

# 4

## 基調講演

血漿分画製剤の使用状況と課題  
～原料血漿確保と国内自給について～

東京都赤十字血液センター 牧野 茂 義

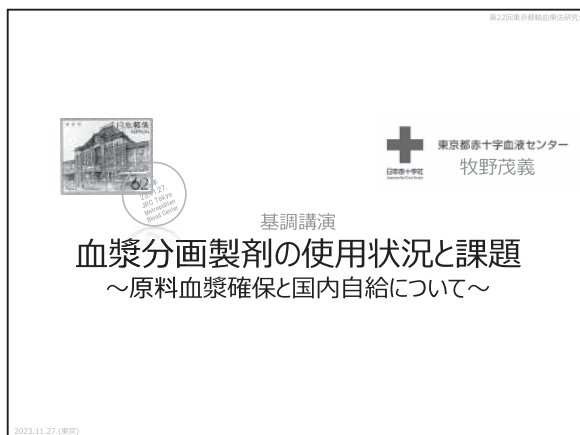
(座長：安藤先生)

皆さん、こんばんは。順天堂大学の安藤です。よろしくお願いします。それでは第2部を始めさせていただきます。

まず初めに基調講演として、東京都赤十字血液センター所長、牧野茂義先生から、「血漿分画製剤の使用状況と課題～原料血漿確保と国内自給について～」という演題名でご講演をいただきましたと思っています。先ほど、血漿分画製剤の需要の増加、あとは原料の不足というようなことが出ましたので、国内だけではなくて、世界の動向も含めてお話しいただけると伺っております。それでは牧野先生、よろしくお願いします。

安藤先生、ご紹介ありがとうございます。東京都赤十字血液センターの牧野でございます。今回、私に与えられました基調講演のタイトルは、「血漿分画製剤の使用状況と課題」ということです。最近、非常に増加しております原料血漿確保と、それから国内自給という問題について話を進めたいと思います。

【スライド1】



【スライド2】

COIはございません。

第22回東京都輸血療法研究会

**COI 開示**

“血漿分画製剤の使用状況と課題”

東京都赤十字血液センター

**牧野茂義**

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業はありません

2023.11.27 (東京)

【スライド3】

今日のメニューですけれども、前半では血漿分画製剤の生成と国内自給についてお話しし、後半では各血漿分画製剤の使用状況と今後の課題という内容で進めたいと思います。

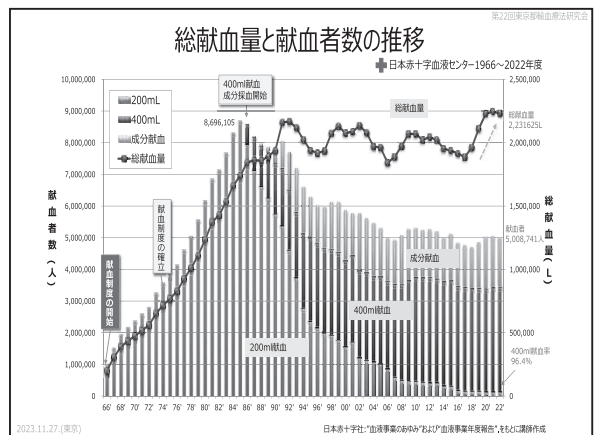
★★血漿分画製剤の使用状況と課題  
～原料血漿確保と国内自給について～

- **血漿分画製剤の生成と国内自給について**
  - ✓ コーン分画法と各種血漿分画製剤の使用目的
  - ✓ 各血漿分画製剤の国内自給の現状
- **血漿分画製剤の使用状況と今後の課題**
  - ✓ アルブミン製剤の使用抑制と国内自給の歴史
  - ✓ 免疫グロブリン製剤の使用量増加の理由
  - ✓ 原料血漿確保量の増加とその確保対策
  - ✓ 凝固因子製剤の海外輸出について～その背景を考える
  - ✓ 血漿分画製剤の今後の課題

2023.11.27 (東京)

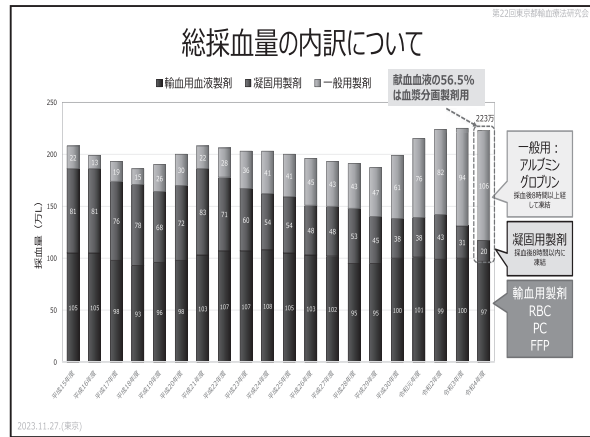
【スライド4】

皆さんご存じのように、1964年に献血制度が始まって以来、献血者が非常に増えて、1984年の段階では約870万人の方に献血していただきました。最初は200mLの献血だけだったのですが、1985年から400mL献血と成分献血で必要な献血を賄ってきたということです。この折れ線グラフは必要な献血量を示しておりますが、最近、この献血量が増加して、それに合わせて多くの方に献血していただいて、今現在、約500万人を超える方に献血していただいています。



【スライド5】

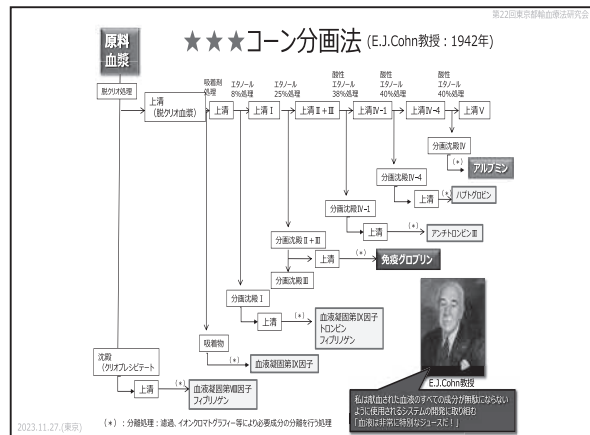
いただいた献血による採血量を見てみると、一番下が輸血用血液製剤ですが、2012年から13年ぐらいがピークでありまして、その後はゆっくりと下がっている、もしくは横ばいぐらいです。最近増えていますのが、一般用のアルブミンや免疫グロブリンなどの血漿分画製剤です。凝固用製剤に関しましては遺伝子組み換え製剤が増えたことによって非常に減少してきているということです。



今現在、献血していただいている血液の量が223万Lということですが、その半分以上の56.5%が血漿分画製剤用に使用されているということで、献血していただいている献血量の半分以上は血漿分画製剤用に使用されているということが言えます。

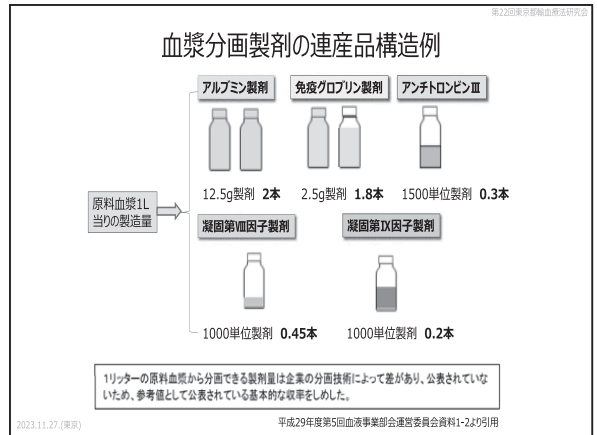
【スライド6】

コーン先生が1940年の前半に、コーン分画法を開発され、原料血漿からアルコールのパーセンテージやpH等により、必要な免疫グロブリンやアルブミンなどの各血漿分画製剤が分離できるようになりました。この発見は非常に素晴らしく、こういう形で一つ一つの血漿分画製剤が分離できることによって、それをわれわれが使用できるようになったということです。



【スライド7】

今現在、原料血漿1L当たりアルブミン製剤は2本、それから免疫グロブリン製剤は1.8本できるようになりました。



【スライド8】

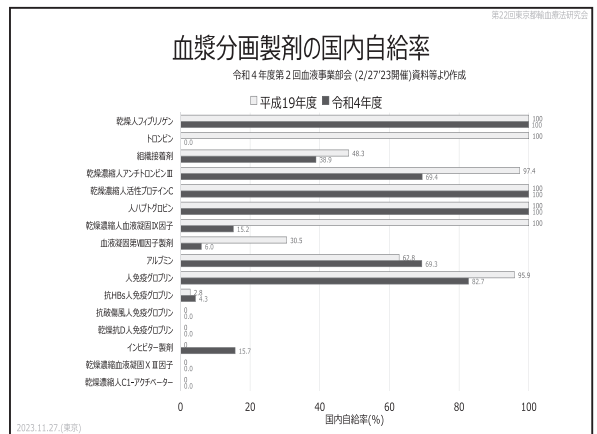
このように血漿分画製剤はいろいろあります。フィブリノゲンから免疫グロブリン、アルブミン、それから特殊免疫グロブリンなどありますが、それについて話を進めていきたいと思えます。各製剤とも、患者さんにはなくてはならない、非常に大切な製剤であるということをお願いしたいと思います。

