

審議結果報告書

平成 22 年 12 月 1 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] エンセバック皮下注用
[一 般 名] 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン
[申 請 者] 一般財団法人 化学及血清療法研究所
[申請年月日] 平成 17 年 5 月 20 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 11 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。

[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。

審査報告書

平成 22 年 11 月 17 日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] エンセバック皮下注用
- [一 般 名] 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン
- [申 請 者 名] 一般財団法人 化学及血清療法研究所
- [申 請 年 月 日] 平成 17 年 5 月 20 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、たん白質含量として 4 μ g、力価として参照品と同等以上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] 迅速処理（平成 17 年 5 月 26 日薬食審査発第 0526001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
- [審 査 担 当 部] 生物系審査第二部

審査結果

平成 22 年 11 月 17 日

- [販 売 名] エンセバック皮下注用
[一 般 名] 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン
[申 請 者 名] 一般財団法人 化学及血清療法研究所
[申 請 年 月 日] 平成 17 年 5 月 20 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤は「日本脳炎の予防」に必要な免疫原性が示され、日本脳炎の予防に対する有効性が得られると判断した。また、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断した。なお、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、発現頻度の低い副反応等については、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、下記の承認条件を付した上で、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 (1)

平成 22 年 10 月 15 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ジェイムゲン皮下注用
[一 般 名]	乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン
[申 請 者 名]	一般財団法人 化学及血清療法研究所
[申請年月日]	平成 17 年 5 月 20 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、力価として参照品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]	◎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 (平成 17 年 5 月 26 日薬食審査発第 0526001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

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、250 人に 1 人程度が発症するとされている。感染後 5~15 日間の潜伏期を経て、急激な発熱、頭痛、嘔吐等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。日本脳炎そのものに対する治療法は確立しておらず、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、発症例における死亡率は 5~30% と高く、回復しても約 50% に痙攣、麻痺、精神発達遅延、精神障害等の精神神経学的後遺症が残るとされている。本邦における 1982~2004 年の日本脳炎患者 361 例の転帰は、死亡 58 例 (16%)、精神神経学的後遺症 160 例 (44%)、全治 102 例 (28%)、不明 41 例 (11%) と報告されている (*Jpn J Infect Dis*, 61: 333-338, 2008)。

日本脳炎は、本邦のみならず韓国、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、世界中で年間約 5 万人が発症しているとされる (*Wkly Epidemiol Rec*, 81: 325-340, 2006)。本邦では、1966 年までは年間 1,000 人以上、ときに 5,000 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、1992 年以降は 10 人未満の患者発生となっている (*Infectious Agents Surveillance Report*, 30: 147-148, 2009)。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とともに、日本脳炎ワクチンの普及が大きな役割を果たしたと考えられている。

日本脳炎ワクチンは、1954 年に、日本脳炎ウイルス株をマウス脳で増殖させ、ホルマリンによりウイルスを不活化したものが本邦で最初に実用化され、国の感染症予防対策として接種勧奨が行われ、1994 年より定期接種として使用されてきた。しかし、2005 年に、日本脳炎ワクチン接種後に重症の急性散在性脳脊髄炎 (Acute disseminated encephalomyelitis : 以下、ADEM) 発症例での日本脳炎ワクチン使用との因果関係が肯定されたことを受け、厚生労働省より、日本脳炎ワクチンの積極的接種勧奨差し控えの勧告が発出された (平成 17 年 5 月 30 日付 健感発第 0530001 号)。その後、ウイルスの宿主として、マウス脳ではなく Vero 細胞 (アフリカミドリザル腎臓由来株化細胞) を用いる乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン「ジェービック V[®]」 (製造販売元 : 一般財団法人 阪大微生物病研究会) が、製造販売承認を取得 (平成 21 年 2 月 23 日) したことを受け、2010 年 4 月より、第 1 期 (生後 6 ヶ月から 90 ヶ月に至るまでの間) に該当する小児のうち、標準的な接種期間とされている 3 歳以上 4 歳未満 (初回免疫) 及び 4 歳以上 5 歳未満 (追加免疫) の小児に対し、積極的な接種勧奨が再開されている (平成 22 年 4 月 1 日付 健発 0401 第 19 号及び薬食発 0401 第 25 号)。また、勧奨差し控えにより日本脳炎ワクチンの接種を受けなかった小児に対して、接種機会を確保するための特例措置が規定されている (平成 22 年 8 月 27 日付 厚生労働省令第 97 号)。

KD-287 は、申請者が Vero 細胞を宿主細胞として製造する細胞培養日本脳炎ワクチンである。マウス脳を使用して製造されるワクチンが有するマウスからの感染性因子混入の可能性等の品質管理上の問題、大量のマウスを安定的に確保するという生産管理上の問題、動物愛護の問題等を解決することを目的に開発された。当初、KD-287 は、ウイルス培養基材としてマウス脳を用いる既存の「日本脳炎ワクチン“化血研”N」 (以下、マウス脳由来ワクチン) の有効成分量を参考に、たん白質濃度 34 μ g/mL の液状製剤 (以下、H 剤) として開発され、2005 年 5 月に製造販売承認申請がなされた。しかしながら、H 剤は、マウス脳由来ワクチンと比べて接種後の平均中和抗体価が高く、注射部位局所の副反応発現率も高かったこと等から、本承認申請後に、製剤のたん白質濃度を 16 μ g/mL (以下、M 剤) 又は 8 μ g/mL (以下、L 剤) とした製剤を用いて追加臨床試験 (287P3F 試験) が実施され、当該試験の治験総括報告書を含む申請資料が、2009 年 11 月に再提出された (「4. 臨床に関する資料<審査の概略> (1) 審査方針について」参照)。なお、先述の積極的接種勧奨差し控え勧告 (平成 17 年 5 月 30 日付 健感発第 0530001 号) により、マウス脳由来日本脳炎ワクチンの接種勧奨が差し控えられていたこと、また、製造販売される L 剤 (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として早期導入が望まれていたこと等の当時の状況に鑑み、厚生労働省の指示により、287P3F 試験は審査継続の取扱いのまま実施された。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

本剤は、日本脳炎ウイルス北京株をアフリカミドリザル腎臓由来の Vero 細胞で増殖させ、ウイルス粒子をホルマリンにより不活化した後、精製したワクチンである。

(1) 原薬

1) 製造方法

① ウイルス・バンクの起源及び管理

19██年に国立感染症研究所から分与された日本脳炎ウイルス北京株を、乳のみマウス脳で██代継代して得られたウイルスが本剤のシード・ウイルスとされ、さらに Vero 細胞で 2 代継代したものがマスター・ウイルス・バンク (MVB)、さらに Vero 細胞で 2 代継代したものがワーキング・ウイルス・バンク (WVB) とされた。MVB、WVB 及び原薬製造の継代数より██代多く継代した過継代・ウイルス・バンク (EVB) は、表 2-1 の試験項目に適合し、ウイルス・バンクの適格性及び培養期間中の安定性が確認されている。なお、塩基配列解析の結果、シード・ウイルスでは、非構造たん白質のコード領域██ヶ所に██塩基のヘテロジェナイティがみられたが、WVB では、いずれの塩基も一方に収束した。一方、EVB では、別の██ヶ所に、██に██が検出された。

MVB 及び WVB は-██℃以下で凍結保存され、使用時又は██年に 1 回の頻度の感染価測定により、保存中の安定性が確認される。MVB の更新は予定されていない。WVB は在庫本数が██年間の製造に必要な約██本を下回った時点で MVB から調製され、表 2-1 の管理項目に適合することを確認した後、新しい WVB として使用される。また、感染価の顕著な低下、異種微生物の混入若しくは生産物の変化が WVB に起因する場合には当該 WVB は廃棄され、同様の手順で更新される。

表 2-1 MVB、WVB 及び EVB の管理項目

試験項目		MVB	WVB ^{a)} ・EVB
特性解析試験	感染価	○	○
	塩基配列 ^{b)}	○	○
純度試験	無菌	○	○
	マイコプラズマ否定	○	○
	逆転写酵素活性否定 (FPERT 法)	○	—
	<i>In vitro</i> ウイルス否定 (外来性ウイルス否定) ^{c)}	○	○
	PCR ^{d)}	○	—

a) 初回調製時及び更新時に実施する試験項目

b) シード・ウイルスと同一のアミノ酸配列となる塩基配列であれば適合とする

c) Vero 細胞、L-929 (マウス) 細胞及び MRC-5 (ヒト二倍体) 細胞に接種して細胞変性及び血球凝集反応を評価

d) Xenotropic murine leukaemia virus、Murine minute virus、Bovine polyomavirus (BPV)、Bovine circovirus (BCV)、Porcine circovirus (PCV)、Porcine parvovirus (PPV)

なお、MVB 及び WVB は、それぞれ保存開始約██年後及び約██年後の感染価に変化のないことが確認されている。

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.CCL-81、継代数 代) に由来し、代継代してマスター・セル・バンク (MCB、代) が、さらに代継代してワーキング・セル・バンク (WCB、代) が調製された。MCB、WCB 及び製造条件 (代) を超えて培養された細胞 (CAL、代) は、表 2-2 の試験項目に適合し、セル・バンクの適格性及び培養期間中の安定性が確認されている。

MCB 及び WCB は-℃以下で凍結保存され、使用時又は年に 1 回の頻度の細胞生存率により、保存中の安定性が確認される。MCB の更新は予定されていない。WCB は在庫本数が年間の製造に必要な約本を下回った時点で、MCB から調製され、表 2-2 の管理項目に適合することを確認した後、新しい WCB として使用される。また、細胞生存率の顕著な低下、異種微生物の混入若しくは生産物の変化が WCB に起因する場合には当該 WCB は廃棄され、同様の手順で更新される。

表 2-2 MCB、WCB 及び CAL の管理項目

試験項目		MCB	WCB (初回調製時)	WCB (更新時)	CAL
特性 解析 試験	細胞増殖性確認及び形態観察	○	○	○	○
	日本脳炎ウイルス感受性	○	○	○	○
	核型分析	○	—	—	—
	アインザイム分析	○	—	○	○
	腫瘍原性	○	—	—	○
	生存率確認	○	○	○	○
純度 試験	無菌	○	○	○	○
	結核菌否定	○	—	—	—
	マイコプラズマ否定	○	○	○	○
	電子顕微鏡観察	○	—	—	○
	逆転写酵素活性否定	○	—	—	○
	PCR ^{a)}	○	—	—	○
	<i>In vitro</i> ウイルス否定 ^{b)}	○	○	○	○
	<i>In vivo</i> ウイルス否定 ^{c)}	○	○	○	○
	ウシ由来ウイルス否定 ^{d)}	○	—	○	○
ブタパルボウイルス否定	○	—	○	○	

a) Human immunodeficiency virus (HIV) -I、HIV-II、Human T-lymphotropic virus (HTLV) -I、HTLV-II、BPyV、BCV、PCV、Simian immunodeficiency virus

b) Vero 細胞、MRC-5 細胞、RK13 細胞及び FRhL2 細胞に接種して細胞変性及び血球凝集反応を評価

c) 乳のみマウス、離乳マウス、モルモット及び発育鶏卵に接種

d) ウシ睾丸細胞及びウシ鼻甲介細胞に接種して細胞変性、血球凝集反応及び蛍光抗体法 (Bovine respiratory syncytial virus (BRSV)、Bovine virus diarrhea virus (BVDV)、Rabies virus (RV)、Blue tongue virus (BTV) type17、Reovirus type3、Bovine parvovirus (BPV) 及び Bovine adenovirus (BAV)) による評価

なお、MCB 及び WCB は、それぞれ保存開始約年後及び年後の細胞生存率に変化のないことが確認されている。

③ 製造方法

原薬の製造工程、重要工程、重要中間体及び工程内管理試験は表 2-3 のとおりである。

表 2-3 原薬の製造工程概略

工程		中間体	工程内管理試験 ^{o)}
細胞培養 ^{a)}	種培養 1	WCH 本を播種し培養 (mL、 ± °C、 ~ 日間)	
	種培養 2	培養 (mL、 ± °C、 ~ 日間)	
	種培養 3	培養 (mL、 ± °C、 ~ 日間)	
	種培養 4	培養 (L、 ± °C、 ~ 日間)	
	種培養 5	培養 (L、 ± °C、 ~ 日間)	
	最終細胞培養	培養 (L、 ± °C、 ~ 日間)	最終細胞培養液
ウイルス培養 ^{b)}	WVE 本を接種し培養 (m.o.i: 、 L、 ± °C、 ~ 日間)	ウイルス培養液	無菌試験、マイコプラズマ否定試験
ハーベスト	ろ過 (孔径 μm)		
	限外ろ過 (分画分子量)		
	ろ過 (孔径 μm)	ウイルス浮遊液	たん白質含量試験
ウイルス不活化	ホルマリン添加 (たん白質濃度 ~ mg/mL、ホルマリン濃度 vol%) 不活化 ± °C、 ~ ヶ月間)	不活化ウイルス浮遊液	不活化試験 (盲継代試験) ^{d)}
しょ糖密度勾配遠心	限外ろ過 (分画分子量)		
	しょ糖密度勾配遠心 (しょ糖密度 ~ %、 ×g、 時間)	超遠心プール液 (保存条件: ± °C、 週間)	
クロマトグラフィー	透析		
	クロマトグラフィー (担体: ゲル)		
	透析	精製不活化ウイルス浮遊液 (保存条件: ± °C、 週間)	比活性 (抗原含量/たん白質含量)
原薬調製	希釈 (たん白質濃度 μg/mL)		
	無菌ろ過 (孔径 μm)	原薬	

網掛け：重要工程及び重要中間体

- a) 種培養 1~3：培地 1 (基礎培地は) + ウシ胎児血清 (FBS)、種培養 4 以降：培地 2 (基礎培地は) + FBS +
- b) 培地 3 (基礎培地は) +
- c) 審査による追加項目：赤血球吸着試験、たん白質含量試験及び不活化試験 (盲継代試験)
- d) 検体を Vero 細胞に接種し、その培養上清を新たな細胞に接種、培養したとき、ブラックが観察されないことを確認する試験

