

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名；日本神経学会，日本神経免疫学会，日本神経治療学会，日本血液学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	Meningococcal Group B Vaccine
	販売名	Bexsero®
	会社名	GlaxoSmithKline
	国内関連学会	日本腎臓学会，日本神経感染症学会，日本小児感染症学会，日本小児科学会 (選定理由) 全身型重症筋無力症，非典型溶血性尿毒症症候群，発作性夜間へモグロビン尿症，視神経脊髄炎スペクトラム障害等を適応として抗補体療法が実施され，これらの疾患では血清群 B を含む侵襲性髄膜炎菌感染症のリスクがある．このため日本神経感染症学会，小児患者もいることから日本神経感染症学会，日本小児科学会に関連あり，発作性夜間へモグロビン尿症は日本腎臓学会でも扱うことから日本腎臓学会も関連学会になる．
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	血清群 B の髄膜炎菌による侵襲性髄膜炎菌感染症

内容		の予防
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	1回 0.5mL を 2回,少なくとも 1か月間隔で筋肉内に接種する. 基礎疾患(補体成分欠損症 [例: C5~C9, プロペルジン, 因子 H, 因子 D などの欠損症], 機能的または解剖学的無脾(鎌状赤血球症を含む)), 補体阻害薬(例: ソリリス® [エクリズマブ], ユルトミリス® [ラブリズマブ] など)の使用, 及び髄膜炎菌感染症のリスクが高い場合は初回シリーズとして 3回, 1回 0.5mL の接種を実施する. 2回目の接種は 1回目の接種から 1~2か月後に実施する. 3回目の接種は 1回目の接種から 6か月後に実施する. 髄膜炎菌感染症のリスクが長期にわたり高い患者では, さらに初回シリーズ完了から 1年後に 1回 0.5mL 追加接種, その後は 2~3年ごとに 0.5mL 追加接種する.
	備 考	(特記事項等) 欧州、豪州では本剤が年齢の上限設定なく認可されていることから本要望でも年齢の上限設定を設けない。 小児については本要望とは別に、要望しているため、本要望は 15歳以上の者を対象とする。 <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品の該当性(推定対象)	<p>約 <u>1400</u> 人</p> <p><推定方法></p> <p>現在, 脳神経内科領域では重症筋無力症, 視神経脊髄炎スペクトラム障害患者, さらに血液疾患領域で発作性夜間ヘモグロビン尿症, 非典型溶血性尿毒症症候群, 寒冷凝集素症に 1400人*を超える患者に補体阻害剤が投与されており, 髄膜炎菌感染症の高い罹患・重症化リスクがあると考えられるため. (*以下が根拠)</p> <p>1) 「ソリリスの国内市販後使用成績調査 (PMS) の約 1000例の安全性解析結果報告」 https://link.springer.com/article/10.1007/s12185-023-03630-x</p> <p>2) 「MG に対するエクリズマブの国内 PMS 解析結果の報告: 第 2 報」 https://doi.org/10.1111/cen3.12716</p> <p>3) 「NMOSD を対象としたソリリスの国内市販後調査 (PMS) の報告」 https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17562864231181177</p> <p>4) 「PNH を対象としたラブリズマブの PMS 調査結果の報告(2021 年 12 月までのデータ)」 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37477863/</p> <p>5) 「PMH を対象としたエクリズマブの PMS 調査結果の中間報告(2016 年論文)」 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27464489/</p> <p>6) 「ピアスカイ注 340mg 副作用収集状況の報告」</p>	

患者数、推定方法についても記載する。)	<p>https://chugai-pharm.jp/view-pdf/?file=/content/dam/chugai/product/pia/inj/survey/doc/pia_report.pdf</p> <p>なお、アフリカ中部の「髄膜炎ベルト」など、侵襲性髄膜炎菌感染症の流行地域や、小児において定期接種に組み込まれている国・地域への渡航、さらには欧米への留学に際しての必須要件として事前の接種を求められることもあるなど、髄膜炎菌ワクチンのトラベラーズワクチンとしての需要も考えられるが、その実数の把握ならびに推定は困難である。</p>
国内の承認内容（適応外薬のみ）	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p>
「医療上の必要性	<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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>髄膜炎菌感染症のうち無菌部位から菌が検出される侵襲性髄膜炎菌感染症は、致死率が15%にも達すると報告されているため。</p>

