

5. 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を得る必要がある。

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にできること、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。

6. 研究実施予定期間

平成24年度から平成26年度

7. 研究資金

本試験は、八橋弘を研究代表者とする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法と筋肉内投与法の比較に関する検討の研究の研究費の一部を用いて行う。

8. 利益の衝突 (Conflict of interest)

本研究を実施する上で、記載すべき経済的な利益関係や利益相反マネジメントポリシーに抵触する利益相反を有しない。

9. 被験者の利益、不利益

医療従事者は院内感染予防の観点から、HB ワクチンを投与し、B型肝炎ウイルスに対して感染防除状態にする必要がある。今回のHB ワクチン追加投与によって、感作者においては高力価のHBs抗体が獲得することが期待され、より強力なB型肝炎ウイルス感染予防効果が獲得でき、長期間HBs抗体が陽性化するというメリットがある。

なおHB ワクチンは研究費として提供されることから無償であり、また協力者に対しては1回のワクチン投与に対して謝金（交通費）として5千円の支払いを予定している。

今回用いるHB ワクチンは、市販化されたものであり、多くの医療従事者が過去に投与したものと同一、ないし類似のものである。なおHB ワクチンは20年以上わたってわが国でも百万人以上の対象者に対して投与がおこなわれ、ワクチン成分に対するアレルギー反応を除くと、その安全性は十分証明されている。また、仮にHB ワクチン投与によって健康被害が発生した場合には、臨床研究に関する賠償責任保険等で対応をおこなう。

10. 研究組織等

研究責任者氏名： 八橋 弘
所 属 名 独立法人国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター
職 名 臨床研究センター長
分 担 内 容 総括およびHBワクチン接種、データ解析
研究協力者： 山崎一美（臨床疫学研究室長）、長岡進矢（肝炎治療研究室長）
諸隈博（臨床検査技師長）、高口眞理子（看護部長）

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

なお、長崎医療センター以外に 下記の16施設（施設責任者）では、既に、本研究の実施
可能な施設として事前内諾を受けている。

横浜医療センター（小松達司）

金沢医療センター（太田 肇）

呉医療センター（高野弘嗣）

岡山医療センター（山下晴弘）

善通寺病院（林 亨）

九州医療センター（中牟田誠）

災害医療センター（平田啓一）

名古屋医療センター（島田昌明）

京都医療センター（米田俊貴）

大阪南医療センター（肱岡泰三）

熊本医療センター（杉 和洋）

別府医療センター（酒井浩徳）

南和歌山医療センター（加藤道夫）

高崎総合医療センター（高木 均）

東名古屋病院（平嶋 昇）

国立病院機構東京病院（矢倉道泰）

研究協力施設、日本赤十字社中央血液研究所（責任者：西田一雄副本部長）

研究参加説明文書

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の研究協力をお願い

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、などを目的とする医療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をする為には、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言われてはいますが、そのような状況の中においても、抗 HBs 人免疫グロブリン (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るのが実情です。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。その問題解決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 抗体価を上昇させた後に供血頂く方法が考えられます。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 1 回のワクチンを接種した場合には、より効率的に高力価 HBs 抗体保有者を見出し得ることが期待されますが、これまでこの種の成績は報告されていません。

本研究は、感作者へのワクチン接種による抗体価上昇の程度を調査し、HBIG 用抗体高力価血漿収集のための基礎的資料を作成する事を目的としています。

また、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になっていますが、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、国内の多くの施設では皮下投与法が採用されていますが、海外では筋肉内投与法が主流となっています。過去に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ていますが、有意差はえられていません。本研究では、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、その差異についても明らかにしたいと考えています。

協力者に協力いただくこと

過去の採血結果から、現在もしくは過去に HBs 抗体を保有する事が確認され (感作者) かつ本研究参加に理解と同意が得られた方に対して、1 年間隔で HB ワクチンの接種を 2 回おこないます。2 回の HB ワクチン投与の対象は、1 年後に HBs 抗体価の測定をおこない HBs 抗体価 10000mIU を低下した者で、かつ研究協力を得られた者を想定しています。また 2 回の HB ワクチン投与については、再びご協力いただけるか、書面にて同意を再取得する予定にしています。

