

平成 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

研究課題番号：H 2 8 - 医薬 - 指定 - 0 0 3

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

平成 3 0 年度 総括・研究分担報告書

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)

平成 3 1 (2 0 1 9) 年 3 月

目次

ページ

総括研究報告	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・・・・・・・・・・・・・・・・・・	5
--------	---	---

河原 和夫

研究分担報告(1)	血漿分画製剤事業のBCPに関する研究・・・・・・・・・・ - C-BCPの策定について -	8
-----------	--	---

河原 和夫、 菅河 真紀子

研究分担報告(2)	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	22
-----------	--	----

金谷 泰宏

研究分担報告(3)	遺伝子組換え製剤不足時の代替手段の在り方に関する研究	25
-----------	----------------------------	----

津田 昌重

研究分担報告(4)	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	30
-----------	--	----

松田利夫、 河原 和夫

研究分担報告(5) 医療機関における災害時等の輸血用血液製剤ならびに・・・39
血漿分画製剤供給不足への対策準備状況

長井 一浩、 古賀 嘉人、 原田 浩

研究分担報告(6) 血漿分画製剤の製造に有利な価格とするための・・・47
採血・保管・搬送方法について

谷 慶彦

研究分担報告(7) APEC 基本方針に対するインドネシアの血液事業改革・・・54

菅河 真紀子、 河原 和夫

参考資料 1 APEC 血液の安全性に関するイニシアチブ 白書 ……65

参考資料 2 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
……………95

平成 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 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が強化され、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、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。

アジア太平洋地域の血漿分画事業の動向を知る上で、アジア太平洋経済連携会議(APEC)の議論を分析することが重要である。特に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 APEC や IPFA (International Plasma and Fractionation Association) 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こととなった。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

本研究は、血漿分画製剤の安定供給のための関係者・関係機関の連携体制や機能分化のあり方などを提示し、体制構築のために直ちに役立つ政策研究を行なうことが目的である。

危急時に採漿から医療機関への製剤供給に至る過程にどのような制度上および製造・供給・搬送体制に関する課題や問題点があるかを明確にし、血漿分画製剤の安定的確保・製造供給体制の在り方の検討を網羅的に行なうことも目的である。

供給網確保のための C-BCP（血漿分画製剤事業に係る関係者を取り込んだ包括的な BCP）の策定のための検討事項を同定した。また、血漿分画製剤の製造に特化した原料血漿供給の可能性や遺伝子組み換え製剤不足が血漿分画事業に与える影響を調査した。さらに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

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。

APEC 関連の情報は、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。

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。

C．結果

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

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。

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 患者を重症度別でみると、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。

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。

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場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。

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(TACSI)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。

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。

D. 考察

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各事業の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ー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年当時の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。

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 . 結語

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。

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

[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

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

平成30年度厚生労働科学研究費補助金

(厚生労働科学特別研究事業)

研究分担報告(1)

血漿分画製剤事業のBCPについて

- C-BCPの策定について -

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

研究協力者 菅河 真紀子 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。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。

なお、この血漿分画製剤供給に関するBCPは、IVIGやアルブミン製剤等を想定しているが、もちろん輸血用血液製剤に関しても同様の取り組みが行える。

有事の血漿分画事業に対処するBCPは日本赤十字社や日本血液製剤機構といった事業体単独で策定されている。しかし、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全体の事業継続能力が高まる。

血漿分画事に関わる関係者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。

そのための基礎資料を本研究は提示している。

A.目的

平時・有事を問わず血漿分画製剤供給を安定的に確保するための関係者を網羅した包括的なBCP(Comprehensive Business Continuity Plan; 包括的事業継続計画、以

下「C-BCP」とする。)を作成することが重要である。

しかし、血漿分画製剤の製造や医療機関への搬送途絶・不足は、医療の遂行や国民の健康保持に重要な影響を及ぼすが、これ

らの課題を具体的に解決するための研究が行なわれてこなかった。加えて、血漿分画製剤のサプライチェーンの維持の方策、関係者・関係機関の連携体制や機能分化のあり方、有事の際の緻密で現実的、即応的な体制構築の検討も行なわれてこなかった。

このように血漿分画製剤の供給については、有事の際に非常に脆弱な構造になっていることから、問題点を同定して平時・有事を問わず血漿分画製剤の安定供給に資する方策を直ちに検討する必要がある。

そこで、本研究では血漿分画製剤供給に関わる関係者の役割を俯瞰した。本研究成果をもとに血漿分画製剤事業の関係者は、他の関係者の役割も考慮しつつ包括的なBCP等の対応方針を作成されれば幸いである。

(1)目標

C-BCPは以下の事項を目標としている。

わが国において血漿分画製剤の需要急増または供給不足によって生じる事態を管理するために、厚生労働省、血漿分画製剤製造事業者および日本赤十字社、医療関係者や他の責任機関による迅速かつ連携の取れた対応のため包括的枠組みを提供する。

保健医療部門の血漿分画製剤供給の危機の意識を高め、適切な準備、負荷軽減および計画策定を確実なものとする。

国家資源としての血液と血漿分画製剤という意識を共有させる。

関係する情報とデータの正しい伝達を通じて、需要または供給危機時において適切な対応をとるための、国家的意思決定を補助する。

(2)協力者および利害関係者

C-BCPの対象者等は、わが国の血液事業

や医療に従事、または関連している団体を対象としている。

厚生労働省血液対策課、都道府県、地方厚生局、血漿分画製剤製造事業者、日本赤十字社、医療機関や医療関係団体（日本医師会、都道府県医師会、日本病院協会、全日本病院協会、日本輸血・細胞治療学会など）、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）、患者団体などを代表する者などの関係者の協力により、供給または需要、双方の不具合の発生を抑制するための戦略と、仮にそのような不具合が起こったとしても影響を最小化するための戦略を整備する必要がある。下記の事項の検討も必要である。

- ・供給契約におけるリスク管理計画
- ・サプライヤーの緊急時対応計画作成への協力
- ・製品備蓄と緊急時の供給の取り決め
- ・血液と血液製剤の最良な利用の促進
- ・在庫管理の改善とその報告システムの確立
- ・製品の主な用途の決定
- ・生産情報の共有および開示
- ・保存可能期間の決定
- ・過去および将来の見通しを含む需要情報の共有および開示
- ・契約業者または代替サプライヤーの代替可能な製品（利用可能な場合）の確保方策の検討

(3)背景

過去には外資が供給する血漿分画製剤の品薄や数年前の化血研の製法不正事件など、血漿分画製剤の供給に関しては、自然災害はもとより人為的な事象によってもサプライチェーンに影響を受けてきた。

こうした課題に対処するために血液事業

の関係者、あらゆる災害、セキュリティ、あらゆる災害復旧、医療機関や医療従事者、輸送などについて協議することが重要である。

供給不足

供給不足の原因は下記の事態が考えられる。

- ・輸血用血液製剤、あるいは血漿由来製剤または遺伝子組換え製剤の数量または品質の著しい低下
 - ・必要な量の製品を製造することができない製造の危機
 - ・保管または流通上の問題による製品の重大な損失
 - ・重大なバッチ品質不良(ロットアウト)またはバッチリコール
 - ・ま製品の汚染または汚染が疑われる場合の製品供給能力に及ぼす影響
- 需要急増

需要の不具合は下記から生じる可能性がある。

- ・外傷患者の多発
 - ・熱傷患者の多発
 - ・重大な急性放射線または化学薬品事故
 - ・重大な生物・細菌由来の健康被害
- 公衆衛生上のリスク

供給不足は輸血感染症(TTI)によって生じ得る患者への公衆衛生リスクによっても引き起こされる可能性がある。さらなる汚染を防ぐために、血液製剤が回収またはリコールされることによる製剤の不足である。関係者間の緊急時の取り決めと相互補完が必要である。

(4)保健行政の緊急事態管理

厚生労働省血液対策課は、血液事業分野における脅威または緊急事態に対応する一連の計画や取り決めの作成と管理に対して

責任を負うべきである。主要な例としては、健康関連リスクの状況報告や、ウイルス肝炎や変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)などの感染症対応、血液製剤の需給計画、献血思想の普及、安全性の保持と安定供給体制の確保等に責任を負う。

どのような体制や構成員で行うのか、召集の要件などは事前に決めておく必要がある。

これらの行政サイドの計画と血液製剤の製造事業者等の緊急時対応計画とが合致するように危機対応システムを構築する必要がある。

供給または需要、双方の不具合の発生を抑制するための戦略と、仮にそのような不具合が起こったとしても影響を最小化するための戦略を整備する必要がある。これらの活動には以下のものが含まれる。

- ・供給契約におけるリスク管理計画
- ・サプライヤーの緊急時対応計画作成への協力
- ・製品備蓄と緊急時の供給の取り決め
- ・血液と血液製剤の最良利用の促進
- ・在庫管理の改善とその報告
- ・製品の主な用途
- ・生産情報
- ・保存可能期間
- ・過去および将来の見通しを含む需要情報
- ・契約業者または代替サプライヤーの代替可能な製品(利用可能な場合)

B.方法

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。

(倫理的配慮)

研究については東京医科歯科大学医学部COIおよび倫理審査委員会の審査を受けている。

C.結果

1. 日本赤十字社および日本血液製剤機構(JB)のBCPの特徴

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。

なお、この2つのBCPの記載項目の比較は、**表1**および**表2**に示している。

表1 BCPの比較

(I)ステップ1 BCP発動フェーズ				
BCP項目	検査時	日本赤十字社	JB (Pandemic BCP)	JB (地震・津波)
①発生事象の確認	確認	○	○	○
②被害状況の確認	被害状況	○	○	○
③従業員・職員への安全確保、安否確認	安否	○	○	○
④対策本部の立ち上げ	対策本部	○	○	○
⑤業務影響の確認	影響	○	○	○
⑥情報伝達手段の確認及び確保	情報伝達	○	○	○
⑦情報伝達手段の確認及び確保	指揮	○	○	○
⑧従業員・職員配置の決定	職員	○	○	○
⑨基本方針の決定	基本方針	○	○	○
⑩迅速要請、情報管理等	迅速	○	○	○
⑪リスクコミュニケーションの実施 マスク対応 a.取材・会見対応の準備 b.プレス・リリース原稿、 Q&Aの作成	ニュースリリース 情報	△	△	△
(II)ステップ2 緊急継続・緊急再開フェーズ				
①対応の優先順位の決定(本事業部と非常時優先業務(確保危機管理業務)の配分等)	優先順位	○	○	○
②人的資源の確保	-	-	-	-
③活動拠点あるいは代替施設(オフィス)の確保	代替施設	○	○	○
④物的資源及び物流ルート確保	物流手段	○	○	○
⑤復旧目標の決定(確保危機管理事象の克服までの時間等)	-	△(復旧計画)	○	○
⑥初期対応の実施	初期対応	○	○	○
⑦活動の総合調整を行う (追加支援の要請等:2次派遣の要否等)	総合調整 調整	○	○	○

注) ○は記載あり、△は記載の有無が明確でない、-は記載なし

表2 BCPの比較

(3)ステップ3 業務回復フェーズ				
BCP項目	検査経路	日産本社	JB (Pandemic BCP)	JB (地震・津波)
① 感染症管理対象業務の回復状況の確認	回復、復旧	○	○	○
② 追加要員・資源の投入の必要性の確認	追加	○	△	△
③ 対応の優先順位の入れ替え (配分等の見直し) (本来業務を主とし、非常時優先業務(感染症管理業務)を縮小していく)	優先順位	○	○	○
④ 感染症管理業務の終了のタイミングの決定		△	○	○
⑤ 職員の再配置	代替者	△	○	○
⑥ 戻された感染症管理業務のモニタリング	モニタリング	△	-	-
⑦ 問題点の点検・把握	問題点	△	○	○
⑧ BCP 基本方針の見直し	見直し	△	○	○
⑨ リスクコミュニケーションの実施	ニュースリリース 報道	△	△	△
(4)ステップ4 前面復旧フェーズ				
① 感染症管理対象業務の終了確認および本来業務の前面復旧の決定	復旧計画	○	○	○
② 総括 ・ 被害状況のまとめ ・ 住民や関係者への影響のまとめ ・ 再発防止策の検討 ・ BCP 見直しの実施 ・ 提供されたサービス水準の妥当性の検討 ・ 住民や関係者への事後処理の実施 ・ 本来業務への影響度の評価		○	△	△
③ リスクコミュニケーションの実施	ニュースリリース	△	△	△

注) ○ は記載あり、 △ は記載の有無が明確でない、 - は記載なし

2. C-BCP を作成する際の必要項目について

BCP は何らかの有害事象が発生したときに発動されるが、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。

1) 平時に関係者が行うべきこと

目標とすることは、関係者と連携・協議しながら最適レベルの在庫を維持することである。そのためには、以下の活動が必要となる。

合同輸血療法委員会、血漿分画製剤を多用している医療施設、都道府県、地方厚生局、血漿分画事業者および日本赤十字社で緊急時に対応するための緊急時血

液管理委員会を設立する。合同輸血療法委員会を発展させ主導的に委員会を牽引していくことが望ましい。

上記関係者それぞれが、血漿分画製剤不足に対処するための血漿分画製剤危機管理計画を作成する。

血漿分画製剤を多用している医療施設は、血漿分画製剤危機管理計画を確実に院内の災害計画に組み込む。

血漿分画製剤を多用している医療施設の連絡先と担当者の特定、血漿分画製剤危機管理計画に記載されたさまざまな役割を記入(医療・技術部門の代表者、担当者など)する。連絡先と担当者(携帯電話番号、ファックス番号、eメールアドレスを含む)を互いに で示した関係者に通知する。

血漿分画製剤不足に関する計画および情報伝達や情報公開などのコミュニケーション戦略の内容に関する研修を実施する。

計画の試行のため、“模擬事象”の実施を検討する。

血漿分画製剤の在庫管理が確実に“ベストプラクティス”となるよう、医療機関および供給元の製造事業者および厚生労働省は血漿分画製剤在庫管理計画を作成する。

理想的な手元の在庫レベルを決定し、確認できるようにしておく。手元の在庫量を、日数で表す(理想的な在庫レベルは、これまでのデータに基づいた平均使用量の4~6日分が相当する)。

血漿分画製剤の有効期限に注意し、有効期限切れを最小限に抑えるため、所定の戦略を実施する。

血漿分画製剤の代替製造計画を作成する。また、代替製品の手配および入手可能かつ適切な代用品の確保、他の事業者による代替製造に関する取り決めを行う。

近隣の関係者との関係を確立し、不足時の在庫共有計画を作成する。

都道府県あるいは地方厚生局単位で統一された保管・輸送プロセスを開発する。

血漿分画製剤使用管理計画を作成し(合同輸血療法委員会が作成)、確実にかつ効果的に使用できるようにする。血漿分画製剤の必要量等の量的な把握も行う。

適正使用を推進する。

医療機関での輸血の品質および安全性を確保する。

正しい在庫管理によって廃棄血を減らす。

不必要な輸血を減らす。

有害事象の報告と管理を向上させる。

患者のニーズを考慮する。

2) BCP 発動前段階

長期的または深刻ではないと予想される不足や局所的または地域的な災害によるものであれば、不足の影響は1施設または数施設に限定されることがある。今後の事態の進捗状況によっては、BCPを発動する。発動の準備を行う。

設備の故障や多数の外傷患者がいるなど血液供給に影響しうる現地の状況を、関係者は厚生労働省、都道府県および地方厚生局に確実に通知する。

関係者は、厚生労働省血液対策課から血漿分画製剤の不足の通知を受けた場合の対応に関するプロセスを定義する。

医療機関においては院長、事務長、輸血管理者、診療責任者、院内輸血療法委員会委員長、およびその他のスタッフを含む内部職員に通知する。

治療延期が必要となる可能性がある場合に、これを患者および患者家族に説明するための連絡手段を準備する。

血漿分画製剤の医療機関間輸送が必要となった場合のために、日本赤十字社ブロック血液センター、地域血液センターや輸血を多く行っている近隣施設の担当者情報を入手しておく(連絡先電話番号と、可能な輸送手段のリストを入手しておく)。

医療機関の在庫ニーズ、血液センターの在庫状況を厚生労働省に連絡するとともに在庫状況の最新状況を伝える担当者および責任者を特定する。担当者や責任者を全員が認識できるように、この職員/役職は事前に決定・文書化しておく。状況がさらに悪化した場合、輸血業務部

門の担当者・診療責任者および輸血療法委員会委員長に通知し、その時点の在庫としてある血漿分画製剤の使用をさらに抑えるために追加的な連絡および/または行動が必要であるかを決定する。

3) BCP 発動フェイズ

災害や事故の発生（あるいは発生の可能性）を検知してから、初期対応を実施し、BCP 発動に至るまでのフェイズで、発生事象の確認、対策本部の速やかな立ち上げ、確実な情報収集、BCP 基本方針の決定等がポイントとなる。

関係者が BCP を作成する上で行うべきことは次のとおりである。

発生事象の確認および情報伝達、BCP を発動する

被害状況の確認

従業員・職員の安全確保、安否確認

対策本部の立ち上げ

業務影響度の確認

情報伝達手段の確認及び確保

指揮命令系統の確認及び確保

従業員・職員配置の決定

基本方針の決定

関係者・関係機関への協力及び派遣要請、待機要請等

リスクコミュニケーションの実施

マスコミ対応

a.取材・会見対応の準備

b.プレス・リリース原稿、Q&A の作成
長期的および/または深刻と予想される在庫不足

重要な利害関係者（医療機関、患者、大学、厚生労働省、都道府県、地方厚生局、血漿分画製剤製造事業者、日本赤十字社など）に連絡する

備蓄品を使用することを検討する

血漿分画製剤製造事業者と日本赤十字社および医療関係者が共に発生事象の負荷軽減戦略を実行する

状況を改善するために血漿分画製剤製造事業者と日本赤十字社とが連携する
不足している血漿分画製剤の代替製造計画を実行する。また、代替製品の手配および入手可能かつ適切な代用品の確保、他の事業者による代替製造を実施する

関連がある場合、下記に関する情報を収集および確認する

a.供給レベルと生産余力

b.生産情報(例えば、タイミングと生産量)

c.今後の血漿由来製剤の採取

d.需要傾向と今後の週ごとの需要予測

3) - 1 上記に加えて医療機関が行うべきこと

血漿分画製剤等が不足するときは、患者の重症度や緊急度などに応じて血漿分画製剤投与の優先順位を決めておく必要がある。優先順位 1 の患者は、血漿分画製剤の投与に関して最高の優先順位がある。ただし、強制的なものにはならない。入手可能な血漿分画製剤に基づき患者の適切な治療を決めるのは治療を行う臨床医と施設の責任である。危急時の血漿分画製剤の患者への投与の指針を定める必要がある。

優先順位 1

蘇生

➤ 大外傷と産科的出血を含む何らかの原因による生命を脅かす、または継続中の失血からの蘇生。

外科手術支援

➤ 心臓手術や血管手術を含む救急外科手

術（手術しなければ 24 時間以内に死亡する可能性のある患者として定義）。

- 緊急手術（手術が実施されない場合、高い死亡率の可能性のある患者として定義）。
- 延期できない臓器移植。

非外科的貧血症治療

- 子宮内支援または新生児集中治療が必要な患者を含む生命を脅かす貧血。
- 遅らせることができない幹細胞移植または化学療法への支援。
- どんな遅れも許容できない深刻な骨髄機能不全または異常ヘモグロビン症または他の状態のある患者。

優先順位 2

外科手術および産科

- 準緊急手術（手術が実施されない場合、低い死亡率の可能性があると定義）。
- 患者へのリスクなしに延期することができない癌手術。
- 症候性だが生命を脅かすものではない、術後性または分娩後貧血。

非外科的貧血症治療

- 症候性だが生命を脅かすものではないが、他の手段では管理できない何らかの原因の貧血（術後性を含む）。

優先順位 3

外科手術

- 交差適合した 2 ユニット以上の同族ドナーの赤血球を必要とする待機手術など

非外科的貧血症治療

- 他の緊急性のない医療適用については、エリスロポエチン投与や自己血治療などの輸血の代替的医療行為を考える。

在庫量に応じた地域内および院内の患者治療の優先順位を決定した内容を厚生労働省および都道府県に伝達する。また、外科、麻酔科、救命医療、外傷/救急、血液・内科、産科・婦人科の各部長、検査室、診断業務、看護の各部長、輸血療法委員会(または同等の組織)の委員長、緊急時血液管理委員会のメンバーに、文書で院内通知を行う。

血漿分画製剤の在庫を節約し緊急の生命にかかわる症例の治療に製剤を確保するために注文手順の変更を行う。

4) 業務継続・業務再開フェイズ

BCP を発動してから、バックアップサイト・手作業などの代替手段により業務を再開し、軌道に乗せるまでのフェイズで、しかも代替手段への確実な切り替え、復旧作業の推進、要員などの経営資源のシフト、BCP 遂行状況の確認、BCP 基本方針の見直しポイントとなる。そして、最も緊急度が高い(基幹業務)の再開が必要となる。

対応の優先順位の決定

本来業務と非常時優先業務(健康危機管理業務)の配分等)

人的資源の確保

活動拠点あるいは代替施設(オフィス)の確保

物的資源及び物流ルートの確保

復旧目標の決定

初期対応の実施

リスクコミュニケーションの実施(報道モニター(論調分析))

活動の総合調整を行う(追加支援の要請等: 2 次派遣の要否等)

5) 業務回復フェイズ

厚生労働省血液対策課から在庫レベルが

上昇しているという通知を受け取ったら、血漿分画製剤の使用量や適応患者が増加することで再び業務回復フェイズ中に在庫量が不足しないよう、厚生労働省の方針に従い、病院の血液使用を重症例に限定したままにするか、一定のペースで増やすことが重要である。

このフェイズは、有害事象に関わる業務に対する支援が一段落して、業務縮小や終了時期が現実視野に入り、かつ、本来業務の前面復旧に取り組むことができるようになった時期である。

有害事象が順調に縮小あるいは完了しつつあることや、それらの目途について関係者が情報を共有する必要がある。

有害事象対象業務の回復状況の確認
追加要員・資源の投入の必要性の確認
対応の優先順位の入替え（配分等の見直し 本来業務を主とし、非常時優先業務（有害事象業務）を縮小していく）
有害事象業務の終了のタイミングの決定
職員の再配置
残された有害事象業務のモニタリング
問題点の点検・把握
BCP 基本方針の見直し
リスクコミュニケーションの実施
外科、麻酔科、救命医療、外傷/救急、血液・内科、産科・婦人科の各部長、検査室、診断業務、看護の各部長、輸血療法委員会(または同等の組織)の委員長に血漿分画製剤在庫量の回復通知を文書で送付する。
配布リストおよび連絡先情報を用意しておく。
厚生労働省血液対策課が、次の「全面復旧フェイズ」への移行を医療機関等の関

係者に通知するまで、血漿分画製剤の注文書の確認・審査を続ける。

6) 前面復旧フェイズ

危機が去った際は、機能を平常時に戻すために必要とされた行動に関する評価をすることが重要である。それぞれの対応計画の結果が報告され、評価されなければならない。これにより、緊急計画などの各種計画および付帯文書、連絡方法、情報共有の方法など、有害事象に対する対応の適否を評価する。

このフェイズは平常業務に完全復帰する時期であることから、事業全体を総括し、調査結果を公表し、再発防止策を講じるなどの作業を通じて BCP を改良していかねばならない。

なお、復旧に当たるこのフェイズは、下記の事項を考慮する。

有害事象対応業務の終了確認および本来業務の前面復旧の決定

総括

被害状況や各分野への影響のまとめ

医療機関や患者、関係者への影響のまとめ

再発防止策の検討

BCP 見直しの実施

危急時に提供された業務水準の妥当性の検討

医療機関や患者、関係者への事後処理の実施

本来業務への影響度の評価

リスクコミュニケーションの実施

通常実施活動に戻る段階的アプローチのタイミングの検討

危機中と回復中の部門内の負荷

血漿分画製剤の供給が制限されるか、あるいは全くないことがシステムに与え

た影響の分析

D.考察

日本赤十字社および日本血液製剤機構（JB）のBCPの特徴は既に述べた。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。しかも、分量が多すぎるので、もう少し分量を減らした方が良く考える。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。

今までの本研究において、わが国の血漿分画製剤を含む血液製剤の供給体制には、脆弱性が認められた。そこで、血液製剤供給の危機管理対応をするために策定されている「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、論点を整理した。

オーストラリアの国立血液機関（NBA）は、オーストラリアでの安全かつ十分な血液供給の蓄えに影響を及ぼしかねない国内の脅威または災害の場合、迅速な国家対応を促進、調整するために、国家血液供給緊急時対応計画（NBSCP）を作成している。

血漿分画製剤を含む血液製剤の供給に影響を及ぼす危機的事象に関する計画を策定し、危機的事象への準備とそのリスクの軽減、対応方策、危機的事象を脱した後の平常業務への復帰のプロセスを記している。これら製剤の危機的プロセスは4つの運用フェイズで経時的に構成される。それらは、

「白色警報」「黄色発動」「赤色発動」「緑色解除」である。

白色は、血漿分画製剤の供給不足等が危惧される際に出される、予防的な「警報」である。製品の供給不足が高リスクであると評価される際、今後の需要が現在の供給実績で満たされないことを示す危機がある場合に発される。この措置の成果としては、製剤を必要とする患者の需要を大部分満たすために、効果的に入手可能な製品を増やすことができる体制の早急な構築が期待されている。同時に、白色「警報」の発動により、公衆衛生への影響を確定することが求められている。

黄色は実際に不足となる事態が生じたときに発動される。要件としては、血液製剤の投与が不要不急の患者を除外した、投与なしでは生命が脅かされ、どうしても血液製剤を必要とする患者の需要を十分に満たすことができなくなったときに発動される。成果としては、生命維持に危害が及ぶ可能性がある患者に対して供給できる体制を目指している。

赤色は、血液製剤の不足のために生命を脅かされる蓋然性が高い患者に効率的に使用されるよう、入手可能な製品に患者の病態に応じて優先順位を付与して供給することが求められるレベルである。

緑色は、全国レベルで製剤の供給リスクが、「低」または「中」の白色警報前の水準に戻ったことが確認されれば発動される。ここで品質管理のサイクルをまわして起こり得る今後の危機に備えて計画を改善し、同様の状況が起こる可能性または影響を減らすために、可能ならば新たな対策の導入が検討されることとなる。

この4フェイズのもとに「オーストラリア国立血液機関（NBA）」「製造事業者（サ

プレイヤー)」「管轄区域血液委員会(JBC)および保健部門」「医療機関および臨床医」「保健高齢者省(DoHA)」「保健省医薬品局(TGA)」「臨床・技術・倫理原則委員会(CTEPC)」「オーストラリア健康保護委員会(AHPC)およびオーストラリア保健大臣諮問委員会(AHMAC)」、そして「オーストラリア保健大臣会議(AHMC)」による危機管理計画の策定が定められ、相互に連携を取っている。一方、わが国では血液事業に係るBCPを定めている各分野の関係者が少ない。また、これらの関係者が連携を取って機動的にBCPを運用していない。

「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」も考え自体はオーストラリアの計画と同様である。

血液製剤の在庫状況は、グリーン、アンバー、レッド、リカバリーの4つのフェイズに分ける。不足のフェイズは、単一成分(例:血小板製剤)、特定の血液型の成分(例:Rh-O型の赤血球製剤)、または複数の血液成分に適用できる。血液製剤不足の分類は、不安定血液製剤の不足管理に関する国家計画に準じている。

「グリーン」は、正常を意味している。CBSは正常な量で在庫補充要求に対応する。このフェイズでは各施設/RHAは、最適レベルの在庫を維持することができる。各施設/RHAは製剤供給要請書について、CBSに対して院内在庫量を報告する。

「アンバー」は、血液在庫レベルが通常の輸血業務を続けられないほど不十分で、各施設/RHAは具体的な対策を実施し血液使用量を減らす必要がある事態を示している。CBSは各施設/RHA/MOHに通知を行う。それに応じて、各施設/RHAは所定のコミュニケーション計画を実行する。加えて、

各施設/RHAは、アンバーフェイズの要件に基づきCBSに在庫補充要求を行う。緊急血液要請のトリアージを行う必要がある。各施設内の医療活動をいくつか減らしたり、延期しなければならない場合がある。

「レッド」は、血液在庫レベルが優先的な適応症患者に必要な輸血を確実に行えないほど不十分な状態を意味している。CBSは全ての施設/RHA/MOHに通知する。さらに、既定レベルまで施設の在庫補充率を減らす措置を採る。また、各施設/RHAは内部計画を作成し、血液使用削減要請に対応することとなる。

このフェイズでは、全施設が各自の血液製剤在庫レベルをCBSに報告することが重要である。

全ての緊急血液要請について、トリアージを行う必要がある(必要度の優先順位付け)を行なうとともに、施設間で血液製剤の輸送が必要となる場合がある。

「リカバリー」は、血液在庫レベルが上がり、各施設/RHAがレッドフェイズからアンバーフェイズへ、その後グリーンフェイズへと移行できるレベルを維持することが期待できることを意味している。

サスカチュワン州の計画は、血漿分画製剤等が不足した場合の危機管理計画の枠組みを、地域保健局・保健医療施設に提供することを目的としている。具体的な目的は、カナダ国内における血液の十分な供給に影響を与えるあらゆる危機への国家的対応の効果を最大限に高めることである。

計画には、血液が不足した場合にカナダ血液公社、保健省、地域の保健局・保健医療施設が果たすべき役割と責任が示されている。

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 PDCA 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。

E. 結論

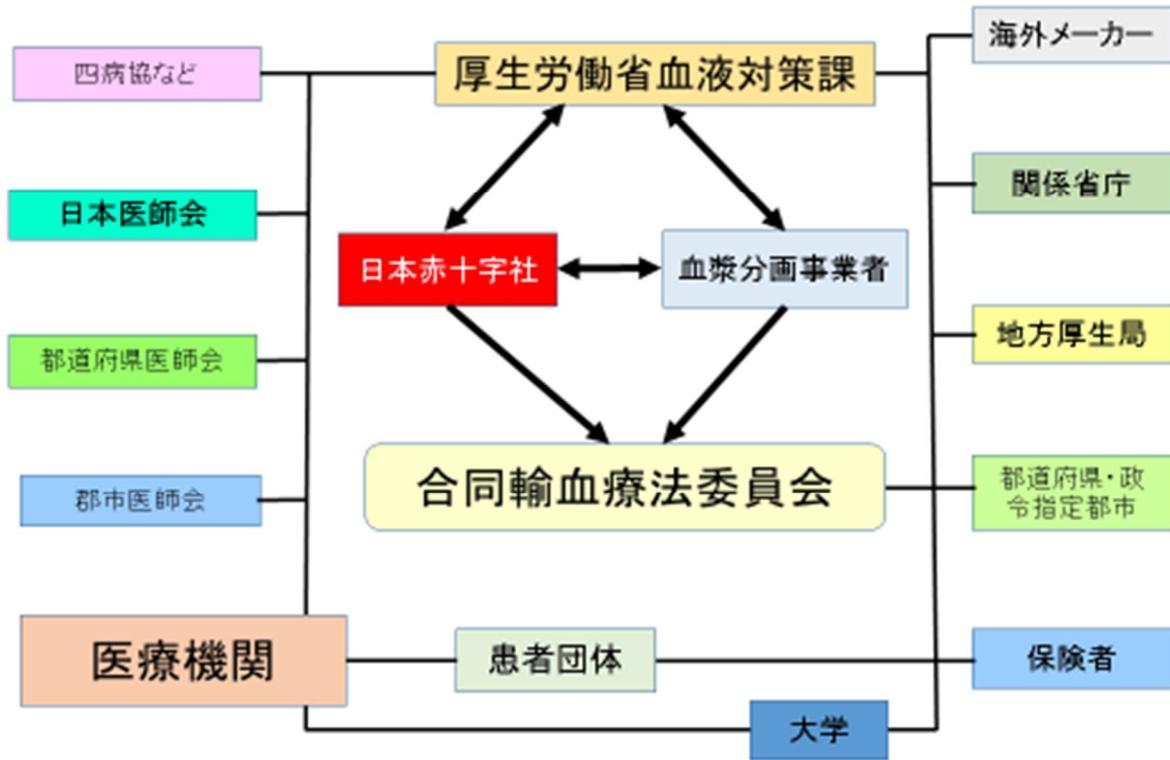
各事業体内部で完結する BCP より、[図 1](#) に示すような官庁、血液事業関係者、医療関係者、日本赤十字社、血漿分画製剤製造事業者などの関係者が、全国規模や地域単位で連携することによって、1 事業者が単独で行うことが難しい活動を、関係者が協力・連携して包括的な活動として行うことで国や地域全体の事業継続能力が高まる。

