

エンセバック®皮下注用の承認と供給計画等について

1. 開発の経緯

- ・ 平成 10 年 11 月 本剤の開発に着手
- ・ 平成 13 年 6 月～12 月 第 I 相臨床試験
- ・ 平成 15 年 2 月～16 年 8 月 第 III 相臨床試験
- ・ 平成 17 年 5 月 製造販売承認申請
- ・ 平成 18 年 2 月 継続審議決定
- ・ 平成 20 年 6 月～21 年 5 月 第 III 相追加臨床試験
- ・ 平成 21 年 11 月 製造販売承認申請書の差換え提出
- ・ 平成 22 年 10 月 総合機構 審査専門協議
- ・ 平成 22 年 11 月 薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会 審議
- ・ 平成 22 年 12 月 薬事・食品衛生審議会 薬事分科会 報告
- ・ 平成 23 年 1 月 17 日 承認

<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. 製品概要

本剤は、日本脳炎ウイルス(北京株)を Vero 細胞(アフリカミドリザル腎細胞由来の株化細胞)で増殖させ、得られたウイルスをホルマリンで不活化後、しょ糖密度勾配遠心及びクロマトグラフィーで精製し、安定剤を加え充填した後、凍結乾燥したものである。

販 売 名	エンセバック®皮下注用(ENCEVAC)
一 般 名	生物学的製剤基準 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン
成 分・含 量	本剤 1 バイアルを添付の溶剤(日本薬局方注射用水)0.7 mL で溶解したとき、0.5 mL あたりに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。
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)0.7 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。
貯 法	遮光して、10°C以下に保存
有 効 期 間	製造日から 2 年
規 制 区 分	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品
製 造 販 売 元	一般財団法人 化学及血清療法研究所
販 売	アステラス製薬株式会社

<臨床成績(第 III 相追加臨床試験 4 μ g/dose 接種)>

生後 6 月以上 90 月未満の健康小児 163 例(男児 88 例、女児 75 例)を対象として、日本脳炎ワクチンの第 1 期予防接種スケジュールに準じて臨床試験を実施した。臨床試験の概要は次のとおりである。

本剤の 3 回接種後の中和抗体陽転率を主要評価項目とし、抗体陽転は接種前中和抗体価 (\log_{10}) が陰性(1 未満)から陽性(1 以上)になった場合とした。有効性評価対象例数は 143 例であり、抗体陽転率は 100.0%、接種後平均中和抗体価 (\log_{10}) は、3.866 であった。なお、2 回接種では抗体陽転率は 100.0%、接種後平均中和抗体価 (\log_{10}) は 2.575 であった。

臨床試験における全観察期間中の副反応発現率については、下表に示したとおりである。発現率 5%以上の副反応としては、注射部位紅斑、注射部位腫脹、発疹、咳嗽、鼻漏及び発熱がみられたが、いずれも重篤な副反応は認められなかった。

発現部位	5%以上	0.1~5%未満
局所反応 (注射部位)	注射部位紅斑、 注射部位腫脹	注射部位内出血、注射部位硬結、 注射部位疼痛、注射部位そう痒感
皮膚	発疹	紅斑、そう痒症、蕁麻疹
精神神経	—	頭痛、気分変化
呼吸器	咳嗽、鼻漏	発声障害、鼻出血、鼻閉、咽喉頭疼痛、 くしゃみ、喘鳴、咽喉紅斑
消化器	—	腹痛、下痢、嘔吐、食欲不振
その他	発熱	異常感

3. 今後の計画

(1) 製造販売後調査等

1) 製造販売後調査

調査	使用成績調査	特定使用成績調査
調査の目的	使用実態下における本剤の初回免疫(1回目、2回目接種)での安全性に関する情報を把握する	本剤の第1期追加接種(3回目)並びに第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
調査症例数	3,000 症例	3,000 症例
調査対象者	本剤の初回免疫を受ける者	第1期追加接種(3回目)並びに第2期及びそれ以降の追加接種を受ける者
調査の方法	登録: 中央登録方式 接種: 初回免疫(1回目、2回目接種)の2回 観察: 接種後4週間(ただし、2回目接種が4週以内に行われた場合には、1回目接種後の観察期間は、2回目接種の前日まで)	登録: 中央登録方式 接種: 追加接種1回 観察: 接種後4週間
調査予定期間	5年	8年
業務の一部を委託	1. 受託者 アステラス製薬株式会社 2. 委託業務の範囲 医療機関への調査の依頼・契約 調査票等の調査書類の回収 再調査	

