

B型肝炎ワクチンの接種対象者及び接種方法について

厚生労働省 健康局
結核感染症課 予防接種室
平成25年7月10日
第3回予防接種基本方針部会

※ 本資料は技術的検討であり、国民に対して広く接種機会を提供する仕組みとして実施するためには、前提として、ワクチンの供給・実施体制の確保、必要となる財源の捻出方法等の検討を行った上で、関係者の理解を得るとともに、副反応も含めた予防接種施策に対する国民の理解等が必要。

これまでの経緯について

- 平成24年3月29日、第21回感染症分科会予防接種部会にてワクチン評価に関する小委員会B型肝炎ワクチンチームによる報告書をもとに、ワクチンの評価を実施。
- 平成24年5月23日、第22回感染症分科会予防接種部会にて、「医学的観点からは、広く接種を促進することが望ましい」とする第二次提言がまとめられた。
- 一方で、「我が国の肝炎対策全体の中での位置づけを明確にしつつ、接種対象年齢等も含め、効果的かつ効率的な実施方法等について更に検討を行うことが必要」などの課題が残された。

検討課題

国内のB型肝炎ワクチン

遺伝子型と血清型の違いについて
検討

1. 接種に適した時期等について
 - A) 乳児期
 - B) 思春期
2. 追加接種の必要性について
3. 製剤の遺伝子型の違いについて

国内で承認のあるB型肝炎ワクチン

| 商品名 | ビームゲン | ヘプタバックスII |
|-------|---------------------------------------|-----------|
| 製造元 | 化血研 | MSD(株) |
| 販売元 | アステラス製薬 | MSD(株) |
| 承認 | 1988年 | 1988年 |
| 回数・間隔 | B型肝炎の予防に3回 (0, 4, 20-24週) | |
| 抗原容量 | 0.5ml (HBs抗原10 μ g), 10歳未満は0.25ml | |
| 添加物 | チメロサール, 水酸化Al | 水酸化Al・K |
| 接種方法 | 皮下 or 筋肉(10歳~) | |
| 遺伝子型 | C型 (adr) | A型 (adw) |

血清型と遺伝子型

血清型と遺伝子型は必ずしも関連しない

血清型

- HBs抗原蛋白の抗原性による血清分類である
- 4つのサブタイプがある (adw, adr, ayw, ayr)
- 抗原決定基`a`はすべての血清型に共通している
- 抗a抗体を含んでいれば、どの血清型のHBs抗原にも結合できる¹

遺伝子型

- HBV全ゲノムの塩基配列を比較した遺伝子型分類である
- 配列が8%違っていれば、異なる遺伝子型と判定される
- 8種の遺伝子型が確認されている (A-H)
- 遺伝子型分類は臨床的症候を反映し、地理的分布と一致する²

(1) 飯野 四郎 臨床とウイルス 16(3):275-281,1988

(2) 坂本知行 他. 臨床と研究 2008; 85: 969-972

1. 接種に適した時期等について

要旨

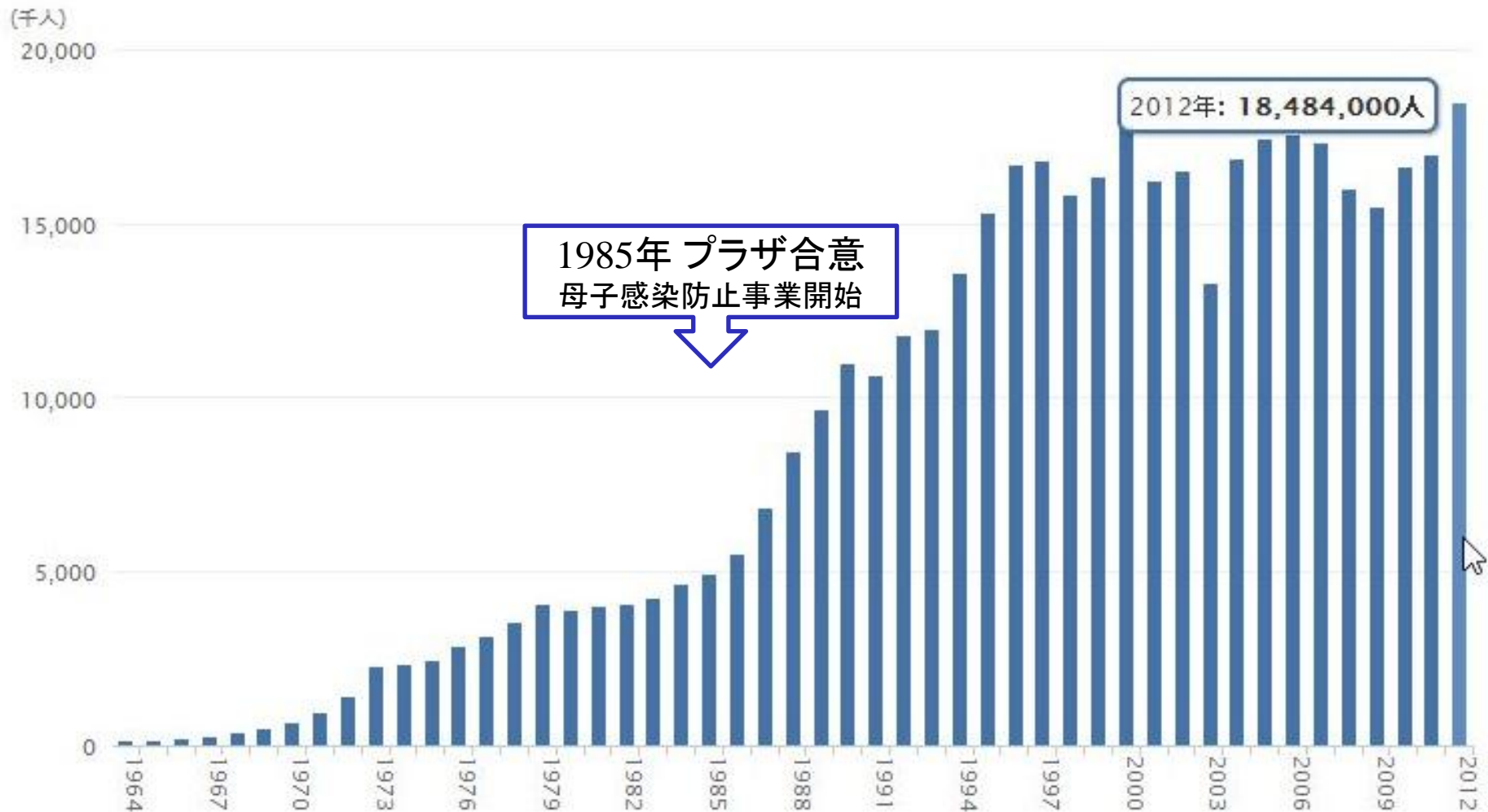
1985年に母子感染防止事業が開始され、母子垂直感染に対する高い予防効果を認めるものの、昨今では下記のような課題が指摘されている

