

審査報告書

平成 20 年 1 月 16 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	静注用ヘブスブリン-IIH
[一 般 名]	ポリエチレングリコール処理抗 HBs 人免疫グロブリン
[申 請 者 名]	株式会社ベネシス
[申請年月日]	平成 18 年 3 月 31 日
[剤型・含量]	1 瓶 (5ml) 中抗 HBs 抗体 1,000 単位を含有する注射剤
[申 請 区 分]	1-(4), (6) 新効能・新用量医薬品
[特 記 事 項]	「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号 医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知) に基づく申請 生物学的製剤基準 (改正案)「ポリエチレングリコール処理抗 HBs 人免疫グロブリン」が提出されている
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 20 年 1 月 16 日

[販 売 名] 静注用ヘブスブリン-III
[一 般 名] ポリエチレングリコール処理抗 HBs 人免疫グロブリン
[申 請 者] 株式会社ベネシス
[申請年月日] 平成 18 年 3 月 31 日
[特 記 事 項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号 医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知)に基づく申請
生物学的製剤基準(改正案)「ポリエチレングリコール処理抗 HBs 人免疫グロブリン」が提出されている

[審 査 結 果]

平成 11 年 2 月 1 日付け、医薬審第 104 号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」の通知に基づいた申請であり、提出された資料を医薬品医療機器総合機構において審査した結果、「HBs 抗原陽性のレシピエントにおける肝移植後の B 型肝炎再発抑制及び HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおける B 型肝炎発症抑制における本剤の有効性及び安全性は医学薬学上の公知である」との申請者の主張は妥当と考えられ、新たな臨床試験を課することなく、本品目を以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】

1. HBs 抗原陽性血液の汚染事故後の B 型肝炎発症予防
2. HBs 抗原陽性のレシピエントにおける肝移植後の B 型肝炎再発抑制
3. HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおける B 型肝炎発症抑制
(今回、下線部追加)

【用法・用量】

本剤は効能・効果に応じて以下のとおり投与する。

なお、本剤は直接静注するか、又は日本薬局方生理食塩液など中性に近い補液に混じて点滴静注する。直接静注する場合は、きわめて徐々に行うこと。

1. HBs 抗原陽性血液の汚染事故後の B 型肝炎発症予防

通常、成人に対して、1 回 1,000～2,000 単位(5～10mL)を使用する。

小児には 1 回 32～48 単位(0.16～0.24mL)/kg 体重を使用する。

投与の時期は事故発生後 7 日以内とする。なお、48 時間以内が望ましい。

2. HBs 抗原陽性のレシピエントにおける肝移植後の B 型肝炎再発抑制

通常、成人には、無肝期に 5,000～10,000 単位(25～50mL)、術後初期に 1 日当たり 2,000～10,000 単位(10～50mL)を投与する。小児には、無肝期に 100～200 単位(0.5～1mL)/kg 体重、術後初期に 1 日当たり 40～200 単位(0.2～1mL)/kg 体重を投与する。術後初期の投与は 7 日間以内とする。その後、患者の状態に応じ血中 HBs 抗体価 200～1,000 単位/L 以上を維持するように投与する。

3. HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおける B 型肝炎発症抑制

通常、成人には、無肝期に 10,000 単位 (50mL)、術後初期に 1 日当たり 10,000 単位 (50mL) を投与する。小児には、無肝期に 200 単位 (1mL) /kg 体重、術後初期に 1 日当たり 200 単位 (1mL) /kg 体重を投与する。術後初期の投与は 7 日間以内とする。その後、患者の状態に応じ血中 HBs 抗体価 200 単位/L 以上を維持するように投与する。

(今回、下線部追加)

審査報告 (I)

平成 19 年 10 月 25 日

I. 申請品目

[販 売 名]	静注用ヘブスブリン-IH
[一 般 名]	ポリエチレングリコール処理抗 HBs 人免疫グロブリン
[申 請 者]	株式会社ベネシス
[申請年月日]	平成 18 年 3 月 31 日
[剤型・含量]	1 瓶 (5ml) 中抗 HBs 抗体 1,000 単位を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	1. HBs 抗原陽性血液の汚染事故後の B 型肝炎発症予防 <u>2. HBs 抗原陽性のレシピエントにおける肝移植後の HBV 再感染予防</u> <u>3. HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおける HBV 感染予防</u> (今回、下線部追加)
[申請時用法・用量]	本剤は効能・効果に応じて以下のとおり投与する。 なお、本剤は直接静注するか、又は日本薬局方生理食塩液など中性に近い補液に混じて点滴注射する。直接静注する場合は、きわめて徐々に行うこと。 1. HBs 抗原陽性血液の汚染事故後の B 型肝炎発症予防 通常、成人に対して、1 回 1,000～2,000 単位 (5～10mL) を使用する。 小児には 1 回 32～48 単位 (0.16～0.24mL) /kg 体重を使用する。 投与の時期は事故発生後 7 日以内とする。なお、48 時間以内が望ましい。 <u>2. HBs 抗原陽性のレシピエントにおける肝移植後の HBV 再感染予防</u> <u>無肝期には通常、成人に対しては 10,000 単位 (50mL)、小児には 200 単位 (1mL) /kg 体重を使用する。術後 1 週間は、通常、成人に対しては 1 日に 10,000 単位 (50mL)、小児には 200 単位 (1mL) /kg 体重を使用する。その後、血中 HBs 抗体価を毎月測定し、術後 1 年までは HBs 抗体価 500 単位/L 以上を維持するように、術後 1 年以降は HBs 抗体価 200 単位/L 以上を維持するように使用する。</u> <u>なお、血中の HBs 抗体価の推移に応じて適宜減量する。</u> <u>3. HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおける HBV 感染予防</u> <u>無肝期には通常、成人に対しては 10,000 単位 (50mL)、小児には 200 単位 (1mL) /kg 体重を使用する。術後 4 日間は、通常、成人に対しては 1 日に 10,000 単位 (50mL)、小児には 200 単位 (1mL) /kg 体重を使用する。その後、血中 HBs 抗体価を毎月測定し、HBs 抗体価 200 単位/L 以上を維持するように使用する。</u> <u>なお、血中の HBs 抗体価の推移に応じて適宜減量する。</u> (今回、下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

B型肝炎ウイルス（以下、HBV: hepatitis B virus）による肝疾患を有する患者に対して肝移植を行った場合、ほとんどの症例で移植後早期に HBV の感染が生じ、その後、移植肝は急激に肝硬変に進展することが知られている（N Engl J Med 329: 1842-1847, 1993）。また、HBs 抗原陰性であるが HBc 抗体陽性のドナーから HBs 抗原陰性のレシピエントへの移植の場合でも、HBc 抗体陽性者の肝臓には HBV が高率に存在しているため、肝移植を行うとレシピエントに B 型肝炎が発症する可能性が高いことが報告されている（Transplantation 68: 1058-1061, 1999; Transplantation 65: 494-499, 1998）。日本人における HBc 抗体陽性率は 10%前後とされており、ドナー不足の現状では HBc 抗体陽性者をドナーから除外できない。

以上から、HBV 関連の肝疾患を有する患者が肝移植を受ける場合又は HBc 抗体陽性ドナーから肝移植を受ける場合には、B 型肝炎の再発及び発症の予防が必要とされている。欧州においては、欧州医薬品庁（以下、EMA: European medicines agency）のガイドライン（CPMP/BPWG/4027/02, 2006）（以下、EMA ガイドライン）が提示されている。

一方、本邦では肝移植に際する B 型肝炎の再発及び発症の予防に関連する効能を取得している薬剤はないものの、本邦で唯一の静注用抗 HBs 人免疫グロブリン製剤（以下、HBIG: hepatitis B immunoglobulin）であり、2001 年 4 月に「HBs 抗原陽性血液の汚染事故後の B 型肝炎発症予防」の効能・効果を取得している静注用ヘブスブリン-IH（以下、本剤）が使用されている。しかし、本剤は肝移植に際する B 型肝炎の再発及び発症の予防の効能を有していないことから、臓器移植患者団体連絡会から厚生労働大臣に対して本剤の保険適応を認めることの要望書（2003 年 4 月 16 日～2006 年 10 月 12 日の計 7 回）及び日本肝移植研究会から厚生労働省へ本剤の効能追加の要望書（2004 年 9 月 15 日）が提出された。これを受け、① 本剤は海外では市販されていないものの、HBIG は海外のガイドラインや教科書等で肝移植後の HBV 感染予防に推奨されていること、② 国際的に信頼できる学術雑誌に研究結果が掲載されていること、③ 日本肝移植研究会の報告では、「HBs 抗原陽性レシピエントにおける肝移植」及び「HBc 抗体陽性ドナーを用いた肝移植」に該当する患者数は年間約 100 例と少数であり（移植 39: 634-642, 2004）、新たな臨床試験の実施は困難であること、から、臨床試験を新たに実施することなく、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日 研第 4 号、医薬審第 104 号）の 2 (2) に基づいて一部変更承認申請するに至った。なお、2005 年 8 月に日本肝移植研究会より「肝臓移植後の B 型肝炎ウイルス感染予防のガイドライン（案）」が提案されている。

本剤は海外で承認されていないものの、海外において HBs 抗原陽性レシピエントへの肝移植における効能を有する HBIG としては、2007 年 9 月現在、Hepatect[®] CP がドイツ等 7 カ国で、HepaGam BTM が米国及びカナダで、並びに Omri-Hep-BTM がイスラエルで承認されている。

2. 品質に関する資料及び非臨床に関する資料

本申請では、品質に関する資料及び非臨床に関する資料は提出されていない。

3. 臨床に関する資料

1) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

HBV 感染に関連した肝移植患者を対象とした本剤の薬物動態及び HBs 抗体価を測定した試験成績及び公表論文は提出されていない。他社の HBIG である Nabi-HB[®] Intravenous について薬物動態試験成績を報告した論文が、臨床薬物動態に関する資料として提出されている。

(1) 肝移植患者を対象にした Nabi-HB Intravenous の薬物動態<Liver Transpl 12: 124-133, 2006>

18 歳以上の HBs 抗原陽性のレシピエントを対象（目標症例数 30 例）に、HBs 抗原の中和に必要な HBs 抗体量の探索、肝移植前からのラミブジンによる HBV の抑制が HBIG の動態に与える影響の評価、移植 12～36 週後の低用量の HBIG の効果の評価を目的とした非盲検非対照試験が、15 施設で実施された。

用法・用量は、無肝期に 10,000 単位、再灌流後 10,000 単位、移植後 7 日目まで 10,000 単位/日、以後 12 週までは HBs 抗体価 500 単位/L 以上を維持するよう投与することとされ、移植後 4～8 週は 1 週間に 1 回 10,000 単位の投与とされたが、HBs 抗体価のトラフ値が 500 単位/L 未満の場合は 5,000 単位が追加投与することとされた。移植後 12 週～36 週は、移植後 8 週時点まで HBs 抗体価のトラフ値が 500 単位/L 以上の場合 4 週毎に 5,000 単位を、移植後 8 週時点までの HBs 抗体価のトラフ値が 500 単位/L 未満の場合 4 週毎に 10,000 単位を投与することとされ、HBs 抗体価のトラフ値が 250 単位/L 未満の場合は 5,000 単位が追加投与することとされた。なお、ラミブジンは肝移植前から併用投与することとされた。

HBIG の薬物動態の検討に際し、移植前のラミブジン投与開始時及び肝移植施行時に測定した HBV-DNA に基づいて、HBV-DNA が 5pg/mL 以上である場合、又は HBV-DNA の定性結果が陽性で HBe 抗原が存在する場合はレプリケータとして定義された。Nn 群はラミブジン投与開始時及び肝移植施行時にノンレプリケータの患者、Rn 群はラミブジン投与開始時にレプリケータであったが、肝移植施行時あるいは肝移植施行前の 2 週間以内にはノンレプリケータの患者、Rr 群はいずれの評価時点でもレプリケータの患者とした。表 1 に HBV 複製状態による HBIG の薬物動態及び表 2 に HBV 複製状態による HBs 抗体価のトラフ値の比較を示した。

