

シンポジウム4

抗HBs人免疫グロブリン製剤(HBIG)の国内自給に向けた方策

シンポジウム4 司会のことば

抗HBs人免疫グロブリン製剤(HBIG)の国内自給に向けた方策

俵 国芳(日本赤十字社血液事業本部)
脇坂明美(日本赤十字社血漿分画センター)

現在日本では抗HBs人免疫グロブリン(HBIG), 抗破傷風人免疫グロブリン, 抗RhD人免疫グロブリンの3種類の特殊免疫グロブリン製剤が使われている。これらの原料となる高力価抗体を含む血漿は殆どすべてを海外からの輸入に依存しているが, HBIGだけはその極一部が国内献血血漿を使って製造していることから3製剤の中では最も国内自給へのハードルが低いと思われている。

このシンポジウムでは互いに立場を異にする6人の演者にHBIG原料血漿収集の方策について下記の講演を頂いた。

- 1) 抗HBs人免疫グロブリン製剤(HBIG)用原料血漿の確保状況(竹内次男)
- 2) 国内自給に向けた国の取り組みについて(笠松淳也)
- 3) HBIG製剤の国内自給を目指したHBワクチンプロジェクト(八橋 紘)
- 4) 原料血漿確保のためのB型肝炎ワクチン接種プログラムに関するガイドライン案について(石井博之)
- 5) 原料血漿確保に向けた赤十字の取り組み(西田一雄)
- 6) 原料血漿確保計画とインフォームド・コンセント(松崎浩史)

まず竹内氏は原料血漿を受け入れて、製造する立場からHBIGの使用状況と原料血漿収集の現状を説明した。

HBIGの年間使用量は過去10年ほぼ一定で、平成23年度は1,000単位換算で16,700本である。うち19%が筋注用、81%が静注用である。筋注用は母児間あるいは針刺し事故後のB型肝炎ウイルス(HBV)の感染防止に、静注用は主に肝移植後の肝炎再発抑制に使用されている。血液センターではCL4800による献血時スクリーニング結果からCLEIA価20IU/mL以上の血漿を選別し、年間約2,000バッグ送付して来る。分画センター(現日本

血液製剤機構千歳工場)はその中からEIA価10IU/mL以上の血漿をHB原料に選別しているが、この基準を満たすのは送付本数の30~40%に過ぎない。これはCLEIAとEIAでは抗HBs抗体価が大きく乖離していることが原因である。こうして得られた貴重な約200Lの原料から年1ロット(1,000単位製剤で500本)製造しているがこれは全使用量の3%弱に過ぎない。このことから国内自給には現在の30倍以上のHB原料血漿を収集する必要があると思われるが、そう事は簡単ではない。現在集められた献血由来HB原料はすべて筋注用に使われているが、静注用製剤のIgG含量が筋注用の約3分の1であるため、3倍抗体価の高い原料血漿が必要なのである。この基準にある静注用製剤血漿は1,350Lの必要量に対して平成23年度の実績はわずかに2.6Lで、400分の1である。この問題を解決する策として竹内氏は現在の筋注用製剤と同じ抗体価の血漿が使用可能となる10%, 10mLという新しい規格の静注用製剤の開発が必要であると提言した。

次に厚生労働省血液対策課の笠松氏から国内自給に向けての国の取り組みを説明頂いた。血液法に基づき平成20年に策定された基本方針では平成25年を目途に国内自給の方策を具体的に検討していくことから、厚生科学研究所によってワクチン接種プログラムに関する調査研究を支援し、その結果を踏まえワクチン接種プログラムのガイドライン案が策定され、血液事業部会議委員会で了承された事を発表した。さらに平成24年度からはワクチン接種プログラムに関する日本赤十字社(以下、日赤)へ補助事業を実施している旨を述べ、厚労省としてもHBIGの国内自給へ向けて積極的に取り組んでいることを報告した。

次に班長としてこの厚生科学研究所を実施した長崎医療センター八橋氏がワクチン接種プログラムの成績発表を行った。竹内氏が述べたように現在行われている全献血者を対象にHBs抗体価を調べ、

高力価の血漿を選別する受動的原料収集法では自給率は3%に満たない。そこで諸外国の例に倣い、既にHBs抗体を有する感作者にワクチンを接種してHBs抗体価を上昇させてから献血いただく積極的、能動的収集法を検討した。その結果ワクチン接種者の35%が原料血漿基準(EIA価10IU/mL以上)を満たすことが明らかになった。この基準に達する人は、1) 若年であること 2) 投与前のHBs抗体価が高いこと、3) HBc抗体陰性であることも分かった。またワクチン接種後時間と共にHBs抗体価は下がり、1年後には皆EIA価10IU/mL以下となるも、これらの人々に再度ワクチンを追加接種すると再び速やかに上昇することが明らかになった。またこのワクチン追加接種によって特別な有害事象の発生を見なかった。この研究成果をもとに「抗HBs人免疫グロブリン製剤の国内自給に係る原料血漿収集のためのB型肝炎ワクチン接種プログラムに関するガイドライン」が作成された。

- 次にこのガイドライン作成に携わった石井氏がその内容を具体的に説明した。すなわち、
- 1) このプログラムは国庫補助事業として日赤が実施主体となること、
 - 2) 日赤は国と共に医療機関等へ本プログラム事業の啓発と協力依頼を行うこと、
 - 3) 日赤血液センターは献血時のスクリーニング検査から、HBs抗体100mIU/mL以上でかつHBc抗体陰性者の中から40歳以下の者を抽出し、ワクチン追加接種候補者とすること
 - 4) 日赤および協力医療機関は候補者の同意を得てワクチンを追加接種し、年2回の血漿成分献血していただくこと
 - 5) 本プログラムを漸次拡大し、平成27年度を目途に筋注用製剤を、平成30年度を目途に静注用製剤の国内自給を目指すこと
- である。

西田氏はこのガイドラインの実施主体となる日赤の取り組みについて、日赤内に「特殊製剤国内自給向上対策プロジェクト」を設置し、体制整備に向けた具体的な検討を開始したことを発表した。プロジェクトでの検討項目として下記を示した。

- 1) B型肝炎ワクチンの接種者の多い医療関係者を対象に追加接種を依頼する体制
- 2) これらの人に献血登録および要請を行う体制
- 3) ワクチン接種者等の情報をデータベース化し、全国レベルで管理・運営する体制
- 4) ワクチン接種者に対する健康被害に対する体制など事業化に向けた課題を整理してゆくことを話された。

最後に献血者へのワクチン接種依頼、インフォームド・コンセント(IC)を取得など本プログラムの実行役となる血液センターの立場から松崎氏が発表した。ICは所長等医学的知識を有する職員が行い、ワクチン接種は血液センターもしくは近隣の医療機関と契約して行う。この手続きは採血副作用における医療機関受診と同じように血液センター職員が諸手続きを行い、費用は日赤が負担する。ドナーはHLA適合血小板ドナーと同様に管理する必要を述べた。

HBIGの国内自給達成にはまだ取り組むべき課題があり、容易なことではない。血液事業に関わるさまざまな人々、何よりも献血者の協力を得て初めて日本の国内自給が達成できるものである。公的機関が血液事業を行っている欧州、豪州の各国は献血血液でのHBIG国内自給を達成しているのに、一人日本だけが遅れている。かって世界のアルブミンの3分の1を日本一国で使用し、吸血鬼と非難されたことを思い起こし、真剣に取り組まねばならない。またHBIGの国内自給達成をモデルに抗破傷風人免疫グロブリンの国内自給に繋げることができる。(脇坂記)

