

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

1 歳未満児を対象とした「組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）」の
互換性に関する臨床研究

研究分担者	入江 伸	医療法人相生会
研究分担者	都留 智己	医療法人相生会ピーエスクリニック
研究協力者	高崎 好生	高崎小児科医院
研究協力者	進藤 静生	医療法人しんどう小児科医院
研究協力者	山下 祐二	医療法人やました小児科医院
研究協力者	横山 隆人	医療法人横山小児科医院
研究協力者	清松 由美	医療法人きよまつ小児科医院
研究協力者	石橋 元規	医療法人相生会ピーエスクリニック
研究協力者	神代 弘子	医療法人相生会博多クリニック
研究協力者	三浦 由子	医療法人相生会福岡みらい病院臨床研究センター
研究協力者	伊藤 一弥	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学；医療法人相生会臨床疫学研究センター
共同研究者	栃原 真二	一般財団法人化学及血清療法研究所
共同研究者	林 浩史	一般財団法人化学及血清療法研究所
共同研究者	宇野 信吾	一般財団法人化学及血清療法研究所
共同研究者	松元 太	一般財団法人化学及血清療法研究所
新規ワクチン分科会長	中野 貴司	川崎医科大学小児科
研究代表者	廣田 良夫	医療法人相生会臨床疫学研究センター、保健医療経営大学

研究要旨

B型肝炎ワクチンの定期接種化に際し、現在国内では2種類のB型肝炎ワクチン『ビームゲン[®]注（遺伝子型 C、血清型 adr）』と『ヘプタバックス[®]-II（遺伝子型 A、血清型 adw）』が市販されていることから、2種類の製剤を組み合わせる3回接種する場合は生じると考えられる。生後2カ月以上6カ月未満の小児を対象に、2種類の組換え沈降 B型肝炎ワクチンを組み合わせる3回接種した際の、安全性及び免疫原性の成績を収集し、互換性を確認した。

研究参加者45名を、1群15名の3群に無作為に割り付け、3回の接種スケジュールは、A群はビームゲン[®]注→ヘプタバックス[®]-II→ビームゲン[®]注、B群はヘプタバックス[®]-II→ビームゲン[®]注→ビームゲン[®]注、C群はヘプタバックス[®]-II→ヘプタバックス[®]-II→ビームゲン[®]注として、皮下接種した。

免疫原性は、1回目接種前、2回目接種直前、3回目接種直前、3回目接種28日後の4回採取した血清について、抗HBs抗体価を測定し、幾何平均抗体価ならびに抗体陽性率（10mIU/mL以上を陽性）を解析し、評価を行った。安全性は、接種後に接種部位の局所反応と全身反応を保護者記入用健康調査日誌に記録してもらい、評価を行った。

免疫原性は、研究参加者45名のうち、1回目接種前陽性例の1例を除いた44名を解析対象とした。幾何平均抗体価は、1回目→2回目→3回目と接種するにつれて、いずれの群でも高くなり、すべての対象者が、3回目接種後に、感染防御に必要な抗体価と考えられている10mIU/mL以上を獲得した。抗体陽性率は、1回目接種後は陽性が3例だったが、2回目接種後に陽性は40例になり、3回目接種後に全例が陽性となった。幾何平均抗体価及び抗体陽性率のいずれにおいても、3群間に有意差を認めなかった。

安全性は、研究参加者45名を解析対象とした。接種部位反応の発現頻度、全身性の副反応の発現

頻度ともに、3群間に有意差を認めなかった。

ビームゲン[®]注とヘプタバックス[®]-IIのいずれの組み合わせにおいても、3回接種後にはすべての対象者が感染防御に必要な抗体価と考えられる10mIU/mL以上を獲得し、重篤な副反応も認めなかったことから、これら2種類の組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）での互換性が確認された。

A. 研究目的

B型肝炎ウイルスは乳幼児期に感染すると持続感染が成立し易く、世界保健機関（WHO）はすべての出生児にB型肝炎ワクチンを接種するユニバーサルワクチネーションを勧告しており¹⁾、我が国においても2016年10月よりB型肝炎ワクチンが定期接種となった。現在国内では2種類の組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）が市販されていることから、1種類の製剤を3回接種する場合に加え、2種類の製剤を組み合わせる3回接種の場合が生じると考えられる。

現在市販されている2種類のB型肝炎ワクチン『ビームゲン[®]注（遺伝子型C、血清型adr）』と『ヘプタバックス[®]-II（遺伝子型A、血清型adw）』について、互換性を検討する。

