

血漿分画製剤産業ビジョン

2017

～グローバル化と安定供給体制の基盤強化への取り組み～

欧州製薬団体連合会

平成 29 年 3 月

内容

第1章 血漿分画製剤産業ビジョン 2017 策定の目的・・・・・・・・・・ 3p

第2章 血漿分画製剤に関わる法規制・・・・・・・・・・ 4p-11p

- 1) 血液法
- 2) 輸出貿易管理令
- 3) 薬機法

第3章 血漿分画製剤産業の現状と課題・・・・・・・・・・ 11p-26p

- 1) 血漿分画製剤産業の現状
- 2) 市場を構成する企業について
- 3) 市場規模
- 4) 血漿分画製剤産業の事業構造
- 5) 研究開発、新薬上市の現状
- 6) 国内献血体制と原料血漿の確保

第4章 血漿分画製剤産業の Global 化と基盤強化策の概要・・・・・・・・・・ 26p-36p

- 1) 血漿分画製剤企業の将来像
- 2) 7 項目の基本政策
 - ① 安定供給リスクが顕在化した「代替品のない製剤」の複数品目化
 - ② 国内自給力を確保するための原料血漿調達体制
 - ③ 国内自給力を確保するための製造供給体制
 - ④ 分画製剤の製造技術の向上と受託生産体制の構築
 - ⑤ 原料血漿の有効利用と国際貢献
 - ⑥ 血液事業の運営形態等の見直し、官民の推進体制
 - ⑦ 分画製剤事業の特性に応じた新たな薬価制度の導入

第1章 血漿分画製剤産業ビジョン 2017 策定の目的

- 欧州製薬団体連合会（EFPIA Japan）は「日本における血漿分画製剤事業の在り方」として 2011 年 9 月に提言書を厚生労働省医薬・生活衛生局血液対策課、薬事・食品衛生審議会の血液事業部会に提出し、日本の血漿分画製剤事業が目指すべき方向性を示した。（資料 1）それから 5 年経過し、この間にパンデミックインフルエンザの国内流行、東日本大震災等の天災や国内分画製剤事業者による薬害 C 型肝炎問題、国内血漿分画製剤企業数社の GMP 違反による業務停止処分、更に国内ワクチン・分画製剤企業による深刻な GMP 違反等があり、その度に安定供給リスクが顕在化し、血液事業部会で対応策が議論されてきた。我々は 2011 年の提言書でこれらのリスクを想定した対応を示してきたが、今日に至るまで具体的に議論されることはなかった。
- しかし、2015 年 12 月に厚生労働省は本省内で事務次官を含め関係する部局をメンバーとして「ワクチン・血液製剤産業タスクフォース」を組織し、両産業の在り方や産業基盤強化策、ガバナンス等をゼロベースから見直す方針を示し、2016 年 10 月に「顧問からの提言」として、その方向性を示した。（資料 2）この提言では「安定供給体制の確保」と「国民が安全で有用性の高い製剤にいつでもアクセスできる環境の構築」を目指し、血液製剤の領域に関しては、血液製剤産業基盤の強化を図る観点から「産業基盤強化と Global 化」、「原料血漿の安定的確保策としての献血制度の在り方」、「研究開発の推進」、「Global ハーモナイゼーションによる最新の医療にアクセスできる血漿分画製剤や血液代替製剤の承認制度」等に関連する政策の必要性を示した。これらの多くは過去から EFPIA Japan が提言してきた政策と一致する。更に「顧問からの提言」は血液製剤産業ビジョンの早期作成も求めている。我々は厚生労働省が作成する血液製剤産業ビジョンに本ビジョンが反映され、新たな事業モデルの下で政策展開されることを求めるものである。
- また、厚生労働省の「医薬品産業ビジョン 2013」には血液製剤に係る言及がない。これは、医薬品産業としての将来ビジョンが見えないという現状にあることと関連していると考えられる。その理由は、厚生労働省で血液製剤を主管する部署は医薬・生活衛生局血液対策課であるが医薬品産業振興については医政局経済課の所掌業務である。つまり血液製剤産業を規制監督する政策は産業振興の観点から強化が図られなかったことが原因の一つと考えられる。Global 化が急速に進んでいる世界の医薬品産業と同様に血漿分画製剤産業も Global 化が進んでいる。日本の医薬品産業の一翼を担う血液製剤産業は国策事業として推進されながら産業の Global 化の機会を逸してきたと言える。
- 医薬品産業ビジョンは 5 年ごとに改定されるが、「医薬品産業ビジョン 2008」では血液製剤産業についても医薬品産業の一部としての位置付けで言及されていたが 2013 年度版では削除されたことから、今般、EFPIA Japan は 2011 年 9 月に当局や血液事業部会関係者に提言した「日本における血漿分画製剤事業のあり方」と今回の「顧問からの提言」を踏まえ、厚生労働省、血液事業部会、献血者（国民）、医療関係者、患者（患者会）等の全ての関係者と、血漿分画製剤や血液代替医薬品の必要性、特殊な事業構造について情報を共有し、将来に亘って持続可能な血漿分画製剤産業としての基盤強化と、日本がアジア地域の産業拠点となってリーダーシップを発揮し、アジア新興国への貢献も視野に入れた事業モデルを「血漿分画製剤産業ビジョン 2017」として示した。本ビジョンが厚生労働省が 2015 年 9 月に発表した「医薬品産業強化総合戦略」と関連付けられ、血漿分画製剤産業の強化策として検討されること。更に厚労省が改定作業を進めている「医薬品産業ビジョン 2018」に反映され、産業界の意見を反映した政策として産官学が一体となり具体的に展開されることを強く望むものである。

第2章 血漿分画製剤に関わる法規制

血液製剤は他の医薬品と異なり「薬機法」だけでなく「血液法」及び関連告示の「血液法に係る基本方針」、政令の「輸出貿易管理令」の対象品目注意事項となっている。これらは相互に強く関連付けられており分画製剤産業の事業のあり方に大きな影響を与えている。今回、日本の分画製剤産業政策を検討するにあたり、現在の血液法、薬機法、及び輸出貿易管理令の運用内容を変更すれば、新たな政策展開が可能となる。

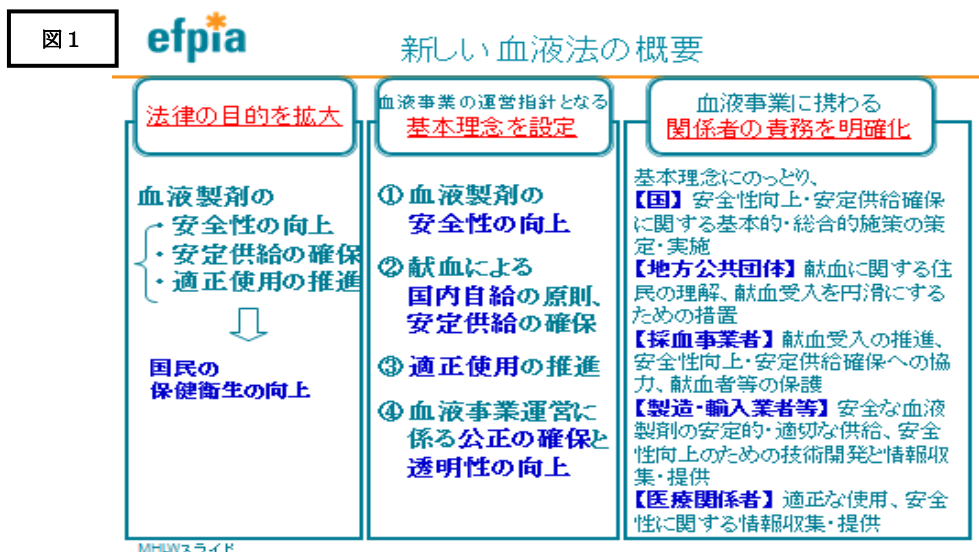
要約

- ① 血液法では基本理念として「国内自給の原則」を掲げており、「国内自給」の定義も明記している。しかし、現実には血液法の「国内自給」とは異なった定義の解釈で、国内事業者の保護の観点から国内自給政策が進められている。
 - ② 更に血液法では血液製剤だけでなく血液製剤と血液代替医薬品（遺伝子組換え製剤等）の需給計画、及び分画製剤用原料血漿価格を薬事・食品衛生審議会の血液事業部会の審議を経て決定することから、国策事業と言われている。
 - ③ 2013年度に改定された「血液法に係る基本方針（告示）」で国内アルブミン製剤の価格競争力強化のために原料血漿価格の引下げが明記され、現在も引下げが継続されている。これはアルブミン製剤の価格競争力の強化のための政策ではなく、国内企業の利益確保策を目的とした経営支援策であるとして、国が主導して Global 企業、輸入製剤との市場競争環境を歪めているとの指摘がある。
 - ④ 昭和 41 年に国会で血漿分画製剤を含む血液製剤の提供がベトナム戦争の際の米国への後方支援に該当する可能性があるとの指摘されたことから、血液製剤は輸出貿易管理令の対象品目となり輸出できなくなった。50 年以上が経過した現在でも、国内自給が達成されていないことを理由に輸出規制が継続されているが、血液製剤が輸出規制の対象となった当初の目的と異なること、更に異なった目的で規制が継続されていることに対し、その是非について国会、関連省庁、業界等で広く議論が行われていない。
 - ⑤ 輸出貿易管理令が継続されたことで、分画製剤の投与を必要とする患者の海外留学、海外赴任等を断念せざるを得ない事例が発生している。この問題は過去から指摘されているが具体的な改善策は議論されていない。
 - ⑥ 過去 5 年間で国内血漿分画製剤関連企業数社の GMP 違反が指摘され当局の処分を受ける等、分画製剤事業者としてのコンプライアンス意識や企業ガバナンスの在り方に関して、問題が指摘されている。
 - ⑦ 国に医薬品産業の一翼を担う血液製剤産業の産業振興や基盤強化の観点から政策推進する部門がない。
- 輸血製剤と分画製剤に関わる法規制は 2 つの法律（血液法、薬機法）と 1 つの関連通知（血液法の基本方針）、1 つの政令（輸出貿易管理令）がある。これらは相互に強く関連付けられており、現在の血液製剤の安全性の根幹を担っているだけでなく産業構造にも大きな影響を与えている。

- 血液製剤には輸血製剤と血漿分画製剤の2種類がある。これら製剤の原料は血液だが、原料となる血液に求められる安全性、製剤として求められる安全性に係る基準、副作用、対象疾患や用途（適応症）、有効期限等は大きく異なるにもかかわらず、審議会等で輸血製剤と分画製剤が同じ血液製剤として議論されることがある。このことは政策議論において混乱を招く一因となっている。
- 血液事業に係る審議会として血液事業部会がある。ここに参考人として参加している日本赤十字社は輸血製剤に関わる専門性はあるが分画製剤や分画製剤産業政策に関して意見を述べることはできないことから、国内外の分画製剤企業や業界団体と国や審議会が分画製剤事業に係る情報を共有し政策に反映する場が必要であるとの意見がある。
- 輸血製剤は日本では唯一、日本赤十字社が運営する献血組織で採血され、それを原料に輸血用に製剤化し日本赤十字の血液センターを通じて全国の医療機関に供給されている。一方、血漿分画製剤は日本赤十字社が採血した献血原料から輸血製剤を製造する工程で生じる原料血漿と分画製剤のために献血採血された原料で製剤化され、他の医療用医薬品と同様に医薬品卸を經由して全国の医療機関に供給されている。民間の国内血漿分画製剤企業の原料血漿は各企業から要請があった必要量に基づき日本赤十字社によって献血採血され、その供給量及び販売価格は年度毎に国の審議会（薬事・食品衛生審議会 血液事業部会）で審議・決定される。（資料3）このように、民間製薬企業の製剤生産量だけでなく原料仕入れ価格も国が決定するという国の法規制の影響を強く受ける事業モデルになっていることから血液事業は国策事業と言われている。

1) 血液法

血液法の基本理念である国内自給の定義の解釈を本来の定義に立ち戻って議論を進めることで、幾つかの規制上の課題が解決される。その結果、新たな事業モデルについて具体的な政策展開が可能となる。



- この法律は血漿分画製剤による薬害 HIV 被害を教訓に 2003 年に施行され、その基本理念は安全性の向上、国内自給の原則と安定供給体制の確保、適正使用の推進、公正の確保及び透明性の

向上の4本柱と国、地方、採血事業者及び製造販売業者の責務を明確にした内容で構成されている。(図1)血液法は国内の血液製剤の安全性の向上に大きく寄与しているが、その他の3つの基本理念に対しては課題が山積していると言わざるを得ない。血液法の基本理念である「国内自給」の定義は「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」と定義されている。これは国内献血を原料にした分画製剤を海外の工場に輸出し製剤化して日本に輸入するという事業モデルが可能である事を意味している。この事業モデルはGlobal企業や国内企業に平等な事業機会を与えることで国内献血の有効利用が図られるとともに産業基盤の強化にも繋がるものである。血液法の「国内自給」の定義に則った政策が推進されていたならば、Global企業の製造拠点が日本に進出、あるいは国内企業が海外に進出する等、日本の血漿分画製剤産業のGlobal化が進んでいたものと想定される。

- しかし、Global企業が日本の献血を海外に持出し海外工場で製剤化して日本に輸入するという事業モデルが進むと資本力の弱い国内企業が弱体化するとして、血液法の「国内自給」を「国内献血を原料に国内企業が製剤化し国内需要を満たす」と解釈するという考え方が当局を含め国内血漿分画製剤事業者で共有され、国内企業の保護策として政策展開されてきた。Global企業が日本の「国内自給」への貢献策を示したとしても、国内献血原料にアクセスできない事業環境下では議論の余地がない。この様に、国内産業や市場の保護政策を継続してきたことで、Global企業は日本が先進国の中で米国に次ぐ世界第2の市場であることを認識しながらも投資対象としなかったことに繋がっている。
- 2012年に審議会の血液事業部会の下で「血漿分画製剤の供給のあり方に関する検討会」が組織され報告書を提出した。その中で、分画製剤の製造原価が高いことと国内アルブミン製剤の価格競争力が無いことを理由に原料血漿価格の引下げを提言した。(資料4)厚生労働省はそれを受けて、省令で血液法に関わる「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(基本方針)」に反映した。基本方針は血液法に係る具体的な施策を示し5年ごとに改定する。次期改定は2018年に予定されており、当局は今回の「顧問からの提言」を本基本方針に反映するとしている。(資料5)
- 前回の2013年度基本方針の改定では、国内アルブミン製剤の国内自給率が向上しない要因として、医療機関のDPC下では薬価の安い輸入製剤と国内製剤の価格差が指摘され、国内アルブミン製剤の価格競争力を高める必要があると明記し、国は日本赤十字社が国内分画製剤事業者に供給する原料血漿価格の引下げを行い、2016年度まで毎年引下げ改訂を実施してきた。(図2)この政策は国が医薬品の公定薬価より大幅な値引き販売を推奨するということになり、適正な市場価格での取引を推奨する国の方針と矛盾する。外資業界団体は国内アルブミン製剤の販売シェアが向上しない主な理由が薬価や販売価格だけでなく、各企業の事業戦略の結果であると指摘している。詳細な市場データを確認すれば、単に国内原料血漿価格の値下げが国内アルブミン製剤のシェア拡大に繋がらないことは容易に理解できる。原料血漿価格の引下げ後も国内アルブミン製剤の市場シェアは低下し続けている。(図3)本政策は国が市場の競争環境に関与し公正な競争を阻害している、あるいは国が民間国内分画製剤事業者の経営支援を行うものである、と指摘する声もある。

