

201504028A

平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

研究課題番号：H27-特別-指定-028

危機管理の観点からの血漿分画製剤の安定的
確保・供給体制の構築に関する研究

平成 27 年度 総括・研究分担報告書

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)

平成 28 (2016) 年 3 月

平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

研究課題番号：H27-特別-指定-028

危機管理の観点からの血漿分画製剤の安定的
確保・供給体制の構築に関する研究

平成 27 年度 総括・研究分担報告書

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)

平成 28 (2016) 年 3 月

班員名簿

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 教授

研究分担者

津田 昌重 一般社団法人 日本血液製剤機構 戦略本部経営戦略部 部長

友清 和彦 一般財団法人 化学及血清療法研究所
分画事業部門事業推進部 部長

金谷 泰宏 国立保健医療科学院・健康危機管理研究部 部長

研究協力者

菅河 真紀子 東京医科歯科大学大学院 政策科学分野 特任助教

江藤 亜希子 国立保健医療科学院 健康危機管理研究部

富田 奈穂子 国立保健医療科学院 国際協力研究部

佐々木 美絵 国立保健医療科学院 政策技術評価部

総括研究報告

平成27年度厚生労働科学研究費補助金

(厚生労働科学特別研究事業)

総括研究報告書

危機管理の観点からの血漿分画製剤の安定的確保・供給体制
の構築に関する研究

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

血漿分画製剤の製造や医療機関への搬送途絶・不足は、医療の遂行や国民の健康保持に重要な影響を及ぼすが、これらの課題を具体的に解決するための研究が行なわれてこなかった。

加えて、血漿分画製剤のサプライチェーンの維持の方策、関係者・関係機関の連携体制や機能分化のあり方、有事の際の緻密で現実的、即応的な体制構築の検討も行なわれてこなかった。

このように、血漿分画製剤の供給については、有事の際に非常に脆弱な構造になっていることから、問題点を同定して平時・有事を問わず血漿分画製剤の安定供給に資する方策を直ちに検討する必要がある。

そこで本研究では、海外の血漿分画製剤に関する危機管理計画を収集し、その特徴を解析した。

その結果、「オーストラリア国家血液供給緊急時対応計画(NBSCP ; National Blood Supply Contingency Plan)」と「カナダ サスカチュワン州地域保健医療施設血液不足管理計画」の2つは、内容的にも類似していた。血漿分画製剤を含む血液製剤の不足事象を4つのフェイズに分けて、各々の関係者が講じるべき対策と活動を計画書として明示していた。

これらの計画は、血液製剤の製造者、中央政府、地方政府、製造事業者、医療機関関係者などを含む包括的な計画であり、わが国としても大いに参考になるものとして位置づけることができる。と考える。

次に、平時・有事を問わず血漿分画製剤のサプライチェーンを維持する具体的な方策を検討するにあたり、血漿分画製剤の製造実態と供給上の問題点、およびこれらの背景因子を整理することを目的として、国内事業者の製造拠点が天災や人的要因により機能不全に至った場合の代替手段を検討するために、製造上の特性から検討した。

日本で販売されている血漿分画製剤の製造事業者や販売事業者を整理すると、一事業者のみが製造又は輸入販売しているシングルサプライ品や複数の事業者が製造又は輸入販売していることがあることから、代替手段を検討するには①シングルサプライ品、②他社が代替品を有するが、代替可能な製造能力を有しない場合、③他社が代替品を有し、代替可能な製造能力を有する場合に分類できるので、それぞれについて代替手段とその問題点を抽出した。

すべてのケース、特にシングルサプライ品の場合において多くの課題があることがわかった。特にシングルサプライ品の場合では、もともと事業採算性に乏しいことが考えられ経済的

な理由から、シングルサプライを製造する事業者や他の事業者が積極的に代替手段を講じるとは考えられないことが推察される。また、すべてのケースにおいて製造事業者は血漿分画製剤事業の安定的な運営を図るために、自身の事業採算性を維持・向上させること必要性があるため、通常では必要としない過剰な対応、設備投資を要することが障害となると考える。なお、これら製造上の問題を解決するためには、自社の企業情報を競合他社に開示する必要もあり、製造事業者間だけでは解決しにくい問題も浮き彫りとなった。

また、血漿分画製剤について製剤別、工程別にその脆弱性を明らかにした上で、脆弱性の検証に向けた評価フロー図も作成した。

A. 目的

平時・有事を問わず血漿分画製剤のサプライチェーンを維持する具体的な方策を検討するにあたり、血漿分画製剤の製造実態と供給上の問題点、およびこれらの背景因子を整理することが本研究の目的である。

B. 方法

危急時の血漿分画製剤の安定的確保や供給体制を規定している「オーストラリア国家血液供給緊急時対応計画(NBSCP ; National Blood Supply Contingency Plan)」と「カナダ サスカチュワン州地域保健医療施設血液不足管理計画」の記載内容を分析した。

次に、以下のような調査媒体を用いて国内の血漿分画製剤の製造・供給上の課題を整理した。

- ・企業ホームページ
- ・企業事業報告書
- ・調査会社購入資料 (MRB、QYResearch)

