

表13 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性率 (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	陽性率 (%)	解析対象者数	接種後陽性者数	陽性率 (%)
BK-VJE/002 試験	本剤群	116	116	100	—	—	—
	現行ワクチン群	108	108	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	125	125	100	123	123	100
	M 剤群	122	122	100	122	122	100
	L 剤群	120	117	97.5	117	117	100

* 接種後の抗体価が測定された被験者

2) 陽転しなかった症例の中和抗体価の推移について

機構は、BK-VJE/004 試験において、2回接種後に陽転しなかった（中和抗体価が20倍以上にならなかった）症例（M 剤群 1 例、L 剤群 6 例）について、患者背景及び中和抗体価の推移の説明を求めたところ、申請者は以下の図表を提出した（表14及び15、図4）。

表14 2回接種後に陽転しなかった症例の被験者背景

投与群	年齢/性別	基礎疾患	合併症	1回目接種量 (mL)	接種要注者 確認項目
M 剤群	58/M	気管支喘息	なし	0.5	気管支喘息
L 剤群	42/M	なし	咳嗽、そう痒症、発疹、鼻漏	0.5	なし
	36/M	アレルギー性鼻炎	咳嗽、鼻漏	0.5	なし
	57/M	季節性アレルギー	咳嗽、鼻漏	0.5	なし
	31/M	なし	湿性咳嗽	0.25	なし
	52/M	なし	なし	0.5	なし
	52/F	なし	なし	0.5	なし

表15 2回接種後に陽転しなかった症例の抗体価の推移

投与群	年齢/性別	抗体価 (log ₁₀)			
		1回目接種前	事後受診①	3回目接種前	事後受診②
M 剤群	58/M	<1.30	<1.30	1.75	3.58
L 剤群	42/M	<1.30	<1.30	1.48	3.06
	36/M	<1.30	<1.30	1.95	3.84
	57/M	<1.30	<1.30	1.38	2.92
	31/M	<1.30	<1.30	1.51	2.74
	52/M	<1.30	<1.30	<1.30	2.93
	52/F	<1.30	<1.30	1.32	3.19

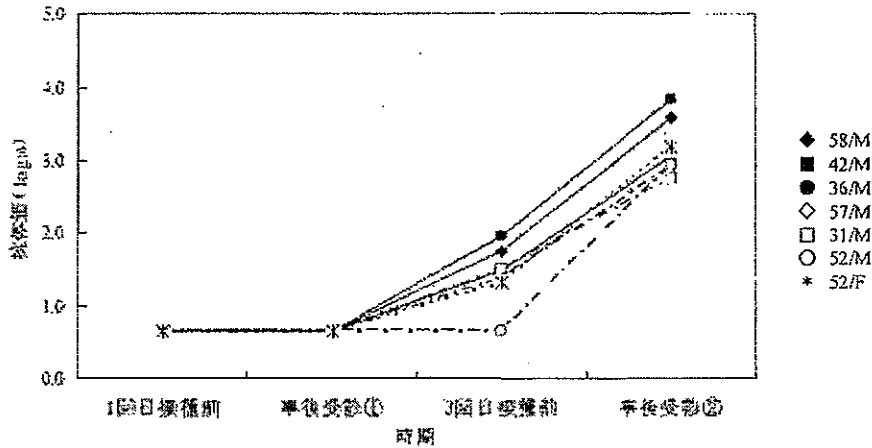


図4 2回接種後に陽転しなかった症例の抗体価の推移図
(注：抗体価の対数が1.3未満の場合、「0.65」に読み替えられた)

機構は、2回接種後に陽転しなかった症例において、共通の被験者背景は認められず、3回接種後には、いずれの症例も中和抗体価の上昇が認められ、陽転していることを確認した。

以上を踏まえ、機構は、有効性について以下のように考える。

各々の試験の中和抗体価を確認した結果、BK-VJE/002試験及びBK-VJE/003試験からは、現行ワクチンに比べ本剤群の方が中和抗体価は高い傾向にある（表16）。

表16 中和抗体価 (log₁₀) (BK-VJE/002試験及びBK-VJE/003試験) **

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	平均値±標準偏差	例数 ^{a,b}	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数 ^{a,b}	平均値±標準偏差
本剤群	116	0.650 ^{a,c}	116	2.694±0.435	106	2.649±0.404	106	4.077±0.336
現行ワクチン群	108	0.656±0.066	108	2.501±0.433	89	2.410±0.474	89	3.904±0.315

*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、

*c 全例の中和抗体価の対数が1.3未満

また、BK-VJE/004試験の結果からは、用量依存的に中和抗体価が上昇する傾向が示唆される（表17）。

表17 中和抗体価 (log₁₀) の推移 (BK-VJE/004試験) **

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±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
H剤群	125	0.668±0.149	125	2.593±0.447	123	2.401±0.290	123	3.957±0.334
M剤群	122	0.650 ^{a,b}	122	2.420±0.504	122	2.244±0.342	122	3.766±0.332
L剤群	120	0.657±0.080	120	2.105±0.597	119	1.979±0.402	117	3.501±0.381

