

201427022A

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(医薬品等規制調和・評価研究事業)

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方法と筋肉内投与方法の比較に関する研究

平成26年度

総括研究報告書

研究代表者

八 橋 弘

平成 27(2015)年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

1. 八橋 弘

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方法と筋肉内投与方法の比較に関する研究 1

I . 総括研究報告

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
（医薬品等規制調和・評価研究事業））

総括研究報告書

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

研究代表者 八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター長

研究要旨 本研究では、現在その殆どを海外に依存している抗HBs人免疫グロブリン（HBIG）製造用原料血漿を国内献血者から収集する方策を確立させるために、国立病院機構（NHO）職員を対象として、B型肝炎ワクチン追加接種の有効性と安全性を明らかにするとともに、皮下投与法と筋肉内投与法の投与法による差異についても明らかにすることを目的とする。

国立病院機構に勤務する医療従事者のうち、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）で、かつ、本研究を理解しB型肝炎ワクチンの追加免疫に同意する者を対象にHBワクチン10 μ gを皮下投与群と筋肉内投与群に分けて投与をおこない、投与1ヶ月後のHBs抗体価を測定するとともに、HBワクチン投与に伴う有害事象の発生頻度を検討した。

2回目のHBワクチン投与は、2014年3月末までに、1,139名に対して投与を終了した。皮下投与群は648名、筋肉内投与群は491名であった。なお、投与法は1回目投与時とは異なる投与法（1回目筋肉内投与の場合には2回目投与は皮下投与に、1回目皮下投与の場合には2回目投与は筋肉内投与に）変更しておこなった。HBワクチン投与1ヶ月のHBs抗体価（皮下投与群/筋肉内投与群）は、HBs抗体価で10000mIU/mLを示した者の頻度は、（10.2%/17.4%：P<.01）で、いずれも皮下投与群に比して筋肉内投与群で高いHBs抗体価が獲得された。

有害事象全体の発生頻度については、全身性反応は、皮下投与群で3.6%、筋肉内投与群で4.5%で両群間に差は見られなかったが、局所性反応は皮下投与群で32.2%、筋肉内投与群で19.6%で、前者で有意に高い発生頻度を示した。有害事象の程度は、いずれも軽微なもので重篤な事象は報告されなかった。

HBワクチンの2回目投与においても、有効性、安全性の観点からは、皮下投与法よりも筋肉内投与が優れていると考えられ、HBワクチンの投与法としては、皮下投与法よりも筋肉内投与を推奨すべきと考えられた。

研究代表者	高野弘嗣	国立病院機構呉医療センター	
八橋 弘	国立病院機構長崎医療センター	山下晴弘	国立病院機構岡山医療センター
研究分担者	林 亨	国立病院機構四国こどもとおとなの医療センター	
小松達司	国立病院機構横浜医療センター		
太田 肇	国立病院機構金沢医療センター	中牟田誠	国立病院機構九州医療センター

島田昌明 国立病院機構名古屋医療センター
 米田俊貴 国立病院機構京都医療センター
 肱岡泰三 国立病院機構大阪南医療センター
 杉 和洋 国立病院機構熊本医療センター
 酒井浩徳 国立病院機構別府医療センター
 加藤道夫 国立病院機構南和歌山医療センター
 長沼 篤 国立病院機構高崎総合医療センター
 高橋宏尚 国立病院機構東名古屋病院
 上司裕史 国立病院機構東京病院
 西田一雄 日本赤十字社血液事業本部
 松崎浩史 日本赤十字社血液事業本部(及び
 東京都赤十字血液センター)
 内田茂治 日本赤十字社血液事業本部中央
 血液研究所

研究協力者

星 友二 日本赤十字社血液事業本部中央
 血液研究所
 平 力造 日本赤十字社血液事業本部
 脇坂明美 日本血液製剤機構 千歳工場
 山崎一美 国立病院機構長崎医療センター
 神崎早苗 国立病院機構岡山医療センター

A. 研究目的

血液製剤である抗HBs人免疫グロブリン(HBIG)は、我が国においては、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る。

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

し、特殊免疫グロブリン製剤については、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明らかにされている。

