

平成 28～30 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)
総合研究分担報告(5)

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、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、脆弱性をカバーする対策について検証する。平成 30 年度においては、平成 28 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、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。

今年度においては、特に調達が困難（脆弱性の高い）な血漿製剤の安定供給に向けたアジア圏全体を視野に入れた供給体制の構築の可能性について海外の状況調査ならびに対策について検証を行った。

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るとともに、アジア関係各国における血漿製剤の流通について関係者よりヒアリングを実施した。

（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

安全な血漿製剤の安定供給を阻害する要因として、法令等の違反による業務停止、輸入原料や製剤の途絶、地震や台風などの自然災害、テロなどの人為的災害、大規模感染症による供給の途絶、献血者の減少による原料血漿の確保量の減少等があげられる。供給上のリスクについて、下記のように

分析した。

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 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3つの段階に分けることができる。

に關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。

に關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。

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、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に關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。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

ても大幅に割高な状況となっている。一方で、免疫グロブリン製剤、アルブミンの薬価は平成2年度を境に低下傾向を示しており、輸入製品がやや国産品より薬価が低く設定されている。一方で、血漿由来血液凝固因子の価格（1000単位 10ml 1バイアル）は平成26年度において65,289円と平成9年度以降、下がり続けている等、原料血漿の高騰と製剤薬価の切り上げは課題2に示した範囲の経済性までを脅かす状況に至っている。

血漿製剤の安定確保について考慮する際に、各製剤別の脆弱性を考慮する必要がある。この中で、国内における緊急性が高く、限定的な企業でしか製造されていない製剤の確保に支障が生じる恐れのある高脆弱性の製剤確保の解決手段として国内外における血漿製剤の流通状況の検証が重要であることがわかった。

D. 考察

わが国の血漿製剤の安定供給上の課題について検証を行った。この中で、安定供給上、最も脆弱性が高い製剤として、血液凝固因子製剤（FⅠ、FⅡ、FⅢ、FⅣ、FⅤ、FⅧ、FⅨ、FⅩ、活性化プロテインC、フィブリゲン）、免疫グロブリン製剤（SCIG、ヒスタミン加グロブリン、HPIG）及びC1-インヒビターがあげられたが、あくまでも製造ができることを前提に、医療提供を受ける、あるいは医療を提供する側の論理からリスクを示したところである。しかしながら、結果に示した通り、製剤を提供する側から検討を行った場合、国内流通のみに依存した場合、範囲の経済性に従わざるを得ないことを考慮すると、将来的に立ち行かなくなる危険性を孕んでいることが示された。

平成29年3月に開催された国際血液分画製剤学会の中で、アジア地域におけるこれら血漿製剤に対する高い需要が報告された。そ

こで、この問題の解決手段として、わが国の技術をアジアに移転させ、国内調達における危機発生時に、アジアからの調達を可能とすることができるかについて検証を行う必要性が示唆された。とりわけ、わが国からの技術移転が目覚ましいタイ国における血漿製剤開発に関する実態について、タイ国の公的機関TCELS（Thailand Center of Excellence for Life Sciences）のCEO、Nares Damrongchai博士と意見交換を行うことができた。具体的には、アジア圏内においては、約17.5万人程度の先天性凝固異常症患者が存在している一方、この需要を満たすだけの血漿製剤を自国の血漿から製造できる技術、海外からの遺伝子組換え製剤を調達できる経済力は乏しい。このような状況を踏まえ、これらの国より血漿を輸入し、製剤加工して提供する手法、わが国より技術を必要とする国に移転させる手法の2つが考えられる。とりわけ、後者については、内閣官房健康・医療戦略室が掲げる国際医薬パートナーシップにおける製造基盤構築（バイオ医薬品）の方向性に合致するものと思われる。一方、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。

血漿製剤の安定確保を図るうえで、国外に生産拠点を確保することも選択肢として考慮する必要がある。そこで、ベトナムにおける血漿製剤の国内調達の現状について調査を行った。ベトナムで調達できる血漿量は、

