

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 公益社団法人 日本産科婦人科学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>8 位 (全 14 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p><抗 HBs 人免疫グロブリン> ①②③乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン ④⑤抗 HBs 人免疫グロブリン</p>
	<p>販売名</p>	<p>①ヘブスブリン筋注用 200 単位/ヘブスブリン筋注用 1000 単位 ②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」 ③乾燥 HB グロブリン-ニチャク ④抗 HBs 人免疫グロブリン筋注 200 単位/1mL 「日赤」/抗 HBs 人免疫グロブリン筋注 1000 単位/5mL 「日赤」 ⑤ヘパトセーラ筋注 200 単位/mL (1mL) /ヘパトセーラ筋注 200 単位/mL (5mL)</p>
	<p>会社名</p>	<p>①株式会社ベネシス ②③日本製薬株式会社 ④日本赤十字社 ⑤一般財団法人 化学及血清療法研究所</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本小児科学会 日本産婦人科医会 日本周産期・新生児医学会 (選定理由) 母体感染症及び母児感染予防に関する指針等のとりまとめを行いうる学会・団体である</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものに)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>

	チェックする。)	
要望内容	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>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)</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>既承認効能・効果 (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)) に対する下記用法・用量の追加 (下線部が追加部分)</p> <p>①ヘブスブリン筋注用 200 単位/ヘブスブリン筋注用 1000 単位</p> <p><u>(1) 本剤を添付の溶剤(日本薬局方注射用水)で溶解し, 初回注射量は 0.5~1.0mL(100~200 単位)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。</u></p> <p>なお, 48 時間以内が望ましい。</p> <p>また, 追加注射には, 体重 1kg 当たり 0.16~0.24mL(32~48 単位)を投与する。</p> <p><u>(2) 生後 12 時間以内に 0.5mL(100 単位)を筋肉内に注射する。</u></p> <p>②乾燥 HB グロブリン筋注用 200 単位「ニチヤク」/乾燥 HB グロブリン筋注用 1000 単位「ニチヤク」</p> <p>③乾燥 HB グロブリン-ニチヤク</p> <p>④抗 HBs 人免疫グロブリン筋注 200 単位/1mL 「日赤」/抗 HBs 人免疫グロブリン筋注 1000 単位/5mL 「日赤」</p> <p>⑤へパトセーラ筋注 200 単位/mL (1mL) /へパトセーラ筋注 200 単位/mL (5mL)</p> <p><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></p> <p>また, 追加注射には, 体重 1kg 当たり 0.16~0.24mL を投与する。</p> <p><u>(2) 生後 12 時間以内に 0.5mL を筋肉内に注射する。</u></p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p> <p>母児感染予防として, 新生児に投与するための用</p>

	法・用量追加である。
「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、該当すると考えた根拠について記載する。)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><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> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>HBs 抗原陽性の母から出生した児は、母児感染で B 型肝炎ウイルスに感染するおそれがあるため、母児感染予防が重要となる。 児が B 型肝炎ウイルスに感染し、肝炎を発症すると、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌といった致死的な疾患に至る場合がある。したがって、「ア 生命に重大な影響がある疾患」に該当する。</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 欧米等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>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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>欧米等の主要国においては要望内容による母児感染予防対策が取られており高い有効性が確認されている。当該用法・用量は我が国の母子保健・医療実態に沿うものであり、国内で現在実施されているプロトコールと比較して、コンプライアンスに優れ完遂度が高くなることが期待できる。</p>
備考	B 型肝炎ワクチン (以下、HB ワクチン) と併用するプロトコールであり、抗 HBs 人免疫グロブリン (以下、HBIG) 及び HB ワクチンいずれも用法・用量の追加が必要である。同一順位として HB ワクチンの用法・用量追加に関する要望書を提出しており、「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」以降は本要望書と同一の内容である。

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	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" 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]
----------------	---