- 国際交流が盛んになり、HBVキャリア率が高い国々から流入する人々が増加(遺伝子型A)
- 家族・集団内感染、性感染による水平感染予防の必要性

B型肝炎ワクチンは接種年齢が若い程、良好な免疫応答を得られる

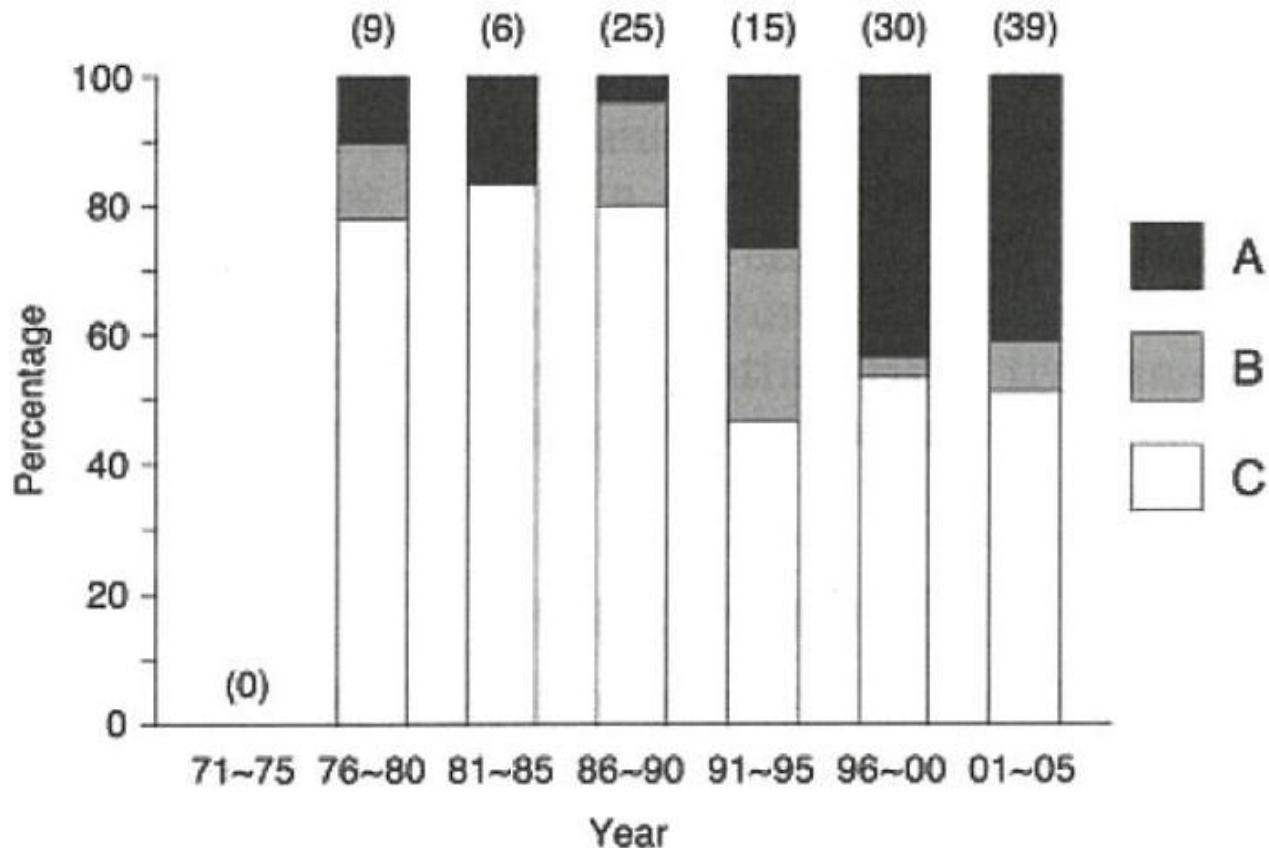
接種開始時期についてはそれぞれに長所短所がある

日本人出国者数は 母子感染防止事業の開始以降に急増



急性B型肝炎ウイルスの遺伝子型の推移

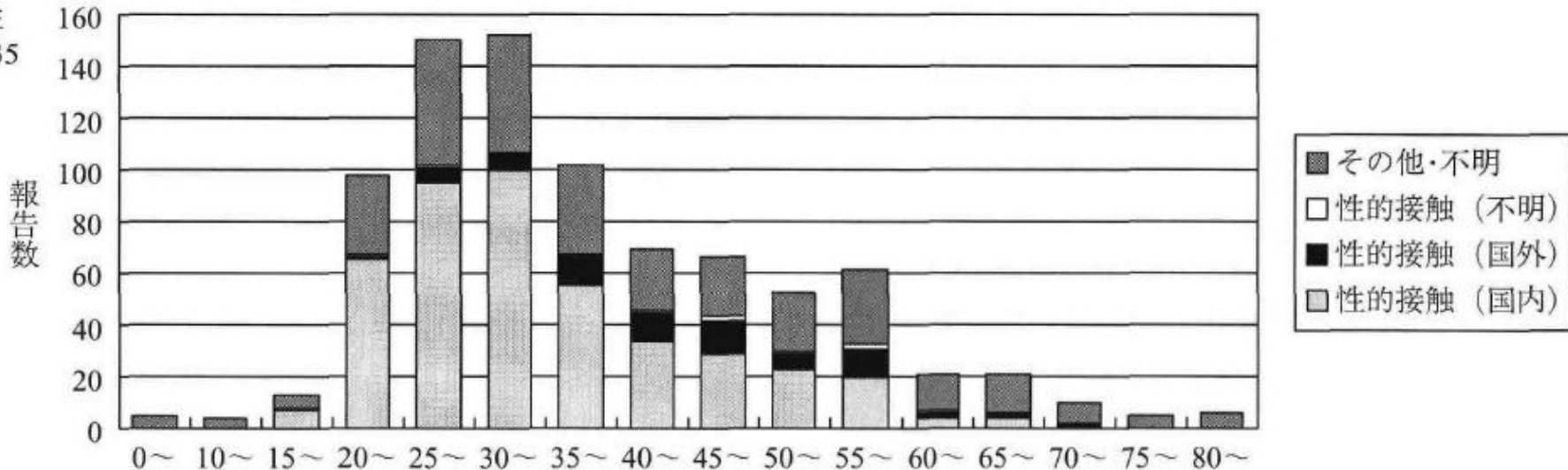
遺伝子型Aによる急性肝炎の割合が増加している



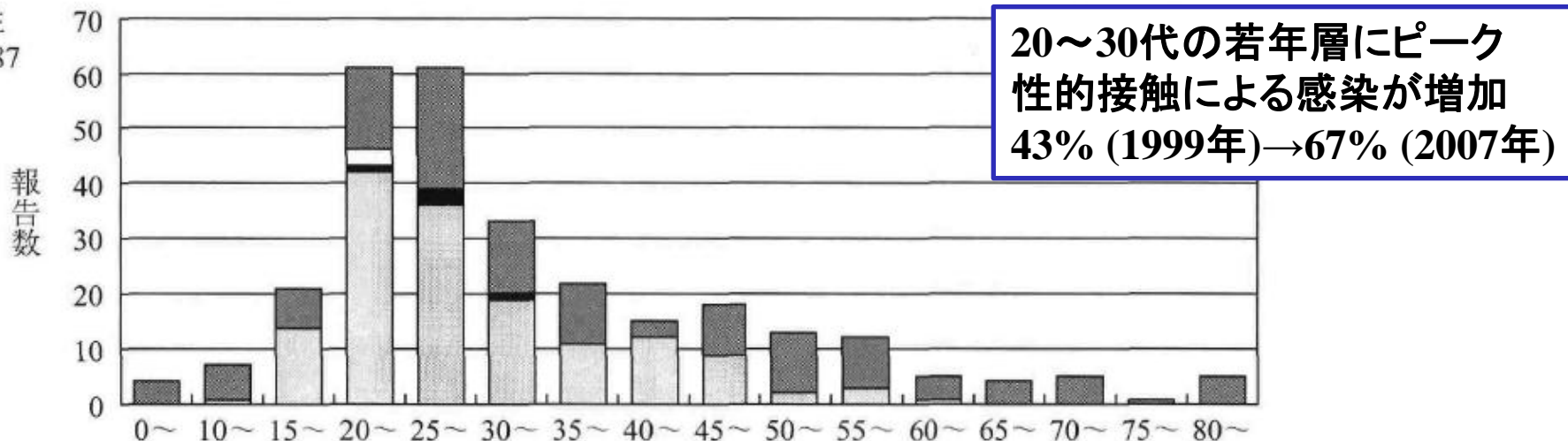
急性B型肝炎報告 (2003~2007年)

