

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本小児栄養消化器肝臓学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	1 位 (全 6 要望中)	
要望する医薬品	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	ビームゲン / ヘプタボックス II
	会社名	化学及血清療法研究所 / MSD
	国内関連学会	(選定理由)
	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 (要望する効能・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 (要望する用法・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)
「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 生命に重大に影響がある疾患 (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、該当すると考え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 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>B型肝炎の母子感染ならびに水平感染を予防することは急務である。垂直感染ならびに乳児期の感染は容易にキャリア化し、一定の割合で、肝炎から肝硬変、肝がんに移行する。肝がんは最年少では7歳で発症することもある。ワクチンはより早期に接種開始が望まれる。</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"/> 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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>以前の効能書きでは、生後1か月からとなっており、この期間に接種を行わないことで純粋に感染のリスクが高くなることと、接種もれがなくなる。また、生後1か月以下から接種を行うことは、世界的にみて一般標準的となっている。また、国内での1か月以下に接種を行った報告においても新たな副反応の報告はなく、人種差を検討する必要はない。世界的にはB型肝炎ワクチンはユニバーサルに全人口に行われている。</p>
<p>備考</p>	

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 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</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 1659 1378 2033"> <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="3">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>RECOMBIVAX HB (Merck & Co., Inc.)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>B型肝炎ウイルス母子感染予防</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>1回接種用量0.5mL中に組換えHBs抗原たん白質(酵母由来)5μgが含まれている。母親のHBs抗原の状態に関わらず、新生児に対し、本剤を3回接種する。出生後、7日以内に母親がHBs抗原陽性が判明した場合は、</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)	RECOMBIVAX HB (Merck & Co., Inc.)	効能・効果	B型肝炎ウイルス母子感染予防	用法・用量	1回接種用量0.5mL中に組換えHBs抗原たん白質(酵母由来)5μgが含まれている。母親のHBs抗原の状態に関わらず、新生児に対し、本剤を3回接種する。出生後、7日以内に母親がHBs抗原陽性が判明した場合は、
	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)	RECOMBIVAX HB (Merck & Co., Inc.)									
	効能・効果	B型肝炎ウイルス母子感染予防									
	用法・用量	1回接種用量0.5mL中に組換えHBs抗原たん白質(酵母由来)5μgが含まれている。母親のHBs抗原の状態に関わらず、新生児に対し、本剤を3回接種する。出生後、7日以内に母親がHBs抗原陽性が判明した場合は、									

			HBIG(0.5mL)を速やかに投与する。1回目のワクチン接種はHBIG投与と同時でよいが、接種部位を反対側の大腿前外側部に接種する。
		備考	
英国	販売名（企業名）	HBVAXPRO (Sanofi-Pasteur MSD Limited.)	
	効能・効果	B型肝炎ウイルス母子感染予防	
	用法・用量	EPAR Label:1回接種用量 0.5mL中に組換えHBs抗原たん白質（酵母由来）5μgが含まれている。母親がB型肝炎ウイルスのキャリアの場合、HBIG(0.5mL)を24時間以内に投与する。本剤の初回接種は生後7日以内に行う。HBIGと同時に投与できるが、接種部位を変えること。残りの接種は各地域ごとの推奨スケジュールに従うこと。	
	備考	EU 共通	
独国	販売名（企業名）	HBVAXPRO (Sanofi Pasteur MSD GmbH)	
	効能・効果	B型肝炎ウイルス母子感染予防	
	用法・用量	EPAR Label:1回接種用量 0.5mL中に組換えHBs抗原たん白質（酵母由来）5μgが含まれている。母親がB型肝炎ウイルスのキャリアの場合、HBIG(0.5mL)を24時間以内に投与する。本剤の初回接種は生後7日以内に行う。HBIGと同時に投与できるが、接種部位を変えること。残りの接種は各地域ごとの推奨スケジュールに従うこと。	
	備考	EU 共通	
仏国	販売名（企業名）	HBVAXPRO (Sanofi Pasteur MSD SNC)	
	効能・効果	B型肝炎ウイルス母子感染予防	
	用法・用量	EPAR Label:1回接種用量 0.5mL中に組換えHBs抗原たん白質（酵母由来）5μgが含まれている。母親がB型肝炎ウイルスのキャリアの場合、HBIG(0.5mL)を24時間以内に投与する。本剤の初回接種は生後7日以内に行う。HBIGと同時に投与できるが、接種部位を変えること。残りの接種は各地域ごとの推奨スケジュールに従うこと。	
	備考	EU 共通	
加国	販売名（企業名）	RECOMBIVAX HB (Merck CANADA INC.)	

