

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 2 8 ~ 3 0 年度 総合研究報告書

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

総合総括研究報告	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・・・	
河原 和夫		
総合研究分担報告(1)	血漿分画製剤の安定的確保・製造供給体制の構築 に必要な要因分析に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・	
河原 和夫、 菅河 真紀子		
総合研究分担報告(2)	アジア太平洋諸国の血液事業の安定化とわが国 の血漿分画事業の危機管理に資する国際的枠組み の構築に関する研究・・・	
河原 和夫、 谷 慶彦、 菅河 真紀子		
総合研究分担報告(3)	必要な原料血漿確保量と血液製剤の需給及び献血者確保・・・ との関係について	
河原 和夫、 菅河 真紀子		
総合研究分担報告(4)	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 -	
河原 和夫、 菅河 真紀子		
総合研究分担報告(5)	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	
金谷 泰宏、 江藤 亜希子、 富田 奈穂子、 佐々木美絵		

総合研究分担報告(6) 分画製造事業者のコンプライアンス・ガバナンス  
体制の在り方・・・

友清 和彦、 津田 昌重

総合研究分担報告(7) アジア諸国における血漿分画事業の動向  
と日本の血漿分画事業者によるアジア諸国  
への貢献の可能性に関する研究・・・・・・

津田 昌重、 尾崎 豊隆

総合研究分担報告(8) 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

津田 昌重

総合研究分担報告(9) 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

松田利夫、 河原 和夫

総合研究分担報告(10) アジア諸国に最適な血液事業の在り方、  
当該国の国力に応じた検査体制等の整備に関する研究・・・

松田 利夫

総合研究分担報告(11) クロアチアの血液事業・・・・・・

菅河 真紀子、 河原 和夫、 大山 功倫

総合研究分担報告(12) APEC 基本方針に対するインドネシアの血液事業改革……

菅河 真紀子、 河原 和夫

総合研究分担報告(13) 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

長井 一浩、 古賀 嘉人、 原田 浩

総合研究分担報告 ( 14) 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

谷 慶彦

平成 28～30 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)  
総合総括研究報告書

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

血漿分画製剤の安定供給を阻害するものとして、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、テロなど的人為的災害、大規模感染症（パンデミック）による供給の途絶、これら災害等による献血者の減少による原料血漿の確保量の減少や輸送手段がなくなるなど様々な事象が考えられる。加えて危急時には、血漿分画製剤の確保・製造・販売などの基準等を規定する薬器法や血液法などの平時の法の適用を修正しなければならない事態も生じかねない。

想定される事象に対する血漿分画製剤の安定供給に資するために採漿から医療機関への供給に至る過程にどのような課題や問題点が存するかを明らかにして、それらの解決策を提示する必要がある。

そこで本研究では、現行法令や健康危機管理事象に対する種々の行政計画などを分析して、その問題点を同定することで危機管理事象が生じた際の血液事業が円滑に運営されるための計画策定の可能性を検討した。併せて、米国 AABB の災害対応ハンドブックの内容を明らかにし、その特性を分析し、わが国で同種の計画を策定するために解決せねばならない論点を整理した。

次に、法令違反など人為的原因による供給危機を防止するために、製造事業者のコンプライアンス・ガバナンス体制のあり方を検討した。

血漿分画製剤（分画製剤）の国内製造 3 事業者の事業形態は、株式会社、一般社団法人、一般財団法人と三者三様であるが、原料血漿を分画、製剤化し市場供給する点において事業内容が異なるものではない。株式会社ではコンプライアンス / ガバナンス体制構築が「会社法」、東京証券取引所による「コーポレートガバナンス・コード」において整備が要求されている。分画製剤事業者は血液法の管轄下において業を営むこと（法的特性）、原料血漿は日本赤十字社が採漿した献血血漿であること（原料特性）、単一の原料から各種精製工程を経て製剤が製造される連産品であること（製造特性）、複数のシングルサプライ品、適応症が同一でない同種製剤、同種であっても医療者側ニーズが異なる製剤（製剤特性）の特殊性を有している。「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」（血液法）は分画製剤事業者に対し、血液法の基本理念（安全性の向上、国内自給の確保と安定的供給、献血原料の適正使用等）に則り、「安全な血液製剤の安定的かつ適切な供給並びにその安全性の向上に寄与する技術の開発並びに情報の収集及び提供」を求めている。過去には

分画製剤による薬害が発生しており、これによる薬害被害者・遺族は分画製剤事業者の重要なステークホルダーである。分画製剤事業者に求められるコンプライアンス/ガバナンス体制とは、安全性の高い製剤、安心して使用できる製剤の安定的な供給を保障するものでなくてはならない。過去の分画製剤関連の不祥事事例では、コンプライアンス意識の欠如、ガバナンス体制の不備が不祥事発生の要因となっている。コンプライアンスの要は、“予防処置”と“リスクマネジメント”であり、コンプライアンス重視の組織体制が構築され、それに支えられた形で、安心と安全、製剤の安定供給を可能とする信頼性保証体制が機能する必要がある。

また、血漿分画製剤を製造している国内3社を主体にした危急時の代替的製造体制の構築や平時と緊急時の法体制や各種規則等についての比較研究を行なうことにより、血漿分画製剤の平時・有事における安定的確保・製造供給体制のあり方を提示する必要がある。

特に、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28年度においては、平成27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。

経済発展がめざましいアジア太平洋地域では、APEC（アジア太平洋経済連携会議）が設置され政治・経済政策、貿易等のみならず、経済的視点に立ちながら血液事業の問題も分科会を設けて討議されている。

本研究では、血液事業分野でのAPECの会議の進捗状況や今後の政策の方向性などを調べ、わが国の血漿分画製剤の安定的確保のために必要な事項等の提言を行った。

APECは2020年をGoalとして血液製剤供給体制の充実に向けてのロードマップを作成しているところである。内容は、“血液製剤の安全性向上のための官民およびNPO等との連携”、“根拠に基づく血液事業政策の展開”、“適正使用”等である。わが国の政策とも一致しており、わが国としてもAPEC域内国との協力が可能であるものと考えられる。

わが国で有事の際にも血漿分画製剤を安定的に確保するためには、国際的な協力関係の構築が必要である。APECの活動は、アジア太平洋諸国の血液事業の質向上や安定供給に寄与するものと考えられる。中進国・開発途上国を含むすべての国において血液供給体制の確立の必要性がある。それが日本の血漿分画製剤の危機管理にも直結するのである。

日本赤十字社は原料血漿確保量について、現状の体制下で最大100万Lの確保が可能であると述べている。また、輸血用血液製剤の血漿から72万L、血漿成分採血により28万Lの合計100万Lが最大確保量である。これに加えて将来は、新たな増量対策により

同じ献血者数で 20 万 L 程度の増量が可能で、合わせて 120 万 L の確保が可能であるとの見解を述べている。しかし、そのためにはためには、平日に献血できる献血者を増やすなどの環境整備が必要であり、併せて国・地方公共団体の協力が必要とも述べている。

計算上は現体制下でも約 120 万 L の原料血漿の確保は可能である。今後解決すべき課題としては、血漿分画事業は“連産構造”を有していることから、製造や供給の最優先目標とする製剤とそうではない製剤との調和をいかに確保していくことである。これがうまくいかないと、原料血漿の確保量を増加したために製剤によっては余剰血漿が生じて廃棄に至る事態も想定される。安定供給を阻害する要因にもなりかねない。

加えて原料血漿を確保する方法として、成分血漿採血があるが、これに要する費用が高額である。輸血用血液と同等の検査や品質を求めるのではなく、安全性に配慮しつつ人件費を削減するなどの方法を新たに考える必要がある。

次に、医薬品としての血漿分画製剤を安定的に確保するための方策を検討した。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。そこで本研究では、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。平成 29 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。

国内外の製造体制にも注目した。海外の血漿分画事業者と東南アジア諸国における血漿分画事業の動向を調査したところ、欧州や韓国の血漿分画事業者が東南アジア諸国で血漿分画工場建設を計画していたが、タイ以外では多くが頓挫していることがわかった。

血漿分画工場を建設し継続運営するには、工場建設への初期投資の負担、工場運営に係るランニングコストの負担、原則、当該国内において原料血漿で 30 万 L 程度相当の血漿分画製剤の需要、研究開発力の維持、安全な原料血漿の確保、を必要とする。しかし、現在の東南アジア諸国では経済力が十分ではなく、血漿分画工場を建設、維持するために必要な血漿分画製剤の需要量に至っていない。また、安全な原料血漿を確保するための GMP が整備されていない国も存在する。

世界的な血漿分画製剤の需要増に伴い、原料血漿の必要量は増加の一途をたどっていることから、東南アジア諸国でも自国で原料血漿を確保することが必要となってきている。自国の原料血漿による血漿分画製剤の自給率を向上させるには、国外の血漿分画事業者に製造を委託することを優先し、将来に環境が整った時点で工場建設を考えることが得策である。

東南アジア諸国からはアルブミンや免疫グロブリンのニーズがあるものの、日本の血漿分画事業者は日本での国内自給を達成していないアルブミンや免疫グロブリンを輸出す

ることはできない上に、販路も持ち合わせない。このことから、製品を輸出するよりも製造を受託することで東南アジア諸国に対して貢献できる方策と考えられる。

また、採血システムが未整備の国に対しては、All Japan でこれらを整備する支援することも貢献できる一つと考えられ、血漿分画製剤の製造受託を含めて、東南アジア諸国に対して貢献できる可能性がある。

原料血漿は全血採血で得られた血漿からも供給される（recovery plasma）。そのため、輸血用血液を確保するための全血採血の安全性向上は原料血漿の安全性にも大きな影響を及ぼしている。輸血用血液に対する安全性の確保のため、国ごとに最良と考えられる対策が採られている。さまざまな国の対策を知り、自国に反映させることは重要である。本年度はロシア、台湾、ラオスの血液事業について、担当者と意見交換をするとともに、公表資料からその現状を調査した。ロシアでは血漿分画製剤の使用は第 因子製剤以外のアルブミンやグロブリン製剤の使用は限られたもので、人口に近い日本と比較してもはるかに少ない。輸血用血液の検査は ABO、RhD 以外の血液型にも注意を払い、また、核酸増幅検査(NAT)を導入しているにもかかわらず、血漿製剤に対しては積極的なクアランチンを実施している。台湾では血漿分画製剤を国外に委託製造しているが、血漿由来の第 因子が過剰となっていた。これらの知見を基に、今後のアジア太平洋地域の開発途上国での最適な血液事業を展開するための方策等を検討するために、ラオスをフィールドとして調査した。

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 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が強化され、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。

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。一昨年の APEC や IPFA 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事となった。今後、後任のリーダーがどのように改革を進めていくのが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

法令違反など人為的原因による供給危機を防止するために、製造事業者のコンプライアンス・ガバナンス体制のあり方を検討する。加えて、血漿分画製剤を製造している国内3社を主体にした危急時の代替的製造体制の構築や平時と緊急時の法体制や各種規則等についての比較研究を行なうことにより、血漿分画製剤の平時・有事における安定的確保・製造供給体制のあり方を提示することである。加えて、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

「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律(血液法)」「検疫法」「感染症法」「予防接種法」「狂犬病予防法」「食品衛生法」と畜場法」「食鳥処理・検査法」「生活衛生法」「医療法」「災害対策基本法」「災害救助法」「原子力災害特別措置法」「消防法」「警察法」「自衛隊法」および「厚生労働省国民保護計画」等のなかで、有事の際の血漿分画製剤の安定的確保および製造供給体制に係る部分を抽出し、問題点等を整理した。

また、2001年の9.11テロの後に、米国血液銀行協会(AABB; American Association of Blood Banks)が策定した血液事業に関する“DISASTER OPERATIONS HANDBOOK(災害対応ハンドブック)”の邦訳を作り、わが国が利用できる要素を抽出した。

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については、関係学会の提示するガイドラインおよび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た。

また、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方法については、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た。

血液事業に関する国際協力の枠組みとして、APEC(アジア太平洋経済協力会議)が加盟国の地域経済と結びつけた活動が注目される。特に域内の血液事業については、APECの分科会の“Life Sciences Innovation Forum – Blood Safety Network(生命科学イノベーションフォーラム: LSIF - 安全な血液の供給ネットワーク - )”でアジア太平洋地域の血液事業の将来像が話し合われている。

そこで最新のAPECの動きを分析し、アジア太平洋諸国に対する献血思想の普及や献血者の確保方策、血漿分画事業の育成方策、精度が高い検査方法を確立するために必要な事項、医療体制・水準を同定するなど、個々の内容を総論的に研究して論点を明確にした。さらに特定の国の血液事業を精査するためにロシア、台湾、ラオスの血液事業について、担当者と

意見交換をするとともに、公表資料からその現状を調査した。

2007（平成 19）年度と 2016（平成 28）年度の『血液製剤の安定供給に関する計画』を用いて原料血漿の標準価格に対する「材料費」「人件費」「経費」「管理供給費」の寄与率を求めて各因子の影響度を調べた。加えて、日本赤十字社の「血液事業の現状」には献血量の推計値が示されている。2007（平成 19）年から 2017（平成 29）年の献血量の推計値を用いて確保可能な原料血漿量とその 1L 当たりの価格を算定した。また、2009（平成 21）～2018（平成 30）年度の『血液製剤の安定供給に関する計画（いわゆる需給計画）』に示されている「各年度に製造・輸入されるべき血液製剤の種類及び量」をデータベース化し、製造・輸入目標量に対する「国内血漿由来製剤」「輸入血漿由来製剤」「遺伝子組換え製剤」の各寄与率を求め、これら 3 因子のうち影響を与えている因子を分析した。

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、アジア太平洋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。これらの結果をもとに血漿分画製剤のサプライチェーンを維持および原料血漿の安定供給にとり必要な要因を分析した。

アジア太平洋地域の国々の血漿分画事業の方向性を検討するに当たっては、公表論文や Web サイトなどの各種公開情報、BioPlasma Asia 2017、4<sup>th</sup> APEC Blood Safety Policy Forum 及び調査会社からの購入資料をもとに調査した。

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。

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。

（倫理面への配慮）

研究の実施にあたっては、東京医科歯科大学医学部研究利益相反委員会および倫理審査委員会の審査を受けている。

## C . 結果

### 1 ) 血液製剤の確保等に関する主な法令等の内容と問題点

健康危機管理に関する法令や災害対策基本法に基づく防災基本計画、武力攻撃を受けたときに国民の保護のための措置等を定めた厚生労働省国民保護計画などの記述内容を分析したが、血液製剤の製造供給体制に関して有事の計画の策定を特に定めたものはなかった。

### 2 ) 米国 AABB の災害対応ハンドブック

AABB が災害ハンドブックを策定した背景は、2001 年の 9.11 テロの後、国内の血液関係機関はその惨劇への対応における行動を評価する必要性や、将来の災害やテロ行為に対する推奨事項の策定の必要性を認識したことによる。2001 年 12 月に AABB はさまざまな血液銀行組織、採血者および病院への供給者、さらに政府機関の代表者による対策本部を設置しこれらの事項を検討した。

災害対応ハンドブックは、国内災害およびテロ行為に対処することを主眼に策定されているが、重要事項としては、血液の医療的ニーズの決定、施設間の血液の運搬、国及び災害を受けた地域における血液供給の状況に関して、国の血液関係機関および一般市民に対する共通の広報事項の伝達に関するものである。

なお、策定に当たっては AABB に対策本部が設置され、会議は中央・地方官庁、米国赤十字社、製造事業者、運輸業者、医療関係者などさまざまな関係者から構成されていた。

2003 年 2 月の災害対応ハンドブックの初版は広く国内の採血者および輸血施設に配布された。それ以来対策本部はいくつかの災害関連事象に対応した。これらには 2003 年 8 月の長期の米国北東部の停電やハリケーン、大規模の嵐がある。対策本部はさらに Top Officials (Topoff) federal exercises(閣僚級会合) およびいくつかの国の行政レベルでの犯罪やテロの抑止が必要となる行事(スーパーボール、民主党と共和党の党会議、大統領就任式、一般教書演説)の事前プランニングに参加した。これら各行事の後、対策本部はこれらから学んだことを明確にするための活動後のレビューを行い、準備や対応のための計画を改善した。さらに AABB は 2003 年以来災害に関連する事象(火災や洪水被害など)に影響を受けたいくつかの施設から学んだ教訓を一覧にした。これらすべての機会から学習した点をまとめ、災害対応ハンドブックの第 2 版に統合しており、さらに特定の事象に関する付録(Appendix)が、特定の事象に対する施設の準備および対応を補助するため作成された。

対策本部は、血液や血液成分の喫緊の需要が、血液関連機関の供給能力を超えるような状況は想定していない。災害またはテロ行為による単独での最大のリスクは、供給の不足ではなく血液の分配システムの途絶であるとしている。

このハンドブックの目的は、米国における血液センター、病院の血液バンクおよび輸血サービスの血液供給に影響を与える災害またはテロ行為への対応と準備を支援するものである。ただし、内容は他国でも活用できるとされている。本ハンドブックは、次に示す任務の

ため、国立血液組織、連邦、州、官庁職員間で災害時の共同作業を促進することを意図している。重要事項としては、血液の医療的ニーズの決定、施設間の血液の運搬、国及び災害を受けた地域における血液供給の状況に関して、国の血液関係機関および一般市民に対する共通の広報事項の伝達に関するものである。

### 3) 血漿分画製剤の製造および供給面に内在する リスク

#### 1 血漿分画製剤供給上のリスク

血漿分画製剤の供給の流れは大きく 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3つの段階に分けることができる。

に關与するリスクとしては、インフルエンザをはじめとした感染症の流行のように、原料血漿の確保が困難な事態があげられる。

に關与するリスクとしては、血漿から分画を抽出する過程における品質管理上の技術的欠陥があげられる。

については、大規模災害（火山噴火、津波、地震等）による国内の製造工場、倉庫の倒壊、交通網の崩壊に伴う流通の途絶がリスクとしてあげられる。なお、遺伝子組換え製剤については、血漿を必要としないが、の製造工程における品質管理上の欠陥は、血漿由来のものと同様にリスクとなる。一方、海外メーカーからの輸入製剤についても に関するリスクは共通するものと考えられる。

#### 2 血漿分画製剤供給のリスク脆弱性

血漿分画製剤は、製剤によって国内外の複数メーカーから調達可能なものから特定のメーカーでしか製造されていないものまで多岐に至ることから、その脆弱性を検討する上で、製剤個別に評価することが求められる。そこで、既存の製剤を高脆弱性から低脆弱性までに分類した。その際、「複数供給の有無」、「代替製品の有無」、「緊急性の有無」が重要な評価要素と考えた。階層構造で示した場合、「複数供給の有無」、「代替製品の有無」、「緊急性の有無」の順に位置付けられた。

「高脆弱性」は、緊急性が高く、他社での製造が困難で、代替すべき手段のないものが該当する。「中脆弱性」は、限定されたメーカーによって製造されているものと他に代替する製剤が存在するものが該当する。「低脆弱性」に分類される製剤としては、他社での増産が可能が可能なものが該当する。

#### 3 血漿分画製剤別のリスク評価

血液製剤は、輸血用血液製剤と血漿分画製剤に大きく分類される。血漿分画製剤はさらに血液凝固因子製剤、免疫グロブリン製剤、アルブミン製剤に分類され、その構成比は16.6%、29.3%、54.1%となっている。我々は国内で流通している血液分画製剤の脆弱性を高、中、



築が求められる点で共通の土俵上にある。本来であれば、献血血漿としての原料血漿の“価値”は、採漿者、分画製剤事業者、その下流の流通チャネル各社、顧客である患者、医療関係者にも共有されるべきものであろう。あるべき姿は、製剤供給工程の上流から下流までが同一の理念の基で事業活動が展開されることであり、そのような価値及び理念の共有化をベースに、事業体のコンプライアンス/ガバナンスは論じられる必要がある。

#### 5) 血液事業をめぐる世界の動き

2013年にWHOにより「血液製剤」が必須医薬品に指定された。しかし、安全な血液製剤のアクセス(入手可能性)については各国間あるいは各国国内でも広範な格差が存在している。また、すべてのAPEC加盟国が輸血用製剤を自給できているわけではない。安全な血液製剤が利用可能な地域でも、供給体制や品質管理体制の不備で必要なときに入手できない場合がある。さらに、献血量の格差(500mL対250mL)が、製剤に影響を与えている。

血液製剤を供給面で左右する献血者については、WHO統計(2017年)によると、人口1,000人あたりの献血ドナーの比率は、「高所得国で32.1人」「中の上の所得国で14.9人」「中の下所得国で7.8人」「低所得国で4.6人」となっていた。

#### 6) APECの生命科学革新フォーラム(ライフサイエンスイノベーションフォーラム)

APECの「貿易・投資委員会(以下「CTI」)」は、21か国が貿易と政策の問題を審議するためのフォーラムを提供している。CTIは『ライフサイエンスイノベーションフォーラム(以下「LSIF」)』を管轄している。

『LSIF』は、ライフサイエンスイノベーションのための適切な政策環境を創出する産官学の関係者から構成されるフォーラムである。「健康な人々が、健康な経済を生み出し、成長と社会経済開発に貢献する。」「患者が求める医療機器や薬剤、そして医療サービスを効率的かつ効果的に提供することにより、人口の寿命、健康、生産性、経済的可能性を向上させることができる。」との立場からLSIFは、感染症、慢性疾患および高齢化の課題に取り組むために必要な政策を科学、健康、貿易、経済および財政面からまとめている。

具体的には、国家の血液事業政策と地域のファンドを組合せることは、安全な血液製剤の供給に極めて重要である。そこでLSIFは以下の機能を担っている。

- (1) 適切な政策と経済的な環境整備は、効果的で持続可能な国家の血液事業政策を構築する上で重要であることを助言する。
- (2) 政策を地域に浸透させるために、血液の専門家のネットワークは重要である。一方で、地域の関連団体や国に対しては中立である必要がある。
- (3) APEC 協力トレーニング・ネットワークを通じて国家の血液事業政策や輸血医療サービスも含めて、血液製剤等の質保証を強化するための支援を行う。
- (4) 血液供給のために必要となる適切な質保証に関する教育を行う。そして、“train-the-



trainer model”を確立する。

現在までの検討経緯については、2013年にインドネシア、Medanで行われた同フォーラム(LSIF)において、APECにおける血液の安全性の強化が提起された。

その後、「第1回政策フォーラム(マニラ/フィリピン、2014年10月)」では“ロードマップ策定”、「第2回フォーラム(カリフォルニア、2015年10月)」では、“品質に関する政策の持続可能性について”、「第3回フォーラム(ハノイ/ベトナム、2016年12月5日、6日)」では、“GMPの遵守について”、「第4回フォーラム(インドネシア、2017年12月13日、14日)」“更なる血液事業の質向上を目指して(Towards High-Performing Blood Systems)”と至っている。また、付随するトレーニングプロジェクトとして「第1回トレーニング(試験的):リマ/ペルー(2016年6月)」「第2回トレーニング(試験的):ハノイ/ベトナム(2016年12月)」「トレーニング研修:インドネシア(2017年12月11日、12日)」が行われている。

GMPの専門コンサルタントによる「第1回現地研修も(ベトナムの5カ所のCTRSにおいて2016年11月と2017年11月)」も開催されている。

血液製剤の安全性については、保健分野におけるミレニアム開発目標(Millennium Development Goals: MDGs)や持続可能な開発目標(Sustainable Development Goals)は、安全な血液へのアクセス(入手方法)という問題について特に注目しなければ達成不可能である。それには公的保健システムや人々の健康に対する安全な血液の経済的価値を他の分野と同様に明確化すべきである。

また、2013年のWHOでは、回答した加盟国の68%、または179か国中122か国で血液に関する国の政策が存在した。全体では、58%の国、または181か国中105か国で輸血の安全性と品質に特定した法規制が存在した。その比率は、「高所得国では79%」「中所得国では64%」「低所得国では41%」であった。

そうした中、APECは、安全な血液製剤の安定供給のために以下の作業を行ってきた。

(1)APEC 血液製剤供給体制：2020年に向けてのロードマップの作成

- 専門性の評価および血液の安全性向上の提言を得るための官民あるいはNPOとのパートナーシップを構築する。
- 政策決定者に対して、血液の安全性に関する政策の価値について、データに基づいた保健政策エビデンスを提供する。
- 患者自身の血液の使用を最適化するために用いられる基準 Patient Blood Management: PBMを採用する。これにより不要な輸血を回避することができる。

(2)APEC 血液安全性のネットワーク：品質(確保)への投資

- 経済成長には保健状態の改善が必要である。
- 成熟した国の経済においては、人口の高齢化が現実の課題となっている。
- ミレニアム開発目標(#4, 5, 6)<sup>\*1)</sup>は、現在は持続可能な開発目標(#4)<sup>\*1)</sup>に統合されて

いる。

- 2010年のWHA 63.12<sup>\*2)</sup>を支援する。

注1)

#4：乳幼児死亡率の低下

#5：妊婦の健康向上

#6：HIV/AIDS、マラリア、およびその他の病気との闘い

注2) 血液製剤の利用可能性、安全性、品質 (WHA 63.12)

WHO (世界保健機関) の WHA (世界保健総会) は、加盟国に対して以下の内容を要請する。

- (1) 特段の事情により不可能な場合を除き、加盟国は血液製剤の自給を達成するため、利用可能な資源を考慮して、血液および血漿供給に関する持続的で効率的な政策について、構築、実施、支援のために必要とされるあらゆる手段をとること。
- (2) 輸血に関するすべての作業工程において、血液製剤の安全性と品質を担保する規制管理が世界的な標準であると認識されるレベルに達するため、ドナーの評価・排除、血液製剤の収集・検査・製剤化・保管・輸送ならびに使用に関する国の規制および、監督官庁の業務のアップデートに必要とされるあらゆる手段をとること。
- (3) 輸血感染症を高感度かつ特異的に防止するため、全血液および血液要素製剤の製造、血漿由来医薬品の製造におけるGMPのための品質管理体制、および診断機器の使用も含めた適切な規制管理体制を構築すること。

(3)複合的なアプローチによる品質の向上

品質体制(Quality Management)

a.品質保証 (分野)

- ・継続的な品質改善活動
- ・人員
- ・建物と機器
- ・収集、検査、製剤化、および保管
- ・配送
- ・品質管理
- ・リコール
- ・外部および内部監査
- ・契約管理
- ・不適合品管理

・自己点検

b.品質に関するリスクマネジメント(Quality risk management)

・工程確認とその実施および品質のモニタリングを確実に行うことであるが、レビューシステムはそれらの変動のリスクに基づくものとする。

(4)優れた実践 ( Good practice )

・血漿製剤を含む血液および血液製剤の製造を確実にし、品質標準にしたがって管理し、監督行政の規制に適合することとする。

そのほか、APEC の LSIF では、域内の国に対して質の高い血液を国民に供給していくための体制整備を行っていくこととしている。各国に自国の血液の安全性の現状についての進捗報告を行わせ血液事業の論点を明らかにしようとしている。政府に求められていることとして、血液事業に関する政策の充実度、VNRBD、NAT、先端の血清学、血漿製剤などの課題に対する政府の取り組みを調べている。加えて血液供給体制、血液製剤の需給調査の実施の有無、担当部局の明確化などを求めている。また、作業手順書の導入など品質保証システム、GMP などの制度を取り入れている施設の比率も調べている。そのほか内部及び外部の監査を実施している施設の比率、献血量の動向、利用可能な血液量の増減状況なども調査している。

7) 原料血漿の確保必要量および確保のための総費用ならびに原料血漿確保費用に対する「材料費」「人件費」「経費」「管理供給費」の寄与率

2007 年度も 2016 年度も原料血漿の確保必要量および確保のための総費用もほぼ同じであった。しかし、原料血漿の採血単価については開きがあった。全血採血ではこの 9 年間でやや低下しているものの血小板成分採血ではやや増加し、血漿成分採血に関しては単価が大幅に上昇していた。

9 年間の変化をもとに原料血漿確保費用に対する「材料費」「人件費」「経費」「管理供給費」の寄与率を求めた。「全血 200mL 採血」では“人件費”が確保費用を上げる要因であった。一方、“管理供給費”は費用を下げる要因として作用していた。「全血 400mL 採血」も“人件費”が費用を上げる一番の要因であった。また、“管理供給費”は 200mL 採血の場合以上に費用を下げる要因であった。結局、200mL および 400mL 全血採血ではコストを上げる要因と下げる要因の双方が打ち消しあってトータルの確保費用は漸減傾向を示していた。

「血小板成分採血」は、“人件費”、“材料費”が費用を下げる作用を有していたが、“管理供給費”が費用を上げる要因となっていた。

「血漿成分採血」に関しては、“材料費”のみが価格を下げる方向に作用しているが、それ以外の“人件費”、“経費”、“管理供給費”は価格を上げる要因であった。トータルで血漿成分採血の単価は大きく上昇していた。

2007年度と2016年度を比べると、200mL献血者の減少分を400mL献血が吸収していた。

#### 8) 確保可能な原料血漿量と1L当たりの価格

日本赤十字社の「血液事業の現状」には献血量の推計値が示されている。2007(平成19)年から2017(平成29)年の献血量の推計値を用いて確保可能な原料血漿量とその1L当たりの価格を算定した。

確保可能な血漿をすべて原料血漿とした場合の総費用(2016年確保可能量を用いた場合)と確保量は、それぞれ155億63,77万2,863円と121万7,408Lとなる。1L当たりの標準価格は、13,807円であった。同様に、2017年の原料血漿量推計値を用いると、総費用は143億98,15万3,066円、確保量は118万9,058Lとなる。1L当たりの標準価格は13,078円となった。

#### 1. 課題 採血・採漿 「献血者の減少」

わが国における供血人口は平成6年度以降減少傾向を示し、特に若年層(40歳未満)での減少が顕著である。とりわけ、この状況下で、供血に影響を与える因子として、感染症の流行とその予防措置に伴うものが考慮される。過去においては、プラセンタ製剤使用者に対する予防措置、デング熱流行に伴う予防措置に伴い献血の減少が認められる。今年度においても麻疹の流行が沖縄をはじめ各県で認められており、供血における感染症流行の影響は最も現実性が高く、将来的にも大幅な供給の減少は無視できない。その意味で、減ることを前提とした対策が不可欠である。具体的には、供給に応じた需要の調整が想定される対応であり、今日、血液製剤、血漿製剤の使用に際して指針が示されたところである。一方で、需要の縮小は生産側の規模縮小につながる事となり、結果として事業継続の安定性を確保することが困難となる。

