

タイコバック水性懸濁筋注 0.5mL
タイコバック小児用水性懸濁筋注 0.25mL
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ファイザー株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ファイザー株式会社

1. 起源又は発見の経緯

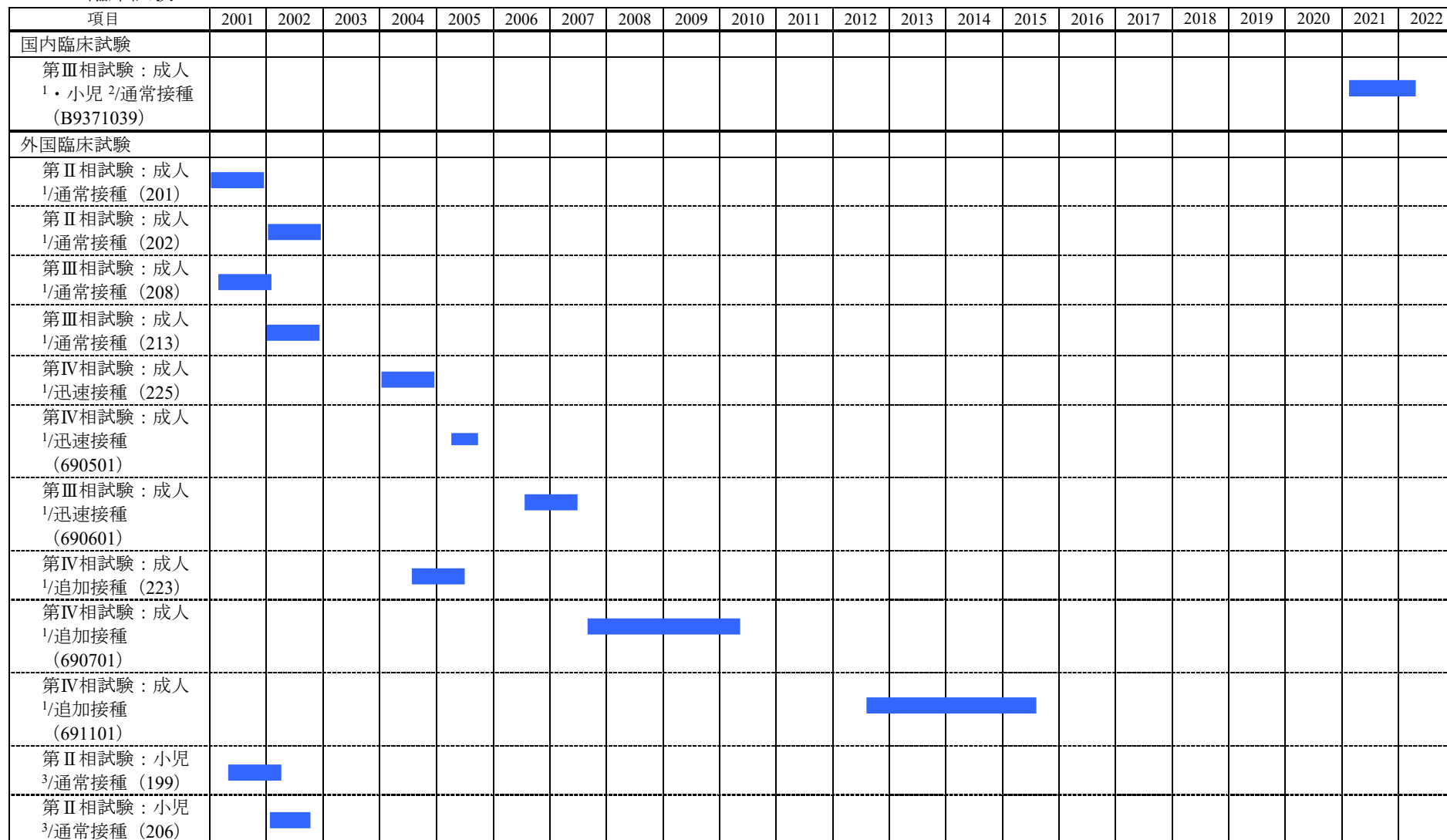
当該内容については、[CTD2.5.1](#) 項参照。

2. 開発の経緯図

開発の経緯図を Figure 1 に示す。

Figure 1. 開発の経緯図

< 臨床試験 >



Tick-Borne Encephalitis Vaccine (PF-06830414)

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

項目	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
第Ⅱ相試験：小児 4/通常接種 (205)																						
第Ⅱ相試験：小児 4/通常接種 (207)																						
第Ⅲ相試験：小児 2/通常接種 (209)																						
第Ⅳ相試験：小児 2/追加接種 (700401)																						
第Ⅳ相試験：小児 2/追加接種 (700802)																						
第Ⅳ相試験：成人 1・小児 4/通常・追加接種 (B9371038)																						

¹ 16 歳以上

² 1 歳以上 16 歳未満

³ 1 歳以上 6 歳未満

⁴ 6 歳以上 16 歳未満

< 非臨床試験 >

項目	
単回投与毒性試験 (154e)	
局所刺激性試験 (153e)	
局所刺激性試験 (163e)	

<品質に関する試験>

項目	
原薬（第1巻）	
製剤（第2巻） （継続中）	
その他（第3巻）	
各局の要求事項 （第4巻）	

本剤はダニ媒介性脳炎の予防のためのワクチンとして、2022 年 8 月現在、欧米等世界 36 カ国で承認されている。16 歳以上を対象とした 0.5mL 製剤は 31 カ国、1 歳から 15 歳を対象とした 0.25mL 製剤は 30 カ国で承認されている。

米国および欧州の添付文書の原文および和訳の概要ならびに企業中核データシートを添付した。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use TICOVAC safely and effectively. See full prescribing information for TICOVAC.

TICOVAC (Tick-Borne Encephalitis Vaccine), Suspension for intramuscular injection
Initial U.S. Approval: 2021

INDICATIONS AND USAGE

TICOVAC is a vaccine indicated for active immunization to prevent tick-borne encephalitis (TBE). TICOVAC is approved for use in individuals 1 year of age and older. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intramuscular use only.

- 1 through 15 years of age: each dose 0.25 mL
- 16 years of age and older: each dose 0.5 mL

Primary Vaccination: Three doses (2.1)

Primary Vaccination Schedule		
	1 through 15 years of age	16 years of age and older
First dose	Day 0	Day 0
Second dose	1 to 3 months after the first vaccination	14 days to 3 months after the first vaccination
Third dose	5 to 12 months after the second vaccination	5 to 12 months after the second vaccination

A booster dose (fourth dose) may be given at least 3 years after completion of the primary immunization series if ongoing exposure or re-exposure to tick-borne encephalitis virus (TBEV) is expected.

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Suspension for injection supplied as a 0.25 mL or 0.5 mL single-dose in pre-filled syringes. (3)

CONTRAINDICATIONS

- Severe allergic reaction (e.g. anaphylaxis) to any component of TICOVAC. (4)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions are as follows:

- 1 through 15 years of age: Local tenderness (18.1%), local pain (11.2%), headache (11.1%), fever (9.6%), and restlessness (9.1%). (6.1)
- 16 through 65 years of age: Local tenderness (29.9%), local pain (13.2%), fatigue (6.6%), headache (6.3%), and muscle pain (5.1%). (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Pfizer Inc. at 1-800-438-1985 or VAERS at 1-800-822-7967 or <http://vaers.hhs.gov>.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 8/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Dosage and Vaccination Schedule
- 2.2 Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Management of Acute Allergic Reactions
- 5.2 Altered Immunocompetence
- 5.3 Human Albumin
- 5.4 Limitation of Vaccine Effectiveness

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy

- 8.2 Lactation

- 8.4 Pediatric Use

- 8.5 Geriatric Use

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Immunogenicity
- 14.2 Field Vaccine Effectiveness

15 REFERENCES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage and Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

TICOVAC™ is indicated for active immunization to prevent tick-borne encephalitis (TBE). TICOVAC is approved for use in individuals 1 year of age and older.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intramuscular use only.

2.1 Dosage and Vaccination Schedule

- 1 through 15 years of age: each dose 0.25 mL
- 16 years of age and older: each dose 0.5 mL

Primary Vaccination: Three doses

Table 1: Primary Vaccination Schedule - TICOVAC

	1 through 15 years of age	16 years of age and older
First dose	Day 0	Day 0
Second dose	1 to 3 months after the first vaccination	14 days to 3 months after the first vaccination
Third dose	5 to 12 months after the second vaccination	5 to 12 months after the second vaccination

Complete the primary immunization series at least 1 week prior to potential exposure to TBEV (tick-borne encephalitis virus) [see *Clinical Studies (14.1)*].

A booster dose (fourth dose) may be given at least 3 years after completion of the primary immunization series if ongoing exposure or re-exposure to TBEV is expected.

2.2 Administration

Bring the vaccine to room temperature before administration. Shake well prior to administration to thoroughly mix the vaccine suspension. After shaking, the vaccine should be a homogenous off-white, opalescent suspension. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Do not administer if particulate matter or discoloration remains after shaking. Administer vaccine by intramuscular injection.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

TICOVAC is a suspension for injection supplied as a 0.25 mL or 0.5 mL single-dose in pre-filled syringes.

4 CONTRAINDICATIONS

Severe allergic reaction (e.g. anaphylaxis) to any component of TICOVAC [see Description (11)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Management of Acute Allergic Reactions

Appropriate medical treatment and supervision must be available to manage possible anaphylactic reactions following administration of TICOVAC.

5.2 Altered Immunocompetence

Some individuals with altered immunocompetence may have reduced immune responses to TICOVAC.

5.3 Human Albumin

TICOVAC contains albumin, a derivative of human blood. Based on effective donor screening and product manufacturing processes, it carries an extremely remote risk for transmission of viral diseases and variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD). There is a theoretical risk for transmission of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), but if that risk actually exists, the risk of transmission would also be considered extremely remote. No cases of transmission of viral diseases, CJD or vCJD have ever been identified for licensed albumin or albumin contained in other licensed products.

5.4 Limitation of Vaccine Effectiveness

Vaccination with TICOVAC may not protect all individuals.

6 ADVERSE REACTIONS

In clinical studies, the most common adverse reactions in subjects 1 through 15 years of age who received TICOVAC were local tenderness (18.1%), local pain (11.2%), headache (11.1%), fever (9.6%), and restlessness (9.1%).

The most common adverse reactions in subjects 16 through 65 years of age who received TICOVAC were local tenderness (29.9%), local pain (13.2%), fatigue (6.6%), headache (6.3%), and muscle pain (5.1%).

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a vaccine cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another vaccine and may not reflect the rates observed in practice.

Among a total of 10 clinical trials, 3240 healthy children 1 through 15 years of age received at least one dose of TICOVAC. A total of 4427 healthy adults 16 years of age and older received at least one dose of TICOVAC in 10 clinical trials.

Study 209 was a multicenter, open-label study to investigate the safety of TICOVAC in 2,417 healthy children 1 through 15 years of age who received three vaccinations (Day 0, 1 and 6 months after the first vaccination). The incidence rates for local and systemic solicited adverse reactions within 4 days after each dose are presented in Table 2.

Table 2: Incidence Rates of Solicited Local and Systemic Adverse Reactions Within 4 Days After Each Dose of TICOVAC, Children 1 through 15 Years of Age (Study 209)

		Percentage (%) of Subjects		
Age Group ^a	Adverse Reaction	Dose 1 N=2417	Dose 2 N=2410	Dose 3 N=2390
Local Reaction				
1-15 Years	Tenderness	18.1	12.9	13.3
	Local pain	11.2	7.9	9.7
	Erythema	3.0	1.5	2.8
	Induration	2.2	1.3	2.1
	Swelling	1.9	1.1	2.5
	Itching	<0.1	<0.1	0
	Ecchymosis	0	0	<0.1
	Hematoma	<0.1	0	0
Systemic Reaction				
1-15 Years	Fever	9.6	2.3	2.4
	Headache	11.1	3.9	3.4
	Muscle pain	3.6	2.0	1.8
	Loss of appetite	3.1	1.5	1.2
	Nausea	3.3	1.0	0.8
	Changes in sleeping behavior	2.8	1.0	0.8
	Vomiting	1.7	0.7	0.3
	Joint pain	1.2	0.6	0.5
	Swelling of the axillary /inguinal lymph nodes	0.2	0.3	0.2
1-5 Years		N=584	N=581	N=576
	Restlessness	9.1	3.6	3.5
		N=1833	N=1829	N=1814
6-15 Years	Fatigue	6.3	2.4	2.5
	Malaise	4.8	1.6	1.8

Abbreviation: N=total number of subjects who received TICOVAC at each dose for each age group.

Clinical trial identifier: NCT 00161863.

a. Some symptoms were solicited using different terms in younger and older children, to be age appropriate.

Incidence rates of fever reported within 4 days after each dose of TICOVAC, by age group, in Study 209 are presented in Table 3.

Table 3: Fever Rates Within 4 Days After Each Dose of TICOVAC by Age Group (Study 209)

Dose Age Group	Percentage (%) of Subjects			
	38.0-38.4°C (100.4-101.1°F)	38.5-38.9°C (101.2-102.0°F)	39.0-40.0°C (102.1-104°F)	>40°C (>104°F)
Dose 1				
1-2 Years of Age (N=186)	23.7	5.9	5.9	0
3-6 Years of Age (N=563)	4.6	5.0	3.0	0

Table 3: Fever Rates Within 4 Days After Each Dose of TICOVAC by Age Group (Study 209)

	Percentage (%) of Subjects			
7-15 Years of Age (N=1668)	3.4	2.0	0.3	0
Total (N=2417)	5.2	3.0	1.4	0
Dose 2				
1-2 Years of Age (N=185)	9.2	2.2	0.5	0.5
3-6 Years of Age (N=561)	1.2	0.4	0.5	0
7-15 Years of Age (N=1664)	0.8	0.4	<0.1	0
Total (N=2410)	1.6	0.5	0.2	<0.1
Dose 3				
1-2 Years of Age (N=184)	7.1	3.8	1.6	0
3-6 Years of Age (N=557)	1.4	0.4	0.7	0.2
7-15 Years of Age (N=1649)	0.6	0.3	0.2	0
Total (N=2390)	1.3	0.6	0.5	<0.1

Abbreviation: N=total number of subjects who received TICOVAC at each dose for each age group.

Clinical trial identifier: NCT 00161863.

The following additional adverse reactions to the vaccine have been reported in <1% of subjects 1 through 15 years of age who received TICOVAC in clinical trials (N=3240): vertigo, dizziness, sensory abnormalities, abdominal pain, diarrhea, dyspepsia, injection site pruritus, and urticaria.

Study 208 was a randomized, comparative, single-blind study that assessed the safety of TICOVAC. Healthy subjects 16 through <65 years of age (N=3966) were randomized 3:1 to receive two vaccinations with either TICOVAC or a non-US licensed TBE vaccine comparator administered 21 to 35 days apart. Study 213 was an open-label follow-up study to Study 208; all subjects who had received two vaccinations in Study 208 (regardless of which vaccine they had received) were eligible and received a third vaccination with TICOVAC 6 months after the first vaccination in Study 208 (N=3705).

Incidence rates of solicited local and systemic adverse reactions reported in Study 208 (Doses 1 and 2) and Study 213 (Dose 3) are presented in Table 4.

Table 4: Incidence Rates of Specifically Solicited Local and Systemic Adverse Reactions Within 4 Days After Each Dose of TICOVAC, Subjects 16 through <65 Years of Age (Study 208/213)

	Percentage (%) of Subjects		
Adverse Reaction	Dose 1 N=2977 ^a	Dose 2 N=2950 ^b	Dose 3 ^c N=2790 ^c
Local Reaction			
Tenderness	29.9	27.4	25.7
Local pain	13.2	13.5	12.0
Erythema	3.6	2.3	3.4
Induration	2.0	1.5	2.6
Swelling	1.6	1.4	2.0
Hematoma	<0.1	<0.1	0.1
Ecchymosis	<0.1	0	<0.1
Systemic Reaction			
Fever	0.8	0.5	0.5

Table 4: Incidence Rates of Specifically Solicited Local and Systemic Adverse Reactions Within 4 Days After Each Dose of TICOVAC, Subjects 16 through <65 Years of Age (Study 208/213)

	Percentage (%) of Subjects		
Fatigue	6.6	4.1	5.3
Headache	6.3	4.4	4.9
Muscle pain	5.1	3.7	3.8
Malaise	4.9	3.3	3.7
Joint pain	1.4	1.1	1.4
Nausea	2.1	0.9	1.0
Swelling of the lymph nodes	0.6	0.3	0.7
Vomiting	0.2	0.1	<0.1

Clinical trial identifiers: [NCT00161824](#) and [NCT00161876](#).

a. N=total number of subjects who received 1 dose of TICOVAC in Study 208.

b. N=total number of subjects who received 2 doses of TICOVAC in Study 208.

c. N=total number of subjects who received 2 doses of TICOVAC in Study 208 and received TICOVAC in Study 213.

The following additional adverse reactions have been reported in <1% of subjects 16 through <65 years of age who received TICOVAC in clinical trials (N=4427): hypersensitivity, somnolence, vertigo, diarrhea, abdominal pain, injection site pruritus, and injection site warmth.

Subjects who were seropositive either by ELISA or NT 1 month after the third dose in Studies 209 and 208/213, were invited to participate in follow-up Studies 700401 and 223 (studies assessing antibody persistence and response to a booster dose at 3 years), respectively. A total of 156 subjects received a fourth dose of TICOVAC (0.25 mL), and 240 subjects received a fourth dose of TICOVAC (0.5 mL) in these clinical trials.

Incidence rates of solicited local and systemic adverse reactions reported in Study 223 and 70401 after the booster are presented in Table 5.

Table 5: Incidence Rates of Specifically Solicited Symptoms of Local and Systemic Adverse Reactions Within 4 Days After 4th Dose of TICOVAC

		Percentage (%) of Subjects	
		Study 223 (N ^a =240) TICOVAC (0.5 mL)	Study 700401 (N ^b =156) TICOVAC (0.25 mL)
Local Reaction	Tenderness	4.6	10.3
	Injection Site Pain	3.8	14.7
	Erythema	0.4	1.3
	Induration	0.4	3.2
	Swelling	0.8	3.2
	Hematoma	0	0
	Ecchymosis	0	0
Systemic Reaction	Fever	0	0
	Fatigue	0	0.6
	Headache	0.4	3.2
	Muscle Pain	0.4	3.2
	Malaise	0.4	1.3
	Joint Pain	0	1.3
	Nausea	0	0.6

Table 5: Incidence Rates of Specifically Solicited Symptoms of Local and Systemic Adverse Reactions Within 4 Days After 4th Dose of TICOVAC

	Percentage (%) of Subjects	
	Study 223 (N ^a =240) TICOVAC (0.5 mL)	Study 700401 (N ^b =156) TICOVAC (0.25 mL)
Swelling of the Lymphnodes	0	0
Vomiting	0	0
Loss of Appetite	NA	1.9
Changes in sleeping behavior	NA	0

Abbreviation: NA=not applicable.

Note: Solicited symptoms with onset date between Day 0 (vaccination day) and Day 4 were included in the analysis.

a. N=total number of subjects who received 4 doses of TICOVAC (0.5 mL) in Studies 208/213 and 223.

b. N=total number of subjects who received 4 doses of TICOVAC (0.25 mL) in Studies 209 and 700401.

Among 3240 subjects who received TICOVAC (0.25 mL) in clinical trials, serious adverse events (SAEs) and death were reported in 62 subjects and 1 subject, respectively. Among 4427 subjects who received TICOVAC (0.5 mL) in clinical trials, SAEs and deaths were reported in 54 subjects and 2 subjects, respectively. None of these events was considered related to the vaccine. Only one SAE in TICOVAC (0.25 mL) was considered possibly related to vaccine (febrile convulsion reported in a 12-month old male two days after vaccination in Study 197, a postmarketing safety surveillance study).

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been reported spontaneously (postmarketing) with the use of TICOVAC in the European Union (EU). Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to vaccine exposure.

- Infections and infestations: herpes zoster (triggered in pre-exposed individuals)
- Immune system disorders: anaphylactic reaction, hypersensitivity, precipitation or aggravation of autoimmune disorders (e.g., multiple sclerosis)
- Nervous system disorders: convulsion, convulsion (including febrile), demyelinating disorders (acute disseminated encephalomyelitis, Guillain-Barré syndrome, myelitis, transverse myelitis), encephalitis, sensory abnormalities and motor dysfunction (hemiparesis, hemiplegia, VIIth nerve paralysis/facial paresis, paralysis, paresis, neuritis, neuralgia, optic neuritis), polyneuropathy, meningism, dizziness, aseptic meningitis
- Eye disorders: visual impairment, photophobia, eye pain
- Ear and labyrinth disorders: tinnitus
- Cardiac disorders: tachycardia
- Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: dyspnea
- Skin and subcutaneous tissue disorders: urticaria, rash (erythematous, maculo-papular, vesicular), pruritus, dermatitis, erythema, hyperhidrosis
- Musculoskeletal and connective tissue disorders: back pain, joint swelling, neck pain, musculoskeletal stiffness (including neck stiffness), pain in extremity
- General disorders and administration site conditions: injection site joint movement impairment, injection site joint pain, injection site nodule, injection site inflammation, influenza-like illness, chills, gait disturbance, asthenia, edema

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

All pregnancies have a risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the US general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. There are no adequate and well-controlled studies of TICOVAC in pregnant women. Available human data are insufficient to establish the presence or absence of vaccine-associated risk during pregnancy.

Developmental and reproductive toxicity studies in animals have not been conducted with TICOVAC.

8.2 Lactation

Risk Summary

Human data are not available to assess the impact of TICOVAC on milk production, its presence in breast milk, or its effects on the breastfed. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for TICOVAC and any potential adverse effects on the breastfed child from TICOVAC or from the underlying maternal condition. For preventive vaccines, the underlying maternal condition is susceptibility to disease prevented by the vaccine.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of TICOVAC have not been established in infants below 1 year of age.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of TICOVAC did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. A clinical study (Study 690601, NCT00460486) of TICOVAC enrolled 73 subjects 60 years of age and older, including 31 subjects 65 years of age and older.

11 DESCRIPTION

TICOVAC (tick-borne encephalitis vaccine) is a sterile, off-white, homogenous, opalescent suspension for intramuscular injection. TICOVAC is prepared from tick-borne encephalitis (TBE) virus propagated in chick embryo fibroblast (CEF) cells. The harvested virus suspension is inactivated by treatment with formaldehyde, purified by sucrose gradient centrifugation and adsorbed onto aluminum hydroxide. TICOVAC is available in a 0.5 mL adult presentation and a 0.25 mL pediatric presentation.

Each 0.5 mL dose is formulated to contain 2.4 microgram (μg) TBE inactivated virus, 0.5 mg human serum albumin, 0.35 mg aluminum hydroxide, 3.45 mg sodium chloride, 0.22 mg dibasic sodium phosphate, and 0.045 mg of monobasic potassium phosphate. From the manufacturing process, each 0.5 mL may also contain formaldehyde ($\leq 5 \mu\text{g}$), sucrose ($\leq 15 \text{ mg}$), protamine sulfate ($\leq 0.5 \mu\text{g}$), and trace amounts of chick protein and DNA from CEF cells, neomycin and gentamicin. The 0.25 mL dose of TICOVAC contains the same components as the 0.5 mL dose in half of the quantities.

TICOVAC is formulated without preservatives.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Following administration, TICOVAC induces TBEV-neutralizing antibodies, which are believed to confer protection. However, a protective antibody level has not been defined.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

TICOVAC has not been evaluated for the potential to cause carcinogenicity, genotoxicity or impairment of fertility.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Immunogenicity

Primary Immunization Course

The immunogenicity of TICOVAC described in this section is based on results from the following studies:

- Study 209: Healthy subjects 1 through 15 years of age TBE seronegative at baseline received three vaccinations with TICOVAC. The first two vaccinations were given 1 month apart followed by the third vaccination 6 months after the first vaccination.
- Study 213: Healthy subjects 16 to 64 years of age TBE seronegative at baseline who had received two vaccinations in Study 208 given one month apart, received a third vaccination with TICOVAC 6 months after the first vaccination in Study 208.
- Study 690601: Healthy subjects 16 years of age and older TBE seronegative at baseline received three vaccinations with TICOVAC. The first two vaccinations were given 14 days apart followed by the third vaccination 6 months after the first vaccination.

Table 6 shows neutralization test (NT) seropositivity rates 21 days after the third vaccination in subjects 1 through 15 years of age vaccinated with TICOVAC in Study 209.

Table 6: Seropositivity Rates (NT)^a by Age Group; Post Dose 3^b (Study 209)

Age Group	% (n/N)	(95% CI) ^c
1-5 Years	99.2% (125/126)	(95.7%, 100.0%)
6-15 Years	99.6% (240/241)	(97.7%, 100.0%)
Total	99.5% (365/367)	(98.0%, 99.9%)

Abbreviations: CI=confidence interval; NT=neutralization test.

Clinical trial identifier: NCT00161863.

- a. Seropositivity was defined as NT $\geq$ 1:10 (Neudoerfl TBE strain).
- b. Evaluated 21 days after Dose 3.
- c. Exact 2-sided CI calculated using the Clopper and Pearson method.

Table 7 shows NT seropositivity rates 21 days after the third vaccination in subjects 16 years of age and older vaccinated with TICOVAC in Study 690601 and Study 213.

**Table 7: Seropositivity Rates (NT)^a by Age Group; Post Dose 3^b
TICOVAC (Studies 213 and 690601)**

Age Group (Study Number)	% (n/N)	(95% CI) ^c
16-64 Years (Study 213)	98.8% (411/416)	(97.2%, 99.6%)
16-49 Years (Study 690601)	100.0% (144/144)	(97.5%, 100.0%)
≥50 Years (Study 690601)	98.7% (151/153)	(95.4%, 99.8%)

Abbreviations: CI=confidence interval; NT=neutralization test.

Clinical trial identifiers: [NCT00161876](#) and [NCT00460486](#).

- Seropositivity was defined as NT ≥1:10 (Neudoerfl TBE strain).
- Evaluated 21 days after Dose 3.
- Exact 2-sided CI calculated using the Clopper and Pearson method.

Seven days after the third vaccination, 90.6% of the subjects 16 years of age and older were seropositive (Study 690601).

Seropersistence and Booster Vaccination

Two open-label, multi-center, follow-up studies which enrolled subjects who were seropositive 1 month after the third vaccination from Studies 213 (N=252, ages 16 through 65 at the time of first TICOVAC dose) and 209 (N=358, ages 1 through 15 at the time of first TICOVAC dose) were conducted to assess the seropersistence of TBE antibodies after completion of the primary vaccination series and the antibody response to a booster administration. Three years after the primary series of TICOVAC, NT seropositivity in follow-up studies 223 and 700401 ranged from 82.9% to 100% depending on age. Following a booster dose the NT seropositivity rates were 100%.

14.2 Field Vaccine Effectiveness

In Austria, field effectiveness of TBE vaccines was assessed retrospectively for the period from 2000 to 2011. During this period, two TBE vaccines were available in Austria. The market coverage in Austria for TICOVAC was 95%, 90%, and 80%, in 2000, 2006, and 2011, respectively.¹ The calculation of TBE vaccine effectiveness overall is based on (1) the annual numbers of serologically confirmed cases of TBE virus infections with neurological symptoms causing hospitalization (2) their vaccination history, and (3) the proportion of vaccinated and unvaccinated in the Austrian population. During the study period, the recommended vaccination schedule in Austria consisted of 2 vaccinations approximately 4 weeks apart followed by a third vaccination 5-12 months after the second dose, and a booster vaccination ≥3 years after the third dose. The TBE cases were categorized based on their vaccination status. Among the 883 TBE cases in Austria between 2000 and 2011, 45 patients did not have an accurate vaccination history. The best-case and worst-case estimates of vaccine effectiveness were calculated. For the best-case estimate, the 45 patients without an accurate vaccination history were excluded from the calculation. For the worst-case estimate, these 45 patients were assumed to have been vaccinated according to the recommended schedule. The proportions of vaccinated and unvaccinated individuals in the general population were estimated using annual postal surveys sent to 4,000 households (8,500–10,000 household members). Overall, worst-case and best-case TBE vaccine effectiveness for preventing hospitalized TBE was estimated to be 96.3% (95% CI: 95.5, 97.0) and 98.7% (95% CI: 98.2, 99.0), respectively, following at least 3 doses of TBE vaccine administered according to the recommended schedule in Austria.²

15 REFERENCES

1. Heinz FX, Holzmann H, Essl A, et al. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. *Vaccine* 2007;25(43):7559-67.
2. Heinz FX, Stiasny K, Holzmann H, et al. Vaccination and tick-borne encephalitis, central Europe. *Emerg Infect Dis* 2013;19(1):69-76.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

TICOVAC is supplied in the following strengths and package configurations:

Presentation	Carton NDC	Components
One dose (10 per package)	NDC 0069-0411-10	0.5 mL pre-filled syringe
One dose (1 per package)	NDC 0069-0411-02	0.5 mL pre-filled syringe
One dose (10 per package)	NDC 0069-0297-10	0.25 mL pre-filled syringe
One dose (1 per package)	NDC 0069-0297-02	0.25 mL pre-filled syringe

The tip cap and rubber plunger of the pre-filled syringe are not made with natural rubber latex.

16.2 Storage and Handling

Upon receipt, store refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F).

Keep the syringe in the outer carton in order to protect from light. Do not freeze. Discard if the vaccine has been frozen.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Prior to administration of this vaccine, inform the individual, parent, guardian, or other responsible adult of the following:

- The potential benefits and risks of immunization with TICOVAC [*see Warnings and Precautions (5), Adverse Reactions (6) and Clinical Studies (14)*].
- The importance of completing the approved three dose primary immunization series before potential exposure to TBEV [*see Dosage and Administration (2.1)*].
- Report any suspected adverse reactions to a healthcare professional.

This product's labeling may have been updated. For the most recent prescribing information, please visit www.pfizer.com.

