

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

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」（以下、血液法）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す。」こととし、特に、特殊免疫グロブリン製剤については、「特殊免疫グロブリン製剤等多くを輸入に依存している製剤については、国内自給の方策を具体的に検討していく必要がある。」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、特殊免疫グロブリン製剤の一つである抗 HBs 人免疫グロブリン製剤（以下、HBIG）のごく一部は国内献血血漿を原料に製造されているが、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たものである。この受動的収集方法では限界があり、HBIG の自給に必要な原料血漿量を国内献血により確保するのは困難で、より積極的かつ能動的な収集法を考慮する必要がある。その一つとして、諸外国の例に倣い B 型肝炎ワクチン（以下、HB ワクチン）接種により抗体産生を促した献血者から血漿を集めることが考えられる。

これまで、厚生労働科学研究結果（医薬品・医療機器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」（八橋班）、平成 22～23 年度実施）から、HB ワクチン接種により現在 HBs 抗体を保有している者（以下、ワクチン接種既往者）を対象に HB ワクチンを追加接種した場合、効率よく高力価抗 HBs 抗体産生者を見出し得ることが明らかにされている。

本ガイドライン案は、HBIG の原料血漿収集の目的と意義を理解し、無償かつ自発的に血漿提供者となることに同意したワクチン接種既往者へ HB ワクチンを追加接種し、抗体価の高い血漿を提供（以下、本プログラム）いただくための、倫理的かつ医療技術的に適切な戦略及び手順概要を定めたものである。

2. 本プログラムの基本戦略

- ① 本プログラムは、「血液製剤は、国内自給が確保されることを基本とする」血液法の基本理念にのっとり、「基本的かつ総合的な施策を策定し、実施しなければなら

- い。」責務を負う国の国庫補助事業として、日本赤十字社が実施主体となり行う。
- ② 日本赤十字社は国と共に、予め、医療機関等の関係機関（以下、医療関係施設）へ本プログラム事業の啓発と献血への協力の依頼を行う。（下記項目3参照）
 - ③ 日本赤十字社血液センターは、献血時のスクリーニング検査結果を活用し、HBs 抗体保有献血者【HBs抗体 100mIU/mL 以上でかつ HBc抗体陰性】を抽出し、40歳以下の者を HB ワクチン追加接種候補者とする。（下記項目4参照）
 - ④ 日本赤十字社および協力医療関係施設は、上記③の HB ワクチン追加接種候補者への具体的な説明により協力依頼を行い、本プログラムを実施する。（下記項目5、6参照）
 - ⑤ 本プログラムによる高力価抗体保有該当者に対して、年2回以上の血漿成分献血の協力を依頼する。（下記項目7参照）
 - ⑥ 現在の HBIG の自給率は 3%以下であることから、暫次委託する施設数を増やし、段階的に自給率の向上を図ることとする。
 - ⑦ 平成 27 年度を目途に「母子感染による新生児の B 型肝炎予防、および HBs 抗原陽性血液の汚染事故後の B 型肝炎発症予防」に使われる筋注用製剤を、平成 30 年度を目途に「HBs 抗原陽性のレシピエント、あるいは HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおける B 型肝炎発症抑制」に使われる静注用製剤の国内自給達成を目指す。

3. 医療関係施設等への啓発及び協力依頼

医療関係施設の従事者または学生の多くは、就労または臨床実習開始時に HB ワクチンを接種している。これらの人は HBIG の必要性についても理解が深い。日本赤十字社は国と共に、医療関係施設に、HBIG の国内自給の現状と HBIG 用原料血漿収集の必要性について、文書等により説明し本プログラムへの理解と協力を求める。

本プログラムへの協力に賛同していただいた施設の長もしくはその権能を委譲された者は、自らが管轄する医療関係施設従事者等で、既に B 型肝炎ウイルスの針刺し事故等による感染予防のために B 型肝炎ワクチンを接種している 40 歳以下の者（接種回数は問わず）に対して、血液法の趣旨、HBIG 国内自給の現状と HBIG 原料血漿収集の必要性を説明し（参考：別紙 3、別紙 5）、成分献血（血漿・血小板の何れか）を促す（別紙 1）。