に係る基準への該当性（該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米等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
 - ウ 欧米等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えられる
- 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えられる

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

血清群 B に対する髄膜炎菌ワクチンは米国，欧州いずれでもその有効性を基に承認され，使用されている．ワクチンの作用は免疫応答の誘導であり，これは民族共通の，異物に対する防御システムに基づくものであることから，国内においても有効性が十分期待できると考えた．

する場合は、最も適切な1つにチェックする。)	
追加のエビデンス（使用実態調査を含む）収集への協力	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>（必ずいずれかをチェックする。）</p>

備考	
----	--

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 checked="" 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)	<u>Bexsero (GSK Vaccines)</u>
		効能・効果	<p><u>ベクセロは、血清群 B 髄膜炎菌による侵襲性疾患の予防を目的とした、能動的免疫に用いられるワクチンであり、10 歳から 25 歳までの人における使用が承認されています。ベクセロは、米国で流行している B 群の代表的な 3 つの菌株に対する血清殺菌活性を測定した免疫応答の証拠に基づいて承認されていますが、多様な B 群菌株に対する有効性は確認されていません。</u></p> <p>BEXSERO is a vaccine indicated for active immunization to prevent invasive disease caused by <i>Neisseria meningitidis</i> serogroup B. BEXSERO is approved for use in individuals aged 10 through 25 years. Approval of BEXSERO is based on demonstration of immune response, as measured by serum bactericidal activity against three serogroup B strains representative of prevalent strains in the United States. The effectiveness of BEXSERO against diverse serogroup B strains has not been confirmed.</p>
		用法・用量	<u>1 回 0.5mL を 2 回、少なくとも 1 ヶ月あけて筋注</u> Administer 2 doses (0.5-mL each) of BEXSERO at least 1 month apart.
	備考		
	英国	販売名 (企業名)	<u>Bexsero (GlaxoSmithKline)</u>
		効能・効果	<u>ベクセロは、血清群 B 髄膜炎菌によって引き起こされる侵襲性髄膜炎菌性疾患に対する、生後 2 か月以上の人の能動的免疫に用いられる。ワクチン接種の</u>

		<p><u>際には、さまざまな年齢層における侵襲性疾患の影響や、異なる地理的地域における血清群 B 株の抗原疫学のばらつきを考慮する必要がある（特定の血清群 B 株の予防に関する情報についてはセクション 5.1 を参照）。このワクチンの使用は、公式の推奨事項に従う必要がある。</u></p> <p>Bexsero is indicated for active immunisation of individuals from 2 months of age and older against invasive meningococcal disease caused by <i>Neisseria meningitidis</i> group B. The impact of invasive disease in different age groups as well as the variability of antigen epidemiology for group B strains in different geographical areas should be considered when vaccinating. See section 5.1 for information on protection against specific group B strains. The use of this vaccine should be in accordance with official recommendations.</p>
--	--	--

