

(別添様式)

## 未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

## 1. 要望内容に関連する事項

会社名	MSD 株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-290.1
	成分名 (一般名)	組換え沈降 B 型肝炎ワクチン (酵母由来)
	販売名	ヘプタバックスー II
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	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)
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	通常 0.25mL を 1 回 0~3 ヶ月に皮下に接種する。 更に 0.25mL ずつを初回注射の 1 箇月後、及び 3 箇月後の二回、同様の方法で注射する。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。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [ <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中                      ] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 承認済 <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし ] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)	
「医療上の必要性に係る基	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

<p>準」への 該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p><b>B型肝炎ウイルスの持続感染者の10～15%は慢性肝炎、肝硬変、肝がん等の慢性肝疾患へ移行するとされており、世界で年間50万人～70万人がこれらの疾患で死亡していると推定されている<sup>1)</sup>。また、世界中の原発性肝がんの60～80%はB型肝炎ウイルスによるとの推計<sup>1)</sup>もあり、B型肝炎ウイルスの持続感染によって引き起こされる慢性肝炎、肝硬変、肝がんは生命に重大な影響を及ぼす。</b></p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ 欧米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</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>要望書に記載のとおり、欧米等6カ国の全てにおいて、0箇月での初回接種が承認されており、日本においても、複数の厚生労働科学研究で、0箇月接種の安全性と有効性が報告されている。</p>
<p>備考</p>	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/>米国   <input type="checkbox"/>英国   <input type="checkbox"/>独国   <input type="checkbox"/>仏国   <input type="checkbox"/>加国   <input type="checkbox"/>豪州</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 1760 1385 1998"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>別紙1参照</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>別紙1参照</td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		米国	販売名 (企業名)		効能・効果	別紙1参照	用法・用量	別紙1参照	備考	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)												
米国	販売名 (企業名)												
	効能・効果	別紙1参照											
	用法・用量	別紙1参照											
	備考												

	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	別紙 2 参照
		用法・用量	別紙 2 参照
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	別紙 2 参照
		用法・用量	別紙 2 参照
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	別紙 2 参照
		用法・用量	別紙 2 参照
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	別紙 3 参照
		用法・用量	別紙 3 参照
		備考	
豪国	販売名（企業名）		
	効能・効果	別紙 4 参照	
	用法・用量	別紙 4 参照	
	備考		

<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況  <u>（欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕</p>		
	<p>欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>		
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・	

		効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)			
用法・用量 (または用法・用量に関連			

		のある記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

### 3. 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、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

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

1)

#### (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>

1)

<日本における教科書等>

1)

#### (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>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

#### (5) 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（上記（1）以外）について

1)

#### (6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望された効能・効果について>

1) 要望内容は、現行の効能・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）〕と同一であり妥当と考える。

<要望された用法・用量について>

1) 要望書の「2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況」に記載されているとおり、今回要望された用法・用量は、欧米6カ国で承認され、有効性及び安全性も確立した実績のある用法・用量である。また国内においても、要望書の「(5) 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」に記載のとおり、複数の厚生労働科学研究で有効性及び安全性が報告されており、用法・用量として妥当と考える。ただし「2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況」で示されているとおり、海外主要6カ国の承認されている用法・用量においては、初回接種は生後7日以内、及び3回目の接種は初回接種から6箇月後となっている。また本邦においても3回目の接種が初回接種から6箇月後に接種されている場合での有用性が確認されている<sup>2)</sup>。さらに日本産科婦人科学会から当件に関する要望が出ており、3回目の接種を6箇月時点で実施するように要望されていることから下記の記載を提案させていただきたい。

<提案させていただく記載>

通常0.25mLを1回、生後7日以内に皮下に接種する。

更に0.25mLずつを初回注射の1箇月後、及び6箇月後の2回、同様の方法で注射する。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。

また【用法・用量に関連する接種上の注意】には下記 2 点の追記を提案する。

1. B 型肝炎ウイルス母子感染の予防において、初回接種は出生後退院時まで、可能であれば 24 時間以内がのぞましい。
2. B 型肝炎ウイルス母子感染の予防において、生後 7 日以内に初回接種ができない場合、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。