*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

感染予防の観点からは、2回接種後では、H剤及びM剤は現行ワクチンと同様の結果が示されており、同程度の有効性が期待できるものと考えます。

一方、2回接種後に陽転しなかった症例においても、3回接種後には、全例が陽転していることから、3回接種する限りにおいては、いずれの用量群（H剤、M剤、L剤）も、現行ワクチンと同程度の有効性が期待できるものと考えます。また、各被験者の抗体価（ \log_{10} ）の変動（図5及び図6）をみても、全例が接種前に比して抗体価の増加傾向を示しており、本剤による中和抗体の上昇は期待できます。中和抗体価10倍以上を中和抗体陽性とした場合の2回接種後の中和抗体陽転率が、現行ワクチン、H剤、M剤では差異はないため、H剤、M剤での感染予防効果は、現行ワクチンと大きな差異はないことが期待できるものと判断しました。

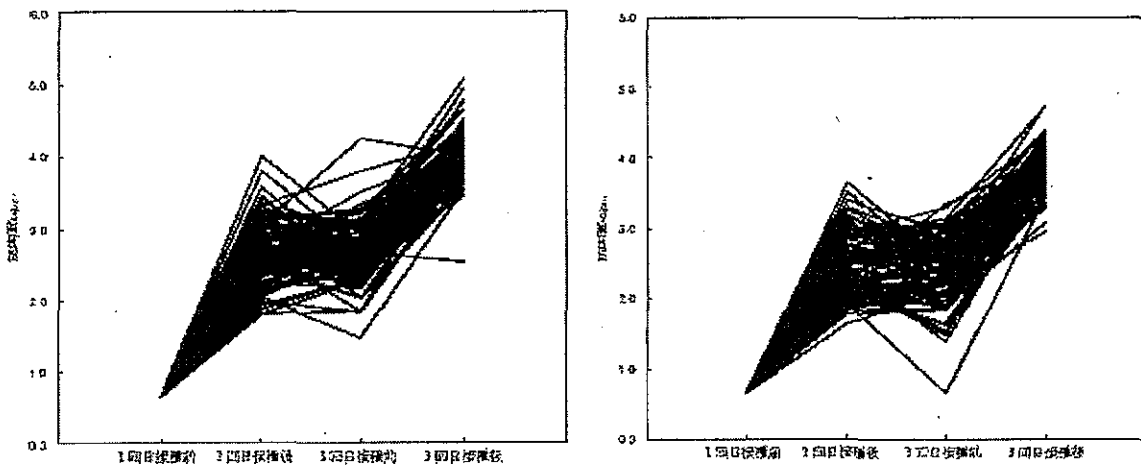
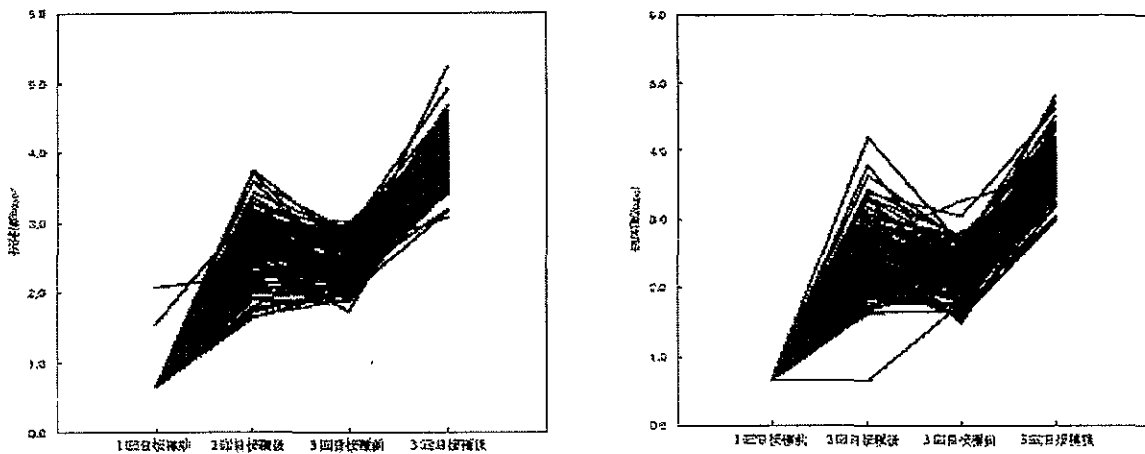


図5 被験者毎の抗体価の推移
 (BK-VJE/002試験及びBK-VJE/003試験、左図：本剤群、右図：現行ワクチン群)



