

## わが国の APEC の基本方針に対する立ち位置を含めた 国際協力の在り方に関する研究

研究分担者 松田利夫 (北里大学 薬学部 社会薬学部門)

研究代表者 河原和夫 (東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科)

### 研究要旨

アジア太平洋経済連携会議(APEC)では血液製剤の安全性に関する対策も検討している。開発途上国の血液製剤は、先進国と比較すると、品質管理が十分とはいえない。欧米では新たな原料血漿の入手先としてアジア地域を考えてはいるものの、品質管理が未だ十分とは言えず、アジア地域、特に東南アジアの国々では 80%を超える血漿が廃棄されている。

血液センターにおいて品質管理を十分にいき、そ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れば、それにより開発途上国においても NAT 検査を導入することが可能になるなどの利点があると考えられた。

わが国においても海外からの血漿分画製剤の製造委託が始まる。開発途上国では自ら先進国が満足する GMP 基準を作成し、実行することは難しい。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、輸血用血液の安全性も確実により良いものとなるであろう。近年、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。アジア地域の血漿はそれらを補う重要な資源であると考ええる。

### A . 研究目的

第 5 回アジア太平洋経済連携会議(APEC) Blood Safety Policy Forum が 2018 年 12 月、台北市で開かれた。アジア、特に東南アジアにおける輸血用血液と血漿分画製剤の安全性を向上させるため、検査・製剤などの業務をできる限り大きな血液センターに集約化すること、また、血液に関する品質管理等の規制

の統一化について議論がなされ、APEC Blood Safety Initiative White Paper (APEC 白書)が提出された(本報告書添付資料参照)。

そこで、わが国が国際協力を実施するにあたり、この APEC の方針(集約化と規制の統一化)が開発途上国にどのように受け入れられるのかを検討するため、ラオスを開発途上国の一つのモデル国として設定し、考察するこ

ととした。そして、問題点などを洗い出すことにより、今後のわが国の国際協力の在り方についても考察する。

## B．研究方法

2018年12月10、11日、台北市で開かれた第5回APEC Blood Safety Policy Forumに参加し、その方針、考え方を確認、整理した。

ラオスの血液事業については、ラオス赤十字中央血液センター(Lao Red Cross National Blood Transfusion Centre: NBTC)からの公表資料を基にその現状を調査するとともに、所長 Dr. Chanthala Souksakhone と意見交換を行った。また、隣国であるタイの資料も収集した。

(倫理面への配慮)

本研究は「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」の一環として、東京医科歯科大学において審査を受けた。倫理委員会など承認番号は下記のとおりである。

倫理審査：M2017-195

利益相反マネジメント委員会：C-G2017-056

## C．研究結果

### ラオスの基本情報

ラオスは東南アジアの中央に位置し、国土は23.7万Km<sup>2</sup>(日本の本州の面積とほぼ同じ)で、周囲をタイ、カンボジア、ベトナム、ビルマ、中国に囲まれた海のない国である。人口は690万人、首都はビエンチャンで、その人口は88万6千人である(2017年,ラオス統計局)。1) ラオス中央銀行によるラオスの2017年のGDP(名目)は140兆7,490億kip(約169億USD)、一人当たりGDPは2,472ドルで、GDP成長率は6.89%、消費者物価上昇率は0.83%と急激な成長を示している。失業率

は2.1%(2016年,計画投資省)であった。

### ラオスにおける輸血用血液の採血・供給状況

ラオスにおける血液事業はラオス赤十字により行なわれているが、共産主義国で赤十字職員は国家公務員である。

ラオスでは首都ビエンチャン特別市にある血液センター(NBTC)が中心となり血液事業の運営にあっている。NBTCの監督下に各県の県庁所在地に1カ所ずつ、計17の血液センターがあり、それぞれが採血、検査・製剤、供給を行っている。

2018年の採血本数は献血46,102名、家族血2,968名、計49,070名である。採血量は350mLの全血採血のみである。献血本数は、毎年、増加し続けており、2024年には人口当たりの献血率が1%を超える事業計画が立てられている。現在、人口当たりの献血率は0.75%と未だ低い。しかし、首都ビエンチャン特別市での献血率は2.5%で、WHOのガイドラインに記載されている輸血用血液の必要採血量である人口の2%を超えている。