<上記 2 点を提案させていただく背景・理由>

1 点目については、生後 24 時間以内の初回接種が WHO の position paper<sup>3)</sup>において推奨されていることによる。2 点目については、今回の提案させていただいた用法・用量に一律に切り替えた場合、医療現場での混乱を招く恐れがあるため、要望内容も踏まえ、現行の B 型肝炎ウイルス母子感染対策事業の接種スケジュールも実施可能とする記載が望ましいと考えたためである。

なお、現行の国内製剤は、欧米 6 カ国で使用されている製剤と組成に関して同一ではない。具体的には、1 回接種あたりの両製剤の有効成分である組換え HBs 抗原たん白質（酵母由来）含量は同一（5  $\mu$ g）であるが、接種容量（国内製剤：0.25mL、海外製剤：0.5mL）及びアルミニウムアジュバント量（アルミニウムとして国内製剤：125  $\mu$ g、海外製剤：250  $\mu$ g）はそれぞれ異なっている。また、接種経路についても国内が皮下接種であるのに対し、海外では筋肉内接種として行われている。ただし、添加剤等は海外製剤に比して国内製剤は半量であり、その他の構成成分にも違いがないことから、製剤の面から日本人乳幼児に対して安全性への懸念が増大する可能性は少ないと考える。なお国内外製剤の組成の詳細を別紙 5 として添付する。

以上のことから、欧米 6 カ国で得られた 0 箇月からの接種及び初回接種から 6 箇月後の 3 回目の接種における有効性及び安全性の知見は、国内における同様の接種方法での有効性及び安全性を支持するものであると考える。

<臨床的位置づけについて>

母子感染予防をより徹底させるという観点から、生後早期の接種は母子感染防止事業からのドロップアウト削減に寄与し、その意義は高いと考える。日本で B 型肝炎ワクチンの初回接種が生後 2～3 箇月に設定された背景は、母子感染防止事業が開始された 1986 年当時の B 型肝炎ワクチンが血漿由来であったため、抗体産生が良くなかったこと、また、出生直後の新生児に血漿由来 B 型肝炎ワクチンを接種することについて安全性を危惧する声があったことがある<sup>4)</sup>。しかしながら、現在使用されている B 型肝炎ワクチンは酵母由来の遺伝子組換えタンパクを有効成分としており、現行製剤を新生児に接種した場合の有効性及び安全性に関するデータも上述のとおり国内外で蓄積されてきた。したがって日本においても、0 箇月からの初回接種を可能にすることによって、母子感染予防がより徹底され、本邦における「B 型肝炎ウイルス母子感染防止

事業」の推進に寄与することができると思う。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

厚生省が 1985 年 6 月から B 型肝炎母子感染防止事業を開始する前の母子感染による HBV キャリアー率は 0.26% であり、事業開始 9 年後には 0.024% と 10 分の 1 に低下したものと推算されている<sup>5)</sup>。

HBs 抗原陽性キャリアーの妊婦の数は非常に限定的であり、そのような妊婦から出生される乳児を対象とした臨床試験は実施可能性の観点から困難である。しかしながら、要望された用法・用量は欧米 6 カ国で承認され、その有効性及び安全性はすでに確立されていること、また国内においても複数の厚生労働科学研究で有効性及び安全性が報告されていることなどから、本邦における HBs 抗原陽性キャリアーの妊婦から出生した乳児に対する有効性及び安全性は類推可能であり、新たな試験の実施は不要と考えている。そこで企業としては、海外での使用実績並びに厚生労働科学研究の成績等に基づいた公知申請が妥当と考えている。

#### 5. 備考

<その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

- 1) 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) (要望(追加)-12)
- 2) 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 (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) (要望(追加)-13)
- 3) WHO position paper (要望(追加)-11)
- 4) 白木和夫. わが国の B 型肝炎と B 型肝炎ワクチンの歴史. 小児内科. 39(10).1874-77,2007. (企業-1)
- 5) 白木和夫, 厚生省子ども家庭総合研究事業「後障害防止に向けた新生児医療のあり方に関する研究」分担研究、平成 11 年度研究報告書、2000 (企業-2)



