

200735031B

別紙1

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～19年度 総合研究報告書

主任研究者 白幡 聡

平成19（2008）年 4月

目 次

総合研究報告
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
(白幡 聡)

研究の概要-----	1
研究組織-----	2
研究協力者-----	3
免疫プログラム (抗HBs人免疫グロブリン・抗破傷風人免疫グロブリン) ガイドライン-----	4
厚生労働省・日本赤十字社ならびに免疫付与施設の役割-----	7
効率的な運用を図るためのドナー選択方法-----	8
免疫付与施設認定の基準-----	8
採漿対象となる血漿の抗体価レベル-----	8
日本において使用可能なB型肝炎ワクチンの性能比較-----	9
B型肝炎ワクチンおよび破傷風トキソイド接種マニュアル-----	13
破傷風抗体の定量法-----	16
免疫プログラムにご参加いただく方への説明文書-----	17
今後の課題-----	22
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-----	23
抗HBs人免疫グロブリン-----	23
抗破傷風人免疫グロブリン-----	27
抗D(Rho)人免疫グロブリン-----	29
抗破傷風人免疫グロブリン製剤試作に向けての資料-----	34
抗Rh(D)免疫グロブリン製造のためのオーストラリアのガイドライン-----	43
高い抗D(Rho)抗体価を保有するドナー調査のお願い-----	65
乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン製剤の原料血漿提供のお願い-----	66

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）
総合研究報告書

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 産業医科大学医学部教授

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、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、特殊グロブリン製剤の原料血漿を全て国内献血で賄うための基盤整備を検討する。

方法

一般の免疫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、特殊免疫グロブリン製剤が取り残されている背景には、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、国内外における現状を把握するための調査を行い、その結果をもとに、我が国の現状に即した免疫プログラムの策定を試みた。

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が不可能なことが明確になったため、抗HBs人免疫グロブリンと抗破傷風人免疫グロブリンの原料血漿を国内献血により賄うためのガイドラインを策定した。一方、抗D (Rho) 人免疫グロブリンについては高い抗体価を保有するドナーを調査したが、必要数確保できなかった。

結論

今後、本ガイドラインに添って、国内献血から原料血漿を確保する体制を整備する必要がある。なお、抗D (Rho) 人免疫グロブリンについても、免疫負荷プログラムの策定が必要である。

研究の概要

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% の自給が達成された。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製剤であるが、これらの製剤は、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、その後に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、特殊免疫グロブリンの原料血漿を国内献血で賄うための基盤整備を検討し、その結果に基づいて、特殊人免疫グロブリン製剤のうち、抗 HBs 人免疫グロブリンならびに抗破傷風人免疫グロブリン原料血漿採取のための免疫プログラムに関するガイドラインを策定した。

研究組織

①研究者名	②分 担 す る 研 究 項 目	③最終卒業学校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④所 属 機 関 及 び 現 在 の 専 門 (研究実施場所)	⑤所属機関 における 職名	⑥研 究 費 配 分 予 定 額 (千円)
白幡 聡 (主任研究者)	総括及び破傷風人 免疫グロブリンの 使用実態の検討	慶応義塾大学医学部・ 昭和43年卒・医学博士 ・小児科学	産業医科大学	教授	主任研究者一括計 上
藤澤知雄 (分担研究者)	抗HBs人免疫グロ ブリンの使用実態 の検討	日本大学医学部・昭和 50年卒・医学博士・小 児科学	済生会横浜市東部病院 こどもセンター	部長	
茨 聡 (分担研究者)	抗D (Rho) 人グロ ブリンの使用実態 の検討	鹿児島大学医学部・昭 和56年卒・医学博士・ 産婦人科学	鹿児島市立病院周産期 医療センター	部長	
宮本誠二 (分担研究者)	製造に係わる検討	京都大学薬学部・昭和 48年卒・製薬化学	財)化学及血清療法研 究所	理事	
脇坂明美 (分担研究者)	製造に係わる検討	北海道大学医学部・昭 和48年卒・医学博士・ 病理学	日本赤十字血漿分画セ ンター	副所長	
稲葉頌一 (分担研究者)	採血に係わる検討	九州大学医学部・昭和 48年卒・医学博士・輸 血医学、麻酔科学	神奈川県赤十字血液セ ンター	所長	
小高千加子 (分担研究者)	抗HBs人免疫グロ ブリンの製造に係 わる検討	慶応義塾大学大学院・ 平成2年卒・微生物学	国立感染症研究所	主任研究官	
藤野昭宏 (分担研究者)	倫理に係わる検討	英国バーミンガム大学 大学院・平成8年卒・ 医学博士・医学概論学	産業医科大学	教授	