<表 1 HBV 複製状態による HBIG の薬物動態パラメータの比較>

PK パラメータ	期間 (日)	幾何平均値		
		Nn (10 例)	Rn (12 例)	Rr (6 例)
クリアランス (L/時間)	1～2	0.070	0.134	3.260
	3～7	0.046	0.064	0.450
	8～30	0.014	0.014	0.024
	30<	0.007	0.007	0.013
半減期 (時間)	1～2	59.1	27.3	0.7
	3～7	83.6	57.4	5.1
	8～30	266.2	270.2	123.4
	30<	445.7	544.6	204.4
分布容積 (L)	1～2	5.99	5.29	3.31
	3～7	5.55	5.29	3.31
	8～30	5.55	5.29	4.23
	30<	4.59	5.29	3.69

＜表 2 HBV 複製状態による HBs 抗体価のトラフ値の比較＞

試験時期	患者数			HBs 抗体価の幾何平均値		
	Nn	Rn	Rr	Nn	Rn	Rr
1 日目	10	11	6	467	89	4
2 日目	10	11	5	1,540	292	9
3 日目	9	11	5	2,474	586	20
4 日目	9	11	6	3,206	1,370	51
5 日目	9	11	5	4,223	1,943	253
6 日目	9	11	5	5,148	3,895	394
7 日目	8	11	6	6,007	4,734	469
4 週目	9	11	5	1,371	1,896	615
8 週目	8	11	4	1,044	1,093	213
12 週目	7	10	4	1,208	915	711
16 週目	7	10	3	838	961	464
20 週目	7	10	4	784	743	293
24 週目	7	9	4	610	666	314
28 週目	8	10	4	658	607	309
32 週目	6	9	4	656	609	429
36 週目	5	10	4	703	664	373

注:Rr 群の患者には、8 日目から 3 週目にかけて HBIG を 60,000 単位、6 週目に 5,000 単位、8 週目から 10 週目にかけて 30,000 単位を追加投与した。Nn 群の患者には、HBIG を 8 週目と 10 週目にそれぞれ 5,000 単位を追加投与した

術前 HBV-DNA が陰性であった Rn 群と Nn 群の HBIG の半減期及びクリアランスは類似していたが、術前 HBV-DNA が陽性であった Rr 群では、Rn 群及び Nn 群と比べ HBIG の半減期が短く、クリアランスが大きかった（表 1）。また、術前 HBV-DNA が陽性であった Rr 群では、他群に比べ常に HBs 抗体価のトラフ値が低かった（表 2）。

安全性について、有害事象は 53%（16/30 例）に 58 件認められ、HBIG の投与に関係があるとされた有害事象は 5 件認められた。死亡に至った有害事象は「敗血症」3 例、「頭蓋内出血」1 例、「胃腸出血」1 例が認められたが、いずれも因果関係は否定された。また、重篤な有害事象は 23%（7/30 例）に 15 件認められ、すべて因果関係は否定された。

2) 有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

今回の申請にあたり、新たに実施された臨床試験はない。本剤の一部変更承認申請は「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日 研第 4 号、医薬審第 104 号）の 2 (2) に該当する医薬品であるという判断のもとに行われたものである。

臨床に関する資料として、HBs 抗原陽性レシピエント及び HBc 抗体陽性ドナーの肝移植における HBIG の使用に関する国内外の教科書、ガイドライン及び公表論文が提出された。公表論文については、① HBs 抗原陽性レシピエントにおける肝移植、② HBc 抗体陽性ドナーを用いた肝移植、それぞれについて以下の条件で PubMed を用い検索した。

① HBs 抗原陽性レシピエントにおける肝移植について

1978 年～2006 年 2 月までの期間で「liver transplantation」かつ「hepatitis B immunoglobulin」をキーワードに検索し、「HBs 抗原陽性レシピエントにおける肝移植」、「HBIG の用法・用量が明確であり、有効性及び安全性を検討している臨床研究報告」、「投与経路が静脈内投与」、「症例数が 10 例以上」、「欧米における報告」であり、「HBIG の投与期間が 6 ヶ月以下の報告」を除外した 25 報が提出された。そのうち、「症例数が多い(HBIG の投与群が 50 例以上)」、「レトロスペクティブでの比較試験」、「米国の HBIG の Nabi-HB Intravenous の臨床試験」及び「米国の代表的な肝移植実施施設の報告」の抽出基準により、13 報が抽出された。

② HBc 抗体陽性ドナーを用いた肝移植について

1978 年～2006 年 2 月までの期間で「liver transplantation」かつ「hepatitis B core antibody」をキーワードに検索し、「HBV に関連しない肝疾患での肝移植レシピエントに対し、HBV 既感染ではあるが、HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陽性のドナーからの肝移植」で「HBIG の有効性、安全性を検討している臨床研究報告」である 9 報を抽出し、本邦で症例数の多い A 大学、B 大学、C 大学の国内論文 3 報を追加した、計 12 報が提出された。そのうち、「HBIG の投与期間が 6 ヶ月以上」の 5 報が抽出された。

(1) 国内成書及びガイドライン

5.4-142 日本肝移植研究会：肝移植後の B 型肝炎ウイルス感染予防のガイドライン（案）、平成 17 年 8 月

(2) 海外成書及びガイドライン

5.4-5 J Hepatol 39: S181-S189, 2003

5.4-6 CPMP/BPWG/4027/02: Core SPC for Human Plasma Derived Hepatitis-B Immunoglobulin for Intravenous Use, 2006

5.4-10 Schiff's Diseases of the Liver 9th edition vol.2: 1599 & 1615-1623, Lippincott Williams & Wilkins

5.4-85 Comprehensive Clinical Hepatology: 12.14-12.17, Mosby

5.4-86 Gastroenterology 4th edition vol.2: 2472-2481, Lippincott Williams & Wilkins

(3) 公表論文等

① HBs 抗原陽性レシピエントにおける肝移植について

5.4-8 Lancet 337: 813-815, 1991

5.4-46 J Hepatol 13: 90-96, 1991

5.4-47 Transplant Proc 26: 3622-3623, 1994

5.4-51 Transplantation 61: 1358-1364, 1996

5.4-12 Hepatology 24: 1327-1333, 1996

5.4-53 Hepatology 26: 478-484, 1997

5.4-54 Transplant Proc 29: 517-518, 1997

5.4-13 Liver Transpl 6: 741-748, 2000

5.4-14 Transpl Infect Dis 4: 137-143, 2002

5.4-7 Am J Transplant 3: 999-1002, 2003

5.4-9 Transplant Proc 35: 723-724, 2003

5.4-43 Liver Transpl 11: 402-409, 2005

5.4-15 Liver Transpl 12: 124-133, 2006

② HBc 抗体陽性ドナーを用いた肝移植について

5.4-3 Transplantation 65: 494-499, 1998

5.4-4 Transplantation 68: 1058-1061, 1999

5.4-28 Gut 50: 95-99, 2002

5.4-29 Transplant Proc 36: 2311-2312, 2004

5.4-64 Liver Int 25: 1169-1174, 2005

＜機構における審査の概略＞

機構は以下の項目について検討を行った。

1) 肝移植後の HBV 感染の機序及び本剤の B 型肝炎の再発及び発症予防における作用機序と本剤の有効性について

機構は、(1) HBs 抗原陽性レシピエントにおける肝移植について、(2) HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植について、それぞれ移植後に HBV が感染する過程及び本剤の B 型肝炎の再発及び発症予防における作用機序を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

(1) HBs 抗原陽性レシピエントにおける肝移植について

① レシピエントの血中を循環する HBV による場合、② レシピエントの骨髄、リンパ節、脾臓、末梢単核球等の肝外部位に存在する HBV による場合、③ ①及び②の両者、によって HBV が移植肝へ感染し (J Hepatol 39: S181-S189, 2003)、移植後の免疫抑制療法により HBV は増殖すると考えられている (J Gastroenterol Hepatol 12: 217-223, 1997)。

本剤は HBV の表面抗原に対する抗体であり、レシピエントの血中に存在する HBV に特異的に結合するが、エンドサイトーシスにより肝細胞内に取り込まれた HBV に対しては有効ではないと考えられる。

(2) HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植について

HBV に感染経験のある HBc 抗体陽性ドナーは、そのほとんどが B 型急性肝炎発症後に HBs 抗原が陰性となり肝炎が治癒したものであると考えられるが、HBV が完全に排除されずに、宿主の免疫監視下で肝炎は発症しないものの HBV が肝臓内に潜伏していることが確認されている (Hepatology 31: 488-495, 2000; Hepatology 27: 1736-1742, 1998; Transplantation 65: 494-499, 1998)。このような HBc 抗体陽性ドナーの肝臓を移植した場合、レシピエントが非 HBV 疾患であるにもかかわらず、副腎皮質ステロイド等の免疫抑制剤の投与により、それまで肝臓内に潜伏していた HBV が徐々に顕在化して肝炎が発症すると考えられる。

本剤は、肝細胞より血中に放出された HBV を中和し、新たな肝細胞に感染するのを阻止し、感染肝細胞数の増加を防いでいると考えられる。

機構は、本剤は HBV の表面抗原に対する抗体であり、肝細胞内に取り込まれた HBV と結合することはできないものの、血中 HBs 抗体価を維持しておくことで、HBs 抗原陽性レシピエントの場合は、移植された肝臓への感染を予防する効果は期待できると考える。また、HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植の場合は、移植された肝臓から血中に放出された HBV を中和し、HBV 感染の拡大を抑制する効果は期待できると考える。

実際に、国内の主要肝移植実施施設では HBs 抗原陽性レシピエントにおける肝移植時及び HBc 抗体陽性ドナーを用いた肝移植時に本剤が使用されており、また、日本肝移植研究会によるガイドライン (案) (以下、国内ガイドライン (案)) 及び EMEA ガイドラインに HBIG の使用法の記載があり、海外の成書には HBs 抗原陽性レシピエントにおける肝移植において HBIG が移植後の再発を予防することが記載されていること、また、各種公表論文でも本剤の使用成績が報告されていることを確認した。

ただし、HBc 抗体陽性ドナーを用いた肝移植については、報告例も少なく、EMEA ガイドラ

インや米国の肝移植施設のレジメンでも設定されていない。国内における HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植について、1990 年から 1995 年に A 大学で HBc 抗体陽性ドナーから肝移植を受けた 16 例の HBs 抗原陰性レシピエントをレトロスペクティブに調査した結果、15 例が移植後 26 ヶ月までに HBs 抗原陽性となったこと（中央値 12 ヶ月）、1995 年から 1996 年に同様に肝移植を受けたが HBIG の投与を受けた 3 例のレシピエントのプロスペクティブ調査の結果では HBs 抗原が検出されなかった（フォローアップ期間 13-24 ヶ月）ことから、HBIG による B 型肝炎発症予防の有用性について言及している（Transplantation 65: 494-499, 1998）。このように、HBc 抗体陽性ドナーを用いた肝移植により HBV 感染のリスクが示されていることから、HBc 抗体陽性ドナーを用いた肝移植は本来避けるべきものと考えるが、上述の A 大学での調査でも 1990 年から 1995 年に実施された 171 件の肝移植において HBc 抗体陽性ドナーを用いたものが 16 件であったとされているように、日本人で 10%前後いるといわれている HBc 抗体陽性者をドナーから除外することは国内のドナー不足の現状を鑑みると困難な状況にあり、対策を講じる必要性はあると考える。

以上から、機構は、HBIG である本剤は HBs 抗原陽性レシピエントにおける肝移植時の B 型肝炎再発及び HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植時の B 型肝炎発症を抑制することは期待できると考えた。

2) 用法・用量について

申請者は、国内外のガイドライン及びガイドライン（案）、米国で推奨されている HBIG の用法・用量及び国内主要肝移植施設における本剤の用法・用量を調査し、表 3～5 のように提示した。国内ガイドライン（案）及び EMEA ガイドライン、公表論文、国内外の肝移植実施施設における用法・用量が必ずしも同一ではなく、また、用法・用量を比較した試験成績は得られていない。以下に、申請者が提示した用法・用量と、機構の見解を HBs 抗原陽性レシピエントにおける肝移植及び HBc 抗体陽性ドナーを用いた肝移植のそれぞれに分けて記載する。なお、小児に対する用法・用量については「6) 小児への投与について」の項に詳述する。