シンポジウム4

抗HBs人免疫グロブリン製剤用原料血漿の確保状況

竹内次雄(一般社団法人日本血液製剤機構千歳工場)

はじめに

現在、日本国内で販売供給されている抗HBs人免疫グロブリン製剤(HBIG製剤)の製造は、国内4社(日赤、化血、ベネシス、日薬)で行われている。そのうち、製造に使用される原料血漿は、米国で集められた血漿が用いられており、国内の献血により集められたHBIG製剤用原料血漿は約3%(国内自給率)にも満たない。

日本血液製剤機構千歳工場(前日本赤十字社血漿分画センター)では、年間約200L(採血パック数では約1,000パック相当)の血漿を用いて、年間1ロット(1,000単位製剤で約500本)のHBIG製剤の製造を行っている。集められた原料血漿は、年間約500万人の献血者から全数スクリーニングにより行われているが、そのうち利用される血漿は約5千人に一人の割合に過ぎない。

平成23年度の日本国内でのHBIG製剤の供給数は、1,000IU製剤で約16,700本(約1,670万単位換算)であり、そのうち、肝移植時の再発抑制に使用さ

れている静注製剤が約8割以上を占めていた。

単位別では、母子感染防止に使用される200IU製剤は、152万単位換算(約9%)であり、HBIG製剤の9割以上が、針刺し事故防止と肝移植時の再発抑制に使用されていると思われる1,000単位製剤である。

献血由来 HBIG製剤用原料血漿の確保状況

千歳工場(前血漿分画センター)へのHBIG原料血漿の送付は、以前はPHA価10管以上の血漿が送られていた。生物学的製剤基準では、「酵素免疫測定法」による抗体価測定法が規定されており、千歳工場で再度EIAで試験を行い、EIA価=10IU/mL以上の血漿を用いてHBIG製剤の製造を行ってきた。2008年8月から、全国の血液センターでCL4800(CLEIA)による検査が開始され、送付基準としてHBs抗体価=20IU以上の血漿を千歳工場へ送付するようになった。

図1に、実際に千歳工場へ送付されたHBIG製

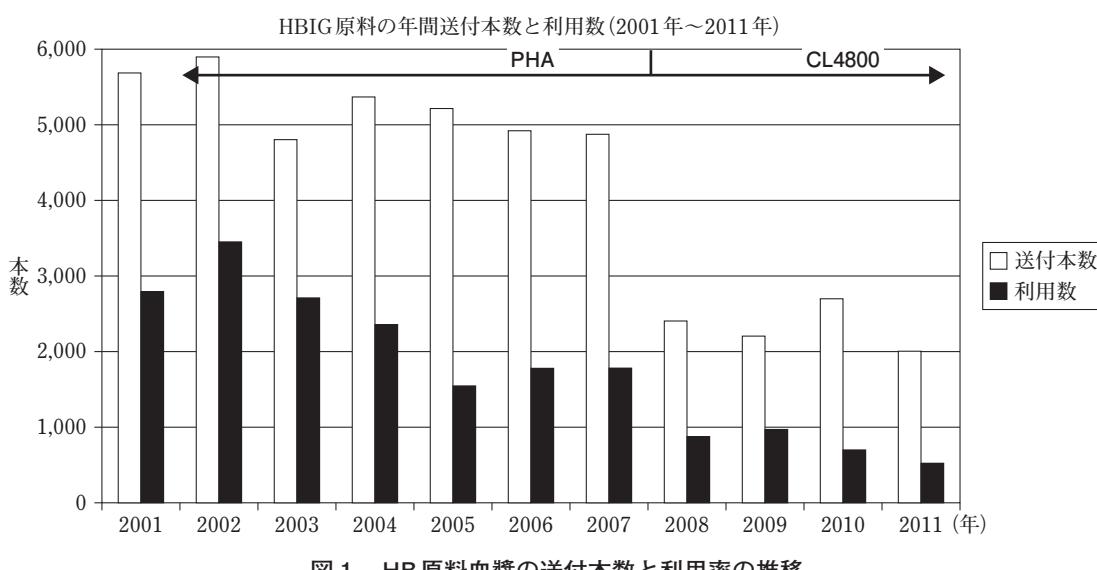


図1 HB原料血漿の送付本数と利用率の推移

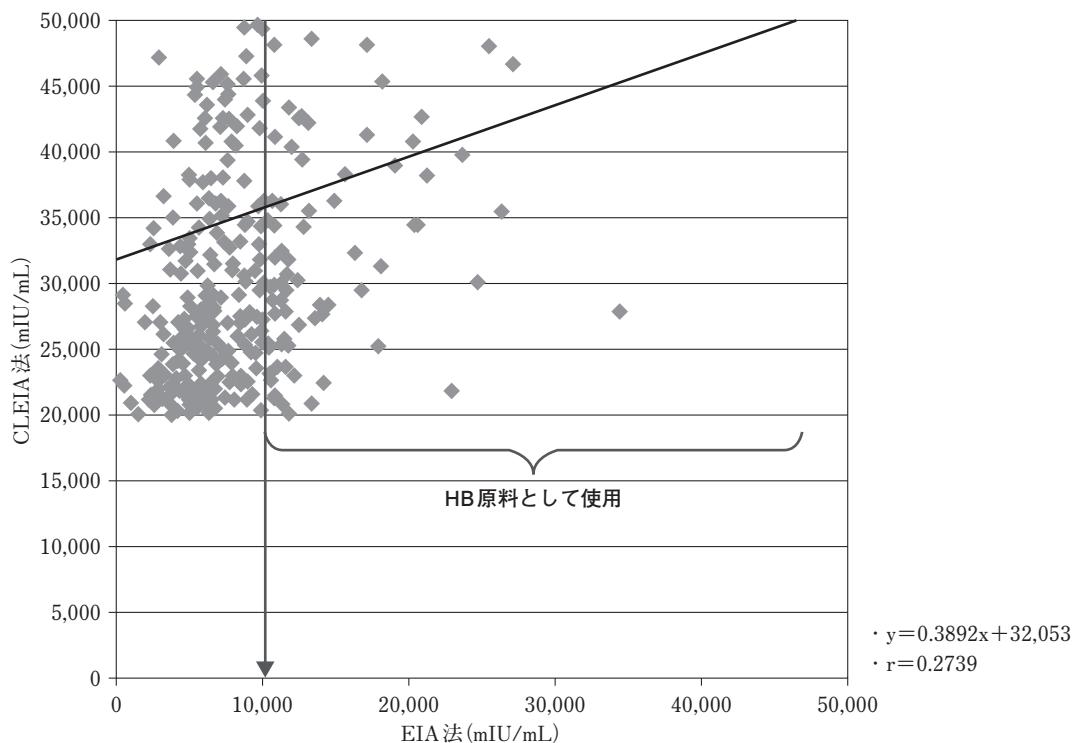


図2 HB原料血漿のEIA法(アキシム)とCLEIA法(CL4800)の相関($n=426$)

剤用原料血漿の送付状況を示す。血液センターでPHAでスクリーニングを行っていた時には、年間約5,000本から6,000本の原料血漿が送付されていたが、CL4800(CLEIA)による検査が開始された2008年以降は千歳工場へ送られる本数は、ほぼ半減した。

