

会議報告

血友病治療用製剤の安全性と供給に関するWFH第3回グローバルフォーラム [2003年9月22～23日, ブダペスト (ハンガリー) にて]

Meeting report

The World Federation of Hemophilia's third global forum on the Safety and Supply of Hemophilia Treatment Products, 22–23 September 2003, Budapest, Hungary

M. Brooker

Public Policy Officer, World Federation of Hemophilia

世界血友病連合 (WFH) の第3回グローバルフォーラムでは、血漿由来凝固因子製剤に焦点が当てられ、その安全性と供給、製剤の使用可能度、自給度、ドナー報酬といった問題について議論された。David Page 博士*が座長を務め、参加者に対してフォーラムの冒頭に次の事柄に関する質問表への回答を依頼し、結果は以下の通りであった。

- 国内需要を十分に満たすだけの血漿を常に確保することが最も望まれるゴールであるか?
はい：76%
わからない：4%
いいえ：20%
- 国内需要を十分に満たす分画施設を完備することが最も望まれるゴールであるか?
はい：47%
わからない：6%
いいえ：47%
- 国内需要を満たすために十分な血漿と分画施設の両者を確保することが最も望まれるゴールであるか?
はい：58%
わからない：0%
いいえ：42%
- どちらがより安全か?
有償で得た血漿：11%
無償で得た血漿：45%
両者同等：45%

* WFH Vice President for National Member Organizations (NMOs), chair of the WFH blood safety, supply, and availability committee

争点：製剤の使用可能度、ドナー報酬、自給度

WFHのプレジデントである Brian O'Mahony氏が、現在世界的に重要な問題となっている自給の推進、製剤の使用可能度、ドナー報酬について個人的見解を発表した。O'Mahony氏は、血漿由来製剤や遺伝子組換え型製剤はもちろんのこと、いかなる治療も受けることができずにいる血友病患者が世界に40万人もいるという現実を考えると、これらを解決することは急務である、と述べた。「どんなに安全で有効な製剤があろうとも、それらを使用できない人々がいたり、高価であるためにそれらを使用できないのであれば全く無意味である。安全性と供給そして手頃な価格は、いずれも同等に重要であることを我々はもっと認識すべきである」。そして、「我々は、これらについて政治的配慮や国内事情、国家の非現実的野望、時間的都合あるいは感傷に基づいて決定を下すのではなく、データと現実に基づいて決定を下すべきである」とO'Mahony氏は述べた。

Bruce Evatt博士 [Hereditary Blood Disorders Division, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 米国] は、次のように述べた。血液製剤の安全性は先進国における最重要課題であるが、供給が未だに最大の問題である発展途上国においても安全性は重大な影響を及ぼす。発展途上国は、供給、コスト、法令、製造に必要なとされる基本的資源などの困難な問題に直面している。「発展途上国では凝固因子製剤の不足が未だに主要リスクであり、ほとんどの血友病患者にとって未だにこれが基本的障害であり続けている」。

Albert Farrugia博士 (Head of Blood and Tissue Services, Australian Commonwealth Therapeutic Goods

Administration) は、自給という発想の根底には、民間採血事業者が第三世界においてドナーを搾取するのを防ぐとともに、血液事業の発展を促し、有償ドナーからの血液における血液伝播性病原体のリスクの高さを再度警告する意味合いが含まれている、と述べた。さらに博士は、「(凝固因子製剤の) 安全性は、自給が確保できているか否かに関係するものではなく、ドナーが有償ドナーか無償ドナーかに関係するものでもない」と私は考えている。安全性は血液の採取、検査、製造、法令といった全体の体制によって決まるのである。世界のほとんどの国は自国のみでは血液が賄いきれず、経済的あるいは政治的議論で実際の問題、すなわち血液製剤を必要としている人々の手元にそれらを届けるという問題をあいまいにするべきではない。

