

# 平成 30 年度 厚生労働行政推進調査科学研究費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策事業)

研究分担報告書 (3)

## 遺伝子組換え製剤不足時の代替手段の在り方に関する研究

研究分担者 津田 昌重 一般社団法人 日本血液製剤機構

### 研究要旨

2001 年当時、一部の遺伝子組換え血液凝固第 因子製剤の出荷停止時は、市場が混乱し、日本赤十字社による国内献血血液の確保量増と献血由来血液凝固第 因子製剤の増産、および他の血液凝固第 因子製剤の供給量増で対応した。

その後、血友病 A の患者数の増加、定期補充療法の普及により、血液凝固第 因子製剤の供給量は飛躍的に伸長していることから、血液凝固第 因子製剤の安定供給について調査検討した。

近年では 血液凝固第 因子製剤の供給企業数が増加したこと、同一企業が複数の血液凝固第 因子製剤を供給していることから血液凝固第 因子製剤の供給体制は、2001 年当時と比べると大きく改善され、血液凝固第 因子製剤の安定供給に対する懸念は薄れている。加えて、日本国内で生産される機能代替製剤が血友病 A 治療薬として承認され、今後本剤が普及することが予想されことから、今後は血友病 A 治療薬の供給をより一層確保しやすくなると考えられる。

### A. 研究目的

過去に一部の遺伝子組換え血液凝固第 因子製剤の一時的な出荷停止が起きて以降、現在の日本における血友病 A に対する血液凝固第 因子製剤の供給及び使用状況を調査するとともに、現時点において一部の遺伝子組換え血液凝固第 因子製剤が出荷停止となった場合の代替手段について考察する。

### B. 研究方法

公表論文や Web サイトなどの各種公開情報をもとに調査した。

### C. 研究結果

#### 1. 日本における過去の血液凝固第 因子製剤の供給及び使用状況

2001 年に一部の遺伝子組換え血液凝固第 因子製剤が出荷停止となる以前、日本国内において供給されていた血液凝固第 因子製剤をまとめた(表 1)。

また、当時の日本における血友病 A 患者数は約 3,800 人で、多くはオンデマンド療法により血液凝固第 因子製剤が使用されていた。その使用量は、約 2 億 3,000 万単位であり、うち国内献血由来血液凝固第 因子製剤で 7,700 万単位、遺伝子組換え製剤で 1 億 5,000 万単位であった(表 1)。

表1 2000年当時に日本において供給されていた血液凝固第 因子製剤

製造販売元	日本赤十字社	化血研	バイエル	バクスター
販売名	クロスエイト M	コンファクト F	コージネイト	リコネイト
由来	国内献血	国内献血	遺伝子組換え	遺伝子組換え
供給量	6,000 万単位	1,700 万単位	9,600 万単位	5,400 万単位

このような状況下で一部の遺伝子組換え血液凝固第 因子製剤が出荷停止となったことから、市場の混乱を避けるために他の血液凝固第 因子製剤の供給量を増加させ、総供給量の約 2 億 3,000 万単位を維持した(表 2)。

表2 2001年当時に日本において供給されていた血液凝固第 因子製剤

製造販売元	日本赤十字社	化血研	バイエル	バクスター
販売名	クロスエイト M	コンファクト F	コージネイト	リコネイト
由来	国内献血	国内献血	遺伝子組換え	遺伝子組換え
供給量	1 億 3,000 万単位		1 億単位	

