

平成 28～30 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)  
総合総括研究報告書

血漿分画製剤の安定的確保・製造供給体制のあり方に関する研究

研究代表者 河原 和夫 東京医科歯科大学大学院 政策科学分野

研究要旨

血漿分画製剤の安定供給を阻害するものとして、法令等の違反による業務停止、輸入原料や製剤の途絶、地震や台風などの自然災害、テロなど的人為的災害、大規模感染症（パンデミック）による供給の途絶、これら災害等による献血者の減少による原料血漿の確保量の減少や輸送手段がなくなるなど様々な事象が考えられる。加えて危急時には、血漿分画製剤の確保・製造・販売などの基準等を規定する薬器法や血液法などの平時の法の適用を修正しなければならない事態も生じかねない。

想定される事象に対する血漿分画製剤の安定供給に資するために採漿から医療機関への供給に至る過程にどのような課題や問題点が存するかを明らかにして、それらの解決策を提示する必要がある。

そこで本研究では、現行法令や健康危機管理事象に対する種々の行政計画などを分析して、その問題点を同定することで危機管理事象が生じた際の血液事業が円滑に運営されるための計画策定の可能性を検討した。併せて、米国 AABB の災害対応ハンドブックの内容を明らかにし、その特性を分析し、わが国で同種の計画を策定するために解決せねばならない論点を整理した。

次に、法令違反など人為的原因による供給危機を防止するために、製造事業者のコンプライアンス・ガバナンス体制のあり方を検討した。

血漿分画製剤（分画製剤）の国内製造 3 事業者の事業形態は、株式会社、一般社団法人、一般財団法人と三者三様であるが、原料血漿を分画、製剤化し市場供給する点において事業内容が異なるものではない。株式会社ではコンプライアンス / ガバナンス体制構築が「会社法」、東京証券取引所による「コーポレートガバナンス・コード」において整備が要求されている。分画製剤事業者は血液法の管轄下において業を営むこと（法的特性）、原料血漿は日本赤十字社が採漿した献血血漿であること（原料特性）、単一の原料から各種精製工程を経て製剤が製造される連産品であること（製造特性）、複数のシングルサプライ品、適応症が同一でない同種製剤、同種であっても医療者側ニーズが異なる製剤（製剤特性）の特殊性を有している。「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」（血液法）は分画製剤事業者に対し、血液法の基本理念（安全性の向上、国内自給の確保と安定的供給、献血原料の適正使用等）に則り、「安全な血液製剤の安定的かつ適切な供給並びにその安全性の向上に寄与する技術の開発並びに情報の収集及び提供」を求めている。過去には

分画製剤による薬害が発生しており、これによる薬害被害者・遺族は分画製剤事業者の重要なステークホルダーである。分画製剤事業者に求められるコンプライアンス/ガバナンス体制とは、安全性の高い製剤、安心して使用できる製剤の安定的な供給を保障するものでなくてはならない。過去の分画製剤関連の不祥事事例では、コンプライアンス意識の欠如、ガバナンス体制の不備が不祥事発生の要因となっている。コンプライアンスの要は、“予防処置”と“リスクマネジメント”であり、コンプライアンス重視の組織体制が構築され、それに支えられた形で、安心と安全、製剤の安定供給を可能とする信頼性保証体制が機能する必要がある。

また、血漿分画製剤を製造している国内3社を主体にした危急時の代替的製造体制の構築や平時と緊急時の法体制や各種規則等についての比較研究を行なうことにより、血漿分画製剤の平時・有事における安定的確保・製造供給体制のあり方を提示する必要がある。

特に、血漿分画製剤は、止血・凝固領域に関する急性・慢性疾患の治療に不可欠な生物由来製剤である。また遺伝子組換え製剤への切り替えが進んでいるが、一部の希少疾患治療薬については、企業としての社会的責任に基づいて製造されている背景もあり、安全性を含め開発コストを要する遺伝子組換え製剤への切り替えは難しい。本研究では、血漿の確保、血漿分画製剤の製造工程、原材料の輸送および製品の流通の各段階において、自然災害、人為的災害等がもたらす影響を考慮し、製剤別、工程別にその脆弱性を明らかにし、脆弱性をカバーする対策について検証する。平成28年度においては、平成27年度に作成した脆弱性評価フローの見直しと血漿分画製剤毎の評価を行うとともに脆弱性の克服に向けた対応を検討した。

経済発展がめざましいアジア太平洋地域では、APEC（アジア太平洋経済連携会議）が設置され政治・経済政策、貿易等のみならず、経済的視点に立ちながら血液事業の問題も分科会を設けて討議されている。

本研究では、血液事業分野でのAPECの会議の進捗状況や今後の政策の方向性などを調べ、わが国の血漿分画製剤の安定的確保のために必要な事項等の提言を行った。

APECは2020年をGoalとして血液製剤供給体制の充実に向けてのロードマップを作成しているところである。内容は、“血液製剤の安全性向上のための官民およびNPO等との連携”、“根拠に基づく血液事業政策の展開”、“適正使用”等である。わが国の政策とも一致しており、わが国としてもAPEC域内国との協力が可能であるものと考えられる。

わが国で有事の際にも血漿分画製剤を安定的に確保するためには、国際的な協力関係の構築が必要である。APECの活動は、アジア太平洋諸国の血液事業の質向上や安定供給に寄与するものと考えられる。中進国・開発途上国を含むすべての国において血液供給体制の確立の必要性がある。それが日本の血漿分画製剤の危機管理にも直結するのである。

日本赤十字社は原料血漿確保量について、現状の体制下で最大100万Lの確保が可能であると述べている。また、輸血用血液製剤の血漿から72万L、血漿成分採血により28万Lの合計100万Lが最大確保量である。これに加えて将来は、新たな増量対策により

同じ献血者数で 20 万 L 程度の増量が可能で、合わせて 120 万 L の確保が可能であるとの見解を述べている。しかし、そのためにはためには、平日に献血できる献血者を増やすなどの環境整備が必要であり、併せて国・地方公共団体の協力が必要とも述べている。

計算上は現体制下でも約 120 万 L の原料血漿の確保は可能である。今後解決すべき課題としては、血漿分画事業は“連産構造”を有していることから、製造や供給の最優先目標とする製剤とそうではない製剤との調和をいかに確保していくことである。これがうまくいかないと、原料血漿の確保量を増加したために製剤によっては余剰血漿が生じて廃棄に至る事態も想定される。安定供給を阻害する要因にもなりかねない。

加えて原料血漿を確保する方法として、成分血漿採血があるが、これに要する費用が高額である。輸血用血液と同等の検査や品質を求めるのではなく、安全性に配慮しつつ人件費を削減するなどの方法を新たに考える必要がある。

次に、医薬品としての血漿分画製剤を安定的に確保するための方策を検討した。血漿分画製剤は、止血・凝固領域に関する急性・慢性疾患の治療に不可欠な生物由来製剤である。また遺伝子組換え製剤への切り替えが進んでいるが、一部の希少疾患治療薬については、企業としての社会的責任に基づいて製造されている背景もあり、安全性を含め開発コストを要する遺伝子組換え製剤への切り替えは難しい。そこで本研究では、血漿の確保、血漿分画製剤の製造工程、原材料の輸送および製品の流通の各段階において、自然災害、人為的災害等がもたらす影響を考慮し、製剤別、工程別にその脆弱性を明らかにし、脆弱性をカバーする対策について検証した。平成 29 年度においては、平成 28 年度に作成した脆弱性評価フローの見直しと血漿分画製剤毎の評価を行うとともに脆弱性の克服に向けた対応を検討した。

国内外の製造体制にも注目した。海外の血漿分画事業者と東南アジア諸国における血漿分画事業の動向を調査したところ、欧州や韓国の血漿分画事業者が東南アジア諸国で血漿分画工場建設を計画していたが、タイ以外では多くが頓挫していることがわかった。

血漿分画工場を建設し継続運営するには、工場建設への初期投資の負担、工場運営に係るランニングコストの負担、原則、当該国内において原料血漿で 30 万 L 程度相当の血漿分画製剤の需要、研究開発力の維持、安全な原料血漿の確保、を必要とする。しかし、現在の東南アジア諸国では経済力が十分ではなく、血漿分画工場を建設、維持するために必要な血漿分画製剤の需要量に至っていない。また、安全な原料血漿を確保するための GMP が整備されていない国も存在する。

世界的な血漿分画製剤の需要増に伴い、原料血漿の必要量は増加の一途をたどっていることから、東南アジア諸国でも自国で原料血漿を確保することが必要となってきた。自国の原料血漿による血漿分画製剤の自給率を向上させるには、国外の血漿分画事業者に製造を委託することを優先し、将来に環境が整った時点で工場建設を考えることが得策である。

東南アジア諸国からはアルブミンや免疫グロブリンのニーズがあるものの、日本の血漿分画事業者は日本での国内自給を達成していないアルブミンや免疫グロブリンを輸出す

ることはできない上に、販路も持ち合わせない。このことから、製品を輸出するよりも製造を受託することで東南アジア諸国に対して貢献できる方策と考えられる。

また、採血システムが未整備の国に対しては、All Japan でこれらを整備する支援することも貢献できる一つと考えられ、血漿分画製剤の製造受託を含めて、東南アジア諸国に対して貢献できる可能性がある。

原料血漿は全血採血で得られた血漿からも供給される（recovery plasma）。そのため、輸血用血液を確保するための全血採血の安全性向上は原料血漿の安全性にも大きな影響を及ぼしている。輸血用血液に対する安全性の確保のため、国ごとに最良と考えられる対策が採られている。さまざまな国の対策を知り、自国に反映させることは重要である。本年度はロシア、台湾、ラオスの血液事業について、担当者と意見交換をするとともに、公表資料からその現状を調査した。ロシアでは血漿分画製剤の使用は第 因子製剤以外のアルブミンやグロブリン製剤の使用は限られたもので、人口に近い日本と比較してもはるかに少ない。輸血用血液の検査は ABO、RhD 以外の血液型にも注意を払い、また、核酸増幅検査(NAT)を導入しているにもかかわらず、血漿製剤に対しては積極的なクアランチンを実施している。台湾では血漿分画製剤を国外に委託製造しているが、血漿由来の第 因子が過剰となっていた。これらの知見を基に、今後のアジア太平洋地域の開発途上国での最適な血液事業を展開するための方策等を検討するために、ラオスをフィールドとして調査した。

血漿分画製剤の供給は、感染症、労働の途絶、極端な異常気象、輸送システムの混乱など、多くの脅威から危機にさらされる可能性がある。深刻な不足時の血漿分画製剤の配分は、保健医療提供における重要な課題である。

本研究では、血漿の確保、血漿分画製剤の製造工程、原材料の輸送および製品の流通の各段階において、自然災害、人為的災害等がもたらす影響を考慮し、製剤別、工程別にその脆弱性を明らかにし、脆弱性をカバーする対策について検証した。とりわけ、血漿の確保に関してアジア諸国との協力が必要である。

また、有事に対応するためには、BCP 等の危機管理計画を作成し、臨床的ニーズに基づき倫理原則に従って患者に必要な血液製剤が確実に届くようにしなければならない。計画作成により関係者はこれらの状況に対応するために必要な連携体制を確保し、連絡網を整備するとともに管理戦略を立てることができる。そして、全体的に血液製剤の使用を削減して、最優先の緊急患者のために必要な供給量を確保できる。

本研究では、関係者を包括した BCP を作成する際の検討事項を網羅的に提示した。本研究成果をもとに Comprehensive Business Continuity Plan (以下、“C-BCP” と称す。)の策定および関連医療機関と血液センター、血漿分画製剤製造供給事業者、行政との連携構築が可能となる。

さらに、近年急速に普及してきている遺伝子組換え製剤が不足したときの代替手段についても検討した。遺伝子組み換え製剤については、血液凝固第 因子製剤の供給企業数が増加したこと、同一企業が複数の血液凝固第 因子製剤を供給していることから、血液凝固第 因子製剤の供給体制が強化され、血液凝固第 因子製剤の安定供給に対する懸

念は薄れている。加えて、日本国内で生産される機能代替製剤が血友病 A 治療薬として承認され、今後本剤が普及することが予想されことから、今後は血友病 A 治療薬の供給をより一層確保しやすくなると考えられる。

東南アジアの国々では品質管理が十分ではなく、80%を超える血漿が廃棄されている。衛生環境の改善により日本人の免疫グロブリンの抗体価は低下している。廃棄されているアジア地域の血漿は、有効活用できればそれらを補う重要な資源でもある。そのためにはわが国としては、これらの国々の廃棄血漿を原料血漿として使用することができる技術協力や GMP などの規制作成の支援を行っていくべきである。

需要が増大する原料血漿の安定した価格での確保のため、採血・保管・搬送方法についても検討した。現状の輸血用血液の採血（全血、PC+PPP、PPP）から余剰血漿をできるだけ多く確保する方策だけでは、需要増大する原料血漿の確保は困難となることが予想される。輸血用血液のみならず、今後は原料血漿に特化した採血も講じていく必要がある。それにかかる経費の増大については、保管検体の分離保管や検査項目の見直しを含めた事業の効率化が求められる。