パイロットスケールで製造した中間体又は原薬について、各製造工程で表 2-4 に示した項目を指標とした検討が行われ、各工程が適切に管理されていること及び恒常的な製造が可能であることが確認された。なお、しょ糖密度勾配遠心工程で、目的ウイルス抗原を含むしょ糖濃度画分 (約 %) とは異なる画分 (約 %) に、核酸を含まないウイルス粒子と推定されるピークが認められたが、目的ウイルス抗原を含む画分の分取範囲を制限することにより、原薬では検出されないことが確認されている。

表 2-4 原薬製造工程におけるプロセス・バリデーション/プロセス評価

工程	評価項目
細胞培養 ^{a)}	培養液 (温度、溶存酸素、pH)、培養期間、最終細胞培養液 (到達細胞密度、培養細胞の試験)
ウイルス培養 ^{a)}	ウイルス接種時の m.o.i、培養液 (温度、溶存酸素、pH)、培養期間、ウイルス培養液 (最高到達細胞密度、抗原含量、感染価、無菌、マイコプラズマ否定、たん白質含量)
ウイルス不活化 ^{a)}	たん白質含量、ホルマリン濃度、反応温度、反応期間、不活化ウイルス浮遊液 (感染価、比活性、抗原含量 ^{b)} 、たん白質含量 ^{b)} 、pH ^{b)} 、SDS-PAGE ^{b)} 、ウエスタンブロット ^{b)} 、ゲルろ過クロマトグラフィー ^{b)} 、精製不活化ウイルス浮遊液 ^{b)} (比活性、抗原含量、たん白質含量、SDS-PAGE、ウエスタンブロット、ゲルろ過クロマトグラフィー、電気顕微鏡観察)
しょ糖密度勾配遠心 ^{c)}	遠心 (加速度、時間)、粗精製画分 (しょ糖密度)、超遠心プール液 (宿主細胞由来たん白質含量、ウシ血清アルブミン含量、比活性)
クロマトグラフィー ^{a)}	超遠心プール液 (pH、導電率)、平衡化緩衝液 (通液量)、洗浄緩衝液 (通液量)、精製不活化ウイルス浮遊液 (宿主細胞由来 DNA 含量、宿主細胞由来たん白質含量、比活性、ウシ血清アルブミン含量)
原薬調製 ^{d)}	ろ過 (単位面積あたりのろ過量、ろ過圧、時間)、フィルター完全性、無菌、たん白質含量、抗原含量

a) ■ ロット、b) ■ ロット、c) ■ ロット、d) ■ ロットについて検討

④ 外来性感染性物質の安全性評価

MVB、WVB 及び EVB については表 2-1、MCB、WCB 及び CAL については表 2-2 に示す純度試験において、非ウイルス性感染物質及び外来性ウイルスの混入は認められていない。

また、原薬の製造工程では、トリプシン (ブタ膵臓由来)、コレステロール (ニュージーランド又はオーストラリア産ヒツジ毛由来) 及びウシ胎児血清 (ニュージーランド又はオーストラリア産、MVB のみ米国産のウシ血液由来) が使用される。これらは健康な動物に由来し、供給元において、トリプシンについてはマイコプラズマ否定試験及びウイルス検査 (蛍光抗体法 (PPV)) が実施され、ウシ胎児血清については無菌試験、マイコプラズマ否定試験、ウイルス検査 (蛍光抗体法 (BTV、BAV、BPV、BRSV、RV、Reovirus 及び BVDV)、細胞変性観察及び赤血球吸着試験) が実施される。また、トリプシンにはγ線照射又は電子線照射 (いずれも 25kGy 以上)、ウシ胎児血清にはフィルターろ過 (0.1μm) 及びγ線照射 (25kGy 以上) による病原体不活化除去処理が実施されている。

さらに、原薬製造工程中のウイルス不活化工程 (ホルマリン濃度 ■ vol%、■ ± °C、■ 日) におけるウイルスクリアランス能が評価され (表 2-5)、3 つのウイルスに対して有効な不活化能を示すことが確認されている。

表 2-5 ウイルスクリアランス指数

		JEV ^{a)} (log ₁₀ PFU/mL)	BVDV (TCID ₅₀ log ₁₀)		BPV (TCID ₅₀ log ₁₀)	
			実験 1	実験 2	実験 1	実験 2
ウイルス含量	不活化前	■ (■)	■	■	■ ^{c)}	■ ^{c)}
	不活化後	< ■ (< ■)	< ■	< ■	< ■	< ■
ウイルスクリアランス指数		> 6.81 (> 6.75 ~ > 6.85) ^{b)}	> 8.31	> 8.26	> 4.40	> 3.48

a) Japanese encephalitis virus

b) 最小値~最大値

c) スパイクウイルス量 (TCID₅₀log₁₀) : 実験 1 = ■、実験 2 = ■

⑤ 製造工程の開発の経緯

原薬の開発段階における主な変更点を表 2-6 に示す。製造販売予定の製剤の製造に用いる原薬は、製造方法 E により製造される。各製造工程における製造パラメータ及び原薬の規格試験成績を、製造方法の異なるロット間で比較した結果、これらの変更は原薬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。

表 2-6 原薬の各製造方法における主な変更点及び用途

	製造方法 A	製造方法 B	製造方法 C	製造方法 D	製造方法 E ^{a)}
細胞培養工程	装置：■■■ m ³ 培地：■■■ L	装置：■■■ m ³ 培地：■■■ L	装置：■■■ m ³ 培地：■■■ L	←	←
ウイルス培養工程	moi：■■■ 培養温度：■■■ °C	moi：■■■ 培養温度：■■■ °C	←	←	←
ウイルス不活化工程	期間：■■~■■ヶ月	期間：■■ヶ月	←	期間：■■~■■ヶ月	←
しよ糖密度勾配遠心工程	■■■法 ^{b)} ■■■時間	■■■法 ^{c)} ■■■時間	■■~■■時間	←	■■■時間
■■■クロマトグラフィー工程	■■■溶出	■■■溶出	←	←	←
原薬調製工程	■■■	←	■■■、■■■ ■■■、■■■ ■■■、■■■	■■■、■■■ ■■■、■■■ ■■■、■■■	■■■
用途 (原薬)		特性解析	特性解析	特性解析	安定性試験 効力を裏付ける 試験 (非臨床)

a) 製造販売予定の製剤の製造に用いる原薬の製造方法

b) ■■■■する方法

c) ■■■■、遠心を行う方法

2) 特性解析

製造方法 B、C 又は D により製造された原薬を用いて実施された特性解析のうち、主な結果は以下のとおりである。

SDS-PAGE で認められたバンドの N 末端アミノ酸配列分析から、E たん白質 (50 及び 30kDa)、C たん白質 (33、25 及び 17kDa)、M たん白質 (22、21、12 及び 10kDa) 及び preM たん白質 (22 及び 21kDa) に相当するアミノ酸配列が検出され、また、モノクローナル抗体を用いたウエスタンブロット解析において、E たん白質、M たん白質及び preM たん白質が検出された。

原薬の紫外外部吸収スペクトルでは、吸収ピークが約■■■nm と約■■■nm に認められ、塩化セシウム超遠心分析では、ウイルス抗原が集積した画分の浮遊密度は■■■~■■■g/mL であった。また、生物学的製剤基準「日本脳炎ワクチン」の小分製品の力価試験法を準用し、原薬 3 ロットの相対力価を求めたところ、いずれもマウス脳由来の参照日本脳炎ワクチン (「5) 標準品」参照) と同等以上の免疫原性を有することが確認された。

マウス脳由来原薬 (マウス脳由来ワクチンの製造方法により得られた原液から添加剤を除去したもの) との比較については、電子顕微鏡観察による球状粒子の大きさ、SDS-PAGE 解析 ■種類抗 E たん白質モノクローナル抗体を用いたウエスタンブロット解析及びしよ糖密度勾配遠心による解析で同様の結果が得られた。一方、レクチンブロット分析では、原薬とマウス脳由来原薬で糖鎖修飾が異なることが示唆された。

また、H 剤（たん白質濃度 34 μ g/mL の液状製剤）又はマウス脳由来ワクチンを投与されたマウスの血清を用いて、12 種類の野生ウイルス株に対する中和抗体価が測定され、細胞基材の変更が交叉中和反応性及び免疫原性に影響を及ぼさないことが確認された(表 2-7)。

表 2-7 野生ウイルス株に対する中和抗体価

ウイルス株	分離国 (遺伝子型)	分離材料	中和抗体価 (log ₁₀)	
			H 剤	マウス脳由来ワクチン
北京株	中国 (GIII)	ヒト	2.84	2.99
JaOH0566 株	日本 (GIII)		1.78	1.61
JaOH0173 株			1.92	1.60
JaOH3767 株			2.33	1.95
B-18 株		蚊	1.92	1.96
Mic44-1 株	2.00		1.88	
JaGAr01 株	2.27		2.36	
JaOArS982 株	1.67		1.60	
KE093/83 株	タイ (GI)	ヒト	1.74	1.72
Subin 株			2.18	1.73
P-19Br 株			2.02	1.83
ThCMAr44/92 株		蚊	1.81	1.50
ThCMAr67/93 株			1.92	1.64

3) 不純物

精製不活化ウイルス浮遊液 4 ロットにおける宿主細胞由来たん白質濃度は ■■■～■■■ng/mL、原薬のたん白質濃度に対する割合は■■■×10⁴ppm 以下であった。また、精製不活化ウイルス浮遊液の宿主細胞由来 DNA 濃度は■■■ppm 以下であり、1 回接種量あたり■■■ng 以下であった。精製不活化ウイルス浮遊液におけるウシ血清アルブミン、超遠心プール液のインスリン及びウイルス浮遊液の EGF は、いずれも定量限界（それぞれ ■■■ng/mL、■■■ng/mL 及び■■■pg/mL）未満であった。ホルムアルデヒドは、精製工程により■■■分の 1 以下の濃度まで希釈され、製造方法 E の原薬 4 ロットの濃度は、いずれも■■■w/v%であった。以上のように、いずれの不純物も十分に除去されることが確認された。

また、目的物質由来不純物であるウイルス粒子分解物は、製造方法 E の原薬 5 ロットにおいて、いずれも定量限界（約■■■%）未満であった。

4) 規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、性状、pH 試験、無菌試験、不活化試験 (*in vitro* : ハムスター腎初代培養細胞、*in vivo* : マウス)、純度試験（ゲルろ過クロマトグラフィー）、力価試験が設定されていた。なお、審査において、たん白質含量試験、ホルムアルデヒド含量試験、宿主細胞由来 DNA 含量試験、宿主細胞由来たん白質含量試験及びウシ血清アルブミン含量試験が追加された。

5) 標準品

力価試験に使用される標準品として、Vero 細胞由来の不活化日本脳炎ウイルスを含む参照日本脳炎ワクチン（参照品）が国立感染症研究所より購入され、受け入れ後 \pm ℃で保存される。なお、本剤の開発時には、マウス脳由来の不活化日本脳炎ウイルスを含む参照日本脳炎ワクチンが国立感染症研究所より購入され、使用された。

6) 安定性

製造方法 E（表 2-6）で製造された原薬 3 ロットを用いて長期保存試験（ \pm ℃、ヶ月間保存）及び加速試験（ $25\pm 2^\circ\text{C}$ 、6 ヶ月間保存）が、1 ロットを用いて苛酷試験（① \pm ℃で日間保存、② \pm ℃、pH \sim で時間保存、③ \pm ℃で時間振とう保存）が実施された。

長期保存試験では、性状、pH 試験、無菌試験、不活化試験（*in vitro*：ハムスター腎初代培養細胞、*in vivo*：マウス）、純度試験（ゲルろ過クロマトグラフィー）、力価試験、たん白質含量試験、凝集体測定、導電率試験及び抗原含量試験が実施された。ヶ月の保存期間中に保存温度条件の一時的な逸脱（最高℃まで温度上昇）が認められたが、いずれの測定項目についても明確な品質の変化は認められなかった。

加速試験では、長期保存試験と同一の試験が実施され、経時的な変化として、抗原含量の低下及び目的物質由来不純物の増加が認められた。また、苛酷試験では、長期保存試験と同一の試験（無菌試験及び不活化試験を除く）に加え、ウェスタンブロット解析、電子顕微鏡観察及びしょ糖密度勾配遠心が実施され、抗原含量の低下、目的物質由来不純物の増加及び不溶性微粒子数の増加が認められた。

以上の結果から、原薬の保存条件は \pm ℃、有効期間はヶ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤処方

本剤は、添付の注射用水 0.7mL で溶解したとき、0.5mL 中に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 4 μg 、力価として参照品と同等以上含有する凍結乾燥製剤である。等張化剤として塩化ナトリウム 2.73mg、緩衝剤としてリン酸水素ナトリウム水和物 1.56mg 及びリン酸二水素ナトリウム 0.10mg、安定剤としてポリソルベート 80 0.025mg 及びグリシン 1.0mg 並びに賦形剤として乳糖水和物（ニュージーランド産ウシ乳由来）25mg 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（注射用水）1 バイアルである。

2) 製造方法

① 製造方法

i) 凍結乾燥製剤

たん白質濃度が $\mu\text{g}/\text{mL}$ となるよう原薬及び添加剤溶液が混合され、無菌ろ過された最終バルク mL をガラスバイアルに充てん後、半打栓され、凍結乾燥、窒素充てん後に全打栓、巻締めされる。

最終バルク調製工程、充てん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

工程では無菌ろ過フィルターの完全性試験、凍結乾燥工程では密封性が工程内管理試験として設定されている。なお、各工程のプロセスバリデーションの結果、適切に工程が管理されていること及び恒常的な製造が可能であることが確認されている。

ii) 溶解液

日局「注射用水」が \blacksquare mL ずつガラスバイアルに充てんされ、巻締め後、高圧蒸気滅菌される。

充てん工程及び滅菌工程が重要工程とされ、充てん工程では密封性が工程内管理試験として設定されている。

② 開発の経緯

製剤の開発段階における主な変更点を表 2-8 に示す。製造販売予定の製剤は、製造方法 4 により製造される。承認申請時の製造方法 3 で製造された製剤（H 剤）では、分解物及び凝集物の経時的な増加が認められたが、剤型（液剤から凍結乾燥製剤）及び添加剤の変更により、製造方法 4 で製造された製剤（M 剤及び L 剤）では、保存期間 \blacksquare ヶ月まで目的物質由来不純物及び凝集体の増加は認められていない。また、製造方法 4 では、たん白質濃度が H 剤の 1/2 量（M 剤）又は 1/4 量（L 剤）に変更されている。