また、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う為に、施設ごとに投与法を一定化し、初回投与時と 2 回目投与時には投与法を変更いたします。(初回皮下投与法の施設は、2 回目は筋肉内投与法に) また、1 回のワクチン投与の前後で採血に協力していただきます。

今回用いる HB ワクチンは、市販化されたものであり、多くの医療従事者が過去に投与したのと同じ、ないし類似のものです。なお HB ワクチンは 20 年以上わたってわが国でも百万人以上の対象者に対して投与がおこなわれ、ワクチン成分に対するアレルギー反応を除くと、その安全性は十分証明されています。また、仮に HB ワクチン投与によって健康被害が発生した場合には、臨床研究に関する賠償責任保険等で対応いたします。

参考までに HB ワクチンの副反応としては、承認時及び市販後使用成績調査時の総接種例数 4, 721 例中 469 例（9. 9%）に副反応が認められたと報告されています。その主な副反応は全身性の副作用としては倦怠感、頭痛・頭重感、発熱が報告されており、局所の副作用としては疼痛、腫脹、硬結、熱感などが報告されています。

一方、1 回の HB ワクチン投与でも、感作者においては高力価の HBs 抗体が獲得することが期待されることから、より強力な B 型肝炎ウイルス感染予防効果が獲得でき、長期間 HBs 抗体が陽性化するというメリットがあります。

なお HB ワクチンは研究費として提供されることから無償であり、また協力者に対しては 1 回のワクチン投与に対して謝金（交通費）として 5 千円の支払いを予定しています。

本研究に参加いただくかは任意であり、参加しないことで不利益を受けることは一切ありません。また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は自由です。この場合についても、不利益を受けることは一切ありません。

また本研究の詳細について、さらに具体的にお知りになりたい場合には、各施設の責任者から、本研究計画や臨床試験の方法に関する資料を入手、閲覧することができます。

なお、HB ワクチン投与前後での反応を調べるために採血した血清は、HBs 抗体等を統一測定する為に、日本赤十字社中央血液研究所（責任者：西田一雄副本部長）に送付して測定をおこないます。その際、個々の方の情報（年齢、性、職種）などは連結可能匿名化をおこない個人情報の保護につとめ、日赤には匿名化した検体を送付いたします。また当該研究以外に個々の方の情報の 2 次利用はおこないません。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います。また、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い、研究期間が終了後は、保存血清は破棄いたします。

また、HB ワクチン投与後に、血液センターに献血に行かれたか、書面でのアンケートを調査も実施いたしますので、この点もご協力をお願いします。

本研究は、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、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の研究として実施いたします。本研究を実施する上での費用は、本研究費の一部を用いて実施し、その成果は研究班報告として発表いたします。本研究を実施する上で、記載すべき経済的な利益関係や利益相反マネジメントポリシーに抵触する利益相反を有しないと判断しています。また、本研究を実施する上で新たな知的財産が発生し、特許を取得する可能性はないと判断していますが、仮にそのような場合には、その権利は、研究班に帰属させ、管理いたします。

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

本研究の問い合わせ等の連絡先は、下記のとおりです。

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： 佐田佳代子
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

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

同 意 書

国立病院機構 ○○○○○ 院長 殿

私は、本研究目的の目的、方法に関して十分な説明を受け、
理解し協力することに同意します。

本人署名欄 _____

同意日：平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

同意撤回文書

国立病院機構 ○○○○○ 院長 殿

私は「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関する研究」の研究に参加することを同意致しましたが、この度本同意を撤回させていただきます。速やかに対処をお願いいたします。

同意撤回年月日 平成 年 月 日

本人署名欄 _____

同意撤回文書受け取り月日 平成 年 月 日

受け取り者

医師署名欄 _____

測定結果通知書

平成 年 月 日

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の研究協力者

様

測定結果のお知らせ

本年 00 月上旬から実施しました、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の研究に、ご協力いただき、ありがとうございました。

2012 年 00 月に 1 回 HB ワクチン投与をおこないましたが、投与前 (2012 年 00 月採血)、投与後 1 ヶ月目 (2012 年 00 月採血) の HBs 抗体価についてお知らせします。

