WHO 必須医薬品モデルリストに見る血漿分画製剤の位置付けの歴史的変遷と現状

坂上裕一郎,^{*,a,b} 津谷喜一郎^a

The Historical Changes in the List of Plasma Fractionation Products Placed on the WHO Model List of Essential Medicines

Yuichiro Sakagami^{*,a,b} and Kiichiro Tsutani^a

^aDepartment of Drug Policy and Management, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
The University of Tokyo; 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan;
and ^bCSL Behring K.K.; KDX Toyosu Gransquare, 1-7-12
Shinonome, Koto-ku, Tokyo 135-0062, Japan.

(Received December 19, 2012; Accepted October 28, 2013; Advance publication released online December 25, 2013)

The purpose of this study was to summarize the historical changes in the list of plasma fractionation products (PFP) placed on the Model List of Essential Medicines (EML) issued by the World Health Organization (WHO). PFP such as albumin, blood coagulation factors, and immunoglobulins are derived from blood collected from thousands of people. PFP have been listed since the first edition of the EML (1977). However, the PFP listed on the EML have changed dramatically because EML's selection process has changed from experience-based to evidence-based. For example, albumin, which had been listed since the 2nd edition (1979), was deleted in the 11th edition (2000) because of the uncertainty of its efficacy. Human immunoglobulin normal, which had been deleted from the 13th edition (2003), was relisted in the 15th edition (2007). Moreover, the WHO has issued several resolutions and guidelines regarding PFP production, quality, and safety in order to promote the establishment of blood programmes in every nation. The focus of WHO's EML selection process has changed over 30 years. In the 20th century, WHO mainly focused on PFP efficacy, quality, and safety problems. However, currently the focus is on the problem of PFP accessibility, especially in developing countries. Therefore, it would be important to know how to capitalize on established knowledge and production technology to increase the accessibility of PFP worldwide.

Key words—plasma fractionation product; WHO Model List of Essential Medicines; history; blood programme; blood product

はじめに

血漿分画製剤は、人の血液中の血漿タンパク質という限られた資源を分離、精製して作り出される医薬品である。血漿という1つの原材料を利用して、重症熱傷や大量出血等の重篤な疾病から、血友病を始めとする様々な希少疾病に至るまで、幅広い種類の血漿分画製剤が生み出される。この血漿分画製剤は、1941年に開発されたアルブミン以来、70年以

上の歴史を持つ。¹⁾

その一方で、血漿分画製剤は、数多ある医薬品の中でも議論の多い (controversial) ものの1つである。非加熱の血液凝固因子製剤によって多くの血友病患者が HIV に感染した事件、²⁾ またフィブリノゲン製剤や血液凝固第 IX 因子製剤による HCV への感染の問題³⁾ など、血漿分画製剤は、日本における薬害の原因として大きな社会的問題となった。血漿分画製剤が議論を呼ぶのは、有限な人の血液を由来にする医薬品であるということ、そして、その使用による病原体伝播の可能性が完全には否定できないという2つの特性を持つからであろう。

有用性が認識されながらも、議論の多い血漿分画製剤は、国際社会の中でいったいどのように位置付けられてきたのであろうか。本稿では、世界保健機関 (World Health Organization; WHO) の発行する

The corresponding author, Sakagami Y., is a graduate research student at the Department of Drug Policy and Management, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, and an employee of CSL Behring K. K.

^a東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学 (〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1), ^bCSL ベーリング株式会社 (〒135-0062 東京都江東区東雲 1-7-12 KDX 豊洲グランスクエア)

*e-mail: ysakagami-ky@umin.ac.jp

必須医薬品モデルリスト (Model List of Essential Medicines; EML) に掲載された血漿分画製剤の歴史分析を通じて、その国際的な変遷を明らかにする。EML は限定された数の医薬品リストとして世界的な評価を持つものであり、血漿分画製剤は EML にその発行当初から掲載され続けてきた医薬品である。

そこで本稿は、まず血漿分画製剤がいかなる特徴を持った医薬品であるかについて説明する。第 2 に、WHO の必須医薬品モデルリストが発行された背景とその内容の概略について述べる。第 3 に、血漿分画製剤の EML における掲載の歴史的経緯をレビューする。第 4 に、EML のほかに、血漿分画製剤を対象とする WHO の決議やガイドライン等にどのようなものがあったのかを整理する。最後に、EML における血漿分画製剤掲載の歴史や WHO から発行された決議・ガイドラインなどを踏まえ、血漿分画製剤事業を取り巻く環境とその課題について、日本の状況と併せて考察した。

