

201235048A

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

抗HBs人免疫グロブリンの国内製造用原料血漿収集を目的とした
国立病院機構職員を対象とするB型肝炎ワクチン接種の有効性、
安全性及び皮下投与方法と筋肉内投与方法の比較に関する研究

平成24年度

総括研究報告書

研究代表者

八橋 弘

平成 25(2013)年 3 月

目 次

I.	総括研究報告	
1.	八橋 弘	
	抗HBs人免疫グロブリンの国内製造用原料血漿収集を目的とした国立病院機構職員を対象とするB型肝炎ワクチン接種の有効性、安全性及び皮下投与方法と筋肉内投与方法の比較に関する研究	1
	(資料：別紙1) 研究計画書	
II.	研究成果の刊行に関する一覧表	36
III.	研究成果の刊行物・別刷	37

I . 総括研究報告

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）
総括研究報告書

抗HBs人免疫グロブリンの国内製造用原料血漿収集を目的とした
国立病院機構職員を対象とするB型肝炎ワクチン接種の有効性、安全性及び
皮下投与法と筋肉内投与法の比較に関する研究

研究代表者 八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター長

研究要旨 本研究では、現在その殆どを海外に依存している抗HBs人免疫グロブリン（HBIG）製造用原料血漿を国内献血者から収集する方策を確立させる目的として、国立病院機構（NHO）職員を対象として、B型肝炎ワクチン追加接種の有効性と安全性を明らかにするとともに、皮下投与法と筋肉内投与法の投与法による差異についても明らかにする。

現在もしくは過去にHBs抗体を保有する事が確認されている者（感作者）を対象にHBワクチンを接種した場合の抗体価の上昇を調査する。ワクチンの投与法は、皮下投与法と筋肉内投与法の2群に施設割り振りをおこない、その有効性と安全性の比較をおこなう。HBワクチンは、平成24年度に1回、平成25年度に2回目の投与をおこなう。2回目の場合には投与法を変更する。これらの得られた成績を基に、HBIG自給の為に必要な方策を立案する。

平成24年度には、研究計画手順書を作成した上で、各施設での倫理委員会より承認を得た。また臨床研究倫理指針に基づき、臨床研究保険契約を締結した上で実施した。2013年3月末までに、15病院（15病院：横浜医療センター、金沢医療センター、呉医療センター、岡山医療センター、善通寺病院、九州医療センター、名古屋医療センター、京都医療センター、大阪南医療センター、熊本医療センター、別府医療センター、南和歌山医療センター、高崎総合医療センター、東名古屋病院、東京病院）において、1,385名に対してHBワクチンの投与を終了した。皮下投与群は585名、筋肉内投与群は800名であった。平成25年度には、HBワクチン投与1ヶ月のHBs抗体を投与前と比較してHBワクチンの反応性を検討する予定である。

A. 研究目的

血液製剤である抗HBs人免疫グロブリン（HBIG）は、わが国においては、①B型肝炎母子感染予防、②B型肝炎ウイルス汚染針による針刺し事故後の感染予防、③B型肝炎患者の移植後のB型肝炎ウイルス再活性化予防、などの目的をする医療医薬品として広く用いられている。

一方、「安全な血液製剤の安定供給の確保

等に関する法律」では、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されている。これに基づいて出された「血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保を図るための基本的な方針」（平成20年厚生労働省告示第326号）では、アルブミン製剤及び免疫グロブリン製剤については、平成25年を目途に国内自給の達成を目指

し、特殊免疫グロブリン製剤については、国内での原料血漿確保の実現可能性を考慮しながら、国内製造の方策を引き続き検討していくことが明らかにされている。

現在我が国で使用されている特殊免疫グロブリンは3種で、うち抗破傷風および抗Rh(D)人免疫グロブリンの2種は原料血漿の全てを海外からの輸入に依存しているが、抗HBs人免疫グロブリン(HBIG)の一部は国内献血血漿を原料に製造されている。これらの血漿は日本赤十字社が全献血者を対象に高力価の抗体を有する血漿を選別しているが、この受動的収集方法では限界があり、その自給率は3%にも満たない。したがってHBIG自給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、より積極的、能動的収集法を考慮する必要がある。その一つに同意が得られた献血者にB型肝炎ワクチン(HBワクチン)を接種して抗体価を上昇させた後に供血頂く方法が考えられる。しかし、HBワクチン接種はB型肝炎ウイルスの感染予防を目的になされるため、初回の接種者ではHBIG原料血漿基準を満たす高力価の抗体(EIA:10000mIU以上)を獲得する人の割合は極めて低い事が既に分っている。

そこで、現在もしくは過去にHBs抗体を保有する事が確認されている者(感作者)を対象にワクチンを接種した場合、より効率的に高力価抗体保有者を見出し得ると期待されるが、これまでこの種の成績は報告されていない。

本研究は、現在その殆どを海外に依存している抗HBs人免疫グロブリン(HBIG)製造用原料血漿を国内献血者から収集する方策を確立させる目的として、国立病院機構(NHO)職員を対象として、B型肝炎ワクチン追加接種の有効性と安全性を明らかにするとともに、皮下投与方法と筋肉内投与方法の投与方法による差異についても明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

