

申請者は、以下のように説明した。

現行ワクチンと本剤の用量反応性を比較するためのデータとして、現行ワクチンは、臨床試験の対照薬として使用したロット以後に製造された連続ロットの力価試験の成績を、本剤は、長期保存試験のヶ月後のロットに加え、承認前検査に提出したロットを加えたロットについて実施した力価試験の結果を用いた。これらの力価及び中和抗体価の測定は新法に従って実施したものである。即ち、検体及び参照品について対数的等間隔の希釈を調製し、各希釈につき15匹以上のマウスに7日間隔で2回腹腔内に投与し、第2回投与7日後の血清について、Vero細胞を使用した方法で中和抗体価を測定し、その中和抗体価から参照品に対する相対力価を統計ソフトバイオアッセイアシスト（国立感染症研究所作成）を用いて平行線定量法により算出した。その結果、現行ワクチンロットの相対力価の平均は1.85（1.04～3.95）であったのに対し、本剤ロットの相対力価の平均は2.86（1.47～4.62）であった。また、現行ワクチンと本剤における中和抗体価とたん白質含量との用量反応性を比較するため、各ロットの力価試験投与時の検体のたん白質含量を希釈倍数から計算し、対数変換した値をx軸、その時の中和抗体価をy軸にプロットした図を作成した（図2）。

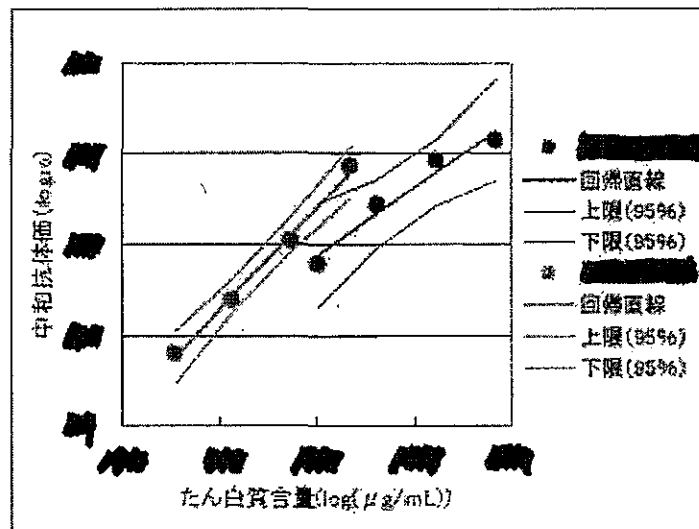


図2 本剤と現行ワクチンの中和抗体価/たん白質含量

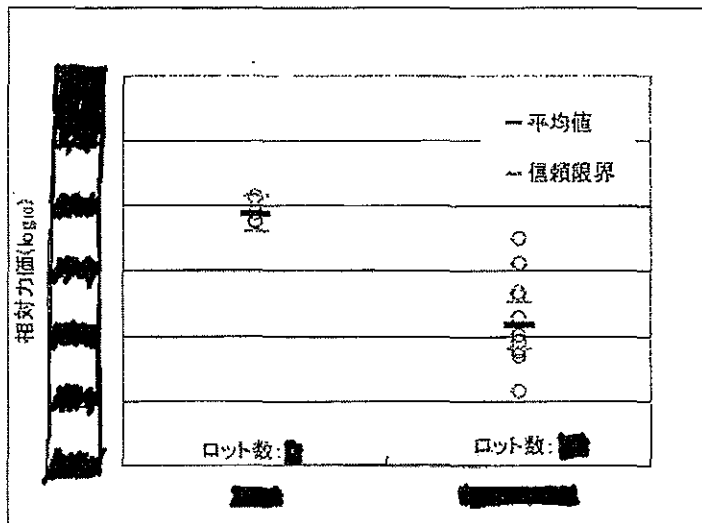


図3 本剤と現行ワクチンの参照品に対する相対力価

本剤は現行ワクチンよりも少ないたん白質含量で現行ワクチンと同程度の中和抗体を産生させることが示され、この現行ワクチンと本剤のたん白質含量あたりの中和抗体産生能（比活性）を、統計ソフトバイオアッセイアシストを用いて推計し、現行ワクチンの比活性に対する本剤の比活性の相対値（相対比活性）を算出した結果、 1.5 であった。さらに、本剤と現行ワクチンのたん白質含量あたりの参照品に対する相対力価を比較するため、両者の相対力価をたん白質含量 (μg) で除した値を求めた結果、本剤 1.5 (\log_{10}) に対し現行ワクチンは 0.1 (\log_{10}) であった（図3）。このことから、本剤のたん白質含量あたりの参照品に対する相対力価は、現行ワクチンよりも 15 倍高いことが確認された。

