

平成 31 年度厚生労働科学研究費補助金
(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)
研究代表報告

血漿分画製剤の原料となる血漿の採漿方法及び品質確保のための研究

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

世界的に免疫グロブリン製剤の需要が高まっており、原料血漿の安定的な確保が喫緊の課題となっている。しかし、少子高齢社会下では献血可能人口の減少という構造的な問題を抱える。加えて、若年層を中心に献血離れが叫ばれている。

国はポジティブ予測とネガティブ予測を通して必要な原料血漿確保量を示している。わが国の献血人口という母集団が減少し、しかも献血率が低下している現在において原料血漿の確保は容易ではない。

本研究では、各献血種別に最も適合している近似式を算定し、置換血小板の導入などの諸因子を加味して将来の原料血漿確保量の予測を行ったものである。

その結果、置換血小板を導入することで初めてネガティブ予測を満たすことが明らかとなった。

原料血漿を確保することに伴う課題として、採漿コストの妥当性がある。

赤血球製剤や血小板製剤、FFP は、人口減少などの影響から将来的に使用量が減少していく。必然的に原料血漿の採取献血方法は、今以上に成分血漿献血が主体となる。成分血漿献血は高コストであることから、今後原料血漿の採漿コストは増加していくことが予想される。採漿コストの上昇は、日本赤十字社の経営を圧迫する可能性がある。

では、成分血漿献血の何がコストを上げる要因になっているかを調べると、やはり人件費の寄与率が大きい。材料費や経費は削減されており、コストの引き下げ要因となっている。

スクリーニング検査と NAT のコストであるが、既に述べたように HBs-Ag の検査を廃止した場合の節約できるコストは、約 2.7 億円である。HBs-Ag のみに要する経費よりも他病原微生物に対する検査項目との共通経費が多いためである。

HCV のスクリーニング検査と HBs-Ag 検査と併せて廃止すると約 8 億 7,200 万円のコストの削減にすぎない。

NAT については、わが国でも 3 つのウイルスを一括した試薬費となっているので HCV-NAT など個々に分割して求めることが難しい。

わが国は善意の献血を唯一の採血方法としているが、今後は原料血漿用の採漿については、一般の採血と方法を分離するなどとも考えていく必要がある。

また、近年、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) などの神経系難病に対する維持療法への適応拡大に伴い、血漿分画製剤、特に免疫グロブリン製剤の需要が増加している。国内の免疫グロブリン製剤は、その一部は海外製品に依存しているが、ほとんどが国内自給でき

ている状況である。

日本赤十字社では、原料血漿確保のため、輸血用血液と同様の献血基準や必要な検査、製造工程などを用いている。近年の原料血漿のニーズ増加に伴い、献血基準を一部変更し、製造工程なども一部見直している。このように、増加する原料血漿量を確実に確保するため、日本赤十字社では試行錯誤している状況である。

カナダ、オーストラリア、一部のヨーロッパの国々では、基本的には1事業者が全国の献血を担っており、日本と類似したシステムで運用している。特にフランスは、国営のEFSが単独で献血を担っており、同じく国営のLFBが分画製剤の製造を担当している。これは、日本における日本赤十字社および製薬3社と似た構図である。

本研究では、海外の血液事業者に対して、献血基準等に関するアンケート調査を実施し、日本赤十字社の基準と比較し、原料血漿の必要量（国が定める）を確保し、我が国の分画製剤の国内自給を達成するための献血基準の見直しを提案することである。

今回、諸外国の献血基準を確認し、日本の基準と比較するため、スペイン、オーストラリア、オランダ、カナダの血液事業者にアンケート調査を送付し、またフランスのEFSおよびLFBを2020年1月に見学した。

欧米と日本では、献血者の体格が大きく異なることから、献血基準も異なることが確認された。一人の献血者から採取できる血液量が欧米では多く、年齢の基準も異なっていた。今後、日本人の体格に応じて、より効率よく原料血漿を確保できるよう献血基準を見直していく必要がある。

原料血漿の製造事業者への配分であるが、わが国では、血液法で定めた血液製剤の安全性の向上・安定供給の確保を図るための基本的な方針（基本方針）に従い、厚生労働大臣が毎年血液製剤の安定供給に関する需給計画を定め、製造販売業者への配分している。

近年、免疫グロブリン製剤の適応が拡大して世界的に血漿分画製剤の需要が益す中において、如何にして原料血漿の安定的確保と安全性を確保していくかは重要な課題である。本研究では、各国の状況を把握するために生物由来原料基準、ヨーロッパ薬局方、アメリカ連邦規則集等に記載されているドナースクリーニングに関する内容を整理し、さらに各国関連施設へアンケート調査を行うことにより、安全対策の一環として分画用原料血漿にどのような感染症マーカーのスクリーニングをどのような文書に基づいて実施しているのか、またはボランティアに実施しているのか等、血漿分画製剤の安全性確保の実態を調査し、我が国の血漿分画製剤の安定供給と安全性向上の方策に役立てた。

使用量が増大している免疫グロブリン製剤の供給量はこの10年で1.5倍程度まで増大した。需要増加の要因として、医療需要に伴う複数の効能が追加されたことが挙げられる。特に慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）における維持療法においては、患者が継続的に免疫グロブリン製剤の投与を受ける治療法であり、患者数の増加と相乗して近年の需要増加の大きな要因となっている可能性が推察される。活動期治療から維持療法へ移行する患者の割合は増加していると考えられるが、この要因として高濃度の静注用免疫グロブリン製剤の上市により投与終了までの時間が短縮可能となり、外来での投与も可能となったことが挙げられる。また、2019年には皮下投与が可能な免疫グロブリン製剤や、新たな高濃度製剤が上市されたことから、この傾向は今後も継続するものと推察される。一方で今後維持療法中止

の目安や対象となる患者が明確化されることで使用の適正化が図られる可能性や、免疫グロブリン製剤の適応疾患における新規治療法、代替薬の登場による需要減少の可能性もあり、動向について引き続き注視していく必要がある。

医療現場における免疫グロブリン製剤の使用状況について九州大学病院を例に調べた。

2010年1月から2019年6月までの10年間の調査期間とし、患者数、診療科、使用量を分析した。診療科は、①移植外科・救急を含む外科系、②小児科系、③脳神経内科を含む内科系の3群に分けた。

免疫グロブリンの年間総使用量は2010年から2018年までで、平均27,106g/年であった。使用量は2014年より増大を続け、2017年31,124g、2018年32,295g、2019年は半期で19,590g（年間推計39,180g）となり、推計量は前年比21.3%増となった。免疫グロブリンを使用した患者数は2010年から2018年までで、平均491人/年であり、使用量と同様に増加が認められた。診療系統別にみると、2010年は外科系の比率が53.7%と最も多く、次いで内科系27.7%、小児科系18.6%であった。2012年、内科系が47.9%となり、それ以降は内科系が50%以上を占めた状態が続いている。小児科系は、総使用量に対しては平均30.1%で大きな変化はなかったが、実数としては、2010年の5,521gと比較し、2019年の推計は10,838gと倍増していた。脳神経内科単独の使用において、CIDPに対する症状の進行抑制が承認された翌年である2017年は、使用量が前年比44.3%増であった。