研究協力者

清水 勝 医療法人西城病院 理事
ガイドラインの監修

小方則夫 独立行政法人労働者健康福祉機構 燕労災病院 副院長
抗 HBs 人免疫グロブリンに係わる検討

山口一成 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 部長
ガイドラインの監修

高橋元秀 国立感染症研究所 細菌第2部 第3室長
抗破傷風人免疫グロブリンに係わる検討

水落利明 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 第2室長
抗体価の測定等に関する検討

藤井 平 (株)ベネシス 保証本部
製造に係わる検討

杉本慎吾 (株)ベネシス 経営戦略部
製造に係わる検討

佐藤哲司 産業医科大学 助教
抗 D (Rho) 人グロブリンに係わる検討

特殊免疫グロブリン製剤(抗HBs 人免疫グロブリン、抗破傷風人免疫グロブリン) 原料血漿採取のための免疫プログラムに関するガイドライン

1. 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、国際的公平性等の観点から、国内で使用される血液製剤が原則として国内の献血により得られた血液を原料として製造される体制の構築を目指すとしており、特殊免疫グロブリン製剤についても、国内自給の推進が求められている。我が国で使用される特殊免疫グロブリンのうち抗HBs人免疫グロブリンと抗破傷風人免疫グロブリン製剤の製造に必要な量の原料血漿を国内献血により確保するためには、献血者にワクチン(トキソイドを含む)を接種して抗体価を上昇させ、その後に採血することが必要となる(以下、抗体価を高めるために献血者<予定者を含む、以下同>にワクチンを接種することを免疫付与と呼び、その後の献血まで含めた一連のプロセスを免疫プログラムと呼ぶ)。

本ガイドラインは、献血者にワクチンを接種し抗体価の高い血漿を採取するにあたり、倫理的かつ医療技術的に適切に免疫プログラムを実施するためのものである。

2. 対象

本ガイドラインは、我が国で使用されている特殊免疫グロブリンのうち、抗HBs人免疫グロブリン製剤と抗破傷風人免疫グロブリン製剤の製造に必要な原料血漿となる高力価の血漿採取に係るものである。

3. 実施の要件および体制

- ① 抗HBs人免疫グロブリンと抗破傷風人免疫グロブリン製剤製造用の血漿採取のために行う献血者への免疫付与は、国民にこの医薬品を供給するために必要な場合に限り実施するもので、実施にあたり、厚生労働省、日本赤十字社ならびに免疫付与施設は別表1に示す役割を担う。
- ② 免疫付与は、医学および医療技術の知見水準に従って実施する。
- ③ 免疫付与には、日本国において認可されているワクチンを使用し、接種量、接種方法などは、それぞれの製剤で認可されている用法・用量に準じる。
- ④ 免疫付与が倫理的かつ医療技術的に適切に実施されるために、管轄権を持ち採血業者とは独立した免疫プログラム管理委員会(仮称)を中央薬事・食品衛生審議会血液事業部会の中に設置する。免疫プログラム管理委員会の設置要項は別に定める。
- ⑤ 免疫プログラムは、国からの依頼を受け国庫補助事業として、日本赤十字社が実施する。
- ⑥ 免疫付与を受ける献血者への謝礼はない。

- ⑦ 免疫付与を受けた献血者は特殊免疫グロブリン用原料血漿供血者名簿に登録し、献血時にそのことがわかるようにする。
- ⑧ 免疫付与は免疫付与計画に基づき作成された接種マニュアル（添付資料 2）に従って実施する。

4. 方法

(1)免疫付与を受ける献血者の選択（別表 2 参照）

日本赤十字社の採血基準に適合する血漿成分献血可能な健康成人で、それぞれの免疫付与の趣旨を理解し賛同する者で、接種マニュアル（添付資料 2）に対応可能な者とする。

(2)事前検査

免疫プログラムの参加に文書で同意を示した献血者から検査に必要な量を採血して、抗 HB s 抗体価および抗破傷風抗体価等を測定する。ただし、当該献血者自身がどちらか一方のみを希望した場合は、その抗体価のみを測定する。

なお、事前検査において規定の抗体価を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、得られた血漿は高力価血漿として扱う。