＜表 3 国内のガイドライン（案）、EMEA ガイドライン及び米国で推奨されている HBIG の用法・用量＞

		日本肝移植研究会のガイドライン（案）		EMEA ガイドライン	米国で推奨されている用法・用量	
					University of Virginia	University of California San Francisco
		HBs 抗原陽性レシピエントに対する肝移植後の HBV 再感染予防	HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後の HBV 感染予防	HBs 抗原陽性レシピエントに対する肝移植後の B 型肝炎再発予防		
無肝期		10,000 単位(小児:200 単位/kg)	10,000 単位（小児：200 単位/kg)	10,000 単位	10,000 単位	10,000 単位
術後初期 (術後 1 週間以内)		術後 1 週間以内： 10,000 単位(小児:200 単位/kg) /日	術後 4 日間： 10,000 単位（小児：200 単位/kg) /日	術後 1 週間： 2,000～10,000 単位/日	術後 6 日間： 10,000 単位/日	術後 1 週間： 10,000 単位/日
維持期	術後 1 年以内	HBs 抗体価 500 単位/L 以上を維持	HBs 抗体価 200 単位/L 以上を維持	HBV-DNA 陰性患者では HBs 抗体価 100～150 単位/L 以上を維持、HBV-DNA 陽性患者では HBs 抗体価 500 単位/L 以上を維持	HBs 抗体価 500 単位/L 以上を維持	10,000 単位を 1 ヶ月に 1 回
	術後 1 年以上以降	HBs 抗体価 200 単位/L 以上を維持				
備考		血中の HBs 抗体価の推移に応じて適宜減量する		小児：体表面積を基に投与量を調整 (10,000 単位/1.73m ²)		
ラミブジン		・術前 1～3 ヶ月以上前より 1 回 100mg を 1 日 1 回経口投与 ・術後も同量を継続				

＜表 4 国内主要肝移植施設における HBs 抗原陽性レシピエントへの肝移植での本剤の用法・用量＞

施設名 (症例数)		A 大学 (96 例)	B 大学 (35 例)	C 大学 (14 例)	D 大学 (53 例)	E 大学 (25 例)	F 大学 (22 例)	G 大学 (28 例)	H 大学 (26 例)	I 大学 (7 例)	J 大学 (9 例)	K 大学 (10 例)
無肝期		10,000 単位 (小児： 200 単位/kg)	5,000 単位 (小児： 100 単位/kg)	10,000 単位 (小児： 200 単位/kg)	10,000 単位	10,000 単位	10,000 単位	10,000 単位	10,000 単位	10,000 単位 (小児： 200 単位/kg)	10,000 単位 (小児：200 単位/kg)	無肝期： 5,000 単位 吻合終了時： 5,000 単位
術後初期 (術後 1 週間以内)		術後 4 日間： 10,000 単位/日 (小児： 200 単位/kg/日)	術後 7 日間： 5,000 単位/日 (小児： 100 単位/kg/日)	術後 7 日間： 10,000 単位/日 (小児： 200 単位/kg/日)	術後 7 日間： 10,000 単位/日	術後 7 日間： 10,000 単位/日	術後 2 日間： 10,000 単位/日	術後 3 ～7 日間： 10,000 単位/日	術後 2 日間： 10,000 単位/日	抗体価 500 単位/L 以上	抗体価 500 単位/L 以上	術後 2 日間： 10,000 単位/ 日
維持 期	術後 1 年以内	術後 5 日～6 ヶ月： 抗体価 500 単位/L 以上	術後 8 日 ～3 ヶ月 抗体価 500 単位/L 以上	術後 8 日～1 年： 抗体価 500 単位/L 以上	術後 8 日～1 年： 抗体価 1,000 単位/L 以上	術後 8 日 ～1 年： 抗体価 500 単位/L 以上	・ HBV-DNA (+)： 抗体価 500 単位/L 以上 ・ HBV-DNA (-)： 抗体価 200 単位/L 以上	術後 8 日 ～6 ヶ月： 抗体価 100 単位/L 以上	術後 3 日 ～3 ヶ月： 抗体価 500 単位/L 以上	術後 8 日～約 2 ヶ月 (入院期間中)： 抗体価 200 単位/L 以上	術後 8 日 ～1 年： 抗体価 500 単位/L 以上	術後 3 日 ～1 年まで： 抗体価 200 単位/L 以上
	術後 1 年以降	術後 7 ヶ月以降： 抗体価 200 単位/L 以上	術後 4 ヶ月以降 抗体価 200 単位/L 以上					術後 7 ヶ月 以降： 抗体価 10 単位/L 以上	術後 4 ヶ月 以降： 抗体価 100 単位/L 以上			
再発例*		0 例	0 例	0 例	1 例	2 例	2 例	2 例	0 例	1 例	0 例	0 例
観察期間 移植開始時期		1995～ (主に 1998～)	1997.9～	1999～	中央値 34 ヶ月 1996.1～	平均 27 ヶ月 1999.7～	1999.3～	・ 中央値 57 ヶ月 (肝硬変 18 例**) ・ 中央値 30 ヶ月 (劇症肝炎 5 例) 1996.10～	2001～	2001～	2000.6～	2001～
ラミブジン		術前から投与継続、術後は HBIG に併用			術前のみ投与、 術後は HBIG 単独投与		術前から投与継続、術後は HBIG に併用					術後 1 年以降 ラミブジン 単独投与

2006 年 8 月までの累計

* HBs 抗原が陽性化した症例

** 観察期間 6 ヶ月未満の 5 例を除外

＜表 5 国内主要肝移植施設における HBc 抗体陽性ドナーを用いた肝移植での本剤の用法・用量＞

施設名 (症例数)	A 大学 (86 例)	B 大学 (10 例)	C 大学 (12 例)	D 大学 (19 例)	E 大学 (34 例) ^{*1}	I 大学 (8 例)	J 大学 (11 例)	K 大学 (3 例)	
無肝期	10,000 単位 (小児：200 単位/kg)	5,000 単位 (小児：100 単位/kg)	10,000 単位 (小児：200 単位/kg)	10,000 単位	10,000 単位	10,000 単位 (小児： 200 単位/kg)	10,000 単位 (小児： 200 単位/kg)	無肝期： 5,000 単位 吻合終了時： 5,000 単位	
術後早期	術後 4 日間 10,000 単位/日 (小児：200 単位/kg/日)	術後 7 日間 5,000 単位/日 (小児：100 単位/kg/日)	術後 1 日～1 年 抗体価 300 単位/L 以上	術後 1 日～1 年 抗体価 200 単位/L 以上	術後 7 日間 2,000 単位/日	術後 7 日間： 抗体価 500 単位/L 以上	術後 1 日目で降： 抗体価 200 単位/L 以上	術後 2 日間： 10,000 単位/日	
維持期	術後 5 日目で降 抗体価 200 単位/L 以上	術後 8 日目で降 HBIG 投与せず [*]			術後 8 日目で降 抗体価 100 単位/L 以上	術後 8 日～約 2 ヶ月 (入院期間中)： 抗体価 200 単位/L 以上		術後約 3 ヶ月以降： 抗体価 100 単位/L 以上	術後 3 日～1 年： 抗体価 200 単位/L 以上
術後発症例 ^{*3}	12 例	1 例 ^{*2}	0 例	2 例	0 例	1 例	1 例	0 例	
観察期間 移植開始時期	平均 35 ヶ月 ^{*4} (12～71 ヶ月) ・ 1995.7～	1997.9～	1996.12～	中央値 31 ヶ月 (3～86 ヶ月)	1996.10～	2001～	1997.6～	1990 年代半ば～	
ラミブジン	投与せず	術後投与 術後 8 日以降は ラミブジン単独投与	投与せず [*]		術後投与	投与せず [*]		術後 1 年以降 ラミブジン 単独投与	

2006 年 8 月までの累計

^{*1} 34 例中 5 例は術前からレシピエントに HBs 抗体が存在したため、ラミブジンのみの投与

^{*2} ラミブジン承認前の HBIG 単独投与例

^{*3} HBs 抗原が陽性化した症例

^{*4} 発症例の naive 9 例の観察期間 非発症例の naive 29 例の観察期間は平均 41 ヶ月 (10 ヶ月～9.5 年)

(1) HBs 抗原陽性レシピエントにおける肝移植について

申請者は、HBs 抗原陽性レシピエントにおける肝移植に対する用法・用量について、以下のように説明している。

無肝期は、国内ガイドライン（案）、EMA ガイドライン及び米国の肝移植実施施設では総て 10,000 単位とされており、国内の肝移植実施施設における用量では B 大学及び K 大学を除き 10,000 単位であり、国内外の公表論文等でも総ての報告（13 報、829 例）で 10,000 単位の投与であった。

術後初期の投与量は、国内ガイドライン（案）及び米国の肝移植実施施設では 10,000 単位/日、EMA ガイドラインでは 2,000～10,000 単位/日、術後初期の投与日数については、いずれも 7 日、米国の肝移植実施施設である University of Virginia（以下、UVA）のレジメンでは 6 日、及び University of California San Francisco（以下、UCSF）では 7 日が設定されていた。また、国内外の公表論文では、10,000 単位/日が 10 報（492 例）、10,000 単位/日未満が 3 報（337 例）で、投与日数は 6～7 日が 10 報（764 例）と大半を占めていた。

維持期は、国内ガイドライン（案）、EMA ガイドライン及び米国の肝移植実施施設ではいずれも患者の HBs 抗体価により用量を調整することとされており、さらに EMA のガイドラインでは移植前のレシピエントの HBV-DNA の有無により抗体価を 500 単位/L 以上又は 100～150 単位/L 以上に維持することとされ、国内ガイドライン（案）では、術後の経過期間により維持抗体価を変更している。米国の肝移植実施施設ではこれらの区別なく、維持抗体価 500 単位/L 以上又は毎月 10,000 単位の固定用量とされている。また、国内外の公表論文では、血中抗体価を測定しながら目標抗体価を維持するように HBIG を投与する報告と、毎月固定用量で HBIG を投与する報告に分けられたが、抗体価 500 単位/L 以上に維持する報告が多く、再発率も低かった（表 6）。なお、抗体価を 100 単位/L 以上にする報告は 1990 年代半ばまでの移植症例が大半であった。

＜表 6 HBs 抗原陽性レシピエントにおける肝移植の維持期における HBIG 投与量＞

	固定用量 (10,000 単位/月)	維持する目標抗体価	
		500 単位/L 以上*	100 単位/L 以上
ラミブジン未使用	3 報* (49 例)	5 報** (294 例)	4 報 (282 例)
再発率	20.4% (10/49 例)	9.9% (29/294 例)	34.4% (97/282 例)
ラミブジン使用	2 報* (69 例)	4 報** (135 例)	
再発率	0.0% (0/69 例)	5.2% (7/135 例)	

* 2 報重複、** 3 報重複

以上から、申請者は、HBs 抗原陽性レシピエントへの肝移植に対する本剤の申請用法・用量を以下のとおりとしている。

【用法・用量】（申請時）

無肝期には通常、成人に対しては 10,000 単位（50mL）、小児には 200 単位（1mL）/kg 体重を使用する。術後 1 週間は、通常、成人に対しては 1 日に 10,000 単位（50mL）、小児には 200 単位（1mL）/kg 体重を使用する。その後、血中 HBs 抗体価を毎月測定し、術後 1 年までは HBs 抗体価 500 単位/L 以上を維持するように、術後 1 年以降は HBs 抗体価 200 単位/L 以上を維持するように使用する。

なお、血中の HBs 抗体価の推移に応じて適宜減量する。

HBs 抗原陽性レシピエントにおける肝移植について、機構は以下のように考える。

無肝期については、国内肝移植実施施設の用量、EMA ガイドライン及び公表論文から、申請用法・用量である 10,000 単位が最も一般的な用量と考えられる。しかしながら、B 大学及び K 大学では 5,000 単位とされており、一律に 10,000 単位の投与が必要とは考えられていない可能性もあるものの、5,000 単位投与については現在情報が限られていると考える。

