

MSD 社の製造する B 型肝炎単抗原ワクチンについて

経緯

- 1986 年 米国メルク社製 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）が米国で承認
- 1988 年 MSD 社製 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）が日本で承認
- 2000 年 欧州で、HEXAVAC（ジフテリア、破傷風、百日咳、B 型肝炎、不活化ポリオ、Hib 感染症を予防する 6 種混合ワクチン）承認
- 2001 年 欧州で、HEXAVAC 発売開始
- 2005 年 欧州医薬品委員会は、HEXAVAC と PCV7 の同時接種時における、B 型肝炎の免疫原性の減弱に懸念を示した。米国メルク社としても原因究明に努めたが原因が解明できず、予防的措置として HEXAVAC の販売を一時停止した。

米国メルク社での検討において、アルミニウムヒドロキシフォスフェイト硫酸塩（アジュバント）の、リン酸塩／アルミニウムモル比をこれまでの 2 倍に変更することで一貫した免疫原性が得られることを見出し、アジュバントに関する製法変更を行うこととした。

（B 型肝炎単抗原ワクチンについては、免疫原性のデータを欧州医薬品委員会に提出し、問題ない旨、了承されていたが、上記の製法変更を適用することとし、欧州医薬品委員会もこれに同意した。）

- 2008 年 欧州で B 型肝炎単抗原ワクチンの製法変更が承認
- 2011 年 米国で B 型肝炎単抗原ワクチンの製法変更が承認

日本の製剤についても欧州・米国と同様の製法変更を行うため、製法変更前後の製剤を用いて品質、非臨床、臨床面からの同等性・同質性評価を開始した。当初、バイアル製剤の一部変更申請として計画されていたが、医療現場からのニーズに応える形で、製法変更後の製剤をプレフィルドシリンジ製剤として開発した。

- 2017 年 12 月 日本での承認（シリンジ製剤の剤形追加）
- 2018 年 6 月 第 22 回 基本方針部会において審議

1. 今回の変更に関する整理

【効能・効果及び用法・用量】（添付文書より転載）

- 従来製剤（バイアル製剤）と製法変更製剤（シリンジ製剤）で変更はない。

【効能・効果】	【用法・容量】
B型肝炎の予防	通常、0.5mL ずつ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。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。

【剤形変更について】

- 従来製剤はバイアル製剤であったが、製法変更製剤は、0.5mL、0.25mLの2つのシリンジ製剤へ変更となる。シリンジ製剤のメリットとしては、下記の点があげられる。

- ① ラテックスフリーである
- ② 過量接種やワクチン取り違いリスクの軽減
- ③ 調製のための作業、時間の短縮

【製法変更について】

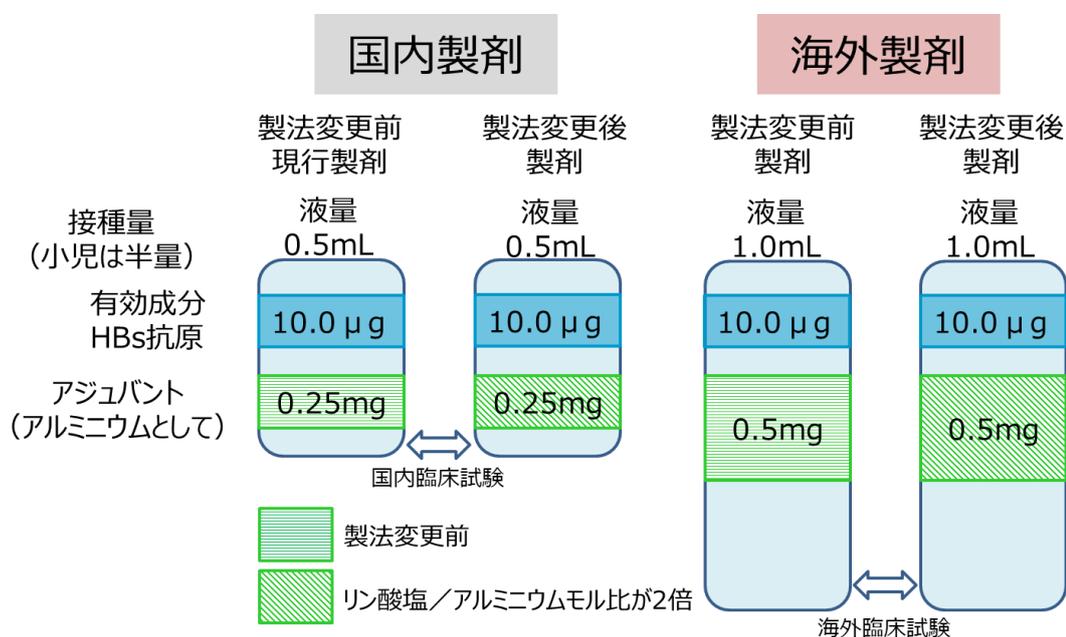
- アジュバント（アルミニウムヒドロキシフosphate硫酸塩）の製法変更が行われた。含まれるアルミニウム量は変更なく、総量としても変更はないが、アジュバントのリン酸／アルミニウムモル比が変更となった。