図 2

efpia 原料血漿価格と主要製剤薬価低下率の推移

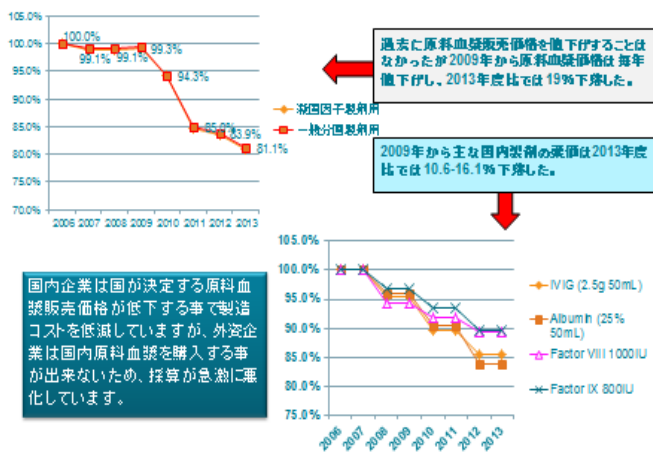
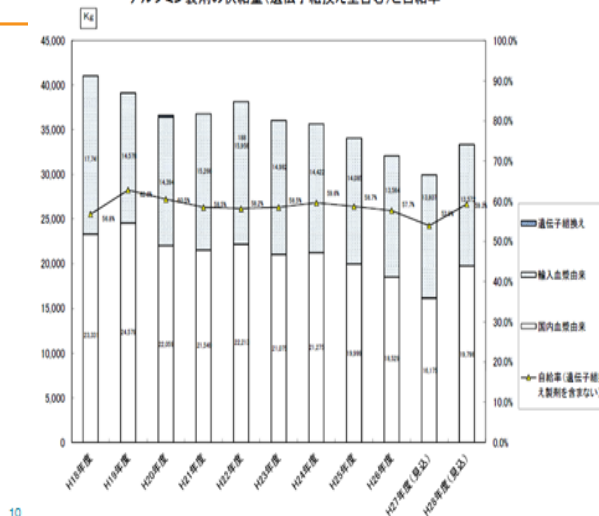


図 3

アルブミン製剤の供給量(遺伝子組換え型含む)と自給率



血液法の基本方針でアルブミンの価格競争力を高めるためとして、原料血漿価格の値下げが続いている。しかし、国内アルブミン製剤のシェアは拡大していない。原料血漿価格の低下率と国内企業の主要製品の薬価低下率は連動している。原料血漿価格の値下げは連産品全てのコスト改善に繋がることから、国内企業への経営支援と言われている。

- 現在の薬価、流通環境下では国内製剤だけでなく輸入製剤の薬価も下がり続けている。分画事業のコスト構造が同じであるため、製造原価率は海外企業も高い。輸入製剤は国内製剤の様な国の支援を受けていないことから、将来的に安定供給リスクが顕在化する可能性がある。国には血液法の基本理念である「公正の確保及び透明性の向上」の観点から国内事業者のみならず輸入製剤、代替品のない製剤の安定供給体制の確保のため患者、献血者の視点を優先した政策展開を求める意見がある。
- 血液法は適正使用の推進も掲げており輸血製剤を中心に「血液製剤の使用指針」として示されている。(資料6) その中に分画製剤として唯一、国内自給と関連付けられアルブミン製剤に関する使用指針が詳細に記載されている。アルブミンの適正使用はアルブミン製剤の保険償還(保険査定)と関連付け、使用量の抑制策として一定の成果を収めてきた。その結果、現在の使用量は欧米先進国の使用量より低いレベルまで低下し、実際にアルブミンを使用する内科、外科系の医学会では不適切な使用は減少し適切なレベルまで減少しているのではないかとの意見がある。
- 国や一部の学会がアルブミン製剤の使用量の抑制を主導した理由は2点ある。1点目は、過去に日本が全世界の3分の1のアルブミン製剤を使用していた時代(1980年代)があり、これには海外からの批判もあったことから不適切な使用を減らすため産官学が連携して適正使用の促進を進めた。2点目は分画製剤事業が連産構造であるという特殊性にある。これについては後述する産業構造の項で詳細を示すが、現在の国内企業による国内自給政策を推進するためにはアルブミン製剤の使用を抑制しなければ事業が成り立たないだけでなく、献血原料血漿の中間原料などの有用成分に過不足が生じ、これらを有効利用できない状況が生じる。しかし、国内自給のために

は「国内に将来に亘って国内需要を満たす安定した原料血漿量の確保と安定供給のための十分な製造能力の確保」が必要で、なおかつ、それらは平時だけでなく危機時にも対応できる体制でなければならないが、現状はその両方とも満たすことができない。

- 一時は、免疫グロブリン製剤の適正使用の推進についても議論があった。これは国内企業の主な収益源が免疫グロブリン製剤であり、この使用量の抑制は国内企業の経営状況を悪化させる可能性が高いことから、血液事業関係者はこれら国内分画事業の現状を懸念しアルブミン製剤の様な適正使用による使用抑制を図って来なかったという見方がある。日本を含め欧米先進諸国は免疫グロブリン製剤の新たな作用機序の発見により新規適応症の追加等で更に供給量が拡大するとされている。従って、免疫グロブリン製剤の供給量が全ての原料血漿量だけでなく必要献血者数を決めることになる。
- 国や関係する審議会等で国内企業と外資企業という区別した議論が散見されるが、国が法規制で外資企業に不公平な事業環境を強ければ非関税障壁として WTO 違反になる可能性がある。分画製剤は国内自給を推進する観点から、国内企業を保護するため経済産業省が主管する輸出貿易管理令を厚生労働省の血液法に関連付け、外資企業が国内献血にアクセスできない事業環境を整え、国内事業者による「国内自給」の推進体制を整えたとの指摘がある。
- 国民や患者にとっては国内か海外企業かは問題ではなく「最新の安全で有用な製剤にいつでもアクセスでき適切な価格で安定供給される事業環境の構築」が重要であることから、血液法の基本理念を、国を含め分画事業関係者が再確認するとともに、血液法に係る基本方針や運用面で国内企業、外資企業という区別なく国内の分画製剤産業基盤が強化されることが求められている。

2) 輸出貿易管理令

分画製剤とその原料に関して輸出貿易管理令の対象外にすることで、国内企業、Global 企業の双方が新たな事業モデルで国内展開を強化できる機会になるだけでなく Global 展開の強化にも繋がる。

要約

- ① 国内の血液製剤が輸出貿易管理令の対象品目になったのは昭和 41 年にベトナム戦争における米国への後方支援と考えられる懸念があるとし、血液製剤の輸出を当面見合わせることを決定した。
 - ② 血液法の「国内自給」（法律の定義と異なる解釈）が未だ達成されていないことを理由として、現在も分画製剤の輸出は認められていない。一方で、国内自給と安定供給体制を確保するには輸出貿易管理令から分画製剤を除外することが必要であり、規制と現状は矛盾した状況にある。
 - ③ 血液製剤は輸出貿易管理令の付帯注意事項となっており経済産業省が主管している。しかし、血液製剤を所管する厚労省が政策変更を求めれば、これを変更することは難しくはない。
 - ④ 内閣府の規制改革会議は分画製剤の輸出規制に係る規制の見直しを 2016 年度の規制改革実施計画に組み込み、2016 年 6 月 2 日に閣議決定した。
- 昭和 41 年に輸出貿易管理令の輸出承認が必要な貨物として血液製剤が追加された。その背景は当時、ベトナム戦争で米国に対する後方支援となる可能性が指摘され、国会で日本の血液が軍

事上の目的で使用されることへの倫理上の問題が議論されたことがある。その結果、当時の厚生省と通産省で協議し、「当分の間承認を停止する」とされた。（資料 7）その後、自衛隊の持ち出しや、人道的な目的では一部承認されているが、現在は国内自給の確保のためとして基本的に輸出、あるいは在庫として国内に一旦輸入した製品を海外に輸出できない状況にある。

- 昭和 41 年の国会での議論を経て分画製剤が輸出貿易管理令の対象品目になった理由と現在もこれを継続している理由は全く異なる。この規制の継続について、誰が、いつ、どこで議論し、新たな理由として正式承認したのか確認できない。輸出貿易管理令を主管しているのは経済産業省であり、厚生労働省の中で血液製剤の輸出に関する承認の可否は医政局経済課が窓口になっている。しかし、実務的な判断は医薬・生活衛生局血液対策課である。
- 輸出規制を解除することで献血が有効利用され、なおかつ国内自給の推進に繋がる新たな事業モデルを生み出すことが可能となることから、国内自給を確保するため規制を継続することは国の政策から明らかに矛盾している。現状の継続は国内企業の保護策にはなるが国民・献血者の不利益や倫理的な問題になる懸念も指摘されている。血液法の基本理念の国内自給政策と輸出貿易管理令を関連付けることは、海外企業の新規参入を阻害するだけでなく国内企業の Global 化の阻害要因にもなり、結果的に国内の血漿分画製剤事業全体が弱体化し国際競争力を低下させる一因となると考えられる。
- 具体的には、国内原料血漿を海外に一旦輸出し、海外の工場で製剤化して日本に輸入する事業モデルが成り立たない。また、Global 企業が日本国内に Global の製造拠点を置き、日本の原料血漿で製剤化し国内に供給することや、海外で採血された原料血漿を日本で製剤化し世界中に出荷するという事業モデルも成り立たない。更に、国内事業者は海外の原料血液を輸入して Global 市場に輸出するというグローバル事業モデルを導入することや、海外の特定の国や地域から原料血漿を輸入し製剤化した後、原料血漿提供元に輸出するという「受託生産事業モデル」ができない。これは国内の製造設備の稼働効率を上げ事業収益の向上を図ることができないだけでなく、供給ルートの複数化や製造拠点の分散ができず、安定供給リスクに繋がることを意味する。
- 血液製剤代替医薬品の供給拡大に伴い、原料血漿として有効利用されない一部中間原料血漿が増加している。このことは国民、献血者だけでなく多くの医療関係者も認識していない。一部の患者会と医学会がカナダで実施している余剰な原料血漿を有効活用した国際貢献モデル（資料 8）を参考に、日本でも国際貢献として実施する事を提案している。しかし、そのためには輸出貿易管理令を変更する必要がある。この患者会や学会の提案に関して具体的な議論は進んでいない。
- 内閣府の規制改革会議は 2016 年度の規制改革実施計画に「血漿分画製剤に係る規制見直し」を閣議決定し 2018 年までに結論を得るとしました。本件は経済産業省の管轄であるが、厚生労働省内では経済課が承認部署で、実務は血液対策課が担っている。血液対策課は国内事業者の事業効率に大きな影響を与えているとし、「国内事業者の競争力を強化し、将来の国内自給を達成するためには、輸出規制の在り方を含めた血液事業全体の将来像を検討する」とし、必要に応じて輸出貿易管理令の規制の改訂を検討するとしている。

3) 薬機法

薬機法で求められている「献血」、「非献血」表示は輸入製剤や海外献血者に対して誤解を招くとの指摘がある。一方で国内自給の観点から国内製剤の販売促進策に使用されることがある。こ

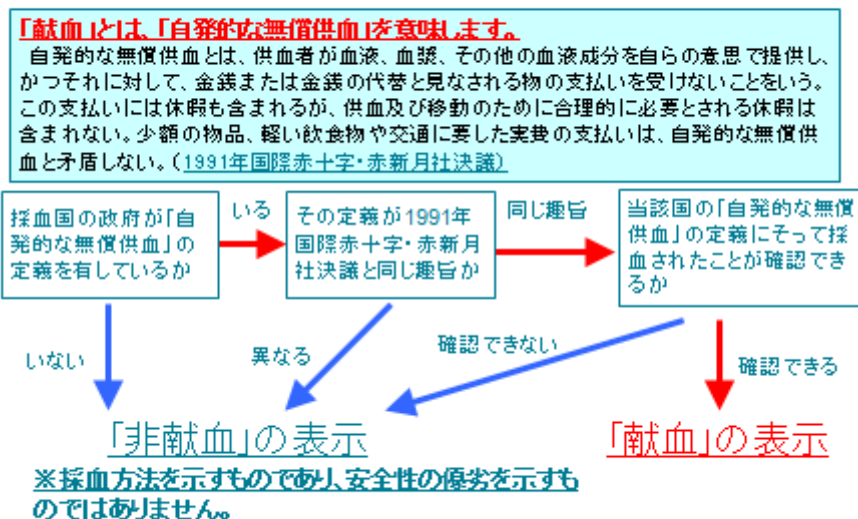
れらは薬機法の本来の趣旨とは異なること、今後の国内分画製剤産業の Global 化の過程で矛盾が生じることが想定される。これは、薬機法を変更することなく厚生労働省通知の「採血区分の定義」を変更することで対応可能となる。

要約

- ① 2003 年の血液法施行に合わせて薬機法（当時の薬事法）で製剤ラベルに「献血」、「非献血」の区別と「原産国名」明記することが求められた。
- ② 献血・非献血の定義は 2004 年に作成され、その定義に則って区別するが、この定義は世界でも日本だけの定義であり、当時の輸入製剤は全て「非献血」ラベル表示になった。現在では輸入製剤の中でも「献血」ラベルの製剤が流通しており、「献血」表示が国内献血由来製剤を指すとは限らず、医療機関や患者がこの表示を理解することは困難な状況にある。（図 4）
- ③ 「非献血」表示は「売血」の感染リスクの高い原料血漿で製造された製剤という誤ったイメージを与え、輸入製剤の安全性は低く国内製剤の安全性が高いかのような誤解を招くとして外資の業界団体は反対した。しかし、国は「患者の知る権利」として現在も継続している。
- ④ 更に薬機法では、患者に分画製剤を使用する際にはインフォームドコンセントとして、これら原産国だけでなく、「献血」、「非献血」についても説明することを義務付けた。医療関係者や患者・家族がこの定義を理解して製剤を選択することは現実的ではない。
- ⑤ この表示は海外の善意の献血者への倫理的な視点で検討する必要がある。

図 4

efpia 血液製剤の表示について<「献血」・「非献血」の区別>



資料:厚生労働省

日本の献血は「国際赤十字社」の献血精神に準じているが、交通費等の金銭提供は認めていない。また、海外で国際赤十字に則った献血であっても、現地政府が定義を有するかどうかで非献血として区別する。

- この規制は、2004 年に日本で初めて「献血」、「非献血」を区別する定義が新設され、それに合わせて薬事法改正で血液製剤の製剤ラベルに原料血漿の原産国と採血方法の「献血」「非献血」の区別を記載することになった。それまで日本でこの定義は無かったが、薬事法で定めるため急遽この定義が定められたと思われる。この目的は血液製剤を投与する際に「患者家族に選択肢を示す」ためということであるが、国内製剤のシェア拡大のために、医療関係者が患者・家族に

「非献血」製剤であることを説明すれば、先入観として「献血＝日本＝安全」、「非献血＝輸入＝危険」というイメージを持つ多くの患者・家族（国民）は国内製剤を選択し、その結果、国内自給率が向上するという、インフォームドコンセントの機会を利用した政策誘導であるという指摘がある。これは制度本来の趣旨ではなく医療を歪める可能性を内包している。

- 医療関係者の視点で本件を見た場合、インフォームドコンセントに際し、この様な複雑な内容を患者・家族とのインフォームドコンセントで時間を充分確保して説明することは容易ではない。緊急時には事後説明になることもある。医療関係者は分画製剤を使用する理由や医薬品としての副作用を含むリスクとベネフィット、他の治療法の選択肢等、分かりやすく説明しなければならない事項は多岐にわたる。加えて、本件のように「献血」「非献血」を説明することも求めているが、医療関係者が内容を正しく説明するには、その採血区分の定義を正確に理解しておく必要がある。しかし、この複雑な定義を理解している医療関係者は少ない。患者に使用する医薬品は分画製剤だけでなく多種類になることも多く、限られた時間内で本件の説明を優先しなければならないと考える医療関係者は多くない。更に、インフォームドコンセントで患者・家族の選択に対応するには、医療機関が「献血」「非献血」の両方の製剤を事前準備・保管しておく必要があり、これに対応できる医療機関が多いとは考えにくい。一方で、本件は「血液法の基本方針」に明記し、血液事業部会や一部の学会が医療機関に患者への説明を徹底するよう求めている。
- 原産国表示だけでなく「献血」「非献血」の区別も併記すること、更に「非献血」という言葉が一般的に理解されていないことや、「非献血」が差別的なイメージがあることで海外献血者に対して倫理的な問題がある等、この日本独自の採血区分の定義は健全な市場環境を歪めているとし、外資業界団体から反対する意見がある。
- 一部の輸入製剤は日本の採血区分の定義に則った外国の原料血漿に切替えて「献血」ラベルで供給を開始する等、献血製剤の優先使用という国の差別化政策に一石を投じている。その結果、更に医療現場でのインフォームドコンセントは難しくなっている。