1回目接種時の年齢が生後2カ月以上6カ月未満の小児を対象に、2種類の組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）を組み合わせる3回接種した際の、安全性及び免疫原性の成績を収集する。

B. 研究方法

（対象）

以下の基準を全て満たす健康な乳幼児を対象とした。

1. B型肝炎ワクチンの添付文書に記載する接種不適当者に該当しない者。
2. 1回目接種時の年齢が生後2カ月以上6カ月未満の者。

（研究デザイン）

5施設による多施設共同オープン試験であり、研究参加者45名を、1群15名の3群に、無作為に割り付けた。45名（A群15名、B群15名、C群15名）

	1回目接種	2回目接種	3回目接種
A群	Bim	Hep	Bim
B群	Hep	Bim	Bim
C群	Hep	Hep	Bim

Bim：ビームゲン[®]注（遺伝子型C、血清型adr）

Hep：ヘプタバックス[®]-II（遺伝子型A、血清型adw）

3. 組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）を接種したことがない者（母子健康手帳などで確認）。
4. 保護者から文書による同意が得られた者。

（倫理的配慮）

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成26年12月22日、文部科学省、厚生労働省）、ヘルシンキ宣言（1964年採択、2013年10月フォルタレザ総会で最新修正、世界医師会）に従い実施した。

本研究の実施に先立ち、医療法人相生会博多クリニックの倫理審査委員会において、研究実施の適否に関し、倫理的・科学的及び医学的妥当性の観点から審査を受け承認された。また、研究参加者及び得られた血液検体は番号等を参加医療機関で付与し、匿名化を行った。研究結果の公表にあたっては個人情報が含まれることがないよう、個人情報の保護に十分配慮した。

また、本研究が適正に行われていることを確保するため、平成27年10月1日施行の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 第20 モニタリング及び監査の規定」に則り、モニタリング担当者を選定し、当該モニタリング担当者によって、研究実施中から研究終了時までの間、保護者から文書による同意を取得していること、治験参加者が各接種群に割り付けられ、割り付け通りに接種が行われていることについて、モニタリングを実施した。

ビームゲン[®]注 0.25mL、ヘプタバックス[®]-II 注 0.5mL の市販品を使用。接種スケジュールは、それぞれ、0.25mL ずつを 4 週間隔で 2 回皮下接種（1 回目と 2 回目）、更に、20～24 週経過後に 0.25mL を皮下接種（3 回目）。

（臨床研究のスケジュール）

同意取得、研究参加者の確認、予診、採血・接種の時期、健康状況調査などのスケジュールを表 1 に示す。

（免疫原性の評価）

1 回目接種前、2 回目接種直前、3 回目接種直前、3 回目接種 28 日後の 4 回採取した血清について、CLEIA 法により抗 HBs 抗体価を測定し、抗体陽性率（10mIU/mL 以上を陽性）ならびに幾何平均抗体価を統計学的に解析した。また、3 回目接種 28 日後に採取した血清については、CLIA 法でも抗 HBs 抗体価を測定した。抗体価測定は株式会社エスアールエルに依頼、残検体は冷凍保存し臨床研究終了後に廃棄した。

なお、使用されている HBs 抗原は、CLEIA 法が adr であるのに対し、CLIA 法では adr、adw、ayr、ayw の 4 種類が混合されている。

（安全性の評価）

接種日から 7 日までは毎日、接種部位の局所反応と全身反応を保護者記入用健康調査日誌に記録してもらった。接種日から 8 日目以降は、健康状態に異常が見られた場合に健康調査日誌に記録してもらうこととした。健康調査日誌に記載された有害事象を表 5 に示す。

（研究期間）

平成 27 年 6 月～平成 28 年 8 月

C. 研究結果

1) 研究参加者特性

研究参加者 45 名の特性を表 2 に示す。性別、月齢ともに、3 群間に有意差を認めなかった。

2) 免疫原性

研究参加者 45 名のうち、1 回目接種前の陽性例 1 例（A 群）を除いた 44 名を解析対象とした。すべての対象者は、3 回目接種後に、感染防御に必要な抗体価と考えられている 10mIU/mL 以上²⁾

