

# 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11月18日

第7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。

# B型肝炎ワクチンに関する審議状況について

第3回予防接種基本方針部会にて審議を行ったが  
下記の検討課題が残された

1. ユニバーサルワクチンの目的について
2. 接種開始時期について
3. 小児期での接種終了後の思春期での追加接種について
4. 国民に広く接種機会の提供を開始する際に時  
限措置としての対象者の拡大対応の必要性に  
ついて
5. B型肝炎ワクチンの違いについて

# 1. ユニバーサルワクチンの目的 について

# 小児期におけるB型肝炎の疾病負荷

- 母子感染防止事業の開始9年後には母子感染によるHBVキャリア率は0.26%から0.024%に低下(白木, 2000)
- 1988年に出生した学童(10歳)のHBs抗原陽性率は0.03%であった(大石ら, 1999)
- 4-9歳の小児2000人におけるHBs抗原陽性率が0.15%(脇田, 2013)

今年度より、肝炎等克服緊急対策研究事業(須磨崎班)において小児におけるB型肝炎の水平感染の実態把握とワクチン戦略再構築に関する研究を実施。

# 献血者の抗原陽性率

**Table 1.** Present state of numbers of blood donors and numbers of HBV-infected blood donors from October 2006 to September 2007 in Japan

| Age   | Total blood donors |                                 |                                   | First-time blood donors |                                 |                                   | Horizontal infection      |                     |
|-------|--------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|---------------------|
|       | Number of donors   | Number of HBsAg-positive donors | Rate (%) of HBsAg-positive donors | Number of donors        | Number of HBsAg-positive donors | Rate (%) of HBsAg-positive donors | IgM-HBcAb-positive donors | NAT-positive donors |
| 16    | 37 717             | 3                               | 0.008                             | 30 436                  | 3                               | 0.010                             | 0                         | 0                   |
| 17    | 53 388             | 10                              | 0.019                             | 29 277                  | 10                              | 0.034                             | 0                         | 0                   |
| 18    | 118 711            | 31                              | 0.026                             | 66 617                  | 29                              | 0.044                             | 1                         | 0                   |
| 19    | 130 391            | 25                              | 0.019                             | 51 080                  | 20                              | 0.039                             | 2(1)*                     | 2                   |
| 20    | 124 224            | 31                              | 0.025                             | 33 847                  | 27                              | 0.080                             | 4(3)                      | 2                   |
| 21    | 120 609            | 28                              | 0.023                             | 25 583                  | 22                              | 0.086                             | 3(2)                      | 4                   |
| 22    | 118 215            | 38                              | 0.032                             | 22 806                  | 32                              | 0.140                             | 2(1)                      | 1                   |
| 23    | 118 974            | 38                              | 0.032                             | 20 640                  | 30                              | 0.145                             | 3(2)                      | 4                   |
| 24    | 115 434            | 37                              | 0.032                             | 17 873                  | 32                              | 0.179                             | 2(1)                      | 3                   |
| 25    | 110 247            | 38                              | 0.034                             | 15 574                  | 30                              | 0.193                             | 2                         | 4                   |
| 26-29 | 452 645            | 172                             | 0.038                             | 50 433                  | 130                             | 0.258                             | 6(3)                      | 9                   |
| 30-39 | 1 375 372          | 499                             | 0.036                             | 112 620                 | 333                             | 0.296                             | 24(19)                    | 25                  |
| 40-49 | 1 077 348          | 487                             | 0.045                             | 64 232                  | 286                             | 0.445                             | 9(2)                      | 10                  |
| 50-59 | 773 571            | 484                             | 0.063                             | 44 004                  | 296                             | 0.673                             | 3(1)                      | 15(12)†             |
| 60-69 | 248 065            | 122                             | 0.049                             | 9 074                   | 82                              | 0.904                             | 0                         | 11(10)              |
| Total | 4 974 911          | 2043                            | 0.041                             | 594 096                 | 1362                            | 0.229                             | 61(35)                    | 90(22)              |

献血者はHBV持続感染者と診断されていない方々であるため、水平感染による疾病負荷と推定される

# 小児期におけるB型肝炎の疾病負荷について

- 近年における、小児のHBs抗原陽性率に関する報告は0.0-0.15%と様々であり、水平感染の集積等による研究対象の地域差の影響を受けやすい
- 過去の感染を示す、HBc抗体陽性率については不明

小児で一定の割合で水平感染が生じていることが示唆されるため、小児での水平感染を予防することを主たる目的として、ユニバーサルワクチンによる接種が望ましいと考えるものの、実際の導入には、さらなる実態解明と評価が必要と考えるがいかがか。

## 2.接種開始時期について

### ①出生直後に接種を行う長所・背景

- ・高い接種率が期待出来る
- ・母子感染予防と同様の接種スケジュール

### ②出生直後に接種を行う短所・背景

- ・出生直後より接種を行う他のワクチンがない
- ・出生直後に生じうる健康問題が副反応として紛れ込んで報告される可能性がある
- ・将来的にB型肝炎を含む混合ワクチンが使用可能となった際に、接種開始時期が合わない

小児期における水平感染の疾病負荷がより明らかになり国民に広く接種機会を提供する場合には、標準的には生後2か月からの接種を開始すること(生後12月まで)としてはいかがか。

# (参考)欧州における定期接種開始時期

## 全例で出生直後に接種を開始

- ブルガリア、クロアチア、エストニア、リトアニア、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア

## ハイリスク者のみ出生直後に接種を開始

- チェコ、フランス、ギリシャ、イタリア、ラトビア、オランダ、スペイン、ハンガリー、スロベニア

## 出生直後以外に接種を開始(規定なし)

- オーストリア\*、ベルギー\*、キプロス、ドイツ\*、アイルランド、ルクセンブルグ、スロバキア\*、リヒテンシュタイン、マルタ\*
- ※ 予防接種規定とは別に「ハイリスク群対策」として、HBs抗原陽性の母からの出生児にワクチン接種あり

### 3. 小児期での接種終了後の 思春期での追加接種について

- B型肝炎ウイルスは遺伝子型によって特徴が異なるが、発症に関する予防接種の長期の予防効果は証明されている
- 予防接種後もB型肝炎ウイルスへの感染のリスクは否定できず、ワクチンによる感染予防効果とその長期的な臨床的意義については不明な点も多い
- 多くの国では、小児期の接種終了後に追加接種を定期接種で行っていない

小児期での接種終了後の思春期での追加接種の必要性は、現時点においては低いが、先行する諸外国の知見を参考にしつつ、引き続き検討する必要があると考えるがいかがか。

## 4. 国民に広く接種機会の提供を開始する際に時限措置としての対象者の拡大対応の必要性について

- 小児期における年齢別の水平感染のリスクは明らかではない
- 長期的な視点でのB型肝炎ワクチン接種による費用対効果は明らかではない

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を検討した上で、可能であれば、明らかな水平感染のリスクがある年齢層にまで対象者を拡大することが望ましいが、小児期における水平感染の実態をより明らかにする必要があると考えるがいかがか。

