

承認番号	(東薬)2968
薬価収載	適用外
販売開始	1955年3月
国際誕生	1953年5月

生物由来製品
劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品^{注)}

ウイルスワクチン類

黄熱ワクチン

(17D-204株)

貯法：しゃ光して、5℃以下に保存

有効期間：1年（最終有効年月日は容器、外箱に表示）

^{注)} 注意－医師等の処方せんにより使用すること

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】
被接種者が次のいずれかに該当すると認められた場合には、接種を行ってはならない。

- (1) 9か月齢未満の乳児（「副反応」および「小児等への接種」の項参照）
- (2) 明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者及び免疫抑制をきたす治療を受けている者（「相互作用」の項参照）
- (3) 明らかな発熱を呈している者
- (4) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (5) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者（「接種上の注意」の項参照）
- (6) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、黄熱ウイルス（17D-204株）をトリ白血病毒ウイルスに汚染されていないニワトリ胚で培養増殖後精製し、安定剤を加え凍結乾燥したものである。

2. 組成

本剤を日本薬局方生理食塩液（「黄熱ワクチン溶解液」など）3mLで溶かした液の1回接種量0.5mL中の組成を示す。

成分	分量	備考
有効成分	黄熱ウイルス (17D-204株)	4.75 log ₁₀ PFU以上 PFU: Plaque Forming Unit
安定剤	D-ソルビトール ゼラチン	7.5mg 7.5mg ブタ皮膚由来

3. 性状

本剤は、弱毒生黄熱ウイルス（17D-204株）を含む凍結乾燥製剤であり、日本薬局方生理食塩液（「黄熱ワクチン溶解液」など）3mLを加えると淡い橙色のわずかに混濁した液剤となる。
pH: 5.6-7.6、浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約1

【効能・効果】

本剤は黄熱の予防に使用する。

【用法・用量】

本剤を日本薬局方生理食塩液（「黄熱ワクチン溶解液」など）3mLで溶解し、その0.5mLを1回皮下に注射する。

用法及び用量に関する接種上の注意

1. 接種後の免疫の賦与
本剤接種後の黄熱に対する免疫は接種10～14日目以後に賦与される（「臨床成績」の項参照）
2. 不活化ワクチン製剤との接種間隔
不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。
3. 他の生ワクチン製剤との接種間隔
他の生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上間隔を置いて本剤を接種すること（「相互作用」の項参照）
4. 輸血及びガンマグロブリン製剤との接種間隔等
輸血及びガンマグロブリン製剤の投与を受けた者は3～6か月以上間隔を置いて本剤を接種すること。また、本剤接種後14日以内に輸血及びガンマグロブリン製剤の投与を受けた者は、3か月以上経過した後に本剤を再接種すること（「相互作用」の項参照）

【接種上の注意】

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

- (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (3) 過去にけいれんの既往のある者
- (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦への接種」の項参照）
- (6) 高齢者（「高齢者への接種」の項参照）
- (7) ゼラチン含有製剤又はゼラチン含有の食品に対して、ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、喉頭浮腫等）等の過敏症の既往のある者
- (8) 本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対しアレルギーを呈するおそれのある者

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。
- (2) 被接種者について、接種前には必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べる。また、予防接種歴、本剤または他のワクチンに対する過敏症および副作用の既往歴を調べる。
- (3) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。
- (4) 本剤のバイアルゴム栓には乾燥天然ラテックスゴムが含まれているためアレルギー反応を引き起こす可能性がある。天然ラテックスゴムに対するアレルギー反応既往歴等の問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。
- (5) 本剤は安定剤としてゼラチンを含有する。ゼラチン含有製剤の投与（接種）により、ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、喉頭浮腫等）等があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
放射線 副腎皮質ステロイド剤（プレドニゾン等） 免疫抑制剤（シクロスポリン等） 免疫抑制剤（シクロフォスファミド等） 代謝拮抗剤（テガフルール等）	本生ワクチン接種により、右記機序で黄熱様症状があらわれるおそれがあるので接種しないこと。	免疫抑制剤で本剤を接種すると、ワクチンウイルスの感染を増強あるいは持続させる可能性がある。放射線療法あるいは免疫抑制的な作用を持つ薬剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者、又は投与中止後6か月以内の者は免疫機能が低下していることがある。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