1. 血漿分画製剤の特徴とその歴史

血漿分画製剤は、血液製剤の 1 つである。血液製剤は大きく分けて、全血製剤、赤血球や血小板、新鮮凍結血漿等の血液成分製剤、そしてアルブミン、人免疫グロブリン、血液凝固因子等の血漿分画製剤の 3 群に大別される。⁴⁾ WHO の「血液・血液成分・血漿分画製剤の採取、調製並びに品質管理に関する基準」(以下、WHO 基準)では、全血製剤と血液成分製剤を「単一ドナーからの原料による製剤」(single-donor materials)として一括りにして扱い、一方で血漿分画製剤を「大量にプールされた原料による製剤」(large-pool products)として区別している。⁵⁾

血漿分画製剤は、血液中の約 55 パーセントを占める血漿のタンパク質を原料として製造される医薬品である。全血製剤や血液成分製剤とは違い、多くの血漿分画製剤の有効期間は 2 年以上と長いため、⁶⁾ 一般的な医薬品と同様に流通している。

血漿分画製剤の製造には一般的に遠心分離機が利用され、血漿を分離・精製していくプロセスの中で、アルブミンや人免疫グロブリン、血液凝固因子など多種多様な医薬品が生み出される。Bertolini らにより編集された“Production of Plasma Proteins for Therapeutic Use”などを基に、血漿分画工程のアルゴリズムを Fig. 1 に示す。⁷⁻⁹⁾

この 1 つの原材料から、同一工程を経て、複数の製品が生み出されるという仕組みからできる製品を「連産品」と呼ぶ。これは原油を分留してガソリンや重油、軽油など様々な製品を生産するプロセスに似ている。¹⁰⁾

WHO の発行する EML や「血漿分画製剤の製造・管理・規制のための推奨事項」などを参考に、血漿分画製剤の分野、種類、分画される工程とその用途について Table 1 にまとめた。^{7,11,12)}

血漿分画製剤誕生の歴史は、1941 年にハーバード大学教授の Edwin J Cohn が低温エタノール分画法を確立したことに遡る。そして、その際に製造されたアルブミン製剤が 1941 年の日本軍による真珠湾攻撃の米軍負傷者に対して使われたのが、本格的に使用された最初とされている。¹⁾

2. WHO 必須医薬品モデルリストとは

WHO による最初の EML は 1977 年に発行された。その後、概ね 2 年に一度、その改訂版が発行されている。現時点では、2011 年に発行された第 17 版が最新である。第 1 版から第 11 版までは、“Model List of Essential Drugs” (EDL) という名称であった。しかし、英語圏外の人々にとって“drugs”という言葉には違法薬物 (narcotic or illicit substances) の意味が含まれることが多いことから、第 12 版より現在の名称へと変更された。¹³⁾

EML が作成された歴史的な背景としては、1970 年代に発展途上国を中心とした国際保健において、健康における平等と基本的ヘルスニーズが議論されたことによる。¹⁴⁾ その後、EML のコンセプトは医薬品の「合理的使用」に発展し、発展途上国のみならず先進国も含めた、全世界に通用するモデルプロダクトであり、モデルプロセスとなった。¹⁵⁾

2002 年以降、EML における必須医薬品は「人口の優先度の高いヘルスケア・ニーズ」を満たす医薬品と定義されており、これは“Global Burden of Disease”の考え方が取り入れられたものである。¹⁴⁾ EML に掲載される必須医薬品の選択の基準は、1) 疾病有病率 (disease prevalence), 2) 有効性と安全性のエビデンス (evidence on efficacy and safety), 3) 相対的費用対効果 (comparative cost-effectiveness) である。¹⁶⁾

EML に掲載された医薬品数は、第 1 版の 204 種から、第 17 版においては 358 種まで増加してい

Fig. 1. Algorithm Showing Blood Plasma Fractionation by the Cohn Cold Ethanol Fractionation Method

る.¹⁷⁾ 現在、血漿分画製剤が掲載されている箇所は、大分類“11. 血液製剤と血漿代用液：Blood products and plasma substitutes”中の“11.2 特殊用途の血漿分画製剤：Plasma fractions for specific use”の分類項目、及び大分類“19. 免疫製剤：Immunologicals”中の“19.2 血清と免疫グロブリン：Sera and immunoglobulins”の分類項目である。EMLに掲載された医薬品の推移については、WHOのウェブサイト上でExcelシートにまとめられたものがダウンロードできる。¹⁷⁾

3. EMLに掲載された血漿分画製剤の変遷

前述したように、血漿分画製剤は、EML第1版(1977)から途絶えることなく掲載され続けている。その歴史を簡略化してまとめたものをFig. 2に示した。

EML第1版に掲載された血漿分画製剤は、“19.2 血清と免疫グロブリン：Sera and immunoglobulins”の分類項目中にある人免疫グロブリン (immunoglobulin, human normal) と抗D人免疫グロブリン (anti-D immunoglobulin) であった。この分類項目