当院における免疫グロブリンの使用量は2014年を底として増加を続けていた。特に2019年の推計量は過去10年間の最大値となる。2017年の増加には、2016年12月のCIDPの運動機能低下の進行抑制への保険適応承認が影響していると考えられる。進行抑制を目的とした免疫グロブリン療法は、現在のガイドライン上は、明確な中止基準は定められておらず、需給バランスが逼迫する中、進行抑制への投与基準・中止基準等をガイドラインとして規定する必要があると考えられた。

CIDPにおける免疫グロブリン使用のガイドラインの必要性はもちろんのこと、将来的には血液製剤としての適正使用という考え方が重要である。免疫グロブリンの需要増大には、脳神経内科領域のみならず多方面からの影響があり、造血幹細胞移植の現状や、臓器移植への適応拡大に関する動向を見守る必要がある。

海外の状況であるが、免疫グロブリン製剤の使用量が世界第一位のアメリカと同じく第二位のカナダも10年間で需要が倍増しており、直面する多種多様なリスクを解決しながら問題に立ち向かっている。カナダでは、有償採血を認める州と認めない州が混在し、認めている州では、有償採血事業者によって無償採血量が侵食され始めているという。その実態を解明するためにいろいろな調査を実施しているがなかなか明確なエビデンスが得られずにいる。国内無償採血によって採取された血漿で国内自給を目指すカナダの政策は、今の日本の未来の姿を映し出しているように考えられる。

オーストラリアでは、血液事業は、非常に長い歴史を持っており、1929年無償献血の組織から始まり、1950年代にはCSL（Commonwealth Serum Laboratories）との契約に基づき血漿採取を開始し、科学者らと協力して血友病患者の治療法を探索するとともに、抗D抗体を開発することによって多くの乳児を救った。1968年から、成分献血は開始されたが、そのころの作業は全て手作業で、臨床現場で遠心分離機を使って分離し、医師が血球のみをドナ

一に再輸血するという未熟な方法であった。成分献血が自動化されたのは 1980 年からであるが、オーストラリア赤十字は、今日血液製剤の独占管理を行う必要不可欠な国家的機関として活躍している。

オーストラリアにおいても現在グロブリンの確保が困難で、各種対策を練っている。柱となる政策は、血漿採取量を増大させるための取り組みと需要を抑える取り組みである。オーストラリアの血漿採取量を決定する因子は、免疫グロブリンの需要であるが、ここ 10 年以上そのグロブリンの需要量が年間 11%のスピードで伸びており、世界の平均を上回っている。オーストラリアでは、血漿由来製品を無償で提供しているため需要をコントロールするべく政府は価格に関する政策やプロジェクトを積極的に検討している。

A. 目的

血漿分画製剤の需要が増加しているとされている。一方、少子化は献血者の絶対数の減少を招いている。国内自給及び安定供給を確保するためには、需要増が叫ばれている分画製剤と献血者の絶対数の減少という二律背反する命題を解決しなければならない。国内外の分画製剤の価格に影響する原料血漿の適正単価も考えねばならない。

原料血漿の採漿基準、安全対策、製造に伴う問題、医療現場での使用状況等について国内外の状況を調査し、今後の安全で安定供給を視野に入れたわが国の原料血漿採漿方法に関する政策提言を行うことである。

B. 方法

日本赤十字社の血液事業年度報や厚生労働省の審議会等の公表資料および公表論文や Web サイト等の各種公開情報および調査会社からの購入資料等をもとに 2014 年から 2018 年までの 5 年間の献血種別ごとの献血者実績値から各献血種別に最も適合している近似式を算定し、将来の原料血漿確保量を予測した。

献血基準、検査基準、製造基準等に関するアンケート用紙を作成、カナダ、オーストラリア、スペイン、オランダの血液事業

者に送付した。また、日本と血液事業の構図が非常に類似するフランスの EFS (国営で唯一の血液事業社) および LFB (国営の製薬メーカー) を見学し、情報収集した。

海外の状況は別に各国の生物由来原料基準 (第 2 血液製剤総則、2 血漿分画製剤総則)、ヨーロッパ薬局方 (European Pharmacopeia)、アメリカ連邦規則集 CFR(Code of Federal Regulations、Title 21, Chapter I, Part610)、アメリカ薬局方 (U.S. Pharmacopeia)、FDA NAT ガイドライン(NAT to reduce the possible risk of Human Parvovirus B19 Transmission by plasma-derived products, Guidance for Industry、PPTA (Plasma Protein Therapeutics Association) ガイドライン(QSEAL NAT Testing Standard version 2.0)等の文書を確認し、血漿分画製剤の原料血漿に対してそれぞれどのような病原体スクリーニングが求められているかについてまとめた。また、実際の血漿分画製剤について (特に日本へ輸入され製剤) のスクリーニング項目については、各メーカーのホームページよりダウンロードした各製剤のインタビューフォームより確認した。

アンケート調査行ったが対象は、自国の血漿を用いて血漿分画製剤を製造している国とし、各国の National Control

Laboratory、Red Cross、分画製剤製造所にメールで調査の依頼を行い、本年度はスペインより回答を得た。

医療機関での免疫グロブリン製剤の使用状況については、病院業務関連データ検索より抽出して分析した。

カナダと豪州の状況については、非売血推進派が集まる世界血液事業学会 IPFA (International Plasma Fractionation Association) と EBA (European Blood Alliance) の学会に参加し、情報を収集するとともに、公開されている資料を参考にまとめた。

(倫理的配慮)

公表データや匿名化された既存情報を用いた研究であり、倫理的な問題は生じない。

C. 結果

従来通りの方法による採漿では、“ポジティブ予測”と“ネガティブ予測”ともに達成することは難しい。置換血小板を導入した場合は、少なくともネガティブ予測を当面満たすことができる。

原料血漿確保のためのコストについては今後、全血献血に要する費用は漸減傾向で推移するものと思われる。成分献血の血小板献血者や採血に要する費用も減少していく。一方、これらを穴埋めするように成分献血の血漿採血の必要性は増大し、付随する採血コストも増加していく。

スクリーニング検査と NAT のコストは、日赤の HBs-Ag の検査を廃止することで節約されるコストは、約 2.7 億円であった。また、HCV のスクリーニング検査も省略する検討対象になっているが、HBs-Ag 検査と併せて廃止すると約 8 億 7,200 万円のコストが削減できる。

アンケート調査の回答は、オーストラリ

ア、およびスペインから得られた。また、フランスの EFS および LFB から多くの情報が得られた。

成分献血基準に関しては、

日本は 45kg 以上の体重が必要であるが、スペイン、オーストラリア、フランスでは 50kg 以上が条件となっている。採血可能年齢は、スペインでは男女共に 18-65 歳、オーストラリアでは男女共に 18~70 歳(初回献血者)または 18~80 歳(定期、頻回献血者)となっている。採血回数は、スペインでは年間 24 回まで、かつ上限採血量 25 リットルであり、オーストラリアでは年間 25 回まで、かつ 1 回採血量は循環血液量の 13% で開始し、上限 18% まで増量となっている；フランスでは上限 855mL (男性) /850mL (女性) となっている。

日本の Hb 値の基準は、男女とも 12.0g/dL 以上であるが、赤血球指数が標準域にある女性は 11.5g/dL 以上となっており、スペインは男性 13.5g/dL、女性は 12.5g/dL、オーストラリアでは女性: 11.5-16.5 g/dL、男性: 12.5-18.5 g/dL となっている。