その原因として考えられるのが、スクリーニングで用いられているHBs抗体価の試験方法による乖離の問題である¹⁾。

図2に、HBs抗体価の高力価領域でのEIA(アキシムによる測定)とCLEIA(CL4800による測定)による抗体価の分布を示した。相関係数は、 $r=0.27$ と非常に低く、EIAとCLEIAの間では抗体価の相関が全くないため、血液センターでの測定データが利用できず、千歳工場でEIAにより再測定を行い、EIA価で10IU/mL以上の血漿をHBIG製剤用原料血漿として製造に使用してきた。HBIG原料血漿として血液センターから送られたCLEIA価20IU/mL以上のHB原料血漿の60~70%は、

EIA価では10IU/mL以下となり、一般原料へ転用されてきた。

新規HBIG製剤の開発の必要性について

現在、静注用HBIG製剤の国内シェアが約8割を占めている。静注用HBIG製剤を製造するためには、筋注用製剤の約3倍以上の高力価の血漿を確保しなければならない。

図3に、実際に製造に用いられたHBIG製剤用原料血漿549本の抗体価の分布を示す。抗体価の高い順に並べ、その抗体価と個々の血漿量から、プールした時のHB原料血漿の抗体価の推定を行った。筋注用製剤(15%タンパク濃度)の製造を行うには、プール時に25IU/mLの抗体価が必要である。静注用製剤(5%タンパク濃度)の製造を行うためには、タンパク濃度が1/3のため、プール時には筋注用製剤と比較して、3倍高い75IU/mL以上の抗体価が必要になる。静注用製剤として利用可能な血漿は、グラフから分かるように、現在集

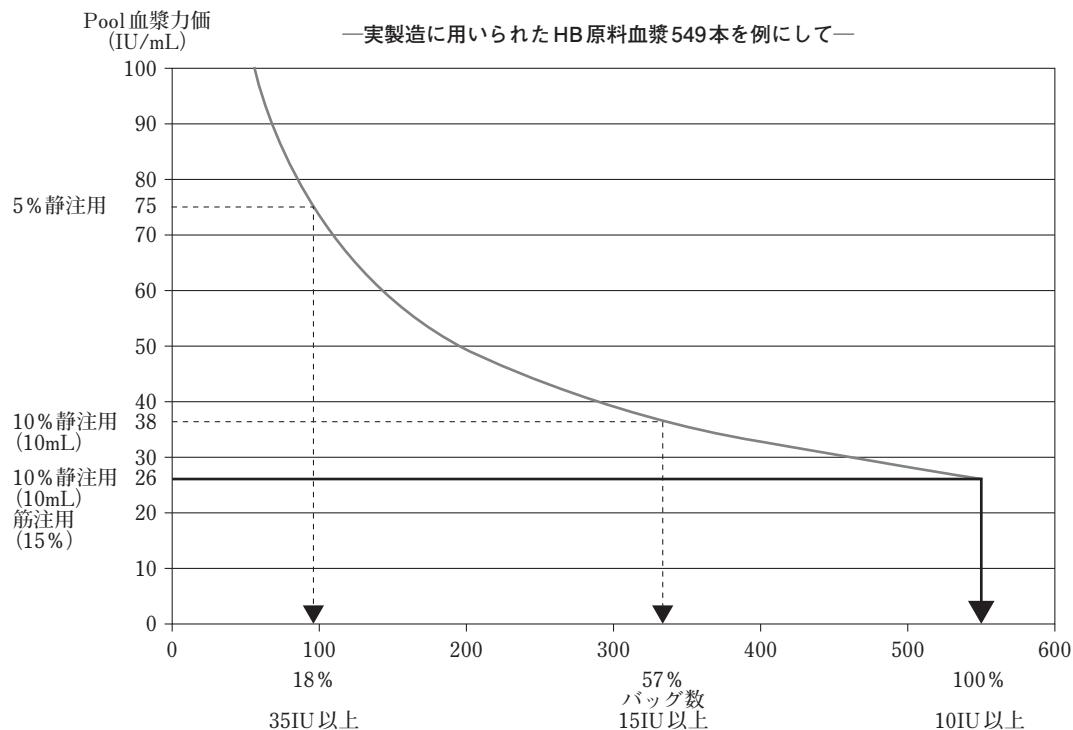


図3 HBIG原料血漿のプール時の抗体価

められている原料血漿の約2割程度にしかならず、如何にして高力価の血漿を集めることができるか、静注用HBIG製剤を製造するための大きな課題となっている。

千歳工場では、平成24年8月8日付で、国内で初めて10%静注用製剤の製造承認を取得した。10%製剤で静注用HBIG製剤を製造した場合は、5%静注製剤と比較して、約半分の抗体価で製造が可能となるが、それでも、現在収集されている約6割程度の血漿が利用できるに過ぎない。

そこで、貴重なHBIG製剤用の有効利用を考えた場合、10%製剤で10mL容量(100IU/mLの規格、1,000単位製剤)の製剤であれば、今の筋注用製剤と同じ基準で静注用製剤が製造可能となる。10mLの容量であれば、現在の規格の約2倍の投与量で済み、患者の負担も軽減でき、肝移植患者への大量投与の問題もクリアできると考える。何よりも、

献血による血漿の有効利用が可能となる(図3参照)。

今後の国内自給に向けて

国内献血者のスクリーニングにより原料血漿を確保するには限界がある。しかし、献血者の中にも高力価の抗体保有者がいるため、貴重な献血血漿の有効利用を図るために、ドナー登録等により献血者呼び出しの対応ができないか、日赤本社でも検討が進められている。

また、試験方法により、HBs抗体価に大きな乖離があり、スクリーニングを行う上でも大きな問題となっており、国や試薬メーカーを含めた検討が早期に進むことを期待したい。

さらに、今後、国内自給を進めて行くためには、貴重な献血血漿を有効利用できる、新たな10%-HBIG製剤の開発が必要である。

文 献

- 植木英敏、他：高力価域における各種抗HBs抗体

シンポジウム4

HBIGの国内自給に向けた国の取り組みについて

笠松淳也(厚生労働省血液対策課)

わが国においては、「血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保等に関する法律」(血液法)の基本理念において、血液製剤は、国内自給による確保を基本とする旨が明記されている(図1)。また、血液法第9条第3項に基づき策定された基本方針において、アルブミン製剤および免疫グロブリン製剤等の血液製剤についても、平成25年を目途に国内自給の達成を目指すものとされており、HBIGを始めとする特殊免疫グロブリンについては、国内自給の方策を具体的に検討していく必要があるとされている。

これに対して、現状では、免疫グロブリン製剤やフィブリノゲン製剤等ではほぼ国内自給が達成されているものの、アルブミン製剤の国内自給率は58.7%、遺伝子組み換え製剤を含む血液凝固第VIII因子製剤のそれは22.9%であるなど、国内自給

を達成できていないものがある(図2)。HBIGの国内自給率は2.0%にとどまっているが、国内自給率が5%未満の6製剤のうち、HBIGを含む3製剤については、国内で抗体価の高い献血者の血漿確保が容易でないために国内自給率が低い、と評価されている(図3:なお6製剤のうちHBIGを除く5製剤についてはすべて海外からの輸入に頼っている)。

このような背景から、「血漿分画製剤の供給のあり方に関する検討会」の最終報告書(平成24年2月)では、①HBIGなどの特殊免疫グロブリンの国内自給化の取り組みについて、日本赤十字社を中心となりできる限りの努力をすべきこと、②原料血漿の確保策の実現性を勘案しながら、HBIG製剤の国内自給を進めるべきこと、③国においてもガイドラインを策定するなど必要な取り組みを行

