

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。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

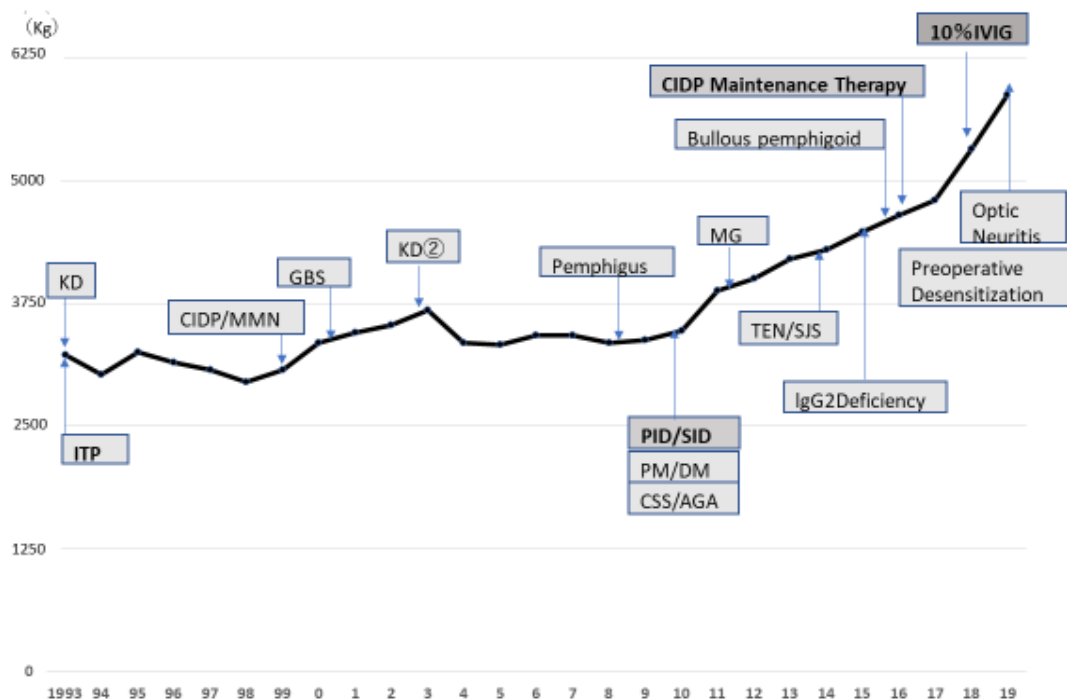
化は見られなかったが PID/SID は、大きく増加していた。CIDP については、連続的增加傾向にあったものの、運動機能低下の進行抑制に各製剤が認可をとった 2016 年(グロベニン®)2018 年(ヴェノグロブリン®)はともに有意な増加は見られなかった。

