

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

ウイルスワクチン類

## エンセバック®皮下注用 ENCEVAC

生物学的製剤基準

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン

剤形	凍結乾燥注射剤（溶剤付）
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7 mLで溶解した時、液剤0.5 mL中に、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。
一般名	和名：乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン 洋名：Freeze-dried, Cell Culture-Derived Japanese Encephalitis Vaccine (Inactivated)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2011年1月17日 薬価基準収載年月：薬価基準適用外 発売年月日：2011年4月11日
開発・製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売元： <b>KMバイオロジクス株式会社</b> 販売元： <b>Meiji Seika ファルマ株式会社</b>
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室 TEL：(0120) 093-396、(03) 3273-3539 FAX：(03) 3272-2438 受付時間 9時～17時（土・日・祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/">https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/</a>

本IFは2020年5月改訂（第11版）の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、PMDAホームページ <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<https://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### 【IF の様式】

- ①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 …………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 …………… 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名 …………… 2
  - (1) 和名 …………… 2
  - (2) 洋名 …………… 2
  - (3) 名称の由来 …………… 2
2. 一般名 …………… 2
  - (1) 和名 (命名法) …………… 2
  - (2) 洋名 (命名法) …………… 2
  - (3) ステム …………… 2
3. 構造式又は示性式 …………… 2
4. 分子式及び分子量 …………… 2
5. 化学名 (命名法) …………… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …………… 2
7. CAS 登録番号 …………… 2

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 …………… 3
  - (1) 外観・性状 …………… 3
  - (2) 溶解性 …………… 3
  - (3) 吸湿性 …………… 3
  - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 …………… 3
  - (5) 酸塩基解離定数 …………… 3
  - (6) 分配係数 …………… 3
  - (7) その他の主な示性値 …………… 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 3
3. 有効成分の確認試験法 …………… 3
4. 有効成分の定量法 …………… 3

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 …………… 4
  - (1) 剤形の区別、外観及び性状 …………… 4
  - (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等 …………… 4
  - (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 …………… 4
2. 製剤の組成 …………… 4
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 …………… 4
  - (2) 添加物 …………… 4
  - (3) 電解質の濃度 …………… 4
  - (4) 添付溶解液の組成及び容量 …………… 4
  - (5) その他 …………… 4
3. 注射剤の調製法 …………… 5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 …… 5
5. 製剤の各種条件下における安定性 …… 5
6. 溶解後の安定性 …………… 6
7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) …… 6
8. 生物学的試験法 …………… 6

9. 製剤中の有効成分の確認試験法 …………… 6
10. 製剤中の有効成分の定量法 …………… 6
11. 力価 …………… 6
12. 混入する可能性のある夾雑物 …………… 6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 …………… 6
14. その他 …………… 6

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 …………… 7
2. 用法及び用量 …………… 7
3. 臨床成績 …………… 8
  - (1) 臨床データパッケージ …………… 8
  - (2) 臨床効果 …………… 8
  - (3) 臨床薬理試験 …………… 9
  - (4) 探索的試験 …………… 10
  - (5) 検証的試験 …………… 10
    - 1) 無作為化並行用量反応試験 …… 10
    - 2) 比較試験 …………… 13
    - 3) 安全性試験 …………… 14
    - 4) 患者・病態別試験 …………… 14
  - (6) 治療の使用 …………… 14
    - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特定調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験) …………… 14
    - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 …………… 14

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 …… 15
2. 薬理作用 …………… 15
  - (1) 作用部位・作用機序 …………… 15
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績 …………… 15
  - (3) 作用発現時間・持続時間 …………… 15

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 …………… 16
  - (1) 治療上有効な血中濃度 …………… 16
  - (2) 最高血中濃度到達時間 …………… 16
  - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 …… 16
  - (4) 中毒域 …………… 16
  - (5) 食事・併用薬の影響 …………… 16
  - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 …… 16
2. 薬物速度論的パラメータ …………… 16
  - (1) 解析方法 …………… 16
  - (2) 吸収速度定数 …………… 16
  - (3) バイオアベイラビリティ …………… 16
  - (4) 消失速度定数 …………… 16
  - (5) クリアランス …………… 16
  - (6) 分布容積 …………… 16

(7) 血漿蛋白結合率	16
3. 吸収	16
4. 分布	16
(1) 血液-脳関門通過性	16
(2) 血液-胎盤関門通過性	17
(3) 乳汁への移行性	17
(4) 髄液への移行性	17
(5) その他の組織への移行性	17
5. 代謝	17
(1) 代謝部位及び代謝経路	17
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	17
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	17
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	17
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	17
6. 排泄	17
(1) 排泄部位及び経路	17
(2) 排泄率	17
(3) 排泄速度	17
7. トランスポーターに関する情報	17
8. 透析等による除去率	17
<b>VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目</b>	
1. 警告内容とその理由	18
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	18
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	18
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	18
5. 慎重投与内容とその理由	18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
7. 相互作用	20
(1) 併用禁忌とその理由	20
(2) 併用注意とその理由	20
8. 副作用	20
(1) 副作用の概要	20
(2) 重大な副作用と初期症状	20
(3) その他の副作用	21
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	21
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	22
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	22
9. 高齢者への投与	22
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	22
11. 小児等への投与	22
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
13. 過量投与	23
14. 適用上の注意	23
15. その他の注意	23
16. その他	23

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	24
(1) 薬効薬理試験	24
(2) 副次的薬理試験	24
(3) 安全性薬理試験	24
(4) その他の薬理試験	24
2. 毒性試験	24
(1) 単回投与毒性試験	24
(2) 反復投与毒性試験	24
(3) 生殖発生毒性試験	24
(4) その他の特殊毒性	25

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	26
2. 有効期間又は使用期限	26
3. 貯法・保存条件	26
4. 薬剤取扱い上の注意点	26
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	26
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	26
(3) 調剤時の留意点について	26
5. 承認条件等	26
6. 包装	26
7. 容器の材質	26
8. 同一成分・同効薬	27
9. 国際誕生年月日	27
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	27
11. 薬価基準収載年月日	27
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	27
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	27
14. 再審査期間	27
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	27
16. 各種コード	27
17. 保険給付上の注意	27

## XI. 文献

1. 引用文献	28
2. その他の参考文献	28

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	29
2. 海外における臨床支援情報	29

## XIII. 備考

その他の関連資料	30
----------	----

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

本邦では、日本脳炎ワクチンが開発される以前、毎年 1,000 人以上、ときに 5,000 人を超える日本脳炎患者が発生していたが、1954 年に日本脳炎ワクチン（中山株）の実用化に成功し、この日本脳炎ワクチン接種の普及とともに、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で患者数は激減した。その後、1986 年には日本脳炎ワクチン（北京株）に変更され、1992 年以降患者発生数は毎年 10 人以下まで減少している。

このように、本邦で開発された日本脳炎ワクチンは日本脳炎患者の減少に大きく寄与したが、材料（培養基材）にマウス脳を使用することから、マウスに由来する未知の感染性因子混入の可能性を否定できないこと、また、マウスを大量かつ安定的に確保することが困難になりつつあること、さらに、動物愛護の観点からもマウスの使用は好ましくない等の問題点があった。そのため、一般財団法人 化学及血清療法研究所（現 KMバイオロジクス株式会社）では、既に欧米でポリオワクチンや狂犬病ワクチンの培養基材として多数の使用実績のある Vero 細胞（アフリカミドリザル腎細胞由来の株化細胞）を用いた乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック。皮下注用）の開発を行い、2011 年 1 月に承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 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、ホルマリンで不活化した日本脳炎ワクチンである。（「I. 1. 開発の経緯」「IV. 2. 製剤の組成」の項参照）
- (2) 精製工程では従来のしょ糖密度勾配遠心法に加え、クロマトグラフィー工程を新たに追加した。（「IV. 2. 製剤の組成」の項参照）
- (3) チメロサル等の保存剤を添加していない凍結乾燥品である。（「IV. 2. 製剤の組成」の項参照）
- (4) 本剤の臨床試験の結果、2 回接種後の中和抗体陽転率は 100%、接種後平均中和抗体価 ( $\log_{10}$ ) は 2.575 であり、3 回接種後の中和抗体陽転率が 100%、接種後平均中和抗体価 ( $\log_{10}$ ) は 3.866 で 3 回接種による追加免疫効果が認められた。（「V. 3. 臨床成績」の項参照）
- (5) 市販後の臨床研究<sup>1)</sup>において、第 1 期で本剤を接種した 9～12 歳の小児 21 例に、第 2 期で本剤を接種したところ、全例で中和抗体価の上昇がみられ、その平均中和抗体価 ( $\log_{10}$ ) は、接種前  $2.68 \pm 0.38$ 、接種後  $3.84 \pm 0.34$  であった。  
第 1 期でマウス脳由来ワクチンを接種した 9～12 歳の小児 34 例に、第 2 期で本剤を接種したところ、全例で中和抗体価の上昇がみられ、その平均中和抗体価 ( $\log_{10}$ ) は、接種前  $2.37 \pm 0.42$ 、接種後  $3.65 \pm 0.23$  であった。（「V. 3. 臨床成績」の項参照）
- (6) 重大な副反応として、ショック、アナフィラキシー、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、脳炎・脳症、けいれん、血小板減少性紫斑病があらわれることがある。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

