

平成 31 年度～令和 2 年度厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
研究課題番号：19KC1001

血漿分画製剤の原料となる血漿の採漿方法 及び品質確保のための研究

平成 31 ～令和 2 年度 総合総括・総合分担研究報告書

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

令和 3 年（2021）年 3 月

目次

ページ

- ◆ 総合総括研究報告 血漿分画製剤の原料となる血漿の採漿方法及び品質確保のための研究 5

河原 和夫

- ◆ 総合分担研究報告(1) わが国の原料血漿の供給予測に関する研究 33
— 献血指向性からの考察 —

河原 和夫、菅河 真紀子

- ◆ 総合分担研究報告(2) わが国の原料血漿の供給予測に関する研究 46
— 地理的・人口学的要因からの考察 —

河原 和夫、菅河 真紀子

- ◆ 総合分担研究報告(3) わが国の原料血漿の採取コストに関する一考察 67

河原 和夫、菅河 真紀子

- ◆ 総合分担研究報告(4) Voluntary Non-Remunerated Blood Donation (VNRBD) を基本とする国の献血基準 78

津野 寛和

- ◆ 総合分担研究報告(5) 海外の献血基準に関する研究 86

津野 寛和

ページ

- ◆ 総合分担研究報告(6) 国内における免疫グロブリン製剤の需要増加・・・94
要因及び、日米における原料血漿の確保状況
と分画事業者の対応について

木村 洋一

- ◆ 総合分担研究報告(7) 海外の原料血漿採取方法の安全性に関する研究・・・109

野島 清子

- ◆ 総合分担研究報告(8) 九州大学病院における免疫グロブリン製剤・・・118
の使用状況に関する研究

平安山 知子

- ◆ 総合分担研究報告(9) カナダの血液事業改革・・・126

菅河真紀子、 河原 和夫

- ◆ 総合分担研究報告(10) オーストラリアの血漿事業プロジェクト・・・135

菅河真紀子、 河原 和夫

- ◆ 総合分担研究報告(11) わが国における免疫グロブリン製剤の需要量・・・145
の変化について

菅河真紀子、 河原 和夫

平成 31～令和 2 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

血漿分画製剤の原料となる血漿の採漿方法及び品質確保のための研究

研究代表者 河原 和夫 東京医科歯科大学 大学院政策科学分野

研究要旨

血漿分画製剤の原料血漿の確保の方策を探るために本研究が始まった。

2019 (平成 31) 年度研究では、「①献血者の減少速度から、将来の原料血漿の確保は不安定となる。」「②ネガティブ予測を満たすためには、置換血小板の導入が不可欠である。」「③血漿成分献血の比率が高まることから、原料血漿の採取コストが上昇する。」「④海外の安全性対策と対比すると、見直すことができる検査や製造工程がある可能性がある。」「⑤グロブリン製剤をはじめとする血漿分画製剤の医療機関での使用や管理方法に工夫する余地がある。」「⑥海外でもグロブリン製剤の需要が高まり、需給に関心が集まっている。」ことなどが明らかとなった。特に、置換血小板の導入などの諸因子を加味して将来の原料血漿確保量の予測を行った。

その結果、置換血小板を導入することで初めてことが明らかとなった。原料血漿を確保することに伴う課題として、採漿コストの妥当性がある。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

近年、免疫グロブリン製剤の適応が拡大して世界的に血漿分画製剤の需要が益す中であって、如何にして原料血漿の安定的確保と安全性を確保していくかは重要な課題である。本研究では、欧米の状況を把握するために実態調査を行い、わが国の血漿分画製剤の安定供給と安全性向上の方策に役立てた。

使用量が増大している免疫グロブリン製剤の供給量はこの10年で1.5倍程度まで増大した。需要増加の要因として、医療需要に伴う複数の効能が追加されたことが挙げられる。特に慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）における維持療法においては、患者が継続的に免疫グロブリン製剤の投与を受ける治療法であり、患者数の増加と相乗して近年の需要増加の大きな要因となっている可能性が推察される。活動期治療から維持療法へ移行する患者の割合は増加していると考えられるが、この要因として高濃度の静注用免疫グロブリン製剤の上市により投与終了までの時間が短縮可能となり、外来での投与も可能となったことが挙げられる。また、2019年には皮下投与が可能な免疫グロブリン製剤や、新たな高濃度製剤が上市されたことから、この傾向は今後も継続するものと推察される。一方で今後維持療法中止の目安や対象となる患者が明確化されることで使用の適正化が図られる可能性や、免疫グロブリン製剤の適応疾患における新規治療法、代替薬の登場による需要減少の可能性もあり、動向について引き続き注視していく必要がある。

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

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

を含む内科系の3群に分けた。

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

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

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

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

オーストラリアでは、血液事業は、非常に長い歴史を持っており、1929年無償献血の組織から始まり、1950年代にはCSL（Commonwealth Serum Laboratories）との契約に基づき血漿採取を開始し、科学者らと協力して血友病患者の治療法を探索するとともに、抗D抗体を開発することによって多くの乳児を救った。1968年から、成分献血は開始されたが、そのころの作業は全て手作業で、臨床現場で遠心分離機を使って分離し、医師が血球のみをドナーに再輸血するという未熟な方法であった。成分献血が自動化されたのは1980年からである。グロブリンの確保のために各種対策を練っている。オーストラリアの血漿採取量を決定する因子は、免疫グロブリンの需要であるが、ここ10年以上そのグロブリンの需要量が年間11%のスピードで伸びており、世界の平均を上回っている。

令和2年度は、「原料血漿の確保方策」「原料血漿採取コストの低減化」「海外の原料血漿採取方法の安全性とわが国への適応可能性」などについて研究を行った。

原料血漿の確保の前提となる血漿成分献血者を増やす方策として、現時点で血漿成分献血者の上位90%が集まっている施設が立地している自治体の属性を調べた。

その結果、人口規模が大きく人口の集積状況が良く、かつ献血施設が立地している都道府県内の市区町村から広く献血者が集められるところ、さらに他都道府県からの人口流入が見込まれるところが重要であることが確認できた。それ以外の施設は人口が少ないなど立地に問題があり効率的に原料血漿を確保するには不向きであることがわかった。また、血漿成分献血者が多く確保できる献血施設を今後も維持するとともに、ハーフィンダール・ハーシュマン・指数（Herfindahl-Hirschman Index；以下「HHI」とする。）が高値にもかかわらず血漿成分献血者が少ない高知市、鹿児島市、宮崎市、徳島市、鳥取市、福井市、秋田市、長崎市での献血の種別を見直し、血漿献血者を増やしていく必要がある。

わが国同様、独占事業者が血液事業を担っている国々で採血漿専用献血ルームを設けているフランス（血液事業者：Etablissement Francaise du Sang (EFS)、分画企業：Laboratoire du Fraccionnement et des Biotechnologies (LFB)）、カナダのケベック州（血液事業者：Hema-Quebec、分画事業者：国内なし）、ケベック州を除くカナダ（血液事業者：Canadian Blood Services (CBS)、分画事業者：国内なし）及びオーストラリア（血液事業者：Australian Red Cross、分画事業者：CSL Behring など）が、わが国の前述の地域における血漿成分献血に特化した献血ルームを運営する際の参考になる。

一方、国内で安定的に血漿分画製剤を供給するためには血漿分画事業者の収益性と対応が重要となる。

米国では免疫グロブリン製剤の需要増に伴い増加する原料血漿必要量を確保するため、分画事業者は傘下の採血業者が運営する採漿センターを増設し、有償採漿ドナーを確保することで対応を図っている。一方、国内では唯一の採血事業者である日本赤十字社が無償の献血による確保を原則としてその責務を担っているが、近年米国と同様の要因による必要血漿量増加への対応により血漿成分採血比率が増大しており、原料血漿確保コストの上昇が懸念される。必要血漿量の確保及び確保コストの抑制が採血事業者である日本赤十字社に求められるが、血漿分画事業者においては免疫グロブリン製剤の収率改善に努めることが必要血漿量の抑制に貢献する。

血漿分画事業の事業構造は日米で同様であるが、日本では薬価下落による収益性の低下が危惧される。基礎的医薬品制度による薬価維持、免疫グロブリン製剤の収率向上や国内需要を満たした製剤の海外輸出等による連産バランスの改善によって収益性を確保していかねばならない。

既に述べたが、近年のグロブリン製剤の需要増加と適応拡大で世界的に需要が増大している。併せて論点となるのが、いかに安全性を評価して担保するかということである。わが国では昨年、血液法および血液法施行規則の一部が改正され、原料血漿の製造業者の血液法における位置づけが明確化され、採血事業所の新規申請に係る基盤が整備されたところである。一方、血漿分画製剤の原料として、わが国でどのような感染症マーカ

ーをスクリーニングする必要があるかは生物由来原料基準に明記されているが、本研究班の調査では外資系メーカーの欧米の採漿センターにおいては、生物由来原料基準で求められている項目よりも多くの試験項目がスクリーニングされ、採血事業者/採漿センターの自社規格により安全性が担保されている現実が見えてきた。

血液法の一部改正により日本赤十字社以外の採血事業者の新規申請が可能となったことを受け、生物由来原料基準の見直しの必要性やスクリーニング項目に関する指針等の作成の必要性を検討しなければならない。

医療現場でのグロブリン製剤の使用量急増の原因だと思われていた CIDP に対する使用量は、継続的に増加傾向にはあったものの認可の前後で有意な増加は認められなかった。しかし、濃厚製剤の上市については 10%製剤の登場によって治療時間が短縮化され、入院から外来、在宅へと治療形態が変化しており、特に継続的投与を必要とする低及び無ガンマグロブリン血症において使用量が有意に増加していたことが確認された。入院によって妨げられていた隠れた治療ニーズが、外来治療が可能になることによって掘り起こされたものと考えられる。

今後、企業によって治療時間の短縮化が促進されると継続的投与を必要とする疾患において更なるニーズが創生されるものと考えられる。国際的血液事業ビジネスが白熱化する中で、企業の利益追求の影響を受けることなく正しく需要量を把握することが必要である。そのためには、グロブリン製剤の適正使用を推進させるとともに適応症の認可をどこまで広げるかについての慎重な論議が必要である。

A. 目的

わが国における今後の原料血漿の確保およびその前提となる献血者の確保方策、原料血漿の採漿基準、安全対策、製造に伴う問題、医療現場での使用状況、特にグロブリン製剤の使用量急増の原因を究明すること、ならびに米国における原料血漿の採漿及び確保状況、血漿分画事業者の収益性と対応を調査し、日本との比較を踏まえて国内血漿分画事業における課題を整理し、国内自給を維持して今後の安全で安定供給を視野に入れたわが国の原料血漿採漿方法に関する政策提言を行うことである。

B. 方法

日本赤十字社の血液事業年度報や厚生労働省の審議会等の公表資料および公表論文や Web サイト等の各種公開情報お

よび調査会社からの購入資料等をもとに 2014 年から 2018 年までの 5 年間の献血種別ごとの献血者実績値から各献血種別に最も適合している近似式を算定し、将来の原料血漿確保量を予測した。

献血基準、検査基準、製造基準等に関するアンケート用紙を作成、カナダ、オーストラリア、スペイン、オランダの血液事業者に送付した。また、日本と血液事業の構図が非常に類似するフランスの EFS (国営で唯一の血液事業社) および LFB (国営の製薬メーカー) を見学し、情報収集した。

海外の状況は別に各国の生物由来原料基準 (第 2 血液製剤総則、2 血漿分画製剤総則)、ヨーロッパ薬局方 (European Pharmacopeia)、アメリカ連邦規則集 CFR (Code of Federal Regulations、Title 21, Chapter I, Part 610)、アメリカ薬局方 (U.S. Pharmacopeia)、FDA NAT ガイド

ライン(NAT to reduce the possible risk of Human Parvovirus B19 Transmission by plasma-derived products, Guidance for Industry、PPTA (Plasma Protein Therapeutics Association) ガイドライン(QSEAL NAT Testing Standard version 2.0)等の文書を確認し、血漿分画製剤の原料血漿に対してそれぞれどのような病原体スクリーニングが求められているかについてまとめた。

アンケート調査行ったが対象は、自国の血漿を用いて血漿分画製剤を製造している国とし、各国の National Control Laboratory、Red Cross、分画製剤製造所にメールで調査の依頼を行い、本年度はスペインより回答を得た。

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

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

2015年の献血者データベース、国立社会保障・人口問題研究所の公表資料の将来推計人口、欧州のアフェレーシス採取に関するガイド「Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. European committee on Blood Transfusion 2017-19thEd.」、2020年1月14日～15日にオランダのアムステルダムで開催された International Plasma and Fractionation Association (IPFA)主催の「IPFA Workshop on Plasma Collection」での討議資料、公表論文や Web サイト等の各種公開情報などをもとにして、原料血漿確保の方策や採漿方法

等を分析した。

医療現場におけるグロブリン製剤の使用実態に関しては、社会保険組合医科レセプト情報を用い 75 歳未満の患者約 525 万人の全種グロブリン製剤の使用状況について分析した。

(倫理的配慮)

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

C. 結果

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

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

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

アンケート調査の回答は、オーストラリア、およびスペインから得られた。また、フランスの EFS および LFB から多くの情報が得られた。

成分献血基準に関しては、

日本は 45kg 以上の体重が必要であるが、スペイン、オーストラリア、フランスでは 50kg 以上が条件となっている。採血可能

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

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

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

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

Hb 値の基準は、スペインでは 450mL 採

血のために、男性は 13.5 g/dL、女性は 12.5 g/dL であり、オーストラリアでは男性 13.0-18.5 g/dL、女性 12.0-16.5 g/dL となっている。

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

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

日本は分画用血漿に対して血清学的検査としてヒトパルボウイルス B19 の検査を実施しているが、生物由来原料基準では B19 のスクリーニングは求めている。ヨーロッパ薬局方にも記載はない。しかし、アメリカでは別途 FDA より B19 の検査に関するガイドラインが発出され (NAT to reduce the possible risk of Human Parvovirus B19 Transmission by plasma-derived products, Guidance for Industry)、プール血漿で 104IU/mL 以下であることを求められており、さらに PPTA のガイドラインでも同様にプール血漿で 104IU/mL 以下であることを求められている。日本に輸入される海外の血液製剤の原料血漿として、B19 検査済のものが用いら

れているかは、各社ホームページからダウンロード出来る製剤のインタビューフォームで確認することが可能であり、B19 の NAT 検査に適合した原料より製造されていることが分かった。

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

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

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

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

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

の、疾患に対する認知度の向上、診断精度の向上等が考えられる。

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

2018 年には国内において既存の 5% 濃度の静注用免疫グロブリン製剤 (5% 製剤) より高濃度となる 10% 濃度の静注用免疫グロブリン製剤 (10% 製剤) が上市された。10% 製剤は濃度が高い分、同量の免疫グロブリンを含有する製剤の液量は 5% 製剤の半量となる。一方、承認されている投与速度は 5% 製剤と 10% 製剤で同様であることから、忍容性がある場合には投与終了までの時間が短縮可能となる。特に頻回の来院・点滴治療が必要な CIDP 維持療法を行う患者においては、10% 製剤の使用による投与時間の短縮により入院を要せず外来治療も可能となることから、活動期治療から維持療法への移行がより進んだ可能性が考えられる。実際にレセプトデータの解析では CIDP 患者における外来治療の割合は増加傾向にある。2019 年には海外メーカーの皮下注用免疫グロブリン製剤が CIDP 維持療法の効能を追加し、在宅での投与が可能となった。さらには同効能を有する新たな 10% 濃度の静注用製剤も承認されたこと

から、この傾向は今後も継続するものと推察される。

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

米国においては免疫グロブリン製剤の需要の増加に比例して原料血漿確保量も増大を続けているが、輸血用血液製剤の需要はそれほど変動していないため、輸血用血液製剤の製造過程で分離されるRecovered Plasmaの採漿量に大きな変動がないのに対し、血漿分画製剤用原料血漿として成分採血により集められるSource Plasmaの採漿量は増加している。なお、米国で確保される原料血漿は世界の確保量の7割を占めており、一部は製品として米国に再輸入されるものの、半量以上の採漿血漿が国外に輸出されている。

増加する需要に必要な原料血漿を確保するため、分画事業者は各社とも傘下の採漿業者が運営する採漿センターを増やすなどの対応を図っており、Source Plasmaの採漿センター数、採漿量は増加を続けている。2018年度では米国内で確保された原料血漿の9割以上が分画事業者によるものとなっている。分画事業者による採漿は有償が

中心であり、原料血漿必要量の増加を背景に積極的なドナーリクルート活動が展開されており、ドナーへの報酬額についても上昇傾向にある。

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

年間総使用量に対する使用量の割合を診療系統別にみると、2010年は外科系が53.7%(15,962/29,734g)と最も多く使用しており、次いで内科系27.7%(8,251/29,734g)、小児科系18.6%(5,521/29,734g)であった。2012年、内科系が47.9%(11,812/24,670g)となり、それ以降は内科系が50%以上を占めた状態が続いている。小児科系は平均30.1%で大きく増減なく推移していた。

外科系は、救急部門、腎臓移植外科および肝臓移植外科をはじめ、多くの外科が使用していた。2010年と2011年は使用量が多く、それぞれ15,962g、13,664gであった。2012年に使用量が減り、2014年の2,061gが最小となった。それ以降は漸増がみられる。2019年の推計は7,212g(3,606 x 12/6)で、2012年以降の最大値であった。

使用人数は大きな増加は見られず、平均 140(114 - 200)人/年で推移していた。使用量の多かった 2010 年及び 2011 年において、腎臓移植を実施する外科診療科の割合が、それぞれ 85.6%、86.3%と大きく占めていた。この診療科が 2019 年に外科系の使用量に占める割合は 3.8%と激減していた。

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

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

内科系は、脳神経内科をはじめ、造血幹細胞移植を実施する血液腫瘍心血管内科などで免疫グロブリン投与が実施されていた。年間の使用量は、平均 12,897 (7,910 - 17,560) g/年であった。使用人数は、年間平均で 185 (146 - 237) 人/年であった。CIDP に対する症状の進行抑制が承認された 2016 年 12 月の翌年である 2017 年は使用量が前年比 20.2%増 (2016 年 14,613g、2017 年 17,560g) と増加がみられたが、続伸はみられず、2018 年は 15,968g であった。しかし、2019 年の推計は 21,130 (10,565 x 12/6) g で最大となる。計算上、前年比 32.3%増であった。使用人数は 2017 年以降、200 人を超えた状態が続いている。

脳神経内科に限った使用人数は、2010 年は 33 人であったものが、2017 年は 76 人、

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

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

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

を調整するようなことはなされなかった。その結果、現在のように免疫グロブリン製剤の需要のみ急増し、自給率が13%まで下がる結果を招いてしまった。

カナダでは、50%以上の免疫グロブリン製剤を海外から調達することは好ましくないと考えている。また、単なる適正使用の推進で患者に制限を与え、自給率を理想値に合わせることも持続的な解決策といえないとも考えている。

また、免疫グロブリン製剤製剤の使用量の抑制と最適化について共通の目標を掲げ、地域ごとに取り組みを行っている。しかし、成果は地域ごとの活動にばらつきがあるため変動しやすく、多くの地域では、効果がみられず使用量は増加している。

使用について様々な調査を実施したところ、不適切な使用は全体の4~11%程度にすぎず大部分は適応疾患に使用されていた。(これは、州政府や各自治体等が全国的な規模の啓蒙活動を行い、免疫グロブリン製剤の適正使用を推進した結果が招いた数値であると評価されている。)

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

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

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

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

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

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

ドナーの構成に関する組織内部の大きな方針変更点は、成分献血のドナーを増やし

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

全血の献血を経ることなく初回から成分献血の新規ドナーを獲得する仕組みを導入するには、そのドナーをリクルートする施策が必要となってくる。以前は、すべての広告は全血のドナーを獲得するためのメッセージで構成されており、成分献血のドナー開拓や血漿に関連する情報はなかったが、成分献血をした個人の話や、スライドに示された疑問に対するいくつかの回答などを織り込み、成分献血に対する抵抗を取り除く工夫をしている。

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

液供給ネットワークの規模の検討や縮小の結果として生じる地域や国全体の GDP への影響がどのようなものか慎重に論議することとしている。

地理的・人口学的要素を加味して、血漿成分採血実施施設の立地を基にして原料血漿の確保方策を検討した。

血漿成分献血者数が多い特別区部、名古屋市、大阪市、横浜市、仙台市、さいたま市、船橋市、福岡市などの自治体に立地する献血施設で血漿成分献血者の上位 90%が集まっていた。

近年、血漿成分献血者および献血率が増加している。10 歳代の献血率は上昇しているものの、この年齢層の人口減少により献血率は高まっても献血者数は、さほど増加していない。むしろ、人口が多い 50~60 歳代の献血率が上昇したことが全体の献血者数の増加に寄与していた。今後は、血漿成分献血者数も減少に転じるものと思われる。

ハーフィンダール・ハーシュマン・指数（Herfindahl-Hirschman Index；以下「HHI」とする。）を用いて原料血漿を確保するための有利な立地を考察した。

その結果、京都市、高知市、仙台市、高松市、熊本市、広島市、大分市、鹿児島市、宮崎市、徳島市、鳥取市、福井などが血漿成分採血に特化することが望ましい地域であった。

わが国同様、独占事業者が血液事業を担っている国々の情報が最も参考になる。その例として、フランス（血液事業者：Etablissement Francaise du Sang (EFS)、分画企業：Laboratoire du Fraccionnement et et des Biotechnologies (LFB))、カナダのケベック州（血液事業者：Hema-Quebec、分画事業者：国内なし）、ケベック州を除くカナダ（血液事業者：Canadian Blood Services (CBS)、分画事業者：国内なし）、及びオーストラリア

(血液事業者：Australian Red Cross、分画事業者：CSL Behring など)では、採血漿専用献血ルームが設置されている。

昨年度の研究で、原料血漿を確保するための必須条件として”置換血小板(以下、PAS 血小板)とする。”の導入を述べた。

PAS 血小板が導入されると、血小板製剤中の血漿の 65%が原料血漿として回収できることになる。現在、全国に 85 万本ほどの血小板製剤が供給されており、PAS 血小板の導入に伴い、年間約 10.2 万リットルの原料血漿が回収できる。一方、欧米諸国でも single-donor アフェレーシス血小板が主流になってきているものの、未だ全血由来のプール血小板も使用されている。プール血小板の使用により懸念されるのが、多数の献血者に暴露されることによる同種免疫の誘導であるが、白血球除去処理が導入されたことにより、プール血小板とアフェレーシス血小板で抗 HLA 抗体産生のリスクがほぼ同等(プール対アフェレーシス、7% 対 8%)であったと報告されている。本邦では 2007 年頃にすべての輸血用血液に対して白血球除去が導入されている。そのため、リスクは低いと考えてもよい。献血血液の有効利用を考慮すると、今後、日本でも全血由来プール血小板の一部導入は重要な検討課題と考えられる。本邦で全血由来プール血小板の導入を検討する際、ABO 適合の問題、細菌感染の問題、製造体制の問題などが検討課題として挙げられる。

2020 年 1 月 14 日～15 日にオランダの阿姆斯特ダムで開催された International Plasma and Fractionation Association (IPFA) 主催の「IPFA Workshop on Plasma Collection」でも原料血漿の確保は主たる問題となっていた。

血漿採取のための体制整備は重要である。EU では、回収血漿は十分確保できている

ことから、今後、アフェレーシス血漿が主な血漿の原料になるとされている。しかし、我が国同様、EU では血液や血漿採取には、医師による監視、献血者適正判定及び献血者管理が必須となっている。EU の血液に関する指令第 9 条では、「血液センターの責任者として医学または生物化学の有資格者を任命する」ことが明記されており、また、19 条には、「献血者問診は医療従事者が責任を負うべきである」とされている。ドイツの血液法では、血液センターの運営の条件として、医師が在籍すること、チェコの条例では献血者適正判断を医師が行うことが明記されている。わが国でも、採血施設は「診療所」の許可が必要とされており、管理医師の配置が必須である。また、献血者適格性判断や採血時の副作用等への対応を行うため、多くの医師が配置されているなど共通の課題が存することが判明した。

血漿分画製剤用原料血漿の確保量は欧米を中心として増加傾向にあり、特に世界の総確保量の 7 割以上を占める米国では採漿量が年 10%程度の伸長となっていた。Recovered Plasma は輸血用血液製剤の需要に応じてその確保量が決定されることもあり、現状で減少傾向にある。一方、Source Plasma の確保量は増加の一途をたどっている。

なお、近年、献血を中心とした輸血用血液製剤の採血事業者においても輸血用血液製剤の需要減少傾向を受けて保有施設の一部を原料血漿の採漿を目的とした専用施設とする事業者も増加しており、採血事業の形態が変化しつつある。なお、米国国内で確保された原料血漿はその半量が輸出され、欧州、豪州等の自社分画施設で製剤化された後、一部は米国国内に再輸入されている。

米国においては日本よりも以前から免疫グロブリン製剤の需要が増加傾向にあり、

確保される原料血漿量が増加傾向にある。

原料血漿価格はここ数年、日米ともに上昇傾向にあるが、日米における価格推移の背景は異なるものと推察される。米国においては分画事業者による Source Plasma の採漿は有償が中心である。原料血漿必要量の増加を背景に採漿施設の増設に加えて積極的なドナーリクルート活動が展開されており、ドナーへの報酬額についても上昇傾向にあることが採漿業者の WEB サイトから見て取れる。必要量確保に向けた採漿施設の増設に伴う設備投資費用、及びドナーへの報酬の上昇が原料血漿コストに影響している可能性がある。また、米国における血漿価格については前述の通り採漿事業者の多くが血漿分画事業者で占められており、公開される価格情報はスポットと呼ばれる異なる事業者間での取引に限られている。そのため、採漿コストに利益を上乗せした価格となっていると考えられる。

一方、日本における血漿分画製剤用原料血漿の採漿及び確保状況は、免疫グロブリン製剤の需要増加に伴って必要原料血漿量が増加したことから、ここ数年で急速に原料血漿の確保を目的とした血漿成分採血比率が上昇している。原料血漿確保に伴うコストは全血採血あるいは血小板成分採血と比較して血漿成分採血では大幅に上昇する。これは全血採血あるいは血小板成分採血において、人件費や検査費用等かかるコストの一部を併せて製剤化される輸血用血液製剤に転嫁可能であるのに対し、血漿成分採血ではコストの大部分が原料血漿製造費用として積算されるためである。

血漿分画製剤と同様に輸血用血液製剤についても採血血液から原料血漿を含む複数の製剤が製造され、連産構造にある。連産とならない血漿成分採血比率の増大はコストの上昇につながり、その費用負担は日本

赤十字社の血液事業運営に影響を与えることとなる。

米国と日本における分画事業者の収益傾向を確認するため、原料血漿価格及び原料血漿 1 L 当たりの主要製剤の製品価格は、米国では製品価格は 2013 年から 2018 年で原料血漿価格推移と同様の傾向を示しているのに対し、日本における製品価格は低下傾向を示している。米国における製品価格と原料血漿価格の相関性は明確ではないが、日本国内の製品価格は薬価制度により市場実勢価格に基づく薬価改定が行われることで低下を続けている。国内分画事業者の収益性が低下傾向にある中、血漿価格上昇に伴うコスト増が事業者に与える影響は大きいと思われる。

血漿分画製剤の価格の安定化、そして事業継続に向けた収益力確保のためにも基礎的医薬品に認定されるよう単品単価による取引、並びに価値に見合った適正な価格での取引が必要である。

血漿分画製剤の特徴である連産バランスを最適にするための原料血漿必要量は、各製剤のうち需要に基づく製造量と製造収率から最も血漿を必要とする製剤に依存し、製剤需要動向により経時的に変化する。過去には世界で供給される量の 1/3 が日本で使用されたとされるアルブミン製剤が原料血漿を最も多く必要とする製剤であったが、免疫グロブリン製剤需要の増加に伴い近年では当該製剤が最も原料血漿を必要とする製剤となった。この傾向は欧米主要国においても同様であり、日本においてもこの傾向は当面継続するものと推察される。

また、免疫グロブリン製剤見合いで確保された原料血漿について、アルブミン製剤やその他の製剤では当該製剤の有効成分を含む原料が全て使用されているわけではない。前述のとおり供給量は国内需要と分画

事業者の製造能力に依存しているため、単に免疫グロブリン製剤以外の国内供給量の増加を目指すことは現実的ではないが、一方で原料血漿から複数の製剤をバランスよく供給することが出来れば分画事業者の収益性は大きく向上する。連産バランスの改善にあたっては、免疫グロブリン製剤の収率向上によって当該製剤見合いの原料血漿必要量を減少させることも極めて有効な手段である。

欧米では免疫グロブリン製剤の供給量増加とともにアルブミン製剤の供給量も増加傾向にある（図 12）。海外の分画事業者らも、医薬品的価値のある新たな血漿タンパク成分の研究開発に取り組むとともに、グローバルな供給も含めて血漿から生み出される分画製剤の連産バランスを整え、収益性を確保しているものと考えられる。

日本においては輸入製品に依存している製剤について国内自給率の向上に努めることはもちろんだが、2019年（令和元年）に改正された「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」により、国内の血液製剤の国内自給と安定供給の確保に支障が生じない範囲において血漿分画製剤の輸出が可能となった。今後は海外、特に当該製剤の需要があり、自国での血漿確保や分画製剤の製造体制を構築できていない国等に対して、血漿分画製剤を輸出することも収益性確保に向けた連産バランス改善の選択肢となりえる。

原料血漿の安全性を担保する原料血漿に関連した文書管理については、わが国で採血された血漿から血漿分画製剤を製造する場合、その原料は医薬品等原薬として原薬等登録原簿（MF）に「分画用プラズマ用（218MF10700）」として登録されている。一般的に MF には製造方法、規格および試験、原薬を用いて製造する製剤一覧などの記載

項目が含まれるが、その内容は公開されていない。生物学的製剤基準に「人全血液」「新鮮凍結人血漿」等の記載があり輸血用血液製剤として満たすべき規格の記載があるが、分画用血漿については定められておらず、日本薬局方も同様であった。生物由来原料基準の第2血液製剤総則において、血漿分画製剤の原料等の保存温度（10℃以下）、原血漿の保存温度（6℃以下）の記載があるが、実際には日本赤十字社の内部規格で定められ、管理されているものと考えられた。

一方、欧州において原料血漿は「Human Plasma for fractionation」（01 /2020 : 0853）として薬局方に収載され、採血から凍結までの時間と保管温度、感染症マーカーの検査項目、製法、その他満たすべき総たん白量（10 単位以上のプールで試験を実施し 5g/L 以上）、凝固活性（10 単位以上のプールで試験実施し、0.7IU/mL 以上）等の規格に関する記載があるため、どのような原料からどう製造され、どんな規格を満たしているのかが局方で確認可能であった。

感染症スクリーニング項目についての文書管理は、わが国で市販する血漿分画製剤の原料/原血漿は、たとえ輸入製剤であっても生物由来原料基準を満たす必要がある。生物由来原料基準の第2血液製剤総則2血漿分画製剤総則では、原材料に対して HBV、HCV、HIV-1/2 の血清学的検査、原血漿に対して HBV、HCV、HIV の核酸増幅検査を実施し、いずれも「検出されない」ことが求められている。

欧州薬局方では、製造工程で血漿プールを構成した時点での HCV RNA の NAT の実施が求められ安全性が担保され、さらに血漿プールに対する核酸増幅検査実施時の陽性コントロールの設定、インターナルコントロールの設定などについても明記されてい

るのが特徴的であった。また、欧州では、Official Medicines Control Laboratory (OMCL) がプール血漿の抗体試験等を国家検定として実施し、血漿プールのバッチリリースを実施しており、欧州 EDQM 2019 Annual Report によると、2019 年のプール血漿のバッチリリースの数は 13600 バッチにも及び、Plasma master File (PMF) として国が関与して管理していることがわかった。

分画用の感染症スクリーニング項目は、ヒトパルボウイルス B19 と HAV の核酸検査をミニプールで実施しており、これらは生物由来原料基準では求められていない。B19 の核酸増幅検査の実施は、海外では PPTA と FDA のガイドラインで求められており、また HAV の核酸増幅検査は PPTA のガイドラインで求められている。よって、日本の生物由来原料基準で求められていなくても、採血地/国の規格に適合させるためにメーカーの判断で実施されているものと考えられた。HAV スクリーニングについては、わが国の HAV 感染者は欧米より少なく、これは国内血から製造されたグロブリン中の抗 HAV 力価が輸入製剤よりも低いころからも分かる。PPTA のガイドラインに HAV 陽性の血漿を使用してはいけない旨の記載があるが、AABB の Fact sheet によると、HAV の血中ウイルス量は $10^3 \sim 5$ IU/mL と低いこと、日本は感染者が少ないことを考慮すると、HAV が原料血漿に混入した場合でも製造工程中のウイルス・除去不活化工程で十分に除ける可能性が高い。

このように輸入製剤の原料血漿はすべて HAV-RNA の核酸増幅検査が実施されているところであるが、日本においては分画用の原料に対して HAV のスクリーニングを新たに求める必要は低いと考えられた。

国内献血血液から製造される 3 社の血漿

分画製剤のインタビューフォームを確認したところ、B19 と同様に 1 社が受入試験で、全社が最終製品で HAV の核酸増幅試験を実施していることがわかり、分画メーカーの自社規格により安全性が上乘せされていると考えられた。

その他のスクリーニング項目については、わが国では分画用の原料に対して HTLV-1 抗体のスクリーニングが実施されているが、日本に輸入される血漿分画製剤の原料では実施されていなかった。梅毒 (syphilis) は一部米国の採漿センターでは規格に従い実施されていた。梅毒のスクリーニングについてはリスクが評価され継続の必要性が議論されていた。

なお、スクリーニングキットの費用は公開されていないため、ロシュとアボット社に核酸増幅検査および血清学的検査の定価と 1 キット当たりの測定人数についてアンケート調査を実施した。

輸入製剤ですべて実施している HAV と B19 の核酸増幅検査を仮に追加する場合は、定価ベースで 96 検体当たり 37 万 8 千円が上乘せ（同時検出、日本未発売）となると想定された。また、仮に生物由来原料基準で求められていない、HTLV-1 抗体、梅毒抗体、HBc 抗体のスクリーニングを実施しない場合、それぞれ定価ベースで 100 検体当たり、9 万円、3 万円、6 万 4 千円の費用削減が可能と推定された。

医療機関でのグロブリン製剤使用量急増の原因だと思われていた CIDP に対するグロブリン製剤の使用量は継続的に増加傾向にはあったものの、認可の前後で有意な増加は認められなかった。しかし、濃厚製剤の上市については 10% 製剤の登場によって治療時間が短縮化され、入院から外来、在宅へと治療形態が変化しており、特に継続的投与を必要とする低及び無ガンマーグロ

ブリン血症において使用量が有意に増加していたことが確認された。

D. 考察

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

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

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

多くは人件費がコスト増大要因である。血漿成分採血も人件費がコストを増大させており、今後人件費の抑制が重要となる。

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

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

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

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

効率的な原料血漿確保を考える際、献血者数を増やすことなく、一人の献血者からより多くの血液を採取することが望ましい。

成分献血の上限採取量が 480mL から 600mL に引き上げられたことにより、十分な身長・体重を要する献血者からより多くの血液が採取可能となった。全血を赤血球製剤と血漿に遠心分離する自動機器である自動血液分離装置(テルモ BCT 社製 TACSI)を導入することにより、回収血漿量の増加が得られている。今後、血小板添加剤溶液 (Platelet additive solution, PAS) 血小板やプール血小板製剤を導入することにより、より効率的に回収血漿を確保することが期待される。多血小板血漿 (platelet-rich plasma, PRP) をプールして製造するプール血小板製剤の製造が可能になれば、現在、アフエレーシスにて血小板を採取している献血者をすべて原料血漿の採取に回すことが可能となり、原料血漿の採取量が増加する。実際、現在はすべての PRP は白血球除去フィルターにて除去されていることから、血小板の有効利用にもつながることになる。

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

また、採取の効率向上を考える上で、原料血漿に対する検査項目を再検討する必要

がある。すなわち、現在、原料血漿に対して、輸血用血液と同等の検査が実施されているが、製薬メーカーに供給された後、分画製剤を製造する段階で、再度核酸増幅検査(nucleic acid amplification test, NAT)が実施されており、それに加え、病原体のフィルター除去や不活化処理も実施されている。そのようなことから、海外では梅毒陽性血液も原料血漿として適切とし、輸血用血液と異なる検査項目を実施している国もある。輸血用血液に対して、日本赤十字社では、B型・C型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1/2)、ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)、梅毒トレポネーマ、ヒトパルボウイルスB19、また依頼に応じてサイトメガロウイルス(CMV)検査、一部地域(北海道)においてE型肝炎ウイルス、問診項目によりシャーガス病の血清学的検査を実施している。また、B型、C型肝炎およびHIV-1/2のNAT検査も実施している。これらの項目すべてが、原料血漿に対しても実施されており、今後、それぞれの用途に応じた検査法を検討していくことも重要と考える。将来的に、病原体低減化処理(pathogen inactivation technology)が我が国でも導入される可能性があり、原料血漿に対する病原体低減化処理を導入する場合、日本赤十字社あるいは製薬メーカーのどちらが実施するのが望ましいかについても検討が必要になってくる。

今回の検討では、海外の血液事業社と比較し、献血基準に限定した比較を行ったが、欧米の採血上限量が高いのは、献血者の体格に準じた対応であり、1回採血量を循環血液量の割合で考えれば、日本における採血量の妥当性が伺われ、その中で、年間採血量や採血間隔を考察することが可能である。そう考える、原料血漿の採血量や採血間隔には大きな差がみられないが、全血採

血の基準は異なることが確認された。欧米諸国では、近年、全血採血に伴うフェリチン値の変化について多くの検討が行われており、それによって、献血間隔の見直しや、献血者対応がなされている。我が国の献血者のフェリチン値に関するデータは古いものしか存在しないが、諸外国と比較して献血可能間隔が長くなっており、現在進行中のフェリチン値の検討により、その妥当性が確認されるものと推察する。

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

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

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

医療現場として例示した九州大学病院では、2017年以降、免疫グロブリン製剤の使用量が増加しているが、それは2016年12月のCIDPの運動機能低下の進行抑制への保険適応承認が影響していると考えられる。

実際、脳神経内科での使用量は 2016 年から 2017 年にかけて、44.3%の増加を認めていた。

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

一方、CIDP の運動機能低下の進行抑制として実施する場合は、通常、体重当たり 1,000 mg/kg を 1 日で投与、もしくは 500 mg/kg を 2 日間連日、これを 3 週間隔で実施するとされている。同様に体重を 50kg とした場合、一連の投与量は 50g である。しかし、3 週おきに実施するとされているため、1 年間に患者一人当たりに必要な理論上の量は、大きく増える。

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

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

投与基準・中止基準等をガイドラインとして規定する必要性があると考えられた。

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

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

造血幹細胞移植は、従来は HLA が一致するドナーからの移植が基本とされ、そのドナーは、血縁者、日本骨髄バンク、臍帯血バンクより選択されてきた。近年では、HLA 半合致移植のエビデンスが蓄積され、比較的準備期間の短い血縁者間 HLA 半合致移植も多く実施されるようになってきている。ほぼすべての患者にドナーが得られる時代に突入してきたともいわれている。また、移植管理の改善もあり、場合によっては 2 回目、3 回目といった複数回の移植も実施されている。このような背景のもと、当院での移植実施件数は、成人の診療にあたる血液腫瘍心血管内科、小児の造血幹細胞移植を担当する小児科を合わせた移植件数が年々増加し、2018 以降は年間 100 件を超える実施数となっている。小児科系の免疫グロブリン使用量の増加や、脳神経内科を除いた内科全般での使用量の増加はこれら血液疾患や造血幹細胞移植件数の増加によるものであると考えられた。当院での小児科系の使用量は内科科系の使用量の半数にも匹敵するため、今後も移植件数および血液疾患領域での免疫グロブリンの使用状況には注視しなくてはならない。

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

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

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

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

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

今回のカナダにおける調査では、不適切

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

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

これは、わが国も数年前から提案され、難航している政策であるが、オーストラリアの場合は、国が中心となって血液事業を営んでいるため、国営の採漿センターを設立することになり非営利であることに何の問題も出てこない。それに対して我が国の場合は、日本赤十字社か3つの分画製剤企業かそれ以外の第三者による設立となるので非営利という条件がつくと新たな投資に対してなかなか手を挙げるものがない。あくまでも非営利であることにこだわるならば我が国が血漿採取専用のセンター設立プロジェクトを成功させるためには、厚生労働省が出資して国営のセンターを設立するか、日赤が現在の献血ルームを血漿採血専門センターに切り替えるかしかないように思われる。赤血球製剤の需要が減少傾向にあり、全血採血の必要量が減ってきていることを考慮すると、現在の採血施設を血漿採血専門センターに切り替える方が、リスクも少なく、日赤職員の専門的技術や経験が生かせることから得策に思える。

次に、初回献血者の採血だが、海外では初回での成分採血を禁止しているところもあるが、我が国は、規則上では本人が望めば初回でも成分採血ができるようになっている。にもかかわらずほとんどのドナーが全血採血からスタートしている。オーストラリアの場合は、2017年に規定を改定した結果70%の初心者ドナーを成分採血に切り

替えることに成功した。我が国は幸い規定を変えることなく成分採血を勧められるのであるから、初回献血者の成分採血への切り替えに力を入れることによって血漿確保の一助となる。

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

原料血漿の安定供給のための献血者の確保の見通しであるが、現在の献血者数や献血率の増加を支えている50~60歳の献血者層はいずれ献血から退くことになる。すると、既に述べたように近未来の血漿成分献血者の減少は否めない。

原料血漿の確保については、HHIを用いて都道府県ごとの都道府県庁等の中核的な市の当該都道府県内の人口の集中状況を調べた。京都市をはじめとして当該都道府県の人口が特定の自治体に集中しているところが同定された。

血漿成分献血者の上位90%が集まる献血施設はほとんどがHHIの高い都市であった。多数の献血者を集めることができ、かつ、人口が集中していることから効率的に血漿を採取できる施設の所在が、HHIが高

い自治体に偏っていることは理にかなっている。

HHIが高いところは血漿成分献血に特化して献血ルーム等の採漿を行うべきである。HHIが低いところは人口が集中した都市圏が形成されていないので都道府県内のそれぞれの自治体に人口が分散した構造になっている。このようなところで採漿を行うのは非効率である。

ただ、血漿成分献血者の上位90%が集まりHHIも高い所の献血者の構造を考えなければならない。しかし、これらの他都道府県からの献血者も地方の人口減少や新型コロナウイルス感染症による在宅勤務等の普及により減少していくことが予想される。

これらの要素を勘案すると血漿献血者の上位90%を占めている採血施設においても今後の大幅な献血者の減少が予想される。

今後の血漿成分献血者の確保が期待される場所を個別に見ていく。高知市に県内人口が集中している構造を有しながら血漿成分献血者が少ない高知市での採漿活動の強化が必要である。そのほかHHIが比較的高い鹿児島市、宮崎市、徳島市、鳥取市、福井市、秋田市、長崎市も採漿活動の強化が必要である。

HHIが高く、あるいは今後HHIの上昇が予想され、かつ、従来から血漿成分献血者が多い京都市、高知市、仙台市、高松市、熊本市、大分市、金沢市、松江市、札幌市、富山市、松山市などでの血漿成分献血者の確保が重要である。

血漿成分献血に特化した献血ルーム等の設置も重要である。かつ、血漿成分献血ルームの運営を効率化するには、人件費などのコストの削減や採漿容器、検査項目の見直しなども併せて考慮する必要がある。

採血施設は「診療所」の許可が必要とされており、管理医師の配置が必須である。

また、献血者適格性判断や採血時の副作用等への対応を行うため、多くの医師が配置されている。採血、採血漿（副作用時対応含む）はすべて看護師によって実施されており、採血副作用時には医師の指示の元、看護師が対応している。最近、採血副作用クリニカルパスを作成し、全国で統一したより適切な対応ができるよう整備している。有資格者（医師、看護師）の確保も年々困難になってきており、今後、教育訓練を受けたインタビューーによる問診や、ICTを活用した遠隔診療の導入なども期待されている。しかし、米国のように医師、看護師不在の環境において、訓練された無資格者による問診や採血の普及は、我が国では課題が多いと考えられる。

血漿の回収量の増加などの収率の向上も不可欠である。わが国でも、回収血漿とアフエーシス採取を組み合わせ、国から示される必要原料血漿量の確保に努めている。欧米諸国と比較して大きく異なる点は、1回のアフエーシス処理で採取可能な量である。ヨーロッパの基準に示される、循環血液量の16%以下（細胞外循環量（ECV）の20%）かつ750mL以下の採血漿に対して、日本では循環血液量の12%以下（対外循環として15%以下）かつ600mL以下が基準となっている。本邦では、採血量は少し余裕をみて循環血液量の12~13%とし、15%は超えないこととされている。

日本赤十字社では、2017年6月から体重別血小板採血を段階的に導入し、採血漿の上限を480mLから600mLに引き上げた。ただし、循環血液量の上限は12%のままである。体重別血小板採血の導入に伴い、一時的にVVRの発生頻度が増加したものの、時間の経過とともに、採血者の熟練と献血者の慣れに伴い、以前と同等の頻度に戻った。欧米諸国と比較し、小柄な体型の日本

人献血者を対象としていることから、採血漿量の上限の引き上げについては慎重に検討する必要がある。

最近、自動遠心分離装置（TACSI）が導入され、回収血漿の確保量は増加している。また、数年後、PAS置換血小板製剤の導入が検討されていることから、約10.2万リットルの回収血漿の確保につながると見込まれている。しかし、本邦の血小板製剤はすべてアフエーシス由来であり、採取上限が600mLに設定されていることから、今後、献血血液の有効利用を目指し、プール血小板の導入を検討する可能性もある。それによって、さらなる原料血漿確保量の増加が見込まれる。

またハンガリーの命令では献血者適正判断を、専門的訓練を受けた医療従事者が行うこと、また各プラズマセンターに1名の医師を配属することが記載されている。一方、オーストリアの血液安全法においても、血液センターの運営には、医師が配属されていることが条件となっている。ただし、移動採血（全血）においては、医師が必ずしも配属されていなくても良いとなっている。採血及び採血漿における医師の役割に関する当局規制は国によって異なるが、医師にとって血液センターの職務が魅力的に感じられないことから、医師の確保に苦慮している。そのため、献血ルームの稼働時間を調整する必要があり、献血可能時間が短縮している。これらの問題を解決するため、EUでは、新たな国内規制や手順を制定し、専門的訓練を受けた医療従事者が、不在医師の監督のもと、献血者適正判断や採血漿業務を監視できる体制を構築する必要性について言及している。また、多くの国々で医師（及び献血者）の不足を分散し、EU全体で原料血漿を確保する体制を構築する対策も検討されている。

こうした対策を講じて、安定的な原料血漿確保に向けた取り組みを行わねばならない。増加する原料血漿必要量に対応するため成分血漿採血比率の増加や採血施設の増設は確保コストの増大、ひいては原料血漿価格の上昇につながる。

一方、血漿分画事業者においては最も原料血漿を必要とする免疫グロブリン製剤について、製造収率の向上による必要原料血漿の低減により、成分血漿採血比率を大きく変動させないことが原料血漿確保コストの抑制に貢献するものと考えられる。また、将来にわたる安定供給に向けた継続的な設備投資等、適切な事業運営を図るためには分画事業者の収益性確保が必須となる。生産性の改善、製造コストの低減化に努めるとともに、製剤については価値に見合った適正な価格での取引に尽力し、基礎的医薬品としての位置付けを確立することが重要である。また、連産バランス改善の観点においても、免疫グロブリン製剤の収率向上によって当該製剤見合いの原料血漿必要量を減少させることは極めて有効な手段である。加えて、国内需要を満たし、且つ原料、生産能力に余力のある製剤を海外へ輸出する取り組みについて検討する必要がある。未利用原料を用いた製品の輸出は善意の献血血液の有効利用及び当該製剤を必要とする国に対する国際貢献にもつながるものである。

原料血漿の安全性を確保するには、生物由来原料基準記載の感染症マーカーのみで十分か否かは、ドナーの疫学背景に依存しており、承認時には充分であった安全性対策も新たな感染症が起きた場合は、無症候ウイルス血漿の有無や血漿ウイルス量情報など、最新の知見を得た上で安全性を上乗せする必要があるかを議論する必要がある。

輸入製剤の原料を採取する海外の採血センターが検査項目を変更し、それが承認販売申請書の記載に影響しない場合、日本ではそれを漏れなく確認することが難しい可能性がある。一つの国に複数の採血事業者が存在する海外のPMFのシステム化が今後参考になると考えられる。

また、国立感染症研究所が実施している血漿分画製剤の国家検定による試験に上乘せして製造・試験記録等要約書（SLP）を確認する新しいロットリリースが予定されており、SLPの中に採血センターが実施している試験法が変更になった場合は特記事項に記載されるようになる予定である。

また、今回の研究班において、分画用プラズマにおける、第Ⅷ因子用、その他分画用、抗HBs用の規格の違いが記載された文書を見つけることはできなかった（血液事業部会運営委員会資料には一部情報が記載されている）。第2採血所が血液法で認められたこの機会に、採血からの凍結までの時間、保管温度、期間、抗HBs抗体価の原料としての規格値などの文書を整理する必要はないか検討する場合、欧州薬局方が参考になると考えられた。

ヒトパルボウイルスは生物由来原料基準では分画用原料に対してスクリーニングが求められていないが、B19は血中ウイルス量が非常に高く 10^{12} IU/mL相当のドナー血液が原料に混入した場合、工程中のウイルス除去不活化で除去するのは困難と思われ、基準で求められていなくても分画メーカーは独自でスクリーニング実施せざるを得ないのが現状であることを考えると、自社規格による管理に頼るよりは規格として追記する必要がないか検討しなければならない。

グロブリン製剤使用量の急増要因の一つとして、濃厚製剤の登場により治療時間が短縮し、入院治療が前提ではなくなり外来

による継続治療が可能になったためと考えられる。

入院によって妨げられていた隠れた治療ニーズが、外来治療が可能になることによって掘り起こされたものと考えられる。

E. まとめ

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

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

こうした世界的に高まる医療需要を満たすために原料血漿の有効な確保方策を考えねばならない。

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

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

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

今後も増加すると予測されている血漿分画製剤、特に IVIG の需要を賄うため日本赤十字社では様々な対策を講じていく必要がある。現在、IVIG の国内自給率が 95% から 85% ほどに減少し、一部輸入品に依存しているが、その多くが米国の売血から得られた原料血漿であることから、安全性の問題や確保の問題が存在し、我が国の国内自給 100% を目指した対策を早急に講じることが肝要である。

そのためには、血漿成分献血者が多く確保できる献血施設を今後も維持するとともに、HHI が高値にもかかわらず血漿成分献血者が少ない高知市、鹿児島市、宮崎市、徳島市、鳥取市、福井市、秋田市、長崎市での献血の種別を見直し、血漿献血者を増やしていく必要がある。

併せて、血漿成分献血に関しては、人口

減少などで効率が悪い献血ルームは廃止あるいは規模を縮小し、人口規模が大きく人口の集積状況が良く、かつ献血施設が立地している都道府県内の市区町村から広く献血者が集められるところ、さらに他都道府県からの人口流入が見込まれるとことに専用の血漿成分献血施設を設置し、資材と人材を集中的に配置する必要がある。また、献血者の今後の減少率を考慮すると血漿成分献血の上位90%を占める献血施設での献血者数を5~10%増加させるだけでも血漿成分献血者の確保に大きく寄与することが期待できる。

また、血漿分画製剤は、原料血漿価格の高低が製品価格に大きな影響を及ぼしている。

近年米国と同様の要因による必要血漿量増加への対応により血漿成分採血比率が増大しており、原料血漿確保コストの上昇が懸念される。必要血漿量の確保及び確保コストの抑制が採血事業者である日本赤十字社に求められるが、血漿分画事業者においては免疫グロブリン製剤の収率向上に努めることが必要血漿量の抑制に貢献する。