4. HB ワクチン追加接種者の要件と必要人数

これまでの厚生労働科学研究（八橋班）の結果から、抗 HBs 抗体価が 100mIU/mL 以上で、且つ HBc 抗体陰性の者に HB ワクチンを追加接種すると HBIG 原料血漿基準を満たす高力価の HBs 抗体が効率的に産生されることが分かっている。とりわけ 40 歳

以下では免疫応答性が優れている。したがって、HB ワクチン追加接種候補者は、次の条件を全て満たす者とする。

①40歳以下、②抗 HBs 抗体 100mIU/mL 以上、③HBc抗体陰性

なお、2010 年度の献血データでは、HBs抗体 200mIU/mL 以上かつ HBc抗体陰性 (C.O.I<1) の献血者は約 7.5 万人で、その多くは HB ワクチン接種既往のある医療従事者であると予想される。

また、平成 22 年度の HBIG 使用実績を基に HBIG 国内自給のための原料血漿量を確保するために必要な HB ワクチン接種を受ける対象者数は、数万人と試算される。但し、将来需要が変化する、あるいは新たな HBIG が開発された場合には血漿提供者数を適宜変更することもありうる。

5. 献血者の中からのワクチン追加接種候補者の選別等

- ① 日本赤十字社血液センター（以下、血液センター）は献血者の中から HB ワクチン追加接種候補者【(40歳以下、かつ、HBs抗体 100mIU/mL 以上、かつ、HBc抗体陰性(C.O.I<1)】を抽出し、文書にて HBIG の国内自給の状況、原料血漿収集のための HB ワクチン追加接種の目的と意義を説明し、血液センターへの連絡を依頼する(別紙 2)。
- ② 連絡のあった献血者に血液センター等への来所を依頼し、医師が HBIG の国内自給の状況、原料血漿収集のための HB ワクチン再接種の必要性と意義、プログラムの具体的な内容を説明し(インフォームドコンセント、(別紙 3))、本プログラムへの参加協力を求める。
- ③ 協力する意向の献血者について書面にて同意を確認し、同意が得られた献血者をワクチン追加接種対象者とする。なお、同意書には下記の項目が記されており(別紙 4)、3通綴りにして、本人、献血する血液センターが各1通保管し、残る1通はHB ワクチン接種施設への提出用とする。
 - 1) HBIG の国内自給に必要な原料血漿収集のための B 型肝炎ワクチン接種に関して十分な説明を受け、その意義目的を理解したこと
 - 2) HB ワクチンの追加接種を承諾すること(B 型肝炎ワクチン接種による副作用が生じうることを含む)
 - 3) 追加接種後は4週間から2カ月以内に日本赤十字社血液センターにて血漿成分献血をすること
 - 4) 十分な抗 HBs 抗体の上昇が確認された場合には血液センターに HBIG ドナーとして登録し、献血に協力すること
 - 5) HBs 抗体価が下がった際には前回接種より 1 年以降に再度 HB ワクチン接種を受け、継続的に抗 HBs 人免疫グロブリン製剤の国内自給へ協力すること

と

- 6) HB ワクチン接種にかかる経費(当該ワクチン、注射・診療諸費用)は全て無料であること
- 7) HB ワクチン接種および採血に起因する健康被害が発生した場合には、補償が受けられること
- 8) 献血は自発的、無償で行われ、謝礼はないこと
- ④ 同意が得られた献血者について、健康保持の観点から、前回 HB ワクチン接種から1年以上経ち、HBs 抗体価が HBIG 原料血漿基準(10,000mIU/mL)未満であることを確認し、下記項目6に従い追加接種の手続きを進める。

