

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 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アによる問診や、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は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乘せしているのか、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

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