血漿分画事業の事業構造は日米で同様であるが、日本では薬価下落による収益性の低下が危惧される。基礎的医薬品制度による薬価維持、前述の免疫グロブリン製剤の収率向上や国内需要を満たした製剤の海外輸出等により連産バランスの改善を図り、収益性を改善することが血漿分画製剤の安定供給に向けた事業の継続に必要である。

わが国は善意の献血を唯一の採血方法としているが、今後は原料血漿用の採漿については、一般の採血と方法を分離するなど考えていく必要がある。そのためには海外の血液事業社の取り組みに関する情報を収集することで、適切な対策を提案できると考えている。

しかしその際には原料血漿確保に関する安全性を精査する必要がある。

日本の分画用原料血漿は高い安全性が保たれていると考えられる。したがってグロブリン製剤の適応が拡大し世界的に血漿分画製剤の需要が増す中であって、いかに原料血漿を確保するか、安全性を確保するかは重要な課題であり、他国が、それぞれの国の局方等に従ってどのように安全性を確保している、それぞれの国の疫学的背景を考慮してどのように安全性に関する検査を上乗せしているのか、調査する必要がある。

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

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

今後、免疫グロブリン製剤をめぐることは、単に需給バランスを議論することなく、維持療法中止の目安や対象となる患者が明確

化による使用の適正化が図られる可能性や、今後免疫グロブリン製剤の適応疾患における新規治療法、代替薬の登場による需要減少の可能性についても注視していく必要がある。

血液法の一部改正により日本赤十字社以外の採血事業者の新規申請が可能となった。

原料血漿の更なる安全性確保のためには、生物由来原料基準の見直しの必要性の検討、スクリーニング項目に関する指針等の作成が必要であると考ええる。

グロブリン製剤の使用量の急増に対処するためには、単に原料血漿を確保するために献血者を増やすという供給サイドでの対策を短絡的に講じるのではなく、需要サイドの実態も正確に把握する必要がある。

医療現場でのグロブリン製剤の適正使用を推進させるとともに適応症の認可をどこまで広げるかについての慎重な論議が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

(1)論文発表

[原著論文]

1. Makiko Sugawa, Kimitaka Sagawa, Katsunori Ohyama, Tomoko Henzan, Kazuhiro Nagai, Kazunori Nakajima and Kazuo Kawahara. Increased use of immunoglobulin preparations and its factors in Japan. Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy. Vol.67, No.1, p.9-20, 2021
2. Kazuhiro Nagai, Makiko

Sugawa, Yasushi Miyazaki, Kazuo Kawahara: Crisis Management of The Supply Chain of Blood Products in Japan. Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy, 66(4):634-642, 2020

3. Daisuke Kumazawa, Makiko Sugawa and Kazuo Kawahara. Assessing blood donation applicant characteristics to optimize the promotion of apheresis. Journal of Medical and Dental Sciences 2020; vol67: p.41-49
4. Handa Yutaro, Ugajin Tsukasa, Igawa Ken, Hamamoto Hidetoshi, Kobayashi Katsunori, Komatsuno Takao, Yamamoto Toshinori, Kawahara Kazuo, Yokozeki Hiroo. STAT6 decoy oligodeoxynucleotide (ODN)-containing ointment more potently inhibits mouse skin inflammation when formulated with ionic liquid technology than as a traditional Vaseline ointment ALLERGOLOGY INTERNATIONAL. 2019.07; 68 (3): 380-382. (Pub Med, DOI)

[学会発表]

1. Kiyoko Nojima : Updates in lot release system for blood products in Japan. The Fifth Meeting of National Control Laboratories for Biologicals in the Western Pacific, Global Bio Conference 2020, Seoul(Web, 口頭), September, 2020
2. 小室 敬規, 小暮 孝道, 岡田 三知那, 西田 英之, 杉田 秀太郎, 橘 知之, 中曾根 拓也, 向山 隆志, 春日 功, 西

- 雄二, 花岡 直木, 菅河 真紀子, 住谷 昌彦, 河原 和夫, 檀原 暢, 村上 忠. MARTAにおけるASPの検討. 総合病院精神医学 2019.11.01
3. 河原 和夫, 菅河 真紀子, 松井 健, 長谷川 久之, 大山 功倫, 熊澤 大輔, 小暮 孝道. 献血状況の経年変化と地域特性について. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01
 4. 松井 健, 長谷川 久之, 小暮 孝道, 熊澤 大輔, 大山 功倫, 菅河 真紀子, 河原 和夫. 献血制度に関わる課題および医療機器に関する調査分析. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01
 5. 大山 功倫, 河原 和夫, 菅河 真紀子, 長谷川 久之, 熊澤 大輔, 松井 健, 大家 俊夫. 本邦の診療科間における喘息治療の差に関する検討. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01
 6. 菅河 真紀子, 小暮 孝道, 熊澤 大輔, 長谷川 久之, 松井 健, 金谷 泰宏, 河原 和夫. 我が国の今後の血液事業体制に関する研究. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01
 7. 小暮 孝道, 松井 健, 長谷川 久之, 熊澤 大輔, 菅河 真紀子, 河原 和夫. 急性薬物中毒におけるバルビツールの影響について. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01
 8. 熊澤 大輔, 菅河 真紀子, 小暮 孝道, 大山 功倫, 長谷川 久之, 松井 健, 河原 和夫. 成分献血希望者の属性把握に関する考察. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01
 9. 岡田 三知那, 小暮 孝道, 小室 敬規, 西田 英之, 杉田 秀太郎, 中曾根 拓也, 橘 知之, 春日 功, 西 雄二, 花岡 直木, 菅河 真紀子, 住谷 昌彦, 河原 和夫, 檀原 暢, 村上 忠. パリペリドン
 パルミチン酸エステルの有用性における検討. 日本臨床精神神経薬理学会・日本神経精神薬理学会合同年会プログラム・抄録集 2019.10.01
 10. 長谷川 久之, 小暮 孝道, 大山 功倫, 松井 健, 熊澤 大輔, 菅河 真紀子, 河原 和夫. 医師の働き方改革に関する検討会報告書にみる到達点についての考察. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01
 11. 長井 一浩, 菅河 真紀子, 河原 和夫. 医療機関における災害時等の輸血用血液製剤ならびに血漿分画製剤供給不足への対策準備状況. 日本救急医学会雑誌 2019.09.01
 12. 河原 和夫, 菅河 真紀子, 小暮 孝道. 社会の変化に適合した今後の血液事業政策について. 血液事業 2019.08.01
 13. 菅河 真紀子, 河原 和夫, 小暮 孝道, 杉内 善之. E型肝炎の感染状況と施策に関する一考察. 血液事業 2019.08.01
 14. 河原和夫. 輸血医療に関わる一連の感染症検査の政策的・経済的考察. 第67回日本輸血・細胞治療学会 2019.05.23 宇都宮市
 15. 河原 和夫, 小村 陽子, 菅河 真紀子. 【アレルギー疾患の社会的損失とその対策】アレルギー疾患治療と医療費の関係 皮膚科医と小児科医のアトピー性皮膚炎の治療の差異が医療費に及ぼす影響について. Progress in Medicine 2019.05.01
 16. 河原 和夫, 菅河 真紀子. 輸血感染症輸血医療に関わる一連の感染症検査の政策的・経済的考察. 日本輸血細胞治療学会誌 2019.04.01
 17. 鹿野 千治, 鈴木 麻美, 面川 進, 高橋 幸博, 池田 和眞, 河原 和夫, 高松 純

樹, 北井 暁子, 高橋 孝喜. 平時・非常時の血液供給体制 需要予測を踏まえた血液事業の将来展望. 日本輸血細胞治療学会誌 2019.04.01

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

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

平成 31～令和 2 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)

総合分担研究報告書 (1)

わが国の原料血漿の供給予測に関する研究
－ 献血指向性からの考察 －

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 教授
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 特任助教

研究要旨

少子高齢社会の到来は、特に献血可能人口の減少を招き、日常医療で必要となる血液量の確保に腐心する事態を招いている。

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

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

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

その結果、置換血小板を導入することで初めてネガティブ予測を満たすことが明らかとなった。もし、置換血小板を導入しない場合は、ネガティブ予測を満たすことはなく慢性的な原料血漿不足を引き起こすことになる。

なお、ポジティブ予測を満たすことは、献血可能人口の減少や国民の献血行動から判断して不可能である。

将来の献血者の減少という厳然たる事実を受け入れ、実現可能な献血者および原料血漿の確保のための政策を提示して、さらにそれを具体的な事業として展開していく必要がある。

A. はじめに

グロブリン製剤の需要が世界的に高まっている。それに伴い、原料血漿の確保をいかにして行うかが大きな課題となっている。

わが国も例外なくグロブリン製剤の需要が高まり、少子高齢化による献血者の減少という社会構造の中、原料血漿の確保方策が問われている。

本研究は、将来の人口予測や原料血漿の採取方法を考慮して原料血漿の供給予測量を算定したものである。

B. 方法

日本赤十字社の血液事業年度報や厚生労働省の審議会等の公表資料をもとに 2014 年から 2018 年までの 5 年間の献血種別ごとの献血者実績値から各献血種別に最も適合している近似式を算定し、将来の原料血漿確保量を予測した。

(倫理的配慮)

すべて公表データを用いた研究であり、倫理的な問題は生じない。

C. 結果

2014～2018 年度までの過去 5 年間の献血者数をもとに献血種別ごとの近似式を求めた。

200mL 献血者の将来予測に用いる近似式は、 $y = 289257x^{-0.483}$ ($R^2 = 0.9698$) で表すことができる。同様に 400mL 献血者数は $y = -16872x + 3312375$ ($R^2 = 0.8653$)、PPP 献血者数は $y = 517384x^{0.2235}$ ($R^2 = 0.8999$)、PC 献血者数は $y = -2E+05 \ln(x) + 868341$ ($R^2 = 0.9873$) の各近似式に最も適応している。総献血者数は、 $y = -66048x + 5E+06$ ($R^2 = 0.9291$) で予測できる。

ただし、 $X = (0: 2014$ 年度、 $1: 2015$ 年度、 $2: 2016$ 年度、 $3: 2017$ 年度、 $4: 2018$ 年度、 $5: 2019$ 年度、 $6: 2020$ 年度、 $7: 2021$ 年度、 $8: 2022$ 年度、 $9: 2023$ 年度、 $10: 2024$ 年度、 $11: 2025$ 年度、 $12: 2026$ 年度、 $13: 2027$ 年度、 $14: 2028$ 年度、 $15: 2029$ 年度、 $16: 2030$ 年度、 $17: 2031$ 年度、 \dots) とする。

これら近似式の X の値に各年度を代入すると、2031 年度までの献血者数が予測できる。その結果、PPP 献血者のみ今後増加することになった。

2014～2018 年度の過去 5 年間の実績では、原料血漿確保のために PPP 献血のみ増加している。導き出される近似式も今後 PPP 献血者が増加することになる。しかし、今後の献血可能人口が減少することを考えると PPP 献血者が増加し続けることは不可能である。何らかの努力で PPP 献血者を増やしたとしても 200mL、400mL および PC 献血者が急激に減少することになる。近年の PPP 献血者の増加は、一時的な現象として理解すべきである。

そこで本研究では、PPP 献血者の予測を求めた近似式から算定すると非現実的である。一方、赤血球製剤や血小板製剤、FFP 製剤の使用量全量が国内献血で賄われていることから、これら 3 製剤は近似式で求めた。したがって PPP 献血者予測は近似式ではなく、“PPP 献血者数 = 総献血者数 - 200mL 献血者数 - 400mL 献血者数 - PC 献血者数” とした。なお、この PPP 献血者数のことを“現実的な血漿 (PPP) 献血者数”と呼ぶ。

また、1 人当たりの血漿採取量を 200mL 献血では 0.14L、400mL 献血では 0.28L、PC 献血では 0.2873L、PPP 献血では 0.5465L とする。また、FFP については、適合性はあまりよくないが、 $y = -3629.1x + 394219$ ($R^2 = 0.3248$) で表すことができる。この式を用いて FFP の確保量を算定した。

これらのプロセスを経て献血者数の将来予測と確保できる血漿分画製剤用原料血漿量をまとめた (表 1-1 と表 1-2)。

また、置換血小板を導入した場合、1 人

あたりの採漿量は、0.48L となる。置換血小板を導入した場合の推計を示している (表 2-1 と表 2-2)。

表1-1 献血者数の将来予測と確保できる血漿分画製剤用原料血漿量

	2020年度	2021年度	2022年度	2023年度	2024年度	2025年度
1人あたりの採漿量(200mL採血)	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14
1人あたりの採漿量(400mL採血)	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28
1人あたりの採漿量(血小板採血)	0.2873	0.2873	0.2873	0.2873	0.2873	0.2873
1人あたりの採漿量(血漿採血)	0.5465	0.5465	0.5465	0.5465	0.5465	0.5465
200mL献血者数	121,741	113,006	105,948	100,089	95,123	90,843
400mL献血者数	3,179,300	3,140,682	3,097,367	3,049,355	2,996,647	2,939,242
血小板献血者数	596,488	581,073	567,720	555,942	545,405	535,874
現実的な血漿献血者数	706,183	702,903	700,581	700,182	702,345	707,513
総献血者数	4,603,712	4,537,664	4,471,616	4,405,568	4,339,520	4,273,472
200mL献血原料血漿確保量	17,044	15,821	14,833	14,012	13,317	12,718
400mL献血原料血漿確保量	890,204	879,391	867,263	853,819	839,061	822,988
血小板献血原料血漿確保量	171,371	166,942	163,106	159,722	156,695	153,957
血漿献血原料血漿確保量	385,929	384,136	382,868	382,649	383,832	386,656
現実的な潜在確保量	1,464,548	1,446,291	1,428,069	1,410,203	1,392,905	1,376,318
FFP分	372,444	368,815	365,186	361,557	357,928	354,299
血漿分画製剤用原料血漿量	1,092,103	1,077,475	1,062,883	1,048,646	1,034,977	1,022,019

表 1 - 2 献血者数の将来予測と確保できる血漿分画製剤用原料血漿量

	2026 年度	2027 年度	2028 年度	2029 年度	2030 年度
1 人あたりの採漿量 (200mL 採血)	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14
1 人あたりの採漿量 (400mL 採血)	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28
1 人あたりの採漿量 (血小板採血)	0.2873	0.2873	0.2873	0.2873	0.2873
1 人あたりの採漿量 (血漿採血)	0.5465	0.5465	0.5465	0.5465	0.5465
200mL 献血者数	87,104	83,801	80,854	78,205	75,804
400mL 献血者数	2,877,140	2,810,341	2,738,845	2,662,653	2,581,764
血小板献血者数	527,173	519,169	511,758	504,859	498,405
現実的な血漿献血者数	716,007	728,065	743,871	763,563	787,259
総献血者数	4,207,424	4,141,376	4,075,328	4,009,280	3,943,232
200mL 献血原料血漿確保量	12,195	11,732	11,320	10,949	10,613
400mL 献血原料血漿確保量	805,599	786,895	766,877	745,543	722,894
血小板献血原料血漿確保量	151,457	149,157	147,028	145,046	143,192
血漿献血原料血漿確保量	391,298	397,888	406,526	417,287	430,237
現実的な潜在確保量	1,360,548	1,345,672	1,331,750	1,318,825	1,306,935
FFP 分	350,670	347,041	343,412	339,783	336,153
血漿分画製剤用原料血漿量	1,009,879	998,632	988,338	979,042	970,782

表 2-1 献血者数の将来予測と置換血小板を導入した場合に確保できる血漿分画製剤用原料血漿量

	2020 年度	2021 年度	2022 年度	2023 年度	2024 年度	2025 年度
1 人あたりの採漿量 (200mL 採血)	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14
1 人あたりの採漿量 (400mL 採血)	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28
1 人あたりの採漿量 (血小板採血)	0.2873	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48
1 人あたりの採漿量 (血漿採血)	0.5465	0.5465	0.5465	0.5465	0.5465	0.5465
200mL 献血者数	121,741	113,006	105,948	100,089	95,123	90,843
400mL 献血者数	3,179,300	3,140,682	3,097,367	3,049,355	2,996,647	2,939,242
血小板献血者数	596,488	581,073	567,720	555,942	545,405	535,874
現実的な血漿献血者数	706,183	702,903	700,581	700,182	702,345	707,513
総献血者数	4,603,712	4,537,664	4,471,616	4,405,568	4,339,520	4,273,472
200mL 献血原料血漿確保量	17,044	15,821	14,833	14,012	13,317	12,718
400mL 献血原料血漿確保量	890,204	879,391	867,263	853,819	839,061	822,988
血小板献血原料血漿確保量	171,371	278,915	272,506	266,852	261,794	257,220
血漿献血原料血漿確保量	385,929	384,136	382,868	382,649	383,832	386,656
現実的な潜在確保量	1,464,548	1,558,263	1,537,469	1,517,333	1,498,004	1,479,581
FFP 分	372,444	368,815	365,186	361,557	357,928	354,299
血漿分画製剤用原料血漿量	1,092,103	1,189,448	1,172,282	1,155,776	1,140,076	1,125,282

表 2-2 献血者数の将来予測と置換血小板を導入した場合に確保できる血漿分画製剤用原料血漿量

	2026 年度	2027 年度	2028 年度	2029 年度	2030 年度
1 人あたりの採漿量 (200mL 採血)	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14
1 人あたりの採漿量 (400mL 採血)	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28
1 人あたりの採漿量 (血小板採血)	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48
1 人あたりの採漿量 (血漿採血)	0.5465	0.5465	0.5465	0.5465	0.5465
200mL 献血者数	87,104	83,801	80,854	78,205	75,804
400mL 献血者数	2,877,140	2,810,341	2,738,845	2,662,653	2,581,764
血小板献血者数	527,173	519,169	511,758	504,859	498,405
現実的な血漿献血者数	716,007	728,065	743,871	763,563	787,259
総献血者数	4,207,424	4,141,376	4,075,328	4,009,280	3,943,232
200mL 献血原料血漿確保量	12,195	11,732	11,320	10,949	10,613
400mL 献血原料血漿確保量	805,599	786,895	766,877	745,543	722,894
血小板献血原料血漿確保量	253,043	249,201	245,644	242,332	239,234
血漿献血原料血漿確保量	391,298	397,888	406,526	417,287	430,237
現実的な潜在確保量	1,462,135	1,445,716	1,430,366	1,416,111	1,402,978
FFP 分	350,670	347,041	343,412	339,783	336,153
血漿分画製剤用原料血漿量	1,111,465	1,098,676	1,086,954	1,076,329	1,066,825

表1-1、1-2および表2-1、2-2の値をグラフにしたものが、図1である。国は原料血漿確保のための“ポジティブ予測”と“ネガティブ予測”を示している。それに本研究で求めた「従来通りの方法による原料血漿確保予測量と2021年度から「置換血小板」を導入した際の予測量を図2、3に示している。置換血小板採血で

は確保する600mLの血漿+血小板のうち、約480mLは原料血漿にまわすことができるとされている。

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

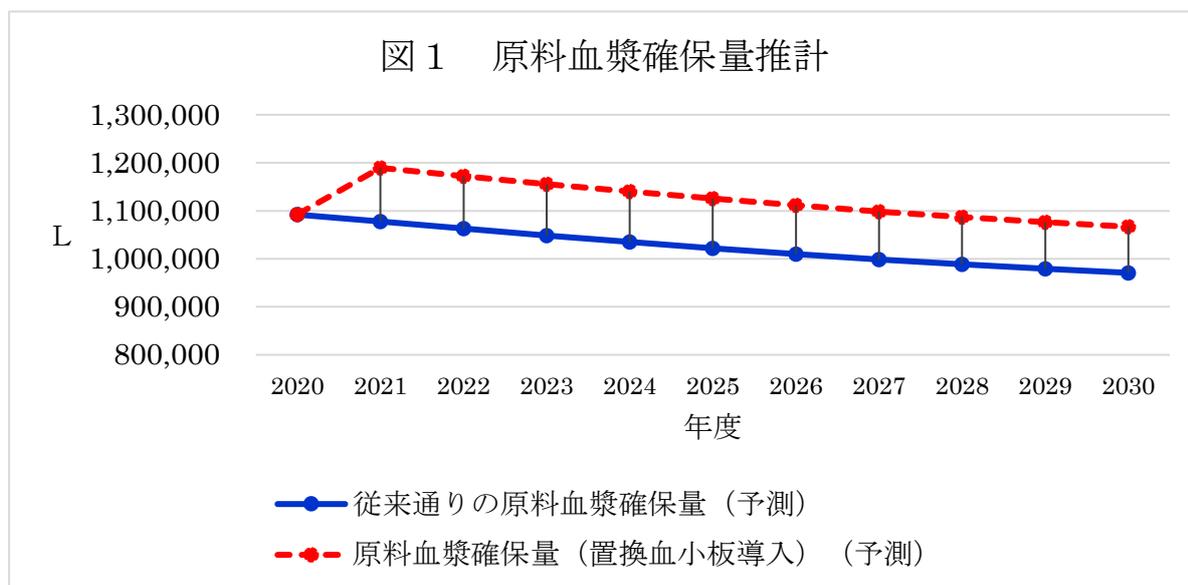


図2 従来通りの方法による原料血漿確保量予測量と”ポジティブ予測と” ”ネガティブ予測”の対比

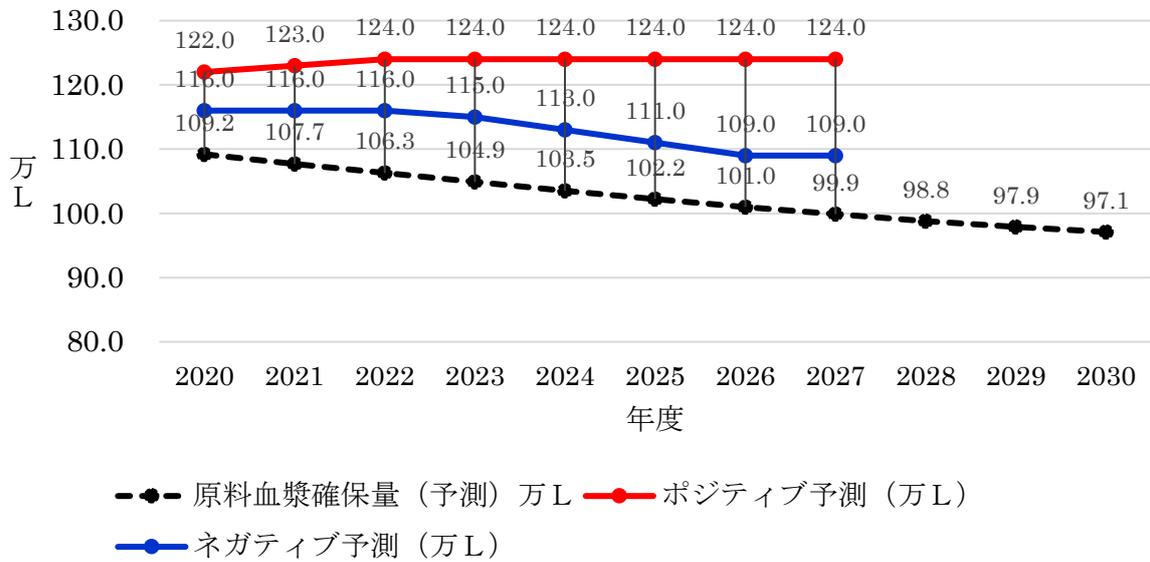
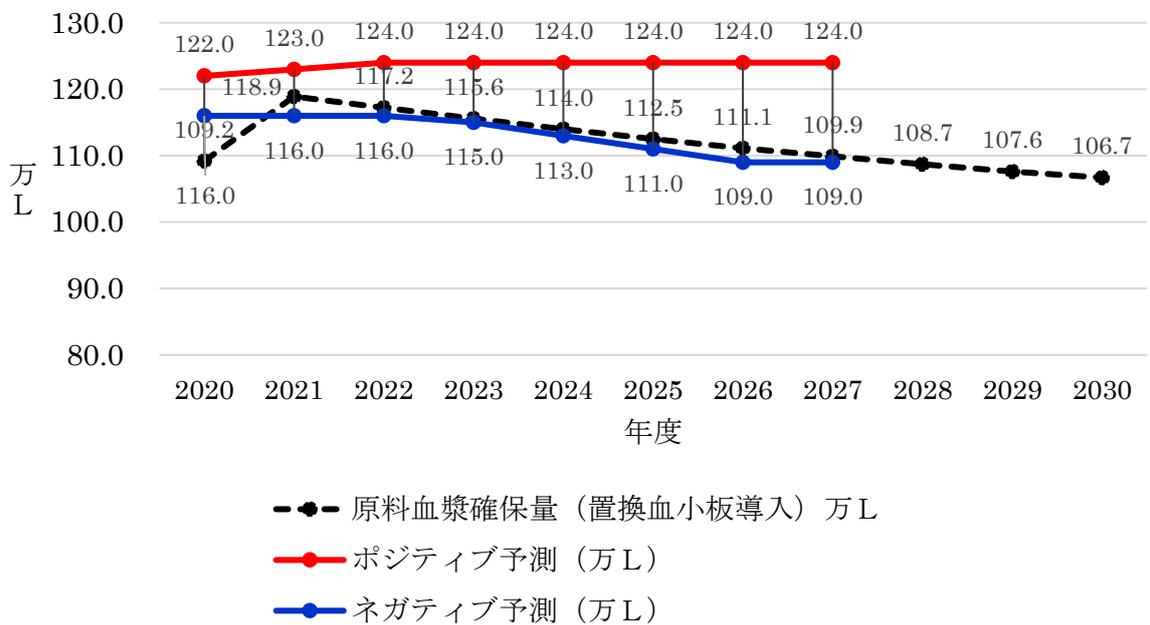


図3 2021年度から置換血小板を導入した場合の原料血漿確保量予測量と”ポジティブ予測と” ”ネガティブ予測”の対比



D. 考察

今回の推計で献血者が減少することから、原料血漿の安定的な確保は極めて難しいことが明らかになった。置換血小板の導入に

よりネガティブ予測という最小限の要求を満たすことが可能となる。

また、各採血種別の原料血漿の収率を改善することも原料血漿の増加につながる。

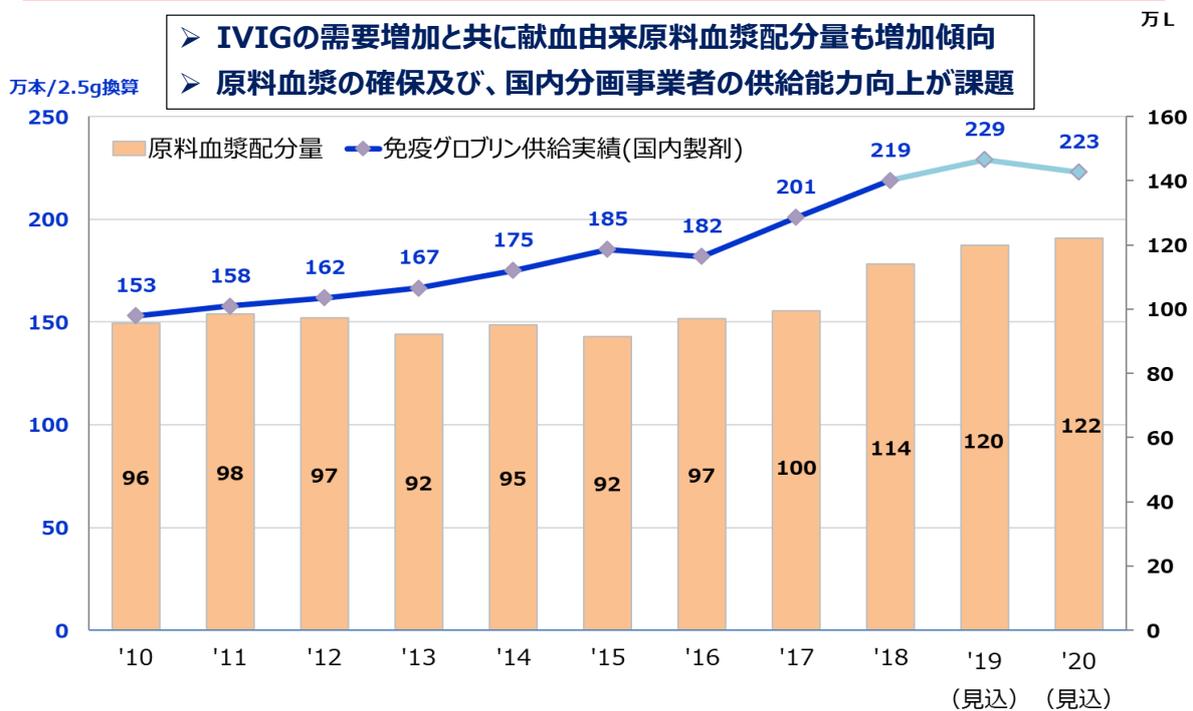
現に近年、1人あたりの原料血漿採血量は200mL採血では0.12Lから0.14Lへ、400mL採血では0.24Lから0.28L、PC採血では0.2446Lから0.2873L、PPP採血では0.4888Lから0.5032Lへと向上している。

今回の予測では、収率は改善した数値を

2030年度まで用いて計算したもので、今後の収率の更なる向上により多少原料血漿の確保量が増加することが期待される。

一方、図4に示すように原料血漿の必要量と免疫グロブリン製剤の需要は、今後とも増大するものとされている。

図4 免疫グロブリン製剤の供給実績と原料血漿配分量の推移



※1：平成30年度第5回血液事業部会資料及び令和元年度第2回血液事業部会運営委員会資料より作成

E. まとめ

「安全な血液の安定供給を目指した血液事業の今後の在り方に関する」（研究平成31年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業 研究課題番号：H30-医薬-指定-007：研究代表者河原和夫）の平成31年度研究でも示して

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

置換血小板の導入により、ネガティブ予

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

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

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. Makiko Sugawa, Kimitaka Sagawa, Katsunori Ohyama, Tomoko Henzan, Kazuhiro Nagai, Kazunori Nakajima and Kazuo Kawahara. Increased use of immunoglobulin preparations and its factors in Japan. Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy. Vol.67, No.1, p.9-20, 2021
2. Daisuke Kumazawa, Makiko Sugawa and Kazuo Kawahara. Assessing blood donation applicant characteristics to optimize the promotion of apheresis. Journal of Medical and Dental Sciences 2020; vol67: p.41-49
3. Handa Yutaro, Ugajin Tsukasa, Igawa Ken, Hamamoto Hidetoshi,

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

[学会発表]

1. 小室 敬規, 小暮 孝道, 岡田 三知那, 西田 英之, 杉田 秀太郎, 橘 知之, 中曾根 拓也, 向山 隆志, 春日 功, 西雄二, 花岡 直木, 菅河 真紀子, 住谷 昌彦, 河原 和夫, 檀原 暢, 村上 忠. MARTA における ASP の検討. 総合病院精神医学 2019.11.01
2. 河原 和夫, 菅河 真紀子, 松井 健, 長谷川 久之, 大山 功倫, 熊澤 大輔, 小暮 孝道. 献血状況の経年変化と地域特性について. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01
3. 松井 健, 長谷川 久之, 小暮 孝道, 熊澤 大輔, 大山 功倫, 菅河 真紀子, 河原 和夫. 献血制度に関わる課題および医療機器に関する調査分析. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01
4. 大山 功倫, 河原 和夫, 菅河 真紀子, 長谷川 久之, 熊澤 大輔, 松井 健, 大家 俊夫. 本邦の診療科間における喘息治療の差に関する検討. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01

5. 菅河 真紀子, 小暮 孝道, 熊澤 大輔, 長谷川 久之, 松井 健, 金谷 泰宏, 河原 和夫. 我が国の今後の血液事業体制に関する研究. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01
6. 小暮 孝道, 松井 健, 長谷川 久之, 熊澤 大輔, 菅河 真紀子, 河原 和夫. 急性薬物中毒におけるバルビツールの影響について. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01
7. 熊澤 大輔, 菅河 真紀子, 小暮 孝道, 大山 功倫, 長谷川 久之, 松井 健, 河原 和夫. 成分献血希望者の属性把握に関する考察. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01
8. 岡田 三知那, 小暮 孝道, 小室 敬規, 西田 英之, 杉田 秀太郎, 中曾根 拓也, 橘 知之, 春日 功, 西 雄二, 花岡 直木, 菅河 真紀子, 住谷 昌彦, 河原 和夫, 檀原 暢, 村上 忠. パリペリドンパルミチン酸エステル の有用性における検討. 日本臨床精神神経薬理学会・日本神経精神薬理学会合同年会プログラム・抄録集 2019.10.01
9. 長谷川 久之, 小暮 孝道, 大山 功倫, 松井 健, 熊澤 大輔, 菅河 真紀子, 河原 和夫. 医師の働き方改革に関する検討会報告書にみる到達点についての考察. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01
10. 長井 一浩, 菅河 真紀子, 河原 和夫. 医療機関における災害時等の輸血用血液製剤ならびに血漿分画製剤供給不足への対策準備状況. 日本救急医学会雑誌 2019.09.01
11. 河原 和夫, 菅河 真紀子, 小暮 孝道. 社会の変化に適合した今後の血液事業政策について. 血液事業 2019.08.01
12. 菅河 真紀子, 河原 和夫, 小暮 孝道, 杉内 善之. E型肝炎の感染状況と施策に関する一考察. 血液事業 2019.08.01
13. 河原和夫. 輸血医療に関わる一連の感染症検査の政策的・経済的考察. 第67回日本輸血・細胞治療学会 2019.05.23 宇都宮市
14. 河原 和夫, 小村 陽子, 菅河 真紀子. 【アレルギー疾患の社会的損失とその対策】アレルギー疾患治療と医療費の関係 皮膚科医と小児科医のアトピー性皮膚炎の治療の差異が医療費に及ぼす影響について. Progress in Medicine 2019.05.01
15. 河原 和夫, 菅河 真紀子. 輸血感染症輸血医療に関わる一連の感染症検査の政策的・経済的考察. 日本輸血細胞治療学会誌 2019.04.01
16. 鹿野 千治, 鈴木 麻美, 面川 進, 高橋 幸博, 池田 和真, 河原 和夫, 高松 純樹, 北井 暁子, 高橋 孝喜. 平時・非常時の血液供給体制 需要予測を踏まえた血液事業の将来展望. 日本輸血細胞治療学会誌 2019.04.01
17. 矢野 雅隆, 小林 秀一郎, 北原 聡史, 佐々木 康弘, 金丸 亜佑美, 山口 明子, 河原 和夫. 2012年から2017年まで6年間に多摩南部地域病院において尿培養で検出された E.coli のレボフロキサシン耐性率の推移. 日本泌尿器科学会総会 2019.04.01

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

平成 31 年度～令和 2 年度厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医薬機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
総合分担研究報告 (2)

わが国の原料血漿の供給予測に関する研究
－ 地理的・人口学的要因からの考察 －

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 教授
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 特任助教

研究要旨

グロブリン製剤の需要増加などにより、原料血漿の安定的確保は喫緊の課題となっている。しかし、世界史上類を見ないわが国社会の急速な少子高齢化と人口減少は、医療を含む社会保障制度の維持や産業などに対して深刻な影響を及ぼしている。

そのような中、血漿分画製剤の原料血漿の確保の方策を探るために本研究が始まった。

2019 (平成 31) 年度研究では、「①献血者の減少速度から、将来の原料血漿の確保は不安定となる。」「②置換血小板の導入が不可欠である。」「③血漿成分献血の比率が高まることから、原料血漿の採取コストが上昇する。」「④海外の安全性対策と対比すると、見直すことができる検査や製造工程がある可能性がある。」「⑤グロブリン製剤をはじめとする血漿分画製剤の医療機関での使用や管理方法に工夫する余地がある。」「⑥海外でもグロブリン製剤の需要が高まり、需給に関心が集まっている。」ことなどが明らかとなった。

これら成果を踏まえて、令和 2 年度は掘り下げた研究を行い有効な政策を提言した。

方法は、2015 年の献血者データベースから献血者の地域移動の状況を抽出し、国立社会保障・人口問題研究所の公表資料である「将来推計人口」を用いて分析した。

血漿成分献血者の上位 90%が集まっている施設が立地している自治体の属性を調べた結果、人口規模が大きく人口の集積状況が良く、かつ献血施設が立地している都道府県内の市区町村から広く献血者が集められるところ、さらに他都道府県からの人口流入が見込まれるところが重要であることが確認できた。それ以外の施設は人口が少ないなど立地に問題があり効率的に原料血漿を確保するには不向きである。

また、血漿成分献血者が多く確保できる献血施設を今後も維持するとともに、ハーフィンダール・ハーシュマン・指数 (Herfindahl-Hirschman Index ; 以下「HHI」とする。) が高値にもかかわらず血漿成分献血者が少ない高知市、鹿児島市、宮崎市、徳島市、鳥取市、福井市、秋田市、長崎市での献血の種別を見直し、血漿献血者を増やしていく必

要がある。

併せて、血漿成分献血に関しては、人口減少などで効率が悪い献血ルームは廃止あるいは規模を縮小し、人口規模が大きく人口の集積状況が良く、かつ献血施設が立地している都道府県内の市区町村から広く献血者が集められるところ、さらに他都道府県からの人口流入が見込まれるとともに血漿成分献血施設を設置し、資材と人材を集中的に配置する必要がある。さらに、献血者の今後の減少率を考慮すると血漿成分献血の上位90%を占める献血施設での献血者数を5～10%増加させるだけでも血漿成分献血者の確保に大きく寄与することが期待できる。

A. 目的

グロブリン製剤の需要増加などにより、原料血漿の安定的確保は喫緊の課題となっている。しかし、世界史上類を見ないわが国社会の急速な少子高齢化と人口減少は、医療を含む社会保障制度の維持や産業などに対して深刻な影響を及ぼしている。

そのような中、血漿分画製剤の原料血漿の確保の方策を探るために本研究が始まった。

2019（平成31）年度研究では、「①献血者の減少速度から、将来の原料血漿の確保は不安定となる。」「②置換血小板の導入が不可欠である。」「③血漿成分献血の比率が高まることから、原料血漿の採取コストが上昇する。」「④海外の安全性対策と対比すると、見直すことができる検査や製造工程がある可能性がある。」「⑤グロブリン製剤をはじめとする血漿分画製剤の医療機関での使用や管理方法に工夫する余地がある。」「⑥海外でもグロブリン製剤の需要が高まり、需給に関心が集まっている。」ことなどが明らかとなった。

これら成果を踏まえて、令和2年度は掘

り下げた研究を行い有効な政策を提言した。

B. 方法

2015年の献血者データベースから献血者の地域移動の状況を抽出し、国立社会保障・人口問題研究所の公表資料の「将来推計人口」を用いて分析した。

C. 結果

原料血漿は成分献血のうち、採漿を目的とした“血漿献血”と血小板採取を目的としている“血小板献血”も残余の血漿部分は原料血漿として利用されている。ほかにも全血献血である200mLおよび400mL献血で採取された血漿は、同じく原料血漿として利用されている。しかし血漿献血以外には採取の主目的である血球成分の確保が、人口減少や医療技術の進歩等により今後、使用量が減少していくことが見込まれている。つまり原料血漿確保のためにこれらの採取を増やせば、血球製剤が余剰となる。

昨年度の研究で原料血漿確保のためには、

血小板献血の際に確保された血漿を有効利用するための”置換血小板製剤”の導入が不可欠であることを述べた。それでも国のネガティブ予測をかるうじて満たす程度である。

そこで血漿成分献血の確保が重要になる。しかし、同様に昨年度研究でも示したように、血漿成分献血を増価させれば血液事業が高コストになることは否めない。コストの問題以前に献血者が安定的に確保できるかが大きな論点となる。

そこで本研究では、血漿成分献血に焦点を当て地域における献血者の特性や地理的移動について分析した。

2015年の献血者データベースを用いて、問診や検査落ちなどせずに実際に成分献血を行った献血者を対象に分析した。

1. 血漿成分献血者数が多い献血施設

表1に示す献血場所ですべての血漿成分献血者の上位90%が確保されている。いずれも大都市部を中心とした地域である。

献血者の地理的特性として献血ルームなどの採血場所から近いところに居住している者や採取施設が立地しているところと同一の都道府県に居住している者、そして献血場所の立地とは異なる他の都道府県に居住している献血者の3つの形態が考えられる。

そこで本研究では、①採取場所と同一の自治体に居住している献血者、②居住場所が採取場所の自治体とは異なるが、採取場所と同一の都道府県に居住している献血者（通勤や通学、買い物での地理的移動などが考えられる）、③採取場所とは異なる都道府県に居住している献血者（通勤・通学・

買い物に加え観光や出張等での移動が考えられる）に分けて分析した。これらの実数と構成割合は、**表1**に示すとおりである。

地理的特性としては、当然人口が多い大都市やそれを抱えている都道府県が大多数を占めている。

献血場所と居住地が同一自治体である献血者の割合が高い血漿成分献血施設は、新潟市(74.1%)、札幌市(72.9%)、豊田市(71.9%)、横浜市(71.8%)、佐世保市(69.6%)、静岡市(68.8%)、北九州市(68.7%)など、横浜市を除いて地方の自治体に立地しているところが多かった。次いで大都市部の自治体が続いていた。一方、厚木市(31.6%)、越谷市(31.5%)、町田市(26.6%)、刈谷市(23.7%)、草津市(22.7%)、立川市(13.8%)、武蔵野市(12.9%)、静岡県清水町(6.1%)などは、献血ルームはあるものの地元の居住人口が少なく、また、人の流れの通過点でもあることから、同一都道府県内の他の自治体からの流入献血者が多かった。

他の都道府県居住者の献血者が多いところは、町田市(66.7%)、東京都特別区部(31.7%)、所沢市(24.1%)、川崎市(21.7%)、佐賀市(20.3%)、大阪市(20.0%)、奈良市(19.4%)、松戸市(18.7%)、京都市(16.6%)、岐阜市(15.6%)などであった。これらは交通が至便であり、全国から人が集まる都市であるか隣県が近いところに立地している献血ルームである。

なお、これらの計算に当たっては、5歳刻みの年齢階級別献血者数を算定し、採取場所と同一の自治体に居住している献血者については、2015年データをベースとして立地している自治体の2020年、2025年、2030年、2035年、2040年、2045年までの

将来推計人口をもとに献血者数を予測した。
②居住場所が採取場所の自治体とは異なるが、採取場所と同一の都道府県に居住している献血者については、献血施設がある都道府県内のいずれの市町村から献血に来るかわからないので、当該都道府県の年齢階級別の将来推計人口をもとに献血者数を予測した。③採取場所とは異なる都道府県に居住している献血者は、同様にして全国の将来推計人口予測をもとにして献血者数の推移を計算した。

現在、血漿成分献血者の上位 90%を確保しているこれら施設が立地している自治体と今後の献血者確保予測を表 2に示している。

わが国では若年層の献血率の低下が危惧されている。一方、40-50 歳代の中年層の献血率は比較的高く保たれている。

同様に、図 1でも血漿成分献血者の 90%が集まる施設の献血者の推移を示している。図 2は、これら施設での今後の献血者の減少率を見たものである。

図 2は、血漿成分献血者の居住地に関する 3つの属性を見たものである。いずれも減少していくものの、献血施設の地元に住む献血者の減少は少ない。片や他の都道府県からの献血者の減少割合は大きくなっていった。

今後の血漿成分献血者の減少状況については、述べたとおりである。これを血漿成分献血に限らずすべての献血を依存することになる全国の献血可能人口の減少状況と対比したものが、図 3である。

血漿成分献血者が集まる上位 90%の献血施設での血漿成分献血者の減少は、全体の献血可能人口の減少に比べると緩徐である。

表1 全国の血漿成分献血者の上位 90%を採漿する血漿成分献血施設の立地自治体と献血者の地理的分布(1)

都道府県	献血場所 市区町村	献血場所と居住 地が同一自治体 (人)	献血場所と居住地自 治体は異なるが同じ都 道府県内(人)	献血場所と居住地 は異なる都道府県 (人)	合計(人)	献血場所と居住 地が同一自治体 (%)	献血場所と居住地自治 体は異なるが同じ都道 府県内(%)	献血場所と居住地は 異なる都道府県(%)	合計(%)
東京都	特別区部	34,320	5,003	18,293	57,616	59.6	8.7	31.7	100.0
愛知県	名古屋市	16,044	12,706	3,881	32,631	49.2	38.9	11.9	100.0
大阪府	大阪市	12,507	12,298	6,219	31,024	40.3	39.6	20.0	100.0
神奈川県	横浜市	16,707	5,010	1,547	23,264	71.8	21.5	6.6	100.0
宮城県	仙台市	10,370	3,700	1,519	15,589	66.5	23.7	9.7	100.0
埼玉県	さいたま市	8,067	5,676	1,189	14,932	54.0	38.0	8.0	100.0
千葉県	船橋市	5,533	7,899	901	14,333	38.6	55.1	6.3	100.0
福岡県	福岡市	7,632	4,449	1,024	13,105	58.2	33.9	7.8	100.0
京都府	京都市	7,261	2,281	1,897	11,439	63.5	19.9	16.6	100.0
兵庫県	神戸市	7,221	2,841	898	10,960	65.9	25.9	8.2	100.0
広島県	広島市	6,903	2,884	908	10,695	64.5	27.0	8.5	100.0
神奈川県	川崎市	5,299	2,747	2,236	10,282	51.5	26.7	21.7	100.0
栃木県	宇都宮市	5,004	4,728	437	10,169	49.2	46.5	4.3	100.0
北海道	札幌市	6,921	2,364	204	9,489	72.9	24.9	2.1	100.0
新潟県	新潟市	6,549	2,015	272	8,836	74.1	22.8	3.1	100.0
山梨県	甲府市	3,057	5,242	366	8,665	35.3	60.5	4.2	100.0
千葉県	千葉市	3,904	3,021	349	7,274	53.7	41.5	4.8	100.0
東京都	武蔵野市	868	5,265	590	6,723	12.9	78.3	8.8	100.0
熊本県	熊本市	4,011	2,265	430	6,706	59.8	33.8	6.4	100.0
千葉県	柏市	2,939	2,712	1,025	6,676	44.0	40.6	15.4	100.0
岐阜県	岐阜市	2,250	3,233	1,011	6,494	34.6	49.8	15.6	100.0
静岡県	浜松市	4,407	1,832	232	6,471	68.1	28.3	3.6	100.0
福岡県	北九州市	4,398	1,658	343	6,399	68.7	25.9	5.4	100.0
東京都	立川市	856	4,779	558	6,193	13.8	77.2	9.0	100.0
埼玉県	川越市	2,576	3,141	225	5,942	43.4	52.9	3.8	100.0
新潟県	長岡市	2,899	2,836	136	5,871	49.4	48.3	2.3	100.0
長野県	長野市	3,822	1,739	239	5,800	65.9	30.0	4.1	100.0
神奈川県	藤沢市	2,379	2,980	128	5,487	43.4	54.3	2.3	100.0

表1 全国の血漿成分献血者の上位 90%を採漿する血漿成分献血施設の立地自治体と献血者の地理的分布(2)

都道府県	献血場所 市区町村	献血場所と居住 地が同一自治 体(人)	献血場所と居住地 自治体は異なるが 同じ都道府県内 (人)	献血場所と居住 地は異なる都道 府県(人)	合計 (人)	献血場所と居住 地が同一自治 体(%)	献血場所と居住地 自治体は異なるが同じ 都道府県内(%)	献血場所と居住地 は異なる都道府県 (%)	合計 (%)
静岡県	静岡市	3,693	1,472	203	5,368	68.8	27.4	3.8	100.0
静岡県	清水町	324	4,812	204	5,340	6.1	90.1	3.8	100.0
佐賀県	佐賀市	2,345	1,867	1,071	5,283	44.4	35.3	20.3	100.0
岡山県	岡山市	3,218	1,830	207	5,255	61.2	34.8	3.9	100.0
茨城県	つくば市	1,907	2,954	238	5,099	37.4	57.9	4.7	100.0
愛知県	豊田市	3,649	1,256	170	5,075	71.9	24.7	3.3	100.0
三重県	四日市市	2,625	1,845	217	4,687	56.0	39.4	4.6	100.0
石川県	金沢市	2,623	1,669	367	4,659	56.3	35.8	7.9	100.0
千葉県	松戸市	2,944	772	853	4,569	64.4	16.9	18.7	100.0
埼玉県	所沢市	1,979	1,453	1,090	4,522	43.8	32.1	24.1	100.0
神奈川県	厚木市	1,372	2,858	111	4,341	31.6	65.8	2.6	100.0
長野県	松本市	2,127	2,012	194	4,333	49.1	46.4	4.5	100.0
埼玉県	川口市	2,526	1,332	458	4,316	58.5	30.9	10.6	100.0
茨城県	水戸市	1,706	2,435	167	4,308	39.6	56.5	3.9	100.0
沖縄県	那覇市	1,911	2,189	184	4,284	44.6	51.1	4.3	100.0
埼玉県	越谷市	1,347	2,371	561	4,279	31.5	55.4	13.1	100.0
兵庫県	姫路市	2,468	1,651	125	4,244	58.2	38.9	2.9	100.0
山形県	山形市	1,805	2,148	252	4,205	42.9	51.1	6.0	100.0
大分県	大分市	2,318	1,195	140	3,653	63.5	32.7	3.8	100.0
東京都	町田市	946	237	2,371	3,554	26.6	6.7	66.7	100.0
富山県	富山市	2,043	1,235	256	3,534	57.8	34.9	7.2	100.0
兵庫県	尼崎市	1,803	1,263	278	3,344	53.9	37.8	8.3	100.0
滋賀県	草津市	754	2,398	164	3,316	22.7	72.3	4.9	100.0
愛媛県	松山市	2,231	932	146	3,309	67.4	28.2	4.4	100.0
和歌山県	和歌山市	2,153	990	149	3,292	65.4	30.1	4.5	100.0
愛知県	岡崎市	1,976	1,194	80	3,250	60.8	36.7	2.5	100.0
愛知県	刈谷市	768	2,373	106	3,247	23.7	73.1	3.3	100.0
愛知県	豊橋市	1,939	1,065	135	3,139	61.8	33.9	4.3	100.0
香川県	高松市	1,733	1,115	233	3,081	56.2	36.2	7.6	100.0

表1 全国の血漿成分献血者の上位 90%を採漿する血漿成分献血施設の立地自治体と献血者の地理的分布(3)

都道府県	献血場所 市区町村	献血場所と居住 地が同一自治 体(人)	献血場所と居住地 自治体は異なるが 同じ都道府県内 (人)	献血場所と居住 地は異なる都道 府県(人)	合計 (人)	献血場所と居住 地が同一自治 体(%)	献血場所と居住地自 治体は異なるが同じ 都道府県内(%)	献血場所と居住地 は異なる都道府県 (%)	合計 (%)
奈良県	奈良市	1,554	891	587	3,032	51.3	29.4	19.4	100.0
埼玉県	熊谷市	1,215	1,620	200	3,035	40.0	53.4	6.6	100.0
長崎県	佐世保市	2,095	532	383	3,010	69.6	17.7	12.7	100.0
大阪府	枚方市	1,841	884	244	2,969	62.0	29.8	8.2	100.0
大阪府	茨木市	1,383	1,411	164	2,958	46.8	47.7	5.5	100.0
群馬県	高崎市	1,601	1,072	281	2,954	54.2	36.3	9.5	100.0
岐阜県	多治見市	1,142	1,470	311	2,923	39.1	50.3	10.6	100.0
大阪府	堺市	1,889	910	75	2,874	65.7	31.7	2.6	100.0
岩手県	盛岡市	1,555	1,053	168	2,776	56.0	37.9	6.1	100.0

表2 全国の血漿成分献血者の上位90%を占めている採漿施設が立地している自治体と今後の血漿成分献血者の予測(1)