全血献血基準に関しては、スペインでは採血量は 450mL のみで、年齢は男女とも 18-65 歳になっている；オーストラリアでは、上限 500mL 採血で、年齢は男女共に 18~70 歳(初回献血)または 18~80 歳(定期、頻回献血者)となっており、フランスでは身長・体重により、女性は 420mL、450mL、480mL、男性は 450mL、480mL の採血が可能である。スペインでは 450mL の採血に 50kg 以上が必要である；オーストラリアでは 500mL 採血のためには 65kg 以上が必要であるが、男性で身長 \geq 140 cm であれば、体重 \geq 50kg、女性で身長 \geq 158 cm であれば、体重 \geq 50kg があれば可能となっている；フランスでは 50kg 以上である必

要があるが、身長との組み合わせで採血量の上限が決まる。

年間の献血回数は、スペインでは 450mL を男性は年間 4 回まで、女性は 3 回まで可能である；オーストラリアでは男女共に年間 4 回まで可能となっている。

Hb 値の基準は、スペインでは 450mL 採血のために、男性は 13.5 g/dL、女性は 12.5 g/dL であり、オーストラリアでは男性 13.0–18.5 g/dL、女性 12.0–16.5 g/dL となっている。

分画用血漿に対する各国の感染症マーカースクリーニング項目の必修状況であるが、European Pharmacopeia には NAT 陰性の定義が記載されており、NAT の感度維持のため、100IU/mL を陽性コントロールにおき、陽性コントロールが陽性でインターナショナルコントロールが陰性の場合に結果を陰性とする、と記載されている。日本も同様の対応をしているが実際は NAT ドラインで定められている。

日本の分画用プラズマは原薬等登録原簿 (218MF10700) として登録され、その製法や保管温度については公開されていないが、ヨーロッパでは、不安定な成分の製造に用いる血漿かそうでないか、フェレーシス採血由来か全血由来の違いを含めて、凍結するまでの時間や、保管温度についても European Pharmacopeia で規定されていることが分かった。

日本は分画用血漿に対して血清学的検査としてヒトパルボウイルス B19 の検査を実施しているが、生物由来原料基準では B19 のスクリーニングは求めている。ヨーロッパ薬局方にも記載はない。しかし、アメリカでは別途 FDA より B19 の検査に関するガイドラインが発出され (NAT to reduce the possible risk of Human Parvovirus B19 Transmission by plasma-

derived products, Guidance for Industry)、プール血漿で 104IU/mL 以下であることを求められており、さらに PPTA のガイドラインでも同様にプール血漿で 104IU/mL 以下であることを求められている。日本に輸入される海外の血液製剤の原料血漿として、B19 検査済のものが用いられているかは、各社ホームページからダウンロード出来る製剤のインタビューフォームで確認することが可能であり、B19 の NAT 検査に適合した原料より製造されていることが分かった。

HAV の検査については、PPTA のガイドラインで検査実施が求められおり、日本に輸入される海外の血液製剤のインタビューフォームを確認すると、日本の市場にある海外からの輸入製剤は HAV-NAT 検査が実施されていることが分かった。梅毒の血清学的検査はアメリカの薬局方で実施が求められている。

各国の National Control Laboratory、Red Cross、分画製剤製造所にメールで調査を行いスペインより回答が得られた。

その結果、分画用血漿に対しては HBV、HIV、HCV の NAT 検査は求められておらず、HBs 抗原、HCV 抗体、HIV-1/2 抗体実施されていないこと、ボランティアにシャーガス抗体、HTLV-1/2 抗体、サイトメガロウイルス検査が実施されている等の特徴が見られた。輸血用にボランティアに実施されている HEV とウェルトナイルウイルス(WNV)の NAT 検査は分画用には実施されていないことが分かった。

免疫グロブリン製剤は国内における需要が増加傾向にあり、供給量はこの 10 年で 1.5 倍程度まで増大した結果、9 割を超えていた国内自給率は 8 割程度まで低下することがわかった。

また、かつてはアルブミン製剤が最も原

料血漿を必要とする製剤であったが、現在は免疫グロブリン製剤が原料血漿必要量を決定する要素であると推察される。

免疫グロブリン製剤の需要増加要因は、自己免疫性疾患への複数の効能追加によって免疫グロブリン製剤の需要が拡大したと推察されるが、加えて、対象疾患における患者数の増加もその要因と考えられる。例えば 2011 年に効能が追加された慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP)、重症筋無力症 (MG) においては患者数が増加傾向にある。患者数増加の要因は明確ではないものの、疾患に対する認知度の向上、診断精度の向上等が考えられる。

更に、2018 年度、2019 年度にかけて需要が大きく増加した要因として、CIDP (多単性運動ニューロパチー (MMN) を含む) について継続的に免疫グロブリン製剤を投与する治療法が浸透しつつあることが挙げられる。CIDP に対する免疫グロブリン製剤の効能は活動期における筋力低下の改善に加えて 2016 年には運動機能低下の進行抑制を目的とした維持療法が追加となった。維持療法の用法・用量は「1,000 mg/kg 体重を 3 週間隔で点滴静注」となっており、一人の患者が継続的に免疫グロブリン製剤の投与を受けることとなる。更に、現在のところ維持療法の中止時期については明確なエビデンスが示されていない状況である。

また、2018 年には国内において既存の 5% 濃度の静注用免疫グロブリン製剤 (5% 製剤) より高濃度となる 10% 濃度の静注用免疫グロブリン製剤 (10% 製剤) が上市された。10% 製剤は濃度が高い分、同量の免疫グロブリンを含有する製剤の液量は 5% 製剤の半量となる。一方、承認されている投与速度は 5% 製剤と 10% 製剤で同様であることから、忍容性がある場合には投与終

了までの時間が短縮可能となる。特に頻回の来院・点滴治療が必要な CIDP 維持療法を行う患者においては、10% 製剤の使用による投与時間の短縮により入院を要せず外来治療も可能となることから、活動期治療から維持療法への移行がより進んだ可能性が考えられる。実際にレセプトデータの解析では CIDP 患者における外来治療の割合は増加傾向にある。2019 年には海外メーカーの皮下注用免疫グロブリン製剤が CIDP 維持療法の効能を追加し、在宅での投与が可能となった。さらには同効能を有する新たな 10% 濃度の静注用製剤も承認されたことから、この傾向は今後も継続するものと推察される。

免疫グロブリン製剤の需要増加は国内だけではなく海外においても同様の傾向を示している。米国では平均 9%/年と日本より増加のペースが速く、直近 10 年間で供給量が 2 倍程度に増加している。米国における使用疾患の内訳では原発性免疫不全症 (PID) が最も多く、次いで自己免疫性疾患である CIDP、MG が続いている。米国においても日本と同様に増加する需要に対して供給量が追い付かず、2019 年 8 月には米国食品薬品局 (FDA) から「免疫グロブリン製品の不足に関する情報」(参考) が発出され、FDA から医療従事者に対し、製剤使用量の削減、治療の遅延、医学的ニーズに基づく優先順位付け、及び代替療法の検討が勧告されている。また、血漿分画事業者に対しては供給不足の緩和に向けた増産や収率改善に向けたサポートがなされている。