【製法の概要及び組成】（添付文書より転載）

販売名	<従来製剤>	<製法変更製剤>	
	ヘプタバックス [®] -II	0.5mL	0.25mL
製法の概要	本剤は、組換え DNA 技術を応用して、酵母により賛成された 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。	同左	同左
有効成分	組換え HBs 抗原 たん白質（酵母由来）	同左	同左
含量	10.0 μ g	同左	5.0 μ g
容量	0.5 mL	同左	0.25 mL
添加物	アルミニウムヒドロキシフosphate硫酸塩（アルミニウムとして）0.25 mg 塩化ナトリウム 4.5 mg ホウ砂 35 μ g	同左	アルミニウムヒドロキシフosphate硫酸塩（アルミニウムとして） 0.125 mg 塩化ナトリウム 2.25 mg ホウ砂 17.5 μ g <u>（0.5mL 製剤の半量）</u>

2. 国内製剤と海外製剤の違い、及び海外での販売実績

- 液量は、国内製剤は、海外製剤の 1/2 量となる。定期接種として用いる場合（1歳に至るまでの間にある者）は、海外では 0.5mL、国内では 0.25mL を投与する（これまでと同様で、変更なし）。
- 有効成分の含量は、国内製剤、海外製剤共に 1 回接種あたり $10\mu\text{g}$ である。定期接種として用いる場合（1歳に至るまでの間にある者）は、1 回接種あたり $5\mu\text{g}$ である（これまでと同様で、変更なし）。
- アジュバント量は、液量と同様、国内製剤は、海外製剤の 1/2 量である。定期接種として用いる場合（1歳に至るまでの間にある者）は、海外製剤には、アルミニウムとして 0.25mg 、国内製剤には、同様に 0.125mg が含まれている（これまでと同様で、変更なし）。



- 海外市販後の使用経験について、同じ製法変更を行った B 型肝炎単抗原ワクチンは 2008 年に欧州で、また、2011 年に米国で承認され、以来新生児を含め広く使用されている。直近 2 年間（2016 年 2 月 29 日から 2018 年 2 月 28 日まで）の全世界への B 型肝炎単抗原ワクチンの出荷数量に基づく接種可能なべ人数（推定）は、成人が 5,960,567 人、小児が 12,555,160 人であった。

3. 国内、海外におけるデータ

【国内におけるデータについて】

承認審査においては、品質試験成績に加え、国内第Ⅲ相試験の結果が提出され、製法変更製剤（シリンジ製剤）と従来製剤（バイアル製剤）の同等／同質性があると評価されている。

MSD 社は、品質試験成績に加え、国内第Ⅲ相試験の結果を申請資料として提出した。

第Ⅲ相試験は、20～35 歳の健康若年成人を対象とし、血清防御率（抗 HBs 血清抗体価が 10mIU/mL 以上の被験者の割合、以下 SPR）を主要評価項目とした非劣性試験のデザインで行われた。

安全性については、製法変更製剤投与群では、従来製剤投与群と比較し、紅斑は高い傾向を認めたものの、いずれも短期間で自然軽快しており、それ以外の安全性のプロファイルに大きな差はなかった。

有効性	従来製剤（皮下注射） (N=236)	製法変更製剤（皮下注射） (N=249)
SPR	82.6% (95%CI : 77.2 – 87.2)	91.6% (95%CI : 87.4 – 94.7)
GMT（幾何平均抗体価）	91.2 (95%CI : 69.9 – 119.0)	231.4 (95%CI : 179.8 – 297.9)

安全性（副反応）	従来製剤（皮下注射） (N=278)	製法変更製剤（皮下注射） (N=279)
注射部位	198 (71.2%)	213 (76.3%)
疼痛	173 (62.2%)	194 (69.5%)
紅斑	134 (48.2%)	159 (57.0%)
腫脹	132 (47.5%)	151 (54.1%)
注射部位以外	35 (12.6%)	34 (12.2%)
頭痛	10 (3.6%)	10 (3.6%)
発熱	7 (2.5%)	7 (2.5%)

【海外におけるデータについて】

海外で使用されている製剤は、国内製剤と比較して1回接種あたりの液量、アジュバント量が2倍量となっているが、多くの使用実績があり、臨床試験においても、従来製剤と製法変更製剤で安全性プロファイルに大きな差異を認めていない。

海外では、国内と同様の20-35歳の成人、小児、及び50歳以上の成人を対象としたデータがある。

どの研究においても、従来製剤と製法変更製剤でSPRはほぼ同等で、安全性プロファイルについても、大きな差異はみられなかった。

有効性 Damme et al. (2009) ¹⁾		従来製剤 (筋肉内注射) (N=214)	製法変更製剤 (筋肉内注射) (N=646)
対象： 健康成人	SPR	98.5% (95%CI : 96.5 – 100.0)	98.2% (95%CI : 97.1 – 99.4)
	GMT	1,108.2 (95%CI : 857 – 1,434)	1,760.9 (95%CI : 1,509 – 2,055)