#### 2. 課題 生産 「輸血用血液製剤及び血漿分画製剤の製造体制」

日本、オーストラリア、カナダ、英国、フランスの採血、輸血用・血液分画製剤の製造体制については、採血部分を非営利団体が、製造部分を営利及び非営利団体に委託あるいは有償で材料血漿を提供する体制となっている。このため、分画製剤は“規模の経済性”を追求することが難しく、“範囲の経済性”を追求する構造といえる。さらに、わが国においては、課題1に直面していることから競争原理を追求する構造は現状の体制を崩す危険性を孕んでいる。すなわち、内向きには発展を期待することは難しく、新たな需要を見出していくことが安定につながる。

#### 3. 課題 流通 「血漿分画製剤の薬価及び原料血漿価格の推移」

日米での原料血漿単価の価格推移であるが、わが国においては平成23年度を境に価格差

が拡大しており、平成 26 年度においては、1 ℓ あたりの単価では米国 10,750 円に対して、わが国では 16,036 円と為替の影響を考慮しても大幅に割高な状況となっている。一方で、免疫グロブリン製剤、アルブミンの薬価は平成 2 年度を境に低下傾向を示しており、輸入製品がやや国産品より薬価が低く設定されている。一方で、血漿由来血液凝固因子の価格（1000 単位 10ml 1 バイアル）は平成 26 年度において 65,289 円と平成 9 年度以降、下がり続けている等、原料血漿の高騰と製剤薬価の切り上げは製造体制の経済性までを脅かす状況に至っている。

#### 9) 海外の血漿分画事業者の動向

大手の血漿分画事業者（Shire、CSL Behring、Grifols 等）のみならず、中堅の事業者（LFB、Kedrion、Sanquin）も生産規模拡大に向けた設備投資を進めているが、韓国事業者も同様の路線を歩もうとしていることが確認された。

#### 10) 東南アジア諸国での血漿分画製剤市場

欧米の大手血漿分画事業者は東南アジア諸国に血漿分画製剤を供給しており、韓国の Green Cross や SK Chemicals、中国の Shanghai RAAS も一部の国に供給していた。また、タイが自国に血漿分画工場を持ち自国の献血血漿からの製品を供給しており、マレーシアとシンガポールでは自国の献血血漿を輸出し国外の血漿分画事業者で製造された製剤を自国に戻し供給している。

#### 11) 東南アジア諸国における血漿分画工場建設の動向

##### (1) タイ

タイ赤十字、タイ政府及び韓国の血漿分画事業者である Green Cross が血漿分画工場建設に向けて活動し 2015 年に工場が完成した。製造する製品は、アルブミン、免疫グロブリン、血液凝固第 VIII 因子であり、タイ当局の許可を取得し、出荷を開始している。

##### (2) インドネシア

フランスの血漿分画事業者である LFB と血漿分画工場建設に向けた交渉が行われていたが、その後断念している。その後もインドネシアの血漿分画工場建設に向けた方針は変わらず、韓国 Green Cross と計画を検討していたが、計画が進んでいる様子はいかたがう。

##### (3) マレーシア

LFB と工場建設に関する検討を行い契約も締結していたが、投資採算がおりあわず LFB は本件からの撤退を表明したとのことであった。

##### (4) シンガポール

従来のアルコール分画法とは異なる技術による小規模の工場建設を目指す Prime 社が工場を建設したと発表したが、長期にわたり認可には至っておらず、何らかの課題があると推察している。

## (5) ベトナム

2015年からイタリアの血漿分画事業者である Kedrion と工場建設に向けた交渉が行われていたが、2016年に断念した。

### 12) 東南アジア諸国における血漿分画事業

東南アジア諸国では、血漿分画工場建設を目指したが、タイ以外の国々では実現していない状況にある。その要因として血漿分画事業の特性と東南アジア諸国における血漿分画製剤の市場特性が考えられる。以下に示す。

#### (1) 血漿分画工場への投資

血漿分画事業は、装置産業といわれるように、血漿分画工場を建設するためには膨大な投資を要する。一般の医療用医薬品と異なり、原料血漿から最終製品までの製造工程は長く、それだけ多くの設備や装置を必要とすることから、例えば数十万 L 規模の工場を建設するには日本円で数百億円の投資が必要と推定される。工場建設後も設備の維持や GMP 要件の水準向上への対応にも継続的な設備投資も必要となる。また、老朽化に伴い 20～30 年に一度は建替えあるいは大規模な改修が必要となる。

東南アジア諸国では先進国に比べ人件費が安価であることから、東南アジア諸国で血漿分画工場を建設するには、先進国ほどの投資を要しないと考えられがちだが、血漿分画製剤の製造に用いる設備や装置は、特殊なものが多く、それらの供給業者としては欧米の数社しか存在しないものが多い。さらに血漿分画製剤は、最終製品に熱をかけて滅菌することができない無菌製剤であり、製造工程において無菌操作の環境を整備しなければならないことから一般の医療用医薬品と比べ高価な設備や装置を必要とする。よって、たとえ東南アジア諸国であろうとも血漿分画工場を建設、維持するには先進国並みの投資が求められる。

#### (2) 血漿分画事業のコスト構造

血漿分画事業は一般の医療用医薬品事業と異なり、製造原価に占める原料血漿の割合が高く、製造原価率が約 50～60%と高い。また、製造原価率の高さゆえに利益率が低く、研究開発への投資も一般の医療用医薬品事業と比べ十分に捻出できない構造にあり、新たな製品開発や技術導入への投資が少ないことが特徴である。このことは日本に限らず、海外の血漿分画事業者でも同じ構造にある。ただ、海外の大手血漿分画事業者は 1990 年代から M&A や工場拡大により規模を拡大したことにより、研究開発費を増大させるが可能となった点は、日本の血漿分画事業と異なる点である。

#### (3) 東南アジア諸国の血漿分画製剤市場

血漿分画製剤は高価な医薬品であることから、GDP と血漿分画製剤の使用量には一定の相関が認められる。東南アジア諸国の GDP が欧米と比較して低いことが、東南アジア諸国において血漿分画製剤の使用量が少ない原因と考えられる。

また、東南アジア諸国の血漿分画製剤市場をみると、アルブミンの使用量に比べ、免疫グロブリンの使用量が極めて少ない。製剤毎の市場の不均衡は、原料血漿を有効利用できない

ことを意味し、製造原価に占める原料血漿の割合が高い特性をもつ血漿分画事業にとっては、より採算性を悪化させる要因となる。

#### (4) 世界的な原料血漿の必要量

世界的な血漿分画製剤の需要増に伴い原料血漿の必要量も増加の一途をたどっている。増加する原料血漿は、主に米国で確保されており、世界の原料血漿確保は米国に大きく依存している状況である。一方で数百万 L を超える血漿 (recovered plasma) が使用されず、廃棄されていることが報告されている。

#### 13) ロシアの血液事業

血液事業は大統領令に基づき実施されているが、その下位の文書が 800 ほどある。その多くの基準は EU の基準に基づいて施行されているが、EU の基準は毎年更新されるので、それにあわせて国の基準も新しく更新していくのが煩雑である。

ロシアの血液センタ - は政府の管轄下にあるものと地方政府の管轄下にあるものがある。今回、サンクトペテルブルク市衛生部の管轄している血液センタ - とモスクワの救急病院 Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine の中にあるモスクワ市が管轄している血液銀行を訪問した。

サンクトペテルブルク市では市の衛生部の管轄している血液センタ - と、政府の管轄する輸血研究所および病院の血液銀行(11 カ所)で血液事業が行われている。サンクトペテルブルク市が管轄している血液センタ - は、付属施設としてプ - シキン市にもう一つ血液センタ - がある。また、献血車が 2 台稼働しており、サンクトペテルブルク市とその周辺地域に血液を供給している。この血液センタ - は年間の採血者数は約 25,000 人、採血量は全血およびフェレ - シス合わせて約 18,000 L である。

献血するに当たっては、本人確認をするためパスポ - トが必要で、ロシア人以外の外国人は献血できないという。採血前には血球数、ヘモグロビン値等血液学的検査及び血清タンパク検査を実施し、その数値を基に医師が判断している。全血の採血量は 450mL で 63mL の CPD 液と保存液としては SAGM が入っている。献血バッグは日本と同様のもので、初流血は 50mL ほどを除去し、それは検査用検体とする。

血液型の検査としては ABO と RhD のほか、Rh 型因子(EeCc)および K 抗原を検査している。

感染症のルーチン検査は隣のビルに Central Diagnostics Lab.があり、そこで実施している。サンクトペテルブルク市の血液センタ - と病院の感染症に関する免疫学的検査と NAT はすべてそこで実施している。ただ、血液センタ - の NAT は個別で検査しているが、病院の血液銀行からのものは 6 本プ - ルで実施しており、検査機器も委託先により異なっていた。

その他にも感染症に対する対策は積極的に取り組んでいる。血小板製剤に関してはすべての製剤の無菌試験を実施していた。血漿製剤(有効期間 3 年)は 6 カ月のクアランチンを実

施している。6 カ月後に電話等で再検査を依頼する。しかし、再検査に訪れるドナ - は約 70%とのことで、この比率を上げることが問題となっている。何回か電話で呼び出しを行うが、最終的に再検査に来なかった献血者の血漿を使用する場合は病原体不活化処理をするとのことであった。

モスクワでは、市の衛生部が管轄している血液センタ - と 15 の病院の血液銀行、そして政府の管轄下の血液センタ - と 80-90 ぐらいという多くの病院の血液銀行で血液事業が行われている。

Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine の血液銀行の献血者数は年間 3 万人ほどで、昨年度の採血は約 12,000 L の全血採血を行っているという。採血は午前中が中心とのことで、私が見学した日は午前中 64 人が献血し、全血採血が 46 人、赤血球フェレ - シスが 1 人、血小板が 2 人、血漿が 5 人であった。全血採血をしたものは採血後すぐその場で白血球除去を行っていた。主として血液は当該病院で使用するが、過不足がある場合は血液センタ - あるいは他の病院との需給調整を行う。

この病院では、まれな赤血球や血小板の液体窒素による凍結保存を行っていた。クリオプレシピテ - トの製造は行っておらず、市の血液センタ - から供給してもらうとのことであった。

なお、ロシアでは輸血用血液は日本のように画一的なものではなく、必要に応じて処理をしている。輸血血液中の白血球除去は全国的に見るとまだ少ない。

血漿分画製剤は、以前は高価であることと、輸入することが難しくあまり使用されていなかったが、現在では輸入製品も使用することができるようになったという。私が訪問した Pirogovskogo Center ではアルブミンはバクスタ - 社の輸入製品を使用していた。しかし、フィブリノ - ゲン製剤としてはクリオプレシピテ - トを使用しているという。

#### 1 4 ) 台湾の血液事業

台湾の血液事業は医療財団法人台湾血液基金会により実施されている。血漿分画製剤は台湾血液基金会で集めた血漿をオーストラリアの CSL 社に製造委託している。危機管理上、日本にも血漿分画製剤製造委託が行われることとなった。

台湾の血液センタ - は、日本の影響を強く受けており、血液のスクリ - ニングに用いる機器は PK7300 を用いている。また、ALT の検査も実施している。HBV, HCV, HIV についてはミニプ - ル NAT(8 本プ - ル)もすでに実施している。

しかしながら、CSL 社では台湾から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 NAT による検査を実施しているという。

台湾における血漿分画製剤の使用量に関しては、やはりアルブミンがたくさん使用されている。そのため、アルブミンの自給率は 10%にすぎない。それに対し、グロブリン(IVIG)の自給率は 100%である。しかし、その使用量は非常に少ない。IVIG は高価なため政府がその使用を制限しているという。



台湾血液基金会は CSL 社と第 VIII 因子製剤の製造も契約している。しかし、第 VIII 因子製剤は健康保険の支払いが遺伝子製剤のみを対象としているため、大量の第 VIII 因子製剤が期限切れを迎えようとしている。そこで、インドへ医療支援として送ることとなったという。

なお、日本へはアルブミンと IVIG のみの製造委託を行うという。

#### 15) ラオスの血液事業

最近のラオス血液事業は、採血数、供給数ともに微増で安定している。首都ビエンチャンでの供給は全血から閉鎖経路により調製された赤血球液に大きくシフトしている。血液使用量の多い疾患はサラセミアである。病院での検査が発展し、この患者数が増加しているという。今後、適合血供給が課題となると考えられる。

マラリアは急激に減少しており、昨年はビエンチャンではこの疾患への投与を理由とした輸血用血液・血液成分の供給は 0 であった。一方、デング出血熱は増加しており、輸血用血液・血液成分の供給も増加している。

成分製剤の供給により、さまざまな疾患への輸血が増加しているものの、未だ FFP、血小板、クリオプレシピテ - トなどは限られた医師しか使用しておらず、使用総数は非常に少ない。さらなる使用法などの周知を図る必要がある。

最近の問題は、抗 HIV 抗体と梅毒の陽性者が急増していると考えられる検査データが出ていることである。

#### 16) C-BCP について

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

#### 17) 血漿分画製剤供給のサプライチェーンの脆弱性について

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。

#### 18) 遺伝子組換え製剤不足時の代替手段の在り方について

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 患者を重症度別で見ると、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。

#### 19) 最近の APEC の動向とアジア諸国の動き

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。

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。

## 20) 医療機関における災害時等の血液製剤供給不足への対策準備状況

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中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。

## 21) 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

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 ( TACSD ) 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。

#### D . 考察

##### 1 ) 血液製剤の確保等に関する主な法令等

##### 1 . 血液法 ( 安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律 )

血液法は、平時の血液製剤の需給計画の策定を視野に入れたものであり、平素より有事を想定した血液製剤の需給計画を策定することを意図していない。有事に対処するには、危機管理内容を含んだ基本方針に変更する必要がある。

##### 2 . 医薬品等健康危機管理実施要領

この実施要領は、一義的には医薬品等の副作用による健康被害の防止を意図したもので、血液製剤等の医薬品の不足がもたらす健康被害や社会への影響の軽減化を視野に入れたものではない。しかし、有事の際の血液製剤の安定供給のために、この要領を応用することも考えられる。

### 3 . 厚生労働省防災業務計画

同計画の「第8節 個別疾病に係る防災体制の整備」の「第2難病」では、「都道府県は、人工呼吸器等を使用している在宅の難病患者その他特殊な医療を必要とする患者(以下「難病患者等」という。)に対する災害時の医療を確保するため、医療機関等の協力を求めるとともに、連絡体制を整備するなど、難病患者等の受療状況及び医療機関の稼働状況の把握並びに必要な医薬品等の確保に努める。」とされている。凝固因子製剤を使用する患者などは、「その他特殊な医療を必要とする患者」と解することが可能と考える。

### 4 . 厚生労働省国民保護計画

「厚生労働省医薬・生活衛生局は、外国のみで販売されている医薬品または医療機器でのみ治療可能な健康被害が発生した場合等において、避難住民等に対する医療の提供のため緊急に輸入するほかないとき、これを輸入する者に対して特例的に製造販売の承認を与える。」という部分は、国内自給が達成されていない血液製剤を主として、武力攻撃を受けた際の緊急輸入・販売の要件を緩和するものとして血液事業への利活用が期待される。

しかし、全体として国民保護計画には血液製剤の安定供給について具体的に記載した部分が確認できなかった。

### 2 ) 米国 AABB の災害対応ハンドブック

米国の COOP (Continuity of Operations Plan ; 継続的災害対応計画) は、災害対応の継続を確実にするための包括的な計画である。

AABBの災害対応ハンドブックは、非常に起こる可能性の高い緊急事態、または潜在的に非常に重大な影響を与えるため考慮に値する緊急事態を、カバーするためにCOOPの考えに基づいて準備計画として策定されている。

いったん災害等が生じたときは、準備計画が実行される。また、災害対応ハンドブックを使用した関係者に対する教育・研修も行われている。

このように米国 AABB の災害対応ハンドブックは、災害等による血液製剤需要に適切にこたえられるように、平素より準備計画を策定し、実際の場面でそれを発動し、結果を評価してハンドブックの内容を改善している。

わが国では具体的な災害等による血液事業への影響を軽減するための事前計画は策定されていない。その主たる要因は、事業継続計画 (BCP) を策定しても、それが単一の企業、官庁、関係部局等で、関係者を包括した横断的な BCP が策定されていないことによる。

米国の AABB の災害対応ハンドブックは関係者を網羅して、事務局も定めて具体的内容を盛り込んで策定されていることも日米間の大きな差異である。

### 3 ) 血漿分画製剤の製剤特性

血漿分画製剤の安定供給に際しては 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3つの段階に分けられ、各段階におけるリスクとして、原料血漿の不足（との関連）、品質管理上の技術的欠陥（との関連）、大規模災害（との関連）が示唆された。これらのリスクと工程については複雑に関与するものと考えられた。一方、これらのリスクに対する脆弱性を評価するにあたり、フロー図を用いてリスクを低～高に分類した。

血液凝固因子製剤の多くは脆弱性が高く、免疫グロブリン製剤及びアルブミン製剤については脆弱性が低い傾向が示された。血液凝固因子製剤に関して国外メーカーでは遺伝子組換え製剤への切り替えが進んでおり、すでにF<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>、インヒビター製剤が提供されている。しかしながら、国内メーカーはすべて血漿由来である。平成25年度においてF<sub>1</sub>の国内メーカーの国内シェアは、遺伝子組換え製剤を含まない場合は100%であるが、遺伝子組換えを含めた場合は15%まで下がる等、国外メーカーによる寡占が顕著となっている。遺伝子組換え製剤のメリットとして、「ヒト血漿由来製剤と異なり感染症のリスクが低い点」、「原料血漿の需給状況を考える必要はない点」があげられるが、デメリットとして、「長期的な安全性に対する課題」、「遺伝子組換え製剤の供給量が増大することによる影響」、「ヒト血漿由来製剤の生産が(採算性が著しく低下し)困難」、「何らかの理由により海外製品が供給されなくなった際の危機管理上の課題（遺伝子組換え製剤は輸入に依存）」、「遺伝子組換え製剤に大きな副作用等の問題が生じた場合におけるヒト血漿由来製剤の代用が困難」、「連産品として売上が低下することによる他の製剤の価格上昇」という問題があげられる。論点として、「遺伝子組換え製剤の供給拡大における遺伝子組換え製剤とヒト血漿由来製剤のバランスの考慮」の検討が求められる。

平成13年に海外メーカーにおけるF<sub>1</sub>の製造工程上の問題からわが国への供給が停止したことで供給不足が発生した。また、NEJM(May 25,2016)において遺伝子組換え製剤は血漿由来製剤に比して中和抗体の発現リスクが高いことが指摘されている。

IVIGは中脆弱性に該当すると考えられたが、製法の開示、代替品への切り替えには、ライセンス供与及び承認手続きの基準を示すことが求められる。

免疫グロブリン製剤及びアルブミン製剤の多くは、低脆弱性に位置付けられるが、メーカーの市場における寡占の状況によっては、支えられない事態も起こり得ることから必ずしも脆弱性が低いためにリスクへの対応が必要ないということではない。

特に、緊急性が高い血液凝固因子製剤については、凝固因子としての機能を有する二重特異抗体の開発（Nature Medicine 18, p1570–1574,2012）、血液凝固を促すH12-(ADP)-liposome（置換血小板）などの新たな製剤の開発も進められており、これらが血液凝固製剤の高脆弱性リスクを軽減するものと考えられる。しかしながら、課題として薬事承認に向けた莫大な開発予算の調達を求めることとなり、産官学の連携が求められる。

#### 4) 分画製剤事業の特殊性と課題

分画製剤事業の特殊性は、原料血漿供給の一元化により、原料コスト構造を製造事業者の

意思で容易に変更できない点にある。また、薬剤価格は薬価制度の下、薬価改定毎に低減し、年毎に事業の収益性は減じられていく。製造設備の更新、製剤の改善改良にはコストがかかり、収益の一部はそのような対応のために内部留保として蓄える必要がある。分画製剤事業は、血液法の目的に沿った事業運営を行う点で公的性格が極めて強い一方で、自立した経営が求められるという課題を抱えている。

## 5) 分画製剤事業者に望まれるコンプライアンス

### / ガバナンス体制

分画製剤事業は血液法の理念に則り分画製剤の国内自給を目的として事業運営を行うものである。分画製剤事業者は、分画製剤の供給量を厚生労働大臣に届け出る必要があり、国は需給計画公表の義務を負っている。したがって、血液法の目標達成のために分画製剤事業者は需給調整において国と連携することが極めて重要である。さらに、原料血漿の供給元である、日本赤十字社との関係性は、唯一の原料供給元としてより深い連携が図られるべきであろうし、分画製剤が国内献血血液を原料としていることをサプライチェーンの各ステークホルダーと共有化することが望まれる。過去の薬害訴訟との関係から、薬害被害者、遺族を含めたステークホルダーの意見もガバナンス体制構築に反映されるべきであろう。監査体制は、研究開発から経理、販売まで横串の刺さるものがあり、そこから抽出された課題をコンプライアンスまたはリスクマネジメント委員会等で協議できる体制が望ましい。リスクマネジメントの観点では、ウイルス汚染対策は最重要課題であり、問題抽出からリスクアセスメント（リスク特定　リスク分析　リスク評価の一連のフロー）対策実施が常時稼働できる体制の構築も必要であろう。これらの体制の上に、安心して使える製剤であることを担保する信頼性保証体制が整備されることになろう。

## 6) 分画製剤事業者に望まれる機関特性

現在、国内の分画製造事業社の存立形態は、株式会社、一般社団法人、一般財団法人と三者三様である。機関特性上、株式会社は株主が構成員であり、株主への利益還元が主要な活動目的となる。分画製剤事業の特性は、法的特性、原料特性、製造特性、製剤特性の4点にまとめられる。いずれの観点においても、分画製剤は他の医薬品に比較して公益性が高く、医療上不可欠な製剤が多い。さらに、国内事業は規模拡大が難しく、薬価制度の下、薬剤価格は低下を続けており、医療ニーズの高い製剤があるにもかかわらず収益性は低い。一方で、原料特性上、製剤へのウイルス汚染のリスクを完全には排除できない課題を抱えている。製剤には医療ニーズに合わせて常時改善改良に努める必要性と技術進歩に合わせた適切なウイルス汚染対策を講じる必要性が求められる。

このような事業環境を考慮すると、分画製剤事業者が株主への利益還元を目的とした株式会社の場合、国内において長期間安定供給を行うには、株主の多くが事業の公益性を十分に把握・理解し、事業運営に協力する必要がある。一方で、一般社団法人、一般財団法人の

場合は、構成員への利益還元義務がなく、公的事业に特化しやすく、利潤を内部留保として事業計画のための各種投資（安定供給、製剤改良、ウイルス対策等）を行いやすい。会社法は一般法人法よりも事業体に対してコンプライアンス／ガバナンスを強く求めている面もあるが、一般社団法人、一般財団法人の場合、役員や監事を指名委員会もしくは会員総会等、株式会社と同等レベルのガバナンス機関を設定すれば、公的事业展開により適した機関になり得るだろう。

#### 7) アジア太平洋諸国の血液事業の安定化とわが国の血漿分画事業の危機管理に資する国際的枠組みの構築について

「安全で持続可能な血液製剤供給体制構築のための APEC 政策会合：APEC Policy Dialogue フィリピン、マニラ（2014年9月30日～10月1日）」を始めとする各種の血液事業の安定的そして質向上の取り組みが APEC 各国で推進されている。

APEC を構成している国々は、先進国から開発途上国まで様々である。当然、血液事業の普及度や技術的水準は国によって異なっている。

APEC で経済政策や投資とも絡めた形で血液事業を討議することは政府が関与する形でもあり意義深いものである。

APEC は 2020 年を Goal として血液製剤供給体制の充実に向けてのロードマップを作成しているところである。内容は、“血液製剤の安全性向上のための官民および NPO 等との連携”、“根拠に基づく血液事業政策の展開”、“適正使用”等である。わが国の政策とも一致しており、わが国としても APEC 域内国との協力が可能であると考えられる。併せてアジア太平洋地域で国際協力の枠組みができれば、わが国の血漿分画事業の危機管理に大いに役立つものと考えられる。

#### 8) 必要な原料血漿確保量と血液製剤の需給及び献血者確保との関係について

原料血漿の採血単価については、200mL 全血採血、400mL 全血採血、血小板成分採血そして血漿成分採血間で開きがある。全血採血ではこの 9 年間でやや低下しているものの血小板成分採血ではやや増加し、血漿成分採血に関しては単価が大幅に上昇していた。少子化と総人口の減少による献血者の減少と有効期限が短い赤血球製剤を過不足なく確保する必要から、400mL 献血者数を大幅に増やして recovery plasma を増量することは難しい。

原料血漿確保費用に対する「材料費」「人件費」「経費」「管理供給費」の寄与率をもとに採血単価を減らす方策を考えると、行うべきことは上記の条件下で可能な限り 400mL 献血者を増やして費用を増やす要因となっている“人件費”を圧縮することである。血小板成分採血は、“人件費”、“材料費”が費用を下げる作用を有していたが、“管理供給費”が費用を上げる要因となっていることから、管理供給費を下げるのが優先事項である。

「血漿成分採血」に関しては、“材料費”のみが価格を下げる方向に作用しているが、それ以外の“人件費”、“経費”、“管理供給費”は価格を上げる要因であった。これらを下げること





在している一方、この需要を満たすだけの血漿製剤を自国の血漿から製造できる技術、海外からの遺伝子組換え製剤を調達できる経済力は乏しい。このような状況を踏まえ、これらの国より血漿を輸入し、製剤加工して提供する手法、わが国より技術を必要とする国に移転させる手法の2つが考えられる。とりわけ、後者については、内閣官房健康・医療戦略室が掲げる国際医薬パートナーシップにおける製造基盤構築(バイオ医薬品)の方向性に合致するものと思われる。一方、緊急性が高い血液凝固因子製剤については、凝固因子としての機能を有する二重特異抗体の開発(Nature Medicine 18, p1570-1574,2012)、血液凝固を促すH12-(ADP)-liposome(置換血小板)などの新たな製剤の開発も進められており、これらが血液凝固製剤の高脆弱性リスクを軽減するものと考えられる。しかしながら、課題として薬事承認に向けた莫大な開発予算の調達を求めることとなり、産官学の連携が求められる。

#### 10) アジア諸国における血漿分画事業の動向と日本の血漿分画事業者によるアジア諸国への貢献の可能性について

##### (1) 東南アジア諸国での血漿分画工場建設

継続的な人口増加と高い経済成長率、血漿分画製剤の国内自給という考え方を背景に自国に工場を持つとする国がある。しかし、数十万L規模の工場を建設するには日本円で数百億円の初期投資を要するうえ、工場建設後も継続的な設備投資も必要となる。

血漿分画事業は一般の医療用医薬品事業と異なり製造原価率が高い特性であるのに加え、東南アジア諸国では市場規模が小さいのみならず、製剤毎の市場の不均衡があることから、より採算性を悪化させる要因がある。

さらに低い利益率であるため新技術導入のための研究開発への投資も捻出できず、継続的な運営も困難となることが想像できる。

東南アジア諸国では将来にわたる継続的な血漿分画事業の運営は困難を極めることが容易に想像でき、自国に血漿分画工場を建設することは第一選択とはならないと考える。自国での血漿分画工場を建設するためには、さらなる経済成長等の環境改善が必要である。

したがって、東南アジア諸国が自国の献血血漿を有効利用し、国内自給を目指すのであれば、まずは国外の血漿分画事業者へ製造委託することを考えること、将来自国に血漿分画工場を建設できる環境が整った時点で建設を考えることが得策と考える。

##### (2) 世界的な血漿分画製剤の需要増に伴う原料血漿確保の必要性

世界での原料血漿の必要量は増加の一途をたどっているが、その確保は米国に大きく依存している状況であり、米国に依存しすぎない原料血漿の確保が必要である。

一方で、数百万Lを超える血漿(recovered plasma)が使用されず廃棄されていると言われている。その要因としては、東南アジア諸国においては、自国の献血により輸血用血液製剤の供給に努めているが、輸血用血液製剤毎の供給量の不均衡によること、採血にかかるGMPが整備されておらず原料血漿として使用できないことが考えられる。上述した米国に大きく依存する原料血漿確保に対し、東南アジア諸国で余剰となっている血漿成分を自国

の血漿分画製剤の供給に利用することは、国内自給の観点のみならず、将来にわたる血漿分画製剤の安定供給の観点からも有用な手段と考える。

### (3) 日本の血漿分画事業者による東南アジア諸国に対する血漿分画事業への貢献

東南アジア諸国に対する血漿分画事業への貢献については、以下の三点が考えられる。

#### 製品の輸出

日本の血漿分画事業者は血液法により国内自給への貢献が求められており、輸出貿易管理令の「血液製剤の輸出承認について」において、輸出が制限されている。例外は、委託加工貿易、PKO 活動時、外国政府からの要請に基づく人道支援(安定供給に支障がない場合)の場合である。

昨今、薬事・食品衛生審議会血液事業部会において、輸出貿易管理令「血液製剤の輸出承認について」の改定に関する議論がなされている。近い将来条件付きで血漿分画製剤を輸出できるようになったとしても日本の国内自給を優先すべきであり、現時点で国内自給率が100%に達していないアルブミンや免疫グロブリンは輸出すべきではないと考える。ただし、将来国内自給が100%達成した上で、東南アジア諸国のニーズと合致すれば、未利用となる中間原料を利用して製品を輸出することは考えられる。

また、東南アジア諸国においては、すでに欧米の血漿分画事業者が子会社や代理店を通じて血漿分画製剤を輸入販売している。これに対し日本の血漿分画事業者は、東南アジア諸国での販路を持ち合わせていないことから、販路の構築や既存輸入品とのゼロからの競合を余儀なくされ、新規参入には多大な労力と時間を要することになる。

