

審議結果報告書

暫定版

平成 21 年 2 月 13 日
医薬食品局審査管理課

[販売名] ジェービック V
[一般名] 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン
[申請者] 財団法人 阪大微生物病研究会
[申請年月日] 平成 17 年 6 月 28 日

[審議結果]

平成 21 年 1 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

また、添付文書の【接種上の注意】3. (1) 5) の「特発性血小板減少性紫斑病」を「急性血小板減少性紫斑病」に改めることとされた。

本剤については、下記の点を承認条件とした。

本剤は、製造販売後、可及的速やかに重篤な副反応に関するデータを収集し、段階的に評価を行うとともに、その結果を踏まえ、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 21 年 1 月 19 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、以下の通りである。

記

- [販 売 名] ジュービック V
- [一 般 名] 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン
- [申 請 者 名] 財団法人阪大微生物病研究会
- [申 請 年 月 日] 平成 17 年 6 月 28 日
- [剤 型 ・ 含 量] 本剤 1 バイアルを添付の溶剤（日本薬局方「注射用水」）0.7mL で溶解したとき、0.5mL あたり、有効成分である不活化日本脳炎ウイルス北京株を 2.5 μ g（たん白質含量）含有する皮下注射用凍結乾燥製剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [特 記 事 項] 迅速審査
生物学的製剤基準（案）「乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン」が提出されている。
- [審 査 担 当 部] 生物系審査第二部

審査結果

平成 21 年 1 月 19 日

- [販 売 名] ジェービック V
[一 般 名] 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン
[申 請 者 名] 財団法人阪大微生物病研究会
[申 請 年 月 日] 平成 17 年 6 月 28 日 (製造販売承認申請)
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤は「日本脳炎の予防」に必要な抗体価が得られることが示され、日本脳炎の予防に対する有効性が得られると判断した。安全性については、接種後の注射部位局所反応、発熱等の副反応が認められるものの忍容性に大きな問題はないと判断した。ただし、本剤は非常に多くの健康小児に接種されると予測されるワクチンであることから、製造販売後調査において早急に情報収集を行い、安全性を確認することが必要と考える。

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、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効 能 ・ 効 果] 本剤は、日本脳炎の予防に使用する。
- [用 法 ・ 用 量] 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。
- [承 認 条 件] 本剤は、製造販売後、可及的速やかに重篤な副反応に関するデータを収集し、段階的に評価を行うとともに、その結果を踏まえ、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (I)

平成 20 年 11 月 21 日

I. 申請品目

[販売名]	ジェービック V
[一般名]	乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン
[申請者]	財団法人阪大微生物病研究会
[申請年月日]	平成 17 年 6 月 28 日 (製造販売承認申請)
[剤型・含量]	本剤 1 バイアルを添付の溶剤 (日本薬局方「注射用水」) 0.7mL で溶解したとき、0.5mL あたり、有効成分である不活化日本脳炎ウイルス北京株を参照品 (力価) と同等以上、含有する皮下注射用凍結乾燥製剤
[申請時効能・効果]	本剤は、日本脳炎の予防に使用する。
[申請時用法・用量]	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：第 1 回の追加免疫には、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。以後の追加免疫の接種量もこれに準ずる。ただし、3 歳未満の者には、0.25mL を同様の用法で注射する。
[特記事項]	迅速審査 生物学的製剤基準 (案)「乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン」が提出されている。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起源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

日本脳炎は、蚊 (主にコガタアカイエカ) が媒介する日本脳炎ウイルスによって起こる感染症であり、感染した場合の日本脳炎の発症は 250 人に 1 人程度 (Vaccines, 4th ed., 2004; WB Saunders, Philadelphia, USA) とされている。感染後 1～2 週間の潜伏期を経て、急激な発熱、頭痛を主訴として発症し、その後、項部硬直、光線過敏、意識障害、筋硬直、不随意運動等の脳炎症状が発現する。特異的な治療法はなく、高熱、痙攣及び脳浮腫等に対する対症療法が施されるものの、致死率は高く、生存しても痙攣、麻痺、精神発達遅延、精神障害等の精神神経学的後遺症を残すことが多い。日本脳炎患者個人票により確認された 1982～1998 年の日本脳炎患者 330 例の転帰は死亡 56 例 (17.0%)、後遺症 160 例 (48.5%)、全治 101 例 (30.6%)、その他 13 例 (3.9%) である。

日本脳炎は日本のみならず韓国、中国、タイ、ベトナム、インド等の東南アジア・南アジア一帯に広く分布しており、世界的には年間約5万人(Weekly Epidemiological Record, 2006; 81: 325-340, WHO)が日本脳炎を発病しているとされる。日本では、下図のように1966年までは毎年1000人以上、ときに5000人を超える患者が発生していたが、その後患者数は激減し1972年以降は100人以下、1992年以降は10人以下の患者発生となっている。この理由として、コガタアカイエカの主要な発生源である水田の減少、日本脳炎ウイルスの主要な増幅動物であるブタの飼育環境の変化等の環境的要因が挙げられるとともに、後述する日本脳炎ワクチンの改良・普及が大きな役割を果たしたと考えられている。

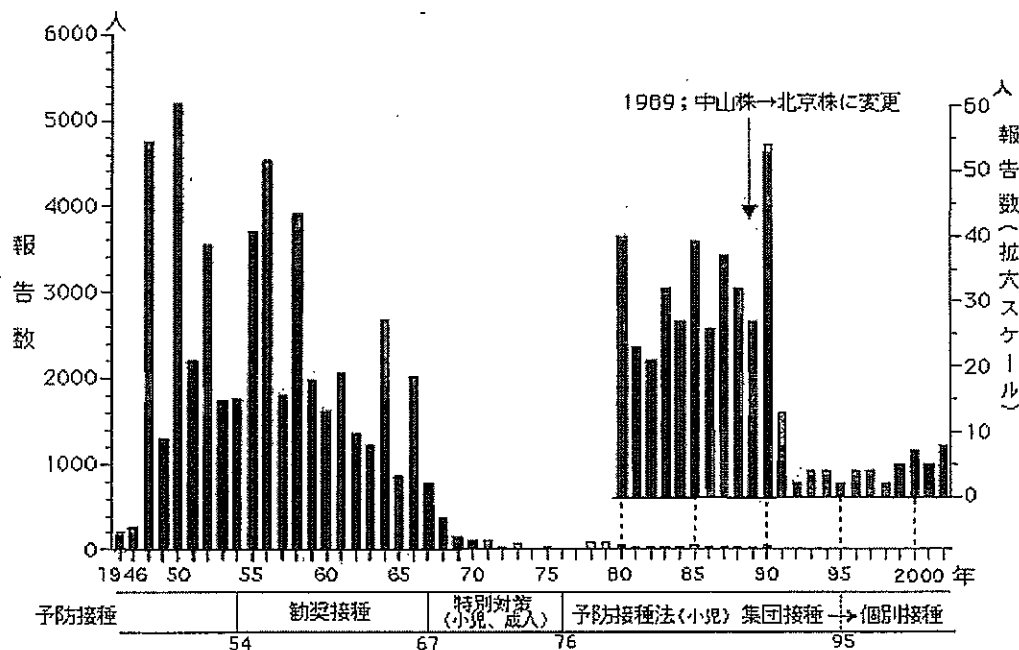


図1 日本脳炎患者数(1946~1964年伝染病統計,1965~1988年伝染病流行予測調査、1999~2002年感染症発生動向調査)
(IASR2003; 24: 149-150, <http://idsc.nih.gov/iasr/24/281/tpc281-i.html> <2008年11月>より引用)

日本脳炎に対するワクチンは、1954年に、日本脳炎ウイルス中山株をマウス脳で増殖させ、その5%脳乳剤の遠心上清にホルマリンを添加し、ウイルスを不活化したものが本邦で最初に実用化されたが、不純物が多く、アレルギー性の中枢神経障害を起こす可能性が指摘されていたことから、純度を向上させる改良が続けられた。1965年にはアルコール、硫酸プロタミン、超遠心法を組み合わせた高度精製ワクチンが開発され、その製造方法が基本として継承され現在に至っている。1988年にはワクチン製造用株が、抗体産生力が高く野生株との交叉反応性が優れているとの理由で中山株から北京株へ変更されている。申請者においても、1965年に超遠心精製日本脳炎ワクチン、1976年に乾燥日本脳炎ワクチン、1988年に北京株日本脳炎ワクチンが開発されている。また、1954年以降、このようなワクチンの改良とともに国の感染症予防対策として接種勧奨が行われ、1976年からは予防接種法に基づく一般的な臨時接種、1994年からは定期接種とされている。なお、現在(2008年

ウイルスは安定に保持されていると判断されている。また、WSを新たに調製するためにMSを融解する際、及び原液を製造するためにWSを融解する際に[]を測定し、保存中の安定性を確認することとされている。

② セルバンクの起源及び管理

本剤の製造に使用する Vero 細胞は、アフリカミドリザル腎臓由来の株化細胞 (ATCC.CCL81, Vero, []) に由来し、[] 培養で [] 代継代してマスターセルバンク [] 代; 以下、MCB) が、さらに [] 培養で [] 代、[] 培養で [] 代継代してワーキングセルバンク [] 代; 以下、WCB) が調製された。

MCB 及び WCB について、形態観察試験、無菌試験 (直接法)、結核菌培養否定試験、マイコプラズマ否定試験、Cultivable mycoplasma test CFR、Noncultivable mycoplasma test、アフリカミドリザル腎培養細胞接種試験、ヒト培養細胞接種試験、成熟マウス接種試験 (筋肉内)、乳のみマウス接種試験 (筋肉内)、モルモット接種試験 (筋肉内)、ウサギ接種試験 (筋肉内)、ニワトリ卵接種試験 (尿膜腔内、卵黄嚢内)、細胞同定試験、造腫瘍性試験 (ヌードマウス)、軟寒天コロニー形成試験、ウイルス感受性試験、レトロウイルス否定試験 (電子顕微鏡観察、逆転写酵素活性試験、PCR 法による SIV 遺伝子の否定試験) が実施されている (WCB については形態観察試験、細胞同定試験、軟寒天コロニー形成試験、ウイルス感受性試験、レトロウイルス否定試験 (電子顕微鏡観察、逆転写酵素活性試験、PCR 法による SIV 遺伝子の否定試験) を除く)。また、実製造に使用する継代数 ([] 代) を超えて培養された細胞 ([] 代) について得られた試験成績から、培養期間中の安定性が確認されている。

MCB は [] 年間、WCB は [] 年間の製造に必要な量を下回った時点で、それぞれ Vero 細胞 (ATCC.CCL81, Vero, 121)、MCB から作製され、上記試験に適合することが確認される。また、細胞生存率の顕著な低下、異種微生物の混入、又は生産物の変化がセルバンクに起因することが明らかになった場合に当該セルバンクは廃棄され、上記手順に従って更新される。

19[] 年に調製した WCB を 20[] 年までに [] 本以上使用しており、[] に顕著な変化が認められないことから、保存中のセルバンクは安定に保持されているとしている。また、MCB を [] 時及び WCB [] 時に [] を測定し、保存中の安定性が確認される。

③ 製造方法

個体別細胞培養工程

WCB を細胞培養用培養液 ([] v% 子牛血清) ([] g/L 炭酸水素ナトリウム、[] ng/L L (+) -グルタミン、[] w/v% []、[] w/v% []、[] w/v% []、[] w/v% []、[] ng (力価) /L エリスロマイシンラクトビオン酸塩、[] ng (力価) /L アムホテリシン B、[] v% 子牛血清を含む MEM) に播種して [] C で [] 日間 [] 培養し ([] 代細胞)、次に [] kg の細胞培養用培養液 ([] v% 子牛血清) (子牛血清濃度以外は上記培養液の組成と同様) 中、最終濃度 [] g/kg のマイクロキャリアを添加して、培養液を交換しながら [] C で [] 日間攪拌培養する ([] 代細胞)。培養液量を約 [] 倍ずつスケールアップしながら継代を繰り返し、[] 代細胞を [] 日間培養してウイルス培養

開始後 〇ヶ月までの安定性が確認されたとして、不活化ウイルス浮遊液の保存期間は 〇ヶ月とされた。

⑤ ウイルス安全性評価

ウイルス不活化工程において、ウイルス浮遊液にインフルエンザウイルス (IFV)、単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1)、又はヒトポリオウイルス Sabin1 型 (HPV) を添加し、これにホルマリンを加えて 〇日目で経時的に検体を採取し、各ウイルス含量を測定した。その結果、本剤の不活化工程は上記ウイルスの不活化に有効であることが確認された (表 1)。

表 1 ウイルスクリアランス指数 (平均値)

		IFV (log ₁₀ TCID ₅₀ /mL)	HSV-1 (PFU/mL)	HPV (log ₁₀ CCID ₅₀ /0.1mL)
ウイルス含量	不活化前	〇	〇	〇
	不活化後	< 〇	< 〇	〇
ウイルススクリアランス指数 (log ₁₀)		>6.3 (>6.0~>6.5)	>5.1 (>5.1)	5.80 (5.00~6.13)

* 最小値~最大値

⑥ 製造工程の開発の経緯

2〇〇〇年製造の原液ロット 〇〇〇〇〇~〇〇〇〇〇: ロット 〇〇〇〇〇 は BK-VJE/001 試験、BK-VJE/002 試験及び BK-VJE/003 試験に使用) から、2〇〇〇年製造の原液ロット 〇〇〇〇〇: ロット 〇〇〇〇〇 は BK-VJE/004 試験に使用) に至る開発段階において、〇〇〇〇〇、〇〇〇〇〇〇、〇〇〇〇〇〇等)、〇〇〇〇〇〇工程で使用する 〇〇〇〇〇〇に変更が加えられた。各製造工程における製造パラメータ及び原液の規格試験成績を、製造方法の異なるロット間で比較した結果、これらの変更は原液の品質に特段の影響を及ぼすものではないと判断された。

2) 特性解析

本剤の原液は、現行ワクチンの生物学的製剤基準 (以下、生物基) に示された原液の試験 (染色試験、無菌試験、不活化試験 (培養細胞及びマウス) ※²) に適合することが確認されている。さらに、以下の特性について、現行ワクチンと比較されている。