6. HB ワクチンの追加接種

HB ワクチンの追加接種は、血液センターもしくは血液センターの依頼の下で協力する契約医療関係施設にて行う。

- ① 血液センターで HB ワクチン追加接種を行う場合は、前記項目5④の HB ワクチン追加接種対象者と調整し、指定場所(献血ルーム等)および指定日時を設定する。
- ② 契約医療関係施設で HB ワクチン追加接種を行う場合は、血液センターは前記項目5④の対象者と施設と調整し、追加接種する施設および日時を設定する。(要 施設宛送付;連絡書、費用請求様式等)
- ③ 追加接種に用いる HB ワクチンは、日本国において認可されている製品のうち、接種後の抗体価の上昇が高い製品を使用する。接種は添付文書の記載に従って行う。なお、HB ワクチン追加接種に起因すると考えられる健康被害等が発生した場合には、日本赤十字社が整備した民間保険による救済制度を適用する。また、同接種に起因すると考えられる副反応報告は、日本赤十字社にて情報を集積し、分析を行う。
- ④ 契約医療関係施設は、追加接種実施後、HB ワクチン代金を含めた経費を血液センターあてに請求する。なお、HB ワクチン追加接種にかかる費用として1人 5,000～5,500 円(ワクチン代金含む)相当が算定されるため、血液センターは国庫補助事業費から契約医療関係施設に必要な経費を支払う。
- ⑤ 血液センターは、ワクチン追加接種対象者が追加接種した事を確認し、接種後4週間から2カ月以内に血漿成分献血の予約を行う。

7. HB ワクチン追加接種者の血漿成分献血とドナー登録

- ① 血液センターは、前記項目6の対象者がワクチン追加接種後4週間から2カ月以内であることを確認し、日本赤十字社が定める採血手順にしたがって血漿成分採血を行う。なお、献血時の健康被害については、献血者健康被害救済制度が適応され

る。

- ② 献血時スクリーニング検査によって候補者が HBIG 原料血漿基準(10,000mIU/mL 以上)に該当することが確認された場合には、抗 HBIG 原料血漿提供者としてドナー登録(以下、登録者)する。また2週から1か月以内での再献血を依頼し、承諾が得られたなら次回献血日を予約する。
- ③ さらに、血液センターは、献血6か月以降1年以内に登録者に連絡して血漿成分献血を依頼し、献血の予約を確保する。
- ④ 血液センターは、登録者が上記②または③の予約にしたがって献血に訪れた時のスクリーニング検査で HBs 抗体価が HBIG 原料血漿基準を下回った際(10,000mIU/mL 未満)には、登録者に連絡し、前回ワクチン接種1年以降に再度ワクチン接種を依頼する(接種予定1か月前に再度連絡)。

8. HB ワクチンの再接種

- ① 前記項目7の④の該当登録者は、上記項目6の手続きに従いワクチン再接種を受ける。
- ② 再接種は1年以上の間隔を空ける。

9. その他

- ① 血液センターは、HB ワクチン接種者の氏名、HB ワクチン接種後の抗体価、接種時の副作用情報について、また、登録者の経年的抗体価、献血時の副作用情報の情報について、各々データベース化し、さらに、献血者情報と統合して管理する。
- ② 今後、本プログラムに協力いただける方がより多くなるよう、日本赤十字社はワクチン接種場所や時間の配慮等、利便性の向上に努める必要がある。

以上

別紙 1

**B 型肝炎ワクチン接種により HBs 抗体を保有されている方へ
成分献血を勧めていただく施設長へのお願い**

ー抗 HBIG の国内自給にかか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係る事前のお願いー

ご依頼する趣旨

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、などの目的をもった医療用医薬品として広く用いられています。

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ます。しかし現在の献血者から選別する受動的収集法では、HBIG の国内自給率は 3% にも満たず、その多くは外国からの血液に依存しています。

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と考えています。

その方法の一つとして、一定の抗体価を持つ方で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 HBs 抗体価を上昇させた後に献血いただく方法が考えられます。

今回お願いする内容

貴施設において、B 型肝炎ウイルスの針刺し事故等による感染予防のため、B 型肝炎ワクチンを接種した 40 歳以下の方 (< 接種回数は問わず >) に対して、血液法の趣旨、HBIG 国内自給の現状と HBIG 原料血漿収集の必要性を説明 (別紙 5 (参考資料)) し、成分献血 (血漿・血小板の何れか) を促していただくようお願いいたします。

