

APEC 血液の安全性に関するイニシアチブ

白書

(APEC Blood Safety Initiative White Paper)

血液製剤のスクリーニング検査と製剤化工程の中央集約化および行政監督制度の統一化

血液製剤のスクリーニング検査と製剤化工程の中央集約化

導入

すべての国々において、血液と血液成分製剤が必要なときに入手できることは、医療において絶対に必要な事項である。一方で、同時に血液製剤は安全で有効性が担保され、供給が持続可能であるとともに、アジア太平洋地域と東南アジアの国々で特に増加し続けている需要を十分に賄うことができなければならない。

このため、APEC 血液の安全性に関するイニシアチブ(APEC Blood Safety Initiative)は、APEC Blood Supply Chain Roadmap 2020 の一環として血液機関の達成すべきいくつかの目標を定め、医療の安全性の改善を手助けすることとした。以下に主要な推奨事項を挙げる：

中央集約化と地域分割化によって最も効果的に規模の経済原理を実現でき、それにより地域レベルで品質の高いサービスを提供できるということを、政府により強く認識させる。

データに基づいた公衆衛生政策の決定を後押しする、血液の安全性に関する政策の価値について、そのエビデンスを政策決定者に提供する。

国家の血液供給体制あるいは血液事業には、長期間の制度の持続のために政府のあらゆる部分への関与が必要であるが、その体制や事業を構築するために欠くことのできない要素として、品質管理体制の強化を行う。

現状、APEC の国々の血液機関や傘下の血液センターの組織構造、運営および財源は様々であり、上記の目標の達成には、それらの不均一性によって生じる多くの課題がある。

この白書は、APEC の国々がそれらの課題を克服し、血液機関の業務の中央集約化と地域分割化によって、それらの目標を達成するための施策を検討する。それらの施策によ

って生じる可能性のある、実現への障壁についても洗い出しを行う。

問題提起

APECの国々において、血液/血漿の調達と処理業務は基本的には似通っているものの、同国内の地域間、あるいは多国間では多くの相違点があり、それらの相違点は、安全で持続可能な血液の供給を達成するうえでの大きな課題になる。

表1：現在の課題

国家により組織され運営される血液機関の設立を行うための、血液に関する政策の欠如または不足
リソース（人的・財政的資源）およびインフラの不足による、血液センターごとの機能の大きな不均一性
国家による強力な統合がなされない結果生じる、血液センター業務の標準化と統一化の欠如
業務の非効率による無駄
血液および血液成分製剤の需要に対する供給不足
効果的な行政監督制度の実施能力の欠如

国家により組織され運営される血液機関の設立を行うための、血液に関する政策の欠如または不足

APECの加盟国間で、血液/血漿は医療や医学の発展に役立つヒト由来の資源であるという認識を確立させるための、血液に関する政策には大きな開きがある。ほとんどの国で、ある程度の政府としての政策があるものの、患者が必要とする血液/血漿の供給を行うための国家制度としての義務、権限、実行責任、説明責任、持続性を構築するための、強力な政策に不可欠な分野に、すべての国が取り組んでいるわけではない。ほとんどの国の血液に関する政策は、あらゆる関係者、実施の基準、規制および適合性等についての透明性が確保された環境で、その政策を修正する仕組みを取り入れていない。さらに言えば、人口動態や感染症の流行/再流行等の環境変化のモニタリングに必要な、医学上の進歩や調査技術を取り入れるための研究体制は、多くの場合欠落している。ほとんどの場合、多くの国は、血液/血漿の政策プログラムを過少評価しているか十分な財源を用意していない。血液機関の組織、運営、財務に対する責任の所在は、赤十字/赤新月連盟のような単一の母体を持つものから、政府系血液機関、政府系病院に付属する血液センター、あるいは稀にはあるが私設の血液センターのような、複数の組織の集合体のようなものまであり、多種多様である。

上記のような運営モデルの多くでは、国家による監督がほとんどないか不適切であり、それは国家の政策の不作为によると推論される。いくつかの国では、一見すると指導や指針のための“国立血液センター”と思われるものがあるのかもしれないが、国家の基準に基づいた業務や、基準/規則の順守を推進するための行政機関は、皆無あるいはほとんどない状態である。このような環境が、一貫性の欠如、業務の重複、あるいは本来ならば共

有すべき資源の非効率的な使用につながっている。在庫管理が個別の血液センター内に限られている国では、在庫管理も効率的とは言えない。

リソースおよびインフラの不足による、血液センターごとの機能の大きな不均一性

それぞれの国の、それぞれの血液センターが行う業務の幅は、その規模や地域によって非常に大きな不均一性がある。

採血、検査および製剤化を行う血液センター

これらの血液センターは通常、血液製剤の生産量の多いセンターであり、献血車の運用による血液の調達も含めたすべての製造業務を行っており、いくつかの国では、献血車による採血量がそのセンター全体の90%に達することもある。

いくつかのAPECの国では、最も規模の大きなこのタイプのセンターが、採血業務のみを行う複数の小規模の血液センターの監督も行っている場合がある。このようなセンターは研究開発機能を有していることが多く、中には管轄外の血液センターや病院の血液銀行などの外部機関、医師、看護師、医学生などに対する教育の場を提供する責務を負っている機関もある。

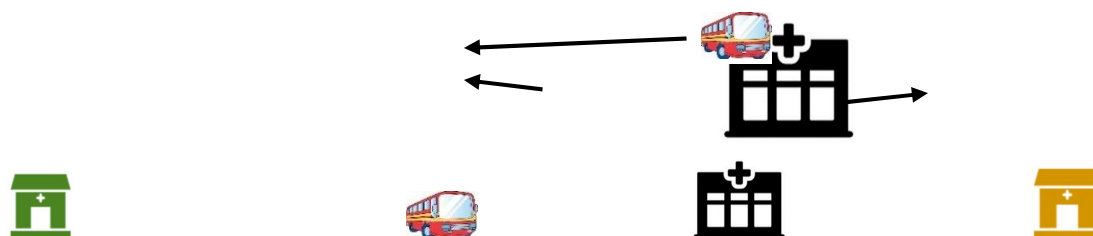
採血業務のみを行う血液センター

採血業務のみを行う血液センターの業務は、全血液の採取と、製剤化およびスクリーニング検査のために、より大きな基幹血液センターへ採血された血液を送るまでの短期間の中間保管である。人手による血液型分けと採血前の高速感染症スクリーニング検査が必要とされる場合のみ、検査が実施される。

遠隔地の血液センター

いくつかの遠隔地や地方の血液センターでは、そのセンターで使用するため、採取した血液の一部を保管している。そのような血液センターでは、簡易的な血液型分けやスクリーニング検査、必要な場合には赤血球の沈降のような最低限の血液の処理のみを行っている。

図1：今日の血液センターのタイプと機能



	採血、検査 および製剤 化 血液センタ ー (最大規模)	採血専用 血液センタ ー	献血車	採血、検査 および製剤 化 血液センタ ー (小規模/ 地方)	遠隔地 血液センタ ー
ドナーの勧誘	○			○	○
採血	○	○	○	○	○
スクリーニング検 査*	○			○	**
製剤化	○			○	○#
保管および配送	○			○	○#
照会および研修	○				
研究開発	○				

*検査ラボでのスクリーニング検査(多くの血液センターでは、採血前に人手による血液型分けおよび/または高速のスクリーニング検査を行い、採血後に検査ラボで確認を行う。)

**遠隔地の血液センターでは、人手による血液型分けと高速感染症スクリーニング検査のみを行う。

#最低限の処理と保管/その地域の配送

これらの多様な血液センターの財務状況は、財源の仕組みと運営の違いによって、差異が生じているだろう。地理的な環境により、すべての業務を行えない非常に小規模の地方血液センターが多くできてしまうため、地理的な環境が血液センターを財務的に制約することになる。

職員のレベルにも不均一性があり、血液センター業務の種類や数に影響している。もっとも影響を受けるのは設備の補修、維持管理、洗浄である。規模の経済原理が働かないセンターの業務は割高になることがあり、かといって小規模の血液センターは自動化に舵を切ることもしない。

研修にもしばしば悪影響が出るため、職員は効果的な研修プログラムによる支援なしで、様々な業務をこなすことを期待されている。このような状況は、業務の不均一化とスタッフのミスリスクを無視できないほど増大させている。

いくつかの国では、小規模の血液センターの多くは安定したコンピューター管理システムを持っておらず、記録等の文書はすべて人が記述するため、転記ミスリスクが高まる。ほとんどの血液センターは GMP の導入前に建造されているため、設計や建築における GMP の要求事項を満たしていない。そのため異物による汚染や拙いワークフロー(作業手順)によるミスリスクは高く、かといって施設を改修するとなると費用と時間がかかってしまう。

国家による強力な統合がなされない結果生じる、血液センター業務の標準化と統一化の欠如

血液機関に対する国家の強力な監督がない国では、個々の血液センターが自身の業務を決定することができる。このような状況での決定は、血液センターの財務状況の影響を強く受ける可能性があり、費用の節約のために業務が制約されることがよくあるはずである。このような制約は、最終的に血液製剤の品質と安全性の基準に影響を与えることになる。