Manufactured by: Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Ringaskiddy,
Co. Cork,
Ireland

US License No. 2060



Distributed by

Pfizer Labs

Division of Pfizer Inc.
New York, NY 10017

LAB-1467-1.0

1. 効能・効果

本剤は、ダニ媒介脳炎（TBE）を予防する能動免疫の獲得を適応とする。本剤は、1 歳以上の者での使用が承認されている。

2. 用法・用量

筋肉内注射のみ。

2.1. 用量およびワクチン接種スケジュール

- 1～15 歳：1 回 0.25 mL
- 16 歳以上：1 回 0.5 mL

初回免疫：3 回

Table 1: 初回免疫スケジュール - Tick-Borne Encephalitis Vaccine (TICOVAC)

	1～15 歳	16 歳以上
1 回目接種	第 0 日	第 0 日
2 回目接種	1 回目接種から 1～3 ヶ月後	1 回目接種から 14 日～3 ヶ月後
3 回目接種	2 回目接種から 5～12 ヶ月後	2 回目接種から 5～12 ヶ月後

ダニ媒介脳炎ウイルス（TBEV）に曝露する可能性のある時点の少なくとも 1 週間前に、一連の初回免疫を終了すること [臨床試験成績 (14.1) 参照]。

TBEV への曝露の継続または再曝露が予測される場合、追加免疫（4 回目接種）を一連の初回免疫の終了から 3 年以上経過した後に実施することができる。

2.2. 投与

投与前に本剤を室温に戻し、よく振とうし、本剤の懸濁液を十分に混和すること。本剤は振とう後に均質なオフホワイトの乳白光を発する懸濁液となる。非経口製剤は、溶液や容器によって可能な限り、投与前に粒子状物質や変色がないか目視で確認する。振とう後に粒子状物質や変色がある場合は投与しないこと。本剤は筋肉内に注射する。

3. 剤形および含量

本剤は注射用懸濁液であり、0.25 mL または 0.5 mL 単回接種用としてシリンジに充填されて供給される。

4. 禁忌

本剤の成分のいずれかに対する重度のアレルギー反応（アナフィラキシーなど） [性状 (11) 参照]。

5. 警告および使用上の注意

5.1. 急性アレルギー反応の管理

本剤接種後に発現する可能性のあるアナフィラキシー反応を管理するため、適切な治療および監督を行わなければならない。

5.2. 免疫能の変化

免疫能の変化が認められる一部の者では、本剤に対する免疫応答が低下する可能性がある。

5.3. ヒトアルブミン

本剤はヒト血液由来のアルブミンを含有する。効果的なドナースクリーニングや製剤の製造工程に基づく、ウイルス性疾患や変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) が伝播するリスクは極めて低い。クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) が伝播する理論上のリスクはあるが、そのリスクが実際にあると仮定しても伝播するリスクは極めて低いと考えられる。承認済みのアルブミン製剤またはその他の承認済みの製剤に含まれるアルブミンに関して、ウイルス性疾患、CJD または vCJD の伝播が報告された症例は確認されていない。

5.4. ワクチンの有効性の限界

本剤を接種してもすべての者の TBE を予防できるわけではない。

6. 副反応

臨床試験において本剤の投与を受けた 1～15 歳の被験者に報告された主な副反応は、局所の圧痛 (18.1%)、局所の疼痛 (11.2%)、頭痛 (11.1%)、発熱 (9.6%) および落ち着きのなさ (9.1%) であった。

本剤の投与を受けた 16～65 歳の被験者に報告された主な副反応は、局所の圧痛 (29.9%)、局所の疼痛 (13.2%)、疲労 (6.6%)、頭痛 (6.3%) および筋肉痛 (5.1%) であった。

6.1. 臨床試験での使用経験

臨床試験は大きく異なる条件下で実施されることから、ワクチンの臨床試験での副反応の発現割合は、別のワクチンの臨床試験での発現割合と直接比較することはできないため、実臨床での発現割合を反映していない可能性がある。

合計 10 試験の臨床試験において、1～15 歳の健康な小児 3240 例および 16 歳以上の健康な成人 4427 例が本剤の接種を少なくとも 1 回受けた。

209 試験は、3 回の接種 (第 0 日、1 回目接種から 1 ヶ月後および 6 ヶ月後) を受けた 1～15 歳の健康な小児 2417 例を対象に、本剤の安全性を検討する多施設共同、非盲検試験であった。各回接種後 4 日以内に発現した局所および全身副反応 (依頼に基づく非自発報告) の発現割合を Table 2 に示す。

Table 2: 本剤の各回接種後 4 日以内の局所および全身副反応（依頼に基づく非自発報告）の発現割合：1～15 歳の小児（209 試験）

年齢群 ^a	副反応	被験者の割合（％）		
		1 回目 N = 2417	2 回目 N = 2410	3 回目 N = 2390
局所反応				
1～15 歳	圧痛	18.1	12.9	13.3
	局所の疼痛	11.2	7.9	9.7
	紅斑	3.0	1.5	2.8
	硬結	2.2	1.3	2.1
	腫脹	1.9	1.1	2.5
	そう痒	<0.1	<0.1	0
	斑状出血	0	0	<0.1
	血腫	<0.1	0	0
全身反応				
1～15 歳	発熱	9.6	2.3	2.4
	頭痛	11.1	3.9	3.4
	筋肉痛	3.6	2.0	1.8
	食欲喪失	3.1	1.5	1.2
	悪心	3.3	1.0	0.8
	睡眠行動の変化	2.8	1.0	0.8
	嘔吐	1.7	0.7	0.3
	関節痛	1.2	0.6	0.5
	腋窩／鼠径リンパ節 の腫脹	0.2	0.3	0.2
1～5 歳		N = 584	N = 581	N = 576
	落ち着きのなさ	9.1	3.6	3.5
6～15 歳		N = 1833	N = 1829	N = 1814
	疲労	6.3	2.4	2.5
	倦怠感	4.8	1.6	1.8

略語：N = 各年齢群で本剤の各回の接種を受けた被験者の総数。

臨床試験識別番号：NCT 00161863。

a. 一部の症状は、年齢の低い小児と高い小児で、年齢に応じた異なる用語を用いて収集した。

209 試験で本剤の各回接種後 4 日以内に報告された発熱の発現割合を年齢群別に Table 3 に示す。

Table 3: 本剤の各回接種後 4 日以内の発熱の年齢群別発現割合（209 試験）

接種回数 年齢群	被験者の割合（%）			
	38.0–38.4°C (100.4–101.1°F)	38.5–38.9°C (101.2–102.0°F)	39.0–40.0°C (102.1–104°F)	>40°C (>104°F)
1回目				
1～2歳 (N = 186)	23.7	5.9	5.9	0
3～6歳 (N = 563)	4.6	5.0	3.0	0
7～15歳 (N = 1668)	3.4	2.0	0.3	0

Table 3: 本剤の各回接種後4日以内の発熱の年齢群別発現割合 (209試験)

接種回数 年齢群	被験者の割合 (%)			
	38.0–38.4°C (100.4–101.1°F)	38.5–38.9°C (101.2–102.0°F)	39.0–40.0°C (102.1–104°F)	>40°C (>104°F)
合計 (N = 2417)	5.2	3.0	1.4	0
2回目				
1～2歳 (N = 185)	9.2	2.2	0.5	0.5
3～6歳 (N = 561)	1.2	0.4	0.5	0
7～15歳 (N = 1664)	0.8	0.4	<0.1	0
合計 (N = 2410)	1.6	0.5	0.2	<0.1
3回目				
1～2歳 (N = 184)	7.1	3.8	1.6	0
3～6歳 (N = 557)	1.4	0.4	0.7	0.2
7～15歳 (N = 1649)	0.6	0.3	0.2	0
合計 (N = 2390)	1.3	0.6	0.5	<0.1

略語：N = 各年齢群で本剤の各回の接種を受けた被験者の総数。

臨床試験識別番号：NCT 00161863。

臨床試験で本剤の接種を受けた 1～15 歳の被験者 (N = 3240) の 1%未満に報告されたその他の副反応は、回転性めまい、浮動性めまい、感覚異常、腹痛、下痢、消化不良、注射部位そう痒感および蕁麻疹であった。

208 試験は、本剤の安全性を評価する無作為化、単盲検、比較試験であった。16 歳以上 65 歳未満の健康被験者 (N = 3966) を、3 : 1 の比率で本剤または米国で未承認のダニ媒介脳炎ワクチン (対照薬) の 2 回接種 (21～35 日間隔) に無作為に割り付けた。213 試験は、208 試験の非盲検追跡調査試験であった。208 試験でワクチン接種を 2 回受けたすべての被験者 (いずれのワクチンの接種を受けたかを問わない) を適格とし、208 試験での 1 回目の接種から 6 ヶ月後に本剤の 3 回目の接種を実施した (N = 3705)。

208 試験 (1 回目および 2 回目接種) および 213 試験 (3 回目接種) で報告された局所および全身副反応 (依頼に基づく非自発報告) の発現割合を Table 4 に示す。

Table 4: 本剤の各回接種後 4 日以内の局所および全身副反応 (特定の依頼に基づく非自発報告) の発現割合：16 歳以上 65 歳未満の被験者 (208 試験/213 試験)

副反応	被験者の割合 (%)		
	1 回目 N = 2977 ^a	2 回目 N = 2950 ^b	3 回目 ^c N = 2790 ^c
局所反応			
圧痛	29.9	27.4	25.7
局所の疼痛	13.2	13.5	12.0
紅斑	3.6	2.3	3.4
硬結	2.0	1.5	2.6
腫脹	1.6	1.4	2.0
血腫	<0.1	<0.1	0.1

Table 4: 本剤の各回接種後 4 日以内の局所および全身副反応（特定の依頼に基づく非自発報告）の発現割合：16 歳以上 65 歳未満の被験者（208 試験／213 試験）

副反応	被験者の割合（％）		
	1 回目 N = 2977 ^a	2 回目 N = 2950 ^b	3 回目 ^c N = 2790 ^c
斑状出血	<0.1	0	<0.1
全身反応			
発熱	0.8	0.5	0.5
疲労	6.6	4.1	5.3
頭痛	6.3	4.4	4.9
筋肉痛	5.1	3.7	3.8
倦怠感	4.9	3.3	3.7
関節痛	1.4	1.1	1.4
悪心	2.1	0.9	1.0
リンパ節の腫脹	0.6	0.3	0.7
嘔吐	0.2	0.1	<0.1

臨床試験識別番号：NCT00161824 および NCT00161876。

a. N = 208 試験で本剤の 1 回目の接種を受けた被験者の総数。

b. N = 208 試験で本剤の 2 回目の接種を受けた被験者の総数。

c. N = 208 試験で本剤の接種を 2 回受け、213 試験で本剤の 3 回目の接種を受けた被験者の総数。

臨床試験で本剤の接種を受けた 16 歳以上 65 歳未満の被験者（N = 4427）の 1%未満に報告されたその他の副反応は、過敏症、傾眠、回転性めまい、下痢、腹痛、注射部位そう痒感および注射部位熱感であった。

209 試験および 208 試験／213 試験での 3 回目接種後 1 ヶ月時点での ELISA または NT で抗体陽転が認められた被験者をそれぞれの追跡調査試験である 700401 試験および 223 試験（3 年時点での抗体の持続性および追加免疫に対する応答を評価する試験）への参加を依頼した。これらの臨床試験において、合計 156 例の被験者が本剤 0.25 mL の 4 回目の接種を受け、240 例が本剤 0.5 mL の 4 回目の接種を受けた。

223 試験および 700401 試験で追加免疫後に報告された局所および全身副反応（依頼に基づく非自発報告）の発現割合を Table 5 に示す。

Table 5: 本剤の 4 回目接種後 4 日以内の局所および全身副反応の症状（特定の依頼に基づく非自発報告）の発現割合

副反応		被験者の割合（％）	
		223 試験（N ^a = 240） 本剤 0.5 mL	700401 試験（N ^b = 156） 本剤 0.25 mL
局所反応	圧痛	4.6	10.3
	注射部位疼痛	3.8	14.7
	紅斑	0.4	1.3
	硬結	0.4	3.2
	腫脹	0.8	3.2

Table 5: 本剤の4回目接種後4日以内の局所および全身副反応の症状（特定の依頼に基づく非自発報告）の発現割合

副反応		被験者の割合 (%)	
		223 試験 (N ^a = 240) 本剤 0.5 mL	700401 試験 (N ^b = 156) 本剤 0.25 mL
全身反応	血腫	0	0
	斑状出血	0	0
	発熱	0	0
	疲労	0	0.6
	頭痛	0.4	3.2
	筋肉痛	0.4	3.2
	倦怠感	0.4	1.3
	関節痛	0	1.3
	悪心	0	0.6
	リンパ節の腫脹	0	0
	嘔吐	0	0
	食欲喪失	NA	1.9
	睡眠行動の変化	NA	0

略語：NA = 該当なし

注意：発現日が第0日（接種日）から第4日の症状（依頼に基づく非自発報告）を本解析に含めた。

a. N = 208 試験/213 試験および223 試験で本剤 0.5 mL の接種を4回受けた被験者の総数。

b. N = 209 試験および700401 試験で本剤 0.25 mL の接種を4回受けた被験者の総数。

臨床試験で本剤 0.25 mL の接種を受けた 3240 例の被験者のうち、重篤な有害事象および死亡はそれぞれ 62 例および 1 例に報告された。臨床試験で本剤 0.5 mL の接種を受けた 4427 例の被験者のうち、重篤な有害事象および死亡はそれぞれ 54 例および 2 例に報告された。これらの事象のうち、本剤と関連ありと判断されたものはなかった。本剤 0.25 mL で報告された重篤な有害事象 1 件のみが本剤と関連あるかもしれないと判断された [197 試験（製造販売後安全性調査試験）で 12 ヶ月齢の男児に接種 2 日後に報告された熱性痙攣]。

6.2. 製造販売後の使用経験

欧州連合（EU）では、本剤の接種で以下の副反応が自発的に報告（製造販売後）された。これらの副反応は規模を確定できない集団から自発的に報告されたため、必ずしも頻度を確実に推定できるものではなく、ワクチン接種との因果関係を確定するものではない。

- 感染症および寄生虫症：带状疱疹（曝露前の者における誘発）
- 免疫系障害：アナフィラキシー反応、過敏症、自己免疫疾患（多発性硬化症など）の誘発または悪化
- 神経系障害：痙攣、痙攣（熱性痙攣を含む）、脱髄性疾患（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）、脳炎、感覚異常および運動機能障害（不全片麻痺、片麻痺、第7脳神経麻痺／顔面不全麻痺、麻痺、不全麻痺、神経炎、神経痛、視神経炎）、多発ニューロパチー、髄膜炎、浮動性めまい、無菌性髄膜炎

- 眼障害：視力障害，羞明，眼痛
- 耳および迷路障害：耳鳴
- 心臓障害：頻脈
- 呼吸器，胸郭および縦隔障害：呼吸困難
- 皮膚および皮下組織障害：蕁麻疹，皮疹（紅斑性，斑状丘疹状，小水疱性），そう痒症，皮膚炎，紅斑，多汗症
- 筋骨格系および結合組織障害：背部痛，関節腫脹，頸部痛，筋骨格硬直（頸部硬直を含む），四肢痛
- 一般・全身障害および投与部位の状態：注射部位関節運動障害，注射部位関節痛，注射部位結節，注射部位炎症，インフルエンザ様疾患，悪寒，歩行障害，無力症，浮腫

8. 特定の集団での使用

8.1. 妊婦

リスクの要約

すべての妊娠には先天異常，流産またはその他の有害転帰のリスクがある。米国の一般集団では，臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常および流産の背景リスクの推定値は，それぞれ2%～4%および15%～20%である。妊婦における本剤の使用に関して，適切な対照をおき，よく管理された試験（adequate and well-controlled study）は実施していない。ヒトでの十分なデータが得られていないため，妊娠中のワクチン接種に伴うリスクの有無を判断することはできない。

動物を用いた本剤の生殖発生毒性試験は実施していない。

8.2. 授乳婦

リスクの要約

本剤の乳汁産生への影響，乳汁中への移行および授乳児への影響の評価を目的としたヒトでのデータは得られていない。授乳の発育上および健康上の有益性を，母親による本剤の臨床的必要ならびに本剤または母親の背景から生じる可能性のある授乳児への有害作用と合わせて考慮する必要がある。予防ワクチンの場合，母親の背景とはワクチンによって予防される疾患への罹患しやすさに相当する。

8.4. 小児への使用

1歳未満の乳児では，本剤の安全性および有効性は確立していない。

8.5. 高齢者への使用

本剤の臨床試験では，十分な数の65歳以上の被験者が組み入れられなかったため，若い被験者と応答が異なるかどうかを確認することはできなかった。本剤の臨床試験 [690601

〔NCT00460486〕試験〕には 60 歳以上の被験者 73 例（65 歳以上の 31 例を含む）を組み入れた。

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

FSME-IMMUN 0.5 ml Suspension for injection in a pre-filled syringe
Tick-Borne Encephalitis Vaccine (whole Virus, inactivated)

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One dose (0.5 ml) contains:

Tick-Borne Encephalitis Virus ^{1,2} (strain Neudörfl)	2.4 micrograms
¹ adsorbed on aluminium hydroxide, hydrated (0.35 milligrams Al ³⁺)	
² produced in chick embryo fibroblast cells (CEF cells)	

Excipient(s) with known effect

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Suspension for injection in a pre-filled syringe.

After shaking the vaccine is an off-white, opalescent suspension.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

FSME-IMMUN 0.5 ml is indicated for the active (prophylactic) immunization of persons of 16 years of age and older against tick-borne encephalitis (TBE).

FSME-IMMUN 0.5 ml is to be given on the basis of official recommendations regarding the need for, and timing of, vaccination against TBE.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Primary vaccination schedule

The primary vaccination schedule is the same for all persons from the age of 16 onwards and consists of three doses of FSME-IMMUN 0.5 ml.

The first and second dose should be given at a 1 to 3 month interval.

If there is a need to achieve an immune response rapidly, the second dose may be given two weeks after the first dose.

After the first two doses sufficient protection for the ongoing tick season is to be expected (see section 5.1).

The third dose should be given 5 to 12 months after the second vaccination. After the third dose protection is expected to last for at least 3 years.

To achieve immunity before the beginning of the seasonal tick activity, which is in spring, the first and second doses should preferably be given in the winter months. The vaccination schedule should ideally be completed with the third vaccination within the same tick season or at the least before the start of the following tick season.

Basic Immunization	Dose	Conventional Schedule	Rapid Immunization Schedule
1 st dose	0.5 ml	Elected date	Elected date
2 nd dose	0.5 ml	1 to 3 months after the 1 st vaccination	14 days after the 1 st vaccination
3 rd dose	0.5 ml	5 to 12 months after the 2 nd vaccination	5 to 12 months after the 2 nd vaccination

Booster doses

Persons from 16 to 60 years of age

The first booster dose should be given 3 years after the third dose (see section 5.1).

Sequential booster doses should be given every 5 years after the last booster dose.

Persons 60 years of age and older

In general, in individuals over 60 years of age the booster intervals should not exceed three years.

Booster dose ≥ 16 to < 60 years	Dose	Timing
1 st booster	0.5 ml	3 years after the 3 rd vaccination
Sequential booster doses	0.5 ml	every 5 years

Booster dose ≥ 60 years	Dose	Timing
All booster doses	0.5 ml	every 3 years

Extending the interval between any of the doses (primary vaccination schedule and booster doses) may leave subjects with inadequate protection against infection (see section 5.1). However, in the case of an interrupted vaccination schedule of at least two previous vaccinations, a single catch-up dose is sufficient to continue the vaccination schedule (see section 5.1).

Persons with impaired immune system (including those undergoing immunosuppressive therapy)

There are no specific clinical data on which to base dose recommendations. However, consideration may be given to determining the antibody concentration at four weeks after the second dose and administering an additional dose if there is no evidence of seroconversion at this time. The same applies to any of the following doses.

Method of administration

The vaccine should be given by intramuscular injection into the upper arm (deltoid muscle).

In exceptional cases only (in subjects with a bleeding disorder or in subjects receiving prophylactic anticoagulation), the vaccine may be administered subcutaneously (see sections 4.4 and 4.8).

Care must be taken to avoid accidental intravascular administration (see section 4.4).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance, any of the excipients listed in section 6.1, or production residues (formaldehyde, neomycin, gentamycin, protamine sulfate). Cross allergies with aminoglycosides other than neomycin and gentamycin should be considered.

Severe hypersensitivity to egg and chick proteins (anaphylactic reaction after oral ingestion of egg protein) may cause severe allergic reactions in sensitized individuals (see also section 4.4).

TBE vaccination should be postponed if the person is suffering from a moderate or severe acute illness (with or without fever).

4.4 Special warnings and precautions for use

As with all vaccines that are administered by injection, appropriate emergency treatment and supervision should always be readily available in case of a rare anaphylactic event following the administration of the vaccine.

Non-severe allergy to egg protein does not usually constitute a contraindication to vaccination with FSME-IMMUN 0.5 ml. Nevertheless, such persons should only be vaccinated under appropriate supervision and facilities for emergency management of hypersensitivity reactions should be available.

The levels of potassium and sodium are at less than 1 mmol per dose, i.e., essentially “potassium and sodium-free”.

Intravascular administration must be avoided as this might lead to severe reactions, including hypersensitivity reactions with shock.

The recommended route of administration is intramuscular. However, this may not be appropriate in subjects with a bleeding disorder or subjects receiving prophylactic anticoagulation. Limited data in healthy adults suggest comparable immune response for subcutaneous booster vaccinations when compared to intramuscular booster vaccinations. However, subcutaneous administration might lead to an increased risk for local adverse reactions. No data are available for subjects 60 years of age and older. Furthermore, no data are available for primary immunization via the subcutaneous route.

A protective immune response may not be elicited in persons undergoing immunosuppressive therapy.

Whenever serological testing is considered necessary in order to determine the need for sequential doses, assays should be performed in an experienced, qualified laboratory. This is because cross reactivity with pre-existing antibodies due to natural exposure or previous vaccination against other flaviviruses (e.g. Japanese encephalitis, Yellow fever, Dengue virus) may give false positive results.

In case of a known or suspected auto-immune disease in the intended recipient, the risk of TBE infection must be weighed against the risk that FSME-IMMUN 0.5 ml might have an adverse effect on the course of the auto-immune disease.

Caution is required when considering the need for vaccination in persons with pre-existing cerebral disorders such as active demyelinating disorders or poorly controlled epilepsy.

There is no data concerning post exposure prophylaxis with FSME-IMMUN 0.5 ml.

As with all vaccines, FSME-IMMUN 0.5 ml may not completely protect all vaccinees against the infection that it is intended to prevent. For details on product administration in persons 60 years of age and older and persons with impaired immune system please see section 4.2.

Tick bites may transmit infections other than TBE, including certain pathogens that can sometimes cause a clinical picture that resembles tick-borne encephalitis. TBE vaccines do not provide protection against *Borrelia* infection. Therefore, the appearance of clinical signs and symptoms of possible TBE infection in a vaccinee should be thoroughly investigated for the possibility of alternative causes.

4.5 Interactions with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies with other vaccines or medicinal products have been performed. The administration of other vaccines at the same time as FSME-IMMUN 0.5 ml should be performed only in accordance with official recommendations. If other injectable vaccines are to be given at the same time, administrations should be into separate sites and, preferably, into separate limbs.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of FSME-IMMUN 0.5 ml in pregnant women.

Breast-feeding

It is unknown whether FSME-IMMUN 0.5 ml is excreted in human milk.

Therefore, FSME-IMMUN 0.5 ml should only be administered during pregnancy and to breastfeeding women when it is considered urgent to achieve protection against TBE infection and after careful consideration of the risk-benefit relationship.

4.7 Effects on the ability to drive and to use machines

FSME-IMMUN 0.5 ml is unlikely to affect a person's ability to drive and use machines. It should be taken into account, however, that impaired vision or dizziness may occur.

4.8 Undesirable effects

The frequencies provided in the table below are per vaccination and have been calculated based on a pooled analysis of adverse reactions from 7 clinical studies conducted with FSME-IMMUN 0.5 mL (2.4 µg) in subjects aged 16 through 65 years receiving 3 vaccinations (3512 subjects after the first vaccination, 3477 after the second vaccination, and 3274 after the third vaccination).

The ADRs listed in this section are given according to the recommended frequency convention:

Adverse Reactions from clinical trials

System organ class	Frequency			
	Very common (≥1/10)	Common (≥1/100 to <1/10)	Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)	Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)
Blood and lymphatic system disorders			Lymphadenopathy	
Immune system disorders				Hypersensitivity
Nervous system disorders		Headache		Somnolence
Ear and labyrinth disorders				Vertigo ¹
Gastrointestinal disorders		Nausea	Vomiting	Diarrhoea Abdominal pain
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Myalgia Arthralgia		
General disorders and administration site conditions	Injection site reactions e.g., Injection site pain	Fatigue Malaise	Pyrexia Injection site hemorrhage	Injection site reactions such as • Erythema • Induration • Swelling • Pruritus • Paraesthesia • Warmth

¹ The frequency of vertigo is based on the rate reported after the first vaccination (n=3512). Vertigo was not reported after the second or third vaccinations.

Adverse reactions from post-marketing surveillance

The following additional adverse reactions have been reported in post-marketing experience.

System organ class	Frequency*
	Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)
Infections and infestations	Herpes zoster (triggered in pre-exposed patients)
Immune system disorders	Precipitation or aggravation of autoimmune disorders (e.g. multiple sclerosis), anaphylactic reaction
Nervous system disorders	Demyelinating disorders (acute disseminated encephalomyelitis, guillain-barré syndrome, myelitis, transverse myelitis), encephalitis, convulsions, aseptic meningitis, meningism, sensory abnormalities and motor dysfunction (facial palsy/paresis, paralysis/paresis, neuritis, hypoesthesia, paresthesia), neuralgia, optic neuritis, dizziness
Eye disorders	Visual impairment, photophobia, eye pain
Ear and labyrinth disorders	Tinnitus
Cardiac disorders	Tachycardia
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnea
Skin and subcutaneous tissue disorders	Urticaria, rash (erythematous, maculopapular), pruritus, dermatitis, erythema, hyperhidrosis
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Back pain, joint swelling, neck pain, musculoskeletal stiffness (including neck stiffness), pain in extremity
General disorders and administration site conditions	Gait disturbance, chills, influenza-like illness, asthenia, edema, injection site joint movement impairment such as joint pain, nodule and inflammation

* The upper limit of the 95% confidence interval of the event frequency is calculated with $3/n$, with n representing the number of subjects included in all clinical trials with FSME-IMMUN 0.5 ml. Therefore, the calculated frequency “rare” represents the theoretical maximum frequency for these events

In a small comparative study on the immune response after intramuscular and subcutaneous administration of FSME-IMMUN in healthy adults, the subcutaneous route led to a higher local reactogenicity profile, particularly in women.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorization of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

No case of overdose has been reported. However, due to the presentation of the vaccine, accidental overdose in terms of volume is unlikely.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: encephalitis vaccines, ATC Code: J07 BA01

The pharmacodynamic effect of the product consists of the induction of a sufficiently high concentration of anti-TBE antibody to provide protection against the TBE virus.

The protection rate of the previous generation TBE vaccine has been determined during a continuous surveillance as performed among the total Austrian population since 1984. In this surveillance a protection rate of above 90% after the second vaccination and above 97% after completion of the primary vaccination schedule (3 doses) was calculated.

Based on a follow up surveillance performed among the total Austrian population for the years 2000 to 2006, a protection rate of 99% was calculated with no statistically significant difference between age groups in regularly vaccinated persons. The protection rate is at least as high after the first two vaccinations, following the conventional and rapid vaccination, i.e., before completion of the basic vaccination scheme by the third vaccination. In those with a record of irregular vaccination the protection rate is significantly lower.

In clinical studies with FSME-IMMUN 0.5 ml, seropositivity was defined as an ELISA value >126 VIE U/ml or NT titers ≥ 10 . Pooled seropositivity rates determined by ELISA and NT at 21 days after the second and third vaccination in the conventional and the rapid immunization schedule are presented in Table 1 and 2.

Table 1.
Conventional immunization schedule, pooled seropositivity rates ¹ as determined by ELISA and NT in subjects aged 16-65 years

Dose	ELISA ²		NT ²	
	2 nd	3 rd	2 nd	3 rd
Seropositivity rate¹, % (n/N)	87.5 (420/480)	98.7 (825/836)	94.8 (330/348)	99.4 (714/718)

Table 2.
Rapid immunization schedule, pooled seropositivity rates ¹ as determined by ELISA and NT

Dose	ELISA ²		NT ²	
	2 nd	3 rd	2 nd	3 rd
Seropositivity rate of subjects aged 16-49 years, % (n/N)	86.6 (168/194)	99.4 (176/177)	97.4 (189/194)	100.0 (177/177)
Seropositivity rate of subjects aged ≥ 50 years, % (n/N)	72.3 (125/173)	96.3 (155/161)	89.0 (154/173)	98.8 (159/161)

¹ – evaluated 21 days after each dose

² - Seropositivity cut-off: ELISA >126 VIE U/ml; NT $\geq 1:10$

The highest seropositivity rates as determined by ELISA and NT in both age groups were achieved upon administration of the third dose. Therefore, completion of the primary vaccination schedule of three doses is necessary to achieve protective antibody levels in almost all recipients.

Rapid immunization with FSME-IMMUN 0.5 ml resulted in high seropositivity rates determined by NT as early as 14 days after the second vaccination (89.3%) and 7 days after the third vaccination (91.7%).

Results from a follow-up study that investigated the persistence of TBE antibodies support the need for the first booster vaccination no later than three years after primary immunization. In adults aged up

to 50 years seropositivity rates determined by NT remained high until 5 years after the first booster vaccination (94.3%); only slightly lower rates (>90.2%) were observed in subjects aged 50 -60 years supporting a 5-year booster interval from the first booster onwards for subjects below 60 years of age.

FSME-IMMUN vaccination induces statistically equivalent titers of TBE virus neutralizing antibodies against European, Siberian and Far Eastern TBE virus strains. In a published clinical study considerable cross-neutralizing antibodies were also induced against Omsk Hemorrhagic Fever Virus, however titers were lower than against the TBE virus subtypes.

A study on the persistence of immune memory in individuals from the age of 6 years and older whose vaccination intervals were longer than recommended was performed. In individuals that have received at least one primary dose in the past, a single catch-up vaccination with FSME-IMMUN 0.5 ml was able to elicit an anamnestic antibody response as measured by ELISA in 99% of adults ≥ 16 - <60 years and in 96% of adults ≥ 60 years, irrespective of the time elapsed since the last vaccination (≤ 20 years). No data are available on antibody response as measured by NT.

5.2 Pharmacokinetic properties

Not applicable.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Human albumin
Sodium chloride
Disodium phosphate-dihydrate
Potassium dihydrogenphosphate
Water for injections
Sucrose
Aluminium hydroxide, hydrated.

