

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ファイザー株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-61
	成分名 (一般名)	ダニ媒介脳炎ウイルスワクチン（一般名未定）
	販売名	未定
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	☒ 未承認薬 〔当該企業の外国法人の欧米等6カ国いずれかの国における承認取得〕 ☒ あり ☐ なし
		☐ 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	ダニ媒介脳炎の予防
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	1歳以上16歳未満の小児に対しては、1回0.25mlを筋肉内に注射する。初回接種においては、1～3月後に2回目の接種を行い、2回目の接種から5～12月後に追加接種を行う。その後も継続して免疫の維持が必要な場合は3年後に0.25mlの追加接種を行い、以降は5年ごとの追加接種を行う。
	備考	(特記事項等)

		■小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）	約（不明）人 ＜推定方法＞ 本ワクチンは、ダニ媒介脳炎の流行地域への渡航者（在留邦人含む）やダニ媒介脳炎例が報告された地域の居住者などリスクが高い者に接種されると予測される。しかしながら、具体的な推定対象患者数は不明である。	
現在の国内の開発状況	☐現在開発中 ☐治験実施中 ☐承認審査中] ☒現在開発していない ☐承認済み ☐国内開発中止 ☒国内開発なし] （特記事項等）	
企業としての開発の意思	☒あり ☐なし （開発が困難とする場合、その特段の理由） 本剤は約40年前にオーストリアで最初に開発され、その後欧州を中心に広く開発および販売されているものである。そのため、本剤の日本での開発に伴い、製造プロセス等における大幅な変更が生じる場合は、他国における供給や本剤を供給する公衆衛生プログラムに影響を与えるため、開発上の困難が予想される。よって、本剤の日本における開発可能性については、規制当局と協議の上慎重に確認していく必要がある。	

「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)	1. 適応疾病の重篤性 ■ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） □イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 □ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 □エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） ダニ媒介脳炎は、日本脳炎と同じフラビウイルス科フラビウイルス属のウイルスであるダニ媒介脳炎ウイルスによって引き起こされる感染症である。ダニ媒介脳炎ウイルスはさらに極東亜型、シベリア亜型およびヨーロッパ亜型に分類される。ダニ媒介脳炎ウイルスに感染した場合70%～98%の患者は症状を示さず、不顕性に経過する。ダニ媒介脳炎ウイルスに感染するとその潜伏期間は2日～28日であり、その多くは7日～14日である。ヨーロッパ亜型による感染は、二相性の病状を示す。まず局所リンパ節におけるウイルス複製、ウイルス血症および発熱がみられ、続いておよそ1週間の「無症候期」、その後髄膜炎、髄膜脳炎の発症、脊髄炎などがみられる。痙攣、めまいおよび感覚異常は中枢神経系へのウイルス感染の結果としてみられる症状である。ウイルス感染急性期の1年後時点で、30%の患者で慢性的な中枢神経系の機能障害が、8.5%の患者では日常生活で何らかの介助を要する重度の機能障害がみられる¹⁾。致死率は1%～2%である。シベリア亜型に感染した場合、その致死率は6%～8%である。極東亜型のウイルスに感染した場合、潜伏期間は7日～14日であるが、多くの場合ヨーロッパ亜型のような二相性の病状は呈さない。潜伏期の後に頭痛・発熱・悪心・嘔吐が見られ、極期には精神錯乱・昏睡・痙攣および麻痺などの脳炎症状が出現することもある。致死率は20%以上に上り、生存者の30%～40%に神経学的後遺症がみられる²⁾。国内においては、1993年に北海道上磯町（現北斗市）で1例目の本ウイルスの感染例が報告され、その後2016年に1件、2017年に2件、2018年に1件と国内発生例が合計5件報告されており、うち2例が死亡している^{3),4),5)}。以上のことから学会から提出された要望書に記載されたとおり、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると考える。
	2. 医療上の有用性 ■ア 既存の療法が国内にない □イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている □ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる □エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） ダニ媒介脳炎に対する有効な治療はないため、ダニ媒介脳炎ウイルスに感染する可能性のある地域の居住者および本症の流行地域への渡航者に対しては

