

## 国内における免疫グロブリン製剤の需要増加要因

### 及び、米国における需要動向と分画事業者の対応状況について

研究分担者 木村 洋一 (一般社団法人 日本血液製剤機構)

#### 研究要旨

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。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。

米国においても免疫グロブリン製剤の需要は拡大を続けている。増加する需要に必要な原料血漿を確保するため、海外の分画事業者は各社とも自らが運営する採漿センターを増やすなどの対応を図っている。国内では採漿事業環境が米国と異なることから同様の確保策により需要に対応することは難しく、日本赤十字社による原料血漿確保策と併せて、分画事業者による生産体制の確保や製造収率の向上が今後の課題であろう。

#### A. 研究目的

血漿分画製剤の継続した安定供給のためには、需要に応じた血漿分画製剤用原料血漿の確保が必須である。安定的な確保体制の構築に向けて原料血漿の採漿方法及び品質確保

を考察するにあたり、主要な血漿分画製剤の一つであり、国内において需要が増加している免疫グロブリン製剤の需要動向を調査し、その要因を考察した。併せて海外の需要動向と製造事業者の対応状況について調査を行った。

## B. 研究方法

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を基に調査した。

## C. 研究結果

### 1. 免疫グロブリン製剤の需要動向と必要原料血漿量

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(図1)。国内唯一の採血

事業者である日本赤十字社では、製剤需要に応じて増加する原料血漿必要量に対応すべく、血漿配分量を増大させている(図2)。しかしながら、特に2018年度、2019年度にかけてはその製剤需要の増加が著しく、国内血漿分画事業者による免疫グロブリン製剤の供給可能量を上回る需要が発生したことから、安定供給継続のために令和元年度第2回血液事業部会運営委員会にて海外製品の輸入量を増やすことが決定した。その結果、9割を超えていた国内自給率は8割程度まで低下する見込みである。

