

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

ウイルスワクチン類
生物学的製剤基準
乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン

エンセバック®皮下注用 ENCEVAC S.C. Injection

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)} 注) 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)0.7mLで溶解した時、液剤0.5mL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・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2011年1月17日 薬価基準収載年月日：薬価基準適用外 販売開始年月日：2011年4月11日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元： KMバイオロジクス株式会社 販売元： Meiji Seika ファルマ株式会社
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、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/

本 IF は 2025 年 2 月改訂（第 3 版）の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	6. 製剤の各種条件下における安定性	6
1. 開発の経緯	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	7
2. 製品の治療学的特性	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
3. 製品の製剤学的特性	2	9. 溶出性	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	10. 容器・包装	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特 殊な容器・包装に関する情報	7
(1) 承認条件	2	(2) 包装	7
(2) 流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	7
6. RMP の概要	2	(4) 容器の材質	7
II. 名称に関する項目	3	11. 別途提供される資材類	7
1. 販売名	3	12. その他	8
(1) 和名	3	V. 治療に関する項目	9
(2) 洋名	3	1. 効能又は効果	9
(3) 名称の由来	3	2. 効能又は効果に関連する注意	9
2. 一般名	3	3. 用法及び用量	9
(1) 和名（命名法）	3	(1) 用法及び用量の解説	9
(2) 洋名（命名法）	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
(3) ステム（stem）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	9
3. 構造式又は示性式	3	5. 臨床成績	10
4. 分子式及び分子量	3	(1) 臨床データパッケージ	10
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(2) 臨床薬理試験	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(3) 用量反応探索試験	13
III. 有効成分に関する項目	4	(4) 検証的試験	13
1. 物理化学的性質	4	(5) 患者・病態別試験	16
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	16
(2) 溶解性	4	(7) その他	17
(3) 吸湿性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	19
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19
(5) 酸塩基解離定数	4	2. 薬理作用	19
(6) 分配係数	4	(1) 作用部位・作用機序	19
(7) その他の主な示性値	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(3) 作用発現時間・持続時間	19
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	VII. 薬物動態に関する項目	20
IV. 製剤に関する項目	5	1. 血中濃度の推移	20
1. 剤形	5	(1) 治療上有効な血中濃度	20
(1) 剤形の区別	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	20
(2) 製剤の外観及び性状	5	(3) 中毒域	20
(3) 識別コード	5	(4) 食事・併用薬の影響	20
(4) 製剤の物性	5	2. 薬物速度論的パラメータ	20
(5) その他	5	(1) 解析方法	20
2. 製剤の組成	5	(2) 吸収速度定数	20
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添 加剤	5	(3) 消失速度定数	20
(2) 電解質等の濃度	5	(4) クリアランス	20
(3) 熱量	5	(5) 分布容積	20
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	(6) その他	20
4. 力価	6	3. 母集団（ポピュレーション）解析	20
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	(1) 解析方法	20
		(2) パラメータ変動要因	20

4. 吸収	21
5. 分布	21
(1) 血液－脳関門通過性	21
(2) 血液－胎盤関門通過性	21
(3) 乳汁への移行性	21
(4) 髄液への移行性	21
(5) その他の組織への移行性	21
(6) 血漿蛋白結合率	21
6. 代謝	21
(1) 代謝部位及び代謝経路	21
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分 子種、寄与率	21
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	21
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存 在比率	21
7. 排泄	21
8. トランスポーターに関する情報	21
9. 透析等による除去率	22
10. 特定の背景を有する患者	22
11. その他	22
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	23
1. 警告内容とその理由	23
2. 禁忌内容とその理由	23
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	23
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	23
5. 重要な基本的注意とその理由	24
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	24
(1) 合併症・既往歴等のある患者	24
(2) 腎機能障害患者	25
(3) 肝機能障害患者	25
(4) 生殖能を有する者	25
(5) 妊婦	26
(6) 授乳婦	26
(7) 小児等	26
(8) 高齢者	26
7. 相互作用	26
(1) 併用禁忌とその理由	26
(2) 併用注意とその理由	26
8. 副作用	26
(1) 重大な副作用と初期症状	26
(2) その他の副作用	27
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
10. 過量投与	29
11. 適用上の注意	29
12. その他の注意	29
(1) 臨床使用に基づく情報	29
(2) 非臨床試験に基づく情報	29
IX. 非臨床試験に関する項目	30
1. 薬理試験	30
(1) 薬効薬理試験	30
(2) 安全性薬理試験	30