血漿分画製剤	適応及び使用目的
フィブリノゲン	先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向 産科領域における大量出血時の低フィブリノゲン血症に伴う出血傾向・止血障害
トロンビン	止血困難な小血管、毛細血管及び実質臓器からの出血(フィブリン凝としてクオースと同時に、同所止血、組織保護目的で使用)
アンチトロンビンⅢ	先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に伴う血栓形成傾向、DIC
活性プロテインC	先天性プロテインC欠乏症に起因する血栓症、暴発症
ハプトグロビン	熱傷、火傷、輸血、体外循環下熱心臓などの溶血反応に伴うヘモリジン血症・尿症
免疫グロブリン	無-低ガンマグロブリン血症、重症感染症、ITP、川崎病、CIDP、天疱瘡、GB症候群、皮膚筋炎、重症筋無力症など
血液凝固第Ⅷ因子	先天性凝固第Ⅷ因子欠乏(血友病A)の補充療法
血液凝固第Ⅷ因子	先天性凝固第Ⅷ因子欠乏(血友病B)の補充療法
血液凝固第ⅩⅢ因子	外科手術時の止血目的
アルブミン	出血性ショックと低アルブミン血症に伴う浮腫・肺水腫、肝硬変に伴う重症腹水、血漿交換療法時の置換液など
組織接着剤	組織の接着と閉鎖、およびその創傷治癒
抗HBs人免疫グロブリン	母子間HBV感染予防、針刺し事故、肝移植後のHBV再感染予防
抗破傷風人免疫グロブリン	破傷風感染予防
抗D人免疫グロブリン	Rh不適合妊娠に伴う新生児溶血性貧血予防
CIインアクチベーター	遺伝性血管神経性浮腫の急性発作

2023.11.27 (東京)

【スライド9】

こちらは令和4年度の国内自給を示したものです。平成19年と令和4年を比較したものですけれども、フィブリノゲン製剤、トロンビン、それから免疫グロブリン、アルブミンと、それぞれ国内自給率が違います。上からみていきます。まずはフィブリノゲン製剤になります。




【スライド10】

フィブリノゲン製剤というのはもともと、先天性の低フィブリノゲン血症の出血傾向に対して投与されていましたが、2021年に適応が拡大されまして、産科危機的出血に対する後天性の低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充ということが適応拡大になりました。

**★★★フィブリノゲン濃縮製剤の適応拡大**  
厚生労働省保険局医療課長 令和3年9月6日

- ・ 一般名：乾燥ヒトフィブリノゲン
- ・ 販売名：フィブリノゲンHT静注用1g[JB]
- ・ 会社名：一般社団法人日本血液製剤機構
- ・ 追加される効能・効果及び使用上の注意
  - 先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向
  - 産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲン(Fbg)の補充
  - 後天性低フィブリノゲン血症とは血中Fbg値が150mg/dLを下回る状態であり、本剤投与前には必ずFbg値を測定し投与の適否を判断する
  - 本剤投与に当たっては関連学会のガイドライン等を参考にする
- ・ 追加される用法・用量
  - 注射用水に溶解し、1回3gを静脈内投与する。投与後に後天性低フィブリノゲン血症が改善されない場合は、同量を追加投与する。

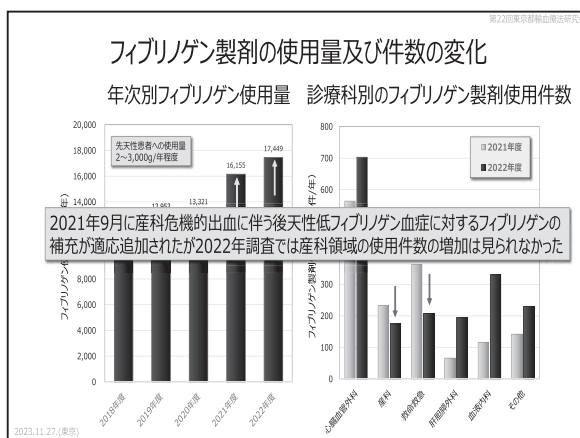


2023.11.27 (東京)

【スライド11】

それに伴って、ここ5年ぐらいを見てみますと、フィブリノゲン製剤の使用量は、2021年に適応拡大になりましたので、その後、ぐっと増えているのが分かるかと思いません。ただ、全体的には徐々に増えつつあったということです。

適応拡大になりましたので、さぞや産科領域のフィブリノゲン製剤の使用量が2021年から2022年にかけて増えたのかと思ったのですが、輸血のアンケート調査で見ると、実はこの増えた分は、産科領域や救急とかはあまり件数として増えていません。むしろ件数が増えたのは心臓血管外科や血液内科などの領域ということが分かりますので、もしこのフィブリノゲン製剤の適応が産科だけではなくて心臓血管外科や救急などの疾患に対して保険適応が通ったら、フィブリノゲン製剤の使用量というのはかなり増えるのではないかと予想されます。



【スライド12】

次にトロンビンです。トロンビン製剤というのは実は平成28年に製造が中止されています。なぜかといいますと、ヒト献血由来のトロンビンは使用量が僅かであり、全体の2%と非常に少ないということで、製造中止になっております。

ちょうどその頃、自己血からクリオプレピシテート、つまり自己フィブリン糊を作るということが保険で認められたのですが、その時に自己クリオは用手法でできますが、トロンビンは市販のものを使うという流れでありました。この市販のトロンビンというものがヒト血漿由来のトロンビンではなく、今、ウシ由来のトロンビンを使わざるを得なくなったということです。その代わり、現在では用手法ではなくて機械調製装置法(クリオシールシステム)で自己血漿からトロンビンとクリオの両方を作って、それで自己フィブリン糊として使えるようになっております。

平成28年5月31日 第1回血液事業部会委員資料

### トロンビン製剤の製造中止について

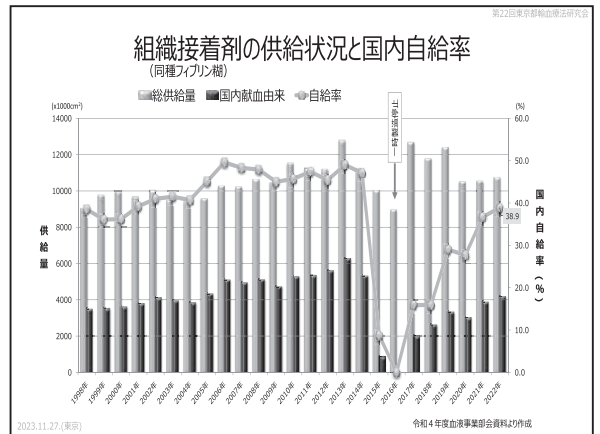
1. 経緯

- トロンビンは、通常の輸血によって止血困難な止血部、毛細血管及び細動脈からの出血(例えば外傷に伴う出血、手術中の出血、骨性出血、腔内出血、腔内出血、鼻出血及び上肢末梢からの出血など)に有効に止血作用を示す。
- 国内3社(日本製薬、生血研)が製造し、平成27年度の供給量は1000単位(換算)は約2.5万単位、売上高は約27億円(換算)である。
- 今年、一般社団法人日本血液製剤協会(以下、JBB)より、トロンビンについて供給中止したいとの提議があった。供給中止の理由としては、トロンビン製剤は、ヒト血漿由来のトロンビン製剤である。トロンビン製剤そのものの減少傾向が顕著で、この10年で約4%以下(2005年:100単位→2015年:100換算)になっており、特にトロンビン市販品に占めるヒト血漿由来のトロンビンの割合は約2%程度に減少している。
- 製剤が途中で無菌性の確保が必要である本製剤は、通常の製法での製造が行われており、多量生産も行うべきである。今後の設備投資などが困難な状況であること、
- なお、ウシ由来製剤を製造販売しているメーカーは、代替品として紹介することを検討し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。
- ウシ由来製剤の供給実態において、重大な副作用の報告に「抗ウシ・トロンビン抗体及び抗ウシ抗体(抗体)によるアレルギー反応(アレルギー)等の報告があるが、2003年以降の発生率は極めて低く、国内における同様の報告は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、発症頻度は定数0.0007%である。

### ヒト由来トロンビン製剤の供給停止

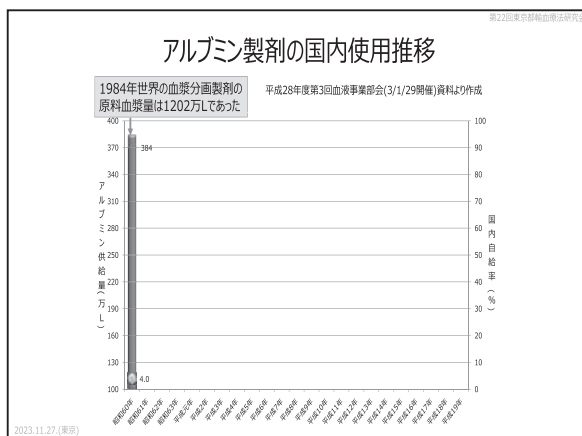
【スライド13】

組織接着剤、いわゆる同種フィブリン糊はどうかといいますと、実は国内自給率が大体50%前後で推移していたのですが、企業の問題がありまして、ここで一度製造が中止になっております。それで国内自給率は0%になりましたが、最近徐々に国内製剤が増えてきてまして、今現在は40%弱ぐらいまで国内自給が増えてきたという状況です。



