

再審査報告書

平成 30 年 8 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ジェービック V
有 効 成 分 名	乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン
申 請 者 名	一般財団法人阪大微生物病研究会
承 認 の 効 能 ・ 効 果	日本脳炎の予防
承 認 の 用 法 ・ 用 量	本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7 mL で溶解する。 初回免疫：通常、0.5 mL 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、0.25 mL 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、0.5 mL を 1 回皮下に注射する。ただし、3 歳未満の者には、0.25 mL を同様の用法で注射する。
承 認 年 月 日	平成 21 年 2 月 23 日
再 審 査 期 間	8 年
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。
備 考	

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件については、製造販売後調査等により、重篤な副反応を含む本剤の安全性に関するデータが適切に収集され、段階的に評価が行われていたこと、評価結果に応じて、本剤の適正使用に必要な措置が講じられていたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ジェービック V（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査及び表 2 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

第 1 期の初回接種 ^a に関する使用成績調査	
目 的	使用実態下での本剤の第 1 期の初回接種（1 回目及び 2 回目）における安全性の検討
調査方法	中央登録方式
対象者	第 1 期の初回接種（1 回目）として本剤を接種される者 ^b
実施期間	平成 21 年 6 月～平成 26 年 6 月
目標例数	3,000 例
観察期間	第 1 期の初回接種（1 回目及び 2 回目）の各接種回における本剤接種後 30 日間（1 回目接種後 30 日以内に 2 回目接種が行われた場合、1 回目接種の観察期間は 2 回目接種前日まで）
実施施設数	295 施設
収集例数	3,387 例
安全性解析対象例数	3,383 例
備考	a：予防接種法に基づく定期の予防接種 第 1 期の初回接種：生後 6 月から 90 月に至るまでの間にある者 b：任意接種として本剤が接種された者も本調査に組み入れられた。

表 2 特定使用成績調査の概要

第 1 期の追加接種 ^a 及び第 2 期の接種 ^a に関する特定使用成績調査	
目 的	使用実態下での本剤の第 1 期の追加接種及び第 2 期の接種における安全性の検討
調査方法	中央登録方式
対象者	第 1 期の追加接種及び第 2 期の接種として本剤を接種される者 ^b
実施期間	平成 21 年 6 月～平成 28 年 6 月
目標例数	3,000 例
観察期間	本剤接種後 30 日間
実施施設数	289 施設
収集例数	3,518 例
安全性解析対象例数	3,513 例
備考	a：予防接種法に基づく定期の予防接種 第 1 期の追加接種：生後 6 月から 90 月に至るまでの間にある者（初回接種終了後概ね 1 年おく） 第 2 期の接種：9 歳以上 13 歳未満の者 b：任意接種として本剤が接種された者も本調査に組み入れられた。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

第 1 期の初回接種 1 回目及び 2 回目のいずれにおいても本剤を接種された者（以下「初回接種

例) は、安全性解析対象から本剤未接種の 91 例、接種後の観察が正しく行われなかった 55 例等の計 154 例を除外した 3,229 例であった。第 1 期の初回接種 1 回目に本剤を接種された者（以下、「1 回目接種例」）は、安全性解析対象から 1 回目接種後の観察が正しく行われなかった 60 例、1 回目接種の用法・用量が異なっていた 5 例等の計 67 例を除外した 3,316 例であった。第 1 期の初回接種 2 回目に本剤を接種された者（以下、「2 回目接種例」）は、安全性解析対象から 2 回目未接種の 90 例、2 回目接種後の観察が正しく行われなかった 55 例等の計 150 例を除外した 3,233 例であった。

使用成績調査における副反応発現割合は、初回接種例で 30.1% (971/3,229 例)、1 回目接種例で 23.7% (787/3,316 例)、2 回目接種例で 18.1% (584/3,233 例) であり、承認時までの試験における副反応発現割合（初回接種例 34.1% (42/123 例)、1 回目接種例 23.6% (29/123 例)、2 回目接種例 22.1% (27/122 例)）と大きな差は認められなかった。