都道府県	献血場所 市区町村	2015年 (人)	2020年 (人)	2025年 (人)	2030年 (人)	2035年 (人)	2040年 (人)	2045年 (人)	2020年減少率% (対2015年)	2025年減少率% (対2015年)	2030年減少率% (対2015年)	2035年減少率% (対2015年)	2040年減少率% (対2015年)	2045年減少率% (対2015年)
北海道	札幌市	9,489	9,137	8,826	8,397	8,061	7,515	6,883	3.7	7.0	11.5	15.0	20.8	27.5
岩手県	盛岡市	2,776	2,613	2,455	2,285	2,103	1,919	1,743	5.9	11.6	17.7	24.2	30.9	37.2
宮城県	仙台市	15,589	15,045	14,235	13,280	12,245	11,206	10,199	3.5	8.7	14.8	21.5	28.1	34.6
山形県	山形市	4,205	3,997	3,775	3,519	3,232	2,941	2,670	4.9	10.2	16.3	23.1	30.1	36.5
茨城県	水戸市	4,308	4,164	3,995	3,767	3,489	3,222	2,964	3.3	7.3	12.6	19.0	25.2	31.2
茨城県	つくば市	5,099	4,996	4,842	4,618	4,338	4,055	3,772	2.0	5.0	9.4	14.9	20.5	26.0
栃木県	宇都宮市	10,169	9,930	9,651	9,243	8,708	8,172	12,502	2.4	5.1	9.1	14.4	19.6	-22.9
群馬県	高崎市	2,954	2,877	2,776	2,622	2,434	2,271	2,128	2.6	6.0	11.2	17.6	23.1	28.0
埼玉県	さいたま市	14,932	14,883	14,697	14,192	13,450	12,783	12,160	0.3	1.6	5.0	9.9	14.4	18.6
埼玉県	川越市	5,942	5,883	5,769	5,569	5,290	5,025	4,770	1.0	2.9	6.3	11.0	15.4	19.7
埼玉県	熊谷市	3,035	2,921	2,797	2,674	2,517	2,358	2,179	3.8	7.8	11.9	17.1	22.3	28.2
埼玉県	川口市	4,316	4,316	4,317	4,224	4,041	3,862	3,680	0.0	0.0	2.1	6.4	10.5	14.7
埼玉県	所沢市	4,522	4,397	4,258	4,051	3,783	3,519	3,272	2.8	5.8	10.4	16.3	22.2	27.6
埼玉県	越谷市	4,279	4,239	4,196	4,045	3,836	3,601	3,414	0.9	1.9	5.5	10.4	15.8	20.2
千葉県	千葉市	7,274	7,186	7,042	6,775	6,371	5,989	5,642	1.2	3.2	6.9	12.4	17.7	22.4
千葉県	船橋市	14,333	14,065	13,789	13,328	12,676	11,990	11,332	1.9	3.8	7.0	11.6	16.3	20.9
千葉県	松戸市	4,569	4,505	4,414	4,225	3,918	3,681	3,479	1.4	3.4	7.5	14.2	19.4	23.9
千葉県	柏市	6,676	6,593	6,528	6,366	6,048	5,696	5,376	1.2	2.2	4.6	9.4	14.7	19.5
東京都	立川市	6,193	6,244	6,264	6,181	5,973	5,722	5,469	-0.8	-1.1	0.2	3.6	7.6	11.7
東京都	武蔵野市	6,723	6,712	6,729	6,649	6,442	6,177	5,906	0.2	-0.1	1.1	4.2	8.1	12.2
東京都	町田市	3,554	3,451	3,361	3,239	3,057	2,853	2,660	2.9	5.4	8.9	14.0	19.7	25.2
神奈川県	横浜市	23,264	23,050	22,702	21,820	20,553	19,304	18,243	0.9	2.4	6.2	11.7	17.0	21.6
神奈川県	川崎市	10,282	10,328	10,264	9,981	9,501	9,003	8,583	-0.4	0.2	2.9	7.6	12.4	16.5
神奈川県	藤沢市	5,487	5,487	5,441	5,248	4,956	4,641	4,380	0.0	0.8	4.4	9.7	15.4	20.2
神奈川県	厚木市	4,341	4,273	4,201	4,035	3,798	3,541	3,304	1.6	3.2	7.0	12.5	18.4	23.9
新潟県	新潟市	8,836	8,459	8,083	7,633	7,104	6,587	6,107	4.3	8.5	13.6	19.6	25.5	30.9
新潟県	長岡市	5,871	5,525	5,192	4,826	4,439	4,084	3,741	5.9	11.6	17.8	24.4	30.4	36.3
富山県	富山市	3,534	3,396	3,277	3,119	2,916	2,726	2,547	3.9	7.3	11.7	17.5	22.9	27.9
石川県	金沢市	4,659	4,562	4,468	4,303	4,032	3,784	3,573	2.1	4.1	7.6	13.5	18.8	23.3
山梨県	甲府市	8,665	8,097	7,458	6,767	6,131	5,602	5,148	6.6	13.9	21.9	29.2	35.3	40.6
長野県	長野市	5,800	5,561	5,311	4,960	4,567	4,238	3,953	4.1	8.4	14.5	21.3	26.9	31.8
長野県	松本市	4,333	4,187	3,993	3,738	3,478	3,251	3,045	3.4	7.8	13.7	19.7	25.0	29.7
岐阜県	岐阜市	6,494	6,233	5,959	5,539	5,115	4,729	4,400	4.0	8.2	14.7	21.2	27.2	32.2
岐阜県	多治見市	2,923	2,791	2,656	2,501	2,293	2,093	1,924	4.5	9.1	14.4	21.6	28.4	34.2
静岡県	静岡市	5,368	5,139	4,884	4,589	4,258	3,964	3,710	4.3	9.0	14.5	20.7	26.2	30.9
静岡県	浜松市	6,471	6,204	5,966	5,685	5,336	4,988	4,675	4.1	7.8	12.1	17.5	22.9	27.8
静岡県	清水町	5,340	5,090	4,846	4,511	4,167	3,862	3,588	4.7	9.3	15.5	22.0	27.7	32.8
愛知県	名古屋市	32,631	32,263	31,620	30,605	29,203	27,768	26,388	1.1	3.1	6.2	10.5	14.9	19.1
愛知県	豊橋市	3,139	3,066	2,984	2,874	2,731	2,567	2,423	2.3	4.9	8.4	13.0	18.2	22.8
愛知県	岡崎市	3,250	3,240	3,165	3,052	2,923	2,798	2,690	0.3	2.6	6.1	10.1	13.9	17.2
愛知県	刈谷市	3,247	3,255	3,245	3,157	3,005	2,841	2,714	-0.2	0.1	2.8	7.5	12.5	16.4
愛知県	豊田市	5,075	5,020	4,906	4,754	4,541	4,337	4,141	1.1	3.3	6.3	10.5	14.5	18.4

表2 全国の血漿成分献血者の上位 90%を占めている採漿施設が立地している自治体と今後の血漿成分献血者の予測(2)

都道府県	献血場所 市区町村	2015年 (人)	2020年 (人)	2025年 (人)	2030年 (人)	2035年 (人)	2040年 (人)	2045年 (人)	2020年減少率% (対2015年)	2025年減少率% (対2015年)	2030年減少率% (対2015年)	2035年減少率% (対2015年)	2040年減少率% (対2015年)	2045年減少率% (対2015年)
三重県	四日市市	4,687	4,636	4,524	4,269	3,981	3,740	3,529	1.1	3.5	8.9	15.1	20.2	24.7
滋賀県	草津市	3,316	3,272	3,209	3,130	2,981	2,830	2,675	1.3	3.2	5.6	10.1	14.7	19.3
京都府	京都市	11,439	11,135	10,855	10,473	9,861	9,216	8,588	2.7	5.1	8.4	13.8	19.4	24.9
大阪府	大阪市	31,024	30,438	29,701	28,403	26,655	24,960	23,349	1.9	4.3	8.4	14.1	19.5	24.7
大阪府	堺市	2,874	2,789	2,737	2,644	2,473	2,278	2,123	3.0	4.8	8.0	14.0	20.7	26.1
大阪府	枚方市	2,969	2,819	2,687	2,545	2,367	2,172	1,964	5.1	9.5	14.3	20.3	26.8	33.8
大阪府	茨木市	2,958	2,911	2,892	2,845	2,692	2,509	2,325	1.6	2.2	3.8	9.0	15.2	21.4
兵庫県	神戸市	10,960	10,561	10,193	9,721	9,030	8,355	7,711	3.6	7.0	11.3	17.6	23.8	29.6
兵庫県	姫路市	4,244	4,107	3,967	3,799	3,587	3,367	3,141	3.2	6.5	10.5	15.5	20.7	26.0
兵庫県	尼崎市	3,344	3,218	3,098	2,952	2,757	2,568	2,381	3.8	7.4	11.7	17.6	23.2	28.8
奈良県	奈良市	3,032	2,851	2,720	2,559	2,377	2,155	1,959	6.0	10.3	15.6	21.6	28.9	35.4
和歌山県	和歌山市	3,292	3,117	2,981	2,829	2,660	2,484	2,312	5.3	9.4	14.1	19.2	24.5	29.8
岡山県	岡山市	5,255	5,209	5,116	4,961	4,736	4,525	4,305	0.9	2.6	5.6	9.9	13.9	18.1
広島県	広島市	10,695	10,522	10,235	9,835	9,361	8,895	8,471	1.6	4.3	8.0	12.5	16.8	20.8
香川県	高松市	3,081	2,994	2,897	2,747	2,572	2,427	2,299	2.8	6.0	10.8	16.5	21.2	25.4
愛媛県	松山市	3,309	3,159	3,018	2,823	2,614	2,429	2,259	4.5	8.8	14.7	21.0	26.6	31.7
福岡県	北九州市	6,399	6,132	5,871	5,559	5,222	4,904	4,604	4.2	8.3	13.1	18.4	23.4	28.1
福岡県	福岡市	13,105	13,085	12,960	12,613	12,110	11,589	11,070	0.2	1.1	3.8	7.6	11.6	15.5
佐賀県	佐賀市	5,283	5,060	4,843	4,604	4,350	4,099	3,866	4.2	8.3	12.9	17.7	22.4	26.8
長崎県	佐世保市	3,010	2,854	2,725	2,574	2,414	2,252	2,114	5.2	9.5	14.5	19.8	25.2	29.8
熊本県	熊本市	6,706	6,462	6,259	5,998	5,688	5,385	5,095	3.6	6.7	10.6	15.2	19.7	24.0
大分県	大分市	3,653	3,505	3,373	3,217	3,027	2,839	2,668	4.1	7.7	11.9	17.1	22.3	27.0
沖縄県	那覇市	4,284	4,246	4,136	4,026	3,870	3,737	3,569	0.9	3.5	6.0	9.7	12.8	16.7
東京都	特別区部	57,616	57,347	57,019	55,959	54,127	52,040	49,858	0.5	1.0	2.9	6.1	9.7	13.5
全国		206,535	202,429	198,016	191,085	181,512	171,755	162,235	2.0	4.1	7.5	12.1	16.8	21.4

図1 2015年に血漿成分献血者の90%を確保した採血施設の
献血者の推移予測

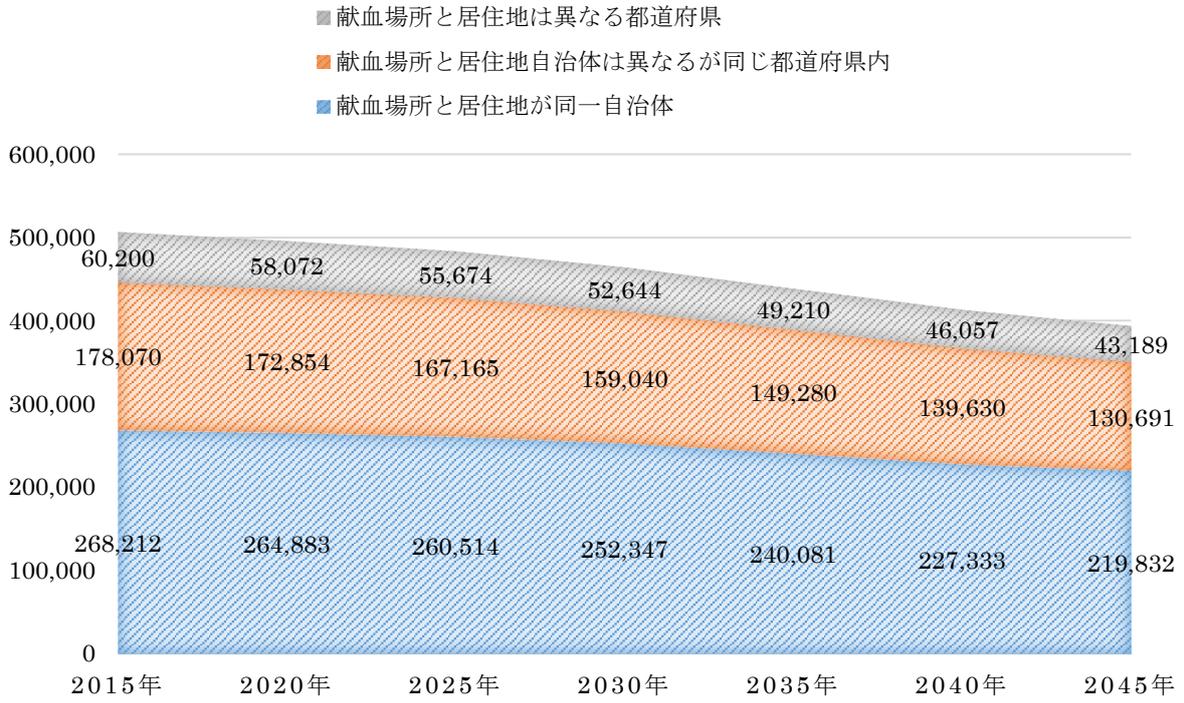


図2 血漿成分献血者上位90%を確保している施設で
献血する者の居住地別減少率

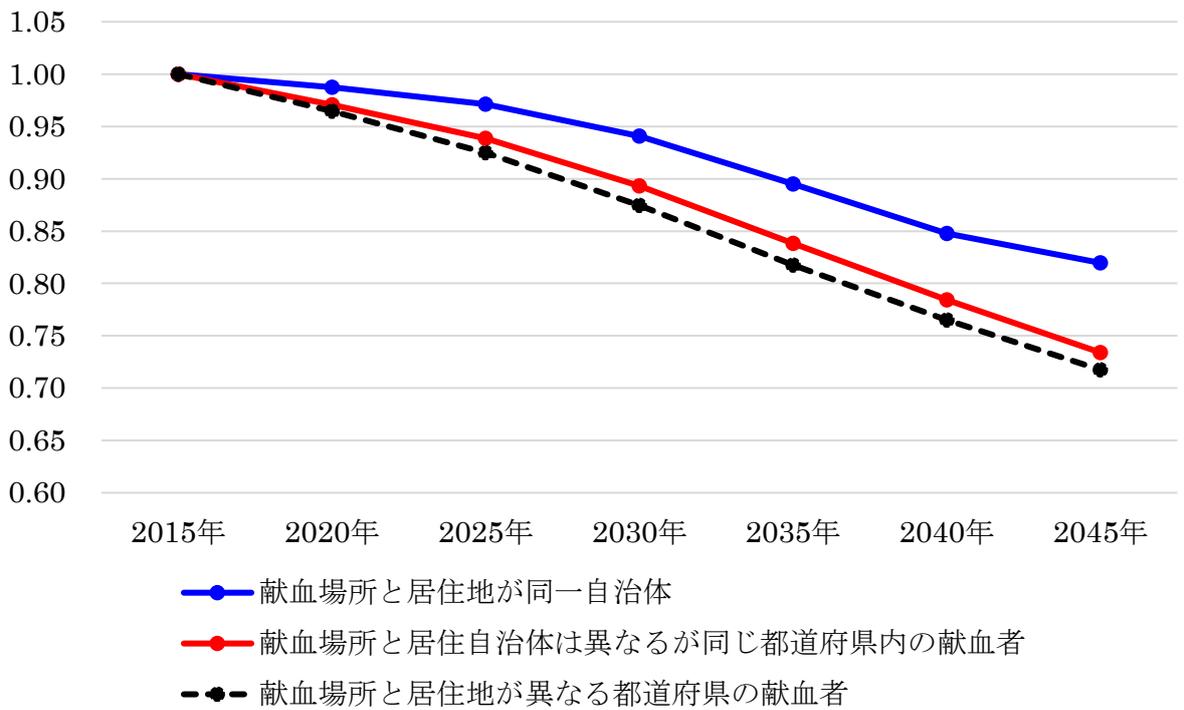
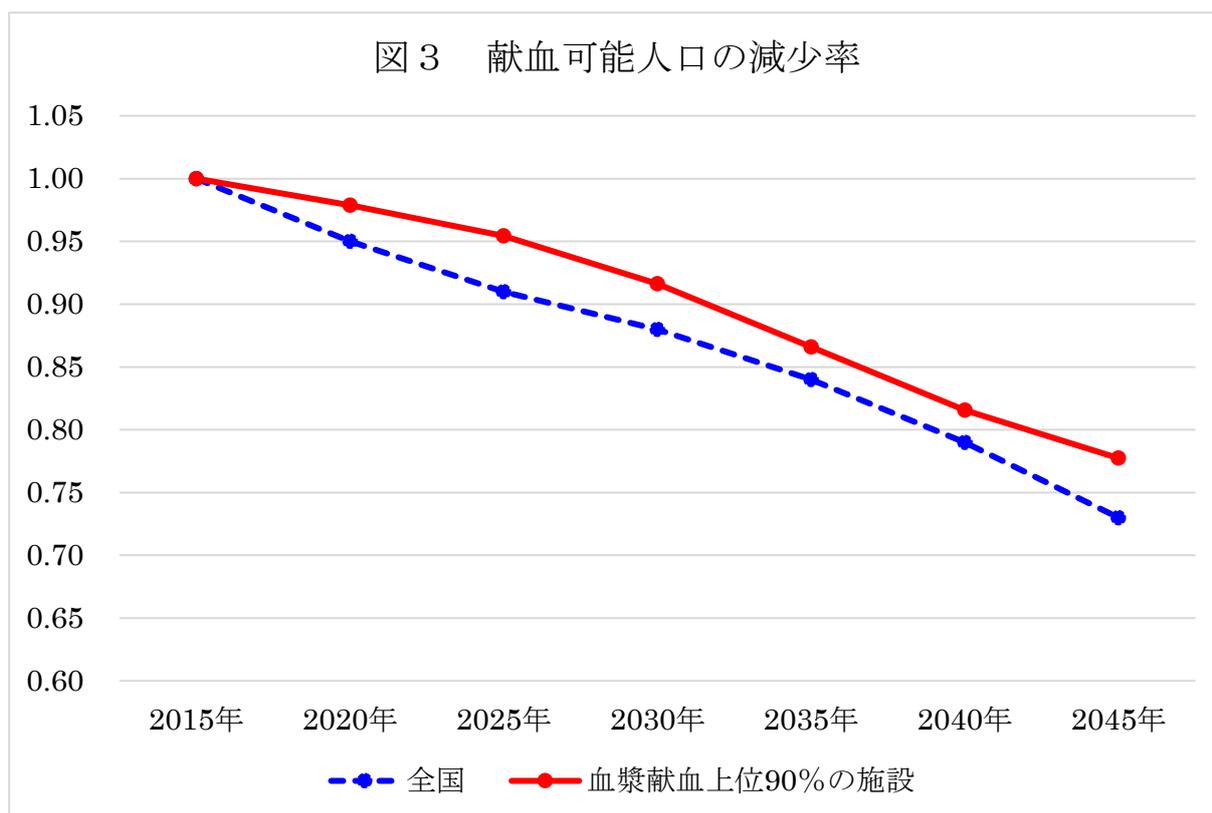


図3 献血可能人口の減少率



2. 血漿成分献血の現状と今後の予測

近年、血漿成分献血を行う献血者が増加している(表3)。平成31年度研究で、人口減少と献血率の低迷により血漿成分献血者も減少すると次のように予測した。2014年度～2018年度の血漿成分献血者数をも

とに近似式を算定した。その結果、 $y = 517384x^{0.2235}$

($R^2 = 0.8999$)の式に近似することがわかった。この式を用いて算定した結果、血漿成分献血者数の増加は、この近似式を上回る速度で増加していた。

表3 成分献血者の最近の動向

年	成分献血者 合計	血漿成分献血者				血小板成分献血者		
		前年比	男性	女性	血漿成分献血者 合計	男性	女性	血小板成分献血者 合計
2015年	1,361,430	97.6	298,601	264,088	562,689	637,886	160,855	798,741
2016年	1,391,772	102.2	377,573	300,794	678,367	582,424	130,981	713,405
2017年	1,355,003	97.4	391,351	295,907	687,258	555,152	112,593	667,745
2018年	1,330,718	98.2	417,763	292,541	710,304	523,638	96,776	620,414
2019年	1,469,685	110.4	520,930	357,358	878,288	506,556	84,841	591,397

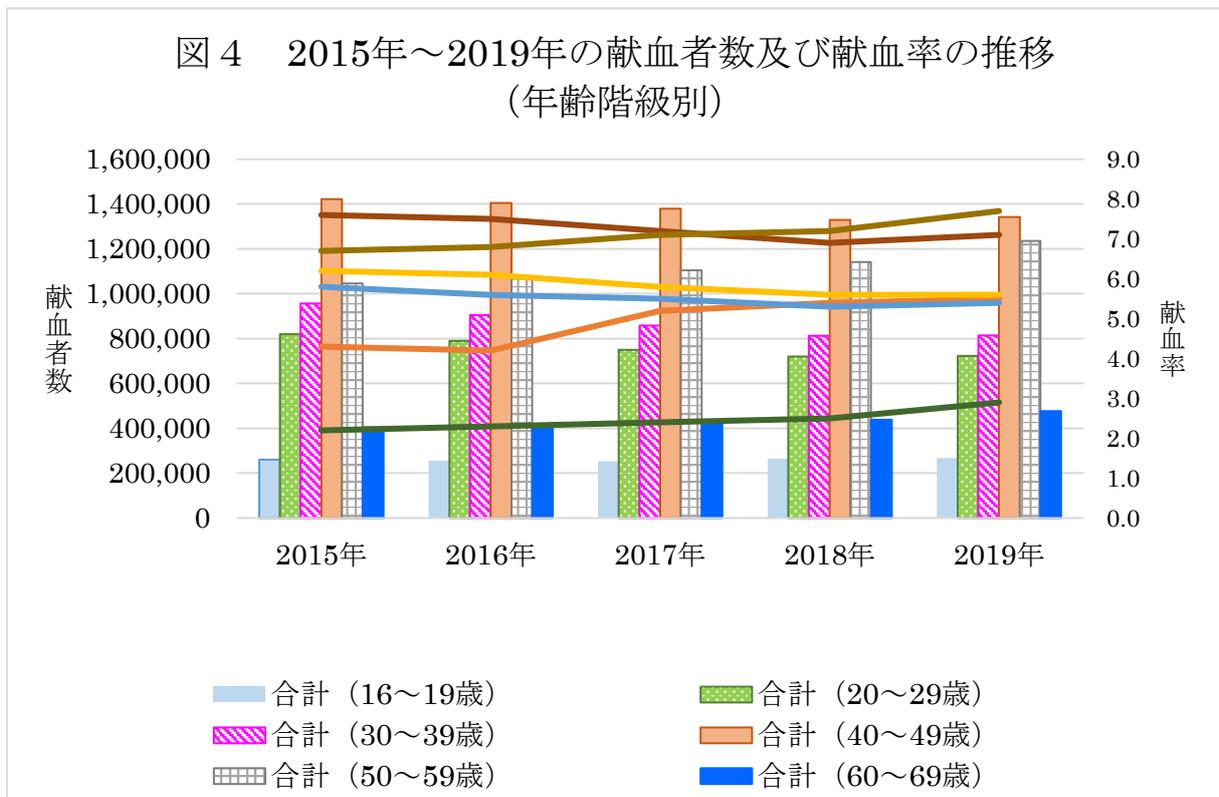
また、日本赤十字社の2015年～2019年の「血液事業の現状」によると表4および図4のように10歳代の献血率は上昇している。しかし、この年齢層の人口減少によ

り献血率は高まっても献血者数は、さほど増加していない。むしろ、人口が多い50～60歳代の献血率が上昇したことが全体の献血者数の増加に寄与している。

表4 2015年～2019年の献血者数及び献血率の推移（年齢階級別）

	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年
合計(16～19歳)	260,576	255,736	253,117	265,278	267,141
合計(20～29歳)	819,922	790,337	749,599	720,710	722,484
合計(30～39歳)	957,046	905,510	857,898	813,423	814,594
合計(40～49歳)	1,422,146	1,404,777	1,379,281	1,329,273	1,342,411
合計(50～59歳)	1,045,609	1,067,689	1,105,194	1,141,348	1,235,461
合計(60～69歳)	403,857	417,552	430,559	437,919	477,162
献血率(16～19歳)	4.3	4.2	5.2	5.4	5.5
献血率(20～29歳)	6.2	6.1	5.8	5.6	5.6
献血率(30～39歳)	5.8	5.6	5.5	5.3	5.4
献血率(40～49歳)	7.6	7.5	7.2	6.9	7.1
献血率(50～59歳)	6.7	6.8	7.1	7.2	7.7
献血率(60～69歳)	2.2	2.3	2.4	2.5	2.9

図4 2015年～2019年の献血者数及び献血率の推移（年齢階級別）



3. 原料血漿の確保について

急速な少子高齢社会の進行により、今後の献血者の安定的確保が危惧されている。従来の研究でも都道府県ごとに献血可能人口の増減は異なっている。そこで人口の減り方や都道府県庁所在都市などの中核都市への人口の集中状況、献血者の地理的移動などの諸要素を考慮して将来の適切な採漿

方法を検討した。

ある産業について市場における企業の独占状況を示すハーフィンダール・ハーシュマン・指数 (Herfindahl-Hirschman Index; 以下「HHI」とする。) を用いて、都道府県ごとの都道府県庁等の中核的な市の当該都道府県内の人口の集中状況を調べた。なお、HHIは完全な1つの企業による独占状態で

は 1 となり、競争が広くいきわたるほど 0 に近づく。つまり、都道府県において、1 つの市にすべての都道府県住民が居住している場合は「1」になる。

HHI は「0.0～0.10 競争型」、「0.1～0.18 低位寡占型」、そして「0.18～1.0 高位寡占型」となる。この区分に従い、都道府県を 3 区分した。なお、競争型とは、都道府県内人口が県庁所在地など特定の自治体に集中することなく、いわば切磋琢磨している競争型のところである。加えて HHI の算定に当たっては、全国から人口が集中する東京都は除外している。

表 5～11 に示す HHI は、集中度が高いところから順に示している。

表 5 に示すように当該都道府県の人口が特定の自治体に最も高度に集中しているところは、2015 年は京都市であった。京都市には京都府下の人口のかなりが集まっている（赤枠で囲んだ部分）。以下、高知市、仙台市、高松市、熊本市、広島市、大分市であった。低位に集中しているところは、赤

枠で囲った以外の都市である。表 5 に示した自治体以外は、都道府県内の人口が満遍なく散らばっているところである。

人口集中度が高いにもかかわらず、血漿成分献血者が少ないのは、高知市である。次いで、鹿児島市、宮崎市、徳島市、鳥取市、福井市、秋田市、長崎市であった。

2020 年に HHI が高く、高度都道府県内人口が集中しているのは、京都市、高知市、仙台市、高松市、熊本市、大分市、金沢市である（表 6）。低位に集中しているところも 表 6 に示している。血漿成分献血者が少ない施設も 2015 年時点とほぼ変わっていない。2020 年には、新たに松江市が該当している。

表 7 のように 2025 年も 2020 年とほとんど変化なく、2030 年には HHI が高い所として、札幌市、富山市、松山市が新たに加わることになる（表 8）。続く 2035 年、2040 年および 2045 年も HHI が高値となり人口の集中度が高まる都市は増えていくものと思われる（表 9、10、11）。

表5 2015年のHHI高位都市と採取量が上位90%以内に位置する血漿採血施設の有無

都道府県	市区町村	年	HHI	上位90%に該当の有無
京都府	京都市	2015年	0.333	○
高知県	高知市	2015年	0.236	×
宮城県	仙台市	2015年	0.232	○
香川県	高松市	2015年	0.196	○
熊本県	熊本市	2015年	0.190	○
広島県	広島市	2015年	0.189	○
大分県	大分市	2015年	0.188	○
石川県	金沢市	2015年	0.173	○
神奈川県	横浜市	2015年	0.168	○
富山県	富山市	2015年	0.160	○
愛媛県	松山市	2015年	0.152	○
岡山県	岡山市	2015年	0.151	○
鹿児島県	鹿児島市	2015年	0.149	×
和歌山県	和歌山市	2015年	0.148	○
北海道	札幌市	2015年	0.145	○
宮城県	宮崎市	2015年	0.145	×
新潟県	新潟市	2015年	0.133	○
徳島県	徳島市	2015年	0.126	×
鳥取県	鳥取市	2015年	0.122	×
福井県	福井市	2015年	0.116	×
秋田県	秋田市	2015年	0.107	×
福岡県	福岡市	2015年	0.103	○
長崎県	長崎市	2015年	0.103	×

表6 2020年のHHI高位都市と採取量が上位90%以内に位置する血漿採血施設の有無

都道府県	市区町村	年	HHI	上位90%に該当の有無
京都府	京都市	2020年	0.344	○
高知県	高知市	2020年	0.253	×
宮城県	仙台市	2020年	0.239	○
香川県	高松市	2020年	0.207	○
熊本県	熊本市	2020年	0.203	○
大分県	大分市	2020年	0.201	○
石川県	金沢市	2020年	0.183	○
広島県	広島市	2020年	0.177	○
神奈川県	横浜市	2020年	0.169	○
富山県	富山市	2020年	0.168	○
愛媛県	松山市	2020年	0.163	○
岡山県	岡山市	2020年	0.162	○
北海道	札幌市	2020年	0.158	○
鹿児島県	鹿児島市	2020年	0.156	×
和歌山県	和歌山市	2020年	0.156	○
宮城県	宮崎市	2020年	0.153	×
新潟県	新潟市	2020年	0.139	○
徳島県	徳島市	2020年	0.132	×
鳥取県	鳥取市	2020年	0.124	×
福井県	福井市	2020年	0.121	×
秋田県	秋田市	2020年	0.115	×
福岡県	福岡市	2020年	0.103	○
長崎県	長崎市	2020年	0.103	×
大阪府	大阪市	2020年	0.102	○
島根県	松江市	2020年	0.101	×

表7 2025年のHHI高位都市と採取量が上位90%以内に位置する血漿採血施設の有無

都道府県	市区町村	年	HHI	上位90%に該当の有無
京都府	京都市	2025年	0.355	○
高知県	高知市	2025年	0.273	×
宮城県	仙台市	2025年	0.250	○
香川県	高松市	2025年	0.218	○
熊本県	熊本市	2025年	0.218	○
大分県	大分市	2025年	0.213	○
石川県	金沢市	2025年	0.192	○
富山県	富山市	2025年	0.175	○
愛媛県	松山市	2025年	0.173	○
北海道	札幌市	2025年	0.172	○
岡山県	岡山市	2025年	0.171	○
広島県	広島市	2025年	0.170	○
神奈川県	横浜市	2025年	0.170	○
和歌山県	和歌山市	2025年	0.166	○
鹿児島県	鹿児島市	2025年	0.165	×
宮城県	宮崎市	2025年	0.164	×
新潟県	新潟市	2025年	0.147	○
徳島県	徳島市	2025年	0.139	×
福井県	福井市	2025年	0.127	×
鳥取県	鳥取市	2025年	0.125	×
秋田県	秋田市	2025年	0.124	×
大阪府	大阪市	2025年	0.107	○
島根県	松江市	2025年	0.106	×
福岡県	福岡市	2025年	0.104	○
長崎県	長崎市	2025年	0.103	×

表8 2030年のHHI高位都市と採取量が上位90%以内に位置する血漿採血施設の有無

都道府県	市区町村	年	HHI	上位90%に該当の有無
京都府	京都市	2030年	0.365	○
高知県	高知市	2030年	0.290	×
宮城県	仙台市	2030年	0.259	○
熊本県	熊本市	2030年	0.230	○
香川県	高松市	2030年	0.229	○
大分県	大分市	2030年	0.225	○
石川県	金沢市	2030年	0.200	○
北海道	札幌市	2030年	0.185	○
富山県	富山市	2030年	0.183	○
愛媛県	松山市	2030年	0.182	○
岡山県	岡山市	2030年	0.178	○
和歌山県	和歌山市	2030年	0.177	○
宮城県	宮崎市	2030年	0.176	×
鹿児島県	鹿児島市	2030年	0.175	×
神奈川県	横浜市	2030年	0.171	○
広島県	広島市	2030年	0.166	○
新潟県	新潟市	2030年	0.156	○
徳島県	徳島市	2030年	0.145	×
秋田県	秋田市	2030年	0.134	×
福井県	福井市	2030年	0.134	×
鳥取県	鳥取市	2030年	0.126	×
大阪府	大阪市	2030年	0.110	○
島根県	松江市	2030年	0.110	×
福岡県	福岡市	2030年	0.105	○
長崎県	長崎市	2030年	0.104	×
愛知県	名古屋市	2030年	0.100	○

表9 2035年のHHI高位都市と採取量が上位90%以内に位置する血漿採血施設の有無

都道府県	市区町村	年	HHI	上位90%に該当の有無
京都府	京都市	2035年	0.372	○
高知県	高知市	2035年	0.303	×
宮城県	仙台市	2035年	0.264	○
熊本県	熊本市	2035年	0.240	○
香川県	高松市	2035年	0.236	○
大分県	大分市	2035年	0.235	○
石川県	金沢市	2035年	0.207	○
北海道	札幌市	2035年	0.197	○
愛媛県	松山市	2035年	0.190	○
富山県	富山市	2035年	0.189	○
和歌山県	和歌山市	2035年	0.188	○
宮崎県	宮崎市	2035年	0.184	×
岡山県	岡山市	2035年	0.184	○
鹿児島県	鹿児島市	2035年	0.183	×
神奈川県	横浜市	2035年	0.171	○
新潟県	新潟市	2035年	0.163	○
広島県	広島市	2035年	0.159	○
徳島県	徳島市	2035年	0.149	×
秋田県	秋田市	2035年	0.142	×
福井県	福井市	2035年	0.139	×
鳥取県	鳥取市	2035年	0.125	×
大阪府	大阪市	2035年	0.114	○
島根県	松江市	2035年	0.112	×
福岡県	福岡市	2035年	0.104	○
長崎県	長崎市	2035年	0.104	×
愛知県	名古屋市	2035年	0.101	○

表10 2040年のHHI高位都市と採取量が上位90%以内に位置する血漿採血施設の有無

都道府県	市区町村	年	HHI	上位90%に該当の有無
京都府	京都市	2040年	0.380	○
高知県	高知市	2040年	0.314	×
宮城県	仙台市	2040年	0.266	○
熊本県	熊本市	2040年	0.247	○
大分県	大分市	2040年	0.243	○
香川県	高松市	2040年	0.242	○
石川県	金沢市	2040年	0.213	○
北海道	札幌市	2040年	0.209	○
和歌山県	和歌山市	2040年	0.197	○
富山県	富山市	2040年	0.196	○
愛媛県	松山市	2040年	0.196	○
宮崎県	宮崎市	2040年	0.190	×
岡山県	岡山市	2040年	0.189	○
鹿児島県	鹿児島市	2040年	0.189	×
神奈川県	横浜市	2040年	0.172	○
新潟県	新潟市	2040年	0.169	○
徳島県	徳島市	2040年	0.152	×
秋田県	秋田市	2040年	0.149	×
広島県	広島市	2040年	0.146	○
福井県	福井市	2040年	0.144	×
鳥取県	鳥取市	2040年	0.126	×
大阪府	大阪市	2040年	0.117	○
島根県	松江市	2040年	0.113	×
長崎県	長崎市	2040年	0.104	×
愛知県	名古屋市	2040年	0.102	○
栃木県	宇都宮市	2040年	0.101	○
鳥取県	米子市	2040年	0.101	×

表 1 1 2045 年の HHI 高位都市と採取量が上位 90%以内に位置する血漿採血施設の有無

都道府県	市区町村	年	HHI	上位 90%に該当の有無
京都府	京都市	2045 年	0.391	○
高知県	高知市	2045 年	0.326	×
宮城県	仙台市	2045 年	0.268	○
熊本県	熊本市	2045 年	0.252	○
大分県	大分市	2045 年	0.252	○
香川県	高松市	2045 年	0.249	○
北海道	札幌市	2045 年	0.222	○
石川県	金沢市	2045 年	0.220	○
和歌山県	和歌山市	2045 年	0.208	○
富山県	富山市	2045 年	0.205	○
愛媛県	松山市	2045 年	0.203	○
宮崎県	宮崎市	2045 年	0.195	×
岡山県	岡山市	2045 年	0.195	○
鹿児島県	鹿児島市	2045 年	0.193	×
新潟県	新潟市	2045 年	0.175	○
神奈川県	横浜市	2045 年	0.173	○
徳島県	徳島市	2045 年	0.157	×
秋田県	秋田市	2045 年	0.155	×
福井県	福井市	2045 年	0.149	×
広島県	広島市	2045 年	0.128	○
鳥取県	鳥取市	2045 年	0.127	×
大阪府	大阪市	2045 年	0.121	○
島根県	松江市	2045 年	0.115	×
栃木県	宇都宮市	2045 年	0.107	○
鳥取県	米子市	2045 年	0.105	×
長崎県	長崎市	2045 年	0.103	×
愛知県	名古屋市	2045 年	0.103	○

D. 考察

全国の成分献血者数の上位 90%が確保されている地域の地理的特性は、当然人口が多い大都市やそれを抱えている都道府県が大多数を占めている。これら地域は、同一都道府県内の他の自治体からの流入献血者も多い。加えて、全国から人が集まる地域も多く他の都道府県居住者の献血者が多いところでもある。

また、これら献血施設が立地するところは、全国平均の献血可能人口の減少に比べると緩徐である。その理由も都市部に立地していることが多いことから、社会的人口流入が多いものと思われる。

近年、血漿成分献血を行う献血者および献血率が増加している。ことに 10 歳代の献血率が上昇傾向に転じているとされてい

る。しかし、10 歳代の献血者数は、さほど増加していない。この年齢層の人口減少が献血率の上昇による献血者の増加を打ち消しているためである。献血者数および献血率の増加に寄与しているのは、人口が多い 50～60 歳代の献血者である。

現在の献血者数や献血率の増加を支えている 50～60 歳の献血者層はいずれ献血から退くことになる。すると、既に述べたように近未来の血漿成分献血者の減少は否めない。

原料血漿の確保については、HHI を用いて都道府県ごとの都道府県庁等の中核的な市の当該都道府県内の人口の集中状況を調べた。京都市をはじめとして当該都道府県の人口が特定の自治体に集中しているところが同定された。

表5～11に示すように血漿成分献血者の上位90%が集まる献血施設はほとんどがHHIの高い都市であった。多数の献血者を集めることができ、かつ、人口が集中していることから効率的に血漿を採取できる施設の所在が、HHIが高い自治体に偏っていることは理にかなっている。

HHIが高いところは血漿成分献血に特化して献血ルーム等の採漿を行うべきである。HHIが低いところは人口が集中した都市圏が形成されていないので都道府県内のそれぞれの自治体に人口が分散した構造になっている。このようなところで採漿を行うのは非効率である。

ただ、血漿成分献血者の上位90%が集まりHHIも高い所の献血者の構造を考えなければならない。前述の**表1**のように①採取場所と同一の自治体に居住している献血者、②居住場所が採取場所の自治体とは異なるが、採取場所と同一の都道府県に居住している献血者（通勤や通学、買い物での地理的移動などが考えられる）、③採取場所とは異なる都道府県に居住している献血者（通勤・通学・買い物に加え観光や出張等での移動が考えられる）に分類したが、HHIが高い所は将来、②の「居住場所が採取場所の自治体とは異なるが、採取場所と同一の都道府県に居住している献血者（通勤や通学、買い物での地理的移動などが考えられる）」が、①の「採取場所と同一の自治体に居住している献血者」より一層減少するものと思われる。また、東京都特別区部や埼玉県、大阪府などでは③の「採取場所とは異なる都道府県に居住している献血者（通勤・通学・買い物に加え観光や出張等での移動が考えられる）」が大きな割合を占めている。しかし、これらの他都道府県からの献血者も地方の人口減少や新型コロナウイルス感染症による在宅勤務等の普及に

より減少していくことが予想される。

これらの要素を勘案すると血漿献血者の上位90%を占めている採血施設においても今後の大幅な献血者の減少が予想される。

今後の血漿成分献血者の確保が期待される場所を個別に見ていく。高知市に県内人口が集中している構造を有しながら血漿成分献血者が少ない高知市での採漿活動の強化が必要である。そのほかHHIが比較的高い鹿児島市、宮崎市、徳島市、鳥取市、福井市、秋田市、長崎市も採漿活動の強化が必要である。

HHIが高く、あるいは今後HHIの上昇が予想され、かつ、従来から血漿成分献血者が多い京都市、高知市、仙台市、高松市、熊本市、大分市、金沢市、松江市、札幌市、富山市、松山市などでの血漿成分献血者の確保が重要である。

近年の血漿成分献血者数の増加は、極めてスピードが速い。一方、他の献血種別の献血者数は減少している。血漿成分献血のみが増加しているのは、他の輸血用血液製剤の需要が減少していることと相俟って、グロブリン製剤などの血漿分画製剤の原料となる血漿の確保が急務となっているため考えられる。日本赤十字社をはじめとする血液事業関係者の不断の努力の賜物と評価して惜しめない。

E. まとめ

血漿成分献血者の上位90%が集まっているこれらの施設を今後とも維持していく必要がある。人口規模が大きく人口の集積状況が良く、かつ献血施設が立地している都道府県内の市区町村から広く献血者が集められるところ、さらに他都道府県からの人口流入が見込まれるところが重要である。他の施設は人口が少ないなど立地に問題が

あり効率的に原料血漿を確保するには不向きである。

また、血漿成分献血者が多く確保できる献血施設を今後も維持するとともに、HHIが高値にもかかわらず血漿成分献血者が少ない高知市、鹿児島市、宮崎市、徳島市、鳥取市、福井市、秋田市、長崎市での献血の種別を見直し、血漿献血者を増やしていく必要がある。

併せて、血漿成分献血に関しては、人口減少などで効率が悪い献血ルームは廃止あるいは規模を縮小し、人口規模が大きく人口の集積状況が良く、かつ献血施設が立地している都道府県内の市区町村から広く献血者が集められるところ、さらに他都道府県からの人口流入が見込まれるとともに血漿成分献血施設を設置し、資材と人材を集中的に配置する必要がある。また、献血者の今後の減少率を考慮すると血漿成分献血の上位90%を占める献血施設での献血者数を5~10%増加させるだけでも血漿成分献血者の確保に大きく寄与することが期待できる。

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. Makiko Sugawa, Kimitaka Sagawa, Katsunori Ohyama, Tomoko Henzan, Kazuhiro Nagai, Kazunori Nakajima and Kazuo Kawahara. Increased use of immunoglobulin preparations and its factors in Japan. Japanese Journal of Transfusion and

Cell Therapy. Vol.67, No.1, p.9-20, 2021

2. Daisuke Kumazawa, Makiko Sugawa and Kazuo Kawahara. Assessing blood donation applicant characteristics to optimize the promotion of apheresis. Journal of Medical and Dental Sciences 2020; vol67: p.41-49
3. Handa Yutaro, Ugajin Tsukasa, Igawa Ken, Hamamoto Hidetoshi, Kobayashi Katsunori, Komatsuno Takao, Yamamoto Toshinori, Kawahara Kazuo, Yokozeki Hiroo. STAT6 decoy oligodeoxynucleotide (ODN)-containing ointment more potently inhibits mouse skin inflammation when formulated with ionic liquid technology than as a traditional Vaseline ointment ALLERGOLOGY INTERNATIONAL. 2019.07; 68 (3): 380-382. (Pub Med, DOI)

[学会発表]

1. 小室 敬規, 小暮 孝道, 岡田 三知那, 西田 英之, 杉田 秀太郎, 橘 知之, 中曾根 拓也, 向山 隆志, 春日 功, 西雄二, 花岡 直木, 菅河 真紀子, 住谷 昌彦, 河原 和夫, 檀原 暢, 村上 忠. MARTAにおけるASPの検討. 総合病院精神医学 2019.11.01
2. 河原 和夫, 菅河 真紀子, 松井 健, 長谷川 久之, 大山 功倫, 熊澤 大輔, 小暮 孝道. 献血状況の経年変化と地域特性について. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01
3. 松井 健, 長谷川 久之, 小暮 孝道, 熊澤 大輔, 大山 功倫, 菅河 真紀子, 河

- 原 和夫. 献血制度に関わる課題および医療機器に関する調査分析. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01
4. 大山 功倫, 河原 和夫, 菅河 真紀子, 長谷川 久之, 熊澤 大輔, 松井 健, 大家 俊夫. 本邦の診療科間における喘息治療の差に関する検討. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01
 5. 菅河 真紀子, 小暮 孝道, 熊澤 大輔, 長谷川 久之, 松井 健, 金谷 泰宏, 河原 和夫. 我が国の今後の血液事業体制に関する研究. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01
 6. 小暮 孝道, 松井 健, 長谷川 久之, 熊澤 大輔, 菅河 真紀子, 河原 和夫. 急性薬物中毒におけるバルビツールの影響について. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01
 7. 熊澤 大輔, 菅河 真紀子, 小暮 孝道, 大山 功倫, 長谷川 久之, 松井 健, 河原 和夫. 成分献血希望者の属性把握に関する考察. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01
 8. 岡田 三知那, 小暮 孝道, 小室 敬規, 西田 英之, 杉田 秀太郎, 中曾根 拓也, 橘 知之, 春日 功, 西 雄二, 花岡 直木, 菅河 真紀子, 住谷 昌彦, 河原 和夫, 檀原 暢, 村上 忠. パリペリドンバルミチン酸エステル の有用性における検討. 日本臨床精神神経薬理学会・日本神経精神薬理学会合同年会プログラム・抄録集 2019.10.01
 9. 長谷川 久之, 小暮 孝道, 大山 功倫, 松井 健, 熊澤 大輔, 菅河 真紀子, 河原 和夫. 医師の働き方改革に関する検討会報告書にみる到達点についての考察. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01
 10. 長井 一浩, 菅河 真紀子, 河原 和夫. 医療機関における災害時等の輸血用血液製剤ならびに血漿分画製剤供給不足への対策準備状況. 日本救急医学会雑誌 2019.09.01
 11. 河原 和夫, 菅河 真紀子, 小暮 孝道. 社会の変化に適合した今後の血液事業政策について. 血液事業 2019.08.01
 12. 菅河 真紀子, 河原 和夫, 小暮 孝道, 杉内 善之. E型肝炎の感染状況と施策に関する一考察. 血液事業 2019.08.01
 13. 河原和夫. 輸血医療に関わる一連の感染症検査の政策的・経済的考察. 第67回日本輸血・細胞治療学会 2019.05.23 宇都宮市
 14. 河原 和夫, 小村 陽子, 菅河 真紀子. 【アレルギー疾患の社会的損失とその対策】アレルギー疾患治療と医療費の関係 皮膚科医と小児科医のアトピー性皮膚炎の治療の差異が医療費に及ぼす影響について. Progress in Medicine 2019.05.01
 15. 河原 和夫, 菅河 真紀子. 輸血感染症輸血医療に関わる一連の感染症検査の政策的・経済的考察. 日本輸血細胞治療学会誌 2019.04.01
 16. 鹿野 千治, 鈴木 麻美, 面川 進, 高橋 幸博, 池田 和真, 河原 和夫, 高松 純樹, 北井 暁子, 高橋 孝喜. 平時・非常時の血液供給体制 需要予測を踏まえた血液事業の将来展望. 日本輸血細胞治療学会誌 2019.04.01
 17. 矢野 雅隆, 小林 秀一郎, 北原 聡史, 佐々木 康弘, 金丸 亜佑美, 山口 明子, 河原 和夫. 2012年から2017年まで6年間に多摩南部地域病院において尿培養で検出された E.coli のレボフロキサシン耐性率の推移. 日本泌尿器科学会総会 2019.04.01

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

平成 31 年度～令和 2 年度厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医薬機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
総合分担研究報告 (3)

わが国の原料血漿の採取コストに関する一考察

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 特任助教

研究要旨

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

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

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

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

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

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

A. はじめに

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

がある。

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

B. 方法

厚生労働省の「平成 28 年度の血液製剤

の安定供給に関する計画（案）について」には原料血漿採取のために要する価格の記述がある。この資料と研究分担課題(1)の「わが国の原料血漿の供給予測に関する研究」で用いたデータをもとに解析した。

（倫理的配慮）

すべて公表データを用いた研究であり、倫理的な問題は生じない。

C. 結果

(1)原料血漿確保のためのコストについて

また、原料血漿確保に伴うコストの将来予測を算定した。

原料血漿確保のための総費用の年度ごと

の推移を表 1—1と表 1—2および図 1、図 2に示している。

200mL および 400mL の全血献血者は減少していく。それに伴い、全血献血に要する費用は漸減傾向で推移するものと思われる。成分献血の血小板献血者や採血に要する費用も減少していく。一方、これらを穴埋めするように成分献血の血漿採血の必要性は増大し、付随する採血コストも増加していく（図 1）。

通常血小板献血と置換血小板確保のための血小板献血の両者の要する経費が変わらなると仮定した場合の原料血漿確保量と費用を予測したものが図 2である。

表 1 - 1 原料血漿確保のための総費用について

	2020 年度	2021 年度	2022 年度	2023 年度	2024 年度	2025 年度
200mL 採血	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14
400mL 採血	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28
血小板採血	0.2873	0.2873	0.2873	0.2873	0.2873	0.2873
血漿採血	0.5465	0.5465	0.5465	0.5465	0.5465	0.5465
200mL 献血者数	121,741	113,006	105,948	100,089	95,123	90,843
400mL 献血者数	3,179,300	3,140,682	3,097,367	3,049,355	2,996,647	2,939,242
血小板献血者数	596,488	581,073	567,720	555,942	545,405	535,874
現実的な血漿献血者数	706,183	702,903	700,581	700,182	702,345	707,513
総献血者数	4,603,712	4,537,664	4,471,616	4,405,568	4,339,520	4,273,472
200mL 献血原料血漿確保量	17,044	15,821	14,833	14,012	13,317	12,718
400mL 献血原料血漿確保量	890,204	879,391	867,263	853,819	839,061	822,988
血小板献血原料血漿確保量	171,371	166,942	163,106	159,722	156,695	153,957
血漿献血原料血漿確保量	385,929	384,136	382,868	382,649	383,832	386,656
1 L あたりの採漿単価 (200mL) 2016 年度	4,272.07	4,272.07	4,272.07	4,272.07	4,272.07	4,272.07
1 L あたりの採漿単価 (400mL) 2016 年度	3,369.49	3,369.49	3,369.49	3,369.49	3,369.49	3,369.49
1 L あたりの採漿単価 (血小板) 2016 年度	3,555.52	3,555.52	3,555.52	3,555.52	3,555.52	3,555.52
1 L あたりの採漿単価 (血漿) 2016 年度	44,542.44	44,542.44	44,542.44	44,542.44	44,542.44	44,542.44
200mL 献血原料血漿確保のための費用 (円)	72,812,050	67,587,736	63,366,418	59,862,210	56,892,096	54,332,272
400mL 献血原料血漿確保のための費用 (円)	2,999,533,476	2,963,099,046	2,922,233,197	2,876,935,930	2,827,208,188	2,773,049,027
血小板献血原料血漿確保のための費用 (円)	609,313,026	593,566,590	579,926,489	567,895,251	557,131,696	547,395,771
血漿献血原料血漿確保のための費用 (円)	17,190,219,750	17,110,376,535	17,053,853,382	17,044,140,747	17,096,793,452	17,222,595,200
原料血漿確保のための総費用 (円)	20,871,878,303	20,734,629,907	20,619,379,486	20,548,834,138	20,538,025,432	20,597,372,270