(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	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	新生児の B 型肝炎予防
		用法・用量	母親が HBs 抗原陽性の場合、分娩後 12 時間以内に新生児に HepaGam B を筋肉内に 0.5mL 投与する。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。なお B 型肝炎ワクチンと同時使用が可能であるが離れた場所に投与する。
		備考	
	米国	販売名 (企業名)	Nabi-HB (Biotest Pharmaceuticals Corporation)
		効能・効果	新生児の B 型肝炎予防
		用法・用量	母親が HBs 抗原陽性の場合、分娩後 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。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。なお B 型肝炎ワクチンと同時使用が可能であるが離れた場所に投与する。
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	Human Hepatitis B Immunoglobulin (BPL)
		効能・効果	新生児の B 型肝炎予防
		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 24 時間以内に 30~100 単位/kg 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継続して投与することになるかもしれない。なお HBIG と B 型肝炎ワクチンは同時に使用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	新生児の B 型肝炎予防
		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に抗 HBs 人免疫グロブリン（HBIG）30～100 単位（0.6～2mL）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継続して投与することになるかもしれない。なお HBIG と B 型肝炎ワクチンは同時に使用することが可能である。
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	Hepatitis B Immunoglobulin-VF（CSL Limited）
		効能・効果	新生児の B 型肝炎予防
		用法・用量	HBs 抗原陽性の母親から生まれた新生児に対し 100 単位の抗 HBs 人免疫グロブリン（HBIG）を筋肉内に投与する。なお HBIG と B 型肝炎ワクチンは同時に使用することが可能である。
備考			
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	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州 各国で承認を得ているが、承認用法/用量が「各地域の接種スケジュールに従うこと」とされている製剤があることを踏まえ、各国・地域におけるガイドラインでの勧奨内容について本項に記載した。		

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。）	〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
		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）	
	米国	ガイドライン名	Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years --- United States, 2011 ¹⁾
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	B 型肝炎ウイルス母子感染予防
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	母親が HBs 抗原陽性の割合：生後 12 時間以内にワクチンとグロブリンを接種部位を変えて投与する。ワクチンの 2 回目は 1-2 ヶ月時、3 回目は 6 ヶ月時に投与する。母親の HBs 抗原状態が不明の場合、1 回目は生後 12 時間以内、回目は 1~2 ヶ月時、3 回目は 6 ヶ月時に投与する。
		ガイドラインの根拠論文	http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5416.pdf http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6005a6.htm
		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 ²⁾
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	新生児の B 型肝炎予防
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	ハイリスクの新生児に対しては出生後速やかに 200 単位の HBIG を筋肉内に投与する。投与は 48 時間より遅くならない。 ハイリスクとは母親の血清学的検査で以下の場合である。 <ul style="list-style-type: none"> ・ HBs 抗原及び HBe 抗原陽性 ・ HBs 抗原陽性で HBe 抗原/抗 HBe 陰性 ・ HBs 抗原陽性で HBe マーカーが不明 ・ 妊娠中に急性 B 型肝炎になった ・ HBs 抗原陽性で新生児の体重が 1500g 以下 なお HBs 抗原陽性の母親から生まれた体重が 1500g 以上の新生児はローリスクと考えられ、ワクチンを単独使用すべき。ワクチン使用時期は、

		出生直後、出生 1 ヶ月後、2 ヶ月後、及び 12 ヶ月後。
	ガイドラインの根拠論文	“Immunoglobulin Handbook” (Health Protection Agency, HPA)
		National Health Service (NHS) のガイダンス (Hepatitis B antenatal screening and newborn immunisation programme) ³⁾ ; 母親がキャリアの場合、生後に 1 回、その後 1 ヶ月齢に 2 回目、2 ヶ月齢に 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。 http://www.nhs.uk/Conditions/Hepatitis-B/Pages/Prevention.aspx
独国	ガイドライン名	Empfehlungen der Ständigen Impfkommission(S I O) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2010 ⁴⁾
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	B 型肝炎ウイルス母子感染予防
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	HBsAg 陽性の母親から生まれた児には生後 12 時間以内にワクチンと HBIG を投与する。母親の抗原状態が不明な場合にも生後ワクチンを投与する。抗原の状態が判明し、HBs 抗原陽性だった場合は生後 7 日以内に HBIG を投与する。1 ヶ月後に 2 回目、6 ヶ月後に 3 回目のワクチンを投与する。
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
仏国	ガイドライン名	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 ⁵⁾
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	B 型肝炎ウイルス母子感染予防
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	HBsAg 陽性の母親から生まれた新生児にワクチンと HBIG を投与する。1 ヶ月後に 2 回目、6 ヶ