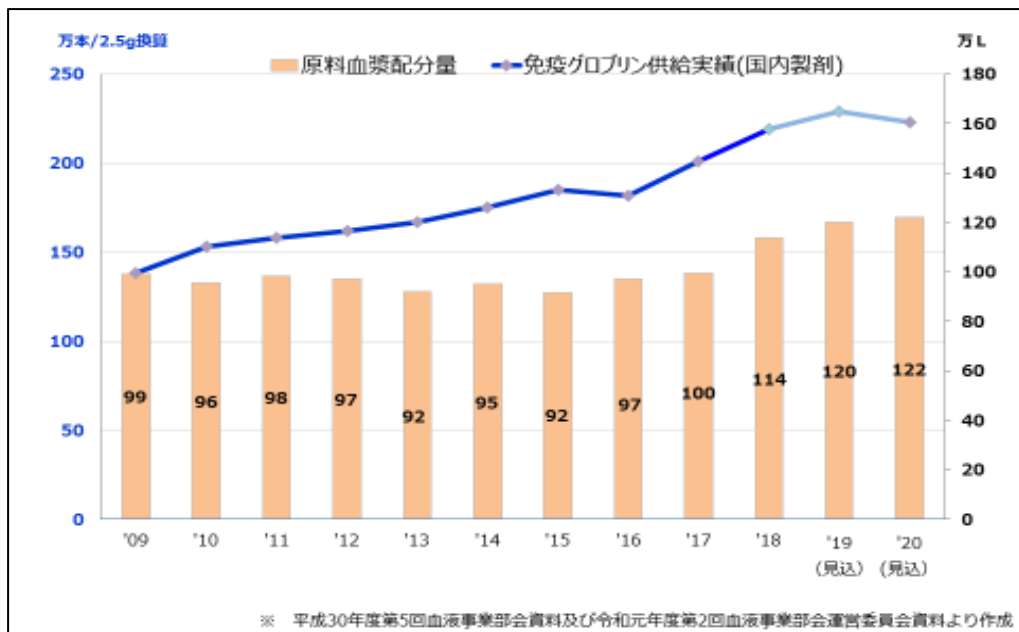


図1 免疫グロブリンの供給量と自給率推移

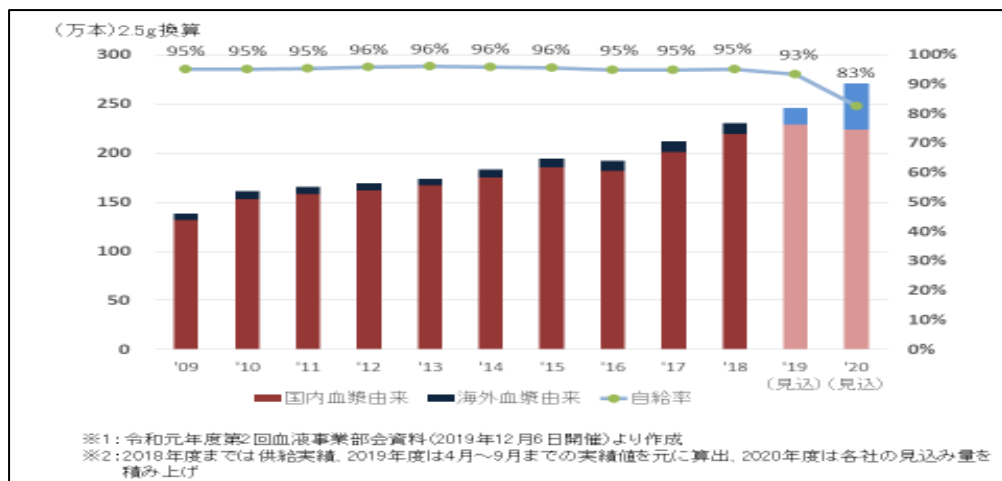


図2 原料血漿配分量の推移

各分画事業者が製造販売する免疫グロブリン製剤は、医療需要に伴う効能追加によって適応範囲が拡大している。特に体重当たりの投与量が多い自己免疫性疾患に対する複数の効能が追加されたことが、この10年間需要が増加し続けた大きな要因であろう(図3)

血漿分画製剤は単一原料である人血漿から特定のタンパク質を分離・抽出、精製することで複数の製剤が連続的に生産される。各製剤の製造に必要な原料血漿の量は製剤ごとの製造収率と需要に応じた生産量に依存する。国内における血漿分画製剤の需要は製

剤ごとに大きく異なり、且つ経時的に変動している。アルブミン製剤については、かつて世界全体の使用量の約1/3が日本で使用されていたとされるが、適正使用の推進が図られたことによりその使用量は減少傾向を続けている。一方、免疫グロブリン製剤の需要は前述のとおり拡大を続けている。国内の製剤需要から必要原料血漿量を見た場合、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(図4)。