にはその他、狂犬病やジフテリア、蛇毒、破傷風に対する抗毒素血清が掲載されている。¹⁸⁾

EML第2版(1979)では、新たに“11.2 特殊用途の血漿分画製剤：Plasma fractions for specific use”という分類項目が作られ、そこに25%アルブミン (albumin, human normal: injectable solution, 25%)、血漿タンパク (plasma protein, 5%)、抗血友病分画 (antihaemophilic fraction)、血液凝固第IX因子複合体 (factor IX complex)、フィブリノゲン (fibrinogen) が追加された。¹⁹⁾

続くEML第3版(1983)で、血漿タンパクとフィブリノゲンが削除され、²⁰⁾ この第3版以降、EML第10版(1998)までは、アルブミン領域、血液凝固因子領域、人免疫グロブリン領域の3領域が継続して掲載されることになる。

しかし、EML第11版(2000)以降において、EMLへの医薬品の掲載のプロセスが、従来の経験的なアプローチ (experience-based approach) から、2000年代以降にエビデンスに基づくアプローチ (evidence-based approach) に大きく推移したこと

Table 1. Categories, Products, Fraction, and Main Indications of Plasma Fractionation Products (PFP)

Categories	Products	Fraction Process	Main indications
Albumin	Human serum albumin	Fraction V	Volume replacement
Blood coagulant factors	Factor VIII	Cryoprecipitate, Fraction I	Haemophilia A
	Prothrombin complex	Cryo-poor plasma	Complex liver diseases; warfarin or coumarin derivatives reversal
	Factor IX	Cryo-poor plasma	Haemophilia B
	Factor VII	Cryo-poor plasma	Factor VII deficiency
	Von Willebrand factor	Cryoprecipitate	Von Willebrand factor deficiency
	Fibrinogen	Cryoprecipitate, Fraction I	Fibrinogen deficiency
	Factor XIII	Cryoprecipitate	Factor XIII deficiency
	Activated PCC	Cryo-poor plasma	Haemophilia with anti-factor VIII or factor IX inhibitors
Protease inhibitors	Antithrombin	Fraction IV	Antithrombin deficiency
	Alpha 1 antitrypsin	Fraction IV	Congenital deficiency of alpha 1 antitrypsin with clinically demonstrable panacinar emphysema
	C1-inhibitor	Cryo-poor plasma	Hereditary angioedema (HAE)
Anticoagulants	Protein C	Cryo-poor plasma	Protein C deficiency
	Fibrin sealant	—	Topical haemostatic/healing/sealing agent
Immuno globulins	Normal (polyvalent)	Fraction II + III	Replacement therapy in immune deficiency states
	Hepatitis B	Fraction II + III	Prevention of HBV infection
	Tetanus	Fraction II + III	Treatment or prevention of tetanus infection
	Anti-Rho (D)	Fraction II + III	Prevention of haemolytic disease of the new born
	Cytomegalovirus (CMV)	Fraction II + III	Prevention of CMV infection

Fig. 2. Historical Changes in the Plasma Fractionation Products (PFP) on the List of Essential Medicines (EML)

によって、²¹⁾ 血漿分画製剤もその影響を強く受けることになった。

それを示しているのが、1) 2000 年のアルブミン

の削除、2) 2003 年の人免疫グロブリンの削除、3) 2005 年の血液凝固第 VIII 因子、第 IX 因子の削除についての議論、4) 2007 年の人免疫グロブリンの

再掲載，である。

3-1. アルブミンの削除 25%アルブミンは，EML 第2版より継続して掲載され続けてきた医薬品である。さらに，EML 第6版（1990）では，5%アルブミン（albumin, human: injectable solution, 5%）も追加掲載された。²²⁾ しかし，EML 第11版（2000）以降，アルブミン製剤はEMLから完全に姿を消すことになる。

その契機となったのは，1998年に発表されたCochrane Injuries Group Albumin Reviewersによるアルブミンのレビューであった。²³⁾ これはアルブミン製剤の投与が，重篤患者の死亡率にどの程度，寄与しているかを評価したシステマティックレビューである。しかし，その結果は，生理食塩水との比較において，アルブミン製剤の使用がかえって重篤患者の死亡率を上げていることを示していた。そのため，このレビューの結果を受けて，アルブミンはEMLから削除されることになったのである。この削除に至る経緯については，EML 第11版の中の「EML改訂における考察と変更点」の箇所に明記されている。²⁴⁾ この削除によって，“11.2 特殊用途の血漿分画製剤”の分類項目に掲載されている血漿分画製剤は，血友病治療薬である血液凝固第VIII，第IX因子製剤のみとなった。