	用法・用量	用法用量の要約																																													
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>初回投与年齢</th> <th>初回免疫シリーズ</th> <th>初回免疫間隔</th> <th>ブースター</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2-5 ヶ月齢</td> <td>1 回 0.5mL、3 回</td> <td>1 ヶ月以上</td> <td rowspan="2">12-15 ヶ月齢で、初回シリーズから少なくとも 6 か月あけて</td> </tr> <tr> <td>2-5 ヶ月齢</td> <td>1 回 0.5mL、2 回</td> <td>2 ヶ月以上</td> </tr> <tr> <td>6-11 ヶ月齢</td> <td>1 回 0.5mL、2 回</td> <td>2 ヶ月以上</td> <td>2 歳時、初回シリーズから少なくとも 2 か月あけて</td> </tr> <tr> <td>12-23 ヶ月齢</td> <td>1 回 0.5mL、2 回</td> <td>2 ヶ月以上</td> <td>初回シリーズから 12-23 ヶ月あけて</td> </tr> <tr> <td>2-10 歳</td> <td rowspan="2">1 回 0.5mL、2 回</td> <td rowspan="2">1 ヶ月以上</td> <td rowspan="2">髄膜炎菌感染症への継続的な曝露リスクがある人は、公式推奨事項に基づいて考慮される</td> </tr> <tr> <td>11 歳以上</td> </tr> </tbody> </table> <p>Table 1. Summary of posology</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Age at first dose</th> <th>Primary Immunisation</th> <th>Intervals between Primary Doses</th> <th>Booster</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Infants, 2 months to 5 months^a</td> <td>Three doses each of 0.5 ml</td> <td>Not less than 1 month</td> <td rowspan="2">Yes, one dose between 12 and 15 months of age with an interval of at least 6 months between the primary series and booster dose^{b, c}</td> </tr> <tr> <td>Two doses each of 0.5 ml</td> <td>Not less than 2 months</td> </tr> <tr> <td>Infants, 6 months to 11 months</td> <td>Two doses each of 0.5 ml</td> <td>Not less than 2 months</td> <td>Yes, one dose in the second year of life with an interval of at least 2 months between the primary series and booster dose^c</td> </tr> <tr> <td>Children, 12 months to 23 months</td> <td>Two doses each of 0.5 ml</td> <td>Not less than 2 months</td> <td>Yes, one dose with an interval of 12 months to 23 months between the primary series and booster dose^c</td> </tr> <tr> <td>Children, 2 years to 10 years</td> <td rowspan="2">Two doses each of 0.5 ml</td> <td rowspan="2">Not less than 1 month</td> <td rowspan="2">A booster dose should be considered in individuals at continued risk of exposure to meningococcal disease, based on official recommendations^d</td> </tr> <tr> <td>Adolescents (from 11 years) and adults^e</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a The first dose should be given no earlier than 2 months of age. The safety and efficacy of Bexsero in infants less than 8 weeks of age has not yet been established. No data are available.</p> <p>^b In case of delay, the booster should not be given later than 24 months of age.</p> <p>^c See section 5.1. The need for and timing of further booster doses has not yet been determined.</p> <p>^d See section 5.1.</p> <p>^e There are no data in adults above 50 years of age.</p>	初回投与年齢	初回免疫シリーズ	初回免疫間隔	ブースター	2-5 ヶ月齢	1 回 0.5mL、3 回	1 ヶ月以上	12-15 ヶ月齢で、初回シリーズから少なくとも 6 か月あけて	2-5 ヶ月齢	1 回 0.5mL、2 回	2 ヶ月以上	6-11 ヶ月齢	1 回 0.5mL、2 回	2 ヶ月以上	2 歳時、初回シリーズから少なくとも 2 か月あけて	12-23 ヶ月齢	1 回 0.5mL、2 回	2 ヶ月以上	初回シリーズから 12-23 ヶ月あけて	2-10 歳	1 回 0.5mL、2 回	1 ヶ月以上	髄膜炎菌感染症への継続的な曝露リスクがある人は、公式推奨事項に基づいて考慮される	11 歳以上	Age at first dose	Primary Immunisation	Intervals between Primary Doses	Booster	Infants, 2 months to 5 months ^a	Three doses each of 0.5 ml	Not less than 1 month	Yes, one dose between 12 and 15 months of age with an interval of at least 6 months between the primary series and booster dose ^{b, c}	Two doses each of 0.5 ml	Not less than 2 months	Infants, 6 months to 11 months	Two doses each of 0.5 ml	Not less than 2 months	Yes, one dose in the second year of life with an interval of at least 2 months between the primary series and booster dose ^c	Children, 12 months to 23 months	Two doses each of 0.5 ml	Not less than 2 months	Yes, one dose with an interval of 12 months to 23 months between the primary series and booster dose ^c	Children, 2 years to 10 years	Two doses each of 0.5 ml	Not less than 1 month
初回投与年齢	初回免疫シリーズ	初回免疫間隔	ブースター																																												
2-5 ヶ月齢	1 回 0.5mL、3 回	1 ヶ月以上	12-15 ヶ月齢で、初回シリーズから少なくとも 6 か月あけて																																												
2-5 ヶ月齢	1 回 0.5mL、2 回	2 ヶ月以上																																													
6-11 ヶ月齢	1 回 0.5mL、2 回	2 ヶ月以上	2 歳時、初回シリーズから少なくとも 2 か月あけて																																												
12-23 ヶ月齢	1 回 0.5mL、2 回	2 ヶ月以上	初回シリーズから 12-23 ヶ月あけて																																												
2-10 歳	1 回 0.5mL、2 回	1 ヶ月以上	髄膜炎菌感染症への継続的な曝露リスクがある人は、公式推奨事項に基づいて考慮される																																												
11 歳以上																																															
Age at first dose	Primary Immunisation	Intervals between Primary Doses	Booster																																												
Infants, 2 months to 5 months ^a	Three doses each of 0.5 ml	Not less than 1 month	Yes, one dose between 12 and 15 months of age with an interval of at least 6 months between the primary series and booster dose ^{b, c}																																												
	Two doses each of 0.5 ml	Not less than 2 months																																													
Infants, 6 months to 11 months	Two doses each of 0.5 ml	Not less than 2 months	Yes, one dose in the second year of life with an interval of at least 2 months between the primary series and booster dose ^c																																												
Children, 12 months to 23 months	Two doses each of 0.5 ml	Not less than 2 months	Yes, one dose with an interval of 12 months to 23 months between the primary series and booster dose ^c																																												
Children, 2 years to 10 years	Two doses each of 0.5 ml	Not less than 1 month	A booster dose should be considered in individuals at continued risk of exposure to meningococcal disease, based on official recommendations ^d																																												
Adolescents (from 11 years) and adults ^e																																															
	備考																																														
独国	販売名（企業名）	Bexsero (GSK Vaccines S.r.l.)																																													
	効能・効果	Please refer to UK information																																													
	用法・用量	Please refer to UK information																																													
	備考																																														
仏国	販売名（企業名）	ベクセロ (GSK ワクチン) Bexsero (GSK Vaccines S.r.l.)																																													
	効能・効果	Please refer to UK information																																													
	用法・用量	Please refer to UK information																																													
	備考																																														
加国	販売名（企業名）	<u>Bexsero</u> (GLAXOSMITHKLINE INC)																																													
	効能・効果	ベクセロは、2 ヶ月から 25 歳までの人を対象、B 群髄膜炎菌株による侵襲性疾患に対する能動的免疫接種に用いられる。ワクチンに含まれる抗原の発現は、																																													