Jay Epstein 博士 [米国食品医薬品局 (FDA) (Office of Blood Research and Review)] は、Global Collaboration for Blood Safety (GCBS) の背景にある理論的根拠を説明した。GCBS のポリシーに関する作業班は、意思決定モデルの確立を進めている。他の作業班は、血液の安全性における血漿関連の問題に焦点を当て、国家レベルでの意思決定に関する手引きを提供しているとともに、施設間における技術の伝授を促進している。他の作業班は、質的評価と開発の支援に焦点を当てている。現在この作業班は、輸血を提供するに当たって最小限必要とされる事項の世界的基準の確立に当たっており、草案が出来上がり次第、世界保健機関 (WHO) にレビューを依頼する予定である。

自給に関する経済的考察

Plasma Proteins Therapeutic Association (PPTA) のプレジデントである Jan Bult 氏は、現在北米で使用されている凝固因子製剤の70%は遺伝子組換え型製剤であると述べた。欧州連合では約60%が遺伝子組換え型製剤であり、日本でもこの割合は50%以上である。血漿由来製剤と遺伝子組換え型製剤のいずれもが安全であることを理解することは重要である。Bult 氏は、製剤が十分に供給され、かつ患者がそれらを用いた治療に十分アクセスできるか否かは安全性に関わる問題の1つであることを強調するとともに、ここ20~30年はいずれのタイプの製剤も必要とされるであろうと予測している。さらにBult氏は、ベルギーやデンマーク、

フランス、台湾、日本などの一部の国々に存在する市場参入に対する人為的障壁について言及した。

Human Plasma Product Services 社のディレクターである Thierry Burnouf 博士は、良質の製剤を供給し、特に発展途上国において血友病患者が質の高いケアにアクセスしやすくするうえで、国内加工分画あるいは委託加工分画のどちらを使用する方がより安全で効率的であるかを検討した。委託加工分画と国内加工分画のどちらを選ぶかに当たって最も重要な要素は、血漿の価格と原料の入手状況であると Burnouf 博士は結論した。FVIII 製剤にかかるコストは他の製剤の需要と関係してくるため、血漿分画製剤の特性も重要である。また、回収率、バッチサイズ、製造コスト、法令関連のコストも重要である。Burnouf 博士は、標準的な医薬品とバイオ医薬品の生産に必要なとされる技術の差は今後も拡大し続けるであろうことを付け加えた。

安全性と供給に関して新たに起こりつつある問題

National Haemophilia Foundation (米国) の Mark W. Skinner 氏は、凝固因子製剤の供給に関する問題がいかに複雑であるかが最近理解されつつあると述べた。他のほとんどの国々にとっては贅沢な悩みであるかもしれないが、先進諸国では遺伝子組換え型製剤の極端な不足が既に経験された。その際、先進諸国において血漿由来凝固因子製剤の需要が高まり、結果的に血漿由来凝固因子製剤の世界的不足が生じた。また、最近ではニュージーランドにおける血漿ドナーのゼロコンバージョンなどに代表されるように、様々な出来事が原因で凝固因子製剤の地域的な不足が生じ得る。「安全性の追求に熱心であることは非常に重要であるが、現時点では我々は何らかの妥協をしない限り、治療を行うことが全くできなくなってしまう」と Skinner 氏は述べた。手頃な価格で十分な量の供給が得られるか否かの問題は、先進国と発展途上国に共通する問題なのである。

Evatt 博士は、クロイツフェルト-ヤコブ病 (古典的 CJD) と変異型クロイツフェルト-ヤコブ病 (vCJD) は、血漿由来製剤のマーケットを大混乱に陥れ、その供給に極めて大きなダメージを与えた、と語った。これまでの研究では、研究者らは古典的 CJD が血漿や血漿由来凝固因子製剤を通じて伝播するリスクはほとん

ど、あるいは全くないとの結論に至っている。さらに、現行の FVIII 製剤の製造法では 3 ~ 6 log の vCJD が、FIX 製剤の製造法では明らかに 7 log の vCJD が除去されることが多くの研究で証明されている。輸血で vCJD が伝播し得る可能性については広く一般に認められているが、血漿由来製剤を介して実際に伝播が起こる可能性は極めて低い。結論として、Evatt 博士は継続的監視と積極的なサーベイランスの実施が必要であることを強調したが、これまでの研究で伝播に関する証拠が得られていないという事実は、最近新たに認められている他の一部の病原体に比べて vCJD がもたらす懸念が比較的小さいことを示唆していると述べた。

