

2. 免疫プログラムの方法

(1) ご参加いただける対象者の条件について

通常の日本赤十字社の供血基準に適合する血漿成分献血が可能な健康成人で、それぞれの免疫付与の趣旨をご理解の上ご賛同していただき、本免疫プログラムに対応可能な方を対象者といたします。

ただし、以下に該当する方は免疫プログラムにご参加いただけません。

- ①明らかな発熱を呈している方（明らかな発熱とは通常 37.5℃以上を指します。）
- ②重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな方
- ③ワクチン等の接種液の成分によって、アナフィラキシーを呈したことがある方、あるいはアレルギーを呈するおそれのある方
- ④結核その他の疾病の予防接種、外傷等によるケロイドの認められる方
- ⑤心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患にかかっておられる方
- ⑥前回の予防接種で 2 日以内に発熱のみられた方、または全身性発疹等のアレルギーを疑う症状がみられた方
- ⑦過去に免疫不全の診断がなされている方および先天性免疫不全の近親者がおられる方
- ⑧その他、ワクチンの接種を行うことが不適当な状態にあると判断された方

(2) 事前検査

免疫プログラムの参加に文書でご同意いただけた方に対して、採血をして、B型肝炎ウイルスに対する抗体価および破傷風毒素に対する抗体価等を測定いたします。ただし、どちらか一方のみを希望された場合は、その抗体価のみを測定いたします。

なお、事前検査において規定以上の高い抗体価を保有していると判定された場合は、以下の免疫付与は行わず通常の献血と同様に血漿成分採血を行い、得られた血漿はそのまま高力価血漿として使用させていただきます。

(3) 免疫付与の方法

日本赤十字社が選定した当施設において、担当医師が十分に説明を行った後にあらためてご同意をいただいた上で、B型肝炎ワクチンあるいは破傷風トキソイドを接種いたします。使用する製剤は日本国において認可されている当該ワクチンのうち、接種後の抗体価の上昇が高い製品を使用し、接種マニュアルに従って免疫付与を行います。免疫付与が終わってから 1 カ月後に再び来院していただき、抗体価を測定するための採血を行います。なお、免疫付与後の抗体価は日本赤十字社に血液を送って、そこで測定いたします。具体的な接種方法は以下の通りです。

1) B型肝炎ワクチン

通常、0.5mLずつを4週間隔で2回、更に、20～24週を経過した後に1回0.5mLを皮下または筋肉内に注射します。

ただし、B型肝炎ワクチン接種歴があって抗体価が低い場合には、初回免疫を省いて、1回0.5mLの追加免疫を行います。

2) 破傷風トキソイド

初回免疫：通常1回0.5mLずつを2回、3～8週間の間隔で皮下または筋肉内に注射します。

追加免疫：通常、初回免疫後6カ月以上の間隔において（標準として初回免疫終了後12カ月から18カ月までの間に）0.5mLを1回皮下または筋肉内に注射します。ただし、初回免疫のとき、副反応の強かったものには、適宜減量します。

再追加免疫：当該抗体価を維持するために、更に6～18カ月後に0.5mL以下を1回皮下または筋肉内に注射します。必要に応じて、数年毎に追加免疫として0.5mL以下を皮下または筋肉内に注射します。

ただし、破傷風トキソイド関連（破傷風トキソイド、ジフテリアと破傷風の2種混合ワクチン、ジフテリア・百日咳・破傷風の3種混合ワクチン）の接種歴があって抗体価が低い場合には、初回免疫を省いて、1回0.5mLの追加免疫を行います。

(4) 免疫付与の中止

定められた免疫付与を行っても、血液中の当該抗体価が規定値に達しない場合、担当医師によって免疫付与に支障があると判断された場合、または途中でご本人が免疫プログラムへの参加を辞退したいと申し出られた場合は、それ以降の免疫プログラムの実施を中止いたします。

(5) 採血

免疫付与を受けて血液中の当該抗体価が規定値に達した方は、採血を実施する担当者によって免疫付与を受けておられる方であることを確認させていただいた後に、通常の献血と同様の採血手順で血漿成分の採血を行います。ただし、採血後にもう一度行う抗体検査で規定値未満に当該抗体価が下がっていた場合は、通常の献血血漿として使用させていただきますので、その旨をご了承ください。

3. 免疫プログラムへのご参加の任意性と同意撤回の自由について

免疫付与を伴う本プログラムへ参加するかどうかは、あなたの自由意思で決めていただくことになります。この免疫プログラムに参加されなくても、今後の献血に関係することで不利益を受けることは一切ありません。またすでに申し上げたように、いったん同意された後に、いつでもその同意を撤回することができます。この場合についても、今後の献血に関係することであなたが不利益を受けることは一切ありません。