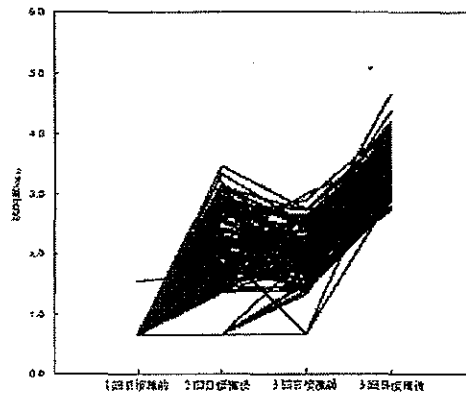


図6 被験者毎の抗体価の推移 (BK-VJE/004試験、上左図：H剤群、上右図：M剤群、下図：L剤群)

以上の機構見解は、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(2) 安全性について

1) 試験別の安全性について

各試験の有害事象及び副反応の発現率は表18のとおりであった。

表18 各試験別有害事象・副反応発現率 (全観察期間)

	BK-VJE/002 試験		BK-VJE/003 試験		BK-VJE/004 試験		
	本剤群	現行ワクチン群	本剤群	現行ワクチン群	H 剤群	M 剤群	L 剤群
有害事象	101/116 例 (87.1%)	98/109 例 (89.9%)	73/106 例 (68.9%)	69/89 例 (77.5%)	122/126 例 (96.8%)	120/123 例 (97.6%)	116/121 例 (95.9%)
副反応	35/116 例 (30.2%)	20/109 例 (18.3%)	21/106 例 (19.8%)	8/89 例 (9.0%)	71/126 例 (56.3%)	49/123 例 (39.8%)	49/121 例 (40.5%)

BK-VJE/002 試験及び BK-VJE/003 試験の結果、2 回接種後及び追加接種後の有害事象発現率は両群で同程度であるものの、副反応の発現率 (全観察期間) は、本剤群では現行ワクチン群よりも高く、特に、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 (表19 及び 20)。

表19 発熱及び注射局所部位反応有害事象 (BK-VJE/002試験、全観察期間)

SOC/LLT (MedDRA/J Ver.7.0)	有害事象		副反応	
	本剤群 (N=116)	現行ワクチン群 (N=109)	本剤群 (N=116)	現行ワクチン群 (N=109)
全身障害及び投与局所状態	74 (63.8%)	57 (52.3%)	34 (29.3%)	18 (16.5%)
発熱	63 (54.3%)	50 (45.9%)	10 (8.6%)	1 (0.9%)
注射部位水疱	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0
注射部位出血	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
注射部位硬結	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0
注射部位そう痒感	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
注射部位発赤	27 (23.3%)	15 (13.8%)	27 (23.3%)	15 (13.8%)
投与部位炎症	1 (0.9%)	0	0	0
注射部位腫脹	8 (6.9%)	4 (3.7%)	8 (6.9%)	4 (3.7%)

症例数 (%)

表 20 発熱及び注射局所部位反応有害事象 (BK-VJE/003 試験、全観察期間)

SOC/LLT (MedDRA/J Ver.7.0)	有害事象		副反応	
	本剤群 (N=106)	現行ワクチン群 (N=89)	本剤群 (N=106)	現行ワクチン群 (N=89)
全身障害及び投与局所様態	47 (44.3%)	38 (42.7%)	20 (18.9%)	7 (7.9%)
発熱	36 (34.0%)	34 (38.2%)	3 (2.8%)	0
注射部位発赤	18 (17.0%)	7 (7.9%)	17 (16.0%)	7 (7.9%)
注射部位腫脹	10 (9.4%)	1 (1.1%)	10 (9.4%)	1 (1.1%)

症例数 (%)

また、BK-VJE/004 試験の結果からは、有害事象としては H 剤群、M 剤群、L 剤群の発現率に大きな差異は認めないが、治験責任 (分担) 医師が因果関係を判定する副反応では、H 剤群に多く発現する傾向が認められた。発熱及び注射部位局所反応では、有害事象としては、H 剤群と M 剤群の発現率に大きな差異はなく、L 剤群でやや少ないものの、副反応では、特に発熱が H 剤群で多く認められる傾向にあり、M 剤群と L 剤群で大きな差異は認めない傾向が示唆された (表 21)。

表 21 発熱及び注射局所部位反応有害事象 (BK-VJE/004 試験、全観察期間)

