

血漿分画製剤の製造をめぐる当面の課題に関し、国内自給の推進に向けた具体的方策と課題についてのワーキンググループからの報告

－特殊免疫グロブリン製剤（注）への対応について－

本ワーキンググループ（以下「WG」と略す。）は、昨年、「アルブミン製剤及び免疫グロブリン製剤の国内自給推進のための方策」を検討したワーキンググループの中間報告で中長期的課題とされた特殊免疫グロブリン製剤への対応について、平成18年度に実施された厚生労働科学研究班における検討状況と個別製剤毎の概要や供給量等の状況（別紙1及び2）について、関係者からのヒアリングを実施し、特殊免疫グロブリン製剤の今後の国内での確保方策と課題について以下のように報告する。

（注）特殊免疫グロブリン製剤

抗HBs人免疫グロブリン、抗破傷風人免疫グロブリン、乾燥抗D（Rho）人免疫グロブリン

- 特殊免疫グロブリン製剤については、現在、原料血漿又は製剤の輸入に依存しており、各製剤毎に、国内供給量、必要血漿量、必要献血者数、製造体制等の状況を勘案して検討を進めることにより、国内自給を推進する必要がある。
- 特殊免疫グロブリンの国内での製造に向けて、今後、国内で特殊免疫グロブリン製造用に必要な量の原料血漿を献血者より確保するためには、献血者にワクチン等の接種（免疫プログラム：仮称）を行うことが必須と考えられることから、免疫負荷をかけた献血者（ドナー）からの血漿を集める方策を検討する。
- 具体的には、まず抗HBs人免疫グロブリンと抗破傷風人免疫グロブリンについては、献血者にワクチン等を注射し、一定期間後に採血して抗体価の高い血漿を集め、それを原料に、これらの特殊免疫グロブリン製剤を製造する。
- 一方、乾燥抗D（Rho）人免疫グロブリンについては、原料血漿輸入の今後の動向を勘案すると、安定供給のためには国内自給が必要とされることから、そのためには、国内で高抗体価の献血者を集めることに加え、D抗原陽性者の赤血球を国内の献血者（ドナー）に注射して抗D抗体価の高い血漿を確保する必要がある。しかしながら、免疫負荷を受けたドナーの輸血に際しての不利益や感染症等の可能性を考えると、わが国における具体的な実施やガイドラインの策定については、研究班におけるさらなる検討を踏まえる必要があると考える。

○ なお、抗HB_s人免疫グロブリンと抗破傷風人免疫グロブリンを得るための免疫プログラムの実施と特殊免疫グロブリンの国内製造に向けては、以下の課題が示されたが、これらの課題を検討したうえで、国としてのガイドラインの策定等を進めていくことが必要である。

(1) 献血者にワクチン等の接種を行うことの課題。

- ・ 諸外国で実施されている免疫プログラムに関する調査。
- ・ 国内の抗体保有者数、抗体力価を把握するための調査。
- ・ 効率的な運用を図るためのドナー選択方法の検証。
- ・ 献血者への免疫プログラムの説明と同意の取得。
- ・ 献血者に免疫負荷をかけることの法的位置づけと実施主体、責任の所在の明確化。
- ・ 献血者に免疫負荷をかける前後での検査の実施。
- ・ 免疫負荷をかける献血者の健康被害補償の仕組みの整備。
- ・ 免疫負荷をかける献血者への感謝の意のあり方の検討。ただし、「有料の採血」は行わない。
- ・ 免疫負荷にかかるコストの負担

(2) 抗体価の高い血漿を製剤化して供給することの課題。

- ・ 1回の製造に集められる血漿量の確保。
- ・ 製造量に応じた製造品質管理。
- ・ 製剤化のコストと製品単価。
- ・ 事業の安定的な運営。なお、量の少ない製剤の効率的な供給のためには一元的な製造・供給体制が望ましいと考える。

○ WGは、現在国内では製造されていない抗狂犬病免疫グロブリンの将来の国内製造についても検討したが、海外で犬等に咬まれて狂犬病の発症を防ぐ場合にはワクチンでの対応が可能な状況にあることから、緊急時に備えてわが国で高抗体価の免疫グロブリン製剤をあらかじめ製造しておくことの必要性、抗体価の高い血漿をどの程度集められるのか、国内製造することの採算性も含めた実施可能性等をさらに検討していくことが必要であると考ええる。