本プログラムの具体的内容について

別添えの参考資料 (別紙 3 が相当) をご覧ください。

なお、HB ワクチン追加接種は、貴施設で同ワクチンを接種後 1 年以上経過した後にお願いする日程を予定させていただきます。

別紙 2

平成 24 年 月 日

様

〇〇〇〇赤十字血液センター所長

抗 HBs 人免疫グロブリン製剤製造のための血漿成分献血のお願い

日頃から献血にご理解ご協力を頂き、誠にありがとうございます。頂きました血液は輸血用血液として有効に使用させて頂いております。

さて、平成 年 月 日に献血して頂いた血液について検査を行いましたところ、あなたの血液には B 型肝炎ウイルスに対する免疫力があり、B 型肝炎ワクチンを接種された方と思われました。この免疫力は抗体と呼ばれる血液中のタンパク質で、体内に入ってきた B 型肝炎ウイルスの感染を防ぐことができます。また、あなたの血液から B 型肝炎の発症予防に有効な医薬品（抗 HBs 人免疫グロブリン製剤）を製造出来る可能性があります。この製品を作るには特に強い抗体を持つ方の血液が必要ですが、そのような方は献血者 1 万人中 1～2 人と非常に少ないのです。

「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と決められています。強い抗体を持つ方が少ないため、抗 HBs 人免疫グロブリン製剤の原料となる血液の殆どは外国から輸入しています。外国では B 型肝炎ウイルスに対してある程度免疫能力を持っている人に再度 B 型肝炎ワクチンを接種して、免疫能力の高い血液を集めています。もし既に免疫能力を持つあなたにワクチン接種のご協力が頂ければ、あなたの血液から貴重な抗 HBs 人免疫グロブリン製剤を製造することが出来ます。是非「ワクチン接種とその後の血漿成分献血」にご協力頂きたくお願い申し上げます。

このお手紙を受け取られた際には、お手数ですが、下記血液センターまでご連絡下さい。より詳しくご説明を差し上げたいと存じます。

記

問い合わせ先

〇〇〇〇赤十字血液センター 〇〇課

TEL :

別紙 3

抗 HBs 人免疫グロブリン製剤の国内自給にかか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参加いただく方への説明文書

B 型肝炎ワクチン接種の意義と目的

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、などの目的をもった医療用医薬品として広く用いられています。

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ますが、現在の献血者から選別する受動的収集法では、HBIG の国内自給率は 3%にも満たず、その多くは外国からの血液に依存しています。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と考えています。その方法の一つとして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 HBs 抗体価が上昇した後に献血いただく方法が考えられます。特に HB ワクチン接種により現在 HBs 抗体を保有している方に再度ワクチンを接種した場合には、非常に効率よく高力価 HBs 抗体保有者が見つかる事が明らかにされています。HBIG の国内自給には数万人の方の協力が必要です。

なお、HB ワクチン投与後の HBs 抗体価は、自然感染例とは異なり時間とともに徐々に低下し、多くの例において数年以内に HBs 抗体は消失します。しかし、今回、追加ワクチン投与をおこなった場合、HBs 抗体価が上昇することから、追加ワクチンを投与しない場合に比較して HBs 抗体の陽性時期が長期に持続することが期待されます。

本プログラム協力者に協力いただくこと

HBs 抗体を保有する事が確認されるも HBs 抗体価が基準に満たない方で、プログラムへの参加に理解と同意が得られた方に対して、前回接種から 1 年以上経過していることを確認した後に HB ワクチンの接種を行いません。そして、ワクチン接種 4 週間後から 2 カ月以内に血液センターにて血漿成分献血に協力していただきます。献血時のスクリーニング検査で十分な抗 HBs 抗体があることが確認された方には、日本赤十字社血液センターに献血者登録させていただきます。

本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

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。このプログラム参加されなくても、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。また一旦同意された後でもその同意をいつでも撤回することができます。この場合においても、今後の献血に関係することであなたが不利益を受けるは一切ありません。

ワクチン接種および採血によって健康被害が発生した場合の対処法

本プログラムで接種される HB ワクチンは、日本で市販され、あなたが過去に接種を受けたものと同じ、ないし類似のものです。また HB ワクチンは 20 年以上にわたってわが国で数百万人に接種され、その安全性は証明されています。