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this vaccine must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

30 months.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C - 8°C). Keep the syringe in the outer carton in order to protect from light. Do not freeze.

6.5 Nature and contents of container

0.5 ml of suspension for injection in pre-filled syringe (type I glass) with a plunger stopper (halogenobutyl rubber). Pack sizes of 1 and 10 are available. The pack may include no needles or 1 separate needle per syringe. Needles are sterile and for single use only. Not all pack sizes may be marketed.

Each pre-filled syringe is packed in a blister. The opening in the blister seal is intended and allows for the equilibration of moisture during the recommended warm-up prior to the administration of the vaccine. Open the blister by removing the lid to take out the syringe. Do not press the syringe through the blister.

For subcutaneous administration, see section 6.6.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The vaccine should reach room temperature before administration. Shake well prior to administration to thoroughly mix the vaccine suspension. After shaking, FSME-IMMUN 0.5 ml is an off-white, opalescent homogenous suspension. The vaccine should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or variation in physical appearance prior to administration. In the event of either being observed, discard the vaccine.

After removing the syringe cap, attach the needle immediately and remove the needle shield prior to administration. Once the needle is attached, the vaccine must be administered immediately. In the exceptional cases of subcutaneous administration, an appropriate needle should be used.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

The administration of the vaccine should be documented by the physician, and the lot number recorded. A detachable documentation label is attached to each preloaded syringe.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

[To be completed nationally]

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

[To be completed nationally]

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

[To be completed nationally]

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

[To be completed nationally]

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

FSME-IMMUN 0.25 ml Junior Suspension for injection in a pre-filled syringe
Tick-Borne Encephalitis Vaccine (whole Virus, inactivated)

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One dose (0.25 ml) contains:

Tick-Borne Encephalitis Virus ^{1,2} (strain Neudörfl)	1.2 micrograms
¹ adsorbed on aluminium hydroxide, hydrated (0.17 milligrams Al ³⁺)	
² produced in chick embryo fibroblast cells (CEF cells)	

Excipient(s) with known effect

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Suspension for injection in a pre-filled syringe.

After shaking the vaccine is an off-white, opalescent suspension.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

FSME-IMMUN 0.25 ml Junior is indicated for the active (prophylactic) immunization of children aged from 1 year to 15 years against tick-borne encephalitis (TBE).

FSME-IMMUN 0.25 ml Junior is to be given on the basis of official recommendations regarding the need for, and timing of, vaccination against TBE.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Primary vaccination schedule

The primary vaccination schedule is the same for all persons from 1 year to 15 years of age and consists of three doses of FSME-IMMUN 0.25 ml Junior.

The first and second dose should be given at a 1 to 3 month interval.

If there is a need to achieve an immune response rapidly, the second dose may be given two weeks after the first dose. After the first two doses a sufficient protection for the ongoing tick season is to be expected (see section 5.1).

The third dose should be given 5 to 12 months after the second vaccination. After the third dose protection is expected to last for at least 3 years.

To achieve immunity before the beginning of the seasonal tick activity, which is in spring, the first and second doses should preferably be given in the winter months. The vaccination schedule should ideally be completed with the third vaccination within the same tick season or at the least before the start of the following tick season.

Basic Immunization	Dose	Conventional Schedule	Rapid Immunization Schedule
1 st dose	0.25 ml	Elected date	Elected date
2 nd dose	0.25 ml	1 to 3 months after the 1 st vaccination	14 days after the 1 st vaccination
3 rd dose	0.25 ml	5 to 12 months after the 2 nd vaccination	5 to 12 months after the 2 nd vaccination

Booster doses

The first booster dose should be given 3 years after the third dose (see section 5.1).

Sequential booster doses should be given every 5 years after the last booster dose.

Booster dose	Dose	Timing
1 st booster	0.25 ml	3 years after the 3 rd vaccination
Sequential booster doses	0.25 ml	every 5 years

Extending the interval between any of the doses (primary vaccination schedule and booster doses) may leave subjects with inadequate protection against infection (see section 5.1). However, in the case of an interrupted vaccination schedule of at least two previous vaccinations, a single catch-up dose is sufficient to continue the vaccination schedule (see section 5.1).

No data regarding catch-up dose in children less than 6 years of age are available (see section 5.1).

Children with an impaired immune system (including those undergoing immunosuppressive therapy)

There are no specific clinical data on which to base dose recommendations. However, consideration may be given to determining the antibody concentration at four weeks after the second dose and administering an additional dose if there is no evidence of seroconversion at this time. The same applies to any of the following doses.

Method of administration

The vaccine should be given by intramuscular injection into the upper arm (deltoid muscle).

In children up to 18 months of age, or dependent on a child's development and nutrition status, the vaccine is administered into the thigh muscle (vastus lateralis muscle).

In exceptional cases only (in subjects with a bleeding disorder or in subjects receiving prophylactic anticoagulation), the vaccine may be administered subcutaneously (see sections 4.4 and 4.8).

Care must be taken to avoid accidental intravascular administration (see section 4.4).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance, any of the excipients listed in section 6.1, or production residues (formaldehyde, neomycin, gentamycin, protamine sulfate). Cross allergies with aminoglycosides other than neomycin and gentamycin should be considered.

Severe hypersensitivity to egg and chick proteins (anaphylactic reaction after oral ingestion of egg protein) may cause severe allergic reactions in sensitized individuals (see also section 4.4).

TBE vaccination should be postponed if the person is suffering from a moderate or severe acute illness (with or without fever).

4.4 Special warnings and precautions for use

As with all vaccines that are administered by injection, appropriate emergency treatment and supervision should always be readily available in case of a rare anaphylactic event following the administration of the vaccine.

Non-severe allergy to egg protein does not usually constitute a contraindication to vaccination with FSME-IMMUN 0.25 ml Junior. Nevertheless, such persons should only be vaccinated under appropriate supervision and facilities for emergency management of hypersensitivity reactions should be available.

The levels of potassium and sodium are at less than 1 mmol per dose, i.e., essentially “potassium and sodium-free”.

Intravascular administration must be avoided as this might lead to severe reactions, including hypersensitivity reactions with shock.

The recommended route of administration is intramuscular. However, this may not be appropriate in subjects with a bleeding disorder or subjects receiving prophylactic anticoagulation. Limited data in healthy adults suggest comparable immune response for subcutaneous booster vaccinations when compared to intramuscular booster vaccinations. However, subcutaneous administration might lead to an increased risk for local adverse reactions. No data are available for children/adolescents. Furthermore, no data are available for primary immunization via the subcutaneous route.

Fever may occur in children after the first immunization in particular in the very young (see section 4.8). In general, the fever subsides within 24 hours. Fever rates reported after the second vaccination are generally lower as compared to the fever rates after the first vaccination. In children with a history of fever convulsions or high fever following vaccinations, antipyretic prophylaxis or treatment may be considered.

A protective immune response may not be elicited in persons undergoing immunosuppressive therapy. Whenever serological testing is considered necessary in order to determine the need for sequential doses, assays should be performed in an experienced, qualified laboratory. This is because cross reactivity with pre-existing antibodies due to natural exposure or previous vaccination against other flaviviruses (e.g. Japanese encephalitis, Yellow fever, Dengue virus) may give false positive results.

In case of a known or suspected auto-immune disease in the intended recipient, the risk of TBE infection must be weighed against the risk that FSME-IMMUN 0.25 ml Junior might have an adverse effect on the course of the auto-immune disease.

Caution is required when considering the need for vaccination in children with pre-existing cerebral disorders such as active demyelinating disorders or poorly controlled epilepsy.

There is no data concerning post exposure prophylaxis with FSME-IMMUN 0.25 ml Junior. As with all vaccines, FSME-IMMUN 0.25 ml Junior may not completely protect all vaccinees against the infection that it is intended to prevent. For details on product administration in persons with impaired immune system and persons undergoing immunosuppressive therapy please see section 4.2.

Tick bites may transmit infections other than TBE, including certain pathogens that can sometimes cause a clinical picture that resembles tick-borne encephalitis. TBE vaccines do not provide protection against *Borrelia* infection. Therefore, the appearance of clinical signs and symptoms of possible TBE infections in a vaccinee should be thoroughly investigated for the possibility of alternative causes.

4.5 Interactions with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies with other vaccines or medicinal products have been performed. The administration of other vaccines at the same time as FSME-IMMUN 0.25 ml Junior should be performed only in accordance with official recommendations. If other injectable vaccines are to be

given at the same time, administrations should be into separate sites and, preferably, into separate limbs.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of FSME-IMMUN 0.25 ml Junior in pregnant women.

Breast-feeding

It is unknown whether FSME-IMMUN 0.25 ml Junior is excreted in human milk.

Therefore, FSME-IMMUN 0.25 ml Junior should only be administered during pregnancy and to breastfeeding women when it is considered urgent to achieve protection against TBE infection and after careful consideration of the risk-benefit relationship.

4.7 Effects on the ability to drive and to use machines

FSME-IMMUN 0.25 ml Junior is unlikely to affect a child's motor skills (e.g., when playing in the street or cycling) or a person's ability to drive and use machines. It should be taken into account, however, that impaired vision or dizziness may occur.

4.8 Undesirable effects

The calculated frequencies are based on a pooled analysis of adverse reactions reported after the 1st vaccination (3088 subjects) from 8 clinical studies conducted with FSME-IMMUN 0.25 ml (1.2 µg) Junior in subjects aged 1-15 years of age. Rates of systemic adverse reactions observed after the 2nd and 3rd vaccination were lower than after the 1st vaccination. Comparable rates of injection site reactions are observed after the first, second and third vaccination.

The following other undesirable effects listed in this Section are given according to the recommended frequency convention:

Adverse Reactions from clinical trials

System organ class	Frequency			
	Very common (≥1/10)	Common (≥1/100 to <1/10)	Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)	Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)
Blood and lymphatic system disorders			Lymphadenopathy	
Metabolism and nutrition disorders		Decreased Appetite		
Psychiatric disorders		Restlessness ¹ Sleeping disorder		
Nervous system disorders		Headache		Sensory abnormalities, Dizziness
Ear and labyrinth disorders				Vertigo
Gastrointestinal disorders		Nausea Vomiting	Abdominal pain	Diarrhoea, Dyspepsia
Skin and subcutaneous tissue disorders				Urticaria
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Myalgia	Arthralgia	

System organ class	Frequency			
	Very common (≥1/10)	Common (≥1/100 to <1/10)	Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)	Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)
General disorders and administration site conditions	Injection site reactions ² e.g., Injection site pain	Pyrexia ³ , Fatigue, Malaise ⁴ Injection site reactions such as • Swelling • Induration • Erythema	Chills	Injection site pruritus

¹ Frequency is estimated based on data from children aged 1-5 years

² A subject may have experienced more than 1 event.

³ Fevers occurred more frequently in younger than in older children (i.e., Very common to Common, respectively). Fever rates after the second and third vaccinations are generally lower than after the first vaccination.

⁴ Frequency is estimated based on data from children aged 6 – 15 years.

Fever was measured rectally in children up to at least 3 years of age and orally in children 3 years of age and older. The analysis includes any fever temporally associated with vaccination whether or not causally related.

Fever is age dependent and is decreasing with the number of vaccinations.

In a safety study and dose finding studies the fever rates observed after the first vaccination were as follows:

1 to 2 year olds (n=262): mild fever (38-39°C) in 27.9%; moderate fever (39.1-40.0°C) in 3.4%; no severe fever (>40°C). 3 to 15 year olds (n=2519): mild fever in 6.8%; moderate fever in 0.6%; no severe fever (>40°C).

Fever rates reported after the second vaccination are generally lower as compared to the fever rates after the first vaccination: 15.6% (41/263) in 1 to 2 year old children and 1.9% (49/2522) in 3 to 15 year old children.

Adverse reactions from post-marketing surveillance

The following additional adverse reactions have been reported in post-marketing experience.

System organ class	Frequency*
	Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)
Immune system disorders	Anaphylactic reaction, hypersensitivity
Nervous system disorders	Encephalitis, convulsion (including febrile), meningism, polyneuropathy, motor dysfunction (hemiparesis/hemiplegia facial paresis, paralysis/paresis, neuritis), Guillain-Barré syndrome
Eye disorders	Visual impairment, photophobia, eye pain
Ear and labyrinth disorders	Tinnitus
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnea
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash (erythematous, maculopapular, vesicular), erythema, pruritus, hyperhidrosis
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Neck pain, musculoskeletal stiffness (including neck stiffness), pain in extremity
General disorders and administration site conditions	Gait disturbance, influenza-like illness, asthenia, edema

* The upper limit of the 95% confidence interval of the event frequency is calculated with $3/n$, with n representing the number of subjects included in all clinical trials with FSME-IMMUN 0.25 ml Junior. Therefore, the calculated frequency “rare” represents the theoretical maximum frequency for these events

In a small comparative study on the immune response after intramuscular and subcutaneous administration of FSME-IMMUN in healthy adults, the subcutaneous route led to a higher local reactogenicity profile, particularly in women. No data are available in children.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorization of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

There are reports of children receiving the adult formulation. It is conceivable that the risk of adverse reactions is increased in such cases.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: encephalitis vaccines, ATC Code: J07 BA01

The pharmacodynamic effect of the product consists of the induction of a sufficiently high concentration of anti-TBE antibody to provide protection against the TBE virus.

The protection rate of the previous generation and current TBE vaccine has been determined during a continuous surveillance as performed among the total Austrian population since 1984. In this surveillance a protection rate in children of above 98% after completion of the primary vaccination schedule (3 doses) was calculated for the period 1994 to 2003. Based on a follow up surveillance performed among the total Austrian population for the years 2000 to 2006, a protection rate of 99% was calculated with no statistically significant difference between age groups in regularly vaccinated persons. The protection rate is at least as high after the first two vaccinations, following the conventional and rapid vaccination i.e., before completion of the basic vaccination scheme by the third vaccination.

In those with a record of irregular vaccination protection rate is significantly lower.

In clinical studies with FSME-IMMUN 0.25 ml Junior, seropositivity was defined as an ELISA value >126 VIE U/ml or NT titers ≥ 10 . Pooled seropositivity rates determined by ELISA and NT at 21 days after the second and third vaccination in the conventional schedule are presented in Table 1 and Table 2.

Table 1.
Conventional immunization schedule, pooled seropositivity rates ¹ as determined by ELISA and NT

Subjects aged 1-5 years	ELISA ²		NT ²	
	2 nd	3 rd	2 nd	3 rd
Dose				
Seropositivity rate ¹ , %	99.4	100.0	98.5	99.5
(n/N)	(501/504)	(493/493)	(196/199)	(193/194)

Table 2.
Conventional immunization schedule, pooled seropositivity rates ¹ as determined by ELISA and NT

Subjects aged 6-15 years	ELISA ²		NT ²	
Dose	2 nd	3 rd	2 nd	3 rd
Seropositivity rate¹, %	97.1	99.8	95.5	99.7
(n/N)	(496/511)	(505/506)	(274/287)	(289/290)

¹ - evaluated 21 days after each dose

² - seropositivity cut-off: ELISA >126 VIE U/ml; NT ≥ 1:10

The highest seropositivity rates as determined by ELISA and NT were achieved upon administration of the third dose. Therefore, completion of the primary vaccination schedule of three doses is necessary to achieve protective antibody levels in almost all recipients.

5 months after the second vaccination more than 97% of children aged 1-5 years and more than 93% of children aged 6-15 years showed seropositive TBE antibody levels in both ELISA and NT. Results from a follow-up study that investigated the persistence of TBE antibodies support the need for the first booster vaccination no later than three years after primary immunization. An analysis on seropersistence up to 58 months after the first booster showed high seropositivity rates in NT for all age subgroups: 96.6% in children aged 1-2 years, 100% in children aged 3-6 years and 98.1% in those aged 7-15 years, supporting a 5-year booster interval from the first booster onwards.

FSME-IMMUN vaccination induces statistically equivalent titers of TBE virus neutralizing antibodies against European, Siberian and Far Eastern TBE virus strains. In a published clinical study considerable cross-neutralizing antibodies were also induced against Omsk Hemorrhagic Fever Virus, however titers were lower than against the TBE virus subtypes.

A study on the persistence of immune memory in individuals from the age of 6 years and older whose vaccination intervals were longer than recommended (≤12 years) showed that a single catch-up vaccination with FSME-IMMUN was able to elicit an anamnestic antibody response in 99% of children as measured by ELISA. No data are available on antibody response as measured by NT.

5.2 Pharmacokinetic properties

Not applicable.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Human albumin
Sodium chloride
Disodium phosphate-dihydrate
Potassium dihydrogenphosphate
Water for Injections
Sucrose
Aluminium hydroxide, hydrated.

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this vaccine must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

30 months.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C). Keep the syringe in the outer carton in order to protect from light. Do not freeze.

6.5 Nature and contents of container

0.25 ml of suspension for injection in pre-filled syringe (type I glass) with a plunger stopper (halogenobutyl rubber). Pack sizes of 1 and 10 are available. The pack may include no needles or 1 separate needle per syringe. Needles are sterile and for single use only. Not all pack sizes may be marketed.

Each pre-filled syringe is packed in a blister. The opening in the blister seal is intended and allows for the equilibration of moisture during the recommended warm-up prior to the administration of the vaccine. Open the blister by removing the lid to take out the syringe. Do not press the syringe through the blister.

For subcutaneous administration, see section 6.6.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The vaccine should reach room temperature before administration. Shake well prior to administration to thoroughly mix the vaccine suspension. After shaking, FSME-IMMUN 0.25 ml Junior is an off-white, opalescent, homogeneous suspension. The vaccine should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or variation in physical appearance prior to administration. In the event of either being observed, discard the vaccine.

After removing the syringe cap, attach the needle immediately and remove the needle shield prior to administration. Once the needle is attached, the vaccine must be administered immediately. In the exceptional cases of subcutaneous administration, an appropriate needle should be used.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

The administration of the vaccine should be documented by the physician, and the lot number recorded. A detachable documentation label is attached to each preloaded syringe.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

[To be completed nationally]

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

[To be completed nationally]

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

[To be completed nationally]

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

[To be completed nationally]

4. 臨床に関する詳細

4.1. 効能・効果

本剤（0.5 mL）は、16 歳以上の者でのダニ媒介脳炎（TBE）に対する能動（予防）免疫の獲得を適応とする。

本剤は、TBE に対するワクチン接種の必要性および時期に関する公式の勧告に従い、接種すること。

4.2. 用法・用量

用量

初回免疫スケジュール

初回免疫スケジュールは、16 歳以上のすべての者で同じスケジュールとし、本剤 0.5 mL を 3 回接種する。

1 回目と 2 回目の接種間隔は 1～3 ヶ月とする。

速やかに免疫応答を得る必要がある場合は、2 回目の接種を 1 回目の接種から 2 週間後に実施することができる。

初めの 2 回を接種した後、十分な防御効果がマダニの季節にかけて得られると予測される（5.1 項参照）。

3 回目の接種は、2 回目の接種から 5～12 ヶ月後に実施する。3 回目を接種した後、防御効果が 3 年以上持続すると予測される。

マダニが活動的になる季節（春）が始まる前に免疫を得るには、1 回目と 2 回目の接種を冬に実施することが望ましい。初回免疫スケジュールは、3 回目の接種を同じマダニの季節のうちに、あるいは少なくとも次のマダニの季節が始まる前に終えることが望ましい。

基礎免疫	用量	通常のスケジュール	急速免疫スケジュール
1 回目接種	0.5 mL	選択した日	選択した日
2 回目接種	0.5 mL	1 回目接種から 1～3 ヶ月後	1 回目接種から 14 日後
3 回目接種	0.5 mL	2 回目接種から 5～12 ヶ月後	2 回目接種から 5～12 ヶ月後

追加免疫

16 歳以上 60 歳未満の者

1 回目の追加免疫は、3 回目の接種から 3 年後に実施する（5.1 項参照）。

定期の追加免疫は、前回の追加免疫から 5 年ごとに実施する。

60 歳以上の者

60 歳以上の者では、通常、追加免疫の間隔は 3 年を超えないものとする。

16 歳以上 60 歳未満の者への追加免疫	用量	時期
1 回目の追加免疫	0.5 mL	3 回目の接種から 3 年後
定期の追加免疫	0.5 mL	5 年ごと

60 歳以上の者への追加免疫	用量	時期
すべての追加免疫	0.5 mL	3 年ごと

いずれかの接種の間隔（初回免疫スケジュールおよび追加免疫）が延びると、被接種者は感染症に対する十分な防御効果が得られない可能性がある（5.1 項参照）。しかしながら、過去に 2 回以上接種済みで、接種スケジュールが中断している場合、遅れを取り戻すための接種（catch-up dose）を 1 回実施することで十分に接種スケジュールを継続することができる（5.1 項参照）。

免疫系に障害が認められる者（免疫抑制療法を受けている者を含む）

推奨用量の根拠となる詳細な臨床データは得られていない。しかしながら、2 回目の接種から 4 週間後に抗体濃度を測定し、その時点で抗体陽転がみられない場合、追加接種を検討してもよい。その後の接種のいずれにも同じことが当てはまる。

接種方法

本剤は、上腕（三角筋）への筋肉内注射により接種する。

例外の場合のみ（出血性障害を有する者または抗凝固薬の予防投与を受けている者の場合）、本剤を皮下に接種することができる（4.4 項および 4.8 項参照）。

誤って血管内に投与することがないように注意しなければならない（4.4 項参照）。

4.3. 禁忌

有効成分、6.1 項に記載した添加剤のいずれか、または製造残留物（ホルムアルデヒド、フラジオマイシン、ゲンタマイシン、プロタミン硫酸塩）に対する過敏症。フラジオマイシンおよびゲンタマイシン以外のアミノグリコシド系薬との交差アレルギーを考慮すること。

感作された状態の者では、鶏卵および鶏胚のタンパク質に対する重度の過敏症（鶏卵タンパク質の経口摂取後のアナフィラキシー反応）により重度のアレルギー反応を引き起こす可能性がある（4.4 項も参照のこと）。

中等度または重度の急性疾患に罹患している場合（発熱の有無を問わない）、TBE に対するワクチン接種を延期すること。

4.4. 特別な警告および使用上の注意

注射により接種するあらゆるワクチンと同様に、本剤の接種後にまれに生じるアナフィラキシーの事象に備えて、適切な救急処置および監督が常時、直ちに行える必要がある。

鶏卵タンパク質に対する重度でないアレルギーは、通常、本剤接種の禁忌ではない。ただし、そのような者への接種は適切な監督および設備下でのみ実施し、過敏症反応の緊急処置が行えるようにすること。

カリウムおよびナトリウムの含有量は1回用量中1 mmol 未満であり、実質的に「カリウムおよびナトリウムフリー」である。

血管内に投与すると、ショックを伴う過敏症反応などの重度の反応に至る可能性があるため、血管内への投与は避けなければならない。

推奨される投与経路は筋肉内であるが、筋肉内投与は出血性障害を有する者または抗凝固薬の予防投与を受けている者では適切でない場合がある。健康な成人から得られたデータは限られるが、追加免疫の皮下接種で得られる免疫応答は追加免疫の筋肉内接種と同程度であることが示唆されている。しかしながら、皮下投与により、局所の副反応のリスクが高まる可能性がある。60歳以上の者でのデータは得られていない。さらに、皮下投与による初回免疫のデータも得られていない。

免疫抑制療法を受けている者では、防御免疫応答が誘導されない可能性がある。

定期接種の必要性を判断するために、血清学的検査が必要と判断された場合は必ず、経験および資格を有する検査機関で実施すること。その理由は、他のフラビウイルス（日本脳炎ウイルス、黄熱ウイルス、デングウイルスなど）に対する自然曝露または過去のワクチン接種による既存の抗体との交差反応により、偽陽性の結果を生じる可能性があるためである。

接種予定者に自己免疫疾患が判明しているまたは疑われる場合は、TBEの感染リスクと、自己免疫疾患の経過に影響を及ぼす副反応を引き起こす可能性がある本剤のリスクを比較検討しなければならない。

活動性脱髄性疾患またはコントロール不良のてんかんなど既存の脳障害を有する者では、ワクチン接種の必要性を検討する際に注意が必要である。

曝露後の本剤接種による防御効果に関するデータは得られていない。

あらゆるワクチンと同様に、本剤は防御効果を意図する感染症からすべての被接種者を完全には防御できない可能性がある。60歳以上の者および免疫系の障害が認められる者での本剤接種に関する詳細については、4.2項を参照のこと。

マダニ刺咬は、TBEと類似する臨床像を呈することのある特定の病原体を含む、TBE以外の感染症を伝播する可能性がある。TBEワクチンはボレリア感染に対する防御効果はない。したがって、被接種者にTBEの感染症の可能性を示す臨床的徴候および症状が出現した場合は、他の原因による可能性を精査すること。

4.5. 他の医薬品との相互作用およびその他の形態の相互作用

他のワクチンまたは医薬品との相互作用試験は実施していない。本剤と同時に他のワクチンを接種する場合、公式の勧告に従ってのみ実施すること。他の注射剤のワクチンを同時に接種する場合、別の部位（できれば別の手足）に接種すること。

4.6. 受胎能、妊娠および授乳

妊娠

妊婦に本剤を使用したときのデータは得られていない。

授乳

本剤が乳汁中に移行するかどうかは不明である。

したがって、TBE の感染症に対する防御効果を直ちに得る必要があると判断され、リスクとベネフィットの関係を慎重に検討した場合に限り、妊婦および授乳婦に本剤を接種すること。

4.7. 運転および機械操作能力への影響

本剤は運転および機械操作能力に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。ただし、視機能低下や浮動性めまいが発現する可能性を考慮すること。

4.8. 望ましくない作用

7つの臨床試験において、16歳から65歳の被験者が本剤 0.5 mL (2.4 µg) の接種を3回受けた（1回目接種後 3512 例、2回目接種後 3477 例および3回目接種後 3274 例）。これらの臨床試験で報告された副反応の統合解析に基づくワクチン接種の副反応の発現頻度を以下の表に示す。

本項では、推奨される頻度規定に従って副反応を示す。

臨床試験で報告された副反応

器官別大分類	発現頻度			
	Very common (1/10 以上)	Common (1/100 以上 1/10 未満)	Uncommon (1/1000 以上 1/100 未満)	Rare (1/10000 以上 1/1000 未満)
血液およびリンパ系障害			リンパ節症	
免疫系障害				過敏症
神経系障害		頭痛		傾眠
耳および迷路障害				回転性めまい ¹
胃腸障害		悪心	嘔吐	下痢 腹痛
筋骨格系および結合組織障害		筋肉痛 関節痛		
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応	疲労 倦怠感	発熱	以下を含む注射部位反応

器官別大分類	発現頻度			
	Very common (1/10 以上)	Common (1/100 以上 1/10 未満)	Uncommon (1/1000 以上 1/100 未満)	Rare (1/10000 以上 1/1000 未満)
	例：注射部位疼痛		注射部位出血	● 紅斑 ● 硬結 ● 腫脹 ● そう痒症 ● 錯感覚 ● 熱感

¹ 回転性めまいの発現頻度は1回目の接種後に報告された割合に基づく (n = 3512)。2回目および3回目の接種後に回転性めまいの報告はなかった。

製造販売後に報告された副反応

製造販売後の使用経験では、さらに以下の副反応が報告されている。

器官別大分類	発現頻度*
	Rare (1/10000 以上 1/1000 未満)
感染症および寄生虫症	帯状疱疹（曝露前の患者における誘発）
免疫系障害	自己免疫疾患（多発性硬化症など）の誘発または悪化，アナフィラキシー反応
神経系障害	脱髄性疾患（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），脳炎，痙攣，無菌性髄膜炎，髄膜炎，感覚異常および運動機能障害（顔面神経麻痺／不全麻痺，麻痺／不全麻痺，神経炎，感覚鈍麻，錯感覚），神経痛，視神経炎，浮動性めまい
眼障害	視力障害，羞明，眼痛
耳および迷路障害	耳鳴
心臓障害	頻脈
呼吸器，胸郭および縦隔障害	呼吸困難
皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹，皮疹（紅斑性，斑状丘疹状），そう痒症，皮膚炎，紅斑，多汗症
筋骨格系および結合組織障害	背部痛，関節腫脹，頸部痛，筋骨格硬直（頸部硬直を含む），四肢痛
一般・全身障害および投与部位の状態	歩行障害，悪寒，インフルエンザ様疾患，無力症，浮腫，注射部位関節運動障害（関節痛，結節，炎症など）

* 事象の発現頻度の95%信頼区間の上限は，n を3 で除して算出した。n は，本剤を用いたすべての臨床試験に組み入れられた被験者の数を示す。したがって，算出した「rare」の発現頻度は，これらの事象の理論上最大の頻度を示す。

健康成人に本剤を筋肉内および皮下投与したときの免疫応答に関する小規模な比較試験では，皮下投与したときの局所の反応源性が特に女性において高い特徴がみられた。

副反応の疑いの報告

本剤の承認後は、副反応が疑われる症例を報告することが重要である。それによって本剤のベネフィット・リスクバランスのモニタリングを継続することができる。副反応が疑われる場合には付録 V に示した国の報告システムを用いて報告するよう医療従事者に依頼する。

4.9. 過量投与

過量投与の症例は報告されていない。ただし、本剤の提供形態により、投与量に関して偶発的過量投与が生じる可能性は低いと考えられる。

4. 臨床に関する詳細

4.1. 効能・効果

本剤（0.25 mL）は、1～15 歳の小児でのダニ媒介脳炎（TBE）に対する能動（予防）免疫の獲得を適応とする。

本剤は、TBE に対するワクチン接種の必要性および時期に関する公式の勧告に従い、接種すること。

4.2. 用法・用量

用量

初回免疫スケジュール

初回免疫スケジュールは、1～15 歳のすべての者で同じスケジュールとし、本剤 0.25 mL を 3 回接種する。

1 回目と 2 回目の接種間隔は 1～3 ヶ月とする。

速やかに免疫応答を得る必要がある場合は、2 回目の接種を 1 回目の接種から 2 週間後に実施することができる。初めの 2 回を接種した後、十分な防御効果がマダニの季節にかけて得られると予測される（5.1 項参照）。

3 回目の接種は、2 回目の接種から 5～12 ヶ月後に実施する。3 回目を接種した後、防御効果が 3 年以上持続すると予測される。

マダニが活動的になる季節（春）が始まる前に免疫を得るには、1 回目と 2 回目の接種を冬に実施することが望ましい。初回免疫スケジュールは、3 回目の接種を同じマダニの季節のうちに、あるいは少なくとも次のマダニの季節が始まる前に終えることが望ましい。

