

## 国内における免疫グロブリン製剤の需要増加要因及び、日米 における原料血漿の確保状況と分画事業者の対応について

研究分担者 木村 洋一 (一般社団法人 日本血液製剤機構)

### 研究要旨

免疫グロブリン製剤は国内における需要が増加傾向にあり、供給量はこの 10 年で 1.5 倍程度まで増大した。需要増加の要因として、医療需要に伴う複数の効能が追加されたことが挙げられる。特に慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) の維持療法においては患者が継続的に免疫グロブリン製剤の投与を受ける治療法であり、患者数の増加と相乗して近年の需要増加の大きな要因となっている可能性が推察される。活動期治療から維持療法へ移行する患者の割合は増加していると考えられるが、この要因として高濃度の静注用免疫グロブリン製剤の上市により投与終了までの時間が短縮可能となり、外来での投与も可能となったことが挙げられる。また、2019 年には皮下投与が可能な免疫グロブリン製剤や、新たな高濃度製剤が上市されたことから、この傾向は継続するものと推察される。一方で今後維持療法中止の目安や対象となる患者が明確化されることで使用の適正化が図られる可能性や、免疫グロブリン製剤の適応疾患における新規治療法、代替薬の登場による需要減少の可能性もあり、動向について引き続き注視していく必要がある。

米国においても免疫グロブリン製剤の需要は拡大を続けている。増加する需要に必要な原料血漿を確保するため、海外の分画事業者は各社とも自らが運営する採漿センターを増やすなどの対応を図っている。国内では採漿事業環境が米国と異なることから同様の確保策により需要に対応することは難しく、日本赤十字社による原料血漿確保策と併せて分画事業者による免疫グロブリン製剤の製造収率の向上が必要血漿量の抑制に貢献することが重要である。

また、血漿分画製剤の安定供給にかかるリスクを把握するため、日米における分画事業者の収益性を含めた事業構造を調査した。一般医薬品に比して製造費用が高いこと等コスト構造は日米で同様の傾向がみられたが、日本では継続的な薬価下落による収益性の低下が危惧される。基礎的医薬品制度による薬価維持、免疫グロブリン製剤の収率向上や国内需要を満たした製剤の海外輸出等による連産バランスの改善によって収益性を改善することが、国産製剤の安定供給に向けた事業の継続には必要であろう。

## A. 研究目的

血漿分画製剤の継続した安定供給に向けて原料血漿の安定確保体制を考察するにあたり、主要な血漿分画製剤の一つであり、国内において需要が増加している免疫グロブリン製剤の需要動向を調査し、その要因を考察した。併せて主に米国の需要動向と分画事業者の対応状況について調査を行い、国内の血漿分画事業における課題を考察した。

## B. 研究方法

公表論文や Web サイト等の各種公開情報および調査会社からの購入資料を基に調査した。

## C. 研究結果

### 1. 免疫グロブリン製剤の国内需要動向と必要原料血漿量

免疫グロブリン製剤は国内における需要が増加傾向にあり、供給量はこの10年で1.5倍程度まで増大した(図1)。国内唯一の採血事業者である日本赤十字社では、製剤需要に応じて増加する原料血漿必要量に対応すべく、血漿配分量を増大させている(図2)。しかしながら、特に2018年度、2019年度にかけてはその製剤需要の増加が著しく、国内血漿分画事業者による免疫グロブリン製剤の供給可能性を上回る需要が発生したことから、安定供給継続のために令和元年度第2回血液事業部会運営委員会にて海外製品の輸入を増やすことが決定した。その結果、9割を超えていた国内自給率は8割程度まで低下する見込みである。

