

○	これまでの主な意見等の整理と今後の課題を考える視座（案）	
	・国内の血漿分画製剤製造業者の製造能力等 -----	1
	・プリオン安全対策について -----	2
	・国産の原料が調達できない製剤の供給について -----	3
	・製品開発の取組 -----	4
	・公的機関からの製造依頼、供給体制の一元化について -----	5
	・原料血漿及び製品の価格について -----	7
○	血漿分画製剤の需給見通し -----	8
○	献血量及び原料血漿確保量 -----	9
○	主な血漿分画製剤の供給量の推移 -----	9
○	原料血漿等の在庫状況 -----	9
○	原料血漿処理能力 -----	9
○	血漿分画製剤のプリオン安全対策について （H16.8.23 血液対策課 事務連絡） -----	10
○	ウシ等由来物及び人由来物を原料として製造される医薬品、 医療用具等の品質及び安全性確保の強化について （H15.4.14 医薬局長通知） -----	11
○	同上 （H15.7.25 審査管理課長、血液対策課長通知 ---	14
○	血液製剤及び医薬品等のTSE伝播の予防措置の改定等について （H15.3.26 伝達性海綿状脳症対策調査会 検討結果 ----	15
○	外国産原料血漿を使用する製品の割合等 -----	17
○	製品開発の取り組み状況（第5回提出資料のまとめ） -----	18
○	原料血漿価格（日米）の推移 -----	19
○	代表的な血漿分画製剤の薬価の推移	
	アルブミン製剤 -----	20
	免疫グロブリン製剤 -----	21
	血液凝固第Ⅷ因子製剤（遺伝子組換え型含む） -----	22
○	主な血漿分画製剤の自給率の推移 -----	23
○	主な血漿分画製剤の供給量と自給率	
	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ -----	24
	免疫グロブリン製剤 -----	25
	組織接着剤 -----	26
	血液凝固第Ⅷ因子製剤（遺伝子組換え型含む） -----	27
	アルブミン製剤 -----	28
	抗HBs人免疫グロブリン -----	29