遺伝子解析

塩基配列解析の結果、オリジナルウイルスでは 〇ヶ所の塩基混在が認められたが、Vero 細胞での継代を重ねるにつれて塩基の混在は減少し、WS (Vero 細胞で 〇代目) では全て消失することが確認された。一方、MS (Vero 細胞で 〇代目) では 〇番目の塩基に新たな変異が検出され、この変異に伴う塩基混在は、原液製造時の継代数に相当するウイルス (Vero 細胞で 〇代目) においても維持されていることが確認された。

SDS-PAGE・ウェスタンブロッティング

※² 不活化試験 (培養細胞及びマウス) では、検体を BHK 細胞に接種し 14 日間細胞変性を認めない、かつ、BHK 細胞の培養上清を 10 匹以上のマウスの脳内に接種し 14 日間いずれの動物も異常を示さないとき、不活化試験に適合すると判定される。

SDS-PAGE 後のゲルを CBB 染色又は銀染色した結果、本剤原液、現行ワクチン原液ともにウイルス由来のたん白質と考えられる 5 本のバンドが検出された (61.8kDa : Envelope たん白質と M たん白質の複合体、53.5kDa : Envelope たん白質、41.4kDa : Core たん白質 (3 量体)、27.6kDa : Core たん白質 (2 量体)、8.3kDa : M たん白質)。また、抗日本脳炎ウイルスモノクローナル抗体 [] 又は抗日本脳炎ウイルスポリクローナル抗体 (マウス抗血清) を用いたウェスタンブロット解析においても、ウイルス由来たん白質と考えられるバンドが確認された。なお、CBB 染色、銀染色及びポリクローナル抗体を用いたウェスタンブロット解析において、本剤原液では [] kDa 付近の [] に相当するバンドが、現行ワクチン原液では [] kDa 付近の [] に相当するバンドが最も [] バンドとして検出された。

ゲルろ過クロマトグラフィー

[] ガラムによる解析の結果、本剤原液、現行ワクチン原液ともに溶出時間 [] 分にウイルス由来と考えられるピークが検出された。また、現行ワクチン原液では溶出時間 [] 分にも高いピークが検出されたが、現行ワクチン原液を透析し、本剤原液の安定剤に置換したところ、本剤原液と同様の分離パターンになったことから、[] 分のピークは現行ワクチン原液の TCM-199 に含まれるアミノ酸やソルビトール等に由来すると考えられた。

シヨ糖密度勾配遠心法

抗原含量試験 (ELISA) 及び吸光度測定 (波長 280nm) の結果、本剤原液は糖濃度 [] ~ [] % に、現行ワクチン原液は糖濃度 [] ~ [] % にウイルスピークが認められ、本剤原液中のウイルス密度は現行ワクチンと比べて [] 可能性が考えられた。

電子顕微鏡観察

本剤、現行ワクチンともに直径約 50nm のウイルス粒子が観察され、ウイルス粒子以外の夾雑物はほとんど認められないとされた。

Envelope たん白質の糖鎖構造解析

AAL (ヒイロチャワンタケレクチン) 染色では本剤、現行ワクチンともに []、SSA (ニホンニワトコレクチン) 染色及び MAM (イヌエンジュレクチン) 染色では両者と [] が認められた。これにより Envelope たん白質の N 型糖鎖に [] が結合していること、[] 付加の割合は少ないこと、また、そのほとんどが [] 結合ではなく [] 結合していることが示唆された。また、PHA-E₄ (インゲンマメレクチン E₄) 染色の結果、本剤で []、現行ワクチンで [] がみられたことから、本剤の Envelope たん白質の糖鎖は [] 残基の [] 位側が分岐した [] 本鎖構造であるのに対し、現行ワクチンは [] 本鎖構造、[] 本鎖構造、あるいは [] 位側が分岐した [] 本鎖構造を有している可能性が示唆された。

ウイルス脂質の定性、定量分析

TLC 法による脂質分析の結果、現行ワクチンは本剤に比べて []、[] 及び [] の含有量が [] もの、[] に対する相対的な [] 含量が [] こと、脳組織に特徴的なガングリオシドが検出されたことから、両者のウイルスの脂質二重膜に違いがあることが示唆された。

3) 不純物

製造工程由来不純物として、培養工程で使用する血清及び抗生物質、不活化工程で使用するホルマリン、高度精製工程で使用する硫酸プロタミン並びに Vero 細胞由来の DNA 及びたん白質について評価されている。

異種血清たん白質含量試験では原液の●ロット中●ロットが検出限界以下となり、残り●ロットも●ng/mL と、他の細胞培養ワクチンの生物基に適合する範囲内（最終バルク中の含量が 50ng/dose 以下）である。また、原液の抗生物質残存試験（Minimum Inhibitory Concentration 法：MIC 法）では、カナマイシン硫酸塩含量が●ng（力価）/mL、エリスロマイシンラクトビオン酸塩●ng（力価）/mL と推定され、アムホテリシン B は検出限界以下となったとされている。

ホルマリンは不活化工程で添加されるものの、その後のシヨ糖密度勾配遠心及び限外ろ過によって、ほぼ完全に除去される。また、硫酸プロタミンは、本剤よりも●倍以上高濃度で使用された現行ワクチンにおいて、●回のシヨ糖密度勾配遠心により●%以上除去されることが確認されており、製造方法に違いがあるものの、本剤においても●回のシヨ糖密度勾配遠心及びその後の濃縮・透析により、ほとんどの硫酸プロタミンが効果的に除去されるとしている。

Vero 細胞由来 DNA はウイルス採取工程及び高度精製工程で恒常的に除去され、原液●ロットの実測値●ng/mL から、●倍以上希釈される小分製品での含有量は、WHO（WHO Expert Committee on Biological Standardization, Annex1, 1998（Technical Report Series, No.878））で定められた細胞由来 DNA 含量の基準値（10ng/dose 以下）を大きく下回るとしている。また、Vero 細胞由来たん白質含量は、ウイルス浮遊液に至る工程で約●%、シヨ糖密度勾配遠心で●%以上除去され、小分製品●ロットでは●ng/mL であった。

4) 規格及び試験方法

原液について、無菌試験、染色試験、不活化試験（培養細胞及びマウス）、力価試験、異常毒性否定試験（モルモット試験法）、発熱試験、抗原含量試験（ELISA）、異種血清たん白質含量試験、Vero 細胞由来 DNA 含量試験、たん白質含量試験、総たん白質含量試験及びエンドトキシン試験が規格として設定されている。

5) 標準品又は標準物質

国立感染症研究所から供給されるマウス脳由来の不活化ウイルス液凍結乾燥品である参照日本脳炎ワクチン（力価試験用）は、2～8℃の冷暗所で、たん白質定量用標準アルブミンは遮光して 4℃以下で保存され、いずれも国立感染症研究所により有効期間が定められる。

標準物質として日本脳炎標準抗原（抗原含量試験用：本抗原の抗原含量を●単位/mL と設定）及び自家参照日本脳炎ワクチン（抗原含量試験の試験成立条件の指標、及び力価試験の自家参照品）が設定されている。標準抗原はマウス脳由来の不活化ウイルス液であり●品、●℃保存）、規格は生物基「乾燥日本脳炎ワクチン」の 3.3 小分製品の試験に適合することとされている。残り本数が●本になった場合、又は抗原含量試験（ELISA）において自家参照日本脳炎ワクチンの抗原含量が●単位/mL 以上を示し試験が成立しなくなった場合に、標準抗原は更新される。更新時には規格に適合することが確認されるとともに、自家参照日本脳炎ワクチンの抗原含量をもとに補正され、抗原含量が決定される。

自家参照日本脳炎ワクチンもマウス脳由来の不活化ウイルス液であり (品名) (C保存)、規格は生物基「乾燥日本脳炎ワクチン」の 3.3 小分製品の試験に適合することとされている (力価は参照日本脳炎ワクチンに対する相対力価を算出し、表示確認試験は実施しない)。毎年、標準品である参照日本脳炎ワクチンの力価を対照として傾向解析を実施し、力価の変動が観察された場合に更新される。

6) 安定性

20()年製造原液 3 ロットを用いて長期保存試験 (±()C、()ヶ月) 及び加速試験 (25±2°C/75±5%RH、6ヶ月) が実施された。

長期保存試験では、保存開始から()、()及び()ヶ月後に無菌試験、染色試験、たん白質含量試験、総たん白質含量試験、異常毒性否定試験 (モルモット試験法)、異常毒性否定試験 (マウス試験法)、力価試験、不活化試験 (培養細胞及びマウス)、エンドトキシン試験、Vero 細胞由来 DNA 含量試験、抗原含量試験 (ELISA)、発熱試験、及び異種血清たん白質含量試験が実施された。()ヶ月の保存期間中に()、()及び()にわずかな低下が認められたものの、十分な免疫原性が維持されていること、実施した全ての試験において規格に適合していることから、品質の変化は認められないと判断された。

また、加速試験では、6ヶ月の保存期間中に()及び()にわずかな低下が認められたものの、実施した全ての試験において規格に適合していることが確認された。

以上の結果から、原液の保存条件は±()Cとし、有効期間は()ヶ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤処方

本剤は、有効成分の不活化日本脳炎ウイルス北京株を、たん白質含量として 1 バイアル中に 3.5µg 含有する凍結乾燥製剤であり (使用時に 0.7mL の注射用水に溶解し、5µg/mL となる)、安定剤として乳糖水和物 25mg、ホルマリン 0.014mg (ホルムアルデヒド換算)、L-グルタミン酸ナトリウム 5mg、等張化剤として塩化ナトリウム 1.16mg 以下、塩化カリウム 0.03mg 以下、緩衝剤としてリン酸二水素カリウム 0.03mg 以下、リン酸水素ナトリウム水和物 0.42mg 以下、希釈剤として TCM-199 0.15mL (1.65mg/0.15mL) を含む。本剤の 1 製剤単位は、凍結乾燥製剤 1 バイアル及び溶解液 1 バイアル (注射用水 0.7mL を含む) である。

2) 製造方法

製剤 (凍結乾燥製剤及び溶解液) の製造では、スケールの異なる製造ライン() (バイアル数()本) 及び製造ライン() (バイアル数()本) が使用される (各製造ラインのスケールは“()”と記載する)。

凍結乾燥製剤

無菌ろ過した添加剤混合液にたん白質濃度が()µg/mLとなるよう原液を添加して最終バルクとし (標準仕込量() [()])、攪拌しながらガラスバイアルに()mL ずつ充填して半打栓し、凍結乾燥を行い、窒素ガスを充填した後、全打栓して巻締めする。

最終バルク調製工程、充填工程及び凍結乾燥工程が重要工程とされ、最終バルク調製工程では無菌試験、充填工程では充填量の均一性確認が工程内管理試験として設定されている。また、小分製品が重要中間体に設定されている。

溶解液

日局「注射用水」の注射用水を調製し（標準仕込量 []）、ガラスバイアルに [] mL ずつ充填して巻締めした後、高圧蒸気滅菌機で滅菌する。

充填工程が重要工程とされ、充填量の均一性確認が工程内管理試験として設定されている。また、溶解液の小分製品が重要中間体に設定されている。

凍結乾燥製剤及び溶解液にラベルを貼付して紙箱に装填し、最終製剤とする。

3) 規格及び試験方法

製剤について、無菌試験、含湿度試験、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験、重量偏差試験、たん白質含量試験、ホルムアルデヒド含量試験、pH 試験、エンドトキシン試験、性状確認試験、浸透圧試験、異常毒性否定試験、力価試験、不活化試験（マウス）、気密性試験、異種血清たん白質含量試験及び表示確認試験（ELISA 法）が規格として設定されている。

4) 標準品又は標準物質

製剤の規格試験において使用する標準品（参照日本脳炎ワクチン、たん白質定量用標準アルブミン）及び標準物質（自家参照日本脳炎ワクチン）は、原液の標準品及び標準物質と同じである。

5) 安定性

製剤（有効成分である不活化日本脳炎ウイルスを、たん白質含量として 10µg/mL 含有する製剤）3 ロットを用いて長期保存試験（±℃、ヶ月）、加速試験（25±2℃/75±5% RH、6ヶ月）及び苛酷試験（37±2℃/75±5%RH、3ヶ月）が実施された。

長期保存試験では、製剤の規格試験に加え、無菌試験（グルコース・ペプトン培地）^{※3}、総たん白質含量試験、異常毒性否定試験（マウス試験法）、Vero 細胞由来 DNA 含量試験、抗原含量試験（ELISA）、Cultivable mycoplasma test CFR 及び Non cultivable mycoplasma test が実施された。その結果、保存開始 ヶ月目から含湿度の上昇が認められ、保存 ヶ月目に総たん白質含量の低下傾向が認められたが、全ての試験項目において、設定した試験期間を通して規格に適合することが確認された。加速試験では、長期保存試験と同様の試験（不溶性微粒子試験、重量偏差試験、性状確認試験、浸透圧試験、Cultivable mycoplasma test CFR 及び Non cultivable mycoplasma test を除く）が実施され、6ヶ月の保存期間中に含湿度の上昇及び総たん白質含量の低下が認められたものの、力価試験を含め全ての規格に適合していた。苛酷試験においても同様の結果が得られた。

^{※3} 生物基「一般試験法」の無菌試験法に定められた培地（チオグリコール酸培地及びソイビーン・カゼインダイジェスト培地）では [] を検出できなかったことから、グルコース・ペプトン培地を用いて無菌試験が実施された（その後、培地調製法の改良により、検出可能となった）。

次に、BK-VJE/004 試験に使用した、たん白質含量の異なる製剤（10μg/mL 製剤、5μg/mL 製剤、2.5μg/mL 製剤）各 1 ロットを用いて長期保存試験（±2℃、●ヶ月）、加速試験（25 ±2℃/60±5%RH、6ヶ月）及び苛酷試験（37±2℃/75±5%RH、3ヶ月）が実施され、製剤の規格試験に加えて抗原含量試験（ELISA）について評価された。

