

(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	日本製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-87
	成分名 (一般名)	乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン (生物学的製剤基準)
	販売名	乾燥 HB グロブリン筋注用 200 単位「ニチャク」、 乾燥 HB グロブリン筋注用 1000 単位「ニチャク」、 乾燥 HB グロブリンーニチャク
	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。)	新生児の B 型肝炎予防 (原則として、沈降 B 型肝炎ワクチンとの併用) (既承認効能・効果)
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	<u>(1) 初回注射量は 0.5~1.0mL を筋肉内に注射する。初回注射の時期は生後 5 日以内とする。なお、48 時間以内が望ましい。</u> また、追加注射には、体重 1kg 当たり 0.16~0.24mL を投与する。 <u>(2) 生後 12 時間以内に 0.5mL を筋肉内に注射する。</u>
	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) 新生児の感染防止にかかる要望である。
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 checked="" type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input type="checkbox"/> 国内開発なし ] (特記事項等) 本要望は、HB ワクチンの用法・用量についての要望であり、同時に使用される抗 HBs 人免疫グロブリンについても同様に変更すべきとの趣旨と考えられる。しかし、抗 HBs 人免疫グロブリンについての要望事項は既承認の用法・用量に含まれる内容であって、添付文書の使用上の注意に追記することにより対応可能と考える。	

企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 前項特記事項に記載のとおり
「医療上の必要性に係る基準」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。)	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（致命的な疾患） <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 本療法は <b>HBV</b> の母子垂直感染防止が目的であり、児に感染が成立した場合、長期経過とともに慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌へと進行する場合がある。また、 <b>HBV</b> のキャリアの発生を防止するという公衆衛生上の意味も有している。 2. 医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <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 <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 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 欧米では効果が確認されている用法・用量であると考えられる。
備考	「乾燥 <b>HB</b> グロブリン-ニチヤク」（旧販売名品）については現在薬価経過措置期間中である。しかし、本要望にかかる用法・用量には 200 単位製剤のみで十分である。

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

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。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		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)	HepaGam B (Cangene Corporation)
	効能・効果	HBs 抗原陽性の母親から生まれた新生児の周産期暴露後の B 型肝炎の予防(母親の HBe 抗原の状況を問わない)	
	用法・用量	母親が HBs 抗原陽性の場合、分娩後生理的	

			に安定したら直ちに（望ましくは 12 時間以内に）新生児に HepaGam B を筋肉内に 0.5mL 投与する。なお B 型肝炎ワクチンの同時接種が可能であるが離れた部位に接種する。また、妊娠期間中に HBs 抗原検査を受けていない母親は、検査を受けるべきである。検査により HBs 抗原が陽性と分かれば直ちに（遅くとも 1 週間以内に）HepaGam B を新生児の筋肉内に 0.5mL 投与する。しかしながら出生 48 時間後に HepaGam B 投与を行った場合の効果は不明である。
		備考	
米国	販売名（企業名）	Nabi-HB (Biotest Pharmaceuticals Corporation)	
	効能・効果	HBs 抗原陽性の母親から生まれた新生児の周産期暴露後の B 型肝炎の予防(母親の HBe 抗原の状況を問わない)	
	用法・用量	母親が HBs 抗原陽性の場合、分娩後生理的に安定したら直ちに（望ましくは 12 時間以内に）新生児に抗 HBs 人免疫グロブリン（HBIG）を筋肉内に 0.5mL 投与する。なお B 型肝炎ワクチンの同時接種が可能であるが離れた部位に接種する。また、妊娠期間中に HBs 抗原検査を受けていない母親は、検査を受けるべきである。検査により HBs 抗原が陽性と分かれば直ちに（遅くとも 1 週間以内に）HBIG を新生児の筋肉内に 0.5mL 投与する。しかしながら出生 48 時間後に HBIG 投与を行った場合の効果は不明である。	
	備考		
英国	販売名（企業名）	Human Hepatitis B Immunoglobulin (BPL)	
	効能・効果	B 型肝炎ウイルスキャリアの母親から生まれた新生児における B 型肝炎の予防	
	用法・用量	出生時あるいは出生後可能な限り速やかに 30～100 単位/kg（0.6～2mL/kg）を筋肉内に投与する。HBIG は B 型肝炎ワクチン接種により抗体陽性となるまで、繰り返して投与してもよい。B 型肝炎ワクチンの接種が強く推奨され、ワクチンの初回接種は HBIG 投与と同日に（ただし異なる部位に）接種すること	