4. 他の免疫プログラムへの同時参加ができないこと

B型肝炎ワクチンと破傷風トキソイドのいずれかの免疫プログラムに参加した後は、他の免疫プログラムに同時に参加することはできません。十分ご留意くださいますようお願いいたします。

5. 免疫付与および採血によって健康被害が発生した場合の対処法

本免疫プログラムに起因すると考えられる健康被害が発生した場合ですが、免疫付与時の健康被害には生物由来製品感染等被害救済制度あるいは(および)副作用被害救済制度、また献血時の健康被害には献血者健康被害救済制度に各々準じて対処いたします。

6. 個人情報の保護について

本免疫プログラム参加後の血漿成分等の検体を含む個人情報は、日本赤十字社が選定した当施設のプログラム実施責任者の管轄の下で連結可能匿名化し、プログラム関係者以外の第三者からは特定できない状態で厳重に管理いたします。

個人情報の漏洩が起こることがないように万全の体制で実施しておりますが、万一漏洩が起きた場合、参加された方々へのご迷惑が最小限となるようプログラム実施責任者の下で直ちに原因を特定し、再発防止を徹底いたします。

7. 保管期間について

本免疫プログラムにご参加された方の検体や記録は、通常の献血に準じて保管いたします。保管期間中は、それらを本免疫プログラムの目的外に使用することはございません。保管期間後は匿名化を確認した後に直ちに廃棄いたします。

8. 費用について

本プログラムに参加する際の免疫付与にかかる経費（当該ワクチンあるいはトキソイド代金、注射・診療諸費用）は全て無料です。また、献血に対する謝礼はございません。

以上の説明文書の中で、何か疑問点や不明な点がありましたら、ご遠慮なく担当医師にお尋ねください。

担当医師： 所属 職名 氏名

免疫プログラム実施責任者： 所属 職名 氏名

今後の課題

1. 乾燥抗 D (Rho) 人免疫グロブリンの国内自給の基盤整備

特殊免疫グロブリン製剤のうち、乾燥抗 D (Rho) 人免疫グロブリンについても倫理性、国際的公平性に加えて今後の動向を勘案した場合の安定供給の観点から、国内自給体制の構築が必要である。

しかし、抗 HBs 人免疫グロブリン、抗破傷風人免疫グロブリンと異なり、免疫付与に必要なD抗原陽性者の赤血球については、国により認可された標準品がない。また、赤血球は細胞のため、血漿製剤で蓄積された病原体不活性化方法の多くを踏襲できないため、献血者の免疫負荷に際して感染性病原体の伝播、不規則抗体の発生による輸血に際しての不利益等の可能性を考えると、ガイドラインの策定にあたってはさらに多くの課題をクリアしなければならない。

一方、過去の分娩等により一万倍以上の抗 Rh 抗体価をもつ 10 人が、1 年間に数回の献血をしてくれれば、免疫プログラムを実施せずとも我が国で必要な原料血漿の需要が賄えることから、本研究班では日本産婦人科医会の協力を得て、全国の産婦人科医に「高い抗 D (Rho) 抗体価を保有するドナー調査のお願い」(別紙：付) を配布した。しかし、残念ながら現在までに該当者の連絡はなかった。

従って、乾燥抗 D (Rho) 人免疫グロブリンの国内自給のためには、他の 2 製剤と同様に免疫プログラムの実施が必要なことが明らかになったが、これについては今回策定した抗 HBs 人免疫グロブリンと抗破傷風人免疫グロブリンの免疫プログラムの進捗状況を見極めながら、さらなる検討を踏まえ、ガイドラインの策定等を進めていくこととした。

参考資料として、オーストラリアで実施されている乾燥抗 D (Rho) 人免疫グロブリンの免疫プログラム（邦文訳）を添付した。

2. 抗狂犬病免疫グロブリンの国内製造

研究班では、現在国内では製造されていない抗狂犬病免疫グロブリンの国内製造についても検討したが、現時点では国内に狂犬病そのものが存在しないこと、また海外で犬等に咬まれて狂犬病の発症を防ぐ場合には、現地でのワクチン接種による対応が可能などなどを勘案して、ガイドラインの策定等は見送った。

3. 抗体価の高い血漿を製剤化して供給することの課題

特殊人免疫グロブリン製剤は、すでに輸入血漿を用いて国内で製造され、市販されているが、国内献血由来の原料血漿が使用される状況下では、効率的かつ安定した供給が可能な体制の構築について、あらためて検討する必要がある。