APEC 加盟国の中でも大国であるインドネシアの血液事業についても調査した。一昨年の APEC や IPFA の会議はインドネシアで開催された。インドネシアは、国内の血液事業を充実させ、先進国基準にレベルを向上させることに専念している。それは、現在基準を満たさないことによって廃棄されている血漿を有効活用させたいためでもある。非売血を推進する国々では、人々から寄せられた善意を少しでも無駄にしないよう GMP を遵守し品質の向上を図っている。昨年夏より血液事業改革のリーダーであった Yuyun 女史はその業績を評価されて WHO で世界の血液事業の舵を取る事となった。今後、後任のリーダーがどのように改革を進めていくのか注目したいところである。

また、APEC の「血液の安全性に関するイニシアチブ 白書」から、その政策の方向性を分析した。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と GMP などの行政監督制度の統一化に重点を置いていた。現在、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を解決しなければならない。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したものであった。

加えて、血液事業は多くの規制により運営の枠がはめられている。フランスの血漿分画およびバイオテクノロジー研究所 (Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies = LFB) の資料をもとに“フランスにおける輸血および血漿分画に関する組織構造と関連規制”を調べた。

フランスは、多くの法律または規制文書によりこれらの要求事項を施行しており、文書の多くは EU の法律を取り入れている。フランスにおいて、血液事業と血漿分画事業は独占的な政府の監督機関によって規制されているが、その一方で欧州医薬品庁 (EMA) は血液および血液成分の規制監督責任を有してはいない。ドナーの安全性と保護については、依然としてヨーロッパの事業者と国際的な事業者が対等に協力して実施している。欧州委

員会は、同様の規制をヒト由来の物質に対して一律に適用する検討を開始しており、さらに人体や肉体の保護強化とヨーロッパで製造される血漿の適切な供給の促進のため、血液に関する指令の改訂によって、(分画用血漿も含めた)自由意思による無償献血(VNRD)の定義が、時代に即したものとなる可能性もあることが指摘されていた。

## A．目的

法令違反など人為的原因による供給危機を防止するために、製造事業者のコンプライアンス・ガバナンス体制のあり方を検討する。加えて、血漿分画製剤を製造している国内3社を主体にした危急時の代替的製造体制の構築や平時と緊急時の法体制や各種規則等についての比較研究を行なうことにより、血漿分画製剤の平時・有事における安定的確保・製造供給体制のあり方を提示することである。加えて、血漿分画事業に関して APEC やラオス、インドネシア、ベトナムなど国際的な動向を調査するとともに海外諸国に対する人道支援や技術協力なども含めた血漿分画製剤産業の将来像を検討し、研究結果をもとに危機管理や国際協力に関する政策提言を行なうことが目的である。

## B．方法

「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律(血液法)」「検疫法」「感染症法」「予防接種法」「狂犬病予防法」「食品衛生法」と畜場法」「食鳥処理・検査法」「生活衛生法」「医療法」「災害対策基本法」「災害救助法」「原子力災害特別措置法」「消防法」「警察法」「自衛隊法」および「厚生労働省国民保護計画」等のなかで、有事の際の血漿分画製剤の安定的確保および製造供給体制に係る部分を抽出し、問題点等を整理した。

また、2001年の9.11テロの後に、米国血液銀行協会(AABB; American Association of Blood Banks)が策定した血液事業に関する“DISASTER OPERATIONS HANDBOOK(災害対応ハンドブック)”の邦訳を作り、わが国が利用できる要素を抽出した。

血漿分画製剤の安定供給のための関係者の役割の同定および安定供給のシステム化に関する研究については、関係学会の提示するガイドラインおよび国内外の状況に関して多くの資料や情報を得るために、日本血液製剤機構や外資メーカー等の公表資料を用いた。

また、研究の対象とする血漿分画製剤の範囲については、薬事承認を受けたものを対象とする。また、これらの製剤の医療現場における投与方法については、関係学会の提示するガイドラインを参照した。なお、国内外の状況に関して多くの資料や情報を得るために、日本血液製剤機構や外資メーカー等の公表資料を用いた。

血液事業に関する国際協力の枠組みとして、APEC(アジア太平洋経済協力会議)が加盟国の地域経済と結びつけた活動が注目される。特に域内の血液事業については、APECの分科会の“Life Sciences Innovation Forum – Blood Safety Network(生命科学イノベーションフォーラム: LSIF - 安全な血液の供給ネットワーク - )”でアジア太平洋地域の血液事業の将来像が話し合われている。

そこで最新のAPECの動きを分析し、アジア太平洋諸国に対する献血思想の普及や献血者の確保方策、血漿分画事業の育成方策、精度が高い検査方法を確立するために必要な事項、医療体制・水準を同定するなど、個々の内容を総論的に研究して論点を明確にした。さらに特定の国の血液事業を精査するためにロシア、台湾、ラオスの血液事業について、担当者と

意見交換をするとともに、公表資料からその現状を調査した。

2007（平成 19）年度と 2016（平成 28）年度の『血液製剤の安定供給に関する計画』を用いて原料血漿の標準価格に対する「材料費」「人件費」「経費」「管理供給費」の寄与率を求めて各因子の影響度を調べた。加えて、日本赤十字社の「血液事業の現状」には献血量の推計値が示されている。2007（平成 19）年から 2017（平成 29）年の献血量の推計値を用いて確保可能な原料血漿量とその 1L 当たりの価格を算定した。また、2009（平成 21）～2018（平成 30）年度の『血液製剤の安定供給に関する計画（いわゆる需給計画）』に示されている「各年度に製造・輸入されるべき血液製剤の種類及び量」をデータベース化し、製造・輸入目標量に対する「国内血漿由来製剤」「輸入血漿由来製剤」「遺伝子組換え製剤」の各寄与率を求め、これら 3 因子のうち影響を与えている因子を分析した。

日本血液製剤機構や外資メーカー等の公表資料を用いるとともに、アジア太平洋関係各国における血漿製剤の流通について関係者よりヒアリングを実施した。これらの結果をもとに血漿分画製剤のサプライチェーンを維持および原料血漿の安定供給にとり必要な要因を分析した。

アジア太平洋地域の国々の血漿分画事業の方向性を検討するに当たっては、公表論文や Web サイトなどの各種公開情報、BioPlasma Asia 2017、4<sup>th</sup> APEC Blood Safety Policy Forum 及び調査会社からの購入資料をもとに調査した。

日本赤十字社および日本血液製剤機構（JB）が既に作成している BCP の特徴を分析した。また、危急時の血漿分画製剤の安定的確保や供給体制を規定している「オーストラリア国家血液供給緊急時対応計画(NBSCP；National Blood Supply Contingency Plan)」と「カナダ サスカチュワン州地域保健医療施設血液不足管理計画」の記載内容を分析し、これを参考にしてわが国の実情に合致する内容を検討した。さらにこれらの結果を用いてわが国で C-BCP を作成する際の必要項目を提示した。

医療機関における災害時等の輸血用血液製剤ならびに血漿分画製剤供給不足への対策準備状況の調査は、全国の災害拠点医療機関 730 施設（平成 30 年 11 月時点）を対象として、各医療機関における血液製剤や血漿分画製剤ならびに院内輸血療法の危機管理に関する質問調査票を郵送して回収し、集積したデータは、記述統計的手法で解析した。

そのほか、薬事・食品衛生審議会血液事業部会の資料や学会の提示するガイドライン、公表論文や Web サイトなどの各種公開情報をもとに調査した。

各種文献資料や APEC および IPFA の会議資料、これら会議に出席していたインドネシア血液センター、保健局、赤十字の血液事業関係者と意見・情報交換を行ないインドネシアの血液事業を分析した。

（倫理面への配慮）

研究の実施にあたっては、東京医科歯科大学医学部研究利益相反委員会および倫理審査委員会の審査を受けている。



## C . 結果

### 1 ) 血液製剤の確保等に関する主な法令等の内容と問題点

健康危機管理に関する法令や災害対策基本法に基づく防災基本計画、武力攻撃を受けたときに国民の保護のための措置等を定めた厚生労働省国民保護計画などの記述内容を分析したが、血液製剤の製造供給体制に関して有事の計画の策定を特に定めたものはなかった。

### 2 ) 米国 AABB の災害対応ハンドブック

AABB が災害ハンドブックを策定した背景は、2001 年の 9.11 テロの後、国内の血液関係機関はその惨劇への対応における行動を評価する必要性や、将来の災害やテロ行為に対する推奨事項の策定の必要性を認識したことによる。2001 年 12 月に AABB はさまざまな血液銀行組織、採血者および病院への供給者、さらに政府機関の代表者による対策本部を設置しこれらの事項を検討した。

災害対応ハンドブックは、国内災害およびテロ行為に対処することを主眼に策定されているが、重要事項としては、血液の医療的ニーズの決定、施設間の血液の運搬、国及び災害を受けた地域における血液供給の状況に関して、国の血液関係機関および一般市民に対する共通の広報事項の伝達に関するものである。

なお、策定に当たっては AABB に対策本部が設置され、会議は中央・地方官庁、米国赤十字社、製造事業者、運輸業者、医療関係者などさまざまな関係者から構成されていた。

2003 年 2 月の災害対応ハンドブックの初版は広く国内の採血者および輸血施設に配布された。それ以来対策本部はいくつかの災害関連事象に対応した。これらには 2003 年 8 月の長期の米国北東部の停電やハリケーン、大規模の嵐がある。対策本部はさらに Top Officials (Topoff) federal exercises(閣僚級会合) およびいくつかの国の行政レベルでの犯罪やテロの抑止が必要となる行事(スーパーボール、民主党と共和党の党会議、大統領就任式、一般教書演説)の事前プランニングに参加した。これら各行事の後、対策本部はこれらから学んだことを明確にするための活動後のレビューを行い、準備や対応のための計画を改善した。さらに AABB は 2003 年以来災害に関連する事象(火災や洪水被害など)に影響を受けたいくつかの施設から学んだ教訓を一覧にした。これらすべての機会から学習した点をまとめ、災害対応ハンドブックの第 2 版に統合しており、さらに特定の事象に関する付録(Appendix)が、特定の事象に対する施設の準備および対応を補助するため作成された。

対策本部は、血液や血液成分の喫緊の需要が、血液関連機関の供給能力を超えるような状況は想定していない。災害またはテロ行為による単独での最大のリスクは、供給の不足ではなく血液の分配システムの途絶であるとしている。

このハンドブックの目的は、米国における血液センター、病院の血液バンクおよび輸血サービスの血液供給に影響を与える災害またはテロ行為への対応と準備を支援するものである。ただし、内容は他国でも活用できるとされている。本ハンドブックは、次に示す任務の

ため、国立血液組織、連邦、州、官庁職員間で災害時の共同作業を促進することを意図している。重要事項としては、血液の医療的ニーズの決定、施設間の血液の運搬、国及び災害を受けた地域における血液供給の状況に関して、国の血液関係機関および一般市民に対する共通の広報事項の伝達に関するものである。

### 3) 血漿分画製剤の製造および供給面に内在する リスク

#### 1 血漿分画製剤供給上のリスク

血漿分画製剤の供給の流れは大きく 血漿の確保、血漿分画製剤の製造工程、原材料の輸送および製品の流通の3つの段階に分けることができる。

に關与するリスクとしては、インフルエンザをはじめとした感染症の流行のように、原料血漿の確保が困難な事態があげられる。

に關与するリスクとしては、血漿から分画を抽出する過程における品質管理上の技術的欠陥があげられる。

については、大規模災害（火山噴火、津波、地震等）による国内の製造工場、倉庫の倒壊、交通網の崩壊に伴う流通の途絶がリスクとしてあげられる。なお、遺伝子組換え製剤については、血漿を必要としないが、の製造工程における品質管理上の欠陥は、血漿由来のものと同様にリスクとなる。一方、海外メーカーからの輸入製剤についても に関するリスクは共通するものと考えられる。

#### 2 血漿分画製剤供給のリスク脆弱性

血漿分画製剤は、製剤によって国内外の複数メーカーから調達可能なものから特定のメーカーでしか製造されていないものまで多岐に至ることから、その脆弱性を検討する上で、製剤個別に評価することが求められる。そこで、既存の製剤を高脆弱性から低脆弱性までに分類した。その際、「複数供給の有無」、「代替製品の有無」、「緊急性の有無」が重要な評価要素と考えた。階層構造で示した場合、「複数供給の有無」、「代替製品の有無」、「緊急性の有無」の順に位置付けられた。

「高脆弱性」は、緊急性が高く、他社での製造が困難で、代替すべき手段のないものが該当する。「中脆弱性」は、限定されたメーカーによって製造されているものと他に代替する製剤が存在するものが該当する。「低脆弱性」に分類される製剤としては、他社での増産が可能が可能なものが該当する。