<米国 承認効能・効果及び用法・用量>

効能・効果

RECOMBIVAX HB は B 型肝炎ウイルスのすべての既知の亜型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 は成人の透析前または透析患者における、B 型肝炎ウイルスのすべての既知の亜型によって引き起こされる感染の予防を適応とする。

RECOMBIVAX HB による予防接種は以下の人に推奨される。

- 1) HBsAg 陽性の母親から生まれた子供(ハイリスク児)
- 2) 1991 年 11 月 21 日以降に生まれた子供
- 3) 青少年(CLINICAL PHARMACOLOGY の項を参照)
- 4) 有病率の高い地域に居住するすべての年齢層、または以下のような 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人
  - ・ ヘルスケア専門家
    - 歯科医および口腔外科医
    - 内科医および外科医
    - 看護師
    - 血液またはその他の患者検体によりこのウイルスに暴露される可能性を持つパラメディカルおよび清掃スタッフ
    - 歯科衛生士および歯科看護師
    - 血液、血液製品、その他の患者検体を取り扱う検査室スタッフ
    - 歯学、医学、看護学の学生
  - ・ 特定の患者および患者と接触する人
    - 透析および血液/腫瘍学部門スタッフ
    - 透析患者および透析を必要とする早期腎不全患者
    - 輸血また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人
    - 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教室内で接触する人
    - 持続性の B 型肝炎表面抗原血を持つ人と家庭内、またはその他の形で密に接触する人
  - ・ この疾患の有病率が高いことが知られている人口群。例:
    - アラスカ州で生まれた人
    - 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
  - ・ 葬儀業者および遺体防腐措置施術者
  - ・ 血液センターおよび血漿分画施設従業者
  - ・ 性的慣行により高リスクとなっている人。例:
    - 複数のパートナーと異性間性交を行う人
    - 性感染症に繰り返し罹患する人
    - 同性および両性愛者の青少年および成人男性
    - 娼婦
  - ・ 囚人
  - ・ 注射による薬物使用者
    - 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、その他の肝臓に感染すること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。

再接種について

CLINICAL PHARMACOLOGY の項を参照。

## 他のワクチンとの併用

複数の臨床試験からの結果によれば、RECOMBIVAX HB は注射によるワクチンごとに異なる注射部位と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® 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])、またはブースター接種としての 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。個別に試験されたワクチン抗原への免疫反応低下は示されなかった。

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投与した場合と同様だった。

さらに、HBsAg 含有製品である COMVAX®(ヘモフィルス b 型結合[髄膜炎菌タンパク結合]および B 型肝炎[組み換え]ワクチン)と eIPV(強化型不活化ポリオウイルスワクチン)または VARIVAX®(水痘ウイルスワクチン[Oka/Merck])も別々の注射部位と注射器を使用して同時接種した。試験したこれらのワクチン抗原の免疫反応低下は見られなかった。ワクチン関連の重篤な有害事象は報告されていない。

COMVAX はまた、限定された数の幼児に対して DTaP の初回接種時に同時投与された。ワクチン関連の重篤な有害事象は報告されなかった。

注射ワクチンの同時投与にはそれぞれ別の部位と注射器を使用すること。

## 用法・用量

静脈内注射または皮内注射をしないこと。

RECOMBIVAX HB Hepatitis B Vaccine (Recombinant) DIALYSIS FORMULATION [(40 mcg/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。

RECOMBIVAX HB Hepatitis B Vaccine (Recombinant) PEDIATRIC/ADOLESCENT (WITHOUT PRESERVATIVE) および 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。

### 3 回接種レジメン

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。

第 1 回接種:任意の日

第 2 回接種:1 ヶ月後

第 3 回接種:第 1 回接種から 6 ヶ月後

HBsAg 陽性または HBsAg の状況が不明な母親から生まれた子供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。

### 2 回接種レジメン - 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 マイクログラム)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 ヶ月後

接種対象集団ごとの RECOMBIVAX HB 接種量と製剤を表 1 にまとめている。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) 3x5 µg	Pediatric/Adolescent	黄色

青少年*(11～15 歳)	10 µg** (1.0 mL) 2x10 µg	Adult	緑
成人(20 歳以上)	10 µg** (1.0 mL) 3x10 µg	Adult	緑
透析前および透析患者†	40 µg (1.0 mL) 3x40 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できる。