B 群菌株は疫学的に変動するため、これらの抗原を十分なレベルで発現する髄膜炎菌は、ワクチン誘導抗体による殺菌作用に感受性があると予測される。

BEXSERO is indicated for active immunization of individuals from 2 months through 25 years old against invasive disease caused by *N. meningitidis* serogroup B strains.

As the expression of antigens included in the vaccine is epidemiologically variable in circulating group B strains, meningococci that express them at sufficient levels are predicted to be susceptible to killing by vaccine-elicited antibodies (see 10 CLINICAL PHARMACOLOGY).

用法・用量

初回投与年齢	初回免疫シリーズ	初回免疫間隔	ブースター
2-5 ヶ月齢	1 回 0.5mL、3 回	1 ヶ月以上	1 歳時、初回シリーズから少なくとも 6 か月あけて
2-5 ヶ月齢	1 回 0.5mL、2 回	2 ヶ月以上	2 歳時、初回シリーズから少なくとも 6 か月あけて
6-11 ヶ月齢	1 回 0.5mL、2 回	2 ヶ月以上	2 歳時、初回シリーズから少なくとも 2 か月あけて
12-23 ヶ月齢	1 回 0.5mL、2 回	2 ヶ月以上	初回シリーズから 12-23 ヶ月あけて
2-25 歳	1 回 0.5mL、2 回	1 ヶ月以上	髄膜炎菌感染症への継続的な曝露リスクがある人においては、公式推奨事項に基づいて