以上より、本剤は、現行ワクチンの約 $1/15$ のたん白質含量で現行ワクチンと同等の力価を有すると推計された。

機構は、申請者の回答を了承した。以上のように非臨床試験において、臨床試験と同様に現行ワクチンに比べて本剤接種後の中和抗体価が高値を示す結果が得られた。本剤の開発が開始された当時の力価試験（旧法）は現在の力価試験（新法）に比べてばらつきが大きい試験方法であり、当初、本剤と現行ワクチンの比活性を精確に比較し得なかったことは理解する。一方、医薬品の開発においては常にその時点における最新の知見・情報を考慮することが重要であり、本剤の開発中に、力価試験が新法に変更された際、できるだけ早期に上記のような検討が行われることが望ましかったと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

該当する試験は実施されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

提出された毒性試験として、本剤を用いた単回投与毒性試験（ラット、イヌ）、反復投与

毒性試験（ラット、イヌ）、遺伝毒性試験（細菌、マウスリンフォーマ細胞）及び局所刺激性試験（ウサギ）、さらに、現行ワクチンとの比較を目的としてラットでの単回投与毒性試験、イヌでの反復投与毒性試験及び局所刺激性試験が実施されている。また、非 GLP 試験として異常毒性否定試験及び Vero 細胞由来成分に関する試験が提出されている。なお、これらの試験に使用された本剤は、たんぱく質含量 10µg/mL の製剤である。

(1) 単回投与毒性 (B000860、B041159、B000861)

ラット (Cj:CD (SD) IGS) 及びイヌ (ビーグル犬) に本剤を、臨床投与量の 10 及び 100 倍量に相当する 0.35mL/kg 及び 3.5mL/kg 皮下投与した試験で、一般状態の悪化や死亡動物例は認められず、本剤の概略の致死量は 3.5mL/kg 超と判断されている。また、本剤又は現行ワクチンをラットに単回投与した結果、投与前後での体温上昇を含め、すべての検討項目において両方で差異は認められなかった。

(2) 反復投与毒性 (B000862、B000863、B041162)

現行の臨床投与よりも苛酷な負荷での条件下で毒性試験を実施することを目的に、1 週間隔で 4 回、ラット (Cj:CD (SD) IGS) またはイヌ (ビーグル犬) に本剤を、臨床投与量の 10 倍量である 0.35mL/kg 皮下投与した試験で、投与部位に限局した細胞浸潤及び脾臓で胚中心での軽度の過形成が認められた以外、一般状態、体温、体重、摂餌量、血液学的検査項目、血液生化学的検査項目、尿検査、心電図、眼科学的検査、器官重量、解剖及び病理組織学的検査において、毒性学的に意義のある変化は認められなかった。また、本剤と現行ワクチンを比較した試験において、両者とも毒性学的に意義のある変化は認められず、差異は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

1) *in vitro* 遺伝毒性試験

① 細菌を用いる復帰突然変異試験 (B031142)

復帰突然変異試験としてネズミチフス菌株及び大腸菌株を用い S9 mix 添加、非添加によるプレインキュベーション法により本剤の 2、4、8、16、32 倍希釈液及び原液で試験が実施された。その結果、S9 mix の有無、いずれの試験菌株においても増加は認められず、変異原性を有しないと結論された。

② マウスリンフォーマ TK 試験 (B031143)

遺伝子突然変異試験としてマウスリンフォーマ細胞 L5178Y (tk⁺-3.7.2C) が用いられている。短時間処理法の S9 mix 添加、非添加条件及び長時間 (24 時間) 処理法で本剤の 2、4、8、16 倍希釈液及び原液で試験が実施された。その結果、いずれの処理条件においても変異出現率の有意な増加は認められず、遺伝子突然変異誘発性を有しないと結論された。