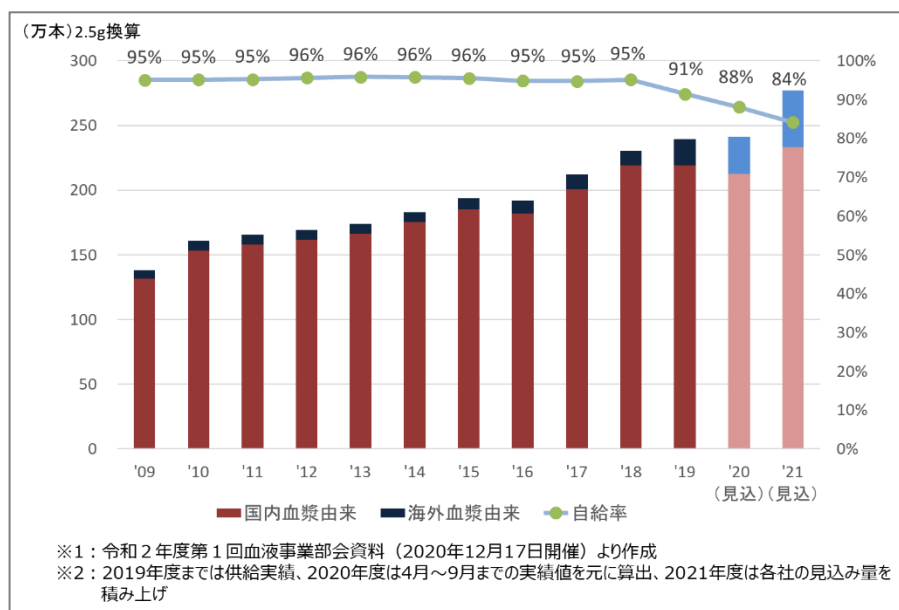


図1 免疫グロブリンの供給量と自給率推移

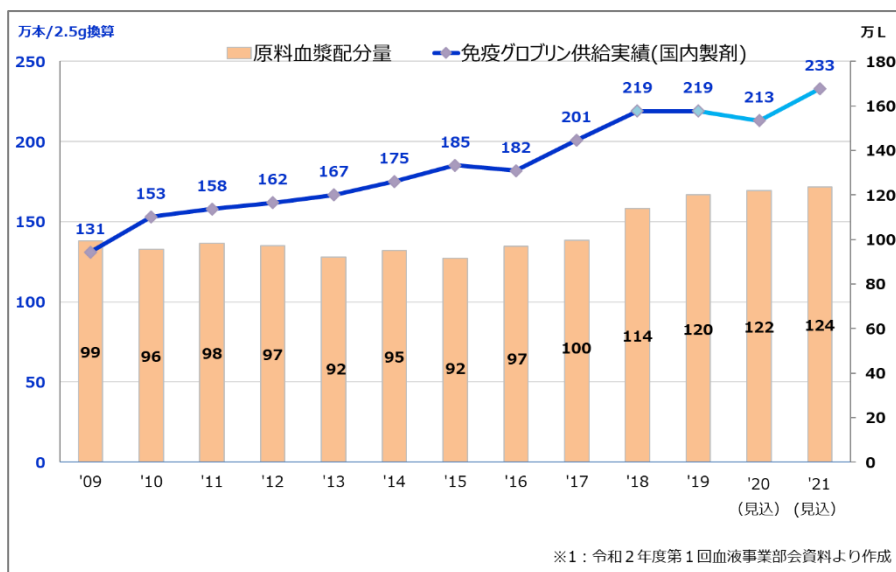


図2 原料血漿配分量の推移

各分画事業者が製造販売する免疫グロブリン製剤は、医療需要に伴う効能追加によって適応範囲が拡大している。特に体重当たりの投与量が多い自己免疫性疾

患に対する複数の効能が追加されたことが、この10年間需要が増加し続けた大きな要因であろう(図3)。

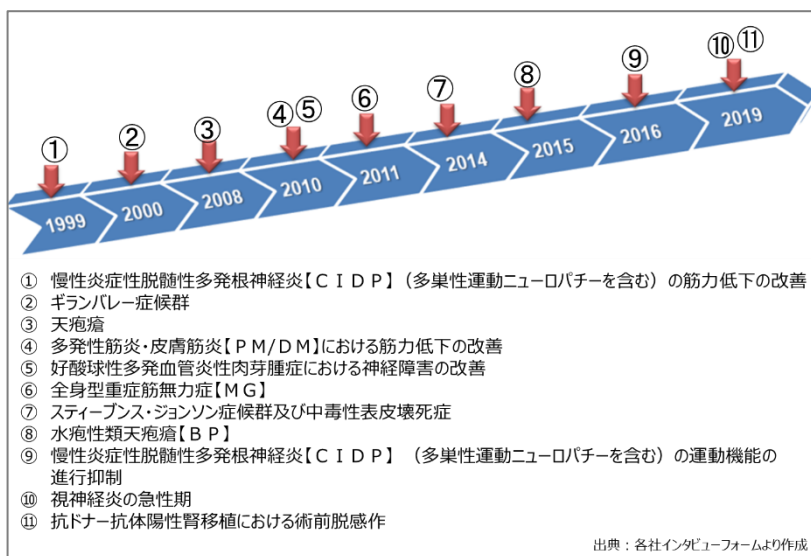


図3 免疫グロブリン製剤の効能追加

## 2. 免疫グロブリン製剤の需要増加要因

前述のとおり自己免疫性疾患への複数の効能追加によって免疫グロブリン製剤の需要が拡大したと推察されるが、加え

て、対象疾患における患者数の増加もその要因と考えられる。例えば2011年に効能が追加された慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)、重症筋無力症(MG)においては患者数が増加傾向にある(図4)。

患者数増加の要因は明確ではないものの、疾患に対する認知度の向上、診断精度の

向上等が考えられる。

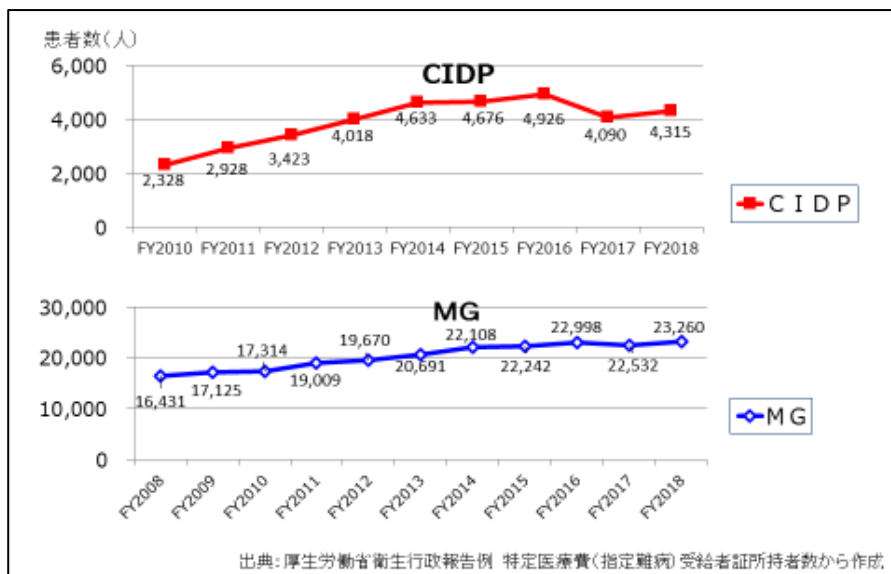


図4 CIDP、MGにおける患者数の推移

更に、2018年度、2019年度にかけて需要が大きく増加した要因として、CIDP（多巣性運動ニューロパチー（MMN）を含む）について継続的に免疫グロブリン製剤を投与する治療法が浸透しつつあることが挙げられる。CIDPに対する免疫グロブリン製剤の効能は活動期における筋力低下の改善に加えて2016年には運動機能低下の進行抑制を目的とした維持療法が追加となった。維持療法の用法・用量は「1,000 mg/kg 体重を3週間隔で点滴静注」となっており、一人の患者が継続的に免疫グロブリン製剤の投与を受けることとなる。更に、現在のところ維持療法の中止時期については明確なエビデンスが示されていない状況である。

また、2018年には国内において既存の5%濃度の静注用免疫グロブリン製剤（5%製剤）より高濃度で、自己免疫疾患に対する効能を有する10%濃度の静注用免疫グロブリン製剤（10%製剤）が上市さ