血漿分画製剤の安定供給のための関係者の役割の同定および安定供給のシステム化に関する研究については、関係学会の提示するガイドラインおよび国内外の状況に関して多くの資料や情報を得るために、日本血液製剤機構や外資メーカー等の公表資料を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は、政策研究であることから、倫理面

への配慮を要するものは含まない。

C. 結果

オーストラリアの国立血液機関 (NBA) は、オーストラリアでの安全かつ十分な血液供給の蓄えに影響を及ぼしかねない国内の脅威または災害の場合、迅速な国家対応を促進、調整するために、国家血液供給緊急時対応計画 (NBSCP) を作成していた。

その計画の内容は、血漿分画製剤を含む血液製剤の供給に影響を及ぼす危機的事象に関する計画を策定し、危機的事象への準備とそのリスクの軽減、対応方策、危機的事象を脱した後の平常業務への復帰のプロセスを記していた。

血漿由来製剤と遺伝子組換え製剤の危機的プロセスは、4つの運用フェイズで構成される。それらは、「白色 警報」「黄色 発動」「赤色 発動」「緑色 解除」である。

白色は、血漿分画製剤の供給不足等が危惧される際に出される、予防的な「警報」である。製品の供給不足が高リスクであると評価される際、今後の需要が現在の供給実績で満たされないことを示す危機がある場合に発される。この措置の成果としては、製剤を必要とする患者の需要を大部分満たすために、効果的に入手可能な製品を増やすことができる体制の早急な構築が期待されている。同時

に、白色「警報」の発動により、公衆衛生への影響を確定することが求められている。

黄色は実際に不足となる事態が生じたときに発動される。要件としては、血液製剤の投与が不要不急の患者を除外した、投与なしでは生命が脅かされ、どうしても血液製剤を必要とする患者の需要を十分に満たすことができなくなったときに発動される。成果としては、生命維持に危害が及ぶ可能性がある患者に対して供給できる体制を目指している。

赤色は、血液製剤の不足のために生命を脅かされる蓋然性が高い患者に効率的に使用されるよう、入手可能な製品に患者の病態に応じて優先順位を付与して供給することが求められるレベルである。

緑色は、全国レベルで製剤の供給リスクが、「低」または「中」の白色警報前の水準に戻ったことが確認されれば発動される。ここで品質管理のサイクルをまわして、NBSCPは起こり得る今後の危機に備えて計画を改善し、同様の状況が起こる可能性または影響を減らすために、可能ならば新たな対策の導入が検討されることとなる。

こうした4つのフェイズで危機管理対策がなされているが、この4フェイズのもとに「オーストラリア国立血液機関（NBA）」「製造事業者（サプライヤー）」「管轄区域血液委員会（JBC）および保健部門」「医療機関および臨床医」「保健高齢者省（DoHA）」「保健省医薬品局（TGA）」「臨床・技術・倫理原則委員会（CTEPC）」「オーストラリア健康保護委員会（AHPC）およびオーストラリア保健大臣諮問委員会（AHMAC）」、そして「オーストラリア保健大臣会議（AHMC）」による危機管理計画の策定が定められていた。

サスカチュワン州の計画は、血漿分画製剤等が不足した場合の危機管理計画の枠組み

を、地域保健局・保健医療施設に提供することを目的としている。具体的な目的は、カナダ国内における血液の十分な供給に影響を与えるあらゆる危機への国家的対応の効果を最大限に高めることである。

計画には、血液が不足した場合にカナダ血液公社、保健省、地域の保健局・保健医療施設が果たすべき役割と責任が示されている。保健局・保健医療施設が、国家計画、さらに他の州/準州の医療提供者の計画と一致した血液不足管理計画を作成できるよう、サスカチュワン州の輸血作業部会ではテンプレートが作成されている。

血液製剤の供給は、感染症、労働の途絶、極端な異常気象、輸送システムの混乱など、多くの脅威から危機にさらされる可能性があるため、不足時の血液成分の配分は保健医療提供体制における重要な課題である。危機管理計画を作成し、臨床的ニーズに基づき倫理原則に従って地理的問題に左右されずサスカチュワン州全体の患者に必要な血液製剤が確実に配分するために同計画は策定されている。

計画作成により、各施設や各地域保健局（RHA）はこれらの状況に対応するために必要な通信・管理戦略を立てることができ、全体的に血液製剤の使用を削減して、最優先の緊急患者のために必要な供給量を確保できる体制が構築されている。

危機的不足時に、血液製剤を最も必要とする患者に安全な製剤が確実に届くようにするために、サスカチュワン保健省(MOH)と地域保健局は、血液および血液成分の安全な供給と適切な使用が確実に行われるよう関係者に求めている。サスカチュワン輸血作業部会では、在庫の危機的不足時の血液管理について、各施設/地域保健局(RHA)のための危機管理計画の枠組みを作成している。

他の州では既に、血液不足に対応する危機管理計画を作成していた。サスカチュワン輸血作業部会では、これら既存の計画に基づいてサスカチュワンの計画を作成した。これにより、カナダ血液公社は、州の境界にかかわらず一貫した方法で血液の危機的不足に確実に対応できる体制となっている。

地域の医療施設での血液不足管理計画は輸血用血液製剤(赤血球製剤、血小板製剤、新鮮凍結血漿 (FFP))を想定し作成されているが、血漿分画製剤(すなわち IVIG、アルブミン製剤等)の不足に対処する場合も、同様の取り組みが行なわれている。

