

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2013に準拠して作成

ウイルスワクチン類

劇薬、処方箋医薬品

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)

ビームゲン®注 0.25mL

ビームゲン®注 0.5mL

Bimmugen

| | |
|---------------------------|---|
| 剤形 | 懸濁性注射剤 |
| 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 | 1バイアル中に有効成分HBs抗原（B型肝炎ウイルス表面抗原）を以下のとおり含有する。 ビームゲン注0.25mL：5μg ビームゲン注0.5mL：10μg |
| 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-derived） |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日 | 製造販売承認年月日：2013年7月22日（販売名変更による） 製造販売一部変更承認年月日：1990年1月23日（効能・効果の追加による） 2014年3月17日（用法・用量の変更による） 薬価基準収載年月日：2014年8月25日（販売名変更による） （健保等一部限定適用） 発売年月日：1988年6月21日 |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：KMバイオロジクス株式会社 販売元：第一三共株式会社 販売提携：ジャパンワクチン株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | ジャパンワクチン株式会社 お客様相談室 TEL：0120-289-373 医療関係者向けホームページ： http://japanvaccine.co.jp |

本IFは2018年7月改訂（第4版）の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただ

し、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

| | | | |
|--------------------------------------|---|---|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 8 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 8 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 1 | 11. 力 価 | 8 |
| II. 名称に関する項目 | 2 | 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 8 |
| 1. 販売名 | 2 | 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 8 |
| (1) 和 名 | 2 | 14. その他 | 8 |
| (2) 洋 名 | 2 | V. 治療に関する項目 | 9 |
| (3) 名称の由来 | 2 | 1. 効能又は効果 | 9 |
| 2. 一般名 | 2 | 2. 用法及び用量 | 9 |
| (1) 和 名 (命名法) | 2 | 3. 臨床成績 | 10 |
| (2) 洋 名 (命名法) | 2 | (1) 臨床データパッケージ | 10 |
| (3) ステム | 2 | (2) 臨床効果 | 10 |
| 3. 構造式又は示性式 | 2 | (3) 臨床薬理試験 | 12 |
| 4. 分子式及び分子量 | 3 | (4) 探索的試験 | 12 |
| 5. 化学名 (命名法) | 3 | (5) 検証的試験 | 12 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 3 | 1) 無作為化並行用量反応試験 | 12 |
| 7. CAS 登録番号 | 3 | 2) 比較試験 | 12 |
| III. 有効成分に関する項目 | 4 | 3) 安全性試験 | 12 |
| 1. 物理化学的性質 | 4 | 4) 患者・病態別試験 | 12 |
| (1) 外観・性状 | 4 | (6) 治療の使用 | 13 |
| (2) 溶解性 | 4 | 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験) | 13 |
| (3) 吸湿性 | 4 | 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 | 13 |
| (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 | 4 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 14 |
| (5) 酸塩基解離定数 | 4 | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 14 |
| (6) 分配係数 | 4 | 2. 薬理作用 | 14 |
| (7) その他の主な示性値 | 4 | (1) 作用部位・作用機序 | 14 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 4 | (2) 薬効を裏付ける試験成績 | 14 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 4 | (3) 作用発現時間・持続時間 | 14 |
| 4. 有効成分の定量法 | 5 | VII. 薬物動態に関する項目 | 15 |
| IV. 製剤に関する項目 | 6 | 1. 血中濃度の推移・測定法 | 15 |
| 1. 剤 形 | 6 | (1) 治療上有効な血中濃度 | 15 |
| (1) 剤形の区別、外観及び性状 | 6 | (2) 最高血中濃度到達時間 | 15 |
| (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等 | 6 | (3) 臨床試験で確認された血中濃度 | 15 |
| (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 | 6 | (4) 中毒域 | 15 |
| 2. 製剤の組成 | 6 | (5) 食事・併用薬の影響 | 15 |
| (1) 有効成分(活性成分)の含量 | 6 | (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因 | 15 |
| (2) 添加物 | 6 | 2. 薬物速度論的パラメータ | 16 |
| (3) 電解質の濃度 | 6 | (1) 解析方法 | 16 |
| (4) 添付溶解液の組成及び容量 | 6 | (2) 吸収速度定数 | 16 |
| (5) その他 | 6 | (3) バイオアベイラビリティ | 16 |
| 3. 注射剤の調製法 | 7 | (4) 消失速度定数 | 16 |
| 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 7 | (5) クリアランス | 16 |
| 5. 製剤の各種条件下における安定性 | 7 | (6) 分布容積 | 16 |
| 6. 溶解後の安定性 | 7 | | |
| 7. 他剤との配合変化(物理化学的变化) | 7 | | |
| 8. 生物学的試験法 | 7 | | |

| | | | |
|---|-----------|--|-----------|
| (7) 血漿蛋白結合率 | 16 | 13. 過量接種 | 24 |
| 3. 吸 収 | 16 | 14. 接種時の注意 | 24 |
| 4. 分 布 | 16 | 15. その他の注意 | 24 |
| (1) 血液－脳関門通過性 | 16 | 16. その他 | 24 |
| (2) 血液－胎盤関門通過性 | 16 | | |
| (3) 乳汁への移行性 | 16 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 25 |
| (4) 髄液への移行性 | 16 | 1. 薬理試験 | 25 |
| (5) その他の組織への移行性 | 16 | (1) 薬効薬理試験 | 25 |
| 5. 代 謝 | 16 | (2) 副次的薬理試験 | 25 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路 | 16 | (3) 安全性薬理試験 | 25 |
| (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 | 16 | (4) その他の薬理試験 | 25 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合 | 16 | 2. 毒性試験 | 25 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び比率 | 16 | (1) 単回投与毒性試験 | 25 |
| (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ | 16 | (2) 反復投与毒性試験 | 25 |
| 6. 排 泄 | 16 | (3) 生殖発生毒性試験 | 26 |
| (1) 排泄部位及び経路 | 16 | (4) その他の特殊毒性 | 26 |
| (2) 排泄率 | 16 | | |
| (3) 排泄速度 | 16 | X. 管理的事項に関する項目 | 27 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 16 | 1. 規制区分 | 27 |
| 8. 透析等による除去率 | 16 | 2. 有効期間又は使用期限 | 27 |
| VIII. 安全性 (接種上の注意等) に関する項目 | 17 | 3. 貯法・保存条件 | 27 |
| 1. 警告内容とその理由 | 17 | 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 27 |
| 2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む) | 17 | 5. 承認条件等 | 28 |
| 3. 効能又は効果に関連する接種上の注意 とその理由 | 17 | 6. 包 装 | 28 |
| 4. 用法及び用量に関連する接種上の注意 とその理由 | 17 | 7. 容器の材質 | 28 |
| 5. 慎重接種内容とその理由 | 18 | 8. 同一成分・同効薬 | 28 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 19 | 9. 国際誕生年月日 | 28 |
| 7. 相互作用 | 19 | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 28 |
| (1) 併用禁忌とその理由 | 19 | 11. 薬価基準収載年月日 | 28 |
| (2) 併用注意とその理由 | 19 | 12. 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 |
| 8. 副反応 | 20 | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 | 29 |
| (1) 副反応の概要 | 20 | 14. 再審査期間 | 29 |
| (2) 重大な副反応と初期症状 | 20 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 29 |
| (3) その他の副反応 | 20 | 16. 各種コード | 29 |
| (4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧 | 20 | 17. 保険給付上の注意 | 29 |
| (5) 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 | 22 | XI. 文 献 | 31 |
| (6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法 | 23 | 1. 引用文献 | 31 |
| 9. 高齢者への接種 | 23 | 2. その他の参考文献 | 31 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種 | 24 | XII. 参考資料 | 32 |
| 11. 小児等への接種 | 24 | 1. 主な外国での発売状況 | 32 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 24 | 2. 海外における臨床支援情報 | 32 |
| | | XIII. 備 考 | 33 |
| | | その他の関連資料 | 33 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、財団法人 化学及血清療法研究所（現 KMバイオロジクス株式会社）において遺伝子組換え技術を応用して開発された B 型肝炎ワクチンである。

