

平成 31 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)

研究分担報告書 (6)

Plasma Products and Plasma Supply

研究協力者 菅河真紀子 (東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科)

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)

WHO が血液製剤の国内自給を提唱し始めてから 20 年以上経つ。その間、血漿分画製剤の国内自給について賛否が分かれ、今でも国内自給に努める国とグローバルな市場を広げようとする国との間には大きな隔りがある。国内自給を推進しようとしている国にとって、原料となる血漿をアメリカに依存していることは大きな不安材料であり、その状態を改善するためにあらゆるプロジェクトを立ち上げ、国をあげて自給体制を改善しようとしている。

長年鎖国状態にあった我が国は世界情勢についての知識が乏しく、血液事業業界の情報ほとんどないまま 近年、開国に踏み切ってしまった。国内の余剰アルブミンを海外に活かさないか、それによって血液製剤全体の価格を下げることはできないか、という提案から海外への壁となっている輸出貿易管理令に穴をあけたわけだが、アルブミンを出すどころかグロブリンが海外から流れ込む結果となった。血液製剤の価格は国が管理しているが、いったん拡大した需要は、縮小させるのは難しいので、ライフラインであるグロブリンが国内自給できなくなると、たとえ今後高額になっても海外から輸入を続けざるを得なくなる。診療報酬を上げると輸入の促進につながり、過剰投与の危険性も出てくるので診療報酬は上げられない。そのため海外グロブリン製剤の輸入価格が高騰すると国が補填せざるを得なくなり、国民の血税が海外企業に流れる危険性も出てくる。

第Ⅷ凝固因子製剤については、遺伝子組み換え製剤が 1990 年に開発され、その後人由来のものと市場が入れ替わり、人由来は 2014 年をピークに減少傾向になっているが、その他の血漿製剤については、需要量がここ 10 年で非常に大きく伸びている。グロブリンは、欧米諸国中心で伸びを見せ、2.3 倍、アルブミンは、開発途上国でも広く使用されるようになり 1.8 倍となった。それらの需要の伸びの原因は適応症の拡大と開発途上国における医療技術や検査技術の進歩、欧米企業の熱心な市場開発が考えられる。

そのように活発化している世界の分画事業の中で、現在 諸外国はどのような課題を抱えているのか、我が国がどのような立ち位置にいるのか、今後どのように動くべきなのかを知ることは非常に大切なことである。

現在、世界の血漿の70%がアメリカで製造され、多くの国々がその原料に頼って分画製剤を製造している。今後アメリカ国内のグロブリン需要量が増大した場合、アメリカが国外に血漿を輸出しなくなる可能性や、輸出しても大変高額になる可能性が危惧されている。今後血漿の世界的不足をどのように乗り切り、如何にして国民に安全な製剤を安定的に供給するかについて我が国もその課題の重要性を認識し、慎重に対応する必要がある。

A.研究目的

世界の血液事業は、アメリカを代表とする売血推進派とフランスを代表とする非売血推進派に分かれている。現在、日本には、売血推進派の情報は、多く入ってきているようだが、非売血推進派の情報はあまり入ってきていない。偏りのない正しい判断を行うためには、両者から十分な情報を収集し、公平な態度で臨むことが望ましい。そこで、今後の安全な血液の安定供給を維持していくために、日本と同じように売血を認めていない非売血推進国の情報をも含んだ世界の現状をまとめた。

B.方法

非売血推進派が集まる世界血液事業学会 IPFA (International Plasma Flactionation Association) と EBA (Europe Blood Association) および売血推進派が集まる Pathogen Safety World Asia に参加し、各国の取り組みについて調査するとともに、IPFA, EFS, LFB 各施設を訪問し、代表者から現在の世界情勢及び今後の方針について聞き取り調査した。

C.結果

1, アメリカが血漿の70%を製造するに至った経緯

1970年ごろ

この頃既に血漿成分採血は、始まっていたが、ヨーロッパの分画事業者は、全血由来の血漿を原材料に分画事業をしていた。そのころのアメリカの血漿は、非常に安価であったが、貧しいホームレスや麻薬中毒患者から売血で血漿を採取していたので、ヨーロッパでは受け入れておらず、自粛規制をして輸入を制限していた。そのため、フランスやオランダ、スイスといったヨーロッパの国々は、国内で血漿を集める必要があった。当時の製剤の中心は、現在と異なりアルブミンで、アルブミンが市場の牽引役をし、その供給量を基準に完全自給を保っていた。

