

厚生労働省医薬食品局血液対策課長 様

日本赤十字社 事業局長

血漿分画製剤の製造体制について（回答）

平成16年2月17日付け事務連絡によりご依頼のありました標記の件について下記のとおり回答いたします。

記

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。

- 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。）
- 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

1) 一部変更承認申請中の製剤

乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子

本製剤の製造工程で使用するウイルス除去膜の孔径を35nmから20nmへ変更し、未知のウイルスを含む全てのウイルスに対してさらに大きなセーフティ・マージンを確保する予定である。本件については、平成15年10月、製造承認事項一部変更承認申請を行っているところであり、承認後、速やかに実施する。

2) 検討中の製剤

抗HBs人免疫グロブリン

本製剤の最終製品には従前より保存剤として極微量のチメロサルが添加されているが、有機水銀による副作用を未然に防止する観点から、平成11年10月5日付け厚生省医薬安全局審査管理課長書簡に従い、予防的措置としてチメロサル無添加の製剤に変更することで、製造承認事項一部変更承認申請を予定しており、承認後、速やかに実施する。

なお、日本赤十字社では、原料血漿とする献血血液を含め全ての献血血液のウイルス安全性を向上させるため、検査目的の献血防止対策の一環として献血受付時の本人

確認を実施することを予定している。その実施にあたっての方法や問題点を把握するため、平成16年春を目途に大都市圏等の血液センターで当該施策を試行的に行う予定としている。

また、現在、全ての献血血液について実施しているHBV、HCV及びHIVの核酸増幅検査（NAT）において検体プール数を50から20へ変更することにより検出感度の向上を図り、当該ウイルスに汚染された血液を原料血漿から極力排除する方針である。

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

日本赤十字社で既に製造している製剤は「人血清アルブミン」、「乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子」及び「抗HBs人免疫グロブリン」であり、今後とも国内自給率の向上を目指し、また、安定供給を維持しながら製造を行っていく予定である。

なお、「人免疫グロブリン」及び「乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン」については、当該製剤によるウイルス感染報告はないが製造工程に特別のウイルス除去・不活化工程を採用していないこと、また、その需要が極めて限定されていることから、現在、製造を中止しているところである。

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

該当製剤なし。

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

該当製剤なし。

4) 検討中の製剤の種類及びその検討状況

新たに製造を予定している製剤としては、二重のウイルス不活化処理を行っている、「乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン」より適応範囲の広い静注用免疫グロブリン製剤である「pH4処理酸性人免疫グロブリン」がある。本製剤については、現在、米国原料から製造した製剤が国内において輸入販売されているところであるが、国内自給に貢献するため、平成14年10月、日本赤十字社は米国バイエル・コーポレー

ションと技術移転契約を締結したところである。平成18年度を目途として日本赤十字社が国内献血血液を原料とした製品を製造し供給を開始する予定である。

また、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、国内自給の達成が迅速に求められる製剤、また、製造元が一社に限定される等、危機管理上の対応を行うべき製剤については、今後、国の指導の下、血液事業専門家等の意見を伺いながら、日本赤十字社として検討する必要があると認識しているところである。

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

現在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については、特許料や製造費用等についてあまりにも不確定要素が多く、現時点で本設問に回答することは困難である。

なお、当該製剤の製造方法等が特許で保護されている場合や当該製剤の国内使用患者が極端に少ない場合などについては、特許利用権の取得や製造設備の整備の際に国による特段の措置を必要とすることもあると考える。また、抗D(Rho)及び抗破傷風等の特殊免疫グロブリンについては、当該製剤の原料血漿を国内献血によって確保する手法を別途考慮する必要があると思われる。

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

現に日本赤十字社が製造している製剤は「抗HBs人免疫グロブリン」である。本製剤の原料となる抗HBs抗体価の特に高い血液は、献血血液について血清学的検査を実施する際、併せて当該製剤原料検出用HBs抗体検査を行い選別して得ている。また、必要に応じて献血登録者のうち抗HBs抗体価の特に高い方に献血への協力をお願いしている。

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Ⅷ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

該当製剤なし。また、今後、新たに製造又は輸入を予定しているものはない。

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。

1) 収支状況

平成14年度においては、遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤の一時輸入停止に伴い、日本赤十字社の第Ⅷ因子製剤への需要が急増したことから、血漿分画センターの収入は143.0億円、支出は132.5億円となり、次期への繰越金10.5億円が計上された。本繰越金は平成18年度に製造・供給が予定されている「pH4処理酸性人免疫グロブリン」の製造設備の整備に投資する予定である。

2) 将来展望

前項で述べた「pH4処理酸性人免疫グロブリン」の製造へ着手することに伴う経費増により一時的な収支の悪化はあるものの、平成14年度の供給状況が維持されるならば、平成19年度以降においては安定した事業運営に支障を来すことのない収支状況が見込まれると思われる。

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。

平成14年度の国内献血による原料血漿の確保量は目標の108万Lを十分達成している。しかし、国内自給が強く求められているアルブミン製剤については、輸入製剤を使用する医療機関が未だに多いことから、国内献血由来の原料血漿からは68万

し相当（平成14年）が製造されたに過ぎない。平成15年7月、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」が施行されたことを踏まえ、国内自給を目指して、国内献血由来の血漿分画製剤が国内の医療機関において優先して使用されるよう適切な施策を講じることが必要である。

一方、血液凝固第Ⅷ因子製剤については、遺伝子組換え型製剤の使用割合が急速に増加している状況である。平成13年3月に遺伝子組換え型製剤が突然、輸入停止となった事態を踏まえ、遺伝子組換え型第Ⅷ因子製剤の主要な製造業者が世界で2社しか存在しない状況を鑑みれば、国内献血由来の第Ⅷ因子製剤の供給を維持することが重要であり、我が国において第Ⅷ因子製剤の安定供給を確保する特段の措置が講じられるべきである。

以上