

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	株式会社ベネシス	
要望された医薬品	要望番号	II-87
	成分名 (一般名)	<抗 HBs 人免疫グロブリン> ①②③乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン ④⑤抗 HBs 人免疫グロブリン
	販売名	①ヘブスブリン筋注用 200 単位/ヘブスブリン筋注用 1000 単位 ②乾燥 HB グロブリン筋注用 200 単位「ニチヤク」/乾燥 HB グロブリン筋注用 1000 単位「ニチヤク」 ③乾燥 HB グロブリン-ニチヤク ④抗 HBs 人免疫グロブリン筋注 200 単位/1mL「日赤」/抗 HBs 人免疫グロブリン筋注 1000 単位/5mL「日赤」 ⑤ヘパトセーラ筋注 200 単位/mL (1mL) /ヘパトセーラ筋注 200 単位/mL (5mL)
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	新生児の B 型肝炎予防 (原則として, 沈降 B 型肝炎ワクチンとの併用) (既承認効能・効果)
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	<p>※要望書では①～⑤に対する要望内容が併記されていますが、以下には弊社製剤である①についてのみ記載します。また、本コラム以降についても弊社の見解のみを記載します。</p> <p>既承認効能・効果 (新生児の B 型肝炎予防 (原則として, 沈降 B 型肝炎ワクチンとの併用)) に対する下記用法・用量の追加 (下線部が追加部分)</p> <p><u>(1) 本剤を添付の溶剤 (日本薬局方注射用水) で溶解し, 初回注射量は 0.5~1.0mL (100~200 単位) を筋肉内に注射する。初回注射の時期は生後 5 日以内とする。</u></p> <p>なお, 48 時間以内が望ましい。</p> <p>また, 追加注射には, 体重 1kg 当たり 0.16~0.24mL (32~48 単位) を投与する。</p> <p><u>(2) 生後 12 時間以内に 0.5mL (100 単位) を筋肉内に注射する。</u></p>

	<p>備 考 (該当する場合は チェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 母児感染予防として、新生児に投与するための用法・用量追加である。</p>
現在の国内の開発状況	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中 〔 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 〕 <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない 〔 <input checked="" type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input type="checkbox"/> 国内開発なし 〕 (特記事項等)</p> <p>本要望は用法・用量の追加であるが、既承認用法・用量の範囲内である。</p>	
企業としての開発の意思	<p><input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p> <p>本要望は用法・用量の追加に関するものであるが、既承認用法・用量の範囲内であると考えられることから、今回の「未承認薬・適応外薬の開発要望募集」の対象には合致しないと思われる。しかしながら、今回の追加要望は適正使用の観点から、同時に開発要望されているワクチンとの併用において投与時期をより明確にするために必要なものであると認識しており、当該ワクチンの用法・用量の変更(一変申請)に合わせて用法・用量の記載内容を整備したいと考える。すなわち、新医薬品ではなく、「10の3) その他の医薬品」の区分による一変申請における記載整備が妥当かと考える。</p>	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>B型肝炎ウイルスの母子感染予防を行わないと、児がB型肝炎ウイルスに感染して肝炎を発症し、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌といった致死性疾患に至る場合があるため。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p>	

	ワクチンとの同時接種から開始する方法は、海外において既に有効性・安全性が確立されているとともに、その実施スケジュールが国内医療実態とも合致しコンプライアンスの観点からも優れていると考えられるため。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	Hepatitis-B-Immunglobulin Behring (CSL Behring)
		効能・効果	新生児の B 型肝炎予防
		用法・用量	出産直後に抗 HBs 免疫グロブリン 30~100 単位/kg を投与する。
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	「ViDAL 2011」より確認できず
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	HepaGam B (Cangene Corporation)
効能・効果		新生児の B 型肝炎予防	
用法・用量		母親が HBs 抗原陽性の場合、分娩後 12 時間以内に新生児に HepaGam B を筋肉内に 0.5mL 投与する。また、妊娠期間中に HBs 抗原検査を受けていない母親は、検査を受けるべきである。検査により HBs 抗原が陽性	

			と分かれば直ちに（遅くとも1週間以内に） HepaGam B を新生児の筋肉内に 0.5mL 投与 する。しかしながら出生 48 時間後に HepaGam B 投与を行った場合の効果は不明 である。なお B 型肝炎ワクチンと同時使用が 可能であるが離れた場所に投与する。
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
備考			
独国	ガイドライ ン名		