2) *in vivo* 遺伝毒性試験

本剤は不活化されたたんぱく質製剤であることから骨髄や造血器等への組織へ作用はないと考えられること、また、復帰突然変異試験の結果が陰性であったことから、当該試験は

実施されていない。

(4) がん原性試験

遺伝毒性試験結果及び現行ワクチンでがん原性を示唆する報告はないという理由から、がん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

本剤の反復投与毒性試験において生殖臓器に異常が認められなかったこと、現行ワクチンの使用実績において生殖発生毒性を示唆する報告はないことから生殖発生毒性試験は実施されていない。

(6) 局所刺激性試験 (B000864、B041160)

ウサギ (日本白色種) の筋肉内に本剤を 0.5mL 投与し、注射剤の局所障害性に関する試験法 (案) (1979) に従い実施されている。さらに、現行ワクチンとの比較試験が実施されている。その結果、本剤の筋肉組織に対する障害性は“グレード1:生理食塩液に比し、その局所障害性が同等もしくは弱いもの”に分類され、現行ワクチンとの比較では、所見や障害性に差異は認められていない。

(7) その他の試験

1) Vero 細胞成分に関する試験 (PT136-08)

① ラットにおける Vero 細胞に対する抗体産生の有無

ラット単回投与毒性試験 (試験番号 B000860) 及びラット反復投与毒性試験 (試験番号 B000862) で得られた血清を一次抗体とし、Vero 細胞を抗原とした間接蛍光抗体法により Vero 細胞成分に対する抗体の有無が検討されている。その結果、本剤はラットに臨床投与量の 10 又は 100 倍量を 1 回皮下投与、あるいは、10 倍量を 4 回皮下投与した場合、Vero 細胞と反応する抗体を産生しないことが確認されている。

② ラットを用いた PCA 反応 (受身皮膚アナフィラキシー反応)

感作血清として、生理食塩液 (陰性対照)、本剤、Vero 細胞抽出液 (たん白質含量 1000µg/mL) をアジュバント未使用又は使用、子牛血清をアジュバント未使用又は使用してラットに投与し、得られた血清を用いた。ラット (Slc:SD、雄) の皮内に上記の免疫血清を接種し、4 又は 72 時間後に、本剤原液 (たん白質含量 200µg/ラット)、Vero 細胞抽出液 (たん白質含量 1000µg/ラット) 及び子牛血清 (たん白質含量 1000µg/ラット) を惹起抗原として静脈内投与し、PCA 反応を行っている。その結果、抗子牛血清で感作させ、子牛血清を惹起抗原とした群のみが PCA 反応陽性で、その他はすべての惹起抗原に対し陰性の結果であった。

<機構における審査の概略>

機構は、提出された資料から現行ワクチンと毒性発現プロフィールに差異は認められず、特段の問題は無いと判断した。

4. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、表3に示す4つの臨床試験が提出された。

表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	0.5mL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	0.5mL (3歳未満0.25mL)、 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	0.5mL (3歳未満0.25mL)、 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	0.5mL (3歳未満0.25mL)、 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

(1) BK-VJE臨床薬理試験<試験番号：BK-VJE/001、公表論文なし、実施期間：20●●年●●月～20●●年●●月>

20歳以上35歳未満の健康成人男性を対象(目標症例数：本剤群17例、プラセボ群3例、合計20例)に、本剤の安全性を検討することを目的とした単盲検試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、本剤(10 μ g/mL製剤)あるいはプラセボ(生理食塩水)を0.5mL、14日間隔で2回皮下接種することとされた。

本試験には、20例(本剤群17例、プラセボ群3例)に治験薬が投与され、安全性の解析対象及び中和抗体価の解析対象とされた。

安全性について、有害事象は、本剤群6/17例(35.3%)11件、プラセボ群2/3例(66.7%)4件に発現し、そのうち、各4/17例(23.5%)7件、0/3例(0%)が、治験薬との因果関係が否定されなかった。複数の症例に発現した有害事象は、本剤群の投与部位の発赤(4/17例、23.5%)のみであった。