そこで、血漿分画製剤の製造・供給リスクを具体的に見ていくと下記ようになる。

1. 血漿分画製剤供給上のリスク

血漿分画製剤の供給の流れは、大きく①血漿の確保、②血漿分画製剤の製造工程、③原材料の輸送および製品の流通の3つの段階に分けることができる。①に関与するリスクとしては、インフルエンザをはじめとした感染症の流行のように、原料血漿の確保が困難な事態があげられる。②に関与するリスクとしては、血漿から分画を抽出する過程における品質管理上の技術的欠陥があげられる。③については、大規模災害(火山噴火、津波、地震等)による国内の製造工場、倉庫の倒壊、交通網の崩壊に伴う流通の途絶がリスクとしてあげられる。なお、遺伝子組換え製剤については、血漿を必要としないが、②の製造工程における品質管理上の欠陥は、血漿由来のものと同様にリスクとなる。一方、海外メーカーからの輸入製剤についても①②③に関するリスクは共通するものと考えられる。

2. 血漿分画製剤供給のリスク脆弱性

血漿分画製剤は、製剤によって国内外の複数メーカーから調達可能なものから特定のメーカーでしか製造されていないものまで多岐

に至ることから、そのリスク脆弱性を検討する上で、製剤個別に評価することが求められる。そこで、既存の製剤を低脆弱性から高脆弱性を有するものまでを分類するための評価フロー図を作成した(図1)。フロー図の作成に際して、複数供給、代替製品の存在、緊急性が重要な評価要素となる。とりわけ、階層構造で示した場合、A 複数供給、B 代替製品の存在、C 緊急性の順に配置されるものと考えられた。「低脆弱性」に分類される製剤としては、他社での増産が可能が可能なものが該当する。中脆弱性は、大きく2つに分類されるが、比較的脆弱性が低い「中脆弱性1」に含まれるものとしては、限定されたメーカーによって製造されているもので、他に代替する製剤が存在するものが該当する。一方、代替する製剤が存在しないものが、「中脆弱性2」に該当する。「高脆弱性」は、緊急性が高く、他社での製造が困難で、代替すべき手段のないものが該当する。

3. リスク脆弱性を左右する因子

リスク脆弱性を考慮するに際して、いくつかの因子が関与することから、脆弱性の段階に合わせて関連する因子を整理した。

(1)低脆弱性

メーカーによる市場の寡占率にも影響する。国内での生産が追いつかない場合は、その緊急性も勘案して、輸入による調達も考慮する必要がある。

(2)中脆弱性1

中脆弱性1においては、代替製剤に切り替えた際に、同程度の治療効果が得られるかについての検証が求められる。また、代替製剤への切り替えに伴う薬事承認の科学的妥当性の検証が求められる。

(3)中脆弱性2

中脆弱性2においては、製剤の生産を他社に委託できるかが課題となる。円滑に委託を行えるよう製造委託に関する契約のあり方に

についての検証が求められる。

(4)高脆弱性

高脆弱性に影響するものとしては、緊急性であり、国内での調達が困難な場合、海外からの調達が不可欠である。とりわけ、生命予後に大きく影響するものについては、迅速な輸入手続きが求められるが、安全性、品質の管理も考慮する必要がある。

次に、製造・販売面から日本における血漿分画製剤の製造・販売の状況及び使用実態を見ると下記のようなになる。

血漿分画製剤の製造・販売の状況は、代替品である遺伝子組み換え製剤を含め、日本で供給されている血漿分画製剤は、いくつかのシングルサプライ品が存在している。また、製造場所については、日本国内の工場としては、日本血液製剤機構（JB）が二工場を有するが、化学及血清療法研究所（化血研）、日本製薬及び協和発酵キリン（KHK）はそれぞれ一工場を有するのみである。一方、外資企業においてはいずれも海外の工場で製造している。

主要血漿分画製剤の使用実態であるが、凝固因子製剤の場合、製剤変更はインヒビター発症を惹起する可能性があり、同一適応であっても代替製剤を使用することには、医療者、患者共に抵抗があるものと予想される。また、血友病インヒビターの治療薬の中には、有効性、安全性の観点で各製剤に相違があり、また、患者個人の背景因子、出血部位、出血の程度によって、製剤を選択して使用している実態もある。

組織接着製剤については、国内には2剤が存在し、適応も同一であり、基本的には両剤は相互に代替可能な製剤である。組織接着剤の場合、塗布器具をセットで使用している実態もあり、製剤本体の代替性の考慮とともに塗布器具の代替性も考慮する必要がある。

静注グロブリン製剤は、国内では4製剤が、

3社から供給されているが、適応症が4製剤共に同一ではない。製剤が不足した場合には、相互に代替できる可能性はあるが、薬事的な対応は必須である。各剤の代替緊急使用を可能にするには、適応症を事前に同一にする等の方策が必要であろう。

アルブミンについては、国内3社から複数の製剤が供給されており、適応症も同一であり、代替可能性は供給能力のみに依存している。

血漿分画製剤の危機管理を検討するにあたっての製品の分類に関して述べる。

血漿分画製剤は、採漿段階（日赤担当）、分画製剤製造段階（分画メーカー担当）、供給段階（販社担当）、使用段階（医療機関担当）の4つの段階が想定されるが、本研究では、分画製剤製造段階を中心に、供給段階、使用段階を想定したサプライチェーンを想定し、検討の対象とした。