\* 青少年(11～15 歳児)には 3x5 µg (Pediatric/Adolescent Formulation) と 2x10 µg (Adult Formulation) のいずれも使用できる。

† 透析前および透析患者への再接種に関する推奨については「DOSAGE AND ADMINISTRATION, Revaccination」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好まれる。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。幼児と若年層小児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人に対しては、RECOMBIVAX HB を皮下的に接種することもできる。ただし、アルミニウムを吸収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人(例: 血友病患者)の場合にのみ使用する。

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。

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、単回投与のバイアルに刺入した後は内容を直ちに使用し、バイアルを廃棄しなければならない。

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、接種時には十分に震盪する必要がある。

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。完全に震盪したワクチンはやや濁った白い懸濁液となる。

滅菌した注射針および保存料、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用する。

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。

注射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行わなければならない。

### HBsAg 陽性または HBsAg の状況が不明な母親から生まれた子供の治療ガイドライン

子供には母親の HBsAg の状況にかかわらず 5 µg の RECOMBIVAX HB を接種する(表 1 参照)。ACIP は出産から 7 日以内に母親が HBsAg 陽性であると判断された場合、その子供には直ちに HBIG (0.5 mL) を接種することを推奨している。第 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。

### 再接種

健康な被接種者における RECOMBIVAX HB の予防効果の長さは現時点では不明であり、ブースター接種

の必要性についても決定されていない(CLINICAL PHARMACOLOGY の項を参照)。

透析前/透析患者において第3回目接種から1〜2ヵ月後に抗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)によるブースター接種または再接種を検討する。ACIPはブースター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未満に低下した場合にはブースター接種を行うことを推奨している。

HBsAgへの暴露が知られている、または想定される場合

B型肝炎ウイルスに経皮的に、目を通じて、または筋膜を通じて暴露された場合、臨床的B型肝炎の防止に関するHBIGとRECOMBIVAX HBの組み合わせによる有効性を直接試験したプロスペクティブ研究は存在しない。ただしこのような暴露を受ける人(例:ヘルスケア従事者)の大半はRECOMBIVAX HB接種の対象となり、また出産に伴う暴露においてはHBIGとの組み合わせ接種がHBIG単独よりも有効であるため、たとえば(1)HBsAgを含むことが知られている、または想定される血液への経皮的(針刺し)、目を通じた、または筋膜を通じた暴露、(2)HBsAgキャリアであることが知られている、または想定されている人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、または想定されている人との密接な性的交渉、などを通じてB型肝炎ウイルスに暴露された人に対しては以下のガイドラインが推奨される。

暴露後直ちに、かつ可能なら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)は暴露後7日以内に別の注射部位に筋肉注射し、1ヵ月後と6ヵ月後にそれぞれ2回目と3回目の接種を行う。

#### プレフィルド シリンジ

使用前に十分に震盪する。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投与する。

## <英国、独国、仏国 承認効能・効果及び用法・用量>

### 効能・効果

このワクチンは B 型肝炎ウイルスへの暴露リスクを持つと考えられる(出生時から 15 歳までの)小児および青少年において、すべての既知の亜型による 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。

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。

(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。

### 用法・用量

#### 用量

小児と青少年(出生時から 15 歳まで):接種ごとに 0.5 ml の 1 回接種量(5 $\mu$ g)。

#### 一次接種:

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。

一次接種には次の 2 種類のスケジュールが推奨される。

0、1、6 ヵ月目:1 ヵ月の間隔を置いて 2 回の接種を行い、最初の接種から 6 ヵ月時に 3 回目を実施する。

0、1、2、12 ヵ月目:1 ヵ月の間隔を置いて 3 回の接種を行い、最初の接種から 12 ヵ月時に 4 回目を実施する。

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 ヵ月目に接種)を小児に使用した場合には 12 ヵ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。

#### ブースター接種:

##### 免疫応答者

健康な個人が一次接種を完全に受けた場合のブースター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ブースター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。

免疫力が損なわれた人(例:透析患者、臓器移植患者)

免疫系が損なわれた人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 未満になった場合に追加接種を考慮すべきである。

