

トロンビンの供給停止について

1. 経緯

- トロンビンは、通常の結紮によって止血困難な小血管、毛細血管及び実質臓器からの出血（例えば外傷に伴う出血、手術中の出血、骨性出血、膀胱出血、抜歯後の出血、鼻出血及び上部消化管からの出血など）に効能・効果がある製剤である。

国内3社（JB、日本製薬、化血研）が製造し、平成27年度の供給本数（10000単位換算）は約2.5万本、売上高は約37百万円（薬価ベース）。

- 今般、一般社団法人日本血液製剤機構（JB）より、トロンビンについて供給停止としたいとの相談があった。供給停止の理由としては、
 - ・ トロンビン製剤には、ヒト由来製剤とウシ由来製剤があるが、トロンビン市場そのものの減少傾向が続き、この10年で60%以下（2006年：190億単位→2015年：110億単位）になっており、特にトロンビン市場におけるヒト由来製剤のシェアは約2%と小さくなっていること（約2%のシェアのうち、JBのシェアが約8～9割を占める）、
 - ・ 剤型が分包で無菌性の担保が必要である本製剤は、専用の設備での製造を行っており、少量生産も相まって不採算の状況であり、今後の設備更新などが難しい状況であること、
 があげられ、このような状況の中、本剤は市場の大半を占めるウシ由来製剤で代替できると考え、販売中止手続きに入りたいとのことであった。
- なお、ウシ由来製剤を製造販売しているメーカーに、代替品として紹介することを了解いただいているとのことである。
- また、医療現場への影響を考慮し関係学会に事前に相談したところ、各学会からはご理解をいただいたとのことである。
- ウシ由来製剤の添付文書において、重大な副作用の項目に「抗ウシ・トロンビン抗体及び抗第Ⅴ因子抗体を生じ凝固異常あるいは異常出血が認められたとの報告があるので、このような場合には投与を中止すること。」との記載があるが、2000年以降の文献・学会報告において、国内における同症例の報告は2例あり、2例とも重篤な出血はなく自然経過で改善されている。また、発現頻度は推定0.00012%である。

- JBからの相談を受け、他の国内2社（日本製薬、化血研）に問い合わせたところ、供給停止に関して異論はないとのことであった。

2. 対応案

- 国内のトロンビン市場におけるヒト由来製剤のシェアが小さくなっておりウシ由来製剤で代替可能と考えられること、不採算の状況であること、関係学会にご理解いただいたこと、ウシ由来製剤特有の副作用について報告事例や発現頻度から問題は生じないと考えられることから、トロンビンについて供給停止に向けた手続きを進める。
- 原料血漿の有効利用という観点からは、各社において、有効利用のための新製品の研究開発に取り組む。
- 代替品のない他製剤の製造工程においてトロンビンを使用している現状や、危機管理上の観点（ウシ由来製剤に重篤な副作用が発生するようなケース）から、承認を整理することについては、別途慎重に検討を行う。
なお、ウシ由来製剤の副作用について注意深く情報収集を継続し、緊急時に供給できるように、今後、適切にフォローアップを行う予定。

（参考）今後の予定