有効性について、治験薬接種前及び2回目接種28日後(事後検査)に日本脳炎ウイルス北京株に対する中和抗体価が測定され、中和抗体価が10倍以上を陽性、10倍未満を陰性として投与群毎に抗体陽転率(中和抗体価が治験薬接種前に10倍未満で、接種後に10倍以上に陽転した被験者の割合)及び抗体上昇率(中和抗体価が4倍以上上昇した被験者の割合)が求められた。本剤群では接種前に陰性であった2例の抗体陽転率は100%(2/2例)であった。接種前に陽性であった15例中14例(93.3%)で接種後に4倍以上の抗体上昇が認められた。接種後の平均抗体価(log₁₀)^{※4}は、接種前に陰性であった2例では2.43、接種前に陽性であった15例では2.64であった。

また、中和抗体価が20倍以上を陽性、20倍未満を陰性とした場合の、投与群毎の抗体陽転率(中和抗体価が治験薬接種前に20倍未満で、接種後に20倍以上に陽転した被験者の割合)、抗体上昇率(中和抗体価が4倍以上上昇した被験者の割合)、平均抗体価(log₁₀)は

※4 平均抗体価(log₁₀)は、10を底とした対数に変換した各抗体価についての平均値を示している。

表4のとおりであった。

表4 中和抗体価の集計（中和抗体価20倍以上を陽性とした場合）

投与群	1回目投与前 抗体価 (log ₁₀)	症例数	事後検査		
			抗体陽転率	抗体上昇率	平均抗体価 (log ₁₀)
本剤群	陰性 (<1.30)	7	7/7 例 (100%)	—	2.49
	陽性 (1.89)	10	—	9/10 例 (90.0%)	2.71
プラセボ群	陰性 (<1.30)	1	0/1 例 (0%)	—	<1.30
	陽性 (2.0)	2	—	0/2 例 (0%)	2.03

(2) BK-VJEの健康小児における検証的臨床試験<試験番号: BK-VJE/002、公表論文なし、実施期間: 2019年11月～2020年11月>

生後6ヶ月以上90ヶ月未満の健康小児を対象（目標症例数：各群150例、合計300例）に、本剤（10μg/mL製剤）接種後の日本脳炎ウイルス北京株に対する中和抗体の陽転率が現行ワクチンに劣らないことを検証することを目的とした多施設共同単盲検並行群間比較試験が、国内23施設で実施された。

用法・用量は、本剤あるいは現行ワクチンを0.5mL（3歳未満は0.25mL）、1～4週間の間隔で2回皮下に接種することとされた。

本試験では、主要評価項目の解析対象者を接種前抗体陰性者とし、接種前抗体陽性率を50%と仮定して目標症例数を設定していたが、必要登録症例数を見直すために目標症例数の約1/3から半数の接種前抗体価の測定結果が判明した時点で接種前抗体陽性率を確認することが治験実施計画書に規定されていた。120例の接種前抗体価結果を基に中間検討会が開催され、本剤群、現行ワクチン群とも必要被験者数に達していると判断されたことから、登録が終了された。

本試験には225例（本剤群116例、現行ワクチン群109例）が登録され、全例に治験薬が接種され、安全性解析対象集団とされた。そのうち、1回目接種後29日目に「治験責任医師の判断」により治験を中止した現行ワクチン群の1例を除く224例（本剤群116例、現行ワクチン群108例）が治験を完了し、最大の解析対象集団（Full Analysis Set: 以下、FAS）とされ、有効性の主要な解析対象とされた。

有効性について、治験薬接種前及び2回目接種4～6週間後（事後受診）に日本脳炎ウイルス北京株に対する中和抗体価が測定され、主要評価項目とされた中和抗体陽転率（中和抗体価が治験薬接種前に20倍未満（接種前抗体陰性）で、接種後に20倍以上になった被験者が抗体陽転者とされた：抗体陽転者数/接種前抗体陰性者数×100）は、FASにおける接種前抗体陰性者223例（本剤群116例、現行ワクチン群107例）を対象に検討された。本剤群及び現行ワクチン群の中和抗体陽転率はそれぞれ100%（116/116例、95%信頼区間：[96.9,100.0]）、100%（107/107例、95%信頼区間：[96.6,100.0]）、両群の中和抗体陽転率の差の95%信頼区間下限は0.0%であり、事前に設定された非劣性限界-10%を上回っていたことから、本剤群の現行ワクチン群に対する非劣性が確認された。

安全性について、有害事象は「全観察期間」及び「1回目接種後（1回目接種日から2回目接種日前まで）」と「2回目接種後（2回目接種日から事後受診まで）」に分けて集計され