ビエンチャン特別市にあるNBTCの採血本数は20,609本で、全国の採血本数の43%にあたる。輸血用血液のうち、全血(WB)で使用されるものは31%で、58%は赤血球液(RC)として使用されている。しかし、赤血球液を調製した残りの血液成分はほとんど使用されておらず、血漿の90%以上が廃棄されている。

2014年から、米軍の援助によりクリオプレシピテートが調製できるようになったが、クリオプレシピテートは限られた本数しか使用されておらず、NBTCでは2017年までの使用量は年間200本ほどであったが、2018年は1019本と使用数の増加が認められた。

血液代金

ラオスにおける一人当たり GDP は 2000 年より 8 倍近く増加したものの、患者が支払う血液代金は 2000 年に定められた 70,000kip (897 円)のままで、不足分(約 3500 円)は政府と海外援助で賄っている。最近、海外からの援助は非常に減少しているが、その分政府からの資金援助は増加している。

日本の価格と比較すると 10 分の 1 と非常に安い価格となっているが、タイの血液代金と比較するとそれほど大きな差はない。タイの血液代金は、白血球除去など、調製過程における付加価値により

価格は増加していく。全血は白血球を低減化したものの価格しかないが、ラオスと同じレベルの白血球除去をしていないタイの成分製剤の血液代金はラオスとよく似た価格である。

#### 検査関連

採血した血液は、試験管法による ABO(オモテ・ウラ)・Rh 血液型、不規則抗体検査(37、AHG)、梅毒血清学的検査(RPR)、抗 HCV 抗体(rapid test)、抗 HIV 抗体、HBs 抗原検査を実施している。抗 HIV 抗体と HBs 抗原は NBTC では ELISA 法で、それ以外の血液センターでは rapid test を実施している。抗 HIV 抗体の陽性率は 2016 年ごろから上昇し始め 2018 年は 0.26%へ上昇した。2018 年には梅毒の陽性者も急増している。

地域別にみると、中国が 100 年間借り上げてカジノを作ったボケオ県では、2018 年の陽性率は 0.71%と非常に高い。ビエンチャン特別市も 2018 年は 0.39%と高かった。

感染症に対する検査費用は、NBTC と NBTC 以外の各血液センターで異なる。Anti-HIV と HBsAg を合わせた 1 検体当たりの試

薬代は rapid test が 473 円に対し、ELISA は 618 円と高がついている。

NAT を含めて TTI 関連検査費用は、日本での購入試薬代金から 1 検体当たりの検査費用を計算したものとタイの血液センターに検査依頼した時の 1 検体当たりの価格はそれほど差がない。ラオスの価格も 3 項目(anti-HIV, HBsAg, anti-HCV)のみの免疫学的検査試薬代であるが、NBTC では 853 円と、タイ、日本の価格とほぼ同じであった。

一方、タイ赤十字社製血液型判定用試薬のタイにおける販売価格は、日本よりはるかに安い。ラオスはタイ赤十字社製の同じものを輸入しているが、タイの価格の 2 倍になっている。バッグは民間企業のもをラオスでは使用しているが、これもタイの約 2 倍の価格である。

#### 血漿分画製剤

ラオス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。<sup>2)</sup>

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。しかし、前回は韓国の援助を受けて通常 350 USD するものが 150 USD と安く入手出来ているとの話であったが、現在はその援助は打ち切られており、患者は IVIG を購入するためにタイに行くという。そのため、IVIG の価格は不明である。

血友病の患者は前回まではわずかな患者がいるとの話のみで、具体的には明らかでなかったが、今回、ピエンチャン特別市内の病院

で治療を受けている患者は 17 名いると判明した。Mahosot Hospital がその専門の受け入れ施設に認定され、ここで 15 名の患者が治療を受けていた。Mahosot Hospital での治療は 2018 年の初めまでは新鮮凍結血漿(FFP)を使用していた。そこで医師に血液センターからクリオプレシピテートが供給できるようになったので、その使用を検討すべきことを話したところ、すぐにクリオプレシピテートに切り替わった。残る 2 名の患者は Children Hospital にいる。この 2 名の患者は韓国からの支援を受けており、無料で VIII 因子製剤を使用しているとのことであった。

