

## 審議結果報告書

令和6年3月4日  
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] タイコバック水性懸濁筋注0.5mL、同小児用水性懸濁筋注  
0.25mL  
[一般名] 組織培養不活化ダニ媒介性脳炎ワクチン  
[申請者名] ファイザー株式会社  
[申請年月日] 令和5年3月28日

### [審議結果]

令和6年3月4日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

令和6年2月15日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販売名] ①タイコバック水性懸濁筋注 0.5 mL、②同小児用水性懸濁筋注 0.25 mL  
[一般名] 組織培養不活化ダニ媒介性脳炎ワクチン  
[申請者] ファイザー株式会社  
[申請年月日] 令和5年3月28日  
[剤形・含量] ①1 シリンジ中に不活化ダニ媒介性脳炎ウイルス 2.40 µg を含有する注射剤  
②1 シリンジ中に不活化ダニ媒介性脳炎ウイルス 1.19 µg を含有する注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] ワクチン等審査部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のダニ媒介性脳炎の予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

ダニ媒介性脳炎の予防

### [用法及び用量]

#### ① タイコバック水性懸濁筋注 0.5 mL

初回免疫の場合、1回 0.5 mL を3回、筋肉内に接種する。2回目接種は、1回目接種の1～3カ月後、3回目接種は、2回目接種の5～12カ月後に接種する。免疫の賦与を急ぐ場合には、2回目接種を1回目接種の2週間後に行うことができる。

追加免疫の場合、1回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

#### ② 同小児用水性懸濁筋注 0.25 mL

初回免疫の場合、1回 0.25 mL を 3 回、筋肉内に接種する。2 回目接種は、1 回目接種の 1～3 カ月後、3 回目接種は、2 回目接種の 5～12 カ月後に接種する。免疫の賦与を急ぐ場合には、2 回目接種を 1 回目接種の 2 週間後に行うことができる。

追加免疫の場合、1回 0.25 mL を筋肉内に接種する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 6 年 1 月 18 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ①タイコバック水性懸濁筋注 0.5 mL、②同小児用水性懸濁筋注 0.25 mL  
[一般名] 組織培養不活化ダニ媒介性脳炎ワクチン  
[申請者] ファイザー株式会社  
[申請年月日] 令和 5 年 3 月 28 日  
[剤形・含量] ①1 シリンジ中に不活化ダニ媒介性脳炎ウイルス 2.40 µg を含有する注射剤  
②1 シリンジ中に不活化ダニ媒介性脳炎ウイルス 1.19 µg を含有する注射剤  
[申請時の効能・効果]  
ダニ媒介性脳炎の予防

[申請時の用法・用量]

① タイコバック水性懸濁筋注 0.5 mL

初回免疫の場合、1 回 0.5 mL ずつを 3 回、筋肉内に注射する。

追加免疫の場合、1 回 0.5 mL を筋肉内に注射する。

② 同小児用水性懸濁筋注 0.25 mL

初回免疫の場合、1 回 0.25 mL ずつを 3 回、筋肉内に注射する。

追加免疫の場合、1 回 0.25 mL を筋肉内に注射する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	9
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	10
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	12
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	12
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	51
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	52

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

TBE は、重度の急性臨床経過をたどり、罹患期間が極めて長期にわたる急性ウイルス性疾患である (Vaccine 2003; 21: S11-8)。この疾患は、Ixodes 属のダニによって媒介されるフラビウイルスである TBE ウイルスによって引き起こされる。TBE ウイルスは、3 種類の亜型 (ヨーロッパ亜型、シベリア亜型及び極東亜型) に分類され、これらの亜型は、それぞれ異なった臨床像及び死亡率を示す。TBE ウイルスに感染した場合、70～98%は症状を示さず不顕性に経過するが、ヨーロッパ亜型による顕性感染では、無症状の潜伏期間 (2～28 日間) を経て、局所リンパ節におけるウイルス複製、ウイルス血症が起こり、発熱、頭痛、倦怠感、筋肉痛等が約 4 日間続き、その後約 1 週間の無症候期を経て、髄膜炎、髄膜脳炎の発症、脊髄炎等がみられる。ウイルス感染急性期の 1 年後時点で、30%の患者で慢性的な中枢神経系の機能障害が、8.5%の患者では日常生活で何らかの介助を要する重度の機能障害がみられ、致死率は 1～2%である (Clin Infect Dis 2003; 35: 650-8)。シベリア亜型に感染した場合、その致死率は 6～8%とされ、極東亜型のウイルスに感染した場合、多くの場合ヨーロッパ亜型のような二相性の病状は示さず、潜伏期の後に頭痛、発熱、悪心、嘔吐等が見られ、場合によって精神錯乱、昏睡、痙攣、麻痺等の脳炎症状が出現する。極東亜型の致死率は 20%以上に上り、生存者の 30～40%に神経学的後遺症がみられる (ダニ媒介性脳炎とは (2018 年 8 月 27 日改訂) : <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/434-tick-encephalitis-intro.html> (最終確認日: 2023 年 12 月 27 日))。ヨーロッパ亜型は、ヨーロッパを中心に分布しており、シベリア亜型はロシアで広く分布している。極東亜型は、日本、ロシア東部及び中国北部で見られる。

TBE は、英国、ノルウェー、フランス、中欧諸国、旧ソビエト連邦諸国及び日本を含む極東のマダニ保有動物の分布地域では重大な感染症であり、欧州ではライム病に次ぎ最も多くみられるダニ媒介性感染症である。本邦では、これまでに北海道から 5 例の報告があり、2 例が死亡している (ダニ媒介感染症に係る注意喚起について (平成 30 年 6 月 1 日付け厚生労働省健康局結核感染症課事務連絡))。TBE は、流行地域を訪れる旅行者が広範な野外活動を行う場合は、予防接種を受けることが推奨されている (WHO position paper Wkly Epidemiol Rec 2011; 24: 241-56)。しかしながら、日本で承認されている TBE ワクチンはない。

以上を背景として、日本渡航医学会より、厚生労働省へ本剤の開発に係る要望書が提出された。「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて、本剤は本邦において医療上の必要性が高いと評価され、2019 年 9 月 19 日に厚生労働省医政局研究開発振興課長及び医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長より、本剤の開発要請が申請者に対して発出された (令和元年 9 月 19 日付け医政研発 0919 第 2 号及び薬生薬審発 0919 第 6 号)。

今般、申請者は、1 歳以上を対象とした国内第Ⅲ相試験 (B9371039 試験) 等の成績から、日本人における本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、「ダニ媒介性脳炎の予防」を申請効能・効果として本剤の医薬品製造販売承認申請を行った。

本剤は、ホルムアルデヒドで不活化した TBE ウイルスを有効成分とする TBE ワクチンである。1970 年代に本薬を含む製剤が承認され、2022 年 8 月時点で、本剤は、米国及び欧州を含む海外 36 の国又は地域で製造販売承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本剤は、TBE ウイルス (Neudoerfl 株: ヨーロッパ亜型) をニワトリ胚初代培養細胞で増殖させ、ウイルス粒子をホルムアルデヒドにより不活化し、精製したものを有効成分とし、アジュバントとして水酸



MS 及び WS について、特性解析及び純度試験が実施されている。また、実生産スケールで得られた WS 感染前のニワトリ胚初代培養細胞について、in vitro 外来性ウイルス試験、感染性ウイルスハーベスト液について無菌試験及び[ ]試験が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、これらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

精製工程及び不活化工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験は実施されていないものの、不活化工程における TBE ウイルスに対する不活化能が確認されており、また、不活化工程でのホルムアルデヒド処理によって、エンベロープ型及び非エンベロープ型の DNA 及び RNA ウイルスを含む広範なウイルスが不活化されると考えられることが説明されている。

## 2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、[ ]及び[ ]である。なお、非臨床試験及び臨床試験（691101 試験、700802 試験及び B9371039 試験を除く）には、変更前の製造方法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

## 2.1.5 特性

### 2.1.5.1 構造及び特性

原薬について、表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

構造	[ ]
物理的・化学的性質	[ ]
生物学的性質	[ ]、[ ]

### 2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

目的物質関連物質は、\*類緑物質A とされた。\*類緑物質A は、工程内管理試験により管理される。

### 2.1.5.3 製造工程由来不純物

製造工程由来不純物は、\*不純物A、\*不純物B、\*不純物C、\*不純物D、\*不純物E、\*不純物F、\*不純物G 及び \*不純物H とされた。

製造工程由来不純物のうち、\*不純物G 及び \*不純物H は、原薬の規格及び試験方法により管理される。

\*不純物A、\*不純物B 及び \*不純物E は、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

\*不純物C及び \*不純物D については、[ ]であることから製造工程における[ ]等により、\*不純物F については、[ ]ことから[ ]を用いた[ ]及びその後の[ ]により十分に除去されることが理論的に説明されている。



## 2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量（XXXXXXXXXX ELISA XXXXXXXXXX）及び総微生物数が設定されている。

## 2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表3のとおりであり、結果は安定であった。

表3 原薬の主要な安定性試験の概略

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXX</span> °C	<span style="background-color: black; color: black;">XX</span> カ月	
苛酷試験	申請製法	1 <sup>a)</sup>	解凍後、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXX</span> °Cで保存した後、再凍結	<span style="background-color: black; color: black;">XX</span> 時間	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 製容器及び
			解凍後、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXX</span> °Cで保存した後、再凍結	<span style="background-color: black; color: black;">XX</span> 時間	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXX</span> 製キャップ

a) 7ロットの原薬の混合物

長期保存試験及び苛酷試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、原薬の有効期間は、XXXXXXXXXX 製容器及び XXXXXXXXXX 製キャップを用いて、XXXXXX°C以下で保存するとき、XX カ月とされた。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 シリンジに、内用量量 0.25 mL 又は 0.5 mL あたり不活化 TBE ウイルスを 1.19 µg 又は 2.4 µg を含有する懸濁性注射剤である。製剤には、人血清アルブミン、リン酸水素二ナトリウム二水和物、リン酸二水素カリウム、塩化ナトリウム、水酸化アルミニウム懸濁液、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。製剤は、ガラス製プレフィルドシリンジに薬液が充てんされている医薬品たるコンビネーション製品である。

### 2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、製剤化処方・無菌ろ過、アジュバント添加、無菌充てん及び表示・包装・試験・保管からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXとされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

### 2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、XXXXXXXXXXである。なお、臨床試験には変更前の製造方法で製造された製剤が使用された。製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

### 2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（ELISA）、pH、エンドトキシン、採取容量、無菌及び力価（in vivo 試験）が設定されている。

## 2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表4のとおりである。

表4 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤規格	製剤製法 <sup>a)</sup>	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	0.25 mL	申請製法	3	5±3℃	■ カ月	ホウケイ酸ガラス製シリンジ、スチレンブタジエン/プロモブチルゴム製プランジャーストッパー及びプロモブチルゴム製チップキャップ
	0.5 mL	申請製法	3		■ カ月	
加速試験	0.25 mL	申請製法	3	25±2℃/60±5%RH	■ 日間	
	0.5 mL	申請製法	3		■ 日間	
苛酷試験	0.25 mL	申請製法	1	■■℃/■■%RHで■日間保存後、■■℃で■日間保存を■サイクル実施した後、5±3℃で長期保存	■ 月	
	0.5 mL	申請製法	1	■■℃で■日間保存後、■■℃/■■%RHで■時間保存した後、5±3℃で長期保存	■ 月	
	0.25 mL	申請製法	1	■■℃で■日間保存後、■■℃/■■%RHで■時間保存した後、5±3℃で長期保存	■ 月	
	0.5 mL	申請製法	1	■■℃で■日間保存後、■■℃/■■%RHで■時間保存した後、5±3℃で長期保存	■ 月	
光安定性試験	0.25 mL	申請製法	1	総照度 120 万 lx・h 及び総近紫外放射エネルギー200 W・h/m <sup>2</sup> 、5±3℃		

a) 原薬の製法は変更前製法である。

長期保存試験、加速試験及び苛酷試験では、■■■の減少傾向が認められた。

光安定性試験の結果、二次包装下において、顕著な品質の変化は認められなかった。

以上より、0.25 mL 製剤及び0.5 mL 製剤の有効期間は、一次容器としてホウケイ酸ガラス製シリンジ、スチレンブタジエン/プロモブチルゴム製プランジャーストッパー及びプロモブチルゴム製チップキャップを用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、いずれも30カ月とされた。

## 2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータ及び物質特性の管理、工程内処理時間、工程内管理試験並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質の管理戦略が策定され（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）、品質の管理戦略が構築された。

### ● CQA の特定

本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、本剤の安全性及び有効性に及ぼす影響の大きさを踏まえ、以下のCQAが特定された。

#### ➤ 原薬

■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■

#### ➤ 製剤中間体

■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■

#### ➤ 製剤

■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■

### ● 工程の特性解析

工程パラメータ及び品質特性のリスク評価において、各工程パラメータ及び品質特性のリスクのランク付けが行われ、CQA 及び工程性能に重要な影響を及ぼす重要工程パラメータの特定がなされた。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

### 2.R.1 外来性感染性物質に対する安全性について

申請者は、本剤の製造工程における外来性感染物質に対する安全性について、以下のように説明している。

原材料及び製造工程に対してリスクアセスメントを実施し、混入リスクのある外来性感染性物質を特定した。それら外来性感染性物質に対して、原材料の管理、各製造工程における工程内管理試験等により十分な管理が実施されており、外来性感染性物質に対する安全性は担保されていると考える。なお、製造に用いる原材料について、MS 樹立時に用いたトリプシン及び SPF 鶏卵は、作成時の記録等について不足があるものの、「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扱いについて」（平成 21 年 3 月 27 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）への適合性を確認している。また、添加剤として用いる人血清アルブミンは、生物由来原料基準の血漿分画製剤総則及びヒト由来原料基準への適合性を確認している。本剤の製造工程についてウイルスクリアランス試験を実施していないが、TBE ウイルスの不活性化工程で用いられるホルムアルデヒドは、タンパク質及び核酸と反応し、タンパク質-タンパク質又はタンパク質-核酸架橋を形成し、エンベロープ型及び非エンベロープ型の DNA 及び RNA ウイルスを含む広範なウイルスを不活性化することが知られている。

機構は、以下に示す理由より、本剤の外来性感染性物質に対する安全性は担保されていると判断した。

- MS の調製に用いられたトリプシン及び SPF 鶏卵について、遡及調査より「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扱いについて」（平成 21 年 3 月 27 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）への適合性が示されており、生物由来原料基準と同等の外来性感染性物質に対する管理が行われていたことが高く推測されること。
- 本剤の製造工程について、ウイルスクリアランス試験は実施されていないものの、ホルムアルデヒドによる不活性化工程及び ██████████ により、外来性感染性物質の広範な不活性化又は除去が期待できること。
- 製造工程において、無菌試験、██████████ 試験及び *in vitro* ウイルス否定試験が工程内管理試験として設定されており、外来性感染性物質に対する管理が行われていること。
- これまでの臨床使用実績において、本剤の製造に用いる生物由来原料等に由来すると考えられる感染症報告等が認められていないこと。

### 2.R.2 添加剤について

本剤には、「特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物の取扱いについて」（平成 21 年 6 月 23 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）で特定の製剤又は特定の条件下においてのみ使用が認められている水酸化アルミニウム懸濁液が含まれる。本添加剤の規格及び試験方法並びに安定性について、提出された資料から問題はなく、また、筋肉内投与での用量は既承認の感染症ワクチンの前例の範囲内であることから、本添加剤を本剤に使用することは問題ないと判断した。なお、

既承認の感染症ワクチンにおける使用前例と同様、本添加剤は一般的な使用前例としては取り扱わないことが適切と判断した。

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際して評価資料は提出されていないが、本剤の効力を裏付ける試験として、本剤の出荷試験として実施されている力価試験の結果が提出されている。

#### 3.1 効力を裏付ける試験

力価試験では、マウス（各群 20 例）にそれぞれ段階希釈した本剤の最終バルク 0.2 mL が 7 日間隔で 2 回皮下投与され、初回投与後 21 日目に 100 LD<sub>50</sub> 以上の攻撃用 TBE ウイルス（ヨーロッパ亜型）を含むウイルス浮遊液 0.2 mL が腹腔内投与され、初回投与 42 日までの死亡率が測定される。プロセス・バリデーションに用いた 3 ロットの力価試験の結果は表 5 のとおりであり、マウスにおいて TBE ウイルスに対する本剤の感染防御効果が確認されている。

表 5 力価試験の結果

本剤の希釈倍数	ロット 1		ロット 2		ロット 3	
	死亡例数/全例数 <sup>a)</sup>	死亡例数/全例数 <sup>a)</sup>	死亡例数/全例数 <sup>a)</sup>	死亡例数/全例数 <sup>a)</sup>	死亡例数/全例数 <sup>a)</sup>	死亡例数/全例数 <sup>a)</sup>
3 <sup>3</sup>	4/20	5/20	1/20	5/20	1/20	0/20
3 <sup>4</sup>	8/20	10/20	3/20	6/20	5/20	0/20
3 <sup>5</sup>	14/20	16/20	9/20	15/20	9/20	5/20
3 <sup>6</sup>	17/20	19/20	15/20	18/20	14/20	14/20
3 <sup>7</sup>	20/20	18/20	18/20	17/20	20/20	17/20
攻撃用 TBE ウイルス (LD <sub>50</sub> )	10 <sup>3.18</sup>	10 <sup>4.00</sup>	10 <sup>3.42</sup>	10 <sup>3.81</sup>	10 <sup>4.20</sup>	10 <sup>3.20</sup>

a) 1 群につき 2 回実施

#### 3.2 安全性薬理試験

本剤を用いた独立した安全性薬理試験は実施されていないが、マウス、モルモット及びウサギにおける単回投与毒性試験（5.1 参照）における一般状態観察から、申請者は中枢神経系、呼吸器系及び心血管系の生理機能への影響は認められていないと説明している。

#### 3.3 機構における審査の概略

申請者は、ヨーロッパ亜型の攻撃用 TBE ウイルスを用いた力価試験の成績から、ヨーロッパ亜型の不活化 TBE ウイルス抗原を有効成分とする本剤の接種により、TBE ウイルスに対する予防効果を期待することができる」と説明している。

TBE ウイルスは、遺伝子及び抗原性によりヨーロッパ亜型、極東亜型及びシベリア亜型の 3 系統に分類され、本邦にいるマダニからは極東亜型が分離されている（J Gen Virol 2020; 101: 497-509）。機構は、極東亜型及びシベリア亜型の TBE ウイルスに対する本剤の予防効果についても申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤を接種したマウスにおける極東亜型及びシベリア亜型の TBE ウイルス（日本で分離された株を含む）に対する感染防御効果を示す報告があることから（Vaccine 1999; 17: 1532-9、Vaccine 2001 ;19: 4774-9 等）、極東亜型及びシベリア亜型の TBE ウイルスに対する本剤の予防効果についても期待できると説明した。

機構は申請者の説明を了承した。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に関し、非臨床薬物動態試験は実施されていない。

なお、WHO の非臨床試験ガイドライン（WHO Technical Report Series No.927 Annex 1 Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO; 2005）及び「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」（平成 22 年 5 月 27 日付け薬食審査発 0527 第 1 号）において、通常、ワクチンでは非臨床薬物動態試験の実施を求められていない。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤を用いた毒性試験は実施されていない。旧製剤（本剤と比較して 0.5 mL あたりの本薬の量が 0.3 µg 多く、チメロサル 0.05 mg 及びエデト酸ナトリウム 0.35 mg が含まれている）を用いた単回投与毒性試験及び局所刺激性試験の成績が提出された。なお、本項において、特に記載のない限り、用量は本薬の量として記載した。

##### 5.1. 単回投与毒性試験

旧製剤を用いて、マウス、モルモット及びウサギにおける単回投与毒性試験が実施された（表 6）。いずれの動物種でも、死亡例及び急性毒性は認められなかった。

表 6 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量	主な所見	概略の致死量	添付資料 CTD
雌マウス	筋肉内 <sup>a)</sup>	2.7 µg/body	なし	>2.7 µg/body	4.2.3.1 (参考)
雌モルモット	筋肉内 <sup>b)</sup>	5.4 µg/body	一過性の体重減少、投与部位の小結節 <sup>d)</sup>	>5.4 µg/body	
雌雄ウサギ	静脈内 <sup>c)</sup>	2.7 µg/kg	体重減少 <sup>e)</sup>	>2.7 µg/kg	

a) 0.5 mL/body として大腿部の筋肉内に投与。

b) 1 mL/body として大腿部の筋肉内に投与。

c) 0.5 mL/kg として耳介静脈内に投与。

d) 1/10 例のみに認められ、アジュバントである水酸化アルミニウムの沈着によるものと判断された。

e) 化膿性結膜炎又は下痢に伴う所見と考えられ、回復性が認められた。

##### 5.2. 反復投与毒性試験

本剤に関する反復投与毒性試験は実施されていない。

##### 5.3. 遺伝毒性試験

本剤に関する遺伝毒性試験は実施されていない。

##### 5.4. がん原性試験

本剤に関するがん原性試験は実施されていない。

##### 5.5. 生殖発生毒性試験

本剤に関する生殖発生毒性試験は実施されていない。

##### 5.6. 局所刺激性試験

旧製剤を用いて、モルモットにおける局所刺激性試験が実施された（表 7）。旧製剤群では炎症を示

唆する所見が認められ、皮内投与では溶媒対照群と同程度であった。皮下投与部位に認められた肉芽腫について、申請者は、本剤に含まれるアジュバント（水酸化アルミニウム）に対する異物反応と考えられること（Drug saf.2005;38: 1059-74 等）、回復性が認められたことから、本剤の局所刺激性に関する忍容性は良好であると説明している。

表 7 局所刺激性試験

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄モルモット (Dunkin Hartley)	皮下	旧製剤 0.5 mL を 2 回（合計 1 mL）又は生理食塩液 1 mL を頸部皮下に投与し、投与 1、2、4、6、8、10 及び 12 週後に投与部位の皮膚及び筋組織の病理組織学的観察を実施。	旧製剤群：投与部位に肉芽腫（投与 10 週以降に回復）。	4.2.3.6.2 (参考)
雌モルモット (Dunkin Hartley)	皮内	3 ロットの旧製剤又は溶媒対照液 <sup>a)</sup> を生理食塩液にて未希釈、3、10 及び 30 倍希釈し、0.1 mL/site として投与 <sup>b)</sup> 。投与 6 又は 24 時間後の投与部位の肉眼的観察及び血管透過性変化の観察 <sup>c)</sup> を実施。	投与 6 時間後 溶媒群：軽度発赤・毛細血管漏出 旧製剤群：なし  投与 24 時間後 溶媒群及び旧製剤群：未希釈液、3 倍希釈液投与部位で軽度の発赤・毛細血管漏出	4.2.3.6.1 (参考)

a) 0.2%水酸化アルミニウムアジュバント含有リン酸緩衝生理食塩液

b) 1 種類あたり 2 カ所、合計 8 カ所/匹に投与

c) エバンスブルー液 0.5 mL を静脈内投与し、10～15 分後に投与部位を評価

## 5.R. 毒性の審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本剤の毒性に特段の問題はないと判断した。

### 5.R.1 本剤の妊婦等への投与について

機構は、本剤に関する生殖発生毒性試験が実施されていないことから、本剤を妊婦等に接種した場合の、妊婦、胚・胎児及び出生児に対する安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