平時・有事を問わず血漿分画製剤のサプライチェーンを維持する具体的な方策を検討するにあたり、国内事業者の製造拠点が天災や人的要因により機能不全に至った場合の代替手段を検討するために、製造上の特性から3通りに分類して検討した。その結果、

- ・シングルサプライ品
- ・他社が代替品を有するが、代替可能な製造能力を有しない
- ・他社が代替品を有し、代替可能な製造能力を有する

シングルサプライ品の代替手段（案）と問題点については、シングルサプライ品の製造事業者が複数の工場で製造するため、当該代替手段の問題として、以下の点が挙げられる。

- ・製造設備や場所が製造方法に依存し専用化されていることから、過大な設備投資を要する。
- ・すべての国内事業者が複数の製造拠点を

有しているわけではない。

- ・シングルサプライ品の多くは、事業採算性に乏しいと推察されることから、製造事業者が積極的な設備投資を選択しにくい。

事業採算性がみあう製品であれば、複数の事業者が製造販売することが考えられるが、多くのシングルサプライ品は需要が少ないことから事業採算性に乏しく、複数の事業者が取り扱わないものと考えられる。よって、従来事業採算性の乏しい製品への積極的な設備投資は製造事業者が選択する動機が乏しく、当該代替（案）の実施可能性は低いと考えられる。

他の製造事業者がシングルサプライ品を製造する場合、当該代替手段の問題として、以下の点が挙げられる。

当該代替手段の一つ目の方法として、他の製造事業者が自発的に当該シングルサプライ品を開発しようとする場合、以下の問題点が挙げられる。

- ・シングルサプライ品の多くは、事業採算性に乏しいと推察されることから、他の製造事業者が積極的に当該代替手段をしない。
- ・開発手段によっては、後発品扱いとなり安価な薬価となる可能性があることから、開発意欲がわからない。

二つ目の方法として、シングルサプライ品の製造事業者が他の事業者への委受託製造契約を締結し複数の製造場所で製造する場合、以下の問題点が挙げられる。

- ・事業採算性が低いと推察され、委託側、受託側とも積極的に当該代替手段を選択しない。
- ・委託側は製造ノウハウ等を他の事業者が開示することとなるので、積極的に当該

代替手段を選択しない。

- ・受託側も製造ノウハウ等の開示を受けるが、自社展開を妨げることとなるので、積極的に当該代替手段を選択しない。

三つ目の方法として、シングルサプライ品の製造事業者と他の事業者によるライセンス契約により他の事業者も製造・販売する場合、以下の問題点が挙げられる。

- ・事業採算性が低いと推察され、両者ともに積極的に当該代替手段を選択しない。
- ・ライセンサー側はノウハウ等を開示することとなるので、積極的に当該代替手段を選択しない。
- ・ライセンス側もノウハウ等の開示を受け、自社展開を妨げるので、積極的に当該代替手段を選択しない。
- ・開発手段によっては、後発品扱いとなり安価な薬価となる可能性があることから、開発意欲がわからない。
- ・複数の事業者による製造・販売は、さらに事業採算性を悪化させる可能性がある。

海外で製造されているものがある場合には、緊急輸入する場合の問題として、以下の点が挙げられる。

- ・世界的にもシングルサプライ品のものが存在し、すべての解決策にはならない。
- ・緊急輸入しようにも、本邦での製造販売承認を取得していない。
- ・海外で製造され本邦で販売されていないので、ラベル、添付文書等の邦文化が必要となり、供給に時間を要する。
- ・保険償還が可能とするための法的整備が必要となる。

シングルサプライ品の製造事業者が過剰に在庫を備蓄することに関しては、当該代替手段の問題として、以下の点が挙げられる。

- ・在庫が枯渇するまでに機能不全を解消できるかが鍵となり、あくまで一時的な対応である。
- ・医薬品産業は生命に直結する産業であることから、他産業と比べ従来より在庫を豊富に所有しているので、さらに財務的負担を強いられることになり、製造事業者が積極的に当該代替手段を選択しない。

以上のように、シングルサプライ品について、最も問題となる点は事業採算性が低いことからどの事業者も積極的に代替策を講じようとはしない点にあると考えられる。

他社が代替品を有するが、代替可能な製造能力を有しない製剤の代替手段(案)と問題点としては、他の種類の医薬品によって代替する場合は、当該代替手段は、例えば投与経路が異なる等の差異はあるが同一の効能効果を有する製品で代替するというものであるが、問題として以下の点が挙げられる。

- ・患者への負担をしいるものも考えられることから、すべて、あるいは多くの医療機関や患者が受け入れられるものか疑問がある。

また、他の製造事業者が代替可能な製造能力を保有することによる当該代替手段の問題として、以下の点が挙げられる。

- ・通常時には必要としない設備投資を要する。
- ・どの程度の製造能力を保有する必要があるのかが明確でない。

以上のように、他の種類の医薬品によって代替することは一部で可能であろうが、現実的ではないことが考えられる。一方、すべての製造事業者がそれぞれに過剰な設備能力を有せねばならない点については、製造事業者の事