本剤の開発は、Valenzuela ら¹⁾ 及び Fujiyama ら²⁾ による HBV 遺伝子のクローニング、塩基配列の決定、さらにこれらによって HBs 抗原のコード領域が確認されたことに端を発する。このことは、遺伝子組換え技術を応用して HBs 抗原を人工的に製造できる可能性を示唆しており、わが国においても 1980 年、科学技術庁（現 文部科学省）は「組換え技術によるワクチンの生産の開発」研究班を発足させた。

その後、科学技術庁（現 文部科学省）による委託を受けて財団法人 化学及血清療法研究所（現 KMバイオロジクス株式会社）がプロジェクトに参加、大阪大学細胞工学センターとの共同研究を開始した。1983 年には新技術開発事業団からの委託を受けて、遺伝子組換え B 型肝炎ワクチンの製造・実用化研究を開始し、大量培養・精製法の確立、臨床試験における有効性、安全性が確認されたため、1988 年 3 月国内初の遺伝子組換え B 型肝炎ワクチン（酵母由来）として承認され発売に至った。1990 年、「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。

B 型肝炎ウイルス母子感染予防の用法・用量変更に関して、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要望書が提出され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」及び「薬事・食品衛生審議会」で検討、評価された結果、要望内容の用法・用量は医学薬学上公知であると認められ、公知申請^{注)}により 2014 年 3 月 17 日、本剤の B 型肝炎ウイルス母子感染予防の用法・用量が変更された。

注) 公知申請：医薬品（効能追加など）の承認申請において、当該医薬品の有効性や安全性が医学的に公知であるとして、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく承認申請を行うことができる制度。

チメロサルはワクチンの保存剤として長年にわたって添加されていたが、アレルギーが問題となり、可能な限りこれらを減量・削除することが望ましいと考えられた。このため、1993 年、チメロサルの含有量を従来の 1/10 [0.0025mg (0.25mL 中), 0.005mg (0.5mL 中)] に減量した製品の製造承認を取得した。

厚生省（現・厚生労働省）医薬発第 935 号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取り扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付）に基づく販売名変更承認を 2013 年 7 月に取得し、「ビームゲン」は「ビームゲン注 0.25mL」及び「ビームゲン注 0.5mL」とした。

2016 年 6 月 22 日付「予防接種法施行令の一部を改正する政令（政令第 241 号）」により、定期の予防接種の対象疾病(A 類疾病)に B 型肝炎が追加され、同年 10 月 1 日より B 型肝炎ワクチンが定期接種化された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 国産技術で開発された遺伝子組換え B 型肝炎ワクチンである。（「I. 1. 開発の経緯」の項参照）
- (2) 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本剤と抗 HBs 人免疫グロブリンを併用することにより、B 型肝炎ウイルス (HBV) 母子感染を防止できる [キャリア化予防率: 96.4%(106/110)]。（「V. 3. 臨床成績」の項参照）
- (3) HBs 抗原陽性でかつ HBe 抗原陽性血液による汚染を受けた場合、本剤と抗 HBs 人免疫グロブリンを併用することにより、HBV 感染を防止できる。（「V. 3. 臨床成績」の項参照）
- (4) 承認時及び市販後使用成績調査時の総接種例数 4,721 例中 469 例 (9.9%) に副反応が認められた。主な副反応は倦怠感、頭痛・頭重感、発熱、局所における疼痛、腫脹、硬結、熱感などであった（再審査終了時）。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、ギラン・バレー症候群（いずれも頻度不明）がある。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和 名

ビームゲン®注 0.25mL、ビームゲン®注 0.5mL

(2)洋 名

Bimmugen

(3)名称の由来

B型肝炎に対する免疫抗原 (immunogen) であることから、英文表記で Bimmugen、カタカナでビームゲンとしたものである。

B型肝炎+免疫 (immune) +抗原 (antigen) =ビームゲン (Bimmugen)

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)

(2)洋 名 (命名法)

Recombinant adsorbed Hepatitis B Vaccine (yeast-derived)

(3)ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式

DNA 配列から予測されるアミノ酸配列

¹
ATG . GAG . AAC . ACA . ACA . TCA . GGA . TTC . CTA . GGA . CCC . CTG . CTC . GTG . TTA . CAG
Met - Glu - Asn - Thr - Thr - Ser - Gly - Phe - Leu - Gly - Pro - Leu - Leu - Val - Leu - Gln

GCG . GGG . TTT . TTC . TTG . TTG . ACA . AGA . ATC . CTC . ACA . ATA . CCA . CAG . AGT . CTA
Ala - Gly - Phe - Phe - Leu - Leu - Thr - Arg - Ile - Leu - Thr - Ile - Pro - Gln - Ser - Leu

GAC . TCG . TGG . TGG . ACT . TCT . CTC . AAT . TTT . CTA . GGG . GGA . GCA . CCC . ACG . TGT
Asp - Ser - Trp - Trp - Thr - Ser - Leu - Asn - Phe - Leu - Gly - Gly - Ala - Pro - Thr - Cys

CCT . GGC . CAA . AAT . TCG . CAG . TCC . CCA . ACC . TCC . AAT . CAC . TCA . CCA . ACC . TCT
Pro - Gly - Gln - Asn - Ser - Gln - Ser - Pro - Thr - Ser - Asn - His - Ser - Pro - Thr - Ser

TGT . CCT . CCA . ATT . TGT . CCT . GGC . TAT . CGC . TGG . ATG . TGT . CTG . CGG . CGT . TTT
Cys - Pro - Pro - Ile - Cys - Pro - Gly - Tyr - Arg - Trp - Met - Cys - Leu - Arg - Arg - Phe

ATC . ATA . TTC . CTC . TTC . ATC . CTG . CTG . CTA . TGC . CTC . ATC . TTC . TTG . TTG . GTT
Ile - Ile - Phe - Leu - Phe - Ile - Leu - Leu - Leu - Cys - Leu - Ile - Phe - Leu - Leu - Val

CTT . CTG . GAC . TAC . CAA . GGT . ATG . TTG . CCC . GTT . TGT . CCT . CTA . CTT . CCA . GGA
Leu - Leu - Asp - Tyr - Gln - Gly - Met - Leu - Pro - Val - Cys - Pro - Leu - Leu - Pro - Gly

ACA . TCA . ACT . ACC . AGC . ACG . GGA . CCA . TGC . AAG . ACC . TGC . ACG . ATT . CCT . GCT
Thr - Ser - Thr - Thr - Ser - Thr - Gly - Pro - Cys - Lys - Thr - Cys - Thr - Ile - Pro - Ala

CAA . GGA . ACC . TCT . ATG . TTT . CCC . TCT . TGT . TGC . TGT . ACA . AAA . CCT . TCG . GAC
Gln - Gly - Thr - Ser - Met - Phe - Pro - Ser - Cys - Cys - Cys - Thr - Lys - Pro - Ser - Asp

GGA . AAC . TGC . ACT . TGT . ATT . CCC . ATC . CCA . TCA . TCC . TGG . GCT . TTC . GCA . AGA
Gly - Asn - Cys - Thr - Cys - Ile - Pro - Ile - Pro - Ser - Ser - Trp - Ala - Phe - Ala - Arg

