

研究分担報告書 (4)

血漿分画事業の事業性のレビュー

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

安全な血液製剤の安定供給を目指した血液事業の在り方を検討するうえで、血漿分画事業の事業性をレビューした。

今後増加すると予想される必要原料血漿の確保については日本赤十字社が順次対応を始めており、コスト抑制を期待するところである。

血漿分画製剤の多くは、不採算品目再算定、最低薬価になる前の薬価を下支えする制度として制定された「基礎的医薬品」に認定されている。当該「基礎的医薬品」に認定されるには、①広く臨床現場で使用されている、②薬価収載から 25 年以上経過、③当該医薬品及び当該医薬品を含む同一の類似薬の平均乖離率（市場実勢価格）が全薬価収載品の平均乖離率を超えないと定められている。

これまで血漿分画製剤はウイルスに対する安全性の向上や利便性の向上に努めてきたが、今後も更なる改良が求められることが考えられる。しかし、現在の薬価算定基準においては更なる改良がなされた血漿分画製剤を開発しても、既に薬価収載から 25 年を超えた既存の血漿分画製剤を比較薬として薬価収載されることに加え、当該薬価収載から更に 25 年を経過しないと基礎的医薬品に該当しないことになる。

血漿分画事業の企業収益力の向上については、血漿分画事業者自身による事業基盤の強化に努めることはもちろんであるが、更なる改良がなされた血漿分画製剤は既存の血漿分画製剤から置き換わるものであるため、改良を反映した薬価収載されること、すなわち薬価収載時から基礎的医薬品の扱いとされることが期待される。

A. 研究目的

血液事業とは、献血者の確保ならびに健康保護から始まり、血漿分画事業ではドナーリクルート、採血、検査、製剤化、マーケティング、流通体制などの要素から構成さ

れている。

今般、現状及び将来を見据えて安全な血液製剤の安定供給を目指した血液事業の在り方を考察するにあたり、血漿分画事業の事業性につきレビューを行った。

B. 研究方法

公表論文やWebサイトなどの各種公開情報および調査会社からの購入資料をもとに調査した。

C. 研究結果

1. 血液法

血漿分画製剤を含む血液製剤は、人体から採取された血液を原料とするという性質上、有限で貴重なものであると同時に、血液を介して感染する病原体(ウイルス等)が混入するリスクを完全には否定できないという特徴を持っている。

「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」(血液法)は、こうした血液製剤の特殊性に鑑み、①安全性の向上、②国内自給の原則、安定供給の確保、③適正使用の推進、④公正の確保及び透明性の向上を法の基本理念として掲げられており、国内自給の原則については、献血血液による国内自給の確保を基本とするとともに安定供給に努める旨が定められている。