業運営に支障をきたしかねない懸念がある。

他社が代替可能な製造能力を有して入れば、国内事業者の製造拠点が天災や人的要因により機能不全に至った場合に、速やかに必要な量の代替品を製造供給することが課題となる。よって、いかに機能不全に関する情報を正確かつ迅速に伝達できるかが鍵となると考えるが、十分でない場合には以下のような問題点が挙げられる。

- ・どの製品から優先して製造するのか判断できない。
- ・過剰製造のリスクがあり、早急に増産の判断ができない。
- ・製造要員が不足する場合が想定される。
- ・製造リードタイムを短縮しようにも限界がある。
- ・日常的に、十二分な製品、中間体及び原料血漿等の在庫を保有しなければならず、財務的負担が大きい。
- ・他の製造事業者の中間体を使用して製造しようにも、アルコール分画条件が各事業者で異なっているであろうことから活用できない。

よって、いかに情報を正確かつ迅速に伝達できるか、また把握できるかが鍵となるが、製造事業者だけの情報交換には限界があるとも考えられる。また、他の事業者の中間体を活用するにも、日ごろから他の事業者と社外秘とする情報を互いに交換することは困難である。

D. 考察

豪州もカナダのサスカチュワン州の計画も、ほぼ同じような内容であった。血漿分画事業を含む血液製剤供給の危機管理について、中央政府、地方政府、製造事業者、医療機関関係者などを含む包括的な計画である。

これら2つの計画は、中央政府などが主導的に音頭をとり、関係者をまとめて策定したものである。また、より具体的に行動規範を提示していることが、計画の実効性を裏付ける根拠となっていると考えられる。

危機事象の重度に応じてフェイズ分けをして計画を策定していることは、より細やかな事象対応が可能となるものと思われる。さらに、計画の中にPDCAに基づいた改善機能を包含していることも評価できる。

血漿分画製剤の安定供給については、大きく①血漿の確保、②血漿分画製剤の製造工程、③原材料の輸送および製品の流通の3つの段階に分けられ、各段階におけるリスクとして、原料血漿の確保（①との関連）、品質管理上の技術的欠陥（②との関連）、大規模災害（③との関連）が示唆された。なお、これらのリスクと工程については、複雑に関与するものと考えられた。

国内事業者の製造拠点が天災や人的要因により機能不全に至った場合に代替しようにもいくつもの問題点があることが見えてきた。また、適応が同じ製剤が複数存在する場合であっても、質的な相違により、有効性安全性が異なる場合が想定される。代替製剤のある製剤であっても、シングルサプライ品と同等の取り扱いが必要な製剤も存在する。一方、海外の状況については次年度以降の研究で詳細に調査するが、現時点においては海外においても十分な代替策をもっている事実は見出せていない。

大きな問題として、製造事業者は血漿分画製剤事業の安定的な運営を図るために、自身の事業採算性を直視する必要性から、通常では必要としない過剰な対応、設備投資を要することが障害となっていると考える。

E. 結論

「オーストラリア国家血液供給緊急時対応計

画（NBSCP ; National Blood Supply Contingency Plan）」と「カナダ サスカチュワン州地域保健医療施設血液不足管理計画」の2つは、内容的にも類似していた。血漿分画製剤を含む血液製剤の不足事象を4つのフェイズに分けて、各々の関係者が講じるべき対策と活動を計画書として明示していた。

これらの計画は、血液製剤の製造者、中央政府、地方政府、製造事業者、医療機関関係者などを含む包括的な計画であり、わが国としても大いに参考になるものとして位置づけることができると思う。

また、平時・有事を問わず血漿分画製剤のサプライチェーンを維持する具体的な方策を検討するにあたり、国内事業者の製造拠点が天災や人的要因により機能不全に至った場合の代替手段を検討するために、製造上の特性から① シングルサプライ品、②他社が代替品を有するが、代替可能な製造能力を有しない場合、③他社が代替品を有し、代替可能な製造能力を有する場合の3通りに分類して検討した。すべてのケース、特にシングルサプライ品の場合において多くの課題があることがわかった。また、製造上の問題を解決しようにも製造事業者間だけでは解決しにくい問題も浮き彫りとなった。

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. Towfiqua Mahfuza Islam, Md. Ismail Tareque, Makiko Sugawa, Kazuo Kawahara. Correlates of Intimate Partner Violence Against Women in Bangladesh. The Journal of Family

- Violence. Online Feb. 2015.
2. Md. Ismail Tareque, Yasuhiko Saito & Kazuo Kawahara. Application of Health Expectancy Research on Working Male Population in Bangladesh. Asian Population Studies. Published online: 04 Feb 2015.
 3. 澤口聡子、池田大輔、菅河真紀子、河原和夫. 交通事故後の救急救命率算定の全国化. 日本交通科学学会. 2015年10月.
 4. 松田利夫、清水勝 日本における輸血に関する知識の萌芽 - 江戸期医学書に見られる輸血の認知度 - 薬史学雑誌 50 : 159-164, 2015

[学会発表]