	予防の必要性がある。しかしながら、国内において本症に対して製造販売承認されたワクチンは存在しないため、学会から提出された要望書に記載されたとおり、「ア 既存の療法が国内にない」に該当すると考える。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	☐ 米国 ☒ 英国 ☒ 独国 ☒ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州	
	〔欧米等6か国での承認内容〕	
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）
	米国	販売名（企業名）
		承認なし
		効能・効果
		用法・用量
	英国	備考
		販売名（企業名）
		TicoVac Junior 0.25 ml Suspension for injection in a pre-filled syringe (Pfizer Limited)
		効能・効果
		TicoVac Junior 0.25 mlは1歳から15歳の小児に対するダニ媒介脳炎（TBE）の予防に対して適応される。TicoVac Junior 0.25 mlはTBEに対するワクチン接種の必要性および時期については公的な推奨に基づく。
		用法・用量
		初回免疫スケジュール 初回免疫スケジュールについては1歳から15歳の小児に対して1回0.25 mLを3回接種する。 1回目の接種の1～3ヵ月後に2回目の接種を行う。もし、短期間での免疫付与が必要な場合には1回目接種の2週間後に2回目の接種を行うことも可能である。 ダニの活動時期の前に初めの2回の接種を行うことが望ましい。 3回目の接種は2回目の接種から5～12ヵ月後に行う。3回の接種により少なくとも3年の免疫が期待される。 春のダニの活動時期が始まる前に、免疫を得るためには1回目と2回目の接種を冬季に行うべき

			である。3回目の接種もダニ活動期内に行うことが望ましいが、少なくとも次のダニ活動期が始まる前に行うべきである。 <table><tr><td>初回免疫</td><td>用量</td><td>通常のスケジュール</td><td>短期スケジュール</td></tr><tr><td>1回目接種</td><td>0.25ml</td><td>任意</td><td>任意</td></tr><tr><td>2回目接種</td><td>0.25ml</td><td>1回目接種の1～3ヵ月後</td><td>1回目接種の14日後</td></tr><tr><td>2回目接種</td><td>0.25ml</td><td>2回目接種の5～12ヵ月後</td><td>2回目接種の5～12ヵ月後</td></tr></table> 追加免疫スケジュール 初回の追加接種は3回目接種から3年後に行う。 以降の追加接種は5年ごとに行う。 <table><tr><td>追加免疫</td><td>用量</td><td>接種時期</td></tr><tr><td>初回の追加接種</td><td>0.25 ml</td><td>3回目接種から3年後</td></tr><tr><td>以降の追加接種</td><td>0.25 ml</td><td>5年ごと</td></tr></table> 初回免疫，追加免疫とも投与間隔が延長すると感染に対する十分な予防効果が得られない可能性がある。しかしながら，少なくとも過去に2回の接種がされていた場合は，1回の追加接種で予防効果は十分である。	初回免疫	用量	通常のスケジュール	短期スケジュール	1回目接種	0.25ml	任意	任意	2回目接種	0.25ml	1回目接種の1～3ヵ月後	1回目接種の14日後	2回目接種	0.25ml	2回目接種の5～12ヵ月後	2回目接種の5～12ヵ月後	追加免疫	用量	接種時期	初回の追加接種	0.25 ml	3回目接種から3年後	以降の追加接種	0.25 ml	5年ごと
		初回免疫	用量	通常のスケジュール	短期スケジュール																							
		1回目接種	0.25ml	任意	任意																							
		2回目接種	0.25ml	1回目接種の1～3ヵ月後	1回目接種の14日後																							
		2回目接種	0.25ml	2回目接種の5～12ヵ月後	2回目接種の5～12ヵ月後																							
	追加免疫	用量	接種時期																									
	初回の追加接種	0.25 ml	3回目接種から3年後																									
	以降の追加接種	0.25 ml	5年ごと																									
	備考																											
	独国	販売名（企業名）	FSME-IMMUN 0,25 ml Junior Suspension zur Injektion in einer Fertigspritze Frühsommer-Meningoenzephalitis(FSME)-Impfstoff (Ganzvirus, inaktiviert) (PFIZER PHARMA GmbH)																									
効能・効果		英国と同様																										
用法・用量		英国と同様																										
備考																												
仏国	販売名（企業名）	TICOVAC 0,25 ml ENFANTS, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin de l'encéphalite à tiques (virus entier, inactivé) (PFIZER HOLDING FRANCE)																										
	効能・効果	英国と同様																										
	用法・用量	英国と同様																										
	備考																											
加国	販売名（企業名）	承認なし																										