#### D . 考察

第 5 回 APEC Blood Safety Policy Forum において提出された APEC Initiative White Paper(APEC 白書)の推奨事項の 1 つは中枢血液センター(Centres of Excellence: CoE)を設立し、血液センターを集約することである。安全性と品質の向上が見込まれ、また費用対効果により輸血感染症のスクリーニング検査等において大きな利益をもたらすと見込んでいる。例えば、現在の財政状態では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 に集約することによりそれらの検査をすべて提供することができるようになるだろうという。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。もう一つの推奨事項は GMP、血液製剤基準を構築することと、そのための行政の監督制度の確立である。そこで、まず集約化と輸血感染症のスクリーニング検査について考え、続いて血漿分画製剤と原料血漿の GMP について考察することとしたい。

#### 集約化について

血液センターの集約化が財政的にも重要であることはすでに明らかで、日本赤十字社においても検査・製剤施設の集約化が行われている。

ラオスは海と接しない内陸国で、国土の多くが山岳地帯で、未だ交通網は十分とは言えない。今までは道路の整備が遅れていたため、検体の輸送が困難であり、各県にある血液センターそれぞれが採血、検査、供給のすべての業務を担ってきた。しかし、最近では道路の整備も進み、一つの県を除き、ピエンチャンへのバスの便が毎日あり、検査の集約化は可能かと考える。

ただ、完全な集約化は未だ難しい。家族血が 6%残っており、分量が採血できているとは言えず、これら緊急輸血のための家族からの採血した血液の検査は各血液センターに残さざるを得ない。

幸い、ラオスでは首都ピエンチャン特別市にある NBTC がすでに財政、需給調整、教育など運営の中心となっている。例えば、既に検査試薬をはじめとするほとんどすべての資材は NBTC が一括購入している。それゆえ、集約化への抵抗は少ないと考える。

一方、人口が 700 万人程度であり、献血率が 2%に達したとしても、採血本数は 14 万本程度である。APEC 白書が仮定する集約化施設の採血本数 25 万単位には達しない。

これらのことを考え合せると、集約化による経費の削減は APEC 白書で示されるほどの効果はないと思われ、集約化により NAT を導入できるようになるほどの利益が得られるとは考えられない。

ただ、NAT 検査については検査機器の導入も必要であることなどから、NAT 導入時には NBTC に検査を集約化せざるを得ないと思われる。

## NATの導入について

世界的にエイズ撲滅活動は落ち着いてきた。ラオスにおいてもそれらを実施していた諸外国の団体が去り、HIVに対する国民意識は低下してきている。また、国もすでにHIV陽性者の確認検査などの予算を削減しており、HIVへの関心が薄れている。このような背景から、ラオスでは抗HIV抗体陽性献血者が増加している。血液センターは国の行政機関であるHIVセンターに既に報告し、その対策を依頼したというが、未だ動きはない。

NBTCでは今回献血者の抗HIV抗体陽性率が高くなってきたことからNATの導入を考えている。一般的にはGDP per capitaが5,000 USDを越えた国ではNATが導入できている。最近、ベトナムがNATを導入し、80%の輸血用血液を検査しているという。ベトナムの2017年のGDP per capitaは2,342 USDで、ラオスもほぼ同じ2,457 USDであるので導入できる可能性は十分にある。

ラオスの血液代金は一見非常に安いように思われるが、日本におけるNAT(HIV, HBV, HCV)の試薬代あるいはタイ赤十字社におけるNAT(HIV, HBV, HCV)の依頼検査代金とほぼ同じ価格である。採血したすべての血液を分離し、RCに加えてFFPが濃厚血小板(PC)が使用されれば、NAT導入の資金調達は可能と思われる。

Dengueに対する輸血などPCの需要の増加は見込まれる。しかし、ラオスに限らず東南アジアではFFPはほとんど使用されていない。それゆえ、FFPの使用を促すより、廃棄している多くのFFPを原料血漿として転用できれば、fundraisingとして有益であると考え。少量の血漿ではあるが受け入れ企業を探すべきではないかと考える。