SOC/LLT (MedDRA/J Ver.7.0)	有害事象			副反応		
	H 剤群 (N=126)	M 剤群 (N=123)	L 剤群 (N=121)	H 剤群 (N=126)	M 剤群 (N=123)	L 剤群 (N=121)
全身障害及び投与局所様態	101 (80.2%)	97 (78.9%)	82 (67.8%)	59 (46.8%)	36 (29.3%)	38 (31.4%)
発熱	94 (74.6%)	95 (77.2%)	70 (57.9%)	43 (34.1%)	23 (18.7%)	19 (15.7%)
悪寒	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
注射部位内出血	3 (2.4%)	2 (1.6%)	0	3 (2.4%)	1 (0.8%)	0
注射部位紅斑	19 (15.1%)	11 (8.9%)	17 (14.0%)	16 (12.7%)	11 (8.9%)	16 (13.2%)
注射部位出血	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.7%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
注射部位硬結	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
注射部位疼痛	10 (7.9%)	1 (0.8%)	2 (1.7%)	8 (6.3%)	1 (0.8%)	2 (1.7%)
注射部位そう痒感	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.7%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.7%)
注射部位発疹	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
注射部位痒疹	0	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0
注射部位熱感	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
注射部位変色	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
注射部位腫脹	10 (7.9%)	7 (5.7%)	7 (5.8%)	7 (5.6%)	6 (4.9%)	7 (5.8%)

症例数 (%)

また、重篤な有害事象については、BK-VJE/002 試験に 5 例 (本剤群 2 例、現行ワクチン群 3 例)、BK-VJE/004 試験に 6 例 (M 剤群 2 例、H 剤群 4 例) に発現したが、いずれの事象も、被験薬との因果関係は否定されている (表 22)。

表 22 重篤例の患者背景

試験番号	投与群	月齢	性別	有害事象	発現日	転帰	治験薬との因果関係
BK-VJE/002 試験	本剤群	28	M	喘息	1 回目接種後 15 日目	継続	なし
		24	F	肺炎	1 回目接種後 0 日目	回復	なし
	現行	29	F	肺炎	1 回目接種後 12 日目	回復	なし

BK-VJE/004 試験	ワクチン群	42	F	発熱	1回目接種後5日目	回復	なし
		33	M	発熱	1回目接種後9日目	回復	なし
	M 剤群	38	F	咳嗽	1回目接種後8日目	回復	なし
				脱水	2回目接種後13日目	回復	なし
				白血球数増加	2回目接種後13日目	回復	なし
		57	F	左斜視	2回目接種後約5ヶ月後	回復	なし
	H 剤群	26	M	気管支肺炎	2回目接種後約2ヶ月後	回復	なし
		49	M	Panayiotospoulos syndrome	2回目接種後約6ヶ月後	軽快	なし
		26	M	高血糖	2回目接種後約5ヶ月後	回復	なし
		21	M	窒息	2回目接種後約2ヶ月後	回復	なし
右上下肢麻痺				2回目接種後約2ヶ月後	回復	なし	

以上から、機構は、有害事象発現率については、本剤に用量依存性は認めず、また、本剤と現行ワクチンに大きな差異はないものの、副反応発現率では、BK-VJE/004 試験での本剤の値がBK-VJE/002 試験及びBK-VJE/003 試験の現行ワクチンに比べて高いことについて、BK-VJE/002 試験及びBK-VJE/003 試験の本剤群は 30.2% (35/116 例) 及び 19.8% (21/106 例)、BK-VJE/004 試験で同じ 10µg/mL 製剤を用いた H 剤群で 56.3% (71/126 例) と、同じ 10µg/mL 製剤を用いても試験間で差異が見られており試験間での数値比較は困難なこと、また M 剤及び L 剤と現行ワクチンを直接比較した試験が実施されていないことから、M 剤あるいは L 剤と現行ワクチンとの安全性の明確な比較は確認できていないと考えているが、本剤の安全性評価については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

2) 観察期間別の安全性について

各試験別の観察期間別の有害事象発現状況は、表 23 及び 24 のとおりである。

表 23 期間別有害事象 (BK-VJE/002 試験及び BK-VJE/003 試験)

投与群	1回目接種日から 2回目接種日前まで (BK-VJE/002 試験)		2回目接種日から 事後受診まで (BK-VJE/002 試験)		3回目接種日以後 (BK-VJE/003 試験)	
	発現例数 /対象例数	発現率 (%)	発現例数 /対象例数	発現率 (%)	発現例数 /対象例数	発現率 (%)
本剤群	82/116	70.7	87/116	75.0	73/106	68.9
現行ワクチン群	70/109	64.2	79/108	73.1	69/89	77.5

表 24 期間別有害事象 (BK-VJE/004 試験)

投与群	1回目接種日から 2回目接種日前まで		2回目接種後 (2回目接種から事後受診①まで)		3回目接種後 (3回目接種から事後受診②まで)	
	発現例数 /対象例数	発現率 (%)	発現例数 /対象例数	発現率 (%)	発現例数 /対象例数	発現率 (%)
H 剤群	102/126	81.0	93/125	74.4	88/123	71.5
M 剤群	98/123	79.7	101/122	82.8	89/122	73.0
L 剤群	91/121	75.2	90/120	75.0	85/119	71.4