##### 非応答者への再接種

一次接種に反応しない人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、推奨されるシリーズ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、一次接種のシリーズを完了した後の再接種は定期的に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また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。

特殊な接種が推奨される場合:

#### B 型肝炎ウイルスキャリアの母親からの新生児

- 出生時(24時間以内)に1回のB型肝炎免疫グロブリン。
- 出生から7日以内に最初のワクチン接種を行い、同時にB型肝炎免疫グロブリンも投与することができるが、ただし別の注射部位を使用する。
- 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に従う。

B型肝炎ウイルスへの暴露が知られている、または想定される場合(例:汚染された注射針による針刺し事故)

- 暴露後直ちに(24時間以内)B型肝炎免疫グロブリンを投与する。
- 暴露から7日以内に最初のワクチン接種を行い、同時にB型肝炎免疫グロブリンも投与することができるが、ただし別の注射部位を使用する。
- 血清学的検査も推奨され、短期および長期的な保護のため必要に応じて(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、または不完全にしか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ヵ月目のブースター接種を含む前倒しスケジュールも提案可能である。

#### 接種方法

このワクチンは筋肉内に注射する。

新生児と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。

血管内に注射してはならない。

血小板減少症また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。

## <加国 承認効能・効果及び用法・用量>

### 効能・効果

RECOMBIVAX HB® (B型肝炎ワクチン [組み換え型]) はB型肝炎ウイルスのすべての既知の亜型による感染への予防を適応とする。

RECOMBIVAX HB®はA型肝炎ウイルス、非A非B型肝炎ウイルス、また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。

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、また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。

- A. HBsAg 陽性の母親から生まれた子供
- B. B型肝炎有病率の高い地域からカナダに移民した、かつ拡張家族を通じてB型肝炎ウイルスキャリアに暴露されている7歳未満の小児
- C. 青少年 (CLINICAL TRIALS の項参照)
- D. ヘルスケア専門家  
 歯科医および口腔外科医  
 内科医および外科医  
 看護師  
 血液またはその他の患者検体によりこのウイルスに暴露される可能性を持つパラメディカルおよび清掃スタッフ  
 歯科衛生士および歯科看護師  
 血液、血液製品、その他の患者検体 (体液や組織) を取り扱う検査室スタッフ  
 歯学、医学、看護学の学生 - 入学後期間をおかずに接種することが望ましい
- E. 特定の患者および患者と接触する人  
 透析および血液/腫瘍学部門の患者と職員  
 輸血また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)  
 知的障害者施設の通所/居住者とスタッフ  
 持続性の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教室内で接触する人  
 持続性のB型肝炎表面抗原血を持つ人と家庭内、またはその他の形で密に接触する人  
 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
- F. B型肝炎が風土病となっている地域への旅行者
- G. 高リスクと判断された軍関係者
- H. 救急サービス従事者 (警察、消防署)
- I. 葬儀業者と遺体防腐措置施術者
- J. 血液センターおよび血漿分画施設従業者
- K. 性的慣行により高リスクとなっている人。例:  
 複数のパートナーと異性間性交を行う人  
 性感染症に繰り返し罹患する人  
 同性および両性愛者の青少年および成人男性  
 娼婦
- L. 囚人
- M. 注射による不法薬物使用者

### 用法・用量

推奨される接種量とその調整

### 3回接種レジメン

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。

第1回接種：任意の日

第2回接種：第1回接種から1ヵ月目以降

第3回接種：第2回接種から1ヵ月目以降

注射のタイミングは、他のワクチンとの同時接種などさまざま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。

HBsAg陽性またはHBsAgの状況が不明な母親から生まれた子供に対して推奨される治療は「Dosage for Infants Born to HBsAg-Positive Mothers」の項を参照のこと。

連続して行う注射の間には最低1ヵ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ヵ月、0-2-4ヵ月）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、第2回目と第3回目の期間を拡大したレジメン（例：0-1-6ヵ月、0-1-12ヵ月）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す、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。