特殊免疫グロブリン製剤の総供給量と必要血漿量、必要献血者数の見込み（推計）

	抗HB _s 人免疫グロブリン	抗破傷風人免疫グロブリン	乾燥抗D (Rho) 人免疫グロブリン
総供給量	約20,000本 (1000単位1瓶換算)	約80,000本 (250国際単位1瓶換算)	約8,000本 (1000倍1瓶)
○免疫負荷を行う場合			
必要血漿量	1567L	3334L	112L
必要献血者数	157人	334人	12人
○免疫負荷を行わない場合	高力価の抗体を持つドナー3万人以上 (現状：抗体価2048倍以上の人約1700人)		抗体価10000倍以上の人：3～5人

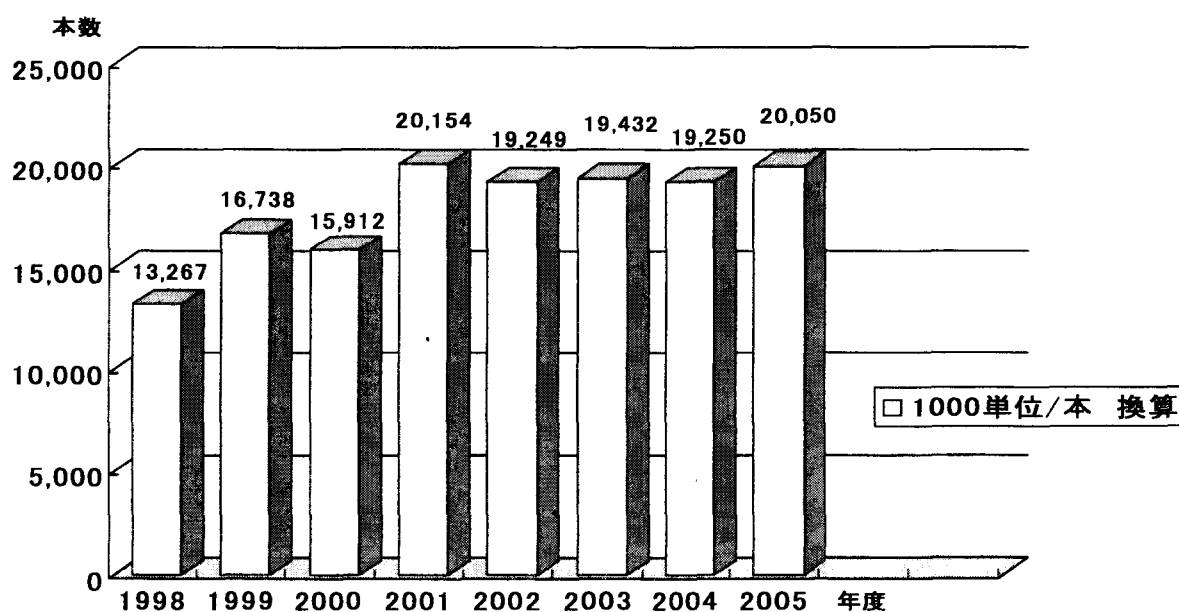
抗HBs人免疫グロブリン製剤の概要

販売名 (製造/販売)	規格	製法	製剤 貯法・有効期間
抗HBs人免疫グロブリン日赤 (日本赤十字社/日本赤十字社)	200U(1ml) 1000U(5ml)	エタノール分画 ウイルス除去膜(35nm)	液状製剤、筋注用 10℃以下、2年
ヘパトセーラ (化血研/化血研・アステラス製薬)	200U(1ml) 1000U(5ml)	エタノール分画 ウイルス除去膜(19nm)	液状製剤、筋注用 10℃以下、2年
乾燥HBグロブリンーニチヤク (日本製薬/武田薬品工業)	200U(1ml) 1000U(5ml)	エタノール分画 ウイルス除去膜(35nm)	乾燥製剤、筋注用 10℃以下、5年
ヘブスプリン (ベネシス/三菱ウェルファーマ)	200U(1ml) 1000U(5ml)	エタノール分画 ウイルス除去膜(35nm)	乾燥製剤、筋注用 10℃以下、5年
静注用ヘブスプリンーIH (ベネシス/三菱ウェルファーマ)	1000U(5ml)	エタノール分画 ウイルス除去膜(35nm) 液状加熱, PEG	液状製剤、静注用 10℃以下、3年