を獲得した。3 群における抗体陽性率を表 3 及び図 1 に、幾何平均抗体価を表 4 及び図 2 に示す。

抗体陽性率と幾何平均抗体価のいずれにおいても、3 群間に有意差を認めなかった（表 5）。

3) 安全性

研究参加者 45 名を対象に報告された有害事象のうち、副反応（医師が「因果関係あり」又は「否定できない」と判断したもの）の種類別件数を表 6 に示す。

また、接種部位の副反応「発赤」「腫脹」「硬結」の長径別頻度を表 7 に、全身性の副反応「発熱」の詳細を表 8 にそれぞれ示す。局所反応で 15mm 以上の発赤が 3 例に認められ、15mm 以上の腫脹が 1 例に認められた。39℃以上の発熱は 1 例に認められた。

入院又は入院期間の延長を伴う程度の重篤な有害事象が 2 例（肺炎 1 例、急性肺炎 1 例）発生したが、医療法人相生会博多クリニックの倫理審査委員会においてワクチン接種との因果関係は否定された（表 9）。

D. 考察

本研究における 3 群のいずれの組み合わせにおいても抗体獲得は良好であった。2 回接種後も抗体陰性の者を 44 例中 5 例に認めたが、3 回接種により全例が陽転しており、規定通り 3 回の接種スケジュールを完遂する必要がある。

なお、44 例中 1 例において、CLEIA 法では、1.6mIU/mL → 2.6mIU/mL → 4.5mIU/mL → 22.8mIU/mL と、3 回接種後に陽転したが、CLIA 法による 3 回接種後の測定結果は陰性であった。この点については、測定法の適切性、および被験者固有の特性、などの観点から検討中である。

報告された重篤な有害事象については、ワクチン接種との因果関係が否定された。

なお、接種前陽性例が 1 例あり、移行抗体によるものであった。

E. 結論

本研究で用いた「ビームゲン[®]注」と「ヘプタバックス[®]-II」のいずれの組み合わせにおいても、3 回接種後にはすべての対象者が感染防御に必要な抗体価と考えられる 10mIU/mL 以上を獲得し、重篤な副反応も認めなかったことから、これら 2 種類の組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）での

有用性（互換性）が確認された。

F. 参考文献

- 1) WHO position paper. Hepatitis B vaccines.
Wkly Epidemiol Rec 2004; 79:255-263
- 2) Plotkin. S. A., : Correlates of Protection
Induced by Vaccination. Clinical and Vaccine
Immunology 2010; 17:1055-1065.

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 1. 臨床研究のスケジュール

	接種 まで	1回目					2回目					3回目					最終採血	
		接種当日			接種後		接種当日			接種後		接種当日			接種後		接種後	
		前	接種	後	0-7日	8-28日	前	接種	後	0-7日	8-28日	20-24週	前	接種	後	0-7日	8-28日	29-42日
同意取得	○																	
研究参加者の適格性の確認	○																	
予診	○						○						○					
接種適格性の確認	○						○						○					
採血	▼						(▼)						▼					▼
接種			○						○						○			
接種後院内観察				○						○						○		
健康状況 調査	重篤な有害事象				○	○				○	○	○				○	○	
	局所反応				○					○						○		
	全身反応				○					○						○		
	発熱				○					○						○		
日誌の確認・回収						○						○					○	

表 2. 研究参加者の特性

特性値	A	B	C
	N=15 n (%)	N=15 n (%)	N=15 n (%)
性別 男児	9 (60)	9 (60)	8 (53)
月齢 平均値(SD)	4 (1.1)	3 (0.9)	4 (0.9)

表 3. 群別の接種後抗体陽性率

測定時期		A群	B群	C群
1回目接種後	例数	12	15	14
	抗体陽性例数	1	1	0
	抗体陽性率(95%CI)	8%(1%-31%)	7%(1%-25%)	0%(0%-19%)
2回目接種後	例数	14	15	15
	抗体陽性例数	11	15	13
	抗体陽性率(95%CI)	79%(56%-93%)	100%(82%-100%)	87%(66%-97%)
3回目接種後	例数	14	15	15
	抗体陽性例数	14	15	15
	抗体陽性率(95%CI)	100%(81%-100%)	100%(82%-100%)	100%(82%-100%)