#### 3 血漿分画製剤別のリスク評価

血液製剤は、輸血用血液製剤と血漿分画製剤に大きく分類される。血漿分画製剤はさらに血液凝固因子製剤、免疫グロブリン製剤、アルブミン製剤に分類され、その構成比は16.6%、29.3%、54.1%となっている。我々は国内で流通している血液分画製剤の脆弱性を高、中、



築が求められる点で共通の土俵上にある。本来であれば、献血血漿としての原料血漿の“価値”は、採漿者、分画製剤事業者、その下流の流通チャネル各社、顧客である患者、医療関係者にも共有されるべきものであろう。あるべき姿は、製剤供給工程の上流から下流までが同一の理念の基で事業活動が展開されることであり、そのような価値及び理念の共有化をベースに、事業体のコンプライアンス/ガバナンスは論じられる必要がある。

#### 5) 血液事業をめぐる世界の動き

2013年にWHOにより「血液製剤」が必須医薬品に指定された。しかし、安全な血液製剤のアクセス(入手可能性)については各国間あるいは各国国内でも広範な格差が存在している。また、すべてのAPEC加盟国が輸血用製剤を自給できているわけではない。安全な血液製剤が利用可能な地域でも、供給体制や品質管理体制の不備で必要なときに入手できない場合がある。さらに、献血量の格差(500mL対250mL)が、製剤に影響を与えている。

血液製剤を供給面で左右する献血者については、WHO統計(2017年)によると、人口1,000人あたりの献血ドナーの比率は、「高所得国で32.1人」「中の上の所得国で14.9人」「中の下の所得国で7.8人」「低所得国で4.6人」となっていた。

#### 6) APECの生命科学革新フォーラム(ライフサイエンスイノベーションフォーラム)

APECの「貿易・投資委員会(以下「CTI」)」は、21か国が貿易と政策の問題を審議するためのフォーラムを提供している。CTIは『ライフサイエンスイノベーションフォーラム(以下「LSIF」)』を管轄している。

『LSIF』は、ライフサイエンスイノベーションのための適切な政策環境を創出する産官学の関係者から構成されるフォーラムである。「健康な人々が、健康な経済を生み出し、成長と社会経済開発に貢献する。」「患者が求める医療機器や薬剤、そして医療サービスを効率的かつ効果的に提供することにより、人口の寿命、健康、生産性、経済的可能性を向上させることができる。」との立場からLSIFは、感染症、慢性疾患および高齢化の課題に取り組むために必要な政策を科学、健康、貿易、経済および財政面からまとめている。

具体的には、国家の血液事業政策と地域のファンドを組合せることは、安全な血液製剤の供給に極めて重要である。そこでLSIFは以下の機能を担っている。

- (1) 適切な政策と経済的な環境整備は、効果的で持続可能な国家の血液事業政策を構築する上で重要であることを助言する。
- (2) 政策を地域に浸透させるために、血液の専門家のネットワークは重要である。一方で、地域の関連団体や国に対しては中立である必要がある。
- (3) APEC 協力トレーニング・ネットワークを通じて国家の血液事業政策や輸血医療サービスも含めて、血液製剤等の質保証を強化するための支援を行う。
- (4) 血液供給のために必要となる適切な質保証に関する教育を行う。そして、“train-the-

trainer model”を確立する。

現在までの検討経緯については、2013年にインドネシア、Medanで行われた同フォーラム(LSIF)において、APECにおける血液の安全性の強化が提起された。

その後、「第1回政策フォーラム(マニラ/フィリピン、2014年10月)」では“ロードマップ策定”、「第2回フォーラム(カリフォルニア、2015年10月)」では、“品質に関する政策の持続可能性について”、「第3回フォーラム(ハノイ/ベトナム、2016年12月5日、6日)」では、“GMPの遵守について”、「第4回フォーラム(インドネシア、2017年12月13日、14日)」“更なる血液事業の質向上を目指して(Towards High-Performing Blood Systems)”と至っている。また、付随するトレーニングプロジェクトとして「第1回トレーニング(試験的):リマ/ペルー(2016年6月)」「第2回トレーニング(試験的):ハノイ/ベトナム(2016年12月)」「トレーニング研修:インドネシア(2017年12月11日、12日)」が行われている。

GMPの専門コンサルタントによる「第1回現地研修も(ベトナムの5カ所のCTRSにおいて2016年11月と2017年11月)」も開催されている。

血液製剤の安全性については、保健分野におけるミレニアム開発目標(Millennium Development Goals: MDGs)や持続可能な開発目標(Sustainable Development Goals)は、安全な血液へのアクセス(入手方法)という問題について特に注目しなければ達成不可能である。それには公的保健システムや人々の健康に対する安全な血液の経済的価値を他の分野と同様に明確化すべきである。

また、2013年のWHOでは、回答した加盟国の68%、または179か国中122か国で血液に関する国の政策が存在した。全体では、58%の国、または181か国中105か国で輸血の安全性と品質に特定した法規制が存在した。その比率は、「高所得国では79%」「中所得国では64%」「低所得国では41%」であった。

そうした中、APECは、安全な血液製剤の安定供給のために以下の作業を行ってきた。

(1)APEC 血液製剤供給体制：2020年に向けてのロードマップの作成

- 専門性の評価および血液の安全性向上の提言を得るための官民あるいはNPOとのパートナーシップを構築する。
- 政策決定者に対して、血液の安全性に関する政策の価値について、データに基づいた保健政策エビデンスを提供する。
- 患者自身の血液の使用を最適化するために用いられる基準 Patient Blood Management : PBMを採用する。これにより不要な輸血を回避することができる。

(2)APEC 血液安全性のネットワーク：品質(確保)への投資

- 経済成長には保健状態の改善が必要である。
- 成熟した国の経済においては、人口の高齢化が現実の課題となっている。
- ミレニアム開発目標(#4, 5, 6)<sup>\*1)</sup>は、現在は持続可能な開発目標(#4)<sup>\*1)</sup>に統合されて

いる。

- 2010年のWHA 63.12<sup>\*2)</sup>を支援する。

注1)

#4：乳幼児死亡率の低下

#5：妊婦の健康向上

#6：HIV/AIDS、マラリア、およびその他の病気との闘い

注2) 血液製剤の利用可能性、安全性、品質 (WHA 63.12)

WHO (世界保健機関) の WHA (世界保健総会) は、加盟国に対して以下の内容を要請する。

- (1) 特段の事情により不可能な場合を除き、加盟国は血液製剤の自給を達成するため、利用可能な資源を考慮して、血液および血漿供給に関する持続的で効率的な政策について、構築、実施、支援のために必要とされるあらゆる手段をとること。
- (2) 輸血に関するすべての作業工程において、血液製剤の安全性と品質を担保する規制管理が世界的な標準であると認識されるレベルに達するため、ドナーの評価・排除、血液製剤の収集・検査・製剤化・保管・輸送ならびに使用に関する国の規制および、監督官庁の業務のアップデートに必要とされるあらゆる手段をとること。
- (3) 輸血感染症を高感度かつ特異的に防止するため、全血液および血液要素製剤の製造、血漿由来医薬品の製造におけるGMPのための品質管理体制、および診断機器の使用も含めた適切な規制管理体制を構築すること。

(3)複合的なアプローチによる品質の向上

品質体制(Quality Management)

a.品質保証 (分野)

- ・継続的な品質改善活動
- ・人員
- ・建物と機器
- ・収集、検査、製剤化、および保管
- ・配送
- ・品質管理
- ・リコール
- ・外部および内部監査
- ・契約管理
- ・不適合品管理

・自己点検

b.品質に関するリスクマネジメント(Quality risk management)

・工程確認とその実施および品質のモニタリングを確実にを行うことであるが、レビューシステムはそれらの変動のリスクに基づくものとする。

(4)優れた実践 ( Good practice )

・血漿製剤を含む血液および血液製剤の製造を確実にし、品質標準にしたがって管理し、監督行政の規制に適合することとする。

そのほか、APEC の LSIF では、域内の国に対して質の高い血液を国民に供給していくための体制整備を行っていくこととしている。各国に自国の血液の安全性の現状についての進捗報告を行わせ血液事業の論点を明らかにしようとしている。政府に求められていることとして、血液事業に関する政策の充実度、VNRBD、NAT、先端の血清学、血漿製剤などの課題に対する政府の取り組みを調べている。加えて血液供給体制、血液製剤の需給調査の実施の有無、担当部局の明確化などを求めている。また、作業手順書の導入など品質保証システム、GMP などの制度を取り入れている施設の比率も調べている。そのほか内部及び外部の監査を実施している施設の比率、献血量の動向、利用可能な血液量の増減状況なども調査している。

7) 原料血漿の確保必要量および確保のための総費用ならびに原料血漿確保費用に対する「材料費」「人件費」「経費」「管理供給費」の寄与率

2007 年度も 2016 年度も原料血漿の確保必要量および確保のための総費用もほぼ同じであった。しかし、原料血漿の採血単価については開きがあった。全血採血ではこの 9 年間でやや低下しているものの血小板成分採血ではやや増加し、血漿成分採血に関しては単価が大幅に上昇していた。

9 年間の変化をもとに原料血漿確保費用に対する「材料費」「人件費」「経費」「管理供給費」の寄与率を求めた。「全血 200mL 採血」では“人件費”が確保費用を上げる要因であった。一方、“管理供給費”は費用を下げる要因として作用していた。「全血 400mL 採血」も“人件費”が費用を上げる一番の要因であった。また、“管理供給費”は 200mL 採血の場合以上に費用を下げる要因であった。結局、200mL および 400mL 全血採血ではコストを上げる要因と下げる要因の双方が打ち消しあってトータルの確保費用は漸減傾向を示していた。

「血小板成分採血」は、“人件費”、“材料費”が費用を下げる作用を有していたが、“管理供給費”が費用を上げる要因となっていた。

「血漿成分採血」に関しては、“材料費”のみが価格を下げる方向に作用しているが、それ以外の“人件費”、“経費”、“管理供給費”は価格を上げる要因であった。トータルで血漿成分採血の単価は大きく上昇していた。

2007年度と2016年度を比べると、200mL献血者の減少分を400mL献血が吸収していた。

#### 8) 確保可能な原料血漿量と1L当たりの価格

日本赤十字社の「血液事業の現状」には献血量の推計値が示されている。2007(平成19)年から2017(平成29)年の献血量の推計値を用いて確保可能な原料血漿量とその1L当たりの価格を算定した。

確保可能な血漿をすべて原料血漿とした場合の総費用(2016年確保可能量を用いた場合)と確保量は、それぞれ155億63,77万2,863円と121万7,408Lとなる。1L当たりの標準価格は、13,807円であった。同様に、2017年の原料血漿量推計値を用いると、総費用は143億98,15万3,066円、確保量は118万9,058Lとなる。1L当たりの標準価格は13,078円となった。

#### 1. 課題 採血・採漿 「献血者の減少」

わが国における供血人口は平成6年度以降減少傾向を示し、特に若年層(40歳未満)での減少が顕著である。とりわけ、この状況下で、供血に影響を与える因子として、感染症の流行とその予防措置に伴うものが考慮される。過去においては、プラセンタ製剤使用者に対する予防措置、デング熱流行に伴う予防措置に伴い献血の減少が認められる。今年度においても麻疹の流行が沖縄をはじめ各県で認められており、供血における感染症流行の影響は最も現実性が高く、将来的にも大幅な供給の減少は無視できない。その意味で、減ることを前提とした対策が不可欠である。具体的には、供給に応じた需要の調整が想定される対応であり、今日、血液製剤、血漿製剤の使用に際して指針が示されたところである。一方で、需要の縮小は生産側の規模縮小につながる事となり、結果として事業継続の安定性を確保することが困難となる。

#### 2. 課題 生産 「輸血用血液製剤及び血漿分画製剤の製造体制」

日本、オーストラリア、カナダ、英国、フランスの採血、輸血用・血液分画製剤の製造体制については、採血部分を非営利団体が、製造部分を営利及び非営利団体に委託あるいは有償で材料血漿を提供する体制となっている。このため、分画製剤は“規模の経済性”を追求することが難しく、“範囲の経済性”を追求する構造といえる。さらに、わが国においては、課題1に直面していることから競争原理を追求する構造は現状の体制を崩す危険性を孕んでいる。すなわち、内向きには発展を期待することは難しく、新たな需要を見出していくことが安定につながる。

#### 3. 課題 流通 「血漿分画製剤の薬価及び原料血漿価格の推移」

日米での原料血漿単価の価格推移であるが、わが国においては平成23年度を境に価格差



が拡大しており、平成 26 年度においては、1 ℓ あたりの単価では米国 10,750 円に対して、わが国では 16,036 円と為替の影響を考慮しても大幅に割高な状況となっている。一方で、免疫グロブリン製剤、アルブミンの薬価は平成 2 年度を境に低下傾向を示しており、輸入製品がやや国産品より薬価が低く設定されている。一方で、血漿由来血液凝固因子の価格（1000 単位 10ml 1 バイアル）は平成 26 年度において 65,289 円と平成 9 年度以降、下がり続けている等、原料血漿の高騰と製剤薬価の切り上げは製造体制の経済性までを脅かす状況に至っている。