【効能・効果】

1. HBs抗原陽性血液の汚染事故後のB型肝炎発症予防。
2. 新生児のB型肝炎予防(原則として、沈降B型肝炎ワクチンと併用)。

抗HBs人免疫グロブリンの供給量(日本)



血液製剤調査機構「血液事業関係資料集(平成17年度版)」より引用

海外の抗HBs人免疫グロブリン製剤の概要

販売名 (製造/販売)	規格	製法	製剤 貯法・有効期間
Nabi-HB (Nabi Biopharmaceuticals : 米国)	1ml (>321IU) 5ml (>1560IU)	S/D処理 ウイルス膜処理(35nm)	液状製剤、筋注用 2~8°C
Human Hepatitis B Immunoglobulin (Bio Products Laboratory : 英国)	200IU 500IU	S/D処理	液状製剤、筋注用 2~8°C、2年
HyperHEP B™ S/D (Talecris : 米国)	0.5ml 1ml 5ml	S/D処理	液状製剤、筋注用 2~8°C
Gamma Anti-Hepatitis B Grifols (Grifols : スペイン)	0.5ml(100IU) 3ml (600IU) 5ml (1000IU)	液状加熱	液状製剤、筋注用 2~8°C、2年
Hepatect CP (Biotest : ドイツ)	2ml (100IU) 10ml (500IU) 40ml (2000IU)	TNBP/Tween80処理 オクタン酸による沈殿	液状製剤、静注用 2~8°C、2年