参考資料 1

特殊免疫グロブリン製剤の製品概要、需給動向ならびに自給化の課題

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
ヘパトセーラ	化血研	化血研 アステラス	米国・非献血
ヘプスプリン	ベネシス	三菱ウェルファーマ	米国・非献血
静注用ヘプスプリン-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-IH	日本製薬	武田薬品工業	米国・非献血

2. 組成

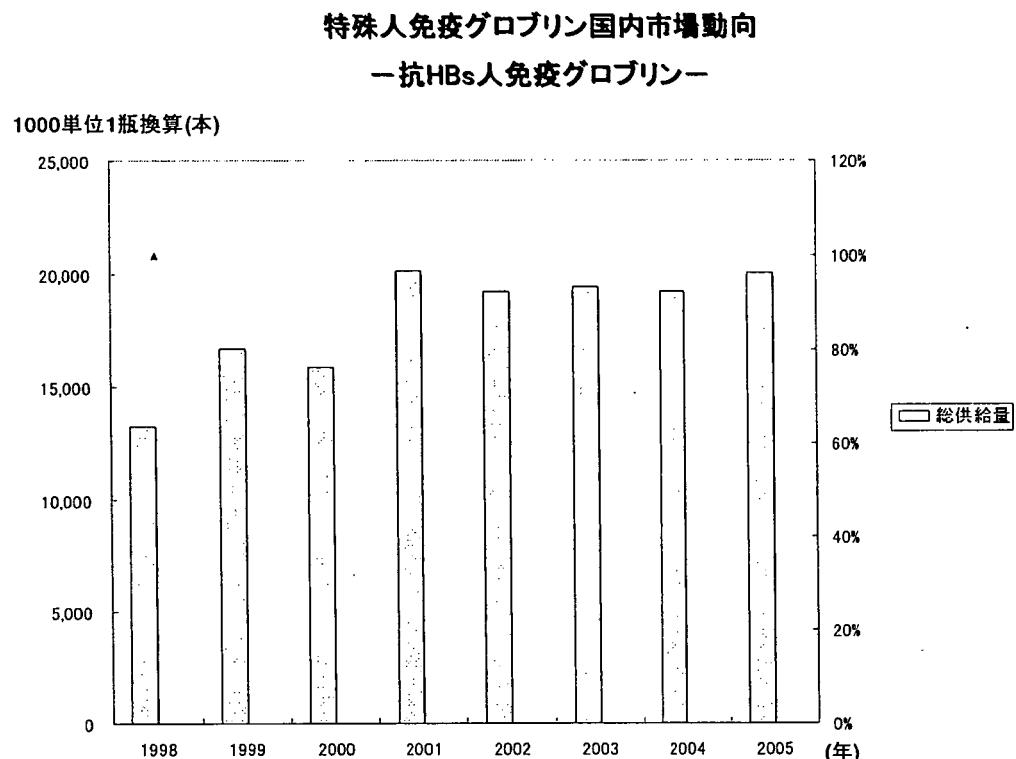
液状製剤（1ml、5ml）は1ml中に抗 HBs 抗体 200 単位を含有。pH6.4～7.2、浸透圧比 約 1.2。静注用製剤では pH5～6、浸透圧比 約 1。

