

厚生労働省医薬食品局血液対策課御中

(財) 化学及血清療法研究所

「血漿分画製剤の製造体制について」の問合せに対する回答

平成16年2月17日の事務連絡で提起されました、「血漿分画製剤の製造体制について」に対し、弊所としては以下のように回答申し上げます。

—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

**回答第1の1)**

新たな安全技術導入について一部変更承認申請しているものは無い。

**回答第1の2)**

現在、弊所は既存の安全対策技術を拡充、或いは強化する形で血漿分画製剤の安全性の向上を図りつつある。具体的には、昨年新たにアルブミン製剤へのウイルス除去膜(15nm)の導入を開始した所である。更に、近年19nmのウイルス除去膜が開発された事に伴い、これまで35nmのウイルス除去膜を使っていた製剤について、19nmのウイルス除去膜に置き換えるための検討を行っている。今後19nmのウイルス除去膜の導入を予定している製剤は、静注用免疫グロブリン製剤(商品名:ベニコロン)、血液凝固第Ⅷ因子製剤(商品名:コンファクトF)、フィブリン糊製剤(商品名:ボルヒール)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

**回答第2の1)**

弊所は現在、別表第一の三の中の以下の13品目を製造している。今後もこれらの

製剤を製造し、供給していく方針である。

弊所で製造している製剤：(2) 人血清アルブミン、(9) フィブリノゲン加第XIII因子、(11) 乾燥濃縮人血液凝固第VIII因子、(13) 乾燥濃縮人血液凝固第IX因子、(17) トロンビン(人由来)、(18) 人免疫グロブリン、(20) 乾燥スルホ化人免疫グロブリン、(23) 乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン、(26) 抗HBs人免疫グロブリン、(32) 乾燥抗破傷風人免疫グロブリン、(35) ヒスタミン加人免疫グロブリン(乾燥)、(36) 乾燥濃縮人アンチトロンビンIII、(37) 乾燥濃縮人活性化プロテインC

**回答第2の2)**

製造承認申請中： (15) 人血漿由来乾燥血液凝固第XIII因子

**回答第2の3)**

臨床治験中の製剤： 該当する製剤は無い。

**回答第2の4)**

前臨床試験中： バイパス製剤(血液凝固第X因子加活性化第VII因子)

**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

**回答第3**

弊所では、上記 1)、2)、4)に該当するために国内献血から製造していないという製剤は無い。しかしながら、「3) 国内の献血に由来する血液では力価が不足」に該当するため、弊所で国内献血原料から製造できない製剤として、(26) 抗HBs人免疫グロブリン、(32) 乾燥抗破傷風人免疫グロブリンがある。

**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**

**回答第4**

弊所の製造する抗HBs人免疫グロブリン、乾燥抗破傷風人免疫グロブリンの原料血漿に限定して回答する。これらの原料血漿については、米国の採漿センターにおいて夫々の特殊免疫グロブリンを目的とした採漿プログラムがあり、供血者に各プログラムへの参加を呼びかけ、同意者にB型肝炎ワクチン、或いは破傷風トキソイドの接種を行い、抗体価が一定レベル以上に上昇した時点で採漿している。

**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Ⅶ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

**回答第5の1)**

弊所は①、②、③に該当する製剤について、現在製造又は輸入しているものは無い。

**回答第5の2)**

①、②、③に該当する製剤について、承認申請を提出しているものはない。

**回答第5の3)**

③その他の遺伝子組換え製剤について、弊所はアベンティス・ベーリング社と共同で組換えアルブミン製剤の開発を進めている。現在第Ⅰ相の安全性試験を終了しており、本年（平成16年）には第Ⅱ相の臨床試験に入る予定である。

**回答第5の4)**

②遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤については、現在基礎研究の段階である。

**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。**

**回答第6**

- 1) 血漿分画製剤の製造販売事業の収支状況

## 平成14年度に於ける弊所分画製剤部門の収支状況

	平成14年度
売上高*	100%
売上原価率 (内訳)	56%
原材料費	35%
減価償却費	11%
経費	5%
労務費	5%
販売管理费率	17%
研究開発费率	17%
営業利益率	10%