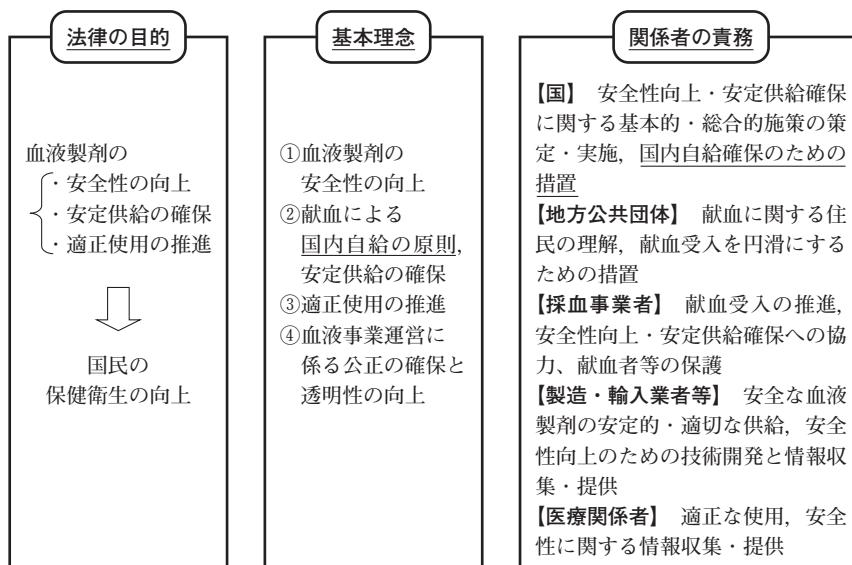


図1 安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律(血液法)の概要(平成15年7月施行)

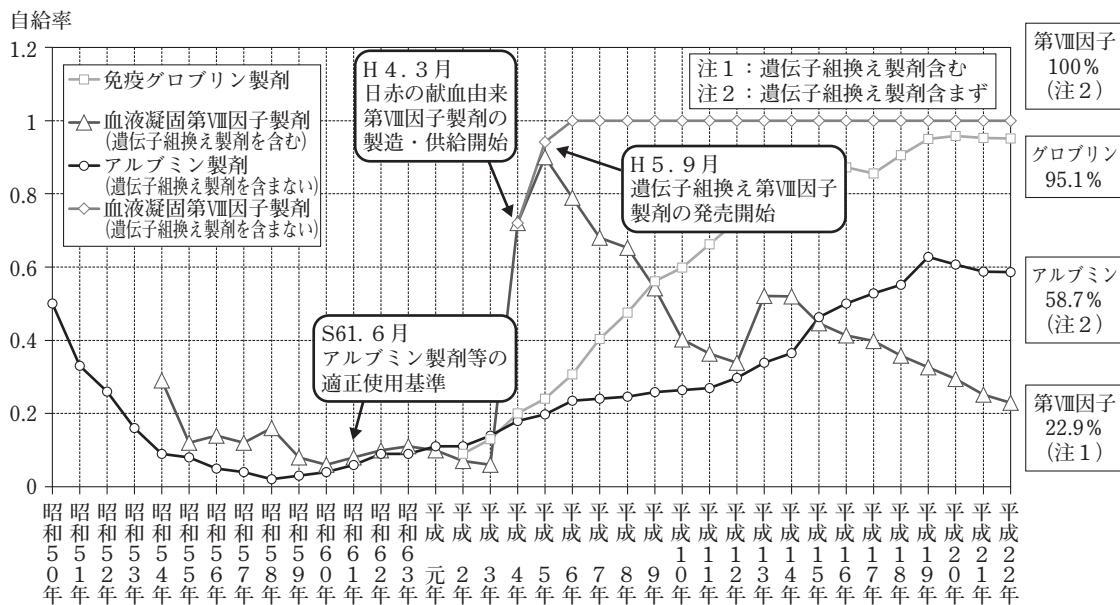


図2 血漿分画製剤の自給率の推移(暦年：供給量ベース)

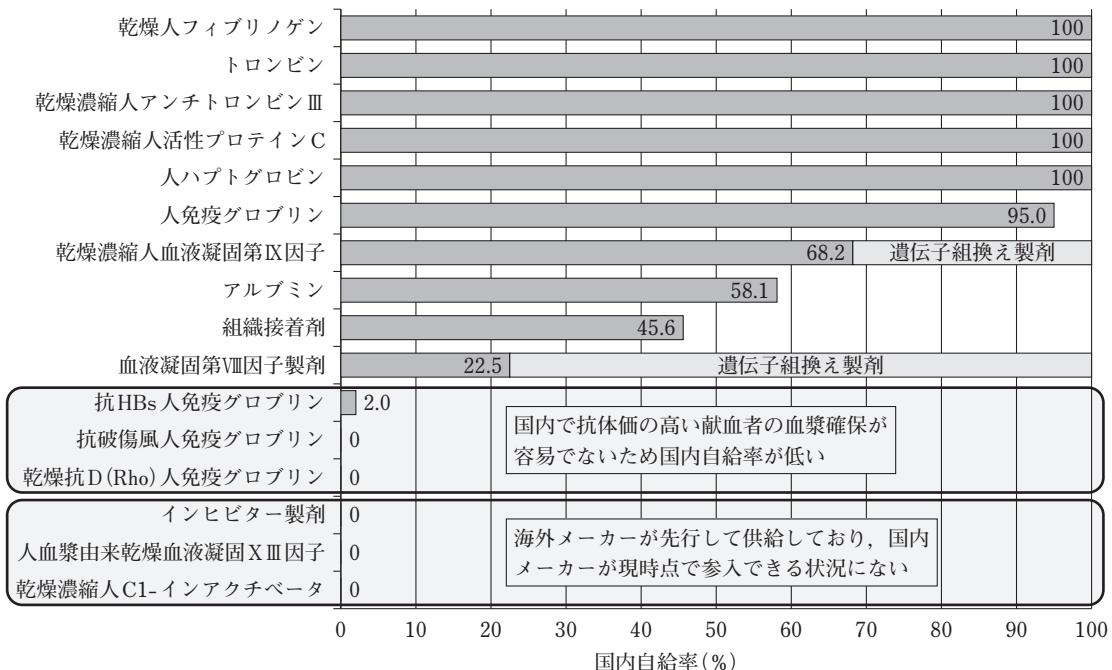


図3 各血漿分画製剤の国内自給率の状況(平成22年度)

すべきこと、について提言があった。

HBIGの国内自給に向けた取り組みについては、まず、厚生労働科学研究（「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」）において、免疫を保有している割合が高いとされている医療従事者等に対して、追加ワクチンを接種することによりHBIGの原料血漿を確保する方策（ワクチン接種プログラム）のfeasibilityに関する調査研究が行われた。本研究により、原料血漿を確保するための効果的・効率的な対象・方法が明らかにされ、その結果をもとにワクチン接種プログラムのガイドライン案が策定された。

平成24年度からは、ワクチン接種プログラムに

関する日本赤十字社に対する国の補助事業として、「特殊製剤国内自給向上対策事業」が開始された。本事業は、上記厚生労働科学研究の成果として得られた「ガイドライン」（研究成果であるガイドライン案が平成24年5月の血液事業部会 運営委員会により了承された）を踏まえて、B型肝炎ワクチン接種のプログラムを実施し、HBIGの自給率の向上を目指すものである（図4）。