なお，アルブミンの使用を巡ってはその後も研究が続けられている。例えば，集中治療室における患者に対して，生理食塩水とアルブミンによる輸液蘇生法が与える影響を比較した多施設ランダム化二重盲検試験（The Saline versus Albumin Fluid Evaluation (SAFE) Study）が実施された。その結果，生理食塩水とアルブミンとの間に，28日後の死亡率に有意な差がなかったことが報告されている。²⁵⁾

アルブミンは，今なお，日本も含め，多くの国において使用されており，今後も世界的に需要が伸びることが予測されている。²⁶⁾

3-2. 人免疫グロブリンの削除 EML 第13版（2003）では，第1版より掲載され続けてきた人免疫グロブリン製剤が削除された。その削除事由は，1) 適切なワクチン製剤が既に利用可能であること，2) 人免疫グロブリンがWHOのいかなる標準治療ガイドライン（Standard Treatment Guidelines; STGs）にも含まれていないこと，3) この製剤の品質管理上の問題があること，であった。²⁷⁾ また，こ

の免疫グロブリンの削除には，このEML 第13版より初めて取り入れられた「EMLからの削除のための優先審査手続き」（“Fast-track” procedure for deleting items from the Model List）が適用された。²⁷⁾

その後，この削除に対して，人免疫グロブリンのEML 第14版（2005）への再掲載に向けた申請が，血漿分画製剤の業界団体である血漿蛋白製剤協会（Plasma Protein Therapeutic Association; PPTA）と欧州血漿分画協会（European Plasma Fraction Association; EPFA），そして米国の原発性免疫不全症候群（primary immunodeficiency; PID）の患者組織である免疫不全財団（Immune Deficiency Foundation; IDF）より提出された。²⁸⁾ 申請事由は，人免疫グロブリンは原発性及び続発性免疫不全症候群（primary and secondary immunodeficiency syndromes; PID, SID）の補充治療薬であるというものであった。

しかし，PIDやSIDの治療薬としての必要性は認められたものの，1) PIDやSIDの疾病有病率が低い，2) 人免疫グロブリンの効果を示す十分なエビデンスがない，3) 治療費が非常に高い，という理由から，EML 第14版（2005）における再掲載は見送られた。²⁸⁾

3-3. 血液凝固第VIII因子，第IX因子の削除についての議論 2005年のEML 第14版改訂時には，血友病の治療薬である血液凝固第VIII因子製剤及び第IX因子製剤の，EMLからの削除について議論された。²⁹⁾ 削除が検討された理由は，両製剤が血友病という「希少疾病」の治療薬であるということであった。

結論として，血液凝固第VIII因子及び第IX因子製剤は，希少疾病治療薬ではあるものの，1) 血友病患者に不可欠な救命治療薬であること，そして2) 代替薬であるクリオプレシピテート（cryoprecipitate of whole blood）は，安全性が低く，費用もより高いという理由から，EMLへの掲載の継続が決定された。

しかし，血友病そのものの治療費が高いこと，そして疾病有病率が非常に低く，公衆衛生への関与度が低いことが課題として指摘されている。

3-4. 人免疫グロブリンの再掲載 EML 第15版（2007）の改訂に向けて，2005年に続いて再度，人免疫グロブリンの再掲載を要望する申請が提出

された。³⁰⁾ このときの申請は、国際免疫学会連合 (International Union of Immunological Societies; IUIS) と、原発性免疫不全症候群の国際的患者団体 (International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies; IPOPI) によるものであった。WHO はこの申請を認め、EML 第 15 版 (2007) より人免疫グロブリンは再掲載されることになった。

この再掲載の際に、人免疫グロブリンの掲載箇所は、“Sera and immunologicals” から “Plasma fractions for specific use” に変更されている。また EML 第 16 版 (2009) における改訂では、人免疫グロブリンの主たる適応疾患として PID と川崎病が併記されるようになった。³¹⁾ これらのことから、人免疫グロブリンの使用目的が明確化されたことが、再掲載の事由の 1 つであったことがわかる。

しかし、これ以上に興味深いのは、再掲載の根拠の 1 つとして WHO が、「人免疫グロブリンが再掲載されることによって、人免疫グロブリンだけではなく、他の血漿分画製剤の生産技術や品質、安全性の向上にも寄与する」ことを指摘している点である。^{30,32)} これは「連産品」という血漿分画製剤の特殊性が、WHO によって認識された証左であると考えることができる。

このように、血漿分画製剤は、掲載されていたアルブミン領域、血液凝固因子領域、人免疫グロブリン領域のすべての領域について、EML 第 11 版以降、掲載継続の可否について議論されてきたのである。