(3)免疫付与

日本赤十字血液センターあるいは日本赤十字社が選定した免疫付与施設（別表 3）において、あらかじめ医師による十分な説明と同意の上で、B 型肝炎ワクチンあるいは破傷風トキソイドを接種する。使用する製剤は日本国において認可されているワクチンのうち、接種後の抗体価の上昇が高い製品（添付資料 1 参照）を使用し、接種マニュアル（添付資料 2）に従って行う。

免疫付与の 1 ヶ月後に原則として免疫付与施設で抗体価測定のための採血を行う。抗体価の測定は日本赤十字社で実施する（添付資料 3 参照）。

(4)接種の中止

定められた免疫付与を行っても、血中の抗体価が規定値（別表 4 参照）に達しない場合や、医師により免疫付与に支障があると判断される場合は、以降の免疫プログラムの実施を中止する。

(5)採血

免疫付与を受けて血中の抗体価が規定値に達した者が献血を行う場合には、採血者は当該献血者が免疫付与を受けている者であることを確認した後、通常の献血と同様の採血手順で血漿成分採血を行う。ただし、採血後の抗体検査で規定値未満に低下していた場合は、通常の献血血漿として取扱う。

5. 説明と同意（添付資料 4）

免疫プログラムへ参加の意志を表明した献血者に対して、日本赤十字社血液センターの担当医師あるいは日本赤十字社が選定した免疫付与施設（別表 3）の医師が、免疫付与の意義、起こりうるリスク、個人情報の取扱い、供血された血液の利用法等に関する説明をし、当該献血者が説明内容を書面にて確認して同意書に署名した場合にのみ、免疫プログラムを実施する。

- ①免疫付与の意義
- ②接種されるワクチンの詳細
- ③免疫付与によって起こりうるリスク（副作用等）
- ④免疫付与に起因すると考えられる健康被害があった場合の救済制度の仕組み
- ⑤免疫付与のスケジュール（接種量、接種回数、接種間隔、接種経路など）
- ⑥免疫付与しても必ずしも抗体価があがるとは限らないこと。その場合は、中止もありうること。
- ⑦免疫付与は自由意志により何ら強制されないこと、また免疫付与を断っても一切不利益を受けることが無いこと。
- ⑧免疫プログラム参加への同意後であっても、自らの意思で中止を望む時には、その旨申し出ることにより、何時でも理由を述べる必要なく無条件で参加を中止できること。
- ⑨免疫プログラム参加後の検体を含む個人情報は、プログラム実施責任者の管轄の下で連結可能匿名化し、第三者からは特定できない状態で管理すること。
- ⑩免疫付与後に、献血する場合、抗体価が規定値以上ある場合には、それぞれの特殊免疫グロブリン製剤製造用の原料血漿として利用すること、規定値に満たない場合には、通常の献血と同様に利用すること。
- ⑪ひとつの免疫プログラムに参加している場合は、原則として同時に他の免疫プログラムには参加できないこと。
- ⑫免疫付与にかかる経費（B 型肝炎ワクチンあるいは破傷風トキソイドの代金、注射・診療諸費用）は全て無料であること
- ⑬献血しても謝礼を受けとることはできないこと
- ⑭その他

6. 検体および記録の保管

免疫プログラムに参加した献血者の検体および記録は通常の献血に準じて保管する。保管期間中はそれらを目的外に使用することなく、保管期間終了後に直ちに廃棄する。

7. 健康被害の補償（添付資料 2 参照）

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、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、献血時の健康被害には献血者健康被害救済制度に準じて対処する。

別表1 厚生労働省・日本赤十字社ならびに免疫付与施設の役割

機関名	役割
厚生労働省	<ul style="list-style-type: none"> ■ 特殊免疫グロブリン製剤自給の為の啓発、血漿提供者募集に係る諸業務に対して国庫補助を行うことにより、特殊免疫グロブリン製造事業の適正かつ積極的な推進を図る。 ■ 日本赤十字社に対し特殊免疫グロブリン製剤自給への協力を依頼し、血漿提供者の受付・検査・免疫付与・採血、製造業務に対して国庫補助を行うことにより事業の円滑な推進を図る。
地方公共団体	<p>厚生労働省からの協力依頼を受け、次の業務を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 特殊免疫グロブリン製剤について住民の理解を深め、日本赤十字社による特殊免疫グロブリン製剤の普及啓発及び血漿提供者募集業務が円滑に実施されるよう、必要な措置を講じる。
日本赤十字社	<p>国からの委託のもと、国庫補助事業として次の事業を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 特殊免疫グロブリン製剤の普及啓発及び血漿提供者募集業務 ■ 血漿提供者に対する免疫付与までの連絡調整業務 ■ 血漿提供者登録希望者の受付 ■ 供血の是非に関する検査の実施 ■ 血漿提供者登録者のデータ管理 ■ 血漿提供者へ抗体価及び追加免疫に関する連絡調整 ■ 血漿提供者に対する傷害補償業務
認定施設	<p>適切な免疫付与施設として、日本赤十字社が選定。</p> <p>日本赤十字社の協力依頼を受け、免疫付与に関する説明、同意書の作成及び免疫付与の実施。</p> <p>免疫付与に係わる経費については日本赤十字社に請求する。</p>