			が可能である。
		備考	
英国	販売名（企業名）	Hepatect CP（Biotest）	
	効能・効果	B 型肝炎ウイルスキャリアの母親から生まれた新生児における B 型肝炎の予防（ただし、出生時体重が 1500g 以下の場合は母親の HBe 抗原の状況を問わないが、1500g 超で母親が HBe 抗体要請の場合は投与不要）	
	用法・用量	B 型肝炎のキャリアの母親から生まれた新生児に対しては、分娩後可能な限り速やか（望ましくは生後 24 時間以内）に抗 HBs 人免疫グロブリン（HBIG）30～100 単位を筋肉内に投与する。HBIG 投与は B 型肝炎ワクチン接種により抗体陽性となるまで、繰り返して投与してもよい。B 型肝炎ワクチンの接種が強く推奨され、ワクチンの初回接種は HBIG 投与と同日に（ただし異なる部位に）接種することが可能である。	
	備考		
独国	販売名（企業名）	不明	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
仏国	販売名（企業名）	不明	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
加国	販売名（企業名）	HepaGam B（Cangene Corporation）	
	効能・効果	HBs 抗原陽性の母親から生まれた新生児の周産期暴露後の B 型肝炎の予防（母親の HBe 抗原の状況を問わない）	
	用法・用量	母親が HBs 抗原陽性の場合、分娩後生理的に安定したら直ちに（望ましくは 12 時間以内に）新生児に HepaGam B を筋肉内に 0.5mL 投与する。なお B 型肝炎ワクチンの同時接種が可能であるが離れた部位に接種する。また、妊娠期間中に HBs 抗原検査を受けていない母親は、検査を受けるべきである。検査により HBs 抗原が陽性と分かれば直ちに（遅	

			くとも1週間以内に)HepaGam Bを新生児の筋肉内に0.5mL投与する。しかしながら出生48時間後にHepaGam B投与を行った場合の効果は不明である。																								
		備考	米国での承認内容と同様																								
	豪国	販売名(企業名)	Hepatitis B Immunoglobulin-VF (CSL Limited)																								
		効能・効果	HBs抗原陽性の母親から生まれた新生児のB型肝炎予防																								
		用法・用量	出生時に100単位の抗HBs人免疫グロブリン(HBIG)を筋肉内に投与すると同時に、B型肝炎ワクチンの接種を開始する。初回ワクチン接種はHBIG投与と異なる肢に行う。																								
		備考																									
欧米等6か国での標準的使用状況 (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。)	<p>■米国 □英国 ■独国 ■仏国 ■加国 ■豪州</p> <p>[欧米等6か国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での標準的使用内容(要望内容に関連する箇所)<u>に下線</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td>Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years --- United States, 2011 要望-1)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>ガイドラインの根拠論文</td> <td>CDC. 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):10. 企業-1)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td>英国</td> <td>ガイドライン名</td> <td>Policy on the use of passive immunization with hepatitis B immunoglobulin (HBIG) for infants born to hepatitis B infected mothers 要望-2)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				欧米各国での標準的使用内容(要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>		米国	ガイドライン名	Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years --- United States, 2011 要望-1)		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	CDC. 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):10. 企業-1)		備考		英国	ガイドライン名	Policy on the use of passive immunization with hepatitis B immunoglobulin (HBIG) for infants born to hepatitis B infected mothers 要望-2)		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	欧米各国での標準的使用内容(要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>																										
米国	ガイドライン名	Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years --- United States, 2011 要望-1)																									
	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	CDC. 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):10. 企業-1)																									
	備考																										
英国	ガイドライン名	Policy on the use of passive immunization with hepatitis B immunoglobulin (HBIG) for infants born to hepatitis B infected mothers 要望-2)																									
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)																										

		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	National Health Service (NHS) のガイダンス (Hepatitis B antenatal screening and newborn immunisation programme) 要望-3): 母親がキャリ アの場合、生後に1回、その後1ヵ月齢に2回 目、2ヵ月齢に3回目、1才で4回目を接種する。 出生直後に免疫グロブリンの注射を行う場合も ある。 <a href="http://www.nhs.uk/Conditions/Hepatitis-B/Pages/Prevention.aspx">http://www.nhs.uk/Conditions/Hepatitis-B/ Pages/Prevention.aspx</a>
	独国	ガイドライ ン名	Empfehlungen der Standigen Impfkommision(SIO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2010 要望-4)
		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	Bulletin epidemiologique hebdomadaire 22 mars 2011/n° 10-11 La calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la sante publique 要望-5)
		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	Canadian Immunization Guide 2006 要望-6) 企業-2)	
	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	The Australian Immunization Handbook 要望-7)	
	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	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. <i>BMJ</i> 2006;332:328-36 企業-3) 本論文は新生児における B 型肝炎予防のための免疫に関するメタ・アナリシスの報告であり、HB ワクチンと HBIG の併用の有効性を述べているが特定の用法・用量を推奨していない。	
	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

