

平成 29 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 (3)

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 29 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、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、①法令等の違反による業務停止、②輸入原料や製剤の途絶、③地震や台風などの自然災害、④テロなどの人為的災害、⑤大規模感染症による供給の途絶、⑥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た。これらの要因に対する対応として、応急時における血漿分画製剤の確保・製造・販売等の基準を規定する血液法、薬機法等の平時を前提とした法律の適用の修正が求められる。

今年度においては、以下の3つの課題について検証を行った。

C.1 課題①採血・採漿 「献血者の減少」

図1（後述）に示すとおり、わが国における供血人口は平成6年度以降減少傾向を示し、特に若年層（40歳未満）での減少が顕著である。とりわけ、この状況下で、供血に影響を与える因子として、感染症の流行とその予防措置に伴うものが考慮される。過去においては、プラセンタ製剤使用者に対する予防措置、デング熱流行に伴う予防措置に伴い献血の減少が認められる。今年度においても麻疹の流行が沖縄をはじめ各県で認められており、供血における感染症流行の影響は最も現実性が高く、将来的にも大幅な供給の減少は無視できない。その意味で、減ることを前提とした対策が不可欠である。具体的には、供給に応じた需要の調整が想定される対応であり、今日、血液製剤、血漿製剤の使用に際して指針が示されたところである。一方で、需要の縮小は生産側の規模縮小につながることであり、結果として事業継続の安定性を確保することが困難となる。

C.2 課題②生産 「輸血用血液製剤及び血漿分画製剤の製造体制」

図2（後述）で日本、オーストラリア、カナダ、英国、フランスの採血、輸血用・血液分画製剤の製造体制について示すが、採血部分を非営利団体が、製造部分を営利及び非営利団体に委託あるいは有償で材料血漿を提供する体制となっている。このため、分画製剤は“規模の経済性”を追求することが難しく、“範囲の経済性”を追求する構造といえる。さらに、わが国においては、課題1に直面していることから競争原理を追求する構造は現状の体制を崩す危険性を孕んでいる。すなわち、内向きには発展を期待することは難しく、新たな需要を見出していくことが安定につながる。

C.3 課題③流通 「血漿分画製剤の薬価及び原

料血漿価格の推移」

図3（後述）で日米での原料血漿単価の価格推移を示すが、わが国においては平成23年度を境に価格差が拡大しており、平成26年度においては、10あたりの単価では米国10,750円に対して、わが国では16,036円と為替の影響を考慮し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。

D. 考察

平成28年度に作成した血漿製剤別のリスク評価手法を用いて、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（FVIII、FVIII/vWF、バイパス製剤、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とし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。図4（後述）に、アジア圏内における血漿製剤の安定流通に向けた概念図を示す。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。

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) 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
- (2) 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
- (3) 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
- (4) 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

- (5) 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
- (6) 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. Perspectives in satellite and simulation technologies for disaster response. World Bosai Forum IDRC 2017 in Sendai, Miyagi, 2017
- (2) 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