#### 9) 海外の血漿分画事業者の動向

大手の血漿分画事業者（Shire、CSL Behring、Grifols 等）のみならず、中堅の事業者（LFB、Kedrion、Sanquin）も生産規模拡大に向けた設備投資を進めているが、韓国事業者も同様の路線を歩もうとしていることが確認された。

#### 10) 東南アジア諸国での血漿分画製剤市場

欧米の大手血漿分画事業者は東南アジア諸国に血漿分画製剤を供給しており、韓国の Green Cross や SK Chemicals、中国の Shanghai RAAS も一部の国に供給していた。また、タイが自国に血漿分画工場を持ち自国の献血血漿からの製品を供給しており、マレーシアとシンガポールでは自国の献血血漿を輸出し国外の血漿分画事業者で製造された製剤を自国に戻し供給している。

#### 11) 東南アジア諸国における血漿分画工場建設の動向

##### (1) タイ

タイ赤十字、タイ政府及び韓国の血漿分画事業者である Green Cross が血漿分画工場建設に向けて活動し 2015 年に工場が完成した。製造する製品は、アルブミン、免疫グロブリン、血液凝固第 VIII 因子であり、タイ当局の許可を取得し、出荷を開始している。

##### (2) インドネシア

フランスの血漿分画事業者である LFB と血漿分画工場建設に向けた交渉が行われていたが、その後断念している。その後もインドネシアの血漿分画工場建設に向けた方針は変わらず、韓国 Green Cross と計画を検討していたが、計画が進んでいる様子はいかたがう。

##### (3) マレーシア

LFB と工場建設に関する検討を行い契約も締結していたが、投資採算がおりあわず LFB は本件からの撤退を表明したとのことであった。

##### (4) シンガポール

従来のアルコール分画法とは異なる技術による小規模の工場建設を目指す Prime 社が工場を建設したと発表したが、長期にわたり認可には至っておらず、何らかの課題があると推察している。

## (5) ベトナム

2015年からイタリアの血漿分画事業者である Kedrion と工場建設に向けた交渉が行われていたが、2016年に断念した。

### 1.2) 東南アジア諸国における血漿分画事業

東南アジア諸国では、血漿分画工場建設を目指したが、タイ以外の国々では実現していない状況にある。その要因として血漿分画事業の特性と東南アジア諸国における血漿分画製剤の市場特性が考えられる。以下に示す。

#### (1) 血漿分画工場への投資

血漿分画事業は、装置産業といわれるように、血漿分画工場を建設するためには膨大な投資を要する。一般の医療用医薬品と異なり、原料血漿から最終製品までの製造工程は長く、それだけ多くの設備や装置を必要とすることから、例えば数十万 L 規模の工場を建設するには日本円で数百億円の投資が必要と推定される。工場建設後も設備の維持や GMP 要件の水準向上への対応にも継続的な設備投資も必要となる。また、老朽化に伴い 20～30 年に一度は建替えあるいは大規模な改修が必要となる。

東南アジア諸国では先進国に比べ人件費が安価であることから、東南アジア諸国で血漿分画工場を建設するには、先進国ほどの投資を要しないと考えられがちだが、血漿分画製剤の製造に用いる設備や装置は、特殊なものが多く、それらの供給業者としては欧米の数社しか存在しないものが多い。さらに血漿分画製剤は、最終製品に熱をかけて滅菌することができない無菌製剤であり、製造工程において無菌操作の環境を整備しなければならないことから一般の医療用医薬品と比べ高価な設備や装置を必要とする。よって、たとえ東南アジア諸国であろうとも血漿分画工場を建設、維持するには先進国並みの投資が求められる。

#### (2) 血漿分画事業のコスト構造

血漿分画事業は一般の医療用医薬品事業と異なり、製造原価に占める原料血漿の割合が高く、製造原価率が約 50～60%と高い。また、製造原価率の高さゆえに利益率が低く、研究開発への投資も一般の医療用医薬品事業と比べ十分に捻出できない構造にあり、新たな製品開発や技術導入への投資が少ないことが特徴である。このことは日本に限らず、海外の血漿分画事業者でも同じ構造にある。ただ、海外の大手血漿分画事業者は 1990 年代から M&A や工場拡大により規模を拡大したことにより、研究開発費を増大させるが可能となった点は、日本の血漿分画事業と異なる点である。

#### (3) 東南アジア諸国の血漿分画製剤市場

血漿分画製剤は高価な医薬品であることから、GDP と血漿分画製剤の使用量には一定の相関が認められる。東南アジア諸国の GDP が欧米と比較して低いことが、東南アジア諸国において血漿分画製剤の使用量が少ない原因と考えられる。

また、東南アジア諸国の血漿分画製剤市場をみると、アルブミンの使用量に比べ、免疫グロブリンの使用量が極めて少ない。製剤毎の市場の不均衡は、原料血漿を有効利用できない

ことを意味し、製造原価に占める原料血漿の割合が高い特性をもつ血漿分画事業にとっては、より採算性を悪化させる要因となる。

#### (4) 世界的な原料血漿の必要量

世界的な血漿分画製剤の需要増に伴い原料血漿の必要量も増加の一途をたどっている。増加する原料血漿は、主に米国で確保されており、世界の原料血漿確保は米国に大きく依存している状況である。一方で数百万 L を超える血漿 (recovered plasma) が使用されず、廃棄されていることが報告されている。

#### 13) ロシアの血液事業

血液事業は大統領令に基づき実施されているが、その下位の文書が 800 ほどある。その多くの基準は EU の基準に基づいて施行されているが、EU の基準は毎年更新されるので、それにあわせて国の基準も新しく更新していくのが煩雑である。

ロシアの血液センタ - は政府の管轄下にあるものと地方政府の管轄下にあるものがある。今回、サンクトペテルブルク市衛生部の管轄している血液センタ - とモスクワの救急病院 Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine の中にあるモスクワ市が管轄している血液銀行を訪問した。

サンクトペテルブルク市では市の衛生部の管轄している血液センタ - と、政府の管轄する輸血研究所および病院の血液銀行(11 カ所)で血液事業が行われている。サンクトペテルブルク市が管轄している血液センタ - は、付属施設としてプ - シキン市にもう一つ血液センタ - がある。また、献血車が 2 台稼働しており、サンクトペテルブルク市とその周辺地域に血液を供給している。この血液センタ - は年間の採血者数は約 25,000 人、採血量は全血およびフェレ - シス合わせて約 18,000 L である。

献血するに当たっては、本人確認をするためパスポ - トが必要で、ロシア人以外の外国人は献血できないという。採血前には血球数、ヘモグロビン値等血液学的検査及び血清タンパク検査を実施し、その数値を基に医師が判断している。全血の採血量は 450mL で 63mL の CPD 液と保存液としては SAGM が入っている。献血バッグは日本と同様のもので、初流血は 50mL ほどを除去し、それは検査用検体とする。

血液型の検査としては ABO と RhD のほか、Rh 型因子(EeCc)および K 抗原を検査している。

感染症のルーチン検査は隣のビルに Central Diagnostics Lab.があり、そこで実施している。サンクトペテルブルク市の血液センタ - と病院の感染症に関する免疫学的検査と NAT はすべてそこで実施している。ただ、血液センタ - の NAT は個別で検査しているが、病院の血液銀行からのものは 6 本プ - ルで実施しており、検査機器も委託先により異なっていた。

その他にも感染症に対する対策は積極的に取り組んでいる。血小板製剤に関してはすべての製剤の無菌試験を実施していた。血漿製剤(有効期間 3 年)は 6 カ月のクアランチンを実

施している。6 カ月後に電話等で再検査を依頼する。しかし、再検査に訪れるドナ - は約 70%とのことで、この比率を上げることが問題となっている。何回か電話で呼び出しを行うが、最終的に再検査に来なかった献血者の血漿を使用する場合は病原体不活化処理をするとのことであった。

モスクワでは、市の衛生部が管轄している血液センタ - と 15 の病院の血液銀行、そして政府の管轄下の血液センタ - と 80-90 ぐらいという多くの病院の血液銀行で血液事業が行われている。

Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine の血液銀行の献血者数は年間 3 万人ほどで、昨年度の採血は約 12,000 L の全血採血を行っているという。採血は午前中が中心とのことで、私が見学した日は午前中 64 人が献血し、全血採血が 46 人、赤血球フェレ - シスが 1 人、血小板が 2 人、血漿が 5 人であった。全血採血をしたものは採血後すぐその場で白血球除去を行っていた。主として血液は当該病院で使用するが、過不足がある場合は血液センタ - あるいは他の病院との需給調整を行う。

この病院では、まれな赤血球や血小板の液体窒素による凍結保存を行っていた。クリオプレシピテ - トの製造は行っておらず、市の血液センタ - から供給してもらうとのことであった。

なお、ロシアでは輸血用血液は日本のように画一的なものではなく、必要に応じて処理をしている。輸血血液中の白血球除去は全国的に見るとまだ少ない。

血漿分画製剤は、以前は高価であることと、輸入することが難しくあまり使用されていなかったが、現在では輸入製品も使用できるようになったという。私が訪問した Pirogovskogo Center ではアルブミンはバクスタ - 社の輸入製品を使用していた。しかし、フィブリノ - ゲン製剤としてはクリオプレシピテ - トを使用しているという。

#### 1 4 ) 台湾の血液事業

台湾の血液事業は医療財団法人台湾血液基金会により実施されている。血漿分画製剤は台湾血液基金会で集めた血漿をオーストラリアの CSL 社に製造委託している。危機管理上、日本にも血漿分画製剤製造委託が行われることとなった。

台湾の血液センタ - は、日本の影響を強く受けており、血液のスクリ - ニングに用いる機器は PK7300 を用いている。また、ALT の検査も実施している。HBV, HCV, HIV についてはミニプ - ル NAT(8 本プ - ル)もすでに実施している。

しかしながら、CSL 社では台湾から送られた原料血漿については血漿分画製剤製造前に自社でも NAT による検査を実施しているという。

台湾における血漿分画製剤の使用量に関しては、やはりアルブミンがたくさん使用されている。そのため、アルブミンの自給率は 10%にすぎない。それに対し、グロブリン(IVIG)の自給率は 100%である。しかし、その使用量は非常に少ない。IVIG は高価なため政府がその使用を制限しているという。

台湾血液基金会は CSL 社と第 VIII 因子製剤の製造も契約している。しかし、第 VIII 因子製剤は健康保険の支払いが遺伝子製剤のみを対象としているため、大量の第 VIII 因子製剤が期限切れを迎えようとしている。そこで、インドへ医療支援として送ることとなったという。

なお、日本へはアルブミンと IVIG のみの製造委託を行うという。

#### 15) ラオスの血液事業

最近のラオス血液事業は、採血数、供給数ともに微増で安定している。首都ビエンチャンでの供給は全血から閉鎖経路により調製された赤血球液に大きくシフトしている。血液使用量の多い疾患はサラセミアである。病院での検査が発展し、この患者数が増加しているという。今後、適合血供給が課題となると考えられる。

マラリアは急激に減少しており、昨年はビエンチャンではこの疾患への投与を理由とした輸血用血液・血液成分の供給は 0 であった。一方、 Dengue 出血熱は増加しており、輸血用血液・血液成分の供給も増加している。

成分製剤の供給により、さまざまな疾患への輸血が増加しているものの、未だ FFP、血小板、クリオプレシピテ - トなどは限られた医師しか使用しておらず、使用総数は非常に少ない。さらなる使用法などの周知を図る必要がある。

最近の問題は、抗 HIV 抗体と梅毒の陽性者が急増していると考えられる検査データが出ていることである。

#### 16) C-BCP について

日本赤十字社の BCP は血液事業に関わる関係者・関係機関に関する記述が少なかった。また、日本赤十字社の BCP は、Pandemic などの感染症や人的災害の記述がなかった。日本血液製剤機構の BCP は感染症や地震に関する記述があり、しかも簡潔にまとまっていた。リスクコミュニケーションに関しては、両 BCP ともに記述が少なかった。

C-BCP を作成する際の必要項目について、本研究では平時と BCP 発動前段階も含めた 6 段階について C-BCP を作成する上で必要な事項を検討した。6 段階は下記に示すとおりである。

- (1) 平時に関係者が行うべきこと
- (2) BCP 発動前段階
- (3) BCP 発動フェイズ
- (4) 業務継続・業務再開フェイズ
- (5) 業務回復フェイズ
- (6) 前面復旧フェイズ