1980年ごろ

エイズ事件が起こり、細々と輸入できていたアメリカ産血漿は厳しく禁止され、ヨーロッパの国々は、完全に国内自給を強いられることとなった。かろうじて、国内自給を保っている中、血液製剤の需要に変化が現れ、アルブミンに代わって第Ⅷ因子製剤が市場の主役になるようになった。それにとまって国内自給は厳しくなり、再びアメリカの血漿に頼るようになった。劣悪なドナーから採取した血漿でも、第Ⅷ因子製剤は不活化を導入していたため安全性が十分確保できているという判断だった。

1990年ごろ

クロイツヘルトヤコブ病が発生し、ヨー

ロップの再生血漿が汚染され、ほとんどの分画事業者がアメリカの血漿を頼ることとなった。そのため、Plasma Center〈成分採血所〉を確保しようとヨーロッパの企業たちがアメリカに押し寄せ、激しい市場競争が起こった。

また、同じころ、遺伝子組み換えの第Ⅷ因子製剤が登場し、**グロブリン製剤**が第Ⅷ因子製剤に代わって市場を牽引するようになった。この時期を境にヨーロッパの再生血漿の使用量がアメリカの血漿の量を下回るようになりその影響が現在も続いている。

現在

以前は、さほど血漿製剤の必要量が多くなかったため、その気になれば再生血漿で自給可能な状態であったヨーロッパ諸国も、近年は、需要量が増大してしまい、自国だけではとうてい賄えない状態となっている。

2, 免疫グロブリン

***世界全体の需要について**

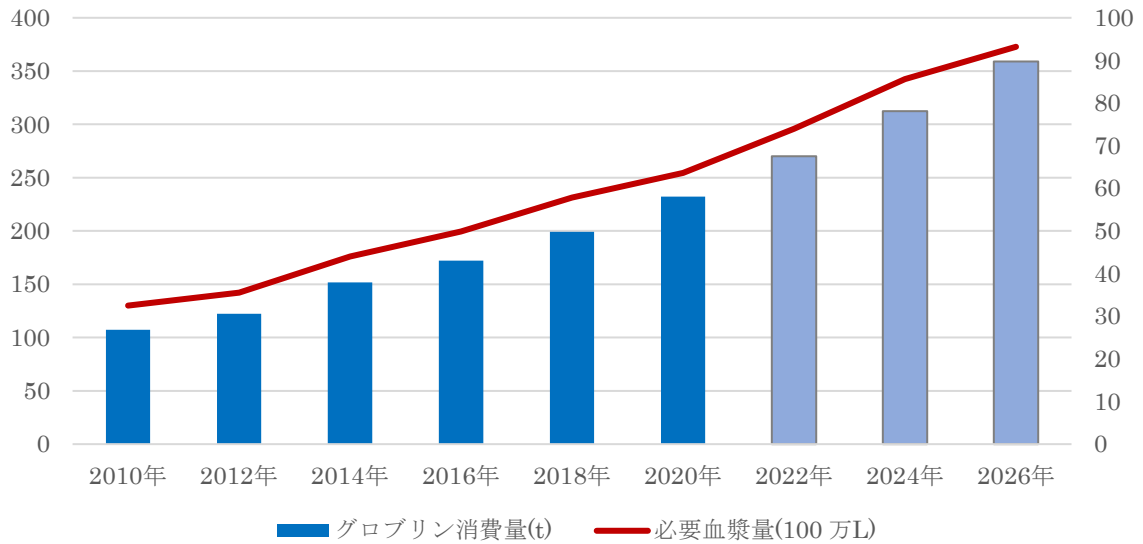
以前は、アルブミンが牽引役を担っていたが、近年は、その地位が入れ替わり、グロブリンの必要量に応じて分画量が決められ、凝固因子製剤やアルブミンは、副産物のような位置づけとなってきている。2010年からの調査によると免疫グロブリンの世界における使用量は非常に速いスピードで増加しており、2010年から2018年の間で年間成長率は約8.0%であった。その後の予測値は約7.5%程度であろうと推定されている。

グラフ1は、世界の血漿分画事業を調査しているMRBによるもので、2010年から2026年までの免疫グロブリンの需要量(青い棒グラフ)と需要予測量(水色の棒グラフ)とそれを生産するために必要な血漿量(赤いライン)を表している。2010年には107.3tのグロブリンが使用され、そのために3250万Lの血漿が必要とされた。その後約15年で免疫グロブリンの必要量は、3.3倍に増加することが見込まれ、2026年には、9320万Lの血漿が必要だと予測されている。もちろん、回収率も上がってきており、2010年では、3.15g/Lであったが、2018年には3.45g/Lとなっているので2026年には3.85g/L程度に技術が向上すると仮定しての見込み量である。