## 5. B型肝炎ワクチンの違いについて

- 遺伝子型Cのウイルス株のワクチンによる、他の遺伝子型ウイルスに対する生体内での予防効果は明らかでない
- 遺伝子型Aのウイルス株のワクチンによる、他の遺伝子型ウイルスに対する予防効果が証明されている

遺伝子型Cのウイルス株のワクチンを国民に広く接種機会を提供する際に用いるには、他の遺伝子型ウイルスに対する予防効果を明らかにする必要があると考えるがいかか。

# まとめ

B型肝炎ワクチンは広く接種を促進されることが望ましいが、具体的な接種時期や用いるワクチンを決定するため、以下の課題を明らかにする必要がある

- 小児期の水平感染の実態のさらなる把握
- 異なる遺伝子型ウイルスに対するワクチンの予防効果（遺伝子型Cウイルスのワクチン）

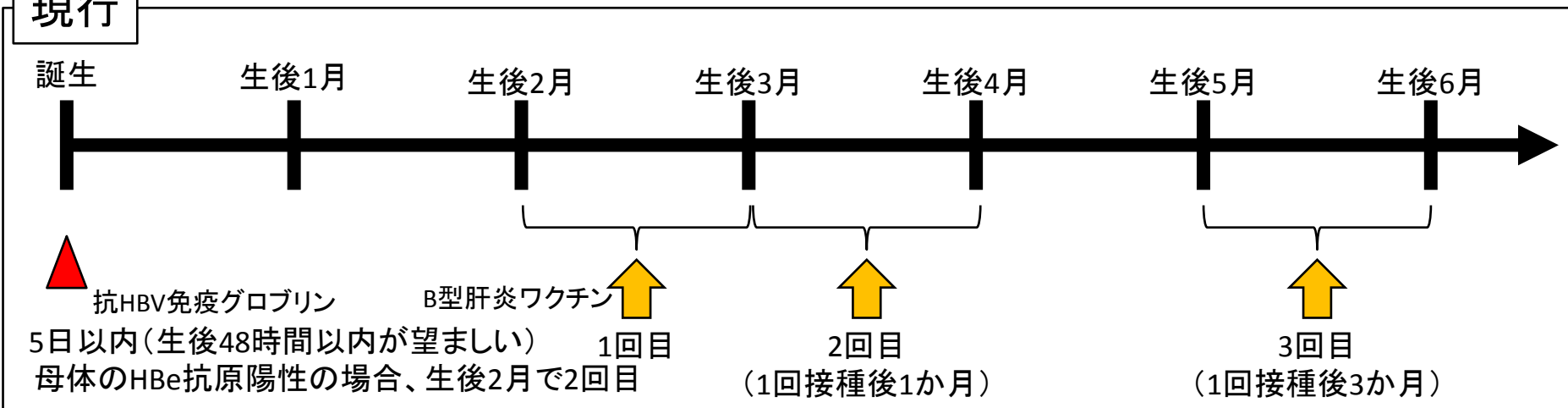
現時点において、これらについての研究が行われているところであり、その結果を踏まえて改めて検討を行うこととしてはいかがか？

# **(参考) 母子感染の予防に関する B型肝炎ワクチンの用法変更について**

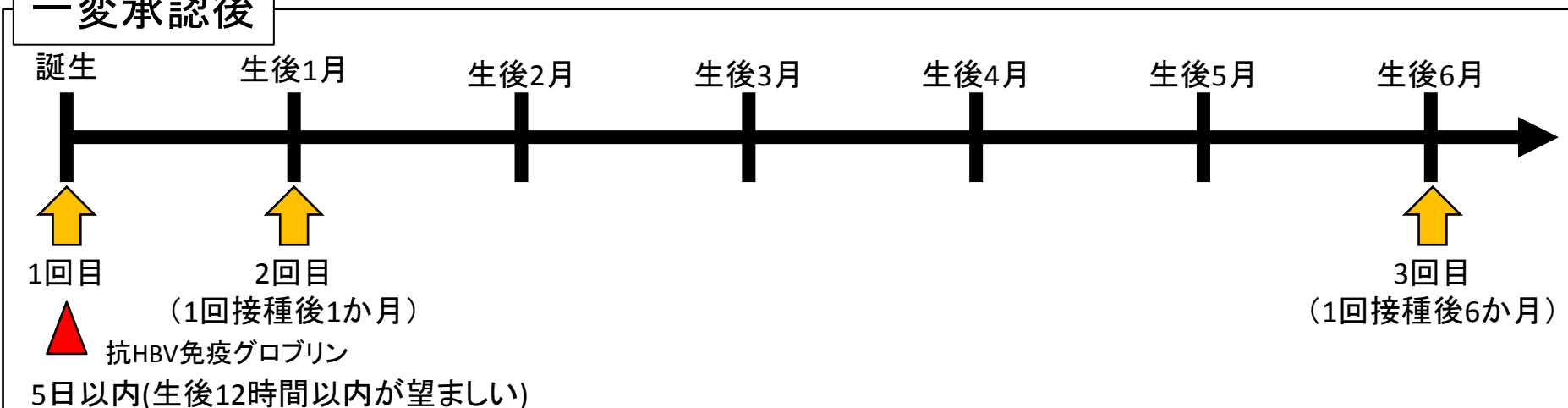
- 日本産科婦人科学会、日本小児栄養消化器肝臓学会より、B型肝炎ウイルス母子感染の予防に関する組換え沈降B型肝炎ワクチンの用法について変更の要望書あり。
- 第17回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（平成25年10月7日開催）及び第6回薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会（平成25年10月7日開催）にて変更が承認された。
- 今後、添付文書の改訂が予定されている

# (参考) B型肝炎ウイルスの母子感染予防スケジュール

## 現行



## 一変承認後



# (参考) B型肝炎ワクチンの用法・用量及び関連注意

## 現行

### 用法・用量

通常、0.25mLを1回、生後2～3箇月に皮下に注射する。更に、0.25mLずつを初回注射の1箇月後及び3箇月後の2回、同様の用法で注射する。

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。

## 一変承認後

### 用法・用量

通常、0.25 mLを1回、生後12時間以内を目安に皮下に注射する。更に、0.25 mLずつを初回注射の1箇月後及び6箇月後の2回、同様の用法で注射する。

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。

### 関連注意の追加

B型肝炎ウイルス母子感染の予防における初回注射の時期は、被接種者の状況に応じて生後12時間以降とすることもできるが、その場合であっても生後できるだけ早期に行うこと。