基礎免疫	用量	通常のスケジュール	急速免疫スケジュール
1 回目接種	0.25 mL	選択した日	選択した日
2 回目接種	0.25 mL	1 回目接種から 1～3 ヶ月後	1 回目接種から 14 日後
3 回目接種	0.25 mL	2 回目接種から 5～12 ヶ月後	2 回目接種から 5～12 ヶ月後

追加免疫

1 回目の追加免疫は、3 回目の接種から 3 年後に実施する（5.1 項参照）。

定期の追加免疫は、前回の追加免疫から 5 年ごとに実施する。

追加免疫	用量	時期
1 回目の追加免疫	0.25 mL	3 回目の接種から 3 年後
定期の追加免疫	0.25 mL	5 年ごと

いずれかの接種の間隔（初回免疫スケジュールおよび追加免疫）が延びると、被接種者は感染症に対する十分な防御効果が得られない可能性がある（5.1 項参照）。しかしながら、過去に 2 回以上接種済みで、接種スケジュールが中断している場合、遅れを取り戻すための接種（catch-up dose）を 1 回実施することで十分に接種スケジュールを継続することができる（5.1 項参照）。

6 歳未満の小児における catch-up dose に関するデータは得られていない（5.1 項参照）。

免疫系に障害が認められる小児（免疫抑制療法を受けている小児を含む）

推奨用量の根拠となる詳細な臨床データは得られていない。しかしながら、2 回目の接種から 4 週間後に抗体濃度を測定し、その時点で抗体陽転がみられない場合、追加接種を検討してもよい。その後の接種のいずれにも同じことが当てはまる。

接種方法

本剤は、上腕（三角筋）への筋肉内注射により接種する。

18 歳までの小児では（あるいは小児の発達や栄養状態に基づく）、大腿筋（外側広筋）に本剤を接種する。

例外の場合のみ（出血性障害を有する者または抗凝固薬の予防投与を受けている者の場合）、本剤を皮下に接種することができる（4.4 項および 4.8 項参照）。

誤って血管内に投与することがないように注意しなければならない（4.4 項参照）。

4.3. 禁忌

有効成分、6.1 項に記載した添加剤のいずれか、または製造残留物（ホルムアルデヒド、フラジオマイシン、ゲンタマイシン、プロタミン硫酸塩）に対する過敏症。フラジオマイシンおよびゲンタマイシン以外のアミノグリコシド系薬との交差アレルギーを考慮すること。

感作された状態の者では、鶏卵および鶏胚のタンパク質に対する重度の過敏症（鶏卵タンパク質の経口摂取後のアナフィラキシー反応）により重度のアレルギー反応を引き起こす可能性がある（4.4 項も参照のこと）。

中等度または重度の急性疾患に罹患している場合（発熱の有無を問わない）、TBE に対するワクチン接種を延期すること。

4.4. 特別な警告および使用上の注意

注射により接種するあらゆるワクチンと同様に、本剤の接種後にまれに生じるアナフィラキシーの事象に備えて、適切な救急処置および監督が常時、直ちに行える必要がある。

鶏卵タンパク質に対する重度でないアレルギーは、通常、本剤接種の禁忌ではない。ただし、そのような者への接種は適切な監督および設備下でのみ実施し、過敏症反応の緊急処置が行えるようにすること。

カリウムおよびナトリウムの含有量は1回用量中1 mmol 未満であり、実質的に「カリウムおよびナトリウムフリー」である。

血管内に投与すると、ショックを伴う過敏症反応などの重度の反応に至る可能性があるため、血管内への投与は避けなければならない。

推奨される投与経路は筋肉内であるが、筋肉内投与は出血性障害を有する者または抗凝固薬の予防投与を受けている者では適切でない場合がある。健康な成人から得られたデータは限られるが、追加免疫の皮下接種で得られる免疫応答は追加免疫の筋肉内接種と同程度であることが示唆されている。しかしながら、皮下投与により、局所の副反応のリスクが高まる可能性がある。小児／青年でのデータは得られていない。さらに、皮下投与による初回免疫のデータも得られていない。

小児では、初回免疫後に特に幼少の小児において発熱がみられる可能性がある（4.8 項参照）。通常、24 時間以内に解熱する。2 回目の接種後に報告された発熱の割合は、1 回目の接種後より概して低かった。ワクチン接種後の熱性痙攣または高熱の既往歴を有する小児では、解熱薬の予防投与または治療を検討する。

免疫抑制療法を受けている者では、防御免疫応答が誘導されない可能性がある。

定期接種の必要性を判断するために、血清学的検査が必要と判断された場合は必ず、経験および資格を有する検査機関で実施すること。その理由は、他のフラビウイルス（日本脳炎ウイルス、黄熱ウイルス、デングウイルスなど）に対する自然曝露または過去のワクチン接種による既存の抗体との交差反応により、偽陽性の結果を生じる可能性があるためである。

接種予定者に自己免疫疾患が判明しているまたは疑われる場合は、TBE の感染リスクと、自己免疫疾患の経過に影響を及ぼす副反応を引き起こす可能性がある本剤のリスクを比較検討しなければならない。

活動性脱髄性疾患またはコントロール不良のてんかんなど既存の脳障害を有する小児では、ワクチン接種の必要性を検討する際に注意が必要である。

曝露後の本剤接種による防御効果に関するデータは得られていない。

あらゆるワクチンと同様に、本剤は防御効果を意図する感染症からすべての被接種者を完全に防御できない可能性がある。免疫系の障害が認められる者および免疫抑制療法を受けている者での本剤接種に関する詳細については、4.2 項を参照のこと。

マダニ刺咬は、TBE と類似する臨床像を呈することのある特定の病原体を含む、TBE 以外の感染症を伝播する可能性がある。TBE ワクチンはボレリア感染に対する防御効果はない。したがって、被接種者に TBE の感染症の可能性を示す臨床的徴候および症状が出現した場合は、他の原因による可能性を精査すること。

4.5. 他の医薬品との相互作用およびその他の形態の相互作用

他のワクチンまたは医薬品との相互作用試験は実施していない。本剤と同時に他のワクチンを接種する場合、公式の勧告に従ってのみ実施すること。他の注射剤のワクチンを同時に接種する場合、別の部位（できれば別の手足）に接種すること。

4.6. 受胎能、妊娠および授乳

妊娠

妊婦に本剤を使用したときのデータは得られていない。

授乳

本剤が乳汁中に移行するかどうかは不明である。

したがって、TBE の感染症に対する防御効果を直ちに得る必要があると判断され、リスクとベネフィットの関係を慎重に検討した場合に限り、妊婦および授乳婦に本剤を接種すること。

4.7. 運転および機械操作能力への影響

本剤は小児の運動技能（通りで遊ぶまたは自転車に乗るときなど）または運転および機械操作能力に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。ただし、視機能低下や浮動性めまいが発現する可能性を考慮すること。

4.8. 望ましくない作用

8 つの臨床試験で本剤 0.25 mL (1.2 µg) の 1 回目接種を受けた 1～15 歳の小児 (3088 例) に報告された副反応の統合解析に基づき発現頻度を算出した。2 回目および 3 回目の接種後の全身性副反応の発現頻度は 1 回目の接種後より低かった。注射部位反応の発現頻度は 1 回目、2 回目および 3 回目の接種後で同程度であった。

本項では、推奨される頻度規定に従い、望ましくない作用を以下に示す。

臨床試験で報告された副反応

器官別大分類	発現頻度			
	Very common (1/10 以上)	Common (1/100 以上 1/10 未満)	Uncommon (1/1000 以上 1/100 未満)	Rare (1/10000 以上 1/1000 未満)
血液およびリンパ系障害			リンパ節症	
代謝および栄養障害		食欲減退		
精神障害		落ち着きのなさ ¹ 睡眠障害		
神経系障害		頭痛		感覚異常、浮動性めまい
耳および迷路障害				回転性めまい
胃腸障害		悪心 嘔吐	腹痛	下痢、消化不良

器官別大分類	発現頻度			
	Very common (1/10 以上)	Common (1/100 以上 1/10 未満)	Uncommon (1/1000 以上 1/100 未満)	Rare (1/10000 以上 1/1000 未満)
皮膚および皮下組織障害				蕁麻疹
筋骨格系および結合組織障害		筋肉痛	関節痛	
一般・全身障害および 投与部位の状態	注射部位反応 ² (例：注射部位疼痛)	発熱 ³ ，疲労， 倦怠感 ⁴ 以下を含む注射 部位反応 - 腫脹 - 硬結 - 紅斑	悪寒	注射部位そう痒感

¹ 1～5 歳の小児から得られたデータに基づき頻度を算出した。

² 1 例の被験者に複数の事象が発現したことがある。

³ 発熱は、年齢の低い小児で年齢の高い小児より頻度が高かった（それぞれ Very common から Common）。2 回目および 3 回目の接種後の発熱の発現頻度は 1 回目の接種後より概して低かった。

⁴ 発現頻度は 6～15 歳の小児から得られたデータに基づき算出した。

発熱の測定は、3 歳未満の小児では直腸温、3 歳以上の小児では口腔体温により行った。本解析には、因果関係の有無にかかわらず、ワクチン接種と時間的に関連のある発熱を含めた。

発熱は年齢と関連があり、ワクチン接種回数に伴って減少する。

安全性試験および用量設定試験では、1 回目の接種後に認められた発熱の割合は以下のとおりであった。

1～2 歳の小児（n = 262）：軽度の発熱（38℃～39℃）27.9%，中等度の発熱（39.1℃～40.0℃）3.4%，重度の発熱（40℃ 超）なし。3～15 歳の小児（n = 2519）：軽度の発熱 6.8%，中等度の発熱 0.6%，重度の発熱（40℃ 超）なし。

2 回目の接種後に報告された発熱の割合は、概して 1 回目の接種後より低く、1～2 歳の小児で 15.6%（263 例中 41 例），3～15 歳の小児で 1.9%（2522 例中 49 例）例であった。

製造販売後に報告された副反応

製造販売後の使用経験では、さらに以下の副反応が報告されている。

器官別大分類	発現頻度*
	Rare (1/10000 以上 1/1000 未満)
免疫系障害	アナフィラキシー反応，過敏症
神経系障害	脳炎，痙攣（熱性痙攣を含む），髄膜炎，多発ニューロパチー，運動機能障害（不全片麻痺／片麻痺，顔面不全麻痺，麻痺／不全麻痺，神経炎），ギラン・バレー症候群
眼障害	視力障害，羞明，眼痛

器官別大分類	発現頻度*
	Rare (1/10000 以上 1/1000 未満)
耳および迷路障害	耳鳴
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難
皮膚および皮下組織障害	皮疹（紅斑性、斑状丘疹状、小水疱性）、紅斑、そう痒症、多汗症
筋骨格系および結合組織障害	頸部痛、筋骨格硬直（頸部硬直を含む）、四肢痛
一般・全身障害および投与部位の状態	歩行障害、インフルエンザ様疾患、無力症、浮腫

*事象の発現頻度の95%信頼区間の上限は、nを3で除して算出した。nは、本剤を用いたすべての臨床試験に組み入れられた被験者の数を示す。したがって、算出した「rare」の発現頻度は、これらの事象の理論上最大の頻度を示す。

健康成人に本剤を筋肉内および皮下投与したときの免疫応答に関する小規模な比較試験では、皮下投与したときの局所の反応源性が特に女性において高い特徴がみられた。小児でのデータは得られていない。

副反応の疑いの報告

本剤の承認後は、副反応が疑われる症例を報告することが重要である。それによって本剤のベネフィット・リスクバランスのモニタリングを継続することができる。副反応が疑われる場合には付録 V に示した国の報告システムを用いて報告するよう医療従事者に依頼する。

4.9. 過量投与

小児への成人用製剤の接種が報告されている。このような場合、副反応のリスクが高まると考えられる。

PREPARED BY PFIZER INC

CDS EFFECTIVE DATE: ■-■-20■

Date of Superseded CDS: ■-■-20■

TICK-BORNE ENCEPHALITIS VACCINE

CORE DATA SHEET

VERSION ■

CDS 2～29ページは非公表のため省略

2023 年 3 月時点，国内において承認されたダニ媒介性脳炎予防のワクチンは存在しない。

Tick-Borne Encephalitis Vaccine (PF-06830414)

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

20XX 年 XX 月作成（第 1 版）		日本標準商品分類番号	
		876313	
貯 法： 2～8℃で保存	ウイルスワクチン類		
有効期間：2.5 年	生物学的製剤基準		
	組織培養不活化ダニ媒介性脳炎ワクチン		
生物由来製品、処方箋医薬品 ^(注)	タイコバック®水性懸濁筋注 0.5mL		
	TICOVAC® suspension liquid for intramuscular injection 0.5mL		
		承認番号	
注）注意-医師等の処方箋により使用すること		販売開始	—

2. 接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）
2.1 明らかな発熱を呈している者
2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
2.3 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある者
2.4 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

3. 製法の概要及び組成・性状

3.1 製法の概要

本剤は、ダニ媒介性脳炎ウイルスを SPF 発育鶏卵から採取したニワトリ胚初代培養細胞で増殖させ、得られたウイルスをホルムアルデヒドで不活化した後、精製し、安定剤及びアジュバント（水酸化アルミニウム懸濁液）を加えたものである。なお、本剤は製造工程でブタ由来成分（トリプシン）、ニワトリの発育鶏卵及び人血液由来成分（人血清アルブミン）を使用している。

3.2 組成

販売名	タイコバック水性懸濁筋注 0.5mL
有効成分	不活化ダニ媒介性脳炎ウイルス
容量	0.5mL
含量	2.4 µg
添加剤	人血清アルブミン 0.5mg、リン酸水素二ナトリウム二水和物 0.22mg、リン酸二水素カリウム 0.045mg、塩化ナトリウム 3.45mg、水酸化アルミニウム懸濁液 0.35mg（アルミニウム換算）、水酸化ナトリウム 適量

3.3 製剤の性状

販売名	タイコバック水性懸濁筋注 0.5mL
pH	6.9～7.6
浸透圧比	約 1（生理食塩液に対する比）
性状	本剤は、振り混ぜるとき、均一な乳白色の懸濁液

4. 効能又は効果

ダニ媒介性脳炎の予防

6. 用法及び用量

初回免疫の場合、1 回 0.5mL 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 ヶ月後、3 回目接種は、2 回目接種の 5～12 ヶ月後に接種する。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 0.5mL を筋肉内に接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 接種対象者

16 歳以上の者

7.2 追加免疫

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。

7.3 2 回目接種以降に接種が中断された場合は、できるだけ速やかに接種し、以降の接種を継続すること。

7.4 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。

7.5 0.25mL 接種対象者には使用しないこと。

7.6 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。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用すること。

8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察によって健康状態を調べること。[9.1 参照]

8.3 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

8.4 ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるため、接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分に行うとともに、ショック、アナフィラキシーに対する緊急処置ができるよう、適切な監視下において接種すること。また、接種後一定時間、被接種者の状態を観察すること。[11.1.1 参照]

8.5 ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後一定時間は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。

9. 特定の背景を有する者に関する注意

9.1 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。[8.2 参照]

9.1.1 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

ベネフィットとリスクを考慮した上で接種の要否を判断すること。本剤接種により自己免疫疾患が悪化する、もしくはその経過に悪影響を及ぼす可能性がある。[11.1.2 参照]

9.1.2 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

本剤接種の必要性について十分に検討すること。

9.1.3 出血性疾患を有する者、抗凝固療法を受けている者

本剤接種後に出血があらわれることがある。

9.1.4 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者

9.1.5 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者

9.1.6 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者

9.1.7 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者

9.1.8 過去に痙攣の既往のある者

9.2 腎機能障害を有する者

接種要注意者である。

9.3 肝機能障害を有する者

接種要注意者である。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。生殖発生毒性試験は実施していない。

9.6 授乳婦

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。ヒト母乳中への移行は不明である。

9.8 高齢者

接種にあたっては、問診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。一般に、生理機能が低下している。

11. 副反応

次の副反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

[8.4 参照]

11.1.2 多発性硬化症（増悪を含む）（頻度不明）

[9.1.1 参照]

11.1.3 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（いずれも頻度不明）

11.1.4 脳炎（頻度不明）

11.2 その他の副反応

	10%以上 ^{a)}	10%未満 ^{a)}	頻度不明
局所症状（注射部位）	注射部位疼痛（35.0%）	注射部位出血、注射部位腫脹、注射部位そう痒感、注射部位硬結、注射部位血腫、注射部位発赤・紅斑、注射部位熱感、注射部位知覚異常	注射部位関節運動障害、注射部位関節痛、注射部位結節、注射部位炎症
感染症		上気道感染	帯状疱疹再燃
血液		リンパ節症	
免疫系		過敏症	
精神神経系		頭痛、神経痛、傾眠、浮動性めまい	痙攣、感覚異常及び運動機能障害（第7脳神経麻痺、顔面不全麻痺、麻痺、不全麻痺、神経炎、視神経炎）、髄膜炎
感覚器		回転性めまい	視力障害、羞明、眼痛、耳鳴
循環器			頻脈
呼吸器			呼吸困難
消化器	下痢 ^{b)}	悪心、嘔吐、腹痛	
皮膚		そう痒症、発疹（紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹）、紅斑、蕁麻疹	皮膚炎、多汗症
筋・骨格系		筋肉痛、関節痛、四肢痛、筋骨格硬直	背部痛、関節腫脹、頸部痛
その他		疲労、倦怠感、発熱、無力症、インフルエンザ様疾患	悪寒、歩行障害、浮腫

a) 治験参加者日誌により収集した副反応を含む

b) B9371039 試験（n=100）における発現頻度

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 使用前に室温に戻すこと。

14.1.2 使用前に、均一な乳白色の懸濁液となるよう振り混ぜること。異物の混入又は外観の変化がないかを目視で確認し、異常を認めたものは使用しないこと。

14.1.3 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。

14.2 薬剤接種時の注意

14.2.1 通常、上腕三角筋に筋肉内接種すること。静脈内、皮内、皮下への接種は行わないこと。他の注射用ワクチンを同時に接種する場合は、別々の部位（できれば別々の四肢）に接種すること。

14.2.2 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

（1）針長は筋肉内接種に足る長さで、神経、血管、骨等の筋肉下組織に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定すること。

（2）神経走行部位を避けること。

（3）注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

<初回免疫>

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（B9371039 試験）

ダニ媒介性脳炎ウイルスに対して感染歴のない16歳以上の健康成人を対象に、本剤を3回筋肉内接種（1回目接種の21～35日後に2回目接種、2回目接種の5～12ヵ月後に3回目接種）したときの免疫原性及び安全性を検討した。

99例を対象に、主要な免疫原性評価項目である3回目接種後1ヵ月時の抗体陽性率を評価した結果、表1のとおり事前に規定された、主要な免疫原性評価項目の達成基準（抗体陽性率の95%信頼区間の下限が90%を上回る）を満たした。

表1 中和試験^{a)}による日本人を対象とした3回目接種後抗体陽性率^{b)}

% (n/N)	95%信頼区間 ^{c)}
98.0 (97/99)	(92.9, 99.8)

a) 抗体陽性は中和抗体価が1:10以上（ダニ媒介性脳炎ウイルス Neudoerfl 株）と定義した¹⁾。

b) 3回目接種後21～35日後に採血した。

c) Clopper-Pearson 法に基づく正確な両側検定による信頼区間を算出した。

安全性は、1回目、2回目を接種した100例及び3回目を接種した99例を対象に、本剤接種後7日間の事前に規定した局所反応及び全身性反応を電子日誌で収集し評価した。主な局所反応は注射部位疼痛であり、それぞれ1回目接種後59例（59.0%）、2回目接種後44例（44.0%）、3回目接種後36例（36.4%）が報告された。全ての局所反応の重症度は軽度又は中等度であり、持続期間は1～2日（中央値）であった。全身性反応については、1回目接種後には筋肉痛19例（19.0%）、疲労16例（16.0%）及び頭痛13例（13.0%）が主に報告され、2回目接種後には頭痛10例（10.0%）が主に報告され、3回目接種後には頭痛11例（11.1%）と疲労11例（11.1%）が主に報告された。全身性反応の多くは軽度又は中等度であり、持続期間は発熱（1回目接種後6.5日；2例、2回目接種後5日；1例、3回目接種後1日；1例、いずれも中央値）を除き1～2.5日（中央値）であった²⁾。

17.1.2 海外第Ⅲb 相試験（690601 試験）

690601 試験では、ダニ媒介性脳炎ウイルスに対する感染歴がなく、通常のスケジュールよりも短い接種間隔（1回目及び2回目接種は14日の間隔）で本剤を2回接種した16歳以上の健康成人を対象に、1回目接種から6ヵ月後に本剤を1回接種（3回目接種）したときの免疫原性及び各回接種の安全性を検討した。297例を対象に、有効性評価項目である3回目接種後3週時の抗体陽性率を評価した結果、表2のとおりであった。

表2 中和試験^{a)}による3回目接種後抗体陽性率^{b)}

年齢層	% (n/N)	95%信頼区間 ^{c)}
16～49歳	100.0 (144/144)	(97.5, 100.0)
50歳以上	98.7 (151/153)	(95.4, 99.8)

a) 抗体陽性は中和抗体価が1:10以上（ダニ媒介性脳炎ウイルス Neudoerfl 株）と定義した¹⁾。

b) 3回目接種21日後に採血した。

c) Clopper-Pearson 法に基づく正確な両側検定による信頼区間を算出した。

安全性は、340例（16～49歳群は1回目接種170例、2回目接種167例、3回目接種158例、50歳以上群は1回目接種170例、2回目接種168例、3回目接種164例）を対象に、本剤接種後4日間の事前に規定した局所反応及び全身性反応を収集し評価した。主な局所反応は、注射部位疼痛 [いずれかの接種回後に16～49歳群で19～25例（11.2～15.8%）、50歳以上群で12～15例（7.1～8.9%）] 及び圧痛 [いずれかの接種回後に16～49歳群で13～20例（8.2～12.0%）、50歳以上群で9～20例（5.5～11.9%）] が報告された。

主な全身性反応は、1回目接種後及び2回目接種後に16～49歳群で頭痛、リンパ節腫脹、倦怠感及び疲労が、50歳以上群では頭痛、リンパ節腫脹及び倦怠感が報告された [それぞれいずれかの接種回後で6～8例（3.6～4.7%）]。3回目接種後の主な全身性反応は16～49歳群で頭痛 [5例（3.2%）] 及び倦怠感 [4例（2.5%）] が、50歳以上群でリンパ節腫脹、関節痛及び筋肉痛 [各2例（1.2%）] が報告された³⁾。

<追加免疫>

17.1.3 海外第Ⅳ相試験（223 試験）

223 試験では、本剤の海外臨床試験において通常の接種スケジュールにより3回目接種（初回免疫）を完了した18～67歳の健康成人を対象に、本剤の3回目接種から3年後に本剤を4回目接種（1回目の追加免疫）したときの免疫原性及び安全性を検討した。

240例を対象に、有効性評価項目である4回目接種後1ヵ月時の抗体陽性率を評価した結果、表3のとおりであった。

表3 中和試験^{a)}による4回目接種（1回目追加免疫）後抗体陽性率^{b)}

% (n/N)	95%信頼区間 ^{c)}
100 (240/240)	(98.5, 100.0)

a) 抗体陽性は中和抗体価が1:10以上（ダニ媒介性脳炎ウイルス Neudoerfl 株）と定義した¹⁾。

b) 1回目追加免疫後21～35日後に採血した。

c) Clopper-Pearson 法に基づく正確な両側検定による信頼区間を算出した。

安全性は、328例を対象に、本剤接種後4日間の事前に規定した局所反応及び全身性反応を収集し評価した。局所反応は、計22例に発現し、圧痛 [16例（4.9%）]、注射部位疼痛 [13例（4.0%）] が報告された。全身反応は計2例に発現し、倦怠感及び筋肉痛 [各1例（0.3%）] が報告された³⁾。

<免疫持続性>

17.1.4 海外第Ⅳ相試験（223 試験、690701 試験、691101 試験）

223 試験では、本剤の海外臨床試験において通常の接種スケジュールにより3回目接種（初回免疫）を完了した18～67歳の健康成人を対象に、3回目接種から2年後及び3年後の抗体価を検討した。690701 及び 691101 試験では、223 試験で4回目接種（1回目の追加免疫）を完了した健康成人を対象に、本剤の4回目接種から27、34、46、58ヵ月後（690701 試験）、82、94、106 及び 118 ヵ月後（691101 試験）の免疫持続性を検討した。

初回免疫後の抗体持続性については、表 4 のとおり、18～50 歳及び 51～67 歳のいずれの年齢層においても抗体陽性率が 3 年間にわたり高い値を維持した。1 回目の追加免疫完了後の抗体持続性については、表 5 のとおり 223 試験参加時 18～49 歳、50～60 歳、60 歳超のいずれの年齢層においても抗体陽性率が 34 カ月後（約 3 年間）まで高い値を維持した。さらに、18～49 歳及び 50～60 歳においては 58 カ月後（約 5 年間）まで高い値を維持した³⁾。

表 4 中和試験^{a)}による 3 回目接種（初回免疫）2 年後及び 3 年後における抗体陽性率

3 回目接種後 測定時期	18～50 歳		51～67 歳	
	% (n/N)	95% 信頼区間 ^{b)}	% (n/N)	95%信頼区間 ^{b)}
2 年後	97.6 (206/211)	(94.6, 99.2)	87.8 (36/41)	(73.8, 95.9)
3 年後	96.5 (192/199)	(92.9, 98.6)	82.9 (34/41)	(67.9, 92.8)

a) 抗体陽性は中和抗体価が 1:10 以上（ダニ媒介性脳炎ウイルス Neudoerfl 株）と定義した¹⁾。

b) Clopper-Pearson 法に基づく正確な両側検定による信頼区間を算出した。

表 5 中和試験^{a)}による 1 回目追加免疫後抗体陽性率

来院時期	18～49歳 ^{b)}		50～60歳 ^{b)}		60歳超 ^{b)}	
	% (n/N)	95%信頼区間 ^{c)}	% (n/N)	95%信頼区間 ^{c)}	% (n/N)	95%信頼区間 ^{c)}
34 カ月後	100.0 (245/245)	(98.5, 100.0)	100.0 (51/51)	(93.0, 100.0)	100.0 (9/9)	(66.4, 100.0)
46 カ月後	97.6 (239/245)	(94.7, 99.1)	92.2 (47/51)	(81.1, 97.8)	77.8 (7/9)	(40.0, 97.2)
58 カ月後	96.7 (237/245)	(93.7, 98.6)	92.2 (47/51)	(81.1, 97.8)	75.0 (6/8)	(34.9, 96.8)

a) 抗体陽性は中和抗体価が1:10以上（ダニ媒介性脳炎ウイルスNeudoerfl株）と定義した¹⁾。

b) 223試験参加時の年齢で年齢層を区分した。

c) Clopper-Pearson法に基づく正確な両側検定による信頼区間を算出した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤接種により、ダニ媒介性脳炎ウイルスに対する中和抗体の産生が誘導されることで、ダニ媒介性脳炎ウイルスによる感染症の予防に寄与すると考えられている。

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は、遮光して保存すること。

20.2 凍結させないこと。

22. 包装

1 シリンジ 0.5mL 1 本

23. 主要文献

1) Adner N, et al. : Scand J Infect Dis. 2001 ; 33 (11) : 843-847

2) 国内第Ⅲ相試験（B9371039 試験）（2024 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.3.1.1.1、CTD2.7.3.2.1、CTD2.7.4.2.1.1.1、CTD2.7.6.17）

3) 海外臨床試験（690601 試験、223 試験、690701 試験、691101 試験）（2024 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.3.1.1.2、CTD2.7.3.2.2、CTD2.7.4.2.1.1.2、CTD2.7.6）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社

Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

TEL 0120-664-467

25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木 3-22-7

※添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

Tick-Borne Encephalitis Vaccine (PF-06830414)

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

20XX 年 XX 月作成（第 1 版）		日本標準商品分類番号
		876313
貯 法： 2～8℃で保存	ウイルスワクチン類	
有効期間：2.5 年	生物学的製剤基準	
	組織培養不活化ダニ媒介性脳炎ワクチン	
生物由来製品、処方箋医薬品 ⁽²⁾	タイコバック®小児用水性懸濁筋注 0.25mL	
	TICOVAC® Junior suspension liquid for intramuscular injection 0.25mL	
注）注意-医師等の処方箋により使用すること		承認番号
		販売開始

2. 接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）
- 2.1 明らかな発熱を呈している者
- 2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 2.3 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある者
- 2.4 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

3. 製法の概要及び組成・性状

3.1 製法の概要

本剤は、ダニ媒介性脳炎ウイルスを SPF 発育鶏卵から採取したニワトリ胚初代培養細胞で増殖させ、得られたウイルスをホルムアルデヒドで不活化した後、精製し、安定剤及びアジュバント（水酸化アルミニウム懸濁液）を加えたものである。なお、本剤は製造工程でブタ由来成分（トリプシン）、ニワトリの発育鶏卵及び人血液由来成分（人血清アルブミン）を使用している。

3.2 組成

販売名	タイコバック小児用水性懸濁筋注 0.25mL
有効成分	不活化ダニ媒介性脳炎ウイルス
容量	0.25mL
含量	1.19 µg
添加剤	人血清アルブミン 0.25mg、リン酸水素二ナトリウム二水和物 0.11mg、リン酸二水素カリウム 0.0225mg、塩化ナトリウム 1.725mg、水酸化アルミニウム懸濁液 0.17mg（アルミニウム換算）、水酸化ナトリウム 適量

3.3 製剤の性状

販売名	タイコバック小児用水性懸濁筋注 0.25mL
pH	6.9～7.6
浸透圧比	約 1（生理食塩液に対する比）
性状	本剤は、振り混ぜるとき、均一な乳白色の懸濁液

4. 効能又は効果

ダニ媒介性脳炎の予防

6. 用法及び用量

初回免疫の場合、1 回 0.25mL 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 ヶ月後、3 回目接種は、2 回目接種の 5～12 ヶ月後に接種する。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 0.25mL を筋肉内に接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 接種対象者

1 歳以上 16 歳未満の者

7.2 追加免疫

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。

7.3 2 回目接種以降に接種が中断された場合は、できるだけ速やかに接種し、以降の接種を継続すること。

7.4 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。

7.5 0.5mL 接種対象者には使用しないこと。

7.6 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。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用すること。