血漿分画事業の関係者は公共部門と民間部門から構成されている。

公共部門の BCP は、発生した被害に対して、緊急に新たに対応していく業務が中心となる。行政サービスが中断した場合、国民生活に大きな支障を生じることから単純に廃止や縮小、中断ができない。一方、民間の BCP は営業活動をいかに早く復旧するかという点が計画の中心となる。

このように BCP 作成の前提が異なることから、民間部門の BCP は公共部門の前提も考慮しなければならない。また、大規模な災害等が起こった場合、行政などの公共部門の資源には限界がありすべての対策を同時に実施することは困難となる。こうした課題に対して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。

図1 C-BCP策定に係る関係者



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

[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

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

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

研究分担者 金谷 泰宏(国立保健医療科学院 健康危機管理研究部)

研究要旨

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 30 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。

A. 研究目的

血漿分画製剤は、主に止血・凝固領域に関する緊急性の高い病態及び慢性疾患の治療に不可欠な生物由来製剤である。徐々に遺伝子組換え製剤への切り替えが進んでいるものの、一部の希少疾患患者向けの製剤については、企業としての社会的責任に基づいて製造されていることもあり、安全性を含めより高い開発コストが求められる遺伝子組換え製剤への切り替えを進めていくことは難しい。その意味で、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工程において、自然災害および人為的災害がもたらす影響を考慮し、血漿分画製剤の供給体制が有する脆弱性を製剤別、工程別に明らかにした上で、

脆弱性を低減化する対策について検証することが必要である。平成 28 年 10 月に厚生労働省より示された「ワクチン・血液製剤産業タスクフォース顧問からの提言」の中で血液製剤の安定供給に向けた提言として、科学的根拠に基づく血液行政の推進、企業規模・市場構造の改革、安定供給の確保、研究開発・生産体制の拡充、承認制度の国際的調和・海外展開の推進が掲げられた。とりわけ、血漿分画製剤の安定供給に向けて、「現状の血漿分画製剤の生産体制のあり方を見直し、国際競争力向上のための企業間連携、ライセンス契約、統廃合によるスケールメリットの確保の促進」、「血漿分画製剤の一部が、遺伝子組換え製剤に置き換わりつつあることやグローバル対応を考慮

した血液製剤産業の将来ビジョンを早急に策定」、「置換血小板などの新技術の導入による原料血漿の国内メーカーへの安定的な供給の促進」が示されたところである。

今年度においては、特に調達が困難（脆弱性の高い）な血漿製剤の安定供給に向けたアジア圏全体を視野に入れた供給体制の構築の可能性について海外の状況調査ならびに対策について検証を行った。

B. 研究方法

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るとともに、アジア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。

(倫理面への配慮)

本研究は、政策研究であることから、倫理面への配慮を要するものは含まない。

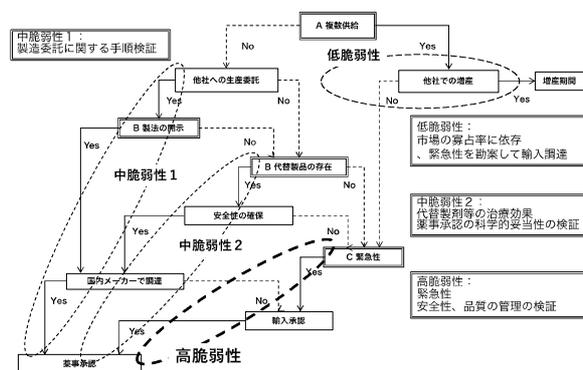
C. 研究結果

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、

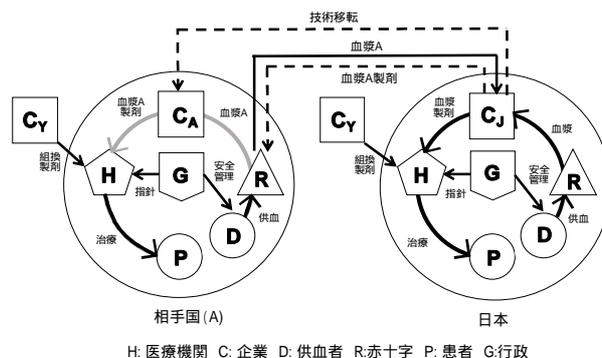
大規模感染症による供給の途絶、献血者の減少による原料血漿の確保量の減少等があげられた。これらの要因に対する対応として、応急時における血漿分画製剤の確保・製造・販売等の基準を規定する血液法、薬機法等の平時を前提とした法律の適用の修正が求められる。

図1 血漿分画製剤別のリスク脆弱性評価の考え方



血漿製剤の安定確保について考慮する際に、各製剤別の脆弱性を考慮する必要があることから、各分画製剤別の脆弱性を図1のとおり整理した。この中で、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の概念図を作成した(図2)。

図2 国内外における血漿製剤の流通の概念図



D. 考察

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。品質としてHIV、HBV、HCV、梅毒、マラリアに対するスクリーニングが行われ

ており、2015年1月よりNATも導入されている。全国で2499箇所の採血所、約109,600人の血液提供者が加入している。なお、血漿は使用せずに廃棄されていることから供血センターに負担となっている。

これらの状況に鑑み、血漿利用に向けた事業が民間レベルで検討されている。具体的には、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、不安定性であることが化学薬品と比較しても極めて高い製造コストがネックとなるが、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。

E. 結論

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各国との連携が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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Eto A, Kanatani Y. Countering Bioterrorism: Current Status and Challenges - A Focus on Pharmaceutical Products and Vaccines -. ADC Letter. 2018. 5(2): pp50-52.

金谷泰宏、江藤亜紀子. 人為的災害で必要とされる分析技術. ぶんせき. 2018.10(10): pp416-419.

金谷泰宏. 国際的なパンデミック対策と我が国の健康危機管理. 国立病院学会誌 医療. 2018.72(11): pp450-453.

2. 学会発表

Kanatani Y. Work Shop "Medical Preparedness for CBRNe Events". NCT ASIA PACIFIC JAPAN 2018; 2018 May; Tokyo.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

平成 30 年度 厚生労働行政推進調査科学研究費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策事業)

研究分担報告書 (3)

遺伝子組換え製剤不足時の代替手段の在り方に関する研究

研究分担者 津田 昌重 一般社団法人 日本血液製剤機構

研究要旨

2001 年当時、一部の遺伝子組換え血液凝固第 因子製剤の出荷停止時は、市場が混乱し、日本赤十字社による国内献血血液の確保量増と献血由来血液凝固第 因子製剤の増産、および他の血液凝固第 因子製剤の供給量増で対応した。

その後、血友病 A の患者数の増加、定期補充療法の普及により、血液凝固第 因子製剤の供給量は飛躍的に伸長していることから、血液凝固第 因子製剤の安定供給について調査検討した。

近年では 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は、2001 年当時と比べると大きく改善され、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。

A. 研究目的

過去に一部の遺伝子組換え血液凝固第 因子製剤の一時的な出荷停止が起きて以降、現在の日本における血友病 A に対する血液凝固第 因子製剤の供給及び使用状況を調査するとともに、現時点において一部の遺伝子組換え血液凝固第 因子製剤が出荷停止となった場合の代替手段について考察する。

B. 研究方法

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。

C. 研究結果

1. 日本における過去の血液凝固第 因子製剤の供給及び使用状況

2001 年に一部の遺伝子組換え血液凝固第 因子製剤が出荷停止となる以前、日本国内において供給されていた血液凝固第 因子製剤をまとめた(表 1)。

また、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 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 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(表 1)。

表1 2000年当時に日本において供給されていた血液凝固第 因子製剤

製造販売元	日本赤十字社	化血研	バイエル	バクスター
販売名	クロスエイト M	コンファクト F	コージネイト	リコネイト
由来	国内献血	国内献血	遺伝子組換え	遺伝子組換え
供給量	6,000 万単位	1,700 万単位	9,600 万単位	5,400 万単位

このような状況下で一部の遺伝子組換え血液凝固第 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 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(表 2)。

表2 2001年当時に日本において供給されていた血液凝固第 因子製剤

製造販売元	日本赤十字社	化血研	バイエル	バクスター
販売名	クロスエイト M	コンファクト F	コージネイト	リコネイト
由来	国内献血	国内献血	遺伝子組換え	遺伝子組換え
供給量	1 億 3,000 万単位		1 億単位	

2. 現在の日本における血友病 A 患者数と治療法と治療薬の供給量

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(図 1)。

また、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(図 2)。

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(図 3)。

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(図 4)。

図1 日本における血友病 A 患者数の推移

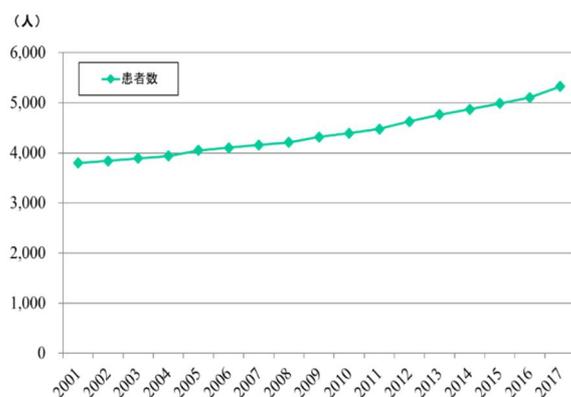


図2 日本における重症度別血友病 A 患者数の推移

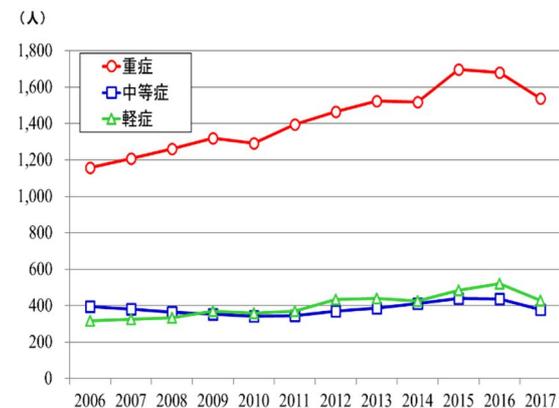


図3 日本における血友病 A に対する定期補充療法の割合

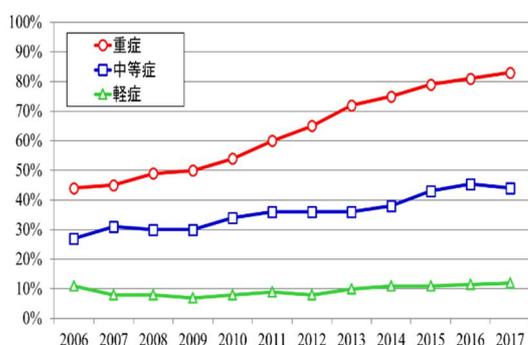


図4 血友病 A 治療薬の供給量推移



3. 日本における現在の血液病 A 治療薬

2001 年以降、遺伝子組換え血液凝固第 因子製剤を供給する企業が増えたことに加え、近年では半減期延長型の遺伝子組換え

血液凝固第 因子製剤や「抗血液凝固第 a / 因子ヒト化二重特異性モノクローナル抗体血液凝固第 因子機能代替製剤」も供給されるようになった (表 3 ~ 6)。

表 3 現在 日本において供給されている血友病 A 治療薬 (国内献血由来製剤)

製造販売元	日本血液製剤機構	化血研
販売名	クロスエイト MC	コンファクト F
由来	国内献血	国内献血

表4 現在 日本において供給されている血友病 A 治療薬（遺伝子組換え製剤）

製造販売元	バイエル薬品		武田薬品工業	ノボノルディスク ファーマ
販売名	コージネイト	コバールトリイ	アドベイト	ノボエイト
由来	遺伝子組換え	遺伝子組換え	遺伝子組換え	遺伝子組換え

表5 現在 日本において供給されている血友病 A 治療薬（半減期延長型遺伝子組換え製剤）

製造販売元	バイオベラテ ィブ・ジャパン	武田薬品工業	CSL ベーリング	バイエル薬品
販売名	イロクテイト	アディノベイト	エイフスチラ	ジビィ
特徴	Fc 領域融合	ペグ化	単鎖	ペグ化

表6 現在 日本において供給されている血友病 A 治療薬（抗血液凝固第 a/ 因子ヒト
化二重特異性モノクローナル抗体血液凝固第 因子機能代替製剤）

製造販売元	中外製薬
販売名	ヘムライブラ
特徴	機能代替

D. 考察

日本における血友病 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 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 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は、2001 年当時と比べると大きく改善され、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、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 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 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なると考えられる。

E. 結論

2001年当時、一部の遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子製剤の出荷停止時は、市場が混乱し、他の血液凝固第Ⅷ因子の供給量増で対応した。

その後、血友病Aの患者数の増加、定期補充療法の普及により、血液凝固第Ⅷ因子製剤の供給量は飛躍的に伸長してきている。

しかし、近年では血液凝固第Ⅷ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Ⅷ因子製剤を供給していること、から血液凝固第Ⅷ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Ⅷ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。

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

平成 30 年度 厚生労働行政推進調査科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策事業)
研究分担報告書(4)

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 Km²(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) ラオスの一人当たりの GDP(GDP/capita)の推移を図 1 に示した。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 ヶ所ずつ、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。

図 1. 東南アジア 4 カ国の一人当たりの GDP (USD)の推移 (World Bank)

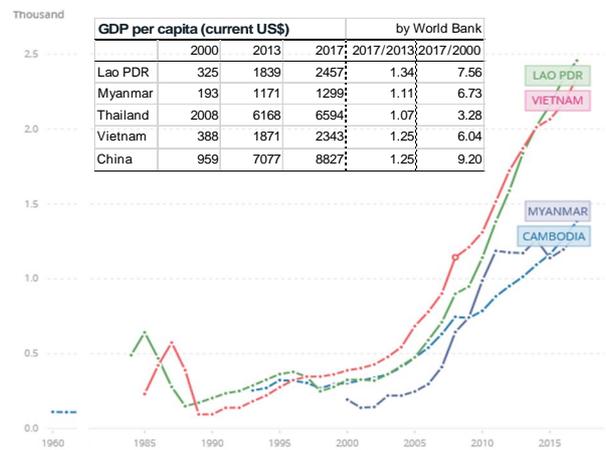


図 2. ラオスにおける採血本数と献血率

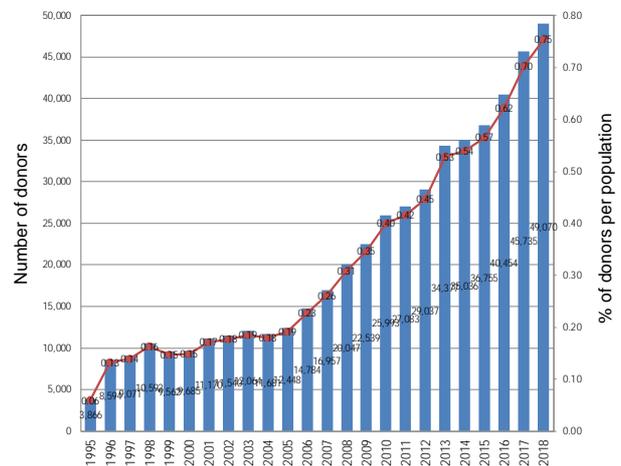


図 3. ラオスにおける献血の占める割合

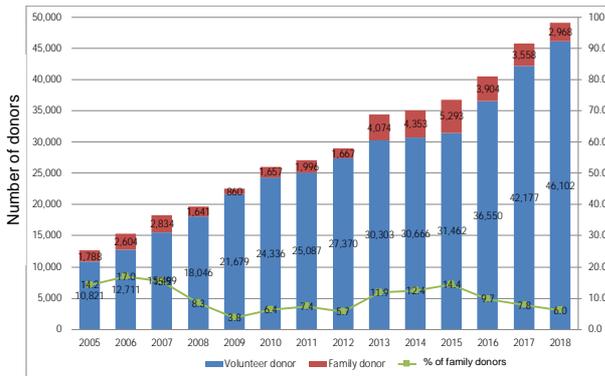
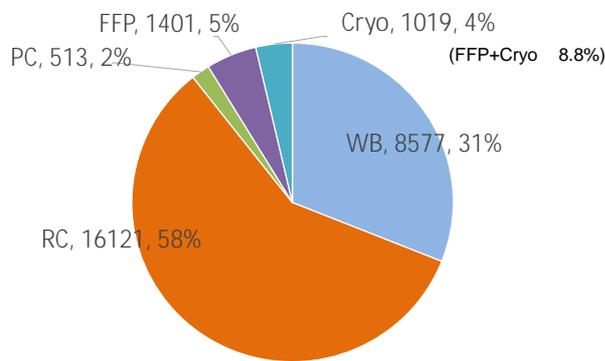


図 4. NBTC における供給状況 (2018)



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(図 2, 3)。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(図 4)。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(図 1)、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

表. 1 血液代金

	Japan	Laos			Thailand			
	200ml由来 (未照射)	350ml (kip)	350ml (¥)	Jpn/Laos	(Baht)	(¥)		
WB	1unit	8,160	70,000	897	9.1	1550*	5,345	0.2
PRC	1unit	8,402	70,000	897	9.4	420	1,448	0.6
PC	20ml	7,762	70,000	897	8.6	320	1,103	0.8
FFP	120ml	8,955	70,000	897	10.0	320	1,103	0.8
Cryoprecipitate			70,000	897		280	966	0.9

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(表 1)。

*Leukodepleted WB

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(表 2)。2018 年には梅毒の陽性者も急増している。

表. 2 NBTC における輸血関連感染症検査陽性率

Year	Total # of Screening	# of HIV pos	%	# of HBV pos	%	# of HCV pos	%	# of syphilis pos	%
1995	3866	2	0.05	75	1.94	NT		0	0.00
1996	6219	4	0.06	72	1.16	NT		2	0.03
1997	5974	0	0.00	90	1.51	NT		2	0.03
1998	6008	1	0.02	148	2.46	NT		4	0.07
1999	4824	3	0.06	426	8.83	46	0.95	3	0.06
2000	5473	4	0.07	378	6.91	73	1.33	2	0.04
2001	6280	4	0.06	437	6.96	53	0.84	1	0.02
2002	6368	1	0.02	459	7.21	81	1.27	2	0.03
2003	6773	2	0.03	405	5.98	46	0.68	8	0.12
2004	6765	6	0.09	428	6.33	55	0.81	1	0.01
2005	7534	6	0.08	471	6.25	58	0.77	4	0.05
2006	8572	6	0.07	508	5.93	71	0.83	9	0.10
2007	9172	2	0.02	508	5.54	36	0.39	12	0.13
2008	10766	10	0.09	577	5.36	42	0.39	14	0.13
2009	12509	7	0.06	673	5.38	36	0.29	7	0.06
2010	14898	4	0.03	702	4.71	39	0.26	1	0.01
2011	15618	5	0.03	694	4.44	42	0.27	1	0.01
2012	15364	12	0.08	633	4.12	11	0.07	2	0.01
2013	18700	19	0.10	840	4.49	18	0.10	3	0.02
2014	18612	27	0.15	791	4.25	27	0.15	1	0.01
2015	18186	24	0.13	708	3.89	19	0.10	3	0.02
2016	17218	42	0.24	782	4.54	25	0.15	8	0.05
2017	19453	68	0.35	699	3.59	12	0.06	17	0.09
2018	20609	80	0.39	593	2.88	27	0.13	31	0.15
Total	245152	339	0.14	12097	4.93	817	0.33	138	0.06

表. 3 地域別抗 HIV 抗体陽性率の推移

	2016			2017			2018		
	HIV pos	# of donor	% of HIV pos	HIV pos	# of donor	% of HIV pos	HIV pos	# of donor	% of HIV pos
NBTC	42	17218	0.24	68	19453	0.35	80	20609	0.388
Louangprabang	5	3003	0.17	3	3507	0.086	11	3636	0.303
Bokeo	2	426	0.47	3	616	0.487	6	842	0.713
Louangnamtha	1	823	0.12	2	1169	0.171	2	1366	0.146
Phongsaly	0	54		0	229		1	220	0.455
Oudomxay	0	807		1	1075	0.093	0	1179	
Sayabury	0	1582		0	1840		2	2036	0.098
Vientiane Prov	NT	2587		2	2975	0.067	8	3388	0.236
Xaysomboune	NT	173		NT	291			356	
Xiangkhaung	0	944		2	901	0.222	4	963	0.415
Huaphan	0	643		2	785	0.255	4	943	0.424
Borikhamway	5	2545	0.20	9	2834	0.318	0	2821	
Khammoune	1	1572	0.06	0	1495		2	2092	0.096
Savannakhet	0	3396		3	3340	0.090	4	3692	0.108
Champasack	1	2762	0.04	0	2743		3	2582	0.116
Saravan	2	686	0.29	1	1056	0.095	0	1041	
Zekong	0	313		1	342	0.292	1	458	0.218
Attapeu	0	604		0	808		1	474	0.211
Districts								372	
Total	59	40454	0.15	97	45735	0.212	129	49070	0.263

表. 4 検査費用

試薬		Japan	Laos			Thailand		Lao/Thai
		(¥)	(kip)	(¥)	Jpn/Laos	(Baht)	(¥)	
抗A	10mL	3,000	49,600	636	4.7	80	276	2.3
抗B	10mL	3,000	49,600	636	4.7	80	276	2.3
抗D	10mL	10,000	106,000	1,359	7.4	200	690	2.0
AHG	10mL	10,000	59,000	756	13.2	100	345	2.2
免疫学的検査	1件	955	66,563	853	1.1	310	1,069	0.8
NAT検査	1件	886				250	862	0.0

表. 5 採血バッグ代金

Blood bag (CPD-A)	Laos		Thailand		Lao/Thai
	kip	yen	baht	yen	
Single	29,800	382			
Double	66,800	856	110	379	2.3
Triple	80,000	1,026	160	552	1.9

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(表 3)。ピ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(表 4)。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(表 4)。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(表 5)。

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(表 6)。²⁾

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、今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。

表 6. ラオスにおける血漿分画製剤の使用状況と価格(2018)

2018	使用量	価格
20% Albumin 50mL Baxter AG		
Mittaphab Hospital		
Nephrology Center	12 Cases	
Pharmacy	200-400 /month	300000 kip
Mahosot Hospital	800 /year	394000 kip
Pharmacy out of Mahosot	1200 /year	285000 kip
Sethathirath Hospital	422 /year	365000 kip
Children Hospital	1 Cases	
Intravenous Immune Globulin		
Children Hospital	15 Cases	
Factor VIII (plasma-derived)		
Children Hospital	2 Cases	Donation from Korea

表 7. 血漿分画製剤価格の比較(2018)

2018		Japan	Thailand			Laos
Products	units	日本血液製剤機構 (¥)	Thai Red Cross 血液センター (baht)	Thai Red Cross 血液センター (¥)	Thai Red Cross 分画センター (baht)	(¥)
20% Albumin	10g/50mL	4,257	600	2,040	1,100	3,740; 4,308 (3,654-5,051)
			3,557 (CSL Behring)			(Baxter, 50 ml)
	20g/100mL				2,100	7,140
IVIG	5g/100mL	38,547			5,700	19,380
	50mL				2,950	10,030
HBIG	200unit/1mL	8,996	1,500**	5,100		
HRIG	750IU		1,200***	4,080		
F VIII	250 IU				2,985	10,150
(血漿由来)	500 IU				5,971	20,300
	1000unit	64,042				
HTFDC*	200IU/Bottle		800	2,720		

*HTFDC: Heat treated freeze dried cryoprecipitate
2mL 200 IU/mL *5 mL : 150 IU/mL

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 に集約化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、ビ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、ラオスでは首都ビ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(図 1)。

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(表 1, 4)。採血したすべての血液を分離し、RCに加えて FFP か濃厚血小板(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 抗体陽性者を見ると 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 ヶ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われている。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

漿由来血液凝固第 Ⅲ 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 Ⅲ 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(表 7)。

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 Ⅲ 因子製剤も以前から調製されているクリオプレシピテートや乾燥クリオプレシピテ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テ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テ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。

平成 30 年度 厚生労働行政推進調査科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策事業)
研究分担報告書(5)

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

研究分担者 長井 一浩 (長崎大学病院 細胞療法部)
研究協力者 古賀 嘉人 (長崎大学病院 細胞療法部)
原田 浩 (長崎大学病院 細胞療法部)

研究要旨

大規模災害、放射線事故や化学薬品に関連した事故、感染症の広域な流行等、輸血用血液製剤や血漿分画製剤の医療機関への供給に影響を及ぼし得る事態に際しては、安定かつ安全な製剤のサプライチェーンを確保するシステムが必要である。

今日、医療機関においては、災害時の対策マニュアルの整備や模擬訓練の実施等が進んでいる状況にあるが、これら血液製剤の院内運用や検査体制及び院外の関係機関との連携に関する体制構築の状況については明らかになっていない。

本研究では、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の実態について明らかにすることを目的として、とりわけ全国の災害拠点医療機関を対象として各施設における血液製剤の運用ならびに院内輸血療法の危機管理に関する調査を実施した。

回答は、対象の 730 施設中 373 施設から得られた(回答率 51.1%)。各医療機関における輸血用血液製剤、血漿分画製剤の運用や検査体制に関するマニュアルの整備率は未だ低い。製剤供給に係るリスク分類とこれに基づく院内需要の制御といった手順は確立していない。また、製剤の供給に関して、搬送困難時の代替策等の策定やこれに関連した院外の関係機関との連携体制整備、訓練の実施等が十分に進んでいるとは云えない。

今後更に、このような血液製剤供給に係る医療機関における危機管理体制の整備について、標準的な Business Continuity Plan (BCP) の策定および関連医療機関と血液センター、血漿分画製剤供給業者、行政との連携の構築が急務である。

A. 研究目的

大規模災害等によって発生した多数の負傷者の救命や診療を实践する各医療現場においては、輸血用血液製剤や血漿分画製剤の効率的かつ円滑な供給体制を維持する事の重要性

はたいへん大きい。さらに、放射線事故や化学薬品に関連した事故、感染症の広域な流行等は、これら血液製剤の安定供給ならびに医療機関での在庫不足や輸血医療の実施に影響を及ぼし得る事態は多岐に亘っており、屢々

行政の規制や政策誘導などが要求される場合がある。

これらの事態に際して、安定かつ安全な製剤のサプライチェーンを確保する為には情報共有、インフラ、人員配置、統括システム等の様々な面での課題を包括的に克服する必要がある。既に大規模災害時等に際しては、都道府県庁を中心に、関係機関の指揮系統や連携体制が構築されており、ここには血液センターや医薬品卸業団体等が含まれている。

一方、災害拠点医療機関を含む各医療機関においては、災害時対策マニュアルの整備や定期的な院内模擬訓練の実施等が進んでいるが、上記のような他の関係機関との連携や製剤供給危機に対する具体的対策等の準備状況は明らかでない。

本研究では、災害拠点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の実態について明らかにすることを目的とする。この成果を元に、医療機関、血液センター、行政の連携を構築し、上記の事態に頑健に対応するための対策の提案へと繋げる。

B . 研究方法

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

た。

回答は、調査票と同時に郵送した返信用封筒で、任意に研究者の元へ収集された。

集積したデータは、記述統計的手法で解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、「人を対象とする医学系研究の倫理指針」(文部科学省、厚生労働省:平成 26 年 12 月 22 日施行、平成 29 年 2 月 28 日一部改正)が対象とする研究の範疇に属さない。

C . 研究結果

回答は 730 施設中 373 施設から得られた (回答率 51.1%)。地域ブロック別の回答状況は、北海道 18/34 施設 (52.9%)、東北 36/64 (56.3%)、関東・甲信越 106/227 (46.7%)、東海・北陸 66/111 (59.5%)、近畿 32/77 (41.2%)、中四国 45/95 (47.4%)、九州 70/118 (59.3%) であった。

回答施設の病床数は中央値で 450 床 (30 床 ~1450 床)、回答を得た 370 施設の救急指定は、一次 5 施設、二次 206 施設、三次 159 施設であった。

【院内マニュアルの整備状況】

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。

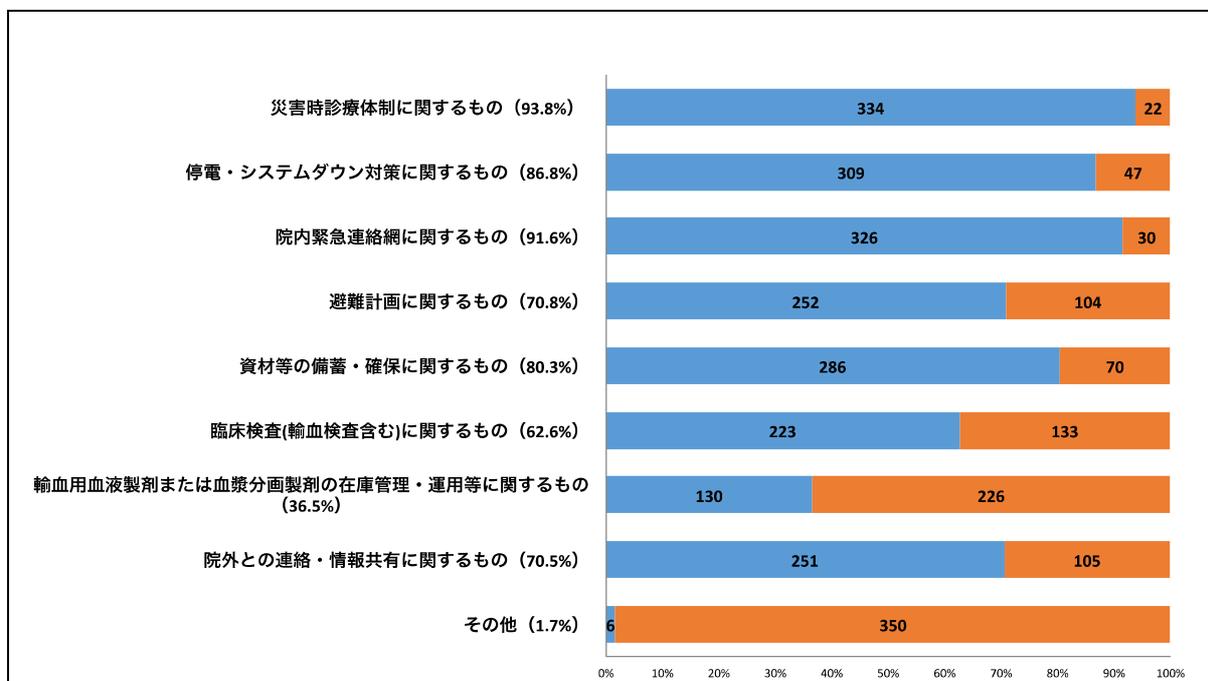


図1 院内災害対策マニュアルの内容

青色のバーは各項目の内容の記載あり、オレンジバーは記載なしの割合を示す。グラフ中数値は、該当部の施設数。各項目のカッコ内の数値は「記載あり」の施設数割合。n = 356 施設。

マニュアルの記載内容(図1)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%程度に留まった。この「輸血用血液製剤または血漿分画製剤の在庫管理・運用等に関する」記載のある施設に関して、その内容を調査したところ、130施設中102施設より回答が得られた(図2)。

その結果、最も高率に記載のある内容は、システムダウン時の帳票運用対策に関する事項(90.2%)であり、これに血液センターや血漿分画製剤供給業者、行政機関との連絡手段に関する事項(52.9%)や異型適合輸血に関する事項(52.0%)が続いた。一方、回収式自己血の使用や手術スケジュールの変更等院内の血液製剤需要抑制に関する事項は2.0%と最

も低率であり、これと関連して患者の血液製剤使用に係る優先順位付けとその運用(20.6%)や製剤の供給状況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(23.5%)等の院内の製剤需要の制御に関する事項も低率であった。この他、身元不明患者への対応(13%)や、血漿分画製剤運用に関する薬剤部門との連携(7.8%)や院内への周知システム(13.7%)といった院内連携や情報共有に関する事項も低率に留まった。

また、災害対策マニュアルに「臨床検査(輸血検査含む)に関する」事項が記載されている医療機関において、輸血関連検査に関する非常事態対応のための標準業務計画書(Standard Operating Procedures)が整えられているのは回答が得られた222施設のうち54施設(24.3%)に留まった。

【院内の血液製剤在庫の制御について】

実血液センターまたは供給業者等からの供

給状況に応じて、院内の製剤の在庫を抑制するといった対策について、実際に院内での対策を問うたところ下図3のような結果が得られた。

「抑制する」と回答した施設のうち元々在庫を有さない施設を除くと、平常時の20%～50%への抑制あるいは翌日や3日分とするなど、施設によってまちまちの内容であった。

【院内の訓練実施状況】

災害対策訓練を院内で実施している医療機関は不定期実施の施設も含め355施設(95.2%)