業務の不均一性の事例を以下に示す。

消耗品の購入

いくつかの国では採血用パック等の消耗品の選定は、優先事項である品質や適性よりも、費用の検討によって決まる。その結果、血液センター間で異なった採血パックシステムが使用されることが起こり、結果として統一された仕様のパックを採用している施設よりも、血液製剤の製造の信頼性が劣ることが懸念される。

ドナーのスクリーニング検査プラットフォーム 輸血感染症(TTI)

小規模の遠隔地血液センターでの高速スクリーニング検査から、完全自動化されたスクリーニング検査体制まで、多様な血清スクリーニング検査プラットフォームが使用されている。いくつかの国では、検査試薬等をひとつの納入業者に依存するのを忌避する傾向が強く、それぞれの血液センターで異なる納入業者から、複数の検査プラットフォームが選定されることもあり得る。これらは供給の“バックアップ”システムと考えることもできるが、ドナーの血液サンプルが日常的に異なった検査プラットフォームに割り振られている可能性がある。複数の機器を併用することに関する問題として、追加的なサービス費用、それぞれの機器のキャリブレーションと維持管理、個別の作業標準書(SOP)の作成、職員のトレーニングなどが挙げられる。また、機器のスペック(仕様)に不均一性が生じる可能性があり、それぞれの機器で偽陽性の反応が異なることが原因で、血液の廃棄を増加させることになる。さらに異なる検査プラットフォーム間の検出感度の差については、稀にしか検討あるいは評価されていない。

輸血感染症(TTI)のスクリーニング検査で最も大きな不均一性があるのは、核酸試験(NAT)を用いた追加的な検査である。現在、NATは血液製剤の安全性を高めるためと、血清を用いたスクリーニングよりも検出のウィンドウ期間を短くするため、世界的に標準となっているドナースクリーニング手法であるが、いくつかの国ではこの技術が導入されていないか、使用が限定的である。規模の大きな血液センターではすべてのドナーに対してNAT検査しているかもしれないが、その他の血液センターでは少数のドナーに限定されるだろう。このような血液センターでは、NAT検査をした血液製剤と、していない血液製剤が混同されて在庫されているであろう。さらに小規模の血液センターでは、NAT検査はまったく行われていない。

このような同一国内での検査の不均一性は、検出感度の異なる検査プラットフォームでスクリーニングした重複在庫を生み出す可能性があり、それは患者の安全性に対するリス

クを増大させるうえ、在庫の配送に優先順位が生じる倫理上の懸念も生じる。

ドナー検査のプラットフォーム 血液型分けと抗赤血球抗体のスクリーニング検査

血液型分けの手順もまた、人手によるものから完全自動技術まで多岐にわたっている。いくつかの国では、血液センターは採血前に簡易の血液型診断を行っている。規模の大きな血液センターでは、血液型は採血後に血液サンプルをラボで検査して確認している。ラボでの検査手順は人手から自動化処理まで多岐にわたっており、血清の検査(ウラ検査=reverse grouping)は行わず、赤血球の検査(オモテ検査=forward grouping)のみ行う血液センターもある。片方の検査のみであると、稀少な血液型が含まれていた場合、血液型の診断ミスリスクが高まることになる。小規模の血液センターの場合、確認試験は行わず簡易の血液型診断で血液型を分類していることもありうる。

臨床的に重要な抗赤血球抗体のスクリーニングは、すべての検体に対して一律には行われていない。国の規制がない限り、抗体のスクリーニングは財政的に許容できる施設でのみ行われる。

スクリーニング検査の指針や検査装置及び試薬の選定は、費用を考慮して行われる。異なった型の抗血清間で、血清の機能としての不均一性は相対的に少ないものの、検査手順の違いはミスの起こるリスクを増大させる。

製剤化処理

製剤化処理工程、すなわち全血液から赤血球、血漿、血小板を製造する工程において、最も大きな不均一性は装置及び施設の基準と品質である。多くの場合、施設は古くてGMP基準には適合するように建てられてはならず、ワークフロー(作業手順)の問題や、製造に適していない環境からの異物による汚染の可能性が生じる。

製剤化処理と保管用の装置も、多くの血液センターでは老朽化しているうえ、メンテナンスの状態も悪い。定期的な保守サービスの欠如や、遠心分離機および冷蔵/冷凍設備のキャリブレーション(校正)の不備は、安全性と品質に対する現実のリスクとなっている。血液成分のプーリング(pooling)や洗浄などの付加価値をつける処理が行われている場合、財政上の制約によっては、バイオセイフティーキャビネットなどの基準に適合する環境での実施が妨げられる恐れがある。血液成分製剤の品質は著しく不安定で、汚染のリスクも現実として存在するが、血液センターによっては、施設の改修や装置の更新の費用をすぐに捻出することができない。

自動化

製造作業の多くを自動化すれば効率性は上がり、不均一性を低下させ安全性を向上させるが、そのような装置を購入する費用は多くの血液センターにとっては高すぎ、またある程度の予算があったとしても、資金配分の優先順位は感染症の検査ラボが他の領域よりも優先されることが多い。

血液の混合、計量、または採血の時間計測の仕組みは、血液センターの予算状況に応じ

て人手による管理または自動であろう。 人手による方法でも信頼性を上げることはできるが、多くの国ではドナー数が多いため職員は数人のドナーを同時に扱う必要があり、結果として採血の合計量が大きく変動したり、採血時間が不正確となることが頻繁に起こる。血液の自動混合器は、安定した混合、計量、時間計測による製剤の製造においてより信頼性が高く、過剰量または過少量によって使用できず廃棄しなければならない血液の量を減らすことができる。しかし、予算的な制約によって毎日の装置の点検や定期的なキャリブレーションが十分に行えなければ、仮に血液の自動混合器を使ったとしてもその能力を落としてしまうだろう。

血液成分の自動分離機は、成分製剤の品質を劇的に向上させ、職員を作業から解放して他の業務に従事させることができるのは間違いないが、装置の費用のため、現在それを使用できるのは規模の大きな血液センターに限られるだろう。

品質管理

成分製剤の品質管理検査は不適切に行われていることが多く、主な理由は費用に関するものだが、多くの血液センターでは要求事項に対する知識の欠如も原因である。

血液成分製剤の品質管理検査のいくつかは破壊検査であり、製剤のすべてを使用する。このような破壊検査は費用がかかりすぎるとみなされており、統計的に不十分な数しか選定しないか、試験が行われぬ。破壊検査ではなくサンプリングのみ行う場合も、抽出されるサンプル数が必要な検査を費用対効果よく行うには少なすぎる 경우가多く、非破壊検査もまた実施されない。検査用の製剤サンプル数と、実施する検査の種類が限定されてしまう結果、血液成分製剤が仕様に適合しているかどうかは精度を欠き、製剤の品質が悪化していく傾向を迅速に検出することもできない。

輸血感染症スクリーニング検査のための、外部による品質保証制度（EQAS）の一部である外部品質保証会議への参加は、会議へのアクセスや参加費用の問題で、多くの血液センターでは機会が限定されている。同様に、製造施設とは関係のない参照用サンプルの作成や購入に関する経費も、許可されていないと思われる場合がある。このようなことの結果、施設の検査ラボの機能が十分であるかどうかについて、エビデンスが欠如することとなる。

業務の非効率による無駄

血液センターの多くが相対的に自己の裁量が大きいため、何人もの職員が同一または類似の業務を行うことによる、作業の重複がかなりある。資源が有効に使用されず、例えば品質検査などの作業の少ない業務では、逆に検査が行われぬか、いくつかの製造バッチをまとめて検査するために差し戻されるなどして、作業の遅れの原因となる。このような事例としては、妥当性の評価（バリデーション）や研修などの GMP に関する業務も含まれる。

GMP を実施していない国では、国内向けの医療用新鮮凍結血漿の製造に使用しない血漿は、血漿由来医薬品(PDMPs)の製造のために分画事業者に供給することができないため、

廃棄される。医療用の新鮮凍結血漿の国内需要が相対的に少なくなってくると、使用しない血漿の量が無視できなくなり、大きな費用となる。いくつかの国では、廃棄する血漿の量が全体の 80-90%に上ることもある。さらに、国内の患者の需要を満たすために国外で製造された PDMPs を購入せねばならないため、費用はさらに膨らむことになる。

血液および血液成分製剤の需要に対する供給不足

患者の需要に見合う血液成分製剤を供給するための血液センターの供給能力は、財務状態によって大きく変わることがあり、標準と異なる業務のやり方による非効率や無駄によって悪化する。不適切な資源配分やインフラによって、地域の需要を満たすための十分な血液の採取や貯蔵の能力だけでなく、血小板プールやクリオプレシピテートのような、特殊な症状の患者に必要なとされる付加価値のついた（追加処理の必要な）製剤の製造能力も制限される。