【スライド 14】

ではアルブミンはどうかといいますと、実は1984年、85年の段階で、日本におけるアルブミン製剤の使用量というのは384万Lでありました。実はこの年の世界で使っていたアルブミン製剤の使用量というのが1,202万Lでしたので、実は日本だけで世界の3分の1を使っていたということです。それも国内自給率がわずか4%でしたので、海外から輸入したアルブミン製剤をかなりの量使っていたということで、日本人はアルブミンを飲んでるんじゃないか、ということも言われて、非常に強く非難されました。



【スライド 15】

適正使用がなされているのかということで、実はこの年にアンケート調査をしております。アルブミン製剤の使用目的を聞いたところ、実は上位3つは手術と関連した低蛋白血症や栄養補給という、今ではもう使用してはいけない理由で主に使われていたという結果でした。

血漿蛋白分画製剤の使用目的調査  
二之宮景光：月刊薬事26(10):35-40, 1984

● 対象：東京都病院薬剤師会の会員所属138施設  
● 使用目的（重複あり）：

投与の目的	総計	内科系	外科系	投与の目的	総計	内科系	外科系
手術と関連した低蛋白血症の改善	37.5	3.5	72.6	創傷治癒	7.0	1.6	10.9
低蛋白血症の改善	11.0	17.6	4.9	体外循環	3.7		
栄養補給	37.0	43.1	40.1	ARDS	1.0	0.5	1.5
浮腫・脱水の治療	16.6	31.6	10.3	急性肝不全		3.5	3.3
ショックの治療	7.0	2.4	7.9	血液透析	2.6	2.1	1.2
浸透圧の増加	1.1	-	2.4	ネフローゼ	6.7	14.1	0.3
熱傷の治療	1.5	0.3	0.3	蛋白喪失性腸症	1.7	2.1	1.2
血漿交換	2.4	2.4	0.9	肝硬変	12.2	24.2	6.4
循環血容量の維持	1.0	-	1.2	その他	5.0	3.4	4.9

【スライド 16】

これはアルブミン製剤の適正使用を進めないといけないということで、国は使用適正化ガイドラインを昭和61年に出しました。

でも、適応が非常にぼんやりとした内容でありました。ただ素晴らしいのは、不適正な使用というところに、栄養補給でアルブミン製剤を使うのはよろしくないですよということを示したのは非常に大きな意味がありました。

血液製剤の使用適正化ガイドライン（昭和61年）  
「新鮮凍結血漿・アルブミン製剤・赤血球濃厚液の使用基準」

現在、わが国の血液事業の中で問題とされているのは、血漿分画製剤のうち、とりわけアルブミン製剤の使用量が異常に多いこと、血液成分製剤のうち新鮮凍結血漿が大量に使用されていること及びこれに伴って赤血球製剤が相対的に過剰になっていること等である。以上のことより、数多くの血液製剤の中から新鮮凍結血漿、アルブミン製剤、赤血球製剤に限って、取り急ぎ使用基準の作成を行うこととした。

● アルブミン製剤の使用基準

◎ 基本方針

- 急性の低蛋白血症に基づく病態、また管理困難な慢性低蛋白血症による病態に対し、その補充により病態の改善を図るものである。

◎ 適正な使用の例

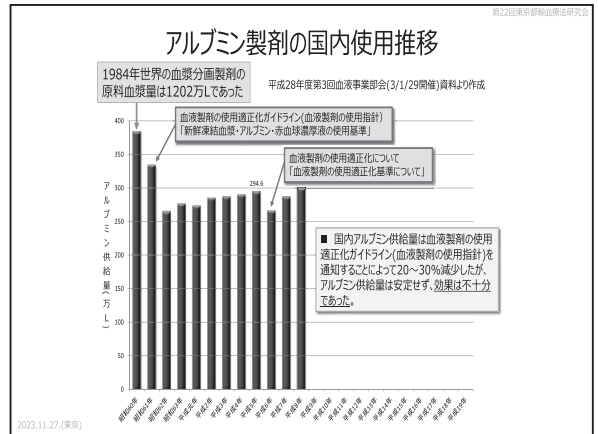
- 出血性ショック、外傷性ショック、熱傷、侵襲の大きな手術後など

◎ 不適正な使用

- ① 栄養補給の目的
- ② 単なる血漿アルブミン濃度の維持
- ③ 全血の代用として赤血球濃厚液と併用すること

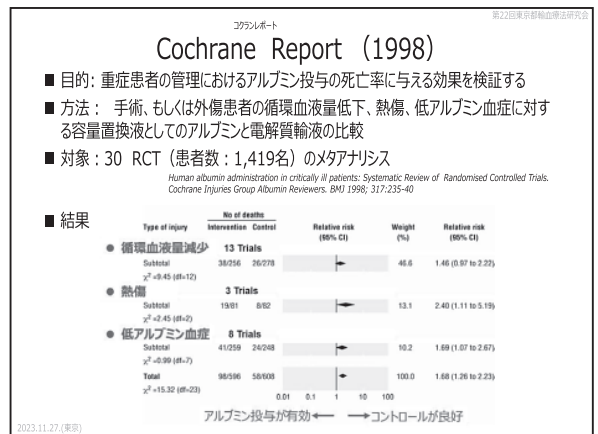
【スライド17】

そういうことでアルブミン製剤の使用量は、大きく下がったのですが、一時的で、20～30%低下しただけに留まりました。その後、横ばいという残念な結果であったわけです。



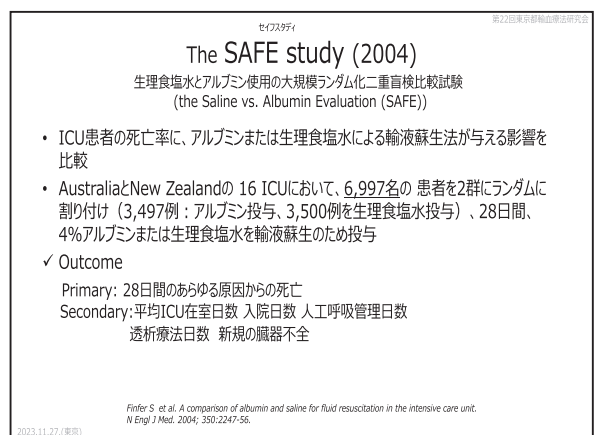
【スライド18】

そこで国内の使用量に影響したのが、皆さんご存じのCochrane Reportというものです。1998年に出ましたけども、これは重症患者さんの管理においてアルブミン製剤投与をした時に死亡率を下げることができるかというスタディーです。低アルブミン血症や熱傷など、こういう時にアルブミン製剤を投与したとしても、生存率は右のほうにはいかない、つまりコントロールのほうにむしろ良いという結果でした。



【スライド19】

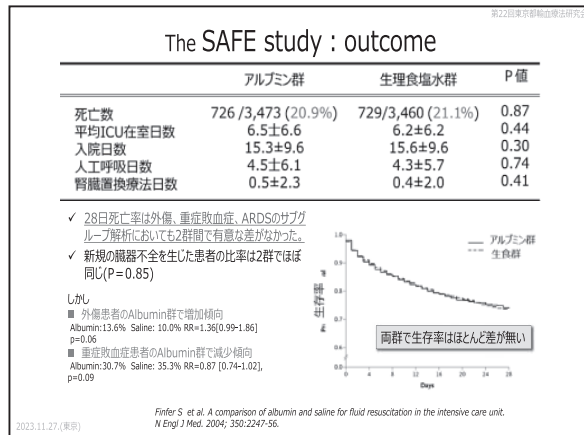
もう一つ、2004年には、SAFE studyが出て、これはICUの患者さんにおけるアルブミン製剤の有効性を比較したものであります。





【スライド 20】

結果から言いますと、アルブミン製剤投与群と生食投与群で死亡数、死亡率にはほとんど影響がないということで、生存曲線もほとんど2つが重なるぐらいで、アルブミン製剤の有効性は、ICUに入っている重症患者さんの入院期間や死亡率などには良い効果はないという結論が出ました。



【スライド 21】

そこで国は血液製剤の使用指針の中に、アルブミン製剤の適応があるという、適応病態というものを9つ挙げることを平成11年に行いましたが、なかなか科学的根拠に基づいた提案ではなかったということで、ちょっと説得力がありませんでした。

血液製剤の使用指針 (第2版、平成11年)

—アルブミン製剤の適正使用—

目的：アルブミン製剤を使用する目的は、血漿膠質浸透圧を維持することにより循環血漿量を確保すること、および体腔内液や組織間液を血管内に移行させることによって治療抵抗性の重度の浮腫を治療することにある。

使用指針：急性の低蛋白血症に基づく病態、または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。つまり膠質浸透圧の改善、循環血漿量の是正が主な適応であり、通常前者には高張アルブミン製剤、後者には等張アルブミン製剤あるいは加熱人血漿蛋白(PPF)を用いる。

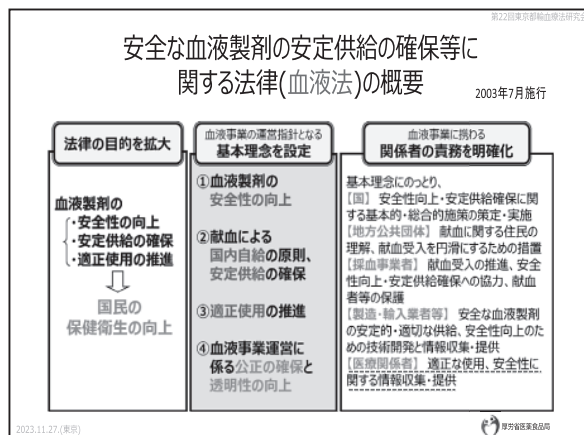
■ 適応病態

- ① 出血性ショック
- ② 人工心臓を使用する心臓手術
- ③ 難治性腹水を伴う肝硬変あるいは大量の腹水穿刺時
- ④ 難治性の浮腫、肺水腫を伴うネフローゼ症候群
- ⑤ 血行動態が不安定な血液透析時
- 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明な浮腫が認められる場合
- ⑨ 循環血漿量の著明な減少を伴う急性腎炎など