2. 血漿分画事業コスト構造

日本国内における血漿分画事業と一般の医療用医薬品事業のコスト構造を比較した(図1)。

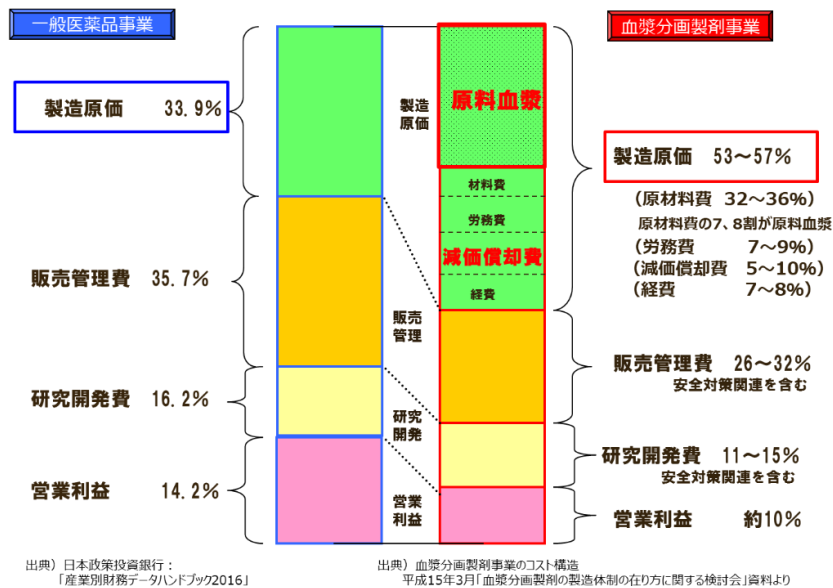


図1 日本国内コスト構造比較

一般医薬品事業のコスト構造: 日本政策投資銀行「産業別財務データハンドブック 2016」

血漿分画事業のコスト構造: 「血漿分画製剤の製造体制の在り方に関する検討会」平成15年3月資料

血漿分画事業は一般の医療用医薬品事業と異なり、製造原価に占める原料血漿の割合が高く、製造原価率が約50~60%と高い。また、生産面においては大型設備を要する

ことから設備投資に伴う減価償却費も大きいことがわかる。

製造原価率の高さゆえに利益率が低く、研究開発への投資も一般の医療用医薬品事

業と比べ十分に捻出できない構造にあり、新たな製品開発や技術導入への投資が少ないことが特徴である

3. 国内献血による原料血漿の有効利用

国内自給を求められる血漿分画製剤は、日本赤十字社が採血する国内献血を原料としている。

日本赤十字社において採血された国内献血は全血、赤血球製剤、血小板製剤、新鮮凍結血漿製剤の輸血用血液製剤の他に、血漿

分画製剤用の原料血漿に使用されることになる。

①血漿分画製剤用の原料血漿は、採血された献血血液から輸血用血液製剤に使用されないものから賄われており、いわば血液製剤における連産構造にあると言える。また、②輸血用血液製剤に使用されない量だけでは足りない原料血漿は血漿成分採血により集められている（図2）。上記①による原料血漿の確保は、献血血液の有用利用からなるものであると言える。

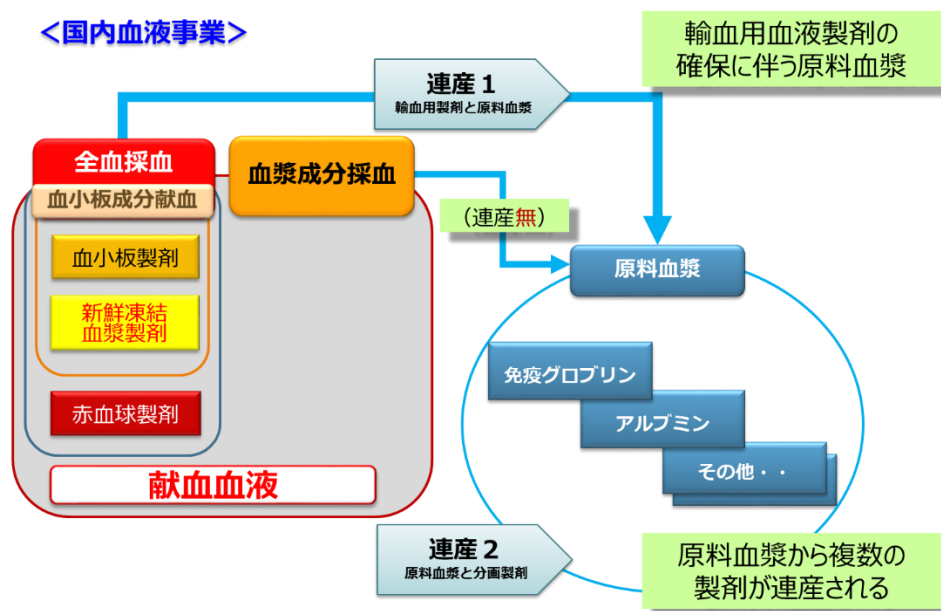


図2 国内血液事業の連産構造

このような献血血液の有効利用による原料血漿確保によっても、製造原価における原料血漿に係る費用が占める割合は高いことは、上述した通りである。

4. 血漿分画製剤の変遷

第二次世界大戦中に、米国においてアルブミン製剤が上市されて以来、数多くの血漿分画製剤が開発されるとともに（図3）、同一有効成分であっても利便性が向上した製剤の開発もなされてきた。