なお、HBs 抗体価は、10mIU/mL 以上が陽性、抗 HBs 人免疫グロブリンの国内製造用原料血漿として必要な HBs 抗体価の目安は 1 万 mIU/mL 以上です。HBs 抗体価として 1 万 mIU/mL 以上の方でかつ献血基準を満たされた方の中から、おひとりでも血液センターでの献血にご協力いただければ、本血液製剤の国内自給製造、安全な血液製剤の製造に直接、貢献することとなります。ご検討いただければ幸甚です。

投与前 (2012 年 00 月採血) の HBs 抗体価

mIU/mL

投与後 1 ヶ月目 (2012 年 00 月採血) の HBs 抗体価

mIU/mL

献血行動についてのアンケート調査

本年 00 月上旬から実施しました、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の研究に、ご協力いただき有難うございました。

HB ワクチン投与後、00 年 00 月末までの期間内に、血液センターでの献血にいかれたか、お聞きしたく思います。該当する答えの番号を選択して、○を記入いただければと思います。

献血を目的に血液センターに

1. 行かなかった。
2. 行った。

御名前の記入をお願いします。

・ 名前 _____

HBワクチン投与にともなう副反応（副作用）調査

本年 00 月上旬から実施しました、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の研究に、ご協力いただき有難うございます。

HB ワクチン投与 1 週間以内に発生した副反応（副作用）についてお尋ねします。HB ワクチンの副反応としては、承認時及び市販後使用成績調査時の総接種例数 4, 7 21 例中 469 例（9. 9%）に副反応が認められたと報告されています。その主な副反応は全身性の副作用としては倦怠感、頭痛・頭重感、発熱が報告されており、局所の副作用としては疼痛、腫脹、硬結、熱感などが報告されています。

今回の HB ワクチン投与後 1 週間以内に出現した副反応について、下記の該当する番号に○を記入いただきたく思います。また副反応有の場合には、副反応の種類について具体的記入いただき、その出現日と消失日の記入をお願いします。

1. 全身性副反応

1-1. 無し

1-2. 有り

副反応の種類 _____

出現日 _____

消失日 _____

2. 局所性副反応

2-1. 無し

2-2. 有り

副反応の種類 _____

出現日 _____

消失日 _____

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

調査表様式、データ解析

No	性別	年齢	ID	職種	Hb	AxSYM(日赤)		AxSYM(日赤)			副作用の有無		
						HBsAb (前)	HBcAb (前)	希釈 倍率	HBsAb (生)	≥ 10000	HBsAb (後)	全身性	局所性
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													

参考資料1. 臨床とウイルス Vol138. No5. 421-426. 2010年

■ わが国の予防接種 一現状から未来を展望する一

B型肝炎ワクチン

八橋 弘, 矢野 公士 国立病院機構 長崎医療センター 治療研究部

1. B型肝炎とは

B型肝炎は、その感染様式により、一過性感染と持続感染（HBVキャリア）の2つに分かれる。HBVキャリアとは、HBs抗原が6ヶ月間以上持続陽性例をいう。一過性感染例では急性肝炎として発症し、1～2%の例では劇症化して死亡する例がみられるが、残りの大多数の例では一過性感染として経過して治癒し終生免疫が成立する。これに反し、HBVキャリアは、長期的には慢性肝炎、肝硬変、肝癌への進展の可能性を有する重大な感染となる。

HBVキャリアの感染経路は、垂直感染と水平感染に大別される。垂直感染はいわゆる母子感染であり、HBe抗原陽性の母親からの出産時に感染が成立し、その約90%がキャリア化するとされている^{1,2)}。一方、免疫応答が不十分な乳幼児期のHBV感染例（水平感染）では、容易にHBVキャリア化する。HBVキャリア化の成立年齢に関する調査では、3歳以下では約80%、4歳から10歳までの感染では約30%がキャリア化すると報告されている³⁾。

成人水平感染例、いわゆる成人期のB型肝炎例でのキャリア化率は、従来、わが国では腎不全や免疫不全などの特殊な状況を除き稀であり1%以下と考えられてきた。しかし近年、HBV感染のグローバル化やHBV感染経路の多様化を反映して、2000年以後、本来わが国には存在しない欧米型のB型肝炎急性肝炎、すなわち

HBV遺伝子型がAeタイプのB型肝炎急性発生事例が急増し問題となっている⁴⁾。国内で感染が成立したHBV遺伝子型AタイプのB型肝炎例も、欧米での成人水平感染例でのキャリア化率と同様、約10%が慢性化してキャリア化し、HBV遺伝子型Aタイプの臨床的特徴と考えられるようになった。

