

ウイルスワクチン類

承認番号	16300EZY00713000
薬価収載	1990年4月 (健保等一部限定適用)
販売開始	1988年6月
再審査結果	1998年3月
効能追加	1990年3月

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

ヘプタバックス®-II

貯法：遮光、10℃以下、凍結を避けること
 （「取扱上の注意」の項参照）

有効期間：検定合格日から2年
 最終有効年月日：外箱に表示

HEPTAVAX®-II
 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)



【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

【製法の概要及び組成・性状】

1. 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。

2. 組成・性状

販売名	ヘプタバックス®-II
剤形	バイアル
有効成分の名称	組換えHBs抗原たん白質（酵母由来）
容量	0.5mL
含量	10 μ g (組換えHBs抗原たん白質(酵母由来)として)
添加物	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）0.25mg、塩化ナトリウム4.5mg、ホウ砂35 μ g
pH	5.5～8.0
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）
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

【効能・効果及び用法・用量】

【効能・効果】	【用法・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）

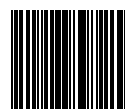
通常、0.5mLを1回、事故発生後7日以内に皮下又は筋肉内に注射する。更に0.5mLずつを初回注射の1箇月後及び3～6箇月後の2回、同様の用法で注射する。なお、10歳未満の者には、0.25mLずつを同様の投与間隔で皮下に注射する。ただし、能動的HBs抗体が獲得されていない場合には追加注射する。

※＜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^{2), 3)}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）。

【接種上の注意】

1. 接種要注意事項（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。
 (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) 過去に痙攣の既往のある者
 (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〕
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) 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、痙攣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。

(4) 本剤のバイアルのゴム栓には乾燥天然ゴム（ラテックス）が含まれている。ラテックス過敏症のある被接種者においては、アレルギー反応があらわれる可能性があるため十分注意すること。

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。

4. 副反応

臨床試験（治験）

※※ワクチン日誌を用いていない国内臨床試験

延べ接種症例数7,603例（調査症例数2,643例）中、延べ968例（12.7%）、1,670件の副反応が認められた。その主なものは注射部位疼痛308件（4.1%）、倦怠感304件（4.0%）、発熱182件（2.4%）、注射部位発赤142件（1.9%）であった。

※※ワクチン日誌を用いた国内臨床試験

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、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。

使用成績調査（再審査終了時）

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件の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）

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痒痒感等の注射部位局所反応3例（0.8%）5件であった。

(1) 重大な副反応

- 1) ショック（0.1%未満）、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、脊髄炎、視神経炎、ギラン・バレー症候群、末梢神経障害（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。

(2) その他の副反応

※※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

種類／頻度	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症	湿疹	発熱、ほてり	悪寒、発疹、痒痒、蕁麻疹
免疫系	血管炎		
筋・骨格系	関節炎		筋肉痛、関節痛、肩こり、背部痛
局所症状（注射部位）		疼痛、発赤、硬結、痒痒感、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	痙攣	頭痛、違和感	眠気、めまい

種類／頻度	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
眼	ぶどう膜炎		
その他	耳痛、血小板減少（症）	倦怠感、手の脱力感	多汗、感冒様症状

※※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

種類／頻度	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、紅斑、腫脹、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、筋痙攣、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、そう痒性皮膚疹
血管障害		ほてり

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。

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⁾

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

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。〔妊娠中の接種に関する安全性は確立していない。〕

7. 接種時の注意

(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。
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 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) 接種部位：

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。

(3) 筋肉内注射時：

筋肉内注射に当たっては、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。

- 1) 神経走行部位を避けること。

※※2) 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。

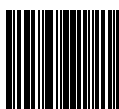
【臨床成績】

（臨床効果）

国内で実施された臨床試験の概要は次のとおりである。

※※1. B型肝炎の予防

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。^{4)~7)}

*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相臨床試験においてHBs抗体及びHBc抗体が陰性の若年健康成人に本剤を3回(1日目、1ヵ月目及び6ヵ月目、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10mIU/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。⁸⁾

2. B型肝炎ウイルス母子感染の予防

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。⁹⁾

3. HBs抗原陽性・HBe抗原陽性血液による汚染事故後のB型肝炎発症予防

HBe抗原陽性血液による汚染に対し、本剤0.5mL 1~3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)。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

チンパンジーを用いたB型肝炎ウイルス感染防御試験において本剤10 μ g 3回筋肉内接種によりHBs抗体の産生が認められ、このチンパンジーにB型肝炎ウイルスを感染させてもB型肝炎の発症はみられなかった。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。

2. 作用機序

ワクチンの主成分は、遺伝子組換えによって酵母中に産生させたB型肝炎ウイルス表面抗原(HBs抗原)たん白質である。このHBs抗原を生体に投与することにより、B型肝炎ウイルスの中和抗体であるHBs抗体を産生させる。

【取扱い上の注意】

1. 接種前

- (1)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)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。

2. 接種時

- (1)冷蔵庫から取り出し室温になってから使用する。特に本剤は沈降しやすいので、使用前によく振り混ぜてから吸引すること。
- (2)一度針を刺したものはただちに使用し、残液がある場合でも残液はすみやかに処分すること。

【包装】

1バイアル0.5mL (10 μ g) : 1バイアル

【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。

但し、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、下記の通りですから、十分ご留意ください。

(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)

【主要文献】

- 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)
- 2) CDC : A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States, MMWR, 55(RR-16) : 1, Dec 8, 2006
- 3) 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)
- 4) 飯野四郎 他 : 薬理と治療, 15(6) : 2383, 1987
- 5) 山本祐夫 : 薬理と治療, 15(6) : 2389, 1987
- 6) 飯野四郎 他 : 薬理と治療, 15(6) : 2403, 1987
- 7) 中尾 亨 他 : 小児科臨床, 40(12) : 3377, 1987
- ※※ 8) 国内第Ⅲ相臨床試験 [062試験] (社内資料)
- 9) 千葉靖男 他 : 小児科臨床, 41(9) : 2067, 1988

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方 : フリーダイヤル0120-024-961

製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

7005373000