米国においては免疫グロブリン製剤の需要の増加に比例して原料血漿確保量も増大を続けているが、輸血用血液製剤の需要はそれほど変動していないため、輸血用血液製剤の製造過程で分離される Recovered Plasma の採漿量に大きな変動がないのに

対し、血漿分画製剤用原料血漿として成分採血により集められる Source Plasma の採漿量は増加している。なお、米国で確保される原料血漿は世界の確保量の 7 割を占めており、一部は製品として米国に再輸入されるものの、半量以上の採漿血漿が国外に輸出されている。

増加する需要に必要な原料血漿を確保するため、分画事業者は各社とも傘下の採漿業者が運営する採漿センターを増やすなどの対応を図っており、Source Plasma の採漿センター数、採漿量は増加を続けている。2018 年度では米国内で確保された原料血漿の 9 割以上が分画事業者によるものとなっている。分画事業者による採漿は有償が中心であり、原料血漿必要量の増加を背景に積極的なドナーリクルート活動が展開されており、ドナーへの報酬額についても上昇傾向にある。

九州大学病院での免疫グロブリン製剤の年間総使用量は 2010 年から 2018 年まで、平均 27,106 (22,700 - 32,295) g/年であった。10 年前の 2010 年は 29,734g で、最も少ないのは 2014 年であった。その後の使用量は毎年増大しており、2016 年 12 月の CIDP の運動機能低下の進行抑制の適応承認後は 2017 年 31,124g、2018 年 32,295g となり、2019 年は半期で 19,590g (年間推計: $19,590 \times 12/6 = 39,180$ g) であった。推計量で計算すると、理論上は前年比 21.3%増となる。使用した患者数は 2010 年から 2018 年で、平均 491 (440 - 563) 人/年であった。2013 年の 440 人を最小とし、徐々に増加していた。2017 年 520 人、2018 年 563 人であった。参考値となるが、2019 年半期は 381 人であった。

年間総使用量に対する使用量の割合を診療系統別にみると、2010 年は外科系が 53.7% (15,962/29,734 g) と最も多く使用

しており、次いで内科系 27.7% (8,251/29,734 g)、小児科系 18.6% (5,521/29,734 g) であった。2012 年、内科系が 47.9% (11,812/24,670 g) となり、それ以降は内科系が 50%以上を占めた状態が続いている。小児科系は平均 30.1%で大きく増減なく推移していた。

外科系は、救急部門、腎臓移植外科および肝臓移植外科をはじめ、多くの外科が使用していた。2010 年と 2011 年は使用量が多く、それぞれ 15,962g、13,664g であった。2012 年に使用量が減り、2014 年の 2,061g が最小となった。それ以降は漸増がみられる。2019 年の推計は 7,212g (3,606 x 12/6) で、2012 年以降の最大値であった。使用人数は大きな増加は見られず、平均 140 (114 - 200) 人/年で推移していた。使用量の多かった 2010 年及び 2011 年において、腎臓移植を実施する外科診療科の割合が、それぞれ 85.6%、86.3%と大きく占めていた。この診療科が 2019 年に外科系の使用量に占める割合は 3.8%と激減していた。

2019 年の総使用量に対する小児科系の割合は 27.7% (5,419/19,590 g) であったが、実数は 2010 年の 5,521g と比較し、2019 年の推計では 10,838 g (5,419 x 12/6) と 10 年で倍増していた。全期間の小児科系の総使用量のうち、主病名登録で集計すると、血液疾患・悪性腫瘍および免疫不全症が 74.4% (58,945/79,275 g) を占めていた。

使用人数は平均で 166 (130 - 199) 人/年であり、漸増が続いていた。特に 2018 年、2019 年の増加率は、それぞれ前年比 8.3%、9.3%増で顕著であった。

内科系は、脳神経内科をはじめ、造血幹細胞移植を実施する血液腫瘍心血管内科などで免疫グロブリン投与が実施されていた。

年間の使用量は、平均 12,897 (7,910 - 17,560) g/年であった。使用人数は、年間平均で 185 (146 - 237) 人/年であった。CIDP に対する症状の進行抑制が承認された 2016 年 12 月の翌年である 2017 年は使用量が前年比 20.2% 増 (2016 年 14,613g、2017 年 17,560g) と増加がみられたが、続伸はみられず、2018 年は 15,968g であった。しかし、2019 年の推計は 21,130 (10,565 x 12/6) g で最大となる。計算上、前年比 32.3% 増であった。使用人数は 2017 年以降、200 人を超えた状態が続いている。

脳神経内科に限った使用人数は、2010 年は 33 人であったものが、2017 年は 76 人、2018 年は 69 人となっていた。平均は 51 人/年であった。年間使用量に関しては、2017 年の増加率は、前年比 44.3% (2016 年 8,863g、2017 年 12,787g) と著明に増加していた。2019 年の推計は 14,392 (7,196 x 12/6) g で最も多くなる。当院全体の総使用量に対する割合は、2011 年の 11.8% を最低値として、2017 年から 3 年間は 41.1%、34.3%、36.7% と増加が認められていた。

海外の状況であるが、カナダは人口当たりの免疫グロブリン製剤の使用量が大変多い国でアメリカに次いで世界第 2 位である。ここ 10 年でカナダの免疫グロブリン製剤の消費量は 111% 増加し、現在の使用量は人口 1000 人当たり 219g である。使用量には地域によってかなりばらつきがあり、少ない地域 (Brunswick 州) では 1000 人あたり 191g であるのに対し、Alberta 州では 1000 人あたり 297g とほぼ 1.5 倍である。カナダの免疫グロブリン製剤の自給率は、この 10 年で急減し、かつては 50% 程度を維持できていたものの現在は 13.5% 程度に過ぎない。

そこで、2019 年から 2024 年における血液事業 5 か年計画の一つとしてグロブリン製剤の原料となる血漿の安定的確保が織り込まれた。その内容は次のとおりである。

- 1、 変化する患者のニーズに対して生存のために不可欠な製剤やサービスを提供すること
- 2、 将来ドナーとなる若い人々との関係を構築し、深めていくこと。
- 3、 免疫グロブリン製剤に使用するためのカナダ国内の血漿を安定的に確保し、供給すること。
- 4、 従業員が連帯感と充実感を感じることができる仕事環境を構築すること。
- 5、 組織としての成熟度を高めること。

血液製剤の自給に関してであるが、カナダ赤十字からカナダ血液サービス (CBS) に事業が引き継がれたが、1988 年当時は免疫グロブリン製剤の自給率が 100% であった。しかし、国内のみの製造体制に頼ることは危機管理上あまり好ましくないとの考えや、患者団体の需要を安定的に満たすための供給バランスの観点から自給率の目標を 50% と定めた。その結果 2004 年には免疫グロブリン製剤の需要の拡大によって給率が低下したが、それを調達先の多様化の観点から問題視されなかったこともあり自給率は 40% 程度まで下がった。この数値は、国内の委託製造者のバランスの上でもちょうどころ合いの数値であったため製造体制を調整するようなことはなされなかった。その結果、現在のように免疫グロブリン製剤の需要のみ急増し、自給率が 13% まで下がる結果を招いてしまった。