1. 菅河真紀子、河原和夫. 市区町村の献血推進活動に関する論点. 第39回日本血液事業学会総会. 2015年10月、大阪市.
2. 河原和夫、菅河真紀子. 日本赤十字社地域血液センターの献血推進活動に関する論点. 第39回日本血液事業学会総会. 2015年10月、大阪市.
3. 河原和夫、熊澤大輔、菅河真紀子. 精神疾患の医療計画の特性に関する研究 (第一報). 第74回日本公衆衛生学会総会. 2015年11月、長崎市.
4. 菅河真紀子、熊澤大輔、河原和夫. 精神疾患の医療計画の特性に関する研究 (第二報). 第74回日本公衆衛生学会総会. 2015年11月、長崎市

5. 松田利夫、山本大介、鈴木順子、河原和夫 ラオスにおける血液製剤使用状況 日本薬学会第136年会(横浜) 2016年3月

[著書]

1. 正岡徹、石井正浩、遠藤重厚、斧康雄、金兼弘和、河原和夫、笹田昌孝、佐藤信博、白幡聡、祖父江元、比留間潔、藤村欣吾、三笠桂一、宮坂信之、森恵子、山上裕機. 静注用免疫グロブリン製剤ハンドブック. 血漿分画製剤の製造工程と安全性確保 ; p.159-166. 2015. メディカルレビュー社.

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

研究分担報告

平成27年度厚生労働科学研究費補助金

(厚生労働科学特別研究事業)

研究分担報告(1)

危機管理の観点からの海外の血漿分画製剤 の安定的確保・供給体制の分析

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

研究協力者 菅河 真紀子 東京医科歯科大学大学院 政策科学分野

研究要旨

血漿分画製剤の製造や医療機関への搬送途絶・不足は、医療の遂行や国民の健康保持に重要な影響を及ぼすが、これらの課題を具体的に解決するための研究が行なわれてこなかった。

加えて、血漿分画製剤のサプライチェーンの維持の方策、関係者・関係機関の連携体制や機能分化のあり方、有事の際の緻密で現実的、即応的な体制構築の検討も行なわれてこなかった。

このように、血漿分画製剤の供給については、有事の際に非常に脆弱な構造になっていることから、問題点を同定して平時・有事を問わず血漿分画製剤の安定供給に資する方策を直ちに検討する必要がある。

そこで本研究では、海外の血漿分画製剤に関する危機管理計画を収集し、その特徴を解析した。

その結果、「オーストラリア国家血液供給緊急時対応計画(NBSCP ; National Blood Supply Contingency Plan)」と「カナダ サスカチュワン州地域保健医療施設血液不足管理計画」の2つは、内容的にも類似していた。血漿分画製剤を含む血液製剤の不足事象を4つのフェイズに分けて、各々の関係者が講じるべき対策と活動を計画書として明示していた。

これらの計画は、血液製剤の製造者、中央政府、地方政府、製造事業者、医療機関関係者などを含む包括的な計画であり、わが国としても大いに参考になるものとして位置づけることができると考える。

A.研究目的

血漿分画製剤の製造や医療機関への搬送途絶・不足は、医療の遂行や国民の健康保持に重要な影響を及ぼすが、これらの課題を具体的に解決するための研究が行なわれてこなかった。

血漿分画製剤のサプライチェーンの維持の方策、関係者・関係機関の連携体制や機能分化のあり方、有事の際の緻密で現実的、即応的な体制構築の検討も行なわれてこなかった。

このように、血漿分画製剤の供給については、有事の際に非常に脆弱な構造になっていることから、問題点を同定して平時・有事を問わず血漿分画製剤の安定供給に資する方策を直ちに検討する必要性がある。

最近の事例でもあったが、法令違反等により、ある分画製剤事業者が出荷停止の処分を受けた。出荷停止になった製剤の中には代替製品がないなど国民の生命を脅かす緊急事例も含まれていた。このような場合のサプライチェーンの維持の方策についての手法や合意が形成されていない。過去にも海外メーカーが輸出できなくなったために、国内で必要な製剤が品薄になるなどしたが、依然、抜本的な解決はなされていない。加えて昨今の風水害や地震などの天災および製造の途絶を考えれば、いつ起こるかわからない有事に早急に対処できる体制を整備するための研究が必要である。

そのための基礎資料を収集するための予備的研究として、本研究を実施した。

B.研究方法

危急時の血漿分画製剤の安定的確保や供給体制を規定している「オーストラリア国家血液供給緊急時対応計画(NBSCP ; National Blood Supply Contingency Plan)」と「カナダ サスカチュワン州地域保健医療施設血液不足管理計画」の記載内容を分析した。加え

て、過去に血漿分画製剤の製造・供給に支障を生じた事例について考察した。

次に 2001 年に米国 FDA (医薬品食品庁) から遺伝子組み換え第Ⅷ因子製剤の検査データの問題を指摘され、同製剤の出荷を一時停止した事例が存した。対応としては、国内メーカーが増産して凌いだ。