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。

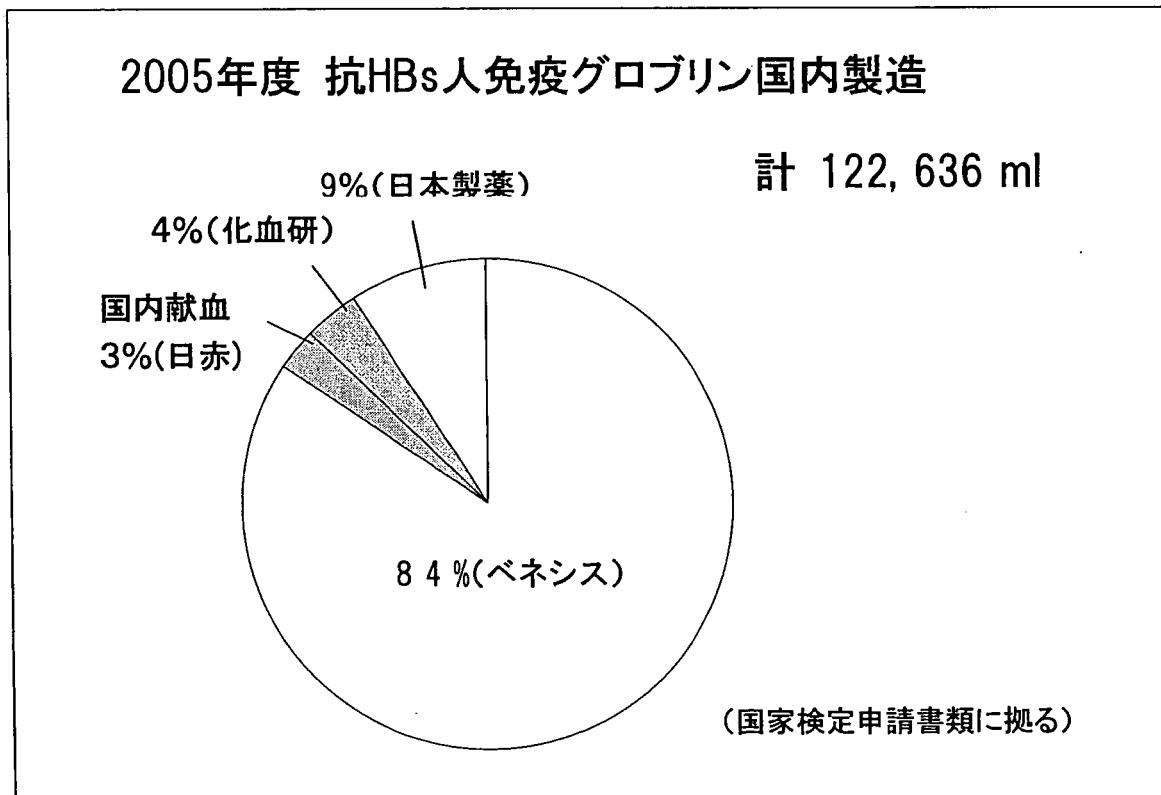
3. 適応

- 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（HBs 抗原陽性のレシピエントにおける肝移植後の B 型肝炎再発抑制、 HBe 抗体陽性ドナーからの肝移植）

4. 国内市場近年の動向



総供給量は財団法人血液製剤調査機構資料より引用



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対して本剤の適応が認められたので(2008年2月29日)、今後の臓器移植の普及により本剤の使用量が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カ月以上前より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(ヘプセラ®)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 (製造/販売)	規格	製法	製剤 貯法・有効期間
テタノセーラ (化血研/化血研・アステラス製薬)	250IU (2.5ml)	エタノール分画 BMM(19nm)	乾燥製剤 10℃以下、5年
破傷風グロブリンニチヤク (日本製薬/武田製薬工業)	250IU (2ml)	エタノール分画 BMM(35nm)	乾燥製剤 10℃以下、5年
テタノブリン (ベネシス/三菱ウェルファーマ)	250IU (2.5ml)	エタノール分画 BMM(35nm)	乾燥製剤 10℃以下、5年
テタノブリン-IH (ベネシス/三菱ウェルファーマ)	250IU (3.4ml) 1500IU (20ml)	エタノール分画 BMM(35nm) 液状加熱、PEG	液状製剤 10℃以下、2年
テタガムP (ZLB Behring/ZLBペーリング)	250IU (1ml)	エタノール分画 液状加熱	液状製剤 10℃以下、2年

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。

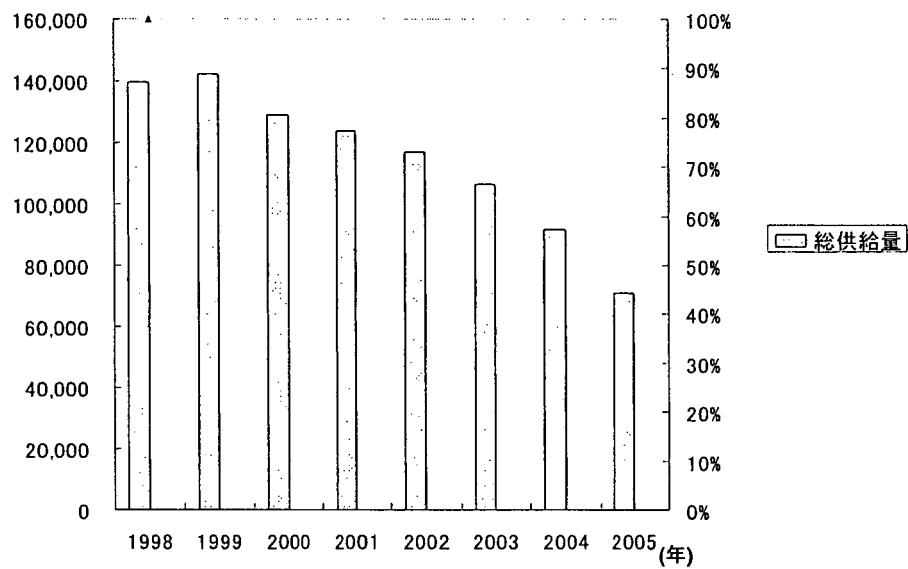
3. 適応

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)