## 国内の血漿分画製剤製造業者の製造能力等

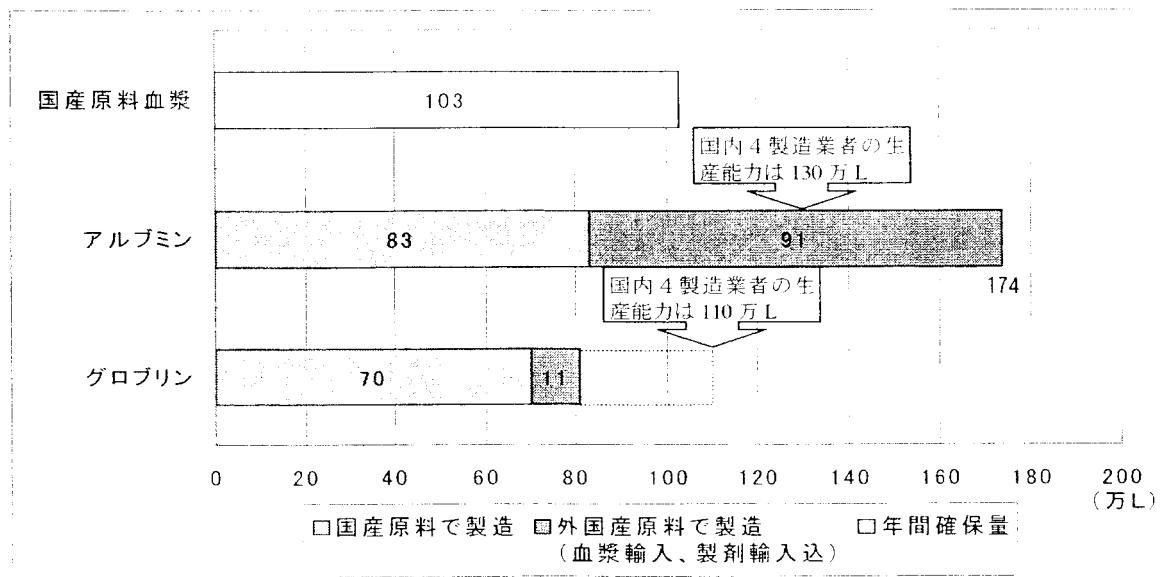
### 【現状の概要】

- ・平成15年度における国内献血由来の原料血漿確保量は103万リットル。製造された血漿分画製剤は、原料血漿に換算してアルブミンが83万リットル、グロブリンが70万リットル。
- ・国内製造業者の血漿分画製剤製造能力はアルブミン129万リットル、グロブリン110万リットル。
- ・製造業者の保有する原料血漿、製品量の合計は国内需要の1年以上。
- ・アルブミン、グロブリンとも現在の国内製造業者の製造体制で全ての需要を賄うことができるとは限らないが、適正使用の推進等によって平成20年には国内自給を達成する計画。

### 【今後の課題を考える視座（案）】

- 現在の製造能力で緊急時の対応は可能か。
- 設備面での製造能力を拡大していく必要はあるか。
- 国内自給推進の鍵は、適正使用の推進と薬価差の改善ではないか。

平成15年度における国産原料血漿の確保量とアルブミン、グロブリンの供給量



注) 国内製造業者の生産能力は、構造設備等の条件を勘案した理論値であり、実際の製造量に対応するものではない。

### 【これまでの意見の概要】

使用量の変遷や遺伝子組み換え製剤の開発動向からすれば、原料血漿は100万リットル程度でも足りるのではないか。

## プリオン安全対策について

### 【現状の概要】

- ・ 現在、BSE と vCJD の関係は明らかでないが、BSE が vCJD の原因であることを示唆する研究が複数報告されている。
- ・ 日本では、vCJD が発生した国（英、仏、伊、スイス）で採取された血液を用いた血漿分画製剤は使用していない。
- ・ vCJD が発生していないドイツ、オーストリア、スウェーデンで採取された血液を用いた血漿分画製剤は使用されているが、BSE の発生頻度を考慮し、同国に一定期間以上滞在した者からの献血は当面見送ることとしているところ。
- ・ 米国では今のところ vCJD が確認されていないことから、同国で採取された血液については、vCJD に関して特段の措置は行っていない。
- ・ 現在はまだ統一的なプリオン検査法は確立されていない。
- ・ 血漿分画製剤の製造工程がプリオン除去に効果があることを示す文献があるが、製剤の製造業者には自主的な工程の評価、安全性の確認が求められているところ。

### 【今後の課題を考える視座（案）】

- 現在、外国産原料を使用して製造されている血漿分画製剤は多数に上るが、vCJD の伝達経路等については不明な点が多く、近い将来これらの原料調達国で vCJD が発生する可能性は否定できない。  
現行では、vCJD 発生国の血漿は一切血漿分画製剤に使用しないこととしているが、vCJD の発生によって外国産原料の調達が困難になった場合の対応策を検討する必要があるのではないか。

### 【これまでの意見の概要】

## 国産の原料が調達できない製剤の供給について

### 【現状の概要】

- ・ 抗 HBs 人免疫グロブリン、抗 D (Rho) 人免疫グロブリン、抗破傷風人免疫グロブリン等 9 種類の血漿分画製剤は、通常の献血者から採取された血漿では力価が不足するため、原料を確保することが難しい。
- ・ 現在は、米国で特殊な免疫強化プログラム(\*1)を受けた人から採取された力価の高い血漿を利用してこれらの製剤を製造している状況。

(\*1) 供血者の同意の下、ワクチンを投与して抗体を発生させる。

### 【今後の課題を考える視座 (案)】

- 米国産血漿が何らかの事情で入手困難になれば、これらの製剤の供給は即時に滞ると考えられる。いかに対応すべきか。
- 日本でも、米国のような特殊プログラムの導入を検討する必要があるか。

### 【これまでの意見の概要】

- ・ 国内自給を目標とした以上は、これらの製剤についても自給を目指すべきである。
- ・ 実施を検討していく上では、非血縁者である一般のドナーにワクチン接種等の協力を求めることの倫理的な問題、献血制度のなかで協力者に対するお礼をどうするかということも考えていかなければならない。

## 製品開発の取組

### 【現状の概要（国内メーカー4社）】

(第5回検討会における各社提出資料より作成)

