乾燥細胞培養痘そうワクチンＬＣ１６「ＫＭＢ」
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ＫＭバイオロジクス株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ＫＭバイオロジクス株式会社

資料概要

乾燥細胞培養痘そうワクチンＬＣ１６「ＫＭＢ」
「サル痘の予防」の適応追加に係る
製造販売承認事項一部変更承認申請

令和４年７月６日

令和４年７月22日改訂

ＫＭバイオロジクス株式会社

目次

イ　起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等 3
イ.1　起原又は発見の経緯 3
イ.1.1　乾燥細胞培養痘そうワクチンＬＣ１６「ＫＭＢ」の開発の経緯 3
イ.1.2　「サル痘の予防」の適応追加に係る一変申請に至った経緯 4
イ.2　外国における使用状況 6
ニ　薬理作用 7
ニ.1　効力を裏付ける試験 7
ト　臨床試験の成績 8
ト.1　本剤のサル痘への有効性（免疫原性） 8
ト.2　本剤のサル痘に対する有効性についての考察 10
ト.3　本剤の安全性についての考察 12
ト.4　本剤のベネフィットとリスクに関する結論 14
チ　法第五十二条第一項に規定する添付文書等記載事項 15
添付資料一覧 18
参考文献一覧 19

イ　起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

イ.1　起原又は発見の経緯

イ.1.1　乾燥細胞培養痘そうワクチンＬＣ１６「ＫＭＢ」の開発の経緯

乾燥細胞培養痘そうワクチンＬＣ１６「ＫＭＢ」（一般名：乾燥細胞培養痘そうワクチン、以下、本剤）は、ＫＭバイオロジクス株式会社（以下、申請者）が「痘そうの予防」の効能・効果に係る製造販売承認を取得している製品である。本剤は、生ワクチニアウイルス（LC16m8 株）を伝染性の疾患に感染していない初代ウサギ腎臓細胞で増殖させて得られたウイルス液を希釈し、安定剤を加えて分注した後、凍結乾燥したものである。

昭和 55（1980）年 8 月 7 日、千葉県血清研究所（以下、千葉血清）は、乾燥細胞培養痘そうワクチン「LC16・チバ」の製造承認を取得したが、その時期には本邦で痘そうワクチンの接種が中止されており、広く使用される機会はなく、長期間製造が中止されていた。その後、[redacted]付で、財団法人化学及血清療法研究所（平成 22 年 4 月 1 日付で一般財団法人化学及血清療法研究所に法人名変更、以下、化血研）が本剤の製造承認を承継した。さらに、平成 30（2018）年 7 月 1 日付で、申請者が本剤の製造販売承認を承継した。

本剤の既承認の適応症である天然痘（痘そう）は、過去数千年に亘り流行を繰り返し、その高い致死率のために人類に甚大な被害を与えてきた。ジェンナーに始まる痘そうワクチンの開発は天然痘の流行を激減させ、世界保健機関（以下、WHO）の根絶計画は地球上から天然痘の流行を根絶した。しかしながら、研究目的での米国とロシアで保管されている痘そうウイルスの存在は、生物兵器としての使用の可能性を示唆し、2001 年 9 月の「アメリカ同時多発テロ事件」、「アメリカ炭疽菌事件」を契機に、日本においても一旦製造が中止された本剤は生物テロ対抗薬として製造が再開されることとなった。再製造した本剤については、2005 年以降、厚生労働科学研究や申請者が実施した米国開発等において各種非臨床及び臨床試験が実施され、その高い安全性と、天然痘のみならずサル痘を含むオルソポックスウイルス感染症に対する有効性が再確認されている。これらの成績も考慮され、2013 年に WHO は、本剤が天然痘アウトブレイク時に使用可能な優れたテロ対抗薬であると推奨している（参考文献 1)。

なお、痘そうワクチンは、WHO の定義として 3 つの世代に分類される。第一世代ワクチンは WHO による天然痘根絶プログラム期間中に製造・使用され、天然痘根絶に寄与した Lister ワクチンや Dryvax ワクチンに代表される。第二世代ワクチンは ACAM2000 のように、第一世代ワクチン株またはそのワクチンストックからプラーククローニングしたウイルスを細胞培養して GMP 製造されたワクチンである。第三世代ワクチンは、天然痘根絶活動の後期に開発された弱毒ウイルス株を細胞培養して GMP 製造された安全性の高いワクチンであり、LC16m8 と MVA-BN がある（参考文献 2)。

イ.1.2　「サル痘の予防」の適応追加に係る一変申請に至った経緯

痘そうウイルスと同じく、ポックスウイルス科オルソポックスウイルス属に分類されるサル痘ウイルスによる感染症であるサル痘は、1970 年にザイール（現在のコンゴ民主共和国）で生後 9 ヶ月の男児で最初の感染が確認され、中央アフリカから西アフリカにかけて流行している。

サル痘ウイルスはアフリカに生息するリスなどのげっ歯類をはじめ、サルやウサギなどウイルスを保有する動物との接触によりヒトに感染する。また、ヒトからヒトに感染することがあり、皮膚病変、体液や衣類、寝具等の汚染物質との接触感染、呼吸器飛沫感染が主な感染経路とされている。サル痘ウイルスに感染すると、通常 6～13 日の潜伏期間を経て、発熱、激しい頭痛、リンパ節腫脹、筋肉痛などの症状が 0～5 日程度持続し、通常発熱の 1～3 日後に発疹が出現し、皮疹は体幹よりも顔面や四肢に集中する傾向がある。顔（症例の 95%）、手のひら、足の裏（症例の 75%）に認められる。また、角膜だけでなく、口腔粘膜（症例の 70%）、生殖器（症例の 30%）、結膜（症例の 20%）にも認められる。発疹は徐々に隆起して水疱、膿疱、痂皮となる。

通常、自己限定的に 2～4 週間持続し自然軽快するものの、小児例や、あるいは曝露の程度、患者の健康状態、合併症などにより重症化することがある。サル痘の致命率は歴史的には遺伝的クレードで異なるものの 0～11%と報告され、最近では約 3～6%であり、特に小児において高い傾向にある。また、サル痘ウイルスには、中央アフリカ（コンゴ盆地）クレードと西アフリカクレードの 2 つの異なる遺伝子クレードがあり、コンゴ盆地のクレードは、歴史的に、より深刻な病気を引き起こし、より伝染性がある。ただし、先進国では死亡例は報告されていない（参考文献 3）。

サル痘は本邦では感染症法上の 4 類感染症に指定されており、感染症発生動向調査において集計が開始された 2003 年以降、輸入例を含めサル痘患者は報告されていない（参考文献 4）。一方、2022 年 5 月以降、アフリカを中心とする従前のサル痘流行国への海外渡航歴のないサル痘患者が、男性間で性交渉を行う者（MSM; Men who have sex with men）を中心として、欧州、米国等で報告され、世界保健機関（以下、WHO）を中心として各国で緊急的に疫学調査や対策検討が進められており、2022 年 6 月 15 日時点では 42 カ国で 2103 名の確定症例が WHO へ報告されている（参考文献 5）。