長期保存試験では、全ての製剤において含湿度の増加及び抗原含量（ELISA）の低下傾向が認められたものの、●ヶ月保存の時点で全試験の規格に適合することが確認された。なお、本試験は●ヶ月まで継続予定である。加速試験では含湿度の増加、ホルムアルデヒド含量及び力価の低下が確認された。その他の試験では保存に伴う変化が認められず、全ての製剤において 6ヶ月間の保存期間を通して規格に適合することが確認された。また、苛酷試験では抗原含量（ELISA）の低下傾向が認められた他は、加速試験と同様の結果が得られた。

なお、長期保存開始時及び●ヶ月後の●μg/mL 製剤●ロットを用いて溶解後の安定性が検証されており、●℃又は●℃で●時間保存した際に抗原含量（ELISA）、力価ともに変化が認められないこと、光照射（●lux、●時間）による影響も認められないことが確認された。

<機構における審査の概略>

(1) 生物由来原材料について

申請者から提出された申請資料において、本剤の製造に使用すると説明されているヒト又は動物由来原料のうち、製造年により使用動物の原産国等が異なるものが散見されたことから、機構は市販予定の製剤の製造に使用されるヒト又は動物由来原料を明示するよう求めた。

市販予定の製剤の製造に使用されるヒト又は動物由来原料を表 2 に示す。

表 2 本剤の製造に使用されるヒト又は動物由来原料

原材料	動物	部位	原産国	使用する工程
BSA	ウシ	血液	オーストラリア ニュージーランド	MS の調製
牛胎児血清 (FCS)	ウシ	血液	日本 (BSE 発生が確認される前) オーストラリア ニュージーランド	MS の調製 MS の調製 最終バルク調製工程
グリセート	ブタ	骨	アメリカ	MS の調製
牛胎児血清 (FCS)	ウシ	血液	オーストラリア ニュージーランド	MS 及び MCB の調製 MCB の調製
牛胎児血清 (FCS)	ウシ	血液	オーストラリア ニュージーランド	MS の調製 WS 及び WCB 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	MS 及び WS の調製 MCB 及び WCB の調製 個別細胞培養工程
注射用 α-ブドウ糖	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	MS 及び MCB の調製 WS、MCB 及び WCB の調製 個別細胞培養工程 ウイルス培養工程
注射用 α-ブドウ糖	ウシ	胆汁	アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、ニュージーランド	MS の調製 WS 及び WCB の調製 個別細胞培養工程
	ヒツジ	胆汁	ニュージーランド	ウイルス培養工程

■は反芻動物由来原料基準を満たさない、又はその可能性があるもの

本剤のMS及びMCBを調製する際、平成15年5月20日厚生労働省告示第210号、生物由来原料基準の第4の1、反芻動物由来原料基準（3）に掲げる原産国に該当しないウシ由来BSAが使用されていることについて、当分の間、切り替えが猶予される区分に該当する（平成16年2月18日薬食発第0218004号局長通知）ものの、機構は今後の切り替え予定について尋ねた。申請者は以下のように説明した。MSを更新する予定はなく、ウシのと殺方法や個体識別番号等を含めた製造記録は入手できていないものの、当該MSは19■年に調製しており、調製に使用したBSAは米国でBSEに感染したウシが確認される以前のウシの血液に由来することが確認されていること、MS調製時のBSAの濃度は■v/v%の濃度であり、その後のWS調製、ワクチン原液の製造及び製剤の製造において■倍以上に希釈されると推定されることから、本剤の接種によりBSEに感染するリスクは極めて低いと考える。また、日本脳炎ウイルスは、ブタの疫学調査から国内のほとんどの地域において存在していることが確認されており、本剤により日本脳炎の罹患を予防することは、当該原材料を用いることによるリスクを上回ると考える。

機構は、他の生物由来原材料についてもさらに確認を継続中であり、それらの評価については審査報告（2）にまとめて記載する。

(2) ウイルスシードの管理について

本剤の製造用ウイルス株の塩基配列を解析した結果、オリジナルウイルスで■ヶ所の塩基混在部位が検出され、MSでは新たな変異■ヶ所（塩基番号■番）を含む計■ヶ所、WS及び製造時の継代数に相当するウイルスでは■番目の塩基のみの■ヶ所で塩基混在が認められた。これを踏まえ、機構は、今後WSを調製する際には塩基配列を解析し、本剤の開発時に使用したWSと同一であることを確認するよう求めた。

申請者は、今後WSを調製する際にはウイルスの構造たん白質をコードする遺伝子の塩基配列を解析し、MSの構造たん白質の推定アミノ酸配列と比較して、新たなアミノ酸変異がないことを確認すると回答した。

機構は、MSの塩基混在部位に非構造たん白質をコードする領域が含まれること、また、非構造たん白質領域の変異が本剤の有効性、安全性に影響を及ぼす可能性を完全には否定できないことから、WS調製時には構造たん白質だけではなく非構造たん白質をコードする遺伝子の塩基配列を解析する必要はないか、申請者の見解を求めている。また、申請者は現在、市販予定の製剤の製造に使用する新たなWSの塩基配列を解析中であり、ウイルスシードの管理方法については今後提出される回答の内容も踏まえて検討したい（審査報告（2）に記載）。

(3) セルバンクシステムについて

本セルバンクシステムは、WHO Expert Committee on Biological Standardization, Annex1, 1998 (Technical Report Series, No.878)における生物学的製剤の製造用細胞基材に関する基準を満たすことを確認しているが、さらにICH-Q5D、WHO Expert Committee on Biological Standardization, Genova - 8 to 12 October 2007への対応状況について確認中である。

(4) 製造方法について

個体別細胞培養工程から至る Vero 細胞の培養において、いずれの段階においても細胞の増殖に関する管理基準が設定されていないことについて、機構は、ウイルス培養工程でのウイルス増殖の恒常性を保つために具体的な管理基準を設定するよう申請者に求めた。

申請者は、所内工程内管理試験として及び、
を行うことにより、細胞培養工程の恒常性を確認していると説明した。また、そのうち個体別細胞培養工程の培養開始時の生細胞率 (%以上) 及び個体別細胞培養工程のウイルス接種前の細胞数 (個/mL 以上) について判定基準を設定し、管理すると回答した。

機構はさらに、ウイルス培養工程を重要工程としながら工程内管理試験を設定していないことから、製造工程が一定に保持されていることを確認できる段階に工程内管理試験を設定するよう求めている。

また機構は、ウイルス培養工程におけるウイルスの接種量を管理するよう申請者に求めた。申請者は、SOP においてウイルス接種時の m.o.i. を とすることを規定しており、ウイルス接種時の操作管理項目として m.o.i. = を設定すると回答し、機構はこれを了承した。

ウイルス不活化の条件として、ウイルス浮遊液におけるウイルス含量の下限值 (10 PFU/mL 以上) が規定されていることについて、機構は、ウイルス不活化工程の恒常性を維持するために、ウイルス不活化の際の条件を一定の範囲に管理するよう求めた。申請者は、不活化開始時の を規定することは、ウイルス不活化工程の恒常性を維持するために重要であると考えたものの、現時点では製造実績が少ないことから、将来的に成績が蓄積できた段階で を一定の範囲に規定したいと回答した。機構は、現在までに得られた製造パラメータ等を踏まえ、不活化工程において一定の恒常性が期待できる範囲を管理値として設定できないか検討中であり、その結果は審査報告(2)にまとめて記載する。

その他の工程についても工程内管理試験を設定しする必要はないか、今後提出される回答等も踏まえて検討し、審査報告 (2) に記載する。

(5) 原薬の規格について

Vero 細胞由来 DNA 含量試験の規格値について、申請者は、製剤化の際に原液を 倍以上希釈することから、WHO で定められた細胞由来 DNA 含量の基準値 (10ng/dose 以下) を満たすために、原液における DNA 含量を ng/mL 以下に設定したと説明した。機構は、規格値と実測値 (< ng/mL) に大きな乖離が認められるため、実測値を踏まえて規格値を見直すよう求めた。

申請者は以下のように説明した。小分け製品を用いて Vero 細胞由来 DNA 含量試験を実施したところ、測定値は < ng/dose と WHO の基準値から 桁以上の乖離があった。そのため、当面は小分け製品で ng/dose 以下となるよう原液の規格値を ng/mL 以下に変更し、成績が蓄積された段階で見直しの有無も含めて検討したい。

また機構は、原液のたん白質含量試験の規格が●●●μg/mL以下と設定されていることについて、小分製品の Vero 細胞由来 DNA 含量を●●●ng/dose以下に管理するためにも、原液のたん白質含量の下限値を定めるよう求めた。

申請者は以下のように説明した。5μg/mL 製剤の場合、凍結乾燥による減量分を考慮してたん白質含量●●●μg/mLの最終バルクを調製するが、原液を●●●倍以上希釈するために、原液のたん白質含量試験の規格値を●●●～●●●μg/mLと設定する。

機構は、原液製造工程の恒常性確保の観点から、可能な試験項目については、現在までに得られた実測値に基づいて規格値を見直すよう求めており、検討結果については審査報告(2)に記載する。

(6) 製剤の規格について

機構は、小分製品の規格及び試験方法に設定された規格値について、品質の恒常性担保の観点から、ロット分析における成績を踏まえて規定するよう申請者に求めた。これに対し、たん白質含量試験の規格は現行ワクチンの生物学的製剤基準に準じた 80μg/mL以下から●●●μg/mL以下に、エンドトキシン試験の規格は 100EU/mL以下から●●●EU/mL以下に、ホルムアルデヒド含量試験の規格は 0.01w/v%以下から●●●w/v%以下に変更された。

機構は、BK-VJE/002 試験及び BK-VJE/003 試験において 10μg/mL 製剤の安全性が現行ワクチンと比べて劣る傾向が示唆されたことを踏まえ、安全性確保の観点から、製剤の規格値を 10μg/mL 製剤のたん白質含量よりも低く設定するよう求めている。たん白質含量の規格については上限値はもとより、下限値設定の必要性も含めてさらに検討し、審査報告(2)に記載する。

なお、10μg/mL 製剤のたん白質含量は凍結乾燥によって最終バルク調製時の理論値から約●●●%のロスが生じていたが、5μg/mL 製剤及び 2.5μg/mL 製剤では凍結乾燥によりたん白質含量が●●●していたことから、機構は申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。生物基「一般試験法」のたん白質定量法を準用した本剤のたん白質含量試験の定量範囲は●●～●●μgであることから、たん白質含量を測定する際、10μg/mL 製剤については検体●●nLを採取し、トリクロロ酢酸による凝集及び沈殿収集後のたん白質含量が約●●μgとなるよう調製している。これを踏まえ、5μg/mL 製剤は●●nL(たん白質含量約●●μg)、2.5μg/mL 製剤は●●nL(たん白質含量約●●μg)の検体から調製し、たん白質含量を測定したところ、測定値は最終バルク調製時から●●●した。この問題を解消するため、トリクロロ酢酸により検体中のたん白質を凝集させ、沈殿化させる際、●●●が●●●ほうが●●●であると考えられたことから、●●●は変更せずに●●●を変更した。さらに、製剤に含まれる●●●が●●●の妨害(●●●)を与えることから、その妨害を除去するため、●●●にあらかじめ●●●を加えて補正する等、測定方法を改良した。改良した測定法のバリデーションの結果、検体のたん白質含量が●●～●●μg/mLの範囲で従来の測定法と同様の真度、精度、直線性が得られることが確認されたことから、製剤のたん白質含量試験として本試験方法を適用することとした。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

また機構は、力価試験の規格について、現時点における品質、非臨床及び臨床の成績を踏まえて規格値を設定するよう求めた。申請者は、5μg/mL 製剤を用いた●●●回の力価試験成

績より参照日本脳炎ワクチンに対する相対力価の平均値及び標準偏差（以下、SD）を求め、平均値±SDが●～●となることから、力価試験の規格を相対力価●以上に設定し、今後成績が蓄積された段階で見直したいと説明した。

機構は、BK-VJE/004試験に使用した2.5µg/mL製剤の相対力価が●であること、10µg/mL製剤及び5µg/mL製剤に比べて2.5µg/mL製剤の有効性が劣る懸念があること等から、これを見直す必要はないか等を検討中であり、今後提出される回答及び専門協議の議論を踏まえて、力価の規格値を最終的に判断したい。

(7) 製剤の安定性について

申請者は、今後製造販売する予定である5µg/mL製剤の有効期間について、以下のように説明した。10µg/mL製剤3ロットを用いて実施された長期保存試験では、●ヶ月までの安定性が確認されている。また、たん白質含量の異なる製剤●ロット（10µg/mL製剤、5µg/mL製剤及び2.5µg/mL製剤をそれぞれ1ロット）を用いて実施されている長期保存試験では、各ロットともに●ヶ月までの安定性が確認されており、たん白質含量の異なる製剤間での安定性に特段の違いは観察されていないことから、5µg/mL製剤は10µg/mL製剤と同様に●℃以下で保存する場合において有効期間を●年間とすることが可能と示唆された。

機構は、5µg/mL製剤の長期保存試験成績は現時点で1ロットの●ヶ月までのデータしか示されておらず、●年間の有効期間を設定することは困難と考えているが、2ロット目の5µg/mL製剤の長期保存試験が既に開始されており、今後得られる最新の成績も含めて製剤の有効期間を最終的に判断したい。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

提出された薬理試験として、力価試験、遺伝子型の異なるウイルス株に対する中和抗体価の交叉反応性を検討した試験が実施されている。さらに、現行ワクチンとの比較を目的として、マウス、モルモット及びラットにおける中和抗体産生能を検討した試験並びに日本脳炎ウイルス（北京株）を用いた攻撃試験（能動免疫及び受動免疫）が実施されている。

1) 力価試験

日本脳炎ワクチンの力価試験方法は、従来、1濃度の検体希釈液を試料としてマウスに免疫し、得られた血清について、ニワトリ胚細胞を用いたプラーク減少法（CEF法）により50%阻止血清希釈率の逆数として中和抗体価が測定されていた（旧法）が、2001年9月25日に国立感染症研究所から「力価試験方法の変更に関する通達」が出され、2001年11月1日以降は、3濃度以上の検体希釈液を試料としてVero細胞を用いたプラーク減少法（Vero法）により中和抗体価を求め、かつ、平行線定量法により参照品との相対力価を算出する方法（新法）に変更されている。