機構は、提出された資料においては、現行ワクチン及び各たん白含量の本剤においても、

期間別の有害事象発現率に大きな差異は認めないことを確認した。

3) 3歳未満での安全性について

いずれの試験においても、3歳未満の者には0.25mLが接種された。接種量別の有害事象発現を確認したところ、3歳未満でやや有害事象発現率が高くなる傾向があり(表25)、重篤な有害事象はBK-VJE/002試験の4例5件(本剤群2例2件(喘息、肺炎)、現行ワクチン群2例3件(肺炎、発熱及び咳嗽))、BK-VJE/004試験のH剤群の3例4件(気管支肺炎、高血糖、窒息及び右上下肢麻痺)が3歳未満の症例に認められている。ただし、重篤な有害事象はいずれも被験薬との因果関係は否定されているため、現時点においては、安全性に特段の問題はないものと機構は判断した。

表 25 接種量別有害事象 (全観察期間)

		BK-VJE/002 試験		BK-VJE/003 試験		BK-VJE/004 試験		
		本剤群 (N=116)	現行ワクチン群 (N=109)	本剤群 (N=106)	現行ワクチン群 (N=89)	H 剤群 (N=126)	M 剤群 (N=123)	L 剤群 (N=121)
接種量	0.5mL	66/76 例 (86.8%)	60/67 例 (89.6%)	64/94 例 (68.1%)	62/81 例 (76.5%)	83/85 例 (97.6%)	81/83 例 (97.6%)	78/82 例 (95.1%)
	0.25mL	35/40 例 (87.5%)	38/42 例 (90.5%)	9/12 例 (75.0%)	7/8 例 (87.5%)	39/41 例 (95.1%)	39/40 例 (97.5%)	38/39 例 (97.4%)

4) 急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalo myelitis : ADEM) について

マウス脳由来日本脳炎ワクチンと ADEM の関連が報告されている (Vaccines, 4th ed., 2004; WB Saunders, Philadelphia, USA, *Pediatr. Neurol.*, 1992; 8: 137-139, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1995; 59: 316-317) が、その発症割合は 1/50,000 (*Lancet*, 1996; 348: 202) ~ 1/1,000,000 以下 (*J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1995; 59: 316-317) とされており、製造販売後調査の継続の必要性が示唆されている (Vaccines, 4th ed., 2004; WB Saunders, Philadelphia, USA)。

わが国における 15 歳以下の ADEM 及びその周辺疾患 (多発性硬化症を除く) の発症は年間約 60 例程度、15 歳以下の小児人口 10 万人あたり年間 0.32 人であると推計されており、平成 17 年度厚生労働科学研究「小児の急性散在性脳脊髄炎の疫学に関する研究」による ADEM 発症の平均年齢は 6 歳 11 ヶ月、94~95 年、99~01 年、01~02 年における小児急性神経系疾患 (acute neurological diseases : AND) 調査では、国内約 10 地域より 59 例の ADEM (ほとんどは原因不明) の報告があり、発症のピークは 6 歳前後で、全治 19% (11/59 例)、軽快 66% (39/59 例) で死亡例はなかったと報告されている (日本小児科学会コメント <http://www.jpeds.or.jp/saisin-j.html> <2008 年 11 月>)。

申請者は、安全性情報の収集にあたり、一般的に不活化ワクチンの副反応は 48 時間以内に発現するとされており、重大な副反応とされる ADEM は通常接種後数日から 2 週間以内に発症すると現行の日本脳炎ワクチンの添付文書に記載されているため、BK-VJE/002 試験、BK-VJE/003 試験及び BK-VJE/004 試験では治験薬接種日から 14 日後までは体温を含めた安全性情報を毎日収集することとし、それ以降は有害事象発現時のみ収集することとした、と説明した。

今般実施された臨床試験では、精神・神経系有害事象は下表のように発現したが、ADEM、脳症、けいれんは認められていない（表 26～28）。

表26 精神・神経系有害事象（BK-VJE/002試験、全観察期間）

SOC/LLT (MedDRA/J Ver.7.0)	本剤群 (N=116)	現行ワクチン群 (N=109)
神経系障害	4 (3.4%)	4 (3.7%)
頭痛	3 (2.6%)	4 (3.7%)
眠気	1 (0.9%)	0
精神障害	0	4 (3.7%)
活動性低下	0	2 (1.8%)
興奮	0	1 (0.9%)
不機嫌	0	1 (0.9%)

症例数 (%)

表 27 精神・神経系有害事象（BK-VJE/003 試験、全観察期間）

SOC/LLT (MedDRA/J Ver.7.0)	本剤群 (N=106)	現行ワクチン群 (N=89)
神経系障害	3 (2.8%)	3 (3.4%)
頭痛	3 (2.8%)	3 (3.4%)
精神障害	1 (0.9%)	0
ストレス症状	1 (0.9%)	0

症例数 (%)