現在、サル痘に対する治療方法は対症療法のみで、本邦で承認された治療薬は無い。予防法としては、天然痘対応指針（第 5 版）において、オルソポックスウイルス属（痘そうウイルス（天然痘ウイルス）、サル痘ウイルス、ワクチニアウイルス（痘そうワクチン株）等）のウイルス間では免疫応答がほぼ完全に交差するため、痘そうワクチン接種により交差免疫が得られると記載されている（参考文献 6）。また、1980～1984 年の 5 年間のザイールでのサル痘の疫学データから、天然痘根絶に寄与した第一世代の痘そうワクチンによる交差防御免疫により約 85%の発症予防効果が期待できると報告されており（参考文献 7）、本邦、WHO、米国 CDC や欧州 CDC はファクトシートやガイダンス等（参考文献 8、参考文献 3、参考文献 9、参考文献 10）、最新の WHO によるサル痘の疫学変化の系統的調査報告（参考文献 11）においても、この報告が支持されている。

さらに、WHO より発出されたサル痘に係るワクチン及び予防接種の暫定ガイダンス（2022 年 6 月 14 日付）においても、サル痘に対する痘そうワクチンの臨床的有用性が支持されており、本剤はサル痘の曝露前または曝露後の予防のために使用が考慮されるべき痘そうワクチンの選択肢の 1 つとして挙げられている。特に小児へも使用が可能な唯一の痘そうワクチンであり、妊娠中または授乳中の女性に対しても、必要性、リスク及びベネフィット分析に基づき接種が必要な場合に選択することが好ましいワクチンとして本剤が挙げられている（参考文献 12）。

以上より、今般の欧米を中心とした非流行国でのサル痘患者の報告件数の急増及び患者発生国の拡大と、その対応策の 1 つとして WHO を中心として諸外国が進める痘そうワクチン調達の動向を鑑み、申請者は厚生労働省からの要請を受けて、国内外のガイドライン、公表文献等のエビデンス等から、本剤のサル痘に対する有効性に係る根拠資料を纏めることにより、本剤の【効能又は効果】に「サル痘の予防」を適応追加する製造販売承認事項一部変更承認申請を行うに至った。併せて、【用法及び用量】についても記載を整備する。

イ.2　外国における使用状況

本剤の使用は本邦のみであり、海外では承認を取得していないため海外における使用実績はない。

痘そうワクチンのサル痘予防の適応について、米国、イギリス、ドイツ、フランス、カナダ及びオーストラリアでの承認状況を各国の規制当局の公開情報により調査した結果、本剤と同じく第三世代の痘そうワクチンである Bavarian Nordic 社の MVA-BN が米国とカナダでサル痘の予防の適応を有することが確認された（参考文献 13、参考文献 14、参考文献 15）。

Bavarian Nordic 社の MVA-BN（JYNNEOS、IMVAMUNE）の米国及びカナダの規制当局による承認審査の概要を以下に示す。

(1) Bavarian Nordic A/S. Summary Basis for Regulatory Action–JYNNEOS. September 24, 2019. Available at: https://www.fda.gov/media/131802/download. Accessed June 13, 2022.（参考文献 14）

米国 FDA の Bavarian Nordic 社の MVA-BN（JYNNEOS）の審査報告書。米国政府の外部ステークホルダーの要請を受けて、非臨床薬効成績（特にヒト以外の霊長類（Non-human primates、以下、NHP）モデルにおける発症防御試験成績）とヒトでの免疫原性成績（ただし、ワクチニアウイルス（Western Reserve 株）に対する中和抗体価成績のみで、サル痘ウイルスに対する中和抗体価成績は含まれていない）に基づき、「ハイリスク曝露があった 18 歳以上の成人への天然痘及びサル痘の予防」の適応が 2019 年に承認された。なお、MVA-BN の用法・用量は「1 回 0.5 mL を 4 週間隔で 2 回皮下接種する」である。

(2) Bavarian Nordic A/S. PRODUCT MONOGRAPH INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION- IMVAMUNE. November 26, 2021.（参考文献 15）

Health Canada が公開している Bavarian Nordic 社の MVA-BN（IMVAMUNE）の製品モノグラフ。米国 FDA 審査と同様に、非臨床薬効成績（特に NHP モデルにおける発症防御試験成績）とヒトでの免疫原性成績（ただし、ワクチニアウイルス（Western Reserve 株）に対する中和抗体価成績のみで、サル痘ウイルスに対する中和抗体価成績は含まれていない）に基づき「天然痘の予防」に加えて、「サル痘及び関連するオルソポックスウイルス感染症の予防」の適応が 2020 年に追加承認された。なお、MVA-BN の用法・用量は「1 回 0.5 mL を 4 週間隔で 2 回皮下接種する」である。

ニ　薬理作用

ニ.1　効力を裏付ける試験

本申請に際して、効力を裏付ける試験は実施していない。本剤のサル痘への免疫原性及び防御効果（発症又は重症化予防効果）を確認した NHP モデルを用いた免疫原性・発症防御試験に関する公表文献とその成績概要を以下に示す。

(1) Gordon SN, Cecchinato V, Andresen V, Heraud JM, Hryniewicz A, Parks RW, et al. Smallpox Vaccine Safety Is Dependent on T Cells and Not B Cells. The Journal of Infectious Diseases. 2011;203(8):1043-53.（参考文献 16）
本剤は臨床用量の 1 回接種で、天然痘撲滅に寄与した Dryvax と比べるとやや低いものの、サル痘に対する特異的な細胞性免疫応答と中和抗体応答を誘導し、致死的なサル痘ウイルスによる攻撃（Zaire-79 株の静脈内投与）に対して Dryvax と同様に高い防御効果（100%生残）を示した。

(2) Saijo M, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, et al. LC16m8, a Highly Attenuated Vaccinia Virus Vaccine Lacking Expression of the Membrane Protein B5R, Protects Monkeys from Monkeypox. Journal of Virology. 2006;80(11):5179-88.（参考文献 17）
本剤は臨床用量の 1 回接種で、天然痘撲滅に寄与した Lister（LC16m8 の親株）と比べるとやや低いものの、サル痘に対する特異的な中和抗体応答を誘導し、致死的なサル痘ウイルスによる攻撃（Zaire-599 株の皮下投与）、又は症候性のサル痘ウイルスによる攻撃（Liberia 株の経鼻投与）に対して Lister と同様に高い防御効果（100%生残）を示した。

(3) Iizuka I, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Fukushi S, Ogata M, et al. A Single Vaccination of Nonhuman Primates with Highly Attenuated Smallpox Vaccine, LC16m8, Provides Long-term Protection against Monkeypox. Japanese Journal of Infectious Diseases. 2017;70(4):408-15.（参考文献 18）
本剤は臨床用量の 1 回接種で、Lister と同様に、致死的なサル痘ウイルスによる攻撃（Zaire-599 株の皮下投与）に対して 1 年間持続可能な高い防御効果（100%生残）を示した。この結果は、LC16m8 がサル痘に対する防御能を有する記憶免疫を賦与可能であることを示唆する。

ト　臨床試験の成績

ト.1　本剤のサル痘への有効性（免疫原性）

本申請に際して、新たな臨床試験は実施していない。本剤のサル痘への有効性（免疫原性）を確認した米国での臨床試験、本剤の日本人での使用成績に関する公表文献とその成績概要を以下に示す。