1) 輸血及びガンマグロブリン製剤との併用

本剤を輸血及びガンマグロブリン製剤の投与を受けた者に接種した場合、輸血及びガンマグロブリン製剤中に黄熱ウイルス抗体が含まれると、ワクチンウイルスが中和されて増殖の抑制が起こることがある。
本剤接種前3か月以内に輸血又はガンマグロブリン製剤の投与を受けた者は、本剤の効果が得られないことがあるので、3か月以上過ぎるまで本剤の接種を延期すること。また、ガンマグロブリンの大量療法、すなわち川崎病、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）の治療において200mg/kg以上投与を受けた者は6か月以上過ぎるまで接種を延期すること。本剤接種後14日以内にガンマグロブリン製剤を投与した場合は、本剤の効果が得られないことがあるので、投与後3か月以上経過した後に本剤を再接種することが望ましい。

2) 他の生ワクチン製剤との関係

他の生ワクチン（経口生ポリオワクチン、おたふくかぜワクチン、麻しんワクチン、風しんワクチン、水痘ワクチン、

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

4. 副反応 (まれに: 0.1%未満、ときに: 0.5%未満、副詞なし: 5%以上又は頻度不明)

(1) 重大な副反応

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状
ショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、喘息様症状、呼吸困難、血管浮腫等)があらわれることがあるので接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 脳炎 (Neurotropic disease)
まれに (20万人接種に1人程度¹⁾) 脳炎が発現することがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。
- 3) 熱性多臓器不全 (Viscerotropic disease)
まれに (40万人接種に1人程度²⁾) 接種2～5日目に疲労、筋肉痛、頭痛を伴う発熱があらわれ、呼吸不全、肝機能障害、リンパ球減少、血小板減少、高ビリルビン血症、腎不全等の急速な進行を特徴とする多臓器不全を発現することがある³⁾。接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

- 1) 過敏症
発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒感、喘息様症状等があらわれることがある。
- 2) 全身症状
頭痛、発熱、筋肉痛、倦怠感等があらわれることがある。これらの症状は、通常5～10日中に消失する。
- 3) 消化器症状
下痢、悪心、嘔吐、腹部不快感等があらわれることがある。
- 4) 局所症状
接種部位に発赤、紅斑、浮腫、腫脹、疼痛、硬結等があらわれることがある。

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、接種にあたっては予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。また、接種後10日間は慎重に健康状態を監視すること。

米国での報告(15歳以上の副反応例166症例の年齢層別分析)では、65～74歳及び75歳以上の被接種者の重篤な副反応発現率は10万人あたり3.5人及び9.1人であり、これは25～44歳の年齢層に比し、それぞれ1.23倍及び3.2倍であった⁴⁾。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

- (1) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には接種しないことを原則とし、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること〔妊娠中の接種に関する安全性は確立していない。また、17Dワクチンウイルスは経胎盤感染する可能性が示唆されている。⁵⁾〕

- (2) 授乳中の婦人には接種しないことが望ましい。なお、やむをえず接種する場合には授乳を避けさせること〔接種後の授乳による乳児への安全性は確立していない。〕

7. 小児等への接種

脳炎発症の危険性が高いことから、9か月齢未満の乳児には接種しないこと。

1952年から1996年までの間に、全ての17Dワクチンで報告された接種後脳炎は21症例であり、うち16例が8か月齢未満、2例が3歳及び13歳であり、3例は成人であった¹⁾。

8. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたデイスボーザブル品を用いる。
- 2) 本剤の溶解に当っては、容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、日本薬局方生理食塩液(「黄熱ワクチン溶解液」など) 3 mLを注射筒で吸引し、ワクチンの入ったバイアルにゆっくり注入する。次いで1～2分間静置後、静かに振り混ぜて均一の懸濁液を得る。懸濁液に気泡が生じるおそれがあるので激しく振り混ぜないこと。得られた均一の懸濁液0.5 mL(1人量)を接種用の注射筒に吸引する。この操作にあたっては雑菌が迷入しないように注意すること。なお、溶解したワクチンは希釈しないこと。
- 3) ゴム栓への針刺は、ゴム栓面に垂直にゆっくり行うこと。斜めに刺すとゴム片がワクチンに混入する恐れがある。また、栓を取り外し、あるいは内容物を他の容器に移して使用してはならない。
- 4) 接種の際、注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 5) 注射針および注射筒は被接種者ごとに置き換えなければならない。

(2) 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。

【臨床成績】

本剤は、日本における評価を受けた臨床成績がないため、有効性及び安全性については米国の添付文書における記載を参考とした。

1. 有効性

2001年に米国の9施設で実施された二重盲検比較試験において、本剤は18歳以上の725例に接種され、このうち312例を血清学的に評価したところ、99.3%において抗体獲得が認められた⁶⁾。接種後の免疫の賦与に関しては、米国での報告では17D-204ワクチン臨床試験2試験において、被験者の90%が接種後10日以内に⁷⁾、100%が14日以内に抗体が獲得されている⁸⁾。また、日本での報告では接種後の抗体獲得率(抗YFV中和抗体)は7日目では0%、10日目では32%、14日目及び29日目では100%であった⁹⁾。免疫機能正常者において初回接種で免疫応答が得られなかったケースで、再接種により応答が示されたとの報告がある¹⁰⁾。

2. 安全性

2001年に米国の9施設で実施された二重盲検比較試験(18歳以上725例対象)での安全性成績では、副作用発現率は71.9%であった。重篤例はなかった。最も多かった副作用は軽度から中等度の局所反応であったが、4例(0.6%)は重度局所反応と判定された。局所反応以外では発疹が3.2%、蕁麻疹が0.3%の発現率であった。また、軽度の頭痛、筋肉痛、倦怠感、喘息様症状等の全身反応が接種後数日間に10～30%に認められた⁶⁾。

【薬効薬理】

黄熱は黄熱ウイルス(フラビウイルス)が蚊によって媒介され発症にいたる。本剤を接種した場合、野生型ウイルス感染と同等の免疫応答が誘導されるものと予測されている。本剤の免疫応答において重要な役割を担っているのはウイルス構造タンパクに対する液性免疫反応であり、あらかじめ本剤の接種により黄熱ウイルスに対する液性免疫が獲得されていると、感染したウイルスの増殖は抑制され発症は阻止される¹⁾。

【取扱い上の注意】

1. 接種前

溶解時に内容をよく調べ、異常な混濁、沈殿物、異物の混入、変色、その他の異常がないことを確認すること。

2. 接種時

本剤は一度溶解したものは60分以内に使用すること、また溶解後は再凍結させないこと。60分を経過した未使用のワクチンおよび容器は適切に廃棄すること。

【包装】

瓶入り 5人分 : 1バイアル

【主要文献】

- 1) Monath TP. Vaccines. 3rd Edition, WB Saunders Company, 815-879(1999)
- 2) ACIP. MMWR, 51 (RR17), 1-10(2002)
- 3) Martin M, *et al* : Lancet, 358, 98-104(2001)
- 4) Martin M, *et al* : Emerg Infect Dis, 7, 945-951(2001)
- 5) Tsai TF, *et al* : J Infect Dis, 168, 1520-1523(1993)
- 6) Monath TP, *et al* : Am J Trop Med Hyg, 533-541(2002)
- 7) Smithbum KC, *et al* : Am J Trop Med Hyg, 45, 217 (1945).
- 8) Wisseman CL, *et al* : Am J Trop Med Hyg, 11, 550(1962)
- 9) 多賀賢一郎 他 : 感染症学雑誌, 76(9), 738(2002)
- 10) Bonnevie-Nielsen V, *et al* : Clin Diag Lab Immunol, 2, 302-306(1995)