ただし、この予測値については、いくつか考慮する点がある。まず、免疫疾患に対する新たな治療法の出現である。新しい治療法が開発されそれによって病状を改善することが可能になると多くの場合、原則最終手段として選択されることになっているグロブリン治療法に移行しないまま治癒するケースがでてくるだろう。次に、患者の減少である。血液製剤を必要とする患者は新たに生まれてくるもののそのスピードは鈍化されると予測されている。さらに、原料となる血漿の採取が追い付かなくなると自然とブレーキがかかり製造や消費も伸び悩む可能性もある。したがって、2024年以降の予測値は、見直す必要があるという意見もある。

(グラフ 1)

グロブリン消費量とそれに必要な血漿量



*地域別グロブリンの需要

グラフ 2 は、MRB が示した各地域における免疫グロブリン製剤の使用量（および使用予測量）である。地域は、南アメリカ、北アメリカ、ヨーロッパ、アジアパシフィック

ク、中東アジア&アフリカの5地域に分けて表示されている。北アメリカの使用量は、今後急激に伸びることが予測されており、アジアパシフィック地域やヨーロッパにおいても徐々に増加が見込まれている。

(グラフ 2)

POLYVALENT IgG CONSUMPTION BY REGION FROM 2010 TO 2026 (Kilograms)

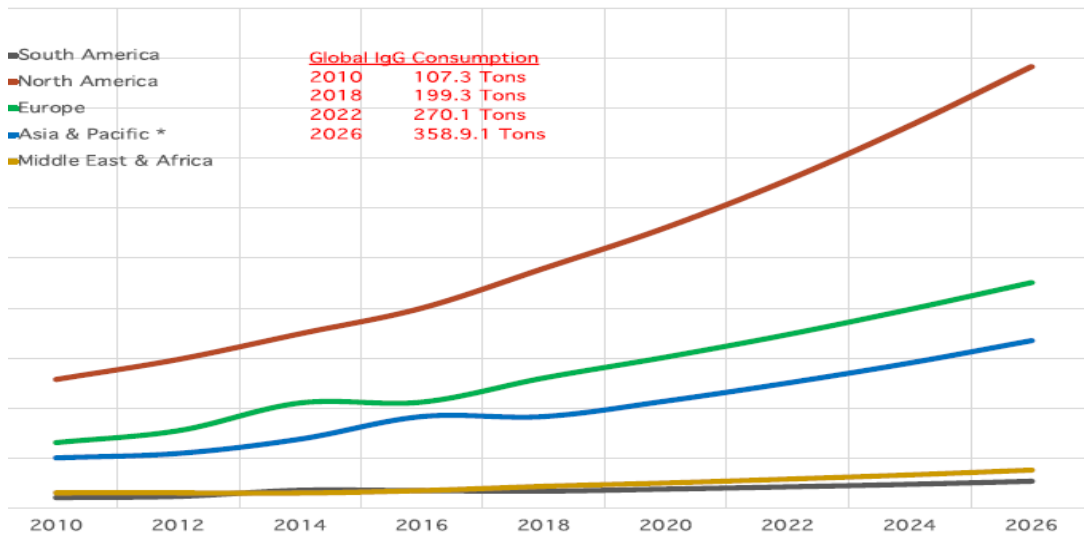


図1は、各地域における免疫グロブリンの消費量を地図上にあらわしたものである。青のグラフが2018年の数値で緑が2026年の予測値を表している。現在北アメリカは最大の消費国で2018年の消費は95.9tであったが、2026年にはさらに伸びて175.9tになると予測されている。ヨーロッパ地域の消費はそれに比べてさほど伸びず、

2026年でも92.6t程度だと予測されている。アジア地域は2018年においては36.4tであるが2026年には70tを超す見込みである。中東とアフリカは2018年の消費も6.6t程度と少量であるが、2026年においても消費量はさほど伸びず11.6t程度と非常に少ない予測値となっている。

(図1)