(1) Kennedy JS, Gurwith M, Dekker CL, Frey SE, Edwards KM, Kenner J, et al. Safety and Immunogenicity of LC16m8, an Attenuated Smallpox Vaccine in Vaccinia-Naive Adults. The Journal of Infectious Diseases. 2011;204(9):1395-402.（参考文献 19）

米国で痘そうワクチン接種歴の無い健康成人 154 名を対象に実施した臨床試験（Phase 1/2 試験（NCT00103584））。本剤は 1 回接種で、天然痘撲滅に寄与した第一世代ワクチンである Dryvax と比較すると低いものの、サル痘ウイルスに対する交差中和抗体応答を誘導可能であり、その中和抗体価（GMT（95%信頼区間）：112（82–307））は同じ研究機関で実施された前述の NHP モデルを用いた発症防御試験（参考文献 17）でサル痘による致死的な攻撃に対する防御効果が確認された中和抗体価の最低値（16）よりも高い値であった。また、様々なワクチニアウイルス（Dryvax（NYCBH）、Lister、LC16m8）や痘そうウイルスに対しても、Dryvax と比べて低い又は同等の中和抗体価を示した。

(2) 園田憲悟．我が国で開発され,備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの有効性,安全性,生産性向上および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究 分担研究報告書 5 細胞培養弱毒生痘そうワクチンの有効性及び安全性評価，特性解析，品質試験法改善，生産性に関する研究．（令和 2 年 4 月）．p. 27-32. Available at : https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/27971. Accessed June 13, 2022.（参考文献 20）

米国 Phase 1/2 試験で経時的に取得された臨床検体のうち、ワクチニアウイルス NYCBH 株に対して同程度の中和抗体価を示した集団を用いて、探索的に評価した。その結果、本剤接種群は、米国で承認・備蓄されている第一世代の痘そうワクチンである Dryvax 接種群と同程度のサル痘ウイルスに対する中和抗体価を示したことから、本剤の抗原性は Dryvax と同様にサル痘ウイルスに対する交差反応性を有することが示唆された。

(3) Saito T, Fujii T, Kanatani Y, Saijo M, Morikawa S, Yokote H, et al. Clinical and Immunological Response to Attenuated Tissue-Cultured Smallpox Vaccine LC16m8. JAMA. 2009;301(10):1025-33.（参考文献 21）

本邦で痘そうワクチン接種歴の無い成人（自衛隊員）1529 名及び過去に痘そうワクチン接種歴のある自衛隊員 1692 名を対象に 2002～2005 年に痘そうワクチン LC16m8 を接種した臨床研究成績。本剤は 1 回接種でワクチニアウイルス（LC16m8 や Dryvax）に対する中和抗体応答を誘導できることが確認されている。1975 年の細胞培養痘そうワクチンとしての製造承認取得時の小児成績と同等の安全性及び有効性成績が成人でも再現された。加えて、痘そうワクチン LC16m8 は、過去に痘そうワクチン接種歴のある者にも良好な

追加免疫応答を誘導することが確認された。本試験により、痘そうワクチン LC16m8 は天然痘テロ対策プログラムにおける第一世代、第二世代、およびその他の第三世代ワクチンに代わる実行可能な代替ワクチンであると考えられる。

(4) Nishiyama Y, Fujii T, Kanatani Y, Shinmura Y, Yokote H, Hashizume S. Freeze-dried live attenuated smallpox vaccine prepared in cell culture “LC16-KAKETSUKEN”: Post-marketing surveillance study on safety and efficacy compliant with Good Clinical Practice. Vaccine 2015. Nov 9;33(45):6120-6127.（参考文献 22）

本邦で 268 名の成人（自衛隊員、196 名が初種痘、71 名が再種痘、1 名は不明）を対象に実施した市販後調査（使用成績調査）の結果、本剤は 1 回接種でワクチニアウイルス（Lister）に対する中和抗体応答を誘導できることが確認され、成人における本剤の有効性と安全性が確認された。

ト.2　本剤のサル痘に対する有効性についての考察

NHP モデルを用いた免疫原性・発症防御試験に関する公表文献によると、本剤の臨床用量の 1 回接種により、天然痘撲滅に寄与した第一世代ワクチンである Dryvax や Lister と比較するとやや低いものの、サル痘に対して特異的な細胞性免疫応答や中和抗体応答を誘導できることが確認されている。さらに、様々なサル痘ウイルス株（より重症化しやすいコンゴ盆地クレード含む）や攻撃ルート（経鼻、皮下、静脈内）で評価した結果、本剤の臨床用量の 1 回接種で誘導されるサル痘ウイルスに対する交差免疫応答は、致死的なサル痘ウイルスによる攻撃に対して高い防御効果（100%生残）を示し、その効果のレベルは Dryvax や Lister に匹敵することが確認されている。また、本剤の臨床用量の 1 回接種で賦与した防御効果は、少なくとも 1 年間は持続することが確認されている（参考文献 16、17、18）。

本剤と同じく第三世代ワクチンである MVA-BN に関する NHP モデルを用いた評価において、MVA-BN は 2 回接種により天然痘撲滅に寄与した第一世代ワクチンである Dryvax の 1 回接種と同程度のワクチニアウイルスに対する中和抗体価の誘導を示し、その交差免疫は Dryvax と比べて低いもののサル痘ウイルスに対する発症予防効果を示すことが報告されている（参考文献 23）。

また、特異抗体による人為的な B 細胞、CD4 陽性又は CD8 陽性 T 細胞欠損 NHP モデル及び非免疫サルへの抗ワクチニアウイルスヒト中和抗体（human vaccinia immunoglobulin）の移入免疫モデルでの評価成績から、痘そうワクチンによって誘導されるワクチニアウイルスに対する中和抗体応答のみで、サル痘ウイルスによる致死的な攻撃を十分に交差防御可能であることが示されている（参考文献 24）。

よって、ヒトにおいても痘そうワクチン接種によりワクチニアウイルスに対する中和抗体応答が誘導されれば、サル痘ウイルスに対する交差防御免疫が期待できると考えられる。

米国で痘そうワクチン接種歴の無い健康成人を対象に実施した Phase 1/2 臨床試験（NCT00103584）において、本剤は 1 回接種で、天然痘撲滅に寄与した第一世代ワクチンである Dryvax と比べて低いものの、サル痘ウイルスに対する交差中和抗体応答が確認されている。さらに、様々なワクチニアウイルス（Dryvax（NYCBH）、Lister、LC16m8）や痘そうウイルスに対しても中和抗体応答を誘導できることが確認されている。また、本邦で実施した臨床研究や使用成績調査により、本剤は 1 回接種でワクチニアウイルス（LC16m8、Lister や Dryvax）に対する中和抗体応答を誘導できることが確認されている（参考文献 19、20、21、22）。