表 1 - 2 原料血漿確保のための総費用について

	2026 年度	2027 年度	2028 年度	2029 年度	2030 年度
200mL 採血	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14
400mL 採血	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28
血小板採血	0.2873	0.2873	0.2873	0.2873	0.2873
血漿採血	0.5465	0.5465	0.5465	0.5465	0.5465
200mL 献血者数	87,104	83,801	80,854	78,205	75,804
400mL 献血者数	2,877,140	2,810,341	2,738,845	2,662,653	2,581,764
血小板献血者数	527,173	519,169	511,758	504,859	498,405
現実的な血漿献血者数	716,007	728,065	743,871	763,563	787,259
総献血者数	4,207,424	4,141,376	4,075,328	4,009,280	3,943,232
200mL 献血原料血漿確保量	12,195	11,732	11,320	10,949	10,613
400mL 献血原料血漿確保量	805,599	786,895	766,877	745,543	722,894
血小板献血原料血漿確保量	151,457	149,157	147,028	145,046	143,192
血漿献血原料血漿確保量	391,298	397,888	406,526	417,287	430,237
1 L あたりの採漿単価 (200mL) 2016 年度	4,272.07	4,272.07	4,272.07	4,272.07	4,272.07
1 L あたりの採漿単価 (400mL) 2016 年度	3,369.49	3,369.49	3,369.49	3,369.49	3,369.49
1 L あたりの採漿単価 (血小板) 2016 年度	3,555.52	3,555.52	3,555.52	3,555.52	3,555.52
1 L あたりの採漿単価 (血漿) 2016 年度	44,542.44	44,542.44	44,542.44	44,542.44	44,542.44
200mL 献血原料血漿確保のための費用 (円)	52,096,014	50,120,523	48,357,953	46,773,613	45,337,599
400mL 献血原料血漿確保のための費用 (円)	2,714,458,448	2,651,436,451	2,583,983,035	2,512,099,144	2,435,783,835
血小板献血原料血漿確保のための費用 (円)	538,507,692	530,331,599	522,761,256	515,713,921	509,121,154
血漿献血原料血漿確保のための費用 (円)	17,429,359,914	17,722,881,098	18,107,637,759	18,586,989,156	19,163,807,696
原料血漿確保のための総費用 (円)	20,734,422,069	20,954,769,671	21,262,740,002	21,661,575,833	22,154,050,284

図1 原料血漿確保量と費用の予測

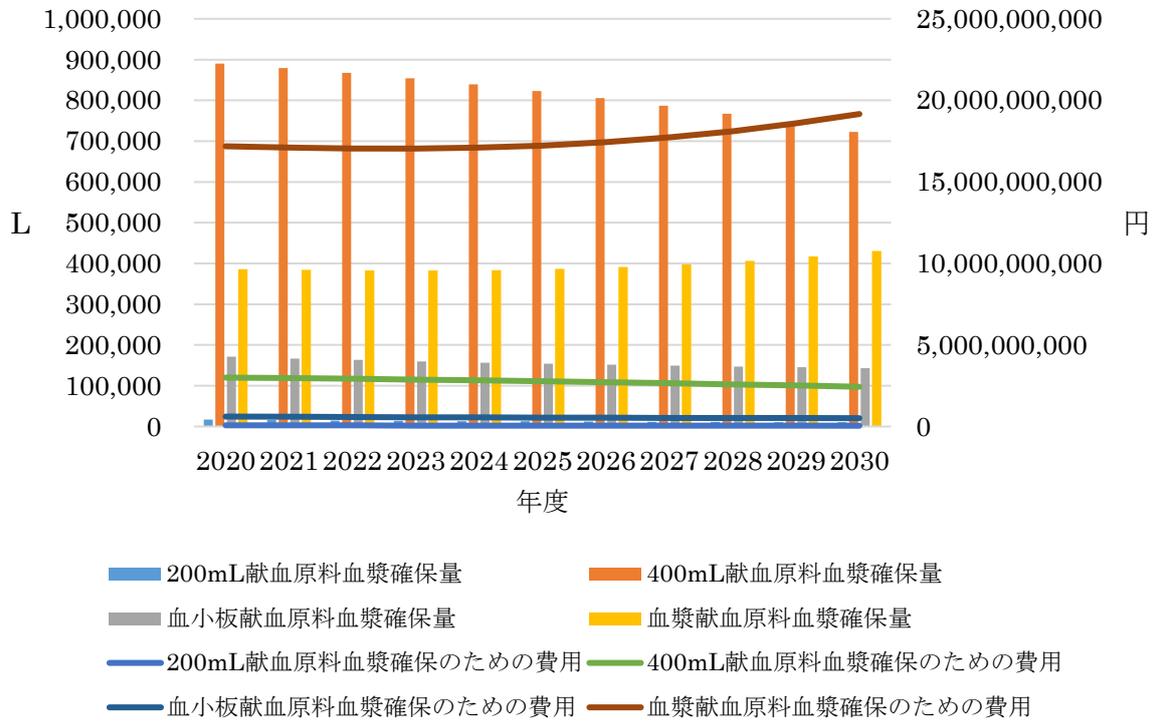
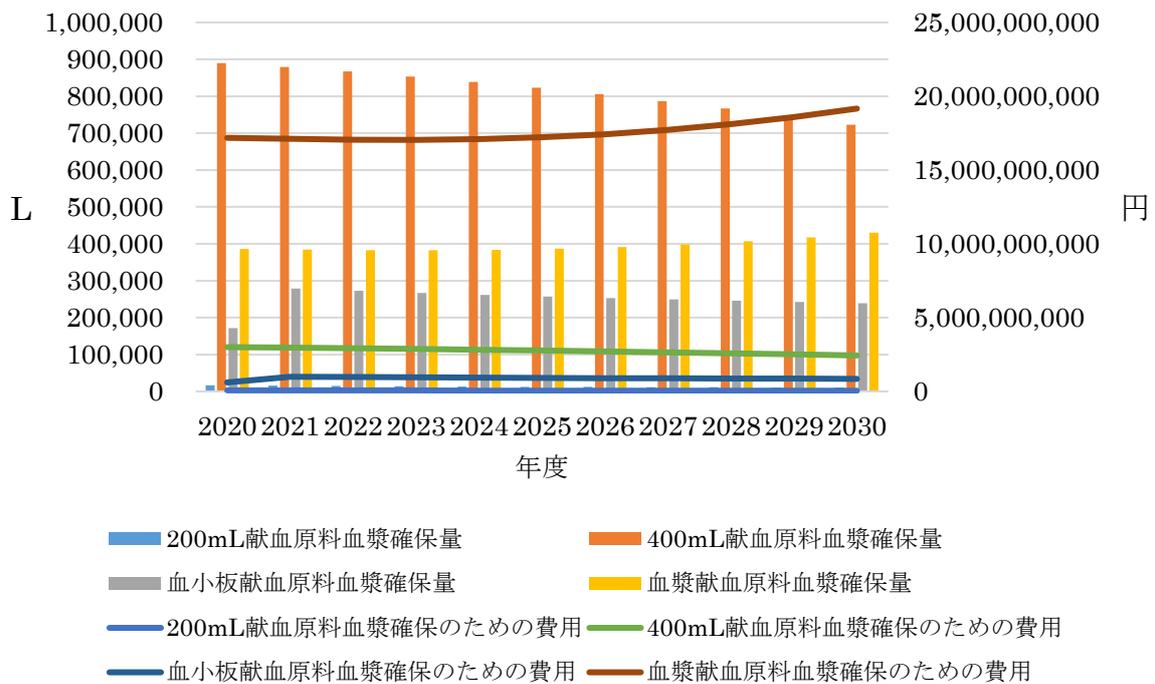


図2 置換血小板を導入した場合の原料血漿確保量と費用の予測



(2)スクリーニング検査と NAT のコスト
分画用血漿に対する各国の感染症スクリーニング項目の必修状況を表2に示している。

この資料をもとに各国の検査の状況から表2および表3に示すように、各病原微生物に対する検査項目とその経費を算定した。日赤では HBs-Ag の検査を廃止することを

検討しているが、廃止によって節約されるコストは、約 2.7 億円である。HBs-Ag のみに要する経費よりも他病原微生物に対する検査項目との共通経費が多いためである。

HCV のスクリーニング検査も省略する検討対象になっているが、HBs-Ag 検査と併せて廃止すると約 8 億 7,200 万円のコストが削減できる。

表2 分画用血漿に対する各国の感染症スクリーニング項目の必修状況

	日本			ヨーロッパ			US			PPTA	
	スクリーニング項目	文書管理	対象	スクリーニング項目	文書管理	対象	スクリーニング項目	文書管理	対象	スクリーニング項目	規格
HBV	HBs抗原	生物由来原料基準	原材料	HBs抗原	Europe Pharmacopeia 10	Individual	HBV	Federal Regulation	Individual	HBV-NAT (Mini pool)	陰性
	HBc抗体	Voluntary	-	HBs抗原	Europe Pharmacopeia 10	Pooled Plasma					
	HBV-DNA	生物由来原料基準	原血漿								
HCV	HCV抗体	生物由来原料基準	原材料	HCV抗体	Europe Pharmacopeia 10	Individual	HCV	Federal Regulation	Individual	HCV-NAT (Mini pool)	陰性
	HCV-RNA	生物由来原料基準	原血漿	HCV-RNA(*1)	Europe Pharmacopeia 10	Pooled Plasma					
HIV	HIV-1/2抗体	生物由来原料基準	原材料	HIV-1/2抗体	Europe Pharmacopeia 10	Individual	HIV-1/2	Federal Regulation	Individual	HIV-NAT (Mini pool)	陰性
	HIV(-1/2) RNA	生物由来原料基準	原血漿	HIV-1/2抗体	Europe Pharmacopeia 10	Pooled Plasma					
B19	B19 antigen	Voluntary	-	-	-	-	-	-	-	B19-NAT (Mini pool)	10 ⁴
Syphilis	-	Voluntary	-	-	-	-	Syphilis	Federal Regulation	Individual	-	-
T.cruzi	T. cruzi抗体	Voluntary	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HTLV-1	HTLV-1/2 抗体	Voluntary	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HEV	HEV-RNA (北海道のみ)	Voluntary	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HAV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	HAV-NAT (Mini pool)	陰性

注)

- ・日本は輸血用と同じ検査項目である
- ・ヨーロッパ薬局方では、NAT 検査は HCV にのみ求められている
- ・日本に輸入される製剤については、PPTA (Plasma Protein Therapeutics Association) のガイドラインに従い HBV, HCV, HIV, B19, HAV の核酸増幅検査が実施されている (インタビューフォームより)

表3 スクリーニング検査

対象	検査		日赤	日赤(HBs-Ag検査除外)	日赤(HBs-Ag検査とHCV-Ab検査を除外)	欧州	US	PPTA	備考
HBV	HBs-Ag	ルミハルスプレスト HBsAg-N	271,900,800円			271,900,800円	271,900,800円		
	HBs-Ag	CLコントロールFR+HBsAg	6,199,200円			6,199,200円	6,199,200円		
	HBs-Ab	抗HBs抗体測定用試薬	279,158,400円	279,158,400円	279,158,400円	279,158,400円	279,158,400円		
	HBs-Ab	CLコントロールFR+HBsAb①、②	12,376,800円	12,376,800円	12,376,800円	12,376,800円	12,376,800円		
	HBc-Ab	ルミハルスプレスト HBcAb-N	272,160,000円	272,160,000円	272,160,000円	272,160,000円	272,160,000円		
	HBc-Ab	CLコントロールFR+HBcAb	3,088,800円	3,088,800円	3,088,800円	3,088,800円	3,088,800円		
HCV	HCV-Ab	ルミハルスプレストオーソ HCV	1,610,445,780円	1,610,445,780円		1,610,445,780円	1,610,445,780円		
	HCV-Ab	CLコントロールFR+HCV	3,002,400円	3,002,400円		3,002,400円	3,002,400円		
HIV	HIV-1/2	ルミハルスプレスト HIV-1/2	838,857,600円	838,857,600円	838,857,600円	838,857,600円	838,857,600円		
	HIV-1/2	CLコントロールFR+HIV-1、2	9,115,200円	9,115,200円	9,115,200円	9,115,200円	9,115,200円		
パルボB19	ParvoB19	CLコントロールFR+B19抗原	6,156,000円	6,156,000円	6,156,000円				
	パルボB19	パルボB19抗原キット	271,641,600円	271,641,600円	271,641,600円				
Syphilis	Syphilis	ルミハルスプレスト TP	271,382,400円	271,382,400円	271,382,400円				
	Syphilis	CLコントロールFR+TP	3,585,600円	3,585,600円	3,585,600円		3,585,600円		
T. cruzi									
HTLV-1	HTLV-I / II	ルミハルスプレスト HTLV-I / II	675,282,960円	675,282,960円	675,282,960円				
	HTLV-I / II	CLコントロールFR+HTLV-I	4,492,800円	4,492,800円	4,492,800円				
	HTLV-I / II	プロットHTLV-I	42,487,200円	42,487,200円	42,487,200円				
CMV	CMV	ルミハルスプレスト CMV Ab	21,476,880円	21,476,880円	21,476,880円				
HEV									
HAV									
その他	その他	ルミハルスプレスト 洗浄液	446,493,060円	446,493,060円	446,493,060円				
	その他	その他消耗品など	4,753,728円	4,753,728円	4,753,728円				
共通項目	3検査共通	ルミハルスプレスト 検体希釈液	35,454,240円	35,454,240円	35,454,240円	35,454,240円	35,454,240円		HBs-AgとHCV-Ab
	7検査共通	ルミハルスプレスト 基質液	290,520,000円	290,520,000円	290,520,000円	290,520,000円	290,520,000円		
	8検査共通	CLコントロールFR+陰性	15,465,600円	15,465,600円	15,465,600円	15,465,600円	15,465,600円		
	9検査共通	ルミハルスPresto サンプリングチップとキュベット	226,491,120円	226,491,120円	226,491,120円	226,491,120円	226,491,120円		
	9検査共通	ルミハルスPresto アッセイキャップA,B	218,160円	218,160円	218,160円	218,160円	218,160円		
			5,622,206,328円	5,344,106,328円	4,750,054,056円	1,170,080,640円	601,931,520円	0円	

D. 考察

血漿採血が増加することからコスト増大するが、その理由としては血漿採血の採漿単価が飛びぬけて高いことである。なお、Source Plasma の採漿量の増加は、世界的な傾向である。

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

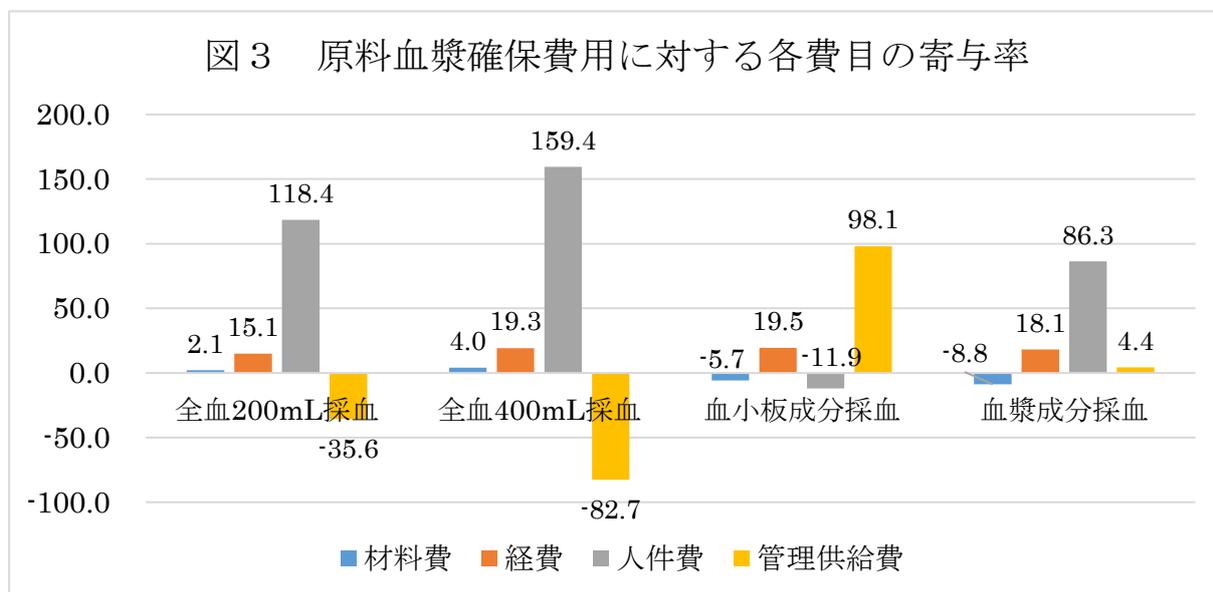
「平成 28 年度の血液製剤の安定供給に関する計画（案）について」から分析すると、採血種別に原料血漿確保費用を構成

する「材料費」「経費」「人件費」「管理供給費」のコストに対する寄与率を算定することができる。図 3 にその結果を示している。

「材料費」「経費」「人件費」「管理供給費」の各寄与率を合計すると 100 になる。

“プラス”はコスト増大要因で、“マイナス”はコスト低減要因である。

多くは人件費がコスト増大要因である。血漿成分採血も人件費がコストを増大させており、今後人件費の抑制が重要となる。



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

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

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

E. まとめ

図 4 に日米の原料血漿価格の推移を示している。米国の価格が高くなっているが、実態は不明である。

血漿分画製剤は、原料血漿価格の高低が製品価格に大きな影響を及ぼしている。したがって、採取するための原料血漿価格の伸びを抑えることが重要である。

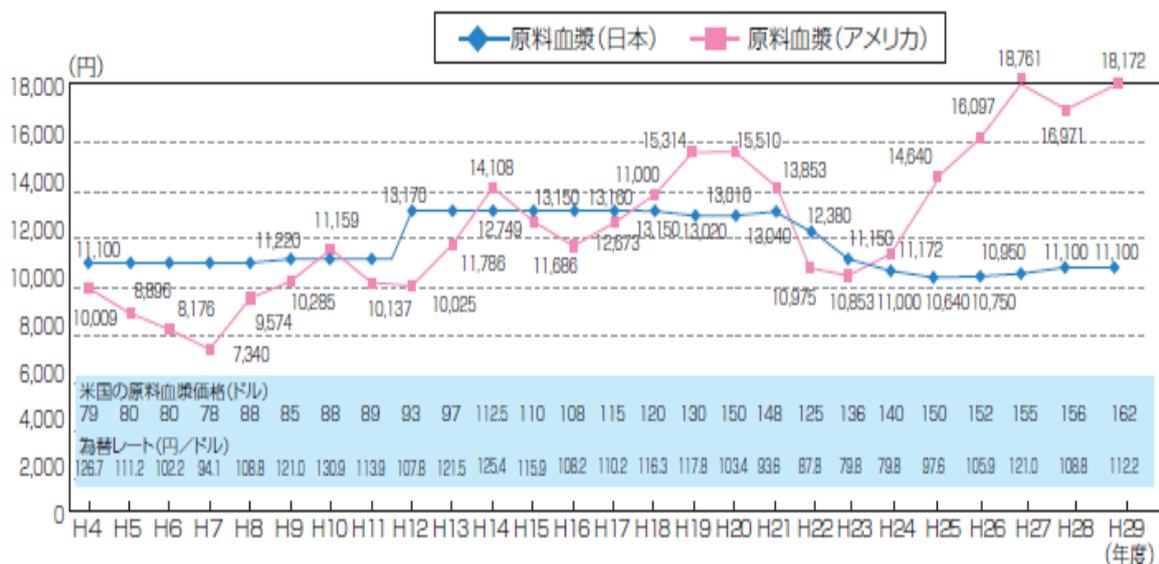
米国における採漿量は世界の 7 割を占めている。そこでは売血による採漿も含まれている。売血の場合、検査や工程が簡

略化され、それがコスト削減につながっている。

わが国は善意の献血を唯一の採血方法

としているが、今後は原料血漿用の採漿については、一般の採血と方法を分離するなどとも考えていく必要がある。

図4 日米の原料血漿価格の推移



米国における原料血漿価格はThe Plasma Fractions Market in the United Statesより (The Marketing Research Bureau Inc) 為替レートはIMF World Economic Outlookの指標を使用。

原料血漿価格 (日米) の推移

出典：厚生労働省 平成 30 年度血液事業報告

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. Makiko Sugawa, Kimitaka Sagawa, Katsunori Ohya, Tomoko Hengan, Kazuhiro Nagai, Kazunori Nakajima and Kazuo Kawahara. Increased use of immunoglobulin preparations and

- its factors in Japan. Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy. Vol.67, No.1, p.9-20, 2021
2. Daisuke Kumazawa, Makiko Sugawa and Kazuo Kawahara. Assessing blood donation applicant characteristics to optimize the promotion of apheresis. Journal of Medical and Dental Sciences 2020; vol67: p.41-49
3. Handa Yutaro, Ugajin Tsukasa, Igawa Ken, Hamamoto Hidetoshi, Kobayashi Katsunori, Komatsuno

Takao, Yamamoto Toshinori, Kawahara Kazuo, Yokozeki Hiroo. STAT6 decoy oligodeoxynucleotide (ODN)-containing ointment more potently inhibits mouse skin inflammation when formulated with ionic liquid technology than as a traditional Vaseline ointment ALLERGOLOGY INTERNATIONAL. 2019.07; 68 (3): 380-382. (Pub Med, DOI)

[学会発表]

1. 小室 敬規, 小暮 孝道, 岡田 三知那, 西田 英之, 杉田 秀太郎, 橘 知之, 中曾根 拓也, 向山 隆志, 春日 功, 西 雄二, 花岡 直木, 菅河 真紀子, 住谷 昌彦, 河原 和夫, 檀原 暢, 村上 忠. MARTAにおけるASPの検討. 総合病院精神医学 2019.11.01
2. 河原 和夫, 菅河 真紀子, 松井 健, 長谷川 久之, 大山 功倫, 熊澤 大輔, 小暮 孝道. 献血状況の経年変化と地域特性について. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01
3. 松井 健, 長谷川 久之, 小暮 孝道, 熊澤 大輔, 大山 功倫, 菅河 真紀子, 河原 和夫. 献血制度に関わる課題および医療機器に関する調査分析. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01
4. 大山 功倫, 河原 和夫, 菅河 真紀子, 長谷川 久之, 熊澤 大輔, 松井 健, 大家 俊夫. 本邦の診療科間における喘息治療の差に関する検討. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01
5. 菅河 真紀子, 小暮 孝道, 熊澤 大輔, 長谷川 久之, 松井 健, 金谷 泰宏, 河原 和夫. 我が国の今後の血液事業体制に関する研究. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01
6. 小暮 孝道, 松井 健, 長谷川 久之, 熊澤 大輔, 菅河 真紀子, 河原 和夫. 急性薬物中毒におけるバルビツールの影響について. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01
7. 熊澤 大輔, 菅河 真紀子, 小暮 孝道, 大山 功倫, 長谷川 久之, 松井 健, 河原 和夫. 成分献血希望者の属性把握に関する考察. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01
8. 岡田 三知那, 小暮 孝道, 小室 敬規, 西田 英之, 杉田 秀太郎, 中曾根 拓也, 橘 知之, 春日 功, 西 雄二, 花岡 直木, 菅河 真紀子, 住谷 昌彦, 河原 和夫, 檀原 暢, 村上 忠. パリペリドンバルミチン酸エステルの有効性における検討. 日本臨床精神神経薬理学会・日本神経精神薬理学会合同年会プログラム・抄録集 2019.10.01
9. 長谷川 久之, 小暮 孝道, 大山 功倫, 松井 健, 熊澤 大輔, 菅河 真紀子, 河原 和夫. 医師の働き方改革に関する検討会報告書にみる到達点についての考察. 日本公衆衛生学会総会抄録集 2019.10.01
10. 長井 一浩, 菅河 真紀子, 河原 和夫. 医療機関における災害時等の輸血用血液製剤ならびに血漿分画製剤供給不足への対策準備状況. 日本救急医学会雑誌 2019.09.01
11. 河原 和夫, 菅河 真紀子, 小暮 孝道. 社会の変化に適合した今後の血液事業政策について. 血液事業 2019.08.01
12. 菅河 真紀子, 河原 和夫, 小暮 孝道, 杉内 善之. E型肝炎の感染状況と施策に関する一考察. 血液事業 2019.08.01

13. 河原和夫. 輸血医療に関わる一連の感染症検査の政策的・経済的考察. 第67回日本輸血・細胞治療学会 2019.05.23 宇都宮市
14. 河原 和夫, 小村 陽子, 菅河 真紀子. 【アレルギー疾患の社会的損失とその対策】アレルギー疾患治療と医療費の関係 皮膚科医と小児科医のアトピー性皮膚炎の治療の差異が医療費に及ぼす影響について. *Progress in Medicine* 2019.05.01
15. 河原 和夫, 菅河 真紀子. 輸血感染症 輸血医療に関わる一連の感染症検査の政策的・経済的考察. *日本輸血細胞治療学会誌* 2019.04.01
16. 鹿野 千治, 鈴木 麻美, 面川 進, 高橋 幸博, 池田 和眞, 河原 和夫, 高松 純樹, 北井 暁子, 高橋 孝喜. 平時・非常時の血液供給体制 需要予測を踏まえた血液事業の将来展望. *日本輸血細胞治療学会誌* 2019.04.01
17. 矢野 雅隆, 小林 秀一郎, 北原 聡史, 佐々木 康弘, 金丸 亜佑美, 山口 明子, 河原 和夫. 2012年から2017年まで6年間に多摩南部地域病院において尿培養で検出された *E.coli* のレボフロキサシン耐性率の推移. *日本泌尿器科学会総会* 2019.04.01
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得
特になし
 2. 実用新案登録
特になし
 3. その他
特になし

平成 31 年度～令和 2 年度厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医薬機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
総合分担研究報告 (4)

Voluntary Non-Remunerated Blood Donation (VNRBD) を基本とする国
の献血基準と日本の基準の比較

研究分担者 津野 寛和 日本赤十字社血液事業本部技術部

研究要旨

近年、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIPD) などの神経系難病に対する維持療法への適応拡大に伴い、血漿分画製剤、特に免疫グロブリン製剤の需要が増加している。国内の免疫グロブリン製剤は、その一部は海外製品に依存しているが、ほとんどが国内自給できている状況である。今後、益々需要が増加すると予測されている中、その原料となる原料血漿の確保は、我が国唯一の血液事業社である日本赤十字社の重要な責務である。日本赤十字社では、毎年、国から示される必要原料血漿量を確保するため、様々な取り組みを行っている。輸血用血液と同様、原料血漿はすべて無償の献血者からの献血に依存しており、日赤が採取した血漿を国内の 3 製薬メーカーに供給し、メーカーが製造した分画製剤が医療機関に供給されている。日本赤十字社では、原料血漿確保のため、輸血用血液と同様の献血基準や必要な検査、製造工程などを用いている。近年の原料血漿のニーズ増加に伴い、献血基準を一部変更し、製造工程なども一部見直している。このように、増加する原料血漿量を確実に確保するため、日本赤十字社では試行錯誤している状況である。

世界では、アメリカを代表とする有償献血者から原料血漿を採取している国々および、日本と同様、無償献血者を中心に原料血漿を確保している国々が存在する。また、国によっては原料血漿のための献血と輸血用血液の献血のための基準や検査項目、採取用装置や採取キットが異なっていることもある。これらの国々の血液事業の状況を把握することにより、日本の血液事業における原料血漿確保の効率を上げる方法を模索することが可能である。カナダ、オーストラリア、一部のヨーロッパの国々では、基本的には 1 事業者が全国の献血を担っており、日本と類似したシステムで運用している。特にフランスは、国営の EFS が単独で献血を担っており、同じく国営の LFB が分画製剤の製造を担当している。これは、日本における日本赤十字社および製薬 3 社と似た構図である。

本研究では、海外の血液事業社に対して、献血基準等に関するアンケート調査を実施し、日本赤十字社の基準と比較し、原料血漿の必要量 (国が定める) を確保し、我が国の分画製剤の国内自給を達成するための献血基準見直しを提案することである。今回、諸外国の献血基準を確認し、日本の基準と比較するため、スペイン、オーストラリア、オランダ、カナダの血液事業者にアンケート調査を送付し、またフランスの EFS および LFB を 2020 年 1 月に見学した。

アンケート調査の回答は、スペインおよびオーストラリアから得られた。また、フランスの EFS および LFB の見学から、献血基準に関する情報を得た。

欧米と日本では、献血者の体格が大きく異なることから、献血基準も異なることが確認された。一人の献血者から採取できる血液量が欧米では多く、年齢の基準も異なっていた。

日本では、日本人の体格に応じて、より効率よく原料血漿を確保できるよう献血基準を見直していく必要がある。欧米では、効率性を重視した献血が行われているのは確かであり、献血基準以外の基準（例、検査項目、採血機器、採血キット等）を参考にすることが可能と考える。今後、より多くの情報を収集し、我が国の献血の効率向上のために努めたい。欧米以外に、献血者の体格が日本人と類似するアジア諸国の現状を理解することも必要と考える。

A. 研究目的

近年、難病指定を受けている神経疾患の維持療法などが保険収載され、その結果として、国内の分画製、特に免疫グロブリンの使用が年々増加している。その原料となる血漿（原料血漿）は、すべて国内唯一の血液事業社である日本赤十字社への献血によって賄われている状況である。輸血用血液と原料血漿は性質が異なるものの、現在、原料血漿もすべて輸血用血液と同じ基準で採血、検査されている。日本赤十字社が採取した原料血漿は、国内 3 製薬メーカーに供給され、そこで製造された分画製剤が医療機関に供給されている。免疫グロブリンの国内自給は約 90% となっているが、まだ一部、海外の製剤に依存している状況である。今後、100% 国内自給を目指し、また年々増加する原料血漿のニーズに応えるため、日本赤十字社には様々な対応が求められている。有償献血に依存して原料化粧を確保する国々と、日本同様、無償献血者を中心に確保する国々が存在するが、世界的に増加する分画製剤のニーズ増加に対応すべく、各国が様々な対策を講じている。原料血漿の効率的かつ安定的な供給を可能とする対

応を考案する上で、海外の血液事業社を参考にすることが考えられる。そこで、本研究では、海外の血液事業社の献血基準や検査、製造基準を参考にし、我が国の原料血漿採取効率を高めるための提案をすることを目的とし、本研究を実施する。

B. 研究方法

アメリカを代表とする有償献血者を中心に原料血漿を確保する国々と、日本同様、無償献血者を中心に原料血漿を確保している国々があるが、特に無償献血者から確保している国々の情報を参考にすべきと考えられる。そこで、献血基準、検査基準、製造基準等に関するアンケート用紙を作成、カナダ、オーストラリア、スペイン、オランダの血液事業者に送付した。また、日本と血液事業の構図が非常に類似するフランスの EFS（国営で唯一の血液事業社）および LFB（国営の製薬メーカー）を見学し、情報収集した。

C. 研究結果

アンケート調査の回答は、オーストラ

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

成分献血基準に関しては、日本は 45kg 以上の体重が必要であるが、スペイン、オーストラリア、フランスでは 50kg 以上が条件となっている。

日本では、男性：18-69 歳、女性：18～54 歳が採血の条件となっているが、スペインでは男女共に 18-65 歳、オーストラリアでは男女共に 18～70 歳（初回献血者）または 18～80 歳（定期、頻回献血者）となっている。

日本では、年間 24 回までの採血で、1 回 600mL 以下（循環血液量の 12%）となっているが、スペインでは年間 24 回まで、かつ上限採血量 25 リットルであり、オーストラリアでは年間 25 回まで、かつ 1 回採血量は循環血液量の 13% で開始し、上限 18% まで増量となっている；フランスでは上限 855mL（男性）/850mL（女性）となっている。

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

全血献血基準に関しては、日本では 200mL および 400mL 献血があり、200mL の場合、16-69 歳、400mL の場合、男性 17～69 歳、女性 18～69 歳であるが、スペインでは採血量は 450mL のみで、年齢は男女とも 18-65 歳になっている；オーストラリアでは、上限 500mL 採血で、年齢は男女共に 18～70 歳（初回献血）または 18～80 歳（定期、頻回献血者）となっており、フランスでは身長・体重により、

女性は 420mL、450mL、480mL、男性は 450mL、480mL の採血が可能である。

日本では、200mL 採血は、男性：45kg 以上、女性：40kg 以上が必要であり、400mL 採血には男女共に 50kg 以上が必要であるが、スペインでは 450mL の採血に 50kg 以上が必要である；オーストラリアでは 500mL 採血のためには 65kg 以上が必要であるが、男性で身長 \geq 140 cm であれば、体重 \geq 50kg、女性で身長 \geq 158 cm であれば、体重 \geq 50kg があれば可能となっている；フランスでは 50kg 以上である必要があるが、身長との組み合わせで採血量の上限が決まる。

日本では、200mL 採血は、男性は年間 6 回以内、女性は 4 回以内であり、400mL 採血は、男性は年間 3 回以内、女性は 2 回以内となっているが、スペインでは 450mL を男性は年間 4 回まで、女性は 3 回まで可能である；オーストラリアでは男女共に年間 4 回まで可能となっている。日本では、Hb 値の基準が、200mL 採血では男性 12.5g/dL 以上、女性 12.0g/dL 以上であり、400mL 採血では男性は 13.0g/dL 以上、女性は 12.5g/dL 以上となっている；スペインでは 450mL 採血のために、男性は 13.5 g/dL、女性は 12.5 g/dL であり、オーストラリアでは男性 13.0-18.5 g/dL、女性 12.0-16.5 g/dL となっている。

D. 考察

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

効率的な原料血漿確保を考える際、献血者数を増やすことなく、一人の献血者からより多くの血液を採取することが望

ましい。成分献血の上限採取量が 480mL から 600mL に引き上げられたことにより、十分な身長・体重を要する献血者からより多くの血液が採取可能となった。全血を赤血球製剤と血漿に遠心分離する自動機器である自動血液分離装置(テルモ BCT 社製 TACSI)を導入することにより、回収血漿量の増加が得られている。今後、血小板添加剤溶液 (Platelet additive solution, PAS) 血小板やプール血小板製剤を導入することにより、より効率的に回収血漿を確保することが期待される。多血小板血漿 (platelet-rich plasma, PRP)をプールして製造するプール血小板製剤の製造が可能になれば、現在、アフエレーシスにて血小板を採取している献血者をすべて原料血漿の採取に回すことが可能となり、原料血漿の採取量が増加する。実際、現在はすべての PRP は白血球除去フィルターにて除去されていることから、血小板の有効利用にもつながることになる。

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

また、採取の効率向上を考える上で、原

料血漿に対する検査項目を再検討する必要がある。すなわち、現在、原料血漿に対して、輸血用血液と同等の検査が実施されているが、製薬メーカーに供給された後、分画製剤を製造する段階で、再度核酸増幅検査(nucleic acid amplification test, NAT)が実施されており、それに加え、病原体のフィルター除去や不活化処理も実施されている。そのようなことから、海外では梅毒陽性血液も原料血漿として適切とし、輸血用血液と異なる検査項目を実施している国もある。輸血用血液に対して、日本赤十字社では、B 型・C 型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス (HIV-1/2)、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1)、梅毒トレポネーマ、ヒトパルボウイルス B19、また依頼に応じてサイトメガロウイルス (CMV) 検査、一部地域 (北海道) において E 型肝炎ウイルス、問診項目によりシャーガス病の血清学的検査を実施している。また、B 型、C 型肝炎および HIV-1/2 の NAT 検査も実施している。これらの項目すべてが、原料血漿に対しても実施されており、今後、それぞれの用途に応じた検査法を検討していくことも重要と考える。将来的に、病原体低減化処理 (pathogen inactivation technology) が我が国でも導入される可能性があり、原料血漿に対する病原体低減化処理を導入する場合、日本赤十字社あるいは製薬メーカーのどちらが実施するのが望ましいかについても検討が必要になってくる。

今回の検討では、海外の血液事業社と比較し、献血基準に限定した比較を行ったが、欧米の採血上限量が高いのは、献血者の体格に準じた対応であり、1 回採血量を循環血液量の割合で考えれば、日本における採血量の妥当性が伺われ、その中で、年間採血量や採血間隔を考察することが可能である。原料血漿の採血量や採

血間隔には大きな差がみられないが、全血採血の基準は異なることが確認された。欧米諸国では、近年、全血採血に伴うフェリチン値の変化について多くの検討が行われており、それによって、献血間隔の見直しや、献血者対応がなされている。我が国の献血者のフェリチン値に関するデータは古いものしか存在しないが、諸外国と比較して献血可能間隔が長くなっており、現在進行中のフェリチン値の検討により、その妥当性が確認されるものと推察する。

今後、無償献血者を中心に原料血漿を確保する海外の血液事業社、特に献血者の体格が日本人に類似するアジア諸国の

情報を収集することにより、献血基準や検査項目を中心に、原料血漿の効率的な確保に関する助言ができると考えている。

E. 結論

我が国の原料血漿必要量を確実に確保するため、日本赤十字社では無償献血者からの効率的かつ安定的な採取を維持していく必要があり、そのため、様々な対策を講じていく必要がある。海外の血液事業社の取り組みに関する情報を収集することで、適切な対策を提案できると考えている。

採血基準（日本）				
	成分献血		全血献血	
	血漿成分献血	血小板成分献血	200mL 献血	400mL 献血
1回献血量	600mL以下（循環血液量の12%）		200mL	400mL
年齢	男性：18-69歳、女性：18～54歳		16-69歳	男性：17～69歳、 女性：18～69歳
体重	男性：45kg以上、女性：40kg 以上		男性：45kg以上、 性：40kg以上	男女とも50kg以上
最高血圧	90 mmHg以上			
血色素量（ヘモグロビン濃度）	12.0g/dL以上（赤血球指数が標準域にある女性（は11.5g/dL以上）	12.0g/dL以上	男性：12.5g/dL以上 女性：12.0g/dL以上	男性：13.0g/dL以上 女性：12.5g/dL以上
血小板数	15万/uL以上			
1年に献血できる回数（1年は52週として換算）	血小板成分献血1回を2回分に換算して血漿成分献と合計で24回以内		男性：6回以内 女性：4回以内	男性：3回以内 女性：2回以内
1年に献血できる量（1年は52週として換算）			200mL献血と400mL献血合わせて 男性：1,200mL以内 女性：800mL以内	

採血基準（スペイン）				
	成分献血		全血献血	
	血漿成分献血	血小板成分献血	200mL 献血	400mL 献血
1回献血量			450 mL	
年齢	18-65歳	18-65歳	18-65歳	
体重	> 50 kg	>50kg	—	>50 kg
最高血圧	基準に含まれない			
血色素量（ヘモグロビン濃度）	男性：13.5 g/dL 女性：12.5 g/dL	男性： 13.5g/dL 女性：12.5 g/dL	男性：13.5 g/dL 女性：12.5 g/dL	
血小板数	--	>150 x10 ⁹ /L	--	
1年に献血できる回数（1年は52週として換算）	24回	24回	男性：4回 女性：3回	
1年に献血できる量（1年は52週として換算）	25 L	--	--	

採血基準（オーストラリア(Australian Red Cross Blood Service)				
	成分献血		全血献血	
	血漿成分献血	血小板成分献血	全血献血	
1回献血量	プラズマのもグラムを用いている ・循環血液量（TBV）の13%、上限 750 mL ・循環血液量（TBV）の16%、上限 750mL ・循環血液量（TBV）の18%、上限 800mL TBV 13%で開始し、上限18%まで増量する	・男性および女性献血者はダブル血小板採取を実施できる ・上限は、650mL	・上限は、500 mL（採血バッグに470 mL、初流血除去バッグに30 mLおよび検体用10mL）。	
年齢	男女共に18歳から 初回献血者上限70歳（71歳の誕生日より前） 定期的および頻回献血者上限、80歳（81歳の誕生日より前） 注意：定期的ドナーは、過去2年間にオーストラリア国内で献血した者。頻回献血者は、過去に献血したが、過去2年間にしていない者。血液事業社は、年齢上限を設けないことについて、当局の承認を得ており、来年には導入される見込み。			
体重	男女共に50kg 以上	循環血液量の15%以上の採血が実施されないことを担保するため、最低循環血液量を3,333mLに設定している。 以下の身長および体重の基準を満たすドナーは適切と判定される： ・体重が≥ 65kgの男女 ・体重≥ 50kg で身長≥140 cm の男性 ・体重≥ 50kg で身長≥158 cm の女性 体重≥ 50kg で身長が136 ~ 157 cmの女性に対しては、循環血液量（TBV）を算出し、ノモグラムを参考に献血の有無を決定する		
最高血圧	血圧の許容範囲は、収縮期血圧：90-180mmHg、拡張期血圧：60-100mmHgである 注意：拡張期血圧が60mmHg未満である場合、収縮期血圧が90-140 mmHgであれば、可能である			
血色素量（ヘモグロビン濃度）	女性：115-165 g/L 男性：125-185 g/L	女性：120-165 g/L 男性：130-185 g/L		
血小板数	—	下限値：150 x 10 ⁹ /L 上限値：450 x 10 ⁹ /L	—	
1年に献血できる回数（1年は52週として換算）	年間26回	年間4回		
1年に献血できる量（1年は52週として換算）	年間 25 リットル	男女共に年間4回献血できる(2000mL)。		

フランス（全血採血基準）

全血採血基準		男性/女性 136cm ≤ 身長 ≤ 144cm 体重 : ≥ 50kg			
		420mL			
		女性		男性	
		145cm ≤ 身長 ≤ 164cm	身長 ≥ 165cm	145cm ≤ 身長 ≤ 164cm	身長 ≥ 165cm
体重	体重 : 50 ~ 53kg	420mL	450mL	450mL	480mL
		145cm ≤ 身長 ≤ 170cm	身長 ≥ 171cm	身長 ≥ 145cm	
	体重 : 54 ~ 56kg	450mL	480mL	480mL	
	体重 ≥ 57kg	男女 身長 ≥ 145cm			480mL

フランス（成分血漿献血—男性）性別、身長、体重別の採血可能量（ノモグラム）

♂	T/P	150	155	160	165	170	175	180	185	≥ 190
		50	580	610	645	645				
52	595	625	660	695	695					
54	610	640	675	710	710					
56	625	660	690	725	765	765				
58	640	675	705	740	780	810	810			
60	660	690	720	760	795	825	825			
62	675	705	740	775	805	835	855	855		
64	690	720	755	790	815	845	855	855		
66	705	735	770	800	830	855	855	855	855	
68	705	750	785	810	840	855	855	855	855	
70		765	795	825	850	855	855	855	855	
72		810	835	855	855	855	855	855	855	
74		820	845	855	855	855	855	855	855	
≥ 76		820	855	855	855	855	855	855	855	

フランス（成分血漿献血—女性）性別、身長、体重別の採血可能量（ノモグラム）

	T P	150	155	160	165	170	175	180	185	≥ 190
		50	475	505	535	535				
52	490	520	550	585	585					
54	505	535	565	600	600					
55	515	540	575	610	645	645				
56	520	550	580	615	650	650				
58	535	565	600	630	670	705	705			
60	550	580	615	650	685	720	720			
62	570	600	630	665	700	740	780	780		
64	580	615	645	680	715	755	795	795		
66	600	630	660	695	730	770	805	840	840	
68	600	645	680	710	750	785	820	850	850	
70		660	695	725	765	800	830	850	850	
72		660	710	740	780	810	840	850	850	
74			725	760	795	825	850	850	850	
76			775	805	835	850	850	850		
78			790	820	845	850	850	850		
80			805	830	850	850	850	850		
82			725	840	850	850	850	850		
84				805	850	850	850	850		

F. 健康危険情報

該当なし

H. 知的財産権の出願・取得状況（予定を含む）

該当なし

G. 研究発表

該当なし

平成 31 年度～令和 2 年度厚生労働科学研究費補助金
 (医薬品・医薬機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
 総合分担研究報告 (5)

海外の献血基準に関する研究

研究分担者 津野寛和 (日本赤十字社血液事業本部技術部・主幹)

<海外の献血基準に関する情報収集>

本邦のアフェレーシス採取基準とヨーロッパのものを比較すると、大きく異なることが明らかである。

ヨーロッパのアフェレーシス採取に関するガイド「Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. European committee on Blood Transfusion 2017-19thEd.」には、血漿、血小板、赤血

球採取を目的としたアフェレーシス処理において、補液を行わない場合、総循環血液量 (Total blood volume) の 16%以下、かつ総採取量 750mL (抗凝固剤の量を除く) を越えてはならないことが記載されている。

ヨーロッパの基準と本邦の基準を比較すると、以下の表のようになる。

	ヨーロッパ	日本
採取量 (細胞外循環量 (ECV)) 換算	細胞外循環量 (ECV) の 20%以下	血小板成分採血は1サイクル当たりの採血漿量と体外循環回路中の血液量の合計が、循環血液量の 15%以下で、血漿成分採取での採血漿量は、循環血液量の 12%以内でかつ 600mL 以下※
採取量 (総循環血液量 (TBV)) 換算	総循環血液量 (TBV) の 16%かつ 750mL 以下	総循環血液量の 12%でかつ 600mL 以下※
総循環血液量 (TBV) の計算	性別、身長及び体重を参考に計算 (Nadlers 式)	身長をも加味した小川らの式
1 週あたりの採取量の上限	1.5L	身長・体重にもよるが、2 週ごとに 600mL まで
年間、採取回数の上限	33 回	24 回以内
年間の最高採血漿量	25L	14.4L (2 週ごとに 600mL を 24 回採血漿した場合)
総蛋白量	≥ 60 g/L	測定していない

※ 採血量が 500mL を超えると血管迷走神経反応 (VVR) が急激に増加すること、また出血量が循環血液量 (CBV) の 15~20%を超えると頻脈等の症状がみられるということがあるということから、採血量は少し余裕をみて CBV の 12~13%とし、15%は超えないこととされた。清水勝先生「採血基準についての所感」(Japanese Journal of Transfusion

本邦の血漿成分献血の体重別献血量の目安（日本）

体重	献血量
40kg～45kg 未満	300mL(女性のみ)
45kg～50kg 未満	300mL～350mL
50kg～55kg 未満	400mL
55kg～60kg 未満	400mL～450mL
60kg～65kg 未満	400mL～500mL
65kg～70kg 未満	400mL～550mL
70kg 以上	400mL～600mL

我が国の採血漿基準の変更については、他の班会議で検討されているため、ここでは言及しないが、採血漿の上限が現在の循環血液量の 12%以下から 15%以下まで引き上げられれば、採取量を大幅に上げることが可能となる。

<海外の原料血漿確保に関する情報収集>

【我が国の血小板製剤の安全性】

我が国の血小板製剤は、以下により世界で最も安全な血小板製剤と言っても過言でない。

- 1) すべて single-donor 由来アフエレーシス血小板（アフエレーシス PC）：本邦ではすべて single-donor アフエレーシス血小板が供給されている。そのため、血小板輸血不応（PTR）のリスクは低いと考えられている。すなわち、暴露献血者数が減ることにより、ヒト白血球抗原（HLA）またはヒト血小板型（HPA）抗体の産

生を防止することができるためである。

- 2) 原則、ABO 同型及び RhD 同型の血小板製剤を供給：一部、HLA 適合を優先するため ABO 適合（マイナーミスマッチ）血小板が供給されることがあるが、原則として ABO 同型が供給されている。また、RhD に対する同種免疫を防止するため、RhD 同型を供給している。
- 3) 全て白血球除去製剤：2007 年以降、血小板を含むすべての製剤が白血球除去されている。
- 4) 放射線照射：輸血後 GVHD 予防のため、本邦ではすべて照射済みの製

剤が輸血されている。照射済みの製剤も日本赤十字社血液センターより供給している。

- 5) 洗浄血小板:2016年より日赤が洗浄血小板の供給を開始した。非溶血性輸血副作用やアレルギー反応の予防に寄与している。
- 6) HLA/HPA 適合血小板:日赤ではHLA/HPA 抗体による免疫学的血小板輸血不応を発症した患者に対して、HLA/HPA 適合血小板の検査・供給体制を整えている。

【本邦の血小板製剤—残された課題】

上記のとおり、本邦の血小板製剤の安全性は高いものになっているが、以下の課題が残されている。

- 1) 血小板輸血による細菌感染:近年、輸血による細菌感染が年間数件報告されているが、すべてが血小板製剤(室温保存)によるものとなっており、2017年には1例死亡例があった。これを機に、細菌感染対策の必要性が指摘され、血小板製剤の細菌検査の導入が検討されている。また、海外では既に導入されている病原体低減化・不活化技術の導入も将来的には検討する必要がある。
- 2) 非溶血性輸血副作用:血小板製剤が原因製剤として最も多く、2016年より洗浄血小板の供給が開始されている。今後、Platelet additive solution (PAS)置換血小板(以下、PAS血小板)の導入が検討されており、非溶血性輸血副作用やアレルギー反応の予防に寄与すると期待されている。

【置換血小板及びプール血小板】

PAS血小板は、血小板製剤から血漿成分

を一部除去し、それを置換液(PAS)で置換するものである。PAS血小板が導入されると、血小板製剤中の血漿の65%が原料血漿として回収できることになる。現在、全国に85万本ほどの血小板製剤が供給されており、PAS血小板の導入に伴い、年間約10.2万リットルの原料血漿が回収できるという計算である。

一方、欧米諸国でもsingle-donorアフェレーシス血小板が主流になってきているものの、未だ全血由来のプール血小板も使用されている。プール血小板の使用により懸念されるのが、多数の献血者に暴露されることによる同種免疫の誘導である。しかし、海外の報告(The Trial to Reduce Alloimmunisation to Platelet study group (TRAP). *New Engl J Med* 1997; 337:1861-9)によると、白血球除去処理が導入されたことにより、プール血小板とアフェレーシス血小板で抗HLA抗体産生のリスクがほぼ同等(プール対アフェレーシス、7%対8%)であったと報告されている。本邦では2007年頃にすべての輸血用血液に対して白血球除去が導入されている。そのため、リスクは低いと考えてもよい。献血血液の有効利用を考慮すると、今後、日本でも全血由来プール血小板の一部導入は重要な検討課題と考えられる。本邦で全血由来プール血小板の導入を検討する際、以下の課題を考慮する必要がある。

- 1) ABO適合の問題:海外では血小板輸血に関してABO適合を優先していないが、本邦ではABO同型血小板が原則となっていることから、プールする際に厳しい条件となる。
- 2) 細菌感染の問題:海外の報告によると、single-donorアフェレーシス血小板に比較し、全血由来プール血小板による細菌感染リスクは高い(約2倍)。プール血小板は、4-5人の血小板を全血

から分離し、白血球除去してプールするといった操作が必要であることから、リスクが上昇することは明らかである。

- 3) 製造体制の問題：現在、白血球除去フィルターを用いて全血の白血球除去処理を実施しているが、白血球と同時に血小板も除去される。一方、アフエレーシス採取の場合、アフエレーシス処理によって白血球除去を行っている。全血より血小板を分離するためには、自動遠心分離装置(テルモ BCT 社製 TACSI)を用いて、全血と血小板を分離し、さらには白血球除去するといった工程が必要である。

上記、PAS 血小板や全血由来 PAS 血小板を導入するためには、血小板製剤の細菌スクリーニング検査または病原体低減化・不活化処理の導入が必須であり、現在、検討が進められている状況である。

【IPFA のワークショップにおける海外情報収集】

2020 年 1 月 14 日～15 日にオランダのアムステルダムで開催された International Plasma and Fractionation Association (IPFA) 主催の「IPFA Workshop on Plasma Collection」に参加した。カナダ、ヨーロッパ、オーストラリアなど、自主的な無報酬献血による原料血漿確保を基本としている国々の参加であった。現在、世界の血漿供給の 60% は米国に依存していることが大きな課題であり、そのため、血漿は“戦略的リソース”として扱われるべきであり、各国が国内自給を目指して原料血漿の確保に取り組むべきであるという趣旨であった。原料血漿確保における展望とリスクとして、1) 供給の保証がないこと、2) 現行の米国における血漿採取を途絶し得る新興感染症などのリスクがあ

ること、3) 新たな臨床適応により、IgG の使用が一般的な疾病に広がっていること、および 4) 貿易協定、市場の自由競争、値段、為替変動などの影響があることが挙げられた。実際、2019 年にはアメリカで IVIG/SCIG の不足が起こったことを鑑みると、米国への依存度が高い国ほど、供給の保障がないというリスクを背負っていることになる。そのため、各国で、原料確保及び独立性を担保するため、次のような戦略を検討する必要がある。1) 一国への依存性から極力脱却する、2) 国内供給と輸入の適切なバランスを設定する、3) 供給途絶のリスクを軽減するための戦略を練る(例、輸血関連感染症、マーケット、争い)、4) 様々な原料血漿の供給や製品の製造を推進する、5) 需給管理計画を立てる、および 6) 患者の健康及び安全性と同様に献血者の健康及び安全性を維持する、ということである。