れた。10%製剤は濃度が高い分、同量の免疫グロブリンを含有する製剤の液量は5%製剤の半量となる。一方、承認されている投与速度は5%製剤と10%製剤で同様であることから、忍容性がある場合には投与終了までの時間が短縮可能となる。特に頻回の来院・点滴治療が必要なCIDP維持療法を行う患者においては、10%製剤の使用による投与時間の短縮により入院を要せず外来治療も可能となることから、活動期治療から維持療法への移行がより進んだ可能性が考えられる。実際にレセプトデータの解析ではCIDPの治療における外来受診の割合は増加傾向にある（図5）。2019年には海外メーカーの皮下注用免疫グロブリン製剤がCIDP維持療法の効能を追加し、在宅での投与が可能となった。さらには同効能を有する新たな10%濃度の静注用製剤も承認されたことから、この傾向は今後も継続するものと推察される。

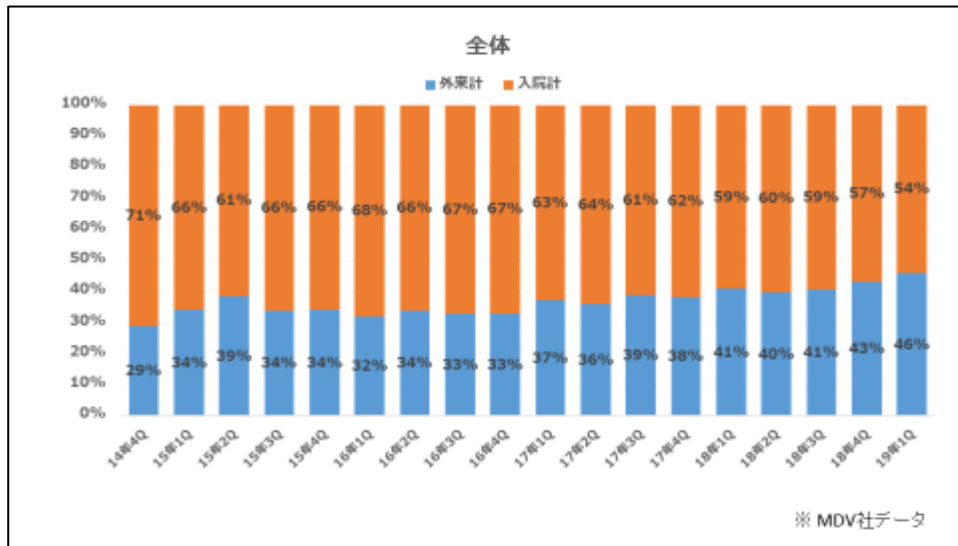


図5 CIDP治療における入院/外来受診数の割合

### 3. 海外における需要動向

免疫グロブリン製剤の需要増加は国内だけではなく海外においても同様の傾向を示している。

豪州においては7~8割程度であった免疫グロブリン製剤の国内自給率が、国内需要の増加に献血を主体とした国内製品のみでは対応しきれず年々低下傾向にある(図6)。

世界の確保量の7割を占める米国では平均9%/年と日本より増加のペースが速く、直近10年間で供給量が2倍程度に増加している(図7)。米国における使用疾患の内訳では原発性免疫不全症(PID)が最も多く、次いで自己免疫性疾患であるCIDP、MGが続いている(図8)。米国においても日本と同様に増加する需要に対して

供給量が追い付かず、2019年8月には米国食品薬品局(FDA)から「免疫グロブリン製品の不足に関する情報」(参考)が発出され、FDAから医療従事者に対し、製剤使用量の削減、治療の遅延、医学的ニーズに基づく優先順位付け、及び代替療法の検討が勧告されている。また、血漿分画事業者に対しては供給不足の緩和に向けた増産や収率改善に向けたサポートについての提示がなされている。

(参考)

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/information-about-immune-globulin-human-product-shortage>  
(2019年8月16日付情報)