8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察によって健康状態を調べること。[9.1 参照]

8.3 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

8.4 ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるため、接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分に行うとともに、ショック、アナフィラキシーに対する緊急処置ができるよう、適切な監視下において接種すること。また、接種後一定時間、被接種者の状態を観察すること。[11.1.1 参照]

8.5 ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後一定時間は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。

9. 特定の背景を有する者に関する注意

9.1 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。[8.2 参照]

9.1.1 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

ベネフィットとリスクを考慮した上で接種の要否を判断すること。本剤接種により自己免疫疾患が悪化する、もしくはその経過に悪影響を及ぼす可能性がある。

9.1.2 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

本剤接種の必要性について十分に検討すること。

9.1.3 出血性疾患を有する者、抗凝固療法を受けている者

本剤接種後に出血があらわれることがある。

9.1.4 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者

9.1.5 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者

9.1.6 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者

9.1.7 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者

9.1.8 過去に痙攣の既往のある者

9.2 腎機能障害を有する者

接種要注意者である。

9.3 肝機能障害を有する者

接種要注意者である。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。生殖発生毒性試験は実施していない。

9.6 授乳婦

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。ヒト母乳中への移行は不明である。

9.7 小児等

1 歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副反応

次の副反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

[8.4 参照]

11.1.2 ギラン・バレー症候群（頻度不明）

11.1.3 脳炎（頻度不明）

11.2 その他の副反応

	10%以上 ^{a)}	10%未満 ^{a)}	頻度不明
局所症状（注射部位）	注射部位疼痛（27.9%）	注射部位そう痒感、注射部位出血、注射部位発赤・紅斑、注射部位硬結、注射部位腫脹	
感染症		上気道感染	
血液		リンパ節症	
免疫系			過敏症
精神神経系	傾眠（37.5%） ^{b)} 、易刺激性（25.0%） ^{b)} 、頭痛	感覚鈍麻、無感情、概日リズム睡眠障害、不眠症、睡眠障害、落ち着きのなさ、浮動性めまい	痙攣、熱性痙攣、感覚異常、運動機能障害（不全片麻痺、片麻痺、第7脳神経麻痺、顔面不全麻痺、麻痺、不全麻痺、神経炎）、多発ニューロパチー、髄膜炎
感覚器		回転性めまい	視力障害、羞明、眼痛、耳鳴
呼吸器		咳嗽	呼吸困難
消化器	下痢（21.1%） ^{c)}	嘔吐、小腸炎、消化不良、腹痛、悪心、食欲減退	
皮膚		多汗症、発疹（紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹）、蕁麻疹	小水疱性皮疹、そう痒症、紅斑
筋・骨格系		筋肉痛、関節痛、四肢痛	頸部痛、筋骨格硬直
その他	発熱	悪寒、無力症、倦怠感、疲労	インフルエンザ様疾患、歩行障害、浮腫

a) 治験参加者日誌により収集した副反応を含む

b) B9371039 試験における 1～2 歳（n=8）での発現頻度

c) B9371039 試験における 3～16 歳未満（n=57）での発現頻度

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 使用前に室温に戻すこと。

14.1.2 使用前に、均一な乳白色の懸濁液となるよう振り混ぜること。異物の混入又は外観の変化がないかを目視で確認し、異常を認めたものは使用しないこと。

14.1.3 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。

14.2 薬剤接種時の注意

14.2.1 通常、三角筋中央部又は大腿前外側部に筋肉内接種すること。臀部には接種しないこと。静脈内、皮内、皮下への接種も行わないこと。他の注射用ワクチンを同時に接種する場合は、別々の部位（できれば別々の四肢）に接種すること。

14.2.2 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

(1) 針長は筋肉内接種に足る長さで、神経、血管、骨等の筋肉下組織に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定すること。

(2) 神経走行部位を避けること。

(3) 注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

<初回免疫>

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（B9371039 試験）

ダニ媒介性脳炎ウイルスに対して感染歴のない 1 歳以上 16 歳未満の健康小児を対象に、本剤を 3 回筋肉内接種（1 回目接種の 21～35 日後に 2 回目接種、2 回目接種の 5～12 ヶ月後に 3 回目接種）したときの免疫原性及び安全性を検討した。

65 例を対象に、主要な免疫原性評価項目である 3 回目接種後 1 ヶ月時の抗体陽性率を評価した結果、表 1 のとおり事前に規定された、主要な免疫原性評価項目の達成基準（抗体陽性率の 95%信頼区間の下限が 90%を上回る）を満たした。

表 1 中和試験^{a)}による日本人を対象とした 3 回目接種後抗体陽性率^{b)}

% (n/N)	95% 信頼区間 ^{c)}
100.0 (65/65)	(94.5, 100.0)

a) 抗体陽性は中和抗体価が 1:10 以上（ダニ媒介性脳炎ウイルス Neudoerfl 株）と定義した¹⁾。

b) 3 回目接種後 21～35 日後に採血した。

c) Clopper-Pearson 法に基づく正確な両側検定による信頼区間を算出した。

安全性は、65 例（全例 3 回目を接種）を対象に、本剤接種後 7 日間の事前に規定した局所反応及び全身性反応を電子日誌で収集し評価した。主な局所反応は注射部位疼痛であり、それぞれ 1 回目接種後 28 例（43.1%）、2 回目接種後 17 例（26.2%）、3 回目接種後 23 例（35.4%）が報告された。全ての局所反応の重症度は軽度又は中等度であり、持続期間は 2 回目接種後の発赤（中央値 3 日；2 例）と腫脹（中央値 3 日；1 例）を除き、中央値は 1～2 日であった。

全身性反応について、3～15歳（3～6歳 28例、7～15歳 29例）において1回目接種後には頭痛〔3～6歳 3例（10.7%）、7～15歳 3例（10.3%）〕、疲労〔3～6歳 1例（3.6%）、7～15歳 5例（17.2%）〕及び下痢〔3～6歳 3例（10.7%）、7～15歳 2例（6.9%）〕が主に報告された。2回目接種後には発熱〔3～6歳 2例（7.1%）、7～15歳 2例（6.9%）〕及び下痢〔3～6歳 2例（7.1%）、7～15歳 2例（6.9%）〕が主に報告され、3回目接種後には発熱〔3～6歳 3例（10.7%）、7～15歳 3例（10.3%）〕、頭痛〔3～6歳 2例（7.1%）、7～15歳 3例（10.3%）〕及び下痢〔3～6歳 3例（10.7%）、7～15歳 2例（6.9%）〕が主に報告された。3～15歳の小児における全身性反応の多くは軽度又は中等度であった。1～2歳の小児（8例）における全身性反応はいずれも軽度又は中等度であった。1～2歳の小児における全身性反応の報告された副反応の事象名は、発熱、食欲減退、傾眠、易刺激性であった。全身性反応の持続期間は1～2.5日（中央値）であった²⁾。

17.1.2 海外第Ⅲb 相試験（690601 試験）（参考：タイコバック水性懸濁筋注 0.5mL）

690601 試験では、ダニ媒介性脳炎ウイルスに対する感染歴がなく、通常のスケジュールよりも短い接種間隔（1回目及び2回目接種は14日の間隔）で本剤を2回接種した16歳以上の健康成人を対象に、1回目接種から6ヵ月後に本剤を1回接種（3回目接種）したときの免疫原性及び各回接種の安全性を検討した。

297例を対象に、有効性評価項目である3回目接種後3週時の抗体陽性率を評価した結果、表2のとおりであった。

表2 中和試験^{a)}による3回目接種後抗体陽性率^{b)}

年齢層	% (n/N)	95%信頼区間 ^{c)}
16～49歳	100.0 (144/144)	(97.5, 100.0)
50歳以上	98.7 (151/153)	(95.4, 99.8)

a) 抗体陽性は中和抗体価が1:10以上（ダニ媒介性脳炎ウイルス Neudoerfl 株）と定義した¹⁾。

b) 3回目接種21日後に採血した。

c) Clopper-Pearson 法に基づく正確な両側検定による信頼区間を算出した。

安全性は、340例（16～49歳群は1回目接種170例、2回目接種167例、3回目接種158例、50歳以上群は1回目接種170例、2回目接種168例、3回目接種164例）を対象に、本剤接種後4日間の事前に規定した局所反応及び全身性反応を収集し評価した。主な局所反応は、注射部位疼痛〔いずれかの接種回後に16～49歳群で19～25例（11.2～15.8%）、50歳以上群で12～15例（7.1～8.9%）〕及び圧痛〔いずれかの接種回後に16～49歳群で13～20例（8.2～12.0%）、50歳以上群で9～20例（5.5～11.9%）〕が報告された。

主な全身性反応は、1回目接種後及び2回目接種後に16～49歳群で頭痛、リンパ節腫脹、倦怠感及び疲労が、50歳以上群では頭痛、リンパ節腫脹及び倦怠感が報告された〔それぞれいずれかの接種回後で6～8例（3.6～4.7%）〕。3回目接種後の主な全身性反応は16～49歳群で頭痛〔5例（3.2%）〕及び倦怠感〔4例（2.5%）〕が、50歳以上群でリンパ節腫脹、関節痛及び筋肉痛〔各2例（1.2%）〕が報告された³⁾。

<追加免疫>

17.1.3 海外第Ⅲb/Ⅳ相試験（700401 試験）

700401 試験では、本剤の海外臨床試験において通常の接種スケジュールより3回目接種（初回免疫）を完了した、初回免疫時1～15歳の健康小児のうち、本剤の3回目接種から3年後に評価した免疫持続性の結果に応じて本剤を4回目接種（1回目の追加免疫）した者を対象に、免疫原性及び安全性を検討した。

137例を対象に、有効性評価項目である4回目接種の21～35日後の抗体陽性率を評価した結果、表3のとおりであった。

表3 中和試験^{a)}による4回目接種後抗体陽性率^{b)}

初回免疫時の年齢層	% (n/N)	95%信頼区間 ^{c)}
1～2歳	100.0 (25/25)	(86.3, 100.0)
3～6歳	100.0 (24/24)	(85.8, 100.0)
7～15歳	100.0 (88/88)	(95.9, 100.0)

a) 抗体陽性は中和抗体価が1:10以上（ダニ媒介性脳炎ウイルス Neudoerfl 株）と定義した¹⁾。

b) 4回目接種者のうち、4回目接種21～35日後の採血が得られた者を対象とした。

c) Clopper-Pearson 法に基づく正確な両側検定による信頼区間を算出した。

安全性は、3回目接種3年後に4回目を接種した138例を対象に、本剤接種後4日間の事前に規定した局所反応及び全身性反応を収集し評価した。

主な局所反応は、注射部位疼痛〔19例（13.8%）〕及び圧痛〔14例（10.1%）〕が報告された。

主な全身性反応は、頭痛〔4例（2.9%）〕及び筋肉痛〔2例（1.4%）〕が報告された。

<免疫持続性>

17.1.4 海外第Ⅲb/Ⅳ相試験（700401 試験、700802 試験）

700401 試験では、本剤の海外臨床試験において通常の接種スケジュールより3回目接種（初回免疫）を完了した、初回免疫時1～15歳の健康小児を対象に、本剤の3回目接種から24、34、46及び58ヵ月後の抗体価を検討した。700802 試験では、

700401 試験で4回目接種（1回目の追加免疫）を完了した、初回免疫時1～15歳の健康小児を対象に、本剤の4回目接種の38ヵ月後から1年おきに118ヵ月後までの免疫持続性を検討した。

初回免疫後の抗体持続性については、表4のとおり、いずれの年齢層でも抗体陽性率が3年間にわたり高い値を維持した。1回目の追加免疫完了後の抗体持続性については、表5のとおり、いずれの年齢層でも抗体陽性率が5年間にわたり高い値を維持した。

表4 中和試験^{a)}による3回目接種3年後における抗体陽性率

初回免疫時1～2歳		初回免疫時3～6歳		初回免疫時7～15歳	
% (n/N)	95%信頼区間 ^{b)}	% (n/N)	95%信頼区間 ^{b)}	% (n/N)	95%信頼区間 ^{b)}
100 (73/73)	(95.1, 100.0)	98.5 (67/68)	(92.1, 100.0)	97.2 (206/212)	(93.9, 99.0)

a) 抗体陽性は中和抗体価が1:10以上（ダニ媒介性脳炎ウイルス Neudoerfl 株）と定義した¹⁾。

b) Clopper-Pearson 法に基づく正確な両側検定による信頼区間を算出した。

表5 中和試験^{a)}による1回目追加免疫5年後の抗体陽性率

初回免疫時1～2歳		初回免疫時3～6歳		初回免疫時7～15歳	
% (n/N)	95%信頼区間 ^{b)}	% (n/N)	95%信頼区間 ^{b)}	% (n/N)	95%信頼区間 ^{b)}
96.6 (28/29)	(82.2, 99.9)	100.0 (25/25)	(86.3, 100.0)	100.0 (102/102)	(96.4, 100.0)

a) 抗体陽性は中和抗体価が1:10以上（ダニ媒介性脳炎ウイルス Neudoerfl 株）と定義した¹⁾。

b) Clopper-Pearson 法に基づく正確な両側検定による信頼区間を算出した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤接種により、ダニ媒介性脳炎ウイルスに対する中和抗体の産生が誘導されることで、ダニ媒介性脳炎ウイルスによる感染症の予防に寄与すると考えられている。

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は、遮光して保存すること。

20.2 凍結させないこと。

22. 包装

1 シリンジ 0.25mL 1本

23. 主要文献

1) Adner N, et al. : Scand J Infect Dis. 2001 ; 33 (11) : 843-847

2) 国内第Ⅲ相試験（B9371039 試験）（2024 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.3.1.1.1、CTD2.7.3.2.1、CTD2.7.4.2.1.1.1、CTD2.7.6.17）

3) 海外臨床試験（209 試験、700401 試験、B9371021 試験）（2024 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.3.1.1.3、CTD2.7.3.2.3、CTD2.7.4.2.1.1.2、CTD2.7.6）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社

Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

TEL 0120-664-467

25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木 3-22-7

1. 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.1. 効能・効果（案）

＜成人，小児共通＞

4. 効能又は効果

ダニ媒介性脳炎の予防

1.2. 効能・効果（案）設定根拠

日本人健康成人（16歳以上）ならびに日本人健康小児および青少年（1歳以上16歳未満）を対象とした B9371039 試験の結果，成人で Tick-borne encephalitis (TBE) ワクチン（以下，本ワクチン）の安全性および忍容性は許容可能であった。また，neutralization test (NT) 法で測定した免疫原性評価の結果より，3回目接種の1ヵ月後に高い TBE ウイルス抗体陽性率〔98.0%（95%信頼区間：92.9，99.8）〕が認められた。これは，外国人成人を対象とした治験で認められた免疫応答と同様であった。

小児および青少年でも成人と同様，本ワクチンの安全性および忍容性は許容可能であった。また，NT 法で測定した免疫原性評価の結果より，3回目接種の1ヵ月後に高い抗体陽性率〔100.0%（95%信頼区間：94.5，100.0）〕が認められた。これは，外国人小児を対象とした治験で認められた免疫応答と同様であった。

以上より効能・効果（案）を「ダニ媒介性脳炎の予防」とした。

2. 用法・用量（案）及びその設定根拠

2.1. 用法・用量（案）

2.1.1. 成人（16歳以上）

6. 用法及び用量

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ヵ月後、3回目接種は、2回目接種の5～12ヵ月後に接種する。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。

2.1.2. 小児（1歳以上16歳未満）

6. 用法及び用量

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ヵ月後、3回目接種は、2回目接種の5～12ヵ月後に接種する。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。

2.2. 用法・用量（案）設定根拠

2.2.1. 成人

初回免疫：

201/202 試験は、成人に接種した本ワクチン3用量（抗原量 2.4 µg, 1.2 µg または 0.6 µg）の免疫原性を評価する用量設定試験であった。21～35日の間隔で2回接種し（201 試験），1回目接種の6ヵ月後に3回目接種を実施した（202 試験でのフォローアップ）。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、本ワクチンの開発プログラムでは 2.4 µg の抗原量が選択された。201/202 試験で用いた接種間隔と同様の 213 試験では、最初の2回接種〔本ワクチンまたは ENCEPUR（抗原量 1.5 µg）〕でいずれのワクチンを接種するかに関わらず、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回目接種の6ヵ月後に強い免疫応答が誘導されることが示された。

B9371039 試験では、本ワクチン 0.5mL（抗原量 2.4 µg）を 21～35 日間隔で2回接種し、2回目接種の5～12ヵ月後に3回目接種を実施した。試験の結果、16歳以上の年齢グループにおいて本ワクチンの安全性および忍容性が許容可能であることが示された。NT法で測定した免疫原性評価の結果より、3回目接種の1ヵ月後に高い抗体陽性率〔98.0%（95% CI：92.9，99.8）〕が認められ、外国人成人を対象とした治験と同様の免疫応答が示された。

迅速接種スケジュールでの免疫原性を評価した 225/690501 試験および 690601 試験では、2回目接種の14日後までに高い抗体陽性率が得られ、強い免疫記憶を誘導し、1回目接種の6ヵ月後または12ヵ月後に実施する3回目接種ののちに、速やかに高い抗体陽性率を達成した。

追加免疫：

成人を対象とした本ワクチン 0.5mL の3回目接種後の TBE ウイルス抗体の持続性および追加免疫に対する抗体応答を評価する 223 試験の結果から、初回免疫における3回目接種の3年後に追加免疫を行う接種間隔で十分であることが示唆され、3回接種を行った初回免疫の完了から18～50歳の治験参加者で97.0%，51～67歳の治験参加者で85.4%の抗体陽性率が得られた。両年齢グループとも、この時点での追加免疫により ELISA 法および NT 法またはそのいずれかによる抗体陽性率は100%となり、幾何平均抗体濃度（GMC）/幾何平均抗体価（GMT）の値は初回免疫における3回目接種後に観察された値より有意に高かったことから、免疫記憶応答が強く誘導されることが示唆された。

成人を対象とした本ワクチン 0.5 mL の 1 回目の追加免疫後の抗体持続性および 2 回目の追加免疫に対する抗体応答を評価する 690701/691101 (B9371010) 試験では，抗体陽性率（ELISA 法および NT 法またはそのいずれか）が本ワクチンによる追加免疫の約 4 年（97.3%）および 5 年（96.3%）後まで高い状態であった。

以上より，成人の用法・用量（案）を上記のとおり設定することは妥当であると考えた。

2.2.2. 小児

初回免疫：

1 歳以上 6 歳未満の小児（199/206 試験）および 6 歳以上 16 歳未満の小児（205/207 試験）における本ワクチン 0.25 mL の至適 TBE 抗原濃度を同定するための第 2 相用量設定試験の結果，2 回目接種後に ELISA 法および NT 法またはそのいずれかにより測定した抗体陽転率から，3 用量すべてにおいて 1～6 歳の年齢グループで免疫原性が認められ（199 試験），6～16 歳の年齢グループでは抗原量 0.6 µg および 1.2 µg の両方で免疫原性が認められた（205 試験）。いずれの年齢グループでも，安全性パラメータおよび免疫原性パラメータなどあらかじめ規定した基準に基づき，抗原量 1.2 µg が至適用量であることが示された。3 回目接種後，抗体応答で明らかに用量依存性を示し，GMC（ELISA 法により測定）および GMT（NT 法により測定）において，両年齢グループとも ELISA 法および NT 法またはそのいずれかにより測定された抗体陽転率が 1.2 µg 群で最も高かった。以上の結果に基づき，本ワクチン開発のための至適抗原量として 1.2 µg を選択した。

B9371039 試験では，本ワクチン 0.25mL（抗原量 1.2 µg）を 21～35 日間隔で 2 回接種し，2 回目接種の 5～12 ヶ月後に 3 回目接種を実施した。試験の結果，本ワクチンの忍容性は良好で，局所反応および全身反応は大半が軽度かつ一過性であり，安全性プロファイルは全般的に許容可能であった。NT 法により測定した免疫原性評価の結果より，3 回目接種の 1 ヶ月後の抗体陽性率は高く [100.0% (95%信頼区間：94.5, 100.0)]，外国人小児を対象とした治験と同様の免疫応答が示された。

追加免疫：

700401 試験の免疫原性結果から，1 歳以上 16 歳未満の小児および青少年に本ワクチン 0.25 mL を初回免疫として 3 回接種したときの免疫原性は高く，NT 法および ELISA 法による測定で，多数の治験参加者が推奨される 3 年を超えた長期の TBE ウイルスに対する抗体持続性を示した。209 試験（通常接種間隔）で受けた 3 回目接種の 24 ヶ月後および 34 ヶ月後の ELISA 法および NT 法またはそのいずれかによる抗体陽性率は，1～2 歳群では 100%，3～6 歳群では 98.5%以上，7～15 歳群では 97.2%以上であった。また，3，4 または 5 年後の本ワクチンで 0.25 mL または 0.5 mL の追加免疫（用量は治験参加者の年齢に基づく）を実施したところ，年齢または追加免疫間隔に関わらず，顕著な免疫応答が誘導された。

700802 (B9371021) 試験の免疫原性結果から，長期の抗体持続性が示された。5 年間を通じて全年齢グループで，TBE ウイルス抗体陽性が NT 法による測定では 96.6%以上，ELISA 法による測定では 92.9%以上に維持された。10 年後までの抗体陽性率は，NT 法で 86.2%（1～2 歳），92.0%

Tick-Borne Encephalitis Vaccine (PF-06830414)

1.8 添付文書（案）

1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

（3～6 歳），93.4%（7～11 歳），91.1%（7～15 歳），87.5%（12～15 歳）であった。2 回目の追加免疫を受けた治験参加者は，長期の間隔が空いた場合も抗体価の顕著な上昇を示し，頑健なブースター反応が示された。

以上より，小児の用法・用量（案）を上記のとおり設定することは妥当であると考えた。

接種上の注意（案） 設定根拠

<タイコバック水性懸濁筋注 0.5mL>

接種上の注意（案）	設定根拠
2.接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者） 2.1明らかな発熱を呈している者 2.2重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者 2.3本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある者 2.4上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者	2：予防接種法施行規則に基づき設定した。
7.用法及び用量に関連する注意 7.1接種対象者 16歳以上の者 7.2追加免疫 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。 7.3 2回目接種以降に接種が中断された場合は、できるだけ速やかに接種し、以降の接種を継続すること。 7.4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。 7.5 0.25mL接種対象者には使用しないこと。 7.6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。	7.1：国内第Ⅲ相試験（B9371039試験）における本剤の接種対象者は16歳以上の者であることおよびCCDSに基づき設定した。 7.2：海外第Ⅳ相試験（223試験，690701試験および691101試験）およびCCDSに基づき設定した。 7.3：接種スケジュールが中断された場合の注意事項として設定した。 7.4：令和2年2月4日付け健発0204第5号（「予防接種法第5条第1項の規定による予防接種の実施について」の一部改正について）に関連して令和2年10月1日から適用されているワクチンの接種間隔に関する規定を踏まえて設定した。 7.5：適正使用の観点から1接種者に対する1製剤の使いきりを徹底するため設定した。 7.6：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の注意事項として設定した。
8.重要な基本的注意 8.1本剤は「予防接種実施規則」及び「定	8.1：予防接種実施規則および定期接種実

期接種実施要領」に準拠して使用すること。 8.2被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察によって健康状態を調べること。〔9.1参照〕 8.3被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。 8.4ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるため、接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分に行うとともに、ショック、アナフィラキシーに対する緊急処置ができるよう、適切な監視下において接種すること。また、接種後一定時間、被接種者の状態を観察すること。 〔11.1.1参照〕 8.5ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後一定時間は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。	施要領に基づき、予防接種前の一般的注意事項として、他のワクチンの添付文書を参考に、設定した。 8.2, 8.3：定期接種実施要領に基づき、予防接種前の一般的注意事項として、他のワクチンの添付文書を参考に、設定した。 8.4：外国において、本剤接種時にアナフィラキシーの発現が報告されていることから、CCDSに基づき設定した。 8.5：血管迷走神経反射による失神等について注意喚起するため設定した。
9.特定の背景を有する者に関する注意 9.1接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者） 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。〔8.2参照〕 9.1.1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 ベネフィットとリスクを考慮した上で接種の可否を判断すること。本剤接種により自己免疫疾患が悪化する、もしくはその経過	9.1～9.3：定期接種実施要領およびCCDSに基づき、予防接種前の一般的注意事項として、他のワクチンの添付文書を参考に、設定した。

に悪影響を及ぼす可能性がある。〔11.1.2 参照〕 9.1.2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 本剤接種の必要性について十分に検討すること。 9.1.3出血性疾患を有する者、抗凝固療法を受けている者 本剤接種後に出血があらわれることがある。 9.1.4過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者 9.1.5本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者 9.1.6心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者 9.1.7予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者 9.1.8過去に痙攣の既往のある者 9.2腎機能障害を有する者 接種要注意者である。 9.3肝機能障害を有する者 接種要注意者である。 9.5妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。生殖発生毒性試験は実施していない。 9.6授乳婦 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。ヒト母乳中への移行は不明である。 9.8高齢者 接種にあたっては、問診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。一般に、生理機能が低下している。	9.5：CCDSに基づき、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（令和5年2月17日改正厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡）QA37を踏まえて設定した。 9.6：CCDSに基づき、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（令和5年2月17日改正厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡）QA39を踏まえて設定した。 9.8：接種対象に高齢者を含むワクチンの一般的な注意事項として、他のワクチンの添付文書を参考に、設定した。
--	--

11.副反応

次の副反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

11.1重大な副反応

11.1.1ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

[8.4参照]

11.1.2多発性硬化症（増悪を含む）（頻度不明）

[9.1.1参照]

11.1.3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（いずれも頻度不明）

11.1.4脳炎（頻度不明）

11.2その他の副反応

	10%以上 ^{a)}	10%未満 ^{b)}	頻度不明
局所症状（注射部位）	注射部位疼痛（35.0%）	注射部位出血、注射部位腫脹、注射部位そう痒感、注射部位硬結、注射部位血腫、注射部位発赤・紅斑、注射部位熱感、注射部位知覚異常	注射部位関節運動障害、注射部位関節痛、注射部位結節、注射部位炎症
感染症		上気道感染	带状疱疹再燃
血液		リンパ節症	
免疫系		過敏症	
精神神経系		頭痛、神経痛、傾眠、浮動性めまい	痙攣、感覚異常及び運動機能障害（第7脳神経麻痺、顔面不全麻痺、麻痺、不全麻痺、神経炎、視神経炎）、髄膜炎
感覚器		回転性めまい	視力障害、羞明、眼痛、耳鳴
循環器			頻脈
呼吸器			呼吸困難
消化器	下痢 ^{b)}	悪心、嘔吐、腹痛	
皮膚		そう痒症、発疹（紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹）、紅斑、蕁麻疹	皮膚炎、多汗症
筋・骨格系		筋肉痛、関節痛、四肢痛、筋骨格硬直	背部痛、関節腫脹、頸部痛
その他		疲労、倦怠感、発熱、無力症、インフルエンザ様疾患	悪寒、歩行障害、浮腫

a) 治験参加者日誌により収集した副反応を含む

b) B9371039試験（n=100）における発現頻度

11.1：外国において、本剤接種によるアナフィラキシー、多発性硬化症（増悪を含む）、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、脳炎の発現が報告されていることを踏まえて、CCDSに基づき設定した。

11.2：国内第Ⅲ相試験（B9371039試験）、海外臨床試験およびCCDSに基づき設定した。なお、発現頻度については国内第Ⅲ相試験（B9371039試験）および海外臨床試験（201 試験、202 試験、208 試験、213 試験、690601 試験、225 試験、690501 試験、223 試験および690701 試験）に基づき設定した。

14.適用上の注意 14.1薬剤調製時の注意 14.1.1使用前に室温に戻すこと。 14.1.2使用前に、均一な乳白色の懸濁液となるよう振り混ぜること。異物の混入又は外観の変化がないかを目視で確認し、異常を認めたものは使用しないこと。 14.1.3本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。 14.2薬剤接種時の注意 14.2.1通常、上腕三角筋に筋肉内接種すること。静脈内、皮内、皮下への接種は行わないこと。他の注射用ワクチンを同時に接種する場合は、別々の部位（できれば別々の四肢）に接種すること。 14.2.2組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。 （1）針長は筋肉内接種に足る長さで、神経、血管、骨等の筋肉下組織に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定すること。 （2）神経走行部位を避けること。 （3）注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。	14.1.1～14.1.3：CCDSに基づき設定した。 14.2.1：CCDSに基づき、他のワクチンの添付文書を参考に、設定した。 14.2.2：本剤は筋肉内接種であることから、他の筋肉内接種ワクチンの添付文書を参考に、設定した。
---	--

<タイコバック小児用水性懸濁筋注 0.25mL>

接種上の注意（案）	設定根拠
2.接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者） 2.1明らかな発熱を呈している者 2.2重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者 2.3本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある者 2.4上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者	2：予防接種法施行規則に基づき設定した。
7.用法及び用量に関連する注意 7.1接種対象者 1歳以上16歳未満の者 7.2追加免疫 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。 7.3 2回目接種以降に接種が中断された場合は、できるだけ速やかに接種し、以降の接種を継続すること。 7.4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。 7.5 0.5mL接種対象者には使用しないこと。 7.6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。	7.1：国内第Ⅲ相試験（B9371039試験）における本剤の接種対象者は1歳以上16歳未満の者であることおよびCCDSに基づき設定した。 7.2：海外第Ⅲb/Ⅳ相試験（700401試験および700802試験）およびCCDSに基づき設定した。 7.3：接種スケジュールが中断された場合の注意事項として設定した。 7.4：令和2年2月4日付け健発0204第5号（「予防接種法第5条第1項の規定による予防接種の実施について」の一部改正について）に関連して令和2年10月1日から適用されているワクチンの接種間隔に関する規定を踏まえて設定した。 7.5：適正使用の観点から1接種者に対する1製剤の使いきりを徹底するため設定した。 7.6：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の注意事項として設定した。
8.重要な基本的注意 8.1本剤は「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用すること。	8.1：予防接種実施規則および定期接種実施要領に基づき、予防接種前の一般的注意

