

添付文書改訂のお知らせ

2010年5月

一般財団法人 阪大微生物病研究会
田辺三菱製薬株式会社

この度、厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡に基づき、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの【接種上の注意】の「重大な副反応」の項を改訂致しますので、お知らせ申し上げます。

また、【製法の概要及び組成・性状】、【用法及び用量】、【接種上の注意】、【臨床成績】及び【主要文献】の一部を自主改訂致しますので、併せてお知らせ申し上げます。

なお、この度の改訂添付文書を封入した製品をお届けするのに若干の日時を要しますので、既にお手元にある製品のご使用に際しましては、ここでご案内致します改訂内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

また、「医薬品安全対策情報（Drug Safety Update）」No.189号（5月中旬発行）に掲載されます。

●改訂製品

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
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®

●改訂内容

改訂後（_____部改訂）	改訂前（_____部削除）
<p>【製法の概要及び組成・性状】</p> <p>1. 製法の概要</p> <p>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）、ウシ及びヒツジの胆汁由来成分（デオキシコール酸ナトリウム）、ブタの睪臓由来成分（トリプシン）を使用している。</p> <p>【用法及び用量】</p> <p>用法及び用量に関連する接種上の注意</p> <p>1. 基礎免疫、追加免疫及び免疫の保持</p> <p>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。</p>	<p>【製法の概要及び組成・性状】</p> <p>1. 製法の概要</p> <p>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）及びブタの睪臓由来成分（トリプシン）を使用している。</p> <p>【用法及び用量】</p> <p>用法及び用量に関連する接種上の注意</p> <p>1. 基礎免疫、追加免疫及び免疫の保持</p> <p>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。<u>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）。</u></p>

改訂後（_____部改訂）	改訂前（_____部削除）
<p style="text-align: center;">【接種上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意 (削除)</p> <p>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） 第1期初回及び第1期追加接種において、本剤を接種された生後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。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。（承認時） 第1期追加接種¹⁾において、第1期初回接種でマウス脳由来日本脳炎ワクチンを接種された生後6月以上90月未満で第1期初回接種後おおむね1年を経過した小児40例中3例3件（注射部位紅斑、嘔吐、下痢各1件）の副反応が認められた。第2期相当追加接種¹⁾において、第1期初回及び第1期追加接種で本剤を接種された9歳以上13歳未満の小児31例中6例7件の副反応が認められた。その内訳は、注射部位紅斑4件、注射部位腫脹2件、発熱1件であった。第2期相当追加接種¹⁾において、第1期初回及び第1期追加接種でマウス脳由来日本脳炎ワクチンを接種された9歳以上13歳未満の小児112症例中21例30件の副反応が認められた。主な副反応は、注射部位紅斑11件、注射部位腫脹10件であった。（平成22年4月時点）</p> <p>(1) 重大な副反応</p> <p>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。</p> <p>2) 急性散在性脳脊髄炎^{2),3)}：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。</p> <p>3) 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。</p> <p>(2) 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。</p>	<p style="text-align: center;">【接種上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p><u>(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。</u></p> <p>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。</p> <p>(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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

改訂後（ 部改訂）

1) 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。

2) 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。

(3) その他の副反応

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
局所症状 (注射部位)	紅斑	腫脹, 疼痛, そう痒感, 発疹, 蕁麻疹, 内出血, 出血	—
精神神経系	—	—	頭痛
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	腹痛
皮膚	—	発疹, 蕁麻疹	紅斑
その他	発熱	—	倦怠感, 四肢痛

【臨床成績】

1. 治験時の成績

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（log₁₀）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（log₁₀）は2.4±0.5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（log₁₀）は3.8±0.3と抗体価の上昇がみられた。

2. 製造販売後の成績¹⁾

本剤を2回目の追加接種として、日本脳炎第1期をマウス脳由来ワクチン接種を受けた8～12歳の児に接種したところ平均中和抗体価（log₁₀）の上昇（接種前：2.7±0.6→接種後：3.7±0.3）がみられた。

【主要文献】

- 岡部信彦 他：乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの追加接種に関する検討、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）、分担研究報告書（平成21年度中間報告）
- 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：（2009年3月改訂版）
- 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）
- Oya, A. : Acta Paediatr. Jpn., 30 : 175 (1988)

改訂前（ 部削除）

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	—

【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（log₁₀）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（log₁₀）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（log₁₀）は3.766と抗体価の上昇がみられた。