# 小児におけるB型肝炎の水平感染の実態把握並びに ワクチン戦略の再構築に関する研究

（研究代表者；筑波大学医学医療系小児科、須磨崎 亮）

## 主たる研究内容

### 1. 小児におけるB型肝炎ウイルス感染の疫学調査

- 小児生活習慣病検診を利用した無作為抽出小児の疫学調査  
（茨城県と岩手県において実施中）
- 国立感染症研究所に収集された国内血清銀行の検体調査

### 2. B型肝炎ワクチンの有効性に関する研究

- ジェノタイプが異なるウイルスに対するB型肝炎ワクチンの効果  
ヒト肝細胞キメラマウスを用いた感染防御試験など多様な  
手法を用いて、日本で開発された遺伝子型C由来ワクチンの  
感染防御効果を証明できる研究が進行中
- ワクチン追加接種の必要性に関する研究  
医療従事者や母子感染予防の小児を対象に効果を検証中

# 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                                   | 米国メルク     |
| 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 $\mu$ g), 10歳未満は0.25ml |           |
| 添加物   | チメロサル, 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<sup>1</sup>

## 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状を反映し、地理的分布と一致する<sup>2</sup>

(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

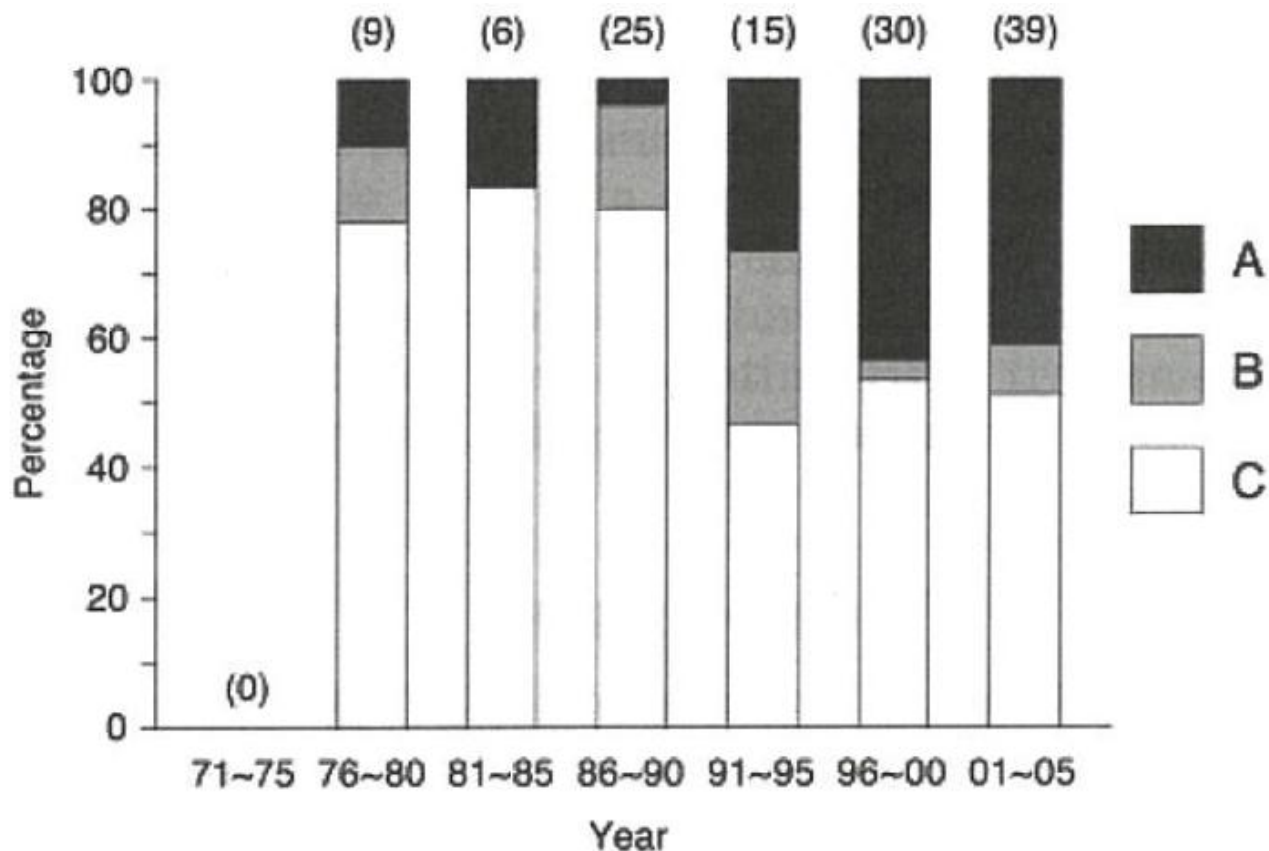
接種開始時期についてはそれぞれに長所短所がある

# 日本人出国者数は 母子感染防止事業の開始以降に急増



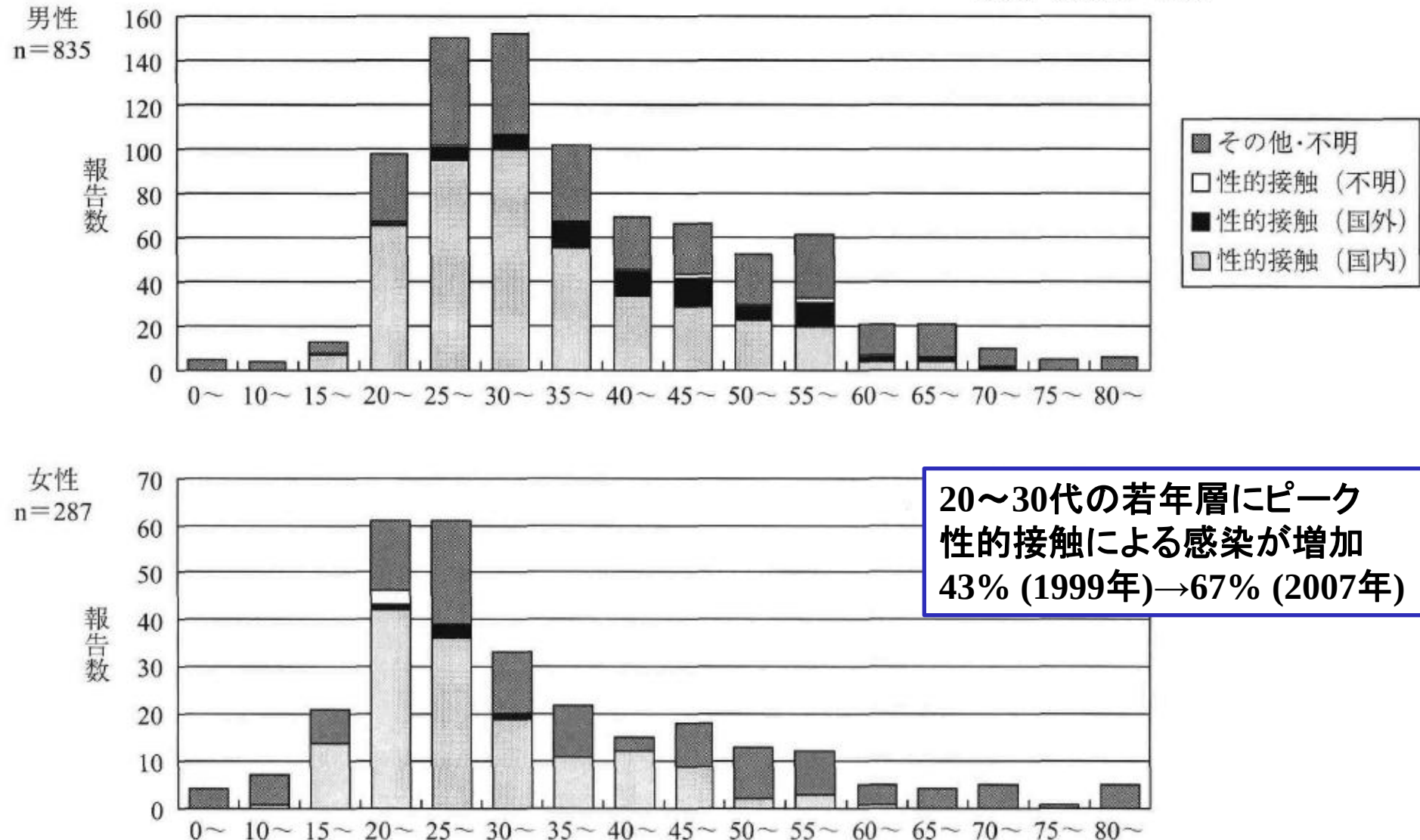
# 急性B型肝炎ウイルスの遺伝子型の推移

遺伝子型Aによる急性肝炎の割合が増加している

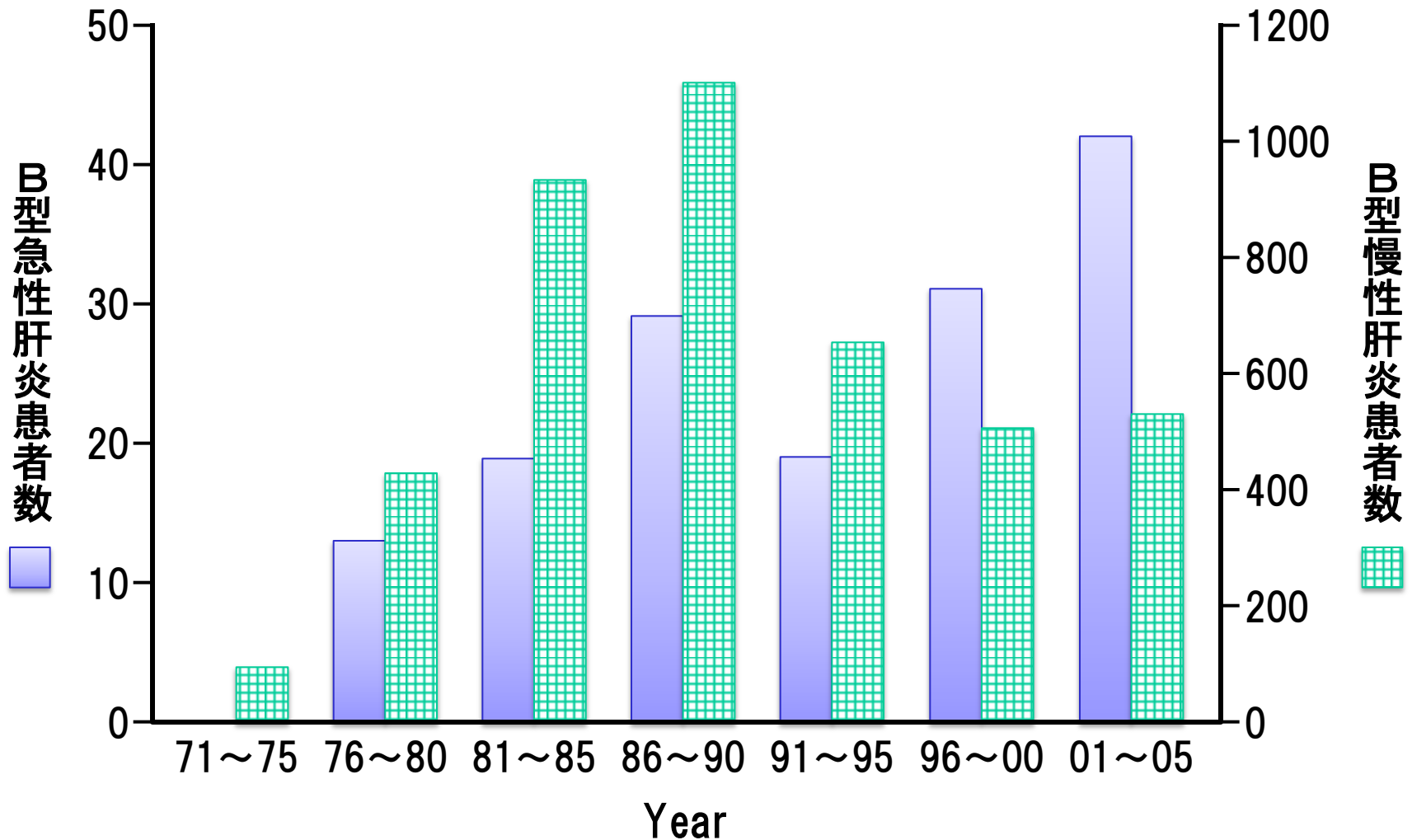


# 急性B型肝炎報告（2003～2007年）

2003～2007 n=1122



# 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)

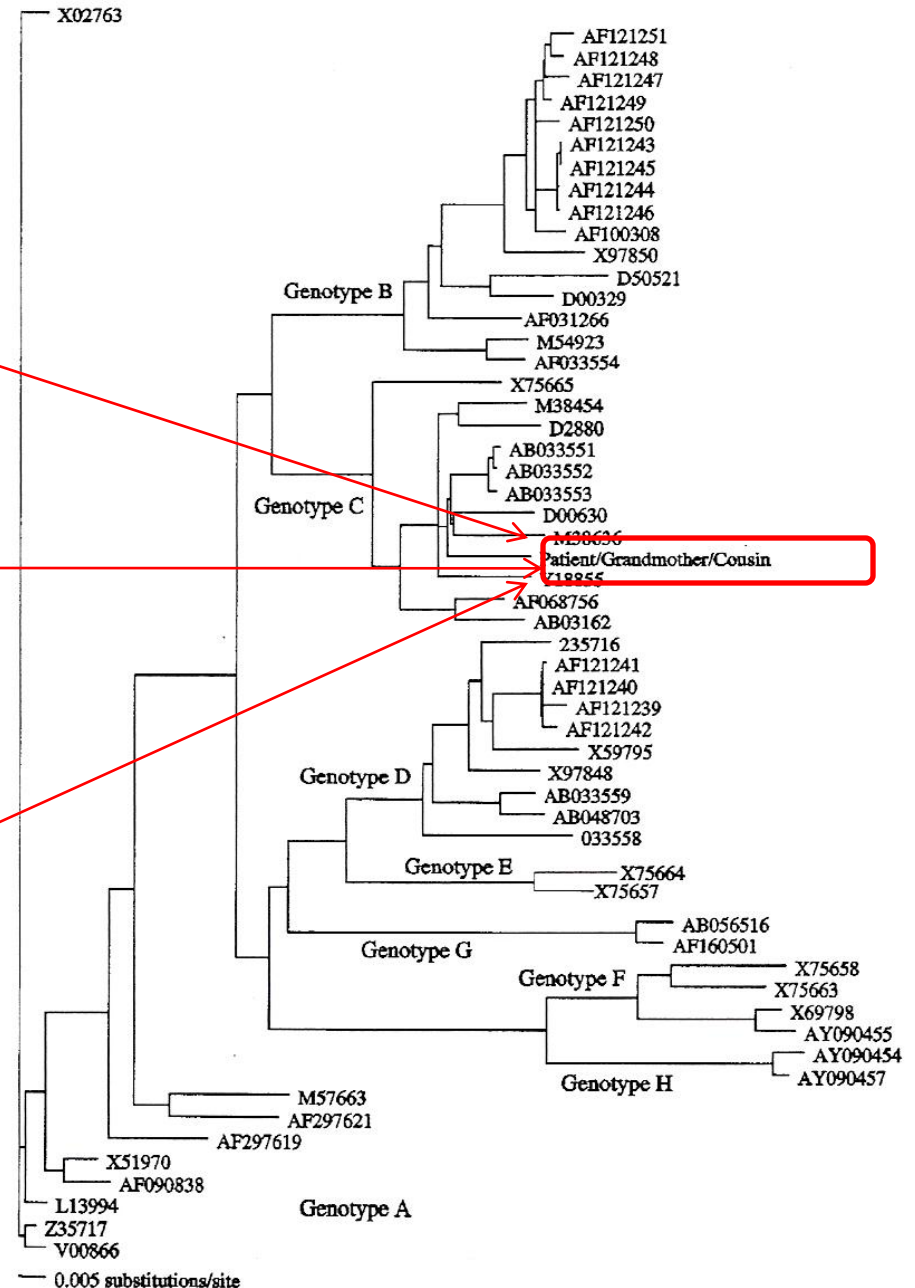


# HBV再活性化化例からの水平感染

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、 $\beta$ -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。