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種は原料血漿の全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。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ているが、この受動的収集方法では限界があり、その自給率は3%にも満たない。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。そ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頂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:10000mIU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得ると期待されるが、これまでこの種の成績は報告されていない。

本研究は、現在その殆どを海外に依存している抗HBs人免疫グロブリン(HBIG)製造用原料血漿を国内献血者から収集する方策を確立させるために、国立病院機構(NHO)職員を対象として、B型肝炎ワクチン追加接種の有効性と安全性を明らかにするとともに、皮下投与法と筋肉内投与法の投与方法による差異についても明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

2-1 対象者

国立病院機構に勤務する医療従事者のうち、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）で、かつ、本研究を理解しB型肝炎ワクチンの追加免疫に同意する者を対象とする。ただし、HBワクチン添付文書に記載されたワクチン接種不適者（妊婦など）は除外するが、接種要注意者については、各施設の責任医師が個々に判断をおこなう。

2-2 ワクチン接種

ビームゲン（化血研）の用法・用量に従って0.5mLを1度接種する。

2-3 観察項目とその測定方法、介入の方法

介入の方法は、1回投与量10 μ gのHBワクチンの1回投与を基本とする（平成24年度）。ただし、翌年度に、HBs抗体価の再測定をおこないHBs抗体価10000mIUを低下した者で、かつ研究協力を得られた者に対しては、2回目のHBワクチン10 μ g投与をおこなう（平成25年度）。ワクチンの投与方法は、皮下投与方法と筋肉内投与方法の2群に施設割り振りをおこない、その有効性と安全性の比較をおこなう。2回目の投与時の投与方法は1回目投与時とは変更する。

主な観察項目は、HBs抗体価であり、HBワクチン投与前と投与1ヶ月目の時点で採血、血清を保存しHBs抗体価の一括測定をおこなう。副次測定項目としてのHBc抗体についても一括統一測定をおこなう。副次項目としてヘモグロビン値（献血対象者基準を満たすか？）に関しては、各医療施設の検査科で測定をおこなう。HBワクチン反応性に関する分析の因子として、対象者の年齢、性、職種について調査をおこなう。またHBワクチン投与1年以内の献血行動の有無についても事

後アンケート調査をおこなう。安全性に関しては、ワクチン投与後の全身反応（発熱など）と局所反応（痛み、発赤など）の有無について調査をおこなう。

2-4 データの取得方法

個々の対象者の過去の職員健康診断時のHBs抗体価、ヘモグロビン値および年齢、性、職種などの情報は、各施設の研究責任者が収集をおこなう。

対象者全員のHBワクチン投与前後のHBs抗体価、HBc抗体の有無については、各施設から収集された保存血清を用いて、日赤にて一括統一測定をおこなう。

安全性に関しては、ワクチン投与後の全身反応（発熱など）と局所反応（痛み、発赤など）の有無について、被験者に調査用紙に記入いただく。

2-5 データおよび検体の管理方法

診療情報は連結可能匿名化をおこない個人情報の保護につとめる。日赤には匿名化した検体を送付し、診療情報についての提供はおこなわない。また当該研究以外に診療情報の2次利用はおこなわない。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う。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う。研究期間が終了後は、保存血清は破棄する。

2-6 データの解析方法

HBs抗体価の測定と解析をおこなう。具体的には、HBワクチン投与後、HBs抗体価としてHBIG原料血漿基準となるEIA法で10000mIU/mL以上を満たした者（反応良好群）の頻度を明らかにする。またHBワクチン投与後のHBs抗体価で対象群を（良好反応群）と（それ以外の群）の2群に区分して、

それに寄与する因子（年齢、性、投与前のHBs抗体価、HBc抗体の有無）について統計学的な解析をおこなう。また、ワクチン投与後の全身反応（発熱など）と局所反応（痛み、発赤など）の有無について、その頻度の差について統計的な解析をおこなう。