IPFA 参加国の多くは、高品質 (GMP) の原料血漿確保を目的としており、回収血漿 (recovered plasma) を確実に収集し、アフエレーシスによる血漿採取を増やし、患者のニーズに応えることを目的にしている。わが国でも、回収血漿とアフエレーシス採取を組み合わせ、国から示される必要原料血漿量の確保に努めている。欧米諸国と比較して大きく異なる点は、1 回のアフエレーシス処理で採取可能な量である。ヨーロッパの基準に示される、循環血液量の 16% 以下 (細胞外循環量 (ECV) の 20%) かつ 750mL 以下の採血漿に対して、日本では循環血液量の 12% 以下 (対外循環として 15% 以下) かつ 600mL 以下が基準となっている。本邦では、採血量は少し余裕をみて循環血液量の 12~13% とし、15% は超えないこととされている。

(清水勝先生「供血者の選択と確保」、成分輸血療法の実践 (改定第 2 版、南山堂東

京 1988、68-112；及び *Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy*; 61(5):509-510, 2015)。日本赤十字社では、2017年6月から体重別血小板採血を段階的に導入し、採血漿の上限を480mLから600mLに引き上げた。ただし、循環血液量の上限は12%のままである。体重別血小板採血の導入に伴い、一時的にVVRの発生頻度が増加したものの、時間の経過とともに、採血者の熟練と献血者の慣れに伴い、以前と同等の頻度に戻った。欧米諸国と比較し、小柄な体型の日本人献血者を対象としていることから、採血漿量の上限の引き上げについては慎重に検討する必要がある。

最近、自動遠心分離装置(TACSI)が導入され、回収血漿の確保量は増加している。また、数年後、PAS置換血小板製剤の導入が検討されていることから、約10.2万リットルの回収血漿の確保につながると見込まれている。しかし、本邦の血小板製剤はすべてアフレーシス由来であり、採取上限が600mLに設定されていることから、今後、献血血液の有効利用を目指し、プール血小板の導入を検討する可能性もある。それによって、さらなる原料血漿確保量の増加が見込まれる。

EUでは、回収血漿は十分確保できていることから、今後、アフレーシス血漿が主な血漿の原料になるとされている。しかし、我が国同様、EUでは血液や血漿採取には、医師による監視、献血者適正判定及び献血者管理が必須となっている。EUの血液に関する指令第9条では、「血液センターの責任者として医学または生物化学の有資格者を任命する」ことが明記されており、また、19条には、「献血者問診は医療従事者が責任を負うべきである」とされている。ドイツの血液法では、血液センターの運営の条件として、医師が在

籍すること、チェコの条例では献血者適正判断を医師が行うことが明記されている。またハンガリーの命令では献血者適正判断を、専門的訓練を受けた医療従事者が行うこと、また各プラズマセンターに1名の医師を配属することが記載されている。一方、オーストリアの血液安全法においても、血液センターの運営には、医師が配属されていることが条件となっている。ただし、移動採血(全血)においては、医師が必ずしも配属されていなくても良いとなっている。採血及び採血漿における医師の役割に関する当局規制は国によって異なるが、医師にとって血液センターの職務が魅力的に感じられないことから、医師の確保に苦慮している。そのため、献血ルームの稼働時間を調整する必要があり、献血可能時間が短縮している。これらの問題を解決するため、EUでは、新たな国内規制や手順を制定し、専門的訓練を受けた医療従事者が、不在医師の監督のもと、献血者適正判断や採血漿業務を監視できる体制を構築する必要性について言及している。また、多くの国々で医師(及び献血者)の不足を分散し、EU全体で原料血漿を確保する体制を構築する対策も検討されている。

わが国でも、採血施設は「診療所」の許可が必要とされており、管理医師の配置が必須である。また、献血者適格性判断や採血時の副作用等への対応を行うため、多くの医師が配置されている。採血、採血漿(副作用時対応含む)はすべて看護師によって実施されており、採血副作用時には医師の指示の元、看護師が対応している。最近、採血副作用クリニカルパスを作成し、全国で統一したより適切な対応ができるよう整備している。有資格者(医師、看護師)の確保も年々困難になってきており、今後、教育訓練を受けたインタビュ

アーによる問診や、ICT を活用した遠隔診療の導入なども期待されている。しかし、米国のように医師、看護師不在の環境において、訓練された無資格者による問診や採血の普及は、我が国では課題が多いと考えられる。

【採血漿専用献血ルーム】

我が国同様、独占事業者が血液事業を担っている国々の情報が最も参考になる。その例として、フランス（血液事業者：Etablissement Francaise du Sang (EFS)、分画企業：Laboratoire du Fraccionnement et des Biotechnologies (LFB))、カナダのケベック州（血液事業者：Hema-Quebec、分画事業者：国内なし）、ケベック州を除くカナダ（血液事業者：Canadian Blood Services (CBS)、分画事業者：国内なし）、及びオーストラリア（血液事業者：Australian Red Cross、分画事業者：CSL Behring など）が挙げられる。

フランスには、EFS の採血漿サイトが全国 109 か所にあり、それぞれの平均年間アフエレーシス件数が 5,000 件である。2018 年には、343,300 件のアフエレーシスが実施されている。EFS では、次のような指標を用いて採血漿パフォーマンスの評価を行っている。1) 献血者の忠誠心（ロイヤリティ）率（一人の献血者の 1 年間における献血回数）、2) 献血形態の変換（コンバージョン）率（100 人の全血献血者に占める血漿献血者の割合）、3) 献血者寛容率(generosity rate)（献血可能人口（18 歳～65 歳）に占める献血者数）、4) 血漿ドナーの割合（地域に住む血漿献血者の割合）である。これらの指標を用い、潜在的ドナーの数を予測するためのモデルを作成し、予測年間献血者数（理論上の潜在的ドナー）を推定している。また、ジオビジネスマーケティング（地理情報技

術を応用したビジネスマーケティング）を応用し、プラズマフェレーシスサイトの周辺に住む潜在的献血者をマッピングして評価している。血漿献血者が密集する地域を同定し、プラズマフェレーシスサイトまでの移動方法を確認し、これらを参考にターゲットマーケティングの意思決定を行っている。これらの対策により、回収血漿及びソース血漿の両方を採取し、自主的な無報酬献血による原料血漿供給量の大幅増加が可能となっている。

カナダ（CBS 及び Hema-Quebec）及びオーストラリアでは、採血漿専用施設を設置し、原料血漿確保に努めている。オーストラリアでは、全血献血者パネルから血漿献血パネルに献血者を移行させることによって血漿献血者の確保に努めている。血漿ドナーパイロットセンターを全国 2 か所（Townsville (QLD) 及び Civic (Canberra, ACT)）に設置している。Townsville は既存の施設であったにも関わらず、献血者パネルは 2 年間で約 43% 増加している。新たに建設された Civic の献血施設では、これまで例を見ないほどの献血者増加がみられ、最近では、国内 4 番目の献血者パネルを有するまでになった。特徴的なのは、両施設において、献血者層が大きくシフトしていることである。特に若いコアホートが集まっている。Civic の施設では、献血者の 42% が 30 歳未満（全国的には 28%）であり、平均年齢は 37 歳（全国的には 46 歳）である。同様、Townsville の施設では、献血者の 41% が 30 歳未満（全国的には 28%）であり、献血者の平均年齢は 43 歳（全国的には 46 歳）である。これらのことから、既存の施設において献血量を大幅に増加し、市場参入することが可能であること、また、混在（全血、アフエレーシス）施設に隣接した場所において、採血漿専用施設を運用

することが可能であること、既存の献血者パネルを血漿専用パネルに移行することが可能であること、そのためには血漿献血について献血者を教育し、エンゲージすることが重要であることを確認している。また、2017年より初回献血時よりプラズマ採取を可能にする方針変更を行っている。

カナダのCBS(ケベック州除く)でも、ソースプラズマ(アフエレーシス採取)を増やすため、1)既存のネットワークを利用して、献血を増やす、2)熱心なスタンドアローンの採血漿専用施設を設置する、3)市販の分画製剤を購入するといった方策を講じることでポートフォリオの最適化を目指している。CBSでは、1回採取量を500mLから880mLに増加している。それによって、1回当たりの採取量を37%増やすことができている。2)のスタンドアローンソースプラズマ(アフエレーシス採取)センターをProof-of-concept(概念実証)として、全国3か所(Sudbury, Lethbridge, Kelowna)に設置した。これら3施設は、フル稼働時、各施設で2万リットル(総量:6万リットル)の採取が可能である。これを達成するためには、①効率的なプロセス、②マルチスキル職員、③長い作業時間、④地域社会に密着した熱心な呼び込み担当者が必要であるとしている。まだ結果は出ていないが、カナダでは、自国の患者に安全な国内製剤を供給するため、ソースプラズマ(アフエレーシス採取)の採取能力及び採取量を大幅に増やす必要があり、国の環境から、公的な政府主導の血液事業の中で実施することが理想的であると考えて対策を進めている。

一方、カナダのケベック州(Hema-Quebec)では、2013年に初の採血漿専用施設を開設した(Plasmavie, Plasma donor loungeと呼んでいる)。Plasmavieを開設し

た2013年以降、アフエレーシス採取のソースプラズマの量が大きく増加している(IVIG製造のための原料血漿の自給率は、15%から20%以上に増加し、IVIGの供給量も年々増加している)。

Hema-Quebecでは、Plasmavie設置からの学びとして、①血漿献血は、未だ一般集団には良く知られていないこと、②血漿献血者は主に全血献血者集団からリクルートされているが、初回に血漿献血した献血者の中で定着率が結構よいこと、③小さいが効率の良い献血施設(最適な設置面積307m²(8ベッド、11人のスタッフ、年間13,000~15,000献血))の設置が理想的であること、④新たな施設を開設する場合、最初は少ない職員数(小さなチーム)で開始し、徐々に増やすべきであること、⑤成熟するために要す時間は4年~6年間であること、⑥多才な職員を集めることが重要であること、⑦接客スタッフをプロジェクトなどに関与させることが重要であること、としている。

このように、原料血漿確保のため、独占事業者が血液事業を担っている2国(3事業者)では、採血漿専用の施設を設置していることが分かった。オーストラリアやカナダのケベック州では成果が得られているようだが、採血漿専用施設の設置のみでなく、様々な献血者確保や業務の効率化を目的とした対策を講じていることが明らかである。

以上、オーストラリア、カナダの経験を踏まえ、我が国でも採血漿専用施設の設置が一つの選択肢になり得るか考えると、専用施設を設置する利点として、血漿献血者層(プール)を増やし、血漿献血に関する知識を深めながら育成していくことができ、これまでの全血献血者とは異なる献血者層を確立できることである。しかし、採血漿専用施設をオープンしてい

るフランス、オーストラリア、カナダの IVIG 国内自給率は、本邦と比較して明らかに低い（フランス：35%、カナダ（ケベック州）：21%、カナダ（ケベック州除く）：13.5%、オーストラリア：目標 60%）ことが伺える。その主な理由として、市場競争が挙げられる。すなわち、輸入品の方が安価であるため、国内製造を増やしても医療機関から選ばれないためとされている。これらの状況を勘案して参考にする必要がある。オーストラリアの採血漿専用施設の献血者層は、通常の献血者よりも若年であり初回から採血漿を可能としている。また、全血を中心とした献血施設に隣接していても献血者を十分に確保できていることが興味深い。しかし、本邦で全血採取施設と独立した採血漿施設を設置する意義を見出すのはこれからである。現行の固定施設で全血献血と採血漿のエリアを分けて実施する、または一部の固定施設を採血漿専用にするといった選択肢もある。本邦の採血漿は2週間間隔で、年間 24 回まで実施可能であることから、

採血漿に関する経験と知識を深めてもらい、採血漿専用献血者層を育成していくことで、安全な原料血漿を確保していくことが可能と考える。初回に全血献血したのち、次回の献血まで男性では 12 週、女性では 16 週をあける必要があるが、初回からアフレーシスを行う場合は、初回献血後、2 週間をあけて次の献血が可能となり、献血者にとっては大きな負担になると考える。従って、初回献血時には全血献血を経験し、2 回目以降からアフレーシスを経験することが望ましいと考える。

今後も増加すると予測されている血漿分画製剤、特に IVIG の需要を賄うため日本赤十字社では様々な対策を講じていく必要がある。現在、IVIG の国内自給率が 95%から 85%ほどに減少し、一部輸入品に依存しているが、その多くが米国の売血から得られた原料血漿であることから、安全性の問題や確保の問題が存在し、我が国の国内自給 100%を目指した対策を早急に講じることが肝要である。

国内における免疫グロブリン製剤の需要増加要因及び、日米 における原料血漿の確保状況と分画事業者の対応について

研究分担者 木村 洋一 (一般社団法人 日本血液製剤機構)

研究要旨

免疫グロブリン製剤は国内における需要が増加傾向にあり、供給量はこの 10 年で 1.5 倍程度まで増大した。需要増加の要因として、医療需要に伴う複数の効能が追加されたことが挙げられる。特に慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) の維持療法においては患者が継続的に免疫グロブリン製剤の投与を受ける治療法であり、患者数の増加と相乗して近年の需要増加の大きな要因となっている可能性が推察される。活動期治療から維持療法へ移行する患者の割合は増加していると考えられるが、この要因として高濃度の静注用免疫グロブリン製剤の上市により投与終了までの時間が短縮可能となり、外来での投与も可能となったことが挙げられる。また、2019 年には皮下投与が可能な免疫グロブリン製剤や、新たな高濃度製剤が上市されたことから、この傾向は継続するものと推察される。一方で今後維持療法中止の目安や対象となる患者が明確化されることで使用の適正化が図られる可能性や、免疫グロブリン製剤の適応疾患における新規治療法、代替薬の登場による需要減少の可能性もあり、動向について引き続き注視していく必要がある。

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

また、血漿分画製剤の安定供給にかかるリスクを把握するため、日米における分画事業者の収益性を含めた事業構造を調査した。一般医薬品に比して製造費用が高いこと等コスト構造は日米で同様の傾向がみられたが、日本では継続的な薬価下落による収益性の低下が危惧される。基礎的医薬品制度による薬価維持、免疫グロブリン製剤の収率向上や国内需要を満たした製剤の海外輸出等による連産バランスの改善によって収益性を改善することが、国産製剤の安定供給に向けた事業の継続には必要であろう。

A. 研究目的

血漿分画製剤の継続した安定供給に向けて原料血漿の安定確保体制を考察するにあたり、主要な血漿分画製剤の一つであり、国内において需要が増加している免疫グロブリン製剤の需要動向を調査し、その要因を考察した。併せて主に米国の需要動向と分画事業者の対応状況について調査を行い、国内の血漿分画事業における課題を考察した。

B. 研究方法

公表論文や Web サイト等の各種公開情報および調査会社からの購入資料を基に調査した。

C. 研究結果

1. 免疫グロブリン製剤の国内需要動向と必要原料血漿量

免疫グロブリン製剤は国内における需要が増加傾向にあり、供給量はこの10年で1.5倍程度まで増大した(図1)。国内唯一の採血事業者である日本赤十字社では、製剤需要に応じて増加する原料血漿必要量に対応すべく、血漿配分量を増大させている(図2)。しかしながら、特に2018年度、2019年度にかけてはその製剤需要の増加が著しく、国内血漿分画事業者による免疫グロブリン製剤の供給可能量を上回る需要が発生したことから、安定供給継続のために令和元年度第2回血液事業部会運営委員会にて海外製品の輸入を増やすことが決定した。その結果、9割を超えていた国内自給率は8割程度まで低下する見込みである。

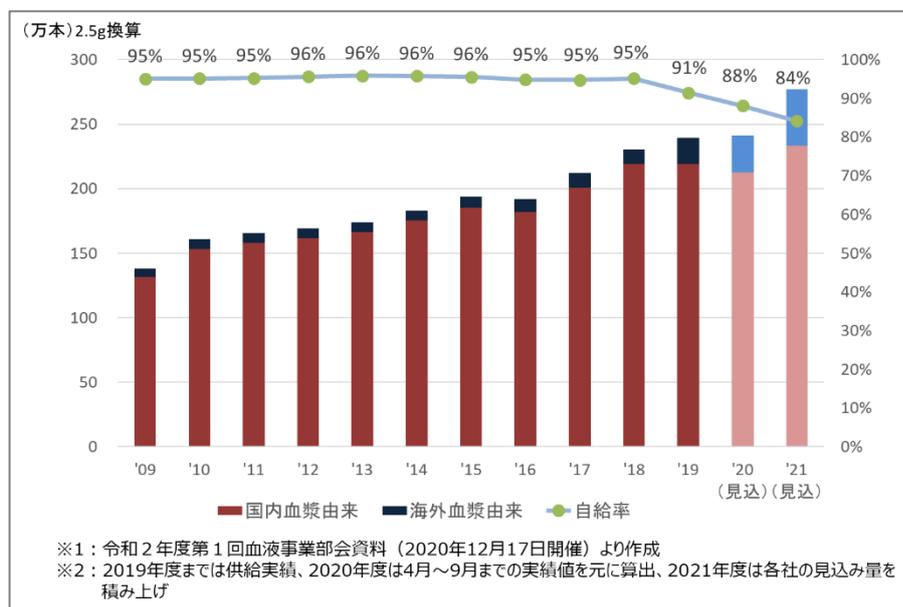


図1 免疫グロブリンの供給量と自給率推移

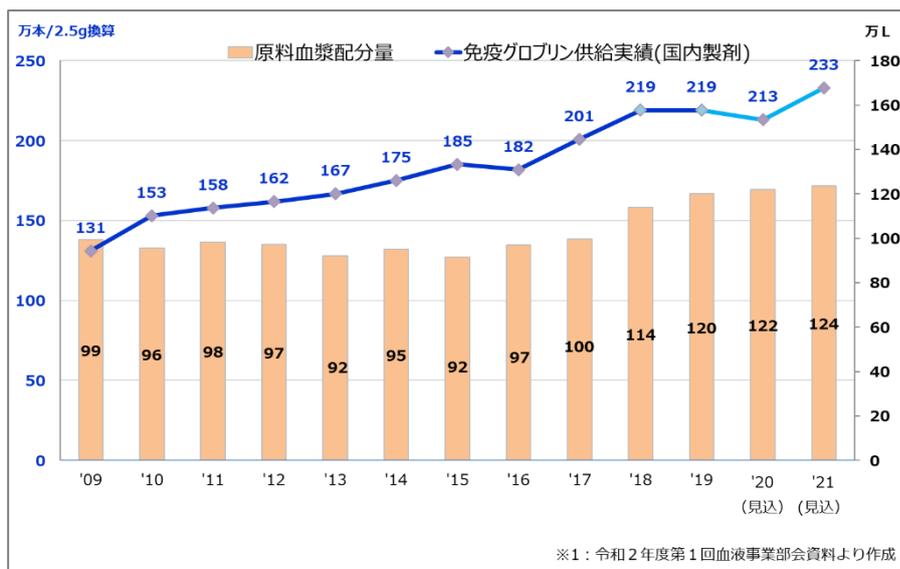


図2 原料血漿配分量の推移

各分画事業者が製造販売する免疫グロブリン製剤は、医療需要に伴う効能追加によって適応範囲が拡大している。特に体重当たりの投与量が多い自己免疫性疾

患に対する複数の効能が追加されたことが、この10年間需要が増加し続けた大きな要因であろう(図3)。

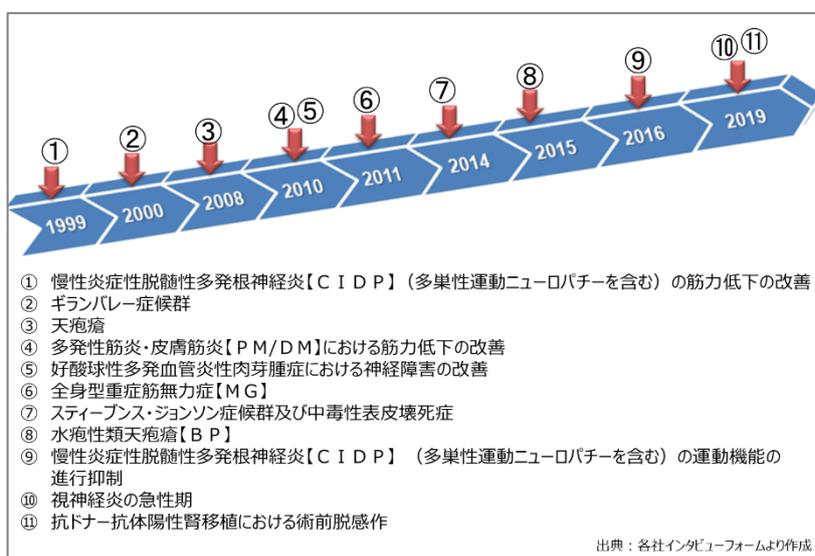


図3 免疫グロブリン製剤の効能追加

2. 免疫グロブリン製剤の需要増加要因

前述のとおり自己免疫性疾患への複数の効能追加によって免疫グロブリン製剤の需要が拡大したと推察されるが、加え

て、対象疾患における患者数の増加もその要因と考えられる。例えば2011年に効能が追加された慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)、重症筋無力症(MG)においては患者数が増加傾向にある(図4)。

患者数増加の要因は明確ではないものの、疾患に対する認知度の向上、診断精度の

向上等が考えられる。

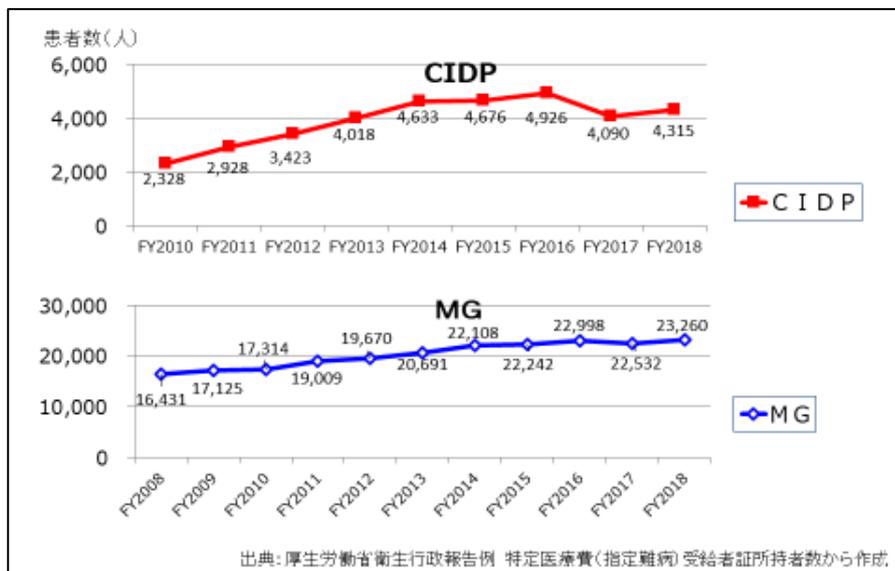


図4 CIDP、MGにおける患者数の推移

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

また、2018年には国内において既存の5%濃度の静注用免疫グロブリン製剤（5%製剤）より高濃度で、自己免疫疾患に対する効能を有する10%濃度の静注用免疫グロブリン製剤（10%製剤）が上市さ

れた。10%製剤は濃度が高い分、同量の免疫グロブリンを含有する製剤の液量は5%製剤の半量となる。一方、承認されている投与速度は5%製剤と10%製剤と同様であることから、忍容性がある場合には投与終了までの時間が短縮可能となる。特に頻回の来院・点滴治療が必要なCIDP維持療法を行う患者においては、10%製剤の使用による投与時間の短縮により入院を要せず外来治療も可能となることから、活動期治療から維持療法への移行がより進んだ可能性が考えられる。実際にレセプトデータの解析ではCIDPの治療における外来受診の割合は増加傾向にある（図5）。2019年には海外メーカーの皮下注用免疫グロブリン製剤がCIDP維持療法の効能を追加し、在宅での投与が可能となった。さらには同効能を有する新たな10%濃度の静注用製剤も承認されたことから、この傾向は今後も継続するものと推察される。

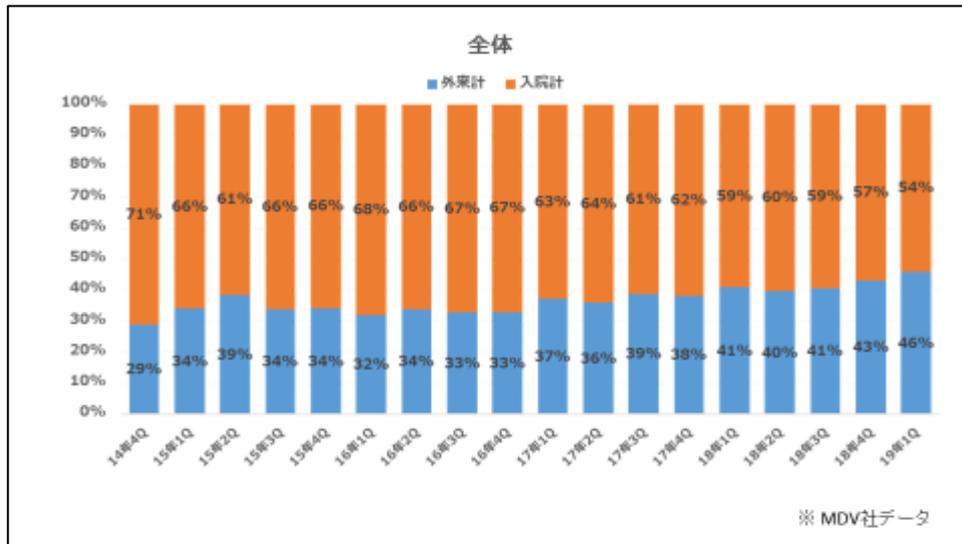


図5 CIDP治療における入院/外来受診数の割合

3. 海外における需要動向

免疫グロブリン製剤の需要増加は国内だけでなく海外においても同様の傾向を示している。

豪州においては7~8割程度であった免疫グロブリン製剤の国内自給率が、国内需要の増加に献血を主体とした国内製品のみでは対応しきれず年々低下傾向にある(図6)。

世界の確保量の7割を占める米国では平均9%/年と日本より増加のペースが速く、直近10年間で供給量が2倍程度に増加している(図7)。米国における使用疾患の内訳では原発性免疫不全症(PID)が最も多く、次いで自己免疫性疾患であるCIDP、MGが続いている(図8)。米国においても日本と同様に増加する需要に対して

供給量が追い付かず、2019年8月には米国食品薬品局(FDA)から「免疫グロブリン製品の不足に関する情報」(参考)が発出され、FDAから医療従事者に対し、製剤使用量の削減、治療の遅延、医学的ニーズに基づく優先順位付け、及び代替療法の検討が勧告されている。また、血漿分画事業者に対しては供給不足の緩和に向けた増産や収率改善に向けたサポートについての提示がなされている。

(参考)

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/information-about-immune-globulin-human-product-shortage>
(2019年8月16日付情報)

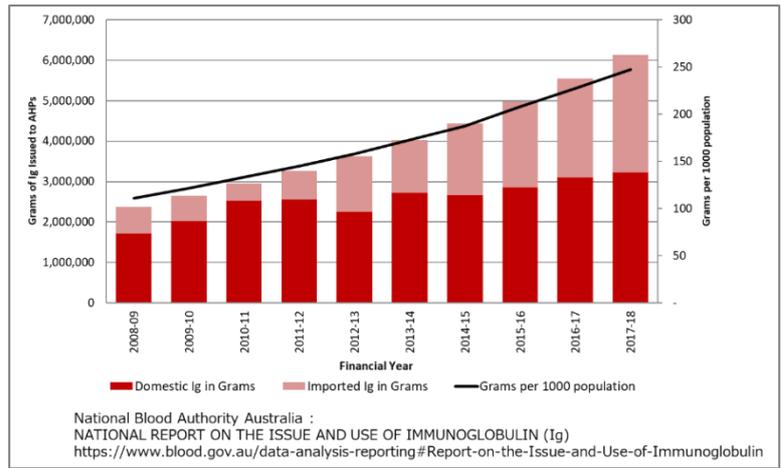


図6 豪州：免疫グロブリン製剤使用量の推移



図7 米国：静注用免疫グロブリン製剤市場 数量推移

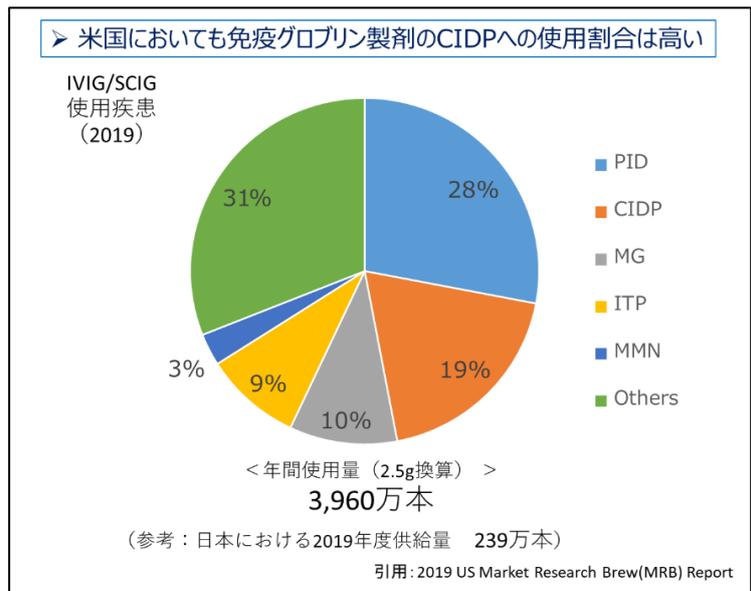


図8 米国疾患別 IVIG/SCIG 使用状況

4. 米国における血漿分画製剤用原料血漿の採漿及び確保状況

米国においても免疫グロブリン製剤の需要の増加に比例して原料血漿確保量が増大しており、採漿量は年 10%程度の伸長となっている（図9）。

米国における原料血漿の確保は主に血液提供者（ドナー）への対価の支払いを伴う有償の血漿成分採血（Source Plasma）により行われている。また、全血採血は輸血用血液製剤の供給を目的として献血を中心に確保され、その一部が原料血漿

（Recovered Plasma）として利用されている（図10）。Recovered Plasmaは輸血用血液製剤の需要に応じてその確保量が決定されることもあり、現状で減少傾向にある。一方、Source Plasmaの確保量は増加の一途をたどっている。

なお、近年、献血を中心とした輸血用血液製剤の採血事業者においても輸血用血液製剤の需要減少傾向を受けて保有施設の一部を原料血漿の採漿を目的とした専用施設とする事業者も増加しており、採血事業の形態が変化しつつある。

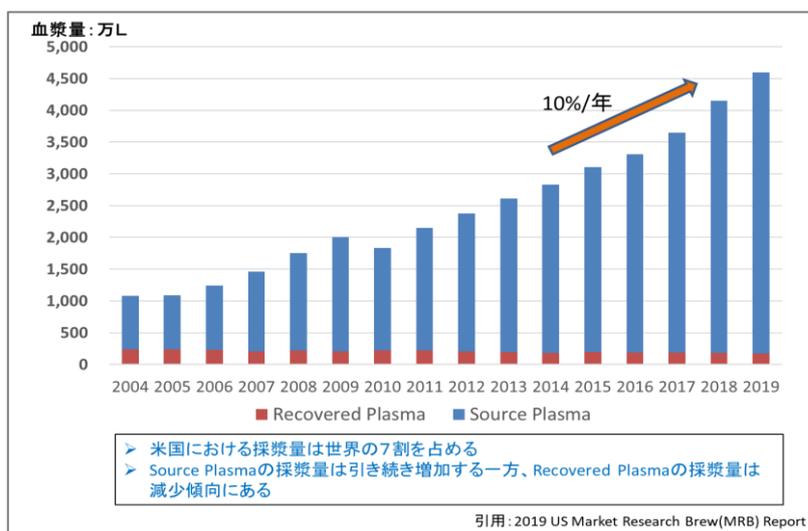


図9 米国原料血漿採漿量の推移

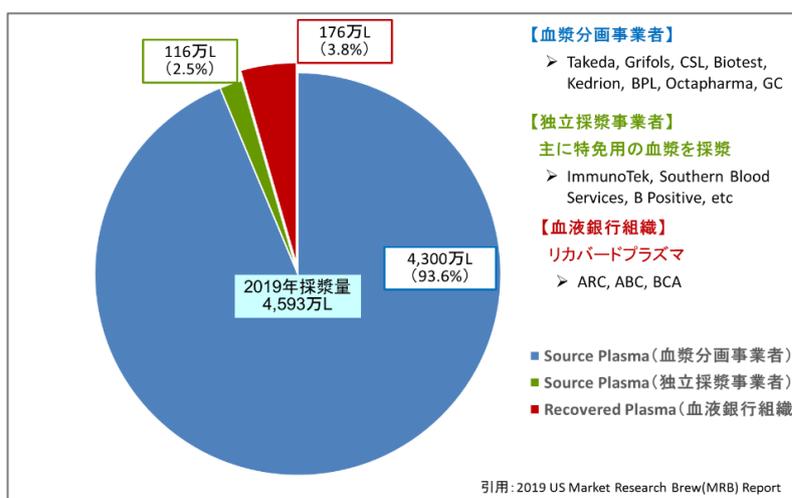


図10 米国：採漿者別原料血漿採漿量 (2019)

米国における原料血漿の採漿事業は確保量の9割以上が血漿分画製剤事業者によって確保されており(図10)、自社内で確保した原料血漿を用いて分画製剤の製造を行っている。増加する需要に必要な原料血漿を確保するため、分画事業者は各社とも傘下の採漿業者が運営する採漿施設を増やすなどの対応を図っており、

(図11)、施設の増設によって増加する原料血漿必要量に対応している状況となっている。

なお、米国国内で確保される原料血漿は世界の確保量の7割を占めており、一部は製品として米国に再輸入されるものの、半量以上の採漿血漿が国外に輸出されている。

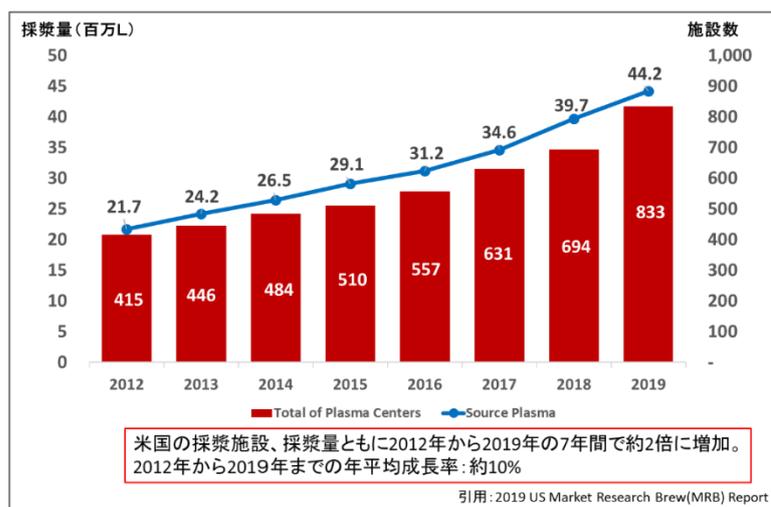


図11 米国における原料血漿 (Source Plasma) 採漿施設数の推移

5. 米国における原料血漿価格

原料血漿価格は厚生労働省作成の資料(図12)によると、ここ数年は日米ともに上昇傾向にあるが、日米における価格推移の背景は異なるものと推察される。米国においては分画事業者による Source Plasma の採漿は有償が中心である。原料血漿必要量の増加を背景に採漿施設の増設に加えて積極的なドナーリクルート活動が展開されており、ドナーへの報酬額についても上昇傾向にあることが採漿業者のWEBサイトから見て取れる。必要量

確保に向けた採漿施設の増設に伴う設備投資費用、及びドナーへの報酬の上昇が原料血漿コストに影響している可能性がある。

また、米国における血漿価格については前述の通り採漿事業者の多くが血漿分画事業者で占められており、公開される価格情報はスポットと呼ばれる異なる事業者間での取引に限られている。そのため、採漿コストに利益を上乗せした価格となっていると考えられる。

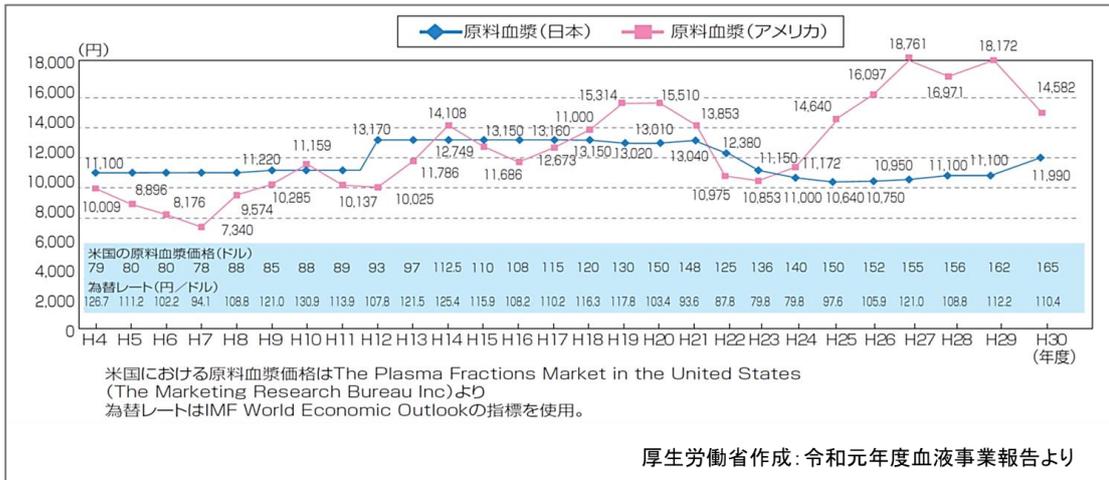


図 1 2 原料血漿価格（日米）の推移

6. 日本における血漿分画製剤用原料血漿の採漿及び確保状況

日本国内では原料血漿の確保を含む採血事業を日本赤十字社が単独で担っており、全血又は成分採血によって得られる献血血液のうち、輸血用血液製剤として使用されない血漿が分画製剤用原料血漿として主に用いられてきた。しかし近年日本国内における免疫グロブリン製剤の需要増加に伴って必要原料血漿量が増加したことから、ここ数年で急速に原料血

漿の確保を目的とした血漿成分採血比率が上昇している（図 1 3）。原料血漿確保に伴うコストは全血採血や血小板成分採血と比較して血漿成分採血では大幅に上昇する（図 1 3 下表）。これは全血採血あるいは血小板成分採血において、人件費や検査費用等、かかるコストの一部を併せて製剤化される輸血用血液製剤に転嫁可能であるのに対し、血漿成分採血ではコストの大部分が原料血漿製造費用として積算されるためである。

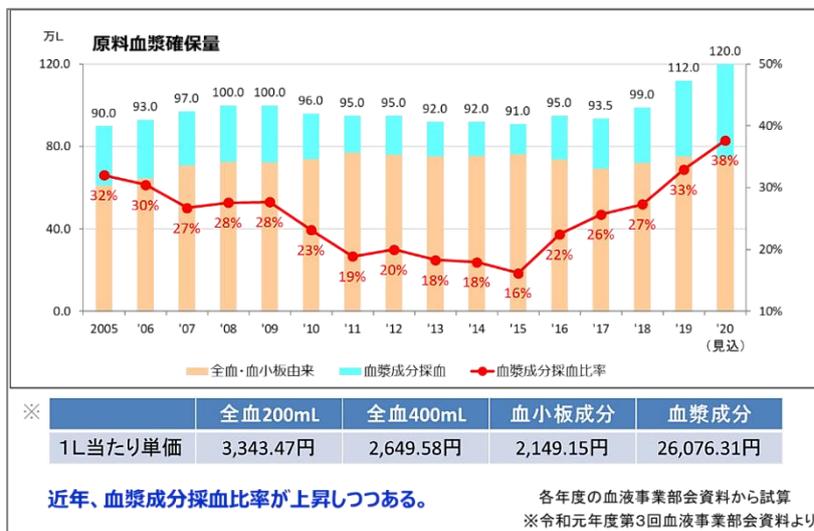


図 1 3 原料血漿確保量と血漿成分採血比率

血漿分画製剤は人血漿中の有用成分を分離・抽出、精製することで製造され、単一原料から複数の製剤が連続的に製造されることから「連産品」と称されている。同様に輸血用血液製剤についても採血血液から原料血漿を含む複数の製剤が製造

されており、連産構造にある（図14）。連産とならない血漿成分採血比率の増大はコストの上昇につながり、その費用負担は日本赤十字社の血液事業運営に影響を与えることとなる。

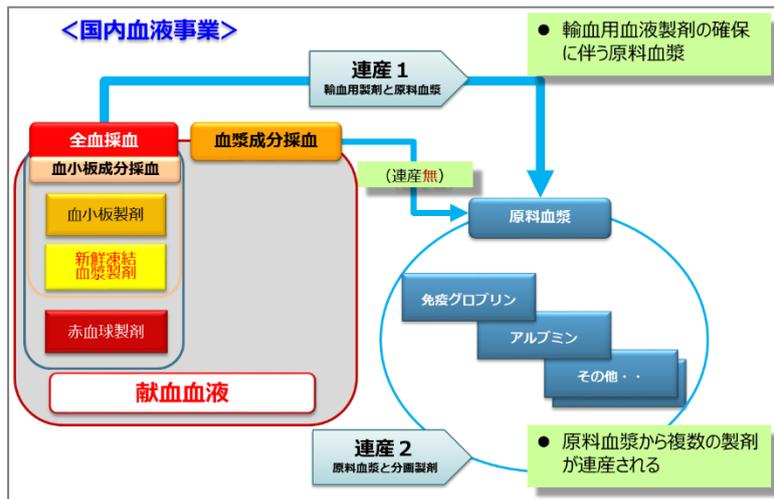


図14 血液事業における二つの連産構造

7. 米国と日本における血漿分画事業のコスト構造及び収益傾向

米国と日本における血漿分画事業のコスト構造には大きな違いはないと考えられる（図15、図16）。血漿分画事業においてはコストの多くが製造コストで占められており、相対的に一般の医薬品に比べ販売管理費、研究開発費、そして営業利益が抑制されている。

製造コストについては大規模設備を要することから設備投資額が大きく相対的に減価償却費の割合が高いことに加え、主要原料である血漿費用がその多くを占めており、原料血漿価格の上昇が事業性に極めて大きな影響を与えることが見てとれる。

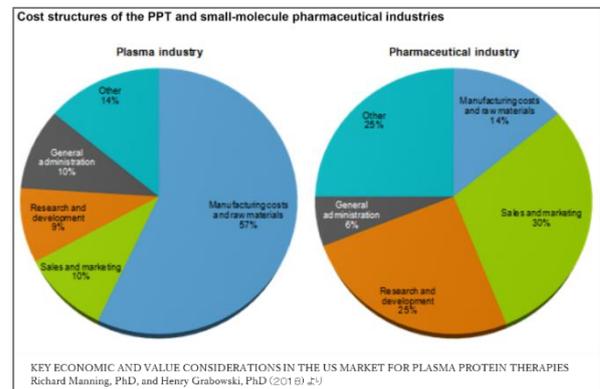


図15 一般医薬品とのコスト構造比較（米国市場）

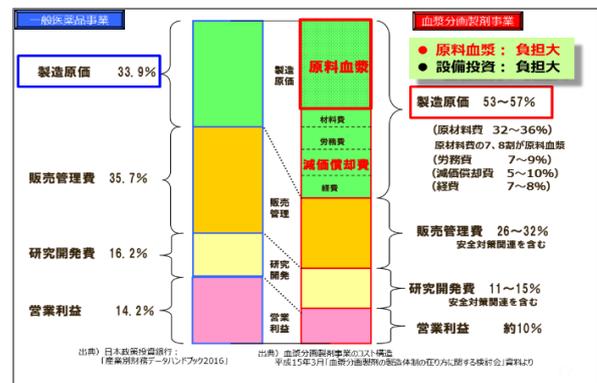


図16 一般医薬品とのコスト

ト構造比較 (日本市場)

米国と日本における分画事業者の収益傾向を確認するため、原料血漿価格及び原料血漿 1 L 当たりの主要製剤の製品価格を試算し、その推移を比較した(図 17)。日米ともに原料血漿にかかる費用は増加傾向にあるが、米国における製品価格は 2013 年から 2018 年で原料血漿価格推移と同様の傾向を示しているのに対し、日本における製品価格は低下傾向を示している。米国における製品価格と原料血漿価格の相関性は明確ではないが、日本国内の製品価格は薬価制度により市場実勢価格に基づく薬価改定が行われることで低下を続けている。薬価下落によって国内分画事業者の収益性が低下傾向にある中、血漿価格上昇に伴うコスト増が事業者に与える影響は大きい。

薬価制度に関しては 2016 年度(平成 28 年度)に不採算品再算定、最低薬価になる前の薬価を下支えする制度として、改定

時に薬価が維持される基礎的医薬品制度が導入された。基礎的医薬品として認定されるためには、下記の要件を満たす必要があるが、代替治療が限られていて医療に必須であり、且つ薬価収載から 25 年以上供給している製剤が多い血漿分画製剤は基礎的医薬品制度の主旨に合致した医薬品であるといえよう。血漿分画製剤の安定供給責任を担う分画事業者は、事業継続に向けた収益力確保のためにも基礎的医薬品に認定されるよう単品単価による取引、並びに価値に見合った適正な価格での取引に尽力すべきである。

<基礎的医薬品の要件>

1. 広く臨床現場で使用されている
2. 薬価収載から 25 年以上経過している
3. 当該医薬品及び当該医薬品を含む同一の類似薬の平均乖離率(市場実勢価格)が全薬価収載品目の平均乖離率を超えない

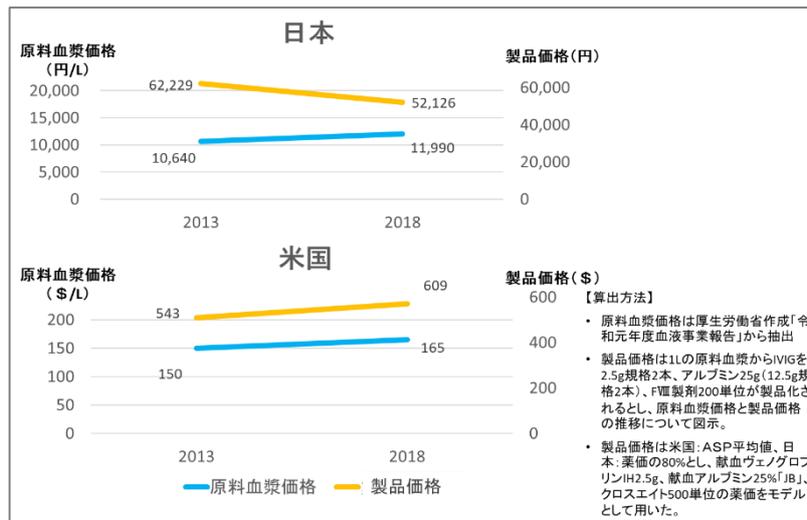


図 17 日本/米国の原料血漿と分画製剤の試算価格推移

8. 日本における連産バランス

前述のように分画製剤は唯一の主要原料である血漿から複数の製剤が連続的に製造される連産品であるが、血漿中に含まれる各製剤の有効成分（血漿タンパク）の量は成分ごとに異なっている。また、供給量は製剤毎の国内需要や分画事業者の製造能力に依存している。原料血漿必要量は各製剤のうち需要に基づく製造量と製造収率から最も血漿を必要とする製剤に依存し、製剤需要動向により経時的に変化する。過去には世界で供給される量の 1/3 が日本で使用されたとされるアルブミン製剤が原料血漿を最も多く必要とする製剤であったが、免疫グロブリン製剤需要の増加に伴い近年では当該製剤が最も原料血漿を必要とする製剤となった（図 18）。この傾向は欧米主要国においても同様であり、日本においてもこの傾向は当面継続するものと推察される。

また、2019 年度に配分された原料血漿と当該年度に供給された製品及び想定製造収率から、各製剤の供給に伴う原料血漿の利用状況を試算した（図 19）。免疫グロブリン製剤見合いで確保された原料血漿について、アルブミン製剤やその他の製剤では当該製剤の有効成分を含む原料が全て使用されているわけではないことが見てとれる。前述のとおり供給量は国内需要と分画事業者の製造能力に依存しているため、単に免疫グロブリン製剤以外の国内供給量の増加を目指すことは現実的ではないが、一方で原料血漿から複数の製剤をバランスよく供給することが出来れば分画事業者の収益性は大きく向上する。連産バランスの改善にあたっては、免疫グロブリン製剤の収率向上によって当該製剤見合いの原料血漿必要量を減少させることも極めて有効な手段である。

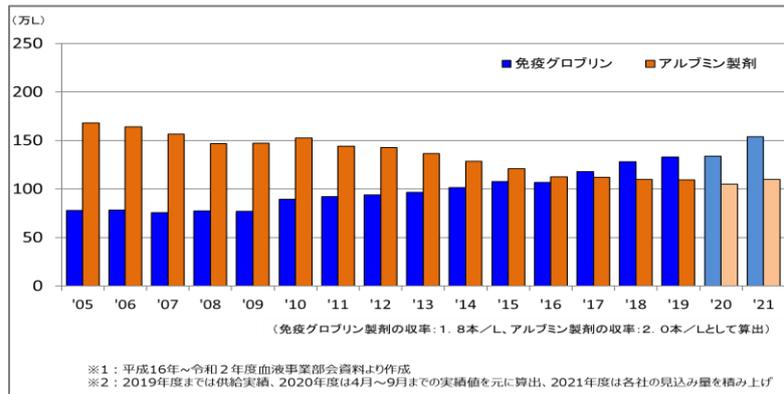


図 18 免疫グロブリン製剤、アルブミン製剤における原料血漿換算量の推移

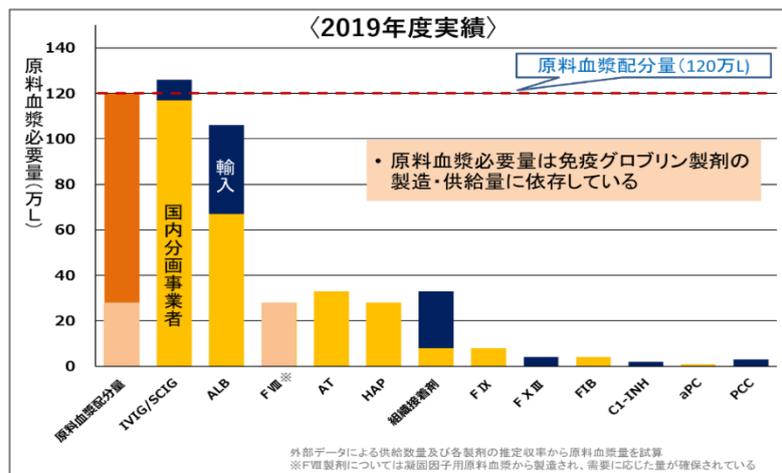


図 19 供給実績からみた製剤別原料血漿換算量

欧米では免疫グロブリン製剤の供給量増加とともにアルブミン製剤の供給量も増加傾向にある（図20）。海外の分画事業者らも、医薬品的価値のある新たな血漿タンパク成分の研究開発に取り組むとともに、グローバルな供給も含めて血漿から生み出される分画製剤の連産バランスを整え、収益性を確保しているものと考えられる。

日本においては輸入製品に依存している製剤について国内自給率の向上に努めることはもちろんだが、2019年（令和元

年）に改正された「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」により、国内の血液製剤の国内自給と安定供給の確保に支障が生じない範囲において血漿分画製剤の輸出が可能となった。今後は海外、特に当該製剤の需要があり、自国での血漿確保や分画製剤の製造体制を構築できていない国等に対して、血漿分画製剤を輸出することも収益性確保に向けた連産バランス改善の選択肢となりえる。