TBE ウイルスは、主に骨髄、肝臓、脾臓等の網内系を標的としており、ヒトにおける生殖器官及び胎盤への指向性は報告されていない（Travel Med Infect Dis 2010; 8: 223-32）。妊娠中に TBE ウイルスに感染した母親から生まれた出生児では、胎盤や母乳を介して抗体が移行すると考えられているが（Ticks Tick Borne Dis 2020; 11: 101491）、妊娠中の TBE ウイルス感染に伴う出生児の異常は認められていない（Emerging infect Dis 2023; 29: 669-71）。また、TBE ウイルスの RNA のヌクレオチド長（約 11,000 塩基）及びウイルスを構成するタンパク質の分子量（8～53 kDa）を踏まえると、ウイルス抗原としての本薬がヒト胎盤を通過する可能性は低く（Clin Pharmacokinet 1995; 28: 235-69）、本薬を含む製剤の販売開始以降 2023 年 1 月 31 日時点までに本薬を接種した 148 例の妊婦、胚・胎児及び出生児に関する情報を踏まえると、本剤の妊婦等への接種が、妊婦、胚・胎児及び出生児に対する安全性上の懸念となる可能性は低いと考える。なお、本剤は、TBE ウイルス流行地域の渡航者等への接種が想定されるが、添付文書では、「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」との注意喚起を行う予定であり、本剤に関する生殖発生毒性試験を実施していないことについても、添付文書において情報提供を行う。

機構は、毒性学的観点から申請者の説明を受入れ可能と判断するが、引き続き臨床的安全性に関する項（7.R.3.4）にて議論する。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請において、「生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 8 に示す国内試験 1 試験 (B9371039 試験)、海外試験 17 試験 (201/202 試験、208/213 試験、690601 試験、225/690501 試験、223/690701/691101 試験、199/206 試験、205/207 試験、209 試験及び 700401/700802 試験) が提出された。なお、202 試験、213 試験、690501 試験、690701 試験及び 691101 試験、206 試験、207 試験並びに 700802 試験は、それぞれ 201 試験、208 試験、225 試験、223 試験、199 試験、205 試験及び 700401 試験の被験者を対象とした試験であり、同じ被験者を対象に連続して実施された試験の成績はまとめて記載する方針とした。

免疫原性は、以下の指標について評価された。

- 抗体陽転率：成人対象海外試験 (201/202 試験及び 213 試験)、小児対象海外試験 (199/206 試験、205/207 試験及び 209 試験)
  - ・ ELISA 法による抗体陽転：ELISA (Immunozytm FSME-IgG アッセイを使用) で測定した抗体濃度が、スクリーニング時に 63 VIE U/mL 未満で、ワクチン接種後の抗体濃度が 126 VIE U/mL 超に上昇した場合に抗体陽転とみなした。スクリーニング時の抗体濃度が 63 VIE U/mL 以上 126 VIE U/mL 以下の被験者は、抗体濃度が 2 倍を超えて上昇した場合に抗体陽転とみなした。
  - ・ NT 法<sup>1)</sup>による抗体陽転：NT 法で測定した抗体価 (Holzmann らの方法 (213 試験及び 209 試験は Adner らの方法) を用いて、スクリーニング時の中和試験が抗体陰性 (抗体価 10 未満) で、ワクチン接種後の抗体価が 10 以上に上昇した場合に抗体陽転とみなした。
- 抗体陽性率：国内試験 (B9371039 試験)、成人対象海外試験 (223/690701/691101 試験、225/690501 試験及び 690601 試験)、小児対象海外試験 (700401/700802 試験)
  - ・ ELISA 法による抗体陽性：ELISA (Immunozytm FSME-IgG アッセイ) で測定した被験者の抗体濃度が 126 VIE U/mL 超 (Euroimmun では 165 VIE U/mL 以上) の場合に抗体陽性とみなした。
  - ・ NT 法<sup>1)</sup>による抗体陽性：NT 法で測定した抗体価 (Adner らの方法により算出) を用いて、被験者の抗体価が 10 以上である場合に抗体陽性とみなした。

<sup>1)</sup> Holzmann らの NT 法 (J Med Virol 1996;48:102-7) を用いた用量設定試験において、NT 法で使用されているウイルス濃度は非常に高かったことから、ELISA 法と比較し、NT 法での免疫応答は低い結果が得られた。209 試験及び 213 試験では、ELISA 法の測定結果との相関が示された Adner らの NT 法を用いて血清検体を再分析し、それ以降の臨床試験では Adner らの NT 法 (Scand J Infect Dis 2001;33:843-7) を用いた。

表 8 有効性及び安全性に関する評価資料一覧

実施地域	成人/小児	試験名	相	対象	登録例数 (接種例数)	用法・用量の概略	主な評価項目
国内	成人及び小児	B9371039	III	健康小児 (1~15 歳) 及び健康成人 (16 歳以上)	165 例 (0.5 mL : 100 例、0.25 mL : 65 例)	成人は本剤 0.5 mL (抗原量 2.4 µg)、小児は本剤 0.25 mL (抗原量 1.2 µg) を 21~35 日間隔で 2 回筋肉内接種、2 回目接種の 150~365 日後に 3 回目筋肉内接種	安全性 免疫原性
海外	成人	201	II	健康成人 (16~64 歳)	411 例 (0.6 µg : 137 例、1.2 µg : 133 例、2.4 µg : 135 例)	本剤 0.5 mL (抗原量 0.6 µg、1.2 µg 又は 2.4 µg) を 21~35 日間隔で 2 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
		202	II	201 試験で本剤を 2 回接種した健康成人	373 例 (0.6 µg : 126 例、1.2 µg : 128 例、2.4 µg : 119 例)	201 試験で本剤 1 回目接種 6 カ月後に本剤 0.5 mL (抗原量 0.6 µg、1.2 µg 又は 2.4 µg) を 1 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
		208	III	健康成人 (16~64 歳)	3,999 例 (本剤 0.5 mL : 2,977 例、ENCEPUR (TBE ワクチン (国内未承認)) 0.5 mL : 989 例)	本剤 0.5 mL (抗原量 2.4 µg) 又は ENCEPUR 0.5 mL を 21~35 日間隔で 2 回筋肉内接種	安全性
		213	III	208 試験で TBE ワクチンを 2 回接種した健康成人	3,927 例 (0.5 mL : 3,705 例)	208 試験で本剤 1 回目接種の 6 カ月後に本剤 0.5 mL (抗原量 2.4 µg) を 1 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
		690601	III b	健康成人 (16 歳以上)	348 例 (0.5 mL : 340 例)	本剤 0.5 mL (抗原量 2.4 µg) を 12 日間隔で 2 回筋肉内接種、1 回目接種の 6 カ月後に 3 回目筋肉内接種	安全性 免疫原性
		225	IV	健康成人 (16~65 歳)	62 例 (0.5 mL : 60 例)	本剤 0.5 mL (抗原量 2.4 µg) を 12 日間隔で 2 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
		690501	IV	225 試験で TBE ワクチンを 2 回接種した健康成人	44 例 (0.5 mL : 44 例)	225 試験で本剤 2 回目接種の 12 カ月後に 1 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
		223	IV	213 試験で TBE ワクチンを 3 回接種した健康成人	347 例 (0.5 mL : 328 例)	213 試験で本剤接種 (3 回目) の 3 年後に本剤 0.5 mL (抗原量 2.4 µg) を 1 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
		690701	IV	223 試験で TBE ワクチンの 1 回目の追加免疫を受けた健康成人	315 例 (0.5 mL : 32 例)	223 試験の本剤接種 (4 回目) から 36、48 又は 60 カ月後に本剤 0.5 mL (抗原量 2.4 µg) を 1 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
		691101	IV	223 試験で TBE ワクチンの 1 回目の追加免疫を受けた健康成人	243 例 (0.5 mL : 47 例)	223 試験の本剤接種 (4 回目) から 82、94、106 又は 118 カ月後に本剤 0.5 mL (抗原量 2.4 µg) を 1 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
		199	II	健康小児 (1~5 歳)	643 例 (0.3 µg : 216 例、0.6 µg : 215 例、1.2 µg : 208 例)	本剤 0.25 mL (抗原量 0.3 µg、0.6 µg 又は 1.2 µg) を 21~35 日間隔で 2 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
		206	II	199 試験で本剤を 2 回接種した健康小児	626 例 (0.3 µg : 211 例、0.6 µg : 210 例、1.2 µg : 204 例)	199 試験で本剤 1 回目接種 6 カ月後に本剤 0.25 mL (抗原量 0.3 µg、0.6 µg 又は 1.2 µg) を 1 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
		205	II	健康小児 (6~15 歳)	644 例 (0.3 µg : 206 例、0.6 µg : 221 例、1.2 µg : 212 例)	本剤 0.25 mL (抗原量 0.3 µg、0.6 µg 又は 1.2 µg) を 21~35 日間隔で 2 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
		207	II	205 試験で本剤を 2 回接種した健康小児	620 例 (0.3 µg : 196 例、0.6 µg : 214 例、1.2 µg : 208 例)	205 試験で本剤 1 回目接種 6 カ月後に本剤 0.25 mL (抗原量 0.3 µg、0.6 µg 又は 1.2 µg) を 1 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
209	III	健康小児 (1~15 歳)	2,419 例 (0.25 mL : 2,417 例)	本剤 0.25 mL (抗原量 1.2 µg) を 21~35 日間隔で 2 回筋肉内接種、1 回目接種の 6 カ月後に 3 回目筋肉内接種	安全性 免疫原性		
700401	III b/IV	209 試験で本剤を 3 回接種した健康な者	358 例 (0.25 mL : 156 例、0.5 mL : 49 例)	209 試験の本剤接種 (3 回目) から 36、48 又は 60 カ月後に本剤 0.25 mL (抗原量 1.2 µg) (接種時に 16 歳以上は 0.5 mL (抗原量 2.4 µg)) を 1 回筋肉内接種	安全性 免疫原性		
700802	IV	700401 試験で TBE ワクチンの 1 回目の追加免疫を受けた健康な者	179 例 (0.25 mL : 10 例、0.5 mL : 16 例)	700401 試験の本剤接種 (4 回目) から 40、48、60、72、84、96、108 又は 120 カ月後に本剤 0.25 mL (抗原量 1.2 µg) (接種時に 16 歳以上は 0.5 mL (抗原量 2.4 µg)) を 1 回筋肉内接種	安全性 免疫原性		



## 7.1 国内臨床試験

### 7.1.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2 : B9371039 試験<2021年1月~2022年2月>)

TBE ウイルスに対して感染歴のない TBE ワクチン未接種の 16 歳以上の健康成人及び 1~15 歳の健康小児を対象 (目標被験者数<sup>2)</sup> : 成人約 100 例、小児約 65 例) に、本剤の安全性及び免疫原性を評価することを目的とした単群非盲検試験が国内 6 施設で実施された。

用法・用量は、成人では本剤 0.5 mL (抗原量として 2.4 µg)、小児では本剤 0.25 mL (抗原量として 1.2 µg) を 3 回筋肉内接種 (2 回目は 1 回目接種 21~35 日後、3 回目は 2 回目接種 150~365 日後に接種) することとされた。

組み入れられた成人 100 例及び小児 65 例全例に本剤が 1 回以上接種され、安全性解析対象集団とされた。そのうち成人 1 例は 2 回目接種の後に追跡不能となり、成人 99 例及び小児 65 例が免疫原性の主要評価解析集団 (評価可能免疫原性集団) とされた。

主要評価項目は、主要評価解析集団における成人及び小児それぞれにおける 3 回目接種後の抗体陽性率 (NT 法による抗体価 10 以上) であり、主要な評価として、各年齢層における 3 回目接種 4 週間後の抗体陽性率の、全身下限が閾値である 90%を上回ることを確認することとされた。

表 9 に示すように、主要評価項目である各年齢層の 3 回目接種後の抗体陽性率は 98.0~100%となり、いずれの年齢層でも事前に規定された主要な評価の基準を満たした。

表 9 抗体陽性率<sup>a)</sup> (B9371039 試験、評価可能免疫原性集団)

	成人 (16 歳以上)	小児 (1~15 歳)
2 回目接種 21~35 日後		
N	100 <sup>b)</sup>	65
抗体陽性例数	93	60
抗体陽性率 (%) [両側 95%CI] <sup>c)</sup>	93.0 [86.1, 97.1]	92.3 [83.0, 97.5]
3 回目接種後 21~35 日後		
N	99	65
抗体陽性例数	97	65
抗体陽性率 (%) [両側 95%CI] <sup>c)</sup>	98.0 [92.9, 99.8]	100 [94.5; 100.0]

N=解析対象例数

a) NT 法で測定した抗体価 (10 以上)。

b) 2 回目接種の後に追跡不能となった 1 例を含む。

c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出。

被験者又は被験者の親/代諾者は、本剤接種日及び接種後 7 日間における、発熱並びに下記の局所反応及び全身反応の発現に関する情報を日誌に記録することとされた。

<全年齢共通>

- 局所反応：発赤、腫脹、注射部位疼痛

<3 歳以上>

- 全身反応：発熱、頭痛、嘔吐、下痢、筋肉痛、関節痛、疲労

<1~2 歳>

- 全身反応：発熱、食欲減退、睡眠増加、易刺激性

<sup>2)</sup> 主要評価項目の抗体陽性率に関する閾値は 90%とされ、年齢層ごとに抗体陽性率の両側 95%CI (Clopper-Pearson 法) 下限が閾値を上回ることを評価することとされた。成人の抗体陽性率を 99.4%、小児の抗体陽性率を 99.6%と想定し、各集団で抗体陽性率の両側 95%CI 下限が閾値である 90%を超える確率は、成人 90 例では 99%以上、小児 60 例では 97.3%と算出され、脱落割合 10%を考慮し、目標症例数は成人約 100 例及び小児約 65 例とされた。なお、年齢層ごとの評価の多重性の調整は実施されていない。

各回接種における局所反応及び全身反応の発現割合は表 10 及び表 11 のとおりであった。

表 10 各回接種における有害事象（局所反応）の発現割合

		成人（16歳以上）			小児（1～15歳）		
		1回目	2回目	3回目	1回目	2回目	3回目
		N=100	N=100	N=99	N=65	N=65	N=65
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所反応全体	全て	59(59.0)	44(44.0)	36(36.4)	29(44.6)	18(27.7)	26(40.0)
	重度	0	0	0	0	0	0
発赤	全て	2(2.0)	0	2(2.0)	3(4.6)	2(3.1)	5(7.7)
	重度	0	0	0	0	0	0
腫脹	全て	3(3.0)	0	2(2.0)	2(3.1)	1(1.5)	6(9.2)
	重度	0	0	0	0	0	0
注射部位疼痛	全て	59(59.0)	44(44.0)	36(36.4)	28(43.1)	17(26.2)	23(35.4)
	重度	0	0	0	0	0	0

N=解析対象例数、n=発現例数

表 11 各回接種における有害事象（全身反応）の発現割合

		16歳以上			3～15歳			1～2歳		
		1回目	2回目	3回目	1回目	2回目	3回目	1回目	2回目	3回目
		N=100	N=100	N=99	N=57	N=57	N=57	N=8	N=8	N=8
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全身反応全体	全て	36(36.0)	22(22.0)	22(22.2)	16(28.1)	9(15.8)	12(21.1)	5(62.5)	1(12.5)	2(25.0)
	重度	0	0	1(1.0)	1(1.8)	0	1(1.8)	0	0	0
発熱	全て	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	3(5.3)	4(7.0)	6(10.5)	2(25.0)	0	1(12.5)
	重度	0	0	0	0	0	1(1.8)	0	0	0
疲労	全て	16(16.0)	8(8.0)	11(11.1)	6(10.5)	1(1.8)	4(7.0)	—	—	—
	重度	0	0	0	0	0	0	—	—	—
頭痛	全て	13(13.0)	10(10.0)	11(11.1)	6(10.5)	0	5(8.8)	—	—	—
	重度	0	0	1(1.0)	1(1.8)	0	0	—	—	—
嘔吐	全て	2(2.0)	0	2(2.0)	0	0	2(3.5)	—	—	—
	重度	0	0	0	0	0	0	—	—	—
下痢	全て	9(9.0)	5(5.0)	6(6.1)	5(8.8)	4(7.0)	5(8.8)	—	—	—
	重度	0	0	1(1.0)	0	0	0	—	—	—
筋肉痛	全て	19(19.0)	2(2.0)	4(4.0)	3(5.3)	1(1.8)	1(1.8)	—	—	—
	重度	0	0	0	0	0	0	—	—	—
関節痛	全て	7(7.0)	1(1.0)	2(2.0)	0	0	3(5.3)	—	—	—
	重度	0	0	1(1.0)	0	0	0	—	—	—
食欲減退	全て	—	—	—	—	—	—	1(12.5)	0	1(12.5)
	重度	—	—	—	—	—	—	0	0	0
睡眠増加	全て	—	—	—	—	—	—	2(25.0)	1(12.5)	2(25.0)
	重度	—	—	—	—	—	—	0	0	0
易刺激性	全て	—	—	—	—	—	—	2(25.0)	0	0
	重度	—	—	—	—	—	—	0	0	0

N=解析対象例数、n=発現例数

その他の有害事象は、成人では1回目接種後の6例（6.0%：腹痛1例、胃腸炎1例、関節損傷1例、上咽頭炎1例、外耳炎1例、血管穿刺部位内出血1例）、2回目接種後の2例（2.0%：挫傷/転倒1例、上咽頭炎1例）、3回目接種後の6例（6.1%：軟骨損傷/転倒1例、虚血性大腸炎1例、蓄膿1例、ウイルス性胃腸炎1例、上咽頭炎1例、上気道感染1例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。小児では1回目接種後の14例（21.5%：胃腸炎4例、上咽頭炎4例、湿疹2例、節足動物刺傷1例、眼瞼炎1例、皮膚炎1例、蓄膿1例）、2回目接種後の7例（10.8%：胃腸炎2例、上咽頭炎2例、喘息1例、齲歯1例、上気道感染1例、蕁麻疹1例）、3回目接種後の19例（29.2%：上咽頭炎3例、結膜炎/上咽頭炎2例、胃腸炎2例、ウイルス性胃腸炎2例、上気道の炎症2例、足関節部骨折/転倒1

例、喘息1例、アレルギー性結膜炎1例、結膜炎/湿疹/上咽頭炎1例、下痢1例、近視1例、上咽頭炎/耳下腺炎1例、上気道感染1例)に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重度のその他の有害事象は、成人で3回目接種後の1例(1.0%：虚血性大腸炎)に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬接種1カ月後までに認められた重篤な有害事象は、成人で1回目及び3回目接種後のそれぞれで1例(1.0%：腹痛(1回目)、虚血性大腸炎(3回目))、小児で3回目接種後の1例(1.5%：下痢)に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬接種1カ月後までに死亡に至った有害事象及び治験薬中止に至った有害事象は認められなかった。

## 7.2. 海外臨床試験

### <成人対象>

#### 1-①) 初回免疫：通常接種スケジュール

#### 7.2.1 海外第Ⅱ相試験(CTD 5.3.5.1：201試験<2001年7月～2001年11月>、CTD 5.3.5.2：202試験<2002年1月～2002年4月>)

TBEウイルスに対して感染歴のないTBEワクチン未接種の16～64歳の健康成人を対象(目標被験者数<sup>3)</sup>：405例)に、本剤の安全性及び免疫原性を評価することを目的とした無作為化二重盲検比較試験がベルギー1施設(201試験及び202試験<sup>4)</sup>)で実施された。

用法・用量は、本剤0.5mL(抗原量として0.6µg、1.2µg又は2.4µg)を21～35日の間隔で2回筋肉内接種(201試験)し、1回目接種の6カ月後(許容期間は-14～+14日)に201試験で割り当てられた同じ用量で3回目を筋肉内接種(202試験)することとされた。

無作為化された405例(0.6µg群137例、1.2µg群133例、2.4µg群135例)全例に本剤が1回接種され、1回目の安全性解析対象集団とされた。そのうち398例(0.6µg群135例、1.2µg群131例、2.4µg群132例)が2回目接種を受け、2回目の安全性解析対象集団とされ、接種前の抗体価が陽性であった1例を除いた397例(0.6µg群134例、1.2µg群131例、2.4µg群132例)がPP集団及び免疫原性解析対象集団とされた(201試験)。201試験で2回の接種を受けた被験者のうち、372例(0.6µg群126例、1.2µg群128例、2.4µg群118例)が3回目の接種を受け、全例がPP集団及び3回目の安全性解析対象集団とされた(202試験)。

201試験の主要評価項目は、PP集団における1回目接種後の発熱の発現割合とされた。被験者は、本剤接種日及び接種後3日間(計4日間)における発熱、下記の局所反応及び全身反応の発現に関する情報を日誌に記録することとされた<sup>5)</sup>。

- 局所反応：腫脹、硬結、紅斑/発赤、注射部位疼痛、圧痛、斑状出血、血腫
- 全身反応：頭痛、悪心、嘔吐、筋肉痛、関節痛、疲労、倦怠感、リンパ節腫脹

<sup>3)</sup> 主要評価項目である1回目接種後の発熱の発現割合に関して、最低用量群とより高用量の群を比較し、その差(高用量群-最低用量群)の両側95%CIの上限が10%を上回らなければ、発熱の発現割合について非劣性であると判断することとされた。主要評価項目の発現割合を約10%と仮定すると、各群130例にて非劣性を示すための検出力は85%となり、追跡不能となる治験参加者の割合を5%未満と仮定し、本治験に必要な症例数は各用量群135例とされた。

<sup>4)</sup> 202試験は、201試験で2回接種した被験者に対し、3回目接種の安全性及び免疫原性の評価を目的とし、非盲検、フォローアップ試験として実施された。

<sup>5)</sup> 局所反応及び全身反応について、治験薬接種4日後以降に発現の報告があった場合は、症例報告書で収集された。解析には症例報告書で収集された情報全てが含まれる。

本剤 1 回目接種後 6 日目までに認められた発熱（口腔内体温 38℃以上）の発現割合 [95%CI]（%）は、0.6 µg 群で 0 [0.0, 2.7] %、1.2 µg 群で 2.3 [0.5, 6.4] %、2.4 µg 群で 0 [0.0, 2.8] %であった。主要評価項目の非劣性の評価<sup>6)</sup>は、抗体陽転率の両側 95%CI 下限が 85%を下回らない用量群のみを対象とすることとされ、0.6 µg 群の抗体陽転率の 95%CI 下限は 85%を下回ったため、0.6 µg 群は主要評価項目の非劣性の検討対象には含まれなかった。主要評価項目である発熱の発現割合における 1.2 µg 群と 2.4 µg 群との差の [95%CI] は [-4.7, 0.3] であり、95%CI の上限が非劣性の基準とされた 10%を下回ったことから、発熱の発現割合について、2.4 µg 群は 1.2 µg 群に対して非劣性と判断された。