最近行われた調査によると自給率を 50% にすることが、特定の市場に依存せず、調達先の多様性も保たれる一番好ましい体制だといわれている。

カナダでは、50% 以上の免疫グロブリン

製剤を海外から調達することは好ましくないと考えている。また、単なる適正使用の推進で患者に制限を与え、自給率を理想値に合わせることも持続的な解決策といえないとも考えている。

また、免疫グロブリン製剤製剤の使用量の抑制と最適化について共通の目標を掲げ、地域ごとに取り組みを行っている。しかし、成果は地域ごとの活動にばらつきがあるため変動しやすく、多くの地域では、効果がみられず使用量は増加している。使用について様々な調査を実施したところ、不適切な使用は全体の 4~11%程度にすぎず大部分は適応疾患に使用されていた。(これは、州政府や各自治体等が全国的な規模の啓蒙活動を行い、免疫グロブリン製剤の適正使用を推進した結果が招いた数値であると評価されている。)

したがって、需要サイドの調整によって自給率の向上を図るのには限界があるので、将来を見越した血漿採取能力を構築し、血漿をより多く採取する方向で対策を考えていく方針である。

今後の目標として、カナダ国内の血漿採取量を増加させ、将来的には自給率 50%を達成するために採血量の増加、採取コストを下げ、分画能力の向上、製品の多様化、流通の効率化などにより供給のコスト削減を図っていくことや、血漿採取に特化した自己完結型の採漿施設の設立を予定している。加えて、製剤確保のために調達先の割合を調整することとしている。さらに全血採血事業から撤退し、血漿採血のみに切り替える検討をしている。

そのため、段階的に、全血ドナーを血漿ドナーに切り替えていくことも考えている。

オーストラリアの血液事業はオーストラリア国立血液機関 (NBA) によって運営されている。NBA はオーストラリアにおける

血液製剤や血液関連製品、血液関連サービスなどを手掛けており、安全で安価で高品質な血液関連商品を安定的に供給することを目指している。採血事業はその傘下の Life blood が担当しており、無償献血の採取を独占的に行っている。また、血漿製剤の製造は国内分画事業者である CSL (Commonwealth Serum Laboratories) が担当しており、国内の献血を使って分画事業を営んでいる。製造された製剤は Life blood に納入され、そこを通して各病院に配送される。輸入製材に対する調節は、NAB がおこなっており、血液製剤は全て無料で提供されている。

オーストラリアの血液事業運営の構造は大変複雑で、各層ごとに多くの組織が絡んでいる。そのため、決定までに政府機関をはじめ各種関係者との多くの協議が必要である。NBA を支援するため、オーストラリア赤十字社をはじめ政府の部門や関連施設は、入念に協議を行い、今後 6 年間の血液事業成長プロジェクトを推進している。

最も大きな目標は、免疫グロブリンの国内自給率を最低でも 60%まで引き上げることである。多くの議論がこの目標達成のために行われ、ビジネスモデルもこの目標に到達するために推奨事項を設定している。

政府との議論においても、常に需要と国内自給率は俎上にあがり、より多くの血漿をより効率的に供給することが政府に提案されている。目標においては、2026 年までに血漿の供給量を年間約 1400 トンまで増加させることとなっているがこれは 2018 年度の供給量の約 2 倍にあたる。同時に供給の安定性をより確実なものとし、コストも実現可能な最低レベルまで削減する。このコスト削減は主に規模の経済効果によって達成する予定であるが、その一部は供給体制の改革ロードマップに記載した重要な

改善活動によって達成する予定である。政府に対する事業提案において重要となる点は、上記の改善によって追加的なコストを発生させないことである。

オーストラリアが直面している大きな課題は、ドナー確保の問題である。目標を達成するためには多くの血漿が必要であるが、その血漿を採取するに十分なドナーが国内にいるのかという問題である。ドナー構成については次のグラフの通りであるが、2010および2011年には総数55万8000人であったドナー数は、その後減少傾向をたどっており、当初の予測と大きく異なっている。しかし、新規のドナーを獲得し全血ドナーに対する血漿ドナーの比率を上げていくことによって今後、必要な量の血漿を確保できると考えている。

ドナーの構成に関する組織内部の大きな方針変更点は、成分献血のドナーを増やしていく方向に舵を切ったことである。これは今後のドナー獲得の方向性も変えることになるが、以前は、新規のドナーはすべて全血液の献血を行い、その後、成分献血が可能となる仕組みであったがこれは新規ドナーの獲得から成分献血まで12か月かかることを意味している。詳細な調査と安全性の評価を行った結果、2017年の12月に方針を変更し、新規のドナーが直接成分献血できるように方針を改定した。方針変更以後は、新規ドナーの70%が成分献血を最初から行うようになった。

全血の献血を経ることなく初回から成分献血の新規ドナーを獲得する仕組みを導入するには、そのドナーをリクルートする施策が必要となってくる。以前は、すべての広告は全血のドナーを獲得するためのメッセージで構成されており、成分献血のドナー開拓や血漿に関連する情報はなかったが、成分献血をした個人の話や、スライドに示

された疑問に対するいくつかの回答などを織り込み、成分献血に対する抵抗を取り除く工夫をしている。

現在輸入されている免疫グロブリンは非常に安く、1グラムあたり45豪ドル（約28ユーロ）である。しかし、現在の市況を反映して今後は値上げが予想されており、価格交渉が事業にとって非常に重要となってくると予測されている。アメリカに血漿の市場をコントロールされないためにも今後も自国で血漿の確保が可能になるようプロジェクトを推進していく必要がある。そのために血漿の調達コストの削減、物流の効率化、老朽化した設備への再投資などが中心になるが、このような経済性の議論は非常に複雑であり、仮に血漿自給を維持した場合、血漿の採取や全国のLifebloodの維持がどの程度国のGDPに影響を与えるか、また仮に血漿自給を減らした場合、血液供給ネットワークの規模の検討や縮小の結果として生じる地域や国全体のGDPへの影響がどのようなものか慎重に論議することとしている。

D. 考察

今後、献血者が減少することから、原料血漿の安定的な確保は極めて難しいことが明らかになった。置換血小板の導入によりネガティブ予測という最小限の要求を満たすことが可能となる。

原料血漿確保のための血漿採血が増加することからコスト増大するが、その理由としては血漿採血の採漿単価が飛びぬけて高いことである。

採漿コストを下げるためには、どの項目が採漿単価を上げる要因を調べ、それに対処することが肝要である。

多くは人件費がコスト増大要因である。

血漿成分採血も人件費がコストを増大させており、今後人件費の抑制が重要となる。

スクリーニング検査と NAT のコストについては、HBs-Ag の検査を廃止した場合の節約できるコストは、約 2.7 億円である。HBs-Ag のみに要する経費よりも他病原微生物に対する検査項目との共通経費が多いためである。

