

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

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

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、加えて若年層を中心に献血離れは、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。

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なければならない。

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「慢性炎症性脱髄性多発神経炎；Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy（以下、CIDP と

する。)」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

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。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

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分析した。

原料血漿採取方法の安全性については、生物由来原料基準、欧州薬局方、米国連邦規則集、米国薬局方、FDAのNATガイドライン、PPTA (Plasma Protein Therapeutics Association)ガイドライン、欧州医薬品庁ガイドライン等の文書を確認した。また、NAT (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。併せて血漿分画製剤用の血漿を採漿している武田薬品工業、CSL ベーリング、グリフォルスなどのメーカーに対してアンケート調査を実施し、実態を調べた。

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。

### C. 結果

血漿成分献血者数が多い献血施設としては、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、京都市、神戸市、広島市、川崎市、宇都宮市、札幌市、新潟市、甲府市、千葉市、武蔵野市、熊本市、柏市、岐阜市、浜松市、北九州市、立川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。人口減少が叫ばれる中、これら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った。

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、福井市、秋田市、長崎市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。

また、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 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。上記の都市がこの採漿形態に該当する。

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（プール対アフエレーシス、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、アフエ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、わが国同様、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。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。

わが国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ところからも分かる。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  $10^{3\sim5}$  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・除去不活性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

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ぬ。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的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、わ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。

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。

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乗せして製造・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があるか検討する場合、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

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。

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。

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られる。

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, Kazuo Kawahara: Assessing blood donation applicant characteristics to optimize the promotion of apheresis. Journal of Medical and Dental Sciences.vol.67,2020

##### (2) 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

#### 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