エンセバック。皮下注用

#### (2) 洋名

ENCEVAC

#### (3) 名称の由来

脳炎の英語表記である「Encephalitis」、細胞の英語表記である「Cell」、そして、ワクチンの英語表記「Vaccine」を組み合わせ、「Encevac」とした。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン

#### (2) 洋名（命名法）

Freeze-dried, Cell Culture-Derived Japanese Encephalitis Vaccine (Inactivated)

#### (3) ステム

該当しない

### 3. 構造式又は示性式

該当しない

### 4. 分子式及び分子量

該当しない

### 5. 化学名（命名法）

該当しない

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名：日本脳炎ワクチン

### 7. CAS 登録番号

該当しない

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

「Ⅳ. 1. 剤形」の項参照

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

「Ⅳ. 5. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

#### 3. 有効成分の確認試験法

「Ⅳ. 9. 製剤中の有効成分の確認試験法」の項参照

#### 4. 有効成分の定量法

「Ⅳ. 10. 製剤中の有効成分の定量法」の項参照



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形：凍結乾燥注射剤（溶剤付）

規格：本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7 mL で溶解した時、液剤0.5 mL 中に、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。

性状：本剤は、白色の乾燥製剤である。添付の溶剤を加えると、速やかに溶解して無色澄明又はわずかに白濁した液剤となる。

#### (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：7.2～7.6

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素ガス

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7 mL で溶解した時、液剤0.5 mL 中に、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。

#### (2) 添加物

「医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせについて」（平成13年10月1日 日薬連発第712号）、  
「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」（平成14年3月13日 日薬連発第170号）及び生物学的製剤基準に準じ、全添加物について記載した。

本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7 mL で溶解した時、液剤0.5 mL 中に次の成分を含有する。

	成分	分量
添加物	塩化ナトリウム	2.73 mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	1.56 mg
	リン酸二水素ナトリウム水和物	0.10 mg
	ポリソルベート 80	0.025 mg
	グリシン	1.0 mg
	乳糖水和物	25 mg

#### (3) 電解質の濃度

該当しない

#### (4) 添付溶解液の組成及び容量

溶剤（日本薬局方注射用水）0.7 mL

#### (5) その他

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。

なお、本剤は製造工程で、ウシの血液由来成分（血清）及びブタ由来成分（トリプシン）を使用している。

### 3. 注射剤の調製法

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。

本剤の溶解に当たっては、容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、添付の溶剤で均一に溶解して、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。（「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照）

溶解時に内容をよく調べ、沈殿及び異物の混入、その他異常を認めたものは使用しないこと。

本剤の溶解は接種直前に行うこと。

なお、本剤は保存剤を含有していないので、溶解後は直ちに使用し、残液を保存して再使用することは厳に避けること。（「Ⅹ. 4. 薬剤取扱い上の注意点」の項参照）

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 5. 製剤の各種条件下における安定性

本剤の安定性は、以下の通りである。

試験の種類	保存条件	保存期間	試験項目	試験結果
長期保存試験	温度 10℃ 遮光	39 ヶ月	性状 含湿度試験 pH 試験 たん白質含量試験 抗原含量試験 無菌試験 不活化試験 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 発熱試験	明確な品質の変化は認められなかった。
加速試験	温度 25±2℃ 湿度 75±5%RH 遮光	12 ヶ月	性状 含湿度試験 pH 試験 たん白質含量試験 抗原含量試験 異常毒性否定試験 力価試験 不溶性微粒子試験 浸透圧比試験 発熱試験	明確な品質の変化は認められなかった。
光安定性試験	温度 10±2℃ 120 万 lux・hr 以上 200W・h/m <sup>2</sup> 以上	19 日間	性状 pH 試験 たん白質含量試験 異常毒性否定試験 力価試験 不溶性微粒子試験 抗原含量試験	抗原含量の低下と力価の低下が認められた。

以上の成績から、本剤は、光の影響を受ける。本剤の貯法は、遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存、有効期間は製造日から3年である。

## 6. 溶解後の安定性

温度	光	保存期間	試験項目	結果
25±2℃	遮光	24 時間	PH 性状 抗原含量試験	経時変化は認められなかった。

以上の成績から、本条件で経時変化は認められなかったが、本剤の溶解は接種直前に行い、溶解後は直ちに使用し、残液を保存して再使用することは厳に避けること。

## 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## 8. 生物学的試験法

生物学的製剤基準「乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン」による。

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

生物学的製剤基準「乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン」の「小分製品の試験」の「表示確認試験」による。

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

生物学的製剤基準「乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン」の「小分製品の試験」の「力価試験」による。

## 11. 力価

生物学的製剤基準「乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン」の「小分製品の試験」の「力価試験」の方法により試験するとき、本剤の力価は参照品と同等以上である。

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

## 14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

本剤は、日本脳炎の予防に使用する。

### 2. 用法及び用量

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。

#### 用法・用量に関連する接種上の注意

- (1) 基礎免疫、追加免疫及び免疫の保持  
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第1回目の追加免疫に準ずることとし、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。
- (2) 定期接種対象者と標準的接種年齢
  - 1) 本剤の第1期は、生後6月から90月に至るまでの間に行う。初回免疫は3歳に達した時から4歳に達するまでの期間、追加免疫は4歳に達した時から5歳に達するまでの期間を標準的な接種年齢とする。
  - 2) 第2期の予防接種は、9歳以上13歳未満の者に行う。9歳に達した時から10歳に達するまでの期間を標準的な接種年齢とする。
  - 3) 平成7年4月2日生まれから平成19年4月1日生まれの者のうち、7歳6カ月以上9歳未満の者及び13歳以上20歳未満の者についても定期の予防接種の対象とする。  
なお、本剤の定期の予防接種への使用については、予防接種実施規則によること。
- (3) 他のワクチン製剤との接種間隔  
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また、他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。  
ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

#### (解説)

- (1) 基礎免疫、追加免疫及び免疫の保持  
臨床試験において、生後6月以上90月未満の健康小児を対象として、本剤を1回あたり0.5 mL（ただし、3歳未満の者には、0.25 mL ずつ）、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皮下接種したところ、本剤3回接種後の日本脳炎ウイルス（北京株）に対する中和抗体陽転率は100%、接種後平均中和抗体価（ $\log_{10}$ ）は3.866であった。2回接種では中和抗体陽転率は100%、接種後平均中和抗体価（ $\log_{10}$ ）は2.575であった。基礎免疫完了後の追加免疫の接種間隔については、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調整する。
- (2) 定期接種対象者と標準的接種年齢
  - 1)、2) 定期接種対象者は「予防接種法施行令 第一条の二」で、標準的接種年齢は「定期接種実施要領 第2各論3日本脳炎の定期接種」に規定されている。
  - 3) 「予防接種法施行令」の一部が改正され、日本脳炎ワクチンの予防接種を受ける機会を逃した者に対する取り扱いが改正されたため設定した〔平成25年2月1日付、政令第26号（平成25年4月1日施行）〕。
- (3) 他のワクチン製剤との接種間隔  
「定期接種実施要領 第1総論19他の予防接種との関係」の記載に基づいて設定している。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