【文献請求先・製品情報お問合せ先】

アベンティスバスターール第一ワクチン株式会社 学術部
〒134-8630 東京都江戸川区北葛西一丁目1 6番1 3号
電話 : 03-5667-7130

【製造販売元】

アベンティスバスターール第一ワクチン株式会社
〒134-8630 東京都江戸川区北葛西一丁目1 6番1 3号

【製造元】

アベンティスバスターール社・アメリカ

2005年10月改訂(第4版、薬事法改正による)
2003年6月改訂

ウイルスワクチン類
日本薬局方・生物学的製剤
経口生ポリオワクチン

日本標準商品分類番号: 876313

生物由来製品
劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品

経口生ポリオワクチン (セービン) I・II・III型混合

承認番号: 16100AMZ01243000
薬価基準: 適用外
発売開始年月: 1964年1月

注: 注意-医師等の処方せんにより使用すること

貯法: -20℃以下(取扱上の注意参照)

有効期間: 検定合格より2年

(最終有効年月日は外箱に表示)

【接種不適当者】(予防接種を受けることが適当でない者)
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- (4) 免疫機能に異常がある疾患を有する者及び免疫抑制をきたす治療を受けている者
- (5) 重度の下痢症患者
- (6) 妊娠していることが明らかな者
- (7) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】*

1. 製法の概要

本剤は、ミドリザル腎臓細胞培養に、Albert B. Sabinにより樹立された弱毒ポリオウイルスセービン株¹由来のたねウイルスを、各型別に培養して製造した単価ワクチン原液を希釈混合し、3価ワクチンとして無菌的に調製した液剤である。

2. 組成

本剤は、1人分(0.05mL)中に以下の成分を含む。

成分名	含量	備考
自動成分		
I型(LSc, 2ab株)	$10^{2.5} \sim 10^{4.5}$ CCID ₅₀	
II型(P712, Ch, 2ab株)	$10^{4.5} \sim 10^5$ CCID ₅₀	
III型(Leon, 12a1b株)	$10^{2.5} \sim 10^6$ CCID ₅₀	
添加物		
ラクトアルブミン加水分解物	0.09375mg 以下	ウシの乳抽出物
日局ゼラチン	0.00375mg 以下	ブタの骨髄抽出物
日局精製白糖	17.5mg	
日局硫酸ストレプトマイシン	10μg(力価)	
日局ラクチン酸エリスロマイシン	1μg(力価)	
フェノールレッド	0.0004mg 以下	

本剤は製造工程において、ウシ血液由来成分(血清)及びブタの脾臓由来成分(トリプシン)を使用している。

3. 性状

凍結状態では淡白黄色ないし淡白桃色を示すが、融解した場合は淡黄色ないし桃色を呈す。開栓後はpHの上昇により赤味が強くなる。

味は白糖による強い甘みを有し、砂糖を煮詰めたに似(砂糖と培地の混合したに似)の無菌製剤である。

【効能又は効果】

本剤は、急性灰白髄炎の予防に使用する。

【用法及び用量】

本剤は、6週間以上の間隔を置いて2回経口接種し、接種量は毎回0.05mLとする。

【用法及び用量に関連する接種上の注意】

- (1) 定期接種の接種対象年齢は生後3月から90月に至るまでの間であるが、生後3月から18月までの間に2回の接種を完了することが望ましい。

- (2) 定期接種もれ者や成人に接種する場合も、接種量は0.05mLである。

【接種上の注意】**

- (1) 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。
- (2) 接種医療機関及び接種施設において、問診、検温、視診、聴診等の診察を接種前に行い、予防接種を受けることが適切でない者又は予防接種の判断を行うに際して注意を要する者に該当するか否かを調べる。