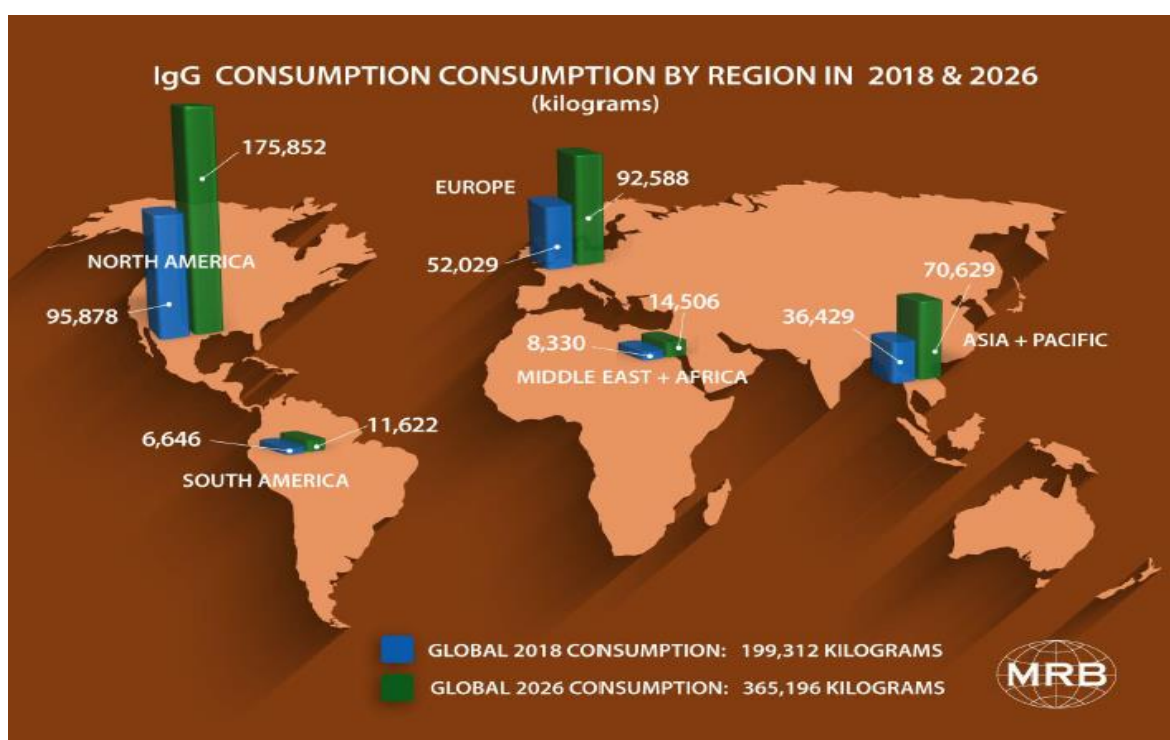
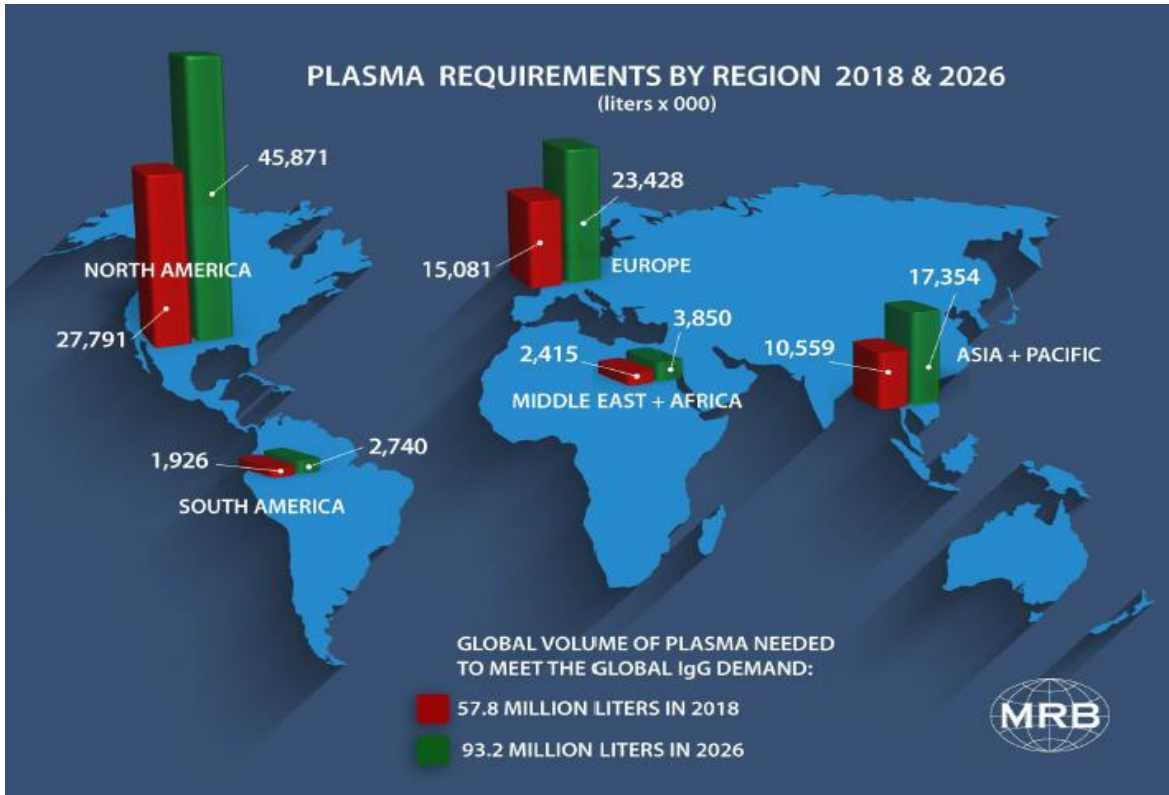
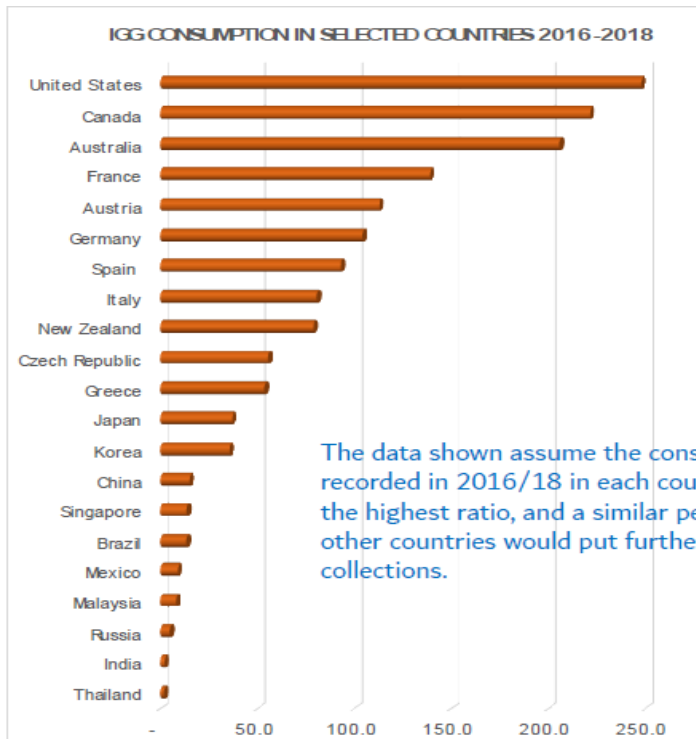


