

ヘプタバックス®-II



ウイルスワクチン類

薬価基準記載

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
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）

ウイルスワクチン類

薬価未記載

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 水性懸濁注シリンジ 0.25mL
Heptavax®-II 水性懸濁注シリンジ 0.5mL 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）

シリンジ製剤
発売準備中

本日の説明

ヘプタバックス®-II
 水性懸濁注シリンジ
 0.25mL・0.5mL



- シリンジ製剤の開発経緯
 1. 製法変更
 2. 剤形追加
- 臨床試験(062試験)について
- 製品紹介(組成・性状、製品写真等)

シリンジ製剤の開発経緯

1. 製法変更

ヘパタバックス-II

水性懸濁注シリンジ

0.25mL・0.5mL



- 2005年に欧州医薬品委員会(CHMP)は、ワイス社が行ったHEXAVAC*とプレベナー7の併用試験結果においてB型肝炎抗体価が低かったことに懸念を示し、予防的措置としてHEXAVACの販売を一時停止するよう勧告した。免疫原性が低い原因として製造時の品質のばらつきが考えられたが、Sanofi-Pasteur MSD(当時の欧州における製造販売業者)による調査では原因は特定できなかった。
 - *: 欧州域内で販売されていたジフテリア、破傷風、百日咳、B型肝炎、ポリオ及びインフルエンザ菌b型感染症を予防する6種混合ワクチン
- Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A.(MSD)は対応を検討する中で、非臨床では、アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩のリン酸塩/アルミニウムモル比(アジュバント中のリン酸塩含量)を約2倍に変更することで高いレベルに安定した免疫原性が得られることを見出し、このための製法変更を行った。
- CHMPは、HBVAXPRO(単味のB型肝炎ワクチン)の安全性及び免疫原性について調査した結果、有効性の減弱は認められていないと結論した。一方、Sanofi-Pasteur MSDはHBVAXPROの免疫原性を最適化するために製法変更を提案し、CHMPもこれに同意した。そして、HBVAXPROに製法変更を適用して、2008年に欧州にて承認を得た。

3

シリンジ製剤の開発経緯

1. 製法変更

ヘパタバックス-II

水性懸濁注シリンジ

0.25mL・0.5mL



- 本邦で製法変更製剤を開発するにあたり、医薬品医療機器総合機構と医薬品品質相談を実施
 - PMDAからは、米国本社が実施した品質特性試験や臨床試験が国内製剤とは処方異なる海外製剤を用いており、製法変更前後の国内製剤を用いて品質特性面からの同等性/同質性を評価することに加え、免疫原性及び安全性への影響を評価する臨床試験の実施が必要との助言を受けた。
 - 海外製剤: ワクチン液1.0mLに組換えHBs抗原たん白質10µgを含む
 - 国内製剤: ワクチン液0.5mLに組換えHBs抗原たん白質10µgを含む
- 日本人若年健康成人を対象とした、国内臨床試験(062試験)を実施

4

シリンジ製剤の開発経緯

2. 剤形追加

ヘプタバックス-II
水性懸濁注シリンジ
0.25mL・0.5mL



- 製法変更製剤の開発の過程で、医療現場からのニーズに対応するため、製法変更製剤をプレフィルドシリンジ製剤として開発することとし、加えて0.25 mL製剤も開発することとした。

<医療現場からのニーズ>

- 利便性の高いプレフィルドシリンジの剤形
 - 10歳未満用の0.25mL製剤
 - 誤接種・過量接種のリスクを軽減
 - ラテックスを使用していない容器
- 2017年1月：シリンジ製剤(0.5mL・0.25mL)を剤形追加承認申請
 - 2017年12月：承認