別表 2 効率的な運用を図るためのドナー選択方法

B型肝炎ウイルスあるいは破傷風毒素に高力価の抗体を保有するドナーを必要数確保するためには、免疫プログラム導入の必要性を国民に啓発し、広く協力を求めることが必要である。一方、B型肝炎ウイルスあるいは（および）破傷風菌への感染のリスクが高い特定の職種への就労あるいは就労予定者については、感染予防の目的で就労前、就労時あるいは就労中にB型肝炎ワクチンあるいは（および）破傷風のトキソイド接種がなされている場合がある。例えば陸上自衛隊では、ほぼ全員の自衛官に対して入隊時に1回目、1ヵ月後に2回目、1年後に3回目の破傷風トキソイドの接種を行っている。医学生や看護学生が臨床実習に入る前に、B型肝炎ワクチンの接種を行っている教育施設も多い。これらの被接種者に献血への協力を依頼して、スクリーニング検査を実施し、高い抗体価を保有するドナーから血漿成分採血を行うことにより、本ガイドラインで策定した免疫プログラムを行わなくても必要量の原料血漿のかなりの部分を確保することが可能になるであろう。また、献血者に免疫プログラムを行う場合でも、外傷を負ったり、血液に接触する危険が多く、当該ワクチンを接種されるメリットが大きい職種の就労者（例えば警察官や救急隊員）に積極的に協力を依頼することも考えるべきであろう。

別表 3 免疫付与施設認定の基準

1. 特殊免疫グロブリンの国内自給の意義を認め、接種者に免疫付与を説明し、同意を得ることが出来る医師が接種医師となること。
2. 輸血療法委員会が設置され、輸血部門責任医師が定められていること。
3. B型肝炎ワクチンワクチンおよび破傷風トキソイド接種マニュアル(添付資料 2)を遵守すること。
4. 日本赤十字社に免疫付与認定施設に関する合意書を提出すること。

別表 4 採漿対象とする血漿の抗体価レベル

【抗 HBs 抗体価】

25 IU/mL 以上。

ただし、75 IU/mL 未満の血漿は筋注用製剤、75 IU/mL 以上の血漿は静注用製剤の原料血漿に用いる。

【抗破傷風抗体価】

10 IU/mL 以上

ただし、15 IU/mL 未満の血漿は筋注用製剤、15 IU/mL 以上の血漿は静注用製剤の原料血漿に用いる。

添付資料 1 日本において使用可能な B 型肝炎ワクチンの性能比較

B 型肝炎ウイルス (HBV) に対する中和抗体である HBs 抗体を獲得するために接種される HB ワクチンのうち、日本において汎用されている (いた) 製品は表 1 に示す 4 種ワクチンである。これらのうち、A 社ワクチンが供給停止となったため、2008 年 3 月現在、日本において使用可能な HB ワクチンは、B 社ワクチン・C 社ワクチン・D 社ワクチン、以上の 3 種ワクチンである。

国内第Ⅲ相臨床試験成績と一部社内資料として公表されている血清または血漿 HBs 抗体の陽転率と定量値の各成績は表 1 に示すとおりであり、陽性判定基準や定量平均値算出法が統一されていないために厳密には客観的比較は困難であるが、以下の解釈が可能と考える。

表 1. 日本において使用されている (いた) HB ワクチンの特性、ならびに国内第Ⅲ相臨床試験における血清または血漿 HBs 抗体陽転率・定量値の成績、および副反応発現率