HCV のスクリーニング検査と HBs-Ag 検査と併せて廃止すると約 8 億 7,200 万円のコストの削減にすぎない。

NAT については、わが国でも 3 つのウイルスを一括した試薬費となっているので HCV-NAT など個々に分割して求めることが難しい。

日本赤十字社では、年々増加する原料血漿必要量に対応すべく、近年、回収血漿量を増加すべく、様々な対策を講じている。

効率的な原料血漿確保を考える際、献血者数を増やすことなく、一人の献血者からより多くの血液を採取することが望ましい。成分献血の上限採取量が 480mL から 600mL に引き上げられたことにより、十分な身長・体重を要する献血者からより多くの血液が採取可能となった。全血を赤血球製剤と血漿に遠心分離する自動機器である自動血液分離装置(テルモ BCT 社製 TACSI)を導入することにより、回収血漿量の増加が得られている。今後、血小板添加剤溶液(Platelet additive solution, PAS)血小板やプール血小板製剤を導入することにより、より効率的に回収血漿を確保することが期待される。多血小板血漿(platelet-rich plasma, PRP)をプールして製造するプール血小板製剤の製造が可能になれば、現在、アフェレーシスにて血小板を採取している献血者をすべて原料血漿の採取に回すことが可能となり、原料血漿の採取量が増加する。実際、現在はすべての PRP は白

血球除去フィルターにて除去されていることから、血小板の有効利用にもつながることになる。

多くの献血者の血小板をプールすることから、以前、HLA/HPA に対する同種免疫反応、その結果として血小板輸血不応を誘導する可能性が高いと推測されたため、single donor のアフェレーシス血小板に移行したが、その後、同種免疫反応のリスクはプール血小板とアフェレーシス血小板で同等であるということが多くの研究で確認されており、プール血小板を再度利用することは十分に可能と考える。一方、PAS 血小板は、血小板製剤の上清の約 65%を添加剤溶液に置換することから、血小板製剤の上清の約 65%を原料血漿として利用することが可能となり、効率的な原料血漿確保につながる。近い将来、我が国でも PAS 血小板が導入されることが期待される。

また、採取の効率向上を考える上で、原料血漿に対する検査項目を再検討する必要がある。すなわち、現在、原料血漿に対して、輸血用血液と同等の検査が実施されているが、製薬メーカーに供給された後、分画製剤を製造する段階で、再度核酸増幅検査(nucleic acid amplification test, NAT)が実施されており、それに加え、病原体のフィルター除去や不活化処理も実施されている。そのようなことから、海外では梅毒陽性血液も原料血漿として適切とし、輸血用血液と異なる検査項目を実施している国もある。輸血用血液に対して、日本赤十字社では、B 型・C 型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1/2)、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型(HTLV-1)、梅毒トレポネーマ、ヒトパルボウイルス B19、また依頼に応じてサイトメガロウイルス(CMV)検査、一部地域(北海道)において E 型肝炎ウイルス、問診項目によりシャーガス病の血清学的検

査を実施している。また、B型、C型肝炎および HIV-1/2 の NAT 検査も実施している。これらの項目すべてが、原料血漿に対しても実施されており、今後、それぞれの用途に応じた検査法を検討していくことも重要と考える。将来的に、病原体低減化処理 (pathogen inactivation technology) が我が国でも導入される可能性があり、原料血漿に対する病原体低減化処理を導入する場合、日本赤十字社あるいは製薬メーカーのどちらが実施するのが望ましいかについても検討が必要になってくる。

今回の検討では、海外の血液事業社と比較し、献血基準に限定した比較を行ったが、欧米の採血上限量が高いのは、献血者の体格に準じた対応であり、1回採血量を循環血液量の割合で考えれば、日本における採血量の妥当性が伺われ、その中で、年間採血量や採血間隔を考察することが可能である。そう考える、原料血漿の採血量や採血間隔には大きな差がみられないが、全血採血の基準は異なることが確認された。欧米諸国では、近年、全血採血に伴うフェリチン値の変化について多くの検討が行われており、それによって、献血間隔の見直しや、献血者対応がなされている。我が国の献血者のフェリチン値に関するデータは古いものしか存在しないが、諸外国と比較して献血可能間隔が長くなっており、現在進行中のフェリチン値の検討により、その妥当性が確認されるものと推察する。

検査については、日本では、輸血用と血漿分画用の血漿に対して異なる検査項目が生物由来原料基準で定められているが、実際は、全て日本赤十字社が一括して採血、検査、製造、配布していることから、輸血用と分画用血漿の両方に対して同じ検査を実施し、高い安全性が保たれていると考えられた。

生物由来原料基準では、分画用血漿に対して B19 検査は求めているが、2013年の日本赤十字社の論文によると、(TRANSFUSION 2013;53:2556-2566.) CLEIA 法導入後は米国や PPTA ガイドラインで求めているレベル以下に保たれているとの報告がある。今後、新規参集する製造所等がある場合には、現状日本の市場で確保されている安全性と同等レベルが確保されているかについて、特に B19 については注意が必要になる可能性が考えられた。

原料血漿の保管温度や凍結するまでの時間等について、他国では局方レベルで規格が定められているが、日本ではそれらの情報が公開されておらず規格が明確ではない可能性が考えられた。

医療現場として例示した九州大学病院では、2017年以降、免疫グロブリン製剤の使用量が増加しているが、それは2016年12月の CIDP の運動機能低下の進行抑制への保険適応承認が影響していると考えられる。実際、脳神経内科での使用量は2016年から2017年にかけて、44.3%の増加を認めていた。

CIDP に関しては、以前は初発時や症状が増悪した場合にのみ免疫グロブリンが使用されていた。筋力低下の改善として、通常は1日にヒト免疫グロブリンとして体重当たり 400 mg/kg を5日間の点滴静注するとされている。体重が 50kg とした場合、一連の使用量は患者一人当たり 100g とする計算である。

一方、CIDP の運動機能低下の進行抑制として実施する場合は、通常、体重当たり 1,000 mg/kg を1日で投与、もしくは 500 mg/kg を2日間連日、これを3週間隔で実施するとされている。同様に体重を 50kg とした場合、一連の投与量は 50g である。しかし、3週おきに実施するとされているた

め、1年間に患者一人当たりに必要な理論上の量は、大きく増える。

また、従来の5%製剤での免疫グロブリンの投与を実施した場合、一般的には8時間前後の時間が必要となり、通常は入院での治療となっていた。しかし、2017以降、10%製剤が承認され、約半分の時間での投与が可能となり、外来通院で実施されるようになった。また、2019年3月より皮下注製剤が適応となり、通院が困難な患者等にも実施できる体制が構築されつつある。外来通院や自宅での投与が可能となった影響は、当院のような大規模中核病院よりも、むしろ中小規模の医療機関での需要増大に影響がある可能性がある。

進行抑制を目的とした免疫グロブリン療法は、現在のガイドライン上、明確な中止基準は定められていない。経過を見ながら治療内容を見直す場合もありうるが、その指標となるものは、はっきりとしていない。需給バランスが逼迫する中、進行抑制への投与基準・中止基準等をガイドラインとして規定する必要があると考えられた。

CIDPの患者数は、特定医療費（指定難病）受給者証所持数によると、平成30年度は4,315人であった。受給資格の変化もあるが、概ね4000人程度で推移している希少疾患であるが、免疫グロブリン需要量の増大の理由の一つとして妥当と考えられた。

一般に、免疫グロブリン製剤は、これまで述べてきたようなCIDPなど脳神経内科領域のみでなく、重症感染症での抗生物質との併用や、原発性免疫不全症や血液疾患・造血幹細胞移植に伴う後天性の免疫不全症候群の感染予防にも用いられている。