#### 17) 血漿分画製剤供給のサプライチェーンの脆弱性について

血漿分画製剤のサプライチェーンにおいて脆弱性がある部分を同定した。その結果、安全な血漿製剤の安定供給を阻害する要因として、法令等の違反による業務停止、輸入原料や製剤の途絶、地震や台風などの自然災害、テロなどの人為的災害、大規模感染症による供給の途絶、献血者の減少による原料血漿の確保量の減少等があげられた。これらの要因に対する対応として、応急時における血漿分画製剤の確保・製造・販売等の基準を規定する血液法、薬機法等の平時を前提とした法律の適用の修正が求められる。

各製剤別の脆弱性を考慮すると、国内における緊急性が高く、限定的な企業でしか製造されていない製剤の確保に支障が生じる恐れのある高脆弱性の製剤確保の解決手段として国内外における血漿製剤の流通におけるアジア諸国の比重が年々増加していることがわかった。

#### 18) 遺伝子組換え製剤不足時の代替手段の在り方について

遺伝子組換え製剤不足時の代替手段の在り方については、2001年当時の日本における血友病 A 患者数は約 3,800 人で、多くはオンデマンド療法により血液凝固第 Ⅲ 因子製剤が使用されていた。その使用量は、約 2 億 3,000 万単位であり、うち国内献血由来血液凝固第 Ⅲ 因子製剤で 7,700 万単位、遺伝子組換え製剤で 1 億 5,000 万単位であった。このような状況下で一部の遺伝子組換え血液凝固第 Ⅲ 因子製剤が出荷停止となったことから、市場の混乱を避けるために他の血液凝固第 Ⅲ 因子製剤の供給量を増加させ、総供給量の約 2 億 3,000 万単位を維持した。

現在、日本における血友病 A 患者数は、増加傾向にあり約 5,300 人である。血友病 A 患者を重症度別で見ると、重症が 66%、中等症が 16%、軽症が 18% を占める。一方、血友病 A に対する治療法は、2000 年当時はオンデマンド療法が主流であったが、現在では重症患者を中心に定期補充療法が普及している。

血友病 A の患者数増と定期補充療法の普及により、日本における血友病 A 治療薬の供給量は増加傾向が続いている。2001 年以降、遺伝子組換え血液凝固第 Ⅲ 因子製剤を供給する企業が増えている。

#### 19) 最近の APEC の動向とアジア諸国の動き

アジア太平洋諸国が加盟している APEC の「血液の安全性に関するイニシアチブ 白書」から、その政策の方向性を分析した。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と GMP などの行政監督制度の統一化に重点を置いていた。現在、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したものであった。しかし、ラオスを含む多くの国々ではこの目標が達成されていない。

ラオスの血漿分画製剤の使用状況であるが、同国では血漿分画製剤はアルブミンのみが使用されているといっても過言ではない。調査を実施したピエンチャンの主要 5 病院では、2014 年と同様 Mother and Child Hospital では血漿分画製剤が使用されていなかったが、そのほかの 4 施設ではアルブミンの使用量は確実に増加していた。

グロブリン製剤(IVIG)は今回も Children Hospital 1 病院のみで使用されていた。使用症例数は 5 症例から 15 症例に増加していた。

インドネシアでは、安全な血液の供給のためにジョコウィ大統領は、血液関連業務における“QUICK WIN PROGRAM”政策を立ち上げた。それは、プライマリーケアをどのように監督し、組織化、協調させ、ドナーを支援し継続して献血をしてもらうようにするかを目的としている。

血液関連業務において、プライマリヘルスセンター、血液センターおよび病院が、献血ドナーの募集と選定での協力を通じて連携し、人々に血液関連の医療サービスを提供することを目指していた。

品質管理体制については、2015 年にインドネシア赤十字中央血液センターは血液センターのために品質向上の新たな仕組みを開発するとともに業務処理能力マップの自己評価を実施した。

それから 2015 年よりインドネシア血液センターは品質管理体制および GMP について品質と規制を専門とするコンサルタントの支援を受けている。

## 20) 医療機関における災害時等の血液製剤供給不足への対策準備状況

医療機関における災害時等の輸血用血液製剤ならびに血漿分画製剤供給不足への対策準備状況であるが、院内において災害時の対策マニュアルを整備している医療機関は、373 施設中 356 施設 (95.7%) であった。マニュアルの記載内容としては、診療体制やシステムダウン対策、緊急連絡網等については高率に整備されていたが、輸血用血液製剤や血漿分画製剤の管理・運用に関する事項の整備については 36.5% と最も低率であり、輸血検査を含む臨床検査に関する事項や院外との連絡・情報共有に関する事項も各々 62.6%、70.5% 程度に留まっていた。

また、合同輸血療法委員会の中で協議され院外関連機関との間で対策が立てられたか否かに関しては、協議を行なった医療機関が 39 施設 (11.1%) で、このうち対策策定に至ったのは 5 施設で回答医療機関全体の 1.4% に過ぎなかった。

## 21) 血漿分画製剤の製造に有利な価格とするための採血・保管・搬送方法について

北米では 700 以上ある有償の採漿センターで 4,000 万 L 近い原料血漿が採漿され余剰の血漿はヨーロッパをはじめとする他地域に輸出され、あまりにもアメリカに依存しすぎの側面がある。価格も 150USD/L 前後で取引されているようである。血漿分画製剤の製造に有利な価格とするための採血・保管・搬送方法であるが、日本では、原料血漿は 11 円 /

mL と製品である新鮮凍結血漿 ( FFP ) では 74 円 / mL もしくは 49 円 / mL と収入面で 4 倍以上の開きがあり、成分採血で原料血漿のみを製造することでは原価の低減化は望めない。従って、現状の輸血用血液の採血から余剰血漿をできるだけ多く確保することが重要である。日本赤十字社ですでに検討されており 1 . 全血献血からの血漿の回収率の増加、 2 . 血小板採血 ( PC+PPP ) による血漿の回収がポイントとなる。

10 年後の需要推計が赤血球製剤と血漿製剤が減少傾向、血小板製剤は 5 年後をピークに減少に転じる予測をしていることから、現状の採血本数が維持できれば、 1 . 自動遠心分離装置 ( TACSD ) の導入、 2 . 血小板採血の上限血漿採取量の見直し、 3 . 成分採血由来血漿製剤の余剰血漿分離、 4 . 置換血小板製剤の導入により余剰血漿を算出すると 20 万 L 確保可能である。保管方法については、余剰血漿や期限切れの血漿製剤や血小板製剤からの原料血漿をプールすれば、保管スペースを減らすことができ、貯留保管施設を小型化して設備や保管費用の低減化が期待できる。搬送方法は、業務の効率化により削減された人員や再雇用職員を活用して、供給課員を増員し、原料血漿運搬業務、採血現場からの原料回収、製造所と地域センター間の搬送と医療機関への供給を組み合わせることで効率的な運用が期待できる。外部委託費を極力抑えることで費用を捻出できる。その他、原料血漿目的の採血のみ検査の簡略化 ( プール検体での NAT を行い、再来時の検査で適のものだけ前回採血分を原料血漿として出庫する ) 方策を取り、検査費用の低減と安全性を担保することにより経費削減を図る。また、危機管理のため原料血漿を少し余分に保持すべきだという意見もあるが、分画製剤の有効期限を考慮して、メーカー側が分画製剤として余分に確保しておく方策もある。

#### D . 考察

##### 1 ) 血液製剤の確保等に関する主な法令等

##### 1 . 血液法 ( 安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律 )

血液法は、平時の血液製剤の需給計画の策定を視野に入れたものであり、平素より有事を想定した血液製剤の需給計画を策定することを意図していない。有事に対処するには、危機管理内容を含んだ基本方針に変更する必要がある。

##### 2 . 医薬品等健康危機管理実施要領

この実施要領は、一義的には医薬品等の副作用による健康被害の防止を意図したもので、血液製剤等の医薬品の不足がもたらす健康被害や社会への影響の軽減化を視野に入れたものではない。しかし、有事の際の血液製剤の安定供給のために、この要領を応用することも考えられる。



### 3. 厚生労働省防災業務計画

同計画の「第8節 個別疾病に係る防災体制の整備」の「第2難病」では、「都道府県は、人工呼吸器等を使用している在宅の難病患者その他特殊な医療を必要とする患者（以下「難病患者等」という。）に対する災害時の医療を確保するため、医療機関等の協力を求めるとともに、連絡体制を整備するなど、難病患者等の受療状況及び医療機関の稼働状況の把握並びに必要な医薬品等の確保に努める。」とされている。凝固因子製剤を使用する患者などは、「その他特殊な医療を必要とする患者」と解することが可能と考える。

### 4. 厚生労働省国民保護計画

「厚生労働省医薬・生活衛生局は、外国のみで販売されている医薬品または医療機器でのみ治療可能な健康被害が発生した場合等において、避難住民等に対する医療の提供のため緊急に輸入するほかないとき、これを輸入する者に対して特例的に製造販売の承認を与える。」という部分は、国内自給が達成されていない血液製剤を主として、武力攻撃を受けた際の緊急輸入・販売の要件を緩和するものとして血液事業への利活用が期待される。

しかし、全体として国民保護計画には血液製剤の安定供給について具体的に記載した部分が確認できなかった。

### 2) 米国 AABB の災害対応ハンドブック

米国の COOP（Continuity of Operations Plan；継続的災害対応計画）は、災害対応の継続を確実にするための包括的な計画である。

AABBの災害対応ハンドブックは、非常に起こる可能性の高い緊急事態、または潜在的に非常に重大な影響を与えるため考慮に値する緊急事態を、カバーするためにCOOPの考えに基づいて準備計画として策定されている。

いったん災害等が生じたときは、準備計画が実行される。また、災害対応ハンドブックを使用した関係者に対する教育・研修も行われている。

このように米国 AABB の災害対応ハンドブックは、災害等による血液製剤需要に適切にこたえられるように、平素より準備計画を策定し、実際の場面でそれを発動し、結果を評価してハンドブックの内容を改善している。

わが国では具体的な災害等による血液事業への影響を軽減するための事前計画は策定されていない。その主たる要因は、事業継続計画（BCP）を策定しても、それが単一の企業、官庁、関係部局等で、関係者を包括した横断的な BCP が策定されていないことによる。

米国の AABB の災害対応ハンドブックは関係者を網羅して、事務局も定めて具体的内容を盛り込んで策定されていることも日米間の大きな差異である。

### 3) 血漿分画製剤の製剤特性

血漿分画製剤の安定供給に際しては 血漿の確保、 血漿分画製剤の製造工程、 原材料

の輸送および製品の流通の3つの段階に分けられ、各段階におけるリスクとして、原料血漿の不足（との関連）、品質管理上の技術的欠陥（との関連）、大規模災害（との関連）が示唆された。これらのリスクと工程については複雑に関与するものと考えられた。一方、これらのリスクに対する脆弱性を評価するにあたり、フロー図を用いてリスクを低～高に分類した。

血液凝固因子製剤の多くは脆弱性が高く、免疫グロブリン製剤及びアルブミン製剤については脆弱性が低い傾向が示された。血液凝固因子製剤に関して国外メーカーでは遺伝子組換え製剤への切り替えが進んでおり、すでにF<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>、インヒビター製剤が提供されている。しかしながら、国内メーカーはすべて血漿由来である。平成25年度においてF<sub>1</sub>の国内メーカーの国内シェアは、遺伝子組換え製剤を含まない場合は100%であるが、遺伝子組換えを含めた場合は15%まで下がる等、国外メーカーによる寡占が顕著となっている。遺伝子組換え製剤のメリットとして、「ヒト血漿由来製剤と異なり感染症のリスクが低い点」、「原料血漿の需給状況を考える必要はない点」があげられるが、デメリットとして、「長期的な安全性に対する課題」、「遺伝子組換え製剤の供給量が増大することによる影響」、「ヒト血漿由来製剤の生産が(採算性が著しく低下し)困難」、「何らかの理由により海外製品が供給されなくなった際の危機管理上の課題（遺伝子組換え製剤は輸入に依存）」、「遺伝子組換え製剤に大きな副作用等の問題が生じた場合におけるヒト血漿由来製剤の代用が困難」、「連産品として売上が低下することによる他の製剤の価格上昇」という問題があげられる。論点として、「遺伝子組換え製剤の供給拡大における遺伝子組換え製剤とヒト血漿由来製剤のバランスの考慮」の検討が求められる。

平成13年に海外メーカーにおけるF<sub>1</sub>の製造工程上の問題からわが国への供給が停止したことで供給不足が発生した。また、NEJM(May 25,2016)において遺伝子組換え製剤は血漿由来製剤に比して中和抗体の発現リスクが高いことが指摘されている。

IVIGは中脆弱性に該当すると考えられたが、製法の開示、代替品への切り替えには、ライセンス供与及び承認手続きの基準を示すことが求められる。

免疫グロブリン製剤及びアルブミン製剤の多くは、低脆弱性に位置付けられるが、メーカーの市場における寡占の状況によっては、支えられない事態も起こり得ることから必ずしも脆弱性が低いためにリスクへの対応が必要ないということではない。