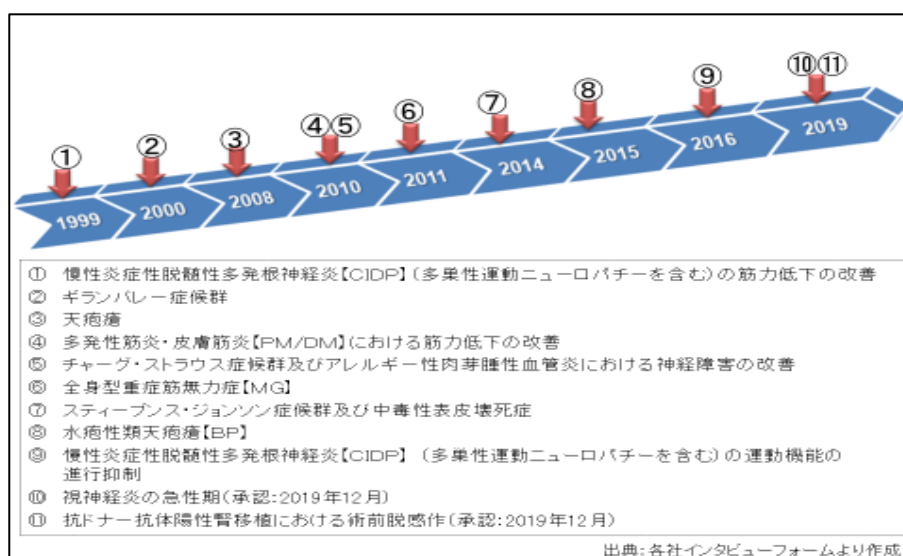


図3 免疫グロブリン製剤の効能追加

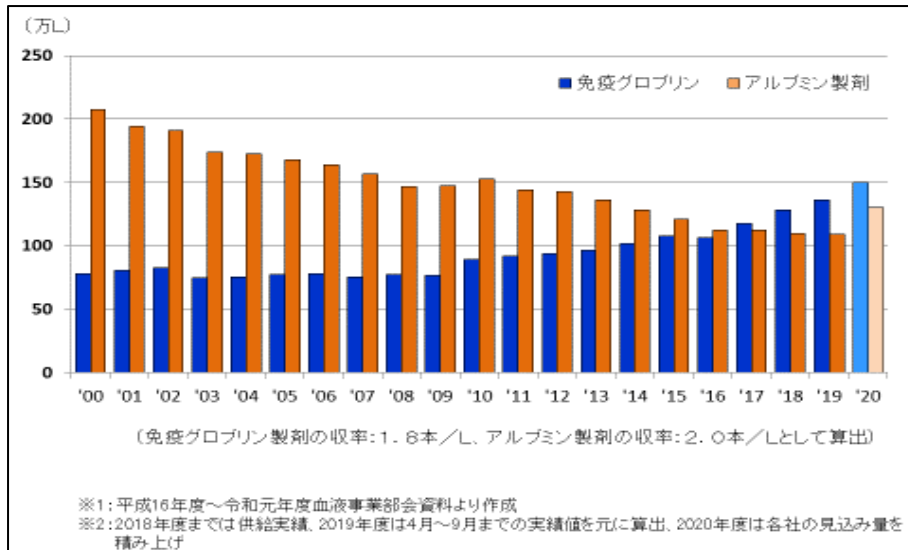


図 4 製剤供給量から推測される必要血漿量

## 2. 免疫グロブリン製剤の需要増加要因

前述のとおり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 (図 5)。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 (多巣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。

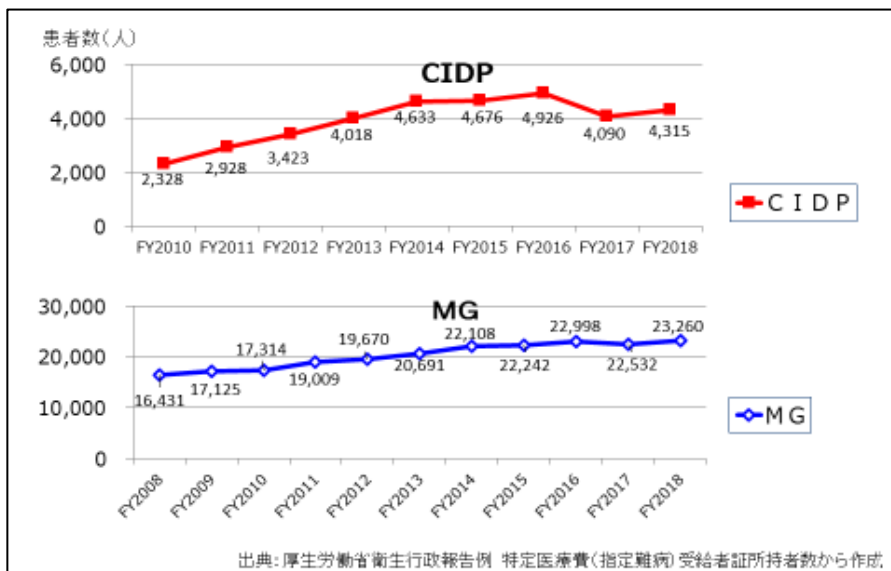


図 5 CIDP、MG における患者数の推移

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% 製剤と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 (図 6)。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。