第3章 血漿分画製剤産業の現状と課題

現在の血液産業政策は血液法や輸出貿易管理令等により国内企業が海外へ事業拡大する機会を阻害し国内市場に限定した事業展開を求め、Global企業には国内参入の機会を阻害するという状況にある。（図5）他の製薬企業や産業界の様な事業展開の自由度や選択肢が無いことから、今後数年この状況が継続すれば日本の分画製剤事業は平時・危機時の安定供給リスクに直面する。その主な理由は3点ある。1点は、現在供給されている分画製剤の平均供給年数が25年と言われており、その間、国内・輸入製剤の薬価がともに下がり続けている。特に分画事業の根幹となる免疫グロブリン製剤とアルブミン製剤の薬価は、当初の薬価の50%以下になっていることから各企業の経営状態を急速に悪化させ、産業基盤が弱体化していることが挙げられる。（図6,7）

2点目は、将来の日本人口の高齢化や現在の献血体制に起因する献血不足と、輸血、分画製剤需要の増加により、需給ギャップが生じる可能性が指摘されていることがある。分画製剤の製造には献血計画から始まり、採血、採血された原料血漿の安全性に係る検査と貯留保管、分画製造、安全性確認試験、規制当局の検定等の工程を経て、出荷までに1年以上の時間を要することから、他の医薬品のように短期間で増産し需給ギャップに対応することができない。また、需要増に対して中

期的に安定供給体制を確保するためには、献血センターの増設、献血者の確保、連製品の扱い等への対応に数年を要する。

3点目の理由は、希少疾患等に使用される多数の製剤に代替製剤がないことである。それらの安定供給リスクの低減が図られることなく（複数品目の供給体制）、現在も継続されている。複数品目の供給体制が確保できない理由は、分画製剤は主に希少疾患に使用されていることから国内市場が小さく、他社が新たに参入しても事業として成り立たないことが背景にある。しかし、輸出などでGlobal展開できれば採算が確保できる可能性があり、その結果、日本国内での複数品目化に繋がり安定供給リスクが低減されることになる。しかし、現在は国の規制、政策等でこの事業モデルは成り立たない。

図 5

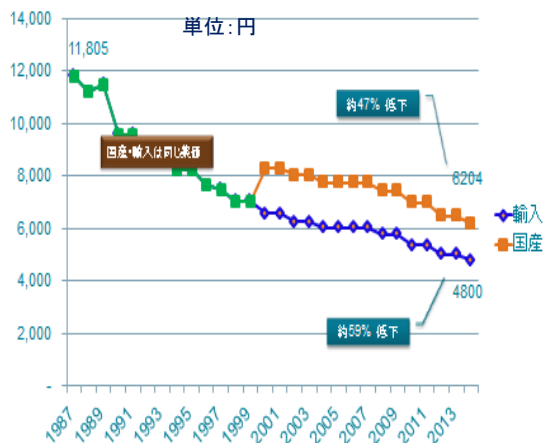
現在の日本の血漿分画製剤事業の課題

Global企業が事業を縮小、国内企業の弱体化で安定供給リスクが高まっている



図 6

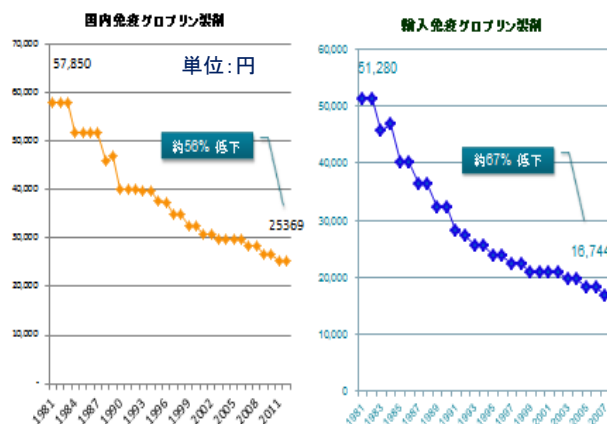
efpia アルブミン製剤の薬価推移



11

図 7

efpia 国内静注用グロブリン製剤の薬価推移



12

1. 血漿分画製剤産業の現状

- 国内分画製剤事業者は3社ある。その内訳は2社が公益法人、1社が大手製薬企業傘下の子会社である。詳細は他の項で後述するが、これらは株式会社の製薬企業と比べ資金調達、新規投資や企業買収、業務提携、海外進出等を機動的に実施することは難しい。また、分画製剤は人の血漿成分中の蛋白を製剤化したもので、国内外企業に関わらず新規有効成分による新薬開発が他の医薬品産業のように期待できない。従って、現在は選択肢の少ない事業モデルの中で既存製剤の適応症の拡大で事業拡大を図っている。
- 一方で海外分画製剤企業は血液代替医薬品として遺伝子組換え凝固因子製剤等を開発し Global 展開している。国内の分画製剤事業者は遺伝子組換え凝固因子製剤を製品パイプラインに持っていないため Global 展開ができていない。これは輸出貿易管理令などの規制下で Global 化を図ることはできないだけでなく、国の事業政策や事業者の経営形態等と複雑に関連している。
- 国内だけでなく Global の分画製剤事業の製造原価も 50%以上と言われており高コスト構造の産業である。更に分画製剤の原料は日本赤十字社が主に輸血製剤の原料として採血した全血及び血漿の一部を使用している。国内分画製剤事業者は、2000年以前は独自の「売血」と言われた献血センターを国内に持ち原料血漿を確保していたが、現在では独自の原料血漿調達ルートを持たない。国内事業者も国内で確保できない原料血漿（破傷風等の特殊免疫グロブリン製剤用）は海外の民間採血企業から調達していると思われるが、この調達先は公表されていない。
- 日本赤十字社から国内分画事業者への原料血漿販売価格は、国が毎年度、血液事業部会の審議を経て決定するという国策事業となっており、民間企業として経営の自由度が制限された状況にある。
- 分画製剤は連産品であることから、原料血漿からいかに多種類の有効成分を分画抽出し製剤化するか、更に、それらをいかにバランスよく販売供給するかによって製造コストを最適化することができる。しかしながら一部の製剤の供給量だけが拡大した場合、連産構造が崩れ製造コストが悪化するだけでなく、余剰な中間原料が生じ献血の有効利用ができないという状況になる。このことは献血者の観点からも問題となる。この課題を解消するには Global 化が必要である。
- 国内で供給されている抗 HB 免疫グロブリン製剤の原料は輸入原料に依存している。現在の国内献血体制でこの原料を確保することは難しいことから、国内自給の観点から国内で調達する方策について検討が開始された。これは医療関係者が毎年 HB ワクチンを接種する機会を利用して、医療関係者の血液から原料血漿を確保するという内容で、医療関係者に対する献血の強要や安定的な確保に問題があるとして、国内外の分画製剤事業者は問題意識を示したが、国、日本赤十字社及び、一部の学会が主導し検討を進めた。現在は公的な場で本件が議論されているとは認識していないが、国の政策として課題の多い非常に懸念される事例である。

2) 市場を構成する企業について

- 現在の血漿分画製剤産業は①分画製剤だけを製造販売している企業、②血液製剤の代替医薬品（遺伝子組換え凝固因子製剤等）を製造販売している企業、及び③その両方を製造販売している企業で構成されている。（図8）

- 国内で分画製剤を製造している企業は3社（化学及血清療法研究所、日本血液製剤機構、日本製薬）、血液代替医薬品だけを製造しているのは2社（田辺三菱、協和発酵キリン）、その両方を製造している企業はない。一方、日本で事業展開しているGlobal企業で分画製剤だけを製造している企業は無く、血液代替医薬品だけを製造している企業は4社（バイエル薬品、ノボノルディスクファーマ、ファイザー、バイオベラティブ）、その両方を製造している企業は2社（バクスマルタ、CSLベーリング）ある。

図 8

国内企業	血漿	遺伝子組換	外資企業	血漿	遺伝子組換
一般財団法人化学及血清療法研究所	○		CSLベーリング株式会社	○	○
日本製薬株式会社	○		バクスマルタ株式会社	○	○
一般社団法人日本血液製剤機構(JBPO)	○		バイエル薬品株式会社		○
田辺三菱製薬株式会社 (現在供給停止中)		○	ノボノルディスクファーマ株式会社		○
帝人ファーマ株式会社 (製造: 化血研)	○		ファイザー		○
協和発酵キリン (販売: JBPO)		○	バイオベラティブ		○

- 国内分画製剤企業の3社のうち2社が公益法人のため、新たな投資や資金調達面で課題がある一方、企業買収などから回避できる利点がある。もう1社は大株主が国内大手製薬企業であるため、事業拡大には大株主の事業戦略に影響されるが、これも企業買収等を回避できる利点がある。現在、国内分画企業の最大手は日本血液製剤機構（JBPO）である。これは2012年に田辺三菱製薬の子会社のベネシス社と日本赤十字社の分画製剤事業部門が統合され、日本赤十字社と田辺三菱製薬が出資者となり一般社団法人として事業運営されている。
- 国内事業者2社は公益法人として税金面での優遇等があるが民間製薬企業の営業活動内容と差が無いことから、公益法人として事業活動することを問題視する意見がある。
- 国内事業者とGlobal企業との技術提携としては、1992年に当時のバクスター社（現バクスマルタ社）が日本赤十字社に技術供与し日本赤十字社が国内で血液凝固第VIII因子製剤の製造販売を開始した事例がある。更に将来の事業強化と国内自給と安定供給に貢献するとしてバイエル社と免疫グロブリン製剤で技術提携し、2006年に製造供給を開始した。その他の事例として、現在のCSLベーリング社は国内自給の促進と化血研が持つ原料血漿の有効利用の観点から1993年に化血研と技術提携し、これまで輸入していたAT-III製剤の承認を取り下げ化血研に一本化した。
- 上記のように技術提携で国内自給率の向上や海外技術が日本に導入されるなどの動きがあったが、日本赤十字社の凝固第VIII因子製剤は最新技術で開発された血液代替医薬品への切替えが進んでおり、現状が続けば将来的に製造ラインを維持することは困難になるとの懸念がある。
- 更にCSLベーリング社のATIII製剤については化血研との技術提携後、輸入製剤の承認を取り下げ化血研に1本化した結果、2015年の化血研のGMP違反による出荷停止処分国内安定供給リスクが高まった。これは複数ルートからの供給体制の重要性を再認識する機会となった。
- 田辺三菱製薬の子会社であるバイファ社は遺伝子組換えアルブミン製剤に係るGMP違反で販売を中止しており、再供給の予定は公表されていない。また、化血研とCSLベーリング社が提携

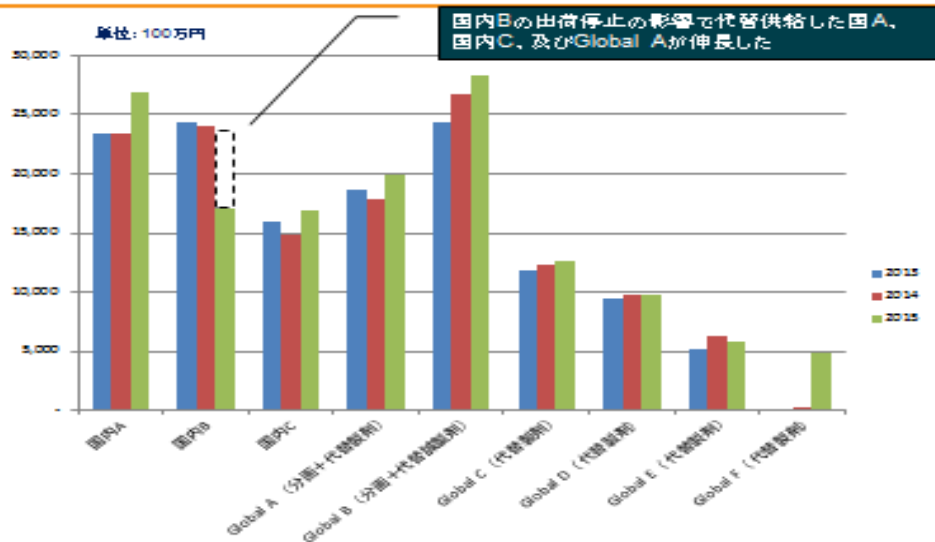
し日本で遺伝子組換えアルブミン製剤の臨床開発を進めていたが、現在は開発が中止されている。国内の分画製剤事業者は、資金力で遺伝子組換え等の血液代替医薬品を開発する自社技術や人的資源を確保できる事業基盤ではないと言われている。これは国の政策下で国内企業が Global 展開できない環境にあり、国内の血漿分画製剤市場だけで事業を継続せざるを得ない状況にあることが原因と考えられている。更にこれらは薬価の問題とも関連していることから、各社の事業環境の悪化が止まらないというネガティブスパイラルに陥っている。

- 国内企業の 1 社平均売上高は 200~300 億円程度で、この売上規模では新薬開発投資は難しい。また、製造能力は年間 30 万リッターが採算レベルであると言われている。現在の国内事業者の製造能力は 30 万リッターから 60 万リッターである。(図 9,9-2)
- Global 企業は製造拠点を欧米先進国を中心に分散し安定供給リスクの低減を図るとともに、Global サプライチェーンを構築し事業展開の効率化を図っている。国内で事業展開している Global 企業の総製造能力は年間 1000 万リッターを超える。また、子会社に採漿専門企業を持つことで原料血漿の安定的な確保を図っている。採漿事業は主に米国、欧州の一部の国で展開するとともに、欧米の赤十字社の輸血製剤の製造過程で生じる余剰原料血漿を、比較的低価格で買い取り自社製品の原料血漿として使用している。
- Global 企業が持つ採漿会社では、全血採血は行わず血漿のみを採集している。これは、分画企業は輸血製剤を扱わないことから全血採血する必要が無いこと、全血採血より 1 回で採血できる血漿量を多くすることができ、更に短期間に複数回献血ができるというメリットに加え、供血者への安全対策、原料血漿の安全性試験、特殊な原料血漿の確保が効率的に実施できるという利点がある。これらは、Global の分画事業者の団体である **The Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA)** の科学的に安全性が担保された採血基準に則って運営されている。

図 9



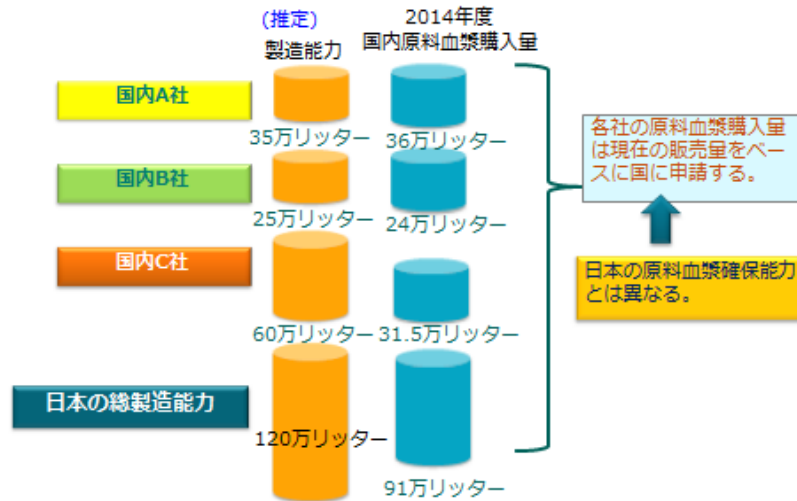
企業別分画製剤販売金額 (血液製剤代替医薬品を含む)