状況ごとの接種量は以下のとおり：

対象集団	レジメン
幼児*/小児 (出生時～10歳まで)	3x2.5 µg
青少年 (11～19歳)	3x5 µg
成人 (20歳以上)	3x10 µg

\* HBsAg陰性の母親から生まれた子供の場合。

### 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マイクログラム）接種により構成される。

第1回接種：任意の日

第2回接種：第1回目接種から4～6ヵ月後

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

\*\*青少年（11～15歳）には3x5 µgと2x10 µgのいずれのレジメンも使用できる（接種量と接種、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	第1回目	1ヵ月後	6ヵ月後
成人透析前/透析患者 40 µg/1.0 mL	40 µg	40 µg	40 µg

非応答者への再接種



一次接種のシリーズにตอบสนองしない人（抗 HB<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、推奨されるシリーズ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、一次接種のシリーズを完了した後の再接種は定期的に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また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。

#### HBsAg 陽性の母親から生まれた子供への接種

HBsAg 陽性の母親から生まれた子供は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。良くコントロールされた研究によれば、出生時から開始して生後1年の間にB型肝炎免疫グロブリンを3回投与することにより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保護は過渡的なものであり、受動的に投与されたB型肝炎免疫グロブリン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、B型肝炎免疫グロブリン0.5 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 および HBeAg 陽性の母親から生まれた子供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または失敗を確認するため、12～15ヵ月時にHBsAg と抗 HB 検査を行うことが推奨されている。HBsAg が検出されず、かつ抗 HB が存在する場合にはその子供は保護されている。

HBsAg 陽性の母親から生まれた子供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ヵ月時	6ヵ月時
RECOMBIVAX HB®	5 µg***	5 µg	5 µg
B型肝炎免疫グロブリン	0.5 mL		

\*\*\* RECOMBIVAX HB® (5 µg) の最初の接種をB型肝炎免疫グロブリンと同時に出生時に行う場合、それぞれ異なる大腿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 含有血への急性的暴露

B型肝炎ウイルスに経皮的に、目を通じて、または筋膜を通じて暴露された場合の、臨床的B型肝炎の防止に関するB型肝炎免疫グロブリンとRECOMBIVAX HBの組み合わせによる有効性を直接試験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、さまざまな暴露状況における免疫グロブリンまたはB型肝炎ワクチンまたはその両方の相対的な有効性が確立されている。このような暴露を受ける人（例：ヘルスケア従事者）の大半はB型肝炎ワクチン接種の対象となり、また出産に伴う暴露においてはB型肝炎免疫グロブリンとの組み合わせ接種がB型肝炎免疫グロブリン単独よりも有効であるため、たとえば（1）HBsAgを含むことが知られている、または想定される血液への経皮的（針刺し）、目を通じた、または筋膜を通じた暴露、（2）HBsAgキャリアであることが知られている、または想定されている人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、または想定されている人との密接な性的交渉、などを通じてB型肝炎ウイルスに暴露された人に対しては以下のガイドラインが推奨される。

暴露後直ちに、かつ可能なら24時間以内にB型肝炎免疫グロブリン（0.06 mL/kg）を投与する。B型肝炎ワクチンは暴露後7日以内に筋肉注射し、最初の接種から1ヵ月後と6ヵ月後にそれぞれ2回目と3回目の接種を行う。

#### 接種

成人への筋肉内注射部位としては三角筋が望ましい。幼児と小児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。

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。

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。

#### 筋肉内注射用

静脈内または皮内に注射しないこと。

RECOMBIVAX HB® (B型肝炎ワクチン [組み換え型]) 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人に対しては皮下的に接種することもできる。しかし、アルミニウムを吸収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人 (例: 血友病患者) の場合にのみ使用する。

採取および使用前に十分に震盪すること。

ワクチンの懸濁状態を維持するため、接種時には十分に震盪する必要がある。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。完全に震盪した RECOMBIVAX HB® はやや濁った白い懸濁液となる。

注射器による使用に限定: 滅菌した注射針および保存料、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。

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、個々の対象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。

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。

## <豪国 承認効能・効果及び用法・用量>

### 効能・効果

H-B-VAX II は B 型肝炎ウイルスのすべての既知の亜型によって引き起こされる感染の予防を適応とする。

B 型肝炎ワクチンの一次接種のコースを受けた小児には青少年期の接種は不要である。

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、また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。