2-1 対象者

国立病院機構に勤務する医療従事者のうち、現在もしくは過去にHBs抗体を保有する事が確認されている者(感作者)で、かつ、本研究を理解しB型肝炎ワクチンの追加免疫に同意する者を対象とする。ただし、HBワクチン添付文書に記載されたワクチン接種不適者(妊婦など)は除外するが、接種要注者については、各施設の責任医師が個々に判断をおこなう(参考資料2)。

2-2 ワクチン接種

ビームゲン(化血研)の用法・用量に従って0.5mLを1度接種する(参考資料2)。

2-3 観察項目とその測定方法、介入の方法

介入の方法は、1回投与量10 μ gのHBワクチンの1回投与を基本とする(平成24年度)。ただし、翌年度に、HBs抗体価の再測定をおこないHBs抗体価10000mIUを低下した者で、かつ研究協力を得られた者に対しては、2回目のHBワクチン10 μ g投与をおこなう(平成25年度)。ワクチンの投与方法は、皮下投与方法と筋肉内投与方法の2群に施設のランダムに割り振りをおこない、その有効性と安全性の比較をおこなう。2回目の投与時の投与方法は1回目投与時とは変更する。

主な観察項目は、HBs抗体価であり、HBワクチン投与前と投与1ヶ月目の時点で採血、血清を保存しHBs抗体価の一括測定をおこなう。副次測定項目としてのHBc抗体(HBV自然感染者か否か?)についても一括統一測定をおこなう。副次項目としてヘモグロビン値(献血対象者基準を満たすか?)に関しては、各医療施設の検査科で測定をおこなう。HBワクチン反応性に関する分析の因子として、対象者の年齢、性、職種について調査をおこなう。またHBワクチン投与1年以内の献

血行動の有無についても事後アンケート調査をおこなう。安全性に関しては、ワクチン投与後の全身反応(発熱など)と局所反応(痛み、発赤など)の有無について調査をおこなう。

2-4 データの取得方法

個々の対象者の過去の職員健康診断時のHBs抗体価、ヘモグロビン値および年齢、性、職種などの情報は、各施設の研究責任者が収集をおこなう。

対象者全員のHBワクチン投与前後のHBs抗体価、HBc抗体の有無については、各施設から収集された保存血清を用いて、日赤にて一括統一測定をおこなう。

安全性に関しては、ワクチン投与後の全身反応(発熱など)と局所反応(痛み、発赤など)の有無について、被験者に調査用紙に記入いただく。

2-5 データおよび検体の管理方法

診療情報は連結可能匿名化をおこない個人情報保護につとめる。日赤には匿名化した検体を送付し、診療情報についての提供はおこなわない。また当該研究以外に診療情報の2次利用はおこなわない。解析情報は、長崎医療センターウイルス研究室内に設置しているデータベース保管サーバー内で管理保存をおこなう。各施設から収集された保存血清は、長崎医療センター内で本研究期間終了まで保管をおこなう。研究期間が終了後は、保存血清は破棄する。

2-6 データの解析方法

HBs抗体価の測定と解析をおこなう。具体的には、HBワクチン投与後、HBs抗体価としてHBIG原料血漿基準となるEIA法で10000mIU/mL以上を満たした者(反応良好群)の頻度を明らかにする。またHBワクチン投与後のHBs抗体価で対象群を(良好反応群)と(それ以外の群)の2群に区分して、

それに寄与する因子(年齢、性、投与前のHBs抗体価、HBc抗体の有無)について統計学的な解析をおこなう。また、ワクチン投与後の全身反応(発熱など)と局所反応(痛み、発赤など)の有無について、その頻度の差について統計的な解析をおこなう。

2-7 スケジュール

- ① 各施設において本研究計画について倫理委員会の承認をえる。
- ② 該当する対象者に対して研究の目的・意義、実施要綱を説明し、自発的参加を募集する旨を事前に周知する。
- ③ 現在もしくは過去にHBs抗体を保有する事が確認されている者(感作者)のうちで、本研究の目的・意義を理解し、追加免疫に書面同意した対象者を確定する。
- ④ 対象者に対して、HBワクチン投与前の採血をおこない、血清量として3ml保存する。
- ⑤ 対象者に対してHBワクチン(ビームゲン)10 μ gを接種する。ワクチンの投与法は皮下投与法と筋肉内投与法の2群に施設割り振りをおこなう。
- ⑥ HBワクチン投与1週間以内に発生した副作用について調査をおこなう。
- ⑦ ワクチン接種1ヶ月後に採血をおこない、血清量として3ml保存する。
- ⑧ HBワクチン投与前後の保存血清を日本赤十字社に送付し、日本赤十字社にて、HBs抗体価とHBc抗体価を測定する。
- ⑨ 測定結果は、長崎医療センターと日本赤十字社間で相互に開示し、各施設にもその結果を開示、通達する。
- ⑩ 各施設の研究責任者は、施設ごとにHBs抗体価について下記の解析をおこなう。
 - ア) HBワクチン接種前後の差
 - イ) HBワクチン接種前の抗体価と上昇率との関連
 - ウ) 接種者の年齢、性と上昇率との関係
 - エ) ワクチン接種による副作用の有無とその事象

