

**医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書
組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）
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）**

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）	
	販売名：①ヘプタバックスーⅡ、②ビームゲン	
	会社名：①MSD 株式会社、②一般財団法人 化学及血清療法研究所	
要望者名	日本小児栄養消化器肝臓学会、日本産科婦人科学会	
要望内容	効能・効果	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）（既承認効能・効果）
	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 か月後及び 6 か月後の 2 回、同様の用法で注射する。 ※新生児への投与に関する用法・用量の追加
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考	要望者間の調整により、Ⅱ-290.1（日本小児栄養消化器肝臓学会）及びⅡ-290.2（日本産科婦人科学会）の要望内容が統一された。	

2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p>医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、検討会議）は、母子感染による B 型肝炎ウイルス感染は容易にキャリア化し、肝炎から肝硬変、肝細胞癌といった致命的な疾患に至る場合があるため、適応疾病の重篤性は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p>B 型肝炎の母子感染予防においては早期の予防が重要であるが、現在の用法・用量では接種開始月齢は生後 2 か月以降とされ、2 か月未満の新生児・乳児への使用は適応外である。一方、海外の B 型肝炎ワクチンの承認状況及び各国のガイドラインにおいては、生後直後、生後 1 か月及び生後 6 か月に計 3 回注射する用法・用量が標準的なスケジュールとされてい</p>

る。また、当該接種スケジュールは国内の医療実態（乳児の受診時期）に沿うものであり、現行の用法・用量よりも接種漏れが少なくなることが期待できる。以上より、検討会議は、医療上の有用性は「ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると判断した。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

以下に、ヘプタバックス-IIの海外製剤（RECOMBIVAX HB、HBVAXPRO）の承認状況を記載する。ビームゲンは海外承認されていない。なお、ヘプタバックス-IIと海外製剤は添加物の含量が異なる製剤である（アルミニウムアジュバント含量は、ヘプタバックス-IIが125μg、海外製剤が250μgである）。

下線部分：要望内容に関連する箇所

1) 米国 ¹⁾	
<p>効能・効果</p>	<p>RECOMBIVAX HB（B型肝炎ワクチン [組換え型]）はB型肝炎ウイルスのうち、既知であるすべてのサブタイプによって引き起こされる感染の予防を適応とする。RECOMBIVAX HB Dialysis Formulation は成人の透析前又は透析患者におけるB型肝炎ウイルスのうち、既知であるすべてのサブタイプによって引き起こされる感染の予防を適応とする。</p> <p>RECOMBIVAX HBによる予防接種は以下の人に推奨される。</p> <p><u>1) HBsAg陽性の母親から生まれた乳幼児（ハイリスク児）</u></p> <p>2) 1991年11月21日以降に生まれた子供</p> <p>3) 青少年（CLINICAL PHARMACOLOGYの項を参照）</p> <p>4) 有病率の高い地域に居住するすべての年齢層、又は以下のようなB型肝炎ウイルスによる感染リスクの高い環境に置かれているすべての者</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 医療従事者 <ul style="list-style-type: none"> 歯科医及び口腔外科医 内科医及び外科医 看護師 血液又はその他の患者検体によりこのウイルスに曝露される可能性を持つ医師以外の医療従事者及び介護スタッフ 歯科衛生士及び歯科看護師 血液、血液製剤、その他患者の検体を取り扱う臨床検査スタッフ 歯学、医学、看護学の学生 ● 特定の患者及び患者と接触する者 <ul style="list-style-type: none"> 透析及び血液／腫瘍学部門スタッフ

	<p>透析患者及び透析を必要とする早期腎不全患者 輸血又は凝固因子濃縮製剤を頻繁／大量に必要とする患者（例：血友病、サラセミアなどの患者） C型肝炎ウイルスに感染している者 知的障害者施設の通所／居住者とスタッフ B型肝炎表面抗原血を持ち、かつ攻撃的行動を示す知的障害者施設退所者と施設内で接触する者 持続性のB型肝炎表面抗原血を持つ者と家庭内、又はその他の形で密に接触する者</p> <ul style="list-style-type: none"> ● この疾患の有病率が高いことが知られている亜母集団。例： アラスカ州で生まれた者 太平洋諸島居住者 B型肝炎への感染が風土病となっている地域からの難民 B型肝炎への感染が風土病となっている地域からの養子 ● 海外旅行者 ● 高リスクと判断された軍関係者 ● 葬儀業者及び遺体防腐措置施術者 ● 血液センター及び血漿分画施設従業者 ● 性行為により高リスクとなっている者。例： 複数のパートナーと異性間性交を行う者 性感染症に繰り返し罹患する者 同性及び両性愛者の青少年及び成人男性 娼婦 ● 囚人 ● 注射による薬物常習者 <p>いずれの有効成分含量においても、A型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルス、その他の肝臓への感染が知られているウイルスによる肝炎を防止することはない。</p> <p>再接種について CLINICAL PHARMACOLOGY の項を参照。</p> <p>他のワクチンとの併用 複数の臨床試験からの結果から、RECOMBIVAX HB は注射によるワクチン接種の際に、異なる注射部位に異なる注射器を使用することにより、DTP（ジフテリア、破傷風、全細胞百日咳）、OPV（経口ポリオワクチン）、M-M-R</p>
--	--

	<p>II (麻疹、流行性耳下腺炎、風疹ウイルス生ワクチン)、Liquid PedvaxHIB (ヘモフィルス b 型結合ワクチン [髄膜炎菌タンパク結合])、又は追加接種としての DTaP (ジフテリア、破傷風、非細胞性百日咳) ワクチンと共に接種することができる。個別に検証されたワクチン抗原への免疫反応の低下は認められなかった。</p> <p>これらの臨床試験において RECOMBIVAX HB を併用した場合の有害事象の内容、頻度、重篤度は、他のワクチンを単独で接種した場合と同様であった。</p> <p>さらに、HBsAg 含有製品である COMVAX (髄膜炎菌たん白結合型インフルエンザ菌 b 型及び組換え沈降 B 型肝炎混合ワクチン) は、eIPV (強化型不活化ポリオウイルスワクチン) 又は VARIVAX (水痘ウイルスワクチン [Oka/Merck]) と異なる注射部位と異なる注射器を使用して同時接種を実施している。個別に検証したこれらのワクチン抗原の免疫反応の低下は認められなかった。ワクチン関連の重篤な有害事象は報告されていなかった。COMVAX はまた、限定された数の幼児に対して DTaP の初回免疫時に同時接種された。ワクチン関連の重篤な有害事象は報告されていない。</p> <p>注射ワクチンの同時接種の際はそれぞれ異なる部位と異なる注射器を使用すること。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>静脈内注射又は皮内注射をしないこと。</p> <p>RECOMBIVAX HB Hepatitis B Vaccine (Recombinant) DIALYSIS FORMULATION [(40 µg/mL) (WITHOUT PRESERVATIVE)]は成人透析前／透析患者への使用のみを対象としている。</p> <p>RECOMBIVAX HB Hepatitis B Vaccine (Recombinant) PEDIATRIC/ADOLESCENT (WITHOUT PRESERVATIVE) 及び ADULT FORMULATIONS (WITHOUT PRESERVATIVE) は成人透析前/透析患者への使用を対象としていない。</p> <p><u>3 回接種レジメン</u></p> <p><u>各集団へのワクチン接種レジメンは以下のスケジュールに基づき 3 回のワクチン接種により構成される。</u></p> <p><u>第 1 回接種：任意の日</u></p> <p><u>第 2 回接種：1 か月後</u></p> <p><u>第 3 回接種：第 1 回接種から 6 か月後</u></p> <p><u>HBsAg 陽性又は HBsAg の状況が不明な母親から生まれた乳幼児に対して推奨される治療は「Guidelines for Treatment of Infants Born of HBsAg Positive Mothers or Mothers of Unknown HBsAg Status」の項を参照のこと。</u></p>

2回接種レジメン – 青少年（11歳から15歳まで）
 11歳から15歳までの青少年への定期的接種においては代替としての2回接種レジメンも利用可能である。このレジメンは以下のスケジュールに基づく2回のワクチン（10 µg）接種により構成される。
 第1回接種：任意の日
 第2回接種：4～6か月後
 接種対象集団ごとの RECOMBIVAX HB 接種量と製剤を表1にまとめた。B型肝炎ウイルス感染リスクは考慮していない。

表1

人口群	接種量／ レジメン	製剤	色コード
幼児、小児、青少年 (0～19歳)	5 µg (0.5 mL) 3×5 µg	Pediatric/ Adolescent	黄色
青少年* (11～15歳)	10 µg** (1.0 mL) 2×10 µg	Adult	緑
成人 (20歳以上)	10 µg** (1.0 mL) 3×10 µg	Adult	緑
透析前及び透析患者 †	40 µg (1.0 mL) 3×40 µg	Dialysis	青

** 推奨される製剤を入手できない場合、接種されるワクチンの総量が1mLを超えない限り他の製剤により必要な接種量を確保することができる。ただし、Dialysis Formulation は成人の透析前／透析患者にのみ使用可能である。

* 青少年（11～15歳）には3×5 µg (Pediatric/Adolescent Formulation) と2×10 µg (Adult Formulation) のいずれも使用できる。

† 透析前及び透析患者への再接種に関する推奨接種については「用法・用量の再接種」の項を参照。

RECOMBIVAX HB は筋肉内注射用である。成人への筋肉内注射部位としては三角筋が推奨される。臀部への注射においては、筋肉ではなく脂肪組織に接種されている場合が多いことがデータにより示されている。このような注射では期待されるよりも抗体陽転率が低い。乳幼児と低年齢の子供への筋肉内注射には大腿前外側部が推奨される。

筋肉内注射後に出血リスクを持つ者に対しては、RECOMBIVAX HB の皮下接種も可能である。ただし、他のアルミニウム吸着ワクチンを皮下接種した場合、皮下結節を含む局所反応の発生率が高まることが示されている。

	<p>したがって皮下接種は筋肉内注射後に出血リスクを伴う者（例：血友病患者）の場合にのみ使用する。</p> <p>ワクチンは供給されたそのままの状態で使用し、希釈ないし再調製は不要である。推奨接種量のワクチンすべてを使用する。</p> <p>製剤について：いずれの製剤にも保存料は含まれていないため、単回接種ごとのバイアルに針を刺入した後はワクチンを直ちに使用し、バイアルを速やかに廃棄しなければならない。</p> <p>使用前によく振盪すること。ワクチンの懸濁状態を維持するため、接種時には十分に振盪する必要がある。</p> <p>非経口薬剤については接種前に粒子状物質や変色の有無を視認検査すること。完全に振盪したワクチンはやや濁った白い懸濁液となる。</p> <p>滅菌した注射針及び保存料、防腐剤、洗剤を含まない注射器を使用してバイアルから推奨されている接種量を吸い上げる。</p> <p>肝炎やその他の感染源の伝播を防止するため、個々の患者ごとに別々の滅菌した注射器と注射針を使用することが重要である。注射針は適切に破棄し、再度キャップを装着してはならない。</p> <p>注射の際はワクチンが筋肉内に到達するよう十分な長さを持つ針により接種しなければならない。</p> <p><u>「Guidelines for Treatment of Infants Born of HBsAg Positive Mothers or Mothers of Unknown HBsAg Status」(HBsAg 陽性又は HBsAg の状況が不明な母親から生まれた乳幼児の治療ガイドライン)</u></p> <p><u>乳幼児には母親の HBsAg の状況にかかわらず 5 µg の RECOMBIVAX HB を 3 回接種する (表 1 参照)。Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) は出産から 7 日以内に母親が HBsAg 陽性であると確認された場合、その乳幼児には直ちに抗 HBs 人免疫グロブリン (HBIG) (0.5 mL) を接種することを推奨している。1 回目の RECOMBIVAX HB は HBIG と同時に接種することができるが、反対側の大腿前外側部に接種するようにする。</u></p> <p>再接種</p> <p>健康な接種者における RECOMBIVAX HB の予防効果の持続期間は現時点では不明であり、追加接種の必要性についても定義されていない (CLINICAL PHARMACOLOGY の項を参照)。</p> <p>透析前/透析患者において 3 回目接種から 1~2 か月後に抗 HB レベルが 10 mIU/mL 未満であった場合、RECOMBIVAX HB Dialysis Formulation (青色コード) による追加接種又は再接種を検討する。ACIP は追加接種の必要性を年次の抗体検査に基づいて検証し、抗体レベルが 10 mIU/mL 未満に低下</p>
--	---

