

審査報告書

平成 26 年 2 月 7 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	① ヘプタボックスーⅡ ② ビームゲン、同注 0.25mL、同注 0.5mL
[一 般 名]	組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）
[申 請 者 名]	① MSD 株式会社 ② 一般財団法人化学及血清療法研究所
[申請年月日]	① 平成 25 年 11 月 14 日 ② 平成 25 年 11 月 15 日
[剤形・含量]	① 1 バイアル中に組換え HBs 抗原（酵母由来）を 10 μ g 含有する注射剤 ② 1 バイアル中に組換え HBs 抗原（酵母由来）を 5 μ g 又は 10 μ g 含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	・「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 25 年 10 月 18 日付薬食審査発 1018 第 5 号及び平成 25 年 10 月 18 日付薬食審査発 1018 第 6 号）に基づく承認申請 ・「薬事・食品衛生審議会が事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号）に基づく迅速審査
[審査担当部]	ワクチン等審査部

審査結果

平成 26 年 2 月 7 日

- | | |
|-----------|---|
| [販 売 名] | ① ヘプタバックスー II
② ビームゲン、同注 0.25mL、同注 0.5mL |
| [一 般 名] | 組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来） |
| [申 請 者 名] | ① MSD 株式会社
② 一般財団法人化学及血清療法研究所 |
| [申請年月日] | ① 平成 25 年 11 月 14 日
② 平成 25 年 11 月 15 日 |

[審査結果]

平成 25 年 10 月 18 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）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）」に関する事前評価及び提出された資料から、本剤の 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）に対する有効性及び安全性は、確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

- | | |
|---------|---|
| [効能・効果] | <ul style="list-style-type: none"> ・ B 型肝炎の予防 ・ 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） ・ 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） <p style="text-align: right;">（変更なし）</p> |
| [用法・用量] | <ul style="list-style-type: none"> ・ B 型肝炎の予防 <p style="margin-left: 20px;">通常、0.5mL ずつを 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。</p> ・ 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） <p style="margin-left: 20px;">通常、0.25 mL を 1 回、生後 2～3 箇月 <u>12 時間以内を目安に皮下に注射する</u>。更に、0.25 mL ずつを初回注射の 1 箇月後及び 3 <u>6</u> 箇月後の 2 回、同様の用法で注射する。</p> |

- 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。なお、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。

（二重取消線部を削除、下線部を追加）

審査報告

平成 26 年 2 月 7 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ① ヘプタバックスー II
② ビームゲン、同注 0.25mL、同注 0.5mL
- [一 般 名] 組換え沈降 B 型肝炎ワクチン (酵母由来)
- [申 請 者 名] ① MSD 株式会社
② 一般財団法人化学及血清療法研究所
- [申請年月日] ① 平成 25 年 11 月 14 日
② 平成 25 年 11 月 15 日
- [剤形・含量] ① 1 バイアル中に組換え HBs 抗原 (酵母由来) を 10 μ g 含有する注射剤
② 1 バイアル中に組換え HBs 抗原 (酵母由来) を 5 μ g 又は 10 μ g 含有する注射剤
- [申請時効能・効果] ・ B 型肝炎の予防
・ 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)
・ 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)
(変更なし)
- [申請時用法・用量] ・ B 型肝炎の予防
通常、0.5mL ずつを 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。
・ 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、0.25 mL を 1 回、生後 ~~2~3 箇月~~ 12 時間以内を目安に皮下に注射する。更に、0.25 mL ずつを初回注射の 1 箇月後及び ~~3~~ 6 箇月後の 2 回、同様の用法で注射する。
・ 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。なお、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。

(二重取消線部を削除、下線部を追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）（以下、「本薬」）は、本邦では、昭和 63 年に「B 型肝炎の予防」を効能・効果として承認され、平成 2 年に「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）」及び「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）」の効能・効果が追加承認されている。

「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）」に関する接種スケジュールについて、承認されている用法・用量においては、生後 2～3 箇月に初回の接種を行い、「初回注射の 1 箇月後及び 3 箇月後」に 2 回目及び 3 回目の接種を行うこととされている。当該接種スケジュールについては、有効性及び安全性の観点からは特段の問題はないものの、本邦における一般的な乳児期の健診時期（生後 1 か月、生後 3～4 か月、生後 6～7 か月及び生後 9～10 か月）と相違があることから、3 回の接種が完遂できず、接種漏れが生じることが懸念されている。