TTC . CTA . TGG . GAG . TGG . GCC . TCA . GTC . CGT . TTC . TCC . TGG . CTC . AGT . TTA . CTA
Phe - Leu - Trp - Glu - Trp - Ala - Ser - Val - Arg - Phe - Ser - Trp - Glu - Leu - Ser - Leu - Leu

GTG . CCA . TTT . GTT . CAG . TGG . TTC . GTA . GGG . CTT . TCC . CCC . ACT . GTT . TGG . CTT
Val - Pro - Phe - Val - Gln - Trp - Phe - Val - Gly - Leu - Ser - Pro - Thr - Val - Trp - Leu

TCA . GTT . ATA . TGG . ATG . ATG . TGG . TAT . TGG . GGG . CCA . AGT . CTG . TAC . AAC . ATC
Ser - Val - Ile - Trp - Met - Met - Trp - Tyr - Trp - Gly - Pro - Ser - Leu - Tyr - Asn - Ile

TTG . AGT . CCC . TTT . TTA . CCT . CTA . TTA . CCA . ATT . TTC . TTT . TGT . CTT . TGG . GTA
Leu - Ser - Pro - Phe - Leu - Pro - Leu - Leu - Pro - Ile - Phe - Phe - Cys - Leu - Trp - Val

TAC . ATT . TAA
Tyr - Ile - End

4. 分子式及び分子量

SDS-PAGE、銀染色の結果より

分子量 約 23,000

(血液由来 HBs 抗原の糖鎖がないペプチドの分子量と一致)

5. 化学名 (命名法)

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名 : HB ワクチン

略 号 : HBsAg

開 発 番 号 : YB-12

7. CAS 登録番号

該当しない

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

直径約 22nm の均一な球状粒子（電子顕微鏡）。

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(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

pH : 5.5～8.0

1) 紫外吸収スペクトル

280nm に吸収ピークが、また 290nm に HBs 抗原特有のショルダーが観察された。

2) 等電点

等電点は 4.6 であり血液由来 HB ワクチンと同等であった。

3) 液体クロマトグラフィー

保持時間約 10 分で単一のピークとして検出された。

4) 超遠心分析

塩化セシウム沈降平衡遠心では密度 1.20g/cm³ に、ショ糖密度勾配遠心では密度 20% に単一のピークが得られた。

5) 電子顕微鏡観察

血液由来 HB ワクチンとほぼ同様の直径約 22nm の均一な球状粒子として観察された。

6) 円偏光二色性スペクトル

血液由来 HB ワクチンと近似しており立体構造においても同等であることが示唆された。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

(1) 抗原性試験

抗 HBs 抗体を用いたウェスタンブロット法により HBs ペプチドの抗原性を確認する。

(2) 亜型の試験

血清学的方法により試験を行い、HBs 抗原亜型を同定する。

4. 有効成分の定量法

抗原活性測定試験

酵素免疫学的測定法により HBs 抗原活性を測定する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形：懸濁性注射剤

性状：本剤は、振り混ぜるとき、均等に白濁する液剤である。

含有する亜型－adr

規格：HBs 抗原として $5\mu\text{g}$ または $10\mu\text{g}$ を含む

容器：バイアル-ガラス、ゴム栓-塩素化ブチルゴム

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：5.5～8.0

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

| 有効成分 | 1 バイアル中の分量 | |
|-----------------------|----------------|-----------------|
| | 0.25mL 製剤 | 0.5mL 製剤 |
| HBs 抗原（B 型肝炎ウイルス表面抗原） | $5\mu\text{g}$ | $10\mu\text{g}$ |

(2) 添加物

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」（平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号）並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」（平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号）及び生物学的製剤基準に準じ、全添加物について記載した。

| 添加物 | 1 バイアル中の分量 | |
|-------------------------|------------|----------|
| | 0.25mL 製剤 | 0.5mL 製剤 |
| 水酸化アルミニウム （アルミニウム換算） | 0.11mg | 0.22mg |
| ホルマリン（ホルムアルデヒド換算） | 0.01w/v%以下 | |
| チメロサール | 0.0025mg | 0.005mg |
| 塩化ナトリウム | 2.045mg | 4.09mg |
| リン酸水素ナトリウム水和物 | 0.645mg | 1.29mg |
| リン酸二水素ナトリウム | 0.11mg | 0.22mg |

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

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（以下「HBs 抗原」という）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。

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

必ず振り混ぜ均等にして使用する。

特に本剤は沈降しやすいので、吸引に際してはそのつどよく振り混ぜること。

5. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験（相対比較試験）

| 保存条件 | 期間 | 試験項目 | 試験結果 |
|-----------------------|-----|---|--------------------------------|
| 温度 40℃ 湿度 70±5% | 3ヵ月 | 性状（製剤の外観） pH 試験 アルミニウム含量試験 チメロサル含量試験 ホルムアルデヒド含量試験 たん白質含量試験 無菌試験 異常毒性否定試験 力価試験 浸透圧比測定試験 | いずれの試験項目においても対照品*と 変わりなかった。 |

*対照品は、チメロサルが現行の 10 倍含有の旧製品とした。

現行品と対照品は pH 及び力価試験を除くすべての試験項目において変化は認められなかった。

なお、これらの結果は対照品と同等であった。

(1) 共に若干 pH が上昇していた。

(2) 共に *in vitro* 力価試験（HBs 抗原価）において、3 ヶ月後の力価は保存開始時に比べ約 22% に減少した。

以上のとおり、現行品と対照品との同等性が認められたことから、現行品も対照品と同様に、遮光して 10℃ 以下に凍結を避けて保存する場合、少なくとも 24 ヶ月は安定であると判断された。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

8. 生物学的試験法

(1) 力価試験

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「小分製品の試験」の「力価試験」により測定する。

(2) 異常毒性否定試験

生物学的製剤基準一般試験法「異常毒性否定試験法」により測定する。

(3) 無菌試験

生物学的製剤基準一般試験法「無菌試験法」により測定する。

IV. 製剤に関する項目

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

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「小分製品の試験」の「表示確認試験」による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

抗原活性測定試験

11. 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「小分製品の試験」の「力価試験」に合致した力価を含む

12. 混入する可能性のある夾雑物

高速液体クロマトグラフィーによる測定において、酵母由来成分と推定される微小なピークが認められた。また、宿主酵母に由来する DNA を測定したところ、精製 YHBs 抗原たん白量 $10\mu\text{g}$ 当たり、酵母由来の DNA 含量は 10pg 以下であった。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

14. その他

該当しない

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. 用法及び用量

- B型肝炎の予防

通常、0.5mL ずつを 4 週間隔で 2 回、更に、20～24 週を経過した後に 1 回 0.5mL を皮下又は筋肉内に注射する。ただし、10 歳未満の者には、0.25mL 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。
- 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。
- 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。

用法・用量に関連する接種上の注意

(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。

(2) 一般的注意

- 1) B型肝炎ウイルス母子感染の予防及び 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型肝炎発症予防には、抗 HBs 人免疫グロブリンを併用すること。
- 2) B型肝炎ウイルス母子感染の予防における初回注射の時期は、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^{*1)}。
- 3) 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^{3,4)} 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。

(3) 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27 日以上、また、他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6 日以上間隔を置いて本剤を接種すること。

ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

解 説：

- (1) 平成 28 年 6 月 22 日付「予防接種法施行令の一部を改正する政令及び予防接種法施行規則及び予防接種実施規則の一部を改正する省令の公布について」(健発 0622 第 1 号)による。
 - (2) 1) 「B 型肝炎ウイルス母子感染の予防」及び「汚染事故後の B 型肝炎発症予防」においては、B 型肝炎ウイルスを抗 HBs 人免疫グロブリンで中和し、抗 HBs 人免疫グロブリンの有効性を保っている間に B 型肝炎ワクチン接種を開始して HBs 抗体を産生させ、永続的な免疫を得させるため、抗 HBs 人免疫グロブリンと B 型肝炎ワクチンによる受動、能動免疫を行う必要がある。
 - 2) 新生児期には被接種児の状態によって生後 12 時間以内に初回接種不可能な場合があることも想定され、その場合であっても、B 型肝炎母子感染予防のためには可能な限り早期の接種が推奨されるため、生後 12 時間以降の接種も可能である。また、初回接種が生後 12 時間以降となった場合でも生後早期に接種すべきである。
 - 3) 【効能・効果及び用法・用量】の項に「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。」旨を記載しているが、抗体価の測定時期が明確でなかったことから、追記した。(平成 22 年 4 月 27 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡による)
また、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』を追記した。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、その他の免疫不全者、HBs 抗原陽性者のパートナーなどが挙げられている^{3,5,6)}。
- (3) 「定期接種実施要領 第 1 総論 19 他の予防接種との関係」の記載に基づいて設定している。

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当しない(本剤は公知申請に基づき、B 型肝炎母子感染予防に係る用法用量を変更した)

(2)臨床効果

1) B 型肝炎(水平感染)の予防⁷⁾

施 設：25 施設

対 象 者：HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体いずれも陰性者

接種方法：

| 年齢 | 接種量 | 接種経路 | 接種スケジュール |
|--------|--------|----------|-----------------|
| 10 歳以上 | 0.5mL | 皮下または筋肉内 | 0,1,6 カ月の 3 回接種 |
| 10 歳未満 | 0.25mL | 皮下 | 0,1,6 カ月の 3 回接種 |

評価方法：初回接種後 1 カ月目 (T₁)、2 カ月目 (T₂)、6 カ月目 (T₆)、7 カ月目 (T₇) に HBs 抗体を測定した。HBs 抗体は S/N 比 2.1 をカットオフ値とし陰性・陽性の判定を行い、HBs 抗体価については WHO 標準抗体を参照し、国際単位として定量を行った。

結 果：

◦HBs 抗体陽転率及び平均抗体価

| | T ₁ | T ₂ | T ₆ | T ₇ |
|--------------|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 陽転率 (%) | 13.4 256/1,916 | 56.1 1,056/1,884 | 74.7 1,373/1,839 | 96.3 1,712/1,777 |
| 抗体価 (mIU/mL) | 3.7 | 9.4 | 13.7 | 516.2 |

◦性別 HBs 抗体陽転率及び平均抗体価

| | | T ₁ | T ₂ | T ₆ | T ₇ |
|----|--------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------|
| 男性 | 陽転率 (%) | 9.4 62/663 | 44.8 292/652 | 66.6 423/635 | 92.7 560/604 |
| | 抗体価 (mIU/mL) | 3.8 | 8.5 | 10.9 | 305.9 |
| 女性 | 陽転率 (%) | 15.5 194/1,253 | 62.0 764/1,232 | 78.9 950/1,204 | 98.2 1,152/1,173 |
| | 抗体価 (mIU/mL) | 3.6 | 10.0 | 15.2 | 624.4 |

◦年齢別 HBs 抗体陽転率及び平均抗体価

| | | T ₁ | T ₂ | T ₆ | T ₇ |
|---------|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| ～9 歳 | 陽転率 (%) | 14.4 27/188 | 77.3 140/181 | 93.4 171/183 | 98.3 170/173 |
| | 抗体価 (mIU/mL) | 2.8 | 9.4 | 35.3 | 845.7 |
| 10～19 歳 | 陽転率 (%) | 20.5 40/195 | 68.6 133/194 | 86.1 167/194 | 100 193/193 |
| | 抗体価 (mIU/mL) | 2.8 | 13.7 | 16.2 | 939.6 |
| 20～29 歳 | 陽転率 (%) | 14.7 123/835 | 58.5 480/820 | 78.3 621/793 | 97.8 751/768 |
| | 抗体価 (mIU/mL) | 4.3 | 9.0 | 11.7 | 534.8 |
| 30～39 歳 | 陽転率 (%) | 10.4 46/443 | 46.3 202/436 | 63.4 269/424 | 94.3 383/406 |
| | 抗体価 (mIU/mL) | 4.3 | 11.2 | 10.5 | 278.4 |
| 40 歳～ | 陽転率 (%) | 7.8 20/255 | 39.9 101/253 | 59.2 145/245 | 90.7 215/237 |
| | 抗体価 (mIU/mL) | 1.9 | 4.7 | 7.7 | 277.7 |

◦接種経路別 HBs 抗体陽転率及び平均抗体価

| | | T ₁ | T ₂ | T ₆ | T ₇ |
|----------------|--------------|-------------------|-------------------|---------------------|---------------------|
| 皮下 (19 歳以上) | 陽転率 (%) | 13.3 224/1,687 | 53.5 890/1,663 | 72.3 1,169/1,616 | 96.0 1,503/1,565 |
| | 抗体価 (mIU/mL) | 3.8 | 9.5 | 11.2 | 473.4 |
| 筋肉内 | 陽転率 (%) | 12.6 30/238 | 58.1 137/236 | 76.5 169/221 | 94.6 191/202 |
| | 抗体価 (mIU/mL) | 2.2 | 6.6 | 10.9 | 917.9 |

2) 母子感染の予防⁸⁾

施設：44 施設

対象者：HBe 抗原陽性キャリアの母親から生まれた新生児 110 例

接種方法：

| 製剤 | 接種量 | 接種部位 | 接種スケジュール（出生後月数） | | | | | | |
|----------------------------|------------------------------|------|-----------------|---|---|---|---|---|--|
| | | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| 抗 HBs 人免疫グロブリン (ヘパトセーラ) | 1mL (HBs 抗体 200IU 以上) | 筋肉内 | ↑ | | ↑ | | | | |
| B 型肝炎ワクチン (ビームゲン) | 0.25mL (HBs 抗原 5 μ g) | 皮下 | | | ↑ | ↑ | | ↑ | |

評価方法：生直後、及び生後 2、3、5、6、9、12 カ月目に採血を行い、HBs 抗原、HBs 抗体、AST (GOT)、ALT (GPT) の検査を行った。

結果：接種対象者 110 例中、キャリアへ移行した例は 4 例 (3.6%) であった。この 4 例はビームゲンの効果出現以前あるいは接種前のキャリア移行例であり、抗 HBs 人免疫グロブリンで母子感染を予防できなかった例と考えられる。ビームゲンによる抗体獲得後にキャリアへ移行した例はなかった。

3) 汚染事故後の予防⁹⁾

対象者：HB ウイルスによる汚染事故後にビームゲンを接種した 8 例

接種方法：ビームゲンのみ接種例 4 例

抗 HBs 人免疫グロブリン併用例 4 例

評価方法：事故前後の HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、AST (GOT)、ALT (GPT) を最長 14 カ月に亘り検査した。