4 DOSAGE AND ADMINISTRATION

4.2 Recommended Dose and Dosage Adjustment

Age at First Dose	Primary Doses	Intervals between Primary Doses	Booster
Infants, 2 months to 5 months	3+1 schedule:		
	Three doses, each of 0.5 mL	Not less than 1 month	1 booster in 2 nd year of life with an interval of at least 6 months between the primary doses and booster.*
Infants, 6 months to 11 months	2+1 schedule:		
	Two doses, each of 0.5 mL	Not less than 2 months	1 booster in 2 nd year of life with an interval of at least 6 months between the primary doses and booster.*
Children, 12 months to 23 months	Two doses, each of 0.5 mL	Not less than 2 months	1 booster given at an interval of 12 to 23 months between the primary series and booster.*
Children, Adolescents and Adults, 2 through 25 years	Two doses, each of 0.5 mL	Not less than 1 month	1 booster considered in individuals at continued risk of exposure to meningococcal disease, based on guideline recommendations.

*The need for, and timing of further doses has not yet been determined (see 14 CLINICAL TRIALS).

Sufficient data are not available on the safety and effectiveness of using BEXSERO and other meningococcal group B vaccines interchangeably to complete the vaccination series. Therefore, it is recommended that subjects who receive a first dose of BEXSERO complete the vaccination course with BEXSERO.

4.4 Administration

BEXSERO should be given by deep intramuscular injection, preferably in the anterolateral aspect of the thigh in infants or in the deltoid muscle region of the upper arm in older individuals.

Separate injection sites must be used if more than one vaccine is administered at the same time. The vaccine must not be injected intravenously, subcutaneously or intradermally and must not be mixed with other vaccines in the same syringe.

BEXSERO must not be mixed with other medicinal products.

		備考				
豪州	販売名(企業名)		<u>Bexsero</u> (GSK Australia Pty Ltd)			
	効能・効果	<p>ベクセロは、血清群 B 髄膜炎菌株による侵襲性疾患に対する能動的免疫接種に用いられる。ベクセロは、2 ヶ月齢以上の個人に対する接種に用いられる。</p> <p>BEXSERO is indicated for active immunisation against invasive disease caused by N. meningitidis group B strains. BEXSERO is indicated for vaccination of individuals from 2 months of age and older.</p>				
	用法・用量	初回投与年齢	初回免疫シリーズ	初回免疫間隔	ブースター	
	2-5 ヶ月齢	1回 0.5mL、2回 1回 0.5mL、3回	2 ヶ月以上 1 ヶ月以上	1 歳以上 2 歳未満時に、初回シリーズから少なくとも 6 か月あけて 1 回		
	5-11 ヶ月齢	1回 0.5mL、2回	2 ヶ月以上	1 歳以上 2 歳未満時に、初回シリーズから少なくとも 2 か月あけて 1 回		
	12-23 ヶ月齢	1回 0.5mL、2回	2 ヶ月以上	初回シリーズから 12-23 ヶ月あけて 1 回		
	2-10 歳	1回 0.5mL、2回	1 ヶ月以上	必要性は確立されていない		
	11 歳以上の青年と成人	1回 0.5mL、2回	1 ヶ月以上	必要性は確立されていない		

Table 1. Summary of Dosages			
Age at first dose	Primary Immunisation	Intervals between Primary Doses	Booster
Infants, 2 months to 5 months*	Two doses each of 0.5 ml	Not less than 2 months	Yes, 1 dose in the second year of life, from the age of 12 months or later, with an interval of at least 6 months between the primary series and booster dose ^b
	Three doses each of 0.5 ml	Not less than 1 month	
Infants, 6 months to 11 months	Two doses each of 0.5 mL	Not less than 2 months	Yes, 1 dose in the second year of life with an interval of at least 2 months between the primary series and booster dose ^b
Toddlers, 12 months to 23 months	Two doses each of 0.5 mL	Not less than 2 months	Yes, 1 dose with an interval of 12 months to 23 months between the primary series and booster dose ^b
Children, 2 years to 10 years	Two doses each of 0.5 mL	Not less than 1 month	Need not established ^{b,c}
Adolescents (from, 11 years) and adults*	Two doses each of 0.5 mL	Not less than 1 month	Need not established ^{b,c}

* The first dose should be given no earlier than 2 months of age. The safety and efficacy of BEXSERO in infants less than 8 weeks of age has not yet been established. No data are available.