③IgG2 治療に対するグロブリン使用量の変化

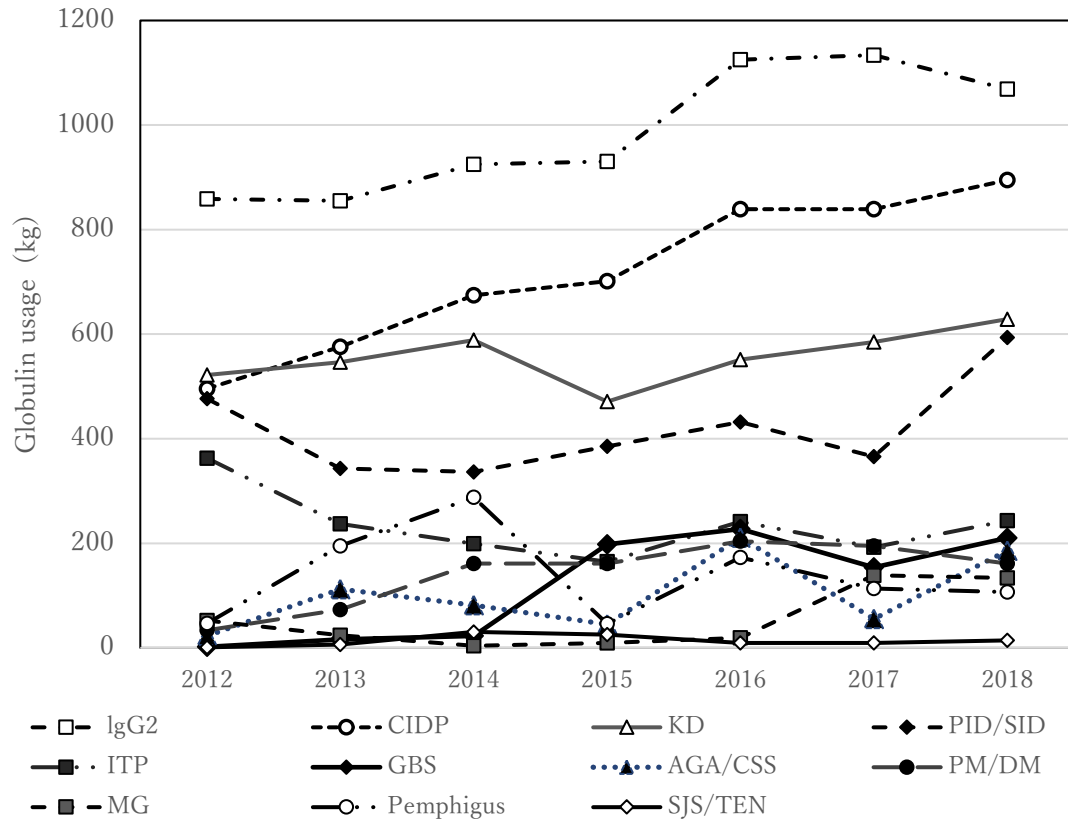
製剤濃度別に使用量の変化をみると、2018 年に 5%から 10%製剤へ約 40%が切り替えられていた。診療形態別に変化をみると外来が増加し DPC や出来高制入院が減少していた。しかし、使用総量には増加は見られず、むしろ減少していた。

(図③図④)