HB ワクチン	製品種	A 社ワクチン	B 社ワクチン	C 社ワクチン	D 社ワクチン
組成 (0.5 mL 中)	HBs 蛋白 Al(OH) ₃ or AlCl ₃ AlK(SO ₄) ₂ チメロサール	10 μg 0.25 mg - 0.01 w/v %	10 μg 0.25 mg - 0.001 w/v %	10 μg 0.15 mg - 0.005 w/v %	10 μg - 4.396 mg -
由来	組換え型	酵母	酵母	ヒト培養細胞 (huGK-14)	酵母
HBs 抗原 組成性状	蛋白 サブタイプ	major S ayw	major S adr	preS2/major S adr	major S adw
HBs 抗体 獲得成績 (10 歳以上)	陽転率 (C.I. 1.0 ≤ or S/N 2.1 ≤) 平均値 (mIU/mL) 幾何平均 算術平均	1573 / 1609 97.8% 515.1	1542 / 1604 96.1% 480.6	752 / 810 92.8% 603.1 4659.0	1438 / 1557* 92.4%* 100.9*
副反応 発現率	過敏症や、 消化器症状など	13.4%	11.6%	5.6%	12.7%*

* チメロサール
含有製剤成績

HBs 抗体陽転率は、4 種ワクチン各接種者ともに 90%以上と良好であり、中でも A 社ワクチン接種者と B 社ワクチン接種者において 95%以上の高い陽転率を示している。

HBs 抗体定量値は、高値の順に、C 社ワクチン接種者、A 社ワクチン接種者、次いで B 社ワクチン接種者または D 社ワクチン接種者といえるが、B 社ワクチン接種者と D 社ワクチン接種者の両者における定量値はそれぞれ算術平均値と幾何平均値が示されているために比較が困難である。

副反応発現率は C 社ワクチン接種者が 10%未満と最も低い。

自験成績は、1999 年度から 2007 年度までの医療系学生および病院職員に対する HB ワクチン接種プログラムにおける結果の一部である。

使用ワクチンは変更したが、標準量 (10 μ g) 皮下接種と標準 3 回 (0・1・6 ヶ月) 接種期間のプログラムは統一している。また、接種完了 1 ヶ月後 (ただし、D 社ワクチンについては 3 ヶ月後) に測定した血清 HBs 抗体濃度測定についても、上記期間中、HBs 抗体測定キットメーカーからの仕様変更の通達はなく、したがって各年度に測定した血清 HBs 抗体濃度測定値は客観的比較が可能である。

すでに多人数における成績を収集しえた A 社ワクチン・B 社ワクチン・C 社ワクチン、各接種者における血清 HBs 抗体濃度を PHA 法凝集価別にみた人数分布を図 1 に示す。

A 社ワクチン接種者と C 社ワクチン接種者においては凝集価 4096 倍以上に最頻数が存在し、B 社ワクチン接種者においては凝集価 512 倍に最頻数が存在した。