この事例に対して国会で質問趣意書が出された(平成十三年十二月六日提出 質問第三七号

血液製剤の安全性と安定的供給に関する質問主意書 提出者 川田悦子)。その質問趣意書の内容と政府答弁は、下記のとおりである。

○質問趣意書

バイエル薬品株式会社の遺伝子組み換え第Ⅷ因子製剤「コージネイト」は、その製造過程で細菌に汚染されているとの指摘を FDA よりうけ、今年になって同製剤は出荷停止に至った。またコージネイトの製造過程で使用するカラムの製造にウシ由来の原料が使用されていることから、狂牛病の不安や細菌の問題について今年二月二十八日の厚生労働委員会で質問をおこなった。その際、製薬メーカーに問い合わせ、大丈夫であるという一札をとるとの回答であったが、その後何の返事もなく、こちらからの問い合わせでようやく十二月になって、その安全性についての説明がなされた。現在においても、バイエル薬品の「コージネイト」の供給は回復に至っていない。血漿分画製剤の安全性と安定的供給について以下、質問をする。

一 遺伝子組み換え製剤の安全性確保についてどのように考えているか明らかにされたい。また、ウシ由来の原料については安全なのかも説明されたい。さらに安定剤にヒト血清アルブミンを使用しているが、この安全性についても示されたい。

二 遺伝子組み換え製剤(リコンビナント製

剤)は、薬事法にもとづいて認可し輸入しているが、その場合、アメリカの承認基準をもとに薬事法上比較的容易に認可している。しかし、今回の例からして、安全性の点でたいへん不十分だということが明らかになった。わが国においても遺伝子組み替え製剤を製造する工場や製品の認可の際の基準や独自の検査体制などを設けるとともに薬事法上厳格な審査をすべきと考えるが、その見解を示されたい。

三 今回のバイエル薬品の出荷停止の際、日本では日赤製剤のカバーによってパニックに陥らずにすんだ。まさに日赤の安定的供給が不可欠であることが証明されたが、それも辛うじて間にあったという現状である。そこで日赤製剤の安定供給のために一定量の備蓄をおこなうとともに遺伝子組み替え製剤と日赤由来の血液製剤との間に国による何らかの供給調整がなければ、血友病患者の安心しうる治療体制の保障は困難であると予想されるが、そのことについてどのような施策を持っているのか示されたい。

四 HIV、さらに今回の狂牛病問題からしても、血漿分画製剤についてはWHOの勧告にあるように完全自給を一日もはやく実現することが求められている。完全自給に向けてのプログラムを示されたい。

○衆議院議員川田悦子君提出血液製剤の安全性と安定的供給に関する質問に対する答弁書一について

医薬品の製造の承認については、薬事法(昭和三十五年法律第百四十五号。以下「法」という。)第十四条第二項の規定に基づき、名称、成分、分量、構造、用法、用量、効能、効果、副作用等を審査して行っており、特に遺伝子組換え製剤の審査に当たっては、これを製造し、又は輸入する際の指針として示している「組換えDNA技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について」(平成十年一月六日付け医薬審第三

号厚生省医薬安全局審査管理課長通知)、「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の安定性試験について」(同日付け医薬審第六号厚生省医薬安全局審査管理課長通知)、「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」(平成十二年二月二十二日付け医薬審第三百二十九号厚生省医薬安全局審査管理課長通知)及び「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基材の由来、調整及び特性解析」(同年七月十四日付け医薬審第八百七十三号厚生省医薬安全局審査管理課長通知)を踏まえ、製造工程で用いられる材料を含めて国際的な基準を満たす安全性評価を行うとともに、薬事・食品衛生審議会における専門家による十分な審議を経ることにより、その安全性の確保を図っているところである。また、既に承認を受けている遺伝子組換え製剤に係る安全性評価についても、科学技術の進歩に合わせ、必要に応じて見直されるべきものであることから、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」(同年十二月二十六日付け医薬発第千三百十四号厚生省医薬安全局長通知)により、製造業者及び輸入販売業者に対し、品質及び安全性に関する自主点検を行うとともに、その結果を踏まえ、必要に応じ、平成十四年三月末日までに法第十四条第七項に規定する承認事項一部変更承認申請を行うよう指導しているところである。

牛、羊等に由来する原料(以下「ウシ等由来原料」という。)については、「ウシ等由来物を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」(平成十二年十二月十二日付け医薬発第千二百二十六号厚生省医薬安全局長通知。以下「局長通知」という。)において「BSEが発生している国」とされている英国、ポルトガル等十か国及び「BSEのリスクの高い国」とされているドイツ、スペイン等二

十一か国を原産国とするウシ等由来原料並びに原産国のいかんにかかわらず、脳、脊髄等の部位を使用したウシ等由来原料の医薬品等への使用を認めないこととしたところである。遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤「コージネイト」については、その製造工程で用いられる培地成分として、ウシに由来するウシインスリン及びバクトトリプトンが使用されているが、いずれも、局長通知において使用を認めないこととしたウシ等由来原料には該当しない。

遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤「コージネイト」に使用されているヒト血清アルブミンについては、平成十三年三月にバイエル社から、ハイリスクと考えられる供血者の除外、供血者に対するウイルス及びクロイツフェルト・ヤコブ病の検査等を行っているとの報告を受けており、現在の科学的水準に照らして安全性において問題はないものと考えている。

二について

遺伝子組換え製剤の製造又は輸入の承認に当たっては、一について述べたように、安全性評価等に関する各種の指針を示すこと等により、その安全性の確保を図っているところである。