(3) その他の薬理試験	30
2. 毒性試験	30
(1) 単回投与毒性試験	30
(2) 反復投与毒性試験	30
(3) 遺伝毒性試験	31
(4) がん原性試験	31
(5) 生殖発生毒性試験	31
(6) 局所刺激性試験	31
(7) その他の特殊毒性	31
X. 管理的事項に関する項目	32
1. 規制区分	32
2. 有効期間	32
3. 包装状態での貯法	32
4. 取扱い上の注意	32
5. 患者向け資材	32
6. 同一成分・同効薬	32
7. 国際誕生年月日	32
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基 準収載年月日、販売開始年月日	33
9. 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	33
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	33
11. 再審査期間	33
12. 投薬期間制限に関する情報	33
13. 各種コード	33
14. 保険給付上の注意	33
XI. 文献	34
1. 引用文献	34
2. その他の参考文献	34
XII. 参考資料	35
1. 主な外国での発売状況	35
2. 海外における臨床支援情報	35
XIII. 備考	36
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	36
(1) 粉砕	36
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ の通過性	36
2. その他の関連資料	36

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。2019 年 4 月に再審査申請を行った結果、2020 年 3 月に「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）」の評価を受けた。

その後、安定性試験データに基づき 2024 年 9 月に製造販売承認事項一部変更承認を取得し、有効期間が延長（5 年）された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 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. 5. 臨床成績」の項参照）

- (2) 市販後の臨床研究¹⁾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 ± 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（ $\log_{10}$ ）は、接種前 2.37 ± 0.42 、接種後 3.65 ± 0.23 であった。

（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

- (3) 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）

3. 製品の製剤学的特性

(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. 12. その他」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. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

（2025年2月現在）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

2011 年 1 月製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、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、2020 年 3 月承認条件が解除となった。（「Ⅴ. 5. (6) 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」の項参照）

「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) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

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 S.C. Injection

(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（stem）

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）又は本質

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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

該当しない

(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. 6. 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、定量法

確認試験法：

該当資料なし

〈参考〉

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。

定量法：

該当資料なし

〈参考〉

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。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

剤形：凍結乾燥注射剤（溶剤付）

(2) 製剤の外観及び性状

白色の乾燥製剤。添付の溶剤で溶解すると、無色澄明又はわずかに白濁した液剤となる。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：7.2～7.6

浸透圧比：約 1（日局生理食塩液に対する比）

(5) その他

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）の含量及び添加剤

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

有効成分	不活化日本脳炎ウイルス（北京株） 参照品（力価）と同等以上
添加剤	塩化ナトリウム 2.73mg リン酸水素ナトリウム水和物 1.56mg リン酸二水素ナトリウム水和物 0.10mg ポリソルベート 80 0.025mg グリシン 1.0mg 乳糖水和物 25mg

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

溶剤（日本薬局方注射用水）0.7mL

4. 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。

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 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 $10 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 遮光	63 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	規格に適合した。
加速試験	温度 $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 湿度 $75 \pm 5\% \text{RH}$ 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	規格に適合した。
光安定性試験	温度 $10 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 120 万 $\text{lux} \cdot \text{hr}$ 以上 $200\text{W} \cdot \text{h}/\text{m}^2$ 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°C 以下に凍結を避けて保存、有効期間は製造日から5年である。

7. 調製法及び溶解後の安定性

本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7mLで溶解する。

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。

（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照）

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。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

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。

(2) 包装

1 バイアル

（溶剤：日本薬局方注射用水 0.7mL 1 バイアル添付）

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

バイアル：無色透明のガラス

ゴム栓：塩素化ブチルゴム

キャップ：アルミニウム

キャップカバー：プラスチック

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. 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。

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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 定期接種対象者と標準的接種年齢

7.2.1 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。

7.2.2 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。

7.2.3 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。

7.2.4 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。

7.3 同時接種

医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。[14.1.1 参照]

(解説)

7.1 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0.5mL（ただし、3歳未満の者には、0.25mL 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（log₁₀）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（log₁₀）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。（「V. 5. （3）用量反応探索試験」の項参照）

7.2 定期接種対象者と標準的接種年齢

7.2.1、7.2.2 定期接種対象者は「予防接種法施行令 第一条の三」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。