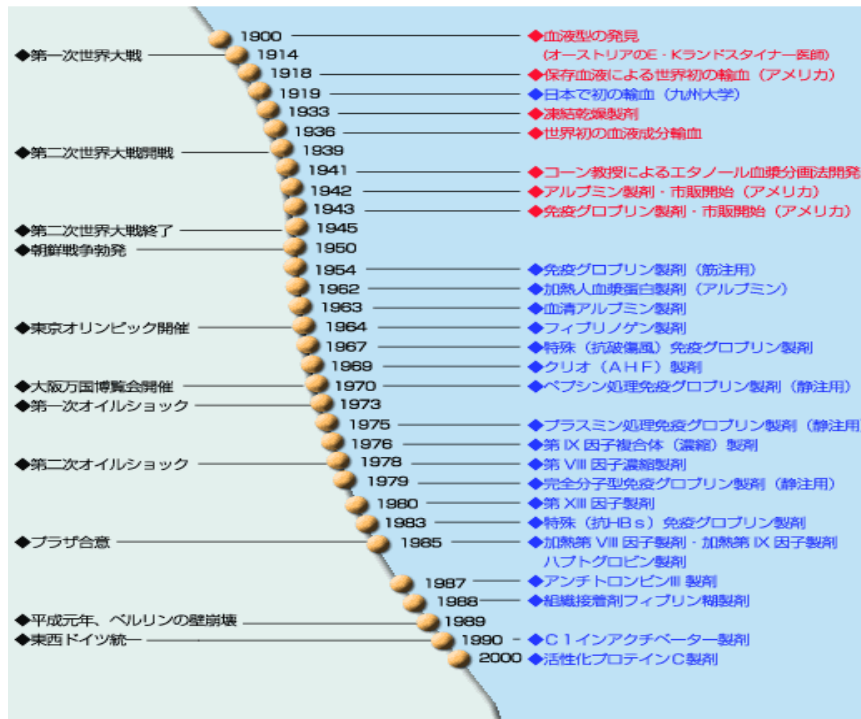


図 3 血漿分画製剤のあゆみ

日本血液製剤協会資料より

いくつかの製剤の進化について、以下に述べる。

血友病治療薬については、輸血やその後のクリオ製剤に始まり、血漿分画製剤である乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子が開発され、画期的な治療法として普及した。その後 HIV 事件に伴いウイルスに対する安全性の向上が望まれ、SD 処理をはじめとするウイルス不活化・除去が製造工程に組み込まれることとなった。また、過去においては出血エピソードに対する血液凝固因子を補充するオンデマンド補充療法が主流であったが、近年になると定期的に血液凝固因子を補充することにより、日頃からの出血を予防する定期補充療法が主流となっていった。

一方、血友病患者が補充する血液凝固因子に対する抗体 (インヒビター) を産生してしまうことが課題となり、これまで使っ

ていた血液凝固因子製剤の使用量を増やす方法 (中和療法) やインヒビターをなくす治療法である免疫寛容導入 (ITI) 療法が、欧米を中心に導入されるようになった。このような血液凝固因子製剤の使用量を増やすには、投与する際の血液凝固因子製剤の液量を減らす必要性が出てきたことから、血漿分画製剤である乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子の液量も低減する開発がなされてきた。

その一方で、ウイルスに対する懸念の観点から、遺伝子組換え製剤が開発され、投与頻度の低減が期待される半減期延長型遺伝子組換え製剤が開発されてきた。また、インヒビターに対する懸念については、1996 年にはじめて遺伝子組換えのバイパス止血製剤が使用可能となったことに加え、近年では抗血液凝固第 IXa/X 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) も開発された。

近年において、血友病治療薬は遺伝子組換え製剤等が主流を占めるようになってきたが、国内製造品であり、遺伝子組換え製剤と比べ低薬価である献血由来の乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子製剤の必要性はなくなるものではないと考えられる。

免疫グロブリン製剤に目を向けてみると、免疫グロブリン製剤は、免疫に生まれつきの異常があり、感染症を起こしやすくなる疾患である原発性免疫不全症に対して、感染症を予防するために定期的に投与することが不可欠となる製剤である。免疫グロブリン製剤は、1943年に米国において世界で初めて筋注用免疫グロブリン製剤が開発され、日本では1954年に開発された。しかし、筋注による疼痛や、投与後血液内に到達するまでの時間が長いこと速効性が期待できないこと、筋注のため大量投与ができないことなどが理由で、臨床上的利用が制約されていた。

この点を克服する静注用免疫グロブリン製剤が、日本では1970年に開発されたが、当該製剤は筋注用製剤の副作用の原因である補体の結合部分（Fc部）を切断分解したもの（不完全分子型静注用免疫グロブリン製剤）であったことから、オプソニン効果等の生物活性は期待できず血中半減期も短いものであった。

その後、免疫グロブリンG（IgG）をそのまま投与できる完全分子型の製剤（完全分子型静注用免疫グロブリン製剤）が開発された（日本では1979年）。現在も広く使われている。ただし、これらの製剤は剤型を液剤とするには長期的な安定性に課題があり、凍結乾燥製剤であった。このため、日本では1991年に初めて液剤の静注用免疫グロブリン製剤が開発された。