エビデンスはあるのかな？

【スライド 22】

しかしながら、そういう指針にアルブミン製剤の適応病態を示したということは非常に大きなことですし、それから2003年には血液法を出しまして、その基本理念の中に血液製剤の安全性の向上、そして献血による国内自給の推進、それから安定供給の確保、そして医療従事者に対しては適正使用の推進ということを明記しました。



【スライド 23】

そして2006年には輸血管管理料を出しまして、アルブミン製剤やFFPの量を制限するために、赤血球分のFFP、赤血球分のアルブミンが規定の数字以下になれば、この輸血管管理料が取れるという保険点数が付きまして、これで輸血の管理体制も整いましたし、FFPやアルブミン製剤の使用も減ったということです。

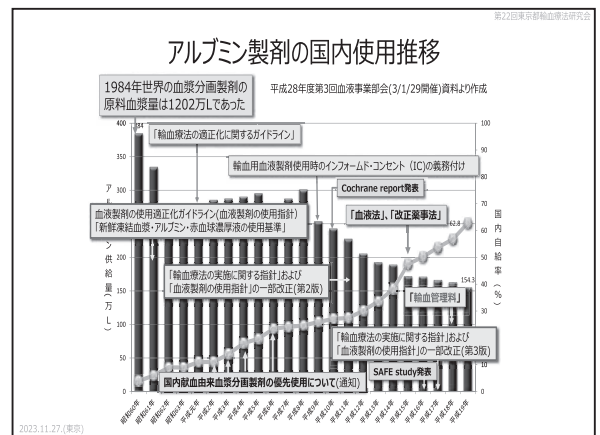
**輸血管管理料 (2006年実施)**

輸血管管理体制の「施設基準」	輸血管管理料 I	輸血管管理料 II
輸血責任医師配置	専任	○
輸血担当検査技師配置	専従	専任
輸血業務の一元管理	輸血用血液製剤 ○	○
	アルブミン製剤 ○	×
輸血検査の24時間体制	当直体制	○
輸血療法委員会	年6回以上開催	○
輸血副作用監視体制	○	○
指針*の遵守	○	○
適正使用基準		
FFP/(RBC+自己血)	<0.8	<0.4
Alb/(RBC+自己血)	<2.0	<2.0
保険点数	200	70

\*指針とは「輸血療法の実施に関する指針」および「血液製剤の使用指針」を指す

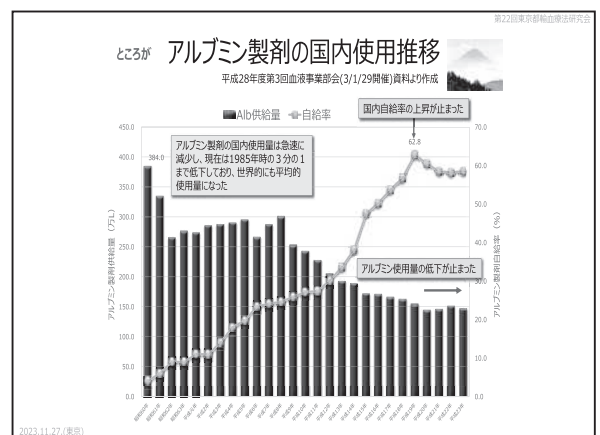
【スライド 24】

それで、多かったアルブミン製剤の使用量もかなり減ってきました。ここにはそういうガイドラインや指針の影響がありますし、血液法や輸血管管理料の制定も大きな役割を担いました。さらに国は4回にわたり、国内の製剤を使いましょうということを通知しました。それによって4%だった国内自給率は平成19年までは順調に増えて、60%を超えるというところまで達し、このまま100%に行くのではないかという勢いでした。



【スライド 25】

ところが平成19年を境に、国内自給率は、かくっと落ちてきて、その後は50~60%で横ばいになってしまいました。アルブミン製剤の使用量もこれ以上には減らなかったということで、一体この時に何が起こったのかということ当時、いろいろ学会などで検討しました。



【スライド 26】

まず、アルブミン製剤そのものが国産と海外産で品質は同じなのかということを検討した論文が出ました。国内の国産製剤としては、25%製剤ですけれども、アルブミン含量は、12.5g前後ありまして、他のタンパクの混入も非常に少なく、非常にピュアな感じのアルブミン製剤が多かったわけです。それに対しまして海外の輸入ものというのは、アルブミン含量は、国の規定は満たしていますが、非常に少ないものがあるということと、他のタンパクが入っているものが多かったという結果でした。この結果だけでも国内製剤のほうがよりピュアだということが言えるかと思えます。

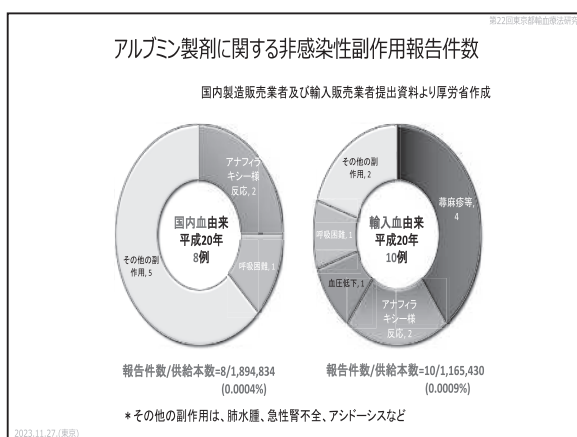
25%製剤における  
アルブミン製剤の国内製品と輸入製品に関する品質比較  
本田義博、青藤秀之、新薬と臨床59(10):16-26,2010(2)引用

		国産製剤		海外輸入製剤	
		製品A	製品B	製品C	製品D
総蛋白質含量	g/瓶	12.75	12.39	12.14	12.73
アルブミン含量	g/瓶	12.56	12.30	11.77	12.40
アルブミン純度%	%	98.5	99.3	96.9	97.4
含有重合体割合%	%	4.0	1.4	11.0	8.4
単量体割合%	%	96.33	96.98	83.69	90.73
混入蛋白質	g/瓶	0.19	0.09	0.38	0.33
α1-acid glycoprotein	Mg/dl	0	0	16.6	48.7
PKA活性	IU/ml	0	15.3	0	6.1
Na含量	mg/ml	2.0	2.8	3.1	3.4
Cl含量	mg/ml	0.1	2.1	2.3	3.4
アルミニウム含量	µg/L	21	10	30	183
β-D-グルカン	pg/ml	76.3	76.2	2583.3	52.0

2023.11.27 (東京)

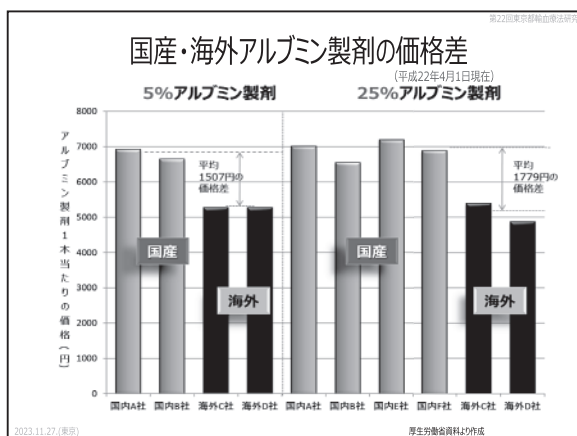
有害反応はどうかということで見ますと、アルブミン製剤の有害反応はほとんど起こらないのです。国産製剤でも0.0004%、海外でも0.0009%と、ほとんど起こらないということで、安全性はほぼ一緒ということでありました。

【スライド 27】



何が違うかということ、やはり価格差なのです。国産の製剤では5%製剤が2種類、25%製剤が4種類ありましたが、海外のものとの価格差というのは1本あたり1,500円と1,700円と非常に大きかったわけです。この時期にこれだけの差があったので、やはり安いほうに流れていく可能性はありました。

【スライド 28】



【スライド 29】

国内の事業者は献血由来の血液を使って安全な原料血漿を使います。そして日本の企業はやはりどうしても製造用タンクの大きさが、そんなに大きいものがないものですから、作る数もあまり多くないということです。それに対しまして海外のものというのは、無償の献血だけではなく、有償の採血で多くの血漿を集めて、そして非常に大きな製造用タンクを使って血漿分画製剤を作りますので、非常にたくさんできるのです。そうしますとコストも低くできるということです。