分画製剤は JBPO、化血研、日薬、CSLB、バクスアルタの 5 社、その他は血液製剤代替医薬品の供給を担っている。分画製剤は 1 社平均 200 億程度の事業規模である。
【注】2015 年度は国内 B 社の供給停止により、国内 A、C 社と Global A 社が代替供給したことで売上が伸びている。

図 9-2

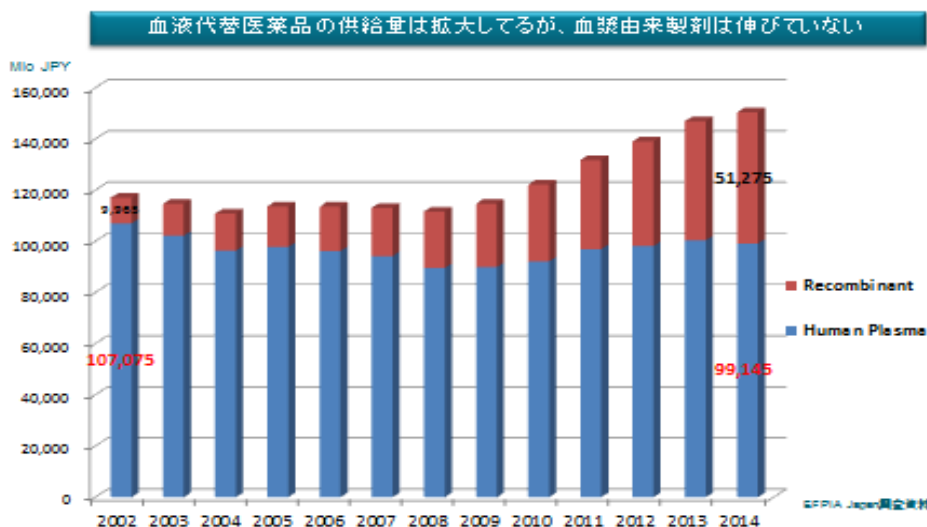
efpia 国内事業者の推定製造能力



3) 市場規模

- 2016年の日本国内の市場規模は約1500億円、その内訳は分画製剤が1000億円、遺伝子組換え凝固因子製剤が500億円である。過去5年間の分画製剤市場は伸長しておらず、遺伝子組換え製剤の市場が伸び、全体を押し上げている。(図10)
- 分画製剤は発売後長期にわたって使用されており、平均25年を経過している。これら製剤の多くは先天性疾患や希少疾患に補充療法として使用されるが対象患者数が限られることから、市場規模は一定規模で推移する傾向にある。産業基盤の強化には国内市場の拡大を図ることも必要になる。そのためには疾患の治療方法が変わるか新たな適応症を取得する等が選択肢になる。血液製剤代替医薬品についても同様である。

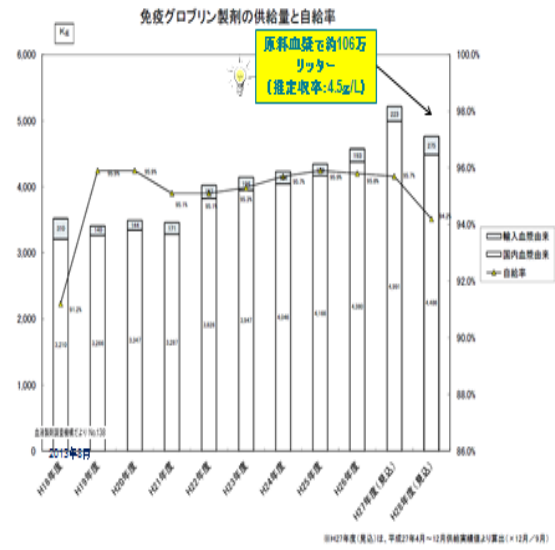
efpia 図10 日本の血漿分画製剤市場 (血液代替遺伝子組換え製剤を含む)



- 分画製剤で唯一、市場が拡大しているのは免疫グロブリン製剤で、その理由は新規適応症の追加である。しかし、市場の伸びが小さいのは既存の適応症である「重症感染症」への使用量が DPC の影響で減少して相殺されていると考えられる。世界的には免疫グロブリン製剤の市場は新たな適応症追加や静注製剤に加えて、在宅自己注射が可能となる皮下注射製剤の開発が進んでいる等により、分画製剤事業の牽引役となることが期待されている。また、現在の科学技術では免疫グロブリン製剤の遺伝子組換え製剤を開発することは難しいことから、この市場が分画製剤事業の主なコストや必要な総原料血漿量を決めることになる。従って、各種の血液製剤代替医薬品が開発されても免疫グロブリン製剤の原料確保のため、今後も、現在の献血量や献血者数を減らすのではなく増やさなければならない状況にある。（図 11,12）
- 血友病治療用の凝固因子製剤は、定期投与の普及で市場が伸長している。これは日本が欧米先進国より定期投与の普及が遅れていたことが主な要因である。この市場は近年、多数の新規の遺伝子組換え製剤の上市により分画製剤の供給量は減少傾向にある。このトレンドは今後も継続すると考えられる。（図 13,14）この状況は余剰な凝固因子製剤用の中間原料が更に増加することを意味する。
- 免疫グロブリン製剤に加えて分画製剤事業の基盤を支えているのがアルブミン製剤である。日本ではアルブミン製剤の適正使用が推進された結果、1980 年代に比べ市場は 30%程度に激減し欧米先進国並みになった。Global では 2004 年にアルブミン製剤に関する臨床研究論文が発表され、有用性に対してネガティブな評価がされたことから使用量は減少した。しかし、最近では再評価され世界的に使用量が増加している。（図 15,16）
- アルブミン製剤については、ヨーロッパでアルツハイマー病に対する有用性の臨床研究が進められている。2016 年に公表された報告では一定の有用性が確認されたことから、更に臨床試験が進められている。仮に有用性が確認できれば日本を含め欧米先進国で需要が急激に高まる可能性を持っている。この研究は患者にとって期待できることであるが、将来の安定供給リスクを内包している。（資料 9）
- Global の分画製剤市場は全体的に伸長し続けている。その理由は欧米先進国での需要拡大に加え新興国での需要が拡大していることが挙げられる。特にアジア地域で、その中でも中国の需要拡大が急激に進んでいる。Global 企業は中国のアルブミン市場価格が国際的な価格より高いことから、政治的なリスクはあるとしながらも需要に応えるために中国への供給量を拡大している。
- この様に分画製剤事業は Global 規模で展開されており、先進国では北米や EU という地域単位での安定供給体制の確保を進めている。一方で、アジア諸国は技術的な問題と分画製剤事業の特殊性から、国内原料血漿を欧米 Global 企業に輸出し製剤化して輸入するという委託生産モデルが行われている。しかし、日本の事業者は国内の規制や事業政策等で海外から受託生産事業を実施できず Global 企業の市場となっている。近年、韓国の分画製剤事業者がタイ国からの要望を受け、現地での事業化を進めている等、韓国はアジアでの事業拡大を念頭に急ピッチで Global 化を推進している。中国は巨大市場である国内事業体制の強化を優先しているが、やがて巨大市場を背景にアジアに進出すると考えられている。

図 11 efpia*

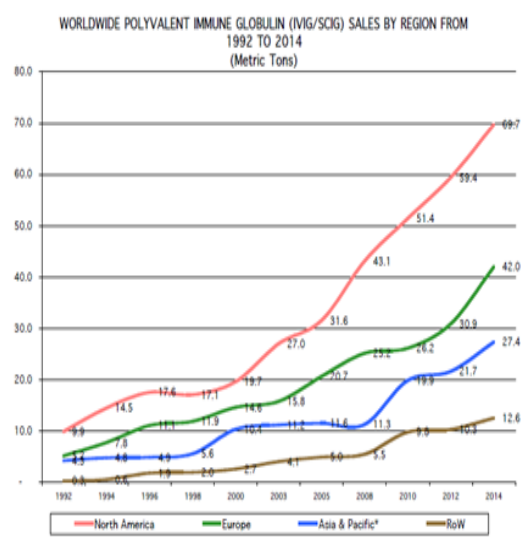
静注免疫グロブリン製剤
自給率の推移



efpia*

新規適応拡大と新薬上市で先進国の需要が伸びている
将来的にはアジアでの需要拡大が見込まれる

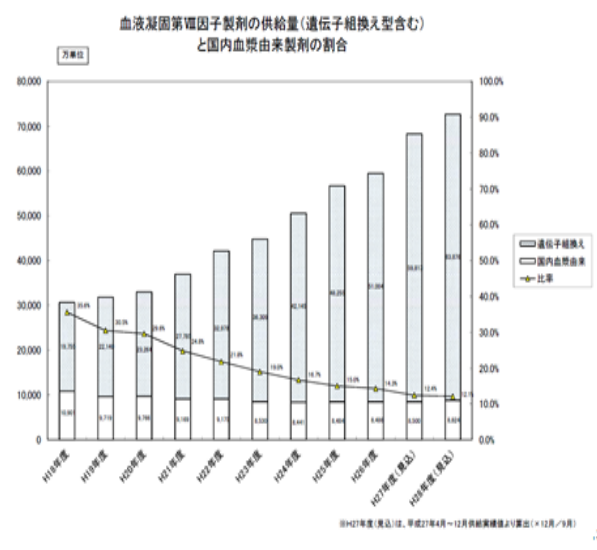
図 12



免疫グロブリン市場は欧米先進国の新規適応症の拡大と新興国での需要拡大で市場は急激に拡大している。そのため、市場拡大に合わせた原料血漿確保が必要になっている。

図 13 efpia*

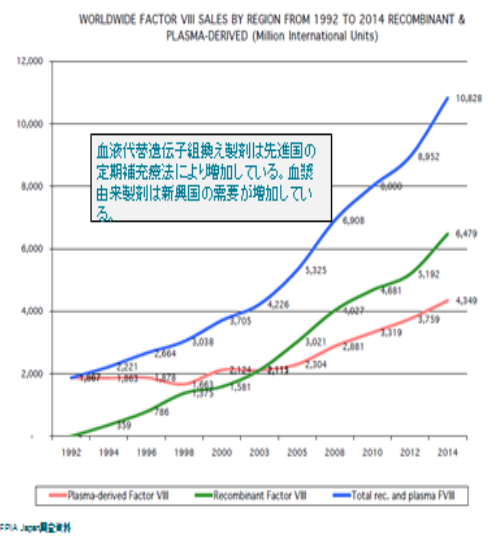
血液凝固第Ⅷ因子製剤の供給量



efpia*

Global規模では遺伝子組み換え、血漿由来凝固因子製剤の
両方が伸びています。

図 14



日本では血液製剤代替医薬品の供給量の拡大と、血友病の定期投与の普及により市場が拡大している。世界的には血液製剤代替医薬品だけでなく血漿由来製剤の供給量も拡大している。

図 15

efpia アルブミン製剤の自給率の推移

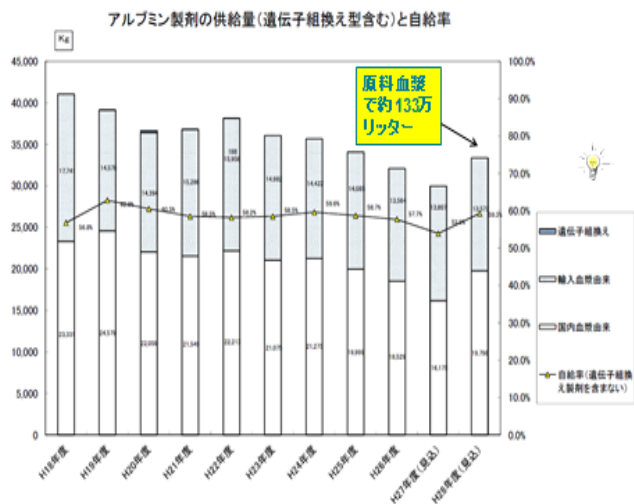
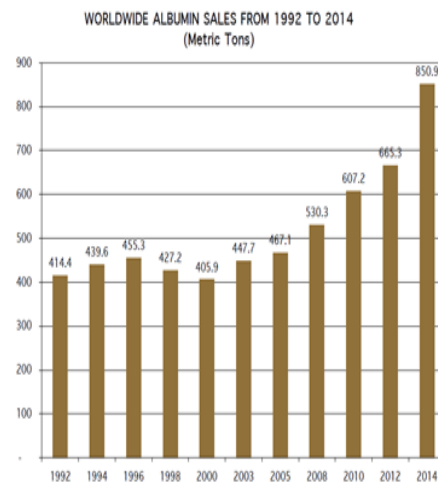


図 16

efpia



日本のアルブミン製剤は適正使用の推進で使用量を抑制した結果、欧米と同様のレベルになった。一方で、アルブミンの代替製剤の副作用等の問題で欧米ではアルブミンが見直され使用量が伸びている。更に、新興国の需要が伸びており、世界的に市場は拡大している。

4) 血漿分画製剤産業の事業構造

- 分画製剤事業は連産品構造であること、加えて生産量は原料血漿供血量に影響されることを前提とした事業であることを念頭におく必要がある。また、現代の分画事業は有用性の高い血液製剤代替医薬品が開発・上市されたことで、分画製剤から遺伝子組換え製剤への切替が進んでいる。その結果、分画製剤の製造量が減少し原料に余剰が出てくる等、事業構造は更に複雑になっている。(図 17, 18, 19)

図 17



図 18

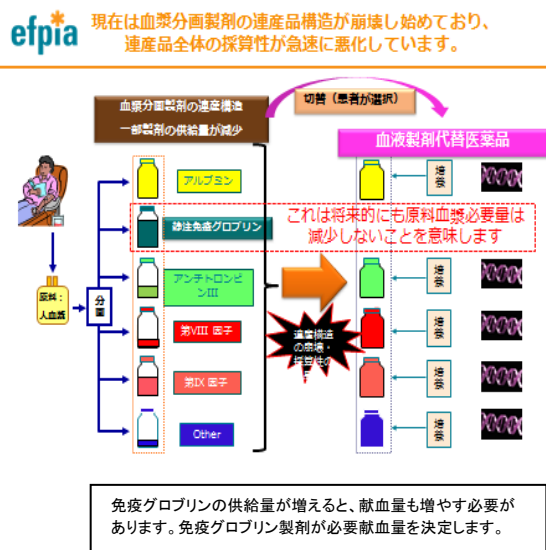
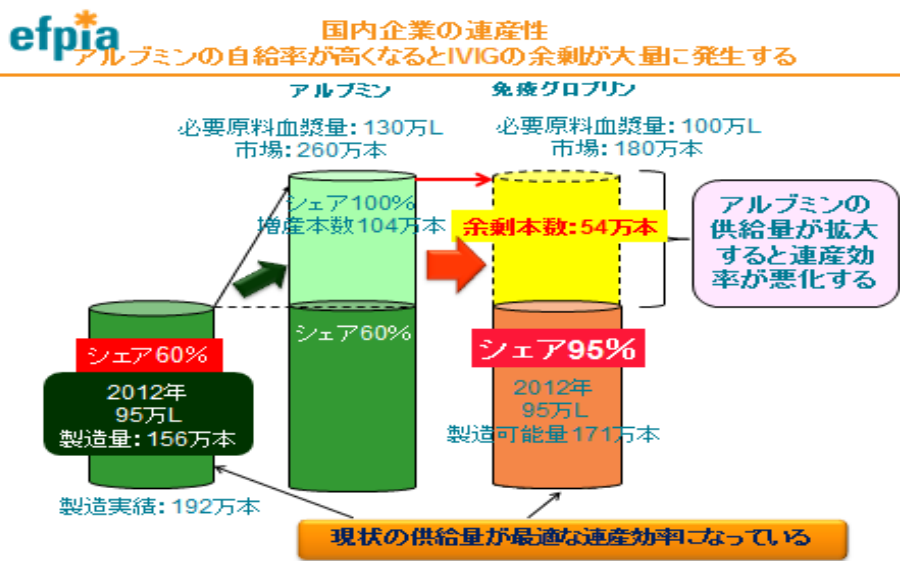