術後初期についても、申請用法・用量である 10,000 単位/日、7 日間投与が国内ガイドライン（案）及び EMA ガイドラインと概ね一致しているものの、国内肝移植実施施設では 2～7 日と差が認められ、7 日間の必要性については明確ではない。

維持期については、申請用法・用量は国内ガイドライン（案）と同一である。維持抗体価により用量を調整することは、血中 HBV の中和という観点からは合理的と考えられるが、目標とする維持抗体価については、術後の時期や肝移植前の HBV-DNA 陽性/陰性等の因子、及び術後 1 年間は一律に抗体価を維持する用法が再発を抑制するために必要かは明確になっていない。また、術後 1 年を境に維持抗体価を変更することの妥当性についても、国内での使用実態は見受けられるものの、根拠となる情報は示されておらず判断が困難である。

さらに、機構は、HBV-DNA 測定結果による用量調節の必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。維持抗体価が 100 単位/L より低下した際に HBIG 10,000 単位を投与する用法・用量とした場合の術後の再発率は、移植前の HBV-DNA 陽性の場合 81.2%（13/16 例）、HBV-DNA 陰性の場合 25.0%（6/24 例）であり、肝移植前の HBV-DNA が陰性の場合の再発予防効果は概ね良好であった（Lancet 337: 813-815, 1991）。その後、ラミブジン併用下ではあるが、維持期に抗体価 500 単位/L 以上にするものの高い再発予防効果が報告された（Liver Transpl 6: 741-748, 2000; Hepatology 28: 585-589, 1998）。しかし、その後、肝移植前の HBV-DNA の有無により維持期の HBIG 投与量を調整している報告は認められず、現時点では HBV-DNA 測定結果による用量調節の可否について明確なエビデンスがあるとはいえないとされる。また、HBV-DNA 測定法については、高感度の HBV-DNA 測定系を有している施設を除いては、TMA 法、定性 PCR 法等で HBV-DNA を測定していることを考慮すると、試験法の感度により影響を受ける判定結果により本剤の用量を変更することは現実的ではないと考える。

機構は、現時点で、HBV-DNA 測定結果に基づいて用量調節を行ったときの有効性の情報はなく、また、用量調節の基準として用いる最適な HBV-DNA 測定法や各測定方法間の相関関係が不明であるため、HBV-DNA の有無で投与量を変更することの可否は判断できないと考える。

以上より機構は、HBs 抗原陽性レシピエントにおける肝移植に対する用法・用量について、無肝期においては 5,000～10,000 単位、術後初期においては 10,000 単位/日を 7 日間以内、維持期においては HBV-DNA の測定値によらず維持抗体価を 200～500 単位/L 以上とすることが、現在国内外で主に使用されている HBIG の用法・用量であると考え、本剤の用法・用量については、最終的に専門協議での議論を踏まえて判断したいと考える。

(2) HBc 抗体陽性ドナーを用いた肝移植について

申請者は、HBc 抗体陽性ドナーを用いた肝移植に対する用法・用量について、以下のよう
に説明している。

EMEA ガイドライン及び米国の肝移植実施施設において、HBc 抗体陽性ドナーを用いた移
植に関しては記載されていない。また、欧米の HBc 抗体陽性率は本邦を含めたアジアより低
く、報告数も少ない。

本邦で HBc 抗体陽性ドナーを用いた移植を実施している 8 施設での用法・用量は表 5 であ
った。

国内外の公表論文では、無肝期は 10,000 単位であり、術後初期は 2,000～10,000 単位/日、
投与日数は 6～7 日間であった。維持期は、期間が設定されておらず、目標抗体価を 100 単位
/L 以上に維持（4 報）、又は 200 単位/L 未満で追加投与（1 報）としていた。

以上から、申請者は、HBc 抗体陽性ドナーを用いた肝移植に対する本剤の申請用法・用量
を以下のとおりとしている。

【用法・用量】（申請時）

無肝期には通常、成人に対しては 10,000 単位（50mL）、小児には 200 単位（1mL）/kg 体重
を使用する。術後 4 日間は、通常、成人に対しては 1 日に 10,000 単位（50mL）、小児には 200
単位（1mL）/kg 体重を使用する。その後、血中 HBs 抗体価を毎月測定し、HBs 抗体価 200
単位/L 以上を維持するように使用する。

なお、血中の HBs 抗体価の推移に応じて適宜減量する。

機構は、HBc 抗体陽性ドナーを用いた肝移植における用法・用量について以下のように考
える。

国内の肝移植実施施設に対する調査結果では、無肝期については B 大学及び K 大学を除く
6 施設では 10,000 単位と共通ではあるものの、術後初期以降については本剤の投与量及び投
与期間がそれぞれ異なっており、今回申請された用法・用量が最適であるのかを判断するこ
とは困難であると考ええる。申請用法・用量は、本邦で症例数が最も多い A 大学のレジメンと
同様であり、概ね、その他の施設における用法・用量より上回る設定となっていることから、
用量として不足するものではないと考えられ、忍容性に問題がなければ容認できると考える。

HBc 抗体陽性ドナーを用いた肝移植についての用法・用量については、最終的に専門協議
での議論を踏まえて判断したいと考える。

3) 本剤と抗ウイルス剤との併用について

機構は、本剤と抗ウイルス剤を併用する必要性について、HBs 抗原陽性レシピエントにおけ
る肝移植時及び HBc 抗体陽性ドナーを用いた肝移植時のそれぞれの場合について、申請者の
説明を求め、抗ウイルス剤との併用について検討した。

申請者は、以下のよう回答した。

(1) HBs 抗原陽性レシピエントへの肝移植の場合

申請者は、HBs 抗原陽性レシピエントへの肝移植について、以下のよう回答した。

公表論文のうち、HBIG 単独群とラミブジン併用群を比較した報告は 5 報あり、そのうち 4

報における HBIG 単独群の再発率は 21～25%であったが、ラミブジン併用群の再発率は 0%であった。

また、国内の主要肝移植実施施設 11 施設での意見聴取結果として、抗ウイルス剤の使用例数及び再発者数を表 7 に、移植前後の抗ウイルス剤の使用と再発率を表 8 に示した。当該調査によると、2000 年 11 月のラミブジン承認後、術前はほぼ全例にラミブジンが投与されており、また、ラミブジン耐性が出現している場合にのみアデホビルが併用されていたが、エンテカビルを使用している施設はなかった。再発率は、いずれの場合も良好な結果であった。なお、国内ガイドライン（案）においても、術前からラミブジン等を使用し、術後もラミブジン等の抗ウイルス剤を併用し、ラミブジン耐性株出現時にはアデホビルを併用するように提唱している。

また、国内外の公表論文を調査したが、HBIG と抗ウイルス剤併用時の相互作用及び薬物動態へ与える影響については、不明であった。

＜表 7 HBs 抗原陽性レシピエントでの抗ウイルス剤の使用例数及び再発レシピエント数＞

施設（例数）	ラミブジン*	ラミブジン+ アデホビル	再発レシピエント数
A 大学（96）	承認後は術前から使用	術前から 4 例使用	0
B 大学（35）	承認後は術前から使用	術前から 3 例使用	0
C 大学（14）	承認後は術前から使用	術前から 1 例使用	0
D 大学（53）	・承認後は術前に使用 ・6 例のみ術後も投与 （うち 4 例はラミブジン単独投与）	術前から 2 例使用	1 （アデホビル使用せず）
E 大学（25）	承認後は術前から使用	術前から 5 例使用	2 （アデホビル使用せず）
F 大学（22）	承認後は術前から使用	0	2
G 大学（28）	承認後は術前から使用	術前から 2 例使用	2 （アデホビル使用せず）
H 大学（26）	承認後は術前から使用	術前から 2 例使用	0
I 大学（7）	承認後は術前から使用	0	1
J 大学（9）	承認後は術前から使用	術前から 2 例使用	0
K 大学（10）	承認後は術前から使用	術前から 1 例使用	0

* ラミブジン承認（2000 年 11 月）

＜表 8 HBs 抗原陽性レシピエントでの移植前後の抗ウイルス剤の使用と再発率＞

術前 術後	ラミブジン 本剤+ラミブジン	ラミブジン+アデホビル 本剤+ラミブジン+アデホビル	ラミブジン 本剤単独
術後再発率	2.8% (7/250)	0% (0/22)	2.1% (1/47)

機構は、HBs 抗原陽性レシピエントにおける肝移植について、以下のように考える。

国内ガイドライン（案）では術前及び術後のラミブジンの併用を推奨しているものの、国内主要肝移植施設における意見聴取結果からは、本剤に抗ウイルス剤を併用することの有用性を示唆する成績は得られていない。しかし、公表論文では HBIG 単独群での再発率が 21～25% に対しラミブジン併用群では 0%であった報告があること、また、現在はほとんどの国内主要肝移植施設において、抗ウイルス剤が肝移植後も本剤に併用されている。以上より機構は、本剤に抗ウイルス剤を併用することについて、積極的に推奨する根拠はないと考えるものの、併用を制限する必要はないと考える。

(2) HBc 抗体陽性ドナーを用いた肝移植の場合

申請者は、HBc 抗体陽性ドナーを用いた肝移植について、以下のように回答した。

HBV に感染していたが HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陽性のドナーからの肝移植において、HBIG の有効性、安全性を検討している公表論文のうち、HBIG 単独群に比較しラミブジン併

用群の方が術後の発症予防効果が高いという明確なエビデンスは認められなかった。

また、国内の主要肝移植実施施設 11 施設での意見聴取結果として、8 施設で実施経験があった。抗ウイルス剤の使用例数及び発症者数を表 9 に、移植前後の抗ウイルス剤の使用と発症率を表 10 に示した。

＜表 9 HBc 抗体陽性ドナーを用いた肝移植での抗ウイルス剤の使用例数及び発症レシピエント数＞

施設 (例数)	ラミブジン	発症レシピエント数
A 大学 (86)	使用せず	12
B 大学 (10)	術後から使用	1 ^{*2}
C 大学 (12)	使用せず	0
D 大学 (19)	使用せず	2
E 大学 (34) ^{*1}	術後から使用	0
I 大学 (8)	使用せず	1
J 大学 (11)	使用せず	1
K 大学 (3)	術後から使用	0

*1: 術前からレシピエントに HBs 抗体が陽性であった 5 例は本剤を使用せず、術後ラミブジンのみを投与

*2: ラミブジン承認前の本剤単独投与例

＜表 10 HBc 抗体陽性ドナーを用いた肝移植での移植後の抗ウイルス剤の使用と術後発症率＞

術 後	本剤+ラミブジン	本剤単独
術後発症率	0 % (0/41)	12.4 % (17/137)

なお、国内ガイドライン（案）では、A 大学の用法・用量に準拠し、ラミブジンは併用しない方針としているが、HBc 抗体陽性ドナーの肝臓中の HBV は極めて微量であるため敢えてラミブジンを投与する必要もないこと、当該肝移植ではレシピエントが小児であることが比較的多く、ラミブジンを使用する場合その使用期間が長期にわたると安全性及び耐性株の問題が生じるおそれがあることがその理由と考えられる。

機構は、HBc 抗体陽性ドナーを用いた肝移植について以下のように考える。

国内主要肝移植施設の意見聴取では、本剤に抗ウイルス剤が併用されていない施設が 8 施設中 5 施設で、抗ウイルス剤を併用している施設は 3 施設と、抗ウイルス剤の併用については統一されていない。国内主要肝移植施設の意見聴取から、本剤にラミブジン等の抗ウイルス剤を併用することで、B 型肝炎の発症を予防することが期待できる可能性はあるものの、各施設により本剤の用法・用量等に差異もあり、一概に比較することは困難と考える。したがって、HBs 抗原陽性レシピエントと同様、本剤に抗ウイルス剤を併用することの可否について論じることが困難であり、敢えて併用を制限するだけの情報はないと考える。

4) 国内主要肝移植施設における移植後の B 型肝炎再発及び発症例について

機構は、国内主要肝移植実施施設において移植後の B 型肝炎再発及び発症症例が認められていることから、再発及び発症例が認められた理由について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