① 旧法による力価

本剤3ロット（たん白質含量 10 μ g/mL 製剤）及び参照日本脳炎ワクチンについて、それぞれ16倍及び8倍希釈液が調製された。4週齢の雌 Slc:ddY マウス（1群16匹）に、各希釈液を1匹あたり0.5mLずつ腹腔内に1週間隔で2回投与し、1週間後に採血された血清について、中和抗体価が測定された。その結果、本剤各ロットの中和抗体価（log₁₀）は3.85、3.66、3.89と、いずれも参照日本脳炎ワクチン（それぞれ2.72、2.72、3.13）より高い値を示した。

② 新法による力価

3種類のたん白質含量の製剤（10 μ g/mL、5 μ g/mL及び2.5 μ g/mL製剤）並びに参照日本脳炎ワクチンについて、適切な濃度の希釈液が本剤は6希釈ずつ、参照日本脳炎ワクチンは4希釈調製された。4週齢の雌 Slc:ddY マウス（1群16匹）に、各希釈液を1匹あたり0.5mLずつ腹腔内に1週間隔で2回投与し、1週間後に採血された各希釈液免疫血清の中和抗体価が測定された。その結果、各製剤の参照日本脳炎ワクチンに対する相対力価は、1.51、0.59及び0.30であり、ワクチンのたん白質含量の減量に伴い用量依存的な力価の低下が観察された。

2) 交叉反応性 (PT136-06)

4週齢の雌 Slc:ddY マウス（1群16匹）に、本剤3ロット（10 μ g/mL製剤）又は参照日本脳炎ワクチンを1匹あたり0.5mLずつ腹腔内に1週間隔で2回投与し、1週間後に採血された血清について北京株を含む7種類のウイルスに対する中和抗体価（Vero法）を測定し、本剤と参照日本脳炎ワクチンが比較された。7種類の異なるウイルスは、ヒト由来分離株として北京株、中山株及びJaTH160株、国内の蚊由来分離株としてJaGAR01株及び三重44-1株、タイ国の蚊由来分離株としてThCMAR 44/92株及びThCMAR 67/93株が用いられた。本剤による免疫血清の各株に対する交叉中和反応性は参照日本脳炎ワクチン免疫血清と同様の傾向を示し、中和抗体価はそれぞれ参照日本脳炎ワクチンよりも高い値を示した。

3) 中和抗体価産生の確認

本剤と現行ワクチンの免疫原性を比較するため、マウス及びモルモットにおける中和抗体産生能が検討された。また、毒性試験で得られたラットの血清中の中和抗体価を測定し、比較された。

① マウスにおける中和抗体産生能 (PT136-05-1)

本剤（10 μ g/mL製剤）及び現行ワクチンを16倍希釈し、それぞれ4週齢の雌 Slc:ddY マウス（1群10匹）に、1匹あたり0.5mLずつ皮下又は腹腔内に1週間隔で2回投与した。1週間後に採血されたプール血清について北京株ウイルスに対する中和抗体価（Vero法）を測定した。その結果、抗体価（log₁₀）は、本剤の皮下投与3.04、腹腔内投与2.77、現行ワクチンの皮下投与3.03、腹腔内投与2.88であり、本剤は投与経路にかかわらず現行ワクチンと同程度の中和抗体産生能を示した。

② モルモットにおける中和抗体産生能 (QT106-01)

本剤の原液及び現行ワクチンの原液のたん白質含量を $10\mu\text{g}/\text{mL}$ に調製し、入荷時の体重が $204\sim 238\text{g}$ の雄 Hartley モルモット (1群 6匹) に、それぞれ 1匹あたり 1.0mL ずつ 3回 (初回投与日を 0日とし、0、7、28日) 皮下投与した。初回投与後 21日目及び 42日目に心臓より部分採血した血清について北京株に対する中和抗体価 (Vero法) を測定した結果、平均抗体価 (\log_{10}) は本剤 2回投与後 4.53、3回投与後 5.14、現行ワクチン 2回投与後 3.85、3回投与後 4.95 であり、本剤は現行ワクチンと同程度の中和抗体産生能を示した。

③ ラットにおける中和抗体産生能 (PT136-08)

5週齢の Crj:CD(SD)IGS ラットを用いて、本剤 ($10\mu\text{g}/\text{mL}$ 製剤) を雌雄各 12匹、現行ワクチンを雌 2匹に、 $0.35\text{mL}/\text{kg}$ を 1週間隔で 4回皮下投与した。最終投与日から 1週間後に採血した血清について北京株に対する中和抗体価 (Vero法) を測定した結果、本剤を投与した全てのラットで中和抗体産生が認められ、平均抗体価 (\log_{10}) は本剤 4.33、現行ワクチンは 4.62 であった。

以上の結果から、本剤は、マウス、ラット及びモルモットにおいて、動物種や投与経路にかかわらず現行ワクチンと同様に日本脳炎ウイルスに対する中和抗体産生能を示すことが確認された。

4) 攻撃試験

① 能動免疫したマウスにおける防御能の確認 (PT136-03)

本剤 ($10\mu\text{g}/\text{mL}$ 製剤) 及び現行ワクチンの 4 、 4^2 、 4^3 、 4^4 、 4^5 倍希釈液が調製された。各希釈液は、4週齢の雌 Slc:ddY マウス (1群 10匹) に 1匹あたり 0.5mL ずつ皮下に 1週間間隔で 2回投与され、1週間後に北京株の腹腔内 0.5mL ($6.5\times 10^8\text{PFU}$) 又は静脈内 0.1mL ($1.3\times 10^8\text{PFU}$) 投与により攻撃された。攻撃後 21日間経過観察し、各群の生存率よりそれぞれ ED_{50} (50%のマウスが生存するワクチンの希釈倍数) が算出された。本剤の ED_{50} は腹腔内攻撃では $4^{4.65}$ 、静脈内攻撃では $4^{4.51}$ に対し、現行ワクチンの ED_{50} はそれぞれ $4^{4.68}$ 、 $4^{4.00}$ であり、攻撃の経路にかかわらずほぼ同程度であった。

② 受動免疫したマウスにおける防御能の確認 (PT136-01)

本剤の原液、現行ワクチンの原液及び日本脳炎ウイルス JaTH160 株 (攻撃ウイルス株) の不活化液を用いて 4週齢の雌 Slc:ddY マウス (1群 50匹) に免疫され、それぞれ免疫血清が採取された。得られた血清は 1、3、10、32 倍に希釈され、3週齢の雌 Slc:ddY マウス (1群 25匹) にそれぞれ 1匹あたり 0.4mL ずつ皮下投与された。投与 1日後に各群 5匹ずつ全採血され、血清中の JaTH160 株に対する中和抗体価が測定された。残りのマウスは 10匹ずつ 2群に分けられ、各群に対して 1匹あたり (i) 1×10^2 又は (ii) $1\times 10^4\text{PFU}$ の JaTH160 株が腹腔内投与により攻撃された。攻撃後 21日間観察され、各群の生存率より 50%発症を防御する中和抗体価 (\log_{10}) が算出された。その結果、攻撃時の中和抗体価依存的な攻撃ウイルスによる発症防御効果が観察され、本剤、現行ワクチン及び JaTH160 株不活化液による免疫血清を受動免疫したマウスにおける 50%発症を防御する中和抗体価 (\log_{10}) は、(i) で 1.22、1.40 及び 1.02、(ii) で 1.13、1.44 及び 1.19 であった。

以上の結果から、本剤により誘導される中和抗体は現行ワクチンにより誘導される中和抗体と同様の防御能を示すことが確認された。

(2) 安全性薬理試験成績の概要

本剤を溶剤（日局注射用水）0.7mLで溶解したとき、単位容積あたりの有効成分の力価、抗原含量及びたん白質含量は、現行日本脳炎ワクチンと同程度であると考えられた。このことから、本剤の臨床投与量として、現行ワクチンと同様に3歳以上で0.5mLが計画され（体重あたりの投与量は0.035mL/kg）、以下の安全性薬理試験においては、予定される臨床投与量の10倍量である0.35mL/kgが用いられた。なお、これらの試験で使用された本剤は、たんぱく質含量10µg/mLの製剤である。

1) 中枢神経系に及ぼす影響（B04I161）

5週齢の雄Crj:CD(SD)IGS系ラット（1群6匹）を用いて、本剤又は現行ワクチン0.35mL/kgが背部皮下に単回投与された。本剤及び現行ワクチンはいずれもラットの一般症状及び行動に影響を及ぼさなかった。

2) 心血管系に及ぼす影響

本剤のイヌを用いた反復投与毒性試験（1週間隔で4回皮下投与）において、心電図及び脈拍数に異常が認められなかったことから、心血管系に関する試験は実施されなかった。

3) 呼吸器系に及ぼす影響（B000865）

13又は14週齢の雄日本白色種ウサギ（1群4匹）を用いて、本剤0.35mL/kgをウレタン麻酔下で皮下に投与し、評価項目として呼吸数及び1回換気量が評価された。本剤投与後120分まで、呼吸数及び1回換気量はいずれの測定点においても対照群（生理食塩液投与群）と比較して有意な差は認められなかった。

4) 腎機能に及ぼす影響（B000865）

7週齢の雄Crj:CD(SD)IGS系ラット（1群6匹）を用いて、本剤0.35mL/kgを皮下に単回投与された。投与後1時間毎に6時間まで尿排泄累積量が測定され、さらに6時間後の蓄尿中のNa⁺、K⁺及びCl⁻濃度が測定された。その結果、本剤投与6時間後までの尿量及び尿中電解質排泄量は対照群（生理食塩液投与群）と比較して有意な差は認められなかった。

以上のことから、本剤は中枢神経系、心血管系、呼吸器系及び腎機能に対して影響を及ぼさないとされた。

<機構における審査の概略>

機構は、BK-VJE/002試験及びBK-VJE/003試験において現行ワクチンに比べ本剤接種後の中和抗体価が高値を示している（臨床の項参照）ことを踏まえ、本剤と現行ワクチンの免疫原性・用量反応性を詳細に比較し、説明するよう求めた。

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）。

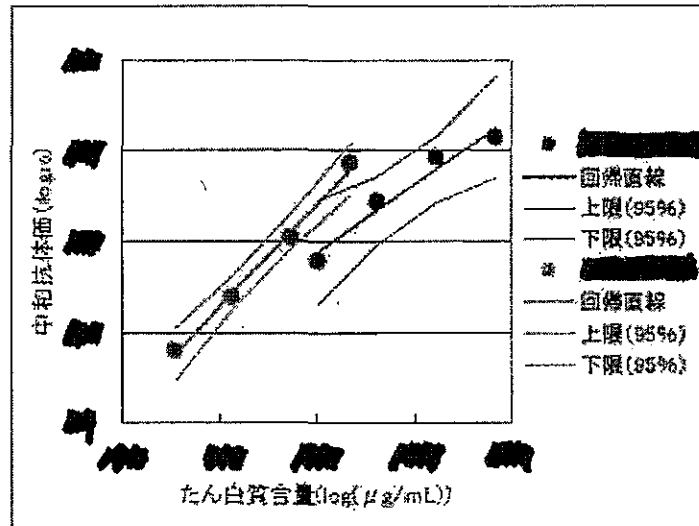


図2 本剤と現行ワクチンの中和抗体価/たん白質含量

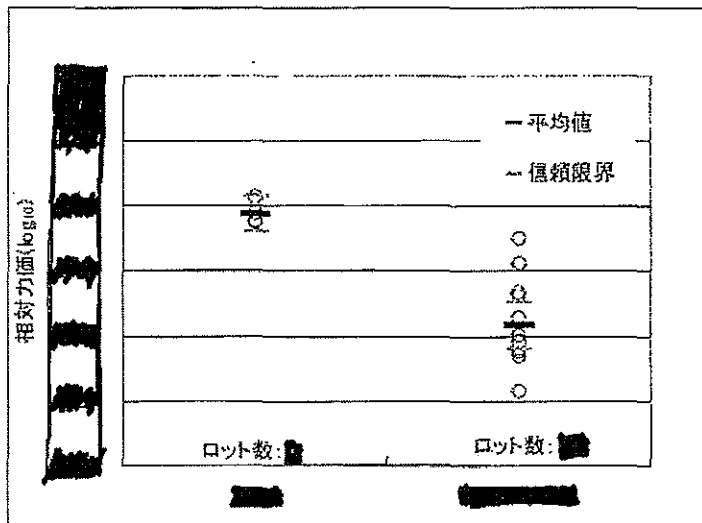


図3 本剤と現行ワクチンの参照品に対する相対力価

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 0.15 (\log_{10}) に対し現行ワクチンは 0.02 (\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 7.5 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 $1/7.5$ 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 \square 年 \square 月~20 \square 年 \square 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障害	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	咽頭紅斑	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)。

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

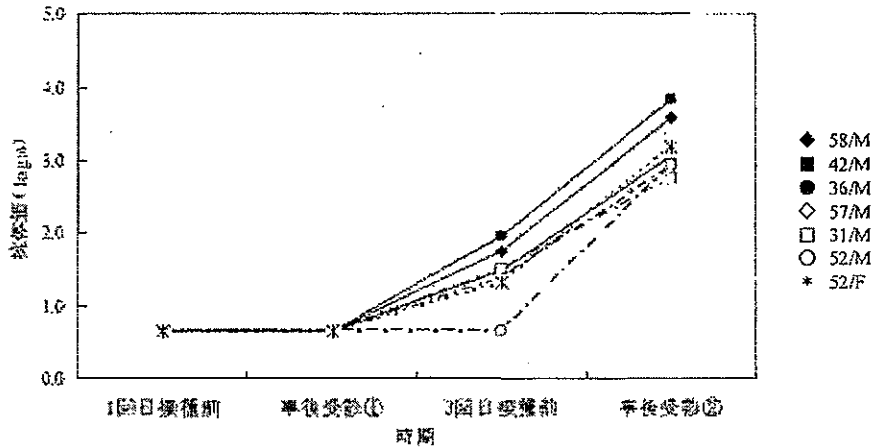


図4 2回接種後に陽転しなかった症例の抗体価の推移図
(注：抗体価の対数が1.3未満の場合、「0.65」に読み替えられた)