#### 製造受託

輸出貿易管理令の「血液製剤の輸出承認について」にすでに記載されている「委託加工貿易」であり、法改正を伴うのを待たずとも対応することができる。

製造受託では、委託国の国内献血から得られた原料血漿を原料として製造した製剤を委託国に戻すので、委託国の国内自給に貢献することができること、これまでに無駄にしていた委託国の献血血漿を利用して将来にわたる血漿分画製剤の安定供給に寄与できること、をメリットとして挙げることができる。

また、日本の血漿分画事業者にとって、東南アジア諸国との血漿分画製剤の製造受託は、委託国の行政や赤十字等との契約になろうことから、製品の輸出とは異なり、東南アジア諸国で販路を構築せずとも、既存の輸血用血液製剤の流通経路を活用できる可能性がある。

#### 採血システムに関する支援

東南アジア諸国においては、採血システムが脆弱であったり GMP が整備されていない国が存在する。このような国に対し、日本の血漿分画事業者自らによる援助は困難かもしれないが、All Japan によって支援することは可能であるかもしれない。このような支援を通じて東南アジア諸国で採血システムが整備され、その血漿を血漿分画製剤の製造に用いることができるようになり、さらに日本の血漿分画事業者が製造受託を行えば、その国への自給に貢献できることになる。

11) アジア諸国に最適な血液事業の在り方および検査体制等の整備について(ロシア、台湾、ラオスを例に)

ロシアとラオスの血液事業には似ている点がある。それは、両国とも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、買血に変わったことである。その後両国とも再び献血へ舵を切った。

現在、ラオスでは献血の不足分は7.8%で、それらを親族・友人等からの献血で賄っているという。一方、ロシアでは未だ買血が残っている。ロシアには買血に関する「血液および(または)血液成分に対して報酬を支払うケ - ス、また、そのような場合の支払額について」という連邦法が2012年に施行されている。しかし、現在では買血の占める割合は全供血者の2%に過ぎない。

なお、ロシアでは、全血40回、フェレ - シス60回の献血で表彰され、それにはさまざまな特典が付与される。

血液型は人種により大きく異なる。ロシアでは白人が多いため、RhとK抗原を重視した輸血を実施しており、すべての献血者のこれらの表現型を検査している。そして、まれな血液型は、買血によってでも採血をし、凍結保存をしている。日本でもRh型関連抗体、特に抗Eはよく検出され、複合抗体として存在するケースが多い。抗体陽性、特にRh系抗体陽性の場合には表現型を合わせて輸血することも重要であると思われる。

また、輸血前検査はタイプアンドスクリーニング法を実施している。交差適合試験は患者が不規則抗体を持っているときのみ実施するので、その件数は非常に少ないという。これも日本では未だ交差適合試験が主流であるので今後の検討課題と思われる。

一方、台湾ではRhD陰性者は非常に少数(0.3%)で、かつ血清学的に陰性でも、その1/3はDELである。それよりも、医師の認識不足でRhD陰性血の供給を待つ間に患者が死亡する例が発生したことから、RhDの検査は不要であるとされてきた。しかし、輸血検査の自動化が進み、病院、血液センターにもカラム凝集法による自動機器が導入され始めた。カラム凝集法の血液型判定用カードはABOオモテ・ウラ検査とRhDのカラムが1枚のカードになっており、このカードを使用しABO型のみを検査すると、病院は大きな赤字になるので、RhDも検査し、保険点数を請求しなくならなくなったという。

また、日本では抗Diaによる副作用があるので、不規則抗体スクリーニングにDia抗原陽性の血球を用いるが、台湾をはじめ東南アジアの国々では抗Miaが問題となることが多い。最近、日本赤十字社の協力を受けそのモノクローナル抗体の作製に成功したという。今後の台湾の血液事業に大きく役立つことと思われる。

ラオスにおいてもMia型は重要である。サラセミアの患者が多いことから、それらの患者へはMia型も考慮し、表現型を合わせた輸血が望まれる。

輸血感染症検査に関しては、個別NATの導入により日本では輸血による感染症は非常に少なくなった。輸血用血液のNATは多くの国で導入している。しかし、この検査の導入は

国の経済力と大きく関係しており、ラオスをはじめ開発途上国では未だ導入できていない。GDP per capita が 5,000 USD 以下の国ではそのほとんどが実施できていない。

一方、日本赤十字社とタイ赤十字社が共催するアジア地域赤十字・赤新月社血液シンポジウムへ参加しているアジアの国々では、そのほとんどが輸血関連感染症検査で陽性を示した献血者には医学的指導等を実施し、その後の献血を排除している。それにより一定の効果を示しており、献血者の陽性率は毎年減少している。しかし、先進国と比較すると開発途上国での陽性率は未だ高い。

ラオスでは、最近、抗 HIV 抗体陽性者が急増している。その多くは若者であるという。世界的には HIV の問題が落ち着いてきたせいも、諸外国からの HIV 関連の支援が終了し、国民への広報がなくなっている。また、ラオスでは陽性者の確認検査などを実施する予算もなくなったという。

その一方で、ラオスではクリオプレシピテ - ト製剤が米国の支援により調製できるようになった。そして、現在、クリオプレシピテ - ト製剤の使用を推進している。クリオプレシピテ - ト製剤の使用にあたっては輸血後感染症の注意がより必要になる。ロシアのような積極的なクアランチンの実施などが望まれる。定期的献血者の血漿の使用も一つの手段であろう。

血漿分画製剤をラオス人のほとんどは購入する経済力がない。また、ラオスの人口は 600 万人に過ぎず、自国で分画製剤を作るのは無理がある。

ラオスでは新鮮凍結血漿(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。ラオス人では抗 A 抗 B 抗体の抗体価が高いが、デングウイルスをはじめ、HAV、HBV、HEV の陽性率も日本人よりはるかに高い。さまざまな感染症に対する IgG 型抗体を含む血漿は、グロブリン製剤の原料としては有用と思われる。

日本人の免疫グロブリンは、衛生環境の改善などにより、近年、低下している。ラオス人と比較し明らかに力価が低い。ただ、ラオス人では ABO 血液型に対する凝集力価も高いので、その抗体の血漿分画製剤への混入による溶血性副作用を心配する声もある。幸い、最近の技術革新により、抗 A 抗 B 抗体除去フィルタ - がすでに開発されており、それを導入している企業もあるという。

血漿分画製剤の製造所での NAT 検査、抗 A 抗 B 抗体除去フィルタ - の導入により、開発途上国からの原料血漿の使用は安全性にそれほど大きな影響を与えないと思われたい。

## 1 2 ) 危機管理について

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。

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。

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。

### 13) インドネシアの血液事業

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. 結論

わが国の現行法規や行政計画等を用いて危機管理の観点からの血漿分画製剤の安定的確保や供給体制の構築に資するBCP等の血液事業の危機管理計画の策定可能性を検討した。

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。

平成28年度研究では、豪州とカナダのサスカチュワン州の血漿分画事業を含む血液製剤供給の危機管理計画を分析した。今回の米国AABBの災害対応ハンドブックと同様、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った。

これらの計画は、中央政府も関与して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。

今後、わが国において危機管理の観点からの血漿分画製剤の安定的確保および供給体制の構築するためには、下記の構成員からなる会議体を発足させ常態化して諸案件検討して



いく必要がある。

分画製剤事業者のコンプライアンス／ガバナンスを考える上で重要な視点は、「自立した経営」の中で、「公的事业」を展開することにある。「自立した経営」とは、独立して事業計画を組み上げ、独自の視点であるべき姿を追求することである。さらに、「公的事业」であることは、分画製剤事業者が、分画製剤の法的特性、原料特性、製造特性、製剤特性の観点で他の医薬品と異なることを認識した上で、血液法の基本理念に則り、安全な製剤の安定的な供給と安全性向上のための技術開発の義務を負っている点にある。コンプライアンスの要は、“予防処置”と“リスクマネジメント”にあり、分画製剤事業は、これらの点を踏まえコンプライアンス重視の組織体制の構築が要求され、その上に、安心・安全と製剤の安定供給を保証する信頼性保証体制が機能する必要がある。ガバナンスはそのような組織体制の構築・維持の舵取りを行うことを意味するものであろう。適切な組織体制を構築することはもちろんであるが、コンプライアンス／ガバナンス体制のレベルを向上させるためには、ステークホルダーである患者や医療関係者等に対して、適切な情報を開示し透明性を確保すること、そして対話を通じて得られた声に耳を傾け経営に生かすことも重要と考える。適切な組織体制の構築を達成することにより、高レベルのコンプライアンス／ガバナンス体制が実現できるであろう。分画製剤事業者を含め、どのような事業体であろうと、社会環境に適合する事業目標を設定し、目標達成のため日々努力を重ねながら事業運営を行い、事業継続（going concern）を目指すことが企業の使命であり、社会的責任である。分画製剤事業者の目指すところは、血液法で明確に規定されており、必要度の高い製剤を安定的に供給しつつ、分画製剤の国内自給化を達成することにある。血液法の目的は国民の保健衛生の向上に資することであり、コンプライアンス／ガバナンス体制も分画製剤事業者の目的に合致したものである必要があることは言うまでもないことである。

APEC のようなところが血漿分画製剤を含む血液事業の問題に取り組むことは、問題解決に少なくとも政府の関与が期待できることである。

わが国で有事の際にも血漿分画製剤を安定的に確保するためには、国際的な協力関係の構築が必要である。APEC の活動は、アジア太平洋諸国の血液事業の質向上や安定供給に寄与するものと考えられる。中進国・開発途上国を含むすべての国において血液供給体制の確立の必要性がある。それが日本の血漿分画製剤の危機管理にも直結するのである。

加えて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太平洋諸国との連携が、やはり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。また、凝固因子を介さない新たな血液代替物の開発が喫緊の課題である。

原料血漿の安定的確保に関しては、輸血用血液製剤の血漿から 72 万 L、血漿成分採血により 28 万 L の合計 100 万 L が最大確保量である。これに加えて将来は、新たな増量対策により同じ献血者数で 20 万 L 程度の増量が可能で、合わせて 120 万 L の確保が可能であ

るとされている。しかし、そのためにはためには、平日に献血できる献血者を増やすなどの環境整備が必要であり、併せて国・地方公共団体の協力が必要となる。

計算上は現体制下でも約 120 万 L の原料血漿の確保は可能である。今後解決すべき課題としては、血漿分画事業は“連産構造”を有していることから、製造や供給の最優先目標とする製剤とそうではない製剤との調和をいかに確保していくことである。これがうまくいかないと、原料血漿の確保量を増加したために製剤によっては余剰血漿が生じて廃棄に至る事態も想定される。安定供給を阻害する要因にもなりかねない。

また、原料血漿を確保する方法として、成分血漿採血があるが、これに要する費用が高額である。輸血用血液と同等の検査や品質を求めるのではなく、安全性に配慮しつつ人件費を削減するなどの方法を新たに考える必要がある。

東南アジア諸国の製造体制については、工場への膨大な設備投資、原料血漿費により製造原価高である血漿分画事業の特性、各国の経済力に起因する小規模の血漿分画製剤市場等の経済的観点から自国に血漿分画工場を建設することは困難と考えられ、将来も血漿分画製剤は輸入に頼らざるを得ない。

世界的な血漿分画製剤の需要増に伴い、原料血漿の必要量は増加の一途をたどっていることから、東南アジア諸国では自国で使用される血漿分画製剤の安定的供給のためには、自国の原料血漿を有効利用し国内自給に役立てることが肝要と考えられる。

現時点において、日本の血漿分画事業者は、東南アジア諸国からニーズのあるアルブミンや免疫グロブリンを輸出することができないこと、東南アジア諸国において販路を有さないことから、製品を輸出するよりも製造を受託することが最も東南アジア諸国に対して貢献できる方策と考えられる。

また、採血システムなどが未整備の国に対しては、これらを整備する支援も日本が貢献できる一つと考えられ、血漿分画製剤の製造受託を含めて、その国の自給に貢献できる可能性がある。

アジア太平洋諸国の血液製剤の使用状況を考慮すると、アジアの貧しい国の人々には分画製剤は高価で入手が困難である。購入できたとしてもアルブミンで、グロブリン製剤は難しい。安全性の確保に NAT の導入が重要であることも間違いない。しかし、NAT を導入できない貧しい国でも定期献血者を増加させ、献血者の積極的な献血後のケアと血漿製剤のクアランチンなどで安全性を高めることは可能と思われる。一方、それらの国の血漿は分画原料として有用である場合がありそうである。有用な資源を委託製造することにより、わずかであろうが価格を抑えることも可能であると考えられる。

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
3. 金谷泰宏、市川学.被災地における保健医療情報の共有化技術の実装と課題.病院からの全患者避難 災害医療フォーラム全講演, 医薬ジャーナル社, 180-190, 2017
4. 金谷泰宏、市川学. 超スマート社会(Society 5.0)における医療サービス, 医療白書 2017-2018 年版, 日本医療企画, 34-39, 2017
5. Iwata K, Fukuchi T, Hirai M, Yoshimura K, Kanatani Y. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions after the great east Japan earthquake, 2011. Medicine, 2017,96
6. Ochi S, Kato S, Kobayashi KI, Kanatani Y. The Great East Japan Earthquake: Analyses of Disaster Impacts on Health Care Clinics. Disaster Medicine and Public

Health Preparedness, 2017,29:1-5

7. Chang S, Ichikawa M, Deguchi H, Kanatani Y. Optimizing the Arrangement of Post-Disaster Rescue Activities: An Agent-Based Simulation Approach. JACIII 2017,21:1202-1210
8. Chang S, Ichikawa M, Deguchi H, Kanatani Y. A General Framework of Resource Allocation Optimization and Dynamic Scheduling. JCMSI 2017,10:77-84
9. Daisuke Ikeda, Makiko Sugawa and Kazuo Kawahara. Study on Evaluation of alanine Aminotransferase(ALT) as Surrogate Marker in Hepatitis Virus Test. Journal of Medical and Dental Sciences. Vol.63, p.45-52, 2016.

[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
7. 河原 和夫、 菅河 真紀子、 嶋崎 亮介、 井上 慎吾 . わが国の献血状況の変化について 第41回日本血液事業学会総会(福岡市). 2017年10月31日から11月2日 .
8. 河原 和夫、 嶋崎 亮介、 菅河真紀子 . アジア諸国の血漿分画製剤需要の将来予測とわが国の協力の在り方に関する研究 . 第76回日本公衆衛生学会総会(鹿児島市). 2017年10月31日から11月2日 .
9. Kanatani Y. Perspectives in satellite and simulation technologies for disaster response. World Bosai Forum IDRC 2017 in Sendai, Miyagi, 2017
10. Kanatani Y. Medical responses to CBRNe accidents. Non-Conventional Threat(NCT) Asia 2017 and the 8th SISPAT(Singapore International Symposium for Protection Against Toxic Substances) conference and exhibition, Singapore, 2017

11. 河原和夫、菅河真紀子、津田昌重、友清和彦、金谷泰宏 . 危機管理の観点からの血漿分画製剤の安定的確保および供給体制の構築について . 第 40 回日本血液事業学会総会 . 2016 年 10 月、名古屋市 .

#### 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 28～30 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)  
総合研究分担報告(1)

血漿分画製剤の安定的確保・製造供給体制の構築に必要な要因分析  
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

血漿分画製剤の安定供給を阻害するものとして、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(パンデミック)による供給の途絶、これら災害等による献血者の減少による原料血漿の確保量の減少や輸送手段がなくなるなど様々な事象が考えられる。

そして、想定される事象に対する血漿分画製剤の安定供給に資するために採漿から医療機関への供給に至る過程にどのような課題や問題点が存するかを明らかにして、それらの解決策を提示する必要がある。

本研究は、現行法令や健康危機管理事象に対する種々の行政計画などを分析して、その問題点を同定することで危機管理事象が生じた際の血液事業が円滑に運営されるための計画策定の可能性を検討した。併せて、米国 AABB の災害対応ハンドブックの内容を明らかにし、その特性を分析し、わが国で同種の計画を策定するために解決せねばならない論点を整理した。

A.目的

平時と有事の法体制等の問題、海外の血液事業危機管理計画の解析とわが国への適用可能性、そして需給計画と必要な原料血漿確保量との関係および血液法に基づく需給計画に危機管理的要素の追加が可能か否かを検討した。加えて、研究の総括および血漿分画製剤の安定供給のための政策研究を行なうことが目的である。

B.方法

「安全な血液製剤の安定供給の確保等に

関する法律(血液法)」「検疫法」「感染症法」「予防接種法」「狂犬病予防法」「食品衛生法」「と畜場法」「食鳥処理・検査法」「生活衛生法」「医療法」「災害対策基本法」「災害救助法」「原子力災害特別措置法」「消防法」「警察法」「自衛隊法」および「厚生労働省国民保護計画」等のなかで、有事の際の血漿分画製剤の安定的確保および製造供給体制に関係する部分を抽出し、問題点等を整理した。

また、2001 年の 9.11 テロの後に、米国血液銀行協会(AABB; American

Association of Blood Banks)が策定した血液事業に関する“DISASTER OPERATIONS HANDBOOK(災害対応ハンドブック)”の邦訳を作り、わが国が利用できる要素を抽出した。

(倫理面への配慮)

研究の実施にあたっては、東京医科歯科大学医学部研究利益相反委員会および倫理審査委員会の審査を受けている。

## C.結果

### 1)血液製剤の確保等に関する主な法令等の内容と問題点

健康危機管理に関する法令等については、災害対策基本法に基づく防災基本計画の策定や武力攻撃を受けたときに国民の保護のための措置等を定めて厚生労働省国民保護計画などがあるが、血液製剤の製造供給体制については、有事の計画の策定を特に定めたものはなかった。

上述の血液製剤の確保等に関する主な法令等の内容と問題点を次に示している。

#### 1.血液法(安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律)

「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律(昭和三十一年六月二十五日法律第百六十号)」では、法第9条で厚生労働大臣は、血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保を図るための基本的な方針(以下「基本方針」という。)を定めるものとされている。基本方針では、「血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保に関する基本的な方向」を示すとともに「血液製剤についての中期的な需給の見通し」を示すこととなっている。他に、「国内自給の推進」「適正使用」についても基本方針で定められて

いる。

また、法第25条では、厚生労働大臣は、基本方針に基づき、毎年度、翌年度の血液製剤の安定供給に関する計画(以下「需給計画」という。)を定めるものとされている。

同法第25条第2項の五では「その他原料血漿の有効利用に関する重要事項」も需給計画の中で定めることができる。有事の際の血液製剤の需給に関する計画をこの条項にしたがって定めることができるかであるが、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律施行規則(昭和三十一年六月二十五日厚生省令第二十二号)」では、規則第16条で「法第二十五条第二項第五号に規定するその他原料血漿の有効利用に関する重要事項は、原料血漿を血液製剤(法第二十五条第一項に規定する血液製剤をいう。以下同じ。)の製造販売業者又は製造業者(以下「製造販売業者等」という。)に配分する際の標準価格及びその量を含むものとする。」とあり、日本赤十字社から血漿分画製剤製造自業者に供給する原料血漿の価格と量に関する事項のみであることがわかる。

#### 2.医薬品等健康危機管理実施要領

この実施要領の“目的”は、「厚生労働省健康危機管理基本指針」に基づき、薬事法(昭和35年法律第145号。以下「法」という。)に規定する厚生労働大臣の権限及びこれに関連して必要な行政措置に関する事務を的確、かつ、迅速に行うことにより、医薬品等(医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器をいう。以下同じ。)による健康被害の発生を未然に防止し、及び発生した健康被害の拡大を防止することを目的として、医薬品医療機器総合機構(以下「機構」という。)との連携及び医薬食品局内における業務の実施要領を定めたものである。つま

り、一義的には医薬品等の副作用による健康被害の防止を意図したもので、血液製剤等の医薬品の不足がもたらす健康被害や社会への影響の軽減化を視野に入れたものではない。

### 3．厚生労働省防災業務計画

同計画の「第8節 個別疾病に係る防災体制の整備」の「第2難病」では、「都道府県は、人工呼吸器等を使用している在宅の難病患者その他特殊な医療を必要とする患者（以下「難病患者等」という。）に対する災害時の医療を確保するため、医療機関等の協力を求めるとともに、連絡体制を整備するなど、難病患者等の受療状況及び医療機関の稼働状況の把握並びに必要な医薬品等の確保に努める。」とされている。凝固因子製剤を使用する患者などは、“その他特殊な医療を必要とする患者”と解することが可能と考える。

### 4．厚生労働省国民保護計画

武力攻撃事態等における国民の保護のための措置および緊急処理事態における緊急対処保護措置的的確かつ迅速な実施に資することを目的として、厚生労働省の所掌事務範囲で取りまとめられた計画である。

疾病としては、「人工透析医療」「難病患者等の医療」が記載され、水や医薬品の確保や支援に関することなどが記載されている。

日本赤十字社が国民保護業務計画を策定するに当たっては、厚生労働省は日本赤十字社からの要望に基づき、策定について必要な助言を行うとしている。

厚生労働省医薬・生活衛生局は、外国のみで販売されている医薬品または医療機器でのみ治療可能な健康被害が発生した場合

等において、避難住民等に対する医療の提供のため緊急に輸入するほかないとき、これを輸入する者に対して特例的に製造販売の承認を与える。

このように国民保護計画は、武力攻撃による健康被害を想定したものであり、血液製剤の安定供給について具体的に記載した部分はない。

### 2) 米国 AABB の災害対応ハンドブック

AABB が災害ハンドブックを策定した背景は、2001年の9.11テロの後、国内の血液関係機関はその惨劇への対応における行動を評価する必要性や、将来の災害やテロ行為に対する推奨事項の策定の必要性を認識したことによる。2001年12月にAABBはさまざまな血液銀行組織、採血者および病院への供給者、さらに政府機関の代表者による対策本部を設置しこれらの事項を検討した。

災害対応ハンドブックは、国内災害およびテロ行為に対処することを主眼に策定されている。なお、策定に当たってはAABBに対策本部が設置され、会議は下記のメンバーから構成されている。

- ・ AABB
- ・ Advanced Medical Technology Association (AdvaMed)
- ・ America's Blood Centers (ABC)
- ・ American Association of Tissue Banks (AATB)
- ・ American Hospital Association (AHA)
- ・ American Red Cross (ARC) 米国赤十字
- ・ Blood Centers of America (BCA)
- ・ College of American Pathologists (CAP)
- ・ National Marrow Donor Program (NMDP)



・ Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA)

次の政府機関は対策本部への代表調整者を指名した。

- ・ Armed Services Blood Program (ASBP)
- ・ Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 疾病予防センター
- ・ Department of Health and Human Services (HHS) 保健福祉省
- ・ Food and Drug Administration (FDA) 食品医薬品局
- ・ Health Resources and Services Administration (HRSA) 保健資源事業局

2003年2月の災害対応ハンドブックの初版は広く国内の採血者および輸血施設に配布された。それ以来対策本部はいくつかの災害関連事象に対応した。これらには2003年8月の長期の米国北東部の停電やハリケーン、大規模の嵐がある。対策本部はさらに Top Officials (Topoff) federal exercises(閣僚級会合) およびいくつかの国の行政レベルでの犯罪やテロの抑止が必要となる行事(スーパーボール、民主党と共和党の党会議、大統領就任式、一般教書演説)の事前プランニングに参加した。これら各行事の後、対策本部はこれらから学んだことを明確にするための活動後のレビューを行い、準備や対応のための計画を改善した。さらに AABB は 2003 年以来災害に関連する事象(火災や洪水被害など)に影響を受けたいくつかの施設から学んだ教訓を一覧にした。

これらすべての機会から学習した点をまとめ、災害対応ハンドブックの第2版に統合しており、さらに特定の事象に関する付録(Appendix)が、特定の事象に対する施設の準備および対応を補助するため作成され

た。

この第2版は対策本部のサブグループにより作成され、下記のメンバーが含まれている。

- ・ Jamie Blietz, MBA, CAE
- ・ Bill FitzGerald, LTC, USA (Ret)
- ・ Glenn Ramsey, MD
- ・ Ruth Sylvester, LTC, USAF (Ret), MS, MT (ASCP) SBB
- ・ Wendy Trivisonno

対策本部は、血液や血液成分の喫緊の需要が、血液関連機関の供給能力を超えるような状況は想定していない。災害またはテロ行為による単独での最大のリスクは、供給の不足ではなく血液の分配システムの途絶であるとしている。

このハンドブックの目的は、米国における血液センター、病院の血液バンクおよび輸血サービスの血液供給に影響を与える災害またはテロ行為への対応と準備を支援するものである。ただし、内容は他国でも活用できるとされている。本ハンドブックは、次に示す任務のため、国立血液組織、連邦、州、官庁職員間で災害時の共同作業を促進することを意図している。重要事項としては、血液の医療的ニーズの決定、施設間の血液の運搬、国及び災害を受けた地域における血液供給の状況に関して、国の血液関係機関および一般市民に対する共通の広報事項の伝達に関するものである。

#### D. 考察

- 1) 血液製剤の確保等に関する主な法令等
1. 血液法(安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律)

同法第 25 条では、厚生労働大臣は、基本方針に基づき、毎年度、翌年度の血液製剤の安定供給に関する計画(以下「需給計画」という。)を定めるものとされている。需給計画は“基本方針に基づき”定められることから、中期的な観点に立った毎年度および翌年度の計画であることから、短期的な有事の際の需給計画は含まれていないものと解される。血液法は、平時の血液製剤の需給計画の策定を視野に入れたものであり、平素より有事を想定した血液製剤の需給計画を策定することを意図していない。有事に対処するには、危機管理内容を含んだ基本方針に変更する必要がある。

## 2. 医薬品等健康危機管理実施要領

この実施要領は、一義的には医薬品等の副作用による健康被害の防止を意図したもので、血液製剤等の医薬品の不足がもたらす健康被害や社会への影響の軽減化を視野に入れたものではない。しかし、血液対策課の役割として、(1)安全対策の実施及び実施状況の公表(「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」に関する血液製剤の安全性の向上、安定供給の確保及び適正な使用の推進のために必要な措置に係ること)、(2)日本赤十字社及び血液製剤の製造販売業者等との連絡調整、(3)血液製剤に関する情報の提供その他の関係各課に対する技術的支援とあることから、有事の際の血液製剤の安定供給のために、この要領を応用することも考えられる。

## 3. 厚生労働省防災業務計画

同計画の「第 8 節 個別疾病に係る防災体制の整備」の「第 2 難病」では、「都道府県は、人工呼吸器等を使用している在宅の難病患者その他特殊な医療を必要とする患者

(以下「難病患者等」という。)に対する災害時の医療を確保するため、医療機関等の協力を求めるとともに、連絡体制を整備するなど、難病患者等の受療状況及び医療機関の稼働状況の把握並びに必要な医薬品等の確保に努める。」とされている。凝固因子製剤を使用する患者などは、“その他特殊な医療を必要とする患者”と解することが可能と考える。

## 4. 厚生労働省国民保護計画

「厚生労働省医薬・生活衛生局は、外国のみで販売されている医薬品または医療機器でのみ治療可能な健康被害が発生した場合等において、避難住民等に対する医療の提供のため緊急に輸入するほかないとき、これを輸入する者に対して特例的に製造販売の承認を与える。」という部分は、国内自給が達成されていない血液製剤を主として、武力攻撃を受けた際の緊急輸入・販売の要件を緩和するものとして血液事業への利活用が期待される。

しかし、全体として国民保護計画には血液製剤の安定供給について具体的に記載した部分が確認できなかった。

## 2) 米国 AABB の災害対応ハンドブック

米国の COOP (Continuity of Operations Plan; 継続的災害対応計画)は、災害対応の継続を確実にするための包括的な計画である。

AABBの災害対応ハンドブックは、非常に起こる可能性の高い緊急事態、または潜在的に非常に重大な影響を与えるため考慮に値する緊急事態を、カバーするために COOPの考えに基づいて準備計画として策定されている。

いったん災害等が生じたときは、準備計

画が実行される。

関係者に課された緊急時対応であるが、その手順は、被災地域の採血者(Affected BC)が、情報と通信の主要経路として活動することにより、災害計画の中心となる。

被災地域の採血者の役割は、喫緊および短期の血液の需要について、災害評価フォームを使用して評価し、その需要についてAABBを通して対策本部に伝えることである。対策本部はそれを受け、国家としての対応を検討し、被災地域の採血者への血液の搬送、緊急事態の広報などを行う。

また、災害対応ハンドブックを使用した関係者に対する教育・研修も行われている。

このように米国AABBの災害対応ハンドブックは、災害等による血液製剤需要に適切にこたえられるように、平素より準備計画を策定し、実際の場面でそれを発動し、結果を評価してハンドブックの内容を改善している。

わが国では具体的な災害等による血液事業への影響を軽減するための事前計画は策定されていない。その主たる要因は、事業継続計画(BCP)を策定しても、それが単一の企業、官庁、関係部局等で、関係者を包括した横断的なBCPが策定されていないことによる。

米国のAABBの災害対応ハンドブックは関係者を網羅して、事務局も定めて具体的内容を盛り込んで策定されていることも日米間の大きな差異である。

## E. 結論

危機管理の観点からの血漿分画製剤の安定的確保および供給体制の構築という本研究の目的を達するには、根本的に血液法の内容を検討する必要がある。

法第九条では厚生労働大臣は、血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保を図るための基本方針を定めるものとなっている。

基本方針は、次の事項から構成されている。

- 一 血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保に関する基本的な方向
- 二 血液製剤についての中期的な需給の見通し
- 三 血液製剤に関し国内自給が確保されるための方策に関する事項
- 四 献血の推進に関する事項
- 五 血液製剤の製造及び供給に関する事項
- 六 血液製剤の安全性の向上に関する事項
- 七 血液製剤の適正な使用に関する事項
- 八 その他献血及び血液製剤に関する重要事項

法第九条の3では、「厚生労働大臣は、少なくとも五年ごとに基本方針に再検討を加え、必要があると認めるときは、これを変更するものとする。」とされている。

基本方針は変更可能であることから、法第九条の1の五の「血液製剤の製造及び供給に関する事項」に関しては、『平時及び有事の際の血漿分画製剤を含む血液製剤の安定的確保および製造供給体制』に言及したものに変更する必要がある。