Farrugia 博士は、今後もクリオプレシピテートは、特に発展途上国において治療薬として重要な位置を占めるであろうと述べた。クリオプレシピテートの品質にはいくつかの要素が影響する。例えば、FVIII 回収率の最適化、フィブリノゲンおよび一般的蛋白質の含有量の微量化、可能な限り簡便な方法で提供できる製剤とすること、などである。さらに、ウイルス不活化法に対するクリオプレシピテートの抵抗性は、より困難な問題をもたらすと述べた。これらの懸念に対処するため、WFH は Safe Cryo Project を立ち上げ、質と安全性という視点からクリオプレシピテートの使用と生産についてレビューする予定である。結論として、Farrugia 博士は、分画血漿へのアクセスが困難であったり資金的困難が存在する地域では、小規模プールの凍結乾燥クリオプレシピテートが使用可能なオプションであると述べた。ウイルス不活化工程のみでは製剤の安全性は確保できず、ドナー選択とスクリーニング法が重要であることを Farrugia 博士は繰り返した。

ここで、次の質問表への回答が依頼され、結果は次の通りであった。

- 2 年前に比べて vCJD 病原体伝播の可能性についてそれほど心配していない。
 - はい：81%
 - わからない：2%
 - いいえ：17%
- より安全なクリオプレシピテートを追求することは価値がある。
 - はい：72%
 - わからない：2%

いいえ：26%

- 安全なクリオプレシピテートが開発されれば、現行の凝固因子製剤よりも経済的である。

はい：48%

わからない：19%

いいえ：33%

安全性と供給の問題：有償ドナーと無償ドナー

European Plasma Fractionation Association (EPFA) プレジデントの Theo Buunen 博士は、有償ドナー血液と無償ドナー血液の安全性に関する研究について論じた。ドナー認定基準や在庫保有システムなどを導入することにより、血漿プールへ感染血漿が混入するリスクを低下させることができるが、それができたとしても、有償ドナー血液における感染リスクの高さは依然問題として残るであろうと述べた。「病原体の不活化に関する現状のデータは病原体ごとに異なっていることに加え、製造工程も製剤ごとに異なっているため、最終製品の究極的安全性のレベルは、依然議論・解析されなければならない」。

Westat 社の Gerge Schreiber 博士は、血友病治療における実際の問題は、ドナー報酬よりも、むしろ血漿プールが全血と同等であるか否か、またドナー血漿が回収される血漿と同等であるか否かであると述べた。検査はリスクを低下させるうえで有用であるが、安全性への鍵はウイルス不活化工程である。博士は、ドナーが年間約 17 回献血するというデータを示したうえで、報酬をなくせば製剤が不足し、無償ドナーからの血漿では埋め合わせることはできず、米国がしばしば経験しているように、特に新鮮凍結血漿の散発的不足が生じるであろうと述べた。ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、C 型肝炎ウイルス (HCV)、B 型肝炎ウイルス (HBV) に関する限り、血漿プールが汚染されるリスクはドナー血漿と回収血漿、そして有償献血と無償献血とで同程度である。適切なスクリーニングを行う限り、有償血液から製造された製剤と無償血液から製造された製剤とで安全性に差はなく、それを否定する証拠も得られていないと博士は結論した。

PPTA の Charles Waller 氏も、報酬なしでは十分な量の血漿は得られないであろうと語った。分画のため年約 2,300 万リットルの血漿が集められている。

このうち約1,400万リットルについては、何らかの形でドナーに報酬が支払われたものである。現在の需要を満たすために現状の2倍の分画用血漿を集めなければならず、極めて多数の新規ドナーが必要になる。具体的に言えば、新たに100万人の血漿ドナーと3,700万人以上の血液ドナーが必要になる。有償ドナー血漿の安全性そしてウイルス不活化と安全性管理の重要性を考慮すれば、我々血友病コミュニティは報酬の是非よりも、より差し迫った問題である供給に視線を向けるべきであるとWaller氏は結論した。