であった。定期的に訓練を実施している320施設のうち、211施設(65.9%)では血液製剤の運用に関する訓練内容が盛り込まれていなかった。

【血液製剤の搬送に関する事項】

平常時、近隣の血液センターからの輸血用血液製剤搬送時間については、回答372施設において、30分未満が86施設(23.5%)、30分～60分が199施設(54.4%)、60分以上が87施設(22.1%)であった。

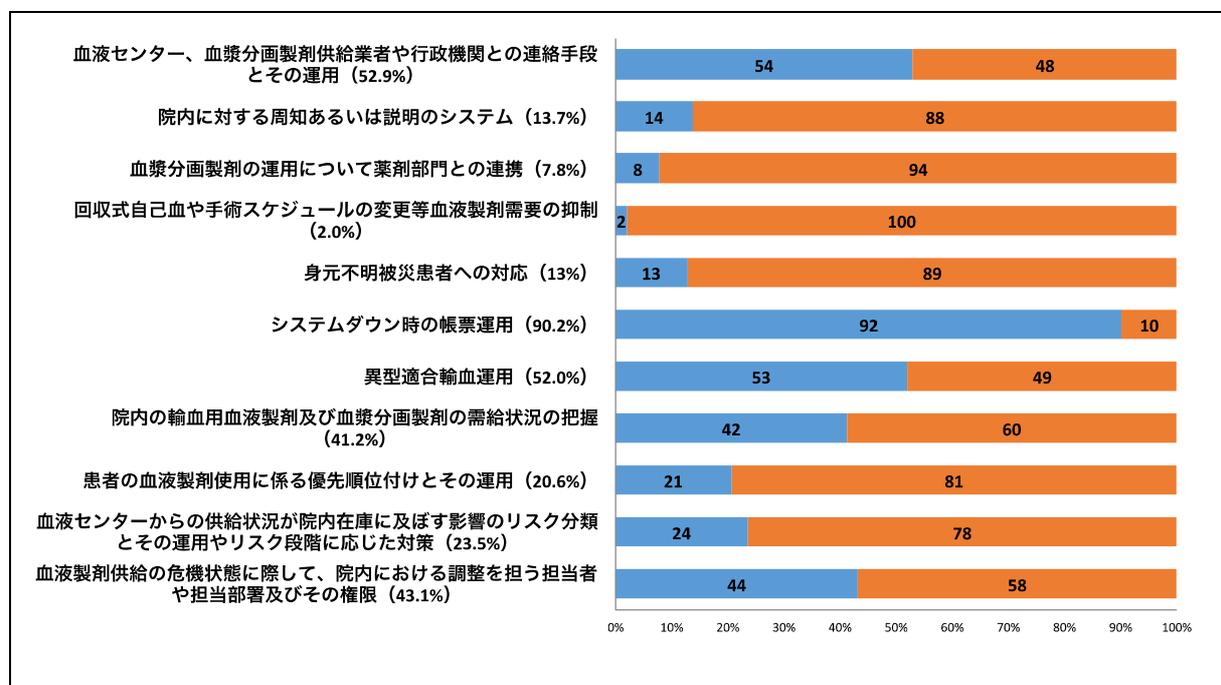


図2 院内災害対策マニュアルにおける血液製剤関連の内容

青色のバーは各項目の内容の記載あり、橙色バーは記載なしの割合を示す。グラフ中数値は、該当部の施設数。各項目のカッコ内の数値は「記載あり」の施設数割合。n = 102 施設。

自施設外のものも含めヘリポートが利用可能な医療機関は、370施設中304施設(82.2%)であった。

そこで、災害時に陸路での製剤供給が困難な場合の搬送対策を策定しているかいなかを問うたところ、下図4のような結果が得られた。

策定していると回答した施設のうち、その具体的な方策の多くがドクターヘリや自衛隊

や県の防災ヘリ等空路搬送を準備していた。

【院外機関との連携体制について】

各医療機関と所管の血液センターや血漿分画製剤供給業者との間の、災害等による供給不足や搬送困難な事態が発生した際の連絡及び供給体制並びに搬送対策に関する手順や取り決めに関しては、これを定めているのは59施設(16%)であった(図5)。

次に、これらの問題に関する協議や訓練を

行政、他の医療機関及び血液センターとの連携で実施したことがあるか否かに関しては、協議を行なっている医療機関は 47 施設（12.7%）であり、実際に訓練実施までに至っているのは、このうち 22 施設で全体の 6%に留まった（図 6）。

また、このような問題に関して各医療機関が位置する広域普通地域公共団体に設けられている合同輸血療法委員会の場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（図 7）。また、図 7 中でその他と回答した医療機関の多くは不明と記載されていた。

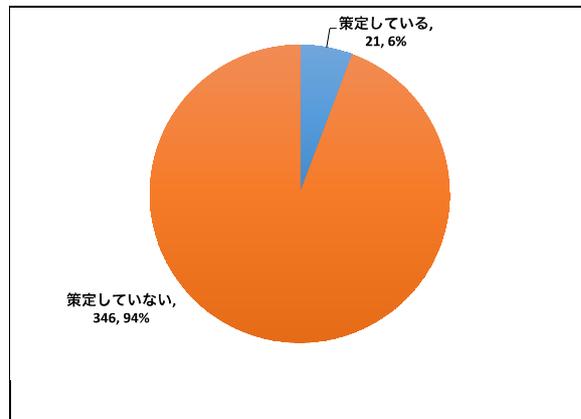


図 3 院内在庫制御対策について
各項目の数値は、順に、施設数、回答施設全体における比率を示している。n = 373 施設。

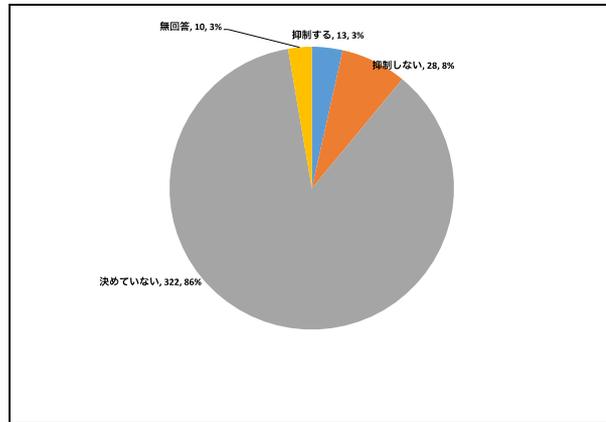


図 4 陸路搬送困難時の対策策定について
各項目の数値は、順に、施設数、回答施設全体における比率を示している。n = 367 施設。

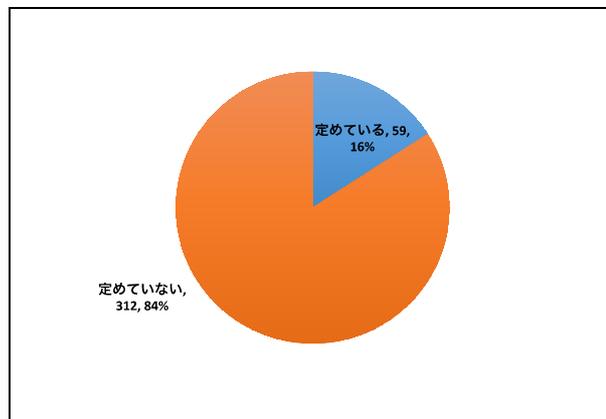


図 5 血液センターとの間の対策策定について
各項目の数値は、順に、施設数、回答施設全体における比率を示している。n = 371 施設。

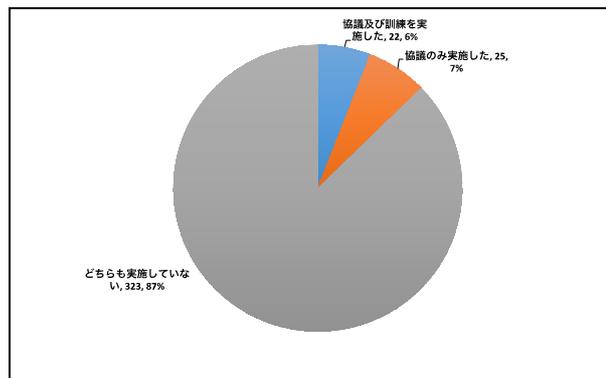


図 6 他の医療機関、血液センターや業者、行政機関との間での対策協議や訓練の実施について
各項目の数値は、順に、施設数、回答施設全体における比率を示している。n = 370 施設。

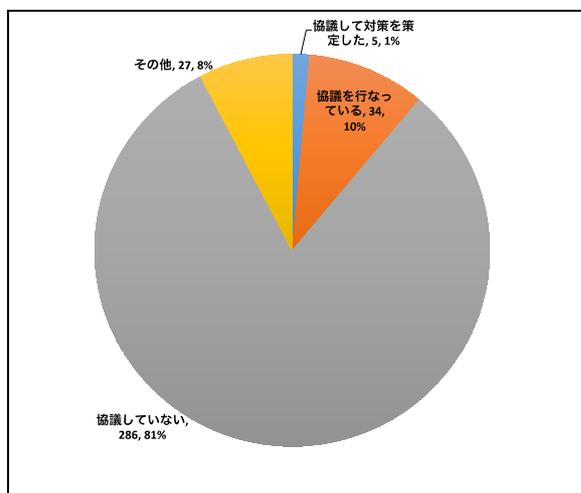


図7 合同輸血療法委員会における協議状況について

各項目の数値は、順に、施設数、回答施設全体における比率を示している。n = 352 施設。

D . 考察

今回の調査では、災害拠点医療機関の多くにおいて災害発生時を想定した訓練が実施され、またそのような事態に対応するためのマニュアルが準備されていることが確認された。しかし、輸血用血液製剤、血漿分画製剤の運用や検査体制に関するマニュアルの整備率は未だ高いものとは云えず、訓練も広く行われている状況とは云えない。

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・運用等に関する」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り、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。

本研究でもチェックリストの項目としてあげるべき項目について調査したところ、スタッフの安否確認や施設やライフライン、通信

手段の被災状況といった全部署共通の項目の他に、製剤の在庫状況や検査機器、保冷库等の設備類及び各種システムの稼働可能性等が必要な情報であるという回答が得られた。このようなチェックリストは院内活動を円滑に進めるのに役立つとともに、行政をはじめ広域の関連機関で共通運用することで被災地域の情報の迅速且つ効率的な統合に有用であると考えられる。

すなわち、発生する危機が広域であることや製剤の搬送方法の危機管理を勘案すると、上記のような対策は個々の医療機関で別途策定運用するよりも、地域の医療機関間、血液センター、製剤供給業者そして行政との間で、連携して運用可能なBCPを策定すべきであるし、それを可能にするネットワーク構築が不可欠となる。その実働的な側面が共同模擬訓練であるが、今回の調査ではこれらの取り組みが全国的に見て非常に不足している現状が明らかとなった。このような観点から利用可能な組織の一つとして、広域普通地域公共団体に設けられている合同輸血療法委員会がある。この委員会には血漿分画製剤供給業者は加わっておらず、また、危機の規模によっては県単位よりも広域での協議を要する場合も想定されるが、現状ではこの委員会が上記のような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。

E．結論

血液製剤供給に係る医療機関における危機管理体制の整備について、標準的なBCPの策定および関連医療機関と血液センター、血漿分画製剤供給業者、行政との連携の構築が急務である。

F．健康危険情報

該当なし

G．研究発表

1．論文発表

Fujiwara SI, Fujishima N, Kanamori H, Ito M, Sugimoto T, Saito S, Sakaguchi T, Nagai K, Masuoka H, Nagai K, Morita A, Kino S, Tanaka A, Hasegawa Y, Yokohama A, Fujino K, Makino S, Matsumoto M, Takeshita A, Muroi K. [Released washed platelet concentrates are effective and safe in patients with a history of transfusion reactions.](#) Transfus Apher Sci. 2018 Dec ; 57 (6):746-751.

Ikeda K, Ohto H, Okuyama Y, Yamada-Fujiwara M, Kanamori H, Fujiwara SI, Muroi K, Mori T, Kasama K, Iseki T, Nagamura-Inoue T, Fujii N, Ashida T, Kameda K, Kanda J, Hirose A, Takahashi T, Nagai K, Minakawa K, Tanosaki R. [Adverse Events Associated With Infusion of Hematopoietic Stem Cell Products: A Prospective and Multicenter Surveillance Study.](#) Transfus Med Rev. 2018 Jun 1;32(3):186-194.

米村雄士、松本雅則、稲田英一、上田恭典、大石晃嗣、久保隆彦、熊川みどり、末岡榮三郎、園木孝志、長井一浩、藤島直仁、松下正．科学的根拠に基づいた赤血球製剤の使用ガイドライン（改訂第2版）．日本輸血細胞治療学会誌 64巻6号，688-699頁，2018年．

2．学会発表

Nagai K, Nakamura H, Harada H, Koga Y, Yakushiji C, Tokunaga M, Yamaoka H, Shirono E, Sannomiya S, and Miyazaki Y. The Usefulness of Improved Newly Developed Polyolefin Container, PO-100, with Higher Oxygen Permeability and

Higher Content of Platelet. The 60th Annal Meeting of American Society of Hematology. San Diego, CA. 2018 年 12 月発表

長井一浩 九州地区の医療機関における災害時輸血医療に関する態勢の現況と問題点：九州各県合同輸血療法委員会関係者会による調査報告 . 第 46 回日本救急医学会総会・学術集会、横浜市、2018 年 11 月発表

田中朝志、北澤淳一、高梨一夫、長井一浩、藤田浩、石田明、奥田誠 . 供給態勢の変革 – 医療機関との連携 – 厚生労働省研究班での合理的な供給体制の検討 .第 42 回日本血液事業学会総会、千葉市、2018 年 10 月発表 .

池田和彦、奥山美樹、藤原実名美、金森平和、藤原慎一郎、室井一男、森毅彦、笠間絹代、井関徹、長村（井上）登紀子、藤井伸治、芦田隆司、亀田和明、廣瀬朝生、高橋勉、長井一浩、皆川敬治、田野崎隆二、大戸斉 . 第 66 回日本輸血・細胞治療学会学術総会、宇都宮市、2018 年 5 月発表 .

H .知的財産権の出願・取得状況（予定を含む）

該当なし

平成 30 年度 厚生労働行政推進調査科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策事業)
研究分担報告書(6)

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

研究分担者 谷 慶彦 大阪府赤十字血液センター

研究要旨

需要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、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。

A. 研究目的

今後免疫グロブリン製剤の適応拡大に伴い原料血漿の需要増大が見込まれ、将来にわたって安定的にかつできるだけ安価な価格で原料血漿を確保する方策が必要である。

B. 研究方法

薬事・食品衛生審議会血液事業部会の資料や国際学会(BioProcessing Asia 2018, 5th APEC Blood Safety Policy Forum, IPFA 4th Asia Workshop on Plasma Quality and Supply)で得た海外の情報を基に、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・搬送方法について検討した。

C. 研究結果

世界における原料血漿の採血状況と血漿分画製剤の需要動向
諸外国の原料血漿の確保状況は、北米が免

疫グロブリン製剤の大幅な需要増に対応すべく増加しており、人口は全世界の5%に過ぎないが全世界の原料血漿の約4分の3を採漿している。

アジア諸国でも血漿分画製剤全体の需要に併せてこの10年で倍増しているが、その大部分は経費があまりかからない全血採血から確保した recovered plasma である(図1、図2)。また、北米やヨーロッパ諸国ではアルブミン製剤の需要が免疫グロブリン製剤ほど伸びないため、連産品のアルブミン製剤は過剰となり、アジア諸国のアルブミンの製造量がグロブリンの増加程度であるため、北米で過剰なアルブミンがアジア諸国へと輸出され、一時期の日本のように、アジア諸国における供給量が国民経済の発展により急激に増大していると思われる。(図3)

しかしながら、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。(図 4)

.採血方法

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。

平成 29 年 9 月 20 日の薬事・食品衛生審議会血液事業部会で報告された 10 年後の需要推計が赤血球と血漿が減少傾向、血小板は 5 年後をピークに減少に転じる予測(図 4)をしていることから、現状の採血本数が維持できれば、下記 1~4 の原料血漿確保方策により余剰血漿を算出すると 20 万 L 確保可能と試算されている。

1 . 自動遠心分離装置(TACSI)の導入

現行の遠心分離装置より全血 200mL 献血当たり 2mL 余分に血漿を分離可能な機器に更新することで約 1 万 L 確保量が増加する。他の自動遠心分離装置でも検討が必要である。

2 . 血小板採血の上限血漿採取量の見直し

血漿採血可能な量が最大 400mL から 600 mL になり、血小板採血者の約 20%の献血者から 230mL の血漿を余分に採血可能となり、約 3 万 L が確保可能となる。

3 . 成分採血由来血漿製剤の余剰血漿分離

FFP-LR480 製造用の血漿成分採血を最大

量採血することで約 3.3 万 L 確保可能となる。

4 . 置換血小板製剤の導入

現行の血小板製剤の血漿を人工的な浮遊液に置き換えることで約 12.6 万 L が確保可能となる。

上記 2 と 3 の方法については現行の機器で対応可能であり、1 については、自動遠心分離機の機器の更新に合わせて行うことで若干のコスト上昇で抑えられる。4 については、技術や機器等の開発費用が血小板製剤の薬価に反映される必要がある。

さらにそれら以上の原料血漿の確保が必要であるなら、新たな方策として、

5 . 新たな血漿採取装置と組み立てキットの導入

海外の有償の原料血漿採漿センターで用いられている血漿採取装置と安価な組み立てキットを導入することで(例えば Haemonetics 社の NexSys PCS、図 5) 1 回あたりの採漿量は平均 18~26mL 増加し、それに伴い採漿時間の短縮・1 ベッドあたりの稼働率の向上が期待でき、その結果 1L あたりの採漿コストも節約できる。

5 . で導入される装置で採血した原料は、病原微生物は低減化されるのを前提に輸血用と区別して検査項目や感染症検査もプール検体で行う等の見直しで更に費用を減額できる。

.保管方法

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。

また、現在検体の保管期間は冷凍血(まれ血)の有効期限が 10 年であるため 11 年とな

っているが、まれ血の検体と分離保管することで一般検体の保管期間を短縮し、保管スペースや冷凍代の費用を節約することができる。具体的には表 1、表 2 に示すように冷凍血として保管されている 400mL のまれ血は 2015 年現在では約 3,000 バッグほどであり、例えば 2013 年は解凍赤血球の供給数は 181 単位でありバッグ数にすれば 100 本ほどで毎年それくらいの解凍赤血球が供給されていると仮定し、一方で毎年製造される冷凍血は 400 本前後であるので、11 年間保管する検体数は 200mL も考慮して 5,000 本、分離保管できるスペースがあれば十分である。この 5,000 本のために一般検体も単純に年間 400 万検体として 4,400 万本 (400 万/年 × 11 年) が保管されているわけである。仮に保管期間を例えば 3 年に短縮すれば、1,200 万本 (400 万/年 × 3 年) となり、まれ血の保管検体と合わせても現在 3 か所での保管管理を 1 か所で行うこともでき、かなりの費用削減が期待できる。

.搬送方法

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

の 5 でも少し述べたが、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。

図 1 (5th APEC (2018 年、台北) Patrick Robert(The Marketing Research)氏の報告より)

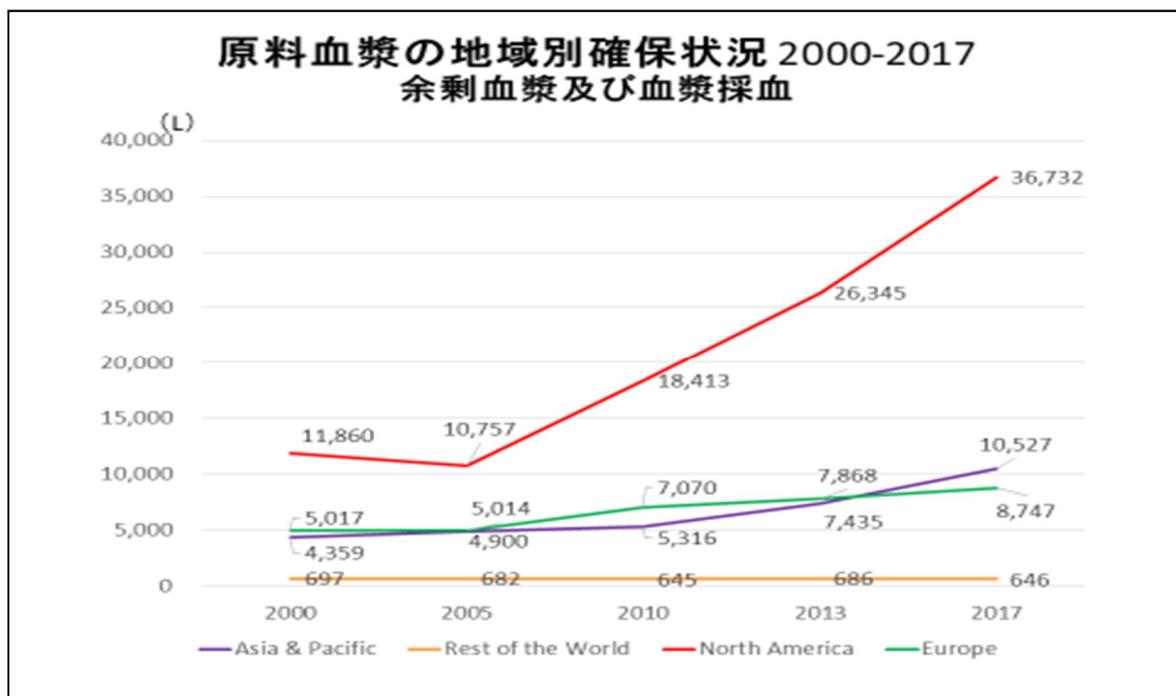


図2 (5th APEC (2018年、台北) Patrick Robert(The Marketing Research)氏の報告より)

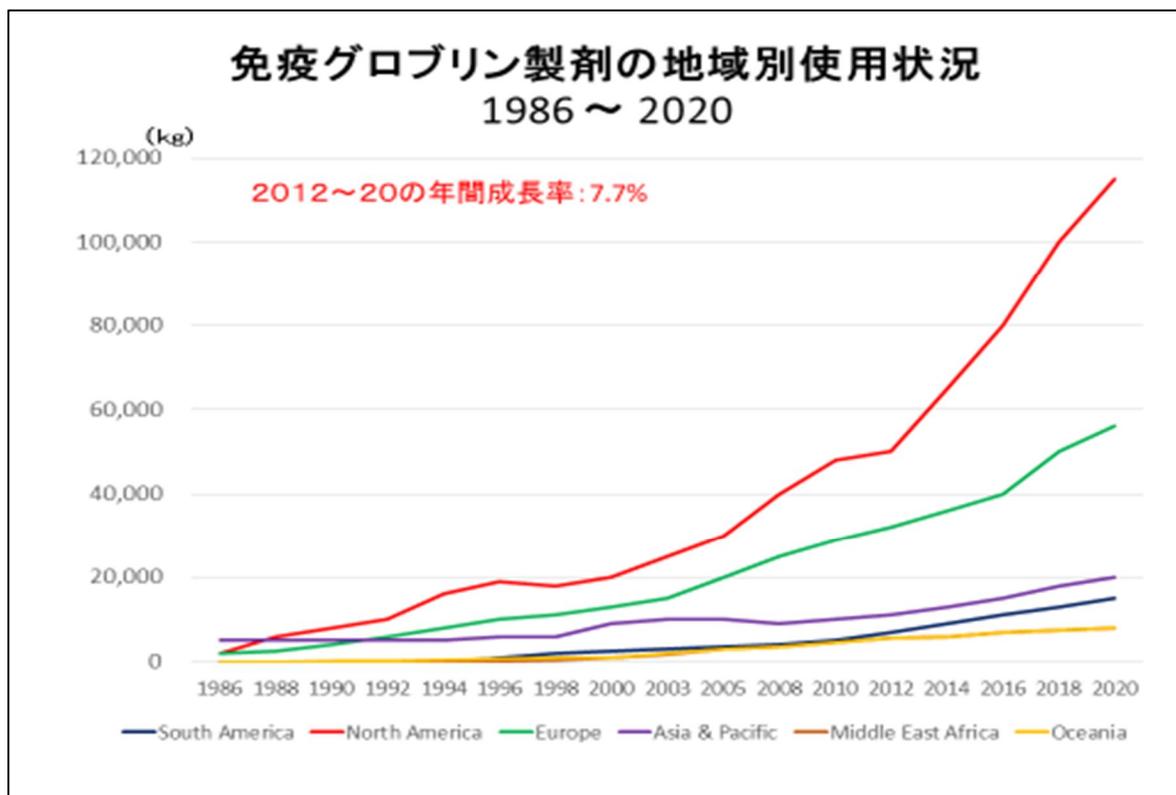


図3 (5th APEC (2018年、台北) Patrick Robert(The Marketing Research)氏の報告より)

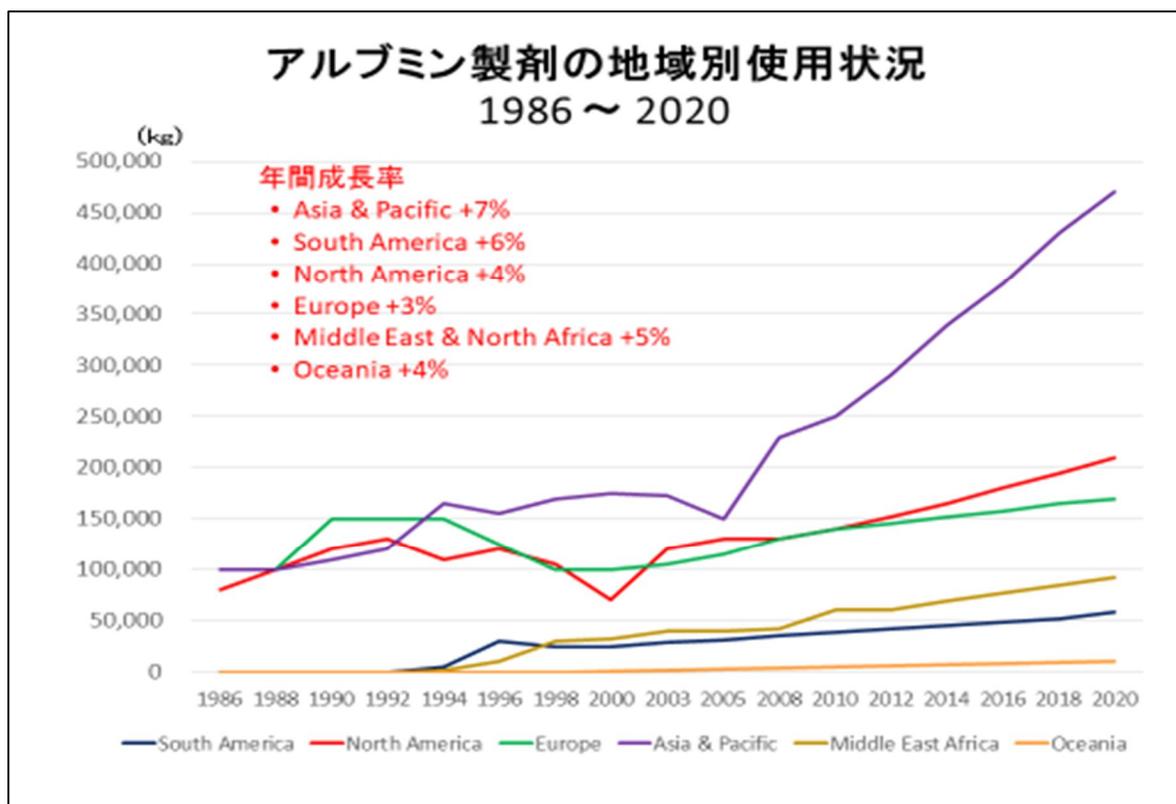


図4 原料血漿価格の推移

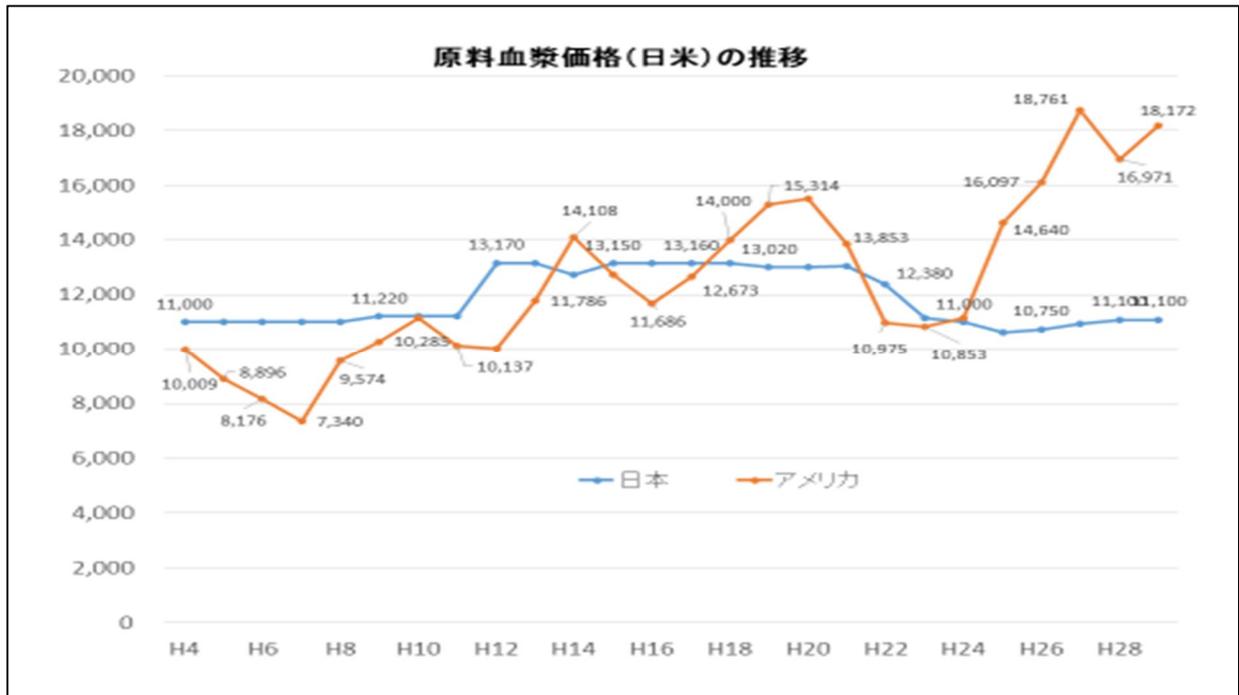
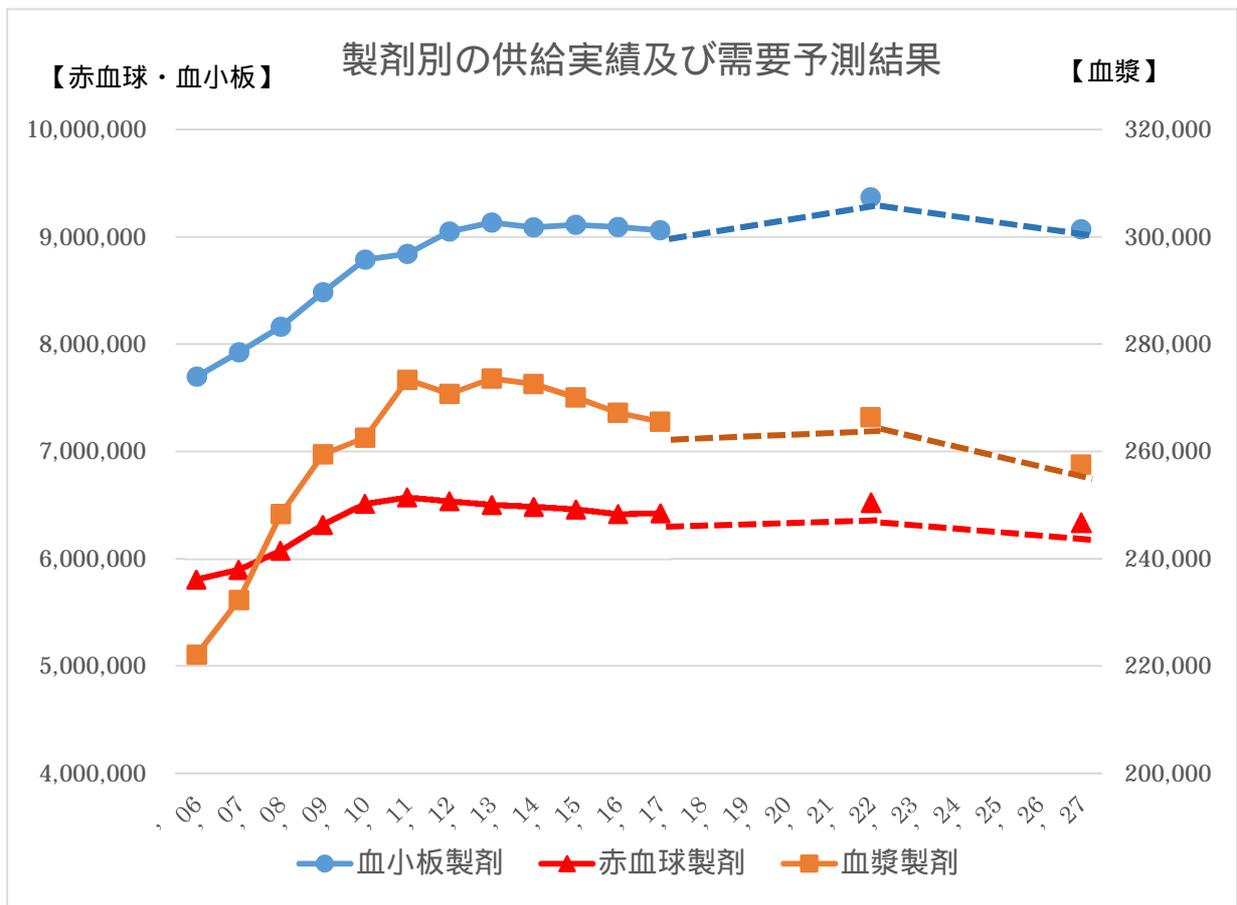


図5 (平成 29 年 9 月 20 日開催 薬事・食品衛生審議会血液事業部会資料より)



原料血漿専用採取装置 NexSys PCS



NexSys PCS™

NexLink DMS



New YES technology, a yield enhancing solution, yields an additional 18-26 mL of plasma per donation, on average.*



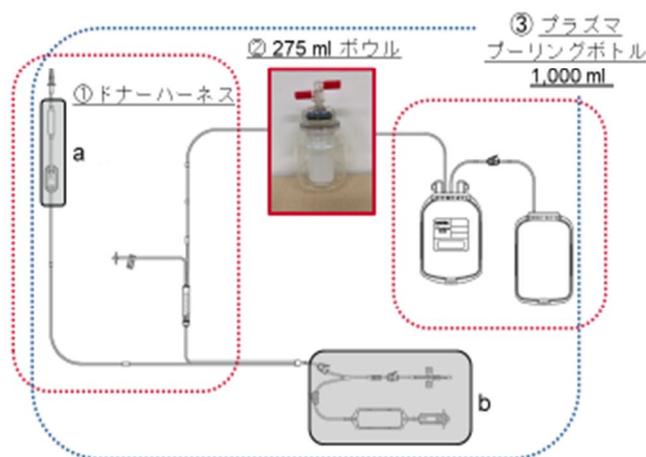
Designed to **increase productivity** with open, bi-directional BECS connectivity and simple, guided operation.