結果：いずれの症例においても事故後に AST (GOT)、ALT (GPT)、HBc 抗体が上昇した例はなく、HBV の感染及び B 型肝炎の発症はなかった。

(3)臨床薬理試験

該当資料なし

(4)探索的試験

該当資料なし

(5)検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

2) 比較試験

3) 安全性試験

4) 患者・病態別試験

1)~4)いずれも該当資料なし

(6)治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

① 使用成績調査

有効性：

(a) 水平感染予防；

1988年3月29日から1994年3月28日までの6年間で、114施設から2,215例を収集した。有効性は3回接種後のHBs抗体反応の有無を指標として判定した。その結果、有効性を判定された2,207例についての本剤接種後のHBs抗体陽性率は90.8%（2,005例/2,207例）であった。3回接種後のHBs抗体についての陽性率は90.7%（1,926例/2,124例）であった。また、3回接種後のHBs抗体をRIA法で検査された474例のHBs抗体陽性率は96.6%（458例/474例）であった。

(b) 母子感染予防；

1990年1月23日から1994年3月28日までの約4年間で、HBs抗原陽性の母親から生まれた児を対象として、28施設から本剤が接種された160例を収集した。このうち、用法・用量に準じて接種され、接種前のHBs抗原陰性で、接種後のHBs抗原及び抗体が検査されている151例について有効性を評価した。その結果、予防効果ありが96.7%（146例/151例）であった。本剤3回接種によるキャリア化予防率は98.6%（140例/142例）、HBs抗体陽性率は97.1%（134例/138例）であった。

(c) 汚染事故後の発症予防；

1990年1月23日から1994年3月28日までの約4年間で、4施設で7例を収集した。その結果、HBs抗原陽性かつHBe抗原陽性の血液による汚染事故は3例で、汚染後3～9箇月目にHBs抗原は陰性で肝炎発症は認められなかった。また、汚染源がHBs抗原陽性でHBe抗原については不明の4例についても、汚染後6～7箇月目にHBs抗原は陰性で肝炎の発症は認められなかった。

安全性：

1988年3月29日から1994年3月28日までの6年間で、144施設から2,382例（水平感染2,215例、母子感染160例及び汚染事故7例）について収集した。その結果、副反応発現率は7.8%（185例/2,382例）であり、重篤な副反応は1例も認められなかった。主な副反応は、注射部疼痛、注射部硬結等の適用部位障害が5.0%（120例/2,382例）、倦怠感、頭痛・頭重感等の一般的全身障害が3.3%（78例/2,382例）等であった。

② 特別調査

実施していない

③ 市販後臨床試験

実施していない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

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

HBs 抗原

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

作用部位：免疫系

作用機序：感染により血中に入った B 型肝炎ウイルスは、肝細胞に取り込まれ増殖するが、あらかじめ B 型肝炎ワクチンを接種して能動免疫が獲得されていると、血中に迷入した B 型肝炎ウイルスは肝細胞に取り込まれる以前に血流中で中和され、肝炎発症が防御される。

(2)薬効を裏付ける試験成績

B 型肝炎ワクチンのチンパンジーを用いた抗体産生試験及び B 型肝炎ウイルス感染防御試験においても、対象となったすべてのチンパンジーに HBs 抗体の産生が認められ、十分な防御効果のあることが報告されている¹⁰⁾。

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3)臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1)解析方法
 - (2)吸収速度定数
 - (3)バイオアベイラビリティ
 - (4)消失速度定数
 - (5)クリアランス
 - (6)分布容積
 - (7)血漿蛋白結合率
- (1)～(7)いずれも該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

- (1)血液－脳関門通過性
 - (2)血液－胎盤関門通過性
 - (3)乳汁への移行性
 - (4)髄液への移行性
 - (5)その他の組織への移行性
- (1)～(5)いずれも該当資料なし

5. 代 謝

- (1)代謝部位及び代謝経路
 - (2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種
 - (3)初回通過効果の有無及びその割合
 - (4)代謝物の活性の有無及び比率
 - (5)活性代謝物の速度論的パラメータ
- (1)～(5)いずれも該当資料なし

6. 排 泄

- (1)排泄部位及び経路
 - (2)排泄率
 - (3)排泄速度
- (1)～(3)いずれも該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（接種上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）^{11,12,13)}

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (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
- (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：

接種不適当者は、「予防接種法施行規則 第二条（予防接種を受けることが適当でない者）」に規定されている。接種不適当者に該当すると認められるときは、その者に対して当該予防接種を行ってはならないことが「予防接種法 第七条（予防接種を行ってはならない場合）」に規定されている。

- (1) 明らかな発熱とは通常 37.5℃以上を指す。検温は、接種を行う医療機関（施設）で行い、接種前の対象者の健康状態を把握することが必要である。
一般に、有熱者は予期しない疾患の前駆症状である場合もあるので原因のいかんを問わず、接種を中止するのが原則とする。
- (2) 重篤な急性疾患に罹患している場合には、病気の進行状況が不明であり、このような状態において予防接種を行うことはできない。接種を受けることができない者は、「重篤な」急性疾患にかかっている者であるため、急性疾患であっても、軽症と判断できる場合には接種を行うことができる。
- (3) 本剤の成分でアナフィラキシーを起こした既往のある者は、本剤接種により同様の症状を呈する可能性がため、本剤の接種は行わない。
アナフィラキシー様反応とは、蕁麻疹、口腔や咽頭のアレルギー性腫脹、喘鳴、呼吸障害、血圧低下、ショックなどの一連の症状を認めるものである。
- (4) 予診の結果、接種が不適当と考えられるときは接種医の判断で、接種しない場合があることを規定している。

3. 効能又は効果に関連する接種上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する接種上の注意とその理由

「V.2. 用法及び用量」参照

5. 慎重接種内容とその理由^{11,12,14)}

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断を慎重に行い、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。

- (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
- (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
- (3) 過去にけいれんの既往のある者
- (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
- (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
- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への接種」の項参照）

解 説：

「定期接種実施要領 第 1 総論 7 予防接種の実施計画」の記載に基づき、「予防接種の判断を行うに際して注意を要する者」を設定した。

接種の可否を判断するのに際して注意を要する者で、何らかの疾患、体質を有する者が含まれる。これらのなかには、状況によっては接種が可能なものもあり、予診時の健康状態を勘案し、あらかじめ投棄しておくなどの処置をしたうえで接種しうるものなどがある。接種医との間でインフォームド・コンセントが成立したうえで接種する。

- (1) 主として慢性の疾患を対象とした規定であり、これらの患者では感染症罹患により重篤になることも多く、予防接種を必要とする。したがって、基礎疾患の病状が急性期、もしくは増悪期または活動期にある者は接種を行わないが、安定期にあれば、医師の判断で接種は可能である。接種に際しては、主治医の意見や保護者との相談により接種の可否を判断する。
- (2) 繰り返し接種を行わなければならないワクチンの場合、前回に同じ種類のワクチン接種によって、アレルギー性反応、高度の局所反応、高熱などの全身症状を呈したことがある者は、今回の接種によって同様の症状を呈する可能性があるため、以後の接種を中止するか、予防的薬剤使用等の配慮が必要である。種類が異なるワクチンによって副反応が生じた既往は通常心配ないが、共通成分（添加物）が含まれていることがあるため、よく問診することが必要である。
前回の接種で、接種後早期に発熱などの症状がみられた場合では、再接種後に再度同様の症状が現れることがあるため、このような方への接種には注意が必要である。軽度の発熱であった場合には、次回接種を行うことができるが、高熱の場合は、接種対象者の年齢、疾病の流行状況等も含め総合的に判断する必要がある¹³⁾。
- (3) 接種後にけいれんが起こった場合、それが後にてんかんとなったり、発達の遅れが明らかになったりすることがあり、何年も後の心身障害と接種との因果関係が問題となることもある。このような場合、接種前にけいれん既往のないことも多いが、少なくとも、けいれん既往のある者に対しては特に慎重である必要がある。
- (4) 無ガンマグロブリン血症、先天性胸腺形成不全などの先天性免疫不全症が判明している患者や免疫不全を来す恐れのある疾患を有する患者、免疫機能異常を来す恐れのある治療を受けている患者といった免疫抑制状態にある者では、十分な免疫応答が得られない可能性がある。なお、放射線治療を受けている者、副腎皮質ステロイド剤、抗腫瘍剤、抗リンパ球血清等を使用中の者及びこれらの治療中止後 6 ヶ月以内の者には接種を行わない。
- (5) 本剤にはウイルス抗原のほか種々の添加物が含まれており、これらのうちの何らかの成分にアレルギーがあることがわかっている者には、本剤接種により同様のアレルギーを発現する可能性があるため接種しない