主な副反応の発現割合は表 3 のとおりであり、承認時までの試験から得た副反応のプロファイルと同様であった。重篤な副反応は 1 例 3 件（頭痛、嘔吐、発熱各 1 件）であり、転帰は軽快であった。死亡例はなかった。

表 3 使用成績調査における主な副反応の発現割合（いずれかの分類で 1%以上）

	分類					
	初回接種例 (3,229 例)		1 回目接種例 (3,316 例)		2 回目接種例 (3,233 例)	
	件数	%	件数	%	件数	%
注射部位紅斑	565	17.5	437	13.2	374	11.6
発熱	197	6.1	146	4.4	70	2.2
注射部位腫脹	173	5.4	90	2.7	122	3.8
注射部位疼痛	150	4.6	99	3.0	96	3.0
注射部位そう痒感	123	3.8	96	2.9	62	1.9
咳嗽	53	1.6	33	1.0	24	0.7
鼻漏	41	1.3	31	0.9	16	0.5

MedDRA/J version (19.1)

安全性に影響を及ぼす背景因子について、初回接種例を対象として、性別、年齢、既往症の有無、合併症の有無、アレルギー歴の有無、痙攣の既往の有無、近親者の先天性免疫不全症の有無、予防接種後副反応の既往の有無及び併用薬の有無について、副反応発現割合との関連を検討した。その結果、性別、既往症の有無、合併症の有無、痙攣の既往の有無及び予防接種後副反応の既往の有無において、背景因子間で副反応発現割合に有意差が認められたが（フィッシャーの直接確率法、 $p<0.05$ ）、当該背景因子の違いにかかわらず、認められた主な副反応は注射部位反応に関連する事象であり、副反応の種類に当該背景因子の違いに係る特定の傾向は認められず、また、注意すべき事象に違いはなかったことから、新たな対応は不要と考える。

4.2. 特定使用成績調査

安全性解析対象から、接種後の観察が正しく行われなかった 36 例及び用法・用量が異なっていた 2 例の計 38 例を除外した 3,475 例が本調査対象となる第 1 期の追加接種又は第 2 期の接種に該当する接種例であり、接種歴別の例数は表 4 のとおりであった。

表 4 特定使用成績調査における接種歴別の分類とその接種例数

分類		接種歴	例数
第 1 期 ^a 追加接種例		第 1 期の初回接種 1 回目及び 2 回目ともに本剤が接種された者	1,217 例
第 2 期 ^a 接種例	第 1 期本剤	第 1 期の初回接種 1 回目及び 2 回目並びに第 1 期の追加接種いずれも本剤が接種された者	1,022 例
	第 1 期本剤以外	第 1 期の初回接種 1 回目及び 2 回目並びに第 1 期の追加接種いずれも本剤以外の日本脳炎ワクチンが接種された者 ^b	529 例
	第 1 期未完了	第 1 期の接種が未完了の者	534 例
その他		上記に該当しない接種歴を有する者 ^c	173 例

a：日本脳炎ワクチンの接種勧奨差し控え期間（平成 17 年 5 月～平成 22 年 3 月）に接種を受けられなかった者については、9 歳以上であっても第 1 期の追加接種が可能であったが、本調査では、本剤接種時の年齢が 9 歳未満の場合に第 1 期の追加接種、9 歳以上の場合に第 2 期の接種として取り扱った。

b：マウス脳由来日本脳炎ワクチンが接種された者及び本剤以外の細胞培養由来日本脳炎ワクチン（販売名「エンセバック皮下注用」、以下、「エンセバック」）が接種された者いずれも含む。