世界におけるHBVキャリアの頻度は、欧米では人口の0.1%前後にすぎないのに対し、アジア、アフリカ諸国では3～10%と高率である。わが国のHBVキャリア率は1.0～1.5%の範囲であり、その総数は約130万人程度と推定されている。

2. HBV感染リスクと感染予防対象者

HBV感染予防対象者とは、今までHBVに暴露されず、今後感染する可能性のある者である。具体的にはHBs抗原陰性、HBs抗体陰性、HBc抗体陰性者が対象となる。したがって、HBV感染のいずれのマーカーが陽性的の場合、対象から外してよい。

またB型肝炎ウイルスは、肝細胞で増殖し血液を循環することより、血液が感染源となる。輸血、医療事故による針汚染、性交渉による感染で高頻度にB型肝炎感染が生じる。よって、これらの汚染源との接触の機会が多い者がHBV感染のハイリスクグループとなる。一般に、HBVキャリアを配偶者とする者、HBVキャリアと同居する者が、最もHBV感染のリスク

Hepatitis B vaccine

Hiroshi YATSUHASHI, Koji YANO, National Hospital Organization (NHO) Nagasaki Medical Center

別刷請求先：八橋 弘 〒856-0835 長崎県大村市久原2丁目1001-1 国立病院機構 長崎医療センター

臨床研究センター 治療研究部

Tel : 0957-52-3121 Fax : 0957-53-6675

の高いグループと考えられている。HBe 抗原陽性のキャリアの配偶者は、結婚5年以内に90%以上に一過性感染が成立し、HBs 抗体が陽性となると報告されている⁵⁾。

次に、医師、看護婦、検査技師などの医療従事者が、第2のハイリスクグループである。HBe 抗原陽性血液には、HBV-DNA 量として5.0 log copies/ml 以上の多くのウイルス量が含まれるために、感染力が強く、HBe 抗原陽性血液が付着した注射針を介した汚染事故では、約22~31%の確率で感染が成立、肝炎が発症すると報告されている⁶⁾。一方、HBe 抗原陰性HBV キャリアでは、通常HBV-DNA 量として4.0 log copies/ml 以下のウイルス量を示すものが大多数であり、HBe 抗原陽性血液に比してウイルス量が少ないため、感染後に肝炎が発症する確率は、1~6%と一般的に低い⁶⁾。最近、B型慢性肝炎の自然経過に関して、HBe 抗原陰性にもかかわらずHBV 増殖が活発なHBe 抗原陰性慢性肝炎 (reactivation) という疾患の概念が確立した⁷⁾。このHBe 抗原陰性慢性肝炎患者では、肝細胞傷害性の強いHBV 遺伝子の変異 (Pre-core, Core promototer 領域) を伴っており、針刺し事故などで本変異ウイルスでの感染が成立した場合には、重症化、劇症化の確率が5~6倍高いことが確認されている⁸⁾。入院加療を必要とするHBe 抗原陰性のB型慢性肝炎、肝硬変、肝癌患者の多くは、高頻度にPrecore, Core promototer 領域の遺伝子変異をともなっている。また抗ウイルス薬を内服していない本疾患患者ではウイルス量が多いことから針刺し事故での感染リスクも高く、かつ重症化劇症化しやすいと考えられ、最大限の注意を要する。現在では、HBs 抗原陽性患者の血液での針刺し事故後は、HBe 抗原の有無に関係なく同様の対応をおこなう。

第3のハイリスクグループは、消防士、救命救急職員、警察官など、職業上、感染血液に暴露される可能性の高い職種および長期に集団生活をおこなう施設入所者などである。

3. HBV 感染予防の実際

HBV 感染予防は、受動免疫によるHB 免疫グロブリン (HBIG) の投与と能動免疫による

HB ワクチンの投与のふたつからなる。HBIG、HB ワクチンの使い分けは、期待しうる予防効果出現までの時間による。HBV の感染の機会を受けた場合は速やかHBIG を投与し、HBV が肝臓に着床し増殖する前にHBIG に含まれるHBs 抗体によってHBV を中和排除させる。HBIG は、HBV 感染に暴露後72時間まで有効と記載されているも、24時間以内しかも可能な限り早期に投与した方が感染防御効果は高い。ただしHBIG は受動免疫法であるため、その効果は一過性であり、数ヶ月しか持続しない。一方、HB ワクチンは、個体の免疫応答を刺激し、HBs 抗体を産生させ能動免疫状態とし、HB ウイルス感染を防御する方法である。HB ワクチンにより得られたHBs 抗体は、通常、3、4年間は陽性となる。仮にHBs 抗体が陰性化してもワクチンによる能動免疫は、少なくとも10年から15年間、持続すると考えられている。