150,521L(2013年度)であり、250mlあたりの血漿単価は\$10.5(2013年度)である。品質としてHIV、HBV、HCV、梅毒、マラリアに対するスクリーニングが行われており、2015年1月よりNATも導入されている。全国で2499箇所の採血所、約109,600人の血液提供者が加入している。なお、血漿は使用せずに廃棄されていることから供血センターに負担となっている。

これらの状況に鑑み、血漿利用に向けた事業が民間レベルで検討されている。具体的には、バッチサイズとして1,500~3,000L、最新の血漿分画技術、GMP-WHOの基準を満たす、アジア市場を見越した価格設定が見込まれている。周辺環境として、国産血漿製剤確保の需要増、高い能力を有する製薬企業の興隆、政府による高度技術事業の新興とインセンティブの供与があげられる。

一方で、事業遂行上の課題として、高度技術の利用制限ならびに大手外国企業との競合があげられる。とりわけ、生物製剤としての複雑性、不安定性であることが化学薬品と比較しても極めて高い製造コストがネックとなるが、アジア全体を視野に入れた場合、物流面において戦略的な価値は大きいと考えられる。

E. 結論

血漿製剤の安定供給を考慮する上で、範囲の経済性という本製剤の特殊性を考慮した場合、これらの製剤の需要が高い反面、まだ十分な国内製造体制が整っていないアジア各国との連携が最も効果的であると考えられる。一方で、安全性、品質管理、安定供給を図る上でさらなる制度、技術面での検証が必要と考えられる。その意味でも凝固因子を介さない新たな血液代替物の開発が喫緊の課題である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Eto A, Kanatani Y. Countering Bioterrorism: Current Status and Challenges - A Focus on Pharmaceutical Products and Vaccines -. ADC Letter. 2018. 5(2): pp50-52.
2. 金谷泰宏、江藤亜紀子.人為的災害で必要とされる分析技術.ぶんせき.2018.10(10): pp416-419.
3. 金谷泰宏. 国際的なパンデミック対策と我が国の健康危機管理. 国立病院学会誌 医療.2018.72(11): pp450-453.
4. 金谷泰宏、市川学.被災地における保健医療情報の共有化技術の実装と課題.病院からの全患者避難 災害医療フォーラム全講演, 医薬ジャーナル社, 180-190, 2017
5. 金谷泰宏、市川学. 超スマート社会(Society 5.0)における医療サービス, 医療白書 2017-2018年版, 日本医療企画, 34-39, 2017
6. Iwata K, Fukuchi T, Hirai M, Yoshimura K, Kanatani Y. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions after the great east Japan earthquake, 2011. Medicine, 2017,96
7. Ochi S, Kato S, Kobayashi KI, Kanatani Y. The Great East Japan Earthquake: Analyses of Disaster Impacts on Health Care Clinics. Disaster Medicine and Public Health Preparedness, 2017,29:1-5
8. Chang S, Ichikawa M, Deguchi H, Kanatani Y. Optimizing the Arrangement of Post-Disaster Rescue Activities: An Agent-Based Simulation

Approach. JACIII 2017,21:1202-1210

9. Chang S, Ichikawa M, Deguchi H, Kanatani Y. A General Framework of Resource Allocation Optimization and Dynamic Scheduling. JCMSI 2017,10:77-84

2) 学会発表

1. Kanatani Y. Work Shop "Medical Preparedness for CBRNe Events". NCT ASIA PACIFIC JAPAN 2018; 2018 May; Tokyo.
2. Kanatani Y. Perspectives in satellite and simulation technologies for disaster response. World Bosai Forum IDRC 2017 in Sendai, Miyagi, 2017
3. Kanatani Y. Medical responses to CBRNe accidents. Non-Conventional Threat(NCT) Asia 2017 and the 8th SISPAT(Singapore International Symposium for Protection Against Toxic Substances) conference and exhibition, Singapore, 2017
4. 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
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

