

(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	一般財団法人化学及血清療法研究所	
要望された医薬品	要望番号	II-290.2
	成分名 (一般名)	沈降組換え B 型肝炎ワクチン (酵母由来)
	販売名	ビームゲン
	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。)	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) (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。)	上記既承認効能・効果に対する下記用法・用量の追加 2. 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) ①通常、0.25 mL を 1 回、生後 2~3 箇月に皮下に注射する。更に、0.25 mL ずつを初回注射の 1 箇月後及び 3 箇月後の 2 回、同様の用法で注射する。 ②通常、1 回 0.25 mL を、出生後 12 時間以内、生後 1 箇月及び生後 6 箇月に各々皮下注射する。 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。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<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 type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし 〕 (特記事項等)	

<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)</p>
<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>	<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（致命的な疾患） <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 <input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) B型肝炎の母子感染ならびに水平感染を予防することは急務である。垂直感染ならびに乳児期の感染は容易にキャリア化し、一定の割合で、肝炎から肝硬変、肝がんに移行する。肝がんは最年少では7歳で発症することもある。ワクチンはより早期に接種開始が望まれる。</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 <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 <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えられる <input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 現在の添付文書の用法では、生後2カ月からとなっている。これは現在日本で実施されている母子感染防止事業でのワクチン接種時期と一致している。しかし、母子感染防止事業は、一定の成果を挙げているが、接種スケジュールが難しく、事業を完遂できない例、キャリアの父親からの感染例に対応できない現状がある。WHOが1992年に提唱し1997年まで導入する勧告を出した、生後すぐに接種を開始する「ユニバーサルワクチン化」は、接種漏れがなくなり垂直感染防止が確実に行われること、早期の水平感染の防止ができるメリットがある。また、このWHOのユニバーサルワクチン接種方式は、世界の177カ国（2008年）で実施されており、世界中で人種差を問わず実施されている接種方式で有効性・安全性が検証されている。未実施国は、世界で日本を含む数カ国となっている。</p>
<p>備考</p>	<p>抗HBs人免疫グロブリンと併用するプロトコールであり、B型肝炎ワクチン及びHBIGいずれも用法の変更が必要である。</p>

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 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)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
加国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	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み、該当国にチェックし、該当国の標準)	<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に下線)	
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	

<p>的使用内容を記載する。)</p>		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>

1)

<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)

(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) 日本でも B 型肝炎の母子感染防止事業が 1986 年から実施され、キャリア化防止に多大な成果を挙げている。具体的には、岩手県において HBV 母子感染の予防事業実施前・後に出生した年齢集団 (1978~1999 年度出生群) を対象にした解析を行ったところ、事業開始前に出生した集団における HBV キャリア率は 0.75%であったのに対し、事業開始後は 0.04%と極めて低率であることが判明した。さらに日本赤十字社の初回献血者データでは、2006 年 10 月から 2007 年 9 月にかけての初回献血者のうち、16~20 歳と全体(16~69 歳)の HBs 抗原陽性率はそれぞれ 0.042%、0.229%であった (文献 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) 国内でのビームゲン 0.25 mL の医療機関納入本数はこれまで (2009 年度まで)、年間約 3 万本 (約 1 万人のキャリア妊婦からの新生児への 3 回接種: 母子感染防止事業) であったが、2010 年 4 月~12 月 (9 カ月) の納入本数は約 4.5 万本に増加した。

これら 0.25 mL 納入本数の増加した医療機関に聞き取り調査を行ったところ、「父子感染などのリスクのある新生児に、生後 2 カ月から接種をおこなっている」とのことより、日本でもユニバーサルワクチン化が広がり始めていると考えられる。

(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) ビームゲンで承認された効能・効果の1つである「母子感染の防止」に該当することから、妥当性を認める。

<要望用法・用量について>

1) 1回 0.25 mL、3回皮下接種で、承認されている用量と同じである。既存の承認と異なる点は、初回接種時期が既承認「生後2カ月から」を「出生後12時間以内」への変更要望である。乳幼児のB型肝炎感染(垂直・水平)をより効率的に防ぐWHO方式のユニバーサルワクチン接種で採用されている用法の範囲であること、同種同効薬ワクチンで生直後での接種は世界中で広く、しかも長い年月においての実績を有し、有効性・安全性の経験を有している。したがって、妥当性を認める。

2) の両方のスケジュールを実施できる、接種スケジュールは国際的に使用されているスケジュール(生後0,1,6箇月)と日本での母子感染防止事業で用いられているスケジュール(生後2,3,5箇月)の両方のスケジュールを実施できる、「0.25mLを1回、生後0~3箇月に皮下に注射する。更に、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」が適切なスケジュールと考える。

<臨床的位置づけについて>

1) 日本でもB型肝炎の母子感染防止事業が1986年から実施され、多大な成果を挙げている。この事業は臨床的に有益性が認められている。今回の要望は、この事業でのプロトコルでは、わずかにB型肝炎感染(キャリア化)を防げない限界をWHO方式のユニバーサルワクチン化で改善(効果の向上)を目指すことであり、臨床的な有用性はさらに高まるものと理解する。

2) ヘプタバックスを含め世界中で使用されているHBワクチンは、WHOのユニバーサルワクチン接種方式で、世界の177カ国(2008年)で実施されており、有効性・安全性が検証されている。ビームゲンは、ヘプタバックスと同じ酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)により産生されたHBs抗原を水酸化アルミニウムに吸着させた沈降ワクチンである。ヘプタバックスとはサブタイプは異なるが、交差免疫が成立することが報告されていることや1回接種当たりのHBs抗原量は5 μ gと同じであり、国内では同様の効能・効果、用法・用量で承認されていることから、ヘプタバックスと同等のHBワクチンと考えられる。また、小松らにより、ビームゲンを用いて国際方式によるB型肝炎母子感染予防効果が検討され、その有効性及び安全性が証明されている。以上より、ビームゲンの用法・用量を国際方式に変更することに問題ないと考える(文献2)。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) ビームゲンは国際的に使用されている酵母由来組換えワクチンで1回量も5 μ gと同じである。また、ビームゲンは国内で行われた臨床研究で、日本で実績のある母子感染防止事業方式とWHO方式で同等の十分な抗体価を示すことが検証されている。このことか

ら国内外差はなく、エビデンスも十分であると考えられる。したがって、ビームゲンは新たに実施する臨床試験はなく、海外で広く使用されている WHO 方式で使用する事が可能であるとする。

5. 備考

<その他>

1) ビームゲンは、1996年～2006年まで、Swiss Serum にバルクで輸出され、製剤化された製品が、スイス、ベネズエラ、コロンビアで使用（約72万dose）されている。

6. 参考文献一覧

1. B型肝炎ワクチンに関するファクトシート（平成22年7月7日版）国立感染症研究所
2. 小松陽樹 他. 国際方式による B 型肝炎母子感染予防効果の検討：肝臓 51(2) 92-94,2010)