	<p>した場合には追加接種を行うことを推奨している。</p> <p>HBsAg への曝露が既知である、又は想定される場合</p> <p>B 型肝炎ウイルスに経皮的に、また目や粘膜を通じて曝露された場合の臨床的 B 型肝炎の予防に関する HBIG と RECOMBIVAX HB の組合せによる有効性を直接検証したプロスペクティブ研究は存在しない。ただしこのような曝露を受ける人（例：医療従事者）の大半は RECOMBIVAX HB 接種の対象となり、また周産期の曝露においては HBIG との組合せ接種が HBIG 単独よりも有効であるため、例えば (1) HBsAg を含むことが既知である、又は想定される血液に対する経皮的（針刺し）な、若しくは目や粘膜を通じた曝露、(2) HBsAg キャリアであることが既知である、又は想定されている者による皮膚を貫通する咬傷、(3) HBsAg キャリアであることが既知である、又は想定されている者との密接な性的接触、などを通じて B 型肝炎ウイルスに曝露された者に対しては以下のガイドラインが推奨される。</p> <p>曝露露後直ちに、かつ可能な場合は 24 時間以内に HBIG (0.06 mL/kg) を筋肉注射する。RECOMBIVAX HB (推奨接種量参照) は曝露後 7 日以内に別の注射部位に筋肉注射し、初回接種の 1 か月後と 6 か月後にそれぞれ 2 回目と 3 回目の接種を行う。</p> <p>プレフィルド シリンジ</p> <p>使用前に十分に振盪する。注射針が固定されるまで時計方向に回して針を確実に注射器に装着する。標準的プロトコルと同様に接種量すべてを接種する。</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	1986 年 7 月 23 日承認（成人、小児）
備考	販売名：RECOMBIVAX HB
2) 英国 ²⁾	
効能・効果	<p><u>このワクチン (B 型肝炎ワクチン [組換え型]) は B 型肝炎ウイルスへの曝露リスクを持つと考えられる出生時から 15 歳までの者において、既知であるすべてのサブタイプによって引き起こされる B 型肝炎ウイルス感染に対する能動的予防を適応とする。</u></p> <p>接種対象となる具体的なリスクカテゴリーは公的な推奨に基づき判断するものとする。</p> <p>(デルタ因子によって引き起こされる) D 型肝炎は B 型肝炎ウイルス感染の不在下では発生しないため、HBVAXPRO 接種により D 型肝炎の予防も期待できる。</p>
用法・用量	用量

	<p><u>出生時から 15 歳までの者 : 1 回接種量 0.5 mL (5μg)。</u></p> <p><u>一次接種 :</u></p> <p><u>1 コースのワクチン接種には少なくとも 3 回の注射をする。</u></p> <p><u>一次接種には次の 2 種類のスケジュールが推奨される。</u></p> <p><u>0、1、6 か月目 : 1 か月の間隔を置いて 2 回の接種を行い、最初の接種から 6 か月後に 3 回目を実施する。</u></p> <p><u>0、1、2、12 か月目 : 1 か月の間隔を置いて 3 回の接種を行い、最初の接種から 12 か月後に 4 回目を実施する。</u></p> <p><u>ワクチン接種は指定のスケジュールに基づいて実施することが推奨される。圧縮レジメン (0、1、2 か月目に接種) を乳幼児に使用した場合には 12 か月目のブースター接種により抗体量を高めなければならない。</u></p> <p>追加接種 :</p> <p>免疫反応応答者</p> <p>健康な個人が一次接種を完全に受けた場合の追加接種の必要性は確立されていない。ただし、地域のワクチン接種スケジュールには追加接種を推奨するものもあり、これは尊重されなければならない。</p> <p>免疫力が損なわれた者 (例 : 透析患者、臓器移植患者、AIDS 患者)</p> <p>免疫系が損なわれた者のためのワクチン接種においては、B 型肝炎ウイルス表面抗原に対する抗体 (抗 HBsAg) のレベルが 10 IU/l に満たない場合に追加接種を考慮すべきである。</p> <p>免疫反応不応答者への再接種</p> <p>一次接種に応答しない者に再接種を行った場合、15~25%は 1 回の追加接種により、また 30~50%は 3 回の追加接種により適切な抗体反応が得られる。しかし、推奨される回数を超えて接種を行った場合の B 型肝炎ワクチンの安全性についてはデータが不足しているため、一次接種の規定回数を完了した後の再接種は定期接種としては推奨されていない。再接種は高リスクの個人を対象とし、接種のベネフィットと局所又は全身的有害事象のリスクを勘案した後に考慮すべきである。</p> <p>特殊な接種が推奨される場合 :</p> <p><u>B 型肝炎ウイルスキャリアの母親から生まれた新生児</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>出生時 (24 時間以内) に 1 回の HBIG。</u> ・ <u>出生から 7 日以内に最初のワクチン接種を行う。同時に HBIG も投与することができるが、別の注射部位を使用する。</u> ・ <u>以降のワクチン接種は地域において推奨されている接種スケジュール</u>
--	---

	<p><u>に従う。</u></p> <p>B 型肝炎ウイルスに曝露した、又は曝露が想定される場合（例：汚染された注射針による針刺し事故）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 曝露後直ちに（24 時間以内）HBIG を投与する。 ・ 曝露から 7 日以内に最初のワクチン接種を行う。同時に HBIG も投与することができるが、別の注射部位を使用する。 ・ 短期及び長期的な保護のためには血清学的検査も推奨され、必要に応じて（つまり患者の血清学的状況に基づいて）以降のワクチン接種を実施する。 ・ ワクチン接種を受けていない、又は不完全にしかを受けていない個人の場合、推奨されている接種スケジュールに従って追加接種を実施する。12 か月目の追加接種を含む前倒しスケジュールも提案可能である。 <p>接種方法</p> <p>このワクチンは筋肉内に注射する。</p> <p>新生児と乳幼児では大腿前外側部が注射部位として望ましい。小児と青少年では三角筋が部位として望ましい。</p> <p>血管内に注射してはならない。</p> <p>血小板減少症又は出血性疾患の患者には、例外として皮下的に接種することができる。</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	2001 年 4 月 27 日承認（成人、小児）
備考	販売名：HBVAXPRO
3) 独国 ²⁾	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月（または独国における開発の有無）	2001 年 4 月 27 日承認（成人、小児）
備考	販売名：HBVAXPRO
4) 仏国 ²⁾	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月（または仏国における開発の有無）	2001 年 4 月 27 日承認（成人、小児）

<p>の有無)</p>	
<p>備考</p>	<p>販売名 : HBVAXPRO</p>
<p>5) 加国³⁾</p>	
<p>効能・効果</p>	<p><u>RECOMBIVAX HB (B型肝炎ワクチン [組換え型]) は B型肝炎ウイルスのうち、既知であるすべてのサブタイプによって引き起こされる感染の予防を適応とする。</u></p> <p>RECOMBIVAX HB は A型肝炎ウイルス、非 A 非 B型肝炎ウイルス、又はその他の肝臓に感染することが知られているウイルスによる肝炎を予防することはない。</p> <p><u>RECOMBIVAX HB の接種は、すべての年齢層で、特に B型肝炎ウイルスによる感染リスクが高い、又は高くなると予想される個人に対して推奨される。カナダのように有病率が低い地域においては青少年期以前の全員への接種が推奨される。高リスク集団に対しても特に取り組みが必要とされる。</u></p> <p>A. <u>HBsAg 陽性の母親から生まれた乳幼児</u></p> <p>B. B型肝炎有病率の高い地域からカナダに移住し、親族を通じて B型肝炎ウイルスキャリアに曝露されている 7歳未満の子供</p> <p>C. 青少年</p> <p>D. 医療従事者 歯科医及び口腔外科医 内科医及び外科医 看護師 血液又はその他患者検体（体液や組織）によりこのウイルスに曝露される可能性を持つ医師以外の医療従事者及び介護スタッフ 歯科衛生士及び歯科看護師 血液、血液製品、その他患者検体（体液や組織）を取り扱う臨床検査スタッフ 歯学、医学、看護学の学生 — 入学後期間を置かずに接種することが望ましい</p> <p>E. 特定の患者及び患者と接触する者 透析及び血液／腫瘍学部門の患者と職員 輸血又は凝固因子濃縮製剤を頻繁／大量に必要とする患者（例：血友病、サラセミアなどの患者） 知的障害者施設の患者（入居者）とスタッフ 持続性の B型肝炎抗原血症を持ち、かつ攻撃的行動を示す知的障害者施設退所者と教室内で接触する者 持続性の B型肝炎抗原血症を持つ者と家庭内、又はその他の形で密に接触する者</p>

	<p>B 型肝炎に感染した子供がいる育児施設内の子供。このような子供には B 型肝炎ウイルスに対する予防接種を真剣に検討すべきである。</p> <p>F. B 型肝炎が風土病となっている地域への旅行者</p> <p>G. 高リスクと判断された軍関係者</p> <p>H. 救急サービス従事者（警察、消防署）</p> <p>I. 葬儀業者と遺体防腐措置施術者</p> <p>J. 血液センター及び血漿分画施設従業者</p> <p>K. 性的慣行により高リスクとなっている者</p> <p>例： 複数のパートナーと異性間性交を行う者 性感染症に繰り返し罹患する者 同性愛者の男性 娼婦</p> <p>L. 囚人</p> <p>M. 注射による不法薬物使用者</p>				
<p>用法・用量</p>	<p>推奨される接種量とその調整</p> <p><u>3 回接種レジメン</u></p> <p><u>各集団へのワクチン接種レジメンは以下のスケジュールに基づく 3 回のワクチン接種により構成される。</u></p> <p><u>第 1 回接種：任意の日</u></p> <p><u>第 2 回接種：第 1 回接種から 1 か月目以降</u></p> <p><u>第 3 回接種：第 2 回接種から 1 か月目以降</u></p> <p>注射のタイミングは、他のワクチンとの同時接種など様々なニーズに応じて一定の範囲内において調整することができる。</p> <p><u>HBsAg 陽性又は HBsAg の状況が不明な母親から生まれた乳幼児に対して推奨される治療は「Dosage for Infants Born to HBsAg-Positive Mothers」(HBsAg 陽性の母親から生まれた乳幼児への接種) の項を参照のこと。</u></p> <p>連続して行う注射の間には最低 1 か月の間隔を置く必要がある。前倒しによる 3 回接種レジメン（例：0-1-2 か月、0-2-4 か月）は被接種者の抗体誘導をより早期にわずかに拡大する可能性がある。ただし、2 回目と 3 回目の期間を拡大したレジメン（例：0-1-6 か月、0-1-12 か月）は最終的には被接種者に同様な比率のセロコンバージョンをもたらし、また抗体量は前倒しによるレジメンの場合を大きく上回る。</p> <p>状況ごとの接種量は以下のとおり：</p> <table border="1" data-bbox="456 1930 1318 2033"> <thead> <tr> <th>対象集団</th> <th>レジメン</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>乳幼児*／小児</td> <td>3×2.5 µg</td> </tr> </tbody> </table>	対象集団	レジメン	乳幼児*／小児	3×2.5 µg
対象集団	レジメン				
乳幼児*／小児	3×2.5 µg				

(出生時～10歳まで)		
青少年 (11～19歳)	3×5 µg	
成人 (20歳以上)	3×10 µg	

* HBsAg 陰性の母親から生まれた乳幼児の場合。

2回接種レジメン – 青少年 (11歳から15歳まで)
 11歳から15歳までの患者への定期的接種においては2回接種レジメンも利用可能である。このレジメンは以下のスケジュールに基づく2回のワクチン (10 µg) 接種により構成される。
 第1回接種 : 任意の日
 第2回接種 : 1回目接種から4～6か月後

対象集団	1回目	4～6か月後
青少年** (11～15歳)	10 µg	10 µg

**青少年 (11～15歳) には 3×5 µg と 2×10 µg のいずれのレジメンも使用できる (用法・用量、3回接種レジメンと2回接種レジメンを参照)

RECOMBIVAX HB Dialysis 40 µg/mL 製剤
 RECOMBIVAX HB DIALYSIS FORMULATION (40 µg/mL) は成人の透析前／透析患者のみを対象とする。