2003~2007 n=1122

男性
n=835

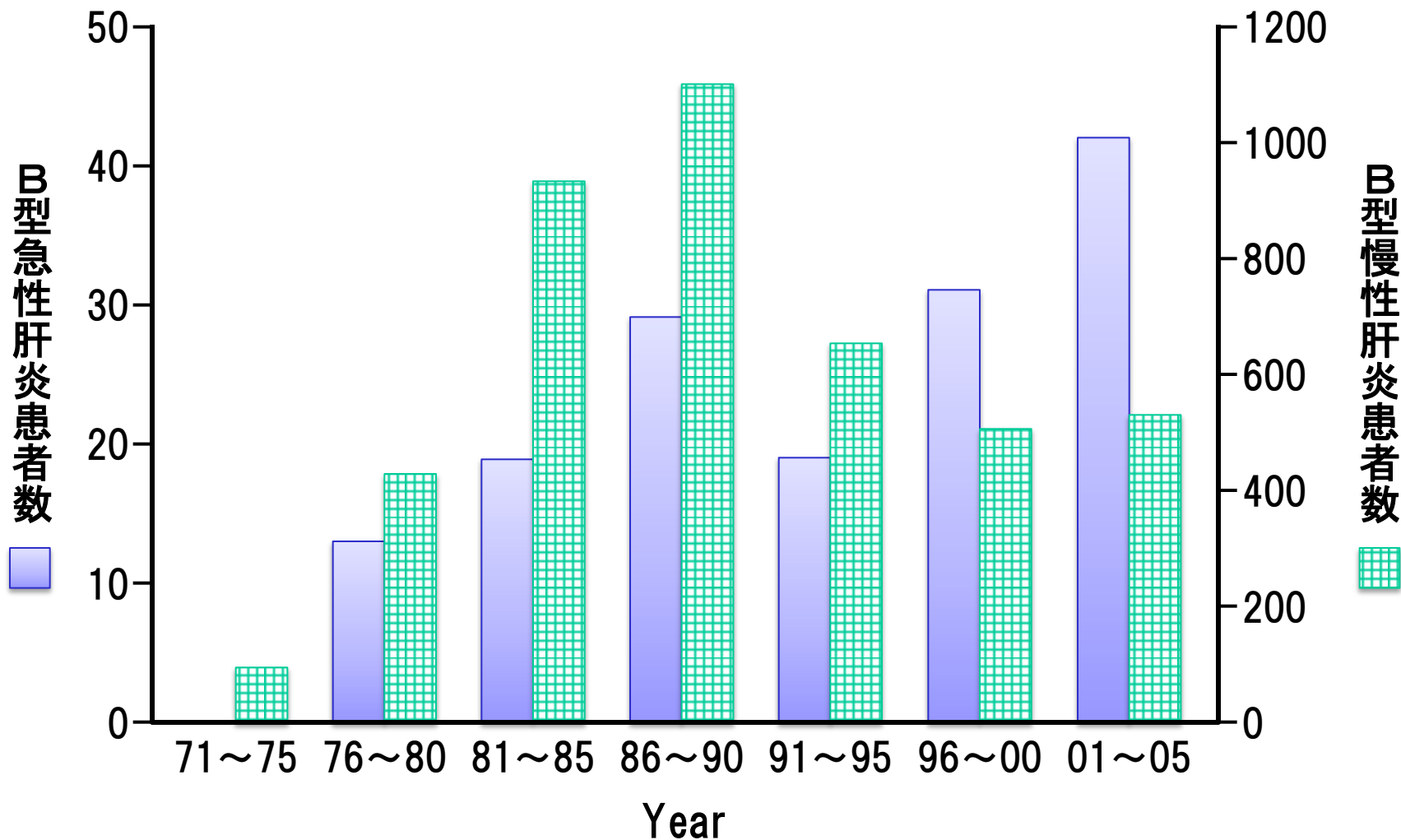


女性
n=287



20~30代の若年層にピーク
性的接触による感染が増加
43% (1999年)→67% (2007年)

B型急性・慢性肝炎患者数の推移 (1971～2005年における1施設のデータ)