【接種要注意事項】(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、健康状態及び体質に勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、説明に基づく同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

- (1) 心臓疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (3) 過去に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
- (4) 過去にけいれんの既往のある者
- (5) 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者

【相互作用】**

1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ステロイド剤 プレドニゾン等 免疫抑制剤 シクロスポリン サンディムン タクロリムス プロGRAF アザチオプリン イムラン 等	本生ワクチンの接種により、右記機序でポリオ様症状があらわれるおそれがあるので接種しないこと。	免疫機能抑制下で本剤を接種すると、ワクチンウイルスの感染を増強あるいは持続させる可能性がある。 免疫抑制的な作用をもつ薬剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者、又は投与中止後6か月以内の者。

2) 併用注意(併用に注意すること)

他の生ワクチン(麻しんワクチン、風しんワクチン、おたふくかぜワクチン、水痘ワクチン、BCG ワクチン、黄熱ワクチン等)の接種を受けた者は、通常、27 日以上の間隔を置いて本剤を接種すること。

【副反応】

【重大な副反応】

ワクチン接種後に極めてまれに弛緩性麻痺例の認められ

ることが報告されている^{④⑤⑥}。しかし、これがワクチンだけの原因によると推定することは難しい^⑦。わが国での経口生ポリオワクチン接種者に対するワクチン関連麻痺例の出現頻度は1981～2000年の20年間で、免疫異常のない接種者から麻痺患者が出た割合は約450万人当たり1人、接触者の場合には約550万人当たり1人である。また、1977～2000年の間に免疫不全者の麻痺例は2例で、ともにワクチン接種者であった^⑧。

【高齢者への接種】

本剤をポリオ中和抗体のない高齢者に組織的に接種した経験はない。

【妊娠、産婦、授乳婦等への接種】

妊娠していることが明らかな者には接種してはならない。産婦、授乳婦に限って組織的に接種した経験はないが、本剤の本質として、ワクチン接種した乳児から接触者にワクチンウイルスが高率に感染する^⑨ことから考慮しても、必要があれば本ワクチンを接種することができる。

【接種時の注意】**

- (1) 本剤は、経口接種だけに限り、絶対に注射してはならない。
- (2) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスプレイ製品を用いる。
- (3) 本剤は、室温で融解後よく振って十分混和させた後、瓶の栓及びその周囲をアルコールで消毒し、栓を取り外し、ワクチンを直接瓶から1人分ずつ滅菌済みの経口接種器具に取り、口腔内に注入して服用させること。
- (4) 接種直後に、ワクチンの大半を吐き出した場合は、改めて0.05mL服用させること^⑩。
- (5) 下痢患者には治療してから接種すること^⑪。
- (6) 本剤の接種後およそ1ヶ月間は、抜歯、扁桃摘出、ヘルニア手術等で緊急性のない場合は、原則として避けることが望ましい^⑫。
- (7) 接種者またはその保護者に、接種当日は過激な運動を避け、接種後の健康監視に留意し^⑬、発熱、風邪症状の後には上下肢等の弛緩性麻痺が見られた場合には、速やかに専門の医療機関で治療を受けるよう知らせること。

【その他の注意】

本剤の接種後およそ1ヶ月間は、頻回の筋肉注射(抗生物質等)を行うと、ワクチン関連麻痺例の出現頻度が高くなるという報告があるので^⑭、筋肉注射は控えるのが望ましい。この報告によると、原因は筋肉注射を行う薬剤にあるのではなく、筋肉注射という強い刺激と、ワクチンウイルスの中枢神経への進入の関連を推測している。