^b See Section 5.1 CLINICAL TRIALS.

^c A booster dose should be considered in individuals at continued risk of exposure to meningococcal disease, based on official recommendations.

* The safety and efficacy of BEXSERO in individuals above 50 years of age have not been established.

Sufficient data are not available on the safety and effectiveness of using BEXSERO and other meningococcal group B vaccines interchangeably to complete the vaccination series. Therefore, it is recommended that subjects who receive a first dose of BEXSERO, complete the vaccination course with BEXSERO.

Further guidance regarding the use of vaccines can be found in the Australian Immunisation Handbook.

備考

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、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。)

米国 英国 独国 仏国 加国 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 (または効能・ 効果に関連のあ 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) Database: Pubmed <to July 17, 2023>

Search Strategy:

1. Bexsero AND (randomized controlled trial)[pt] and placebo (5)
2. Bexsero AND pharmaco* AND "clinical trial" (1)
3. #1 OR #2 (6)

<海外における臨床試験等>

1) Most relevant publications related to the development of Bexsero:

1. Vesikari T, Brzostek J, Ahonen A, et al. Immunogenicity and safety of different schedules of the meningococcal ABCWY vaccine, with assessment of long-term antibody persistence and booster responses - results from two phase 2b randomized trials in adolescents. Hum Vaccin Immunother. 2021;17:4689-4700.

要約: 10~18歳を対象にした2つの第II相b試験により, MenABCWYの免疫原性・安全性およびブースター効果が評価された。その結果, MenABCWYはMenBに対して免疫原性を示し, 2年間抗体が持続。ブースター接種で強い免疫反応が確認された。安全性は4CMenBと同等でしたが, 4成分すべてにおいて0-2ヶ月接種スケジュールでの非劣性は示されなかった。

2. Duffy J, Johnsen P, Ferris M, et al. Safety of a meningococcal group B vaccine used in response to two university outbreaks. J Am Coll Health. 2017;65:380-388.

要約: 血清群B髄膜炎菌(MenB-4C)ワクチンの安全性を評価を目的とし, 大学生などに対して2回接種を実施し, 観察・報告・アンケート・病院データを用いて有害事象(AE)と重篤な有害事象(SAE)を調査した。その結果, 1)約1.7万人に3万回以上接種した。2)失神の発生率は1,000人あたり0.88。3)2%が腕の痛みや発熱などのAEを自発的に報告, SAEは3件で, うち1件がアナフィラキシーであった。

3. Lee HJ, Choe YJ, Hong YJ, Kim KH, et al. Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine in healthy adolescents in Korea--A randomised trial. *Vaccine*. 2016;34:1180-6.

要約: 韓国の健康な青少年における 4CMenB (B 群髄膜炎菌ワクチン) の免疫原性と安全性を評価することを目的とし, 11~17 歳の 264 人を, 4CMenB 接種群と対照群 (プラセボ + MenACWY ワクチン) にランダムに割り当て, 1 カ月間隔で 2 回接種。免疫応答と有害事象を比較した。その結果, 4CMenB 群では, 主要抗原に対する抗体価 (hSBA) 陽転率が約 97~98% と高く, 対照群では 16~27% にとどまった。また NHBA 抗体濃度は, 4CMenB 群で 52 倍に上昇, 対照群ではほぼ変化なし。副反応は 4CMenB 群で多かったが, 主に軽度~中等度で短期間であり, 中等度以上のワクチン関連有害事象は報告されなかった。以上より 4CMenB ワクチンは韓国の青少年において強い免疫応答を誘導し, 安全性・耐受性ともに良好であることが示された。

4. Riedmann EM. Positive Phase 1 interim results for killed whole-virus HIV vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9:7.