【効能・効果】

1. HBs抗原を有した血液との急性な接触
2. 新生児のB型肝炎予防。

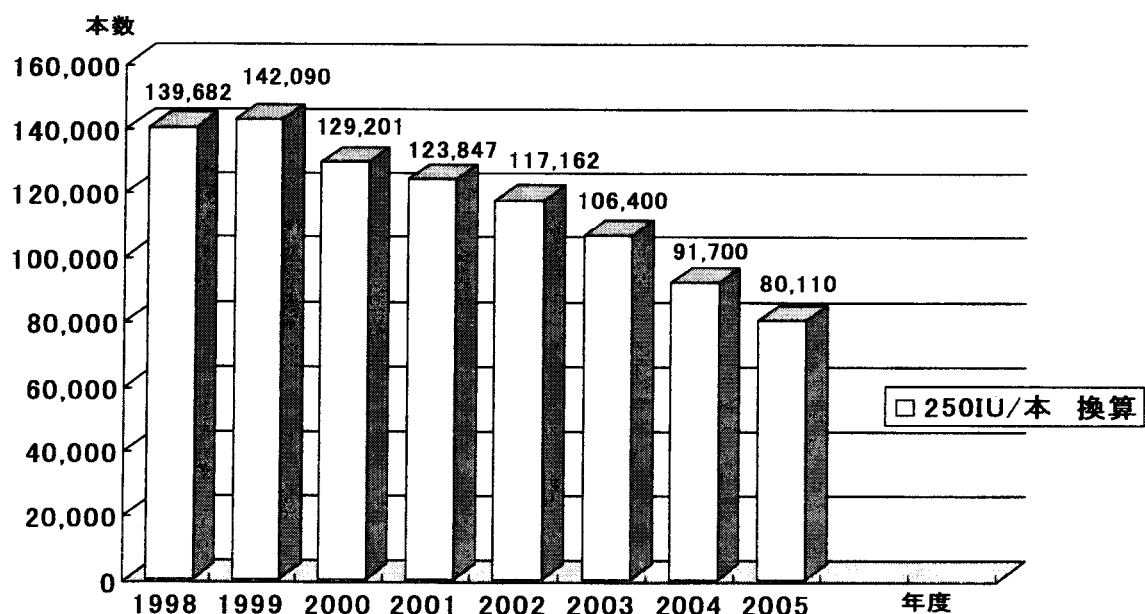
抗破傷風人免疫グロブリン製剤の概要

販売名 (製造/販売)	規格	製法	製剤 貯法・有効期間
テタノセーラ (化血研/化血研・アステラス製薬)	250IU (2.5ml)	エタノール分画 ウイルス除去膜(19nm)	乾燥製剤、筋注用 10℃以下、5年
破傷風グロブリンーニチャク (日本製薬/武田薬品工業)	250IU (2ml)	エタノール分画 ウイルス除去膜(35nm)	乾燥製剤、筋注用 10℃以下、5年
テタノブリン (ベネシス/三菱ウェルファーマ)	250IU (2.5ml)	エタノール分画 ウイルス除去膜(35nm)	乾燥製剤、筋注用 10℃以下、5年
テタノブリンーIH (ベネシス/三菱ウェルファーマ)	250IU (3.4ml) 1500IU (20ml)	エタノール分画 ウイルス除去膜(35nm) 液状加熱、PEG	液状製剤、静注用 10℃以下、2年
テタガムP (CSL Behring/CSLベーリング)	250IU (1 ml)	エタノール分画 液状加熱	液状製剤、筋注用 10℃以下、2年

【効能・効果】

破傷風の発症予防ならびに発症後の症状軽減のための治療に用いる。

抗破傷風人免疫グロブリンの供給量(日本)



血液製剤調査機構「血液事業関係資料集(平成17年度版)」より引用

海外の抗破傷風人免疫グロブリン製剤の概要

販売名 (製造/販売)	規格	製法	製剤 貯法・有効期間
Human Tetanus Immunoglobulin (Bio Products Laboratory :英国)	250IU	SD処理	液状製剤、筋注用 2~8°C、2年間
Tetagam P (CSL Behring GmbH(Marburg:ドイツ))	250IU (1ml)	液状加熱 S/D処理	液状製剤、筋注用 2~8°C
HyperTET™ S/D (Talecris :米国)	250IU	S/D処理	液状製剤、筋注用 2~8°C
Gamma Anti-tetanos Grifols (Grifols :スペイン)	500IU (2ml)	液状加熱	液状製剤、筋注用 3年間
Tetanus Immunoglobulin-VF (CSL Limited : オーストラリア) (販売:オーストラリア赤十字血液サービス)	250IU		液状製剤 2~8°C

【効能・効果】

破傷風の発症予防ならびに発症後の症状軽減のための治療に用いる。

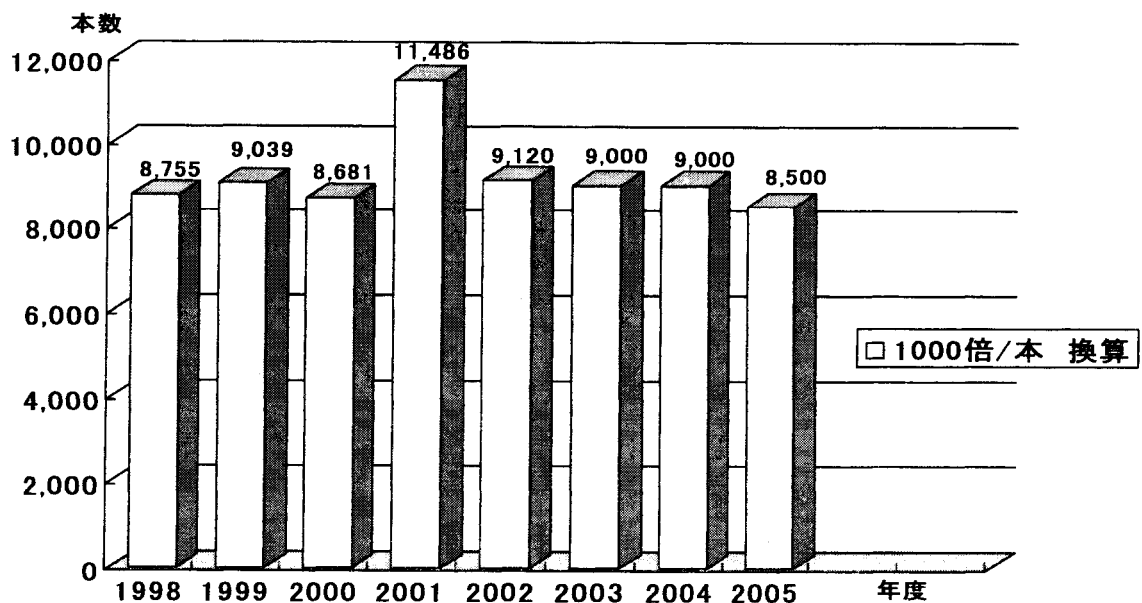
抗D(Rho)人免疫グロブリン製剤の概要

販売名 (製造/販売)	規格	製法	製剤 貯法・有効期間
抗Dグロブリンーニチャク (日本製薬/武田薬品工業)	1000倍 (2ml相当量)	エタノール分画 ウイルス除去膜(35nm)	乾燥製剤 10℃以下、3年
抗D人免疫グロブリンーWf (ベネシス/三菱ウェルファーマ)	1000倍 (2ml相当量)	エタノール分画 ウイルス除去膜(35nm)	乾燥製剤 10℃以下、3年