## 2. 現在の日本における血友病 A 患者数と治療法と治療薬の供給量

現在、日本における血友病 A 患者数は、増加傾向にあり、約 5,300 人である(図 1)。

また、血友病 A 患者を重症度別で見ると、重症が 66%、中等症が 16%、軽症が 18% を占める(図 2)。

一方、血友病 A に対する治療法は、2000

年当時はオンデマンド療法が主流であったが、現在では重症患者を中心に定期補充療法が普及している(図 3)。

血友病 A の患者数増と定期補充療法の普及により、日本における血友病 A 治療薬の供給量は増加傾向が続いている(図 4)。

図1 日本における血友病 A 患者数の推移

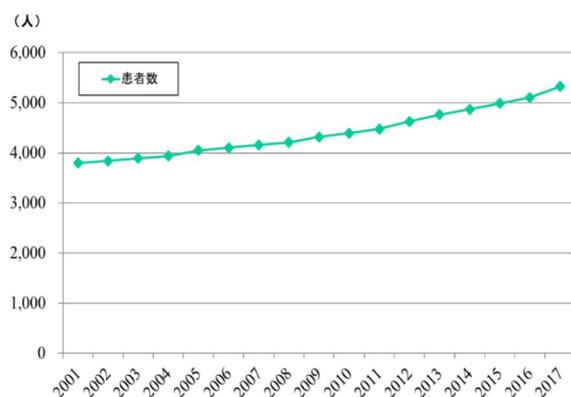


図2 日本における重症度別血友病 A 患者数の推移

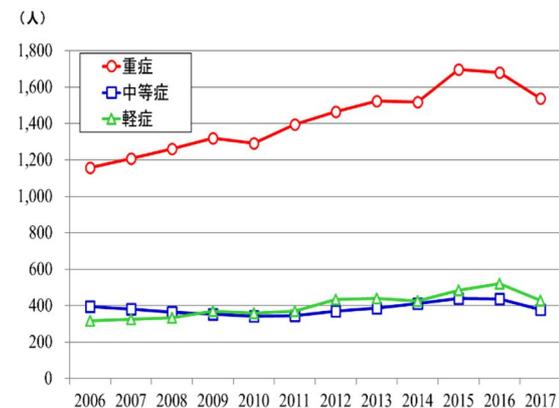


図3 日本における血友病 A に対する定期補充療法の割合

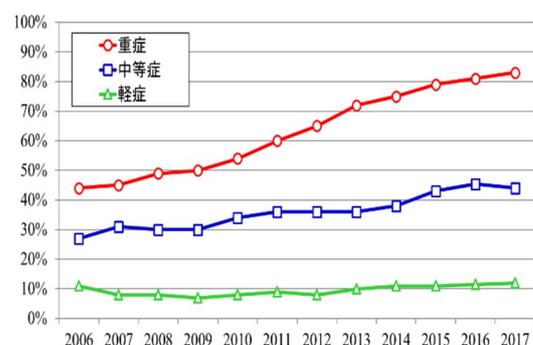
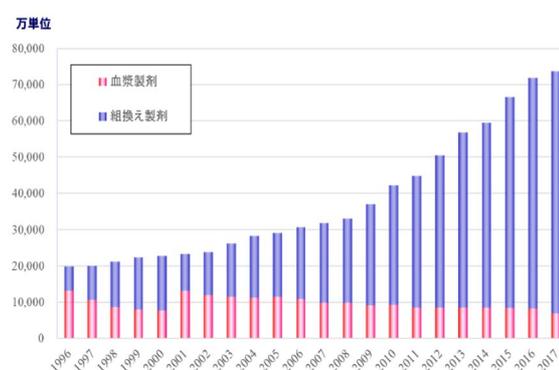


図4 血友病 A 治療薬の供給量推移



### 3. 日本における現在の血液病 A 治療薬

2001 年以降、遺伝子組換え血液凝固第 Ⅷ 因子製剤を供給する企業が増えたことに加え、近年では半減期延長型の遺伝子組換え

血液凝固第 Ⅷ 因子製剤や「抗血液凝固第 Ⅷ a / Ⅷ 因子ヒト化二重特異性モノクローナル抗体血液凝固第 Ⅷ 因子機能代替製剤」も供給されるようになった (表 3 ~ 6)。

表 3 現在 日本において供給されている血友病 A 治療薬 (国内献血由来製剤)

製造販売元	日本血液製剤機構	化血研
販売名	クロスエイト MC	コンファクト F
由来	国内献血	国内献血

表4 現在 日本において供給されている血友病 A 治療薬（遺伝子組換え製剤）

製造販売元	バイエル薬品		武田薬品工業	ノボノルディスク ファーマ
販売名	コージネイト	コバールトリイ	アドベイト	ノボエイト
由来	遺伝子組換え	遺伝子組換え	遺伝子組換え	遺伝子組換え

表5 現在 日本において供給されている血友病 A 治療薬（半減期延長型遺伝子組換え製剤）

製造販売元	バイオベラテ ィブ・ジャパン	武田薬品工業	CSL ベーリング	バイエル薬品
販売名	イロクテイト	アディノベイト	エイフスチラ	ジビィ
特徴	Fc 領域融合	ペグ化	単鎖	ペグ化

表6 現在 日本において供給されている血友病 A 治療薬（抗血液凝固第 a/ 因子ヒト  
化二重特異性モノクローナル抗体血液凝固第 因子機能代替製剤）

製造販売元	中外製薬
販売名	ヘムライブラ
特徴	機能代替

#### D. 考察

日本における血友病 A 患者数の増加と定期補充療法の普及により、血友病 A 治療薬の供給量は増加傾向にあり、2001 年と比べると約 3 倍となった。

このような状況下で、過去と同様に一部の血液凝固第 因子製剤の出荷が停止すると、市場が混乱することが予想される。

しかし、近年では 血液凝固第 因子製剤の供給企業数が増加したこと、同一企業が複数の血液凝固第 因子製剤を供給していること、から血液凝固第 因子製剤の供給体制は、2001 年当時と比べると大きく改善され、血液凝固第 因子製剤の安定供給に対する懸念は薄れている。

加えて、2018 年 12 月に国内で生産される

機能代替製剤が血友病 A 治療薬として承認された。本剤は血友病 A 治療における 頻回投与の回避、 インヒビター発生リスクの低減が期待されることから、今後多くの患者が使用することが予想されている。よって、本剤の供給により、血液凝固第 因子製剤の安定供給により一層貢献することが考えられる。また、2001 年当時一部の遺伝子組換え血液凝固第 因子製剤の出荷停止時には、海外で生産された遺伝子組換え製剤の供給量確保が困難であったが、本剤は日本国内で生産されることから、日本国内における血友病 A 治療薬の供給をより一層確保しやすくなると考えられる。

#### E. 結論

2001年当時、一部の遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子製剤の出荷停止時は、市場が混乱し、他の血液凝固第Ⅷ因子の供給量増で対応した。

その後、血友病Aの患者数の増加、定期補充療法の普及により、血液凝固第Ⅷ因子製剤の供給量は飛躍的に伸長してきている。

しかし、近年では血液凝固第Ⅷ因子製剤の供給企業数が増加したこと、同一企業が複数の血液凝固第Ⅷ因子製剤を供給していること、から血液凝固第Ⅷ因子製剤の供給体制は、2001年当時と比べると大きく改善され、血液凝固第Ⅷ因子製剤の安定供給に対する懸念は薄れている。

加えて、日本国内で生産される機能代替製剤が血友病A治療薬として承認され、今後本剤が普及することが予想されことから、今後は血友病A治療薬の供給をより一層確保しやすくなると考えられる。

#### **F．健康危険情報**

該当なし

#### **G．研究発表**

未定

#### **H．知的財産権の出願・取得状況**

該当なし