【主要文献】

- 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）
- 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）
- Oya, A. : Acta Paediatr. Jpn., 30 : 175 (1988)

●改訂理由

- ・市販直後調査において、本剤との因果関係が否定されない副反応症例が集積されたことから、【接種上の注意】の「**重大な副反応**」の項にマウス脳由来日本脳炎ワクチン接種後の副反応として記載されていた副反応を、本剤接種後の副反応として記載しました。また、「**その他の副反応**」の項に「**頭痛**」「**腹痛**」「**紅斑**」「**倦怠感**」「**四肢痛**」を追記しました。なお、注射部位の局所症状については記載整備を行いました。
- ・【製法の概要及び組成・性状】に、これまで反芻動物由来原料基準に適用外であったデオキシコール酸ナトリウム（ウシ及びヒツジの胆汁由来成分）を追記しました。
- ・岡部信彦 他：「乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの追加接種に関する検討」（平成21年度中間報告）により第2回目の追加免疫以降の有効性及び安全性データが得られたことから、【用法及び用量】の「**用法及び用量に関連する接種上の注意**」、【接種上の注意】及び【臨床成績】の一部を削除又は追記しました。
- ・平成21年3月27日付事務連絡「生物由来原料基準の規定を満たさないマスターセルバンク又はマスターシードを使用した医薬品等の取り扱いについて」の記の1に基づき【接種上の注意】の「**重要な基本的注意**」の一部を削除しました。

<症例紹介>

[ショック、アナフィラキシー様症状]

患者		1日投与量 投与期間	副反応		転帰	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置			
女 10歳未満	日本脳炎の 免疫 (なし)	0.5mL 1回	アナフィラキシーショック、白血球数減少、発熱		回復	
			接種時	A医院にてジェービックV接種（1期1回目）。 体温：37.1℃。		
			接種3分後	接種後待合室に戻る途中、傾眠傾向、顔色不良、嘔気が出現。続いてチアノーゼ、四肢冷感、意識朦朧等の症状を認め、直ちに酸素吸入、血管確保（輸液開始）、エピネフリン0.1mL筋注等の処置を施行。経過観察の後症状は改善し、バイタルサイン安定。B病院へ搬送のため救急車要請。		
			接種16分後	救急車へ搬送時は傾眠傾向。呼吸数：24/分、SpO ₂ ：99%、脈拍：123/分、血圧：95/63mmHg。		
			接種40分後	B病院到着。JCSI-1、呼吸数：24/分、SpO ₂ ：99%、脈拍：118/分、血圧：89/62mmHg（救急隊記録）。 B病院受診時は脈拍：126/分、血圧：154/86mmHg、努力呼吸なし、SpO ₂ ：96～98%、体温：37.8℃、傾眠傾向、四肢冷感軽度。白血球数：2670/mm ³ 。		
			接種70分後 接種80分後	意識清明、会話可能となる。 体温：38.2℃。感冒症状、胃腸症状なく、咽頭発赤その他理学所見の異常なし。 夜間、体温：35～36℃。		
			接種翌日	朝、体温：37.4℃～37.7℃。 昼過ぎ、体温：39.0℃まで上昇するが、その後38℃に解熱。感染を思わせる所見、症状なし。血液検査の結果軽度の白血球減少を認める。炎症反応の上昇なし。 夕方、接種後24時間経過観察したが、アナフィラキシーの再燃なく接種部位の異常も認められなかったため、退院。発熱については外来にて経過観察。		
接種6日後	回復					
併用薬：なし						

患者		1日投与量 投与期間	副反応		転帰
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
女 10歳未満	日本脳炎の 免疫 (なし)	0.5mL 1回	アナフィラキシー		回復
			接種時 接種5分後 接種10分後 接種15分後 接種40分後 接種130分後	A医院にてジェービックVを接種(1期1回目)。 「きつい」「気分が悪い」と訴え、しゃがみこむ。 顔色不良のため、ベッドへ寝かせる。 血圧：98/58mmHg、心拍数：80/分、SpO ₂ ：97%、意識レベルの低下(JCS：30)を認める。呼びかけに反応して開眼はするが、閉眼している事が多い状態。 輸液用電解質液200mL投与。 コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム100mgを生食200mLに溶解して点滴投与。 血圧：102/58mmHg、心拍数：86/分、SpO ₂ ：97%。 呼びかけに反応し開眼する。 入眠。 表情がしっかりし点滴中止。血圧：104/58mmHg、心拍数：80~90/分、SpO ₂ ：97%。 回復、帰宅。	
併用薬：なし					