製造方法 4 で製造された同一ロットの凍結乾燥前後の製剤を用いてイヌ単回投与毒性試験及びウサギ局所刺激性試験が実施され、剤型の違いが毒性評価に影響しないことが確認された。また、製造方法 4 で賦形剤として新たに添加された乳糖水和物の含有量は、医薬品添加物辞典に記載された皮下注射の最大使用量の範囲内であり、他の製剤での使用実績があること、乳糖水和物以外は減量又は削除されていることから、安全性上特段の懸念はない。以上より、製造方法変更前の液状製剤を用いた毒性試験及び安全性薬理試験の結果も、本剤の評価に利用可能とされた。

表 2-8 製剤の各製造方法における主な変更点及び用途

	製造方法 1	製造方法 2	製造方法 3	製造方法 4 ^{a)}	
剤型		液状		凍結乾燥	
たん白質濃度		34 μ g/mL (H 剤)		16 μ g/mL (M 剤)	8 μ g/mL (L 剤)
添加剤		\blacksquare 、 \blacksquare	\blacksquare	乳糖水和物	
品質試験	特性解析	—	—	安定性試験	安定性試験
非臨床試験	単回投与毒性 ^{b)} 、 局所刺激性 ^{b)} 、遺 伝毒性 ^{b)}	—	—	反復投与毒 性、安全性薬 理	単回投与毒性 ^{c)} 、局所刺激性 ^{c)} 、 生殖発生毒性試験 (M 剤)
臨床試験	—	287P1 試験	287P3 試験	—	287P3F 試験
原薬の製造方法	製造方法 A	製造方法 B	製造方法 C	製造方法 D	製造方法 E

—：該当用途なし

a) 製造販売予定の製剤の製造方法

b) \blacksquare の代わりに \blacksquare (保存剤) が添加された製剤を使用

c) たん白質濃度 34 μ g/mL の凍結乾燥前後の製剤を使用

3) 規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法として、性状、含湿度試験、pH 試験、たん白質含量試験、抗原含量試験 (ELISA 法)、無菌試験、不活化試験 (マウス)、異常毒性否定試験、力価試験、重量偏差試験、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験及び表示確認試験が設定されていた。

なお、審査において、ホルムアルデヒド含量試験及びエンドトキシン試験が追加された。

4) 標準品又は標準物質

製剤の規格試験である力価試験に使用される標準品（参照品）は、原薬の標準品と同じである。

抗原含量試験に使用される標準物質（XXXXXXXXXX）は、精製不活化ウイルス浮遊液（ロット XXXXXXXXXX）に精製白糖及びポリソルベート 80 が添加、調製され、 -20°C 以下で凍結保存されている。標準物質の調製時に、たん白質含量、宿主細胞由来たん白質含量、宿主細胞由来 DNA 含量、SDS-PAGE、ウェスタンブロット、糖鎖分析、レクチンブロット、しょ糖密度勾配遠心、紫外吸収スペクトル及び高速液体クロマトグラフィーの各試験が実施された。また、使用時には、標準物質希釈液の吸光度及び用量反応直線の傾きが判定基準に適合することが確認され、標準物質の品質の変化により不適合となった場合又は在庫本数が XXXXXXXXXX 測定回数分になった時点で標準物質は更新され、上記試験に適合することが確認される。

5) 安定性

L 剤及び M 剤各 3 ロットを用いて長期保存試験（ $10\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、24 ヶ月間保存）及び加速試験（ $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $75\pm 5\%\text{RH}$ 、12 ヶ月間保存）が実施された。また、L 剤 1 ロットを用いて光安定性試験（ $10\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、総照度 120 万 $\text{lux}\cdot\text{hr}$ 以上及び総近紫外放射エネルギー $200\text{W}\cdot\text{h}/\text{m}^2$ 以上、19 日間保存）が、L 剤及び M 剤各 1 ロットを用いて溶解後の安定性評価（ $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、24 時間保存）が実施された。

長期保存試験では、性状、含湿度試験、pH 試験、たん白質含量試験¹、抗原含量試験（ELISA 法）、無菌試験、不活化試験（マウス）、異常毒性否定試験、力価試験、不溶性微粒子試験、エンドトキシン試験、浸透圧比試験及び発熱試験が実施された。現時点で 24 ヶ月まで（L 剤、M 剤の各 1 ロットは 27 ヶ月まで）の成績が提出され、温度条件の一時的な逸脱（最高 XXXXXXXXXX $^{\circ}\text{C}$ まで温度上昇）が認められたものの、いずれの測定項目についても明確な品質の変化は認められなかった。なお、長期保存試験は XXXXXXXXXX ヶ月まで継続される予定である。

加速試験では、長期保存試験と同様の試験（無菌試験、不活化試験（マウス）及びエンドトキシン試験を除く）が実施され、いずれの測定項目においても明確な変化は認められなかった。光安定性試験では、抗原含量及び力価の低下が認められた。溶解後の安定性評価では 24 時間まで安定であった。

以上の結果から、本剤の有効期間は、遮光して 10°C 以下に保存するとき 24 ヶ月と設定された。

<審査の概略>

(1) ウイルス・バンクの管理について

ウイルス遺伝子の塩基配列解析の結果、シード・ウイルスでは、WVB で認められない塩基のヘテロジェナイティが認められたこと及び WVB の塩基配列と比較して、EVB では新たな塩基置換が検出されたことから、機構は、WVB を更新する際、ウイルスゲノムに変異

¹ 製剤の安定性試験におけるたん白質含量試験は、製剤の規格試験法である生物学的製剤基準 一般試験法「たん白質定量法」ではなく、日本薬局方 一般試験法「紫外可視吸光度測定法」により実施された。

が生じる可能性が否定できないと考え、WVB更新時に塩基配列試験を実施するよう求めた。

申請者は、WVBの更新により、異なる塩基配列を持つWVBが調製される可能性があること、変異箇所が非構造たん白質領域であったとしてもウイルス特性に影響を及ぼす可能性が完全に否定できないことから、WVB更新時の試験項目として塩基配列試験を設定し、非構造たん白質をコードする領域も含め、MVBから新たなアミノ酸変異がないことを確認すると回答し、機構はこれを了承した。

(2) 力価試験について

本剤の開発中に、国立感染症研究所において、力価試験に使用する参照品がマウス脳由来からVero細胞由来に変更されたことから、Vero細胞由来参照品を用いた力価試験の分析法バリデーション結果が追加提出された。その結果、L剤3ロットについて繰り返し3回の測定が実施され、そのうち2ロットで相対力価に●倍前後（●～●、●～●）の大きなばらつきが認められた。参照品変更前に実施されたH剤1ロット●回の力価試験では、ばらつきが●倍程度（●～●）、L剤4ロット各●回の力価試験では、ばらつきが●倍程度（●～●）であったことを考慮すると、力価試験の精度を改善する必要があると考えられた。申請者は、力価試験の精度向上に向け、●の●、●の回収率及び●の再現性等について、現在検討を行っている。なお、実生産スケールで製造された原薬3ロット及び製剤5ロット各1回の力価試験のばらつきは約●倍（●～●）であったことから、申請者は、現時点の試験方法においても、本剤の力価を一定の範囲に管理することは可能としている。しかし、現時点で更なる試験精度向上を検討していることから、中和抗体価の再測定規定を設け、ばらつきによる影響を軽減する方策が必要と説明している。

機構は、申請者が現在までに行った検討により、力価試験の精度は一定程度、恒常的な管理が可能と考えるが、先述した実生産スケールの原薬3ロット及び製剤5ロットの力価試験のうち、2ロットで試験成立条件が満たされず、中和抗体価の再測定が計●回実施されており、本剤の力価を適切に測定するため、一層の精度向上の検討を継続することは重要と考える。機構は、今後提出される検討結果を踏まえ、再測定規定を設けることも含めて検討し、審査報告(2)に記載する。

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>

本剤の効力を裏付ける試験として、製法変更後の製造方法で製造された原薬又は製剤（L剤又はM剤：たん白質濃度8又は16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の凍結乾燥製剤）を用いて発症防御試験、免疫原性試験及び力価試験が実施された。また、安全性薬理試験として、旧製法で製造された製剤（H剤：たん白質濃度34 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の液状製剤）を用いて中枢試験系に及ぼす影響及び呼吸・循環器系への影響に関する試験が実施された（「2. 品質に関する資料<提出された資料の概略>表2-6及び表2-8」参照）。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 発症防御試験 (4.2.1.1.1 : ████████ 216 試験)

ddY マウス (雌、11~12 匹/群) に、原薬 (0.002~8 μ g/body、4 倍段階希釈) 又はマウス脳由来ワクチン (0.004~16 μ g/body、4 倍段階希釈) 0.5mL が 7 日間隔で 2 回腹腔内投与された。対照として 0.02%ゼラチン含有 PBS 投与群及び非免疫群 (LD₅₀ (50%致死量) 評価用) が設定された。2 回目投与 7 日後に、日本脳炎ウイルス北京株を感染させたマウスの脳乳剤 (以下、攻撃ウイルス) 0.15mL (10^{8.72}PFU、LD₅₀ の 233 倍量) が尾静脈に投与され、攻撃ウイルス投与後 21 日目におけるマウスの生存率から、ED₉₀ (90%のマウスが生き残る投与量) 及び ED₅₀ (50%のマウスが生き残る投与量) が算出された。結果を表 3-1 に示す。原薬は、マウス脳由来ワクチンの約 1/4~1/10 量のたん白質投与量で、同等の発症防御能を示した。なお、ELISA 法で求めた抗原含量を指標とした場合、原薬の ED₉₀ 及び ED₅₀ は、いずれもマウス脳由来ワクチンとほぼ同等であった。

表 3-1 発症防御試験の結果

		原薬		マウス脳由来ワクチン	
		ED ₉₀ (μ g/body)	ED ₅₀ (μ g/body)	ED ₉₀ (μ g/body)	ED ₅₀ (μ g/body)
投与量	たん白質含量	2.0	0.083	8.7	0.76
	抗原含量	2.5	0.11	2.2	0.19

2) 免疫原性試験 (4.2.1.1.2 : ████████ 875 試験)

ddY マウス (雌、30 匹/群) に、原薬 (0.125~4 μ g/body、2 倍段階希釈) 又はマウス脳由来ワクチン (0.25~8 μ g/body、2 倍段階希釈) 0.5mL が 7 日間隔で 2 回腹腔内投与された。2 回目投与 7 日後に採血された個別の血清について、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 (log₁₀) が 1 以上を陽転と判定した場合の中和抗体陽転率から、ED₉₀ (90%のマウスが中和抗体陽転となる投与量) 及び ED₅₀ (50%のマウスが中和抗体陽転となる投与量) が算出された。その結果を表 3-2 に示す。原薬は、マウス脳由来ワクチンの約 1/2 量のたん白質投与量で、同等の中和抗体産生能を示した。なお、ELISA 法で求めた抗原含量を指標とした場合、原薬の ED₉₀ 及び ED₅₀ は、いずれもマウス脳由来ワクチンとほぼ同等であった。

表 3-2 免疫原性試験の結果 (中和抗体陽転率)

		原薬		マウス脳由来ワクチン	
		ED ₉₀ (μ g/body)	ED ₅₀ (μ g/body)	ED ₉₀ (μ g/body)	ED ₅₀ (μ g/body)
投与量	たん白質含量	1.0	0.23	2.1	0.45
	抗原含量	0.96	0.22	0.80	0.17

また、投与量 (たん白質含量) 毎にプールされた血清を用いて、日本脳炎ウイルス北京株に対する中和抗体価が 2 回測定された。その結果を表 3-3 に示す。用量反応性が認められた用量域の最高投与量は、原薬はいずれも 2 μ g/body、マウス脳由来ワクチンは 4 μ g/body 又は 8 μ g/body であった。さらに、この用量域における原薬の相対力価を平行線定量法を用いて算出した結果、マウス脳由来ワクチンに対し約 5 であった (表 3-3)。

表 3-3 免疫原性試験の結果（中和抗体価）

		中和抗体価 (log ₁₀)			
		1 回目		2 回目	
		原薬	マウス脳由来ワクチン	原薬	マウス脳由来ワクチン
投与量 (たん白質 含量) (μg/body)	8	—	2.30	—	2.76
	4	2.63	2.86	2.26	2.19
	2	3.38	1.91	3.02	1.69
	1	3.28	1.56	2.91	1.53
	0.5	1.98	1.78	1.89	1.11
	0.25	1.99	1.28	1.55	1.12
	0.125	1.37	—	0.90	—
相対力価		4.6		5.3	

以上の結果から、原薬は、マウス脳由来ワクチンの約 1/2～1/5 量のたん白質量で、同等の中和抗体産生能を有すると判断された。

3) 力価試験 (4.2.1.1.3 : 規格試験の一部)

ddY マウス（雌、10 匹/群）に、L 剤、M 剤、原薬又はマウス脳由来の参照品（いずれも 4、8、16 及び 32 倍希釈）0.5mL が、7 日間隔で 2 回腹腔内投与された。2 回目投与 7 日後に採血されたプール血清を用いて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、参照品に対する相対力価が算出された。3 ロットについて 3 回試験を実施した結果、相対力価の平均値 [95%信頼区間] は、L 剤では []、M 剤では []、原薬では [] と、いずれも参照品と同等以上の力価を示したことから、本剤は不活化日本脳炎ワクチンとしての効力を有すると判断された。

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系への影響 (4.2.1.3.1 : -46 試験)

ICR マウス（雄、6 匹/群）に H 剤 0.5 又は 1mL/kg（予定臨床用量の 55 又は 110 倍）が単回皮下投与され、Irwin 法の変法により一般症状及び行動の観察が行われた。陰性対照として生理食塩液及び H 剤の媒体が使用された。投与 0.5、1、2、4 及び 8 時間後の観察結果において、H 剤の中枢神経系への影響は認められなかった。