造血幹細胞移植は、従来はHLAが一致するドナーからの移植が基本とされ、そのドナーは、血縁者、日本骨髄バンク、臍帯血バンクより選択されてきた。近年では、

HLA半合致移植のエビデンスが蓄積され、比較的準備期間の短い血縁者間HLA半合致移植も多く実施されるようになってきている。ほぼすべての患者にドナーが得られる時代に突入してきたともいわれている。また、移植管理の改善もあり、場合によっては2回目、3回目といった複数回の移植も実施されている。このような背景のもと、当院での移植実施件数は、成人の診療にあたる血液腫瘍心血管内科、小児の造血幹細胞移植を担当する小児科を合わせた移植件数が年々増加し、2018以降は年間100件を超える実施数となっている。小児科系の免疫グロブリン使用量の増加や、脳神経内科を除いた内科全般での使用量の増加はこれら血液疾患や造血幹細胞移植件数の増加によるものであると考えられた。当院での小児科系の使用量は内科科系の使用量の半数にも匹敵するため、今後も移植件数および血液疾患領域での免疫グロブリンの使用状況には注視しなくてはならない。

外科系については、2012年以降は使用量の絶対数は少ないながらも増加傾向にあった。また、2010年、2011年は、総使用量の半分を占めるほど多くの免疫グロブリン製剤が使用されていた。その8割以上は腎臓移植外科を含む外科診療科での使用であった。

臓器移植における拒絶の予防・治療としては、パルス療法を含めたステロイド療法、免疫抑制剤、血漿交換に加え、2016年よりリツキシマブが承認されている。免疫グロブリン製剤による脱感作療法は、現時点では本邦の保険承認がなされていない。

過去の使用状況を鑑みる限り、一般保険診療として承認された場合、当院においては脳神経内科領域の使用量と同等となるかもしれない。さらなる需要の拡大の波となる可能性があり、今後の動向を注意して見

守らなくてはならない。

今回の調査は、使用量と診療科、登録されている主病名のみで解析を行った。実際の免疫グロブリンの使用目的は、CIDPのほか重症筋無力症、ギランバレー症候群などの脳神経内科疾患、多発性筋炎・皮膚筋炎や天疱瘡、水疱性類天疱瘡などの免疫疾患、川崎病や重症感染症、免疫不全など多岐にわたる。直接の使用目的が調査できなかったため、実態の完全な把握までは行きつかなかった。何らかの形で追加の調査が可能か検討をしていく必要がある。

免疫グロブリンは複数の診療科が使用している。CIDPにおける免疫グロブリン使用のガイドラインの必要性はもちろんであるが、単独の疾患のコントロールだけでは需要の増大を抑え込むことはできないのではないかと考えられる。将来的には血液製剤としての適正使用という考え方が重要になってくるのではないかと考えられた。

今回のカナダにおける調査では、不適切な使用は4%~11%とほとんど見られなかったという結果であったが、「不適切な使用」の定義が難しい。カナダは他の国に比べて適応症の認可が広い。そのため多くの疾患に対してグロブリンが使用されていると考えられる。

オーストラリアでは、血漿を採取するための血漿採取専用センターを設立するプロジェクトがある。

これは、わが国も数年前から提案され、難航している政策であるが、オーストラリアの場合は、国が中心となって血液事業を営んでいるため、国営の採漿センターを設立することになり非営利であることに何の問題も出てこない。それに対して我が国の場合は、日本赤十字社か3つの分画製剤企業かそれ以外の第3者による設立となるので非営利という条件がつくと新たな投資に

対してなかなか手を挙げるものがない。

あくまでも非営利であることにこだわるならば我が国が血漿採取専用のセンター設立プロジェクトを成功させるためには、厚生労働省が出資して国営のセンターを設立するか、日赤が現在の献血ルームを血漿採血専門センターに切り替えるかしかないように思われる。赤血球製剤の需要が減少傾向にあり、全血採血の必要量が減ってきていることを考慮すると、現在の採血施設を血漿採血専門センターに切り替える方が、リスクも少なく、日赤職員の専門的技術や経験が生かせることから得策に思える。

次に、初回献血者の採血だが、海外では初回での成分採血を禁止しているところもあるが、我が国は、規則上では本人が望めば初回でも成分採血ができるようになっている。にもかかわらずほとんどのドナーが全血採血からスタートしている。オーストラリアの場合は、2017年に規定を改定した結果70%の初心者ドナーを成分採血に切り替えることに成功した。我が国は幸い規定を変えることなく成分採血を勧められるのであるから、初回献血者の成分採血への切り替えに力を入れることによって血漿確保の一助となる。

さらに、国内で集めた血漿を国内に確実に供給し海外に流出させないよう強固な規制がある。わが国の場合は国内の血漿は国内でのみ使用するという法律が長年の血液事業を守ってきたが、近年それが改定された。分画製剤製造企業3社の中には、海外にも製剤を供給している企業もあり、そこに日本で集められた血漿の38%が原料として供給されることとなった。また、海外の企業に血漿を供給することもできるようになった。このように法律が変わってしまったことによって国内の血漿が海外に流出する恐れがでてきたが、それに対する対策が

脆弱であるように思われる。オーストラリアのように、海外流出を阻止する対策を打つべきところ日本はその逆の動きをとっている。

E. まとめ

国内の免疫グロブリン製剤の需要増加は医療需要に伴う効能追加が大きな要因の一つであると推察される。効能追加によって対象となる疾患そのものが増加することに加え、対象疾患の患者数も一部において増加傾向にある。この背景には国内における年齢構成の変化、疾患に対する診断精度や認知度の向上などが貢献しているものと推察される。さらに、近年の免疫グロブリン製剤の大幅な需要増加要因として CIDP の維持療法の浸透が挙げられる。CIDP においては活動期における免疫グロブリン製剤の使用に加えて、運動機能低下の進行抑制を目的とした維持療法が浸透しつつあり、高濃度静注用製剤や皮下注用製剤の登場により外来投与、在宅投与が可能となったことで、活動期治療から維持療法への移行が今後も進む可能性がある。維持療法では継続的に免疫グロブリン製剤を投与することから、患者数の増加と相乗して需要の増加傾向は継続するものと推察される。

九州大学病院では特に CIDP の運動機能低下の進行抑制への保険適応後、脳神経内科での使用量の増加が認められた。しかし、過去 5 年以上にわたり、内科系、外科系、小児科系を問わず全体的に使用量の増加がみられた。グロブリンの需要増大には、脳神経内科領域のみならず多方面からの影響があり、造血幹細胞移植の現状や、臓器移植への適応拡大に関する動向を見守る必要がある。

こうした世界的に高まる医療需要を満た

すために原料血漿の有効な確保方策を考えねばならない。

しかし、人口構成から考えて 2030 年には特に 50 歳以下の献血者の確保が困難となる。さらに、人口も多く献血率も高い 2030 年時点で 50 歳代後半から 60 歳代前半である人口層は、さらに 10 年後の 2040 年には献血年齢から外れることから、献血者の確保は大きな困難を伴うことが示されている。

置換血小板の導入により、ネガティブ予測をほぼ満たしてもネガティブ予測が示されていない 2028 年度以降は、置換血小板を導入したとしても原料血漿確保量はさらに減少していくことになる。

楽観的な予測ではなく、将来の献血可能人口の減少という厳然たる事実を受け入れて、現実的な原料血漿確保政策や外資などとの関係を含めた計画を立案し、確実に実行していく必要がある。