		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
欧米等6か国での標準的使用状況 （欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての み、該当国にチェックし、 該当国の標準的使用内容を記載する。）	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州		
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	

		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇	

		所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等），検索結果，文献・成書等の選定理由の概略等>

1)

<海外における臨床試験等>

1) Clinical evaluation to determine the appropriate paediatric formulation of a tick-borne encephalitis vaccine. Vaccine. 2010;28(29):4558-65.⁶⁾

1～15歳の小児および青少年（N = 3697）を対象に，FSME-IMMUN[®]小児製剤を用いた2つの用量探索試験ならびに1つの非盲検安全性確認試験を実施した。1.2 µgが至適用量とされ，一連の主要なワクチン接種により高い血清転換率が得られた。小児至適用量（1.2 µg）を接種された青少年被験者（12～15歳）では，FSME-IMMUN[®]の2.4 µg製剤を接種された成人（16～35歳）と同程度の高い血清抗体保有率が得られた。FSME-IMMUN[®]小児ワクチン製剤は12歳未満の小児のみならず，16歳未満の青少年に対しても安全かつ高い免疫原性を有すると結論付けられた。

2) Comparison of immunogenicity and safety between two paediatric TBE vaccines. Vaccine. 2010;28(29):4680-5.⁷⁾

小児に対して高い免疫原性かつ許容可能な反応原性を誘導するためのダニ媒介脳炎（TBE）のワクチン接種戦略は未だ評価中である。本試験は第3相，単盲検，多施設共同，無作為化試験であり，303名の1～11歳の小児において欧州で利用可能な2つのTBEワクチン（FSME-IMMUN[®] JuniorおよびEncepur[®] Children）をそれぞれ2回接種した際の免疫原性および安全性を比較した。免疫原性試験または使用されたウイルス抗原にかかわらず，免疫応答はEncepur[®] Childrenを接種した被験者よりもFSME-IMMUN[®] Juniorを接種した被験者で一貫して高かった。FSME-IMMUN[®] Juniorはまた，NT法により測定した血清陽性率でもEncepur[®] Childrenと比較して非劣性であった（ $p < 0.0001$ ）。全身反応の

発現率は両ワクチンで共通して低かった。しかしながら，7～11歳の小児においては，1回目接種後（ $p < 0.01$ ）および2回目接種後（ $p < 0.001$ ）の局所反応の発現率はFSME-IMMUN[®] Juniorと比較してEncepur[®] Childrenで有意に高く，局所反応の発現率はそれぞれFSME-IMMUN[®] Juniorで22.4%および10.2%，Encepur[®] Childrenで49.0%および51.0%であった。

- 3) Randomized, phase II, multicenter dose-finding studies of a modified tick-borne encephalitis vaccine in children: Evaluation of safety and immunogenicity of two vaccinations with FSME-IMMUN[®] “new”. Int. J. Med. Microbiol. 2004;293,Suppl.37:126-7.⁸⁾

小児における改良ダニ媒介脳炎（TBE）ウイルスワクチン（FSME-IMMUN[®] “new”）の至適用量を設定するために2つの第2相，無作為化，多施設共同，二重盲検試験を実施した。0.3，0.6，1.2 μg の各用量を6～16歳（ $n = 639$ ）および1～6歳（ $n = 639$ ）に2回接種（21～35日間隔）した際の安全性および免疫原性が評価された。

6～16歳：2回目接種後のELISA法により評価した血清転換率は，0.6 μg 群および1.2 μg 群で高い免疫原性を示した（それぞれ96.3%および98.5%）が，0.3 μg 群では低かった（88.4%）。局所反応および全身反応は，1回目接種後，2回目接種後ともに発現率は低かった。ワクチン接種に関連した重篤な有害事象は，試験期間を通して観察されなかった。1回目接種後，0.3 μg 群の4.5%，0.6 μg 群の3.3%，1.2 μg 群の3.4%の小児で発熱が報告された。発熱の大部分は軽度であり，高度なものは報告されなかった。