フィンランド赤十字社のJukka Rautonen博士は、血液由来製剤の安全性はドナー選択、無菌操作による採血、スクリーニング検査、製造工程、適切な管理、使用方法に依存するが、報酬に関する問題はドナー選択過程のほんの一部にすぎないと述べた。無償ドナー血液の使用が有益であったとしても、それらですべてを賄うことが可能であるか否かを明らかにする必要がある。国民1人当たりの献血の頻度は、無償献血が行われている先進国で一貫して高い。我々は、報酬の是非について議論するよりも、どの地域でこの限られた資源が必要とされているのかを明確にできるように協力するべきであると博士は結論した。

比較的新しい市場における凝固因子製剤の自給

Christian Medical College (インド)のAlok Srivastava博士は、2001年度のWFHサーベイの結果を引用しながら、その国の経済レベルとは無関係に、血友病患者の平均余命とその国にある血友病センターの数とは直接的に相関すると述べた。筋骨格機能と凝固因子製剤の使用状況との間にも強い相関が認められている。博士は、地球規模のマーケットを視野に入れている製薬企業が、発展途上国が支払い可能なコストで、かつ製造業者にとっても魅力的なコストで、需要を満足させるのに十分な凝固因子製剤を提供できるのであろうかとの疑問を投げかけた。さらに、発展途上国には資源が不足しているのか否か、あるいは利用可能な資源の分布に偏りがあるのであろうかとの疑問も提起した。

HEMORIOのLuiz Amorim博士は、ブラジルでは血液や血液成分、血液由来製剤を売買することが法律で禁じられていると述べた。博士の説明によると、血友病A患者はクリオプレシピテートで治療され、患者

のほぼ15%は国内で生産された純度の低いFVIII製剤で治療されている。血友病Bの治療には新鮮凍結血漿またはプロトロンビン複合体製剤が使用され、von Willebrand病の治療にはクリオプレシピテートが使用されている。ブラジルは血漿由来製剤の自給を目指し、まず委託加工分画を行うとともに、年間50万リットルを処理可能な血漿分画施設を建設した。さらに博士は、自給を血液製剤輸入の障害とみなすべきではなく、ブラジルは10～20年かけて国内生産と自給を達成するつもりであり、必要となった場合に限り輸入を停止する予定であることを付け加えた。

Natal BioProducts InstituteのDuncan Armstrong博士は、南アフリカの経験について述べた。血漿製剤の生産は全血および血漿交換のためのボランティアドナーを基盤としている。献血された血液はすべてウイルスマーカーのスクリーニングを受け、献血された血液の95%以上は成分製剤の製造に用いられる。血漿製剤の安全性は原料やドナー選択、検査、グアノシン環状リン酸(cGMP)、法令遵守によって決まる。博士は、代替製剤の経済的インパクトは輸血と分画とが密接に関係するため、かなり複雑であると述べた。血漿から分画にする際に赤血球や血小板のロスが生じれば、両者の価格が上昇する。輸入製剤は分画製剤の費用対効果を低減させると考えられる。

Advanced Transfusion Medicine and Research (インド)のUrmish Chudgar博士は、インドでは多くの患者がクリオプレシピテート、新鮮血漿、さらには新鮮全血に依存していると述べた。血液銀行のほとんどは“依頼”ドナーに依存しており、このドナーは血液製剤を使用する患者自身が見つけてこなければならない。このドナーは極めてハイリスクであるが、調査結果からは全血液銀行の87%が依頼ドナーに依存していた。成分分離施設を有していたのは47%にすぎず、HIV、HbsAg、HCVの検査を行ってはいないもの、適切な品質管理および評価システムを備えている血液銀行は皆無であった。インドがFVIIIやFIXの分離施設および分画施設を導入できるまでの選択肢としては、①血漿製剤の輸入(現在の輸入規模は年間約5,200万ドル)、②血液銀行による製剤の開発、委託加工分画、血漿分画施設の設置である。