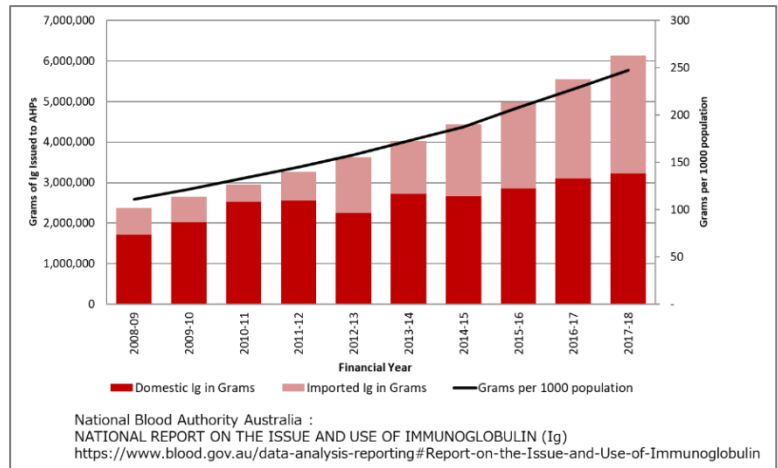


図6 豪州：免疫グロブリン製剤使用量の推移

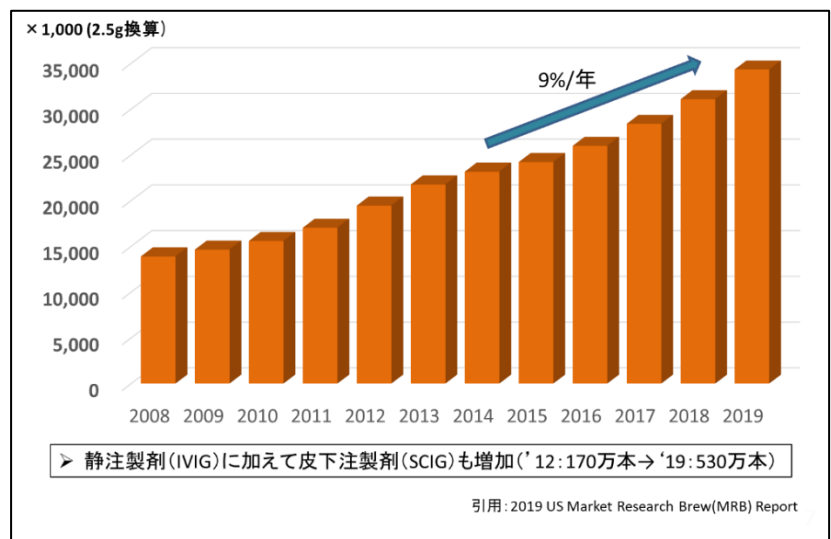


図7 米国：静注用免疫グロブリン製剤市場 数量推移

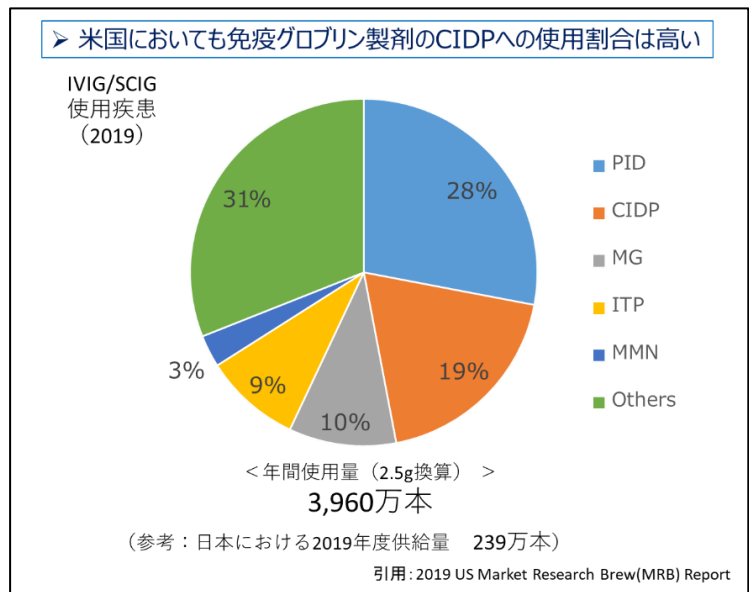


図8 米国疾患別 IVIG/SCIG 使用状況

#### 4. 米国における血漿分画製剤用原料血漿の採漿及び確保状況

米国においても免疫グロブリン製剤の需要の増加に比例して原料血漿確保量が増大しており、採漿量は年 10%程度の伸長となっている（図9）。

米国における原料血漿の確保は主に血液提供者（ドナー）への対価の支払いを伴う有償の血漿成分採血（Source Plasma）により行われている。また、全血採血は輸血用血液製剤の供給を目的として献血を中心に確保され、その一部が原料血漿

（Recovered Plasma）として利用されている（図10）。Recovered Plasmaは輸血用血液製剤の需要に応じてその確保量が決定されることもあり、現状で減少傾向にある。一方、Source Plasmaの確保量は増加の一途をたどっている。

なお、近年、献血を中心とした輸血用血液製剤の採血事業者においても輸血用血液製剤の需要減少傾向を受けて保有施設の一部を原料血漿の採漿を目的とした専用施設とする事業者も増加しており、採血事業の形態が変化しつつある。

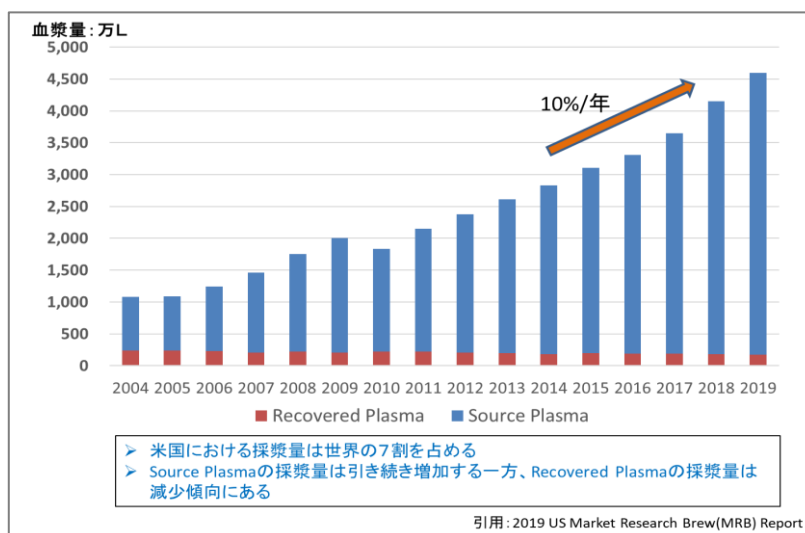


図9 米国原料血漿採漿量の推移

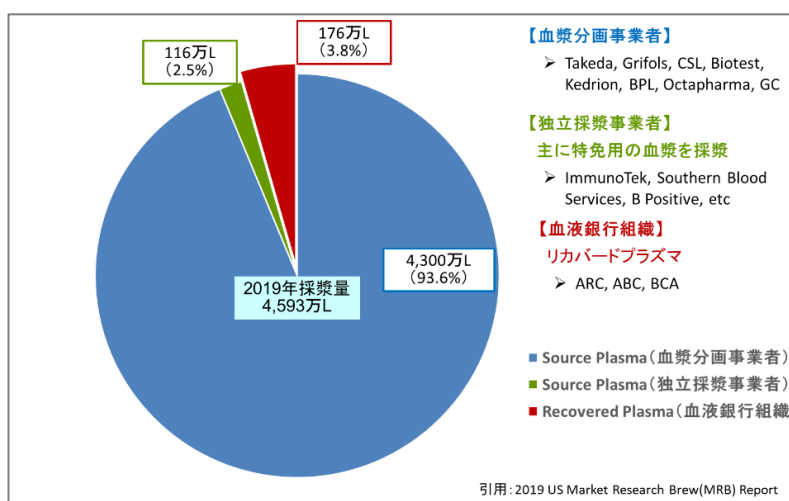


図10 米国：採漿者別原料血漿採漿量（2019）



米国における原料血漿の採漿事業は確保量の9割以上が血漿分画製剤事業者によって確保されており(図10)、自社内で確保した原料血漿を用いて分画製剤の製造を行っている。増加する需要に必要な原料血漿を確保するため、分画事業者は各社とも傘下の採漿業者が運営する採漿施設を増やすなどの対応を図っており、