HB ワクチンは成人においては、遺伝子組替えワクチン1バイアル9.5ml (10 μ g) を筋肉内または皮下へ接種する。10歳以下の小児には、新生児を含め半量の0.25ml を投与する。筋肉内接種の方が皮下接種に比してよりよいHBs 抗体価が得られている。通常は、初回、1ヶ月後、6ヶ月後の3回投与をおこなう。2回のワクチン接種のみで接種者の約50~60%にHBs 抗体の陽転化が認められるも、概してその抗体価は低く、3回目接種のBooster 効果によってより高いHBs 抗体価が得られる⁹⁾。HBs 抗体価と感染防御能との関係は厳密には確認されていないが、リンパ球に対して十分な抗原刺激を与える観点からも、3回目のHB ワクチン接種は省略できないものと考えられる。

HB ワクチンの効果は、3回接種後の1ヶ月目、つまり初回接種より7ヶ月目のHBs 抗体価で判定する。HBs 抗体10mIU/ml 以上を示した場合を陽性と判定する。現在、市販されている遺伝子組替えワクチンを3回投与した場合、接種者の91~96%においてHBs 抗体の陽転化が認められる。性差、年齢などの背景因子によりHB ワクチンの反応性を検討すると、HBs 抗体陽転率、HBs 抗体価とも、男性よりも女性、高齢者よりも若年者において良好である⁹⁾。

3回のHB ワクチン投与後もHBs 抗体が

10mIU/ml未満の者では追加接種を試みる。3回接種後の抗体価が5mIU/ml以上の値を示した例では、HBワクチンにリンパ球が反応していると考えられ、4回目のHBワクチン接種で高力価の抗体価を得ることが多いも、それ以下の抗体価を示した場合には追加接種をおこなってもHBs抗体の陽転化は得られにくいことが多い。4回目のHBワクチンの追加接種をおこなった場合に、10mIU/ml以上のHBs抗体価獲得の確率は30%前後である。

4. HBワクチンの副作用

HBワクチンの臨床試験の際の副作用調査によると、接種部位の局所の反応の主なものとして、疼痛2.3%、掻痒感2.6%、全身反応として倦怠感5.1%、その他の副作用として、めまい、ふらつき0.1%吐き気、嘔吐0.2%、腕がだるい0.2%、腕が上がらない0.1%と報告されている。いずれも一過性で重篤なものは報告されていない。一時期、HBワクチン投与と脱毛、HBワクチン投与と多発性硬化症との関係が議論されたが、現在では両者間の因果関係はともに否定されている。

5. HBワクチンの追加接種について

欧米では、HBワクチンを3回接種し抗体陽性を確認できた者では、HBs抗体が陰性化しても15年以上にわたって感染防除能は持続すると考えられ、HBワクチンの追加接種も、そのための血液検査も必要ないとする意見が大勢を占めている^{4,10)}。2005年、1212例の小児、446例の成人でのHBワクチン投与後10年以上の経過観察例についてのイタリアからの報告では、うち小児で36%、成人例で11%にHBs抗体価が10mIU/ml未満まで低下するも、HBc抗体の陽転化は小児で1例、成人例で4例に留まり、HBs抗原陽性化、HBV-DNA陽性化は1例も認められなかったという。またHBs抗体陰性化例においても、1回の追加ワクチン投与で良好なHBs抗体が獲得されることから10年以上にわたって、HBワクチンの感染防除能は持続すると報告している¹¹⁾。

一方、わが国では、HBs抗体として10mIU/ml以上の抗体価を常に保つ必要があり、抗体

陰性化例では直ちに追加接種が必要であるという意見が多く、世界のコンセンサスとは乖離がみられる。よって医療従事者に対してHBワクチンの追加接種のための血液検査、HBワクチンの追加投与を随時おこなっている医療機関が日本では多い。しかし、実際の医療現場では、HBワクチン未接種者が種々の事情によりゼロにはならないことがむしろ問題であり、日ごろから全職員に対してHBV感染リスクとHBワクチン投与の必要性を十分に理解させ徹底させることが大切である。