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。

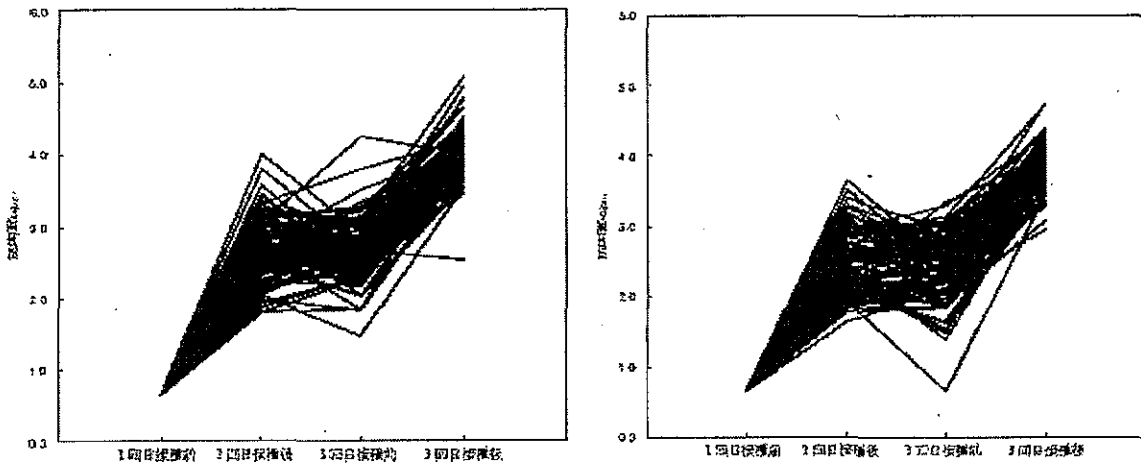
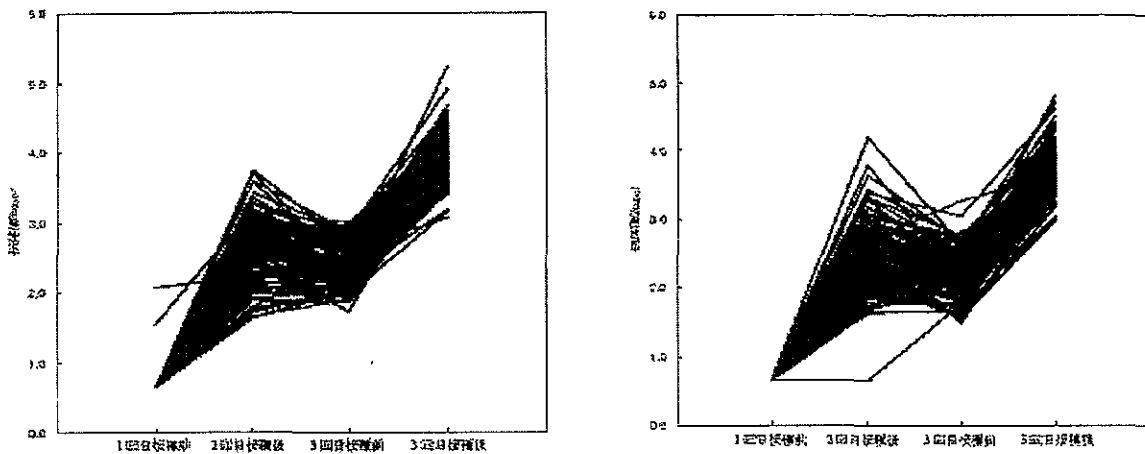


図5 被験者毎の抗体価の推移
(BK-VJE/002試験及びBK-VJE/003試験、左図：本剤群、右図：現行ワクチン群)



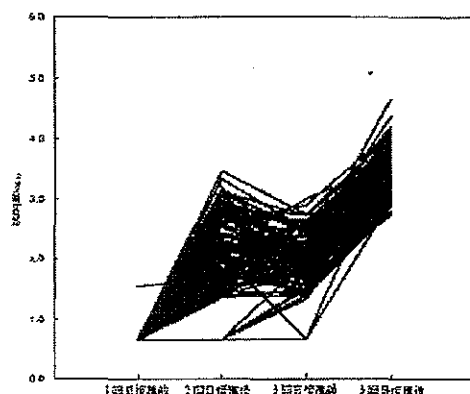


図6 被験者毎の抗体価の推移 (BK-VJE/004試験、上左図：H剤群、上右図：M剤群、下図：L剤群)

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%)
不眠症	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 Benett'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 Benett'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)。

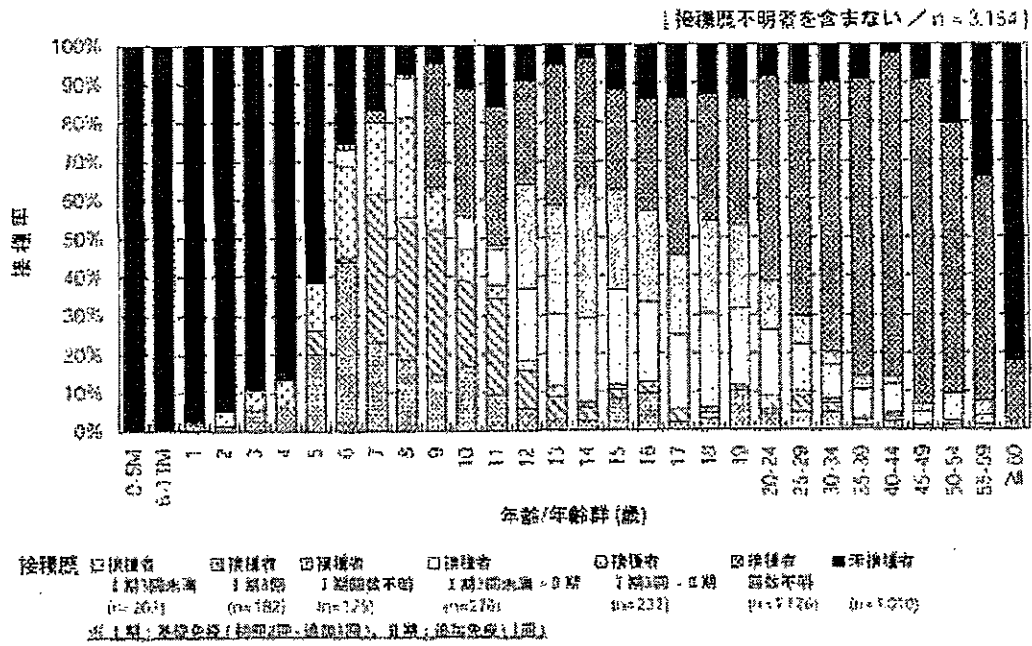


図7 年齢別/年齢群別日本脳炎予防接種率
(2007年度感染症流行予測調査より<2008年4月現在暫定値>)
(国立感染症研究所感染症情報センター<http://idsc.nih.go.jp/yosoku/JEmenu.html> より引用)

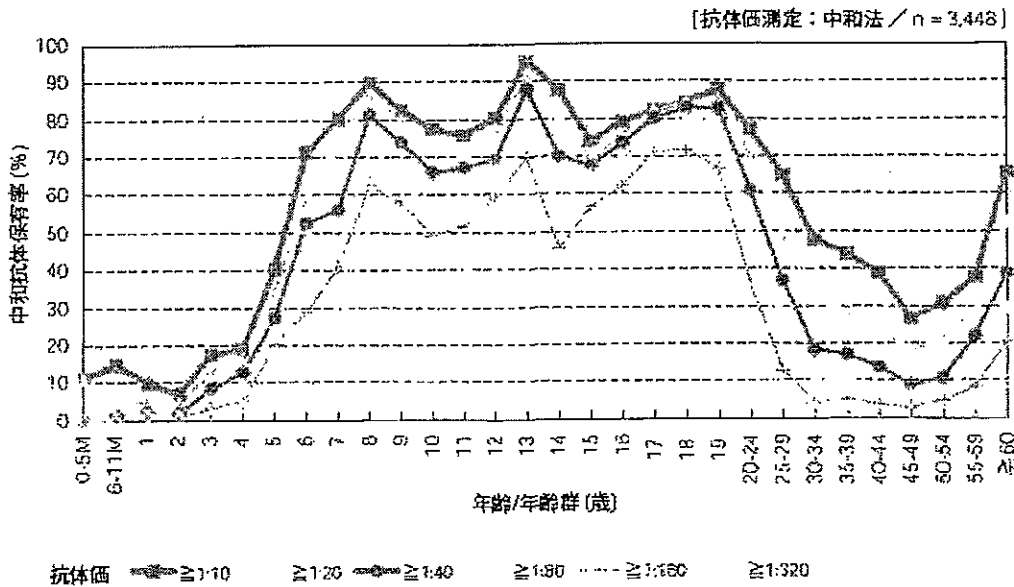


図8 年齢別日本脳炎中和抗体保有状況(2007年度感染症流行予測調査より<2008年4月現在暫定値>)
(国立感染症研究所感染症情報センター<http://idsc.nih.go.jp/yosoku/JEmenu.html> より引用)

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

を含む)を想定し、約0.1%以上の割合で発生する副反応を把握し、使用実態下における副反応の発生状況、未知の副反応、安全性に影響を与えると考えられる要因について検討する目的で、製造販売後には3,000例(調査予定症例数:初回免疫1回目接種、2回目接種約3,000例、第1回の追加免疫(3回目接種)約3,000例)の使用成績調査を行うことを説明した。調査期間は初回免疫1回目接種、2回目接種が販売開始から5年間程度、第1回の追加免疫が販売開始から6年間程度とされ、連続調査方式で実施する旨を説明した。

機構は、2回目以降の追加免疫に使用した際の有効性・安全性に関する情報の収集方法について説明を求めたところ、申請者は、公的な研究班等において臨床研究が実施される場合には協力すると回答した。

機構は、また、基礎免疫に現行ワクチンを使用した被接種者が、2回目以降の追加免疫に本剤を使用すること、現行ワクチンでの基礎免疫を完了しなかった被接種者に、追加接種として本剤を使用することも、本剤の製造販売後一定の期間はあるものと考え、その際の実効性及び安全性について説明を求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

有効性について、第I相試験においては15/17例は本剤接種前に中和抗体価が陽性であり、そのうち14例で4倍以上の抗体上昇がみられたこと、また、力価試験及び臨床試験の中和抗体価の測定に使用した日本脳炎ウイルスは、いずれもマウス脳で増殖させたウイルスであり、現行ワクチン又は本剤で免疫したマウス血清及び被験者血清で同様に中和できたことより、現行ワクチンと本剤の免疫原性に大きな差はないと考えられる。以上より、基礎免疫に現行ワクチンを使用した被接種者が、2回目以降の追加免疫に本剤を使用する場合や、基礎免疫を完了しなかった被接種者に追加接種する場合においても、本剤の効果は現行ワクチンと同様であると推測される。

安全性について、第I相試験においても、重大な問題となる副反応はみられなかったことから、異なる製造方法の日本脳炎ワクチンを接種することによって安全性が低下する要因は特になく考えられる。また、現行ワクチンでの基礎免疫を完了しなかった被接種者については、使用成績調査における追加接種の対象者として多数が登録されると想定されるため、製造販売後には情報を収集する。

機構は、製造販売後の調査計画については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

● [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、治験実施計画書から逸脱して症例報告書を作成した事例、モニタリング時に有害事象の記載漏れ理由を確認しなかった事例があったが、特に大きな問題はなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（BK-VJE/001 試験：5.3.5.1-1、BK-VJE/002 試験：5.3.5.1-2、BK-VJE/003 試験：5.3.5.1-3）に対して GCP 実地調査が実施され、一部の治験実施医療機関において原資料と症例報告書の不整合（基礎疾患の記載漏れ）、症例報告書の変更及び修正手続の不備が多数認められた。また、前記の症例報告書の変更及び修正手続の不備に対する治験依頼者のモニタリングにおいて治験責任医師等に是正を求める等の適切な措置が講じられていない事例が認められた。

また、追加提出された資料（BK-VJE/004 試験：5.3.5.1-4）についても GCP 実地調査が実施され、一部の治験実施医療機関において治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の投与、中止基準の不遵守）が認められた。いずれの調査においても大きな問題は認められなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

申請者は、開発当初、本剤は現行ワクチンと同じ日本脳炎ウイルス北京株を不活化したものであり品質面において現行ワクチンと基本的に同等であると考え、現行ワクチンの製造実績から本剤の有効成分含量を、たん白質含量として 10 μ g/mL と設定し、BK-VJE/001 試験を実施した。その結果、成人男性での本剤（10 μ g/mL 製剤）の安全性が確認され、中和抗体陽転率及び抗体上昇率も良好であったことから、本剤の至適用量を検討することなく、BK-VJE/002 試験及び BK-VJE/003 試験を実施した。しかしながら、BK-VJE/002 試験及び BK-VJE/003 試験の結果、2回接種後<本剤 30.2%（35/116 例）、現行ワクチン 18.3%（20/109 例）>及び追加接種後<本剤 19.8%（21/106 例）、現行ワクチン 9.0%（8/89 例）>の副反応の発現率は、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、抗原量を減量した製剤を用いて、抗原量と有効性及び安全性の関係について詳細に評価することとし、BK-VJE/004 試験が実施された。なお、BK-VJE/004 試験において現行ワクチン接種群を設定しなかった理由について申請者は、「現行日本脳炎ワクチンの積極的勧奨が差し控えられている（平成 17 年 5 月 30 日健感発第 0530001 号通知）ため、また、本治験の目的は、抗原量を減量することによる有効性及び安全性についての用量反応性の検討であるため、対照薬は用いなかった。」と説明した。

機構は、提出された資料及び回答から、本剤（5 μ g/mL 製剤）の有効性は示されていると考える。安全性については、本剤を承認する上で特に大きな問題はないと判断するものの、本剤は非常に多くの健康小児に接種されるワクチンであることを鑑み、製造販売後調査において慎重かつ早急に情報収集を行い、広く安全性を確認することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえ特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 21 年 1 月 19 日