この変更手続きは、法第九条の4によると、薬事・食品衛生審議会の意見を聴くという手続きが必要である。

血漿分画製剤の安定的確保および供給体制の構築について具体的に記載されるのが「需給計画」と考えられる。需給計画は法第二十五条で、「厚生労働大臣は、基本方針に基づき、毎年度、翌年度の血液製剤の安

定供給に関する計画（以下「需給計画」という。）を定めるものとされている。

需給計画の策定は、“基本方針に基づき”とあることから、まず危機管理内容を含んだ基本方針に変更する必要がある。

法第二十五条の2では、需給計画では、以下の事項が定められている。

一 当該年度に必要と見込まれる血液製剤の種類及び量

二 当該年度に国内において製造され、又は輸入されるべき血液製剤の種類及び量の目標

三 当該年度に確保されるべき原料血漿の量の目標

四 当該年度に原料血漿から製造されるべき血液製剤の種類及び量の目標

五 その他原料血漿の有効利用に関する重要事項

そして「六」として、有事における血液製剤（血漿分画製剤を服務）の安定的確保・製造供給体制及び適正使用（優先使用など）等に関する事項を新設する必要がある。

法第二十五条の3では、「採血事業者及び血液製剤の製造販売業者等（製造販売業者及び製造業者をいう。以下同じ。）は、需給計画の作成に資するため、毎年度、翌年度において供給すると見込まれる原料血漿の量、製造し又は輸入すると見込まれる血液製剤の量その他厚生労働省令で定める事項を厚生労働大臣に届け出なければならない。」とある。

有事における需給計画を策定するには、業者のみに血液製剤等の確保見通し等を報告させるのではなく、国、都道府県、採血事業者、血液製剤の製造販売業者、医療関係者等により構成される委員会等の設置が必要である。平成27年度研究で指摘した

“オーストラリア”や“カナダ”の活動が参考になる。

そのほか、法第二十五条の4の「需給計画の作成に当たっては、原料血漿は、医療上の必要性が高いと認められる種類の血液製剤の製造に対し、優先的に配分されるよう配慮しなければならない。」という記述には、「需給計画の作成に当たっては、原料血漿は、平時及び有事において医療上の必要性が高いと認められる種類の血液製剤の製造に対し、優先的に配分されるよう配慮しなければならない。」というように変更する必要がある。

血液法施行規則（安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律施行規則）第十七条は、血液法第二十五条第三項を受けて需給計画作成のための届出事項を定めている。その内容は次のとおりである。

一 翌年度において供給すると見込まれる原料血漿の種類ごとの量

二 原料血漿の供給に関する重要事項

三 翌年度において製造すると見込まれる血液製剤の種類ごとの量

四 血液製剤の製造に要すると見込まれる原料血漿の種類ごとの量

五 翌年度において輸入すると見込まれる血液製剤の種類ごとの量

六 その他需給計画の作成に資する重要事項

「七」として、「有事における血液製剤（血漿分画製剤を含む）の安定的確保・製造供給体制及び適正使用（優先使用など）等に関する事項（または計画）」を新設すべきである。

法改正等の立法措置をするか否かはさておき、『事前予防型の血液事業への転換』を

図る必要がある。

事前予防および事後対応措置を盛り込んでいる新型インフルエンザ等対策特別措置法の内容は、有事の際の血漿分画製剤の安定的確保及び製造供給体制のあり方を検討するときの参考となる。そのうち、血漿分画製剤の製造・供給体制の危機対応として参考になる項目を以下に列記する。

「新型インフルエンザ等対策特別措置法」では、流行による健康被害の軽減のほか、全国的な社会・経済活動の縮小・停滞を招くことが危惧されており、国家の危機管理の問題として取り組む必要があるとされている。国民生活や国民経済を維持していくための有効な対策を講じるために法整備が行われた。同法は、「事前対応のための体制整備」と「新型インフルエンザ発生時の対応」から構成されている。

#### (1)事前対応

「体制整備等の事前対応」として、“国、地方公共団体の行動計画の作成”と“指定公共機関(医療、医薬品・医療機器の製造・販売、電力、ガス、輸送等を営む法人)”による行動計画・業務計画の作成が行われる。新型インフルエンザによる健康被害を最小限にとどめるために、これらの計画が策定される。

すべての事業者は、発生時に備えて、職場における感染予防や事業継続に不可欠な重要業務への重点化、不要不急の事業の縮小のための準備を行うよう努める。特に社会機能の維持に関わる事業者については、重篤な新型インフルエンザの発生時においても最低限の国民生活を維持する観点から、それぞれの社会的使命を果たすことができるよう、事業継続計画の策定などの準備を積極的に行うこととされている。

#### (2)発生時の対応

医療提供体制の確保、緊急物資の運送の要請・指示、政令で定める特定物資の売渡しの要請・収用、生活関連物資等の価格の安定(国民生活安定緊急措置法等の的確な運用)などがある。

本年度は、わが国の現行法規や行政計画等を用いて危機管理の観点からの血漿分画製剤の安定的確保や供給体制の構築に資する血液事業の危機管理計画の策定可能性を検討した。しかし、現況では策定が難しいことがわかった。

昨年度の研究では、豪州とカナダのサスカチュワン州の血漿分画事業を含む血液製剤供給の危機管理計画を分析した。今回の米国 AABB の災害対応ハンドブックと同様、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った。

これらの計画は、中央政府も関与して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。

今後、わが国において危機管理の観点からの血漿分画製剤の安定的確保および供給体制の構築するためには、下記の構成員からなる会議体を発足させ常態化して諸案件検討していく必要がある。

#### 構成員

- 厚生労働省血液対策課
- 医薬品医療機器総合機構
- 都道府県(薬務課、医療計画担当課)
- 日本赤十字社
- 国内外の血漿分画製剤製造事業者
- 国内外の販売会社・卸会社

- 運輸・倉庫業者
- 血液製剤の製造工程に関与する製品を供給する事業者
- 日本医師会
- 日本病院協会等
- 日本薬剤師会
- 日本輸血・細胞治療学会
- 血液製剤を多用する診療科が属する学会
- 患者団体
- NPO 等
- その他

#### 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. Hyun Woonkwan, Kawahara Kazuo, Yokota Miyuki, Miyoshi Sotaro, Nakajima Kazunori, Matsuzaki Koji, Sugaw Makiko . A Study on the Maximum Blood Donation Volume in Platelet Apheresis Donation. Journal of Medical and Dental Sciences.(Submitted)
2. Daisuke Ikeda, Makiko Sugawa and Kazuo Kawahara. Study on Evaluation of alanine Aminotransferase(ALT) as Surrogate Marker in Hepatitis Virus Test. Journal of Medical and Dental Sciences. Vol.63, p.45-52, 2016.

#### [学会発表]

1. 河原和夫、菅河真紀子、津田昌重、友清和彦、金谷泰宏 .危機管理の観点からの血漿分画製剤の安定的確保および供給体制の構築について .第 40 回日本血液事業学会総会 . 2016 年 10 月、名古屋市 .

#### 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 28～30 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)  
総合研究分担報告(2)

アジア太平洋諸国の血液事業の安定化とわが国の血漿分画事業  
の危機管理に資する国際的枠組みの構築に関する研究

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  
研究協力者 谷 慶彦 大阪府赤十字血液センター  
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

経済発展がめざましいアジア太平洋地域では、APEC(アジア太平洋経済連携会議)が設置され政治・経済政策、貿易等のみならず、経済的視点に立ちながら血液事業の問題も分科会を設けて討議されている。

本研究では、血液事業分野での APEC の会議の進捗状況や今後の政策の方向性などを調べ、わが国の血漿分画製剤の安定的確保のために必要な事項等の提言を行うことが目的である。

2017 年 12 月にインドネシアで行われた APEC 会議に出席し、域内諸国の血液事業や APEC の今後の方向性に関わる資料を収集して分析した。

APEC は 2020 年を Goal として血液製剤供給体制の充実に向けてのロードマップを作成しているところである。内容は、“血液製剤の安全性向上のための官民および NPO 等との連携”、“根拠に基づく血液事業政策の展開”、“適正使用”等である。わが国の政策とも一致しており、わが国としても APEC 域内国との協力が可能であるものと考えられる。

わが国で有事の際にも血漿分画製剤を安定的に確保するためには、国際的な協力関係の構築が必要である。APEC の活動は、アジア太平洋諸国の血液事業の質向上や安定供給に寄与するものと考えられる。中進国・開発途上国を含むすべての国において血液供給体制の確立の必要性がある。それが日本の血漿分画製剤の危機管理にも直結するのである。今後、アジア太平洋諸国といかなる協力の機会があるかを注視していかねばならない。

A.目的

わが国の血漿分画製剤の安定供給のためには国内体制の見直しのみならず、欧米先進国はもとより周辺国の血液事業との協力関係の構築が将来的な課題となる。

アジア太平洋諸国では、IPFA( The

International Plasma and Fractionation Association;国際血漿分画製剤事業協会(非営利団体が主宰))と Bioplasma-Asia(営利団体が主宰)とがある。しかし、このいずれもが各国政府の関与が薄い団体である。

そのため課題が同定されても、課題解決の



ための政策立案には至りにくい。

近年、経済発展がめざましいアジア太平洋地域では、APEC(アジア太平洋経済連携会議)が設置され政治・経済政策、貿易等の問題が討議されている。APECは経済的視点に立ちながら保健医療等の問題も分科会を設けて諸問題を検討している。血液事業も検討項目に含まれている。

そこで本研究では、血液事業分野でのAPECの会議の進捗状況や今後の政策の方向性などを調べ、わが国の血漿分画製剤の安定的確保のために必要な事項等の提言を行うことが目的である。

## B.方法

血液事業をめぐるわが国とアジア諸国の協力方式は、政府レベルでは主として2国間の“バイ”で支援が行われてきた。一方、日本赤十字社レベルでは、国際赤十字・赤新月社の枠組みに応じ“マルチ”で行われることが多かった。

近年、血液事業に関する国際協力の枠組みとして、APEC(アジア太平洋経済協力会議)が加盟国の地域経済と結びつけた活動が注目される。特に域内の血液事業については、APECの分科会の“Life Sciences Innovation Forum – Blood Safety Network(生命科学イノベーションフォーラム:LSIF-安全な血液の供給ネットワーク-)”でアジア太平洋地域の血液事業の将来像が話し合われている。

そこで最新のAPECの動きを分析した。(倫理面への配慮)

研究の実施にあたっては、東京医科歯科大学医学部研究利益相反委員会および倫理審査委員会の審査を受けている。

## C.結果

2015年、フィリピンのマニラで開催されたAPECの首脳宣言(資料1)では次のように述べられている。

包摂的な経済の構築、より良い世界を目指して:アジア太平洋コミュニティのためのビジョンの形成のために、「我々は、災害強靱性は感染症の拡大を検出し、予防することにおいて連携する能力を含むと認識する。我々は、“2020年に向けたヘルシーアジア太平洋ロードマップ”の進展を歓迎する。我々は、感染症管理の強化に関連する世界的イニシアティブ及び我々の地域における血液供給の安全性を確保するために設立された訓練ネットワークとAPECとの作業パートナーシップの発展を歓迎する。」と述べられている。

APECの主要テーマは、「地域経済の統合と質向上(質の向上と人材開発)」である。本来、APECは域内の「貿易と投資」について議論する場である。こうした枠組みの中で、「健康な人々が、健康な経済を生み出し、成長と社会経済開発に貢献する。」との理念から、下部に各種の委員会が設置されている。

### 1.血液事業をめぐる世界の動き

2013年にWHOにより「血液製剤」が必須医薬品に指定された。しかし、安全な血液製剤のアクセス(入手可能性)については各国間あるいは各国国内でも広範な格差が存在している。また、すべてのAPEC加盟国が輸血用製剤を自給できているわけではない。安全な血液製剤が利用可能な地域でも、供給体制や品質管理体制の不備で必要なときに入手できない場合がある。さらに、献血量の格差(500mL対250mL)が、製剤に影響を与えている。

血液製剤を供給面で左右する献血者につ

いては、WHO 統計（2017 年）によると、人口 1,000 人あたりの献血ドナーの比率は、「高所得国で 32.1 人」「中の上の所得国で 14.9 人」「中の下の所得国で 7.8 人」「低所得国で 4.6 人」となっていた。

## 2 . APEC の生命科学革新フォーラム（ライフサイエンスイノベーションフォーラム）

「貿易・投資委員会（以下「CTI」）」は、21 か国が貿易と政策の問題を審議するためのフォーラムを提供している。CTI は『ライフサイエンスイノベーションフォーラム（以下「LSIF」）』を管轄している。

『LSIF』は、ライフサイエンスイノベーションのための適切な政策環境を創出する産官学の関係者から構成されるフォーラムである。「健康な人々が、健康な経済を生み出し、成長と社会経済開発に貢献する。」、「患者が求める医療機器や薬剤、そして医療サービスを効率的かつ効果的に提供することにより、人口の寿命、健康、生産性、経済的可能性を向上させることができる。」との立場から LSIF は、感染症、慢性疾患および高齢化の課題に取り組むために必要な政策を科学、健康、貿易、経済および財政面からまとめている。

具体的には、国家の血液事業政策と地域のファンドを組合せることは、安全な血液製剤の供給に極めて重要である。そこで LSIF は以下の機能を担っている。

- (1) 適切な政策と経済的な環境整備は、効果的で持続可能な国家の血液事業政策を構築する上で重要であることを助言する。
- (2) 政策を地域に浸透させるために、血液の専門家のネットワークは重要である。一方で、地域の関連団体や国に対しては中立である必要がある。

- (3) APEC 協力トレーニング・ネットワークを通じて国家の血液事業政策や輸血医療サービスも含めて、血液製剤等の質保証を強化するための支援を行う。
- (4) 血液供給のために必要となる適切な質保証に関する教育を行う。そして、“train-the-trainer model” を確立する。

## 3 . 現在までの検討経緯

2013 年にインドネシア、Medan で行われた同フォーラム(LSIF)において、APEC における血液の安全性の強化が提起された。その後、「第 1 回政策フォーラム(マニラ/フィリピン、2014 年 10 月)」では“ロードマップ策定”、「第 2 回フォーラム(カリフォルニア、2015 年 10 月)」では、“品質に関する政策の持続可能性について”、「第 3 回フォーラム(ハノイ/ベトナム、2016 年 12 月 5 日、6 日)」では、“GMP の遵守について”、「第 4 回フォーラム(インドネシア、2017 年 12 月 13 日、14 日)」“更なる血液事業の質向上を目指して (Towards High-Performing Blood Systems)”と至っている。また、付随するトレーニングプロジェクトとして「第 1 回トレーニング(試験的):リマノペルー (2016 年 6 月)」、「第 2 回トレーニング(試験的):ハノイ/ベトナム (2016 年 12 月)」、「トレーニング研修:インドネシア (2017 年 12 月 11 日、12 日)」が行われている。

GMP の専門コンサルタントによる「第 1 回現地研修も(ベトナムの 5 か所の CTRS において 2016 年 11 月と 2017 年 11 月)」も開催されている。

血液製剤の安全性については、保健分野におけるミレニアム開発目標(Millennium Development Goals : MDGs)や持続可能

な開発目標(Sustainable Development Goals)は、安全な血液へのアクセス(入手方法)という問題について特に注目しなければ達成不可能である。それには公的保健システムや人々の健康に対する安全な血液の経済的価値を他の分野と同様に明確化すべきである。

また、2013年のWHOでは、回答した加盟国の68%、または179か国中122か国で血液に関する国の政策が存在した。全体では、58%の国、または181か国中105か国で輸血の安全性と品質に特定した法規制が存在した。その比率は、「高所得国では79%」「中所得国では64%」「低所得国では41%」であった。

そうした中、APECは、安全な血液製剤の安定供給のために以下の作業を行ってきた。

(1)APEC 血液製剤供給体制：2020年に向けてのロードマップの作成

- 専門性の評価および血液の安全性向上の提言を得るための官民あるいはNPOとのパートナーシップを構築する。
- 政策決定者に対して、血液の安全性に関する政策の価値について、データに基づいた保健政策エビデンスを提供する。
- 患者自身の血液の使用を最適化するために用いられる基準 Patient Blood Management : PBMを採用する。これにより不要な輸血を回避することができる。

(2)APEC 血液安全性のネットワーク：品質(確保)への投資

- 経済成長には保健状態の改善が必要である。

- 成熟した国の経済においては、人口の高齢化が現実の課題となっている。
- ミレニアム開発目標(#4, 5, 6)<sup>\*1)</sup>は、現在は持続可能な開発目標(#4)<sup>\*1)</sup>に統合されている。
- 2010年のWHA 63.12<sup>\*2)</sup>を支援する。

注1)

#4：乳幼児死亡率の低下

#5：妊婦の健康向上

#6：HIV/AIDS、マラリア、およびその他の病気との闘い

注2)血液製剤の利用可能性、安全性、品質(WHA 63.12)

WHO(世界保健機関)のWHA(世界保健総会)は、加盟国に対して以下の内容を要請する。

- (1) 特段の事情により不可能な場合を除き、加盟国は血液製剤の自給を達成するため、利用可能な資源を考慮して、血液および血漿供給に関する持続的で効率的な政策について、構築、実施、支援のために必要とされるあらゆる手段をとること。
- (2) 輸血に関するすべての作業工程において、血液製剤の安全性と品質を担保する規制管理が世界的な標準であると認識されるレベルに達するため、ドナーの評価・排除、血液製剤の収集・検査・製剤化・保管・輸送ならびに使用に関する国の規制および、監督官庁の業務のアップデートに必要とされるあらゆる手段をとること。
- (3) 輸血感染症を高感度かつ特異的に防止するため、全血液および血液要素製剤の製造、血漿由来医薬品の製

造における GMP のための品質管理体制、および診断機器の使用も含めた適切な規制管理体制を構築すること。

### (3)複合的なアプローチによる品質の向上 品質体制(Quality Management)

#### a.品質保証（分野）

- ・継続的な品質改善活動
- ・人員
- ・建物と機器
- ・収集、検査、製剤化、および保管
- ・配送
- ・品質管理
- ・リコール
- ・外部および内部監査
- ・契約管理
- ・不適合品管理
- ・自己点検

#### b.品質に関するリスクマネジメント (Quality risk management)

- ・工程確認とその実施および品質のモニタリングを確実に行うことであるが、レビューシステムはそれらの変動のリスクに基づくものとする。

### (4)優れた実践（Good practice）

- ・血漿製剤を含む血液および血液製剤の製造を確実にし、品質標準にしたがって管理し、監督行政の規制に適合することとする。

## 4. その他

APEC の LSIF では、域内の国に対して質の高い血液を国民に供給していくための体制整備を行っていくこととしている。各国に自国の血液の安全性の現状についての

進捗報告を行わせ血液事業の論点を明らかにしようとしている。政府に求められていることとして、血液事業に関する政策の充実度、VNRBD、NAT、先端の血清学、血漿製剤などの課題に対する政府の取り組みを調べている。加えて血液供給体制、血液製剤の需給調査の実施の有無、担当部局の明確化などを求めている。また、作業手順書の導入など品質保証システム、GMP などの制度を取り入れている施設の比率も調べている。そのほか内部及び外部の監査を実施している施設の比率、献血量の動向、利用可能な血液量の増減状況なども調査している。

## D.考察

既に述べたように、「安全で持続可能な血液製剤供給体制構築のための APEC 政策会合：APEC Policy Dialogue フィリピン、マニラ（2014年9月30日～10月1日）」を始めとする各種の血液事業の安定的そして質向上の取り組みが APEC 各国で推進されている。

APEC を構成している国々は、先進国から開発途上国まで様々である。当然、血液事業の普及度や技術的水準は国によって異なっている。

APEC で経済政策や投資とも絡めた形で血液事業を討議することは政府が関与する形でもあり意義深いものである。

APEC は 2020 年を Goal として血液製剤供給体制の充実に向けてのロードマップを作成しているところである。内容は、“血液製剤の安全性向上のための官民および NPO 等との連携”、“根拠に基づく血液事業政策の展開”、“適正使用”等である。わが国の政策とも一致しており、わが国としても APEC 域内国との協力が可能である。

## E. 結論

“ 血漿は戦略物資 ” という考えがある。世界の血漿分画製剤の製造供給拠点は偏在し、先進国に集中している。開発途上国は、製造能力や血液事業自体が未熟なために血漿分画製剤の製造能力を具備することは将来的にもむずかしい。

APEC のようなところが血漿分画製剤を含む血液事業の問題に取り組むことは、問題解決に少なくとも政府の関与が期待できることである。

わが国で有事の際にも血漿分画製剤を安定的に確保するためには、国際的な協力関係の構築が必要である。APEC の活動は、アジア太平洋諸国の血液事業の質向上や安定供給に寄与するものと考えられる。中進国・開発途上国を含むすべての国において血液供給体制の確立の必要性がある。それが日本の血漿分画製剤の危機管理にも直結するのである。

今後、アジア太平洋諸国といかなる協力の機会があるかを注視していかなければならない。

## 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]

Hyun Woonkwan, Kawahara Kazuo, Yokota Miyuki, Miyoshi Sotaro, Nakajima Kazunori, Matsuzaki Koji, Sugaw Makiko . The Feasibility of Increasing the Current Maximum Volume of Platelet Apheresis Donation Journal of Medical and

[学会発表]

1. 河原 和夫、菅河 真紀子、嶋崎 亮介、井上 慎吾 . わが国の献血状況の変化について 第 41 回日本血液事業学会総会(福岡市). 2017 年 10 月 31 日から 11 月 2 日 .
2. 河原 和夫、嶋崎 亮介、菅河真紀子 . アジア諸国の血漿分画製剤需要の将来予測とわが国の協力の在り方に関する研究 . 第 76 回日本公衆衛生学会総会(鹿児島市). 2017 年 10 月 31 日から 11 月 2 日 .

## 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



平成 28～30 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)  
総合研究分担報告(3)

必要な原料血漿確保量と血液製剤の需給及び献血者確保との関係について

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

平時・有事を問わず血漿分画製剤のサプライチェーンを維持するためには、原料血漿の安定供給が必要である。原料血漿の量的確保は喫緊の課題となっている。併せて、血漿分画製剤の製造事業者にとって原料血漿の価格は、外資も含めた市場での競争力を左右しかねない。

本研究では、価格を考慮しながら献血由来の原料血漿を確保する最適解を追及することが目的である。また、国内事業者にとって主な血漿分画製剤の競争力がどの程度存するのかを検討することも目的である。上記の課題に対する解決方策を併せて検討した。

日本赤十字社は原料血漿確保量について、現状の体制下で最大 100 万 L の確保が可能であると述べている。また、輸血用血液製剤の血漿から 72 万 L、血漿成分採血により 28 万 L の合計 100 万 L が最大確保量である。これに加えて将来は、新たな増量対策により同じ献血者数で 20 万 L 程度の増量が可能で、合わせて 120 万 L の確保が可能であるとの見解を述べている。しかし、そのためにはためには、平日に献血できる献血者を増やすなどの環境整備が必要であり、併せて国・地方公共団体の協力が必要とも述べている。

計算上は現体制下でも約 120 万 L の原料血漿の確保は可能である。今後解決すべき課題としては、血漿分画事業は“連産構造”を有していることから、製造や供給の最優先目標とする製剤とそうではない製剤との調和をいかに確保していくことである。これがうまくいかないと、原料血漿の確保量を増加したために製剤によっては余剰血漿が生じて廃棄に至る事態も想定される。安定供給を阻害する要因にもなりかねない。

加えて原料血漿を確保する方法として、成分血漿採血があるが、これに要する費用が高額である。輸血用血液と同等の検査や品質を求めるのではなく、安全性に配慮しつつ人件費を削減するなどの方法を新たに考える必要がある。

A.目的

平時・有事を問わず血漿分画製剤のサプライチェーンを維持するためには、原料血

漿の安定供給が必要である。特に近年、免疫グロブリン製剤などの需要が増大していることから、原料血漿の量的確保は喫緊の

課題である。併せて、血漿分画製剤の製造事業者にとって原料血漿の価格は、外資も含めた市場での競争力を左右しかねない。

本研究では、価格を考慮しながら献血由来の原料血漿を確保する最適解を追及することが目的である。また、国内事業者にとって主な血漿分画製剤の競争力がどの程度存するのかを検討することも目的である。上記の課題に対する解決方策を併せて検討した。

## B.方法

同じく2007(平成19)年度と2016(平成28)年度の『血液製剤の安定供給に関する計画』には、原料血漿の標準価格に関する考え方として積算根拠が詳細に示されている。この2年度以外は確認できなかった。2007年度と2016年度のデータをもとに原料血漿の標準価格に対する「材料費」「人件費」「経費」「管理供給費」の寄与率を求めて各因子の影響度を調べた。

加えて、日本赤十字社の「血液事業の現状」には献血量の推計値が示されている。2007(平成19)年から2017(平成29)年の献血量の推計値を用いて確保可能な原料血漿量とその1L当たりの価格を算定した。

また、2009(平成21)～2018(平成30)年度の『血液製剤の安定供給に関する計画(いわゆる需給計画)』に示されている「各年度に製造・輸入されるべき血液製剤の種類及び量」をデータベース化し、製造・輸入目標量に対する「国内血漿由来製剤」「輸入血漿由来製剤」「遺伝子組換え製剤」の各寄与率を求め、これら3因子のうち影響を与えている因子を分析した。ただし、2016(平成28)年度はこのデータが確認できなかった。

(倫理面への配慮)

研究の実施にあたっては、東京医科歯科大学医学部研究利益相反委員会および倫理審査委員会及び利益相反委員会(COI委員会)の審査を受けている。

## C.結果

2007年度も2016年度も原料血漿の確保必要量および確保のための総費用もほぼ同じであった。しかし、原料血漿の採血単価については開きがある。全血採血ではこの9年間でやや低下しているものの血小板成分採血ではやや増加し、血漿成分採血に関しては単価が大幅に上昇している。

原料血漿確保費用に対する「材料費」「人件費」「経費」「管理供給費」の寄与率を求めた。

9年間の変化を見ると、「全血200mL採血」では“人件費”が確保費用を上げる要因であった。一方、“管理供給費”は費用を下げる要因として作用していた。

「全血400mL採血」も“人件費”が費用を上げる一番の要因であった。また、“管理供給費”は200mL採血の場合以上に費用を下げる要因であった。

結局、200mLおよび400mL全血採血ではコストを上げる要因と下げる要因の双方が打ち消しあってトータルの確保費用は漸減傾向を示していた。

「血小板成分採血」は、“人件費”、“材料費”が費用を下げる作用を有していたが、“管理供給費”が費用を上げる要因となっていた。

「血漿成分採血」に関しては、“材料費”のみが価格を下げる方向に作用しているが、それ以外の“人件費”、“経費”、“管理供給費”は価格を上げる要因であった。トータルで血漿成分採血の単価は大きく上昇していた。



2007 年度と 2016 年度を比べると、200mL 献血者の減少分を 400mL 献血が吸収していた。

確保可能な原料血漿量と 1 L 当たりの価格

日本赤十字社の「血液事業の現状」には献血量の推計値が示されている。2007（平成 19）年から 2017（平成 29）年の献血量の推計値を用いて確保可能な原料血漿量とその 1 L 当たりの価格を算定した。

2014 年までの血小板採血量とそのうち原料血漿に回される割合を計算すると血小板成分献血採取量の 50%が原料血漿に回されていた。そこでこの 3 か年については、血小板成分献血確保量から血小板献血由来の原料血漿量を推計した。

200mL 献血と 400mL 献血については、1 採血当たりの原料血漿量がそれぞれ 0.116L と 0.236L とした。200mL 献血回数は、400mL 献血量(L)を 0.2L (=200mL) で除して採血回数を求め、これに 0.116 を乗じて 200mL 献血で確保可能な血漿量を求めた。400mL 献血についても同様である。また、1 L 当たりの単価は 2016 年度のデータを用いた。

以上の作業より確保可能な血漿をすべて原料血漿とした場合の総費用(2016 年確保可能量を用いた場合)と確保量は、それぞれ 155 億 63,77 万 2,863 円と 121 万 7,408 L となる。1L 当たりの標準価格は、13,807 円であった。同様に、2017 年の原料血漿量推計値を用いると、総費用は 143 億 98,15 万 3,066 円、確保量は 118 万 9,058L となる。1L 当たりの標準価格は 13,078 円となった。

#### (1)アルブミン製剤

アルブミン製剤の製造・輸入目標量は横ばいから漸減傾向にある。ただし 2018 年

度は国内血漿由来も輸入血漿由来製剤とも目標量はやや増加に転じている。

アルブミン製剤の製造・輸入目標量の増減に寄与する率は、2009 年度と 2013 年度は輸入血漿由来の外資のアルブミン製剤が大きな影響を及ぼしていた。特に 2013 年度は外資のアルブミン製剤が目標量確保に影響を及ぼし、逆に国内血漿を用いて製造している国内製造事業者のアルブミン製剤は目標量達成に貢献していなかった。

#### (2)人免疫グロブリン製剤

人免疫グロブリン製剤の製造・輸入目標量は、国内血漿由来製剤の伸びが大きいものの輸入製剤は横ばいである。国内血漿由来製剤の伸びが大きいことから、今後、献血由来の原料血漿の需要が高まるものと思われる。

人免疫グロブリン製剤の製造・輸入目標量の増減に寄与する率は、国内血漿を用いた国内製造事業者の製剤が目標量達成に貢献している。近年、外資の製剤の影響力はほぼなくなっている。人免疫グロブリン製剤の国内自給率が約 97%であることから当然の結果とも言えよう。

#### (3) 血液凝固第 因子製剤

血液凝固第 因子製剤は、国内自給を達成しているので「国内血漿由来製剤」と「遺伝子組換え製剤」を比較した。国内血漿由来製剤の供給は低迷し、代わって遺伝子組換え製剤の伸びが大きかった。

血液凝固第 因子製剤の製造目標量に対する国内血漿由来製剤の寄与率は非常に低い。2009 年度と 2011 年度にはある程度の影響力を有していた。現在は、遺伝子組換え製剤が市場をほぼ支配していると言える。