\*売上高（平成14年度）：166億円

## 2) 当該事業の将来展望

「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」に示された理念に基づき、献血による血漿分画製剤の製造と安定供給を確実に推進していく事が、弊所の当面の重要な事業課題であると考えている。血漿分画製剤の安定供給と新たな法規制への対応のために、一昨年、弊所は新たに血漿分画棟を建設し、昨年より実生産を開始した所である。日本に於ける血漿分画製剤の市場環境が厳しくなる中で、このような設備投資や種々の安全対策の費用が負担になっているが、弊所は製品ラインとして13品目を有しており、夫々の製剤のコスト・シェアリングや自給化の推進と効率経営で困難を乗り越えたい。

## 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。

## 回答第7

弊所としては、高品質で、安全性の高い血漿分画製剤が、出来るだけ多く国内の献血から効率的に製造され、日本の医療機関に充分量供給出来る事が重要であると考えている。また血漿分画製剤の供給については、現状のあり方で問題は無いと判断している。

以上

平成 16 年 2 月 25 日

厚生労働省医薬食品局

血液対策課

河村主査 殿

日本製薬株式会社

「血漿分画製剤の製造体制について」のご報告

平素は、種々ご指導ご鞭撻を賜り、有り難く厚く御礼申し上げます。

今般、事務連絡「血漿分画製剤の製造体制について」（平成 16 年 2 月 17 日付）にてご指示のありました件について、下記の通り改めまして、ご報告申し上げます。

今後ともご指導、ご鞭撻賜りますようよろしくお願い申し上げます。

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（このほか、本件に関しては、「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」（平成 15 年 12 月 9 日付け当課事務連絡）により提出された報告のうち、公開資料とされたものを検討会当日に配布することを申し添える。）。

- 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

（回答）

- 1) 該当なし
- 2) 回答できる情報はない

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

(回答)

1) ①既に製造している製剤

(1) 加熱人血漿たん白；「献血アルブミネートーニチャク」、(2) 人血清アルブミン；「献血アルブミンーニチャク」、(12) 乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体；「PPSB-HT「ニチャク」、(17) トロンピン人由来；「献血トロンピン経口・外用剤」、(18) 人免疫グロブリン；「ガンマグロブリンーニチャク」、(25) 乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン；「献血グロベニンーIニチャク」、(27) 乾燥抗HBs人免疫グロブリン；「乾燥HBグロブリンーニチャク」、(30) 乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン；「抗Dグロブリンーニチャク」、(32) 乾燥抗破傷風人免疫グロブリン；「破傷風グロブリンーニチャク」、(36) 乾燥濃縮人アンチトロンピンⅢ；「献血ノンスロン注射用」

②今後の製造又は輸入の方針

原料血漿の供給と医療上の必要性がある間は更なる安全性の向上に努めながら、企業として可能な限り安定供給に努める所存です。

- 2) 回答できる情報はない
- 3) 該当なし
- 4) 回答できる情報はない

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

(回答)

- 1) 該当なし
- 2) 該当なし
- 3) 乾燥抗HBs人免疫グロブリン、乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン、乾燥抗破傷風人免疫グロブリンの3製剤が該当します。
- 4) 該当なし

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

(回答)

弊社では2)、5)、6)(乾燥抗破傷風人免疫グロブリン)の3製剤が該当します。

上記3製剤の輸入原血漿の供給業者が、供血者のうち抗HBs抗体、抗D(Rho)抗体又は破傷風抗毒素が高力価の人を登録し、その供血者に対して定期的に依頼し、その血漿のみを収集しています。

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Ⅶ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

(回答)

- 1) 該当なし
- 2) 該当なし
- 3) 該当なし
- 4) 回答できる情報はない

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。

(回答)

1) 収支状況

弊社は血漿分画製剤の他に輸液等の医療用医薬品、並びに消毒薬、ドリンク剤等の一般用医薬品に加え、培地等を含め、多岐にわたるビジネスを展開しておりますので、血漿分画製剤のみの収支状況は作成致しておりません。

2) 将来展望

血液新法に唱われている国内自給がスケジュール通り達成できることを願っております。

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。

(回答)

弊社は国内自給の方針に則り、安全な血漿分画製剤の安定的かつ適切な供給、並びにその安全性の向上に寄与する技術の開発、情報の収集及び提供を行い、より安全性の高い製剤の研究と安定供給に努め、血液新法及び改正薬事法に規定されている製造業者の責務を全うして参る所存ですので、業務行政面からも強いバックアップをお願い申し上げる次第です。

以上



血 事 第 2 7 号  
平成16年2月24日

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・不活性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性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Ⅶ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必要がある。

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