2) 呼吸・循環器系への影響 (4.2.1.3.2 : -47 試験)

ビーグル犬（雄、3 匹/群）に H 剤 0.5mL/kg（予定臨床用量の 55 倍）又は生理食塩液（陰性対照）が麻酔下で単回皮下投与され、血圧、心拍数、心電図及び呼吸数の測定が行われた。投与 5、15、30、45、60、90 及び 120 分後の解析結果において、H 剤の呼吸及び循環器系への影響は認められなかった。

<審査の概略>

本剤及びマウス脳由来ワクチンの製造用株である日本脳炎ウイルス北京株は、他の日本脳炎ウイルス分離株に対し優れた交叉反応性を示すことが報告されている (Vaccines, 5th ed., 2008; WB Saunders, Philadelphia, USA)。機構は、本剤の交叉反応性について説明を求めたと

ころ、申請者は以下のように説明した。

日本脳炎の発症防御には中和抗体が重要であるとされており (*J Virol*, 75: 11457-11463, 2001)、ヒトにおいても、マウス同様に、日本脳炎ウイルスに対する血清中和抗体価が 10 以上あれば、日本脳炎の発症防御が可能であるとされている (*Acta Paediatr Jpn*, 30: 175-184, 1988、*Virus Res*, 121: 152-160, 2006)。交叉中和反応性及び免疫原性に関して、H 剤又はマウス脳由来ワクチンが 2 回投与されたマウス血清を用いて、12 種類の日本脳炎ウイルス分離株に対する中和抗体価を測定した(「2. 品質に関する資料<提出された資料の概略> (1) 2) 特性解析」参照)。その結果、H 剤とマウス脳由来ワクチンは、いずれのウイルス株に対しても同等の中和抗体誘導能を示したことから、本剤の交叉中和反応性はマウス脳由来ワクチンと同等であり、また、H 剤、マウス脳由来ワクチンのいずれの免疫血清においても、北京株及び北京株以外のウイルス株に対する中和抗体価は 10 以上であった(「2. 品質に関する資料<提出された資料の概略>表 2-7」参照)。一方、第Ⅲ相追加臨床試験において、もっとも低い用量である L 剤をヒトに 3 回接種した場合であっても、北京株に対する平均中和抗体価は、マウス脳由来ワクチン接種群と比べて高く、10 以上であった(「4. 臨床に関する資料<提出された資料の概略>表 4-10」参照)。以上より、本剤は、北京株以外の日本脳炎ウイルス株に対しても、マウス脳由来ワクチンと同様の交叉防御効果が期待できると考える。

機構は、本剤の交叉反応性について申請者の説明を了承した。また、ヒトにおける本剤の交叉防御効果については、マウス脳由来の不活化日本脳炎ワクチンが導入され、日本脳炎の予防に関する特別対策が実施された 1960 年代後半以降、日本脳炎の発症が激減していること及び年齢別の日本脳炎ワクチン接種率と日本脳炎ウイルスに対する中和抗体保有状況が同様の推移を示しているとの調査結果 (<http://idsc.nih.go.jp/disease/JEncephalitis/QAJE03.html><2010 年 10 月>) も踏まえ、申請者の説明を了承した。

また、機構は、発症防御試験、免疫原性試験、力価試験及び安全性薬理試験の結果について、特段の問題はないと判断した。なお、安全性薬理試験は H 剤を用いて実施されたが、製造販売予定の製剤と同じ製造方法 4 で製造され、H 剤と同じたん白質濃度に調製された凍結乾燥前後の製剤を用いて実施されたイヌ単回投与毒性試験 (██████████014 試験) 及びウサギ局所刺激性試験 (██████████015 試験) の結果、剤型の違いによる影響はみられず、両製剤において安全性が確認されたこと等を踏まえ、H 剤を用いた安全性薬理試験の結果を、本剤の評価に利用可能とする申請者の説明を了承した(「2. 品質に関する資料<提出された資料の概略> (2) 2) ②開発の経緯」参照)。

(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>

本剤の毒性を評価するための試験として、H 剤（たん白質濃度 34 μ g/mL の液状製剤）を用いて単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び局所刺激性試験が実施され、M 剤（たん白質濃度 16 μ g/mL の凍結乾燥製剤）を用いて生殖発生毒性試験が実施された。また、同じ原薬から製造された凍結乾燥前後の製剤を用いて、単回投与毒性試験及び局所刺激性試験が実施された（「2. 品質に関する資料<提出された資料の概略>表 2-8」参照）。

(1) 単回投与毒性 (4.2.3.1.1 : ████████-20試験、4.2.3.1.2 : ████████-17試験、4.2.3.1.3 : ████████ 014試験)

マウス及びイヌを用いて、皮下投与により単回投与毒性が検討された。マウス（雌雄、各 5 匹/群）には、H 剤 10 若しくは 20mL/kg（予定臨床用量の 1,100 若しくは 2,200 倍）又はマウス脳由来ワクチン 10 若しくは 20mL/kg が投与された。また、イヌ（雌雄、各 1 匹/群）には H 剤 5mL/kg（予定臨床用量の 550 倍）又はマウス脳由来ワクチン 5mL/kg が投与された。いずれの群においても死亡例は見られず、H 剤の概略の致死量は、マウスで 20mL/kg 超、イヌでは 5mL/kg 超と考えられた。また、一般状態観察、体重測定及び剖検等の結果、H 剤、マウス脳由来ワクチンともに異常は見られなかった。

さらに、イヌ（雌雄、各 1 匹/群）を用いて、同じ原薬から調製した液状製剤 5mL/kg 又は凍結乾燥製剤 5mL/kg が投与され、毒性プロファイルの比較が行われた。いずれの群においても死亡例は見られず、その他の異常も見られなかった。

(2) 反復投与毒性 (4.2.3.2.1 : ████████-44試験、4.2.3.2.2 : ████████-45試験)

マウス及びイヌを用いて、反復投与毒性（1 週間隔、5 回皮下投与）が検討された。マウス（6 週齢、雌雄、各 10 匹/群）には H 剤 0.25 又は 0.5mL/kg（予定臨床用量の 27 又は 55 倍）が頸背部のほぼ同一部位に投与され、血液学的検査において、0.5mL/kg 群の雄で白血球数、リンパ球数、好酸球数及び単球数の増加が観察された。また、イヌ（雌雄、各 3 匹/群）には H 剤 0.25 又は 0.5mL/kg（予定臨床用量の 27 又は 55 倍）が背部の異なる部位に投与され、病理組織学的検査において、0.5mL/kg 群の投与部位に軽度の炎症性細胞浸潤及び血管周囲の単核細胞浸潤等の炎症反応が観察された。いずれの変化も、本剤の薬理作用に起因するものと考えられ、毒性を示唆する所見とは判断されなかった。また、マウスにおいて、反復投与に伴う皮下局所刺激性の累積性が評価され、許容できる範囲であるとされた。無毒性量はマウス、イヌともに 0.5mL/kg と考えられた。

(3) 遺伝毒性 (4.2.3.3.1 : ████████-19試験)

チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞株を用いて、短時間処理法及び連続処理法により遺伝毒性が検討された。いずれの処理法においても、染色体の構造異常及び数的異常を有する細胞の増加は認められず、H 剤の染色体異常誘発性は陰性と判断された。

(4) 生殖発生毒性 (4.2.3.5.2 : ████████019試験)

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は、マウス反復投与毒性試験における雌雄生殖器の病理組織学的検査等により検討され、生殖器への影響が懸念される所見は確認されなかった。

胚・胎児発生に関する試験では、妊娠マウス (10 週齢、20~21 匹/群) に M 剤 0.5 又は 1.0mL/kg (予定臨床用量の 26 又は 52 倍) が妊娠 1、6、10 及び 15 日に 4 回皮下投与された。母動物及び胚・胎児のいずれにおいても異常は認められず、母動物の生殖機能及び胚・胎児に対する無毒性量は、ともに 1.0mL/kg と考えられた。

(5) 局所刺激性 (4.2.3.6.1 : ████████-16試験、4.2.3.6.2 : ████████015試験)

本剤の臨床投与経路は皮下であるが、投与局所の障害をより評価しやすいとして、筋肉内投与による局所刺激性の検討が実施された。

H 剤又はマウス脳由来ワクチン 0.5mL/site が、ウサギ (雄、6 匹/群) 外側広筋の各側に単回投与された。投与後 2 及び 7 日目の投与部筋肉に肉眼的変化は認められず、病理組織学的にも細胞浸潤及び筋肉の再生が散見されるのみであり、H 剤の刺激性は、マウス脳由来ワクチン及び陰性対照 (生理食塩液) と同等であると判断された。

また、同じ原薬から調製した液状製剤及び凍結乾燥製剤を用いて、単回投与又は 2 回投与における局所刺激性を比較する試験が実施された (ウサギ : 雄、6 匹/群)。単回投与群では、両製剤ともに陰性対照と同様の弱い細胞湿潤、壊死又は変性が認められた。2 回投与群の変化の程度は単回投与群に比べてわずかに強かったが、両製剤の局所刺激性は、ほぼ同等であった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料からマウス脳由来ワクチンと毒性発現プロファイルに差異は認められず、本剤の毒性に関しては特段の問題はないと判断した。なお、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び局所刺激性試験は H 剤を用いて実施されたが、イヌ単回投与毒性試験 (██████014 試験) 及びウサギ局所刺激性試験 (██████015 試験) の結果、凍結乾燥前後の製剤で剤型の違いによる影響はみられず、安全性が確認されたこと等を踏まえ、H 剤を用いて実施された毒性試験の結果を、本剤の評価に利用可能とする申請者の説明を了承した (「2. 品質に関する資料<提出された資料の概略> (2) 2) ②開発の経緯」参照)。

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 4-1 に示す 3 つの臨床試験が提出された。

表 4-1 臨床試験の概略

試験名	デザイン	対象	登録例数	用量・接種経路	接種スケジュール
287P1	単盲検	健康成人男性 (20~35 歳)	H 剤群 ^{a)} 30 例 対照群 ^{b)} 30 例	0.5mL・皮下接種	初回：1~4 週間隔で 2 回 追加：初回の 4~8 週後に 1 回
287P3	無作為化 二重盲検	健康小児 (6~90 ヶ月未 満)	H 剤群 ^{a)} 235 例 対照群 ^{b)} 233 例	0.5mL (3 歳未満は 0.25mL)・皮下接種	初回：1~4 週間隔で 2 回 追加：初回の 6~15 ヶ月 後に 1 回
287P3F	無作為化 二重盲検	健康小児 (6~90 ヶ月未 満)	L 剤群 ^{a)} 163 例 M 剤群 ^{a)} 158 例 対照群 ^{b)} 159 例	0.5mL (3 歳未満は 0.25mL)・皮下接種	初回：2~4 週間隔で 2 回 追加：初回の 1~15 ヶ月 後に 1 回 ^{c)}

a) H 剤：旧製法で製造されたたん白質濃度 34 μ g/mL の液状製剤、M 剤：製法変更後の製造方法で製造された同 16 μ g/mL の凍結乾燥製剤、L 剤：製法変更後の製造方法で製造された同 8 μ g/mL の凍結乾燥製剤

b) マウス脳由来ワクチン

c) 全被験者の初回~追加の接種間隔は 10 ヶ月未満 (うち約半数が 4 ヶ月未満)

(1) 第 I 相試験 (5.3.5.1.1 : 287P1 試験、<2001 年 6 月~2001 年 12 月> : Vaccine, 21: 4519-4526, 2003)

20 歳以上 35 歳以下かつ日本脳炎ウイルス北京株に対する中和抗体価が 10 未満の健康成人男性を対象 (目標被験者数 : 1 群 30 例、合計 60 例) に、H 剤 (たん白質濃度 34 μ g/mL の液状製剤) の安全性及び免疫原性の検討を目的に、無作為化単盲検並行群間比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、H 剤又はマウス脳由来ワクチン (対照薬) を 0.5mL、1~4 週間隔で 2 回、2 回目の接種から 4~8 週後に 1 回、合計 3 回それぞれ皮下接種することとされた。

本試験では、60 例 (H 剤群 30 例、対照群 30 例) に少なくとも 1 回治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、初回接種後の有害事象 (頭痛及び全身倦怠感の持続) により中止した 1 例及び 2 回目接種後に治験参加の同意を撤回した 1 例 (いずれも対照群) を除いた 58 例 (H 剤群 30 例、対照群 28 例) が治験実施計画書に適合した対象集団 (Per Protocol Set : PPS) とされ、免疫原性の主要な解析対象集団とされた。

免疫原性について、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 3 回目接種後の中和抗体陽転率は、H 剤群で 100% (30/30 例)、対照群で 100% (28/28 例) であった。なお、陽転率は、全ての臨床試験において治験薬接種前に抗体陰性 (中和抗体価 10 未満) であった被験者のうち、治験薬接種後に抗体陽性 (中和抗体価 10 以上) に転じた被験者の割合と定義された。

安全性について、有害事象は各接種 3 日後まで収集され、治験期間中に少なくとも 1 回以上の有害事象が発現した被験者は、H 剤群で 13.3% (4/30 例)、対照群で 40.0% (12/30 例) であり、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験期間中に少なくとも 1 回以上の、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (以下、副反応) が発現した被験者は、H 剤群で 6.7% (2/30 例)、対照群で 20.0% (6/30 例) であった。副反応の内訳は下表のとおりであった。

表 4-2 副反応の内訳（全観察期間、安全性解析対象集団）

副反応名	H 剤群 (N=30)	対照群 (N=30)
注射部位紅斑	1 (3.3)	3 (10.0)
注射部位腫脹	1 (3.3)	2 (6.7)
注射部位硬結	1 (3.3)	0 (0.0)
倦怠感	1 (3.3)	1 (3.3)
頭痛	0 (0.0)	4 (13.3)

例数 (%)

(2) 第Ⅲ相臨床試験（5.3.5.1.2：287P3試験＜20■■年■月～20■■年■月＞）

生後6ヶ月以上90ヶ月未満の健康小児を対象（目標被験者数：1群204例、合計408例）に、H剤接種後の日本脳炎ウイルス北京株に対する抗体陽転率がマウス脳由来ワクチンに劣らないことの検証を目的とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が、国内50施設で実施された。

