

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
特殊免疫グロブリンの国内製造に係わる基礎整備に関する研究

平成18年度 総括研究年度終了報告書

主任研究者 白幡 聡

平成18 (2007) 年 4月

目 次

I. 総括研究年度終了報告		
特殊免疫グロブリンの国内製造に係わる基礎整備に関する研究	-----	1
白幡 聡		
II. 分担研究年度終了報告		
1. 採血に係わる検討	-----	11
稲葉頌一		
2. 抗D (Rho)人グロブリンの使用実態の検討	-----	11
茨 聡		
3. 抗人HBs免疫グロブリンの製造に係わる検討	-----	11
小高千加子		
4. 抗HBs人免疫グロブリンの使用実態の検討	-----	11
藤澤知雄		
5. 倫理に係わる検討	-----	11
藤野昭宏		
6. 製造に係わる検討	-----	11
宮本誠二		
7. 製造に係わる検討	-----	11
脇坂明美		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	12
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	最終年度にまとめて発表

研究年度終了報告書

厚生労働科学研究費補助金（食品医薬品等リスク分析研究事業）
（総括）研究年度終了報告書

特殊免疫グロブリンの国内製造に係わる基礎整備に関する研究

（主任）研究者 白幡 聡 産業医科大学教授

研究要旨

【目的】

「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」では、基本方針として、倫理性、国際的公平性の観点に立脚し、国内で使用される血液製剤は、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体制を構築すべきであるとしている。このため、医療需要に応えられる血液製剤の供給を献血により確保する努力が積み重ねられ、血漿分画製剤においても、血液凝固因子製剤と通常の人免疫グロブリン製剤については、ほぼ100%の自給が達成されている。一方、特殊人免疫グロブリン製剤と位置づけられる抗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は、いずれも輸入血漿を用いて製造されている。その理由として、我が国では、高力価の抗体をもつ血漿の確保が難しいことなどがあげられる。

本研究では、初年度にこれらの問題を詳しく調査し、次年度は国内献血で賄うための基盤整備を検討する。

【方法】

一般の人ガンマグロブリン製剤のほとんどが国内献血由来の血漿を原料として製造されるようになる中で、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製剤が取り残されている背景には、前述したように我が国の献血制度では、抗体価の高い血漿を十分に収集できないことがある。従って、特殊免疫グロブリン製剤の製造に必要な血漿を確保するためには、新たな体制の導入が必要となる。そこで本研究では、初年度に国内外における現状を把握するための調査を行った。

【結果・考察】

それぞれの特殊人免疫グロブリン製剤の国内市場の動向を調査した結果、抗破傷風人免疫グロブリンについては減少傾向にあったが、他の製剤については変動はなかった。原料血漿は抗HBs人免疫グロブリン製剤の3%のみが国内献血血漿から製造されていた。今後の需要の動向から、必要血漿量を推測した結果、適正使用しても免疫負荷を行わずに原料血漿を国内で確保することは不可能なことが判明した。

【結論】

我が国でも免疫負荷プログラムを策定することが必須である。

分担研究者

稲葉頌一	神奈川県赤十字血液センター	所長
茨 聡	鹿児島市立病院周産期医療センター	部長
小高千加子	国立感染症研究所	主任研究官
藤澤知雄	国際医療福祉大学付属熱海病院	教授
藤野昭宏	産業医科大学	教授
宮本誠二	財)化学及血清療法研究所	理事
脇坂明美	日本赤十字血漿分画センター	副所長