O'Mahony氏は討論の中で、「十分なケアとは何か」

を定義することは不可能であると述べた。「しかし、1 人当たりの凝固因子製剤の使用量を 0.5 単位から 1 単位へ、次いで 1 単位から 2 単位へと徐々に増加させれば、生存期間を 5 倍延長できるであろう。2 単位を超えれば、より確かな身体的自立が得られ、4, 5, 6 単位に達すれば関節の全体的完全性も追求できる。WFH は、ある国で活動を始める際には必ず、その国が現在の段階にあるのかを把握してから次のステップへ進む。0 から一挙に 6 まで進むのは不可能であるが、0.5 から 1 へ進むことは可能であり、そのように事を順次進めていけばよいのである」。

既に確立された市場における自給

Buunen 博士は、先進国においても発展途上国と同様に、国家予算あるいは保健衛生関連の予算の制限により、しばしば凝固因子製剤の供給が不十分となる、と述べた。自給を試みている国のほとんどでは、その自給ポリシーはいくつかのキーとなる要素に基づいている。ほとんどの国において、原料は政府の監督下のもとに単一の組織により集められ、製造業者も単一であることが多い。輸入制限は、安全上の理由や安定供給の確保、あるいは唯一の製造業者を守るために課せられる。Buunen 博士は、このアプローチにはいくつかの重大な欠点があると指摘した。原料の供給業者が 1 社のみでは使用可能な製剤の選択肢が制限されるばかりか、安全性に関する問題や生産上の問題が生じた場合に供給に支障をきたす。また、競争のない環境では進歩が妨げられる。自給ポリシーは有益であるが、昔ながらの 1 社のみからの供給に依存した自給では無意味であると博士は結んだ。

Aventis Behring 社の最高経営責任者兼社長である Ruedi Wäger 博士は、極めて遅い科学的研究の進捗、医学的決断の遅れ、製造業者側に欠けていた積極的対応が、1980 年代の災いをもたらしたと述べた。その後、加熱処理法や PCR 法、新規製剤など優れた革新的技術が民間企業により生み出された。博士は患者、製造業者、研究者、政治家といった関係者すべてによるオープンな対話が重要であることを強調した。ドナーに報酬を支払うことは、繰り返しの献血を奨励する 1 つの方法である。繰り返し血液を提供してくれるドナーは、質および安全性を確保するうえで不可欠であり、これ

らのドナーなしでは凝固因子製剤の供給が大幅に制限されるであろう。

ネットワーク医療と人権 (日本) の花井十伍理事は、日本での経験を語った。これまでの様々な経験から、最近日本では新たな法律が定められた。以下が花井氏の説明である — この法律は「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」と呼ばれているが、この法律の中で「自給」は「国内で使用される血液由来製剤が、国内において無報酬のボランティアドナーから献血された血液を原料として製造されること」と定義されている。この法律において、最も斬新で重要な点は、実務に当たる行政当局を監督する委員会の委員に血友病患者 2 名が任命されたことである。

Farrugia 博士は、オーストラリアの「自給」について述べた。オーストラリアでの「自給」の概念は、World Health Assembly の決議に端を発しているが、現実的には海外からの病原体の伝搬に対処するためのものであると述べた。オーストラリアは自国のバイオ関連企業を保護したが、これは決して患者のケアを損なうものではなかったことを博士は強調した。2003 年には、rFVIII 製剤および rFIX 製剤に関する政府の作業班が以下の 3 点の推奨事項を発表した — ① FVIII 製剤に関しては国民 1 人当たり 3.31 単位の自給を目標とする、② rFVIII 製剤および rFIX 製剤の使用を制限している現行の法令を早期に撤廃する、③ できるだけ早期に、目標とされている遺伝子組換え型製剤の使用率 (85%) を達成する。凝固因子製剤の自給は、オーストラリアのシステムを考えた場合、十分に理解できるとともに、関係者の間で神聖化されている、と博士は述べた。最近では、より柔軟なアプローチがとられるようになり、当局の権限が制限されるというよりも、むしろ自給確立への動きに伴って権限が強化されている。