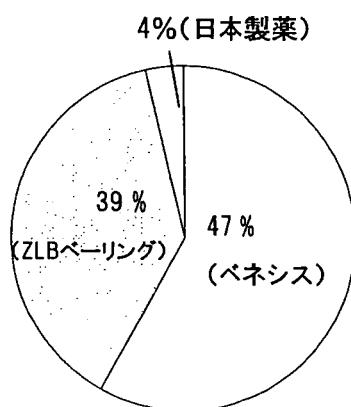


総供給量は財団法人血液製剤調査機構資料より引用

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



100 % (Benesis)

国家検定申請書類に掲る

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(Rh_O)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グロブリンニチヤク	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－WIF	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ざかに白濁した液剤となる。

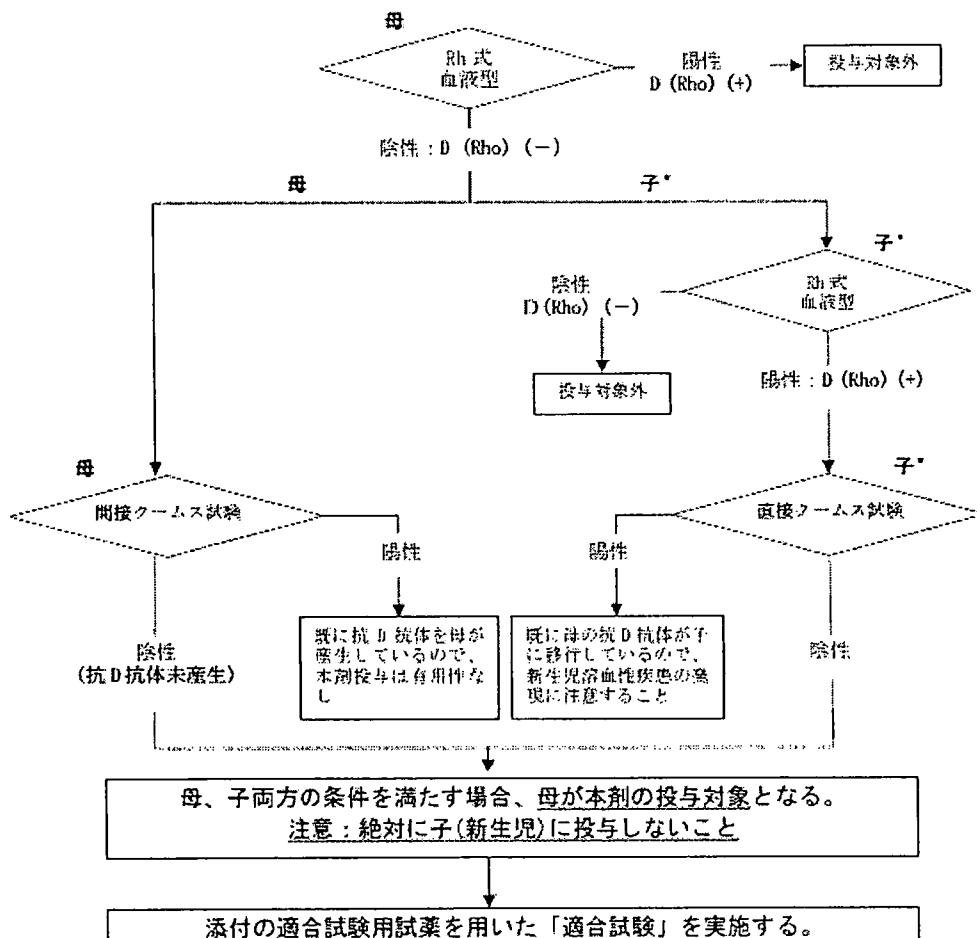
3. 適応

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。

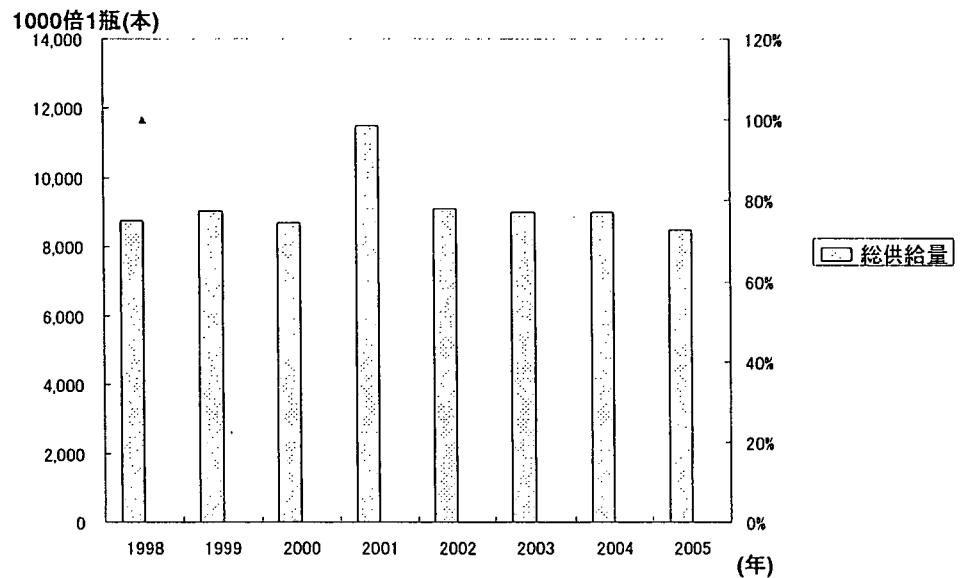
本剤投与の可否について



* : 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－