#### (4) 乾燥濃縮人血液凝固第 因子製剤

乾燥濃縮人血液凝固第 因子製剤は、血液凝固第 因子製剤と同様に国内自給を達成しているため「国内血漿由来製剤」と「遺伝子組換え製剤」を比較した。2010 年度までは国内血漿由来製剤が優位であったが、2011 年度に国内血漿由来製剤と遺伝子組換え製剤の使用量がほぼ同じとなった。その後、遺伝子組換え製剤が血漿由来製剤を抜き現在に至っている。国内血漿由来製剤使用量は減少し、遺伝子組換え製剤の使用量は増加し、その差はますます広がっている。

2010 年度は、国内血漿由来製剤の寄与率が高く、遺伝子組換え製剤のそれが低かったが、これ以外は遺伝子組換え製剤が製造目標量の主導権を握っていた。

注) 2016 年度の寄与率の計算には 2015 年度のデータが必要であるが、これが欠落している

るために 2 年間の寄与率の計算ができなかった。

#### D. 考察

原料血漿の採血単価については、200mL 全血採血、400mL 全血採血、血小板成分採血そして血漿成分採血間で開きがある。全血採血ではこの 9 年間でやや低下しているものの血小板成分採血ではやや増加し、血漿成分採血に関しては単価が大幅に上昇している。

200mL 全血採血が減少し、400mL 採血にシフトしているものと思われる。少子化と総人口の減少による献血者の減少と有効期限が短い赤血球製剤を過不足なく確保する必要から、400mL 献血者数を大幅に増やして recovery plasma を増量することは難しい。

原料血漿確保費用に対する「材料費」「人件費」「経費」「管理供給費」の寄与率を求めた。

これをもとに採血単価を減らす方策を考えると、行うべきことは上記の条件下で可能な限り 400mL 献血者を増やして費用を増やす要因となっている「人件費」を圧縮することである。

血小板成分採血は、「人件費」、「材料費」が費用を下げる作用を有していたが、「管理供給費」が費用を上げる要因となっていることから、管理供給費を下げるのが優先事項である。

「血漿成分採血」に関しては、「材料費」のみが価格を下げる方向に作用しているが、それ以外の「人件費」、「経費」、「管理供給費」は価格を上げる要因であった。これらを下げる必要がある。

日本赤十字社の「血液事業の現状」には献血量の推計値が示されている。これらを用いて確保可能な血漿をすべて原料血漿とした場合の総費用（2016 年確保可能量を用いた場合）と確保量を計算したところ、原料血漿の確保費用は 155 億 63,77 万 2,863 円、確保できる原料血漿の量は 121 万 7,408 L となる。1L 当たりの標準価格は、13,807 円である。同様に、2017 年の原料血漿量推計値を用いると、確保費用は 143 億 98,15 万 3,066 円、確保量は 118 万 9,058L となる。1L 当たりの標準価格は 13,078 円である。

2016（平成 28）年度の原料血漿標準価格が、13,680 円で確保量が 95 万 L であることから、現時点でも原料血漿は最大限 120 万 L 前後確保可能である。しかも、1 L 当たりの標準価格はほとんど変わらない。

また、全体として採漿単価を下げるため

には、血小板成分採血からの血漿採取を増やし、採漿単価が高い血漿成分採血量を減らす必要がある。

国内自給を達成するには、言うまでもなくアルブミン製剤の自給率を向上することである。人免疫グロブリン製剤に関しては、国内血漿を用いた国内製造事業者の製剤が目標量達成に貢献している。近年、外資の製剤の影響力はほぼなくなっている。原料血漿需要の増加の一番の要因は、人免疫グロブリン製剤の需要が伸びていることである。

血液凝固第 因子製剤は国内血漿由来製剤の供給は低迷し、代わって遺伝子組換え製剤の伸びが大きかった。連産構造にある凝固第 因子の原料血漿の余剰が懸念される。

乾燥濃縮人血液凝固第 因子製剤は、国内血漿由来製剤使用量は減少し、遺伝子組換え製剤の使用量は増加し、その差はますます広がっている。血液凝固第 因子製剤と同様の問題が懸念される。

## E. 結論

日本赤十字社は原料血漿確保量について、現状の体制下で最大 100 万 L の確保が可能であると述べている（厚生労働省薬事・食品衛生審議会血液事業部会運営委員会への日本赤十字社提出資料：2018 年 1 月 31 日）。

輸血用血液製剤の血漿から 72 万 L、血漿成分採血により 28 万 L の合計 100 万 L が最大確保量である。これに加えて将来は、新たな増量対策により同じ献血者数で 20 万 L 程度の増量が可能で、合わせて 120 万 L の確保が可能であるとの見解を述べている。しかし、そのためにはために

は、平日に献血できる献血者を増やすなどの環境整備が必要であり、併せて国・地方公共団体の協力が必要とも述べている。

計算上は現体制下でも約 120 万 L の原料血漿の確保は可能である。今後解決すべき課題としては、血漿分画事業は“連産構造”を有していることから、製造や供給の最優先目標とする製剤とそうではない製剤との調和をいかに確保していくことである。これがうまくいかないと、原料血漿の確保量を増加したために製剤によっては余剰血漿が生じて廃棄に至る事態も想定される。安定供給を阻害する要因にもなりかねない。

また、原料血漿を確保する方法として、成分血漿採血があるが、これに要する費用が高額である。輸血用血液と同等の検査や品質を求めるのではなく、安全性に配慮しつつ人件費を削減するなどの方法を新たに考える必要がある。

## F. 健康危険情報

特になし

## G . 研究発表

### (1)論文発表

[原著論文]

Hyun Woonkwan, Kawahara Kazuo, Yokota Miyuki, Miyoshi Sotaro, Nakajima Kazunori, Matsuzaki Koji, Sugaw Makiko . The Feasibility of Increasing the Current Maximum Volume of Platelet Apheresis Donation Journal of Medical and Dental Sciences . 2018 年 7 月掲載予定

[学会発表]

1. 河原 和夫、菅河 真紀子、嶋崎 亮介、井上 慎吾 . わが国の献血状況の変化について 第 41 回日本血液事業学会総会 (福岡市). 2017 年 10 月 31 日から 11 月 2 日 .
2. 河原 和夫、嶋崎 亮介、菅河真紀子 . アジア諸国の血漿分画製剤需要の将来予測とわが国の協力の在り方に関する研究 . 第 76 回日本公衆衛生学会総会 (鹿児島市). 2017 年 10 月 31 日から 11 月 2 日 .

#### 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 28～30 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)  
総合研究分担報告(4)

## 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

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ーイツフェルト・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 とともに記述が少なかった。

### 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(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、強制的なものになってはならない。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 を改良していかなばならない。

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(サプライヤー)」「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(AHMCC)」、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パーフェイズへ、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。各事業者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。あくまでも各事業者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

各事業者内部で完結する 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。

#### 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、冨田清行、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、冨田清行、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 28～30 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)  
総合研究分担報告(5)

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
研究協力者	江藤亜希子	国立保健医療科学院	健康危機管理研究部
研究協力者	富田奈穂子	国立保健医療科学院	国際協力研究部
研究協力者	佐々木美絵	国立保健医療科学院	政策技術評価部

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方法については、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る。供給上のリスクについて、下記のように

分析した。

### C.1 血漿分画製剤供給上のリスク

血漿分画製剤の供給の流れは大きく 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3つの段階に分けることができる。

に關与するリスクとしては、インフルエンザをはじめとした感染症の流行のように、原料血漿の確保が困難な事態があげられる。

に關与するリスクとしては、血漿から分画を抽出する過程における品質管理上の技術的欠陥があげられる。

については、大規模災害（火山噴火、津波、地震等）による国内の製造工場、倉庫の倒壊、交通網の崩壊に伴う流通の途絶がリスクとしてあげられる。なお、遺伝子組換え製剤については、血漿を必要としないが、の製造工程における品質管理上の欠陥は、血漿由来のものと同様にリスクとなる。一方、海外メーカーからの輸入製剤についてもに關するリスクは共通するものと考えられる。

### C.2 血漿分画製剤供給のリスク脆弱性

血漿分画製剤は、製剤によって国内外の複数メーカーから調達可能なものから特定のメーカーでしか製造されていないものまで多岐に至ることから、その脆弱性を検討する上で、製剤個別に評価することが求められる。そこで、既存の製剤を高脆弱性から低脆弱性までに分類するための評価フローを作成した。フローの作成に際して「複数供給の有無」、「代替製品の有無」、「緊急性の有無」が重要な評価要素と考えられた。階層構造で示した場合、「複数供給の有無」、「代替製品の有無」、「緊急性の有無」の順に位置付けられた。

「高脆弱性」は、緊急性が高く、他社での製造が困難で、代替すべき手段のないものが該

当する。「中脆弱性」は、限定されたメーカーによって製造されているものと他に代替する製剤が存在するものが該当する。「低脆弱性」に分類される製剤としては、他社での増産が可能が可能なものが該当する。

### C.3 血漿分画製剤別のリスク評価

血液製剤は、輸血用血液製剤と血漿分画製剤に大きく分類される。血漿分画製剤はさらに血液凝固因子製剤、免疫グロブリン製剤、アルブミン製剤に分類され、その構成比は 16.6%、29.3%、54.1%となっている。我々は国内で流通している血液分画製剤の脆弱性を C.2 で示した評価手法に沿って高、中、低の 3 段階に分類した。

高脆弱性に該当するものとして血液凝固因子製剤（FⅠ、FⅡa/WF、FⅢa 製剤、FX、活性化プロテイン C、フィブリノゲン）、免疫グロブリン製剤（SCIG、ヒスタミン加グロブリン、IgG グロブリン）及び C1-インアクヒーターがあげられる。中脆弱性に該当するものとして組織接着剤、IVIG があげられる。IVIG は製剤により特定の疾患に対する適応がないことから代替品として使用するにあたり有効性・安全性の検証が求められる。低脆弱性に該当するものとして免疫グロブリン製剤（IMIG、抗 HBs、抗破傷風、抗 D）、血液凝固因子製剤（トロンビン、アンチトロンビン）、アルブミン製剤が該当した。

上記のリスクに起因する課題は 3 つある。それらについて検証を行った。

### C.4 課題 採血・採漿 「献血者の減少」

わが国における供血人口は平成 6 年度以降減少傾向を示し、特に若年層（40 歳未満）での減少が顕著である。とりわけ、この状況下で、供血に影響を与える因子として、感染症の流行とその予防措置に伴うものが考慮さ

れる。過去においては、プラセンタ製剤使用者に対する予防措置、デング熱流行に伴う予防措置に伴い献血の減少が認められる。今年度においても麻疹の流行が沖縄をはじめ各県で認められており、供血における感染症流行の影響は最も現実性が高く、将来的にも大幅な供給の減少は無視できない。その意味で、減ることを前提とした対策が不可欠である。具体的には、供給に応じた需要の調整が想定される対応であり、今日、血液製剤、血漿製剤の使用に際して指針が示されたところである。一方で、需要の縮小は生産側の規模縮小につながることとなり、結果として事業継続の安定性を確保することが困難となる。

### C.5 課題 生産 「輸血用血液製剤及び血漿分画製剤の製造体制」

日本、オーストラリア、カナダ、英国、フランスの採血、輸血用・血液分画製剤の製造体制について示すが、採血部分を非営利団体が、製造部分を営利及び非営利団体に委託あるいは有償で材料血漿を提供する体制となっている。このため、分画製剤は“規模の経済性”を追求することが難しく、“範囲の経済性”を追求する構造といえる。さらに、わが国においては、課題 1 に直面していることから競争原理を追求する構造は現状の体制を崩す危険性を孕んでいる。すなわち、内向きには発展を期待することは難しく、新たな需要を見出していくことが安定につながる。

### C.6 課題 流通 「血漿分画製剤の薬価及び原料血漿価格の推移」

日米での原料血漿単価の価格推移を示すが、わが国においては平成 23 年度を境に価格差が拡大しており、平成 26 年度においては、1ℓあたりの単価では米国 10,750 円に対して、わが国では 16,036 円と為替の影響を考慮し



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。その意味でも凝固因子を介さない新たな血液代替物の開発が喫緊の課題である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1) 論文発表

1. Eto A, Kanatani Y. Countering Bioterrorism: Current Status and Challenges - A Focus on Pharmaceutical Products and Vaccines -. ADC Letter. 2018. 5(2): pp50-52.
2. 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.
3. 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.
4. 金谷泰宏、市川学.被災地における保健医療情報の共有化技術の実装と課題.病院からの全患者避難 災害医療フォーラム全講演, 医薬ジャーナル社, 180-190, 2017
5. 金谷泰宏、市川学. 超スマート社会(Society 5.0)における医療サービス, 医療白書 2017-2018年版, 日本医療企画, 34-39, 2017
6. Iwata K, Fukuchi T, Hirai M, Yoshimura K, Kanatani Y. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions after the great east Japan earthquake, 2011. Medicine, 2017,96
7. Ochi S, Kato S, Kobayashi KI, Kanatani Y. The Great East Japan Earthquake: Analyses of Disaster Impacts on Health Care Clinics. Disaster Medicine and Public Health Preparedness, 2017,29:1-5
8. Chang S, Ichikawa M, Deguchi H, Kanatani Y. Optimizing the Arrangement of Post-Disaster Rescue Activities: An Agent-Based Simulation

Approach. JACIII 2017,21:1202-1210

9. Chang S, Ichikawa M, Deguchi H, Kanatani Y. A General Framework of Resource Allocation Optimization and Dynamic Scheduling. JCMSI 2017,10:77-84

## 2) 学会発表

1. Kanatani Y. Work Shop "Medical Preparedness for CBRNe Events". NCT ASIA PACIFIC JAPAN 2018; 2018 May; Tokyo.
2. Kanatani Y. Perspectives in satellite and simulation technologies for disaster response. World Bosai Forum IDRC 2017 in Sendai, Miyagi, 2017
3. Kanatani Y. Medical responses to CBRNe accidents. Non-Conventional Threat(NCT) Asia 2017 and the 8th SISPAT(Singapore International Symposium for Protection Against Toxic Substances) conference and exhibition, Singapore, 2017
4. 金谷泰宏. 血液製剤の安定的確保・供給体制の構築に向けた現状と課題. 第 23 回日本血液代替物学会年次大会. 2016 年 11 月; 東京. 同抄録集

## 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  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他





平成 28～30 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)  
総合研究分担報告(6)

## 血漿分画製剤事業者のコンプライアンス・ガバナンス体制の在り方

研究分担者 友清 和彦 一般財団法人化学及血清療法研究所 研究開発本部 臨床開発部  
研究分担者 津田 昌重 一般社団法人日本血液製剤機構 経営本部 経営戦略部

### 研究要旨

血漿分画製剤(分画製剤)の国内製造 3 事業者の事業形態は、株式会社、一般社団法人、一般財団法人と三者三様であるが、原料血漿を分画、製剤化し市場供給する点において事業内容が異なるものではない。株式会社ではコンプライアンス/ガバナンス体制構築が「会社法」、東京証券取引所による「コーポレートガバナンス・コード」において整備が要求されている。分画製剤事業者は血液法の管轄下において業を営むこと(法的特性)、原料血漿は日本赤十字社が採漿した献血血漿であること(原料特性)、単一の原料から各種精製工程を経て製剤が製造される連産品であること(製造特性)、複数のシングルサプライ品、適応症が同一でない同種製剤、同種であっても医療者側ニーズが異なる製剤(製剤特性)の特殊性を有している。「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」(血液法)は分画製剤事業者に対し、血液法の基本理念(安全性の向上、国内自給の確保と安定的供給、献血原料の適正使用等)に則り、「安全な血液製剤の安定的かつ適切な供給並びにその安全性の向上に寄与する技術の開発並びに情報の収集及び提供」を求めている。

過去には分画製剤による薬害が発生しており、これによる薬害被害者・遺族は分画製剤事業者の重要なステークホルダーである。分画製剤事業者に求められるコンプライアンス/ガバナンス体制とは、安全性の高い製剤、安心して使用できる製剤の安定的な供給を保障するものでなくてはならない。過去の分画製剤関連の不祥事事例では、コンプライアンス意識の欠如、ガバナンス体制の不備が不祥事発生の一因となっている。コンプライアンスの要は、“予防処置”と“リスクマネジメント”であり、コンプライアンス重視の組織体制が構築され、それに支えられた形で、安心と安全、製剤の安定供給を可能とする信頼性保証体制が機能する必要がある。

### A. 研究目的

会社法、コーポレートガバナンス・コードが求める企業のコンプライアンス/ガバナンス体制について総括し、分画製剤事業者の事業の特殊性、企業不祥事事例の分析及び考察から、分画製剤事業者に求められるコンプラ

イアンス/ガバナンス体制のあるべき姿を検討する。

### B. 研究方法

本研究は、厚生労働省、各企業のホームページとホームページにリンクした公開資料、

各種関連書籍、文献等を参考に実施した。

## C. 研究結果

### 1. 序論

血漿分画製剤の安定供給を阻害する要因には、自然災害と人的災害による要因の2つの場合が想定される。自然災害には、地震、台風等が想定され、災害による原料血漿の途絶、迅速復旧が困難な程の製造事業所の被害が生じた場合、製造設備、中間製剤の保管、出荷待ち製品にダメージが加われば安定供給に大きな支障を来す。一方で、人的災害にはテロ行為による製造所を含めた各種サプライチェーンの寸断が想定される場合や、法令等違反による製造事業の業務停止もあり得る。昨年発生した分画製造事業者による“承認書と異なる製造方法を用いて製造していた”事案では、当該事業者が製造していた12製品26品目の製剤が出荷停止処分となり分画製剤市場、医療機関、患者に混乱を来したことは記憶に新しい。上記不祥事案の原因究明を行った第三者委員会調査報告書では、不正製造が20年以上継続された要因は当該事業者のコンプライアンス/ガバナンス体制の欠如によると結論づけている。国内には、日本製薬株式会社(日薬)一般社団法人日本血液製剤機構(JB)、一般財団法人化学及血清療法研究所(化血研)の3つの分画製剤事業者が存在する。3社の存立形態は、株式会社、一般社団法人、一般財団法人と三社三様であるが、原料血漿を分画、製剤化し市場供給する点において事業内容が異なるものではない。本研究では、株式会社とその他の社団法人の機関特性を明確にした上で、法的拘束力を含めて整備されている会社法に基づくコンプライアンスの要件をまとめると共に、東京証券取引所が設定した「コーポレートガバナンス・コード」を読み解く

ことにより、カレントなガバナンス論を総括する。さらに、分画製剤事業者の特殊性と関与するステークホルダーを分析し、それら要因と分画製剤事業者に要求されるコンプライアンス・ガバナンス体制を検討する。さらに、コンプライアンス・ガバナンス体制の不備から生じた2つの不祥事案の経緯と事案発生の要因をそれぞれの第三者委員会報告書を基に分析し、コンプライアンス・ガバナンス体制のあるべき姿の検討を試みる。

### 2. 企業体のコンプライアンス/ガバナンス論

#### 2.1 株式会社、一般社団法人、一般財団法人の存立態様と機関特性

経済原則に従えば、経済活動を行う事業体は限られた生産技術のもとで、財(商品)の生産・販売から得られる利潤を最大にするように行動する。利潤は、収入(売上)から費用を引いたものであり、利潤を増大化するには、費用の減縮を試みながら収入を増やす方策が必要となる。利潤の一部は税金として納税され、一部は内部留保として蓄えられ再生産の原資となり、株式会社であれば一部は適正な割合で株主へと還元される。前述のように、国内には3つの分画製剤事業者が存在するが、それぞれ、株式会社、一般社団法人、一般財団法人と別々の存立態様で業務運営されている。

株式会社は、“会社法”に基づき、株主が構成員(会社法での“社員”)となり機関設計がなされる。株式会社には、会社の承諾なしに自由に譲渡できる株式を発行している公開会社と譲渡制限のついた種類株式のみ発行している譲渡制限会社(非公開会社)があり、また、規模により大会社とそれ以外の会社に分類される<sup>1</sup>。株式の公開と非公開、大会社とそれ以外では、取締役会の設置義務等、機関設

<sup>1</sup> 大会社は、資本金5億円以上、貸借対照表の負債

の部に記載された額の合計が200億円以上である株式

計のあり方が異なるが、大会社では会計監査人を置くことが必要とされるほか、取締役会の有無にかかわらず内部統制システムの構築義務が課される（内部統制に関しては 2.2 項にて詳述）。株式会社では株主総会が最高意思決定機関であり、取締役、監査役の選任・解任の権限をもつ。株主は株主利益を最大化する方策を選択することになる。

一方、一般社団法人、一般財団法人は“一般社団法人及び一般財団法人に関する法律”（一般社団法人法）を根拠に設立されている。一般社団法人は、最低 2 名以上の“社員”の“集合”に法人格を与え、最高意思決定機関は社員総会である。理事会の設置は義務ではないが、設置されれば業務執行の決定機関となる。“社員”に対して利益還元を行う必要はない。一般財団法人は、“財産の集合体（寄付等により提供された財）”に法人格が与えられる。最低 3 名以上の評議員から構成される評議員会が最高意思決定機関となる。一般財団法人には理事会の設置は義務付けられており、監事の設置も必要である。一般社団法人、一般財団法人共に、剰余金を分配しないという意味で非営利の法人であり、実質的な運営は運営主体である理事会（理事会の無い場合は理事）となる。

## 2.2 企業体のコンプライアンス論

コンプライアンスとは、会社等の組織が法令、企業倫理などの企業社会の規範に従い、事業に対する“社会的要請”に応えるための組織、ないしそのための「しかけ」を総称するものである [文献 1]。コンプライアンスの対象は法令に限られるものではなく、企業倫理等の企業社会における規範も含まれる点に注目したい。コンプライアンスの目的を実現するには、会社の目的である経営目標（規範）を達成

するために、同じ会社で仕事をする従業員全員が守らなければならないルールや仕組みが必要であり、これを内部統制と呼ぶ。会社法 362 条 4 項 6 号では、取締役会の業務として、「取締役の職務の執行が法令及び定款に適合することを確保するための体制その他株式会社の業務の適正を確保するために必要なものとして法務省令で定める体制の整備」が記載されている。会社の規模や事業の性質等に応じて適切な内部統制システムを構築、運用することは取締役等の善管注意義務・監督義務としても求められる。

コンプライアンスを達成するには、法令の内容の理解と社会的に責任ある行動をとることに加えて、法令違反、企業倫理に背く行為の芽を摘む“予防”対策、さらには上記事案が発生した後に、企業が受けるダメージを最低限に抑えるための“マネジメント”が必要である。これらは“予防処置”、“企業リスクマネジメント（ERM：enterprise risk management）”であり、コンプライアンス体制構築の基本骨格となろう。不祥事の発生をゼロにすることは不可能であるが、事前にその芽を摘むことは、発生した後で対処するよりも遥かにコストがかからず、リスク管理も容易である。内部通報制度、コンプライアンス教育等の予防処置の手立ては、不祥事の抑止力としても機能するであろう。また、ERM の観点では、内部監査と内部牽制は車の両輪として機能することが求められよう。可能な限り組織に横串のかかる内部監査、部署間での牽制機能を高めることは ERM に有効であろう。また、近年ではステークホルダーの多様化の中で、企業の社会的責任（CSR：corporate social responsibility）の遂行が普遍化されつつある。多様化したステークホルダーが、企業行動の監視を多面的に行うようになってきつつある。

会社。それ以外の会社とは、資本金 5 億円未満、負債

額が 200 億円未満である株式会社をいう。

吉川は『企業リスクマネジメント』の中で、CSR 活動の積極展開は ERM の向上と一体となりうることを以下のように説明している。

- 「1) ERM は、企業活動の中の、経営戦略、業務、財務報告、コンプライアンス等の経営側面の全てを目的範疇とし、目的のそれぞれに対して合理的保証を与えるものである。
- 2) 策定された経営戦略と CSR が反映されて実践がなされるには、企業の行動規範が経営戦略と CSR の連結器として稼働する必要がある。
- 3) 上記 1)、2)を進めると CSR の在り方が、行動規範という連結器を通して、当該企業の行動を CSR トーンに染め上げることになり、結果として、ERM に保証された経営戦略と CSR の在り方と実践は相互に関連しあい一体のものとなる。」[文献 2]

企業外ステークホルダーの監視機能を積極的に経営戦略に取り込んでいくことは、開かれた企業イメージの構築、不祥事防止の意味で当該企業のコンプライアンス体制のレベル向上に有効であろう。

## 2.3 企業体のガバナンス論～東京証券取引所「コーポレートガバナンス・コード」

### 2.3.1 「コーポレートガバナンス・コード」概要

株式会社のコーポレートガバナンス（CG）については、上場会社に適応されるコーポレートガバナンス・コード（CG コード）が 2015 年 6 月に東京証券取引所から発出された。CG コードは 5 大原則と 73 の原則から構成されており、上場会社は、機関投資家との対話を通じて会社の問題点を抽出、改善し、投資家

の議決権の行使を通して経営に規律を与えることが要求される [文献 3]。そもそも“ガバナンス”とは、ラテン語の語源である“gubernare”に由来し、“舵を取る”ことを意味し、リーダーは船尾に静かに座してめったに動かず、企業という船の舵を最小限の操作で進路から外れないようにすることが要求されるという [文献 4]。CG コードは企業に適正なガバナンスを行い、株主価値を最大にすることを要求している。

2014 年 2 月には機関投資家向けに、「責任ある機関投資家」の諸原則（日本版スチュワードシップ・コード）が有識者検討会により定められた。スチュワードシップとは執事・財産管理人を意味しており、他人から預かった資産を、責任をもって管理運用することを意味している。年金基金や投資信託会社はお金の運用を託した人達のために資金運用を行うものであるが、スチュワードシップ・コードは投資先企業の価値向上のために彼らが守るべき行動原則を定めたものである [文献 5]。CG コードと日本版スチュワードシップ・コードが車の両輪となり、株式会社のガバナンスの基盤を構築している。

### 2.3.2 「コーポレートガバナンス・コード」第 2 原則

CG コードは 5 大原則から構成されることは前述のとおりであるが、第 2 原則に“株主以外のステークホルダーとの適切な協議”が記載されている点は興味深い。以下に第 2 原則の考え方を引用する。

「上場会社には、株主以外にも重要なステークホルダーが数多く存在する。これらのステークホルダーには、従業員をはじめとする社内の関係者や、顧客・取引先・債権者等の社外の関係者、更には、地域社会のように会社の存続・活動の基盤をなす主体が含まれる。

上場会社は、自らの持続的な成長と中長期的な企業価値の創出を達成するためには、これらのステークホルダーとの適切な協働が不可欠であることを十分に認識すべきである。また、近時のグローバルな社会・環境問題等に対する関心の高まりを踏まえれば、いわゆるESG（Environment; 環境、Society; 社会、Governance; 統治）問題への積極的・能動的な対応をこれらに含めることも考えられる。上場会社が、こうした認識を踏まえて適切な対応を行うことは、社会・経済全体に利益を及ぼすとともに、その結果として、会社自身にも更に利益がもたらされる、という好循環の実現に資するものである。」[文献 3]

株主との関係を法制化したCGコードが株主以外のステークホルダーとの協働を問うている点に注目したい。ESG問題への積極的、能動的対応の要請は、CSRへの積極的な言及と解釈しても差し支えないであろう[文献 4]。CGコードは株主価値を最大化するとともにCSRを通じて企業価値の向上も目指すことを要求している。

上記の考えは、米国の製薬メーカー・メルク社（現在のMSD）にて1925年から1950年まで社長を務めたGeorge W Merck氏の以下の言葉と共通するものがある。

“ We try to remember that medicine is for the patient. We try to never forget that medicine is for the people. It is not for the profits. The profits follow, and if we have remembered that, they have never failed to appear. The better we have remembered it, the larger they have been.”  
[文献 6]

「私達は医薬品が患者のためにあることを思いおこそう。私達は医薬品が人々のためにあることを忘れてはならない。利益は

従属的なものであり、私達が、医薬品が患者のためにあること忘れなければ、決して利益を失うことはない。そのことをよりよく思い起こす程に、利益はさらに大きなものになる。」

医薬品が利益目的で生産される他の消費財と異なることを認識することは、医薬品製造業者の立ち位置を明確化する上で有益である。

### 3 分画製剤事業者の特殊性とコンプライアンス/ガバナンス

本項では分画製剤事業者の医薬品製造業者としての特殊性を考察し、関連ステークホルダーとの関係、コンプライアンス/ガバナンス体制の在り方を考察する。

#### 3.1 分画製剤事業者の事業体としての特殊性

分画製剤事業者は他の生物学的製剤業者同様に薬機法の管轄下において業を実施するものであるが、法的特性、原料特性、製造特性、製剤特性の4点において以下の特性を有している。

##### 1) 法的特性

分画製剤事業者には、血液法の管轄下で業を行うことが義務付けられている。血液法第3条（基本理念）には、(1) 安全性の向上に常に配慮して、製造され、供給され、又は使用されること、(2) 国内自給（国内献血により得られた血液を原料として製造されること）が確保されることを基本とし、安定的に供給されること。(3) 献血原料は貴重なものであり、適正に使用されること、(4) 国、地方公共団体その他の関係者は、各種施策の策定及び実施に当たっては、公正の確保及び透明性の向上が図られるよう努めなければならないという、4

点が記載されている。また、第7条では、「血液製剤の製造販売業者、製造業者及び販売業者は、基本理念に則り、安全な血液製剤の安定的かつ適切な供給並びにその安全性の向上に寄与する技術の開発並びに情報の収集及び提供に努めなければならない。」と述べられており、分画製剤事業者への基本理念達成への努力を義務づけている。さらに、第25条（需給計画）においては血液製剤の製造販売業者は翌年度の血液製剤の供給量を厚生労働大臣に届け出る必要があり、需給計画は公表の義務を負っている。したがって、分画製剤事業者の行う製造事業は、安定供給と適正使用をはかりつつ、国内自給を達成することが業の目標となる。このように、分画製剤事業は、国の定めた目標に向かって業を進めるという観点においては、他の医薬品とは一線を画している。