第22回東京都輸血療法研究会

### 国内事業者と海外事業者の違い

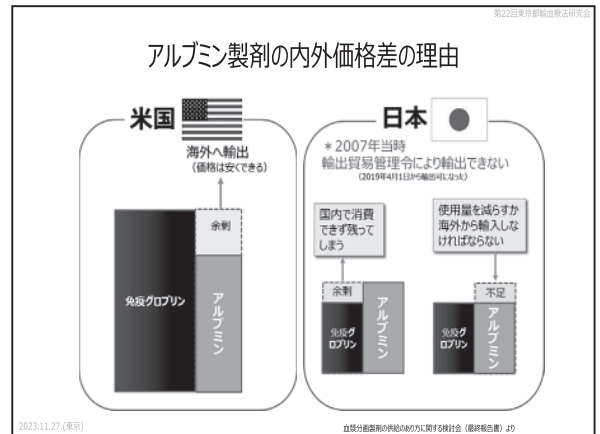
	国内事業者	海外事業者
原料血漿確保まで	<ul style="list-style-type: none"> <li>無償献血由来</li> <li>輸血用血液製剤と共通の施設・資材及び手技で行われ、安全対策も輸血用血液製剤と同一である</li> <li>採血現場に医師が必ずいる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>有償採血由来が含まれている</li> <li>採漿センターで採漿されている（医師はいない）</li> <li>白血球除去や初流血除去は原料血漿に対しては行わない</li> </ul>
製造工程から供給まで	<ul style="list-style-type: none"> <li>アルコール分画の年間処理能力は国内事業者全体で120万L程度である</li> <li>血液製剤の輸出が認められていないので、国内市場だけで連産ギャップを調整できない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>アルコール分画の年間処理能力は1社で我が国全体の5倍程度で、スケールメリットあり</li> <li>製品は国境を越えて供給されるため、連産ギャップの調整が世界レベルで可能</li> </ul>

血漿分画製剤の供給のあり方に関する検討会最終報告書より作成

2023.11.27 (東京)

【スライド 30】

当時、海外では免疫グロブリン製剤の使用が非常に多く、アルブミン製剤はそれほど多くなかったということになります。免疫グロブリン製剤を基準に作りますとどうしても余ってしまうし、その余ったものは、いくらでも安くできるのです。日本は、アルブミン製剤をたくさん使っていました。ですので、アルブミン製剤に合わせて作ってしまうと、免疫グロブリンが余ってしまいます。ただ、日本では血漿分画製剤を海外に輸出するというのが認められていませんでしたので、これはもったいないですが捨てることとなりますので、免疫グロブリンの量に合わせて作ります。そうすると、必要なアルブミン製剤が足りないからその分を海外から輸入したものをわざわざ得ないということになります。




【スライド 31】

厚労省に入って左側には誓いの碑というものがあります。命の尊さを心に刻み、サリドマイド、スモン、HIV感染のような医薬品による悲惨な被害を再び発生させることのないよう、医薬品の安全性・有効性の確保に最善の努力を重ねていくことをここに明記するという、誓いの碑です。医学的に見てもこういう薬害エイズや肝炎の悲劇というのを二度と繰り返してはいけません。

**血漿分画製剤はなぜ国内自給すべきなのか？**

- **医学的**
  - i. 薬害エイズ・肝炎事件の悲劇を二度と起こさない
  - ii. 選及調査可能（血液提供者まで遡ることが保証されている）
  - iii. 安全性（予測困難な新興感染症への暴露リスクが相対的に低い）
- **法的**
  - i. 血液法・薬機法で規定
  - ii. 献血制度の健全性の維持
- **倫理的**
  - i. 献血100%の理念
    - i. 1975年 国際的公平性・WHO勧告
    - ii. 1983年 ISBT宣言
  - ii. 国民の国産製品への希望
- **社会的**
  - i. 危機管理（世界情勢、安定供給体制）



誓いの碑  
平成11年9月  
命の尊さを心に刻みサリドマイド、スモン、HIV感染のような医薬品による悲惨な被害を再び発生させることのないよう医薬品の安全性・有効性の確保に最善の努力を重ねていくことをここに明記する

半田誠：輸血療法Q&A 血漿分画製剤はなぜ国内自給すべきなのか？  
第9回東京都輸血療法研究会（2010.11.2 東京都）より一部修正引用

2023.11.27 (東京)

それから、何かあった時の遡及調査がすぐにできますので、やはり国内で製造したものを使っていきましょう。そして血液法・薬機法の中に国内自給というのは、国策だと言い切っていますので、それに従いましょう。そして国内自給100%というのは、日本だけで言っていることではなくて、国際的にもWHOが1975年に宣言しておりますし、1983年にはISBTも国内の血漿分画製剤は国内で製造するように努めていきましょうと言っています。

過去に行いました、「血漿分画製剤のアルブミン製剤等に国産のものと海外産のものがありますけれども、あなたはどちらを使いますか」という質問に対して、国民はやはり国産のものを希望するという方が8割以上でした。そういうことで、国産のものを使っていきましょうといわれています。

それから危機管理です。今は世界で戦争が非常に行われていますので、いつ何時、海外からの輸入が止まってしまうかも分かりません。そうすると患者さんに影響を与えるということで、これはぜひとも国産で押さえていくべきだろうということです。


【スライド 32】

国は血漿分画製剤の供給のあり方に関する検討会を平成22年に立ち上げて、全体で10回行いました。私もそのメンバーの1人として、いろいろこの議論に参加することができました。コストの問題、それから情報提供の問題です。

**血漿分画製剤の供給のあり方に関する検討会**

平成22年11月8日第1回会議開催	平成23年9月5日 第6回会議開催
平成23年1月21日第2回会議開催	平成23年9月18日第7回会議開催
平成23年2月7日 第3回会議開催	平成23年10月31日第8回会議開催
平成23年3月3日 第4回会議開催	平成24年1月25日 第9回会議開催
平成23年7月20日第5回会議開催	平成24年2月13日第10回会議開催

- 1 目的  
血漿分画製剤の製造・供給体制のあり方については、これまでもさまざまな議論が行われてきたが、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、国内自給及び供給体制等に係る諸問題について改めて検討を行い、将来にわたり安定供給が可能な体制の構築を図る。
- 2 主な論点
  - (1) 次に掲げるような血漿分画製剤をとりまく諸問題の検討
    - ・ アルブミン製剤等の国内自給率低下
    - ・ 血漿分画製剤のコスト構造等
    - ・ 患者及びその家族に対する情報提供の推進
    - ・ 使用者の利便性の向上
    - ・ 遺伝子組換え技術等の新たな技術への対応
    - ・ 生産及び供給に係る効率性の確保
  - (2) 将来にわたり安定供給が可能な供給体制の検討



2023.11.27 (東京)

【スライド 33】

そういうことを話し合っ、翌年の3月に最終報告書が出ました。日本は企業の製造用タンクが小さいからコストが高かろうということで、それであれば2つの会社を1つにして大きい会社をつくらうということで日本血液製剤機構(JB)ができました。そして患者さんにインフォームド・コンセントをして、患者さんに選んでもらいましょうということ、そして余った分が海外に輸出できるようにになれば、スムーズに連産ギャップを解消できるのではないかという結論になりました。

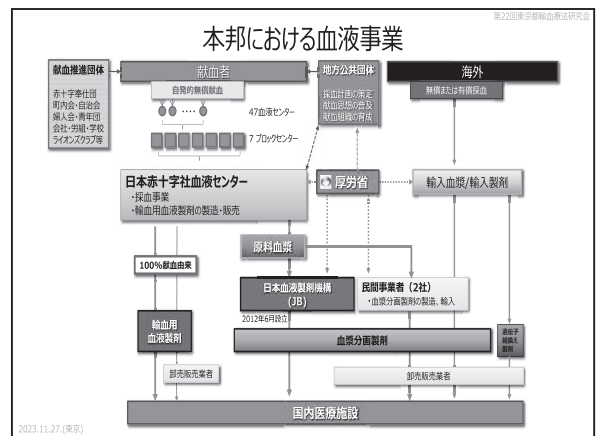
**血漿分画製剤の供給のあり方に関する検討会  
最終報告書(提言)** 平成24年3月

1. 血漿分画製剤の製造効率の向上
2. 事業規模の拡大・事業基盤の強化
3. 血液製剤全般のコスト構造のあり方について
4. **血漿分画製剤のインフォームド・コンセントのあり方について**
5. 血漿分画製剤の輸出について
6. 国内自給化が困難な製剤の供給のあり方について
7. 遺伝子組換え製剤のあり方について
8. 開発が難しい製剤の国内自給を推進するための方策
9. 血漿分画製剤の国内自給の必要性の訴え

2023.11.27 (東京) http://www.mhlw.go.jp/stf/shingij/2r98520000024c45.html

【スライド 34】

1985年の時点での血液事業ですが、日赤では千歳工場でアルブミン製剤等を作っていました。別にベネシスという会社がありました。両方で作っていたわけですが、2012年に合併しましてJBをつくって、血漿分画製剤を作り始めました。その内容に関しては厚労省がコントロールしています。



【スライド 35】

その他、血漿分画製剤、血液製剤もそうですが、原料となる血液の採血国や、献血か献血ではないかということは明記するように、これは法律で決まっています。これは義務になりました。

**血液製剤の表示について**  
(製造企業が義務付けられていること)

血液製剤と、血液製剤と代替性のある遺伝子組換え製剤(人血液を使用しているもの)には、以下の事項が表示されます。

- ・原料となる血液の採血国
- ・原料となる血液の採取方法として「献血」又は「非献血」のいずれか

これは、当該製剤をお使いになる患者又はその家族の選択の機会を確保するためのものであり、当該血液製剤等の安全性の優劣を示すものではありません。

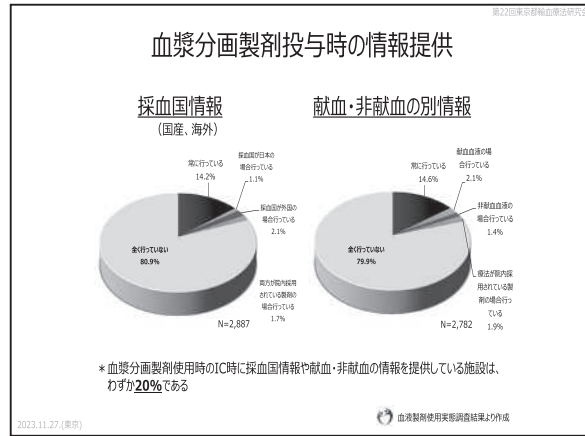



2023.11.27 (東京)