7.2.3 「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）〕。

7.3 同時接種

「異なるワクチンの接種間隔に係る添付文書の「使用上の注意」の改訂について」（令和2年2月28日付け薬生安発0228第5号）に基づいて設定している。

5. 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
第一相	287P1	単盲検	健康成人 男性 (20歳以上35歳以下)	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	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
第三相	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 ^{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
第三相 (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 ^{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

a) H剤：有効成分のたん白質含量34μg/mLの液状製剤

M剤：有効成分のたん白質含量16μg/mLの凍結乾燥製剤

L剤：有効成分のたん白質含量8μg/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) 臨床薬理試験

第 I 相試験 (287P1 試験) ^{2~6)}

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
対象	健康成人男性
登録例数	H 剤群：30 例、対照群：30 例
組入れ基準	年齢 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 倍未満の者
除外基準	1. 明らかな発熱（37.5℃以上）を呈している者 2. 重篤な急性疾患罹患していることが明らかな者 3. 日本脳炎ワクチン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、又はアレルギーを呈する恐れのある者 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、トキシイドの予防接種を受けた者 5. 治験薬接種前 6 ヶ月以内にガンマグロブリン製剤の投与を受けた者 6. 治験薬接種前 4 ヶ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 7. 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血管疾患、発育障害などの基礎疾患を有することが明らかな者 8. 前回の予防接種で 2 日以内に発熱のみられた者、又は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 9. 過去にけいれんの既往歴のある者 10. 過去に免疫不全の診断がなされている者 11. 心臓・肝臓・腎臓及び消化管に関連した重大な既往歴のある者 12. スクリーニング検査時の検査により、本治験参加に不適格と治験責任医師が判断した者 13. 本治験薬の接種前 1 週間以内に、薬剤の服用あるいは投与を受けた者 14. 治験薬接種前 1 ヶ月以内に 200mL、又は 3 ヶ月以内に 400mL を超える採血（献血等）を受けた者 15. 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 0.5mL、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（log₁₀）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

	H剤群	マウス脳由来 日本脳炎ワクチン群
陽転率（中和抗体陽転者数/被験者）	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%

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。

<副次評価項目>

2 回接種後、3 回接種後の平均中和抗体価（log₁₀）（両側 95%信頼区間）

	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）

2回及び3回接種後の平均中和抗体価（log₁₀）は、H剤群ではそれぞれ2.18及び2.35、マウス脳由来日本脳炎ワクチン群では2.08及び2.03であり、3回接種後の平均中和抗体価では、マウス脳由来日本脳炎ワクチン群と比較してH剤群が有意に高かった(p= 0.014、名目上のp値[※])。

†N＝解析対象被験者数、※2 群間分散分析

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

	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。

※注意 1：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 μg/mL、液状製剤）を用いた。

※注意 2：本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

第Ⅲ相追加臨床試験（287P3F 試験）^{2、3、6～8)}

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
対象	生後 6 ヶ月以上 90 ヶ月未満の健康小児（男女）
登録例数	L 剤群：163 例、M 剤群：158 例、対照群：159 例
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（男女不問） 被験者の代諾者からの文書による同意が得られた者
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（200mg/kg）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 μ g/mL、凍結乾燥製剤）、L 剤（有効成分のたん白質含量 8 μ 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 0.5mL 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、0.5mL を皮下接種した。ただし、3 歳未満の小児には 0.25mL 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（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 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（中和抗体陽 転者数/被験者）	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 回目接種後の中和抗体陽転率は、L 剤群、M 剤群、マウス脳由来日本脳炎ワクチン群でいずれも 100%であり、マウス脳由来日本脳炎ワクチン群に対する L 剤群、M 剤群の非劣性が検証された (p<0.001)。

※Farrington-Manning 法 有意水準片側 2.5%

<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 (中和抗体陽転 者数/被験者)	100% (143/143)	100% (141/141)	94.5% (138/146)
両側 95%信頼区間 （下限-上限）	97.5%-100.0%	97.4%-100.0%	89.5%-97.6%

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 (log₁₀)

	L 剤群 (N [†] =143)	M 剤群 (N [†] =142)	マウス脳由来 日本脳炎ワクチン群 (N [†] =146)
2 回接種後 (両側 95%信頼区間)	2.575 (2.497-2.653)	2.778 (2.709-2.846)	2.044 (1.951-2.136)
3 回接種後 (両側 95%信頼区間)	3.866 (3.802-3.930)	3.955 (3.893-4.016)	3.401 (3.326-3.476)

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、※多重性を調整していない

結果
(つづき)