A. 研究目的

平成15年7月に施行された「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」では、基本方針として、倫理性、国際的公平性の観点に立脚し、国内で使用される血液製剤は原則として国内で行われる献血により得られた血液を原料として製造され、海外の血液に依存しなくてもすむ体制を構築すべきであるとしている。このため、医療需要に応えられる血液製剤の供給を献血により確保する努力が積み重ねられ、血漿分画製剤においても、例えば、血液凝固第Ⅷ因子製剤と血液凝固第Ⅸ因子製剤は100%国内献血由来の血漿により製造されている。通常の人免疫グロブリン製剤についても、国内献血由来の製剤のシェアが増加し、さらに日本赤十字社がpH4処理人免疫グロブリン製造のライセンスを得て、国内献血血漿を原料としてその製造を始めることにより、ほぼ100%の自給が達成される。一方、特殊人免疫グロブリン製剤と位置づけられる抗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は、それぞれB型肝炎の予防、Rh式血液型のD (Rho) 不適合による新生児重症黄疸の予防、破傷風の発症予防と発症後の症状軽減に必須の薬剤であるが、これらの薬剤は、日本赤十字社が製造する抗HBs人免疫グロブリンを除くと、いずれも輸入血漿を用いて製造されている。その理由として、我が国では、高力価の抗体をもつ血漿の確保が難しいことがあげられる。欧米では、同意の得られたドナーにワクチン等を接種して抗体価を上昇させ、その後採血して原料血漿を確保する方法も行われている。我が国でも、国内献血で全ての原料血漿を賄うとすれば、それらの対応が必要となるが、実施にあたり倫理面を含めた多角的な検討が必要である。本研究では、初年度にこれらの問題を詳しく調査し、次年度は国内献血で賄うための基盤整備を検討する。その結果、特殊人免疫グロブリン製剤が全て国内献血由来の血漿で製造可能となれば、我が国の血液事業の更なる前進につながるであろう。

B. 研究方法

本研究の目標は、国内で使用される血液製剤は、血漿分画製剤を含めて、原則として全て国内献血から製造するという我が国の血液事業の基本理念に則り、特殊人免疫グロブリン製剤として位置づけられている、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を国内献血血漿から製造するための基盤整備を行うことである。一般の人ガンマグロブリン製剤のほとんどが国内献血由来の血漿を原料として製造されるようになる中で、これらの製剤が取り残されている背景には、前述したように我が国の献血制度では、抗体価の高い血漿を十分に収集できないことがある。従って、特殊免疫グロブリン製剤の製造に必要な血漿を確保するためには、新たな体制の導入が必要となる。そこで本研究では、初年度に国内外における現状を把握するための調査を行う。これらの調査の中には、以下の内容が含まれる。

- (1) 国内外における原料血漿の収集方法
- (2) それぞれの製剤の製造方法と供給体制
- (3) 需要の動向と適正使用の実態

C. 研究結果

I. 抗HBs人免疫グロブリン human anti-HBs immunoglobulin (生)

1. 製品

販売名	製造販売元	販売	備考
抗HBs人免疫グロブリン「日赤」	日赤	日赤	国内献血
へパトセーラ	化血研	化血研 アステラ	米国・非献血
へプスプリン	ベネシス	三菱ウェルファーマ	米国・非献血
静注用へプスプリンーIH	ベネシス	三菱ウェルファーマ	米国・非献血
乾燥HBグロブリンーIH	日本製薬	武田薬品工業	米国・非献血

2. 組成

液状製剤 (1ml、5ml) は1ml中に抗HBs抗体200単位を含有。pH6.4~7.2、浸透圧比 約1.2。静注用製剤ではpH5~6、浸透圧比 約1。

乾燥抗HBs人免疫グロブリンfreeze-dried human anti-HBs 製剤は1バイアル中に抗HBs抗体200単位あるいは1000単位を含有し、溶剤を加えるとき、無色ないし黄褐色の透明又はわずかに白濁した液剤となる。