2-7 スケジュール

- ① 各施設において本研究計画について倫理委員会の承認をえる。
- ② 該当する対象者に対して研究の目的・意義、実施要綱を説明し、自発的参加を募集する旨を事前に周知する。
- ③ 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）のうちで、本研究の目的・意義を理解し、追加免疫に書面同意した対象者を確定する。
- ④ 対象者に対して、HBワクチン投与前の採血をおこない、血清量として3ml保存する。
- ⑤ 対象者に対してHBワクチン（ビームゲン）10 μ gを接種する。ワクチンの投与法は皮下投与法と筋肉内投与法の2群に施設割り振りをおこなう。
- ⑥ HBワクチン投与1週間以内に発生した副作用について調査をおこなう。
- ⑦ ワクチン接種1ヶ月後に採血をおこない、血清量として3ml保存する。
- ⑧ HBワクチン投与前後の保存血清を日本赤十字社に送付し、日本赤十字社にて、HBs抗体価とHBc抗体価を測定する。
- ⑨ 測定結果は、長崎医療センターと日本赤十字社間で相互に開示し、各施設にもその結果を開示、通達する。
- ⑩ 各施設の研究責任者は、施設ごとにHBs抗体価について下記の解析をおこなう。
 - ア) HBワクチン接種前後の差
 - イ) HBワクチン接種前の抗体価と上昇率との関連
 - ウ) 接種者の年齢、性と上昇率との関係
 - エ) ワクチン接種による副作用の有無と

その事象

オ) その他

⑪ 本研究代表研究責任者は、各施設での測定結果を全て回収して、対象者全体でHBs抗体価について下記の解析をおこなう。

ア) HBワクチン接種前後の差

イ) HBワクチン接種前の抗体価と上昇率との関連

ウ) 接種者の年齢、性と上昇率との関係

エ) ワクチン接種による副作用の有無と

その事象

オ) その他

⑫ HBs抗体価を対象者に開示するとともに、献血行動への参加を書面にて促す。

⑬ HBワクチン投与1年以内の献血行動の有無についての事後アンケート調査をおこなう。

⑭ HBワクチン初回投与1年後にHBs抗体価の再測定をおこない、HBs抗体価10000mIUを低下した者で、かつ研究協力をえられた者に対しては、2回目のHBワクチン10 μ g投与をおこなう。その場合、スケジュール①-⑬のプロセスを繰り返す。またHBワクチン投与法は1回目投与とは別の方法を選択する。

⑮ 本研究代表研究責任者は、測定結果、解析結果をまとめて、報告書を作成する。

2-8 健康被害の補償

追加免疫に起因すると考えられる健康被害が発生した場合、免疫付与時の健康被害には生物由来製品感染等被害救済制度に従って対応する。

また、本研究は、医薬品・医療機器を用いた介入研究に該当するため、健康被害に対する補償のための民間の補償保険、すなわち臨床研究に関する賠償責任保険に加入した上で本研究を実施する。