今後は、日本赤十字社が中心となり、国内自給を推進していくこととなるが、厚生労働省としても、日本赤十字社が実施する医療機関に対する協力要請の支援等、HBIGの国内自給に向けて積極的に取り組んでまいりたい。

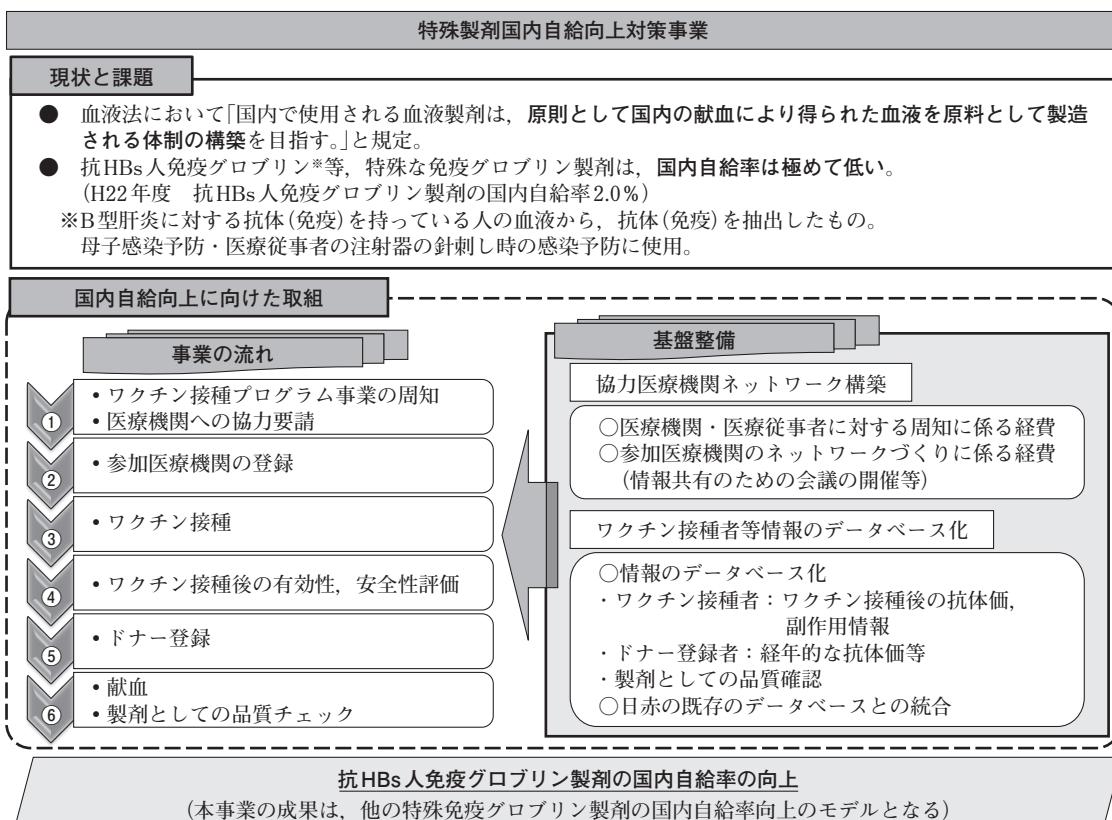


図4 特殊製剤国内自給向上対策事業

シンポジウム4

HBIG製剤の国内自給を目指したHBワクチンプロジェクト

八橋 弘¹⁾, 矢野博久²⁾, 石井博之³⁾, 脇坂明美⁴⁾, 鈴木 光⁵⁾, 松崎浩史⁶⁾
(国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター¹⁾, 久留米大学医学部病理学教室²⁾,
日本赤十字社血液事業本部³⁾, 日本赤十字社血液分画センター⁴⁾,
日本赤十字社中央血液研究所⁵⁾, 東京都赤十字血液センター⁶⁾)

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、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、とくに、特殊免疫グロブリン製剤については、「国内自給の方策を具体的に検討していく必要がある」と並びに「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」ことが示されている。

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種は原料血漿のすべ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。日本赤十字社では全献血者を対象にHBs抗体価を測定し、うち原料血漿基準を満たす高力価の血漿を選別する方法が採られているが、この受動的収集方法では限界があり、国内自給率は3%にも満たない。今後、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、能動的収集法を樹立する必要がある。

能動的血漿収集法の一つに、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いただ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法: 10,000mIU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えると期待されるが、これまでこの種の成績は報告されていない。

本研究では、HBワクチン既投与者を対象として、HBワクチンの追加投与をおこない、投与前後のHBs抗体価を評価することで、HBIG原料血漿収集の国内自給を目指した能動的血漿収集法の基礎的検討データを作成することを目的とする。

なお、本研究は、平成22年度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(課題番号): 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)の中で実施した。

方 法

本プロジェクトの主旨に賛同したHBs抗体価3mIU/mL以上を示した当院の468名の医療職員(平均年齢33.6歳: 21—63歳、看護師、検査技師、医師)が対象である。HBワクチン10μgを投与し、投与前後のHBs抗体価を測定した。なおHBIGの原料血漿基準の高力価HBs抗体価は1万mIU/mL以上であることから、1万mIU/mL以上のHBs抗体価を示した対象の特徴を検討した。なお本研究計画は院内倫理委員会の承認を得て、書面にて本研究参加の同意を取得できた者を対象として実施した。

結 果

HBワクチン投与前後の468名でのHBs抗体価は、算術平均では $380.9 \pm 1319.9\text{mIU/mL}$ から $12,227.8 \pm 17,951.9\text{mIU/mL}$ に、幾何平均では $1.985 \pm 0.665\text{mIU/mL}$ から $3.708 \pm 0.669\text{mIU/mL}$ と共に有

意に上昇した。 $(P < 0.0001)$ 。

投与前の時点からHBs抗体価1万mIU/mL以上を示した者は468名中2名(0.4%)だけであったが、HBワクチン投与後は164名(35%)へと増加した(表1)。

HBワクチン1回投与で、HBs抗体価(AxSYM EIA法)10,000mIU以上を示した者の特徴を、性別、年齢別、投与前のHBs抗体価別、HBc抗体別に検討したところ、その特徴は、以下の3点であった。

1. 若年であること(長崎医療センターデータ:30歳未満:42.3% vs 50歳以上:12.5%) (図1)
2. 投与前のHBs抗体価が100mIU以上であること。(長崎医療センターデータ:HBs抗体価100mIU未満:22.5% vs 100mIU以上:48.2%) (図2)
3. HBc抗体陰性であること。(長崎医療センターデータ:HBc抗体陰性者:36.8% vs 陽性者12.1%)

考 察

欧洲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、わが国では初めての試みである本プロジェクトの妥当性、実現性をパイロット的に検討し、十分実現可能であることを示した。現状のままではHBIG製剤の国内自給は不可能に近く、今後も輸入血漿に依存せざるをえない。HBIG製剤国内自給の実現のためには、医療従事者を中心とするボランティアにより本プロジェクトを実施する必要がある。

なお2010年1月から9月末までの期間、献血所に行った者 36名/386名(9.3%)であった。

結 論

本プロジェクトの妥当性、実現性をパイロット的に検討し、十分実現可能であることを明らかにした。

表1 HBワクチン投与前後のHBs抗体価(AxSYM EIA)の分布(N=468)