一方、免疫グロブリン製剤のウイルスに

対する安全性に目を向けてみると、拡散増幅検査（NAT）技術が確立する以前は、原料血漿に対する血清学的検査（HBs 抗原、抗 HIV 抗体、抗 HCV 抗体）により、原料血漿の安全性を確認していた。しかし、抗 HCV 抗体検査法が開発された後（第一世代）、感度と特異性の向上が図られた第二世代の抗 HCV 抗体検査が開発され、当該検査を受けた原料血漿を使用した静注用免疫製剤により1993年に HCV 感染、製品回収が発生した。理由は、HCV ウイルスに対する感度、特異性を向上させたため、第一世代ではすり抜けていた抗 HCV 抗体が原料血漿に混入することが減少し、免疫グロブリン製剤中での中和抗体が成立しなくなったと考えられている。当時は、抗体を含有する免疫グロブリンは安全性が高いのではないかと考えられていたこと、免疫グロブリン製剤へのウイルス不活化・除去工程を組込む技術が不足していたのか、当時欧米においても免疫グロブリン製剤の製造工程にウイルス不活化・除去を目的とする工程が組込まれていない静注用免疫グロブリン製剤も散見される状況であった。しかし、HCV 感染後は、世界中で免疫グロブリン製剤に対しても、ウイルス不活化・除去工程が組込まれるようになった。

その後、原発性免疫不全症や近年において効能が追加された自己免疫疾患に対する利便性向上を目的として、5%静注用免疫グロブリン製剤に加え、2018年に10%静注用免疫グロブリン製剤が開発された。当該製剤は、投与速度が5%静注用免疫グロブリン製剤と同じということから、それまで免疫グロブリン製剤の投与に入院を要していたことが、入院することなく投与を受けることができることになり、患者の QOL が大きく向上することとなった。

また、近年では通院することなく免疫グ

ロブリン製剤を投与することができる皮下注免疫グロブリン製剤も開発された。

5. 薬価制度としての基礎的医薬品

平成 28 年度（2016 年度）に、不採算品再算定、最低薬価になる前の薬価を下支えする制度として、「基礎的医薬品」の制度が導入された。

基礎的医薬品として認定されるには、以下の要件を満たさなければならない。

- ① 広く臨床現場で使用されている
- ② 薬価収載から 25 年以上経過
- ③ 当該医薬品及び当該医薬品を含む同一の類似薬の平均乖離率（市場実勢価格）が全薬価収載品の平均乖離率を超えない

血漿分画製剤は、一般の医薬品と同様に薬価調査の結果により、薬価の改定を受ける。初発時の薬価と比べて、現時点における薬価はアルブミン製剤で 40%強、免疫グロブリン製剤で約 35%にまで下落している（図 4-1、図 4-2）。

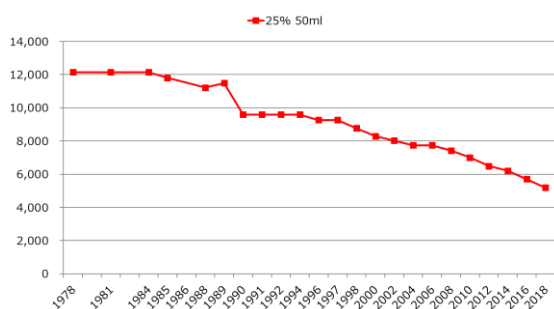


図 4-1 アルブミン製剤の薬価推移

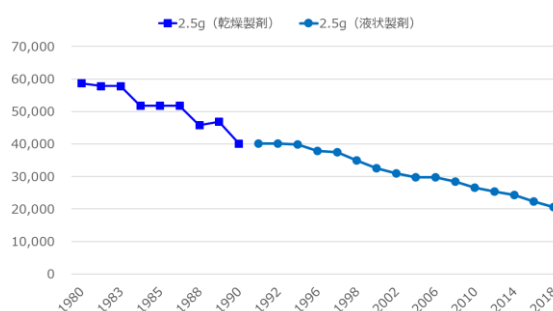


図 4-2 免疫グロブリン製剤の薬価推移

よって、代替治療がなく医療に必須であり、薬価収載から 25 年を超え長く供給している血漿分画製剤は、薬価が下落するものの、原料血漿費を含む製造原価の低減努力にも限界があることから、基礎的医薬品制度の主旨に合致した医薬品であるといえる。