Designed to **improve quality and compliance** with advances to help ensure accurate procedure programming and enforce documentation protocols.



Designed to **strengthen donor relationships** with features intended to enhance the donor experience and improve staff responsiveness.



HAEMONETICS®

表1. まれ血の冷凍保管バッグ数

I群	
まれ血	数
En(a-)	24
MiV/MiV	13
P	16
P ^k	14
Rhnull	13
Rhmod	9
D- -	170
In(Lu) or Lu(a-b-)	295
Ko	232
k-	68
K: -14	3
Fy(a-b-)	46
Jk(a-b-)	224
Gy(a-)	27
Bombay	19
para-Bombay	177
McLeod	83

I群	
まれ血	数
Ge-	30
IFC-	4
Ok(a-)	103
I-	47
Lan-	112
s-, Fy(a-)	73
s-, Di(b-)	13
s-, Jr(a-)	19
Fy(a-), Di(b-)	39
Fy(a-), Jr(a-)	67
Fy(a-), Do(b-)	3
Di(b-), Jr(a-)	12
s-, D-	98
Fy(a-), D-	234
Di(b-), D-	83
Jr(a-), D-	45
Total	1,983

2015年5月11日現在

FRC-LR (400mLバッグ)

II群	
まれ血	数
s-	95
Fy(a-b+)	314
Di(a+b-)	246
Jr(a-)	420
Do(a+b-)	35
Total	1,110

表2 まれ血の供給数(2013)

群	まれ血	解凍赤血球		赤血球		洗浄赤血球		総計	
		数	単位	数	単位	数	単位	数	単位
I	p	19	35			10	19	29	54
	D--	27	58					27	58
	Ko	2	8					2	8
	I-	4	8					4	8
	Fy(a-b-)			1	2			1	2
	Jk(a-b-)	1	2					1	2
	Para-Bombay			1	4			1	4
	計	53	111	2	6	10	19	65	136
II	Fy(a-)	10	38	249	741			259	779
	Di(b-)			62	182			62	182
	Jr(a-)	8	32	327	865			335	897
	s-			2	4			2	4
	計	18	70	640	1,792			658	1,862
総計		71	181	642	1,798			723	1,998

D. 考察

免疫グロブリン製剤の適応拡大に伴って需要増大する原料血漿を、将来にわたって安定的に確保するには、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。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

該当なし。

H. 知的財産権の出願・取得情報

該当なし

平成 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)
研究分担報告(7)

APEC 基本方針に対するインドネシアの血液事業改革

研究分担者 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)



研究要旨

近年、アジア諸国の中でも血液事業政策に対する関心がもっとも高いのはインドネシアといっても過言ではないだろう。あらゆる学会の開催を引き受け、アジアの中心となって他の諸国をリードしようとする意気込みが感じられる。一昨年の APEC も IPFA も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こととなった。しかし、このような努力をしているにもかかわらず血漿の品質レベルが思うように上がらない現実がある。それは他のアジア諸国においても同じである。欧米企業が質の良い原料血漿を求めて日本に進出してくるのは当然の流れなのだ。

A、目的

アジア諸国の中でもインドネシアは、血液事業改革に力を注いでいる。採血した血液の有効利用のために国内の血液事業の規制を厳しく調整しなおしている。インドネシアの血液事業政策について調査し、我が国の血液事業改革に生かしたい。

B、方法

インドネシアの血液事業に関する資料

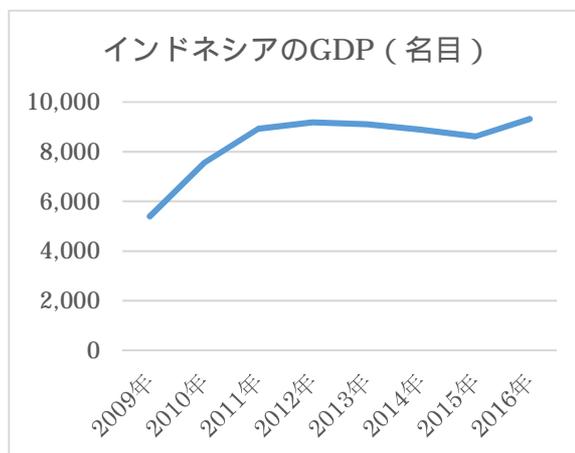
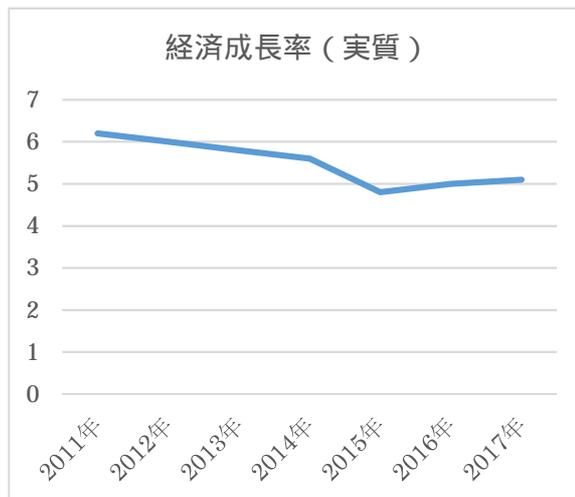
やデータを収集するために APEC および IPFA に出席し、インドネシア血液センター、保健局、赤十字の血液事業関係者と意見、交換情報交換を行った。また、各種文献を収集し、分析した。

C、結果

インドネシアの基礎情報

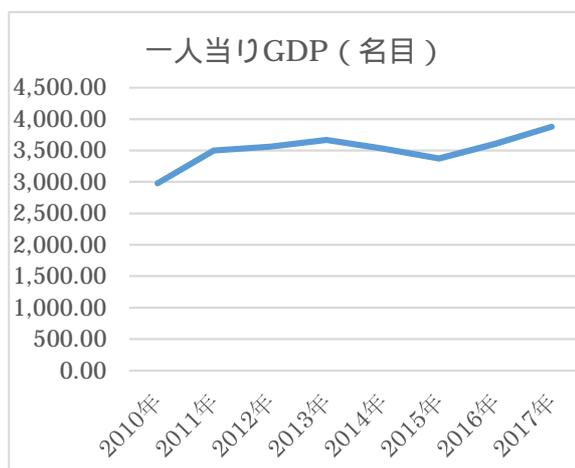
- * 国名：インドネシア共和国
- * 建国：1945 年独立宣言

- * 人口：2.55 億人万人（2015 年）
- * 面積：189 平方キロメートル
（日本の約 5 倍）
- * 首都：ジャカルタ（人口 約 1017 万人）
- * 民族：大半がマレー系
（ジャワ族、スダ族等 300 種族）
- * 宗教：イスラム教 87.2%、
キリスト教 9.8%
- * 言語：インドネシア語
- * 政体：大統領制
（ジョコ・ウィドド大統領 2014 年就任）



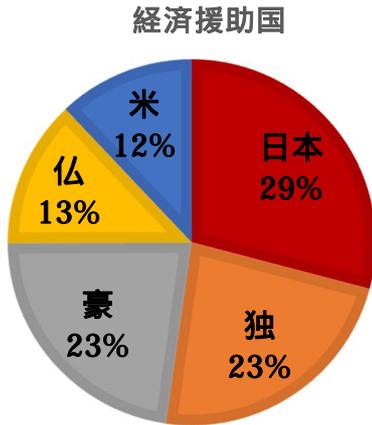
インドネシアの経済概要（2017年）

- * 主要産業：製造業、二輪車等の輸送機器、農林水産業
- * GDP：9323 億ドル
- * 経済成長率：5.1%
- * 1人当たりのGDP：3400 ドル
- * 物価上昇率：3.6%
- * 貿易額：輸出：1687.3 億ドル
輸入：1568.9 億ドル
（貿易収支+1184 億ドル）
- * 貿易相手国：輸出：中国、米国、日本
輸入：中国、日本、タイ



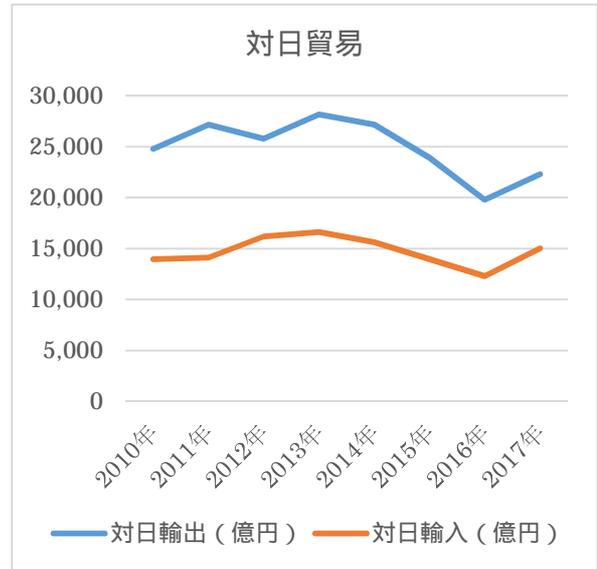
* 主要経済援助国：

1位：日本、2位ドイツ、3位：
豪州、4位：フランス



日本との関係

日本は過去40年以上にもわたり、インドネシアの社会や経済の発展を実現するために必要な資金や技術の提供、あるいは災害被害を受けた人々を救済するための支援など、さまざまな形でインドネシアに対する援助を行っている。経済上の相互依存関係を背景に、両国の友好協力関係は近年、一層緊密化しており、2013年、安倍総理は就任後初の外国インドネシアを訪問したのに対し、ジョコ・ウィド大統領は就任後初の外遊先として日本を訪問し安倍総理と首脳会談を実施、両国の「戦略的パートナーシップ」一層強化して



いくことで一致した。2018年は日本インドネシア国交樹立60周年にあたっていたため、記念行事や学会、フェスティバル等が各地で行われ両国の親睦が深められた。今後一層友好関係が深まることが期待される。

国交60周年のロゴマーク



インドネシアの血液事業

17,000 もの島でできた島国であるため、医療体制の地域格差が大きい。医療地域は35に分かれており2633の病院、9,754のクリニックがある。2633の病院のうち432に付属血液バンクがあり、一般の血液センターと上手く分業している。病院附属の血液バンクの仕事は、血液の保存、事前輸血検査、病棟への血液輸送、血液安全監視システムである。一方、血液センターのほうは、221の赤十字血液センターと193の病院附属血液センターがあり、献血者のリクルート、採血、検査、保存、流通、安全管理など多くの役割を果たしている。

施設

インドネシアの血液センターは 大中小の3つのセンターに分かれており、それぞれの役割がある。

大規模血液センター：

- ・25箇所あり、国全体の献血の48%を収集している。
- ・献血量が年間5万ユニット/拠点以上の血液センターであり、輸血感染症のスクリーニング方法はEIA/Chlia およびNAT
- ・血液成分製剤(Blood components)の製造/品質保証が献血量の80%以上を占めており、教育および照会施設でもある。

中規模血液センター：

- ・86箇所あり、国全体の献血の35%を収集している。
- ・献血量が年間1万2000ユニット/拠点以上の血液センターであり、輸血感染症のスクリーニング方法はEIA/Chilla

- ・血液成分製剤(Blood components)の製造/品質保証が献血量の60%以上を占めている。

小規模血液センター：

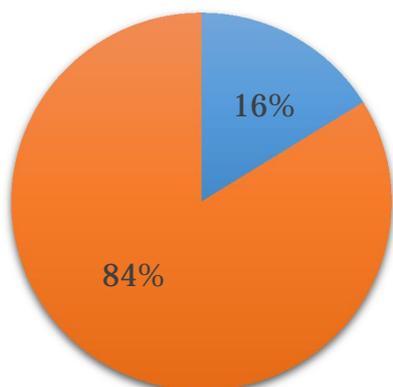
- ・303箇所あり、国全体の献血の17%を収集している。
- ・献血量が年間1000ユニット/拠点以上の血液センターであり、輸血感染症のスクリーニング方法は高速(簡易?)試験
- ・献血のほとんどは全血液である。

赤十字の血液センターはこのうち221箇所である。(2017年)

献血状況

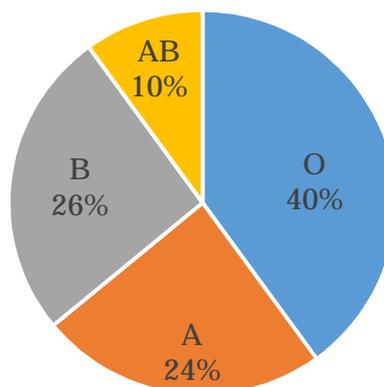
2016年の献血量は、全血にして3,252,071 Unitであった。そのうち84%を血液製剤化すると、血液製剤の総生産量は、全血製剤、血液成分製剤合わせて、4,644,763 Uとなる。人口の2%が血液製剤を必要とする仮定した場合500万U必要となるので需要の92%を供給できていることになる。

血液製剤の製造比率

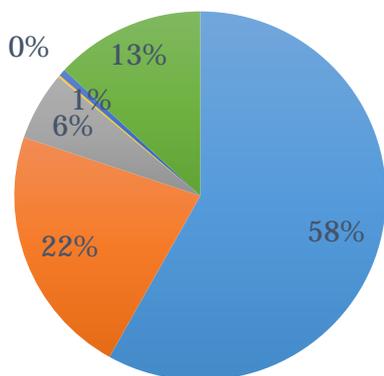


■全血製剤 ■成分製剤

献血者血液型内訳

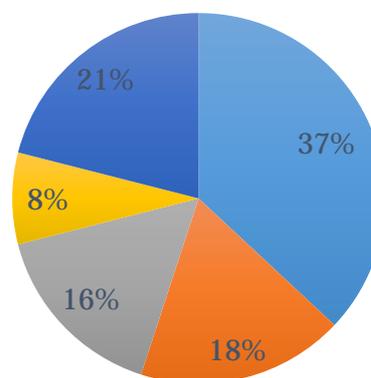


成分製剤内訳



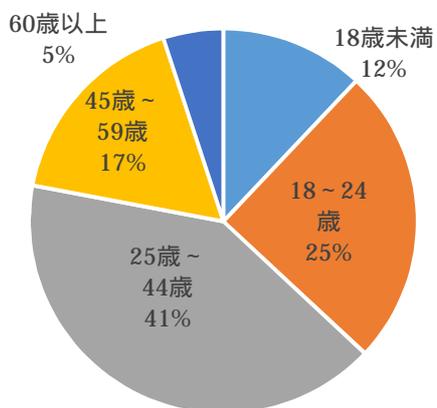
■濃厚赤血球
■再利用血漿
■新鮮凍結血漿
■血小板
■クリオプレシピテート

診療科別血液製剤使用割合

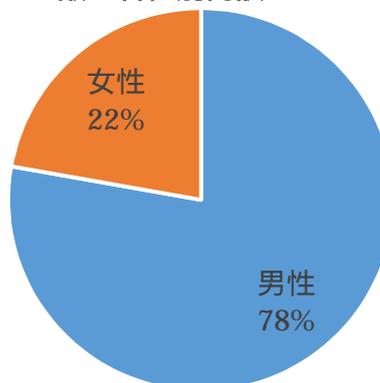


■内科 ■外科 ■産科 ■小児科 ■その他

献血者年齢別内訳



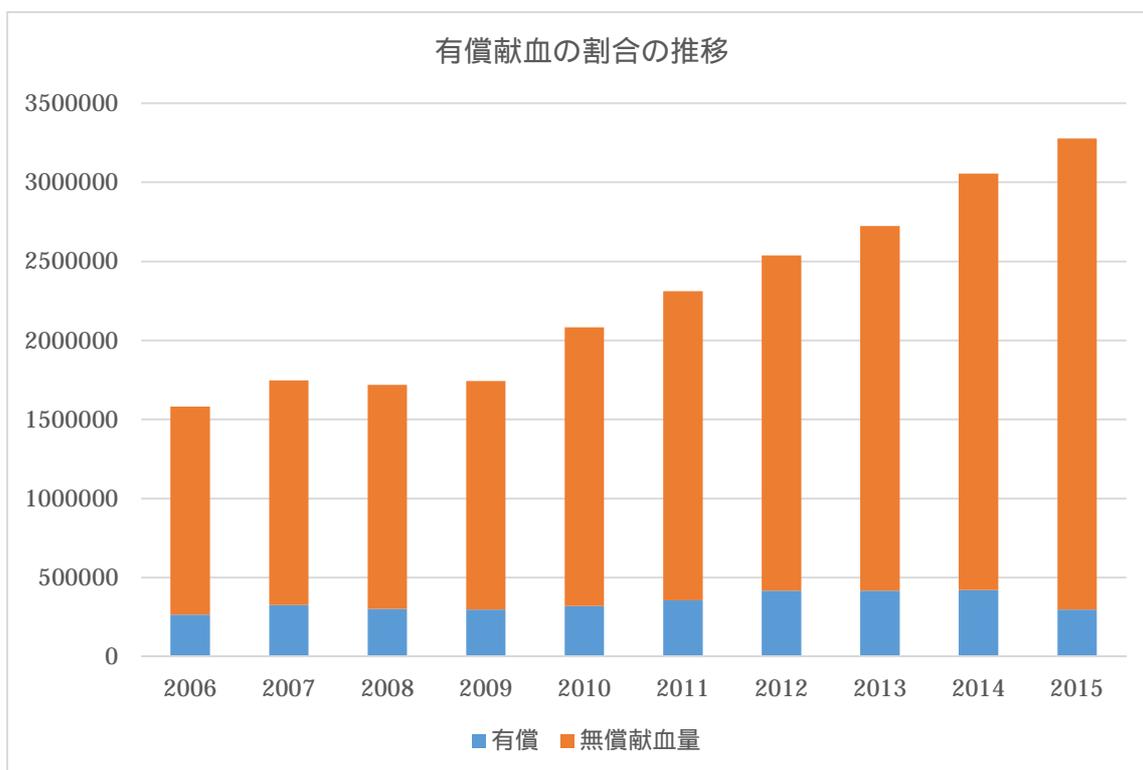
献血者性別内訳



WHO の試算では、年間 510 万個の輸血バックが必要になるが、現在はその 90%が自給できている。血液製剤関連の法整備も整え、2011 年には年間 100 台以上の献血用バスを提供している。しかし、残念なことに全血で採取した血液の赤血球は、100%有効活用できているが、血漿の方は、10%~20%

しか使用されておらず 2016 年には、93 万 L の血漿が使われずに廃棄された。

2014 年から 16 年にかけて、7%献血量は増加した。しかし、依然として 0.1%は有償献血である。16 以上の地域の病院で献血を行っているが、依然として妊婦の死亡率は高いのが課題である。



血液事業政策

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る。

プライマリヘルスケアセンターの業務

病院への患者の照会 血液センターへの輸血可能ドナーの紹介

血液センター（赤十字所属血液センター 221 箇所、病院所属血液センター 193 箇所）の業務

ドナーの募集
血液収集
血液検査
製剤化
血液製剤の保管
血液製剤の分配 / 配送
輸血安全監督のシステム
病院血液銀行 (432 箇所 / 2633 病院) の
担当業務
血液製剤の保管
輸血前検査
病院内での血液製剤の輸送
輸血安全監督のシステム
病院 (2,633 箇所) の業務
輸血前の製剤調整
科学的根拠に基づく血液製剤の臨床利
用
輸血安全監督のシステム

品質管理体制

1、組織の管理

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。

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。

第一期 (2015 年~2017 年) Bandung 血液センター、Semarang 血液センター、

Surakarta 血液センター、Surabaya 血液センター)

6 血液センター (中央血液センター、DKI、第二期 (2018 年~2020 年)

15 血液センター

2017 年 11 月 Surabaya 血液センターは食品医薬品管理局より GMP の認定を受けた。残りの 5 つの血液センターも近いうちに取得予定である。また、2018 年から第二期に指導を受ける 15 この血液センターも取得を目指している。

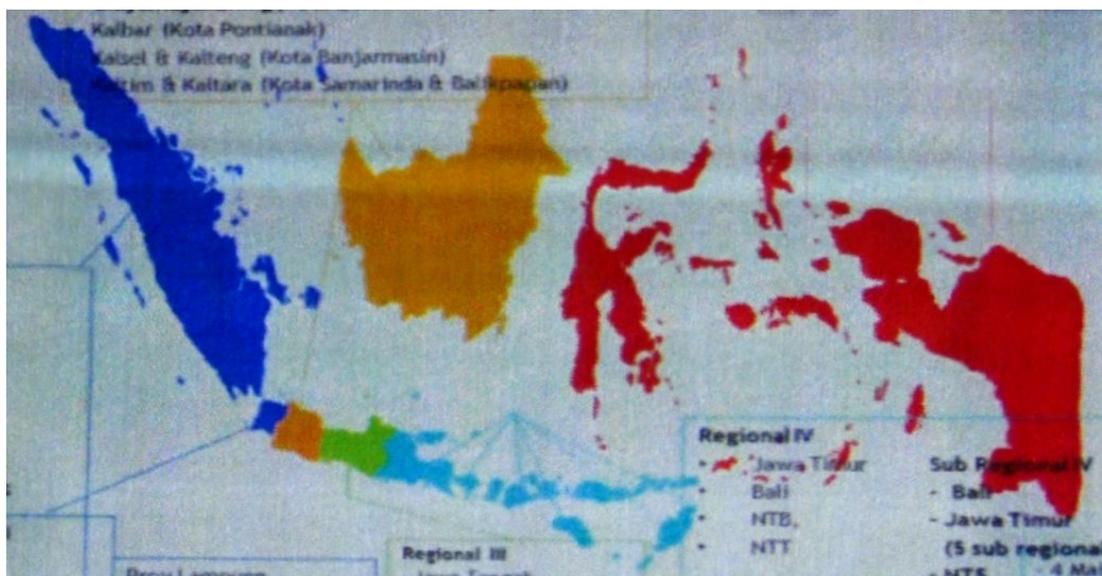
2、中央血液センターの品質管理指針

* 赤十字の国立血液センターとして中央血液センターはすべての血液センターにおける国内の血液業務の品質の確立を約束する。

* GMP に基づく品質保証システムの実施については、中央血液センターがすべての血液センターを先導および支援することにより、その目的を達成する。それらの先導および支援は、国全体を 5 つの領域に分けて行われ (図 A)、それぞれの地域に地域の代表者 (PJ) を置くものとする。PJ は、輸血感染症試験、NAT、品質管理、抗体スクリーニング、製剤化、研修などの基幹となる。

* インドネシア赤十字の血液センターにおいて、2016 年から技術会議や地域会議を定期的で開催し、血液関連事業の品質や発展について議論する。

(図 A)



3、SIMDONDARを使用した医薬情報システム(Medical Information System=MIS)
中央血液センターへの集約化により、GMP 要求事項(トレーサビリティとトラックビリティ)に適合させる。2017 年には 94 箇所以上の赤十字血液センターで SIMDONDAR が実施されている。

4、研修

・2015 年から中央血液センターは、品質管理体制と GMP の研修を国内の血液センターのために行っている。

5、評価

・2017 ~ 2018 年にかけて、NADF による管理の試験的プロジェクトと GMP 認定取得のため、中央血液センターを含む 6 箇所の主要センターへの視察と評価が行われる。この視察は、2018 ~ 2019 / 2020 年に継続され、15 箇所の血液センターで行われる予定である。また、中央血液センターは 2017 年から NRL EQAS および EQAS for NAT に従うことで、輸血感染症の血液検査の品質維持に努めている。さらに、中央

血液センターおよびインドネシア赤十字は、2014 年に赤十字血液センターに対して輸血感染症 EQAS を導入し、2017 年には、血液型血清学 EQAS を病院の血液銀行に導入する。

* 2016 年のインドネシア血液センター技術会議における提言

1. すべてのインドネシア赤十字所属の血液センターは、政府及びインドネシア赤十字社によって定められる血液事業者のための GMP および CPOB の基準に従い、血液関連業務の品質を向上させねばならない。
2. インドネシアの血液関連業務の品質を向上させるため、2015 年保健省令 No.92 の実施を考慮した、血液センターの強化や協力のための実務上のツールが必要である。
3. 地方において品質の担保された血液関連事業を創出するため、インドネシア赤十字の理事会は地方政府に対し、必要な際にいつでも中央血液センターのデー

タ提供やその他の支援を行うべきである。

4. すべてのインドネシア赤十字所属の血液センターは、国家行政の情報処理システムとして、SIMDON DAR を使用せねばならない。

ドナーのマスターファイル(一覽情報への登録 GMP に準じた)

* 2017 年度 インドネシア血液センター技術会議における提言

1. 血液関連施設または血液製剤の(品質の担保のため、CPOB に従い血液関連業務の品質改善を行わねばならない。
2. 以下の活動を加速させるため、ネットワーク基盤の強化を行う。
 - ・血液関連業務の品質の向上(勸奨、第1項に従う)
 - ・能力/資格に基づいた人的資源の品質向上
3. 強化活動の実施のため、活動のモニタリングを行うチームを設立する。
4. 血液関連業務のそれぞれの階層において、関係者(インドネシア赤十字、政府、保健行政、病院等)をまきこむことでネットワークを構築する。

インドネシアの法律では、血液関連事業の指導および監督において、政府は専門家組織の助けを借りることができると定められている。そのため、2つの専門化組織がある。

ひとつはインドネシア血液・輸血学会(IAHBT)であり、もうひとつは、インドネシア血液製剤学会(IATM)である。

(IAHBT)・インドネシア血液・輸血学会

・構成員:内科、小児科、臨床病理学、外科、麻酔科、血液学、産婦人科、輸血学の専門家

・輸血・血液製剤の臨床的側面にフォーカスする。

(IATM)・インドネシア血液製剤学会

・構成員:血液事業に興味のある医師、大半は血液センターもしくは病院の血液銀行で勤務する者

・献血から輸血までの事業にフォーカスする。

インドネシア輸血学会は、2003年にジャカルタで設立され、運営委員は、任期3年で交代する。構成員は300名で、赤十字の血液センター、公立病院の血液センター、または病院の血液銀行所属の者である。7つの支部によって運営されており(DKI JAKARTA, WEST JAVA, CENTRAL JAVA, EASR JAVA, NAD, KALIMANTAN, SUMATERA)血液関連業務の改善に積極的に関与する組織である。

一方、IATMの役割は、優れた血液供給システム構築を行うことで以下のような活動を担っている。

- ・血液事業に関する政策、ガイドライン、標準の策定
- ・輸血による残存リスクに関するWHOガイドラインの策定
- ・血液関連施設におけるGMPガイドラインの策定(関連省庁と連携)
- ・血液センターの監査
- ・血液関連医療設備の評価

D.考察

近年、アジアの開発途上国では、経済の発展とともに安全対策や品質の向上に目を向け、諸外国に追いつこうとする動きがみられるようになった。それは、内からの力

のみならず、外からの刺激による影響も大きいように思われる。血漿分画製剤については、マレーシアとインドネシアが、その主導権争いでお互いを意識している関係だ。どちらも国内の血漿を生かして分画事業を始めたいところだが、各種問題が立ちはだかり思うようにいかない。

国内の原料血漿を使って分画事業を立ち上げ、国内自給することが彼らの狙いだが、それにはいくつかの障害を乗り越える必要がある。

まず、経済的要因である。外国から資本や技術を取り入れて分画工場を建設する場合、今後の需要に合わせて大きい工場を建てたいところだが今現在の需要量はまだ少ないため無駄が大きく、採算が合わない。かといって突然アルブミンやプロブリンの使用量を増やすには経済力がついていかず、公的保健制度が整っていない中、個人が払える医療費には限界がある。手を差し伸べようとしていた欧米諸国の製剤企業も結局は諦めて、また、振り出しに戻ってしまう結果となった。

次にインフラ整備の問題である。たとえばインドネシアは島国であるため小さな島が多く存在する。それら小さな島の血液センターで採取された血液をジャカルタ等大都市の分画工場まで運ぶとすると輸送の問題が浮上する。温度管理が行き届いた輸送手段が確保できないのである。中でも電気

の供給が不安定であると輸送はおろか採血後の血液を保管する冷蔵施設の温度管理さえできない。せっかく採血しても血液の品質を保持することができなければ原料血漿としての価値は失われる。

さらに、感染症の問題もある。他の研究

で調査したところアジア諸国では肝炎の感染率が非常に高い。特に最近問題となっている HEV の感染率は、地域によっては 50% を越えている。その感染経路が我が国のようにシカ、イノシシ、ブタの生肉によるものなら、まだ防げるのだが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。その他マラリア、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問診によって輸血感染を防いでいるのが現状である。

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。先進国の製剤企業から長期計画でコンサルタントをいれ、体質改善の指導を受けるなどその努力は涙ぐましい。しかし、一番大きな問題は、国民の衛生観念の低さである。せっかく高級な機材を備えた施設を用意しても手洗いや清掃、ゴミ捨ての指導で多くが占められた報告書をみると、血漿の有効利用は、まだまだ前途多難である。

E. 結論

長年、アジア諸国の血漿を製剤製造にいかしたいと懸命に努力を続けてきた欧米諸国であるがそこには多くの問題が立ちはだかり、なかなか実現は厳しい。インフラの整備、公衆衛生観念の向上など基本的なことから着手しなければならず、目的達成にいたるまでの道のりは長い。

インドネシアやベトナムに対してコンサルタントを派遣し、環境を整備する傍ら、欧米諸国の企業たちは、日本に対しても長

年ラブコールを送り続けてきた。しかし、日本は採血事業を日赤独占で運営してきたため、海外企業の入るスペースはなく、国内で採取された血液は国内でのみ使用する方針を崩すことがなかった。

近年、その独占運営に対して、EFPIA が第二採血所の提案を試み、厚労省は、それを認めることとなった。他のアジア諸国に比べ、インフラが整い、感染症の問題も少なく、衛生観念の教育も必要ない日本は、欧米企業にとって最も優れた市場であった。また、日本は、アルブミンを一時、世界の三分の一消費していたこともあるほどの消費大国だ。特にグロブリンは、製剤価格が高額なため、貧しい国では、消費量が伸びないが、日本は経済力があるため、適応症を増やすよう働きかけることにより、大量の需要が可能となる。日本人は、日本人の血液から作られた製剤を好む傾向があるので、日本人の血漿を手に入れて日本向けの製剤を生産し、日本の医療施設に売り込むという流れを構築することは、欧米企業の長年の夢だった。