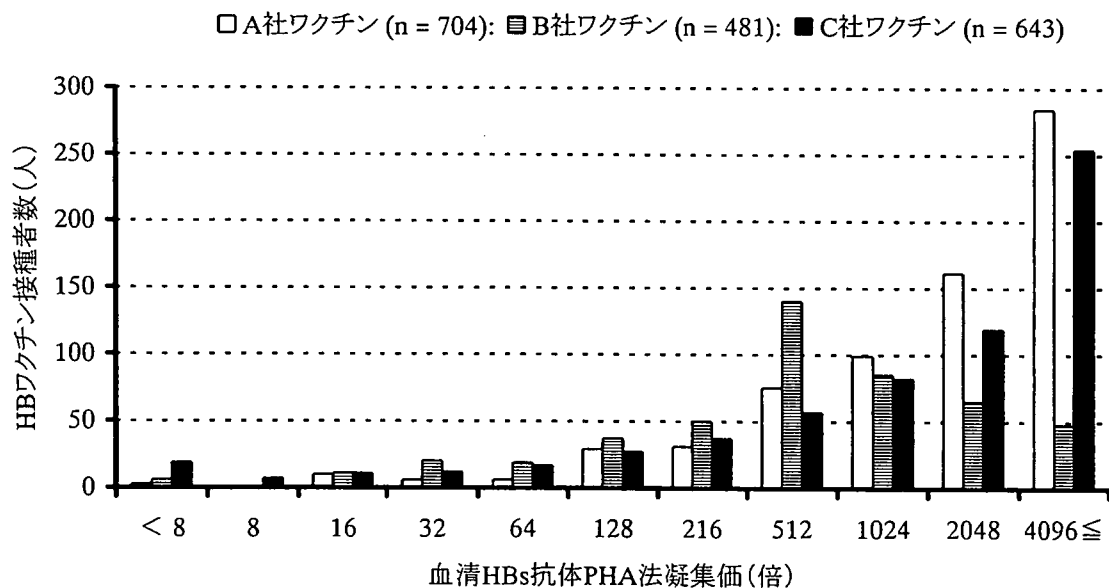


図 1. A 社ワクチン・B 社ワクチン・C 社ワクチン、各接種者における接種完了 1 ヶ月後の血清 HBs 抗体 PHA 法凝集価別人数分布。

いまだ少人数における成績の収集である D 社ワクチン接種者における血清 HBs 抗体濃度を PHA 法凝集価別にみた人数分布を図 2 に示す。

D 社ワクチン接種者では、各凝集価に幅広く分布し凝集価 64 倍以下に多く存在する傾向にあった。

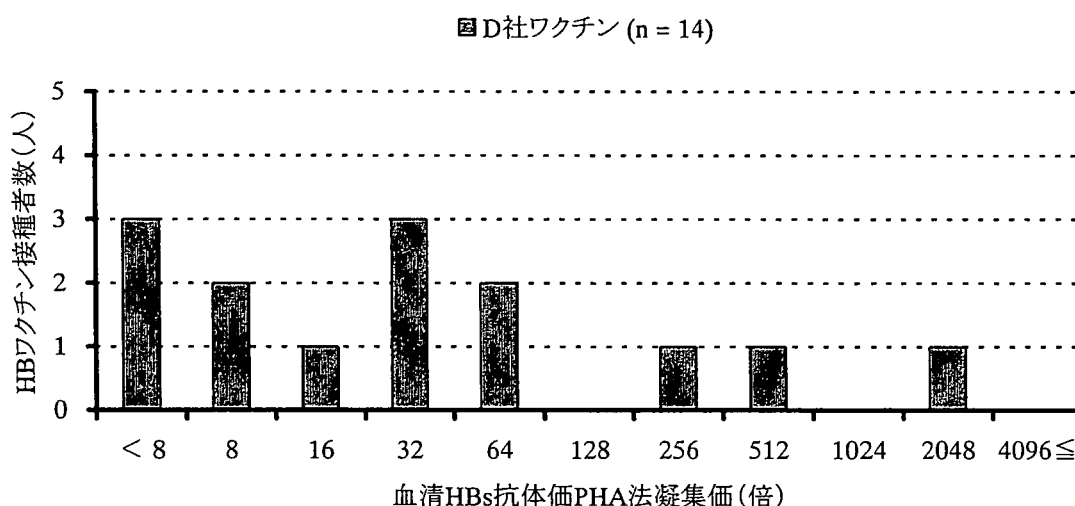


図 2. D 社ワクチン接種者における接種完了 3 ヶ月後の血清 HBs 抗体 PHA 法凝集価別人数分布.

自験成績においては D 社ワクチン接種者数が少ないため、C 社ワクチン接種者 365 名と D 社ワクチン接種者 393 名における血清 HBs 抗体濃度を、やはり PHA 法凝集価別に人数分布を比較した山辺らの成績（山辺さをり、ほか：医学と薬学 2001; 45: 281-287）を引用すると、C 社ワクチン接種者においては自験成績と同様、凝集価 4096 倍以上に最頻数が存在し、一方、D 社ワクチン接種者においては、凝集価 128 倍に最頻数が存在した。

以上、自験成績と山辺らの成績を合わせた結果、現在日本において使用可能な HB ワクチンの HBs 抗体誘導能は、C 社ワクチン（最頻血清 HBs 抗体 PHA 法凝集価 4096 倍以上）、B 社ワクチン（同 512 倍）、D 社ワクチン（同 128 倍）、の順に良好であると判断可能であった。

自験成績における WHO 基準 HBs 抗体定量法 (CLIA 法) による結果も上記の順であった。

参考までに、B 社ワクチン接種者と C 社ワクチン接種者とについて、単年度における全接種者の血清 HBs 抗体濃度を CLIA 法により測定した成績のうち、定量値高値の上位 10 検体の結果を表 2 に示す。

HB ワクチン接種者のうち、高力価の血清または血漿 HBs 抗体保持者の頻度の目安となりうると考える。

表 2. B 社ワクチン・C 社ワクチン、各接種者における接種完了 1 ヶ月後の血清 HBs 抗体 CLIA 法定量値 (mIU/mL) 上位 10 検体.

