

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 (2)

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

研究分担者 金谷 泰宏 (国立保健医療科学院 健康危機管理研究部)  
研究協力者 江藤亜希子 (国立保健医療科学院 健康危機管理研究部)  
研究協力者 富田奈穂子 (国立保健医療科学院 国際協力研究部)  
研究協力者 佐々木美絵 (国立保健医療科学院 政策技術評価部)

研究要旨

血漿分画製剤は、主として止血・凝固領域に関する急性および慢性疾患の治療に不可欠な生物由来製剤である。また、徐々に遺伝子組換え製剤への切り替えが進んでいるが、一部の希少疾患治療薬については、企業としての社会的責任に基づいて製造されている背景もあることから、安全性を含め開発コストを要する遺伝子組換え製剤への切り替えは難しい。その意味で、血漿の確保、血漿分画製剤の製造工程、原材料の輸送および製品の流通の各段階において、自然災害、人為的災害等がもたらす影響を考慮し、製剤別、工程別にその脆弱性を明らかにした上で、脆弱性をカバーする対策について検証することが不可欠である。本研究では、脆弱性の検証に向けた評価フロー図を作成した。

A.研究目的

血漿分画製剤は、主に止血・凝固領域に関する緊急性の高い病態及び慢性疾患の治療に不可欠な生物由来製剤である。また、徐々に遺伝子組換え製剤への切り替えが進んでいるものの、一部の希少疾患患者向けの製剤については、企業としての社会的責任に基づいて製造されていることもあり、安全性を含めより高い開発コストが求められる遺伝子組換え製剤への切り替えを進めていくことは難しい。その意味で、血漿の確保、血漿分画製剤の製造工

程、原材料の輸送および製品の流通の工程において、自然災害および人為的災害がもたらす影響を考慮し、血漿分画製剤の供給体制が有する脆弱性について、製剤別、工程別にその脆弱性を明らかにした上で、箇々の脆弱性をカバーする対策について検証することが不可欠である。本研究においては、脆弱性を検討する上で必要とされる論理フロー図を作成するものである。なお、研究成果については、官庁等のガイドラインの策定や同定された課題の解決のための政策立案、厚生労働大臣が毎年

策定する需給計画の策定、そして製造時業者の製造・供給計画の見直しに役立つことが期待される。

## B. 研究方法

研究の対象とする血漿製剤の範囲については、薬事承認を受けたものを対象とする。また、これらの製剤の医療現場における投与方法については、関係学会の提示するガイドラインを参照した。なお、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. 研究結果

### C.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。

### C.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。

### C.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。

#### C.3.1 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。

#### C.3.1 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。

### C.3.2 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ついての検証が求められる。

### C.3.3 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。

## D. 考察

血漿分画製剤の安定供給に際して、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。一方、これらのリスクに対する脆弱性を評価するにあたり、製剤別のリスク脆弱性の評価が求められることを明らかにし、図1に示すとおり脆弱性評価に向けたフロー図を作成した。この中で、脆弱性を低～高に分類し、各段階別に脆弱性に影響する因子を整理した。この中で、低脆弱性との関連では、市場の寡占状況が影響し、中脆弱性との関連では、「製法の開示」、「安全性の確保」が影響し、高脆弱性との関連では、「緊急性」が影響するものと考えられた。

## E. 結論

血漿分画製剤の安定供給に向けたシステムの脆弱性を評価するにあたり、工程別のリスクを明確にし、リスクに対する脆弱性について評価フロー図を作成した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

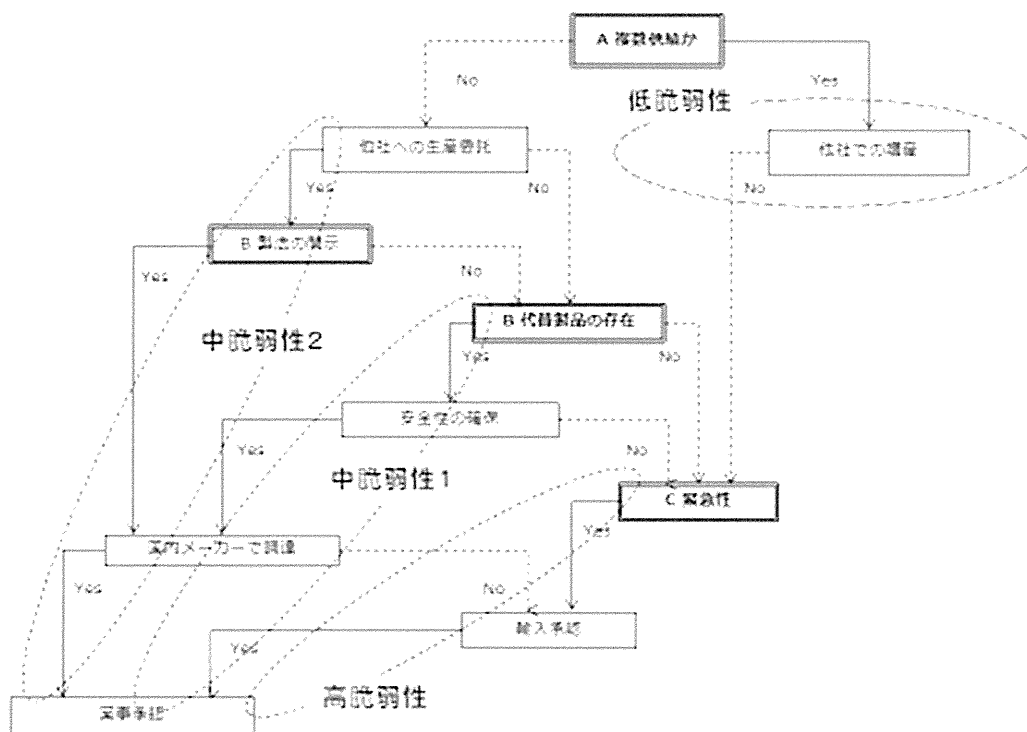
なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