政府は、グロブリン製剤の需要が今後伸びると日赤だけでは、取り切れないという予測から第二採血所を認める方針をとったが、はたしてどのような結果を招くのだろうか。今の条件のままだと献血者の数がそれほど伸びるとは思えないのでおそらく第二採血所は、謝礼品にかなり工夫を凝らす必要が出てくるだろう。場合によっては「売血制度」を導入するよう海外から圧力がかかるかもしれない。一度血を売ったドナーはおそらく無償の日赤には二度と戻ってこないだろう。そうなれば輸血製剤の国

内自給すら難しくなってくるだろう。

厚労省の現在の需給予測値は非常に高く、今のままの体制では供給が不可能である。しかし、海外の営利企業を招き入れる前に、需要予測値をもう一度精査する必要があるように思われる。例年の予測値と違って今回は、国内分画企業 3 社によって計算されたものであり、利益相反の問題が絡んでいる。

また、日赤の血液可能収集量についても、再度検討するべきであろう。無駄なコストを省き、より効率的に採血する改善策ももちろん並行して論議されるべきであり、このことが採取量を増やすのみならず製剤の価格を下げ、国際競争力の強化につながる。

第二採血所の導入を進めるのは、これら二つのことを精査し本当に日赤だけでは採血できないということがはっきりしてからでも遅くない。

長年、国民の善意に支えられてきた血液事業が今後も安全に安定的に運営され続けることを心から祈る。

F．健康危険情報

該当なし。

G．研究発表

該当なし。

H．知的財産権の出願・取得情報

該当なし。

APEC 血液の安全性に関するイニシアチブ

白書

(APEC Blood Safety Initiative White Paper)

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および行政監督制度の統一化

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

導入

すべての国々において、血液と血液成分製剤が必要なときに入手できることは、医療において絶対に必要な事項である。一方で、同時に血液製剤は安全で有効性が担保され、供給が持続可能であるとともに、アジア太平洋地域と東南アジアの国々で特に増加し続けている需要を十分に賄うことができなければならない。

このため、APEC 血液の安全性に関するイニシアチブ(APEC Blood Safety Initiative)は、APEC Blood Supply Chain Roadmap 2020 の一環として血液機関の達成すべきいくつかの目標を定め、医療の安全性の改善を手助けすることとした。以下に主要な推奨事項を挙げる：

中央集約化と地域分割化によって最も効果的に規模の経済原理を実現でき、それにより地域レベルで品質の高いサービスを提供できるということを、政府により強く認識させる。

データに基づいた公衆衛生政策の決定を後押しする、血液の安全性に関する政策の価値について、そのエビデンスを政策決定者に提供する。

国家の血液供給体制あるいは血液事業には、長期間の制度の持続のために政府のあらゆる部分への関与が必要であるが、その体制や事業を構築するために欠くことのできない要素として、品質管理体制の強化を行う。

現状、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する。それらの施策によ

って生じる可能性のある、実現への障壁についても洗い出しを行う。

問題提起

APECの国々において、血液/血漿の調達と処理業務は基本的には似通っているものの、同国内の地域間、あるいは多国間では多くの相違点があり、それらの相違点は、安全で持続可能な血液の供給を達成するうえでの大きな課題になる。

表1：現在の課題

国家により組織され運営される血液機関の設立を行うための、血液に関する政策の欠如または不足
リソース（人的・財政的資源）およびインフラの不足による、血液センターごとの機能の大きな不均一性
国家による強力な統合がなされない結果生じる、血液センター業務の標準化と統一化の欠如
業務の非効率による無駄
血液および血液成分製剤の需要に対する供給不足
効果的な行政監督制度の実施能力の欠如

国家により組織され運営される血液機関の設立を行うための、血液に関する政策の欠如または不足

APECの加盟国間で、血液/血漿は医療や医学の発展に役立つヒト由来の資源であるという認識を確立させるための、血液に関する政策には大きな開きがある。ほとんどの国で、ある程度の政府としての政策があるものの、患者が必要とする血液/血漿の供給を行うための国家制度としての義務、権限、実行責任、説明責任、持続性を構築するための、強力な政策に不可欠な分野に、すべての国が取り組んでいるわけではない。ほとんどの国の血液に関する政策は、あらゆる関係者、実施の基準、規制および適合性等についての透明性が確保された環境で、その政策を修正する仕組みを取り入れていない。さらに言えば、人口動態や感染症の流行/再流行等の環境変化のモニタリングに必要な、医学上の進歩や調査技術を取り入れるための研究体制は、多くの場合欠落している。ほとんどの場合、多くの国は、血液/血漿の政策プログラムを過少評価しているか十分な財源を用意していない。血液機関の組織、運営、財務に対する責任の所在は、赤十字/赤新月連盟のような単一の母体を持つものから、政府系血液機関、政府系病院に付属する血液センター、あるいは稀にはあるが私設の血液センターのような、複数の組織の集合体のようなものまであり、多種多様である。

上記のような運営モデルの多くでは、国家による監督がほとんどないか不適切であり、それは国家の政策の不作为によると推論される。いくつかの国では、一見すると指導や指針のための“国立血液センター”と思われるものがあるのかもしれないが、国家の基準に基づいた業務や、基準/規則の順守を推進するための行政機関は、皆無あるいはほとんどない状態である。このような環境が、一貫性の欠如、業務の重複、あるいは本来ならば共

有すべき資源の非効率的な使用につながっている。在庫管理が個別の血液センター内に限られている国では、在庫管理も効率的とは言えない。

リソースおよびインフラの不足による、血液センターごとの機能の大きな不均一性

それぞれの国の、それぞれの血液センターが行う業務の幅は、その規模や地域によって非常に大きな不均一性がある。

採血、検査および製剤化を行う血液センター

これらの血液センターは通常、血液製剤の生産量の多いセンターであり、献血車の運用による血液の調達も含めたすべての製造業務を行っており、いくつかの国では、献血車による採血量がそのセンター全体の90%に達することもある。

いくつかのAPECの国では、最も規模の大きなこのタイプのセンターが、採血業務のみを行う複数の小規模の血液センターの監督も行っている場合がある。このようなセンターは研究開発機能を有していることが多く、中には管轄外の血液センターや病院の血液銀行などの外部機関、医師、看護師、医学生などに対する教育の場を提供する責務を負っている機関もある。

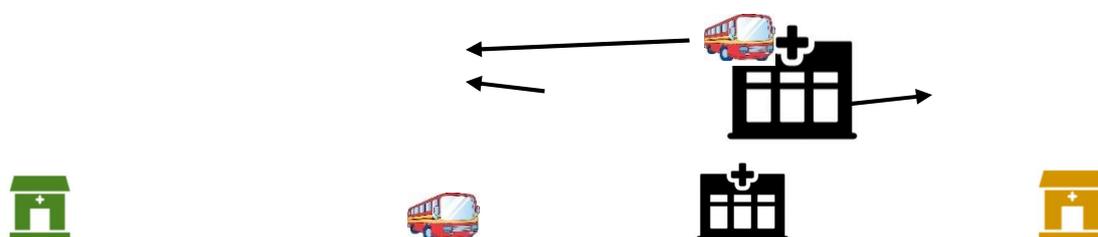
採血業務のみを行う血液センター

採血業務のみを行う血液センターの業務は、全血液の採取と、製剤化およびスクリーニング検査のために、より大きな基幹血液センターへ採血された血液を送るまでの短期間の中間保管である。人手による血液型分けと採血前的高速感染症スクリーニング検査が必要とされる場合のみ、検査が実施される。

遠隔地の血液センター

いくつかの遠隔地や地方の血液センターでは、そのセンターで使用するため、採取した血液の一部を保管している。そのような血液センターでは、簡易的な血液型分けやスクリーニング検査、必要な場合には赤血球の沈降のような最低限の血液の処理のみを行っている。

図1：今日の血液センターのタイプと機能



	採血、検査 および製剤 化 血液センタ ー (最大規模)	採血専用 血液センタ ー	献血車	採血、検査 および製剤 化 血液センタ ー (小規模/ 地方)	遠隔地 血液センタ ー
ドナーの勧誘	○			○	○
採血	○	○	○	○	○
スクリーニング検 査*	○			○	**
製剤化	○			○	○#
保管および配送	○			○	○#
照会および研修	○				
研究開発	○				

*検査ラボでのスクリーニング検査(多くの血液センターでは、採血前に人手による血液型分けおよび/または高速のスクリーニング検査を行い、採血後に検査ラボで確認を行う。)

**遠隔地の血液センターでは、人手による血液型分けと高速感染症スクリーニング検査のみを行う。

#最低限の処理と保管/その地域の配送

これらの多様な血液センターの財務状況は、財源の仕組みと運営の違いによって、差異が生じているだろう。地理的な環境により、すべての業務を行えない非常に小規模の地方血液センターが多くできてしまうため、地理的な環境が血液センターを財務的に制約することになる。

職員のレベルにも不均一性があり、血液センター業務の種類や数に影響している。もっとも影響を受けるのは設備の補修、維持管理、洗浄である。規模の経済原理が働かないセンターの業務は割高になることがあり、かといって小規模の血液センターは自動化に舵を切ることもしない。

研修にもしばしば悪影響が出るため、職員は効果的な研修プログラムによる支援なしで、様々な業務をこなすことを期待されている。このような状況は、業務の不均一化とスタッフのミスリスクを無視できないほど増大させている。

いくつかの国では、小規模の血液センターの多くは安定したコンピューター管理システムを持っておらず、記録等の文書はすべて人が記述するため、転記ミスリスクが高まる。ほとんどの血液センターは GMP の導入前に建造されているため、設計や建築における GMP の要求事項を満たしていない。そのため異物による汚染や拙いワークフロー(作業手順)によるミスリスクは高く、かといって施設を改修するとなると費用と時間がかかってしまう。

国家による強力な統合がなされない結果生じる、血液センター業務の標準化と統一化の欠如

血液機関に対する国家の強力な監督がない国では、個々の血液センターが自身の業務を決定することができる。このような状況での決定は、血液センターの財務状況の影響を強く受ける可能性があり、費用の節約のために業務が制約されることがよくあるはずである。このような制約は、最終的に血液製剤の品質と安全性の基準に影響を与えることになる。

業務の不均一性の事例を以下に示す。

消耗品の購入

いくつかの国では採血用パック等の消耗品の選定は、優先事項である品質や適性よりも、費用の検討によって決まる。その結果、血液センター間で異なった採血パックシステムが使用されることが起こり、結果として統一された仕様のパックを採用している施設よりも、血液製剤の製造の信頼性が劣ることが懸念される。

ドナーのスクリーニング検査プラットフォーム 輸血感染症(TTI)

小規模の遠隔地血液センターでの高速スクリーニング検査から、完全自動化されたスクリーニング検査体制まで、多様な血清スクリーニング検査プラットフォームが使用されている。いくつかの国では、検査試薬等をひとつの納入業者に依存するのを忌避する傾向が強く、それぞれの血液センターで異なる納入業者から、複数の検査プラットフォームが選定されることもあり得る。これらは供給の“バックアップ”システムと考えることもできるが、ドナーの血液サンプルが日常的に異なった検査プラットフォームに割り振られている可能性がある。複数の機器を併用することに関する問題として、追加的なサービス費用、それぞれの機器のキャリブレーションと維持管理、個別の作業標準書(SOP)の作成、職員のトレーニングなどが挙げられる。また、機器のスペック(仕様)に不均一性が生じる可能性があり、それぞれの機器で偽陽性の反応が異なることが原因で、血液の廃棄を増加させることになる。さらに異なる検査プラットフォーム間の検出感度の差については、稀にしか検討あるいは評価されていない。

輸血感染症(TTI)のスクリーニング検査で最も大きな不均一性があるのは、核酸試験(NAT)を用いた追加的な検査である。現在、NATは血液製剤の安全性を高めるためと、血清を用いたスクリーニングよりも検出のウィンドウ期間を短くするため、世界的に標準となっているドナースクリーニング手法であるが、いくつかの国ではこの技術が導入されていないか、使用が限定的である。規模の大きな血液センターではすべてのドナーに対してNAT検査しているかもしれないが、その他の血液センターでは少数のドナーに限定されるだろう。このような血液センターでは、NAT検査をした血液製剤と、していない血液製剤が混同されて在庫されているであろう。さらに小規模の血液センターでは、NAT検査はまったく行われていない。

このような同一国内での検査の不均一性は、検出感度の異なる検査プラットフォームでスクリーニングした重複在庫を生み出す可能性があり、それは患者の安全性に対するリス

クを増大させるうえ、在庫の配送に優先順位が生じる倫理上の懸念も生じる。

ドナー検査のプラットフォーム 血液型分けと抗赤血球抗体のスクリーニング検査

血液型分けの手順もまた、人手によるものから完全自動技術まで多岐にわたっている。いくつかの国では、血液センターは採血前に簡易の血液型診断を行っている。規模の大きな血液センターでは、血液型は採血後に血液サンプルをラボで検査して確認している。ラボでの検査手順は人手から自動化処理まで多岐にわたっており、血清の検査(ウラ検査=reverse grouping)は行わず、赤血球の検査(オモテ検査=forward grouping)のみ行う血液センターもある。片方の検査のみであると、稀少な血液型が含まれていた場合、血液型の診断ミスリスクが高まることになる。小規模の血液センターの場合、確認試験は行わず簡易の血液型診断で血液型を分類していることもありうる。

臨床的に重要な抗赤血球抗体のスクリーニングは、すべての検体に対して一律には行われていない。国の規制がない限り、抗体のスクリーニングは財政的に許容できる施設でのみ行われる。

スクリーニング検査の指針や検査装置及び試薬の選定は、費用を考慮して行われる。異なった型の抗血清間で、血清の機能としての不均一性は相対的に少ないものの、検査手順の違いはミスの起こるリスクを増大させる。

製剤化処理

製剤化処理工程、すなわち全血液から赤血球、血漿、血小板を製造する工程において、最も大きな不均一性は装置及び施設の基準と品質である。多くの場合、施設は古くてGMP基準には適合するように建てられてはならず、ワークフロー(作業手順)の問題や、製造に適していない環境からの異物による汚染の可能性が生じる。

製剤化処理と保管用の装置も、多くの血液センターでは老朽化しているうえ、メンテナンスの状態も悪い。定期的な保守サービスの欠如や、遠心分離機および冷蔵/冷凍設備のキャリブレーション(校正)の不備は、安全性と品質に対する現実のリスクとなっている。血液成分のプーリング(pooling)や洗浄などの付加価値をつける処理が行われている場合、財政上の制約によっては、バイオセイフティーキャビネットなどの基準に適合する環境での実施が妨げられる恐れがある。血液成分製剤の品質は著しく不安定で、汚染のリスクも現実として存在するが、血液センターによっては、施設の改修や装置の更新の費用をすぐに捻出することができない。

自動化

製造作業の多くを自動化すれば効率性は上がり、不均一性を低下させ安全性を向上させるが、そのような装置を購入する費用は多くの血液センターにとっては高すぎ、またある程度の予算があったとしても、資金配分の優先順位は感染症の検査ラボが他の領域よりも優先されることが多い。

血液の混合、計量、または採血の時間計測の仕組みは、血液センターの予算状況に応じ

て人手による管理または自動であろう。 人手による方法でも信頼性を上げることはできるが、多くの国ではドナー数が多いため職員は数人のドナーを同時に扱う必要があり、結果として採血の合計量が大きく変動したり、採血時間が不正確となることが頻繁に起こる。血液の自動混合器は、安定した混合、計量、時間計測による製剤の製造においてより信頼性が高く、過剰量または過少量によって使用できず廃棄しなければならない血液の量を減らすことができる。しかし、予算的な制約によって毎日の装置の点検や定期的なキャリブレーションが十分に行えなければ、仮に血液の自動混合器を使ったとしてもその能力を落としてしまうだろう。

血液成分の自動分離機は、成分製剤の品質を劇的に向上させ、職員を作業から解放して他の業務に従事させることができるのは間違いないが、装置の費用のため、現在それを使用できるのは規模の大きな血液センターに限られるだろう。

品質管理

成分製剤の品質管理検査は不適切に行われていることが多く、主な理由は費用に関するものだが、多くの血液センターでは要求事項に対する知識の欠如も原因である。

血液成分製剤の品質管理検査のいくつかは破壊検査であり、製剤のすべてを使用する。このような破壊検査は費用がかかりすぎるとみなされており、統計的に不十分な数しか選定しないか、試験が行われぬ。破壊検査ではなくサンプリングのみ行う場合も、抽出されるサンプル数が必要な検査を費用対効果よく行うには少なすぎるが多く、非破壊検査もまた実施されない。検査用の製剤サンプル数と、実施する検査の種類が限定されてしまう結果、血液成分製剤が仕様に適合しているかどうかは精度を欠き、製剤の品質が悪化していく傾向を迅速に検出することもできない。

輸血感染症スクリーニング検査のための、外部による品質保証制度（EQAS）の一部である外部品質保証会議への参加は、会議へのアクセスや参加費用の問題で、多くの血液センターでは機会が限定されている。同様に、製造施設とは関係のない参照用サンプルの作成や購入に関する経費も、許可されていないと思われる場合がある。このようなことの結果、施設の検査ラボの機能が十分であるかどうかについて、エビデンスが欠如することとなる。

業務の非効率による無駄

血液センターの多くが相対的に自己の裁量が大きいため、何人もの職員が同一または類似の業務を行うことによる、作業の重複がかなりある。資源が有効に使用されず、例えば品質検査などの作業の少ない業務では、逆に検査が行われぬか、いくつかの製造バッチをまとめて検査するために差し戻されるなどして、作業の遅れの原因となる。このような事例としては、妥当性の評価（バリデーション）や研修などの GMP に関する業務も含まれる。

GMP を実施していない国では、国内向けの医療用新鮮凍結血漿の製造に使用しない血漿は、血漿由来医薬品(PDMPs)の製造のために分画事業者に供給することができないため、

廃棄される。医療用の新鮮凍結血漿の国内需要が相対的に少なくなってくると、使用しない血漿の量が無視できなくなり、大きな費用となる。いくつかの国では、廃棄する血漿の量が全体の 80-90%に上ることもある。さらに、国内の患者の需要を満たすために国外で製造された PDMPs を購入せねばならないため、費用はさらに膨らむことになる。

血液および血液成分製剤の需要に対する供給不足

患者の需要に見合う血液成分製剤を供給するための血液センターの供給能力は、財務状態によって大きく変わることがあり、標準と異なる業務のやり方による非効率や無駄によって悪化する。不適切な資源配分やインフラによって、地域の需要を満たすための十分な血液の採取や貯蔵の能力だけでなく、血小板プールやクリオプレシピテートのような、特殊な症状の患者に必要なとされる付加価値のついた（追加処理の必要な）製剤の製造能力も制限される。

血液の在庫は通常、個々の血液センターにより施設ごとに管理されており、必要時に他の血液センターから調達する付加価値製剤は管理の対象とはならないこともある。施設ごとの在庫管理は必ずしも効率的ではなく、患者の需要が想定していたほどではない場合は無駄を増やすことになる。個別の在庫管理の結果として、余剰在庫はより患者の需要が大きな他の血液センターには配送されず、期限切れや廃棄となってしまう。

効果的な行政監督制度の実施能力の欠如

APEC、特に東南アジア地域においては、血液製剤または血液成分製剤の製造に関して、監督官庁(National Competent Authority=NCA)による規制が行われている国はほとんどない。GMP が実施されておらず適合性の監査もないことが、製剤の品質と安全性の向上への大きな障壁であり、血液製剤の国際基準を参照している国においても、経費がかかったり適合が難しい仕様の部分については、無視されているか大きく改変されている。

標準的な ISO9001 の認証を過去に受けた品質管理システムを実施している血液センターもいくつかあり、臨床診断の検査ラボに特化した検査ラボ品質管理システムの標準である ISO15189 の認証を受けている血液センターもある。これらの認証は GMP の適合と同等であると誤って理解されていることが多いが、どちらの標準も医薬品の製造への適用を意図したものではないし、医薬品の製造者が絶対に順守せねばならない、厳格な品質と安全性の要求事項である GMP の原則はどちらの標準にも盛り込まれていない。この GMP と ISO の決定的な違いはあまり理解されておらず、血液センターは ISO の認証を打ち切ることに消極的であることが多いので、血液センターの ISO システムに GMP をどのように組み入れるかについて混乱が生じており、安くはない ISO の認証費用を支払い続けることになっている。

規制が行われていない国では、国を挙げて GMP が実施されている例はほとんどない。そのような国で GMP を実施している血液センターは、契約分画事業者に血漿を供給している施設であることが通例であり、GMP の実施は原料血漿の製造、取り扱い、保管に関する工程に限られる。分画事業者は、そのような原料血漿の供給元血液センターに対して定

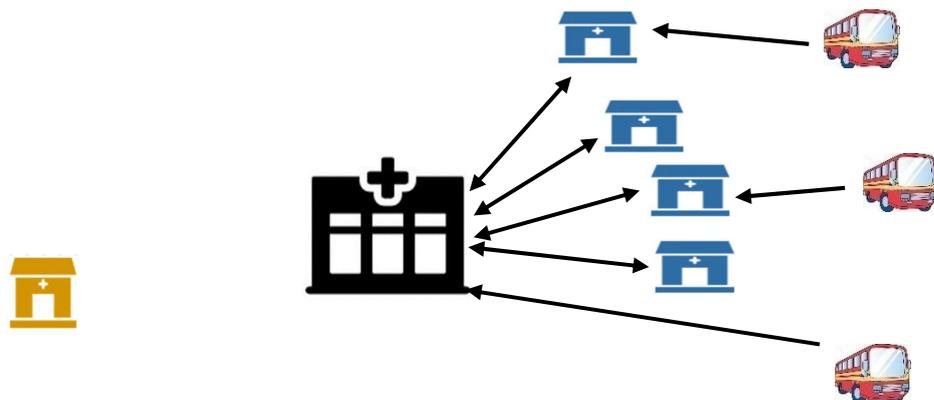
期的な GMP 評価（監査）を実施することにより、所在国の法的要求事項を満たすことが多い。

解決策の提案

解決策の一案として、最先端の品質の血液サービスと、安全で持続可能な国家の血液政策プログラムを行うための、中枢血液センター(Center of Excellence = CoE)の設立を提案する。

APEC 加盟国の多く、特に東南アジアの国々では、現在の業務は不均一性と短所が多く、血液供給の安全性最適化にほとんど寄与していない。APEC Blood Supply Chain 2020 Roadmap により血液センターでの GMP の実施が推奨されているため、血液製剤の品質と安全性に顕著な改善が期待できるが、さらに検査や製剤化といった特定の業務を指定された血液センターに集約し、地域の“ハブ”や中枢血液センター(CoE)とすることにより、ロードマップの目標達成の大きな助けになることが期待できる。そのような中枢血液センター(CoE)が、国内あるいは地域の他の血液センターを代表して特定の業務を行い、他の血液センターは“スポーク”あるいは“クライアント血液センター”となる。もっとも、地理的な要因により中枢血液センター(CoE)に迅速にサンプルや血液を輸送できないような最も不便な地域では、それなりの数の血液センターは引き続き業務を継続する必要があるかもしれない。

図 2：提案する CoE（ハブアンドスポーク）モデル



	CoE (ハブ)	クライアント (スポーク)	献血車	遠隔地血液センター
ドナーの勧誘	○	○		○
採血	○	○	○	○
スクリーニング検査*	○			**
製剤化処理	○	オプション		○#

保管および配送	○	○	○#
照会および研修	○		
研究開発	○		

*血液スクリーニング検査(多くの血液センターは、人手による血液型分けおよび/または高速輸血感染症検査を採血前に行い、採血後にラボで確認検査を行う)

**遠隔地の血液センターは、人手の血液型分けおよび高速輸血感染症検査のみを行う

最低限の処理および保管/その地域への配送

提供可能な業務

中枢血液センター(CoE)または”ハブ”:

血清検査および NAT による輸血感染症スクリーニング検査

血液型の確認試験および赤血球抗体スクリーニング

クライアント血液センターで製造した血液製剤の品質管理試験

新規の装置および材料の評価

輸送用コンテナや腕用消毒剤の妥当性評価(バリデーション)

GMP 研修のような教育や研修の提供

クライアント血液センター または “スポーク”:

採血

製剤化处理(適用可能な範囲で)

血液製剤の保管と配送

期待される利益

CoE の構築には初期投資とリソース(人的資源)が必要であるが、提案されている解決策により生み出されるであろう利益が、すぐにそれらを上回るはずである。

短期的利益

非常に短期間に、いくつかの恩恵が期待される。

血液製剤の品質および患者の安全性の向上

標準化と均質化

コストの削減による経済的負担の軽減

業務のスケールアップによる効率化

社会的な信用の向上

例えば、現在の財政状態で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 はそれらの検査をすべて提供することができるだろう。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。EQAS に参加することで、より資金効率よく CoE のスクリーニング検査における習熟度をモニタリングしたり確認したりできるようになり、それらの結果として社会に対する信用も向上するであろう。

自動化工程や消耗品を単一のプラットフォームや供給元に標準化すれば、規模の経済原理によって、費用が削減され効率性も上がる可能性があり、これらの費用削減はその他の血液センターにも波及させることができる。また、複数のプラットフォームやシステムを使用することから不可避免的に生じるミスを除くことにより、製剤の安全性向上が期待される。現在の血液センターでは品質管理検査などが、少ない数の検体では検査を行う際のコストを賄えず、いくつかの業務の制限または障害となっているが、CoE に検査を集約することで検体数を増やせば、費用対効果よくすべての検査を実施することが可能となる。これによって規模の小さな血液センターでも、監督機関の品質要求を完全に満たすことができるうえ、迅速に品質の悪化傾向を検出し、調査することもできるようになる。

処理の規模を拡大することで効率性を上げれば、標準化および自動化された装置を導入し使用することが可能となり、その結果血液製剤の品質は劇的に向上するであろう。CoE を設立することによる最終形は、高度な専門職員と、妥当性評価および標準化されメンテナンスの行き届いた機器を擁する CoE を構築し、それにより血液製剤の品質および安全性の水準を均質化させ向上させることにある。

長期的利益

長期的に期待される利益は非常に大きい。

GMP の実施に向けて人員を再配置することができる。

余剰の血漿を使用して PDMPs を自給できる。

最新の技術を学び、最先端の血液政策プログラムを実施できる

社会的な信用の向上

CoE を設立することによる効率化は、リソース（人的・物的資源）を既存業務から解放する。それにより、コスト削減の効果と合わせて、そのリソースを付加価値を生み出す業務に再配分することができる。再配置による最も重要な成果は、GMP の実施と国際的な血液製剤の基準への適合となるだろう。

最終的に、GMP の実施により血液センターは、GMP を実施しなければ廃棄すべき余剰の血漿を、血漿由来製剤(PDMPs)の製造のために分画事業者に供給できるようになる。そうすれば、販売用に製造された PDMPs を調達する量を削減でき、さらなる費用の削減が可能となる。

このように、CoE の設立とそれを活用した“ハブアンドスポーク”モデルは、前述の課題を解決し、最先端、高品質、安全、持続可能な血液政策プログラムを成功させる一助となる。

表 2：現在の課題に対する解決策の提案

Problem stated	Solution provided
国家により組織され運営される血液機関の設立を行うための、血液に関する政策の欠如または不足	中枢血液センター(CoE)モデルは、国家による血液機関の組織および運営を支援する。

人的・財政的資源およびインフラの不足による、血液センターごとの機能の大きな不均一性	重要な機能を効率化して CoE に集約する。これによりクライアント血液センターのリソースとインフラの負担を軽減し、集約化しない機能の改善が可能となる。
国家による強力な統合がなされない結果生じる、血液センター業務の標準化と統一化の欠如	CoE モデルは国家による強力な統合を支援するとともに、業務の標準化を推進する。
業務の非効率による無駄	集約化と規模の経済原理により、事業効率と血液製剤の品質が向上するため、無駄は削減される。
血液および血液成分製剤の需要に対する供給不足	CoE モデルにより推進される国家による統合は、国全体の在庫管理と高付加価値製剤の製造を促進し、それにより患者が血液製剤を平等かつ確実に入手できるようになる。
効果的な行政監督制度の実施能力の欠如	CoE モデルによりリソースとコストが節約され、節約された資源を GMP や血液製剤基準を実施するために再配置することが可能となる。再配置によって、標準への適合性の評価や監査を行うための、監督官庁の構築が支援される。

費用対効果分析

東南アジアの 8 か国の APEC 加盟国を、現在の血液事業環境を比較するために選定した。8 か国のうちの 5 か国、すなわちオーストラリア、シンガポール、韓国、台湾、タイは、中央集約化した血液センターを持ち、残りの 3 か国、すなわちベトナム、インドネシア、フィリピンでは集約化が行われていない。(表 3、図 3、図 4 参照)

CoE モデルによって血液製剤の製剤化工程の技術水準が上がり、使用可能な製剤の品質が改善し数量が増加した場合の、製品価値の増加を図 5 に示す。

期待される投資および運営上の費用削減効果を図 6、図 7 に示す。これらの高次の効果は、以下の仮定をもとに算出している。

仮定：

クライアント血液センターの年間採血量は 20,000 単位とする。

CoE は年間 250,000 単位のスクリーニング検査と製剤化処理を行うとする。

各血液センターのスクリーニング検査装置の必要投資額は 60,000 米ドルとし、製剤化処理工程（遠心および自動分離機）は 70,000 米ドルとする。

一人あたりの人件費は 20,000 米ドルとし、集約化により 1 血液センターあたり 1.5 工数

が節約できるものとする。

	集約化					非集約化		
国名	韓国	台湾	オーストラリア	シンガポール	タイ	ベトナム	インドネシア	フィリピン
人口 1	51,164,435	23,694,089	24,772,247	5,791,901	69,183,173	96,491,146	266,794,980	106,512,074
血液センター数 2	116	6	82	2	170	72	375	>200
検査施設数 2	5	2	4	1	14	72	375	74
検査施設の平均規模	598,666	887,159	331,928	120,107	159,416	14,875	6,635	11,532
採血数 3	2,993,332	1,774,319	1,327,710	120,107	2,231,818	1,070,986	2,488,304	853,343
採血数の人口対比	5.9%	7.5%	5.4%	2.1%	3.2%	1.1%	0.9%	0.8%
輸血数 2	4,269,341	4,087,382	1,307,123	215,663	1,006,304	1,290,045	Not available	418,475
製剤化比率 2	99.6%	93.0%	95.8%	98.4%	96.4%	71.1%	60.4%	56.5%
全血比率	0.4%	7.0%	4.2%	1.6%	3.6%	28.9%	39.6%	43.5%
血漿廃棄率						80%	80%	80%
血漿廃棄量 (リットル)						121,835	240,470	77,142
廃棄血漿の価値 (米ドル) 4						\$15,473,097	\$30,539,657	\$9,797,058

表3：東南アジアから選定された国々 事業環境の比較

出典：1 <http://www.worldometers.info/population/countries-in-asia-by-population/>

2 WHO Global Status report 2016 (2013年データ)

3 MS2 data - 2013 – Clearstate

4 127米ドル/リットル (The Marketing Research Bureau 社)

*WHO ガイドラインには人口の2%が輸血を必要とすると記述がある。(仮定：少なくとも2%が採血せねばならない)

表 2 のデータは 2013 年の報告書に基づくものであるが、東南アジアの APEC 加盟国のうち、血液機関を集約化していない国と集約化している国では、顕著な差が表れている。