		効能・効果	B 型肝炎ウイルス母子感染予防
		用法・用量	母親が HBs 抗原陽性の場合、生後 7 日以内にワクチンを投与する。生後すぐに投与される HBIG と同時投与もできるが、接種部位を反対側の大腿前外側部に接種する。ワクチンは 1 回目接種より 1 ヶ月後に 2 回目、6 ヶ月後に 3 回目を投与する。
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	H-B-VAX II (CSL Biotherapies Pty LTD.)
		効能・効果	B 型肝炎ウイルス母子感染予防
		用法・用量	母親が HBs 抗原陽性の場合、生後 7 日以内にワクチンを投与する。生後すぐに投与される HBIG と同時投与もできるが、接種部位を反対側の大腿前外側部に接種する。ワクチンは 1 回目接種より 1 ヶ月後に 2 回目、6 ヶ月後に 3 回目を投与する。
		備考	
	欧米等 6 개국での標準的使用状況 (欧米等 6 개국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。)	<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 [欧米等 6 개국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	MMWR 54(RR-16) A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States
		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)	Table 3 母親が HBs 抗原陽性の場合：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	Andre FE, Zuckerman Aj. Review: protective efficacy of hepatitis B vaccines in neonates. J Med Virol 1994;44:144-51
		備考	
英国		ガイドライン名	

		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	
		<p>備考</p>	<p>NHS のホームページでは、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。 http://www.nhs.uk/planners/vaccinations/pages/childvaccines.aspx</p>
	独国	<p>ガイドライン名</p>	<p>Empfehlungen der Ständigen Impfkommission(STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2010</p>
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>B 型肝炎ウイルス母子感染予防</p>
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>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。</p>
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	
		<p>備考</p>	
	仏国	<p>ガイドライン名</p>	<p>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</p>
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>B 型肝炎ウイルス母子感染予防</p>
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>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</p>

		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	引用 32
		備考	
加国		ガイドライン名	Canadian Immunization Guide 2006
		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。HBIG 0.5mL も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, Gluud 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>

1)

<海外における臨床試験等>

1) 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, 1987

<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) VACCINE(Plotkin Orsenstein Offit) fifth edition, 2008

母親が HBs 抗原陽性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。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：p308-320：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 : 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 と同時に投与するべきである。2 回目は 1 回目の 1 か月後、3 回目は 6 か月に投与する。

<日本におけるガイドライン等>

1) 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。(厚生労働省 B 型肝炎ワクチンに関するファクトシート)

(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)

➤ 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)

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)

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

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 100 mIU/ 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。

(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>

HB ワクチンは現行では 1 ヶ月経過してから接種を行うこととなっているが、それ以前の接種を妨げる理由はない。他のワクチン接種がふえていること、生ワクチンではなく、免疫不全患者に対する配慮は必要ないこと、1 ヶ月待つ間の水平感染や接種忘れなどを考慮すると 0 ヶ月より接種開始とすべきである。今後、ワクチンがユニバーサルされることも鑑み、早期に解決すべき問題である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

海外での実績と国内での減少から考え、安全性を求める試験は、必要ないと考えられる。特に、国内での接種例の副反応や接種率に、問題ないことから人種差はないと考えられる。

5. 備考

--

6. 参考文献一覧

- 1) MMWR 54(RR-16) A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States
- 2) Canadian Immunization Guide 2006
- 3) The Australian Immunisation Handbook
- 4) 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
- 5) Epidemiologisches Bulletin