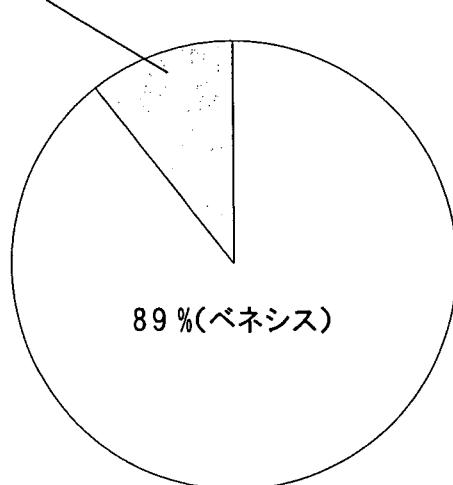


総供給量は財団法人血液製剤調査機構資料より引

2004-5年度 抗D人免疫グロブリン国内製造

11% (日本製薬)

計 36,154 ml



国家検定申請書類に記載

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 名に協力してもらおうことができれば、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ぬ。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って免疫負荷を開始するという考え方もある。

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。

参考資料 2

抗破傷風人免疫グロブリン製剤試作 に向けての資料

高橋元秀

国立感染症研究所
細菌第二部

図1. 破傷風届出患者数と死亡数の推移,
1947~2001年

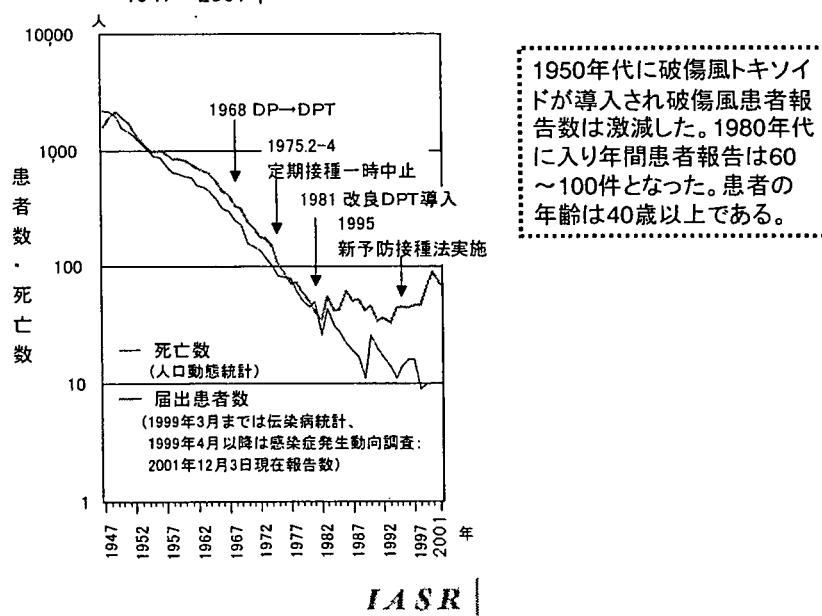
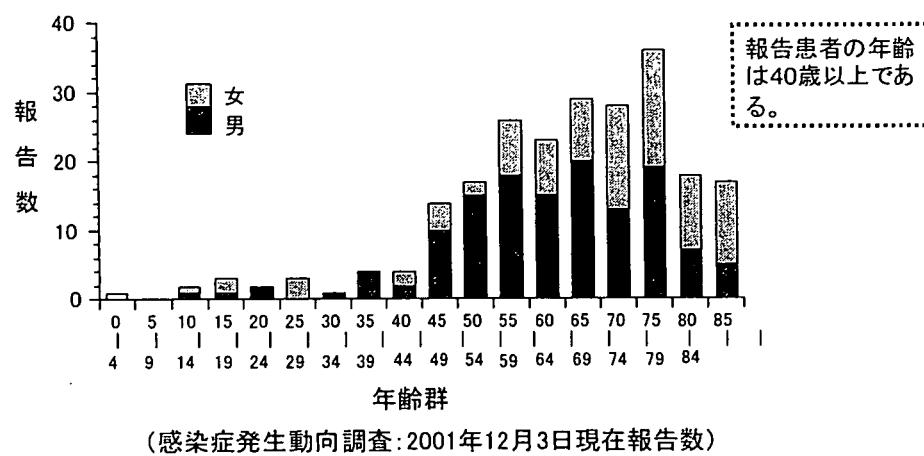