1～6歳：0.6 μg 群および1.2 μg 群は高い免疫原性を示し，2回目接種後の血清転換率はそれぞれ98.1%および100%であった。対照的に，0.3 μg 群の血清転換率は93.2%と低かった。1回目接種後の局所反応および全身反応の発現頻度は低く，3群を通して用量依存的にみられた反応はなかった。ワクチン接種に関連した重篤な有害事象は試験期間を通して観察されなかった。1回目接種後に発熱（直腸で検温）が試験群間で同程度にみられた。頻度は0.3 μg 群で19.8%，0.6 μg 群で16.3%，1.2 μg 群で15.9%であった。これら発熱の大部分は軽度であり，高度なものはみられなかった。予期された通り，発熱はより若年の被験者で高頻度にみられた（1歳：33.3%，2歳：19.7%，3歳：12.8%，4歳：13.6%，5歳：6.3%）。

結論：次の理由により，1.2 μg が1～16歳の小児に対する至適用量とされた。(1) 1.2 μg 群と0.6 μg 群において十分に高い血清転換率が誘導され，事前に規定した基準を達成した一方で，0.3 μg 群では基準を達成しなかった。(2) 1回目接種後の発熱頻度において，1.2 μg 群は0.6 μg 群と比較して非劣性であった。本試験結果から，FSME-IMMUN[®] “new” の至適用量であるTBEウイルス抗原1.2 μg は1～16歳の小児に対するワクチン接種において，安全かつ高い免疫原性を示すことが示された。

4) Safety and immunogenicity of the modified adult tick-borne encephalitis vaccine FSME-IMMUN[®]: Results of two large phase 3 clinical studies. Vaccine. 2006;24:5256-63.⁹⁾

16～65歳の健康成人（n = 3966）を対象に、ダニ媒介脳炎（TBE）ウイルスワクチン（FSME-IMMUN[®] “adults”，連続5ロット）の2回接種（21～35日間隔）の安全性を、別の承認済みワクチン（Encepur[®]，ポリゲリン添加，2ロット）と比較する第3相，前向き，無作為化，多施設共同，単盲検試験を実施した。また，同じ集団（n = 3705）を対象とした追跡試験でFSME-IMMUN[®] “adults”の3回目接種の安全性（1回目接種の6ヵ月後）を評価し，その部分集団（n = 564）に対してワクチン接種前後のTBEウイルス抗体価を解析した。1回目接種後，38℃以上の発熱がみられた頻度は，FSME-IMMUN[®] “adults”群で0.8%，Encepur[®]群で5.6%であり，大部分が軽度であった。2回目接種後の発熱の頻度は各群で0.6%および0.5%であった。1回目接種後の局所反応および全身反応の発現頻度は，Encepur[®]群と比較してFSME-IMMUN[®] “adults”群で低かった。

FSME-IMMUN[®] “adults”の3回目接種に対する忍容性の解析結果は，1回目および2回目にFSME-IMMUN[®] “adults”を接種した群とEncepur[®]を接種した群で同様であった。免疫原性の結果は，FSME-IMMUN[®] “adults”群とEncepur[®]群それぞれにおいて，FSME-IMMUN[®] “adults” 3回目接種前後で同程度の血清転換率（ELISA法または中和抗体試験法で測定）であった。これら2試験の結果から，以下が示された。（1）FSME-IMMUN[®] “adults”は安全であり高い免疫原性を示す。（2）FSME-IMMUN[®] “adults”製品の5つすべてのロットにおいて一貫して有害事象の発現率は低かった。（3）FSME-IMMUN[®] “adults”の1回目接種後の副反応の発現率はEncepur[®]と比較して低く，（4）Encepur[®]の2回接種後においてもFSME-IMMUN[®] “adults”の3回目接種は可能である。