血液の在庫は通常、個々の血液センターにより施設ごとに管理されており、必要時に他の血液センターから調達する付加価値製剤は管理の対象とはならないこともある。施設ごとの在庫管理は必ずしも効率的ではなく、患者の需要が想定していたほどではない場合は無駄を増やすことになる。個別の在庫管理の結果として、余剰在庫はより患者の需要が大きな他の血液センターには配送されず、期限切れや廃棄となってしまう。

効果的な行政監督制度の実施能力の欠如

APEC、特に東南アジア地域においては、血液製剤または血液成分製剤の製造に関して、監督官庁(National Competent Authority=NCA)による規制が行われている国はほとんどない。GMP が実施されておらず適合性の監査もないことが、製剤の品質と安全性の向上への大きな障壁であり、血液製剤の国際基準を参照している国においても、経費がかかったり適合が難しい仕様の部分については、無視されているか大きく改変されている。

標準的な ISO9001 の認証を過去に受けた品質管理システムを実施している血液センターもいくつかあり、臨床診断の検査ラボに特化した検査ラボ品質管理システムの標準である ISO15189 の認証を受けている血液センターもある。これらの認証は GMP の適合と同等であると誤って理解されていることが多いが、どちらの標準も医薬品の製造への適用を意図したものではないし、医薬品の製造者が絶対に順守せねばならない、厳格な品質と安全性の要求事項である GMP の原則はどちらの標準にも盛り込まれていない。この GMP と ISO の決定的な違いはあまり理解されておらず、血液センターは ISO の認証を打ち切ることに消極的であることが多いので、血液センターの ISO システムに GMP をどのように組み入れるかについて混乱が生じており、安くはない ISO の認証費用を支払い続けることになっている。

規制が行われていない国では、国を挙げて GMP が実施されている例はほとんどない。そのような国で GMP を実施している血液センターは、契約分画事業者に血漿を供給している施設であることが通例であり、GMP の実施は原料血漿の製造、取り扱い、保管に関する工程に限られる。分画事業者は、そのような原料血漿の供給元血液センターに対して定

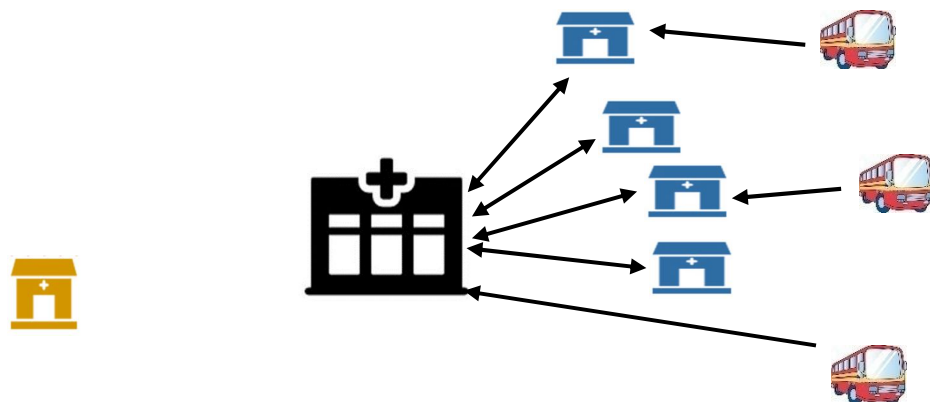
期的な GMP 評価（監査）を実施することにより、所在国の法的要求事項を満たすことが多い。

解決策の提案

解決策の一案として、最先端の品質の血液サービスと、安全で持続可能な国家の血液政策プログラムを行うための、中枢血液センター(Center of Excellence = CoE)の設立を提案する。

APEC 加盟国の多く、特に東南アジアの国々では、現在の業務は不均一性と短所が多く、血液供給の安全性最適化にほとんど寄与していない。APEC Blood Supply Chain 2020 Roadmap により血液センターでの GMP の実施が推奨されているため、血液製剤の品質と安全性に顕著な改善が期待できるが、さらに検査や製剤化といった特定の業務を指定された血液センターに集約し、地域の“ハブ”や中枢血液センター(CoE)とすることにより、ロードマップの目標達成の大きな助けになることが期待できる。そのような中枢血液センター(CoE)が、国内あるいは地域の他の血液センターを代表して特定の業務を行い、他の血液センターは“スポーク”あるいは“クライアント血液センター”となる。もっとも、地理的な要因により中枢血液センター(CoE)に迅速にサンプルや血液を輸送できないような最も不便な地域では、それなりの数の血液センターは引き続き業務を継続する必要があるかもしれない。

図 2：提案する CoE（ハブアンドスポーク）モデル



	CoE (ハブ)	クライアント (スポーク)	献血車	遠隔地血液センター
ドナーの勧誘	○	○		○
採血	○	○	○	○
スクリーニング検査*	○			**
製剤化処理	○	オプション		○#

保管および配送	○	○	○#
照会および研修	○		
研究開発	○		

*血液スクリーニング検査(多くの血液センターは、人手による血液型分けおよび/または高速輸血感染症検査を採血前に行い、採血後にラボで確認検査を行う)

**遠隔地の血液センターは、人手の血液型分けおよび高速輸血感染症検査のみを行う

最低限の処理および保管/その地域への配送

提供可能な業務

中枢血液センター(CoE)または”ハブ”:

血清検査および NAT による輸血感染症スクリーニング検査

血液型の確認試験および赤血球抗体スクリーニング

クライアント血液センターで製造した血液製剤の品質管理試験

新規の装置および材料の評価

輸送用コンテナや腕用消毒剤の妥当性評価(バリデーション)

GMP 研修のような教育や研修の提供

クライアント血液センター または “スポーク”:

採血

製剤化处理(適用可能な範囲で)

血液製剤の保管と配送

期待される利益

CoE の構築には初期投資とリソース(人的資源)が必要であるが、提案されている解決策により生み出されるであろう利益が、すぐにそれらを上回るはずである。

短期的利益

非常に短期間に、いくつかの恩恵が期待される。

血液製剤の品質および患者の安全性の向上

標準化と均質化

コストの削減による経済的負担の軽減

業務のスケールアップによる効率化

社会的な信用の向上

例えば、現在の財政状態ですべてのドナーに対してフルセットの NAT や赤血球抗体検査を行えない血液センターに対して、CoE はそれらの検査をすべて提供することができるだろう。その結果、均質で標準化された検査をすべての患者に平等に提供できると期待される。EQAS に参加することで、より資金効率よく CoE のスクリーニング検査における習熟度をモニタリングしたり確認したりできるようになり、それらの結果として社会に対する信用も向上するであろう。

自動化工程や消耗品を単一のプラットフォームや供給元に標準化すれば、規模の経済原理によって、費用が削減され効率性も上がる可能性があり、これらの費用削減はその他の血液センターにも波及させることができる。また、複数のプラットフォームやシステムを使用することから不可避免的に生じるミスを除くことにより、製剤の安全性向上が期待される。現在の血液センターでは品質管理検査などが、少ない数の検体では検査を行う際のコストを賄えず、いくつかの業務の制限または障害となっているが、CoE に検査を集約することで検体数を増やせば、費用対効果よくすべての検査を実施することが可能となる。これによって規模の小さな血液センターでも、監督機関の品質要求を完全に満たすことができるうえ、迅速に品質の悪化傾向を検出し、調査することもできるようになる。

処理の規模を拡大することで効率性を上げれば、標準化および自動化された装置を導入し使用することが可能となり、その結果血液製剤の品質は劇的に向上するであろう。CoE を設立することによる最終形は、高度な専門職員と、妥当性評価および標準化されメンテナンスの行き届いた機器を擁する CoE を構築し、それにより血液製剤の品質および安全性の水準を均質化させ向上させることにある。

長期的利益

長期的に期待される利益は非常に大きい。

GMP の実施に向けて人員を再配置することができる。

余剰の血漿を使用して PDMPs を自給できる。

最新の技術を学び、最先端の血液政策プログラムを実施できる

社会的な信用の向上

CoE を設立することによる効率化は、リソース（人的・物的資源）を既存業務から解放する。それにより、コスト削減の効果と合わせて、そのリソースを付加価値を生み出す業務に再配分することができる。再配置による最も重要な成果は、GMP の実施と国際的な血液製剤の基準への適合となるだろう。

最終的に、GMP の実施により血液センターは、GMP を実施しなければ廃棄すべき余剰の血漿を、血漿由来製剤(PDMPs)の製造のために分画事業者に供給できるようになる。そうすれば、販売用に製造された PDMPs を調達する量を削減でき、さらなる費用の削減が可能となる。

このように、CoE の設立とそれを活用した“ハブアンドスポーク”モデルは、前述の課題を解決し、最先端、高品質、安全、持続可能な血液政策プログラムを成功させる一助となる。

表 2：現在の課題に対する解決策の提案

Problem stated	Solution provided
国家により組織され運営される血液機関の設立を行うための、血液に関する政策の欠如または不足	中枢血液センター(CoE)モデルは、国家による血液機関の組織および運営を支援する。