202 試験の主要評価項目は、3 回目接種後の局所反応及び全身反応とされた。

各回接種における有害事象（発熱、局所反応及び全身反応（発熱以外））の発現割合は表 12 のとおりであった。各回接種後の局所反応及び全身反応（発熱以外）の発現割合に明らかな用量依存性は認められなかった。各回接種後に発現した局所反応及び全身反応（発熱以外）はほとんどが軽度であった。いずれの用量群においても各回接種後に最も多く発現した局所反応は、注射部位疼痛及び圧痛であり、全身反応（発熱以外）は、頭痛及び筋肉痛であった。

表 12 各回接種における有害事象（発熱、局所反応及び全身反応（発熱以外））の発現割合

		1 回目			2 回目			3 回目		
		0.6 µg 群	1.2 µg 群	2.4 µg 群	0.6 µg 群	1.2 µg 群	2.4 µg 群	0.6 µg 群	1.2 µg 群	2.4 µg 群
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
発熱 <sup>a)</sup>	全て	0/134 (0)	3/131 (2.3)	0/132 (0)	0/135 (0)	0/131 (0)	0/132 (0)	0/126 (0)	0/128 (0)	1/118 (0.8)
	重度	0/134 (0)	0/131 (0)	0/132 (0)	0/135 (0)	0/131 (0)	0/132 (0)	0/126 (0)	0/128 (0)	0/118 (0)
局所反応	全て	40/137 (29.2)	48/133 (36.9)	44/135 (32.6)	39/135 (28.9)	26/131 (19.9)	28/132 (21.2)	41/126 (32.5)	33/128 (25.8)	43/118 (36.4)
	重度	1/137 (0.7)	0/133 (0)	0/135 (0)	0/135 (0)	2/131 (1.5)	0/132 (0)	2/126 (1.6)	1/128 (0.8)	1/118 (0.8)
全身反応 (発熱以外)	全て	26/137 (19.0)	25/133 (18.8)	30/135 (22.2)	11/135 (8.2)	15/131 (11.5)	18/132 (13.6)	14/126 (11.1)	14/128 (10.9)	12/118 (10.2)
	重度	2/137 (1.5)	1/133 (0.8)	3/135 (2.2)	0/135 (0)	2/131 (1.5)	1/132 (0.8)	1/126 (0.8)	1/128 (0.8)	0/118 (0)

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 38.0℃以上、重度は 40℃超

その他の有害事象<sup>7)</sup>は、各回接種後に 0.6 µg 群で 4.8～7.4%、1.2 µg 群で 3.8～7.0%、2.4 µg 群で 5.9～10.2%に認められた。複数例に認められた有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、1.2 µg 群で 2 回目接種後のアレルギー反応 3 例、2.4 µg 群で 2 回目接種後の鼻炎 1 例であった。

重度のその他の有害事象は、0.6 µg 群で 1 回目接種後の 1 例 (0.7% : 頭痛)、3 回目接種後の 1 例 (0.8% : 錯感覚)、1.2 µg 群で 1 回目接種後の 1 例 (0.8% : 過度の口渇)、2 回接種後の 1 例 (0.8% : 血種)、2.4 µg 群で 1 回目接種後の 1 例 (0.7% : 過度の口渇)、2 回目接種後の 1 例 (0.8% : 上気道感染)、3 回目接種後の 1 例 (0.8% : 足関節部骨折) に認められた。0.6 µg 群の錯感覚、1.2 µg 群及び 2.4 µg 群の過度の口渇は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は、0.6 µg 群で 2 回目接種後の 2 例 (1.5% : リンパ管炎 1 例、扁桃炎 1 例)、1.2 µg 群で 2 回目接種後の 1 例 (0.8% : 神経学的症状)、2.4 µg 群で 3 回目接種後の 1 例 (0.8% : 乳癌) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬接種中止に至った有害事象は、0.6 µg 群で 1

<sup>6)</sup> 多重性調整のために、より低用量側の高用量群と最低用量群の比較を先に実施する固定順序法が適用された。

<sup>7)</sup> 有害事象の収集については期間の規定が設定されておらず、2 回目接種と 3 回目接種が別試験になっている場合は、その試験間に発現したと報告された有害事象についても情報収集されたが、各回接種後の有害事象について記載した。

回目接種後の1例(0.7%:過敏症)、2.4 µg 群で1回目接種後の1例(0.7%:アレルギー増悪)に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

免疫原性について、抗体陽転率<sup>8)</sup>は表13のとおりであった。

表13 抗体陽転率

	0.6 µg 群	1.2 µg 群	2.4 µg 群
2回目接種21～35日後			
N	134	131	132
抗体陽転例数	115	127	128
抗体陽転率(%) [両側95%CI] <sup>a)</sup>	85.8 [78.8, 91.2]	96.9 [92.4, 99.2]	97.0 [92.4, 99.2]
3回目接種後21～35日後			
N	126	128	118
抗体陽転例数	121	127	118
抗体陽転率(%) [両側95%CI] <sup>a)</sup>	96.0 [91.0, 98.7]	99.2 [95.7, 100.0]	100 [96.9, 100.0]

N=解析対象例数、n=抗体陽転例数

<sup>a)</sup> 両側95%CIはClopper-Pearson法に基づき算出

## 7.2.2 海外第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.4: 208試験<2001年10月～2002年1月>、CTD 5.3.5.2: 213試験<2002年5月～2002年8月>)

TBEウイルスに対して感染歴のないTBEワクチン未接種の16～64歳の健康成人を対象(目標被験者数<sup>9)</sup>: 3,800例、本剤群及びENCEPUR(TBEワクチン(国内未承認))群の比は3:1に、本剤の安全性を評価することを目的とした無作為化単盲検<sup>10)</sup>比較試験がポーランド14施設(208試験及び213試験<sup>11)</sup>)で実施された。

用法・用量は、本剤0.5 mL(抗原量として2.4 µg)又はENCEPUR 0.5 mLを21～35日の間隔で2回筋肉内接種(208試験)し、1回目接種の6カ月後(許容期間は-28～+28日)に208試験で割り当てられた治験薬にかかわらず、3回目接種として本剤0.5 mLを筋肉内接種(213試験)することとされた。

無作為化された3,966例(本剤群2,977例及びENCEPUR群989例)全例に本剤が1回接種され、1回目の安全性解析対象集団とされた。3,927例(本剤群2,950例及びENCEPUR群977例)が2回目接種を受け、2回目の安全性解析対象集団とされ、1回目接種時に治験実施計画書の規定を満たしていたPP集団は3,922例(本剤群2,947例及びENCEPUR群975例)、2回目接種時のPP集団は3,891例(本剤群2,926例及びENCEPUR群965例)であった(208試験)。208試験で2回の接種を受けた被験者のうち、3回目接種を受けた3,705例(本剤群2,790例、ENCEPUR群915例)が3回目接種の安全解析対象集団とされ、治験実施計画書の規定を満たした3,692例(本剤群2,780例及びENCEPUR群912例)がPP集団とされた。208試験で2回目の接種を受けた被験者のうち567例(初回免疫本剤群418例及び初回免疫ENCEPUR群149例)が免疫原性解析対象集団とされ、治験実施計画書どおりの検査を受けた被験者は、3回目接種前566例(初回免疫本剤群418例及び初回免疫ENCEPUR群148例)、3回目接種後564例(初回免疫本剤群416例及び初回免疫ENCEPUR群148例)であった(213試験)。

<sup>8)</sup> ELISA法又はNT法のいずれかの測定結果で抗体陽転とみなされる場合の抗体陽転率。

<sup>9)</sup> 主要評価項目である本剤1回目接種後の発熱の発現割合をENCEPURと比較し、その差の95%CIの上限が3%を上回らなければ、発熱の発現割合について非劣性であると判断することとされた。主要評価項目の発現割合を約10%と仮定すると、3,621例(本剤群及びENCEPUR群の比は3:1)にて非劣性を示すための検出力は83%となり、追跡不能となる治験参加者の割合を約5%と仮定し、本治験の目標症例数は3,800例(本剤群及びENCEPUR群に3:1の比で無作為化し、本剤群2,850例、ENCEPUR群950例)とされた。

<sup>10)</sup> 被験者が盲検対象とされた。

<sup>11)</sup> 213試験は、208試験で2回接種(本剤又はENCEPUR)した被験者に対し、3回目には全例本剤接種とし、非盲検、フォローアップ試験として実施された。

208 試験の主要評価項目は、PP 集団における 1 回目接種後の発熱（口腔内体温 38°C以上）<sup>12)</sup> の発現割合とされた<sup>13)</sup>。被験者は、本剤接種日及び接種後 3 日間（計 4 日間）における発熱、下記の局所反応及び全身反応の発現に関する情報を日誌に記録することとされた<sup>14)</sup>。

- 局所反応：腫脹、硬結、紅斑／発赤、注射部位疼痛、圧痛、斑状出血、血腫
- 全身反応：頭痛、悪心、嘔吐、筋肉痛、関節痛、疲労、倦怠感、リンパ節腫脹

発熱の発現割合 [95%CI] (%) は、本剤群で 0.8 [0.5, 1.2] %、ENCEPUR 群で 5.6 [4.3, 7.3] %であり、発熱の発現割合における本剤群と対照群との差の [95%CI] は [-6.4, -3.4] であり、95%CI の上限が非劣性の基準とされた 3%以下であったことから、発熱の発現割合について、本剤群は ENCEPUR 群に対して非劣性と判断された。

213 試験では、主要評価項目は、3 回目接種後の局所反応及び全身反応とされ、初回免疫本剤群、初回免疫 ENCEPUR 群及び全体における局所反応及び全身反応の発現割合の 95%CI をそれぞれ算出した。3 回目接種後の発熱の発現割合は、初回本剤群で 0.5 [0.3, 0.9] %、初回 ENCEPUR 群で 0.3 [0.1, 1.0] %、全体で 0.5 [0.3, 0.8] %、3 回目接種後の局所反応の発現割合は、初回本剤群で 29.7 [28.0, 31.5] %、初回 ENCEPUR 群で 31.4 [28.4, 34.5] %、全体で 30.1 [28.7, 31.6] %、3 回目接種後の発熱以外の全身反応の発現割合は、初回本剤群で 10.4 [9.3, 11.6] %、初回 ENCEPUR 群で 12.9 [10.8, 15.2] %、全体で 11.0 [10.0, 12.1] %であり、いずれも両群で同程度の発現割合でほとんどが軽度であった。

各回接種における有害事象（発熱、局所反応及び全身反応（発熱以外））の発現割合は、表 14 のとおりであった。

3 回の各ワクチン接種後に発現した発熱、局所反応及び全身反応（発熱以外）の重症度はほとんどが軽度であった。

<sup>12)</sup> 発熱は、1 回日本剤接種後 4 日目まで測定することとされたが、発熱時には正常値に戻るまで 1 日 1 回以上検温し、参加者日誌に記載することとされた。参加者日誌に記載されたワクチン接種日から最大 7 日後までの日ごとの最高値が収集された。

<sup>13)</sup> 主要評価項目について本剤群の対照薬群に対する非劣性の評価（非劣性限界値は 3%）が実施された。

<sup>14)</sup> 局所反応及び全身反応について、治験薬接種 4 日後以降に発現の報告があった場合は、症例報告書で収集された。解析には症例報告書で収集された情報全てが含まれる。

表 14 各回接種における有害事象（発熱、局所反応及び全身反応（発熱以外））の発現割合

	1 回目		2 回目		3 回目	
	本剤群 N=2,977	ENCEPUR 群 N=989	本剤群 N=2,950	ENCEPUR 群 N=977	初回本剤群 N=2,790	初回 ENCEPUR 群 N=915
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発熱 <sup>a,b)</sup>	23 (0.8) <sup>c)</sup>	55 (5.6) <sup>d)</sup>	16 (0.6) <sup>e)</sup>	5 (0.5) <sup>f)</sup>	15 (0.5) <sup>g)</sup>	3 (0.3) <sup>h)</sup>
局所反応（全体）	1,060 (35.6)	442 (44.7)	934 (31.7)	377 (38.6)	829 (29.7)	287 (31.4)
局所反応（重度）	4 (0.1)	5 (0.5)	5 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.1)	0
腫脹	2 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.0)	1 (0.1)
硬結	3 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.0)	1 (0.1)
紅斑／発赤	0	2 (0.2)	1 (0.0)	0	0	0
斑状出血	2 (0.1)	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.0)	0
血種	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.1)	4 (0.1)	0
注射部位疼痛	392 (13.2)	191 (19.3)	397 (13.5)	166 (17.0)	334 (12.0)	119 (13.0)
圧痛	890 (29.9)	375 (37.9)	808 (27.4)	325 (33.3)	718 (25.7)	264 (28.9)
全身反応発熱以外 （全体）	404 (13.6)	307 (31.0)	270 (9.2)	110 (11.3)	290 (10.4)	118 (12.9)
全身反応発熱以外 （重度）	1 (0.0)	3 (0.3)	3 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.0)	0
頭痛	171 (5.7)	155 (15.7)	112 (3.8)	44 (4.5)	124 (4.4)	45 (4.9)
悪心	59 (2.0)	34 (3.4)	26 (0.9)	14 (1.4)	29 (1.0)	10 (1.1)
嘔吐	6 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
筋肉痛	144 (4.8)	149 (15.1)	99 (3.6)	41 (4.2)	97 (3.5)	45 (4.9)
関節痛	38 (1.3)	81 (8.2)	30 (1.0)	9 (0.9)	38 (1.4)	13 (1.4)
疲労	186 (6.2)	149 (15.1)	113 (3.8)	46 (4.7)	143 (5.1)	51 (5.6)
倦怠感	133 (4.5)	145 (14.7)	92 (3.1)	32 (3.3)	92 (3.3)	31 (3.4)
リンパ節腫脹	17 (0.6)	11 (1.1)	8 (0.3)	2 (0.2)	20 (0.7)	5 (0.5)

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 38.0℃以上、重度は40℃超

b) 解析対象はPP集団

c) 本剤群 N=2,947、d) ENCEPUR 群 N=975、e) 本剤群 N=2,926、f) ENCEPUR 群 N=965、g) 初回本剤群 N=2,780、h) 初回 ENCEPUR 群 N=912

本剤群のその他の有害事象<sup>15)</sup>は、1回目接種後の118例（4.0%）、2回目接種後の56例（1.9%）、3回目接種後の78例（2.1%）に認められ、主な有害事象（5例以上）は、1回目接種後の上咽頭炎23例、咽頭炎13例、上気道感染10例、歯痛7例、2回目接種後の上咽頭炎22例、3回目接種後の上咽頭炎19例、咽頭炎6例であった。複数例に認められた治験薬との因果関係が否定されなかった主な有害事象（2例以上）は、1回目接種後の下痢3例、傾眠2例、回転性めまい2例、2回目接種後の下痢2例、神経痛2例であった。

本剤群の重度のその他の有害事象は、1回目接種後に肺炎/気道感染1例（0.1%未満）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。2回目接種後及び3回目接種後には認められなかった。

本剤群の死亡に至った有害事象は、1回目接種後の1例（先天性心臓欠陥を伴う心筋及び肺の炎症性変化による急性呼吸器不全及び循環器不全<sup>16)</sup>）、3回目接種後の1例（殺害）で認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

本剤群の死亡を除く重篤な有害事象は、1回目接種後の2例（0.1%：ウイルス性髄膜炎1例、鼻骨骨折/鼻中隔血腫1例）、2回目接種後の1例（1%未満：鼻中隔偏位）、3回目接種後の3例（0.1%：壊疽性虫垂炎1例、頭蓋外傷1例、B型肝炎後の胃腸炎1例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

<sup>15)</sup> 有害事象の収集については期間の規定が設定されておらず、2回目接種と3回目接種が別試験になっている場合は、その試験間に発現したと報告された有害事象についても情報収集されたが、各回接種後の有害事象について記載した。

<sup>16)</sup> 3歳女性が1回目接種の8日後に突然死した。剖検の結果、先天的心疾患がベースにあり、心筋炎及び間質性肺炎が認められた。

本剤群の死亡を除く治験薬接種中止に至った有害事象は、1回目接種後の2例(0.1%：気管支肺炎/急性喉頭炎、ウイルス性髄膜炎)であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

213試験において副次評価項目とされた免疫原性について、抗体陽転率<sup>8)</sup>は表15のとおりであった。

表15 抗体陽転率

	初回免疫本剤群	初回免疫 ENCEPUR 群
3回目接種前		
N	418	148
抗体陽転例数	362	138
抗体陽転率 (%) [両側 95%CI] <sup>a)</sup>	86.6 [83.0, 89.7]	93.2 [87.9, 96.7]
3回目接種後 21～35 日後		
N	416	148
抗体陽転例数	414	147
抗体陽転率 (%) [両側 95%CI] <sup>a)</sup>	99.5 [98.3, 99.9]	99.3 [96.3, 100.0]

N=解析対象例数

<sup>a)</sup> 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

## 1-②) 初回免疫：迅速接種スケジュール

### 7.2.3 海外第Ⅲb 相試験 (CTD 5.3.5.2：690601 試験<2006年9月～2007年5月>)

TBE ウイルスに対して感染歴のない TBE ワクチン未接種の 16 歳以上の健康成人を対象 (目標被験者数<sup>17)</sup>：約 330 例) に、本剤の迅速接種スケジュールにおける安全性及び免疫原性を評価することを目的とした非盲検比較試験がポーランド 4 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 0.5 mL (抗原量として 2.4 μg) を 12 日の間隔 (許容期間は -2～+2 日) で 2 回筋肉内接種し、1回目接種の 6 カ月後 (許容期間は -14～+14 日) に 3 回目を筋肉内接種することとされた。

340 例に本剤が 1 回接種され、335 例が 2 回目接種を受け、そのうち 322 例が 3 回目接種を受け、安全解析対象集団とされた。ベースラインで抗体陽性及びいずれかの血清学的検査で結果が得られなかった被験者を除く 313 例が 2 回目接種後の免疫原性解析対象集団とされ、3 回目接種を受けて血清学的検査結果が得られた 300 例が 3 回目接種後の免疫原性解析対象集団とされた。

主要評価項目は、免疫原性解析対象集団における 2 回目接種 7 日後、14 日後及び 21 日後の ELISA 法で測定した抗体濃度及び NT 法による抗体陽性率とされ、年齢別及び全体で検討することとされた。抗体陽性率の結果は、表 16 のとおりであり、50 歳以上と比較して、16～49 歳で抗体陽性率が高い傾向が認められ、ELISA 法と比較して NT 法で抗体陽性率が高い傾向が認められた。

<sup>17)</sup> TBE が風土病である地域に居住する治験参加者のベースライン時の抗体陽性率を約 10%と仮定し、約 330 例の治験参加者を組み入れる (各年齢層 1：1 の比で組入れ) とすると、そのうち免疫原性の結果が得られる治験参加者数は 300 例と推測される。治験薬接種後の抗体陽性率を約 95%と仮定すると、各年齢層 150 例とした場合に抗体陽性率の 95%CI 幅は± 6.5%の範囲内となる。



表 16 抗体陽性率

	16～49 歳		50 歳以上		全体	
	抗体陽性率 n/N (%) [両側 95%CI] <sup>a)</sup>		抗体陽性率 n/N (%) [両側 95%CI] <sup>a)</sup>		抗体陽性率 n/N (%) [両側 95%CI] <sup>a)</sup>	
	ELISA 法	NT 法	ELISA 法	NT 法	ELISA 法	NT 法
2 回目接種前	3/153 (2.0) [0.4, 5.6]	79/153 (51.6) [43.4, 59.8]	2/159 (1.3) [0.2, 4.5]	43/159 (27.0) [20.3, 34.7]	5/312 (1.6) [0.5, 3.7]	122/312 (39.1) [33.7, 44.8]
2 回目接種 7 日後	12/153 (7.8) [4.1, 13.3]	117/153 (76.5) [68.9, 82.9]	9/158 (5.7) [2.6, 10.5]	76/157 (48.4) [40.4, 56.5]	21/311 (6.8) [4.2, 10.1]	193/310 (62.3) [56.6, 67.7]
2 回目接種 14 日後	113/153 (73.9) [66.1, 80.6]	145/153 (94.8) [90.0, 97.7]	76/157 (48.4) [40.4, 56.5]	127/157 (80.9) [73.9, 86.7]	189/310 (61.0) [55.3, 66.4]	272/310 (87.7) [83.6, 91.2]
2 回目接種 21 日後	129/153 (84.3) [77.6, 89.7]	148/153 (96.7) [92.5, 98.9]	110/158 (69.6) [61.8, 76.7]	139/158 (88.0) [81.9, 92.6]	239/311 (76.8) [71.8, 81.4]	287/311 (92.3) [88.7, 95.0]
2 回目接種 90 日後	86/154 (55.8) [47.6, 63.8]	108/153 (70.6) [62.7, 77.7]	67/159 (42.1) [34.4, 50.2]	95/157 (60.5) [52.4, 68.2]	153/313 (48.9) [43.2, 54.6]	203/310 (65.5) [59.9, 70.8]
3 回目接種前	44/148 (29.7) [22.5, 37.8]	117/148 (79.1) [71.6, 85.3]	29/155 (18.7) [12.9, 25.8]	100/155 (64.5) [56.4, 72.0]	73/303 (24.1) [19.4, 29.3]	217/303 (71.6) [66.2, 76.6]
3 回目接種 7 日後	127/145 (87.6) [81.1, 92.5]	141/145 (97.2) [93.1, 99.2]	100/153 (65.4) [57.3, 72.9]	129/153 (84.3) [77.6, 89.7]	227/298 (76.2) [70.9, 80.9]	270/298 (90.6) [86.7, 93.7]
3 回目接種 21 日後	143/144 (99.3) [96.2, 100.0]	144/144 (100) [97.5, 100.0]	147/153 (96.1) [91.7, 98.5]	151/153 (98.7) [95.4, 99.8]	290/297 (97.6) [95.2, 99.0]	295/297 (99.3) [97.6, 99.9]

N=解析対象例数、n=抗体陽性例数

a) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

被験者は、本剤接種日及び接種後 3 日間（計 4 日間）における発熱、下記の局所反応及び全身反応の発現に関する情報を日誌に記録することとされた<sup>18)</sup>。

- 局所反応：腫脹、硬結、紅斑／発赤、注射部位疼痛、圧痛、斑状出血、血腫
- 全身反応：頭痛、悪心、嘔吐、筋肉痛、疲労、倦怠感、リンパ節腫脹

各回接種における有害事象（局所反応及び全身反応）の発現割合は表 17 のとおりであった。16～49 歳で 2 回目接種後に発現した 3 例（1.8%）6 件の重度の全身反応（疲労 2 件、倦怠感 1 件、関節痛 1 件、筋肉痛 1 件、頭痛 1 件）、50 歳以上で 3 回目接種後に発現した 1 例（0.6%）の重度の局所反応（注射部位疼痛）及び全身反応（筋肉痛）を除き、いずれも軽度又は中等度であった。