対象集団	1回目	1か月後	6か月後
成人透析前／透析患者 40 µg/1.0 mL	40 µg	40 µg	40 µg

免疫反応不応答者への再接種
 一次接種に応答しない者 (抗 HBs<10 IU/L) に再接種を行った場合、15～25%は1回の追加接種により、また30～50%は3回の追加接種により適切な抗体反応が得られる。しかし、推奨される2回接種又は3回接種レジメンを超えて接種を行った場合のB型肝炎ワクチンの安全性についてはデータが不足しているため、一次接種の規定回数を完了した後の再接種は定期接種としては推奨されていない。再接種は高リスクの個人を対象とし、接種のベネフィットと局所又は全身的有害事象のリスクを勘案した後に考慮すべきである。

Dosage for Infants Born to HBsAg-positive Mothers (HBsAg 陽性の母親から生

まれた乳幼児への接種)

HBsAg 陽性の母親から生まれた乳幼児は B 型肝炎ウイルスの慢性キャリアとなり、B 型肝炎ウイルス感染による慢性的続発症を発症するリスクが高い。適切な対照を置いた比較試験によれば、出生時から開始して HBIG0.5 mL を 3 回投与することにより、生後 1 年間の慢性キャリアへの移行は 75%の有効率で防止することができる。このような状況下での防御は過渡的なものであり、受動的に投与された HBIG の有効性はそれ以降低下する。臨床試験からの結果によれば、HBIG0.5 mL を出生時に 1 回投与し、RECOMBIVAX HB 5 µg (0.5 mL) を 3 回投与 (1 回目は生後 1 週間以内に投与) することにより、HBsAg 及び HBeAg 陽性の母親から生まれた乳幼児が慢性キャリアとなることを 96%防止できることが示されている。治療の最終的な成功又は失敗を確認するため、12~15 か月時に HBsAg と HBs 抗体検査を行うことが推奨されている。HBsAg が検出されず、かつ HBs 抗体が存在する場合にはその乳幼児は保護されている。

HBsAg 陽性の母親から生まれた乳幼児に対して推奨される接種は次のとおりである。

治療手段	出生時	1 か月時	6 か月時
RECOMBIVAX HB	5 µg***	5 µg	5 µg
HBIG	0.5 mL		

*** RECOMBIVAX HB (5 µg) の初回接種を HBIG と同時に出生時に行う場合、それぞれ反対の大腿の前外側部において行う必要がある。これはワクチンの吸収を確保するうえで望ましい。

HBsAg 含有血への急性的曝露

B 型肝炎ウイルスに経皮的に、また目や粘膜を通じて曝露された場合の、臨床的 B 型肝炎の予防に関する HBIG と RECOMBIVAX HB の組合せによる有効性を直接検証したプロスペクティブ研究は存在しない。ただし最近の研究により、さまざまな曝露状況における HBIG 又は B 型肝炎ワクチン又はその両方の相対的な有効性が確立されている。このような曝露を受ける者 (例：医療従事者) の大半は B 型肝炎ワクチン接種の対象となり、また出産に伴う曝露においては HBIG との組合せ接種が HBIG 単独よりも有効であるため、例えば (1) HBsAg を含むことが知られている、又は想定される血液への経皮的 (針刺し) な、また目や粘膜を通じた曝露、(2) HBsAg キャリアであることが知られている、又は想定されている者による皮膚を貫通する咬傷、(3) HBsAg キャリアであることが知られている、又は想定されている者との密接な性的交渉、などを通じて B 型肝炎ウイルスに曝露された者に対しては以下のガイドラインが推奨される。

	<p>曝露後直ちに、かつ可能なら 24 時間以内に HBIG (0.06 mL/kg) を投与する。B 型肝炎ワクチンは曝露後 7 日以内に筋肉注射し、最初の接種から 1 か月後と 6 か月後にそれぞれ 2 回目と 3 回目の接種を行う。</p> <p>接種</p> <p>成人への筋肉内注射部位としては三角筋が望ましい。乳幼児と子供への筋肉内注射では大腿前外側部が推奨される。臀部への注射においては、筋肉ではなく脂肪組織に接種されていることが多いことがデータにより示されている。このような注射では期待されるよりもセロコンバージョン率が低い可能性がある。</p> <p>ワクチンは供給されたそのままの状態で使用し、希釈ないし再調製は不要である。推奨されている接種量すべてを使用する。</p> <p>ワクチン接種時にはロット番号を記録することが推奨される。</p> <p>筋肉内注射用</p> <p>静脈内又は皮内に注射しないこと。</p> <p>RECOMBIVAX HB (B 型肝炎ワクチン [組換え型]) は筋肉内注射用である。ただし筋肉内注射後に出血リスクを持つ者に対しては皮下的に接種することもできる。しかし、アルミニウムを含有する他のワクチンを同時に接種した場合、皮下結節を含む局所反応の発生率が高まることが示されている。したがって皮下接種は筋肉内注射後に出血リスクを伴う者 (例: 血友病患者) の場合にのみ使用する。</p> <p>採取及び使用前に十分に振盪すること。</p> <p>ワクチンの懸濁状態を維持するため、接種時には十分に振盪する必要がある。非経口の医薬製品については接種に先立って粒子状物質や変色の有無を視認検査すること。完全に振盪した RECOMBIVAX HB はやや濁った白い懸濁液となる。</p> <p>注射器による使用に限定: 滅菌した注射針及び保存料、防腐剤、洗剤を含まない注射器を使用して推奨されている接種量を採取する。</p> <p>被接種者間での肝炎やその他の感染源の伝播を防止するため、個々の被接種者ごとに別の滅菌した注射器と注射針を使用することが重要である。</p> <p>すべての製剤について: いずれの製剤にも保存料は含まれていないため、単回投与用のバイアルに刺入した後は採取したワクチンを直ちに使用し、バイアルを廃棄しなければならない。</p>
<p>承認年月 (または加国における開発の有無)</p>	<p>1987 年 5 月 11 日承認 (成人)</p> <p>2001 年 3 月 16 日承認 (小児)</p>

備考	販売名 : RECOMBIVAX HB
6) 豪州 ⁴⁾	
効能・効果	<p><u>H-B-VAX II (B型肝炎ワクチン [組換え型]) はB型肝炎ウイルスのうち、既知であるすべてのサブタイプによって引き起こされる感染の予防を適応とする。</u></p> <p>B型肝炎ワクチンの一次接種を受けた子供には青少年期の接種は不要である。</p> <p>B型肝炎ウイルス感染のリスクが大きく、かつ感受性であることが示された、又は感受性であると判断された成人に対しては接種が推奨される。</p> <p>以前の感染によりB型肝炎ウイルスに対する抗体を持つ者への接種は不要である。</p>
用法・用量	<p>静脈内又は皮内に注射しないこと。</p> <p>H-B-VAX IIは筋肉内注射用である。成人への筋肉内注射部位としては三角筋が望ましい。臀部への注射においては、筋肉ではなく脂肪組織に接種されていることが多いことがデータにより示されている。このような注射では期待されるよりもセロコンバージョン率が低い。乳幼児への筋肉内注射では大腿前外側部が推奨される。</p> <p>血漿由来のワクチンは皮下投与においても免疫原性を示しているため、筋肉内注射後に出血リスクを持つ者に対してはH-B-VAX IIを皮下的に接種することもできる。ただし、アルミニウムを含有する他のワクチンを同時に接種した場合、皮下結節を含む局所反応の発生率が高まることが示されている。したがって皮下接種は筋肉内注射後に出血リスクを伴う者(例：血友病患者)の場合にのみ使用する。</p> <p>採取と使用前によく振盪すること。ワクチンの懸濁状態を維持するため、接種時には十分に振盪する必要がある。</p> <p>ワクチンは供給されたそのままの状態で使用し、希釈ないし再調製は不要である。推奨されている接種量すべてを使用する。</p> <p>被接種者間での肝炎やその他の感染源の伝播を防止するため、個々の被接種者ごとに別の滅菌した注射器と注射針を使用することが重要である。</p> <p>非経口の医薬製品については接種に先立って粒子状物質や変色の有無を視認検査すること。完全に振盪したH-B-VAX IIはやや濁った白い懸濁液となる。</p> <p>本製品は1名の被接種者を対象とした1回の接種のみに使用する。単回投与のバイアルに刺入した後は採取したワクチンを直ちに使用し、バイアル及び残余は廃棄しなければならない。</p> <p><u>接種レジメンは以下のスケジュールに基づく3回のワクチン接種により構成される。</u></p>

	<table border="1"> <tr> <td>第 1 回接種：任意の日</td> </tr> <tr> <td>第 2 回接種：1 か月後</td> </tr> <tr> <td>第 3 回接種：第 1 回接種から 6 か月後</td> </tr> </table>	第 1 回接種：任意の日	第 2 回接種：1 か月後	第 3 回接種：第 1 回接種から 6 か月後																
第 1 回接種：任意の日																				
第 2 回接種：1 か月後																				
第 3 回接種：第 1 回接種から 6 か月後																				
	<p>2 回接種レジメン – 青少年 (11 歳から 15 歳まで)。11 歳から 15 歳までの患者への定期的接種においては 2 回接種レジメンも利用可能である。このレジメンは以下のスケジュールに基づく 2 回のワクチン (10 µg) 接種により構成される。</p> <table border="1"> <tr> <td>第 1 回接種：任意の日</td> </tr> <tr> <td>第 2 回接種：4~6 か月後</td> </tr> </table>	第 1 回接種：任意の日	第 2 回接種：4~6 か月後																	
第 1 回接種：任意の日																				
第 2 回接種：4~6 か月後																				
	<p>集団ごとの H-B-VAX II の製剤、接種量、レジメンを表に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>対象集団</th> <th>製剤</th> <th>レジメン*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>乳幼児・小児 (0~10 歳)</td> <td>Pediatric</td> <td>3×5 µg</td> </tr> <tr> <td>小児・青少年² (11~19 歳)</td> <td>Pediatric</td> <td>3×5 µg</td> </tr> <tr> <td>青少年² (11~15 歳)</td> <td>Adult</td> <td>2×10 µg</td> </tr> <tr> <td>成人</td> <td>Adult</td> <td>3×10 µg</td> </tr> <tr> <td>成人の透析前及び透析患者</td> <td>Dialysis</td> <td>3×40 µg</td> </tr> </tbody> </table>	対象集団	製剤	レジメン*	乳幼児・小児 (0~10 歳)	Pediatric	3×5 µg	小児・青少年 ² (11~19 歳)	Pediatric	3×5 µg	青少年 ² (11~15 歳)	Adult	2×10 µg	成人	Adult	3×10 µg	成人の透析前及び透析患者	Dialysis	3×40 µg	
対象集団	製剤	レジメン*																		
乳幼児・小児 (0~10 歳)	Pediatric	3×5 µg																		
小児・青少年 ² (11~19 歳)	Pediatric	3×5 µg																		
青少年 ² (11~15 歳)	Adult	2×10 µg																		
成人	Adult	3×10 µg																		
成人の透析前及び透析患者	Dialysis	3×40 µg																		
	<p>* 総接種量が 1.0 mL を超えない限り、他の製剤を用いて適切な用量を接種することができる。ただし、40 µg/1.0 mL 製剤は成人透析前/透析患者に限り使用できる。</p> <p>² 青少年 (11~15 歳) には 3×5 µg と 2×10 µg のいずれのレジメンも使用できる。</p>																			
	<p>再接種</p> <p>H-B-VAX II の予防効果の持続期間は現時点では不明であり、追加接種の必要性についても決定されていない。1 回の H-B-VAX II 10 µg 接種により、5~7 年前に H-B-VAX II 接種を受けた 31 名の健康な成人の 94% に二次免疫応答が引き起こされた。再接種又は追加接種が適切な場合には H-B-VAX II を使用することができる。</p>																			
	<p><u>HBsAg 陽性の母親から生まれた乳幼児への接種</u></p> <p>臨床試験からの結果によれば、HBIG0.5 mL を出生時に 1 回投与し、<u>H-B-VAX II 5 µg (0.5 mL) を 3 回投与 (1 回目は生後 1 週間以内に投与)</u> することにより、HBsAg 及び HBeAg 陽性の母親から生まれた乳幼児が慢性キャリアとなることを 96% 防止できることが示されている。</p> <p>治療の最終的な成功又は失敗を確認するため、12~15 か月時に HBsAg と</p>																			