オ) その他

⑪ 本研究代表研究責任者は、各施設での測定結果を全て回収して、対象者全体でHBs抗体価について下記の解析をおこなう。

ア) HBワクチン接種前後の差

イ) HBワクチン接種前の抗体価と上昇率との関連

ウ) 接種者の年齢、性と上昇率との関係

エ) ワクチン接種による副作用の有無とその事象

オ) その他

⑫ HBs抗体価を対象者に開示するとともに、献血行動への参加を書面にて促す。

⑬ HBワクチン投与1年以内の献血行動の有無についての事後アンケート調査をおこなう。

⑭ HBワクチン初回投与1年後にHBs抗体価の再測定をおこない、HBs抗体価10000mIUを低下した者で、かつ研究協力をえられた者に対しては、2回目のHBワクチン10 μ g投与

をおこなう。その場合、スケジュール①-⑬のプロセスを繰り返す。またHBワクチン投与法は1回目投与とは別の方法を選択する

⑮ 本研究代表研究責任者は、測定結果、解析結果をまとめて、報告書を作成する。

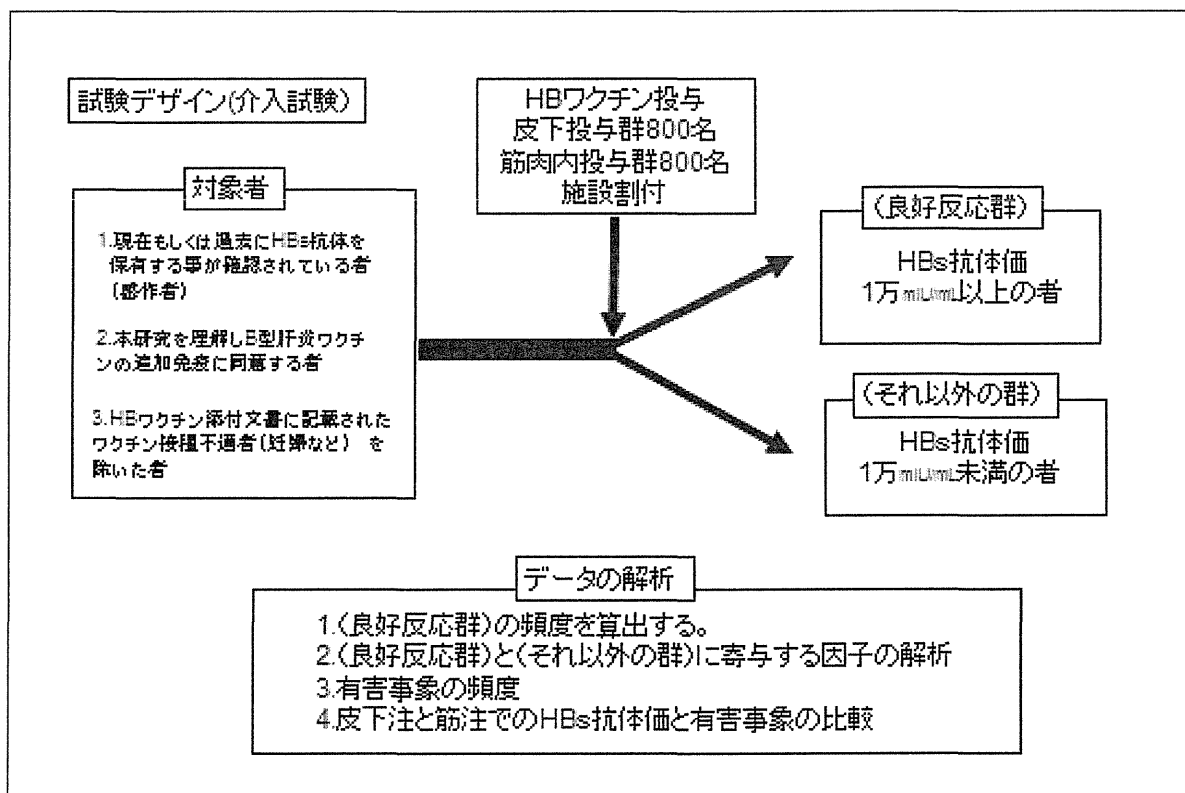
2-8 健康被害の補償

追加免疫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に従って対応する。

また、本研究は、医薬品・医療機器を用いた介入研究に該当するため、健康被害に対する補償のための民間の補償保険、すなわち臨床研究に関する賠償責任保険に加入した上で本研究を実施する。

2-9 目標症例数

一医療施設100名、16施設、1600名。



2-10 研究の倫理面等への配慮

既に感染予防に十分なHBs抗体を保有した者を対象に、研究として、医療上に必要とされる以上の追加免疫をおこなうものであることから、接種者には十分な説明をなし、インフォームドコンセント得る必要がある。

説明内容は、①追加ワクチン接種の意義、②接種の安全性、③参加は任意である事、④参加しないことで不利益を受けることは一切無いこと、⑤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自由でできること、⑥この場合についても、不利益を受けることは一切無いこと、⑦HBワクチン投与によって健康被害が発生した場合の補償、等である。