抗体価10mIU/mL以上を陽性とし、接種前陰性の児のうち、接種後に陽性となった児の割合を示した。

抗体陽性率点推定値が0%または100%の場合、95%信頼区間は片側信頼区間として推定した。

95%CI: 95%信頼区間

表 4. 群別幾何平均抗体価

測定時期		A群	B群	C群
接種前	例数	14	15	15
	GMT (95%CI)	1.3(1.1-1.5)	1.6(1.3-1.9)	1.3(1.2-1.5)
	中央値[範囲]	1.2[0.9-2.7]	1.4[0.9-4.1]	1.3[0.9-1.9]
1回目接種後	例数	12	15	14
	GMT (95%CI)	3.4(2.4-4.8)	2.1(1.6-2.7)	1.9(1.5-2.4)
	中央値[範囲]	2.7[1.5-12]	1.9[0.9-12]	1.8[0.9-7.8]
2回目接種後	例数	14	15	15
	GMT (95%CI)	112(52-245)	145(85-247)	79(39-159)
	中央値[範囲]	160[4.5-919]	223[13-864]	86[3.6-1000]
3回目接種後	例数	14	15	15
	GMT (95%CI)	516(333-801)	688(536-883)	469(314-700)
	中央値[範囲]	949[23-1000]	1000[123-1000]	755[36-1000]

(単位: mIU/mL)

GMT: 幾何平均抗体価

95%CI: 95%信頼区間

CLEIA法の抗体価1.0mIU/mL未満は0.9mIU/mL、1000mIU/mL以上は1000mIU/mLとした。

参考に抗体価の中央値、最小値、最大値を併記した。

表 5. 3 回目接種後 幾何平均抗体価 A・B・C 群間での対比較

解析対象	GMT Ratio (95% CI)
A/B	0.75 (0.37, 1.50)
A/C	1.10 (0.55, 2.20)
B/C	1.47 (0.74, 2.90)

GMT: 幾何平均抗体価

95%CI: 95%信頼区間

CLEIA法の抗体価1.0mIU/mL未満は0.9mIU/mL、1000mIU/mL以上は1000mIU/mLとした。

表 6. 接種部位の副反応（接種後 7 日間）及び全身性の副反応（全観察期間）

	群	N	1回目接種後 n (%)	2回目接種後 n (%)	3回目接種後 n (%)
接種部位(接種後7日間)					
発赤	A	15	2(13)	1(7)	4(27)
	B	15	2(13)	2(13)	3(20)
	C	15	1(7)	4(27)	5(33)
腫脹	A	15			1(7)
	B	15	2(13)		1(7)
	C	15		1(7)	2(13)
硬結	A	15	1(7)		2(13)
	B	15			2(13)
	C	15	1(7)	3(20)	4(27)
全身性(全観察期間)					
37.5°C以上の発熱	A	15	3(20)	1(7)	1(7)
	B	15	3(20)	1(7)	
	C	15	2(13)	3(20)	
不機嫌・むずがり	A	15			
	B	15			
	C	15		1(7)	
食欲不振	A	15			
	B	15			
	C	15		1(7)	
下痢・嘔吐・胃腸炎 ※急性・感冒性を含む ※副反応:下痢1件	A	15		1(7)	
	B	15			
	C	15			
発疹	A	15			
	B	15		1(7)	
	C	15			
湿疹	A	15			
	B	15			
	C	15			

観察期間中に少なくとも1回の報告があるものを「あり」とした。

体温37.5°C以上であっても、医師が「有害事象ではない」としたものは「発熱」から除外した。

N:解析対象数;n:発現例数;%:発現割合

表 7. 接種部位副反応 長径頻度 (接種後 7 日間)

副反応	接種回数	群	N	長径		
				≤ 8 mm n (%)	9 mm - 14 mm n (%)	≥ 15 mm n (%)
発赤	1回目接種後	A	15		1 (7)	1 (7)
		B	15		1 (7)	1 (7)
		C	15	1 (7)		
	2回目接種後	A	15	1 (7)		
		B	15	1 (7)	1 (7)	
		C	15	3 (20)	1 (7)	
	3回目接種後	A	15	2 (13)	1 (7)	1 (7)
		B	15	1 (7)	2 (13)	
		C	15	4 (27)	1 (7)	
腫脹	1回目接種後	A	15			
		B	15		1 (7)	1 (7)
		C	15			
	2回目接種後	A	15			
		B	15			
		C	15		1 (7)	
	3回目接種後	A	15			
		B	15	1 (7)	1 (7)	
		C	15	2 (13)		
硬結	1回目接種後	A	15		1 (7)	
		B	15			
		C	15	1 (7)		
	2回目接種後	A	15			
		B	15			
		C	15	2 (13)	1 (7)	
	3回目接種後	A	15	1 (7)	1 (7)	
		B	15	1 (7)	1 (7)	
		C	15	1 (7)	3 (20)	