5

臨床試験(062試験)について

ヘプタバックス-II
水性懸濁注シリンジ
0.25mL・0.5mL



- 日本人若年健康成人を対象として、製法変更製剤(mpHBV)の安全性、忍容性及び免疫原性を製法変更前製剤(ヘプタバックス®-II)と比較する無作為化、多施設共同、一部二重盲検比較試験
 - 主要目的：
 - ① 7ヵ月目(治験薬3回目接種後1ヵ月)の抗HBs抗体価が10 mIU/mL以上の被験者の割合(SPR)について、ヘプタバックス®-II皮下接種群と比較してmpHBV皮下接種群が非劣性であることを検証する。
 - ② 若年健康成人に対しmpHBVを接種した際の安全性と忍容性を評価する。
- 20~35歳の若年成人が、mpHBV皮下接種群、ヘプタバックス®-II皮下接種群又はmpHBV筋肉内接種群のいずれかの群に3:3:1の比で無作為に割り付けられた。
- ワクチン接種スケジュールは1日目、1ヵ月目及び6ヵ月目の3回であり、3回目接種から1ヵ月後に抗HBs抗体価を測定した。

臨床試験(062試験)について 被験者背景

ヘプタバックス®-II
水性懸濁注シリンジ
0.25mL・0.5mL



	mpHBV SC (N=279)		ヘプタバックス®-II SC (N=278)		mpHBV IM (N=94)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
性別						
男性	121	(43.4)	152	(54.7)	52	(55.3)
女性	158	(56.6)	126	(45.3)	42	(44.7)
年齢(歳)						
20~24	91	(32.6)	106	(38.1)	38	(40.4)
25~30	113	(40.5)	95	(34.2)	33	(35.1)
31~35	75	(26.9)	77	(27.7)	23	(24.5)
平均(SD)	27.1(4.7)		26.9(4.7)		26.6(4.8)	
中央値	27.0		27.0		26.0	
幅	20~35		20~35		20~35	

N: 試験ワクチンを少なくとも1回の投与を受けた被験者の数

n: 指定されたカテゴリーの被験者の数

SC: 皮下接種、IM: 筋肉内接種

SD: 標準偏差

7

臨床試験(062試験)について 試験結果(免疫原性)

ヘプタバックス®-II
水性懸濁注シリンジ
0.25mL・0.5mL



	mpHBV SC (N=249) 観察された反応 (95%CI)	ヘプタバックス®-II SC (N=236) 観察された反応 (95%CI)	mpHBV IM (N=79) 観察された反応 (95%CI)	推定差 mpHBV SC-ヘ プタバックス®- II SC (95%CI)
SPR 血清防御率	91.6% (228/249) (87.4%, 94.7%)	82.6% (195/236) (77.2%, 87.2%)	98.7% (78/79) (93.1%, 100.0%)	8.9 (3.0, 15.1)
GMT 幾何平均	231.4 (179.8, 297.9)	91.2 (69.9, 119.0)	1064 (667.6, 1695)	—

SC: 皮下接種、IM: 筋肉内接種

N = プロトコール適合被験者数

CI = 信頼区間

SPR = 7か月後に抗HBs抗体が10 mIU/mL以上の被験者数と定義

GMT = 幾何平均力価mIU/mL

8

4

臨床試験(062試験)について 試験結果(有害事象の要約)

ヘプタボックス-II
水性懸濁注シリンジ
0.25mL・0.5mL



	①mpHBV SC (N=279)		②ヘプタボックス®-II (N=278)		③mpHBV IM (N=94)	
	n	%	n	%	n	%
有害事象あり	223	(79.9)	206	(74.1)	64	(68.1)
注射部位の有害事象	213	(76.3)	198	(71.2)	60	(63.8)
注射部位以外の有害事象	73	(26.2)	68	(24.5)	26	(27.7)
有害事象なし	56	(20.1)	72	(25.9)	30	(31.9)
副反応†あり	217	(77.8)	201	(72.3)	62	(66.0)
注射部位の副反応	213	(76.3)	198	(71.2)	60	(63.8)
注射部位以外の副反応	34	(12.2)	35	(12.6)	10	(10.6)
重篤な有害事象あり	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用あり	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡例	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
副反応による中止	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象による中止	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副反応による中止	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† 治験責任医師等により、治験薬との因果関係ありと判定されたもの

N:フォローアップ被験者数、n:有害事象を報告した被験者数、SC:皮下接種、IM:筋肉内接種

9

臨床試験(062試験)について 試験結果(主な注射部位の有害事象)