2-11 研究実施予定期間

平成24年度から平成26年度。

C. 研究結果・考察

平成24年度には、研究計画手順書を作成した上で、各施設での倫理委員会より承認を得た。また臨床研究倫理指針に基づき、臨床研究保険契約を締結した上で実施した。

2013年3月末までに、15病院（15病院：横浜医療センター、金沢医療センター、呉医療センター、岡山医療センター、善通寺病院、九州医療センター、名古屋医療センター、京都医療センター、大阪南医療センター、熊本医療センター、別府医療センター、南和歌山医療センター、高崎総合医療センター、東名古屋病院、東京病院）において、1,385名に対してHBワクチンの投与を終了した。皮下投与群は585名、筋肉内投与群は800名であった。HBワクチン接種対象者の性別、年齢層は、表1に、年齢層分布は表2に示したとおりである。

表1. HBワクチン接種対象者数(人数)

全症例	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	合計	平均年齢	SD
女性	507	261	217	103	4	1092	34.1才	10.0
男性	96	95	61	38	3	293	36.6才	10.2
全体	603	356	278	141	7	1385	34.6才	10.1

(人)

皮下投与群	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	合計	平均年齢	SD
女性	193	105	96	46	1	441	34.6才	10.0
男性	54	45	26	17	2	144	36.0才	10.4
全体	247	150	122	63	3	585	34.9才	10.1

(人)

筋肉内投与群	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	合計	平均年齢	SD
女性	314	156	121	57	3	651	33.7才	10.0
男性	42	50	35	21	1	149	37.1才	9.9
全体	356	206	156	78	4	800	34.4才	10.1

(人)

表2. HBワクチン接種対象者の年齢構成分布(%)

全症例	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	合計
女性	46.4	23.9	19.9	9.4	0.4	1092
男性	32.8	32.4	20.8	13.0	1.0	293
全体	43.5	25.7	20.1	10.2	0.5	1385
					(%)	(人)
皮下投与群	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	合計
女性	43.8	23.8	21.8	10.4	0.2	441
男性	37.5	31.3	18.1	11.8	1.4	144
全体	42.2	25.6	20.9	10.8	0.5	585
					(%)	(人)
筋肉内投与群	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	合計
女性	48.2	24.0	18.6	8.8	0.5	651
男性	28.2	33.6	23.5	14.1	0.7	149
全体	44.5	25.8	19.5	9.8	0.5	800
					(%)	(人)

平成25年度には、HBワクチン投与1ヶ月のHBs抗体を投与前と比較してHBワクチンの反応性を検討する予定である。

D. 結論

本研究では、現在その殆どを海外に依存している抗HBs人免疫グロブリン (HBIG) 製造用原料血漿を国内献血者から収集する方策を確立させる目的として、国立病院機構 (NHO) 職員を対象として、B型肝炎ワクチン追加接種の有効性と安全性を明らかにするとともに、皮下投与方法と筋肉内投与方法の投与方法による差異についても明らかにする。

現在もしくは過去にHBs抗体を保有する事が確認されている者 (感作者) を対象にHBワクチンを接種した場合の抗体価の上昇を調査する。ワクチンの投与方法は、皮下投与方法と筋肉内投与方法の2群に施設割り振りをおこない、その有効性と安全性の比較をおこなう。HBワクチンは、平成24年度に1回、平成25年度に2回目の投与をおこなう。2回目

の場合には投与方法を変更する。これらの得られた成績を基に、HBIG自給の為に必要な方策を立案する。

平成24年度には、研究計画手順書を作成した上で、各施設での倫理委員会より承認を得た。また臨床研究倫理指針に基づき、臨床研究保険契約を締結した上で実施した。2013年3月末までに、15病院 (15病院：横浜医療センター、金沢医療センター、呉医療センター、岡山医療センター、善通寺病院、九州医療センター、名古屋医療センター、京都医療センター、大阪南医療センター、熊本医療センター、別府医療センター、南和歌山医療センター、高崎総合医療センター、東名古屋病院、東京病院) において、1,385名に対してHBワクチンの投与を終了した。皮下投与群は585名、筋肉内投与群は800名であった。平成25年度には、HBワクチン投与1ヶ月のHBs抗体を投与前と比較してHBワクチンの反応性を検討する予定である。

E. 健康危険情報

なし。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 八橋 弘. 抗体を用いた医療-血清療法から抗体医薬まで, 免疫グロブリン製剤, 抗HBs人免疫グロブリン製剤 (hepatitis B immunoglobulin : HBIG). 臨床と微生物 39(5) : 415-420, 2012.9.25.

2) 八橋 弘. 【家庭医のためのワクチン・プラクティス】知っておきたい任意接種ワクチンB型肝炎ワクチン (解説/特集). JIM 22(9) : 664, 2012.9.