<sup>18)</sup> 局所反応及び全身反応について、治験薬接種 4 日後以降に発現の報告があった場合は、症例報告書で収集された。解析には症例報告書で収集された情報全てが含まれる。

表 17 各回接種における有害事象（局所反応及び全身反応）の発現割合

	1回目		2回目		3回目	
	16～49歳 N=170	50歳以上 N=170	16～49歳 N=167	50歳以上 N=168	16～49歳 N=158	50歳以上 N=164
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所反応(全体)	30 (17.6)	23 (13.5)	32 (19.2)	29 (17.3)	31 (19.6)	21 (12.8)
局所反応(重度)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
腫脹	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
硬結	0	0	0	0	0	0
紅斑/発赤	0	0	1 (0.6)	0	0	0
注射部位疼痛	19 (11.2)	12 (7.1)	20 (12.0)	15 (8.9)	25 (15.8)	14 (8.5)
圧痛	19 (11.2)	15 (8.8)	20 (12.0)	20 (11.9)	13 (8.2)	9 (5.5)
斑状出血	0	0	0	0	0	0
血種	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)
全身反応(全体)	17 (10.0)	16 (9.4)	20 (12.0)	11 (6.5)	8 (5.1)	6 (3.7)
全身反応(重度)	0	0	3 (1.8)	0	0	1 (0.6)
頭痛	7 (4.1)	6 (3.5)	6 (3.6)	1 (0.6)	5 (3.2)	1 (0.6)
悪心	0	4 (2.4)	1 (0.6)	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	3 (1.8)	3 (1.8)	4 (2.4)	0	2 (1.3)	2 (1.2)
関節痛	3 (1.8)	3 (1.8)	3 (1.8)	0	1 (0.6)	2 (1.2)
疲労	3 (1.8)	4 (2.4)	7 (4.2)	0	3 (1.9)	1 (0.6)
倦怠感	3 (1.8)	6 (3.5)	6 (3.6)	1 (0.6)	4 (2.5)	0
リンパ節腫脹	8 (4.7)	7 (4.1)	6 (3.6)	6 (3.6)	1 (0.6)	2 (1.2)
発熱 <sup>a)</sup>	2 (1.2)	0	2 (1.2)	2 (1.2)	2 (1.3)	0

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 38℃以上、重度は40℃超

その他の有害事象は<sup>19)</sup>、1回目接種後の26例(7.6%)、2回目接種後の114例(34.0%)、3回目接種後の20例(6.2%)に認められ、主な事象は1回目接種後の上咽頭炎4例、気道感染2例、気管支炎1例、鼻炎1例、ウイルス感染1例、咽頭炎1例、2回目接種後の上咽頭炎19例、気道感染17例、気管支炎7例、鼻炎7例、副鼻腔炎7例、ウイルス感染7例、咽頭炎6例、3回目接種後の上咽頭炎2例、気道感染2例、鼻炎2例であった。複数例認められた事象のうち、3回目接種後の上咽頭炎1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

重度のその他の有害事象は、1回目接種後は認められず、2回目接種後の7例(2.1%)、3回目接種後の4例(1.2%)に認められ、複数例に認められた事象は、3回目接種後の鼻炎2例であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、1回目接種後は認められず、2回目接種後の6例(1.8%:結腸閉塞/イレウス1例、外骨腫/靭帯障害1例、聴力低下/耳鳴1例、痔核/過敏性腸症候群1例、脳挫傷/顔面骨折1例、心筋梗塞/高コレステロール血症1例)、3回目接種後の2例(0.6%:静脈瘤1例、鼻茸1例)に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬接種中止に至った有害事象は、1回目接種後の1例(0.3%:口腔ヘルペス)、2回目接種後の4例(1.2%:結腸閉塞/イレウス1例、良性前立腺肥大症/尿路感染1例、心筋梗塞/高コレステロール血症1例、脈絡膜炎/虹彩毛様体炎1例)であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡に至った有害事象は認められなかった。

<sup>19)</sup> 有害事象の収集については期間の規定が設定されておらず、2回目接種と3回目接種が別試験になっている場合は、その試験間に発現したと報告された有害事象についても情報収集されたが、各回接種後の有害事象について記載した。

## 1) 初回免疫

## &lt;小児対象&gt;

## 7.2.4 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1 : 199 試験&lt;2001年9月~2002年3月&gt;、CTD 5.3.5.1 : 206 試験&lt;2002年2月~2002年8月&gt;)

TBE ウイルスに対して感染歴のない TBE ワクチン未接種の 1~5 歳の健康小児を対象 (目標被験者数<sup>20)</sup> : 615 例) に、本剤の安全性及び免疫原性を評価することを目的とした無作為化二重盲検比較試験がドイツ及びオーストリア 39 施設 (199 試験及び 206 試験<sup>21)</sup>) で実施された<sup>22)</sup>。

用法・用量は、本剤 0.25 mL (抗原量として 0.3 µg、0.6 µg 又は 1.2 µg) を 21~35 日の間隔で 2 回筋肉内接種 (199 試験) し、1 回目接種の 6 カ月後 (許容期間は -14~+14 日) に 199 試験で割り当てられた同じ用量で 3 回目を筋肉内接種 (206 試験) することとされた。

無作為化された 639 例 (0.3 µg 群 216 例、0.6 µg 群 215 例、1.2 µg 群 208 例) 全例に本剤が 1 回接種され、1 回目の安全性解析対象集団とされた。632 例 (0.3 µg 群 212 例、0.6 µg 群 214 例、1.2 µg 群 206 例) が 2 回目接種を受け、2 回目の安全性解析対象集団とされた。1 回目接種時に治験実施計画書の規定を満たしていた 617 例 (0.3 µg 群 207 例、0.6 µg 群 209 例、1.2 µg 群 201 例) が 1 回目接種時の PP 集団及び免疫原性解析対象集団とされ、2 回目接種時に治験実施計画書の規定を満たしていた 618 例 (0.3 µg 群 207 例、0.6 µg 群 209 例、1.2 µg 群 202 例) が 2 回目接種時の PP 集団とされた (199 試験)。199 試験で 2 回の接種を受けた被験者のうち、625 例 (0.3 µg 群 211 例、0.6 µg 群 210 例、1.2 µg 群 204 例) が本剤の 3 回目接種を受け、安全性解析対象集団とされ、そのうち治験実施計画書の規定を満たしていた 608 例 (0.3 µg 群 203 例、0.6 µg 群 205 例、1.2 µg 群 200 例) が PP 集団とされ、血清学的検査の結果が得られた 606 例 (0.3 µg 群 203 例、0.6 µg 群 204 例、1.2 µg 群 199 例) が免疫原性解析対象集団とされた (206 試験)。

主要評価項目は、199 試験では PP 集団における 1 回目接種後の発熱 (直腸温 38°C 以上) の発現割合とされた<sup>23)</sup>。1 回目接種後 6 日目までに認められた発熱の発現割合 [95%CI] %は、0.3 µg 群で 19.8 [14.6, 25.9] %、0.6 µg 群で 16.3 [11.5, 22.0] %、1.2 µg 群で 15.9 [11.2, 21.7] %であった。発熱の発現割合について、0.3 µg 群と 0.6 µg 群の差及び 0.3 µg 群と 1.2 µg 群の差の [95%CI] %はそれぞれ [-10.9, 3.8] 及び [-11.3, 3.5] であり、95%CI の上限が非劣性の基準とされた 10%を下回ったことから、発熱の発現割合は、0.6 µg 群及び 1.2 µg 群いずれも 0.3 µg 群に対して非劣性と判断された。

被験者又は被験者の親/代諾者は、本剤接種日及び接種後 3 日間 (計 4 日間) における発熱、下記の局所反応及び全身反応の発現に関する情報を日誌に記録することとされた<sup>24)</sup>。

- 局所反応：腫脹、硬結、紅斑/発赤、注射部位疼痛、圧痛、斑状出血、血腫
- 全身反応：頭痛、悪心、嘔吐、筋肉痛、リンパ節腫脹、食欲減退、睡眠障害、落ち着きのなさ

<sup>20)</sup> 主要評価項目である 1 回目接種後の発熱の発現割合に関して最低用量群とより高用量の群を比較し、その差 (高用量群 - 最低用量群) の両側 95%CI の上限が 10%を上回らなければ、発熱の発現割合について非劣性であると判断することとされた。主要評価項目の発現割合を約 20%と仮定すると、各群 198 例にて非劣性を示すための検出力は 80%となり、追跡不能となる治験参加者の割合を 5%未満と仮定し、本治験に必要な症例数は各用量群 205 例とされた。

<sup>21)</sup> 206 試験は、38 施設で実施された。

<sup>22)</sup> 206 試験は、199 試験で 2 回接種した被験者に対し、3 回目接種を目的とし、二重盲検、フォローアップ試験として実施された。

<sup>23)</sup> 主要評価項目の非劣性の評価 (非劣性限界値は 10%) は、抗体陽転率の 95%CI の下限値が 85%以上の用量群のみを対象とすることとされ、多重性調整のために、より低用量側の高用量群と最低用量群の比較を先に実施する固定順序法が適用された。

<sup>24)</sup> 局所反応及び全身反応について、治験薬接種 4 日後以降に発現の報告があった場合は、症例報告書で収集された。解析には症例報告書で収集された情報全てを含めた。

各回接種における有害事象（発熱、局所反応及び全身反応（発熱を除く））の発現割合は表 18 のとおりであった。

各回接種後の局所反応の発現割合に明らかな用量依存性は認められなかった。各回接種後に発現した局所反応は、ほとんどが軽度であった。いずれの用量群においても、各回接種後に多く発現した局所反応は、注射部位疼痛及び紅斑／発赤であり、1 回目接種後から 3 回目接種後における発現割合は、注射部位疼痛は 4.4～9.8%、紅斑／発赤は 2.8～7.7%であった。

各回接種後の全身反応（発熱以外）の発現割合に明らかな用量依存性は認められなかった。各回接種後に発現した全身反応（発熱以外）は、ほとんどが軽度であった。いずれの用量群においても、各回接種後に多く発現した全身反応（発熱以外）は、落ち着きのなさ、睡眠障害及び食欲減退であり、1 回目接種後から 3 回目接種後における発現割合は、落ち着きのなさは 1.5～6.1%、睡眠障害は 0.9～3.8%、食欲減退は 0.5～4.7%であった。

表 18 各回接種における有害事象（発熱、局所反応及び全身反応（発熱以外））の発現割合

		1 回目			2 回目			3 回目		
		0.3 µg 群	0.6 µg 群	1.2 µg 群	0.3 µg 群	0.6 µg 群	1.2 µg 群	0.3 µg 群	0.6 µg 群	1.2 µg 群
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
発熱	全て	41/207 (19.8)	34/209 (16.3)	32/201 (15.9)	31/207 (15.0)	30/209 (14.4)	27/202 (13.4)	21/203 (10.3)	25/205 (12.2)	22/200 (11.0)
	重度	0/207 (0)	0/209 (0)	0/201 (0)	1/207 (0.5)	0/209 (0)	0/209 (0)	0/209 (0)	3/205 (1.5%)	0/200 (0)
局所反応	全て	29/216 (13.4)	36/215 (16.7)	25/208 (12.0)	19/212 (9.0)	29/214 (13.6)	23/206 (11.2)	20/211 (9.5)	29/210 (13.8)	20/204 (9.8)
	重度	0/216 (0)	0/215 (0)	0/208 (0)	0/212 (0)	0/214 (0)	0/206 (0)	0/211 (0)	0/210 (0)	0/204 (0)
全身反応 発熱以外	全て	18/216 (8.3)	28/215 (13.0)	16/208 (7.7)	18/212 (8.5)	19/214 (8.9)	15/206 (7.3)	11/211 (5.2)	18/210 (8.6)	12/204 (5.9)
	重度	0/216 (0)	0/215 (0)	0/208 (0)	0/212 (0)	1/214 (0.5%)	0/206 (0)	0/211 (0)	0/210 (0)	0/204 (0)

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 38.0℃以上、重度は 40℃超

その他の有害事象<sup>25)</sup>は、各回接種後に 0.3 µg 群で 24.5～37.0%、0.6 µg 群で 30.8～36.3%、1.2 µg 群で 32.5～40.7%に認められた。治験薬との因果関係が否定されなかった複数例に認められた事象は、0.6 µg 群で 1 回目接種後のウイルス性上気道感染 2 例、1.2 µg 群で 1 回目接種後の上気道感染 2 例であった。

重度のその他の有害事象は、0.3 µg 群で 2 回目接種後の 1 例（0.5%：気管支肺炎）、0.6 µg 群で 1 回目接種後の 1 例（0.5%：気管支炎）、2 回目接種後の 1 例（0.5%：ウイルス感染）、1.2 µg 群で 1 回目接種後の 1 例（0.5%：扁桃炎）、2 回目接種後の 1 例（0.5%：気管支炎）、3 回目接種後の 1 例（0.5%：下痢/ウイルス感染）に認められた。0.6 µg 群のウイルス感染 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は、0.3 µg 群で 2 回目接種後の 1 例（0.5%：腺切除）、3 回目接種後の 2 例（0.9%：手の外傷 1 例、光毒性発疹 1 例）、0.6 µg 群で 1 回目接種後の 1 例（0.5%：脳振盪/逆行性健忘症）、3 回目接種後の 2 例（1.0%：腎盂腎炎 1 例、サルモネラ腸炎 1 例）、1.2 µg 群で 3 回目接種後の 1 例（0.5%：仮性クループ）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬接種中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

<sup>25)</sup> 有害事象の収集については期間の規定が設定されておらず、2 回目接種と 3 回目接種が別試験になっている場合は、その試験間に発現したと報告された有害事象についても情報収集されたが、各回接種後の有害事象について記載した。

206 試験の主要評価項目とされた 3 回目接種後の抗体陽転率<sup>26)</sup> 及び 199 試験の副次評価項目とされた 2 回目接種後の抗体陽転率<sup>26)</sup> は、表 19 のとおりであった。

表 19 抗体陽転率

	0.3 µg 群	0.6 µg 群	1.2 µg 群
2 回目接種後 21～35 日後			
N	207	209	201
抗体陽転例数	193	205	201
抗体陽転率 (%) 〔両側 95%CI〕 <sup>a)</sup>	93.2 〔88.9, 96.3〕	98.1 〔95.2, 99.5〕	100 〔98.2, 100.0〕
3 回目接種後 21～35 日後			
N	203	204	199
抗体陽転例数	200	203	199
抗体陽転率 (%) 〔両側 95%CI〕 <sup>a)</sup>	98.5 〔95.7, 99.7〕	99.5 〔97.3, 100.0〕	100 〔98.2, 100.0〕

N=解析対象例数

<sup>a)</sup> 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

### 7.2.5 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1 : 205 試験<2001 年 9 月～2002 年 3 月>、CTD 5.3.5.1 : 207 試験<2002 年 2 月～2002 年 8 月>)

TBE ウイルスに対して感染歴のない TBE ワクチン未接種の 6～15 歳の健康小児を対象 (目標被験者数<sup>27)</sup> : 615 例) に、本剤の安全性及び免疫原性を評価することを目的とした無作為化二重盲検比較試験がドイツ 33 施設で実施された<sup>28)</sup>。

用法・用量は、本剤 0.25 mL (抗原量として 0.3 µg、0.6 µg 又は 1.2 µg) を 21～35 日の間隔で 2 回筋肉内接種 (205 試験) し、1 回目接種の 6 カ月後 (許容期間は -14～+14 日) に 205 試験で割り当てられた同じ用量で 3 回目を筋肉内接種 (207 試験) することとされた。

無作為化された 639 例 (0.3 µg 群 206 例、0.6 µg 群 221 例、1.2 µg 群 212 例) 全例に本剤が 1 回接種され、1 回目の安全性解析対象集団とされた。634 例 (0.3 µg 群 205 例、0.6 µg 群 217 例、1.2 µg 群 212 例) が 2 回目接種を受け、2 回目の安全性解析対象集団とされた。1 回目接種時に治験実施計画書の規定を満たしていた 619 例 (0.3 µg 群 199 例、0.6 µg 群 214 例、1.2 µg 群 206 例) が 1 回目接種時の PP 集団及び免疫原性解析対象集団とされ、2 回目接種時に治験実施計画書の規定を満たしていた 618 例 (0.3 µg 群 198 例、0.6 µg 群 214 例、1.2 µg 群 206 例) が 2 回目接種時の PP 集団とされた (205 試験)。205 試験で 2 回の接種を受けた被験者のうち、本剤の 3 回目接種を受けた 618 例 (0.3 µg 群 196 例、0.6 µg 群 214 例、1.2 µg 群 208 例) が安全性解析対象集団とされ、そのうち治験実施計画書の規定を満たし、血清学的検査結果が得られた 604 例 (0.3 µg 群 191 例、0.6 µg 群 211 例、1.2 µg 群 202 例) が免疫原性解析対象集団とされ、体温の測定結果が得られた 599 例 (0.3 µg 群 189 例、0.6 µg 群 209 例、1.2 µg 群 201 例) が PP 集団とされた (207 試験)。

205 試験の主要評価項目は、PP 集団における 1 回目接種後の発熱 (口腔内体温 38°C 以上) の発現割合とされた<sup>29)</sup>。被験者又は被験者の親/代諾者は本剤接種日及び接種後 3 日間 (計 4 日間) における発熱、

<sup>26)</sup> ELISA 法又は NT 法のいずれかの測定結果で抗体陽転とみなされる場合の抗体陽転率。

<sup>27)</sup> 主要評価項目である 1 回目接種後の発熱の発現割合に関して、最低用量群とより高用量の群を比較し、その差 (高用量群 - 最低用量群) の両側 95%CI の上限が 10% を上回らなければ、発熱の発現割合について非劣性であると判断することとされた。主要評価項目の発現割合を約 20% と仮定すると、各群 198 例にて非劣性を示すための検出力は 80% となり、追跡不能となる治験参加者の割合を 5% 未満と仮定し、本治験に必要な症例数は各用量群 205 例とされた。

<sup>28)</sup> 207 試験は、205 試験で 2 回接種した被験者に対し、3 回目接種を目的とし、二重盲検、フォローアップ試験として実施された。

<sup>29)</sup> 主要評価項目の非劣性の評価 (非劣性限界値は 10%) は、抗体陽転率の 95%CI の下限値が 85% 以上の用量群のみを対象とすることとされ、多重性調整のために、より低用量側の高用量群と最低用量群の比較を先に実施する固定順序法が適用された。

下記の局所反応及び全身反応の発現に関する情報を日誌に記録することとされた<sup>30)</sup>。

- 局所反応：腫脹、硬結、紅斑／発赤、注射部位疼痛、圧痛、斑状出血、血腫
- 全身反応：頭痛、悪心、嘔吐、筋肉痛、関節痛、疲労、倦怠感、リンパ節腫脹

1回目接種後6日目までに認められた発熱の発現割合 [95%CI] (%) は、0.3 µg 群で 4.5 [2.1, 8.4] %、0.6 µg 群で 3.3 [1.3, 6.6] %、1.2 µg 群で 3.4 [1.4, 6.9] %であった。主要評価項目の非劣性の評価は、抗体陽転率の両側 95%CI 下限が 85%を下回らない用量群のみを対象とすることとされ、0.3 µg 群の抗体陽転率の 95%CI 下限は 85%を下回ったため、主要評価項目の非劣性の検討対象には含まれなかった。主要評価項目である発熱の発現割合における 0.6 µg 群と 1.2 µg 群の差の [95%CI] %は [-3.3, 3.6] であり、95%CI の上限が非劣性の基準とされた 10%を下回ったことから、発熱の発現割合について、1.2 µg 群は 0.6 µg 群に対して非劣性と判断された。

各回接種における有害事象（発熱、局所反応及び全身反応（発熱を除く））の発現割合は表 20 のとおりであった。

各回接種後の局所反応の発現割合に明らかな用量依存性は認められず、ほとんどの局所反応は軽度であった。いずれの用量群においても各回接種後に多く発現した局所反応は注射部位疼痛であり、1回目接種後から3回目接種後における発現割合は 9.0～17.0%であった。

全身反応の発現割合についても、各回接種後の全身反応の発現割合に明らかな用量依存性は認められず、ほとんどの全身反応は軽度であった。いずれの用量群においても各回接種後に多く発現した全身反応は頭痛及び疲労であり、1回目接種後から3回目接種後における発現割合は、頭痛は 2.0～7.2%、疲労は 0.9～5.0%であった。

表 20 各回接種における有害事象（発熱、局所反応及び全身反応（発熱以外））の発現割合

		1回目			2回目			3回目		
		0.3 µg 群	0.6 µg 群	1.2 µg 群	0.3 µg 群	0.6 µg 群	1.2 µg 群	0.3 µg 群	0.6 µg 群	1.2 µg 群
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
発熱	全て	9/199 (4.5)	7/214 (3.3)	7/206 (3.4)	1/198 (0.5)	5/214 (2.3)	8/206 (3.9)	7/189 (3.7)	4/209 (1.9)	11/201 (5.5)
	重度	0/199 (0)	0/214 (0)	0/206 (0)	0/198 (0)	0/214 (0)	0/206 (0)	0/189 (0)	0/209 (0)	0/201 (0)
局所反応	全て	45/206 (21.8)	55/221 (24.9)	37/212 (17.5)	33/205 (16.1)	31/217 (14.3)	32/212 (15.1)	27/196 (13.8)	40/214 (18.7)	30/208 (14.4)
	重度	1/206 (0.5)	0/221 (0)	0/212 (0)	0/205 (0)	0/217 (0)	0/212 (0)	1/196 (0.5)	0/214 (0)	2/208 (1.0)
全身反応 発熱以外	全て	21/206 (10.2)	27/221 (12.2)	22/212 (10.4)	7/205 (3.4)	16/217 (7.4)	12/212 (5.7)	9/196 (4.6)	19/214 (8.9)	19/208 (9.1)
	重度	0/206 (0)	0/221 (0)	1/212 (0.5)	0/205 (0)	0/217 (0)	0/212 (0)	0/196 (0)	0/214 (0)	0/208 (0)

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 38.0℃以上、重度は 40℃超

その他の有害事象<sup>31)</sup> は、各回接種後に 0.3 µg 群で 9.3～25.0%、0.6 µg 群で 15.7～21.5%、1.2 µg 群で 15.1～27.4%に認められた。複数例に認められた治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、0.6 µg 群

<sup>30)</sup> 局所反応及び全身反応について、治験薬接種 4 日後以降に発現の報告があった場合は、症例報告書で収集された。解析には症例報告書で収集された情報全てが含まれる。

<sup>31)</sup> 有害事象の収集については期間の規定が設定されておらず、2回目接種と3回目接種が別試験になっている場合は、その試験間に発現したと報告された有害事象についても情報収集されたが、各回接種後の有害事象について記載した。

の2回目接種後の鼻炎2例、咳嗽2例、1.2 µg 群の1回目接種後の発熱2例であった。

重度のその他の有害事象は、0.3 µg 群では認められず、0.6 µg 群で1回目接種後に1例(0.5%：急性滲出性中耳炎)、1.2 µg 群で1回目接種後に1例(0.5%：気道感染)に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、0.6 µg 群で1回目接種後の1例(0.5%：急性中耳炎)、3回目接種後の3例(1.4%：虫垂炎2例、上腹部痛/頭痛/発熱/鼓張/扁桃炎1例)に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬接種中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