2002～2005 年に本邦で本剤を初回接種された 1529 名の痘そうワクチン接種歴の無い成人（自衛隊員）の臨床研究成績では、種痘後の免疫獲得を示す局所に認められる特徴的な皮膚反応である善感反応率（vaccine take rate）は 94.4%（1443 名/1529 名）であった。前述の米国 Phase 1/2 試験での本剤接種者（アジア人 7 名含む）の善感反応率は 100%（125 名/125 名）であった。なお、両試験間では、痘そうワクチン接種歴の無い者への本剤の初回接種（初種痘）時の二叉針による圧刺（圧迫）回数が異なる点に留意が必要である（国内臨床研究では 5 回、米国の Phase 1/2 では 15 回）（参考文献 21、19）。本剤を接種された日本人より採取した血清検

体を用いてサル痘ウイルスに対する交差中和抗体応答を評価した成績としては、平成 29 年度厚生労働行政推進調査事業報告書「細胞培養弱毒生痘そうワクチンの有効性及び安全性評価、特性解析、品質試験法改善、生産性に関する研究」において、本邦の海外派遣対象の LC16m8 接種者 19 名（初回接種者 12 名、再接種者 7 名）の調査結果が報告されている。しかし、当該調査では試験受託機関で中和抗体価測定の試験系の陽性対照として設定されている抗ワクチニアウイルスイムノグロブリン（VIG）の Anti-Monkeypox PRNT50 が想定値よりも 10 倍程度低く、各供試検体の Anti-Monkeypox PRNT50 についても、それらの Anti-Lister PRNT50 からの想定値よりも総じて低い値となり、サル痘ウイルスに対する中和抗体応答の持続について正確な評価を行うためには十分な成績が得られなかったと考察されている。よって、当該調査結果に基づき日本人における本剤のサル痘ウイルスに対する中和抗体誘導能を正しく評価、考察することは困難であると考えた。

一方、前述のとおり、米国と日本人で実施された臨床試験において善感反応率に顕著な違いは認められないこと、さらに、ワクチニアウイルスに対する中和抗体応答の誘導は両試験で確認されていることから、人種差が本剤の免疫原性に与える特筆すべき影響は無いと考えられる（参考文献 19、21）。なお、米国で実施された 1076 名の Dryvax 接種者の解析結果から、人種及び民族性の差による中和抗体応答への有意な差は認められなかったことが報告されている（参考文献 25）。また、NHP モデルに関する各種文献報告から、ワクチニアウイルスに対する中和抗体応答がサル痘ウイルスの攻撃に対する交差防御効果を示すことが確認されている（参考文献 17、18、19）。

以上より、本剤は日本人に対しても同様にサル痘ウイルスに対する交差防御免疫を誘導することが期待できると考えられる。

ト.3　本剤の安全性についての考察

世界で初めて弱毒化に成功し、実用化されたワクチンが、橋爪らが開発した細胞培養痘そうワクチン LC16m8 株である。橋爪らは、天然痘根絶に貢献した Lister Original（LO）株からウサギ初代腎（RK）細胞を用いた低温継代馴化とプラーククローニングを組み合わせて LC16 株、LC16mO 株、及び LC16m8 株を作出した。これらの株について、*in vitro* と *in vivo*（サル、ウサギ、マウス）の評価系で比較検討がなされ、LC16m8 株は温度感受性を獲得し、LO 株と同程度の中和抗体誘導能を保持したまま、その中枢神経病原性（増殖性・侵襲性）や皮膚増殖性は著しく減弱されていることが確認された（参考文献 26、27）。

1973 年から 1974 年にかけて、1966 年に発足した種痘研究班（種痘による健康被害の実状の把握と副反応の少ないワクチンの選択ないし開発のための全国的研究ネットワーク）により、LC16m8 株ワクチンが小児約 5 万例に接種されたが、問題となる副反応（参考文献では副作用と表記）は認められなかった。このうち、特に詳細な臨床的観察が実施されたのは 10,578 例であり、1974 年に LC16m8 株ワクチンを接種された 9,538 例について、善感率は 9,538 例中 9,075 例（95.2%）、善感者の内 14 日間以上の観察が可能であった 8,544 例中の発熱者（37.5℃以上、接種 4～14 日後）は 663 例（7.8%）であり、有熱期間は 1 日のみが発熱者の 60.6%を占め、また発熱者の 85%が 2 日以内であった。

1968 年から 1974 年までに小児で調査された各痘そうワクチン株の比較検討成績によると、1973 年から 1974 年に LC16m8 株ワクチンを接種され臨床的観察が可能であった 10,578 例の局所反応は、平均発赤径が 18.4 mm で他のワクチン株と同等かそれ以下であり、平均硬結径は 6.1 mm、発熱率は 7.7%と他のワクチン株に比べて顕著に低かったことが報告されている（参考文献 28、29）。

本邦の危機管理対策の一環として製造が再び開始（再製造）された本剤の安全性の確認のために、1970 年代の開発当時に取得されたデータの再現性確認と追加のデータ取得が実施され、幼若マウスや免疫不全マウスを用いた評価により、再製造された本剤は親株の Lister 株や LC16mO 株と比較して病原性が顕著に低いことが確認されている（参考文献 30）。

再製造された本剤は、本邦で 2002 年より危機管理対策の一環として限定した対象者（主に自衛隊の健康成人）へ接種されている。2002 年から 2005 年までの間に種痘（中型プラーク（Medium size plaque、以下、MSP）の含有率を低減する製法導入前の製造ロット使用）を受けた 3,221 例の被験者（初回接種者 1,529 例、再接種者[過去に何らかの種痘を受けた者]1,692 例）について調査した報告（参考文献 21）及び 2005 年から 2010 年に実施された使用成績調査報告（[redacted]ロット中[redacted]ロットは MSP 含有率を低減する製法導入後の製造ロット使用、参考文献 22）によると、Lister 株を含む従来ワクチン株で問題となっていた種痘後脳炎・脳症、皮膚合併症、米国の NYCBH 株で問題となっている心筋・心膜炎等の重篤な有害事象の発現は 1 例も認められず、また、接種局所の副反応や発熱、頭痛等の全身性の副反応の発現割合は、開発当時に種痘研究班により取得された小児での臨床研究成績を良く再現していると言える。また、米国で痘そうワクチン接種歴の無い健康成人を対象に実施した本剤の Phase 1/2 臨床試験報告においても、種痘後脳炎・脳症、皮膚合併症、心筋・心膜炎等の重篤な有害事象の発現は

1 例も認められず、本剤の忍容性、安全性が確認されている（参考文献 19）。なお、腋下リンパ節腫脹や発疹の発現割合が本邦での試験報告よりも米国の試験報告の方が多くなっているが、接種時の圧迫（圧刺）回数の違い（初回接種時はそれぞれ 5 回と 15 回）がその要因の 1 つとして考えられる（参考文献 19、21、22）。

一方で、米国で NYCBH 株の Dryvax 及び ACAM2000 を用いて 2002 年から実施されている成人へのワクチン接種プログラムでは、心筋・心膜炎が発生し（参考文献 31）、プログラムが計画通りに進んでいない状況を考慮すると、本剤では心筋・心膜炎は 1 例も認められていないことは特筆すべき良好な安全性プロファイルであると考えられる。