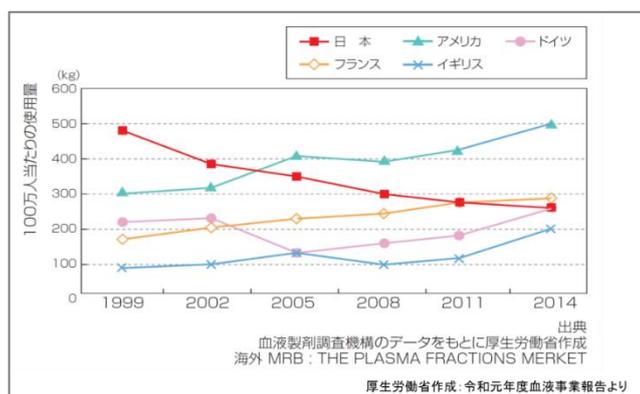


図 2 0 諸外国におけるアルブミン製剤使用量の推移

D. 考察

免疫グロブリン製剤の需要は上述のとおり、適応疾患患者数の上昇、CIDP 患者の維持療法への移行、さらには新たな効能追加等により、今後も一定程度の増加を続けるものと推察される。一方で維持療法中止の目安や対象となる患者が明確化されることで、使用の適正化が図られる可能性や、今後免疫グロブリン製剤の適応疾患における新規治療法、代替薬の登場による需要減少の可能性もある。加えて、昨今の新型コロナウイルス感染症の拡大によって変化した生活態様や行動様式が免疫グロブリンの適応疾患に影響を与える可能性もあり、需要動向については引き続き注視していく必要がある。免疫グロブリン製剤の需要増に伴い増加する原料血漿必要量に対し、米国では分画事業者が採漿センターを増設し、有償採漿ドナーを確保することで対応を図っている。一方、国内では唯一の採血事業者である日本赤十字社が無償の献血による確保を原則としてその責務を担っている。「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」(血液法)では献血血液による国内自給の確保を基本とするとともに安定供給に努める旨が定められており、

免疫グロブリン製剤の需要増加に対応した日本赤十字社による原料血漿必要量の確保や、確保に伴うコストの低減化施策が期待される。また、分画事業者は国内自給率向上並びに安定供給に向けた献血由来製剤の生産体制の確保とともに、免疫グロブリン製剤の製造収率を向上させ、限られた原料血漿からより多くの免疫グロブリン製剤が供給可能となるような取り組みが必要とされている。

日米における分画事業のコスト構造は同様の傾向が見られ、原料血漿価格の上昇がコスト増大ひいては収益力の低下に大きく影響することが明らかとなった。加えて日本においては実勢価改定に伴う薬価下落により製品単価当たりの収益性は低下し続けており、国産製剤の安定供給に向けた事業の継続に向け、薬価が維持される基礎的医薬品の認定並びに免疫グロブリン製剤の収率向上や国内需要を満たした製剤の海外輸出等連産バランスの早期改善による収益力の向上が求められている。

E. 結論

血漿分画製剤の継続した安定供給に向

けて原料血漿の安定確保体制を考察するにあたり、主要な血漿分画製剤の一つであり、国内において需要が増加している免疫グロブリン製剤の需要動向を調査し、その要因を考察した。併せて米国の需要動向と日米における原料血漿確保策、分画事業者の対応状況について調査を行い、国内の血漿分画事業における課題を考察した。

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

維持療法では継続的に免疫グロブリン製剤を投与することから、患者数の増加と相乗して需要の増加傾向は継続するものと推察される。一方で維持療法中止の目安や対象となる患者が明確化されることで、使用の適正化が図られる可能性や、今後免疫グロブリン製剤の適応疾患における新規治療法、代替薬の登場による需要減少の可能性もあり、需要動向につい

ては引き続き注視していく必要がある。

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

また、分画事業者の収益性については、一般医薬品に比して製造費用が高いこと等コスト構造は日米で同様の傾向がみられたが、日本では継続的な薬価下落による収益性の低下が危惧される。基礎的医薬品制度による薬価維持、免疫グロブリン製剤の収率向上や国内需要を満たした製剤の海外輸出等による連産バランスの改善によって収益性を改善することが、国産製剤の安定供給に向けた事業の継続には必要であろう。

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 31 年度～令和 2 年度厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医薬機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
総合分担研究報告 (7)

海外の原料血漿採取方法の安全性に関する研究

研究分担者 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 野島 清子

研究要旨

血漿分画製剤の世界的な需要の増加に伴い、必要とされる分画用原料血漿量も増加している。我が国では、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律(昭和 31 年法律第 160 号(以下血液法))」で定めた血液製剤の安全性の向上・安定供給の確保を図るための基本的な方針(基本方針)に従い、厚生労働大臣が毎年血液製剤の安定供給に関する需給計画を定め、原料血漿を製造販売業者への配分している。

近年グロブリン製剤の適応が拡大して世界的に需要が増す中でいかに原料血漿を確保するか、新興・再興感染症の流行によりドナーの疫学背景が変化する中で、いかに安全性を評価して担保するかは重要な課題となっているところである。令和 2 年には血液法および血液法施行規則の一部が改正により、原料血漿の製造業者の血液法における位置づけが明確化され、採血事業所の新規申請に係る基盤が整備されたところである。

一方、血漿分画製剤の原料として、我が国でどのような感染症マーカーをスクリーニングする必要があるかは生物由来原料基準に明記されているが、本研究班の調査により、外資系メーカーの欧米の採漿センターにおいては、生物由来原料基準で求められている項目よりも多くの試験項目がスクリーニングされ、採血事業者/採漿センターの自社規格により安全性が担保されている現実が見えてきた。本研究班で実施した外資系血漿分画製剤メーカー 3 社の欧米の採漿センターへのアンケート調査により、特にヒトパルボウイルス B19 DNA のミニプール NAT および HAV RNA のミニプール NAT を全ての原料血漿に対して実施していること、また、輸血用の採血は実施しておらず分画用の血液に特化して採漿していることが分かった。血液法の一部改正により日本赤十字社以外の採血事業者の新規申請が可能となったことを受け、本研究では、生物由来原料基準の見直しの必要性の検討、またはスクリーニング項目に関する指針等の作成の必要性の検討を提案し、我が国の血漿分画製剤の安定供給と安全性向上の方策に貢献したいと考える。

A. 研究目的

血漿分画製剤の世界的な需要の増加に伴い、必要とされる分画用原料血漿量も増加している。我が国では、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法

律(昭和 31 年法律第 160 号(以下血液法))」で定めた血液製剤の安全性の向上・安定供給の確保を図るための基本的な方針(基本方針)に従い、厚生労働大臣が毎年血液製剤の安定供給に関する需

給計画を定め、原料血漿を製造販売業者への配分している。

近年グロブリン製剤の適応が拡大して世界的に需要が増す中で、いかに原料血漿を確保するか、安全性を確保するかは重要な課題となっているところである。また、デングウイルス、ジカウイルス、新型コロナウイルス感染症などの流行が年々報告され、ドナーの疫学背景が変化している中で、血漿分画製剤の安全性についても継続的に議論され、国と採血事業者等の努力により安全性が担保されているところである。

平成 29 年度第 5 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会血液事業部会運営委員会において、日本の血液事業における外資系製薬企業の展開方向について欧州製薬団体連合会(EFPIA)のヒアリングが行われ、日本赤十字社につぐ第二採血事業者の可能性が議論された。その後血液法の整備が進み、令和 2 年 9 月に血液法および血液法施行規則の一部が改正され原料血漿の製造業者の血液法における位置づけが明確化され、採血事業所の新規申請に係る基盤が整備されたところである。

血漿分画製剤は生物学的製剤基準(平成 16 年 3 月 30 日 厚生労働省告示 第 155 号、最終改正：令和 3 年 2 月 14 日 厚生労働省告示 第 42 号)の医薬品各条に収載され、原料に対してどのような感染症マーカーをスクリーニングする必要があるかについては、生物由来原料基準(平成 15 年厚生労働省告示第 210 号、最終改正：平成 26 年 9 月 26 日 厚生労働省告示 第 375 号)に明記されている。生物由来原料基準には、輸血用と血漿分画用の血漿に対して異なる検査項目が定められているが、日本では現在日本赤十字社が、採血、検査、製造、配布を行う唯一の採血事業者であり、輸血用と分画用

血漿の両方に対して同じ検査を実施しており、輸血用血液製剤と同じグレードで検査がなされ高いレベルで安全性が確保されている。

一方、欧米では輸血用と血漿分画用の血漿は別の採血事業者が取り扱うことが多く血液採漿センターが実際にどのような感染症マーカーの検査を実施しているかは明らかではない(一部はインタビューフォームから確認可能)。

そこで本研究では、各国の状況を把握するために、生物由来原料基準、ヨーロッパ薬局方、アメリカ連邦規則集等に記載されている血漿分画用のドナースクリーニングに関する内容を整理した。また、外資系の分画メーカー 3 社の状況を調査し各社が安全対策の一環として分画用原料血漿にどのような感染症マーカーのスクリーニングを実施しているのかを整理し、日本の現状と比較し、日本で今後新たな採血事業者/採漿センターが設立された場合に、現行の生物由来原料基準で実施を求めている感染症マーカーの試験実施で充分かどうか考察した。さらに、上載せで試験を実施した場合、または不要である試験を実施しない場合の費用についても考察した。本研究の成果は、我が国の血漿分画製剤の安定供給と安全性向上に貢献できると考えられる。

B. 方法

1. 各国の基準書等の文書確認

生物由来原料基準(第 2 血液製剤総則、2 血漿分画製剤総則)、ヨーロッパ薬局方(European Pharmacopeia)、アメリカ連邦規則集 CFR(Code of Federal Regulations、Title 21, Chapter I, Part610)、アメリカ薬局方(U.S. Pharmacopeia)、FDA NAT ガイドライン

(NAT to reduce the possible risk of Human Parvovirus B19 Transmission by plasma-derived products, Guidance for Industry、PPTA (Plasma Protein Therapeutics Association) ガイドライン(QSEAL NAT Testing Standard version 2.0)、欧州医薬品庁ガイドライン (Guideline on the scientific data requirements for a plasma master file (PMF) revision1)、欧州 EDQM 2019 Annual Report 等の文書を確認した。また、分画メーカーが血漿受入時に実施している核酸増幅検査や最終製品に対して実施している核酸増幅検査に関する情報は、インタビューフォームで確認した。日本で今後新たな採血事業者/採漿センターが設立された場合に、現行の生物由来原料基準で実施を求めている感染症マーカーの試験実施で充分かどうか考察した。

2. アンケート調査

血漿分画製剤用の血漿を採漿している次の施設に対してアンケート調査を実施した。武田薬品工業(米国およびオーストリア BioLife Plasma Service)、CSL ベーリング (CSL Plasma Inc., CSL Plasma GmbH, German、Red Cross)、グリフォルス (米国 Grifols Therapeutics LLC)、South Texas blood & Tissue Center。アンケート調査の結果についてまとめ、日本で今後新たな採血事業者/採漿センターが設立された場合に、現行の生物由来原料基準で実施を求めている感染症マーカーの試験実施で充分かどうか考察した。

スクリーニングキットの費用はメーカーホームページ上で公開されていないため、ロシュとアボット社に核酸増幅検査および血清学的検査の定価とキット当た

りの測定人数についてアンケート調査を実施した。

C. 結果

1. 原料血漿に関連した文書管理の欧米との違いについて

日本で採血された血漿から血漿分画製剤を製造する場合、その原料は医薬品等原薬として原薬等登録原簿(MF)に「分画用プラズマ用(218MF10700)」として登録されている。一般的に MF には製造方法、規格および試験、原薬を用いて製造する製剤一覧などの記載項目が含まれるが、その内容は公開されていない。生物学的製剤基準に「人全血液」「新鮮凍結人血漿」等の記載があり輸血用血液製剤として満たすべき規格の記載があるが、分画用血漿については定められておらず、日本薬局方も同様であった。生物由来原料基準の第2血液製剤総則において、血漿分画製剤の原料等の保存温度(10℃以下)、原血漿の保存温度(6℃以下)の記載があるが、実際には日本赤十字社の内部規格で定められ、管理されているものと考えられた。

一方、欧州において原料血漿は「Human Plasma for fractionation」(01/2020:0853)として薬局方に収載され、図1の通り、採血から凍結までの時間と保管温度、感染症マーカーの検査項目、製法、その他満たすべき総たん白量(10単位以上のプールで試験を実施し5g/L以上)、凝固活性(10単位以上のプールで試験実施し、0.7IU/mL以上)等の規格に関する記載があるため、どのような原料からどう製造され、どんな規格を満たしているのかが局方で確認可能であった。

2. 感染症スクリーニング項目について

の文書管理

日本で市販する血漿分画製剤の原料/原血漿は、たとえ輸入製剤であっても生物由来原料基準を満たす必要がある。生物由来原料基準の第2血液製剤総則2血漿分画製剤総則では、原材料に対してHBV、HCV、HIV-1/2の血清学的検査、原血漿に対してHBV、HCV、HIVの核酸増幅検査を実施し、いずれも「検出されない」ことが求められている。

日本では日本赤十字社が唯一の採血事業者であり、分画用の血液に対して表2の通りの試験項目を実施しており、輸血用と同じ試験項目が実施され高いレベルで安全性が確保されている。一方、スペイン、サウステキサスの事例では、表1にあるように、一つの施設で輸血用と分画用の採血を実施しており、それぞれ実施しているスクリーニング項目が異なっていることがわかった。特にスペインの例では、分画用のドナーに対してHCV、HIV、HBVのNAT試験を実施していないが、これは図1欧州薬局方 Human Plasma for fractionation の黒枠箇所からもわかるように、欧州薬局方では分画に用いる血漿に対してNATの実施を求めていることと一致する。ただし、欧州薬局方では、図1の2つ目の黒枠Bにあるように、製造工程で血漿プールを構成した時点でのHCV RNAのNATの実施が求められ安全性が担保され、さらに血漿プールに対する核酸増幅検査実施時の陽性コントロールの設定、インターナルコントロールの設定などについても明記されているのが特徴的であった。

また、欧州では、Official Medicines Control Laboratory (OMCL) がプール血漿の抗体試験等を国家検定として実施し、血漿プールのバッチリリースを実施しており、欧州EDQM 2019 Annual Reportに

よると、2019年のプール血漿のバッチリリースの数は13600バッチにも及び、Plasma master File (PMF)として国が関与して管理していることがわかった。PMFに関連して、ドナーの疫学背景、試験法の変更、採血地の変更、陽性数などを年次レポートとして国に提出して管理されていた。このシステムは、採血事業者が複数ある場合、採漿センターごとに試験法が異なる場合などには有用な方法と考えられた。

3. 分画用の感染症スクリーニング項目について

表3に分画用の血漿に対するスクリーニング実施状況をまとめた。そのうち、日本に輸入されている製造販売業者から情報提供を受けたものを点線で囲い、その採血/採漿センターが分画用のみ採取している場合はその施設名に*を付与した。表3より日本に輸入される製剤の原料血漿のスクリーニングに関して共通して4つのことが確認できた。

1. 血清学的検査の個別検体数は1で実施され（表中ではIDと表示:individual）、生物由来原料基準に適合している。
2. 核酸増幅検査はミニプールで実施され、生物由来原料基準に適合している。
3. ヒトパルボウイルスB19とHAVの核酸検査をミニプールで実施しており、これらは生物由来原料基準では求められていない。
4. HIVの抗原に対する血清学的試験を実施している。

1.と2.は生物由来原料基準で求めている項目、3.については求めている項目、4.と3.のHAV NATは、日本赤十字社が実

施していない項目（生物由来原料基準で求めている HIV の血清学的検査は、抗体と抗原の区別はしていない）であった。

3. に関連して、B19 の核酸増幅検査の実施は表 2 から分かるように海外では PPTA と FDA のガイドラインで求められており、また HAV の核酸増幅検査は PPTA のガイドラインで求められている。よって、日本の生物由来原料基準で求められていなくても、採血地/国の規格に適合させるためにメーカーの判断で実施されているものと考えられた。

4. 海外および日本における B19 スクリーニングについて

PPTA の QSEAL NAT Testing Standard version 2.0 は行政レギュレーションに上乘せするガイドラインであり、HBV, HCV, HIV, HAV 陽性の血漿を使用してはいけないこと、血漿プールの B19 DNA は 10^4 IU/mL を超えてはいけない旨が記載されていた。FDA が発出したガイドライン「NAT to reduce the possible risk of Human Parvovirus B19 Transmission by plasma-derived products, Guidance for Industry」にも、同様に血漿プールの B19 DNA は 10^4 IU/mL を超えてはいけない旨が記載されている。血漿プールでの規格値をもうけ、高値のドナーを原料から除く理由が本ガイドラインに 4 つ示されていた。

1. 無症候でも血中ウイルス量が高いことがある (10^{12} IU/mL)。
2. B19 は血漿分画製剤の製造工程で導入されているウイルス除去・不活性化工程に抵抗性を示すため、一旦混入すると除くことが困難である。
3. 10^4 IU/mL の規格値は S/D プラズマ投与による感染事例を根拠に定められている。
4. B19 ウイルス量の低いドナーを原料血

漿から除いてしまうと有効な中和抗体も除かれてしまう。

日本では、CLEIA 法で B19 の血清学的検査をドナー毎に個別で実施しており、日本赤十字社の報告によると (Satake S. *et. al*, Transfusion 53:2556, 2013) その感度は、 $6.4 \log$ IU/mL であり、CLEIA 陽性ドナー 417 人のうち 101 人が B19-DNA 陽性であり、CLEIA 法でのスクリーニング開始後に製造された 772 バッチの血漿プールの B19 DNA 量はいずれも 10^4 IU/mL を下回っており、日本赤十字社が実施している血清学的検査は、PPTA や FDA が原料血漿に対して求める B19 NAT の規格をクリアできていることが示されていた。

さらに、国内献血血液から製造される 3 社の血漿分画製剤のインタビューフォームを確認したところ、1 社が受入試験で、全社が最終製品で B19 の核酸増幅試験を実施していることがわかった。

行政文書ではなく、日本赤十字社やメーカーの自社規格により安全性が担保されている現状を考慮すると、日本赤十字社以外の第二採血事業者が登録される場合、現行と同じレベルの原料血漿の安全性を担保するには、B19 の血清学的検査もしくは核酸増幅検査の実施を求める必要があると考えられた。

また、 10^{12} IU/mL 相当の高いウイルス量のドナー血液が 1bag でも入ると、仮に 10,000 人の血漿がプールされたとしてもプールのウイルス量は 10^8 IU/mL と高値であり、工程中のウイルス除去不活化で除去するのは困難と思われ、何らかの対応、つまり生物由来原料基準の見直しの必要性の検討、指針やガイドラインの必要性の検討が今後必須になると考えられる。

5. 海外および日本における HAV スクリーニングについて

日本の HAV 感染者は欧米より少なく、これは国内血から製造されたグロブリン中の抗 HAV 力価が輸入製剤よりも低いことから分かる。PPTA のガイドラインに HAV 陽性の血漿を使用してはいけない旨の記載があるが、AABB の Fact sheet によると、HAV の血中ウイルス量は $10^3 \sim 5$ IU/mL と低いこと、日本は感染者が少ないことを考慮すると、HAV が原料血漿に混入した場合でも製造工程中のウイルス・除去不活化工程で十分に除ける可能性が高い。

よって、表 3 の通り輸入製剤の原料血漿はすべて HAV-RNA の核酸増幅検査が実施されているところであるが、日本においては分画用の原料に対して HAV のスクリーニングを新たに求める必要は低いと考えられた。

国内献血血液から製造される 3 社の血漿分画製剤のインタビューフォームを確認したところ、B19 と同様に 1 社が受入試験で、全社が最終製品で HAV の核酸増幅試験を実施していることがわかり、分画メーカーの自社規格により安全性が上乗せされていると考えられた。

6. その他のスクリーニング項目について

日本では分画用の原料に対して HTLV-1 抗体のスクリーニングが実施されているところであるが、日本に輸入される血漿分画製剤の原料(表 2 点線枠内)では実施されていなかった。梅毒(syphilis)は一部米国の採漿センターでは規格に従い実施されていた。梅毒のスクリーニングについてはリスクが評価され継続の必要性が議論されていた(Thisuri Jayawardena *et al.* Vox Sanguinis, 2019, 114, 1107)

7. 価格について

スクリーニングキットの費用は公開さ

れていないため、ロシュとアボット社に核酸増幅検査および血清学的検査の定価と 1 キット当たりの測定人数についてアンケート調査を実施した。

輸入製剤ですべて実施している HAV と B19 の核酸増幅検査を仮に追加する場合は、定価ベースで 96 検体当たり 37 万 8 千円が上乗せ(同時検出、日本未発売)となると想定された。また、仮に生物由来原料基準で求められていない、HTLV-1 抗体、梅毒抗体、HBc 抗体のスクリーニングを実施しない場合、それぞれ定価ベースで 100 検体当たり、9 万円、3 万円、6 万 4 千円の費用削減が可能と推定された。

D. 考察

血液法の一部改正により日本赤十字社以外の採血事業者の新規申請が可能となったことを受け、本研究では、生物由来原料基準の見直しの必要性の検討、またはスクリーニング項目に関する指針等の作成の必要性の検討を提案し、我が国の血漿分画製剤の安定供給と安全性向上の方策に貢献したいと考える。

生物由来原料基準記載の感染症マーカーのみで十分かどうかは、ドナーの疫学背景に依存しており、承認時には充分であった安全性対策も新たな感染症が起きた場合は、無症候ウイルス血漿の有無や血漿ウイルス量情報など、最新の知見を得た上で安全性を上乗せする必要があるか国との連携により議論されている。採血事業者が複数あった場合も同様な議論が必要となるであろう。

輸入製剤の原料を採取する海外の採血センターが検査項目を変更し、それが承認販売申請書の記載に影響しない場合、日本ではそれを漏れなく確認することが難しい可能性がある。一つの国に複数の採血事業者

が存在する海外のPMFのシステム化が今後参考になると考えられる。

また、国立感染症研究所が実施している血漿分画製剤の国家検定による試験に上乘せして、製造・試験記録等要約書（SLP）を確認する新しいロットリリースが予定されており、SLPの中に採血センターが実施している試験法が変更になった場合は特記事項に記載されるようになる予定である。

また、今回の研究班において、分画用プラズマにおける、第Ⅷ因子用、その他分画用、抗HBs用の規格の違いが記載された文書を見つけることはできなかった（血液事業部会運営委員会資料には一部情報が記載されている）。第2採血所が血液法で認められたこの機会に、採血からの凍結までの時間、保管温度、期間、抗HBs抗体価の原料としての規格値などの文書を整理する必要はないか検討する場合、欧州薬局方が参考になると考えられた。

ヒトパルボウイルスは生物由来原料基準では分画用原料に対してスクリーニングが求められていないが、B19は血中ウイルス量が非常に高く 10^{12} IU/mL相当のドナー血液が原料に混入した場合、工程中のウイルス除去不活化で除去するのは困難と思われ、基準で求められていなくても分画メーカーは独自でスクリーニング実施せざるを得ないのが現状であることを考えると、自社規格による管理に頼るよりは規格として追記する必要がないか検討することを提案する。

E. 結論

血液法の一部改正により日本赤十字社以

外の採血事業者の新規申請が可能となったことを受け、本研究では、生物由来原料基準の見直しの必要性の検討、またはスクリーニング項目に関する指針等の作成の必要性の検討を提案し、我が国の血漿分画製剤の安定供給と安全性向上の方策に貢献したいと考える。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1) 論文発表

該当なし

2) 学会発表等（WEB）

Kiyoko Nojima : Updates in lot release system for blood products in Japan. The Fifth Meeting of National Control Laboratories for Biologicals in the Western Pacific, Global Bio Conference 2020, Seoul(Web, 口頭), September , 2020

H. 知的財産権の出願・登録状況

1) 特許取得

該当なし

2) 実用新案登録

該当なし

3) その他

該当なし

スクリーニング項目	Hospital Clinic de Barcelona スペイン				South Texas Blood & Tissue Center	
	輸血用		分画用		輸血用	分画用
	Voluntary	Mandarory	Voluntary	Mandarory		
HBs抗原		○		○	○	○
HBc抗体					○	
HBs 抗体						
HBV-DNA	○				○	○
HCV抗体		○		○	○	○
HCV-RNA		○			○	○
HIV-1/2抗体		○		○	○	○
HIV-1/2 RNA		○			○	○
B19 antigen						
B19 NAT					○	○
Syphlis antibody		○		○		
T. cruzi抗体	○		○		○ (only 1st time)	
HTLV-1/2 抗体	○		○		○ (NAT)	
Cytomegarovirus	○		○			○ (selected cases)
HEV-RNA	○					
WNV-RNA	○				○	
Zika RNA					○	
HAV RNA					○	○

表1. 輸血用と分画用でのスクリーニング実施項目の違い

	日本			ヨーロッパ			US			PPTA	
	スクリーニ ング項目	文書管理	対象	スクリーニ ング項目	文書管理	対象	スクリーニ ング項目	文書管理	対象	スクリーニ ング項目	対象
HBV	HBs抗原	生物由来原料基準	原材料	HBs抗原	Europe Pharmacopeia 10	Individual	HBV	U.S. Pharmacopeia Federal Regulatoin	Individual	HBV-NAT	Mini pool
	HBc抗体	Voluntary	-	HBs抗原	Europe Pharmacopeia 10	Pooled Plasma					
	HBV-DNA	生物由来原料基準	原血漿								
HCV	HCV抗体	生物由来原料基準	原材料	HCV抗体	Europe Pharmacopeia 10	Individual	HCV	U.S. Pharmacopeia Federal Regulatoin	Individual	HCV-NAT	Mini pool
	HCV-RNA	生物由来原料基準	原血漿	HCV-RNA(*1)	Europe Pharmacopeia 10	Pooled Plasma					
HIV	HIV-1/2抗体	生物由来原料基準	原材料	HIV-1/2抗体	Europe Pharmacopeia 10	Individual	HIV-1/2	U.S. Pharmacopeia Federal Regulatoin	Individual	HIV-NAT	Mini pool
	HIV-1/2 RNA	生物由来原料基準	原血漿	HIV-1/2抗体	Europe Pharmacopeia 10	Pooled Plasma					
B19	B19 antigen	Voluntary	-	-	-	-	B19-NAT (Mini pool)	FDA NAT guidance (<10 ⁴ U/mL)	Mini pool	B19-NAT (<10 ⁴ U/mL)	Mini pool
Syphlis	Syphlis	Voluntary	-	-	-	-	Syphlis	U.S. Pharmacopeia Federal Regulatoin	Individual	-	
T.cruzi	T. cruzi抗体	Voluntary	-	-	-	-	-	-	-	-	
HTLV-1	HTLV-1/2 抗体	Voluntary	-	-	-	-	-	-	-	-	
HEV	HEV-RNA	Voluntary	-	-	-	-	-	-	-	-	
HAV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	HAV-NAT	Mini pool

(*1) 100U/mLを陽性コントロールにおき、陽性コントロールが陽性、インターナルコントロールが陰性、HCV-RNA陰性の時に陰性とする

表2. 分画用血漿に対する各国の感染症スクリーニング項目の必修状況

スクリーニング項目	スペイン		South Texas Blood & Tissue Center	Takeda BioLife Plasma Service (USA)		Takeda BioLife Plasma Service (Vienna)		CSL Plasma Inc. USA		CSL Plasma GmbH Germany		CSL ドイツ赤十字		Grifols Therapeutics LLC, USA	
	Voluntary	Mandatory		Voluntary	Mandatory	Voluntary	Mandatory	Voluntary	Mandatory	Voluntary	Mandatory	Voluntary	Mandatory	Voluntary	Mandatory
HBs抗原		○	○		○(ID)		○(ID)		○(ID)		○(ID)		○(ID)		○(ID)
HBc抗体															
HBs抗体															
HBV-DNA			○		○(96MP)		○(96MP)		○(96MP)		○(96MP)		○(96MP)		○(96MP)
HCV抗体		○	○		○(ID)		○(ID)		○(ID)		○(ID)		○(ID)		○(ID)
HCV-RNA			○		○(96MP)		○(96MP)		○(96MP)		○(96MP)		○(96MP)		○(96MP)
HIV-1 p24 Ag				○(ID)		○(ID)		○HIV-1 (ID) (Ab/Ag combo)		○HIV-1 (ID)		○(ID)			○(ID)
HIV-1/2抗体		○	○		○(ID)		○(ID)		○HIV-1 (ID) (Ab/Ag combo) ○HIV-1/2 (ID)		○(ID)		○(ID)		○(ID)
HIV-1*/2 RNA			○		○(96MP)		○(96MP)		○(96MP)		○(96MP)		○(96MP)		○(MP)
B19 antigen					○(96MP)		○(96MP)		○(96MP)		○(96MP)		○(96MP)		○(96MP)
B19 NAT			○		○(96MP)		○(96MP)		○(96MP)		○(96MP)		○(96MP)		○(96MP)
Syphilis antibody		○							○						○(ID)
T. cruzi抗体	○														
HTLV-1/2抗体	○														
Cytomegarovirus	○		○ (selected cases)												
HEV-RNA												○			
WNV-RNA								○							
ALT															○
HAV RNA			○		○(96MP)		○(96MP)		○(96MP)		○(96MP)		○(96MP)		○(96MP)

表3. 欧米で分画用血漿に対して実施されているスクリーニング項目

* 分画用採漿のみ

HUMAN PLASMA FOR FRACTIONATION
 Plasma humanum ad separationem

DEFINITION
 Liquid part of human blood remaining after separation of the cellular elements from blood collected in a receptacle containing an anticoagulant, or separated by continuous filtration or centrifugation of anticoagulated blood in an apheresis procedure; it is intended for the manufacture of plasma-derived products.

PRODUCTION
DONORS
 Only a carefully selected, healthy donor who, as far as can be ascertained after medical examination, laboratory blood tests and a study of the donor's medical history, is free from detectable agents of infection transmissible by plasma-derived products may be used. Recommendations in this field are made by the Council of Europe [Recommendation No. R (95) 15 on the preparation, use and quality assurance of blood components or subsequent revision]; a directive of the European Union also deals with the matter: Commission Directive 2004/53/EC of 22 March 2004 implementing

Immunisation of donors. Immunisation of donors to obtain immunoglobulins with specific activities may be carried out when sufficient supplies of material of suitable quality cannot be obtained from naturally immunised donors. Recommendations for such immunisations are formulated by the World Health Organisation (Requirements for the collection, processing and quality control of blood, blood components and plasma derivatives, WHO Technical Report Series, No. 840, 1994 or subsequent revision).

Records. Records of donors and donations made are kept in such a way that, while maintaining the required degree of confidentiality concerning the donor's identity, the origin of each donation in a plasma pool and the results of the corresponding acceptance procedures and laboratory tests can be traced.

Laboratory tests. Laboratory tests are carried out for each donation to detect the following viral markers:
 1. antibodies against human immunodeficiency virus 1 (anti-HIV-1);
 2. antibodies against human immunodeficiency virus 2 (anti-HIV-2);
 3. hepatitis B surface antigen (HBsAg);
 4. antibodies against hepatitis C virus (anti-HCV).

The test involves oral use of suitable serological assays and comply with the regulations in force. If a repeat reactive result is found in any of these tests, the donation is not accepted.

INDIVIDUAL PLASMA UNITS
 The plasma is prepared by a method that removes cells and cell debris as completely as possible. Whether prepared from whole blood or by plasmapheresis, the plasma is separated from the cells by a method designed to prevent the introduction of micro-organisms. No antibacterial or antifungal agent is added to the plasma. The containers comply with the requirements for glass containers (3.2.1) or for plastic containers for blood and blood components (3.1.4). The containers are closed so as to prevent any possibility of contamination.

If 2 or more units are pooled prior to freezing, the operations are carried out using sterile connecting devices or under aseptic conditions and using containers that have not previously been used.

When obtained by plasmapheresis or from whole blood (after separation from cellular elements), plasma intended for the recovery of proteins that are labile in plasma is frozen within 24 h of collection by cooling rapidly in conditions validated to ensure that a temperature of -25°C or below is attained at the core of each plasma unit within 12 h of placing in the freezing apparatus.

When obtained by plasmapheresis, plasma intended solely for the recovery of proteins that are not labile in plasma is frozen by cooling rapidly in a chamber at -20°C or below within 24 h of collection.

When obtained from whole blood, plasma intended solely for the recovery of proteins that are not labile in plasma is separated from cellular elements and frozen in a chamber at -20°C or below within 72 h of collection.

It is not intended that the determination of total protein and human coagulation factor VIII should be carried out on each unit of plasma. They are either given as guidelines for good manufacturing practice, the test for human coagulation factor VIII being relevant for plasma intended for use in the preparation of concentrates of labile proteins.

The total protein content of a unit of plasma depends on the serum protein content of the donor and the degree of dilution inherent in the donation procedure. When plasma is obtained

from a suitable donor and using the intended proportion of anticoagulant solution, a total protein content complying with the limit of 50 g/L is obtained. If a volume of blood or plasma smaller than intended is collected into the anticoagulant solution, the resulting plasma is not necessarily unsuitable for pooling for fractionation. The aim of good manufacturing practice must be to achieve the prescribed limit for all normal donations.

Preservation of human coagulation factor VIII in the donation depends on the collection procedure and the subsequent handling of the blood and plasma. With good practice, 0.7 IU/mL can usually be achieved, but units of plasma with a lower activity may still be suitable for use in the production of coagulation factor concentrates. The aim of all steps taken during production of plasma is to obtain plasma of the intended quality and to conserve labile proteins as much as possible.

Total protein. Carry out the test using a pool of not fewer than 10 units. Dilute an appropriate volume of the preparation with a 9 g/L solution of sodium chloride R to obtain a solution containing about 15 mg of protein in 2 mL. To 2.0 mL of this solution in a round-bottomed centrifuge tube, add 2 mL of a 7% solution of sodium molybdate R and 2 mL of a mixture of 1 volume of nitrogen-free sulfuric acid R and 50 volumes of water R. Shake centrifuge for 5 min, decant the supernatant and allow the inverted tube to drain on filter paper. Determine the nitrogen in the residue by the method of sulfuric acid digestion (2.5.9) and calculate the protein content by multiplying the quantity of nitrogen by 6.25. The total protein content is not less than 50 g/L.

Human coagulation factor VIII (2.7.4). Carry out the test using a pool of not fewer than 10 units. Thaw the samples to be examined, if necessary, at 37°C . Carry out the assay using a reference plasma calibrated against the International Standard for human coagulation factor VIII in plasma. The activity is not less than 0.7 IU/mL.

STORAGE AND TRANSPORT
 Frozen plasma is stored and transported in conditions designed to maintain the temperature at or below -20°C , for accidental reasons, the storage temperature may rise above -20°C on one or more occasions during storage and transport but the plasma is nevertheless considered suitable for fractionation if all the following conditions are fulfilled:
 - the total period of time during which the temperature exceeds -20°C does not exceed 72 h;
 - the temperature does not exceed -15°C on more than 1 occasion;
 - the temperature at no time exceeds -5°C .

POOLED PLASMA
 During the manufacture of plasma products, the first homogeneous pool of plasma (for example, after removal of cryoprecipitate) is tested for HBsAg and for HIV antibodies using test methods of suitable sensitivity and specificity; the pool must give negative results in these tests.

The plasma pool is also tested for hepatitis C virus RNA using a validated nucleic acid amplification technique (2.6.2f). A positive control with 100 IU/mL of hepatitis C virus RNA and, to test for inhibitors, an internal control prepared by addition of a suitable marker to a sample of the plasma pool are included in the test. The test is invalid if the positive control is non-reactive or if the result obtained with the internal control indicates the presence of inhibitors. The plasma pool complies with the test if it is found non-reactive for hepatitis C virus RNA.

Hepatitis C virus RNA for NAT testing BRP is suitable for use as a positive control.

CHARACTERS
 Before freezing, clear or slightly turbid liquid without visible signs of haemolysis, it may vary in colour from light yellow to green.

図1. 欧州薬局方 各条, Human Plasma for fractionation

平成 31 年度～令和 2 年度厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医薬機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
総合分担研究報告 (8)

九州大学病院における免疫グロブリン製剤の使用状況に関する研究

研究分担者 平安山 知子 九州大学病院 遺伝子・細胞療法部

研究要旨

血漿分画製剤の需要が増加しているとされている。そのうち特に、免疫グロブリン製剤の供給量はこの数年で顕著に増加している。免疫グロブリン製剤は、2016 年 12 月、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) の運動機能低下の進行抑制に対して承認されるなど、多種類の製剤への適応の拡大が続いてきた。安定した国内自給を保つために、今後も需要が増大し続けるかの検討が必要だと考えられた。今回、その検討の一助とするため、当院にける使用の実際を調査し、状況を分析した。

九州大学病院において、2010 年 1 月から 2019 年 6 月までの 10 年間を調査期間とし、患者数、診療科、使用量を分析した。診療科は、①移植外科・救急を含む外科系、②小児科系、③脳神経内科を含む内科系の 3 群に分けた。

当院は、病床数 1275 床を有する中核病院として機能している。免疫グロブリンの年間総使用量は 2010 年から 2018 年までで、平均 27,106g/年であった。使用量は 2014 年より増大を続け、2017 年 31,124g、2018 年 32,295g、2019 年は半期で 19,590g (年間推計 39,180g) となり、推計量は前年比 21.3%増となった。免疫グロブリンを使用した患者数は 2010 年から 2018 年までで、平均 491 人/年であり、使用量と同様に増加が認められた。診療系統別にみると、2010 年は外科系の比率が 53.7%と最も多く、次いで内科系 27.7%、小児科系 18.6%であった。2012 年、内科系が 47.9%となり、それ以降は内科系が 50%以上を占めた状態が続いている。小児科系は、総使用量に対しては平均 30.1%で大きな変化はなかったが、実数としては、2010 年の 5,521g と比較し、2019 年の推計は 10,838g と倍増していた。脳神経内科単独の使用において、CIDP に対する症状の進行抑制が承認された翌年である 2017 年は、使用量が前年比 44.3%増であった。

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

免疫グロブリン製剤は、脳神経内科領域のみでなく、重症感染症のほか、原発性免疫不全症や血液疾患・造血幹細胞移植に伴う後天性の免疫不全症候群の感染予防にも用いられている。当院での造血幹細胞移植実施件数は、2018 以降は、年間 100 件を超え、免

疫グロブリン使用増加への影響が考えられる。外科系については、2012年以降は使用量の絶対数は少ないながらも増加傾向にある。腎臓移植外科を含む外科診療科が多くを使用していた時期も見られた。

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

A. 研究目的

血漿分画製剤の需要が増加しているとされている。アルブミンに関しては、血液製剤の使用指針および科学的根拠に基づいたアルブミン製剤の使用ガイドラインの発表などにより使用適正化が進み、供給量は減少してきている。しかし、免疫グロブリン製剤に関しては年々増加傾向にあり、厚生労働省が公開している血液事業報告によると、平成29年度（2017年度）の総供給量は5,298kgで前年の4,794kgより15%増加していた。

免疫グロブリン製剤は2011年9月に重症筋無力症（以下MG）に対し、2016年12月には慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（以下CIDP）の運動機能低下の進行抑制に対して保険適応が承認された。この10年間で、多種類の免疫グロブリン製剤への適応拡大が続いている。現在、適応疾患が異なる部分があるが、静注製剤と皮下注製剤が使用可能となり、さらに濃度についても10%の高濃度が販売され、形態や規格が多様となっている。これにより、患者状態によって治療を実施する場所が、今まで入院病棟のみであったものが外来あるいは在宅でも検討することができ、治療の選択肢が増えてきている。

適応の拡大や治療実施状況の多様化は、免疫グロブリン製剤の需要増大の一因となっていると推察される。免疫グロブリン

製剤の国内自給率は、2006年以降90%以上を保っているが、近年の需要増大に伴い徐々に低下しつつある。安定した国内自給を保つには、今後も需要が増大し続けるかの検討が必要だと考えられた。今回、その検討の一助とするため、当院における使用の実際を調査し、状況を分析したので報告する。

B. 研究方法

九州大学病院において、2010年1月から2019年6月までの10年間の調査期間とした。

免疫グロブリンを使用した患者を病院業務関連データ検索より抽出し、1年ごとに集計した。2019年は6カ月の集計とした。

患者数、診療科、使用量を分析した。診療科は、①移植外科・救急を含む外科系、②小児科系、③脳神経内科を含む内科系の3群に分けた。

倫理面への配慮：データ抽出により匿名化された既存情報を用いた後方視的研究である。

C. 研究結果

九州大学病院は病床数1275床で、特定機能病院、地域医療支援病院、臨床研究中

核病院等の指定を受けている。2018年度の血液製剤使用量は赤血球 20,861 単位、血小板 71,580 単位、新鮮凍結血漿 18,598 単位であった。

免疫グロブリンの年間総使用量は 2010 年から 2018 年までで、平均 27,106 (22,700 - 32,295) g/年であった。10 年前の 2010 年は 29,734g で、最も少ないのは 2014 年であった。その後の使用量は毎年増大しており、2016 年 12 月の CIDP の運動機能低下の進行抑制の適応承認後は 2017 年 31,124g、2018 年 32,295g となり、2019 年は半期で 19,590g (年間推計: $19,590 \times 12/6 = 39,180\text{g}$) であった。推計量で計算すると、理論上は前年比 21.3% 増となる。使用した患者数は 2010 年から 2018 年で、平均 491 (440 - 563) 人/年であった。2013 年の 440 人を最小とし、徐々に増加していた。2017 年 520 人、2018 年 563 人であった。参考値となるが、2019 年半期は 381 人であった (図 1)。

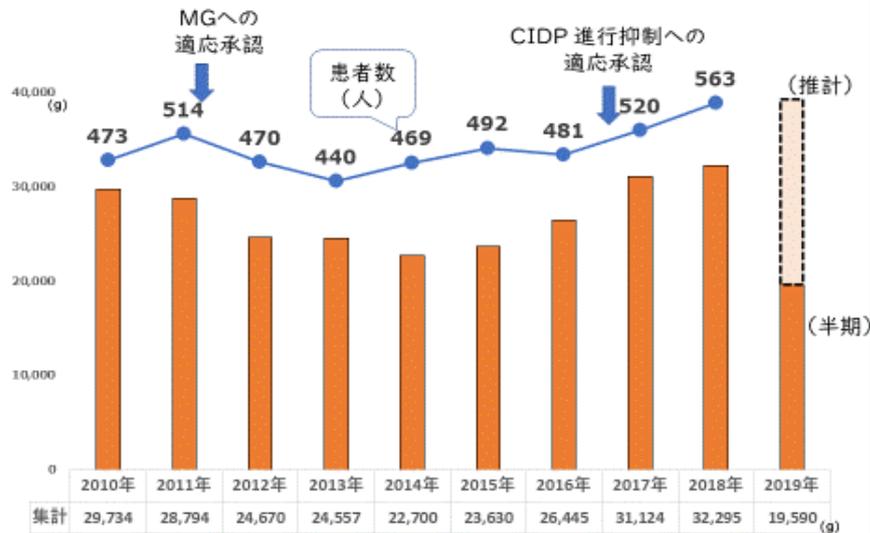
年間総使用量に対する使用量の割合を診療系統別にみると、2010 年は外科系が 53.7% ($15,962/29,734\text{g}$) と最も多く使用しており、次いで内科系 27.7% ($8,251/29,734\text{g}$)、小児科系 18.6% ($5,521/29,734\text{g}$) であった。2012 年、内科系が 47.9% ($11,812/24,670\text{g}$) となり、それ以降は内科系が 50% 以上を占めた状態が続いている。小児科系は平均 30.1% で大

きく増減なく推移していた (図 2)。

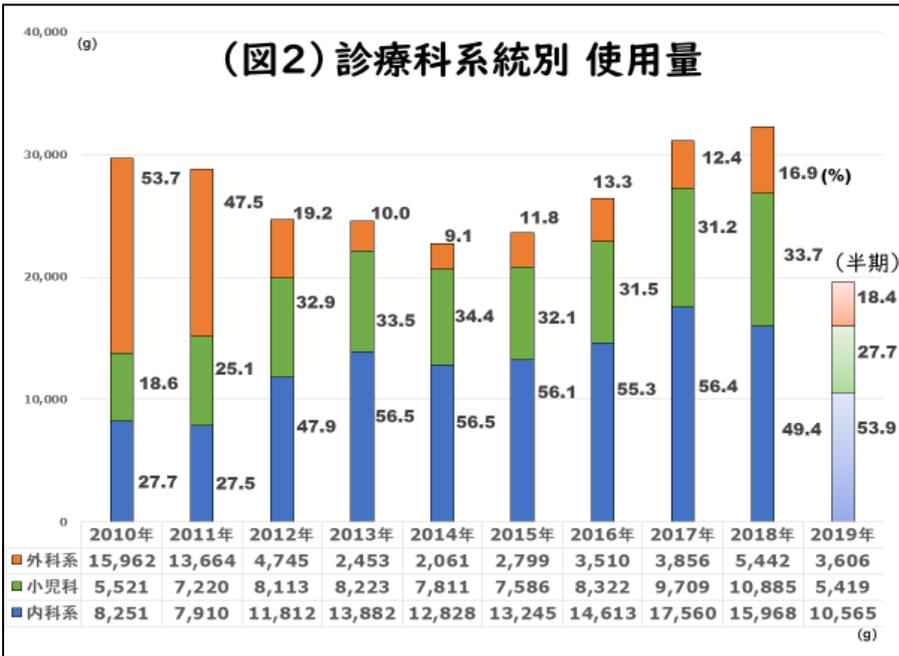
外科系は、救急部門、腎臓移植外科および肝臓移植外科をはじめ、多くの外科が使用していた。2010 年と 2011 年は使用量が多く、それぞれ 15,962g、13,664g であった。2012 年に使用量が減り、2014 年の 2,061g が最小となった。それ以降は漸増がみられる。2019 年の推計は 7,212g ($3,606 \times 12/6$) で、2012 年以降の最大値であった。使用人数は大きな増加は見られず、平均 140 (114 - 200) 人/年で推移していた (図 3)。使用量の多かった 2010 年及び 2011 年において、腎臓移植を実施する外科診療科の割合が、それぞれ 85.6%、86.3% と大きく占めていた。この診療科が 2019 年に外科系の使用量に占める割合は 3.8% と激減していた。2019 年の総使用量に対する小児科系の割合は 27.7% ($5,419/19,590\text{g}$) であったが、実数は 2010 年の 5,521g と比較し、2019 年の推計では 10,838g ($5,419 \times 12/6$) と 10 年で倍増していた (図 4)。全期間の小児科系の総使用量のうち、主病名登録で集計すると、血液疾患・悪性腫瘍および免疫不全症が 74.4% ($58,945/79,275\text{g}$) を占めていた。

使用人数は平均で 166 (130 - 199) 人/年であり、漸増が続いていた。特に 2018 年、2019 年の増加率は、それぞれ前年比 8.3%、9.3% 増で顕著であった (図 4)。

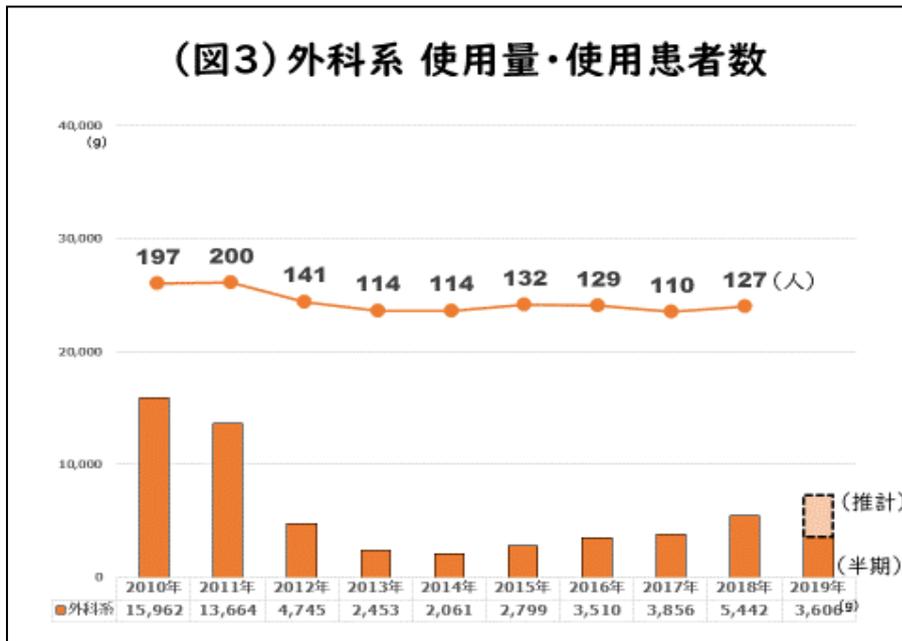
(図1) 当院の免疫グロブリン使用量 全体の推移



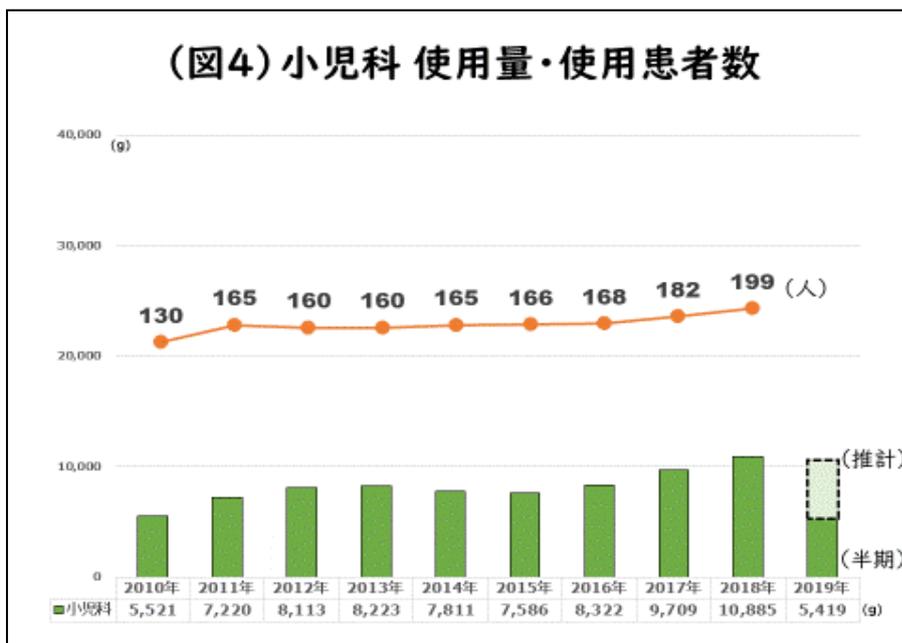
(図2) 診療科系統別 使用量



(図3) 外科系 使用量・使用患者数



(図4) 小児科 使用量・使用患者数



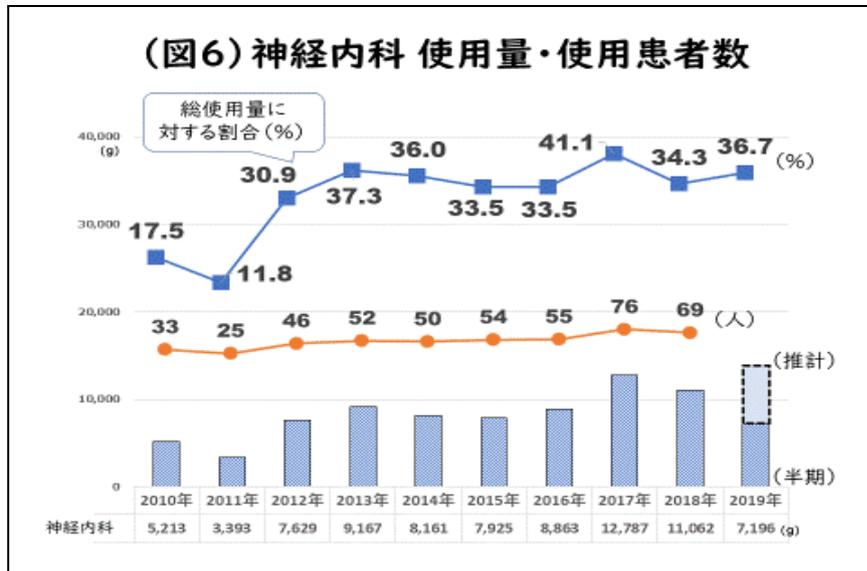
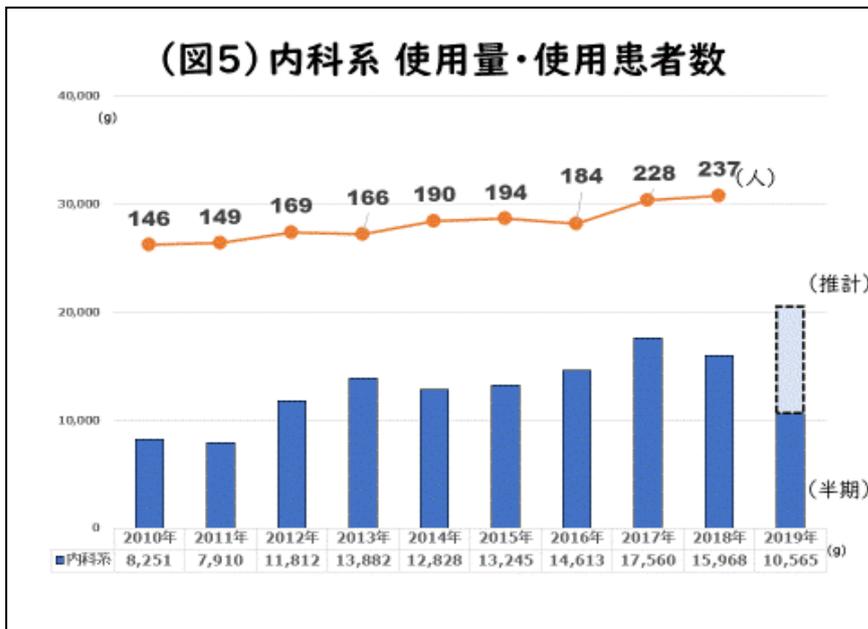
内科系は、脳神経内科をはじめ、造血幹細胞移植を実施する血液腫瘍心血管内科などで免疫グロブリン投与が実施されていた。年間の使用量は、平均 12,897 (7,910 - 17,560) g/年であった。使用人数は、年間平均で 185 (146 - 237) 人/年であった。CIDP に対する症状の進行抑制が承認された 2016 年 12 月の翌年である 2017 年は使用量が前年比 20.2%