207試験の主要評価項目とされた3回目接種後の抗体陽転率<sup>32)</sup>及び205試験の副次評価項目とされた2回目接種後の抗体陽転率<sup>32)</sup>は、表21のとおりであった。

表 21 抗体陽転率

	0.3 µg 群	0.6 µg 群	1.2 µg 群
2回目接種 21～35日後			
N	199	214	206
抗体陽転例数	176	206	203
抗体陽転率 (%) [両側 95%CI] <sup>a)</sup>	88.4 [83.2, 92.5]	96.3 [92.8, 98.4]	98.5 [95.8, 99.7]
3回目接種後			
N	191	211	202
抗体陽転例数	183	209	202
抗体陽転率 (%) [両側 95%CI] <sup>a)</sup>	95.8 [91.9, 98.2]	99.1 [96.6, 99.9]	100 [98.2, 100.0]

N=解析対象例数

a) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

## 7.2.6 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.4 : 209 試験<2002年9月～2003年■月>)

TBE ウイルスに対して感染歴のない TBE ワクチン未接種の 1～15 歳の健康小児を対象 (目標被験者数<sup>33)</sup> : 2,400 例) に、本剤の安全性及び免疫原性を評価することを目的とした非盲検試験がポーランド、ドイツ及びオーストリア 16 施設で実施された。本試験は、パート A (治験開始時から 3 回目接種前 (2 回目接種後 21～35 日目) まで)、パート B (3 回目接種から治験終了時まで) の 2 つのパートで検討された。

用法・用量は、本剤 0.25 mL (抗原量として 1.2 µg) を 21～35 日の間隔で 2 回筋肉内接種し、1 回目接種の 6 カ月後 (許容期間は -14～+14 日) に 3 回目を筋肉内接種することとされた。

2,417 例に本剤が 1 回接種され、1 回目の安全性解析対象集団とされた。1 回目接種時に治験実施計画書の規定を満たしていた 2,374 例が 1 回目接種時の PP 集団とされた。2 回目接種を受けた 2,410 例が 2 回目の安全性解析対象集団とされ、治験実施計画書の規定を満たしていた 2,377 例が 2 回目接種時の PP 集団とされた。2 回目接種を受け、治験実施計画書の規定を満たし、血清学的検査結果が得られた 373 例が免疫原性解析対象集団とされた (パート A)。パート A で 2 回の接種を受けた 2,410 例の被験者のうち、3 回目接種を受けた 2,390 例が安全性解析対象集団とされ、治験実施計画書の規定に従った 2,367 例が PP 集団とされた。3 回目接種を受け、治験実施計画書の規定を満たし、血清学的検査結果が得られた 362 例が免疫原性解析対象集団とされた (パート B)。

<sup>32)</sup> ELISA 法又は NT 法のいずれかの測定結果で抗体陽転とみなされる場合の抗体陽転率。

<sup>33)</sup> 2,400 例を本治験に組み入れた場合、少なくとも 2,300 例から本剤に関する 1 回目接種後の解析可能な安全性データが得られると予測された。当該症例規模において、重度の発熱の発現割合を約 1%と仮定した場合、重度の発熱の発現割合の 95%CI 幅は、±0.5%の範囲内となる。

主要評価項目は、PP 集団における各年齢層（1～2 歳、3～6 歳、7～15 歳）の 1 回目接種後 4 日間の発熱（直腸温（3 歳未満）又は口腔温（3 歳以上）で 38°C 以上）の発現割合とされた<sup>34)</sup>。被験者又は被験者の親/代諾者は、本剤接種日及び接種後における発熱（4 日間）、下記の局所反応及び全身反応（8 日間）の発現に関する情報を日誌に記録することとされた<sup>35)</sup>。

- 局所反応：腫脹、硬結、紅斑/発赤、注射部位疼痛、圧痛、斑状出血、血腫、注射部位そう痒感
- 全身反応：頭痛、悪心、嘔吐、筋肉痛、関節痛、リンパ節腫脹、食欲減退、睡眠障害（以上は 1～15 歳）、落ち着きのなさ（1～5 歳）、倦怠感（6～15 歳）、疲労（6～15 歳）

発熱<sup>36)</sup>の発現割合 [95%CI] %は、1～2 歳で 36.1 [29.1, 43.5] %、3～6 歳で 12.9 [10.2, 15.9] %、7～15 歳で 5.6 [4.6, 6.9] %であった。発熱の重症度別<sup>37)</sup>の発現は、1～2 歳では軽度 31.1%、中等度 4.9%、3～6 歳では軽度 10.6%、中等度 2.3%、7～15 歳では軽度 5.5%、中等度 0.1%であり、いずれの年齢層においても重度の発熱は認められなかった。

各回接種における有害事象（発熱、局所反応及び全身反応（発熱を除く））の発現割合は、表 22 のとおりであった。

1 回目接種後の発熱の発現割合は、年齢との相関性が認められ、年齢が低いほど発熱の発現割合が高かった。発熱のほとんどは軽度であり、中等度の発熱は少なく、重度の発熱はいずれの年齢層にも認められなかった。1 回目接種後の主な局所反応（10%以上）は、注射部位疼痛（11.3%）及び圧痛（18.1%）であった。

1 回目接種後の主な全身反応（発熱以外、10%以上）は、頭痛（10.8%）であった。全身反応のほとんどは軽度であった。

表 22 各回接種における有害事象（発熱、局所反応及び全身反応（発熱以外））の発現割合

		1 回目			2 回目			3 回目		
		1～2 歳	3～6 歳	7～15 歳	1～2 歳	3～6 歳	7～15 歳	1～2 歳	3～6 歳	7～15 歳
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
発熱 <sup>a)</sup>	全て	66/183 (36.1)	72/559 (12.9)	92/1,632 (5.6)	23/183 (12.6)	13/558 (2.3)	19/1,636 (1.2)	23/181 (12.7)	15/554 (2.7)	19/1,632 (1.2)
	重度	0/183 (0)	0/559 (0)	0/1,632 (0)	1/183 (0.5)	0/558 (0)	0/1,636 (0)	0/181 (0)	1/554 (0.2)	0/1,632 (0)
局所反応	全て	25/186 (13.4)	129/563 (22.9)	441/1,668 (26.4)	15/185 (8.1)	87/561 (15.5)	309/1,664 (18.6)	14/184 (7.6)	90/557 (16.2)	339/1,649 (20.6)
	重度	0/186 (0)	0/563 (0)	5/1,668 (0.3)	0/185 (0)	1/561 (0.2)	0/1,664 (0)	0/184 (0)	0/557 (0)	2/1,649 (0.1)
全身反応 発熱以外	全て	52/186 (28.0)	106/563 (18.8)	333/1,668 (20.0)	21/185 (11.4)	38/561 (6.8)	141/1,664 (8.5)	20/184 (10.9)	33/557 (5.9)	132/1,649 (8.0)
	重度	0/186 (0)	1/563 (0.2)	2/1,668 (0.1)	0/185 (0)	0/561 (0)	0/1,664 (0)	0/184 (0)	0/557 (0)	1/1,649 (0.1)

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 38.0°C 以上、重度は 40°C 超

<sup>34)</sup> 発熱は、各年齢層における重症度（軽度、中等度及び重度）で検討された。

<sup>35)</sup> 発熱は治験薬接種 4 日後以降、局所反応及び全身反応は治験薬接種 8 日後以降に発現の報告があった場合は、症例報告書で収集された。解析には症例報告書で収集された情報全てが含まれる。

<sup>36)</sup> 発熱は、1 回目本剤接種後 4 日目まで測定することとされたが、発熱時には正常値に戻るまで 1 日 1 回以上検温し、参加者日誌に記載することとされた。参加者日誌に記載されたワクチン接種日から最大 7 日後までの日ごとの最高値が収集された。

<sup>37)</sup> 軽度：38.0～39.0°C、中等度：39.1～40.0°C、重度：40.0°C 超とされた。



その他の有害事象は、1回目接種後の317例(13.1%)、2回目接種後の995例(41.3%)、3回目接種後の197例(8.2%)に認められ、主な事象(1%以上)は、1回目接種後の咽頭炎40例、上咽頭炎29例、鼻炎26例、気管支炎24例、咳嗽24例、2回目接種後の咽頭炎212例、上咽頭炎121例、感染117例、気管支炎87例、鼻炎84例、ウイルス感染76例、中耳炎65例、水痘64例、発熱63例、咳嗽58例、胃腸炎53例、扁桃炎46例、気道感染44例、急性扁桃炎41例、インフルエンザ41例、急性気管支炎33例、耳感染31例、結膜炎28例、上気道感染27例、耳管障害23例、3回目接種後の咽頭炎28例、鼻炎24例であった。複数例に認められた治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、1回目接種後の腹痛9例、悪寒3例、小腸炎2例、無感情2例、回転性めまい2例、2回目接種後の腹痛2例、3回目接種後の腹痛4例であった。

重度のその他の有害事象は、1回目接種後の1例(0.1%未満:全身性蕁麻疹)、2回目接種後の5例(0.2%:骨端症1例、脳振盪1例、CO中毒/痙攣1例、急性上顎洞炎/気管支喘息1例、静脈洞欠損1例)、3回目接種後の2例(ざ瘡1例、熱性下肺葉肺炎1例)に認められた。全身性蕁麻疹は治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は、1回目接種後の5例(0.2%:ライム病1例、中耳炎1例、胃腸炎1例、伝染性単核球症1例、熱性痙攣1例、右精巣捻転1例)、2回目接種後の30例(1.2%:複数例に認められた事象は胃腸炎2例)、3回目接種後の4例(0.2%:亀頭頸尿道下裂1例、腎仙痛/水腎症の外科手術/腎結石症1例、熱性下肺葉肺炎1例、扁桃炎1例)であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬接種中止に至った有害事象は、1回目接種後の2例(0.1%:詳細不明2例)、2回目接種後の1例(0.1%未満:大脳感覚運動野の欠損)であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡に至った有害事象は認められなかった。

免疫原性について、2回目接種後の抗体陽転率及び抗体陽性率は、それぞれ96.0%(358/373例、ELISA法)及び95.7%(352/368例、NT法)<sup>38)</sup>、3回目接種後の抗体陽転率(ELISA法又はNT法)は100%(362/362例)であった。年齢による差異は認められなかった。

### 7.R.1 臨床データパッケージ及び審査方針について

申請者は、臨床データパッケージの構成について、以下のように説明している。

本剤は、複数回にわたる製剤設計の変更を経て、旧製剤を含めて40年以上使用されている。本剤は、2022年8月時点で、36の国又は地域で製造販売承認を受けており、現在の組成の製剤が欧州で入手可能となって以来約20年間、市販後の広範な接種実績がある。本剤の本邦での開発にあたり、健康な1歳以上の日本人を対象とした国内第Ⅲ相試験(B9371039試験)を実施した。本剤の用量については、初回免疫を対象とした海外第Ⅱ相試験(201/202試験(成人対象)、199/206試験及び205/207試験(小児対象))において検討し、追加免疫及び免疫原性の持続期間については、223/690701/691101試験(成人対象)、700401/700802試験(小児対象<sup>39)</sup>)で評価した。加えて、本剤は、流行地域への渡航にあたり、迅速にTBEウイルスに対する免疫獲得が必要な場合があることから、成人を対象とした迅速接種スケジュールでの海外臨床試験(225/690501試験及び690601試験)も評価資料として、臨床データパッケージを構築した。

<sup>38)</sup> 用量設定試験においてNT法とELISA法の測定結果に相関が認められなかったことから、本治験の治験実施計画書を変更し、TBEワクチンの先行試験でELISA法の測定結果との相関が示されたNT法を用いて、パートBで血清検体を再分析することとされた(Scand J Infect Dis 2001;33:843-7、J Med Virol 1996;48:102-7)。

<sup>39)</sup> 209試験実施時に組み入れられた健康小児。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験において、本剤の TBE に対する発症予防効果を検討した臨床試験は実施されていない。しかしながら、本剤は、TBE の流行地域において、TBE の予防ワクチンとして長年使用され、野外有効性が示されており、中和抗体価が TBE ウイルスの感染防御の代替指標として考えられていることを踏まえると、免疫原性を検討することにより有効性を予測できると考える (7.R.2 参照)。日本人を対象として本剤の安全性及び免疫原性を評価した国内第Ⅲ相試験 (B9371039 試験) を主な臨床試験として、本剤の有効性及び安全性を検討することとした。初回免疫時の本剤の免疫原性は、国内外の臨床試験成績に基づき検討し、追加免疫及び迅速接種スケジュールにおける有効性及び免疫原性の持続期間については、海外臨床試験成績に基づき検討することとした。安全性については、提出された国内外の臨床試験及び海外製造販売後の安全性情報を評価する方針とした。

## 7.R.2 有効性について

### 7.R.2.1 主要評価項目について

申請者は、有効性の評価指標に中和抗体応答を設定した理由について、以下のように説明している。

最初の TBE ワクチンである本薬を含有する旧製剤は、1970 年代にオーストリアで導入され、検証的試験ではないが、流行地域内における TBE ウイルスに対して感染リスクのある約 30,000 例に接種したところ、TBE の症例は認められなかった (Vaccine 2003; 21: S41-9)。TBE ワクチンが製造販売されて以降、流行地域における TBE の発症は減少傾向にあることから、TBE の発症予防効果を検証する試験を実施することは現実的ではないと考える。

TBE では、血清抗体価と発症予防効果の相関関係は正式には確立されておらず、標準試薬も規格化されていないものの、臨床試験における TBE ワクチンの評価には、血清学的評価項目が最も適しているとされている (WHO position paper Wkly Epidemiol Rec 2011; 24: 241-56)。

主要評価項目として、用量設定試験では抗体陽転率、その後実施された臨床試験では抗体陽性率を設定した。臨床試験で使用した ELISA 法については、陰性、免疫獲得又は感染した被験者からそれぞれ採取したヒト試料を基に確立したカットオフ値を用いており (Lab 1993; 39: 877-86)、境界域外の検査感度及び特異度はそれぞれ 97%及び 99%であった<sup>40)</sup>。臨床試験で用いた NT 法は、臨床血清がウイルス複製による細胞変性効果を阻害できる場合を抗体陽性とみなし (Scand J Infect Dis 2001; 33: 843-7)、10 以上の中和抗体価は、TBE ウイルスに対するウイルス複製を阻害する十分な機能的抗体が存在すると判断し、抗体陽性と設定した。

有効性について、オーストリアでは、1978 年に開始した TBE ワクチン集団予防接種開始以降、ワクチン接種率の上昇と関連して年間の TBE 症例数が減少傾向にあることが報告されており、TBE ワクチンの有効性が示されている (Vaccine 2003; 21: S50-5)。2000 年から 2006 年までにオーストリア全集団を対象に実施した調査では、予防率 (野外有効性) は 99%と算出されており、有効性について、定期接種を受けた者の年齢層間で統計的有意差は認められなかった (Vaccine 2007; 25: 7559-67)。以上より、対照群を設定して本剤の発症予防効果を検討した臨床試験は実施していないものの、免疫原性を主要評価項目とした臨床試験により有効性を評価することは妥当であると考えられる。

<sup>40)</sup> <https://us.progen.com/IMMUNOZYM-FSME-TBE-IgG-All-Species/7701075> (最終確認日: 2023 年 12 月 27 日)

機構は、以下のように考える。

本剤の TBE に対する有効性については、TBE の発症予防効果を指標とした検証試験は実施されておらず、本申請では、免疫原性が評価された臨床試験のみが提出されている。TBE はまれな疾患であり、発症予防効果を指標とした検証試験の実施は困難であること、TBE が重篤な症状を示すことから、プラセボ群を対照として発症予防効果を検討することは倫理面からも実施困難と想定されること、また、TBE の発症について血清中和抗体価が一般的に発症予防の代替指標と考えられており、本剤が使用されている国において、疫学研究より本剤の発症予防効果を示す報告がある (WHO position paper Wkly Epidemiol Rec 2011; 24: 241-56) ことを考慮すると、免疫原性を主要評価項目として、本剤の有効性を検討することは可能と判断した。

### 7.R.2.2 本剤の有効性 (免疫原性) について

申請者は、有効性 (免疫原性) について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験 (B9371039 試験) の主要評価項目である 3 回目接種 4 週間後の抗体価 (NT 法で 10 以上) に基づく抗体陽性率は、成人 98.0%、小児 100%であり、成人及び小児ともに抗体陽性率の 95%CI 下限は治験実施計画書で規定した閾値である 90%を上回っていた (7.1.1 参照)。免疫原性について、成人及び小児の GMT 及び GMFR は表 23 のとおりであった。成人及び小児における GMT は、いずれも 2 回目接種により上昇し、3 回目接種前に減少したが、3 回目接種により再度上昇し、3 回目接種後が最も高かった。

表 23 GMT 及び GMFR (B9371039 試験、評価可能免疫原性集団)

	成人 N=100	小児 N=65
1 回目接種前 (n)	99	65
GMT [両側 95%CI] <sup>a)</sup>	2.5 [2.5, 2.5]	2.5 [2.5, 2.5]
2 回目接種 4 週間後 (n)	99	65
GMT [両側 95%CI] <sup>a)</sup>	28.2 [23.5, 33.8]	29.4 [23.3, 37.0]
GMFR [両側 95%CI] <sup>a)</sup>	11.2 [9.3, 13.4] <sup>b)</sup>	11.8 [9.3, 14.8]
3 回目接種前 (n)	99	65
GMT [両側 95%CI]	6.2 [5.3, 7.2]	10.1 [8.3, 12.3]
3 回目接種 4 週間後 (n)	99	65
GMT [両側 95%CI] <sup>a)</sup>	80.1 [65.1, 98.5]	233.1 [187.9, 289.1]
GMFR [両側 95%CI] <sup>a)</sup>	32.0 [26.0, 39.4]	93.2 [75.2, 115.6]

N=解析対象例数、n=評価可能免疫原性集団

LLOQ は 5 とされ、抗体価が LLOQ 未満の場合、0.5×LLOQ の値が用いられた。

a) 両側 95%CI は t 分布に基づく自然対数スケールの平均値及びその CI について原尺度に逆変換することにより算出。

b) 2 回目接種の後に追跡不能となった 1 例を含む 100 例から算出された。

海外臨床試験における抗体陽性率について、小児及び成人に本剤を 1 カ月間隔で 2 回接種した場合、接種後約 1 カ月以内に抗体陽性率 95%以上に達し、1 回目接種後 1 年以内に実施した 3 回目接種後の抗体陽性率はおおよそ 100%であった (7.2.1、7.2.2、7.2.4、7.2.5 及び 7.2.6 参照)。日本人における抗体陽性率は、成人で 98.0%、小児で 100%であり、海外臨床試験の結果と同様であった。

TBE 流行国における TBE ワクチン接種率に相関して年間 TBE 症例数が減少傾向となったとの報告等から、TBE ワクチンの高い有効性が示されており、TBE の発症予防に対して本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

TBE は、本邦では 1993 年以降北海道で合計 5 人の感染が報告されているのみで、非常にまれな疾患である（日本感染症学会、ダニ媒介性脳炎<sup>41)</sup>）。また、神経学的後遺症や時には死に至る疾患であること（WHO position paper Wkly Epidemiol Rec 2011; 24: 241-56）を踏まえると、B9371039 試験を単群非盲検試験として実施することはやむを得ないと考える。本剤は、長年にわたる接種実績があり、疫学研究等により野外有効性を示した報告があること（Vaccine 2007; 25: 7559-67）、B9371039 試験で海外試験と同程度の免疫原性が示されていることを踏まえると、1 歳以上の日本人に対して有効性が期待できると判断した。

### 7.R.2.3 免疫原性の持続性について

申請者は、本剤の免疫原性の持続性について、以下のように説明している。

初回免疫後の免疫原性の持続性並びに追加免疫 1 カ月後の免疫原性及び追加免疫後の免疫原性の持続性を評価することを目的として、成人を対象とした 223/690701/691101 試験、小児を対象とした 700401/700802 試験を実施した。

#### 7.R.2.3.1 成人における免疫原性の持続性について

成人を対象として、223 試験では、213 試験（7.2.2 参照）で本剤の 3 回目接種を受けた者<sup>42)</sup>、690701/691101 試験では、223 試験で 1 回目の追加免疫を受けた者を対象にフォローアップ試験として、追加免疫から 10 年後までの免疫の持続性について追跡調査を実施した。

223 試験では、213 試験での 3 回目接種 3 年後（許容期間は -28 ~ +28 日）に本剤 0.5 mL を 1 回接種（1 回目の追加免疫）し、免疫原性の持続性について、3 回目接種の 2 年後、3 年後及び追加免疫の 21 ~ 35 日後の抗体価を検討した。328 例（初回本剤群 240 例、初回 ENCEPUR 群 88 例）が 1 回目の追加免疫を受けた。213 試験及び 223 試験における本剤群の抗体陽性率、GMC（ELISA 法）及び GMT（NT 法）は、表 24 のとおりであった。

<sup>41)</sup> <https://www.kansensho.or.jp/ref/d35.html>（最終確認日：2023 年 12 月 27 日）

<sup>42)</sup> 223 試験は、208 試験で初回免疫の 1 回目及び 2 回目に ENCEPUR を接種した被験者も対象とされた。

表 24 抗体陽性率<sup>a)</sup>、GMC 及び GMT (3 回目接種後 1 カ月、2 年、3 年後及び 1 回目追加免疫 1 カ月後、213 試験及び 223 試験)

	全体	18～50 歳	51 歳以上
3 回目接種 1 カ月後	N=252	N=211	N=41
抗体陽性例数 (n)	252	211	41
抗体陽性率 (%) [両側 95%CI] <sup>b)</sup>	100 [98.5, 100.0]	100 [98.3, 100.0]	100 [91.4, 100.0]
GMC [両側 95%CI] <sup>c)</sup>	1872.9 [1657.7, 2116.0]	2103.2 [1849.8, 2391.4]	1031 [759.4, 1399.7]
GMT [両側 95%CI] <sup>c)</sup>	261.3 [231.5, 294.9]	302.8 [268.7, 341.2]	122.4 [86.7, 172.9]
3 回目接種 2 年後	N=252	N=211	N=41
抗体陽性例数 (n)	242	206	36
抗体陽性率 (%) [両側 95%CI] <sup>b)</sup>	96.0 [92.8, 98.1]	97.6 [94.6, 99.2]	87.8 [73.8, 95.9]
GMC [両側 95%CI] <sup>c)</sup>	394.1 [342.8, 453.2]	450.6 [391.5, 518.7]	197.8 [130.7, 299.3]
GMT [両側 95%CI] <sup>c)</sup>	61.7 [53.4, 71.2]	69.7 [59.9, 81.0]	33 [22.7, 48.0]
3 回目接種 3 年後	N=240	N=199	N=41
抗体陽性例数 (n)	228	193	35
抗体陽性率 (%) [両側 95%CI] <sup>b)</sup>	95.0 [91.4, 97.4]	97.0 [93.6, 98.9]	85.4 [70.8, 94.4]
GMC [両側 95%CI] <sup>c)</sup>	392.9 [345.4, 447.0]	442.5 [387.0, 505.9]	220.8 [156.5, 311.5]
GMT [両側 95%CI] <sup>c)</sup>	47.9 [41.6, 55.3]	54.5 [46.7, 63.5]	25.8 [18.4, 36.2]
1 回目追加免疫 1 カ月後	N=240	N=199	N=41
抗体陽性例数 (n)	240	199	41
抗体陽性率 (%) [両側 95%CI] <sup>b)</sup>	100 [98.5, 100.0]	100 [98.2, 100.0]	100 [91.4, 100.0]
GMC [両側 95%CI] <sup>c)</sup>	4898.3 [4477.5, 5358.7]	5269.7 [4792.0, 5794.9]	3435.6 [2724.6, 4332.2]
GMT [両側 95%CI] <sup>c)</sup>	427.5 [393.5, 464.5]	458.9 [424.2, 496.6]	303.0 [227.7, 403.1]