なお、本剤の製造に使用されている千葉血清から承継したマスターウイルスシードには、Lister 株や LC16mO 株由来のプラークよりは小さいものの LC16m8 株由来のプラークよりも大きいサイズのプラーク（MSP）を形成するウイルスが確認され、ウイルスシードの継代を進めることでその割合が増加し、皮膚増殖性（MSP 含有率 4%以上で有意に変化）や神経系への毒性が高まることが指摘された（参考文献 32）。ただし、前述の種痘研究班の報告によると、MSP と比較して皮膚増殖性や神経系への毒性が強い LC16mO 株についても小児約 3,000 例に接種されたが、問題となる副反応（参考文献では副作用と表記）は認められていない（参考文献 28、29）。さらに、MSP 出現とその病原性の指摘を受けて製造方法の改良により MSP 含有率を低減した製法を確立し、[redacted] 年以降の製造ロットでは本剤の MSP の含有率を恒常的に [redacted] に低減することが可能となっている。なお、MSP 含有率については、[redacted] により管理している。

以上より、本剤は、従来の痘そうワクチンで問題となっていた種痘後脳炎・脳症、皮膚合併症、心筋・心膜炎等を引き起こすリスクが極めて低く、小児から成人まで幅広い年齢層に対して接種可能な高い安全性を有する痘そうワクチンであると考えられる。

ト.4　本剤のベネフィットとリスクに関する結論

申請者は、本剤は天然痘アウトブレイク時に使用可能な優れた痘そうワクチンとして 2013 年に WHO の推奨を受けており、さらに、WHO より発出されたサル痘に係るワクチン及び予防接種の暫定ガイダンス（2022 年 6 月 14 日付）においても、本剤はサル痘の曝露前または曝露後の予防のために使用が考慮されるべき痘そうワクチンの選択肢の 1 つとして挙げられている。また、前述のとおり、公表文献で示された本剤の非臨床薬効試験成績や臨床試験成績並びに WHO や欧米での通知等のエビデンスに基づくと、本剤のサル痘への有効性が期待できることは明らかである。さらに、海外の他社製剤の「サル痘の予防」の適応の承認取得事例を参照すると、本剤の【効能・効果】に「サル痘の予防」を適応追加することは、臨床的有用性や医療上の必要性の充足に資すると考える。

一方、「サル痘の予防」の適応追加に伴う、本剤の接種による安全性リスクに変更は無く、適応追加後も接種不適当者を除き、小児から成人まで幅広い年齢層に対して本剤は接種可能であると考える。また、化血研が 2002 年に本剤の製造承認を承継して以降、本剤を接種した際の安全性について特段懸念される事象は報告されていないこと、適応追加後も本剤は「天然痘対応指針（第 5 版）」等の国の指針に準じて厚生労働省等の判断の下で限定的に使用されることが想定されることから、国内外のエビデンス又は臨床使用実態等について、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

＊新薬承認情報提供時に記載

チ　法第五十二条第一項に規定する添付文書等記載事項

添付文書案を添付資料チ-1 として添付する。

変更の概要は以下のとおり。なお、【効能・効果】と【薬効薬理】については「サル痘の予防」の適応追加に伴う変更であり、【用法・用量】や【接種上の注意】については天然痘対応指針（第 5 版）や WHO の説明書（参考文献 33）に従い記載整備するものである。本剤の圧刺回数を 15 回に変更した場合の安全性と有効性は米国で痘そうワクチン接種歴の無い健康成人を対象に実施した Phase 1/2 臨床試験報告で確認されている。

添付文書の現記載と変更案　＊変更箇所を下線で示す

現記載 （2022年6月改訂（第18版））	変更案
【効能・効果】 痘そうの予防	【効能・効果】 痘そう及びサル痘の予防
【用法・用量】 本剤を添付の溶剤（20vol%グリセリン加注射用水）0.5mLで溶解し0.01mLを多刺法により皮膚に接種する。なお、接種時の圧迫回数は、初種痘で５回、その他の種痘で10回とする。	【用法・用量】 本剤を添付の溶剤（20vol%グリセリン加注射用水）0.5mLで溶解し、通常、二叉針を用いた多刺法により皮膚に接種する。
【接種上の注意】 2．重要な基本的注意 （略） （5）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．副反応 （1）重大な副反応 けいれん （略） (2)その他の副反応（頻度不明） 接種局所のほか、接種10日前後に全身反応として発熱、発疹、腋下リンパ節の腫脹をきたすことがある。	【接種上の注意】 2．重要な基本的注意 （略） （5）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、重篤な皮膚症状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．副反応 （1）重大な副反応 1）ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）：ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等）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）けいれん （略） (2)その他の副反応（頻度不明） 接種局所のほか、接種10日前後に全身反応として発熱、発疹、腋下リンパ節の腫脹をきたすことがある。また、アレルギー性皮膚炎、多形紅斑が報告されている。 5．妊婦、産婦、授乳婦等への接種 妊娠していることが明らかな者には接種しないこと。

現記載 （2022年6月改訂（第18版））	変更案
	妊娠可能な女性においては、あらかじめ約1 か月間避妊した後接種すること、及びワクチン接種後約2 か月間は妊娠しないように注意させること。 授乳婦においては、予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
5. 接種時の注意 （2）接種時 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0.5mLで均一に溶解する。 溶解後に金属の口金を切断してゴム栓を取り外す。二叉針の先端部を液につけワクチン１人分を吸い取る。	6. 接種時の注意 （2）接種時 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0.5mLで均一に溶解する。 溶解後に金属の口金を切断してゴム栓を取り外す。二叉針の先端部を液につけワクチン１人分を吸い取る。 溶解後のワクチン液は、専用の二叉針で50人分以上を採取することができる。
（4）接種方法 多刺法：二叉針を用いる方法で、針を皮膚に直角に保ち、針を持った手首を皮膚の上において、手首の動きで皮膚を圧迫する。圧迫回数は、初種痘で５回、その他の種痘で10回とする。接種箇所は、上腕外側で上腕三頭筋起始部に直径約５mmの範囲とする。	（4）接種方法 多刺法：二叉針を用いる方法で、針を皮膚に直角に保ち、針を持った手首を皮膚の上において、手首の動きで皮膚を圧刺する。圧刺回数は、通常、専用の二叉針を用いて15回を目安とし、血がにじむ程度に圧刺する[1)]。他の二叉針を用いる場合は、それらの二叉針の使用上の注意にも留意して圧刺すること。接種箇所は、上腕外側で上腕三頭筋起始部に直径約５mmの範囲とする。
6. その他の注意 海外において、本剤とは異なるワクチニアウイルス株を用いた生ワクチン（注射剤）接種後に、ワクチン被接種者から非接種者へのワクチンウイルスの水平伝播が報告されている。	7. その他の注意 本剤接種後に被接種者が接種部位を手などで触り、自身の他の部位を触ることで、ワクチンウイルスが他の部位へ広がる自家接種（異所性接種）が報告されている。[2),3)] また、海外において、本剤とは異なるワクチニアウイルス株を用いた生ワクチン（注射剤）接種後に、ワクチン被接種者から非接種者へのワクチンウイルスの水平伝播が報告されている。 接種部位の直接の接触を避け、また触れた場合はよく手指を水洗いすること。
【臨床試験】 有効性及び安全性 1）小児 （略） 本剤接種後14日で脳波の検査を56例について実施したが脳波上異常を認めたものはなかった[1)]。 2）成人 （略） 重点調査項目として実施した心疾患（胸部Ｘ線、心電図）、脳炎、副痘・種痘疹について副反応は認められなかった[2)]。	【臨床試験】 有効性及び安全性 1）小児 （略） 本剤接種後14日で脳波の検査を56例について実施したが脳波上異常を認めたものはなかった[2)]。 2）成人 （略） 重点調査項目として実施した心疾患（胸部Ｘ線、心電図）、脳炎、副痘・種痘疹について副反応は認められなかった[3)]。