①	安全対策のための承認一部変更を申請中又は検討しているもの	5 製剤
②	今後、新たに製造を予定している（承認申請中、臨床試験中、検討中）もの	6 製剤
③	製造技術の導入に特許料等、多額の資金が必要であるため、国内血由来製剤の製造が困難であると考えられるもの	3 製剤
④	国内の患者数が少なく、利益が見込めないため、国内血由来製剤の製造が困難であると考えられるもの	2 製剤

### 【今後の課題を考える視座（案）】

- 安全対策の強化については、順次新たな技術が導入されているところ。より一層の研究開発振興策はいかにあるべきか。
- 費用がかかる、利益が見込めない等の理由で製品開発が予定されていない製剤に関する取扱いはどのようにしていくべきか。国の関与はどうあるべきか。

### 【これまでの意見の概要】

- ・ 各製造業者の血漿分画製剤に関する研究開発費は一社当たり十数億円と推定されるが、外国メーカーの研究開発費は桁違いに多く、先々非常に不安な状態。国内自給を進めるなら、国内業者の経営基盤をきちんとさせて安心して研究開発ができる体制を築くべき。

## 公的機関からの製造依頼、供給体制の一元化について

### 【現状の概要】

- 「新たな血液事業等の在り方について」(H12 中央薬事審議会企画・制度特別部会報告)において示された4つの案は、公的機関(国、非営利法人等)からメーカーへの製造依頼、供給体制の一元化を
  - (1) 支持する案
  - (2) 支持しない案に大別される。

- (1)の案について、これまで指摘された主な点

メリット	①国の責任が明確化される。 ②薬価差等企業の極端な利潤追求を招きうる要素が排除される。
デメリット	①民間メーカーの技術開発のインセンティブが失われる。 ②独占の弊害が生じるおそれがある。 ③供給を行う組織の新設に伴う実務上の負担が大。

- (2)の案について、これまで指摘された主な点

メリット	製造業者は競争状態に置かれるために、自主的積極的に安全対策等に努める。
デメリット	安価な外国製品との価格差を排除できないため、国内自給の推進を阻害する可能性がある。

### 【今後の課題を考える視座(案)】

- (1)、(2)双方の案について、指摘されているデメリットを是正する方策はあるか。

### 【これまでの意見の概要】

- 製造依頼、供給体制の一元化は、かつて血液製剤が価格競争に巻き込まれ、危険な製剤が患者に使用されたという歴史を背景に検討されたもの。
- 現在では、薬価差を解消するための新制度が導入され、供給一元化が検討された時期に比べて大幅に薬価差が縮小されている。
- 血液製剤の安全性確保についても、制度的、技術的に進んでいる。
- 薬価差は依然無くなっておらず、価格競争がある。

- ・ 供給一元化の組織をつくるというのは資本コストの負担等を考慮すると現実的でない。仮に、供給の一元組織ができて、入札による仕入れの必要性等からコスト構造の問題は解消されない。

## 原料血漿及び製品の価格について

### 【現状の概要】

- ・ 原料血漿を製造業者に配分する際の標準価格については、採血事業者による献血の受入にかかる費用、原料血漿の製造に要する費用、国際取引価格等を総合的に勘案し、審議会における公正かつ透明な審議を踏まえ需給計画において規定することとされている。(基本方針)
- ・ 国内外の原料血漿価格差はほとんど無くなってきている。
- ・ 血漿分画製剤（アルブミン、免疫グロブリン）の価格については、日本赤十字社の製剤（国内献血）、その他の国内業者の製剤（国内献血又は外国原料由来）、外国業者の製剤の多層構造になっている。

### 【今後の課題を考える視座（案）】

- 国産原料血漿の確保コストは低減できるか。どのようにコストダウンを図るべきか。
- 多層構造となっている血漿分画製剤の価格をどのように考えるか。

### 【これまでの意見の概要】

- ・ 献血由来の原料血漿を外国産血漿と同程度の価格で国内メーカーに配分するため、原料血漿の供給に伴う収支は大幅な赤字となることだが、再度収支の計算をしてもらう必要がある。
- ・ 献血由来の血漿分画製剤の価格が高いため、外国産原料由来の血漿分画製剤を採用する医療機関も多く、国内自給を阻害する一因となっている。





献血量及び原料血漿確保量

単位:万リットル

年度	11年度	12年度	13年度	14年度	15年度	16年度		
						4月	5月	6月
献血量	197	190	194	213	207	16	15	15
うち原料血漿確保量	92	96	104	110	103	7	8	8