用法・用量は、H剤又はマウス脳由来ワクチン（対照薬）を0.5mL（3歳未満は0.25mL）、1～4週間の間隔で2回、2回目の接種から6～15ヶ月後に1回、合計3回それぞれ皮下接種することとされた。

本試験では、468例（H剤群235例、対照群233例）に少なくとも1回治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、用法・用量違反12例、採血時期逸脱6例等を除いた439例（H剤群218例、対照群221例）が、PPSとされ、免疫原性の主要な解析対象とされた。本試験においては、2回目接種後の中和抗体陽転率から、3回目接種後の中和抗体陽転率の下限値を推定することが可能として、早期申請を目的とした中間解析が計画され、中間解析及び最終解析の有意水準は各々片側0.0125とされた。しかし、3回目接種後までの免疫原性及び安全性を評価することが重要と考えられたことから、3回目接種実施中（開鍵前）に中間解析は実施しないこととされた。なお、主要評価項目である3回目接種後の中和抗体陽転率に関する非劣性の検証について、有意水準は当初の計画どおり片側0.0125とされた。また、非劣性限界（臨床的に許容される最大差）は、国内外の同種同効ワクチンの情報を参考に、10%とされた。

免疫原性について、初回接種前、2回目及び3回目接種2～6週後に、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た²。主要評価項目とされた3回目接種後の中和抗体陽転率は、H剤群及び対照群のいずれも100%であり、H剤群のマウス脳由来ワクチン群に対する非劣性が確認された（表4-3）。

表4-3 3回目接種後の中和抗体陽転率（PPS）

	H剤群	対照群
解析対象例数	218	221
抗体陽性例数	218	221
抗体陽転率	100%	100%
p値 ^{a)}	<0.001	

a) 非劣性は、Dunnett-Gentの方法により解析が実施されたが、抗体陽転率はH剤群、対照群ともに100%であり検定統計量が算出不能となったため、Farrington-Manningの方法により再解析が実施された

2 3回目接種前においても、可能な限り中和抗体価の測定を行うこととされた（H 剤群 169 例、対照群 172 例）。

また、副次評価項目である2回目接種後の中和抗体陽転率並びに2回目及び3回接種後の平均中和抗体価は下表のとおりであった。

表4-4 2回目接種後の中和抗体陽転率（PPS）

	H剤群	対照群
解析対象例数	218	221
抗体陽性例数	218	220
抗体陽転率	100%	99.5%

表4-5 2回目及び3回目接種後の平均中和抗体価（PPS）

	2回目接種後		3回目接種後	
	H剤群	対照群	H剤群	対照群
解析対象例数	218	221	218	221
平均中和抗体価 (log ₁₀) [95%信頼区間]	2.490 [2.429, 2.551]	2.240 [2.177, 2.304]	3.960 [3.913, 4.008]	3.757 [3.709, 3.805]
対照群との差	0.250	—	0.203	—

安全性について、有害事象は各接種7日後まで、重篤な有害事象は初回接種から2回目接種27日後及び3回目接種27日後まで観察された。初回、2回目及び3回目接種後に認められた有害事象の発現率は、H剤群ではそれぞれ44.7% (105/235例)、38.7% (91/235例) 及び33.0% (75/227例)、対照群ではそれぞれ49.8% (116/233例)、33.5% (78/233例) 及び29.3% (67/229例) であった。副反応は、H剤群ではそれぞれ8.9% (21/235例)、12.3% (29/235例) 及び8.8% (20/227例)、対照群ではそれぞれ11.6% (27/233例)、8.2% (19/233例) 及び7.0% (16/229例) であった。いずれかの群で5%以上に認められた有害事象及び副反応を下表に示す。

表4-6 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象（全観察期間、安全性解析対象集団）

	H剤群 (N=235)	対照群 (N=233)
全事象	163 (69.4)	164 (70.4)
発熱	84 (35.7)	86 (36.9)
鼻漏	73 (31.1)	74 (31.8)
咳嗽	71 (30.2)	71 (30.5)
発疹	27 (11.5)	27 (11.6)
注射部位紅斑	23 (9.8)	13 (5.6)
下痢	19 (8.1)	22 (9.4)
嘔吐	19 (8.1)	13 (5.6)
注射部位腫脹	13 (5.5)	6 (2.6)
咽頭紅斑	8 (3.4)	16 (6.9)

例数 (%)

表4-7 いずれかの群で5%以上に認められた副反応（全観察期間、安全性解析対象集団）

	H剤群 (N=235)	対照群 (N=233)
全事象	51 (21.7)	54 (23.2)
注射部位紅斑	22 (9.4)	13 (5.6)
発熱	18 (7.7)	23 (9.9)
注射部位腫脹	13 (5.5)	6 (2.6)

例数 (%)

重篤な有害事象は、対照群で2例（ウイルス性肺炎及び喘息性気管支炎各1例）に認められた。重篤な副反応は、H剤群で1例（多形滲出性紅斑）に認められ、転帰は回復であった。

た。本試験で死亡は報告されなかった。

(3) 第Ⅲ相追加臨床試験 (5.3.5.1.3 : 287P3F試験<20██年██月~20██年██月>)

生後6ヶ月以上90ヶ月未満の健康小児を対象（目標被験者数：1群100例、合計300例）に、L剤（たん白質濃度8μg/mLの凍結乾燥製剤）又はM剤（たん白質濃度16μg/mLの凍結乾燥製剤）接種後の日本脳炎ウイルス北京株に対する抗体陽転率がマウス脳由来ワクチンに劣らないことの検証を目的とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が、国内21施設で実施された。

用法・用量は、L剤、M剤又はマウス脳由来ワクチン（対照薬）を0.5mL（3歳未満は0.25mL）、14~28日間の間隔で2回、2回目の接種から1~15ヶ月後に1回、合計3回それぞれ皮下接種することとされた。

本試験では、480例（L剤群163例、M剤群158例、対照群159例）に少なくとも1回治験薬が接種され、割付けられた薬剤番号と異なる治験薬を2回目に接種された1例（M剤群）を除く479例（L剤群163例、M剤群157例、対照群159例）が、安全性解析対象集団とされた。そのうち、治験実施計画書からの逸脱例（併用薬剤・療法違反27例、登録作業手順不適格15例等）を除いた431例（L剤群143例、M剤群142例、対照群146例）がPPSとされ、免疫原性の主要な解析対象とされた。

免疫原性について、初回接種前、2回目接種28~42日後及び3回目接種28~42日後に、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た。主要評価項目とされた3回目接種後の中和抗体陽転率について、初めにM剤群の対照群に対する非劣性の評価を行い、非劣性が確認された場合には、次にL剤群の対照群に対する非劣性の評価を行うこととされた。なお、非劣性限界は10%とされた。結果は表4-8のとおりであり、M剤群、L剤群ともに対照群に対する非劣性が確認された。

表4-8 3回目接種後の中和抗体陽転率（PPS）

	L剤群	M剤群	対照群
接種前陰性例数	143	140	146
接種後陽性例数	143	140	146
抗体陽転率	100%	100%	100%
p値 ^{a)}	<0.001	<0.001	—

a) 対照群に対する非劣性の検証（Farrington-Manningの方法、有意水準は片側0.025）

また、副次評価項目である2回目接種後の中和抗体陽転率並びに2回目接種後及び3回目接種後の平均中和抗体価は下表のとおりであった。

表4-9 2回目接種後の中和抗体陽転率（PPS）

	L剤群	M剤群	対照群
接種前陰性例数	143	141	146
接種後陽性例数	143	141	138
抗体陽転率	100%	100%	94.5%

表4-10 2回目及び3回目接種後の平均中和抗体価（PPS）

	2回目接種後			3回目接種後		
	L剤群	M剤群	対照群	L剤群	M剤群	対照群
解析対象例数	143	142	146	143	142	146
平均中和抗体価 (log ₁₀)	2.575	2.778	2.044	3.866	3.955	3.401
[95%信頼区間]	[2.497, 2.653]	[2.709, 2.846]	[1.951, 2.136]	[3.802, 3.930]	[3.893, 4.016]	[3.326, 3.476]
対照群との差	0.531	0.734	—	0.465	0.553	—

安全性について、有害事象は、初回接種から2回目接種27日後及び3回目接種27日後まで観察され、接種13日後までは毎日、接種14日以降は健康状態に異常がみられた場合に記録された。初回、2回目及び3回目接種後に認められた有害事象の発現率は、L剤群ではそれぞれ71.2%（116/163例）、68.1%（111/163例）及び66.3%（108/163例）、M剤群ではそれぞれ70.7%（111/157例）、63.7%（100/157例）及び61.9%（96/155例）、対照群ではそれぞれ70.4%（112/159例）、67.9%（108/159例）及び67.9%（108/159例）であった。副反応は、L剤群ではそれぞれ30.1%（49/163例）、25.2%（41/163例）及び18.4%（30/163例）、M剤群ではそれぞれ36.3%（57/157例）、26.1%（41/157例）及び21.9%（34/155例）、対照群ではそれぞれ27.0%（43/159例）、26.4%（42/159例）及び22.0%（35/159例）であった。いずれかの群で5%以上に認められた有害事象及び副反応を下表に示す。

表4-11 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象（全観察期間、安全性解析対象集団）

	L剤群 (N=163)	M剤群 (N=157)	対照群 (N=159)
全事象	154 (94.5)	145 (92.4)	150 (94.3)
発熱	107 (65.6)	106 (67.5)	100 (62.9)
咳嗽	93 (57.1)	90 (57.3)	83 (52.2)
鼻漏	88 (54.0)	86 (54.8)	84 (52.8)
咽頭紅斑	37 (22.7)	33 (21.0)	35 (22.0)
下痢	34 (20.9)	38 (24.2)	43 (27.0)
節足動物刺傷	33 (20.2)	30 (19.1)	35 (22.0)
注射部位紅斑	29 (17.8)	39 (24.8)	35 (22.0)
嘔吐	28 (17.2)	31 (19.7)	27 (17.0)
頭痛	24 (14.7)	19 (12.1)	24 (15.1)
発疹	23 (14.1)	19 (12.1)	19 (11.9)
紅色汗疹	22 (13.5)	17 (10.8)	16 (10.1)
咽喉頭疼痛	21 (12.9)	17 (10.8)	19 (11.9)
鼻閉	20 (12.3)	12 (7.6)	16 (10.1)
腹痛	18 (11.0)	23 (14.6)	27 (17.0)
食欲不振	14 (8.6)	17 (10.8)	19 (11.9)
そう痒症	14 (8.6)	14 (8.9)	10 (6.3)
鼻出血	13 (8.0)	7 (4.5)	5 (3.1)
注射部位腫脹	11 (6.7)	13 (8.3)	13 (8.2)
湿性咳嗽	11 (6.7)	12 (7.6)	10 (6.3)
膿痂疹	10 (6.1)	10 (6.4)	9 (5.7)
擦過傷	7 (4.3)	7 (4.5)	9 (5.7)
眼脂	6 (3.7)	9 (5.7)	6 (3.8)
くしゃみ	6 (3.7)	6 (3.8)	9 (5.7)
湿疹	6 (3.7)	2 (1.3)	8 (5.0)
食欲減退	5 (3.1)	8 (5.1)	6 (3.8)
注射部位内出血	3 (1.8)	8 (5.1)	8 (5.0)
注射部位硬結	3 (1.8)	8 (5.1)	4 (2.5)
蕁麻疹	3 (1.8)	5 (3.2)	9 (5.7)
倦怠感	3 (1.8)	1 (0.6)	8 (5.0)
注射部位そう痒感	1 (0.6)	2 (1.3)	13 (8.2)

例数 (%)

表4-12 いずれかの群で5%以上に認められた副反応（全観察期間、安全性解析対象集団）

	L剤群 (N=163)	M剤群 (N=157)	対照群 (N=159)
全事象	84 (51.5)	90 (57.3)	87 (54.7)
発熱	35 (21.5)	44 (28.0)	23 (14.5)
注射部位紅斑	27 (16.6)	39 (24.8)	33 (20.8)
咳嗽	13 (8.0)	9 (5.7)	11 (6.9)
注射部位腫脹	11 (6.7)	13 (8.3)	13 (8.2)
鼻漏	11 (6.7)	11 (7.0)	8 (5.0)
発疹	9 (5.5)	4 (2.5)	4 (2.5)
下痢	6 (3.7)	6 (3.8)	8 (5.0)
頭痛	4 (2.5)	4 (2.5)	8 (5.0)
注射部位硬結	3 (1.8)	8 (5.1)	4 (2.5)
注射部位そう痒感	1 (0.6)	2 (1.3)	13 (8.2)

例数 (%)

重篤な有害事象は、L 剤群で 1 例（手足口病及び菌血症）、M 剤群で 2 例（手足口病及び菌血症 1 例並びに口腔内損傷 1 例）及び対照群 1 例（突発性発疹）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。本試験で死亡は報告されなかった。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

KD-287 の用量（有効成分量）は、同一ウイルス株から製造されるマウス脳由来ワクチンの有効成分量（力価が参照品と同等以上を満たすたん白質含量）と同じく、たん白質濃度 34µg/mL（H 剤）と設定され、H 剤を用いて実施された 287P1 試験及び 287P3 試験の成績をもって、製造販売承認申請が行われた。機構は、審査の過程において、287P3 試験では、マウス脳由来ワクチンよりも H 剤で注射部位局所副反応（紅斑、腫脹等）の発現率が高く、平均中和抗体価も高い傾向を示したことから、非臨床試験でも、KD-287 はマウス脳由来ワクチンと比べ発症防御効果が高い傾向が示されていること（「3 (i) 薬理試験成績の概要」提出された資料の概略）(1) 1) 「発症防御試験」参照）から、至適用量を再検討するよう指摘を行った。また、H 剤の長期保存試験において、分解物及び凝集物の経時的な増加が認められ、15 ヶ月後には有効成分の約 10% が分解し、約 10% が凝集体となっていたことから、安定性向上の必要性も指摘した。これらの指摘を踏まえ、申請者は、製剤のたん白質濃度が H 剤の 1/2 量の M 剤及び 1/4 量の L 剤を開発し、さらに剤型も液状製剤から凍結乾燥製剤へと変更した。また、変更後の製剤（M 剤及び L 剤）を用いて、日本脳炎ウイルス北京株に対する抗体陽転率がマウス脳由来ワクチンに劣らないことの検証を目的とした小児対象の第Ⅲ相追加臨床試験（237P3F 試験）を実施し、当該試験の治験総括報告書を含む申請資料が 2009 年 11 月に再提出した。

