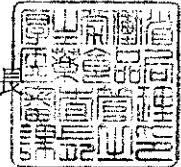




薬食審査発第 0223001 号
平成 21 年 2 月 23 日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン製剤の使用に当たっての留意事項について

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン製剤(販売名:ジェービックV)については、本日承認したところである。本剤は、従来のマウス脳由来ワクチンと異なり、ウイルスを増殖させる宿主として Vero 細胞(アフリカミドリザル腎臓由来株化細胞)を使用して製造する日本脳炎ワクチンであるが、海外では他の細胞培養ワクチンにおいて ADEM が報告される等、マウス脳を使用したワクチン以外でも ADEM は報告されていること、国内では Vero 細胞を用いて製造される初めての医薬品となること等から、本剤の使用に当たっては、「使用上の注意」に留意頂くとともに、特に下記の点に協力頂くよう、貴管下の医療機関に対して周知をお願いする。

記

1. 製造販売元である財団法人阪大微生物病研究会に対して、本剤の承認に当たり附した承認条件は以下のとおりである。

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。

2. 本承認条件に基づき、製造販売業者は、重篤な副反応を速やかに収集・解析し、その評価結果を医療機関等へ情報提供することとなっていることから、各医療機関においては、本剤の使用にあたり、重篤な副反応情報の迅速な提供にご協力頂くとともに、製造販売業者から提供される安全性情報について、ご留意頂きたい。

日本標準商品分類番号	S76313
承認番号	
薬価取載	適用外
販売開始	

生物由来製品 ウイルスワクチン類
 劇薬 生物学的製剤基準
 指定医薬品
 処方せん医薬品

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン

販売名：ジェービックV®

貯法：遮光して、10℃以下に保存（【取扱い上の注意】参照）

有効期間：製造日から2年（最終有効年月日は外箱等に表示）

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

【接種不相当者（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

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

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臓由来株化細胞）で増殖させ、得られたウイルスを採取し、ホルマリンで不活化した後、硫酸プロタミンで処理し、超遠心法で精製し、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）、乳由来成分（エリスロマイシンラクトビオン酸塩）及びブタの膵臓由来成分（トリブシン）を使用している。

2. 組成

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。

成分	分量		
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		
安定剤	乳糖水和物 ホルマリン（ホルムアルデヒド換算） L-グルタミン酸ナトリウム	17.86mg 0.01mg 3.57mg	
	等張化剤	塩化ナトリウム 塩化カリウム	0.83mg 以下 0.02mg 以下
	緩衝剤	リン酸二水素カリウム リン酸水素ナトリウム水和物	0.02mg 以下 0.30mg 以下
希釈剤	TCM-199	0.11mL	

乳糖水和物：ウシの乳由来成分。

3. 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の澄明又はわずかに白濁した液剤となる。

pH：6.8～7.6

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.0 ± 0.2

【効能又は効果】

本剤は、日本脳炎の予防に使用する。

効能又は効果に関連する接種上の注意

本剤の接種に当たっては、本人又は保護者に対して、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。

【用法及び用量】

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。

用法及び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。ただし、第2回目の追加免疫以降の有効性及び安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

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. 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。

【接種上の注意】

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。

- (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

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」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を。
- (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。
- (4) 本剤は、マスターシード及びマスターセルバンクの調製時に米国又は日本産ウシの血液由来成分、動物種及び原産国が明らかでない乳由来成分を使用しているが、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。使用経験は少ないものの、本剤の投与に

より伝達性海綿状脳症(TSE)がヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、そのリスクに関して被接種者又はその保護者に説明することを考慮すること。

3. 副反応(まれに:0.1%未満、ときに:0.1~5%未満、副詞なし:5%以上又は頻度不明)

本剤の臨床試験において、生後6月以上90月未満の小児123例中49例(39.8%)に副反応が認められた。その主なものは発熱(18.7%)、咳嗽(11.4%)、鼻漏(9.8%)、注射部位紅斑(8.9%)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。

(1) 重大な副反応(類薬)

以下は、マウス脳由来の日本脳炎ワクチン(北京株)の添付文書に記載されている重大な副反応情報である。

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状:まれにショック、アナフィラキシー様症状(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^{1), 2)}:まれに急性散在性脳脊髄炎(ADEM)があらわれることがある。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) 脳症: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: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) 急性血小板減少性紫斑病:急性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、血液検査等の観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副反応

臨床試験における全観察期間中の副反応発現率

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状 (注射部位)	注射部位紅斑	注射部位腫脹, 注射部位疼痛, 注射部位そう痒感, 注射部位発疹, 注射部位蕁麻疹, 注射部位内出血, 注射部位出血
呼吸器	咳嗽, 鼻漏	咽頭紅斑, 咽喉頭疼痛
消化器	—	嘔吐, 下痢, 食欲不振
皮膚	—	発疹, 蕁麻疹
その他	発熱	—

4. 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。

5. 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。

6. 接種時の注意

(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プレイ用品を用いる。
- 2) 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、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。
- 3) 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。
- 4) 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。

【臨床成績】

生後6月以上90月未満の健康小児123例(男児67例、女児56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。本剤の初回2回接種後の中和抗体陽転率を主要評

価とし、抗体陽転は接種前中和抗体価(\log_{10})が陰性(1.3未満)から陽性(1.3以上)になった場合とした。有効性評価対象例数は122例であり、抗体陽転率は99.2%、接種後平均中和抗体価(\log_{10})は2.420であった。3回接種では抗体陽転率は100.0%であり、接種後平均中和抗体価(\log_{10})は3.766と抗体価の上昇がみられた。

【薬効薬理】

日本脳炎ウイルスは、ウイルスに感染したコガタアカイエカの穿刺により感染する。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>

受動免疫したマウスへの感染実験では、血中に10倍の中和抗体価があれば、 10^6 MLD₅₀(50%マウス致死量)の日本脳炎ウイルス感染を防御するとの成績が示されている。蚊の1回の吸血により、注入されるウイルスは $10^3 \sim 10^4$ MLD₅₀とされている。これらの成績から、血中に10倍の中和抗体価があると、ウイルス感染が阻止されるものと考えられている³⁾。

【取扱い上の注意】

1. 接種前

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。

2. 接種時

本剤の溶解は接種直前に行い、一度溶解したものは直ちに使用すること。

【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取集し、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ずること。

【包装】

瓶入 1人分 1本

溶剤(日本薬局方注射用水) 0.7mL 1本添付

【主要文献】

- 1) 予防接種ガイドライン等検討委員会 監修、予防接種ガイドライン:(2008年3月改訂)
- 2) 森内浩幸 他:予防接種制度に関する文献集,(18):287(昭和63年11月)

3) Oya, A. : Acta Paediatr. Jpn., 30 : 175 ~ 184
(1988)

【文献請求先】

財団法人 阪大微生物病研究会 学術課
〒 565-0862 吹田市津雲台5-16 D56
電話 06-6871-7182

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒 541-8505 大阪府中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

製造販売元
財団法人 阪大微生物病研究会
香川県綾歌郡寺八幡町二丁目9番41号
M-0202

販売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪府中央区道修町3-2-10