GSK の Synflorix: 侵襲性肺炎球菌感染症の予防に高い効果を発揮した。

不活化全ウイルス HIV ワクチンの中間結果が第 1 相試験で良好な結果を示した。

治療用 HBV ワクチンが肝臓での免疫応答を促進する。

新たな結核ワクチン候補が臨床試験へ進出している。

ノバルティスの MenB ワクチン Bexsero が, ヒト用医薬品委員会の肯定的意見を得た。

新たな研究がより迅速なインフルエンザワクチン開発の道筋を示す。

新規メタンフェタミンワクチンが動物実験で有望な結果を示した。

RTS,S マラリアワクチンがアフリカの乳児におけるマラリアを約 3 分の 1 減少させる。

5. Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT, et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2012;379(9816):617-24.

青少年における髄膜炎菌の 4 成分ワクチン (4CMenB) の免疫原性と耐受性を評価するため, チリの 12 施設で, ランダム化, 観察者盲検, プラセボ対照試験を実施した。11~17 歳の思春期の者を対象に, 4CMenB の 1 回接種, 1 ヶ月または 2 ヶ月間隔で 2 回接種, または 3 回接種, またはプラセボの 3 回接種の 5 つのグループに 3:3:3:3:1 でランダムに割り当てられた。その結果, 全体で 1,631 名の青少年 (平均年齢 13.8 歳 [標準偏差 1.9]) が 4CMenB の少なくとも 1 回分の接種を受け, 2 回または 3 回の接種後, 受診者の 99~100% が試験株に対するヒト補体抗体価 4 以上を示したのに対し, 1 回接種後では 92~97% ($p < 0.0145$), プラセボ群では 29~50% であった。6 ヶ月後, 2 回または 3 回の接種を受けた参加者の 91~100% が各株に対して 4 以上の抗体価を維持していたが, 1 回接種では 73~76% でした。6 ヶ月後の 2 回目または 3 回目接種後, 各株に対する抗体価陽性率は 99~100% に達しました。局所のおよび全身的な反応率は, 各 4CMenB 接種後類似しており, その後の接種で増加せず, プラセボよりも高い水準を維持した。ワクチン関連の中等度以上の有害事象は報告されず, 重大な安全性シグナルも特定されな

(<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/mening/hcp/administering-vaccine.html>)

■初回接種（プライマリーシリーズ）

- 2回または3回接種を行います。
- 髄膜炎菌感染症のリスクが高い10歳以上の方（B群髄膜炎菌感染症のアウトブレイク時を含む）には、3回接種を行います。
 - 第2回：第1回接種の1～2か月後
 - 第3回：第1回接種の6か月後
- 共有意思決定（shared clinical decision-making）に基づき、B群髄膜炎菌感染症のリスクが高くない健康な青年・若年成人（16～23歳）には、2回接種を行うことができます。
 - 第2回：第1回接種の6か月後

■追加接種（ブースター）

髄膜炎菌感染症のリスクが長期間にわたり高い患者に対しては、CDCは初回シリーズ完了後のMenBワクチンの追加（ブースター）接種を推奨しています。

- 初回シリーズ完了から1年後に1回追加接種
- その後は2～3年ごとに追加接種

<日本におけるガイドライン等>

1) 「海外渡航者のためのワクチンガイドライン/ガイダンス 2019」
(抜粋)

10 髄膜炎菌ワクチン

1. 髄膜炎菌感染症の特徴と現況

髄膜炎菌(*Neisseria meningitidis*)は、12種類の血清群に分類されているが、侵襲性髄膜炎菌感染症は主に5つの血清群(A,B,C,W,Y)によって起きている。(中略)

6. わが国と国際標準の差異

日本では、メナクトラ筋注4価の結合型ワクチンが2015年5月から販売されている。添付文書上は、接種対象が限定されていない。世界で使用されている主な髄膜炎菌ワクチンは、多糖体ワクチン、結合型ワクチン、B群に対するワクチンの3種類がある。