## 2) 原料特性

分画製剤の原料は血漿であり、分画製剤の使用はウイルス感染の潜在的リスクを負っている。過去には、エイズ、C型肝炎の感染事案もあり、製剤の安全性確保、向上は最優先の課題と言える。また、原料血漿は国の定めた需給計画に基づいて配分されるが、原料血漿の確保は日本赤十字社1社によって行われており、他医薬品製造におけるように、原料確保に複数のチャンネルを利用できない特性がある。分画製造事業者自身が原料コストの低減に直接関与することは難しい。また、確保された血漿は、「医療上の必要性が高いと認められる種類の血液製剤の製造に対し、優先的に配分される」ことも血液法25条第4項に記載されている。製造事業者への原料配分は医療上の必要性の下、配分されるのであり、売上が多いから配分が多くなるとは限らない点に注目したい。

## 3) 製造特性

国内事業社の分画製剤は血漿を“アルコール分画”することによって製造される。プールした原料血漿をアルコール濃度、pH、イオン強度を調整しながら各種中間原料画分へと分画し、その後、精製工程へと進み原薬を調製するのが常法である【文献7】。単一の原料から各種工程を経て製剤が製造される点から、分画製剤は連産品であると言われている。製造が終了すれば、多くの製剤は国家検定に処され、その後市場に供給される。製造開始から市場供給まで約6月の時間を要する。分画製剤は製造工程が複雑で、製造期間も長く、装置産業という特殊性もあり、製造体制の維持を目的とした定期的な設備更新が欠かせない。なお、アルコール分画で得られた中間原料画分を国内事業者間で共有することは、製造条件を記載した承認書の範囲内にあっては可能であろうが、現時点では難しい課題である。

## 4) 製剤特性

国内には一製造事業者しか供給できないシングルサプライ品が複数存在する。分画製剤の危機管理の上では、シングルサプライ品の供給途絶を回避することが最も重要な課題と言える【文献8】。例えば、静注グロブリン製剤は、4製剤が3社から供給されているが、適応症が4製剤で同一ではない。緊急時に適応外使用する場合には何らかの薬事的手続きが必要である。後述する化血研製剤の出荷停止に当たっては、55年通知のもと他社静注グロブリン製剤が適応外で使用可能となる特例措置が講じられた【文献9】。また、フィブリン糊は外科手術時の止血管理、縫合不全に用いられており、国内では国内メーカー1社、外資メーカー1社から供給されているが、両剤は

製剤特性（溶解性、粘度、適応するデバイス等）に違いがあり、一つの製剤のみではユーザーのニーズに応えることができない。さらに、血友病インヒビター患者に使用されるバイパス製剤は、国内メーカー1社、外資メーカー2社から供給がなされているが、血友病インヒビター患者の止血管理は極めて難しいため、バイパス止血治療においては、3製剤が相互に補完しあって共存している。このように、分画製剤には多様な側面があること、事実として長期に亘り供給を継続していることから他の医薬品への代替性に乏しい製剤である。

上記の内容をまとめると、分画製剤事業は、国内自給化を目的とした血液法の下で管理されており、原料は国内献血血漿に限定されている。分画製剤は、連産構造の中で製造されており、多くが国家検定を経ることから市場供給までに時間を要することが特徴である。また、分画製剤も他の医薬品と同様に薬価制度の中で薬価が下落し続けている。加えて装置産業という特殊性から定期的な設備投資を要するという特徴がある。

### 3.2 分画製剤事業とステークホルダー

上述のように国内の分画製剤事業は、血液法の主旨に基づき分画製剤の国内自給の達成を目的として運営されている。代替薬のないシングルサプライ品も複数あり事業そのものは極めて公的なものといえる。このような、国内分画製剤事業に対しては、以下のように多数のステークホルダーが存在する。

- 1) 患者
- 2) 医療機関・医師・看護師・医療関係者
- 3) 薬害被害者・遺族
- 4) 国
- 5) 地方公共団体
- 6) 販売会社・卸会社

- 7) 協業他社
- 8) 役員・従業員
- 9) 役員・従業員の家族
- 10) その他

分画製剤は、製剤特性上、ウイルス感染の危険性を完全には排除できない。HIV が混入した海外血漿を原料として製造された凝固因子製剤によって HIV 感染が生じ、1989年には国と分画製剤製造販売各社を被告として HIV 感染に対する損害賠償の民事訴訟が提訴された。1996年に本訴訟は和解に至り、和解に際して被告企業は原告に対して、「安全な医薬品を消費者に供給する義務があることを改めて深く自覚し、本件のような医薬品による悲惨な被害を再び発生させることがないように、最善、最大の努力を重ねることを確約する。」との誓約を交わしている。3.1項で述べたとおり、分画製剤事業者には、血液法第7条にあるように「安全な血液製剤の安定的かつ適切な供給」が義務付けられており、分画製剤事業者は他の医薬品メーカーには見られない特殊な事業特性の下で業を実施していることになる。

### 3.3 分画製剤事業者の特殊性とコンプライアンス/ガバナンス体制の関係性

前述のように、日本の分画製造事業者3社は、それぞれ存立形態は異なるが、原料血漿が善意の献血によって賄われた献血血漿である点、血液法を順守することを前提とした事業ビジョンの構築が求められる点で共通の土俵上にある。本来であれば、献血血漿としての原料血漿の“価値”は、採漿者、分画製剤事業者、その下流の流通チャネル各社、顧客である患者、医療関係者にも共有されるべきものであろう。あるべき姿は、製剤供給工程の上流から下流までが同一の理念の基で事業活動が展開されることであり、そのような価値

及び理念の共有化をベースに、事業体のコンプライアンス/ガバナンスは論じられる必要がある。

#### 4. 分画製剤事業者及び関連事業者のコンプライアンス/ガバナンス体制の不備によって生じた不祥事事例

2015年5月に発覚した化血研の不正製造問題は、第三者委員会報告では、化血研のコンプライアンス/ガバナンスの不備が招いた問題であると結論づけている。また、2009年に発覚したメドウエイ問題も同様に、以下、経緯をまとめ、分画製剤事案におけるコンプライアンス/ガバナンスの意味を検討したい。

#### 4.1 化血研の不正製造問題～第三者委員会報告書からの考察

##### 4.1.1 概要

第三者委員会報告 [文献 10]の記載事項から、本事案の概要は以下のようにまとめられる。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) は、2015年5月28日及び同月29日、化血研に対し、立入調査を行い、その結果、化血研が製造販売する国内献血由来の血液製剤のすべてが承認書と異なる製造方法により製造されていることが判明した。厚生労働省は、同年6月5日、化血研に対し、化血研が製造販売する血漿分画製剤のうち12製品26品目について出荷を差し止めるとともに、速やかに承認内容の一部変更申請等必要な対応を行うよう指導を行った。承認書と製造方法の不整合箇所は31箇所にわたり、最も早いものは遅くとも1974年頃より行われ、その多くは1980年代から1990年代前半にかけて生じていた。また、遅くとも1995年頃までには、化血研の血漿分画部門の一部で虚偽の製造記録を作成するようになり、また、遅くとも1998年頃までには、同部門において重

大な不整合が厚生労働省等当局の査察により発覚することを回避するために、あたかも承認書に沿って製造しているかのような虚偽の製造記録を組織的に作成するなど、各種の隠ぺい行為に及ぶようになった。

##### 4.1.2 原因分析

第三者委員会報告によれば、本事案の発生原因は、1) 遵法意識、規範意識の著しい欠如と2) 組織管理体制、つまりコンプライアンスとガバナンスの問題であると結論づけており、1) を3項目、2) を6項目で分析している [文献 10]。

- 1) 遵法意識、規範意識の著しい欠如
  - (1) 血漿分画部門におけるコンプライアンス体制の欠如
  - (2) 経営層をはじめとする化血研全体の遵法意識、規範意識の欠如
  - (3) 薬害エイズ事件の被告としての反省の著しい欠如
- 2) 不整合及び長期にわたる隠ぺいを可能にした化血研の組織管理体制
  - (1) 製造部長が一変承認申請の決裁権者を兼務
  - (2) 血漿分画部門の閉鎖性と部門内における情報共有の欠如
  - (3) 血漿分画製造部門内の縦割り体制
  - (4) 経営体制と行き過ぎたトップダウン
  - (5) 品質保証部門の機能不全
  - (6) 薬事部門の機能不全

第三者委員会は、総評の段階で“化血研が不整合や一変承認申請の不備を防止するためには、監督機関との間で緊密なコミュニケーションをとることは必要不可欠であるところ、そのようなコミュニケーションを欠いた化血研の閉鎖性、独善性が本件不整合や隠ぺいを



生じさせた最大の原因であると推認される。”とし、ベースに「研究者のおごり」があったとしている。3.2 項に記載しているように、薬害被害者は化血研の重要なステークホルダーであり、化血研内部での薬害教育の在り方等に対しても疑問が呈せられたものであろう。

#### 4.1.3 再発防止策

化血研では、本件不整合及び隠ぺいなどを行った事実を受け、大要として以下に掲げるテーマごとに再発防止策を策定し、実施している[文献 10]。

- 1) 遵法精神の徹底（厳正処分、コンプライアンス教育）
- 2) 経営体制・ガバナンス体制の改革（外部理事・監事の登用、理事・監事人事等の透明化、評議員会の監視機能の強化、人事ローテーションの改善等）
- 3) 品質システムの構築（所内 PQS（pharmaceutical quality System）プロジェクト立ち上げなど）
- 4) 品質（確認）システム改革の展開（サイト QA（quality assurance）体制構築、納入業者管理、抜き打ち監査の実施等）
- 5) 上記再発防止策の実施の担保（定期的な報告）

上記対策に対して、第三者委員会は以下のように評価している。「化血研の再発防止への取り組みは、本件不整合や隠ぺい、コンプライアンス体制の問題点が生じた原因を分析した上で策定し、一部実施されたものであり、従来の化血研のコンプライアンス体制、ガバナンス体制、PQS 体制等からは大きな前進が見られ、同種事例の再発を防止するために有効な施策である。」、「本委員会としては、上記の化血研の再発防止策に加えて、化血研にお

ける企業倫理の確立、適切なガバナンス体制の確立等を提言したが、今後、これらの施策等が確実に実行されることを強く期待する。」等である。

2.2 項で述べたようにコンプライアンスの要は、“予防処置”と“リスクマネジメント”であるが、製剤の安定供給、安心して使える製剤を保證する観点では、高いレベルの信頼性保證体制が要求される。分画製剤の製造特性は、連産品構造にあり、上流の製造工程での工程変更、逸脱行為は下流工程の製剤に影響を与える。製造途中において何等からのトラブルが生じた場合、下流工程への影響を除外することは極めて難しい。4.1.3 項で述べた化血研問題の改善にあるように、内部牽制を含んだサイト QA の設置はリスクマネジメント上も非常に有効な手法と考えられる。また、組織横断的な内部監査体制を整えることは、リスクマネジメントレベルをさらに向上させるであろう。

## 4.2 メドウェイ問題～社外調査委員会報告書からの考察～

### 4.2.1 概要

第三者による社外調査委員会報告 [文献 11] の記載事項から、本事案の概要は以下のようにまとめられる。

メドウェイ注（5%製剤と 25%製剤）は、世界初の遺伝子組換え型アルブミン製剤であり、株式会社バイファ（バイファ）が製造し、親会社である田辺三菱製薬株式会社（田辺三菱）が販売していた。2008 年 8 月、バイファの従業員からメドウェイ 5%製剤一変申請の安定性試験に不正行為があるとの報告を受け、田辺三菱は社内調査の結果、メドウェイの承認申請及び一変申請の品質試験において、ラット PCA 反応（2005 年 10 月～2007 年 3 月に行われた 5%製剤の実生産バリデーションの

規格試験及びその後の安定性試験) 界面活性剤含量(2006年10月~2008年10月に行われた5%製剤の安定性試験の参考試験) アンモニウム含量(2002年7月から2008年10月に行われた安定性試験の参考試験) 重合体(2004年6月から2008年3月に実施された25%製剤及び原液の製剤規格試験および原液規格試験)で不正行為があり、2009年3月、田辺三菱はメドウエイ5%製剤の一変申請の取下げおよび同製剤の承認の返上並びにメドウエイ注25%製剤の自主回収を行った。

#### 4.2.2 原因分析

第三者による社外調査委員会報告によれば、バイファは2003年1月、企業倫理・法令遵守体制の確立を目指して、コンプライアンス・プログラムを制定し、コンプライアンス・オフィサー及びコンプライアンス推進委員会の設置、コンプライアンス研修の実施、社内ルートと社外ルートのホットラインの設置等を実施していたが、これらの各種施策は機能しなかったという。また、問題行為の発生原因として、1) 製造承認の遅れ; 承認申請から3年以内の1999年にはメドウエイの製造開始予定が、製造販売開始が2008年と遅れ、工場への大規模投資(130億円)の資金回収、運転資金に多大な出費を余儀なくされた。2) 血漿分画製剤事業の特性; 問題に関わった担当者は血漿分画製剤の開発製造に携わった経験があり、血漿由来アルブミンに代わって、ウイルス伝搬の可能性のない遺伝子組換えアルブミン製剤の上市を強く望んだこと、上記経験から貴重な原料を無駄にしたくない意識、上市までには純度を上げ安全性を確保できるとする見通しの甘さ。3) 担当者の規範意識の欠如; 医薬品の製造従事者としての職業倫理、責任感、規範意識の欠如、の3点が挙げられている。また、本件問題行為が担当部門内で

組織性を持って行われ、長期間継続して実施されていたこと、親会社からの派遣された管理職と現地採用の人員の人事構成の二面性、ベストケースのみによる事業計画による累積事業損失の拡大という局面において、不可逆的に生じるコンプライアンス上のリスクに対して抜本的な対応を取らなかったことにあることが原因と分析している[文献11]。

#### 4.2.3 再発防止策

第三者による社外調査委員会は再発防止策として7項目を提言している[文献11]。

- 1) 事業計画立案時におけるリスクマネジメントの強化
- 2) 会社合併における両社固有のリスクの評価と対応
- 3) 子会社における適切な人事組織体制及び人材確保
- 4) 医薬品製造事業に従事する従業員に対する研修・教育体制の充実
- 5) 内部通報制度の充実
- 6) リスクのレベルに応じた不正行為防止のための組織・作業手順の改善
- 7) リスクのレベルに応じた内部監査の方法の確立

全項目共にリスクマネジメントに重点が置かれており、特に、1)、6)、7)は開発におけるリスクマネジメントに焦点が当てられている点に注目したい。

#### 4.3 課題抽出

化血研、メドウエイ事案共に、コンプライアンス/ガバナンスとリスクマネジメントが問われた事案である。また、両報告書共に組織内の“風通しの悪さ”が問題点として上げられている。“風通しの悪さ”とは閉鎖的な組

織運営を意味しているが、化血研問題では“いきすぎたトップダウン” [文献 10]、メドウエイ問題では、“人事構成の二重構造”で表現されている [文献 11]。メドウエイ問題では事業計画のリスクマネジメントが問題視されているが、化血研事案では、その点における言及は見出せない。しかしながら、不正製造が20年間にわたって行われていた事実を鑑みれば、化血研事案における事業計画のリスクマネジメントの問題は、メドウエイ事案よりも深刻ではないかと思われる。両事案共に、公的事業であること、安定供給の責任があることが圧力となった経緯を踏まえると、事業計画立案段階からガバナンスが働かないために、無理な事業計画を押しとおそうとする姿勢が結果的に不祥事に繋がったと見るべきであろう。化血研事案では、分画製剤事業運営の硬直性が強く指摘されている。部門の閉鎖性と共に部門内でも情報共有が欠如し、縦割り組織で、部門内への別部門からの人材異動がほとんどなかったと記載されている [文献 10]。閉鎖的組織では適材適所のポジショニングは困難であり、“風通しの悪さ”が加速されたものと推測される。

不祥事を発生させた企業が不祥事を再発させないようにするためには、一時的・表面的な対応だけでは改革は不足しており、厳しい環境の中において、非常に短い期間で組織文化を望ましい方向に改革し、コンプライアンスを定着させる必要がある。岩倉は、『コンプライアンスの理論と実践』の中で、企業の組織文化を次のように述べている。「組織文化というものは、過去長期間にわたって“成功の要因”として組織成員の間に共有され、行動規範化し、正当化されてきたものである。」「組織を真に改革するためには、方針、戦略、機構などの改革だけでは不十分であり、組織文化の革新とこれと整合性のある

行動規範、意思決定プロセス、コントロール制度、評価システムの再構築がなくてはならない。」 [文献 12]

教育の重要性は両事案の報告書に記載されているが、“教育は知識を提供してくれるが、教育で既成概念を変えることは難しい”とも言われる。榎本は、『意思決定のためのリスクマネジメント』の中で、「失敗を経験した人に「あるべき論」を説くよりも、「やらないでいるとどうなるのか」の視点からリスクマネジメントの大切さを教え込む方が既成概念を変換（パラダイムシフト）するには効果的である」と述べている [文献 13]。

## D. 考察

### 1. 分画製剤事業の特殊性と課題

分画製剤事業の特殊性は、原料血漿供給の一元化により、原料コスト構造を製造事業者の意思で容易に変更できない点にある。また、薬剤価格は薬価制度の下、薬価改定毎に低減し、年毎に事業の収益性は減じられていく。製造設備の更新、製剤の改善改良にはコストがかかり、収益の一部はそのような対応のために内部留保として蓄える必要がある。分画製剤事業は、血液法の目的に沿った事業運営を行う点で公的性格が極めて強い一方で、自立した経営が求められるという課題を抱えている。

### 2. 分画製剤事業者に望まれるコンプライアンス/ガバナンス体制

C 3.1 項で検討したように分画製剤事業は血液法の理念に則り分画製剤の国内自給を目的として事業運営を行うものである。分画製剤事業者は、分画製剤の供給量を厚生労働大臣に届け出る必要があり、国は需給計画公表の義務を負っている。したがって、血液法の目標達成のために分画製剤事業者は需給調整

において国と連携することが極めて重要である。さらに、原料血漿の供給元である、日本赤十字社との関係性は、唯一の原料供給元としてより深い連携が図られるべきであろうし、分画製剤が国内献血血液を原料としていることをサプライチェーンの各ステークホルダーと共有化することが望まれる。過去の薬害訴訟との関係から、薬害被害者、遺族を含めたステークホルダーの意見もガバナンス体制構築に反映されるべきであろう。監査体制は、研究開発から経理、販売まで横串の刺さるものがあり、そこから抽出された課題をコンプライアンスまたはリスクマネジメント委員会等で協議できる体制が望ましい。リスクマネジメントの観点では、ウイルス汚染対策は最重要課題であり、問題抽出からリスクアセスメント（リスク特定 リスク分析 リスク評価の一連のフロー）対策実施が常時稼働できる体制の構築も必要であろう。これらの体制の上に、安心して使える製剤であることを担保する信頼性保証体制が整備されることになろう。

### 3. 分画製剤事業者に望まれる機関特性

現在、国内の分画製造事業社の存立形態は、株式会社、一般社団法人、一般財団法人と三者三様である。機関特性上、株式会社は株主が構成員であり、株主への利益還元が主要な活動目的となる。分画製剤事業の特性は、C3.1項で述べたように、法的特性、原料特性、製造特性、製剤特性の4点にまとめられたが、いずれの観点においても、分画製剤は他の医薬品に比較して公益性が高く、医療上不可欠な製剤が多い。さらに、国内事業は規模拡大が難しく、薬価制度の下、薬剤価格は低下を続けており、医療ニーズの高い製剤があるにもかかわらず収益性は低い。一方で、原料特性上、製剤へのウイルス汚染のリスクを完全に

は排除できない課題を抱えている。製剤には医療ニーズに合わせて常時改善改良に努める必要性和技術進歩に合わせた適切なウイルス汚染対策を講じる必要性が求められる。

このような事業環境を考慮すると、分画製剤事業者が株主への利益還元を目的とした株式会社の場合、国内において長期間安定供給を行うには、株主の多くが事業の公益性を十分に把握・理解し、事業運営に協力する必要がある。一方で、一般社団法人、一般財団法人の場合は、構成員への利益還元義務がなく、公的事业に特化しやすく、利潤を内部留保として事業計画のための各種投資（安定供給、製剤改良、ウイルス対策等）を行いやすい。会社法は一般法人法よりも事業体に対してコンプライアンス/ガバナンスを強く求めている面もあるが、一般社団法人、一般財団法人の場合、役員や監事を指名委員会もしくは会員総会等、株式会社と同等レベルのガバナンス機関を設定すれば、公的事业展開により適した機関になり得るだろう。

### E. 結論

分画製剤事業者のコンプライアンス/ガバナンスを考える上で重要な視点は、「自立した経営」の中で、「公的事业」を展開することにある。「自立した経営」とは、独立して事業計画を組み上げ、独自の視点であるべき姿を追求することである。さらに、「公的事业」であることは、分画製剤事業者が、分画製剤の法的特性、原料特性、製造特性、製剤特性の観点で他の医薬品と異なることを認識した上で、血液法の基本理念に則り、安全な製剤の安定的な供給と安全性向上のための技術開発の義務を負っている点にある。コンプライアンスの要は、“予防処置”と“リスクマネジメント”にあり、分画製剤事業は、これらの点を踏まえコンプライアンス重視の組織体制の構築が

要求され、その上に、安心・安全と製剤の安定供給を保証する信頼性保証体制が機能する必要がある。ガバナンスはそのような組織体制の構築・維持の舵取りを行うことを意味するものであろう。適切な組織体制を構築することはもちろんであるが、コンプライアンス/ガバナンス体制のレベルを向上させるためには、ステークホルダーである患者や医療関係者等に対して、適切な情報を開示し透明性を確保すること、そして対話を通じて得られた声に耳を傾け経営に生かすことも重要と考える。適切な組織体制の構築を達成することにより、高レベルのコンプライアンス/ガバナンス体制が実現できるであろう。分画製剤事業者を含め、どのような事業体であろうと、社会環境に適合する事業目標を設定し、目標達成のため日々努力を重ねながら事業運営を行い、事業継続 (going concern) を目指すことが企業の使命であり、社会的責任である。分画製剤事業者の目指すところは、血液法で明確に規定されており、必要度の高い製剤を安定的に供給しつつ、分画製剤の国内自給化を達成することにある。血液法の目的は国民の保健衛生の向上に資することであり、コンプライアンス/ガバナンス体制も分画製剤事業者の目的に合致したものである必要があることは言うまでもないことである。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

未定

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

#### <参考文献>

1. 浜辺陽一郎、図解 コンプライアンス経営 (第4版)、東洋経済、2016
2. 吉川吉衛、企業リスクマネジメント、中央経済社、2007
3. 株式会社東京証券取引所、コーポレートガバナンス・コード～会社の持続的な成長と中長期的な企業価値の向上のために～、2015年6月1日
4. 小平龍四朗、企業の進化を問う グローバル・コーポレートガバナンス、日本経済新聞出版社、2016
5. 日本版スチュワードシップ・コードに関する有識者検討会、「責任ある機関投資家」の諸原則 日本版スチュワードシップ・コード ～投資と対話を通じて企業の持続的成長を促すために～、平成26年(2014年)2月26日
6. <https://www.merck.com/about/our-people/gw-merck-doc.pdf>
7. Cohn EJ, Strong LE, et al. Preparation and properties of serum and plasma proteins; a system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids. J Am Chem Soc. 1946 Mar;68:459-75.
8. 津田昌重 友清和彦、研究分担報告(3)「血漿分画製剤の製造実態と供給上の問題点およびこれら背景因子に関する研究」、平成27年度厚生労働省科学研究費補助金・厚生労働科学特別研究事業・研究課題番号 H27-特別-指定-028「危機管理の観点からの血漿分画製剤の安定的確保・供給体制の構築に関する研究」平成27年度 総括・研究分担報告書 研究代表者 河原和夫 2016、p.131-138
9. 厚生労働省保険局医療課長、免疫グロブリン製剤の医療保険上の取扱いについて、

保医発 0626 第 1 号、平成 28 年( 2015 年 )

8 月 30 日

10. 一般財団法人化学及血清療法研究所第  
三者委員会、調査結果報告書、2015 年 11  
月 25 日
11. メドウエイ問題社外調査委員会、メドウ  
エイ問題社外調査委員会 報告書、2010  
年 4 月 2 日
12. 岩倉秀雄、コンプライアンスの理論と実  
践、商事法務、2008、p.4-7
13. 榎本徹、意思決定のためのリスクマネジ  
メント、オーム社、2011、p.163



平成 28～30 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)  
総合研究分担報告書(7)

アジア諸国における血漿分画事業の動向と日本の血漿分画事業者  
によるアジア諸国への貢献の可能性に関する研究

研究分担者 津田 昌重 一般社団法人 日本血液製剤機構  
研究協力者 尾崎 豊隆 一般社団法人 日本血液製剤機構

研究要旨

海外の血漿分画事業者と東南アジア諸国における血漿分画事業の動向を調査したところ、欧州や韓国の血漿分画事業者が東南アジア諸国で血漿分画工場建設を計画していたが、タイ以外では多くが頓挫していることがわかった。

血漿分画工場を建設し継続運営するには、工場建設への初期投資の負担、工場運営に係るランニングコストの負担、原則、当該国内において原料血漿で 30 万 L 程度相当の血漿分画製剤の需要、研究開発力の維持、安全な原料血漿の確保、を必要とする。しかし、現在の東南アジア諸国では経済力が十分ではなく、血漿分画工場を建設、維持するために必要な血漿分画製剤の需要量に至っていない。また、安全な原料血漿を確保するための GMP が整備されていない国も存在する。

世界的な血漿分画製剤の需要増に伴い、原料血漿の必要量は増加の一途をたどっていることから、東南アジア諸国でも自国で原料血漿を確保することが必要となってきている。自国の原料血漿による血漿分画製剤の自給率を向上させるには、国外の血漿分画事業者に製造を委託することを優先し、将来に環境が整った時点で工場建設を考えることが得策と考える。

東南アジア諸国からはアルブミンや免疫グロブリンのニーズがあるものの、日本の血漿分画事業者は日本での国内自給を達成していないアルブミンや免疫グロブリンを輸出することはできない上に、販路も持ち合わせない。このことから、製品を輸出するよりも製造を受託することで東南アジア諸国に対して貢献できる方策と考えられる。

また、採血システムが未整備の国に対しては、All Japan でこれらを整備する支援することも貢献できる一つと考えられ、血漿分画製剤の製造受託を含めて、東南アジア諸国に対して貢献できる可能性がある。

A. 研究目的

欧米や中韓等の血漿分画事業者の戦略及び  
アジア諸国における血漿分画事業の動向を調

査するとともに、日本の血漿分画事業者によ  
るアジア諸国に対する貢献の可能性について  
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、BioPlasma Asia 2017、4<sup>th</sup> APEC Blood Safety Policy Forum 及び調査会社からの購入資料をもとに調査した。

## C. 研究結果

### 1. 海外の分画事業者の動向

海外血漿分画事業者の最近の情報を項目毎に一覧にまとめた。

また、海外血漿分画事業者の最近の設備投資についても調査をおこなった。大手の血漿分画事業者(Shire、CSL Behring、Grifols 等)のみならず、中堅の事業者(LFB、Kedrion、Sanquin)も生産規模拡大に向けた設備投資を進めているが、韓国事業者も同様の路線を歩もうとしていることが確認された。

### 2. 東南アジア諸国での血漿分画製剤市場

現在、東南アジア諸国に主な血漿分画製剤を供給している企業を国別にまとめた。欧米の大手血漿分画事業者は東南アジア諸国に血漿分画製剤を供給しており、韓国の Green Cross や SK Chemicals、中国の Shanghai RAAS も一部の国に供給していることがわかる。

また、今回調査した国の中では、タイが自国に血漿分画工場を持ち自国の献血血漿からの製品を供給しており、マレーシアとシンガポールでは自国の献血血漿を輸出し国外の血漿分画事業者で製造された製剤を自国に戻し供給している。

### 3. 東南アジア諸国における血漿分画工場建設の動向

#### タイ

タイ赤十字、タイ政府及び韓国の血漿分画

事業者である Green Cross が血漿分画工場建設に向けて活動し 2015 年に工場が完成した。製造する製品は、アルブミン、免疫グロブリン、血液凝固第 VIII 因子であり、タイ当局の許可を取得し、出荷を開始している。

#### インドネシア

フランスの血漿分画事業者である LFB と血漿分画工場建設に向けた交渉が行われていたが、その後断念している。その後もインドネシアの血漿分画工場建設に向けた方針は変わらず、韓国 Green Cross と計画を検討していたが、計画が進んでいる様子はいかたがえない。

#### マレーシア

LFB と工場建設に関する検討を行い契約も締結していたが、投資採算がおりあわず LFB は本件からの撤退を表明したとのことであった。

#### シンガポール

従来のアルコール分画法とは異なる技術による小規模の工場建設を目指す Prime 社が工場を建設したと発表したが、長期にわたり認可には至っておらず、何らかの課題があると推察している。

#### ベトナム

2015 年からイタリアの血漿分画事業者である Kedrion と工場建設に向けた交渉が行われていたが、2016 年に断念した。

### 4. 東南アジア諸国における血漿分画事業

東南アジア諸国では、血漿分画工場建設を目指したが、タイ以外の国々では実現していない状況にある。その要因として血漿分画事

業の特性と東南アジア諸国における血漿分画製剤の市場特性が考えられることから、これらを整理した。

#### 血漿分画工場への投資

血漿分画事業は、装置産業といわれるように、血漿分画工場を建設するためには膨大な投資を要する。一般の医療用医薬品と異なり、原料血漿から最終製品までの製造工程は長く、それだけ多くの設備や装置を必要とすることから、例えば数十万 L 規模の工場を建設するには日本円で数百億円の投資が必要と推定される。工場建設後も設備の維持や GMP 要件の水準向上への対応にも継続的な設備投資も必要となる。また、老朽化に伴い 20～30 年に一度は建替えあるいは大規模な改修が必要となる。