2. 学会発表

1) 八橋 弘. <シンポジウム>HBIG製剤の国内自給を目指したHBワクチンプロジェクト. 第36回日本血液事業学会総会 (仙台 2012年10月17日-19日)

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

別紙 1

抗HBs人免疫グロブリンの国内製造用原料血漿収集を目的とした国立病院機構職員
を対象とするB型肝炎ワクチン接種の有効性、安全性及び皮下投与法と筋肉内投与法の比較に関する研究

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

抗HBs人免疫グロブリンの国内製造用原料血漿収集を目的とした国立病院機構職員
を対象とするB型肝炎ワクチン接種の有効性、安全性及び皮下投与法と筋肉内投与法
の比較に関する検討

研究計画書

作成日：2012年6月23日

改訂：2012年9月10日

研究責任者： 八橋 弘

独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター 臨床研究センター
臨床研究センター長

〒856-8562 長崎県大村市久原2丁目1001-1

TEL：0957-52-3121 FAX：0957-53-6675

E-mail：yatsunashi@nmc.hosp.go.jp

研究事務局： 独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター 臨床研究センター

〒856-8562 長崎県大村市久原2丁目1001-1

TEL：0957-52-3121 FAX：0957-53-6675

E-mail：sata@nmc.hosp.go.jp

目 次

0. 研究の概要	3
0-1 研究の背景と目的	3
0-2 方法	3
0-3 必要性和特色・独創的な点	3
0-4 倫理面への配慮	3
概要図	4
1. 研究の目的	5
2. 研究の方法	5
2-1 対象者	5
2-2 ワクチン接種	6
2-3 観察項目とその測定方法、介入の方法	6
2-4 データの取得方法	6
2-5 データおよび検体の管理方法	6
2-6 データの解析方法	7
2-7 スケジュール	7
2-8 健康被害の補償	8
2-9 目標症例数	8
3. 研究責任者が当該研究についておこなったこれまでの結果	8
4. 当該研究の血液事業上の必要性	9
4-1 能動的血漿収集法とその波及性	9
4-2 今後のHBIG需要見込み	9
4-3 本研究における到達点、期待される成果	9
5. 研究の倫理面等への配慮	10
6. 研究実施予定期間	10
7. 研究資金	10
8. 利益の衝突 (Conflict of interest)	10
9. 被験者の利益、不利益	10
10. 研究組織等	11
11. 研究参加説明文書	12
12. 同意書	15
13. 同意撤回文書	16
14. 測定結果通知書	17
15. 献血行動についてのアンケート調査	18
16. HBワクチン投与に伴う副反応 (副作用) 調査	19
17. 調査表様式、データ解析	20
18. 参考資料1	21
19. 参考資料2	25

0. 研究の概要

1) 研究の背景と目的

現在その殆どを海外に依存している抗HBs人免疫グロブリン（HBIG）製造用原料血漿を国内献血者から収集する方策を確立させる目的として、国立病院機構（NHO）職員を対象として、B型肝炎ワクチン追加接種の有効性と安全性を明らかにするとともに、皮下投与法と筋肉内投与法の投与法による差異についても明らかにする。

2) 方法

現在もしくは過去にHBs抗体を保有する事が確認されている者（感作者）を対象にHBワクチンを接種した場合の抗体価の上昇を調査する。ワクチンの投与法は、皮下投与法と筋肉内投与法の2群に施設割り振りをおこない、その有効性と安全性の比較をおこなう。HBワクチンは、平成24年度に1回、平成25年度に2回目の投与をおこなう。2回目の場合には投与法を変更する。これらの得られた成績を基に、HBIG自給の為に必要な方策を立案する。

3) 必要性と特色・独創的な点

全献血者を対象に高力価の抗体を有する血漿を選別する現在の受動的収集方法では限界があり、国の要請に応じた能動的収集方法を新たに考慮する必要がある。本研究はその一環を成す。