多糖体ワクチンは、世界で30年以上使用されてきたが、2価(A,C)、3価(A,C,W)、4価(A,C,Y,W)がある。(中略)

多糖体ワクチンは2歳未満では抗体反応が悪く効果が期待できないため、2歳以上の小児に接種する。このため現在は主に結合型ワクチンが使用されている。(中略)

また、最近、血清群B群に対するワクチンであるMenB-4C(Bexsero)とMenB-FHbp(Trumenba)が開発され、一部の国で承認されている。B群に対しては多糖体を基にしたワクチンでは免疫が獲得しにくいいため、膜タンパク質を利用している。

2) 「医療関係者のためのワクチンガイドライン 第4版」追補版（日本環境感

染学会) 髄膜炎菌ワクチン・破傷風トキソイド

(抜粋, 要約)

1. 背景

侵襲性髄膜炎菌感染症は全身性の重篤な感染症で, 年間 30 万人が発症し, 3 万人が死亡と推定されている. 主な症状は高熱, 頭痛, 項部硬直, 点状出血, 紫斑などで, 発症から短時間で重症化・死亡に至ることがある. 髄膜炎菌は飛沫や分泌物を介して感染し, A・B・C・Y・W 型が主な病原とされる. 現在主流の 4 価結合型ワクチン (A, C, Y, W 型対応) は 55 か国以上で使用されており, 日本でも 2015 年から導入されている.

2. 接種対象者 (55 歳以下)

髄膜炎菌を扱う研究・検査従事者. 無脾症や補体欠損症, HIV 感染者などの高リスク者. 髄膜炎ベルト等への渡航予定者. 濃厚接触が予想される医療従事者 (救急, 小児科, ICU 等).

3. 接種不相当者

発熱中, 重篤な急性疾患のある者. 成分に対するアレルギー歴のある者.

4. 接種方法

0.5mL を 1 回筋肉注射

年齢制限なしだが, 国内では 2~55 歳で有効性・安全性確認済み

5. 効果

国内試験で高い抗体保有率 (SBA-BR 抗体価 1:128 以上) が確認され, 有効性が示された

6. 副反応 (国内試験より)

注射部位: 疼痛 30.9%, 発赤 2.6%, 腫脹 1.0%

全身反応: 筋肉痛 24.7%, 倦怠感 15.5%, 頭痛 11.3%, 発熱 1.5%

(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) 本邦では臨床試験は行われていない。

(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) 海外データではあるが十分な科学的データの蓄積があり, 効能効果は十分期待できると考える

< 要望用法・用量について >

1) B 群以外の血清群を対象とする髄膜炎菌ワクチン (メンクアッドフィ筋注) では海外と同様の用法・用量で国内承認を受けており, 海外同様の用法・用量で問題ないと考え

< 臨床的位置づけについて >

- 1) 髄膜炎菌感染症、とくに重篤な侵襲性髄膜炎菌感染症における B 群が原因となっている割合は少なくない (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/bac-meningitis-m/bac-meningitis-idwrs/11976-mlst-20230419.html>)。抗補体療法が髄膜炎菌感染症のリスクを高めることが明らかになっており、その予防は放置してはならない喫緊の課題と考える
- 2) 侵襲性髄膜炎菌感染症の流行地域や小児において定期接種となっている国・地域への渡航や、欧米への留学の際など、髄膜炎菌ワクチンのトラベラーズワクチンとしての必要性も高い。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 海外に十分なデータがあり、追加の試験は不要と考える。

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

森 雅裕 千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1

Tel 043-226-2129 E-mail morim@faculty.chiba-u.jp

<その他>

- 1)

6. 参考文献一覧

- 1) Sohn WY;Expert Review of Vaccines; 2022;21;325-335
- 2) van den Broek B;Clin Exp Immunol; 2019;198;381-389
- 3) Federico Martínón-Torres Pediatrics; 2018 Sep;142(3):e20174250.