た(表5)。安全性解析対象225例中、有害事象は、「全観察期間」では本剤101/116例(87.1%)、現行ワクチン群98/109例(89.9%) (以下同順)、「1回目接種後」では82/116例(70.7%)、70/109例(64.2%)、「2回目接種後」では87/116例(75.0%)、79/108例(73.1%)に発現した。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象(副反応)は、「全観察期間」で35/116例(30.2%)、20/109例(18.3%)、「1回目接種後」で25/116例(21.6%)、6/109例(5.5%)、「2回目接種後」で17/116例(14.7%)、16/108例(14.8%)に発現した。

表5 いずれかの投与群で5%以上の症例に認められた有害事象(全観察期間、安全性解析対象集団)

器官別大分類(SOC)/下層語(LLT)(MedDRA/J Ver.7.0)	本剤群(N=116)	現行ワクチン群(N=109)	
感染症及び寄生虫症	手足口病	7例(6.0%)	4例(3.7%)
呼吸器、胸部及び縦隔障害	咳嗽	71例(61.2%)	70例(64.2%)
	鼻出血	2例(1.7%)	6例(5.5%)
	鼻汁	73例(62.9%)	78例(71.6%)
	咽頭発赤	11例(9.5%)	13例(11.9%)
胃腸障害	下痢	36例(31.0%)	36例(33.0%)
	嘔吐	7例(6.0%)	22例(20.2%)
全身障害及び投与局所発症	注射部位発赤	27例(23.3%)	15例(13.8%)
	発熱	63例(54.3%)	50例(45.9%)
	注射部位腫脹	8例(6.9%)	4例(3.7%)
傷害、中毒及び処置合併症	虫刺傷	6例(5.2%)	3例(2.8%)

本試験では、死亡は報告されなかった。

重篤な有害事象は、5例(本剤群2例<喘息、肺炎>、現行ワクチン群3例<肺炎、発熱、発熱及び咳嗽>)に認められた。いずれの事象も、治験薬との因果関係は否定された。

現行ワクチン群の1例が、肺炎により2回目の接種が中止された。

(3) BK-VJE追加接種のための臨床試験<試験番号：BK-VJE/003、公表論文なし、実施期間：20()年()月～20()年()月>

BK-VJE/002試験において、治験薬を2回接種され、2回目接種後6ヶ月以上24ヶ月未満を経ている健康小児を対象(目標症例数222例)に、本剤(10µg/mL製剤)又は現行ワクチン追加接種後の日本脳炎ウイルス北京株に対する中和抗体の陽性率を検討する目的の多施設共同オープンラベル群間比較試験が国内23施設で実施された。

本試験には、BK-VJE/002試験に登録された225例(本剤群116例、現行ワクチン群109例)から、選択基準(①生後12ヶ月以上90ヶ月未満の健康小児、②BK-VJE/002試験の被験者として治験薬の2回の接種を受け、2回目接種後6ヶ月以上24ヶ月未満を経ている者)を満たさない被験者3例を除いた222例のうち、195例(本剤群106例、現行ワクチン群89例)が登録され、全例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが有効性の主要な解析対象とされた。

用法・用量は、本剤又は現行ワクチン0.5mLを1回皮下に接種することとされ、3歳未満の者には0.25mLを同様の用法で接種された。本試験においては、BK-VJE/002試験において無作為に割り付けられた治験薬を同じ被験者に接種することとされ、接種群の変更は行われなかった。

有効性について、治験薬接種前及び接種4～6週間後(事後受診)に日本脳炎ウイルス北京株に対する中和抗体価が測定され、主要評価項目とされた中和抗体陽性率(中和抗体価20

倍以上を有する者が抗体陽性者とされた：治験薬接種後の抗体陽性者数/有効性解析対象者数×100)は、いずれの群においても100%であった(表6)。

表6 追加接種後の中和抗体陽性率 (FAS)

投与群	対象者数	接種後陽性者数	抗体陽性率 [95%信頼区間]	抗体価 (log ₁₀)		
				接種前 平均値±標準偏差	接種後 平均値±標準偏差	変化量 平均値±標準偏差
本剤群	106	106	100% [96.6, 100.0]	2.649±0.404	4.077±0.336	1.429±0.467
現行ワクチン群	89	89	100% [95.9, 100.0]	2.410±0.474*	3.904±0.315	1.494±0.420*