図 19



*** 国内企業の連産構造は、現状が最適な状況にある。**
 * 国内企業は国内自給率の高い免疫グロブリン製剤の供給量に応じた原料血漿を購入し、その原料血漿量で分画可能なアルブミン製剤を供給している。その結果がアルブミンの国内自給率 60%になっている。
 * アルブミンの国内自給率を 100%にした場合は、連産品である免疫グロブリン製剤に大量の余剰品が生じる事になる。
 * 現在の両製品の供給バランスは連産構造と採算的に最適なバランスであると言える。
 * 連産構造が崩れると採算が悪化するため中間原料を製剤化せず、実質的に廃棄することになる

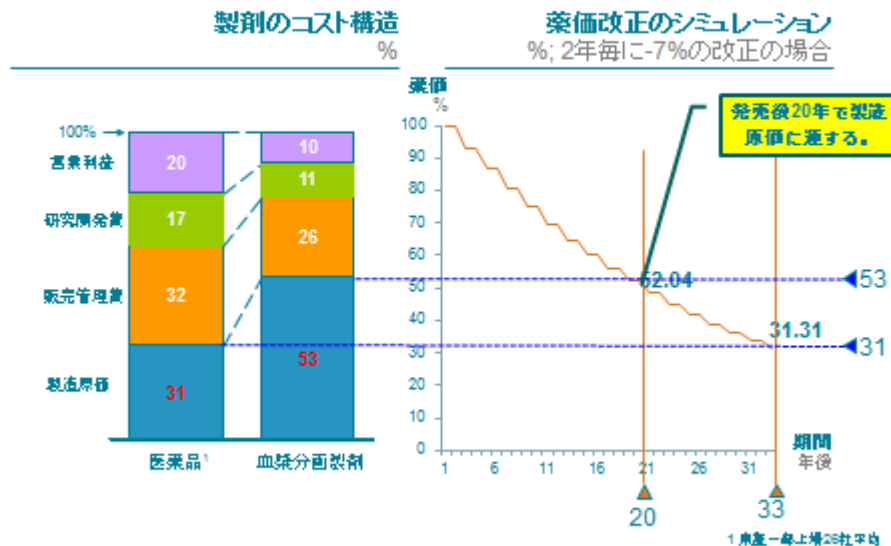
- 国内の分画製造能力は海外に比べ非常に小さく、Global 企業との規模の差は大きい。分画製剤事業の不採算ラインは製造規模で年間 30 万リッターと言われている。また、人口が 5000 万人以下の国や地域では分画事業を安定的に継続することは難しいとも言われており、日本の事業基盤を見れば人口的には問題無いが、現在の各社の製造能力では生産性の問題があり安定供給体制が確保できているとは言えない。では、国内企業 3 社が統合して製造能力の規模拡大を図ることで問題が解決されるかと言えば、それは連産体制の効率化を図ることはできるが製造拠点の分散化や複数の供給ルート確保による安定供給リスクの低減に逆行する。加えて、市場が一定の競争環境下でなくなることから、技術革新による製造効率の改善、製剤の改良や新薬の開発等のインセンティブが働かず、日本の分画製剤事業は Global から取り残され、結果的に国民全体の不利益に繋がることになるだけでなく、更に安定供給リスクの拡大に繋がる。

分画製剤事業の製造原価は 55%前後と言われている。この構造は国内外事業者間に大きな差はなく他の医薬品とコスト構造が大きく異なる。現在、国内で供給されている多くの製剤は新発売後平均 25 年経過しており、これらは現在の薬価制度と流通体制の下で薬価が下がり続けてきた結果、発売当時の薬価に比べて 50%程度まで下り、薬価が製造原価に近い状況になっている。

(図 20) 加えて分画製剤は他の医薬品と異なり後発品と言われる代替製剤がない。また多くの希少疾患患者の補充療法として使用されていることから高いレベルでの安定供給が求められている。分画製剤は人血液を原料にしていることから、新たな有効成分を発見し新薬を開発するという事業モデルではないため、新薬で収益力を高め事業基盤を強化することは期待できない。これらのことから早急な対応策の実施が求められている。

図 20

efpia 分画製剤事業のコスト構造と下がり続ける薬価との関係



資料: H15年3月「血液分画製剤の製造技術の在り方検討会資料」森永橋

- 日本ではバイオベンチャー企業が iPS 細胞技術を活用して血小板製剤と赤血球製剤の開発を進めている。iPS 技術由来の血小板製剤については 2020 年頃の承認を目指しており、その供給量によっては輸血製剤だけではなく分画製剤の原料血漿の供給体制にも影響することから、現在の日本の献血体制の再構築が必要となる。
- 薬価の低下は各企業の価格政策を含む事業戦略の結果を反映したものであるとも言えるが、一方で、多くの分画製剤の供給量の 80%以上が大学大病院や基幹病院等の 200 床以上の施設で使用されており、これら施設はバイイングパワーが強く、卸も価格交渉で単品単価取引を行う事が難しいことから、結果的に総価取引の製品群の山に埋もれ薬価が低下し続けるという状況がある。これを分画製剤企業がコントロールすることは難しい。輸血製剤は日本赤十字社の独占販売であり、自社の血液センターが医療機関に直接販売していることから適切な価格で納入されており、結果的に薬価が維持されている。分画製剤の流通の在り方については、他の医薬品と異なり、人の血液が原料になっていることから医療機関での価格交渉の対象外品目とする等の方策も含め、流通の在り方を検討する時期に来ている。
- 日本では血液製剤代替医薬品は血液を原料としていないが血液法で血液製剤と関連付けられている。同様な法規制は他の先進国には見当たらない。更にこれら製剤の日本での薬価は既存の分画製剤の薬価が参照されたことから海外薬価より低い傾向がありイノベーション技術が過小評価されているとの意見がある。分画製剤を持たない製薬企業は他領域の遺伝子組換え製剤と異なる規制下での事業展開が求められている。これら企業が将来に亘って最新技術で開発された製剤を欧米だけではなく日本にも同時に供給できる体制を整えておく必要がある。過去に Global 製薬企業が日本での遺伝子組換え凝固因子製剤の上市を延期したことから、欧米に比べて日本での上市が 15 年程度遅れ、日本の患者に不利益な状況があったという事例がある。

- 現行薬価制度下で血液製剤代替医薬品の薬価が下がり続けた場合、日本の価格が欧米先進国の中で最も安い薬価になることが懸念されている。将来的には新興国、特にアジア地域でもこれら血液製剤代替医薬品の供給量が増えることが予想されている。その際にアジア諸国では日本の薬価が参照されることが多いことから、日本の薬価が低ければ将来のアジア事業全体を引き下げる要因になるため、各企業は対応策として、日本での新薬上市を遅らせるという判断や、一定レベル以下の薬価まで下がると市場から撤退するという経営判断が下されることが懸念される。仮にそうなった場合、血液製剤代替医薬品の代わりに血液由来製品を急遽復活させ安定供給することは困難である。
- 現在、血友病に使用される血液製剤代替医薬品は全て輸入製剤である。この理由として、国内企業に遺伝子組換え等の開発技術力がない、あるいは潜在的な技術はあるが国内事業だけでは投資を回収できない、現時点では Global 展開する予定が無いので人材もいないとの指摘がある一方で、海外では分画事業者は積極的に遺伝子組換え製剤の開発を行っている。
- 遺伝子組換え製剤は血液製剤の原料となる人の血液に起因する感染症リスクを低減するため 1989 年に世界で初めて遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子製剤が開発され、1990 年に血液製剤代替医薬品として日本で販売が開始された。その後も Global で同様の製剤が開発され、現在では日本で遺伝子組換え凝固第 VIII 因子製剤は 6 品目、第 IX 因子製剤は 5 品目が供給されている。これらの製剤は人の血液中の蛋白の一部と同様の蛋白を遺伝子組換え技術で製剤化したもので、人の血液を使わない革新的な製剤であったことから世界的には高い薬価で販売され、先進国を中心に普及するとともに新興国では比較的薬価の安い血液由来の凝固因子製剤の供給が拡大している。これが Global 分画製剤企業の事業モデルで、遺伝子組換え製剤の供給量が増えることで血液由来製剤の供給量が減るといふ単純な事業モデルではなく、両製剤の事業規模を拡大することに繋がっている。分画製剤は安全な供血者が必要であることや原料に限りがあることで、今までは先進国でそのほとんどが消費されて、新興国ではこれら製剤にアクセスできない状況にあった。しかし、遺伝子組換え製剤の登場で既存の血液由来製剤が新興国に供給できるようになったことは事業者だけでなく患者にとっても喜ばしいことであり、日本で事業展開する国内外の事業者が日本をアジアの拠点として、このような貢献ができることを期待したい。

5) 研究開発、新薬上市の現状

- 先の事業構造の項でも述べたが、血漿分画製剤は血漿中の蛋白を分画濃縮し製剤化され、補充療法として使用されている。つまり、血漿中の新たな蛋白、あるいは新たな作用が発見されなければ新薬の新規有効成分にはなり難いことから新薬を開発することが難しい。加えて、遺伝子組換え技術で血液製剤代替医薬品を開発することは、国内でしか事業展開できない状況下では分画製剤の供給量が減少し献血原料血漿を有効利用できないことから、国内事業者は積極的でない。しかし、Global 市場で事業展開する海外事業者は血液製剤代替医薬品を開発を積極的に進めており、高価な血液製剤代替医薬品等は先進国市場で供給量を拡大し、供給余力の出来た既存の血漿由来製剤は新興国の新たな需要に応える形で供給量を伸ばしている。これは供給量が限られる分画製剤の国際的な有効利用と言える。分画製剤事業における研究開発は Global 化の事業モデルと関連付ける必要があるが、現在の国内事業環境では国内外企業の開発インセンティブが働かない。医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で一部の血液製剤について公知申請が承認された。(図 21) 海外で発売後長期経過している製剤の新たな適応症は、国内でも積極的に導入を図ることが求められる。

- 現在の分画事業環境下では、国内企業は主力製品の免疫グロブリン製剤の市場拡大によって収益拡大を図るため希少疾患に係る新規適応症の追加を行ってきた。しかし、その増収分は下がり続ける薬価で相殺され、新たな開発投資が困難な状況にある。免疫グロブリン製剤はまだ有効性が期待される疾患領域があるため今後の研究開発が期待されている。この事業が悪化すれば新たな投資が行えないため、結果的に患者の不利益に繋がる。
- 日本は欧米とは一部の分画製剤の適応症が異なる。例えば、アンチトロンビンⅢ（ATⅢ）は世界的に先天性 ATⅢ 欠損患者の補充療法に使用されるが、日本では DIC の治療にも使用されるため、日本は ATⅢ で世界最大の市場規模を持つ。
- また、フィブリノゲン製剤やプロトロンビン・コンプレックス・コンセントレイト（PCC）という凝固因子製剤があり、これら製剤の適応が拡大すれば輸血製剤である新鮮凍結血漿（FFP）の使用が減少する可能性もあるとの意見がある。PCC については Global 企業が国の未承認薬適応外薬に係る委員会の要請を受け国内開発を行い 2017 年度中には上市される予定である。日本ではフィブリノゲン製剤は先天性フィブリノゲン欠損症患者の補充療法として使用され市場は小さい。しかし、欧米では緊急大出血の止血の適応があり市場は大きい。日本でも一部の医学会から緊急大出血等へのフィブリノゲン製剤の適応拡大を求める声がある。これも PCC 製剤と同様に輸血製剤の使用量を削減できる可能性がある。今後の国内外企業の動向が注目される一方で、日本ではフィブリン組織接着剤による薬害 C 型肝炎訴訟が進行中であることも念頭に置く必要があるとの指摘がある。
- 市場が一定の競争環境下にあることで、各企業は製剤の利便性の向上等に係る技術開発を行い、他製剤との競争優位を図る。事例として、分画製剤は補充療法で長期に亘って使用される場合と緊急時の対応として短期的に使用される場合の両面性を持っている。これらを念頭に静脈注射製剤に加えて皮下注射製剤の開発、凍結乾燥製剤ではなく溶解操作が必要ない液剤の開発、高濃度製剤化による注射液量の削減、容器を瓶からソフトバックにする等、海外では利便性を高めるための技術開発に積極的に取り組んでいる。しかし、国内ではこれらの開発が進んでいない。

図 21

efpia* 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で
公知申請された血液製剤

薬品名	薬品名	会社名	承認日	
第1回	エプタコグ アルファ(α)性型 (遺伝子組換え)	CFP IIb-IIIa及び/又はHLAに対する抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在見られるガランツマン血小板減少症患者の出血傾向の制御	ノボ ノルティスク ファーマ(株)	2011/05/16
第1回	抗D(RhD)人免疫グロブリン	D(RhD)陰性で以前にD(RhD)因子で感作をされていない女性に対し、以下の場合に投与することにより、D(RhD)因子による感作を抑制する。 ・分娩後、流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠日本製薬(株) ・妊娠中の検査・処置後(羊水穿刺、胎位外傷) バネシス(株) ・経膈等)及び産科手術後等のD(RhD)感作の可能性がある場合 ・妊娠28週前後	バネシス(株)	2011/05/20
第1回	人免疫グロブリンG	原発性免疫不全症(FID)	CSLベーリンガ(株)	2013/09/27
第1回	ヒト免疫グロブリン	重症筋無力症慢性増悪に対する免疫グロブリン大量療法	バネシス(株)	2011/09/26
第2回	エプタコグ アルファ(α)性型 (遺伝子組換え)	血液凝固第Ⅲ因子又は第Ⅴ因子に対するインヒビターを保有する先天性血液病及び後天性血液病患者の出血傾向	ノボ ノルティスク ファーマ(株)	2013/05/16
第2回	抗HBS人免疫グロブリン	薬品用途・用量：血腫確保が難しい場合、軽度から中等度の出血に対して、270 µg/kgを単回投与する。	株式会社バネシス(現一般社団法人 日本血液製剤新機構) 日本製薬株式会社 日本赤十字社(現一般社団法人 日本血液製剤新機構) 一般社団法人化学及血液製剤研究所	2014/03/17
第2回	人血液凝固第XIII因子	後天性血液凝固第XIII因子欠乏症による出血傾向	CSLベーリンガ株式会社	2013/09/13

6) 国内献血体制と原料血漿の確保

- 日本では日本赤十字社 1 社が国の承認を得て献血を行っており、この献血は輸血製剤と血漿分画製剤の原料として使用されている。年間献血量は日本赤十字社の輸血製剤の需要予測と国内分画製剤事業者の各種分画製剤需要予測を合算し、全血、血漿、血小板の採血形態別に献血者数を算出している。この原料血漿価格は国の血液事業部会の承認を経て決められる。
- 日本赤十字社と東京都衛生局は将来の必要献血量と献血者数の予測を 2010 年に公表した。その内容は 2027 年には 101 万人の献血者が不足するとしたが、2014 年度の予測では 85 万人の不足に修正された。これらの予測は分画製剤の需要予測を現在の状況が維持されることを前提に 100 万リッターとしているため、分画製剤の新規適応等による需要増を加味していない。更に分画製剤用の原料血漿は輸血製剤の需給状況に影響されることから安定供給リスクを内包した状況にある。
- 過去に国内では、ウイルス感染した献血者の血液で製造された輸血製剤で感染が発生した際、その献血者の血液が分画製剤用の原料血漿にも使用されていたことが判明し、分画製剤用の原料と製剤を回収するという事例があった。(図 22) これは現在の献血体制が輸血と分画製剤の両方の唯一の供給源であることから、今後も同様の事例が起こる可能性は否定できず、分画製剤の安定供給リスクになっている。

図 22

efpia* 現在の原料血漿による安定供給リスク(事例)

