

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

ウイルスワクチン類

生物学的製剤基準

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 水性懸濁注シリンジ0.25mL
ヘプタバックス®-II 水性懸濁注シリンジ0.5mL

HEPTAVAX®-II Aqueous Suspension for Injection Syringes 0.25mL, 0.5mL

| | | | |
|---------------------------------|---|---------------------------------|--------------------------------|
| 剤形 | 注射剤（懸濁注射液） | | |
| 製剤の規制区分 | 劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること | | |
| 規格・含量 | ヘプタバックス®-II 水性懸濁注シリンジ 0.25mL：1シリンジ中 5.0µg ヘプタバックス®-II 水性懸濁注シリンジ 0.5mL：1シリンジ中 10.0µg | | |
| 一般名 | 和名：組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来） 洋名：Recombinant Adsorbed Hepatitis B Vaccine (Yeast Origin) | | |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日 | | ヘプタバックス®-II 水性懸濁注シリンジ 0.25mL | ヘプタバックス®-II 水性懸濁注シリンジ 0.5mL |
| | 製造販売承認年月日 | 2017年12月25日 | 2017年12月25日 |
| | 薬価基準収載年月日 | 2018年5月30日 (健保等一部限定適用) | 2018年5月30日 (健保等一部限定適用) |
| | 販売開始年月日 | 2018年8月27日 | 2018年8月27日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：MSD株式会社 | | |
| 医薬情報担当者の連絡先 | TEL. : FAX. : | | |
| 問い合わせ窓口 | MSDカスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961 <受付時間>9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.msdconnect.jp/ | | |

本IFは2020年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

| | | | |
|------------------------------|----------|---------------------------------------|-----------|
| I. 概要に関する項目 | 1 | V. 治療に関する項目 | 7 |
| 1. 開発の経緯..... | 1 | 1. 効能又は効果..... | 7 |
| 2. 製品の治療学的特性..... | 1 | 2. 効能又は効果に関連する注意..... | 7 |
| 3. 製品の製剤学的特性..... | 2 | 3. 用法及び用量..... | 7 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性..... | 2 | 4. 用法及び用量に関連する注意..... | 8 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項..... | 2 | 5. 臨床成績..... | 9 |
| 6. RMPの概要..... | 2 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 12 |
| II. 名称に関する項目 | 3 | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群..... | 12 |
| 1. 販売名..... | 3 | 2. 薬理作用..... | 12 |
| 2. 一般名..... | 3 | VII. 薬物動態に関する項目 | 13 |
| 3. 構造式又は示性式..... | 3 | 1. 血中濃度の推移..... | 13 |
| 4. 分子式及び分子量..... | 3 | 2. 薬物速度論的パラメータ..... | 13 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質..... | 3 | 3. 母集団（ポピュレーション）解析..... | 13 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... | 3 | 4. 吸収..... | 13 |
| III. 有効成分に関する項目 | 4 | 5. 分布..... | 14 |
| 1. 物理化学的性質..... | 4 | 6. 代謝..... | 14 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性..... | 4 | 7. 排泄..... | 14 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法..... | 4 | 8. トランスポーターに関する情報..... | 14 |
| IV. 製剤に関する項目 | 5 | 9. 透析等による除去率..... | 14 |
| 1. 剤形..... | 5 | 10. 特定の背景を有する患者..... | 14 |
| 2. 製剤の組成..... | 5 | 11. その他..... | 14 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量..... | 5 | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 15 |
| 4. 力価..... | 5 | 1. 警告内容とその理由..... | 15 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物..... | 5 | 2. 禁忌内容とその理由..... | 15 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性..... | 6 | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..... | 15 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性..... | 6 | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..... | 15 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）..... | 6 | 5. 重要な基本的注意とその理由..... | 15 |
| 9. 溶出性..... | 6 | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意..... | 16 |
| 10. 容器・包装..... | 6 | 7. 相互作用..... | 17 |
| 11. 別途提供される資材類..... | 6 | 8. 副作用..... | 17 |
| 12. その他..... | 6 | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響..... | 23 |
| | | 10. 過量投与..... | 23 |

| | | | |
|---|-----------|--|-----------|
| 11. 適用上の注意..... | 24 | XI. 文献..... | 30 |
| 12. その他の注意..... | 24 | 1. 引用文献..... | 30 |
| IX. 非臨床試験に関する項目..... | 25 | 2. その他の参考文献..... | 30 |
| 1. 薬理試験..... | 25 | XII. 参考資料..... | 31 |
| 2. 毒性試験..... | 25 | 1. 主な外国での発売状況..... | 31 |
| X. 管理的事項に関する項目..... | 27 | 2. 海外における臨床支援情報..... | 33 |
| 1. 規制区分..... | 27 | XIII. 備考..... | 35 |
| 2. 有効期間..... | 27 | 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報..... | 35 |
| 3. 包装状態での貯法..... | 27 | 2. その他の関連資料..... | 35 |
| 4. 取扱い上の注意..... | 27 | | |
| 5. 患者向け資材..... | 27 | | |
| 6. 同一成分・同効薬..... | 27 | | |
| 7. 国際誕生年月日..... | 27 | | |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日..... | 27 | | |
| 9. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容..... | 28 | | |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容..... | 28 | | |
| 11. 再審査期間..... | 28 | | |
| 12. 投薬期間制限に関する情報..... | 28 | | |
| 13. 各種コード..... | 28 | | |
| 14. 保険給付上の注意..... | 29 | | |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ヘプタボックス[®]-IIは米国本社研究所において開発された遺伝子組換えによる B 型肝炎ワクチンである。

本剤は組換え DNA 技術を応用して、酵母により産生された B 型肝炎ウイルス表面抗原 (HBs 抗原) を含む液にアルミニウム塩を加えて HBs 抗原を不溶性とした液剤である。本剤中の組換え酵母由来 HBs 抗原たん白質は、糖鎖のない 226 個のアミノ酸からなる単一ポリペプチドを基本分子とし、血漿由来の HBs 抗原同様に分子量約 200 万の多量体として抗原粒子を形成している。1985 年より「B 型肝炎の予防」の臨床試験を開始し、血漿由来の沈降 B 型肝炎ワクチンと同等以上の成績が確認され 1988 年 3 月承認、同年 6 月発売された。また 1990 年 3 月「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)」及び「HBs 抗原陽性でかつ HBe 抗原陽性の血液による汚染事故後の B 型肝炎発症予防 (抗 HBs 人免疫グロブリンとの併用)」が効能・効果として追加承認された。チメロサルは殺菌作用のある有機水銀化合物で、ワクチンに保存剤 (防腐剤) として長年にわたって添加されていたが、チメロサルの使用のリスクは非常に小さいものの、欧米においてワクチンに使用されているチメロサルを削減、除去する動きが始まったのをきっかけに、厚生労働省からワクチンメーカーにチメロサルの削減、除去の検討を要請する通知が出された (2003 年 2 月 12 日付け医薬安発第 0212003/医薬審発第 0212001 号「ワクチン類におけるチメロサルの除外について」)。これを受け、2003 年 6 月に、ヘプタボックス[®]-II からチメロサルを除去した製剤の一変申請を行い、2005 年 3 月 18 日に承認された。

日本小児栄養消化器肝臓学会及び日本産科婦人科学会より提出された本剤の「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)」に対する用法・用量の変更要望に基づき、「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」が取りまとめられ、2013 年 10 月の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて、公知申請に該当するとの評価を受けた。2013 年 11 月に一変申請を行い、2014 年 3 月に「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)」に対する用法・用量の変更が承認された。

2017 年 12 月にはアジュバントの製法変更と、0.25mL と 0.5mL のプレフィルドシリンジ製剤の剤型追加が承認された。バイアル製剤の出荷は 2019 年に終了した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 高い抗体獲得率を有する。(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績」を参照)
- (2) B 型肝炎ウイルス母子感染の予防効果が認められている。(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績」を参照)
- (3) 汚染事故後の B 型肝炎の発症予防効果が認められている。(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績」を参照)
- (4) 成人においては筋注、皮下注いずれの経路でも接種が可能である。(「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」を参照)
- (5) B 型肝炎ウイルスのいずれの亜型に対しても有効である。(「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用」を参照)
- (6) 副反応発現率は、ワクチン日誌を用いていない治験時 12.7% (延べ 968 例/7,603 例)、ワクチン日誌を用いた治験時の皮下接種で、注射部位 73.8% (411 例/557 例)、全身性 12.4% (69 例/557 例)、筋肉内接種で注射部位 63.8% (60 例/94 例)、全身性 10.6% (10 例/94 例)、及び再審査終了時 2.1% (延べ 247 例/11,891 例)、チメロサル除去製剤を使用した使用成績調査時 1.6% (6 例/384 調査症例) であり、その主なものは注射部位疼痛、紅斑、腫脹、頭痛、倦怠感、発熱などである。重大な副反応としてショック、アナフィラキシー、多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、脊髄炎、視神経炎、ギラン・バレー症候群、末梢神経障害が報告されている。(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 8. 副作用」を参照)