4. 血漿分画製剤に対する WHO の決議・ガイドラインなど

EML の血漿分画製剤の掲載箇所には、EML 第 3 版から最新の第 17 版まで、「すべての血漿分画は、WHO 基準を遵守すべき」と併記されているという特徴がある。³³⁾ Figure 3 に示す。この WHO 基準がカバーするのは、ドナーの選定から採血・採漿プロセス、製造施設、製造設備、製造に要する人員、血漿分画製剤のカテゴリー別 (アルブミン・人免疫グロブリン・血液凝固因子) の管理方法、そして各国政府の管理指針にまで至る、幅広い内容である。

また、WHO からは血漿分画製剤を対象とした種々のガイドライン等が発行されており、その対象範囲は、血漿分画製剤の病原体からの安全性の確保³⁴⁾ から good manufacturing practice (GMP) にまで及び、³⁵⁾ 網羅的になっている。

さらに、WHO の最高意思決定機関である世界保健総会 (World Health Assembly; WHA) においては、血漿分画製剤をその対象とする決議が採択されている。まず、1975 年には、無償献血を基本として各国の血液事業を推進すべきという決議を出している。³⁶⁾ また、2010 年の決議では、血液製剤の国内自給を重要な国家目標と位置付けている。³⁷⁾ これらの血漿分画製剤を対象とした主な WHO の決議・ガイドラインなどを一覧にして Table 2 にまとめた。

これらを体系的に整理すると、WHO は、1) EML においてはエビデンスに基づいた血漿分画製剤の有効性を、2) ガイドラインなどにおいては血

<i>Main list</i>	<i>Complementary list</i>	<i>Route of administration, dosage forms, and strengths^a</i>
11. Blood Products and Blood Substitutes (continued)		
11.3 Plasma substitute (continued)		
factor IX complex (coagulation factors II, VII, IX, X, concentrate) (c) (2, 8)		(dried)
		All plasma fractions should comply with the WHO Requirements for the Collection, Processing and Quality Control of Human Blood and Blood Products ^b

Fig. 3. An Example of a Listing in the 3rd Edition of the WHO Model List of Essential Medicines (EML) (1983)³³⁾

Table 2. WHO Resolutions and Guidelines Relating to Plasma Fractionation Products (PFP)

Year of Publication	Title/Descriptions
1975	Twenty-eighth World Health Assembly “Utilization and supply of human blood and blood products” <i>To promote the development of national blood services based on voluntary nonremunerated donation of blood.</i>
1978 (Revised in 1983 & 1994)	“Requirements for the collection, processing and quality control of blood, blood components and plasma derivatives”
2004	“Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products”
2005	Fifty-eighth World Health Assembly “Blood safety: proposal to establish World Blood Donor Day” <i>To establish an annual World Blood Donor Day and to celebrate in on 14 June each year.</i>
2007	“Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation”
2010	Sixty-third World Health Assembly “Availability, safety and quality of blood products” <i>To recognize that achieving self-sufficiency in the supply of safe blood components based on voluntary, non-remunerated blood donation, and the security of that supply are important national goals.</i>
2011	“WHO guidelines on good manufacturing practices for blood establishments”

漿分画製剤の品質や安全性を、3) WHO 決議においては無償献血や血漿分画製剤へのアクセス可能性 (accessibility) といった倫理的な課題を、それぞれ担保するという構図になっていることがわかる。

5. WHO が指摘する血漿分画製剤事業の課題

ここまで述べた通り、EML において必須医薬品として古くから認識されてきた血漿分画製剤は、エビデンスに基づいた必須医薬品選択のプロセスを経て、その利用の目的や方法が明確化された結果として現在に至っている。また、品質・安全性の確保を目的としたガイドラインなどの発行を経て、先進国においては、その懸念も解消されつつある。EML 第 15 版 (2007) への人免疫グロブリンの再掲載の際にも、「1994 年以来、ウィルス不活化処理を施された人免疫グロブリンの使用によるウィルスの伝播は報告されていない」ことが指摘されている。³²⁾

しかし、これらの経緯を経てもなお、血漿分画製剤を取り巻く環境について WHO は課題を提起している。ここで WHO が指摘する最も重要な課題の 1 つは、血液凝固因子製剤や人免疫グロブリン製剤などの血漿分画製剤が、EML に掲載されているにもかかわらず、国際的不平等なアクセスによって、発展途上国の多くの患者に対して、いまだ十分

に提供されていないということである。^{29,37)}

例えば、EML 第 4 版から掲載されている血液凝固第 VIII 因子製剤について見ると、国民 1000 人当たりの使用率では、国民総所得 (gross national income; GNI) が一人当たり平均 12196 米ドル以上の国においては 5.356 IU (international unit: 国際単位) であるのに対し、996 米ドル以下の低所得の国においては 0.017 IU に過ぎず、その差は 300 倍以上にも上る。³⁸⁾