HBs抗体価	投与前		投与後1カ月目	
	長崎	久留米	長崎	久留米
2.0-9.9	27 (5.8%)		0	
10-99.9	213 (45.5%)		6 (1.3%)	
100-999.9	196 (41.9%)		66 (14.1%)	
1,000-9,999.9	30 (6.4%)		232 (49.6%)	
10,000-99,999.9	2 (0.4%)		160 (34.1%)	
100,000-	0		4 (0.9%)	
	468 (100%)		468 (100%)	

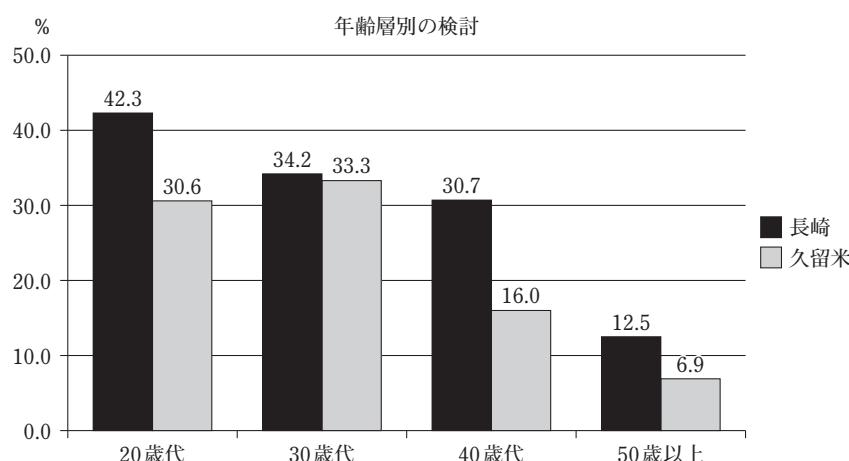


図1 HBワクチン投与後高力価(1万mIU以上)のHBs抗体価獲得者の頻度

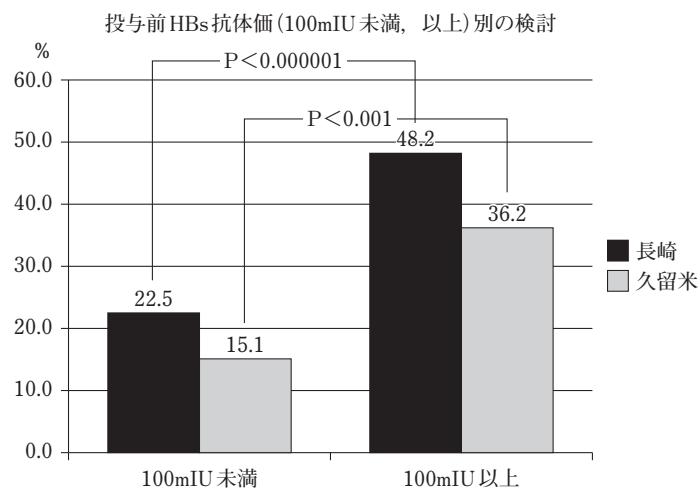


図2 HBワクチン投与後高力価(1万mIU以上)のHBs抗体価獲得者の頻度

シンポジウム4

原料血漿確保のためのB型肝炎ワクチン接種プログラムに関する ガイドライン案について

石井博之(一般社団法人日本血液製剤機構(前日本赤十字社血液事業本部))

厚生労働科学研究・八橋班における検討により、合理的かつ効果的にB型肝炎ワクチン(以下「ワクチン」)を接種する対象者の基準についての知見が得られたところである。しかしながら、今後の事業展開にあたっては、国内において多くのワクチ

ン接種者を確保し、抗体価基準を満たす献血登録者の協力の下に運用するプログラム(以下「本プログラム」)を実施することが必要であり、また、本方策の適切な運用を図るためにには国によるガイドライン(以下「GL」)策定が望まれることが国の検討会において提言されているところである(図1)。これらを踏まえ、八橋班では、GL策定の指標となるべく、班研究の2年間の成果に基づくGL案を作成した(<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002gc7u-att/2r9852000002gcnt.pdf>)。

GL案は、本プログラムの趣旨を示した本文5頁と添付資料6頁で構成されている。本文は、医療技術的に適切可能な基本ストラテジーとパイロット的運用手順概要で構成し、添付資料には、ワクチン接種ドナーに対する協力依頼文書、説明資材および同意書等の例を掲げている。なお、GL案構築あたっては、まず基本ストラテジー7項目を立案し(図2)、これに基づき運用手順を定めた(図3)。

事業展開にあたっての対応
・政策的指標
・手順書等策定の指針
国の検討会提言等への対応(国としてのGL策定)
・H19：血漿分画製剤の製造体制の在り方に関する検討会
・H24：血漿分画製剤の供給のあり方に関する検討会

図1 厚労科学研究八橋班ガイドライン案作成の目的

実施主体	日赤が実施主体、国の強力な支援
医療関係施設の役割	HBワクチンプロジェクトに対する理解と協力
ワクチン(追加)接種候補者の選定	献血時スクリーニング検査結果を基にHBs抗体保有献血者【HBs抗体100mIU/mL以上かつHB c抗体陰性】を抽出し、40歳以下の者をワクチン追加接種候補者として選定
候補者への説明と同意	ワクチン(追加)接種候補者に対するHBワクチンプロジェクトの説明、理解と同意
高価値抗体保有者への協力依頼	年2回以上の血漿成分献血の協力依頼
段階的自給率向上	暫次、協力医療機関施設数を増やし、段階的に自給率の向上を図る
製品戦略	平成27年度を目指して筋注用製剤を、平成30年度を目指して静注用製剤の国内自給達成を目指す