よう注意する。

(6)妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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せる場合にのみ接種する。

（「VIII.10. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種」参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

- (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。
- (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。
- (3) 本剤は添加物としてチメロサル（水銀化合物）を含有している。チメロサル含有製剤の投与（接種）により、過敏症（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。
- (4) 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：

- (1) (2) 接種医療機関及び接種施設において、問診、検温、視診、聴診等の診察を接種前に行い、予防接種を受けることが適当でない者又は予防接種の判断を行うに際して注意を要する者に該当するか否かを調べることは必須事項である[「定期接種実施要領 第1総論 10 予診並びに予防接種不適合者及び予防接種要注意者」に基づく]。
- (3) チメロサルは多くのワクチンの保存剤として使用されており、安全性、保存性の点で他に及ぶものがないと考えられているが、チメロサルが主な原因ではないかと考えられるアレルギー反応が報告されている^{15,16,17)}。
また、米国で¹⁸⁾ ワクチン中のチメロサルをできるだけ早く低減または削減するとの方針が出され、また欧州でも¹⁹⁾ チメロサル含有製剤の「使用上の注意」にチメロサルによる過敏症が起こる可能性がある旨を記載するという統一方針が出された。これらを受け、国内でもチメロサルによる過敏症に関する注意を「重要な基本的注意」に追記した。
- (4) 「定期接種実施要領 第1総論 12 接種時の注意」に基づき、被接種者及び保護者に対する注意事項を設定した。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

免疫抑制剤（アザチオプリン等）等との関係

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ため本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

解 説：

免疫抑制的な作用を持つ薬剤としてプレドニゾロン及びアザチオプリンを投与している腎移植患者で、B型肝炎

VIII. 安全性（接種上の注意等）に関する項目

ワクチンに対する抗体陽転率及び抗体価が低いとの報告²⁰⁾に基づきアザチオプリンの「使用上の注意」が変更されたため、本剤にも同様の内容を記載した。

8. 副反応

(1)副反応の概要

4. 副反応
承認時及び市販後使用成績調査時の総接種例数 4,721 例中 469 例（9.9%）に副反応が認められた。主な副反応は倦怠感、頭痛・頭重感、発熱、局所における疼痛、腫脹、硬結、熱感などであった。（再審査終了時）

(2)重大な副反応と初期症状

4. 副反応
(1) 重大な副反応
1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー（血圧低下、呼吸困難、顔面蒼白等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
2) 多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、ギラン・バレー症候群（いずれも頻度不明）：症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

(3)その他の副反応

| 4. 副反応 | | |
|-------------|--------------------------------------|---------------------|
| (2) その他の副反応 | | |
| | 頻度不明 | 0.1～5%未満 |
| 過敏症 | 湿疹、そう痒、蕁麻疹、紅斑 | 発熱、発疹 |
| 局所症状（注射部位） | | 疼痛、腫脹、硬結、発赤、そう痒感、熱感 |
| 筋・骨格系 | 関節炎、肩こり、背部痛 | 関節痛、筋肉痛 |
| 肝臓 | AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTPの上昇等 | |
| 消化器 | 嘔吐、腹痛 | 嘔気、下痢、食欲不振 |
| 精神神経系 | 眠気、めまい、痙攣、しびれ感 | 頭痛 |
| その他 | 悪寒、血小板減少症 | 倦怠感、違和感 |

(4)項目別副反応発現頻度及び臨床検査値異常一覧

B型肝炎（水平感染）の予防、母子感染の予防、汚染事故後の予防の3適応に対する市販後の使用成績調査でみられた副反応の種類と発現頻度を次に示す。なお、母子感染予防に使用された場合には市販後に副反応は1例も認められず、また汚染事故後の予防に使用された場合も1例に頭痛、心悸亢進が認められたのみであった。

| | 承認時迄の調査 | 承認時以降の累計 (1988年3月29日～ 1994年3月28日) | 計 |
|-------------|---------|---|--------|
| 調査症例数 | 2,339 | 2,382 | 4,721 |
| 調査接種件数 | 6,876 | 7,163 | 14,039 |
| 副反応発現症例数 | 284 | 185 | 469 |
| 副反応発現件数 | 1,309 | 490 | 1,799 |
| 副反応発現症例率(%) | 12.14 | 7.77 | 9.93 |

| 副反応の種類 | 副反応発現件数(%) | | |
|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| | | | |
| 皮膚・皮膚付属器官障害 | 13 (0.56) | 2 (0.08) | 15 (0.32) |
| 発疹 | 10(0.15) | 1(0.01) | 11(0.08) |
| 蕁麻疹 | 5(0.07) | 0(0.00) | 5(0.04) |
| 湿疹 | 2(0.03) | 1(0.01) | 3(0.02) |
| 顔面・眼瞼浮腫 | 2(0.03) | 0(0.00) | 2(0.01) |
| 全身そう痒感 | 1(0.01) | 0(0.00) | 1(0.01) |
| 筋・骨格系障害 | 49 (2.09) | 11 (0.46) | 60 (1.27) |
| 関節痛 | 49(0.71) | 2(0.03) | 51(0.36) |
| 筋肉痛 | 1(0.01) | 12(0.17) | 13(0.09) |
| 腕が上がらない | 5(0.07) | 0(0.00) | 5(0.04) |
| 頸部痛 | 0(0.00) | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 中枢・末梢神経系障害 | 7 (0.30) | 2 (0.08) | 9 (0.19) |
| 肩こり | 3(0.04) | 0(0.00) | 3(0.02) |
| めまい・ふらつき | 7(0.10) | 0(0.00) | 7(0.05) |
| しびれ(感) | 1(0.01) | 1(0.01) | 2(0.01) |
| 手指のこわばり | 0(0.00) | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 精神障害 | 56 (2.39) | 7 (0.29) | 63 (1.33) |
| 眠気 | 0(0.00) | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 違和感 | 63(0.92) | 9(0.13) | 72(0.51) |
| 消化管障害 | 22 (0.94) | 11 (0.46) | 33 (0.70) |
| 嘔気・悪心 | 11(0.16) | 5(0.07) | 16(0.11) |
| 嘔吐 | 4(0.06) | 0(0.00) | 4(0.03) |
| 下痢 | 9(0.13) | 6(0.08) | 15(0.11) |
| 食欲不振 | 3(0.04) | 2(0.03) | 5(0.04) |
| 肝臓・胆管系障害 | 0 (0.00) | 9 (0.38) | 9 (0.19) |
| 肝機能障害・異常 | 0(0.00) | 2(0.03) | 2(0.01) |
| ALT(GPT)上昇 | 0(0.00) | 8(0.11) | 8(0.06) |
| 心・血管障害 | 0 (0.00) | 1 (0.04) | 1 (0.02) |
| 蒼白 | 0(0.00) | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 心拍数・心リズム障害 | 1 (0.04) | 1 (0.04) | 2 (0.04) |
| 動悸・心悸亢進 | 1(0.01) | 2(0.03) | 3(0.02) |
| 呼吸器系障害 | 1 (0.04) | 7 (0.29) | 8 (0.17) |
| 咽頭痛 | 2(0.03) | 1(0.01) | 3(0.02) |
| かぜ症候群 | 0(0.00) | 5(0.07) | 5(0.04) |
| 喘息発作 | 0(0.00) | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 一般的全身障害 | 314 (13.42) | 78 (3.27) | 392 (8.30) |
| 発熱 | 26(0.38) | 16(0.22) | 42(0.30) |
| 熱感 | 0(0.00) | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 倦怠(感) | 332(4.83) | 87(1.21) | 419(2.98) |
| 頭痛・頭重感 | 153(2.23) | 19(0.27) | 172(1.22) |
| 脱力(感) | 2(0.03) | 1(0.01) | 3(0.02) |
| 不快感 | 1(0.01) | 0(0.00) | 1(0.01) |
| 全身灼熱感 | 1(0.01) | 0(0.00) | 1(0.01) |
| 悪寒 | 4(0.06) | 1(0.01) | 5(0.04) |
| 季助部痛 | 2(0.03) | 0(0.00) | 2(0.01) |
| 手の脱力感 | 10(0.15) | 1(0.01) | 11(0.08) |
| 適用部位障害 | 290 (12.40) | 120 (5.04) | 410 (8.68) |
| 注射部発赤 | 35(0.51) | 31(0.43) | 66(0.47) |
| 注射部疼痛 | 152(2.21) | 144(2.01) | 296(2.11) |
| 注射部反応(熱感) | 73(1.06) | 29(0.40) | 102(0.73) |
| 注射部硬結 | 82(1.19) | 37(0.52) | 119(0.85) |
| 注射部腫脹 | 90(1.31) | 31(0.43) | 121(0.86) |
| 注射部そう痒感 | 167(2.43) | 30(0.42) | 197(1.40) |