図2は、血漿の必要量を免疫グロブリンの消費量から算出して図にしたものである。赤いグラフが2018年の必要量で緑が2026年の必要量である。北アメリカ地域では現在、95.8tの免疫グロブリンを製造するために約2779.1万リットルの血漿が必要であり、2026年には4587.1万リットルが必要になると予想されている。このときヨーロッパ地域では2342.8万L、アジア・太平洋地域では1735.4万Lが必要であり、全

世界では9320万リットルが必要になる。現在原料血漿の70%をアメリカ合衆国が供給しているが、今後は北アメリカ地域の需要を充足するためにそれらを使用せねばならなくなるため、輸出が難しくなると予想される。近年、アメリカ以外の地域の国々は、血漿をアメリカに頼らず国内(地域内)自給ができる体制を構築すべく国をあげて対策に取り組んでいる



(グラフ 3)



グラフ 3 は 2016–2018 年の人口ひとりあたりの**免疫グロブリン**の消費量である。シンガポールは高度に発展して、経済的にも購買力のある国であるが、人口ひとり当たりの消費量は少ない。平均年齢が他の国に比較して低いことや、免疫グロブリンをよく使用する難病治療や老人医療に政府が力を入れていない結果だと思われる。開発途上国の消費量は、経済的に購買力がないため消費量が軒並み少ないが、例えばメキシコの一人当たりの消費量がドイツと同じぐらいになると仮定すると、人口が多い分非常に大きな量を消費することになる。同じように、ブラジル、中国などの人口の多い国においては、現在一人あたりの免疫グロブリンの消費量は少なく、慢性疾患にも使用されていないが、今後適応症が増え患者