特に、緊急性が高い血液凝固因子製剤については、凝固因子としての機能を有する二重特異抗体の開発（Nature Medicine 18, p1570–1574,2012）、血液凝固を促すH12-(ADP)-liposome（置換血小板）などの新たな製剤の開発も進められており、これらが血液凝固製剤の高脆弱性リスクを軽減するものと考えられる。しかしながら、課題として薬事承認に向けた莫大な開発予算の調達を求めることとなり、産官学の連携が求められる。

#### 4) 分画製剤事業の特殊性と課題

分画製剤事業の特殊性は、原料血漿供給の一元化により、原料コスト構造を製造事業者の

意思で容易に変更できない点にある。また、薬剤価格は薬価制度の下、薬価改定毎に低減し、年毎に事業の収益性は減じられていく。製造設備の更新、製剤の改善改良にはコストがかかり、収益の一部はそのような対応のために内部留保として蓄える必要がある。分画製剤事業は、血液法の目的に沿った事業運営を行う点で公的性格が極めて強い一方で、自立した経営が求められるという課題を抱えている。

## 5) 分画製剤事業者に望まれるコンプライアンス

### / ガバナンス体制

分画製剤事業は血液法の理念に則り分画製剤の国内自給を目的として事業運営を行うものである。分画製剤事業者は、分画製剤の供給量を厚生労働大臣に届け出る必要があり、国は需給計画公表の義務を負っている。したがって、血液法の目標達成のために分画製剤事業者は需給調整において国と連携することが極めて重要である。さらに、原料血漿の供給元である、日本赤十字社との関係性は、唯一の原料供給元としてより深い連携が図られるべきであろうし、分画製剤が国内献血血液を原料としていることをサプライチェーンの各ステークホルダーと共有化することが望まれる。過去の薬害訴訟との関係から、薬害被害者、遺族を含めたステークホルダーの意見もガバナンス体制構築に反映されるべきであろう。監査体制は、研究開発から経理、販売まで横串の刺さるものがあり、そこから抽出された課題をコンプライアンスまたはリスクマネジメント委員会等で協議できる体制が望ましい。リスクマネジメントの観点では、ウイルス汚染対策は最重要課題であり、問題抽出からリスクアセスメント（リスク特定 リスク分析 リスク評価の一連のフロー）対策実施が常時稼働できる体制の構築も必要であろう。これらの体制の上に、安心して使える製剤であることを担保する信頼性保証体制が整備されることになろう。

## 6) 分画製剤事業者に望まれる機関特性

現在、国内の分画製造事業社の存立形態は、株式会社、一般社団法人、一般財団法人と三者三様である。機関特性上、株式会社は株主が構成員であり、株主への利益還元が主要な活動目的となる。分画製剤事業の特性は、法的特性、原料特性、製造特性、製剤特性の4点にまとめられる。いずれの観点においても、分画製剤は他の医薬品に比較して公益性が高く、医療上不可欠な製剤が多い。さらに、国内事業は規模拡大が難しく、薬価制度の下、薬剤価格は低下を続けており、医療ニーズの高い製剤があるにもかかわらず収益性は低い。一方で、原料特性上、製剤へのウイルス汚染のリスクを完全には排除できない課題を抱えている。製剤には医療ニーズに合わせて常時改善改良に努める必要性と技術進歩に合わせた適切なウイルス汚染対策を講じる必要性が求められる。

このような事業環境を考慮すると、分画製剤事業者が株主への利益還元を目的とした株式会社の場合、国内において長期間安定供給を行うには、株主の多くが事業の公益性を十分に把握・理解し、事業運営に協力する必要がある。一方で、一般社団法人、一般財団法人の

場合は、構成員への利益還元義務がなく、公的事业に特化しやすく、利潤を内部留保として事業計画のための各種投資（安定供給、製剤改良、ウイルス対策等）を行いやすい。会社法は一般法人法よりも事業体に対してコンプライアンス／ガバナンスを強く求めている面もあるが、一般社団法人、一般財団法人の場合、役員や監事を指名委員会もしくは会員総会等、株式会社と同等レベルのガバナンス機関を設定すれば、公的事业展開により適した機関になり得るだろう。

#### 7) アジア太平洋諸国の血液事業の安定化とわが国の血漿分画事業の危機管理に資する国際的枠組みの構築について

「安全で持続可能な血液製剤供給体制構築のための APEC 政策会合：APEC Policy Dialogue フィリピン、マニラ（2014年9月30日～10月1日）」を始めとする各種の血液事業の安定的そして質向上の取り組みが APEC 各国で推進されている。

APEC を構成している国々は、先進国から開発途上国まで様々である。当然、血液事業の普及度や技術的水準は国によって異なっている。

APEC で経済政策や投資とも絡めた形で血液事業を討議することは政府が関与する形でもあり意義深いものである。

APEC は 2020 年を Goal として血液製剤供給体制の充実に向けてのロードマップを作成しているところである。内容は、“血液製剤の安全性向上のための官民および NPO 等との連携”、“根拠に基づく血液事業政策の展開”、“適正使用”等である。わが国の政策とも一致しており、わが国としても APEC 域内国との協力が可能であると考えられる。併せてアジア太平洋地域で国際協力の枠組みができれば、わが国の血漿分画事業の危機管理に大いに役立つものと考えられる。

#### 8) 必要な原料血漿確保量と血液製剤の需給及び献血者確保との関係について

原料血漿の採血単価については、200mL 全血採血、400mL 全血採血、血小板成分採血そして血漿成分採血間で開きがある。全血採血ではこの 9 年間でやや低下しているものの血小板成分採血ではやや増加し、血漿成分採血に関しては単価が大幅に上昇していた。少子化と総人口の減少による献血者の減少と有効期限が短い赤血球製剤を過不足なく確保する必要から、400mL 献血者数を大幅に増やして recovery plasma を増量することは難しい。

原料血漿確保費用に対する「材料費」「人件費」「経費」「管理供給費」の寄与率をもとに採血単価を減らす方策を考えると、行うべきことは上記の条件下で可能な限り 400mL 献血者を増やして費用を増やす要因となっている“人件費”を圧縮することである。血小板成分採血は、“人件費”、“材料費”が費用を下げる作用を有していたが、“管理供給費”が費用を上げる要因となっていることから、管理供給費を下げるのが優先事項である。

「血漿成分採血」に関しては、“材料費”のみが価格を下げる方向に作用しているが、それ以外の“人件費”、“経費”、“管理供給費”は価格を上げる要因であった。これらを下げること



在している一方、この需要を満たすだけの血漿製剤を自国の血漿から製造できる技術、海外からの遺伝子組換え製剤を調達できる経済力は乏しい。このような状況を踏まえ、これらの国より血漿を輸入し、製剤加工して提供する手法、わが国より技術を必要とする国に移転させる手法の2つが考えられる。とりわけ、後者については、内閣官房健康・医療戦略室が掲げる国際医薬パートナーシップにおける製造基盤構築(バイオ医薬品)の方向性に合致するものと思われる。一方、緊急性が高い血液凝固因子製剤については、凝固因子としての機能を有する二重特異抗体の開発(Nature Medicine 18, p1570-1574,2012)、血液凝固を促すH12-(ADP)-liposome(置換血小板)などの新たな製剤の開発も進められており、これらが血液凝固製剤の高脆弱性リスクを軽減するものと考えられる。しかしながら、課題として薬事承認に向けた莫大な開発予算の調達を求めることとなり、産官学の連携が求められる。

#### 10) アジア諸国における血漿分画事業の動向と日本の血漿分画事業者によるアジア諸国への貢献の可能性について

##### (1) 東南アジア諸国での血漿分画工場建設

継続的な人口増加と高い経済成長率、血漿分画製剤の国内自給という考え方を背景に自国に工場を持つとする国がある。しかし、数十万L規模の工場を建設するには日本円で数百億円の初期投資を要するうえ、工場建設後も継続的な設備投資も必要となる。

血漿分画事業は一般の医療用医薬品事業と異なり製造原価率が高い特性であるのに加え、東南アジア諸国では市場規模が小さいのみならず、製剤毎の市場の不均衡があることから、より採算性を悪化させる要因がある。

さらに低い利益率であるため新技術導入のための研究開発への投資も捻出できず、継続的な運営も困難となることが想像できる。

東南アジア諸国では将来にわたる継続的な血漿分画事業の運営は困難を極めることが容易に想像でき、自国に血漿分画工場を建設することは第一選択とはならないと考える。自国での血漿分画工場を建設するためには、さらなる経済成長等の環境改善が必要である。

したがって、東南アジア諸国が自国の献血血漿を有効利用し、国内自給を目指すのであれば、まずは国外の血漿分画事業者へ製造委託することを考えること、将来自国に血漿分画工場を建設できる環境が整った時点で建設を考えることが得策と考える。

##### (2) 世界的な血漿分画製剤の需要増に伴う原料血漿確保の必要性

世界での原料血漿の必要量は増加の一途をたどっているが、その確保は米国に大きく依存している状況であり、米国に依存しすぎない原料血漿の確保が必要である。

一方で、数百万Lを超える血漿(recovered plasma)が使用されず廃棄されていると言われている。その要因としては、東南アジア諸国においては、自国の献血により輸血用血液製剤の供給に努めているが、輸血用血液製剤毎の供給量の不均衡によること、採血にかかるGMPが整備されておらず原料血漿として使用できないことが考えられる。上述した米国に大きく依存する原料血漿確保に対し、東南アジア諸国で余剰となっている血漿成分を自国

の血漿分画製剤の供給に利用することは、国内自給の観点のみならず、将来にわたる血漿分画製剤の安定供給の観点からも有用な手段と考える。

### (3) 日本の血漿分画事業者による東南アジア諸国に対する血漿分画事業への貢献

東南アジア諸国に対する血漿分画事業への貢献については、以下の三点が考えられる。

#### 製品の輸出

日本の血漿分画事業者は血液法により国内自給への貢献が求められており、輸出貿易管理令の「血液製剤の輸出承認について」において、輸出が制限されている。例外は、委託加工貿易、PKO 活動時、外国政府からの要請に基づく人道支援(安定供給に支障がない場合)の場合である。

昨今、薬事・食品衛生審議会血液事業部会において、輸出貿易管理令「血液製剤の輸出承認について」の改定に関する議論がなされている。近い将来条件付きで血漿分画製剤を輸出できるようになったとしても日本の国内自給を優先すべきであり、現時点で国内自給率が100%に達していないアルブミンや免疫グロブリンは輸出すべきではないと考える。ただし、将来国内自給が100%達成した上で、東南アジア諸国のニーズと合致すれば、未利用となる中間原料を利用して製品を輸出することは考えられる。

また、東南アジア諸国においては、すでに欧米の血漿分画事業者が子会社や代理店を通じて血漿分画製剤を輸入販売している。これに対し日本の血漿分画事業者は、東南アジア諸国での販路を持ち合わせていないことから、販路の構築や既存輸入品とのゼロからの競合を余儀なくされ、新規参入には多大な労力と時間を要することになる。

#### 製造受託

輸出貿易管理令の「血液製剤の輸出承認について」にすでに記載されている「委託加工貿易」であり、法改正を伴うのを待たずとも対応することができる。

製造受託では、委託国の国内献血から得られた原料血漿を原料として製造した製剤を委託国に戻すので、委託国の国内自給に貢献することができること、これまでに無駄にしていた委託国の献血血漿を利用して将来にわたる血漿分画製剤の安定供給に寄与できること、をメリットとして挙げることができる。

また、日本の血漿分画事業者にとって、東南アジア諸国との血漿分画製剤の製造受託は、委託国の行政や赤十字等との契約になろうことから、製品の輸出とは異なり、東南アジア諸国で販路を構築せずとも、既存の輸血用血液製剤の流通経路を活用できる可能性がある。

#### 採血システムに関する支援

東南アジア諸国においては、採血システムが脆弱であったり GMP が整備されていない国が存在する。このような国に対し、日本の血漿分画事業者自らによる援助は困難かもしれないが、All Japan によって支援することは可能であるかもしれない。このような支援を通じて東南アジア諸国で採血システムが整備され、その血漿を血漿分画製剤の製造に用いることができるようになり、さらに日本の血漿分画事業者が製造受託を行えば、その国への自給に貢献できることになる。

11) アジア諸国に最適な血液事業の在り方および検査体制等の整備について(ロシア、台湾、ラオスを例に)

ロシアとラオスの血液事業には似ている点がある。それは、両国ともペレストロイカの失敗により、1990年頃には経済が破たんし、困窮にあえぐ国民は献血から離れ、買血に変わったことである。その後両国とも再び献血へ舵を切った。

現在、ラオスでは献血の不足分は7.8%で、それらを親族・友人等からの献血で賄っているという。一方、ロシアでは未だ買血が残っている。ロシアには買血に関する「血液および(または)血液成分に対して報酬を支払うケ - ス、また、そのような場合の支払額について」という連邦法が2012年に施行されている。しかし、現在では買血の占める割合は全供血者の2%に過ぎない。