c：接種された日本脳炎ワクチンが不明である者等

特定使用成績調査における副反応発現割合は、第 1 期追加接種例で 36.2%（440/1,217 例）、第 2 期接種例（第 1 期本剤）で 45.4%（464/1,022 例）、第 2 期接種例（第 1 期本剤以外）で 40.1%（212/529 例）、第 2 期接種例（第 1 期未完了）で 36.0%（192/534 例）、その他で 44.5%（77/173 例）であった。第 1 期追加接種例における副反応発現割合は、承認時までの試験における副反応発現割合 10.7%（13/122 例）と比較して高い傾向が認められた。特に注射部位紅斑や注射部位腫脹等の注射部位反応に関連する事象の発現割合が高かったが、いずれも非重篤であり、ほとんどが軽度で 1 週間以内に回復又は軽快していたこと、他の不活化ワクチンにおける副反応発現割合と比較して特段高いものではなかったことから、新たな注意喚起は不要と考える。ただし、特定使用成績調査における副反応発現割合については、添付文書等に記載し医療現場に情報提供する。なお、承認時には第 2 期接種例における試験を行っておらず、副反応情報は得られていない。

主な副反応の発現割合は、表 5 のとおりであり、いずれの分類においても注射部位反応に関連する事象の発現割合が高く、接種回及び接種歴の違いによる特定の傾向は認められなかった。重篤な副反応は、1 例 1 件（痙攣発作）であり、転帰は回復であった。死亡例はなかった。

表 5 特定使用成績調査における主な副反応の発現割合（いずれかの分類で 1%以上）

	分類									
	第 1 期追加接種例		第 2 期接種例						その他	
			第 1 期本剤		第 1 期本剤以外		第 1 期未完了			
	1,217 例		1,022 例		529 例		534 例		173 例	
	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%
注射部位紅斑	296	24.3	236	23.1	102	19.3	120	22.5	40	23.1
注射部位腫脹	179	14.7	196	19.2	74	14.0	81	15.2	32	18.5
注射部位疼痛	162	13.3	263	25.7	95	18.0	84	15.7	41	23.7
注射部位そう痒感	71	5.8	62	6.1	19	3.6	26	4.9	7	4.0
発熱	31	2.5	11	1.1	11	2.1	6	1.1	2	1.2
倦怠感	15	1.2	23	2.3	12	2.3	14	2.6	1	0.6
頭痛	12	1.0	22	2.2	12	2.3	8	1.5	0	0
鼻出血	9	0.7	7	0.7	4	0.8	2	0.4	4	2.3
咳嗽	6	0.5	4	0.4	2	0.4	2	0.4	2	1.2
鼻漏	5	0.4	4	0.4	3	0.6	2	0.4	2	1.2
下痢	2	0.2	3	0.3	1	0.2	2	0.4	2	1.2
口内炎	0	0	1	0.1	4	0.8	0	0	2	1.2

MedDRA/J version (19.1)

安全性に影響を及ぼす背景因子について、性別、年齢、既往症の有無、合併症の有無、アレルギー歴の有無、痙攣の既往の有無、近親者の先天性免疫不全症の有無、予防接種後副反応の既往の有無及び併用薬の有無について、副反応発現割合との関連を検討した。その結果、性別（第2期接種例（第1期本剤））、既往症の有無（第1期追加接種例、第2期接種例（第1期本剤））、アレルギー歴の有無（第1期追加接種例、第2期接種例（第1期本剤）、第2期接種例（第1期未完了））及び併用薬の有無（第2期接種例（第1期本剤）、第2期接種例（第1期未完了））において、背景因子間で副反応発現割合に有意差が認められたが（フィッシャーの直接確率法、 $p<0.05$ ）、当該背景因子の違いにかかわらず、認められた主な副反応は注射部位反応に関連する事象であり、副反応の種類に当該背景因子の違いに係る特定の傾向は認められず、また、注意すべき事象に違いはなかったことから、新たな対応は不要と考える。

特定使用成績調査における副反応発現割合について、年齢によらず第1期の追加接種を受けた者を「第1期追加接種例」に再分類し、かつ、第2期接種例の接種歴をワクチンの種類別に再分類して解析した（表6）。その結果、第1期追加接種例及び第2期接種例のいずれの接種歴においても副反応の発現割合は同様であった。なお、主な副反応も表5と同様であった。