現記載 （2022年6月改訂（第18版））	変更案
【薬効薬理】 痘そうウイルスは、経気道的に感染し、局所リンパ節で増殖後、ウイルス血症を起こして全身の標的器官に運ばれ、発症すると考えられている。予め本剤の接種により痘そうウイルスに対する液性免疫及び細胞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[3)]。	【薬効薬理】 痘そうウイルス及びサル痘ウイルスは、患者の飛沫により経気道的に感染又は患者の皮膚病変や体液への接触により感染し、局所リンパ節で増殖後、ウイルス血症を起こして全身の標的器官に運ばれ、発症すると考えられている。予め本剤の接種により痘そうウイルス及びサル痘ウイルスに対する液性免疫及び細胞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[4)～8)]。
【主要文献】 1） 山口正義ら：厚生省特別研究，臨床とウイルス３(3)，53-63，1975 2） 倉根一郎ら：細胞培養弱毒生痘そうワクチンの安全性、有効性及び生産性に関する研究　平成22年度総括・分担研究報告書，35-38，平成22年度 3） 国立予防衛生研究所学友会編：改訂２版日本のワクチン，1-26，1977	【主要文献】 1） 厚生労働省健康局結核感染症課：天然痘対応指針（第5版），84-85，平成16年5月14日 2） 山口正義ら：厚生省特別研究，臨床とウイルス３(3)，53-63，1975 3） 倉根一郎ら：細胞培養弱毒生痘そうワクチンの安全性、有効性及び生産性に関する研究　平成22年度総括・分担研究報告書，35-38，平成22年度 4） 国立予防衛生研究所学友会編：改訂２版日本のワクチン，1-26，1977 5） Gordon SN, et al.:J Infect Dis. 2011;203(8):1043-1053. 6） Saijo M, et al.:J Virol. 2006;80(11):5179-5188. 7） Iizuka I, et al.:Jpn J Infect Dis. 2017;70(4):408-415. 8） Kennedy JS, et al.:J Infect Dis. 2011;204(9):1395-1402.

添付資料一覧

番号	項　　目
チ - 1	添付文書（案）
	医薬品リスク管理計画書（案）

参考文献一覧

番号	タイトル・著者名・雑誌名
1	新村靖彦. 天然痘の脅威と痘そうワクチン. 臨床とウイルス 2018; 46(4):279-84.
2	WHO. Smallpox vaccines. May 31, 2016. Available at: https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/smallpox-vaccines. Accessed June 28, 2022.
3	WHO. WHO Fact Sheets-Monkeypox. May 19, 2022. Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox. Accessed June 13, 2022.
4	国立感染症研究所. サル痘とは. Available at: https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/408-monkeypox-intro.html Accessed June 13, 2022.
5	WHO. Multi-country monkeypox outbreak: situation update. June 17, 2022. Available at: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON393. Accessed July 3, 2022.
6	厚生労働省健康局結核感染症課.天然痘対応指針（第 5 版）. 平成 16 年 5 月 14 日. Available at: https://www.mhlw.go.jp/kinkyu/j-terr/2004/0514-1/dl/01.pdf . Accessed June 13, 2022.
7	Fine PE, Jezek Z, Grab B, Dixon H. The Transmission Potential of Monkeypox Virus in Human Populations. International Journal of Epidemiology. 1988;17(3):643-50.
8	厚生労働省. サル痘について. Available at: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/monkeypox_00001.html. Accessed June 13, 2022.
9	Centers for Disease Control and Prevention. Monkeypox and Smallpox Vaccine Guidance. Available at: https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/smallpox-vaccine.html. Accessed June 13, 2022.
10	European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet for health professionals on monkeypox (Page last updated 10 Dec 2019). Available at: https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/monkeypox/factsheet-health-professionals. Accessed July 5, 2022.
11	Bunge EM, Hoet B, Chen L, Lienert F, Weidenthaler H, Baer LR, et al. The changing epidemiology of human monkeypox—A potential threat? A systematic review. PLoS Neglected Tropical Disases. 2022;16(2): e0010141. Available at: https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010141. Accessed June 13, 2022.
12	WHO. Vaccines and immunization for monkeypox: Interim guidance, June 14,2022. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/who-mpx-immunization-2022.1. Accessed June 28, 2022.

番号	タイトル・著者名・雑誌名
13	Package Insert – JYNNEOS. Revised: 06/2021. Available at: https://www.fda.gov/media/131078/download. Accessed July 3, 2022.
14	Bavarian Nordic A/S. Summary Basis for Regulatory Action–JYNNEOS. September 24, 2019. Available at: https://www.fda.gov/media/131802/download. Accessed June 13, 2022.
15	Bavarian Nordic A/S. PRODUCT MONOGRAPH INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION- IMVAMUNE. November 26, 2021.
16	Gordon SN, Cecchinato V, Andresen V, Heraud JM, Hryniewicz A, Parks RW, et al. Smallpox Vaccine Safety Is Dependent on T Cells and Not B Cells. The Journal of Infectious Diseases. 2011;203(8):1043-53.
17	Saijo M, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, et al. LC16m8, a Highly Attenuated Vaccinia Virus Vaccine Lacking Expression of the Membrane Protein B5R, Protects Monkeys from Monkeypox. Journal of Virology. 2006;80(11):5179-88.
18	Iizuka I, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Fukushi S, Ogata M, et al. A Single Vaccination of Nonhuman Primates with Highly Attenuated Smallpox Vaccine, LC16m8, Provides Long-term Protection against Monkeypox. Japanese Journal of Infectious Diseases. 2017;70(4):408-15.
19	Kennedy JS, Gurwith M, Dekker CL, Frey SE, Edwards KM, Kenner J, et al. Safety and Immunogenicity of LC16m8, an Attenuated Smallpox Vaccine in Vaccinia-Naive Adults. The Journal of Infectious Diseases. 2011;204(9):1395-402.
20	園田憲悟．我が国で開発され,備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの有効性,安全性,生産性向上および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究 分担研究報告書 5 細胞培養弱毒生痘そうワクチンの有効性及び安全性評価，特性解析，品質試験法改善，生産性に関する研究．（令和 2 年 4 月）．p. 27-32. Available at : https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/27971. Accessed June 13, 2022.
21	Saito T, Fujii T, Kanatani Y, Saijo M, Morikawa S, Yokote H, et al. Clinical and Immunological Response to Attenuated Tissue-Cultured Smallpox Vaccine LC16m8. JAMA. 2009;301(10):1025-33.
22	Nishiyama Y, Fujii T, Kanatani Y, Shinmura Y, Yokote H, Hashizume S. Freeze-dried live attenuated smallpox vaccine prepared in cell culture “LC16-KAKETSUKEN”: Post-marketing surveillance study on safety and efficacy compliant with Good Clinical Practice. Vaccine 2015. Nov 9;33(45):6120-6127.
23	Earl PL, Americo JL, Wyatt LS, Eller LA, Whitbeck JC, Cohen GH, et al. Immunogenicity of a highly attenuated MVA smallpox vaccine and protection against monkeypox. Nature. 2004;428(6979):182-5.
24	Edghill-Smith Y, Golding H, Manischewitz J, King LR, Scott D, Bray M, et al. Smallpox vaccine-induced antibodies are necessary and sufficient for protection against monkeypox