国際的不平等なアクセスが存在する大きな原因の 1 つは、血漿分画製剤が非常に高価な医薬品であるということだ。^{28,29)} これは、血漿という限られた資源を原材料とし、複雑かつ高コストな技術によって製造され、さらに品質・安全性を高める工程が必要とされるなど、「直接製造費」そのものが非常に高いことに起因している。³⁹⁾ この直接製造費は、血漿分画事業の総費用の 7 割近くを占めるとも言われる。⁴⁰⁾ そのため、一般的な医薬品のように、特許の失効後にジェネリック医薬品の使用を促進させるという施策⁴¹⁾を、同じように血漿分画製剤に当てはめることは難しい。

6. 日本における血漿分画製剤事業の動向

ここまで、WHO の EML やガイドライン等を通

じて、世界における血漿分画製剤の位置付けの変遷について述べてきた。

日本における血液事業政策に目を向けてみると、血漿分画製剤の製法あるいは品質管理の方法などについては、「生物学的製剤基準」が設定されており、これに基づいて、国立感染症研究所が国家検定を実施することで、血漿分画製剤の有効性と安全性を確保している。⁴²⁾

また、1956年に制定された「採血及び供血あつせん業取締法」が、2003年に「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」に改称され、法の目的が安全性の向上や安定供給の確保、適正使用等にまで拡大された。^{43,44)}

2012年には、日本の大手の血漿分画製剤メーカーである株式会社ベネシスト、日本赤十字社の血漿分画事業部門が統合し、一般社団法人・日本血液製剤機構が設立された。この統合によってスケール・メリットを生かした血漿分画製剤の製造・供給体制が整備されるなど、⁴⁵⁾ 国内自給体制の構築も進められている。

しかし、その一方で、献血率の低下や少子高齢化などによる影響から、国内自給に十分な原料血漿量を確保できないリスクを孕んでいる。⁴⁶⁾

さらに、抗HBs人免疫グロブリン製剤、抗破傷風人免疫グロブリン、血友病インヒビター製剤、血液凝固第XIII因子製剤など、現時点で日本国内では製造することが困難な血漿分画製剤も少なくない。⁴⁷⁾

このように、アクセス可能性は、発展途上国のみならず、日本においても解決された課題とは言えない。

おわりに—アクセス可能性の解決に向けて—

本稿では、WHOの必須医薬品モデルリスト、さらには決議、ガイドラインなどから、血漿分画製剤の位置付けの国際的な歴史的推移を辿った。それによって、WHOのこれらの取り組みが、血漿分画製剤の有効性の確認、品質・安全性の確保に大きな役割を果たしてきたことがわかった。さらに、かつての有効性や品質・安全性という観点に加えて、現在は、血漿分画製剤へのアクセス可能性という観点により重要となってきたことが明らかとなった。

このアクセス可能性という課題解決のために、WHOは各国における国内自給の達成を国家目標と

し、国家的に調整・管理された持続可能な血液事業プログラムの実施を呼びかけることで、品質・安全性を保証された血漿の供給が確保されることを目指している。³⁷⁾ しかし、本稿で述べた通り、直接製造費そのものが高く、またその製造技術も特殊かつ複雑である血漿分画製剤において、発展途上国単独でその問題解決を図ることは容易ではない。

また、現在、先進国を含む多くの国々が、アメリカで調達された原料血漿により製造された血漿分画製剤に依存している。⁴⁸⁾ しかし、国内自給という目的のために、血漿分画製剤の使用が制限され、患者のアクセス可能性が阻害されてしまつては本末転倒である。⁴⁸⁾

そこで、各国における持続可能な血液事業プログラムの実施を推進すると同時に、血漿分画製剤全体の「連産品」という特殊な構造をより理解し、血漿という限りある資源とその製造に必要とされる高度な技術を、世界的な枠組みの中で、いかに有効活用していくかということも、このアクセス可能性という課題を解決するための重要な戦略であろう。

実際、そうした解決策の一例として、委託分画(contract fractionation)がある。⁴⁹⁾ これは、ある国で採集された血漿を、高度な分画技術を持つ血漿分画事業者が分画し、製剤化してその国に戻すという取り組みである。血漿という原料の採集段階と、分画という製造工程を分離する方法は、マレーシア、チュニジア、イランなどの発展途上国で、既に実施されている。⁵⁰⁾

現在、先進国を中心に、血液凝固因子第VIII因子製剤などにおいては、人血漿を用いない遺伝子組換え製剤の供給が、血漿由来製剤のそれを上回っている。²⁶⁾ また、血漿由来製剤に代わる、新たな遺伝子組換え製剤の開発も進められている。⁵¹⁾

しかし、世界的に需要が拡大している人免疫グロブリン製剤について、PIDの補充治療薬である多価の人免疫グロブリン(polyvalent immunoglobulin)の遺伝子組換え製剤は、その開発が非常に困難なこと⁵¹⁾や、発展途上国においては、依然として血漿由来製剤が主に使用されていること⁵²⁾など、血漿分画製剤の「連産品」の構造はより複雑化しつつある。

