

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン (BK-VJE:ジェービックV)

財) 阪大微生物病研究会

2009年2月26日

1

Vero細胞の由来

Vero細胞:1962年 千葉大学 医学部細菌学教室(当時)の安村美博博士によって樹立されたアフリカミドリザル(*Cercopithecus aethiops*)の腎臓由来の継代細胞

継代歴:

1962年 千葉大学 安村美博博士が継代細胞系として樹立



1964年 千葉大学 清水文七博士が93代目の細胞を米国NIHへ持参



113代目の細胞を米国NIHからATCCに提供



ATCC において継代細胞を保存



継代細胞をATCCから購入し、当会にてセルバンク化

2

組 成

本剤を添付の溶剤(日本薬局方注射用水)0.7mLで溶解したときの液剤
0.5mL中の成分及び分量

成 分		分 量
有効成分	不活化日本脳炎ウイルス北京株	参照品(力価)と同等以上*
安定剤	乳糖水和物	17.86 mg
	ホルマリン(ホルムアルデヒド換算)	0.01 mg
	L-グルタミン酸ナトリウム	3.57 mg
等張化剤	塩化ナトリウム	0.83 mg以下
	塩化カリウム	0.02 mg以下
緩衝剤	リン酸二水素カリウム	0.02 mg以下
	リン酸水素ナトリウム水和物	0.30 mg以下
希釈剤	TCM-199	0.11 mL

*: たん白質含量として2.5 μ g

3

臨床試験の概略

試験名	試験デザイン	対象	登録例数	用法・用量
BK-VJE/001	単盲検試験	健康成人男性	本剤* ^a 群17例、 プラセボ群3例	0.5 mLを14日間隔で 2回皮下接種
BK-VJE/002	単盲検並行群間 比較試験	健康小児 (6~90ヶ月未満)	本剤* ^a 群116例、 現行ワクチン群 109例	0.5 mL(3歳未満0.25 mL)、 1~4週間隔で2回皮 下接種
BK-VJE/003	オープンラベル 群間比較試験	健康小児 (12~90ヶ月未満)	本剤* ^a 群106例、 現行ワクチン群 89例	0.5 mL(3歳未満0.25 mL)、 1回皮下接種
BK-VJE/004	無作為化二重盲検 並行群間比較試験	健康小児 (6~90ヶ月未満)	H剤* ^a 群126例、 M剤* ^b 群123例、 L剤* ^c 群121例	0.5 mL(3歳未満0.25 mL)、 1~4週間隔で2回、 6~12ヶ月隔てて1回 皮下接種

* a 本剤の10 μ g/mL製剤、* b 本剤の5 μ g/mL製剤、* c 本剤の2.5 μ g/mL製剤

4

中和抗体価20倍以上を抗体陽性とした場合の接種後の
中和抗体陽転率(FAS)*1

試験番号	投与群	2回接種後			3回接種後		
		解析 対象者数	接種後 陽性者数	陽転率 (%)	解析 対象者数	接種後 陽性者数	陽転率 (%)
BK- VJE/002 試験	本剤群	116	116	100	—	—	—
	現行 ワクチン群	107	107	100	—	—	—
BK- VJE/003 試験	本剤群	—	—	—	106	106	100
	現行 ワクチン群	—	—	—	89	89	100
BK- VJE/004 試験	H剤群	123	123	100	121	121	100
	M剤群	122	121 (122)*2	99.2 (100)*2	122	122	100
	L剤群	119	113 (116)*2	95.0 (97.5)*2	116	116	100

*1 1回目接種前抗体陰性であり、かつ接種後の抗体価が測定された症例

5

*2 中和抗体価10倍以上を抗体陽性とした場合

中和抗体価(log₁₀) (BK-VJE/002試験及びBK-VJE/003試験)*a

投与群	BK-VJE/002試験				BK-VJE/003試験			
	1回目接種前		2回目接種後		3回目接種前		3回目接種後	
	例数 ^b	平均値	例数	平均値	例数 ^b	平均値	例数	平均値
本剤群	116	0.650	116	2.694	106	2.649	106	4.077
現行ワクチン群	108	0.656	108	2.501	89	2.410	89	3.904

* a 中和抗体価の対数が1.3未満の場合、「0.65」と読み替えて集計

* b 接種後の抗体価が測定された被験者

中和抗体価(log₁₀)の推移(BK-VJE/004試験)*a

投与群	1回目接種前		事後受診①		3回目接種前		事後受診②	
	例数	平均値	例数	平均値	例数	平均値	例数	平均値
H剤群	125	0.668	125	2.593	123	2.401	123	3.957
M剤群	122	0.650* ^b	122	2.420	122	2.244	122	3.766
L剤群	120	0.657	120	2.105	119	1.979	117	3.501

* a 中和抗体価の対数が1.3未満の場合、「0.65」と読み替えて集計

* b 全例の中和抗体価の対数が1.3未満

6

ジェービックV: 臨床試験成績(安全性)

生後6月以上90月未満の小児123例中49例(39.8%)に副反応が認められ、その主なものは発熱、咳嗽、鼻漏、注射部位紅斑であった。また、これらの副反応のほとんどは接種3日後までにみられた。

◆ 主な副反応一覧

全観察期間(3回接種)	
症状	発現例数(発現率) [§] (N=123)
発熱	23例 (18.7%)
咳嗽	14例 (11.4%)
鼻漏	12例 (9.8%)
注射部位紅斑	11例 (8.9%)