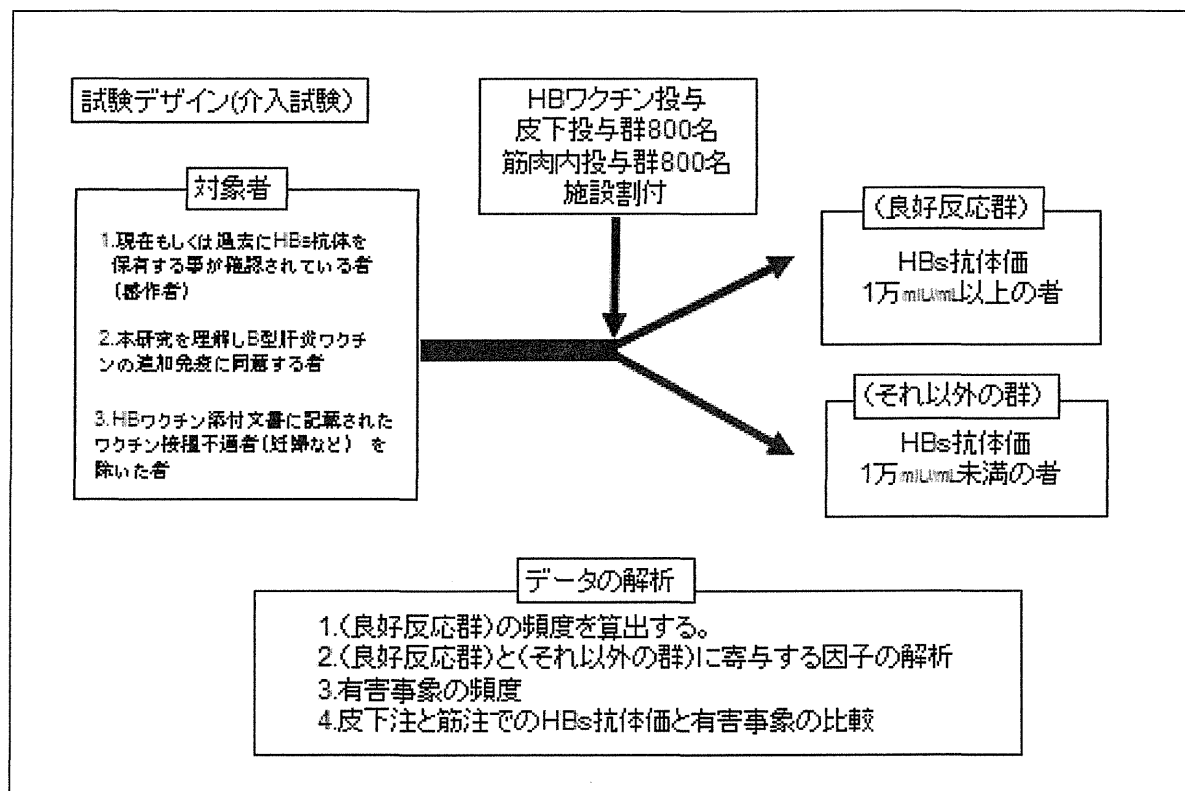
ワクチン初回接種者でHBIG製造に必要な抗体価を獲得する人は極めて稀であることから、今回の対象者は、HBワクチン投与歴のあるNHO職員とする。欧州では、抗体価の高い献血者を登録し必要に応じてワクチンを追加接種することで、抗体価の高い血漿を安定的に確保し、国内自給を維持しているが、我が国では初めての試みである。

またHBワクチンは、現在、皮下投与法と筋肉内投与法の2つの投与法が添付文書上可能である。我が国では、従来から予防接種は皮下投与法が主流となっていることから、多くの施設では皮下投与がおこなわれているも、海外では筋肉内投与法が主流である。HBワクチンの国内開発試験では皮下投与法と筋肉内投与法の比較がおこなわれ、筋肉内投与法で高い抗体価が獲得されるも有意差はえられていない。皮下投与法と筋肉内投与法の有効性と安全性の比較をおこない、その差異について本研究では明らかにする。

4) 倫理面への配慮

接種者には書面にて十分な説明をおこないインフォームドコンセントを得てから実施する。

概要図



1. 研究の目的

血液製剤である抗HBs人免疫グロブリン(HBIG)は、わが国においては、①B型肝炎母子感染予防、②B型肝炎ウイルス汚染針による針刺し事故後の感染予防、③B型肝炎患者の移植後のB型肝炎ウイルス再活性化予防、などの目的をする医療医薬品として広く用いられている(参考文献1)。

一方、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」では、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されている。これに基づいて出された「血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保を図るための基本的な方針」(平成20年厚生労働省告示第326号)では、アルブミン製剤及び免疫グロブリン製剤については、平成25年を目途に国内自給の達成を目指し、特殊免疫グロブリン製剤については、国内での原料血漿確保の実現可能性を考慮しながら、国内製造の方策を引き続き検討していくことが明らかにされている。

現在我が国で使用されている特殊免疫グロブリンは3種で、うち抗破傷風および抗Rh(D)人免疫グロブリンの2種は原料血漿の全てを海外からの輸入に依存しているが、抗HBs人免疫グロブリン(HBIG)の一部は国内献血血漿を原料に製造されている。これらの血漿は日本赤十字社が全献血者を対象に高力価の抗体を有する血漿を選別しているが、この受動的収集方法では限界があり、その自給率は3%にも満たない。したがってHBIG自給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、より積極的、能動的収集法を考慮する必要がある。その一つに同意が得られた献血者にB型肝炎ワクチン(HBワクチン)を接種して抗体価を上昇させた後に供血頂く方法が考えられる。しかし、HBワクチン接種はB型肝炎ウイルスの感染予防を目的になされるため、初回の接種者ではHBIG原料血漿基準を満たす高力価の抗体(EIA:10000mIU以上)を獲得する人の割合は極めて低い事が既に分っている。

そこで、現在もしくは過去にHBs抗体を保有する事が確認されている者(感作者)を対象にワクチンを接種した場合、より効率的に高力価抗体保有者を見出し得ると期待されるが、これまでこの種の成績は報告されていない。

本研究は、現在その殆どを海外に依存してしている抗HBs人免疫グロブリン(HBIG)製造用原料血漿を国内献血者から収集する方策を確立させる目的として、国立病院機構(NHO)職員を対象として、B型肝炎ワクチン追加接種の有効性と安全性を明らかにするとともに、皮下投与法と筋肉内投与法の投与法による差異についても明らかにすることを目的とする。

2. 研究の方法

2-1 対象者

国立病院機構に勤務する医療従事者のうち、現在もしくは過去にHBs抗体を保有する事が確認されている者(感作者)で、かつ、本研究を理解しB型肝炎ワクチンの追加免疫に同意する者を対象とする。ただし、HBワクチン添付文書に記載されたワクチン接種不適者(妊婦など)は除外するが、接種要注意者については、各施設の責任医師が個々に判断をおこなう(参考資料2)。