		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
豪州	ガイドライン名		
	効能・効果		

	(または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドライ ンの根拠論 文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1)

<海外における臨床試験等> DBT 試験

1) Wong VC, Ip HM, Reesink HW, Lelie PN, Reerink-Brongers EE, Yeung CY, et al. Prevention of the HbsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. Lancet. 1984;1(8383):921-6.^{企業1)}

HBeAg 陽性の母親から生まれた新生児を対象にプラセボ対照の二重盲検比較試験を実施した。140 例を次の 4 群に無作為に割り付けた。

①プラズマ由来ワクチン(0,1,2,6M) + HBIG (0,1,2,3,4,5,6M) : 36 例

②プラズマ由来ワクチン(0,1,2,6M) + HBIG (0M) + HBIG プラセボ (1,2,3,4,5,6M) : 35 例

③プラズマ由来ワクチン(0,1,2,6M) + HBIG プラセボ (0,1,2,3,4,5,6M) : 35 例

④すべてプラセボ : 34 例

生命表解析による HBV 感染率は、① : 2.9%、②6.8%、③21.0%、④73.2%であり、①は③に比べ有意 (p=0.03) に感染率が低く、②も③に比べ感染率は低かったが有意ではなかった (p=0.09)。なお、①と②の間に有意差はなかった。

<日本における臨床試験等>

1)

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers (Cochrane review 2009)^{企業2)}

2004年2月までの関連文献226報から29件の無作為化臨床試験を抽出した。また、うち5つはハイクオリティと考えられた。e抗原陰性の母親が対象に含まれている報告が3つあった。プラセボあるいは無治療に比べてワクチンはB型肝炎感染率を下げた(相対危険度(RR) 0.28、95%信頼区間(CI) 0.20~0.40、4試験)。B型肝炎感染率は、組換えワクチン(RV)とプラズマ由来ワクチン(PDV)(RR 1.00、95%CI 0.71~1.42、4試験)、及び高用量と低用量ワクチン(PDV: RR 0.97、95%CI 0.55~1.68、3試験;RV: RR 0.78、95%CI 0.31~1.94、1試験)の比較において有意差はなかった。また、プラセボ又は無治療と比較して、B型肝炎免疫グロブリン又はワクチンとB型肝炎免疫グロブリンの併用は、B型肝炎感染率を低下させた(B型肝炎免疫グロブリン: RR 0.50、95%CI 0.41~0.60、1試験;PDVプラスB型肝炎免疫グロブリン: RR 0.08、95%CI 0.03~0.17、3試験)。ワクチン単独と比較して、ワクチンとB型肝炎免疫グロブリンの併用は、B型肝炎感染率を低下させた(RR 0.54、95%CI 0.41~0.73、10試験)。B型肝炎ワクチンとB型肝炎免疫グロブリンはどちらも安全であり、有害事象が報告された試験はほとんどなかった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

1)

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 該当せず

<要望用法・用量について>

1) 要望されている用法・用量は、欧米等の主要国で承認されていて、ガイドライン等でも推奨されている標準的なものと考えられる。

<臨床的位置づけについて>

1) ワクチンとの同時接種から開始する方法は、海外において既に有効性・安全性が確立されているとともに、その実施スケジュールが国内医療実態とも合致しコンプライアンスの観点からも優れていることから、この世界標準の用法・用量に変更することは妥当と考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本要望は用法・用量の追加に関するものであるが、既承認用法・用量の範囲内であると考えられることから、今回の「未承認薬・適応外薬の開発要望募集」の対象には合致しないと思われる。しかしながら、今回の追加要望は適正使用の観点から、同時に開発要望されているワクチンとの併用において投与時期をより明確にするために必要なものであると認識しており、当該ワクチンの用法・用量の変更（一変申請）に合わせて用法・用量の記載内容を整備したいと考える。すなわち、新医薬品ではなく、「10の3) その他の医薬品」の区分による一変申請における記載整備が妥当かと考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

企業1) Wong VC, Ip HM, Reesink HW, Lelie PN, Reerink-Brongers EE, Yeung CY, et al. Prevention of the HbsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. Lancet. 1984;1(8383):921-6.

企業2) Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. CochraneDatabase of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art.No.:CD004790.