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 課題①採血・採漿 「献血者の減少」

論点：感染症の予防措置と流行は、血漿原料の確保に大きな打撃となる。

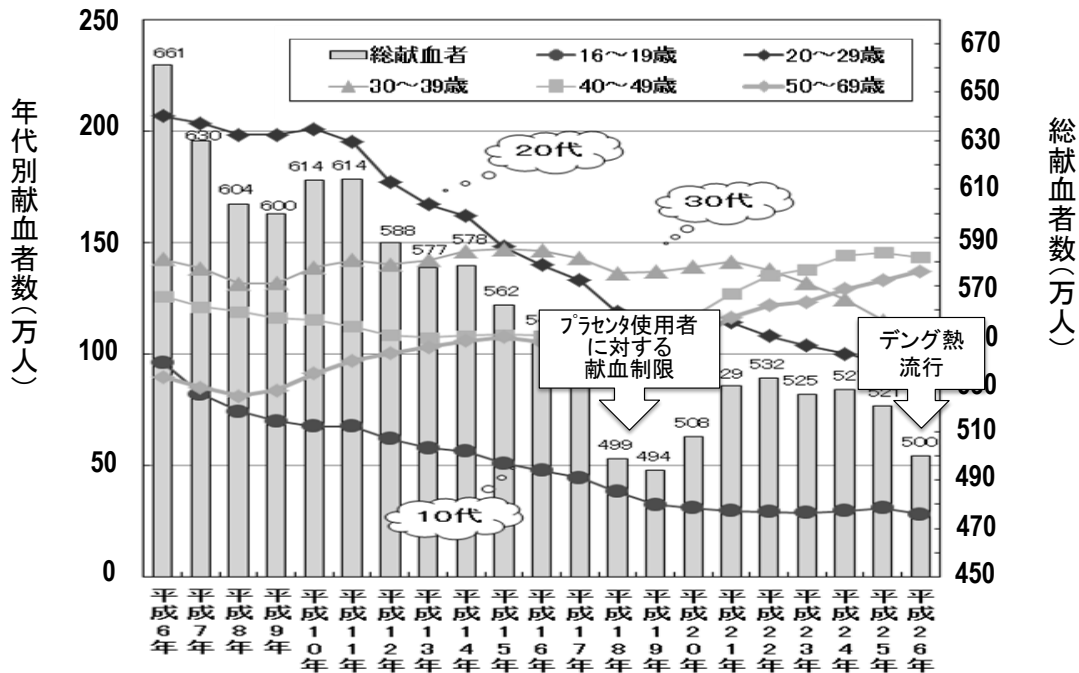


図2 課題②生産 「輸血用血液製剤及び血漿分画製剤の製造体制」

論点：分画製剤は“規模の経済性”を追求することが難しく、“範囲の経済性”を追求する構造

	フランス	英国(イングランド)	カナダ	オーストラリア	日本	
採血	輸血センター	NBSの地域血液センター	CBS(カナダ血液サービス)	豪州赤十字血液サービス	日本赤十字社	非営利団体
輸血用製剤の製造	有償提供	有償提供	委託製造	委託製造	有償提供 有償提供 有償提供	
血漿分画製剤の製造	「BPI分画生物研究所」	BPI(生物製剤研究所)	血漿分画製剤製造業者(ハイエル)	(連邦血清研究所) CSL	日本血液製剤機構 化血研 日本製薬	営利団体
	○採血と血漿分画製剤の製造をともに非営利団体が行う。 ○英国では、現在、減量血漿を国外から購入している。		○採血は非営利団体が、 血漿分画製剤の製造は営利団体が行う。		○採血は、非営利団体が、 血漿分画製剤の製造は、 非営利、営利団体が、	

図3 課題③流通「血漿分画製剤の薬価及び原料血漿価格の推移」

論点：薬価価格の低下により、医療ニーズの高い製剤にも関わらず収益性が低い

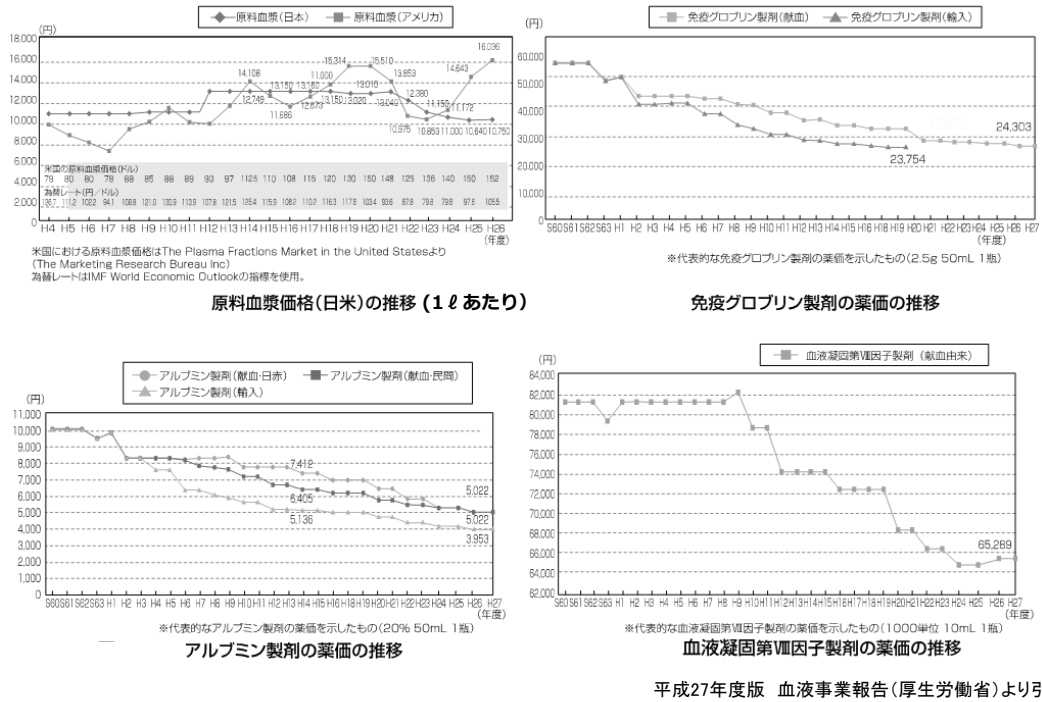


図4 国内外における血漿製剤の流通の概念図