5) Prevention of tick-borne encephalitis by FSME-IMMUN[®] vaccines: Review of a clinical development programme. Vaccine. 2011;29:7307-19.¹⁰⁾

高い有効性をもつダニ媒介脳炎（TBE）ワクチンの必要性は，TBEウイルスの流行地域の拡大を促進したと考えられる気候変動や社会的，経済的および人口学的変化を含む様々な要因のために，世界的に増加している。最初のTBEワクチンであるFSME-IMMUN[®]注射液は1970年代に導入され，以来その安全性および免疫原性の両方を高めるために改良が続けられている。現製剤は2001年に確立され，FSME-IMMUN[®]として市販されている。このレビューでは，2001年からの臨床開発プログラムにおける知見として，至適用量，通常および迅速ワクチン接種スケジュール，成人，高齢者および特別な患者集団におけるワクチン接種，成人および小児における安全性，免疫原性および抗体持続性の評価，FSME-IMMUN[®]と別の市販のTBEワクチンとの比較，および市販後調査におけるワクチン接種の結果を要約する。この研究プログラムにより，FSME-IMMUN[®]ワクチンの高い免疫原性と継続的な安全性が実証された。この

ことは、接種の現場で報告されている実績によっても確認される。

- 6) Seropersistence of tick-borne encephalitis antibodies, safety and booster response to FSME-IMMUN[®] 0.5 ml in adults aged 18–67 years. Human Vaccine. 2009;5(7):1-6.¹¹⁾

主要なワクチン接種スケジュール（3回接種）の2, 3年後のダニ媒介脳炎（TBE）抗体の持続性を評価し、FSME-IMMUN[®]の追加接種による抗体反応を評価するための臨床試験を行った。FSME-IMMUN[®]または成人用Encepur[®]の2回の接種を受け、3回目のFSME-IMMUN[®]の接種を受けた希望者（N = 347, 18～67歳）が組入れられた。血清陽性率は、ELISAおよび中和抗体試験法（NT）によって評価した。主要なワクチン接種スケジュール後の血清陽性率はELISA法による測定で99.1%, NTで100%であり、最初の2年間で85%および96.8%に減少し、3年後には88.7%および95.4%に減少した。追加接種後は、すべての被験者が血清陽性であった。年齢は、3回目のワクチン接種から2～3年後のTBE抗体陽性率に大きな影響を与える唯一の変数であった。18～50歳の被験者の追加接種前の血清陽性率は2, 3年後にそれぞれ88.7%および92.3%であり、51～67歳の被験者（2, 3年後に65.5%および70.9%）よりも高かった。追加接種後の有害事象の発現頻度は低く、主に軽度であった。TBE抗体の年間の減少率は0.58（NTに基づく）と推定され、例えば260の抗体価は3年後に45.6に低下すると推定された。結論として、主要なワクチン接種から3年後のFSME-IMMUN[®]による追加接種は、主要なワクチン接種に使用されたワクチンに関係なく、良好な忍容性を有し、十分な免疫応答を誘導する。

- 7) Seropersistence of TBE virus antibodies 10 years after first booster vaccination and response to a second booster vaccination with FSME-IMMUN 0.5 mL in adults. Vaccine. 2017;35:3607-13.¹²⁾

ダニ媒介脳炎（TBE）は、重度かつ急性の臨床経過を辿り、長期に渡って罹患するウイルス性疾患である。現在のところTBEに対する原因療法はないため、ワクチン接種は流行地域における唯一の対処方法である。ここに示す試験は、FSME-IMMUNの最初の追加接種から10年後までの被験者の長期にわたるTBE血清の抗体持続性に関するデータを得るために行われた。本稿では、315人の健康成人の同じ研究集団に対する2つの追跡調査の結果を示す。前試験におけるFSME-IMMUNの最初の追加接種から2～5年後および7～10年後のTBEウイルス抗体持続性を毎年評価するために血液を採取した。2回目の追加接種のタイミングは、毎年のフォローアップ血清評価で観測された血清TBE抗体レベルに依存した。最新のフォローアップから、FSME-IMMUNの3回の主要な接種スケジュールおよび最初の追加接種から10年後の時点で、成人のワクチン接種者の84.9%が血清陽性であることが示された。50歳未満の被験者では、血清陽性率はさらに高かった（88.6%）。