特定使用成績調査の接種期ごとの目標症例数

接種期	第1期1回、2回	第1期追加	第2期以降追加*
1期追加接種	本剤	1,000 症例	-
	細胞培養由来他剤	250 症例	-
	マウス脳由来製剤	250 症例	-
2期追加接種	本剤		1,000 症例
	細胞培養由来他剤		250 症例
	マウス脳由来製剤		250 症例

下線:過去の日本脳炎ワクチン接種歴

* 第2期及びそれ以降の追加接種

2) 市販直後調査

市販直後調査の目的	販売開始直後において、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起等を行い、適正使用に関する理解を促すとともに、重篤な副反応及び感染症の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施することにより、副反応等の被害を最小限にすることを主な目的とする。
市販直後調査の実施期間	平成 23 年 4 月 11 日～平成 23 年 10 月 31 日
予定する医療機関数(種類別)	病院: 500 軒 診療所:4,500 軒
業務の一部を委託	1. 受託者 アステラス製薬株式会社 2. 委託業務の範囲 市販直後調査の実施(説明・協力・リマインド) 市販直後調査の実施状況報告 市販直後調査の医療機関等へのフィードバック
市販直後調査の方法	1. 注意喚起の方法 (1) 対象者 当該品が納入された(予定された)医療機関の医薬関係者(医師、薬剤師等) (2) 医療機関への説明内容 ・「接種上の注意」等の適正使用情報の提供・説明。 ・当該新医薬品が市販直後調査の対象であり、その期間中であること。 ・因果関係が否定できない重篤な副反応等が発生した場合には速やかに報告されたいこと。 (3) 医療機関への説明時期 1) 納入前 ・納入予定の医療機関には、医薬情報担当者は原則として納入前に訪問し、説明及び協力依頼を行う。 2) 納入後 ・訪問時期: 初回納入時を起点として、2 ヶ月目までは概ね 2 週間に 1 回、その後は概ね 1 ヶ月に 1 回訪問し、説明及び協力依頼を行う。 ・納入後に納入を知った場合は、初回納入時から 2 週間以内を目安に医薬情報担当者が訪問し、説明及び協力依頼を行う。 (4) 医療機関への説明に用いる資料名 ・添付文書 ・医療用医薬品製品情報概要 ・新医薬品の「使用上の注意」の解説 ・説明及び協力依頼に使用する依頼文書

(2) 第 2 期接種における臨床研究

< 研究目的 >

乾燥細胞日本脳炎ワクチン「エンセバック®皮下注用」の第 2 期接種における有効性
および安全性の検討

< 事業計画 >

【厚生労働科学研究】

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

【研究課題名】

ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除、およびワクチンで予防可能
疾患の疫学並びにワクチンの有用性に関する基礎的臨床研究(岡部班)

【研究分担者】

岡田 賢司(国立病院機構福岡病院統括診療部長)

【研究方法(案)】

研究対象: 第 2 期接種対象者(9 歳以上 13 歳未満相当の者)

免疫原性: 中和抗体価の推移

安 全 性: 有害事象、副反応

研究期間: 平成 23 年 4 月 1 日～平成 24 年 3 月 31 日

第 1 期接種*	第 2 期接種 (今回の臨床研究)
エンセバック®皮下注用 (治験完了者)	エンセバック®皮下注用 (市販品)
マウス脳由来製剤 (市販品)	エンセバック®皮下注用 (市販品)
細胞培養由来他剤 (治験完了者)	エンセバック®皮下注用 (市販品)

* 第 1 期接種を完了した者

4. 供給計画(見込み)

○平成 23 年度 : 240 万本

・～7 月まで : 90 万本

・8 月～3 月まで : 150 万本

○平成 24 年度 : 300 万本

・4 月～7 月まで : 150 万本

・8 月～3 月まで : 150 万本

○平成 25 年度以降も同様の量の供給が可能

以上