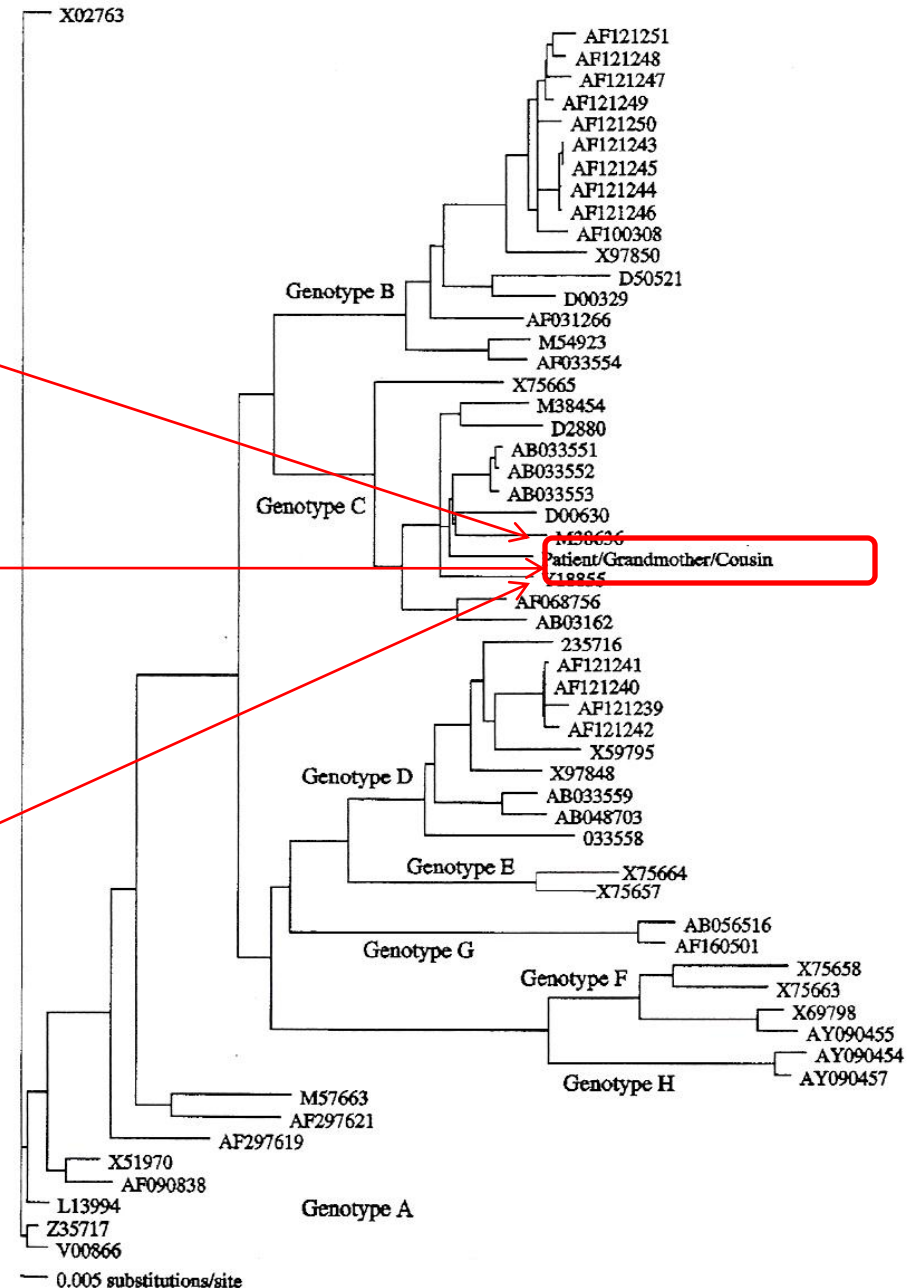


HBV再活性化化例からの水平感染

祖母HBeAb(+)
HBVキャリアが非ホジキンリンパ腫にR+CHOP療法が行われB型劇症肝炎で死亡。

同居の孫12歳
女兒がB型劇症肝炎のため医療機関で血漿交換ろ過透析、β-IFN療法で救命された。

時々遊びに来ていた、同居はしていない6か月の孫がB型急性肝炎を発症。

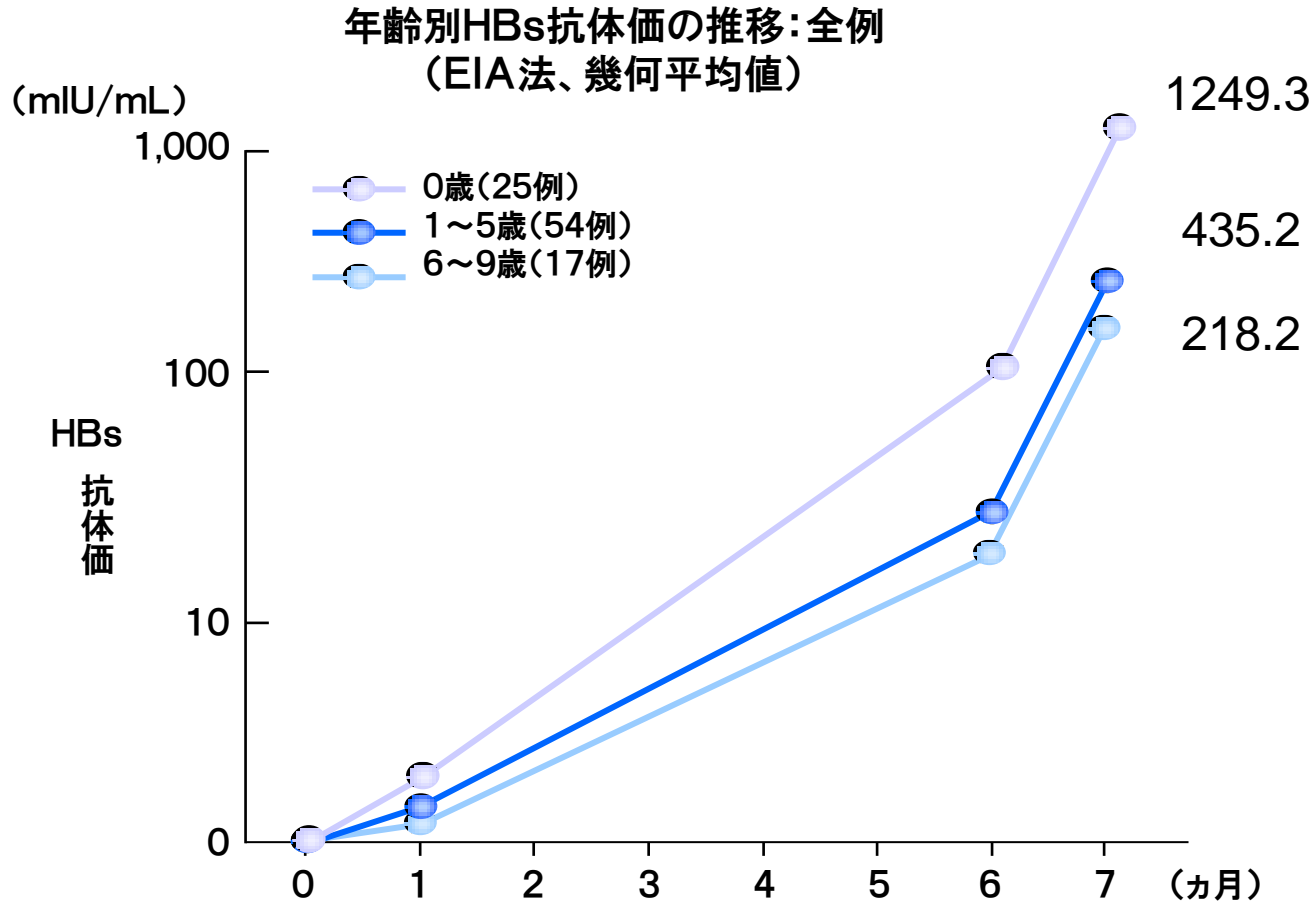


保育所・家族内感染例

- 2002年には佐賀県の保育所において25名の集団感染の報告あり。(HBV無症候性キャリアの職員からの感染などが疑われた。)
- 2009年に、家族からの感染例として、祖父→その孫→さらにその父親への感染事例が報告された。(祖父は2年前の検診ではHBVキャリアであることは指摘されていなかった。)

B型肝炎ワクチンの接種年齢と免疫原性

接種年齢が若い程、良好な免疫応答を示すことが知られている



接種に適した時期の検討

| スケジュール | 接種時期 |
|-------------|-----------------|
| 母子感染防止事業* | 生後2, 3, 5か月 |
| WHO推奨スケジュール | 生後0, 3, 5-7か月 |
| スケジュール案1 | 生後2, 3, 7-8か月以降 |
| スケジュール案2 | 生後0, 1, 5-6か月以降 |

*日本産婦人科学会、日本小児栄養消化器肝臓学会の要望により0, 1, 6か月での接種への変更が検討されている

案1について

○他のワクチンと同様のスケジュールで対応が可能。(ドイツ等も同様)