主な分画製剤の供給量(需要量)

単位:万リットル

年度	11年度	12年度	13年度	14年度	15年度	16年度		
						4月	5月	6月
アルブミン製剤	230	208	195	191	174	21	11	14
うち国産原料分	63	62	65	73	83	11	6	7
グロブリン製剤	82	85	87	90	81	11	5	7
うち国産原料分	55	57	72	75	70	10	5	6
凝固因子製剤(Ⅷ因子)	111	116	116	119	131	15	9	12
うち国産原料分	40	40	66	60	58	6	4	4

※凝固因子製剤は遺伝子組換え製剤分も血漿由来で供給するものと仮定して必要量を換算した。

原料血漿等の在庫状況

単位:万リットル

	平成15年3月			平成16年3月(見込値)		
	アルブミン	グロブリン	凝固因子	アルブミン	グロブリン	凝固因子
原料血漿	98	98	57	92	92	55
中間製品	67	83	61	61	121	43
製品	16	14	17	33	26	26
計	181	195	135	186	239	124

※凝固因子は全てⅧ因子として整理した。

原料血漿処理能力(原料血漿換算)

	年間製造能力	
	原料血漿換算	製品数量
国内4社合計	アルブミン製剤	129万リットル
	グロブリン製剤	110万リットル
	凝固因子製剤(Ⅷ因子)	92万リットル
		253万本(25%50ML製剤換算)
		178万本(2.5g製剤換算)
		17万本(1000単位製剤換算)



事 務 連 絡

平成16年8月23日

(社) 日本血液製剤協会 御中

薬事・食品衛生審議会血液事業部会事務局  
厚生労働省医薬食品局血液対策課

血漿分画製剤のプリオン安全対策について (依頼)

血液事業の推進に御努力いただき、厚く御礼申し上げます。

さて、平成15年4月14日付け医薬発第0414004号医薬局長通知「ウシ等由来物及び人由来物を原料として製造される医薬品、医療用具等の品質及び安全性確保の強化について」、同年7月25日付け薬食審査発第0725001号及び薬食血発第0725002号「ウシ等由来物及び人由来物を原料として製造される医薬品、医療用具等の品質及び安全性確保の強化について」により、各製造業者等に対して血漿分画製剤の自社製品の製造工程における異常プリオンの除去に関する工程評価を自主的に行い、安全性を確認するよう指導したところです。

今般、これらの自主的な確認について、その現在の状況を血液事業部会の調査会等におきまして確認する予定としております。つきましては、貴会会員に対し、下記の事項についての資料を作成いただき、平成16年9月17日までに、個別に当事務局あて提出いただきますようお願いいたします。

なお、資料の作成にあたっては、企業秘密に属する事項が含まれる場合には、公開できる資料に、非公開とすべき部分を別紙として添付し、その旨を注記してください。

記

- 1 製品ごとの人血液から最終製品までのプリオンクリアランス値の推定
- 2 プリオンクリアランスに効果が期待される各工程のプリオンクリアランス値及び値の根拠・試験方法 (自社データ、文献等の別)
- 3 その他安全性確認において考慮すべき事項
- 4 外国規制情報
  - ① 外国当局における当該製品に対する対応 (輸入品)
  - ② 上記1から3まで外国当局に提出した内容と相違ないか等 (輸入品)
  - ③ 国際的なガイドライン作成状況等
- 5 上記1から4までの資料の概要

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬局長

ウシ等由来物及び人由来物を原料として製造される医薬品、医療用具等の  
品質及び安全性確保の強化について

ウシ及びその他類縁反芻動物（以下「ウシ等」という。）由来物を原料（以下「ウシ等由来原料」という。）として製造される医薬品、医療用具、医薬部外品及び化粧品（以下「医薬品、医療用具等」という。）については、平成13年10月2日付け医薬発第1069号厚生労働省医薬局長通知（以下「局長通知」という。）をもって、製造業者、輸入販売業者及び外国製造承認取得者の国内管理人（以下「製造業者等」という。）において品質及び安全性確保対策を講ずるよう通知したところである。今般、国際的な動向も踏まえて、ウシ等由来原料を使用する医薬品、医療用具等に対する一層の安全対策を強化するための予防的な措置として、次の措置を追加するものであるので、貴管下関係業者に対して指導方お願いする。