東南アジア諸国では先進国に比べ人件費が安価であることから、東南アジア諸国で血漿分画工場を建設するには、先進国ほどの投資を要しないと考えられがちだが、血漿分画製剤の製造に用いる設備や装置は、特殊なものが多く、それらの供給業者としては欧米の数社しか存在しないものが多い。さらに血漿分画製剤は、最終製品に熱をかけて滅菌することができない無菌製剤であり、製造工程において無菌操作の環境を整備しなければならないことから一般の医療用医薬品と比べ高価な設備や装置を必要とする。よって、たとえ東南アジア諸国であろうとも血漿分画工場を建設、維持するには先進国並みの投資が求められる。

#### 血漿分画事業のコスト構造

日本国内における血漿分画事業と一般の医療用医薬品事業のコスト構造を比較した。

血漿分画事業は一般の医療用医薬品事業と

異なり、製造原価に占める原料血漿の割合が高く、製造原価率が約 50～60%と高い。

また、製造原価率の高さゆえに利益率が低く、研究開発への投資も一般の医療用医薬品事業と比べ十分に捻出できない構造にあり、新たな製品開発や技術導入への投資が少ないことが特徴である。

このことは日本に限らず、海外の血漿分画事業者でも同じ構造にある。ただ、海外の大手血漿分画事業者は 1990 年代から M&A や工場拡大により規模を拡大したことにより、研究開発費を増大させるが可能となった点は、日本の血漿分画事業と異なる点である。

#### 東南アジア諸国の血漿分画製剤市場

血漿分画製剤は高価な医薬品であることから、GDP と血漿分画製剤の使用量には一定の相関が認められる。東南アジア諸国の GDP が欧米と比較して低いことが、東南アジア諸国において血漿分画製剤の使用量が少ない原因と考えられる。

また、東南アジア諸国の血漿分画製剤市場をみると、アルブミンの使用量に比べ、免疫グロブリンの使用量が極めて少ない。製剤毎の市場の不均衡は、原料血漿を有効利用できないことを意味し、製造原価に占める原料血漿の割合が高い特性をもつ血漿分画事業にとっては、より採算性を悪化させる要因となる。

#### 5. 世界的な原料血漿の必要量

世界的な血漿分画製剤の需要増に伴い、原料血漿の必要量も増加の一途をたどっている。増加する原料血漿は、主に米国で確保されており、世界の原料血漿確保は米国に大きく依存している状況である。

一方で数百万 L を超える血漿 (recovered plasma) が使用されず、廃棄されていることが報告されている。

## D. 考察

### 1. 東南アジア諸国での血漿分画工場建設

継続的な人口増加と高い経済成長率、血漿分画製剤の国内自給という考え方を背景に自国に工場を持つとする国がある。しかし、数十万 L 規模の工場を建設するには日本円で数百億円の初期投資を要するうえ、工場建設後も継続的な設備投資も必要となる。

血漿分画事業は一般の医療用医薬品事業と異なり製造原価率が高い特性であるのに加え、東南アジア諸国では市場規模が小さいのみならず、製剤毎の市場の不均衡があることから、より採算性を悪化させる要因がある。

さらに低い利益率であるため新技術導入のための研究開発への投資も捻出できず、継続的な運営も困難となることが想像できる。

東南アジア諸国では将来にわたる継続的な血漿分画事業の運営は困難を極めることが容易に想像でき、自国に血漿分画工場を建設することは第一選択とはならないと考える。自国での血漿分画工場を建設するためには、さらなる経済成長等の環境改善が必要である。

したがって、東南アジア諸国が自国の献血血漿を有効利用し、国内自給を目指すのであれば、まずは国外の血漿分画事業者へ製造委託することを考えること、将来自国に血漿分画工場を建設できる環境が整った時点で建設を考えることが得策と考える。

### 2. 世界的な血漿分画製剤の需要増に伴う原料血漿確保の必要性

世界での原料血漿の必要量は増加の一途をたどっているが、その確保は米国に大きく依存している状況であり、米国に依存しすぎな

い原料血漿の確保が必要である。

一方で、数百万 L を超える血漿 (recovered plasma) が使用されず廃棄されていると言われている。その要因としては、東南アジア諸国においては、自国の献血により輸血用血液製剤の供給に努めているが、輸血用血液製剤毎の供給量の不均衡によること、採血にかかる GMP が整備されておらず原料血漿として使用できないことが考えられる。上述した米国に大きく依存する原料血漿確保に対し、東南アジア諸国で余剰となっている血漿成分を自国の血漿分画製剤の供給に利用することは、国内自給の観点のみならず、将来にわたる血漿分画製剤の安定供給の観点からも有用な手段と考える。

### 3. 日本の血漿分画事業者による東南アジア諸国に対する血漿分画事業への貢献

東南アジア諸国に対する血漿分画事業への貢献については、以下の三点が考えられる。

#### 製品の輸出

日本の血漿分画事業者は血液法により国内自給への貢献が求められており、輸出貿易管理令の「血液製剤の輸出承認について」において、輸出が制限されている。例外は、委託加工貿易、PKO 活動時、外国政府からの要請に基づく人道支援(安定供給に支障がない場合)の場合である。

昨今、薬事・食品衛生審議会血液事業部会において、輸出貿易管理令「血液製剤の輸出承認について」の改定に関する議論がなされている。近い将来条件付きで血漿分画製剤を輸出できるようになったとしても日本の国内自給を優先すべきであり、現時点で国内自給率が 100%に達していないアルブミンや免疫グロブリンは輸出すべきではないと考える。ただし、将来国内自給が 100%達成した上で、東南アジア諸国のニーズと合致すれば、未利

用となる中間原料を利用して製品を輸出することは考えられる。

また、東南アジア諸国においては、すでに欧米の血漿分画事業者が子会社や代理店を通じて血漿分画製剤を輸入販売している。これに対し日本の血漿分画事業者は、東南アジア諸国での販路を持ち合わせていないことから、販路の構築や既存輸入品とのゼロからの競合を余儀なくされ、新規参入には多大な労力と時間を要することになる。

#### 製造受託

輸出貿易管理令の「血液製剤の輸出承認について」にすでに記載されている「委託加工貿易」であり、法改正を伴うのを待たずとも対応することができる。

製造受託では、委託国の国内献血から得られた原料血漿を原料として製造した製剤を委託国に戻すので、委託国の国内自給に貢献することができること、これまでに無駄にしていた委託国の献血血漿を利用して将来にわたる血漿分画製剤の安定供給に寄与できること、をメリットとして挙げることができる。

また、日本の血漿分画事業者にとって、東南アジア諸国との血漿分画製剤の製造受託は、委託国の行政や赤十字等との契約になることから、製品の輸出とは異なり、東南アジア諸国で販路を構築せずとも、既存の輸血用血液製剤の流通経路を活用できる可能性がある。

#### 採血システムに関する支援

東南アジア諸国においては、採血のシステムが脆弱であったり、GMP が整備されていない国が存在する。

このような国に対し、日本の血漿分画事業者自らによる援助は困難かもしれないが、All Japan によって支援することは可能であるかもしれない。このような支援を通じて東南アジア諸国で採血システムが整備され、その血漿を血漿分画製剤の製造に用いることができ

るようになり、さらに日本の血漿分画事業者が製造受託を行えば、その国への自給に貢献できることになる。

## E. 結論

東南アジア諸国においては、工場への膨大な設備投資、原料血漿費により製造原価高である血漿分画事業の特性、各国の経済力に起因する小規模の血漿分画製剤市場等の経済的観点から自国に血漿分画工場を建設することは困難と考えられ、将来も血漿分画製剤は輸入に頼らざるを得ない。

世界的な血漿分画製剤の需要増に伴い、原料血漿の必要量は増加の一途をたどっていることから、東南アジア諸国では自国で使用される血漿分画製剤の安定的供給のためには、自国の原料血漿を有効利用し国内自給に役立てることが肝要と考えられる。

現時点において、日本の血漿分画事業者は、東南アジア諸国からニーズのあるアルブミンや免疫グロブリンを輸出することができないこと、東南アジア諸国において販路を有さないことから、製品を輸出するよりも製造を受託することが最も東南アジア諸国に対して貢献できる方策と考えられる。

また、採血システムなどが未整備の国に対しては、これらを整備する支援も日本が貢献できる一つと考えられ、血漿分画製剤の製造受託を含めて、その国の自給に貢献できる可能性がある。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

未定

## H. 知的財産権の出願・取得状況

該当なし



# 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 (8)

## 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。

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。

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。

## 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。

また、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。

## 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。

## 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 年当時の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 因子製剤の出荷停止時は、市場が混乱し、他の血液凝固第 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 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 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。

**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





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

研究分担者 松田利夫 (北里大学 薬学部 社会薬学部門)

研究代表者 河原和夫 (東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科)

### 研究要旨

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

血液センターにおいて品質管理を十分にいき、それらの国々の廃棄血漿を原料血漿として使用することができれば、それにより開発途上国においても NAT 検査を導入することが可能になるなどの利点があると考えられた。

わが国においても海外からの血漿分画製剤の製造委託が始まる。開発途上国では自ら先進国が満足する GMP 基準を作成し、実行することは難しい。製造委託等を希望する国には、具体的な受入れ基準を示し、また、その査察および指導をするような支援を考えるべきではないかと思われる。このような支援により、それらの国の規制作成にも寄与でき、輸血用血液の安全性も確実により良いものとなるであろう。近年、衛生環境の改善により日本人の免疫グロブリンの抗体価は低下している。アジア地域の血漿はそれらを補う重要な資源であると考ええる。

### A . 研究目的

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

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

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

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

## B．研究方法

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

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

(倫理面への配慮)

本研究は「血漿分画製剤の安定的確保・製造供給体制のあり方に関する研究」の一環として、東京医科歯科大学において審査を受けた。倫理委員会など承認番号は下記のとおりである。

倫理審査：M2017-195

利益相反マネジメント委員会：C-G2017-056

## C．研究結果

### ラオスの基本情報

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

は2.1%(2016年,計画投資省)であった。

### ラオスにおける輸血用血液の採血・供給状況

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

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

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

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

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

血液代金

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

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

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

#### 検査関連

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

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

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

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

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

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

#### 血漿分画製剤

ラオスでは血漿分画製剤はアルブミンのみが使用されているといっても過言ではない。調査を実施したピエンチャンの主要 5 病院では、2014 年と同様 Mother and Child Hospital では血漿分画製剤が使用されていなかったが、そのほかの 4 施設ではアルブミンの使用量は確実に増加していた。<sup>2)</sup>

グロブリン製剤(IVIG)は今回も Children Hospital 1 病院のみで使用されていた。使用症例数は 5 症例から 15 症例に増加していた。しかし、前回は韓国の援助を受けて通常 350 USD するものが 150 USD と安く入手出来ているとの話であったが、現在はその援助は打ち切られており、患者は IVIG を購入するためにタイに行くという。そのため、IVIG の価格は不明である。

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

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

#### D . 考察

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

#### 集約化について

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

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

ただ、完全な集約化は未だ難しい。家族血が 6%残っており、十分量が採血できているとは言えず、これら緊急輸血のための家族からの採血した血液の検査は各血液センターに残さざるを得ない。

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

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

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

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

## NATの導入について

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

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

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

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

なお、昨年から蘇州にある中国企業がラオ

スへNAT試薬の販売を画策している。

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

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

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

## 血漿分画製剤とその原料血漿

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

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

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

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

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

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

ラオスでは FFP はほとんど使用されていない。しかし、ラオスの献血者の血漿は、さまざまな免疫グロブリンを含んでいる。抗 A、抗 B 抗体の抗体価は高いが、デングウイルス

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

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

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

開発途上国では自ら先進国が満足する GMP 基準を作成することは難しい。わが国は製造委託等を希望する国には、具体的な受入れ基準を示し、また、その査察および指導を実施すべきではないかと考える。このような支援により、それらの国の血液製剤の規制作成にも寄与でき、輸血用血液の安全性もより高められると思われる。

#### 国の規制と血液事業

APEC 白書の中にひとつだけラオスにとっては困難な課題がある。国家により組織され運営される血液機関を確立させることとされていることである。ラオスの血液事業は、当初、国が実施していた。しかし、ペレストロイカの失敗により、1990 年頃には経済が破たんし、困窮にあえぐ国民は献血から離れ、買血

に変わった。再び献血へ舵を切るため、1992年、政府は血液事業をラオス赤十字に委嘱した。ラオス赤十字は赤十字赤新月社連盟に緊急アピールを出し、日本赤十字社がこれに答えることとなった。

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

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

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

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

## E . 結論

第5回 APEC Blood Safety Policy Forum で検討された集約化と規制の調和をラオスに当てはめるにあたっての問題点等を検討し、わが国の国際協力の在り方について考察した。NAT 検査を実施するにあたっては集約化が必要と思われる。しかし、ラオスの人口は少なく、必要な輸血用血液は限られたもので、集約化を行ったとしてもそれほど多くのコスト削減は見込めない。一方、廃棄している FFP

を血漿分画製剤の原料血漿として製造委託することは重要である。開発途上国では自ら先進国が満足する GMP 基準を作成することは難しい。わが国は製造委託等を希望する国には、具体的な受入れ基準を示し、また、その査察および指導をするような支援を考えるべきではないかと思われる。このような支援により、それらの国の規制作成にも寄与でき、輸血用血液の安全性もより高めるものになると思われる。

謝辞: 本研究を行うにあたり、資料を提供いただいたラオス赤十字 National Blood Transfusion Centre 所長 Dr. Chanthala Souksakhone、タイ赤十字社 National Blood Center 副所長 Ms. Pawinee Kupatpwintu 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 28～30 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(10)

アジア諸国に最適な血液事業の在り方、当該国の国力に応じた  
検査体制等の整備に関する研究

研究分担者 松田利夫 (北里大学 薬学部 社会薬学部門)

研究要旨

輸血用血液に対する安全性の確保のため、国ごとに最良と考えられる対策をとっている。さまざまな国の対策を知り、自国に反映させることは重要である。本研究はアジア諸国に最適な血液事業の在り方、当該国の国力に応じた最適な検査体制等の整備を目的としている。本年度はロシア、台湾、ラオスの血液事業について、担当者と意見交換をするとともに、公表資料からその現状を調査した。ロシアでは血漿分画製剤の使用は第 因子製剤以外のアルブミンやグロブリン製剤の使用は限られたもので、人口が近い日本と比較してもはるかに少ない。輸血用血液の検査は ABO、RhD 以外の血液型にも注意を払い、また、核酸増幅検査(NAT)を導入しているにもかかわらず、血漿製剤に対しては積極的なクアランチンを実施している。台湾では血漿分画製剤を国外に委託製造しているが、血漿由来の第 因子が過剰となっていた。これらの知見を基に、アジアの開発途上国ラオスにおける最適な血液事業の在り方、検査体制について考察する。

A . 研究目的

アジア諸国に最適な血液事業の在り方、当該国の国力に応じた最適な検査体制等の整備について調査・検討する。

輸血用血液に対する検査は基本的には同じであるが、細部については国ごとにさまざまである。血液型は人種ごとに異なることから輸血時に適合させるべき血液型の検査は異なる。感染症に対する検査も、国により異なる。感染症に対する検査は、技術の進歩により、自動検査機器による高感度の免疫学的検査法が開発されている。また、核酸増幅検査(NAT)も普及してきた。これらの検査法の中には多額の資金が必要なものもあり、検査法の選択などは国ごとに異なる。

血漿分画製剤原料に対する検査も同様である。血漿分画製剤の製造に関する WHO のスタンダードがあり、原料血漿の HIV, HBV, HCV, HAV, B19 のミニプール NAT を製造所が実施することを推奨している。1) しかし、NAT のプールサイズなどは製造所ごとにまちまちである。

一方、血漿分画製剤の使用量は国ごとに大きく異なる。その主な理由は、血漿分画製剤は高価であるので経済的な問題が大きいと思われる。ロシアにおいては、第 因子製剤は西洋諸国と同程度使用されているが、それ以外のアルブミンやグロブリン製剤の使用量は非常に少ない。

本年度はこのロシア、また、血漿分画製剤を委託製造している台湾の血液事業を中心に、さらに開発途上国のラオスを加えて、輸血用血液の検査体制等について調査・検討した。

## B．研究方法

ロシア、台湾、ラオスの血液事業について、担当者と意見交換をするとともに、公表資料からその現状を調査した。

意見交換を行った担当者は次の通りである。

### 1. ロシア

サンクトペテルブルク市血液センター -

副所長 Dr. Rustem Serazetdinov

モスクワ市 Sklifosovsky Research

Institute for Emergency Medicine

血液銀行 所長 Dr. Igor Vysochin

モスクワ市 Pirogovskogo Center

輸血医学教授 Dr. Eugene Zhiburt

### 2. 台湾

台湾献血基金台北捐血センター -

所長 洪 正昇 医師

技術部長 白 舜仲 博士

淡水馬偕記念医院

名誉顧問 林 媽利 博士

### 3. ラオス

ラオス赤十字

副社長 Dr. Sing Menorath

中央血液センター - 所長

Dr. Chanthala Souksakhone

(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

### 1. ロシアの血液事業

ロシアの国土は 1 千 7 百万 km<sup>2</sup> で日本 (37.8 万 km<sup>2</sup>) の約 45 倍だが、人口は 1 億 4 千 8 百万人で日本 (1 億 2 千 7 百万人) と大差ない。ロシアの血液事業に関するデータを引用している。2)

血液事業は大統領令に基づき実施されているが、その下位の文書が 800 ほどある。その多くの基準は EU の基準に基づいて施行されているが、EU の基準は毎年更新されるので、それに合わせて国の基準も新しく更新していくのがとても大変だという。

ロシアの血液センター - は政府の管轄下にあるものと地方政府の管轄下にあるものがある。今回、サンクトペテルブルク市衛生部の管轄している血液センター - とモスクワの救急病院 Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine の中にあるモスクワ市が管轄している血液銀行を訪問した。

サンクトペテルブルク市では市の衛生部の管轄している血液センター - と、政府の管轄する輸血研究所および病院の血液銀行 (11 カ所) で血液事業が行われている。サンクトペテルブルク市が管轄している血液センター - は、付属施設としてプ - シキン市にもう一つ血液センター - がある。また、献血車が 2 台稼働しており、サンクトペテルブルク市とその周辺地域に血液を供給している。この血液センター - は年間の採血者数は約 25,000 人、採血量は全血およびフェレ - シス合わせて約 18,000 L である。

献血するに当たっては、本人確認をするた

めパスポートが必要で、ロシア人以外の外国人は献血できないという。採血前には血球数、ヘモグロビン値等血液学的検査及び血清タンパク検査を実施し、その数値を基に医師が判断している。全血の採血量は450mLで63mLのCPD液と保存液としてはSAGMが入っている。献血バッグは日本と同様のもので、初流血は50mLほどを除去し、それは検査用検体とする。

血液型の検査としてはABOとRhDのほか、Rh型因子(EeCc)およびK抗原を検査している。

感染症のルーチン検査は隣のビルにCentral Diagnostics Lab.があり、そこで実施している。サンクトペテルブルク市の血液センターと病院の感染症に関する免疫学的検査とNATはすべてそこで実施している。ただ、血液センターのNATは個別で検査しているが、病院の血液銀行からのものは6本プールで実施しており、検査機器も委託先により異なっていた。

その他にも感染症に対する対策は積極的に取り組んでいる。血小板製剤に関してはすべての製剤の無菌試験を実施していた。血漿製剤(有効期間3年)は6カ月のクアランチンを実施している。6カ月後に電話等で再検査を依頼する。しかし、再検査に訪れるドナは約70%とのことで、この比率を上げることが問題となっている。何回か電話で呼び出しを行うが、最終的に再検査に来なかった献血者の血漿を使用する場合は病原体不活化処理をするとのことであった。

モスクワでは、市の衛生部が管轄している血液センターと15の病院の血液銀行、そして政府の管轄下の血液センターと80-90ぐらいという多くの病院の血液銀行で血液事業が行われている。

Sklifosovsky Research Institute for

Emergency Medicineの血液銀行の献血者数は年間3万人ほどで、昨年度の採血は約12,000Lの全血採血を行っているという。採血は午前中が中心とのことで、私が見学した日は午前中64人が献血し、全血採血が46人、赤血球フェレシスが1人、血小板が2人、血漿が5人であった。全血採血をしたものは採血後すぐその場で白血球除去を行っていた。主として血液は当該病院で使用するが、過不足がある場合は血液センターあるいは他の病院との需給調整を行う。

この病院では、まれな赤血球や血小板の液体窒素による凍結保存を行っていた。クリオプレシピートの製造は行っておらず、市の血液センターから供給してもらうとのことであった。

ロシアでは輸血用血液は日本のように画一的なものではなく、必要に応じて処理をしている。輸血血液中の白血球除去は全国的に見るとまだ少ない。

血漿分画製剤は、以前は高価であることと、輸入することが難しくあまり使用されていなかったが、現在では輸入製品も使用することができるようになったという。私が訪問したPirogovskogo Centerではアルブミンはバクスタ社の輸入製品を使用していた。しかし、フィブリノゲン製剤としてはクリオプレシピートを使用しているという。

## 2. 台湾の血液事業

台湾の血液事業は医療財団法人台湾血液基金会により実施されている。血漿分画製剤は台湾血液基金会で集めた血漿をオーストラリアのCSL社に製造委託している。危機管理上、日本にも血漿分画製剤製造委託が行われることとなった。

今回は、台北捐血センターおよび淡水馬偕紀念医院輸血医学研究センターを訪問し、担

当者と意見交換を行った。

台湾の血液センターは、日本の影響を強く受けており、血液のスクリーニングに用いる機器はPK7300を用いている。また、ALTの検査も実施している。HBV, HCV, HIVについてはミニプール NAT(8本プール)もすでに実施している。

しかしながら、CSL社では台湾から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 NAT による検査を実施しているという。

台湾における血漿分画製剤の使用量に関しては、やはりアルブミンがたくさん使用されている。そのため、アルブミンの自給率は10%にすぎない。それに対し、グロブリン(IVIG)の自給率は100%である。しかし、その使用量は非常に少ない。IVIGは高価なため政府がその使用を制限しているという。

台湾血液基金会は CSL 社と第 VIII 因子製剤の製造も契約している。しかし、第 VIII 因子製剤は健康保険の支払いが遺伝子製剤のみを対象としているため、大量の第 VIII 因子製剤が期限切れを迎えようとしている。そこで、インドへ医療支援として送ることとなったという。

なお、日本へはアルブミンと IVIG のみの製造委託を行うという。

### 3. ラオスの血液事業

最近のラオス血液事業は、採血数、供給数ともに微増で安定している。首都ビエンチャンでの供給は全血から閉鎖経路により調製された赤血球液に大きくシフトしている。血液使用量の多い疾患はサラセミアである。病院での検査が発展し、この患者数が増加しているという。今後、適合血供給が課題となると考えられる。

マラリアは急激に減少しており、昨年はビ

エンチャンではこの疾患への投与を理由とした輸血用血液・血液成分の供給は0であった。一方、デング出血熱は増加しており、輸血用血液・血液成分の供給も増加している。

成分製剤の供給により、さまざまな疾患への輸血が増加しているものの、未だ FFP、血小板、クリオプレシピテートなどは限られた医師しか使用しておらず、使用総数は非常に少ない。さらなる使用法などの周知を図る必要がある。

最近の問題は、抗 HIV 抗体と梅毒の陽性者が急増していると考えられる検査データが出ていることである。

### D. 考察

ロシアとラオスの血液事業には似ている点がある。それは、両国ともベ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、買血に変わったことである。その後両国とも再び献血へ舵を切った。

現在、ラオスでは献血の不足分は7.8%で、それらを親族・友人等からの献血で賄っているという。一方、ロシアでは未だ買血が残っている。ロシアには買血に関する「血液および(または)血液成分に対して報酬を支払うケース、また、そのような場合の支払額について」という連邦法が2012年に施行されている(別添1)。しかし、現在では買血の占める割合は全供血者の2%に過ぎない。

なお、ロシアでは、全血40回、フェレシス60回の献血で表彰され、それにはさまざまな特典が付与される。

血液型は人種により大きく異なる。ロシアでは白人が多いため、RhとK抗原を重視した輸血を実施しており、すべての献血者のこれらの表現型を検査している。そして、まれな血液型は、買血によってでも採血をし、凍

結保存をしている。日本でも Rh 型関連抗体、特に抗 E はよく検出され、複合抗体として存在するケースが多い。抗体陽性、特に Rh 系抗体陽性の場合には表現型を合わせて輸血することも重要であると思われる。

また、輸血前検査はタイプアンドスクリーニング法を実施している。交差適合試験は患者が不規則抗体を持っているときのみ実施するので、その件数は非常に少ないという。これも日本では未だ交差適合試験が主流であるので今後の検討課題と思われる。

一方、台湾では RhD 陰性者は非常に少数 (0.3%) で、かつ血清学的に陰性でも、その 1/3 は DEL である。3) それよりも、医師の認識不足で RhD 陰性血の供給を待つ間に患者が死亡する例が発生したことから、RhD の検査は不要であるとされてきた。しかし、輸血検査の自動化が進み、病院、血液センターにもカラム凝集法による自動機器が導入され始めた。カラム凝集法の血液型判定用カードは ABO オモテ・ウラ検査と RhD のカラムが 1 枚のカードになっており、このカードを使用し ABO 型のみを検査すると、病院は大きな赤字になるので、RhD も検査し、保険点数を請求しなければならなくなったという。

また、日本では抗 Dia による副作用があるので、不規則抗体スクリーニングに Dia 抗原陽性の血球を用いるが、台湾をはじめ東南アジアの国々では抗 Mia が問題となることが多い。最近、日本赤十字社の協力を受けそのモノクローナル抗体の作製に成功したという。今後の台湾の血液事業に大きく役立つことと思われる。

ラオスにおいても Mia 型は重要である。サラセミアの患者が多いことから、それらの患者へは Mia 型も考慮し、表現型を合わせた輸血が望まれる。

輸血感染症検査に関しては、個別 NAT の導

入により日本では輸血による感染症は非常に少なくなった。輸血用血液の NAT は多くの国で導入している。しかし、この検査の導入は国の経済力と大きく関係しており、ラオスをはじめ開発途上国では未だ導入できていない。GDP per capita が 5,000 USD 以下の国ではそのほとんどが実施できていない。

一方、日本赤十字社とタイ赤十字社が共催するアジア地域赤十字・赤新月社血液シンポジウムへ参加しているアジアの国々では、そのほとんどが輸血関連感染症検査で陽性を示した献血者には医学的指導等を実施し、その後の献血を排除している。それにより一定の効果を示しており、献血者の陽性率は毎年減少している。4) しかし、先進国と比較すると開発途上国での陽性率は未だ高い。

ラオスでは、最近、抗 HIV 抗体陽性者が急増している。その多くは若者であるという。世界的には HIV の問題が落ち着いてきたせいか、諸外国からの HIV 関連の支援が終了し、国民への広報がなくなっている。また、ラオスでは陽性者の確認検査などを実施する予算もなくなったという。

その一方で、ラオスではクリオプレシピテト製剤が米国の支援により調製できるようになった。そして、現在、クリオプレシピテト製剤の使用を推進している。クリオプレシピテト製剤の使用にあたっては輸血後感染症の注意がより必要になる。ロシアのような積極的なクアランチンの実施などが望まれる。定期的献血者の血漿の使用も一つの手段であろう。

血漿分画製剤をラオス人のほとんどは購入する経済力がない。また、ラオスの人口は 600 万人に過ぎず、自国で分画製剤を作るのは無理がある。

ラオスでは新鮮凍結血漿 (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。ラオス人では抗 A 抗 B 抗体の抗体価が高いが、デングウイルスをはじめ、HAV、HBV、HEV の陽性率も日本人よりはるかに高い。5, 6) さまざまな感染症に対する IgG 型抗体を含む血漿は、グロブリン製剤の原料としては有用と思われる。

日本人の免疫グロブリンは、衛生環境の改善などにより、近年、低下している。ラオス人と比較し明らかに力価が低い。ただ、ラオス人では ABO 血液型に対する凝集力価も高いので、その抗体の血漿分画製剤への混入による溶血性副作用を心配する声もある。幸い、最近の技術革新により、抗 A 抗 B 抗体除去フィルタ - がすでに開発されており、それを導入している企業もあるという。

血漿分画製剤の製造所での NAT 検査、抗 A 抗 B 抗体除去フィルタ - の導入により、開発途上国からの原料血漿の使用は安全性にそれほど大きな影響を与えないと思われたい。

## E . 結論

アジアの貧しい国の人々には分画製剤は高価で入手が困難である。購入できたとしてもアルブミンで、グロブリン製剤は難しい。安全性の確保に NAT の導入が重要であることも間違いない。しかし、NAT を導入できない貧しい国でも定期献血者を増加させ、献血者の積極的な献血後のケアと血漿製剤のクアランチンなどで安全性を高めることは可能と思われる。一方、それらの国の血漿は分画原料として有用である場合がありそうである。有用な資源を委託製造することにより、わずかであろうが価格を抑えることも可能であると考えられる。

## 文献

1) WHO Recommendations for the

production, control and regulation of human plasma for fractionation.

2) . . . . .

2014

：  
No 3 (TOM 16) 4-13, 2015.

3) Lin M. Taiwan experience suggests that RhD typing for blood transfusion is unnecessary in southeast Asian populations. *Transfusion* 46:95-98, 2006.

4) Co-organized by the Japanese Red Cross Society and the Thai Red Cross Society. *Proceedings:*

*Securing Safe Blood ( V ). The Fifth Red Cross and Red Crescent Symposium on Blood Programs in the Asian Region 2007.*

*Securing Stable Supply of Safe Blood ( I ). The Sixth Red Cross and Red Crescent Symposium on Blood Programs in the Asian Region 2010.*

*Securing Stable Supply of Safe Blood ( II ). The Sixth Red Cross and Red Crescent Symposium on Blood Programs in the Asian Region 2015.*

5) 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 - .平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリー



サイエンス政策研究事業) 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 27 年度総括・研究分担報告書 p.93-9102, 2016.

6) 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.

