

血液事業部会等で出されたご意見①

- ウシ由来製剤がほとんどのシェアを占めるようになった理由
 - ・ ヒト由来製剤は、特定生物由来製品に指定され、使用にあたり患者への説明や記録の保存が必要。
 - ・ ウシ由来製剤のうち多くのシェアを占める製剤は液剤(ソフトボトル)であり、凍結乾燥製剤(粉末)のヒト由来製剤と比較して、生理食塩水に溶解させるといった手間が不要。

● ヒト由来製剤とウシ由来製剤のコスト(参考資料①参照)

<主なヒト由来製剤の薬価>

献血ロンビン経口・外用1万単位「JB」(JB)	1,378.00円
献血ロンビン経口・外用剤1万(日本製薬)	1,315.20円
献血ロンビン経口・外用1万「化血研」(化血研)	1,357.20円

<主なウシ由来製剤の薬価>

ロンビン液モチダ ソフトボトル1万(持田製薬)	1,363.70円
ロンビン経口・外用剤1万「F」(富士製薬工業)	1,196.70円

血液事業部会等で出されたご意見②

- 体外診断薬、医療機器、再生医療分野等におけるトロンビンの需要
(参考資料②参照)
 - ・ ヒト由来製剤の多くは体外診断薬の原料に使用されている。体外診断薬メーカーとは、ウシ由来製剤を使用することで調整済み。
 - ・ 医療機器に関しては、外科手術での局所止血材としてヒトトロンビンが使われている例がある(海外非献血由来)。
 - ・ 再生医療分野に関しては適応外の使用であるため、これを理由に承認や薬価の維持を検討することは適切ではないと考える。なお、他製剤の製造工程にトロンビンを使用する国内メーカーがあり、当該メーカーは、当分は承認を維持した上で他製剤用にトロンビンを製造する予定。また、他社においても、トロンビンを使用した製剤の開発を進める予定であることから、トロンビンの製造体制が維持されることで、再生医療分野での需要に対応出来ると考える。

- 「薬価削除に向けた手続き」は少し早すぎるのではないか
 - ・ 国内メーカーは、他製剤用にトロンビンを製造する、トロンビンを使用した製剤の開発を進めるといった取組を行う。
トロンビンの製造体制が維持されることで、ウシ由来製剤に問題が発生した場合等に、ヒト由来製剤を供給する体制を確保しておくことが出来ると考える。

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

5月31日	血液事業部会運営委員会
6月8日	血液事業部会
	供給停止に向けた手続き
↓	
12月	血液事業部会に諮り、平成28年度を以て供給停止を決定。平成29年度の需給計画からトロンビンを削除するとともに、薬価削除に向けた手続きを行う