	<p><u>HBs 抗体検査を行うことが推奨されている。HBsAg が検出されず、かつ HBs 抗体が存在する場合にはその乳幼児は保護されている。</u></p> <p><u>HBsAg 陽性の母親から生まれた乳幼児に対して推奨される接種は次のとおりである。</u></p> <table border="1" data-bbox="454 436 1404 638"> <thead> <tr> <th>治療手段</th> <th>出生時</th> <th>7 日以内</th> <th>1 か月時</th> <th>6 か月時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>小児用製剤 5 µg /0.5 mL</td> <td>=</td> <td>0.5 mL*</td> <td>0.5 mL</td> <td>0.5 mL</td> </tr> <tr> <td>HBIG</td> <td>0.5 mL</td> <td>=</td> <td>=</td> <td>=</td> </tr> </tbody> </table> <p>* H-B-VAX II の初回接種を HBIG と同時に出生時に行う場合、それぞれ反対の大腿の前外側部において行う必要がある。これはワクチンの吸収を確保するうえで望ましい。</p> <p>HBsAg への曝露が判明している又は想定される場合 B 型肝炎ウイルスに経皮的に、また目や粘膜を通じて曝露された場合の、臨床的 B 型肝炎の予防に関する HBIG と H-B-VAX II の組合せによる有効性を直接検証したプロスペクティブ研究は存在しない。ただし、このような曝露を受ける者（例：医療従事者）の大半は H-B-VAX II 接種の対象となり、また出産に伴う曝露においては HBIG との組合せ接種が HBIG 単独よりも有効であるため、例えば（1）HBsAg を含むことが知られている、又は想定される血液への経皮的（針刺し）な、また目や粘膜を通じた曝露、（2）HBsAg キャリアであることが知られている、又は想定されている者による皮膚を貫通する咬傷、（3）HBsAg キャリアであることが知られている、又は想定されている者との密接な性的交渉、などを通じて B 型肝炎ウイルスに曝露された者に対しては以下のガイドラインが推奨される。 曝露後直ちに、かつ可能なら 24 時間以内に HBIG（0.06 mL/kg）を投与する。H-B-VAX II（推奨接種量参照）は曝露後 7 日以内に別の注射部位に筋肉注射し、最初の接種から 1 か月後と 6 か月後にそれぞれ 2 回目と 3 回目の接種を行う。 滅菌した注射針及び保存料、防腐剤、洗剤を含まない注射器を使用して推奨されている接種量をバイアルから採取する。</p>	治療手段	出生時	7 日以内	1 か月時	6 か月時	小児用製剤 5 µg /0.5 mL	=	0.5 mL*	0.5 mL	0.5 mL	HBIG	0.5 mL	=	=	=
治療手段	出生時	7 日以内	1 か月時	6 か月時												
小児用製剤 5 µg /0.5 mL	=	0.5 mL*	0.5 mL	0.5 mL												
HBIG	0.5 mL	=	=	=												
承認年月（または豪州における開発の有無）	1987 年 11 月 30 日（成人、小児）															
備考	販売名：H-B-VAX II															

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国 ⁵⁾	
ガイドライン名	Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); Part 1: Immunization of Infants, Children, and Adolescents. MMWR 2005;54 (No. RR-16).
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>B型肝炎ウイルス母子感染予防</u>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<u>HBs 抗原陽性の母親から生まれた新生児に対して、出生後 12 時間以内に単抗原の B 型肝炎ワクチン及び HBIG を接種する。2 回目及び 3 回目は、単抗原の B 型肝炎ワクチンの場合は、生後 1~2 か月及び 6 か月に接種する。混合ワクチンの場合は、2 回目、3 回目及び 4 回目接種は、生後 2、4 及び 6 か月 (Pediarix) 又は 12~15 か月 (Comvax) に接種する。</u>
ガイドラインの根拠論文	Andre FE, Zuckerman AJ. Review: protective efficacy of hepatitis B vaccines in neonates. J Med Virol 1994; 44:144-51. ⁶⁾
備考	なし
2) 英国 ⁷⁾	
ガイドライン名	Screening of pregnant women for hepatitis B and immunisation of babies at risk
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>B型肝炎ウイルス母子感染予防</u>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<u>B型肝炎に感染している母親から生まれた新生児には、曝露後予防のために通常の予防接種スケジュールよりも早く接種することが望ましい。すなわち、対象の新生児には、ワクチンの初回接種を生後直後に行い、その後、生後 1 及び 2 か月に接種、そして追加接種を生後 12 か月に行うということである。ワクチンの初回接種は出生後すぐに行うべきである。妊娠初期からの母親のスクリーニングが実施されておらず、妊娠後期又は出産時に母親の感染が判明した場合でも、新生児にワクチンを出生後 24 時間以内に接種することが可能なはずである。新生児に対する HBIG の用量は 200 IU である。Public Health Laboratory Service (PHLS) から入手可能であり、出生後 24 時間以内に接種するために、出生前にワクチン等を準備しておくこと。</u>
ガイドラインの根拠	なし

論文	
備考	なし
3) 独国 ⁸⁾	
ガイドライン名	Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (RKI) Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2012
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>B 型肝炎ウイルス母子感染予防</u>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	HBs 抗原陽性の母親若しくは HBs 抗原の状態が不明な母親から生まれた新生児を対象とした B 型肝炎の曝露後接種： 周産期医療のガイドラインに従い、妊娠 32 週以降の全妊婦を対象として、できるだけ出産予定日に近い時点で血清中の HBs 抗原の有無を調べ、 <u>HBs 抗原陽性</u> の場合は新生児に対して誕生直後—すなわち 12 時間以内に— <u>B 型肝炎に対する予防接種を開始する。このとき初回の B 型肝炎ワクチンと同時に HBIG を投与する。B 型肝炎に対する基礎免疫は、初回接種の 1 か月後に 2 回目、また 2 回目接種から少なくとも 5 か月あけた後に 3 回目の接種を行って完成させる。</u>
ガイドラインの根拠論文	なし
備考	なし
4) 仏国 ⁹⁾	
ガイドライン名	Calendrier vaccinal et recommandations vaccinales 2013
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>B 型肝炎ウイルス母子感染予防</u>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<u>HBs 抗原陽性の母親から生まれた小児には、出生時に HBVAX Pro 5µg 以外*</u> のワクチン及び HBIG を同時に別の部位に接種する。 <u>生後 1 及び 6 か月でそれぞれ 2 回目及び 3 回目の接種を行う。32 週未満又は 2 kg 未満の早産児には 4 回接種 (0-1-2-6 か月) スケジュールを採用する。この予防の有効性は、HBs 抗原及び抗 HBs 抗体の検査にしたがって生後 9 か月から、可能であれば最後の予防接種から 4 か月後に評価しなければならない。</u>
ガイドラインの根拠論文	なし
備考	※本ガイドラインにおいて、HB VAX Pro を除くよう記載されている理由は現時点では不明である。しかし、以下の点から、検討会議は、

	<p>要望内容に対する有効性及び安全性に懸念があるとの結論には至らないと考える。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 仏国含む欧州の添付文書には HBV キャリアの母親から生まれた新生児に対する用法・用量は記載されている。 ・ 本ガイドラインにおける HB VAX Pro を除外する記載が、安全性上の問題に起因しているとの情報は確認されていない。
5) 加国 ¹⁰⁾	
ガイドライン名	Canadian Immunization Guide Hepatitis B Vaccine
<p>効能・効果</p> <p>(または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<u>B 型肝炎ウイルス母子感染予防</u>
<p>用法・用量</p> <p>(または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<u>B 型肝炎に感染している母親から生まれたすべての新生児に、出生後 12 時間以内に B 型肝炎ワクチンを接種する。2 回目及び 3 回目は 1 回目接種の 1 及び 6 か月後に接種する。また、筋肉内注射で 0.5 mL の HBIG を出生直後、できれば 12 時間以内に接種する。</u>
ガイドラインの根拠論文	なし
備考	なし
6) 豪州 ¹¹⁾	
ガイドライン名	The Australian Immunisation Handbook 10 th edition 2013
<p>効能・効果</p> <p>(または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<u>B 型肝炎ウイルス母子感染予防</u>
<p>用法・用量</p> <p>(または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<u>HBs 抗原陽性の母親から生まれた新生児に対し、出生したその日中に、単味 B 型肝炎ワクチンと HBIG をそれぞれ別の接種部位に同時接種する。HBIG の用量は 100 IU であり、出生直後に接種することを推奨する (出生後 12 時間以内が望ましく、必ず 48 時間以内に行う)。単味 B 型肝炎ワクチンは出生後 24 時間以内に接種することが望ましく、必ず生後 7 日以内に接種する。その後、B 型肝炎ワクチンを含むワクチンを生後 2、4 及び 6 か月に接種し、合計で 4 回の B 型肝炎ワクチンを含むワクチンの接種を受ける。</u>
ガイドラインの根拠論文	Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Glud C. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. BMJ 2006; 332:328-36. ¹²⁾
備考	なし

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

海外では、要望内容に関連した臨床試験成績が 1 試験（V232-956 試験）実施されている。本試験内容の概略を以下に記載する。

V232-956 試験¹³⁾

項目	試験の内容（概略）																				
目的	HBs 抗原及び HBe 抗原陽性の母親から生まれた健康新生児に対して、新しいマスターシードである酵母で製造された組換え沈降 B 型肝炎ワクチンを 3 種類の接種スケジュールで HBIG と併用接種した際（出生直後に HBIG 接種、ワクチンは生後 0、1、6 か月又は生後 1、2、6 か月又は生後 0、1、2、6 か月）の組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）の安全性、免疫原性及び予防効果を評価する。																				
デザイン	無作為化、非盲検試験																				
試験期間	1987 年 11 月から開始																				
実施国（施設数）	香港（1 施設）																				
対象	HBs 抗原及び HBe 抗原陽性の母親から生まれた健康新生児																				
症例数	163 例																				
治験ワクチン 用法・用量	治験ワクチン：RECOMBIVAX HB 適格と判断された新生児は、出生直後に HBIG（生後 12 時間以内）を筋肉内接種され、その後、3 回又は 4 回の治験ワクチン（0.5 mL、HBsAg 5 µg）を筋肉内接種された。新生児は 1:1:1 の割合で以下の各 Group に割り付けられた。 Group 1：生後 0、1 及び 6 か月 Group 2：生後 1、2 及び 6 か月 Group 3：生後 0、1、2 及び 6 か月 （Group 1 及び 3 の新生児は出生から数日以内かつ退院するまでに 1 回目接種を受けた）																				
評価基準	血液検体を生後 1、3、6、8、12 及び 24 か月時に採取した。検体は HBs 抗体及び HBs 抗原の検出に用いられた（RIA 法）。																				
試験結果 被験者情報	ワクチン接種を受けた被験者数は、以下の通りである。 <table border="1" data-bbox="486 1697 1385 1904"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>1 回目接種</th> <th>2 回目接種</th> <th>3 回目接種</th> <th>4 回目接種</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>53 例</td> <td>53 例</td> <td>44 例</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>54 例</td> <td>54 例</td> <td>39 例</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>56 例</td> <td>56 例</td> <td>54 例</td> <td>45 例</td> </tr> </tbody> </table>	Group	1 回目接種	2 回目接種	3 回目接種	4 回目接種	1	53 例	53 例	44 例	—	2	54 例	54 例	39 例	—	3	56 例	56 例	54 例	45 例
Group	1 回目接種	2 回目接種	3 回目接種	4 回目接種																	
1	53 例	53 例	44 例	—																	
2	54 例	54 例	39 例	—																	
3	56 例	56 例	54 例	45 例																	