8.2被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察によって健康状態を調べること。〔9.1参照〕 8.3被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。 8.4ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるため、接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分に行うとともに、ショック、アナフィラキシーに対する緊急処置ができるよう、適切な監視下において接種すること。また、接種後一定時間、被接種者の状態を観察すること。 〔11.1.1参照〕 8.5ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後一定時間は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。	事項として、他のワクチンの添付文書を参考に、設定した。 8.2, 8.3：定期接種実施要領に基づき、予防接種前の一般的注意事項として、他のワクチンの添付文書を参考に、設定した。 8.4：外国において、本剤接種時にアナフィラキシーの発現が報告されていることから、CCDSに基づき設定した。 8.5：血管迷走神経反射による失神等について注意喚起するため設定した。
9.特定の背景を有する者に関する注意 9.1接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者） 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。〔8.2参照〕 9.1.1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 ベネフィットとリスクを考慮した上で接種の可否を判断すること。本剤接種により自己免疫疾患が悪化する、もしくはその経過に悪影響を及ぼす可能性がある。	9.1～9.3：定期接種実施要領およびCCDSに基づき、予防接種前の一般的注意事項として、他のワクチンの添付文書を参考に、設定した。

9.1.2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 本剤接種の必要性について十分に検討すること。 9.1.3出血性疾患を有する者、抗凝固療法を受けている者 本剤接種後に出血があらわれることがある。 9.1.4過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者 9.1.5本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者 9.1.6心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者 9.1.7予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者 9.1.8過去に痙攣の既往のある者 9.2腎機能障害を有する者 接種要注意者である。 9.3肝機能障害を有する者 接種要注意者である。 9.5妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。生殖発生毒性試験は実施していない。 9.6授乳婦 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。ヒト母乳中への移行は不明である。 9.7小児等 1歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。	9.5：CCDSに基づき、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（令和5年2月17日改正厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡）QA37を踏まえて設定した。 9.6：CCDSに基づき、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（令和5年2月17日改正厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡）QA39を踏まえて設定した。 9.7：1歳未満を対象とした臨床試験は実施していないことから、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（令和5年2月17日改正厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対
--	---

				策課事務連絡）QA41を踏まえて設定した。																																																
11.副反応 次の副反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 11.1重大な副反応 11.1.1ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明） 〔8.4参照〕 11.1.2ギラン・バレー症候群（頻度不明） 11.1.3脳炎（頻度不明） 11.2その他の副反応 <table><tr><td></td><td>10%以上^{a)}</td><td>10%未満^{b)}</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>局所症状（注射部位）</td><td>注射部位疼痛（27.9%）</td><td>注射部位そう痒感、注射部位出血、注射部位発赤・紅斑、注射部位硬結、注射部位腫脹</td><td></td></tr><tr><td>感染症</td><td></td><td>上気道感染</td><td></td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td>リンパ節症</td><td></td></tr><tr><td>免疫系</td><td></td><td></td><td>過敏症</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>傾眠（37.5%）^{b)}、易刺激性（25.0%）^{b)}、頭痛</td><td>感覚鈍麻、無感情、概日リズム睡眠障害、不眠症、睡眠障害、落ち着きのなさ、浮動性めまい</td><td>痙攣、熱性痙攣、感覚異常、運動機能障害（不全片麻痺、片麻痺、第7脳神経麻痺、顔面不全麻痺、麻痺、不全麻痺、神経炎）、多発ニューロパチー、髄膜炎</td></tr><tr><td>感覚器</td><td></td><td>回転性めまい</td><td>視力障害、羞明、眼痛、耳鳴</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>咳嗽</td><td>呼吸困難</td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢（21.1%）^{c)}</td><td>嘔吐、小腸炎、消化不良、腹痛、悪心、食欲減退</td><td></td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>多汗症、発疹（紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹）、蕁麻疹</td><td>小水疱性皮疹、そう痒症、紅斑</td></tr><tr><td>筋・骨格系</td><td></td><td>筋肉痛、関節痛、四肢痛</td><td>頸部痛、筋骨格硬直</td></tr><tr><td>その他</td><td>発熱</td><td>悪寒、無力症、倦怠感、疲労</td><td>インフルエンザ様疾患、歩行障害、浮腫</td></tr></table> a) 治験参加者日誌により収集した副反応を含む b) B9371039試験における1～2歳（n=8）での発現頻度 c) B9371039試験における3～16歳未満（n=57）での発現頻度					10%以上 ^{a)}	10%未満 ^{b)}	頻度不明	局所症状（注射部位）	注射部位疼痛（27.9%）	注射部位そう痒感、注射部位出血、注射部位発赤・紅斑、注射部位硬結、注射部位腫脹		感染症		上気道感染		血液		リンパ節症		免疫系			過敏症	精神神経系	傾眠（37.5%） ^{b)} 、易刺激性（25.0%） ^{b)} 、頭痛	感覚鈍麻、無感情、概日リズム睡眠障害、不眠症、睡眠障害、落ち着きのなさ、浮動性めまい	痙攣、熱性痙攣、感覚異常、運動機能障害（不全片麻痺、片麻痺、第7脳神経麻痺、顔面不全麻痺、麻痺、不全麻痺、神経炎）、多発ニューロパチー、髄膜炎	感覚器		回転性めまい	視力障害、羞明、眼痛、耳鳴	呼吸器		咳嗽	呼吸困難	消化器	下痢（21.1%） ^{c)}	嘔吐、小腸炎、消化不良、腹痛、悪心、食欲減退		皮膚		多汗症、発疹（紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹）、蕁麻疹	小水疱性皮疹、そう痒症、紅斑	筋・骨格系		筋肉痛、関節痛、四肢痛	頸部痛、筋骨格硬直	その他	発熱	悪寒、無力症、倦怠感、疲労	インフルエンザ様疾患、歩行障害、浮腫	11.1：外国において、本剤接種によるアナフィラキシー、ギラン・バレー症候群、脳炎の発現が報告されていることを踏まえて、CCDSに基づき設定した。 11.2：国内第Ⅲ相試験（B9371039試験）、海外臨床試験およびCCDSに基づき設定した。なお、発現頻度については国内第Ⅲ相試験（B9371039試験）および海外臨床試験（199 試験、206 試験、205 試験、207 試験、209 試験、700401 試験および700802 試験）に基づき設定した。
	10%以上 ^{a)}	10%未満 ^{b)}	頻度不明																																																	
局所症状（注射部位）	注射部位疼痛（27.9%）	注射部位そう痒感、注射部位出血、注射部位発赤・紅斑、注射部位硬結、注射部位腫脹																																																		
感染症		上気道感染																																																		
血液		リンパ節症																																																		
免疫系			過敏症																																																	
精神神経系	傾眠（37.5%） ^{b)} 、易刺激性（25.0%） ^{b)} 、頭痛	感覚鈍麻、無感情、概日リズム睡眠障害、不眠症、睡眠障害、落ち着きのなさ、浮動性めまい	痙攣、熱性痙攣、感覚異常、運動機能障害（不全片麻痺、片麻痺、第7脳神経麻痺、顔面不全麻痺、麻痺、不全麻痺、神経炎）、多発ニューロパチー、髄膜炎																																																	
感覚器		回転性めまい	視力障害、羞明、眼痛、耳鳴																																																	
呼吸器		咳嗽	呼吸困難																																																	
消化器	下痢（21.1%） ^{c)}	嘔吐、小腸炎、消化不良、腹痛、悪心、食欲減退																																																		
皮膚		多汗症、発疹（紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹）、蕁麻疹	小水疱性皮疹、そう痒症、紅斑																																																	
筋・骨格系		筋肉痛、関節痛、四肢痛	頸部痛、筋骨格硬直																																																	
その他	発熱	悪寒、無力症、倦怠感、疲労	インフルエンザ様疾患、歩行障害、浮腫																																																	
14.適用上の注意 14.1薬剤調製時の注意 14.1.1使用前に室温に戻すこと。 14.1.2使用前に、均一な乳白色の懸濁液となるよう振り混ぜること。異物の混入又は外観の変化がないかを目視で確認し、異常				14.1.1～14.1.3：CCDSに基づき設定した。																																																

を認めたものは使用しないこと。 14.1.3本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。 14.2薬剤接種時の注意 14.2.1通常、三角筋中央部又は大腿前外側部に筋肉内接種すること。臀部には接種しないこと。静脈内、皮内、皮下への接種も行わないこと。他の注射用ワクチンを同時に接種する場合は、別々の部位（できれば別々の四肢）に接種すること。 14.2.2組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。 （1）針長は筋肉内接種に足る長さで、神経、血管、骨等の筋肉下組織に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定すること。 （2）神経走行部位を避けること。 （3）注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。	14.2.1：CCDSおよび日本小児科学会による「小児に対するワクチンの筋肉内接種法について（改訂第2版）」に基づき、他のワクチンの添付文書を参考に、設定した。 14.2.2：本剤の用法は筋肉内接種であることから、他の筋肉内接種ワクチンの添付文書を参考に、設定した。
---	---

生物学的製剤基準（案）における「基準名」を「組織培養不活化ダニ媒介性脳炎ワクチン」とする。

化学名・別名	組織培養不活化ダニ媒介性脳炎ワクチン																																
構造式																																	
効能・効果	＜成人、小児共通＞ ダニ媒介性脳炎の予防																																
用法・用量	＜成人＞ 初回免疫の場合、1回 0.5mL 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 ヶ月後、3 回目接種は、2 回目接種の 5～12 ヶ月後に接種する。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 0.5mL を筋肉内に接種する。 ＜小児＞ 初回免疫の場合、1回 0.25mL 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 ヶ月後、3 回目接種は、2 回目接種の 5～12 ヶ月後に接種する。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 0.25mL を筋肉内に接種する。																																
劇薬等の指定																																	
市販名及び有効成分・分量	市販名： タイコバック水性懸濁筋注 0.5mL タイコバック小児用水性懸濁筋注 0.25mL 有効成分：不活化ダニ媒介性脳炎ウイルス 含量： タイコバック水性懸濁筋注 0.5mL：1 シリンジ中 2.4μg タイコバック小児用水性懸濁筋注 0.25mL：1 シリンジ中 1.19μg																																
毒性	単回投与毒性 <table><tr><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>投与量^a</td><td>概略の致死量</td></tr><tr><td>マウス（♀）</td><td>筋肉内</td><td>0.5 mL</td><td>>0.5 mL</td></tr><tr><td>モルモット（♀）</td><td>筋肉内</td><td>1 mL</td><td>>1 mL</td></tr><tr><td>ウサギ（♂, ♀）</td><td>静脈内</td><td>0.5 mL/kg</td><td>>0.5 mL/kg</td></tr></table> ^a: 抗原量として不活化ダニ媒介性脳炎ウイルスを 0.5 mL 中 2.7 μg の濃度で含む投与液の投与容量を示した。			動物種	投与経路	投与量 ^a	概略の致死量	マウス（♀）	筋肉内	0.5 mL	>0.5 mL	モルモット（♀）	筋肉内	1 mL	>1 mL	ウサギ（♂, ♀）	静脈内	0.5 mL/kg	>0.5 mL/kg														
動物種	投与経路	投与量 ^a	概略の致死量																														
マウス（♀）	筋肉内	0.5 mL	>0.5 mL																														
モルモット（♀）	筋肉内	1 mL	>1 mL																														
ウサギ（♂, ♀）	静脈内	0.5 mL/kg	>0.5 mL/kg																														
副作用	＜成人＞ <table><tr><td>主な副作用の発現率</td><td colspan="2">n/N = xx %</td></tr><tr><td>副作用の種類</td><td>例数</td><td>%</td></tr><tr><td>注射部位疼痛</td><td>68/100</td><td>68.0</td></tr><tr><td>疲労</td><td>27/100</td><td>27.0</td></tr><tr><td>頭痛</td><td>23/100</td><td>23.0</td></tr><tr><td>筋肉痛</td><td>22/100</td><td>22.0</td></tr></table> ＜小児＞ <table><tr><td>主な副作用の発現率</td><td colspan="2">n/N = xx %</td></tr><tr><td>副作用の種類</td><td>例数</td><td>%</td></tr><tr><td>注射部位疼痛</td><td>43/65</td><td>66.2</td></tr><tr><td>下痢</td><td>12/57</td><td>21.1</td></tr></table>			主な副作用の発現率	n/N = xx %		副作用の種類	例数	%	注射部位疼痛	68/100	68.0	疲労	27/100	27.0	頭痛	23/100	23.0	筋肉痛	22/100	22.0	主な副作用の発現率	n/N = xx %		副作用の種類	例数	%	注射部位疼痛	43/65	66.2	下痢	12/57	21.1
主な副作用の発現率	n/N = xx %																																
副作用の種類	例数	%																															
注射部位疼痛	68/100	68.0																															
疲労	27/100	27.0																															
頭痛	23/100	23.0																															
筋肉痛	22/100	22.0																															
主な副作用の発現率	n/N = xx %																																
副作用の種類	例数	%																															
注射部位疼痛	43/65	66.2																															
下痢	12/57	21.1																															

Tick-Borne Encephalitis Vaccine (PF-06830414)

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

	発熱	13/65	20.0
	頭痛	9/57	15.8
	疲労	9/57	15.8
会社	ファイザー株式会社		

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	組織培養不活化ダニ媒介性脳炎ワクチン
販売名：	タイコバック水性懸濁筋注 0.5mL タイコバック小児用水性懸濁筋注 0.25mL
申請者：	ファイザー株式会社
効能・効果：	<成人、小児共通> ダニ媒介性脳炎の予防
用法・用量：	<成人> 初回免疫の場合、1回 0.5mL 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 ヶ月後、3 回目接種は、2 回目接種の 5～12 ヶ月後に接種する。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 0.5mL を筋肉内に接種する。 <小児> 初回免疫の場合、1回 0.25mL 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 ヶ月後、3 回目接種は、2 回目接種の 5～12 ヶ月後に接種する。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 0.25mL を筋肉内に接種する。
生物由来原料等の使用の有無	☒ 使用→使用している場合は以下の欄を記入 ☐ 不使用
使用した生物由来原料等	☐ ヒト由来細胞・組織， ☒ ヒト由来成分（血液，尿，その他） ☒ 動物由来細胞・組織， ☒ 動物由来成分（血液，その他） 原材料名；SPF 鶏卵，トリプシン（ブタ膵臓由来），人血清アルブミン
生物由来原料等の使用目的	☒ 宿主細胞， ☐ 培地添加物， ☐ その他の製造原材料， ☒ 製剤添加物， ☒ その他（ニワトリ胚の酵素分解）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式 2 参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙様式 2 参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し，処理条件を具体的に記載）	別紙 1-1 及び 1-2 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称 ^{注1)} 、 ^{注2)}	SPF 鶏卵
使用した生物由来原料等の分類	☐ ヒト血液由来成分、 ☐ ヒト細胞組織、 ☐ ヒト尿由来成分、 ☐ ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☒ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	☐ 有効成分、 ☒ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料等（ ）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容 ^{注3)}	マスター・ウイルス・シード調製用： 「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）への対応状況を別紙 2 に示す。 ワーキング・ウイルス・シード調製及び原薬の製造用： 動物細胞組織原料基準（生物由来原料基準の第 4 「動物由来原料総則」の 2）への対応状況を別紙 3 に示す。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 ^{注4)}	該当なし
製造工程の概要（フローチャート） ^{注5)} ^{注6)} (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別紙 1-1 及び 1-2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要 ^{注7)}	本剤は不活化ウイルスワクチンであるため、製造工程のウイルスクリアランス試験は実施していない。なお、工程管理試験により外来性ウイルスの混入を認めないことを確認する。

注 1) 複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式 2 は当該原料等ごとに作成する。

注 2) 動物種及び使用部位も記載する。

注 3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注 4) 生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注 5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「〇〇（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。

注 6) 生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

注 7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称 ^{注1)} 、 ^{注2)}	トリブシン（ブタ膵臓由来）
使用した生物由来原料等の分類	☐ ヒト血液由来成分、 ☐ ヒト細胞組織、 ☐ ヒト尿由来成分、 ☐ ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☒ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	☐ 有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☒ その他の製造原料等（ニワトリ胚の酵素分解）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容 ^{注3)}	マスター・ウイルス・シード調製用： 「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）への対応状況を別紙 2 に示す。 ワーキング・ウイルス・シード調製及び原薬の製造用： 動物由来原料基準（生物由来原料基準の第 4「動物由来原料総則」の 3）への対応状況を別紙 4 に示す。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 ^{注4)}	マスター・ウイルス・シード調製用： 別紙 2 参照 ワーキング・ウイルス・シード調製及び原薬の製造用： 製造工程において低 pH 処理（pH ■ 未満、■ 時間以上）を行い、さらにガンマ線照射（■～■ kGy）を行う。
製造工程の概要（フローチャート） ^{注5)} 、 ^{注6)} （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1-1 及び 1-2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要 ^{注7)}	本剤は不活化ウイルスワクチンであるため、製造工程のウイルスクリアランス試験は実施していない。なお、工程管理試験により外来性ウイルスの混入を認めないことを確認する。

注 1) 複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式 2 は当該原料等ごとに作成する。

注 2) 動物種及び使用部位も記載する。

注 3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注 4) 生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注 5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「〇〇（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。

注 6) 生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

注 7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称 ^{注1)} 、 ^{注2)}	人血清アルブミン
使用した生物由来原料等の分類	☒ ヒト血液由来成分、 ☐ ヒト細胞組織、 ☐ ヒト尿由来成分、 ☐ ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	☐ 有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料等（ ）、 ☒ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容 ^{注3)}	血漿分画製剤総則（生物由来原料基準の第2「血液製剤総則」の2）への対応状況を別紙5に示す。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 ^{注4)}	人血清アルブミンは、ウイルス除去効果がある XXXXXXXXXX により製造される。
製造工程の概要（フローチャート） ^{注5)} ^{注6)} （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1-1 及び 1-2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要 ^{注7)}	人血清アルブミンの製造工程のウイルス除去・不活化能をウイルスクリアランス試験により評価した。結果を別紙6に示す。

注1) 複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式2は当該原料等ごとに作成する。

注2) 動物種及び使用部位も記載する。

注3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

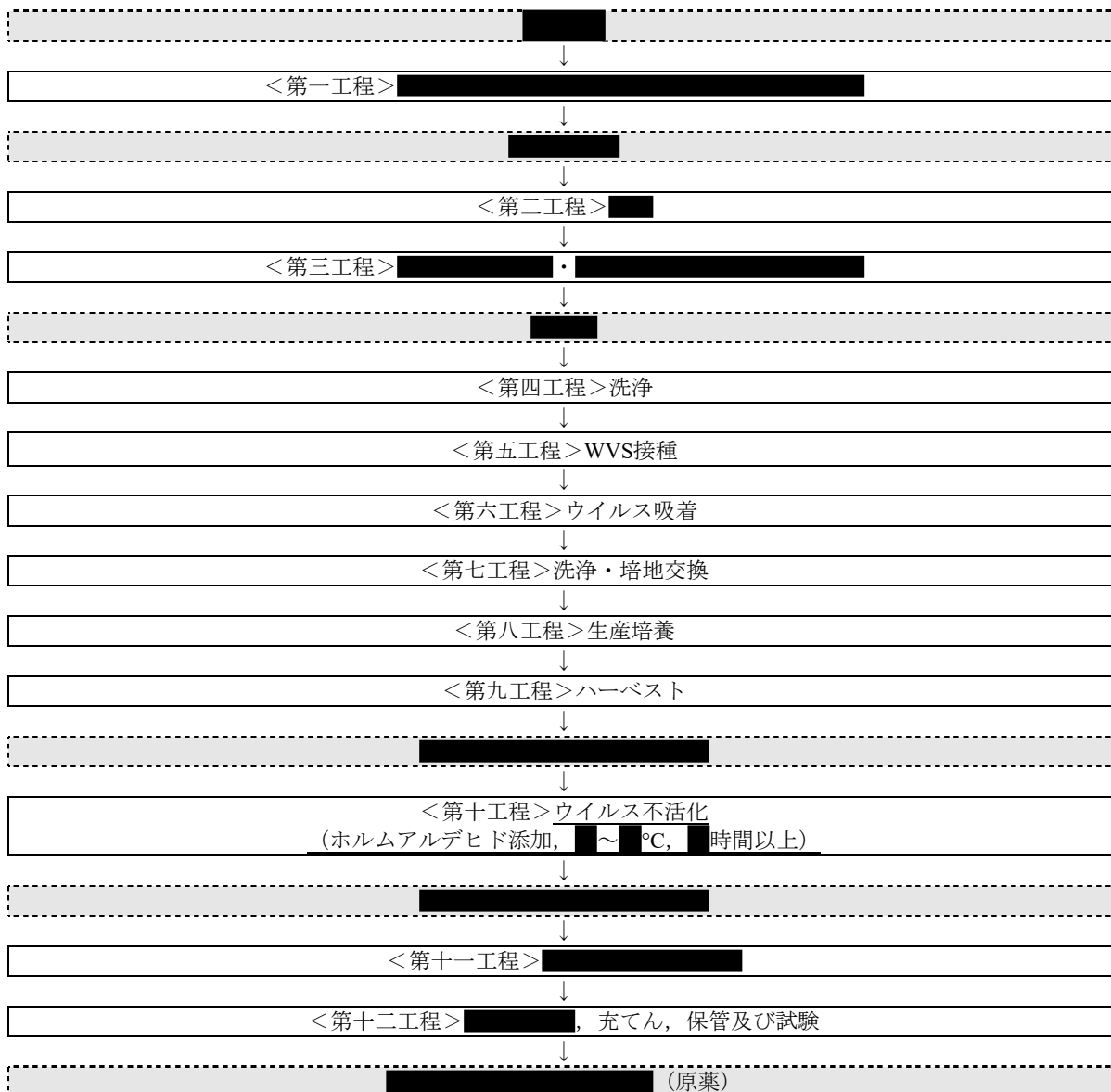
注4) 生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「〇〇（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。

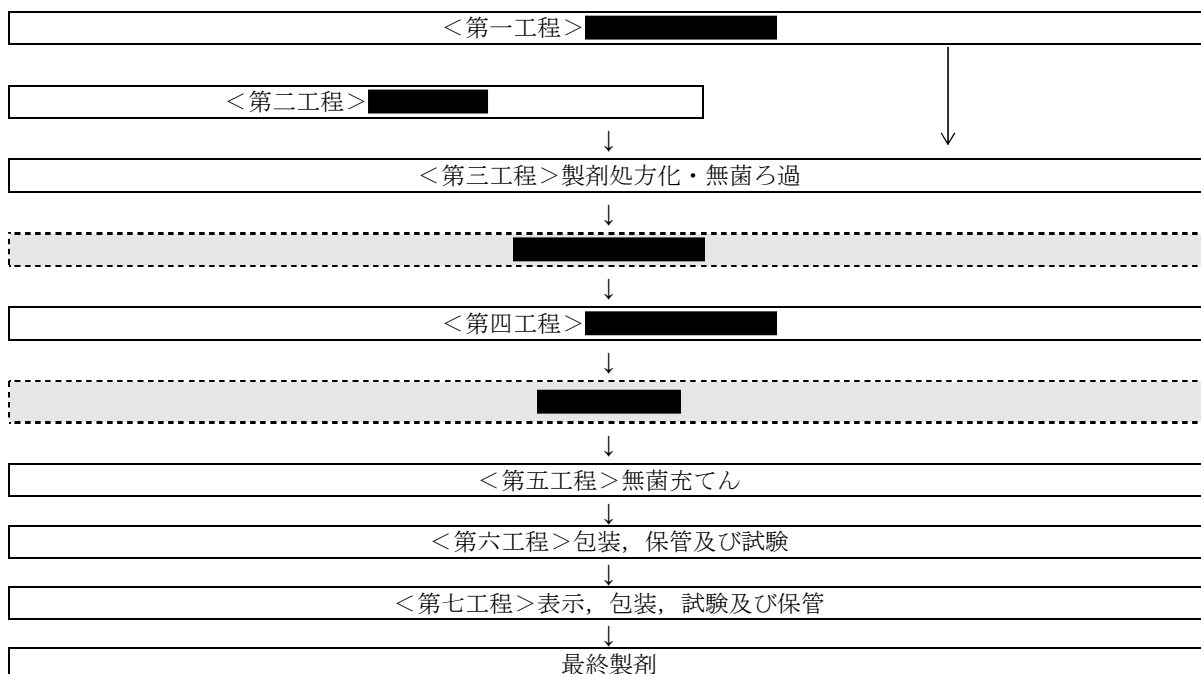
注6) 生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

注7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙 1-1 製造工程の概要（原薬）



別紙 1-2 製造工程の概要（製剤）



別紙2 SPF 鶏卵及びトリプシンに係る事務連絡（平成21年3月27日）への対応状況

事務連絡の内容	対応状況
(1) 遡及調査により、当該 MCB 等の製造当時、用いられた原材料について、細菌、ウイルス及びその他外来性病原微生物に対する安全性確保措置が講じられたことが確認又は高く予測できること。	以下より、細菌、ウイルス及びその他の外来性病原微生物に対する安全性確保措置が講じられていたことが高く予測される。 SPF 鶏卵： Specific Pathogen Free (SPF) のものが使用された。 トリプシン： マスター・ウイルス・シードの調製を実施した 1991 年から [] 社のトリプシン、ロット番号 [] (社内ロット番号 []) が原薬の実生産製造における細胞培養液の調製に用いられた。原薬の実生産製造に用いられたものと異なる供給業者のものを使用することは考えられないことから、マスター・ウイルス・シードの調製にも [] 社の同等の品質のトリプシンが使用されたものと推察される。また、当該トリプシンロット [ロット番号 [] (社内ロット番号 [])] の試験成績書は、現在も使用しているワーキング・ウイルス・シードのロットを導入するための海外における承認申請資料に添付されている。以上のことから、マスター・ウイルス・シードの調製には、ワーキング・ウイルス・シードの調製及び原薬の製造に用いられるものと同等の品質のトリプシンが使用されたと考える。 当該トリプシンロット [ロット番号 [] (社内ロット番号 [])] の試験成績書によると、[] 社においてガンマ線照射処理後、9 CFR 113.53 に従い、ブタパルボウイルスについて試験が実施され、陰性であることが確認された。また、3つの細胞株について細胞培養試験が実施されており、細胞をトリプシン処理した後、4日間培養し、生細胞数を測定した。その結果、いずれの細胞も毒性の兆候は示さなかった。更に、外観、溶解度、タンパク質含量及び酵素活性について試験が実施された。
(2) MCB 等に対する純度試験において、細菌、ウイルス及びその他外来性病原微生物が否定されていること。	[] ([]) について、無菌、結核菌陰性、マイコプラズマ陰性、外来性ウイルス陰性（成熟マウス、Vero, MRC-5, モルモット）であることを確認した。また、マスター・ウイルス・シード (WVCC 029/91 及び WVCC 042/91) について、無菌、結核菌陰性、マイコプラズマ陰性、外来性ウイルス（指標細胞）陰性であることを確認した。

別紙 2 SPF 鶏卵及びトリブシンに係る事務連絡（平成 21 年 3 月 27 日）への対応状況

事務連絡の内容	対応状況
(3) 原薬又は製剤の製造工程において十分なウイルスクリアランスが認められていること。	原薬のウイルス不活化工程（ $\blacksquare \sim \blacksquare^{\circ}\text{C}$ ， $\blacksquare$ 時間以上， $\text{pH } 7.0 \sim 8.1$ ，ホルムアルデヒド添加）において，ウイルスは不活化される。 不活化ワクチンは「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価について（医薬審第 329 号，平成 12 年 2 月 22 日）」（以下，ICH Q5A ガイドライン）の適用範囲外であることから，ウイルスクリアランス試験は実施していない。
(4) 反芻動物由来原材料を使用した場合は，原材料製造時及び MCB 等調製時の原産国の地理的 BSE リスク評価（GBR）や世界的発生状況等からみて，伝達性海綿状脳症（TSE）に罹患した動物に由来する原材料が用いられた可能性が低いことについて示されること。	該当せず。
(5) 反芻動物由来原材料を使用した場合は，「ウシ等由来原材料を使用した医薬品，医療用具等の一部変更承認申請等におけるリスク評価等の取扱いについて」（平成 15 年 8 月 1 日付薬食審査発第 0801001 号，薬食安発第 0801001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長，安全対策課長通知）に示される安全性確保の目安を満たしていること。	該当せず。
(6) 臨床使用実績に基づく安全性情報の蓄積がある場合には，当該原材料に由来すると考えられる感染症報告等が認められないこと。	海外の定期安全性報告（PSUR）の結果を確認する。

別紙 3 SPF 鶏卵に係る動物細胞組織原料基準への対応状況

基準の内容	対応状況
(1) 医薬品等を構成する原料等として用いる動物に由来する細胞及び組織（以下「動物細胞組織原料等」という。）については、採取にあたって必要な衛生管理を行うために十分な人員及び設備を有する施設で採取されたものでなければならない。	欧州薬局方「5.2.2. Chicken Flocks free from Specified Pathogens for the Production and Quality Control of Vaccines」に適合する Specific Pathogen Free (SPF) の鶏卵が使用された又は使用する。
(2) 動物細胞組織原料等の採取に当たっては、採取の過程における病原微生物その他疾病の原因となるものの汚染を防ぐために必要な措置を講じなければならない。	欧州薬局方「5.2.2. Chicken Flocks free from Specified Pathogens for the Production and Quality Control of Vaccines」： SPF ニワトリの一群は、他の非 SPF のニワトリの群から地理的に離れ、げっ歯類、野生鳥類及び昆虫類が混入しないように、また、許可された人以外入室しないように管理された隔離施設で飼育し、健康状態を常にモニターして異常がないか確認する。新しい SPF ニワトリの一群を確立する際は、三世代全てにわたって外来性ウイルスに関する一連の試験を実施し、ウイルスに感染していないことを確認しなければならない。三世代全てにわたって試験に適合した場合、三世代目以降の鶏卵を SPF 鶏卵とし、ワクチンの製造に使用可能となる。
(3) 動物細胞組織原料等のドナー動物は、動物細胞組織原料等を提供するに十分な適格性を有することが確認されなければならない。ただし、医薬品等の材料の由来となるものであって、使用実績があり、特性解析されたセルバンクを出発基材とした細胞培養により生産されるものを除く。	
(4) 動物細胞組織原料等の使用については、ウイルス感染リスクの検証その他の必要な事項が行われていることを確認しなければならない。	
(5) 動物細胞組織原料等についての、品質及び安全性確保に必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。ただし、医薬品等の材料の由来となるものであって、使用実績があり、特性解析されたセルバンクを出発基材とした細胞培養により生産されるものを除く。 ア 動物細胞組織原料等を採取した施設 イ 動物細胞組織原料等を採取した年月日 ウ ドナー動物の受入れ並びに試験検査及び飼育管理の状況 エ 動物細胞組織原料等を採取する作業の過程 オ 動物細胞組織原料等のロットの番号 カ アからオまでに掲げるもののほか、当該製品の品質及び安全性の確保に関し必要な事項	供給業者においてアからカの事項が記録され、保存されていることを確認している。