	る記載箇所)	月後に 3 回目のワクチンを投与する。
	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 ⁶⁾
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	B 型肝炎ウイルス母子感染予防
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	HBs 抗原陽性の母親から生まれた新生児に対して 12 時間以内にワクチンを投与する。2 回目は 1 ヶ月後、3 回目は 6 ヶ月後に投与する。 HBIG0.5mL を生後すぐに筋肉内に投与する。
	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)	B 型肝炎ウイルス母子感染予防
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	HBs 抗原陽性の母親から生まれた新生児に対し、24 時間以内にチメロサルフリーワクチンと HBIG を投与する。HBIG の投与は生後 12 時間以内が望ましい。ワクチンは HBIG と同時接種されるべきである。同時投与の場合は、接種部位を HBIG を投与した部位とは反対側の大腿前外側部に接種する。可能な限り 24 時間以内、最低でも 7 日以内に投与されるべきである。同時投与ができない場合には、ワクチンは生後 7 日以内に投与されなければならない。多価または混合ワクチンを 2 ヶ月、4 ヶ月、6 ヶ月か 12 ヶ月の合計 4 回の B 型肝炎ワクチンが含まれて

			いるワクチンスケジュールにしたがって投与する。
		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
		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>

<海外における臨床試験等>

RECOMBIVAX HB 添付文書より

Stevens et al., Efficacy with hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. *JAMA* 257(19):2612-2616,1987⁸⁾

<日本における臨床試験等>

該当無し

(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) VACCINE (Plotkin Orsenstein Offit) fifth edition, 2008⁹⁾

HBs 抗原陽性の母親から生まれた児に対して、生後 12 時間以内にワクチンと HBIG を投与する。ワクチンは 1~2 ヶ月後に 2 回目、6 ヶ月後に 3 回目を接種する。

<日本における教科書等>

1) 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：p308-320¹⁰⁾

B 型肝炎ウイルス母子感染の予防（HBIG との併用）通常、0.25ml を 1 回、生後 2~3 ヶ月に皮下に注射する。更に 0.25ml ずつを初回注射の 1 ヶ月後及び 3 ヶ月後の 2 回、同様の用法で注射する。

(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>

- 1) WHO position paper ¹¹⁾: HBs 抗原陽性の母親から生まれた児に対し、ワクチンを生後 24 時間以内に HBIG と同時に投与すべきである。ワクチンの 2 回目は 1 回目の 1 か月後、3 回目は生後 6 か月に投与する。

*各国・地域のガイドラインは上記「欧米等 6 カ国での標準的使用状況」に記載した。

<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/日本産婦人科医会編 ¹²⁾
出生直後 HBIG1.0mL を筋肉内投与する。生後 2 か月、HBIG1.0mL を筋肉内投与及び B 型肝炎ワクチン 0.25mL を皮下投与する。生後 3 か月及び 5 か月にそれぞれ B 型肝炎ワクチン 0.25mL を皮下投与する。

*同様の内容が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>)に記載されている。 ¹³⁾

- 2) 日本産婦人科医会 B 型肝炎母子感染防止対策の手引き ¹⁴⁾
 - 1) 母子感染防止のための HBIG 投与は、出生直後と生後おおむね 2 か月 (8 ~9 週) の 2 回実施される。
 - 2) HBIG 投与の時期
 - ア 初回の HBIG 投与
初回の HBIG 投与は、生後できるだけ早く、おそくとも 48 時間以内に行う。ただし、この期間内に行えなくとも、HBIG の用法及び用量では、新生児の B 型肝炎予防のための初回注射時期は生後 5 日以内となっているので、この間に行う。
 - イ 第 2 回目の HBIG 投与
第 2 回目の HBIG 投与は、母親が HBe 抗原陽性の場合には必ず行うが、HBe 抗原陰性の場合には、これを省略することができる。
第 2 回目の HBIG 投与を行う場合は、おおむね生後 2 か月とされているが、1 回目のグロブリンの効果 (児の血中の抗体持続) のあるうちに 2 回目が追加投与されないと感染予防に成功しないおそれがあるので、あまり遅れることは望ましくない。したがって、生後 2 か月 (60 日) をめどに投与するようにあらかじめ予定しておく。ただしこれより遅れるこ