表 28 精神・神経系有害事象（BK-VJE/004 試験、全観察期間）

SOC/LLT (MedDRA/J Ver.7.0)	H 剤群 (N=126)	M 剤群 (N=123)	L 剤群 (N=121)
神経系障害	12 (9.5%)	8 (6.5%)	9 (7.4%)
頭痛	12 (9.5%)	8 (6.5%)	8 (6.6%)
振戦	0	0	1 (0.8%)
精神障害	5 (4.0%)	8 (6.5%)	4 (3.3%)
活動性低下	0	1 (0.8%)	0
初期不眠症	1 (0.8%)	0	0
不眠症	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
気分変化	3 (2.4%)	6 (4.9%)	2 (1.7%)
異常行動	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)

症例数 (%)

機構は、さらに、マウス脳由来ワクチン以外（Vero 細胞由来ワクチン及びその他のワクチンでの ADEM 症例について）での ADEM 症例について現在までに得られた情報の説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

VAERS（Vaccine Adverse Event Reporting System：アメリカ国内の副反応情報）では、1991 年から 2005 年までで Vero 細胞由来不活化ポリオワクチン接種後の症例が 9,718 件あり、うち、"ENCEPHALITIS" という症状名が記載されている症例が 27 件、経過欄に ADEM と記載されている症例が 2 件あった。1 件は、ヒト二倍体細胞（MRC-5）由来不活化ポリオワクチン接種後の症例で、もう一方のワクチンについては不明であった。Vero 細胞由来狂犬病ワクチンでは報告例は把握していない。また、申請者が製造販売している各種ワクチン接種後の ADEM 症例として把握している症例は、現行日本脳炎ワクチン 4 例、インフルエンザワクチン 7 例、水痘ワクチン 1 例、麻疹ワクチン 1 例である。

機構は、提出された資料からは ADEM を示唆する有害事象は報告されていないものの、Vero 細胞由来ワクチン接種後も海外では ADEM の報告例があることから、本剤を含む Vero 細胞由来ワクチンと ADEM の関連については、製造販売後に文献を含めて、引き続き情報を収集する必要があると考える。

(3) 臨床的位置付けについて

日本脳炎は、症候性感染は感染者の 1/250 程度 (*Vaccines*, 4th ed., 2004; WB Saunders, Philadelphia, USA) であるが、発病した場合の脳症は重篤であり、75%以上の小児患者で痙攣を認め (*Vaccines*, 4th ed., 2004; WB Saunders, Philadelphia, USA)、多くは昏睡に至り、25%は致死的な経過をたどる (*Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. 2005; Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, USA)。また、本邦での報告においても、脳炎発症例での致死率は 20~30%、約 50%は精神神経に後遺症を残して回復するとされている (感染症学雑誌, 1999; 73: 97-103)

日本脳炎ワクチンの予防効果は 91% (*N. Engl. J. Med.*, 1988; 319: 608-614) との報告があり、脳炎発症時の特異的な治療法はなく、対症療法が中心となる (*Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. 2005; Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, USA) 現状においては、感染を予防することが、重要な役割を担うものであると機構は考える。

2005 年 5 月 30 日の、厚生労働省による日本脳炎ワクチン積極的勧奨の差し控えの勧告以降、3~5 歳での日本脳炎ワクチンの接種率が減少しており、それとともに、日本脳炎に対する抗体保有状況は、2007 年度の 0~5 歳群で低い割合になっている (国立感染症研究所感染症情報センター <http://idsc.nih.go.jp/disease/JEncephalitis/QAJE.html> <2008 年 11 月>) (図 7 及び図 8)。