また、医薬品の輸入販売業については、法第二十三条において準用する法第十三条第二項の規定に基づき定めた医薬品及び医薬部外品の輸入販売管理及び品質管理規則（平成十一年厚生省令第六十二号）により、輸入しようとする製品が適正な製造管理及び品質管理の下で製造されていることを定期的に確認し、その記録を保存すること等を許可の要件とするとともに、必要に応じ、輸入販売業者に対する立入検査を行っているところである。

三について

遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤を含む血液凝固第Ⅷ因子製剤については、その安定的な供給を確保するため、在庫の状況を常時把握する

とともに、製造及び輸入の見込みも可能な限り早期に把握するよう努めているところであり、治療に必要な供給量が確保されるよう、必要に応じ、製造業者等に対する増産等の指導を行っているところである。

また、血液製剤については、日本赤十字社等が自主的に適正な量の在庫を保有し、供給不足が生じないようにするとともに、毎年度日本赤十字社、製造業者等が協議し、国内における原料血漿の配分計画を決定することとし、需要に見合った量の各種血液製剤が国内で製造されるよう努めている。なお、原料血漿については、十分な量が確保されるよう、成分献血の促進等に積極的に取り組んでいるところである。

四について

血漿分画製剤を含む血液製剤の供給については、「血液行政の在り方に関する懇談会報告書」（平成九年十二月十二日）において、倫理的、国際的な観点等から平成二十年を目標として国内自給を達成するよう各種の対策を講ずるべきであると提言されていることやその後の中央薬事審議会の議論も踏まえて、国内献血による原料血漿の確保量の増加、血液製剤の使用の適正化等の対策を講じているところである。

この事例は、海外企業に何らかの不具合があったときに、当該製剤の生産や供給を代替的に行なうべき国内血漿分画製剤事業者の製造能力の欠如を示すものであった。

その他、2013年には、下記の事例も発生した。

バクスターからアルブミン製剤「ブミネート」などの日本向け販売を中止した。「ブミネート静注液 5%250mL」「同 25%50mL」「プラズマプロテインフラクション静注液

4.4%250mL」については、2011年9月に製造ラインのある米ロサンゼルス工場で実施した培地充填試験で陽性反応が確認され、この原因究明の調査のために製造ラインを一時停止した。その後、医薬品医療機器総合機構(PMDA)が12年5月に同工場の立ち入り調査を行い、同社は8月に調査に基づく指摘事項への対応報告を完了した。同社はPMDAから供給再開の了承を得たが、市場では停止期間中にすでに他社の代替品への切り替えが進み、今後も市場でのアルブミン製剤の欠品が発生しないことが見込まれることや、日本向けの供給再開に時間が掛かることなどを検討した結果、3製剤の販売中止を決めたという。薬価収載については、13年11月1日からの経過措置期間となり14年3月末に削除されることを報告した。(出典：社会福祉法人 はばたき福祉事業団ホームページ http://www.habatakifukushi.jp/square/blood/post_101.html)

このように、わが国の血漿分画製剤を含む血液製剤の供給体制には、脆弱性が認められる。

そこで、血液製剤供給の危機管理対応をするために策定されている「オーストラリア国家血液供給緊急時対応計画(NBSCP ; National Blood Supply Contingency Plan)」と「カナダ サスカチュワン州地域保健医療施設血液不足管理計画」の記載内容を分析し、論点を整理した。

オーストラリアの国立血液機関(NBA)は、オーストラリアでの安全かつ十分な血液供給の蓄えに影響を及ぼしかねない国内の脅威または災害の場合、迅速な国家対応を促進、調整するために、国家血液供給緊急時対応計画(NBSCP)を作成している。

その計画の内容は、血漿分画製剤を含む血液製剤の供給に影響を及ぼす危機的事象に関

する計画を策定し、危機的事象への準備とそのリスクの軽減、対応方策、危機的事象を脱した後の平常業務への復帰のプロセスを記している。

血漿由来製剤と遺伝子組換え製剤の危機的プロセスは、4つの運用フェイズで経時的に構成される。それらは、「白色 警報」「黄色 発動」「赤色 発動」「緑色 解除」である。

白色は、血漿分画製剤の供給不足等が危惧される際に出される、予防的な「警報」である。製品の供給不足が高リスクであると評価される際、今後の需要が現在の供給実績で満たされないことを示す危機がある場合に発される。この措置の成果としては、製剤を必要とする患者の需要を大部分満たすために、効果的に入手可能な製品を増やすことができる体制の早急な構築が期待されている。同時に、白色「警報」の発動により、公衆衛生への影響を確定することが求められている。

黄色は実際に不足となる事態が生じたときに発動される。要件としては、血液製剤の投与が不要不急の患者を除外した、投与なしでは生命が脅かされ、どうしても血液製剤を必要とする患者の需要を十分に満たすことができなくなったときに発動される。成果としては、生命維持に危害が及ぶ可能性がある患者に対して供給できる体制を目指している。

赤色は、血液製剤の不足のために生命を脅かされる蓋然性が高い患者に効率的に使用されるよう、入手可能な製品に患者の病態に応じて優先順位を付与して供給することが求められるレベルである。

緑色は、全国レベルで製剤の供給リスクが、「低」または「中」の白色警報前の水準に戻ったことが確認されれば発動される。こ