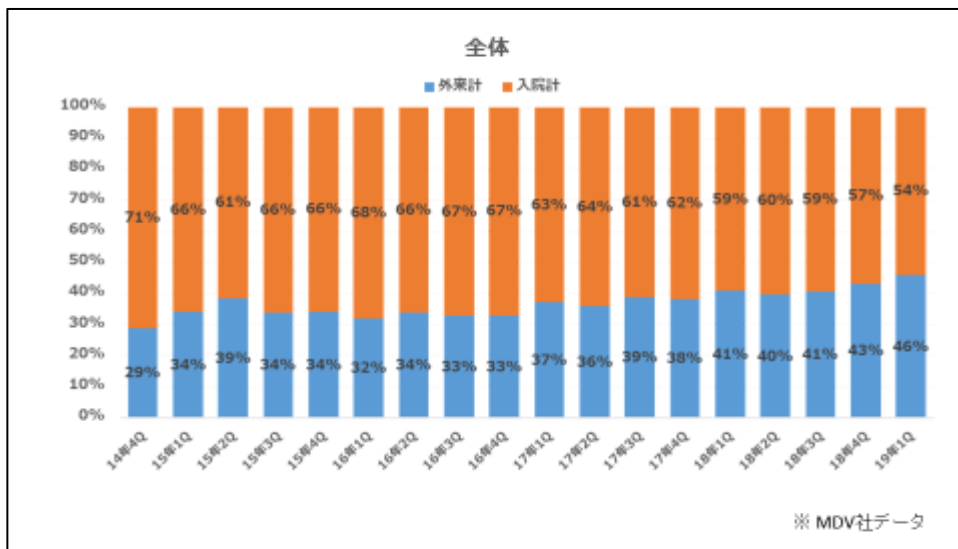


図 6 CIDP における入院/外来患者数の割合

### 3. 米国における需要動向

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 (図 7)。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 (図 8)。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。

(参考)