図2. 破傷風患者の年齢, 1999年4月～2001年11月



I A S R

図3. 都道府県別破傷風患者発生状況, 1999年4月～2001年11月

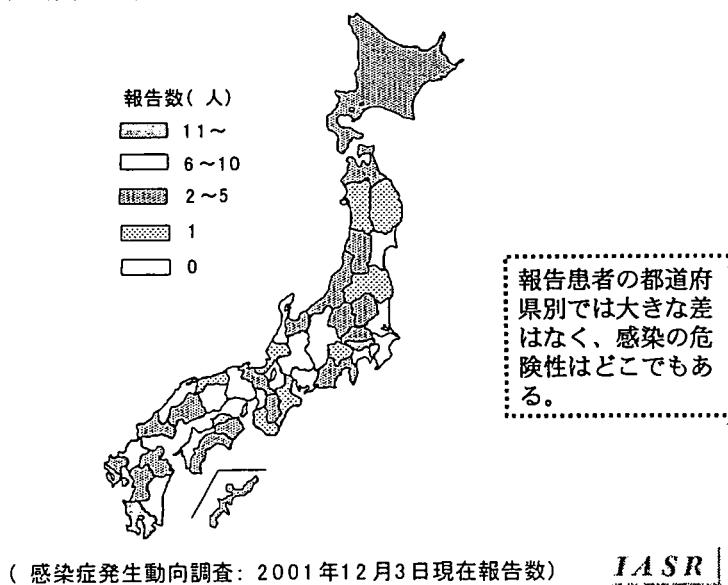
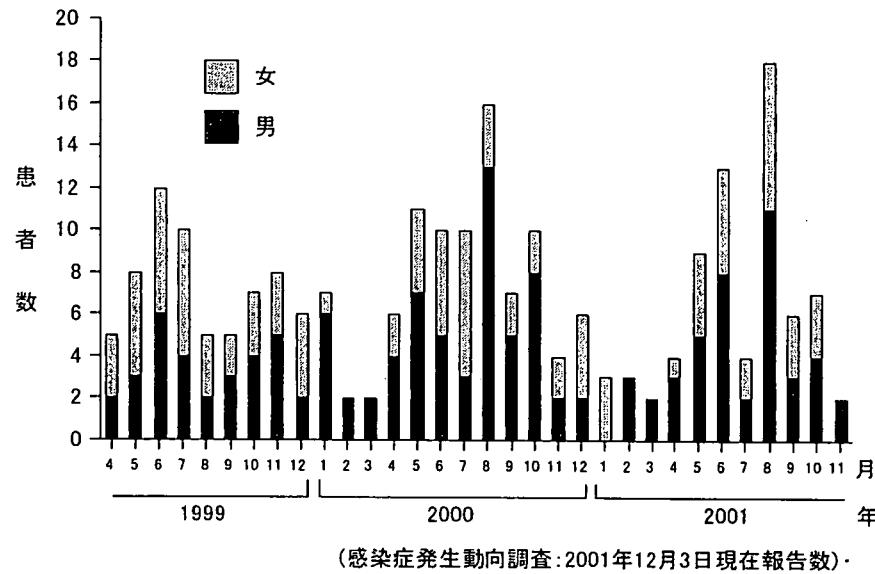
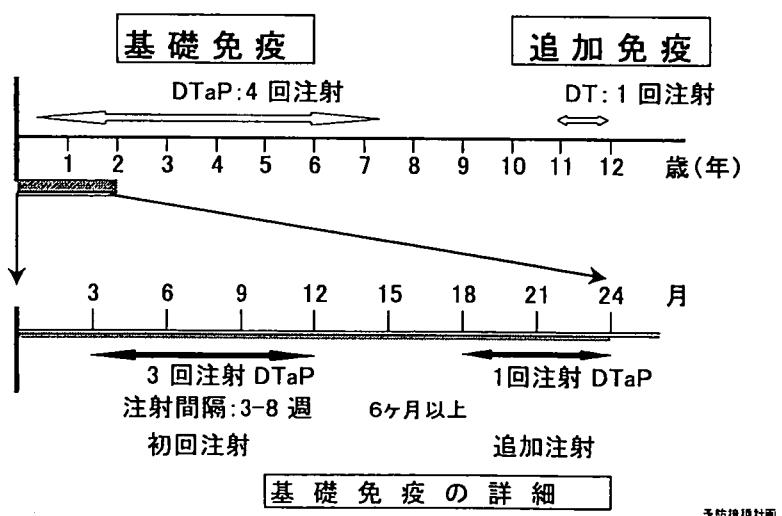