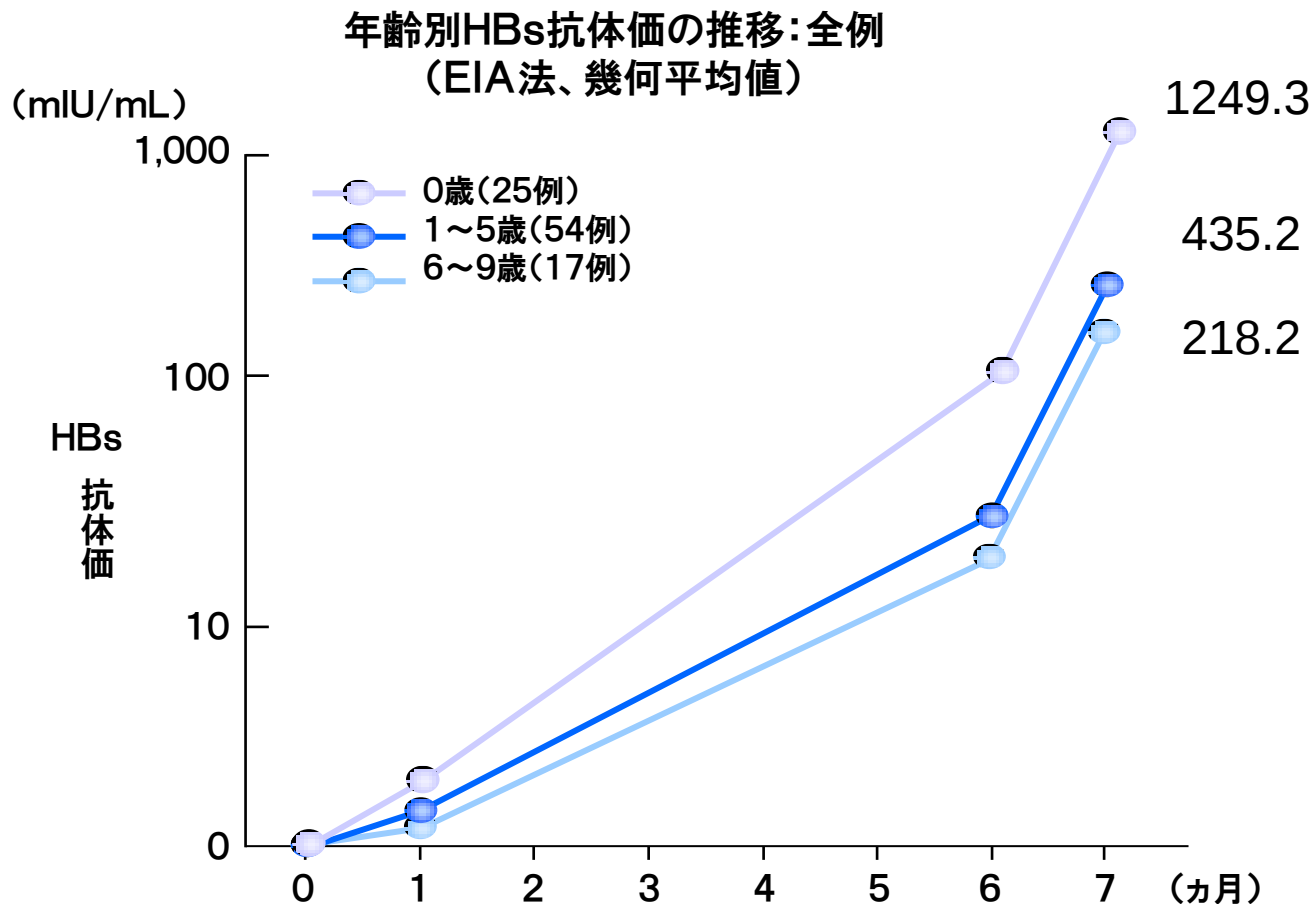


# 保育所・家族内感染例

- 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

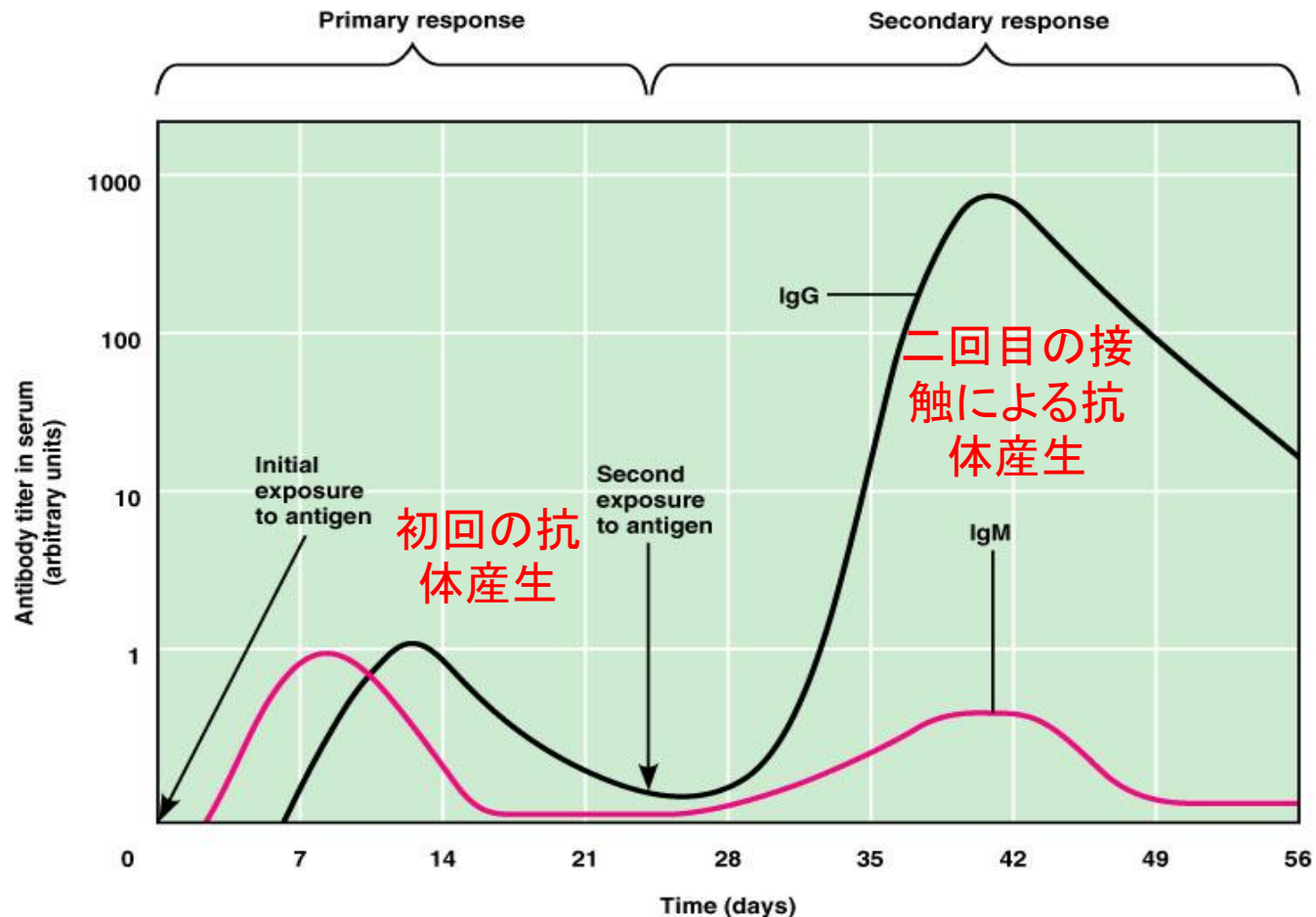
- 抗体価は時間の経過と共に低下することが予想される。
  - 最低防御抗体価である10mIU/mLを保有している方の比率
    - ガンビア 15年後に49.6%
    - 台湾 20年後に50.5%
    - 米国(アラスカ) 22年後に59%
    - 中国 22年後に76.5%  
(遺伝子組換え型ワクチンの3回接種)
- 抗体価は経時的に低下するにもかかわらず、免疫記憶が残存するため、B型肝炎ワクチンは長期間にわたって有効性を示す。