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

- (1) チメロサル（有機水銀化合物）除去製剤である。（「IV. 製剤に関する項目 2. 製剤の組成」を参照）
- (2) 投与のための薬剤吸引の必要がないプレフィルドシリンジ製剤である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

| | | |
|------------------------------|--------|--|
| 適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等 | 有 無 | タイトル、参照先等 |
| RMP | 無 | |
| 追加のリスク最小化活動として 作成されている資材 | 無 | |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 | |
| 保険適用上の留意事項通知 | 有 | 平成 2 年 3 月 30 日付事務連絡 平成 7 年 3 月 31 日付保険発第 53 号 （「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照） |

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ヘプタバックス®-II 水性懸濁注シリンジ 0.25mL

ヘプタバックス®-II 水性懸濁注シリンジ 0.5mL

(2) 洋名

Heptavax®-II Aqueous Suspension for Injection Syringes 0.25mL

Heptavax®-II Aqueous Suspension for Injection Syringes 0.5mL

(3) 名称の由来

B型肝炎ワクチン (Hepatitis B vaccine) から Heptavax、また血漿由来 B型肝炎ワクチン (第一世代) に対して遺伝子組換え B型肝炎ワクチンは第二世代にあたるので “II” を付し Heptavax-II とした。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

組換え沈降 B型肝炎ワクチン (酵母由来) (生物学的製剤基準名)

(2) 洋名 (命名法)

Recombinant Adsorbed Hepatitis B Vaccine (Yeast Origin)

(3) ステム (stem)

該当しない

3. 構造式又は示性式

226 個のアミノ酸より構成される分子量約 24,000 の単一ポリペプチドが分子間ジスルフィド結合等により多量体を形成している。

4. 分子式及び分子量

分子量：約 200 万

5. 化学名 (命名法) 又は本質

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：HBX-R

治験番号：V232

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

該当資料なし

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

「Ⅳ. 6. 製剤の各種条件下における安定性」を参照

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

生物学的製剤基準「組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）」の原液の HBs 抗原ポリペプチド試験による。

定量法

たん白質含量測定法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（懸濁注シリンジ）

(2) 製剤の外観及び性状

| | ヘプタボックス®-II 水性懸濁注シリンジ 0.25mL | ヘプタボックス®-II 水性懸濁注シリンジ 0.5mL |
|--------|---------------------------------|--------------------------------|
| 性状 | 振り混ぜるとき、均等に白濁する液剤 | |
| 含有する亜型 | adw | |

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

pH：5.5～8.0

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| 販売名 | | ヘプタボックス®-II 水性 懸濁注シリンジ 0.25mL | ヘプタボックス®-II 水性 懸濁注シリンジ 0.5mL |
|------|---|----------------------------------|---------------------------------|
| 有効成分 | 組換え HBs 抗原たん白質 (酵母由来) | 5.0µg 含有 | 10.0µg 含有 |
| 添加剤 | アルミニウムヒドロキシ ホスフェイト硫酸塩（アル ミニウムとして） | 0.125mg | 0.25mg |
| | 塩化ナトリウム | 2.25mg | 4.5mg |
| | ホウ砂 | 17.5µg | 35µg |

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

生物学的製剤基準「組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）」の小分製品の力価試験による。

5. 混入する可能性のある夾雑物

酵母由来たん白質

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

ヘプタボックス®-II 水性懸濁注シリンジ 0.25mL、ヘプタボックス®-II 水性懸濁注シリンジ 0.5mL

| 試験 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 試験結果 |
|--------|--------|-------|------|-----------|
| 長期保存試験 | 2~8℃ | 36 ヶ月 | シリンジ | 許容基準を満たした |
| 加速試験 | 23~27℃ | 6 ヶ月 | シリンジ | 許容基準を満たした |

試験項目

長期保存試験：性状、pH、浸透圧比、アルミニウム含量、たん白質含量、無菌、異常毒性否定、力価、表示確認 他

加速試験：性状、pH、たん白質含量、無菌、力価 他

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

ヘプタボックス®-II 水性懸濁注シリンジ 0.25mL、ヘプタボックス®-II 水性懸濁注シリンジ 0.5mL の容器に、ラテックスは含まれない。

(2) 包装

〈ヘプタボックス®-II 水性懸濁注シリンジ 0.25mL〉

1本

〈ヘプタボックス®-II 水性懸濁注シリンジ 0.5mL〉

1本

(3) 予備容量

(4) 容器の材質

シリンジ筒：タイプ I ガラス

チップキャップ：イソプレン-臭化ブチルゴム

プランジャー栓：臭化ブチルゴム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

製法の概要

本剤は、組換え DNA 技術を応用して、酵母により産生された B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBs 抗原）を含む液にアルミニウム塩を加えて HBs 抗原を不溶性とした液剤である。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○B 型肝炎の予防

○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）

○HBs 抗原陽性でかつ HBe 抗原陽性の血液による汚染事故後の B 型肝炎発症予防（抗 HBs 人免疫グロブリンとの併用）

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈B 型肝炎の予防〉

通常、0.5 mL ずつを 4 週間隔で 2 回、更に、初回注射の 20～24 週後に 1 回 0.5 mL を皮下又は筋肉内に注射する。ただし、10 歳未満の者には、0.25 mL ずつを同様の投与間隔で皮下に注射する。

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。

〈B 型肝炎ウイルス母子感染の予防〉

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。

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。

〈HBs 抗原陽性でかつ HBe 抗原陽性の血液による汚染事故後の B 型肝炎発症予防〉

通常、0.5 mL を 1 回、事故発生後 7 日以内に皮下又は筋肉内に注射する。更に 0.5 mL ずつを初回注射の 1 箇月後及び 3～6 箇月後の 2 回、同様の用法で注射する。なお、10 歳未満の者には、0.25 mL ずつを同様の投与間隔で皮下に注射する。

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 定期接種対象者と標準的接種年齢

生後1歳に至るまでの間にある者に対し、標準として生後2月に至った時から生後9月に至るまでの間に、27日以上の間隔をおいて2回、更に1回目の接種から139日以上の間隔をおいて1回皮下に接種する。

7.2 一般的注意

〈効能共通〉

7.2.1 本剤は年齢により異なる接種量が定められている。10歳未満には0.25 mL、10歳以上には0.5 mLを接種する。0.25 mL及び0.5 mLシリンジ製剤の2つの規格があるので、本剤の接種前に被接種者の年齢及びその接種量を確認の上、適切な製剤を使用すること。

7.2.2 B型肝炎ウイルスへの曝露による感染及び発症の可能性が高い者又はB型肝炎ウイルスに感染すると重症化するおそれがある者には、本剤の3回目接種1～2箇月後^{1)、2)}を目途に抗体検査を行い、HBs抗体が獲得されていない場合には追加接種を考慮すること。

〈B型肝炎ウイルス母子感染の予防〉

7.2.3 抗HBs人免疫グロブリンを併用すること。

7.2.4 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³⁾。

〈HBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性の血液による汚染事故後のB型肝炎発症予防〉

7.2.5 抗HBs人免疫グロブリンを併用すること。

7.3 同時接種

医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。〔14.1.1 参照〕

(解説)

* (解説) の番号は添付文書の項番号に対応

7.1 平成27年1月15日に開催された、第6回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会において、技術的な検討結果として、仮に国民に対して広く接種機会を提供する場合、予防接種対象年齢は生後1歳までとすること、標準的には、生後2ヵ月からのB型肝炎ワクチン接種を実施する(生後2ヵ月、3ヵ月、7-8ヵ月での接種を想定)ことが了承された。平成28年6月22日付で「予防接種法施行令の一部を改正する政令(政令第241号)」が公布され、平成28年10月1日よりB型肝炎が定期の予防接種の対象疾患に加わったことを受け、定期接種実施要領に準拠して、定期接種対象者と標準的な接種スケジュールを追記した。