＜日本における臨床試験等※＞

1)

※ICH-GCP準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

（２）Peer-reviewed journalの総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

（３）教科書等への標準的治療としての記載状況

＜海外における教科書等＞

1)

＜日本における教科書等＞

1)

（４）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

1)

＜日本におけるガイドライン等＞

1)

（５）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（１）以外）について

1) 日本人を対象としたデータとして、16歳以上の希望者を対象とした本剤の有効性（免疫原性）および安全性を検討する医師主導臨床研究を市立札幌病院にて実施中である。当該研究に関しては、第22回日本渡航医学会学術集会（2018年7月21日～22日）において、12名に本剤を接種したときの安全性および有効性に関する以下の結果が報告された¹³⁾。

- 免疫原性：ワクチン接種後の中和抗体は10名（83%）が2回接種後、2名（17%）が3回接種後に陽性（血清反応陽性を $\geq 1:20$ と定義）となった。
- 安全性：ワクチン接種部位の局所反応は42%に認めたが、すべて軽症で接種後5日以内に症状は消失した。ワクチン接種後の全身反応として、倦怠感（7%），吐き気（4%）を認めた。全例において重篤な副反応は認めなかった。

（６）上記の（１）から（５）を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

1) 要望された効能・効果については、欧州各国のSmPCおよびWHOのPosition Paper¹⁴⁾と同様であり、妥当であると考える。

＜要望用法・用量について＞

1) 要望された用法・用量については、欧州各国のSmPCおよびWHOのPosition

Paper¹⁴⁾と同様であり，妥当であると考ええる。一方で，欧州各国のSmPCおよびWHOのPosition Paper¹⁴⁾では迅速接種についても記載されており，国内外の流行地域への渡航者など迅速に接種する必要がある際の用法を記載した以下の用法・用量について検討が必要であると考ええる。

1歳以上16歳未満の小児に対して1回0.25 mLを筋肉内に注射する。

1回目接種の1～3ヵ月後に2回目接種を行い，2回目接種の5～12ヵ月後に3回目接種を行う。なお，短期間での免疫付与が必要な場合，1回目接種の2週間後に2回目接種を行い，2回目接種の5～12ヵ月後に3回目接種を行う。

3回目接種の3年後に0.25 mLの追加接種を行い，以降は5年ごと，60歳以上では3年ごとの追加接種を行う。

＜臨床的位置づけについて＞

1) 上記に示した国（欧米等6ヵ国での承認状況）以外にも，本製剤は欧州で広く承認されており，その免疫原性および安全性について複数の臨床試験において評価・確認されている。

2) 本邦においても，北海道地域において患者発生を認めている^{3),4),5)}ことから，ダニ媒介脳炎ウイルスに曝露する可能性のある地域の居住者等に対して有効な予防接種を検討することが望ましい。また，国内外の流行地域への渡航者が増加していることから，感染リスクのある渡航者への予防接種の機会を提供することが望まれる。

3) ダニ媒介脳炎の感染リスクについて検討した全国規模の疫学データは現時点では確認できていない。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

本剤は約 40 年前に開発され，欧州を中心に販売されている。外国臨床試験で得られた多くの免疫原性および安全性データベースに基づき，新たな国内臨床試験を実施せずに本剤の承認申請が可能であると考ええる。

- 小児を対象とした 12 の外国臨床試験に登録された，4000 例を超える被験者において本剤の安全性および免疫原性が確認されている。また，製造販売後の安全性情報から，安全性の懸念は認められていない。
- ワクチンが承認されている流行国において，ワクチン接種の野外有効性が示されている^{15),16),17)}。