N=解析対象例数、n=評価時点で欠測データがない例数

a) ELISA 法又は NT 法で測定した抗体価に基づく抗体陽性率とし、ELISA 法で抗体濃度 126 VIE U/mL 超、NT 法で抗体価 10 以上である場合に陽性とした。

b) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出。

c) 両側 95%CI は t 分布に基づく自然対数スケールの平均値とその CI について原尺度に逆変換することにより算出。

690701 試験では、223 試験で追加免疫を受けた被験者について、1 回目の追加免疫から 27、34、46 及び 58 カ月後、691101 試験では、223 試験で追加免疫を受けた被験者について、1 回目の追加免疫から 82、94、106 及び 118 カ月後の免疫持続性が検討された。また、ダニ活動期に対する防御が不十分であるとみなされた者 (NT 法 20 以下又は ELISA 法 126 VIE U/mL 未満) のうち、同意が得られた被験者に対して、690701 試験では、1 回目の追加免疫の 36、48 又は 60 カ月後、691101 試験では、1 回目の追加免疫の 84、96、108 又は 120 カ月後に 2 回目の追加免疫 (本剤 0.5 mL1 回) を実施することとされた。690701 試験では 315 例、691101 試験では 243 例が登録された。

1 回目の追加免疫後の抗体陽性率<sup>43)</sup> は、表 25 のとおりであった (223 試験)。なお、連続する来院間で TBE ウイルス抗体レベルが 4 倍を超えて上昇した被験者は解析から除外した。

<sup>43)</sup> 免疫原性の持続性の検討は 690701 試験及び 691101 試験で実施された。

表 25 抗体陽性率<sup>a)</sup>の持続性 (1回目追加免疫後1カ月～118カ月後、690701試験及び691101試験)

	全体		18～49歳		50～60歳		60歳超	
	n/N	抗体陽性率(%) [両側95%CI] <sup>b)</sup>	n/N	抗体陽性率(%) [両側95%CI] <sup>b)</sup>	n/N	抗体陽性率(%) [両側95%CI] <sup>b)</sup>	n/N	抗体陽性率(%) [両側95%CI] <sup>b)</sup>
1カ月後	315/315	100 [98.8, 100.0]	251/251	100 [98.5, 100.0]	54/54	100 [93.4, 100.0]	10/10	100 [69.2, 100.0]
27カ月後	313/314	99.7 [98.2, 100.0]	251/251	100 [98.5, 100.0]	53/54	98.1 [90.1, 100.0]	9/9	100 [66.4, 100.0]
34カ月後	305/305	100 [98.8, 100.0]	245/245	100 [98.5, 100.0]	51/51	100 [93.0, 100.0]	9/9	100 [66.4, 100.0]
46カ月後	295/305	96.7 [94.1, 98.4]	240/245	98.0 [95.3, 99.3]	48/51	94.1 [83.8, 98.8]	7/9	77.8 [40.0, 97.2]
58カ月後	291/304	95.7 [92.8, 97.7]	238/245	97.1 [94.2, 98.8]	47/51	92.2 [81.1, 97.8]	6/8	75.0 [34.9, 96.8]
82カ月後	274/304	90.1 [86.2, 93.2]	227/245	92.7 [88.6, 95.6]	43/51	84.3 [71.4, 93.0]	4/8	50.0 [15.7, 84.3]
94カ月後	268/304	88.2 [84.0, 91.6]	223/245	91.0 [86.7, 94.3]	41/51	80.4 [66.9, 90.2]	4/8	50.0 [15.7, 84.3]
106カ月後	265/304	87.2 [82.9, 90.7]	222/245	90.6 [86.2, 94.0]	39/51	76.5 [62.5, 87.2]	4/8	50.0 [15.7, 84.3]
118カ月後	258/304	84.9 [80.3, 88.7]	217/245	88.6 [83.9, 92.3]	38/51	74.5 [60.4, 85.7]	3/8	37.5 [8.5, 75.5]

N=解析対象例数、n=抗体陽性例数

a) ELISA法又はNT法で測定した抗体価に基づく抗体陽性率とし、ELISA法で抗体濃度126VIE U/mL超、NT法で抗体価10以上である場合に陽性とした。

b) 両側95%CIはStudent t法に基づき算出した。

2回目の追加免疫は、690701試験において32例(1回目の追加免疫34カ月後までに7例、36カ月後16例、48カ月後2例及び60カ月後7例)、691101試験において15例(84カ月3例、108カ月後2例及び120カ月後10例)に実施された。690701試験又は691101試験のいずれかで2回目の追加免疫を受けた被験者の割合は、18～49歳では31/251例(12.4%)、50～60歳では13/54例(24.1%)、60歳超群は3/10例(30.0%)であった。なお、18～49歳の2例は、追加免疫を受ける基準の抗体価であったが、2回目の追加免疫を受けなかった。2回目の追加免疫を受けた症例は、2回目追加免疫1カ月後の抗体陽性率は100%であり、抗体濃度及び抗体価が11.1～14.1倍に上昇した(690701試験及び691101試験)。

1回目及び2回目の追加免疫の忍容性は良好であり、死亡及び治験薬に関連する重篤な有害事象は認められなかった。

### 7.R.2.3.2 小児における免疫原性の持続性について

小児を対象として、700401試験では、209試験(7.2.6参照)で本剤3回目接種を受けた者、700802試験では、700401試験で1回目の追加免疫を受けた者を対象として、免疫原性の持続性についてフォローアップ試験が実施され、1回目の追加免疫から10年後まで追跡調査を実施した。

700401試験では、1回目の追加免疫として、3回目接種の3年後の被験者の年齢に応じて本剤0.25 mL又は0.5 mL(16歳以上)を接種することとされた。なお、3回目接種の34カ月後にELISA法で1,000VIE U/mL超かつNT法で抗体陽性である被験者については、追加免疫の必要性を慎重に検討することとされた。700401試験では、358例が組み入れられ、そのうち3回目接種3年後に175例が1回目の追加免疫を受けた(29例が3回目接種4年後に追加免疫を受け、1例が3回目接種5年後に追加免疫を受けた)。209試験の3回目接種34カ月後(1回目の追加免疫前)における抗体陽性率<sup>44)</sup>は、1～2歳では100%(73/73例)、3～6歳では98.5%(67/68例)、7～15歳では97.2%(206/212例)であった。

初回免疫後の追加免疫により、追加免疫21～35日後の抗体陽性率は、全年齢層で100%となった。

<sup>44)</sup> ELISA法又はNT法のいずれかの測定結果で抗体陽性とみなされる場合の抗体陽性率。

700802 試験では、700401 試験で 1 回目の追加免疫の 38 カ月後から 1 年おきに 118 カ月後までの免疫原性の持続性が検討された。また、ダニ活動期に対する防御が不十分であるとみなされた者 (NT 法 20 以下又は ELISA 法 126 VIE U/mL 未満) のうち、同意が得られた被験者に対して、1 回目の追加免疫の 40~120 カ月後に 2 回目の追加免疫 (本剤 0.25 mL (16 歳以上は 0.5 mL) 1 回) を実施することとされた。179 例が組み入れられ、いずれも NT 法で 10 以上であったが、26 例 (14.5%) が 2 回目の追加免疫を受けた。2 回目の追加免疫の接種時期は、1 回目の追加免疫の 40 カ月後 9 例、48 カ月後 5 例、72 カ月後 2 例、96 カ月後 3 例、108 カ月後 4 例、120 カ月後 3 例であった。TBE ウイルスの抗体陽性率は、NT 法による測定では 1 回目の追加免疫の 3 年後まで全年齢層で 100%、5 年後まで全年齢層で 96.6%以上 (全体では 99.4% (155/156 例)) であった。2 回目の追加免疫 21~35 日後の抗体陽性率は、全年齢層で 100%であった。

1 回目及び 2 回目の追加免疫の忍容性は良好であり、死亡及び治験薬に関連する重篤な有害事象は認められなかった。

成人及び小児を対象とした臨床試験 (それぞれ 223/690701/691101 試験及び 700401/700802 試験) の結果から、3 回目接種後の抗体陽性率は、1~15 歳及び 16 歳以上いずれも 3 年後においても 95%以上であり、また、1 回目の追加免疫後の抗体陽性率は、1~15 歳では 5 年後において 95%以上であり、3 年後時点ではいずれの年齢層も 100%であった。また、2 回目の追加免疫 21~35 日後の抗体陽性率は、いずれの年齢層も 100%であった。

免疫原性の持続期間については、追加免疫に係る検討として用法・用量の項 (7.R.6 項) で議論する。

### 7.R.3 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明している。

#### 7.R.3.1 国内臨床試験の安全性成績について

日本人の成人 (16 歳以上) 及び小児 (1~15 歳) に本剤を接種した結果、評価項目に違いはあるものの安全性の懸念はなく、忍容性は良好であった (7.1.1 参照)。

#### 7.R.3.2 臨床試験における安全性プロファイルの年齢差及び民族差について

安全性解析対象集団の 16~65 歳の成人、並びに 1~2 歳及び 3~15 歳の小児におけるワクチン接種後の安全性について、日本人被験者 (国内第Ⅲ相試験 (B9371039 試験)) と非日本人被験者 (海外臨床試験 (201 試験、202 試験、208 試験、213 試験、199 試験、206 試験、205 試験、207 試験及び 209 試験の併合)) の有害事象 (局所反応及び全身反応) を比較した (表 26、表 27 及び表 28)。

表 26 成人の国内外における有害事象 (B9371039 試験、海外臨床試験併合、安全性解析対象集団)

		国内試験 (16 歳以上)			海外試験併合 (16~65 歳)		
		1 回目	2 回目	3 回目	1 回目	2 回目	3 回目
		N=100	N=100	N=99	N=3,382	N=3,348	N=4,077
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所反応全体	全て	59 (59.0)	44 (44.0)	36 (36.4)	473 (14.0)	461 (13.8)	530 (13.0)
	重度	0	0	0	4 (0.1)	5 (0.1)	5 (0.1)
発赤	全て	2 (2.0)	0	2 (2.0)	0	2 (0.1)	1 (0.0)
	重度	0	0	0	0	0	0
腫脹	全て	3 (3.0)	0	2 (2.0)	3 (0.1)	0	3 (0.1)
	重度	0	0	0	0	0	0
注射部位疼痛	全て	59 (59.0)	44 (44.0)	36 (36.4)	472 (14.0)	460 (13.7)	530 (13.0)
	重度	0	0	0	4 (0.1)	5 (0.1)	5 (0.1)
全身反応全体	全て	36 (36.0)	22 (22.0)	22 (22.2)	458 (13.5)	291 (8.7)	424 (10.4)
	重度	0	0	1 (1.0)	5 (0.1)	6 (0.2)	3 (0.1)
発熱	全て	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	27 (0.8)	16 (0.5)	19 (0.5)
	重度	0	0	0	0	0	0
疲労	全て	16 (16.0)	8 (8.0)	11 (11.1)	210 (6.2)	123 (3.7)	199 (4.9)
	重度	0	0	0	3 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.0)
頭痛	全て	13 (13.0)	10 (10.0)	11 (11.1)	209 (6.2)	130 (3.9)	182 (4.5)
	重度	0	0	1 (1.0)	3 (0.1)	4 (0.1)	2 (0.0)
嘔吐	全て	2 (2.0)	0	2 (2.0)	8 (0.2)	4 (0.1)	2 (0.0)
	重度	0	0	0	1 (0.0)	0	0
筋肉痛	全て	19 (19.0)	2 (2.0)	4 (4.0)	174 (5.1)	117 (3.5)	165 (4.0)
	重度	0	0	0	2 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.0)
関節痛	全て	7 (7.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	47 (1.4)	32 (1.0)	54 (1.3)
	重度	0	0	1 (1.0)	1 (0.0)	0	1 (0.0)

N=解析対象例数、n=発現例数



表 27 小児 (3~15 歳) の国内外における有害事象 (B9371039 試験、海外臨床試験併合、安全性解析対象集団)

		国内試験 (3~15 歳)			海外試験併合 (3~15 歳)		
		1 回目	2 回目	3 回目	1 回目	2 回目	3 回目
		N=57 n (%)	N=57 n (%)	N=57 n (%)	N=3,250 n (%)	N=3,235 n (%)	N=3,196 n (%)
局所反応全体	全て	28 (49.1)	17 (29.8)	23 (40.4)	455 (14.0)	320 (9.9)	379 (11.9)
	重度	0	0	0	3 (0.1)	1 (0.0)	5 (0.2)
発赤	全て	3 (5.3)	1 (1.8)	4 (7.0)	75 (2.3)	53 (1.6)	77 (2.4)
	重度	0	0	0	0	0	2 (0.1)
腫脹	全て	2 (3.5)	1 (1.8)	5 (8.8)	57 (1.8)	45 (1.4)	71 (2.2)
	重度	0	0	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)
注射部位疼痛	全て	27 (47.4)	17 (29.8)	20 (35.1)	400 (12.3)	278 (8.6)	326 (10.2)
	重度	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
全身反応全体	全て	16 (28.1)	9 (15.8)	12 (21.1)	615 (18.9)	282 (8.7)	270 (8.4)
	重度	1 (1.8)	0	1 (1.8)	3 (0.1)	0	3 (0.1)
発熱	全て	3 (5.3)	4 (7.0)	6 (10.5)	231 (7.1)	77 (2.4)	84 (2.6)
	重度	0	0	1 (1.8)	0	0	2 (0.1)
疲労	全て	6 (10.5)	1 (1.8)	4 (7.0)	126 (5.1) <sup>a)</sup>	48 (1.9) <sup>d)</sup>	52 (2.1) <sup>g)</sup>
	重度	0	0	0	1 (0.0) <sup>a)</sup>	0 <sup>d)</sup>	0 <sup>g)</sup>
頭痛	全て	6 (10.5)	0	5 (8.8)	310 (9.5)	110 (3.4)	111 (3.5)
	重度	1 (1.8)	0	0	1 (0.0)	0	0
嘔吐	全て	0	0	2 (3.5)	30 (0.9)	19 (0.6)	10 (0.3)
	重度	0	0	0	1 (0.0)	0	0
筋肉痛	全て	3 (5.3)	1 (1.8)	1 (1.8)	98 (3.0)	52 (1.6)	60 (1.9)
	重度	0	0	0	0	0	1 (0.0)
関節痛	全て	0	0	3 (5.3)	34 (1.0)	15 (0.5)	16 (0.5)
	重度	0	0	0	1 (0.0)	0	0
食欲減退	全て	—	—	—	68 (2.6) <sup>b)</sup>	36 (1.4) <sup>e)</sup>	21 (0.8) <sup>h)</sup>
	重度	—	—	—	0 <sup>b)</sup>	0 <sup>e)</sup>	0 <sup>h)</sup>
睡眠増加	全て	—	—	—	49 (1.9) <sup>b)</sup>	24 (0.9) <sup>e)</sup>	18 (0.7) <sup>h)</sup>
	重度	—	—	—	0 <sup>b)</sup>	0 <sup>e)</sup>	0 <sup>h)</sup>
易刺激性	全て	—	—	—	34 (4.4) <sup>c)</sup>	21 (2.7) <sup>f)</sup>	15 (2.0) <sup>i)</sup>
	重度	—	—	—	0 <sup>c)</sup>	0 <sup>f)</sup>	0 <sup>i)</sup>

N=解析対象例数、n=発現例数

a) N=2,472、b) N=2,611、c) N=778、d) N=2,463、e) N=2,601、f) N=772、g) N=2,432、h) N=2,578、i) N=764

表 28 乳幼児（1～2 歳）の国内外における有害事象（B9371039 試験、海外臨床試験併合、安全性解析対象集団）

		国内試験（1～2 歳）			海外試験併合（1～2 歳）		
		1 回目	2 回目	3 回目	1 回目	2 回目	3 回目
		N=8 n (%)	N=8 n (%)	N=8 n (%)	N=445 n (%)	N=441 n (%)	N=437 n (%)
局所反応全体	全て	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (37.5)	50 (11.2)	41 (9.3)	41 (9.4)
	重度	0	0	0	0	0	0
発赤	全て	0	1 (12.5)	1 (12.5)	37 (8.3)	25 (5.7)	31 (7.1)
	重度	0	0	0	0	0	0
腫脹	全て	0	0	1 (12.5)	11 (2.5)	11 (2.5)	14 (3.2)
	重度	0	0	0	0	0	0
注射部位疼痛	全て	1 (12.5)	0	3 (37.5)	22 (4.9)	19 (4.3)	16 (3.7)
	重度	0	0	0	0	0	0
全身反応全体	全て	5 (62.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	176 (39.6)	112 (25.4)	89 (20.4)
	重度	0	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)
発熱	全て	2 (25.0)	0	1 (12.5)	135 (30.3)	86 (19.5)	66 (15.1)
	重度	0	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)
頭痛	全て	—	—	—	2 (0.4)	1 (0.2)	0
	重度	—	—	—	0	0	0
嘔吐	全て	—	—	—	9 (2.0)	9 (2.0)	2 (0.5)
	重度	—	—	—	0	0	0
筋肉痛	全て	—	—	—	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.5)
	重度	—	—	—	0	0	0
関節痛	全て	—	—	—	0	0	0
	重度	—	—	—	0	0	0
食欲減退	全て	1 (12.5)	0	1 (12.5)	16 (3.6)	12 (2.7)	10 (2.3)
	重度	0	0	0	0	0	0
睡眠増加	全て	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	31 (7.0)	20 (4.5)	13 (3.0)
	重度	0	0	0	0	0	0
易刺激性	全て	2 (25.0)	0	0	47 (10.6)	23 (5.2)	17 (3.9)
	重度	0	0	0	0	0	0

N=解析対象例数、n=発現例数

有害事象（局所反応及び全身反応）の接種後の発現時期及び持続期間は、いずれの年齢層及び各接種回で同様であり、国内外の臨床試験において明確な差異は認められず、局所反応の発現時期は中央値で 1～2 日、持続期間は中央値 1～2 日であった。16 歳以上における局所反応について、国内臨床試験及び海外臨床試験併合いずれにおいても発現時期は中央値 1～2 日（最小 1 日～最大 4 日）、持続期間はそれぞれ中央値 1～2 日（最小 1 日～最大 9 日）及び中央値 1～2 日（最小 1 日～最大 7 日）であった。16 歳以上における全身反応について、国内臨床試験及び海外臨床試験併合の発現時期はいずれも中央値 2 日（最小 1 日～最大 7 日）、持続期間はそれぞれ中央値 1 日（最小 1 日～最大 9 日）及び中央値 1～2 日（最小 1 日～最大 26 日）であった。3～15 歳における局所反応について、国内臨床試験及び海外臨床試験併合いずれにおいても発現時期は中央値 1～2 日（最小 1 日～最大 7 日）、持続期間はそれぞれ中央値 1～2 日（最小 1 日～最大 9 日）及び中央値 1～2 日（最小 1 日～最大 16 日）であった。3～15 歳における全身反応について、国内臨床試験及び海外臨床試験併合の発現時期はいずれも中央値 2 日（最小 1 日～最大 7 日）、持続期間はそれぞれ中央値 1～2 日（最小 1 日～最大 10 日）及び 1～2 日（最小 1 日～最大 30 日）であった。1～2 歳における局所反応について、国内臨床試験及び海外臨床試験併合において、発現時期はそれぞれ中央値 1～2 日（最小 1 日～最大 2 日）及び中央値 1～2 日（最小 1 日～最大 6 日）、持続期間はそれぞれ中央値 1～3 日（最小 1 日～最大 8 日）及び中央値 2 日（最小 1 日～最大 11 日）であった。1～2 歳における全身反応について、国内臨床試験及び海外臨床試験併合の発現時期はそれぞれ中央値 2～2.5 日（最小 1 日～最大 5 日）及び中央値 2 日（最小 1 日～最大 7 日）、持続期間はそれぞれ中央値 1～1.5 日（最小 1 日～最大 2 日）及び中央値 1～2 日（最小 1 日～最大 16 日）であった。

国内第Ⅲ相試験では、症例数が少なく、年齢層ごとでの評価に限界があるものの、年齢層ごとに海外臨床試験と比較した結果、軽度及び中等度の局所反応については、日本人における発現割合が高いものの、全身反応、その他の有害事象、重篤な有害事象の発現割合は、海外臨床試験と同程度であり、日本人と非日本人の間に大きな差はなく、本剤は忍容可能と考える。

機構は、本剤の臨床試験の成績から、本剤接種時の安全性に重大な懸念は認められておらず、本剤の安全性は忍容可能と考える。なお、個別の事象や特定の集団における安全性については、以降の項に記載する。

### 7.R.3.3 注目すべき有害事象の発現状況について

海外における製造販売後の安全性情報（2001年1月29日～2023年1月31日）では、約 [REDACTED] 回分の本剤が供給された。さらに最新の海外製造販売後の安全性情報（2001年1月29日（小児用製剤は2001年12月11日）～2023年6月30日）<sup>45)</sup> において収集された重篤な有害事象は10,396件（16歳以上8,552件、15歳以下1,844件）であり、非重篤な有害事象は39,334件（16歳以上32,733件、15歳以下6,601件）であった。重篤な有害事象のうち、16歳以上の主な事象（100件以上）は、ダニ媒介ウイルス脳炎356件、頭痛305件、発熱240件、薬効欠如221件、錯感覚197件、浮動性めまい171件、予防接種の効果不良169件、関節痛156件、筋肉痛135件、悪心129件、疲労127件、四肢痛123件、感覚鈍麻115件、15歳以下の主な事象（20件以上）は、発熱109件、頭痛82件、痙攣発作41件、ダニ媒介ウイルス脳炎40件、嘔吐38件、てんかん36件、失神34件、薬効欠如32件、悪心31件、熱性痙攣29件、意識消失22件、疲労21件、脳炎21件であった。

注目すべき有害事象として、海外添付文書で注意喚起されている過敏症（ショック、アナフィラキシーを含む）、自己免疫障害の悪化（多発性硬化症を含む）、神経系障害、眼障害（視力障害、羞明眼痛を含む）について検討した。