I. 品目の概要

- [販売名] ジェービック V
- [一般名] 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン
- [申請者] 財団法人阪大微生物病研究会
- [申請年月日] 平成 17 年 6 月 28 日 (製造販売承認申請)

II. 審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) は、品質に関して、審査報告 (1) 作成時までに審査が終了していなかった事項及び専門協議後に提出された試験成績に関する事項について以下に記載する。

また、機構は、審査報告 (1) をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査の概要及び専門協議後に提出された資料に関する審査の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本品について、平成 19 年 5 月 8 日「医薬品医療機器総合機構の専門員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 品質について

(I) 生物由来原材料について

機構は、本剤の製造に使用する生物由来原材料のうち、平成 15 年 5 月 20 日厚生労働省告示第 210 号、生物由来原料基準の第 4 の 1、反芻動物由来原料基準への適合の有無を確認できていない原材料について、再度調査するよう申請者に求めた。表 1 に、再調査結果を含めた、本剤の製造に使用するヒト又は動物由来原材料を示す。

表1 本剤の製造に使用するヒト又は動物由来原材料

原材料	動物	部位	原産国	使用する工程
BSA	ウシ	血液	ドイツ、オランダ、ベルギー、ルクセンブルク	MS の調製
乳糖水和物	ウシ	乳	オーストラリア	MS の調製
			ニュージーランド	最終バルク調製工程
ゼラチン	ブタ	皮膚	アメリカ	MS の調製
ゼラチン製ペプトン	ブタ	骨	アメリカ	MS の調製
牛胎児血清 (FCS)	ウシ	血液	日本	MS 及び MCB の調製
			オーストラリア ニュージーランド	MCB の調製
牛血清清分 (CS)	ウシ	血液	日本	MS の調製
			オーストラリア ニュージーランド	WS 及び WCB の調製 個別細胞培養工程
トリプシン	ブタ	膵臓	アメリカ カナダ	MS 及び WS の調製 MCB 及び WCB の調製 個別細胞培養工程
			不詳	MS 及び MCB の調製
注射用ヒト胎児細胞培養液	ヒト	乳	不詳	MS 及び MCB 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	WS、MCB 及び WCB の調製 個別細胞培養工程 ウイルス培養工程

注射用アムホテリシンB (デオキシコール酸ナトリウム)	ウシ	胆汁	アルゼンチン、オーストラリア、 ブラジル、ニュージーランド、 アメリカ、コロンビア	MSの調製
	ヒツジ	胆汁		
	ウシ	胆汁	アルゼンチン、オーストラリア、 ブラジル、ニュージーランド	WS及びWCBの調製 個別細胞培養工程 ウイルス培養工程
	ヒツジ	胆汁		

は反芻動物由来原料基準を満たさない、又はその可能性があるもの。

このうち、当該基準(3)に掲げる原産国に該当しない原材料又は該当しない可能性がある原材料はBSA(アメリカ産ウシ血液)、牛胎児血清(日本産ウシ血液)、子牛血清(アメリカ産ウシ血液)、注射用ラクトビオン酸エリスロマイシン(不明)である。

これらのウシ等由来原材料について申請者は以下のように説明した。1999年のマスターシード(MS)調製時、及び1999年のマスターセルバンク(MCB)調製時にこれらの原材料を使用した。BSA及び子牛血清はアメリカでBSEに感染したウシが確認される前(2003年以前)のウシ血液に、牛胎児血清は日本でBSEに感染したウシが確認される前(2001年以前)のウシ血液に由来することが確認されている。また、注射用ラクトビオン酸エリスロマイシンは、MS及びMCB調製時に使用したロットの情報(動物種、原産国等)を入手することはできなかったが、当該原材料の製造元より現在に至るまで製造方法を変更していないとの回答を得ており、2003年以降に製造されたロットの情報から、イギリス、ポルトガル以外の国を原産国とするウシの乳由来である可能性が高いと推定される。

なお、注射用アムホテリシンBについては、MS調製時にアメリカ等を原産国とするウシ及びヒツジの胆汁を原材料として使用しているが(表1)、デオキシコール酸の製造工程において、平成13年10月16日医薬審発第1434号審査管理課長通知「ウシ等由来成分を原料として製造される医薬品、医療用具等の品質及び安全性確保の強化に係る承認申請等の取扱いについて」に示された異常プリオンの一般的な不活化方法と同等以上のアルカリ処理(1.5N水酸化ナトリウム、125℃、145kPa、10時間)を実施していることが確認されたことから、反芻動物由来原料基準(1)に基づき、当該基準は適用されないと判断した。

機構は、これらのウシ等由来原材料の切り替え予定について尋ねたところ、申請者は以下のように説明した。現時点でMSを更新する予定はない(2)ウイルスシードの管理についての項参照)が、新たに調製する際には、当該基準に適合する原材料に切り替える予定である。また、MCBについては次回更新時(2)年間の製造に必要な量を下回った時点)に、当該基準に適合する原材料を使用する。

機構はさらに、平成15年8月1日薬食審発第0801001号審査管理課長通知及び薬食安発第0801001号安全対策課長通知「ウシ等由来原材料を使用した医薬品、医療用具等の一部変更承認申請等におけるリスク評価等の取扱いについて」に基づきリスク評価を行うよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。これらの原材料は、最終バルク製造までの工程において10倍以上に希釈されること等から、本剤における理論的リスク評価値は、BSAが1、牛胎児血清は1(MS)又は1(MCB)、子牛血清は1、注射用ラクトビオン酸エリスロマイシンは1(原産国がBSE発生地域を想定したワーストケース)であり、いずれの原材料についても、当該通知において一定の安全性を確保する目安と考えられるリスク評価値-3を下回ることが確認された。以上のことから、本剤の接種によりBSEに感染するリスクは極めて低いと考える。

一方、本剤の医療上の有用性について、申請者は次のように説明している。日本脳炎を発症すると致死率が高く、生存しても重篤な後遺症を残すことが多い。しかし、現在までに日本脳炎に対する治療法は確立されておらず、ワクチンによる予防が最も効果的とされている。本邦における日本脳炎の患者数は毎年10人未満と報告されているが、国内のブタの疫学調査から、調査した多くの地域においてブタの日本脳炎ウイルス汚染が確認されており、日本脳炎ワクチン接種の重要性が示されている（予防接種の手引き（第11版）、2006; 252-272、小児科、2006; 47(3): 289-295）。

機構は、MS及びMCB調製時にウシ等由来原材料を使用している以上、本剤によるBSE感染の理論的リスクを完全に否定することはできないが、リスク評価値等から、BSE感染のリスクは極めて低いと考える。一方、原材料の変更が製品の品質に及ぼす影響の確認に長期の時間を要すること、国内の多くの地域において日本脳炎ウイルスに接触する可能性が示されていること、日本脳炎を発症した場合の疾患の重篤性、現行ワクチンは平成21年度で供給を終えること（<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/04/dl/s0410-2a.pdf>、<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/txt/s0725-1.txt>）等を考慮すると、本剤による日本脳炎の予防というベネフィットは、原材料を切り替えないことにより生じ得るリスクを十分に上回ると考える。しかし、本剤は健康な小児に接種される予防ワクチンであることを踏まえ、これらのリスクについて適切に医療現場及び被接種者（又は保護者）に情報を提供することが必要と考える。

(2) ウイルスシードの管理について

機構は、マスターシード（MS）を更新する可能性について尋ねたところ、申請者は以下のように説明した。本剤の製造用ウイルスはRNAウイルスであり、現在のMSでは、Vero細胞で継代培養することによりウイルス遺伝子に変異が認められていることから、更新によって現在と同じものを調製することができない可能性が考えられる。また、MSは、凍結乾燥して-80℃以下で保存しているため非常に安定であり、 $\frac{1}{10}$ ヶ所に分けて保存しているため不測の事態にも対応可能と考え、MSの更新は予定していない。しかし、万一 $\frac{1}{10}$ ヶ所全てのMSに不測の事態が起きた場合には、その影響が懸念される $\frac{1}{10}$ ヶ所、 $\frac{1}{10}$ ヶ所等について規格に適合することを確認する。不適合であればさらにMSの使用の可否を検討し、使用可能と判断された場合、あるいは不可能と判断され新たにMSを調製した場合のいずれについても、変更内容について承認申請を行う。

ワーキングシード（WS）の塩基配列解析について、これまでに $\frac{1}{10}$ ロット $\frac{1}{10}$ ロット：BK-VJE/001試験、BK-VJE/002試験及びBK-VJE/003試験における治験薬の製造に使用したロットの成績しか得られていないことから、機構は、市販予定の製剤の製造に使用するWS（ロット $\frac{1}{10}$ ロット）のウイルス遺伝子について塩基配列を解析するよう申請者に求めたところ、構造たん白質及び非構造たん白質をコードする領域（塩基番号56番から10952番）について両者の塩基配列は完全に一致することが確認されたとの報告を得た。

また、機構は、新たに調製するWSと治験薬の製造に使用したWSとで塩基配列が異なる場合、規格試験以外の特性解析や不純物プロファイルの比較、当該変異が品質に影響しないことを確認する必要はないか尋ねた。申請者は、MSの塩基配列から推定される構造たん白質に新規アミノ酸変異が認められる場合は製造に使用せず、新規のアミノ酸変異が認

められない場合は、原液の規格試験成績等から品質の同等性を判断すると説明した。

機構は、新たに WS を調製する際、構造たん白質だけではなく非構造たん白質をコードする領域の塩基配列についても解析する必要はないか尋ねたところ、申請者は、非構造たん白質の変異がウイルスの増殖性に影響を与える可能性を否定できないこと、また、ウイルス増殖性の違いが不純物プロファイルに影響を与え、本剤の安全性に影響を及ぼす可能性を完全には否定できないことから、新たに WS を調製した際には、ウイルスの全てのたん白質をコードする領域の塩基配列を解析し、MS から新たなアミノ酸変異の出現がないことを確認すると説明した。

さらに機構は、WS 融解時にウイルス含量を確認するよう申請者に求めたところ、これを工程内管理試験に設定し、適切に管理する旨説明された。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

(3) セルバンクシステムについて

機構は、ワーキングセルバンク (WCB) の融解時の生細胞率は、ウイルス培養に影響を及ぼす可能性が高いことから、これを WCB の管理試験に設定するよう申請者に求めたところ、申請者は、判定基準を $\geq 90\%$ 以上として工程内管理試験に設定すると回答した。

機構は、Vero 細胞は一般に凍結融解後の生細胞率が高く、適切に管理されれば半数以上が死滅するとは考えにくいこと、半数以上の細胞が死滅すると細胞の population が変わる可能性があることから、2010 年以降の 10 回の製造に使用された WCB の実測値が $90\sim 95\%$ であることを踏まえ、判定基準を見直すよう求めた。申請者は、以下のように回答した。これまでに調製した WCB 10 ロットにおける 10 回の実績のうち、他ロットとの乖離が大きい 10 回の数値を除外して得た平均 $\pm 1SD$ である 90% を判定規準とし、WCB 調製実績が蓄積した時点で見直す。機構は、生細胞率に影響を及ぼす可能性が示唆されている WCB 凍結時の細胞数、容量の管理が適切に改められたことも踏まえ、以上の回答を了承した。

また、機構は、本セルバンクシステムにおける ICH-Q5D ガイドライン (平成 12 年 7 月 14 日医薬審発第 873 号審査管理課長通知) 及び WHO Expert Committee on Biological Standardization, Geneva-8 to 12 October 2007 への対応状況について尋ねたところ、申請者は、MCB 及び WCB については上記の基準を満たしているが、後者で求められている製造レベルの継代数の細胞の同定試験は、前者のガイドラインで求められていないため実施していないと説明した。不活化日本脳炎ワクチンに特化した後者のガイドラインにおいて求められていることから、機構は、今後、当該試験を実施し、その成績を速やかに提出することを前提に、これを了承した。

(4) 原液の製造方法について

原液の全ての製造工程を重要工程に設定しながら、ほとんどの工程で特段の工程内管理試験を実施していないことから、機構は、適切な段階で工程の恒常性を確認するための工程内管理試験を設定するよう求めたところ、申請者は、個体別細胞培養工程 VI において、新たに細胞培養工程終了時 (ウイルス接種前) の細胞数計測を工程内管理試験に設定し、管理すると説明した。また、工程内管理試験とはしないものの、ウイルス上清のウイルス含量試験、たん白質含量試験及び抗原含量試験並びに不活化ウイルス浮遊液 (一定期間保

存後の高度精製開始時)のたん白質含量試験、抗原含量試験及び Vero 細胞由来 DNA 含量試験について、今後●ロットの実測値が蓄積された段階で判定基準を新たに設定すると説明した。

また、機構は、ウイルス不活化工程の処理条件は不活化反応の恒常性確保の観点から重要であること、抗原たん白質の高次構造に影響を及ぼす可能性を示唆するデータが提出されていること、不純物の構造に影響を及ぼす可能性も否定できないことから、不活化開始時のたん白質含量及びウイルス含量について、製造実績を踏まえて一定の範囲に管理するよう求めたところ、申請者は工程内管理試験として適切に管理する旨回答した。さらに、抗原含量についても製造実績が蓄積した段階で新たに工程内管理試験として設定すると説明した。

申請者は、原液の重要中間体である不活化ウイルス浮遊液の保存期間について、●ロットの不活化ウイルス浮遊液の1種類のモノクローナル抗体を用いた抗原含量試験(ELISA)成績から、不活化開始後期間が●ヶ月程度まで経時的に抗原含量が低下するものの、それ以降●ヶ月まで安定であることが確認されていることを根拠に、不活化ウイルス浮遊液の保存期間の上限を●ヶ月と設定した。しかし、当該抗原含量の低下はモノクローナル抗体との親和性低下と考えられると説明されており、機構は、抗原の高次構造に変化が生じて有効性、安全性に変化が生じる可能性が否定できないこと、不活化開始後●ヶ月保存した不活化ウイルス浮遊液を用いて製造した原液は一部の規格を満たしていなかったことから、不活化ウイルス浮遊液の保存期間の上限を、製造実績(●～●日)を踏まえて見直すよう求めた。