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 ₁₀)						
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 ₁₀) (両側 95%信頼 区間)	被験 者数	平均中和 抗体価 (log ₁₀) (両側 95%信頼 区間)	被験 者数	平均中和 抗体価 (log ₁₀) (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※。						
※多重性を調整していない						
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、免疫原性の観点からは、M 剤 (有効成分のたん白質含量 $16 \mu\text{g/mL}$ 、凍結乾燥製剤) および、L 剤 (有効成分のたん白質含量 $8 \mu\text{g/mL}$ 、凍結乾燥製剤) に大きな差異は認められず、両製剤ともマウス脳由来日本脳炎ワクチンと同程度の有効性が期待できること、安全性の観点からは、M 剤で発熱や注射部位紅斑等の副反応発現率が高くなる傾向がみられ、L 剤はマウス脳由来日本脳炎ワクチンと大きな差がないことから、有効成分量はたん白質含量として $8 \mu\text{g/mL}$ 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: $16 \mu\text{g/mL}$) を用いた。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

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。

実施した試験の概要：

①使用成績調査

試験の目的	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。
調査方式	中央登録方式
症例数	調査票回収症例数 3,159 例（目標症例数 3,000 例）
調査期間等	調査期間：2011年4月～2015年1月 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）
主な評価項目	副反応
主な試験結果	安全性解析対象症例 3,124 例中 548 例に 988 件の副反応が認められ、副反応発現症例率は 17.5%（548 例/3,124 例）であった。主な副反応（発現症例率が 3% 以上）は、発熱 7.6%（236 例/3,124 例）、注射部位紅斑 7.0%（219 例/3,124 例）、注射部位腫脹 3.2%（100 例/3,124 例）であった。

②特定使用成績調査

試験の目的	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。
調査方式	中央登録方式
症例数	調査票回収症例数 4,030 例（目標症例数 3,000 例）
調査期間等	調査期間：2011年4月～2018年9月 観察期間：接種後4週間
主な評価項目	副反応
主な試験結果	安全性解析対象症例 4,003 例中 556 例に 840 件の副反応が認められ、副反応発現症例率は 13.9%（556 例/4,003 例）であった。 1期追加（3回目）では、安全性解析対象症例の 1,678 例において、副反応は 214 例 314 件、副反応発現症例率は 12.8%（214 例/1,678 例）であった。主な副反応は、注射部位紅斑 7.4%（124 例/1,678 例）、注射部位腫脹 4.2%（71 例/1,678 例）であった。 2期以降追加では、安全性解析対象症例の 2,325 例において、副反応は 342 例 526 件、副反応発現症例率は 14.7%（342 例/2,325 例）であった。主な副反応は、注射部位紅斑 6.8%（159 例/2,325 例）、注射部位腫脹 4.2%（98 例/2,325 例）、注射部位疼痛 3.2%（74 例/2,325 例）であった。

(7) その他

第Ⅲ相臨床試験 (287P3 試験) ^{2、3、6、8、9)}

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										
対象	生後6ヵ月以上90ヵ月未満の健康小児（男女）										
登録例数	H 剤群：235 例、対照群：233 例										
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（男女不問、初回接種時の年齢の上限は74ヵ月未満を目安とする） 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										
除外基準	1. 明らかな発熱（37.5℃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〔小児では、重症細菌感染症（細菌性髄膜炎、骨髄炎、敗血症、腎盂腎炎等）、川崎病、急性糸球体腎炎等を想定している〕 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）を受けた者 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 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（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。										
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回接種前、3回接種評価後の平均中和抗体価 安全性 有害事象割合										
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"> <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（中和抗体陽転者数/被験者）</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> 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。			H 剤群	マウス脳由来 日本脳炎ワクチン群	陽転率（中和抗体陽転者数/被験者）	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	マウス脳由来 日本脳炎ワクチン群									
陽転率（中和抗体陽転者数/被験者）	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%									

結果 (つづき)	＜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 (log ₁₀) (両側 95%信頼区間)		
		H 剤群 (N [†] = 218)	マウス脳由来 日本脳炎ワクチン群 (N [†] = 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)
	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、※多重性を調整していない		
	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		
		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。		
	本試験において、死亡例は認められなかった。		

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。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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 MLD₅₀ (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 $10^3 \sim 10^4$ MLD₅₀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¹⁰⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績¹¹⁾

マウスを用いて原薬（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、原薬（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		原薬（原液）	マウス脳由来日本脳炎ワクチン
たん白質投与量	ED ₉₀ (μg/body) ^{a)}	2.0	8.7
	ED ₅₀ (μg/body) ^{b)}	0.083	0.76