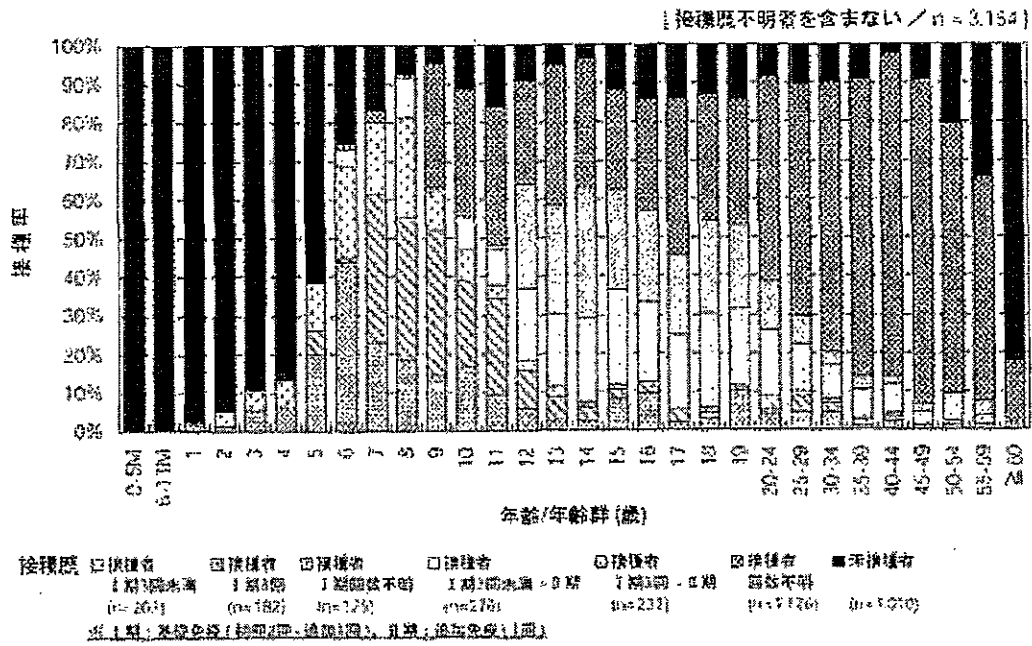


図7 年齢別/年齢群別日本脳炎予防接種率
(2007年度感染症流行予測調査より<2008年4月現在暫定値>)
(国立感染症研究所感染症情報センター<http://idsc.nih.go.jp/yosoku/JEmenu.html> より引用)

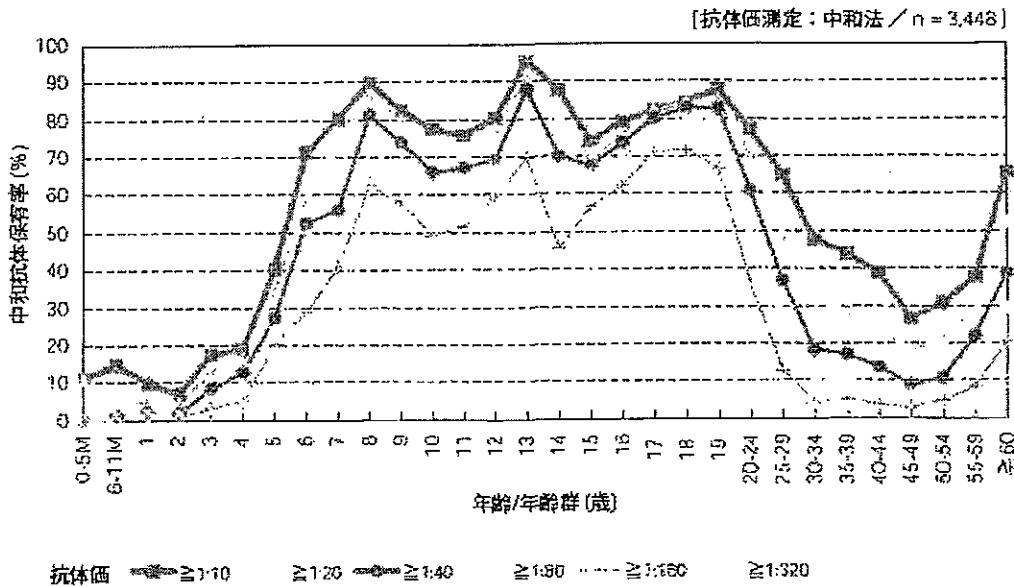


図8 年齢別日本脳炎中和抗体保有状況(2007年度感染症流行予測調査より<2008年4月現在暫定値>)
(国立感染症研究所感染症情報センター<http://idsc.nih.go.jp/yosoku/JEmenu.html> より引用)

このような状況を踏まえると、本剤は、日本脳炎ウイルスに対して感染を防御できると考えられている中和抗体価(10倍以上)を獲得できる免疫原性を有しており、日本脳炎の

感染予防ワクチンとして期待できるものと判断した。

以上の機構見解は、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(4) 効能・効果について

機構は、有効性、安全性及び臨床的位置付けの議論を踏まえ、本薬の効能・効果は、現行ワクチンと同様に「本剤は、日本脳炎の予防に使用する。」とし、効能又は効果に関連する接種上の注意として、「本剤は、日本脳炎に感染するおそれが高いと認められる者であって特に希望する者に接種すること。」、「本剤の接種に当たっては、本人又は保護者に対して、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。」との旨を記載することが適切と判断した。

以上の機構見解は、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(5) 用法・用量について

申請者は、BK-VJE/004 試験における用量設定理由を以下のように説明した。接種群としては、マウスにおける中和抗体産生能試験の結果から、BK-VJE/002 試験及び BK-VJE/003 試験で用いた被験薬の 1/4 程度の抗原濃度で現行日本脳炎ワクチンと同程度の中和抗体を産生できると判断したことから、BK-VJE/002 試験及び BK-VJE/003 試験での被験薬と抗原量が同量の H 剤群、1/2 量の M 剤群、1/4 量の L 剤群の 3 用量群を設定した。

