

平成 28 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金  
(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)  
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、止血・凝固領域に関する急性・慢性疾患の治療に不可欠な生物由来製剤である。また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り、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。本研究では、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、脆弱性をカバーする対策について検証する。平成 28 年度においては、平成 27 年度に作成した脆弱性評価フローの見直しと血漿分画製剤毎の評価を行うとともに脆弱性の克服に向けた対応を検討した。

**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。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、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

が有する脆弱性を製剤別、工程別に明らかにした上で、脆弱性を低減化する対策について検証することが必要である。平成 28 年 10 月に厚生労働省より示された「ワクチン・血液製剤産業タスクフォース顧問からの提言」の中で血液製剤の安定供給に向けた提言として、科学的根拠に基づく血液行政の推進、企業規模・市場構造の改革、安定供給の確保、研究開発・生産体制の拡充、承認制度の国際的調和・海外展開の推進が掲げられた。とりわけ、血漿分画製剤の安定供給に向けて、「現状の血漿分画製剤の生産体制のあり方を見直し、国際競争力向上のための企業間連携、ライセンス契約、統廃合によるスケールメリットの確保の

促進」、「血漿分画製剤の一部が、遺伝子組換え製剤に置き換わりつつあることやグローバル対応を考慮した血液製剤産業の将来ビジョンを早急に策定」、「置換血小板などの新技術の導入による原料血漿の国内メーカーへの安定的な供給の促進」が示されたところである。

本研究では、血漿分画製剤別に脆弱性を評価し、その克服に向けた対策を検証する。

## B. 研究方法

研究の対象とする血漿分画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

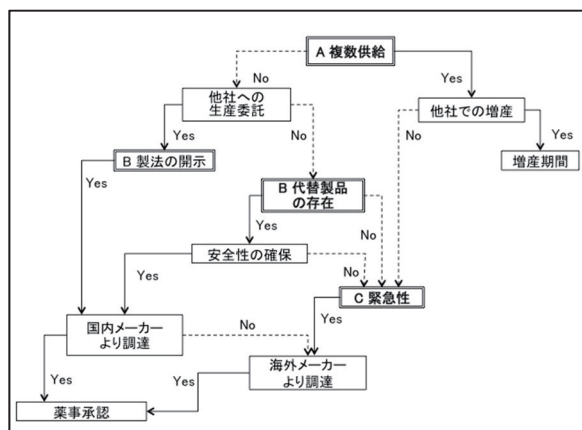
おける品質管理上の欠陥は、血漿由来のものと同様にリスクとなる。一方、海外メーカーからの輸入製剤についても①②③に関するリスクは共通するものと考えられる。

### 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、既存の製剤を高脆弱性から低脆弱性までに分類するための評価フローを作成した(図1)。フローの作成に際して「複数供給の有無」、「代替製品の有無」、「緊急性の有無」が重要な評価要素と考えられた。階層構造で示した場合、「複数供給の有無」、「代替製品の有無」、「緊急性の有無」の順に位置付けられた。

「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。「中脆弱性」は、限定されたメーカーによって製造されているものと他に代替する製剤が存在するものが該当する。「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。

図1. 血漿製剤脆弱性評価フロー



### C.3 血漿分画製剤別のリスク評価

血液製剤は、輸血用血液製剤と血漿分画製剤に大きく分類される。血漿分画製剤はさらに血液凝固因子製剤、免疫グロブリン製剤、アルブミン製剤に分類され、その構成比は 16.6%、29.3%、54.1%となっている。我々は国内で流通している血液分画製剤の脆弱性を C.2 で示した評価手法に沿って高、中、低の3段階に分類した。

高脆弱性に該当するものとして血液凝固因子製剤 (FVIII、FVIII/vWF、ハイパス製剤、FXIII、活性化プロテイン C、フィブリノゲン)、免疫グロブリン製剤 (SCIG、ヒスタミン加グロブリン、ハプトグロブリン) 及び C1-インアクチベーターがあげられる。中脆弱性に該当するものとして組織接着剤、IVIG があげられる。IVIG は製剤により特定の疾患に対する適応がないことから代替品として使用するにあたり有効性・安全性の検証が求められる。低脆弱性に該当するものとして免疫グロブリン製剤 (IMIG、抗 HBs、抗破傷風、抗 D)、血液凝固因子製剤 (トロンピン、アンチトロンピン)、アルブミン製剤が該当した。

### D. 考察

血漿分画製剤の安定供給に際しては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、原料血漿の不足 (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。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に示す脆弱性評価に向けたフロー図を用いて低～高に分類

した。

血液凝固因子製剤の多くは脆弱性が高く、免疫グロブリン製剤及びアルブミン製剤については脆弱性が低い傾向が示された。血液凝固因子製剤に関して国外メーカーでは遺伝子組換え製剤への切り替えが進んでおり、すでに FVIII、FIX、インビタ製剤が提供されている。しかしながら、国内メーカーはすべて血漿由来である。平成 25 年度において FVIII の国内メーカーの国内シェアは、遺伝子組換え製剤を含まない場合は 100% であるが、遺伝子組換えを含めた場合は 15% まで下がる等、国外メーカーによる寡占が顕著となっている。遺伝子組換え製剤のメリットとして、「ヒト血漿由来製剤と異なり感染症のリスクが低い点」、「原料血漿の需給状況を考える必要はない点」があげられるが、デメリットとして、「長期的な安全性に対する課題」、「遺伝子組換え製剤の供給量が増大することによる影響」、「ヒト血漿由来製剤の生産が(採算性が著しく低下し) 困難」、「何らかの理由により海外製品が供給されなくなった際の危機管理上の課題 (遺伝子組換え製剤は輸入に依存)」、「遺伝子組換え製剤に大きな副作用等の問題が生じた場合におけるヒト血漿由来製剤の代用が困難」、「連産品として売上が低下することによる他の製剤の価格上昇」という問題があげられる。論点として、「遺伝子組換え製剤の供給拡大における遺伝子組換え製剤とヒト血漿由来製剤のバランスの考慮」の検討が求められる。

平成 13 年に海外メーカーにおける FVIII の製造工程上の問題からわが国への供給が停止したことで供給不足が発生した。また、NEJM (May 25, 2016) において遺伝子組換え製剤は血漿由来製剤に比して中和抗体の発現リスクが高いことが指摘されている。

IVIG は中脆弱性に該当すると考えられたが、製法の開示、代替品への切り替えには、ライセ

ンス供与及び承認手続きの基準を示すことが求められる。

免疫グロブリン製剤及びアルブミン製剤の多くは、低脆弱性に位置付けられるが、メーカーの市場における寡占の状況によっては、支えられない事態も起こり得ることから必ずしも脆弱性が低いためにリスクへの対応が必要ないということではない。

特に、緊急性が高い血液凝固因子製剤については、凝固因子としての機能を有する二重特異抗体の開発 (Nature Medicine 18, p1570-1574, 2012)、血液凝固を促す H12-(ADP)-liposome (置換血小板) などの新たな製剤の開発も進められており、これらが血液凝固製剤の高脆弱性リスクを軽減するものと考えられる。しかしながら、課題として薬事承認に向けた莫大な開発予算の調達を求めることとなり、産官学の連携が求められる。

## 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、脆弱性評価フロー図を用いて、血漿分画製剤別にリスクを評価した。

## 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
  - 1) 金谷泰宏. 血液製剤の安定的確保・供給体制の構築に向けた現状と課題. 第 23 回日本血液代替物学会年次大会. 2016 年 11 月; 東京. 同抄録集

## 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