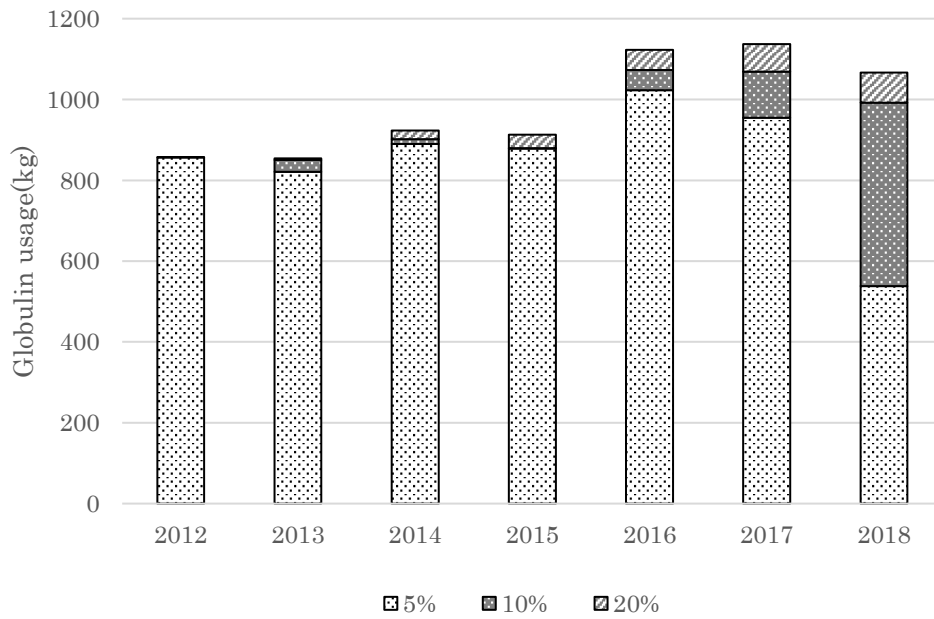
図①

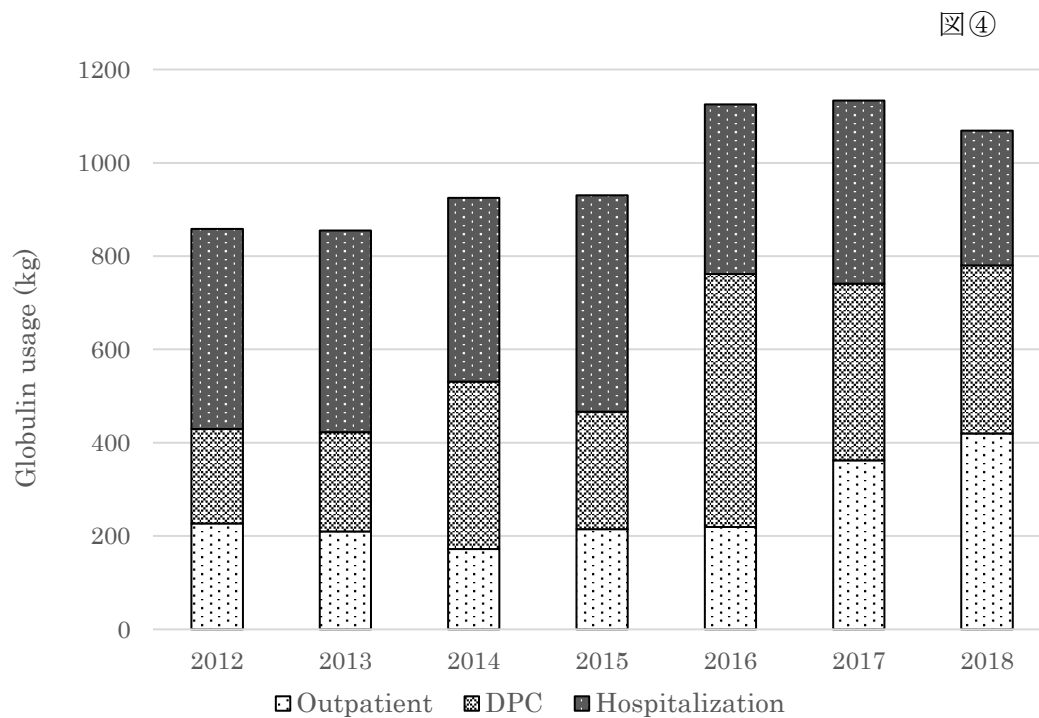