2-9 目標症例数

一医療施設100名、16施設、1600名。

図1.HBワクチン投与方法とHBs抗体価の推移

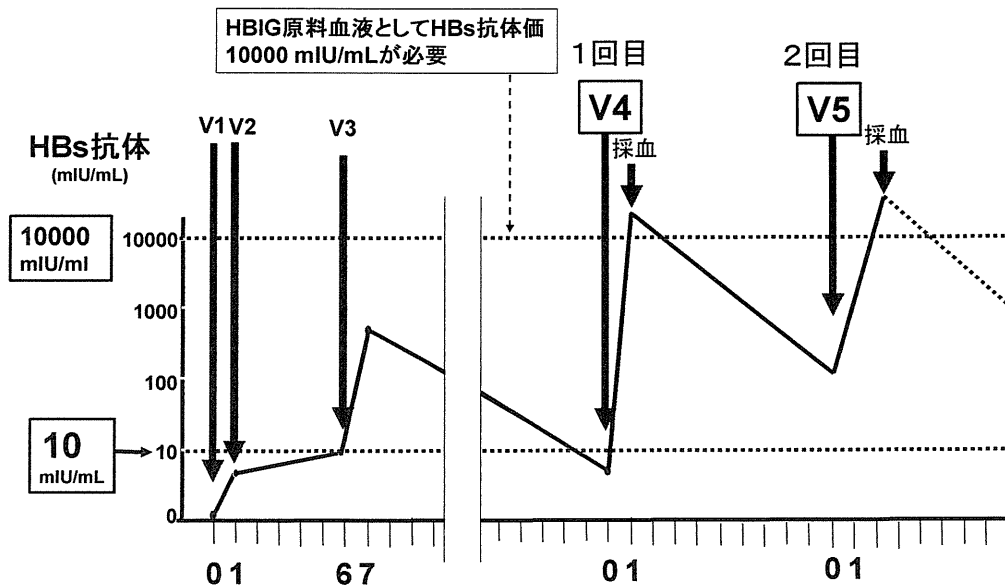
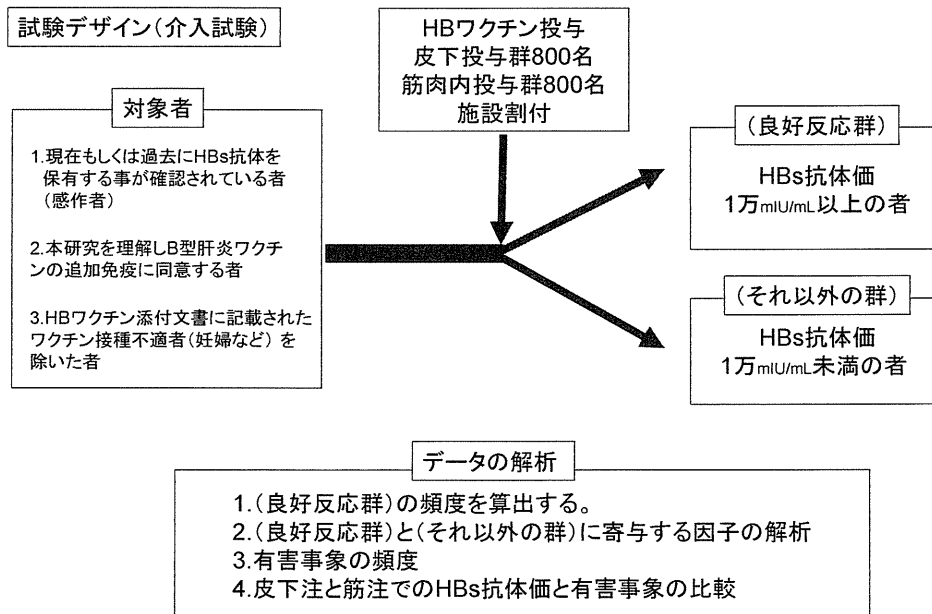


図2.



2-10 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行えること、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。

2-11 研究実施予定期間

平成24年度から平成26年度。

C. 研究結果

2回目のHBワクチン投与は、2014年3月末までに、1,139名に対して投与を終了した。皮下投与群は648名、筋肉内投与群は491名であった。なお、投与法は1回目投与時とは

異なる投与法(1回目筋肉内投与の場合には2回目投与は皮下投与に、1回目皮下投与の場合には2回目投与は筋肉内投与に)変更しておこなった(表1)。

HBワクチン投与1ヶ月のHBs抗体価(皮下投与群/筋肉内投与群)は、HBs抗体価で10000mIU/mLを示した者の頻度は、(10.2%/17.4%: $P<.01$)で、いずれも皮下投与群に比して筋肉内投与群で高いHBs抗体価が獲得された(図3)。

表1. 表HBワクチン接種対象者数(人数)
(2回目投与:V5)

全症例	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	合計	平均年齢	SD
女性	507	261	217	103	4	1092	34.1才	10.0
男性	96	95	61	38	3	293	36.6才	10.2
全体	603	356	278	141	7	1385	34.6才	10.1

(人)

