

平成16年2月25日
(株)ベネシス

平成16年2月17日付事務連絡「血漿分画製剤の製造体制について」にてご要請のありました事項につき、以下のとおりご報告申し上げます。

第1 現に製造又は輸入している血漿分画製剤に関する新たな安全技術導入の予定に関する以下の事項（このほか、本件に関しては、「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」（平成15年12月9日付け当課事務連絡）により提出された報告のうち、公開資料とされたものを検討会当日に配布することを申し添える。）。

- 1) 新たな安全技術導入について一部変更承認申請をしているものがある場合は、その製剤の種類（「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律施行規則（昭和31年厚生省令第22号。以下「規則」という。）」別表第一の三の（1）及び（2）並びに（8）から（39）までに掲げる製剤の種類をいう。以下同じ。）

弊社が申請中の新たな安全技術導入は、以下のとおり。

| 別表番号 | 品名 | 弊社製剤名 | 具体的内容 | 予定時期 |
|------|------------|---------------|---------------|--------|
| 8 | 乾燥人フィブリノゲン | フィブリノゲン HT-Wf | ナノフィルトレーション導入 | 2004年度 |

- 2) 検討中のものがある場合は、その製剤の種類及びその検討状況

回答できる情報はない。

第2 血漿分画製剤に関する以下の事項。

- 1) 既に製造又は輸入している製剤の種類及び今後の製造又は輸入の方針
- 2) 新たに製造又は輸入を予定しているもののうち、承認申請を提出している製剤の種類
- 3) 新たに製造又は輸入を予定しているもののうち、臨床治験を実施している製剤の種類
- 4) その他検討中のものがある場合は、その製剤の種類及びその検討状況

1) 既に製造又は輸入している製剤の種類及び今後の製造又は輸入の方針

「規則」別表第一の三の(1)及び(2)並びに(8)から(39)に掲げる血漿分画製剤のうち弊社が「現在製造販売している製剤」、「製造販売を継続する方針の製剤」につき、別表番号順に下表に列記する。

| 別表番号 | 品名 | 弊社製剤名 | 現製造品 | 継続予定 |
|------|-------------------------------|---------------------------------|------|------|
| 2 | 人血清アルブミン | 献血アルブミン-Wf | ○ | ○ |
| 8 | 乾燥人フィブリノゲン | フィブリノゲンHT-Wf | ○ | ○ |
| 11 | 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子 | コンコエイト-HT | ○ | * |
| 13 | 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子 | クリスマシン-M | ○ | ○ |
| 17 | トロンビン(人由来のものに限る) | トロンビン-ヨシミ | ○ | ○ |
| 18 | 人免疫グロブリン | グロブリン-Wf | ○ | ○ |
| 24 | ポリエチレングリコール処理 人免疫グロブリン | 献血ヴェノグロブリン-IHヨシミ ヴェノグロブリン-IH | ○ | ○ |
| 27 | 乾燥抗HBs人免疫グロブリン | ヘブスプリン | ○ | ○ |
| 28 | ポリエチレングリコール処理 抗HBs人免疫グロブリン | 静注用ヘブスプリン-IH | ○ | ○ |
| 30 | 乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン | 抗D人免疫グロブリン-Wf | ○ | ○ |
| 32 | 乾燥抗破傷風人免疫グロブリン | テタノブリン | ○ | ○ |
| 33 | ポリエチレングリコール処理 抗破傷風人免疫グロブリン | テタノブリン-IH | ○ | ○ |
| 36 | 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ | ノイアート | ○ | ○ |
| 38 | 人ハプトグロビン | ハプトグロビン注-ヨシミ | ○ | ○ |

*：弊社の親会社である三菱ウェルファーマは、11：乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子並びに13：乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子について、平成15年2月14日に供給停止事前報告書を日本医師会疑義解釈委員会に提出した。平成15年5月19日に医療機関向けの案内が了承され、平成15年5月末から関係機関へ販売中止の案内を開始した。案内を実施している過程で学会などから販売継続の要望を受けたため再検討を行い、13：乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子については販売を継続する方針とし、その旨を平成15年10月末から医療関係者に案内している。