#### F . 健康危険情報

該当なし。

#### G . 研究発表

##### 1 . 論文発表

山本大介、鈴木順子、松田利夫、ラオス血液事業の調査報告、公衆衛生 ( 81 ): 433 - 437、2017

##### 2 . 学会発表

Toshio Mazda、Source plasma: donor testing and quality control in Japan. 23rd of blood transfusionist conference、Moscow, Russia、2017 年 12 月

松田利夫、山本大介、鈴木順子、河原和夫、ラオスにおける血液製剤使用状況、日本薬学会第 136 年会、横浜、2016 年 3 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 28~30 年度厚生労働行政推進調査事業

(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)

総合研究分担報告(11)

### クロアチアの血液事業

研究協力者 菅河真紀子(東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科)

研究代表者 河原和夫(東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科)



#### 研究要旨

我が国の血液事業を推進するにあたって献血に長い歴史を持つヨーロッパの国々は大変良い手本となる。今回は、IPFA(International Pacific Flactionation Association)の開催国であったクロアチアの献血事業について調査し、その政策を分析した。我が国の血液事業において売血が禁止となったのは1964年であるが、クロアチアでは既に1953年より100%善意による献血が実現されていた。献血体制が確立されるまでには約25年の歳月を要したが、クロアチアの人々は、自分たちで築きあげた無償献血の精神を国民の誇りとしており現在でも大切にそれを引き継いでいる。血液事業は、赤十字とNBDCが中心となって運営されているが、赤十字が主に献血思想の普及、啓発の役割および献血、輸血計画を受け持ち、NBDCは採血業務を担当している。献血率は全国平均すると我が国とほぼ同じ程度の成績であるが、地域によって格差があり、熱心な地域では10%を超えている。

#### A.研究目的

我が国の血液事業推進研究において、諸外国の血液事業体制、政策が非常に良い手本となる。ヨーロッパの中でも古くから100%無償献血を実現しているクロアチアの血液事業を調査し、我が国の改善点を探る。

#### B.方法

IPFAの開催されたクロアチアの首都ザグレブの赤十字血液センターに訪問し、日本の血液事業の資料やデータと引き換えに先方の資料、データを収集した。また、採血現場や検査室を見学し情報交換を行った。

#### C.結果

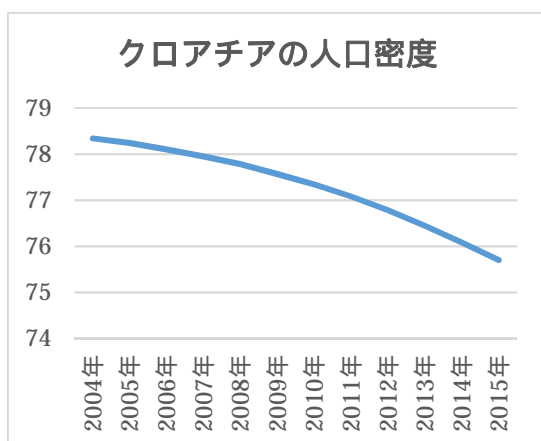
##### 1、クロアチア共和国の基礎データ

クロアチアは、イタリアの右隣にある共

和制国家で 1991 年にユーゴスラビア社会主義連邦共和国より独立した。この国は、第二次世界大戦中、日本とは正式な同盟国であっただけでなく(日独伊三国同盟)2009 年以降も準同盟関係(日米同盟および NATO によりアメリカを共通の同盟国とする関係)にあり、日本とは伝統的に深い友好関係で結ばれた国である。西にスベロニア、北にハンガリー、東にボスニア、ヘルツェゴビナ、セルビアと国境を接しており、昔から不安定な歴史を繰り返している。一人当たりの GDP は 13,401 ドルで、旧ユーゴスラビア諸国の中ではスロベニアに次いで 2 番目に高く、隣国ハンガリーを若干上回る。

人口・・・416 万人 日本約の約 30 分の 1  
 面積・・・56542 m<sup>2</sup>  
 首都・・・ザグレブ  
 GDP・・・573 億ドル(2013 年) 山口県とほぼ同じ規模

(グラフ 1)



## 2、クroatiaの血液事業

クroatiaの献血の歴史は日本よりも古く、1953 年に 100%無償献血を達成してい

る。もちろん、それまでの献血は、有償で行われており、もっぱら家族や知り合いからの血液を採取し輸血に使っていた。その頃は献血事業を統括する組織もなく、臨床の現場で緊急の輸血が行われていただけで、検査体制も不十分だった。献血体制が確立するまでには約 25 年の歳月が要されたが、クroatiaの人たちにとって無償献血へのこだわりは強く、多くの苦難を乗り越え、現在の体制を確立した。

(図 1)



血液事業はクroatia赤十字と NBDC が中心になって行われており、赤十字はドナーのリクルートメント 血液事業全般の運営 国民への献血啓発および献血教育 一年間の献血、輸血事業計画 検査、採血、輸血に対する基準管理などを担っている。一方、採血業務は NBDC によって行われている。

採血量は、450m L 一種で、女性は 4 ヶ月に一回まで、男性は 3 ヶ月に 1 回まで献血ができ、血小板の成分採血については、年間最大 12 回まで献血できることになっている。検査は、HBV、HCV、HIV、梅毒のスクリーニング検査および HIV、HBV、HCV の NAT を行っている。(表 1)

法規制は、EU 指令に従っており、欧州評議会発行の基準をもとにしている。保健省は、安全な血液製剤の安定供給、献血者のリクルート、生産における検査基準などを法的に管理する責任がある。BTC (国立輸血センター)は血液製剤の販売収入や、輸血患者に対する検査収入によって運営されている。血液製剤の価格は国によって定められており、国内は同一価格である。他の EU 諸国に比べて安価である。医療費は、保険によって支払われることになっており、血液製剤も例外ではない。

施設に関しては、国立のザグレブ血液センターを中心に、Osijek, Rijeka, Split の 3 地域に地域血液センターがあり、さらに Dubrovnik, Varazdin, Zadar の 3 地域に準地域センターが置かれている。(図 2)

(表 1)

Blood Quality Tests		
	JAPAN	CROATIA
ABO		
Rh		
irregular antibody screening		
serologic test for syphilis		
HBsAg		
HBc		x
HCV		
ALT(GPT)		
HIV-1		
HIV-2		
HTLV-1		x
B19 antigen test		x
NAT HBV		
NAT HCV		
NAT HIV		

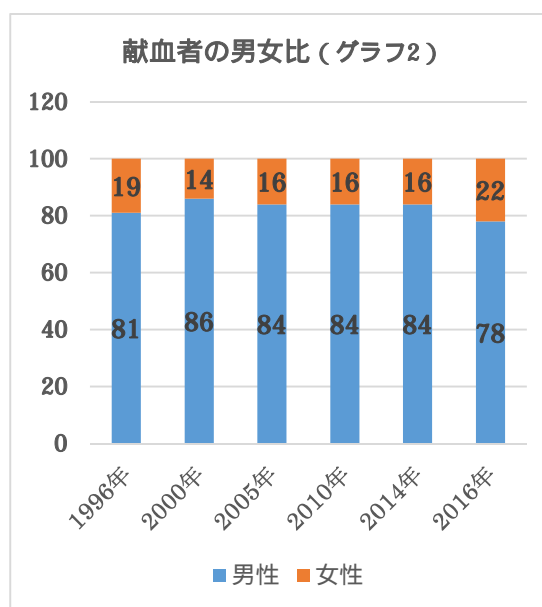
\* Selected groups / New blood donors and after transfusion and pregnancy /

地域センターに任されている仕事は、献血による血液の収集 血液のサンプル検査。 血漿製剤の製造 血液製剤の貯蓄と配送 原料血漿の貯蓄と供給。 国内輸血ネットワークなどである。一方、輸血に関する施設は、35 施設あり、血液センターの支所が 8 個と病院施設が 27 個ある。

(図 2)

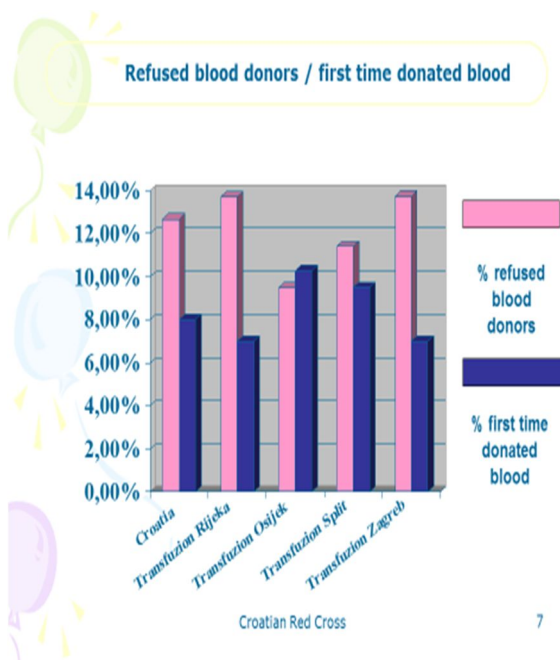


2016 年の献血者数は、197294 人で、性別の内訳はグラフ 2 のとおりである。我が国に比べて女性の比率が非常に低い。



グラフ 3 は献血できなかったドナーと初回献血者の%を表している。日本の場合、検査落ちはおよそ 16.3%であるので、10%を切る地域があるのは驚きである。検査の体制が甘いのか、住民が健康なのか、健康な者のみ献血する傾向があるのかわからない。グラフからすると初回献血者の割合と検査落ちの割合は都市によってまちまちで、多くの都市で検査落ちの%が初回献血者の%を上回っている。首都であるザグレブでの献血量が国全体の多くを占めるわけだが、ザグレブでの検査落ち割合は、13.8%と比較的高く、初回献血者の割合は低い。

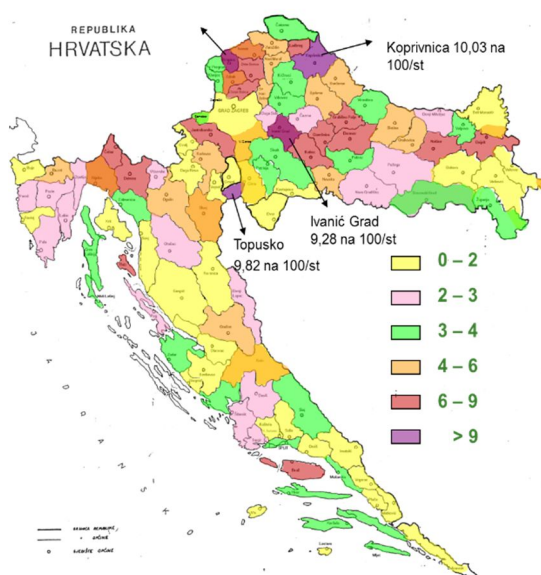
(グラフ 3)



国民の無償献血の誇りも強く、現在も活発に献血活動が行われているが、クロアチアも我が国と同じく少子高齢化しており人口が減少傾向にある。高齢者医療で輸血の需要が伸びる中、献血推進活動に力を入れ、2016年の献血量は国全体で160000ユニット、献血率は4.29であった(日本の献血率は4.1)。

一見すると我が国と変わらないように見えるが、クロアチアは地域によって献血率に非常に差があり、例えば、図3にあるように成績の良い地域は10%を越えているにもかかわらず、悪い地域は1%にも達していない。平均4.3近くを達成するには、限られた地域で大変な努力がなされていることが伺える。

(図 3)



2016年の輸血による感染結果は表2、表3である。

また、各製剤の廃棄率については表4である。

(表 2)

陽性		HBV	HCV	HIV	梅毒
ID-NAT	and Serol. Test	13	4	3	NP
Only Test	Serol. Test	0	3	0	5
ID-NAT	WP inf.	1	0	0	NP
	Ocult	2			

test	HBV inf.(OBI)				
TOTAL		16	7	3	5

(表 3)

年度	血液ユニット数	OBI 感染症 陽性	罹患率 /1,000,000
2013	183,072	21	11
2014	183,410	18	10
2015	193,312	10	5
2016	197,294	2	0.1

(表 4)

血液成分	血液成分数	廃棄した血液成分数	廃棄率(%)
赤血球	191,040	4,461	2.34%
血小板	131,126	9,352	1.38%
新鮮凍結血漿	75,838	17,112	22.56%
血漿蛋白分画	102,687	27,592	26.87%
KRIO	10,737	387	3.60%
QC	14,166	332	2.27%

献血場所についてみると、1991年にユーゴスラビア社会主義連邦共和国から独立する前は、勤務地周辺での献血が多かったが、独立後は、自宅周辺での献血が多くなっている。独立前の職場を中心とした生活から個人中心の生活に変化している様子がうかがえる。(グラフ 4)

(グラフ 4)

### 献血場所



クロアチア赤十字では、献血推進の一環としてクロアチア大統領による表彰が行われている。女性は、1、5、10、20、25、35、55、75 回の時に、男性は 1、10、20、30、40、50、75、100 回の時に表彰される。また、女性は 25 回、男性は 35 回献血をすることによってヘルスサービス研修への出席を免除される。献血活動中の事故については保険が適応されるうえ、献血した日は労働法令によって休暇をとってよいことになっている。無償ではあるが、ささやかな謝礼ももらえる。

#### \* クロアチア赤十字の今後の取り組み

- 若年層の献血者を増やしていく
- 女性の献血者を増やす
- 献血率の地域格差を是正する
- 献血率を 5% に引き上げる



成分献血者数を伸ばす

国民やボランティアグループに対する献血教育を続けていく

社会の多種多様な集団に順応した献血推進運動を行う

#### D.考察

1991年に社会主義国より独立し国の体制を整える傍ら歴史ある無償献血を誇りとし血液事業に熱心に取り組んできたクロアチア。ザグレブの赤十字に訪問しその熱意とエネルギーに心を打たれた。主要都市での献血率が10%を超えている裏側には、スタッフの並々ならぬ努力があるに違いない。売血が認められているドイツでさえも献血率は7%にすぎないことを考えると無償献血だけでここまでの成績は頭が下がる。

献血推進政策で特に注目される点は、大統領直々の献血推進活動への参加である。人口が少ない国であるため国民と大統領の距離が小さいということもあるだろうがマメに表彰することでかなりの効果をあげていると思われる。例えば女性の場合、4ヶ月に1度献血できるので5回に1度大統領から表彰されるとすると20ヶ月に1度つまり5年に3回も大統領と握手が出来るのだ。我が国でも首相とまではいかずとも県知事や市長などがこのような献血推進に協力すれば、もっと献血率は上がるだろう。台湾など献血推進ポスターに首相が登場している国もある。学校献血や献血教育に国や地方自治体が協力的な態度をとることによって若年層の献血離れはある程度改善されることが期待される。

我が国では、採血事業を赤十字が中心となっていて行っているが、献血推進活動がなか

なか思うように捗っていない。今後は少子高齢化に伴い血液需要の増大や若年層の献血離れが懸念される。政府や自治体からのより積極的なサポートを期待したい。



献血の広告が描かれたザグレブ市内を走るバス



ザグレブの熱心な赤十字スタッフ



今回ご協力下さったザグレブ赤十字の Maja さん（左から二人目）と Bozica さん（右端）





平成 28～30 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)  
総合研究分担報告(12)

## 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

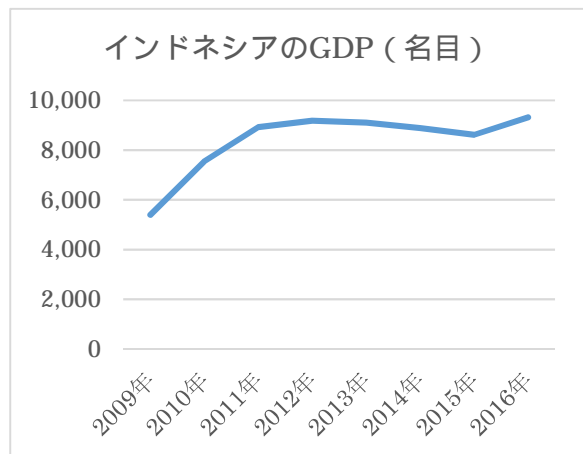
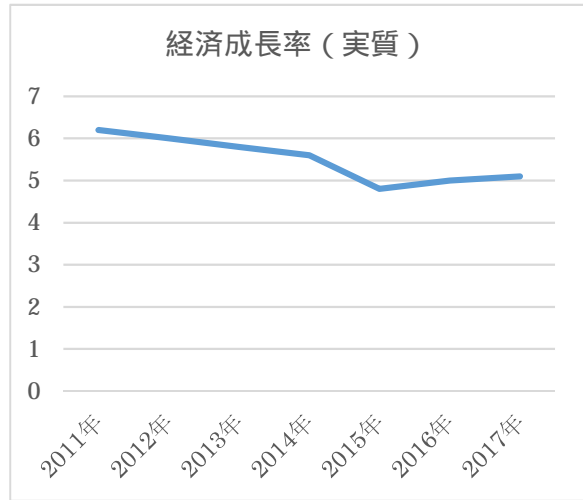
やデータを収集するために APEC および IPFA に出席し、インドネシア血液センター、保健局、赤十字の血液事業関係者と意見、交換情報交換を行った。また、各種文献を収集し、分析した。

### C、結果

#### インドネシアの基礎情報

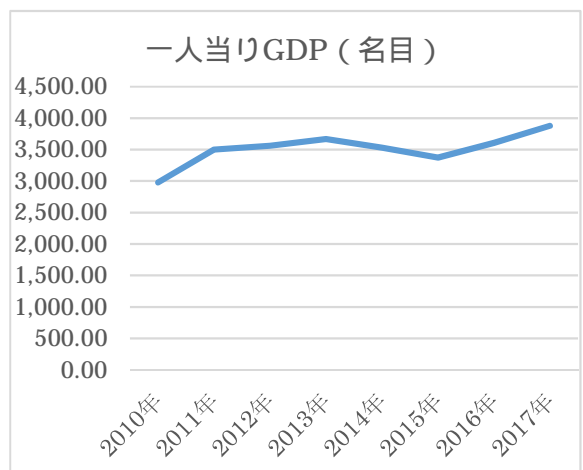
- \* 国名：インドネシア共和国
- \* 建国：1945 年独立宣言

- \* 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、スンダ族等 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）



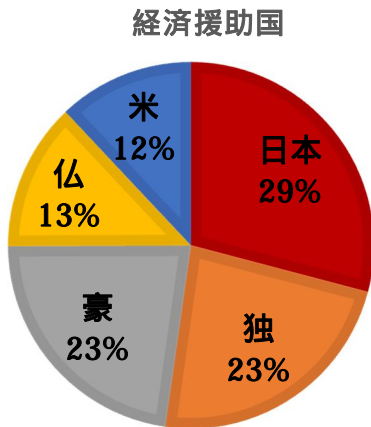
### インドネシアの経済概要（2017年）

- \* 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



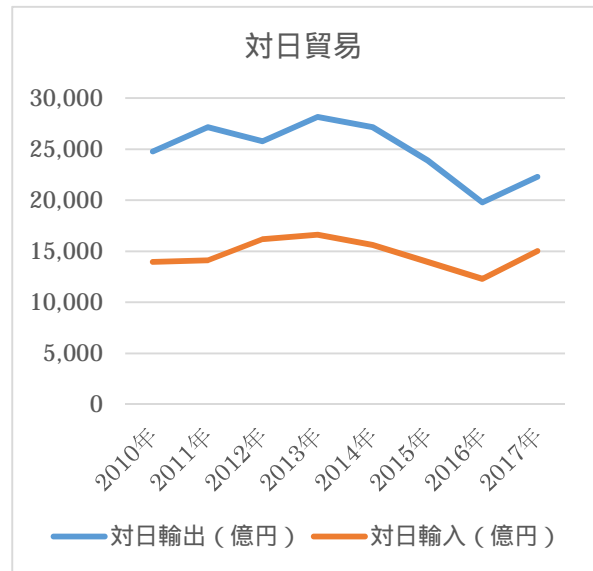
\* 主要経済援助国：

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：

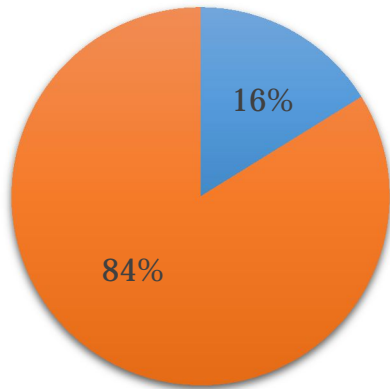
- ・303箇所あり、国全体の献血の17%を収集している。
- ・献血量が年間1000ユニット/拠点以上の血液センターであり、輸血感染症のスクリーニング方法は高速(簡易?)試験
- ・献血のほとんどは全血液である。

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

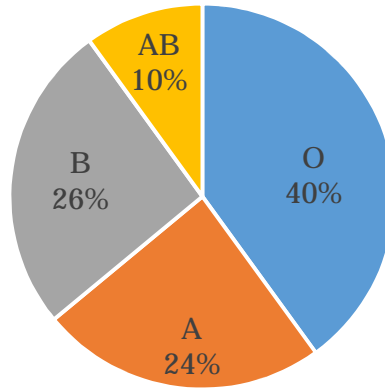
2016年の献血量は、全血にして3,252,071 Unitであった。そのうち84%を血液製剤化すると、血液製剤の総生産量は、全血製剤、血液成分製剤合わせて、4,644,763 Uとなる。人口の2%が血液製剤を必要とする仮定した場合500万U必要となるので需要の92%を供給できていることになる。

血液製剤の製造比率

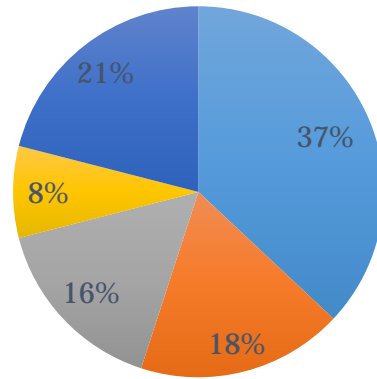


■全血製剤 ■成分製剤

献血者血液型内訳

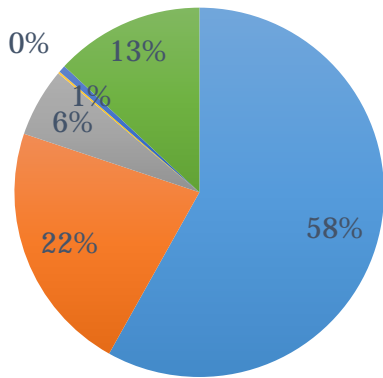


診療科別血液製剤使用割合



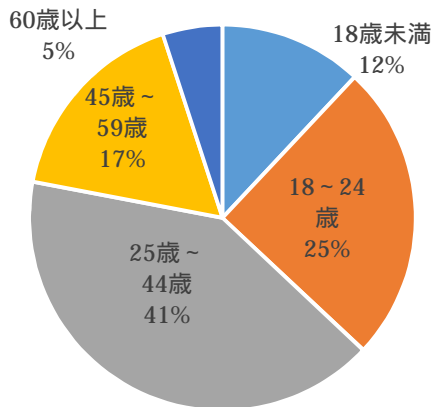
■内科 ■外科 ■産科 ■小児科 ■その他

成分製剤内訳

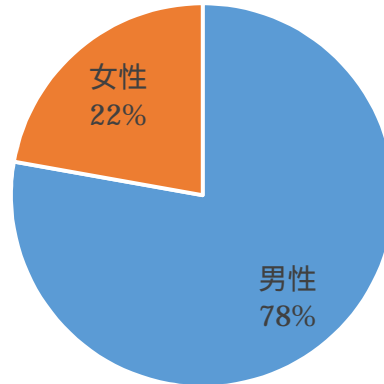


■濃厚赤血球  
■再利用血漿  
■新鮮凍結血漿  
■血小板  
■クリオプレシピテート

献血者年齢別内訳



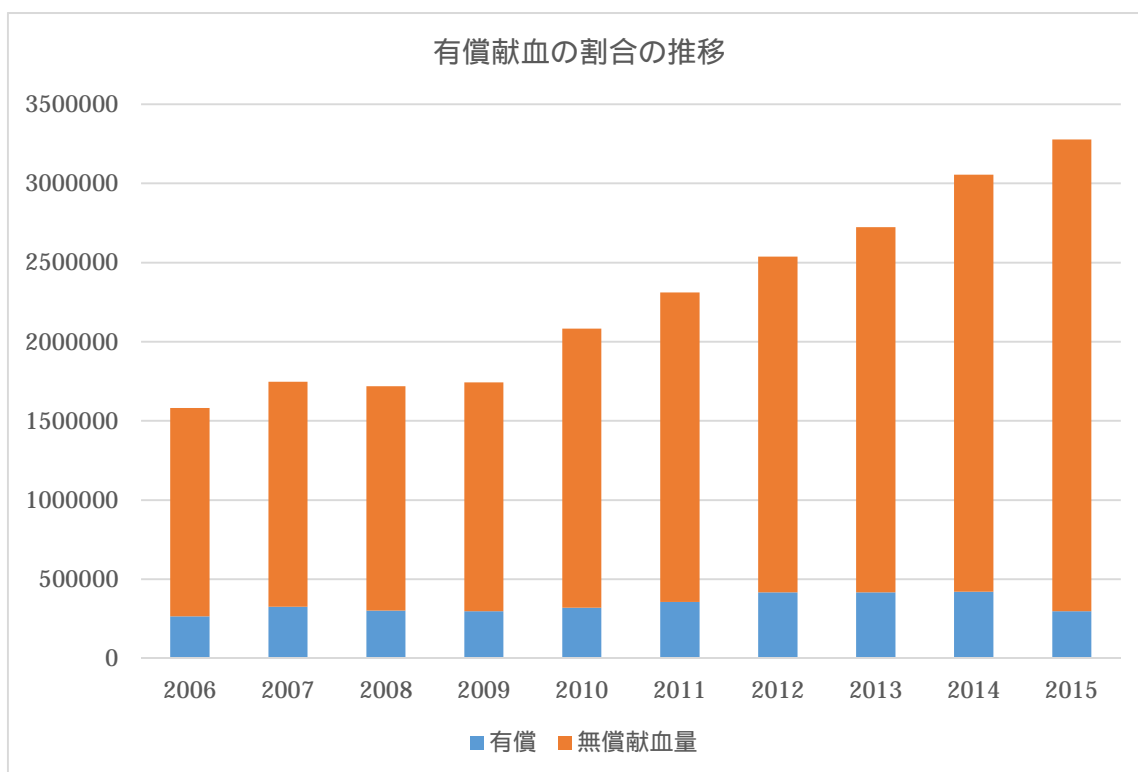
献血者性別内訳



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 万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

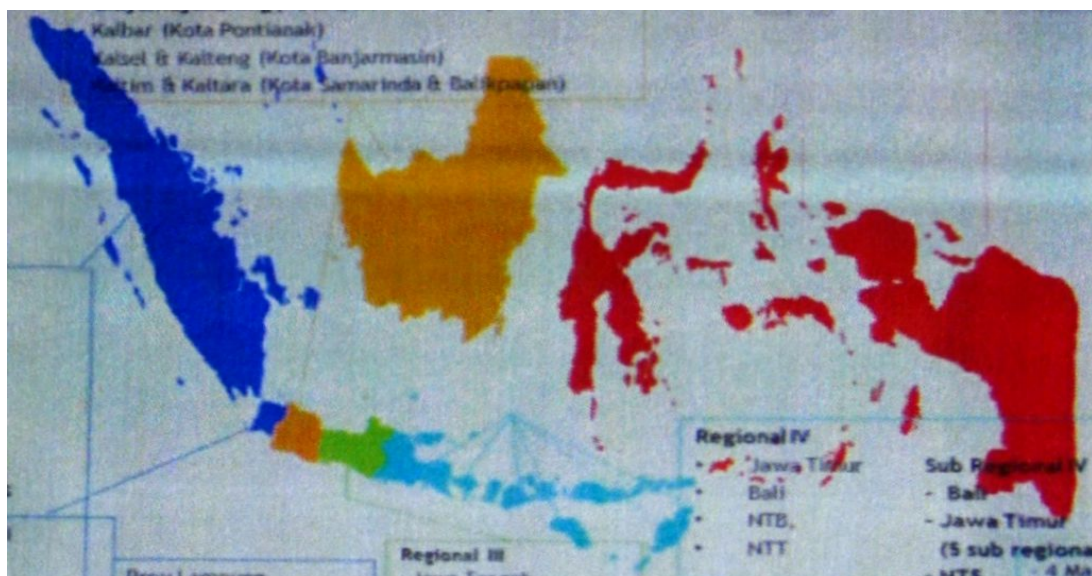
\* 赤十字の国立血液センターとして中央血液センターはすべての血液センターにおける国内の血液業務の品質の確立を約束する。

\* 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、SIMDONDAR 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、これらこ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。



## 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且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。

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。

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。その他、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か否かについては、「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。

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否かを問うた。

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。

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。

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。また、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。

#### 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見たところ、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 Annual 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 28～30 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)  
総合研究分担報告書(14)

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。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。

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。

#### .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 600mL 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

#### 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

#### 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。

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 ) 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 124 バッグ(I 群 53 本+II 群 71 本)であり毎年それくらいの解凍赤血球が供給されていると仮定すれば、一方で毎年製造される冷凍血は本であるので、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

I 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)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。

#### 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





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 Nakaniishi, 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	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, Kinoshita 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
Iwata K, Fukuchi T, Hirai M, Yoshimura K, Kanatani Y.	Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions after the great east Japan earthquake, 2011.	Medicine	96	20-28	2017
Ochi S, Kato S, Kobayashi KI, Kanatani Y.	The Great East Japan Earthquake: Analyses of Disaster Impacts on Health Care Clinics.	Disaster Medicine and Public Health Preparedness	29	1-5	2017
Chang S, Ichikawa M, Deguchi H,	Optimizing the	JACIII	21	1202-1210	2017

Kanatani Y.	Arrangement of Post-Disaster Rescue Activities: An Agent-Based Simulation Approach.				
Chang S, Ichikawa M, Deguchi H, Kanatani Y.	A General Framework of Resource Allocation Optimization and Dynamic Scheduling.	JCMSI	10	77-84	2017
Daisuke Ikeda, Makiko Sugawa and Kazuo Kawahara.	Study on Evaluation of alanine Aminotransferase(ALT) as Surrogate Marker in Hepatitis Virus Test.	Journal of Medical and Dental Sciences.	63	45-52	2016