平成 30 年には、厚生労働省の各局長から「医療用医薬品の流通改善に向けて流通関係者が遵守すべきガイドライン」や「血漿分画製剤の取引の適正化について」の通知が発出された。これらの制度や通知を背景に、血漿分画製剤はその価値に見合った単品単価契約による適切な取引がなされるよう尽力した結果、多くの血漿分画製剤が基礎的医薬品に認定されることになった。

6. 血漿分画製剤と薬価

先に述べた血友病治療薬や免疫グロブリン製剤以外にも、これまで血漿分画製剤は治療の向上、ウイルスに対する安全性向上、医療従事者や患者における利便性向上を目的とした数々の改良が重ねられてきた。

しかし、これまで血漿分画製剤が多くの改良を重ねてきているが、これらの改良に対して薬価に適切に反映されてきたとはいえないと考える。

他の医薬品においては、医薬品が上市さ

れてから市場価格を反映し薬価が下落しているが、当該医薬品に代わる新規医薬品が開発されると、新医薬品としての薬価として値付けされる。

血漿分画製剤においては、ウイルスに対する安全性の向上や利便性の向上を果たしても、同一有効成分である既存の血漿分画製剤の薬価を基準とする形の薬価で値付けされることになる。しかし、この薬価の基準となる既存の血漿分画製剤の多くは、既に薬価収載から 25 年を超えており、下落しきった既存の血漿分画製剤の薬価を基にして、改良した血漿分画製剤の薬価として値付けされることになる。

日本と異なり、海外においては改良された血漿分画製剤は新医薬品としての薬価や取引価格で供給される。よって、海外では血漿分画製剤の改良に開発意欲が湧くが、日本では開発意欲が湧かないことにつながりかねず、国内外での治療格差につながるおそれがある。

したがって、今後の血漿分画製剤の改良においては、薬価収載から 25 年を超え基礎的医薬品に該当する既存の血漿分画製剤の薬価を基準とする場合は、たとえ新規の血漿分画製剤であっても、基礎的医薬品として扱われるような仕組みが望まれる。

D. 考察

血漿分画事業の構造を精査したところ、製造原価に占める割合が高い原料血漿費については、輸血用血液製剤に使用されない血漿を活用することで、コストを抑制することができており、今後増加すると予想される原料血漿の確保についても日本赤十字社が新たな確保策を講じるによって順次対

応を進めており、コスト抑制を期待するところである。

一方、薬価については、血漿分画製剤はこれまでウイルスに対する安全性の向上や利便性の向上を果たしてきたが、これらの改良に対して薬価に適切に反映されてきたとは言い難いと考える。

しかし、今後も更なる血漿分画製剤の改良が求められ、当該血漿分画製剤を開発しても、既に薬価収載から 25 年を超えたものを基準に薬価収載されることが考えられることに加え、当該薬価収載からさらに 25 年を経過しないと基礎的医薬品に該当しないこととなる。

血漿分画事業の企業収益力の向上については、血漿分画事業者自身による事業基盤の強化に努めることはもちろんであるが、更なる改良がなされた血漿分画製剤は既存の血漿分画製剤から置き換わるものであるため、改良を反映した薬価収載されること、すなわち薬価収載時から基礎的医薬品の扱いとされることが期待される。

E. 結論

安全な血液製剤の安定供給を目指した血液事業の在り方を検討するうえで、血漿分画事業の事業性につきレビューを行った。

製造原価に占める割合が高い原料血漿費については、今後増加すると予想される必要原料血漿の確保に対して日本赤十字社が新たな確保策を講じることによって順次対応を始めており、コスト抑制を期待するところである。

これまで乾燥濃縮人血液凝固第 FVIII 因子や免疫グロブリン製剤の例にあるように、血漿分画製剤は同一有効成分であっても数々の改良を加えてきている。今後も投与経路の変更等の改良が考えられるが、薬価

については、既に薬価収載から 25 年を超えた同一有効成分の血漿分画製剤を基準に薬価収載されることが考えられることに加え、当該薬価収載から更に 25 年を経過しないと基礎的医薬品に該当しないことになる。

海外においては改良された血漿分画製剤は新医薬品としての薬価や取引価格で供給されるので、海外では血漿分画製剤の改良に開発意欲が湧くが、日本では開発意欲が湧かないことにつながりかねず、国内外での治療格差につながるおそれがある。

したがって、血漿分画事業の企業収益力の向上については、血漿分画事業者自身による事業基盤の強化に努めることはもちろんであるが、更なる改良がなされた血漿分画製剤に対して改良を反映した薬価収載されること、すなわち薬価収載時から基礎的医薬品の扱いとされることが期待される。

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