国内事業者への原料血漿供給ルートが1本なので、原料血漿に起因する回収が発生した場合は、複数事業者の多品目を同時回収しなければならない事態が発生する

原料血漿に起因する国内血漿分画製剤回収事例

- ◆ 1996年6月18日
✓ 国内3事業者6品目
- ◆ 1997年10月8日
✓ 国内2事業者7品目
- ◆ 2003年9月13日
✓ 国内2事業者4品目

13

- 最近では、血漿分画製剤の製造工程におけるウイルス不活化技術が向上し安全性は飛躍的に高まったと言われている。万が一、ウイルス感染した献血者の血漿が製造工程に混入してもウイルスを不活化できることが科学的に証明されている。しかし、未知のウイルスについてのリスクは否定できない。
- 日本に輸入されている Global 企業の分画製剤の原料血漿は、海外の赤十字社、その他の公的な採血組織が輸血製剤製造後に連産品として生じる余剰な血漿成分を有償で購入したものと、原料血漿だけを採血する採漿子会社から調達する複数の確保ルートがある。Global 企業は採血場所を米国だけでなく EU にも設置し安定供給リスクの低減を図っている。海外の赤十字等から入手する原料血漿の価格は、輸血製剤の製造過程で生じる余剰な原料として供給されることから、原料血漿市場で販売されている価格より安いと言われている。
- 日本赤十字社で実施している献血には全血、成分献血として血漿、血小板献血の 3 種類がある。これら 3 種類から連産される血漿の原価は新鮮凍結血漿用の血漿採血が最もコスト高になり、最

もコストが安いのは全血から赤血球製剤を製造後に生じる血漿と言われている。日本の新鮮凍結血漿（FFP）の価格は世界的に見て高いという指摘があるが、これは日本赤十字社が分画製剤用の原料血漿の確保を担っていることと関連している。仮に全ての FFP が全血から分画した血漿で製造された場合、現在の FFP より製造コストは低くなり、逆に成分献血で採血された血漿で製造された場合はコスト高になる。

- 2015 年度献血に関する計画では、全血から赤血球製剤を製造する過程で生じた血漿の 43%、血漿採血の 70%が分画製剤用原料血漿として民間事業者売却されている。成分献血で採血された血漿だけを民間分画製剤用の原料血漿として販売した場合はコスト高になり、現在の 1 万円程度の金額で販売できない可能性がある。仮に値上げした場合は民間分画製剤事業者の経営が悪化する。これらの課題解決には現在の献血液制に拘らず、新たな視点で献血液制を構築する必要がある。その際には欧米の民間採血組織が参考になる。
- Global 企業の採血子会社は一定条件を満たした地域の採血センターで成分採血のための血漿分離機器を多数設置して血漿のみの採血を実施している。従って、日本赤十字社が実施しているバスでの移動献血ができないこと、更に献血時間が全血時の 20 分程度ではなく 90 分～120 分以上の長時間にわたって献血者を拘束することから、米国では一般的に 30～35 ドル、EU では 25 ユーロ以下の金銭が交通費として支払われている。このシステムは国際赤十字社の「善意の無償献血」の精神に反しない。ドイツ等の EU の一部の国では、国がこのシステムは国際赤十字社の「善意の無償献血の精神に反しない」と認めている。しかし、日本ではこのシステムは売血として日本での献血と区別している。海外での献血者も日本の献血者と同様に医療への貢献と考えており、赤十字社で献血する際の動機に差が無いことが報告されている。（資料 10）過去に日本及び海外で、「売血は汚染された血液が多い」、「倫理的な問題がある」、「血液は臓器なので臓器売買にあたる」等の批判があった。しかし、現在の献血を「臓器提供」と考える一般献血者はいない、また、現在は売血を目的とする貧困者から採血することは無く Global 企業の採血子会社は一定条件を満たした地域でのみ採血センターを設置し、安全性が確認された登録献血者からのみ採血できる等、科学的に献血者と血漿の安全性リスクを低減させた体制で献血が行われている。このシステムは日本の輸血製剤を念頭に置いた献血液制とは大きく異なる。現在の海外の状況を理解せず欧米の民間献血組織を「売血組織」と批判することは適切ではない。
- EFPIA が実施した献血者、国民へのアンケート調査では欧米で実施している、「採血センターまでの交通費と採血に要する時間」に対して少額の金銭提供に賛同・理解を示す意見が多かった。（資料 11, 11-2）日本では献血時に金銭を支払う事は血液法で禁じられているため、全ての献血者を対象に金銭の代わりに軽食の提供、健康診断等を含め色々なサービスが提供されている。献血者からは更に充実したサービスを求める声も多々ある。日本国民・献血者は物品や各種サービスの提供は「無償献血」で、内容の如何を問わず金銭提供は「売血」とあるという考え方は、今後日本の分画製剤事業を Global 化しアジア地域との供給体制を構築する際の阻害要因になることを認識しておく必要がある。
- 日本の献血システムでは高抗体価の特殊免疫グロブリン製剤の原料を確保することができない。現在は 100%が輸入原料に頼っている。海外の民間献血組織では献血者の抗体保持状況によりワクチン投与を推奨している。（HBV、破傷風等）予めワクチン投与（ワクチネーション）した献血者の抗体価は高くなり、その血漿を原料に高抗体価の免疫グロブリンを製造することが可能となる。日本では抗 HB 免疫グロブリン製剤の国内自給を目指すために、医療関係者が HB ワクチンを予防投与する機会を利用し、全国の医療関係者に献血を促すことで抗 HB グロブリン製剤の原

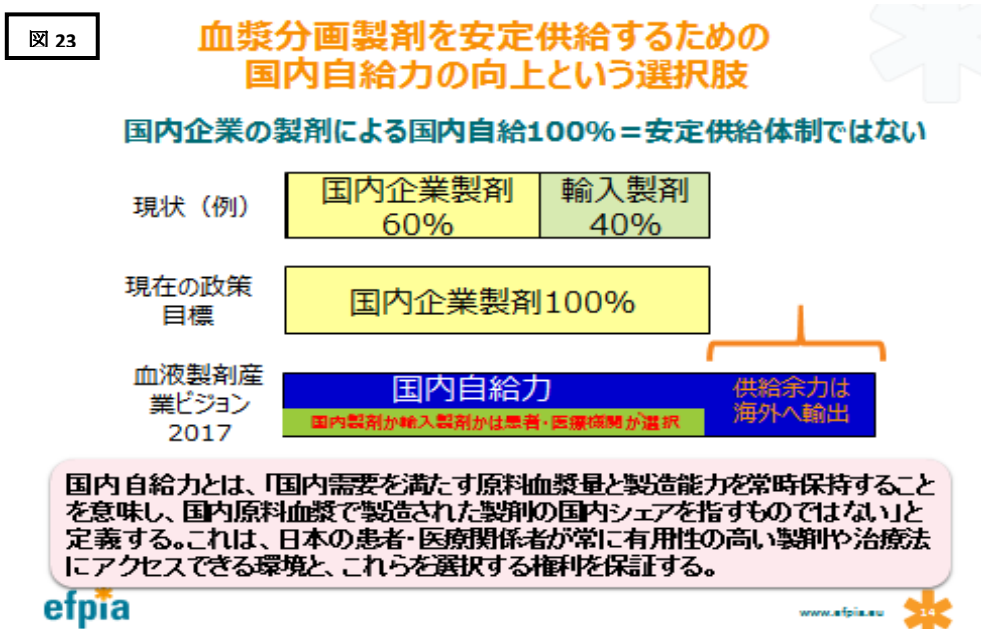
料血漿の確保を図るという議論が一部の学会や血液事業部会で行われたことがある。これは「医療関係者は献血して当たり前」という前提を押し付け献血を強要することにならないか、更に毎年度献血を求めることになり、安定的確保が可能か等に懸念がある。この政策が推進されれば、破傷風の原料血漿は自衛隊員にお願いする等に拡大することにならないか、これは赤十字の善意の無償献血の精神に則っているのか国民に問う必要がある。

第4章 血漿分画製剤産業の Global 化と基盤強化策の概要

前述したように分画製剤には、献血の有効利用の責務、献血液体制と原料血漿不足、一方で余剰中間原料、血液代替医薬品の供給量が拡大、製造原価が 50%以上の高コスト構造、下がり続ける薬価、新薬開発が見込み難い、連産品構造に係る問題等がある。加えて、多くの希少疾患で使用、急な増産ができない等の安定供給に係る問題、国策事業として法規制で輸出できない、血液法の国内自給の定義の誤解釈及び誤運用問題、薬機法の献血・非献血ラベルと関連付けられた採血区分の定義等の規制に係る問題もあり、複雑な産業構造による多くの問題を内包している。これらの問題は関連付いており、課題解決するにあたり「目指すべき事業全体の将来像」を明確にしたうえで、其々を関連付けて総合的に解決策を示すとともに、国や企業・業界団体がメンバーとして参加した新たな会議体を組織し、これらを具体的に実施すると共に進捗管理を行う。

<政策の基本的な考え方>

1. 日本の血漿分画製剤事業政策は血液法の「国内自給の原則」を基本理念とし、「国内自給力」の確保を図る。
2. 国内自給力とは、「国内需要を満たす原料血漿量と製造能力を常時保持することを意味し、国内原料血漿で製造された製剤の国内シェアを指すものではない」と定義する。これは、日本の患者・医療関係者が常に有用性の高い製剤や治療法にアクセスできる環境と、これらを選択する権利を保証する。(図 23)

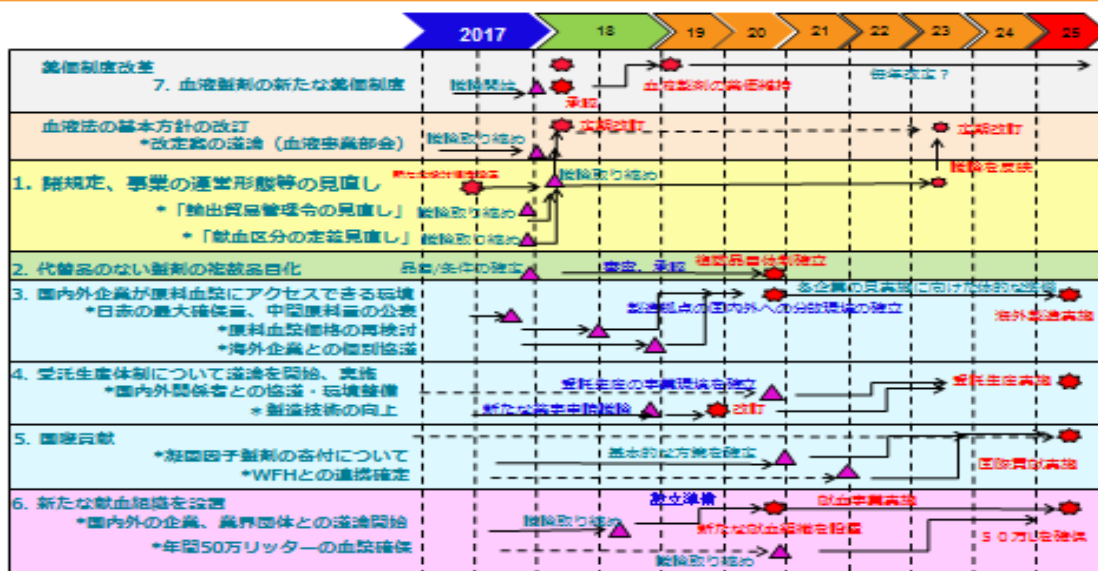


< 「国内自給力」を確保するための7項目の基本政策 >

- ① 現在、顕在化している安定供給リスクの低減を図るため、**2020年以前**の出来るだけ早期に「代替品のない製剤の複数品目化」を早急に実施する。
- ② 国内自給力を確保するために、需要を満たす十分な原料血漿の確保体制の構築が必要である。そのために、**2020年**までに国内に分画製剤用原料血漿のみを採血する「新たな献血組織を設置」し、**2025年**までに年間**50万リッター**の**Global化**が可能な血漿確保を目指す。
- ③ 国内自給力を確保するために、需要を満たす十分な製造供給体制の構築が必要である。そのためには国内の製造能力だけに頼るのではなく海外の製造施設を活用し製造拠点の分散化を図る。**2020年**までに「国内外の企業が国内原料血漿にアクセスできる環境を整える」とともに、**2025年**までに「Global規模で国内安定供給体制を構築」する。これには血液代替医薬品（遺伝子組換え凝固因子製剤等）も含む。
- ④ 国内自給力を維持するに**製造技術の向上**を図り、**2020年**までに海外、特にアジア諸国と「受託生産体制について議論を開始」し、**2025年**までに実施する。
- ⑤ 原料血漿の有効利用と国際貢献として、2025年までに国内で構築されるGlobal規模での供給体制の下で生じた供給余力（余剰）のある連産品を、企業と国が連携し「国際貢献」として寄付、或いは安価に供給できるシステムを構築する。
- ⑥ 分画事業の基盤強化のため、国と事業政策関係者は**2018年度**までに**血液法の国内自給を達成**するための「国内自給力の確保」、国内自給輸出貿易管理令の変更、献血の定義の変更、国の血液事業の運営形態等の見直し等を行い、国内外企業の技術・事業提携等が行い易い事業環境を整備し、**2025年**までに日本が**アジア地域**の分画製剤、血液代替医薬品の供給拠点となり地域の安定供給体にも貢献できる体制の確立を図る。
- ⑦ これらの政策展開を支えるため、2018年度に分画製剤（血液代替医薬品を含む）の「特性に応じた新たな薬価制度を導入」し、国内で事業展開する国内外事業者の経営の安定化を図り安定供給リスクが高まることを回避する。

図 24

efpia **新たな政策展開の具体的スケジュール 4/4**



1. 血漿分画製剤事業の将来像

日本国内で供給される血漿分画製剤が、「常に最新の科学技術により安全で有用な製剤を適切な価格で安定供給し、患者が安心して最適な治療を選択しアクセスできる」環境を提供する。そのために、国内外資事業者を問わず Global 展開を視野に入れた国内分画製剤産業基盤を強化し「国内自給力の向上」を図る。産業基盤の強化とは国内需要を十分に満たす原料血漿量と連産品として各種製剤を製造する能力を国内に保持し、なおかつ、平時だけでなく危機時にも安定供給できる体制を指す。その結果、日本国内だけでなくアジア地域の分画事業拠点となり、地域の安定供給体制に貢献する。

2. 「国内自給力」を確保するための 7 項目の基本政策

① 安定供給リスクが顕在化した「代替品のない製剤」の複数品目化

現在、国内で供給されている分画製剤及び血液代替医薬品で代替品のない製剤は 14 品目ある。これらは希少疾患に使用されることが多く高いレベルの安定供給が求められるが、現状は極めて脆弱で安定供給リスクが高い状況下にあることから早期の対応が求められる。

<対応策>

i. 代替品の新規開発を進める。(図 25)

- ◇ 代替品のない製剤の市場規模は小さいうえに複数品目体制になることで 1 製剤当たりの販売見込み額が更に小さくなり、新規開発費の回収が難しく黒字化が見込み難い市場となる。については、承認申請に係る開発費等の費用を極力少なくするために、国が分画製剤の特性に応じた「特段の措置」を実施する必要がある。
- ◇ 「特段の措置」の例として、血漿分画製剤は最終有効成分が人血漿由来の蛋白であることから、既存品の有効成分と同等であることが証明され、安全性が担保できる科学的データがあれば臨床試験を実施することなく承認申請を可能とする等が考えられる。過去に分画製剤で、これと類似した事例があり、これが実施できれば複数品目化に道が開ける。

ii. 代替品のない製剤の原料血漿の調達、或いは製造供給ルートを国内外に分散、或いは複数化する。

- ◇ これは複数品目化にはならないが製造供給ルートの複数化による安定供給リスクの低減に繋がる。具体的には、
 - a. 国内外企業が同一製剤を国外で製造し国内に供給する。製造拠点の海外での分散化
 - b. 国内企業間で技術提携し 2 ブランドで供給する。製造拠点の国内での分散化
 - c. 国内外企業が国内原料血漿製剤と輸入原料血漿製剤の 2 種類を持つ。原料血漿調達ルートの複数化
- ◇ Global 企業が国内原料血漿にアクセスするためには、現在の国内原料血漿価格が課題として挙げられる。これに対しては、
 - a. 全血献血から分画した血漿と成分献血で得た原料血漿価格はコストが異なるため、これらを区別して公表し最適価格になる組合せを試算する。
 - b. 日本赤十字社が民間企業の要望に応じ中間原料を分画する過程で生じる余剰な中間原料を有効活用する。
 - c. 新たな献血組織が採血する原料血漿価格を Global 価格と競争力のある価格に設定する。
 - d. 国際貢献に使用する原料血漿と関連付けることで低価格で調達する。