(図11)、施設の増設によって増加する原料血漿必要量に対応している状況となっている。

なお、米国国内で確保される原料血漿は世界の確保量の7割を占めており、一部は製品として米国に再輸入されるものの、半量以上の採漿血漿が国外に輸出されている。

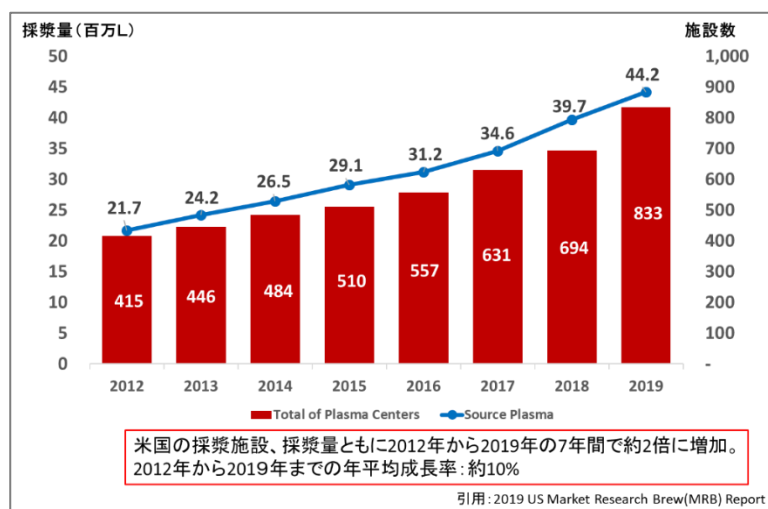


図11 米国における原料血漿 (Source Plasma) 採漿施設数の推移

## 5. 米国における原料血漿価格

原料血漿価格は厚生労働省作成の資料(図12)によると、ここ数年は日米ともに上昇傾向にあるが、日米における価格推移の背景は異なるものと推察される。米国においては分画事業者による Source Plasma の採漿は有償が中心である。原料血漿必要量の増加を背景に採漿施設の増設に加えて積極的なドナーリクルート活動が展開されており、ドナーへの報酬額についても上昇傾向にあることが採漿業者のWEBサイトから見て取れる。必要量

確保に向けた採漿施設の増設に伴う設備投資費用、及びドナーへの報酬の上昇が原料血漿コストに影響している可能性がある。

また、米国における血漿価格については前述の通り採漿事業者の多くが血漿分画事業者で占められており、公開される価格情報はスポットと呼ばれる異なる事業者間での取引に限られている。そのため、採漿コストに利益を上乗せした価格となっていると考えられる。



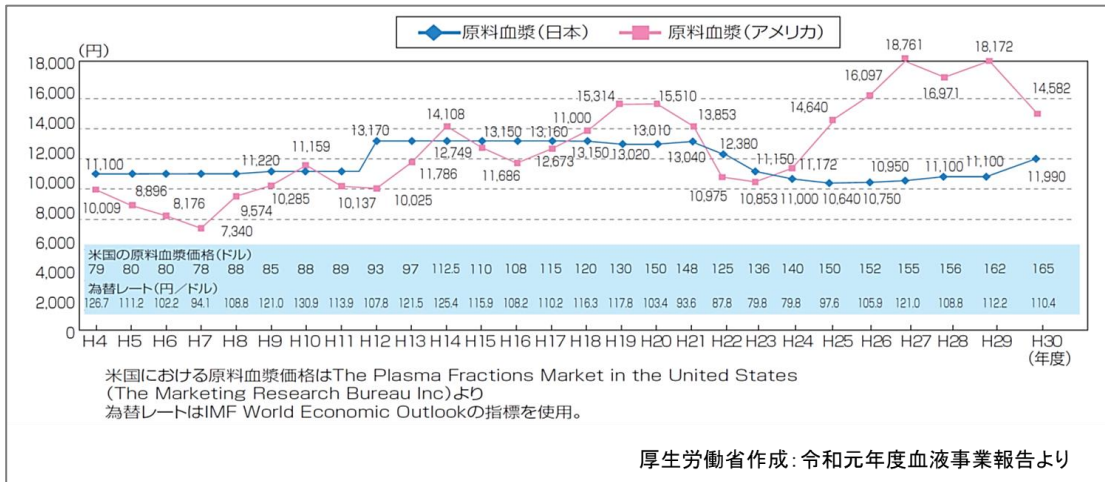


図 1 2 原料血漿価格（日米）の推移

6. 日本における血漿分画製剤用原料血漿の採漿及び確保状況

日本国内では原料血漿の確保を含む採血事業を日本赤十字社が単独で担っており、全血又は成分採血によって得られる献血血液のうち、輸血用血液製剤として使用されない血漿が分画製剤用原料血漿として主に用いられてきた。しかし近年日本国内における免疫グロブリン製剤の需要増加に伴って必要原料血漿量が増加したことから、ここ数年で急速に原料血

漿の確保を目的とした血漿成分採血比率が上昇している（図 1 3）。原料血漿確保に伴うコストは全血採血や血小板成分採血と比較して血漿成分採血では大幅に上昇する（図 1 3 下表）。これは全血採血あるいは血小板成分採血において、人件費や検査費用等、かかるコストの一部を併せて製剤化される輸血用血液製剤に転嫁可能であるのに対し、血漿成分採血ではコストの大部分が原料血漿製造費用として積算されるためである。