[§] 同一被験者で同一の事象が複数回発現している場合、1例として集計

◆ 発熱の程度別発現状況

全観察期間(3回接種)			
症状	発現例数(発現率) [§] (N=123)		
	軽度 ^{※1}	中等度 ^{※2}	高度 ^{※3}
発熱	15 (12.2%)	8 (6.5%)	4 (3.3%)

^{※1} 軽度: 37.5~38.0°C

^{※2} 中等度: 38.1~39.0°C

^{※3} 高度: 39.1°C以上

[§] 同一被験者で同一の事象があった場合、それぞれの程度で1例として集計

7

本剤の製造に使用される生物由来原料

原材料	動物	部位	原産国	使用する工程
BSA	ウシ	血液	アメリカ (BSE 発生が確認される前)	マスターシードの調製 [※]
乳糖水和物	ウシ	乳	ドイツ、オランダ、ベルギー、ルクセンブルク	マスターシードの調製
			オーストラリア ニュージーランド	最終バルク調製工程
牛胎児血清 (FCS)	ウシ	血液	日本 (BSE 発生が確認される前)	マスターシード及びマスターセルバンク(B2-126)の調製 [※]
			ニュージーランド オーストラリア	マスターセルバンクの調製
子牛血清 (CS)	ウシ	血液	アメリカ (BSE 発生が確認される前)	マスターシードの調製 [※]
			ニュージーランド オーストラリア	ワーキングシード及びワーキングセルバンクの調製、個別細胞培養工程
トリプシン	ブタ	脾臓	アメリカ カナダ	マスターシード、ワーキングシード、マスターセルバンク及びワーキングセルバンクの調製、個別細胞培養工程
注射用ラクチビオン酸エリスロマイシン	不明	乳	不明	マスターシード及びマスターセルバンク(B2-126)の調製 [※]
	ウシ	乳	アメリカ、カナダ、ニュージーランド、オランダ、ベルギー、ルクセンブルク、ドイツ	ワーキングシード、マスターセルバンク及びワーキングセルバンクの調製、個別細胞培養工程、ウイルス培養工程

■ : 生物由来原料基準 反芻動物由来原料基準に適合していない原材料

※ : マスターシード及びマスターセルバンクを新たに調製する必要がある場合には、生物由来原料基準に適合する原材料を用いて調製する。

8

製造工程における生物由来原料

—流れ図—

1. シード及びセルバンク調製

オリジナルウイルス

← BSA、牛胎児血清、子牛血清、注射用ラクチオン酸エリスロマイシン
(接種時希釈液あるいは培養液組成として)

マスターシード(MSV001)

Vero細胞にて2代継代

ワーキングシード

Vero細胞(ATCC由来)

← 牛胎児血清、注射用ラクチオン酸エリスロマイシン
(培養液組成として)

マスターセルバンク(B2-126)

6代継代

ワーキングセルバンク

9

2. 原液製造工程

ワーキングセルバンク

個別別細胞培養工程

ワーキングシード

ウイルス培養工程

ウイルス採取工程

<ウイルス浮遊液>

ウイルス不活化工程

<不活化ウイルス浮遊液>

高度精製工程

最終ろ過工程

<原液>

保存

3. 製剤製造工程

原液

最終バルク調製工程

<最終バルク>

充填工程

凍結乾燥工程

検査工程

<小分製品>

保存

10

製造販売後調査の概要

◆ 調査の目的

- ・使用実態下における副反応の発生状況の把握
- ・未知の副反応の把握
- ・安全性に影響を与えられと考えられる要因の把握

◆ 調査内容及び調査予定期間

- ・使用成績調査（調査予定期間：平成21年～平成26年）
1期初回1回目、2回目接種：約3,000例
- ・特定使用成績調査（調査予定期間：平成21年～平成28年）

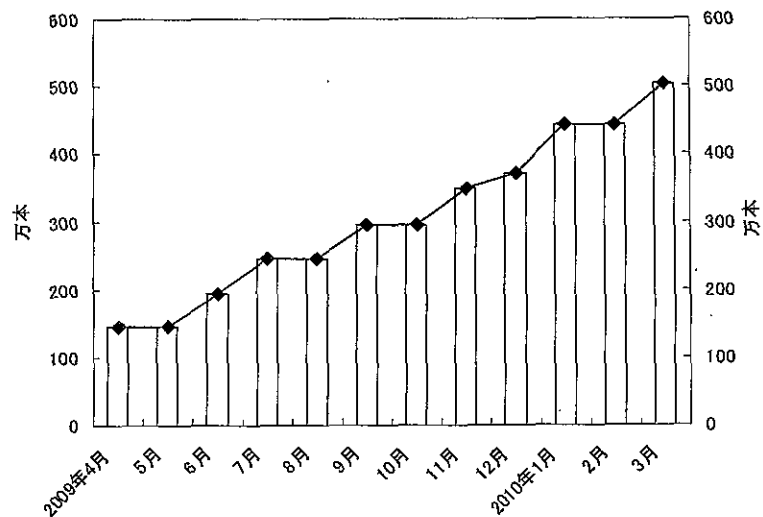
調査機会	接種歴	目標症例数
1期追加	1, 2回目を本剤	1, 000例
2期	1期を本剤	1, 000例
	1期を現行ワクチン	500例
	1期を未完了	500例
合計		3, 000例

上記調査を可及的速やかに実施し、段階的な評価を行います。

11

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン生産量

(累計本数)



12