人的・財政的資源およびインフラの不足による、血液センターごとの機能の大きな不均一性	重要な機能を効率化して CoE に集約する。これによりクライアント血液センターのリソースとインフラの負担を軽減し、集約化しない機能の改善が可能となる。
国家による強力な統合がなされない結果生じる、血液センター業務の標準化と統一化の欠如	CoE モデルは国家による強力な統合を支援するとともに、業務の標準化を推進する。
業務の非効率による無駄	集約化と規模の経済原理により、事業効率と血液製剤の品質が向上するため、無駄は削減される。
血液および血液成分製剤の需要に対する供給不足	CoE モデルにより推進される国家による統合は、国全体の在庫管理と高付加価値製剤の製造を促進し、それにより患者が血液製剤を平等かつ確実に入手できるようになる。
効果的な行政監督制度の実施能力の欠如	CoE モデルによりリソースとコストが節約され、節約された資源を GMP や血液製剤基準を実施するために再配置することが可能となる。再配置によって、標準への適合性の評価や監査を行うための、監督官庁の構築が支援される。

費用対効果分析

東南アジアの 8 か国の APEC 加盟国を、現在の血液事業環境を比較するために選定した。8 か国のうちの 5 か国、すなわちオーストラリア、シンガポール、韓国、台湾、タイは、中央集約化した血液センターを持ち、残りの 3 か国、すなわちベトナム、インドネシア、フィリピンでは集約化が行われていない。(表 3、図 3、図 4 参照)

CoE モデルによって血液製剤の製剤化工程の技術水準が上がり、使用可能な製剤の品質が改善し数量が増加した場合の、製品価値の増加を図 5 に示す。

期待される投資および運営上の費用削減効果を図 6、図 7 に示す。これらの高次の効果は、以下の仮定をもとに算出している。

仮定：

クライアント血液センターの年間採血量は 20,000 単位とする。

CoE は年間 250,000 単位のスクリーニング検査と製剤化処理を行うとする。

各血液センターのスクリーニング検査装置の必要投資額は 60,000 米ドルとし、製剤化処理工程（遠心および自動分離機）は 70,000 米ドルとする。

一人あたりの人件費は 20,000 米ドルとし、集約化により 1 血液センターあたり 1.5 工数

が節約できるものとする。

	集約化					非集約化		
国名	韓国	台湾	オーストラリア	シンガポール	タイ	ベトナム	インドネシア	フィリピン
人口 1	51,164,435	23,694,089	24,772,247	5,791,901	69,183,173	96,491,146	266,794,980	106,512,074
血液センター数 2	116	6	82	2	170	72	375	>200
検査施設数 2	5	2	4	1	14	72	375	74
検査施設の平均規模	598,666	887,159	331,928	120,107	159,416	14,875	6,635	11,532
採血数 3	2,993,332	1,774,319	1,327,710	120,107	2,231,818	1,070,986	2,488,304	853,343
採血数の人口対比	5.9%	7.5%	5.4%	2.1%	3.2%	1.1%	0.9%	0.8%
輸血数 2	4,269,341	4,087,382	1,307,123	215,663	1,006,304	1,290,045	Not available	418,475
製剤化比率 2	99.6%	93.0%	95.8%	98.4%	96.4%	71.1%	60.4%	56.5%
全血比率	0.4%	7.0%	4.2%	1.6%	3.6%	28.9%	39.6%	43.5%
血漿廃棄率						80%	80%	80%
血漿廃棄量 (リットル)						121,835	240,470	77,142
廃棄血漿の価値 (米ドル) 4						\$15,473,097	\$30,539,657	\$9,797,058

表3：東南アジアから選定された国々 事業環境の比較

出典：1 <http://www.worldometers.info/population/countries-in-asia-by-population/>

2 WHO Global Status report 2016 (2013年データ)

3 MS2 data - 2013 – Clearstate

4 127米ドル/リットル (The Marketing Research Bureau 社)

*WHO ガイドラインには人口の2%が輸血を必要とすると記述がある。(仮定：少なくとも2%が採血せねばならない)

表 2 のデータは 2013 年の報告書に基づくものであるが、東南アジアの APEC 加盟国のうち、血液機関を集約化していない国と集約化している国では、顕著な差が表れている。

集約化がされていない国では以下の特徴がある。：

献血している人の割合は、人口の 2%を下回っている。

採血量のうち、成分製剤化処理が行われる割合が非常に低い。

血液機関が GMP を実施しておらず、血漿が分画事業者に供給できる品質に満たないので、血漿の多くが廃棄されている。

血漿の価格が 1 リットルあたり 127 米ドルとすると、廃棄されている血漿の経済的価値は非常に大きい。

図 3：東南アジアから選定された APEC の国々 検査センターの規模と処理量の比較

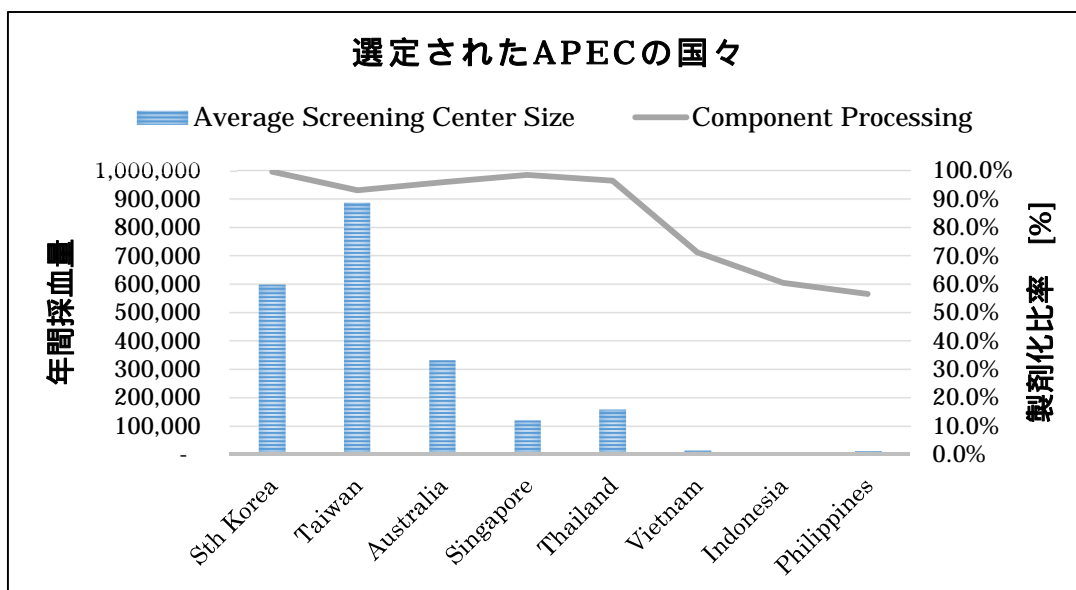


図 3 によると、設備を少ない数の血液センターに集約し、スクリーニング検査と製剤化処理の技術水準を大きく高めるのに十分な能力を持つ最先端の自動装置への投資が可能な国の方が、製剤化処理がより効率的であることが示されている。例えば韓国には、116 の血液センターの業務を請け負う 5 つの製剤化 / 検査センターがあり、採血量の 99.6%を成分製剤化している。対してフィリピンには、200 以上の血液センターの業務を請け負う 74 の検査センターがあるが、採血量の 57%しか成分製剤には処理していない。

Veihola らの 2006 年の分析結果によると、年間 60,000 血液単位以上の採血量の血液センターは、それ以下の血液センターよりも効率が良いとされている。1

図 4：東南アジアから選定された APEC の国々 総人口に対する採血ドナーの比率

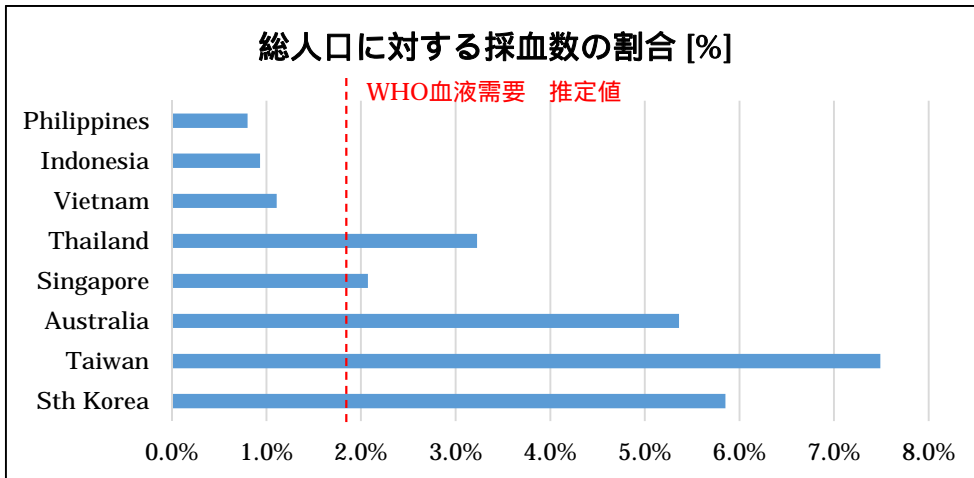


図4は、各国の年間採血量を、それぞれの人口対比の百分率で表したものである。WHOのガイドラインでは人口の2%が輸血を必要としていると推定されており、その場合、少なくとも人口の2%が献血をして需要をみたさねばならない。血液機関が集約されていない国々では、ドナーの人口比率がこの最低値よりも明らかに低い。これらの国々においては、処理工程の集約化とあわせたドナー募集と在庫管理の統合が、血液の需要に対する国内自給の助けになることが期待される。