番号	タイトル・著者名・雑誌名
	virus. Nat Med. 2005;11(7):740-7.
25	Kennedy RB, Ovsyannikova IG, Pankratz VS, Vierkant RA, Jacobson RM, Ryan MA, et al. Gender effects on humoral immune responses to smallpox vaccine. Vaccine. 2009;27(25-26):3319-23.
26	橋爪　壮. 新しい弱毒痘苗株 LC16m8 株の基礎. 臨床とウイルス. 1975;3(3):229-35.
27	橋爪　壮. 細胞培養弱毒痘瘡 LC16m8 株ワクチンの開発. モダンメディア. 2004;50(2):28-33.
28	木村三生夫, 平山宗宏. 種痘. 小児科診療. 1970;33(11):1353-67.
29	山口正義, 木村三生夫, 平山宗宏. 種痘研究班研究報告書－厚生省特別研究：種痘後副反応および合併症の治療に関する研究－. 臨床とウイルス. 1975;3(3):269-79.
30	Yokote H, Shinmura Y, Kanehara T, Maruno S, Kuranaga M, Matsui H, et al. Safety of Attenuated Smallpox Vaccine LC16m8 in Immunodeficient Mice. Clinical and Vaccine Immunology. 2014;21(9):1261-6.
31	Nalca A, Zumbrun EE. ACAM2000: the new smallpox vaccine for United States Strategic National Stockpile. Drug Des Devel Ther. 2010;4:71-9.
32	平成 15 年度厚生労働科学特別研究事業（H15-特別-43、主任研究者　森川 茂）
33	WHO. Instructions for smallpox vaccination with bifurcated needle. June 10, 1968. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/instructions-for-smallpox-vaccination-with-bifurcated-needle. Accessed July 5, 2022.

乾燥細胞培養痘そうワクチンＬＣ１６「ＫＭＢ」

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

チ－１　添付文書（案）

添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること＊

＊新薬承認情報提供時に記載

ＫＭバイオロジクス株式会社

最新の添付文書を参照すること

※※2022年８月改訂(第19版)
※2022年６月改訂

B501106D

ウイルスワクチン類
日本薬局方　生物学的製剤基準

日本標準商品分類番号
876313

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

乾燥細胞培養痘そうワクチン

乾燥細胞培養痘そうワクチンLC16「ＫＭＢ」

Freeze-dried Smallpox Vaccine Prepared in Cell Culture LC16 "KMB"

	承認番号	15500EZZ00960
	薬価収載	適用外
	販売開始	2004年１月
※※	効能追加	2022年８月

貯　　法：遮光して、－20℃以下に保存(【取扱い上の注意】参照)
※有効期間：検定合格日から10年(最終有効年月日は外箱等に表示)

【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)明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者及び免疫抑制をきたす治療を受けている者(「相互作用」の項参照)
(5)妊娠していることが明らかな者
(6)まん延性の皮膚病にかかっている者で、種痘により障害をきたすおそれのある者
(7)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、生ワクチニアウイルス(LC16m8株)を伝染性の疾患に感染していない初代ウサギ腎臓細胞で増殖させ得たウイルス液を希釈し、安定剤を加えて分注した後、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)、ウシの乳由来成分(ラクトアルブミン、カゼイン)、ブタ由来成分(トリプシン、ペプトン、酵素)を使用している。

2. 組　成

本剤を添付の溶剤(20vol％グリセリン加注射用水)0.5mLで溶解した液剤0.5mL中に次の成分を含有する。

成分		分量
有効成分	生ワクチニアウイルス(LC16m8株)	2.5×10^{7}PFU以上
添加物	D-ソルビトール	5w/v％
	ペプトン	5w/v％
	フェノールレッド	0.002w/v％以下
	ゼラチン	0.15w/v％以下
	199培地	残量
	pH調節剤	適量
	濃グリセリン	20vol％

原液製造工程で使用される注射用ストレプトマイシン硫酸塩及びエリスロマイシンラクトビオン酸塩をそれぞれ100μg(力価)以下、12.5μg(力価)以下の分量で含有する。

3. 製剤の性状

本剤は、生ワクチニアウイルス(LC16m8株)を含む帯黄色の乾燥製剤である。添付の溶剤を加えると、速やかに溶解して帯黄色又は帯赤色の澄明又は微濁した液剤となる。

※※【効能・効果】

痘そう及びサル痘の予防

※※【用法・用量】

本剤を添付の溶剤(20vol％グリセリン加注射用水)0.5mLで溶解し、通常、二叉針を用いた多刺法により皮膚に接種する。

用法・用量に関連する接種上の注意
(1)他の生ワクチン(注射剤)との接種間隔
他の生ワクチン(注射剤)の接種を受けた者は、通常、27日以上間隔を置いて本剤を接種すること。(「相互作用」の項参照)
(2)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(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)。

【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)ゼラチン含有製剤又はゼラチン含有の食品に対して、ショック、アナフィラキシー(蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等)等の過敏症の既往歴のある者
(2)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
(3)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
(4)過去にけいれんの既往のある者
(5)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
(6)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)本剤は原液に由来するゼラチンを含有している(0.15w/v％以下)。ゼラチン含有製剤の接種により、ショック、アナフィラキシー(蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等)があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。
(4)本剤は添加物としてストレプトマイシンを含有しているため、同成分に感受性を有する者においては、過敏症を引き起こす可能性がある。接種後は観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
(5)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. 相互作用

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬　剤　名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ステロイド剤 プレドニゾロン等 免疫抑制剤 シクロスポリン (サンディミュン) タクロリムス (プログラフ) アザチオプリン (イムラン) 等	本ワクチンの接種により右記機序で痘そう様症状があらわれるおそれがあるので接種しないこと。	免疫機能抑制下で本剤を接種すると、ワクチンウイルスの感染を増強あるいは持続させる可能性がある。 免疫抑制的な作用をもつ薬剤の投与を受けている者、特に長期又は大量投与を受けている者、又は投与中止後6ヵ月以内の者は、免疫機能が低下していることがある。

(2)併用注意(併用に注意すること)

他の生ワクチン(注射剤)接種との関係

他の生ワクチン(麻しんワクチン、風しんワクチン、おたふくかぜワクチン、水痘ワクチン、BCGワクチン、黄熱ワクチン等)の干渉作用により本剤のウイルスが増殖せず免疫が獲得できないおそれがあるので、他の生ワクチン(注射剤)の接種を受けた者は、通常、27日以上間隔を置いて本剤を接種すること。