自由討論では、製剤の製造工程において地球規模で調和をとることにより 15 ~ 20% のコストを削減できるとの Wäger 博士の発言に対して、参加者の 1 人が、このコスト削減に対応して凝固因子製剤の価格も低下するの可否かを質問した。これに対して Wäger 博士は、血漿分画は極めて複雑な工程であり、規制上の複雑さを緩和すれば業界全体にとって利益となるのは確かであるが、価格は個々の製薬会社に依存し、その時々状況によっても異なってくると述べた。

血漿分画事業者数が年々減少している一方で、残存している会社がますます巨大化しているが、この問題について参加者全員で議論がもたれた。Waller氏は、企業というものは、個別で企業活動を行うよりも合併したほうが利潤を上げられると考えた場合は、合併する傾向があると述べた。業界の収益率が低い場合は合併が増えるが、これは患者にとって治療薬の選択肢が少なくなることを意味する。事業者数が増えれば、業界はより活気に溢れ、西ナイルウイルス (WNV) のような新たな病原体への取組みに資源を投資すると考えられる。Epstein博士は、原料の仕入れ先が単一である業界を規制するのは困難であると述べた。原料の仕入れ先が同一であった場合、業界の健全性や革新性が低下し、結果的に治療薬の選択肢が限られてしまうため、消費者、すなわち血友病患者にとって不利益な結果となる。

まとめの討論

O'Mahony氏は、再度参加者に開会時と同様の質問表への回答を依頼し、開会時における認識や意見、今後の見通し等に変化があったかどうかを測定した。

- 国内需要を十分に満たす分画施設を完備することが最も望ましいゴールであるか？
 - はい：51%
 - わからない：4%
 - いいえ：45%
- 国内需要を満たすために十分な血漿と分画施設の両者を確保することが最も望ましいゴールであるか？
 - はい：58%
 - わからない：1%
 - いいえ：40%
- どちらがより安全か？
 - 有償で得た血漿：10%
 - 無償で得た血漿：31%
 - 両者同等：60%
- 凝固因子製剤に関して血友病コミュニティーが現在直面している最も重大な問題は何か？
 - 安全性：26%
 - 供給：26%
 - 価格：48%

O'Mahony氏は、国内の需要を満たすための分画施設の充実が望ましい目標であると考えた参加者がやや増えたことを指摘した。しかし、国内需要を満たすのに十分な血漿と分画施設の両者を確保することが望ましい目標であるかどうかについては、意見の比率に変化はなかった。さらに、有償血液と無償血液とでは安全性に差がないと考える参加者が大きく増えた点が注目された。O'Mahony氏にとって最も興味深かった点は、フォーラムを通じて参加者の考えに変化が生じ、閉会時には安全性と供給が同等に重要であることと、価格の問題がますます大きくなりつつあるとの認識が感じられたことであった。

Evatt博士は、自給の原則とボランティアドナーの原則はそれぞれ異なる時期に確立されたと述べた。その後の劇的な技術の進歩により、問題の実態に変化が生じた。さらに博士は、自給およびボランティア献血の奨励が、実際に献血量を増加させることを示す証拠は得られていないことを付け加えた。むしろ、これらの原則が多くの場合で障害となっていることが明らかであると博士は述べた。

Epstein博士は、自給の原則を実際の場面にどう当てはめるかは、各地域の事情により極めて異なってくると述べた。さらに、全血成分を安全にしようとする努力と、安全な血漿を得ようとする努力との共通部分について、博士は次のように語った——「この両者が極めて密接に関係する状況がある。仮に、血漿の確保に力を入れた場合、血液成分の安全性は低下する。こうした相互作用についても、もっと綿密に検討する必要がある」。

Shrivastava博士は、供給の問題は何を適切な治療とみなすかによっても異なってくるとし、この理由として、この基準によって必要供給量が決定されることを挙げた。例えば、1996年には国民1人当たり1～2IUの凝固因子製剤の供給が十分であると考えられていたが、最近ではこの値は2～5IUと考えられている。しかし、これが必ずしも良好な長期的予後を約束するものではない点を博士は付け加えた。その時点における至適治療の定義によって必要供給量が決まるということ認識することは重要である。