1. <https://www.fda.gov/vaccines-blood->

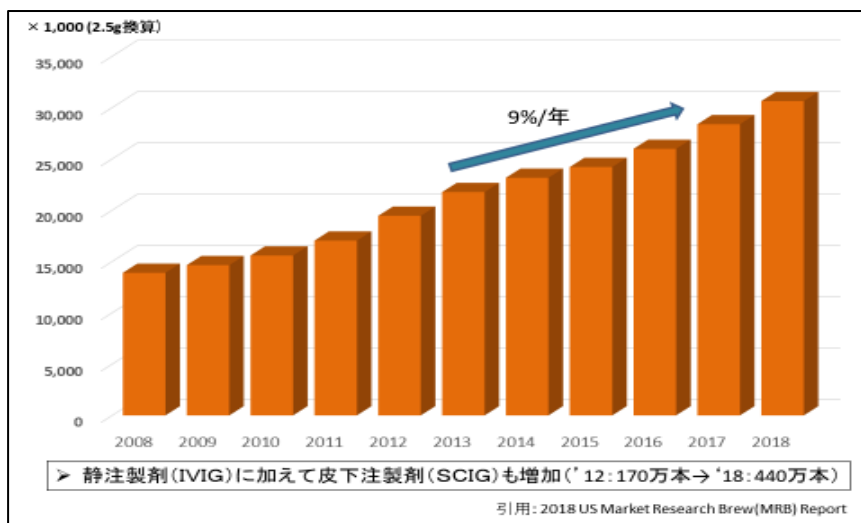


図7 米国: 静注用免疫グロブリン製剤市場 数量推移

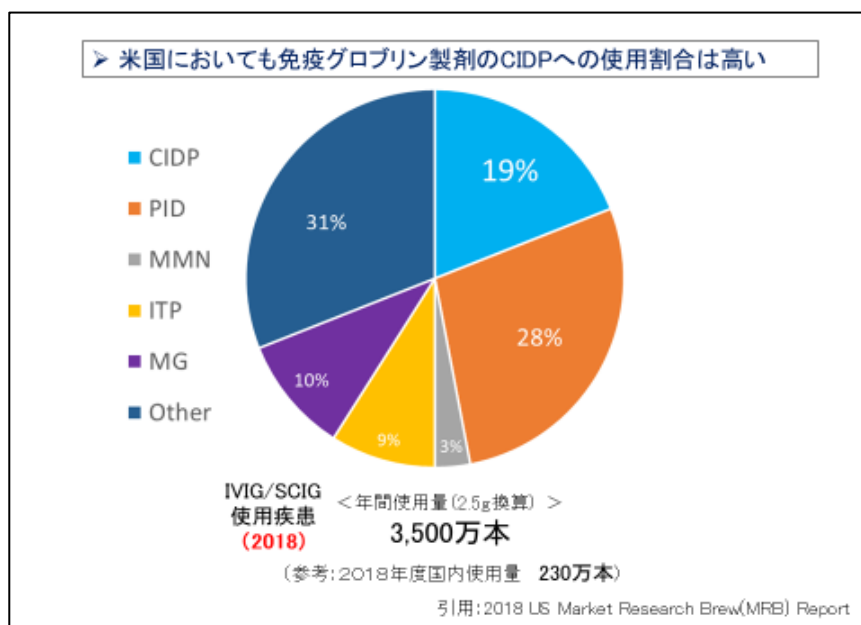


図8 米国疾患別 IVIG/SCIG 使用状況

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(図9)。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。

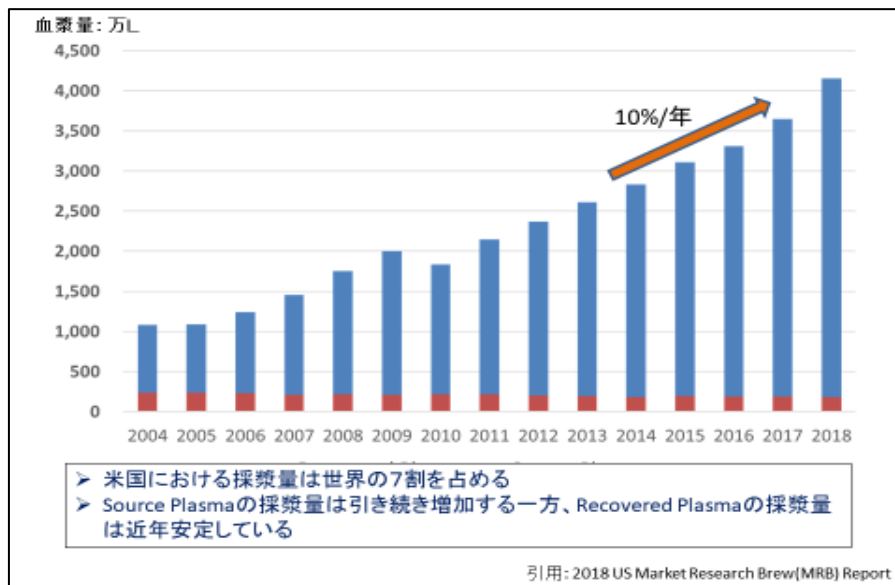


図 9 米国原料血漿採漿量の推移

#### 4. 米国における分画事業者の対応状況

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(図 10)。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(図 11)。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ことが採漿業者の WEB サイトから見て取れる。