増 (2016 年 14,613g、2017 年 17,560g) と増加がみられたが、続伸はみられず、2018 年は 15,968g であった。しかし、2019 年の推計は 21,130 (10,565 x 12/6) g で最大となる。計算上、前年比 32.3% 増であった。使用人数は 2017 年以降、200 人を超えた状態が続いている (図 5)。

脳神経内科に限った使用人数は、2010 年は 33 人であったものが、2017 年は 76

人、2018年は69人となっていた。平均は51人/年であった。年間使用量に関しては、2017年の増加率は、前年比44.3%（2016年8,863g、2017年12,787g）と著明に増加していた。2019年の推計は

14,392（7,196 x 12/6）gで最も多くなる。当院全体の総使用量に対する割合は、2011年の11.8%を最低値として、2017年から3年間は41.1%、34.3%、36.7%と増加が認められていた。（図6）



D. 考察

当院における免疫グロブリンの使用量は2014年を底として増加を続けていた。特に2019年の推計量は過去10年間の最大値であり、前年比の21.1%の増量であ

った。使用した患者人数は2012年から2016年までは増減の変動は小さかったが、2017年以降は大きく増加していた。

2017年以降の増加には、2016年12月のCIDPの運動機能低下の進行抑制への

保険適応承認が影響していると考えられる。実際、脳神経内科での使用量は2016年から2017年にかけて、44.3%の増加を認めていた。

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

一方、CIDPの運動機能低下の進行抑制として実施する場合は、通常、体重当たり1,000 mg/kgを1日で投与、もしくは500 mg/kgを2日間連日、これを3週間隔で実施するとされている。同様に体重を50kgとした場合、一連の投与量は50gである。しかし、3週おきに実施するとされているため、1年間に患者一人当たりに必要な理論上の量は、大きく増える。

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

進行抑制を目的とした免疫グロブリン療法は、現在のガイドライン上、明確な中止基準は定められていない。経過を見ながら治療内容を見直す場合もありうるが、その指標となるものは、はっきりとして

いない。需給バランスが逼迫する中、進行抑制への投与基準・中止基準等をガイドラインとして規定する必要があると考えられた。

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

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

造血幹細胞移植は、従来はHLAが一致するドナーからの移植が基本とされ、そのドナーは、血縁者、日本骨髄バンク、臍帯血バンクより選択されてきた。近年では、HLA半合致移植のエビデンスが蓄積され、比較的準備期間の短い血縁者間HLA半合致移植も多く実施されるようになってきている。ほぼすべての患者にドナーが得られる時代に突入してきたともいわれている。また、移植管理の改善もあり、場合によっては2回目、3回目といった複数回の移植も実施されている。このような背景のもと、当院での移植実施件数は、成人の診療にあたる血液腫瘍心血管内科、小児の造血幹細胞移植を担当する小児科を合わせた移植件数が年々増加し、2018以降は年間100件を超える実施数となっている。小児科系の免疫グロブリン使用量の増加や、脳神経内科を除いた内科全般での使用量の増加はこれら血液疾患や造血幹細胞移植件数の増加によるものであると考えられた。当院での小

児科系の使用量は内科科系の使用量の半数にも匹敵するため、今後も移植件数および血液疾患領域での免疫グロブリンの使用状況には注視しなくてはならない。

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

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

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

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

要がある。

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

E. 結論

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

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・取得状況（予定を含む）

該当なし

平成 31 年度～令和 2 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)

総合分担研究報告 (9)

カナダの血液事業改革

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

近年、血漿分画製剤の一つである免疫グロブリン製剤の需要量が急増し、あらゆる国でその対策が急がれている。グロブリン使用量が世界第一位のアメリカと同じく第二位のカナダも 10 年間で需要が倍増しており、直面する多種多様なリスクを解決しながら問題に立ち向かっている。カナダでは、有償採血を認める州と認めない州が混在し、認めている州では、有償採血事業者によって無償採血量が侵食され始めているという。その実態を解明するためにいろいろな調査を実施しているがなかなか明確なエビデンスが得られずにいる。国内無償採血によって採取された血漿で国内自給を目指すカナダの政策は、今の日本の未来の姿を映し出しているように思える。カナダの辿る軌跡と対策に注目し、今後の日本の血液事業方針の参考にしたい。

A. 研究目的

グロブリンの世界的不足に対して、我が国も早急な施策が求められている。状況の打開策として、①適正使用について審議し使用量を抑制する方法、②国内でより多くの血漿を採取し需要に見合った供給を行う方法 ③海外から不足分のグロブリンを輸入する方法が考えられる。

これらのそれぞれについて海外の対策を調査し、方針や施策について学ぶことは今後の我が国の血漿分画事業にとって必要不可欠のことである。世界のグロブリン使用大国の情報を収集し、過去の対

策とその結果および現在進行中の試み、および今後の方針について調査した。

B. 方法

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

C.結果

① カナダの基礎データ



*人口・・・3789万人

*面積・・・998.5万km²（日本の27倍、世界第2位）

*平均寿命・・・82.8歳（日本は84.2）2016年

*出生率・・・1.5人（日本は1.43人）2017年

*GDP・・・1兆7133億米ドル（2018年）

*血液事業の理念・・・国民に安全な血液製剤を安定的に供給すること

*血液事業・・・カナダ血液センター

② カナダ血液事業の現状

カナダ血液センターは、ケベック州を除いた2900万人に対して、血液製剤の供給を行っている。（ケベック州800万人については別の管理になっている）。輸血製剤のみならず、血漿分画製剤、幹細胞、移植用の臓器、臍帯血などあらゆるものを

取り扱っている。血漿に関しては、採取から製剤の製造、国民に対する供給を担っている。基本となる理念は、国民に安全な血液製剤を安定的に供給することであるので、海外から輸入したり業者に製造を委託したりしながら供給を続けている。

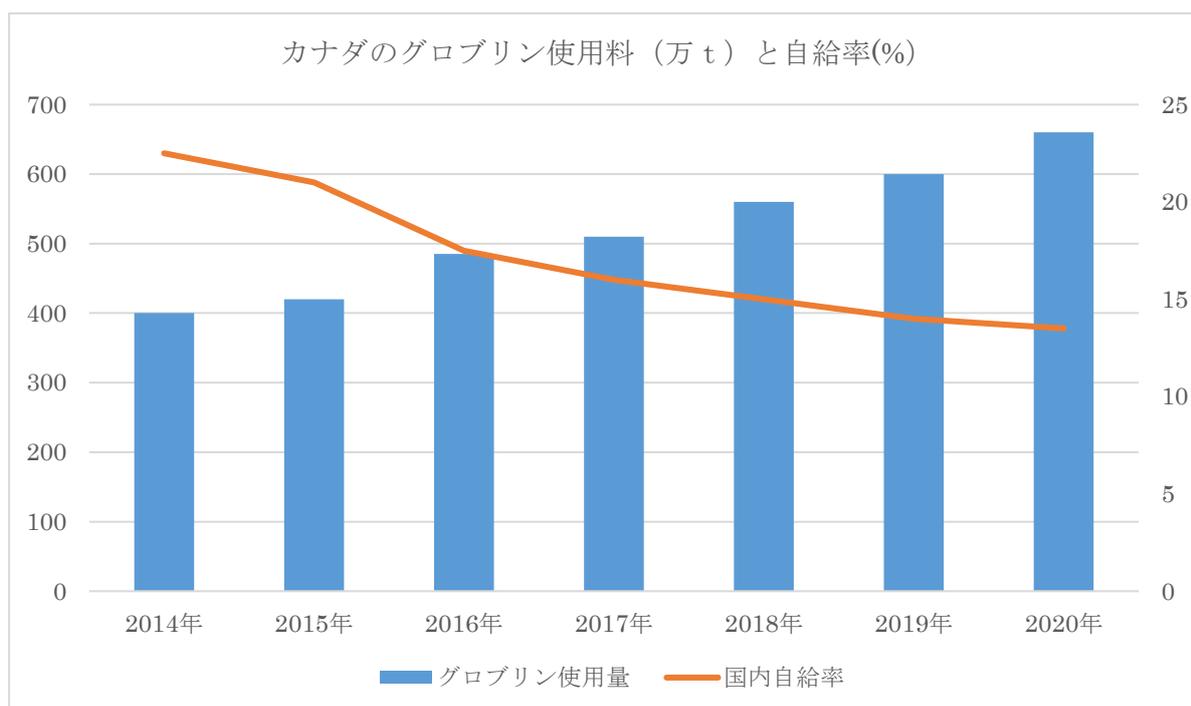
Canada in context

- Population = 37 million (29M excl. Quebec)
- Canadian Blood Services:
 - Responsible for national, integrated services for Canadian hospitals and patients (excluding Quebec)
 - Product lines include blood, plasma, stem cells, organs & tissues
 - "Plasma" includes:
 - Collection of raw material
 - Contract (toll) manufacturing of all plasma derivatives
 - Acquisition of plasma protein (and recombinant) therapies from commercial market



カナダは、人口当たりの免疫グロブリン製剤の使用量が大変多い国でアメリカに次いで世界第2位である。ここ10年でカナダの免疫グロブリン製剤の消費量は111%増加し、現在の使用量は人口1000人当たり219gである。使用量には地域によってかなりばらつきがあり、少ない地

域（Brunswick州）では1000人あたり191gであるのに対し、Alberta州では1000人あたり297gとほぼ1.5倍である。カナダの免疫グロブリン製剤の自給率は、この10年で急減し、かつては50%程度を維持できていたものの現在は13.5%程度まで落ちている。



そこで、2019年から2024年における血液事業5か年計画の一つにグロブリン製剤の原料となる血漿の安定的確保が織り込まれた。5か年計画は5つの重点項目からできており、その内容は次のとおりである。

1、変化する患者のニーズに対して生きるために不可欠な製剤やサービスを提供すること。

2、将来ドナーとなる若い人々との関係を構築し、深めていくこと。

3、免疫グロブリン製剤に使用するための力

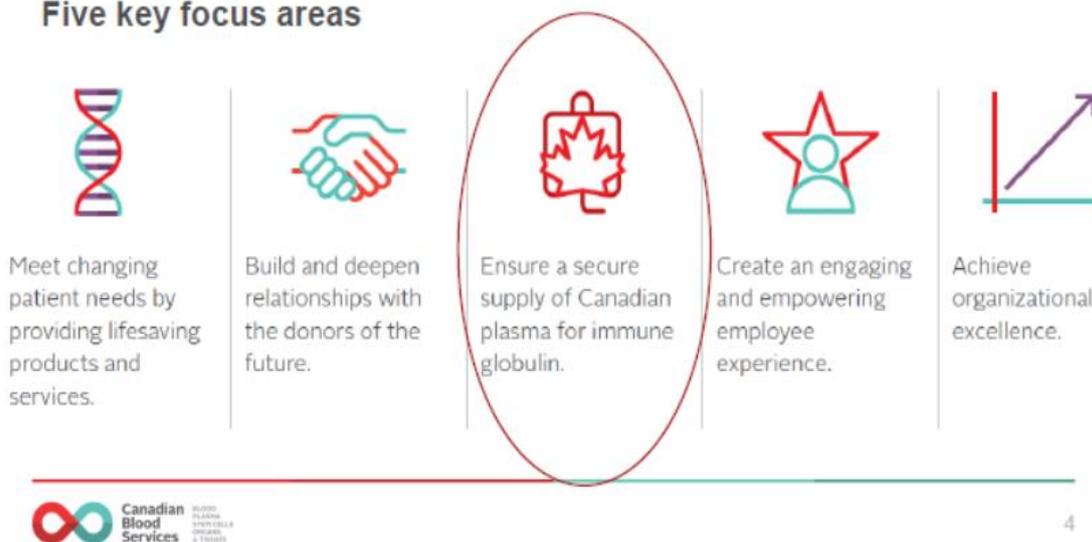
ナダ国内の血漿を安定的に確保し、供給すること。

4、従業員が連帯感と充実感を感じることができる仕事環境を構築すること。

5、組織としての成熟度を高めること。

Our strategic plan 2019–2024

Five key focus areas



理想的自給率の模索

かつて、カナダ血液サービスが設立されカナダ赤十字から事業を引き継いだ1988年当時はグロブリン製剤の自給率が100%であった。しかし、国内のみの製造体制に頼ることは危機管理上あまり好ましくないとの考えや、患者団体の需要を安定的に満たすための供給バランスの観点から自給率の目標を50%と定めた。その結果2004年にはグロブリンの需要の拡大によって供給率が低下したが、それを調達先の多様化の観点から問題視されなかったこともあり自給率は40%程度ま

で下がった。この数値は、国内の委託製造者のバランスの上でもちょうど都合の数値であったため製造体制を調整するようなことはなされなかった。その結果、現在のようにグロブリンの需要のみ急増し、自給率が13%まで下がる結果を招いてしまった。

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

カナダでは、50%以上のグロブリンを海外から調達することは好ましくないと

考えている。また、単なる適正使用の推進で患者に制限を与え、自給率を理想値に

合わせることも持続的な解決策といえないとも考えている。

Sufficiency level has changed over time



- Pursuing a sufficiency level of 100 per cent or self-sufficiency, is not recommended as it transfers all of the supply risk onto the Canadian plasma collection system
- For Canada, risk modelling suggests **50 per cent target** balances the supply risk and ensures sufficient Ig to meet all needs of critical patient groups (for which no alternative exists)
- Purchasing more than 50 per cent of Ig product from suppliers or rationing Ig to exclude the treatment of other patient populations are not viable solutions

免疫グロブリンの用途について

カナダでは、免疫グロブリン製剤の使用量の抑制と最適化について共通の目標を掲げ、地域ごとに取り組みを行っている。しかし、成果は地域ごとの活動にばらつきがあるため変動しやすく、多くの地域では、効果がみられず使用量は増加している。

使用について様々な調査を実施したところ、不適切な使用は全体の4~11%程度にすぎず大部分は適応疾患に使用されていた。(これは、州政府や各自治体等が全国的な規模の啓蒙活動を行い、グロブリンの適正使用を推進した結果が招いた数値であると評価されている。)

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

③ 今後の目標

***カナダ国内の血漿採取量を増加させ、将来的には自給率50%を達成する。**

あくまでも営利団体ではなく、州政府や属領政府を財政的に支援し、無償献血による収集を行う。そこで重要なことは、血漿の調達コストを他の大手企業が行っている水準と同じ程度に抑えることであるが、現時点で提携している国内の血液センターは経済的にこのコスト水準を大きく上回っている。今後、効率的な施策を考えることによって、採取コストを下げ、分画能力の向上、製品の多様化、流通の効率化などにより供給のコスト削減も図っていく。

今後の具体的計画

計画の柱は次の3本である。

1、現在の血液ネットワークの最適化（既存の施設における採取量の増加）

非効率な施設の効率を改善し、より低コストで採漿できるよう改善する。そのために、既存の2つのセンター（LondonとCargary）は現在採取している血漿のすべてを分画に使用する。また、血漿採取量を増加させるための計画として、ドナー募集の事業モデル、採取方法、サプライチェーンの管理方法などについて計画を策定するだけでなく、現在の一回の採取量500mLを880mL以上の量に変えていき（これは現在の施設、設備において可能である）既存施設年間目標量14,000Lを達成する。

2、血漿採取に特化した自己完結型の採漿施設の設定

3本の柱のうち一番力を入れているプロジェクトである。自己完結型の血漿採取施設を3つ建設する計画だ。これはパイロット的な役割を期待されており場所は、Sudbury (ON) Lethbridge(AB)

Kelowna (BC)である。全血献血施設であったところを転用し、12~16床のモデルからスタートする。最大稼働時には年間20,000Lの血漿が採取可能となる予定である。このパイロット施設においてドナーの勧誘、製剤の処理、血漿の採取方法などについて経済効率を改善する方法を探り、試験することによって今後の施設設立へとつなげる方針だ。現在、大手企業の提供している血漿の1L価格に追いつくよう、営業時間の延長や、地域に根付いた専属ドナーリクルーターなどの養成も計画している。

3、製剤確保のための調達先の割合調整

安定供給のために残りの50%をどこからどのように確保するかを慎重に調整している。民間企業は経済効率野改善に非常に巧みであるので、その専門的なノウハウや技術、事業運営モデルを取り入れ無償献血を組み合わせるカナダ国民の需要を満たす計画である。

Stand-alone source plasma (proof-of-concept)

- Dedicated source plasma collections program:
 - Initially launching three plasma-only donation centres
 - Sudbury, ON
 - Lethbridge, AB
 - Kelowna, BC
 - 12 or 16 bed models at launch; repurpose prior WB markets
 - Each site will collect 20,000L when operating at capacity
 - Develop and grow a robust non-remunerated plasma donor recruitment program
 - Price per litre set at a target that is proximate to global price for source plasma
 - Highly efficient processes
 - Lean staffing model with multi-skilled workers
 - Longer hours of operation
 - Dedicated recruiters with strong links to the community



④ 将来的ビジョン

将来的には、全血採血事業から撤退し、血漿採血のみに切り替える検討をしている。

そのため、段階的に、全血ドナーを血漿ドナーに切り替えていくことも考えている。全血採血と血漿採血の割合をどの程度に調節するかという問題は、お互いの市場が深い関連性を持っているため地域の雇用調整や自給率の調整などを十分考慮し、地域行政とよく話し合っ切り替えていく必要がある。

ドナー確保の努力は、計画を遂行する上で欠かせないものである。血漿ドナー一人当たりの献血回数は年間6~8回を想定している。そのため、ドナーを引き付ける手段やアイデアに投資し手法を凝らす予定である。ドナーの行動様式を研究し、分析し、心理学や社会行動学などに関する領域にも投資している。全血ドナーと血漿ドナーの間には共通点はあるものの相違点も必ず存在すると考えられる。その異なった部分を深く研究し、戦略を立てる必要がある。

行動の原動力

- * 動機・・・行動を促し決定する脳のプロセス
 - 自発的（感情と発見） 内証的（合理的思考）
- * 能力・・・ある個人の持つその行動を行うための精神的、肉体的能力
 - 精神的（認知、知識） 肉体的（機動性）
 - 環境的（時間、リソース、お金、人口動態）
- 物理的・・・ある個人の周りにある、リソースや距離などに関連する因子
- * 社会的・・・ある個人の周りにある、文化、社会性、規範に関連するあらゆる因子

How will we attract enough donors?

MAPS Framework Overview Sources of Behaviour (IPSOS Maps Model)

PERSONAL		SITUATIONAL	
M	A	P	S
MOTIVATION	ABILITY	PHYSICAL	SOCIAL
The brain processes that energize and direct behaviour.	The individual's psychological and physical capacity to engage in the activity concerned.	All the factors that lie outside of the individual related to resources, proximity, etc.	All the factors that lie outside of the individual related to culture, society, norms, etc.
<ul style="list-style-type: none"> • Automatic – emotional, heuristics • Reflective – rational thought 	<ul style="list-style-type: none"> • Psychological – awareness, knowledge • Physical – mobility • Circumstantial – time, resources, money, demographics 		

⑤ カナダ血液事業の抱える問題

一番の問題は、国家の非営利事業と民間の営利事業の共存である。多くの国民は、国による非営利事業を支持しており、患者も無償献血が望ましいと答えているが、その共存が実際可能なものであるかどうかについて明確な答えが出せない。実際 17 歳～25 歳の若年層においては、有償採血に対して抵抗がないようである。当初カナダにおける大規模な有償採血事業の実施について多くの懸念が示されたが、小規模な商業施設や店舗においても

民間の採血事業者が血液採取を行っている可能性が指摘されている。営利事業者に採漿を許可することによって血液や血漿に対する公的な管理が希薄化することも懸念されるが、一番の問題は、有償採血事業者の無償採血事業に対する侵食である。

実際どこでどの程度影響を受けているかというエビデンスは、なかなか得られない状態であるが、明らかに有償採血者の侵食によって無償献血者数が減っている。

カナダの有償採血については、各州によってその対応が異なる。

* 営利目的の血漿採血が行われている州

New Brunswick , Saskatchewan , Manitoba

* 法令により禁止されている州

Quebec , Ontario , Alberta , British Columbia

採血方法を全血から成分献血に切り替える計画を立てているが、全血の供給に支障が出るのではないかと懸念もある。全血の需要が年間 1～2% ずつ減少しているため 40 施設のうち 3 施設を血漿採血専門の施設にしても、残りの施設で今まで通り全血を採取していれば今のところ心配はないとふんでいるが、今後はその共存と調整についても審議する必要がある。

D. 考察

論点は、グロブリンの必要量を需要に合わせるのか可能供給量に合わせるのかという点である。適応症については、国によって認可がまちまちであるが、どの国の認可が最適なのか審議が必要である。カナダにおける調査では、不適切な使用は 4%～11% とほとんど見られなかったという結果であったが、「不適切な使用」の定義が難しい。カナダは他の国に比べ

て適応症の認可が広い。そのため多くの疾患に対してグロブリンが使用されている。ある国においては「不適切な使用」にあたるものがカナダでは、「適切な使用」とみなされるわけである。

世界的にグロブリンが不足し、本当に必要としている人たちの手に届かない状態に陥っている。「適切な使用」の定義について国際的に審議し、過剰な使用を抑え、先進国にグロブリンが偏在することがなく多くの人々に平等に届くよう対策を講じる必要がある。

また、医学の進歩に伴い、グロブリンの需要が間違いなく増えて来ている。にもかかわらず世界に流通している血漿の 3 分の 2 がアメリカにおいて有償採血で得られたものであり、血漿の価格は年々上がっている。世界の人々が安心して血液製剤を使用できるようアメリカに頼らない原料採取基盤の確立が必要不可欠である。そのためには、カナダ血液センターを

はじめ非売血推進国のとっているあらゆる政策を参考にし、採血コストを最大限削減することが課題となる。価格を世界水準に近づけるよう、我が国においても全血採血と成分採血のバランス調整および適切な規定の設定、そして何よりも全血採血からの切り離しが求められる。

E. まとめ

世界で二番目に多くグロブリン製剤を使用するカナダは、将来の日本の姿を現しているように思えてならない。もともと 100%国内自給を達成していたにもかかわらず、危機管理の観点から 50%自給を目指し、その後需要が急増したことに対応できず結局 13.5%まで落ちてしまう結果を招いた。自給率は、血漿の採取可能量とグロブリンの需要量で決まる。現在の日本は、需要量が急増し、採漿量が追いつかないため、国内自給を崩すことになった。この状況に対して、国は、輸入で賄う対策をとったが、海外製剤は、営利主義のアメリカに原料を依存しているためその影響を免れることはできない。現在の製剤価格はさほど高くなく安定しているが、血液製剤の価格は、一般の製剤に比べ

て原料の占める割合が大きいためアメリカが血漿の価格を釣り上げると必然的に製剤の価格が高騰する。

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

F. 健康危険情報
該当なし

G. 研究発表予定
あり

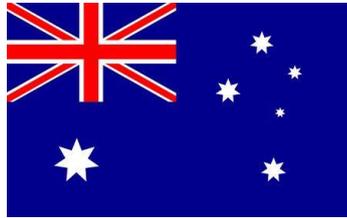
H. 知的財産権の出願・取得状況（予定を含む）
該当なし

平成 31～令和 2 年度年度厚生労働科学研究補助金

(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)

総合分担研究報告 (10)

オーストラリアの血漿事業プロジェクト



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)



1929 - オーストラリアにおける最初の赤十字無償輸血サービスの開始

1950's - コモンウェルス血清ラボへの血漿の供給開始

1968 - 血漿成分献血の開始(人手による作業)

1980's 1箇所の血液センターで、機械化された成分献血が開始される。

研究要旨

オーストラリアの血液事業は、非常に長い歴史を持っており、1929年無償献血の組織から始まり、1950年代には CSL (Commonwealth Serum Laboratories) との契約に基づき血漿採取を開始し、科学者らと協力して血友病患者の治療法を探索するとともに、抗 D 抗体を開発することによって多くの乳児を救った。1968年から、成分献血は開始されたが、そのころの作業は全て手作業で、臨床現場で遠心分離機を使って分離し、医師が血球のみをドナーに再輸血するという未熟な方法であった。成分献血が自動化されたのは 1980 年からであるが、オーストラリア赤十字は、今日血液製剤の独占管理を行う必要不可欠な国家的機関として活躍している。

オーストラリアにおいても現在グロブリンの確保が困難で、各種対策を練っている。

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

A 研究目的

グロブリンの世界的不足に対して、我が国は早急な施策が求められている。現況の打開策として、①グロブリンの適正使用を徹底させ、使用量を抑制する②より多くのグロブリン製剤が製造できるよう血漿の採取を増やす③できるだけ無駄を省きより安価な製剤製造体制を構築するなど課題として挙げられるが、それらの課題について海外の対策を調査し、方針や施策について学ぶことは今後の我が国の血漿分画事業にとって必要不可欠のことである。献血事業、成分採血に長井歴史を持つオーストラリアの政策を分析し、今後の日本の施策に活かしたい。

B. 方法

非売血推進派が集まる世界血液事業学会 IPFA (International Plasma Fractionation Association) に参加し、オーストラリア血液事業に関する情報を収集するとともに、公開されている資料を参考にオーストラリア血液事業についてまとめた。

C. 結果

① オーストラリアの基礎データ

*人口：2500 万人（日本の 5 分の 1）

*面積：770 万 km²（日本の 20 倍）

*平均寿命：82.9（日本は 84.2）2016 年

*出生率：1.77（日本は 1.43）2016 年

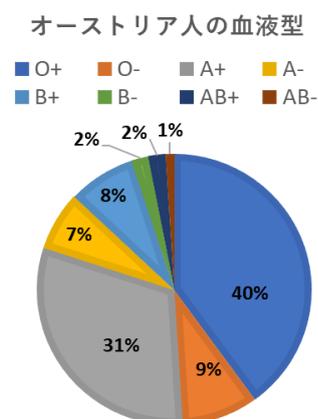
*一人当たりの GDP（2018 年）：554 万円

日本は 424.5 万円

*献血率：6%（日本は 4%）

*血液事業運営：国立血液機関(NBA)

*献血型



② オーストラリア血液事業の現状

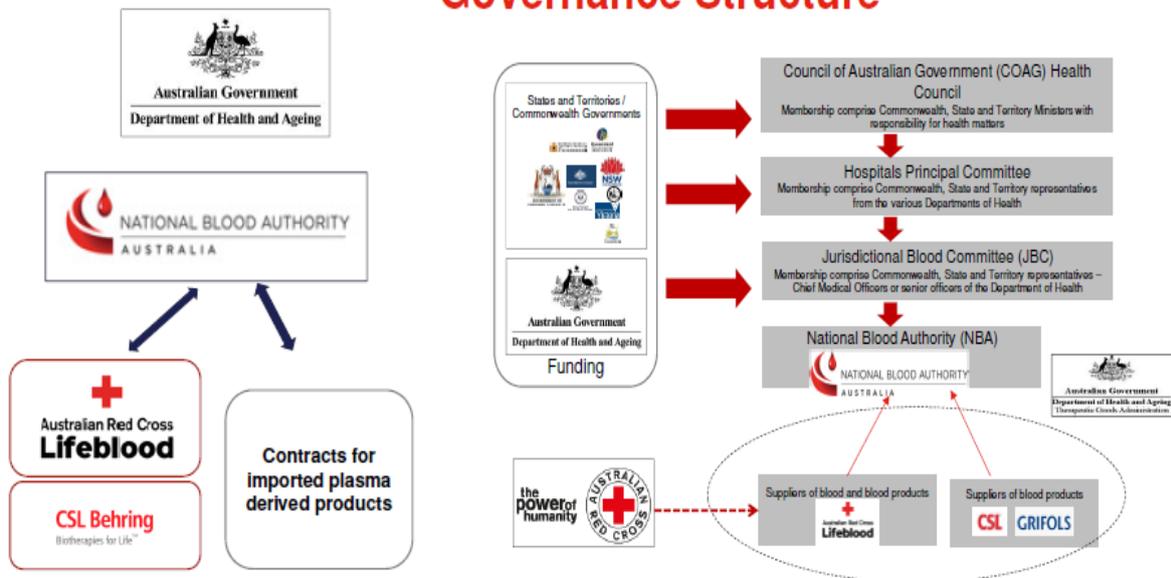
オーストラリアの血液事業はオーストラリア国立血液機関（NBA）によって運営されている。NBA はオーストラリアにおける血液製剤や血液関連製品、血液関連サービスなどを手掛けており、安全で安価で高品質な血液関連商品を安定的に供給することを目指している。採血事業はその傘下の Life blood が担当しており、無償献血の採取を独占的に行っている。また、血漿製剤の製造は国内分画事

業者である CSL (Commonwealth Serum Laboratories) が担当しており、国内の献血を使って分画事業を営んでいる。製造された製剤は Life blood に納入され、そこを通して各病院に配送される。輸入製材に対する調節は、NAB がおこなっており、血液製剤は全て無料で提供されている。

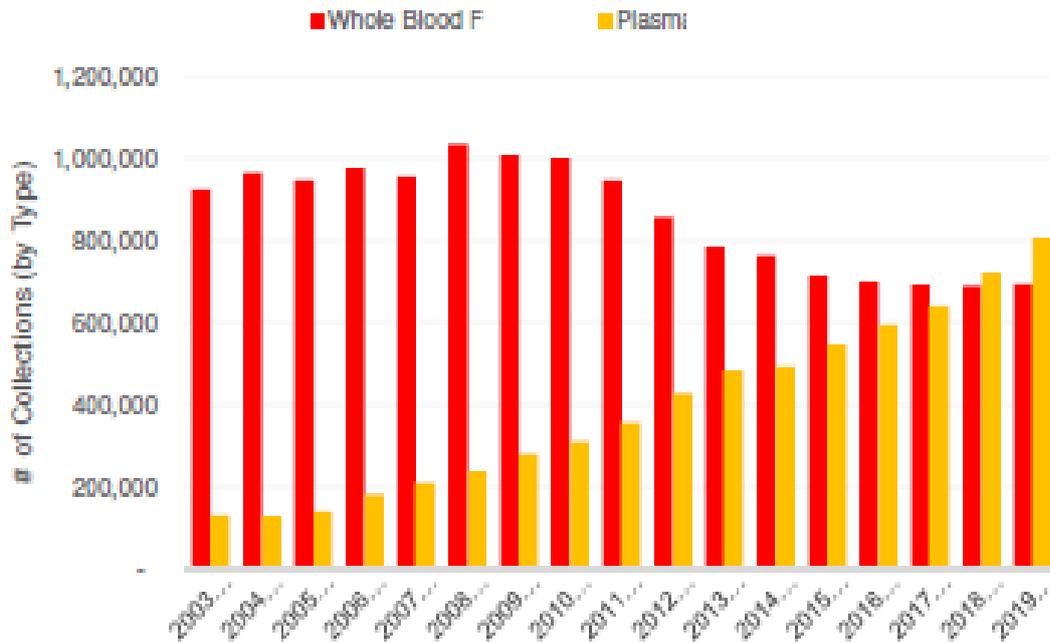
オーストラリアの血液事業運営の構造

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

Governance Structure

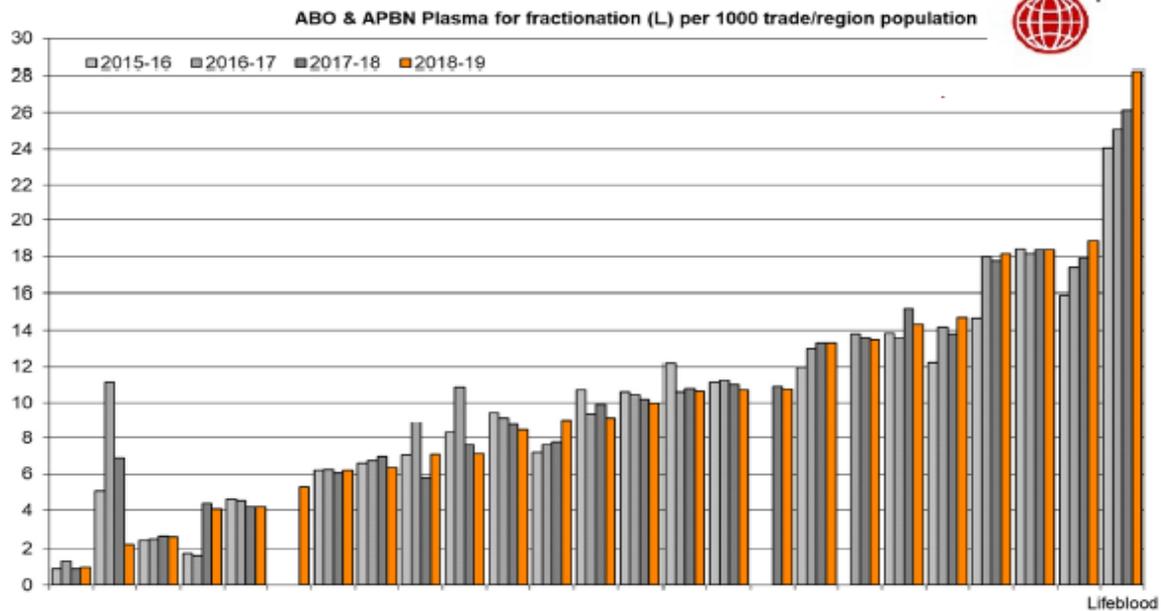


オーストラリアの血液事業の構造

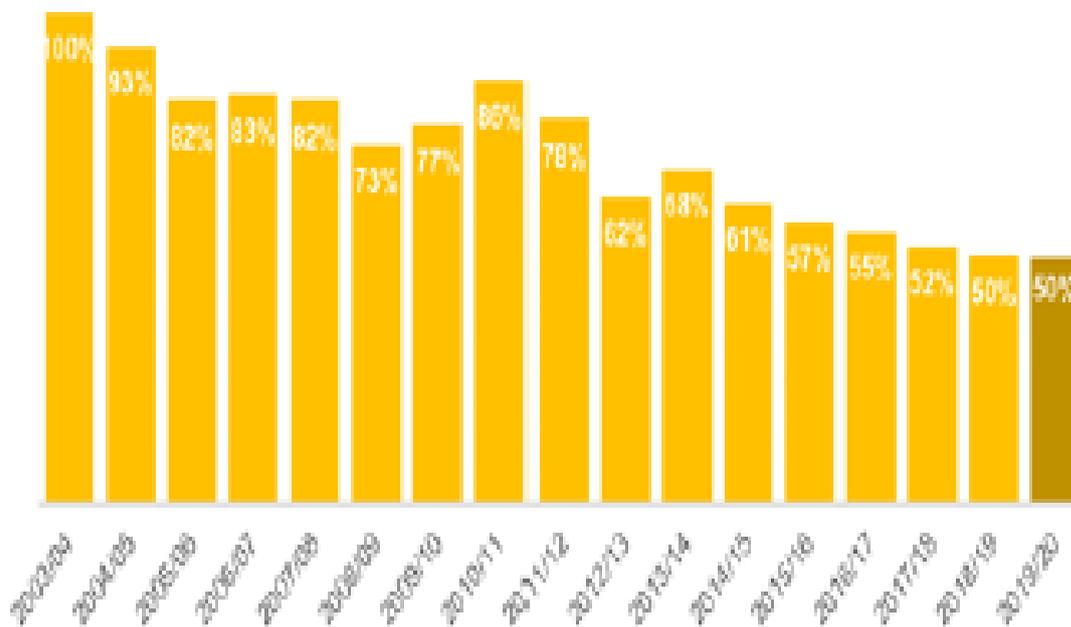


採集されているタイプ別献血者数

Plasma collection today

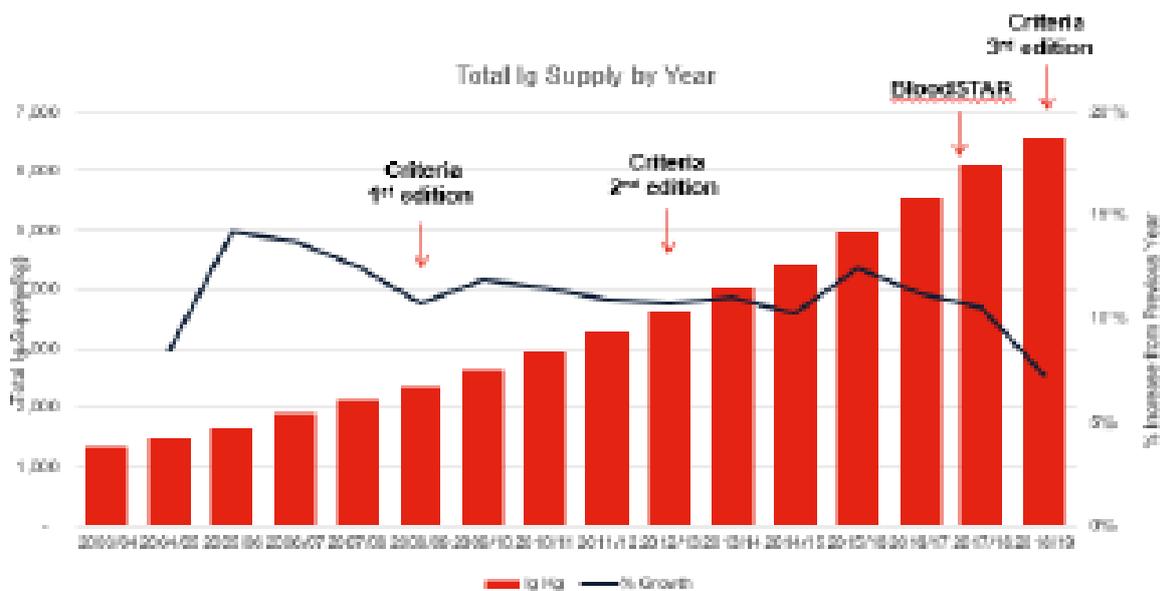


オーストラリア国内の血漿摂取量



グロブリンの国内自給率の推移

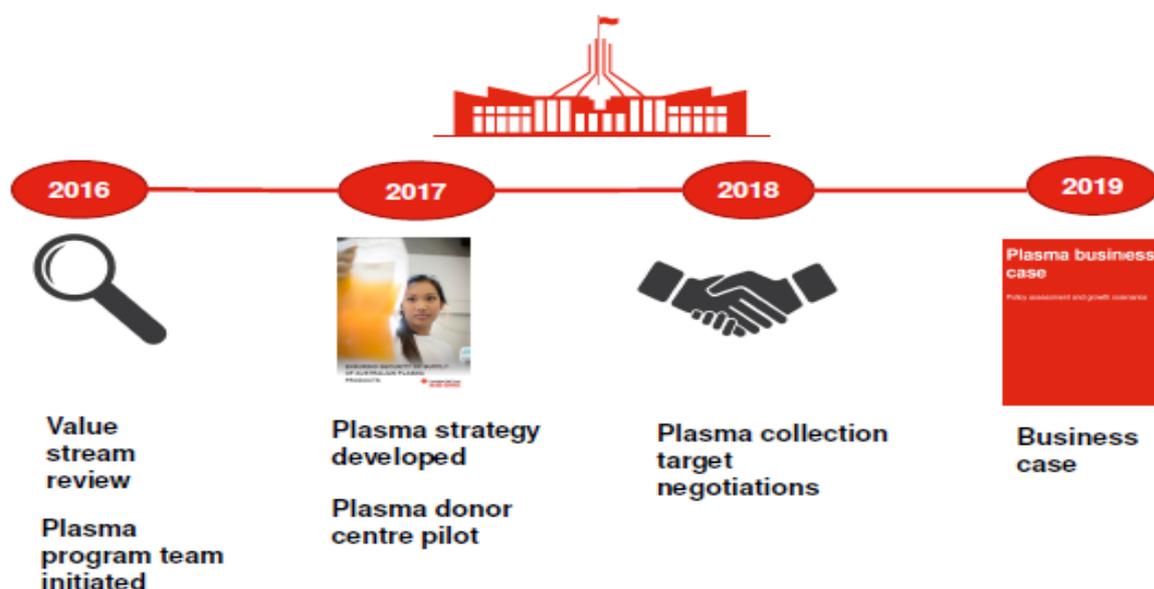
2011/12	2012/13	2013/14	2014/15	2015/16	2016/17	2017/18	2018/19
11.0%	10.8%	11.0%	10.2%	12.4%	11.2%	10.6%	7.2%



免疫グロブリン製剤の需要 (Kg) と成長率

③ 事業戦略

Plasma Strategy timeline – so far....



2016年には Value stream review という制度を構築し、これによって毎年の血液製剤事業のレビュー（事業報告）を行っている。このレビューは血液製剤のサプライチェーンに関するものであり、組織内のどの地域でどの程度の供給能力があるかを把握し、政府の費用削減につなげるものである。レビューを作成するためのチームとして Plasma program team を発足させ、2016年に開始したレビューをもとに、2017年には最初の血液事業戦略を策定した。それによって将来の数値目標や、Nine plus Two への協力、国内初となる Plasma donor center の設立などを検討。現在、さらなる2箇所のセンターについての検討を行っている。2018年には、すでに述べた短期間の達成目標について政府と交渉を行い、昨年目標を年9%、今年目標を年10%とした。2019年には、国際的なコンサルタントであるマッキン

ゼーの助言のもと事業モデルを作成した。

ビジネスモデルは、より多くの血漿をより効率的に医療機関に供給するため、既存の国内設備で供給可能な血漿量を正確に把握するとともに、既存設備への投資効果を最大化し、患者により安全な血液製剤を費用対効果の高い方法で供給し、国内の血漿供給を増加させるよう構築されている。特に経済効率性は、あらゆる政府機関との議論において最重要事項となっている。

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

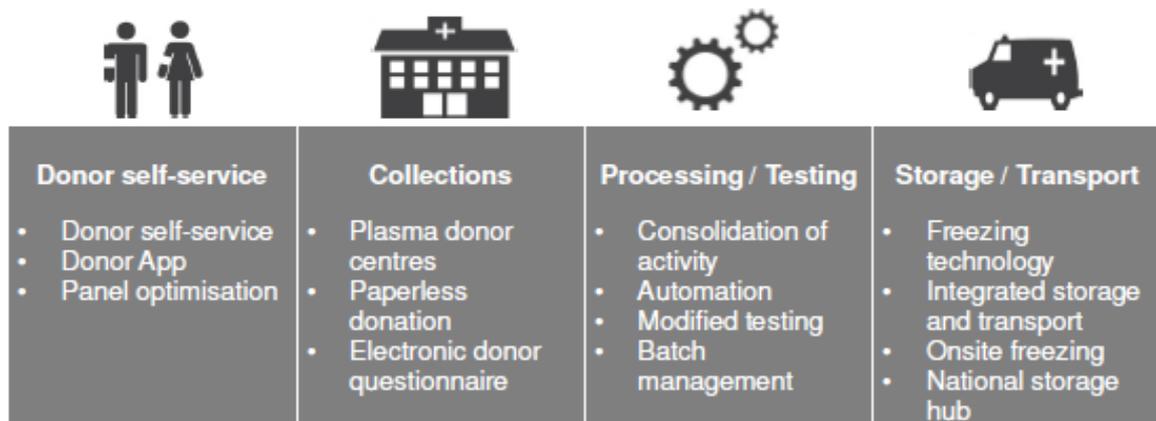
政府との議論においても、常に需要と国内自給率は俎上にあがり、より多くの血漿をより効率的に供給することが政府

に提案されている。目標においては、2026年までに血漿の供給量を年間約 1400 トンまで増加させることとなっているがこれは 2018 年度の供給量の約 2 倍にあたる。同時に供給の安定性をより確実なものとし、コストも実現可能な最低レベルまで削減する。この**コスト削減は主に規模の経済効果**によって達成する予定であるが、その一部は供給体制の改革ロードマップに記載した重要な改善活動によって達成する予定である。政府に対する事業提案において重要となる点は、上記の

改善によって追加的なコストを発生させないことである。

血液事業を裏から支える供給体制（サプライチェーン）の改革は広範囲におよぶ。ドナーのリクルートにおいては、セルフサービスモデルに注力したい。血漿の採取においては、血漿採取専用のセンターを建設し、採取量を増加させるとともに安全性の向上を図る。さらに製剤化処理や検査、保管や輸送についても改善していく。現在、血漿を配送または採取するための新たな施設の検討が行われている。

Plasma program: transforming the supply chain

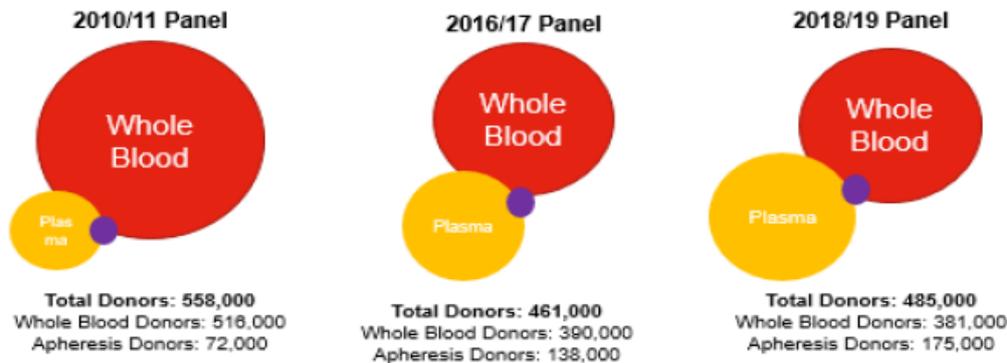


④ 直面する課題と対策

オーストラリアが直面している大きな課題は、ドナー確保の問題である。目標を達成するためには多くの血漿が必要であるが、その血漿を採取するに十分なドナーが国内にいるのかという問題である。ドナー構成については次のグラフの通り

であるが、2010・2011年には総数 55 万 8000 人であったドナー数は、その後減少傾向をたどっており、当初の予測と大きく異なっている。しかし、新規のドナーを獲得し全血ドナーに対する血漿ドナーの比率を上げていくことによって今後、必要な量の血漿を確保できると考えている。

Donor panel we have the population



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

全血の献血を経ることなく初回から成分献血の新規ドナーを獲得する仕組みを導入するには、そのドナーをリクルートする施策が必要となってくる。以前は、すべての広告が全血のドナーを獲得するためのメッセージで構成されており、成分献血のドナー開拓や血漿に関連する情報はなかったが、成分献血をした個人の話や、スライドに示された疑問に対するいくつかの回答などを織り込み、成分献血に対する抵抗を取り除く工夫をしている

さらにプロジェクトを進めるため、ドナーに対する事務的サービスの付加を模索している。作られる製剤がどのようなかをドナーに説明することが獲得において非常に重要なため、ドナー自身で献血予定を管理するためのオンライン予約システムや健康状態の管理(health statistics)、献血記録なども整備した。また、ヘルプボットの数を倍に増やし、ターゲット広告も導入している。

構造改革を推進し、市況の変化に対応し成長を持続するためにその他 具体的に計画されているのは、自動化されたマーケティングプラットフォームの構築である。これはドナーに血液事業をよりよく知ってもらい、また個人ごとの対応を支援するものである。ドナーへの質問票(Questionnaire)の電子化も進めており、成分献血のドナーを対象とした試作品のテストが順調に進んでおり、2019年クリスマスに電子質問票を全国的に導入した。プロジェクトは次のフェーズに進んでおり、献血センターに来る前にドナーが家で質問票を記入できるようにし、ドナーの利便性を向上させている。さら

に、コールセンターにウェブチャットの導入を検討している。従来は電話でドナーの質問に答えていたが、ウェブチャットでも応えられるように整備中である。

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

D. 考察

オーストラリアの血漿分画事業は、血液製剤を国民に無償で提供するという奉仕的精神が基本となっている。そのため、原料となる血漿を海外に頼ることになると、必ずしも相手が非営利であるとは限らないため、その根本的理念を維持することが困難になる。国内でなるべく多くの血漿を調達し、国内自給率を上げることは、無償提供を維持する上で不可欠の条件である。

このような課題を解決するためにさまざまなプロジェクトを推進しているが、中

でも大量の血漿を採取するための血漿採取専用センターを設立するプロジェクトは、注目の価値がある。

これは、我が国も数年前から提案され、難航している政策であるが、オーストラリアの場合は、国が中心となって血液事業を営んでいるため、国営の採漿センターを設立することになり非営利であることに何の問題も出てこない。それに対して我が国の場合は、日本赤十字社か3つの分画製剤企業かそれ以外の第3者による設立となるので非営利という条件がつくと新たな投資に対してなかなか手を上げるものがない。あくまでも非営利であることにこだわるならば我が国が血漿採取専用のセンター設立プロジェクトを成功させるためには、厚生労働省が出資して国営のセンターを設立するか、日赤が現在の献血ルームを血漿採血専門センターに切り替えるかしかないように思われる。赤血球製剤の需要が減少傾向にあり全血採血の必要量が減ってきていることを考慮すると、現在の採血施設を血漿採血専門センターに切り替える方が、リスクも少なく、日赤職員の専門的技術や経験が活かせることができ得策と考えられる。

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

なるだろう。

さらに、国内で集めた血漿を国内に確実に供給し海外に流出させないよう強固な規制を作ったところも見逃せない。我が国の場合は国内の血漿は国内でのみ使用するという法律が長年の血液事業を守ってきたが、近年それが改定された。分画製剤製造企業 3 社の中には、海外にも製剤を供給している企業もあり、そこに日本で集められた血漿の 38%が原料として供給されることとなった。また、海外の企業に血漿を供給することもできるようになった。このように法律が変わってしまったことによって国内の血漿が海外に流出する恐れがでてきたが、それに対する対策が脆弱であるように思われる。オーストラリアのように、海外流出を阻止する対策を打つべきところ日本はその逆の動きをとっている。

E. まとめ

医療技術が進化し、需要が全血から血漿に移行している今日、我が国においても採漿専門施設および生産ラインの分離、法的規制の構築、採漿ドナーの確保について、時代の変化に応じた対策が望まれ

る。

また、国民の善意の献血が欧米企業の営利活動に利用されてしまわないように、国が中心となって規制について再度論議を交わし、国民を守る体制を立て直す必要がある。我が国は血漿の価格を国が管理し非常に安く抑えているが、国によっては非常に高い値段で取引されている貴重品であることを忘れてはならない。国民の善意の献血が海外に流出することなく 100%国内の医療貢献につながるよう強固な対策を打つべきである。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表予定

あり

H. 知的財産権の出願・取得状況（予定を含む）

該当なし

平成 31～令和 2 年度年度厚生労働科学研究補助金

(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)

総合分担研究報告 (1 1)