以上の経緯を踏まえ、機構は、提出された評価資料のうち、本剤の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な試験は 287P3F 試験であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

(2) 有効性について

1) 主要評価項目の設定について

申請者は、237P3F 試験で設定した主要評価項目について、以下のように説明している。

本邦では、日本脳炎発症者が極めて少なく、当該疾病の感染又は発症防御効果の評価を目的とした臨床試験の実施は困難である。日本脳炎は、日本脳炎ウイルスに対する中和抗体価が 10 以上であれば、発症を防御できることが報告されていることから (*Acta Paediatr Jpn*, 30: 175-184, 1988、*Wkly Epidemiol Rec*, 25: 331-340, 2006)、治験薬接種前に中和抗体価が 10 未満であった被験者のうち、治験薬接種後に中和抗体価が 10 以上に転じた被験者の割合 (中和抗体陽転率) を主要評価項目として設定した。また、日本脳炎ワクチンでは、第 1 期予防接種における免疫原性の獲得が重要とされている (予防接種ガイドライン, 20-21, 2005) ことから、主要評価項目の評価時期を 3 回目接種後と設定した。

機構は、主要評価項目の設定根拠は受け入れ可能であるが、初回免疫後 (2 回目接種後) における抗体陽転も重要と考えることから、主要評価項目と設定された 3 回目接種後に加え、2 回目接種後の中和抗体陽転率及び中和抗体価の推移についても検討を行った。

2) 免疫原性及び有効性について

287P3F 試験において、2 回目接種後及び 3 回目接種後の中和抗体陽転率は、L 剤、M 剤のいずれにおいても 100%であった (表 4-8 及び表 4-9)。また、被験者毎の中和抗体価の推移は、L 剤、M 剤のいずれにおいても全例が接種回数ごとに増加傾向を示しており、2 回目接種後及び 3 回目接種後の平均中和抗体価は、L 剤は M 剤に比べやや低かったが、マウス脳由来ワクチンと比べ高かった (表 4-10)。

機構は、L 剤及び M 剤は、2 回目接種後及び 3 回目接種後の中和抗体陽転率及び中和抗体価において、マウス脳由来ワクチンと同等又はそれ以上の結果が示されており、L 剤及び M 剤のいずれの用量でも、マウス脳由来ワクチンと同程度の有効性が期待できると考える。

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。

(3) 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、L 剤の安全性はマウス脳由来ワクチンと大きく異なるものではなく、忍容可能であると判断した。ただし、提出された評価資料で検討された被験者数は限られていること、本剤は定期接種ワクチンとして、健康な小児に広く接種されることから、製造販売後調査等において引き続き慎重に安全性に関する情報収集を行う必要があると考える。

1) 接種群別の安全性について

申請者は、接種群別の安全性について以下のように説明し、安全性の面からは L 剤が望ましい旨を述べている。

287P3F 試験における接種群別の主な (いずれかの群で 5%以上に認められたもの) 有害事象及び副反応 (表 4-11 及び表 4-12) のうち、対照群 (マウス脳由来ワクチン接種群) と比べて L 剤群で発現率が高かった有害事象は発熱、咳嗽、鼻漏、咽頭紅斑、発疹、紅色汗

疹、咽喉頭疼痛及び鼻閉等であり、副反応は発熱、咳嗽、鼻漏及び発疹等であった。また、主な副反応のうち、発熱、注射部位紅斑、注射部位腫脹、鼻漏及び注射部位硬結の発現率は、L 剤群と比べて M 剤群で高く、用量反応性が示唆される傾向が認められた。

副反応の発現率が対照群と比べて特に高かった発熱について、重症度別の有害事象及び副反応発現率は表 4-13 のとおりであった。L 剤群では、他の接種群と比べて Grade 4（39℃以上の体温が 2 日以上持続）の発熱の有害事象発現率が高かったが、治験薬接種との因果関係は否定されており、そのほとんどは突発性発疹、咽頭炎、気管支炎、急性中耳炎及びインフルエンザ感染による発熱と考えられ、持続期間も L 剤群と対照群で違いは認められなかった。また、Grade 2 以上（38℃以上）及び Grade 3 以上（39℃以上）の発熱の副反応発現率は、対照群と比較して M 剤群で高かったが、対照群と L 剤群に大きな差異はなく、L 剤は臨床的に忍容可能と考えた。

表 4-13 発熱の重症度別の発現率（287P3F 試験、安全性解析対象集団）

	有害事象			副反応		
	L 剤群 (N=163)	M 剤群 (N=157)	対照群 (N=159)	L 剤群 (N=163)	M 剤群 (N=157)	対照群 (N=159)
計	107 (65.6)	106 (67.5)	100 (62.9)	35 (21.5)	44 (28.0)	23 (14.5)
Grade 1 ^{a)}	28 (17.2)	20 (12.7)	25 (15.7)	22 (13.5)	20 (12.7)	14 (8.8)
Grade 2 ^{b)}	38 (23.3)	49 (31.2)	40 (25.2)	10 (6.1)	16 (10.2)	7 (4.4)
Grade 3 ^{c)}	26 (16.0)	28 (17.8)	26 (16.4)	2 (1.2)	8 (5.1)	1 (0.6)
Grade 4 ^{d)}	15 (9.2)	9 (5.7)	9 (5.7)	1 (0.6)	0	1 (0.6)

例数 (%)

- a) 37.5℃以上 38.0℃未満 b) 38.0℃以上 39.0℃未満 c) 39.0℃以上の体温の持続期間が 1 日以下
d) 39.0℃以上の体温の持続期間が 2 日以上

また、各群の注射部位反応の有害事象及び副反応発現率は表 4-14 のとおりであった。287P3F 試験では、全ての注射部位反応について、L 剤群は他の接種群と比べて有害事象及び副反応発現率が低く、L 剤は臨床的に忍容可能と考えた。

表 4-14 いずれかの群で 5%以上に認められた注射部位反応（287P3F 試験、安全性解析対象集団）

	有害事象			副反応		
	L 剤群 (N=163)	M 剤群 (N=157)	対照群 (N=159)	L 剤群 (N=163)	M 剤群 (N=157)	対照群 (N=159)
全注射部位反応	38 (23.3)	47 (29.9)	54 (34.0)	36 (22.1)	47 (29.9)	52 (32.7)
注射部位内出血	3 (1.8)	8 (5.1)	8 (5.0)	3 (1.8)	7 (4.5)	7 (4.4)
注射部位紅斑	29 (17.8)	39 (24.8)	35 (22.0)	27 (16.6)	39 (24.8)	33 (20.8)
注射部位硬結	3 (1.8)	8 (5.1)	4 (2.5)	3 (1.8)	8 (5.1)	4 (2.5)
注射部位掻痒感	1 (0.6)	2 (1.3)	13 (8.2)	1 (0.6)	2 (1.3)	13 (8.2)
注射部位腫脹	11 (6.7)	13 (8.3)	13 (8.2)	11 (6.7)	13 (8.3)	13 (8.2)

例数 (%)

機構は、以下のように考える。注射部位反応について、287P3 試験で H 剤群の副反応発現率は対照群と比べて高かったが、287P3F 試験では、L 剤群の副反応発現率は、M 剤群及び対照群よりも低い傾向にあった（表 4-14）。一方、発熱については、287P3 試験で H 剤群の副反応発現率は対照群と比べて低かったが（表 4-7）、287P3F 試験では、L 剤群の副反応発現率は M 剤群と比べて低いものの、対照群と比べると高い傾向が認められた（表 4-12）。この傾向は、対照群と比べて、主に Grade 1 の発熱例数が L 剤群が多かったことに起因するものと考えられ、Grade 3 以上の発熱発現率は、L 剤群と対照群で大きな違いはない（表 4-13）。

また、その他の有害事象に関しても、L 剤群、M 剤群のいずれも対照群と大きな違いは認められなかった。

以上より、安全性の観点からは、L 剤はマウス脳由来ワクチンと比べて特段の問題は認められず、忍容可能と考えられることから、M 剤よりも L 剤を使用することが適当と判断した。また、287P3 試験と 287P3F 試験は、有害事象の収集期間及び収集方法、試験実施時期並びに組み込まれた被験者の平均月齢が異なる等、試験間で相違がみられるため、両試験の有害事象及び副反応の発現率を直接比較することは困難ではあるものの、287P3F 試験において、主に 38℃未満の発熱例が L 剤群で多く観察されたことから、製造販売後調査等において、発熱の重篤度別の発現割合について情報収集を行う必要があると考える。

2) 重篤な有害事象について

申請者は、提出された評価資料 3 試験で認められた重篤な有害事象について、以下のよう

に説明している。

287P3 試験において、重篤な副反応が 1 例 (H 剤群、2 回目接種後、多形滲出性紅斑) 認められ、接種が中止されたが、転帰は回復であった。また、重篤ではないものの、副反応による接種中止例は、287P3 試験において 1 例 (H 剤群、2 回目接種後、広範囲にわたる蕁麻疹) 認められたが、287P1 試験及び 287P3F 試験では認められなかった。いずれの臨床試験においても死亡例は認められず、マウス脳由来ワクチンで重大な副反応とされているショック、アナフィラキシー様症状 (蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等)、ADEM、脳炎、特発性血小板減少性紫斑病の発現も認められなかった。以上より、本剤の安全性は臨床的に許容できると考える。

機構は、L 剤群、M 剤群及び対照群で、重篤な有害事象の発現例数が大きく異なること (「<提出された資料の概略> (2) 第Ⅲ相臨床試験」及び「<提出された資料の概略> (3) 第Ⅲ相追加臨床試験」参照)、H 剤群の 1 例を除いて因果関係は全て否定されていること等を踏まえると、L 剤の安全性は忍容可能と考えるものの、重篤な有害事象については、製造販売後に引き続き慎重に情報収集を行う必要があると考える。

3) 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) について

ADEM は、ウイルス感染又はワクチン接種後に誘導された自己免疫によって発症すると考えられている单相性の脳脊髄炎である。2005 年 5 月の日本脳炎ワクチン接種勧奨差し控えにあたり、ADEM に関する議論が行われた経緯を踏まえ、申請者は、ADEM について以下のように説明した。

接種勧奨差し控えが通達される前、1999 年～2004 年の複数調査結果を併合して解析を行った厚生労働科学研究結果では、本邦における ADEM の発症は小児人口 10 万人あたり年間 0.33～0.64 人とされ (小児科臨床, 60: 1780-1786, 2007)、2005 年 1 月～2007 年 12 月に実施された国内小児科調査では、小児人口 10 万人あたり年間 0.8 人とされている (脳と発達, 42: 227-229, 2010)。また、同厚生労働科学研究において、ADEM 症例全体の約 15%が発症前 1 ヶ月以内にワクチンを接種したとされているが、ワクチンの種類や接種時期が異なり、因果関係の判定は困難とされている (小児科臨床, 60: 1780-1786, 2007)。異なる調査結果のため、比較は困難であるが、2004 年度まで 80%以上であった日本脳炎ワクチンの初回接種率

が、2005年5月の接種勧奨差し控え以降、2005年度は22%以下、2006年度は4%以下に減少していることを考慮すると（厚生労働省「定期の予防接種実施者数」<http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/other/5.html><2010年10月>）、日本脳炎ワクチン接種勧奨差し控えの影響によるADEM発生率の低下傾向は認められるとはいえず、日本脳炎ワクチンの接種によりADEMが増加するとは考えにくいと推測される。

なお、申請者が製造販売している日本脳炎ワクチン以外のワクチン（インフルエンザHAワクチン等）において、1994年以降、ワクチン接種との因果関係が否定できなかったADEM症例が28例報告されている。さらに、米国でも、VAERS（Vaccine Adverse Event Reporting System：米国内のワクチン接種後副反応情報）において、1990年～2010年6月に、ADEM又はADEM疑いの報告が140件報告されており、うちVero細胞由来の不活化ポリオワクチンを接種された症例が9件報告されている。

また、本剤の評価資料3試験で認められた神経系障害及び精神障害の有害事象は下表のとおりであった。287P3F試験で痙攣（M剤群1例）及び熱性痙攣（L剤群1例）が認められたものの、ADEM及び脳症は認められなかった。なお、通常、ADEMはワクチン接種後数日から2週間以内に発症するとされているが、287P1試験では接種2日後まで、287P3試験では接種7日後（重篤な有害事象は接種27日後）まで、287P3F試験では接種27日後まで、有害事象の収集がなされている。

表 4-15 287P1 試験及び 287P3 における神経系障害及び精神障害の有害事象

試験名	有害事象名	H 剤群	対照群
287P1	頭痛	0/30	4/30 (13.3)
287P3	頭痛	8/235 (3.4)	5/233 (2.1)
	気分変化	2/235 (0.9)	1/233 (0.4)

発現例数/対象例数 (%)

表 4-16 287P3F 試験における神経系障害及び精神障害の有害事象

有害事象名	L 剤群 (N=163)	M 剤群 (N=157)	対照群 (N=159)
痙攣	0	1 (0.6)	0
熱性痙攣	1 (0.6)	0	0
頭痛	24 (14.7)	19 (12.1)	24 (15.1)
感覚鈍麻	0	1 (0.6)	0
泣き	1 (0.6)	0	0
不眠症	2 (1.2)	0	2 (1.3)
気分変化	1 (0.6)	3 (1.9)	2 (1.3)

例数 (%)

機構は、以下のように考える。提出された資料から、本剤接種によって ADEM 発症を示唆する有害事象は報告されておらず、マウス脳由来ワクチンを接種した場合と比べ、本剤接種が特段に ADEM を発症することを示す結果は得られていない。しかしながら、ADEM の発症は非常にまれであり、現段階では本剤使用例の情報は限られていることから、ADEM の発症と Vero 細胞由来日本脳炎ワクチンとの関係や、マウス脳由来ワクチンとの違いを明確に結論付けることは困難である。海外報告ではあるが、日本脳炎ワクチン以外の Vero 細胞由来ワクチン接種後にも 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