とがあっても、あきらめることなく予防措置を継続することが望ましい。

3) HBIG 投与の方法

HBIG 投与の方法としては、用量は第 1 回目は 0.5ml~1.0ml となっているが、体重等に問題がなければ通常 1.0ml が適当である。この場合 0.5ml ずつ 2 回にわけて筋肉内注射することになっている。

第 2 回目の HBIG 投与については、用量は体重 1kg 当たり 0.16ml~0.24ml となっているが、新生児同様体重等に問題がなければ通常少なくとも 1.0ml は投与したい。注射部位についての統一の見解はないが、上述の第 1 回目の筋注の考え方に準じて判断していただきたい。

(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

要望内容と完全に同一の用法・用量による報告はないが、類似した投与方法の報告 (出生直後に HBIG 及び B 型肝炎ワクチンを投与し、出生後 1 か月及び 3 か月にワクチンを追加接種) は以下の通りである。

- 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) ¹⁵⁾

2007~2009 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 抗原陽性であるものを除く 13 例について、B 型肝炎ワクチン (ヘプタバックス II) 0.25mL もしくは 0.5mL を、出生 7 日以内・生後 1 ヶ月・生後 6 ヶ月に接種。11 例が 3 回の接種を終了した。35 回の接種のうち 1 例で 5mm 程度の硬結があったが 1 日で消失。その他に副反応は観察ないし報告されなかった。接種終了後 1 ヶ月の抗体価が 9 例 (0.25mL 群 3 例、0.5mL 群 6 例) で測定され、0.25mL 群では平均 230mIU/mL で、0.5mL 群では、4 例が >1,000mIU/mL、2 例は 86.3mIU/mL と 7762.5mIU/mL であった。

- 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) ¹⁶⁾

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 を 1 回のみ速やかに接種し、以後、HB ワクチンを生後 6 日以内、1 ヶ月時、3 ヶ月時の計 3 回接種。報告時点で、55 例について接種を完了し、27 例で観察期間の 36 ヶ月を経過した。接種後 1 ヶ月である生後 4 ヶ月から 12 ヶ月では HBs 抗体価の良好な上昇がみられ、HB 母子感染予防効果としての防御抗体価を維持していた。また、24 及び 36 ヶ月での抗体価は低下していたが、周産期以降に感染した症例は認めなかった。

- ▶ 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) ¹⁷⁾

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 時間以内に接種し、以後、HB ワクチン（ビームゲン）を生後 5 日以内、1 ヶ月時、3 ヶ月時の計 3 回接種した。その結果、当接種スケジュールにおいて母子感染予防不成功例は一例も無く、また重篤な副反応は見られなかった。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 抗体価の protective levels と考えられる 100mIU/mL 以上の陽性率は各採血時期で有意差はなく、同等の感染予防効果が得られた。

- ▶ 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) ¹⁸⁾

HBs 抗原陽性母体より出生した児 135 名に対し、HBIG と HB ワクチンを出生後 24 時間以内に接種し、その後 2 回目の HB ワクチン接種を 1 ヶ月時に、3 回目の接種を 3 ヶ月時に行った。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 325 例と比較し、有意差はなかった。

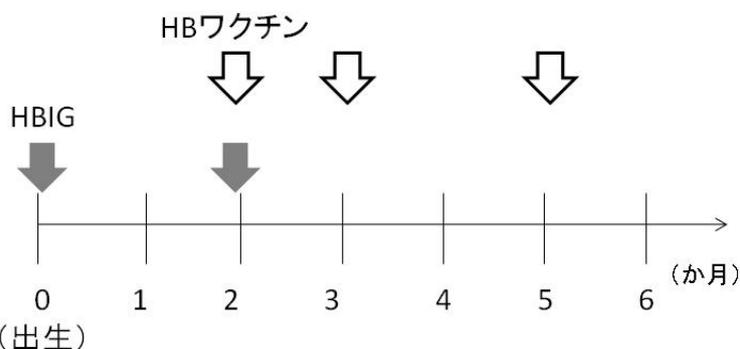
(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望用法・用量について>