## 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 $\geq 10$  mIU/mL
- 10.1%が抗HBc抗体陽性

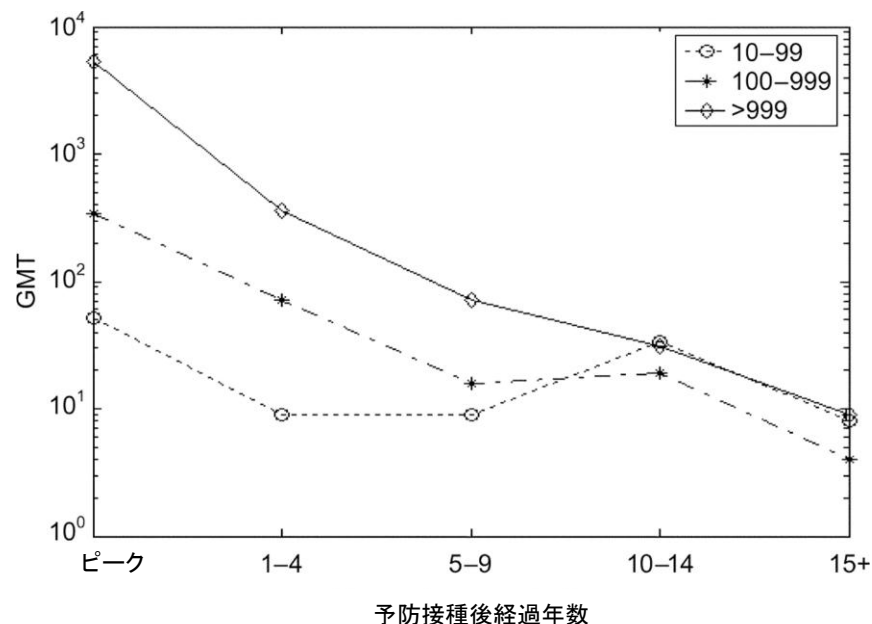


図1 予防接種後経過年数とB型肝炎表面抗原に対する抗体(抗HBs)レベル、ピーク抗HBs反応(mIU/mL)。値は幾何平均抗体価(GMT)。抗HBsレベルはフォローアップ時に抗HBsレベル<10 mIU/mLの被験者について1 mIU/mLに設定。

† 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<sup>†</sup>

- 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<sup>‡</sup>
  - 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）