血漿由来の血漿分画製剤と遺伝子組換え製剤をどう共存させていくかということも、アクセス可能性

という課題を解決する上で、今後の重要なテーマと
言えよう。

REFERENCES

- 1) Creager A. N. H., *Stud. Hist. Phil. Biol. Biomed. Sci.*, **30**, 377–405 (1999).
- 2) Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, “HIV Jiken ni kansuru saishu hokokusho,” 2007: <http://www.mt-pharma.co.jp/shared/show.php?url=/release/nr/mpc/2007/hiv.html>, cited 2 August, 2013.
- 3) Ministry of Health, Labour and Welfare, “Yakugai kanen no kensho oyobi saihatsu boshi ni kansuru kenkyu: saishu hokoku,” 2010: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/03/s0300-1.html>, cited 30 October, 2012.
- 4) Yasuda J., “Ketsuekiseizai,” 2nd ed, Kindai-shuppan, Tokyo, 1986, pp. 1–20.
- 5) World Health Organization, “Requirements for the collection, processing and quality control of blood, blood components and plasma derivatives,” WHO Technical Report Series No. 840, 1994, pp. 39–41.
- 6) Blood and Blood Products Division, Ministry of Health, Labour and Welfare. “Ketsuekijigyo hokoku,” 2006, p. 4: <http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/2d/dl/1b.pdf>, cited 30 October, 2012.
- 7) Hetzl E., “Production of Plasma Proteins for Therapeutic Use,” Chap. 32, ed. by Bertolini J., Goss N., Curling J., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, 2013, pp. 437–448.
- 8) Blood and Blood Products Division, Ministry of Health, Labour and Welfare. “Ketsuekijigyo hokoku,” 2012, p. 37: <http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/2s/index.html>, cited 18 July, 2013.
- 9) Ito K., “Ketsuekiseizai, Chap. 5, Kesshobunkakuseizai,” Kyoritsu Shuppan Co., Ltd., Tokyo, 1999, pp. 81–102.
- 10) Blood Products Research Organization, “Ketsuekiseizai kiko dayori,” No. 103, 2008, pp. 4–5: <http://www.bpro.or.jp/newsletter/pdf/103.pdf>, cited 27 July, 2013.
- 11) World Health Organization, “Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation,” WHO Technical Report Series No. 941, 2007, pp. 245–246.
- 12) Price H., Genereux M., Sinclair C., “Production of Plasma Proteins for Therapeutic Use,” Chap 14, ed. by Bertolini J., Goss N., Curling J., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, 2013, pp. 207–216.
- 13) World Health Organization, “The selection and use of essential medicines: Report of the WHO Expert Committee, 2002 (including the 12th Model List of Essential Medicines),” WHO Technical Report Series No. 914, 2003, pp. 13–14.
- 14) Tsutani K., *J. Jpn. Med. Assoc.*, **134**, 1522–1523 (2005).
- 15) Tsutani K., *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **32**, 99–105 (2004).
- 16) World Health Organization, “Essential Medicines.”: http://www.who.int/medicines/services/essmedicines_def/en/, cited 30 October, 2012.
- 17) World Health Organization, “WHO Model List of Essential Medicines.”: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EMLsChanges1977_2011.xls, cited 30 October, 2012.
- 18) World Health Organization, “The selection of essential drugs: Report of a WHO Expert Committee,” WHO Technical Report Series No. 615, 1977, p. 27.
- 19) World Health Organization, “The selection of essential drugs: Second report of the WHO Expert Committee,” WHO Technical Report Series No. 641, 1979, p. 18.
- 20) World Health Organization, “The use of essential drugs: Report of a WHO Expert Committee,” WHO Technical Report Series No. 685, 1983, p. 41.
- 21) Laing R., Waning B., Gray A., Ford N., ‘t Hoen E., *Lancet*, **361**, 1723–1729 (2003).
- 22) World Health Organization, “The use of essential drugs: Fourth report of the WHO Expert Committee,” WHO Technical Report Series No. 796, 1990, p. 47.
- 23) Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers, *BMJ*, **317**, 235–240 (1998).
- 24) World Health Organization, “The use of essential drugs: Ninth report of the WHO Expert Committee (including the revised Model List of Essential Drugs),” WHO Technical Report