图②



图③

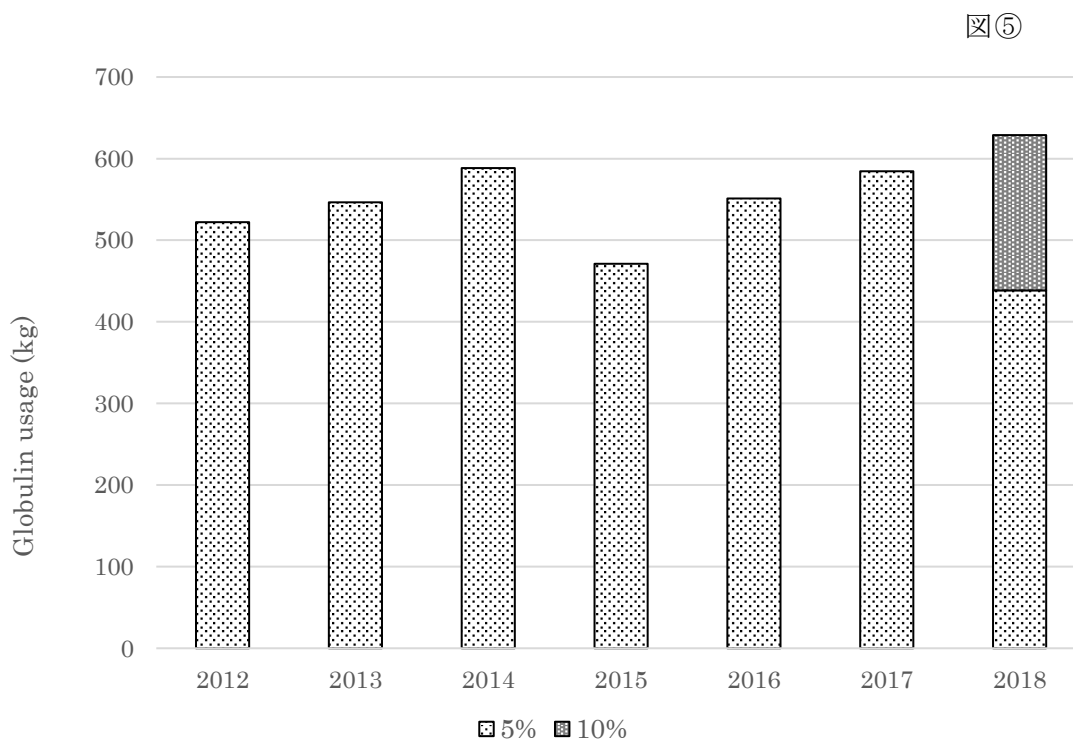