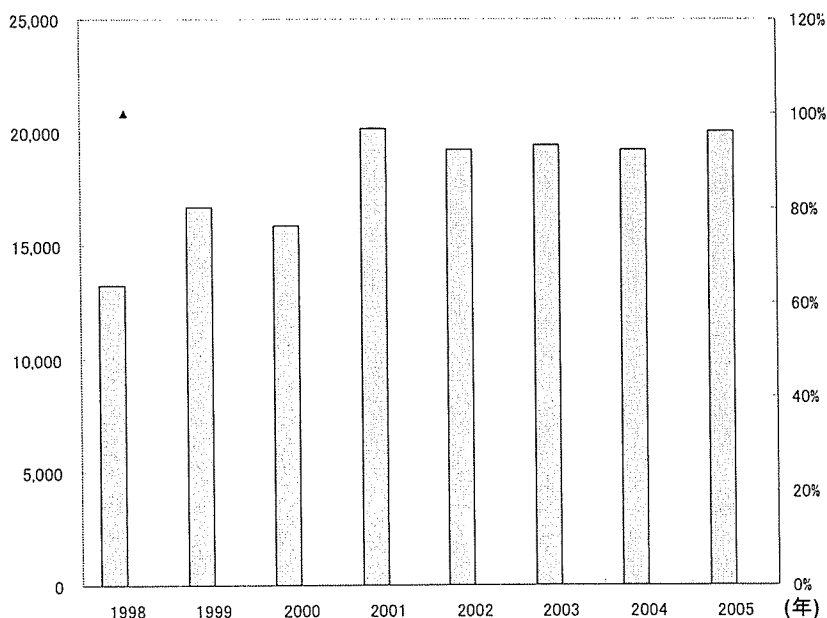
3. 適応

- ①HBs抗原陽性血液の汚染事故後のB型肝炎発症予防
- ②新生児のB型肝炎予防（原則として、沈降B型肝炎ワクチンとの併用）
- ③HBV感染ドナーからの臓器移植（保険適応申請中）

4. 国内市場近年の動向

特殊人免疫グロブリン国内市場動向 －抗HBs人免疫グロブリン－

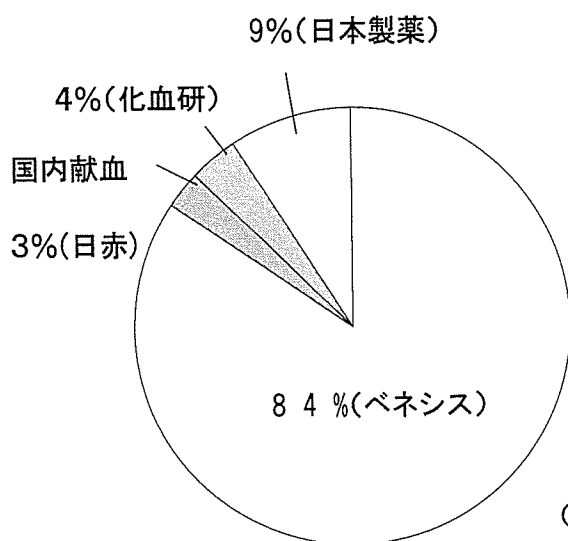
1000単位1瓶換算(本)



総供給量は財団法人血液製剤調査機構資料より引用

2005年度 抗HBs人免疫グロブリン国内製造

計 122,636 ml



(国家検定申請書類に拠る)

5. 今後の動向

1998年から2005年までの総供給量は漸増しているが、新生児の母子間B型肝炎感染予防については1986年以降の出生者では、厚生省B型肝炎母子感染防止事業によるhigh risk新生児の感染防止処置が開始されたので、HBs抗原陽性率は0.03%程度に急速に低下したと推測される。母子感染防止がこれまでと同様の実施率で今後も継続されれば、2035年には50歳以下のHBs抗原陽性率は0.03%程度となり、さらに1986年以降の出生者が妊婦の多くを占める2020年以降は、もしB型肝炎母子感染防止処置が現在の水準で行われていれば、小児のHBVキャリア率は0.001%以下、すなわち全国で新たに発生するHBVキャリアが10人/年程度にまで減少することになり、21世紀後半には、わが国においてHBVキャリアが根絶される可能性もある。

一方、HBV感染ドナーからの臓器移植に伴う本剤の使用量は、今後の臓器移植の普及により増加する可能性がある。参考までに日本肝移植研究会が推奨するプロトコールを示す。

肝移植後のB型肝炎ウイルス感染予防のガイドライン

(平成17年8月 日本肝移植研究会)