(5)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

要因別副反応発現状況（B型肝炎（水平感染）の予防、母子感染の予防、汚染事故後の予防の3適応に対する市販後の使用成績調査）

| 要因 | | 症例数 | 接種 件数 | 副反応 発現症例数 | 副反応 発現件数 | 副反応発現 症例率(%) |
|-------------|--------|-------|----------|--------------|-------------|-----------------|
| 性別 | 男 | 855 | 2,579 | 32 | 53 | 3.74 |
| | 女 | 1,527 | 4,584 | 153 | 437 | 10.01 |
| 年齢別(歳) | 0-9 | 177 | 542 | 0 | 0 | 0.00 |
| | 10-19 | 279 | 836 | 20 | 41 | 7.17 |
| | 20-29 | 1,081 | 3,241 | 98 | 249 | 9.06 |
| | 30-39 | 522 | 1,575 | 39 | 108 | 7.47 |
| | 40-49 | 241 | 729 | 23 | 82 | 9.54 |
| | 50-59 | 69 | 201 | 5 | 10 | 7.25 |
| | 60以上 | 9 | 27 | 0 | 0 | 0.00 |
| | 未記載 | 4 | 12 | 0 | 0 | 0.00 |
| 薬剤 アレルギー | なし | 2,123 | 6,377 | 175 | 452 | 8.24 |
| | あり | 43 | 130 | 9 | 32 | 20.93 |
| | 不明・未記載 | 216 | 656 | 1 | 6 | 0.46 |
| 妊娠 | なし | 2,326 | 6,997 | 183 | 487 | 7.86 |
| | あり | 1 | 3 | 0 | 0 | 0.00 |
| | 不明・未記載 | 55 | 163 | 2 | 3 | 3.64 |
| 接種回数別 | 1回 | 2,382 | 2,382 | 143 | 239 | 6.00 |
| | 2回 | 2,389 | 2,389 | 86 | 141 | 3.60 |
| | 3回 | 2,343 | 2,343 | 54 | 101 | 2.30 |
| | 4回以上 | 77 | 79 | 5 | 9 | 6.49 |
| 接種経路 | 皮下 | 1,139 | 3,446 | 79 | 270 | 6.93 |
| | 筋肉内 | 1,228 | 3,668 | 106 | 220 | 8.63 |
| | 皮下及び筋肉 | 13 | 44 | 0 | 0 | 0.00 |
| | 未記載 | 2 | 5 | 0 | 0 | 0.00 |
| 使用理由 | 水平感染 | 2,215 | 6,657 | 184 | 487 | 8.31 |
| | 母子感染 | 160 | 491 | 0 | 0 | 0.00 |
| | 汚染事故 | 7 | 15 | 1 | 3 | 14.29 |
| 総症例 | | 2,382 | 7,163 | 185 | 490 | 7.77 |

層別間で有意差が認められたのは、性、年齢、薬剤アレルギーの有無、接種回数及び使用理由別であった。性別では、女性での副反応の発現率が高かった。年齢別では10歳未満で、使用理由別では母子感染での副反応発現率が低かった。薬剤アレルギーの有無別では、「あり」の症例で副反応の発現率が高かった。

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【接種不相当者（予防接種を受けることが適当でない者）】

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

(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

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断を慎重に行い、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。

(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

(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

2. 重要な基本的注意

(3)本剤は添加物としてチメロサル（水銀化合物）を含有している。チメロサル含有製剤の投与（接種）により、過敏症（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。

4. 副反応

(1) 重大な副反応

1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー（血圧低下、呼吸困難、顔面蒼白等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

4. 副反応

(2)その他の副反応

| | 頻度不明 | 0.1～5%未満 |
|-----|---------------|----------|
| 過敏症 | 湿疹、そう痒、蕁麻疹、紅斑 | 発熱、発疹 |

9. 高齢者への接種

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているので、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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にのみ接種すること。

11. 小児等への接種

10歳未満の者には皮下に注射すること。（「V.2. 用法及び用量」参照）

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量接種

該当資料なし

14. 接種時の注意

7. 接種時の注意

(1) 接種用器具

- 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。
- 2) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2) 接種時

- 1) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。
この操作に当たっては、雑菌が迷入しないよう注意する。
また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 2) 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。

(3) 接種部位

- 1) 接種部位は、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することは避けること。
- 2) 筋肉内注射に当たっては、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。
 - (a) 神経走行部位を避けること。
 - (b) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり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。

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

該当しない

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」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

ビーグル犬を用いた試験において、本剤投与による呼吸・循環器系及び血液成分に対する影響は認められなかった²¹⁾。

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

1) 小動物試験^{22,23)}

マウス及びラットを用い、皮下、経口、腹腔内及び筋肉内にて試験を実施した。

① LD₅₀

| 動物種 性 接種経路 | mL (μg/kg) | | | |
|------------------|------------|------------|------------|------------|
| | マウス | | ラット | |
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 皮下 | >50 (2500) | >50 (2500) | >50 (2500) | >50 (2500) |
| 経口 | >50 (2500) | >50 (2500) | >50 (2500) | >50 (2500) |
| 腹腔 | >50 (2500) | >50 (2500) | >50 (2500) | >50 (2500) |
| 筋肉 | >40 (800) | >40 (800) | >16 (320) | >16 (320) |

② 一般症状：筋肉内投与のマウスにおいて、投与直後一過性の歩行異常が認められた以外、他の全例において観察期間中一般症状に変化は見られなかった。

③ 病理学的検査：皮下、腹腔内及び筋肉内投与において、投与部位に水酸化アルミニウムの残留に起因する局所的な組織変化は認められた。経口投与においては、異常は認められなかった。