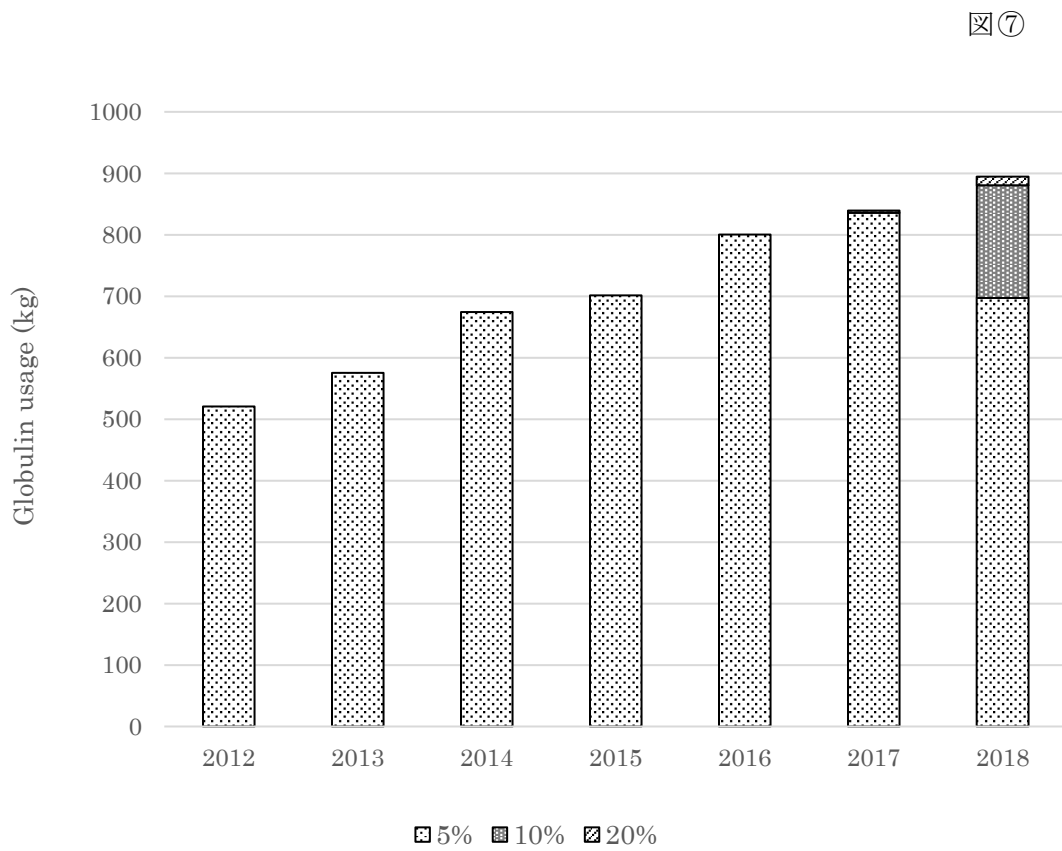
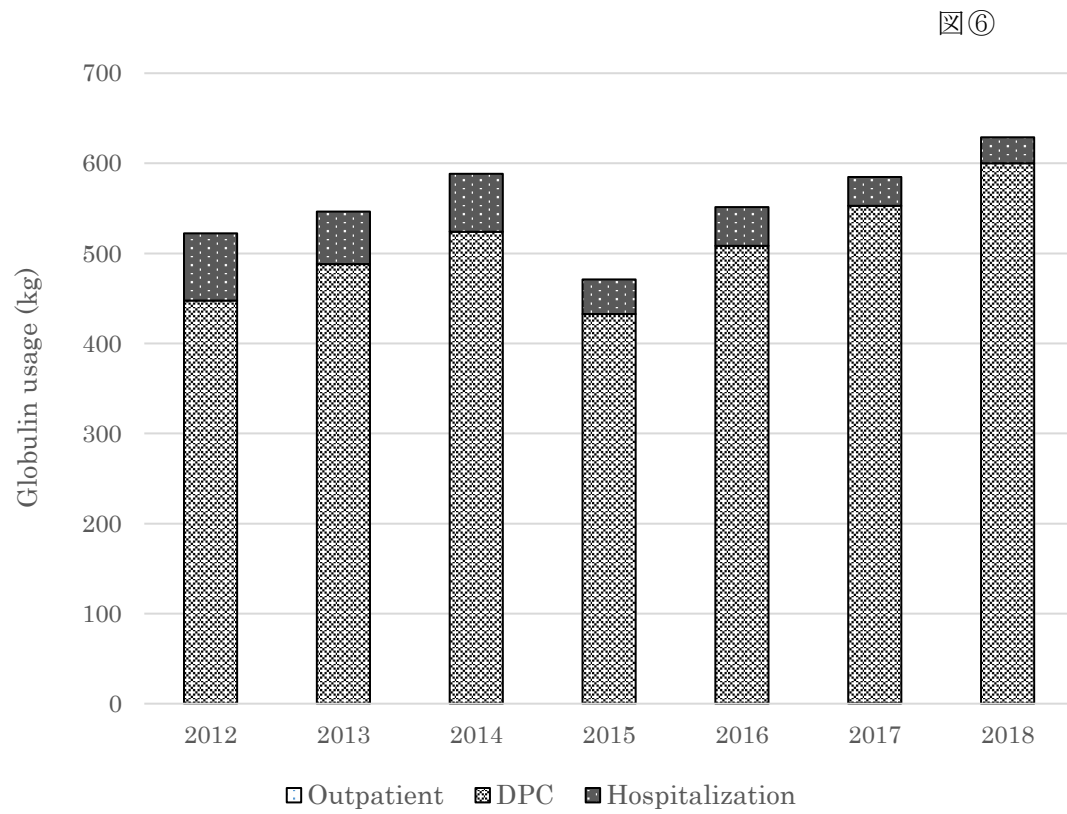