【効能・効果】

Rh式血液型のD(Rho)陰性の産婦に、D(Rho)陽性の胎児を分娩した後に与えることにより、母体血液中での抗D(Rho)抗体の産生を抑制する。

抗D(Rho)人免疫グロブリンの供給量(日本)



血液製剤調査機構「血液事業関係資料集(平成17年度版)」より引用

海外の抗D(Rho)人免疫グロブリン製剤の概要

販売名 (製造/販売)	規格	製法	製剤 貯法・有効期間
Rhophylac (CSL)	1500IU (300 μ g)	イオン交換処理 S/D処理 ウイルス除去膜(15nm)	液状製剤 2~8°C、36ヶ月
BayRho-D (Bayer)	250IU 1500IU	エタノール分画 S/D処理 ウイルス除去膜	液状製剤 2~8°C
WinRho SDF (Baxter)	600IU (120 μ g) 1500IU (300 μ g) 5000IU (1000 μ g)	イオン交換処理 S/D処理 ウイルス除去膜35nm)	乾燥製剤 2~8°C

【効能・効果】

1. Rh式血液型のD(Rho)陰性の産婦に対する、抗D(Rho)抗体の産生の抑制。
2. ITP

諸外国で使用されている特殊免疫グロブリン製剤の現状

	抗 RhoD 免疫グロブリン製剤	抗破傷風菌免疫グロブリン製剤
フィンランド	2002 年まではドナーに免疫して作っていたが、2003 年からは ZLB Behring 社から購入	2002 年から Sanquin 製が 100%
ドイツ	ZLB Behring 製“Rhophylac”が市場の 88%を占め、Baxter が 12%を占める。	ZLB Behring の Tetagam が 94%、残りを Baxter が占める。
オーストリー	ZLB Behring 製 75%、Baxter 25%、	Baxter 98%、ZLB Behring 2%
スイス	ZLB Behring 製“Rhophylac”100%	不明
イタリー	Kedrion 42%、ZLB Behring 製 6%、Baxter 52%	最も多い消費国である。Kedrion 30%、Baxter 8%、Grifols 44%、ZLB Behring 18%
スペイン	ZLB Behring 製“Rhophylac”71%、Grifols 29%	Grifols 97% ZLB Behring 3%
ベルギー	Ortho 100%	ZLB ベーリングの“Tetagam” ワクチン接種で需要が減っている
フランス	1998 年以来供血者への Rh 抗原の免疫に積極的に取り組んでいるが、過免疫血漿の供給量は国内自給の達成には満たない。LFB (生物製剤研究所)が血漿あるいは中間製品より分画し“Natead” - 低酸処理静注用凍結乾燥抗 Rh(D)製剤を製造。世界的には筋注製剤が使用されているが、フランスでは静注用製剤が使われていた。しかし LFB の“Natead”は徐々に廃止され 2005 年は 38%になり、ZLB Behring の“Rhophylac”を供給している (62%)。	LFB 製 Gamma Tetanos 250 単位、S/D 処理液状筋注製剤
オランダ	オランダの血漿分画事業はオランダ血液供給財団 (Sanquin) が行っており、免疫を引き受けてくれる自発的供血者 (ボランティア) から必要な血漿を調達して製造している。Sanquin が 58%、ZLB Behring が 42%	抗破傷風菌免疫グロブリン製剤市場も Sanquin が自国の血漿から製造し供給している。
英国	自国のバイオプロダクト研究所 (BPL) の SD 処理グロブリン 69%、Baxter 製“Partobulin”と ZLB Behring 製“Rhophylac”が 31%を占めている。抗 RhD モノクローナル抗体の開発に取り組み、2000 年代前半に臨床試験が始まったが完成せず、Life Therapeutics 社 (オーストラリア・米国) に製品の権利を譲渡。	BPL 製造抗破傷風菌免疫グロブリン
オーストラリア	ARCBS 血液センターがドナーへの免疫付与あるいは抗体価の高いドナーからの血漿を採取して CSL に製造委託、2006 年までは一部輸入していたが、2007 年は自国の血漿で自給	自国の血漿で CSL に製造委託
カナダ	カナダの Cangene 社で過免疫ドナーから血漿を採取し、製造。Cangene 製 100%	不明
*参考 (日本)	ベネシス、日本製薬が海外の原料血漿を用いて製造	ベネシス、化血研、日本製薬が海外の原料血漿を用いて製造。および ZLB Behring 製