なお、ロシアでは、全血40回、フェレ - シス60回の献血で表彰され、それにはさまざまな特典が付与される。

血液型は人種により大きく異なる。ロシアでは白人が多いため、RhとK抗原を重視した輸血を実施しており、すべての献血者のこれらの表現型を検査している。そして、まれな血液型は、買血によってでも採血をし、凍結保存をしている。日本でもRh型関連抗体、特に抗Eはよく検出され、複合抗体として存在するケースが多い。抗体陽性、特にRh系抗体陽性の場合には表現型を合わせて輸血することも重要であると思われる。

また、輸血前検査はタイプアンドスクリーニング法を実施している。交差適合試験は患者が不規則抗体を持っているときのみ実施するので、その件数は非常に少ないという。これも日本では未だ交差適合試験が主流であるので今後の検討課題と思われる。

一方、台湾ではRhD陰性者は非常に少数(0.3%)で、かつ血清学的に陰性でも、その1/3はDELである。それよりも、医師の認識不足でRhD陰性血の供給を待つ間に患者が死亡する例が発生したことから、RhDの検査は不要であるとされてきた。しかし、輸血検査の自動化が進み、病院、血液センターにもカラム凝集法による自動機器が導入され始めた。カラム凝集法の血液型判定用カードはABOオモテ・ウラ検査とRhDのカラムが1枚のカードになっており、このカードを使用しABO型のみを検査すると、病院は大きな赤字になるので、RhDも検査し、保険点数を請求しなくなるといった状況になったという。

また、日本では抗Diaによる副作用があるので、不規則抗体スクリーニングにDia抗原陽性の血球を用いるが、台湾をはじめ東南アジアの国々では抗Miaが問題となることが多い。最近、日本赤十字社の協力を受けそのモノクローナル抗体の作製に成功したという。今後の台湾の血液事業に大きく役立つことと思われる。

ラオスにおいてもMia型は重要である。サラセミアの患者が多いことから、それらの患者へはMia型も考慮し、表現型を合わせた輸血が望まれる。

輸血感染症検査に関しては、個別NATの導入により日本では輸血による感染症は非常に少なくなった。輸血用血液のNATは多くの国で導入している。しかし、この検査の導入は



国の経済力と大きく関係しており、ラオスをはじめ開発途上国では未だ導入できていない。GDP per capita が 5,000 USD 以下の国ではそのほとんどが実施できていない。

一方、日本赤十字社とタイ赤十字社が共催するアジア地域赤十字・赤新月社血液シンポジウムへ参加しているアジアの国々では、そのほとんどが輸血関連感染症検査で陽性を示した献血者には医学的指導等を実施し、その後の献血を排除している。それにより一定の効果を示しており、献血者の陽性率は毎年減少している。しかし、先進国と比較すると開発途上国での陽性率は未だ高い。

ラオスでは、最近、抗 HIV 抗体陽性者が急増している。その多くは若者であるという。世界的には HIV の問題が落ち着いてきたせいも、諸外国からの HIV 関連の支援が終了し、国民への広報がなくなっている。また、ラオスでは陽性者の確認検査などを実施する予算もなくなったという。

その一方で、ラオスではクリオプレシピテ - ト製剤が米国の支援により調製できるようになった。そして、現在、クリオプレシピテ - ト製剤の使用を推進している。クリオプレシピテ - ト製剤の使用にあたっては輸血後感染症の注意がより必要になる。ロシアのような積極的なクアランチンの実施などが望まれる。定期的献血者の血漿の使用も一つの手段であろう。

血漿分画製剤をラオス人のほとんどは購入する経済力がない。また、ラオスの人口は 600 万人に過ぎず、自国で分画製剤を作るのは無理がある。

ラオスでは新鮮凍結血漿(FFP)はほとんど使用されていない。しかし、ラオスの献血者の血漿は、さまざまな免疫グロブリンを含んでいる。ラオス人では抗 A 抗 B 抗体の抗体価が高いが、デングウイルスをはじめ、HAV、HBV、HEV の陽性率も日本人よりはるかに高い。さまざまな感染症に対する IgG 型抗体を含む血漿は、グロブリン製剤の原料としては有用と思われる。

日本人の免疫グロブリンは、衛生環境の改善などにより、近年、低下している。ラオス人と比較し明らかに力価が低い。ただ、ラオス人では ABO 血液型に対する凝集力価も高いので、その抗体の血漿分画製剤への混入による溶血性副作用を心配する声もある。幸い、最近の技術革新により、抗 A 抗 B 抗体除去フィルタ - がすでに開発されており、それを導入している企業もあるという。

血漿分画製剤の製造所での NAT 検査、抗 A 抗 B 抗体除去フィルタ - の導入により、開発途上国からの原料血漿の使用は安全性にそれほど大きな影響を与えないと思われたい。

## 1 2 ) 危機管理について

C-BCP に盛り込むに当たって参考にした豪州とカナダの危機管理計画であるが、豪州もカナダのサスカチュワン州の計画も、ほぼ同じような内容であった。血漿分画事業を含む血液製剤供給の危機管理について、中央政府、地方政府、製造事業者、医療機関関係者などを含む包括的な計画である。

これら 2 つの計画は、中央政府などが主導的に音頭をとり、関係者をまとめて策定したものである。また、より具体的に行動規範を提示していることが、計画の実効性を裏付ける根拠となっていると考えられる。

危機事象の重度に応じてフェイズ分けをして計画を策定していることは、より細やかな事象対応が可能となるものと思われる。さらに、計画の中に品質管理のサイクルに基づいた改善機能を包含していることも評価できる。

一方、わが国の血液事業や血漿分画事業の BCP は、関係者を網羅したものではなく、また、内容面でも密度が低いものとなっている。各事業体が単独で作成したもので、関係者相互の連携を視野に入れたものではない。あくまでも各事業体内部で完結して作成されるために、そのような結果になったものと考えられる。

関係者を巻き込んで包括的な BCP (C-BCP) を策定する体制と意識が欠如していると考えられる。

輸血用血液製剤や血漿分画製剤の供給危機に際して盛り込まれるべき事項としては、連絡系統の確立と情報共有、輸血関連検査と製剤の品質在庫管理体制の維持、適切な判断基準による血液製剤の院内需要調整といった事項が必要と考えられる。

しかし、今回の災害拠点病院に対する調査において「輸血用血液製剤または血漿分画製剤の在庫管理・運用等」に関して記載のあるマニュアルに焦点を絞ってみたところ、血漿分画製剤運用に関する薬剤部門との連携や院内への周知システムといった院内連携や情報共有に関する事項や、回収式自己血の使用や患者の血液製剤使用に係る優先順位付けといった院内の血液製剤需要抑制に関する事項の記載が低率であった。更には、非常事態に応じた輸血検査の SOP 整備率も 20% 台に留まり、血液製剤に特化した危機管理マニュアルの内容としては、依然実践的な状況に達していない施設が多数存在するものと考えられた。

以上のような体制を整備するにあたっては、輸血医療に関し一定の権限を有し且つ院外との連携機能を有する指揮系統の確立と客観的な判断基準に基づく計画プラン、すなわち Business Continuity Plan (BCP) の立案が重要なポイントになる。前者に関しては、平常時も含め院内の適正且つ安全な輸血医療を推進するために、輸血責任医師を配置し検査や血液製剤の管理部門を一元化する取り組みが重要でありこれはわが国では既に広く普及している。今後、非常事態においても、輸血責任医師が院内の輸血検査や血液製剤運用に関して明確な権限を行使可能であるような施設内のコンセンサス形成と手順化が要求される。後者については、製剤の供給状況の変化が院内在庫に及ぼす影響のリスク分類とこれに応じた対策と院内行動の手順化が肝要である。例えばオーストラリアの National Blood Supply Contingency Plan のような前例があり、血液製剤の供給不足状態に係るリスク分類と各フェイズにおける医療機関、検査サービス、血液製剤供給業者そして行政機関が各々取るべき行動計画の明確化が重要である。また、カナダのサスカチュワン州の地域保健医療施設における血液不足事態に対する管理計画では、リスク分類に基づく緊急時血液管理計画の適正且つ円滑な運用のために、医療機関間で共通に運用可能なチェックリストや計画

のテンプレート、連絡票等が準備されている。

合同輸血療法委員会が連携構築の仕組みとして機能している事例は少ない。今後、より実践的な対策協議や共同の訓練等の実施が求められる。

血漿製剤の安定確保を図るうえで、国外に生産拠点を確保することも選択肢として考慮する必要がある。そこで、ベトナムにおける血漿製剤の国内調達の現状について調査を行った。ベトナムで調達できる血漿量は、150,521L（2013年度）であり、250mlあたりの血漿単価は\$ 10.5（2013年度）である。バッチサイズとして1,500～3,000L、最新の血漿分画技術、GMP-WHOの基準を満たす、アジア市場を見越した価格設定が見込まれている。周辺環境として、国産血漿製剤確保の需要増、高い能力を有する製薬企業の興隆、政府による高度技術事業の新興とインセンティブの供与があげられる。

一方で、事業遂行上の課題として、高度技術の利用制限ならびに大手外国企業との競合があげられる。とりわけ、生物製剤としての複雑性、不安定性があることで化学薬品と比較しても極めて高い製造コストとなり、それがネックとなるが、アジア全体を視野に入れた場合、物流面において戦略的な価値は大きいと考えられる。

遺伝子組み換え製剤であるが、血友病 A 患者数の増加と定期補充療法の普及により、血友病 A 治療薬の供給量は増加傾向にあり、2001年と比べると約3倍となった。

このような状況下で、過去と同様に一部の血液凝固第 Ⅲ 因子製剤の出荷が停止すると、市場が混乱することが予想される。しかし、近年では 血液凝固第 Ⅲ 因子製剤の供給企業数が増加したこと、同一企業が複数の血液凝固第 Ⅲ 因子製剤を供給していること、から血液凝固第 Ⅲ 因子製剤の供給体制は、2001年当時と比べると大きく改善され、血液凝固第 Ⅲ 因子製剤の安定供給に対する懸念は薄れている。加えて、2018年12月に国内で生産される機能代替製剤が血友病 A 治療薬として承認された。本剤は血友病 A 治療における 頻回投与の回避、インヒビター発生リスクの低減が期待されることから、今後多くの患者が使用することが予想されている。よって、本剤の供給により、血液凝固第 Ⅲ 因子製剤の安定供給により一層貢献することが考えられる。また、2001年当時一部の遺伝子組換え血液凝固第

Ⅲ 因子製剤の出荷停止時には、海外で生産された遺伝子組換え製剤の供給量確保が困難であったが、本剤は日本国内で生産されることから、日本国内における血友病 A 治療薬の供給をより一層確保しやすくするものと考えられる。

原料血漿の確保方策であるが、免疫グロブリン製剤の適応拡大に伴って需要が増大する原料血漿を、将来にわたって安定的に確保するためには、現状の輸血用血液の採血から余剰血漿をできるだけ多く確保することが経済的である。しかしながら、輸血用血液の需要は今後少しながら減少していくことが予測され、需要が増大する原料血漿の不足分を補うには新たに原料血漿に特化した確保対策が必要である。その際、献血者確保のみならず対費用効果が問題となるが、より安価に原料血漿だけを採血できる装置・キットの導入が不可欠であり、海外で使用されている装置に加えて、以前日本赤十字社でも使用されていた膜式血漿採血装置の見直しなども検討されるべきであろう。

また、安定した原料血漿の価格維持のため、唯一の採血事業者である日本赤十字社は安定した経営基盤の構築のために保管検体の分離保管や原料血漿の搬送などの面においても全体のさらなる業務の効率化が必要となるであろう。

インドネシアの感染症対策は、不衛生な飲料水であるため清潔な水道設備の建設から始めなければならない。マラリア、ジカ熱、りんご病、梅毒、デング熱など先進国では希な感染症で感染率が高いものがあり、検査システムも確立されていないので、安全対策の原点である問診によって輸血感染を防いでいると解される。

### 13) インドネシアの血液事業

インドネシアでは、これらの障害を懸命に克服し、血漿分画製剤の国内自給を目指している。

そのため近年、品質確保のプロジェクトや法の整備、GMPの改定などに力を入れ、品質、安全性の向上に努めている。APECの方針にも沿ったものである。

## E. 結論

わが国の現行法規や行政計画等を用いて危機管理の観点からの血漿分画製剤の安定的確保や供給体制の構築に資するBCP等の血液事業の危機管理計画の策定可能性を検討した。

各事業体内部で完結するBCPより、官庁、血液事業関係者、医療関係者、日本赤十字社、血漿分画製剤製造事業者などの関係者が、全国規模や地域単位で連携することによって、1事業者が単独で行うことが難しい活動を、関係者が協力・連携して包括的な活動として行うことで国や地域、そして組織全体の事業継続能力が高まる。官民が一体となって包括的なBCP(C-BCP)を策定しなければならない。