<sup>†</sup> Ni, YH et al. Gastroenterology. (132):1287–1293.2007

<sup>‡</sup> Hevac B, Engerix-B, ヘプタバックス-II

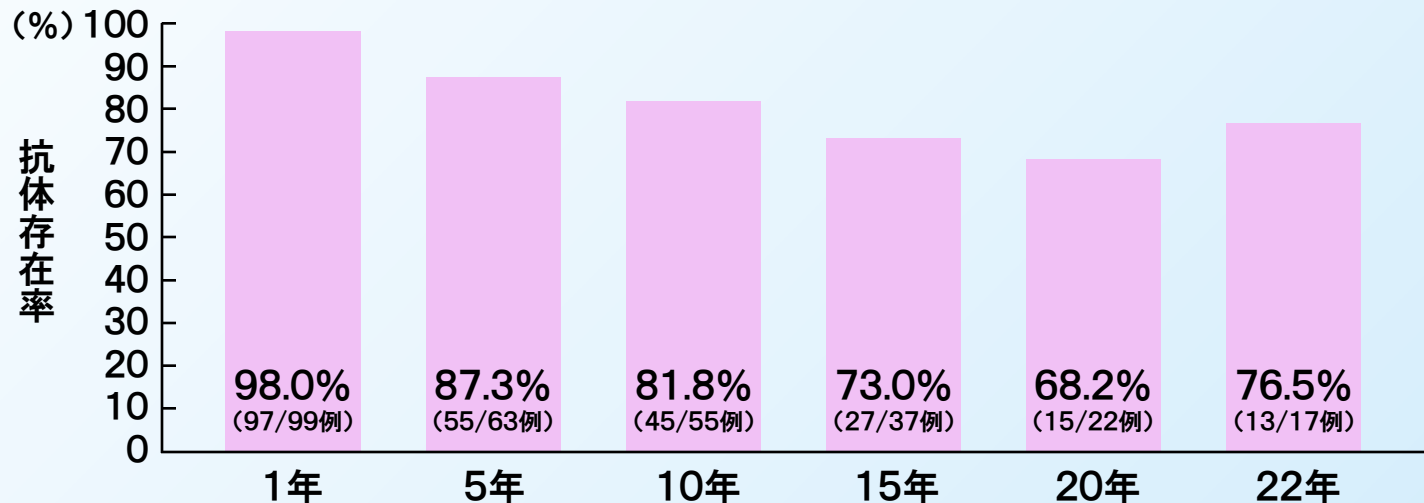
## 2-3a.中国での長期予防効果

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 $\geq 10\text{mIU/mL}$ 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<sup>※</sup>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ヵ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、<br>n=63 | 55(87.3%) /<br>556.2(390.6~795.6) <sup>a</sup> | 8(12.7%) /<br>5.6(3.1~7.5) |
| Anti-HBs(-)at 5歳、<br>n=40 | 32(80.0%) /<br>526.9(350.9~791.4) <sup>a</sup> | 8(20.0%) /<br>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ヵ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

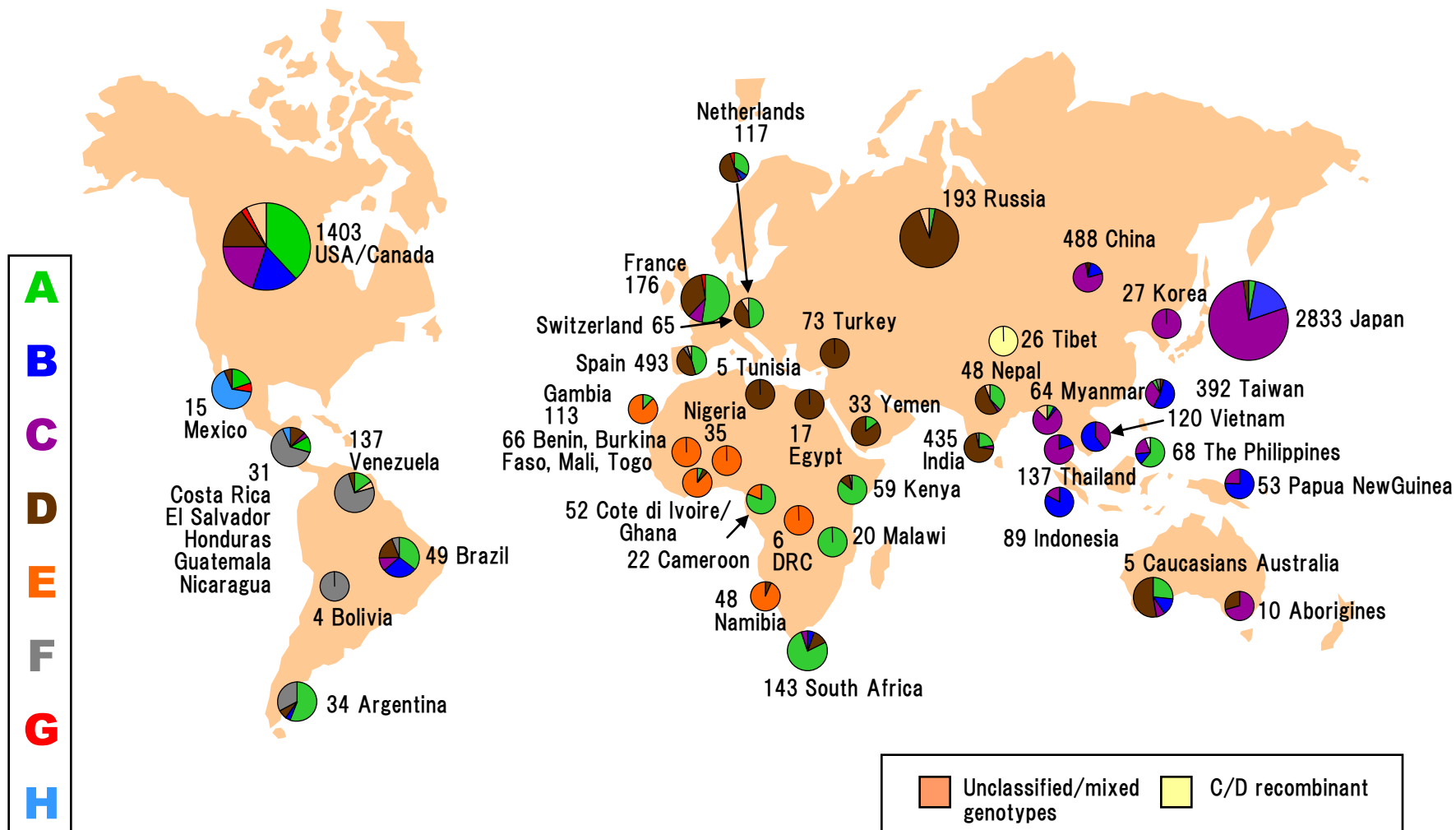
- 1981年に予防接種を受けた1,530名の小児と成人
  - 当初の11年間は毎年、および15歳次と22歳次に調査
  - 抗HBsレベル > 10 mIU/ml の被験者の割合
    - ❖ 5歳時 : 81% (JAMA 1989; 261:2362-6)
    - ❖ 7歳時 : 74% (Arch Int Med 1991;151:1634-6)
    - ❖ 15歳時 : 66% (Ann Int Med 2005;142:333-41)
    - ❖ 22歳時 : 59% (JID 2009; 200:1390-6)
  - 慢性感染あるいは症候性の急性感染を示した対象者はいなかった。
  - 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