【スライド 36】

ただ、その時に行いました調査では、ドクターが患者さんに採血国の情報を提供しているかという、20%ぐらいしかしておらず、献血・非献血の別情報も20%ぐらいしかしていませんでした。

やはり患者さんに投与するのであればその辺りも説明すべきだろうということで、学会は班研究の成果としてパンフレットを作りました。



【スライド 37】

そして学会はアルブミン製剤の使用ガイドラインを、科学的根拠に基づいたガイドラインとして作成して、実際にアルブミン製剤を推奨する病態としては、肝硬変に伴うもの、もしくは凝固因子の補充を必要としない血漿交換療法などしかないのだと記載しました。

以前、最初に出ていたものが不適切な使用の中に含まれておりますし、さらに血液製剤の使用指針の以前のものは、通常は使用しないところにほとんどが入っているということです。

**日本輸血・細胞治療学会が科学的根拠に基づいて作成したアルブミン製剤の使用ガイドライン**

推奨度	高張アルブミン製剤	等張アルブミン製剤
推奨する	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝硬変                             <ul style="list-style-type: none"> <li>① 1型肝動脈硬化症</li> <li>② 特異性細菌性胆管炎</li> <li>③ 大量の腹水発液</li> <li>④ 難治性腹水の管理</li> </ul> </li> <li>凝固因子の補充を必要としない治療的血漿交換療法(希釈使用)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>凝固因子の補充を必要としない治療的血漿交換療法</li> <li>他の血漿増量剤が適応とならない病態</li> </ul>
通常は使用しない	<ul style="list-style-type: none"> <li>難治性の浮腫、肺水腫を伴うネフローゼ症候群</li> <li>低蛋白血症に起因する肺水腫あるいは着床性浮腫</li> <li>1999年当時のアルブミン製剤の適応疾患に挙げられていた病態</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>出血性ショック</li> <li>重症熱傷</li> <li>重症敗血症</li> <li>循環動態が不安定な体外循環</li> <li>血漿循環量の著明な減少(好酸球血症、急性腎不全など)</li> <li>人工心臓を使用した心臓手術</li> <li>止血下血後の血管手術</li> </ul>
不適切な使用	<ul style="list-style-type: none"> <li>周術期の循環動態の安定した低アルブミン血症</li> <li>炎症性腸疾患</li> <li>蛋白漏出としての栄養補給</li> <li>末期患者</li> <li>頭部外傷(脳出血)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1985年当時最もアルブミン製剤投与の目的とされていたもの</li> </ul>
禁忌	<ul style="list-style-type: none"> <li>頭部外傷(脳出血)</li> </ul>	

【スライド 38】

他の血液製剤も科学的根拠に基づいてガイドラインを作っております。

**血液製剤の使用指針**

\*平成29年3月末 12年ぶりの大改定！平成31年3月一部改定

● 主な変更点

I. 推奨の強さとエビデンスの強さを表記

● エビデンスレベル

A (強) : 効果の推定値に強く確信がある  
 B (中) : 効果の推定値に中等度の確信がある  
 C (弱) : 効果の推定値に対する確信は限定的である  
 D (とても弱い) : 効果の推定値がほとんど確信できない

● 推奨グレード

1 : 強く推奨する  
 2 : 弱く推奨する

II. 自己血輸血の大項目を新設  
 III. 輸血の適応となる基準値(トリガー)を明記  
 IV. 末期患者を終末期患者に変更  
 V. 使用上の注意点

- 輸血関連循環過負荷(TACO)
- サイトメガロウイルス抗体陰性赤血球液(血小板濃厚液)

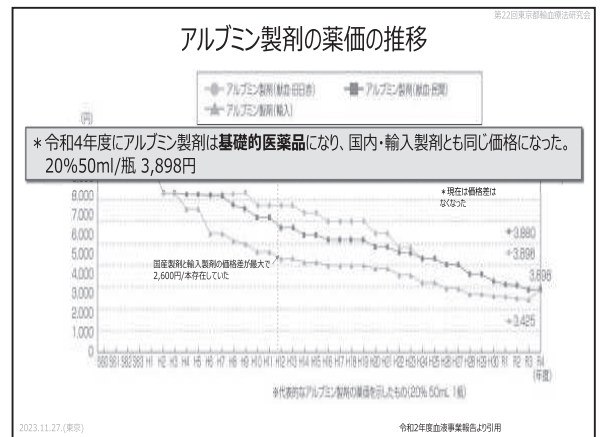
● 主なガイドライン(科学的根拠に基づいたガイドライン)

- 赤血球製剤
- 血小板製剤
- 血漿製剤
- アルブミン製剤
- 大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドライン
- 小児輸血のガイドライン
- 在宅赤血球輸血ガイド
- 輸血有害反応対応ガイドライン

\*学会作成のガイドラインを引用して指針改定が実施された

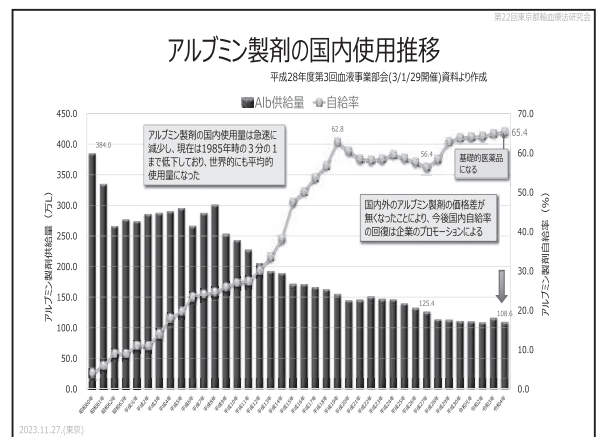
【スライド 39】

そして企業はアルブミン製剤の価格が違うのが国内自給の推進に障害があるということで、令和4年にアルブミン製剤が基礎的医薬品になり、国内の製剤と海外の製剤が同じ金額になりました。



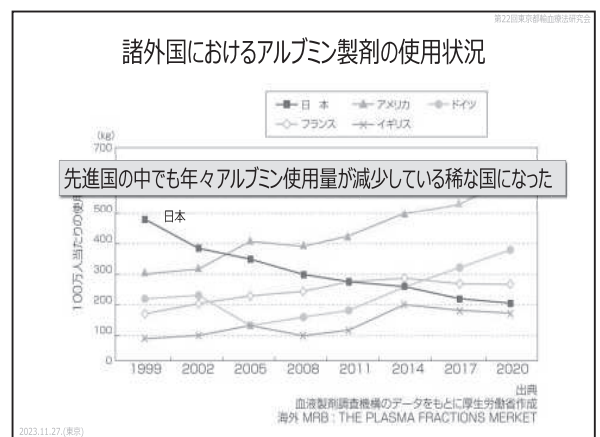
【スライド 40】

価格差がなければ国内自給が進むだろうということで、令和4年以降、徐々に増えてきていまして、平成19年を上回るデータになって、今現在は70%近くになってきているという状況です。



【スライド 41】

またアルブミン製剤の使用量も、多かった時期の3分の1以下まで減ってきたということです。今では世界の各国よりも少ないぐらいの使用量になっています。





【スライド 42】

アルブミンの国内自給が低かった要因が、DPC導入などいろいろ言われていたけども、実はやっぱり価格差ということと、それから海外企業の積極的なプロモーションも、一番大きな理由だったのではないかと思います。

★★アルブミン製剤の国内自給率低下の要因

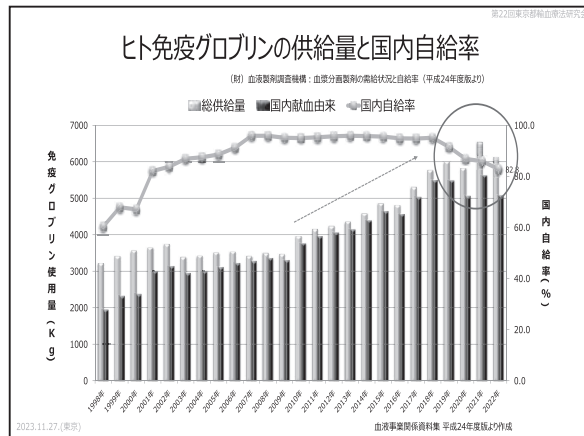
- ✓ DPC導入施設の増加
- ✓ アルブミン製剤の内外価格差
  - ・ 安価な海外輸入製品の販売拡大（企業活動）
- ✓ アルブミン製剤の安全性の向上（国内外製剤で安全性に差がない）
- ✓ アルブミン製剤の適正使用の不徹底
  - ・ 「血液製剤の使用指針」におけるアルブミン製剤の適正使用病態の曖昧さ（EBMに合致していない）
- ✓ 各医療施設のインフォームド・コンセントの不備
  - ・ IC未実施施設が存在、IC内容（採血回・採血方法）の不徹底
- ✓ 院内採用薬剤決定体制の不備
  - ・ 血漿分画製剤採用決定部門に輸血部担当者が不在など
- ✓ 輸血説明・同意書の不備
- ✓ 各医療施設の経済的困窮
- ✓ 外資系企業の積極的なプロモーション