集約化がされていない国では以下の特徴がある。：

献血している人の割合は、人口の 2%を下回っている。

採血量のうち、成分製剤化処理が行われる割合が非常に低い。

血液機関が GMP を実施しておらず、血漿が分画事業者に供給できる品質に満たないので、血漿の多くが廃棄されている。

血漿の価格が 1 リットルあたり 127 米ドルとすると、廃棄されている血漿の経済的価値は非常に大きい。

図 3：東南アジアから選定された APEC の国々 検査センターの規模と処理量の比較

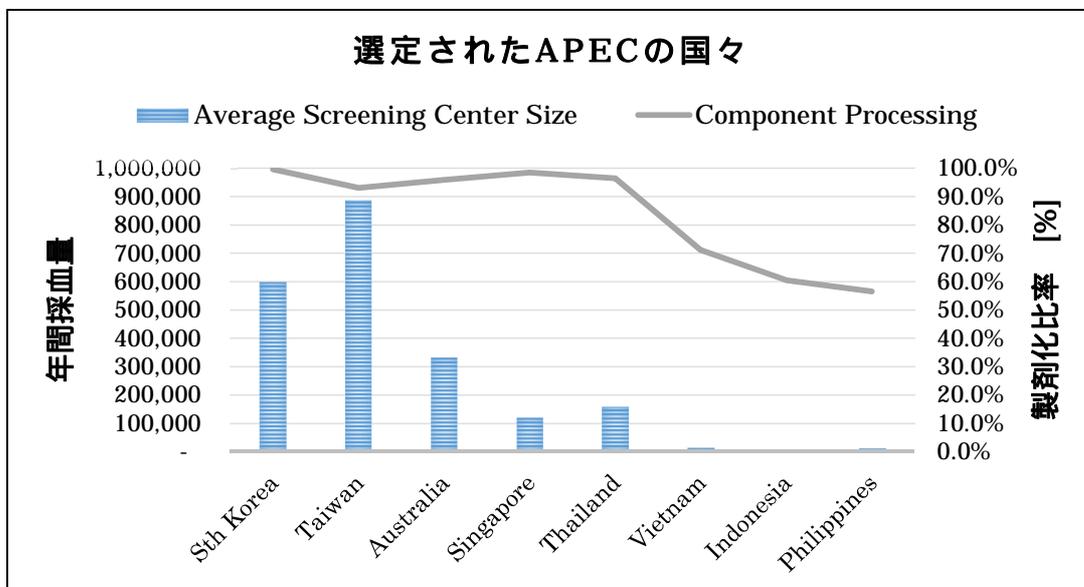


図 3 によると、設備を少ない数の血液センターに集約し、スクリーニング検査と製剤化処理の技術水準を大きく高めるのに十分な能力を持つ最先端の自動装置への投資が可能な国の方が、製剤化処理がより効率的であることが示されている。例えば韓国には、116 の血液センターの業務を請け負う 5 つの製剤化 / 検査センターがあり、採血量の 99.6%を成分製剤化している。対してフィリピンには、200 以上の血液センターの業務を請け負う 74 の検査センターがあるが、採血量の 57%しか成分製剤には処理していない。

Veihola らの 2006 年の分析結果によると、年間 60,000 血液単位以上の採血量の血液センターは、それ以下の血液センターよりも効率が良いとされている。1

図 4：東南アジアから選定された APEC の国々 総人口に対する採血ドナーの比率

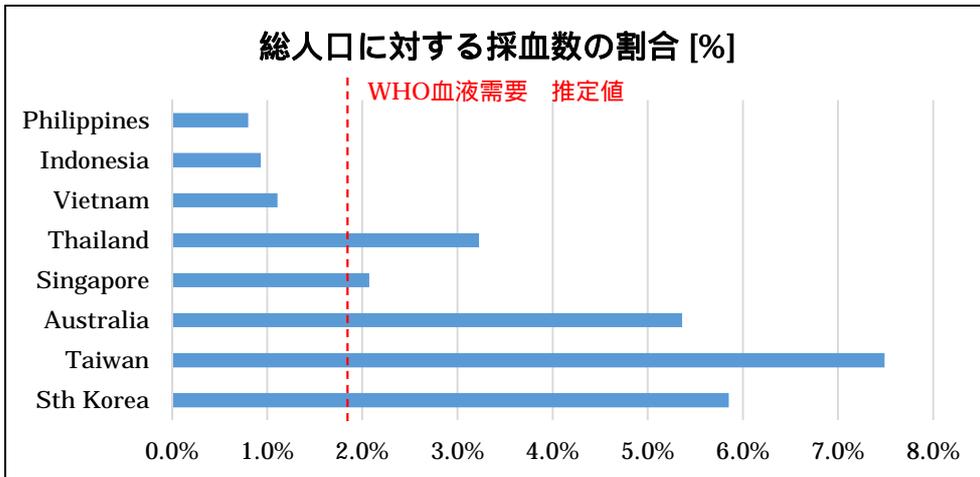


図4は、各国の年間採血量を、それぞれの人口対比の百分率で表したものである。WHOのガイドラインでは人口の2%が輸血を必要としていると推定されており、その場合、少なくとも人口の2%が献血をして需要をみたさねばならない。血液機関が集約されていない国々では、ドナーの人口比率がこの最低値よりも明らかに低い。これらの国々においては、処理工程の集約化とあわせたドナー募集と在庫管理の統合が、血液の需要に対する国内自給の助けになることが期待される。

図5：製剤化工程の改善による血液製剤価値の増加

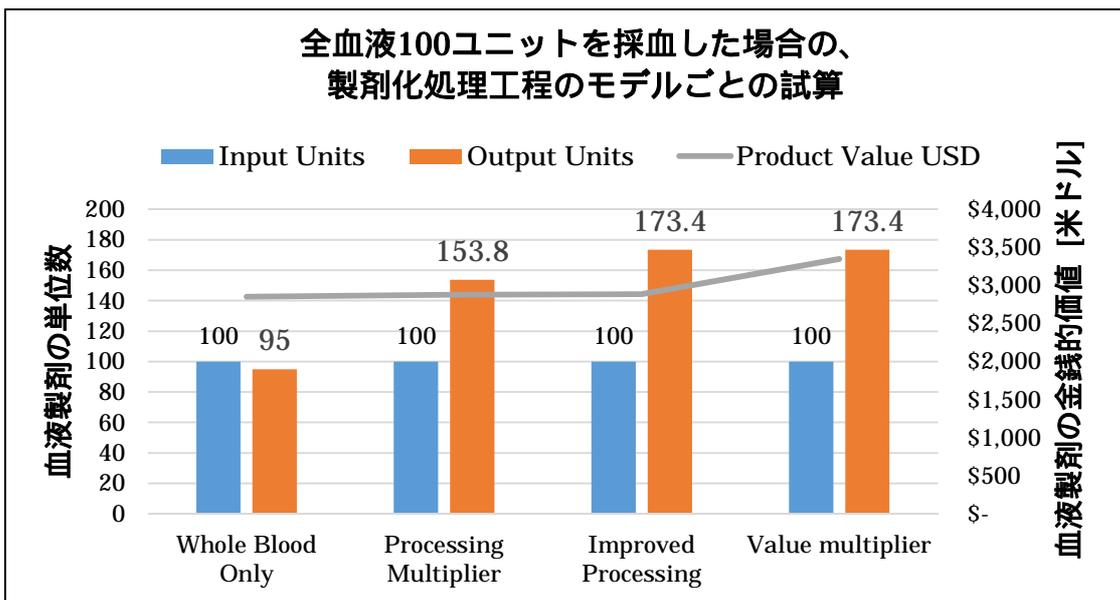


図5は、製剤化工程が改善された場合の、得られる成分製剤の量と価値の増加見込みを示している。なお漏出、品質不適合、期限切れ等による廃棄率は、全血液で5%、血液製剤で3.5%と仮定している。

100 単位の採血は 95 ユニットの使用可能な全血液とみなせる。製剤化を行わず、採血方式が全血液のままの場合、これは予測の中で最低の数値となる。

仮に全血液 100 ユニットのうち、60 ユニットを処理して赤血球と血漿製剤とし、40 ユニットを全血液として残した場合、上記の廃棄率をもとに計算すると、利用可能な製剤は合計 153.8 ユニットとなる。この場合、製剤の価値は未処理の全血液をわずかに上回る程度である。

仮に全血液 100 ユニットのうち、80 ユニットを処理して赤血球と血漿製剤とし、20 ユニットを全血液として残した場合、上記の廃棄率をもとに計算すると、利用可能な製剤は合計 173.4 ユニットとなる。この場合も、製剤の価値はわずかに上昇する程度である。

しかしながら、集約化による製剤工程の改善を織り込んだ場合、得られる製剤の価値は大きく上昇する。改善点としては、良品質の血液バックの使用、保存可能期間を延ばすための添加剤の使用、自動分離器の使用等が挙げられる。集約化による効率化と費用削減により、収支はさらに改善することとなる。

図 6：集約化によって見込まれる利益 フェイズ 1 スクリーニング検査の集約化

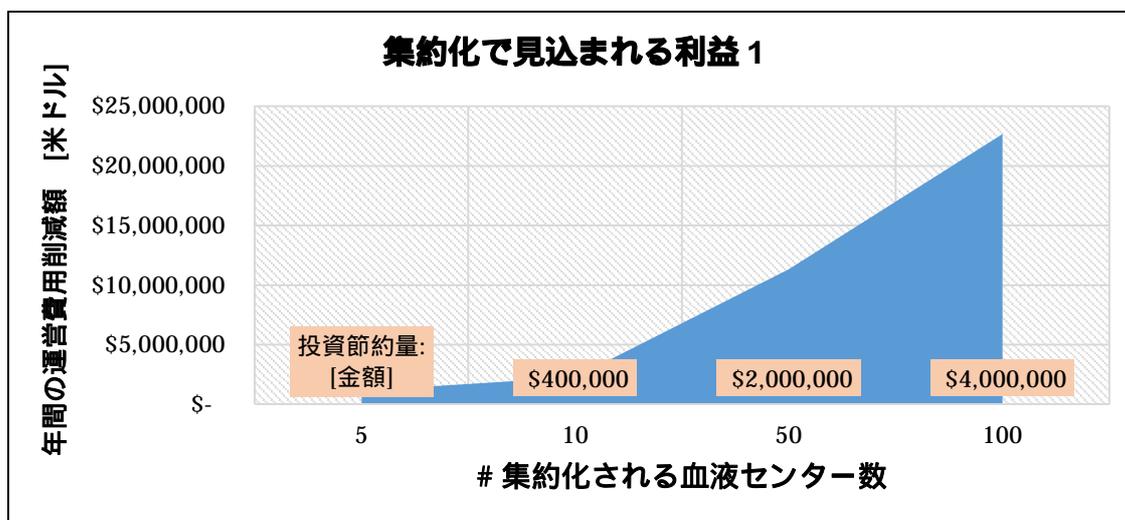


図 6 では、CoE にスクリーニング検査を移管する血液センターにおける短期の投資費用削減効果を 1 センターあたり 40,000 米ドルと仮定しており、これはクライアント血液センターで不要となる検査装置の費用から、CoE で追加的に必要になる装置の経費を差し引いたものである。この試算によると、現在検査を行っている 5 つの血液センターの検査業務を CoE に移管した場合、20 万米ドルの投資削減効果があり、移管するセンターの数が 100 であれば費用削減効果は 400 万米ドルとなる。

費用対効果の分析（試算）は、単一の標準化されたプラットフォームを使用し、最適化された規模で検査を行うことを前提としている。したがって、仕様の異なる他のプラットフォームの使用により廃棄されていたはずの血液の価値なども、運営上のコスト削減効果に含

まれている。また、クライアント血液センターにおいて見込まれる人件費および他の運営費用の削減や、GMP が実施された場合の血漿の販売見込みについても、費用削減効果に含まれるものとしている。

これらの顕著な費用節約により、他の重要な活動に資源を再配置することが可能となる。

図 7：集約化によって見込まれる利益 フェイズ 1、フェイズ 2 の合算（スクリーニング検査および製剤工程の集約化）

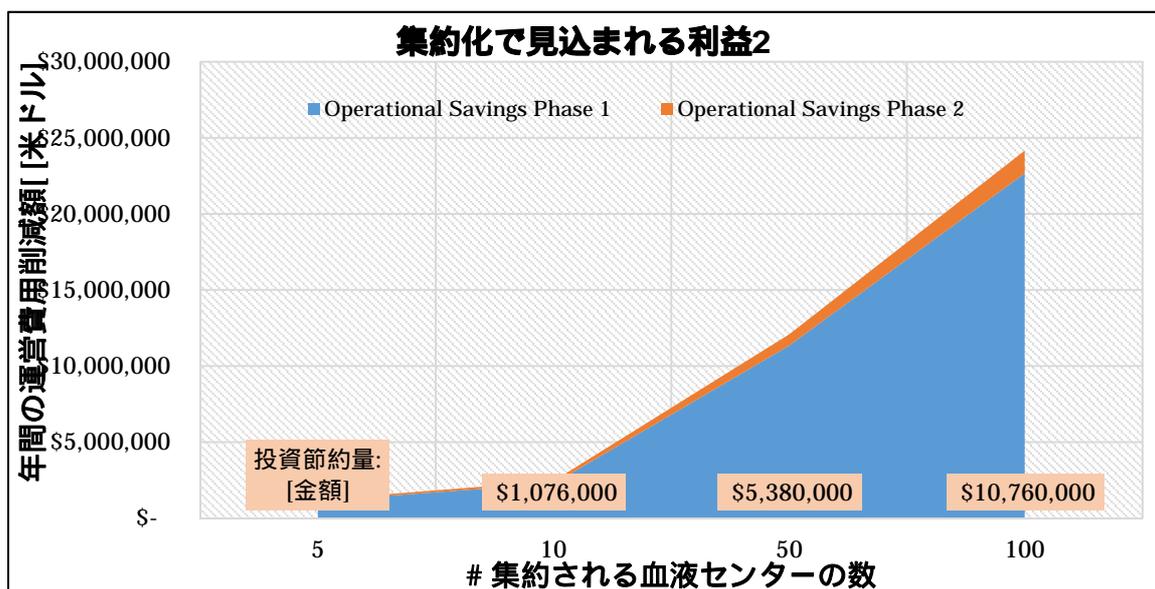


図 7 は、フェイズ 1（スクリーニング検査の集約化）とフェイズ 2（製剤工程の集約化）によって見込まれる費用削減効果の合算を示している。資本投資の節約分は、クライアント血液センターで不要となるであろうより相対的に高価な製造装置から、CoE で追加的に必要になる製造装置の経費を差し引いたものである。

フェイズ 2 においてもある程度の運営費用の削減が見込まれるものの、CoE への全血の運搬、製剤の血液センターおよび / または病院への返送（配送）のコストがかさむため、費用の削減効果はフェイズ 1 に比べて著しく低くなる。

中枢血液センター（CoE）を設立する前に検討せねばならない重要事項

CoE を選定または設立する際には以下の事項の検討が必要となる。

地理的な立地と信頼に足る輸送システムへの接続

CoE での検査結果を適時にクライアントに返すためには、サンプルおよび製剤を安全かつ高速で、確実にクライアント血液センターから CoE に輸送することが必要であり、運搬

という点において、地理的な立地と輸送機関の利便性は非常に重要となる。製剤も輸送する場合、製品の保存可能期間が許容可能な往復輸送時間を決定することになる。例えば血小板濃縮物の保存可能期間は 5 日間であるため、非常に短時間の往復輸送時間が必要不可欠となる。

関連業務の専門化と習熟度

関連する業務に精通した職員で適正なコアチームを作ることができれば、作業の遅れを最小化し円滑に移管を進められると期待される。

施設およびインフラの状態と使用可否

使用予定のインフラおよび作業場所は、医薬品の製造に適しており、かつ効率的で安全なワークフロー（作業手順）を維持するための、追加的な作業を実施するのに十分な余裕がなくてはならない。

需要の増加に対応するための将来的な拡張余地

将来必要になった際の施設の拡張のために、十分な余裕を用意しておく必要がある。

国家標準への適合

CoE として想定される施設は、すでに GMP に適合しているか、GMP の実施を開始しており適合間近である必要がある。

Adequate Funding 適正な財源

CoE 設立の財源としては、二つのオプションが可能である。すなわち、国立または中央集約モデルか、費用回収モデルかである。

国立または中央集約モデル

最も有効な財政モデルは、国家の強力な血液政策に後押しされ、政府や赤十字社のような単一の公的財源に支えられた集約モデルである。CoE に割り当てられる財源（予算）の規模は、CoE の業務増加分と、検体の輸送費のように集約化の結果クライアント血液センター側が負担する費用を補填するための予算を考慮せねばならない。

このモデルは、CoE の財政支持母体はその理念に責任を持ち、また品質や安全性の改善とあわせて、削減した費用分をクライアント血液センターに還元することを認めることによってのみ、完全に機能する。

費用回収モデル

東南アジアの多くの国で現在の血液センターの財政母体が多様であることを鑑みると、

より現実的かもしれない。このモデルの場合、CoE に移転した業務のコストは、すべて移転元の血液センターが支払うことになるが、集約化した検査用に大量の検査材料や試薬を購入するなどして全体の費用を最小化することが可能である。クライアント血液センター側は、移転した業務の停止によるコスト削減によって、CoE から請求される費用を相殺することになる。コスト削減により生じた余剰は、GMP の実施や工程改善などの付加価値を生み出す作業に再配分することができる。

このモデルはすべての関係機関との委託契約が必要であり、CoE が自らの業務を営利事業としてでなく、優良サービスの提供者として 捉え、それを実行する必要がある。どちらの財務モデルを採用しても、CoE が単一のプラットフォームと資材により標準化されれば、規模の経済原理によって費用は最適化される ということを付記しておく。

想定されるリスクおよびその緩和策

総合的なリスク分析は各国ごとに行わねばならないが、明らかに対策が必要なリスクがいくつか（共通して）存在する。

表 4：想定されるリスクおよびその緩和策

リスク	緩和策
関係者の協力不足： CoE を設立するためには主要な関係機関の協力が不可欠である。関係機関とは、政府、病院とその理事会、サプライヤー、および関係する監督機関などである。	関係者の関心事を把握するための定期的あるいは適時の連絡を行い、リスク評価や費用対効果分析の報告において透明性を確保すること。このような連絡を通して、関係者にこの試みは成功すると安心させねばならない。
職員の抵抗： 職員もまた重要な関係者であるが、業務の集約化は仕事の増加または失業につながると見なしがちである。彼らの最大の関心事は“それが私にとってどういう意味があるか”であり、この問題に対して個々に粘り強く説明するよう計画せねばならない。すべての職員、特に影響を受ける職員に対しては、彼らの心配事を発言させ、それに対する提案を行う機会を設けなければならない。	体制変更の影響をうける職員を関与させること。
CoE に納入された装置や試薬類の不具合 CoE の検査停止を引き起こすような装置や	妥当性の担保された装置や試薬を、信頼できるサプライヤーから供給契約に基

リスク	緩和策
<p>試薬類の不具合は致命的である。</p>	<p>づき購入すること。契約には十分な能力の装置と、異なったロット番号の試薬の供給を明記させ、冗長性を確保すること。仮にあるロット番号の試薬が使用不適合になる、あるいは装置の部品の一つが壊れたとしても、他に使用できるものを用意しておくこと。</p>
<p>輸送による不適合： あらゆるリスク分析において、距離と輸送システムの利便性は考慮せねばならない重要な因子である。スクリーニング検査のための CoE への血液サンプルの輸送では、輸送時の温度や時間について製造側の指示を順守せねばならない。距離、環境条件、輸送状態によっては、不適合が発生する輸送条件となる恐れがある。 また、積み替え時にサンプルが紛失してしまうリスクも少ないとはいえ存在する。</p>	<p>外部環境の温度、想定される輸送状態、輸送時間に応じて、妥当性の評価された容器や輸送手段を使い分けること。 データロガーを輸送手段ごとに同梱すること クライアント血液センターが使用する輸送手段を、妥当性の評価されたものに限定すること 信頼できる輸送業者を従事させ、要求事項と罰則を契約書に明記しておくこと サンプルの輸送不適合や紛失に備えて、緊急時対応策を策定しておく。</p>
<p>想定した利益との乖離： 想定している利益が完全には実現せず、変更してもコストの効率化ができない可能性がある。このようなことは、リスク評価や変更計画が適正に実施されず、想定外の課題やリスクが CoE の設立中または設立後に生じた場合に起こりうる。</p>	<p>正式な計画立案を開始する前に、詳細な費用対効果やリスク分析を含む広範な変更管理手法を採用しておくこと。想定外の課題や追加的なリスクを特定するため、少数のクライアント血液センターでまず試験を行うこと。</p>

検討時の推奨事項

推奨事項 1：

中枢血液センター（Centres of Excellence = CoE）の設立への体制移行について、その理念に合意すること

本書では業務の多くの部分を CoE に集約することによって APEC 各国の血液機関にも

たらされるであろう、安全性と品質上の利点について提案してきた。これらの利点を享受するため、APEC 加盟国は CoE の設立について、その理念に合意することが推奨される。

推奨事項 2 :

試験運用のための地域と場所を決定すること

制度の試験運用 (pilot study) を行うための場所を決め、まず CoE モデルの原理の確認試験を行うことが推奨される。この検討により、CoE 設立の利点を評価するための、設立前後の詳細なリスクおよび費用対効果の分析が可能となる。CoE の選定は、集約化の理念を遂行できるか、政府や地域の関係機関からの支援が得られるか、クライアント血液センターと地理的に近いかな等を考慮せねばならない。

推奨事項 3 :

試験運用の第一歩としての輸血感染症スクリーニング検査の集約化

集約化において大きな利益をもたらすと見込まれる業務の一つが輸血感染症のスクリーニング検査であるため、試験運用において最初に集約化する業務はスクリーニング検査とすることが推奨される。現在、検査ラボで血液型の仕分けや抗体検査も業務の一環として実施している場合、それらの検査も含めて集約化することも可能である。

推奨事項 4 :

試験運用の成功後のフルスケール (設計規模) での本格運用

試験運用の結果を総括した後に、もし結果が成功であれば、CoE モデルを他の地域にも拡大して当初の設計規模で実施することが推奨される。

規制の統一化

背景

血漿由来製剤 (PDMPs) の製造は、医薬品の製造行為として長年国際的に規制されてきた。現在では、その原料である血液および血液成分についても医薬品であると解釈され、採取、処理の工程まで医薬品に対する規制が拡張されてきている。ここでいう血液および血液成分には、全血液、赤血球、血小板、臨床用途の血漿などの血液成分 (いわゆる “ 新鮮な ” 血液成分) の他、PDMPs に分画される血漿も含まれる。血液に関する規制の目的は、ドナーの健康と安全性を守るとともに、製剤での治療を受ける患者に対して安全で、十分な量の、治療効果のある製剤を供給することである。

血液製剤の規制を行うには、規制業務を担う監督官庁の指名、GMP の実施、血液製剤基準への適合などの、法的な枠組みを構築する必要がある。

規制の枠組み

効果的な規制の枠組みを構築するには、血液と血液成分製剤の調達および製造を管理す

る法について、関係する箇所をすべて改正する必要がある。これらの法的文書と規則は、適切な水準で管理を行うものであるべきで、あまりに硬直的になり感染症の流行／再流行、技術的な進歩への迅速な対応を妨げるようなことがあってはならない。

監督官庁（CA）

血液や分画用の血漿を含む血液成分製剤等の、生物学的製剤の製造を規制および監督するために、法による権限を与えられた適正かつ独立した行政機関が必要である。血液製剤の監督官庁は、血漿由来製剤(PDMPs)の製造を監督する機関と同じであることが多いが、新鮮な血液成分製剤の製造と、PDMPsの製造にはいくつか決定的な違いがある。生物学的製剤と化学的製剤に対する規制の枠組みは、相補的でなければならないが、一方でその違いを反映する必要がある。それぞれの監督官庁の職員は、その違いに焦点を当てた血液製剤の製造に関する追加の研修を受ける必要がある。

GMP

GMPの要求事項は”GMP規則(code of GMP)”と呼ばれる文書で公表されており、通常は法規則として成文化される。医薬品の製造および品質管理システムに対する、リスクに基づいた諸原則がGMPを構成している。

血液製剤基準

GMP規則が原則を明記しているのに対し、血液製剤基準(Blood Standards)は、血液を扱う施設や処理工程、製剤等が満たさねばならない詳細な仕様を与えるものである。具体的には、ドナー選択基準、成分製剤の製造仕様、スクリーニング検査の指針／アルゴリズムや、血液製剤の表示、保管、配送、廃棄処分時の要求事項などが血液製剤基準に含まれる。

自国で定めた血液製剤に関する規制を導入した多くの国々では、その国特有の枠組みやGMP規則、血液製剤基準が発達している。それらの独自に発展した制度が、新たな規制の枠組みに対応することで、数多くの優良な規制文書が生み出され、現在では他国でも使用することができるようになっている。

現在までに規制法規が最も有効に機能している国々では、保健行政機関が血液機関の管理と財政に対して大きな責任を持ち、監督官庁に相当する機関も存在している。PDMPsの製造に使用する血漿に対する規制やGMPに焦点を当てた政策もいくつかあるが、それらの規制は血漿のみを対象とすることなく、血液の採取や赤血球、血小板、臨床用の新鮮凍結血漿などの血液製剤の製造に対しても同様に適用するのが非常に重要である。規制の導入は困難な一歩であるし、規制に適合するためには努力も必要であるが、それらよりも長期的な品質および安全上のメリットの方がはるかに大きい。

APEC 諸国における規制

現在の規制の状況

血液製剤に関する規制は今やいくつかの国ですでに強固に法律に組み込まれている。しかしながら APEC の国々、特に東南アジアの多くの国々では、いまだ正式には規制されていない。いくつかの国では、新たな血液センターが事業を開始する前に、保健行政による承認や監査といったような、血液機関による承認プロセスがあるかもしれないが、そのような承認プロセスおよび/または監査によって見つけ出されたあらゆる課題に対して、承認を受ける新たな血液センターが解決することを強制する仕組みが、ほとんどまったくないということが多い。

規制が実施されているか、現在実施の途上にある国々では、GMP 規則や血液製剤基準を順守させるため、監督官庁が血液機関と連携し、通常以下の 2 つの手法のうちの片方を採用する。:

その国特有の GMP 規則や血液製剤基準を制定する。それらの文書は、“WHO guidelines on good manufacturing practices for blood establishments” や “the AABB Standards for Blood Banks and Transfusion Services” といった国際的に使用可能な文書をベースとして、それに自国での利用のための修正を加えて作成されている。(こちらの手法が多い) 上記に挙げた “WHO Guidelines for GMP” や “the AABB Standards” のような国際的に認知されている GMP 規則や血液製剤基準をそのまま選定して使用する。

無規制の結末

規制がなければ通常以下の事項を行う推進力がない。

血液を供給するための組織および強力な国の管理

GMP および国際的な血液製剤基準の実施および維持

適合性監査

問題解決や工程改善に対するリソースの配置

その結果として、需要を満たすために十分に安全で品質の高い血液と成分製剤を供給するという目標は疎かになり、血液製剤基準が国内・国外で均質性を欠く事態が継続する。

規制の欠如によって、ある国が PDMPs の製造のために、契約分画業者に対して血漿を販売または供給することが妨げられるとは限らない。そのような事例では契約分画事業者が指定する GMP 規則に基づいて、選定された血液センターが GMP を実施する必要がある。その GMP 規則への適合性は、契約分画事業者が自らに課された法律上の義務を果たすために、定期的に評価を実施する。このような協定により、国内の血漿の無駄をある程度削減することは可能であるが、この場合 GMP は分画用の血漿の製造に関係する工程にしか適用されず、血漿の製造以外の業務については品質と安全性を均質化するための推進力がないため、国内に品質の異なる血液製剤の在庫が混在することとなる。

規制実施への課題

血液製剤に関する規制が欠如している国にはいくつかの理由がある。国家の血液供給に関する強力な管理の欠如に加えて、多くの国に最も共通している理由は、規制に対する否定的な見方と関連するものである。以下にその例を示す。

表 5：現状の課題

法的な枠組みや血液製剤基準を構築するために必要となる時間と労力

指名された監督官庁(CA)の実施能力と余力

法的な制限による供給量への影響

血液製剤基準への適合能力の欠如

法的な枠組みや血液製剤基準を構築するために必要となる時間と労力
有効な規制の枠組みを構築するために国家に必要とされる労力は大変なものであり、患者団体、医療提供者や血液機関などを含むすべての関係者を特定する必要がある。そのうえで、血液および血液成分製剤の調達や製造を規制する法規の、必要なあらゆる変更案の作成前、作成中、作成後にすべての関係者と幅広く協議を行う必要がある。

その国独自の GMP 規則や血液製剤基準を策定すると決定した場合、さらに国際的な実施基準のレビューや、病院や患者団体を含む関係者との広範な協議が必要となる。

指名された監督官庁(CA)の実施能力と余力

多くの国では、監督官庁として指名されるのは、医薬品を監督している行政機関である。この場合、医薬品の製造に対する監督の有効性を損なうことなく、血液製剤の製造に関する監督責任も追加的に負わねばならないため、監督官庁の能力強化が必要となる。多くの場合、医薬品に対する監査官の技能を血液製剤の製造を幅広く理解できるように引き上げる必要がある。

血液および血液製剤に対する規制は、医薬品の規制と同一の原則に基づいているが、両者には分かりにくいが決定的な違いがある。血液は生物学的な治療用材料であり、化学的な治療用材料ではない。その違いを 2 つ例として挙げるならば、合成薬は無菌である必要があるが、通常の血液製剤を無菌化することは不可能である。また、血液の“ バッチ ”とはたった一度の採血である。

法的な制限による供給量への影響

規制は、血液機関のリソースと業務を大きく制限するものと一般的に見なされている。規制の結果、創造性と柔軟性が欠如してしまい、例えば採血の忙しい日にドナーの処理速度を上げるため、ドナー評価を省略するというような、血液センターが環境に適応するための作業変更ができなくなると、しばしば見なされている。またトレーサビリティに関する要求事

項は、付加価値を生み出すとは思えない文書化の業務を増やす可能性がある(と見なされている)。

特に、柔軟性の欠如と製造工程への追加な厳しい要求の結果、規制が供給量に悪影響を与えてしまうのではないかとの認識が、関係者の最大の懸念点である。安全性と品質の向上によるメリットは当初あまり理解されず、そのため業務の増加分を相殺するとはみなされない。

血液製剤基準への適合能力の欠如

いくつかの国、例えば東南アジアの国々では、国際的な血液製剤基準はあまりに高すぎ、達成は不可能であると考えられている。そのように考える国では一般的に、作業や製剤に対する国家の基準は、将来の野心的な目標ではなく、現在実行可能なものだけを反映するのみとなる。

解決策の提案 規制の統一化(Regulatory harmonization)に関して

規制の統一化の概念については、特にヨーロッパ諸国、オーストラリア、ニュージーランド、アメリカ合衆国では長年議論がなされている。この議論は長年をかけて、多国間の相互承認協定(MRAs)として発展してきたが、これらの MRAs は、同等の基準が存在しない場合に、受け入れ可能な規制の枠組みを互いに受け入れるという点に主眼が置かれており、共通または統一化された枠組みの構築を試みるものではない。そのうえ、MRAs は合成薬に限定されており、血漿由来製剤(PDMPs)は含まれていない。

規制の統一化に関しては、“血液監督者ネットワーク(Blood Regulators Network)”や、“生物学的製剤の標準化のための専門委員会(Expert Committee on Biological Standardisation)”、医薬品に特化した PIC/S(Pharmaceutical Inspections Co-operation Schemes)のような、規制の収斂化を促進するための組織がいくつか設立されており、それらの組織は非常に多くの指針となる文書を策定しているが、それらの文書のほとんどは監督官庁の監査官を対象として書かれている。

一方で、東南アジアの APEC 加盟国には完全に規制が行われている血液機関が現在ほとんどないという事実は、将来的に互いの監督官庁が協力できる機会があるということの意味している。統一化の程度は、各国の法体系や法規の違いに影響されるだろうが、下記のような成果を含む、APEC 全体で活用可能な共通の規制の枠組みや基準を起案あるいは策定する機会は、非常に小さいかもしれないが存在する。

共通の GMP 規則および血液製剤基準

GMP 規則や血液製剤基準を策定する最も効率的な手法は、現在国際的に使用されている文書から選定することである。しかし監督官庁は血液機関と共同で、しばしば独自の文書を

作成する。これらの文書は、国際的な文書を基にしているかもしれないが、特に血液製剤基準に関しては、大きな変更が加えられる場合がある。これによって、現在の文書の策定時にすでに織り込まれている内容を、再度検討するという大きな無駄が生じる。

GMP 規則は、製造における原則の集合体であり、すべての加盟国で共通文書として使用可能な文書を、現在国際的に使用されている規則のひとつから選定することは容易である。血液製剤基準は国ごとに若干異なる傾向があるが、各国が必要な箇所を最低限変更するだけで使用可能な共通基準を、現在の国際的に使用されている血液製剤基準のひとつから選定することは可能である。

監督官庁の監察官に必要とされる技能および共通研修

監査を効果的に行うため、医薬品の監査の経験がある監査官であっても、血液製剤の製造工程や、生物製剤と化学製剤の違いに関する研修や指導を受けることは必要である。このような研修により、GMP になじみの浅い血液機関の混乱や、監査後の作業のやり直しの原因となる、監査官の不均一性が減ることにもつながる。

このような研修は、経験を共有してカリキュラムを共通化することにより、多国間で容易に共同実施可能である。

監査官のグループ構築

多国間で監督官庁の監査官のグループを構築することにより、感染症の流行 / 再流行のようなタイムリーな課題を、血液製剤基準の変更に関する互いに合意した共通手法や、緊急時の安全に関連する変更の取り決め等も合わせて、議論することが可能となる。