(1) HBs 抗原陽性レシピエントへの肝移植における B 型肝炎再発例について

HBs 抗原陽性レシピエントへの肝移植で移植後再発例の報告のあった施設は、11 施設中 5 施設で、再発例は 8 例であった（D 大学 1 例、E 大学 2 例、F 大学 2 例、G 大学 2 例及び I 大学 1 例）。再発の原因は、術後 1 年以降のコンプライアンス不良 1 例、HBs 抗原陽性ドナー（キャリアー）からの移植 1 例、ワクチン接種に伴う本剤減量 1 例、原因不明 3 例、術後抗体価

が 10 単位/L 以上と低く設定 2 例であった。

(2) HBc 抗体陽性ドナーを用いた肝移植における B 型肝炎発症例について

A 大学の発症例 12 例の術後発症の原因は、コンプライアンス不良 6 例、HBV の抗原決定基に変異が生じ HBIG の効果を示さなくなる escape mutant 発現例 2 例、ステロイドの継続投与による免疫抑制 1 例及び原因不明 3 例であった。

A 大学以外では J 大学 1 例、I 大学 1 例、B 大学 1 例及び D 大学 2 例に発症が認められ、発症の原因は、コンプライアンス不良 4 例、HBV-DNA 陽性ドナーからの移植 1 例であった。

機構は、移植後再発及び発症例 25 例のうち 11 例がコンプライアンス不良であること、2 例が術後維持抗体価を 10 単位/L にまで減少していること、1 例がワクチン接種に伴い本剤を減量したことが再発の原因であると示唆されていることを勘案すると、必要最低限の維持抗体価は不明であるものの、術後ある程度以上の抗体価を維持することが HBV の感染防止には有用であると推定される。したがって、コンプライアンス不良にならないための対策を講じる必要があると考え、申請者にコンプライアンスを遵守するための方策について提示するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。HBs 抗体価維持の重要性を患者に認識させる必要がある。そのため、レシピエント又はその家族へ、定期的な HBs 抗体価検査の必要性及び来院予定スケジュール表付きの小冊子を配布する予定である。一方、医療機関に対しては、肝移植実施施設でフォローする場合、患者の定期来院の管理体制を構築すること、患者の地元の医療機関でフォローする場合は、肝移植実施施設と地元の医療機関とが協力し、患者の定期来院の管理体制を構築することが必要であるため、医師に HBs 抗体価の定期的なモニタリングの重要性を訴求するため、医薬情報担当者等が維持治療実施施設を半年間は毎月定期的に訪問し、また、長期観察を記録するケースカードを用いて半年ごとに 5 年間、患者の受診頻度、HBs 抗体価等を確認する。また、申請者のホームページでも、コンプライアンス向上の大切さを啓発する予定である。

機構は、申請者の回答を了承した。

5) 安全性について

(1) 本剤の安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明している。

① 因果関係の否定できない有害事象について

本剤はヘブスブリン-I (2003 年 10 月承認整理) の後発品として承認されたため、静注用ヘブスブリン-I との生物学的同等性試験以外の臨床試験は実施されていないが、主成分はヘブスブリン-I と同一であるため、同様の副作用が発現すると考えられる。ヘブスブリン-I との生物学的同等性試験では、本剤群及びヘブスブリン-I 群とも因果関係の否定できない有害事象 (副作用) は認められなかった。また、ヘブスブリン-I の臨床試験とヘブスブリン-I 承認時 (1988 年 9 月) から 1994 年 9 月までの使用成績調査をまとめると、0.78% (10/1,285 例) 13 件に副作用が認められ、主に発熱 0.23% (3/1,278 例) 3 件、倦怠感 0.23% (3/1,278 例) 3 件、発疹 0.16% (2/1,278 例) 2 件が認められたが、重篤な副作用は認められなかった。

一方、自発報告で認められた重篤な副作用として、ショック 2 件、顆粒球減少症 1 件が報告されている。

② 感染症について

自発報告において、ヘブスブリン-I からヘブスブリン-IH へ継続投与され、肝移植後 4 年目に C 型肝炎ウイルス-RNA 陽性となった症例が認められたが、本剤の当該ロットの原料プール血漿及び最終製剤の再検査結果が C 型肝炎ウイルス陰性であったことから、本剤との因果関係はないと申請者は判断している。

③ HBs 抗体の大量投与について

HBs 抗原陽性レシピエントに HBs 抗体を投与することで抗原・抗体複合物が形成し、腎障害や補体活性化に伴うアナフィラキシー反応が発現する可能性が推定される。欧米における肝移植のうち、HBV に関与する肝移植は約 5～10%とされ、国内症例も含めると、少なくとも年間 500 例に HBIG が使用されていると考えられるが、国内外の論文及び学会抄録等、約 500 報を調査した結果、抗原・抗体複合物に関する副作用を含め、今までに HBIG に起因する重篤な副作用を報告している記述は認められなかった。一方、使用された HBIG が本剤又はヘブスブリン-I であると推測される国内報告で 350 例以上の使用症例が認められているが、ふらつき、発熱の軽微な副作用が 1 例 2 件報告されているのみである。

また投与量については、既承認の用法・用量と比較すると、本剤の投与量は 1 回最大用量 10,000 単位、人免疫グロブリン量としては 2.5g (50mg/kg) であり、静注用人免疫グロブリン製剤であるヴェノグロブリン-IH の特発性血小板減少性紫斑病における 1 日あたりの用量 400mg/kg と比較し、投与量は約 1/10 になる。これまで、本剤投与に伴って抗体が産生されたという報告は認められなかったものの、人免疫グロブリン製剤を用いた治療において、IgA 欠損症における過敏反応が知られている。本剤においては確認されていないが、稀に発生する可能性もあると考えるため、本剤の添付文書に記載して注意喚起している。

以上より、本剤の安全性には特段問題がないと考える。

機構は、本剤及びヘブスブリン-I の既承認効能である「HBs 抗原陽性血液の汚染事故後の B 型肝炎発症予防」よりも、今回の申請用法・用量が 4～6 倍多く、しかも長期間継続して投与することとなるため、本剤及びヘブスブリン-I の承認申請時及びヘブスブリン-I の製造販売後調査成績から、本剤の HBV 関連の肝移植時に発現しうる有害事象を推測することは困難であると考え、国内主要肝移植実施施設の使用状況から、現在 HBV 関連の肝移植時には本剤が使用されており、また、症例報告等から勘案すると本剤に起因する特筆すべき有害事象が起こる可能性は低いと考える。しかし、HBV 関連の肝移植時に使用した本剤の有害事象については、これまで体系的に集積されておらず、また、本剤に副作用として集積されていなかった可能性も考えられる。したがって、本剤の有害事象については、本効能取得後において十分情報を集積することが必要であると考え。

(2) 生物学的製剤基準の表示事項について

抗 HBs 人免疫グロブリン製剤の生物学的製剤基準における表示事項として「HBs 抗原陽性

者に注射してはならない」旨が記載されている。

申請者は、当該規定について以下のように説明している。

抗 HBs 人免疫グロブリン製剤である H-BIG（昭和 55 年 10 月 25 日承認）の申請時に、効力の裏付けとして引用された抗 B 型肝炎人免疫グロブリンに関する中間的結論（抗 HBs 人免疫グロブリン研究班（班長：市田文弘）12, 1979）において「HBs 抗原が陽性である場合、抗 HB グロブリン注射は副作用を惹起する可能性があるので、絶対に注射してはならない。」と記載されている。また、H-BIG の申請資料には「HBs 抗原陽性者に対する抗 HBs 人免疫グロブリンの投与については、副作用は認められなかったとの報告もあるが（厚生省抗 B 型肝炎人免疫グロブリン開発研究班（班長：市田文弘）昭和 52 年度研究報告. 37-40, 1977）、例数は少なく、一般的に HBs 抗原陽性者への抗 HBs 人免疫グロブリンの投与により、免疫複合体を形成して組織障害が起こる可能性があることから、投与されてはならない」と記載されている。以上のように、副作用が起こる可能性を考慮し、HBs 抗原陽性者に対して本剤が禁忌とされたものと推察している。

しかしながら、世界中で肝移植に HBIG が使用されているが、HBIG に起因する重篤な副作用の報告は調査した限り認められないため、本剤を HBs 抗原陽性のレシピエントへ投与することについて、安全性上問題はないと考えている。また、海外の主要な HBIG 製剤である Nabi-HB[®]、BayHep B[®]については、B 型肝炎発症予防の効能で HBs 抗原陽性者に投与することは禁忌とされておらず、Hepatect[®] CP においても使用上の注意に抗原・抗体複合物に関する記載はない。

機構は、国内外の HBV 関連の肝移植時に本剤又は他の HBIG が使用されている現状を勘案すると、本剤の HBs 抗原陽性者に対する安全性において現在特に問題とされる点は見いだせないことから、本申請効能に対して当該規定を適用しないことは可能と考えるが、最終的に専門協議での議論を踏まえて判断したいと考える。

6) 小児への投与について

機構は、EMA のガイドラインでは、小児の用量は「10,000IU/1.73m²に基づき、体表面積により調整する」と記載されているが、小児の申請用量（成人用量を体重換算）の適切性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内主要肝移植実施施設 11 施設における小児に対する用法・用量を調査したところ、HBs 抗原陽性レシピエントへの肝移植及び HBc 抗体陽性ドナーを用いた肝移植では 11 施設中 5 施設で本剤の小児用量が設定されていた（表 4）。

また、小児に対する HBIG の用法・用量について調査するため「hepatitis B」、「liver transplantation」、「children」、「hbig」のキーワードで PubMed を用いて検索した結果を表 11 に示した。

一方、EMA のガイドラインでは、小児の用量は「10,000IU/1.73m²に基づき、体表面積により調整する」と記載されているが、その設定根拠は記載されていない。

＜表 11 小児のレシピエントに対する体重換算による HBIG の用法・用量＞

出典 (地区)	対象患者数	HBIG の用法・用量	術後発症率
Hepatology 37: 1329-1334, 2003 (アジア)	9 (平均 1.4 歳)	① 無肝期: 100 単位/kg (静注) ② 術直後 3 日間: 100 単位/kg/日 (静注) ③ 以降: 抗体価 20 単位/L 以上 (静注)	・ 11% (1/9 例) (ワクチン無効例) (中央値 23.3 ヶ月) ・ 全例術後にワクチン投与 (ワクチン有効例 78% (7/9)) ・ 全例ラミブジン使用せず
Transplant Proc 36: 2311-2312, 2004 (アジア)	8	① 無肝期: 100 単位/kg (静注) ② 術直後 6 日間: 100 単位/kg/日 (静注) ③ 以降: 抗体価 200 単位/L 以上 (静注)	・ 0% (中央値 39.7 ヶ月) ・ 全例ラミブジン使用せず
Transplantation 65: 494-499, 1998 (日本)	3	① 無肝期: 100 単位/kg (静注) ② 術直後及び術後 6 日間: 100 単位/kg/日 (静注) ③ 以降: 抗体価 100 単位/L 以上 (静注)	・ 0% (13~24 ヶ月) ・ 全例ラミブジン使用せず

以上、小児の用法・用量を体重あたりで設定する根拠を示す報告は認められないものの、HBs 抗原陽性レシピエントへの肝移植及び HBc 抗体陽性ドナーを用いた肝移植において、本剤が使用された際に成人例に「ふらつき・発熱」の軽度な副作用の報告を 1 例受けているのみで、小児例に副作用の報告は認められていない。したがって、小児に対して体重あたりの投与量を用いることについて安全性上の問題は認められないと考えるが、成人用量に対し体重 (50kg) あたりで換算する小児の用量の適切性については、対象患者全例に対して製造販売後調査を実施し明らかにしていく予定である。