2-2 ワクチン接種

ビームゲン（化血研）の用法・用量に従って0.5mLを1度接種する（参考資料2）。

2-3 観察項目とその測定方法、介入の方法

介入の方法は、1回投与量10 μ gのHBワクチンの1回投与を基本とする（平成24年度）。ただし、翌年度に、HBs抗体価の再測定をおこないHBs抗体価10000mIUを低下した者で、かつ研究協力を得られた者に対しては、2回目のHBワクチン10 μ g投与をおこなう（平成25年度）。ワクチンの投与法は、皮下投与法と筋肉内投与法の2群に施設のランダムに割り振りをおこない、その有効性と安全性の比較をおこなう。2回目の投与時の投与法は1回目投与時とは変更する。

主な観察項目は、HBs抗体価であり、HBワクチン投与前と投与1ヶ月目の時点で採血、血清を保存しHBs抗体価の一括測定をおこなう。副次測定項目としてのHBc抗体（HBV自然感染者か否か？）についても一括統一測定をおこなう。副次項目としてヘモグロビン値（献血対象者基準を満たすか？）に関しては、各医療施設の検査科で測定をおこなう。HBワクチン反応性に関する分析の因子として、対象者の年齢、性、職種について調査をおこなう。またHBワクチン投与1年以内の献血行動の有無についても事後アンケート調査をおこなう。安全性に関しては、ワクチン投与後の全身反応（発熱など）と局所反応（痛み、発赤など）の有無について調査をおこなう。

2-4 データの取得方法

個々の対象者の過去の職員健康診断時のHBs抗体価、ヘモグロビン値および年齢、性、職種などの情報は、各施設の研究責任者が収集をおこなう。

対象者全員のHBワクチン投与前後のHBs抗体価、HBc抗体の有無については、各施設から収集された保存血清を用いて、日赤にて一括統一測定をおこなう。

安全性に関しては、ワクチン投与後の全身反応（発熱など）と局所反応（痛み、発赤など）の有無について、被験者に調査用紙に記入いただく。

2-5 データおよび検体の管理方法

診療情報は連結可能匿名化をおこない個人情報の保護につとめる。日赤には匿名化した検体を送付し、診療情報についての提供はおこなわない。また当該研究以外に診療情報の2次利用はおこなわない。解析情報は、長崎医療センターウイルス研究室内に設置しているデータベース保管サーバー内で管理保存をおこなう。各施設から収集された保存血清は、長崎医療センター内で本研究期間終了まで保管をおこなう。研究期間が終了後は、保存血清は破棄する。

2-6 データの解析方法

HBs抗体価の測定と解析をおこなう。具体的には、HBワクチン投与後、HBs抗体価としてHBIG原料血漿基準となるEIA法で10000mIU/mL以上を満たした者（反応良好群）の頻度を明らかにする。またHBワクチン投与後のHBs抗体価で対象群を（良好反応群）と（それ以外の群）の2群に区分して、それに寄与する因子（年齢、性、投与前のHBs抗体価、HBc抗体の有無）について統計学的な解析をおこなう。また、ワクチン投与後の全身反応（発熱など）と局所反応（痛み、発赤など）の有無について、その頻度の差について統計的な解析をおこなう。

2-7 スケジュール

- ① 各施設において本研究計画について倫理委員会の承認をえる。
- ② 該当する対象者に対して研究の目的・意義、実施要綱を説明し、自発的参加を募集する旨を事前に周知する。
- ③ 現在もしくは過去にHBs抗体を保有する事が確認されている者（感作者）のうちで、本研究の目的・意義を理解し、追加免疫に書面同意した対象者を確定する。
- ④ 対象者に対して、HBワクチン投与前の採血をおこない、血清量として3ml保存する。
- ⑤ 対象者に対してHBワクチン（ビームゲン）10 μ gを接種する。ワクチンの投与法は皮下投与法と筋肉内投与法の2群に施設割り振りをおこなう。
- ⑥ HBワクチン投与1週間以内に発生した副作用について調査をおこなう。
- ⑦ ワクチン接種1ヶ月後に採血をおこない、血清量として3ml保存する。
- ⑧ HBワクチン投与前後の保存血清を日本赤十字社に送付し、日本赤十字社にて、HBs抗体価とHBc抗体価を測定する。
- ⑨ 測定結果は、長崎医療センターと日本赤十字社間で相互に開示し、各施設にもその結果を開示、通達する。
- ⑩ 各施設の研究責任者は、施設ごとにHBs抗体価について下記の解析をおこなう。
 - ア) HBワクチン接種前後の差
 - イ) HBワクチン接種前の抗体価と上昇率との関連
 - ウ) 接種者の年齢、性と上昇率との関係
 - エ) ワクチン接種による副作用の有無とその事象
 - オ) その他
- ⑪ 本研究代表研究責任者は、各施設での測定結果を全て回収して、対象者全体でHBs抗体価について下記の解析をおこなう。
 - ア) HBワクチン接種前後の差
 - イ) HBワクチン接種前の抗体価と上昇率との関連
 - ウ) 接種者の年齢、性と上昇率との関係
 - エ) ワクチン接種による副作用の有無とその事象