* 現行ワクチン群において、接種前抗体価が陰性であった被験者が1例(1.1%)認められ、抗体価は「0.65」と読み替えて集計された。

安全性について、有害事象は、本剤群 73/106 例(68.9%)、現行ワクチン群 69/89 例(77.5%)に報告された(表7)。そのうち、副反応は、各 21/106 例(19.8%)、8/89 例(9.0%)であった。

表7 いずれかの投与群で5%以上の症例に認められた有害事象(全観察期間、安全性解析対象集団)

SOC/LLT (MedDRA/J Ver.7.0)		本剤群 (N=106)	現行ワクチン群 (N=89)
呼吸器、胸部及び縦隔障害	咳嗽	27例(25.5%)	38例(42.7%)
	鼻汁	37例(34.9%)	41例(46.1%)
	咽頭発赤	4例(3.8%)	8例(9.0%)
胃腸障害	下痢	16例(15.1%)	16例(18.0%)
	嘔吐	10例(9.4%)	8例(9.0%)
全身障害及び投与局所状態	注射部位発赤	18例(17.0%)	7例(7.9%)
	発熱	36例(34.0%)	34例(38.2%)
	注射部位腫脹	10例(9.4%)	1例(1.1%)

本治験では、死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は報告されなかった。

以上のBK-VJE/002試験およびBK-VJE/003試験の結果、副反応の発現率は、現行ワクチンよりも高く、注射部位の発赤、腫脹及び発熱の発現率が高い傾向にあったこと、また、本剤と現行ワクチンの品質には相違が認められ(品質の項参照)、現行ワクチンと本剤の比活性を精確に比較した結果、本剤は現行ワクチンの約2倍の比活性を有すると推計された(薬理の項参照)こと等から、抗原量と有効性及び安全性の関係について検討することとされ、申請後に、次のBK-VJE/004試験が実施された。

(4) BK-VJEの健康小児における用量比較試験<試験番号: BK-VJE/004、公表論文なし、実施期間: 20●●年●●月~20●●年●●月>

健康小児を対象(目標症例数: 各群120例、合計360例)に、本剤の有効性及び安全性について、BK-VJE/002試験及びBK-VJE/003試験における治験薬と抗原量が同量のH剤(たん白質含量として10µg/mL製剤)、1/2量のM剤(5µg/mL製剤)、1/4量のL剤(2.5µg/mL製剤)を用い、用量反応性を検討することを目的とした多施設共同無作為化二重盲検比較

試験が、国内 14 施設で実施された。

用法・用量は、「予防接種実施規則」及び「予防接種ガイドライン」に準じて設定され、各製剤 0.5mL (3 歳未満は 0.25mL) を 3 回皮下に接種する (接種間隔は、1 回目接種と 2 回目接種の間隔を 1~4 週間、2 回目接種と 3 回目接種の間隔を 6~12 ヶ月) とされた。

本試験には 370 例 (H 剤群 126 例、M 剤群 123 例、L 剤群 121 例) が登録され、全例が安全性の解析対象とされた。そのうち、治験薬接種後の有効性に関するデータが得られていない 3 例を除く 367 例 (H 剤群 125 例、M 剤群 122 例、L 剤群 120 例) が FAS とされ、有効性の主要な解析対象とされた。

有効性について、治験薬接種前、2 回目接種 4~6 週間後 (事後受診①)、3 回目接種前及び 3 回目接種 4~6 週間後 (事後受診②) に日本脳炎ウイルス北京株に対する中和抗体価が測定され、主要評価項目は、本剤 2 回接種によって得られる中和抗体陽転率 (中和抗体価が治験薬接種前 20 倍未満 (接種前抗体陰性) で、接種後 20 倍以上になった被験者が抗体陽転者とされた: $\text{抗体陽転者数} / \text{接種前抗体陰性者数} \times 100$) とされた。なお、1 回目接種前抗体陽性 (中和抗体価が 20 倍以上) 例は 3 例 (H 剤群 2 例、L 剤群 1 例) 認められた (表 8)。