機構は、成人用量を体重 50kg として体重換算した申請用法・用量が、小児に対して適切な用法・用量であるか判断することは困難である。しかし、国内主要肝移植実施施設においては、小児用量として、成人用量を体重換算することにより調整されているという使用実態があり、また、維持期は HBs 抗体価の推移を参考に適宜調整して投与するため、小児用量を成人の体重換算とすることで差し支えないと考える。しかし、現在得られているデータは限られていることから、機構は、申請者の回答にあるとおり全例に対して製造販売後調査を行い、小児に対する有効性及び安全性に関する情報を収集することが必要と考える。

小児用量については、専門協議の議論を踏まえ最終的に判断することとしたい。

7) 効能・効果について

申請者は、本剤の効能・効果を以下のように設定している。

【効能・効果】

- (1) HBs 抗原陽性のレシピエントにおける肝移植後の HBV 再感染予防
- (2) HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおける HBV 感染予防

機構は、以下のように考える。

(1) HBs 抗原陽性のレシピエントにおける肝移植について

B 型肝炎が原因で肝移植が必要となったレシピエントでは、肝臓を摘出しても肝臓以外の組織等に HBV 感染が持続している (J Hepatol 39: S181-S189, 2003)。本剤投与の目的は、HBV に感染していない移植肝への HBV の感染を妨げることで、B 型肝炎の再発を抑制することにあると考えられる。

したがって、効能・効果を「HBs 抗原陽性のレシピエントにおける肝移植後の B 型肝炎再

発抑制」とすることが適当であると考ええる。

(2) HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植について

HBV に感染経験のある HBc 抗体陽性者は、そのほとんどが B 型急性肝炎発症後に HBs 抗原が陰性となり肝炎が治癒したものであると考えられるが、HBV は完全に排除されずに HBV が肝臓内に潜伏している。本来は、HBc 抗体陽性者をドナーとすることは避けるべきと考えるものの、国内では慢性的なドナー不足にあり、移植の機会が限られていることから、HBc 抗体陽性者をドナーから除外できないのが現状である。

B 型肝炎以外の疾患が原因で肝移植が必要となったレシピエントに対し、上記のような HBc 抗体陽性者をドナーとする肝移植の場合、移植肝に HBV が存在していることから、移植後の免疫抑制剤やステロイドの使用により、B 型肝炎を発症する危険がある。本剤投与の目的は、肝移植後、免疫抑制療法を受けているレシピエントにおける HBV 感染肝細胞数の増加を妨げることで、B 型肝炎の発症を抑制することにあると考えられる。

したがって、効能・効果を「HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおける B 型肝炎発症抑制」とすることが適当であると考ええる。

以上の機構の判断については、最終的に専門協議の議論を踏まえて、判断することとしたい。

8) 製造販売後調査等について

機構は、製造販売後の調査について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。肝移植症例登録報告（移植 40: 518-526, 2005; 移植 37: 245-251, 2002）を参考とし、2002 年～2004 年の 3 年間における肝移植実績から、HBs 抗原陽性レシピエントへの肝移植及び HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植の年間実施症例数を推定し（表 12）、表 13 の製造販売後調査を計画している。

<表 12 年間の対象患者数の推定>

	18 歳未満	18 歳以上	計
HBs 抗原陽性レシピエント	0～1	76	76
HBc 抗体陽性ドナー	13	26	39

<表 13 製造販売後調査項目>

	使用成績調査	長期使用に関する調査
調査期間	7 年	8 年 6 ヶ月
調査方式	全例調査	全例調査
調査施設	肝移植実施医療機関全て（推定約 50 施設）	肝移植後の維持期に、本剤にて維持治療を実施する施設（移植実施施設又は転院予定施設）
観察期間	入院から退院するまで	3 年 可能な限り 5 年追跡する
登録期間	承認日から 5 年 6 ヶ月	使用成績調査開始から 5 年 6 ヶ月まで
目標症例数	調査対象症例の全例	使用成績調査の対象となった症例のうち、維持治療を受ける全症例
調査項目	患者背景、肝機能、HBs 抗体価、HBs 抗原、本剤（投与量、投与速度等）、併用薬、肝移植ドナー背景等	患者背景、肝機能、HBs 抗体価、HBs 抗原、本剤（投与量、投与速度等）、併用薬、コンプライアンス等
重点調査項目	安全性（腎機能、特に HBs 抗原陽性レシピエントの場合）	安全性、有効性
評価	安全性、有効性	毎年及び投与中止時に有効性、安全性を評価する

機構は、対象症例数が極めて少なく、本剤を使用する施設も限定されと考えられるため、全例で安全性及び有効性を調査する製造販売後調査を実施する必要があると考える。製造販売後調査の項目については、最終的に専門協議の議論を踏まえて判断することとしたい。

Ⅲ. 資料適合性調査結果及び機構の判断

本申請には適合性調査の対象となる資料は提出されていないことから、適合性調査は実施されていない。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、機構は、本剤の HBs 抗原陽性レシピエントにおける肝移植における B 型肝炎再発抑制効果及び HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植における B 型肝炎発症抑制効果について、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日 研第 4 号、医薬審第 104 号）の 2 (2) に基づき医学薬学上公知であると判断することは可能と考え、承認して差し支えないと判断するが、専門協議において以下の点について協議を行い、最終的に判断したい。

- ・ 本剤の有効性及び安全性について
- ・ 本剤の用法・用量について
- ・ 効能・効果について
- ・ 小児への投与について
- ・ 製造販売後調査について

審査報告 (2)

平成 20 年 1 月 16 日

1. 申請品目

[販 売 名]	静注用ヘブスブリン-IH
[一 般 名]	ポリエチレングリコール処理抗 HBs 人免疫グロブリン
[申 請 者 名]	株式会社ベネシス
[申請年月日]	平成 18 年 3 月 31 日

2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、「平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 有効性について

機構は、提出された資料より、本剤の作用機序から HBV 感染の拡大を抑制する効果は期待できること、国内主要肝移植実施施設での使用経験があること、日本肝移植研究会による国内ガイドライン（案）、EMA によるガイドラインに HBIG に関する記載があること、国内外の公表論文に臨床試験成績が報告されていること、HBc 抗体陽性ドナーを用いた肝移植については情報が少ないものの、移植肝からの感染のリスクが報告されている（Transplantation 65: 494-499, 1998）ことから、HBIG である本剤は HBs 抗原陽性レシピエントにおける肝移植後の B 型肝炎の再発及び HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後の B 型肝炎の発症抑制に対する有効性は期待できると判断している。以上の機構の判断は、専門協議において支持された。

2) 用法・用量について

① HBs 抗原陽性レシピエントにおける肝移植について

機構は、国内主要肝移植実施施設における用法・用量、EMA ガイドライン及び海外成書（Schiff's Diseases of the Liver 9th edition vol.2: 1599 & 1615-1623）から、無肝期においては 5,000～10,000 単位、術後初期においては 10,000 単位/日を 7 日間以内、維持期においては HBV-DNA の測定値によらず血中 HBs 抗体価を 200～500 単位/L 以上とすることが、現在国内外で主に使用されている HBIG の用法・用量であると判断したが、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 一旦、HBs 抗原陽性になると陰性化は非常に困難であるため、HBIG を十分量投与し陽転させないことが非常に重要である。
- ・ 各患者により、血中 HBs 抗体価の推移が非常にばらついているため、血中 HBs 抗体価の測定頻度も用法・用量の設定における重要な要因である。そのため、特に術後初期から数ヶ月にかけての血中 HBs 抗体価測定頻度と維持血中 HBs 抗体価との関係について各肝移植実施施設の実態を綿密に調査した上で、適切な用法・用量を設定する必要があると考える。

以上の専門委員の意見を踏まえて、機構は、各肝移植実施施設における本剤の用法・用量と

血中 HBs 抗体価の測定頻度との関連について調査し、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内主要施設における各時期の血中 HBs 抗体価の測定頻度と本剤の用法・用量について、肝移植後の期間をそれぞれ、無肝期、術後初期（術後 1 週間以内）、維持期とし、維持期をⅠ（術後 1 週～退院）、Ⅱ（外来開始～6 ヶ月）、Ⅲ（術後 7 ヶ月～1 年）及びⅣ（術後 1 年以降）の 4 期に分け、計 6 つの区分毎に示した（表 14）。血中 HBs 抗体価の測定頻度は、無肝期にはほとんど測定されておらず、術後初期には週 1 回～毎日測定、維持期Ⅰには 2～3 日毎としている施設と 1～3 週間毎としている施設等ばらつきが認められた。維持期Ⅱには概ね 2 週間～1 ヶ月毎、維持期Ⅲは概ね 2 週間～2 ヶ月毎、維持期Ⅳは概ね 1～2 ヶ月毎であった。術後初期から維持期Ⅰでは、HBs 抗原の中和反応以外にも、腹水貯留や出血等により血中 HBs 抗体価が低下する患者が認められる一方、自ら HBs 抗体を産生し、血中 HBs 抗体価を維持できる患者も認められるため、患者毎に血中 HBs 抗体価を確認しながら本剤の投与量や投与頻度を調整する必要があると考えられた。

したがって、血中 HBs 抗体価の測定頻度については、患者の背景や術後早期の状態により HBIG の薬物動態が異なるため、個々の患者に応じて判断する必要がある、一律に設定することは困難であるとする。以上から、用法・用量において、「血中 HBs 抗体価を毎月測定し、」との文言を削除し、用法・用量に関連する使用上の注意に、患者の状況に応じて適宜血中 HBs 抗体価を測定するよう追記することとしたいと考える。特に、術後早期や患者の肝機能に変化が生じた時は頻回に血中 HBs 抗体価測定を行うことも記載したいと考える。

機構は、国内主要肝移植実施施設における血中 HBs 抗体価の測定頻度が、術後初期及び維持期Ⅰでは患者の状態により様々であること、各施設における測定頻度に多少の差異は認められるものの、維持期Ⅱ以降は各施設における測定頻度は概ね同様であることを確認した。

機構は、上記調査を踏まえると、無肝期においては 5,000～10,000 単位、術後初期においては 2,000～10,000 単位/日を 7 日間以内、維持期においては HBV-DNA の測定値によらず血中 HBs 抗体価を 200～1,000 単位/L 以上とすることが、現在国内外で主に使用されている HBIG の用法・用量であると考えた。以上から、国内主要肝移植実施施設における用法・用量、EMA ガイドライン及び海外成書の記載を踏まえて、用法・用量を下記のように設定することで差し支えないと判断した。

【用法・用量】

通常、成人には、無肝期に 5,000～10,000 単位（25～50mL）、術後初期に 1 日当たり 2,000～10,000 単位（10～50mL）を投与する。術後初期の投与は 7 日間以内とする。その後、患者の状態に応じ血中 HBs 抗体価 200～1,000 単位/L 以上を維持するように投与する。

また、表 14 のように国内主要肝移植施設における血中 HBs 抗体価の測定頻度については術後初期には毎日測定されているものの、その後は肝移植からの時期に応じて 1～2 ヶ月に 1 回程度まで徐々に投与頻度は減少されていたが、申請者の説明にあるように、血中 HBs 抗体価の測定頻度は、個々の患者の状態に応じて異なるため、一律に設定することは困難であると考え、下記のように添付文書には血中 HBs 抗体価に変動を与える因子について注意喚起することが適当であると考えた。