申請者は、注目すべき有害事象について、国内外の臨床試験及び安全性データベース内の2023年6月30日までに累積した海外製造販売後の安全性情報から注目すべき有害事象に該当する事象について MedDRA 基本語を使って検索し、以下のように説明している。なお、201試験、202試験、208試験、213試験、199試験、206試験、205試験、207試験及び209試験においては、臨床試験において、重篤な有害事象が MedDRA コーディングされていなかったことから、申請者が医師記載用語をもとに医学的な観点から該当症例の抽出を行った事象で集計された。

#### ① 過敏症（ショック、アナフィラキシーを含む）

海外の臨床試験において、過敏症は、213試験で本剤群に1/2,840例（0.04%）、206試験で0.3 µg群に1/211例（0.47%）、0.6 µg群に1/211例（0.47%）、209試験で4/2,417例（0.17%）に認められた。重度の過敏症は、209試験で1例（気管支喘息）、重篤な過敏症は、213試験で本剤群に光毒性皮膚炎1例、206試験で0.3 µg群に光毒性の発疹1例、0.6 µg群に気管支炎/鼻炎1例、209試験で急性喉頭炎1例、気管支喘息1例、伝染性単核症1例、蕁麻疹/失神/頭部外傷1例が認められた。いずれも本剤との因果関係は否定された。

国内臨床試験では、過敏症は認められなかった。

<sup>45)</sup> 本剤の供給数及び接種例数は、2023年最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告書、有害事象は、ファイザー社のグローバル安全性データベース内に蓄積した海外における製造販売後の安全性情報に基づいた情報。

海外製造販売後において、191例の過敏症が報告され、26例は本剤との因果関係が否定されなかった。本剤との因果関係が否定されなかった重篤な過敏症は23例（アナフィラキシー反応18例、アナフィラキシーショック3例、過敏症2例、1型過敏症2例、ショック1例（重複あり）<sup>46)</sup>）であり、転帰は、未回復1例（アナフィラキシーショック）、不明7例（アナフィラキシー反応6例、アナフィラキシーショック1例）を除き回復であった。

## ② 自己免疫障害の悪化（多発性硬化症を含む）及び神経系障害について

海外の臨床試験において、自己免疫障害の悪化又は神経系障害は、201試験で1.2 µg群に1/133例（0.75%）、208試験で1/2,977例（0.03%）、213試験で本剤群に5/2,840例（0.18%）、199試験で0.6 µg群に1/215例（0.47%）、206試験で0.6 µg群に2/211例（0.95%）、209試験で6/2,417例（0.25%）に認められた。重度の自己免疫障害の悪化又は神経系障害は、209試験で2例（脳振盪1例、CO中毒/痙攣1例）に認められた。死亡及び中止に至った自己免疫障害の悪化又は神経系障害は、208試験で先天性心臓欠陥を伴う心筋炎、肺の炎症性変化による急性呼吸不全、循環不全1例が認められ、死亡以外の重篤な自己免疫障害の悪化又は神経系障害は、201試験で1.2 µg群に神経学的症状1例、213試験で本剤群に5例（血管性頭痛/血管性めまい/椎骨関節の変性/高血圧/2型糖尿病1例、慢性肝炎の疑い1例、脳挫傷/脳振盪1例、坐骨神経痛1例、頸部皮膚の炎症性浸潤1例）、199試験で0.6 µg群に脳振盪/逆行性健忘症1例、206試験で0.6 µg群に2例（熱性痙攣1例、血管炎/川崎症候群の疑い/動脈筋緊張低下/腎不全/前イレウス/血小板増加症1例）、209試験で6例（熱性痙攣2例、脳振盪1例、CO中毒/痙攣1例、大脳感覚運動野の欠損1例、蕁麻疹/失神/頭部外傷1例）に認められた。いずれも本剤との因果関係は否定された。国内臨床試験では認められなかった。

海外製造販売後において、992例の自己免疫障害の悪化（多発性硬化症を含む）及び神経系障害が報告された。自己免疫疾患を有する者又は自己免疫疾患が疑われる者、及び活動性脱髄疾患又はコントロール不良のてんかん等の脳障害を有する者合わせた992例について、自己免疫障害（多発性硬化症を含む）又は神経系障害（脱髄性疾患を含む）の既往歴の有無を確認し、既往歴に自己免疫障害又は神経系障害のいずれかが報告された83例（自己免疫障害：41例、神経系障害：42例）を評価対象とした。本剤との因果関係が否定されない重篤な自己免疫障害の悪化（多発性硬化症を含む）は32例（多発性硬化症（多発性硬化症再発、進行性多発性硬化症、再発寛解型多発性硬化症を含む）13例、関節リウマチ（リウマチ性障害、リウマチ性多発筋痛を含む）5例、自己免疫性甲状腺炎4例、サルコイドーシス3例、自己免疫障害2例、乾癬2例、潰瘍性大腸炎1例、皮膚筋炎1例、免疫性血小板減少症1例）に認められ、転帰は、未回復8例（多発性硬化症（多発性硬化症再発、再発寛解型多発性硬化症を含む）5例、免疫性血小板減少症1例、関節リウマチ1例、リウマチ性障害1例）、不明17例（多発性硬化症（多発性硬化症再発、進行性多発性硬化症を含む）6例、自己免疫性甲状腺炎4例、サルコイドーシス3例、自己免疫障害1例、潰瘍性大腸炎1例、皮膚筋炎1例、リウマチ性多発筋痛1例）を除き軽快/回復であった。

## ③ 眼障害（視力障害、羞明、眼痛を含む）について

海外の臨床試験において、眼障害（視力障害、羞明、眼痛を含む）は207試験で1.2 µg群に1/208例（0.48%：眼外傷1例、重篤）、209試験で1/2,417例（0.04%：眼痛1例、非重篤）に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定された。国内臨床試験では認められなかった。

<sup>46)</sup> 3例の重複あり、アナフィラキシー反応/過敏症1例、アナフィラキシー反応/1型過敏症1例、ショック/過敏症1例。

海外製造販売後において、534 例の眼障害（視力障害、羞明、眼痛を含む）が報告され、評価可能であった 358 例のうち、345 例は本剤との因果関係が否定されなかった。本剤との因果関係が否定されなかった重篤な眼障害（視力障害、羞明、眼痛を含む）は 91 例（視力障害 50 例、羞明 36 例、眼痛 21 例（重複あり））に認められ、転帰は未回復 20 例（視力障害 9 例、眼痛 7 例、羞明 5 例（重複あり））、不明 23 例（視力障害 14 例、羞明 11 例、眼痛 4 例（重複あり））を除き軽快又は回復であった。

以上より、過敏症（ショック、アナフィラキシーを含む）、自己免疫障害の悪化（多発性硬化症を含む）及び神経系障害、眼障害（視力障害、羞明、眼痛を含む）について、本剤が直接的な原因となった可能性は否定できないと考える。当該事象については、添付文書において重大な副反応等で注意喚起することとする。

機構は、以下のように考える。

ショック、アナフィラキシーを含む過敏症、自己免疫障害の悪化（多発性硬化症を含む）及び神経系障害は重篤な事象も報告されており、添付文書において、本剤の副反応として、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旨の注意喚起が必要である。眼障害（視力障害、羞明、眼痛を含む）についても本剤との因果関係が否定されない事象が複数認められており、添付文書において情報提供することが適切と判断した。

#### 7.R.3.4 妊婦及び授乳婦に対する安全性について

申請者は、妊婦及び授乳婦に対する安全性について以下のように説明している。

妊婦を対象とした本薬の臨床試験は実施していないが、妊娠及び胎児・出生児に対する安全性は、FDA の要請により作成した報告書である PREGNANCY AND LACTATION CUMULATIVE REVIEW（調査期間：販売開始から 2020 年 8 月 31 日まで）において検討した。妊婦への本薬使用は 138 例に認められ、妊娠中の母親又は出生後の新生児における有害事象は 30 件報告された。そのうち、流産 10 件（自然流産 9 件、人口流産 1 件）、胎児死亡 2 件、異所性妊娠 1 件であり、4 件は新生児に認められた事象（多指症 1 件、心不整脈 1 件、対称性の成長遅延/新生児低血糖/高ビリルビン血症 1 件、口唇裂/口蓋裂 1 件）であった。また、最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告書（調査期間：2020 年 2 月 1 日～2023 年 1 月 31 日）において、妊婦への本剤使用は 10 例に認められ、有害事象は 4 件報告された。そのうち、流産 2 件（稽留流産 1 件、自然流産 1 件）であった。なお、妊娠後期の女性に対する本剤の接種実績の報告はなかった。

既承認国での接種経験をもとに、妊婦及び胎児・出生児に対する安全性に関する情報を分析・評価した結果、本剤が妊婦及び胎児・出生児に対して直接的な影響を及ぼした等の重大な健康被害の集積はなく、安全性上の懸念も報告されていない。

授乳について、動物による本薬の乳汁移行を検討したデータ等は得られておらず、本薬が母乳中に排泄されるかは不明である。

本剤の接種対象集団は、主に TBE ウイルスの流行地域の林業従事者や流行地域への渡航者等を想定している。以上より、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、授乳婦に対しては、ヒト母乳中への移行は不明であること及び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を添付文書で注意喚起することとした。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて以下のように説明している。

TBE は、急性の重篤な臨床経過をたどり、罹患期間が極めて長期にわたる急性ウイルス性疾患である (Vaccine. 2003;21:S11-S18)。TBE は、ヨーロッパ、旧ソビエト連邦諸国、日本の北海道等マダニ保有動物の分布地域では重大な感染症であり、TBE に対する根本的な治療法は現時点で存在しないため、ワクチン接種等による予防法が流行地域における対策となる (Vaccine. 2008; 26: 863-8、Infect Dis Clin North Am. 2008; 22: 561-75 等)。TBE ウイルスは、3 種類の亜型 (極東亜型、シベリア亜型及びヨーロッパ亜型) が同定されているが、本剤の接種によりいずれの亜型に対しても同程度の中和抗体価が誘導され、有効性が期待できることが報告されている (WHO position paper Wkly Epidemiol Rec 2011; 24: 241-56、J Virol 2016;90:1964-72)。本邦での TBE の報告は限られているものの、北海道から TBE の確定症例 5 例が報告されている (J Gen Virol.2020;101:497-509.)。報告例が少ない理由として TBE の認知が低いことも原因と考えられ、症例報告は北海道に限定されるものの、ダニからのウイルス分離については、島根、栃木等本州からの報告も認められている (J Vet Med Sci. 2011;73:409-12. Jpn J Vet Res. 2019;67:163-72.)。WHO は、流行地域を訪れる旅行者が、広範な野外活動を行う場合は、TBE ワクチンの予防接種を受けることを推奨している (WHO position paper Wkly Epidemiol Rec 2011; 24: 241-56)。以上のように、本邦の TBE の流行地域で野外活動を行う者及び旅行者で TBE に対して感染リスクのある地域で野外活動を行う場合には、ワクチンによる予防が必要であるが、本邦で TBE ワクチンは承認されておらず、本剤は、本邦における唯一の TBE に対する予防ワクチンとして臨床的に位置付けられると考える。

機構は、以下のように考える。

TBE は、本邦での症例報告は限られているものの、世界では年間約 13,000 人の新規患者が報告されている (日本感染症学会、ダニ媒介性脳炎<sup>41)</sup>)。TBE ウイルスに感染した場合、70~98%は症状を示さず不顕性に経過するものの、感染者の一部においては、中枢神経系症状を呈する。TBE ウイルスに感染した場合の致死率は、亜型によって異なり、ヨーロッパ亜型は 1~2%であるが、シベリア亜型は 6~8%、極東亜型では 20%以上とされ、回復しても神経学的後遺症が 40%以下に認められることが報告されている (WHO position paper Wkly Epidemiol Rec 2011; 24: 241-56)。TBE は、致死的で重篤な疾患であるが、予防以外に有効な対処法はなく、ワクチンによる予防が重要である。提出された臨床試験成績より、本剤は日本人に対しても有効性が期待でき、安全性も忍容可能であった (7.R.2 及び 7.R.3 参照)。以上より、本剤は、本邦の流行地域で野外活動を行う者及び流行地域への渡航に当たって TBE 予防が必要な者に対して、本邦における唯一の予防ワクチンとして臨床的意義があると判断した。

#### 7.R.5 効能・効果について

申請時の効能・効果は、「ダニ媒介性脳炎の予防」とされ、効能・効果関連注意において、以下の旨が設定されていた。

- 本剤は、初回免疫の 2 回接種により、マダニ活動シーズンにおける十分な予防効果が期待できる。本剤の 1 回接種のみでは、ダニ媒介性脳炎の発症を予防することは期待できない。また、ダニ媒介性脳炎ウイルス感染後のダニ媒介性脳炎発症予防に関するデータはない。

機構は、2 回接種によりマダニ活動シーズンにおける十分な予防効果が期待できるとした設定根拠及び理由について求め、申請者は以下のように回答した。

本剤 2 回接種後の抗体陽性率は、成人では 690601 試験において、76.8% (ELISA 法) 及び 92.3% (NT 法)、小児では 209 試験において、96% (ELISA 法) 及び 95.7% (NT 法) であり、3 回接種後の抗体陽性率と同程度の結果であった (7.2.3 及び 7.2.6 参照)。213 試験では、成人で 2 回目接種後 6 カ月時の抗体陽性率は 86.6% (ELISA 法又は NT 法) であり、マダニへの接触リスクの高い季節を通して抗体価が持続すると考えられることから、2 回接種により、直近のマダニ活動シーズンにおける予防効果が期待できると考える。また、オーストリア、ラトビア及びドイツにおけるリアルワールドデータについても検討した。オーストリアにおいて、ワクチン被接種者と未接種者のダニ媒介性脳炎の発症率を比較して、2000～2011 年のワクチンの有効性を検討したところ、全年齢層において、1 回目接種 3 カ月後に 2 回目を接種した場合のワクチン有効性は 100 [95%CI : 99.5, 100] %であった。なお、被接種者全体の 5%が 1 回目接種の 8～16 日後の間隔で 2 回目接種を受けていた。オーストリアの近年の報告においても、2 回接種を受けた被験者における 2018～2020 年に推定されたワクチンの有効性は 94.5%であり、3 回目以降の有効性と同等であった (J Travel Med. 2022, 29; 1-3)。ラトビア及びドイツ南部では、2007 年から 2018 年までのワクチン有効性が評価され、1 回目接種の 14 日後～3 カ月後に 2 回目接種を受けた全年齢における 2 回接種のワクチン有効性は、ラトビア 98.1 [95%CI : 95.4, 99.2] %、ドイツ南部 97.2 [95%CI : 94.9, 98.4] %であった。以上より、2 回の接種により十分な予防効果が期待できると考える。

TBE 流行地域以外に居住する者における TBE ウイルスの感染リスクは、流行地域又は流行国への渡航である。渡航前のワクチン接種が必要な多くの者は、渡航の 3～4 週間前に助言を求めてトラベルクリニックを受診したことが報告されている (J Travel Med. 2016, 23;1-9、Clin Infect Dis. 2012; 54: 455-62)。臨床試験の結果及びリアルワールドデータの報告を踏まえると、2 回目接種後 2 週間以内に高い免疫反応が認められることから、ほとんどの渡航者は、2 回接種によりウイルス曝露前に一定期間予防可能な抗体価が得られると考えられる。渡航者の行動様式に従ったワクチン接種を支援するため、初回免疫の 2 回接種により十分な予防効果が期待できる旨を効能・効果関連注意に記載した。

機構は、本剤の効能・効果について、有効性及び安全性の検討結果を踏まえ、日本人に対しても同様に TBE の発症予防効果は期待できると判断し、申請時の効能・効果のとおり、「ダニ媒介性脳炎の予防」とすることが適切と判断した。また、2 回接種による発症予防効果については、3 回接種と同等との報告があり、申請者の説明は一定の理解は可能であると考ええる。一方、抗体価の持続期間を考慮すると、長期間リスクがある者については 3 回接種が必要であること、本剤の接種スケジュールは 3 回接種として本邦における臨床試験が実施されていること、追加免疫の用法・用量は初回免疫として 3 回接種を受けた者に対して検討されていること等を踏まえると、2 回接種の有効性に関しては、初回免疫完了前に TBE ウイルスの感染リスクがある場合に、その前に 2 回接種を完了させる必要があることを、用法・用量に関連する注意において情報提供することがより適切であると判断した。

#### 7.R.6 用法・用量について

申請時の用法・用量は、以下のように設定されている。

<用法・用量>

(成人 (16 歳以上))

初回免疫の場合、1回 0.5 mL ずつを3回、筋肉内に注射する。

追加免疫の場合、1回 0.5 mL を筋肉内に注射する。

(小児(1歳以上16歳未満))

初回免疫の場合、1回 0.25 mL ずつを3回、筋肉内に注射する。

追加免疫の場合、1回 0.25 mL を筋肉内に注射する。

また、用法・用量に関連する注意においては、申請後一部修正され、以下の旨が設定されていた。

- 初回免疫  
(成人・小児共通)  
通常接種：1回目接種の1～3カ月後に2回目接種を行い、2回目接種の5～12カ月後に3回目接種を行うこと。  
迅速接種：短期間での免疫付与が必要な場合、1回目接種の2週間後に2回目接種を行い、2回目接種の5～12カ月後に3回目接種を行うこと。
- 追加免疫  
(成人)  
必要に応じて、3回目接種の3年後に追加免疫を行い、以降は16～60歳では5年ごと、60歳以上では3年ごとの追加免疫を行うこと。  
(小児)  
必要に応じて、3回目接種の3年後に追加免疫を行い、以降は5年ごとの追加免疫を行うこと。  
  
(以下、成人・小児共通)
- 接種もれ者に対しては下記の接種間隔及び回数による接種とすることができる。
  - (1) 1回既接種(接種もれ者)  
2回目接種を速やかに実施する。その後の接種は用法及び用量に従う。
  - (2) 2回既接種(接種もれ者)  
3回目接種を速やかに実施し、初回免疫を完了させる。追加免疫は用法及び用量に従う。
  - (3) 初回免疫既接種(接種もれ者)  
追加免疫として速やかに1回接種し、以後の追加免疫は用法及び用量に従う。
- 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。

機構は、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の検討にあたって、初回免疫及び追加免疫における用法・用量、並びに接種もれ者に対する接種(キャッチアップ接種)について、以下の項で検討を行った。

#### 7.R.6.1 初回免疫における用法・用量について

本剤の用法・用量には、通常接種スケジュール及び迅速接種スケジュールと接種間隔の異なる2つの用法・用量が設定されている。申請者は、本剤の初回免疫時の用法・用量について、以下のように説明している。

成人を対象とした海外第Ⅱ相試験(201/202試験)において、ワクチン3用量(抗原量0.6、1.2及び2.4 µg)の免疫原性を評価し、用量の検討を行った。201/202試験では、21～35日の間隔で2回接種し、



1 回目接種の 6 カ月後に 3 回目接種を実施したところ、用量依存的な免疫応答が示され、安全性は忍容可能であったことから、抗原量として 2.4  $\mu\text{g}$  を選択した。201/202 試験と同様の接種間隔で実施された 213 試験では、最初の 2 回接種は本剤 0.5 mL (抗原量 2.4  $\mu\text{g}$ ) 又は ENCEPUR (抗原量 1.5  $\mu\text{g}$ ) が接種され、いずれのワクチンの 2 回の接種後においても、3 回目接種として本ワクチンを接種し初回免疫を完了することで、1 回目接種 6 カ月後の抗体陽転率は 99%以上となることが示されている。

1～5 歳の小児を対象とした海外第Ⅱ相試験 (199/206 試験) 及び 6～15 歳の小児を対象とした海外第Ⅱ相試験 (205/207 試験) において、ワクチン 3 用量 (抗原量 0.3、0.6 及び 1.2  $\mu\text{g}$ ) の免疫原性を評価し用量の検討を行った。これらの試験では、21～35 日の間隔で 2 回接種し、1 回目接種の 6 カ月後に 3 回目接種を実施した。免疫原性評価の結果から用量依存的な免疫応答が示され、安全性は忍容可能であったことから 1.2  $\mu\text{g}$  の抗原量が選択された。国内第Ⅲ相試験 (B9371039 試験) において、成人 (16 歳以上) では本剤 0.5 mL (抗原量 2.4  $\mu\text{g}$ )、小児 (1～15 歳) では本剤 0.25 mL (抗原量 1.2  $\mu\text{g}$ ) を 21～35 日間隔で 2 回接種し、2 回目接種の 5～12 カ月後に 3 回目接種を実施した。成人及び小児ともに NT 法による 3 回目接種の 1 カ月後の抗体陽性率は 98%以上となっており、海外臨床試験と同様の免疫応答が示されている。以上を踏まえ、日本人における成人及び小児の用量を、それぞれ 1 回接種量 0.5 mL あたり抗原量 2.4  $\mu\text{g}$  及び 1.2  $\mu\text{g}$  と設定した。

提出した本剤の臨床試験と実施時期は異なるが、1976 年にオーストリアで最初に承認を取得した旧製剤は、1 回目接種から 1～3 カ月後に 2 回目接種、5～12 カ月後に 3 回目接種とされていた。また、非生ワクチンを用いた初回免疫は通常、少なくとも 2 回接種し、3～4 週間を最小間隔とするが、少なくとも 3～4 カ月間隔をあけることでより抗体応答が増強するとされていること (Vaccines 7th Edition. Elsevier, 2018, p. 16-34.e7)、予定スケジュールどおりに接種できなかった者に対するキャッチアップ接種を検討した B9371038 試験の結果から、2 回目接種が 4 カ月以上遅れて接種した場合でも、成人 (16 歳以上) では 93.3%以上、小児 (6～15 歳) では 100%が ELISA 法により測定した抗体価の推定血清防御の閾値を超えていたことを踏まえ、旧製剤と同様に、本剤も 1 回目接種から 1～3 カ月後に 2 回目接種、5～12 カ月後に 3 回目接種することと設定した。なお、米国及び欧州の添付文書においても当該接種スケジュールが用法・用量として設定されている。

#### 7.R.6.1.1 初回免疫時の迅速接種スケジュールについて

本剤の迅速接種スケジュールについて、225/690501 試験及び 690601 試験で検討された。

225/690501 試験は、16～65 歳の成人を対象として、本剤 0.5 mL (抗原量として 2.4  $\mu\text{g}$ ) を 12 日間隔 (許容期間は+2 日) で 2 回筋肉内接種 (225 試験) し、2 回目接種の約 12 カ月後に 3 回目を筋肉内接種 (690501 試験) することとされた。690601 試験は、16 歳以上の健康成人を対象として、本剤 0.5 mL (抗原量として 2.4  $\mu\text{g}$ ) を 12 日の間隔 (許容期間は-2～+2 日) で 2 回筋肉内接種し、1 回目接種の 6 カ月後 (許容期間は-14～+14 日) に 3 回目を筋肉内接種することとされた。