オ) その他

- ⑫ HBs抗体価を対象者に開示するとともに、献血行動への参加を書面にて促す。
- ⑬ HBワクチン投与1年以内の献血行動の有無についての事後アンケート調査をおこなう。
- ⑭ HBワクチン初回投与1年後にHBs抗体価の再測定をおこない、HBs抗体価10000mIUを低下した者で、かつ研究協力をえられた者に対しては、2回目のHBワクチン10 μ g投与をおこなう。その場合、スケジュール①-⑬のプロセスを繰り返す。またHBワクチン投与法は1回目投与とは別の方法を選択する
- ⑮ 本研究代表研究責任者は、測定結果、解析結果をまとめて、報告書を作成する。

2-8 健康被害の補償

追加免疫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に従って対応する。

また、本研究は、医薬品・医療機器を用いた介入研究に該当するため、健康被害に対する補償のための民間の補償保険、すなわち臨床研究に関する賠償責任保険に加入した上で本研究を実施する。

2-9 目標症例数：一医療施設100名、16施設、1600名

3. 研究責任者が当該研究についておこなったこれまでの結果

研究責任者である八橋は、ウイルス肝炎の診断、治療、予防に関する診療、研究に20年以上に渡り従事してきた。また厚生労働省関係研究班の主任研究者、分担研究者としても、8年以上に渡って活動をおこなってきた。

特に2008年度には、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）フィブリノゲン製剤等の納入先医療機関における製剤の使用実態及び当該製剤を使用された患者における肝炎ウイルス感染等の実態に関する研究班の分担研究者として血液製剤による肝炎ウイルス感染者の実態調査をおこなった。

また、先行研究として平成22年の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）研究課題名：抗HBs人免疫グロブリンの国内製造用原料血漿収集におけるB型肝炎ワクチン接種の有効性に係わる基礎的検討（指定型研究：主任研究者：八橋弘）の研究班の中で、NH0長崎医療センター職員425名を対象に実施し、本研究が十分実現可能であることを確認し、その成果は、2010年11月25日福岡で開催された第64回国立病院総合医学会のシンポジウムにて発表をおこなった。

4. 当該研究の血液事業上の必要性

4-1 能動的血漿収集法とその波及性

世界保健機関（WHO）は血液製剤である特殊免疫グロブリンを医療上必要な医薬品と

認定している。WHOはまた国内で使用する血液製剤は倫理性、国際的公平性等の観点から国内で賄う事を唱えているが、現在日本で使われている特殊免疫グロブリンは殆ど全てを海外の血漿に依存し、僅かにHBIGの3%弱だけが国産である。これは全献血者を対象にHBs抗体価を測定し、高力価の血漿を原料に選別する現在の受動的には限界がある事を示し、国内自給を達成する為には、積極的に高抗体価保有者を掘り起こす能動的収集法が必要である。その具体的方策としてHBワクチン接種が考えられるが、初回接種者でHBIG製造に十分な抗体価を獲得する人の割合は非常に少ない事が分っている。そこで既に抗体を保有する、あるいは過去に保有していた人を対象にワクチンを接種するより効率的と想定される方策を検討する必要がある。本研究でワクチン接種の有効性が確認されたなら、抗破傷風人免疫グロブリンにも応用出来、波及性もある。

4-2 今後のHBIG需要見込み

HBIGはこれまで母児間、あるいは医療事故によるB型肝炎感染防止を目的に使われてきたが、新に肝移植後のB型肝炎抑制の効能が追加された。2010年7月臓器移植法が改定され、これまでと比べて肝移植の回数が増加すると予想されることから、HBIGの需要増加も見込まれる。肝移植後のB型肝炎抑制の場合、抗HBs抗体を大量に補充する必要があり、静注用HBIGが使われる。静注用HBIGは筋注用HBIGに比べて免疫グロブリン濃度が約3分の1であるため、これを製造するには抗体価が現在の3倍程高い血漿が必要とされ、追加ワクチンの有効性が期待される。

4-3 本研究における到達点、期待される成果

本研究は、海外からの血漿で製造された血液製剤で発生した過去の薬害HIV問題、薬害C型肝炎の問題を繰り返さない為にも、公衆衛生的にも社会的にも意義の高いプロジェクトである。

本研究により感作者が追加ワクチン接種された時の、抗体上昇の実態が明らかとなることから、この成績を基に、必要量の血漿を収集する為に必要な被接種者数が推定出来、具体的血漿収集計画作成が可能となる。

HBワクチンは、現在、皮下投与法と筋肉内投与法の2つの投与法が添付文書上可能である。我が国では、従来から予防接種は皮下投与法が主流となっていることから、多くの施設では皮下投与がおこなわれているも、海外では筋肉内投与法が主流である。HBワクチンの皮下投与法と筋肉内投与法の有効性と安全性の比較をおこない、その差異について本研究を実施することで明らかにすることができる。今後、我が国でHBワクチンのユニバーサル化を実施する上でも、皮下投与法でおこなうべきか、筋肉内投与法でおこなうべきかについて、本研究を実施することで明らかにすることができる。