表 8 2 回接種後の中和抗体陽転率 (FAS) *

投与群	接種前陰性者数	接種後陽転者数	陽転率 [95%信頼区間]
H 剤群	123	123	100% [97.0, 100.0]
M 剤群	122	121	99.2% [95.5, 100.0]
L 剤群	119	113	95.0% [89.3, 98.1]

* 1 回目接種前抗体陰性であった被験者

また、3 回接種後の中和抗体陽転率は、表 9 のとおりであった。

表 9 3 回接種後の中和抗体陽転率 (FAS) *

投与群	接種前陰性者数	接種後陽転者数	陽転率 [95%信頼区間]
H 剤群	121	121	100% [97.0, 100.0]
M 剤群	122	122	100% [97.0, 100.0]
L 剤群	116	116	100% [96.9, 100.0]

* 1 回目接種前抗体陰性であり、かつ 3 回接種後の抗体価が測定された被験者

安全性について、有害事象は「全観察期間」及び「1 回目接種後」、「2 回目接種後」、「3 回目接種後」に分けて集計された。有害事象及び副反応は表 10 のとおりであった。

表 10 有害事象 (安全性解析対象集団)

	H 剤群				M 剤群				L 剤群			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
全観察期間	122/126 (96.8%)	1123	71/126 (56.3%)	203	120/123 (97.6%)	1103	49/123 (39.8%)	110	116/121 (95.9%)	992	49/121 (40.5%)	114
1 回目接種後	102/126 (81.0%)	375	49/126 (38.9%)	107	98/123 (79.7%)	335	29/123 (23.6%)	44	91/121 (75.2%)	284	31/121 (25.6%)	53

2回目接種後	93/125 (74.4%)	406	24/125 (19.2%)	38	101/122 (82.8%)	395	27/122 (22.1%)	46	90/120 (75.0%)	352	18/120 (15.0%)	27
3回目接種後	88/123 (71.5%)	342	37/123 (30.1%)	58	89/122 (73.0%)	373	13/122 (10.7%)	20	85/119 (71.4%)	356	17/119 (14.3%)	34

また、全観察期間において、いずれかの投与群で5%以上の症例に認められた有害事象は表11のとおりであった。

表11 いずれかの投与群で5%以上の症例に認められた有害事象（全観察期間、安全性解析対象集団）

SOC/PT (MedDRA/J Ver.11.0)		H 剤群 (N=126)	M 剤群 (N=123)	L 剤群 (N=121)
感染症及び寄生虫症	膿痂疹	2 (1.6%)	5 (4.1%)	7 (5.8%)
	中耳炎	2 (1.6%)	1 (0.8%)	7 (5.8%)
代謝及び栄養障害	食欲不振	9 (7.1%)	14 (11.4%)	10 (8.3%)
神経系障害	頭痛	12 (9.5%)	8 (6.5%)	8 (6.6%)
眼障害	眼脂	4 (3.2%)	7 (5.7%)	9 (7.4%)
耳及び迷路障害	耳痛	3 (2.4%)	3 (2.4%)	9 (7.4%)
呼吸器、胸部及び縦隔障害	咳嗽	90 (71.4%)	103 (83.7%)	90 (74.4%)
	鼻出血	7 (5.6%)	4 (3.3%)	7 (5.8%)
	鼻閉	5 (4.0%)	4 (3.3%)	6 (5.0%)
	咽喉頭疼痛	8 (6.3%)	17 (13.8%)	5 (4.1%)
	鼻漏	100 (79.4%)	109 (88.6%)	100 (82.6%)
	喘鳴	13 (10.3%)	7 (5.7%)	6 (5.0%)
胃腸障害	嘔吐	48 (38.1%)	48 (39.0%)	40 (33.1%)
	腹痛	10 (7.9%)	13 (10.6%)	7 (5.8%)
	下痢	42 (33.3%)	37 (30.1%)	35 (28.9%)
	嘔吐	33 (26.2%)	40 (32.5%)	33 (27.3%)
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症	14 (11.1%)	10 (8.1%)	5 (4.1%)
	発疹	13 (10.3%)	10 (8.1%)	8 (6.6%)
	蕁麻疹	8 (6.3%)	7 (5.7%)	2 (1.7%)
全身障害及び投与局所状態	注射部位紅斑	19 (15.1%)	11 (8.9%)	17 (14.0%)
	注射部位疼痛	10 (7.9%)	1 (0.8%)	2 (1.7%)
	発熱	94 (74.6%)	95 (77.2%)	70 (57.9%)
	注射部位腫脹	10 (7.9%)	7 (5.7%)	7 (5.8%)
傷害、中毒及び処置合併症	筋足動物刺傷	6 (4.8%)	5 (4.1%)	8 (6.6%)