表6 特定使用成績調査における副反応発現割合（再分類）

分類		接種歴	例数	副反応発現状況	
				発現例数	発現割合(%)
第1期追加接種例	初回本剤	第1期の初回1回目及び2回目ともに本剤が接種された者	1,411	508	36.0
	その他	第1期の初回接種の接種歴が上記以外の者	233	95	40.8
第2期接種例	第1期本剤	第1期の初回1回目及び2回目並びに追加接種いずれも本剤が接種された者	1,022	464	45.4
	第1期マウス脳由来	第1期の初回1回目及び2回目並びに追加接種いずれもマウス脳由来日本脳炎ワクチンが接種された者	362	143	39.5
	第1期エンセバック	第1期の初回1回目及び2回目並びに追加接種いずれもエンセバックが接種された者	10	3	30.0
	その他	第1期の初回接種及び追加接種の接種歴が上記以外の者	257	117	45.5
その他		上記に該当しない接種歴を有する者	180	55	30.6

4.3. 副反応及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副反応は、未知・重篤 96 例 126 件、既知・重篤 188 例 234 件、未知・非重篤 420 例 528 件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に機構に報告した副反応のうち、再審査申請時の添付文書の「接種上の注意」から予測できない副反応は 372 例 468 件（重篤：81 例 107 件、非重篤：297 例 361 件）であり、主な副反応は表7のとおりであった。いずれも件数が少なく、情報が不十分であり、本剤投与との因果関係は明確でないことから、現時点では「接種上の注意」への追記は行わず、今後も情報収集に努めることとした。

日本脳炎ワクチンの予防接種については、マウス脳由来日本脳炎ワクチンにおける急性散在性脳脊髄炎（以下、「ADEM」）との関連性が疑われ、平成17年5月から積極的な接種勧奨が差し控えられていたが、細胞培養由来日本脳炎ワクチンが承認されたことを受け、平成22年4月より積

極的な接種勧奨が再開されている。再審査期間中に機構に報告した ADEM は 21 例 21 件であったが、ADEM については平成 22 年 4 月に添付文書の「重大な副反応」に追記し注意喚起していること、細胞培養由来日本脳炎ワクチンによる神経学的障害のリスク増加は報告されていないことから（World Health Organization, INFORMATION SHEET Observed Rate of Vaccine Reactions – Japanese Encephalitis vaccine; 2014）、新たな対応は不要と考える。

表 7 「接種上の注意」から予測できない主な副反応（基本語別、重篤 2 例以上）

副反応の種類	総数		重篤		非重篤	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数
多形紅斑	10	10	8	8	2	2
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	9	9	6	6	3	3
小脳性運動失調	6	6	5	5	1	1
川崎病	4	4	4	4	0	0
歩行障害	11	12	3	3	8	9
肝機能異常	6	6	3	3	3	3
無菌性髄膜炎	3	3	3	3	0	0
ギラン・バレー症候群	3	3	3	3	0	0
視神経炎	3	3	3	3	0	0
血小板数減少	3	3	3	3	0	0
浮動性めまい	11	12	2	2	9	10
ジスキネジア	4	4	2	2	2	2
末梢腫脹	3	3	2	2	1	1
播種性血管内凝固	2	2	2	2	0	0
てんかん	2	2	2	2	0	0
片麻痺	2	2	2	2	0	0
全身性浮腫	2	2	2	2	0	0

MedDRA/J version (19.1)

5. 有効性

使用成績調査及び特定使用成績調査において、本剤の有効性は検討されなかった。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 1 件あり、研究報告はなかった（表 8）。措置報告 1 件については、Vero 細胞由来の日本脳炎ワクチン全般に関する問題ではなく、一部ロットに限った問題であることから対応は不要と判断しており、現時点で新たに対応が必要な事案はない。

表 8 措置報告の概要

措置報告	海外の日本脳炎ワクチン（Vero 細胞由来の沈降不活化日本脳炎ワクチン）における、力価が低下していたことによる一部ロットの回収（平成 23 年 3 月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また機構は、製造販売後調査等により、重篤な副反応を含む本剤の安全性に関するデータが適切に収集され、段階的に評価が行われていたこと、評価結果に応じて、本剤の適正使用に必要な措置が講じられていたことから、承認条件である「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。」については満たされたものと判断した。

以上