ここがポイント！

2023.11.27 (東京)

【スライド 43】

免疫グロブリン製剤は、ずっと95%ぐらいの国内自給を維持しておりましたが、2010年ぐらいから使用量が急速に増えて、そして国内自給は下がっています。



【スライド 44】

その理由としては、免疫グロブリン製剤の適応疾患が2010年以降、非常に増えてきました。適応が増えれば使用量は増えるのは、当然です。

そして2018年にはCIDPに対する適応が海外の製剤で通りました。ということで、この海外の製剤を使うことが多くなり、国内自給が下がっています。このCIDPに対する投与というものが以前は悪くなった時に投与をするという適応だったのですが、2018年、19年には、悪くならないように定期的に投与することが適応になりましたので、それで使用量が増えたと言えるかと思えます。

免疫グロブリン製剤の適応疾患

疾患名	5%	5%	5/20%	10%	5/10%	5/10%	5%	5%	投与方法
低又は無ガンガン抗体血症	○	○	○	○	○	○	○	○	200-600mg/kg 3-4週間隔
重症筋力低下(筋失神経症)の併用	○	○	○	○	○	○	○	○	2500-5000mg/日
特発性血小細胞性貧血	○	○	○	○	○	○	○	○	200-400mg/kg 5日隔投与
川崎病の急性期	○	○	○	○	○	○	○	○	400mg/kg 5日隔以内
慢性炎症性脱髄性多発性神経炎(MMNMを含む)の筋力低下の改善(1999)	○	○	○	○	○	○	○	○	400mg/kg 5日隔日投与
チンバー-症候群(2000.12.)	○	○	○	○	○	○	○	○	400mg/kg 5日隔日投与
天候病(2008.10.)	○	○	○	○	○	○	○	○	400mg/kg 5日隔日投与
多発性筋炎-皮膚結核に起因する筋力低下の改善(2010.10.)	○	○	○	○	○	○	○	○	400mg/kg 5日隔日投与
アルスター-性肉芽腫性血腫失神経症の改善(2010.1.)	○	○	○	○	○	○	○	○	400mg/kg 5日隔日投与
重症筋力低下(2011.9.)	○	○	○	○	○	○	○	○	400mg/kg 5日隔日投与
スティーブンス-ジョンソン症候群及び中毒性表皮剥離症(2014.7.)	○	○	○	○	○	○	○	○	400mg/kg 5日隔日投与
IgG低下に伴う肺炎等発症抑制(2015.2.)	○	○	○	○	○	○	○	○	初回300mg/kg、2回目以降200mg/kg 4週隔
水痘性肺炎(2015.11.)	○	○	○	○	○	○	○	○	400mg/kg 5日隔日投与
慢性炎症性脱髄性多発性神経炎(MMNMを含む)の筋力低下の進行抑制(2018)	○	○	○	○	○	○	●	●	1000mg/kg/日 3週間隔
慢性炎症性脱髄性多発性神経炎の筋力低下の改善(2019)	○	○	○	○	○	○	○	○	400mg/kg 5日隔日投与
慢性炎症性脱髄性多発性神経炎の筋力低下の進行抑制(2019)	○	○	○	○	○	○	○	○	1000mg/kg/日 3週間隔
抗ドナー抗体陽性脱髄性多発性神経炎の筋力低下の進行抑制(2019.12.)	○	○	○	○	○	○	○	○	1000mg/kg/日、投与量4000mg/kg
脱髄性多発性神経炎の急性期(2019.12.)	○	○	○	○	○	○	○	○	400mg/kg 5日隔日投与

2023.11.27 (東京)




【スライド 48】

それに対して当センターでもいろいろ対策を取っております。

**★★原料血漿確保対策-開始対策と予定事項-**

東京都赤十字血液センターの取り組み

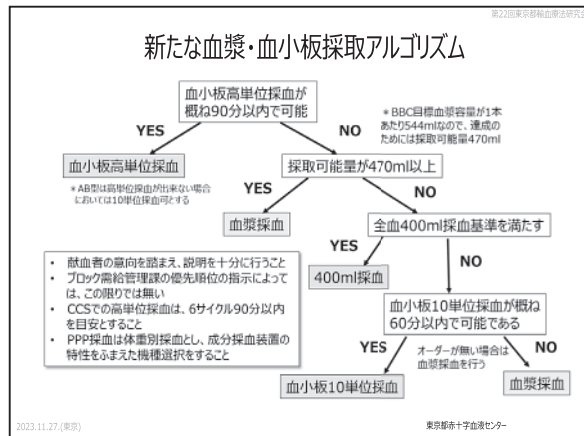
- 貯留在庫の活用(2016年より開始)  
貯留保管期間の短縮(6ヵ月⇒2ヵ月)
- 血小板採血の上限採取量引き上げ(2017年より随時導入)  
400ml⇒600ml(主に男性に限る)に引き上げ
- FFP採取由来原料血漿の分割製造(2018年より開始)
- 成分採血における新たなアルゴリズム(2022年より開始)
- 血漿採血専用ルームの新設(2023年5月)
- TACSI(製剤自動遠心分離装置)の導入予定  
分離時に赤血球バッグに残る血漿が少なくなり、血漿バッグ中の血漿量が増加
- 置換血小板(PAS置換血小板製剤)の導入予定  
細菌スクリーニング(バクテアラートバーチュオ)導入以降



2023.11.27 (東京)

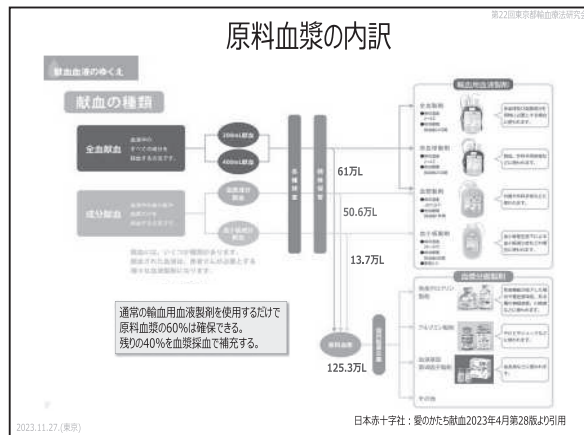
【スライド 49】

非常に効果的に、来られた方から有効な採取をしていこうというアルゴリズムを作りまして、それに沿って取りこぼしのないように、効率的に原料血漿が集められるように対策を取ってやっています。



【スライド 50】

そして通常の輸血医療が行われると原料血漿が集まってきます。それによって全体の60%は通常の輸血療法、輸血医療を行うことによって集まってきますが、残りの40%は血漿採血でやらないといけません。



【スライド 51】

そのために当センターでは原料血漿量増加に対する対策として、血漿採血専用のルームを今年の5月に設置しました。先ほど出ましたけども、加藤厚生労働大臣、小池都知事、それから日赤の社長、本部長、それから患者会の理事長、中央区の区長、非常にすごいメンバーが集まってオープニングセレモニーをしました。それだけこのルームの意義というのは大きいのだろーと思えます。

★★更なる原料血漿量増加に対する対策

- 血漿採血専用ルームの設置
  - 東京(八重洲、令和5年5月1日オープン)、大阪、名古屋に設置 (全国で3か所)
  - 原料血漿採血専用の完全予約制「献血ルームの次世代モデル」
  - 原料血漿確保に対する日本赤十字社の取組姿勢の対外的アピール

2023.11.27 (東京)

【スライド 52】

今現在、海外では、これも先ほど言いましたけども、アルブミン製剤や免疫グロブリン製剤の使用量が非常に増えています。

世界におけるアルブミン・免疫グロブリンの使用量

アルブミン使用量

2018年から約1.5倍

(2010年～2018年までの使用量推移及び2026年までの使用予測)

免疫グロブリン使用量

2018年から約1.8倍

(2010年～2018年までの使用量推移及び2026年までの使用予測)

2023.11.27 (東京)

【スライド 53】

それも全血採血から得られるものではなく、血漿だけを取る血漿採血で集められているということで、多くの国が2014年と2018年を比較すると、急激に免疫グロブリン製剤の使用量が増えております。日本も増えていると言いつつも、これぐらいです。

世界の種類別画用血漿量の推移 (1996年-2018年)

ソープ・プラスマ

最初から分画用として血漿成分採血で採取された血漿 (主として米産有償)

リカバート・プラスマ

全血から分離された血漿

Top Countries in Per Capita Utilization of IG (2014 vs. 2018)

人口千人当たりの免疫グロブリン製剤の消費量(g) 2014年 vs 2018年

2023.11.27 (東京)

【スライド 54】

今後海外と同じような増加をする可能性は否定できませんので、そのためにはやはり原料血漿の確保が非常に重要です。国は骨太政策の中で初めて、献血への理解を深めるとともに血液製剤の国内自給の安定的な確保および適正な使用の推進を図るということで、フィブリノゲン製剤や免疫グロブリン製剤などの国内自給と原料血漿の確保を推進すると書かれています。

第22回東京都輸血療法研究会

**★★経済財政運営と改革の基本方針2023**

加速する新しい資本主義  
～未来への投資の拡大と構造的賃上げの実現～  
(令和5年6月16日閣議決定)