下記の方法・用量で、HBIg と抗ウイルス剤を投与する。

HBIg

- ・無肝期：10,000単位（200単位/kg）を静注
- ・術後1週間以内：10,000単位（200単位/kg）／日を連日静注
- ・術後1週間後～術後1年：HBs抗体価500単位/ℓ以上を維持するように静注
- ・術後1年以降：HBs抗体価200単位/ℓ以上を維持するように静注

なお、血中のHBs抗体価の推移に応じて、適宜減量する。

抗ウイルス剤：ラミブジン（ゼフィックス®）

- ・術前1～3ヵ月以上前より1回100mgを1日1回経口投与
- ・術後も同量を継続

なお、ラミブジン耐性株出現時にはアデホビル（ヘブセラ®）を併用する。

6. 製造

(1) 原料血漿を確保するための方法（FDA基準）

- ①採漿業者は供血者を募集する。
- ②応募した供血者に対して、医師等の資格者が免疫プログラムの全般について説明し、同意を得た後に免疫プログラムを開始する。
- ③プログラム開始に際して、抗HBs抗体価を測定し、規定単位以上の供血者を対象に免疫プログラムを実施する。なお、一定基準以上の供血者に対しては、免疫プログラムは行わず、抗HBs抗体血漿の供血者とし採漿を行う。
- ④抗HBs抗体価が一定基準範囲の供血者で同意を得た場合に、免疫プログラムを開始することになる。
- ⑤免疫にはFDAにより認可された市販のB型肝炎ワクチン（遺伝子組換え製）が使用される。
- ⑥免疫プログラム実施時に、「抗HBs抗体ができない場合の免疫中止」及び「供血者の免疫後反応」等の十分な管理のもとで行うことで、最終的に抗HBs抗体価が規定の値以上になる供血者を適格供血者とする。

(2) 必要血漿量

免疫負荷をかけずに必要量の原料血漿を確保するためには、高力価の抗HBs抗体をもつ3万人以上のドナーから採漿しなければならない。一方、免疫負荷をかけた場合には1,567リットルの血漿が必要で、これを日本赤十字社の採血基準に基づく献血者1人当たりの最大採漿可能量をもとに計算すると、最低必要献血者数は157人となる。

(3) 製剤の製造体制

原料血漿さえ調達されれば、製剤の製造体制には問題ない。

7. 自給化の課題

免疫負荷を行わずに抗HBs人免疫グロブリンを製造できる高力価の抗HBs抗体をもつ血漿を我が国で十分量確保することは不可能であり、免疫プログラムを実施した上で採漿を行う必要がある。ただし、抗HBs抗体価の高い血漿確保のために、供血者に免疫する抗原はB型肝炎ワクチンであり、これは厚労省により許可された市販品である。そのため、安全性の確認が行われており、また、免疫プログラムを実施することで供血者の抗体価が上昇するため、供血者はB型肝炎ウイルスに対して免疫力が上昇するというメリットがある。

II. 抗破傷風人免疫グロブリン human anti-tetanus immunoglobulin

1. 製品

販売名 剤 (製造/販売) 有効期間	規格	製法	製 貯法・
テタノセーラ 剤 (化血研/化血研・アステラス製薬) 下、5年	250IU (2.5ml)	エタノール分画 BMM(19nm)	乾燥製 10°C以下
破傷風グロブリンーニチャク 剤 (日本製薬/武田製薬工業) 下、5年	250IU (2ml)	エタノール分画 BMM(35nm)	乾燥製 10°C以下
テタノブリン 剤 (ベネシス/三菱ウェルファーマ) 下、5年	250IU (2.5ml)	エタノール分画 BMM(35nm)	乾燥製 10°C以下
テタノブリンーIH 剤 (ベネシス/三菱ウェルファーマ) 下、2年	250IU (3.4ml) 1500IU (20ml)	エタノール分画 BMM(35nm) 液状加熱, PEG	液状製 10°C以下
テタガムP 製剤 (ZLB Behring/ZLBベーリング) 以下、2年	250IU (1ml)	エタノール分画 液状加熱	液状 10°C