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個人への接種は不要である。

### 用法・用量

静脈内または皮内に注射しないこと。

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。幼児と若年層小児への筋肉内注射では大腿前外側部が推奨される。

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人に対しては H-B-VAX II を皮下的に接種することもできる。ただし、アルミニウムを吸収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人（例：血友病患者）の場合にのみ使用する。

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、接種時には十分に震盪する必要がある。

この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。

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。

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。完全に震盪した H-B-VAX II はやや濁った白い懸濁液となる。

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、バイアルおよび残余は廃棄しなければならない。

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。

第 1 回接種：任意の日
第 2 回接種：1 ヶ月目以降
第 3 回接種：第 1 回接種から 6 ヶ月目以降

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 マイクログラム）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ヵ月後

集団ごとの H-B-VAX II の製剤、接種量、レジメンを表 1 に示す。

対象集団	製剤	レジメン*
幼児 (0～10 歳)	Pediatric	3x5 µg
小児および青少年 <sup>2</sup> (11～19 歳)	Pediatric	3x5 µg
青少年 <sup>2</sup> (11～15 歳)	Adult	2x10 µg
成人	Adult	3x10 µg
成人の透析前および 透析患者†	Dialysis	3x40 µg

\* 適切な接種量は総接種量が 1.0 mL を超えない範囲内において別途示す式に基づき決定することができる。ただし、成人透析前/透析患者に限り 40 µg/1.0 mL を使用できる。

<sup>2</sup> 青少年 (11～15 歳) には 3x5 µg と 2x10 µg のいずれのレジメンも使用できる。

### 再接種

H-B-VAX II の予防効果の長さは現時点では不明であり、ブースター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 (B 型肝炎ワクチン [組み換え型]、MSD) 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。再接種またはブースター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 (CLINICAL PHARMACOLOGY の項を参照)。

### HBsAg 陽性の母親から生まれた子供への接種

(CLINICAL PHARMACOLOGY の項を参照)

臨床試験からの結果によれば、B 型肝炎免疫グロブリン 0.5 mL を出生時に 1 回投与し、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) することにより、HBsAg および HBeAg 陽性の母親から生まれた子供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または失敗を確認するため、12～15 ヶ月時に HBsAg と抗 HB 検査を行うことが推奨されている。HBsAg が検出されず、かつ抗 HB が存在する場合にはその子供は保護されている。

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

療法	出生時	7 日以内	1 ヶ月時	6 ヶ月時
小児用製剤 5 µg /0.5 mL	-	0.5 mL*	0.5 mL	0.5 mL
B 型肝炎免疫グロ ブリン	0.5 mL	-	-	-

\* H-B-VAX II の最初の接種を B 型肝炎免疫グロブリンと同時に出生時に行う場合、それぞれ異なる大腿前外側部において実施する必要がある。これはワクチンの吸収を確保するうえで望ましい。

### HBsAg への暴露が判明しているまたは想定される場合

B 型肝炎ウイルスに経皮的に、目を通じて、または筋膜を通じて暴露された場合の、臨床的 B 型肝炎の防止に関する B 型肝炎免疫グロブリン (ヒト) と H-B-VAX II の組み合わせによる有効性を直接試験したプロスペクティブ研究は存在しない。ただし、このような暴露を受ける人 (例：ヘルスケア従事者) の大半は H-B-VAX II 接種の対象となり、また出産に伴う暴露においては B 型肝炎免疫グロブリン (ヒト) との組み合わせ接種が B 型肝炎免疫グロブリン (ヒト) 単独よりも有効であるため、たとえ

ば (1) HBsAg を含むことが知られている、または想定される血液への経皮的 (針刺し)、目を通じた、または筋膜を通じた暴露、 (2) HBsAg キャリアであることが知られている、または想定されている人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、または想定されている人との密接な性的交渉、などを通じて B 型肝炎ウイルスに暴露された人に対しては以下のガイドラインが推奨される。

暴露後直ちに、かつ可能なら 24 時間以内に B 型肝炎免疫グロブリン (ヒト) (0.06 mL/kg) を投与する。H-B-VAX II (推奨接種量参照) は暴露後 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 ヶ月後と 6 ヶ月後にそれぞれ 2 回目と 3 回目の接種を行う。

滅菌した注射針および保存料、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。