7.2.2 定期接種化に伴い、本剤の3回目接種1～2箇月後を目途に抗体検査が必要と考えられる者として、『B型肝炎ウイルスへの曝露による感染及び発症の可能性が高い者又はB型肝炎ウイルスに感染すると重症化するおそれがある者』を記載した。なお、国内外にて、これら抗体検査が必要と考えられる者(ハイリスク群)としては、医療従事者、血液・体液に曝露されるリスクが高い職業に従事する者、母子感染の予防対象者、血液透析患者、HIV感染者、その他の免疫不全患者、HBs抗原陽性者のパートナーなどが挙げられている^{2)、4)、5)}。

7.2.3、7.2.5 B型肝炎ワクチンによるHBs抗体は出現するまでに数ヵ月を要するため、投与後直ちにHBs抗体が出現する抗HBs人免疫グロブリンの併用を行う。

7.2.4 B型肝炎ウイルスによる母子感染の多くは、出生時の感染によって容易にキャリア化することが知られているため、早期の予防が重要であり、海外の組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)の承認状況及び各国のガイドラインでは、生後直後、初回注射の1箇月後及び6箇月後に計3回注射する用法・用量が標準的な接種スケジュールとされている。

日本小児栄養消化器肝臓学会及び日本産科婦人科学会から、本剤のB型肝炎ウイルス母子感染予防に関して海外と同様の用法・用量(以下、新接種スケジュール)とする開発要望が出され、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」における検討を経て、開発要請された。さらに2013年10月18日の厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会で公知申請の事前評価が行われ、新接種スケジュールは健康保険適用の対象となった。その後、新接種ス

V. 治療に関する項目

ケジュールの医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（公知申請）が行われ 2014 年 3 月承認された。

7.3 定期接種実施要領の第 1 総論、19 他の予防接種との関係 「(2) 2 種類以上の予防接種を同時に同一の接種対象者に対して行う同時接種（混合ワクチン・混合トキソイドを使用する場合は、1 つのワクチンと数え、同時接種としては扱わない。）は、医師が特に必要と認めた場合に行う事ができること。」に準拠し記載した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

〈国内第Ⅱ相臨床試験〉⁶⁾

健康成人に対して、本剤 5 μ g (n=18)、10 μ g (n=19)、20 μ g (n=15) を初回、初回から 4 週後及び初回から 24 週後の 3 回皮下注射した。その結果、抗体価は 7 ヶ月後 5 μ g、10 μ g、20 μ g 群で 8.0、65.7、121.9mIU/mL であった。接種量は 5 μ g では抗体産生は不十分と考えられ、成人の接種量としては 10 μ g が適当と考えられた。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

② 比較試験

〈国内第Ⅲ相臨床試験〉⁷⁾

若年健康成人（20～35 歳）に対して、二重盲検試験で、ヘプタックス[®]-Ⅱの製造方法を変更した製剤を 279 例に、ヘプタックス[®]-Ⅱを 278 例に皮下注射した。また、製造方法変更製剤を非盲検で若年健康成人 94 人に筋肉内注射した。いずれも 10 μ g を 0、1、6 ヶ月に注射し、3 回目の注射の 1 ヶ月後に免疫原性を評価した。HBs 抗体価が 10mIU/mL 以上の割合は、製造方法変更製剤の皮下注射で 91.6%（95%信頼区間：87.4%-94.7%、228 例/249 例）、ヘプタックス[®]-Ⅱの皮下注射で 82.6%（95%信頼区間：77.2%-87.2%、195 例/236 例）で、製造方法変更製剤の皮下注射はヘプタックス[®]-Ⅱの皮下注射に対し免疫原性において非劣性を示した。HBs 抗体価が 10mIU/mL 以上の割合は、製造方法変更製剤の筋肉内注射で 98.7%（95%信頼区間：93.1%-100.0%、78 例/79 例）であった。製造方法変更製剤とヘプタックス[®]-Ⅱの皮下注射で副反応に臨床的に意味のある差はなかった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

（使用成績調査・再審査終了時）

昭和 63 年 3 月 29 日～平成 6 年 3 月 28 日までの 6 年間に実施された使用成績調査において、本剤が接種された延べ接種症例数 11,891 例（調査症例数 4,109 例）中、延べ 247 例（2.1%）、355 件に副反応が認められた。その主なものは倦怠感 93 件（0.8%）、注射部位疼痛 46 件（0.4%）、発熱 23 件（0.2%）、手の脱力感 22 件（0.2%）であった。

（使用成績調査・チメロサル除去製剤）

平成 17 年 9 月～平成 21 年 6 月までにチメロサル除去製剤が接種された調査症例数 384 例中 6 例（1.6%）8 件の副反応が認められた。主な副反応は注射部位そう痒感等の注射部位局所反応 3 例（0.8%）5 件であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

〈B 型肝炎の予防〉

国内臨床試験

HBs 抗原、HBs 抗体及び HBc 抗体が陰性の成人及び小児に本剤 0.5mL（小児は 0.25mL）3 回接種後の抗体陽転率*は、成人で 92.4%（1,438/1,557 例）、小児で 100%（88/88 例）を示した。成人について接種経路間で比較すると、筋肉内接種では 95.0%（662/697 例）と皮下接種の 90.2%（776/860 例）に比べ、やや高い抗体陽転率*を示した^{6）、8）～10）}。

* 抗体陽転率は、測定可能な HBs 抗体が検出された被接種者の割合を示すもので、B 型肝炎に対する感染防御を示す被接種者の割合ではない。

国内第Ⅲ相臨床試験

HBs 抗体及び HBc 抗体が陰性の若年健康成人（20～35 歳）を対象に国内で実施された一部二重盲検国内第Ⅲ相臨床試験において、本剤を 3 回（1 日目、1 ヶ月目及び 6 ヶ月目、各 0.5mL）皮下又は筋肉内接種した。3 回接種後の抗 HBs 抗体価が 10 mIU/mL 以上の被験者の割合は、皮下接種で 87.2%（423/485 例）、筋肉内接種で 98.7%（78/79 例）であった。

ワクチン日誌も用いて収集した安全性情報に基づき、本剤接種後 1～15 日目の安全性を評価した。本剤を皮下接種した群において注射部位の副反応は 557 例中 411 例（73.8%）で、主な副反応は疼痛（65.9%）、紅斑（52.6%）、腫脹（50.8%）、そう痒感（16.5%）であった。また全身性の副反応は 557 例中 69 例（12.4%）で、主な副反応は頭痛（3.6%）、発熱（2.5%）、倦怠感（1.6%）であった。本剤を筋肉内接種した群において注射部位の副反応は 94 例中 60 例（63.8%）で、主な副反応は疼痛（57.4%）、腫脹（23.4%）、紅斑（22.3%）であった。また全身性の副反応は 94 例中 10 例（10.6%）で、主な副反応は頭痛（5.3%）であった^{7）}。

〈B型肝炎ウイルス母子感染の予防〉

国内臨床試験

HBs抗原陽性の母親から生まれた新生児（11例）に本剤0.25mLを3回接種後全例にHBs抗体の獲得が認められ、キャリア化の防止において有効性が認められた¹¹⁾。

〈HBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性の血液による汚染事故後のB型肝炎発症予防〉

国内臨床試験

HBe抗原陽性血液による汚染に対し、本剤0.5mL1～3回接種した結果、HBs抗原、HBc抗体の陽性化等感染を疑わせる所見も認められず、B型肝炎の発症例はなかった（6例）。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：

リンパ球、マクロファージなどの免疫担当細胞

作用機序：

B 型肝炎ウイルスは体内に侵入後、血流によって肝臓に到達し、肝細胞の中で増殖する。しかし事前に B 型肝炎ワクチンを接種し、体内で HBs 抗体が産生されていると、B 型肝炎ウイルスは肝臓に入りこむ前に血中で中和され、感染が防御される。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

チンパンジー感染防御試験¹²⁾、¹³⁾

体重 40～60kg のチンパンジーに本剤を 1 回 10 μ g 4 週間隔で 3 回筋肉内接種し、最終接種から 4 週間後、本剤とは亜型の異なる ayw 又は adr 型の B 型肝炎ウイルスを含有する血漿を静注した。