2. 組成

液状製剤は1バイアル中に破傷風抗毒素250I.U.を含有。pH6.4~7.2 浸透圧比約1~2。乾燥製剤は1バイアル中にヒトの免疫グロブリンG中の破傷風抗毒素250I.U.を含み、溶剤を加えるときわずかに白濁した液剤となる。

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は、1ml中に破傷風抗毒素75I.U.以上を含有する無色ないし淡黄色の透明な液剤である。

3. 適応

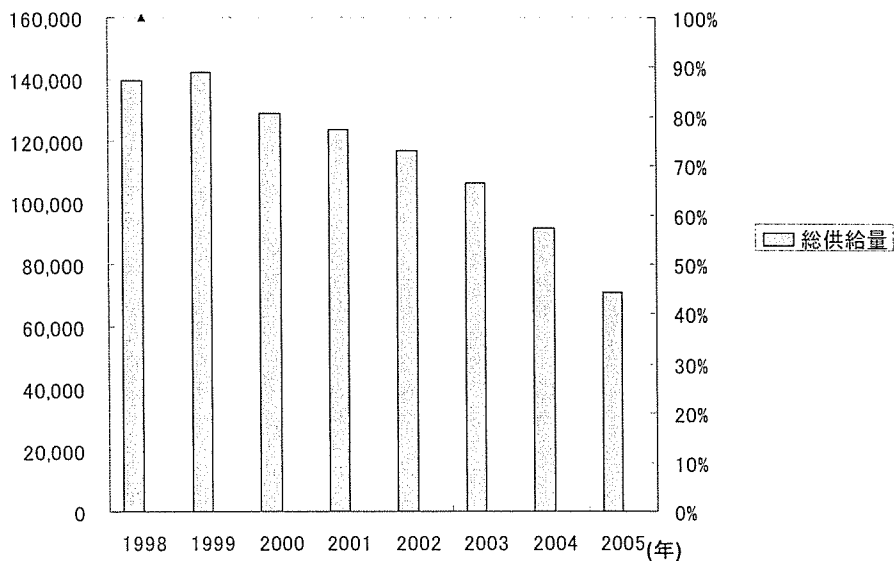
破傷風の発症予防並びに発症後の症状軽減

4. 国内市場近年の動向

特殊人免疫グロブリン国内市場動向

—抗破傷風人免疫グロブリン—

250国際単位1瓶換算(本)

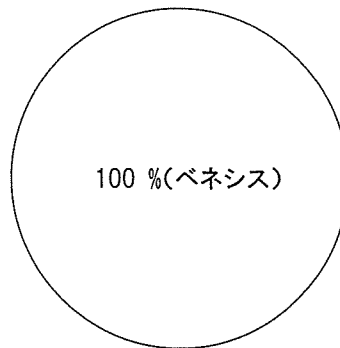
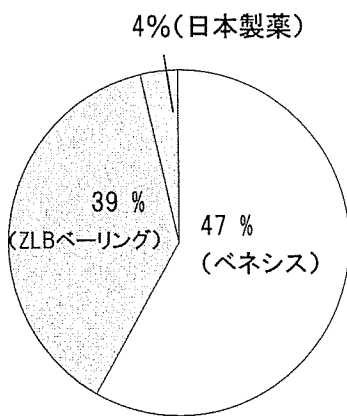


総供給量は財団法人血液製剤調査機構資料より引用

2005年度抗破傷風人免疫グロブリン国内製造

250 IU/vial 計80,871本

1,500 IU/vial 計1,956本



国家検定申請書類に拠る

5. 今後の動向

1998年から2005年にかけて総供給量は漸減しつつあり、1999年と比べて2005年の供給量はほぼ半減した。今後需要が増加する要因はとくに見当たらない。

6. 製造

(1) 原料血漿を確保するための方法 (FDA基準)