図4. 破傷風患者月別発生状況、1999年4月～2001年11月

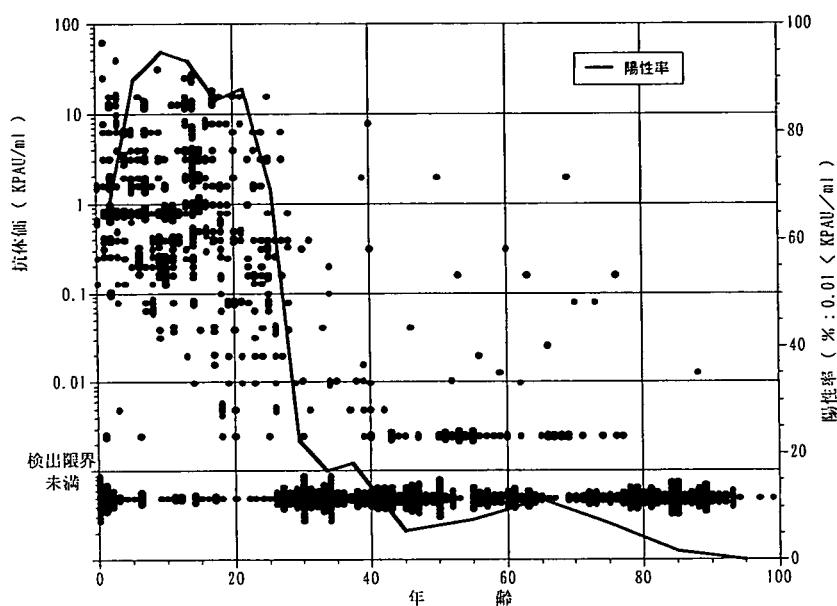


ジフテリア・破傷風関連ワクチンの予防接種計画



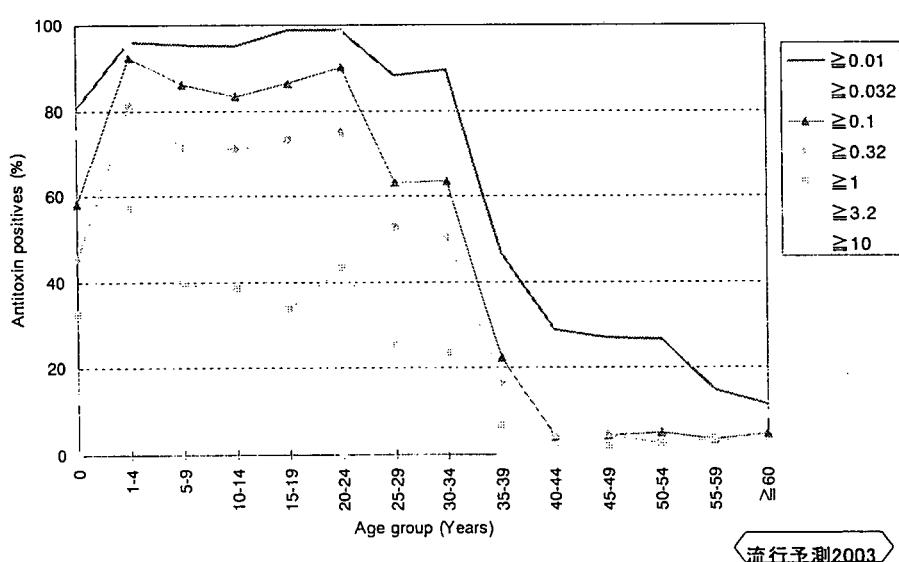
DTaP:精製沈降ジフテリア破傷風百日せき混合ワクチン
DT:沈降ジフテリア破傷風トキソイド

予防接種計画



日本国内における破傷風抗体の保有状況

国内年齢群別破傷風抗毒素保有状況 2003年



流行予測2003