2) 大動物試験²³⁾

ビーグル犬を用い、皮下にて試験を実施した。

① LD₅₀：5mL (HBs 抗原量 100 μg) /kg 以上

② 一般症状：投与時、一過性の身振り動作がみられた他、投与部位皮膚の肥厚が見られたが、重篤例はなかった。

③ 病理学的検査：投与部位に水酸化アルミニウムゲルに起因する黄褐色結節が一部に認められた。

(2)反復投与毒性試験

該当資料なし

(3)生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4)その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

酵母由来成分の抗原性をマウス、モルモットについて受身皮膚アナフィラキシー試験（PCA 試験）により検討した。最新ロット XA-12 においてはマウス、モルモット両方において体重当り各々500 μ g、30 μ g（人体接種量のマウス約 2500 倍、モルモット約 150 倍）を 3 回接種しても、抗酵母 IgE 抗体の産生は認められなかった。

2) 局所刺激性試験²⁴⁾

ウサギ筋肉に対する障害性並びにウサギ及びヒト血液に対する溶血性を検討した。

① 筋肉障害性試験

本剤の免疫増強剤・水酸化アルミニウムゲルに起因する軽度の局所刺激性がみられた。

② 溶血性試験

本剤はウサギ及びヒト赤血球を使用した溶血性試験において溶血性を示さなかった。

3) 発熱性物質試験

生物学的製剤基準の発熱試験法に準拠してウサギを用い発熱試験を行うと、発熱反応の和が 1.3℃以下であり規格に適合した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ビームゲン注 0.25mL、ビームゲン注 0.5mL

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）

有効成分：HBs 抗原（B 型肝炎ウイルス表面抗原）

劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：検定合格日から 2 年（最終有効年月日は外箱等に表示）

3. 貯法・保存条件

遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存（「X.4. 薬剤取扱い上の注意点」の項参照）

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

【取扱い上の注意】

1. 保存時

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、使用してはならない。

2. 接種前

使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。

3. 接種時

(1) 冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用する。特に本剤は沈降しやすいので、吸引に際してはそのつどよく振り混ぜること。

(2) 一度針をさしたものは、当日中に使用する。

解 説：

廃棄物に関する規定に従い、適切に処理する。

<参考>

環境省 環境再生・資源循環局：廃棄物処理法に基づく感染性廃棄物処理マニュアル、平成 30 年 3 月
(<https://www.env.go.jp/recycle/kansen-manual1.pdf>)

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（4）」参照

ワクチン接種を受ける人へのガイド：有り

(3) 調剤時の留意点について

| 販売名 | バイアルラベル | バイアルキャップ | |
|---------------|---------|----------|--------|
| | 色調 | 色調 | 天面の印字 |
| ビームゲン注 0.25mL | 灰色 | 灰色 | 0.25mL |
| ビームゲン注 0.5mL | 紺色 | 紺色 | 0.5mL |

X. 管理的事項に関する項目

5. 承認条件等

なし

6. 包装

ビームゲン注 0.25mL : 5 μ g (0.25mL) 1バイアル

ビームゲン注 0.5mL : 10 μ g (0.5mL) 1バイアル

7. 容器の材質

バイアル：ガラス、 ゴム栓：塩素化ブチルゴム、
キャップ：アルミニウム キャップカバー：プラスチック

8. 同一成分・同効薬

同一成分：

組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）

ヘプタバックスー II（MSD 株式会社）

ヘプタバックスー II 水性懸濁注シリンジ 0.25mL（MSD 株式会社）

ヘプタバックスー II 水性懸濁注シリンジ 0.5mL（MSD 株式会社）

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 |
|---------------|-----------------|---------------|
| ビームゲン注 0.25mL | 2013 年 7 月 22 日 | 22500AMX01249 |
| ビームゲン注 0.5mL | | 22500AMX01250 |
| （旧製剤）ビームゲン | 1988 年 3 月 29 日 | 16300EZZ0834 |

11. 薬価基準収載年月日

| 販売名 | 薬価基準収載年月日 |
|---------------|-----------------|
| ビームゲン注 0.25mL | 2014 年 8 月 25 日 |
| ビームゲン注 0.5mL | |
| （旧製剤）ビームゲン | 1990 年 4 月 20 日 |

12. 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

年月日：1990 年 1 月 23 日

内 容：効能・効果に「B 型肝炎ウイルス母子感染の予防」、「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」を追加

年月日：2014 年 3 月 17 日

内 容：「 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）」における用法・用量を下記のとおり変更した

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。

13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1998年3月12日

内容：「効能・効果」、「用法・用量」とともに現行どおり承認された。

14.再審査期間

1988年3月29日～1994年3月28日（6年、終了）

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16.各種コード

| 販売名 | HOT(13桁)番号 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | レセプト電算コード |
|---------------|---------------|-----------------------|-----------|
| ビームゲン注 0.25mL | 1115031090101 | 6313402A1014 | 621150308 |
| ビームゲン注 0.5mL | 1115048090101 | 6313402A2010 | 621150408 |

17.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、保険給付の対象とならない。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る（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る。その場合の取扱いについては、次のとおりである。
 - 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る。
 - 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)

X. 管理的事項に関する項目

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る。

(平成 9 年 4 月 1 日付 児発第 251 号)

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Valenzuela, P. et al. : Nature **280** (5725) ,815,1979
- 2) Fujiyama, A. et al. : Nucleic Acids Res. **11** (13) ,4601,1983
- 3) CDC : MMWR Recomm Rep. **55** (RR-16) ,1, Dec 8, 2006
- 4) 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)
- 5) WHO. Wkly Epidemiol Rec. **84**(40),405,Oct ,2009
- 6) 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)
- 7) 矢野 右人 : 基礎と臨床 **21** (6) ,2681,1987
- 8) 矢野 右人 : 基礎と臨床 **22** (9) ,2633, 1988
- 9) 石原 義光 他 : 基礎と臨床 **22** (9) ,2641, 1988
- 10) McAleer, W. J. et al. : Nature **307** (5947) ,178,1984
- 11) 木村 三生夫 他 : 予防接種の手びき, 第14版, 50, 2014
- 12) 公益財団法人 予防接種リサーチセンター : 予防接種ガイドライン 2018年度版, 16, 2018
- 13) 一般社団法人 日本ワクチン産業協会 : 予防接種に関する Q&A 集, 1, 2017
- 14) 公益財団法人 予防接種リサーチセンター : 予防接種ガイドライン 2018年度版, 100, 2018
- 15) 大津 晃 他 : 皮膚科の臨床 **32** (3) ,459,1990
- 16) 岡田 賢司 他 : 小児感染免疫 **7** (2) ,99,1995
- 17) 多屋 馨子 : 小児科 **41** (10) ,1778,2000
- 18) MMWR **48** (26) ,563,1999
- 19) European EMEA HomePage, 1, 1999
- 20) Jacobson, I. M. et al : Transplantation **39** (4) ,393, 1985
- 21) 志垣 隆通 他 : 基礎と臨床 **21** (2) ,679,1987
- 22) 小山 保 他 : 基礎と臨床 **21** (1) ,118,1987
- 23) 中村 優 他 : 基礎と臨床 **21** (1) ,129,1987
- 24) 内山 秀盛 他 : 基礎と臨床 **21** (1) ,143,1987

2. その他の参考文献

母子感染の予防に係る用法用量の変更が医学薬学的に公知であることを示す資料

※1 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)

<http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iyakuhin/kaihatsuyousei/dl/list131022-rep-II290.pdf> (2018年9月アクセス)

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない（2018年9月時点）

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕

ジャパンワクチン株式会社

お客様相談室

〒102-0081 東京都千代田区四番町 6

TEL:0120-289-373

BMG81F0104

2018年9月改訂