[痙攣]

患者		1日投与量 投与期間	副反応		転帰
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
男 10歳未満	日本脳炎の 免疫 (喘息)	0.5mL 1回	痙攣、発熱		軽快
			接種日 接種4日後 22:00 接種5日後 2:00 10:00 接種6日後	熱性痙攣の既往ある児。 A医院にてジェービックV接種(1期1回目)。喘息で通院中であり、喘息発作予防にプロピオン酸ベクロメタゾンとモンテルカストナトリウムを投与中、ツロブテロールを頓用で使用中であった。 咳込みがひどくなり、38.5℃の発熱を認める。 発熱39.5℃。全身痙攣出現。痙攣は2~3分で自然に消失したが、救急車にてB病院へ搬送。ジアゼパム坐剤挿肛、帰宅。 再診時意識清明。体温：36.5℃。血液検査の結果、赤血球数：491×10 ⁴ /mm ³ 、白血球数：12,500/mm ³ 、ヘモグロビン値：13.6g/dL、CRP：0.8mg/dL。 アジスロマイシン水和物を3日分処方。 再診。咳込みの増悪を認め、対症療法にて軽快。	
併用薬：プロピオン酸ベクロメタゾン、モンテルカストナトリウム、ツロブテロール					

患者		1日投与量 投与期間	副反応		転帰
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
女 10歳未満	日本脳炎の 免疫 (なし)	0.5mL 1回	熱性痙攣、発熱、嘔吐		回復
			接種日	熱性痙攣の既往がある児 A医院にてジェービックV接種。	
			接種翌日 15:30	39.1℃の発熱を認める。	
			16:00	痙攣、嘔吐、口から泡を吹く状態となり、B病院 に救急搬送される。痙攣はその後断続的に1時間 持続。	
			16:40	病院到着時、痙攣は認められなかったが視線が合 わない状態。痛み刺激に対しては反応あり。その 後3分間の痙攣を認める。	
16:50	ジアゼパム坐剤を投与。				
17:20	覚醒。				
18:30	意識清明。				
接種2日後	意識清明。解熱し痙攣も認められない。				
接種3日後	脳波検査にて異常を認めず。				
接種4日後	回復、退院。				
併用薬：なし					

患者		1日投与量 投与期間	副反応		転帰
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
女 10歳未満	日本脳炎の 免疫 (なし)	0.5mL 1回	痙攣、発熱		軽快
			接種時	A医院にてジェービックVを接種（1期1回目）。	
			接種7時間後	夜、39.7℃の発熱を認める。	
			接種翌日	未明、体温40.7℃に上昇し、2分程度の全身性痙攣が出 現。B病院へ救急搬送される。ジアゼパム坐剤を投与。	
接種2日後	軽快。				
併用薬：なし					

患者		1日投与量 投与期間	副反応		転帰	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置			
男 10歳未満	日本脳炎の 免疫 (なし)	0.5mL 1回	急性散在性脳脊髄炎		軽快	
			接種14日前	A医院にてジェービックV接種（1期1回目, Lot: JR004）。		
			接種日	A医院にてジェービックV接種（1期2回目, Lot: JR005）。		
			接種3日後	38～39℃の発熱。咳嗽と軽度の頭痛あり。		
			接種6日後	B医院受診。抗生剤処方。		
			接種10日後	36℃台に解熱。頭痛消失。		
			接種15日後	夕方より発熱。		
			接種16日後	朝方より嘔吐、頭痛が出現しC病院救急受診。視線が合わないとの訴えあり。眼球上転、眼振を認める。意識は清明で、CT上明らかな異常認めず。 髄液検査にて細胞数：58/mm ³ と上昇を認め、髄膜脳炎疑いで入院。頭部MRIにて左右後頭葉白質にFLAIR画像でわずかな高信号域を認める。 パニペネム、セフトリアキソンナトリウム、アシクロビルを点滴投与（～接種19日後）。		
			接種18日後	眼球不随意運動に対しフェニトインを点滴投与。その後内服投与され、徐々に症状改善。		
			接種19日後	脳波施行。明らかな異常認めず。		
			接種22日後	頭部MRI再検。右後頭葉の高信号域が増大。軽症の急性散在性脳脊髄炎と診断。プレドニゾン30mg/日内服開始（～接種24日後）。		
			接種25日後	プレドニゾン20mg/日内服（～接種26日後）。		
			接種27日後	症状軽快しているため退院。 プレドニゾン10mg/日内服（～接種28日後）。		
			接種35日後	退院後、週に2～3回眼振および眼球上転を認める。		
			接種41日後	頭部MRI再検。著変なし。 以降、接種100日後現在まで症状認めず。		
			接種16日後	接種17日後	接種19日後	接種26日後
体温（℃）			39.4	37.1	37.8	36.5
白血球数（/mm ³ ）			11500	8500	8800	15600
白血球分画 （%）	棹状核球		—	—	—	0.5
	分葉核球		88.5	—	71.0	56.0
	リンパ球		8.5	—	20.0	35.0
	単球		2.0	—	9.0	7.5
	好酸球		—	—	—	0.5
	好塩基球		0.5	—	—	0.5
CRP（mg/dL）			1.82	0.88	0.41	0.28
髄液細胞数（/3mm ³ ）			174	—	—	—
髄液細胞分画 （%）	単核球		2	—	—	—
	多核球		98	—	—	—
併用薬：なし						