一方、11：乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子については代替製剤への切替えが進み、現時点で1名の患者さんのみの使用となっているが、完全に切替えが完了する等、販売中止の環境が整うまでの間、供給責任の観点から当該製剤の製造・販売を継続する方針である。

なお、既に弊社における両製剤の製造能力は極めて小さなものとなっており、更に製造リードタイムも長いため、万が一メインサプライヤーの製造に支障が生じた場合、弊社両製剤でその代替分を賄う事は不可能である。そのため、乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子並びに乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子における有事の際の安定供給確保については、備蓄等による対応を検討する必要があると考える。

2) 新たに製造又は輸入を予定しているもののうち、承認申請を提出している製剤の種類

弊社が新たに製造を予定し、承認申請中のものは以下のとおり。

| 別表番号 | 品名 | 弊社製剤名 |
|------|----------|--------------------|
| 38 | 人ハプトグロビン | (献血由来)ハプトグロビン注-ヨシミ |

3) 新たに製造又は輸入を予定しているもののうち、臨床治験を実施している製剤の種類

該当なし。

4) その他検討中のものがある場合は、その製剤の種類及びその検討状況

回答できる情報はない。

第3 (国内の献血に由来する血液を原料として血漿分画製剤を製造している会員に限る。) 現に国内の献血に由来する血液を原料として製造されていない血漿分画製剤のうち、以下1) から4) に該当する製剤の種類如何。4) に該当するものについては、その詳細如何。

- 1) 製造技術の導入に特許料等、多額の資金が必要。
- 2) 国内の患者数が少なく、利益が見込めない。
- 3) 国内の献血に由来する血液では力価が不足。
- 4) その他

1) 製造技術の導入に特許料等、多額の資金が必要。

現時点で、その製造自身は可能と判断するが、技術導入並びに相応の設備投資等が必要と推測される製剤を、以下に別表番号順に列記する。

| 別表番号 | 品名 |
|------|--------------------|
| 10 | フィブリノゲン配合剤 |
| 15 | ヒト血漿由来乾燥血液凝固第ⅩⅢ因子 |
| 16 | 乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体 |

2) 国内の患者数が少なく、利益が見込めない。

現時点で、国内市場規模からは投資回収が難しいと推測される製剤を、以下に別表番号順に列記する。

| 別表番号 | 品名 |
|------|--------------------|
| 14 | 活性化プロトロンビン複合体 |
| 39 | 乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター |

3) 国内の献血に由来する血液では力価が不足。

現在の献血に由来する血液では、以下の特殊免疫グロブリン製剤の製造に必要な力価が安定的に確保できないと考える。

| 別表番号 | 品名 |
|------|-----------------------------|
| 26 | 抗HBs人免疫グロブリン |
| 27 | 乾燥抗HBs人免疫グロブリン |
| 28 | ポリエチレングリコール処理抗HBs人免疫グロブリン |
| 29 | 乾燥ポリエチレングリコール処理抗HBs人免疫グロブリン |
| 30 | 乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン |
| 31 | 抗破傷風人免疫グロブリン |
| 32 | 乾燥抗破傷風人免疫グロブリン |
| 33 | ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン |
| 34 | 乾燥ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン |

4) その他

上記1)～3)以外で、現在の本邦血漿分画製剤市場において国内の献血を原料として製造されていない製剤は、以下の4製剤と認識する。

| 別表番号 | 品名 |
|------|---------------------|
| 19 | 乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン |
| 21 | pH4処理酸性人免疫グロブリン |
| 22 | 乾燥pH4処理人免疫グロブリン |
| 38 | 人ハプトグロビン |

先述のとおり、現在輸入原料から製造している 38：ハプトグロビンについては、献血血液で製造すべく、弊社は既に一部変更承認申請を行っているところである。

なお、別表番号 19 並びに 21～22 の静注用人免疫グロブリン製剤は海外血漿由来製品のみとして供給されているが、弊社は従来より、これら製剤の代替性を有する 24：ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン（献血ヴェノグロブリン-III 30ミ：液状加熱処理/インタクト型/液状製剤）を発売している。