申請者は以下のように説明した。今後、不活化ウイルス浮遊液(一定期間保存後の高度精製開始時)のたん白質含量試験及び抗原含量試験の成績と、不活化中ウイルス浮遊液(不活化が確認された検体)のたん白質含量試験及び抗原含量試験の成績とを比較し、保存期間中に品質が著しく低下していないことを確認するとともに、原液●検体について力価試験を同時測定し、不活化ウイルス浮遊液の保存中の安定性を確認する。また、これらの試験成績が、予め設定した警告値を下回った際には速やかに報告する。以上の対応により、不活化ウイルス浮遊液の保存期間を、製品の安定供給に耐えうる期間である●ヶ月に設定したい。機構は、保存期間●ヶ月の製造実績は得られていないが、上記試験の判定基準等を速やかに提出した上で、不活化ウイルス浮遊液の保存期間中の安定性を慎重に確認することを前提に、申請者の説明を了承した。

(5) 規格及び試験方法について

1) 原液の規格及び試験方法

機構は、原液の規格試験として新たに「Vero 細胞由来たん白質含量試験」を設定するよう求めたところ、申請者は、原液の特性解析での Vero 細胞由来たん白質の含有率は全たん白質含量の●%未満であったこと、製剤では●倍以上希釈され、さらに低い値(●ug/mL 未満)になることを説明した。また、ELISA 測定に使用する抗 Vero 細胞由来たん白質抗体の恒常的な調製方法及び試験方法について検討中であり、現時点で当該試験を規格試験として設定することは困難であると説明した。機構は、可能な限り早く試験系を確立し、規格試験として設定するよう求め、申請者はこれを了解した。機構は、試験系が確立され次

た。申請者は、5 μ g/mL 製剤 1 ロット 1 検体（長期保存試験の 0～1 ヶ月保存した検体を含む）における実測値、及び BK-VJE/004 試験で使用した L 剤の力価 1 を上回る必要性を考慮し、平均 \pm SD をもとに相対力価の下限値を 0.5 にすると回答した。機構は、5 μ g/mL 製剤の製造実績が少ないこと、当該試験がばらつきの大きい試験であることを考慮して、今後製造実績が蓄積された段階で適切に見直すよう求めた。申請者は、1 ロット分の原液及び 1 ロット分の原液に対応する製剤の力価試験成績が蓄積された時点で当該規格値を見直し、承認事項一部変更承認申請を行うと説明し、機構はこれを了承した。

また、機構は、試験の精度を改善するために、例えば、相対力価が一定の範囲から逸脱した場合に繰り返し試験を実施する、検体の希釈段階を増やす等の規定を設定するよう提案した。申請者は、当該試験は実施試験の 100%において 1 倍以上のばらつきを示す結果となることがバリデーション結果から示されており、今後、試験を繰り返す際の基準や異なる系統のマウスの使用等について検討を進めると説明した。

機構は以上の申請者の説明を了承した。

なお、申請者は、原液の抗原含量試験（ELISA）、異種血清たん白質含量試験、Vero 細胞由来 DNA 含量試験、たん白質含量試験、総たん白質含量試験、エンドトキシン試験及び力価試験、並びに製剤の異種血清たん白質含量試験、エンドトキシン試験、たん白質含量試験、表示確認試験及び力価試験について、実製造スケールで製造した 1 ロットの実績が蓄積した段階（2020 年頃を予定）で適切に見直すとして説明し、機構はこれを了承した。

(6) 安定性について

1) 原液の安定性

機構は、原液の長期保存試験において、全測定ポイントで測定を行っている項目は力価試験と抗原含量試験（ELISA）のみであり、力価試験がばらつきの大きい試験であることは理解するものの、抗原含量試験成績も分析法バリデーションで示された以上に大きなばらつきが見られ（(5) 規格及び試験方法について、1) 原液の規格及び試験方法の項参照）、有効成分の安定性は評価困難であること、また、その他の試験項目については 0～1 ヶ月の間の測定値が得られておらず、たん白質含量、総たん白質含量の値は 1 ヶ月で 0 ヶ月より明らかに低下しているが、その間の推移が確認できないことから、原液保存時の安定性を的確に判断することは困難と考え、原液の保存期間は、製造に必要な最短期間を満たす 1 ヶ月とするよう求めたところ、申請者は了解した。

さらに、機構は、今後得られる 1 ラインで製造した原液について適切な試験計画に基づいた長期保存試験を実施するよう求めたところ、試験計画が提出され、機構はこれを了承した。

以上より、原液の有効期間は 1 ヶ月とする。

2) 製剤の安定性

製剤の長期保存試験については、2.5 μ g/mL 製剤、5 μ g/mL 製剤及び 10 μ g/mL 製剤の各 1 ロットについて 1 ヶ月まで、2.5 μ g/mL 製剤及び 5 μ g/mL 製剤の別の各 1 ロットについて 1 ヶ月までの成績が追加提出された。機構は、5 μ g/mL 製剤の安定性について以下のように考え

る。追加提出された 5 μ g/mL 製剤試験成績においては、 \bullet ヶ月以降、抗原含量に規格値の範囲内で若干の低下は見られるものの、他の試験項目に特段の変化が見られていないこと、3 濃度の製剤間で安定性に差異が見られていないこと、申請時に提出された 10 μ g/mL 製剤 3 ロットの \bullet ヶ月までの長期保存試験成績では、含湿度が若干上昇する以外は数値に変動が見られていないこと、追加提出された各濃度の製剤の長期保存試験においては、いずれの測定ポイントでも異常毒性否定試験でのモルモット体重減少がほとんど無く安全性の変動の懸念は示されていないことから、本剤のベネフィット及び安定供給の観点も踏まえ、製剤の保存期間を 24 ヶ月とすることは可能と判断した。機構は、実製造スケールで製造した 3 ロットの 5 μ g/mL 製剤について実施中の安定性試験で異常が見られた場合には速やかに報告して適切な措置を講ずること、及び当該試験成績を速やかに提出すること、さらに、今後、有効期間を延長する承認事項一部変更承認申請を行うのであれば、3 ロットの 5 μ g/mL 製剤について 24 ヶ月以上の安定性が確認されてから、必要な成績に基づいて当該申請を行うよう申請者に求めた。また、 \bullet ラインで製造した製剤についても長期保存試験を実施し、製造ラインの違いが製剤の安定性に影響しないことを自社担保するよう求めた。

申請者は、上記に適切に対応すると回答し、機構はこれを了承した。

以上より、製剤の有効期間は 24 ヶ月とする。

2. 有効性について

機構は、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 倍以上を陽転とした場合、BK-VJE/004 試験では、H 剤（10 μ g/mL 製剤）群と M 剤（5 μ g/mL 製剤）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、BK-VJE/002 試験の結果から、本剤（10 μ g/mL 製剤）群と現行ワクチン群に大きな差異は認められていないこと、また、成書（*Vaccines*, 4th ed., 2004; WB Saunders, Philadelphia, USA、*Acta Paediatr Jpn.*, 1988; 30: 175-184）では中和抗体価が 10 倍以上で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とされており、BK-VJE/004 試験における H 剤群、M 剤群、BK-VJE/002 試験における本剤（10 μ g/mL 製剤）群、現行ワクチン群のいずれについても、全例が 2 回接種後には中和抗体価が 10 倍以上となっていることから、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た。

以上の機構の判断に対し、専門委員から、中和抗体価の上昇については、M 剤と現行ワクチンとでは差異がある可能性は否定できないものの、感染予防効果については大きな差異はないことが期待できる、との意見が出され、機構見解が支持された。

3. 安全性について

機構は、M 剤及び L 剤と現行ワクチンを直接比較した臨床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。しかしながら、有害事象発現率については、H 剤群、M 剤群、L 剤群に用量依存性は認めず、また、BK-VJE/002 試験は初回免疫としての 2 回の接種、BK-VJE/003 試験は 1 回目の追加免疫としての 1 回の接種を受ける試験であり、BK-VJE/004 試験は初回免疫及び 1 回目の追加免疫の計 3 回の接種を受ける試験であること、BK-VJE/002 試験及び BK-VJE/003 試験と BK-VJE/004 試験とは治験を実施した時期が異なること等、試験間で相違がみられるため、

BK-VJE/002 試験、BK-VJE/003 試験と BK-VJE/004 試験の間で、有害事象及び副反応の発現率を比較することは困難ではあるものの、本剤 (10 μ g/mL 製剤) と現行ワクチンに大きな差異は認められないこと、重篤な副反応は認めていないことから、M 剤の忍容は可能と判断した。

以上の機構判断に対し、専門委員から、M 剤と現行ワクチンの安全性の比較については、両剤を直接比較した臨床試験がないため、評価が困難であるとの意見が出された。提出された資料からは本剤の忍容性は許容可能と考えられ、今後、日本脳炎ワクチンはマウス脳由来ワクチンから Vero 細胞由来ワクチンへ切り替わることが想定される状況においては、製造販売後の安全性情報の収集が重要であるとの意見が出され、機構見解は支持された。なお、ADEM も含め、製造販売後にも引き続き安全性情報を収集する必要があるとの機構の意見についても、支持された。

4. 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、本剤の有効性及び安全性についての検討結果を踏まえ、本剤の効能・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。

以上の機構判断に対し、「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。」の旨の記載については、「日本脳炎に感染するおそれ」の高低の判断は極めて困難であること、また、「日本脳炎ウイルスに感染する恐れがある地域に住む全てのヒトが日本脳炎ワクチンを接種すべき」との WHO の見解 (*Weekly Epidemiological Record*, 2006; 81: 325-340, WHO) を踏まえ、適切に改訂することが望ましい旨の意見が出された。また、「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。」は、本剤に限らず予防接種を行う上で通常実行されている (平成 17 年 1 月 27 日健発第 0127005 号厚生労働省健康局長通知「定期の予防接種の実施について」別紙: 「定期の予防接種実施要領」) ことであり、本剤について特別に効能又は効果に関連する接種上の注意として記載する必然性は見当たらないとの意見が出された。ただし、本剤は非常に多くの小児に接種されることが想定される新規のワクチンであり、本邦における日本脳炎の発症リスク及びワクチン接種による予防効果というベネフィットを踏まえると、特に製造販売開始後一定期間については、注意喚起とともに、安全性情報の収集は重要であること、したがって、製造販売開始後の一定期間経過後に評価を行い、接種上の注意の記載変更について検討を行うことが望ましいとの意見も出された。

機構は、現行ワクチンによる日本脳炎の予防接種については、平成 17 年 5 月 30 日健感発第 0530001 号厚生労働省健康局結核感染症課長通知「定期の予防接種における日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨の差し控えについて (勧告)」により、積極的な接種勧奨は差し控えられている状況であり、本剤はマウス脳由来物質による ADEM 発生の理論的リスクの排除を期待して開発された製剤ではあるが、マウス脳を使用したワクチン以外でも ADEM

は報告されていること、国内では Vero 細胞を用いて製造される初めての医薬品となること等から、接種対象者の拡大にあたっては、製造販売後の安全性情報を踏まえながら判断する必要があると考えるため、本剤の製造販売開始後一定期間は現行ワクチンと同様に接種上の注意において、注意喚起を行うことが必要と考える。

以上の専門協議の議論を踏まえて効能・効果に関連する接種上の注意について検討するよう申請者に伝え、以下のようにする旨を回答したため、機構は了承した。

<効能又は効果>

本剤は、日本脳炎の予防に使用する。

<効能又は効果に関連する接種上の注意>

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。

また、申請者から、製造販売後の一定期間後に、安全性情報を解析し、添付文書の記載についての再検討を行う旨の回答がなされたため、機構は了承した。

5. 用法・用量について

機構は、中和抗体価の推移、感染防御のための中和抗体価、安全性の観点から、感染予防効果が、現行ワクチンと大きな差異はないことが期待できること、現行ワクチンと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、忍容可能と判断されることから、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た。

また、現行ワクチンの用法・用量の追加免疫の項には、「以後の追加免疫のときの接種量もこれに準ずる。」との記載がある。提出された臨床試験成績は「以後の追加免疫」の用法・用量に関する有効性及び安全性を明確に確認したものではないものの、成人を対象とした第 I 相試験の本剤 (10 μ g/mL 製剤) 群 17 例中 15 例は、治験薬接種前の日本脳炎ウイルスに対する中和抗体価が 10 倍以上を示しており、日本脳炎ワクチンの正確な接種歴は確認されていないが、これらの既に日本脳炎ウイルスに対する免疫を有している者に対し、本剤 (10 μ g/mL 製剤) を 2 回接種した際の安全性について特段の問題は認められていない。以上から、「以後の追加免疫」に関する記載は、用法・用量の項ではなく、用法・用量に関する接種上の注意に記載することが適切と判断した。また、現行ワクチンの用法・用量に関連する接種上の注意に記載されている「免疫を保持するためには 4~5 年に 1 回の追加接種を行うことが望ましい」についても、今後、本剤による抗体価の長期の持続期間について情報を収集した上で、免疫を保持するための追加接種の間隔を記載することが適切と判断した。したがって、機構は、以下の用法・用量を設定することが適切と判断した。

<用法及び用量>

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。

専門委員からは、以上の機構見解は支持されたが、特に、本剤を定期接種として使用する際に、2回目の追加免疫における有効性及び安全性を調査することが必要との意見が出された。以上の専門協議の議論を踏まえて用法及び用量に関連する接種上の注意について検討するよう申請者に伝え、以下のようにする旨を回答したため、機構は了承した。

<用法及び用量に関する接種上の注意>

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。その後の追加免疫のときの接種量は1回目の追加免疫に準じることとし、接種間隔は地域における日本脳炎ウイルスの汚染状況などに応じて実施すること。ただし、2回目の追加免疫以降の有効性及び安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

6. 製造販売後の検討事項について

申請者は3,000例（調査予定症例数：初回免疫1回目接種、2回目接種 約3,000例、第1回の追加免疫（3回目接種）約3,000例）の使用成績調査を販売開始から5～6年間程度で行うことを計画している。機構は、日本脳炎に対する現在の予防接種政策を踏まえ、本剤の製造販売後の使用実態を想定し、以下の事項についても情報収集を行うことが重要であると考えた。