長径：観察期間中に発現した反応の長径の最大値とした。

N：解析対象者数； n：発現例数； %：発現割合； p-value：Fisher's exact test

表 8. 副反応と診断された発熱 最高体温別頻度（全観察期間）

	群	N	1回目接種後 n(%)	2回目接種後 n(%)	3回目接種後 n(%)
発熱 \geq 37.5 $^{\circ}$ C	A	15	3(20)	1(7)	1(7)
	B	15	3(20)	1(7)	
	C	15	2(13)	3(20)	
発熱 \geq 38.0 $^{\circ}$ C	A	15	3(20)	1(7)	
	B	15	1(7)	1(7)	
	C	15	1(7)		
発熱 \geq 38.5 $^{\circ}$ C	A	15	2(13)		
	B	15			
	C	15			
発熱 \geq 39.0 $^{\circ}$ C	A	15	1(7)		
	B	15			
	C	15			

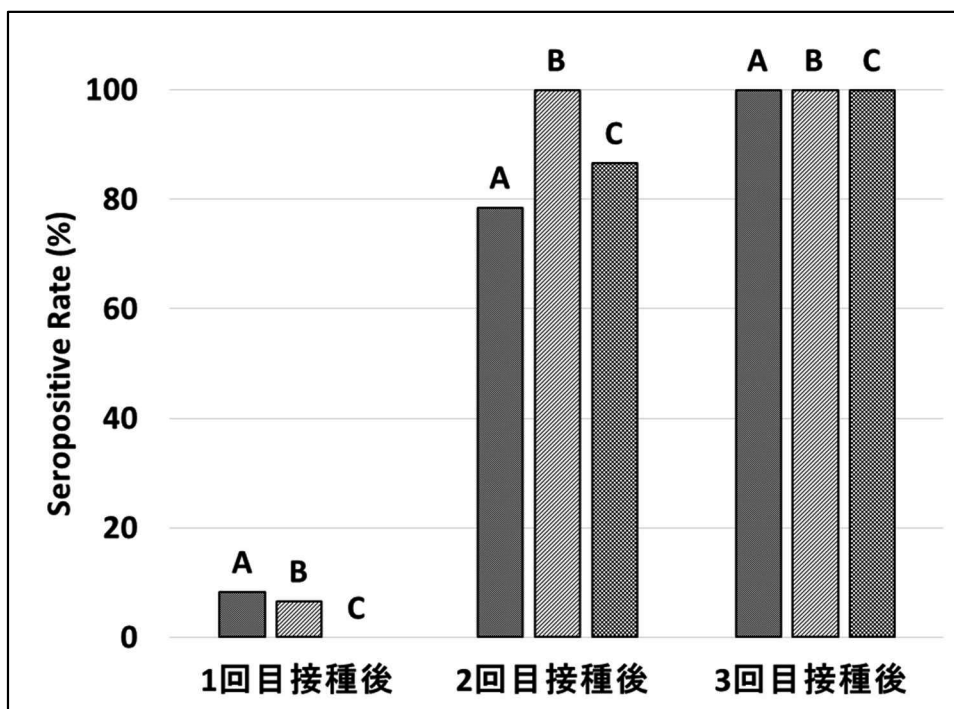
観察期間中に少なくとも1回の報告があるものを「あり」とした。

N: 解析対象者数; n: 発現例数; %: 発現割合

表 9. 重篤な有害事象一覧

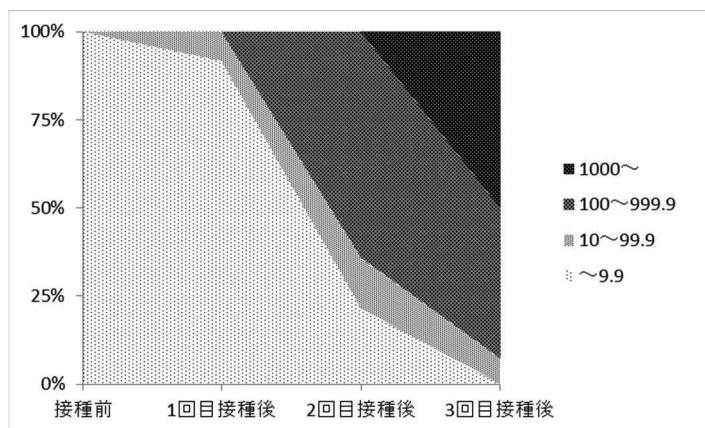
	群	接種回数	接種ワクチン	転帰	試験薬との因果関係
肺炎	B	2回目接種後	ビームゲン	回復	なし
急性肺炎	C	3回目接種後	ビームゲン	回復	なし