<p>試験結果 有効性</p>	<p>Group 1 (生後 0、1 及び 6 か月にワクチン接種) の新生児 3 例は、出生時に HBs 抗原陽性であった。生後 1 か月では、3 例中 2 例が HBs 抗原陰性となった。1 例の陽性の新生児はその後生後 12 か月まで追跡されたが、陽性のままであった。その他の Group 1 の新生児のうち、3 例が生後 6 か月に HBs 抗原陽性になった。うち、2 例が生後 12 か月まで陽性であった。残る 1 例は生後 8 か月まで陽性であった。以上から、生後 8 か月時点での Group 1 のキャリア化の予防効果は 80% であった。</p> <p>Group 2 (生後 1、2 及び 6 か月にワクチン接種) の新生児 8 例は、出生時に HBs 抗原陽性であった。うち 1 例は生後 3 か月まで追跡されたが、陽性のままであった。また、1 例は生後 1 か月時点では陰性であったが、生後 2 か月時は陽性であり、生後 12 か月時点では陰性であった。以上から、生後 8 か月時点での Group2 のキャリア化の予防効果は 96% であった。</p> <p>Group 3 (生後 0、1、2 及び 6 か月にワクチン接種) の新生児 3 例は、出生時に HBs 抗原陽性であった。うち 1 例は生後 8 か月まで追跡されたが、陽性のままであった。以上から、生後 8 か月時点での Group 3 のキャリア化の予防効果は 96% であった。</p> <p>出生後 12 時間以内に HBIG を筋肉内接種し、治験ワクチン (0.5 mL、HBsAg 5 µg) を Group 1/2/3 の接種スケジュールで計 3 回又は 4 回、筋肉内に接種した結果、いずれの Group も B 型肝炎ウイルス母子感染の予防に対して高い効果が示された。</p> <p>予防効果 (%) = (1-ワクチン接種群のキャリア化率/ワクチン非接種群のキャリア化率) × 100 (ワクチン非接種群のキャリア化率を 60% として計算した。)</p>												
<p>試験結果 免疫原性</p>	<p>ワクチンの接種を受け、血清検体のデータが得られた被験者数は以下の通りであった。</p> <table border="1" data-bbox="651 1599 1222 1805"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>生後 8 か月</th> <th>生後 12 か月</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>34 例</td> <td>18 例</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>38 例</td> <td>19 例</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>35 例</td> <td>18 例</td> </tr> </tbody> </table> <p>生後 8 か月時点で、Group1 は 91%、Group2 及び Group3 は 100% の新生児が HBs 抗体価 10 mIU/mL 以上であった。HBs 抗体価 10 mIU/mL 以上であった新生児の抗体価の幾何平均 (GMT) は 617~1,048 mIU/mL であった。</p>	Group	生後 8 か月	生後 12 か月	1	34 例	18 例	2	38 例	19 例	3	35 例	18 例
Group	生後 8 か月	生後 12 か月											
1	34 例	18 例											
2	38 例	19 例											
3	35 例	18 例											

試験結果 安全性	ワクチン接種に関連する重篤な有害事象はなかった。
-------------	--------------------------

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献等の選定理由の概略等>

【国内】（検索時期：2013年7月18日）

日本医薬情報センター iyakuSearch 医薬情報データベースに登録されている文献を対象に「B型肝炎ワクチン*臨床試験*小児」を検索語として検索し、9件の検索結果を得たが、要望内容（生後12時間以内、初回注射の1か月後及び6か月後に接種）又は類似した投与スケジュールでワクチンを接種した無作為化比較試験の成績はなかった。しかし、類似したスケジュールで接種した場合の報告はいくつか確認できたので、それらについては「6.本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」に記載する。

なお、海外成績ではあるが、要望内容で接種した場合の試験成績及び要望内容とほぼ同一のスケジュール（生後0、1、6か月に接種）で接種した場合の試験成績が報告されているので以下に記載する。

【海外】（検索時期：2013年7月18日）

PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) に登録されている文献を対象に下記検索式を用いて検索した。

① 「recombinant Hepatitis b vaccine yeast」を検索式、及び「Clinical trial」を Article types

② 「prevention of hepatitis B virus transmission vaccine newborn efficacy」を検索式

①の検索より、88件の検索結果を得た。また、②の検索より63件の検索結果を得た。これらの論文のうち、4件が無作為化比較試験の報告であった。

海外における上記4件の報告を以下に示す。

1) Yeoh EK, Chang WK, Ip P, Chan KH, Chan E, Fung C. Efficacy and safety of recombinant hepatitis B vaccine in infants born to HBsAg-positive mothers. *J Infect.* 1986; 13:15-8.¹⁴⁾

本試験は、周産期のB型肝炎ウイルスによる感染予防における、HBs抗原陽性キャリアの母親から出生した健康新生児に対する血漿由来B型肝炎ワクチン及び組換え酵母由来B型肝炎ワクチンの有効性を検討した無作為化試験である。香港の2病院にて、HBs抗原及びHBe抗原陽性キャリアの母親（150例）及びHBs抗原陽性及びHBe抗原陰性キャリアの母親（150例）から生まれた健康新生児が組み入れられた。被験者は血漿由来B型肝炎ワクチン（HB-VAX、10 µg）又は組換え酵母由来B型肝炎ワクチン（RECOMBIVAX HB、5 µg）どち

らかのワクチンの接種を受けた。新生児は、出生後 12 時間以内に HBIG 0.5 mL 及び B 型肝炎ワクチンを異なる部位に同時接種された。B 型肝炎ワクチンの 2 回目接種は生後 1 か月目、3 回目接種は生後 6 か月目に実施した。血液検体は生後 1、3、6、9、12、18 及び 24 か月目に採取した。計 222 例の乳児が少なくとも 2 回のワクチン接種を受け、接種後 1 か月間のフォローアップを終了した。ワクチンに起因する重要な有害事象の報告はなく、発現した有害事象報告件数は少なく、軽度であった。また、2 群間での発現頻度は同じであった。生後 6 か月以上のフォローアップを受けた 80 例の乳児のうち、5 例が HBs 抗原陽性になった。5 例中 3 例は出生直後に陽性であり、生後 6 か月時点で初めて HBs 抗原陽性になった 2 例は、血漿由来 B 型肝炎ワクチンの接種を受けていた。生後 6 か月時点ですべての HBs 抗原陰性の乳幼児に HBs 抗体が検出され、また、両群間で GMT は同等であった。本試験から、ハイリスク児における分娩時の B 型肝炎ウイルス感染予防に関して、組換え酵母由来 B 型肝炎ワクチンの安全性及び当該ワクチンが血漿由来 B 型肝炎ワクチンと同様の免疫原性及び有効性を有することが確認できた。

2) Stevens CE, Taylor PE, Tong MJ, Toy PT, Vyas GN, Nair PV, et al. Yeast-recombinant hepatitis B vaccine. Efficacy with hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. JAMA. 1987; 257:2612-6¹⁵⁾

本試験は、周産期の B 型肝炎ウイルスによる感染予防における、組換え酵母由来 B 型肝炎ワクチンと HBIG の併用接種の有効性を検討した試験である。ニューヨーク、サンフランシスコ及びロサンジェルスの治療参加施設にて、HBs 抗原及び HBe 抗原陽性キャリアのアジア系アメリカ人の母親から生まれた健康新生児が組み入れられた。被験者は血漿由来 B 型肝炎ワクチン (Heptavax-B、10 µg) 又は組換え酵母由来 B 型肝炎ワクチン (RECOMBIVAX HB、5 µg) どちらかのワクチンの接種を受けた。血漿由来 B 型肝炎ワクチン試験が終了するまで組換え酵母由来 B 型肝炎ワクチンを利用できなかったため、各ワクチンを順番に検討した。すべての新生児に、生後 24 時間以内に HBIG 0.5 mL の筋肉内注射を単回接種した。Heptavax-B 接種群は、HBIG と同時に異なる部位に初回接種を行った。RECOMBIVAX HB 接種群は、生後 2 日から 7 日目までに筋肉内に初回接種を行った。2 回目接種は生後 1 か月目、3 回目接種は生後 6 か月目に実施した。B 型肝炎ワクチンの各接種後 7 日間、病院スタッフ又は両親は乳児の直腸温を毎日測定し、乳児の行動又は外見の異常を収集した。血液検体は生後 1、3、6、9、12 及び 18 か月目に採取した。計 122 例の乳児が少なくとも 9 か月間のフォローアップを終了し、うち 39 例が Heptavax-B の接種を受け、83 例が RECOMBIVAX HB の接種を受けた。HBIG 又はワクチンに起因する重要な有害事象の報告はなかった。HBIG 接種を受け、RECOMBIVAX HB の初回接種を受けた 1 例が手術不可能な先天性心奇形のため生後 7 日目に死亡したが、HBIG 又はワクチンが死亡に起因したというエビデンスはなかった。両ワクチン群共に、発熱は概して軽度で、持続期間は 1~2 日であった。その他の症状については、一過性で軽度の発疹及び接種部位の局所反応が主であった。2 群間で統計学的な有意差はなかった。Heptavax-B の接種を受けた 39 例のうち、10.2% (4 例) が HBs 抗原陽性のキャリアとな

り、RECOMBIVAX HB の接種を受けた 83 例では、4.8% (4 例) が HBs 抗原陽性のキャリアとなったが、両群間に統計学的な有意差はなかった。抗体価の推移に関しては、両群ともワクチン 3 回接種後 (生後 9 か月) の GMT が一番高く (Heptavax-B 群 : 794 mIU/mL、RECOMBIVAX HB 群 : 490 mIU/mL)、生後 12 か月の GMT は Heptavax-B 群は 407 mIU/mL、RECOMBIVAX HB 群は 307 mIU/mL であった。両群間で有意差はなかった。出生直後に HBIG を投与し、RECOMBIVAX HB 5 μ g を 3 回接種した新生児のうち、キャリア化したのは 4.8% のみであり、予防効果は 90% を超えていた。本試験から、RECOMBIVAX HB は Heptavax-B と同様に、ハイリスク児における分娩時の B 型肝炎ウイルス感染予防効果があることがわかった。本試験は、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (以下、米国本社) 研究所の助成金によって一部サポートを受けており、ワクチンは米国本社が提供した。

3) Pongpipat D, Suvatte V, Assateerawatts. Hepatitis B Immunization in High Risk Neonates Born from HBsAg Positive Mothers: Comparison between Plasma Derived and Recombinant DNA Vaccine. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 1989; 7:37-40.¹⁶⁾

本試験は、周産期の B 型肝炎ウイルスによる感染予防における、HBs 抗原及び HBe 抗原陽性キャリアの母親から出生した健康新生児に対する血漿由来 B 型肝炎ワクチン (HB-VAX) 及び組換え酵母由来 B 型肝炎ワクチン (H-B-VAX II) の有効性を検討した無作為化試験である。1987 年 1 月から 5 月の間にタイの病院で出生した 40 例の健康新生児 (生後 0 日) が組み入れられた (Group I : 20 例、Group II : 20 例)。Group I は生後 24 時間以内に HBIG 0.5 mL に加えて HB-VAX (HBsAg 10 μ g) を筋肉内に接種し、その後生後 1 及び 6 か月に HB-VAX を接種した。Group II は生後 24 時間以内に HBIG 0.5 mL に加えて H-B-VAX II (HBsAg 5 μ g) を筋肉内に接種し、その後生後 1 及び 6 か月に H-B-VAX II を接種した。生後 2、4、6 及び 12 か月に血清検体を採取した。両群共に有害事象の報告はなかった。生後 12 か月時点で、anti-HBs 陽性化率 (≥ 5 mIU/mL) は Group I が 95.0% で Group II が 84.2% であり、両群に差は認められなかった。また、生後 12 か月時点での GMT は Group I が 179.5 mIU/mL、Group II が 41.2 mIU/mL で、両群に差が認められた ($p < 0.01$) が、ほとんどの症例の GMT は B 型肝炎の予防に有効な抗体価 (≥ 10 mIU/mL) 以上であった。ワクチンの接種を行わなかった場合の B 型肝炎感染率を 92.6% とすると、Group I の予防効果は 94.6% で、Group II は 89.2% であった。本試験から、H-B-VAX II は HB-VAX と同様に、ハイリスク児における分娩時の B 型肝炎ウイルス感染阻止効果があることがわかった。

4) Lolekha S, Warachit B, Hirunyachote A, Bowonkiratikachorn P, West DJ, Poerschke G. Protective efficacy of hepatitis B vaccine without HBIG in infants of HBeAg-positive carrier mothers in Thailand. *Vaccine.* 2002; 20:3739-43.¹⁷⁾

本試験は、HBs 抗原及び HBe 抗原陽性キャリアの母親から出生した健康新生児に対する B 型肝炎ワクチン (H-B-VAX II) の有効性を検討した無作為化、非盲検試験である。タイの 2 病院で出生した 122 例の健康新生児が組み入れられた (Group A : 62 例、Group B : 60 例)。

Group A は H-B-VAX II (0.5 mL、HBsAg 5 µg) を生後 0～3 日、生後 1 及び 6 か月に 3 回接種し、Group B は H-B-VAX II (0.5 mL、HBsAg 5 µg) を生後 0～3 日、生後 1、2 及び 12 か月に 4 回接種した。生後 4、9 及び 13 か月に血清検体を採取した。すべての被験者の保護者は、ワクチン接種後 5 日間に発現した全有害事象を記録した。試験期間中、重篤な有害事象は認められず、有害事象による中止もなかった。Group A の被験者における 3 回接種完了後 3 か月の SPR (抗 HBs 抗体価が ≥ 10 mIU/mL となった被験者の割合) 及び GMT はそれぞれ 91.9% (95% CI : 78.1, 98.3) 及び 530 mIU/mL であった。Group B の被験者における 4 回接種完了後 1 か月の SPR 及び GMT はそれぞれ 94.4% (95% CI : 81.3, 99.3) 及び 710 mIU/mL であった。ワクチンの接種を行わなかった場合の B 型肝炎感染率を 70% 又は 90% とすると、Group A のスケジュールでワクチンを接種した場合の有効性は 85.7% 又は 88.9% で、Group B の場合は 78.7% 又は 83.4% であった。ハイリスク児を対象とした本試験結果から、母親の B 型肝炎スクリーニングが必ずしも行われていない高度流行地域では、すべての新生児に出生直後から B 型肝炎ワクチンを接種することで高い予防効果が得られることがわかった。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