本剤を接種した 4 頭ではいずれも HBs 抗体が産生され、また B 型肝炎ウイルスに対する感染防御効果が認められた。一方ワクチン非接種群では一頭を除き HBs 抗原陽性、HBc 抗体陽性、AST、ALT の上昇などがみられ、B 型肝炎ウイルス感染状態となった。

またマウスを用いた試験において本剤は血漿由来ワクチンと同程度の HBs 抗体産生能をもつことが認められた。

表. ヘプタバックス®-II のチンパンジーにおける防御効果

| 接種 | 動物番号 | HBs 抗体 [AUSAB] | チャレンジウイルスの亜型 | (チャレンジ後陽性となった週又は持続時間 (週)) | | | | | | | | 肝病理 陽転週 | |
|-----------------------------|-------|-------------------|--------------|---------------------------|------|--------|------|--------|------|--------|------|------------|---|
| | | | | HBs 抗原 | | HBc 抗体 | | AST 上昇 | | ALT 上昇 | | | |
| | | | | 陽転週 | 持続期間 | 陽転週 | 持続期間 | 陽転週 | 持続期間 | 陽転週 | 持続期間 | | |
| ヘプタバックス® -II (Lot972) | 140 | 3600 | ayw | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | 141 | 1600 | ayw | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | 152 | 3600 | adr | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | 153 | 1600 | adr | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| ワクチン 非接種 コントロール | X-101 | < 8 | ayw | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | X-102 | < 8 | ayw | 7 | 17 | 13 | 11 | 16 | 6 | 14 | 8 | 16 | |
| | X-103 | < 8 | adr | 7 | 11 | 13 | 11 | 14 | 3 | 13 | 6 | 12 | |
| | X-104 | < 8 | adr | 9 | 15 | 16 | 8 | 20 | 3 | 20 | 4 | 20 | |

(3) 作用発現時間・持続時間

該当しない

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」を参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）

- 2.1 明らかな発熱を呈している者
- 2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 2.3 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- 2.4 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

(解説)

* (解説) の番号は添付文書の項番号に対応

予防接種法第7条及び予防接種法施行規則第2条に規定された、ワクチン類共通の注意事項である。

- 2.1 明らかな発熱とは、通常 37.5℃以上を指す。一般に、明らかな発熱を呈している場合は、予期しない疾患の前駆症状である場合も考えられるため、原則予防接種を中止することとしている。明らかな発熱を呈している者へ本剤を接種しないこと。
- 2.2 一般に、発熱を呈している場合（前述）や急性疾患にかかっている場合は、回復するまで接種を延期すること。これはもとの疾患がどう進展するかを観察する必要があること、さらにもとの疾患の病状がワクチンの副反応と間違われることを避けるためである。重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者へ本剤を接種しないこと。
- 2.3 医薬品全般に対する一般的な注意事項でもある。本剤の成分（夾雑物としての酵母由来たん白質を含む）に対してアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者は、本剤を接種することにより同様の症状を起こす可能性があるため、接種を行ってはならない。
- 2.4 予診の結果、上記の 2.1～2.3 に掲げる者以外で接種が不適当と考えられるときは、医師の判断で、接種しない場合がありうることを想定している。予防接種を行うことが不適当な状態にある者へ本剤を接種しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用すること。
- 8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- 8.3 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

(解説)

- 8.2 定期接種実施要領の第1総論 10 予診並びに予防接種不適当者及び予防接種要注意者において規定された、ワクチン類共通の注意事項である。
- 8.3 定期接種実施要領の第1総論 12 接種時の注意 に準じて設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判定を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

- 9.1.1 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者 [9.2、9.3 参照]
- 9.1.2 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- 9.1.3 過去にけいれんの既往のある者
- 9.1.4 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- 9.1.5 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者
- 9.1.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

9.1.1～9.1.5 の接種要注意者は、定期接種実施要領の第 1 総論 7 予防接種の実施計画 に準じて設定した。

9.1.5 本剤の成分（夾雑物としての酵母由来たん白質を含む）に対してアレルギーを呈するおそれのある者には接種適否の判定を慎重に行い、注意して接種すること。

9.1.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には接種しないことを原則とし、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ接種すること。

接種要注意者については、公益社団法人予防接種リサーチセンター発行の予防接種ガイドラインの予防接種要注意者の考え方が参考になる。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害を有する者

接種要注意者である。 [9.1.1 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害を有する者

接種要注意者である。 [9.1.1 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ接種すること。 [9.1.6 参照]

（解説）

妊婦において本剤の検討は十分に行われていない。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

接種にあたっては、予診等を十分に行い、被接種者の健康状態を観察すること。一般に生理機能が低下している。

外国で行われた B 型肝炎ワクチンの臨床研究では、高齢者で抗体産生反応が減弱する可能性が示されている²⁾。

(解説)

B 型肝炎ワクチンに対する反応は 40 歳を超えると低下し、60 歳では 75% が免疫を獲得するとされている¹⁴⁾。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---------------------|--------------------|---|
| 免疫抑制剤 等 アザチオプリン等 | 本剤の効果が得られないおそれがある。 | 免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は免疫機能が低下していることがある。 |

8. 副作用

11. 副反応

次の副反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック（0.1%未満）、アナフィラキシー（頻度不明）

血圧低下、呼吸困難、顔面蒼白等があらわれることがある。

11.1.2 多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、脊髄炎、視神経炎、ギラン・バレー症候群、末梢神経障害（頻度不明）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副反応

11.2.1 ワクチン日誌を用いていない国内臨床試験又は市販後で報告された副反応

| | 0.1～5 %未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|----------------|---------------------|-----------------|-------------|
| 過敏症 | 発熱、ほてり | 悪寒、発疹、そう痒、じん麻疹 | 湿疹 |
| 免疫系 | | | 血管炎 |
| 筋・骨格系 | | 筋肉痛、関節痛、肩こり、背部痛 | 関節炎 |
| 局所症状 (注射部位) | 疼痛、発赤、硬結、そう痒感、熱感、腫脹 | | |
| 消化器系 | 嘔気 | 嘔吐、腹痛、下痢、食欲不振 | |
| 精神神経系 | 頭痛、違和感 | 眠気、めまい | けいれん |
| 眼 | | | ぶどう膜炎 |
| その他 | 倦怠感、手の脱力感 | 多汗、感冒様症状 | 耳痛、血小板減少(症) |

11.2.2 ワクチン日誌を用いた国内第Ⅲ相臨床試験で報告された副反応

| | 5%以上 | 5%未満 |
|----------------|------------------------------------|-----------------------------|
| 耳及び迷路障害 | | 回転性めまい |
| 眼障害 | | 結膜炎、眼部腫脹 |
| 胃腸障害 | | 下痢、腹痛、上腹部痛、腹部不快感、悪心、口内炎、歯痛 |
| 一般・全身障害 | | 無力症、胸部不快感、悪寒、疲労、倦怠感、発熱 |
| 局所症状 (注射部位) | 疼痛(65.9%)、紅斑(52.6%)、腫脹(50.8%)、そう痒感 | 血腫、出血、硬結、運動障害、結節、反応、小水疱、熱感 |
| 感染症及び寄生虫症 | | 急性扁桃炎、気管支炎、胃腸炎、鼻咽頭炎、鼻炎 |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | | 関節痛、背部痛、四肢不快感、筋骨格硬直、筋痙縮、筋肉痛 |
| 神経系障害 | | 浮動性めまい、頭痛、感覚鈍麻 |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | 鼻閉 |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | ざ瘡、湿疹、紅斑、そう痒性皮疹 |
| 血管障害 | | ほてり |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副反応発現頻度及び臨床検査値異常一覧¹⁵⁾