第4 (現に以下に掲げる製剤を製造又は輸入している会員に限る。) 抗HBs抗体、抗D抗体又は抗破傷風抗体の力価の高い血液（現に確保しているものに限る。）について、そのような血液を持つ供血者の募集方法（対象者を発見する方法、供血を呼び掛ける方法、供血者を確保する方法等）。

- 1) 抗HBs人免疫グロブリン
- 2) 乾燥抗HBs人免疫グロブリン
- 3) ポリエチレングリコール処理抗HBs人免疫グロブリン
- 4) 乾燥ポリエチレングリコール処理抗HBs人免疫グロブリン
- 5) 乾燥抗D (Rho) 人免疫グロブリン
- 6) 抗破傷風人免疫グロブリン
- 7) ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン
- 8) 乾燥ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン

弊社が現時点で知り得る「特殊血漿の供血募集方法（対象者の発見、呼びかけ方法、供血者の確保方法）」等につき、以下に示す。

対象の特殊免疫グロブリン製剤の製造に供する原料は、抗HBs抗体、抗D抗体、及び抗破傷風抗体の力価が、ある規定以上の力価を有するものでなければならない。また、これら製剤を安定的に供給するため、言い換えれば、規定以上の力価を有する原料を安定的に確保するためには、通常の供血者の中から当該力価を有する者を発見して確保することには限界があり、積極的に供血者の抗体力価を高めていく行為が必要となる。

米国では、特別な血漿を確保するために、採血業者による供血者の免疫行為を認めている。この免疫行為は、特別に特定の供血者と契約したうえで、米国連邦規則に従い医師の指導のもと行なわれるが、登録・免疫・力価確認・定期的採漿など、供血者の負担（時間、免疫並びに供血におけるリスク等）は大きなものであると認識している。

免疫行為等における概略を以下に示す。

1. 抗HBs抗体の力価の高い血液の確保について

医師等の資格者により対象となる供血者に免疫プログラム全般について説明し、同意書を得た後に免疫プログラムを開始する。なお、プログラムの対象となる供血者は、抗HBs力価として3単位以上を有するものとする。

免疫には、FDAにより許可された市販のB型肝炎ワクチン（遺伝子組換え製剤）が使用され、6箇月の間に3回に分けて投与し（2回目の投与は1回目の投与から1箇月後）、段階的に供血者の抗HBs抗体力価を高めていく。

免疫は「抗HBs抗体ができない場合の免疫中止」及び「供血者の免疫後反応」等の十分な管理のもとに行うもので、最終的に抗HBs抗体の力価が規定の値以上になる供血者を適格供血者とする。

2. 抗D抗体の力価の高い血液の確保について

医師等の資格者により対象となる供血者に免疫プログラム全般について説明し、同意書を得た後に免疫プログラムを開始する。

免疫には、履歴の明らかな人赤血球が用いられるが、これはFDAにより規定された基準に適合した提供者から集められ、最低で1年間のホールド（凍結保存）の後、この提供者について感染症マーカーの再試験を行い、適合した場合にのみこの赤血球が使用される。

免疫は「赤血球の最大投与量（4箇月毎に50mLを超えない）」、「抗D抗体ができない場合の免疫中止」、「特殊な赤血球抗原に対する抗体を保有する供血者における赤血球投与量の調整」及び「供血者の免疫後反応」等の十分な管理のもとに行うもので、最終的に抗D抗体の力価が規定の値以上になる供血者を適格供血者とする。

3. 抗破傷風抗体の力価の高い血液の確保について

医師等の資格者により対象となる供血者に免疫プログラム全般について説明し、同意書を得た後に免疫プログラムを開始する。

免疫には、FDAにより許可された市販の破傷風トキソイドを使用する。

免疫は「抗破傷風抗体ができない場合の免疫中止」及び「供血者の免疫後反応」等の十分な管理のもとに行うもので、最終的に抗破傷風抗体の力価が規定の値以上になる供血者を適格供血者とする。