総説が 2 件、メタ・アナリシスが 1 件確認された。総説とメタ・アナリシスは同じ内容であったため、2 件の文献の概略について以下に示す。

1) Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Hepatitis B immunization for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. Cochrane Database of Systemic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD004790. DOI: 10.1002/14651858.CD004790.pub2.¹⁸⁾ (メタ・アナリシス : Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. BMJ 2006;332:328-36.¹²⁾)

HBs 抗原陽性の母親から生まれた新生児における B 型肝炎ワクチン及び HBIG の効果を検討した。2004 年 2 月までの関連文献 226 報から 29 件の無作為化臨床試験を抽出した (うち、5 件はハイクオリティと評価した)。システマティックレビュー及びメタ・アナリシスを用いてこれらの無作為化臨床試験の研究手法の質を評価した。メタ・アナリシスは 3 つの転帰 [相対危険度 (RR)、HBs 抗原に対する抗体価及び有害事象] について行った。プラセボあるいは無治療に比べて B 型肝炎ワクチンは B 型肝炎感染率を下げた (RR: 0.28、95% CI 0.20～0.40、4 試験)。B 型肝炎感染率は、組換え酵母由来ワクチンと血漿由来ワクチン (RR 1.00、95% CI 0.70～1.42、4 試験)、及び高用量と低用量ワクチン (組換え酵母由来 : RR 0.78、95% CI 0.31～1.94、1 試験、血漿由来 : RR 0.97、95% CI 0.55～1.68、3 試験) の比較において有意差はなかった。また、プラセボ又は無治療と比較して、HBIG 又はワクチンと HBIG の併用は、B 型肝炎感染率を低下させた (HBIG : RR 0.50、95% CI 0.41～0.60、1 試験 ; ワクチン+HBIG : RR 0.08、95% CI 0.03～0.17、3 試験)。ワクチン単独と比較して、ワクチンと HBIG の併用は、B 型肝炎感染率を低下させた (RR 0.54、95% CI 0.41～0.73、10 試験)。B 型肝炎ワクチンと HBIG

はどちらも安全であり、有害事象が報告された試験はほとんどなかった。

2) Greenberg DP. Pediatric experience with recombinant hepatitis B vaccines and relevant safety and immunogenicity studies. *Pediatr Infect Dis J.* 1993; 12:438-45.¹⁹⁾

乳幼児における遺伝子組換え B 型肝炎ワクチンの安全性、免疫原性及び有効性を検討した。HBs 及び HBe 抗原陽性の母親から生まれた児に対する遺伝子組換え B 型肝炎予防効果は HBIG 接種の有無、施設、ワクチン製造会社、接種回数及び接種スケジュールに係わらず、89～100%であった。ワクチンの初回接種を出生直後に実施することで、周産期感染を予防することができる。ワクチンの安全性は高く、乳児では、発熱（38℃以下が多い）、注射部位の発赤・痛み、食欲不振（短期間）及び易刺激性を含む副反応が 7%以下に報告されている。HBV キャリアである母から生まれた 83 例の児に遺伝子組換え B 型肝炎ワクチンを接種した試験では、発熱（37.7℃以上）の発現率は 1%以下であった。その他の副反応の発現率は 5%であったが、それらは主に軽度かつ一過性の発疹や注射部位反応であった。

なお、米国ガイドラインの根拠論文について、以下に記載する。ただし、Smithkline Beecham Biological の B 型肝炎ワクチンについて記載されている。

3) Andre FE, Zuckerman AJ. Review: protective efficacy of hepatitis B vaccines in neonates. *J Med Virol* 1994; 44:144-51.⁶⁾

HBs 及び HBe 抗原陽性の母親から生まれた新生児に対して、B 型肝炎ワクチンの用量の違い、HBIG の同時接種の有無及びワクチンの接種スケジュールが予防効果に与える影響を検討した。1975 年以降の Smithkline Beecham Biological の B 型肝炎ワクチンを新生児に接種した公表文献を抽出した。抗原量が少ないワクチン及び抗原量が多いワクチン共に、ハイリスク児における分娩時の B 型肝炎ウイルス感染阻止効果があることがわかった。特に抗原量が少ないワクチンを接種する場合、ワクチンの初回接種時に HBIG を同時接種することが予防効果に大きな影響をもたらすことがわかった。

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. *VACCINES*. 6th ed. 2012.²⁰⁾

すべての乳児は出生後すぐ（24 時間以内）に B 型肝炎ワクチンの初回接種を受けるべきである。また、接種完了には出生直後の接種に加えて、最低 4 週間ずつ間隔を空けて 2 回又は 3 回の接種を行う必要がある。いくつかの国では、母親に対する HBsAg のスクリーニングを行っており、HBsAg 陽性の母親から生まれた児に対して、HBIG を B 型肝炎ワクチンと同時接種している。例えば、米国では HBs 抗原陽性の母親から生まれた児に対して、生後 12 時間以内に B 型肝炎ワクチンと HBIG を投与する。

<日本における教科書等>

木村三生夫、平山宗宏、堺春美. 予防接種の手びき 第 13 版. 近代出版 2011 p.300-3. 母子感染の防止 HBs 抗原陽性の母親から生まれた新生児・乳児への予防措置²¹⁾

出生後速やかに (48 時間以内) HBIG の投与 (通常 1 mL、筋肉内注射) を行う。生後 2 か月に 2 回目の HBIG 筋注と B 型肝炎ワクチン (HB ワクチン) (0.25 mL 皮下) の接種を行う。3 か月及び 5 か月に HB ワクチン (0.25 mL ずつ皮下) を接種する。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

WHO position paper on hepatitis B²²⁾

すべての乳児は、出生後、できるだけ早く、できれば 24 時間以内に 1 回目の B 型肝炎ワクチンを接種する。初回接種を完了するにはその後 2 回又は 3 回の接種が必要である。多くの場合、2 つのオプションから 1 つが適切と考えられる。(i) 初回接種 (単味) を出生直後、2 回目及び 3 回目 (単味又は混合) を DTP ワクチンの 1 回目及び 3 回目と同時に接種する。(ii) 初回接種後、3 回単味又は混合ワクチンを接種する (通常、他の定期接種ワクチンとの同時接種)。

<日本におけるガイドライン等>

1) 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2011. 日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会²³⁾

出生直後 (できるだけ早く、遅くとも 48 時間以内)、抗 HBs ヒト免疫グロブリン (HBIG) 1.0 mL を児に筋肉内注射を行う。生後 2 か月、HBIG1.0 mL を児に筋注。生後 2 か月、B 型肝炎ワクチン (HB ワクチン) 0.25 mL を児に皮下注射。HBIG と同時投与は可能。生後 3 か月、HB ワクチン 0.25 mL を児に皮下注射。生後 5 か月、HB ワクチン 0.25 mL を児に皮下注射。

2) B 型肝炎母子感染防止対策の手引き. 日本産婦人科医会 母子保健部会²⁴⁾

HB ワクチンの投与は、通常、生後 2~3 か月、第 2 回は初回の 1 か月後、第 3 回は初回の 3 か月後、の 3 回である。

3) B 型肝炎ワクチンに関するファクトシート (平成 22 年 7 月 7 日版) 国立感染症研究所 B 型肝炎ウイルス母子感染の予防 (HBIG との併用)²⁵⁾

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

6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

本邦において、要望内容に関連する開発は行われていない。

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

本邦において、B型肝炎ワクチンを要望内容とほぼ同一のスケジュール（生後0、1、6か月に接種）で接種した報告及び類似した投与スケジュールで接種した報告は以下の通りである。

1) 工藤豊一郎. 健康新生児に対するB型肝炎ワクチン接種. 厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）分担研究報告書（平成24年3月）²⁶⁾

2009年以降に筑波大学附属病院産科又は他院で出生した児のうち、母体がHBs抗原陽性であるものを除く26例について、B型肝炎ワクチンを接種した。筑波大学附属病院産科で出生した児は出生7日以内、生後1か月、6か月のスケジュール、他院で出生した児は生後1か月、2か月、6か月のスケジュールで3回接種した。保護者の希望に応じてヘプタバックスーII 0.25 mL (5 µg)、0.5 mL (10 µg) 又はビームゲン 0.25 mL (5 µg) を接種した。19例が3回の接種を終了し、のべ14例が接種後1か月にHBs抗体価測定を希望した。なお、他院で出生し生後1か月から接種を開始したのは3例、うち1例が抗体価測定を希望した。26例、延べ69回の接種のうち1例において、副反応として5mm程度の硬結が報告されたが、1日で消失した。他に副反応の報告はなかった。ヘプタバックスーII 5 µg群（5例）のHBs抗体価は0 (mIU/mL) から>1000 (mIU/mL) に分布し、最頻値は>1000 (mIU/mL) であった（2例）。ヘプタバックスーII 10 µg群（7例）のうち6例の抗体価は86 (mIU/mL) から>1000 (mIU/mL) に分布し、最頻値は>1000 (mIU/mL) であった（3例）。ビームゲン 5 µg群（2例）のHBs抗体価はそれぞれ427 (mIU/mL) 及び>1000 (mIU/mL) であった。

2) 鈴木光幸. HBワクチン早期接種によるB型肝炎母子感染防止効果の検討. 厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）小児のウイルス性肝炎に対する治療法の標準化に関する研究 分担研究報告書（平成25年3月）²⁷⁾

平成20年11月17日以降に順天堂大学医学部附属順天堂医院にて出生したB型肝炎母体児20例に、HBIG 1 mLを生後48時間以内に1回筋肉内接種し、組換え酵母由来B型肝炎ワクチン（ビームゲン）0.25 mL (5 µg) を生後6日以内、1か月時、3か月時の計3回皮下接種した。20例中17例がHBe抗原陰性、3例がHBe抗原陽性母体児であった。20例すべてが、生後1か月時点においてHBs抗原陰性であった。HBs抗体価の推移は、ワクチンの3回目接種1か月後時点（生後4か月）で、全例で良好な抗体価が維持されており、生後36か月時点で1例がHBs抗体価10 mIU/mL未満であった。有害事象はみられなかった。本集団において、ワクチン早期接種のB型肝炎母子感染予防に関する有効性と安全性が確認された。

3) 石井勉、今村孝、郷勇人. HBワクチン早期接種によるB型肝炎母子感染防止効果の研究. 厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）分担研究報告書（平成24年3月）²⁸⁾

全国7施設において、HBs抗原陽性母体より出生した児を対象に、HBIG 1mLを生後12時

間以内に1回接種し、遺伝子組換えB型肝炎ワクチン0.25 mL (5 µg) を生後6日以内、1か月時、3か月時の計3回接種した。平成23年3月に登録を終了し、79例の症例が登録され、報告時点で77例がワクチン接種を完了し、53例で観察期間の36か月が経過した。接種後1か月である生後4か月では抗体獲得率（抗体価が10 mIU/mL以上の症例の割合）は100%であり、抗体価100 mIU/mL以上の症例は84.1%であった。HBs抗体価は多くの症例では生後4か月に頂値を取り、以後の抗体価は低下に転じるが、生後36か月時点において抗体価10 mIU/mL以下であったのは1例であった。さらに、従来接種方法と比較では、生後4、12、24、36か月での平均HBs抗体価に有意な差は認められなかった。また周産期以降の感染例はみられなかった。

4) 工藤豊一郎. 健康新生児に対するB型肝炎ワクチン接種 B型肝炎ワクチンを含む任意予防接種の広報の試み. 厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）分担研究報告書（平成22年5月）²⁹⁾