が増加するとすれば消費量を大きく押し上げることが想定される。

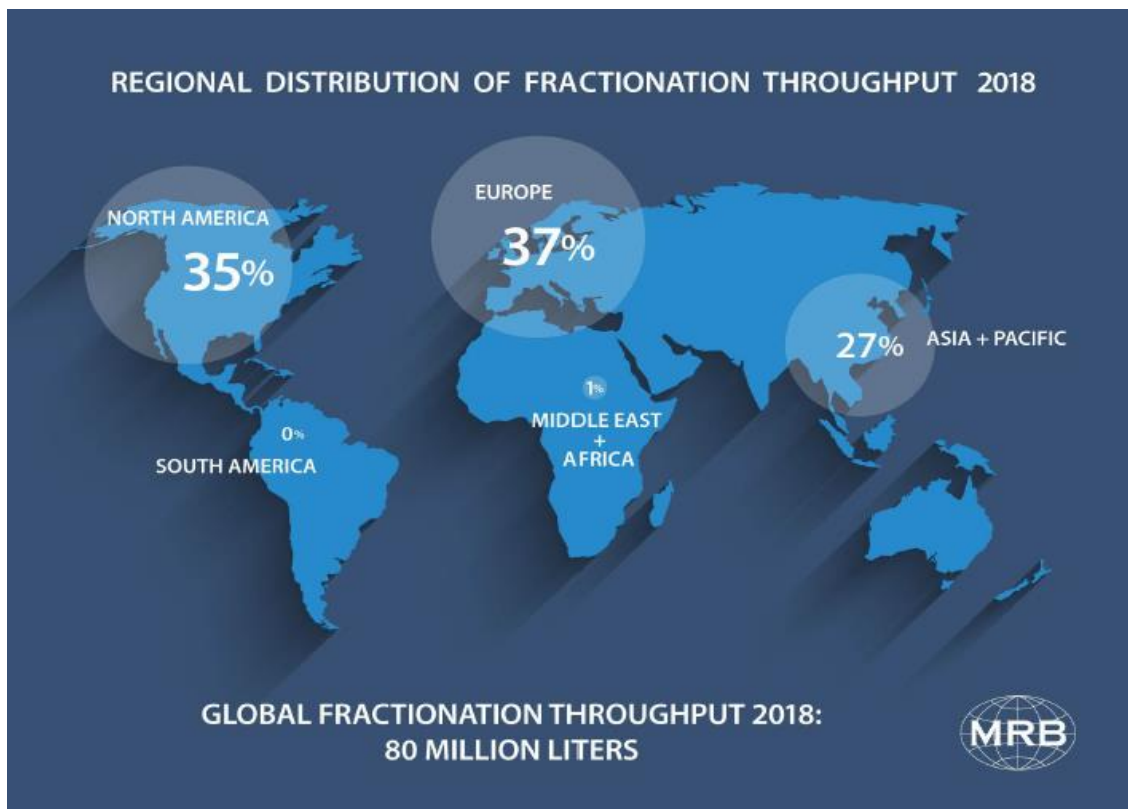
図 3 は、現在の血漿分画の供給拠点の状況を示す地図である。アメリカとヨーロッパの拠点数は図のように 9 か所、21 か所となっており、アジア・太平洋地域の 39 個が血漿処理センターの数としては最大になる。中国やオーストラリアに多く存在していることが数値を上げる結果につながっている。

図 4 は、2018 年における各地の血漿製剤生産量の比率を表した図である。アメリカ地域は、消費量が最大だが、生産量の比率は 35%、ヨーロッパ 37%となっており、生産量はヨーロッパの方が多ことがわかる。アジア太平洋地域は製造拠点の数は多いが生産量は世界全体の 27%にとどまる。