④KD 治療に対するグロブリン使用量の変化

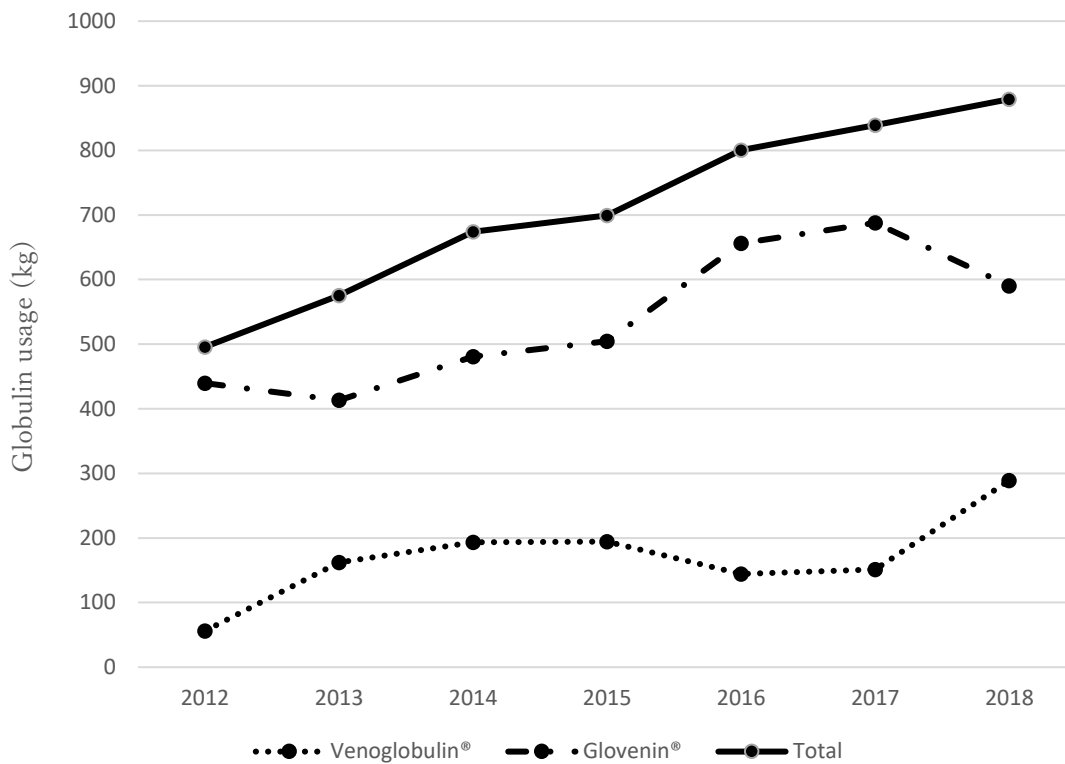
製剤濃度別に使用量の変化をみると、2018年に5%から10%製剤へ32%切り

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

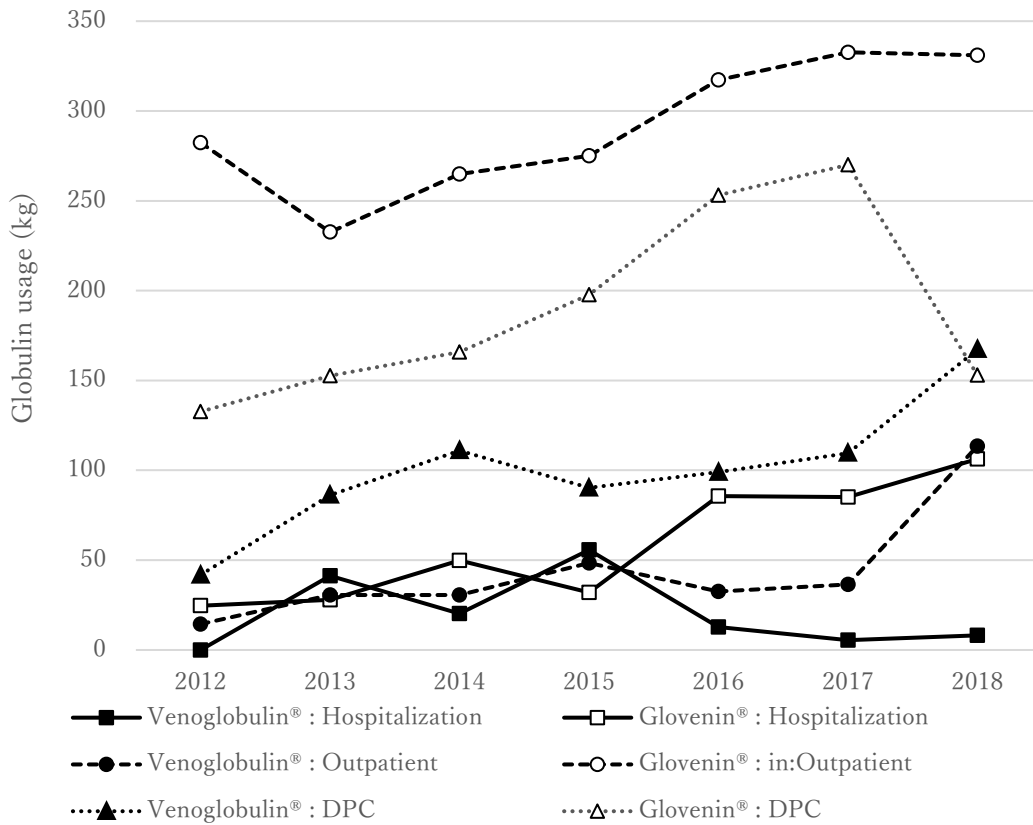
2016 年 (グロベニン®が初めて CIDP の進行抑制に対する認可を得た年) と 2018 年 (ヴェノグロブリン®の同認可の取得と 10%濃厚製剤の上市が同時に行われた年) の使用量の変化について着目した。