2007年から2009年に筑波大学附属病院産科で出生した児のうち、母体がHBs抗原陽性でない13例の新生児に、B型肝炎ワクチン（ヘプタバックスーⅡ）0.25 mL (5 µg) 若しくは0.5 mL (10 µg) を出生7日以内、生後1及び6か月に接種した。11例が3回の接種を完了し、9例（0.25 mL群3例、0.5 mL群6例）が接種終了後1か月の抗体価の評価を受けた。35回の接種のうち1例で5 mm程度の硬結があったが1日で消失した。他に副反応は観察ないし報告されなかった。抗体価の平均は0.25 mL群で230 mIU/mLであった。0.5 mL群の4例は>1000 mIU/mLで、残り2例はそれぞれ86.3 mIU/mLと7762.5 mIU/mLであった。

5) 小松陽樹、乾あやの、十河剛、藤澤知雄. 国際方式によるB型肝炎母子感染予防効果の検討. 肝臓 2010; 51:92-4.³⁰⁾

1991年から2008年にかけて済生会横浜市東部病院、防衛医科大学校病院、獨協医大越谷病院においてHBVキャリア妊婦から出生した児81例に対し、HBIGを1回のみ出生後12時間以内に筋肉内接種し、以後、B型肝炎ワクチン（ビームゲン、5 µg) を生後5日以内、1か月及び3か月（国際方式スケジュール）の3回皮下接種した。結果、当接種スケジュールを実施した81例において母子感染予防不成功例は1例もなく、また重篤な副反応はみられなかった。さらに、同時期に現行の方式で実施した60例の結果と比較し、HBs抗体価100 mIU/mL以上を得たHBs抗体産生良好者の割合は、各採血時期で有意差はなかった。本研究では、国際方式スケジュールは現行の方式と同等の感染予防効果が得られた。

6) 大戸斉、白木和夫、藤澤知雄、工藤豊一郎、田尻仁、溝上雅史、他. HBワクチン早期接種によるB型肝炎母子感染防止効果の研究. 厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）「C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究」（H17-肝炎一般-008）分担研究報告書（平成20年3月）³¹⁾

2005年12月より、母親がHBs抗原陽性の児を対象として、HBIGを1回、生後48時間以

内に筋肉内接種し、以後、遺伝子組換え B 型肝炎ワクチン（ビームゲン）0.25 mL（5 μg）を生後 6 日以内、1 か月時、3 か月時の計 3 回皮下接種した。ワクチン接種終了後 1 か月時点（生後 4 か月）、生後 12 か月、24 か月、36 か月の時点での HBs 抗体価の推移を観察した。2007 年 1 月までに 51 例症例が登録され、ワクチン接種を完了したのは 46 例、うち 3 例は経過観察からの脱落例であった。生後 1 か月時の HBs 抗原陽性例が 1 例みられ胎内感染例と考えられた。生後 1 か月、4 か月及び 12 か月時の平均 HBs 抗体価は、CLIA 法（mIU/mL）で 145.9、411.2、154.5、EIA 法（mIU/mL）で 199.9、681.5、614.1、CLEIA 法（mIU/mL）で 207.6、1323.2、291.8 であり、良好な HBs 抗体価の上昇が得られている。調査期間中に有害事象の報告は認められなかった。

7) 林田志峯、稲葉憲之、大島教子、西川正能、岡崎隆行、庄田亜紀子、他．HBV 母子感染予防対策の比較検討－厚生省方式、千葉大方式、獨協医大方式－．日産婦関東連会誌 2008; 45:381-4.³²⁾

HBs 抗原陽性母体より出生した児 135 名に対し、HBIG と B 型肝炎ワクチンを出生後 24 時間以内に接種し、その後 2 回目の B 型肝炎ワクチン接種を 1 か月時に、3 回目の接種を 3 か月時に行った。その結果、HBs 抗体獲得率、キャリア化率、有害事象発生率において、同時期に現行の方式で実施した 372 例と比較し、有意差はなかった。

8) 白木和夫、長田郁夫、細田淑人．ウイルス母子感染防止に関する研究－B 型肝炎母子感染防止実施状況のモニタリングシステムの構築－．平成 11 年度厚生科学研究補助金（こども家庭総合事業）分担研究報告書 43-6.³³⁾

B 型肝炎ワクチンの国際方式（出生直後に HBIG を投与し、生後 6 日、生後 1 か月及び 3 か月にワクチンを接種）について検討するため、鳥取大学医学部附属病院にて、国際方式で B 型肝炎ワクチンを児に接種することに同意した HBs 抗原陽性の母から出生した正常新生児（1997 年 4 月から開始）10 例に国際方式でワクチンを接種した。ワクチン接種後に、9 例の HBs 抗体検査の実施したところ、全例が HBs 抗体価陽性であった。1 例に追加のワクチン接種を行ったが、その後の反応は良好であった。国際方式による生後 6 日のワクチン接種でも良好な HBs 抗体上昇が得られることが確認できた。

9) 多田裕、三科潤．遺伝子組み換え HB ワクチン早期投与による HBV 母子感染防止の検討（分担研究：B 型肝炎母子感染防止対策の効果と評価に関する研究）．平成 9 年度厚生省心身障害研究「母子保健事業の評価に関する研究」 222-3.³⁴⁾

1992 年 7 月から 1997 年 6 月までに都立築地産院にて HBs 抗原陽性の母親から出生した児（母親が HBs 抗原陽性/HBe 抗原陰性：51 例、母親が HBs 抗原陽性/HBe 抗原陽性：8 例）に対し、生後 24 時間以内に HBIG を投与し、生後 6 日、生後 1 か月、3 か月に遺伝子組換え B 型肝炎ワクチン 0.25 mL を接種し、ワクチン接種時及び 3 回接種後に PHA 法により HBs 抗体を測定し、抗体価の推移を検討した。対照群として、HBs 抗原陽性/HBe 抗原陰性の母

親から出生した23例の児には、生後2か月からB型肝炎ワクチンを接種した。

結果、遺伝子組換えB型肝炎ワクチンを生後6日から投与した59例のうち、HBs抗原が出現した例はなく、生後早期からワクチンを接種する方法でも十分な抗体が獲得され、少なくとも1歳まで従来法（生後2か月からワクチン接種）より高い抗体価が維持されていた。

10) 田尻仁、古座岩宏輔. B型肝炎母子感染予防におけるHBワクチン早期接種の効果（B型肝炎母子感染防止対策の効果と評価に関する研究）. 平成9年度厚生省心身障害研究「母子保健事業の評価に関する研究」 224-7.³⁵⁾

1994年9月から1997年11月までに大阪大学医学部附属病院、大阪府立母子医療センター又は近畿中央伊丹病院でB型肝炎ウイルスキャリアの妊婦から出生した児48例に対して、遺伝子組換え酵母B型肝炎ワクチンを生後0、1、3か月に0.25 mLを接種した。48例中44例について3回のワクチン接種1か月後のHBs抗体価を確認でき、有意なHBs抗体の上昇がみられ、初期反応は良好であった。また、HBs抗原が陽性化した症例はいなかった。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

海外における有効性（ヘプタバックス-II）

- ・ 要望の用法・用量は、海外ガイドラインに標準的な用法・用量として記載されており、欧米6か国での承認用法・用量でもカバーされていることから、海外で広く実施されていると考えられる。
- ・ 海外における教科書には、出生直後にB型肝炎ワクチンを接種することがB型肝炎母子感染の予防に必要であり、その有用性についても記載されている。
- ・ MSD社が実施した海外臨床試験（V232-956試験）¹³⁾をはじめとする海外臨床試験^{14,15,16,17)}における免疫原性及び予防効果から、組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）を出生直後、生後1か月及び生後6か月に3回接種した場合の有効性が示されたことが報告されている。
- ・ 総説¹⁹⁾では、ワクチンの初回接種を出生直後に実施することで、周産期感染を予防することができる旨記載されている。

これらのことから、外国人におけるB型肝炎母子感染予防に対する組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）（ヘプタバックス-II）の生後0か月、1か月及び6か月の接種スケジュールの有効性のエビデンスは確立していると考えられる。なお、ビームゲンは海外では販売されていない。

国内における有効性（ヘプタバックス-II）

国内では、無作為化二重盲検比較試験による試験成績はないものの、ヘプタバックス-IIを、

要望内容と同様（生後0、1、6か月）^{26,29)}のスケジュールで接種した際の日本人新生児における有効性を評価した報告がある。免疫原性については、生後0か月からのワクチン接種によって、感染予防に必要とされる10mIU/mL以上の抗HBs抗体価獲得が報告されている²⁶⁾。

国内における有効性（ビームゲン）

国内では、無作為化二重盲検比較試験による試験成績はないものの、ビームゲンを、要望内容と同様（生後0、1、6か月）^{26,29)}又は類似（生後0、1、3か月）^{27,30,31,32)}のスケジュールで接種した際の日本人新生児における有効性を評価した報告がある。免疫原性については、生後0か月からのワクチン接種によって、感染予防に必要とされる10mIU/mL以上の抗HBs抗体価獲得が報告されている²⁶⁾。予防効果については、接種した全例でキャリア化が防止されたこと³⁰⁾及び生後2か月から接種を開始する現行の接種スケジュールとキャリア化率に有意差はなかったことが報告されている³²⁾。

したがって、日本人新生児における組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）（ヘプタバックス-II及びビームゲン）を要望のスケジュールで接種した場合の有効性は示されていると考える。

以上の国内外の情報から、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、日本人新生児に生後0か月、1か月及び6か月のスケジュールで組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）を接種した際の有効性は、医学薬学上公知であると考えられる。

（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外における安全性（ヘプタバックス-II）

- ・ 要望の用法・用量は、海外ガイドラインに標準的な用法・用量として記載されており、欧米6か国での承認用法・用量でもカバーされていることから、海外で広く実施されていると考えられる。
- ・ 海外臨床試験^{13,14,15,16,17)}では、ワクチンと因果関係があると判定された重篤な有害事象の報告はなく、通常ワクチン接種時に発現する有害事象である発熱や注射部位反応が報告されているが、これらの症状は一過性かつ軽度であった。
- ・ 総説¹⁹⁾によれば、本ワクチンの安全性は高く、乳児では、発熱（38℃以下が多い）、注射部位の発赤・痛み、食欲不振（短期間）及び興奮性を含む副次反応が7%以下に報告されていると結論づけられている。
- ・ 米国疾病管理予防センター（Centers for Disease Control and Prevention）が発行しているワクチン学の総説集³⁶⁾では、B型肝炎ワクチンの最もよくみられる副作用は注射部位の疼痛であり、成人の13～29%及び小児の3～9%で報告されている。全身症状は、疲労、頭痛及び易刺激性などが成人で11～17%及び小児で0～20%で報告されており、発熱(37.7℃

以上)は、成人の1%及び小児の0.4~6.4%で報告されている。重篤な有害事象の報告はほとんどないと記載されている。そして、出生児又は出生直後にB型ワクチンを接種することで、発熱、敗血症、アレルギー又は神経学的イベントの頻度を増加させることはないと記載されている。

- ・ 海外における教科書²⁰⁾には、WHOのGlobal Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS：ワクチンの安全性に関する世界諮問委員会)が、B型肝炎ワクチンの優れた安全性を確認しているとの記載も存在する。
- ・ MSD社は、同社のB型肝炎ワクチン製剤が販売されている世界各国から収集した自発報告から、小児における安全性を定期的に評価し、以下のように説明している。

最新の安全性定期報告(Periodic Safety Update Report)の調査対象期間(2011/10/27~2012/10/26)中に世界各国から報告された、18歳未満の症例(471例)及び18歳以上の症例(316例)の比較検討を行ったが、報告された事象の傾向は2群間において同様であると考えられ、18歳未満の症例群において新たな安全性上の懸念は認められなかったとの結論に至った。

また、直近5年間(2007/10/27~2012/10/26)の間に、米国本社の製剤が販売されている世界各国から報告された情報を用いて、0日齢から28日齢の症例(93例)及び1か月から1歳未満の症例(453例)の比較検討を行った。報告頻度に最も大きな差異が生じた3つのSOC「妊娠、産褥および周産期の状態」「肝胆道系障害」「先天性、家族性および遺伝性障害」について更に詳細な検討をしたところ、差異は、黄疸等の新生児に特徴的な現象の報告や先天性異常に関連する検査のタイミングに起因した報告により生じたと考えられ、結果として0日齢から28日齢の症例群において新たな安全性上の懸念は認められなかった。

これらのことから、外国人におけるB型肝炎母子感染予防に対する組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)(ヘプタバックス-II)の生後0か月、1か月及び6か月の接種スケジュールの安全性のエビデンスは確立していると考ええる。なお、ビームゲンは海外では販売されていない。

国内における安全性(ヘプタバックス-II)