なお、昨年から蘇州にある中国企業がラオ

スへNAT試薬の販売を画策している。

ラオスでは国際赤十字連盟が推進してきたクラブ25を取入れ、25歳以下の若者への献血を推進してきた。25歳以下の若者はHIV等の感染が少なく、より安全な血液が得られということであった。そして、2010年にはラオスの献血者の25歳以下の若者の占める割合は89%を占め、世界一となった(WHOデータ)。しかし、今回の抗HIV抗体陽性者をみると25歳以下の若者も多くいることがわかっている。

NAT導入までの間については、問診の強化を図ることぐらいしか打つ手はない。しかし、ラオスでは問診時のプライバシーが十分確保できていないことから、その対策として日本の自己申告制度を導入しようとしている。

クリオプレシピテートの調製にあたっては輸血後感染症への十分な注意が必要となる。FFPやクリオプレシピテートに対してはクアランチン、日本のものではなく、ロシアのような献血者を6ヵ月後再び呼び出して再検査するような積極的なクアランチンの導入も重要であろう。FFPとクリオプレシピテートの使用率は合わせても献血者の10%以下なので、頻回献血者の献血血液を用いるなどの工夫により費用をかけず実施可能かと考える。

## 血漿分画製剤とその原料血漿

河原の研究では、アルブミン製剤は血漿分画製剤の中では比較的安価なためGDP/capitaが5,000 USD以下の国々でも比較的使用されている。3) しかし、IVIgはGDP/capitaが3万USDを超えた時点で消費量が増加する。先進国が使用の中心になる血液製剤であることを意味している。また、血漿由来血液凝固因子製剤は、低所得国でも使用されているが、2万5,000 USDを超えた時点で所得の増加とともに消費量は逆に減少していく。それはGDP/capitaが1万USD

を超える段階で遺伝子組み換え血液凝固第因子製剤の消費量が増加し始め、2万5,000 USD を超えると血漿由来より遺伝子組み換え製剤を使用するようになる先進国型の臨床現場での使用形態となるという。

最近、アジア地域においても経済の発展とともにアルブミンの使用量は増加している。IVIG は高価なことから、その使用は限られた症例だけである。ラオスにおいてもアルブミンの使用は増加している。価格は日本における価格(3,557 円、4,257 円)とほぼ同じ(3,654 ~ 5,051 円)である。

最近、タイに血漿分画工場が建てられた。タイのアルブミンの価格は、以前から製造している血液センター内の工場で作られているものと比較すると、血漿分画工場で製造されたものは品質が向上したということで、価格が 600 baht から 1,100 baht (3,793 円)に倍増している。この価格は、日本における輸入製品とほぼ同等の価格(3,557 円)である。

IVIG (5g/100mL)は 5,700 baht (19,380 円)と日本の価格 38,547 円の約 1/2 である。この価格で東南アジア各国に IVIG を販売できれば非常に良いと思われるが、工場建設を行った韓国企業との契約があり、海外への販売はできないという。

第 因子製剤も以前から調製されているクリオプレシピレートや乾燥クリオプレシピレートと比較すると格段に高価である。ラオスでは 2018 年になりやっとクリオプレシピレートが使用されるようになった。保管等を考えれば、今後、タイの血液センターで製造されていた乾燥クリオプレシピレートの製造を考える必要があるであろう。

ラオスでは 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。抗 A、抗 B 抗体の抗体価は高いが、デングウイルス

をはじめ、HAV、HBV、HEV の抗体陽性率およびその抗体価も日本人よりはるかに高い。4、5) さまざまな感染症に対する抗体を含む血漿は IVIG の原料として有用と思われる。

採血施設での原料血漿の NAT 検査は必要ではない。台湾では台湾血液基金会で集めた血漿をオーストラリアに送り、血漿分画製剤の製造を委託している。台湾血液基金会捐血センターは、HBV、HCV、HIV に対するミニプール NAT(8 本プール)もすでに実施しているが、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う一度 NAT 検査を実施しているという。このように、製造所では他国の試験を信用せず、再検査を実施している。それゆえ、採血施設における NAT 検査の有無は血漿分画製剤の原料血漿の引き取りにあたって問題とはならない。6)

輸血用血液は閉鎖系で採血されているので、採血と移動・保管時の温度管理が正しく行われていれば、国際的基準をクリアすることはそれほど難しくはないと考える。

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実施すべきではないかと考える。このような支援により、それらの国の血液製剤の規制作成にも寄与でき、輸血用血液の安全性もより高められると思われる。