また、血漿分画製剤は、原料血漿価格の高低が製品価格に大きな影響を及ぼしている。したがって、採取するための原料血漿価格の伸びを抑えることが重要である。わが国は善意の献血を唯一の採血方法としているが、今後は原料血漿用の採漿については、一般の採血と方法を分離するなども考えていく必要がある。そのためには海外の血液事業社の取り組みに関する情報を収集することで、適切な対策を提案できると考えている。

しかしその際には原料血漿確保に関する安全性を精査する必要がある。

日本の分画用原料血漿は高い安全性が保たれていると考えらる。したがってグロブリン製剤の適応が拡大し世界的に血漿分画製剤の需要が増す中であって、いかに原料血漿を確保するか、安全性を確保するかは重要な課題であり、他国が、それぞれの国

の局方等に従ってどのように安全性を確保している、それぞれの国の疫学的背景を考慮してどのように安全性に関する検査を上乗せしているのか、調査する必要がある。

現在の日本は、需要量が急増し、採漿量が追いつかないため、国内自給を崩すことになった。この状況に対して、国は、輸入で賄う対策をとったが、海外製剤は、営利主義のアメリカに原料を依存しているためその影響を免れることはできない。現在の製剤価格はさほど高くなく安定しているが、血液製剤の価格は、一般の製剤に比べて原料の占める割合が大きいためアメリカが血漿の価格を釣り上げると必然的に製剤の価格が高騰する。

「真の安定供給」を永続させるためには、遠い将来をも見据えた対策を講じる必要がある、目先の状況に应急処置をしているだけでは抜本的な解決にはならない。大切なライフラインの一つでもあるグロブリンを将来にわたって安定的に供給していくためには、海外に依存することで終わるのではなく、国内の自給体制の強化を見直す必要がある。過剰使用を控え、適正使用を徹底させるとともに血漿の採取をより効率的により安くより多く集めることができる生産体制の構築が「真の安定供給」を実現させることが重要である。

今後、免疫グロブリン製剤をめぐるのは、単に需給バランスを議論することなく、維持療法中止の目安や対象となる患者が明確化による使用の適正化が図られる可能性や、今後免疫グロブリン製剤の適応疾患における新規治療法、代替薬の登場による需要減少の可能性についても注視していく必要がある。

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. Daisuke Kumazawa, Makiko Sugawa and Kazuo Kawahara. Assessing blood donation applicant characteristics to optimize the promotion of apheresis. *Journal of Medical and Dental Sciences* 2020; vol67: p.41-49

2. Handa Yutaro, Ugajin Tsukasa, Igawa Ken, Hamamoto Hidetoshi, Kobayashi Katsunori, Komatsuno Takao, Yamamoto Toshinori, Kawahara Kazuo, Yokozeki Hiroo. STAT6 decoy oligodeoxynucleotide (ODN)-containing ointment more potently inhibits mouse skin inflammation when formulated with ionic liquid technology than as a traditional Vaseline ointment. *ALLERGOLOGY INTERNATIONAL*. 2019.07; 68 (3): 380-382. (Pub Med, DOI)

[学会発表]

1. 小室 敬規, 小暮 孝道, 岡田 三知那, 西田 英之, 杉田 秀太郎, 橘 知之, 中曾根 拓也, 向山 隆志, 春日 功, 西 雄二, 花岡 直木, 菅河 真紀子, 住谷 昌彦, 河原 和夫, 檀原 暢, 村上 忠. MARTA における ASP の検討. *総合病院精神医学* 2019.11.01

2. 河原 和夫, 菅河 真紀子, 松井 健, 長谷川 久之, 大山 功倫, 熊澤 大輔, 小暮 孝道. 献血状況の経年変化と地域特性について. *日本公衆衛生学会総会抄録集* 2019.10.01

3. 松井 健, 長谷川 久之, 小暮 孝道,

熊澤 大輔, 大山 功倫, 菅河 真紀子, 河原 和夫. 献血制度に関わる課題および医療機器に関する調査分析. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01

4. 大山 功倫, 河原 和夫, 菅河 真紀子, 長谷川 久之, 熊澤 大輔, 松井 健, 大家 俊夫. 本邦の診療科間における喘息治療の差に関する検討. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01

5. 菅河 真紀子, 小暮 孝道, 熊澤 大輔, 長谷川 久之, 松井 健, 金谷 泰宏, 河原 和夫. 我が国の今後の血液事業体制に関する研究. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01

6. 小暮 孝道, 松井 健, 長谷川 久之, 熊澤 大輔, 菅河 真紀子, 河原 和夫. 急性薬物中毒におけるバルビツールの影響について. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01

7. 熊澤 大輔, 菅河 真紀子, 小暮 孝道, 大山 功倫, 長谷川 久之, 松井 健, 河原 和夫. 成分献血希望者の属性把握に関する考察. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01

8. 岡田 三知那, 小暮 孝道, 小室 敬規, 西田 英之, 杉田 秀太郎, 中曾根 拓也, 橘 知之, 春日 功, 西 雄二, 花岡 直木, 菅河 真紀子, 住谷 昌彦, 河原 和夫, 檀原 暢, 村上 忠. パリペリドンパルミチン酸エステル の有用性における検討. 日本臨床精神神経薬理学会・日本神経精神薬理学会合同年会プログラム・抄録集 2019.10.01

9. 長谷川 久之, 小暮 孝道, 大山 功倫, 松井 健, 熊澤 大輔, 菅河 真紀子, 河原 和夫. 医師の働き方改革に関する検討会報告書にみる到達点についての考察. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01

10. 長井 一浩, 菅河 真紀子, 河原 和夫. 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. 日本救急医学会雑誌 2019.09.01

11. 河原 和夫, 菅河 真紀子, 小暮 孝道. 社会の変化に適合した今後の血液事業政策について. 血液事業 2019.08.01

12. 菅河 真紀子, 河原 和夫, 小暮 孝道, 杉内 善之. E型肝炎の感染状況と施策に関する一考察. 血液事業 2019.08.01

13. 河原和夫. 輸血医療に関わる一連の感染症検査の政策的・経済的考察. 第67回日本輸血・細胞治療学会 2019.05.23 宇都宮市

14. 河原 和夫, 小村 陽子, 菅河 真紀子. 【アレルギー疾患の社会的損失とその対策】アレルギー疾患治療と医療費の関係皮膚科医と小児科医のアトピー性皮膚炎の治療の差異が医療費に及ぼす影響について. Progress in Medicine 2019.05.01

15. 河原 和夫, 菅河 真紀子. 輸血感染症 輸血医療に関わる一連の感染症検査の政策的・経済的考察. 日本輸血細胞治療学会誌 2019.04.01

16. 鹿野 千治, 鈴木 麻美, 面川 進, 高橋 幸博, 池田 和真, 河原 和夫, 高松 純樹, 北井 暁子, 高橋 孝喜. 平時・非常時の血液供給体制 需要予測を踏まえた血液事業の将来展望. 日本輸血細胞治療学会誌 2019.04.01

17. 矢野 雅隆, 小林 秀一郎, 北原 聡史, 佐々木 康弘, 金丸 亜佑美, 山口 明子, 河原 和夫. 2012年から2017年まで6年間に多摩南部地域病院において尿培養で検出された E.coli のレボフロキサシン耐性率の推移. 日本泌尿器科学会総会 2019.04.01

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