有効性及び安全性に関する評価資料として、3つの臨床試験を実施した。

試験区分	試験番号	デザイン	対象	登録例数	用量・接種経路	接種スケジュール	評価項目
第Ⅰ相	287P1	単盲検	健康成人男性 (20歳以上35歳以下)	H剤群 <sup>a)</sup> : 30例 対照群 <sup>b)</sup> : 30例	0.5 mL 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	中和抗体陽転率 平均中和抗体価 有害事象発生割合 バイタルサイン 臨床検査
第Ⅲ相	287P3	無作為化二重盲検	健康小児 (生後6ヵ月以上90ヵ月未満)	H剤群 <sup>a)</sup> : 235例 対照群 <sup>b)</sup> : 233例	0.5 mL (3歳未満は0.25 mL) 皮下接種	初回 : 1~4週間隔で2回 追加 : 初回の6~15ヵ月後に1回	中和抗体陽転率 平均中和抗体価 有害事象発生割合
第Ⅲ相 (追加)	287P3F	無作為化二重盲検	健康小児 (生後6ヵ月以上90ヵ月未満)	L剤群 <sup>a)</sup> : 163例 M剤群 <sup>a)</sup> : 158例 対照群 <sup>b)</sup> : 159例	0.5 mL (3歳未満は0.25 mL) 皮下接種	初回 : 2~4週間隔で2回 追加 : 初回の1~15ヵ月に1回 <sup>c)</sup>	中和抗体陽転率 平均中和抗体価 有害事象発生割合

a) H剤 : 有効成分のたん白質含量 34 μg/mL の液状製剤  
M剤 : 有効成分のたん白質含量 16 μg/mL の凍結乾燥製剤  
L剤 : 有効成分のたん白質含量 8 μg/mL の凍結乾燥製剤

b) マウス脳由来日本脳炎ワクチン

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

#### (2) 臨床効果

##### 1) 承認時までの臨床試験<sup>2)~4)</sup>

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<sub>10</sub>)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(95%信頼区間)は100.0%(97.5% - 100.0%)、接種後平均抗体価(log<sub>10</sub>)(95%信頼区間)は3.866(3.802 - 3.930)であった。なお、2回接種では抗体陽転率(95%信頼区間)は100%(97.4% - 100.0%)、接種後平均中和抗体価(log<sub>10</sub>)(95%信頼区間)は2.575(2.497 - 2.653)であった。

<sup>2)</sup> 申請資料概要(2011年1月17日承認 CTD 2.5.4) <承認時評価資料>

<sup>3)</sup> 申請資料概要(2011年1月17日承認 CTD 2.7.6.1) <承認時評価資料>

<sup>4)</sup> Miyazaki C. et al. : Clin Vaccine Immunol. 21 (2) : 188, 2014

##### 2) 臨床研究<sup>1)</sup>

第1期で本剤を接種した9~12歳の小児21例に、第2期で本剤を接種したところ、全例で中和抗体価の上昇がみられ、その平均中和抗体価(log<sub>10</sub>)は、接種前2.68±0.38、接種後3.84±0.34であった。

第1期でマウス脳由来ワクチンを接種した9~12歳の小児34例に、第2期で本剤を接種したところ、全例で中和抗体価の上昇がみられ、その平均中和抗体価(log<sub>10</sub>)は、接種前2.37±0.42、接種後3.65±0.23であった。

<sup>1)</sup> 岡部信彦ほか : 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(エンセバック。皮下注用)の第2期接種における安全性、有効性に関する臨床研究、厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)、平成23年度総括・分担研究報告書

(3) 臨床薬理試験

第 I 相試験 (287P1 試験) 2)、5) ~7)

試験デザイン	マウス脳由来日本脳炎ワクチンを対照薬とした単盲検並行群間比較試験																			
被験者	健康成人男性																			
主な選択基準	20 歳以上 35 歳以下の健康な日本人男性 日本脳炎ウイルス (北京株) に対する中和抗体価が 1 : 10 未満																			
主な除外基準	1. 明らかな発熱 (37.5°C以上) を呈している者 2. 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者 3. 治験薬に含有される成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者 4. 治験薬接種前 4 週間以内に生ワクチン (BCG を含む)、接種前 1 週間以内に他の不活化ワクチン、トキソイドの予防接種を受けた者 5. 治験薬接種前 3 ヶ月以内に輸血又はガンマグロブリン製剤の投与を受けた者、又は 6 ヶ月以内にガンマグロブリン製剤の大量療法 (200 mg/kg/日以上) を受けた者 6. 治験薬接種前 4 ヶ月以内に他の治験薬を投与した者、又は本治験と同時に他の治験に参加する予定のある者 7. その他、治験責任医師又は治験分担医師により治験参加が不適当と判断された者																			
試験方法	H 剤又はマウス脳由来日本脳炎ワクチンを 0.5 mL、1-4 週間隔で 2 回、更に 2 回目接種から 4-8 週後に 1 回、合計 3 回皮下接種した。																			
評価項目	有効性 主要評価項目 : 3 回接種後の中和抗体陽転率 [接種前中和抗体価 ( $\log_{10}$ ) が陰性 (1 未満) から陽性 (1 以上) に転じた被験者の割合] 副次評価項目 : 2 回接種後、3 回接種後の平均中和抗体価 安全性 有害事象発生割合、生理学的検査、臨床検査																			
結果	有効性 <主要評価項目> 3 回接種後の中和抗体陽転率 <table border="1" data-bbox="464 1032 1442 1229"> <thead> <tr> <th></th> <th>H 剤群</th> <th>マウス脳由来 日本脳炎ワクチン群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>陽転率</td> <td>100% (30/30)</td> <td>100% (28/28)</td> </tr> <tr> <td>両側 95%信頼区間 (下限-上限)</td> <td>(88.4%-100.0%)</td> <td>(87.7%-100.0%)</td> </tr> </tbody> </table> 3 回接種後の中和抗体陽転率は、H 剤群、マウス脳由来日本脳炎ワクチン群いずれにおいても 100%であった。			H 剤群	マウス脳由来 日本脳炎ワクチン群	陽転率	100% (30/30)	100% (28/28)	両側 95%信頼区間 (下限-上限)	(88.4%-100.0%)	(87.7%-100.0%)									
	H 剤群	マウス脳由来 日本脳炎ワクチン群																		
陽転率	100% (30/30)	100% (28/28)																		
両側 95%信頼区間 (下限-上限)	(88.4%-100.0%)	(87.7%-100.0%)																		
	<副次評価項目> 2 回接種後、3 回接種後の平均中和抗体価 ( $\log_{10}$ ) (両側 95%信頼区間) <table border="1" data-bbox="464 1317 1442 1480"> <thead> <tr> <th></th> <th>H 剤群 (N† = 30)</th> <th>マウス脳由来 日本脳炎ワクチン群 (N† = 28)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2 回接種後</td> <td>2.18 (2.01-2.34)</td> <td>2.08 (1.89-2.27)</td> </tr> <tr> <td>3 回接種後</td> <td>2.35 (2.18-2.52)</td> <td>2.03 (1.84-2.22)</td> </tr> </tbody> </table> 2 回及び 3 回接種後の平均中和抗体価は、H 剤群ではそれぞれ 102.19、102.18 及び 102.35、現行ワクチン群では 102.09、102.08 及び 102.03 であり、3 回接種後の平均中和抗体価では、現行ワクチン群と比較して H 剤群が有意に高い成績を示した (p=0.014)。			H 剤群 (N† = 30)	マウス脳由来 日本脳炎ワクチン群 (N† = 28)	2 回接種後	2.18 (2.01-2.34)	2.08 (1.89-2.27)	3 回接種後	2.35 (2.18-2.52)	2.03 (1.84-2.22)									
	H 剤群 (N† = 30)	マウス脳由来 日本脳炎ワクチン群 (N† = 28)																		
2 回接種後	2.18 (2.01-2.34)	2.08 (1.89-2.27)																		
3 回接種後	2.35 (2.18-2.52)	2.03 (1.84-2.22)																		
	†N=解析対象被験者数 安全性 副反応は、H 剤群では 30 例中 2 例 (6.7%)、マウス脳由来日本脳炎ワクチン群では 30 例中 6 例 (20.0%) に認められた。 主な副反応の発現率 <table border="1" data-bbox="464 1771 1442 2018"> <thead> <tr> <th></th> <th>H 剤群</th> <th>マウス脳由来 日本脳炎ワクチン群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>注射部位紅斑</td> <td>3.3% (1/30)</td> <td>10.0% (3/30)</td> </tr> <tr> <td>注射部位腫脹</td> <td>3.3% (1/30)</td> <td>6.7% (2/30)</td> </tr> <tr> <td>注射部位硬結</td> <td>3.3% (1/30)</td> <td>0.0% (0/30)</td> </tr> <tr> <td>倦怠感</td> <td>3.3% (1/30)</td> <td>3.3% (1/30)</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>0.0% (0/30)</td> <td>13.3% (4/30)</td> </tr> </tbody> </table>			H 剤群	マウス脳由来 日本脳炎ワクチン群	注射部位紅斑	3.3% (1/30)	10.0% (3/30)	注射部位腫脹	3.3% (1/30)	6.7% (2/30)	注射部位硬結	3.3% (1/30)	0.0% (0/30)	倦怠感	3.3% (1/30)	3.3% (1/30)	頭痛	0.0% (0/30)	13.3% (4/30)
	H 剤群	マウス脳由来 日本脳炎ワクチン群																		
注射部位紅斑	3.3% (1/30)	10.0% (3/30)																		
注射部位腫脹	3.3% (1/30)	6.7% (2/30)																		
注射部位硬結	3.3% (1/30)	0.0% (0/30)																		
倦怠感	3.3% (1/30)	3.3% (1/30)																		
頭痛	0.0% (0/30)	13.3% (4/30)																		