図5：製剤化工程の改善による血液製剤価値の増加

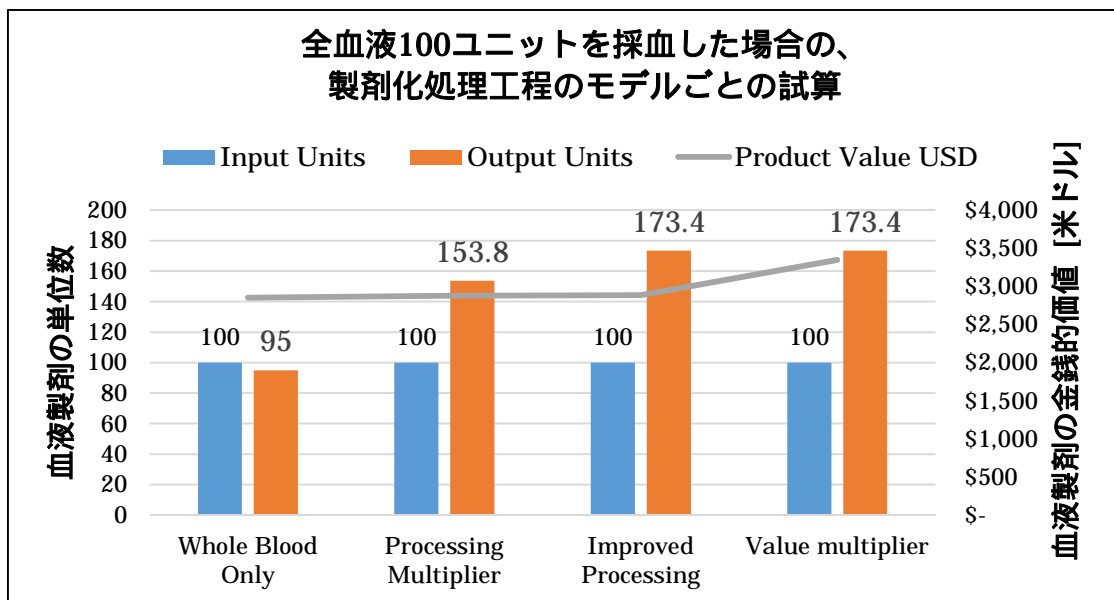


図5は、製剤化工程が改善された場合の、得られる成分製剤の量と価値の増加見込みを示している。なお漏出、品質不適合、期限切れ等による廃棄率は、全血液で5%、血液製剤で3.5%と仮定している。

100 単位の採血は 95 ユニットの使用可能な全血液とみなせる。製剤化を行わず、採血方式が全血液のままの場合、これは予測の中で最低の数値となる。

仮に全血液 100 ユニットのうち、60 ユニットを処理して赤血球と血漿製剤とし、40 ユニットを全血液として残した場合、上記の廃棄率をもとに計算すると、利用可能な製剤は合計 153.8 ユニットとなる。この場合、製剤の価値は未処理の全血液をわずかに上回る程度である。

仮に全血液 100 ユニットのうち、80 ユニットを処理して赤血球と血漿製剤とし、20 ユニットを全血液として残した場合、上記の廃棄率をもとに計算すると、利用可能な製剤は合計 173.4 ユニットとなる。この場合も、製剤の価値はわずかに上昇する程度である。

しかしながら、集約化による製剤工程の改善を織り込んだ場合、得られる製剤の価値は大きく上昇する。改善点としては、良品質の血液バックの使用、保存可能期間を延ばすための添加剤の使用、自動分離器の使用等が挙げられる。集約化による効率化と費用削減により、収支はさらに改善することとなる。

図 6：集約化によって見込まれる利益 フェイズ 1 スクリーニング検査の集約化

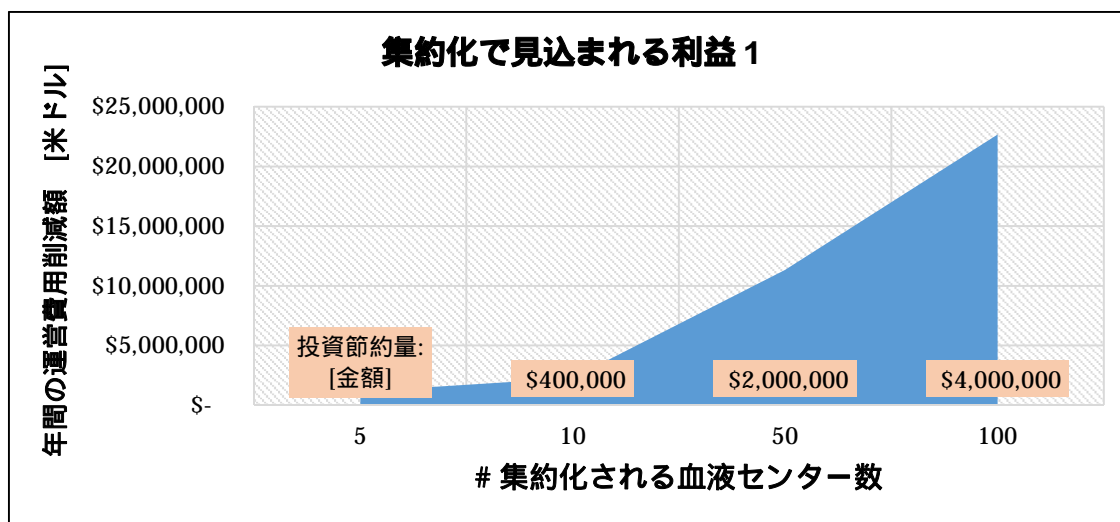


図 6 では、CoE にスクリーニング検査を移管する血液センターにおける短期の投資費用削減効果を 1 センターあたり 40,000 米ドルと仮定しており、これはクライアント血液センターで不要となる検査装置の費用から、CoE で追加的に必要になる装置の経費を差し引いたものである。この試算によると、現在検査を行っている 5 つの血液センターの検査業務を CoE に移管した場合、20 万米ドルの投資削減効果があり、移管するセンターの数が 100 であれば費用削減効果は 400 万米ドルとなる。

費用対効果の分析（試算）は、単一の標準化されたプラットフォームを使用し、最適化された規模で検査を行うことを前提としている。したがって、仕様の異なる他のプラットフォームの使用により廃棄されていたはずの血液の価値なども、運営上のコスト削減効果に含

まれている。また、クライアント血液センターにおいて見込まれる人件費および他の運営費用の削減や、GMP が実施された場合の血漿の販売見込みについても、費用削減効果に含まれるものとしている。

これらの顕著な費用節約により、他の重要な活動に資源を再配置することが可能となる。

図 7：集約化によって見込まれる利益 フェイズ 1、フェイズ 2 の合算（スクリーニング検査および製剤工程の集約化）

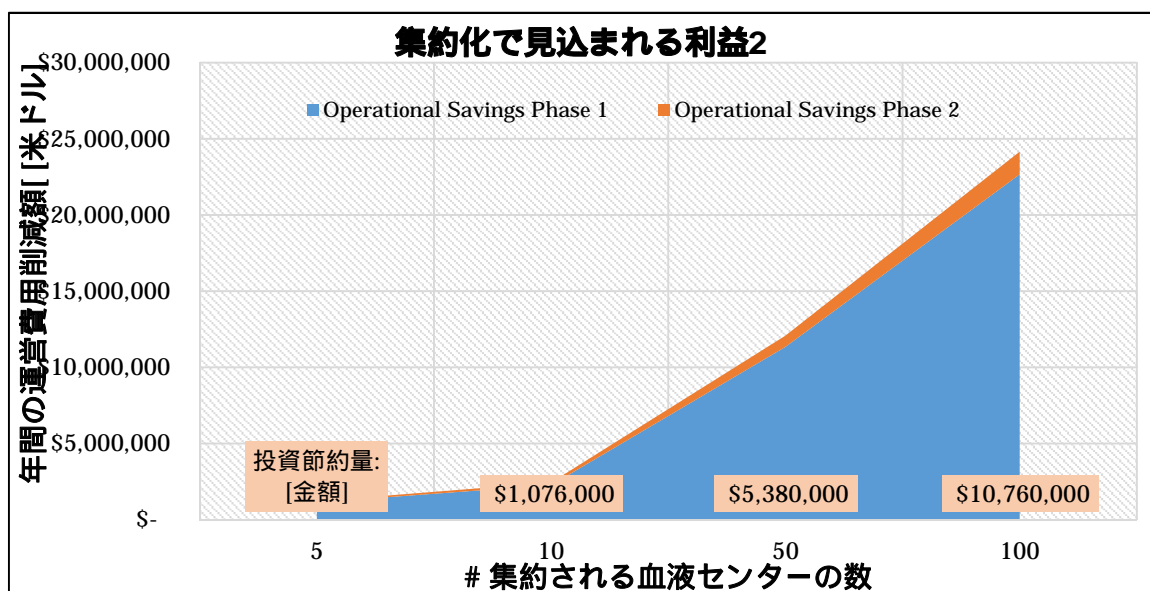


図 7 は、フェイズ 1（スクリーニング検査の集約化）とフェイズ 2（製剤工程の集約化）によって見込まれる費用削減効果の合算を示している。資本投資の節約分は、クライアント血液センターで不要となるであろうより相対的に高価な製造装置から、CoE で追加的に必要になる製造装置の経費を差し引いたものである。