ヘプタボックス-II
水性懸濁注シリンジ
0.25mL・0.5mL



	①mpHBV SC (N=279)		②ヘプタボックス®-II (N=278)		③mpHBV IM (N=94)	
	n	%	n	%	n	%
注射部位の有害事象	213	(76.3)	198	(71.2)	60	(63.8)
軽度	168	(60.2)	154	(55.4)	49	(52.1)
中等度	29	(10.4)	24	(8.6)	6	(6.4)
重度	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
不明	15	(5.4)	20	(7.2)	5	(5.3)
疼痛	194	(69.5)	173	(62.2)	54	(57.4)
紅斑	159	(57.0)	134	(48.2)	21	(22.3)
0~1インチ	111	(39.8)	105	(37.8)	18	(19.1)
1~2インチ	33	(11.8)	24	(8.6)	2	(2.1)
2~3インチ	14	(5.0)	3	(1.1)	1	(1.1)
3~4インチ	1	(0.4)	2	(0.7)	0	(0.0)
腫脹	151	(54.1)	132	(47.5)	22	(23.4)
0~1インチ	104	(37.3)	96	(34.5)	19	(20.2)
1~2インチ	37	(13.3)	27	(9.7)	2	(2.1)
2~3インチ	8	(2.9)	8	(2.9)	0	(0.0)
3~4インチ	2	(0.7)	1	(0.4)	1	(1.1)
そう痒感	45	(16.1)	47	(16.9)	5	(5.3)

臨床試験(062試験)について 試験結果(主な注射部位以外の有害事象)

ヘプタバックス-II
水性懸濁注シリンジ
0.25mL・0.5mL



	①mpHBV SC (N=279)		②ヘプタバックス®-II (N=278)		③mpHBV IM (N=94)	
	n	%	n	%	n	%
注射部位以外の有害事象	73	(26.2)	68	(24.5)	26	(27.7)
頭痛	19	(6.8)	17	(6.1)	11	(11.7)
発熱	10	(3.6)	12	(4.3)	5	(5.3)
倦怠感	5	(1.8)	9	(3.2)	2	(2.1)
口腔内最高体温						
< 37.8°C	267	(97.4)	268	(97.1)	91	(96.8)
≥ 37.8°C	7	(2.6)	8	(2.9)	3	(3.2)

N:フォローアップ被験者数、n:有害事象を報告した被験者数、SC:皮下接種、IM:筋肉内接種

11

臨床試験(062試験) まとめ

ヘプタバックス-II
水性懸濁注シリンジ
0.25mL・0.5mL



- 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製法変更製剤(mpHBV)を3回(1日目、1ヵ月目及び6ヵ月目、各0.5mL)を皮下又は筋肉内接種した。
- mpHBV皮下接種群の抗HBs抗体価が10mIU/mL以上の被験者の割合(SPR)は91.6%であり、製法変更前の製剤(ヘプタバックス®-II)皮下接種群のSPRと比べて非劣性であった。
- mpHBV皮下接種群の安全性はヘプタバックス-IIと同様であり、製法変更はV232製剤の安全性に影響しないと考えられた。

12

製品紹介 組成・性状

ヘプタバックス®-II
水性懸濁注シリンジ
0.25mL・0.5mL



販売名	ヘプタバックス®-II	ヘプタバックス®-II 水性懸濁注シリンジ0.5mL	ヘプタバックス®-II 水性懸濁注シリンジ0.25mL
剤形	バイアル	シリンジ	
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		0.25mL
含量	10 µg(組換えHBs抗原たん白質(酵母由来)として)		5.0 µg(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 µg		アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩(アルミニウムとして) 0.125mg、 塩化ナトリウム2.25mg、 ホウ砂17.5 µg
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		

13

製品紹介 製品写真、保存方法、有効期間

ヘプタバックス®-II
水性懸濁注シリンジ
0.25mL・0.5mL



貯法：遮光、10℃以下、凍結を避けること
（「取扱い上の注意」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



シリンジ製剤
発売準備中

貯法：遮光、2~8℃、凍結を避けること
（「取扱い上の注意」の項参照）

有効期間：製造日から24箇月

最終有効年月日：外箱に表示