4. 副反応

※※(1)重大な副反応

1)ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明):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)けいれん(0.1%未満):熱性けいれんを起こすことがある。異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

※※(2)その他の副反応(頻度不明)

接種局所のほか、接種3日前後にアレルギー性皮膚炎、接種10日前後に多形紅斑、発熱、発疹、腋下リンパ節の腫脹をきたすことがある。

※※5. 生殖能を有する者への接種

妊娠可能な女性においては、あらかじめ約1か月間避妊した後接種すること、及びワクチン接種後約2か月間は妊娠しないように注意させること。

※※6. 授乳婦への接種

予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

7. 接種時の注意

(1)接種用器具

1)接種針は、滅菌されたものを用いる。

2)接種針は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

※※(2)接種時

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0.5mLで均一に溶解する。溶解後に金属の口金を切断してゴム栓を取り外す。二叉針の先端部を液につけワクチン1人分を吸い取る。

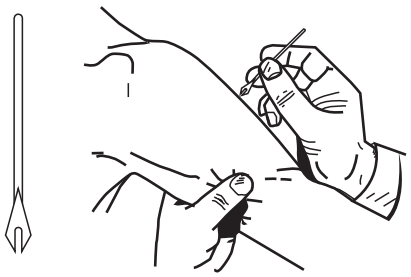
溶解後のワクチン液は、専用の二叉針で50人分以上を採取することができる。

(3)接種部位

接種部位は、原則として上腕外側で上腕三頭筋起始部とし、堅く絞ったアルコール綿で消毒し、よく乾燥させる。また、接種1～3分後乾いていないワクチンを堅く絞ったアルコール綿で吸いとる(ふきとる)。

※※(4)接種方法

多刺法:二叉針を用いる方法で、針を皮膚に直角に保ち、針を持った手首を皮膚の上において、手首の動きで皮膚を圧刺する。圧刺回数は、通常、専用の二叉針を用いて15回を目安とし、血がにじむ程度に圧刺する[1)]。他の二叉針を用いる場合は、それらの二叉針の使用上の注意にも留意して圧刺すること。接種箇所は、上腕外側で上腕三頭筋起始部に直径約5㎜の範囲とする。



(5)接種後

接種後10日～14日の間に検診をおこない、善感を確認する。

※※8. その他の注意

本剤接種後に手などによって、接種局所から他の部位にウイルスが接種され起こる自家接種(異所性接種)が報告されている[2),3)]。

また、海外において、本剤とは異なるワクチニアウイルス株を用いた生ワクチン(注射剤)接種後に、ワクチン被接種者から非接種者へのワクチンウイルスの水平伝播が報告されている。

接種部位の直接の接触を避け、また触れた場合は良く手指を水洗いすること。

【臨床成績】

有効性及び安全性

1)小児

本剤は昭和49年度に約5万名の小児に接種され、詳細に臨床症状を観察しえた10,578例についてみれば、善感率95.1%、平均発赤径(10日目判定)18.4mm、平均硬結径6.1mm、腋下リンパ節腫脹12～19%、発熱(種痘後4～14日の間)7.7%であり、熱性けいれん3例、種痘性湿疹1例、自己接種9例(手などによって、接種局所から他の部位にウイルスが接種され起こる痘疱)、副痘28例(種痘局所の周辺における水疱、膿疱)、種痘疹8例(通常種痘後7～10日頃にみられる蕁麻疹様、紅斑様など種々の形であらわれるアレルギー性の湿疹)が観察された。

発熱の最高体温は38℃台が多く、38.9℃までが77.4%を占めた。有熱期間は1日のみが60%を占め、また85%までが2日以内であった。

免疫産生力についてはHI抗体価$2^{3.3}$(検査数513)、NT抗体価$4^{2.5}$(検査数97)であり、また従来株による追加接種にあたり明らかな免疫反応を呈した。

本剤接種後14日で脳波の検査を56例について実施したが脳波上異常を認めたものはなかった[2)]。

2)成人

本剤は平成17年度に実施した使用成績調査において268名の成人に接種され、善感率91.0%(初回接種者94.4%、再接種者81.7%)、平均発赤径23.8mm(検査数98)、平均水疱径7.6mm(検査数87)であり、リンパ節腫脹19.4%、注射部位紅斑5.2%、発熱1.5%、倦怠感0.7%、ワクチン接種後合併症(サテライト)0.7%、発疹0.4%、注射部位腫脹0.4%、ワクチン接種後自家接種(異所性接種疑い)0.4%が観察された。

免疫産生力については、NT抗体価は初回接種者において接種前$4^{2.6}$(検査数68)、接種1ヵ月後$4^{5.2}$(検査数39)、再接種者において接種前$4^{3.8}$(検査数30)、接種1ヵ月後$4^{4.8}$(検査数12)であり、有意な抗体上昇が認められた。重点調査項目として実施した心疾患(胸部X線、心電図)、脳炎、副痘・種痘疹について副反応は認められなかった[3)]。

※※【薬効薬理】

痘そうウイルス及びサル痘ウイルスは、患者の飛沫により経気道的に感染又は患者の皮膚病変や体液への接触により感染し、局所リンパ節で増殖後、ウイルス血症を起こして全身の標的器官に運ばれ、発症すると考えられている。予め本剤の接種により痘そうウイルス及びサル痘ウイルスに対する液性免疫及び細胞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[4)~8)]。

【取扱い上の注意】

1. 保存時

(1)－35℃以上－20℃以下に保存すること。ゴム栓の劣化、破損等の可能性があるので、－35℃以下には保存しないこと。

(2)本剤のウイルスは日光に弱く、速やかに不活化されるので、

溶解の前後にかかわらず光が当たらないよう注意すること。
(3)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。

3. 接種時

(1)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。
(2)本剤は添加物としてチメロサール(保存剤)を含有してないので、いったん栓を取り外した瓶の残液を再び貯蔵して次回の接種に用いることなく、必ず廃棄すること。

【包　　装】

瓶入　50人分：１本
溶剤（20vol％グリセリン加注射用水)0.5mL：１本添付

※※【主要文献】

1)厚生労働省健康局結核感染症課：天然痘対応指針(第５版)，84-85，平成16年5月14日
2)山口正義ら：厚生省特別研究，臨床とウイルス３(3)，53-63，1975
3)倉根一郎ら：細胞培養弱毒生痘そうワクチンの安全性、有効性及び生産性に関する研究　平成22年度総括・分担研究報告書，35-38，平成22年度
4)国立予防衛生研究所学友会編：改訂２版日本のワクチン，1-26，1977
5)Gordon SN, et al.:J Infect Dis. 2011;203(8):1043-1053.
6)Saijo M, et al.:J Virol. 2006;80(11):5179-5188.
7)Iizuka I, et al.:Jpn J Infect Dis. 2017;70(4):408-415.
8)Kennedy JS, et al.:J Infect Dis. 2011;204(9):1395-1402.

【文献請求先】

ＫＭバイオロジクス株式会社　くすり相談窓口
〒860-8568　熊本市北区大窪一丁目６番１号
☎0120-345-724