案2について

○高い接種率が期待できる。

△これまで出生直後に接種するワクチンは国内にない。

×生後直後は死亡したり疾病にかかるリスクが比較的高いため、有害事象がより報告される可能性がある。

2. 追加接種の必要性について

要旨

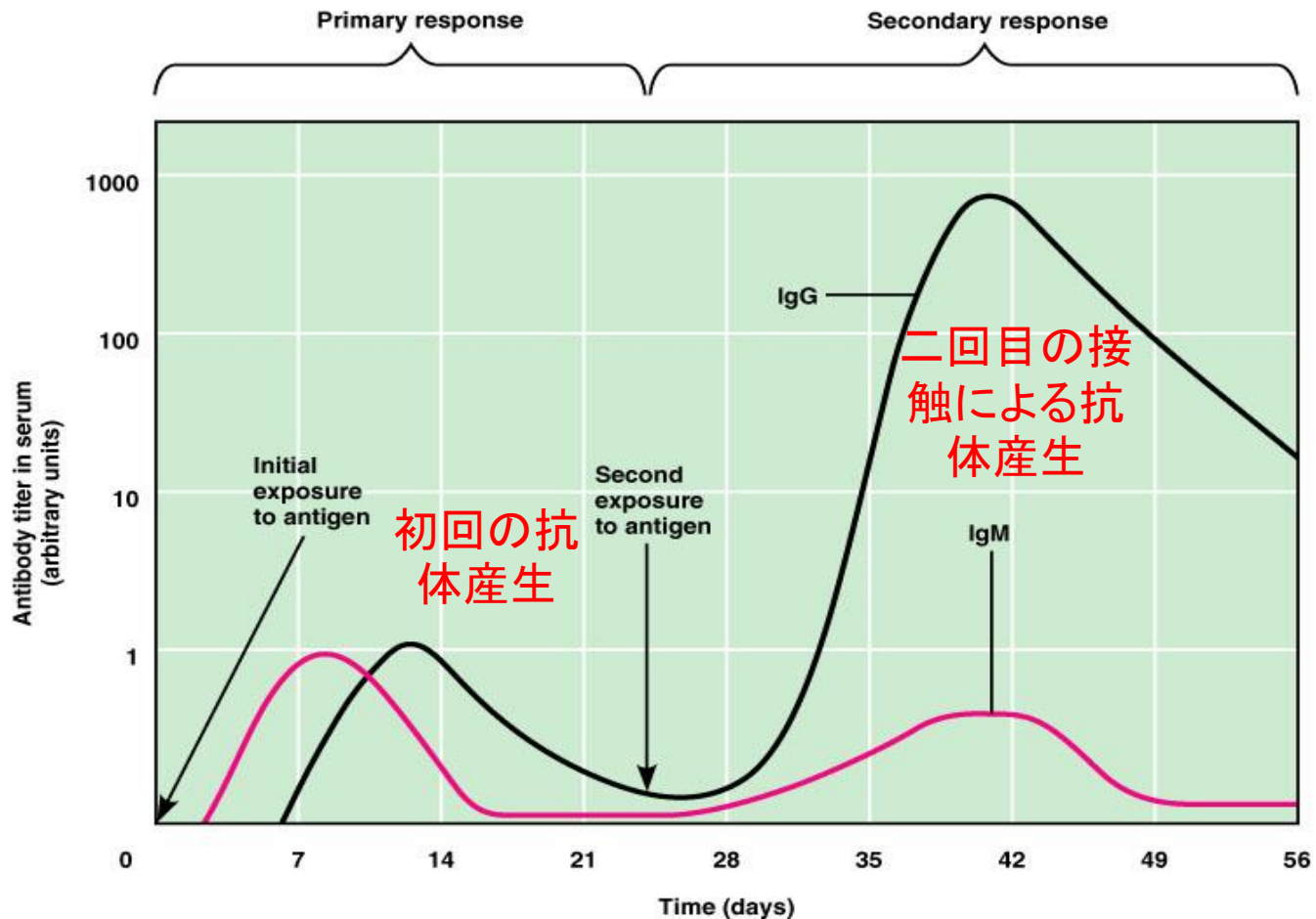
- 抗体価は時間の経過と共に低下することが予想される。
 - 最低防御抗体価である10mIU/mLを保有している方の比率
 - ガンビア 15年後に49.6%
 - 台湾 20年後に50.5%
 - 米国(アラスカ) 22年後に59%
 - 中国 22年後に76.5%
(遺伝子組換え型ワクチンの3回接種)
- 抗体価は経時的に低下するにもかかわらず、免疫記憶が残存するため、B型肝炎ワクチンは長期間にわたって有効性を示す。

HBs抗原(-)の比率

- ガンビア 15年後に99.3%
- 台湾 20年後に98.8%
- 中国 22年後に100%
- 米国(アラスカ) 22年後に100%

免疫記憶の確認法

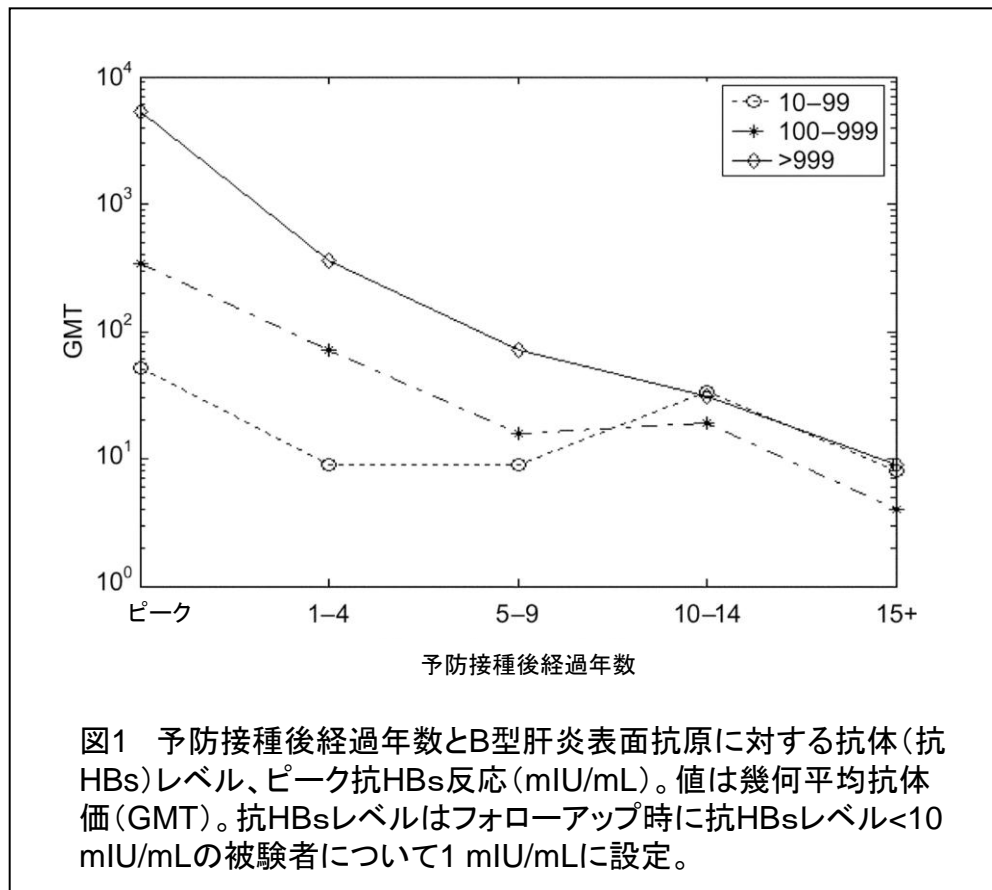
十分に抗体産生された方が一度陰転された際に記憶がある場合に、は一回の抗原接触で booster がかかるため、抗原の代用としてワクチンを使用し、免疫記憶を確認した。



2-1.ガンビアでの15年間にわたる追跡調査

- ガンビアの2つの村から1,099名が予防接種後15年間にわたる追跡調査に参加†

- 99.3%の方はHBs抗原陰性
- 49.6% (254名中126名) は抗HBs 抗体 ≥ 10 mIU/mL
- 10.1%が抗HBc抗体陽性



† Van der Sande, et al. JID. (193):1528-1535. 2006

‡ HBVAX, ENGERIX-B, Hepacine, Euvax, HBVAXPRO

2-2.台湾での20年間にわたる追跡調査[†]