機構は、用法・用量について、中和抗体価の推移、感染防御（中和抗体陽転率）、力価及び安全性の観点から、以下のように検討した。

1) 中和抗体価の推移

BK-VJE/002 試験及び BK-VJE/003 試験の結果、本剤での中和抗体価平均値の推移（表 17）からは、いずれの期間においても、現行ワクチンより高い平均値を示しており、中和抗体価の観点から判断すれば、H 剤が最も高い中和抗体価が期待できる。

また、BK-VJE/004 試験の結果からは、中和抗体価の推移（表 18）で見た場合には、いずれの期間においても、H 剤が最も高い平均値を示している。

2) 感染防御の観点からの中和抗体陽転率

感染防御の観点から、中和抗体陽転率及び接種後の中和抗体陽性者の割合を評価した場合、004 試験における 2 回接種後の中和抗体陽転率の各投与群の差の平均値 [95%信頼区間] は、H 剤群—M 剤群：0.8 [-2.3, 4.5]、H 剤群—L 剤群：5.0 [1.0, 10.6]、M 剤群—L 剤群：4.2 [-0.3, 9.8]、3 回接種後の中和抗体陽転率の差 [95%信頼区間] は、各 0 [-3.1, 3.1]、0 [-3.1, 3.2]、0 [-3.1, 3.2] であったことを踏まえると、初回免疫での 2 回接種後までの中和抗体陽転率は、H 剤と M 剤に大きな差異は認められず、3 回接種後には、H 剤、M 剤、L 剤の中和抗体陽転率には差はなかった。

また、「有効性について」の項で確認したように、H 剤及び M 剤は、いずれも日本脳炎ウイルスに対して感染を防御できると考えられている中和抗体価（10 倍以上）を獲得することが可能となる免疫原性を有しており、2 回接種後の中和抗体陽転率についても、ともに 100%で差異はない。

3) 安全性

安全性の観点からは、BK-VJE/004 試験結果から副反応は H 剤群 (10 μ g/mL 製剤) で最も多く、また、BK-VJE/002 試験結果からは、本剤 (10 μ g/mL 製剤) が現行ワクチンよりも多く発現する傾向が示唆されている。

以上をまとめると、現行ワクチンと同様の接種スケジュール及び接種経路で実施された臨床試験において、① L 剤以外の、H 剤と M 剤では、全例が、初回免疫 (2 回接種) で、日本脳炎ウイルスに対して感染を防御できると考えられている 10 倍以上の中和抗体価を獲得でき、②主要評価項目とされた 20 倍以上を陽性として判定した中和抗体陽転率でも初回免疫 (2 回接種) で H 剤と M 剤に大きな差異は認められていないこと、③3 回接種後では 20 倍以上を陽性として判定した中和抗体陽転率で、H 剤と M 剤に差異は認められていないことから、有効性の観点からは、提出された資料から、H 剤と M 剤に大きな差異はないものと考えられる。また、①M 剤と現行ワクチンの比較試験が実施されていないため、安全性での比較は困難ではあるものの、提出された資料から、H 剤に相当する本剤 (10 μ g/mL 製剤) は現行ワクチンに比べ、副反応が多く発現する懸念が示唆され、②副反応は、H 剤で発現率が高くなる傾向があることを踏まえると、安全性の観点からは、M 剤の方が望ましいものとする。以上の有効性及び安全性を総合的に判断した結果、機構は、本剤の有効成分含量をたん白質含量として M 剤に相当する 5 μ g/mL が最も適切であると判断し、以下の用法・用量を設定することが適切と判断した。

本剤を添付の溶剤 (日本薬局方注射用水) 0.7mL で溶解する。

- ◎ 初回免疫：通常、0.5mL ずつを 2 回、1~4 週間の間隔で皮下に注射する。ただし、3 歳未満の者には、0.25mL ずつを同様の用法で注射する。
- ◎ 追加免疫：通常、初回免疫後おおむね 1 年を経過した時期に、0.5mL を 1 回皮下に注射する。ただし、3 歳未満の者には、0.25mL を同様の用法で注射する。

また、2 回接種後に比較して、第 1 回の追加免疫後 (3 回接種後) の中和抗体価の上昇によってより確実な感染防御効果が期待でき、3 回接種までの安全性は忍容可能と考えられることを踏まえ、用法・用量に関連する接種上の注意において、現行ワクチンと同様に「初回免疫として 2 回接種を行い、さらに第 1 回の追加免疫を行うことにより基礎免疫ができる」旨を記載すること、また、その後の追加免疫については、第 I 相試験の使用実績を踏まえ、安全性に関して大きな問題はないと考えられるものの、現時点では抗体価の長期の持続期間に関する情報が得られていないため、免疫を保持するための追加接種の間隔については、今後情報を収集した上で記載することが適切と判断した。

以上の機構見解については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、現行ワクチンの予防接種後健康状況調査 (平成 8 年度~平成 17 年度) において、0.02% (1/4,490 人) から 0.10% (12/12,614 人) の割合で発生している痙攣 (熱性痙攣