図1 血漿分画製剤別のリスク脆弱性評価フロー(案)



血漿分画製剤の製造実態と供給上の問題点、およびこれら背景因子に関する研究

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）

研究分担者 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）

研究要旨

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。

A.研究目的

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。

B.研究方法

以下のような調査媒体を用いて国内の血漿分画製剤についての調査を実施した。

- ・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)

### C.研究結果

#### 1. 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

##### 1.1 血漿分画製剤の製造・販売の状況

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の製造会社は下表のとおりであり、いくつかのシングルサプライ品が存在することがわかる。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。

表 1. 日本における血漿分画製剤の製造会社

○:血漿分画製剤、◎:遺伝子組換え製剤

分画製剤／製造元	JB	化血研	日薬	CSL	パクスアルタ	ハイエル	ノボ	ファイザー	バイオジェン	KHK
FVIII / FVIII・vWF	○ /	/○			◎ /	◎ /	◎ /		◎ /	
FIX	○	○	○					◎	◎	
バイパス製剤		○			○		◎			
第XIII因子製剤				○						
活性化プロテインC		○								
C1-インアクチベーター				○						
フィブリノゲン	○									
トロンピン	○	○	○							
組織接着剤		○		○						
IVIG(静注グロブリン)	○	○	○	○	○					
SCIG(皮下注グロブリン)				○						
IMIG(静注グロブリン)	○	○	○							
抗HBsグロブリン	○	○	○							
抗破傷風グロブリン	○	○	○	○						
抗D(Rho)グロブリン	○		○							
ヒスタミン加グロブリン		○								
アンチトロンピン	○	○	○							◎
ハプトグロビン	○									
アルブミン(等張)/PPF	○		○	○						
アルブミン(高張)	○	○	○	○						

(各社ホームページより引用)

図 1. 国内の血漿分画製剤工場



また、製造・輸入事業者は以下の会社により血漿分画製剤を販売している。

表 2. 製造・輸入事業者と販社

製造・輸入事業者	販社
化血研	<ul style="list-style-type: none"> <li>化血研</li> <li>帝人ファーマ</li> <li>アステラス</li> <li>アルフレッサファーマ</li> <li>CSLベーリング</li> </ul>
JB	<ul style="list-style-type: none"> <li>JB</li> </ul>
日本製薬	<ul style="list-style-type: none"> <li>武田</li> </ul>
CSLベーリング	<ul style="list-style-type: none"> <li>CSLベーリング</li> </ul>
バクスアルタ	<ul style="list-style-type: none"> <li>バクスアルタ</li> </ul>

### 1.2. 主要血漿分画製剤の使用実態

#### <凝固因子製剤群>

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>

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>

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>

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。

### 2. 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

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、検討の対象とする。

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する。

- ・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

### 3. シングルサプライ品の代替手段（案）と問題点

#### 3.1 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

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。

#### 3.2 他の製造事業者がシングルサプライ品を製造する

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に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。

・ライセンシー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。

### 3.3 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

当該代替手段の問題として、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。

### 3.4 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

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。

4. 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

#### 4.1 他の種類の医薬品によって代替する

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。

#### 4.2 他の製造事業者が代替可能な製造能力を保有する

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。

5. 他社が代替品を有し、代替可能な製造能力を有する製剤の場合の代替手段（案）と問題点

上記3.及び4.項が解決すれば、すべては当該代替手段を可能とすればよいことになる。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は想定される。
- ・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

今回の検討で、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みいだせていない。

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

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。

このような状況を踏まえ、海外の状況や必要な法体制等の可能性について調査検討

することを次年度以降に取組んでいく。

G.研究発表  
未定

F.健康危険情報  
特になし

H.知的財産の出願・登録状況(予定も含む)  
特になし

厚生労働科学研究費補助金  
(厚生労働科学特別研究事業)

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  
平成 28 年 3 月 31 日発行

事務局 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 政策科学分野  
研究代表者 河原 和夫  
〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45  
TEL (03)5803-4030 FAX(03)5803-0358  
e-mail address [kk.hcm@tmd.ac.jp](mailto:kk.hcm@tmd.ac.jp)