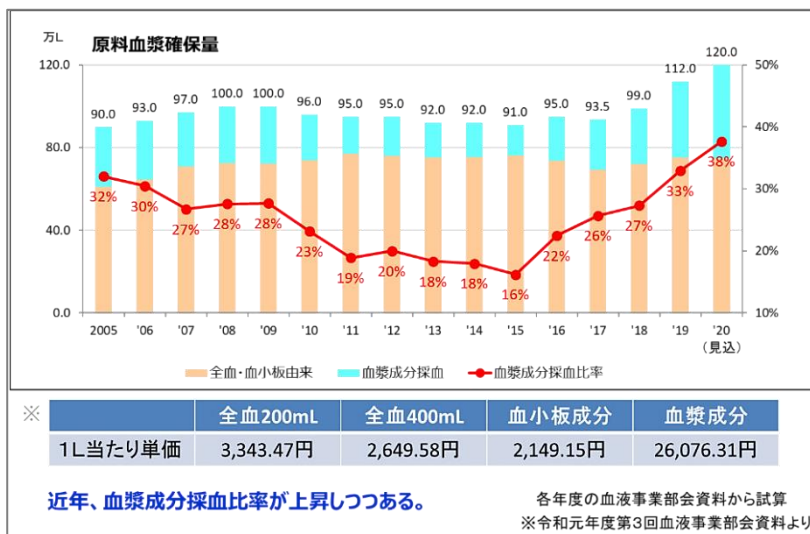


図 1 3 原料血漿確保量と血漿成分採血比率

血漿分画製剤は人血漿中の有用成分を分離・抽出、精製することで製造され、単一原料から複数の製剤が連続的に製造されることから「連産品」と称されている。同様に輸血用血液製剤についても採血血液から原料血漿を含む複数の製剤が製造

されており、連産構造にある（図14）。連産とならない血漿成分採血比率の増大はコストの上昇につながり、その費用負担は日本赤十字社の血液事業運営に影響を与えることとなる。

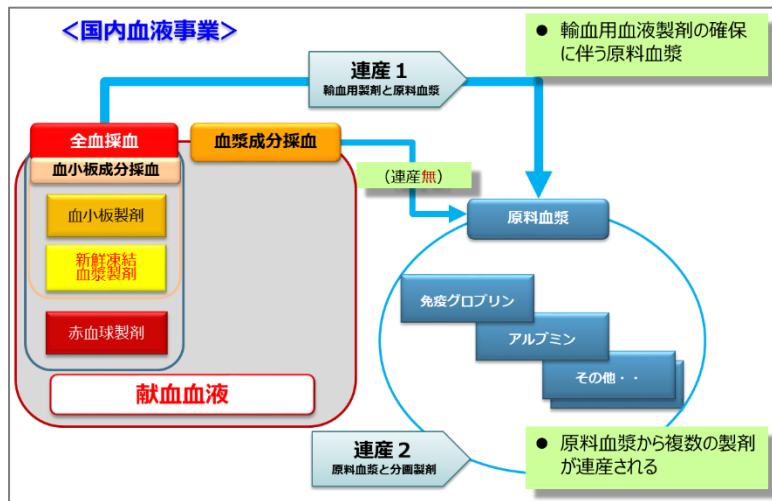


図14 血液事業における二つの連産構造

7. 米国と日本における血漿分画事業のコスト構造及び収益傾向

米国と日本における血漿分画事業のコスト構造には大きな違いはないと考えられる（図15、図16）。血漿分画事業においてはコストの多くが製造コストで占められており、相対的に一般の医薬品に比べ販売管理費、研究開発費、そして営業利益が抑制されている。

製造コストについては大規模設備を要することから設備投資額が大きく相対的に減価償却費の割合が高いことに加え、主要原料である血漿費用がその多くを占めており、原料血漿価格の上昇が事業性に極めて大きな影響を与えることが見てとれる。

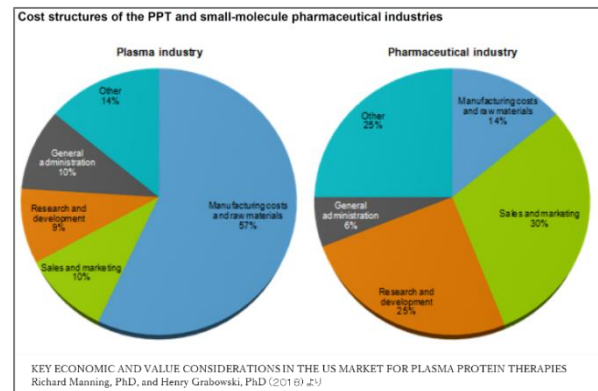


図15 一般医薬品とのコスト構造比較（米国市場）

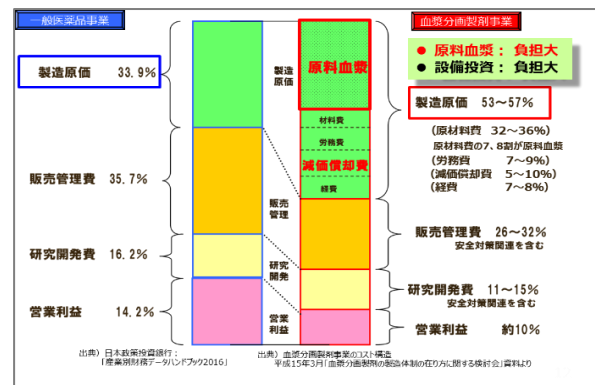


図16 一般医薬品とのコスト構造比較

## ト構造比較 (日本市場)

米国と日本における分画事業者の収益傾向を確認するため、原料血漿価格及び原料血漿 1 L 当たりの主要製剤の製品価格を試算し、その推移を比較した(図 17)。日米ともに原料血漿にかかる費用は増加傾向にあるが、米国における製品価格は 2013 年から 2018 年で原料血漿価格推移と同様の傾向を示しているのに対し、日本における製品価格は低下傾向を示している。米国における製品価格と原料血漿価格の相関性は明確ではないが、日本国内の製品価格は薬価制度により市場実勢価格に基づく薬価改定が行われることで低下を続けている。薬価下落によって国内分画事業者の収益性が低下傾向にある中、血漿価格上昇に伴うコスト増が事業者に与える影響は大きい。

薬価制度に関しては 2016 年度(平成 28 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、改定

時に薬価が維持される基礎的医薬品制度が導入された。基礎的医薬品として認定されるためには、下記の要件を満たす必要があるが、代替治療が限られていて医療に必須であり、且つ薬価収載から 25 年以上供給している製剤が多い血漿分画製剤は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よう。血漿分画製剤の安定供給責任を担う分画事業者は、事業継続に向けた収益力確保のためにも基礎的医薬品に認定されるよう単品単価による取引、並びに価値に見合った適正な価格での取引に尽力すべきである。