6. HBV針刺し事故後の対応

医療従事者は肝炎ウイルス感染者の血液に触れることが多いため、あらかじめ、B型肝炎ワクチンを接種し、感染防御に有効な抗体価を獲得しておくべきである。血液暴露事故は、その発生を極力抑えることがまず肝要である。その根底には、感染症の可能性のある患者体液に汚染された器具に限らず、すべての患者は感染性があるかもしれないと考えて対応しておくという標準予防策（スタンダードプリコーション）の認識がきわめて重要である。それでも、その発生を100%なくすことが困難であり、各医療機関で発生時の対応策を検討しておく必要がある。もっとも多い血液暴露の機会はいわゆる「針刺し」事故である。この場合、HIVで約0.3%、HCVで約3%、HBVで約30%の感染の危険性があるといわれている。感染源患者の病原体陽性ないし陰性にかかわらず、血液または体液に接触した部位（創部もしくは皮膚）は直ちに流水で十分に洗浄する。

次に、汚染の元となった患者の感染状態（HBs抗原およびHCV抗体、場合によってはHIV抗原・抗体）を評価する。針がどの患者に使われたかはっきりしない場合（廃棄物の処理中に発生した事故）もしばしば経験されるが、その場合の対応は、感染のリスクに応じて状況により判断するほかない。いずれにしても、事故の事実を記録として残す必要がある。

HBVに対しては、直ちに被災者の免疫状態を確認する。すなわちHBs抗原、HBs抗体を測定し、この時点でHBs抗原陽性であればHBVキャリアと判断し、その後の処置は必要

ない。ワクチン既接種者のうち、HBs抗体10mIU/ml以上の反応が得られているワクチン反応者は無処置で差し支えない。ワクチン未接種者、ないしワクチン無反応者に対しては、すみやかに高力価HBs抗体含有免疫グロブリン(HBIG)を1,000~2,000単位筋注し、その後、HBワクチンのシリーズ開始(HBIGと同時に、その1ヶ月後、6ヶ月後にそれぞれ10 μ g筋注。)によりB型肝炎の発症を防止する必要がある。

血液暴露事故後は1~2ヶ月おきに6ヶ月間は肝機能、ウイルスマーカーを経過観察する。

7. わが国のB型肝炎予防対策の問題点と今後の展望

25年以上前からはじまったHBワクチンによる個々のHBV感染予防効果は医学的にはほぼ確立しているも、公衆衛生学なHBV感染予防法、予防効果に関して、わが国と諸外国とは大きく異なっている。それは、selected vaccinationか、universal vaccinationの問題である¹²⁾。

台湾、韓国、中国などHBVキャリア率が元々高い国々では、わが国のような母子感染予防や医療従事者などを対象とするハイリスク者に

絞ったselected vaccinationではなく、全出生児に対してスクリーニング無しでHBワクチンを投与するいわゆるuniversal vaccinationが行われてきた。これはHBVキャリアが多いことのみならず、HBIGあるいはスクリーニングに要する費用が高額であることにもよる¹²⁾。universal vaccinationの効果は接種対象となる小児のHBV感染を防ぐだけでなく小児から大人への感染を防ぐ効果も期待できる。また、台湾では、小児のHBs抗原陽性率の低下だけでなく、若年HBV関連肝癌症例の発生数が有意に減少したことが確認されている¹³⁻¹⁵⁾。

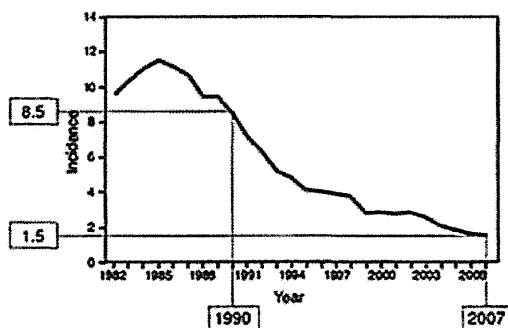


図1 米国でのB型急性肝炎の発生率 (文献18から引用、一部作図)