第5 ①から③に掲げる血液製剤代替医薬品について、以下の1)から4)に掲げる事項。

① 遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子

② 遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子

③ その他

1) 既に製造又は輸入しているもの及び今後の製造又は輸入の方針

2) 新たに製造又は輸入を予定しているもののうち、承認申請を提出しているものの種類

3) 新たに製造又は輸入を予定しているもののうち、臨床治験を実施しているものの種類

4) その他検討中のものがある場合は、その種類及びその検討状況

1) 既に製造又は輸入しているもの及び今後の製造又は輸入の方針

該当なし。

2) 新たに製造又は輸入を予定しているもののうち、承認申請を提出しているものの種類

三菱ウェルファーマグループが申請中の血液製剤代替医薬品としては、遺伝子組換えヒトアルブミン製剤（「アルビースト」「アルブレック」）がある。本剤は、弊社の親会社三菱ウェルファーマ並びに関連会社である(株)バイファが自社開発し、製造承認申請を1997年10月に行なっており、現在は追加臨床試験中である。本剤は、(株)バイファにて、当初、年間約100万本（12.5g換算）の生産を計画している。また、ヒトウイルス感染の危険性が排除された製剤であり、ヒト血漿由来アルブミン製剤の国内自給に大きく貢献できるものと考えている。

3) 新たに製造又は輸入を予定しているもののうち、臨床治験を実施しているものの種類

該当なし。

4) その他検討中のものがある場合は、その種類及びその検討状況

回答できる情報はない。

第6 血漿分画製剤の製造・輸入販売事業の収支状況及び当該事業の将来展望如何。当該事業の収支状況を明らかにすることができない場合は、その理由如何。

現在、三菱ウェルファーマグループとしては、弊社が血漿分画製剤の研究・開発・製造等を行い、これを親会社である三菱ウェルファーマが販売している。また、血液製剤代替医薬品である遺伝子組換え蛋白医薬品研究は三菱ウェルファーマで行っている。

以下に、弊社の収支状況を記載する。

| | |
|--------|--------|
| 売上高* | 100% |
| 売上原価率 | 66~67% |
| 販売管理費率 | 11~12% |
| 研究開発費率 | 14~15% |
| 営業利益率 | 7~8% |

* :平成15年度時点の売上高は約180億円

本邦における血漿分画事業を取り巻く環境は、薬価改訂、安全対策強化のための継続的な技術導入等、収益性を圧迫する要因が多く、厳しい状況にある。しかしながら、弊社は将来の研究開発並びに市販後安全対策の強化等を見据えて、工場統合による事業効率化の推進に先行投資するなどの企業努力を続けている。これらを通じ、安全で高品質の血漿分画製剤を安定的に供給できる、健全な事業運営体制の維持に努めていく所存である。

第7 その他血漿分画製剤の製造・供給体制に関する見解如何。

以下に、「国内の献血に由来する血液製剤の供給」に関する弊社の見解を申し述べる。

- ①弊社は、血漿分画事業において「安全で高品質の製剤を安定的に供給する」ための活動は、相互に競い合いながら進歩・発展していく、市場メカニズムを活用したシステムの中においてこそ有効に機能するものと認識しており、このことが患者さんに対するトータル的なサービスの向上に繋がると考えている。また、それに加え、「安定供給の確保」、「安全性の確保対策」、「事業の透明性確保」並びに「適正使用の推進」等につき、国・民間企業・医療関係者等の関係者が適切に議論し対策を講じていくという体制が、当該事業運営の好ましい姿と認識する。
- ②従来から、国内製造企業は「献血に由来する血液製剤」の供給を最優先に活動を続け、自給化の推進に貢献してきたと考える。弊社は、今後とも、収率向上や新規製剤の開発を通じて献血血液の有効活用に努めると共に、さらなる自給化の推進に協力する所存である。

以上