<表 14 HBs 抗原陽性レシピエントへの肝移植における各時期の血中 HBs 抗体価の測定頻度と本剤の用法・用量>

時期		A 大学	B 大学	C 大学	D 大学	E 大学	F 大学	G 大学	H 大学	I 大学	J 大学	K 大学	
無肝期	血中 HBs 抗体価	測定せず	測定せず	測定せず	ほとんど 測定せず	測定せず	測定せず	測定せず	測定せず	測定せず	測定せず	測定せず	
	用法・ 用量	10,000 単位	5,000～10,000 単位	10,000 単位	10,000～ 20,000 単位	10,000 単位	10,000 単位	10,000 単位	10,000 単位	10,000 単位	10,000 単位	5,000 単位	
術後初期 術後 1 週間 以内	血中 HBs 抗体価	2～4 回測定	毎日測定	1～2 回測定	4～5 回測定	1～2 回測定	1～2 回測定	2～4 回	毎日測定	2～3 回	毎日測定	1～2 回測定	
	維持 抗体価	500 単位/L 以上	500 単位/L 以上	500 単位/L 以上	1,000 単位/L 以上	500 単位/L 以上	500 単位/L 以上	100 単位/L 以上	500 単位/L 以上	500 単位/L 以上	500 単位/L 以上	500 単位/L 以上	
	用法・ 用量	1 回 2,000～ 10,000 単位を 数日投与	1 回 5,000～ 10,000 単位を 7 日間連日投与	1 回 10,000 単位を 7 日間連日投与	1 回 5,000～ 10,000 単位を 数日投与	1 回 10,000 単位 を 5～7 日間 連日投与	1 回 10,000 単位 を 2～3 日間 連日投与	1 回 10,000 単位 を 3～7 日間 連日投与	1 回 10,000 単位 を 2 日間 連日投与	1 回 5,000 単位 を数日投与	1 回 3,000 単位を 数日投与	吻合終了時に 5,000 単位、 術後 1、2 日目に 1 回 10,000 単位	
維持期	Ⅰ 術後 8 日～退院	血中 HBs 抗体価	2 日～1 週間毎 に測定	1～3 週間毎に 測定	1 週間毎に測定	2～3 日毎に 測定	1 週間毎に測定	1 週間毎に測定	1～3 週間毎に 測定	1 週間毎に 測定	1 週間毎に 測定	2～3 日毎に測定	1～3 週間毎に測定
		維持 抗体価	500 単位/L 以上	500 単位/L 以上	500 単位/L 以上	1,000 単位/L 以上	500 単位/L 以上	500 単位/L 以上	100 単位/L 以上	500 単位/L 以上	200 単位/L 以上	500 単位/L 以上	200 単位/L 以上
		用法・ 用量	数日毎に 1 回 2,000～5,000 単位	1～3 週間毎に 1 回 5,000 単位	数日毎に 1 回 1,000～2,000 単位	数日毎に 1 回 1,000～ 5,000 単位	数日毎に 1 回 5,000～10,000 単位	数日毎に 1 回 5,000～10,000 単位	1～3 週間毎に 1 回 2,000 単位	1 週間毎に 1 回 1,000～ 5,000 単位	1 週間毎に 1 回 2,000～ 5,000 単位	数日毎に 1 回 2,000～4,000 単位	1～3 週間毎に 1 回 1,000～ 4,000 単位
	Ⅱ 外来開始 ～術後 6 ヶ月	血中 HBs 抗体価	1 週間～1 ヶ月 毎に測定	1 ヶ月毎に測定	2 週間～1 ヶ月毎 に測定	2 週間毎に 測定	2 週間～1 ヶ月 毎に測定	2 週間～2 ヶ月 毎に測定	1 ヶ月毎に測定	2 週間～1 ヶ月 毎に測定	1 ヶ月毎に 測定	1～3 週間毎に 測定	1 ヶ月毎に測定
		維持 抗体価	500 単位/L 以上	200 単位/L 以上	500 単位/L 以上	1,000 単位/L 以上	500 単位/L 以上	500 単位/L 以上	100 単位/L 以上	100 単位/L 以上	100 単位/L 以上	500 単位/L 以上	200 単位/L 以上
		用法・ 用量	2 週間～1 ヶ月 毎に 1 回 1,000 ～3,000 単位	1 ヶ月毎に 1 回 2,000～5,000 単位	2 週間～ 1 ヶ月毎に 1 回 3,000 単位	2 週間～1 ヶ月 毎に 1 回 1,000 ～5,000 単位	1～2 ヶ月毎に 1 回 5,000～ 10,000 単位	1～3 ヶ月毎に 1 回 5,000～ 10,000 単位	3～4 ヶ月毎に 1 回 2,000～ 3,000 単位	1 ヶ月毎に 1 回 1,000～2,000 単位	1 ヶ月毎に 1 回 1,000～ 2,000 単位	2 週間～1 ヶ月毎 に 1 回 2,000～ 4,000 単位	1 ヶ月毎に 1 回 2,000～ 4,000 単位
	Ⅲ 術後 7 ヶ月～ 1 年	血中 HBs 抗体価	1～2 ヶ月毎に 測定	1 ヶ月毎に測定	1 ヶ月毎に測定	2 週間～1 ヶ月 毎に測定	1 ヶ月毎に測定	1～2 ヶ月毎に測 定	2～3 ヶ月毎に 測定	2 週間～1 ヶ月 毎に測定	1 ヶ月毎に 測定	2 週間～1 ヶ月毎 に測定	1 ヶ月毎に測定
		維持 抗体価	200 単位/L 以上	200 単位/L 以上	500 単位/L 以上	1,000 単位/L 以上	500 単位/L 以上	200 単位/L 以上	10 単位/L 以上	100 単位/L 以上	100 単位/L 以上	500 単位/L 以上	200 単位/L 以上
		用法・ 用量	1 ヶ月毎に 1 回 1,000～3,000 単位	1 ヶ月毎に 1 回 2,000～5,000 単位	1 ヶ月毎に 1 回 3,000 単位	2 週間～1 ヶ月 毎に 1 回 1,000 ～5,000 単位	1～2 ヶ月毎に 1 回 5,000～ 10,000 単位	1～3 ヶ月毎に 1 回 5,000 単位	4～6 ヶ月毎に 1 回 2,000 単位	1 ヶ月毎に 1 回 1,000～ 2,000 単位	1 ヶ月毎に 1 回 1,000～ 2,000 単位	2 週間～1 ヶ月毎 に 1 回 2,000～ 4,000 単位	1 ヶ月毎に 1 回 2,000～ 4,000 単位
	Ⅳ 術後 1 年以降	血中 HBs 抗体価	1～2 ヶ月毎に 測定	1 ヶ月毎に測定	1 ヶ月毎に測定	1 ヶ月毎に 測定	1 ヶ月毎に測定	1～2 ヶ月毎に測 定	2～3 ヶ月毎に 測定	1 ヶ月毎に 測定	1 ヶ月毎に 測定	2～6 週間毎に 測定	・HBIG 使用せず ・ラミブジン 単独投与
		維持 抗体価	200 単位/L 以上	200 単位/L 以上	300 単位/L 以上	200 単位/L 以上	200 単位/L 以上	200 単位/L 以上	10 単位/L 以上	100 単位/L 以上	100 単位/L 以上	200 単位/L 以上	
		用法・ 用量	1～2 ヶ月毎に 1 回 1,000～ 3,000 単位	1 ヶ月毎に 1 回 2,000～5,000 単位	1 ヶ月毎に 1 回 2,000 単位	1 ヶ月毎に 1 回 1,000～ 2,000 単位	1～3 ヶ月毎に 1 回 5,000 単位	1～4 ヶ月毎に 1 回 3,000～ 5,000 単位	4～6 ヶ月毎に 1 回 2,000 単位	1 ヶ月毎に 1 回 1,000～ 2,000 単位	1 ヶ月毎に 1 回 1,000～ 2,000 単位	2～6 週間毎に 1 回 2,000 単位	

<用法・用量に関連する使用上の注意>

肝移植患者に使用する場合、血中 HBs 抗体価の低下による B 型肝炎再発又は発症を防ぐため患者の状況に応じて適宜血中 HBs 抗体価を測定し、本剤の投与量及び血中 HBs 抗体価の測定間隔を調節すること。特に、血中 HBs 抗体価に影響を与える因子（術前の HBV-DNA 量、術中の出血量、術後の腹水貯留・ドレナージ等）が患者毎に異なっている術後早期並びに患者の肝機能に変化が生じた際には頻回に血中 HBs 抗体価を測定することが望ましい。

この機構の判断は、専門委員より支持された。

以上より機構は、申請者に用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を上記のように変更するよう求め、変更する旨の回答が得られたことから、回答を了承した。

なお、本剤の投与量、血中 HBs 抗体価測定頻度及び維持血中 HBs 抗体価については、製造販売後調査において情報を集積し、B 型肝炎再発との関係を今後も確認し、必要に応じて情報提供する必要があると考える。また、レシピエントの肝移植前の HBV-DNA 検出の有無により維持期の HBIG 投与量を調整することについては、現時点ではコンセンサスの得られた明確なエビデンスがあるとは言えず、レシピエントの肝移植前の HBV-DNA 検出の有無別に用法・用量を設定する必要はないとする機構の判断は、専門協議において支持された。

② HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植について

機構は、国内の主な肝移植実施施設に対する調査結果では、無肝期については多くの施設で 10,000 単位と共通ではあるものの、術後初期以降については本剤の投与量及び投与期間がそれぞれ異なっており、今回申請された用法・用量が最適であるのかを判断することは困難であるとする。

また、機構は、HBs 抗原陽性レシピエントからの肝移植時と同様に、各肝移植実施施設における本剤の用法・用量と血中 HBs 抗体価の測定頻度との関連について調査し、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内主要施設における各時期の血中 HBs 抗体価の測定頻度と本剤の用法・用量について、HBs 抗原レシピエントからの肝移植時と同様に、肝移植後の期間を計 6 つの区分に分類し、表 15 に示した。血中 HBs 抗体価の測定頻度は、無肝期には測定しておらず、術後初期には週 1 回～毎日測定とばらつきが認められ、維持期Ⅰには 1 週間毎としている施設が多かった。維持期Ⅱには概ね 1 週間～1 ヶ月毎、維持期Ⅲには概ね 2 週間～2 ヶ月毎、維持期Ⅳは概ね 1 ～2 ヶ月毎であった。

HBs 抗原陽性レシピエントからの肝移植時と同様に、術後初期から維持期Ⅰでは血中 HBs 抗体価の推移が患者毎で大きく異なる可能性が高く、患者毎に血中 HBs 抗体価を確認しながら本剤の投与量と投与頻度を調整する必要があると考えられたため、血中 HBs 抗体価の測定頻度を一律に設定することは困難であるとする。以上から、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意については、HBs 抗原陽性レシピエントからの肝移植時と同様に変更したいと考える。

<表 15 HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植における各時期の血中 HBs 抗体価の測定頻度と本剤の用法・用量>

時期		A 大学 (成人)	B 大学	C 大学	E 大学	I 大学	J 大学	K 大学
無肝期	血中 HBs 抗体価	測定せず	測定せず	測定せず	測定せず	測定せず	測定せず	測定せず
	用法・用量	10,000 単位	5,000～10,000 単位	10,000 単位	10,000 単位	10,000 単位	10,000 単位	5,000 単位
術後初期 術後 1 週間以内	血中 HBs 抗体価	2～4 回測定	毎日測定	2～3 回測定	1～2 回測定	2～3 回測定	毎日測定	1～2 回測定
	維持抗体価	200 単位/L 以上	500 単位/L 以上	300 単位/L 以上	100 単位/L 以上	500 単位/L 以上	200 単位/L 以上	500 単位/L 以上
	用法・用量	1 回 1,000～10,000 単位を 数日投与	1 回 5,000～10,000 単位を 7 日間連日投与	1 回 1,000～2,000 単位を数日投与	1 回 2,000 単位を 5～7 日間連日投与	1 回 5,000 単位を 数日投与	1 回 2,000 単位を 数日投与	吻合終了時に 5,000 単位、 術後 1、2 日目に 1 回 10,000 単位
維持期	Ⅰ 術後 8 日～ 退院	血中 HBs 抗体価	・HBIG 使用せず ・ラミブジン単独投与	1 週間毎に測定	1 週間毎に測定	1 週間毎に測定	2～3 日毎に測定	1～3 週毎に測定
		維持抗体価		300 単位/L 以上	100 単位/L 以上	200 単位/L 以上	200 単位/L 以上	200 単位/L 以上
		用法・用量		数日毎に 1 回 1,000～2,000 単位	1 週間～1 ヶ月毎に 1 回 2,000 単位	1 週間毎に 1 回 2,000～5,000 単位	1 週間毎に 1 回 2,000 単位	1～3 週間毎に 1 回 1,000～4,000 単位
	Ⅱ 外来開始～ 術後 6 ヶ月	血中 HBs 抗体価		2 週間～1 ヶ月毎に測定	1～3 ヶ月毎に測定	1 ヶ月毎に測定	1～3 週間毎に測定	1 ヶ月毎に測定
		維持抗体価		300 単位/L 以上	100 単位/L 以上	100 単位/L 以上	200 単位/L 以上	200 単位/L 以上
		用法・用量		2 週間～2 ヶ月毎に 1 回 2,000～5,000 単位	2～3 ヶ月毎に 1 回 2,000 単位	1 ヶ月毎に 1 回 1,000～2,000 単位	2 週間～1 ヶ月毎に 1 回 2,000 単位	1 ヶ月毎に 1 回 2,000～4,000 単位
	Ⅲ 術後 7 ヶ月～ 1 年	血中 HBs 抗体価		1 ヶ月毎に測定	1～3 ヶ月毎に測定	1 ヶ月毎に測定	2 週間～1 ヶ月毎に測定	1 ヶ月毎に測定
		維持抗体価		300 単位/L 以上	100 単位/L 以上	100 単位/L 以上	200 単位/L 以上	200 単位/L 以上
		用法・用量		1 ヶ月毎に 1 回 2,000 単位	2～3 ヶ月毎に 1 回 2,000 単位	1 ヶ月毎に 1 回 1,000～2,000 単位	2 週間～1 ヶ月毎に 1 回 2,000 単位	1 ヶ月毎に 1 回 2,000～4,000 単位
	Ⅳ 術後 1 年以降	血中 HBs 抗体価		1 ヶ月毎に測定	1 ヶ月毎に測定	1 ヶ月毎に測定	2～6 週間毎に測定	・HBIG 使用せず ・ラミブジン単独投与
		維持抗体価		100 単位/L 以上	100 単位/L 以上	100 単位/L 以上	200 単位/L 以上	
		用法・用量		1 ヶ月毎に 1 回 3,000～4,000 単位	2～3 ヶ月毎に 1 回 2,000 単位	1 ヶ月毎に 1 回 1,000～2,000 単位	2～6 週間毎に 1 回 2,000 単位	