ダニ媒介脳炎ウイルスの主な亜型（ヨーロッパ亜型，シベリア亜型および極東亜型）のうち，本剤はヨーロッパ亜型を用いているが，本剤接種により誘導される中和抗体は，ヨーロッパ亜型だけでなく，シベリア亜型および Oshima 株を含む極東亜型に対しても同程度に中和能を有することが示されている^{18),19)}。したがって，極東亜型が主とされる日本においても，本剤接種により予防効果が期待できる。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) Mickiene A, Laiskonis A, Günther G, et al. Tickborne encephalitis in an area of high endemicity in lithuania: disease severity and long-term prognosis. Clin Infect Dis. 2002;35(6):650-8.
- 2) ダニ媒介性脳炎とは（2018年8月27日改訂）. 国立感染研究所.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/434-tick-encephalitis-intro.html>
（アクセス日：2018年10月2日）.
- 3) 厚生労働省結核感染症課. ダニ媒介感染症に係る注意喚起について. 2017年8月8日.
- 4) 2016年に北海道で発生したダニ媒介性脳炎症例. IASR. 2017; 38:126.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2408-iasr/related-articles/related-articles-448/7335-448r10.html> （アクセス日：2018年10月2日）.
- 5) 2017年の北海道におけるダニ媒介脳炎. IASR. 2018;39:46-7.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/tick-encephalitis-m/tick-encephalitis-iasrd/7919-457d01.html> （アクセス日：2018年10月2日）.
- 6) Pöllabauer EM, Fritsch S, Pavlova BG, et al. Clinical evaluation to determine the appropriate paediatric formulation of a tick-borne encephalitis vaccine. Vaccine. 2010;28:4558-65.
- 7) Pöllabauer EM, Pavlova BG, Löw-Baselli A, et al. Comparison of immunogenicity and safety between two paediatric TBE vaccines. Vaccine. 2010;28:4680-5.
- 8) Ehrlich HJ, Löw-Baselli A, Poellabauer EM, et al. Randomized, phase II, multicenter dose-finding studies of a modified tick-borne encephalitis vaccine in children: Evaluation of safety and immunogenicity of two vaccinations with FSME-IMMUN® “New”. Int. J. Med. Microbiol. 2004;293,Suppl.37:126-7.
- 9) Loew-Baselli A, Konior R, Pavlova BG, et al. Safety and immunogenicity of the modified adult tick-borne encephalitis vaccine FSME-IMMUN®: Result of two large phase 3 clinical studies. Vaccine, 2006;24:5256-63.
- 10) Loew-Baselli A, Poellabauer EM, Pavlova BG, et al. Prevention of tick-borne encephalitis by FSME-IMMUN® vaccines: Review of a clinical development programme. Vaccine. 2011;29:7307-19.
- 11) Loew-Baselli A, Poellabauer EM, Pavlova BG, et al. Seropersistence of tick-borne encephalitis antibodies, safety and booster response to FSME-IMMUN® 0.5 ml in adults aged 18-67 years. Human Vaccines. 2009;5(7):1-6.
- 12) Konior R, Brzostek J, Poellabauer EM, et al. Seropersistence of TBE virus

- antibodies 10 years after first booster vaccination and response to a second booster vaccination with FSME-IMMUN 0.5 mL in adults. *Vaccine*. 2017;35:3607-13.
- 13) 児玉文宏, 好井健太郎, 永坂敦. 2017～2018年の北海道におけるダニ媒介性脳炎ワクチンの有効性と安全性の検討. 第22回日本渡航医学会学術集会一般口演8 (抄録) . 2018年7月22日.
 - 14) Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper. *Weekly epidemiological record*. 2011;24:241-56.
 - 15) Kunz C. TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine*. 2003;21:Suppl 1, S50-5.
 - 16) Heinz FX, Holzmann H, Essl A, et al. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. *Vaccine*. 2007;25:7559-67.
 - 17) Heinz FX, Stiasny K, Holzmann H, et al. Vaccination and tick-borne encephalitis, central Europe. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(1):69-76.
 - 18) Domnich A, Panatto D, Arbuzova EK, et al. Immunogenicity against Far Eastern and Siberian subtypes of tick-borne encephalitis (TBE) virus elicited by the currently available vaccines based on the European subtype: Systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(10):2819-33.
 - 19) Beck Y, Fritz R, Orlinger K, et al. Molecular Basis of the Divergent Immunogenicity of Two Pediatric Tick-Borne Encephalitis Virus Vaccines. *J Virol*. 2015;90(4):1964-72.