一方、海外においては、Merck 社（米国本社）製の B 型肝炎ワクチン（販売名 RECOMBIVAX HB[®]、HBVAXPRO[®]又は H-B-VAX II[®]）の当該効能に関する接種スケジュールは、生後直後、生後 1 か月及び生後 6 か月の時期に接種するスケジュールが承認されており、本邦における乳幼児健診時期に沿ったものとなっている。

以上の状況に基づき、日本小児栄養消化器肝臓学会及び日本産科婦人科学会から、本薬の B 型肝炎母子感染予防の用法・用量変更の要望が、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）に提出された。平成 25 年 10 月 7 日に開催された第 17 回の検討会議において、以下の①及び②に示す内容から、要望内容の用法・用量は医学薬学上公知と判断可能とされ、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）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）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）がとりまとめられた。

- ① 要望された接種スケジュールは、欧米等 6 か国で承認され、各国ガイドライン及び WHO position paper (Wkly Epidemiol Rec, 84:405-420, 2009) において標準的な接種スケジュールとして記載され、臨床現場で広く実施されており、その有効性及び安全性は確立され

ていること。

- ② 複数の厚生労働科学研究において、ヘプタバックスーⅡ及びビームゲンを用いて要望内容と類似した接種スケジュールについて、一定の有効性及び安全性が国内において確認されていること。なお、海外承認内容は筋肉内接種であるものの、国内臨床研究では皮下接種時の有効性及び安全性が示されていることから要望のとおり接種経路は皮下接種とすることは可能と考えられること。

また、公知申請の該当性報告書においては、要望された接種スケジュールの導入に際し、用法・用量の記載内容を既承認の接種スケジュールから置き換えること、及び初回接種の目安となる時間（生後 12 時間以内）を明記することが適切と判断されている。さらに、初回接種の目安となる時間については、添付文書の「用法・用量に関連する接種上の注意」の項において、12 時間以降の接種も可能であること、及び初回接種が 12 時間以降となった場合でも生後早期に接種すべきである旨を注意喚起することが必要と判断されている。

公知申請の該当性報告書に基づき、平成 25 年 10 月 18 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、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）における新生児・乳児への接種に関する用法・用量に対する本薬の有効性及び安全性に係る事前評価が行われ、公知申請の該当性報告書に示されている用法・用量について、承認事項一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 25 年 10 月 18 日付薬食審査発 1018 第 5 号及び平成 25 年 10 月 18 日付薬食審査発 1018 第 6 号）、及び『「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適用外使用について」に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取りまとめた。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

<審査の概略>

(1) 審査内容について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）について検討を行った結果、公知申請の該当性報告書において必要と判断された用法・用量に関連する接種上の注意における注意喚起以外には、新たな注意喚起等の追加又は修正は必要ないと判断した。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 25 年 10 月 18 日付薬食審査発 1018 第 5 号及び平成 25 年 10 月 18 日付薬食審査発 1018 第 6 号)に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

Ⅳ. 総合評価

平成 25 年 10 月 18 日開催の薬事・食品衛生審議会第二部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、用法・用量及び用法・用量に関連する接種上の注意を以下のように整備し、承認して差支えないと判断する。

[効能・効果] • B 型肝炎の予防
 • 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)
 • 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)
(変更なし)

[用法・用量] • B 型肝炎の予防
 通常、0.5mL ずつを 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。
 • 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、0.25 mL を 1 回、生後 ~~2～3 箇月~~ 12 時間以内を目安に皮下に注射する。更に、0.25 mL ずつを初回注射の 1 箇月後及び ~~3、6~~ 箇月後の 2 回、同様の用法で注射する。
 • 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。なお、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。
(二重取消線部を削除、下線部を追加)

[用法・用量に関連する接種上の注意]

(1) 一般的注意

- 1) B型肝炎ウイルス母子感染の予防及び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型肝炎発症予防には、抗HBs人免疫グロブリンを併用すること。
- 2) B型肝炎ウイルス母子感染の予防における初回注射の時期は、被接種者の状況に応じて生後12時間以降とすることもできるが、その場合であっても生後できるだけ早期に行うこと。
- 3) 本剤の3回目接種1～2箇月後を目途に抗体検査を行い、HBs抗体が獲得されていない被接種者には追加接種を考慮すること。

(2) 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また、他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。

(下線部を追加)