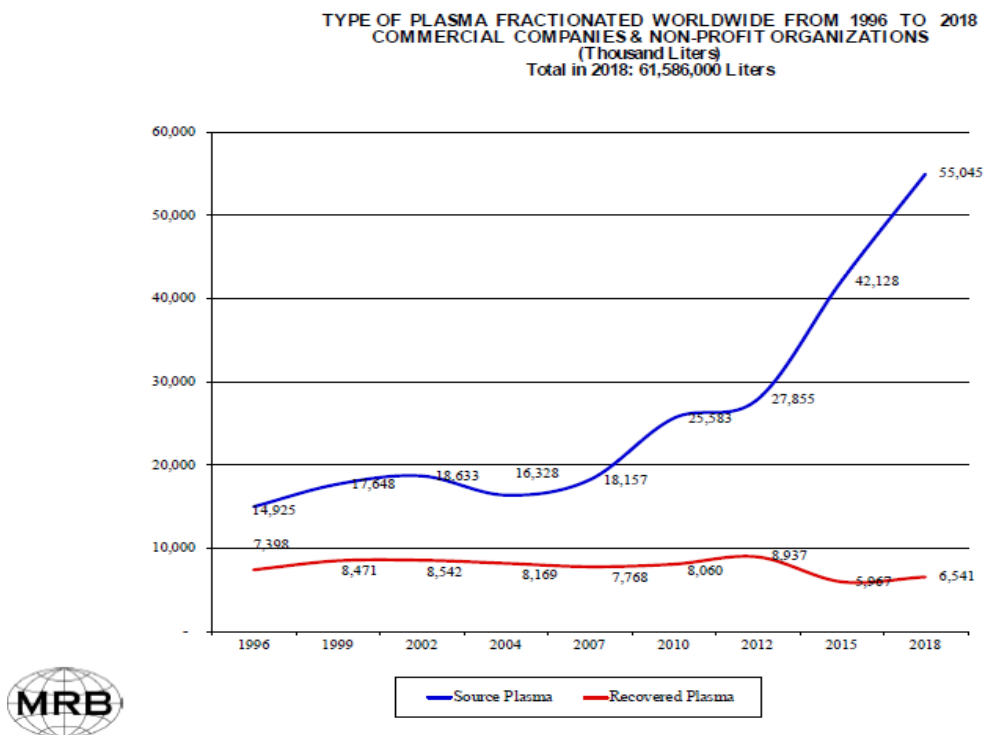
(図 3)



(図 4)



(グラフ 4)



グラフ4は1996年から2018年までの全世界における血漿使用量を表したグラフである。赤い線が全血由来の再生血漿(recovered plasma)の量を示しており、青い線は、成分採血により分画用に採取された血漿を示している。全血由来の血漿についてみると1996年は739.8Lでその後ほぼ横ばいで推移し2012年以降減少し2018年には654.1Lになっている。一方、分画用に採取された血漿の量は1996年1492.5Lから始まり、アメリカからの供給を中心として2012年ごろから大きく増加し始め、2018年には、5504.5Lと約3.7にまで増加している。

3, アルブミン

以前は、血漿分画製剤の中心であったアルブミンは、グロブリンの需要拡大とともにその地位を譲り、現在では副産物的な存在となっている。それは、世界におけるアルブミンの使用量が急激に増大したため多くの国で使用抑制が推進され、使用量が縮小したためである。我が国においても、一時はアルブミンの使用量が世界の3分の1に達する時代もあったが、適正使用の推進の結果急激に使用量が減少した。

グロブリンの需要に合わせて分画を進めると連産品であるアルブミンや凝固因子製剤が必然的に余る結果となる。具体的に言うと2026年にグロブリン需要量に合わせて9300万Lの血漿を分画すると2400tのアルブミンと140億IUの第Ⅷ因子製剤ができてしまう。それらの産物はその量を必要とされればよいが、予測では、アルブミン1,400t、第Ⅷ因子製剤37.4億IU程度しか必要とされず、クリオプレシピテートやそ

他の中間材料として保管する必要が出てしまう。そうなるかえってグロブリンの価格を押し上げる原因となってしまう。

グラフ5のように、アルブミンの2010年の需要量は、611.9tで2018年は922.7t、2026年には1375.3tと予測されている。成長率は、2010年-2018年で5.3%、2018年-2026年で5.1%となる。この数値の中には抗凝固剤の安定化剤など治療用以外の用途のアルブミン量は含まれていない。

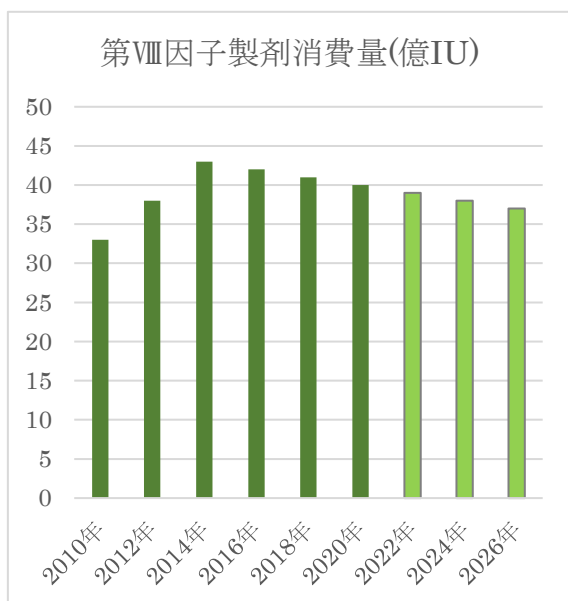
ただし、アルブミンについても注意が必要がある。

まず、医療技術の向上や経済力の増加によって中国やその他の開発途上国に更なる需要が発生する可能性が多分にある。また、先進国においてもさらなる適応症が認められた場合、予測を上回る需要が発生する場合も考えられる。