フェイズ 2 においてもある程度の運営費用の削減が見込まれるものの、CoE への全血の運搬、製剤の血液センターおよび / または病院への返送（配送）のコストがかさむため、費用の削減効果はフェイズ 1 に比べて著しく低くなる。

中枢血液センター（CoE）を設立する前に検討せねばならない重要事項

CoE を選定または設立する際には以下の事項の検討が必要となる。

地理的な立地と信頼に足る輸送システムへの接続

CoE での検査結果を適時にクライアントに返すためには、サンプルおよび製剤を安全かつ高速で、確実にクライアント血液センターから CoE に輸送することが必要であり、運搬

という点において、地理的な立地と輸送機関の利便性は非常に重要となる。製剤も輸送する場合、製品の保存可能期間が許容可能な往復輸送時間を決定することになる。例えば血小板濃縮物の保存可能期間は 5 日間であるため、非常に短時間の往復輸送時間が必要不可欠となる。

関連業務の専門化と習熟度

関連する業務に精通した職員で適正なコアチームを作ることができれば、作業の遅れを最小化し円滑に移管を進められると期待される。

施設およびインフラの状態と使用可否

使用予定のインフラおよび作業場所は、医薬品の製造に適しており、かつ効率的で安全なワークフロー（作業手順）を維持するための、追加的な作業を実施するのに十分な余裕がなくはない。

需要の増加に対応するための将来的な拡張余地

将来必要になった際の施設の拡張のために、十分な余裕を用意しておく必要がある。

国家標準への適合

CoE として想定される施設は、すでに GMP に適合しているか、GMP の実施を開始しており適合間近である必要がある。

Adequate Funding 適正な財源

CoE 設立の財源としては、二つのオプションが可能である。すなわち、国立または中央集約モデルか、費用回収モデルかである。

国立または中央集約モデル

最も有効な財政モデルは、国家の強力な血液政策に後押しされ、政府や赤十字社のような単一の公的財源に支えられた集約モデルである。CoE に割り当てられる財源（予算）の規模は、CoE の業務増加分と、検体の輸送費のように集約化の結果クライアント血液センター側が負担する費用を補填するための予算を考慮せねばならない。

このモデルは、CoE の財政支持母体はその理念に責任を持ち、また品質や安全性の改善とあわせて、削減した費用分をクライアント血液センターに還元することを認めることによってのみ、完全に機能する。

費用回収モデル

東南アジアの多くの国で現在の血液センターの財政母体が多様であることを鑑みると、

より現実的かもしれない。このモデルの場合、CoE に移転した業務のコストは、すべて移転元の血液センターが支払うことになるが、集約化した検査用に大量の検査材料や試薬を購入するなどして全体の費用を最小化することが可能である。クライアント血液センター側は、移転した業務の停止によるコスト削減によって、CoE から請求される費用を相殺することになる。コスト削減により生じた余剰は、GMP の実施や工程改善などの付加価値を生み出す作業に再配分することができる。

このモデルはすべての関係機関との委託契約が必要であり、CoE が自らの業務を営利事業としてでなく、優良サービスの提供者として 捉え、それを実行する必要がある。どちらの財務モデルを採用しても、CoE が単一のプラットフォームと資材により標準化されれば、規模の経済原理によって費用は最適化される ということを付記しておく。

想定されるリスクおよびその緩和策

総合的なリスク分析は各国ごとに行わねばならないが、明らかに対策が必要なリスクがいくつか（共通して）存在する。

表 4：想定されるリスクおよびその緩和策

リスク	緩和策
関係者の協力不足： CoE を設立するためには主要な関係機関の協力が不可欠である。関係機関とは、政府、病院とその理事会、サプライヤー、および関係する監督機関などである。	関係者の関心事を把握するための定期的あるいは適時の連絡を行い、リスク評価や費用対効果分析の報告において透明性を確保すること。このような連絡を通して、関係者にこの試みは成功すると安心させねばならない。
職員の抵抗： 職員もまた重要な関係者であるが、業務の集約化は仕事の増加または失業につながると見なしがちである。彼らの最大の関心事は“それが私にとってどういう意味があるか”であり、この問題に対して個々に粘り強く説明するよう計画せねばならない。すべての職員、特に影響を受ける職員に対しては、彼らの心配事を発言させ、それに対する提案を行う機会を設けなければならない。	体制変更の影響をうける職員を関与させること。
CoE に納入された装置や試薬類の不具合 CoE の検査停止を引き起こすような装置や	妥当性の担保された装置や試薬を、信頼できるサプライヤーから供給契約に基

リスク	緩和策
<p>試薬類の不具合は致命的である。</p>	<p>づき購入すること。契約には十分な能力の装置と、異なったロット番号の試薬の供給を明記させ、冗長性を確保すること。仮にあるロット番号の試薬が使用不適合になる、あるいは装置の部品の一つが壊れたとしても、他に使用できるものを用意しておくこと。</p>
<p>輸送による不適合： あらゆるリスク分析において、距離と輸送システムの利便性は考慮せねばならない重要な因子である。スクリーニング検査のための CoE への血液サンプルの輸送では、輸送時の温度や時間について製造側の指示を順守せねばならない。距離、環境条件、輸送状態によっては、不適合が発生する輸送条件となる恐れがある。 また、積み替え時にサンプルが紛失してしまうリスクも少ないとはいえ存在する。</p>	<p>外部環境の温度、想定される輸送状態、輸送時間に応じて、妥当性の評価された容器や輸送手段を使い分けること。 データロガーを輸送手段ごとに同梱すること クライアント血液センターが使用する輸送手段を、妥当性の評価されたものに限定すること 信頼できる輸送業者を従事させ、要求事項と罰則を契約書に明記しておくこと サンプルの輸送不適合や紛失に備えて、緊急時対応策を策定しておく。</p>
<p>想定した利益との乖離： 想定している利益が完全には実現せず、変更してもコストの効率化ができない可能性がある。このようなことは、リスク評価や変更計画が適正に実施されず、想定外の課題やリスクが CoE の設立中または設立後に生じた場合に起こりうる。</p>	<p>正式な計画立案を開始する前に、詳細な費用対効果やリスク分析を含む広範な変更管理手法を採用しておくこと。想定外の課題や追加的なリスクを特定するため、少数のクライアント血液センターでまず試験を行うこと。</p>

検討時の推奨事項

推奨事項 1：

中枢血液センター（Centres of Excellence = CoE）の設立への体制移行について、その理念に合意すること

本書では業務の多くの部分を CoE に集約することによって APEC 各国の血液機関にも

たらされるであろう、安全性と品質上の利点について提案してきた。これらの利点を享受するため、APEC 加盟国は CoE の設立について、その理念に合意することが推奨される。

推奨事項 2 :

試験運用のための地域と場所を決定すること

制度の試験運用 (pilot study) を行うための場所を決め、まず CoE モデルの原理の確認試験を行うことが推奨される。この検討により、CoE 設立の利点を評価するための、設立前後の詳細なリスクおよび費用対効果の分析が可能となる。CoE の選定は、集約化の理念を遂行できるか、政府や地域の関係機関からの支援が得られるか、クライアント血液センターと地理的に近いかな等を考慮せねばならない。

推奨事項 3 :

試験運用の第一歩としての輸血感染症スクリーニング検査の集約化

集約化において大きな利益をもたらすと見込まれる業務の一つが輸血感染症のスクリーニング検査であるため、試験運用において最初に集約化する業務はスクリーニング検査とすることが推奨される。現在、検査ラボで血液型の仕分けや抗体検査も業務の一環として実施している場合、それらの検査も含めて集約化することも可能である。

推奨事項 4 :