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

マウスを用いて原薬（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、原薬（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。

免疫原性試験の結果

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

c) 90%のマウスが中和抗体陽性となる投与量

d) 50%のマウスが中和抗体陽性となる投与量

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

本剤は不活化ワクチンであり、皮下に接種された抗原は、生体内で抗原提示細胞に貪食され作用を発現する。よって、食事は接種時及び接種後とも本剤の作用に影響しない。

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 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

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 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（CYP 等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由¹²⁾

2. 接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）

2.1 明らかな発熱を呈している者

2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者

2.3 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

2.4 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。

2.1 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、発熱はいろいろな疾患の前駆症状である場合もあるので、このような場合には接種を中止する必要がある。¹³⁾

2.2 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。¹²⁾

2.3 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。

この定めは、予防接種の接種液の成分により、アナフィラキシーを呈した場合には、接種を行ってはならないことを規定したものである。¹²⁾

2.4 2.1～2.3 までは掲げる者以外の予防接種を行うことが不適当な状態にある者について、個別に接種医により判断することになる。¹²⁾

（公財）予防接種リサーチセンター「予防接種ガイドライン 2024 年度版」¹²⁾ から転載（一部改変）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 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。
- 8.3 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）

- 8.2 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どう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適当者及び予防接種要注意者」に基づく〕。
- 8.3 「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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者^{14、15)}

9.1 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。

9.1.1 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 [9.2、9.3 参照]

9.1.2 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

9.1.3 過去にけいれんの既往のある者

9.1.4 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

9.1.5 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。

- 9.1 「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、あらかじめ投棄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。
- 9.1.1 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、安定期にあれば、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。

- 9.1.2 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¹³⁾。
- 9.1.3 日本小児神経学会の見解によると、過去に熱性けいれんの既往のある者に対しては「現行の予防接種はすべて行って差し支えないが、有用性、副反応（発熱の時期やその頻度ほか）等を十分に保護者に説明し、同意を得た上で接種することとし、万一けいれんが出現した時の対策、具体的な発熱等の対策（けいれん予防を中心に）について指導すること」としている。てんかんの既往がある場合でも、事前に保護者への十分な説明と明示を行い同意のもとに、コントロールが良好であり、最終発作から2～3か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接種が可能である。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。
- 9.1.4 免疫不全状態にある患者は易感染状態にある一方で、ワクチン接種の有効性は健常者よりやや低く、またワクチンによる副反応についても特別な配慮が必要である。免疫不全状態の患者の免疫状態は背景疾患ごとに大きく異なり、リスクとベネフィットを個別に考える必要があるため、「免疫不全状態にある患者に対する予防接種ガイドライン 2024」を参照する¹⁶⁾。
- 9.1.5 当該疾病に係る予防接種の接種液の成分によって、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は接種不适当者である。アトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、じんましん等の既往、あるいはアレルギー体質があるだけの場合は、通常接種は可能である。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害を有する者

接種要注意者である。[9.1.1 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害を有する者

接種要注意者である。[9.1.1 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には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。

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

接種に当たっては、予診等を十分に行い、被接種者の健康状態を観察すること。一般に生理機能が低下している。

7. 相互作用

設定されていない

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副反応

次の副反応があらわれることがあるので、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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

蕁麻疹、呼吸困難、血管性浮腫等があらわれることがある。

11.1.2 急性散在性脳脊髄炎（頻度不明）

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^{17, 18)}。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。

11.1.3 脳炎・脳症（頻度不明）

発熱、四肢麻痺、けいれん、意識障害等の症状があらわれることがある。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。

11.1.4 けいれん（頻度不明）

通常、接種直後から数日ごろまでにあらわれる。

11.1.5 血小板減少性紫斑病（頻度不明）

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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副反応

種類\頻度	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
局所症状 (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	多形紅斑
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

◆副作用頻度一覧表等

		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
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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤接種時の注意

14.1.1 接種時

- (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、被接種者ごとに取り換えること。
- (2) 本剤の溶解は接種直前に行うこと。
- (3) 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。[7.3 参照]
- (4) 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ないこと。
- (5) 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。
- (6) 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。

14.1.2 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しないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 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」の項参照

(2) 安全性薬理試験¹⁹⁾

安全性薬理試験では、H 剤（有効成分のたん白質含量 $34\mu\text{g/mL}$ 、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 1mL/kg の用量で単回皮下投与し、投与後 0.5、1、2、4 及び 8 時間目に一般状態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 0.5mL/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。