	H 剤群で発現した副反応は、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結、倦怠感であった。 本試験において、死亡例、重篤な副反応は認められなかった。
--	---

以上の成績から、H 剤（有効成分のたん白質含量 34  $\mu$ g/mL、液状製剤）は、健康成人男性においてマウス脳由来日本脳炎ワクチンと同様の免疫原性を有し、安全性についても特に大きな違いはないと判断した。

※注意：第 I 相試験では、本剤と有効成分のたん白質含量、剤形の異なる製剤（H 剤：34  $\mu$ g/mL、液状製剤）を用いた。

- 2) 申請資料概要（2011 年 1 月 17 日承認 CTD 2.5.4）＜承認時評価資料＞  
 5) 申請資料概要（2011 年 1 月 17 日承認 CTD 2.5.5）＜承認時評価資料＞  
 6) 申請資料概要（2011 年 1 月 17 日承認 CTD 2.7.6.3）＜承認時評価資料＞  
 7) Kuzuhara S. et al. : Vaccine 21 (31) : 4519-26, 2003

#### (4) 探索的試験

該当資料なし

#### (5) 検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

第Ⅲ相追加臨床試験（287P3F 試験）<sup>2) ~5)</sup>

試験デザイン	マウス脳由来日本脳炎ワクチンを対照薬とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験			
被験者	生後 6 ヶ月以上 90 ヶ月未満の健康小児（男女）			
組入れ基準	生後 6 ヶ月以上 90 ヶ月未満の間に治験薬を 3 回接種できる健康小児 文書による同意が得られた者			
主な除外基準	1. 日本脳炎ワクチンの接種歴のある者 2. 日本脳炎の既往歴のある者 3. 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者 4. 治験薬に含有される成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者 5. 治験薬接種前 3 ヶ月以内に輸血又はガンマグロブリン製剤の投与を受けた者、又は 6 ヶ月以内にガンマグロブリン製剤の大量療法（200 mg/kg/日以上）を受けた者 6. 治験薬接種前 4 ヶ月以内に他の治験薬を投与した者、又は本治験と同時に他の治験に参加する予定のある者 7. その他、治験責任医師又は治験分担医師により治験参加が不適当と判断された者			
試験方法	M 剤（有効成分のたん白質含量 16 $\mu$ g/mL、凍結乾燥製剤）、L 剤（有効成分のたん白質含量 8 $\mu$ g/mL、凍結乾燥製剤）の 2 用量の治験薬及び対照としてマウス脳由来日本脳炎ワクチンを用い、各群にそれぞれ 0.5 mL を 2~4 週の間隔で 2 回、更に 2 回目の接種から 1~15 ヶ月後に 1 回、0.5 mL を皮下接種した。ただし、3 歳未満の小児には 0.25 mL を皮下接種した。			
評価項目	有効性 主要評価項目：3 回接種後の中和抗体陽転率* 副次評価項目：2 回目接種後の中和抗体陽転率*、2 回接種後、3 回接種後の平均中和抗体価 * 接種前中和抗体価（log10）が陰性（1 未満）から陽性（1 以上）に転じた被験者の割合 安全性 有害事象発生割合、副反応			
結 果	有効性 ＜主要評価項目＞ 3 回接種後の中和抗体陽転率			
		L 剤群	M 剤群	マウス脳由来日本脳炎ワクチン群
	陽転率	100% (143/143)	100% (140/140)	100% (146/146)
両側 95% 信頼区間 (下限-上限)	(97.5%- 100.0%)	(97.4%- 100.0%)	(97.5%- 100.0%)	

	非劣性検定*Z 値	3.986	3.944	—			
	P 値	<0.001	<0.001	—			
	3 回接種後の中和抗体陽転率は、L 剤群、M 剤群いずれにおいても 100%であった。						
	※Farrington-Manning 法 有意水準片側 2.5%						
結 果 (つづき)	<副次評価項目>						
	2 回接種後の中和抗体陽転率						
		L 剤群	M 剤群	マウス脳由来 日本脳炎ワクチン群			
	陽転率	100% (143/143)	100% (141/141)	94.5% (138/146)			
	2 回接種後の中和抗体陽転率は、L 剤群、M 剤群いずれにおいても 100%であったが、マウス脳由来日本脳炎ワクチン群では 8 名が陽転せず、94.5%であった。						
	2 回接種後、3 回接種後の平均中和抗体価 (log <sub>10</sub> )						
		L 剤群 (N <sup>†</sup> =143)	M 剤群 (N <sup>†</sup> =142)	マウス脳由来 日本脳炎ワクチン群 (N <sup>†</sup> =146)			
	2 回接種後	2.575	2.778	2.044			
	3 回接種後	3.866	3.955	3.401			
	平均中和抗体価は、2 回接種後及び 3 回接種後いずれにおいても、マウス脳由来日本脳炎ワクチン群と比べ、L 剤群及び M 剤群が高かった。						
	†N=解析対象被験者数						
	2 回目-3 回接種間隔別の 3 回接種後の平均中和抗体価 (log <sub>10</sub> )						
	接種 間隔	L 剤群		M 剤群		マウス脳由来 日本脳炎ワクチン群	
		被験 者数	平均中和抗 体価 (log <sub>10</sub> ) (両側 95% 信頼区間)	被験 者数	平均中和抗 体価 (log <sub>10</sub> ) (両側 95% 信頼区間)	被験 者数	平均中和抗 体価 (log <sub>10</sub> ) (両側 95% 信頼区間)
	1-3 ヵ月	69	3.681 (3.595- 3.767)	68	3.780 (3.708- 3.851)	68	3.233 (3.132- 3.335)
4-6 ヵ月	55	4.037 (3.942- 4.132)	54	4.079 (3.991- 4.167)	52	3.509 (3.384- 3.633)	
7-9 ヵ月	19	4.042 (3.906- 4.178)	18	4.243 (4.041- 4.446)	26	3.627 (3.454- 3.799)	
2 回目-3 回目接種間隔がいずれの場合も、3 回接種後の平均中和抗体価は、マウス脳由来日本脳炎ワクチン群と比べ、L 剤群及び M 剤群が高かった。							
安全性							
副反応は、L 剤群で 163 例中 84 例 (51.5%)、M 剤群で 157 例中 90 例 (57.3%)、マウス脳由来日本脳炎ワクチン群で 159 例中 87 例 (54.7%) 認められた。							
主な副反応の発現率							
	L 剤群	M 剤群	マウス脳由来 日本脳炎ワクチン群				
発熱	21.5% (35/163)	28.0% (44/157)	14.5% (23/159)				
注射部位紅斑	16.6% (27/163)	24.8% (39/157)	20.8% (33/159)				
咳嗽	8.0% (13/163)	5.7% (9/157)	6.9% (11/159)				
注射部位腫脹	6.7% (11/163)	8.3% (13/157)	8.2% (13/159)				



鼻漏	6.7% (11/163)	7.0% (11/157)	5.0% (8/159)
発疹	5.5% (9/163)	2.5% (4/157)	2.5% (4/159)
発現率が5%以上の副反応は、L剤群で発熱、注射部位紅斑、咳嗽、注射部位腫脹、鼻漏、発疹、M剤群で発熱、注射部位紅斑、注射部位腫脹、鼻漏、咳嗽、注射部位硬結であった。 本試験において、死亡例、重篤な副反応は認められなかった。			