チン接種と ADEM 発症の因果関係等については、文献情報等も含めて、製造販売後に引き続き情報を収集する必要があると考える。

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) 臨床的位置付け及び効能・効果について

日本脳炎は、感染者の 1,000 人に 1~3 人程度が症候性感染とされているが、発病した場合の脳症は重篤であること、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ことから、日本脳炎ワクチンにより感染を予防することが重要であると機構は考える（「1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料」参照）。「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」における検討結果を踏まえ、機構は、本剤を日本脳炎ワクチンの選択肢の一つとして位置付け、本邦の医療現場に提供することは意義があると判断した。

また、本剤の効能・効果は、マウス脳由来ワクチンと同様に「本剤は、日本脳炎の予防に使用する。」とすることが適切であると判断した。

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、287P3F 試験成績を踏まえ、以下の用法・用量を設定している。

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。

1) 接種用量（有効成分量）について

申請者は、本剤の接種用量（有効成分量）について、以下のように説明した。287P3 試験において、H 剤（たん白質濃度 34 μ g/mL）接種後の平均中和抗体価はマウス脳由来ワクチンと比べて高い傾向がみられ、また、注射部位反応の副反応が約 2 倍多く発現したことから、本剤の至適用量は 34 μ g/mL 未満であると考えた。また、マウスを用いた免疫原性試験において、2 倍希釈試料を用いて用量設定を検討したところ、1/2~1/5 量のたん白質濃度でマウス脳由来ワクチンと同等の中和抗体産生能を有することが確認された（「3. (i) 薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (1) 2) 免疫原性試験」参照）。臨床試験において、日本脳炎ワクチンの第 1 期予防接種対象小児に対して、マウス脳由来ワクチンで得られる免疫原性を明らかに下回ると予測される用量（たん白質濃度にして 1/5 以下）を接種することは倫理的に問題があると判断し、287P3F 試験における接種用量は、たん白質濃度として H 剤の 1/2 量（M 剤）及び 1/4 量（L 剤）と設定した。なお、287P3F 試験の結果、L 剤、M 剤ともに 3 回目接種後の中和抗体陽転率がマウス脳由来ワクチンと比べて劣らなかったこと、主な副反応発現率が、L 剤と比べて M 剤で高く、用量反応性が示唆される傾向が認められ

たことから、L 剤を選択することが適切であると考え。

機構は以下のように考える。免疫原性の観点からは、L 剤と M 剤に大きな差異は認められず、両製剤ともマウス脳由来ワクチンと同程度の有効性が期待できること（「(2) 有効性について」参照）、安全性の観点からは、M 剤で発熱や注射部位反応等の副反応発現率が高くなる傾向があるため、M 剤より L 剤の方が適切と考えられること（「(3) 安全性について」参照）から、本剤の接種用量（有効成分量）を、たん白質濃度として L 剤に相当する 8 μ g/mL とすることが適切であると判断した。

2) 接種スケジュールについて

機構は、287P3F 試験では、初回～2 回目の接種間隔が 1～2 週間未満及び 2 回目～3 回目の接種間隔が 10 ヶ月以上の成績は得られていないことから、接種間隔の違いが有効性及び安全性に与える影響について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

2 回目接種後の平均中和抗体価及び副反応発現率を初回～2 回目の接種間隔別に解析したところ、287P3 試験の H 剤群では、「1～2 週間未満」、「2～3 週間未満」及び「3～4 週以下」のいずれの接種間隔においても差はみられなかった。また、3 回目接種後の平均中和抗体価及び副反応発現率を同様に解析したところ、287P3 試験の H 剤群の「6～9 ヶ月未満」、「9～12 ヶ月未満」及び「12～15 ヶ月以下」、また、287P3F 試験の L 剤群の「4～6 ヶ月」及び「7～9 ヶ月」のいずれのサブグループにおいても差はみられなかった。以上より、287P3F 試験で確認されていない接種間隔で L 剤を接種した場合にも、有効性及び安全性の評価は変わらないと考える。

機構は以下のように考える。287P3F 試験及び 287P3 試験の結果、L 剤群、M 剤群及び H 剤群における 3 回目接種後の平均中和抗体価は、2 回目～3 回目の接種間隔が長くなるほど高い傾向がみられることから、L 剤群で接種間隔が 10 ヶ月以上の場合に、有効性が不十分となる懸念は低いと考える。また、287P3 試験では初回～2 回目の接種間隔が 1～4 週間であったが、対照群の 3 回目接種前の中和抗体陽転率が 100%であったこと、別試験ではあるものの、287P3F 試験において、L 剤群の 2 回目接種後の平均中和抗体価が対照群と比べて高かったことを考慮すると、L 剤群で初回～2 回目の接種間隔が 1～2 週間未満であっても、十分な免疫原性を有することが期待できると考える。安全性については、287P3 試験の結果、H 剤群の副反応発現率が初回～2 回目、2 回目～3 回目ともに、接種間隔の違いによる大きな差は認められなかったことから、たん白質濃度として H 剤の 1/4 量である L 剤においても、接種間隔の違いが安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。以上より、本剤において、287P3F 試験で検討されていない接種間隔を含め、マウス脳由来ワクチンと同様の接種スケジュールを設定することは可能と考える。ただし、用法・用量で定められた接種スケジュールでの、接種間隔の違いによる安全性の相違の有無については、製造販売後調査等で情報収集及び検討を行い、適切に医療現場へ情報提供する必要があると考える。

3) 3 歳未満の接種用量について

287P3F 試験において、3 歳未満の被験者 101 例（L 剤群 36 例、M 剤群 33 例、対照群 32 例）には治験薬が 0.25mL 接種された。3 歳未満の被験者の免疫原性について、2 回目接種

後及び3回目接種後の中和抗体陽転率は、L剤群及びM剤群のいずれも100%であり、平均中和抗体価は、L剤群及びM剤群で対照群を上回る結果が得られた。

安全性について、3歳未満における有害事象発現率はL剤群97.2% (35/36例)、M剤群97.0% (32/33例)、対照群100% (32/32例)であり、副反応発現率はL剤群63.9% (23/36例)、M剤群57.6% (19/33例)、対照群43.8% (14/32例)と、全年齢層における有害事象及び副反応発現率(表4-11及び表4-12)と比較して、3歳未満でやや高い傾向がみられた。いずれの群においても、主な有害事象及び副反応は発熱であった。また、3歳未満での重篤な有害事象は、L剤群で1例(手足口病及び菌血症)、対照群で1例(突発性発疹)に認められたが、いずれも被験薬との因果関係が否定された。

機構は、3歳未満の被験者での本剤の有効性について、287P3F試験で検討されたL剤の用量で特段の問題はないと考える。一方、安全性については、3歳未満の有害事象及び副反応発現率が全年齢層と比べて高い傾向を示し、特にL剤群で副反応発現率が高い傾向が認められている。機構は、3歳未満の被験者数は非常に限られており、明確に結論付けることは困難であるが、Grade3以上の副反応発現率は、L剤群と対照群で大きく異なっていないことから、マウス脳由来ワクチンと同様に本剤の3歳未満の用量は0.25mLと設定し、L剤を選択することが可能と判断した。ただし、製造販売後調査等において、接種時の月齢、年齢別の安全性上の違いについて情報収集を行う必要があると考える。

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

1) 使用成績調査について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

287P3F試験では特段の注意が必要な副反応は認められなかったと考えるが、マウス脳由来ワクチンの予防接種後健康状況調査(平成8~17年度)において、0.02%~0.10%の割合で発生している痙攣(熱性痙攣を含む)を想定し、0.1%以上の割合で発現する未知の副反応を95%以上の確率で検出するために、3,000例を調査予定例数として製造販売後調査を実施する。当該調査では接種時期を限定せず、小児に対する使用実態下における使用成績調査として実施することとし、収集した情報について、i)初回免疫群(第1期1回目接種及び2回目接種)、ii)第1期の追加免疫群(3回目接種)及びiii)第2期以降の追加免疫群(4回目接種以降)毎に解析を行う。なお、第2期以降の追加免疫群については、第1期にマウス脳由来ワクチンを接種した小児、同種同効ワクチンである乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン「ジェービックV」を接種した小児の他、287P3F試験において本剤を接種した小児を調査対象に組み入れることも検討する。調査期間は、約6年間(「ジェービックV」の再審査期間の残余期間)とする。

機構は、本剤が承認された際には、販売開始直後より多数の小児に接種されると想定されることから、例えば、i)及びii)の調査とiii)の調査を分けて実施する等により、可能な限り早期に安全性情報を収集、解析し、医療現場に情報提供する必要があると考える。

2) その他の検討事項について

機構は、本剤の製造販売後使用実態を想定し、第 1 期に本剤を使用した被接種者において、①長期の抗体価持続期間に関する検討を行い、適切な追加接種間隔に関する情報を収集すること、②第 2 期及びそれ以降に本剤を追加接種した際の免疫原性及び安全性に関する情報を収集すること、③第 1 期にマウス脳由来ワクチンを使用した被接種者において、第 2 期及びそれ以降に本剤を追加接種した際の免疫原性及び安全性に関する情報を収集すること等も重要と考え、申請者に検討を求めた。

申請者は、以下のように回答した。②及び③の安全性については、製造販売後調査において可能な限りの情報を収集、解析し、速やかに医療現場へ情報提供を行う計画である。また、①並びに②及び③の免疫原性については、公的な研究班等が設置された場合、可能な限り協力する。

機構は、本剤が定期接種ワクチンとして第 2 期に該当する年齢層の健康小児にも広く使用されると想定されることから、研究班が設置された場合に協力を行うというだけでなく、自主的に臨床研究等を計画し、可能な限り情報収集に努めることが望ましいと考える。

また、機構は、製造販売後の検討事項として、発熱の重篤度別の発現割合、接種時の月齢、年齢別の有害事象の発現割合、接種間隔の違いによる有害事象の発現割合、ADEM 等の重篤な有害事象の発現の有無並びに発現例が認められた場合の詳細な症例情報についても、情報収集することが必要と考える。

製造販売後の検討事項については専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(7) 本剤の販売名について

申請者は、本剤の販売名について、本承認申請後に製剤の剤型及び容器を変更したことに伴い、「JE “化血研” シリンジ」から「ジェイムゲン」に変更すると説明した。機構は、申請者が提示した変更案について、平成 19 年 9 月 19 日付医薬審発第 935 号医薬安全局長通知「医療事故を防止するための医薬品の表示及び販売名の取扱いについて」を踏まえ、再検討するよう求めた。申請者は、「ジェイムゲン」から「ジェイムゲン皮下注用」に販売名を変更すると回答し、機構はこれを了承した。

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

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た。その結果、薬剤投与開始日及び有害事象件数の齟齬等をモニタリング時に確認しなかった事例があったものの、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（287P1 試験：5.3.5.1.1、287P3 試験：5.3.5.1.2 及び 287P3F 試験：5.3.5.1.3）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、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等が認められ、また、モニタリング時に適切に確認しなかった事例があったものの、いずれの調査においても特に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と機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料に基づき審査を行った結果、2回目及び3回目接種後の中和抗体陽転率がともに100%であったこと、また、2回目及び3回目接種後の中和抗体陽転率がマウス脳由来ワクチンと比べて劣らないことが確認されたことから、機構は、本剤（L剤）の接種により、日本脳炎の予防が期待できると判断した。本剤の安全性については、本剤を承認する上で特に大きな問題はないと判断するが、本剤は定期接種ワクチンとして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に鑑み、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て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 22 年 11 月 17 日

I. 申請品目

[販売名]	エンセバック皮下注用
[一般名]	乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン
[申請者]	一般財団法人 化学及血清療法研究所
[申請年月日]	平成 17 年 5 月 20 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

第Ⅲ相追加臨床試験（287P3F 試験）において、2 回目及び 3 回目接種後の中和抗体陽転率（治験薬接種前に抗体陰性（中和抗体価 10 未満）であった被験者のうち、治験薬接種後に抗体陽性（中和抗体価 10 以上）に転じた被験者の割合）は、たん白質濃度 8 μ g/mL の L 剤接種群（以下、L 剤群）、たん白質濃度 16 μ g/mL の M 剤接種群（以下、M 剤群）のいずれにおいても 100%（L 剤群は 2 回目及び 3 回目接種後ともに 143/143 例、M 剤群は 2 回目接種後 141/141 例、3 回目接種後 140/140 例）であった。また、平均中和抗体価（log₁₀）は、L 剤群で 2 回目接種後 2.575、3 回目接種後 3.866 であり、M 剤群の 2 回目接種後 2.778、3 回目接種後 3.955 と比べるとやや低い傾向がみられたが、従来のマウス脳由来日本脳炎ワクチン（「日本脳炎ワクチン“化血研”N」：以下、マウス脳由来ワクチン）接種群（以下、対照群）の 2 回目接種後 2.044、3 回目接種後 3.401 よりも高かったことから、L 剤及び M 剤は、マウス脳由来ワクチンと同程度の有効性が期待できるとの機構の判断は、専門委員から支持された。

(2) 安全性について

287P3F 試験において、L 剤群の注射部位反応の副反応発現率は 22.1%（36/163 例）であり、M 剤群 29.9%（47/157 例）及び対照群 32.7%（52/159 例）に比べ低い傾向が認められた。一方、発熱の副反応発現率について L 剤群で 21.5%（35/163 例）と、対照群 14.5%（23/159 例）に比べ高い傾向が認められたが、この傾向は、主に Grade 1（37.5℃以上 38℃未満）の発熱発現率が L 剤群で 13.5%（22/163 例）と、対照群の 8.8%（14/159 例）に比べて高かったことに起因するものと考えられ、Grade 3 以上（39.0℃以上）では L 剤群 1.8%（3/163 例）と対照群 1.3%（2/159 例）に大きな差は認められなかった。また、その他の副反応についても L 剤群と対照群で大きな差はなかったこと（審査報告 (1) 「4. 臨床に関する資料<提出された資料の概略>」表 4-12）、重篤な有害事象の発現例数が L 剤群 1