図 25

品目	
1	乾燥人フィブリノゲン
2	シート状繊維接着剤 ヒトフィブリノゲン/トロンビン合剤
3	乾燥濃縮人血液凝固ⅤⅡ因子
4	活性化フィブリノゲン複合体
5	遺伝子組換え第Ⅷ因子(先天性疾患)
6	乾燥濃縮人血液凝固第ⅩⅢ因子
7	トロンビン
8	静注人免疫グロブリン(IgA欠損症)
9	静注人免疫グロブリン(髄腔内投与)
10	皮下注人免疫グロブリン
11	乾燥濃縮人活性化プロテインC
12	人コラーゲン
13	乾燥濃縮人CI-インアクテベート
14	アルブミン-プロテアーゼインヒビター

20

② 国内自給力を確保するための原料血漿調達体制

- 国内自給力の向上を図る観点から、現在の日本赤十字社の献血組織に加え、公益法人による新たな民間献血組織による献血を承認する。日本赤十字社は輸血用血液製剤の需要に応じた原料血液の安定確保を行い、新たな献血組織は血漿分画製剤用の原料血漿確保のために血漿献血のみを行う。併せて、これまで国内調達できなかった特殊免疫グロブリン製剤用の原料血漿の採集も行い、原料血漿の国内自給力を確保する。
- 現在の原料血漿総需要量は 130 万リッターである。当面は、現在の日本赤十字社が確保可能な 100 万リッターと新たな献血組織が目標とする 50 万リッターの 2 つの献血組織により国内で年間 150 万リッター以上の原料血漿を安定的に確保する。
- 国内の患者、医療機関は有用性の高い製剤を選択するため、必ずしも国内献血原料で製造された製剤が選択され国内需要を満たすとは限らない。従って、国内自給力の確保の観点から、現在行われている実需に応じた献血採血を行うのではなく、常時、国内総需要を満たす原料血漿量を確保する。
- 新たな献血組織は輸血製剤の需要動向に影響されず、将来のアルブミン製剤やグロブリン製剤の需要動向によって採血量を調整することができ、柔軟な運営体制が可能となる。
- 国内で大規模自然災害やパンデミック感染症の発生等の危機時に、海外からの輸入、国内の献血体制の普及に要する期間分として、原料血漿、あるいは中間原料余力量を年間 20 万～30 万リッターとし、国内需要の 2 から 3 か月分を保持する。現時点での連産品として生じる余剰な中間原料は製剤毎に相当量があると考えられることから、この量を明確にする。
- 供給余力として常時確保される国内需要を上回る原料血漿や中間原料は、献血の有効利用の観点から、カナダの国際貢献モデルを参考に日本国の国際貢献モデルを構築する。
- 遡及調査の観点から、採血方法が異なる原料血漿を混合して製剤化することはできないため、Global で標準化された方法で採血及び安全性確認試験を実施することが必要である。ついては、新たな献血組織で収集する血漿は Global の民間採血組織で収集される血漿と同じシステムで採集し、原料血漿の安全性等の国際標準化を図る。これは平時・危機時の原料血漿の調達を国内だけに頼るのではなく Global 規模で融通することが可能となる。将来、日本がアジア地域の献血体制に係る技術支援を行い、システムの拡大を図ることでアジア地域での受託生産事業の強化を図ることができるとともに国内事業の基盤強化に繋がる。

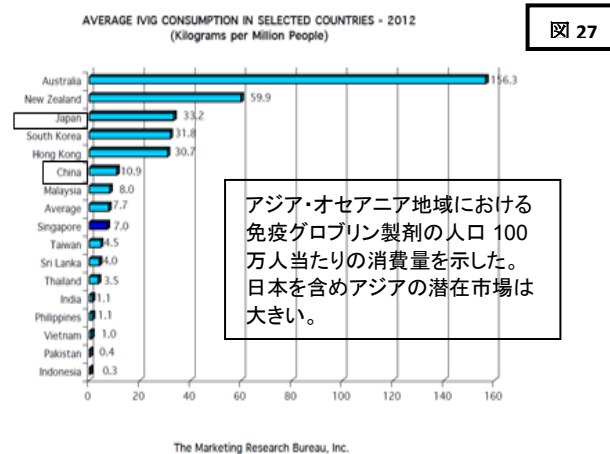
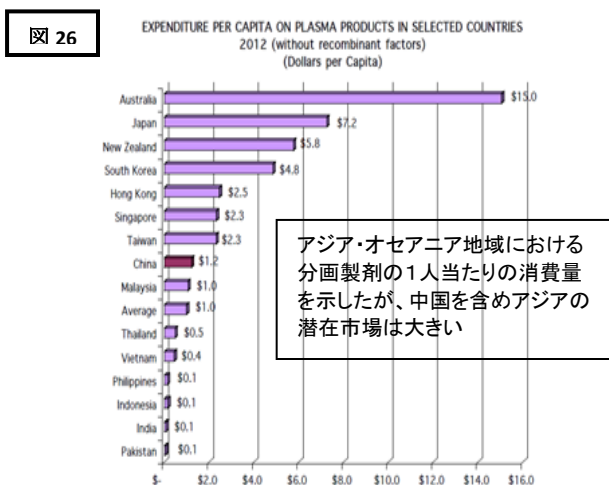
- 日本赤十字社は iPS 技術を活用した血小板製剤と赤血球製剤が上市されることを念頭に置いた献血体制の再構築を行い、民間分画製剤事業者に販売供給する原料血漿価格の低減を図る。

<新たな献血組織の概要>

1. 事業形態：公益法人
2. 経営組織メンバー：国内外業界団体、血液関連医学会、患者会等関係者で構成
3. 設立資金：製薬企業・業界団体、寄付、公的資金、
4. 採血システム：Global 採漿システムを The Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA)から導入し Global 化に対応する。
5. 採血区分：国際赤十字社の献血の定義に則る。（現在の日本の定義とは異なる）
6. 献血者への貢献：医療機関と連携した定期的な健康管理。
 - 抗体価検査を実施し要望に応じて原則無償でワクチン投与。
7. 目標とする登録献血者数：25 万人で年間 50 万リッターを確保
 - 2L/年/人（3 か月に 1 度の献血で年 4 回）
 - 献血センター数：大都市を中心に全国に 10 軒以上を設置運営、1 施設 20 席（機器）

③ 国内自給力を確保するための製造供給体制

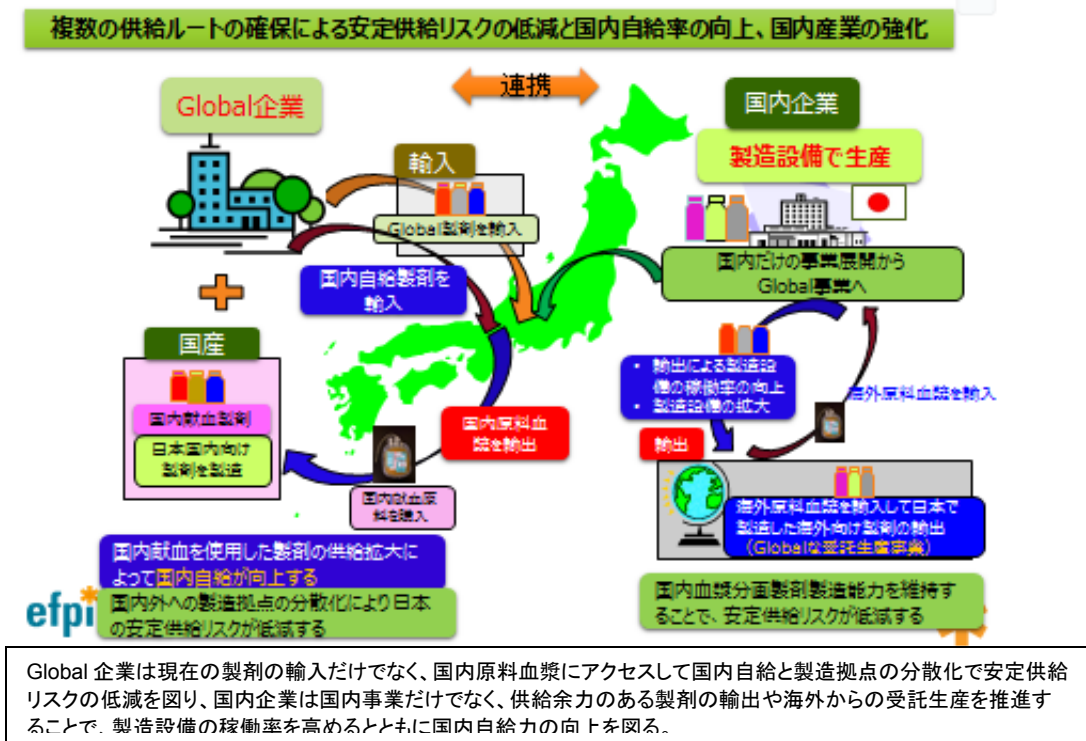
- 先の原料血漿の確保の項で原料血漿の国内自給力を達成するための目標製造能力を 150 万リッターとした。現在の国内の製造能力は 120 万リッター、国内需要は 130 万リッターあり、平時・危機時の製造余力を加味して実需の 1.2~1.3 倍の供給能力を保持する必要がある。
- 国内自給力を満たす製造能力を達成するためには国内の製造能力だけに頼るのではなく海外の製造施設を活用し製造拠点の分散化を図る。2020 年までに「海外の企業が国内原料血漿にアクセスできる環境」を整え、2025 年までに「Global 規模での国内安定供給体制」を構築する。これには血液製剤代替医薬品（遺伝子組換え凝固因子製剤等）も含む。（図 28）
- 国内製造施設の製造効率の向上を図るために、2020 年までに海外、特にアジア地域の受託生産を念頭に置いた事業モデルを構築し、出来るだけ早期に実施する。（図 26,27）



- Global 企業は最新の科学技術で既存製品を改良し利便性を高めたり、新たな知見から新規適応症の拡大を図る等、製品競争力の向上を図っている。連産品である分画製剤の国内自給力の向上には Global 化が必須となることから、国内企業と Global 企業の技術提携や業務提携等を積極的に進め製造能力の向上を図る必要がある。これは先に述べた国内に代替品のない製品の複数化対策とも関連する。国は分画製剤の特殊性に応じた規制改革を進めるなかで、各企業にインセンティブを働かすため「特段の措置」を実施する。ここで言う「特段の措置」とは新たなウイルス不活化技術の導入や収率の改善のための製造工程の変更、製剤の剤型・投与経路の変更等に係る規制、新薬の臨床試験項目、国家検定、生物製剤基準の改訂などを指す。

図 28

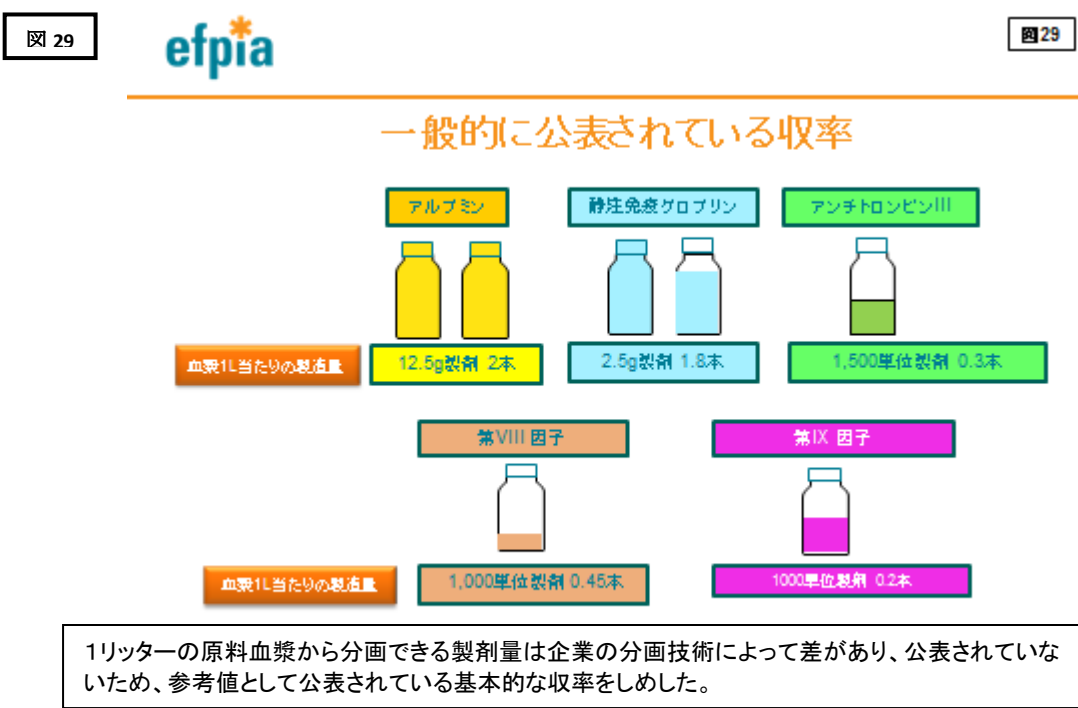
日本の血漿分画製剤事業のGlobal化モデル



④ 分画製剤の製造技術の向上と受託生産体制の構築

- 製造原価が 50%以上と言われている分画事業の製造効率の向上を図るためには、連産による原料血漿の有効利用や製造工程における原料血漿中のウイルス不活化技術等の向上を図り、なおかつ、原料血漿の採血基準から最終製品に至るまでの工程を見直す必要がある。これには薬事規制等で血漿分画製剤の特殊性を反映した制度面での支援が無ければ推進することが難しい。従って、これらの課題について産官学が一体となり審議会（血液事業部会）で 2017 年度中に議論を開始し、2019 年度までに結論を得る。その後、審査管理課、PMDA 等との調整を図り 2020 年からは新たな体制を進める。国内の体制整備が整ったところで、2025 年度までに国内外の企業と連携してアジア諸国からの受託生産を視野に入れた Global 事業を推進する。

- 分画製剤は連産品であることから分画の上流の製造工程で使用する添加物を変更した場合、それ以降の分画工程にも影響を及ぼすため全ての連産品の一部変更申請が必要となることが有る。また、これらの変更に伴う原料血漿調達及び有効期限のある中間原料の保存等の計画、全製品の製造計画、在庫を含む供給計画の見直しも必要になる。これは企業にとって人的、コスト的にも非常に重荷になることから、現状では製造効率の改善に向けたインセンティブが働きにくい。その結果、従来通りの製造を継続すると言う悪循環に陥り技術革新が進まない。従って、関係する審議会に関係企業や団体が参加し「血液製剤代替医薬品を含む分画製剤の薬事規制の在り方」について、これらの特性を念頭に置いた議論を行い再生医療等医薬品も念頭に置きながら新たな考え方（国家検定等の制度を含む）の導入を図る。これらと並行して国内外企業は効率的な分画工程の導入や製剤の改良等が行い易い事業環境を整備する。
- 分画製剤は血漿の中に含まれる一定量の有効蛋白を分画抽出し製剤化することから有効成分ごとの回収率は事業経営に大きな影響を及ぼす。例えば、一般的に1リッターの血漿から25gのアルブミンを分画出来ると言われており事業者間に収率の差はほとんどない。一方で免疫グロブリンは4.5gから5gが分画可能で製剤化技術により事業者間で差があると言われている。（図29）この10%の差は連産品の原価に影響を与えるだけでなく、献血者から見れば献血の有効利用率の差と言える。海外からの受託生産事業では提供された原料血漿の有効利用と低コスト化が求められるため、日本の技術革新が遅れば、Global企業との受託生産事業での競争に勝てない。現在、欧米先進国では製剤化技術の向上で新しい免疫グロブリン製剤が開発供給されているが日本は遅れている。従って、Global企業との技術提携等で最新の製造及び製剤化技術の早期導入を図る。