### <基礎的医薬品の要件>

1. 広く臨床現場で使用されている
2. 薬価収載から 25 年以上経過している
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)が全薬価収載品目の平均乖離率を超えない

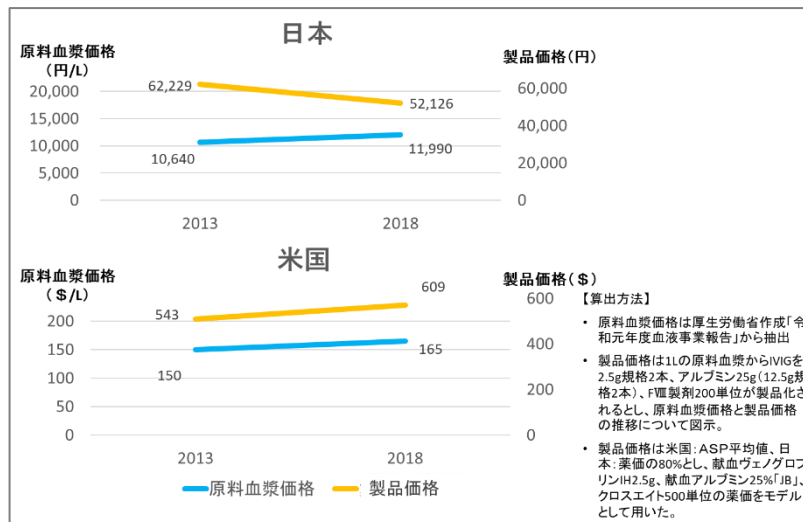


図 17 日本/米国の原料血漿と分画製剤の試算価格推移

### 8. 日本における連産バランス

前述のように分画製剤は唯一の主要原料である血漿から複数の製剤が連続的に製造される連産品であるが、血漿中に含まれる各製剤の有効成分（血漿タンパク）の量は成分ごとに異なっている。また、供給量は製剤毎の国内需要や分画事業者の製造能力に依存している。原料血漿必要量は各製剤のうち需要に基づく製造量と製造収率から最も血漿を必要とする製剤に依存し、製剤需要動向により経時的に変化する。過去には世界で供給される量の 1/3 が日本で使用されたとされるアルブミン製剤が原料血漿を最も多く必要とする製剤であったが、免疫グロブリン製剤需要の増加に伴い近年では当該製剤が最も原料血漿を必要とする製剤となった（図 18）。この傾向は欧米主要国においても同様であり、日本においてもこの傾向は当面継続するものと推察される。

また、2019 年度に配分された原料血漿と当該年度に供給された製品及び想定製造収率から、各製剤の供給に伴う原料血漿の利用状況を試算した（図 19）。免疫グロブリン製剤見合いで確保された原料血漿について、アルブミン製剤やその他の製剤では当該製剤の有効成分を含む原料が全て使用されているわけではないことが見てとれる。前述のとおり供給量は国内需要と分画事業者の製造能力に依存しているため、単に免疫グロブリン製剤以外の国内供給量の増加を目指すことは現実的ではないが、一方で原料血漿から複数の製剤をバランスよく供給することが出来れば分画事業者の収益性は大きく向上する。連産バランスの改善にあたっては、免疫グロブリン製剤の収率向上によって当該製剤見合いの原料血漿必要量を減少させることも極めて有効な手段である。

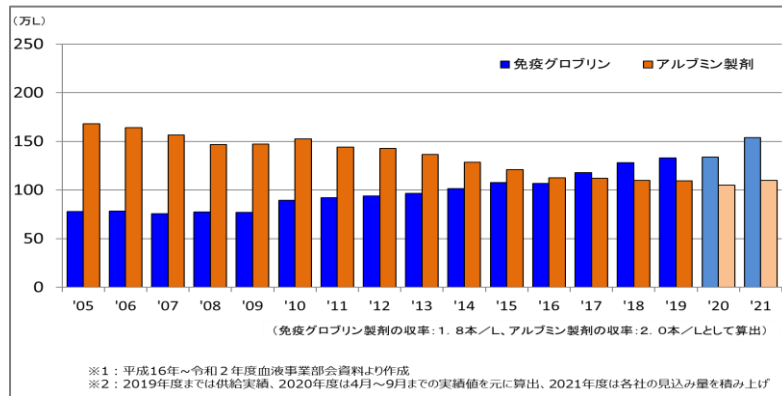


図 18 免疫グロブリン製剤、アルブミン製剤における原料血漿換算量の推移

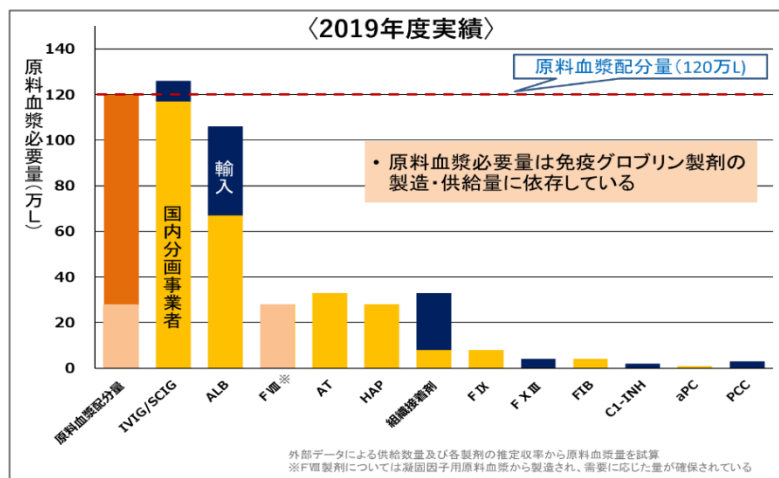


図 19 供給実績からみた製剤別原料血漿換算量

欧米では免疫グロブリン製剤の供給量増加とともにアルブミン製剤の供給量も増加傾向にある（図 20）。海外の分画事業者らも、医薬品的価値のある新たな血漿タンパク成分の研究開発に取り組むとともに、グローバルな供給も含めて血漿から生み出される分画製剤の連産バランスを整え、収益性を確保しているものと考えられる。