試験運用の成功後のフルスケール (設計規模) での本格運用

試験運用の結果を総括した後に、もし結果が成功であれば、CoE モデルを他の地域にも拡大して当初の設計規模で実施することが推奨される。

規制の統一化

背景

血漿由来製剤 (PDMPs) の製造は、医薬品の製造行為として長年国際的に規制されてきた。現在では、その原料である血液および血液成分についても医薬品であると解釈され、採取、処理の工程まで医薬品に対する規制が拡張されてきている。ここでいう血液および血液成分には、全血液、赤血球、血小板、臨床用途の血漿などの血液成分 (いわゆる “ 新鮮な ” 血液成分) の他、PDMPs に分画される血漿も含まれる。血液に関する規制の目的は、ドナーの健康と安全性を守るとともに、製剤での治療を受ける患者に対して安全で、十分な量の、治療効果のある製剤を供給することである。

血液製剤の規制を行うには、規制業務を担う監督官庁の指名、GMP の実施、血液製剤基準への適合などの、法的な枠組みを構築する必要がある。

規制の枠組み

効果的な規制の枠組みを構築するには、血液と血液成分製剤の調達および製造を管理す

る法について、関係する箇所をすべて改正する必要がある。これらの法的文書と規則は、適切な水準で管理を行うものであるべきで、あまりに硬直的になり感染症の流行／再流行、技術的な進歩への迅速な対応を妨げるようなことがあってはならない。

監督官庁（CA）

血液や分画用の血漿を含む血液成分製剤等の、生物学的製剤の製造を規制および監督するために、法による権限を与えられた適正かつ独立した行政機関が必要である。血液製剤の監督官庁は、血漿由来製剤(PDMPs)の製造を監督する機関と同じであることが多いが、新鮮な血液成分製剤の製造と、PDMPsの製造にはいくつか決定的な違いがある。生物学的製剤と化学的製剤に対する規制の枠組みは、相補的でなければならないが、一方でその違いを反映する必要がある。それぞれの監督官庁の職員は、その違いに焦点を当てた血液製剤の製造に関する追加の研修を受ける必要がある。

GMP

GMPの要求事項は”GMP規則(code of GMP)”と呼ばれる文書で公表されており、通常は法規則として成文化される。医薬品の製造および品質管理システムに対する、リスクに基づいた諸原則がGMPを構成している。

血液製剤基準

GMP規則が原則を明記しているのに対し、血液製剤基準(Blood Standards)は、血液を扱う施設や処理工程、製剤等が満たさねばならない詳細な仕様を与えるものである。具体的には、ドナー選択基準、成分製剤の製造仕様、スクリーニング検査の指針／アルゴリズムや、血液製剤の表示、保管、配送、廃棄処分時の要求事項などが血液製剤基準に含まれる。

自国で定めた血液製剤に関する規制を導入した多くの国々では、その国特有の枠組みやGMP規則、血液製剤基準が発達している。それらの独自に発展した制度が、新たな規制の枠組みに対応することで、数多くの優良な規制文書が生み出され、現在では他国でも使用することができるようになっている。

現在までに規制法規が最も有効に機能している国々では、保健行政機関が血液機関の管理と財政に対して大きな責任を持ち、監督官庁に相当する機関も存在している。PDMPsの製造に使用する血漿に対する規制やGMPに焦点を当てた政策もいくつかあるが、それらの規制は血漿のみを対象とすることなく、血液の採取や赤血球、血小板、臨床用の新鮮凍結血漿などの血液製剤の製造に対しても同様に適用するのが非常に重要である。規制の導入は困難な一歩であるし、規制に適合するためには努力も必要であるが、それらよりも長期的な品質および安全上のメリットの方がはるかに大きい。

APEC 諸国における規制

現在の規制の状況

血液製剤に関する規制は今やいくつかの国ですでに強固に法律に組み込まれている。しかしながら APEC の国々、特に東南アジアの多くの国々では、いまだ正式には規制されていない。いくつかの国では、新たな血液センターが事業を開始する前に、保健行政による承認や監査といったような、血液機関による承認プロセスがあるかもしれないが、そのような承認プロセスおよび/または監査によって見つけ出されたあらゆる課題に対して、承認を受ける新たな血液センターが解決することを強制する仕組みが、ほとんどまったくないということが多い。

規制が実施されているか、現在実施の途上にある国々では、GMP 規則や血液製剤基準を順守させるため、監督官庁が血液機関と連携し、通常以下の 2 つの手法のうちの片方を採用する。:

その国特有の GMP 規則や血液製剤基準を制定する。それらの文書は、“WHO guidelines on good manufacturing practices for blood establishments” や “the AABB Standards for Blood Banks and Transfusion Services” といった国際的に使用可能な文書をベースとして、それに自国での利用のための修正を加えて作成されている。(こちらの手法が多い) 上記に挙げた “WHO Guidelines for GMP” や “the AABB Standards” のような国際的に認知されている GMP 規則や血液製剤基準をそのまま選定して使用する。

無規制の結末

規制がなければ通常以下の事項を行う推進力がない。

血液を供給するための組織および強力な国の管理

GMP および国際的な血液製剤基準の実施および維持

適合性監査

問題解決や工程改善に対するリソースの配置

その結果として、需要を満たすために十分に安全で品質の高い血液と成分製剤を供給するという目標は疎かになり、血液製剤基準が国内・国外で均質性を欠く事態が継続する。

規制の欠如によって、ある国が PDMPs の製造のために、契約分画業者に対して血漿を販売または供給することが妨げられるとは限らない。そのような事例では契約分画事業者が指定する GMP 規則に基づいて、選定された血液センターが GMP を実施する必要がある。その GMP 規則への適合性は、契約分画事業者が自らに課された法律上の義務を果たすために、定期的に評価を実施する。このような協定により、国内の血漿の無駄をある程度削減することは可能であるが、この場合 GMP は分画用の血漿の製造に関係する工程にしか適用されず、血漿の製造以外の業務については品質と安全性を均質化するための推進力がないため、国内に品質の異なる血液製剤の在庫が混在することとなる。

規制実施への課題

血液製剤に関する規制が欠如している国にはいくつかの理由がある。国家の血液供給に関する強力な管理の欠如に加えて、多くの国に最も共通している理由は、規制に対する否定的な見方と関連するものである。以下にその例を示す。

表 5：現状の課題

法的な枠組みや血液製剤基準を構築するために必要となる時間と労力

指名された監督官庁(CA)の実施能力と余力

法的な制限による供給量への影響

血液製剤基準への適合能力の欠如

法的な枠組みや血液製剤基準を構築するために必要となる時間と労力
有効な規制の枠組みを構築するために国家に必要とされる労力は大変なものであり、患者団体、医療提供者や血液機関などを含むすべての関係者を特定する必要がある。そのうえで、血液および血液成分製剤の調達や製造を規制する法規の、必要なあらゆる変更案の作成前、作成中、作成後にすべての関係者と幅広く協議を行う必要がある。

その国独自の GMP 規則や血液製剤基準を策定すると決定した場合、さらに国際的な実施基準のレビューや、病院や患者団体を含む関係者との広範な協議が必要となる。

指名された監督官庁(CA)の実施能力と余力

多くの国では、監督官庁として指名されるのは、医薬品を監督している行政機関である。この場合、医薬品の製造に対する監督の有効性を損なうことなく、血液製剤の製造に関する監督責任も追加的に負わねばならないため、監督官庁の能力強化が必要となる。多くの場合、医薬品に対する監査官の技能を血液製剤の製造を幅広く理解できるように引き上げる必要がある。

血液および血液製剤に対する規制は、医薬品の規制と同一の原則に基づいているが、両者には分かりにくいが決定的な違いがある。血液は生物学的な治療用材料であり、化学的な治療用材料ではない。その違いを 2 つ例として挙げるならば、合成薬は無菌である必要があるが、通常の血液製剤を無菌化することは不可能である。また、血液の“ バッチ ”とはたった一度の採血である。

法的な制限による供給量への影響

規制は、血液機関のリソースと業務を大きく制限するものと一般的に見なされている。規制の結果、創造性と柔軟性が欠如してしまい、例えば採血の忙しい日にドナーの処理速度を上げるため、ドナー評価を省略するというような、血液センターが環境に適応するための作業変更ができなくなると、しばしば見なされている。またトレーサビリティに関する要求事

項は、付加価値を生み出すとは思えない文書化の業務を増やす可能性がある(と見なされている)。

特に、柔軟性の欠如と製造工程への追加な厳しい要求の結果、規制が供給量に悪影響を与えてしまうのではないかとの認識が、関係者の最大の懸念点である。安全性と品質の向上によるメリットは当初あまり理解されず、そのため業務の増加分を相殺するとはみなされない。

血液製剤基準への適合能力の欠如

いくつかの国、例えば東南アジアの国々では、国際的な血液製剤基準はあまりに高すぎ、達成は不可能であると考えられている。そのように考える国では一般的に、作業や製剤に対する国家の基準は、将来の野心的な目標ではなく、現在実行可能なものだけを反映するのみとなる。