- ・ 本邦における報告^{26,29)}では、重篤な有害事象の報告はない。有害事象として、延べ69回の接種のうち、硬結が1例にみられたとの報告²⁶⁾及び延べ35回の接種のうち、硬結が1例にみられたとの報告²⁹⁾があったが、どちらの硬結も1日で消失した。またその他の有害事象はなかった。
- ・ 企業が市販後副作用データベースにおける、直近10年間(2003/04/01~2013/03/31)の国内の報告状況を確認したところ、ヘプタバックス-IIについては、1歳未満の被接種者で報告された有害事象は5例であり、このうち重篤と判定された事象はなかった。最も多く報告された有害事象は「発熱」(2例)であった。なお、生後2か月未満の被接種者における有害事象は報告されていない。

国内における安全性（ビームゲン）

- ・ 本邦における報告^{26,27,29,30,31,32)}では、重篤な有害事象の報告はない。有害事象として、延べ69回の接種のうち、硬結が1例にみられたとの報告²⁶⁾及び延べ35回の接種のうち、硬結が1例にみられたとの報告²⁹⁾があったが、どちらの硬結も1日で消失した。またその他の有害事象はなかった。林田らの報告³²⁾では、HBIGとB型肝炎ワクチンを出生後24時間以内に接種し、2回目のB型肝炎ワクチン接種を1か月時に、3回目の接種を3か月時に行う場合（千葉大方式）と、現行の方式で実施した場合の発熱や局所の発赤、腫脹、硬結などの副作用の発現率が評価された。発現率は1.7%（千葉大方式）及び1.8%（現行の方式）であり、有意差は認められず、同方式の安全性は確認できたと結論づけられている。
- ・ 企業が市販後副作用データベースにおける、直近10年間（2003/04/01～2013/03/31）の国内の報告状況を確認したところ、ビームゲンについては、1歳未満の因果関係を否定できない副反応症例は21例報告され、そのうち2か月未満の症例は発熱1例のみであった。

したがって、検討会議は、本邦における組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）（ヘプタックス-II及びビームゲン）の臨床使用実態については、既に国内で小児に対するB型肝炎ウイルス母子感染の予防に関して、生後2か月から3回接種する用法・用量で適応を有しており、安全性上の懸念となる重大な副反応報告はないことから、日本人新生児に対する安全性に大きな問題点はないと考える。

検討会議は、以上の海外の承認状況及び国内外における臨床研究成績及び臨床使用実態の内容を踏まえ、日本人新生児に対する組み換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）の要望用法・用量の安全性は忍容可能と考える。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

要望内容である組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）の新生児への投与に関する用法・用量は、海外ガイドラインにおいて標準的療法として記載され、欧米等の6か国で広く実施されており、その有効性及び安全性は確立されている。さらに、国内においても複数の厚生労働科学研究で、類似した投与法の有効性及び安全性が報告されている。

以上より、検討会議は、本用法・用量に関する有効性及び安全性は医学薬学上公知であると考えます。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

【効能・効果】(今回の要望内容に関連する部分のみ抜粋)

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)

既承認の内容から、効能・効果について変更はない。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、用法・用量に関連する使用上の注意とともに以下のとおり設定することが妥当と考える。その妥当性について以下に記載する。

【用法・用量】(下線部：変更予定箇所)(今回の要望内容に関連する部分のみ抜粋)

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。

※新生児への投与に関する用法・用量の置き換え

【用法・用量に関連する接種上の注意】

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。

【設定の妥当性について】

本要望の接種用量(1回0.25 mL)接種回数(3回)及び接種経路(皮下)は、本邦の既承認内容と同じである。既承認内容と異なる点は、初回接種時期を既承認「生後2~3箇月」から「生後12時間以内を目安」に、3回目接種時期を既承認「初回注射の3箇月後」から「初回注射の6箇月後」へ変更する点である。本要望の用法・用量は米国、ドイツ、カナダのガイドラインに記載され、臨床現場で広く実施されている。

なお、要望された用法・用量における接種経路は国内承認内容と同じ皮下接種であるのに対し、海外承認内容は筋肉内接種である(皮下接種は、血友病患者などの筋肉内接種による出血リスクがある者に対して可能とされている)。しかし、国内において複数の厚生労働科学研究等で、組換えB型肝炎ワクチン(酵母由来)を、新生児に皮下接種した際の有効性及び安全性は示されていることから、要望内容の通り皮下接種を接種経路とすることは可能と考える。

また、初回接種の具体的な推奨時間はガイドライン毎に異なるものの、WHO、フランス及びオーストラリアのガイドラインで推奨されているスケジュール並びに海外で承認されたスケジュールと同様であり、有効性及び安全性が確立された用法・用量である。さらに、国内においても、複数の厚生労働科学研究等で本要望の用法・用量に類似した投与方法に関する有効性及び安全性が報告されており、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

ンとの併用) に対する新しい用法・用量を設定することは可能と考える。なお、接種時期については、明確な接種スケジュールを提示することを重視し、現行のスケジュールから要望のスケジュールに置き換えることとした。

さらに、以下の理由から、新しい用法・用量において、初回接種の目安となる時間（生後12時間以内）を明記した。

- ・ B 型肝炎感染予防のためには、可能な限り生後早期の接種が重要と考えられるため、海外ガイドラインの推奨内容のうち、最も早期の「12 時間以内」を、初回接種の目安となる時間として選択することが適切と考える。
- ・ B 型肝炎母子感染予防では接種対象児の出生前に接種準備を整えることが可能であり、出生児に特に問題がなければ、生後数時間以内の接種は実施可能である。したがって、実施可能性の観点からも、初回接種は 12 時間以内を目安とする旨の記載は適切であると考える。

ただし、新生児期には被接種児の状態によって生後12時間以内に初回接種不可能な場合があることも想定され、その場合であっても、B型肝炎母子感染予防のためには可能な限り早期の接種が推奨されるため、用法・用量に関連する接種上の注意において、12時間以降の接種も可能であること、また、初回接種が12時間以降となった場合でも生後早期に接種すべきである旨を注意喚起する必要があると考える。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

国内外の臨床試験及び臨床研究の成績、臨床使用実態並びに教科書、ガイドラインの記載内容等を踏まえると、要望用法・用量で組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）をHBs抗原陽性の母親から生まれた新生児へ投与した際の有効性は期待でき、安全性について懸念されている事象は報告されていないことから、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記（1）で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

本要望は、医療実態（乳児の受診時期）と接種スケジュールの不一致による接種漏れ防止のためのスケジュール変更であり、現行用法・用量の有効性及び安全性が否定される情報はない。用法・用量の変更に際しては、現行の用法・用量からの切り替えがスムーズに行われることが望ましいと考える。

11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書
- 2) 英国、独国、仏国添付文書
- 3) 加国添付文書
- 4) 豪州添付文書
- 5) 米国ガイドライン : Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); Part 1: Immunization of Infants, Children, and Adolescents. MMWR 2005;54 (No. RR-16):1-31.
- 6) Andre FE, Zuckerman AJ. Review: protective efficacy of hepatitis B vaccines in neonates. J Med Virol 1994; 44:144-51.
- 7) 英国ガイドライン : Screening of pregnant women for hepatitis B and immunization of babies at risk.
- 8) 独国ガイドライン : Mitteilung der Ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut (RKI) Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2012.
- 9) 仏国ガイドライン : Calendrier vaccinal et recommandations vaccinales 2013.
- 10) 加国ガイドライン : Canadian Immunization Guide. Part 4 Active Vaccines. Hepatitis B Vaccine.
- 11) 豪州ガイドライン : The Australian Immunization Handbook 10th edition 2013. 4.5 Hepatitis B. p208-30.
- 12) Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. BMJ 2006; 332:328-36.
- 13) Hepatitis B Vaccine (Yeast Recombinant), Alum Adsorbed Study 956
- 14) Yeoh EK, Chang WK, Ip P, Chan KH, Chan E, Fung C. Efficacy and safety of recombinant hepatitis B vaccine in infants born to HBsAg-positive mothers. J Infect. 1986; 13 Suppl: 15-8.
- 15) Stevens CE, Taylor PE, Tong MJ, Toy PT, Vyas GN, Nair PV, et al. Yeast-recombinant hepatitis B vaccine. Efficacy with hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. JAMA. 1987; 257:2612-6.
- 16) Pongpipat D, Suvatte V, Assateerawatts A. Hepatitis B Immunization in High Risk Neonates Born from HBsAg Positive Mothers: Comparison between Plasma Derived and Recombinant DNA

- Vaccine. Asian Pac. J. Allergy Immunol. 1989; 7:37-40.
- 17) Lolekha S, Warachit B, Hirunyachote A, Bowonkiratikachorn P, West DJ, Poerschke G. Protective efficacy of hepatitis B vaccine without HBIG in infants of HBeAg-positive carrier mothers in Thailand. Vaccine. 2002; 20:3739-43.
- 18) Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Hepatitis B immunization for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. Cochrane Database of Systemic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.:CD004790. DOI:10.1002/14651858.CD004790.pub2.
- 19) Greenberg DP. Pediatric experience with recombinant hepatitis B vaccines and relevant safety and immunogenicity studies. Pediatr Infect Dis J. 1993; 12:438-45.
- 20) Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. VACCINES. 6th ed. 2012.
- 21) 木村三生夫、平山宗宏、堺春美. 予防接種の手びき 第13版. 近代出版 2011 p.300-3.
- 22) Hepatitis B vaccines: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 2009; 84: 405-20.
<http://www.who.int/wer/2009/wer8440.pdf>
- 23) 日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドラインー産科編 2011.
- 24) 日本産婦人科医会 母子保健部会. B型肝炎母子感染防止対策の手引き.
<http://www.jaog.or.jp/sep2012/JAPANESE/jigyo/boshi/HBs/tebikiD.htm>
- 25) 国立感染症研究所. B型肝炎ワクチンに関するファクトシート (平成22年7月7日版).
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000bx23-att/2r9852000000bxqf.pdf>
- 26) 工藤豊一郎. 健康新生児に対するB型肝炎ワクチン接種. 厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業) 分担研究報告書 (平成24年3月).
- 27) 鈴木光幸. HBワクチン早期接種によるB型肝炎母子感染防止効果の検討. 厚生労働科学研究費補助金(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業) 小児のウイルス性肝炎に対する治療法の標準化に関する研究 分担研究報告書 (平成25年3月).
- 28) 石井勉、今村孝、郷勇人. HBワクチン早期接種によるB型肝炎母子感染防止効果の研究. 厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業) 分担研究報告書 (平成24年3月).
- 29) 工藤豊一郎. 健康新生児に対するB型肝炎ワクチン接種 B型肝炎ワクチンを含む任意予防接種の広報の試み. 厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業) 分担研究報告書 (平成22年5月).
- 30) 小松陽樹、乾あやの、十河剛、藤澤知雄. 国際方式によるB型肝炎母子感染予防効果の検討. 肝臓 2010; 51:92-4.
- 31) 大戸斉、白木和夫、藤澤知雄、工藤豊一郎、田尻仁、溝上雅史、他. HBワクチン早期接種によるB型肝炎母子感染防止効果の研究. 厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)「C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究」(H17-肝炎-一般-008) 分担研究報告書 (平成20年3月). 37-71.
- 32) 林田志峯、稲葉憲之、大島教子、西川正能、岡崎隆行、庄田亜紀子、他. HBV母子感染予防対策の比較検討ー厚生省方式、千葉大方式、獨協医大方式ー. 日産婦関東連会誌. 2008;

45:381-4.

- 33) 白木和夫、長田郁夫、細田淑人. ウイルス母子感染防止に関する研究－B 型肝炎母子感染防止実施状況のモニタリングシステムの構築－. 平成 11 年度厚生科学研究補助金（こども家庭総合事業）分担研究報告書. 43-6.
- 34) 多田裕、三科潤. 遺伝子組み換え HB ワクチン早期投与による HBV 母子感染防止の検討（分担研究：B 型肝炎母子感染防止対策の効果と評価に関する研究）. 平成 9 年度厚生省心身障害研究「母子保健事業の評価に関する研究」. 222-3.
- 35) 田尻仁、古座岩宏輔. B 型肝炎母子感染予防における B 型肝炎ワクチン早期接種の効果（B 型肝炎母子感染予防対策の効果と評価に関する研究）. 平成 9 年度厚生省心身障害研究「母子保健事業の評価に関する研究」. 224-7.
- 36) Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Atkinson W, Hamborsky J, Wolfe S, eds. 12th ed., second printing. Washington DC: Public Health Foundation, 2012. (Chapter 9 Hepatitis B). 115-38.