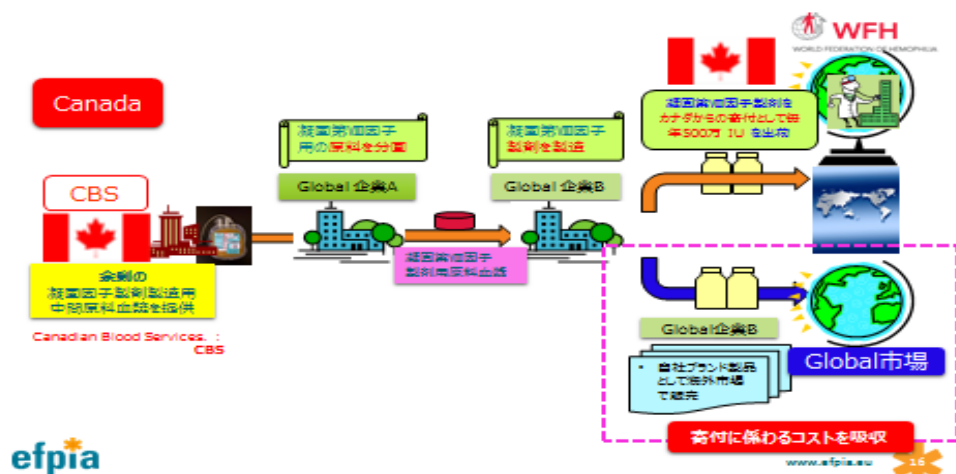
⑤ 原料血漿の有効利用と国際貢献

- まず、2017年度中に日本赤十字社は現在採血可能な最大量の原料血漿量（供給余力のある原料血漿量）を明確にするとともに、国内企業は現在の連産過程で生じる余剰な中間原料量を明確にする。（図32）

- 更に、供給余力のある原料血漿の原価、日本赤十字社が国内民間事業者に原料血漿を販売供給する際に、企業が要望する中間原料を分画する過程で生じる余剰な中間原料の原価と、国内各社が分画する過程で生じる余剰な中間原料原価について明確にする。
- 国際貢献策として、カナダ方式を日本で実施可能か検討する。(図 30,31) アジアへの国際貢献は日本政府の政策の柱の一つであるから、2018 年度中に国が主導し国内外の企業、日本赤十字社、患者会、学会、献血者が一堂に会し議論を進め、具体的な分画製剤を用いた国際貢献策を決定する。具体例としてはカナダ方式が参考になる。これは日本が実施可能な国際貢献に加え、国内の安定供給リスクの低減、国内自給率の向上にも繋がる。

図 30

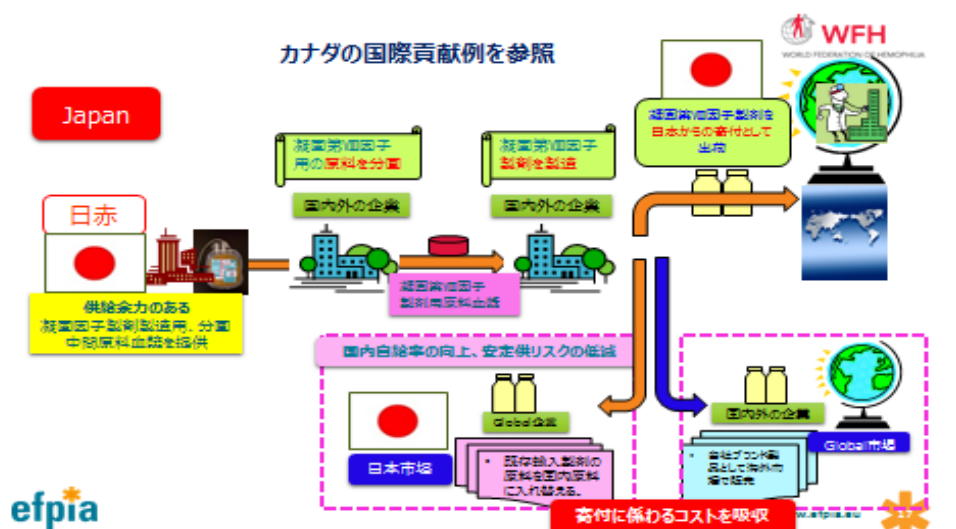
余剰原料血漿を使ったカナダの国際貢献例



余剰になった原料血漿を分画企業 2 社が分担して凝固因子剤を製造し無償寄付する。寄付に係る費用は、余剰原料から製造した一部の凝固因子製剤を海外で販売することで吸収するビジネスモデル。

図 31

余剰原料血漿を使った日本の国際貢献モデル例

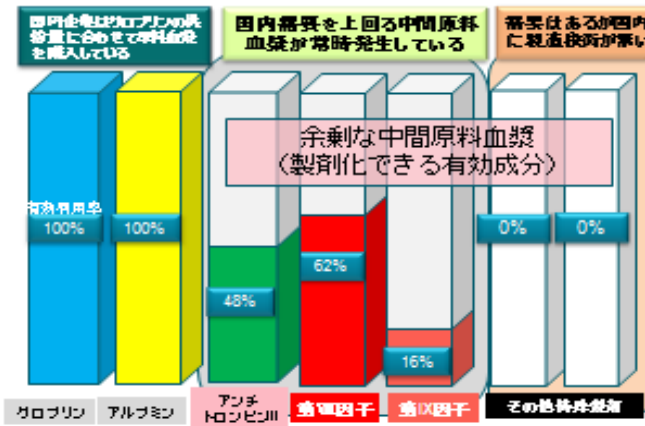


日本モデル案は、上記のカナダモデルに加えて、連産品を国内輸入製剤と置き換えることで、国内自給率がさらに向上するというビジネスモデルになる。

図 32

平成26年度、日赤が国内事業者へ販売する92万リッターの原料血漿から、血漿分画製剤を製造する過程で出てくる余剰な中間原料血漿(製剤化できる有効成分)

国内企業が日赤から購入する原料血漿92万リッターの推定有効利用率



「日本血液製剤学会」研究分科会報告「アジア地域の血漿分画製剤事業の現状と将来」の表2から各製剤あたりの使用量を引用

180

余剰な中間原料を全て有効利用するには国内だけでなく Global 企業の製剤化技術も必要になる。また、国内需要以上の製剤を製造する事が可能になるため、Global 化が必要になる。

- カナダ方式は余剰な原料血漿を利用して血友病治療に用いる凝固因子製剤を、世界血友病連盟 (WFH) を通じて新興国に寄付するモデルである。寄付に係るコストは企業が分画製剤の特性である連産品を活用し吸収していることから、単回ではなく継続実施が可能である。寄付製剤の受入れ先である WFH も計画的な供給体制を確保できるメリットもある。
- カナダ方式を参考に日本の事情に応じた具体的な独自の事業モデルを研究し、尚且つ早急に実施することが必要である。2015 年に血友病患者会や学会が厚生労働省や日本赤十字社に要望書を提出していることを踏まえ、2018 年度中に具体的な方策を決定する。
- 血漿分画製剤は連産品で原料血漿から分画できる各種製剤量と国内需要量が必ずしも一致しないが、世界市場という観点では余剰な製剤は殆どない。

⑥ 分画事業の基盤強化 (規制の見直し、官民の推進体制)

- 「ワクチン・血液製剤産業タスクフォースの顧問からの提言」を議論し具体的な産業政策を示すため、2017 年中に国内外の業界団体を委員に加えた新たな会議体を血液事業部会の下、あるいは別に組織する。
- 新たな会議体は、「顧問からの提言内容の具体策」を示すだけでなく「本血液製剤産業ビジョンで示した政策」の実施状況をモニターし改善策を提示する役割を負う。会議体は 2025 年を目途に継続の有無を判断する。
- 血液製剤事業者の経営トップが一堂に集まり、産業基盤の強化だけではなく血液製剤を扱う企業としてのガバナンスやコンプライアンスなど高い視点で事業運営について意見交換することを目的に、血液事業部会 運営委員会等で少なくとも年 1 回の会合を実施する。

- 現在の日本の血液事業政策を司る厚生労働省 審議会の血液事業部会の委員には業界代表がいないため、産業の視点で議論を深め政策に反映することが難しい。国内外の業界団体が委員として審議会に参加し意見を述べることは非常に重要であることから、血液事業部会、或いは新たな組織体で今回の「ワクチン・血液製剤産業タスクフォースの顧問からの提言」と本ビジョンを参考に議論し具体的な実施計画を示す。そのメンバーに国内外の業界団体が委員として参加する。
- 製薬企業は薬機法及び関連する行政手続きなどを熟知した人材が必要で、企業は専門部署を設置し多くの担当者を配置している。加えて、薬価や医薬品の安定供給、流通体制等、行政対応を含め専門的な能力が求められることから社内に担当者、部署を配置している。しかし、これらの専門部署は血液事業に係る歴史、規制、行政運営等について理解しているとは必ずしも言えない。関連知識の無さから問題を事前に察知し対応することができない状況にあるとの指摘がある。経営トップが先ず血液事業関連知識を理解することから始まる。血液製剤関連事業者の経営トップが行政当局と定期的に情報共有・意見交換を行う機会を設けることで、将来を含め分画事業の安定化を図る。
- 最近では製薬企業間での人材の流動化が進んでおり、血液製剤に係る知識がない人材が部門責任者として着任した場合、何らかの課題やリスクに直面した際に適切な対応ができないことが散見される。血液製剤を扱う企業の薬事、行政対応部門責任者には血液法関連規定や行政の運営システムを教育する機会を設けるとともに、血液製剤に精通する人材を育成し社内に配置しておくことが重要である。これについては先に述べた当局と経営トップと行政関係者との意見交換の場で検討する。

⑦ 分画製剤事業の特性に応じた新たな薬価制度の導入

- 2016 年度に薬価制度の中に「基礎的医薬品」に係る新たなルールが取り入れられ対象製剤の薬価を維持することが決定し血液製剤はその対象品目になった。しかし、薬価維持のための要件が分画製剤の特性を反映していないことから分画製剤の安定供給リスクが急速に高まっている。ついでには、血液製剤に対して 2018 年度に「基礎的医薬品」の中に、あるいは別枠で新たに「特段の配慮が必要な医薬品」の項目を設ける。その際の血液製剤の「対象品目」、「要件」と「理由」を下記に示す。

『特段の配慮が必要な医薬品：血液製剤の薬価制度』

<既収載品目>

1. 対象品目

- 血液法の規制対象に含まれる全ての製剤を対象にする。

2. 要件の第 1 案として、

- 当該既収載品の市場実勢価格の薬価に対する乖離率が、全ての既収載品の平均乖離率を超えない場合は薬価を維持する。

3. 要件の第 2 案として、

- 企業毎の当該既収載品の市場実勢価格の薬価に対する乖離率が、全ての既収載品の平均乖離率を超えない場合は薬価を維持する。

<理由>

1. 血液製剤は国策事業として進められている。

2. 献血を原料としている。
3. 血液製剤代替医薬品は献血液体制、分画製剤供給体制と強く関連付けられ一体化している。
4. 血液製剤は連産品でありコスト構造が他の医薬品と異なる。
5. 多くの希少疾患に使用されており、将来に亘って高い安定供給体制が求められる。
6. 他の医薬品で言う後発品がない。
7. 原料血漿調達から製剤化まで約1年を要するため環境の変動リスクに備える必要がある。
(これらを製造コストに反映する必要がある)
8. 新発売後平均25年以上経過し既に薬価は50%程度に低下しているため、新たな開発や製造設備への投資ができる状況にない。
 - ① 分画製剤は人血漿蛋白が有効成分であることから、新たな有効成分の新薬は期待できない。
 - ② 製造原価は50%以上の高コスト構造。

- 血液製剤市場は年間約3000億円あり輸血製剤1500億円、分画製剤1000億円、血液代替医薬品500億円で構成されている。現在開発中のiPS細胞技術を利用した血小板製剤や赤血球製剤は再生医療技術を活用した細胞医薬品とし、輸血製剤の代替医薬品として世界的に期待されている。しかし、これらは現在の薬価制度で算定することが困難で新たな薬価制度を設ける必要がある。
- その理由を過去の事例として示す。1989年に海外で遺伝子組換え技術を活用し血液凝固第VIII因子製剤が開発され、献血に依存せず、尚且つ血液による肝炎やHIV等のウイルス感染が無いイノベーションな製剤として日本でも上市された。その新薬薬価は日本では長期に亘って供給され、幾度もの薬価改定で薬価が低下した血液由来の分画製剤と同じ薬価になった。業界では、この薬価は国の血液事業政策の影響を受けたと言われている。結果的に、その後の新たな遺伝子組換え凝固第VIII因子製剤もイノベーションを評価されることなく、日本の現在の新薬薬価算定制度下で欧米に比べ低い薬価で供給せざるを得ない状況下にある。その影響は今も続いていることから、これら歴史的な経緯がある血液製剤代替医薬品は新たな血液製剤の薬価制度に組み込んで制度設計する必要がある。
- 血漿中の有用な成分で多くの連産品を供給している企業と2~3品目しか供給していない企業とでは製造原価は大きく異なる。分画製剤事業者が必ず製剤化し事業の根幹として供給しているのはアルブミン製剤と免疫グロブリン製剤である。これに加えて各種の凝固因子製剤を供給することで事業収支を安定させている。つまり、患者数が少なく売上金額が少ない製剤を供給できるのは、分画事業の根幹であるアルブミンと免疫グロブリンで一定の利益を確保できていることが必要である。これらの製剤の薬価が不採算状態になれば分画事業全体が不採算になり、他の連産品も安定供給することが困難になる。

以上

資料

1. EFPIA Japan の提案、「日本の血漿分画製剤事業のあり方」について
2. 平成 28 度の血液製剤の安定供給に関する計画（案）について
3. 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
4. 血漿分画製剤の供給のあり方に関する検討会最終報告
5. ワクチン・血液製剤産業タスクフォース 顧問からの提言
6. 血液製剤の使用指針案
7. 昭和41年の国会での「血液製剤の輸出に関する議論」
8. 共同記事JBN 1117 (2103.9.27) 血友病治療の血漿製品を途上国に配布 カナダのプロジェクト開始
9. Treatment of Alzheimer disease using combination therapy with plasma exchange and haemapheresis with albumin and intravenous immunoglobulin: Rationale and treatment approach of the AMBAR (Alzheimer Management By Albumin Replacement) study _REPORT
10. FROM THE COMMISSION TO THE EUROPEAN PARLIAMENT, THE COUNCIL, THE EUROPEAN ECONOMIC AND SOCIAL COMMITTEE AND THE COMMITTEE OF THE REGIONS
11. 日本医事新報、日本の献血事業の課題-国民、献血者へのアンケート調査結果からの考察
12. 日本医事新報、献血組織の新設と血液輸出の解禁を、血液事業の対する国民意識調査結果から

【連絡先】

欧州製薬団体連合会 (EFPIA Japan)
事務局長 齋藤 直一

〒100-8265
東京都千代田区丸の内 1-6-5 丸の内北口ビル
欧州製薬団体連合会 (EFPIA Japan)
Tel: 03-6301-3066
Fax: 03-6301-3060
Mail: naokazu.saito@bayer.com

バイオリジクス委員会
委員長 江島伸一
(ノボ ノルディスク ファーマ株式会社)
TEL : 03-6266-1000
FAX : 03-6266-1805
Mail: seji@novonordisk.com

バイオリジクス委員会 血液製剤部会
部会長 楞野隆志 (バイエル薬品株式会社)
TEL : 03-6266-7760
FAX : 03-3282-6716
Mail: takashi.kadono@bayer.com

【問合せ先】

バイオリジクス委員会 血液製剤部会
アドバイザー 宮川真琴 (バクسالタ株式会社)
TEL : 03-6837-2541
FAX : 03-6204-3801
Mail: makoto.miyagawa@shire.com