- ① 基礎免疫に本剤を使用した被接種者における抗体価の長期の持続期間について検討し、適切な追加接種の間隔に関する情報を収集すること
- ② 基礎免疫に本剤を使用した被接種者における、2回目以後の追加免疫に本剤を使用した際の有効性及び安全性に関する情報を収集すること
- ③ 基礎免疫に現行ワクチンを使用した被接種者が、2回目以後の追加免疫に本剤を使用した際の有効性及び安全性に関する情報を収集すること
- ④ 現行ワクチンでの基礎免疫を完了しなかった被接種者に、追加接種として本剤を使用した際の有効性及び安全性に関する情報を収集すること

以上の機構見解について、専門委員から以下のような意見が出された。

3,000例の使用成績調査の期間については、本剤は非常に多くの小児に接種されることが想定されることから、より短期間に情報収集することは可能と考えられる。むしろ、臨床的位置付け及び効能・効果において議論したことを踏まえ、製造販売開始後可及的速やかに情報を収集して安全性を評価し、添付文書の改定等を通じて医療現場への情報提供する必要があると考える。ワクチン接種の安全性に関する焦点の一つは、発生頻度は小さいが重篤な副反応についてのリスクと感染予防効果についてのベネフィットとのトレードオフであり、そのリスクを評価するためには広範な安全性情報の収集が必要であるが、3,000例の使用成績調査のみでそのリスクが明らかになるものではない。重篤な副反応情報の収集手段は、主に医療関係者、患者及びその関係者からの自発報告に拠ることから、積極的な自発報告を促すよう、供給開始に際して資材などを用いて医療現場へ注意喚起することも

検討すべきと考える。なお、他のワクチンも含め、非常にまれにワクチン接種後に報告される ADEM やギランバレー症候群等の安全性の評価には、大規模な疫学的研究が必要と考えられる。

また、機構提案の①～④については、いずれも製造販売後に検討を要する事項ではあるが、公的な研究がなされる場合には最大限に協力することが必要であるとの機構見解についても支持された。さらに、中和抗体価の持続期間の調査・研究は早急に実施する必要があるとの意見、2回目以後の追加免疫の際の安全性については、申請者も特定使用成績調査等によって、一定例数以上の症例の安全性を調査することが望ましいとの意見が出された。

以上の専門協議の議論を踏まえて製造販売後の調査計画を検討するよう申請者に伝え、申請者は、以下のように回答した。

使用成績調査の実施予定期間については、承認後の接種対象者及び規模が現段階では不確定なため最大限の範囲で記載したが、実施の際には可能な限り早期に調査を完了したいと考えている。特に、販売直後より多数の小児への接種が実施された場合、初回免疫における2回の接種については予定期間より短時間で調査が完了すると考えている。また、発売前及び発売後の医療機関への訪問の際に、適切な資材を作成して情報提供を行うことにより積極的な自発報告を依頼することを検討する。安全性情報の解析については、安全性定期報告書において、使用成績調査のみならず、自発報告、研究報告、文献報告等全ての情報を対象に安全性の解析を行い、必要であれば添付文書の改訂を行う。また、この解析結果から別途資材を作成し、医療現場へ安全性情報を提供することを検討する。

抗体価の長期の持続期間については、ワクチンの免疫原性のみで決定されるのではなく、自然感染によるブースター効果により大きな影響を受けることが知られており、様々な年齢層での抗体保有状況や野外株日本脳炎ウイルスの活動の指標としてのブタの抗体保有状況等の情報と共に解析することが必要となる。ワクチンの有効性としての問題を越えて感染症予防政策上の問題として捕らえ継続して調査すべき重要なことであり、公的な研究班での臨床研究等が実施される場合には可能な限り協力する。

様々な接種歴をもつ被接種者に対する追加免疫での安全性については、臨床試験において治験薬の接種回数を重ねることによる副反応の増強傾向はみられていないことから、特段の問題はないと考えられる。また、本剤以外の複数回接種を行うワクチンでの膨大な使用経験から、既に免疫を持つ者への接種では、免疫を持たない者に比べて局所反応が増強する可能性があることが知られている以外に安全性についての問題点は知られていない。そのため追加免疫に関しては、本剤で初回免疫を行った被接種者を中心に1回目の追加免疫について3,000例を調査することによって追加接種での安全性はほぼ担保され则认为したが、本剤の発売に際しては様々な接種歴をもつ被接種者がいることを鑑み、追加免疫に関する製造販売後調査は、1回目の追加免疫だけでなく2回目の追加免疫についても接種歴別にそれぞれ目標例数を設定し、総数3,000例程度の調査を行うことにより多様な接種歴をもつ被接種者での安全性を確認する。一方、追加免疫における有効性については、多様な接種歴をもつ被接種者での有効性を実際に確認することは望ましいことから、抗体価の長期の持続期間の検討と同様に公的な研究班での臨床研究等が実施される場合には可能な限り協力する。

機構は、不活化ワクチンにおいて、既に免疫を持つ者への接種では、免疫を持たない者

に比べて局所反応が増強する場合があることが知られていること、本剤（10 μ g/mL 製剤）が現行ワクチンに比べ局所反応を含む副反応の発現頻度が高い傾向にあること、また、現行ワクチンに対する M 剤（5 μ g/mL 製剤）の副反応の程度が不明であることを踏まえると、2 回目の追加免疫での安全性情報を収集することは有意義であると考え、了承した。

さらに、機構は、「4. 臨床的位置付け及び効能・効果について」に記載したように、本剤はマウス脳由来物質による ADEM 発生の理論的リスクの排除を期待して開発された製剤ではあるが、マウス脳を使用したワクチン以外でも ADEM は報告されていること、国内では Vero 細胞を用いて製造される初めての医薬品となること等から、接種対象者の拡大にあたっては、製造販売後の安全性情報を踏まえながら判断する必要があると考え、申請者に検討を求めた。

申請者は、本剤は、販売開始直後より、多数の小児に接種されることが想定されるため、できるだけ早期に安全性情報を集計解析することが必要と考えている。したがって、初回免疫、追加免疫ともに、集計症例数が一定数に到達した各段階で速やかに集計解析を実施する。また、重篤な有害事象が発生した際には、速やかに情報を把握し、緊急の措置が講じられるような体制を整えると説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の承認にあたっては、以下の事項を承認条件として付すことが適切と判断した。

<承認条件>

本剤は、製造販売後、可及的速やかに重篤な副反応に関するデータを収集し、段階的に評価を行うとともに、その結果を踏まえ、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果、用法・用量を以下のように整備した上で、本剤（たん白質含量として 5 μ g/mL）を承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は生物由来製品、原体・製剤ともに劇薬に該当し、再審査期間は 8 年とすることが適当であると判断する。

[効能・効果] 本剤は、日本脳炎の予防に使用する。

[用法・用量] 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。

[承認条件] 本剤は、製造販売後、可及的速やかに重篤な副反応に関するデータを収集し、段階的に評価を行うとともに、その結果を踏まえ、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

IV. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) を以下のとおり訂正する。なお、これらの変更により審査結果に変更は生じない。

頁	行	訂正前	訂正後
12	36	(標準仕込量 [●] [●])	(標準仕込量 [●] [●]) ※1
14	表 2	グリセート	ゼラチン製ペプトン※1
14	表 2	脾臓	陰臓
15	1	MS 及び MCB を調製する際	MS を調製する際
15	9	●倍以上に希釈される	●倍以上に希釈される
17	4	凍結乾燥による減量分を考慮して	●
18	27	日本脳炎ウイルス (北京株) を用いた	日本脳炎ウイルス (北京株及び JaTH160 株) を用いた
21	17	3) 呼吸器系に及ぼす影響 (B000865)	3) 呼吸機能に及ぼす影響 (B000865)
21	30	本剤接種後	本剤 (10µg/mL 製剤) 接種後
22	4	本剤は	本剤 (10µg/mL 製剤) は
22	11	本剤●ロットの	本剤 (10µg/mL 製剤) ●ロットの
23	2	本剤のたん白質含量	本剤 (10µg/mL 製剤) のたん白質含量
23	4	本剤の比活性	本剤 (10µg/mL 製剤) の比活性
23	5	本剤と現行ワクチンの	本剤 (10µg/mL 製剤) と現行ワクチンの
23	6	本剤 (●) (log ₁₀)	本剤 (10µg/mL 製剤) (●) (log ₁₀)
23	7	本剤のたん白質含量	本剤 (10µg/mL 製剤) のたん白質含量
23	12	本剤接種後の	本剤 (10µg/mL 製剤) 接種後の
26	6	本剤群 17 例	本剤 (10µg/mL 製剤) 群 17 例
26	7	本剤の安全性を	本剤 (10µg/mL 製剤) の安全性を
26	9	生理食塩水	生理食塩液
26	11	本剤群 17 例	本剤 (10µg/mL 製剤) 群 17 例
26	13	本剤群 6/17 例	本剤 (10µg/mL 製剤) 群 6/17 例
26	15	本剤群の投与部位の	本剤 (10µg/mL 製剤) 群の投与部位の
26	21	本剤群では	本剤 (10µg/mL 製剤) 群では
27	表 4	本剤群	本剤 (10µg/mL 製剤) 群
27	8	本剤あるいは	本剤 (10µg/mL 製剤) あるいは
27	14	本剤群	本剤 (10µg/mL 製剤) 群
27	16	本剤群 116 例	本剤 (10µg/mL 製剤) 群 116 例
27	18	本剤群 116 例	本剤 (10µg/mL 製剤) 群 116 例
27	25	本剤群 116 例	本剤 (10µg/mL 製剤) 群 116 例

※1 審査報告 (1) 作成後に申請資料が訂正された

27	25	本剤群及び現行ワクチン群	本剤 (10 μ g/mL 製剤) 群及び現行ワクチン群
27	28	本剤群の	本剤 (10 μ g/mL 製剤) 群の
28	1	本剤 101/116 例	本剤 (10 μ g/mL 製剤) 101/116 例
28	表 5	本剤群	本剤 (10 μ g/mL 製剤) 群
28	8	本剤群 2 例	本剤 (10 μ g/mL 製剤) 群 2 例
28	17	本剤群 116 例	本剤 (10 μ g/mL 製剤) 群 116 例
28	20	本剤群 106 例	本剤 (10 μ g/mL 製剤) 群 106 例
28	22	本剤又は現行ワクチン	本剤 (10 μ g/mL 製剤) 又は現行ワクチン
29	表 6	本剤群	本剤 (10 μ g/mL 製剤) 群
29	3	本剤群 73/106 例	本剤 (10 μ g/mL 製剤) 群 73/106 例
29	表 7	本剤群	本剤 (10 μ g/mL 製剤) 群
29	9	本剤の比活性を	本剤 (10 μ g/mL 製剤) の比活性を
29	10	本剤は現行ワクチンの	本剤 (10 μ g/mL 製剤) は現行ワクチンの
32	11	本剤群、現行ワクチン群	本剤 (10 μ g/mL 製剤) 群、現行ワクチン群
32	11	本剤群 [96.9, 100.0%]、	本剤 (10 μ g/mL 製剤) 群 [96.9, 100.0%]、
32	14	本剤群と現行ワクチンに	本剤 (10 μ g/mL 製剤) と現行ワクチンに
32	表 12	本剤群	本剤 (10 μ g/mL 製剤) 群
33	表 13	本剤群	本剤 (10 μ g/mL 製剤) 群
33	表 14	気管支喘息	喘息
34	6	本剤群の方が	本剤 (10 μ g/mL 製剤) 群の方が
34	表 16	本剤群	本剤 (10 μ g/mL 製剤) 群
35	図 5	本剤群	本剤 (10 μ g/mL 製剤) 群
36	表 18	本剤群	本剤 (10 μ g/mL 製剤) 群
36	6	本剤群では	本剤 (10 μ g/mL 製剤) 群では
36	表 19	本剤群	本剤 (10 μ g/mL 製剤) 群
37	表 20	本剤群	本剤 (10 μ g/mL 製剤) 群
37	表 21	SOC/LLT (MedDRA/J Ver.7.0)	SOC/PT (MedDRA/J Ver.11.0)
37	7	本剤群 2 例、	本剤 (10 μ g/mL 製剤) 群 2 例、
37	表 22	本剤群	本剤 (10 μ g/mL 製剤) 群
38	1	本剤に用量依存性は認めず	H 剤、M 剤、L 剤に用量依存性は認めず
38	1	本剤と現行ワクチンに	本剤 (10 μ g/mL 製剤) と現行ワクチンに
38	2	本剤の値が	H 剤の値が
38	4	本剤群	本剤 (10 μ g/mL 製剤) 群
39	5	本剤群 2 例 2 件	本剤 (10 μ g/mL 製剤) 群 2 例 2 件
39	表 25	本剤群	本剤 (10 μ g/mL 製剤) 群
40	表 26	本剤群	本剤 (10 μ g/mL 製剤) 群

40	表 27	本剤群	本剤 (10ug/mL 製剤) 群
40	表 28	SOC/LLI (MedDRA/J Ver.7.0)	SOC/PT (MedDRA/J Ver.11.0)
40	7	Vero 細胞由来不活化ポリオワクチン接種後の症例	不活化ポリオワクチン接種後の症例
41	2	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	海外では Vero 細胞由来である可能性が否定できないワクチン接種後も ^{*2} ADEM の報告例があることから
43	20	本剤での中和抗体価平均値の推移 (表 17)	本剤 (10ug/mL 製剤) での中和抗体価平均値の推移 (表 16)
43	23	中和抗体価の推移 (表 18) で見た場合には、	中和抗体価の推移 (表 17) で見た場合には、
46	19	本剤 30.2%	本剤 (10ug/mL 製剤) 30.2%
46	20	本剤 19.8%	本剤 (10ug/mL 製剤) 19.8%
46	23	本剤の比活性を	本剤 (10ug/mL 製剤) の比活性を
46	23	本剤は現行ワクチンの	本剤 (10ug/mL 製剤) は現行ワクチンの

(下線部追加・訂正箇所)

^{*2} 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 年までに不活化ポリオワクチン接種後の症例で、経過欄に ADEM と記載されている症例が 2 件あり、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 1 件については使用したワクチンは不明である。したがって、当該症例が Vero 細胞由来不活化ポリオワクチン接種後の ADEM の報告例とは確認されていないが、その可能性は否定できない。