記

1. 使用部位等からみて注意すべきウシ等由来原料

- (1) 原材料に関するBSE感染リスクが高い部位の汚染を防止するための対応を行うこと。
- (2) 医薬品、医療用具等の製造に使用するウシ等の血液、体液等については、と畜前に採取したものであること。また、胎児血清については、胎盤、子宮等の母獣由来の臓器・組織の汚染がない方法で採取されたものであること。
- (3) ウシ等由来原料として、頭骨、脊椎、三叉神経節、背根神経節を原産国にかかわらず医薬品、医療用具等の製造に使用してはならないこと。ただ

し、ゼラチン等の製造に用いる骨については、これらの部位が分離できない場合であっても、ゼラチン等の製造工程においてアルカリ処理を施すもの（平成13年10月16日付け医薬審発第1434号医薬局審査管理課長通知の記の7の（2）に示す条件と同等の処理を施したものと及びそれと同等のものをいう。）については、異常プリオンの不活化効果を勘案し、欧州委員会における地理的リスク評価（以下「GBR」という。）が1の国を原産国とするものと及びGBRが2であって、局長通知の記の2の（1）の②の内容を満たすことが確認できるものはその限りではないこと。なお、GBRが2の原産国についてはBSE対策に関して欧州委員会による一定の評価を受けている国であることから、当該条件の（ア）及び（イ）は、確保されていると見なすことができるものであること。

（4）ウシ等由来原料として、脳心臓浸出液（BHI）を使用しないこと。なお、ワクチン等の製造におけるマスターシードの構築等に用いていないか等について製造業者・輸入業者等において再度点検を行うこと。

## 2. 血液製剤に関する取扱い

（1）血漿分画製剤の製造工程においては異常プリオンが除去されることを示す文献報告があるところであるが、血漿分画製剤の製造業者等においては、異常プリオンの除去に関して、スパイクテストを行う等の方法により、バリデーションの実施により確認することを検討すること。

（2）血漿分画製剤の原材料となる血液については、英国、フランス、イタリアで採血されたものを使用してはならないこと。なお、今後、英国長期滞在者以外のvCJDが発生した国においては、同様に当該国で採血された血液を使用しないこととするものであること。

（3）輸血用血液製剤の採血に関する対応については、別途通知すること。

## 3. 人尿由来製剤の取扱いについて

医薬品等の原材料となる人尿については、英国、フランス、イタリアで採取されたものを使用してはならないこと。なお、今後、英国長期滞在者以外のvCJDが発生した国においては、同様に当該国で採取された人尿を使用しないこととするものであること。

## 4. 承認等の取扱い

（1）ウシ等由来原料を用いて製造される医薬品、医療用具等については、平成

15年9月30日までに、上記1、2の(2)及び3への適合性について自主的に確認し、すみやかに適合する原料を使用したものの製造・輸入に切り替え、GMP省令等に規定する製品標準書等において明確に位置づけること。当該措置は一層の予防的な措置であることを踏まえ、切り替えを行ったこと又は行うことに対しては、他の一部変更承認申請の機会に併せて承認書に措置内容の記載を整備することで差し支えないこととする。

(2) 血液製剤については、上記2の(1)の確認を行った場合は、一部変更承認申請を行い、承認書に確認内容の記載を行うこと。

(3) 上記1の(3)及び1の(4)、2の(2)及び3の適合性の確認ができない原材料を使用している場合は、すみやかに医薬局安全対策課に連絡すること。

(参考1) 日本の現在の規制において、原料としての使用が認められている原産国に関する欧州委員会の地理的リスク評価

BSE 低リスク 国	アルゼンチン(1)、オーストラリア(1)、ボツワナ(1)、ブラジル(1)、チリ(1)、コスタリカ(1)、エルサルバドル(1)、ナミビア(1)、ニカラグア(1)、ニュージーランド(1)、パナマ(1)、パラグアイ(1)、シンガポール(1)、スワジランド(2)、ウルグアイ(2)、カナダ(2)、コロンビア(2)、インド(2)、ケニア(2)、モーリシャス(2)、ナイジェリア(2)、パキスタン(2)、米国(2)
---------------	---