用法用法・用量は、欧米等主要国で広く実施されている B 型肝炎母子感染予防のプロトコルであり、その有用性は十分に確認されている。

<臨床的位置づけについて>

現在国内で実施されている母子感染防止対策のプロトコルは下図のとおりであり、日本独自のものである。

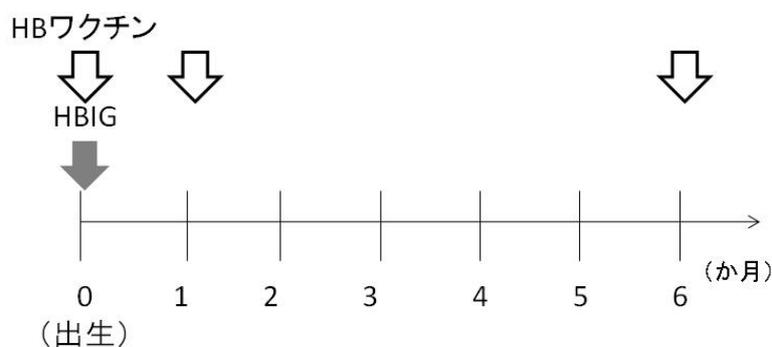


近年キャリア阻止率が低下しているとの報告がある (肝炎ウイルス (HBV と HCV) の母子感染と対策. 肝胆膵 2007;55:237-244¹⁹⁾)。さらには、近年日本において母子感染防止対策が適切に行われずにキャリア化児となった症例が報

告された（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²⁰⁾）。その理由として本邦のプロトコールが煩雑であることが指摘されており（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 N416-422²¹⁾ 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-N464²²⁾）、国内診療ガイドライン（産婦人科診療ガイドライン産科編 2011、前出）においても、今後実施プロトコールの検討が必要である旨が記載されている。

国内で実施されているプロトコールは出生直後の HBIG 投与に加えて出生後合計 3 回の追加投与・ワクチン接種を必要とする。さらには、投与・接種時期が、乳幼児健診や定期予防接種の時期と異なっているため、来院回数が増えるのみでなく煩雑であり、プロトコールが完遂されないことのリスク要因になっていると考えられる。

海外主要各国で推奨されているプロトコール（本要望内容、下図）は、その有効性が検証されている用法・用量であるのみでなく、その実施スケジュールは国内医療実態にも沿う内容といえる。HBIG 投与及び 1 回目のワクチン接種は出生後入院中に投与可能であるが、2 回目のワクチン接種についても、ほぼ全ての母児が受診する出生後 1 か月健診時に併せて実施可能であること及び 3 回目のワクチン接種は定期予防接種（DPT）と時期が同一であることから、現行と比較すると可能な限り逸脱例を防ぐことが可能となり、母子感染予防対策を完遂できることが期待できる。



なお、国立感染症研究所による 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²³⁾）においては、現在実施されている予防対策に関して、胎内感染、妊婦検査の漏れ、処置の煩雑さや不徹底、産婦人科と小児科の連携（新生児は産婦人科で診るがそれ以降は小児科に移るため、予防処置が引き継がれないことがある）などプログラムの不完全実施等の問題点について触れられている。実施可能性の観点から完遂の可能性が高い要望内容のプロトコールを導入することに加えて、転院や転居があっても妊娠中から乳幼児期の情報が母児に伴って移動する媒体である母子健康手帳の記載内容を充実させ（母の妊娠中の検査結果及び児の B 型肝炎母子感染予防の実施内容が記録できる欄を

設けること等)、効率よく運用に役立てる方策も併せて行う必要がある。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

要望内容は海外で広く実施され実績がある母子感染予防のプロトコールであり、有効性及び安全性も広く確認されている。B型肝炎の母子感染に関して国内外差があるとは考えにくいことや、類似のプロトコールの有用性が国内でも確認されつつあることも考慮すると、国内において臨床試験の実施は必要ないと考える。

一方、一般的に B型肝炎ワクチン投与後には HBs 抗体が獲得されているか確認すべきとされていることを踏まえ、キャリア化が阻止できているか及び HBs 抗体が獲得できているかについて確認を行うことの重要性は依然変わるものではない。新プロトコール導入後の feasibility を含めた実地臨床における有用性について、公的研究等で確認することは重要と考える。

5. 備考

<その他>
該当無し

6. 参考文献一覧

- 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
- 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 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
- 6) Canadian Immunization Guide 2006
<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-hepb-eng.php>
- 7) The Australian Immunization Handbook
<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)