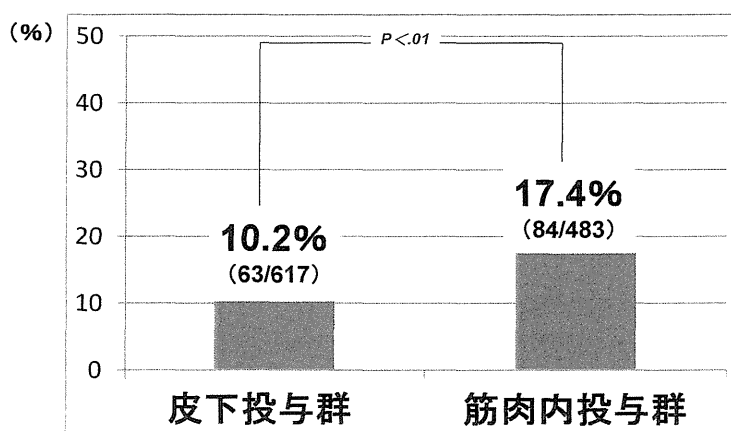
A群8施設: (V4筋肉内投与→V5皮下投与)群	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	合計	平均年齢	SD
女性	314	156	121	57	3	651	33.7才	10.0
男性	42	50	35	21	1	149	37.1才	9.9
全体	356	206	156	78	4	800	34.4才	10.1

(人)

B群6施設: (V4皮下投与→V5筋肉内投与)群	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	合計	平均年齢	SD
女性	193	105	96	46	1	441	34.6才	10.0
男性	54	45	26	17	2	144	36.0才	10.4
全体	247	150	122	63	3	585	34.9才	10.1

(人)

図3. HBs抗体価 1万mIU/mL以上の頻度、投与法別
(2回目投与: V5)



HBワクチン投与に伴う有害事象の種類と頻度について検討をおこなった。図4は、2回目のHBワクチン投与時の全身性反応の有害事象の頻度を皮下投与群と筋肉内投与群で比較したものである。倦怠感、頭痛、頭重感、発熱、その他の発生頻度は、皮下投与群で0.2-2.5%の範囲内、筋肉内投与群では0.6-3.1%の範囲内であり、各有害事象ごとで

2群間で比較しても頻度に有意差は見られなかった。図5は局所性反応の有害事象の頻度を皮下投与群と筋肉内投与群で比較したものである。痛み、硬結、腫脹、熱感、痒み、発赤、その他、いずれも皮下投与群は筋肉内投与群に比して高い発生頻度で有意差が見られた。

図4. 有害事象調査-全身性反応の頻度 (2回目投与 : V5)

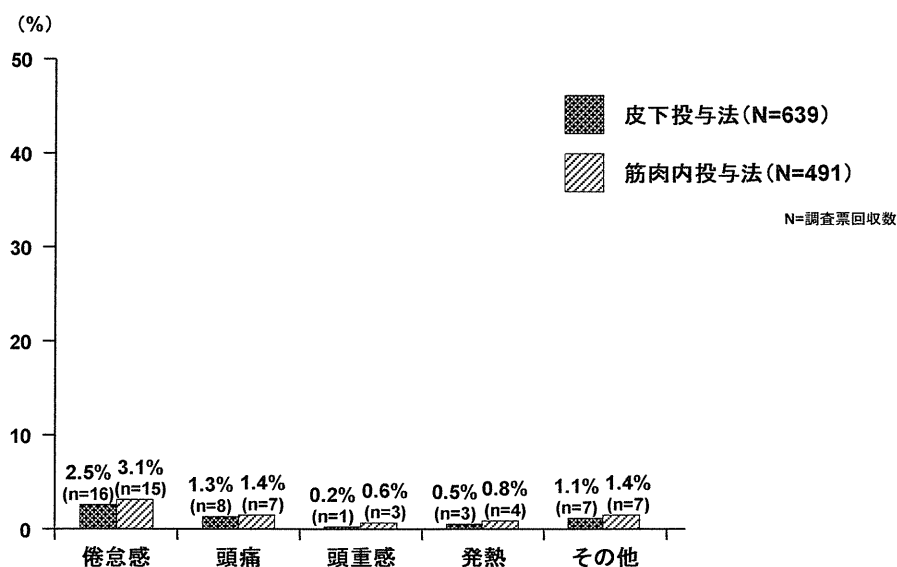


図5. 有害事象調査-局所性反応の頻度 (2回目投与 : V5)