- Series No. 895, 2000, p. 47.
- 25) The SAFE Study Investigators, *N. Engl. J. Med.*, **350**, 2247–2256 (2004).
 - 26) Flood P., Wills P., Lawler P., Ryan G., Richard K. A., “Review of Australia’s Plasma Fractionation Arrangements,” Chap. 2, Commonwealth of Australia, Canberra, 2006, pp. 39–52.
 - 27) World Health Organization, “The selection and use of essential medicines: Report of the WHO Expert Committee, 2003 (including the 13th Model List of Essential Medicines),” WHO Technical Report Series No. 920, 2004, pp. 24–27.
 - 28) World Health Organization, “The selection and use of essential medicines: Report of the WHO Expert Committee, 2005 (including the 14th Model List of Essential Medicines),” WHO Technical Report Series No. 933, 2006, pp. 41–42.
 - 29) World Health Organization, “The selection and use of essential medicines: Report of the WHO Expert Committee, 2005 (including the 14th Model List of Essential Medicines),” WHO Technical Report Series No. 933, 2006, pp. 15–16.
 - 30) World Health Organization, “The selection and use of essential medicines: Report of the WHO Expert Committee, 2007 (including the 15th Model List of Essential Medicines),” WHO Technical Report Series No. 946, 2007, pp. 52–54.
 - 31) World Health Organization. The selection and use of essential medicines: Report of the WHO Expert Committee, 2009 (including the 16th Model List of Essential Medicines and the 2nd WHO Model List of Essential Medicines for Children), WHO Technical Report Series No. 958, 2009, p. 88.
 - 32) World Health Organization, Comments to support the “Application for the re-instatement of Polyvalent Human Immunoglobulin in the WHO Model List of Essential Medicines.”: http://archives.who.int/eml/expcom/expcom15/Late/WHO_EML_IVIG.pdf, cited 30 October, 2012.
 - 33) World Health Organization, “The use of essential drugs: Report of a WHO Expert Committee,” WHO Technical Report Series No. 685, 1983, p. 24.
 - 34) World Health Organization, “Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products,” WHO Technical Report Series No. 924, 2004, pp. 150–224.
 - 35) World Health Organization, “WHO guidelines on good manufacturing practices for blood establishments,” WHO Technical Report Series No. 961, 2011, pp. 148–214.
 - 36) World Health Organization, “Twenty-eighth World Health Assembly: Utilization and supply of human blood and blood products,” 1975.
 - 37) World Health Organization, “Sixty-third World Health Assembly: Availability, safety and quality of blood products,” 2010, pp. 1–4.
 - 38) World Federation of Hemophilia, “Report on the Annual Global Survey 2009,” WFH, Montreal, 2011, p. 7.
 - 39) Burnouf T., *Pharmaceuticals Policy and Law*, **7**, 209–218 (2005, 2006).
 - 40) Plasma Protein Therapeutic Association, “Unique by nature: the special case of plasma protein therapeutics.”: <http://www.pptaglobal.org/publication/brochures.aspx>, cited 30 October, 2012.
 - 41) Tsutani K., *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **32**, 123–134 (2004).
 - 42) Watanabe H., “Seibutsugakuteki seizai kijun kaisetsu,” Jiho Inc., Tokyo, 2007.
 - 43) Ministry of Health, Labour and Welfare, “Anzenna ketsuekiseizai no anteikyokyu no kakuhoto ni kansuru horitsu.”: <http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/3.html>, cited 1 August, 2013.
 - 44) Blood and Blood Products Division, Ministry of Health, Labour and Welfare. “Ketsuekijigyo hokoku,” 2012, p. 7: <http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/2s/index.html>, cited 1 August, 2013.
 - 45) Japan Red Cross Society, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Press Release, May 8 2012: http://www.jrc.or.jp/vcms_lf/ketsueki120508.pdf, Japanese Red Cross Society Web, cited June 20, 2013.
 - 46) Japan Red Cross Society, “Wagakuni ni okeru shorai suikei jinko ni motozuku yuketsuyo ketsuekiseizai no kyokuyhonsu to kenketsushasu no simulation,” 2010, p. 8: <http://>

- www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000styz-att/2r9852000000su6y.pdf), Ministry of Health, Labour and Welfare Web, cited 3 August, 2013.
- 47) Blood and Blood Products Division, Ministry of Health, Labour and Welfare. “Kesshobun-kakuseizai no kyokyu no arikata ni kansuru kentokai saishu hokokusho,” 2012, pp. 4–5: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000024c45-att/2r98520000024c8i.pdf>), cited August 3, 2013.
- 48) Farrugia A., Cassar J., *Blood Transfus.*, **11**, 183–192 (2013).
- 49) World Federation of Hemophilia, “Contract Fractionation,” 3rd ed., WFH, Montreal, 2008, pp. 1–12.
- 50) Ayob Y., *ISBT Sci. Ser.*, **4**, 329–331 (2009).
- 51) Burnouf T., *Vox Sang.*, **100**, 68–83 (2011).
- 52) Cheraghali A. M., Abolghasemi H., *Biologicals*, **38**, 81–86 (2010).