例、M 剤群 2 例及び対照群 1 例と大きな差はなく、いずれも治験薬接種との因果関係は否定されたことから、機構は、L 剤の安全性は忍容可能と判断した。また、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)について、287P3 試験及び 287P3F 試験いずれにおいても、本剤接種による ADEM 発症を示唆する有害事象報告はないが、本剤の臨床使用実績は限られていることから、本剤と ADEM 発症の関係等を明確に結論付けることは困難と考える。機構は、本剤と ADEM 発症の関連性等について、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。また、本剤接種後の ADEM 発症例を含め、製造販売後に引き続き慎重に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（「(5) 製造販売後の検討事項について」参照）。

(3) 効能・効果及び臨床的位置付けについて

本剤の効能・効果について、「本剤は、日本脳炎の予防に使用する。」とすることで差し支えないとする機構の判断は、専門委員から支持された。また、現在までに本剤を第 2 期及びそれ以降の追加接種に使用した実績はないが、本剤はマウス脳由来ワクチンと同程度の有効性及び安全性を有すると考えられること、現在までに特段の注意喚起を必要とする情報は得られていないこと等から、機構は、本剤を第 2 期及びそれ以降の追加接種に使用することを否定するものではないと考える。現時点において、本剤が既承認の乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン「ジェービック V[®]」(製造販売元：一般財団法人 阪大微生物病研究会)と同様に取り扱われることに特段問題はないとする機構の判断について、専門委員から支持する意見が出された。また、製造販売後に、第 2 期及びそれ以降の追加接種時の有効性及び安全性に関する情報を積極的に収集することが重要との機構の意見についても専門委員から支持された（「(5) 製造販売後の検討事項について」参照）。

(4) 用法・用量について

1) 有効成分量について

有効性及び安全性の観点から、本剤の有効成分量を、たん白質濃度として L 剤に相当する 8 μ g/mL を選択することが適切であるとの機構の判断は、専門委員から支持された。

2) 接種スケジュールについて

免疫原性について、287P3F 試験では、申請用法・用量のうち、接種 1-2 回目の間隔が 1~2 週間未満及び接種 2-3 回目の間隔が 10 ヶ月以上の成績が得られていないが、第Ⅲ相臨床試験(287P3 試験)におけるたん白質濃度 34 μ g/mL の H 剤接種群(以下、H 剤群)及び 287P3F 試験の全接種群において接種 2-3 回目の間隔が長くなるほど(287P3 試験は 15 ヶ月まで、287P3F 試験は 9 ヶ月まで)、3 回目接種後の平均中和抗体価が高い傾向がみられたことから、機構は、L 剤で接種 2-3 回目の間隔が 10 ヶ月以上の場合に、免疫原性が不十分となる懸念は低いと考える。一方、287P3 試験の対照群において、接種 1-2 回目の間隔が 1~2 週間未満であった 37 例の 2 回目接種後の中和抗体陽転率は 100% (37/37 例)、平均中和抗体価(log₁₀)は 2.005 であった。また、287P3F 試験では、L 剤群の 2 回目接種後の中和抗体陽転率及び平均中和抗体価(log₁₀)がそれぞれ 100% (143/143 例)及び 2.575 と、対照群の 94.5% (138/146 例)及び 2.044 と比べて高かったことを考慮すると、L 剤で接種

1-2 回目の間隔が 1~2 週間未満であっても、十分な免疫原性を有することが期待できると考える。安全性については、287P3 試験の結果、H 剤群の副反応発現率が接種 1-2 回目、接種 2-3 回目ともに、接種間隔の違いによる大きな差は認められなかったことから、たん白質濃度として H 剤の 1/4 量である L 剤においても、接種間隔の違いが安全性に影響を及ぼす可能性は低いと機構は考える。

以上から、本剤の接種スケジュールは、従来の日本脳炎ワクチンの接種スケジュールと同様の設定が可能と機構は判断し、専門委員から概ね支持された。なお、専門委員より、日本脳炎ワクチンの臨床使用状況を考慮すると、接種 1-2 回目の間隔を「2~4 週間」と設定することも考えられるとの意見も出されたが、提出された臨床試験成績から、敢えて従来の日本脳炎ワクチンの接種スケジュールと異なる設定とする必要性は低いのではないかと機構は考える。ただし、製造販売後においては、287P3F 試験で確認されなかった接種スケジュールにおける安全性情報を収集し、適切に評価する必要があると考える（「(5) 製造販売後の検討事項について」参照）。

3) 3 歳未満児における用量の設定について

287P3F 試験の全接種群において、3 歳未満の小児には治験薬が 0.25mL 接種された。3 歳未満群における免疫原性は全年齢群と同様の結果が得られた。安全性については、L 剤群における 3 歳未満群の副反応発現率 63.9% (23/36 例) が全年齢群の 51.5% (84/163 例) と比べて高い傾向を示した。また、3 歳未満群の被験者では、L 剤群の副反応発現率 63.9% と、対照群の 43.8% (14/32 例) に比べて高い傾向を示した。一方、Grade 3 以上の副反応発現率は、L 剤群における 3 歳未満群 2.8% (1/36 例) と全年齢群 1.8% (3/163 例)、また、3 歳未満群における L 剤群 2.8% と対照群 3.1% (1/32 例) に大きな差はなかったことから、機構は、本剤の 3 歳未満児の用量について L 剤の 1 回接種量を 0.25mL と設定することが可能と判断した。以上の機構の判断については、専門委員から支持された。

(5) 製造販売後の検討事項について

1) 使用成績調査について

申請者は 3,000 例の小児を対象とした使用成績調査の実施を計画し、収集した情報を i) 初回免疫群 (第 1 期の 2 回目接種まで)、ii) 第 1 期の追加免疫群 (3 回目接種) 及び iii) 第 2 期以降の追加免疫群 (4 回目接種以降) に分けて、それぞれ解析をすすめている。

機構は、本剤が承認された際には、販売開始直後より多数の小児に接種されると想定されることから、可能な限り早期に適切な接種集団に対する安全性情報を収集し、医療現場に情報提供する必要があると考える。また、専門委員からは以下の意見が出された。

- ・ 製造販売後調査を i) 及び ii) と iii) に分けて実施する方法は合理的と考えるが、各調査における目標例数の設定根拠を明確にする必要がある。
- ・ 目標例数 3,000 例について、0.1% の割合で発現する有害事象を 1 例検出するという観点で設定したと考えられるが、ワクチンの安全性確認のためには決して多い数字とは言えない。

以上を踏まえ、機構は、製造販売後調査において、予め接種対象者ごとの目標例数を設定し、本剤以外も含めた日本脳炎ワクチン接種歴をもつ小児における安全性情報が適切に

収集されること、また、製造販売後早期の段階で適切に情報収集及び評価を行うことが可能となる計画とするよう検討を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

初回免疫（1回目及び2回目接種）時の安全性について、小児 3,000 例を対象に使用成績調査を実施し、製造販売開始後速やかに情報の収集及び安全性の評価を行うとともに、添付文書の改訂等を通じて医療現場へ情報提供する。また、第 1 期追加免疫（3 回目接種）及び第 2 期追加免疫（4 回目接種）時の安全性についても、別途 3,000 例の小児を対象に特定使用成績調査を実施する。なお、特定使用成績調査については、接種時期（第 1 期追加免疫又は第 2 期追加免疫）別、被接種者の日本脳炎ワクチン接種歴（本剤、ジェービック V[®] 又はマウス脳由来ワクチン）別に予め目標例数を設定する。

機構は、申請者の回答を了承するが、特定使用成績調査として実施する第 1 期追加免疫及び第 2 期追加免疫時の安全性について、本剤の安全性を担保する上で適切な時期に評価を行うことは重要であり、当該結果は、速やかにかつ適切に医療現場へ情報提供がなされる必要があると考える。また、製造販売後調査において、発熱の重症度別発現割合、接種時の月齢、年齢別の有害事象発現割合、接種スケジュールの違いによる有害事象発現割合並びに ADEM を含む重篤な有害事象の発現の有無及び発現が認められた場合の詳細な症例情報についても調査が可能な計画とするよう申請者に指示し、申請者より、適切に対応する計画の骨子が提出された。

さらに、機構は、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医薬品の使用実績が限られていること等から、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、申請者に検討を求めた。

申請者は、本剤は、製造販売開始直後より多数の小児に接種されると想定されることから、可能な限り早期に安全性情報を収集し、評価することが重要と考えており、予め設定した集計例数に到達した各段階で速やかに解析を行う。また、重篤な有害事象が発生した際には、可及的速やかに情報を収集、評価し、必要に応じて緊急の措置が講じられるような体制を整えていると説明した。

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。

2) その他の検討事項について

機構は、本剤が、定期接種ワクチンとして第 2 期に該当する年齢層の健康小児にも広く使用されると想定されることから、自主的な臨床研究等を計画し、可能な限り積極的に免疫原性及び安全性に関する情報を収集することが重要と考える。専門委員から機構の判断は支持され、以下の①、②に機構が示した被接種者の免疫原性及び安全性を確認することは特に重要であるとの意見も出されたことを踏まえ、製造販売後の計画を検討するよう求

めた。

- ① 第 1 期の予防接種に本剤を使用した被接種者において、第 2 期及びそれ以降に本剤を追加接種した際の免疫原性及び安全性に関する情報を収集すること
- ② 第 1 期の予防接種にジェービック V[®]又はマウス脳由来ワクチンを使用した被接種者において、第 2 期及びそれ以降に本剤を追加接種した際の免疫原性及び安全性に関する情報を収集すること

申請者は以下のように回答した。

第 2 期追加免疫時の免疫原性等について、公的な研究班等が設置された場合に可能な限り協力するとしていたが、第 2 期の追加免疫に本剤を使用した際の免疫原性及び安全性に関する情報を可能な限り速やかに収集、解析することは重要と考え、製造販売後調査に加えて、第 2 期に相当する 9 歳以上 13 歳未満の小児を対象に、本剤接種後の抗体価及び有害事象発現状況を調査するための臨床研究を製造販売後速やかに実施する。なお、様々な接種歴をもつ小児に本剤を追加接種した際の免疫原性及び安全性を確認することが可能となるよう、第 1 期に本剤、ジェービック V[®]又はマウス脳由来ワクチンを使用した被接種者別に目標例数を予め設定する計画である。

機構は、当該臨床研究の結果が得られた場合は速やかに臨床現場へ情報提供を行うことを確認し、申請者の回答を了承した。

なお、より長期にわたる免疫の持続期間について申請者は、不顕性感染等も含めた調査、検討が必要であり、感染症予防政策の一環として検討されるべき重要な課題と考えることから、本検討を目的とした公的な研究班等が設置された場合、可能な限り協力するとしている。機構は、40 歳以上において日本脳炎ウイルスに対する中和抗体保有率の低下が認められていること (<http://idsc.nih.go.jp/disease/JEncephalitis/QAJE03.html> <2010 年 11 月>)、近年、40 歳以上で日本脳炎の発症例が認められていること等から、日本脳炎発症例について本剤を含む日本脳炎ワクチンの接種歴を確認し、ワクチン接種の有効性を今後も検討することが望まれるとの専門委員の指摘も踏まえ、今後も関連学会等と協力の上情報収集を行い、必要に応じて検討を進めることが重要と考える。

(6) 品質について

機構は、力価試験の規格値を、一定の範囲に管理することが可能となるよう実測値を踏まえて適切に見直すよう求めたところ、申請者は、実生産スケールで製造された原薬 3 ロット及び製剤 5 ロットの実測値並びに臨床試験において有効性及び安全性が確認されている範囲を踏まえ、平均値 \pm 3SD をもとに規格値を■■～■■に設定すると回答した。

機構は、L 剤の製造実績は少なく、また、当該試験成績のばらつきが大きいことも考慮して、より精度の高い試験方法を確立するための検討を継続するとともに、確立した試験方法により得られた結果に基づき規格値を再検討するよう指示した。申請者は、試験方法の見直し等を行い、より安定な結果が得られるようになった時点で規格値を再検討し、検討結果を報告するとともに、規格値の見直しを含めて必要な対応を行うと説明した。また、試験方法検討中の対策として、中和抗体価の測定時に試験成立条件を満たさなかった場合は条件に適合するまで、検体の幾何平均中和抗体価及び相対力価が一定の範囲から逸脱した場合は■■回■■再測定を実施すると説明し、機構はこれらを了承した。

Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
8	表 2-4	電気顕微鏡観察	電子顕微鏡観察
12	表 2-8 (製造方法 3)	安定性試験	安定性試験 ^{d)}
12	表 2-8 (脚注)	c) たん白質濃度 34 μ g/mL の凍結乾燥前後の製剤を使用	c) たん白質濃度 34 μ g/mL の凍結乾燥前後の製剤を使用 d) 承認申請時に提出された原薬の安定性試験
20	13	初回接種後の有害事象	初回接種後の副反応
22	1	3 回接種後	3 回且接種後
25	21	申請資料が 2009 年 11 月に再提出した。	申請資料を 2009 年 11 月に再提出した。
26	36	咽頭紅斑、発疹	咽頭紅斑、嘔吐、発疹
27	1	副反応は発熱、咳嗽、鼻漏、発疹等であった。	副反応は発熱、咳嗽、鼻漏、発疹であった。
28	15	287P3 試験において 1 例 (H 剤群、2 回目接種後、広範囲にわたる蕁麻疹) 認められたが、 <u>287P1 試験及び 287P3F 試験では認められなかった。</u>	<u>287P1 試験で 1 例 (対照群、初回接種後、頭痛及び全身倦怠感の持続) 及び 287P3 試験において 1 例 (H 剤群、2 回目接種後、広範囲にわたる蕁麻疹) 認められたが、287P3F 試験では認められなかった。</u>
29	15	281 試験では接種 2 日後まで	281 試験では接種 3 日後まで
32	31	ジェービック <u>V</u>	ジェービック <u>V</u> [®]
32	32	ジェービック <u>V</u>	ジェービック <u>V</u> [®]

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果、用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。なお、本剤の販売名について、既承認の乾燥組織培養不活化 A 型肝炎ワクチン「エイムゲン」と類似していることから、「ジェイムゲン皮下注用」から「エンセバック皮下注用」に変更するとされた。

[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。