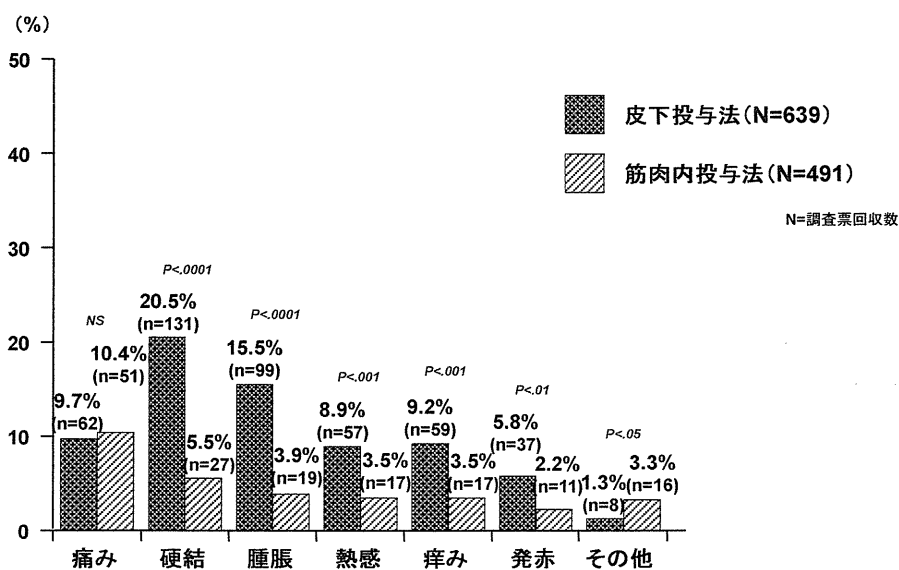
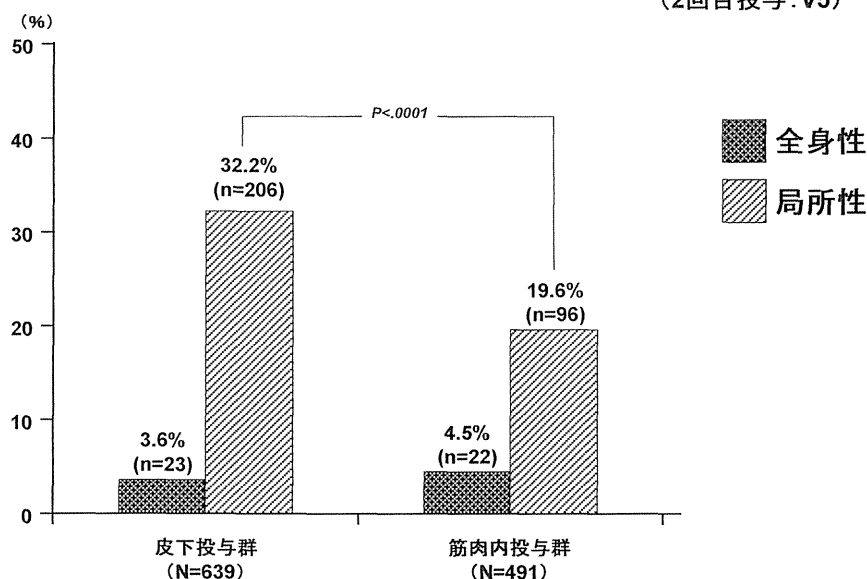


図6は、有害事象全体の発生頻度を皮下投与群と筋肉内投与群で比較したものである。全身性反応は、皮下投与群で3.6%、筋肉内投与群で4.5%で両群間に差は見られなかったが、局所性反応は皮下投与群で32.2%、筋

肉内投与群で19.6%で、前者で有意に高い発生頻度を示した。有害事象の程度は、いずれも軽微なもので重篤な事象は報告されなかった。

図6. 有害事象調査-全身性反応、局所性反応の頻度の比較

(2回目投与:V5)



HB ワクチン投与後に HBs 抗体価 10000mIU以上が得られる因子は、2年目投与後においては、①初回接種後 HBsAg >

6815mIU/mlであること、②筋肉内投与であること、③初回接種前HBsAb > 100mIU/ml であること、であった (表2)。

表2. 2年目接種後HBs抗体価1万以上が得られる因子

(2回目投与:V5)

(Logistic regression model)