以上の成績から、M剤（有効成分のたん白質含量 16  $\mu$ g/mL、凍結乾燥製剤）は、有効性についてはマウス脳由来日本脳炎ワクチンと同等以上の免疫原性を有するものの、発熱や注射部位紅斑の発現率が高かった。L剤（有効成分のたん白質含量 8  $\mu$ g/mL、凍結乾燥製剤）は、マウス脳由来日本脳炎ワクチンと同等以上の日本脳炎ウイルス感染に対する防御効果が期待でき、安全性についても大きな差はないことから、本剤の有効成分量はたん白質含量として 8  $\mu$ g/mL が適切と判断した。

※注意：第Ⅲ相追加臨床試験では、本剤（L剤）及び本剤と有効成分のたん白質含量の異なる製剤（M剤：16  $\mu$ g/mL）を用いた。

- <sup>2)</sup> 申請資料概要（2011年1月17日承認 CTD 2.5.4）＜承認時評価資料＞
- <sup>3)</sup> 申請資料概要（2011年1月17日承認 CTD 2.7.6.1）＜承認時評価資料＞
- <sup>4)</sup> Miyazaki C. et al. : Clin Vaccine Immunol. 21 (2) : 188, 2014
- <sup>5)</sup> 申請資料概要（2011年1月17日承認 CTD 2.5.5）＜承認時評価資料＞

## 2) 比較試験

### 第Ⅲ相臨床試験 (287P3 試験) 2)、4)、5)、8)

試験デザイン	マウス脳由来日本脳炎ワクチンを対照薬とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験																						
被験者	生後6ヵ月以上90ヵ月未満の健康小児(男女)																						
組入れ基準	生後6ヵ月以上90ヵ月未満の間に治験薬を3回接種できる健康小児 日本脳炎ワクチンの接種歴のない者 日本脳炎の既往歴のない者 文書による同意が得られた者																						
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 明らかな発熱(37.5℃以上)を呈している者</li> <li>2. 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者</li> <li>3. 治験薬に含有される成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者</li> <li>4. 治験薬接種前4週間以内に生ワクチン(BCGを含む)、接種前1週間以内に他の不活化ワクチン、トキソイドの予防接種を受けた者</li> <li>5. 治験薬接種前3ヵ月以内に輸血又はガンマグロブリン製剤の投与を受けた者、又は6ヵ月以内にガンマグロブリン製剤の大量療法(200 mg/kg/日以上)を受けた者</li> <li>6. 治験薬接種前6ヵ月以内に他の治験に参加した者、又は本治験と同時に他の治験に参加する予定のある者</li> <li>7. その他、治験責任医師又は治験分担医師により治験参加が不適当と判断された者</li> </ol>																						
試験方法	H剤又はマウス脳由来日本脳炎ワクチン(対照薬)を0.5 mL(3歳未満には0.25 mL)、1~4週間の間隔で2回、2回目の接種から6~15ヵ月後に1回、合計3回皮下接種した。																						
評価項目	<b>有効性</b> 主要評価項目: 3回接種後の中和抗体陽転率 [接種前中和抗体価(log <sub>10</sub> ) が陰性(1未満)から陽性(1以上)に転じた被験者の割合] 副次評価項目: 2回接種後、3回接種前、3回接種後の平均中和抗体価 <b>安全性</b> 有害事象割合																						
結果	<b>有効性</b> <主要評価項目> 3回接種後の中和抗体陽転率 <table border="1" data-bbox="528 1196 1439 1361"> <thead> <tr> <th></th> <th>H剤群</th> <th>マウス脳由来日本脳炎ワクチン群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>陽転率</td> <td>100% (218/218)</td> <td>100% (221/221)</td> </tr> <tr> <td>両側95%信頼区間(下限-上限)</td> <td>(98.3%-100.0%)</td> <td>(98.3%-100.0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>3回接種後の中和抗体陽転率は、H剤群、マウス脳由来日本脳炎ワクチン群いずれにおいても100%であり、H剤群のマウス脳由来日本脳炎ワクチン群に対する非劣性が確認された。            ※注意: 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。</p> <b>&lt;副次評価項目&gt;</b> 2回接種後、3回接種前、3回接種後の平均中和抗体価(log <sub>10</sub> ) (両側95%信頼区間) <table border="1" data-bbox="528 1632 1439 1863"> <thead> <tr> <th></th> <th>H剤群 (N<sup>†</sup>=218)</th> <th>マウス脳由来日本脳炎ワクチン群 (N<sup>†</sup>=221)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2回接種後</td> <td>2.490 (2.429-2.551)</td> <td>2.240 (2.177-2.304)</td> </tr> <tr> <td>3回接種前</td> <td>2.425 (2.365-2.484)</td> <td>2.120 (2.057-2.183)</td> </tr> <tr> <td>3回接種後</td> <td>3.960 (3.913-4.008)</td> <td>3.757 (3.709-3.805)</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均中和抗体価は、2回接種後、3回接種前及び3回接種後いずれにおいても、マウス脳由来日本脳炎ワクチン群と比べ、H剤群が高かった。            †N=解析対象被験者数</p>			H剤群	マウス脳由来日本脳炎ワクチン群	陽転率	100% (218/218)	100% (221/221)	両側95%信頼区間(下限-上限)	(98.3%-100.0%)	(98.3%-100.0%)		H剤群 (N <sup>†</sup> =218)	マウス脳由来日本脳炎ワクチン群 (N <sup>†</sup> =221)	2回接種後	2.490 (2.429-2.551)	2.240 (2.177-2.304)	3回接種前	2.425 (2.365-2.484)	2.120 (2.057-2.183)	3回接種後	3.960 (3.913-4.008)	3.757 (3.709-3.805)
	H剤群	マウス脳由来日本脳炎ワクチン群																					
陽転率	100% (218/218)	100% (221/221)																					
両側95%信頼区間(下限-上限)	(98.3%-100.0%)	(98.3%-100.0%)																					
	H剤群 (N <sup>†</sup> =218)	マウス脳由来日本脳炎ワクチン群 (N <sup>†</sup> =221)																					
2回接種後	2.490 (2.429-2.551)	2.240 (2.177-2.304)																					
3回接種前	2.425 (2.365-2.484)	2.120 (2.057-2.183)																					
3回接種後	3.960 (3.913-4.008)	3.757 (3.709-3.805)																					

結 果 (つづき)	安全性 副反応は、H 剤群で 235 例中 51 例 (21.7%)、マウス脳由来日本脳炎ワクチン群で 233 例中 54 例 (23.2%) 認められた。 主な副反応の発現率		
		H 剤群	マウス脳由来 日本脳炎ワクチン群
	注射部位紅斑	9.4% (22/235)	5.6% (13/233)
	発熱	7.7% (18/235)	9.9% (23/233)
	注射部位腫脹	5.5% (13/235)	2.6% (6/233)
H 剤群で発現率が 5%以上の副反応は、注射部位紅斑、発熱、注射部位腫脹であった。 重篤な副反応は、H 剤群で 1 例 (多形紅斑) に認められ、転帰は回復であった。			

以上の成績から、H 剤は日本脳炎の予防に対して、マウス脳由来日本脳炎ワクチンと同様に有用なワクチンであると判断した。

※注意：第Ⅲ相臨床試験では、本剤と有効成分のたん白質含量、剤形の異なる製剤 (H 剤：34 μg/mL、液状製剤) を用いた。

<sup>2)</sup> 申請資料概要 (2011 年 1 月 17 日承認 CTD 2.5.4) <承認時評価資料>

<sup>4)</sup> Miyazaki C. et al. : Clin Vaccine Immunol. 21 (2) : 188, 2014

<sup>5)</sup> 申請資料概要 (2011 年 1 月 17 日承認 CTD 2.5.5) <承認時評価資料>

<sup>8)</sup> 申請資料概要 (2011 年 1 月 17 日承認 CTD 2.7.6.2) <承認時評価資料>

### 3) 安全性試験

該当資料なし

### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

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。

(「Ⅹ. 5. 承認条件等」の項参照)

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

日本脳炎ウイルスは、コガタアカイエカの吸血により感染する。本ウイルスは局所のリンパ組織で増殖した後ウイルス血症を起こし、血液・脳関門を通過して中枢神経系に運ばれると、日本脳炎を発症すると考えられている。あらかじめ本剤の接種により、日本脳炎ウイルスに対する能動免疫、特に中和抗体による液性免疫が獲得されていると、感染したウイルスの増殖は抑制され、発症は阻止される。