(3) 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²⁰⁾

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 $34\mu\text{g/mL}$ 、液状製剤）を使用した。マウスに H 剤を 10 及び 20mL/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 20mL/kg を投与した。また、イヌには H 剤を 5mL/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 5mL/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 H 剤に起因する変化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 20mL/kg 超、イヌでは 5mL/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 $34\mu\text{g/mL}$ ）をイヌにそれぞれ 5mL/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、その他の本剤に起因する変化も見られなかった。

(2) 反復投与毒性試験²¹⁾

反復投与毒性試験では、H 剤（有効成分のたん白質含量 $34\mu\text{g/mL}$ 、液状製剤）を使用した。マウス及びイヌに、H 剤を 0.25 及び 0.5mL/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 0.5mL/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 0.5mL/kg 群の投与部位に軽度の炎症性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 0.5mL/kg と考えられた。

(3) 遺伝毒性試験²²⁾

遺伝毒性試験 (*in vitro*) では、H 剤（有効成分のたん白質含量 34 μ g/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。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験²³⁾

生殖発生毒性試験では、M 剤（有効成分のたん白質含量 16 μ g/mL、液状製剤）を使用した。妊娠マウスに M 剤を 0.5 及び 1.0mL/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本剤に起因する変化は認められず、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。

(6) 局所刺激性試験²⁴⁾

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 μ g/mL、液状製剤）を使用した。H 剤 0.5mL/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 日目に病理検査を行った。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 μ g/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、病理組織学的検査において、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。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

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)}

注) 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）

生物由来成分

2. 有効期間

有効期間：製造日から 5 年

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、10℃以下で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

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、令和 5 年 5 月

(<https://www.env.go.jp/content/900534354.pdf>)

5. 患者向け資材

ワクチン接種を受ける人へのガイド：あり

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：日本脳炎ワクチンは 13 歳になるまでに合計 4 回の接種を完了させることが
大切です！

Meiji Seika ファルマ株式会社 医療関係者向けホームページ：

<https://www.meiji-seika-pharma.co.jp./medical/>

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬・同効薬：ジェービック V

7. 国際誕生年月日

2011 年 1 月 17 日（国内開発）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
エンセバック [®] 皮下注用	2011 年 1 月 17 日	22300AMX00412	薬価基準適用外	2011 年 4 月 11 日
製造販売承認承継	2018 年 7 月 1 日	〃	〃	〃

製造販売承認事項一部変更承認年月日：2024 年 9 月 25 日（有効期間延長）

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日 2020 年 3 月 11 日

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（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8 年間（2011 年 1 月 17 日から 2019 年 1 月 16 日、終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
エンセバック [®] 皮下注用	薬価基準適用外	薬価基準適用外	182081202	薬価基準適用外

14. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。

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 2.5.5）
- 4) 申請資料概要（2011年1月17日承認 CTD 2.7.6.3）
- 5) Kuzuhara S. et al. : Vaccine. 2003 ; 21 (31) : 4519-4526
- 6) 申請資料概要（2011年1月17日承認 CTD 2.7.3.3）
- 7) 申請資料概要（2011年1月17日承認 CTD 2.7.6.1）
- 8) Miyazaki C. et al. : Clin Vaccine Immunol. 2014 ; 21 (2) : 188-195
- 9) 申請資料概要（2011年1月17日承認 CTD 2.7.6.2）
- 10) Oya A. : Acta Paediatr Jpn. 1988 ; 30 175-184
- 11) 申請資料概要（2011年1月17日承認 CTD 2.6.2.2）
- 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. 2024 ; 20-60
- 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. 2024 ; 11-68
- 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. 2024 ; 126-136
- 15) 木村 三生夫 ほか：予防接種の手びき 第14版（近代出版）. 2014 ; 50-58
- 16) 日本小児感染症学会：免疫不全状態にある患者に対する予防接種ガイドライン 2024. 2024 ; 187-215
- 17) Ohtaki E. et al. : Pediatr Neurol. 1992 ; 8 (2) : 137-139
- 18) 平野 幸子：日本臨床. 1997 ; 55 (4) : 934-939
- 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 2.6.6.4）
- 23) 申請資料概要（2011年1月17日承認 CTD 2.6.6.6）
- 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

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

MEMO

MEMO

販売元
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バイオリジクス株式会社
熊本市北区大窪一丁目6番1号

IFJE020514