- ①採漿業者は供血者を募集する。
- ②応募した供血者に対して、医師等の資格者が免疫プログラムの全般について説明し、同意を得た後に免疫プログラムを開始する。
- ③免疫にはFDAにより認可された市販の破傷風トキソイドを使用する。
- ④免疫プログラム実施時に、「抗破傷風抗体ができない場合の免疫中止」及び「供血者の免疫後反応」等の十分な管理のもとで行うことで、最終的に抗破傷風抗体価が規定の値以上になる供血者を適格供血者とする。

(2) 必要血漿量

免疫負荷をかけたドナー血漿3,334リットルが必要で、これを日本赤十字社の採血基準に基づく献血者1人当たりの最大採漿可能量をもとに計算すると、最低必要献血者数は334人となる。

(3) 製剤の製造体制

原料血漿さえ調達されれば、製剤の製造体制は構築されている。

7. 自給化の課題

免疫負荷を行わずに抗破傷風人免疫グロブリンを製造できる高力価の抗破傷風抗体をもつ血漿を我が国で十分量確保することは不可能であり、免疫プログラムを実施した上で採漿を行う必要がある。ただし、抗破傷風抗体価の高い血漿確保のために、供血者に免疫する抗原は「破傷風トキソイド」であり、これは厚労省により許可された市販品である。そのため、安全性の確認が行われており、また、免疫プログラムを実施することで供血者の抗体価が上昇するため、供血者は該当する病原体に対して免疫力が上昇するというメリットがある。

Ⅲ. 抗D (Rho) 人免疫グロブリン

1. 製品

販売名	製造販売元	販売	備考
抗Dグロブリンーニチャク	日本製薬	武田薬品工業	非献血 (米国)
抗D人免疫グロブリンーWf	ベネシス	三菱ウェルファーマ	非献血 (米国)

2. 組成

注射用：1バイアル中抗D (Rho) 抗体1,000倍。溶解後pH6.4~7.6 浸透圧比約1~2 乾燥抗D (Rho) 免疫グロブリンはヒトの免疫グロブリンG中の抗D (Rho) 抗体を含む乾燥製剤である。溶剤を加えるときわずかに白濁した液剤となる。