わが国における免疫グロブリン製剤の需要量の変化について

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、世界においてグロブリン製剤の不足が深刻化している。我が国においても使用量は 2010 年からの 10 年間で約 1.5 倍に急増しており、2019 年は緊急輸入を余儀なくされた。その対応策として、第二採血所の設立が法律上可能になったわけだが、設立の条件に非営利という制限もあり、なかなか進んでいない。適応症の拡大や治療の在宅化等により、需要量は、増加の一途を辿っているため、採漿量の確保とともに適正使用の推進、使用ガイドラインの作成、適応症認可規定についても対応が求められるところである。

使用量急増の原因究明は、今後の、適正使用の推進や使用ガイドラインの作成に必要不可欠である。そこで急増の直前に加えられた 2 つの因子「CIDP 進行抑制への適応認可」と「濃厚製剤の上市」についてレセプトデータを使って分析し、急増との相関について調べた。

その結果、本来、急増の原因だと思われていた CIDP に対するグロブリン製剤の使用量は継続的に増加傾向にはあったものの認可の前後で有意な増加は認められなかった。しかし、濃厚製剤の上市については 10% 製剤の登場によって治療時間が短縮化され、入院から外来、在宅へと治療形態が変化しており、特に継続的投与を必要とする低及び無ガンマグロブリン血症において使用量が有意に増加していたことが確認された。入院によって妨げられていた隠れた治療ニーズが、外来治療が可能になることによって掘り起こされたものと考えられる。

今後、企業によって治療時間の短縮化が促進されると継続的投与を必要とする疾患において更なるニーズが創生されるものと考えられる。国際的血液事業ビジネスが白熱化する中で、企業の利益追求の影響を受けることなく正しく需要量を把握することが必要である。そのためには、グロブリン製剤の適正使用を推進させるとともに適応症の認可をどこまで広げるかについての慎重な論議が必要である。

A. 目的
近年、グロブリン製剤の不足が深刻化

している。世界における血漿の消費量は
2010 年からの 8 年間で約 1.8 倍に増加し

た。米国では血漿の平均価格は約 20%値上がりし使用量も 2012 年からのわずか 6 年間で 1.7 倍となっている。

1990 年代に変異性クロイツヘルトヤコブ病の発生によって米国から血漿を輸入することを余儀なくされ、その後も米国に頼り続けてきた欧州諸国は、全世界が血漿の 70%を米国の売血に頼っている現状を危惧しグロブリン製剤の国内自給政策に力を入れはじめている。また、オーストラリアやカナダなどの国々も血漿の世界的不足による価格高騰を懸念し、グロブリン製剤の適正使用を呼び掛け、国内自給体制の構築を急いでいる。

一方、我が国はほぼ国内自給を達成していた状況から一転して、グロブリン製剤の使用量急増に生産が追い付かず 2019 年、緊急輸入を余儀なくされた。その対応策の一つとして、法を改正し、日本赤十字社(以下:日赤)以外の第二採血所の設立を認め、原料血漿の確保を目指したが、そのことによって海外企業の日本進出が可能となった。我が国は、経済力や医療水準、インフラ整備等の条件から、血漿採取国、製剤購入国の両面で格好の市場として長年欧米企業から注目され続けてきた。今日、世界の血液製剤の原料の 7 割は売血によって収集されたものであり、欧米企業による血液産業ビジネスは年々 白熱化している。今後、適応症の拡大を進めることによってグロブリンの需要は押し上げられることが予測されるが、海外企業の製剤は、利便性長け、国内企業の製剤よりも競争力に長けている。やがては国内で採取された血漿が海外企業の工場で製剤化されることになり、国内企業は、市場の維持が難しくなるだけでなく生き残りも難しくなるかもしれない。

今後、国際的血液産業ビジネスに巻き込まれることなく、国内自給を維持し、将

来的に安全なグロブリン製剤を安定的に供給し続けるために、グロブリン使用量急増の原因を究明し、賢明な政策につなげることがこの研究の目的である。

B.方法

社会保険組合医科レセプト情報を用い 75 歳未満の患者約 525 万人の全種グロブリン製剤の使用状況について分析した。特に使用量の多い 4 疾患について濃厚製剤への切り替え状況と診療形態の変化および使用量の推移について調べ、グロブリン使用量の急増との関連性を探った。期間は 2011 年 7 月から 2019 年 6 月までの 10 年間で、前年 7 月から当年の 6 月までを一年とし、年齢別母集団をもとに補正を行った数値を使用した。ただし、75 歳以上のデータ補正については、年齢構成データが入手できない疾患があったため調整を行わなかった。また、各疾患の患者数については難病情報センターの特定疾患医療受給者証所持者数のデータ (2010 年~2018 年) を使用し、世界の動向については、The Market Research Brew, Inc のデータを使用した。統計的解析は、IBM 社統計解析ソフト SPSS Statistics 26 を使用し、増加率の検定は、ワンサンプルの t 検定を行った。(p < 0.01)

なお、この研究は、東京医科歯科大学の倫理委員会および利益相反委員会の承認を得て実施した。

C.結果

① 適応症の追加に伴うグロブリン製剤総使用量の変化

図①は、我が国のグロブリン製剤の適応症追加状況とグロブリン製剤総使用量の推移を示している。低及び無ガンマ

グロブリン血症（以下：PID/SID）用量変更が追加された2010年以降、効能が次々に追加され増加の一途をたどっている。慢性炎症性脱髄性多発神経炎（以下：CIDP）の進行抑制に認可が下りた2016年については、大きな増加は見られなかったが、10%製剤が上市した2018年には大きな増加がみられた。

②各疾患別グロブリン製剤使用量の変化

図②は、各疾患別グロブリン製剤使用量の推移を表したものである。IgG2 欠乏症（以下 IgG2）、CIDP、PID/SID、川崎病（以下：KD）に対する使用量が他の疾患に比べて多かった。この4疾患についてみると、国内需要量が急増した2018年にIgG2、KD、CIDPの使用量には大きな変

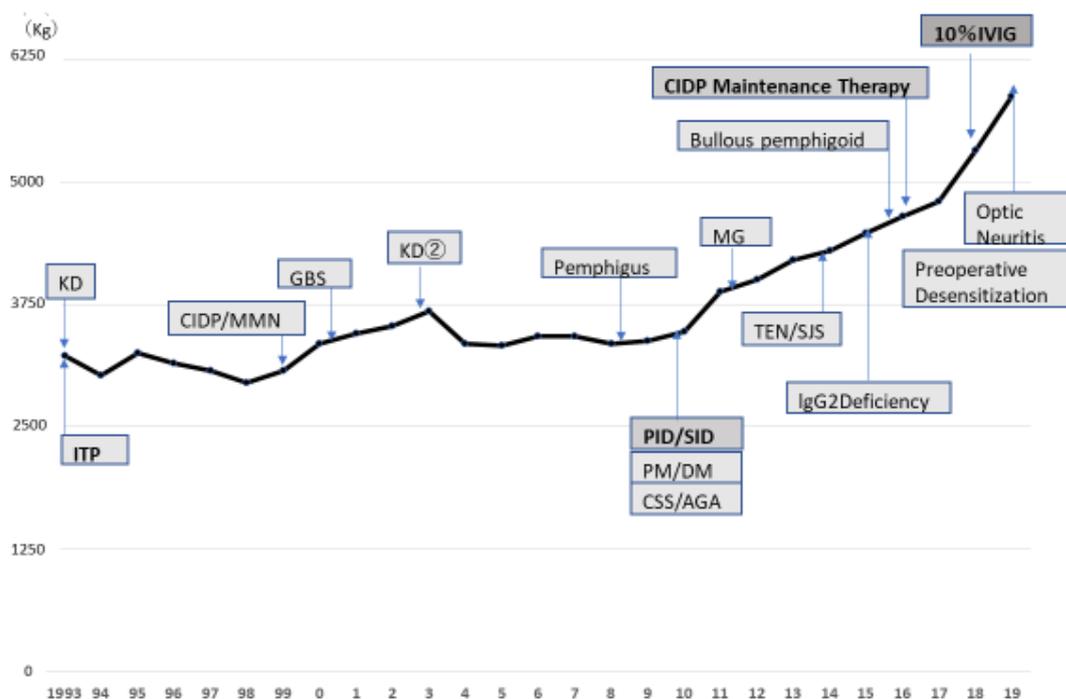
化は見られなかったがPID/SIDは、大きく増加していた。CIDPについては、連続的增加傾向にあったものの、運動機能低下の進行抑制に各製剤が認可をとった2016年（グロベニン®）2018年（ヴェノグロブリン®）はともに有意な増加は見られなかった。

③IgG2 治療に対するグロブリン使用量の変化

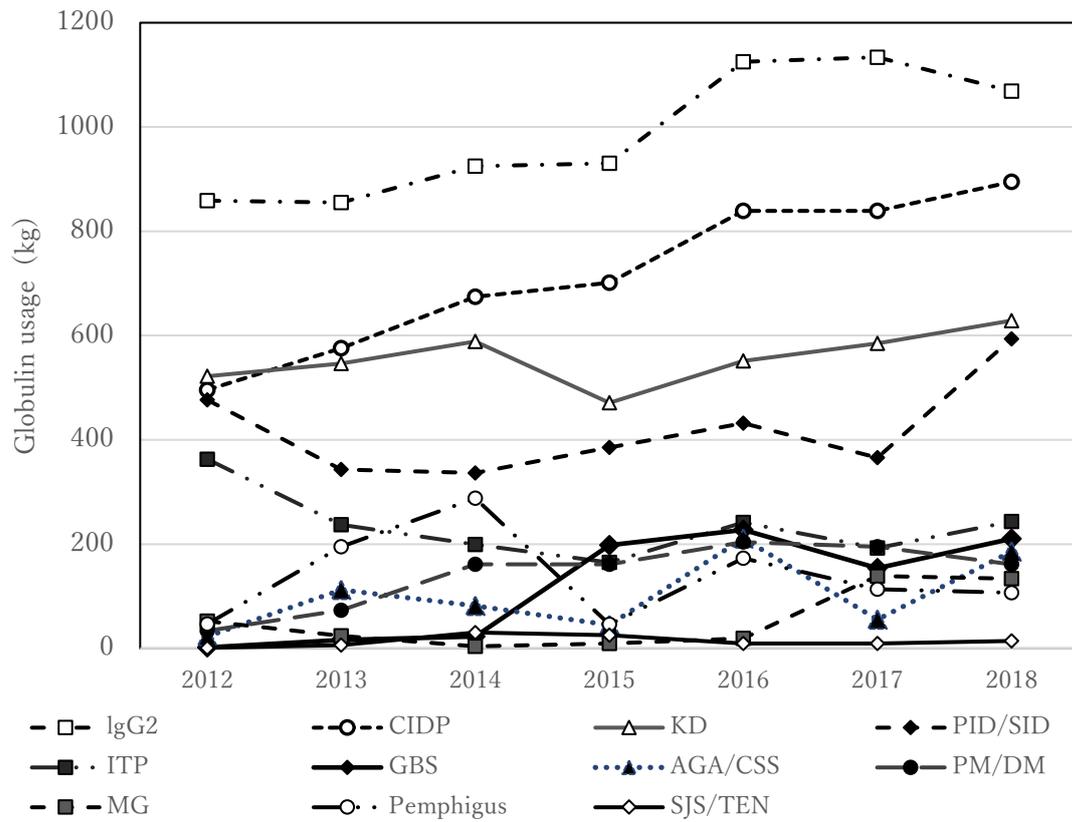
製剤濃度別に使用量の変化をみると、2018年に5%から10%製剤へ約40%が切り替えられていた。診療形態別に変化をみると外来が増加しDPCや出来高制入院が減少していた。しかし、使用総量には増加は見られず、むしろ減少していた。

（図③図④）

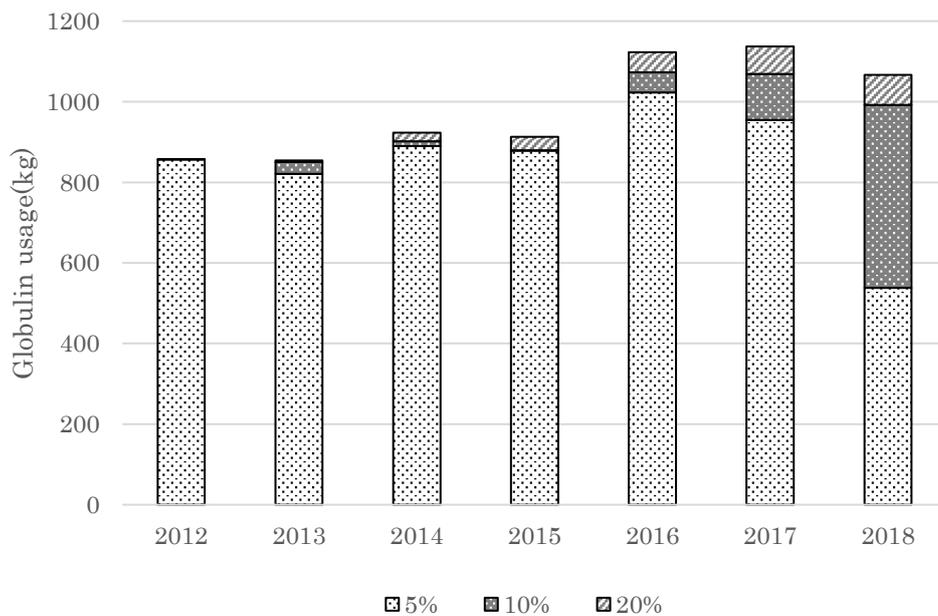
図①

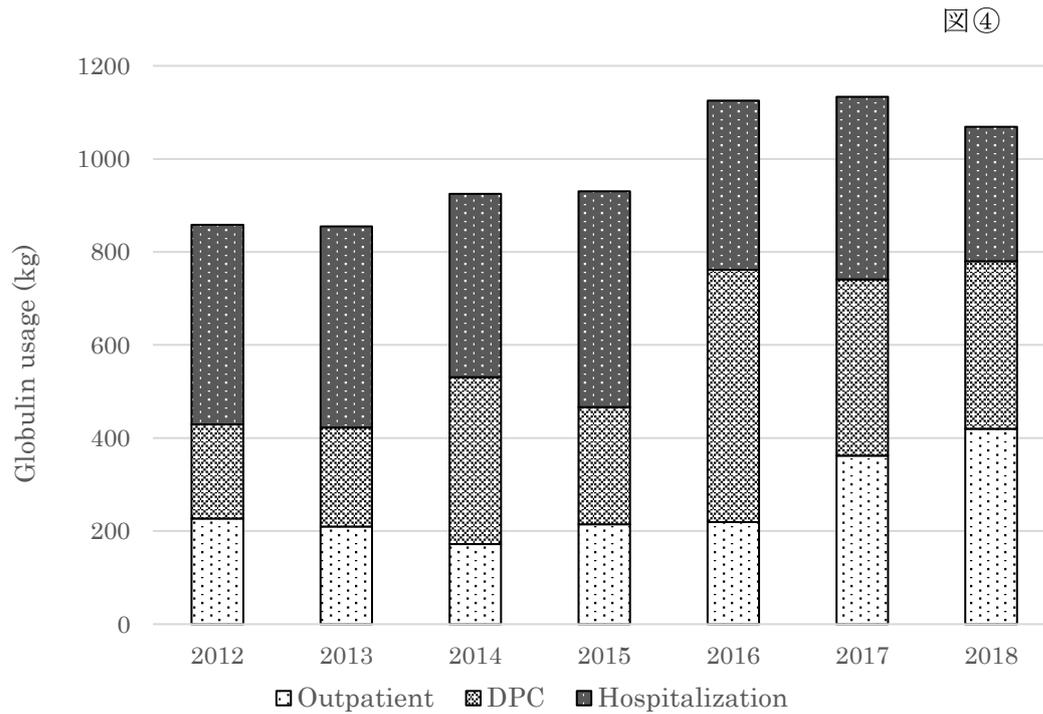


图②



图③

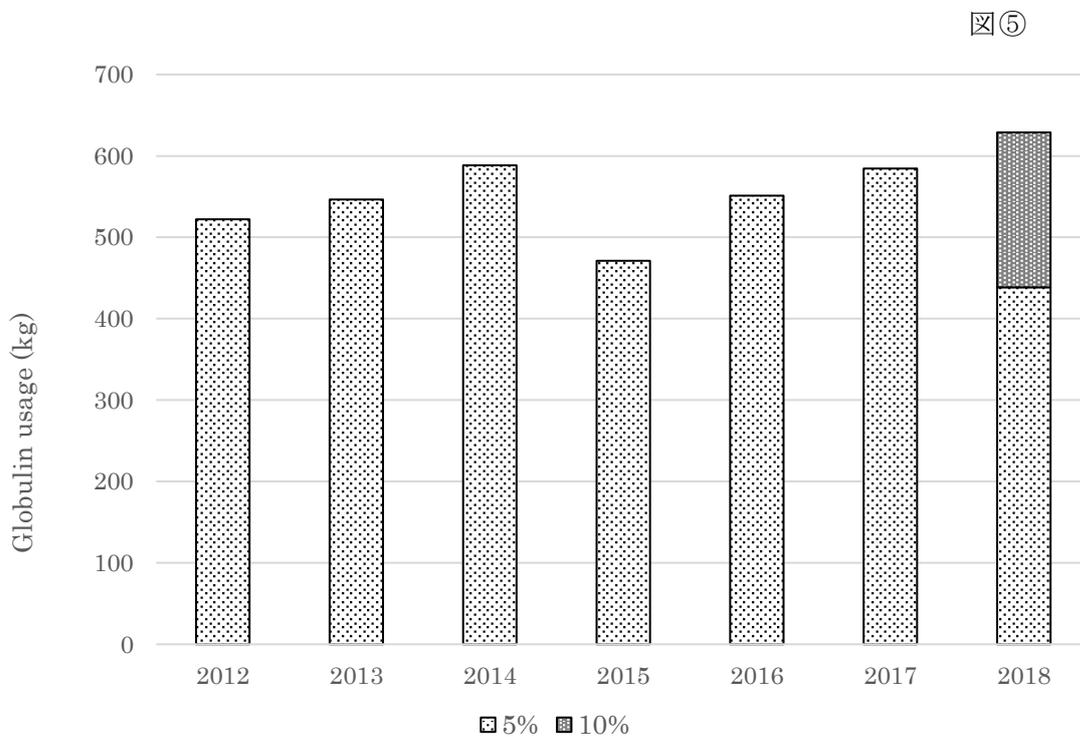


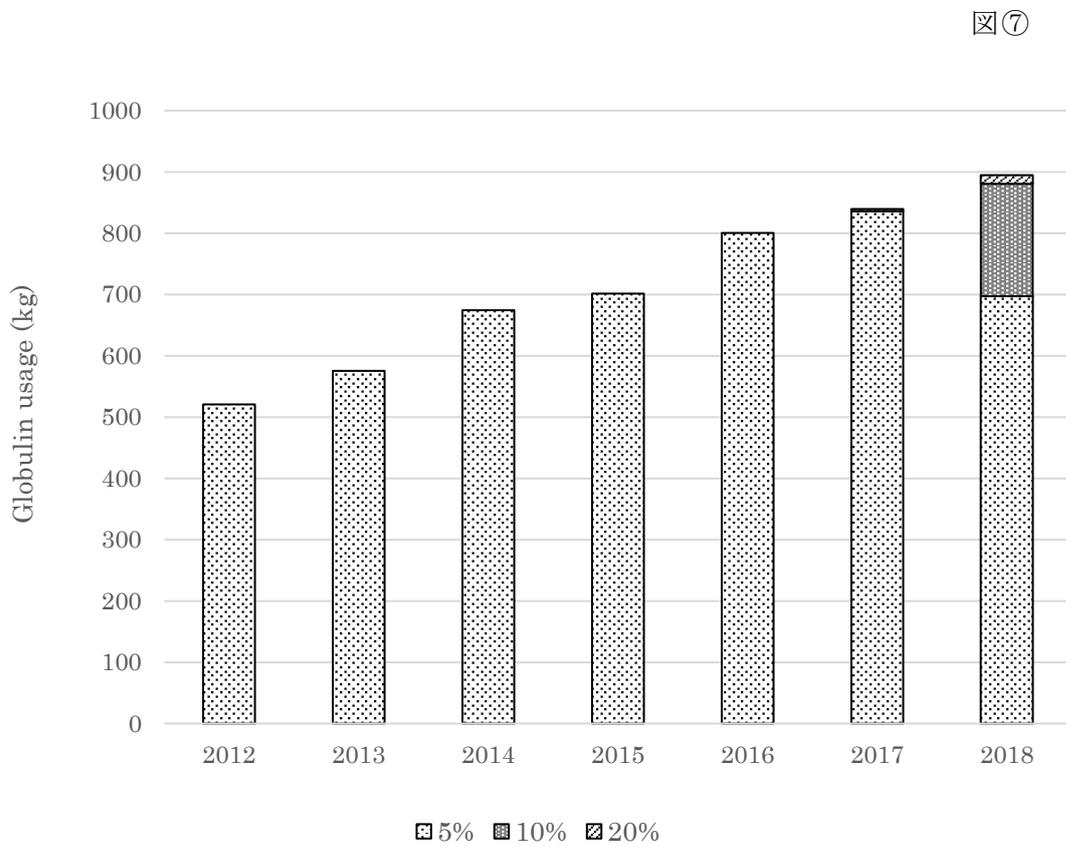
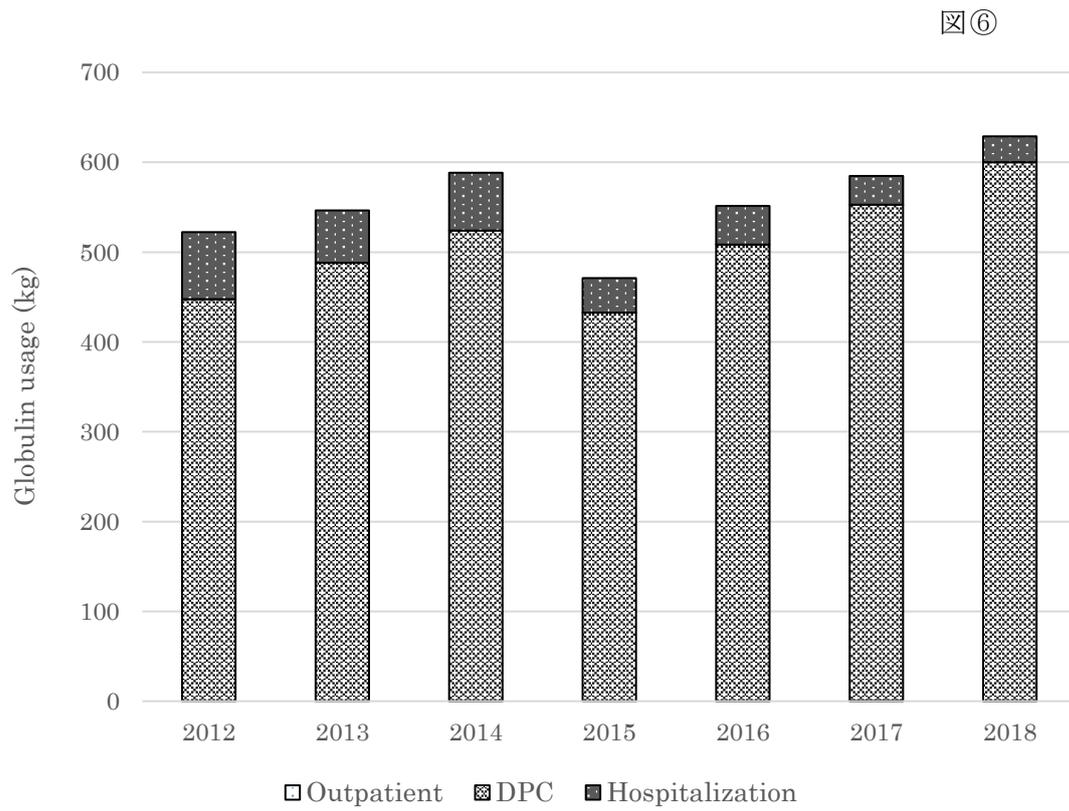


④KD 治療に対するグロブリン使用量の変化

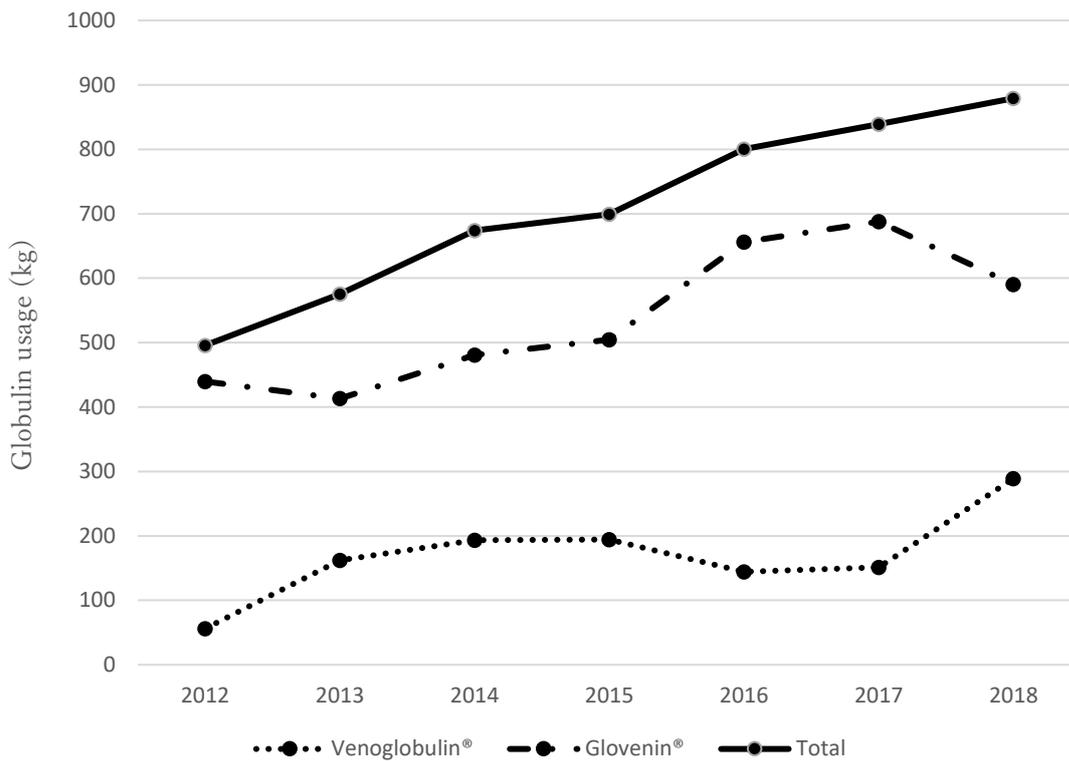
製剤濃度別に使用量の変化をみると、2018年に5%から10%製剤へ32%切り

替えられていた。診療形態別に変化をみると外来はほとんどなく(0.006%)DPCが95%をしめていた。総使用量は7.5%の増加が見られた。(図⑤図⑥)





図⑧



⑤CIDP 治療に対するグロブリン使用量の変化

CIDP の「筋力低下の改善」、および「運動機能低下の進行抑制」に対し適応認可を取得しているグロベニン®とヴェノグロブリン®の 2 製剤について CIDP に対する製剤別使用量、合計使用量、医療形態別使用量の各々について分析した。

1. 製剤別使用量と合計値の変化

グロベニン®は認可を取得した 2016 年に使用量が大きく増加していた。またヴェノグロブリン®も進行抑制の認可と 10%濃厚製剤の上市が重なった 2018 年に非常に大きく増加していた。しかし、2 製剤の合計値をみるとお互いの増減が打ち消され、どちらの年も目立った増加はなく輸入製剤のハイゼントラ®やピリビジェン® (計 15507 g) を合わせても有意な増加は見られなかった。図⑦⑧

2. 各診療形態における製剤別使用量の変化 図⑨

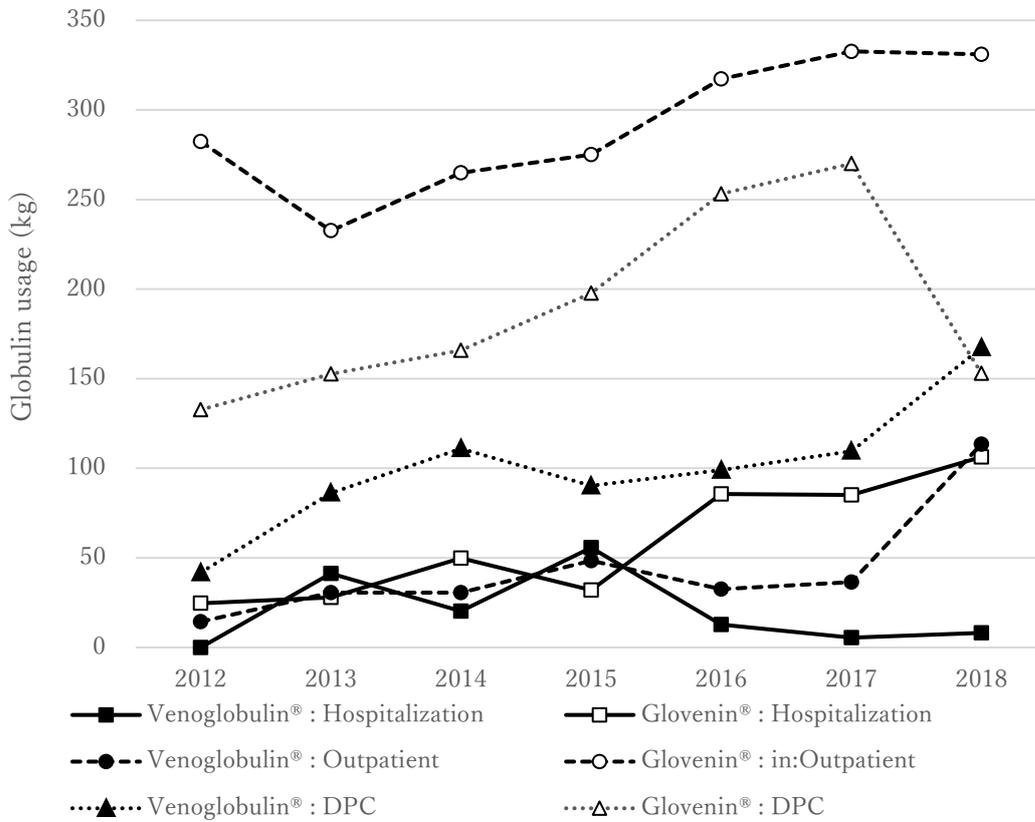
2016 年 (グロベニン®が初めて CIDP の進行抑制に対する認可を得た年) と 2018 年 (ヴェノグロブリン®の同認可の取得と 10%濃厚製剤の上市が同時に行われた年) の使用量の変化について着目した。

外来：2016 年グロベニン®、2018 年ヴェノグロブリン®どちらも認可取得年に非常に大きく増加していた。

DPC：2016 年は 2 製剤ともに大きな増加はみられなかった。2018 年はヴェノグロブリン®が大きく増加したが ($p < 0.01$) グロベニン®は大きく減少した ($P < 0.01$)。

入院：2016 年グロベニン®は、非常に大きく増加した ($P < 0.01$) がヴェノグロブリン®は減少した。2018 年は、10%製剤が上市し、外来治療が可能になっているにもかかわらず 2 製剤共に増加した。

図⑨



3. CIDP 進行抑制に対する投与速度(時間)の比較

表①は、CIDP の進行抑制に対して認可を取得している 4 剤について、体重 50Kg の患者の場合の投与最低必要時間等を表したものである(準備等の時間は含まれていない)。グロベニン®5%は 2 日に分けて投与した場合、初日に 3.2 時間 2 日目に 2.8 時間、1 日で治療する場合は 6 時間必

要である。ヴェノグロブリン®10%は初日 2.2 時間、2 日目 1.4 時間、1 日治療の場合は 3.6 時間必要である。ピリビジェン®は、初日 1.5 時間、2 日目 1 時間、1 日治療の場合は 2 時間必要である。ハイゼントラ®は、1 時間に 50mL 迄という制限があるため初日も 2 日目も 2 時間必要である。

表①

Preparation	Obtained authorization	Sales	Donation blood or not	Dosage used	Annual usage*	Administration rate	The minimum administration time	
							Take two days	Take a day
5%Glovenin®	2016.12	Takeda	Donation blood	1000mg/kg/every 3-4 weeks	869g	First 30 minutes is 0.01 mL / kg / min, then up to 0.06 mL / kg / min. Next time from that speed	day1 : 3.2h day2 : 2.8h	6h
10%Venoglobulin®	2018.2	JB	Donation blood	1000mg/kg/every 3-4 weeks	869g	First 60 minutes is 0.01 mL / kg / min, then up to 0.06 mL / kg / min. Next time from that speed	day1 : 2.2h day2 : 1.4h	3.6h
10%Privigen®	2019.3	CSL	Include non-donated blood	1000mg/kg/every 3-4 weeks	869g	First 30 minutes 0.005 mL / kg / min, then up to 0.08 mL / kg / min, next time from that speed	day1 : 1.6h day2 : 1h	2.6h
20%Hizentra®	2019.4	CSL	Include non-donated blood	20~400mg/kg/every 1 week	1040g	Up to 50 mL per hour	day1 : 2h day2 : 2h	4h

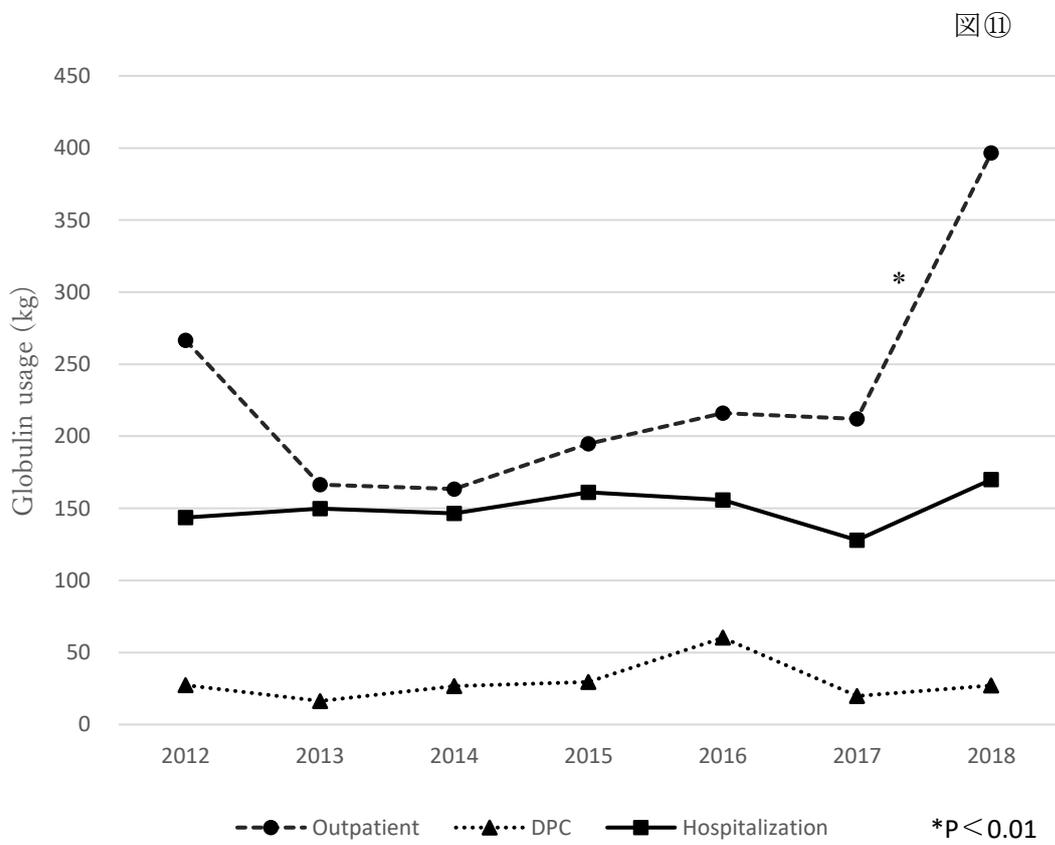
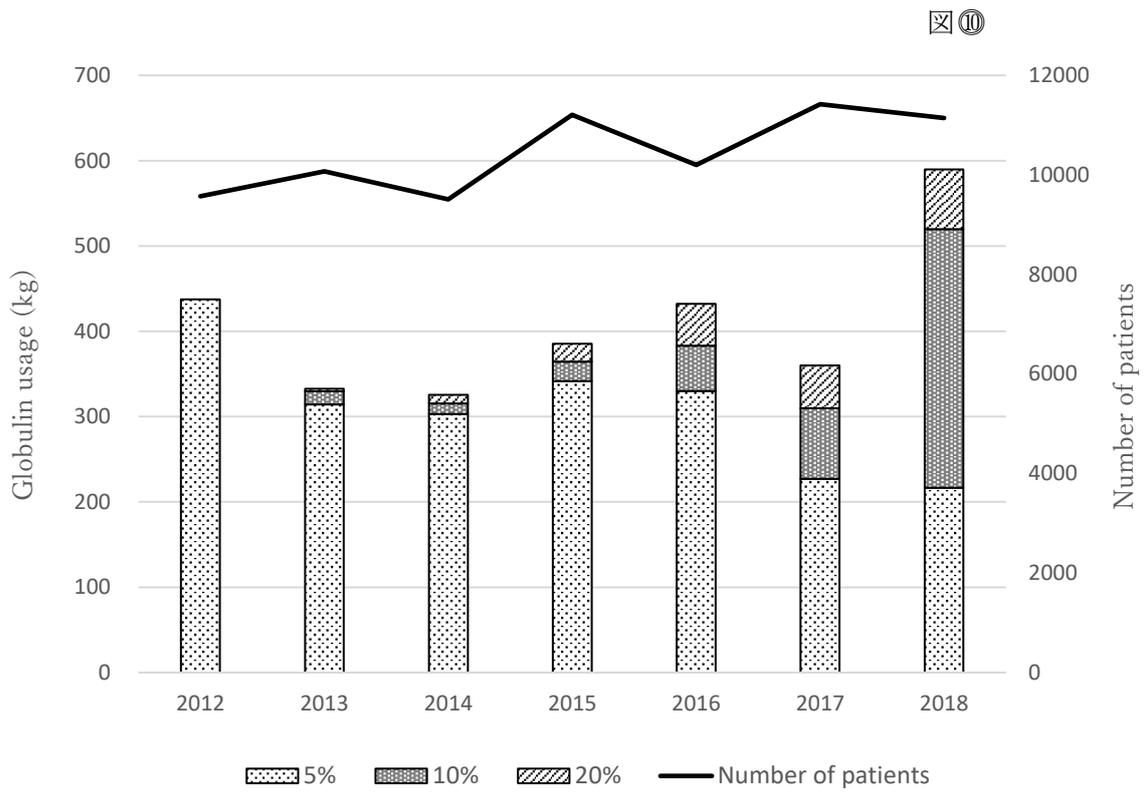
* Maximum annual usage of 50 kg patients

⑥PID/SID に対する濃度別、治療形態別使用量の変化と患者数の変化

図⑩および表②は製剤の濃度別にPID/SIDに対する使用量を表したものである。PID/SIDに対しては、全ての製剤が認可を取得しているので、濃度別に全製剤を分類し合計値を算出した。2018年ヴェノグロブリン®に10%製剤が出たことにより10%製剤のシェアは大きく飛躍し総使用量についても、大きな増加がみられた。20%製剤=皮下注製剤ハイゼントラ®(CSL)の使用量となるが、これにつ

いても、認可のおりた2013年より大きく使用量を伸ばしている。ハイゼントラ®は、唯一在宅投与が可能なグロブリン製剤で、CIDPの進行抑制にも使用されており2014年からの4年間で総使用量が約27倍に増加している。

治療形態別使用量の変化については、10%濃厚製剤の上市を機に外来での使用が急増していた(図⑩)。総患者数については大きな変化は見られなかったが、外来ののべ患者数は急増しており一人当たりの平均使用量は大きく増加していた。



表②

Year	5% (Kg)	10% (Kg)	20% (Kg)	Total (Kg)	Usage per person (g)
2012	43.7	0.0	0.0	43.7	45.7
2013	31.4	15.5	2.8	33.3	33.0
2014	30.3	12.2	10.1 *	32.6	34.2
2015	34.2	22.8	20.9	38.5	34.4
2016	33.0	53.2	48.9	43.2	42.4
2017	22.7	82.4	50.3	36.0	31.5
2018	21.7	302.9 *	70.3	59.0 *	53.0 *

*P<0.01

D. 考察

① IgG2 および KD に対する使用量の変化

IgG2 については、濃厚製剤への切り替えが行われており、外来への患者の移行は認められたが、使用量全体の増加はみられなかった。また、KD については、外来への移行は見られず、濃厚製剤への切り替えは DPC または入院において行われていたが KD の場合は、患者の多くが乳幼児であるため治療時間を短縮する目的で切り替えられたものと考えられる。全体使用量の増加も有意なものではなかった (P=0.52)。以上の結果よりこの 2 疾患は、グロブリン不足を引き起こした直接の要因ではないと考えられた。

② CIDP 進行抑制に対する使用量の変化

今回の国内グロブリン需要量の急増について、直前に進行抑制の適応が認可された CIDP の使用量が影響していると言われてきた。確かに、認可を取得した直後、その製剤の使用量は増加していた。しかし、他方の使用量がその分減少しており、合計値については、有意な増加にはなっていない。診療形態の切り替えにつ

いては、先行研究「難治性免疫性神経疾患における高額薬剤の使用について—包括医療において負のインセンティブが働いているか」にみられるように DPC 入院は、採算分岐点まで入院を引き延ばさなければ採算が合わないという問題があったので、それを避けるために外来への切り替えが積極的に行われたものと考えられる。しかし、出来高制入院や外来については、薬剤、診療形態の切り替えは見られず、10%ヴェノグロブリン®の上市は使用量全体にあまり影響を及ぼしていなかった。以上の結果より CIDP の使用量も直接の要因ではないと考えられる。

③ 濃厚液開発による診療形態の変化と新しい治療ニーズの創生

濃厚製剤の開発や点滴速度の高速化によって CIDP や PID/SID の診療形態は、入院から外来、さらに在宅へと変化していた。とくに、PID/SID においては、10%製剤の上市後、外来での一人当たりの使用量が急増していた。これは、継続的治療が必要な患者にとって入院治療は日常生活の大きな妨げになっていたが治療の外来化、在宅化が進んだことによりあらたな治療ニーズが創生されたことを物語っ

ている。

治療時間の短縮化は、市場競争において重要な因子で、それは濃厚製剤の開発や、投与時間の高速化に大きく影響される。新しく認可を取得した CSL のピリビジェン®10%は、国産のグロベニン®5%に比べ投与に要する時間が約3分の1で、グロベニン®では、3時間の外来が2回必要な治療が2時間の外来1回で完了する。ピリビジェン®は、PID/SID に対する治療にも認可を取得しており、継続的治療に一回 20 g を投与する場合、グロベニン®5%は 183 分(約 3 時間)最低必要であるが、ピリビジェン®は、61 分(約 1 時間)で治療が完了する。

今回、CIDP において新たな治療ニーズが生まれなかったのは、1999 年、先に認可を取得したグロベニン®5%が 90%市場を押さえており、その後もシェアを守り続けたためだと考えられる。今後、グロベニン®に 10%製剤が開発されたり外来においてヴェノグロブリン®10%製剤やピリビジェン®10%製剤がシェアを広げたりしてくると PID/SID と同じく進行抑制治療に新たなニーズが創生されることが考えられる。

継続的治療には多くのグロブリンが消費されることも重要なポイントである。他の疾患の症状改善に対する投与用量は、400mg/kg×5 日間となっているものが多く、標準的な男性では(体重を平均体重 61.9kg と仮定すると)約 124 g 程度である。

しかし、CIDP の進行抑制や PID/SID の継続的治療投与は、1000 mg/kg 体重 または 200~600mg/kg 体重を 3~4 週間隔で投与するため、標準的な男性の場合 CIDP で年間最大 1076 g、女性の場合は 885 g 使用することとなる。仮に CIDP 全ての患者が 3 週間おきに進行抑制治療を

行ったと仮定すると、(平成 30 年度の患者数 4315 人、男女患者比 1.6 : 1) 年間約 4.3 t の消費となり現在の国内総使用量の 3 分の 2 以上の量になる。SID/PID の患者についても母数が多いことや、年々患者数が増加していることを考慮すると今後さらなる需要増加が予測される。

海外でも CIDP、PID/SID 患者のグロブリン使用量の急増が注目されている。アメリカでは PID/SID の使用量だけでも 2012 年からの 6 年間で 1.25 t 増加している。海外企業は、多額の設備投資に乗り出しており米国の血液産業ビジネスは 2024 年までに約 4 兆 8100 億円に達すると推計されている。

E. 結論

今回の分析でグロブリン使用量急増の主な要因は、濃厚製剤の上市による治療時間の短縮化であることが判明した。我が国のグロブリン需要量は、今後ますます増え続けることが想定されるがそれに対してどのような対策をたてるかは重要な課題である。血漿の不足に対する対応策は概ね次の 3 つが考えられる。

- ①日赤が今まで通り採血事業を独占的に運営し事業改善によって必要量を収集する。
- ②第二採血所を設立し、日赤以外の施設が運営する採血所で血漿収集に力を入れ、必要量を確保する。
- ③不足分のグロブリン製剤を海外から輸入する

まず、日赤が事業の改善を図り、血漿収集の効率化に力を入れる案であるが、今後、このまま使用量が増大すると、収集力には限界があるので抜本的な改革を考え

なければ解決には至らない。また、適正使用を推進し使用量を調節する対策も並行して進める必要がある。

次に、第二採血所設立案であるが、これについても課題は多く、設立、運営の経済的負担や今後の見通しを考えると現実的に難しい。日本の国民が日赤以外の採血所に行く動機付けを作ることも大きな課題の一つであるため、米国で認められている売血制度の導入について海外企業から要請を受けることも想定しておかなければならない。また、有償採血を導入した場合、無償採血のドナーが減少し輸血製剤事業に影響が及ぶ危険性が有ることも考えておく必要がある。海外では、有償採血の制度を認めたことによって、無償採血の事業が立ち行かなくなっている国々も出てきている。

さらに、不足分を輸入で賄う方法であるが、海外は 20%の皮下注製剤の開発や点滴速度の高速化に成功しており国内製剤よりも競争力において大きく勝っている。日本の場合、成分採血にはコストがかかるため、全血採血から血漿を採取する方法が好まれるが、点滴速度を上げるためには成分採血に切り替える必要がある。全血採血と同じ規定で成分採血をしている限り、コストの低減は難しく、利便性の面で競争力が劣っているため、適応症認可を受けた海外製剤は急速に日本市場に浸透している。今後、輸入を進めると海外製剤に需要が集中し、国内産の血漿で利便性の劣る国内製剤を製造し続けることに矛盾が生じてくることも考えられる。製造技術や品質、製造コストなどの面で優れていることを考慮すると今後は、海外のプラントに委託して製造する動きも出てくるかもしれない。

しかし、海外企業の生産能力や抽出率が明らかにされていない限り、日本の血

漿で作られたものが 100%日本に戻ってくるという保証はない。また、新しく改定された「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」31 年度版において、国内産原料血漿の配分決定に関して「公正かつ透明な」審議を踏まえるという重要な文言が敢えて消されていることも気になる。

製造を海外に頼る体質を作ってしまうと国内企業の脆弱化を招き、災害時の安定供給にも対応できなくなるばかりか、今後世界的にグロブリンが不足した場合、海外から調達することが困難になることも想定される。海外では、そういう事態を回避するため使用量を需要量とみなさず、適正使用を徹底し、生産可能量から割り出した数字で需給計画を立てている国が増えている。血液産業が過熱したアメリカの売血で集めた血漿に頼っている現状を危惧し、国内自給に切り替える政策をとっている国も少なくない。

今、日本は、血液事業において大変大きな岐路に立たされている。我が国が今後どのような方針を選択するべきか、大変難しい問題であるが世界的に血漿が不足している以上、使用量の適正化は喫緊の課題であろう。海外であまり認可がみられない CIDP 進行抑制や、PID/SID のような継続的使用については、特に使用ガイドラインの作成を急ぎ過剰使用が行われないよう対策を急ぐべきである。また、海外の白熱化した血液産業ビジネスに需要を煽られることが無いよう、適応症認可を決定する際にも十分な論議をつくり、医療費の限界をも踏まえて慎重な判断をするべきである。将来にわたって、安全な血液製剤が安定的に供給できるよう、今、賢明な選択が求められている。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

学会発表

1, グロブリン製剤の需要と適正使用に関する研究

菅河真紀子（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科）、河原和夫和夫（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科）
2020年5月19日 日本輸血細胞治療学会

2, 我が国の今後の血液事業体制に関する研究

菅河真紀子、河原和夫、松井健、長谷川久之、小暮孝道、熊沢大輔（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科）、金谷泰宏（東海大学）2019年10月23-25 日本公衆衛生学会

3, E型肝炎の感染状況と施策に関する一考察

菅河真紀子（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科）、河原和夫和夫（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科）佐川公矯（福岡県赤十字血液センター）2019年10月2-4 第43回日本血液事業学会

4, 血漿分画製剤の安定的供給 Mini-Pool Fractionation 方式の検証

菅河真紀子（東京医歯大 医歯学総合研究科）河原和夫（東京医科歯科大 大学院医歯学総合研究科）谷慶彦（大阪府赤十字血液センター）2018年10月 日本公衆衛生学会

5, ドイツに学ぶ血液事業政策

菅河真紀子（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科）2018年10月第42回日本血液事業学会

6, 採血基準における ALT の cut off 値に関する分析

菅河真紀子（東京医科歯科大学医歯学総合研究科）、河原和夫（東京医科歯科大学医歯学総合研究科）2017年10月 日本公衆衛生学会

7, 血液事業に対する国民の意識について

菅河真紀子（東京医科歯科大学 医歯学総合研究科）河原和夫（東京医科歯科大 医歯学総合研究科）池田大輔（東京医歯大 医歯学総合研究科）佐川公矯（福岡県赤十字血液センター）2016年8月1日 第40回日本血液事業学会

8, 市町村の献血推進活動に関する論点

菅河真紀子（東京医科歯科大 医歯学総合研究科）、河原和夫（東京医科歯科大 大学院医歯学総合研究科）2015年8月1日 第39回日本血液事業学会

論文発表

1, Makiko Sugawa, Kimitaka Sagawa, Katsunori Oyama, Tomoko Henzan, Kazuhiro Nagai, Kazunori Nakajima, Kazuo Kawahara: Increased use of immunoglobulin preparations and its factor in Japan. Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy, 67(1):9-20, 2021

2, Kazuhiro Nagai, Makiko Sugawa, Yasushi Miyazaki, Kazuo Kawahara: Crisis Management of The Supply Chain of Blood Products in Japan. Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy, 66(4):634-642, 2020

3, Daisuke Kumazawa, Makiko Sugawa, Kazuo Kawahara: Assessing blood donation applicant characteristics to optimize the promotion of apheresis. Journal of Medical and Dental Sciences. vol.67, 2020

4, 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. 65:89-98, 2018

5, 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.

H, 知的財産権の出願・登録状況
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

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
Makiko Sugawa, Kimitaka Sagawa, Katsunori Ohyama, Tomoko Henzan, Kazuhiro Nagai, Kazunori Nakajima and Kazuo Kawahara.	Increased use of immunoglobulin preparations and its factors in Japan.	Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy.	Vol.67, No.1	9-20	2021
Kazuhiro Nagai, Makiko Sugawa, Yasushi Miyazaki, Kazuo Kawahara	Crisis Management of The Supply Chain of Blood Products in Japan	Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy	66(4)	634-642	2020
Daisuke Kumazawa, Makiko Sugawa, Kazuo Kawahara	Assessing blood donation applicant characteristics to optimize the promotion of apheresis	Journal of Medical and Dental Sciences.	vol.67	41-49	2020
Handa Yutaro, Ugajin Tsukasa, Igawa Ken, Hamamoto Hidetoshi, Kobayashi Katsunori, Komatsuno Takao, Yamamoto Toshinori, Kawahara Kazuo, Yokozeki Hiroo.	STAT6 decoy oligodeoxynucleotide (ODN)-containing ointment more potently inhibits mouse skin inflammation when formulated with ionic liquid technology than as a traditional Vaseline ointment	ALLERGOLOGY INTERNATIONAL	68 (3)	380-382	2019