図 1. 群別接種後抗体陽性率

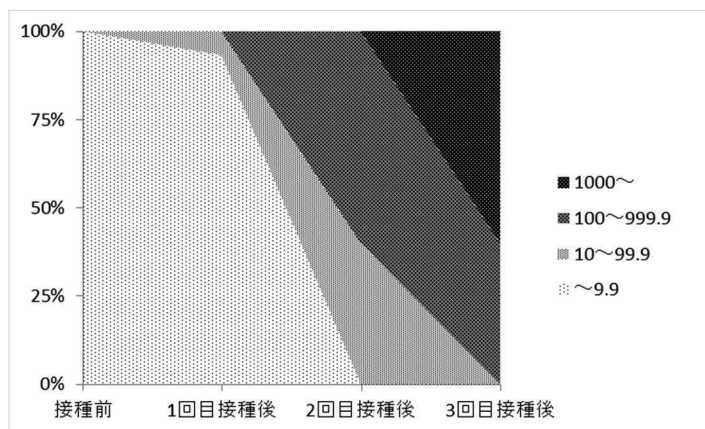


抗体価 10mIU/mL 以上を陽性とし、接種後に陽性となった児の割合を示した。

図 2. 群別幾何平均抗体価 A 群



B 群



C 群

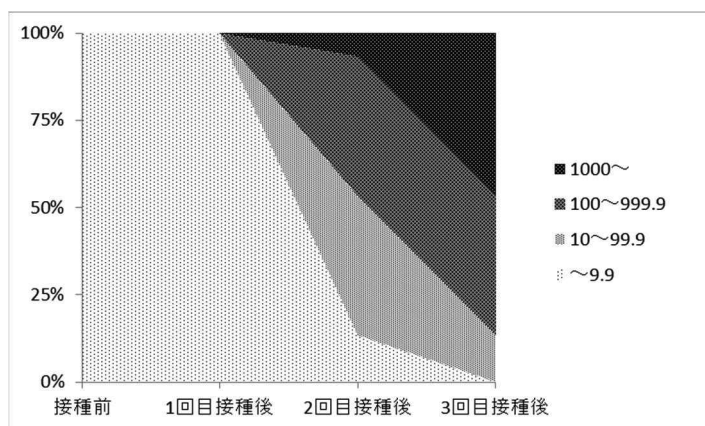
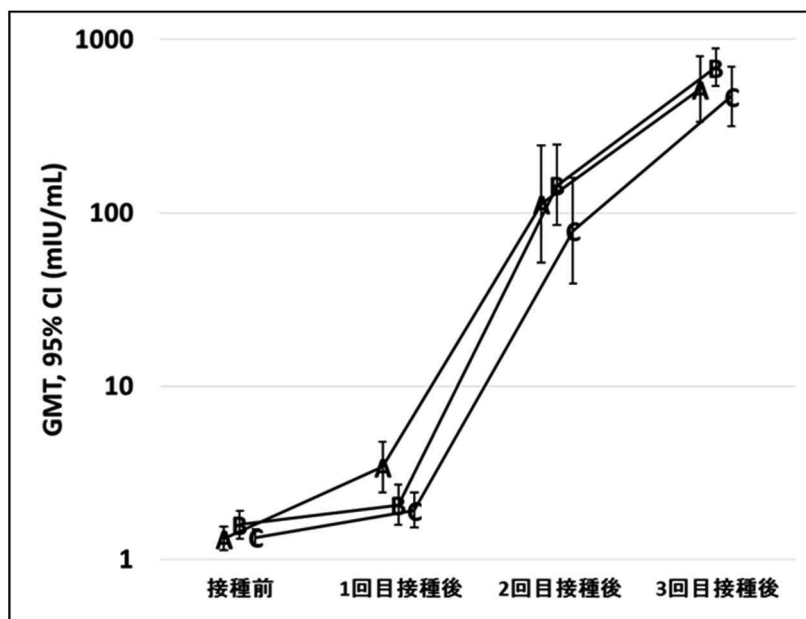


図 3. 幾何平均抗体価及び 95%信頼区間



抗体価 1.0mIU/mL 未満は 0.9mIU/mL、1000mIU/mL 以上は 1000mIU/mL として計算した。

GMT : 幾何平均抗体価

95%CI : 95%信頼区間