監督官庁と監査官の一貫性

監督官庁の監査官の一貫性は、血液機関にとって常に関心事の一つである。共同監査方式は、監督官庁および監査官の間の一貫性を監視し保証する手助けとなる。このような方式を構築できれば、血液製剤の規制に限定する必要はなく、医薬品の監査も包含してしまうことも可能である。

段階的な実施計画

血液機関に対して規制を実施することは大変な仕事である。最初に着手すべきことや業務の優先順位についてわからないことも多く、もし監督官庁と血液機関の間に優先度の共通理解がなければ、状況はより悪化する。したがって、監督官庁と血液機関の間で段階的な実施について合意することが、その国にとって大きな利益をもたらすことになる。

想定される利益

GMP 実施への要求と、合意した共通の血液製剤基準への適合を伴う規制の統一化により、統一化に参加するすべての国の改善が推進されることになる。さらに、血液の安全性と品質の水準が大きく向上し、多国間での比較が可能となる。

表 6：現在の課題に対する解決策の提案：

課題	解決策の提案
法的な枠組みや血液製剤基準を構築するために必要となる時間と労力	GMP 規則と血液製剤基準の選定または策定作業を共同で行うことで、国別に行うことの重複を省く。国際的にすでに使用されている文書を選定すれば、国際的な基準にも適合し、労力も最低限に抑えられる。
指名された監督官庁(CA)の実施能力と余力	共同の研修により監督官庁の実施能力と余力を強化する。規制の統一に参加する意思がある場合、すでに規制を実施している国の知見は、計り知れない価値がある。
法的な制限による供給量への影響	監督官庁と血液機関のすべてが合意した段階的な実施計画を練ることにより、リソースや供給量への影響を最低限に抑えつつ、規制を実施することができる。 “緊急時の安全性に関する変更”における合意済みの仕組みについては、製剤の安全性が担保されるのであればそれを維持し、供給量への影響を最低限に抑える。
血液製剤基準への適合能力の欠如	監督官庁と血液機関のすべてが合意した段階的な実施計画により、国際的に受け入れられている基準に適合するレベルまで進歩させることは可能である。

規制の統一化の前に検討すべき重要事項

規制の統一化を行う前に検討すべき事項がいくつかある。

関係者の責任明確化

意味のある規制の統一化には、すべての関係機関の強力な実行の意思、適切な監督官庁、作業計画、および進捗度を評価するための特別な指標が必要となる。

関与する監督官庁は、血液に関する規制を共通化する手法を採用するため、互いに協力する意思が必要となる。関係国は、合意した規制の枠組みを法制化するために協力し、統一化を

実施するために必要となるあらゆる法改正に着手せねばならない。

血液機関は、国家による強力な管理下にある血液供給体制の実現に向けて行動し、規制の統一化を確実に遂行するために監督官庁および他国と協力せねばならない。

すでに血液に関する規制が行われている APEC の国々にとっては、彼らの経験が共有されるよう規制の統一化に参加することが重要である。そうすることで、東南アジアのような 1 つの地域内のすべての国々で規制を統一するという最終目標の手助けができる。

影響とリスクの分析

新たな規制の枠組みを構築するにあたり重要となることの一つは、あらゆる法的な変更を行う前に、新たな規制が血液の供給に対して与える影響とリスクを包括的に分析しておくことである。

規制の範囲

いくつかの国にとっては、海外で製造されている PDMPs を購入する費用を削減し、未使用の血漿の無駄をなくすために、分画事業者に血漿を供給することが血液に関する規制を導入する動機となりうる。そのような見方をしたときに、監督官庁にとっての課題は、規制の対象を原料血漿の製造工程に限定させないようにすることである。

規制の範囲を血漿の製造に限定してしまうと、赤血球や血小板濃縮物は、一度血漿から分離されてしまうと、それ以後の処理、取扱、保管、輸送に関しては GMP の要求事項に従わなくてよいことになる。さらに、血漿を分画事業者に供給しない血液機関はすべて、監督官庁の監査の対象とならない。

規制の統一化の成就に必要な要素の一つは、規制をすべての血液および血液成分製剤の調達と製造に対して、画一的に適用するための普遍的な合意である。

想定されるリスクとその緩和策

以下に挙げるリスクについては検討しておかねばならない。：

表 7：想定されるリスクとその緩和策

リスク	緩和策
関係者の協力不足	実りのある交渉と信頼関係の構築のための指針
人員、財務、血液の供給量または供給力への想定外の影響	影響とリスクの評価 段階的な実施のための計画
統一化された枠組みが、感染症の流行 / 再流行のような事態に迅速に対応できないケース	感染症の大流行のような、国民の健康に影響を与える可能性のある局所的な事態に対応するため、それぞれの国が緊急時に新たな規制要件を追加したり、あるいは規制

	要件を変更したりすることが可能となるような条項を、枠組みに盛り込んでおく。
--	---------------------------------------

検討時の推奨事項

推奨事項 1 :

APEC 内での GMP および血液製剤基準等の規制の統一化の理念に合意すること

本書では、血液製剤に関する規制の APEC 加盟国間での統一化、特に共通の GMP 規則、血液製剤基準、実施への段階的手順の共有化によって見込まれる利益について提案してきた。これらの利益を享受するため、APEC 加盟諸国は規制の統一化の理念に合意することが推奨される。

推奨事項 2 :

国際的に使用されている GMP 規則や血液製剤基準の選定などを含む、規制の統一化の実現可能性の検討を行うため、東南アジア諸国内で検討を行うグループを選定し、そのグループ内の監督官庁と血液機関の間での話し合いを行うこと

東南アジア諸国の中から選ばれた、規制統一化の実現可能性の検討を行うための監督官庁と血液機関のグループ内で会合を行い、検討を行うための準備をする。

推奨事項 3 :

実現可能性の検討が成功した場合、他の APEC 加盟国にも統一化を拡張すること

実現可能性の検討が成功した場合、重要な付帯書類 APEC の他の加盟国も加えた、統一化の実施計画を策定することが推奨される。

<文責>

Vee Armstrong : 品質管理および規制に関するコンサルタント

APEC のため作成、2018 年 11 月 30 日

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

著者： Françoise Rossi

所属： LFB、レ・ジュリス（フランス）（Laboratoire du Fractionnement et des Biotechnologies, Les Ulis, France）

問い合わせ先： Françoise Rossi. Laboratoire du Fractionnement et des Biotechnologies, 3 avenue des Tropiques, BP 40305, 91958 Courtaboeuf Cedex, France. Email: rossi@lfb.fr.

要旨：

フランスにおける輸血事業と血漿分画事業は、自らの意思による無償献血に依拠してきた歴史と深くつながっており、保管の難しい血液成分および安定性の高い血漿分画製剤の供給体制も、無償献血を基盤としている。1993年以降、血液および医薬品に関する3つの法律が一体となり施行されており、それによって関連機関の業務が分割され、製造事業と規制監督機関のやるべきことが明確に区分されている。すなわち、血液事業の運営機関として、フランス血液公社(Etablissement Francais du Sang=EFS)、血漿分画事業者として、血漿分画およびバイオテクノロジー研究所(Laboratoire francais du Fractionnement et des Biotechnologies = LFB)、規制監督機関として、医薬品および健康・医療関連製品の安全性のためのフランス政府機関(the French National Agency for the Safety of Medicines and Health Products = ANSM)の3つに分割されている。LFBは、EFSにより採取された血漿から血漿分画製剤を製造する業務を認可されており、フランスの患者の需要に対応することを最優先に活動している。

1989年以降、EUは安定した製剤のための規制の枠組みを構築しており、その規制の対象となるのはヒトの血液または血漿に由来する医薬品とみなされる製剤である。欧州の多くの行政機関や規制機関が、血液およびヒト血漿由来の医薬品の品質、生物学的安全性、臨床的安全性および有効性についての監督を行っている。種々のガイドライン、研究報告、規範（GXPまたは血液の取扱いに関する規範（good blood practices））やその他の規制文書によって、事業者側のそれらの要求事項に対する適合が促されると同時に、彼らの製造業務の改善によって、規制側が新たな技術（イノベーション）に適応していく。

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。

導入：

血液および血液成分(全血液、赤血球、血小板、輸血用血漿)は、多くの人の医療需要を満たすものであるため、WHOにより“必須医薬品”に分類されている⁽¹⁾。公衆衛生との関連性、有効性と安全性のエビデンス、相対的な費用対効果などの観点から、必須医薬品は医療制度の運営において常に入手できる必要があり、いかなるときも、十分な量が、適切な剤型で、品質が担保され、適切な情報とともに、個人や共同体のどちらでも適正な価格で入手できる必要がある。

毎年、何百万人もの患者がQOLの改善や生存のために全血液や血液成分の輸血、あるいは血漿由来製剤の投与を受けている。2012年のEU加盟国の報告によると、1,350以上の血液機関により2,000万件以上の全血液および血液成分（赤血球、血漿および血小板）の採取が行われており、その他の献血も数百万件に上る。フランスでは、50万人が毎年血液製剤による治療を受けている。

献血と血漿由来製剤(PDMPs)

血漿由来製剤(PDMPs)の出発原料である分画用血漿(Plasma for Fractionation = PfF)は、二通りの献血によって得られる。すなわち、献血された全血液から回収する方法と、アフレーシス(成分献血)によって直接採取する方法である。アフレーシスによって得られた血漿は、輸血用として用いられるか、またはPDMPsを製造するための出発原料として医薬品製造に用いられる。

図1は LFBが加盟している国際血漿分画協会(IPFA)が作成した“血漿のサプライチェーン”を表した図である。

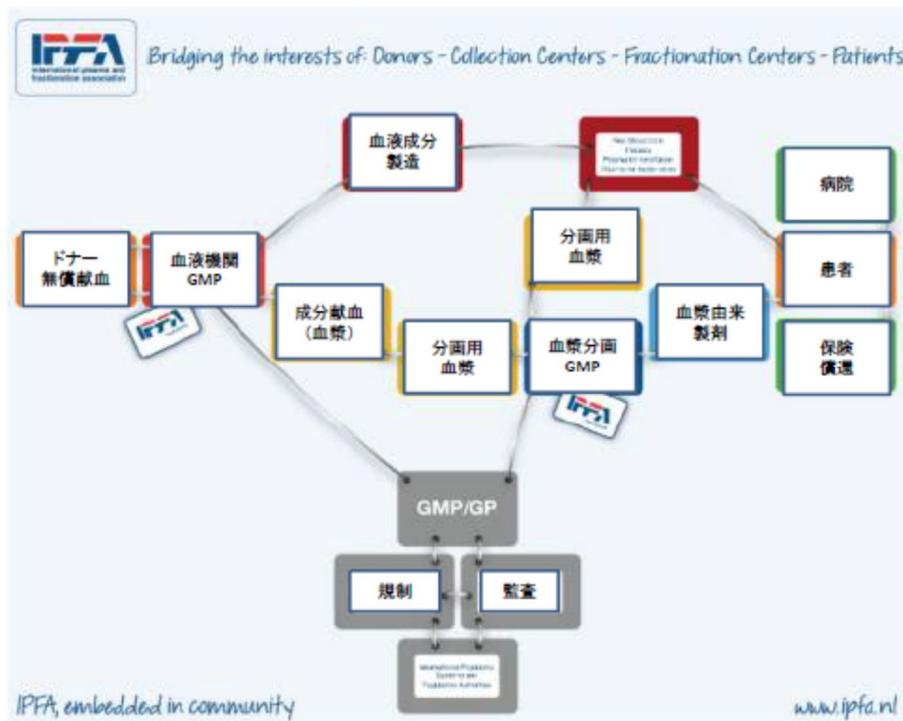


図 1 : IPFAの血漿サプライチェーン (IPFA=International Plasma Fractionation Association)

現在入手可能なあらゆるPDMPsのうち、第VIII凝固因子、第IX凝固因子、免疫グロブリン、抗D IgG、抗破傷風 IgG、抗狂犬病 IgGは、WHOの“必須医薬品”リストに記載されている⁽²⁾。血漿分画製剤の原料として代替資源が利用できないため、PDMPsは極めて高い付加価値をもっているが、いくつかの血漿タンパクには、遺伝子組み換えによって製造されているものもある（凝固因子など）。

フランスの輸血および血漿分画に関する組織

関連法

血友病患者ならびにその他の患者において、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)やC型肝炎ウイルス(HCV)の感染が起こったことにより、1992年にフランス保健省は輸血体制の組織再編を発表し、輸血および医薬品の安全に関する法令Law 93-5 (1993年1月4日発)を制定した⁽³⁾。この法により、フランスの輸血関連機関と関連規則は抜本的に再組織化され、独立した規制官庁が認可を受けた事業者から分離された。

この法律によって、まず国立および地方の血液センターの再組織化が実施され、2つの異なる事業主体を構築することによって輸血事業と血漿分画事業が分離された。フランス血液機関(AFS, Agence Francaise du Sang)が、新たに設置された地域ごとの輸血事業組織とともに、規制および輸血事業の統一的な国家機関となった。それと並行して、リール(Lille)、リヨン(Lyon)、ボルドー(Bordeaux)、ストラ

スブル(Strasbourg)、モンペリエ(Monpellier)、およびレ・ジュリス(Les Ulis)の血液センターの血漿分画事業は、新たな”公益法人(“Groupement d’Intérêt Public”)”であるLFBに統合された。この法律には、フランス血液機関が収集した血液および血液成分から血漿由来製剤(PDMPs)を製造できるのは、唯一LFBだけであると記述されている⁽⁴⁾。同時期に、独立した規制官庁であるフランス医薬品庁(“Agence du Médicament”)が設置された。

また、この法律によって献血および保管の難しい血液製剤についての倫理的原則が定められている。その原則とは、“輸血は患者の利益のため、善意と匿名による贈与という倫理的原則に基づき、その行為による利益を得ることなく、本法律の定める条件のもと行われるものとする。”というものである⁽⁵⁾。また、ドナーの同意によってのみ採血を行うことができる。

またこの法律によって、輸血の安全性を向上させ、献血業務と患者に発現する輸血副反応のモニタリングのための国家的なネットワークの構築と実施を可能とするため、輸血を行う施設による“輸血業務規範(Good Transfusion Practice)”の策定と採用が後押しされた。ファーマコビジランス(医薬品の安全性監視制度: Pharmacovigilance)を輸血用血液製剤に適用した”ヘモビジランス(Haemovigilance)”という言葉もこのときに作り出された。フランスは、欧州においてヘモビジランスの先駆者のひとつであり⁽⁶⁾、血液製剤の品質を保証するための重要な制度のひとつである報告義務制度がこの法律によって最初にフランスに導入された。1998年11月に、ルクセンブルグ、ベルギー、オランダ、ポルトガル、スイス、フランスの間でヨーロッパヘモビジランスネットワーク(European Haemovigilance Network = EHN)が設立され、この組織は2009年に国際ヘモビジランスネットワーク(International Haemovigilance Network = IHN)へと発展した。さらに、1995年5月6日に発布されたフランス行政指令 95-566 (the Decree 95-566)⁽⁷⁾によって、血漿由来製剤(PDMPs)そのものや、それらのトレーサビリティおよび販売数量に関するファーマコビジランスの体制が構築された。

“国民健康度調査、およびヒトへの使用を目的とした製品の安全性監督の強化に関する”二つ目の法律Law 98-535 (1998年7月1日発)によって、輸血のための公的サービスの組織再編が行われ、監督官庁は” Agence du Médicament”から、“健康・医療関連製品の衛生と安全性に関するフランス保健衛生機関(Health Safety French Agency for Sanitary Safety of Health Products = AFSSaPS)”に変更され、現在では一元的な監督体制となった⁽⁸⁾。

この法にしたがってフランス血液庁(French Blood Agency)が再編されることにより、それまで血液庁のもとに編成されていた業務の分割が可能となり、単一の輸血事業機関が設立されることとなった。その機関がフランス血液機関(Établissement Français du Sang = EFS)であり、これが実務を担当する一方で、規制及び基準に関する業務はAFSSaPSへと移管された。この分割に従いEFSの業務は以下のものとなった。ひとつは、フランス領土内における血液および血漿の独占的調達、具体的には血液製剤の製造、生物学に基づく献血資格の付与、血液製剤の配送業務等である。その他、保管の難しい血液製剤を使用する施設の提供、公的な輸血サービスの品質保証、血液製剤の国内自給の保証などもEFSの業務となった。さらにEFSは、輸血に関する各業務(サンプリング、製剤化、品質維持、配送、輸送等)を規定する輸血業務標準(Good Transfusion Practices = GTP)に従って分画用血漿(PfF)を製造し、LFBが血漿分画製剤を製造するために使用する血漿として独占的に供給することとな

った。

その後、2016年に制定された業務規範のガイドライン(the Good Practice Guidelines = GPG⁽⁹⁾)に関する新たな指令により、欧州の血液機関が品質管理システムを実施する場合には、このガイドラインに記載されている標準および仕様をすべて採用することが義務付けられた。

EFSは国全体を統括する一つの本部と、15の地方機関(そのうち12箇所はフランス本国、3箇所は海外領土にある) で構成されている。2016年の実績は、9,730の協力機関と共同で1,697,460人のドナーから血液または血漿を採取し、4箇所の製造機能を持つセンターで製剤化と検査を行い、フランスの1,500以上の医療機関(病院、診療所等) に血液製剤を供給している。EFSはフランス全土に132の常設の血液センターをもち、さらに毎年40,000回以上の車両による献血を実施している。EFSでは全血液、血漿、血小板の3種類の献血が実施されており、血漿として採取されるものはほとんどが成分献血(アフェレーシス) によるものである。採取された血漿の90%は血漿由来製剤(PDMPs)の製造に使用され、残りの10%が“治療用”として輸血される。

EFSとは別に、戦時中に医療の需要、特に血液の需要に応えるために設立された組織が現在も残っており、それが軍の血液センター(Centre de Transfusion Sanguine des Armées = CTSA)で、EFSからは独立しており軍の利用に特化した組織である。2005年にCTSAとEFS間で協定が締結され、献血業務を一元化し、軍の拠点における献血ではCTSAの業務が優先されることとなった。CTSAが採取および製剤化した血液は、国外での軍事活動や軍関連病院で使用される。

AFSSaPSの設立に加えて、衛生維持のための国家委員会(National Committee of Sanitary Security = CNSS)や、保健調査研究所(Institute of Health Surveillance = InVS)、国立血液研究所(National Institute of Blood Transfusion = INTS)などの付帯機関がLaw 98-535によって構築された。

(I) CNSS は国民の健康に影響を与える可能性のある事象の分析に対して責任を負い、活用可能な情報を処理し、InVS と AFSSaPS の科学的指針の総括を行う。

(II) InVS はリファレンスセンターとしての役割を持ち、国民の健康状態について定期的な調査を行う。InVS は公的機関であり、保健省の監督下におかれ、公衆衛生分野のすべての領域における調査、市販後監視(vigilance)、警戒情報に関する業務を保健省とともに行う。InVS は、近年の健康状態の悪化により明らかとなってきた課題や、新たに出現するリスクに対応するため、公衆衛生に関する法律 Law 2004-806 (2004年8月10日発布)に基づき、その役割が強化されてきている。

(III) INTS のリファレンス(照会先)としての業務は、輸血の安全性の向上、リスクの予防、技術的および科学的な進歩に対して輸血業務を順応させるという観点からの、研究と研修である。また要請に応じて、保健省およびその他の政府機関(公衆衛生、AIDs 調査や HTA

等)に対して、関連分野の輸血事業に関するあらゆる情報を提供する責任を有する(11)。2017年の5月、輸血に関する上級委員会が招集され、INTSの業務の再配置についての計画が検討されている。

2006年2月1日、“公衆衛生規則(Public Health Code)の規制条項の修正を伴う、EFSおよびヘモビザランスに関する”フランス行政指令 2006-99 (the French Decree 2006-99)により、特にヘモビザランスの手順が明文化され強化された。2012年5月1日、“医薬品および健康・医療関連製品の安全性強化に関する”フランス法 the Law 2011-2012 (2011年12月29日発令)⁽¹²⁾により、AFSSaPSが“医薬品および健康関連製品の安全性のための政府機関(National Agency for the Safety of Medicines and Health Products = ANSM)に変更されたが、その際AFSSaPSの目的、権利および義務はANSMに継承された。これによって、ANSMは新たな目的、権力を付与され、その権限はAFSSaPSよりも強化された。現在はANSMがすべての健康・医療関連製品を担当している。さらに、この法によりANSMには透明性(意思決定の過程の業務のトレーサビリティ、会議の記録、少数派意見を含む議事録の公表等)、ANSMの業務に関与する専門家の独立性(利害関係の開示、倫理委員会等)、あらゆる関係者(医療の専門家、患者、一般大衆)に対する情報の共有が新たに義務付けられた。ANSMは保健省監督下の公的機関であり、公的サービスに対する対価として割り当てられる国からの交付金により運営され、2015年の予算額は1億1,500万ユーロであった。ANSMは長官と理事会が主導し、長官は上院の負託を受け、上院の代理としてヒトおよび動物の健康の保護、およびそれらの健康に関する決定に関して権力を行使する。長官はまた、ANSMの組織、運営、通常の業務に関する執行責任者でもあり、その機関を代表して決定を行う。

フランスの血漿由来製剤(PDMPs)市場におけるLFBの特別な役割

LFBは医療産業分野の製造業者のひとつである。血漿由来製剤(PDMPs)のフランス国内市場におけるリーダーであり、大部分を公的資本が占める公開有限責任会社で、主要な株主は国である。LFBは、フランス法 Law 2009-879 (2009年7月21日発)の第77項に基づき、公衆衛生上の目標を達成する使命がある。第77項は、公衆衛生規則(the Code of Public Health)のL5124-14を修正した条項であり、いかのように記述されている。すなわちLFBは、“EFSが収集した血液または血液成分から得られる血漿を優先的に分画し、特に稀少疾患の治療用途を中心とした国内の需要を充足させ、血漿より得られる製剤をフランス領内に優先的に配送する”⁽¹³⁾と定義されている。LFBはEFSがフランス領内で無償献血により集めた血漿を独占的に入手できることと引き換えに、年間50万人以上のフランス国内の患者の治療に必要とされる需要を優先する。このような国内の使命により、LFBは23品目の製品ラインナップ(portfolios)を揃える最大の分画業者のひとつとなっている⁽¹⁴⁾。

また、LFBはフランス国外への血漿由来製剤の供給のために、EFSから供給される血漿以外の血漿を分画することも許可されており、現在40以上の国でLFBの製剤が販売されている。さらに、LFBは他国に対して分画受託業務を行うことも許可されている。

LFBは現在、5箇所のバイオプラントで約2,000人を雇用しており、それらのバイオプラントのうち4箇所はフランス国内にあり、2箇所はレ・ジュリス(Les Ulis)、1箇所はリール(Lille)、1箇所はアレス(Alès)にある。リールとレ・ジュリスへの主要な投資に加えて、将来的には北フランスのアラス(Arras)に製造拠点を加えることで、LFBは製造能力を3倍に引き上げる予定である。

LFBは一方で、血液製剤を代替可能な医薬品の研究と製造活動を行っている。5億240万ユーロの売り上げのうち、18%を研究開発に投資している。売り上げの30%は海外事業から得られており、海外事業は直近の5年間で90%以上の売上増となっている。血漿由来製剤に加えて、LFBは生物学的製剤(biopharmaceutical)において特殊かつ将来有望な2つの領域で実績のある数少ない製造業者の一つである。その2つの領域とは、LFBの関係会社である(重要先端技術開発政策の成果の一つである)Cell for Cureが行っている (I) 医療用組み換えタンパク質およびモノクローナル抗体の開発、および(II) 先端医療用医薬品(細胞療法用および遺伝子治療用)の製造である。

LFBは、国際的な開発業務においては取引先と提携しており、ベルギー、ドイツ、スペイン、英国、ブラジル、メキシコ、米国においては子会社を持っている。

EUにおける血液および血液製剤の管理に関する規則

ヨーロッパの血液および血液製剤に関する規制は、“ヒトの血液および血液成分の採取、検査、製剤化処理、保管および配送における品質と安全性の基準の制定およびDirective 2001/83/ECの修正”に関する欧州議会および欧州委員会による指令 Directive 2002/98/EC (2003年1月27日発)⁽¹⁵⁾と、それを継承する3つの付帯指令(daughter directives)に分けられる。すなわち、“血液および血液成分に対する新たな技術的要求事項の採用”に関する指令Directive 2004/33/EC⁽¹⁶⁾、“有害副反応および有害事象の報告とトレーサビリティについての新たな要求事項の設定”に関する指令 Directive 2005/61/EC⁽¹⁷⁾、および“血液機関の品質管理システムに対する地域ごとの標準および仕様”に関する指令 Directive 2005/62/EC⁽¹⁸⁾の3つの指令である。この規制は、EU内の品質および血液の安全性対策において共通の基盤を成すものであり、EU域内で医療を受けるすべての住民に対して保証されるものである。ただし、加盟国は独自により厳格な要求事項を制定あるいは継続してもよい。これらの指令は、献血に参加する資格、献血業務、採取された血液(成分)の生物学的適格性、血液および製剤の輸送に関して、一連の規定を与えるものである。

欧州指令 Directive 2002/98/ECの第20条により、自らの意思による無償献血が推奨されている。この指令では“ヘモビジランス(haemovigilance)”についても定義されており、その定義は、製剤の投与を受ける患者またはドナーにおける、重篤な有害反応または有害事象あるいは予期せぬ事象または反応、およびドナーの疫学的な追跡調査(follow-up)に関する、一連の系統立てられた調査手順とされている。同指令の第5章においては、ヘモビジランス(トレーサビリティ、文書化、重篤な有害事象および有害反応についての報告)についての要求事項が記述されている。この指令により各国の報告制度の範囲は、輸血業務のサプライチェーンにおける重大な事故や、献血ドナーにおける重篤な有害反応も包含するように拡大された。

ファーマコビジランス(pharmacovigilance)については、EU指令 Directive 2010/84/EU⁽¹⁹⁾およびEU規則 Regulation 1235/2010⁽²⁰⁾によって規制されており、本規則は、医薬品の安全性に関する課題に対するEUの決定の根拠となり、EU域内のすべての医薬品に対して規制の適用を保証することを目的としている。本EU指令は、ファーマコビジランスの業務規範(Good Pharmacovigilance Practices = GPV)について定めている。

EU指令は、2004年から2007年の期間で、立法および行政施策により、各国の法に移行されている。

EUにおける医薬品を管理する規則

規制の状況：ヒト用医薬品に対する技術的要求事項に対する規制調和国際委員会(ICH)

ICHにおいて、世界的に薬事規制を調和(統一化)させるため、規制官庁と製薬事業者団体が協力して医薬品の登録における科学的および技術的な側面について検討を行っている。ICHは、品質(Q)、安全性(S)、有効性(E)、複合領域(M)について取り組むためのガイドラインを定めており、各国ごとの指針の参考とされている。ヨーロッパ(European Commission)、日本(HMLV, JPMA)、米国(FDA/PhRMA)、カナダ(Health Canada)、スイス(Swissmedic)、ブラジル(ANVISA)、韓国(MFDS)、中国(CFDA)、および産業界の代表者(Bio, EPFIA, IGBA, WSM)がそれぞれの組織を代表してICHに参加している。これらのICHガイドラインのうち、ICH-M4が各国の合意に基づき発行され、医薬品の販売承認(Marketing Authorization = MA)を申請する際には、医薬品の品質、安全性および有効性に関する情報を、共通の書式(Common Technical Document = CTD)に取りまとめることとされている。(図2)

欧州委員会

欧州委員会では、ヒト用医薬品に関する法体系であるEudralexにより、医薬品の販売承認(MA)のための規則を定めている。第1巻⁽²¹⁾は医薬品に関する法律(EU指令およびEU規則)に割かれているのに対し、第2巻⁽²²⁾は申請者への通達であり、第2巻Aは手続きについての規則、第2巻Bは販売承認申請書類(MAA dossier)の説明と内容、第2巻Cは手続きおよび規制における要求事項に関するガイドラインである。第3巻はEUの規制当局が発行しているすべてのガイドラインを引用している。

欧州指令 Directive 89/381⁽²³⁾において、血液および血漿から製造される保管可能な血液製剤(要するにPDMPs)は“医薬品”となる、と記述されている。欧州指令 Directive 75/318により定められ、後にDirective 91/507(さらにDirective 2001/83/EC)により修正が行われ、これらの血液製剤は現在では販売承認手続きの対象となり、品質、安全性、有効性の基準を満たす必要がある。ただし、血液および血液成分(保管の難しい製剤)はこの指令の範囲には含まれない。

他の医薬品と同様、血漿由来製剤(PDMP)の販売承認申請は、ICHの定める手順と文書に関する要求事項に従わねばならない。EU向けに調整されたCTDを、文書の構造上特徴的な部分と合わ

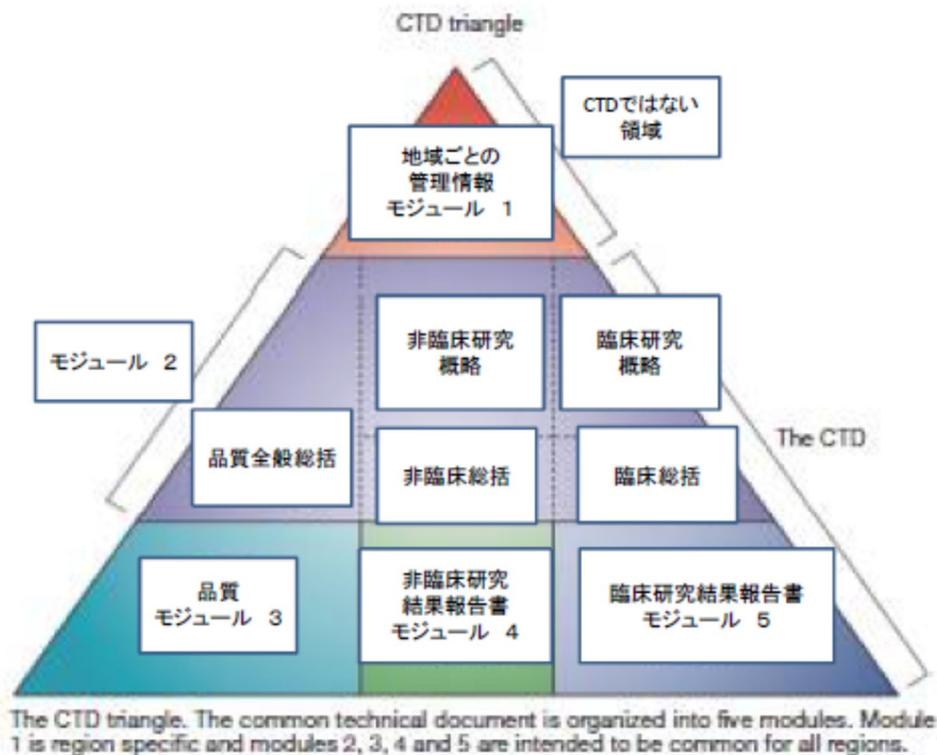
せて図2に示す。

医薬品の品質に関する欧州理事会(EDQM)

EDQMは、欧州評議会(Council of Europe)の理事会の一つである。EDQMは、他の医薬品と同様、血液および成分製剤、血漿由来製剤の品質および安全性に直接的に関係している。欧州薬局方(European Pharmacopeia)⁽²⁴⁾ に対する責任を担っている部門は重要部門のひとつであり、欧州薬局方は医薬品の品質管理における一元化されたリファレンス(標準仕様)として機能している。薬局方に記載の文献や公式標準が、医薬品の開発、製造、販売のプロセスにおける品質管理に対し、法的および科学的な基盤となる。上記の文献や標準は、製品としての医薬品、製造に使用される原料、合成や製造の過程で生じる中間体の、定性的および定量的な組成あるいは実施される検査に関するものである。EUの加盟国において医薬品を販売するためには、それらの医薬品および/または医薬品として使用される物質に関するあらゆる工程が、上記の品質基準を満たさねばならない。

ヒト用医薬品または動物用医薬品に関する欧州指令 Directive 2001/83/EC(ヒト用)および2001/82/EC(動物用)により、販売承認を申請する際は欧州薬局方に適合せねばならないことが強調されている。フランスにおいては、フランス薬局方が法律Law 2009-594(2009年5月27日発)のL5112-1条項を満たし、海外の薬局方の記載事項も包含している。

図2：ICH-CTDの書式



CTDは5つのモジュール（章）を構成し、モジュール1は地域特有であり、モジュール2～5は、すべての地域で共通となるよう意図されている。

欧州議会および欧州委員会による欧州指令 Directive 2012/26/ECにより、指令 Directive 2001/83/ECのファーマコビジランスに関する部分が修正された。指令により、欧州医薬品庁(EMA)内にファーマコビジランスのリスクアセスメントのための委員会(PRAC)が設置され、組織が強化された。