Immunization coverage with 3rd dose of HepB vaccines in infants, 2009

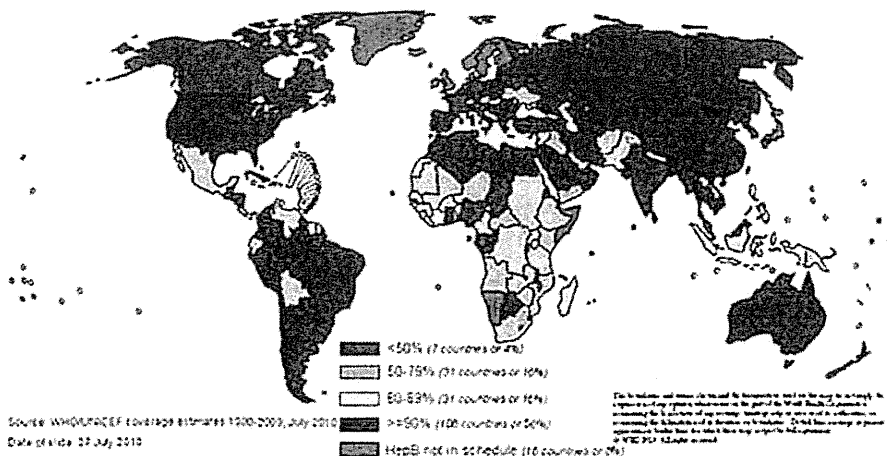


図2 ユニバーサルワクチネーション導入国 (文献18から引用)

参考資料 2.

商品名:ビームゲン

一般名:組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)

薬効:6313 病原生物に対する医薬品 生物学的製剤 ワクチン類 ウイルスワクチン類

規格:0.25mL1瓶

薬価:2155.00

区分:劇

製造メーカー:化学及血清療法研究所

販売メーカー:化学及血清療法研究所 アステラス製薬

用法/用量:

1. B型肝炎の予防: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。但し、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。但し、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. B型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用):0.25mLを1回、生後2~3カ月に皮下に注射する。更に、0.25mLずつを初回注射の1カ月後及び3カ月後の2回、同様の用法で注射する。但し、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。
3. HBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性の血液による汚染事故後のB型肝炎発症予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用):0.5mLを1回、事故発生後7日以内に皮下又は筋肉内に注射する。更に0.5mLずつを初回注射の1カ月後及び3~6カ月後の2回、同様の用法で注射する。なお、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。但し、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。

<用法・用量に関連する接種上の注意>

1. 一般的注意:

- 1). B型肝炎ウイルス母子感染の予防及びHBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性の血液による汚染事故後のB型肝炎発症予防には、抗HBs人免疫グロブリンを併用する。
 - 2). 本剤の3回目接種1~2カ月後を目途に抗体検査を行い、HBs抗体が獲得されていない被接種者には追加接種を考慮する。
2. 他のワクチン製剤との接種間隔:生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上間隔を置いて本剤を接種し、また、他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種する。

効能/効果:

1. B型肝炎の予防。
2. B型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)。
3. HBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性の血液による汚染事故後のB型肝炎発症予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)。

副作用:

承認時及び市販後使用成績調査時の総接種例数4,721例中469例(9.9%)に副反応が認められた。

主な副反応は倦怠感、頭痛・頭重感、発熱、局所における疼痛、腫脹、硬結、熱感などであった(再審査終了時)。

1. 重大な副反応

- 1). ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明): ショック、アナフィラキシー様症状(血圧低下、呼吸困難、顔面蒼白等)が現れることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行う。
- 2). 多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、ギラン・バレー症候群(いずれも頻度不明): 症状が現れた場合には適切な処置を行う。

2. その他の副反応

- 1). 過敏症:(頻度不明)湿疹、そう痒、蕁麻疹、(0.1~5%未満)発熱、発疹。
- 2). 局所症状(注射部位):(0.1~5%未満)疼痛、腫脹、硬結、発赤、そう痒感、熱感。
- 3). 筋・骨格系:(頻度不明)関節炎、肩こり、背部痛、(0.1~5%未満)関節痛、筋肉痛。
- 4). 肝臓:(頻度不明)AST上昇(GOT上昇)、ALT上昇(GPT上昇)、 γ -GTP上昇等。
- 5). 消化器:(頻度不明)嘔吐、腹痛、(0.1~5%未満)嘔気、下痢、食欲不振。
- 6). 精神神経系:(頻度不明)眠気、眩暈、(0.1~5%未満)頭痛。
- 7). その他:(頻度不明)悪寒、(0.1~5%未満)倦怠感、違和感。