解決策の提案 規制の統一化(Regulatory harmonization)に関して

規制の統一化の概念については、特にヨーロッパ諸国、オーストラリア、ニュージーランド、アメリカ合衆国では長年議論がなされている。この議論は長年をかけて、多国間の相互承認協定(MRAs)として発展してきたが、これらの MRAs は、同等の基準が存在しない場合に、受け入れ可能な規制の枠組みを互いに受け入れるという点に主眼が置かれており、共通または統一化された枠組みの構築を試みるものではない。そのうえ、MRAs は合成薬に限定されており、血漿由来製剤(PDMPs)は含まれていない。

規制の統一化に関しては、“血液監督者ネットワーク(Blood Regulators Network)”や、“生物学的製剤の標準化のための専門委員会(Expert Committee on Biological Standardisation)”、医薬品に特化した PIC/S(Pharmaceutical Inspections Co-operation Schemes)のような、規制の収斂化を促進するための組織がいくつか設立されており、それらの組織は非常に多くの指針となる文書を策定しているが、それらの文書のほとんどは監督官庁の監査官を対象として書かれている。

一方で、東南アジアの APEC 加盟国には完全に規制が行われている血液機関が現在ほとんどないという事実は、将来的に互いの監督官庁が協力できる機会があるということの意味している。統一化の程度は、各国の法体系や法規の違いに影響されるだろうが、下記のような成果を含む、APEC 全体で活用可能な共通の規制の枠組みや基準を起案あるいは策定する機会は、非常に小さいかもしれないが存在する。

共通の GMP 規則および血液製剤基準

GMP 規則や血液製剤基準を策定する最も効率的な手法は、現在国際的に使用されている文書から選定することである。しかし監督官庁は血液機関と共同で、しばしば独自の文書を

作成する。これらの文書は、国際的な文書を基にしているかもしれないが、特に血液製剤基準に関しては、大きな変更が加えられる場合がある。これによって、現在の文書の策定時にすでに織り込まれている内容を、再度検討するという大きな無駄が生じる。

GMP 規則は、製造における原則の集合体であり、すべての加盟国で共通文書として使用可能な文書を、現在国際的に使用されている規則のひとつから選定することは容易である。血液製剤基準は国ごとに若干異なる傾向があるが、各国が必要な箇所を最低限変更するだけで使用可能な共通基準を、現在の国際的に使用されている血液製剤基準のひとつから選定することは可能である。

監督官庁の監察官に必要とされる技能および共通研修

監査を効果的に行うため、医薬品の監査の経験がある監査官であっても、血液製剤の製造工程や、生物製剤と化学製剤の違いに関する研修や指導を受けることは必要である。このような研修により、GMP になじみの浅い血液機関の混乱や、監査後の作業のやり直しの原因となる、監査官の不均一性が減ることにもつながる。

このような研修は、経験を共有してカリキュラムを共通化することにより、多国間で容易に共同実施可能である。

監査官のグループ構築

多国間で監督官庁の監査官のグループを構築することにより、感染症の流行 / 再流行のようなタイムリーな課題を、血液製剤基準の変更に関する互いに合意した共通手法や、緊急時の安全に関連する変更の取り決め等も合わせて、議論することが可能となる。

監督官庁と監査官の一貫性

監督官庁の監査官の一貫性は、血液機関にとって常に関心事の一つである。共同監査方式は、監督官庁および監査官の間の一貫性を監視し保証する手助けとなる。このような方式を構築できれば、血液製剤の規制に限定する必要はなく、医薬品の監査も包含してしまうことも可能である。

段階的な実施計画

血液機関に対して規制を実施することは大変な仕事である。最初に着手すべきことや業務の優先順位についてわからないことも多く、もし監督官庁と血液機関の間に優先度の共通理解がなければ、状況はより悪化する。したがって、監督官庁と血液機関の間で段階的な実施について合意することが、その国にとって大きな利益をもたらすことになる。

想定される利益

GMP 実施への要求と、合意した共通の血液製剤基準への適合を伴う規制の統一化により、統一化に参加するすべての国の改善が推進されることになる。さらに、血液の安全性と品質の水準が大きく向上し、多国間での比較が可能となる。

表 6：現在の課題に対する解決策の提案：

課題	解決策の提案
法的な枠組みや血液製剤基準を構築するために必要となる時間と労力	GMP 規則と血液製剤基準の選定または策定作業を共同で行うことで、国別に行うことの重複を省く。国際的にすでに使用されている文書を選定すれば、国際的な基準にも適合し、労力も最低限に抑えられる。
指名された監督官庁(CA)の実施能力と余力	共同の研修により監督官庁の実施能力と余力を強化する。規制の統一に参加する意思がある場合、すでに規制を実施している国の知見は、計り知れない価値がある。
法的な制限による供給量への影響	監督官庁と血液機関のすべてが合意した段階的な実施計画を練ることにより、リソースや供給量への影響を最低限に抑えつつ、規制を実施することができる。 “緊急時の安全性に関する変更”における合意済みの仕組みについては、製剤の安全性が担保されるのであればそれを維持し、供給量への影響を最低限に抑える。
血液製剤基準への適合能力の欠如	監督官庁と血液機関のすべてが合意した段階的な実施計画により、国際的に受け入れられている基準に適合するレベルまで進歩させることは可能である。

規制の統一化の前に検討すべき重要事項

規制の統一化を行う前に検討すべき事項がいくつかある。

関係者の責任明確化

意味のある規制の統一化には、すべての関係機関の強力な実行の意思、適切な監督官庁、作業計画、および進捗度を評価するための特別な指標が必要となる。

関与する監督官庁は、血液に関する規制を共通化する手法を採用するため、互いに協力する意思が必要となる。関係国は、合意した規制の枠組みを法制化するために協力し、統一化を

実施するために必要となるあらゆる法改正に着手せねばならない。

血液機関は、国家による強力な管理下にある血液供給体制の実現に向けて行動し、規制の統一化を確実に遂行するために監督官庁および他国と協力せねばならない。

すでに血液に関する規制が行われている APEC の国々にとっては、彼らの経験が共有されるよう規制の統一化に参加することが重要である。そうすることで、東南アジアのような 1 つの地域内のすべての国々で規制を統一するという最終目標の手助けができる。

影響とリスクの分析

新たな規制の枠組みを構築するにあたり重要となることの一つは、あらゆる法的な変更を行う前に、新たな規制が血液の供給に対して与える影響とリスクを包括的に分析しておくことである。

規制の範囲

いくつかの国にとっては、海外で製造されている PDMPs を購入する費用を削減し、未使用の血漿の無駄をなくすために、分画事業者に血漿を供給することが血液に関する規制を導入する動機となりうる。そのような見方をしたときに、監督官庁にとっての課題は、規制の対象を原料血漿の製造工程に限定させないようにすることである。

規制の範囲を血漿の製造に限定してしまうと、赤血球や血小板濃縮物は、一度血漿から分離されてしまうと、それ以後の処理、取扱、保管、輸送に関しては GMP の要求事項に従わなくてよいことになる。さらに、血漿を分画事業者に供給しない血液機関はすべて、監督官庁の監査の対象とならない。

規制の統一化の成就に必要な要素の一つは、規制をすべての血液および血液成分製剤の調達と製造に対して、画一的に適用するための普遍的な合意である。

想定されるリスクとその緩和策

以下に挙げるリスクについては検討しておかねばならない。：

表 7：想定されるリスクとその緩和策

リスク	緩和策
関係者の協力不足	実りのある交渉と信頼関係の構築のための指針
人員、財務、血液の供給量または供給力への想定外の影響	影響とリスクの評価 段階的な実施のための計画
統一化された枠組みが、感染症の流行 / 再流行のような事態に迅速に対応できないケース	感染症の大流行のような、国民の健康に影響を与える可能性のある局所的な事態に対応するため、それぞれの国が緊急時に新たな規制要件を追加したり、あるいは規制

	要件を変更したりすることが可能となるような条項を、枠組みに盛り込んでおく。
--	---------------------------------------

検討時の推奨事項

推奨事項 1 :

APEC 内での GMP および血液製剤基準等の規制の統一化の理念に合意すること

本書では、血液製剤に関する規制の APEC 加盟国間での統一化、特に共通の GMP 規則、血液製剤基準、実施への段階的手順の共有化によって見込まれる利益について提案してきた。これらの利益を享受するため、APEC 加盟諸国は規制の統一化の理念に合意することが推奨される。

推奨事項 2 :

国際的に使用されている GMP 規則や血液製剤基準の選定などを含む、規制の統一化の実現可能性の検討を行うため、東南アジア諸国内で検討を行うグループを選定し、そのグループ内の監督官庁と血液機関の間での話し合いを行うこと

東南アジア諸国の中から選ばれた、規制統一化の実現可能性の検討を行うための監督官庁と血液機関のグループ内で会合を行い、検討を行うための準備をする。

推奨事項 3 :

実現可能性の検討が成功した場合、他の APEC 加盟国にも統一化を拡張すること

実現可能性の検討が成功した場合、重要な付帯書類 APEC の他の加盟国も加えた、統一化の実施計画を策定することが推奨される。

<文責>

Vee Armstrong : 品質管理および規制に関するコンサルタント

APEC のため作成、2018 年 11 月 30 日