また、血漿分画製剤のサプライチェーンを維持するためには、まだ十分な国内製造体制が整っていないアジア各国との連携が最も効果的であると考えられる。

遺伝子組み換え製剤については、日本国内で生産される機能代替製剤が血友病A治療薬として承認され、今後本剤が普及することが予想されことから、今後は血友病A治療薬の供給をより一層確保しやすくなると考えられる。

平成28年度研究では、豪州とカナダのサスカチュワン州の血漿分画事業を含む血液製剤供給の危機管理計画を分析した。今回の米国AABBの災害対応ハンドブックと同様、中央政府、地方政府、製造事業者、医療機関関係者などを含む包括的な計画であった。

これらの計画は、中央政府も関与して関係者をまとめて策定したものである。また、より具体的に行動規範を提示していることが、計画の実効性を裏付ける根拠となっていると考えられる。

今後、わが国において危機管理の観点からの血漿分画製剤の安定的確保および供給体制の構築するためには、下記の構成員からなる会議体を発足させ常態化して諸案件検討して

いく必要がある。

分画製剤事業者のコンプライアンス／ガバナンスを考える上で重要な視点は、「自立した経営」の中で、「公的事业」を展開することにある。「自立した経営」とは、独立して事業計画を組み上げ、独自の視点であるべき姿を追求することである。さらに、「公的事业」であることは、分画製剤事業者が、分画製剤の法的特性、原料特性、製造特性、製剤特性の観点で他の医薬品と異なることを認識した上で、血液法の基本理念に則り、安全な製剤の安定的な供給と安全性向上のための技術開発の義務を負っている点にある。コンプライアンスの要は、“予防処置”と“リスクマネジメント”にあり、分画製剤事業は、これらの点を踏まえコンプライアンス重視の組織体制の構築が要求され、その上に、安心・安全と製剤の安定供給を保証する信頼性保証体制が機能する必要がある。ガバナンスはそのような組織体制の構築・維持の舵取りを行うことを意味するものであろう。適切な組織体制を構築することはもちろんであるが、コンプライアンス／ガバナンス体制のレベルを向上させるためには、ステークホルダーである患者や医療関係者等に対して、適切な情報を開示し透明性を確保すること、そして対話を通じて得られた声に耳を傾け経営に生かすことも重要と考える。適切な組織体制の構築を達成することにより、高レベルのコンプライアンス／ガバナンス体制が実現できるであろう。分画製剤事業者を含め、どのような事業体であろうと、社会環境に適合する事業目標を設定し、目標達成のため日々努力を重ねながら事業運営を行い、事業継続（going concern）を目指すことが企業の使命であり、社会的責任である。分画製剤事業者の目指すところは、血液法で明確に規定されており、必要度の高い製剤を安定的に供給しつつ、分画製剤の国内自給化を達成することにある。血液法の目的は国民の保健衛生の向上に資することであり、コンプライアンス／ガバナンス体制も分画製剤事業者の目的に合致したものである必要があることは言うまでもないことである。

APEC のようなところが血漿分画製剤を含む血液事業の問題に取り組むことは、問題解決に少なくとも政府の関与が期待できることである。

わが国で有事の際にも血漿分画製剤を安定的に確保するためには、国際的な協力関係の構築が必要である。APEC の活動は、アジア太平洋諸国の血液事業の質向上や安定供給に寄与するものと考えられる。中進国・開発途上国を含むすべての国において血液供給体制の確立の必要性がある。それが日本の血漿分画製剤の危機管理にも直結するのである。

加えて血漿製剤の安定供給を考慮する上で、範囲の経済性という本製剤の特殊性を考慮した場合、これらの製剤の需要が高い反面、まだ十分な国内製造体制が整っていないアジア太平洋諸国との連携が、やはり最も効果的であると考えられる。一方で、安全性、品質管理、安定供給を図る上でさらなる制度、技術面での検証が必要と考えられる。また、凝固因子を介さない新たな血液代替物の開発が喫緊の課題である。

原料血漿の安定的確保に関しては、輸血用血液製剤の血漿から 72 万 L、血漿成分採血により 28 万 L の合計 100 万 L が最大確保量である。これに加えて将来は、新たな増量対策により同じ献血者数で 20 万 L 程度の増量が可能で、合わせて 120 万 L の確保が可能であ

るとされている。しかし、そのためにはためには、平日に献血できる献血者を増やすなどの環境整備が必要であり、併せて国・地方公共団体の協力が必要となる。

計算上は現体制下でも約 120 万 L の原料血漿の確保は可能である。今後解決すべき課題としては、血漿分画事業は“連産構造”を有していることから、製造や供給の最優先目標とする製剤とそうではない製剤との調和をいかに確保していくことである。これがうまくいかないと、原料血漿の確保量を増加したために製剤によっては余剰血漿が生じて廃棄に至る事態も想定される。安定供給を阻害する要因にもなりかねない。

また、原料血漿を確保する方法として、成分血漿採血があるが、これに要する費用が高額である。輸血用血液と同等の検査や品質を求めるのではなく、安全性に配慮しつつ人件費を削減するなどの方法を新たに考える必要がある。

東南アジア諸国の製造体制については、工場への膨大な設備投資、原料血漿費により製造原価高である血漿分画事業の特性、各国の経済力に起因する小規模の血漿分画製剤市場等の経済的観点から自国に血漿分画工場を建設することは困難と考えられ、将来も血漿分画製剤は輸入に頼らざるを得ない。

世界的な血漿分画製剤の需要増に伴い、原料血漿の必要量は増加の一途をたどっていることから、東南アジア諸国では自国で使用される血漿分画製剤の安定的供給のためには、自国の原料血漿を有効利用し国内自給に役立てることが肝要と考えられる。

現時点において、日本の血漿分画事業者は、東南アジア諸国からニーズのあるアルブミンや免疫グロブリンを輸出することができないこと、東南アジア諸国において販路を有さないことから、製品を輸出するよりも製造を受託することが最も東南アジア諸国に対して貢献できる方策と考えられる。

また、採血システムなどが未整備の国に対しては、これらを整備する支援も日本が貢献できる一つと考えられ、血漿分画製剤の製造受託を含めて、その国の自給に貢献できる可能性がある。

アジア太平洋諸国の血液製剤の使用状況を考慮すると、アジアの貧しい国の人々には分画製剤は高価で入手が困難である。購入できたとしてもアルブミンで、グロブリン製剤は難しい。安全性の確保に NAT の導入が重要であることも間違いない。しかし、NAT を導入できない貧しい国でも定期献血者を増加させ、献血者の積極的な献血後のケアと血漿製剤のクアランチンなどで安全性を高めることは可能と思われる。一方、それらの国の血漿は分画原料として有用である場合がありそうである。有用な資源を委託製造することにより、わずかであろうが価格を抑えることも可能であると考えられる。

第 5 回 APEC Blood Safety Policy Forum で検討された“集約化と規制の調和”をラオスに当てはめると、集約化を行ったとしてもそれほど多くのコスト削減は見込めない。一方、廃棄している FFP を血漿分画製剤の原料血漿として製造委託することは重要である。開発途上国では自ら先進国が満足する GMP 基準を作成することは難しい。わが国は製造委託等を希望する国には、具体的な受入れ基準を示し、また、その査察および指導をするような支援

を考えるべきではないかと思われる。このような支援により、それらの国の規制作成にも寄与でき、血液製剤の安全性もより高めるものになると思われる。

原料血漿の確保については、現状の輸血用血液の採血（全血、PC+PPP、PPP）から余剰血漿をできるだけ多く確保する方策だけでは、需要増大する原料血漿の確保は困難となることが予想され、輸血用血液のみならず、今後は原料血漿に特化した採血も必要である。

インドネシアをはじめとしてアジア諸国の血漿分画事業は分岐点に来ている。欧米企業を中心に、原料血漿の確保は、企業にとって死活問題となっている。アジア諸国は多くの血漿を無駄に廃棄していることから、有望な原料血漿確保先と考えられる。加えてわが国でも原料血漿確保のための“第二採血所”の導入の提案もされている。善意の献血の理念を礎とした血液事業の将来像の議論を国民全体で真剣に議論する時が来ている。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G . 研究発表

##### (1)論文発表

[原著論文]

1. Chiharu Kano, Minoko Takanashi, Asami Suzuki, Kazuo Kawahara, Koichi Chiba, Hideo Nakanishi, Junki Takamatsu, Akiko Kitai, Koki Takahashi. Estimate of future blood demand in Japan and the number of blood donations required. ISBT Science Series vol.0 p.1-7, 2018
2. Woonkwan Hyun, Kazuo Kawahara, Miyuki Yokota, Sotaro Miyoshi, Kazunori Nakajima, Koji Matsuzaki, Makiko Sugawa The Possibility of Increasing the Current Maximum Volume of Platelet Apheresis Donation. Journal of Medical and Dental Sciences vol.65 p.89-98, 2018
3. 金谷泰宏、市川学.被災地における保健医療情報の共有化技術の実装と課題.病院からの全患者避難 災害医療フォーラム全講演, 医薬ジャーナル社, 180-190, 2017
4. 金谷泰宏、市川学. 超スマート社会(Society 5.0)における医療サービス, 医療白書 2017-2018 年版, 日本医療企画, 34-39, 2017
5. Iwata K, Fukuchi T, Hirai M, Yoshimura K, Kanatani Y. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions after the great east Japan earthquake, 2011. Medicine, 2017,96
6. Ochi S, Kato S, Kobayashi KI, Kanatani Y. The Great East Japan Earthquake: Analyses of Disaster Impacts on Health Care Clinics. Disaster Medicine and Public

Health Preparedness, 2017,29:1-5

7. Chang S, Ichikawa M, Deguchi H, Kanatani Y. Optimizing the Arrangement of Post-Disaster Rescue Activities: An Agent-Based Simulation Approach. JACIII 2017,21:1202-1210
8. Chang S, Ichikawa M, Deguchi H, Kanatani Y. A General Framework of Resource Allocation Optimization and Dynamic Scheduling. JCMSI 2017,10:77-84
9. Daisuke Ikeda, Makiko Sugawa and Kazuo Kawahara. Study on Evaluation of alanine Aminotransferase(ALT) as Surrogate Marker in Hepatitis Virus Test. Journal of Medical and Dental Sciences. Vol.63, p.45-52, 2016.

[学会発表]

1. 河原和夫 .アジア諸国における血液製剤事業 第32回日本エイズ学会学術集会・総会 . 2018年12月 . 大阪市
2. 河原和夫、菅河真紀子 . 献血可能集団サイズの経時的変化についての一考察(第1報) 第42回日本血液事業学会総会 . 2018年10月 千葉市
3. 菅河真紀子、河原和夫 . 献血可能集団サイズの経時的変化についての一考察(第2報) 第42回日本血液事業学会総会 . 2018年10月 千葉市
4. 河原和夫、菅河真紀子、松井健、富田清行、長谷川久之、大山功倫、大家俊夫、小暮孝道 . 献血不可理由が献血者確保に及ぼす影響について 第77回日本公衆衛生学会総会 2018年10月 郡山市
5. 菅河真紀子、谷慶彦、佐川公矯、小暮孝道、松井健、富田清行、長谷川久之、大山功倫、大家俊夫、河原和夫、杉内善之 . 血漿分画製剤の安定的供給 Mini-Pool Fractionation方式の検証 第77回日本公衆衛生学会総会 2018年10月 郡山市
6. 河原和夫 . ガンマグロブリン製剤を主とした血漿分画製剤使用の世界的動向 第66回日本輸血・細胞治療学会総会 . 2018年5月 宇都宮市
7. 河原 和夫、 菅河 真紀子、 嶋崎 亮介、 井上 慎吾 . わが国の献血状況の変化について 第41回日本血液事業学会総会(福岡市). 2017年10月31日から11月2日 .
8. 河原 和夫、 嶋崎 亮介、 菅河真紀子 . アジア諸国の血漿分画製剤需要の将来予測とわが国の協力の在り方に関する研究 . 第76回日本公衆衛生学会総会(鹿児島市). 2017年10月31日から11月2日 .
9. Kanatani Y. Perspectives in satellite and simulation technologies for disaster response. World Bosai Forum IDRC 2017 in Sendai, Miyagi, 2017
10. Kanatani Y. Medical responses to CBRNe accidents. Non-Conventional Threat(NCT) Asia 2017 and the 8th SISPAT(Singapore International Symposium for Protection Against Toxic Substances) conference and exhibition, Singapore, 2017



11. 河原和夫、菅河真紀子、津田昌重、友清和彦、金谷泰宏 . 危機管理の観点からの血漿分画製剤の安定的確保および供給体制の構築について . 第 40 回日本血液事業学会総会 . 2016 年 10 月、名古屋市 .

#### H . 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む )

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし