

# アルブミン製剤及び免疫グロブリン製剤の国内自給の推進に向けた方策の検討

ワーキンググループからの中間報告

## ○ワーキンググループ（WG）設置の目的

平成15年7月に施行された「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」（いわゆる「血液法」）では、その基本理念として、倫理性、国際的公平性等の観点から、血液製剤については、国内自給（国内で使用される血液製剤が、原則として国内で行われる献血によって得られた血液を原料として製造されること）が確保されることを基本とするとともに、安定的に供給されるようにしなければならないことが規定されている。また、この血液法に基づき定めた基本方針において、輸血用血液製剤については昭和49年以降国内自給を達成し、また、血液凝固因子製剤については遺伝子組換え製剤を除き平成14年の時点で国内自給を達成しているが、免疫グロブリン製剤及びアルブミン製剤についても平成20年を目途に国内自給の達成を目指すものとされている。

血液製剤の国内自給の推進に向けた取組みに関しては、平成14年8月から開催されている「<sup>しやう</sup>血漿分画製剤の製造体制の在り方に関する検討会」（以下「検討会」と略す。）において、血液事業に係る新たな法的枠組みの構築にあわせて、<sup>しやう</sup>血漿分画製剤が国民の献血により得られた血液を原料とするものであることを踏まえ、今後の製造体制の在り方について検討を行っている。検討会では、<sup>しやう</sup>血漿分画製剤全般にわたって、国内自給推進に資する製造体制の課題と方策の検討が行われてきたが、平成17年12月に開催された検討会において、当面の課題である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論点に特化して専門的見地から具体的な方策の検討を進めるために、検討会の下にワーキンググループを設置することとされた。

## ○ワーキンググループ（WG）における検討の経緯

□ 当ワーキンググループは、基本方針において免疫グロブリン製剤及びアルブミン製剤についても平成20年を目途に国内自給の達成を目指すものとされていることを踏まえ、当面の課題である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具体的方策について平成18年3月に検討を開始した。ワーキンググループは平成18年10月までの5回にわたる検討の中で、国内製造業者、輸入販売業者、医療関係者からのヒアリング

を実施しながら、今般、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に向けた当面の方策についての検討会への中間的な報告を取りまとめた。

## ○血液法に基づく基本理念の確認と当面の論点

新たな血液法では、血液事業に係る法制定における基本理念として、血液製剤の安全性の向上、国内自給の確保、適正使用の推進、施策の策定・実施に当たっての公正の確保と透明性の向上が法律に明記されている。この主旨はアルブミン製剤及び免疫グロブリン製剤（以下、「アルブミン製剤等」と言う。）についても適用されていることから、当ワーキンググループでの検討に当たっては、以下の4点を確認した上で、議論を開始した。

1. アルブミン製剤等に係る安全性の向上
2. 献血によるアルブミン製剤等の国内自給の確保
3. アルブミン製剤等の適正使用の推進
4. アルブミン製剤等の製造に係る施策の策定及び実施にあたっての公正の確保及び透明性の向上

また、検討会における平成14年8月から平成17年12月までの意見やヒアリングの内容等を踏まえ、ワーキンググループの当面の論点として、以下の4項目を掲げて、議論を開始した。

1. 適正使用の推進は図られているか。
2. 国内献血由来製品に関する関係者の理解、役割の認識は進んでいるか。
3. 国内献血由来原料<sup>しやう</sup>血漿を使用した生産はどうあるべきか。
4. 血液製剤代替医薬品の開発と実用化に向けてどのように対応していくべきか。

## ○アルブミン製剤等の適正使用の推進に向けたこれまでの取組み

血液製剤の使用適正化については、「血液製剤の使用指針」や「輸血療法の実施に関する指針」により、血液製剤の適応基準、輸血効果の評価判定法などを示して合理的かつ適正な輸血の実施が進められてきた。

アルブミン製剤については、昭和61年に新鮮凍結<sup>しやう</sup>血漿、赤血球濃厚液とともに、血液事業検討委員会の血液製剤使用適正化小委員会において各製剤毎の使用基準が示され、以来、それらの改定が行われてきた。平成17

年に現在の指針に改定されたが、その中で、アルブミン製剤（ヒト血清アルブミン及び加熱人血漿たん白）が低栄養状態への蛋白質源の補給や検査値の補正のみの目的でいまだにしばしば用いられていることから、このような合理性に乏しく根拠の明確でない使用は適応にならないことが明示されている。また、適正使用の指針の中では、アルブミン製剤の国内自給の推進に向けて、アルブミンの適応をより適切に行うことが重要である旨も言及されている。

一方、免疫グロブリン製剤については、現在のところ、適正使用に向けた使用指針の検討が続けられている。

### ○アルブミン製剤等の国内自給の状況

アルブミン製剤及び免疫グロブリン製剤の国内自給率は、適正使用の推進による総供給量の減少の影響、国内献血由来製剤の供給の増加等により、両製剤ともに上昇の基調にあり、平成14年の血液法の成立もあって、平成17年には、アルブミン製剤で54%、免疫グロブリン製剤で89%となっている。

このことは、アルブミン製剤についての供給状況を原料血漿換算量で見ると、総供給量は平成15年度の174万L相当から平成17年度には165万L相当に減少したものの、国内献血由来製品の製造量はそれぞれ83万L相当から89万L相当へ増加している。しかしながら、国内献血由来製品の使用が思うほど伸びずに一時的に在庫が増えたことなどが要因となって、原料血漿確保量は平成15年度の103万Lから平成17年度は95万Lへと下がっており、近年の献血者数の動向が原料血漿確保量に影響があることも留意が必要となる。

一方、国内製造業者（4社）によるアルブミン製剤の製造能力は、これまでも合計129万L相当分が保有されていることから、国内献血由来製剤の需要が増えれば、製造施設の設備を増設せずに現在の製造体制のままだもアルブミン製剤の製造量を増やすことは可能であり、また、そのためには、現在の献血確保目標量を大幅に増やさなくても、原料血漿確保量を増やしていくことで国内献血由来製品を増産することは可能な状況にあると考えられる。

なお、今後の国内自給の推進に向けては、アルブミン製剤については、わが国での適正使用量の推計や諸外国

の状況を勘案すると、適正使用の一層の推進によって国内需要と総供給量がさらに減少するであろうことが予想される一方で、アルブミン製剤の需要に応じた安定供給を確保するためには、国内献血由来原料血漿を用いて製造される製品の製造・供給量を現状よりさらに増やしていく方が重要と考えられる。

さらに、現在、遺伝子組換えアルブミン製剤が血漿由来製剤に代替する製剤として、高張製剤と等張製剤がともに開発中である。新たな遺伝子組換え製剤の安全性確保のためには、市販後の安全対策も重要ではないかと考えられるなど、今後の動向には不確定な要素が多いものの、遺伝子組換え製剤が実用化されれば、アルブミン製剤の国内需要の一部を充足することによって、血漿由来製剤の国内自給率の向上にも寄与するものと考えられる。

一方、免疫グロブリン製剤については、平成17年度の総供給量は原料血漿換算で97万L相当であり、国内製造企業が現在保有する製造能力、平成18年度に外国企業からの技術移転によって国内生産が開始される製剤があることを勘案すると、現状の製造能力で対応は可能と考えられる。

### ○アルブミン製剤及び免疫グロブリン製剤の連産品製造体制とその需給の収支構造の持つ課題

血漿分画製剤は、石油化学工業製品と同様に、連産品（同一原料から同一工程において生産される異種の製品であって、相互に主・副を明確に区別できないもの）であり、同一の原料血漿から複数の分画成分を順次抽出して製造されるものである。従って、血漿分画製剤の製造体制においては、特定の成分の製品化における収益性だけでなく、同一原料血漿から製造される連産品全体での収支構造が製造業者の事業の安定性の面において重要となる。

わが国の血漿分画製剤の需要は、これまでの供給状況を原料血漿量換算で見ると、アルブミン製剤の需要が免疫グロブリン製剤の需要を上回っている状況が続いてきている。すなわち、国内の免疫グロブリン製剤の需要を賄うために確保される原料血漿量だけでは、現在のアルブミン製剤の需要を賄うことができない。このため、次のような構造となっている。

① 国内事業者は主として免疫グロブリン製剤の供給に必要な原料血漿量を確保し、その範囲内でアルブミン製剤を製造しているため、アルブミン製剤の需要（原料血漿換算で165万L相当）に届かない分に相当するアルブミン製剤（原料血漿換算で約76万L相当）が輸入製剤で供給されている状況にある。

② 仮に、アルブミン製剤の国内需要を全て満たす量の原料血漿を確保して製造した場合には、免疫グロブリン製剤の需要が現在のレベルにあるとすると、その国内需要を大幅に上回る分の原料血漿画分が余ることとなり、製造業者には大きな経済的損失となる等、事業として成り立たなくなると考えられる。

③ また、アルブミン製剤の国内事業者による現在の製造能力（原料血漿換算で約129万L相当）は、それを最大限に利用しても現在の国内需要に不足する一方で、相応する原料血漿を免疫グロブリン製剤の製造に回した場合には免疫グロブリン製剤の製造量は過剰となる。

アルブミン製剤の適正使用の推進によって需要の総量は減少傾向にあるが、その中で輸入製剤が供給されていることにより、国内事業者は採算性を維持しながら事業運営を行っている現状にあることも留意しなければならない。すなわち、アルブミン製剤等の国内自給推進の方策を考えるに当たっては、血漿分画製剤が連産品の製造体制にあることを考慮して、製造量のバランスによる影響を受ける生産性や収支構造を考える必要がある。

以上のことから、アルブミン製剤及び免疫グロブリン製剤の需要に当面は現状から特に大きな変化がないとすると、これら連産品の需給構造からみた場合、将来にわたって持続可能な血漿分画事業であるための製造体制の課題は以下のように挙げることができる。

① 免疫グロブリン製剤の需要を超える分に相当するアルブミン製剤はどのように補うか。

② アルブミン製剤の現在の製造能力（キャパシティー）いっぱいまで生産しても、なお不足する分はどのように補うか。

③ 仮に、アルブミン製剤の国内需要に併せたレベルにまで施設を拡充して生産体制を揚げたとしたときには、余剰となる免疫グロブリン製剤製造用の画分についてはどのように対処すべきか。

④ 免疫グロブリン製剤製造用の画分が余剰となった場合、あるいは逆にアルブミン製剤製造用の画分が余剰となった場合に、これらの海外への提供などの方策が考えられるか。

#### ○アルブミン製剤等の国内自給の推進に向けた具体的方策（ワーキンググループからの提案）

アルブミン製剤及び免疫グロブリン製剤の国内自給率が平成17年でそれぞれ54%、89%である状況に加え、免疫グロブリン製剤については、輸入企業から日本赤十字社に対する技術移転によって国内献血由来の原料血漿からの製造に切り替えられる製品があることを勘案し、当ワーキンググループにおいての国内自給の推進に向けた方策の検討は、主としてアルブミン製剤を念頭に討議された。

討議された具体的方策は以下のとおり列挙される。

##### 1. 主として医療における使用者側での方策

###### (1) アルブミン製剤の適正使用の一層の推進

- ・ガイドラインの全国的な普及啓発
- ・アルブミンの適正使用を含めた輸血管理料の普及啓発
- ・遺伝子組換え製剤に関する医療関係者への情報提供

###### (2) 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

- ・使用量予測と供給可能量の試算
- ・事例の収集等を通じた輸血管理料の普及啓発
- ・国内献血由来製品使用医療機関の調査
- ・医療機関における組織的な取組み（血液製剤への理解の促進等）
- ・合同輸血療法委員会（都道府県単位）を活用した地域毎の取組み
- ・関係各学会における国内献血由来製品の理解促進等の活動

###### (3) 患者への情報提供の充実

- ・インフォームドコンセントの取得に際しての説明内容等の工夫
- ・献血由来の血液製剤についての医療関係者による患者へのわかりやすい情報提供

##### 2. 主として医療に提供する製造者側での方策

###### (1) 国内献血由来原料血漿を使用した生産の増大

- ・国内献血由来製品の規格（例：アルブミンの等張製剤）の品揃え
- ・連産品を含めた各種製剤の収率アップ、コストダウン、コスト分散、国内未使用分の外国での利用による生産性と収益性の向上
- ・免疫グロブリン製剤の効能追加等を通じた、連産品であるアルブミン製剤との収益性の向上
- ・遺伝子組換え製剤の導入による血漿由来連産品間のバランス適正化
- ・国内企業による技術導入、受託製造等による国内生産品の開発
- ・外国事業者による国内献血由来原料血漿を使用した生産（外国事業者が国内に製造施設を持つ場合、又は、外国事業者が国外の製造施設を利用して一旦輸出された国内原料血漿を使用して製造し製品を再輸入する場合）
- ・外国事業者から国内事業者への技術移転・技術協力（アライアンス）

## (2) 医療関係者等に対する献血由来製剤の情報提供

- ・医療関係者各位等における血液製剤（原料血漿の確保、製剤の製造過程、安全対策、コスト等）の理解促進への取り組み

## ○関係主体それぞれにおける具体的取り組みについて

アルブミン製剤等の国内自給の推進に向けた具体的な方策を検討し実施していくに当たっては、血液事業の関係主体である国、地方公共団体（都道府県、市町村、特別区）、日本赤十字社、製造業者等（製造、輸入、販売に係る国内外の企業）、医療関係者が、血液法における国内自給の基本理念を踏まえて、それぞれ主体的に取り組み、また、相互に連携と協力を図りながら、具体的な方策に着実に取り組んでいくことが重要である。

例えば、東京都においては、血液製剤の適正使用推進に向けた評価指標を設定して都内の医療機関にアンケート調査を実施しているが、その中で「アルブミン製剤の国内献血由来製品の使用割合（g換算）」を調査している。また、都内の医療機関に対して輸血療法委員会の設置と運営について呼びかけたり、輸血療法研究会を献血功労者の表彰と併せて開催して開かれた運営をするなどの工夫も行われている。このような地方公共団体の主体

的な取り組みや、その成果を他の関係者と共有して施策の連携につなげることなども、効果的な方策を検討する上で重要と考えられる。

また、医療関係者や患者に国内献血由来製品の意義、国内自給の理念についての理解を得る際には、献血の実施状況、国内献血由来製品の製造・供給体制、血液製剤のコスト構造、血液製剤の安全対策など、献血から医療機関に血液製剤が供給されるまでの流れについての理解を得ること、さらには献血による血液事業の重要性について再認識することが重要であり、企業からの情報提供や説明を含め、広く関係者の日頃からの活動が期待される。

さらに、全国各地の医療関係者の理解を進めてアルブミン製剤をはじめとした血液製剤の適正使用と国内献血由来製品の使用に向けた取り組みに繋げていくためには、個々の医療機関における組織的な取り組みのみならず、各地域毎に医療関係者が情報を共有して取り組める場や、全国的な活動に繋げられる医療関係学会の側からの専門的なイニシアティブが期待される。例えば、国が今年度から開始した都道府県単位での合同輸血療法委員会の活動支援では、地方自治体あるいは都道府県血液センターが中心となって地域における血液製剤の適正使用を目指した先進的な取組が収集され、各医療機関へもフィードバックされる仕組みを提供している。また、日本輸血・細胞治療学会では、I&A委員会の活動として、各医療機関においてよりよい輸血療法を行うための客観的なチェックシステムを提唱し、具体的な助言を行っている。

とりわけ、輸血医療に主体的に取り組んできている輸血関係学会のこれまでの取り組みのみならず、内科系、外科系をはじめとした関係学会においても、国内献血由来製剤の意義やその倫理性への理解を広げ、各学会を通じた活動や医療機関内における連携の強化に繋げていくことも重要と考えられる。

なお、医療を受ける患者等も含め、アルブミン製剤、免疫グロブリン製剤に接する機会のある者及びその関係者においては、血液法に規定されている責務規定、すなわち献血の推進、血液製剤の安全性の向上と安定供給の確保、血液製剤の適正な使用等といった主旨にとどまらず、血液法の基本理念、基本方針も踏まえ、それぞれの立場における役割を認識して取り組んでいくことが必要

であり、関係者間における意思疎通、情報交換、連携・協力等を図りながら取組んでいくことが期待される。

### ○アルブミン製剤等の国内自給の推進に向けた中長期的課題

今回、ワーキンググループがアルブミン製剤及び免疫グロブリン製剤の国内自給の推進に向けた当面の方策として、いくつかの具体的な提案を挙げてとりまとめたが、これらの議論に関連して、ワーキンググループでは今後の国内自給体制の整備に向けての中長期的課題についても意見が交わされた。

具体的には以下の点についての意見が述べられた。

- 日本赤十字社の血液事業の安定化（製造コスト削減、安定供給等）
- 献血による血液事業の重要性の再認識
- 献血・輸血に関する医療関係者への教育の充実
- 医療機能評価における評価指標化
- 免疫グロブリンの使用動向の注視
- 特殊免疫グロブリン製剤への対応
- 遺伝子組換えアルブミン製剤導入後の状況に応じた対応
- 国内献血由来血漿分画製剤の海外への提供

なお、今後、検討会においては、当面の方策とともに中長期的課題についても議論されると考えられるが、検討会における議論に応じて、今後の状況の分析やこれらの中長期的課題も含めたさらなる課題についての具体的な検討をワーキンググループにおいて行うことも想定しておくこととする。

（参考1）アルブミン製剤の適正使用（使用指針の要約から抜粋）

#### □目的

急性の低蛋白血症に基づく病態、また他の治療法では管理が困難な慢性低蛋白血症による病態に対して、アルブミンを補充することにより一時的な病態の改善を図るために使用する。

#### □使用指針

- 1) 出血性ショック等
- 2) 人工心肺を使用する手術
- 3) 肝硬変に伴う難治性腹水に対する治療

- 4) 難治性の浮腫、肺水腫を伴うネフローゼ症候群
- 5) 循環動態が不安定な血液透析等の体外循環施行時
- 6) 凝固因子の補充を必要としない治療的血漿交換療法
- 7) 重症熱傷
- 8) 低蛋白血症に起因する肺水腫あるいは著名な浮腫が認められる場合
- 9) 循環血漿量の著名な減少を伴う急性膵炎など

#### □投与量

投与量の算定には下記の計算式を用いる。このようにして得られたアルブミン量を患者の病状に応じて、通常2～3日で分割投与する。

必要投与量(g) = 期待上昇濃度(g/dL) × 循環血漿量(dL) × 25ただし、期待上昇濃度は期待値と実測値の差、循環血漿量は0.4dL/kg、投与アルブミンの血管内回収率は4/10(40%)とする。

#### □不適切な使用

- 1) 蛋白質源としての栄養補給
- 2) 脳虚血
- 3) 単なる血清アルブミン濃度の維持
- 4) 末期患者への投与

#### □使用上の注意点

- 1) ナトリウム含有量
- 2) 肺水腫、心不全
- 3) 血圧低下
- 4) 利尿
- 5) アルブミン合成能の低下

（参考2）血漿分画製剤の国内自給に関する規定

「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」

（昭和31年法律第160号、以下「血液法」という。）

#### □基本理念（血液法第三条）

2 血液製剤は、国内自給（国内で使用される血液製剤が原則として国内で行われる献血により得られた血液を原料として製造されることをいう。以下同じ。）が確保されることを基本とするとともに、安定的に供給されるようにしなければならない。

#### □国の責務（血液法第四条）

2 国は、血液製剤に関し、国内自給が確保されることとなるように、献血に関する国民の理解及び協力を得

るための教育及び啓発、血液製剤の適正な使用の推進に関する施策の策定及び実施その他の必要な措置を講ずるよう努めなければならない。

#### □基本方針（血液法第九条）

厚生労働大臣は、血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保を図るための基本的な方針（以下「基本方針」という。）を定めるものとする。

2 基本方針は、次に掲げる事項について定めるものとする。

（中略）

三 血液製剤に関し国内自給が確保されるための方策に関する事項

「血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保を図るための基本的な方針」（平成15年5月19日厚生労働省告示第207号）

第一 血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保に関する基本的な方向

一 基本的な考え方

2 国内自給原則、安定供給の確保

- ・法第三条第二項において血液製剤の国内自給が確保されることを基本とすることが規定されているとおり、倫理性、国際的公平性等の観点に立脚し、国内で使用される血液製剤が、原則として国内で行われる献血により得られた血液を原料として製造され、海外の血液に依存しなくても済む体制を構築すべきである。このため、中期的な需給見通しに基づき、医療需要に応えられる血液製剤の供給を献血により確保する必要がある。

第三 血液製剤に関し国内自給が確保されるための方策に関する事項

一 血液製剤の国内自給の確保・達成について

- ・血液製剤のうち、輸血用血液製剤については、昭和四十九年以降、国内自給を達成している。

また、血漿分画製剤のうち血液凝固第Ⅷ因子製剤（遺伝子組換え製剤を除く。）及び血液凝固第Ⅸ因子製剤（複合体を除く。）は、平成十四年現在、国内自給を達成している。（以下略）

- ・しかし、免疫グロブリン製剤及びアルブミン製剤の自給率は、それぞれ同年において八十三・三パーセント及び三十六・四パーセントである。これらにつ

いても、平成二十年を目途に、国内自給の達成を目指すものとする。

二 国内自給を確保・達成するための基本的な考え方

- ・血液事業に関わる者は、血液製剤の国内自給を確保・達成するため、国内の需要を満たすために必要な献血量を確保し、あわせて、確保された原料血漿がすべて有効に利用され、血液製剤として国内に供給されるよう体制を整備するとともに、血液製剤の適正使用を推進することが必要である。

三 献血量の確保について

- ・国、地方公共団体及び採血事業者は、（中略）計画的な献血の推進に努め、血液製剤の国内自給を確保・達成するための体制を整備する必要がある。

四 血液製剤の国内供給について

- ・国、採血事業者及び製造業者は、（中略）国内の献血に由来する原料血漿がすべて有効に利用され、血液製剤として国内に供給されるよう、血液製剤の国内自給に向けた製造及び供給のための体制を整備する必要がある。
- ・このため、採血事業者及び製造業者は、採血から製造及び供給に至るすべての段階において、事業の最大限の効率化及び合理化を図ることにより、献血より得られた血液を有効に利用し、医療需要に応じて過不足なく供給することが必要である。
- ・また、国は、国内自給を推進するに当たって、（中略）血液事業に関わる者の意見を十分踏まえるとともに、遺伝子組換えアルブミン製剤の開発状況並びに国内の献血に由来する血液製剤及び輸入される血液製剤の供給をめぐる動向等も十分に考慮するものとする。

五 血液製剤の適正使用について

- ・（中略）国は、血液製剤の適正使用や輸血療法の実施等に関する指針を医療機関に示してきたところであるが、医療機関における血液製剤の使用状況について定期的に評価を行うなど、適正使用の推進のためのより効果的な方法を検討するものとする。