図2 ガイドライン案の基本ストラテジ

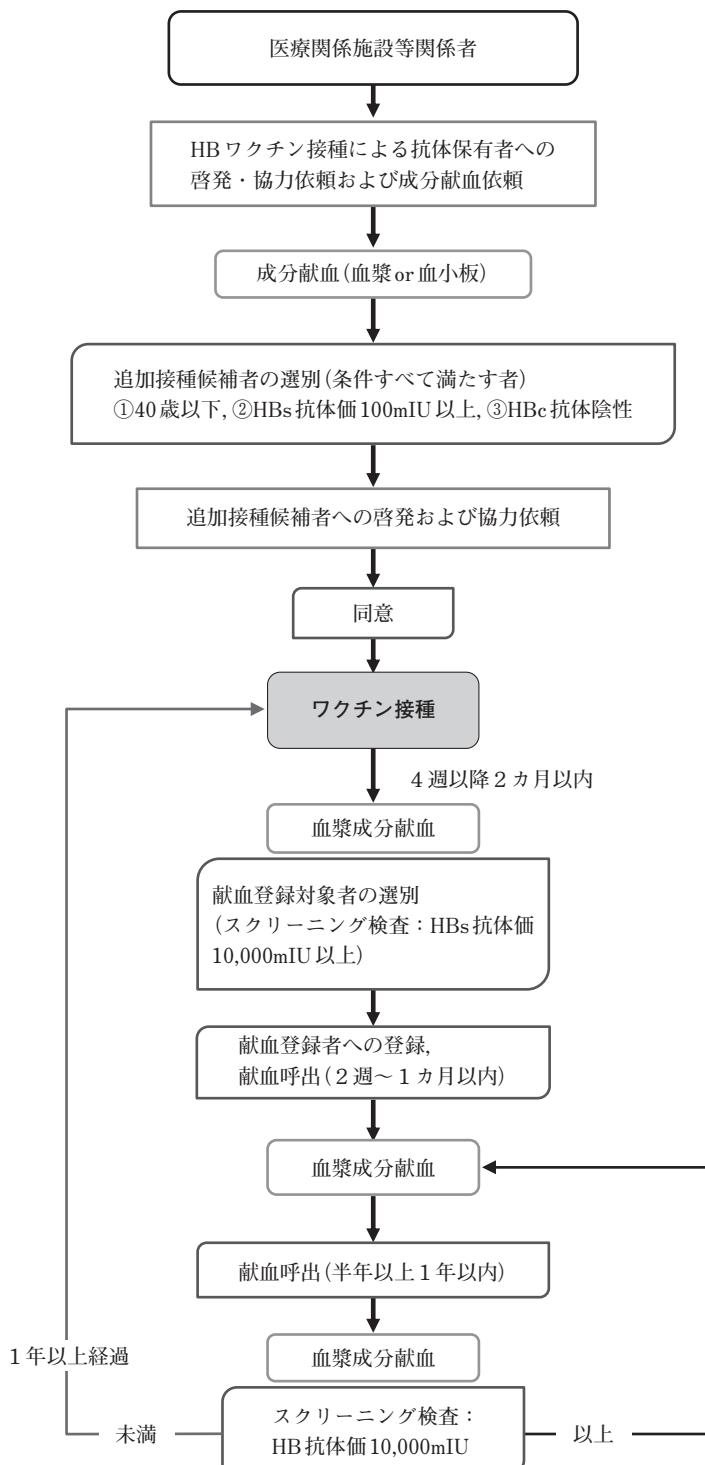


図3 ガイドライン案における運用手順概要フロー

GL案で示した本プログラムの概要は次のとおりである。(1) 国の強力な支援の下、日本赤十字社が実施主体となる。(2) ワクチン接種機会の多い医療関係者を母集団として積極的な協力を仰ぎ、八橋班研究成果に基づく条件下(40歳以下でHBs抗体価100mIU以上かつHBc抗体陰性)にてワクチン接種候補者を献血と絡め段階的に抽出し、多数の本プログラム登録者集団を形成する。(3) 献血については、種類、頻度および機会を定め、効果的かつ合理的な条件を設定した。(4) 登録者の抗体価低下によるワクチン再接種の機会を定めた。

本プログラムの実施によるワクチン接種者およ

び登録者確保の想定イメージは図4のとおりであるが、平成30年度の国内自給達成を考慮した場合、段階的に協力医療関係施設および協力者を漸次増加させて行くこととしつつもワクチン新規接種者は年平均1万人程度が必要であり、新規登録者については年平均3千人以上の確保が必要となる。

なお、製剤ごと毎の自給化については、筋注用はH27年度を目途に、静注用はH30年度を目標とした。

結びとして、本GL案を基にした今後の取り組みについては、試行実施によりGL案が標準化され、国による確定GL策定の後、日本赤十字社の手順による運用が実施されることを期待したい。

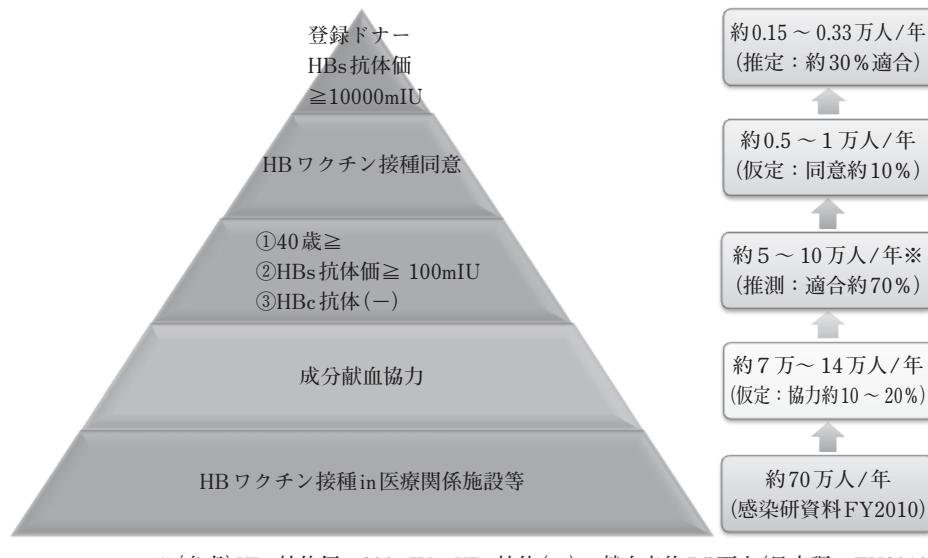


図4 HBワクチンプログラム登録者確保数想定

シンポジウム4

HBIG原料血漿確保対策とインフォームドコンセント

松崎浩史(日本赤十字社血液事業本部、東京都赤十字血液センター)

HBウイルス(HBV)表面はHBs抗原で覆われている。そのHBs抗原に対する抗体であるHBs抗体(sAb)には感染防御の機能があり、sAbの医薬品である抗HBs人免疫グロブリン(HBIG)には、①HBVキャリアの母親から生まれた赤ちゃんへの母子感染予防、②医療事者のHBV汚染事故後の肝炎発症予防、③HBV感染のある患者またはドナーの肝移植後の肝炎発症予防の効能がある。しかしながらこのHBIGの自給率は僅かに2%であり、他の特殊免疫グロブリンである抗破傷風人免疫グロブリン、抗D人免疫グロブリンの2剤は自給率0%である(表1)。

2011年厚生労働省は特殊免疫グロブリンの自給率向上に向けた対策を掲げ(図1)、僅かでも自給されているHBIGについて、ワクチン接種による原料血漿確保を他の2つの特殊免疫グロブリンに先駆けて推進することを企画、2011年(平成23年)10月19日の第7回血漿分画製剤の供給のあり方に関する検討会で了承された¹⁾。基礎的研究として長崎医療センター八橋弘先生ら国立病院機構の研究班が、抗HBs抗体を持つ病院職員に追加ワクチン接種を行った場合の抗体価の推移について検討が行われている²⁾。2012年には八橋研究班により抗HBs人免疫グロブリン製剤の国内自給に係る原料血漿収集のためのB型肝炎ワクチン接種プログラムに関するガイドライン案が策定され、血

液センターは原料血漿確保の一翼を担うこととなつた²⁾。それを受け2012年4月には血液事業本部に特殊製剤国内自給向上プロジェクトが立ち上がり、HBIG原料血漿確保について検討が進められている。

HBIG原料血漿確保はsAb抗体価の高い献血者の協力を得るところから始まる(図2)。それはHBV既感染者への対策(既感染者プログラム)と未感染者への対策(ワクチン接種プログラム)に分けられ、既感染者プログラムは、HBc抗体(cAb)1以上、sAb高値の献血者に原料血漿成分献血のリピーターになっていただく複数回献血の推進である。既感染者プログラムの推進にあたり、献血者のリストを作成し、sAb抗体価等の管理を行うことはワクチン接種プログラム実施に利用できる手法となる。平成23年度に献血に来場されたcAb陽性者は延べ254,447件で、原料血漿送付基準CLEIA 20 IU/mL以上であった献血者は2,257件(0.9%)であった(表1)。既感染者プログラムは2012年1月から、東京都センターで、同年7月からは関東甲信越ブロックセンターで既感染者マニュアル、献血者管理表などの検証が進行中で、2013年1月中に全国実施を目指している。