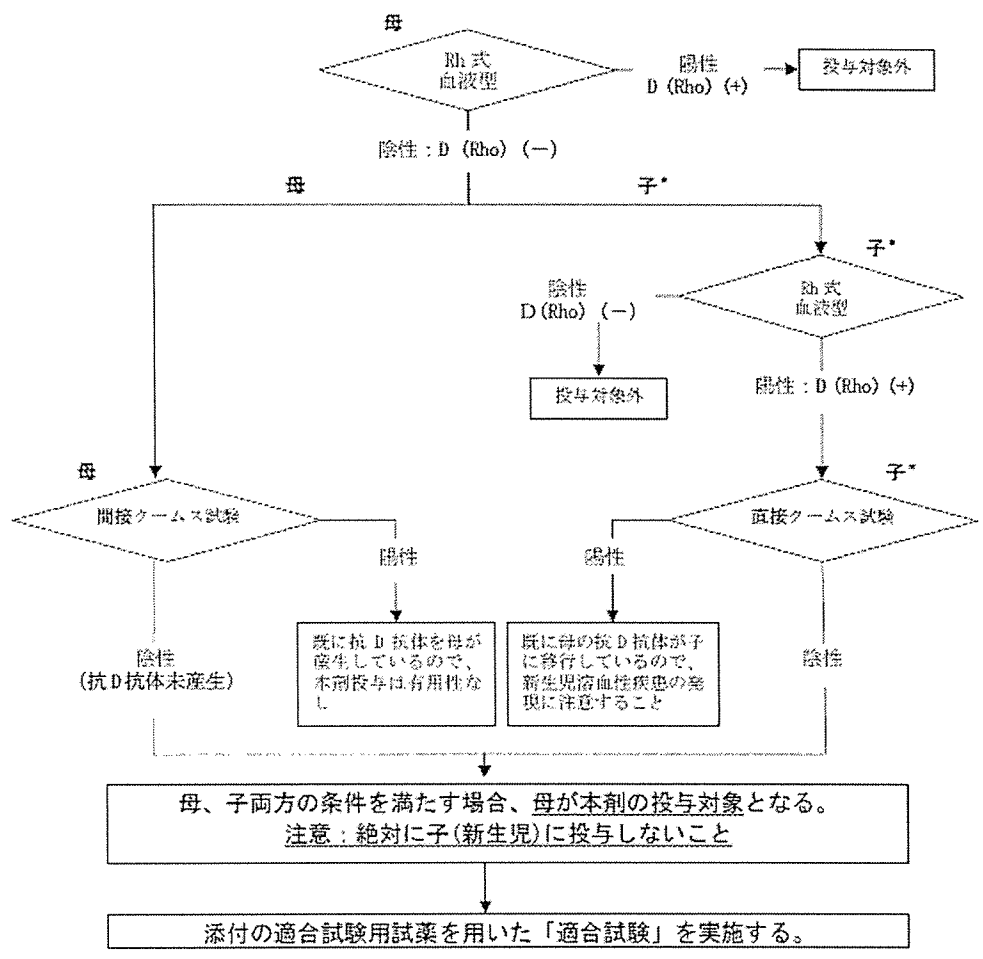
3. 適応

Rh式血液型のD (Rho) 陰性の産婦に、D (Rho) 陽性の胎児を分娩した後に与えることにより、母体血液中での抗D (Rho) 抗体の産生を抑制。

抗D (Rho) 人免疫グロブリンが対象となる例

Rh式血液型のD (Rho) 陰性の産婦が、D (Rho) 陽性の胎児を妊娠し、その胎児の分娩 (流産、中絶などの産科的侵襲を含む) 後に投与する。これによって、次の児を妊娠した際の胎児の溶血を予防する。本剤の使用は、以上の例に限られる。

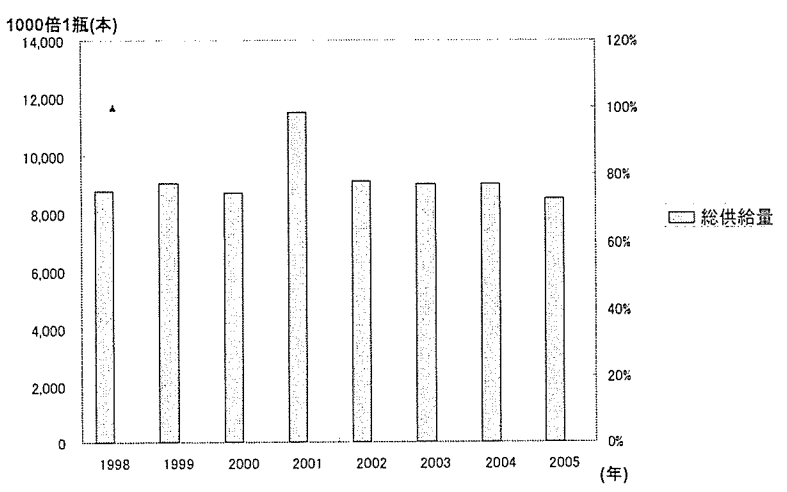
本剤投与の可否について



*：流産、人工妊娠中絶等、子(胎児)の血液型判定が困難な場合で、父親がD(Rho)陽性の時は、子(胎児)の血液型は、D(Rho)陽性として取り扱う。

4. 国内市場近年の動向

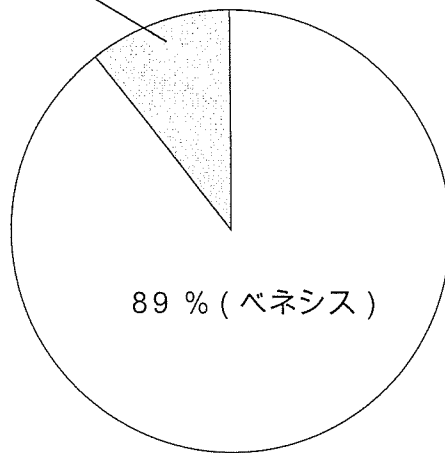
特殊人免疫グロブリン国内市場動向
—抗D人免疫グロブリン—



総供給量は財団法人血液製剤調査機構資料より引用

2004-5年度 抗D人免疫グロブリン国内製造

11% (日本製薬)