N=1100

解析因子	Odds Ratio Exp(β)	95% confidence limit	P value
初回接種後HBsAb >6815 mIU	22.53	13.58 – 37.39	< 0.001
筋肉内投与	3.23	2.10 – 4.95	< 0.001
初回接種前HBsAb >100 mIU	2.56	1.59 – 4.10	< 0.001

Cox- Snell R squared: 0.224
Nagelkerke R squared: 0.412

棄却された因子: 年齢 性 HBcAb
再接種前HBsAb価

D. 考察

現在、我が国では、2種類のHBワクチン、「ビームゲン」（化学及血清療法研究所）と「ヘプタバックスII」万有製薬（製造元；米国メルク社）「ヘプタバックスII」が市販されている。この2つのワクチンの製造方法は、ともにHBV遺伝子のS領域を遺伝子組み換え操作によって酵母細胞に発現させ、産生した大量のHBs抗原粒子をアルミニウム塩に吸着させ、防腐剤としてチメロサルを加えたHBs抗原遺伝子組換え沈降B型肝炎ワクチンである。なお「ヘプタバックスII」では2005年以後チメロサルが含有されていない。ビームゲンにおいてもチメロサルの減量化が進み、その含有量は0.001w/v%とまでになっている。

HBワクチンの投与方法は、「ビームゲン」、「ヘプタバックスII」とともに、添付文書によると、成人例では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。と記載されている。

すなわち、HBワクチンは皮下投与でも筋肉内投与でも、どちらの方法で投与してよいことが明記されている。しかしながら、我が国の予防接種は、長い期間、一部を除き原則、皮下投与がおこなわれ、HBワクチン投与も皮下投与方法が主流であった。この理由としては、1970年代、解熱剤、抗菌剤の筋肉内注射による大腿四頭筋短縮症の患者が多数発生したことが原因と考えられる。すなわち、この問題が発生以後、筋注それ自体が問題であるという考えが定着し、筋肉内注射の医薬品投与は避けられるようになったと考えられる。しかし、現在では大腿四頭筋短縮症は、頻回に投与された解熱剤、抗菌剤投与が原因と考えられ、予防接種との因果関係は現在まで認められていない。

一方、海外においては、生ワクチンを除く殆どのワクチンは、原則、筋肉内投与である。

海外では皮下投与と筋肉内投与の有効性と副作用についての比較がおこなわれ、筋肉内投与の方が皮下投与よりも、1) 局所反応（発赤、腫脹、疼痛）が少ない。2) 免疫原性は同等であるが、抗体産生能は筋肉内投与が勝っている。という報告が多数、発表されている^{1,2)}。皮下よりも筋肉に抗原提示細胞が多いことが、抗体産生能が勝っている理由と考えられる。

「ビームゲン」の開発試験時には、19歳以上の対象者について投与経路別のHBs抗体陽転率と抗体価の検討がおこなわれている。筋肉内投与でのHBs抗体陽転率および獲得抗体価は、それぞれ94.6%および917.9 mIU/mLであったのに対し、皮下投与では、それぞれ96.0%および473.4mIU/mLと、HBs抗体陽転率は同等でも、獲得抗体価は有意差がないものの筋肉内投与で高値である傾向を示していたという³⁾。

HBワクチンの2回目投与においても、有効性、安全性の観点からは、皮下投与方法よりも筋肉内投与が優れていると考えられ、HBワクチンの投与方法としては、皮下投与方法よりも筋肉内投与を推奨すべきと考えられた。

参考文献

- 1) Petousis-Harris H. Vaccine injection technique and reactogenicity--evidence for practice. *Vaccine*. 2008;26:6299-6304
- 2) Cook IF. Evidence based route of administration of vaccines. *Hum Vaccin*. 2008;4:67-73.
- 3) 矢野右人. 遺伝子組換え酵母由来B型肝炎ワクチン第III相臨床試験成績. *基礎と臨床* 1987; 21: 2681-2690

E. 結論

HBワクチンの投与方法については、有効性、安全性の観点からは、皮下投与方法よりも筋肉内投与を推奨すべきと考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

1) 八橋 弘, 西田一雄. <シンポジウム>
HBIG原料血漿確保のためのワクチン接種
の有効性と安全性. 第62回日本輸血・細胞治
療学会総会. 奈良 2014.5.15-17.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