ワクチン接種プログラムは、まざとのような方にワクチンを接種するかを決めなくてはならない。平成23年度の献血者のうちcAb1未満、sAb 0.01

表1 特殊血漿分画製剤の自給率

製品	規格	供給量	自給率(%)
抗HBs人免疫グロブリン	1,000単位(瓶)	13,451	2.1
抗破傷風人免疫グロブリン	250単位(瓶)	61,288	0.0
抗D(Rho)人免疫グロブリン	1,000倍(瓶)	8,703	0.0
C-1 インアクチベーター	(瓶)	1,190	0.0
インヒビター製剤	(人)	15,512	0.0
XIII因子製剤	(瓶)	91,356	0.0
組織接着剤	(cm ²)	8,576,518	45.1

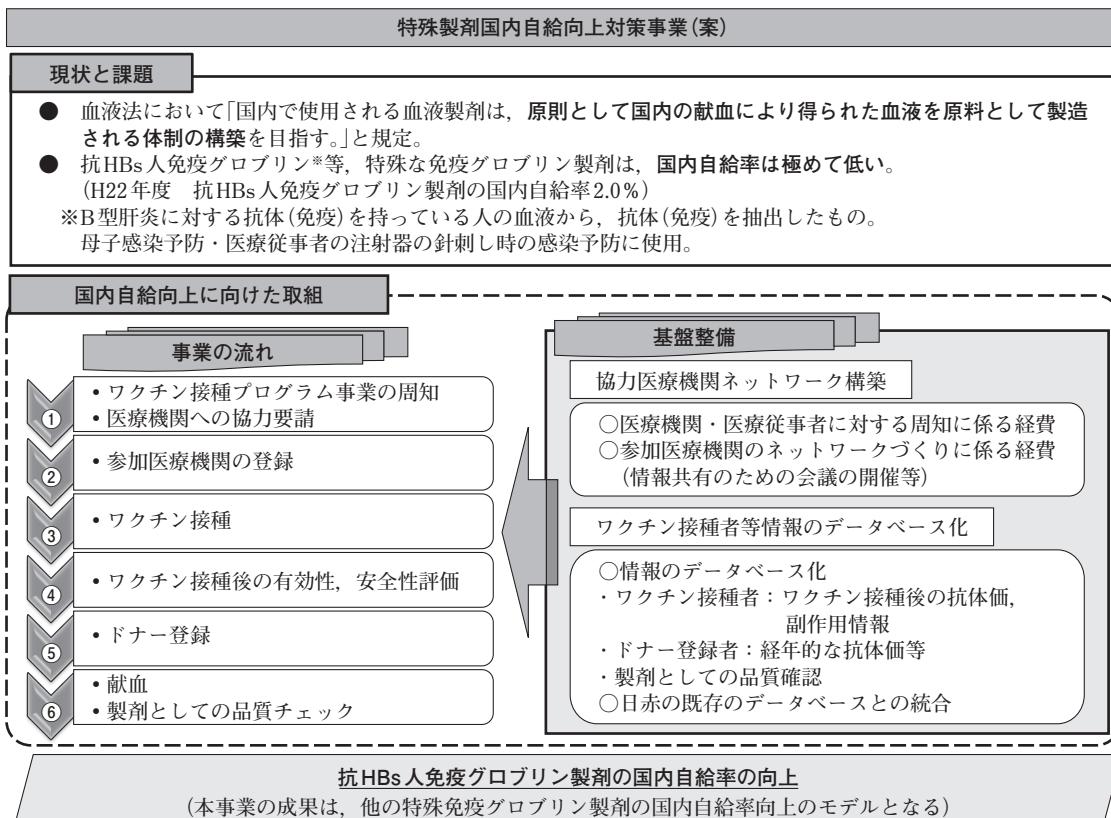


図1 特殊製剤国内自給向上対策事業(案) 厚生労働省

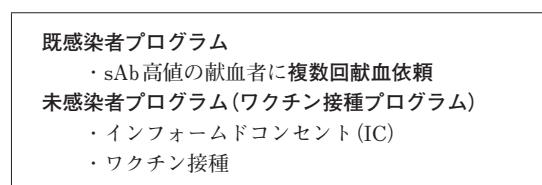


図2 HBIG原料血漿確保対策

IU/mL以上の件数は347,716件であった(表2)。これらの献血者は既にワクチン接種を職場(主に医療機関であろう)で受け、献血に来られた方々である。その中で、sAb抗体価が20IU/mL(CLEIA)を越えていたのは405件で、実献血者数として285人であった。これらの方は追加ワクチン接種でも高い抗体産生を示す可能性があり、このような方に追加ワクチン接種をお願いするのがよいと思わ

れる。ワクチン接種についてはガイドラインや国の計画では医療機関との連携が謳われている。もちろん、初回ワクチン接種は医療機関で行われるので、それらの方を献血に誘導して頂き、高いsAb抗体価を有する方に今後HBIG原料血漿確保に協力いただけるよう依頼し、ワクチン接種のインフォームドコンセント(IC)を行い、ワクチン接種をするという手順がよいと思われる(図3)。

表2 平成23年度 献血者のsAb分布

sAb (IU/mL)	未感染者件数(cAb1未満)	既感染者件数(cAb1以上)
0.01未満	—	17,070
0.01～0.2	227,458	59,850
0.2～2	107,417	134,249
2～20	12,436	41,021
20以上	405	2,257
計	347,716	254,447

対象：①cAb陰性、②sAb高値の履歴を持つ献血者

方法：HBワクチンの接種と献血依頼

- 1. ワクチン接種の同意(IC)
 2. ワクチン接種 既感染者プログラム
 3. 献血受入れ, sAb検査など
 4. 献血依頼, ドナー登録, 検査値(sAb抗体価)などの管理
 5. sAb抗体価が下がればそのお知らせ
 6. 再ワクチン接種の依頼

図3 HBワクチン接種プログラム(案)

HBワクチンはワクチンの中でも安全性の高いワクチンとされている。しかし、ガイドラインにも記載されているように、健康被害の有無の情報集積と保険への加入が必要である²⁾。ワクチン接種による原料血漿確保にはこれまでの血液事業にはなかった献血者への「医療的介入」を要する。その手順は臍帯血バンクなどの移植関連事業に近い。ICの取得、ワクチン接種、献血者の管理、安全への配慮を適切に行わなければならない。

特殊免疫グロブリンの原料血漿確保は、ほとんどの原料を輸入に頼っている。献血者にはこれま

でないリスクを負っていただくことになるかもしれない。しかし、このようなリスクや労力を避けて今後も輸入によって原料血漿を買い求めるることは、わが国の輸血医療に好ましい姿とは言い難い。特殊免疫グロブリンの自給率向上のためには、わが国の献血者に献血だけでなくワクチン接種も含めたお願いをしなければならない。私たち関係者が現状を理解し、その解決のために献血者に心からのお願いと敬意で接し、目的を達成する努力を始めなくてはならない。

文 献

- 1) 第7回血漿分画製剤の供給のあり方に関する検討会、2011年9月28日議事録、<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001tucl.html> (2012年11月現在)
- 2) 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、平成22年度～23年度 総括研究報告書、研究者代表八橋弘、厚生労働省科学研究費補助金、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、平成24(2012)年3月