日本においては輸入製品に依存している製剤について国内自給率の向上に努めることはもちろんだが、2019年（令和元

年）に改正された「血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保を図るための基本的な方針」により、国内の血液製剤の国内自給と安定供給の確保に支障が生じない範囲において血漿分画製剤の輸出が可能となった。今後は海外、特に当該製剤の需要があり、自国での血漿確保や分画製剤の製造体制を構築できていない国等に対して、血漿分画製剤を輸出することも収益性確保に向けた連産バランス改善の選択肢となりえる。

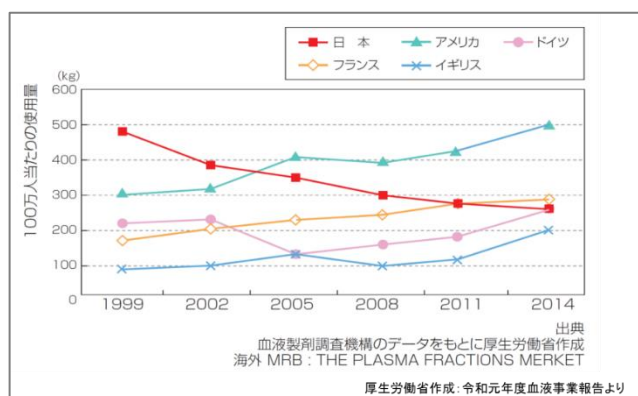


図 2 0 諸外国におけるアルブミン製剤使用量の推移

#### D. 考察

免疫グロブリン製剤の需要は上述のとおり、適応疾患患者数の上昇、CIDP 患者の維持療法への移行、さらには新たな効能追加等により、今後も一定程度の増加を続けるものと推察される。一方で維持療法中止の目安や対象となる患者が明確化されることで、使用の適正化が図られる可能性や、今後免疫グロブリン製剤の適応疾患における新規治療法、代替薬の登場による需要減少の可能性もある。加えて、昨今の新型コロナウイルス感染症の拡大によって変化した生活態様や行動様式が免疫グロブリンの適応疾患に影響を与える可能性もあり、需要動向については引き続き注視していく必要がある。免疫グロブリン製剤の需要増に伴い増加する原料血漿必要量に対し、米国では分画事業者が採漿センターを増設し、有償採漿ドナーを確保することで対応を図っている。一方、国内では唯一の採血事業者である日本赤十字社が無償の献血による確保を原則としてその責務を担っている。「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)で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おり、

免疫グロブリン製剤の需要増加に対応した日本赤十字社による原料血漿必要量の確保や、確保に伴うコストの低減化施策が期待される。また、分画事業者は国内自給率向上並びに安定供給に向けた献血由来製剤の生産体制の確保とともに、免疫グロブリン製剤の製造収率を向上させ、限られた原料血漿からより多くの免疫グロブリン製剤が供給可能となるような取り組みが必要とされている。

日米における分画事業のコスト構造は同様の傾向が見られ、原料血漿価格の上昇がコスト増大ひいては収益力の低下に大きく影響することが明らかとなった。加えて日本においては実勢価改定に伴う薬価下落により製品単価当たりの収益性は低下し続けており、国産製剤の安定供給に向けた事業の継続に向け、薬価が維持される基礎的医薬品の認定並びに免疫グロブリン製剤の収率向上や国内需要を満たした製剤の海外輸出等連産バランスの早期改善による収益力の向上が求められている。

#### E. 結論

血漿分画製剤の継続した安定供給に向



けて原料血漿の安定確保体制を考察するにあたり、主要な血漿分画製剤の一つであり、国内において需要が増加している免疫グロブリン製剤の需要動向を調査し、その要因を考察した。併せて米国の需要動向と日米における原料血漿確保策、分画事業者の対応状況について調査を行い、国内の血漿分画事業における課題を考察した。

国内の免疫グロブリン製剤の需要増加は医療需要に伴う効能追加が大きな要因の一つであると推察される。効能追加によって対象となる疾患そのものが増加することに加え、対象疾患の患者数も一部において増加傾向にある。この背景には国内における年齢構成の変化、疾患に対する診断精度や認知度の向上などが貢献しているものと推察される。さらに、近年の免疫グロブリン製剤の大幅な需要増加要因として CIPD の維持療法の浸透が挙げられる。CIPD においては活動期における免疫グロブリン製剤の使用に加えて、運動機能低下の進行抑制を目的とした維持療法が浸透しつつあり、高濃度静注用製剤や皮下注用製剤の登場により外来投与、在宅投与が可能となったことで、活動期治療から維持療法への移行が今後も進む可能性がある。

維持療法では継続的に免疫グロブリン製剤を投与することから、患者数の増加と相乗して需要の増加傾向は継続するものと推察される。一方で維持療法中止の目安や対象となる患者が明確化されることで、使用の適正化が図られる可能性や、今後免疫グロブリン製剤の適応疾患における新規治療法、代替薬の登場による需要減少の可能性もあり、需要動向につい

ては引き続き注視していく必要がある。

米国においても免疫グロブリン製剤の需要は拡大を続けている。増加する需要に必要な原料血漿を確保するため、海外の分画事業者は各社とも自らが運営する採漿センターを増やすなどの対応を図っている。国内では採漿事業環境が米国と異なることから同様の確保策により需要に対応することは難しく、日本赤十字社による原料血漿確保策と併せて、分画事業者による免疫グロブリン製剤の製造収率の向上が必要血漿量の抑制に貢献することが重要である。

また、分画事業者の収益性については、一般医薬品に比して製造費用が高いこと等コスト構造は日米で同様の傾向がみられたが、日本では継続的な薬価下落による収益性の低下が危惧される。基礎的医薬品制度による薬価維持、免疫グロブリン製剤の収率向上や国内需要を満たした製剤の海外輸出等による連産バランスの改善によって収益性を改善することが、国産製剤の安定供給に向けた事業の継続には必要であろう。

#### 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