| 対象 | 時期 承認時までの調査 | 使用成績の調査の累計 (昭和 63 年 3 月 29 日 ～平成 6 年 3 月 28 日) |
|----------------------------|------------------|--|
| 調査施設数 | 58 | 189 |
| 調査症例数 | 2643 | 4109 |
| 副反応発現症例数 | 661 | 177 |
| 副反応発現症例率 (%) | 25.01 | 4.31 |
| 延接種症例数 A | 7603 | 11891 |
| 延副反応発現症例数 B | 968 | 247 |
| 延副反応発現件数 | 1670 | 355 |
| 延副反応発現症例率 (B/A×100) (%) | 12.73 | 2.08 |
| 延副反応発現件数率 (%) | 21.97 | 2.99 |
| 副反応の種類 | 延副反応発現症例又は件数 (%) | |
| 皮膚・皮膚付属器障害 | 14 (0.18) | 11 (0.09) |
| 蕁麻疹 | 2 (0.03) | — |
| かゆみ | — | 3 (0.03) |
| そう痒感 | 3 (0.04) | 2 (0.02) |
| 発疹 | 9 (0.12) | 6 (0.05) |
| 皮疹 | — | 2 (0.02) |
| 筋・骨格系障害 | 26 (0.34) | 2 (0.02) |
| 関節痛 | 14 (0.18) | 2 (0.02) |
| 筋(肉)痛 | 19 (0.25) | — |
| 中枢・末梢神経系障害 | 128 (1.68) | 18 (0.15) |
| 肩こり | 4 (0.05) | 1 (0.01) |
| 頭がボーッとした感じ | — | 1 (0.01) |
| 頭痛 | 109 (1.43) | 13 (0.11) |
| 頭重(感) | 7 (0.09) | 1 (0.01) |
| 手指しびれ(感) | 1 (0.01) | — |
| 上肢しびれ(感) | 3 (0.04) | — |
| 偏頭痛 | — | 1 (0.01) |
| めまい | 4 (0.05) | 2 (0.02) |
| 立ちくらみ | 1 (0.01) | — |
| 自律神経系障害 | 4 (0.05) | 1 (0.01) |
| 発汗 | 3 (0.04) | — |
| 冷汗 | 1 (0.01) | 1 (0.01) |
| 聴覚・前庭障害 | 1 (0.01) | — |
| 耳鳴 | 1 (0.01) | — |
| 精神障害 | 43 (0.57) | 5 (0.04) |
| 眠気 | 7 (0.09) | 6 (0.05) |
| 不機嫌 | 1 (0.01) | — |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 副反応の種類 | 延副反応発現症例又は件数 (%) | |
|------------|------------------|------------|
| 違和感 | 34 (0.45) | 1 (0.01) |
| 浮遊感 | 1 (0.01) | — |
| 消化管障害 | 37 (0.49) | 22 (0.19) |
| 嘔気 | 20 (0.26) | 8 (0.07) |
| 悪心 | 4 (0.05) | — |
| 嘔吐 | 5 (0.07) | 1 (0.01) |
| 下痢 | 7 (0.09) | 10 (0.08) |
| 軟便 | 1 (0.01) | — |
| 口渇 | 1 (0.01) | — |
| 食欲不振 | — | 3 (0.03) |
| 食欲減退 | 3 (0.04) | — |
| 腹痛 | 1 (0.01) | 3 (0.03) |
| 肝臓・胆管系障害 | — | 2 (0.02) |
| AST 上昇 | — | 2 (0.02) |
| ALT 上昇 | — | 1 (0.01) |
| 心拍数・心リズム障害 | — | 2 (0.02) |
| 動悸 | — | 2 (0.02) |
| 呼吸器系障害 | 11 (0.14) | 11 (0.09) |
| 咽頭異和感 | 1 (0.01) | — |
| 咽頭痛 | 4 (0.05) | — |
| 咽頭の乾燥感 | 1 (0.01) | — |
| 喘息発作 | — | 1 (0.01) |
| 息苦しい | 1 (0.01) | — |
| 咳嗽 | 1 (0.01) | — |
| くしゃみ発作 | 1 (0.01) | — |
| 鼻汁 | 2 (0.03) | — |
| かぜ症候群 | 1 (0.01) | 10 (0.08) |
| 泌尿器系障害 | 1 (0.01) | — |
| 頻尿 | 1 (0.01) | — |
| 一般的全身障害 | 474 (6.23) | 137 (1.15) |
| 薬物性ショック | — | 2 (0.02) |
| 悪寒 | 18 (0.24) | — |
| 四肢疼痛 | 1 (0.01) | — |
| 背（部）痛 | 2 (0.03) | — |
| 腰痛 | 6 (0.08) | — |
| 頸部痛 | 1 (0.01) | — |
| 発熱 | 182 (2.39) | 23 (0.19) |
| 微熱 | — | 6 (0.05) |
| 倦怠（感） | 282 (3.71) | 44 (0.37) |
| 気分不良 | 2 (0.03) | 1 (0.01) |
| 全身倦怠（感） | 20 (0.26) | 48 (0.40) |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 副反応の種類 | 延副反応発現症例又は件数 (%) | |
|----------|------------------|-----------|
| 不快感 | 1 (0.01) | — |
| ほてり | 2 (0.03) | 3 (0.03) |
| 顔面潮紅 | 1 (0.01) | — |
| 全身熱感 | — | 1 (0.01) |
| 熱感 | 31 (0.41) | 8 (0.07) |
| 全身脱力 (感) | 3 (0.04) | — |
| 脱力 (感) | — | 1 (0.01) |
| 手の脱力感 | 24 (0.32) | 22 (0.19) |
| 適用部位障害 | 511 (6.72) | 76 (0.64) |
| 注射部腫脹 | 75 (0.99) | 15 (0.13) |
| 注射部発赤腫脹 | — | 7 (0.06) |
| 注射部疼痛 | 308 (4.05) | 46 (0.39) |
| 注射部硬結 | 122 (1.60) | 10 (0.08) |
| 注射部出血斑 | 3 (0.04) | — |
| 注射部そう痒感 | 79 (1.04) | 7 (0.06) |
| 注射部発赤 | 142 (1.87) | 13 (0.11) |
| 注射部熱感 | 79 (1.04) | 15 (0.13) |
| 注射部違和感 | 6 (0.08) | — |
| 投与部位浮腫 | 1 (0.01) | — |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副反応発現頻度

患者背景別副反応発現率（使用成績調査）

| 項目 | 患者背景 | 症例数 | 副反応発現例 | | |
|------------|---------------|-------|--------|----|-------|
| | | | なし | あり | 発現症例率 |
| 性別 | 男 | 934 | 922 | 12 | 1.28% |
| | 女 | 1,404 | 1,360 | 44 | 3.13% |
| 年齢別 | ～1歳 | 173 | 173 | 0 | 0% |
| | ～9歳 | 10 | 10 | 0 | 0% |
| | ～19歳 | 158 | 158 | 0 | 0% |
| | ～29歳 | 944 | 915 | 29 | 3.07% |
| | ～39歳 | 602 | 586 | 16 | 2.66% |
| | ～49歳 | 325 | 315 | 10 | 3.08% |
| | ～59歳 | 102 | 101 | 1 | 0.98% |
| | 60歳～ | 24 | 24 | 0 | 0% |
| 接種対象者別 | （新生児） | 172 | 172 | 0 | 0% |
| | 医師 | 180 | 178 | 2 | 1.11% |
| | 歯科医師 | 15 | 15 | 0 | 0% |
| | 看護師 | 885 | 851 | 34 | 3.84% |
| | 検査技師 | 104 | 101 | 3 | 2.88% |
| | 人血に触れる機会のある職種 | 764 | 750 | 14 | 1.83% |
| | キャリア-家族 | 20 | 20 | 0 | 0% |
| | その他 | 199 | 196 | 3 | 1.51% |
| 入院・外来別 | 入院 | — | — | — | — |
| | 外来 | 2,304 | 2,248 | 56 | 2.43% |
| | 入院・外来 | 29 | 29 | 0 | 0% |
| 既往歴有無別 | なし | 2,058 | 2,011 | 47 | 2.28% |
| | あり | 104 | 95 | 9 | 8.65% |
| アレルギー-歴有無別 | なし | 2,021 | 1,976 | 45 | 2.23% |
| | あり | 134 | 123 | 11 | 8.21% |
| 輸血歴有無別 | なし | 2,104 | 2,049 | 55 | 2.61% |
| | あり | 32 | 31 | 1 | 3.13% |
| 接種歴有無別 | なし | 1,922 | 1,870 | 52 | 2.71% |
| | あり | 243 | 239 | 4 | 1.65% |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