- 台湾においてB型肝炎ワクチンのuniversal immunizationを受けた18,779名を対象とし、新生児から成人まで20年間にわたって調査[‡]
 - 20年後において98.8%HBsAg陰性（1.2%のHBs抗原陽性のうち、88.5%は母親がHBs抗原キャリア）
 - 50.5%はHBs抗体 \geq 10 mIU/mL
 - 3.7%はHBc抗体陽性
(ワクチン接種以前のHBsAg陽性率8.1%より低い)

[†] Ni, YH et al. Gastroenterology. (132):1287–1293.2007

[‡] Hevac B, Engerix-B, ヘプタバックス-II

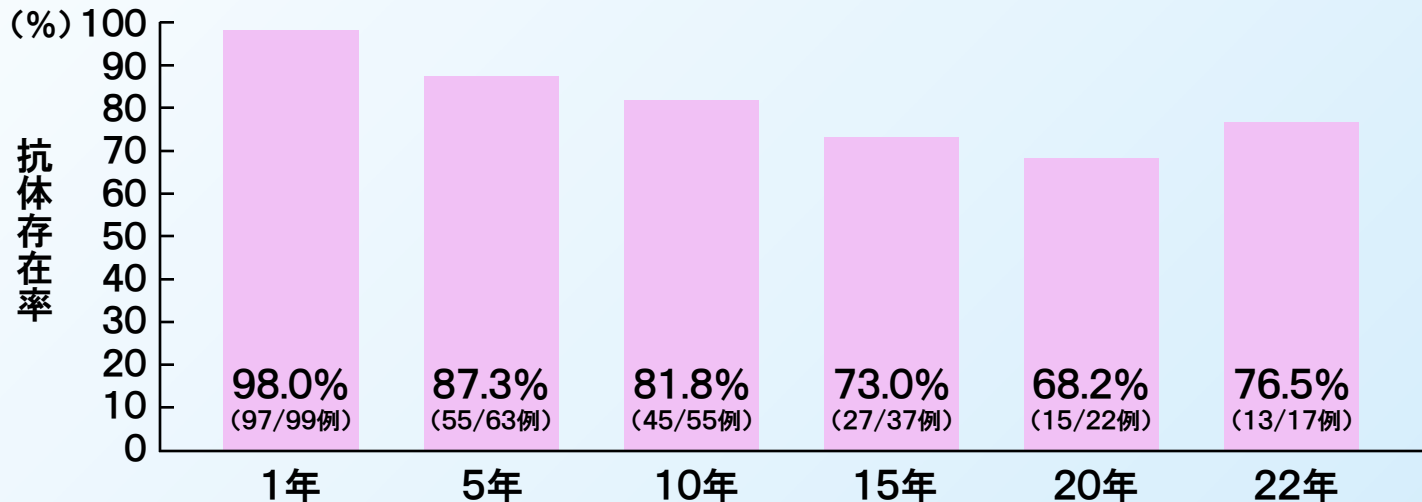
2-3a.中国での長期予防効果

ワクチン接種後、HBs抗体価は多少減少するものの、20年以上の長期にわたって高い予防効果が示されている。

ワクチン接種後のHBs抗原陽性例数

| | | | | | | |
|--------|----|----|-----|-----|-----|-----|
| 発症例数 | 0例 | 0例 | 0例 | 0例 | 0例 | 0例 |
| 接種後の期間 | 1年 | 5年 | 10年 | 15年 | 20年 | 22年 |

ワクチン接種後の抗体存在率(HBs抗体価 \geq 10mIU/mLの割合)



海外にてH-B-VAX® II接種例(0、1、6ヵ月の3回接種)を対象とし、22年間にわたりHBs抗体価を検証した。

※ヘプタバックス®-IIのアジアでの製品名

2-3b. 中国でのデータに対する免疫記憶について

ワクチン^{*}接種により一度抗体を獲得し、その24年後に陰性化した103名を対象に0、1カ月の追加接種を行い、免疫記憶について検証した。結果、初回追加接種1ヵ月後、87例84.5%で抗体陽転が確認され、免疫記憶の存在が示唆された。

| 追加接種後のHBs抗体の変化 | | |
|-------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------|
| | 初回接種1ヵ月後：例数(%)、GMC(95%CI) | |
| | ≥10mIU/mL | <10mIU/mL |
| Anti-HBs(+) at 5歳、 n=63 | 55(87.3%) / 556.2(390.6~795.6) ^a | 8(12.7%) / 5.6(3.1~7.5) |
| Anti-HBs(-) at 5歳、 n=40 | 32(80.0%) / 526.9(350.9~791.4) ^a | 8(20.0%) / 3.1(2~3.8) |
| p | $\chi^2=0.994$ 、 $p>0.05$ | |

GMC:幾何平均濃度

a:p<0.001;初回接種1ヵ月後のGMC

^{*}Hep-B Vax(プラズマ由来ワクチン(Merck))

中国で1985年に接種して10mIU/mL以上の抗体を獲得し、その24年後抗体が陰性化した103名を対象に0、1カ月の追加接種を行い、免疫記憶について検証した。

わが国におけるB型肝炎の予防における用法・用量

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を皮下又は筋肉内に注射する。ただし、10歳未満の者には、0.25mLずつを同様の投与間隔で皮下に注射する。ただし、能動的HBs抗体が獲得されていない場合には追加注射する。