しかし、本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には、日本赤十字社が整備した民間保険による救済制度、また成分献血時の健康被害については献血者健康被害救済制度が適応されます。また、同接種に起因すると考えられる副反応報告は、日本赤十字社にて情報を集積し、分析を行いません。

個人情報保護について

本プログラム参加後の献血時の検体を含む個人情報は、日本赤十字社の管轄の下で、第三者から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少限となるよう日本赤十字社の責任の下で直ちに原因を特定し、再発防止を徹底いたします。

検体と記録の保管期間について

本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。保管期間終了後は匿名化を確認した後に廃棄いたします。

費用について

本プログラムに参加する際の HB ワクチン接種にかかる経費(当該ワクチン、注射・診療諸費用)は全て無料です。なお、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 _____

同意書

〇〇〇〇赤十字血液センター所長 殿

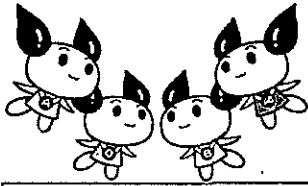
私は、抗 HBs 人免疫グロブリン製剤の国内自給に必要な原料血漿収集のための B 型肝炎ワクチン接種プログラムに関して十分な説明を受け、その意義と目的を理解いたしました。

私はこの目的の為に下記の協力を行うことに同意します。

- ① B 型肝炎ワクチンの接種を受けること（ただし、前回接種から 1 年以上経過後）
- ② B 型肝炎ワクチンの接種 4 週間後から 2 カ月以内に、日本赤十字社血液センターにて血漿成分献血に参加すること
- ③ スクリーニング検査で十分な抗 HB s 抗体価が確認された場合には、抗 HBs 人免疫グロブリン製剤用原料血漿として使用されること
- ④ スクリーニング検査で十分な抗 HB s 抗体価が確認されなかった場合には、一般の分画原料血漿として使用されること
- ⑤ 献血血漿が抗 HBs 人免疫グロブリン製剤用原料血漿に使用された際には、HBIG ドナーとして日本赤十字社に登録されること
- ⑥ HBs 抗体価が下がった際には前回接種より 1 年以降に再度 HB ワクチン接種を受け、継続的に抗 HBs 人免疫グロブリン製剤の国内自給へ協力すること
- ⑦ B 型肝炎ワクチン接種にかかる経費(当該ワクチン、注射・診療諸費用)は全て無料であること
- ⑧ B 型肝炎ワクチン接種および採血に起因する健康被害が発生した場合には、無償で救済が受けられること
- ⑨ 献血は自発的、無償で行われること

本人署名欄

平成 年 月 日



— お願い —

HBIG 用原料血漿確保における B型肝炎ワクチン接種プログラムの必要性について

背景 現状

- ・「抗HBs免疫グロブリン(HBIG)」製剤の用途は、①垂直母子感染の予防、②HBV血液針刺事故の発症予防、③肝移植時B型肝炎の再発抑制、です。
- ・しかし、残念ながら一般の献血から自然に確保できる率はごく僅かで、現在、その原料となる血液は、97%以上が輸入に頼っている状況です。

方針

- ・H15年に施行された「血液法」において、血液製剤が国内で安定的に供給されるために「国内自給化の推進」が定められました。
- ・また、H20年に改正された同法の基本方針には「特殊免疫グロブリン(HBIGを含みます。)の国内自給化の方策を具体的に検討して行く必要がある。」旨が明記されました。

今回の お願い

- ・そこで、欧米諸国においては既に実績のある方法があり、ワクチンを積極的に付与して、その方々から原料となる血液を確保して行こうというものです。
- ・この方法では、ワクチン接種によって抗体をお持ちの方が、より高い効果(抗体を産生する)があることが研究的にわかっています。
- ・従いまして、今回、貴施設でB型肝炎ウイルスの針刺し事故感染予防用のB型肝炎ワクチンを接種した40歳以下の方に、成分献血(血漿・血小板)をお願いいたします。
- ・なお、献血時検査結果で一定以上の高い抗体価をお持ちの方については、改めて本プログラムのご参加のお願いさせていただくことを予定しています。

厚労科学研究(八橋班):HBワクチンプロジェクト・ガイドライン案のフロー概要