接種時要因別延副反応発現症例率（使用成績調査）

| 項目 | 接種時要因 | 延接種 症例数 | 副反応発現例 | | |
|-------------|---------|------------|--------|----|-------|
| | | | なし | あり | 発現症例率 |
| 接種 時期別 | 1回目 | 2,339 | 2,301 | 38 | 1.62% |
| | 2回目 | 2,172 | 2,152 | 20 | 0.92% |
| | 3回目 | 2,037 | 2,025 | 12 | 0.59% |
| | 4回目 | 62 | 62 | 0 | 0% |
| | 5回目 | 6 | 6 | 0 | 0% |
| 接種 方法別 | 皮下注 | 3,333 | 3,282 | 51 | 1.53% |
| | 筋注 | 3,272 | 3,253 | 19 | 0.58% |
| | その他（皮内） | 11 | 11 | 0 | 0% |
| 接種量別 | 0.25mL | 547 | 547 | 0 | 0% |
| | 0.5mL | 6,057 | 5,987 | 70 | 1.16% |
| | その他* | 12 | 12 | 0 | 0% |
| 罹患疾患 有無別 | なし | 6,433 | 6,365 | 68 | 1.06% |
| | あり | 144 | 142 | 2 | 1.39% |
| 併用薬剤 有無別 | なし | 6,488 | 6,419 | 69 | 1.06% |
| | あり | 88 | 87 | 1 | 1.14% |
| 併用療法 有無別 | なし | 6,560 | 6,490 | 70 | 1.07% |
| | あり | 9 | 9 | 0 | 0% |

*：接種量は0.1mL又は1.0mL

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤接種時の注意

14.1.1 接種時

- (1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用いること。
- (2) 冷蔵庫から取り出し室温になってから使用すること。特に本剤は沈降しやすいので、使用直前によく振り混ぜること。
- (3) 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。 [7.3 参照]
- (4) 針を時計回りにシリンジにねじ込み、しっかり固定して、用法・用量に従い全量を投与すること。
- (5) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- (6) 本剤は1人1回限りの使用とすること。

14.1.2 接種部位

- (1) 通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種しないこと。
- (2) 筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。
 - ・ 神経走行部位を避けること。
 - ・ 注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

(解説)

定期接種実施要領の第1総論 12 接種時の注意 に準じて設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

表. 一般薬理¹⁶⁾

| 試験項目 | 動物 | 投与量 (投与経路) | 成績 |
|-------------------|------------|--------------------------|--|
| 無麻酔イヌのポリグラムに及ぼす影響 | ビーグル 犬雄 | 2 μ g/kg (皮下) | 脳波的睡眠図で、3例中1例に速波 (REM) 睡眠期の増加傾向が現れた以外には、呼吸、血圧、心拍数、体温、脳波パターン、行動などの各パラメーターに影響なし。 |
| | | 2 μ g/kg (静注) | 呼吸、血圧、心拍数、体温、脳波及び行動に影響なし。 |
| 麻酔ネコの血圧に及ぼす影響 | ネコ | 2.5、5 μ g/kg (静注) | ヒスタミン 0.1mg/kg の静注により平均血圧が最大 35mmHg の下降を示したが、ヘプタバックス®-II では、いずれも最大 5mmHg の下降を示したに過ぎなかった。 |

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験¹⁷⁾

マウス及びラットを用い、1回投与可能な最大量である 50mL/kg の用量で経口、皮下及び腹腔内投与試験を実施した。

1) LD₅₀ : いずれも 50mL/kg 以上

2) 一般症状、剖検及び病理組織学的所見

一般症状の変化は、ラット皮下投与部位の硬結以外には認められず、剖検所見として、腹腔内投与した動物に慢性腹膜炎が、皮下投与した動物に注射部位の局所変化 (嚢胞、硬結等) が観察された。慢性腹膜炎はラットにおいて病理組織学的には肉芽腫性腹膜炎と診断された。これらの変化は、対照群と発生頻度、病変の程度に差異は認められなかった。これらの諸変化は本剤中の水酸化アルミニウムゲルの大量投与に起因すると考えられた。

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

変異原性^{18)、19)}

細菌を用いた復帰変異試験及び DNA 修復試験の結果、本剤に遺伝毒性は認められなかった。また、ヒト培養リンパ球細胞を用いた染色体異常試験において、本剤及びその溶媒では無処置対照群に比し染色体異常の出現頻度が有意に高かったが、製剤に含まれたアルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩あるいはチメロサルによって生じたものであり、HBs 抗原たん白質自体には変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験²⁰⁾

本剤 0.25mL 及び 0.5mL をウサギの後肢外側広筋に注射した局所障害試験において、注射 2 日後の検査では生理食塩液を注射したものとほとんど差はなかった。注射 14 日後では陽性対照の 0.425% 酢酸と同程度の局所刺激性が認められたが、溶媒のみを用いた場合と比べてもほとんど差はなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性^{21)、22)}

本剤に微量混在する酵母由来成分の抗原性を検討したところ、本剤で免疫したマウス及びモルモットに酵母抗体の産生が認められた。

2) 補体の活性化²³⁾

精製 HBs 抗原たん白質は *in vitro* 試験においてヒト補体成分 C3 及び C5 を活性化することはなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間：製造日から 36 箇月

3. 包装状態での貯法

2～8℃、凍結を避けること

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ビームゲン®注 0.25mL、0.5mL (KM バイオロジクス株式会社)

組換え沈降 B 型肝炎ワクチン (酵母由来)

7. 国際誕生年月日

1986 年 5 月

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|------------------------------------|------------------|------------------|--------------------------------|-----------------|
| ヘプタバックス®-II 水性懸濁注シリンジ 0.25mL | 2017 年 12 月 25 日 | 22900AMX00996000 | 2018 年 5 月 30 日 (健保等一部限定適用) | 2018 年 8 月 27 日 |
| ヘプタバックス®-II 水性懸濁注シリンジ 0.5mL | 2017 年 12 月 25 日 | 22900AMX00997000 | 2018 年 5 月 30 日 (健保等一部限定適用) | 2018 年 8 月 27 日 |

ヘプタバックス®-II のバイアル製剤 (1 バイアル 0.5mL 中 10µg) は、1988 年 3 月 29 日製造販売承認、1988 年 6 月 20 日販売開始され、1990 年 4 月 20 日薬価基準収載 (健保等一部限定適用) された。2018 年にシリンジ製剤が販売開始されたことに伴い、バイアル製剤は 2019 年出荷を中止、2020 年 4 月薬価削除された。

X. 管理的事項に関する項目

9 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

1990年3月30日

効能・効果及び用法・用量追加

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）

通常、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。

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。

HBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性の血液による汚染事故後のB型肝炎発症予防（抗HBs人免疫グロブリンとの併用）

通常、0.5mLを1回、事故発生後7日以内に皮下又は筋肉内に注射する。更に、0.5mLずつを初回注射の1箇月後及び3～6箇月後の2回、同様の用法で注射する。なお、10歳未満の者には、0.25mLずつを同様の投与間隔で皮下に注射する。

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。

2014年3月17日

用法・用量変更

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）

通常、0.25mLを1回、生後12時間以内を目安に皮下に注射する。更に、0.25mLずつを初回注射の1箇月後及び6箇月後の2回、同様の用法で注射する。

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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1998年3月12日

11. 再審査期間

6年間（1988年3月29日～1994年3月28日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | 個別医薬品コード (YJコード) | HOT(9桁)番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|---|-----------------------|---------------------|-----------|----------------------|
| ヘプタボックス [®] -II 水性懸濁注シリンジ 0.25mL | 6313402G1025 | 6313402G1025 | 126291901 | 622629101 |
| ヘプタボックス [®] -II 水性懸濁注シリンジ 0.5mL | 6313402G2021 | 6313402G2021 | 126292601 | 622629201 |

X. 管理的事項に関する項目

14. 保険給付上の注意

- (1) 「B型肝炎の予防」の目的で使用した場合は、保険給付の対象とはなりません。
ただし、血友病患者に「B型肝炎の予防」の目的で使用した場合は、保険給付の対象となります。
(平成2年3月30日付 事務連絡)
- (2) 「HBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性の血液による汚染事故後のB型肝炎発症予防（抗HBs人免疫グロブリンとの併用）」及び「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）」の目的で使用した場合には保険給付されます。その場合の取扱いについては、下記のとおりですから、十分ご注意ください。

1) 「HBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性の血液による汚染事故後のB型肝炎発症予防（抗HBs人免疫グロブリンとの併用）」の場合の取扱い

| 汚染の原因 | 業務上 | 業務外 |
|--|--------|---------|
| 適用範囲 1. 当該負傷を原因としてHBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性血液による汚染を受けたことが明らかで、洗浄、消毒、縫合等の処置とともに抗HBs人免疫グロブリンの注射に加え、本剤の接種が行われた場合 | 労災保険適用 | 健康保険等適用 |
| 2. 既存の負傷にHBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性血液が付着し汚染を受けたことが明らかで、上記1と同様の処置が行われた場合 | 労災保険適用 | 健康保険等適用 |