国家検定申請書類に拠

5. 今後の動向

D(Rho)陰性妊婦の数には変動がないので、今後需要が大きく増減することはない。ただし、我が国では分娩後72時間以内に1回投与しているが、米国等では妊娠早期の感作も予防するために2回投与となっている。我が国でも投与方法が変更になれば、需要が大きく増加する。また、欧米諸国では本剤が特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の治療に広く用いられている。もし、我が国でもITP患者への使用が保険適応になれば、本剤の需要がさらに増加する。

6. 製造

(1) 原料血漿を確保するための方法

- ①採漿業者は供血者を募集する。
- ②抗D抗体陰性の供血者が対照となる。
- ③応募した供血者に対して、医師等の資格者が免疫プログラムの全般について説明し、同意を得た後に免疫プログラムを開始する。
- ④免疫には履歴の明らかな人の赤血球が用いられる。使用される赤血球は、FDAにより規定された基準に適合した提供者から集められ、最低1年間のホールド (凍結保存) の後、この提供者についてFDAが要求もしくは推薦する感染症マーカーの再試験を行い、適合した場合にのみその赤血球が使用される。
- ⑤免疫は「赤血球の最大投与量 (一定期間の一定量)」、「注射用の赤血球を規定量投与後、抗D抗体ができない場合の免疫中止」及び「供血者の免疫後反応」等の十分な管理のもとで行うことで、最終的に抗D抗体価が規定の値以上になる供血者を適格供血者とする。

(2) 必要血漿量

免疫負荷をかけたドナー血漿112リットルが必要で、これを日本赤十字社の採血基準に基づく献血者1人当たりの最大採漿可能量をもとに計算すると、最低必要献血者数は12人となる。もし、免疫負荷をかけずに採漿する場合、抗体価が10,000倍以上の一般人3~5名に協力してもらえば、必要量の血漿を確保することができる。

(3) 製剤の製造体制

原料血漿さえ調達されれば、製剤の製造体制は構築されている。

7. 自給化の課題

免疫負荷を行わずに10,000倍以上の力価の抗D (Rho) 抗体をもつ血漿を我が国で必要量確保するためには、産婦人科医に調査を依頼する必要がある。一方、免疫プログラムを実施した上で採漿を行う場合、抗D抗体価の高い血漿確保のために用いる抗原はD抗原陽性者の赤血球である。この赤血球には国により許可された市販品がないため、国が規定する基準に適合した供血者から集めた赤血球を使用することになる。そのため、赤血球提供者の感染症マーカーを再度確認することで赤血球の安全性を確保するが、これで万全であるか議論の余地がある。また、免疫プログラムに用いられる赤血球抗原はmajorな抗原を供血者に適合させるものであり、D(Rho)抗原以外の抗原に対する不規則抗体出現の可能性はきわめて低いが、のちにドナーが輸血された時に不利益を被る恐れがある。一方、当該抗体価が上昇することで供血者が得るメリットは見当たらない。ドナー候補者の登録後、様々な手続きを経て実際に製剤が作られるまでに数年を要することから、安全性が高いモノクローナル抗体製剤の開発を待つて免疫負荷を開始するという考えもある。

上記理由のため、国内献血による抗D抗体血漿の確保にあたっては法的・倫理的妥当性を十分に検討する必要がある。

D. 健康危険情報

本研究は該当せず。

E. 研究発表

最終年度にまとめて発表する。

F. 知的財産権の出願・登録状況

本研究は該当せず。

厚生労働科学研究費補助金分担研究年度終了報告書

代表研究者が総括

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年