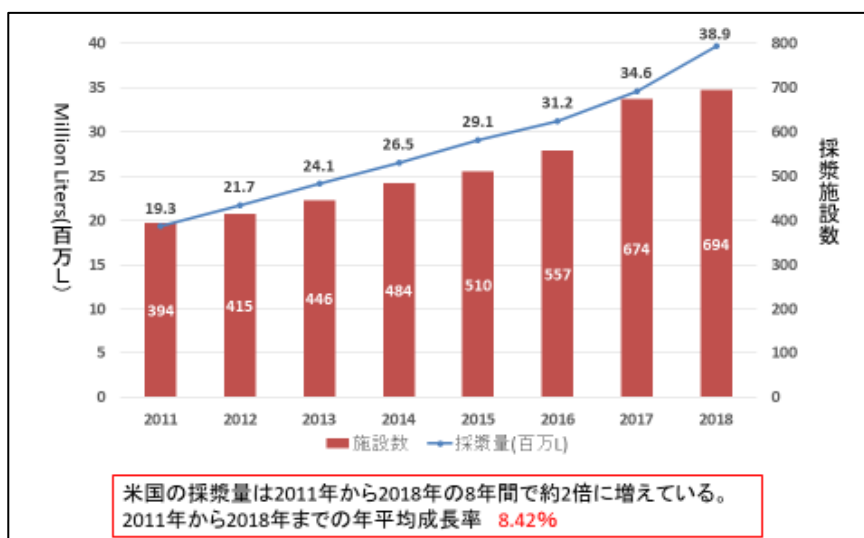


図 10 米国のソースプラズマ採漿センター数と採漿量の推移(2008-2018)



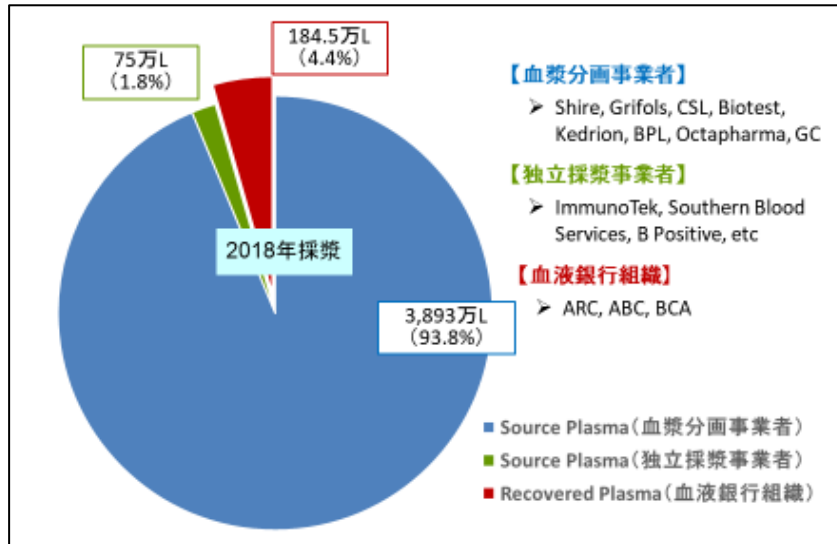


図 11 米国:採漿者別原料血漿採漿量 (2018)

#### D. 考察

免疫グロブリン製剤の需要は上述のとおり、適応疾患患者数の上昇、CIDP患者の維持療法への移行、さらには新たな効能追加等により、今後も一定程度の増加を続けるものと推察される。一方で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、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もあり、需要動向については引き続き注視していく必要がある。免疫グロブリン製剤の需要増に伴い増加する原料血漿必要量に対し、米国では分画事業者が採漿センターを増設し、有償採漿ドナーを確保することで対応を図っている。一方、国内では唯一の採血事業者である日本赤十字社が無償の献血による確保を原則としてその責務を担っている。「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)では献血血液による国内自給の確保を基本とするとともに安定供給に努める旨が定められており、免疫

グロブリン製剤の需要増加に対応した原料血漿必要量の確保や、確保に伴うコストの低減化が期待される。また、分画事業者は国内自給率向上並びに安定供給に向けた献血由来製剤の生産体制の確保とともに、免疫グロブリン製剤の製造収率を向上させ、限られた原料血漿からより多くの免疫グロブリン製剤が供給可能となるような取り組みが必要とされている。

#### E. 結論

安定的な確保体制の構築に向けて原料血漿の採漿方法及び品質確保を考察するにあたり、国内において需要が増加している免疫グロブリン製剤の需要動向を調査し、その要因を考察した。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。一方で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、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もあり、需要動向については引き続き注視していく必要がある。

#### **F. 健康危険情報**

該当なし

#### **G. 研究発表**

未定

#### **H. 知的財産権の出願・取得状況**

該当なし