<要望効能・効果について>

1) 既承認の効能・効果である。

<要望用法・用量について>

1) HB グロブリンについての要望用法・用量は、既承認の用法・用量の範囲

内に含まれるものとする。必要があれば、添付文書の使用上の注意の追記で対応可能とする。

2) 同一の効能・効果につき、要望書記載のように二つの用法・用量を記載することは、むしろ混乱を来す可能性がある。

<臨床的位置づけについて>

1) 欧米において効果が確認された母子垂直感染防止のプロトコールであることから、効果は十分期待でき、要望書に記載のような利点も期待できる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本要望は HB ワクチン及び HB グロブリンの両者を用いる HBV の母子垂直感染防止のプロトコールの変更/追加に関するものであり、要望書にも記載があるように、効果の確認のための既存プロトコールと要望プロトコールとの比較検討が必要とする。

#### 5. 備考

<その他>

1) 本要望は、海外での承認内容及び海外のガイドラインの記載内容に基づいたものであるが、日本のガイドラインの記載内容とは相違している。したがって、日本のガイドラインの改訂も同時に実施することが必要とする。

2) 前項に記載の試験は、HB グロブリンと HB ワクチンの両方についての試験であり、また個別の製剤に限定された試験ではない。したがって、公的な研究によるべきとする。

#### 6. 参考文献一覧

##### 1. 要望書引用

1) Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years --- United States, 2011

<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5416.pdf>

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6005a6.htm>

2) Policy on the use of passive immunization with hepatitis B immunoglobulin (HBIG) for infants born to hepatitis B infected mothers. "Immunoglobulin Handbook" (Health Protection Agency, HPA)

[www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1223019399138](http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1223019399138)

3) Hepatitis B antenatal screening and newborn immunisation programme (National Health Service) <http://www.nhs.uk/Conditions/Hepatitis-B/Pages/Prevention.aspx>

4) Empfehlungen der Ständigen Impfkommission(S I O) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2010

5) Bulletin épidémiologique hebdomadaire 22 mars 2011/n° 10-11

La calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du

Haut Conseil de la sante publique

- 6) Canadian Immunization Guide 2006  
Part 4 Active Immunizing Agents Hepatitis B vaccine  
<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-hepb-eng.php>
- 7) The Australian Immunization Handbook  
Part 3 Vaccines Listed by disease 3.6 Hepatitis B  
<http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook-hepatitisb>
- 8) Stevens et al., Efficacy with hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. JAMA 257(19):2612-2616,1987
- 9) VACCINE (Plotkin Orsenstein Offit) fifth edition, 2008
- 1 0) 予防接種の手引き (木村三生夫 他 B 型肝炎. 予防接種の手引き < 第 12 版 > 近代出版 : p308-320
- 1 1) WHO position paper 2009
- 1 2) CQ606 妊娠中に HBs 抗原陽性が判明した場合は? 産婦人科診療ガイドライン産科編 2011 p250-252. 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会編
- 1 3) 厚生労働省ホームページ 結核・感染症に関する情報 B 型肝炎ウイルス (HBV) の母子感染予防は、どのように行うのですか?  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou09/01-06.html>
- 1 4) 日本産婦人科医会 B 型肝炎母子感染防止対策の手引き
- 1 5) 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)
- 1 6) 石井勉、今村孝. 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 (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)
- 1 7) 小松陽樹 他. 国際方式による B 型肝炎母子感染予防効果の検討 (肝臓 51(2)92-94,2010)
- 1 8) 林田志峰 稲葉憲之 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 独協医大方式- (日産婦関東連会誌 45:381-384,2008)
- 1 9) 肝炎ウイルス (HBV と HCV) の母子感染と対策. 肝胆膵 2007;55:237-244
- 2 0) B 型肝炎母子感染防止対策の周知徹底について. 雇用児母発第 0427002 号
- 2 1) 卒後臨床研修プログラム (2) 各種感染症の母子感染予防 (日産婦誌 2006;58 巻 9 号 N416-422)
- 2 2) B 型肝炎ウイルス母子感染予防法の再検討. 日産婦誌 2005;57:N460-N464
- 2 3) B 型肝炎ワクチンに関するファクトシート 国立感染症研究所 (平成 22 年 7 月 7 日版)

## 2. 企業追加

- 1 ) CDC. 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):10.
- 2 ) Canadian Immunization Guide 2006  
Part 5 Passive Immunization Passive Immunizing Agents
- 3 ) 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