【臨床成績】

経口生ポリオワクチン(セービン)は、開発当初1957～1960年にかけてアメリカ合衆国や東欧諸国を始め多くの国々で、1億人以上を対象に接種実験が行われた^⑮。

わが国では1961年に、弱毒生ポリオワクチン研究協議会(厚生省)によって野外試験が始められ、引き続き全国規模の緊急接種が行われ、1961～1963年の間に生後3月～12歳までの全ての子どもたちに対しⅠ・Ⅱ・Ⅲ型のワクチンの接種を少なくとも2回完了した。この結果、患者発生は激減しその効果が確認された^⑯。

【薬効薬理】

ポリオウイルスは、経口的に感染し咽頭及び腸管に吸着増殖後、局所リンパ節で増殖し、ウイルス血症を介して更に他の組織で増殖が繰り返され、ときに中枢神経系内に到達して神経細胞を破壊し発症するものと考えられる。

本剤の服用により、局所分泌型Ig-Aによる免疫及び体液性免疫を獲得し、ポリオウイルスの侵入増殖が阻止され感染が防御される。この免疫は長期にわたり持続することが観察されている。

【取扱い上の注意】

- (1) -20℃以下に保存する。
- (2) 融解は使用直前にを行い、一度融解したものは直ちに使用すること。ただし、未開栓のものに限り、0～10℃の温度で保存する場合は融解後1週間、0～4℃で保存する場合は融解後1か月まで使用することができる^⑰。
- (3) 運搬または保管にドライアイスを用いた場合、まれに炭酸ガスによりワクチン液が黄色を呈するが、澄明であれば有効性と安全性に関し問題はない。
- (4) 融解後内容をよく調べ、異常な沈殿、異物の混入及びその他異常を認めたものは使用しないこと。
- (5) いったん経口接種器具に取ったワクチンが使われなかった場合はもちろんのこと、いったん栓を取り外した瓶の残液もこれを再び貯蔵して次の接種に用いることなく、必ず煮沸消毒後廃棄すること。

【包装】

1瓶 1.0mL (20人分)

【主要文献】

- ① 予防接種リサーチセンター：予防接種ガイドライン, 1998
- ② 木村三生夫, 平山宗広, 堀春美：予防接種の手引き, 近代出版, 第8版 第2刷, 2001
- ③ Sabin A B and Boulger L R: J Biol Standardization 1, 115～118, 1973
- ④ WHO Consultative Group: Bull WHO 60, 231～242, 1982
- ⑤ Strebel P M, et al.: Clin Infect Dis 14, 568～579, 1992
- ⑥ 原 稔：臨床と微生物 12, 33～39, 1985
- ⑦ Sabin A B: Rev Infect Dis 3, 543～564, 1981
- ⑧ 伝染病流行予調調査報告書 昭和52年～平成12年度 厚生省 保健医薬局結核感染症課 国立感染症研究所感染情報センター
- ⑨ Benyesh-Melnic M, et al.: Am J Epidemiol 86, 112～136, 1967
- ⑩ Strebel P M, et al.: New Eng J Med 332, 500～506, 1995
- ⑪ Sabin A B: J Infect Dis 151, 420～436, 1985
- ⑫ 多ヶ谷勇：日本のワクチン, 丸善, 27～46, 1977

【文献請求先】

財団法人 日本ポリオ研究所 技術部

【製造販売元】**

財団法人 日本ポリオ研究所

〒189-0003 東京都東村山市久米川町5丁目34番地4

TEL 042-393-3191 FAX 042-392-7885

日本脳炎生ウイルスワクチン(1ml用)
(日本脳炎生ワクチン)
使用説明書

【本 質】

本ワクチンは、弱毒日本脳炎ウイルス S⁻ 株のウイルス液に保護剤を加え凍結乾燥した、生ワクチンである。

【性 状】

本ワクチンは、豚の日本脳炎及び日本脳炎ウイルスによる豚の死産を予防する免疫原性を有し、既知の抗日本脳炎ウイルス血清によって特異的に中和される。凍結乾燥したワクチンは淡紅灰白色を呈し、添付溶解用液で溶解したときは赤橙色の透明な液剤となる。