生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品^(注)

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

*2010年4月改訂(第4版)
*2010年4月改訂

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

日本標準商品分類番号	876313
承認番号	22100AMX00439000
薬価収載	適用外
販売開始	2009年6月

【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

【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(アフリカモ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)、ウシ及びヒツジの胆汁由来成分(デオキシコール酸ナトリウム)、プタの臍臓由来成分(トリプシン)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 17.86mg ホルマリン(ホルムアルデヒド換算) 0.01mg L-グルタミン酸ナトリウム 3.57mg
等張化剤	塩化ナトリウム 0.83mg以下 塩化カリウム 0.02mg以下
緩衝剤	リン酸二水素カリウム 0.02mg以下 リン酸水素ナトリウム水和物 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。

**2. 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。
2. 定期接種対象者と標準的接種年齢
(1)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。
なお、本剤の定期的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。

【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。
(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。

**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)

第1期初回及び第1期追加接種において、本剤を接種された生後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。主なもの発熱(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。(承認時)
第1期追加接種¹⁾において、第1期初回接種でマウス脳由来日本脳炎ワクチンを接種された生後6月以上90月未満で第1期初回接種後おおむね1年を経過した小児40例中3例3件(注射部位紅斑、嘔吐、下痢各1件)の副反応が認められた。第2期相当追加接種²⁾において、第1期初回及び第1期追加接種で本剤を接種された9歳以上13歳未満の小児31例中6例7件の副反応が認められた。その内訳は、注射部位紅斑4件、注射部位腫脹2件、発熱1件であった。第2期相当追加接種³⁾において、第1期初回及び第1期追加接種でマウス脳由来日本脳炎ワクチンを接種された9歳以上13歳未満の小児112例中21例30件の副反応が認められた。
主な副反応は、注射部位紅斑11件、注射部位腫脹10件であった。(平成22年4月時点)

(1)重大な副反応

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⁴⁾：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)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。

(2)重大な副反応(類案)

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)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。
2)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。

(3)その他の副反応

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
局所症状(注射部位)	紅斑	腫脹、疼痛、そう痒感、発疹、尋麻疹、内出血、出血	—
精神神経系	—	—	頭痛
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	腹痛
皮膚	—	発疹、尋麻疹	紅斑
その他	発熱	—	倦怠感、四肢痛

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ポーザブル品を用いる。
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進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】

**1. 治験時の成績

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、抗体陽転率は接種前中和抗体価(log₁₀)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(log₁₀)は2.4±0.5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(log₁₀)は3.8±0.3と抗体価の上昇がみられた。
*2. 製造販売後の成績¹⁾
本剤を2回目の追加接種として、日本脳炎第1期をマウス脳由来ワクチン接種を受けた8～12歳の児に接種したところ平均中和抗体価(log₁₀)の上昇(接種前：2.7±0.6→接種後：3.7±0.3)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ク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、10⁶MLD₅₀(50%マウス致死量)の日本脳炎ウイルス感染を防衛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10⁶～10⁷MLD₅₀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²⁾。

【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。

【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)岡部信彦 他：乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの追加接種に関する検討、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)、分担研究報告書(平成21年度中間報告)
2)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：(2009年3月改訂版)
3)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)
4)Oya, A.: Acta Paediatr. Jpn. 30: 175 (1988)

**【文献請求先】

一般財団法人 阪大微生物病研究会 学術課
〒565-0871 吹田市山田丘3番1号
電話 0120-280-980

田辺三菱製薬株式会社 ぐすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区北浜2-6-18
電話 0120-753-280