

再審査報告書

令和元年 12 月 16 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	エンセバック皮下注用
有 効 成 分 名	乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン
申 請 者 名	KM バイオロジクス株式会社*
承 認 の 効 能 ・ 効 果	本剤は、日本脳炎の予防に使用する。
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 23 年 1 月 17 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	*本剤の製造販売承認は、平成 30 年 7 月 1 日付けで一般財団法人化学及血清療法研究所から KM バイオロジクス株式会社へ承継された。

提出された資料から、本品目について、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

エンセバック皮下注用（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

エンセバック皮下注用 使用成績調査	
目的	使用実態下における本剤の 1 期初回免疫（1 及び 2 回目接種）での安全性を把握する。
調査方法	中央登録方式
対象者	本剤の 1 期初回免疫（1 及び 2 回目接種）を受ける者
実施期間	平成 23 年 4 月～平成 28 年 4 月
目標例数	3,000 例
観察期間	接種後 4 週間（ただし、2 回目の接種が 4 週以内に行われた場合は、1 回目接種後の観察期間は 2 回目接種の前日までとする）
実施施設数	226 施設
収集例数	3,159 例
安全性解析対象例数	3,124 例
備考	

表 2 特定使用成績調査の概要

エンセバック皮下注用 特定使用成績調査	
目的	使用実態下における本剤の 1 期追加接種（3 回目接種）並びに 2 期及びそれ以降の追加接種の安全性に関する情報を把握する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の 1 期追加接種（3 回目接種）並びに 2 期及びそれ以降の追加接種を受ける者
実施期間	平成 23 年 4 月～平成 31 年 1 月
目標例数	3,000 例
観察期間	接種後 4 週間
実施施設数	303 施設
収集例数	4,030 例
安全性解析対象例数	4,003 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

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。

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

安全性解析対象例における副反応発現割合は、17.5%（548/3,124 例）（1 回目 13.2%（412/3,124 例）、2 回目 8.8%（266/3,012 例））であり、承認時までの臨床試験における副反応発現割合（1 回

目 30.1% (49/163 例)、2 回目 25.2% (41/163 例)) と比較して高くなる傾向は認められなかった。また、重篤な副反応は認められなかった。いずれかの基本語で 0.5%以上の副反応発現状況は表 3 のとおりである。

表 3 使用成績調査における主な副反応の発現状況 (いずれかの基本語で 0.5%以上)

副反応の種類	発現例数 (発現割合%)
神経系障害	29 (0.9)
頭痛	27 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	56 (1.8)
咳嗽	32 (1.0)
鼻漏	33 (1.1)
胃腸障害	33 (1.1)
下痢	17 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	491 (15.7)
注射部位紅斑	219 (7.0)
注射部位疼痛	26 (0.8)
注射部位そう痒感	19 (0.6)
発熱	236 (7.6)
注射部位腫脹	100 (3.2)

MedDRA/J version (21.1)

4.2. 特定使用成績調査

安全性解析対象例における 1 期追加接種例の副反応発現割合は、12.8% (214/1,678 例) であり、承認時までの試験における副反応発現割合 18.4% (30/163 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。また、安全性解析対象例における 2 期以降追加接種例の副反応発現割合は、14.7% (342/2,325 例) であった。重篤な副反応は、喘息 1 例 1 件であり、転帰は回復であった。いずれかの基本語で 0.5%以上の副反応発現状況は表 4 のとおりである。

表 4 特定使用成績調査における主な副反応の発現状況 (いずれかの基本語で 0.5%以上)

副反応の種類	発現例数 (発現割合%)	
	1 期追加 (3 回目)	2 期以降追加
神経系障害	6 (0.4)	23 (1.0)
頭痛	6 (0.4)	19 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (1.1)	32 (1.4)
咳嗽	9 (0.5)	12 (0.5)
鼻漏	6 (0.4)	17 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	196 (11.7)	302 (13.0)
注射部位紅斑	124 (7.4)	159 (6.8)
注射部位疼痛	15 (0.9)	74 (3.2)
注射部位そう痒感	11 (0.7)	22 (0.9)
倦怠感	5 (0.3)	14 (0.6)
発熱	27 (1.6)	35 (1.5)
注射部位腫脹	71 (4.2)	98 (4.2)

MedDRA/J version (21.1)

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」) に報告した重篤な副反応は 70 例 105 件であり、再審査申請時の添付文書の「接種上の注意」から予測できる及び予測できない重篤な副反応はそれぞれ 45 例 58 件及び 31 例 47 件であった。感染症報告はなかった。

機構に報告した急性散在性脳脊髄炎 (以下、「ADEM」) は 7 例 8 件であったが、ADEM につい

ては初回承認時から添付文書の「重大な副反応」に記載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; 2016）、新たな対応は不要と考える。

再審査期間中に収集した副反応のうち、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 138 例 174 件（重篤：31 例 47 件、非重篤：109 例 127 件）であり、重篤が 2 件以上の副反応は表 5 のとおりであった。いずれも集積件数が少なく、他の要因も考えられ本剤接種との因果関係が明確ではないことから、現時点では特段の対応は不要と考えるが、今後も同様の事象の発現等について情報収集に努めることとした。

表 5 「接種上の注意」から予測できない主な副反応（いずれかの基本語で重篤 2 件以上）

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
合計	138	174	31	47	109	127
神経系障害	30	33	18	20	13	13
小脳性運動失調	4	4	4	4	0	0
ギラン・バレー症候群	2	2	2	2	0	0
肝胆道系障害	3	3	2	2	1	1
肝機能異常	3	3	2	2	1	1
皮膚および皮下組織障害	22	24	3	3	19	21
膿疱性乾癬	2	2	2	2	0	0
腎および尿路障害	2	3	2	2	1	1
ネフローゼ症候群	2	2	2	2	0	0

MedDRA/J version (21.1)

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、本剤の力価が規格を下回る可能性があったことから、該当する 1 ロットを自主回収した（平成 30 年 1 月）。当該回収以外に緊急安全性情報の配布、出荷停止等の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 件で表 6 に示すとおりであり、研究報告はなかった。現時点では特段の措置を行う必要はないと考えるが、今後も同様の措置等について情報収集に努め、本剤の適正使用の確保を図ることとした。

表 6 措置報告の概要

措置報告	海外における回収情報（1 件） カナダ及び英国において、日本脳炎ワクチン（沈降不活化日本脳炎ワクチン）の力価が規格を下回ったことから、該当する 1 ロットが自主回収された（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、及び評価結果に応じて、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