<参考>

受動免疫をしたマウスへの感染実験では、1:10の血中抗体価があれば、 $10^5$  MLD<sub>50</sub> (50%マウス致死量)のウイルス感染を防ぐというデータがある。1回の蚊の吸血によって注入されるウイルス量は $10^3\sim 10^4$  MLD<sub>50</sub>である。このような成績から1:10の抗体価があれば自然感染を防ぐと考えられている<sup>9)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績<sup>10)</sup>

マウスを用いて本剤(原液)とマウス脳由来日本脳炎ワクチンの日本脳炎ウイルス(北京株)に対する発症防御試験を実施した。その結果、本剤(原液)はマウス脳由来日本脳炎ワクチンの約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。

発症防御試験の結果

抗原たん白質		本剤(原液)	マウス脳由来日本脳炎ワクチン
たん白質投与量	ED <sub>90</sub> (μg/body) <sup>a)</sup>	2.0	8.7
	ED <sub>50</sub> (μg/body) <sup>b)</sup>	0.083	0.76

マウスを用いて本剤(原液)とマウス脳由来日本脳炎ワクチンの免疫原性試験を実施した。その結果、本剤(原液)はマウス脳由来日本脳炎ワクチンの約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。

a)90%のマウスが生き残る投与量

b)50%のマウスが生き残る投与量

免疫原性試験の結果

抗原たん白質		本剤(原液)	マウス脳由来日本脳炎ワクチン
たん白質投与量	ED <sub>90</sub> (μg/body) <sup>c)</sup>	1.0	2.1
	ED <sub>50</sub> (μg/body) <sup>d)</sup>	0.23	0.45

c) 90%のマウスが中和抗体陽となる投与量

d) 50%のマウスが中和抗体陽となる投与量

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度  
該当資料なし
- (2) 最高血中濃度到達時間  
該当資料なし
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度  
該当資料なし
- (4) 中毒域  
該当資料なし
- (5) 食事・併用薬の影響  
該当資料なし
- (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因  
該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法  
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数  
該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ  
該当資料なし
- (4) 消失速度定数  
該当資料なし
- (5) クリアランス  
該当資料なし
- (6) 分布容積  
該当資料なし
- (7) 血漿蛋白結合率  
該当資料なし

### 3. 吸収

該当資料なし

### 4. 分布

- (1) 血液—脳関門通過性  
該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

## 5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）<sup>11)、12)</sup>

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

（解説）

接種不適当者は、「予防接種法施行規則 第二条（予防接種の対象者から除かれる者）」に規定されている。接種不適当者に該当すると認められるときは、その者に対して当該予防接種を行ってはならないことが「予防接種法 第七条（予防接種を行ってはならない場合）」に規定されている。

- (1) 明らかな発熱とは、通常 37.5℃以上を指す。検温は、接種を行う医療機関（施設）で行い、接種前の対象者の健康状態を把握することが必要である。一般に、発熱者は予期しない疾患の前駆症状である場合もあるので原因のいかんを問わず、接種を中止するのが原則とする。<sup>13)</sup>
- (2) 重篤な急性疾患に罹患している場合には、病気の進行状況が不明であり、このような状態において予防接種を行うことはできない。接種を受けることができない者は、「重篤な」急性疾患にかかっている者であるため、急性疾患であっても、軽症と判断できる場合には接種を行うことができる。
- (3) 本剤の成分でアナフィラキシーを起こした既往のある者は、本剤接種により同様の症状を呈する可能性があるため、本剤の接種は行わない。アナフィラキシーとは、蕁麻疹、口腔や咽頭のアレルギー性腫脹、喘鳴、呼吸障害、血圧低下、ショックなどの一連の症状を認めるものである。
- (4) 予診の結果、接種が不適当と考えられるときは接種医の判断で、接種しない場合があることを規定している。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

### 5. 慎重投与内容とその理由<sup>11)、14)、15)</sup>

接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、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。

- (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (2) 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (3) 過去にけいれんの既往のある者
- (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (5) 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者

（解説）

「定期接種実施要領」に規定する「接種要注意者」について、関連各学会の見解を受け、予防接種リサーチセンターに設置された予防接種ガイドライン等検討委員会によってまとめられた、考え方を合わせて示す。

「接種要注意者」は接種の可否を判断するのに際して注意を要する者で、何らかの疾患、体質を有する者が含まれる。これらのなかには、状況によっては接種が可能なものもあり、予診時の健康状態を勘案し、あらかじめ投薬しておくなどの処置をしたうえで接種しうるものなどがある。接種医との間でインフォームド・コンセントが成立したうえで接種する。

- (1) 主として慢性の疾患を対象とした規定であり、これらの患者では感染症罹患により重篤になることも多く、予防接種を必要とする。したがって、基礎疾患の病状が急性期、もしくは増悪期

または活動期にある者は接種を行わないが、安定期であれば、医師の判断で接種は可能である。接種に際しては、主治医の意見や保護者との相談により接種の可否を判断する。

- (2) 繰り返し接種を行わなければならないワクチンの場合、前回に同じ種類のワクチン接種によって、アレルギー性反応、高度の局所反応、高熱などの全身症状を呈したことがある者は、今回の接種によって同様の症状を呈する可能性があるため、以後の接種を中止するか、予防的薬剤使用等の配慮が必要である。種類が異なるワクチンによって副反応が生じた既往は通常心配ないが、共通成分（添加物）が含まれていることがあるため、よく問診することが必要である。前回の接種で、接種後早期に発熱などの症状がみられた場合では、再接種後に再度同様の症状が現れることがあるため、このような方への接種には注意が必要である。軽度の発熱であった場合には、次回接種を行うことができるが、高熱の場合は、接種対象者の年齢、疾病の流行状況等も含め総合的に判断する必要がある<sup>13)</sup>。
- (3) 日本小児神経学会の見解（2015年12月）によれば、熱性けいれんをもつ小児へは現行の予防接種はすべて行って差し支えないが、保護者に対し、個々の予防接種の有用性、副反応（発熱の時期やその頻度他）などについての十分な説明と同意に加え、具体的な発熱等の対策（けいれん予防を中心に）や、万が一けいれんが出現した時の対策を指導することとされている。コントロールが良好なてんかんをもつ小児では、最終発作から2～3ヵ月程度経過し、体調が安定していれば現行のすべてのワクチンを接種して差し支えない。乳幼児期の無熱性けいれんで観察期間が短い場合でも、良性乳児けいれんや軽症胃腸炎に伴うけいれんに属するものは上記に準じた基準で接種可能とされている。また、それ以外のでんかんをもつ小児でもその発作状況がよく確認されており、病状と体調が安定していれば主治医（接種医）が適切と判断した時期にすべての予防接種をして差し支えない。
- (4) 免疫能低下のある者では、接種しても抗体獲得が難しいとする報告がある<sup>16)</sup>。日本小児感染症学会の見解（2015年11月）によれば、予防接種の対象疾患罹患のおそれが大きいときは、免疫抑制の程度を考慮しながら、積極的に接種を検討する。その判断に際しては、「小児の臓器移植および免疫不全状態における予防接種ガイドライン 2014」（日本小児感染症学会監修，2014年10月発行）<sup>16)</sup>などが参考となる。放射線治療を受けている患者及び免疫抑制性の抗腫瘍薬等を使用中の患者の場合は、日本小児血液・がん学会の見解を参照する。造血細胞移植を受けた患者に対する接種は造血細胞移植学会の予防接種ガイドラインを参照する。
- (5) 日本小児アレルギー学会の見解（2015年11月）によれば、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、アレルギー体質などだけでは、接種不相当者にはならない。接種後に全身性発疹などのアレルギーを疑う症状を呈したことがある者、接種液の成分に対してアレルギーを呈するおそれがある者が接種要注意者である。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、「**予防接種実施規則**」及び「**定期接種実施要領**」に準拠して使用すること。
- (2) 被接種者について、**接種前に必ず問診、検温及び診察**（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- (3) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の**健康監視**に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の**異常な症状**を呈した場合には速やかに**医師の診察**を受けるよう事前に知らせること。

(解説)

- (2) 接種医療機関及び接種施設において、問診、検温、視診、聴診等の診察を接種前に行い、予防接種を受けることが適当でない者又は予防接種の判断を行うに際して注意を要する者に該当するか否かを調べることは必須事項である〔「定期接種実施要領 第1 総論 10 予診並びに予防接種不相当者及び予防接種要注意者」に基づく〕。
- (3) 「定期接種実施要領 第1 総論 12 接種時の注意」に基づき、被接種者及び保護者に対する注意事項を設定した。



## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

該当しない

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### 副反応

##### 承認時までの臨床試験

本剤の臨床試験において、生後6月以上90月未満の小児163例中84例(51.5%)に副反応が認められた。その主なものは、**発熱**(21.5%)、**注射部位紅斑**(16.6%)、**咳嗽**(8.0%)、**注射部位腫脹**(6.7%)、**鼻漏**(6.7%)、**発疹**(5.5%)であり、これらの副反応のほとんどは接種3日後までにみられた。

##### 臨床研究<sup>1)</sup>

第1期で本剤を接種した9~12歳の小児22例に、第2期で本剤を接種したところ、9例(40.9%)14件の副反応が認められた。その主なものは、**注射部位紅斑**8件、**注射部位腫脹**3件、**鼻漏**2件であった。

第1期でマウス脳由来ワクチンを接種した9~12歳の小児35例に、第2期で本剤を接種したところ、13例(37.1%)27件の副反応が認められた。その主なものは、**注射部位紅斑**10件、**注射部位腫脹**6件、**注射部位疼痛**4件、**注射部位そう痒感**3件であった。

##### 使用成績調査(第5回安全性定期報告時)

第1期初回接種の1回目を接種した3,137例中416例(13.3%)、2回目を接種した3,033例中265例(8.7%)に副反応が認められた。その主なものは、**注射部位紅斑**(1回目4.4%、2回目4.8%)、**発熱**(1回目6.3%、2回目2.0%)、**注射部位腫脹**(1回目1.7%、2回目2.2%)であった。

##### 特定使用成績調査(第5回安全性定期報告時)

第1期追加接種1,681例中214例(12.7%)に副反応が認められた。その主なものは、**注射部位紅斑**(7.4%)、**注射部位腫脹**(4.2%)、**発熱**(1.5%)であった。

第1期初回でマウス脳由来ワクチンを接種し第1期追加で本剤を接種した296例中26例(8.8%)に副反応が認められた。その主なものは、**注射部位紅斑**(5.4%)、**注射部位腫脹**(3.4%)、**注射部位硬結**(1.0%)、**注射部位疼痛**(1.0%)であった。

第1期初回で本剤を接種し第1期追加で本剤を接種した1,046例中146例(14.0%)に副反応が認められた。その主なものは、**注射部位紅斑**(7.8%)、**注射部位腫脹**(4.8%)、**発熱**(1.7%)であった。

第1期でマウス脳由来ワクチンを接種し第2期で本剤を接種した404例中44例(10.9%)に副反応が認められた。その主なものは、**注射部位紅斑**(6.9%)、**注射部位腫脹**(4.0%)、**注射部位疼痛**(1.7%)、**注射部位そう痒感**(1.2%)であった。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 重大な副反応

- 1) **ショック、アナフィラキシー**(0.1%未満)：ショック、アナフィラキシー(蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等)があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) **急性散在性脳脊髄炎**(0.1%未満)：急性散在性脳脊髄炎(ADEM)があらわれることがある<sup>17)、18)</sup>。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3) **脳炎・脳症**(頻度不明)：脳炎・脳症があらわれることがある。接種後、発熱、四肢麻痺、けいれん、意識障害等の症状があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 4) **けいれん**(頻度不明)：けいれんがあらわれることがある。通常、接種直後から数日ごろまでにけいれん症状があらわれる。本症が疑われる場合には、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。
- 5) **血小板減少性紫斑病**(頻度不明)：血小板減少性紫斑病があらわれることがある。通常、接種後数日から3週ごろに紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等があらわれる。本症が疑われる場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。

## (3) その他の副作用

その他の副反応			
	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
局所反応 (注射部位)	紅斑、腫脹	内出血、硬結、疼痛、そう痒感	しびれ感、熱感
皮膚	発疹	紅斑、そう痒症、蕁麻疹	
精神神経系		頭痛、気分変化	失神・血管迷走神経反応、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー
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、咽頭紅斑	
消化器		腹痛、下痢、嘔吐、食欲不振	嘔気
その他	発熱	異常感	倦怠感、悪寒、関節痛、リンパ節腫脹、脱力感

## (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	臨床試験	臨床研究		
		第2期接種（本剤）での副反応		
	第1期初回2回、追加1回（本剤）	第1期（本剤）	第1期（マウス脳由来ワクチン）	
解析対象例数	163	22	35	
副反応発現例数（%）	84（51.5）	9（40.9）	13（37.1）	
副反応発現件数	180	14	27	
器官別大分類	副反応名	副反応発現例数（%）		
胃腸障害	下痢	6（3.7）	0	0
	嘔吐	4（2.5）	0	0
	腹痛	1（0.6）	0	0
	口内炎	0	0	1（2.9）
一般・全身障害および投与局所部位の状態	発熱	35（21.5）	0	0
	注射部位紅斑	27（16.6）	8（36.4）	10（28.6）
	注射部位腫脹	11（6.7）	3（13.6）	6（17.1）
	注射部位硬結	3（1.8）	0	0
	注射部位疼痛	3（1.8）	0	4（11.4）
	注射部位内出血	3（1.8）	0	0
	異常感*1	2（1.2）	0	0
	注射部位そう痒感	1（0.6）	0	3（8.6）
	注射部位出血	0	1（4.5）	0
筋肉のこわばり（注射部位）	0	0	1（2.9）	
代謝および栄養障害	食欲不振	1（0.6）	0	0
神経系障害	頭痛	4（2.5）	0	0
眼障害	眼充血	0	0	1（2.9）
	眼そう痒症	0	0	1（2.9）
精神障害	気分変化*2	1（0.6）	0	0

器官別大分類	副反応名	副反応発現例数 (%)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	13 (8.0)	0	0
	鼻漏	11 (6.7)	2 (9.1)	0
	鼻閉	2 (1.2)	0	0
	鼻出血	2 (1.2)	0	0
	咽喉頭疼痛	2 (1.2)	0	0
	咽頭紅斑	2 (1.2)	0	0
	喘鳴	1 (0.6)	0	0
	くしゃみ	1 (0.6)	0	0
	発声障害*3	1 (0.6)	0	0
皮膚および皮下組織障害	発疹	9 (5.5)	0	0
	そう痒症	4 (2.5)	0	0
	蕁麻疹	2 (1.2)	0	0
	紅斑	2 (1.2)	0	0

\*1 気分不良 \*2 不機嫌 \*3 声がれ

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

(3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者

接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、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。

(2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者

(5) 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者

重大な副反応

1) ショック、アナフィラキシー (0.1%未満) : ショック、アナフィラキシー (蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等) があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

## 9. 高齢者への投与

高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には接種しないことを原則とし、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

## 11. 小児等への投与

該当しない

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

該当資料なし

## 14. 適用上の注意

### 接種時の注意

#### (1) 接種用器具

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用いる。
- 2) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

#### (2) 接種時

- 1) 本剤の溶解に当たっては、容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、添付の溶剤で均一に溶解して、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 2) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

#### (3) 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

## 15. その他の注意

該当しない

## 16. その他

該当しない

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験<sup>19)</sup>

安全性薬理試験では、H剤（有効成分のたん白質含量 34  $\mu$ g/mL、液状製剤）を使用した。

##### 1) 中枢神経系への影響

ICR マウスに H 剤を 0.5 及び 1 mL/kg の用量で単回皮下投与し、投与後 0.5、1、2、4 及び 8 時間目に一般症状及び行動の観察を行った。その結果、中枢神経系への影響は認められなかった。

##### 2) 心血管・呼吸器系への影響

麻酔したビーグル犬に H 剤を 0.5 mL/kg の用量で単回皮下投与し、投与後 5、15、30、45、60、90 及び 120 分目に血圧、心拍数、心電図及び呼吸数の測定を行った。その結果、心血管・呼吸器系への影響は認められなかった。

#### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>20)</sup>

##### 1) 単回投与毒性試験（液状製剤）

単回投与毒性試験では、H剤（有効成分のたん白質含量 34  $\mu$ g/mL、液状製剤）を使用した。マウスに H 剤を 10 及び 20 mL/kg の用量で単回皮下投与し、比較対照としてマウス脳由来日本脳炎ワクチンの 10 及び 20 mL/kg を投与した。また、イヌには H 剤を 5 mL/kg の用量で単回皮下投与し、比較対照としてマウス脳由来日本脳炎ワクチン 5 mL/kg を投与した。その結果、いずれの群にも死亡例は見られず、一般状態観察、体重測定及び剖検等にも異常は認められなかったことから、H 剤の概略の致死量はマウスで 20 mL/kg 超、イヌでは 5 mL/kg 超であった。