順位	B 社ワクチン (n = 260)	C 社ワクチン (n = 150)
1	17,000	100,000 <
2	13,000	68,000
3	13,000	41,000
4	8,480	40,000
5	8,150	29,000
6	7,990	19,000
7	7,640	19,000
8	7,540	15,000
9	6,670	15,000
10	6,480	14,000

なお、ワクチン全般に、保存剤として使用されるチメロサール（水銀化合物）による過敏症を回避するためにこれを除去した製剤への変更が勧奨されている。日本で使用可能な 3 種 HB ワクチンのうち、チメロサール除去製剤は D 社ワクチンのみである。

(独立行政法人労働者健康福祉機構 燕労災病院：小方則夫)

(国立大学法人富山大学：四間丁千枝、松井祥子、舟田 久)

添付資料 2 B型肝炎ワクチンおよび破傷風トキソイド接種マニュアル

1. B型肝炎ワクチンおよび破傷風トキソイド（以下、ワクチン等）の保管

- 1) ワクチン等の保管は、生物学的製剤基準に定める所定の貯蔵条件（遮光し、凍結を避けて10℃以下）を保つ。
- 2) ワクチン等の保管は、種類によって区分して貯蔵し、一見して識別できるような記号等を付しておく。
- 3) ワクチン等の保管は厳重にし、入出庫に際しては受払簿等による確認を行なうほか必ず責任者による現物確認を行なう。
- 4) 有効期間を確認し、有効期間内のもののみを使用する。

2. ワクチン接種前の注意

1) 予診

特殊免疫グロブリン製剤製造のための免疫プログラムへの参加に賛同した者が免疫負荷の必要性を理解しているか、予防接種不適格者に該当しないか、当日の体調がよいかな等を判断するために、予診票を活用する。

発熱の有無、慢性の心臓・肝臓・腎臓疾患の有無、けいれんの有無、ワクチンの成分および抗菌薬などによる過敏症の有無、妊娠の有無、感染症の既往、免疫抑制剤の使用およびその他治療中の疾患の有無、これまでの予防接種の既往などについて、予診票によりチェックする。

予診票は5年間保管する。

2) 診察

必ず問診、検温および診察をして健康状態を調べる。

3) 接種不適格者

以下の者にはワクチン等の接種を行ってはならない。

- ① 明らかな発熱を呈している者（明らかな発熱とは通常37.5℃以上を指す。）
- ② 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 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者、あるいはアレルギーを呈するおそれのある者
- 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者
- ⑤ 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患および発育障害等の基礎疾患を有する者
- ⑥ 前回の予防接種で2日以内に発熱のみられた者、または全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- ⑦ 過去に免疫不全の診断がなされている者および近親者に先天性免疫不全の者が

いる者

⑧その他、ワクチン等の接種を行うことが不適当な状態にある者

4) ワクチン等の接種間隔

ワクチン等を接種する場合、先行して不活化ワクチンおよびトキソイドが接種されていた場合は、6 日以上の間隔をあける。また、生ワクチンが接種されていた場合は、ウイルスの干渉を防止するため、あるいは副反応が起こるかもしれない時期をはずすため 27 日以上間隔をあけてワクチン等を接種する。

3. ワクチン等の用法・用量

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する。

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 の追加免疫を行う。

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する。

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

再追加免疫 : 抗体価を維持するために、更に 6～18 ヶ月後に 0.5mL 以下を 1 回皮下または筋肉内に注射する。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する。

ただし、破傷風トキソイド関連（破傷風トキソイド、ジフテリア破傷風混合トキソイド、百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン）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 の追加免疫を行う。

4. ワクチン等接種時の注意

<接種用器具>

接種用器具は、乾熱、高圧蒸気、煮沸、エチレンオキシドガス又はコバルト 60 から放出されるガンマ線によって滅菌し、室温まで冷えたものを用いる。なお、滅菌はできるだけ煮沸以外の方法による。注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

<接種時>

容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針を刺し込み、所要量を注射器内

に吸引する。この操作に当たっては、雑菌が混入しないように注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめる。

<接種部位>

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することはできるだけ避ける。

5. 取り扱い上の注意

<保存時>

誤って凍結させたものは、品質が変化している恐れがあるので使用してはならない。

<接種前>

使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認する。

<接種時>

冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用する。特に沈降B型肝炎ワクチンは沈降しやすいので、吸引に際しては、その都度よく振り混ぜる。一度針を刺したものは、当日中に使用する。

6. ワクチン接種後の注意

まれではあるが、アナフィラキシーなど重篤かつ緊急的対応が必要な副反応は、接種後ただちに（30分以内に）生ずることが多いという理由から、接種後はその場でしばらく（30分程度）被接種者の様子を見る。また、被接種者に、接種当日は過激な運動を避け、接種部位を清潔に保ち、もし接種後に高熱や異常な反応が現れた場合にはすみやかに医師の診察を受けるように知らせておく。