第4章 中長期の経済財政運営

2. 持続可能な社会保障制度の構築  
(社会保障分野における経済・財政一体改革の強化・推進)

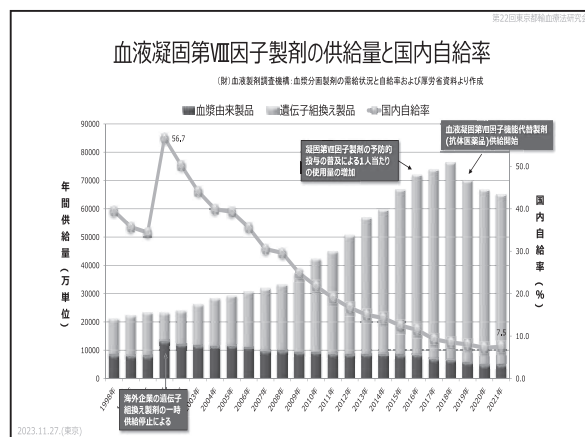
献血への理解を深める(\*1)とともに、血液製剤(\*2)の国内自給、安定的な確保及び適正な使用の推進を図る。

(\*1)小中学校現場での献血推進活動を含む。  
(\*2)輸血用血液製剤及びグロブリン製剤、フィブリノゲン製剤等血漿分画製剤。

2023.11.27 (東京)

そして、これは血液凝固に使われる第Ⅷ因子製剤ですけれども、血漿由来の製剤はものすごく少なくなっています。遺伝子組み換え製剤が多くなっています。全体に占める血漿由来の製剤の割合は非常に減ってきています。

【スライド 55】



最近はこのような新しい薬、代替品が出たために、遺伝子組み換えの製剤も減っています。ヒト血漿由来の第Ⅷ因子製剤は非常に使われなくなってきました。

【スライド 56】

血液凝固第Ⅷ因子機能代替製剤

- 血友病A治療薬
- 一般名「エミズマブ」(遺伝子組換え) 商品名: ヘムライプ®皮下注
- 血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターを有する先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制。その後、インヒビター非保有の先天性血友病Aおよび後天性血友病A患者にも適応拡大された。
- 用法・用量: エミズマブとして1回3mg/kgを1週間毎に4回皮下投与し、以後は1回1.5mg/kgを1週間毎で皮下投与する。本剤は定期的な投与のみに使用する。
- 承認日: 2018年3月23日

血液凝固

2023.11.27 (東京) 登録簿: 小児内科2018:50(10):1495-1499の引用

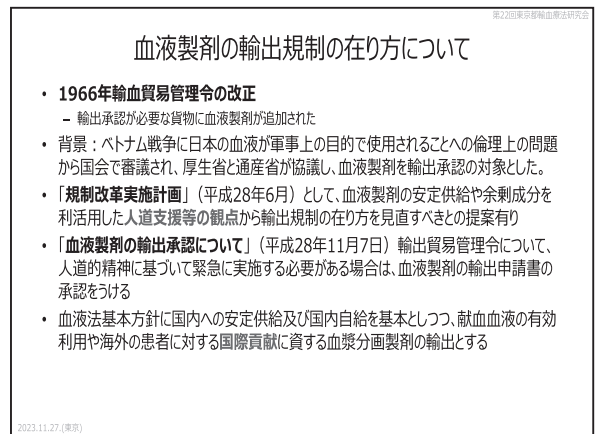
【スライド 57】

では、使わないのだったら企業側も捨てるしかない。しかし、人の貴重な献血によって作られた血漿分画製剤、第Ⅷ因子製剤を捨てるということはもったいないことです。世界血友病連盟によると、この赤く塗っているところは血友病の診断もなかなか付かない、そして薬が高いからなかなか使えない、出血してもそのままという患者さんが非常にたくさんいるという現状がありました。



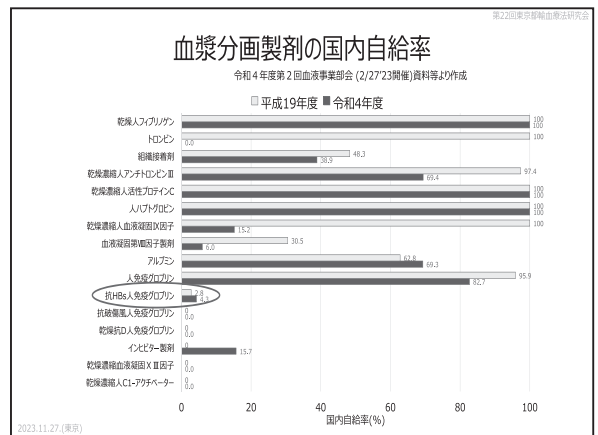
【スライド 58】

国は平成28年にこの余って国内自給に影響しないような製剤を海外に輸出してもいいと変えました。それで輸出が始まった状況です。



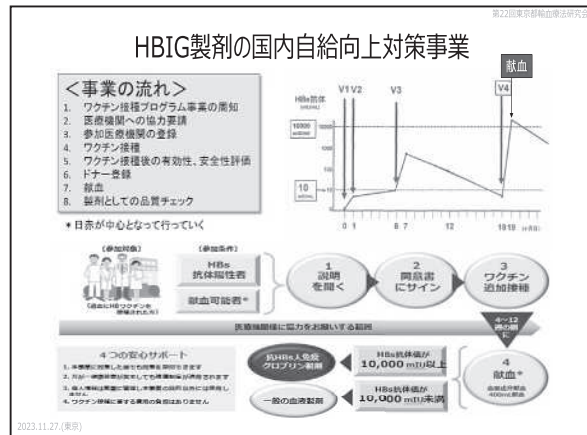
【スライド 59】

あともう一つは抗HBs人免疫グロブリンですけど、国内自給率が4%に留まっております。



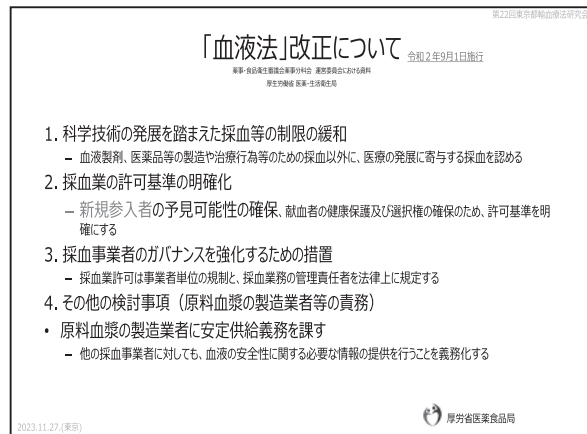
【スライド 60】

実は日赤で今、国からの委託事業として、抗体価が高い人にワクチンを打って、HBVの抗体価を増やし、そして献血していただいて、その血液を使って免疫グロブリン製剤を作ろうということをやっています。まだまだ先は長いと思いますけども、こういう事業も日赤では行っているという状況です。



【スライド 61】

血液法が実は変わって、こういうふうに頑張ってきているわけです。しかしながら、1964年に献血制度が始まって、日赤が単独で今まで血液事業をやってきましたけども、もしこれ以上、血漿分画製剤が増えていって、なかなか原料血漿を集められないということになりますと、新規参入者が入ってくる可能性もあります。日赤のプライドとしても、しっかり原料血漿を集めていくということがわれわれの使命であろうと思います。



【スライド 62】

ご清聴ありがとうございました。



(座長：安藤先生)

牧野先生、ご講演ありがとうございます。血漿分画製剤のそれぞれの製剤の問題点だとか課題、今後の将来の見通し等々、多くのお話をいただきました。大変勉強になりました。ありがとうございます。

時間が押していますので、1人でも、何かご質問等ある方がいれば、お受けしたいと思います。

(質問者：藤田先生)

東京都立墨東病院の藤田です。クリオからフィブリノゲンを作る時に、1g作るのに大体、今の回収率だと480mLが2本ぐらいで回収できるのですが、免疫グロブリン製剤に関しては、1本作るためには何人の原料血漿というか、何mL必要なのかということ。また世界でも免疫グロブリンの需要が多いということから、輸入に頼れない、国内で何とかしなきゃいけない。そうしたら、やはり法律を改正して、使用期限が切れたFFP、たとえば日赤での有効期限切れや病院でのFFPから原料血漿に回すっていう政策は議論されているのでしょうか。

(牧野先生)

ありがとうございます。原料血漿の対策としては、本当にいろんなことを考えないといけないと思います。1mLでも1人から多く採るための方策をいろいろ考えておりますし、他の製剤を採血した時の余分の部分を原料血漿にしようとしています。それからさっき先生が言われたように、廃棄になるようなものも考える必要があるかと思います。先ほど言われました、フィブリノゲン製剤等を作るためにどれくらい原料血漿が必要か。すみませんが、その正確な値はわかりません。今、世界では免疫グロブリン製剤の使用量が非常に多く、海外の企業はみんな、免疫グロブリン製剤を作るために原料血漿を集めているという状況です。わが国で免疫グロブリン製剤の使用量が爆発的に増えますと、なかなか調整が難しい状況になりますので、適応はしっかり検討して、無駄のないように製造していくことが必要であろうと思います。

今後、この分野というのは非常に動きが激しいと思いますので、それに対応していきたいと思っています。

(座長：安藤先生)

牧野先生、ありがとうございました。それでは時間になりましたので、基調講演を終了させていただきます。どうもありがとうございました。