使用上の注意:

(接種不相当者(予防接種を受けることが適当でない者))

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

1. 明らかな発熱を呈している者。
2. 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者。
3. 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者。
4. 前記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者。

(接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者))

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種する。

1. 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者。
2. 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者。
3. 過去に痙攣の既往のある者。
4. 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者。
5. 本剤の成分に対してアレルギーを呈する恐れのある者。
6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人。

(重要な基本的注意)

1. 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」に準拠して使用する。
2. 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察(視診、聴診等)によって健康状態を調べる。
3. 本剤は添加物としてチメロサル(水銀化合物)を含有しており、チメロサル含有製剤の投与(接種)により、過敏症(発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等)が現れたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は

観察を十分に行う。

4. 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、更に高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせる。

(相互作用)

併用注意: 免疫抑制剤(アザチオプリン等)等との関係: 免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与中の者、特に免疫抑制的な作用を持つ製剤の長期投与中の者あるいは免疫抑制的な作用を持つ製剤の大量投与中の者は免疫機能が低下しているため本剤の効果が得られない恐れがあるので、併用に注意する。

(高齢者への接種)

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察する。

(妊婦・産婦・授乳婦等への接種)

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には接種しないことを原則とし、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種する。

(接種時の注意)

1. 接種用器具:

- 1). 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスposable品を用いる。
- 2). 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り替えなければならない。

2. 接種時:

- 1). 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては、雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 2). 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめる。

3. 接種部位:

- 1). 接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避ける。
- 2). 筋肉内注射に当たっては、組織・神経などへの影響を避けるため次記の点に注意する。
 - (1). 筋肉内注射時神経走行部位を避ける。
 - (2). 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射する。

(取扱い上の注意)

1. 保存時: 誤って凍結させたものは、品質が変化している恐れがあるので、使用してはならない。
2. 接種前: 使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認する。
3. 接種時:
 - 1). 冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用する。特に本剤は沈降しやすいので、吸引に際してはそのつどよく振り混ぜる。
 - 2). 一度針をさしたものは、当日中に使用する。

(保険給付上の注意)

1. 「B型肝炎の予防」の目的で使用した場合は、保険給付の対象とはならない(但し、血友病患者に「B型肝炎の予防」の目的で使用した場合は、保険給付の対象となる)(平成2年3月30日付 事務連絡)。

2. 「HBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性の血液による汚染事故後のB型肝炎発症予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)」及び「B型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)」の目的で使用した場合には保険給付される。その場合の取扱いについては、次記のとおりなので、十分留意する。

1). 「HBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性の血液による汚染事故後のB型肝炎発症予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)」の場合の取扱い:

(1). 当該負傷を原因としてHBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性血液による汚染を受けたことが明らかで、洗浄、消毒、縫合等の処置とともに抗HBs人免疫グロブリンの注射に加え、本剤の接種が行われた場合:業務上は労災保険適用、業務外は健康保険等適用。

(2). 既存の負傷にHBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性血液が付着し汚染をうけたことが明らかで、洗浄、消毒、縫合等の処置とともに抗HBs人免疫グロブリンの注射に加え、本剤の接種が行われた場合:業務上は労災保険適用、業務外は健康保険等適用。

2). 「B型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)」の場合の取扱い:1995年4月1日より、次記の検査、薬剤の投与は健康保険で給付される。

(1). HBs抗原陽性の妊婦に対するHBe抗原検査は健康保険で給付される。

(2). HBs抗原陽性(HBe抗原陰性の場合も含む)の妊婦から出生した乳児に対するHBs抗原・抗体検査、抗HBs人免疫グロブリン投与及びB型肝炎ワクチン接種は健康保険で給付される。

なお、妊婦に対するHBs抗原検査費用は「B型肝炎母子感染防止事業」の対象として、都道府県又は政令市により支払われる(平成7年3月31日付 児発第309号、児母第15号)。

(保管上の注意)

遮光して、10°C以下、禁凍結。

II. 研究成果の刊行に関する一覧表