2) 「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）」の場合の取扱い 1995年4月1日より、下記の診療については健康保険で給付されます。

- 1) HBs抗原陽性の妊婦に対する
 - ・HBe抗原検査
- 2) HBs抗原陽性の妊婦から出生した乳児に対する
 - ・HBs抗原・抗体検査
 - ・抗HBs人免疫グロブリン投与及びB型肝炎ワクチン接種

(平成7年3月31日付 保険発第53号)

なお、妊婦に対するHBs抗原検査は妊婦健康診査の内容に含めて実施されます。

(平成9年4月1日付 児発第251号)

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 公益財団法人ウイルス肝炎研究財団：B型肝炎について（一般的なQ&A）改訂第4版（平成26年7月）
- 2) CDC. *MMWR*. 2006; 55(RR-16): 1. (PMID : 17159833)
- 3) 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）
- 4) WHO. *Wkly Epidemiol Rec*. 2009; 84: 405-19. (PMID : 19817017)
- 5) 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）.
- 6) 山本祐夫. 薬理と治療. 1987; 15: 2389-402.
- 7) Kishino H, et al. *Hum Vaccin Immunother*. 2018; 14: 1773-8. (PMID: 29553862)
- 8) 飯野四郎 他. 薬理と治療. 1987; 15: 2383-8.
- 9) 飯野四郎 他. 薬理と治療. 1987; 15: 2403-15.
- 10) 中尾亨 他. 小児科臨床. 1987; 40: 3377-83.
- 11) 千葉靖男 他. 小児科臨床. 1988; 41: 2067-75.
- 12) 米国本社研究所資料
- 13) Emini EA, et al. *J Infect*. 1986; 13(Suppl. A): 3-9. (PMID: 2427590)
- 14) Van Damme P, et al. *Plotkins Vaccines 7th Edition*. 2018: 342-74.
- 15) 厚生省医薬安全局. 医薬品研究. 1998; 29: 924, 934-39.
- 16) 山本研一 他. 薬理と治療. 1987; 15: 2365-73.
- 17) 久野博司 他. 薬理と治療. 1987; 15: 2317-21.
- 18) 脇阪義治 他. 薬理と治療. 1987; 15: 2341-51.
- 19) 社内資料
- 20) 古川仁 他. 薬理と治療. 1987; 15: 2353-63.
- 21) 牧栄二 他. 薬理と治療. 1987; 15: 2333-40.
- 22) 中村和市 他. 薬理と治療. 1987; 15: 2323-32.
- 23) 牧栄二 他. 薬理と治療. 1987; 15: 2375-81.

2. その他の参考文献

- 1) Hilleman MR, et al. *Infection*. 1987; 15: 3-7. (PMID: 2437037)（酵母由来組換えB型肝炎ワクチンの概要）
- 2) Scolnick EM, et al. *JAMA*. 1984; 251: 2812-5. (PMID: 6232402)（海外臨床評価）
- 3) Jilg W, et al. *Lancet*. 1984; 2: 1174-5. (PMID : 6150233)（海外臨床評価）
- 4) Davidson M, et al. *J Infect*. 1986; 13(Suppl. A): 31-8. (PMID: 2943813)（免疫原性と安全性）
- 5) Zajac BA, et al. *J Infect*. 1986; 13(Suppl. A): 39-45. (PMID: 2943814)（免疫原性と安全性）
- 6) Jilg W, et al. *J Infect*. 1986; 13(Suppl. A): 47-51. (PMID: 2943815)（免疫原性）
- 7) Yeoh EK, et al. *J Infect*. 1986; 13(Suppl. A): 15-8. (PMID: 2943811)（母子感染予防、乳児の免疫原性と安全性）
- 8) Stevens CE, et al. *JAMA*. 1987; 257: 2612-6. (PMID: 2952812)（母子感染予防、B型肝炎免疫グロブリンとの併用効果）

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

| 国名 | 販売名 | 承認日 |
|-------------|---------------|----------------------------------|
| 米国 | RECOMBIVAX HB | 1986年7月23日（成人、小児） |
| 英国、ドイツ、フランス | HBVaxPRO | 2001年4月27日（成人、小児） |
| カナダ | RECOMBIVAX HB | 1987年5月11日（成人） 2001年3月16日（小児） |
| オーストラリア | H-B-VAX II | 1987年11月30日（成人、小児） |

海外での承認状況（2020年9月時点）

| 国名 | 米国 | | | | | | | | | | |
|---|---|-----|----------|---|---------------------------|--|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| 販売名 | RECOMBIVAX HB | | | | | | | | | | |
| 効能・効果 | 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は全ての年齢で使用が認められている。RECOMBIVAX HB Dialysis Formulationは18歳以上の成人の透析前又は透析患者に使用が認められている。 | | | | | | | | | | |
| 用法・用量 | <p>筋肉内接種に用いる。血友病の人の皮下投与は2.2の項を参照。 RECOMBIVAX HBは、冷蔵庫から取り出した後、可能な限り速やかに接種する。</p> <p>2.1 用法・用量 RECOMBIVAX HB：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 0～19歳：1シリーズ3回（1回0.5mL）を0、1、6カ月のスケジュールで接種する。 ● 11～15歳の青少年：1シリーズ3回（1回0.5mL）を0、1、6カ月のスケジュールで接種、又は、1シリーズ2回（1回1.0mL）を0、4～6カ月のスケジュールで接種する。 ● 20歳以上：1シリーズ3回（1回1.0mL）を0、1、6カ月のスケジュールで接種する。 <p>RECOMBIVAX HB Dialysis Formulation</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 成人の透析前又は透析患者：1シリーズ3回（1回1.0mL）を0、1、6カ月のスケジュールで接種する。 <p>表1にB型肝炎の感染リスクとは無関係に特定の人口集団のRECOMBIVAX HBの用量と製剤を要約した。</p> <p>表1：RECOMBIVAX HBの推奨される用量と接種スケジュール</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>人口群</th> <th>接種量/レジメン</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>幼児*、小児、青少年 0～19歳 (Pediatric/Adolescent Formulation)</td> <td>5μg (0.5mL) 0、1、6カ月の3回</td> </tr> <tr> <td>青少年** 11～15歳 (Adult formulation)</td> <td>10μg*** (1.0mL) 0、4～6カ月の2回</td> </tr> <tr> <td>成人 20歳以上 (Adult formulation)</td> <td>10μg*** (1.0mL) 0、1、6カ月の3回</td> </tr> <tr> <td>透析前及び透析患者† (Dialysis formulation)</td> <td>40μg (1.0mL) 0、1、6カ月の3回</td> </tr> </tbody> </table> | 人口群 | 接種量/レジメン | 幼児*、小児、青少年 0～19歳 (Pediatric/Adolescent Formulation) | 5μg (0.5mL) 0、1、6カ月の3回 | 青少年** 11～15歳 (Adult formulation) | 10μg*** (1.0mL) 0、4～6カ月の2回 | 成人 20歳以上 (Adult formulation) | 10μg*** (1.0mL) 0、1、6カ月の3回 | 透析前及び透析患者† (Dialysis formulation) | 40μg (1.0mL) 0、1、6カ月の3回 |
| 人口群 | 接種量/レジメン | | | | | | | | | | |
| 幼児*、小児、青少年 0～19歳 (Pediatric/Adolescent Formulation) | 5μg (0.5mL) 0、1、6カ月の3回 | | | | | | | | | | |
| 青少年** 11～15歳 (Adult formulation) | 10μg*** (1.0mL) 0、4～6カ月の2回 | | | | | | | | | | |
| 成人 20歳以上 (Adult formulation) | 10μg*** (1.0mL) 0、1、6カ月の3回 | | | | | | | | | | |
| 透析前及び透析患者† (Dialysis formulation) | 40μg (1.0mL) 0、1、6カ月の3回 | | | | | | | | | | |