別紙 4 トリプシンに係る動物由来原料基準への対応状況

基準の内容	対応状況
(1) 医薬品等の原料等として用いる動物に由来するもの（動物細胞組織原料等及び細菌、真菌、ウイルス等の感染リスクが否定されていることが科学的に公知のものとされるものを除く。以下「動物由来原料等」という。）については、健康な動物に由来する場合を除き、無菌性の担保、ウイルス感染リスクの検証その他の必要な事項が行われていることを確認しなければならない。	トリプシンは屠殺前及び後に実施する試験に適合した米国産のブタの脾臓から、現在の米国食品医薬品局（FDA）の Good Manufacturing Practices（GMP）及び GMP Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients（ICH Q7）に従って製造されたものである。 微生物試験（マイコプラズマ、黄色ブドウ球菌、緑膿菌、サルモネラ及び大腸菌）及び現在の 9 CFR 規定に従ったウイルス試験〔ウシウイルス性下痢ウイルス、ブタパルボウイルス、ブタアデノウイルス、伝染性胃腸炎ウイルス、狂犬病ウイルス、ブタ血球凝集性脳脊髄炎ウイルス、レオウイルス及びサーコウイルス（PCV1 及び PCV2）〕を実施し、全て陰性であることを確認している。また、エンドトキシン試験も実施する。更に、ガンマ線照射処理を実施する。
(2) 動物に由来する特性解析されたセルバンクを出発基材とした細胞培養により生産される製品については、適切な段階において、ウイルス試験を行わなければならない。この試験において、外来性ウイルスが検出された場合には、原則として、医薬品等を製造するために用いてはならない。ただし、セルバンクによる原料等であって、本基準の適用の際現に構築され、かつ、品質及び安全性の確保の観点から、原料等として用いることについて当該試験により確認される妥当性と同等以上の妥当性を有することが確認され、その旨が、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものにあつては、この限りでない。	該当せず。
(3) 生きた動物全体を出発基材として生産される製品については、(2) 及び動物細胞組織原料基準 (3) の規定を準用する。	該当せず。
(4) 動物由来原料等について、製造工程において、細菌、真菌、ウイルス等を不活化又は除去する処理を行わなければならない。ただし、当該処理を行わない合理的な理由がある場合であつて、その旨が、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものについては、この限りでない。	トリプシンの製造工程において、ウイルスは不活化される（pH ■ 未満、■ 時間以上）。また、ガンマ線照射（■ ～ ■ kGy）により滅菌処理される。
(5) 動物由来原料等についての、品質及び安全性の確保に必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。ただし、医薬品等の材料の由来となるものであつて、使用実績があり、特性解析されたセルバンクを出発基材とした細胞培養により生産されるものを除く。 ア 動物由来原料等を作製した機関名 イ 動物由来原料等を作製した年月日 ウ 動物由来原料等の検査等の結果 エ 動物由来原料等のロットの番号	供給業者からアからエの事項が記録されている文書を入手し、保存していることを確認している。
(6) 生物由来製品に指定された製品以外の医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器については、(2) から (4) までの規定を適用しないものとする。	該当せず。

別紙 5 人血清アルブミンに係る血漿分画製剤総則への対応状況

基準の内容	基準の内容への対応状況
(1) 血漿分画製剤に用いる血液の提供者（以下血漿分画製剤総則において「供血者」という。）は、問診等により、血液によって伝播される疾患にかかっている疑いがなく、血漿分画製剤の原料等となる血液を提供するに十分な適格性を有するものであると認められる者でなければならない。ただし、血液によって伝播される細菌、真菌、ウイルス等が製造過程において不活化又は除去されることが確認され、その旨が、当該血漿分画製剤の製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものについては、この限りではない。	血漿の採取： 米国の PMF で承認されたセンターからの血漿のみを使用する。すべての採取センターの監査は、少なくとも3年ごとに██████^aの職員が行う。監査において、適合しない場合、当該センターで採取された血漿は将来的な決定がなされるまで保留する。 供血者の選定： 供血者の選定又は提供除外に関する除外基準、審査及び供血者の面接は関連する欧州指令及びガイドライン、欧州薬局方、欧州評議会又はWHOの勧告及び／又は米国保健当局による要件に準拠して行う。 クロイツフェルト・ヤコブ病のリスクを軽減するための措置を含む供血者の選定： 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病又はクロイツフェルト・ヤコブ病と診断された供血者は永久的に除外する。また、脳手術を受けたことがある供血者、1980年から現在までの間に英国において硬膜移植、異種移植又は角膜移植、ヒト下垂体由来成長ホルモン又は血液若しくは血液成分の供給を受けたことがある供血者、又はクロイツフェルト・ヤコブ病又は変異型クロイツフェルト・ヤコブ病に罹患する親戚が1人以上いる供血者は、永久的に除外する。1980年から1996年の間に英国で累積12箇月以上滞在した供血者（米国人供血者：累積3箇月以上）は永久的に除外する。
(2) 採血は、1輸血用血液製剤総則(2)(※)に定められた採血法によって行わなければならない。 ※「輸血用血液製剤総則(2)」より抜粋 (2) 採血は、次のいずれかの採血法によって行わなければならない。 ア 全血採血 血液セットに、適当な血液保存液を注入し、直ちに採血針を組み立てた後、セットを密封し、高圧蒸気滅菌したものをを用いて行うもの。 イ 血液成分採血 血漿、血小板等の特定の血液成分のみを採取し、これ以外の成分を返還するものであって、次によって行うもの。 (ア) アを準用して全血採血を行った後、適当な方法によって特定の血液成分を採取し、これ以外の血液成分を返還する用手法 (イ) 血液成分採血装置を用いて、適当な血液保存液を混入しながら血液を体外循環させて特定の血液成分を採取する方法	抗凝固剤を含む血液の血球成分との分離後に残る液体部分又はアフエレーシス法による抗凝固血液の連続的なろ過若しくは遠心分離により分離したものをを用いる。

(3) 血漿分画製剤の原料等は、別に定める場合を除き、 (2) で定められた採血法によって採取した次のいずれかを用いる。 ア 全血採血で採取した血液 イ 血液成分採血で採取した多血小板血漿 又は濃厚血小板血漿 ウ 血液成分採血で採取した血漿	同上
(4) 血漿分画製剤の原料等を保存する場合は、(3) アに該当する原料等については凍結を避けて 10°C 以下の温度で保存し、(3) イ又はウに該当する原料等については、10°C 以下の温度で保存しなければならない。	血漿の凍結及び保管温度は、 °C 以下である。
(5) 血漿分画製剤の原料等として用いる血液については、少なくとも B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV) 及びヒト免疫不全ウイルス (HIV-1 及び HIV-2) の血清学的検査を行わなければならない。これらの検査の結果、不適格と認められた場合は、生物学的製剤基準医薬品各条に規定されているものを除き、原料等として用いてはならない。	供血の血清学的スクリーニングとして、抗 HIV-1・HIV-2、抗 HCV 及び HBs 抗原について試験する。
(6) 血漿分画製剤の原血漿については、少なくとも B 型肝炎ウイルス DNA、C 型肝炎ウイルス RNA 及びヒト免疫不全ウイルス RNA に対する核酸増幅検査を行わなければならない。ただし、その原血漿の原料等である血液について、B 型肝炎ウイルス DNA、C 型肝炎ウイルス RNA 及びヒト免疫不全ウイルス RNA が検出されないことが核酸増幅検査により確認されている場合は、この限りではない。これらの検査の結果、B 型肝炎ウイルス DNA、C 型肝炎ウイルス RNA 又はヒト免疫不全ウイルス RNA が検出された血漿は原血漿として用いてはならない。	血漿プールの NAT 試験について、各血漿プールをスクリーニングし、HIV、HCV、HBV 及び HAV のウイルス核酸に対して無反応で、パルボウイルス B19 DNA（現在知られている遺伝子型を検出することができる検定を用いる）のウイルス量が 10,000 IU/mL を超えない血漿プールのみ使用する。 ウイルス変異体の検出： HCV、HIV、HBV、HAV 及びパルボウイルス B19 の遺伝子型・サブタイプが検出可能である。（ウイルスの型は日本の要件を満たす）
(7) 原血漿を保存する場合は、6°C 以下の温度で保存しなければならない。	血漿の凍結及び保管温度は、 °C 以下である。

(8) 血漿分画製剤の原料等として用いる血液及び原血漿についての、品質及び安全性の確保に必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。 ア 原料等を採取した採血所名 イ 原料等を採取した年月日 ウ 診療録等原血漿に用いた血液の供血者の検診に係る記録 エ 血清学的検査及び核酸増幅検査の記録 オ 原料等を採取する作業及び原血漿を製造する作業の経過 カ 原料等及び原血漿の製造番号 キ 原血漿に用いた血液の供血者を特定する番号 ク アからキまでに掲げるもののほか、血漿分画製剤の品質及び安全性の確保に関し必要な事項	採取センターが所在する各国の要件に基づき、血漿供血の受取り側への記録及び通知を保持する。 供血の採取時に、各供血者に供血者番号及び／又は血液番号を割り当てる。この番号は、供血センターにおいて保管する供血者のチャート、血漿ユニット、試験サンプル、1日ごとの供血者リスト及びその他の関連文書に添付する。 ■^aへのすべての血漿輸送には書類（輸送報告書・梱包リスト）を添付する。これには、少なくとも以下の情報が含まれる： ● 血漿採取センター名 ● 供血者番号及び／又は血液番号による各血漿ユニットの明確な特定 ● 採取日 ● 各血漿ユニットの抗 HIV-1・HIV-2、抗 HCV 及び HBs 抗原に対する試験結果 ● 判定基準に適合したことの確認
---	--

a. ■

[illegible]

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ 提出
第3部 品質に関する文書									
3.2 データ又は報告書									
3.2.S 原薬									
3.2.S.1.1	—	Nomenclature	—	19■■年■■月～20■■年■■月	■■■■, オーストリア Pfizer Orth, オーストリア ■■■■, オーストリア ■■■■, スコットランド	外国	社内資料	評価	無
3.2.S.1.2		Structure							
3.2.S.1.3		General Properties							
3.2.S.2.1		Manufacture							
3.2.S.2.2		Description of Manufacturing Process and Process Control							
3.2.S.2.3		Control of Materials							
3.2.S.2.4		Controls of Critical Steps and Intermediates							
3.2.S.2.5		Process Validation and or Evaluation							
3.2.S.2.6		Manufacturing Process Development							
3.2.S.3.1		Elucidation of Structure and Other Characteristics							
3.2.S.3.2		Impurities							
3.2.S.4.1		Specification							
3.2.S.4.2		Analytical Procedures							
3.2.S.4.3		Validation of Analytical Procedures							
3.2.S.4.4		Batch Analyses							
3.2.S.4.5		Justification of Specification							
3.2.S.5		Reference Standards or Materials							
3.2.S.6		Container Closure System							
3.2.S.7.1		Stability Summary and Conclusions							
3.2.S.7.2		Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment							
3.2.S.7.3		Stability Data							
3.2.P 製剤									
3.2.P.1		Description and Composition of the Drug Product							
3.2.P.2.1		Components of the Drug Product							
3.2.P.2.2		Pharmaceutical Development							
3.2.P.2.3		Manufacturing Process Development							
3.2.P.2.4		Container Closure System							
3.2.P.2.5		Microbiological Attributes							
3.2.P.2.6		Compatibility							
3.2.P.3.1		Manufacturer(s)							
3.2.P.3.2		Batch Formula							
3.2.P.3.3		Description of Manufacturing Process and Process Controls							

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
3.2.P.3.4	—	Controls of Critical Steps and Intermediates	—	19■■年■■月～継続中	■■■■, オーストリア Pfizer Puurs, ベルギー Pfizer Orth, オーストリア ■■■■, ベルギー ■■■■, スペイン	外国	社内資料	評価	無
3.2.P.3.5		Process Validation and or Evaluation							
3.2.P.4		Control of Excipients							
3.2.P.5.1		Specifications							
3.2.P.5.2		Analytical Procedures							
3.2.P.5.3		Validation of Analytical Procedures							
3.2.P.5.4		Batch Analyses							
3.2.P.5.5		Characterization of Impurities							
3.2.P.5.6		Justification of Specifications							
3.2.P.6		Reference Standards or Materials							
3.2.P.7		Container Closure System							
3.2.P.8.1		Stability Summary and Conclusion							
3.2.P.8.2		Post-approval Stability Protocol and Stability Commitments							
3.2.P.8.3		Stability Data							
3.2.A その他									
3.2.A.1	—	Facilities and Equipment	—	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■, オーストリア ■■■■, オーストリア	外国	社内資料	評価	無
3.2.A.2		Adventitious Agents Safety Evaluation							
3.2.A.3		該当資料なし							
3.2.R 各極の要求資料									
3.2.R	—	Regional	—	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■, ドイツ ■■■■, デンマーク ■■■■, 米国 ■■■■, オーストリア ■■■■, ベルギー	外国	社内資料	評価	無
3.3 参考文献									
3.3.1	—	Oligomeric Rearrangement of Tick-Borne Encephalitis Virus Envelope Proteins Induced by an Acidic pH	Allison SL, Schalich J, Stiasny K, et al.	—	—	外国	JOURNAL OF VIROLOGY	参考	無
3.3.2	—	Binding of Flavivirus Nonstructural Protein NS1 to C4b Binding Protein Modulates Complement Activation	Avirutnan P, Hauhart RE, Somnuke P, et al.	—	—	外国	The Journal of Immunology	参考	無
3.3.3	—	Development of Safety Qualification Thresholds and Their Use in Orally Inhaled and Nasal Drug Product Evaluation	Ball D, Blanchard J, Jacobson-Kram D, et al.	—	—	外国	TOXICOLOGICAL SCIENCES	参考	無
3.3.4	—	History of TBE vaccines	Barrett PN, Schober-Bendixen S, Ehrlich HJ.	—	—	外国	Vaccine	参考	無
3.3.5	—	Regulation of CD4 T-cell receptor diversity by vaccine adjuvants	Baumgartner CK, Malherbe LP.	—	—	外国	Immunology	参考	無
3.3.6	—	Inactivation of parvovirus B19 during pasteurization of human serum albumin	Blumel J, Schmidt I, Willkommen H, et al.	—	—	外国	TRANSFUSION	参考	無
3.3.7	—	Structure and functionality in flavivirus NS-proteins: Perspectives for drug design	Bollati M, Alvarez K, Assenberg R, et al.	—	—	外国	Antiviral Research	参考	無
3.3.8	—	Antigenic Relationships between Flaviviruses as Determined by Cross-neutralization Tests with Polyclonal Antisera	Calisher CH, Karabatsos N, Dalrymple JM, et al.	—	—	外国	J. gen. Virol.	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
3.3.9	—	THE ARTHROPOD-BORNE GROUP OF ANIMAL VIRUSES	Casals J.	—	—	外国	THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES	参考	無
3.3.10	—	Nucleotide Changes Responsible for Loss of Neuroinvasiveness in Japanese Encephalitis Virus Neutralization-Resistant Mutants	Cecilia D, Gould EA.	—	—	外国	VIROLOGY	参考	無
3.3.11	—	Dengue virus NS1 protein interacts with the ribosomal protein RPL18: This interaction is required for viral translation and replication in Huh-7 cells	Cervantes-Salazar M, Angel-Ambrocio AH, Soto Acosta R, et al.	—	—	外国	Virology	参考	無
3.3.12	—	Further Studies on Antigenic Relationships Among the Viruses of the Group B Tick -borne Complex	Clarke DH.	—	—	外国	Bull. Org. mond. Sante Bull. Wld Hlth Org.	参考	無
3.3.13	—	Strength of TCR-Peptide/MHC Interactions and In Vivo T Cell Responses	Corse E, Gottschalk RA, Allison JP.	—	—	外国	THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY	参考	無
3.3.14	—	The Flaviviruses (Group B Arboviruses): a Cross-neutralization Study	De Madrid AT, Porterfield JS.	—	—	外国	J. gen. Virol.	参考	無
3.3.15	—	Studies on the Removal of Abnormal Prion Protein by Processes Used in the Manufacture of Human Plasma Products	Foster PR, Welch AG, McLean C, et al.	—	—	外国	Vox Sanguinis	参考	無
3.3.16	—	Assessment of the potential of plasma fractionation processes to remove causative agents of transmissible spongiform encephalopathy	Foster PR.	—	—	外国	Transfusion Medicine	参考	無
3.3.17	—	Structure of tick-borne encephalitis virus and its neutralization by a monoclonal antibody	Fuzik T, Formanova P, Ruzek D, et al.	—	—	外国	NATURE COMMUNICATIO NS	参考	無
3.3.18	—	Identification of naturally occurring monoclonal antibody escape variants of louping ill virus	Gao GF, Hussain MH, Reid HW, et al.	—	—	外国	Journal of General Virology	参考	無
3.3.19	—	Tick-borne encephalitis: development of a paediatric vaccine. A controlled, randomized, double-blind and multicentre study	Girgsdies OE, Rosenkranz G.	—	—	外国	Vaccine	参考	無
3.3.20	—	Neutralizing (54K) and Non-neutralizing (54K and 48K) Monoclonal Antibodies against Structural and Non-structural Yellow Fever Virus Proteins Confer Immunity in Mice	Gould EA, Buckley A, Barrett AD, et al.	—	—	外国	J. gen. Virol.	参考	無
3.3.21	—	A risk-assessment model to rate the occurrence and relevance of adventitious agents in the production of influenza vaccines	Gregersen JP.	—	—	外国	Vaccine	参考	無
3.3.22	—	Epitope Model of Tick-Borne Encephalitis Virus Envelope Glycoprotein E: Analysis of Structural Properties, Role of Carbohydrate Side Chain, and Conformational Changes Occurring at Acidic pH	Guirakhoo F, Heinz FX, Kunz C.	—	—	外国	VIROLOGY	参考	無
3.3.23	—	Mutations in the Envelope Protein of Japanese Encephalitis Virus Affect Entry into Cultured Cells and Virulence in Mice	Hasegawa H, Yoshida M, Shiosaka T, et al.	—	—	外国	VIROLOGY	参考	無
3.3.24	—	A Topological and Functional Model of Epitopes on the Structural Glycoprotein of Tick-Borne Encephalitis Virus Defined by Monoclonal Antibodies	Heinz FX, Berger R, Tuma W, et al.	—	—	外国	VIROLOGY	参考	無
3.3.25	—	Location of Immunodominant Antigenic Determinants on Fragments of the Tick-Borne Encephalitis Virus Glycoprotein: Evidence for Two Different Mechanisms by which Antibodies Mediate Neutralization and Hemagglutination Inhibition	Heinz FX, Berger R, Tuma W, et al.	—	—	外国	VIROLOGY	参考	無
3.3.26	—	Homogeneity of the Structural Glycoprotein from European Isolates of Tick-borne Encephalitis Virus: Comparison with Other Flaviviruses	Heinz FX, Kunz C.	—	—	外国	J. gen. Virol.	参考	無
3.3.27	—	Molecular Epidemiology of Tick -borne Encephalitis Virus: Peptide Mapping of Large Non-structural Proteins of European Isolates and Comparison with Other Aaviruses	Heinz FX, Kunz C.	—	—	外国	J. gen. Virol.	参考	無
3.3.28	—	The envelope protein E of tick-borne encephalitis virus and other flaviviruses: structure, functions and evolutionary relationships	Heinz FX, Mandl CW, Guirakhoo F, et al.	—	—	外国	Arch Virol	参考	無
3.3.29	—	The Flavivirus Envelope Protein E: Isolation of a Soluble from Tick-Borne Encephalitis Virus and Its Crystallization	Heinz FX, Mandl CW, Holzmann H, et al.	—	—	外国	JOURNAL OF VIROLOGY	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
3.3.30	—	Structural Changes and Functional Control of the Tick-Borne Encephalitis Virus Glycoprotein E by the Heterodimeric Association with Protein prM	Heinz FX, Stiasny K, Püschner-Auer G, et al.	—	—	外国	VIROLOGY	参考	無
3.3.31	—	EPITOPE MAPPING OF FLAVIVIRUS GLYCOPROTEINS	Heinz FX.	—	—	外国	ADVANCES IN VIRUS RESEARCH	参考	無
3.3.32	—	Characterization of monoclonal antibody-escape mutants of tick-borne encephalitis virus with reduced neuroinvasiveness in mice	Holzmann H, Stiasny K, Ecker M, et al.	—	—	外国	Journal of General Virology	参考	無
3.3.33	—	Assessment of the antigenic structure of tick-borne encephalitis virus by the use of synthetic peptides	Holzmann H, Utter G, Norrby E, et al.	—	—	外国	Journal of General Virology	参考	無
3.3.34	—	A Putative Host Cell Receptor for Tick-Borne Encephalitis Virus Identified by Anti-Idiotypic Antibodies and Virus Affinoblotting	Kopecky J, Grubhoffer L, Kovar V, et al.	—	—	外国	Intervirology	参考	無
3.3.35	—	A direct relationship between the partitioning of the pathogenic prion protein and transmissible spongiform encephalopathy infectivity during the purification of plasma proteins	Lee DC, Stenland CJ, Miller JL, et al.	—	—	外国	TRANSFUSION	参考	無
3.3.36	—	Role of Nonstructural Protein NS2A in Flavivirus Assembly	Leung JY, Pijlman GP, Kondratieva N, et al.	—	—	外国	JOURNAL OF VIROLOGY	参考	無
3.3.37	—	The Commercial Production of Specific-Pathogen-Free Eggs and Chickens: The Evolution of an Industry	Luginbuhl RE.	—	—	外国	AVIAN DISEASES	参考	無
3.3.38	—	Solution structure of dengue virus capsid protein reveals another fold	Ma L, Jones CT, Groesch TD, et al.	—	—	外国	PNAS	参考	無
3.3.39	—	Antigenic Structure of the Flavivirus Envelope Protein E at the Molecular Level, Using Tick-Borne Encephalitis Virus as a Model	Mandl CW, Guirakhoo F, Holzmann H, et al.	—	—	外国	JOURNAL OF VIROLOGY	参考	無
3.3.40	—	Complete Genomic Sequence of Powassan Virus: Evaluation of Genetic Elements in Tick-Borne versus Mosquito-Borne Flaviviruses	Mandl CW, Holzmann H, Kunz C, et al.	—	—	外国	VIROLOGY	参考	無
3.3.41	—	Stimulation of the immune system by different TBE-virus vaccines	Marth E, Kleinhappi B, Jelovcan S.	—	—	外国	Int. J. Med. Microbiol.	参考	無
3.3.42	—	Studies of the transmissibility of the agent of bovine spongiform encephalopathy to the domestic chicken	Moore J, Hawkins SA, Austin AR, et al.	—	—	外国	BMC Research Notes	参考	無
3.3.43	—	The flavivirus NS1 protein: Molecular and structural biology, immunology, role in pathogenesis and application as a diagnostic biomarker	Muller DA, Young PR.	—	—	外国	Antiviral Research	参考	無
3.3.44	—	Analysis of Disulfides Present in the Membrane Proteins of the West Nile Flavivirus	Nowak T, Wengler G.	—	—	外国	VIROLOGY	参考	無
3.3.45	—	Adventitious agents in viral vaccines: Lessons learned from 4 case studies	Petricciani J, Sheets R, Griffiths E, et al.	—	—	外国	Biologicals	参考	無
3.3.46	—	Molecular mechanisms of antibody-mediated neutralisation of flavivirus infection	Pierson TC, Diamond MS.	—	—	外国	expert reviews in molecular medicine	参考	無
3.3.47	—	Tick-Borne Encephalitis Virus: A Structural View	Pulkkinen LIA, Butcher SJ, Anastasina M.	—	—	外国	Viruses	参考	無
3.3.48	—	The envelope glycoprotein from tick-borne encephalitis virus at 2 Å resolution	Rey FA, Heinz FX, Mandl C, et al.	—	—	外国	NATURE	参考	無
3.3.49	—	Ixodes ricinus and its transmitted pathogens in urban and peri-urban areas in Europe: new hazards and relevance for public health	Rizzoli A, Silaghi C, Obiegala A, et al.	—	—	外国	frontiers in PUBLIC HEALTH	参考	無
3.3.50	—	Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines	Ruzek D, Avsic Zupanc T, Borde J, et al.	—	—	外国	Antiviral Research	参考	無
3.3.51	—	Chapter 2a Virology	Ruzek D, Yoshii K, Bloom ME, et al.	—	—	外国	The TBE Book (2nd Edition)	参考	無
3.3.52	—	Revealing the role of CD4+ T cells in viral immunity	Sant AJ, McMichael A.	—	—	外国	J. Exp. Med.	参考	無
3.3.53	—	Specificities of Human CD4+ T Cell Responses to an Inactivated Flavivirus Vaccine and Infection: Correlation with Structure and Epitope Prediction	Schwaiger J, Aberle JH, Stiasny K, et al.	—	—	外国	Journal of Virology	参考	無
3.3.54	—	Crystal Structure of the Capsid Protein from Zika Virus	Shang Z, Song H, Shi Y, et al.	—	—	外国	J Mol Biol	参考	無
3.3.55	—	An RNA Pseudoknot Is Required for Production of Yellow Fever Virus Subgenomic RNA by the Host Nuclease XRN1	Silva PA, Pereira CF, Dalebout TJ, et al.	—	—	外国	JOURNAL OF VIROLOGY	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
3.3.56	—	Modulation of Antigen Processing by Bound Antibodies Can Boost or Suppress Class II Major Histocompatibility Complex Presentation of Different T Cell Determinants	Simitsek PD, Campbell DG, Lanzavecchia A, et al.	—	—	外国	J. Exp. Med.	参考	無
3.3.57	—	ICTV Virus Taxonomy Profile: Flaviviridae	Simmonds P, Becher P, Bukh J, et al.	—	—	外国	Journal of General Virology	参考	無
3.3.58	—	Expanding roles for CD4+ T cells in immunity to viruses	Swain SL, McKinsty KK, Strutt TM.	—	—	外国	NATURE REVIEWS IMMUNOLOGY	参考	無
3.3.59	—	Aluminum Adjuvant Dose Guidelines in Vaccine Formulation for Preclinical Evaluations	Vecchi S, Bufali S, Skibinski DA, et al.	—	—	外国	JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES	参考	無
3.3.60	—	Murine Retroviruses Re-engineered for Lineage Tracing and Expression of Toxic Genes in the Developing Chick Embryo	Venters SJ, Dias da Silva MR, Hyer J.	—	—	外国	DEVELOPMENTAL DYNAMICS	参考	無
3.3.61	—	Purity of Spiking Agent Affects Partitioning of Prions in Plasma Protein Purification	Vey M, Baron H, Weimer T, et al.	—	—	外国	Biologicals	参考	無
3.3.62	—	Different effects of lipid on conformational conversion of chicken and murine prion proteins	Wang LJ, Gu XD, Yu GH, et al.	—	—	外国	Veterinary Microbiology	参考	無
3.3.63	—	Tolerability of hypertonic injectables	Wang W.	—	—	外国	International Journal of Pharmaceutics	参考	無
3.3.64	—	Flaviviridae	Westway EG, Brinton MA, Gaidamovitch SY, et al.	—	—	外国	Intervirology	参考	無
3.3.65	—	Nucleotide Sequence of the Envelope Protein Gene of the Tick-Borne Flavivirus, Kumlinge A52	Whitby JE, Jennings AD, Barrett AD.	—	—	外国	VIRUS GENES	参考	無
3.3.66	—	Characterization of a Disulphide Bridge-stabilized Antigenic Domain of Tick-borne Encephalitis Virus Structural Glycoprotein	Winkler G, Heinz FX, Kunz C.	—	—	外国	J. gen. Virol.	参考	無
3.3.67	—	N-linked glycan in tick-borne encephalitis virus envelope protein affects viral secretion in mammalian cells, but not in tick cells	Yoshii K, Yanagihara N, Ishizuka M, et al.	—	—	外国	Journal of General Virology	参考	無
3.3.68	—	Association of the pr Peptides with Dengue Virus at Acidic pH Blocks Membrane Fusion	Yu IM, Holdaway HA, Chipman PR, et al.	—	—	外国	JOURNAL OF VIROLOGY	参考	無
3.3.69	—	Modern Taxonomy of Biotechnologically Important Aspergillus and Penicillium Species	Houbraken J., de Vries R.P., Samson R.A..	—	—	外国	Advances in Applied Microbiology	参考	無
3.3.70	—	Relationship between physical and chemical properties of aluminum-containing adjuvants and immunopotential	Hem SL, Hogenesch H.	—	—	外国	Expert Rev. Vaccines	参考	無
第4部 非臨床試験報告書									
4.2 試験報告書									
4.2.1 薬理試験									
4.2.1.1 効力を裏付ける試験									
		該当なし							
4.2.1.2 副次的薬理試験									
		該当なし							
4.2.1.3 安全性薬理試験									
		該当なし							
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験									
		該当なし							
4.2.2 薬物動態試験									
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
		該当なし							
4.2.2.2 吸収									
		該当なし							
4.2.2.3 分布									
		該当なし							
4.2.2.4 代謝									
		該当なし							
4.2.2.5 排泄									
		該当なし							
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）									
		該当なし							
4.2.2.7 その他の薬物動態試験									
		該当なし							
4.2.3 毒性試験									
4.2.3.1 単回投与毒性試験									
4.2.3.1.1	154e	Determination of Toxicity in Mice, Guinea Pigs and Rabbits after Single administration of FSME-IMMUN, Tick-Borne Encephalitis Vaccine Adjuvanted, IMMUNO	██████████	19██年██月～19██年██月	██████████, オーストリア	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.2 反復投与毒性試験									
		該当なし							
4.2.3.3 遺伝毒性試験									
4.2.3.3.1 <i>In Vitro</i> 試験									
		該当なし							
4.2.3.3.2 <i>In Vivo</i> 試験									
		該当なし							
4.2.3.4 がん原性試験									
4.2.3.4.1 長期がん原性試験									
		該当なし							
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験									
		該当なし							
4.2.3.4.3 その他の試験									
		該当なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験									
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験									
		該当なし							
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
		該当なし							
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験									
		該当なし							
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験									
		該当なし							
4.2.3.6 局所刺激性試験									
4.2.3.6.1	163e	INVESTIGATIONS ON LOCAL TOLERANCE AFTER INTRADERMAL ADMINISTRATION OF FSME-IMMUN, TICK-BORNE ENCEPHALITIS VACCINE ADJUVANTED, IMMUNO, IN GUINEA PIGS	■■■■■	19■■年■■月～19■■年■■月	■■■■■, オーストリア	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.6.2	153e	INVESTIGATIONS ON LOCAL TOLERANCE AND LOCAL KINETICS AFTER SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF FSME-IMMUN TICK-BORNE ENCEPHALITIS VACCINE ADJUVANTED, IMMUNO, IN GUINEA PIGS	■■■■■	19■■年■■月～19■■年■■月	■■■■■, オーストリア	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7 その他の毒性試験									
4.2.3.7.1 抗原性試験									
		該当なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験									
		該当なし							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験									
		該当なし							
4.2.3.7.4 依存性試験									
		該当なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験									
		該当なし							
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験									
		該当なし							
4.2.3.7.7 その他の試験									
		該当なし							
4.3 参考文献									
4.3.1	Stability Study-1	RESULTS OF STABILITY NONCLINICAL PHARMACODYNAMIC STUDY – EVALUATION OF THE POTENCY DECLINE CONSTANT	ファイザー社	—	米国	外国	社内資料	参考	無
4.3.2	—	Chapter 6. Biology and diseases of guinea pigs. In: Fox JG, Anderson LC, Otto GM, Pritchett-Corning K, Whary M, editors. Laboratory animal medicine. 3rd edition. London: Academic Press; 2015:247-83.	Shomer NH, Holcombe H, Harkness JE.	—	—	外国	—	参考	無
4.3.3	—	World Health Organization. Annex 1. Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. In: WHO Technical Report Series No. 927, Geneva, Switzerland. World Health Organization; 2005:31-63. Available from: https://www.who.int/publications/m/item/annex1-nonclinical.p31-63 . Accessed: 2 Feb 2024.	—	—	—	外国	—	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
4.3.4	—	World Health Organization. Annex 2. Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. In: WHO Technical Report Series No. 987. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014:59-100. Available from: https://www.who.int/publications/m/item/nonclinical-evaluation-of-vaccine-adjuvants-and-adjuvanted-vaccines-annex-2-trs-no-987 . Accessed: 2 Feb 2024.	—	—	—	外国	—	参考	無
4.3.5	—	感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン. 薬食審査発0527第1号. Available from: https://www.pmda.go.jp/files/000208184.pdf . Accessed: 2 Feb 2024.	—	—	—	国内	—	参考	無
4.3.6	—	Placental transfer of drugs administered to the mother.	Pacifici GM and Nottoli R.	—	—	外国	Clin Pharmacokinet 1995;28(3):235-69.	参考	無
4.3.7	—	Placental transport of immunoglobulin G.	Simister NE.	—	—	外国	Vaccine 2003;21(24):3365-9.	参考	無
4.3.8	—	Comparative safety of vaccine adjuvants: a summary of current evidence and future needs.	Petrovsky N.	—	—	外国	Drug Saf 2015;38(11):1059-74.	参考	無
4.3.9	—	Aluminium assay and evaluation of the local reaction at several time points after intramuscular administration of aluminium containing vaccines in the cynomolgus monkey.	Verdier F, Burnett R, Michelet-Habchi C, et al.	—	—	外国	Vaccine 2005;23(11):1359-67.	参考	無
第5部 臨床試験報告書									
5.2 全臨床試験一覧表									
5.2.1	—	全臨床試験一覧表	ファイザー社	—	—	—	—	—	—
5.3 試験報告書及び関連情報									
5.3.1 生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書									
		該当なし							
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書									
		該当なし							
5.3.1.3 <i>In Vitro</i> - <i>In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書									
		該当なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
		該当なし							
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書									
		該当なし							
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
		該当なし							
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
		該当なし							