7. ワクチン接種後に健康被害が発生した場合の対応

ワクチン等の接種により重篤な健康被害が発生した場合には、医薬品副作用被害救済制度により、発生した健康被害の救済が行われる。

適正に使用したにもかかわらず、ワクチン等が原因で感染症にかかり、入院が必要な程度の疾病や障害などの健康被害を受けた場合には、生物由来製品感染等被害救済制度によって救済を行う。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となる。

これらの制度についての問い合わせ先は下記のとおりである。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 健康被害救済部

〒100 - 0013 東京都千代田区霞が関3 - 3 - 2 新霞が関ビル10階

電話：03 - 3506 - 9411（ダイヤルイン） URL：<http://www.pmda.go.jp>

添付資料 3 破傷風抗体の定量法

- マウス法：一定量の毒素と変量した標準品または検体を混合してマウス皮下注射後、毒素による生死を指標に ED50 を計算する。免疫グロブリン製剤の力価試験方法として国際標準法。現在、抗破傷風人免疫グロブリンの国家検定でも採用している。
- KPA 法：(財)化血研の製造品でポリアミノ酸に高純度の破傷風トキソイドを吸着させたキット。複数の自治体検査所で抗体を測定する流行予測事業に用いるために開発し、簡易測定法として優れている。しかし、担体原料が入手できないために、本事業の目的に増産は困難である。
- ELISA 法、間接赤血球凝集反応法：使用するトキソイド純度、抗原量により結果がまちまちである。作製担体のロットごとに感度、精度、再現性が異なる。

免疫プログラムの破傷風抗体測定法

海外の破傷風免疫グロブリン製造所では EIA キットが使用されており、日本赤十字社が血清中の破傷風抗体測定法として自社でバリデートした ELISA を導入する。

添付文書 4

特殊免疫グロブリン製剤（抗HBs 人免疫グロブリン、抗破傷風人免疫グロブリン）原料血漿採取のための免疫プログラムにご参加いただく方への説明文書

1. 免疫プログラムの意義と目的

かつて我が国は、血液製剤の多くを外国から輸入するか、あるいは輸入された原料血漿を使って血液製剤を作っていました。その結果、血液凝固因子製剤を介した薬害エイズが発生しました。これに対する反省と国際的公平性という倫理的観点から、我が国で使用する血液製剤は日本国内での献血由来の血漿を原料として作られるべきであるとの声が高まりました。

この切実な声に対応すべく、平成15年7月に「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」が施行されました。この法律の基本方針として、国内で使用される血液製剤は、原則として国内の献血により得られた血液を原料として製造される体制の構築を目指すとなっています。

そしてこの法律を受けて、様々な施策が行われた結果、血液凝固因子製剤をはじめ多くの血液製剤が国内献血由来の血漿を用いて製造されるようになりました。ところが、B型肝炎ウイルスに感染しているお母さんから生まれた赤ちゃんのB型肝炎ウイルスの感染予防などに用いられる抗HBs 人免疫グロブリンと破傷風の発症予防や発症後の症状を軽くするために用いられる抗破傷風人免疫グロブリン（いずれも特殊人免疫グロブリン製剤といいます）は、ごく一部を除いて、いまだに殆どの製剤が外国から輸入された原料血漿を用いて製造されているのが現状で、特殊免疫グロブリン製剤についても、安全な製剤を安定して確保するために国内自給の推進が広く求められています。

その特殊免疫グロブリン（抗HBs 人免疫グロブリン、抗破傷風人免疫グロブリン）製剤をつくるためには、国民の皆様方に十分主旨をご理解いただいた上で、献血によって原料血漿を確保する必要があります。その際に一般の献血と異なることは、献血していただく前に、あらかじめB型肝炎ワクチンあるいは破傷風トキソイドを接種してB型肝炎ウイルスあるいは破傷風毒素に対する抗体価を上昇（免疫付与といいます）させていただく点です。その後に採血させていただくことになります。すなわち、本免疫プログラムでは、免疫付与後に献血させていただくという手順になることをどうぞご了解ください。

このように、本プログラムは、献血にご参加していただける皆様から、当該ワクチンを接種して抗体価の高い血漿を採取させていただくために、倫理的にも医療技術的にも適切な免疫プログラムを実施することを目的としています。本プログラムの主旨をご理解くださり、積極的にご参加くださいますよう、よろしくお願い申し上げます。