| | |
|--|---|
| | <p>* 幼児に対する特別の推奨は ACIP の推奨を参照。</p> <p>** 青少年（11～15 歳）には 3×5μg（Pediatric Formulation）と 2×10μg（Adult Formulation）のいずれも使用できる。</p> <p>*** 推奨される製剤（10μg）を入手できない場合、5μg 製剤 2 本で適切な用量を確保することができる。Dialysis formulation は成人の透析前及び透析患者のみ使用できる。</p> <p>† 透析前及び透析患者への再接種に関する推奨については「用法・用量（2.4）」の項を参照。</p> <p>2.2 準備と接種</p> <p>充填又は使用前に 1 回接種用バイアル又は 1 回接種用プレフィルドシリンジを振盪し不透明の白色の懸濁液とすること。非経口薬剤については溶液や容器が可能である限り接種前に粒子状物質や変色の有無を視認検査すること。均等な懸濁液とならない場合、異質の粒子状の物質が存在する場合、又は、変色がみられる場合は廃棄すること。1 回接種用バイアルでは、RECOMBIVAX HB の全量を滅菌した注射針とシリンジで吸い上げ筋肉内に接種する。</p> <p>1 回接種用プレフィルドシリンジでは、注射針を時計まわりに回転させて安全に取り付け RECOMBIVAX HB の用量を筋肉内に接種する。</p> <p>三角筋が筋肉内接種のために十分大きい成人、青少年及び 1 歳以上の小児では、三角筋が筋肉内接種の場所に好まれる。1 歳未満の幼児では大腿の前外側面が筋肉内接種の場所に好まれる。RECOMBIVAX HB は臀部には接種しない、臀部への接種では抗体陽転率が期待されるより低くなる。</p> <p>RECOMBIVAX HB は筋肉内接種後に出血のリスクのある人では皮下接種してもよい（例えば血友病）。しかし B 型肝炎ワクチンは皮下接種した場合に抗体反応が低くなることが知られている。さらに、他のアルミニウムに吸着させたワクチンを皮下接種した場合、皮下の小結節を含む局所反応の頻度の増加が見られている。したがって、皮下接種は筋肉内接種後に出血のリスクのある人のみで考慮する。</p> <p>静脈内又は皮内に接種しない。</p> <p>2.3 B 型肝炎ウイルスへの曝露後又はその可能性</p> <p>HBs 抗原への曝露後又はその可能性</p> <p>B 型肝炎ウイルスへの曝露後又はその可能性のある人の管理には予防接種諮問委員会（ACIP）の推奨と抗 HBs 人免疫グロブリン（HBIG）の添付文書を参照する（例えば感染した母親から生まれた新生児又は経皮又は経粘膜でウイルスに曝露した人）。推奨された場合、RECOMBIVAX HB と HBIG を筋肉内に別の場所に（例えば、曝露した新生児では反対側の大腿の前外側面）曝露後なるべく早く接種する。（ワクチンのシリーズを完了するため）RECOMBIVAX HB の追加の回数を ACIP の推奨にしたがって接種する。</p> <p>2.4 ブースター接種</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。ACIP はワクチンを接種済で B 型肝炎ウイルスに曝露後又はその可能性のある人のブースター接種又はシリーズの再接種に関する推奨を提供している。</p> <p>透析前及び透析患者で HBs 抗体が 3 回目の接種の 1～2 ヶ月後に 10mIU/mL 未満の場合 RECOMBIVAX HB Dialysis Formulation（青色コード）のブースター接種又は再接種を考慮する。抗体検査でブースター接種の必要性を毎年評価し、HBs 抗体が 10mIU/mL 未満に低下した場合ブースター接種する。</p> |
|--|---|

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

| | |
|-----------------------|---|
| 米国の添付文書 (2018年12月) | <p>8.1 Pregnancy Risk Summary All pregnancies have a risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the US general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4%, and 15% to 20%, respectively. There are no adequate and well-controlled studies designed to evaluate RECOMBIVAX HB in pregnant women. Available post-approval data do not suggest an increased risk of miscarriage or major birth defects in women who received RECOMBIVAX HB during pregnancy. Developmental toxicity studies have not been conducted with the vaccine in animals.</p> <p>Data Human Data In post-licensure clinical studies of RECOMBIVAX HB, 26 pregnant women were inadvertently administered RECOMBIVAX HB following their last menstrual period. Among these pregnancies, after excluding elective terminations (n=3), there were 23 pregnancies with known outcomes all with exposure in the first trimester. Miscarriage was reported in 4 of 23 (17%) pregnancies and major birth defects were reported in 0 of 19 (0%) live births. The rates of miscarriage and major birth defects were consistent with estimated background rates. Post-approval adverse reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size. It is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to the vaccine. In prospectively reported spontaneous post-approval reports from 1986 to 2018, 105 women with known pregnancy outcomes were exposed to RECOMBIVAX HB during pregnancy following the last menstrual period. After excluding induced abortions (n=5), those with exposure in the third trimester (n=4), and those with an unknown exposure timing (n=6), there were 90 pregnancies with known outcomes with exposures in the first or second trimester. Miscarriage was reported for 7 of 90 (7.8%) pregnancies. Major birth defects were reported for 2 of 83 (2.4%) live born infants. The rates of miscarriage and major birth defects were consistent with estimated background rates.</p> |
|-----------------------|---|

オーストラリア分類

| | 分類 |
|---|--------------|
| オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) | B2 (2020年2月) |

オーストラリアの分類 : (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B2 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

X II. 参考資料

(2) 小児等に関する記載

| 出典 | 記載内容 |
|-----------------------|--|
| 米国の添付文書 (2018年12月) | 8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of RECOMBIVAX HB have been established in all pediatric age groups. Maternally transferred antibodies do not interfere with the active immune response to the vaccine. The safety and effectiveness of RECOMBIVAX HB Dialysis Formulation in children have not been established. |

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料



1 冷蔵庫から取り出し、 室温に戻してから使用します。

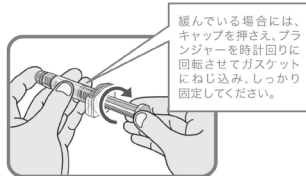
- 誤って凍結させたものは品質が変化しているおそれがあるので使用しないでください。
- ワクチン名、製造番号、最終有効年月日を確認してください。
- 最終有効年月日が過ぎたものは使用しないでください。
- 被接種者の年齢及びその接種量を確認の上、適切な製剤を使用してください。

2 予防接種の注射針を用意します。

- 注射針は添付されていません。
- 被接種者の年齢や体型を考慮し、適切な注射針を選んでください。

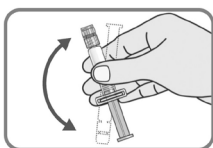
3 包装箱からシリンジを取り出し、 プランジャーとガスケットが 固定されているか確認します。

- プランジャーとガスケットの接合は、ねじ込み式のため、取り扱い時に接続が緩むおそれがあります。
- 緩んでいる場合には、キャップを押さえ、プランジャーを時計回りに回転させてガスケットにねじ込み、しっかり固定してください。
- 緩んでいる場合でも、しっかり固定することにより安全にご使用いただけます。



4 異常がないかを確認してから、 振り混ぜて均一にします。

- 異常な混濁、着色、異物の混入などが認められた場合は使用しないでください。

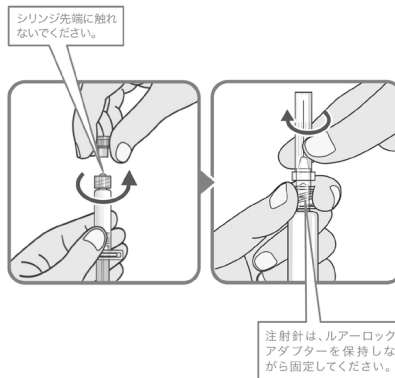


5 シリンジのキャップを外し、 用意した注射針を時計回りに ねじ込み、しっかり固定します。

- シリンジ本体を持って、先端部にあるキャップを時計と反対回りにねじって外します。その際、シリンジ先端に触れないでください。
- 次に、ルアーロックアダプターをしっかりと保持したまま、注射針を時計回りに回転させてねじ込み、しっかり固定してください。

※ルアーロックアダプターを保持せず注射針を回転させた場合、ルアーロックアダプターが注射針と共に回転し、しっかり固定できないおそれがあります。

※注射針の取り付けが強すぎたり、弱すぎると、針基が割れたり、シリンジ先端と針基に隙間が生じて液漏れを引き起こすおそれがあります。



6 注射針キャップを外し、 全量を注射します。

- シリンジ内の気泡を除去する場合には、注射液を減じないように注意してください。
- 10歳未満に接種する場合は本剤0.25mLを皮下に注射してください。
- 10歳以上に接種する場合は本剤0.5mLを皮下又は筋肉内に注射してください。

7 使い終わったら、医療廃棄物として適切に廃棄します。

- シリンジ及び注射針は、医療廃棄物扱いです。