225 試験において、NT 法による抗体陽性率は、2 回目接種の 3 日後に 89.3% (50/56 例)、14 日後に 98.2% (54/56 例) まで上昇し、2 回目接種の 21 及び 42 日後では 100% (56/56 例) となり、ELISA 法による抗体陽性率も同様の結果であった。225 試験のフォローアップ試験として実施された 690501 試験において、免疫原性の解析が行われた 41 例の 3 回目接種直前の抗体陽性率は、ELISA 法 39.0% (16/41 例)、NT 法 68.3% (28/41 例) と低下し、GMC (ELISA 法) 及び GMT (NT 法) は、いずれも抗体陽性の閾値未満～閾値に非常に近いレベルまで低下した (GMC [両側 95%CI] 113.1 [82.6, 154.7] VIE U/mL、GMT [両側 95%CI] 13.4 [10.5, 17.0]) 。

690601 試験では、16～49 歳、50 歳以上と年齢層に分けて検討を行い、2 回目接種 14 日後の抗体陽性率は 16～49 歳で 94.8% (145/153 例)、50 歳以上で 82.2% (129/157 例) であり、2 回目接種 21 日後の抗体陽性率が最も高く、それぞれ 98.0% (150/153 例)、89.9% (142/158 例) であった。3 回目接種前の抗体陽性率は、16～49 歳で 79.1% (117/148 例)、50 歳以上で 64.5% (100/155 例) と低下が認められたが、3 回目の接種により抗体陽性率は再上昇し、3 回目接種 21 日後の抗体陽性率は 16～49 歳で 100% (144/144 例)、50 歳以上で 99.3% (152/153 例) と 2 回目接種後より高い抗体陽性率となり、プライミング効果が示された。

迅速接種スケジュールでは、2 回目の接種時期が通常接種スケジュールより短期間となる。2 回目接種時の有害事象（局所反応及び全身反応）について、208 試験の本剤群と 690601 試験の全体集団における 2 回目接種時の有害事象（局所反応及び全身反応）は表 29 のとおりであり、通常接種スケジュールと迅速スケジュールとで安全性プロファイルに差異は認められなかった。

表 29 通常接種及び迅速接種スケジュールにおける有害事象 (208 試験本剤群、690601 試験全体集団、安全性解析対象集団)

	通常接種 (208 試験)	迅速接種 (690601 試験)
	N=2,950	N=335
	n (%)	n (%)
局所反応 (全体)	934 (31.7)	61 (18.2)
局所反応 (重度)	5 (0.2)	0
腫脹	0	2 (0.6)
硬結	0	0
紅斑/発赤	1 (0.0)	1 (0.3)
斑状出血	0	0
血種	1 (0.0)	0
注射部位疼痛	397 (13.5)	35 (10.4)
圧痛	808 (27.4)	40 (11.9)
全身反応 (全体)	271 (9.2)	31 (9.3)
全身反応 (重度)	3 (0.1)	3 (0.9)
発熱 <sup>a)</sup>	16 (0.6) <sup>b)</sup>	4 (1.2)
頭痛	112 (3.8)	7 (2.1)
悪心	26 (0.9)	1 (0.3)
嘔吐	3 (0.1)	0
筋肉痛	99 (3.6)	4 (1.2)
関節痛	30 (1.0)	3 (0.9)
疲労	113 (3.8)	7 (2.1)
倦怠感	92 (3.1)	7 (2.1)
リンパ節腫脹	8 (0.3)	12 (3.6)

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 38℃以上、重度は 40℃超

b) N=2,926

#### 7.R.6.1.2 初回免疫時の2回目接種と3回目接種の接種間隔について

国内第Ⅲ相試験 (B9371039 試験) において、2 回目は 1 回目接種 21～35 日後、3 回目は 2 回目接種 150～365 日後に接種することとされた。3 回目の接種時期別の GMT は表 30 のとおりであり、接種間隔の違いによる明確な差異は認められなかった。

表 30 3 回目の接種時期別の GMT (B9371039 試験、評価可能免疫原性集団)

2 回目から 3 回目までの期間		150 日以上 180 日以下	181 日以上 210 日以下	211 日以上 240 日以下	241 日以上
成人	1 回目接種前 (n)	36	10	29	24
	GMT [両側 95%CI] <sup>a)</sup>	2.5 [2.5, 2.5]	2.5 [2.5, 2.5]	2.5 [2.5, 2.5]	2.5 [2.5, 2.5]
	2 回目接種 4 週間後 (n)	36	10	29	24
	GMT [両側 95%CI] <sup>a)</sup>	29.8 [21.8, 40.9]	30.4 [18.5, 49.8]	23.7 [16.4, 34.3]	30.8 [20.9, 45.4]
	3 回目接種前 (n)	36	10	29	24
	GMT [両側 95%CI] <sup>a)</sup>	6.6 [5.1, 8.6]	6.3 [3.4, 12.0]	5.8 [4.4, 7.6]	5.9 [4.1, 8.4]
小児	2 回目接種 4 週間後 (n)	36	10	29	24
	GMT [両側 95%CI] <sup>a)</sup>	86.5 [61.8, 121.2]	66.2 [35.3, 124.0]	64.5 [40.1, 103.8]	100.2 [69.6, 144.2]
	1 回目接種前 (n)	30	11	12	12
	GMT [両側 95%CI] <sup>a)</sup>	2.5 [2.5, 2.5]	2.5 [2.5, 2.5]	2.5 [2.5, 2.5]	2.5 [2.5, 2.5]
	2 回目接種 4 週間後 (n)	30	11	12	12
	GMT [両側 95%CI] <sup>a)</sup>	27.4 [18.4, 40.7]	29.5 [18.2, 48.0]	31.8 [20.6, 49.0]	32.4 [16.6, 62.9]
小児	3 回目接種前 (n)	30	11	12	12
	GMT [両側 95%CI] <sup>a)</sup>	8.2 [6.1, 11.1]	10.5 [6.8, 16.3]	11.1 [7.3, 16.9]	14.9 [8.3, 26.6]
	3 回目接種 4 週間後 (n)	30	11	12	12
	GMT [両側 95%CI] <sup>a)</sup>	193.8 [136.1, 275.9]	346.1 [244.3, 534.0]	253.9 [160.4, 401.7]	236.3 [130.6, 427.8]

N=解析対象例数、n=評価時点で欠測データがない例数

LLOQ は 5 とされ、抗体価が LLOQ 未満の場合、0.5×LLOQ の値が用いられた。

a) 両側 95%CI は t 分布に基づく自然対数スケールの平均値とその CI について原尺度に逆変換することにより算出

### 7.R.6.2 追加免疫の用法・用量について

申請者は、追加免疫の用法・用量について、以下のように説明している。

TBE ウイルスに対する抗体の持続性及び追加免疫を目的として、健康成人を対象とした 223/690701/691101 試験、小児を対象とした 700401/700802 試験が実施された (7.R.2.3 参照)。

これらの臨床試験において、追加免疫として、小児(1~15 歳)では本剤 0.25 mL、成人では本剤 0.5 mL を 1 回筋肉内接種した。いずれの年齢層においても、3 回目接種の 3 年後の抗体陽性率は、95%以上 (NT 法) であり、3 回目接種から 1 回目の追加免疫までの接種間隔は、3 年と設定した。小児においては、1 回目の追加免疫の 5 年後で抗体陽性率は 96.6%以上、10 年後で 86.2%以上であった。成人を対象として 1 回目の追加免疫後の検討を行った 690701 試験において、1 回目の追加免疫の 3 年後の抗体陽性率は、全年齢層で 100%であり、18~60 歳では 1 回目の追加免疫 5 年後までは 95.9%と高い陽性率であったものの、60 歳超では 1 回目の追加免疫の 4 年後時点で 77.8%と低下した。以上より、1 回目の追加免疫後に行う追加免疫の接種間隔は、60 歳未満の被接種者では 5 年ごと、60 歳以上の被接種者では 3 年ごとと設定した。

### 7.R.6.3 接種スケジュールの中断からの再開について

申請者は、キャッチアップ接種について、以下のように説明している。

TBE ワクチンを少なくとも 1 回接種され、その後に接種スケジュールが中断された<sup>47)</sup>6 歳以上の者を対象として、B9371038 試験 (キャッチアップ試験、参考資料) が実施された。2,915 例が組み入れられ、2,801 例が 1 回のキャッチアップ接種を受けた。中断された時期別のキャッチアップ接種後の血清防御率<sup>48)</sup> は、表 31 のとおりであった。本試験の結果から、接種スケジュールを中断した場合に、全ての接種を再度実施する必要はなく、1 回のキャッチアップ接種で十分であると考えられる。

<sup>47)</sup> 推奨接種スケジュールにおいて、次のワクチン接種までの接種間隔が以下の基準のいずれか 1 つに該当した者が組み入れられた。① 1 回目接種を 4 カ月以上前に実施、② 2 回目接種を 15 カ月以上前に実施、③ 3 回目接種を 3.5 年以上前に実施、④ 最後の追加免疫を 3.5 年以上前に実施。

<sup>48)</sup> 本試験は、製造販売後試験としてドイツで実施された。市販の ELISA 法 (Enzygnost Anti-FSME-Virus, Dade Behring Vertriebs GmbH & Co., Postfach 12 12, D-65385 Liederbach, Germany) が使用され、Enzygnost ELISA 法と NT 法又は Immunozytm ELISA 法を比較した試験結果に基づき、Enzygnost ELISA 法に対する推定血清防御の閾値は 25 U/mL とされた。

表 31 中断した接種時期別のキャッチアップ接種後の血清防御率 (B9371038 試験)

	1 回接種後中断	2 回接種後中断	3 回接種後中断	4 回接種以上後中断
	n/N (%) [95%CI]	n/N (%) [95%CI]	n/N (%) [95%CI]	n/N (%) [95%CI]
16 歳未満	12/12 (100) [73.5, 100.0]	79/80 (98.8) [93.2, 100.0]	19/19 (100) [82.4, 100.0]	14/14 (100) [76.8, 100.0]
16 歳以上 50 歳未満	82/87 (94.3) [87.1, 98.1]	229/231 (99.1) [96.9, 99.9]	86/86 (100) [95.8, 100.0]	299/300 (99.7) [98.2, 100.0]
50 歳以上	42/45 (93.3) [81.7, 98.6]	111/115 (96.5) [91.3, 99.0]	58/59 (98.3) [90.9, 100.0]	187/192 (97.4) [94.0, 99.1]

N=解析対象例数、n=血清防御陽性者

機構は、初回免疫及び追加免疫の用法・用量、並びにキャッチアップ接種について、以下のように考える。

初回免疫及び追加免疫時の用量について、提出された臨床試験の成績から、申請どおり初回免疫、追加免疫ともに 16 歳以上の成人では本剤 1 回 0.5 mL (抗原量として 2.4 µg)、1~15 歳では本剤 0.25 mL (抗原量として 1.2 µg) と設定することは適切であると判断した。

初回免疫における接種間隔について、国内第Ⅲ相試験 (B9371039 試験) では、2 回目は 1 回目の 1 カ月後、3 回目は 2 回目の 5~12 カ月後に接種され、当該接種方法は、接種間隔及び用量ともに海外臨床試験及び海外で実施されている方法と同様であった。しかしながら、本剤は、海外において旧製剤と同じスケジュール (2 回目は 1 回目の 1~3 カ月後、3 回目は 2 回目の 5~12 カ月後に接種) で承認されており、旧製剤と同じスケジュールで接種した際の野外有効性が示されていること (Vaccine 2007;25:7559-67) 等を踏まえると、1 回目から 2 回目の接種間隔を 1~3 カ月とすることは受入れ可能と考える。

また、1 回目から 2 回目の接種間隔を 2 週間とする迅速接種スケジュールについては、225/690501 試験及び 690601 試験の結果から、一定の免疫反応が得られていることを踏まえると、2 回目接種を 2 週間後に短縮することは可能と考える。迅速接種スケジュールでは、通常接種スケジュールと比較して中和抗体価が早期に低下する傾向があることを踏まえると、一般的には通常接種スケジュールが推奨されるものの、迅速接種スケジュールは、TBE 流行地域への渡航までの時間が限られている者等、初回免疫完了前に TBE ウイルスに感染リスクのある者で、迅速に接種を受けることでベネフィットが得られる場合には有用と考えられる。

追加免疫については、223/690701/691101 試験及び 700401/700802 試験の成績から、年齢により 3~5 年後に追加接種する設定を注意喚起することは適切であると判断した。また、キャッチアップ接種については、中断された場合に初回免疫からやり直す必要はないという申請者の説明は、B9371038 試験の成績から妥当であると考えられ、中断後に TBE に対する予防が必要になった場合は、速やかに接種を受け、その後の接種を継続することが望ましいと判断した。

機構は、以上の検討結果、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の検討結果、本剤の臨床的位置付け並びに既承認の感染症予防ワクチンの用法・用量を踏まえて、初回免疫の接種間隔は用法・用量に明記することが適切と判断し、接種対象年齢及び追加免疫の接種時期については、添付文書の用法・用量に関連する注意において記載することが適切であると判断した。

機構は、「7.R.5 効能・効果について」の検討も踏まえ、用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

(成人 (16 歳以上))

初回免疫の場合、1回 0.5 mL を 3 回、筋肉内に接種する。2 回目接種は、1 回目接種の 1～3 カ月後、3 回目接種は、2 回目接種の 5～12 カ月後に接種する。免疫の賦与を急ぐ場合には、2 回目接種を 1 回目接種の 2 週間後に行うことができる。

追加免疫の場合、1回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

(小児 (1 歳以上 16 歳未満) )

初回免疫の場合、1回 0.25 mL を 3 回、筋肉内に接種する。2 回目接種は、1 回目接種の 1～3 カ月後、3 回目接種は、2 回目接種の 5～12 カ月後に接種する。免疫の賦与を急ぐ場合には、2 回目接種を 1 回目接種の 2 週間後に行うことができる。

追加免疫の場合、1回 0.25 mL を筋肉内に接種する。

<用法・用量に関連する注意>

● 追加免疫

(成人)

必要に応じて、3 回目接種の 3 年後に追加免疫を行い、以降は 16～60 歳では 5 年ごと、60 歳以上では 3 年ごとの追加免疫を行うこと。

(小児)

必要に応じて、3 回目接種の 3 年後に追加免疫を行い、以降は 5 年ごとの追加免疫を行うこと。

(以下、成人・小児共通)

- 2 回目接種以降に接種スケジュールが中断された場合は、できるだけすみやかに接種し、以降の接種を継続すること。
- 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。
- 初回免疫完了前にダニ媒介性脳炎ウイルスに感染するリスクがある場合 (ダニ媒介性脳炎流行時期における流行地域への渡航等) は、その前に本剤を 2 回接種すること。

なお、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の適切性については、専門協議における検討も踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本申請において通常の医薬品安全性監視活動及び市販直後調査のみを医薬品安全性監視計画に設定する理由について次のとおり説明している。

本剤の国内外の臨床試験成績より、本剤接種による主な副反応は接種部位の局所反応等であり、安全性プロファイルが良好であることが示されている (7.R.3.1 及び 7.R.3.2 参照)。また、本剤は、旧製剤も含めると海外で 40 年以上の接種経験があり、定期的実施している安全性評価においても、本剤の接種に関して安全性上の重大な懸念は認められておらず、安全性プロファイルが良好であることを確認している (7.R.3.3 参照)。本剤の安全性検討事項と考えるアナフィラキシーを含む過敏症、ギラン・バレー症候群、脊髄炎等については、適切に注意喚起することで管理可能なリスクであると考えている。国内臨床試験で検討されていない集団 (妊婦及び授乳婦、免疫不全患者) についても、海外における接種事例の報告があり、最新情報に基づく評価においても安全性に関して特段の懸念は認められていない (7.R.3.4 参照)。また、国内では迅速接種スケジュールについて検討していないが、海外臨床試験成績

から、接種スケジュールによる安全性プロファイルの違いは認められていない(7.R.6.1.1 参照)。これらの本剤に関して得られている情報から、国内の製造販売後に改めて明らかにすべき懸念事項はないと考えるため、現時点では本邦における本剤の製造販売後調査等の実施は予定していない。

本邦において、本剤の製造販売後における副反応の症例情報等の収集は主に自発報告の収集となるが、追加のリスク最小化活動として被接種者に対する情報提供資材の配布を予定しており、当該資材を通して、海外渡航後も含めて本剤の接種後に認められた有害事象の報告が可能であること等を情報提供し、自発報告の促進活動にも努める。国内外の副反応症例報告に係る評価、研究報告等に基づく評価を行う通常の医薬品安全性監視活動に加え、適切な情報提供、副反応報告の促進に関する活動等を実施することで、本剤の安全対策の検討を行うことが可能と考える。一方、積極的な情報収集を行う中で、新たな安全性の懸念事項が認められた場合には、必要に応じて、添付文書や医薬品リスク管理計画等の改訂を含めて安全性確保措置を講じる予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤の安全性について、国内第Ⅲ相試験及び海外臨床試験において、本剤接種時の安全性について忍容可能であると判断した(7.R.3 参照)。また、臨床試験において日本人と非日本人の間の安全性プロファイルに大きな差異は認められておらず、これまでに長期にわたり得られている本剤の安全性に係る情報を踏まえると、本邦における使用実態下において本剤の安全性上の重大な懸念は想定されないと考える。一方、安全性検討事項とされたリスク(ショック、アナフィラキシー、ギラン・バレー症候群、脊髄炎等)について、それぞれの発現率は非常に低いと考えられるが、いずれも注意を要し、医療従事者及び被接種者に対して適切に情報提供・注意喚起を行うことが重要である。これらの安全性検討事項に関する安全性監視については、発現率が低いこと、被接種者数が限られること等を踏まえると、本剤について得られている情報を適切に提供した上で、通常の医薬品安全性監視活動の中でリスク評価等を行うという申請者の方針については理解できる。追加のリスク最小化活動として作成予定の被接種者向け情報提供資材においては、本剤の接種スケジュール等の基本的な情報等に加え、本剤の安全性や副反応発現時の報告に関する被接種者の理解につながる情報を提供することが重要と考える。また、国内外の副反応報告等から、本剤の安全性及び有効性に関する懸念事項が新たに認められた場合には、必要な措置を講じるとともに、必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動や追加のリスク最小化活動を設定する必要がある、それらの対応を行う予定とする申請者の対応方針は適切と考える。なお、製造販売後の検討事項やその検討方法の適切性については、専門協議における検討も踏まえて最終的に判断したい。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD 5.3.5.2.12)に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のダニ媒介性脳炎の予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。これまでに本邦でダニ媒介性脳炎の予防を目的として承認されている薬剤はなく、本品目はダニ媒介性脳炎の予防ワクチンとして臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和 6 年 2 月 14 日

## 申請品目

[販 売 名] ①タイコバック水性懸濁筋注 0.5 mL、②同小児用水性懸濁筋注 0.25 mL  
 [一 般 名] 組織培養不活化ダニ媒介性脳炎ワクチン  
 [申 請 者] ファイザー株式会社  
 [申請年月日] 令和 5 年 3 月 28 日

[略語等一覧]  
 別記のとおり。

## 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点（「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」「7.R.5 効能・効果について」及び「7.R.6 用法・用量について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

## 1.1 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告 (1) の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 32 に示す安全性検討事項を設定すること及び表 33 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 32 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ショック、アナフィラキシー</li> <li>・多発性硬化症（増悪を含む）</li> <li>・急性散在性脳脊髄炎、ギラン・バレー症候群、脊髄炎、横断性脊髄炎</li> <li>・脳炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・該当なし</li> </ul>		



表 33 医薬品リスク管理計画 (案) における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材の作成と提供 ・被接種者向け資材の作成と提供

## 2. 審査報告 (1) の訂正

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
2, 50	2~3, 7	免疫の賦与を急ぐ場合には、2 回目接種を初回接種	免疫の賦与を急ぐ場合には、2 回目接種を <u>1</u> 回目接種
25	表 18	局所性 全身性 発熱以外	局所反応 全身反応 発熱以外
25, 27, 29	1, 11, 14	有害事象 (発熱、局所、全身性 (発熱を除く))	有害事象 (発熱、局所 <u>反応</u> 及び全身 <u>反応</u> (発熱を除く))
32	表 23	N=100 <sup>a)</sup> 11.2 [9.3, 13.4] b) 2 回目接種の後に追跡不能となった 1 例を含む。	N=100 11.2 [9.3, 13.4] <sup>b)</sup> b) 2 回目接種の後に追跡不能となった 1 例を含む <u>100</u> 例から算出された。
34	8	1 回目の追加免疫接種後の	1 回目の追加免疫後の
49	8~9	国内第Ⅲ相試験 (B9371039 試験) では、 <u>1</u> 回目は <u>2</u> 回目の 1 カ月後、	国内第Ⅲ相試験 (B9371039 試験) では、 <u>2</u> 回目は <u>1</u> 回目の 1 カ月後、
50	2~3, 7~8	2 回目接種は、1 回目接種の 1~3 カ月後、3 回目接種は 2 回目接種の 5~12 カ月後に接種する。	2 回目接種は、1 回目接種の 1~3 カ月後、3 回目接種は、 <u>2</u> 回目接種の 5~12 カ月後に接種する。

(取消線部削除、下線部追記・変更)

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

### [効能・効果]

ダニ媒介性脳炎の予防

### [用法・用量]

#### ① タイコバック水性懸濁筋注 0.5 mL

初回免疫の場合、1 回 0.5 mL ~~を~~を 3 回、筋肉内に注射接種する。2 回目接種は、1 回目接種の 1~3 カ月後、3 回目接種は、2 回目接種の 5~12 カ月後に接種する。免疫の賦与を急ぐ場合には、2 回目接種を 1 回目接種の 2 週間後に行うことができる。

追加免疫の場合、1 回 0.5 mL を筋肉内に注射接種する。

(取消線部削除、下線部追記)

② 同小児用水性懸濁筋注 0.25 mL

初回免疫の場合、1回 0.25 mL ~~ずつ~~を3回、筋肉内に注射接種する。2回目接種は、1回目接種の1～3カ月後、3回目接種は、2回目接種の5～12カ月後に接種する。免疫の賦与を急ぐ場合には、2回目接種を1回目接種の2週間後に行うことができる。

追加免疫の場合、1回 0.25 mL を筋肉内に注射接種する。

(取消線部削除、下線部追記)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
CI	Confidence interval	信頼区間
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GMC	Geometric mean concentration	幾何平均抗体濃度
GMFR	Geometric mean fold rise	幾何平均上昇倍率
GMR	Ratio of geometric mean titers	幾何平均抗体価の比
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ITT	Intention-to-treat	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	Modified intention-to-treat	—
MS	Master seed	マスターシード
NT	Neutralization test	中和試験
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PP 集団	Per-protocol 集団	—
PT	Preferred term	基本語
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SPF	Specific pathogen free	特定の病原微生物に感染していない
TBE	Tick-borne encephalitis	ダニ媒介性脳炎
TBE ウイルス	Tick-borne encephalitis virus	ダニ媒介性脳炎ウイルス
VIE U/mL	Vienna units/milliliter – TBE ELISA concentration unit	—
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WS	Working seed	ワーキングシード
機構	— (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	— (該当なし)	タイコバック水性懸濁筋注 0.5 mL 及びタイコバック小児用水性懸濁筋注 0.25 mL
本薬	— (該当なし)	不活化ダニ媒介性脳炎ウイルス