有効性 Vesikari T et al. (2011) ²⁾		従来製剤 (筋肉内注射) (N=427)	製法変更製剤 (筋肉内注射) (N=431)
対象： 小児	SPR	98.5% (95%CI : 97.2 – 99.8)	99.3% (95%CI : 98.3 – 100)
	GMT	376.8 (95%CI : 331.4 – 428.5)	748.2 (95%CI : 672.0 – 833.1)

有効性 Minervini et al. (2012) ³⁾		従来製剤 (筋肉内注射) (N=283)	製法変更製剤 (筋肉内注射) (N=282)
対象： 小児	SPR	98.9% (95%CI : 97.2 – 100)	97.9% (95%CI : 95.6 – 100)
	GMT	670.1 (95%CI : 549.2 – 817.5)	843.7 (95%CI : 680.8 – 1,045.5)

有効性 Gilbert CL et al. (2011) ⁴⁾		従来製剤 (筋肉内注射) (N=147)	製法変更製剤 (筋肉内注射) (N=152)
対象： 50歳以上	SPR	68.0% (95%CI : 59.8 – 75.5)	75.7% (95%CI : 68.0 – 82.2)
	GMT	41.6 (95%CI : 26.5 – 65.4)	85.9 (95%CI : 55.6 – 132.8)

安全性（副反応） Damme et al. (2009) ¹⁾		従来製剤（筋肉内注射） (N=214)	製法変更製剤（筋肉内注射） (N=646)
健康 成人	注射部位	162 (76.1%)	510 (78.9%)
	疼痛	158 (74.2%)	500 (77.4%)
	紅斑	23 (10.8%)	69 (10.7%)
	腫脹	21 (9.9%)	64 (9.9%)
	注射部位以外	54 (25.4%)	158 (24.4%)
	頭痛	29 (13.6%)	82 (12.7%)

安全性（副反応） Vesikari T et al. (2011) ²⁾		従来製剤（筋肉内注射） (N=427)	製法変更製剤（筋肉内注射） (N=431)
小児	注射部位	183 (43.2%)	195 (45.3%)
	疼痛	73 (17.2%)	79 (18.4%)
	紅斑	117 (27.6%)	128 (29.8%)
	腫脹	85 (20.0%)	78 (18.1%)
	注射部位以外	181 (42.7%)	211 (49.1%)
	易刺激性	97 (22.9%)	106 (24.7%)

安全性（副反応） Minervini et al. (2012) ³⁾		従来製剤（筋肉内注射） (N=283)	製法変更製剤（筋肉内注射） (N=282)
小児	注射部位	131 (48.2%)	143 (52.4%)
	疼痛	86 (31.6%)	103 (37.7%)
	紅斑	97 (35.7%)	102 (37.4%)
	腫脹	66 (24.3%)	59 (21.6%)
	注射部位以外	47 (17.3%)	51 (18.7%)
	易刺激性	22 (8.1%)	18 (6.6%)

安全性（副反応） Gilbert CL et al. (2011) ⁴⁾		従来製剤（筋肉内注射） (N=183)	製法変更製剤（筋肉内注射） (N=183)
50歳 以上	注射部位	78 (42.6%)	72 (39.6%)
	疼痛	75 (41.0%)	64 (35.2%)
	紅斑	14 (7.7%)	20 (11.0%)
	腫脹	16 (8.7%)	13 (7.1%)
	注射部位以外	14 (7.7%)	14 (7.7%)

4. 対応方針案

- 製法変更製剤について、現時点で、安全性・有効性に関して、従来製剤と明らかに異なることを示唆するエビデンスは認められないことから、本剤をB型肝炎に対する定期の予防接種に使用できるワクチンとして位置づけることとしてはどうか。
- 医療現場において、本剤を安心して接種に使用できるよう以下のような取り組みを行うこととしてはどうか。
 - ① 研究班において、定期接種として製法変更製剤を投与した際の安全性に関する評価を並行して行い、その結果がまとまり次第、医療現場に情報提供する。(来年4月頃を予定)
 - ② B型肝炎ワクチンの副反応疑い報告の評価に際して、必要に応じて従来製剤によるものと製法変更製剤によるものを分けて評価を行う。そのために、副反応疑い報告が、従来製剤によるものか、製法変更製剤によるものかを適切に区別することができるよう、副反応疑い報告に必ずロット番号等を記載いただくことを改めて周知を行う。

参考文献

- 1) Damme P et al. Safety, tolerability and immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine manufactured by a modified process in healthy young adults. *Human Vaccines* 2009; 5: 92-7.
- 2) Vesikari T et al. Safety and immunogenicity of a modified process hepatitis B vaccine in healthy infants. *The Pediatric infectious disease Journal* 2011; 30: e109-e113.
- 3) Minervini G et al. Safety and immunogenicity of a modified process hepatitis B vaccine in healthy neonates. *Vaccines* 2012; 30: 1476-80.
- 4) Gilbert CL et al. Safety and immunogenicity of a modified process hepatitis B vaccine in healthy adults ≥ 50 years. *Human Vaccines* 2011; 7: 1336-42.