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

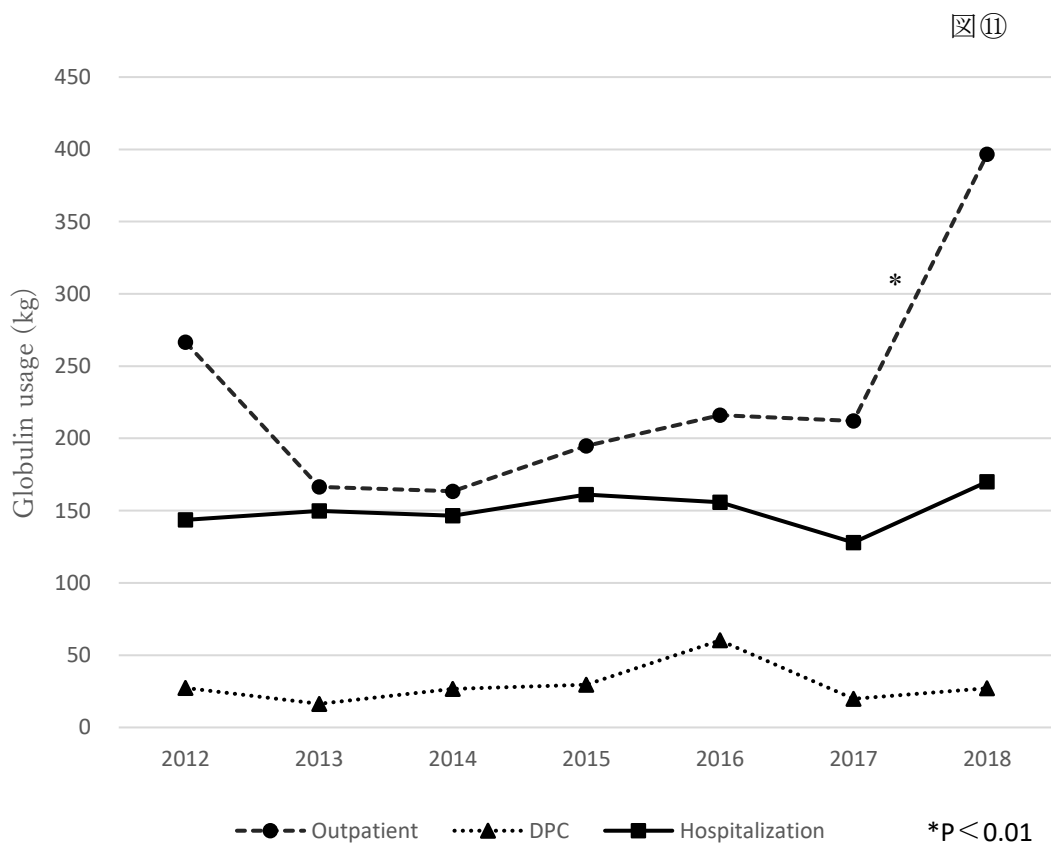
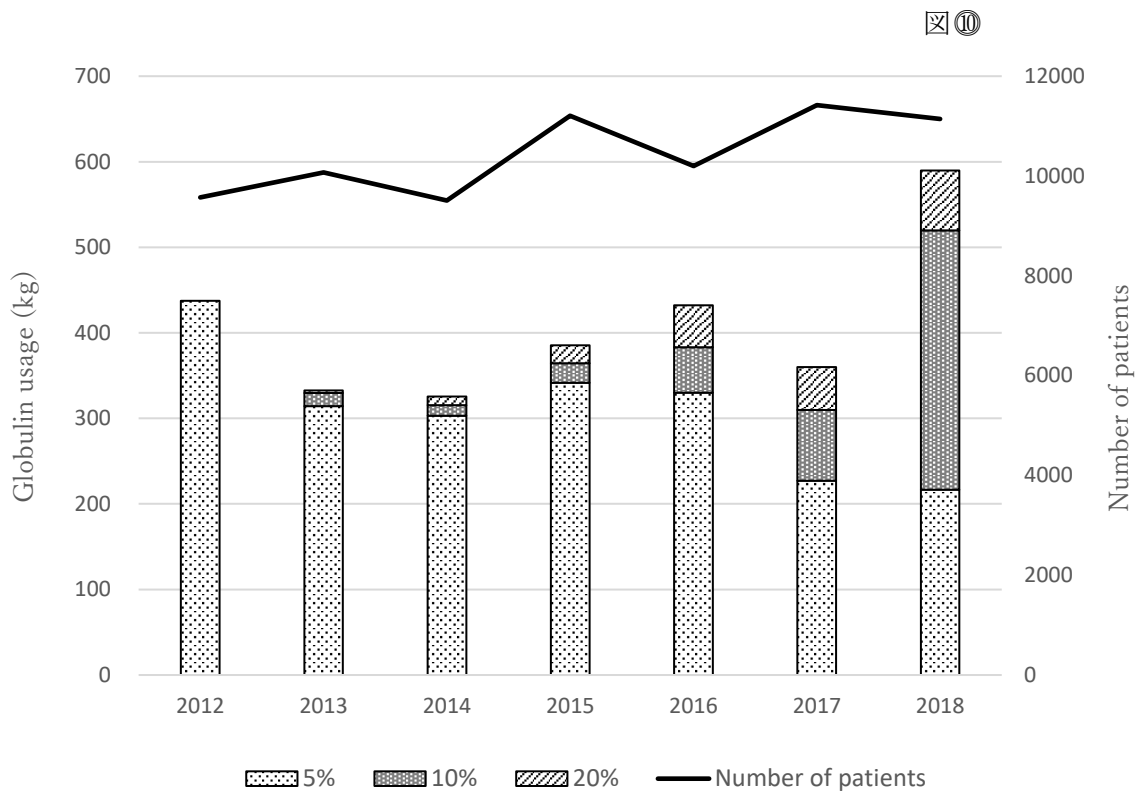
* Maximum annual usage of 50 kg patients

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ため、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