(グラフ5)



(グラフ 6)



4、第Ⅷ凝固因子製剤

人由来の第Ⅷ凝固因子製剤は、以前は、高所得の先進国で一般に使用されていたが、1990年代に遺伝子組み換え製品が登場して以来、市場が置き換えられ、低所得国のA型血友病の治療に使用されるようになった。現在の高所得国では、インヒビターを保有するA型血友病患者の脱感作治療や（免疫寛容導入治療）比較的症状が穏やかな患者の予防的治療に使用されている。遺伝子組み換え製剤や、モノクローナル抗体の開発によって今後も人由来の第Ⅷ凝固因子製剤の需要は減少していくと思われる。

D、考察

世界におけるグロブリンの需要量が急激に増加し、それに伴い血漿の不足が問題となってきた。血漿の70%をアメリカに頼っている現状の中で、今後アメリカがどのような方針に出るのが非常に注目されているところであるが、「人類皆一つ。グローバルな世界自給を推進しよう」を合言葉にアジアやヨーロッパに市場を開拓してきたアメリカも自国での血漿生産が間に合わなくなってくると、国内へのグロブリン供給のために他国へ輸出している余裕は無くなるに違いない。アメリカの製剤価格を国や州が管理していて、日本のように価格を低く抑えているのならば、高額で取引できる国に対しては利益を優先して輸出することも考えられるが、医療費が世界一高いことで有名なアメリカである、グロブリンに対しても国内で自由な価格がつけられる

のであるから「人類皆平等」という発想は、機体できないだろう。

また、もし仮にあらゆる疾患において新しい治療法が開発され、グロブリンが必要でなくなってくるとどうなるだろう。アメリカの企業は、収入を維持するために、国外市場への供給に力を入れ、アジアやヨーロッパに免疫グロブリンを大量に消費させるよう仕向けるだろう。その場合、高額でも購入せざるを得ない非自給国は、弱い立場となる。

現在、ヨーロッパの一部の国やオーストラリア、カナダなどグロブリン消費大国は、血漿をアメリカに頼っている現在の状況を大変危惧しており、自国で採漿運動を推進したり、グロブリンの適正使用を勧めたりしてグロブリンの消費量を調節し、アメリカに頼るリスクを最小限に抑える対策に力を入れている。このような状況のもと、日

本は、期せずしてこの渦の中に参入する結果となってしまった。日本赤十字社社員の涙ぐましい献血推進活動や日本国民の善意が海外の営利企業に利用されることがないように国は、責任をもって対策を打ち日本人の血漿が海外に流れることがないように目を光らせなければならない。また、適応症の認可を拡大したことによって招いてしまった免疫グロブリンの不足状態をすぐに改善し、他国に頼らずに自給できる体制を早く取り戻さなければならない。

E. まとめ

グロブリン製剤の適用症の認可が進み、いろいろな難病に対しても処方されるようになってきた。特に CIDP の予防的治療(運動機能低下の進行抑制)に認可が下り、加えて 10%製剤が開発され外来で処方が可能になったことによって、国内で多くのグロブリン製剤が消費されるシナリオが出来上がってしまった。現在、グロブリンの生産が追い付かない部分を海外から緊急輸入することによって応急処置を行っているが、今後、この状況をどのように立て直していくかが大きな課題である。国内 3 社の国際競争力や、日本国内での血漿供給体制を考慮すると、国が賢明な対策を打たなければ、国内血液事業自体が崩壊する恐れもでてくる。政府は、急増しているグロブリンの需要に対して使用量の調節だけではなく、国内の採漿体制の改善、グロブリン過剰使用の抑制対策に取り組み、海外の血漿に頼らない血液事業体制の構築を急ぐ必要がある。

新型コロナウイルスの世界的流行によって遺伝子組み換えグロブリンの開発も急速に進み、近い将来、血漿不足の課題は解決することも考えられる。MRB 世界調査機関によって、2024 年以降、需要の増加は徐々に収まることも予測されている。採漿施設

や生産ラインの増設は慎重に検討する必要があるだろう。今後、国内のグロブリン供給体制がどのように進化していくかについても情報収集に力を入れ、国が賢明な方針を打ち立てていくことを期待したい。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表予定

2020 年 5 月 29 日

日本輸血細胞治療学会学術総会「グロブリン製剤の需要と適正使用に関する研究」

H. 知的財産権の出願・取得状況 (予定を含む)

該当なし