##### 2) 単回投与毒性試験（液状製剤と凍結乾燥製剤の比較試験）

剤形による毒性の違いを比較するために、同じ原薬（原液）から調製した液状製剤及び凍結乾燥製剤（いずれも有効成分のたん白質含量 34  $\mu$ g/mL）をイヌにそれぞれ 5 mL/kg の用量で単回皮下投与し、毒性プロファイルを比較した。その結果、液状製剤及び凍結乾燥製剤ともに死亡例は見られず、その他の異常も見られなかった。

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>21)</sup>

反復投与毒性試験では、H剤（有効成分のたん白質含量 34  $\mu$ g/mL、液状製剤）を使用した。マウス及びイヌに、H 剤を 0.25 及び 0.5 mL/kg の用量で反復皮下投与した（1 週間隔で合計 5 回）。マウスでは血液学的検査において 0.5 mL/kg 群で白血球数、リンパ球数、好酸球数及び単球数の増加が見られた。また、イヌでは病理組織学的検査において 0.5 mL/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が見られた。いずれの変化も H 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ではなかったことより、無毒性量はマウス及びイヌともに 0.5 mL/kg と考えられた。

#### (3) 生殖発生毒性試験<sup>22)</sup>

生殖発生毒性試験では、M剤（有効成分のたん白質含量 16  $\mu$ g/mL、液状製剤）を使用した。妊娠マウスに M 剤を 0.5 及び 1.0 mL/kg の用量で妊娠 1、6、10 及び 15 日に合計 4 回皮下投与し、母体及び胚・胎児への影響を評価した。その結果、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 1.0 mL/kg と考えられた。

#### (4) その他の特殊毒性

##### 1) 遺伝毒性試験 (*in vitro*)<sup>23)</sup>

遺伝毒性試験では、H 剤（有効成分のたん白質含量 34  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、液状製剤）を使用した。哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験として、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評価した。その結果、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、染色体異常誘発性は陰性と判断された。

##### 2) 局所刺激性試験<sup>24)</sup>

###### ①局所刺激性試験（液状製剤）

局所刺激性試験では、H 剤（有効成分のたん白質含量 34  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、液状製剤）を使用した。H 剤 0.5 mL/site をウサギの外側広筋に単回投与した。また、比較対照としてマウス脳由来日本脳炎ワクチンを、陰性対照として生理食塩液を H 剤と同様に投与した。投与後 2 及び 7 日目に病理検査した。その結果、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、H 剤の刺激性はマウス脳由来日本脳炎ワクチン及び生理食塩液と同等であった。

###### ②局所刺激性試験（液状製剤と凍結乾燥製剤の比較試験）

液状製剤と凍結乾燥製剤（いずれも有効成分のたん白質含量 34  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）の刺激性を比較する試験を実施した。本剤が臨床で複数回投与されることを考慮し、ウサギを用いて単回投与及び 2 回投与における局所刺激性を比較した。その結果、単回投与では、両製剤ともに陰性対照の生理食塩液と同様に軽度の細胞浸潤、変性・壊死が認められた。2 回投与時の変化の程度は単回投与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。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：エンセバック®皮下注用

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：不活化日本脳炎ウイルス（北京株）

生物由来製品、劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：製造日から3年（最終有効年月日は外箱等に表示）

### 3. 貯法・保存条件

貯法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存

（「X. 4. 薬剤取扱い上の注意点」の項参照）

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

##### 【取扱い上の注意】

##### 1. 保存時

溶剤が凍結すると容器が破損することがある。

##### 2. 接種前

溶解時に内容をよく調べ、沈殿および異物の混入、その他異常を認めたものは使用しないこと。

##### 3. 接種時

本剤の溶解は接種直前に行うこと。

なお、本剤は保存剤を含有していないので、溶解後は直ちに使用し、残液を保存して再使用することは厳に避けること。

廃棄物に関する規定に従い、適切に処理する。

（参考）

環境省 環境再生・資源循環局：廃棄物処理法に基づく感染性廃棄物処理マニュアル、平成 30 年 3 月  
(<https://www.env.go.jp/recycle/kansen-manual1.pdf>)

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

ワクチン接種を受ける人へのガイド：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

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。

### 6. 包装

瓶入 1人分 1本

溶剤（日本薬局方注射用水）0.7 mL 1本添付

### 7. 容器の材質

バイアル：無色透明のガラス

キャップ：アルミニウム

ゴム栓：塩素化ブチルゴム

キャップカバー：プラスチック

**8. 同一成分・同効薬**

同一成分薬・同効薬：ジェービック V

**9. 国際誕生年月日**

2011年1月17日（国内開発）

**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

製造販売承認年月日：2011年1月17日

承認番号：22300AMX00412

**11. 薬価基準収載年月日**

薬価基準適用外

**12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容**

該当しない

**13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

該当しない

**14. 再審査期間**

8年間（2011年1月17日から2019年1月16日、終了）

**15. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

該当しない

**16. 各種コード**

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
エンセバック。皮下注用	182081202	薬価基準適用外	薬価基準適用外

**17. 保険給付上の注意**

該当しない



## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 岡部 信彦ほか：乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック。皮下注用）の第2期接種における安全性、有効性に関する臨床研究、厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）、平成23年度総括・分担研究報告書
- 2) 申請資料概要（2011年1月17日承認 CTD 2.5.4）
- 3) 申請資料概要（2011年1月17日承認 CTD 2.7.6.1）
- 4) Miyazaki C. et al. : Clin Vaccine Immunol. 21 (2) : 188, 2014
- 5) 申請資料概要（2011年1月17日承認 CTD 2.5.5）
- 6) 申請資料概要（2011年1月17日承認 CTD 2.7.6.3）
- 7) Kuzuhara S. et al. : Vaccine. 21 (31) : 4519, 2003
- 8) 申請資料概要（2011年1月17日承認 CTD 2.7.6.2）
- 9) Oya A. : Acta Paediatr Jpn. 30 175, 1988
- 10) 申請資料概要（2011年1月17日承認 CTD 2.6.2.2）
- 11) 岡部 信彦 他：予防接種の手びき, 2018-19年度版, 32, 2018
- 12) 公益財団法人 予防接種リサーチセンター：予防接種ガイドライン, 16, 2018
- 13) 一般社団法人 日本ワクチン産業協会：予防接種に関する Q&A 集, 1, 2018
- 14) 公益財団法人 予防接種リサーチセンター：予防接種ガイドライン, 100, 2018
- 15) 木村 三生夫 他：予防接種の手びき, 第14版, 50, 2014
- 16) 日本小児感染症学会：小児の臓器移植および免疫不全状態における予防接種ガイドライン 2014, 33, 2014
- 17) Ohtaki E. et al. : Pediatr Neurol. 8 (2) : 137, 1992
- 18) 平野 幸子：日本臨床 55 (4) : 934, 1997
- 19) 申請資料概要（2011年1月17日承認 CTD 2.6.2.4）
- 20) 申請資料概要（2011年1月17日承認 CTD 2.6.6.2）
- 21) 申請資料概要（2011年1月17日承認 CTD 2.6.6.3）
- 22) 申請資料概要（2011年1月17日承認 CTD 2.6.6.6）
- 23) 申請資料概要（2011年1月17日承認 CTD 2.6.6.4）
- 24) 申請資料概要（2011年1月17日承認 CTD 2.6.6.7）

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

2013年8月9日、大韓民国(韓国)の製薬企業 Boryung Pharmaceutical Co., Ltd. (Boryung Pharm) にて、エンセバック原薬に係る製剤の承認を取得した。なお、韓国で販売される製剤は、一般財団法人 化学及血清療法研究所(現 KMバイオロジクス株式会社)から原薬の製造供給を行い、Boryung Biopharma にて製剤化されたものであり、2014年3月25日より Boryung Pharm 及び韓国 Green Cross にて、同時販売を開始した。

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦に関する海外情報

該当資料なし

#### (2) 小児等に関する記載

該当資料なし

### XIII. 備 考

#### その他の関連資料

該当資料なし

# MEMO

---

---

---

---

---

# MEMO

---

---

---

---

---

販売元（資料請求先）

**Meiji Seika ファルマ株式会社**

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

製造販売元

**KMバイオロジクス株式会社**

熊本市北区大窪 一丁目6番1号

IFJE020511