参考文献 The Marketing Research Bureau Inc, THE PLASMA FRACTIONS MARKET IN EUROPE - 2005

Review of Australia's Plasma Fractionation Arrangements 2006

その他各社ホームページ

* 厚生労働省調べ

【(財)血液製剤調査機構調べ】

血漿分画製剤の製造をめぐる当面の課題に関し、国内自給の推進に向けた具体的方策と課題についてのワーキンググループからの報告

1. 課題：国内献血由来原料血漿を使用した海外での生産

WGは、昨年、アルブミン製剤及び免疫グロブリン製剤の国内自給推進のための方策のひとつとして示された「国内献血由来原料血漿を使用した海外での生産」について、原料血漿確保量を増やせば国内外の事業者によって国内献血由来製品の増産が可能である現状を踏まえた具体的な検討を行うために、日本赤十字社、血液製剤関係団体、国内製造業者、輸入販売業者からのヒアリングを実施し、今後の方策と課題について検討した結果、以下のように報告する。

- 現在製品輸入を行っている輸入販売業者からは、国内の献血から得られた原料血漿を使用して海外の工場で製造を行い、その製品を輸入する方策（契約に基づく製造）について、技術的条件や経済的条件が満たされれば、実施の可能性があることが表明された。
- 輸入販売業者が参加している血漿蛋白製剤協会（PPTA）等からは、献血由来の原料血漿を含めて、諸外国では条件が折り合えば国を超えて契約に基づく製造が行われている状況が示された。また、契約に基づき製造される場合の原料血漿や製品の保有権を考えた場合、他国への供給についても議論が必要である旨の意見があった。
- 現在国内製造を行っている業者からは、国内製造による国内自給を第一義として取り組んでいることから、海外の工場で製造を行うことや、海外への製造委託についての考えは示されなかった。
- 採血事業者である日本赤十字社からは、国内献血から得られる原料血漿によって、血漿由来の分画製剤製造に必要な原料血漿の量は将来供給できる見通しを持っていること、また、国内自給の推進のために必要な原料血漿の確保に最大限貢献していく姿勢が表明された上で、海外での製造のために国内献血から得られる原料血漿を提供することについて、以下の課題が示された。
 - ・ 海外に提供された原料血漿が適正かつ安全に製剤化されるかの問題。（品質、安全性の保証）
 - ・ 海外で製造されたわが国向けの製品が、他国に供給されることなく、国内の安定供給のために適正に供給されるかの問題。（安定供給の確保）

- ・国内献血由来の原料血漿を用いた現在の国内製造体制が弱力化しないように配慮する必要があること。
- ・上記の点を含め、献血者、患者、医療機関の理解を得る必要があること。
- ・原料血漿の確保量の増量にあたっては、血漿成分献血確保のための受入体制の整備及び400mL献血の一層の推進が必要であること。また、血漿成分献血の増加による経費増大の課題の解決が必要であること。

- WGとしては、上記に示された課題への対応も含めて、国内献血由来製品の生産を高めるためのひとつの選択肢として、海外へ国内献血由来原料血漿を提供して製造するための条件を検討し、実施可能であるならば、献血者等の理解を得る方策を検討すべきと考える。
- 献血者等の理解を得る際には、海外製造にかかるコストの国内製造との差、生産性を考慮した連産品の取扱い、販売体制を含めた国内供給上の取扱い等の問題も検討し、必要とされる条件を示した上で、広く意見を求めて検討を進めるべきである。