2-4. アラスカでの長期免疫原性 および有効性調査

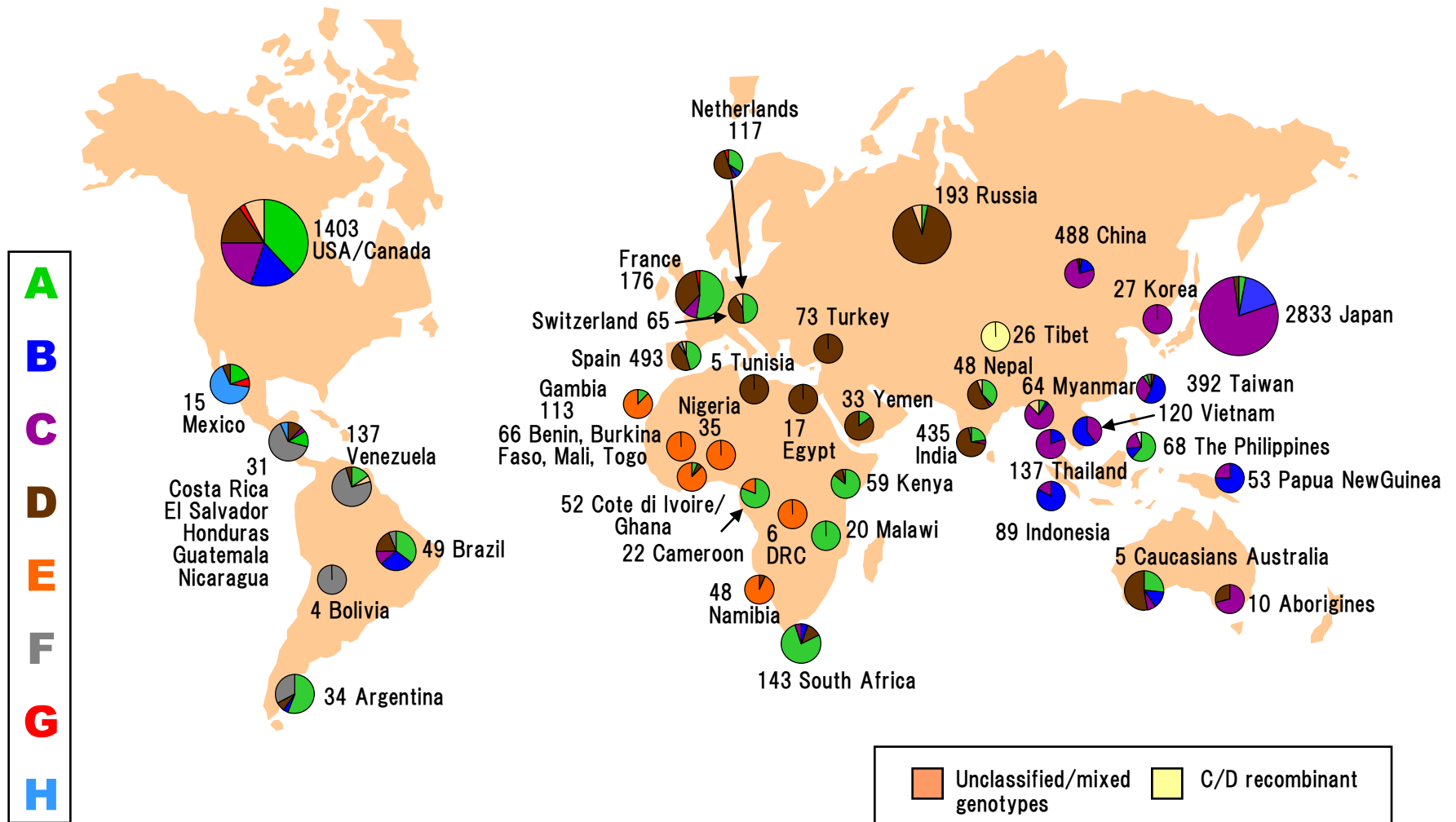
- 1981年に予防接種を受けた1,530名の小児と成人
 - 当初の11年間は毎年、および15歳次と22歳次に調査
 - 抗HBsレベル > 10 mIU/ml の被験者の割合
 - ❖ 5歳時 : 81% (JAMA 1989; 261:2362-6)
 - ❖ 7歳時 : 74% (Arch Int Med 1991;151:1634-6)
 - ❖ 15歳時 : 66% (Ann Int Med 2005;142:333-41)
 - ❖ 22歳時 : 59% (JID 2009; 200:1390-6)
 - 慢性感染あるいは症候性の急性感染を示した対象者はいなかった。
 - 抗HBsレベル < 10 mIU/ml の被験者については22歳次にブースター接種を実施して免疫記憶を確認
 - ❖ 全体として93% (95%信頼区間 : 91.0% – 95.6%) が免疫を有するか、免疫記憶を有することが示された。

3. ワクチンの遺伝子型の違い による予防効果について

要旨

- 遺伝子型A2のワクチンはA以外の全ての遺伝子型に予防効果がある
 - ユニバーサルワクチン導入後の国や遺伝子型の分布に関連性のない感染率減少
 - 動物実験や*vitro*の実験
- 遺伝子型Cのワクチンは*vitro*の実験で効果が示唆されている

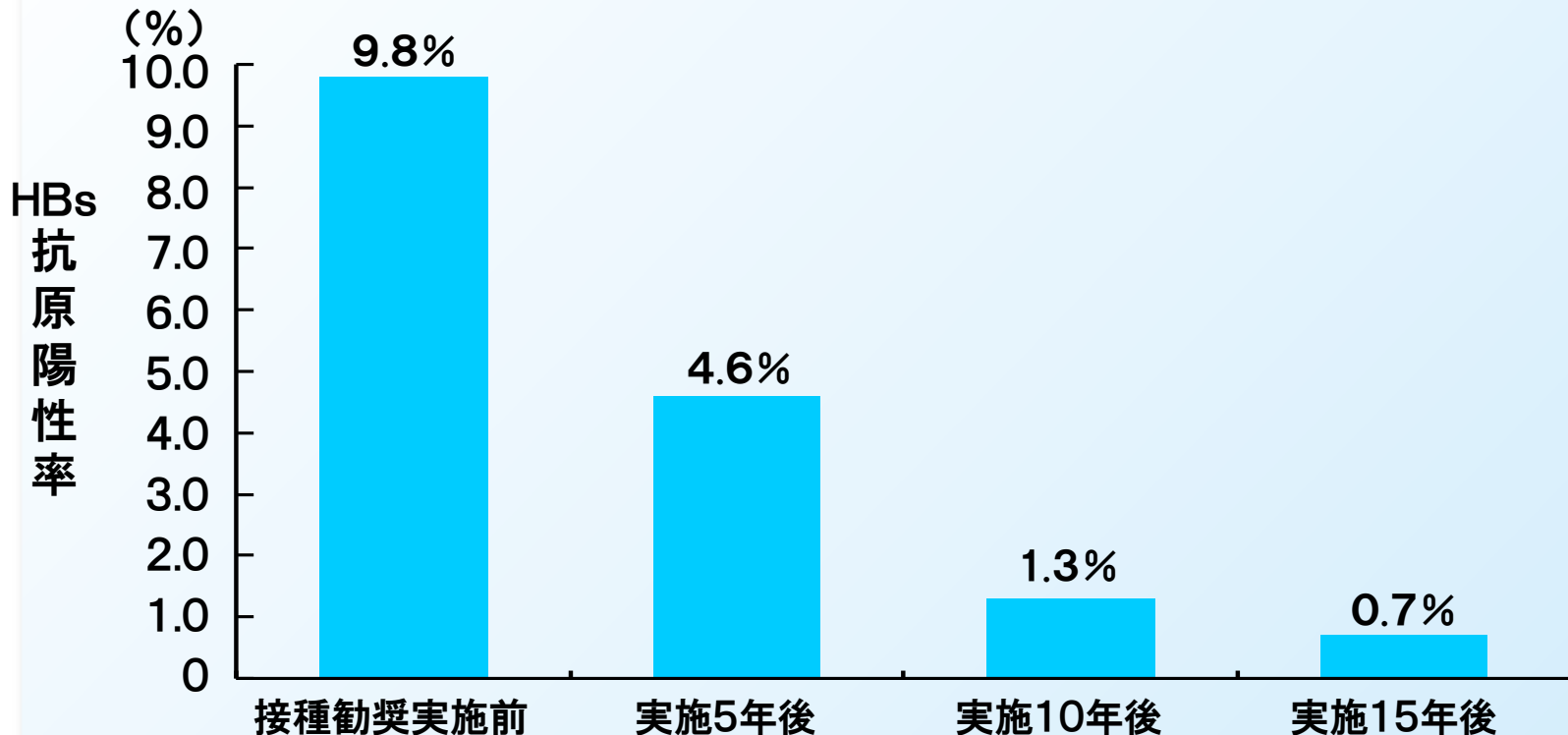
B型肝炎ウイルス遺伝子型分布図¹



Universal Immunizationの効果

-台湾-

- 1984年より全乳幼児にB型肝炎ワクチンを接種勧奨。
- 導入時9.8%だった5歳未満のウイルスキャリア率が、15年後には0.7%に減少した¹⁾。
- 6～14歳児における肝細胞癌の発生率(人口100,000人当たり)は、1981～1986年の年間平均0.7から1990～1994年の年間平均0.36へと、有意に低下した($p < 0.01$)²⁾。