(1): GBR-1の国、

(2): GBR-2の国

(参考2) 欧州委員会の地理的リスク評価

GBR-1 BSEのリスクはほとんどない国

GBR-2 BSEのリスクは少ないが、否定できない国

GBR-3 BSEのリスクがある国

GBR-4 BSEのリスクが高い国



薬食審査発第 0725001 号  
薬食血発第 0725002 号  
平成 15 年 7 月 25 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

厚生労働省医薬食品局血液対策課長

ウシ等由来物及び人由来物を原料として製造される医薬品、医療用具等の品質及び安全性確保の強化について

先般、平成 15 年 4 月 14 日付け医薬発第 0414004 号「ウシ等由来物及び人由来物を原料として製造される医薬品、医療用具等の品質及び安全性確保の強化について」を通知したところであるが、同通知中「2. 血液製剤に関する取扱い」については、下記のとおりであるので、貴管下関係業者に対して指導方お願いいたしたい。

#### 記

#### 1. 「2. 血液製剤に関する取扱い」(1) について

- (1) 血漿分画製剤の製造工程における異常プリオン除去に関する評価方法については、国際的にコンセンサスが得られた統一的な基準がないところであるが、製造業者等はその評価に用いることができる情報を最大限収集し、また、必要に応じて実験を重ねながら、自主的に自社製品の安全性を確認する必要があること。
- (2) 安全性の確認方法は当面、スパイクテストによるバリデーションに限定するものではないが、入手できる情報及び実験結果に基づき合理的に安全性の検証を行う必要があること。
- (3) 国際的にコンセンサスが得られた評価方法が確立した場合には、我が国におけるガイドラインの作成を検討することとしていること。
- (4) 具体的な確認の方法については、製品ごとに異なることが想定されることから、求めがあれば、両課において相談に応ずるものであること。

#### 2. 「2. 血液製剤に関する取扱い」(2) について

今般の措置は、リスクをできる限り低減するための原則を示しているものであり、今後、vCJD 患者が発生した国に係る対応については、必要に応じ、審議会等で検討することとしていること。

平成15年3月26日 伝達性海綿状脳症対策調査会の検討結果(抄)  
血液製剤及び医薬品等のTSE伝播の予防措置の改訂等について

1. 血液製剤及び人尿由来製剤

- (1) 血液を介したvCJDの伝播については、vCJDが感染者でリンパ系に移行すること等からみて、リスクに対する注意が必要である。特に、輸血用血液製剤・血液成分製剤については注意が必要であり、献血者において、BSEの発生頻度が高い国等での滞在経験者を排除する等の措置を継続し、対象国について拡大する。(別紙1)
- (2) また、白血球除去についての効果は、必ずしも、完全な効果が期待できるものではないが、一定のリスク低減効果は期待されており、欧州においても評価されていることから、国内の採血業者(輸血用血液製剤、血液成分製剤は国内自給)に対しても導入を指導する。
- (3) 血漿分画製剤については、スクレイピーのプリオンのスパイクテストからみて、エタノール分画その他の分画工程によりリスクが低減する効果がみられているが、工程については検証が必要。

- 国内製造の血漿分画製剤については採血時の問診等からみて原料レベルでの問題はない。
- 輸入血液製剤については、現在、次の分画製剤が、それぞれ表に示す国から輸入されている実態(別紙2)、同種間での血液を介したプリオン病の伝播の実験データに基づく、vCJDの伝播リスクを踏まえ、次のように対応する。
- 以下の対応に関して、国内外の血漿分画製剤においても、製造工程中でのプリオン除去能力に関するバリデーションデータを提出することを各社に通知で指導する。

<欧州産の原料血漿案>

欧州で採血された原料血漿を使用している製剤においては、分画工程においてリスクが低減されることを示す文献等があることを考慮しつつも、人でのvCJD発生国(英国、フランス、イタリア)の血液を使用しない。

→ 現在の原料血漿の採血国はドイツ、オーストリア、スウェーデン。

※参考: 英国においては、<欧州産の原料血漿案>の措置を平成15年2月に実施。

- (4) 北米産の血漿分画製剤については、現時点では、米国当局においてもCWDと米国内での若年CJDの関連については否定されているところからも、プリオン病対策としての特段の措置は行わないが、引き続き情報収集する。