本治験では死亡は認めなかった。

重篤な有害事象は、有害事象観察期間とされた「1回目接種～事後受診①」及び「3回目接種～事後受診②」の期間ではM剤群の1例に3件（脱水、白血球数増加、C-反応性蛋白増加）発現した。また、事後受診①から3回目接種までの期間において、H剤群の4例に5件（気管支肺炎、Panayiotopoulos syndrome、高血糖、窒息/右上下肢麻痺）、M剤群の1例に1件（左斜視）報告された。いずれの事象も被験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、H剤群の1例（Panayiotopoulos syndrome）に報告された。

<機構における審査の概略>

(1) 有効性について

申請者は、臨床試験で設定した抗体陽転の定義について、以下のように説明した。日本脳炎ウイルスに対して中和抗体価が10倍以上あれば感染を防御できると考えられているが、過去の臨床試験（日本脳炎北京株ワクチン臨床試験 ワクチンの改良に関する研究班 研究

報告集, 1986; 2-7) においては中和抗体価 20 倍以上を陽性として報告されていることから十分に防御できる中和抗体価 20 倍以上を抗体陽性とし、治験薬接種前 20 倍未満で接種後 20 倍以上になった被験者を抗体陽転者とし、日本脳炎ウイルス中和抗体測定法により、日本脳炎ウイルスに対する中和抗体価が陽転した症例の割合（中和抗体陽転率）について算定し、評価することとした。

申請者定義による中和抗体陽転率について、BK-VJE/004 試験では、2 回接種後の抗体陽転率 [95%信頼区間] は、H 剤群 100% [97.0, 100.0%]、M 剤群 99.2% [95.5, 100.0%]、L 剤群 95.0% [89.3, 98.1%] であり、抗体陽転率の各接種群間の差は、H 剤群と L 剤群は 5.0% [95%信頼区間: 1.0, 10.6]、H 剤群と M 剤群は 0.8% [95%信頼区間: -2.3, 4.5]、M 剤群と L 剤群は 4.2% [95%信頼区間: -0.3, 9.8] であった。BK-VJE/002 試験では、中和抗体陽転率は本剤群、現行ワクチン群ともに 100% (95%信頼区間は本剤群 [96.9, 100.0%]、現行ワクチン群 [96.6, 100.0%]) であった。BK-VJE/004 試験の結果から、H 剤群と M 剤群の 2 回接種後の中和抗体陽転率には大きな差異はなく、また、BK-VJE/002 試験の結果から、本剤群と現行ワクチンに大きな差異は認められていないことを踏まえると、申請者定義による 2 回接種後の中和抗体陽転率では、現行ワクチン、H 剤、M 剤に大きな差異を認めないことが示唆されると考えた。

機構は、提出された資料をもとに、主要評価項目のみでなく、以下の観点から、有効性について検討を行った。

1) 感染予防の観点からの中和抗体価について

機構は、中和抗体価が 10 倍以上あれば日本脳炎ウイルスに対する感染予防効果を有している (Vaccines, 4th ed., 2004; WB Saunders, Philadelphia, USA, *Acta Paediatr Jpn.*, 1988; 30: 175-184) ことを踏まえ、中和抗体価 10 倍以上を抗体陽性、治験薬接種前 10 倍未満で接種後 10 倍以上になった被験者を抗体陽転者とし、日本脳炎ウイルス中和抗体測定法により、日本脳炎ウイルスに対する中和抗体価が陽転した症例の割合（中和抗体陽転率）について算定して提示するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した (表 12)。

表 12 中和抗体価 10 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) *

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	122	100	122	122	100
	L 剤群	119	116	97.5	116	116	100

* 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

また、中和抗体価 10 倍以上を中和抗体陽性とした場合の中和抗体陽性率 (治験薬接種後日本脳炎ウイルスに対する抗体陽性者数/有効性解析対象者数×100) について算定して提示するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した (表 13)。