1) Chang MH. *Antivir ther* 2010 ; 15 : 463-469

2) Chang MH. et al. *N Engl J Med* 1997 ; 336 (26) : 1855-1859

- チンパンジーにおける非臨床試験において、チンパンジー4頭にヘプタバックスII(A-adw)を3回接種し、その4週間後に血清型の異なるHBV(C-adr, ABDEF-ayw)を静注後も、HBs抗原、HBc抗原、肝機能異常に変化を認めず予防効果あり。

| 接種 | 動物番号 | HBs抗体(AUSAB) | チャレンジウイルスの血清型 | チャレンジ後陽性となった週または持続時間(週) | | | | | | | | 肝機能陽転週 | |
|-------------------------|-------|--------------|-------------------|-------------------------|------|-------|------|------------|------|------------|------|--------|----|
| | | | | HBs抗原 | | HBc抗原 | | AST(GOT)上昇 | | ALT(GPT)上昇 | | | |
| | | | | 陽転週 | 持続期間 | 陽転週 | 持続期間 | 陽転週 | 持続期間 | 陽転週 | 持続期間 | | |
| ヘプタバックス®-II (Lot972) | 152 | 3600 | adr ^{*1} | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | 153 | 1600 | adr ^{*1} | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | 140 | 3600 | ayw ^{*2} | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | 141 | 1600 | ayw ^{*2} | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| ワクチン非接種 コントロール | X-103 | <8 | adr ^{*1} | 7 | 11 | 13 | 11 | 14 | 3 | 13 | 6 | 12 | 12 |
| | X-104 | <8 | adr ^{*1} | 9 | 15 | 16 | 8 | 20 | 3 | 20 | 4 | 20 | 20 |
| | X-101 | <8 | ayw ^{*2} | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | X-102 | <8 | ayw ^{*2} | 7 | 17 | 13 | 11 | 16 | 6 | 14 | 8 | 16 | 16 |

※1: adrと相関が考えられるジェノタイプ:C

※2: aywと相関が考えられるジェノタイプ:A・B・D・E・F

遺伝子型とブレイクスルー*の発生

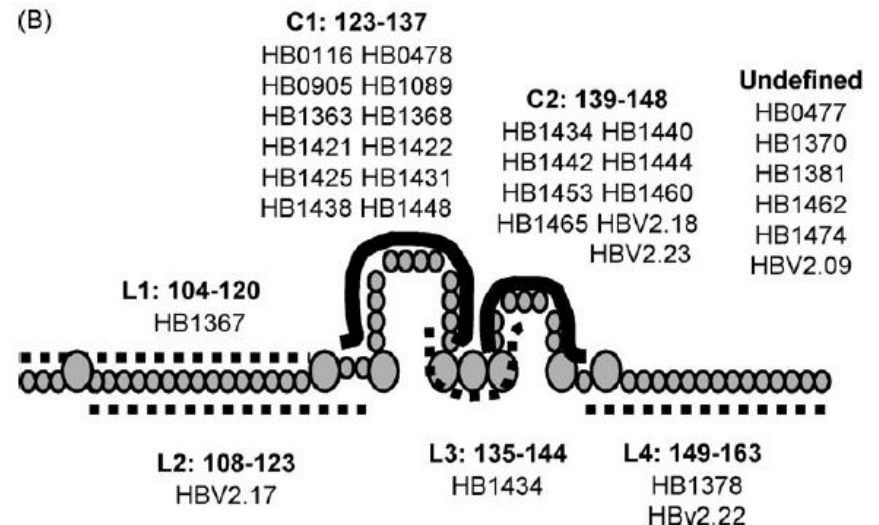
- 全米370万人の献血検体を検査し、HBs抗原、HBc抗体は陰性で、B型肝炎遺伝子(HBV-DNA)が陽性の症例を解析した。
- 9例のHBV-DNA陽性例があり、その内6例はワクチン(A型由来)接種の既往があった。6例の内5例は非A型のHBVに感染していた。

* ブレイクスルー:適切な予防接種完了後に感染を発症すること

異なる遺伝子型でブレイクスルーの生じやすさが異なる可能性が示唆されるが、全体のブレイクスルー発生率は低い

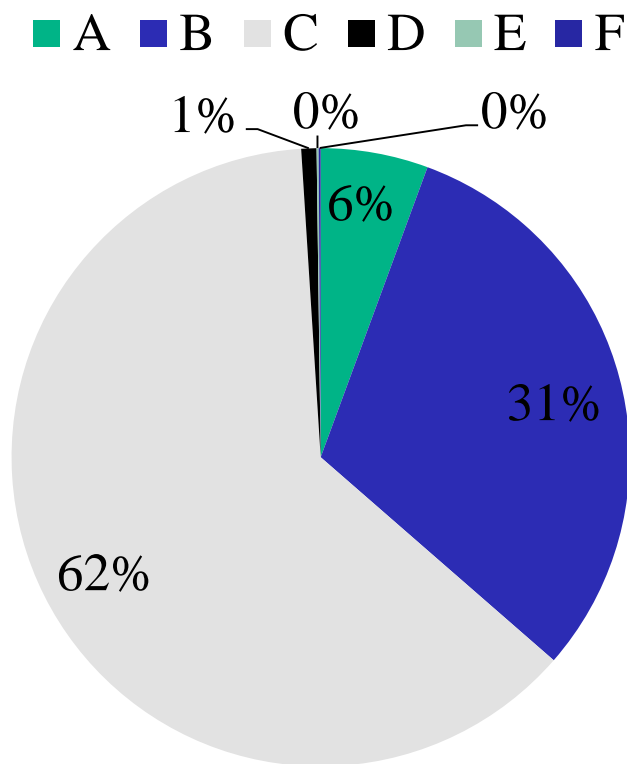
ビームゲンの*vitro*の評価

- ビームゲンを接種した被検者から31種のモノクローナル抗体を検出し、検出されたエピトープについて解析
- 全てのgenotypeに共通する抗原決定基aの部位(C1及びC2ループ)を抗原認識するものが70%含まれていた。
- この抗原を認識するモノクローナル抗体は他と比べてウイルスの中和活性が高い。(他のgenotypeへの有効性が示唆される。)



国内のB型肝炎遺伝子型の分布

2006年10月1日から1年間、初回献血である献血者、594,098名を対象とし、HBs抗原が陽性であった2001例中、遺伝子型の判別が可能であった1887例の結果、遺伝子型Cの割合が最多であった。



ワクチンの遺伝子型の違い による予防効果についての検討

- 遺伝子型Aのワクチンは実際の感染予防効果に遺伝子型による差異を認めていない。
- 遺伝子型Cのワクチンにおいても、共通の血清型を持つことなどから、同様に遺伝子型の違いによる予防効果の違いはないものと考えられる。
- 国内のB型肝炎ウイルスの遺伝子型はCが多い。

以上のことから、使用するワクチンは遺伝子型CまたはAどちらのワクチンを用いても良いと考えられるがいかがか。

技術的な検討課題

以上を踏まえ、仮によりB型肝炎ワクチンを広く接種する場合における以下の論点について、ご審議いただきたい。

1. 接種対象年齢
2. 接種回数
3. 標準的な接種期間
4. キャッチアップの要否とその実施方法
5. その他