機構は、国内主要肝移植実施施設における血中 HBs 抗体価の測定頻度が、術後初期では患者の状態により様々であること、各施設における測定頻度に多少の差異は認められるものの、維持期 I 以降は各施設における測定頻度は概ね同様であることを確認した。機構は、上記調査を踏まえると、無肝期においては 10,000 単位、術後初期においては 10,000 単位/日を 7 日間以内、維持期においては血中 HBs 抗体価を 200 単位/L 以上とするよう投与することが、現在国内外で主に使用されている HBIG の用法・用量であると考ええる。

HBc 抗体陽性ドナーを用いた肝移植については、報告例も少なく、EMEA ガイドラインや米国の肝移植施設のレジメンでも設定されていないが、国内のドナー不足の現状を鑑みると日本人で 10%前後いるといわれている HBc 抗体陽性者をドナーから除外することは困難な状況にあるため、国内主要肝移植実施施設における用法・用量を踏まえて、用法・用量を下記のように設定することでやむを得ないと判断した。

【用法・用量】

通常、成人には、無肝期に 10,000 単位（50mL）、術後初期に 1 日当たり 10,000 単位（50mL）を投与する。術後初期の投与は 7 日間以内とする。その後、患者の状態に応じ血中 HBs 抗体価 200 単位/L 以上を維持するように投与する。

また、血中 HBs 抗体価の測定頻度については、HBs 抗原陽性レシピエントにおける肝移植時と同様に血中 HBs 抗体価の測定頻度は個々の患者の状態に応じて異なるため、一律に血中 HBs 抗体価の測定頻度を設定することは困難であると考え、申請者の提案のように添付文書には血中 HBs 抗体価に変動を与える因子について注意喚起することが適当であると考えた。

この機構の判断は、専門委員より支持された。

以上より機構は、申請者に用法・用量を上記のように変更するよう求め、変更する旨の回答が得られたことから、回答を了承した。

なお、本剤の投与量、血中 HBs 抗体価測定頻度及び維持血中 HBs 抗体価については、製造販売後調査において情報を集積し、B 型肝炎発症との関係を今後も確認し、必要に応じて情報提供する必要があると考える。

3) 抗ウイルス剤との併用について

機構は、本剤と抗ウイルス剤との併用については、申請者の提示した資料からは、抗ウイルス剤の併用を制限又は推奨する根拠はいずれもないと考えたが、専門委員から、以下の意見が出された。

- HBs 抗原陽性レシピエントにおける肝移植については、海外の公表論文において抗ウイルス剤の併用で再発率が低下する傾向が認められていること（Am J Transplant 3: 999-1002, 2003; Transplant Proc 35: 723-724, 2003; Transpl Infect Dis 4: 137-143, 2002; Liver Transpl 6: 741-748, 2000）、国内の主要肝移植施設において本剤と抗ウイルス剤を併用し良好な成績が得られている施設の成績を考慮すると、HBIG との併用が推奨され则认为。一方、HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植時については、抗ウイルス剤との併用の可否について一定の見解は得られていないため、推奨も制限もできないと考える。
- 機構の判断に異論はないが、HBIG 投与又は抗ウイルス剤投与の選択に関し、HBV-DNA に

についても検討していくことにより、適切な再発/発症予防法が選択できるようになるものと考ええる。

- ・ HBs 抗原陽性レシピエントにおける肝移植については、抗ウイルス剤を併用しなくても B 型肝炎がほとんど再発していない施設も認められる。各施設によって治療方法は様々であるため、一律に抗ウイルス剤との併用を推奨するのではなく、併用する方法もあると注意喚起するのが適当と考える。

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえると、抗ウイルス剤の併用の是非については、現時点において統一した見解はないことから、推奨又は制限する根拠はないと考えるものの、施設によっては抗ウイルス剤を併用している現状を勘案すると、臨床現場に対し抗ウイルス剤の併用に関する情報を提供した上で、担当医の判断で使用することで差し支えないと考える。以上から機構は、抗ウイルス剤の併用について、以下の点を添付文書に記載し、また、本剤と抗ウイルス剤との併用に関する情報を医療機関に提供するように申請者へ求めたところ、実施する旨の回答が得られたことから、回答を了承した。

【使用上の注意】9. その他の注意

HBs 抗原陽性のレシピエントにおける肝移植後の B 型肝炎再発抑制及び HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおける B 型肝炎発症抑制においては、必要に応じて抗ウイルス剤の併用を考慮すること。

4) 安全性について

① 本剤の安全性について

機構は、国内主要肝移植実施施設の使用状況から、現在 HBV 関連の肝移植時には本剤が使用されており、また、症例報告等から勘案すると本剤に起因する特筆すべき有害事象が起こる可能性は低いと考えた。しかし、HBV 関連の肝移植に使用した本剤の有害事象については、これまで体系的に集積されていないため、本剤の有害事象については、本効能取得後において十分情報を集積することが必要であるとの機構の判断は、専門協議において支持された（「7) 製造販売後調査等について」の項参照）。また、本剤投与により惹起される抗原抗体反応により腎機能障害が認められる可能性も懸念されるため、腎機能に対する長期間の調査が必要であるとの意見が出された。

機構は、申請者に対し、長期調査における調査項目に腎機能を追加するように求めたところ、追加する旨の回答が得られたことから、回答を了承した。

② 生物学的製剤基準の改正について

申請者が説明するように、国内外の HBV 関連の肝移植に本剤又は他の HBIG が使用されている現状にもかかわらず、本剤の HBs 抗原陽性者に対する安全性において現在特に問題とされる点は見いだせないことから、本追加申請効能に対しては、現行の抗 HBs 人免疫グロブリン製剤の生物学的製剤基準における表示事項「HBs 抗原陽性者に注射してはならない旨」との規定を適用しないことについて、専門委員の同意が得られた。

また、専門委員からは、臨床使用経験がそれほど多くないことから、今後の製造販売後調査

の実施が不可欠であり、特に製造販売後調査の重点調査項目として設定されている腎機能についての追跡調査は、HBIG 投与による免疫複合体形成の可能性が完全に否定されることはないという観点から必須であるとの意見が出された。

機構は、腎機能については、特に注視して情報収集する必要があることを申請者に伝え、申請者が、使用成績調査だけではなく長期使用に関する調査においても腎機能を重点調査項目とする旨回答したことから、これを了承した（「7）製造販売後調査等について」の項参照）。

5) 小児への投与について

機構は、国内主要肝移植実施施設において、小児用量として、成人用量からの体重換算（成人の体重を 50kg と想定）により調整されているという使用実態があるため、小児用量を成人の体重換算とすることで差し支えないとする機構の判断は、専門協議において支持された。したがって、用法・用量には成人から体重換算した用量を付記することが適当であると、機構は判断した。

また、小児に対しても成人と同様に全例の製造販売後調査を行い、小児に対する有効性及び安全性に関する情報を収集することが必要とする機構の判断についても、専門協議において支持された。

6) 効能・効果について

本剤の効能・効果は、以下のとおりとすることが適当であるとする機構の判断は、専門協議において支持された。

【効能・効果】

2. HBs 抗原陽性のレシピエントにおける肝移植後の B 型肝炎再発抑制

3. HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおける B 型肝炎発症抑制

7) 製造販売後調査等について

申請者は、「審査報告 (1) 3. 臨床に関する資料 2) 有効性及び安全性試験成績の概要 <機構における審査の概略> 8) 製造販売後調査等について」の項に記載されている全例を対象とした製造販売後調査を計画している。専門協議では、B 型肝炎の再発/発症を重点調査項目とする必要があるとされ、再発/発症例における原因の究明及び腎機能に対する長期的調査が必要であるとの意見が出された。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、製造販売後に上記の調査も追加するよう申請者に求めたところ、申請者より上記項目について調査を実施する旨の回答が得られたことから、回答を了承した。

3. 総合評価

以上の審査の結果、「HBs 抗原陽性のレシピエントにおける肝移植後の B 型肝炎再発抑制及び HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおける B 型肝炎発症抑制における本剤の有効性及び安全性は医学薬学上の公知である」との申請者の主張は、「適応外使用に係る医療用医

薬品の取扱いについて」(平成11 年2 月1 日付研第4 号 医薬審第104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知) の記の第2の (2) 項に該当すると判断し、新たな臨床試験を課することなく、本品目を以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】

1. HBs 抗原陽性血液の汚染事故後の B 型肝炎発症予防
2. HBs 抗原陽性のレシピエントにおける肝移植後の B 型肝炎再発抑制
3. HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおける B 型肝炎発症抑制
(今回、下線部追加)

【用法・用量】

本剤は効能・効果に応じて以下のとおり投与する。

なお、本剤は直接静注するか、又は日本薬局方生理食塩液など中性に近い補液に混じて点滴静注する。直接静注する場合は、きわめて徐々に行うこと。

1. HBs 抗原陽性血液の汚染事故後の B 型肝炎発症予防

通常、成人に対して、1 回 1,000～2,000 単位 (5～10mL) を使用する。

小児には 1 回 32～48 単位 (0.16～0.24mL) /kg 体重を使用する。

投与の時期は事故発生後 7 日以内とする。なお、48 時間以内が望ましい。

2. HBs 抗原陽性のレシピエントにおける肝移植後の B 型肝炎再発抑制

通常、成人には、無肝期に 5,000～10,000 単位 (25～50mL)、術後初期に 1 日当たり 2,000～10,000 単位 (10～50mL) を投与する。小児には、無肝期に 100～200 単位 (0.5～1mL) /kg 体重、術後初期に 1 日当たり 40～200 単位 (0.2～1mL) /kg 体重を投与する。術後初期の投与は 7 日間以内とする。その後、患者の状態に応じ血中 HBs 抗体価 200～1,000 単位/L 以上を維持するように投与する。

3. HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおける B 型肝炎発症抑制

通常、成人には、無肝期に 10,000 単位 (50mL)、術後初期に 1 日当たり 10,000 単位 (50mL) を投与する。小児には、無肝期に 200 単位 (1mL) /kg 体重、術後初期に 1 日当たり 200 単位 (1mL) /kg 体重を投与する。術後初期の投与は 7 日間以内とする。その後、患者の状態に応じ血中 HBs 抗体価 200 単位/L 以上を維持するように投与する。

(今回、下線部追加)