#### 国の規制と血液事業

APEC 白書の中にひとつだけラオスにとっては困難な課題がある。国家により組織され運営される血液機関を確立させることとされていることである。ラオスの血液事業は、当初、国が実施していた。しかし、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。再び献血へ舵を切るため、1992年、政府は血液事業をラオス赤十字に委嘱した。ラオス赤十字は赤十字赤新月社連盟に緊急アピールを出し、日本赤十字社がこれに答えることとなった。

これが成功し、現在、ラオスの血液事業は90%以上を献血で賄えるまでに活性化した。

このような歴史の背景から彼らは国が実施したからと言って血液事業が成功するとは思っていない。今回の抗 HIV 抗体陽性献血者の増加に対しても、国の対応は遅い。国ではなく、赤十字等が主体になって血液事業を実施し、成功している国も多くある。もちろん、その成功の裏には国からの財政をはじめとする多くの支援がある。ラオスの血液事業も当初は海外からのいくつかの大型支援に頼っていたが、幸い、援助が打ち切られてもコストリカバリーの不足分は政府からの資金配分が増額しており、事業への影響はほとんどないという。

それゆえ、ラオスにおいては GMP、血液製剤基準は NBTC が構築する。ただ、基準/規則の順守を推進するための行政機関の監視は必要であろう。

なお、ラオスは共産主義国であり、赤十字職員は国家公務員である。ただ、Ministry of health に所属しているわけではない。

## E . 結論

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にあたっての問題点等を検討し、わが国の国際協力の在り方について考察した。NAT 検査を実施するにあたっては集約化が必要と思われる。しかし、ラオスの人口は少なく、必要な輸血用血液は限られたもので、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、輸血用血液の安全性もより高めるものになると思われる。

謝辞: 本研究を行うにあたり、資料を提供いただいたラオス赤十字 National Blood Transfusion Centre 所長 Dr. Chanthala Souksakhone、タイ赤十字社 National Blood Center 副所長 Ms. Pawinee Kupatpintu に感謝いたします。

## 文献

1) Lao Statistics Bureau. Statistical Yearbook 2017. 2018.

2) 松田利夫、山本大介 . アジア諸国における血漿分画製剤の製造あるいは必要量を確保するための基礎的諸条件の研究 2 - ラオス人民民主共和国における血漿分画製剤の使用状況 - . アジア諸国における血漿分画製剤の製造体制の構築に関する研究 平成 26~28 年度総合総括・総合研究分担報告書 p.118-129, 2017 .

3) 河原和夫、菅河真紀子、谷慶彦 . 将来のアジア諸国の血漿分画製剤の市場規模について . アジア諸国における血漿分画製剤の製造体制の構築に関する研究 平成 26~28 年度総合総括・総合研究分担報告書 p.66-78, 2017 .

4) 松田利夫、山本大介 . アジア諸国における血漿分画製剤の製造あるいは必要量を確保するための基礎的諸条件の研究 3 - ラオス人民民主共和国における血液製剤のスクリーニ

ング検査 - . アジア諸国における血漿分画製剤の製造体制の構築に関する研究 平成 26 ~ 28 年度総合総括・総合研究分担報告書 p.130-139, 2017 .

5) Mazda T, Yabe R, NaThalang O, Thammavong T, Tadokoro K. Differences in ABO antibody levels among blood donors: a comparison between past and present Japanese, Laotian and Thai populations. *Immunohematology* 23: 38-41, 2007 and see erratum *Immunohematology* 24: 28, 2008.

6) Burnouf T. Plasma fractionation in Asia-Pacific: challenges and perspectives. *ISBT Science Series* 6: 366-372, 2011.

#### F . 健康危険情報

該当なし。

#### G . 研究発表

##### 1. 学会発表

Mazda T. Blood Service in Japan. 3rd Eurasian Congress of Transfusionists, Astana, Kazakhstan, 2018 年 4 月 .

Souksakhone C, Keokhamphoiu C, Soinxay V, Mazda T. The prevention of transfusion transmitted infectious among blood donors in the Lao People's Democratic Republic. 35th International Congress of the International Society of Blood Transfusion, Toronto, Canada, 2018 年 6 月 .

#### H . 知的財産権の出願・取得状況 ( 予定を含む )

該当なし