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書									
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
		該当なし							
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
		該当なし							
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書									
		該当なし							
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書									
		該当なし							
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書									
		該当なし							
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書									
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
		該当なし							
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
		該当なし							
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
5.3.5.1.1	199	Double-blind, randomized, multicenter dose-finding study to investigate the safety and immunogenicity of two vaccinations with FSME-IMMUN NEW in healthy volunteers aged 1 to 6 years	■■■■■	2001年9月■■日～2002年3月■■日	ドイツ, オーストリア	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価	有
5.3.5.1.2	201	Double-blind, randomized, dose-finding study to investigate the safety and immunogenicity of two vaccinations with FSME-IMMUN "NEW" in healthy volunteers aged 16 to 65 years	■■■■■	2001年7月■■日～2001年11月■■日	ベルギー	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価	有
5.3.5.1.3	205	Double-blind, randomized, multicenter dose-finding study to investigate the safety and immunogenicity of two vaccinations with FSME-IMMUN "NEW" in healthy volunteers aged 6 to 16 years	■■■■■	2001年9月■■日～2002年3月■■日	ドイツ	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価	有

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
5.3.5.1.4	206	Follow-up study to investigate the safety and immunogenicity of a third vaccination with three different antigen concentrations of FSME-IMMUN "NEW" in children aged 1 to 6 years	■■■■■	2002年2月■■日～2002年8月■■日	ドイツ, オーストリア	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価	有
5.3.5.1.5	207	Follow-up study to investigate the safety and immunogenicity of a third vaccination with three different antigen concentrations of FSME-IMMUN NEW in children aged 6 to 16 years	■■■■■	2002年2月■■日～2002年8月■■日	ドイツ	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価	有
5.3.5.2 非対照試験報告書									
5.3.5.2.1	202	Open, follow-up, phase II study to investigate the safety and immunogenicity of a third vaccination with three antigen concentrations of FSME-IMMUN "NEW" in healthy volunteers aged 16 to 65 years	■■■■■	2002年1月■■日～2002年4月■■日	ベルギー	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価	有
5.3.5.2.2	213	Open-label, multicenter, follow-up phase III study to investigate the safety of the third vaccination of FSME-IMMUN "NEW" in volunteers aged 16 to 66 years	■■■■■	2002年5月■■日～2002年8月■■日	ポーランド	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価	有
5.3.5.2.3	223	Open-label Follow-up Study to Investigate the Seropersistence of TBE Antibodies and the Booster Response to FSME-IMMUN 0.5ml in Adults aged 18 - 67 Years	■■■■■	2004年6月■■日～2005年7月■■日	ポーランド	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価	有
5.3.5.2.4	225	Open Phase IV Clinical Study to Evaluate the Immunogenicity and Safety of a Rapid Immunization Schedule with FSME-IMMUN 0.5 ml in Healthy Adults aged 16 - 65 Years	■■■■■	2004年3月■■日～2004年5月■■日	ベルギー	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価	有
5.3.5.2.5	690501	Open Label, Follow-up, Phase IV Clinical Study to Evaluate the Immunogenicity and Safety of a Third Vaccination with FSME-IMMUN 0.5ml in Subjects Previously Vaccinated Using a Rapid Immunization	■■■■■	2005年5月■■日～2005年6月■■日	ベルギー	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価	有
5.3.5.2.6	690601	Open Label Phase 3 B Clinical Study to Evaluate the Immunogenicity and Safety of FSME-IMMUN 0.5 ml with the First and Second Vaccination Being Administered According to a Rapid Immunization Schedule in Healthy Adults Aged 16 Years or Older	■■■■■	2006年9月■■日～2007年5月■■日	ポーランド	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価	有
5.3.5.2.7	690701	Open-label Phase IV Study to Investigate the Seropersistence of Tick Borne Encephalitis (TBE) Virus Antibodies after the First Booster and the Response to a Second Booster Vaccination with FSME-IMMUN 0.5 mL in Adults (Follow Up to Study 223)	■■■■■	2007年7月■■日～2010年7月■■日	ポーランド	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価	有
5.3.5.2.8	700401	Open-label Follow-up Study to Investigate the Seropersistence of TBE Antibodies and the Booster Response to a Tick-borne Encephalitis Vaccine in Children and Adolescents aged 3 - 18 Years	■■■■■	2005年5月～2008年7月	ポーランド, ドイツ, オーストリア	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価	有
5.3.5.2.9	B9371038	Catch-Up Vaccination With FSME-IMMUN Erwachsene and FSME-IMMUN 0.25 ml Junior to Achieve Seroprotection if Irregular and/or Incomplete Vaccination Schemes Have Occurred In The Vaccination History Final Report: Open-Label Phase IV Study to Investigate the Seropersistence of Tick-Borne Encephalitis (TBE) Virus Antibodies From 7 to 10 Years After the First Booster and the Response to a Second Booster Vaccination With FSME-Immun 0.5 ml in Adults (Follow-up to Study 223/690701)	ファイザー社	2005年5月■■日～2006年12月■■日	ドイツ	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考	無
5.3.5.2.10	B9371010-691101	Final Report: Open-Label Phase IV Study to Investigate the Seropersistence of Tick-Borne Encephalitis (TBE) Virus Antibodies From 7 to 10 Years After the First Booster and the Response to a Second Booster Vaccination With FSME-Immun 0.5 ml in Adults (Follow-up to Study 223/690701)	ファイザー社	2012年5月■■日～2015年6月■■日	ポーランド	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価	有
5.3.5.2.11	B9371021-700802	Final Report: Open-Label Phase IV Study to Investigate the Seropersistence of Tick-Borne Encephalitis (TBE) Virus Antibodies After the First Booster and the Response to a Second Booster Vaccination With FSME-IMMUN in Children, Adolescents and Young Adults (Follow-up to Study 700401)	ファイザー社	2009年4月26日～2017年5月10日	オーストリア, ドイツ, ポーランド	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価	有
5.3.5.2.12	B9371039	Final Report: A Phase 3, Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Immunogenicity, Safety, and Tolerability of a Tick-Borne Encephalitis Vaccine in Healthy Japanese Participants 1 Year of Age and Older	ファイザー社	2021年1月18日～2022年2月21日	日本	国内	社内資料 総括報告書 (国内試験)	評価	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
5.3.5.4.1	208	Single-blind, randomized, multicenter comparison of FSME-IMMUN "NEW" and ENCEPUR: safety and tolerability of two vaccinations in healthy volunteers aged 16 to 65 years	■■■■■	2001年10月■■日～2002年1月■■日	ポーランド	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価	有
5.3.5.4.2	209	Open-label safety study of FSME-IMMUN NEW in healthy children and adolescents aged 1 to 15 years	■■■■■	パートA: 2002年9月■■日～2003年1月■■日 パートB: 20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	ポーランド, ドイツ, オーストリア	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価	有
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書									
		該当なし							
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1	—	症例一覧表 (B9371039, 199, 201, 202, 205, 206, 207, 208, 209, 213, 225, 690601, 690701, 700401, 700802, 691101)	—	—	—	—	—	—	—
5.3.7.2	—	副作用症例一覧表 (B9371039, 199, 201, 202, 205, 206, 207, 208, 209, 213, 225, 690601, 690701, 700401, 700802, 691101)	—	—	—	—	—	—	—
5.3.7.3	—	重篤な有害事象症例一覧表 (B9371039, 199, 201, 202, 205, 206, 207, 208, 209, 213, 225, 690601, 690701, 700802, 691101)	—	—	—	—	—	—	—
5.4 参考文献									
5.4.1	—	Tick-borne encephalitis—pathogenesis, clinical course and long-term follow-	Haglund M, Günther G.	—	—	—	Vaccine	参考	無
5.4.2	—	Flaviviridae.	Westaway EG, Brinton MA, Gaidamovich SY, et	—	—	—	Intervirology	参考	無
5.4.3	—	Chapter 3. Transmission/natural cycle. Chapter 3.The TBE Book. 3rd ed. Singapore:	Chitima-Dobler L, Mackenstedt U, Kahl O.	—	—	—	The TBE Book. 3rd ed.	参考	無
5.4.4	—	European subtype tick-borne encephalitis virus in ixodes persulcatusticks.	Jääskeläinen AE, Tonteri E, Sironen T, et al.	—	—	—	Emerging Infectious Diseases.	参考	無
5.4.5	—	After a tick bite in a tick-borne encephalitis virus endemic area: Current positions about post-exposure treatment.	Bröker M, Kollaritsch H.	—	—	—	Vaccine	参考	無
5.4.6	—	Tick-borne encephalitis.	Kaiser R.	—	—	—	Infect Dis Clin North Am.	参考	無
5.4.7	—	Molecular targets for flavivirus drug discovery.	Sampath A, Padmanabhan R.	—	—	—	Antiviral Res.	参考	無
5.4.8	—	Chapter 5. TBE in adults.	Borde JP, Zajkowska J.	—	—	—	The TBE Book. 5th	参考	無
5.4.9	—	Chapter 6. TBE in children.	Sundin M, Veje M.	—	—	—	The TBE Book. 5th	参考	無
5.4.10	—	History of the vaccines.	Barrett PN, Schober-Bendixen S, Ehrlich HJ.	—	—	—	Vaccine.	参考	無
5.4.11	—	The vaccination and the Austrian experience.	Kunz C.	—	—	—	Vaccine.	参考	無
5.4.12	—	Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis.	Heinz FX, Holzmann H, Essl A, et al.	—	—	—	Vaccine	参考	無
5.4.13	—	Molecular basis of the divergent immunogenicity of two pediatric tick-borne encephalitis virus vaccines.	Beck Y, Fritz R, Orlinger K, et al.	—	—	—	J Virol	参考	無
5.4.14	—	Chapter 4 - Tickborne Encephalitis	Fischer M, Gould CV, Rollin PE.	—	—	—	2020 Yellow book, Travelers's Health, CDC.	参考	無
5.4.15	—	Distribution and characterization of tick-borne encephalitis viruses from siberia and far-eastern asia.	Hayasaka D, Ivanov L, Leonova GN, et al.	—	—	—	J Gen Virol.	参考	無
5.4.16	—	Tick-borne encephalitis and the impact of vaccination.	Heinz FX, Kunz C.	—	—	—	Arch Virol	参考	無
5.4.17	—	[clinical picture of central european tick-borne encephalitis (author's trans)].	Duniewicz M.	—	—	—	MMW, Münchener medizinische Wochenschrift.	参考	無
5.4.18	—	Tick-borne encephalitis.	Dumpis U, Crook D, Oksi J.	—	—	—	Clinical Infectious Diseases.	参考	無
5.4.19	—	[Early summer meningoencephalitis].	Conrads R, Plassmann E.	—	—	—	Fortschr Med	参考	無
5.4.20	—	The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern germany 1994-98: A prospective study of 656 patients.	Kaiser R.	—	—	—	Brain: a journal of neurology.	参考	無
5.4.21	—	[Early summer meningoencephalitis (ESME). Clinical picture and unusual features].	Ziebart-Schroth A.	—	—	—	Wien Klin Wochenschr	参考	無
5.4.22	—	Ergebnisse einer prospektiven Studie an hospitalisierten FSME-Patienten in Österreich und Slowenien; österreichische Ergebnisse Antibiotika Monitor, 25. Jahrestagung der österr.	Schwarz B, Kunze M.	—	—	—	Gesellschaft für Hygiene, Mikrobiologie und Präventivmedizin	参考	無
5.4.23	—	Tick-borne encephalitis in sweden in relation to aseptic meningo-encephalitis of other etiology: A prospective study of clinical course and outcome.	Günther G, Haglund M, Lindquist L, et al.	—	—	—	Journal of neurology	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
5.4.24	—	Characterization of tick-borne encephalitis virus isolated from a tick in central hokkaido in 2017.	Takahashi Y, Kobayashi S, Ishizuka M, et al.	—	—	—	J Gen Virol.	参考	無
5.4.25	—	What is tick-borne encephalitis?	National Institute of Infectious Diseases, Japan.	—	—	—	https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohashi/434-tick-encephalitis-intro.html . Updated: 27 August 2018.	参考	無
5.4.26	—	Tick-borne encephalitis in slovenia from 2000 to 2004: Comparison of the course in adult and elderly patients.	Logar M, Bogovic P, Cerar D, et al.	—	—	—	Wiener klinische Wochenschrift.	参考	無
5.4.27	—	23 years of TBE in the district of Neunkirchen (Austria).	Krausler J.	—	—	—	Tick-borne Encephalitis: International Symposium Baden/Vienna 19th-20th October 1979.	参考	無
5.4.28	—	An uncommon severe clinical course of european tick-borne encephalitis.	Herzig R, Patt CM, Prokes T.	—	—	—	Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia.	参考	無
5.4.29	—	Tick-borne encephalitis.	Gritsun TS, Lashkevich VA, Gould EA.	—	—	—	Antiviral Research.	参考	無
5.4.30	—	Comparison of the epidemiological and clinical features of tick-borne encephalitis in children and adults.	Logar M, Arnez M, Kolbl J, et al.	—	—	—	Infection.	参考	無
5.4.31	—	Tick-borne encephalitis in swiss children 2000–2004: Five-year nationwide surveillance of epidemiologic characteristics and clinical course.	Stähelin-Massik J, Zimmermann H, Gnehm HE.	—	—	—	The Pediatric infectious disease journal.	参考	無
5.4.32	—	Tick-borne encephalitis in styrian children from 1981 to 2005: A retrospective study and a review of the literature.	Fritsch P, Gruber-Sedlmayr U, Pansi H, et al.	—	—	—	Acta Paediatrica.	参考	無
5.4.33	—	Pediatric tick-borne encephalitis in 371 cases from an endemic region in Slovenia, 1959 to 2000.	Lesnicar G, Poljak M, Seme K, et al.	—	—	—	Pediatr Infect Dis J	参考	無
5.4.34	—	One-year follow-up of tick-borne central nervous system infections in childhood.	Engman M-L, Lindström K, Sallamba M, et al.	—	—	—	The Pediatric infectious disease journal.	参考	無
5.4.35	—	Childhood encephalitis in sweden: Etiology, clinical presentation and outcome.	Fowler A, Stödberg T, Eriksson M, et al.	—	—	—	EPJN: official journal of the European Paediatric Neurology Society	参考	無
5.4.36	—	Long-term outcomes of acute encephalitis in childhood.	Fowler A, Stödberg T, Eriksson M, et al.	—	—	—	Pediatrics.	参考	無
5.4.37	—	Neurologic, neuropsychologic, and electroencephalographic findings after european tick-borne encephalitis in children. 2005;20(6):500-8.	Schmolck H, Maritz E, Kletzin I, et al.	—	—	—	Journal of child neurology.	参考	無
5.4.38	—	Tick-borne encephalitis carries a high risk of incomplete recovery in children.	Fowler A, Forsman L, Eriksson M, et al.	—	—	—	The Journal of pediatrics.	参考	無
5.4.39	—	Clinical course and sequelae for tick-borne encephalitis among children in south moravia (czech republic).	Krbková L, Stroblová H, Bednářová J.	—	—	—	European Journal of Pediatrics.	参考	無
5.4.40	—	Increased working memory related fMRI signal in children following Tick Borne Encephalitis.	Ullman H, Fowler A, Wickström R.	—	—	—	Eur J Paediatr Neurol	参考	無
5.4.41	—	Severe forms of tick-borne encephalitis in children.	Cizman M, Rakar R, Zakotnik B, et al.	—	—	—	Wien Klin Wochenschr	参考	無
5.4.42	—	A 10-year follow-up study of tick-borne encephalitis in the Stockholm area and a review of the literature: need for a vaccination strategy.	Haglund M, Forsgren M, Lindh G, et al.	—	—	—	Scand J Infect Dis.	参考	無
5.4.43	—	Tick-borne encephalitis in children in Styria and Slovenia between 1980 and 2003.	Zenz W, Pansi H, Zoehrer B, et al.	—	—	—	Pediatr Infect Dis J	参考	無
5.4.44	—	Tick-borne encephalitis in a 17-day-old newborn resulting in severe neurologic impairment.	Jones N, Sperl W, Koch J, et al.	—	—	—	Pediatr Infect Dis J	参考	無
5.4.45	—	Tickborne encephalitis despite specific immunoglobulin prophylaxis.	Kluger G, Schottler A, Waldvogel K, et al.	—	—	—	Lancet	参考	無
5.4.46	—	Flaviviruses.	Monath TP, Heinz FX.	—	—	—	Fields' Virology, 3rd ed.	参考	無
5.4.47	—	A newly detected tick-borne encephalitis (TBE) focus in south-east Sweden: a follow-up study of TBE virus (TBEV) seroprevalence.	Stjernberg L, Holmkvist K, Berglund J.	—	—	—	Scand J Infect Dis 2008;40:4-10.	参考	無
5.4.48	—	Chapter 12b. TBE in Norway.	Paulsen KM, Vikse R, Soleng S, et al.	—	—	—	The TBE Book. 3rd ed.	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
5.4.49	—	Tick-borne encephalitis virus, United Kingdom.	Holding M, Dowall SD, Medlock JM, et al.	—	—	—	Emerging Infect Dis	参考	無
5.4.50	—	FSME: Risikogebiete in Deutschland (Stand: Mai 2016). Bewertung des örtlichen Erkrankungsrisikos.	Robert-Koch-Institut.	—	—	—	Epidemiologisches Bulletin.	参考	無
5.4.51	—	First human case of tick-borne encephalitis virus infection acquired in the Netherlands, July 2016.	de Graaf JA, Reimerink JH, Vroom GP.	—	—	—	Euro surveill	参考	無
5.4.52	—	A probable case of tick-borne encephalitis (TBE) acquired in England, July 2019.	Kreusch TM, Holding M, Hewson R, et al.	—	—	—	Euro Surveill.	参考	無
5.4.53	—	Detection of new endemic focus of tick-borne encephalitis virus (TBEV), Hampshire/Dorset border, England, September 2019.	Holding M, Dowall SD, Medlock JM, et al.	—	—	—	Euro Surveill	参考	無
5.4.54	—	Influence of climate warming on tick-borne encephalitis expansion to higher altitudes over the last decade (1997-2006) in the Highland Region (Czech Republic).	Danielová V, Kliegrová S, Daniel M, et al.	—	—	—	Cent Eur J Public Health	参考	無
5.4.55	—	To what extent has climate change contributed to the recent epidemiology of tick-borne diseases?	Randolph SE.	—	—	—	Vet Parasitol	参考	無
5.4.56	—	Analysis of the distribution of the tick Ixodes ricinus L. (Acari: Ixodidae) in a nature reserve of western Germany using Geographic Information Systems.	Schwarz A, Maier WA, Kistemann T, et al.	—	—	—	Int J Hyg Environ Health	参考	無
5.4.57	—	Behavioural responses to perceived risk of tick-borne encephalitis: vaccination and avoidance in the Baltics and Slovenia.	Sumilo D, Asokliene L, Aysic-Zupanc T, et al.	—	—	—	Vaccine	参考	無
5.4.58	—	Effects of climate change on ticks and tick-borne diseases in Europe.	Gray JS, Dautel H, Estrada-Pena A, et al.	—	—	—	Interdiscip Perspect Infect Dis	参考	無
5.4.59	—	TBE incidence versus virus prevalence and increased prevalence of the TBE virus in Ixodes ricinus removed from humans.	Süss J, Klaus C, Diller R et al.	—	—	—	Int J Med Microbiol	参考	無
5.4.60	—	Tick-borne encephalitis in Europe and beyond – the epidemiological situation as of 2007.	Süss J.	—	—	—	Euro Surveill	参考	無
5.4.61	—	FSME: Risikogebiete in Deutschland.	Hellenbrand W.	—	—	—	Epidemiol Bull	参考	無
5.4.62	—	Study of the serological response after vaccination against tick-borne encephalitis in Sweden.	Vene S, Haglund M, Lundkvist A, et al.	—	—	—	Vaccine	参考	無
5.4.63	—	Pediatric tick-borne encephalitis in 371 cases from an endemic region in Slovenia, 1959 to 2000.	Lesnecar G, Poljak M, Seme K, et al.	—	—	—	Pediatr Infect Dis J	参考	無
5.4.64	—	Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of effective vaccines.	Süss J.	—	—	—	Vaccine	参考	無
5.4.65	—	[Importance of tick-borne encephalitis (TBE) increases in Europe].	Süss J.	—	—	—	Dtsch Med Wochenschr.	参考	無
5.4.66	—	Conference report on the 10th meeting of the international scientific working group on tick-borne encephalitis (ISW-TBE): combating tick borne encephalitis: vaccination rates on the rise.	Kunze U.	—	—	—	Vaccine	参考	無
5.4.67	—	Chapter 12a. TBE-epidemiology by country - an overview.	Erber W, Schmitt HJ, Janković T.	—	—	—	The TBE Book. 5th ed.	参考	無
5.4.68	—	Cautions against tick-borne infections.	Tuberculosis and Infectious Diseases Control Division, MHLW.	—	—	—	Available from: https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000210709.pdf . Accessed 26 Jul.	参考	無
5.4.69	—	Characterization of tick-borne encephalitis virus isolated from a tick in central Hokkaido in 2017.	Takahashi Y, Kobayashi S, Ishizuka M, et al.	—	—	—	J Gen Virol.	参考	無
5.4.70	—	Epizootiological study of tick-borne encephalitis virus infection in Japan.	Yoshii K, Mottate K, Omori-Urabe Y, et al.	—	—	—	The Journal of veterinary medical science.	参考	無
5.4.71	—	Epidemiological survey of tick-borne encephalitis virus infection in wild animals on Hokkaido and Honshu islands, Japan.	Jamsransuren D, Yoshii K, Kariwa H, et al.	—	—	—	Japanese Journal of Veterinary Research.	参考	無
5.4.72	—	Chapter 12b. TBE in Japan.	Yoshii K.	—	—	—	The TBE Book. 5th ed.	参考	無
5.4.73	—	Vaccines against tick-borne encephalitis.	World Health	—	—	—	WHO position	参考	無
5.4.74	—	Effectiveness of two doses of tick-borne encephalitis (TBE) vaccine.	Pugh SJ, Moisi JC, Kundi M, et al.	—	—	—	Journal of Travel Medicine.	参考	無
5.4.75	—	Chapter 13. TBE as a matter of public health.	Kunze M, Erber W, Haditsch M.	—	—	—	The TBE Book. 5th ed.	参考	無
5.4.76	—	Vaccination and tick-borne encephalitis, central Europe.	Heinz FX, Stiasny K, Holzmann H, et al.	—	—	—	Emerg Infect Dis	参考	無
5.4.77	—	Tick-borne encephalitis vaccine effectiveness and barriers to vaccination in Germany.	Nygren TM, Pilic A, Böhrer MM, et al.	—	—	—	Scientific Reports.	参考	無
5.4.78	—	Tick-borne encephalitis (tbe) in Switzerland: Does the prolongation of vaccine booster intervals result in an increased risk of breakthroughs?	Schmidt AJ, Altpeter E, Graf S, et al.	—	—	—	Journal of Travel Medicine.	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
5.4.79	—	A survey on cases of tick-borne encephalitis in European countries.	Donoso Mantke O, Schädler R, Niedrig M, Kunze U, Asokline L, Aspöck H, et al.	—	—	—	Euro Surveill	参考	無
5.4.80	—	Tick Borne Encephalitis: From epidemiology to current vaccination recommendations.	Conference report of the 9th meeting of the International Scientific Working Group of Tick Borne Encephalitis (ISW)	—	—	—	Vaccine	参考	無
5.4.81	—	Correlation between meteorological factors and tick-borne encephalitis incidence in the Czech Republic.	Daniel M, Kríž B, Danielová V, et al.	—	—	—	Parasitol Res	参考	無
5.4.82	—	Stimulation of the immune system by different TBE-virus vaccines.	Marth E, Kleinhapfl B, Jelovec S.	—	—	—	Int J Med Microbiol.	参考	無
5.4.83	—	Tick-borne encephalitis: development of a pediatric vaccine. A controlled, randomized, double-blind and multicentre study.	Girgsdies OE, Rosenkranz G.	—	—	—	Vaccine	参考	無
5.4.84	—	The envelope protein E of tick borne encephalitis virus and other flaviviruses: structure, functions and evolutionary relationships.	Heinz FX, Mandl CW, Guirakhoo F, et al.	—	—	—	Arch Virol	参考	無
5.4.85	—	Antigenic structure and function of the flavivirus envelope protein E.	Heinz FX, Mandl C, Holzmann H, et al.	—	—	—	New Aspects of Positive-Strand RNA Viruses.	参考	無
5.4.86	—	Pathogenesis and immune response of vaccinated and unvaccinated rhesus monkeys to tick-borne encephalitis virus.	Hambleton P, Stephenson JR, Baskerville A, et al.	—	—	—	Infect Immun	参考	無
5.4.87	—	Genetic stability of a tick-borne encephalitis (TBE) virus strain used for the production of a TBE Vaccine.	Bröker M, Eickmann M, Stadler K.	—	—	—	J Vaccines Vaccin	参考	無
5.4.88	—	Retrospective, matched case-control analysis of tickborne encephalitis vaccine effectiveness by booster interval, Switzerland 2006–2020.	Zens KD, Haile SR, Schmidt AJ, et al.	—	—	—	BMJ open.	参考	無
5.4.89	—	Tick-borne encephalitis in vaccinated patients: A retrospective case-control study and analysis of vaccination field effectiveness in Austria from 2000 to 2020.	Santonja I, Stiasny K, Essl A, et al.	—	—	—	The Journal of Infectious Diseases.	参考	無
5.4.90	—	Correlation between ELISA, hemagglutination inhibition, and neutralization tests after vaccination against tick-borne encephalitis.	Holzmann H, Kundi M, Stiasny K, et al.	—	—	—	J Med Virol	参考	無
5.4.91	—	ELISA for IgM and IgG antibodies against tick-borne encephalitis virus: quantification and standardization of results. Zentralbl Bakteriell Mikrobiol	Hofmann H, Heinz FX, Dinne H.	—	—	—	Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hvg A	参考	無
5.4.92	—	Problems of cut-off level determination in enzyme immunoassays: the case of TBE-ELISA.]	Kießig ST, Abel U, Risse P, et al.	—	—	—	Klin. Lab.	参考	無
5.4.93	—	Pharmacokinetics of human tick-borne encephalitis virus antibody levels after injection with human tick-borne encephalitis immunoglobulin.	Adner N, Leibl H, Enzersberger O, et al.	—	—	—	Scand J Infect Dis.	参考	無
5.4.94	—	Cancer Therapy Evaluation Program. Common toxicity criteria (CTC), Version 2.0; April 30, 1999.	National Cancer Institute.	—	—	—	https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm (Accessed 27 Feb 2023)	参考	無