規制の状況：ANSM

すでに述べているように、ANSMは医薬品、医療機器、体外診断薬、保管の難しい血液製剤を含む生物製剤や、細胞療法または遺伝子治療用製品、臓器、生体組織、医療用の細胞、微生物および毒物、医療補助材料、母乳および殺菌剤、化粧品、タウー用材料、原材料などの健康・医療関連製品の安全性、有効性、品質の評価を、販売承認申請の前段階や承認後に行っており、治験もこれに含まれる。

ANSMは、血液製剤を含むフランス国内の健康・医療関連製品の輸入、検査、製造、製剤化、輸出、卸、包装、保管、取扱、市販、広告およびサービスの提供に関する法律および規則の実施保証に対してすべての責任を負っている。ANSMは国家の名のもとに安全性に関する決定を下し、公衆衛生の保全と健康・医療関連製品の安全な使用を保証するために権力を行使する。（例えば、ある製品またはある活動の禁止、停止、制限措置など）

ANSMの組織に関する政府決定 Decision DG 2012-237(2012年9月24日発)により、工業製品部(Métiers and Product Departments)が関与する部門横断的業務が導入された。具体的には、販売承認申請の審査を実施する際、外部の専門家の作業部会の支援を受けた専属の製品部門が、評価部(Evaluation Dept.)と共同で審査を行う。承認前および市販後の安全性に関する調査の連携を強化するため、承認審査は調査部(Surveillance Dept.)、監査部(Inspection Dept.)、管理部(Control Dept.)も参加して行われる。

血液、血液製剤、および血漿由来製剤(PDMPs)は、医療機器や検出キットと同じく、腫瘍、血液、移植、腎臓、細胞医療用製品、保管の難しい細胞組織および血液製剤、を担当する部門により審査される。審査対象が血液および血液製剤の場合は、“保管の難しい血液製剤および献血ドナー”の専門家作業部会による支援を受け、対象が血漿由来製剤の場合は、製剤による治療の対象となる分野によって、異なる作業部会(例えば、腫瘍、血液、中枢、あるいはウイルス性感染症に関する作業部会など)の支援を受ける。血液製剤および血漿由来製剤のどちらのタイプの製品でも、“健康・医療関連製品におけるウイルスおよび微生物的安全性”についての作業部会の審査を受ける。

血液または血液成分製剤は審査の後、ANSMが承認品目を決定してリスト化し、不安定な製剤の特徴とともにフランス共和国官報により公表される。血漿由来製剤の場合、国ごとの相互認定手続きであればフランスでの販売を承認し、でなければ地域ごとの承認手続きに進むか、あるいは欧州委員会による独自の販売承認を得るためにEU本体の承認手続きに移行することをANSMが許可する。

規制の状況：EMEA/EMA

欧州医薬品審査庁(EMEA)は1995年に、“ヒト用または動物用医薬品の承認と監督のための域内手続きの制定、および欧州医薬品審査庁の設置”に関する欧州委員会規制(EEC) No. 2309/93(1993年7月22日発)の第71条項により設立された。2004年には、欧州議会および欧州委員会による規制(EC) No. 726/2004(2004年3月31日発)により、EU内の医薬品販売承認申請の手続業務の改善、および医薬品庁の運営上の変更のため、EMAが設立された。同庁は現在、医薬品の審査、監督、ファーマコビジランスのため、28の加盟国から得られる科学的知見をまとめている。

EMAは、ヒト用医薬品に関する委員会(CHMP、以前はCPMPと呼ばれていた)を長とする7つの科学分野の委員会によって構成され、CHMPがヒト用医薬品の品質、安全性、有効性についてすべての責任を負う。CHMPにはそれぞれの加盟国から1名の代表者が参加し、委員長は3年間の任期制であるが、作業部会(Working Party)は無期雇用である。作業部会には、医療の専門家、生物製剤、患者および消費者、品質、安全性、科学的助言に関する部会がある。その他に技術に関する11の臨時部会があり、EMAの科学的な業務は彼らによって指揮されている。

血漿由来製剤(PDMP)に関する作業部会は、非臨床並びに臨床開発については血液製剤部会(Blood Product Working Party = BPWP)であり、品質に関する開発業務については生物製剤部会(Biologics Working Party BWP)である。BPWPおよびBWPとも、必要に応じて特殊な臨時部会やサブグループの会議による支援を要請することができる。

血液および血液成分製剤の販売承認は、EMAの業務範囲には含まれない。しかしながら、ヨーロッパで使用される血漿由来製剤の原料となる分画用血漿を供給する世界中の血漿収集拠点に対する監査は、EUの監査部門によって監督されている。

EMAはまた、フランスの提案を原型にしたEUの稀少疾患用医薬品規則(Orphan Regulation)の枠組みにおける、稀少疾患用医薬品(orphan drug)指定への申請に対する審査の責任を負っている。この規則は、1995年にフランス保健省の専門チームが欧州委員会への提出用の覚書を作成し、1999年12月16日に欧州規則 Regulation(EC) No 141/2000(25)として制定されたものである。

稀少疾患用医薬品指定(orphan designation)を受けるためには、その医薬品がいくつかの基準を満たさねばならない。

- (I) その医薬品が、致命的または慢性的な衰弱をもたらす病気の治療、予防、診断を目的としていること。
- (II) EU 域内の対象疾患の有病率が、人口 10,000 人に対して 5 人以下であり、医薬品の開発に必要な投資を正当化するだけの十分な利益が、その医薬品の販売によって見込めそうもないこと。
- (III) 現在、対象疾患の十分な診断、予防、または治療法が存在していないか、すでにそれらの方法が存在する場合、その医薬品が対象疾患の患者に対して有意な恩恵をもたらすこと

稀少疾患用医薬品指定への申請は、EMAの稀少疾患用医薬品委員会(Committee for Orphan Medicinal Products=COMP)と、委員会が構築した専門家ネットワークによって審査される。COMPから肯定的な意見が得られた場合、欧州委員会は稀少疾患用医薬品の指定を許可し、EUで使用可能なヒト稀少疾患用医薬品として登録されている、すべての稀少疾患用指定医薬品のリストに追加する。

英国のEU離脱(Brexit)により、英国は2019年3月までにEUから離脱する予定であり、EMAはロンドンからアムステルダムに移転する予定である(イタリアがEMAの移転の決定に不服であるため、アムステルダムでなくミラノもありうる)。英国政府と欧州委員会の交渉の結果次第で、行政機関および申請者の双方において、多くの変更が起こる可能性がある。

EMAによる審査

品質

医薬品の登録手続きは、申請者の選択とその他の条件により多様である。

- (I) EUによる中央審査手続きでは、EMAにより審査が行われ、欧州委員会による単一のEUでの販売承認が与えられ、28の加盟国で有効となる。生物製剤および稀少疾患用医薬品(orphan

products)では、この手続きが必須となる。

- (II) ひとつのEU加盟国ですでに承認されている医薬品の場合、申請者が選択した複数の加盟国との相互認証が可能である。
- (III) どの加盟国でも承認されていない製品で、申請者が複数の加盟国に申請を行った場合、それぞれの加盟国ごとの手続きとなる。

血漿由来製剤(PDMPs)は、バイオテクノロジーを使用せずに製造されるため(モノクローナル抗体アフィニティークロマトグラフィーにより精製された製品は除く)、EUによる中央審査登録手続きは必須ではない。むしろ、EUのどの登録手続きに進むかは申請者が選択する。

申請者がヒト用医薬品を開発し、販売承認の申請準備を行うことを手助けするため、申請者がどのようにICHの指針を含むEU指令により制定されている品質、安全性、有効性についての要求事項を解釈し、取り入れるかについて、CHMPは科学的な参照ガイドラインを公布しており、ガイドラインはEU行政と加盟国間の手続きの整合性を反映したものとなっている。採用されているガイドラインは、欧州薬局方の表記や各章と相補的な関係となっている⁽²⁷⁻²⁹⁾。以前に欧州委員会が発布していたEudralexの医薬品管理規則第3巻は、現在はこれらのガイドラインに置き換えられている。

あらゆる医薬品の出発原料、製造、製品のあらゆる側面(有効成分、製造工程、不純物、仕様、分析手順および分析の妥当性、賦形剤、包装、安定性、開発過程、ライフサイクルマネジメント、設計上の品質、承認後の変更管理に関するプロトコル 等)に関するEMAの品質ガイドラインが、品質部(Quality Working Party)により提供されている。生物製剤、動物および/またはヒト由来の物質については、BWPが仕様に関する要求事項を提供しており、これには治験で使用する研究を目的とした生物製剤も含まれる。

血漿由来製剤(PDMPs)はあらゆる医薬品に適用されるすべての要求事項を満たす必要があるうえ、製剤の開発手順、有効成分(ならびに出発原料として用いる血漿)および最終製品に対しての特別なガイドラインが用意されている。これらのガイドラインは、粗製原料または出発原料の品質管理評価についてまとめられており、それらはすべてGMPの要求事項を基盤としたものである。

ウイルス学的安全性

血漿由来製剤のような、ヒトまたは動物に由来するあらゆる製品では、その用途が有効成分、賦形剤、あるいは製造工程内であるかを問わず、ウイルス学的安全性の確保に特別な注意が必要となる。

そのためには、生物学的な安全対策が取られ、評価され、監視されていなくてはならない。血漿由来製剤の安全性対策は、ドナーから患者まで連続した一連の対策が3段階で取られている。具体的には、(I)疫学的な選択基準とリスク因子によるドナーの選別、(II)検査および出発原料の管理、(III)いくつかの製造段階での、妥当性が評価されたウイルス不活化/除去または管理を目的とした工程等の製造手法、により対策が取られている。これらの安全対策は、どれも単独では十分ではなく、それぞれの対策が合わさることで安全性のマージンが積み重なってゆく。

LFBには、血漿由来製剤の製造工程に専用のウイルス不活化/駆除の工程、最終製品と工程材

料の品質管理検査を導入し、製造バッチ間の均一性を確保して製品の欠陥および汚染が起こらないようにするため、GMPに適合する責任がある。

ANSMのような保健行政も、適正な規制の枠組みの構築、厳格な法的手続きおよび、EUまたはICHの指針の手引き(Note for Guidance)に沿って生物学的安全性が必要なすべての工程の評価を行うことで、その責任を担っている。

血漿由来製剤と血液成分製剤のウイルス学的安全性に対する要求によって、溶媒 / 殺菌剤処理、ナノフィルターによる濾過、熱処理、NATを使用した原料血漿の大スケールでの病原体スクリーニングなどの、血漿由来製剤の製造工程における技術的な進歩が促された。これらの技術が、現在の素晴らしい血漿由来製剤の安全性に関する記録に貢献している。それに加えて、ソラレン アモトサレン (Psoralen-Amotosalen) + 紫外線(UVA)による処理、メチレンブルーによる処理、または、リボフラビン / UV処理による病原体不活化 (pathogen inactivation = PI) が血液成分の処理法として採用されてきており、製剤の病原体による汚染のリスクをさらに最小化している。これらの病原体不活化による血液成分の処理は、現在の規制においては必須ではないが、これらの技術の採用により、現在の検査体制では検出を免れている既知または流行の拡大しつつある病原体による感染リスクも、将来的にはさらに減らすことが可能である。

ウイルス学的安全性に関するEMA BWPのガイドラインは、血漿由来製剤の製造のすべての段階を網羅し、WHOの生物学的安全性についても配慮されている。すなわち、

- (I) ウイルス (除去の) 妥当性研究: ウイルスの不活化または除去の妥当性に関する研究の設計、支援、理解⁽³¹⁾
- (II) 血漿由来製剤の添付文書および製剤の特性一覧における、伝染性物質についての警告⁽³²⁾
- (III) バイオテクノロジーを用いた研究用医薬品のウイルス学的安全性評価⁽³³⁾

血漿由来製剤の製造工程には、様々な物理化学的特性を有する広範なウイルスに対する、性質の異なる2種以上 (orthogonal) の不活化 / 除去の工程が必須であり、かつ、タンパク質の変性や新たな抗原の生成のリスクを限定するため、その工程は製造されるタンパク質の“耐性”と両立させる必要がある。そのような安全性向上のための工程は、感染性物質の除去または不活化能力の評価、対数減少指数 (log reduction factor) の決定を行い、減少指数と残存する他の感染性物質の残存リスクの相関を導き出す研究により、妥当性が評価される。EMA/CHMP/BWP/706271/2010のガイドラインによると、“多くの場合、働き方の異なる互いに相補的で有効な2つの工程を導入することが望ましく、少なくとも片方の工程が非エンベロープウイルスに対して有効であることが望ましい。”とされている。

BWPはE型肝炎に関連する血漿由来製剤の安全性についての見解(reflection paper)⁽³⁴⁾や、ウェストナイルウイルスと血漿由来製剤の安全性についての意見書(Position statement)⁽³⁵⁾を発行している。

血漿由来製剤のウイルス学的安全性の管理の改善は、既知の事実をもとに発展させねばならず、継続的な科学的調査を必要とする継続的な取り組みである。

ウイルス学的安全性の水準を十分に確保するためには、工程の見直しが不可欠である。新たな検査や手法の導入は、過去に製造したバッチ(ロット)が安全でないということを意味するわけではなく、製剤を投与した患者から得られるファーマコビジランスのデータが、究極的な意味での製剤の安全性の証明となる。そういう意味で、過去25年間で(血漿由来製剤に起因する)ウイルス性疾患の感染がまったく確認されていないことは、製剤が非常に効果的なウイルス不活化あるいは除去のプロセスを経て製造されているからである。

プリオン病： 伝染性海綿状脳症 (transmissible spongiform encephalopathies = TSEs)

畜産用の牛に牛海綿状脳症(いわゆる狂牛病)を発症した牛が混入してしまった結果、血液や血液製剤、および理論上は血漿由来製剤を介した、変異型クロイツフェルトヤコブ病(vCJD)に代表される海綿状脳症の伝染リスクが懸念され、最悪の事態を想定したリスクアセスメントに基づく予防原則と、いくつかの安全対策が英国、フランス、および欧州全体で導入された。現在まで、血漿由来製剤または白血球を取り除いた血液製剤による、クロイツフェルトヤコブ病の伝染は確認されていない^(36,37)。

リスク分析に加えて、製造工程に(プリオンタンパク質)専用の除去工程が導入された。国内でのクロイツフェルトヤコブ病の症例数が増加したため、AFSSaPSは2000年～2009年にかけてクロイツフェルトヤコブ病に対するリスク分析を実施した。

2000年の時点で、AFSSaPSは血液成分製剤からの白血球削減の完全実施と、LFBでの第 因子製剤の製造における15nmナノフィルター濾過の実施の前倒しを推奨していた。それぞれの製剤のリスク暴露は、クロイツフェルトヤコブ病の疫学、血漿プールによる感染率、フラクションごとの感染率、有効成分の生成量、有効成分1 IUごとの感染率、患者一人の一年あたりの投与量、ドナー選別/白血球除去/製造工程などの予防対策による減少指数、などをベースにして計算され、計算の結果理論的な残存感染率は $10^{-7.18} \sim 10^{-0.12}$ (ログ感染単位 静注 / 年間投与量 / 患者あたり)であり、感染のリスクに例えると、年に第 因子を103回注射した場合に感染するという頻度である⁽³⁸⁾。

2011年の6月、EMAは検討したモデルでの血漿由来製剤の製造工程によるプリオン除去は効果があるとの意見書を発表し、ドナー選別(英国居住者)、白血球除去、(ナノフィルター濾過を含む)除去工程等の予防的対策、および科学者、事業者、監督官庁による永続的な調査を推奨した。この意見書は2018年にも見直され、発表される予定である。EMAによるTSEsに対する血液製剤の安全性の評価は、BWPガイドライン^(40,41)、Q & A⁽⁴²⁾、方針説明書、公式発表、報告書^(43,44)など、数多くの形式で通達されている。

古典的なクロイツフェルトヤコブ病に関する限り、EMAの説明文書によると、“積み上げられた疫学的なエビデンスは、血漿由来製剤による散発的、遺伝的、医原的なクロイツフェルトヤコブ病の伝染を支持せず、従来のCHMPの見解との相違はなく、ドナーが散発的、遺伝的、医原的なクロイツフェルトヤコブ病の感染者であることが献血後に判明したとしても、血漿由来製剤の回収は正当化されない”とされ

ている。フランスは2015年12月まで製剤のバッチ回収の対策を強制していたが、それ以後はEMAの推奨を採用した。

血漿マスターファイル(PMF)、品質および生物学的安全性

血漿マスターファイルの概念は、AFSSaPS等の行政機関の提案後に制定された2003年6月の欧州法を契機としている。その概念は、血漿由来製剤が医薬品登録されているすべての国に対し、その製剤の原料血漿として知られているすべての血漿を、出発原料に関する文書として一度だけ提出させ審査することにより、登録手続きを簡素化するために考案された。この施策により、製剤ごとの販売承認申請の際に、原料血漿の安全性と品質のデータを提出する必要がなくなる。

血漿マスターファイルは、製剤、医療資材、試薬の製造に使用するヒト血漿の品質と安全性に関して要求される科学的データだけでなく、その出発原料の技術的情報に関するすべての情報をまとめたものである。マスターファイルのデータは、その血漿の採取と供給に関するあらゆる側面をカバーしており、採取から血漿プール、分画工程の開始とともに、血漿採取事業者と分画事業者間の委託契約の内容も含まれている。

血漿マスターファイルは、販売承認申請時の提出書類からは分離された独立した文書である。ファイルの構造や科学的データについては、血漿マスターファイルの科学的データに関する要求事項についてのEMAガイドライン⁽⁴⁵⁾、血漿マスターファイルの認証の要求事項に関するEMAガイドライン⁽⁴⁶⁾、血液媒介性感染症の疫学データに関するEMAガイドライン⁽⁴⁷⁾、並びに血漿プール中のヒト免疫不全ウイルス(HIV)、およびB型肝炎ウイルス表面抗原(HBs)に対する抗体検出のための免疫測定法(immunoassay)の妥当性に関する2つのガイドライン^(48,49)等に記載されている。

集約化された手続きによりEMAから発行される、血漿マスターファイルに関するEU法規制への適合証明の原則については、血漿マスターファイルの手続きの指針についての説明書(Note Procedural Guidance on PMF)⁽⁵⁰⁾に記載されている。血漿マスターファイルは、(血漿由来製剤の)販売承認申請時の審査の段階で各加盟国により再度内容の確認が行われるが、これでは提出と審査に関する不必要なコストが発生することになり、血漿マスターファイルの理念に反している。

臨床使用時の安全性と有効性に関する規制

(バイオテクノロジーにより製造された代替製品も含む)血漿由来製剤の臨床使用時の有効性と安全性に関するEMAガイドライン⁽⁵¹⁾がBPWPにより提供されている。ほとんどの血漿由来製剤において臨床研究のためのガイドラインが利用できる⁽⁵²⁾。製品特性の要点(Core Summary of Product Characteristics)の記述内容に関するガイドラインも公表されており、これには伝染性物質についての警告に関する一般的なガイドラインも含まれている。これらのガイドラインに拘束力はない("not binding")が、ガイドラインにEMAや加盟国の監督官庁による販売承認申請書類の審査での要点が盛り込まれているのは疑いようがない。個々の血漿由来製剤(あるいは遺伝子組換え製剤)について、臨床研究におけるガ

ドラインは新規の製剤と、従来の製剤から製造工程の変更が行われた製剤を区別しているが、開発の負担という点においては、ほとんどの部分でその差はそれほどない。

ANSMは他の加盟国の監督官庁とともに、審査の際はBPWPが発行している臨床ガイドラインに従っている。

小児に対する臨床研究における規則⁽⁵³⁾によると、あらゆる小児用の医薬品の開発の際は、小児科委員会(Paediatric Committee)に小児研究計画(pediatric investigation plan =PIP)を提出して妥当性評価を行う必要があり、PIPに対する同意が得られない場合、販売承認を取得することはできない。しかし興味深いことに、第 因子および第 因子、免疫グロブリンの小児を対象とした臨床研究の場合、通常の手続きの代わりに、BPWPが独自の臨床研究のガイドラインを制定している。

第 因子の投与を受けている患者における免疫原性(抗薬抗体の発現可能性: immunogenicity)に関する問題については、これらのガイドラインではあまり触れられていない。内因性の第 因子の免疫原性に関する研究は、一日あたり150単位以上の薬剤の投与を継続的に受けている患者で、免疫系が新たな分子に対してすでに調整されている場合に行うべきであるとガイドラインには書かれている。事実、ある薬剤に対する内因性の免疫原性は、過去にその薬剤の投与を受けていない患者に対して、最初に薬剤を点滴した際に明らかとなる。これらの第 因子に関するガイドラインは現在改訂中である⁽⁵⁴⁾。

販売承認前および承認後の評価の連続性が強化されてきている現在の状況で、安全性に関する問題は、市販後に安全性の問題が発生した際にその医薬品を再審査することができるファーマコビジランスリスク評価委員会(PRAC)により取り扱われる。過去に第 因子の投与を受けていない患者における同様の製剤に対する阻害物質(*抗薬抗体)の発現率については、Sippetの研究により、研究で評価したリコンビナント製剤の阻害物質の発現率が、血漿由来の第 因子製剤でのそれと比較して1.83倍高いことが示され⁽⁵⁵⁾、Rodin⁽⁵⁶⁾やFranceCoag⁽⁵⁷⁾の研究によっても第 因子のリコンビナント製剤は阻害物質の発現リスクが明らかに高いことが科学的に示されたが、驚いたことにPRACの出した結論は、それらの研究に基づく学术界の結論に沿ったものではなかった。EMAおよび欧州委員会が承認したPRACの勧告により、関連する製剤の製品特性の要点(Core SmPC)は変更されたが、変更の際に免疫原性(抗薬抗体の発現可能性: immunogenicity)の観点から見た分子特性の違いがもたらす効果の重要性についてはほとんど追記されなかった。一方で、PRACは最近になって点滴用ヒドロキシルエチルスターチ溶液のEU全域における販売承認を見送るよう勧告したが、これは腎臓および死亡のリスクを減らすことを目的とした使用制限の実施率が低いという研究⁽⁵⁸⁾を受けての措置である。

製造ロットごとのロットリリース(ロット検定, Batch release)

欧州委員会による、公衆衛生の維持強化のための免疫学的製剤または血液製剤の製造ロットごとの検定制度(batch release)⁽⁵⁹⁾は、個々の製造ロットに対する販売承認前の管理と、製造業者の有資格者によるロットごとの管理と出荷に関する業務からなる。この手続きは、血漿由来製剤(PDMP)の個々の製造ロットが、関連する欧州薬局方および販売承認申請書類の仕様に適合していることを確認することを目的としている。この作業は、原料血漿の製造ロットごとおよび最終製品の製造ロットごとに行われ、ウイルスのマーカー、有効性およびその他の品質に関連するパラメーターについて、加盟国の要請

に基づきEU域内の公的医薬品検査機関(OMCL)のいずれかで行われる。EU域内のどこかのOMCLが発行したロット検定証明(batch release certificate)は、他のすべての加盟国でも同様に認証される⁽⁵⁹⁾。

欧州薬局方には、“ワクチンおよび血液製剤の監督官庁によるロット検定(batch release)”⁽⁶⁰⁾の一般的な説明文書と、個々の成分としてのヒトアルブミン、凝固因子、血漿阻害成分濃縮物、(プールされウイルス不活化のための処理が行われた)血漿、生物学的なフィブリンシーラント、免疫グロブリンに特有の説明文書⁽⁶¹⁾が公表されている。

血漿由来製剤の安全性確保のためのチェーン構造

(血液製剤の)ドナーから患者までのトレーサビリティと、(製剤を投与された)患者からそのドナーまでのトレーサビリティは、製剤の品質保証とドナー / 患者の健康確保の管理のうえで義務化されている要素のひとつである。ここでいうトレーサビリティとは、血漿供給業者に対するヘモビジュランスによる下り方向(配送も含むドナーからレシピエント方向)のトレーサビリティと、病院、医療専門家、または患者におけるファーマコビジュランスによる上り方向(患者からドナー方向)のトレーサビリティの双方を指す。血漿収集業者は、問診票と診察、ならびに献血ごとのウイルス検査によりドナーのスクリーニングを確実に行う。ドナーが献血後にウイルス検査陽性であったり、ドナーの健康に関する新たな情報が得られた場合は、それらの情報は分画業者に連絡される。

そのような個々の血漿に関する情報が、分画業者での原料血漿の検疫期間(quarantine period)に得られた場合、上流確認(lookback)プロセスにより、それらの血漿は分画用にプールされる前に破棄される。製造後にそのような情報が得られた場合、リスクアセスメントを行って監督官庁の同意を得たうえで、情報が得られた血漿を使用して製造された血漿由来製剤のロットを分画業者が市場から回収することもありうる。それらの情報は、血液または血液製剤のファーマコビジュランスによる報告を通じて患者側からもたらされる場合もあり、その場合、献血された血漿の品質と安全性が懸念されることになる。上流確認(lookback)作業により、分画用にプールされた血漿に含有されている、献血された個々の血漿を特定することが可能である。それらの血漿プールを構成する血漿を特定することにより、ドナーが感染症に感染していた場合でも、そのドナーがとるべき健康上または医療上必要な措置に関する情報をドナーは得ることができる。

フランスの機関における血漿由来製剤の安全性、ドナーから患者までの一連の安全対策

フランスでは、年間180万人のドナーについて献血後および輸血後のデータが収集されており、これは260万件の献血に相当し、50万人の患者に投与された18種の血漿由来製剤に使用されている。EFSは年間およそ300万個の分画用血漿バックを製造し出荷している。

EFSは、全血液またはアフエーシス血漿から、血漿由来製剤の出発原料となる血漿を製造する責任を負っており、献血資格基準および除外基準(あらゆるリスク行動は除外基準に含まれる)への適合

性、問診、ドナーの医学的検査によってドナーを確実に選別している。EFSは献血ごとのウイルス検査、および間接マーカー（HIV-1,-2抗体、HCV抗体、HBc抗体、HTLV抗体）と直接マーカー（HBs抗原、HIV-1 RNAのPCR対照、HCVおよびHBVのDNA）によるミニプール検査を実施している。

LFBは、EFSにより何らかの献血後情報が提供された場合に備えて、最初に情報の管理のための検疫期間（quarantine period）を設ける。分画用血漿が納入される際は、LFBは血漿ミニプールに対してPCR検査を行い、パルボウイルスB19、A型肝炎ウイルスのチェックを行う。製造用の血漿プールに対しては（血清学的検査およびPCRによる）ウイルス管理を行う。管理は、欧州薬局方の分画用血漿の仕様に基づき、HIV-1,-2抗体、HIV-1 RNA、HCV（C型肝炎）RNA（100 UI/mL）、HBs抗原、HBV（B型肝炎）DNA、HAV RNA およびB19 DNAを行う^(62, 63)。

欧州の規則をフランス法に組み込んでいるものの、ANSMはEUの血液に関する技術的指令が要求しないいくつかの検査の実施を求めている。これは、加盟国がEUのレベルをそのまま受け入れるのではなく、今のところEU規則の導入に関して加盟国側に自主性があることを反映している。

フランスでは、EFSおよびLFBにより使用されているラジオ波による特定技術によって、複雑な記録保持システムも併用することにより、個々の献血に紐づいた血漿についてのトレーサビリティがあり、それを特定可能であると同時に、分画用の血漿プール、最終製品である血漿由来製剤の製造ロットからも、そのもとなったドナーについてのトレーサビリティがあり、そのドナーを特定することも可能である。LFBはEFSに対して、品質保証に関する監査を実施しており、EFSが両者の間で締結されている血漿の品質に関する仕様に適合しているかを確認している。EFSやその他の血漿供給業者、LFB、ANSMも含む、すべての関連組織について完全なトレーサビリティが確保されている。

結論

他の多くのEU加盟国と同様、フランスにおける血液製剤および血漿由来製剤（PDMPs）に関する規制は、1990年代の初頭までの“自主規制”による仕組みから、今日の総合的かつ包括的で独立した説明責任を有する活動へと発展してきた。血液に関する規制というのは、かくあるべきというものが過去の歴史により示されている。フランスの患者の安全性を担保するのに必要な規制の枠組みと専門的な知識は、今日においては十分に確立されており、EUの広範な政策、ガイドライン、指令の継続的な評価に積極的に貢献するとともに、関連する情報を提供している。

欧州委員会は、ヒト由来の物質に対して包括的な規制の検討⁽⁶⁴⁾と、人体や肉体の保護の検討を始めている⁽⁶⁵⁾。その目的は、業界全体を見たときに共通の標準や原則を制定するのが妥当な領域と、統一化が可能な領域を見出すことにある。しかしながら、血液と血液製剤、および血漿由来製剤は複雑であり現在精査中である。欧州規則の改定の結果起こる可能性があることの一つは、加盟国がEUの規則を寸分たがわず統一的に採用することである。もうひとつの可能性としては、EMAまたは新たに創設されるEUの機関が、血液および血液製剤の（統一的な）審査と監督の責任を負うというものである。これは血漿由来製剤の出発原料（要するに全血液から回収される血漿と、アフエレーシスにより得られる血漿）の審査に

は有益である。その場合、ヘモビジランスもEUの行政機関により監督される可能性がある。

謝辞

本著の英文編集について、Thierry Burnouf 氏 およびRobert Perry 氏に感謝いたします。

あとがき

利益相反: Françoise Rossi はLFBの有給被雇用者である。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
河原和夫	地方独立行政法人法が期待していることは	河原和夫	季刊]監事	財界研究所	東京都	2018	76-81

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Chiharu Kano, Minoko Takanashi, Asami Suzuki, Kazuo Kawahara, Koichi Chiba, Hideo Nakanishi, Junki Takamatsu, Akiko Kita, Koki Takahashi	Estimate of future blood demand in Japan and the number of blood donations required	ISBT Science Series	vol.0	1-7	2018
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	89-98	2018
Eto A, Kanatani Y	Countering Bioterrorism: Current Status and Challenges – A Focus on Pharmaceutical Products and Vaccines	ADC Letter	5(2)	P50-52	2018
Fujiwara SI, Fujishima N, Kanamori H, Ito M, Sugimoto T, Saito S, Sakaguchi T, Nagai K, Masuoka H, Nagai K, Morita A, Kino S, Tanaka A, Hasegawa Y, Yokohama A, Fujino K, Makino S, Matsumoto M, Takeshita A, Muroi K	Released washed platelet concentrates are effective and safe in patients with a history of transfusion reactions.	Transfus Apher Sci.	57(6)	746-751	2018
Ikeda K, Ohto H, Okuyama Y, Yamada-Fujiwara M, Kanamori H, Fujiwara SI, Muroi K, Mori T, Kasama K, Iseki T, Nagamura-Inoue T, Fujii N, Ashida T, Kameda K, Kanda J, Hirose A, Takahashi T, Nagai K, Minakawa K, Tanosaki R.	Adverse Events Associated With Infusion of Hematopoietic Stem Cell Products: A Prospective and Multicenter Surveillance Study.	Transfus Med Rev.	32(3)	186-194.	2018
米村雄士、松本雅則、稲田英一、上田恭典、大石晃嗣、久保隆彦、熊川みどり、末岡榮三郎、園木孝志、長井一浩、藤島直仁、松下正。	科学的根拠に基づいた赤血球製剤の使用ガイドライン（改訂第2版）。	日本輸血細胞治療学会誌	64(6)	688-699	2018

厚生労働大臣殿

平成31年1月24日

機関名 国立大学法人東京医科歯科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 吉澤靖之 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯学総合研究科 教授
(氏名・フリガナ) 河原 和夫 (カワハラ カズオ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医科歯科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣殿

2018年3月25日

機関名 北里大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 伊藤 智夫



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 薬学部社会薬学部門・客員教授
(氏名・フリガナ) 松田利夫・マツダトシオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医科歯科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣殿

31年3月27日

機関名 大阪府赤十字血液センター

所属研究機関長 職名 所長

氏名 谷 慶彦



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 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
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 大阪府赤十字血液センター・所長
(氏名・フリガナ) 谷 慶彦・タニ ヨシヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医科歯科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 3月27日

厚生労働大臣殿

機関名 一般社団法人 日本血液製剤機構

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 石川 隆英



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 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
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 日本血液製剤機構 経営戦略部長
(氏名・フリガナ) 津田 昌重

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月26日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立保健医療科学院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 福島 靖正

次の職員の平成30年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 健康危機管理研究部・部長

(氏名・フリガナ) 金谷 泰宏・カナタニ ヤスヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年2月28日

厚生労働大臣殿

機関名 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 河野 茂

印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 病院 細胞療法部・講師

(氏名・フリガナ) 長井 一浩 ・ ナガイ カズヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医科歯科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。