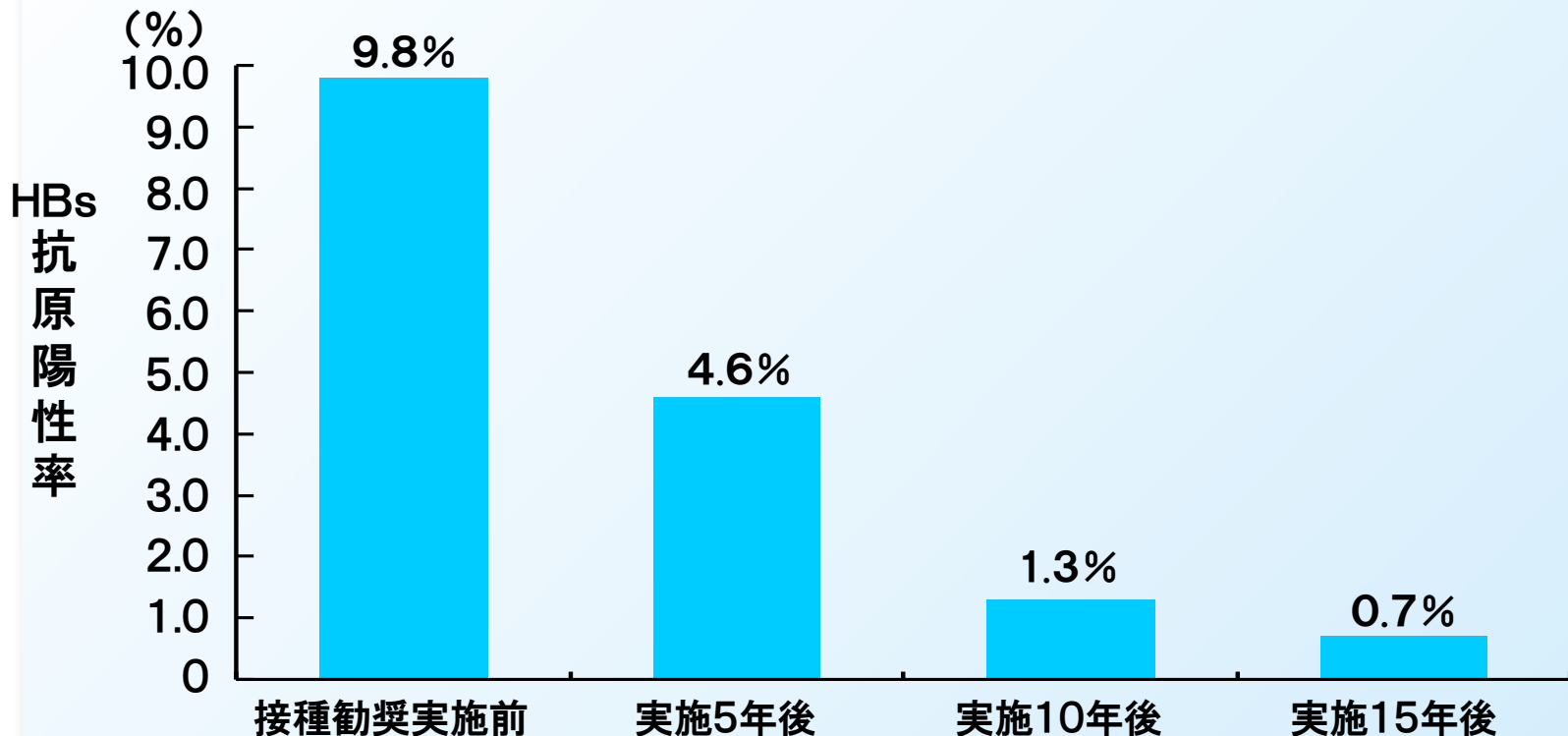
# B型肝炎ウイルス遺伝子型分布図<sup>1</sup>



# 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<sup>1)</sup>。
- 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( $p < 0.01$ )<sup>2)</sup>。



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

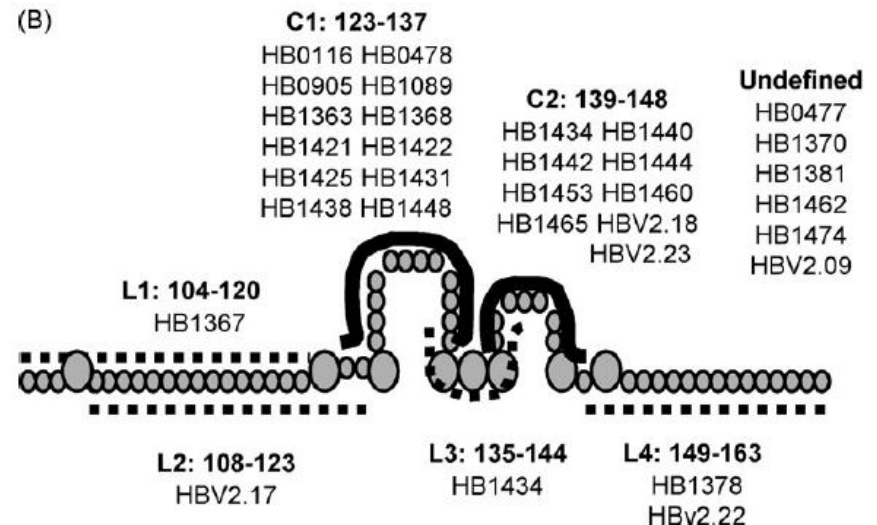
- 全米370万人の献血検体を検査し、HBs抗原、HBc抗体は陰性で、B型肝炎遺伝子(HBV-DNA)が陽性の症例を解析した。
- 9例のHBV-DNA陽性例があり、その内6例はワクチン(A型由来)接種の既往があった。6例の内5例は非A型のHBVに感染していた。

\* 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

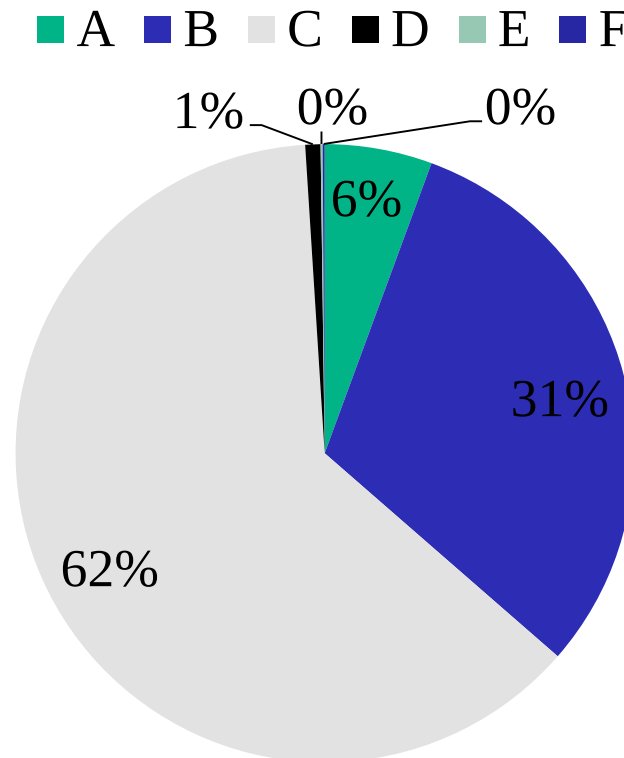
# ビームゲンのvitroの評価

- 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