2. 課題：国内献血由来血漿分画製剤の海外への提供

WGは、昨年、アルブミン製剤及び免疫グロブリン製剤の国内自給推進のための方策に関し、連産品である血漿分画製剤の有効利用による生産性と収益性の向上の観点から、中間報告の中で具体的方策のひとつとして提案された「国内献血由来血漿分画製剤の海外への提供」について、日本赤十字社、血液製剤関係団体、国内製造業者、輸入販売業者からのヒアリングを実施し、今後の方策と課題について以下に報告する。

- 国内製造を行っている民間企業3社からは、国内自給を第一義と考えていること、また、これまでは海外への製品の提供は輸出貿易管理令の取扱いから通常は困難であると考えていたことが表明された。そのうえで、国内への安定供給を前提として各社が献血由来原料血漿から製造した製品を海外へ提供することについては、以下の課題があることが示された。
 - ・相手国側からの要請に対応できるのは確保された原料血漿の未利用分に限られること。
 - ・国内需要を優先することになり、海外へ提供できる製品の量（国内未利用分）には制約があること。また、国内需要の変動により海外への供給量が変動すること。このことは継続的な供給責任を果たせず、取引契約には不適當な要因となること。
 - ・相手国の規制に対応するための負担、相手国での製造物責任、副作用等有害事象への対応が必要であること。また、相手国の事前の調査が必要であること。
 - ・海外への安価な提供は、製造コストの負担が大きく、国内提供価格との乖離への国民の理解も得られない恐れのあること。
 - ・情報提供・情報収集のために、海外での拠点、販売網が新たに必要となること。このことは、投資によるコストアップの要因となること。
- 国内製造を行っている日本赤十字社からは、上記国内製造業者から示されたのと同趣旨の課題に加え、以下の課題も示された。
 - ・提供する地域、期間については、人道的見地からの配慮が必要であること。また、長期的使用される製剤の提供期間については、提供を受ける国の自国での生産を考慮した対応が必要であること。
 - ・海外へ提供することについての献血者及び国内患者の理解を得る必要があること。
 - ・原料血漿の確保量が増える場合は献血者のさらなる確保（受け入れ）が必要となること。
- 輸入販売業者からは、諸外国では、自国の献血由来の製品が他国に

供給されその国の人のために役に立っていることについて、献血者は誇りを持って協力していることが表明された。

- 以上の点を踏まえ、WGとしては、連産品として製造され国内に供給されている以上の余剰分については、その血漿分画製剤の供給を受けられない国の医療ニーズを支援する観点から、可能な量の範囲内で期間を区切りながら提供する方策を検討すべきであると考え。なお、このような対応については、その趣旨と内容を情報提供することで、献血者の理解と協力は得られるものと考え。

3. 課題：血漿分画製剤の製造と供給に係る血液事業の安定に向けた方策

WGは、血漿分画製剤の製造をめぐる当面の課題として、血漿分画製剤の供給を担っている各関係者から、販売体制等についてのヒアリングを実施してその現状を整理するとともに、血漿分画製剤の供給に係る血液事業の課題について報告する。

- 日本赤十字社から全国各ブロック及び大阪府における血漿分画製剤の供給の状況と国内自給に向けた販売体制が、献血供給事業団から血漿分画製剤を含む血液製剤の供給の流れと今後の供給体制についての考え方が、(財)化学及血清療法研究所から特約店を経由した販売体制の現状や医療機関に対するMR活動の内容が説明された。
- ヒアリングの内容に基づき、血漿分画製剤の製造から供給にいたる現状をとりまとめたところである。これらは、血液事業の安定化を目指して、今後、血漿分画製剤の供給体制の在り方を議論するための基礎資料として活用が期待される。
- 血漿分画製剤の安定供給確保のための今後の体制を検討する際には、いわゆる「供給一元化」が目指していた理念と現状との間に差があること、すなわち、供給の現場において血漿分画製剤が輸血用血液製剤と同様であるとの意識を持って扱われるのではなく、一般の化学医薬品と一緒にあるいは同様の感覚で扱われている場面が多いことを認識する必要がある。さらに、このことが、国内自給の推進や適正使用の推進の面でも取組が進みにくい状況を生み出しているのならば、昨年12月に「アルブミン製剤及び免疫グロブリン製剤の国内自給推進のための方策に関するワーキンググループ」が提案した中間報告の中の「医療関係者に対する献血由来製剤の意義、国内自給の理念の啓発」にあるように、血漿分画製剤の供給に関係する者の基本的な意識の改善が必要と考えられる。