【製法の概要】

弱毒日本脳炎ウイルス S⁻ 株を仔牛腎培養細胞に培養し得られた培養液を遠心及び加熱により精製し、保護剤を加え凍結乾燥したものである。

【成分及び分量】

乾燥ワクチン 1 バイアル (10頭分) 中	
仔牛腎細胞培養弱毒日本脳炎ウイルス S ⁻ 株	10 ^{6.0} TCID ₅₀ 以上
硫酸カナマイシン (日局)	0.06mg (力価)
乳糖 (日局)	500mg
ポリビニールピロリドン (粧原基)	15mg
溶解用液 1 バイアル (10ml) 中	
塩化ナトリウム (特級)	85mg
リン酸二水素ナトリウム (特級)	4.5mg
リン酸一水素ナトリウム (特級)	25.2mg
フェノールレッド (日局)	0.1mg
精製水 (日局)	残量

【効能又は効果】

豚の日本脳炎の予防及び日本脳炎ウイルスによる死産の予防

【用法及び用量】

添付溶解用液で溶解したワクチン 1 ml を健康豚の頸部もしくは臀部皮下に接種する。

【貯蔵方法】

2～5°

【有効期間】

有効期間は 1 年間

【使用上の注意】

1. 接種前に健康診断し、異常が認められた場合は接種を延期する。
2. 容器のせん及びその周囲はアルコール綿で消毒し、アルコールを充分とばした後、注射針をさしこむこと。
3. 接種用器具は煮沸等により消毒し、室温にまで冷えたものを用い、消毒剤等の使用は避けること。
4. 接種前によく振盪し、十分に溶解すること。

【取扱い上の注意】

1. 本ワクチンは生ワクチンなので直射日光、加温を避けること。
2. 使い残りのワクチンは雑菌混入、効力低下のおそれがあるので使用しないこと。

【包 装】

1 バイアル 10頭分 (溶解用液 10ml 添付)

注意 一獣医師の処方せん・指示により使用すること。



社団法人 北里研究所

東京都港区白金五丁目 9 番 1 号

電話 東京 (03) 3444-6161 (代表)

使用説明書

※使用前には必ず本説明書を読み、注意事項を守って使用して下さい。

生物由来製品 炭疽生ワクチン

炭そ予防液“化血研”

【製法・性状】

本剤は、無芽膜弱毒炭疽菌34F₂株の芽胞浮遊液を加熱処理して増殖型の菌を殺したのち、濃度調整したものである。

本剤は、白色の均質な懸濁液で、異物又は異臭を認めない。

【成分・分量】

小分製品 1バイアル(10mL)中
 無芽膜弱毒炭疽菌34F₂株 $1 \times 10^8 \sim 5 \times 10^8$ 個
 グリセリン 5.0mL
 塩化ナトリウム 0.085g
 精製水 残量

【効能・効果】

牛又は馬の炭疽の予防

【用法・用量】

頸側又は背側の皮下に0.2mLを接種する。

参考：少なくとも1年に1回、発生地域では6か月ごとの追加注射が望ましい。

使用上の注意

【一般的注意】

- (1) 本剤は要指示医薬品であるので獣医師の処方せん・指示により使用する。
- (2) 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。
- (3) 本剤は効能・効果において定められた適応症の予防にのみ使用すること。
- (4) 牛及び馬以外の動物に使用しないこと。

【使用者に対する注意】

- (1) 誤って人に本剤を注射した場合は、患部の消毒等適切な処置を行い、本使用説明書を持参し、受傷について医師の診察を受けること。

本剤の成分の特徴

	抗 原	アジュバント
炭疽菌	人獣共通感染症に該当する	生菌 無

炭疽菌は、人に対して、皮膚癰(よう)、気管支肺炎、出血性腸炎等の症状を示すことがある。

本剤に関するお問い合わせは、下記までお願い致します。
 財団法人 化学及血清療法研究所 営業管理部
 〒860-8568 熊本市大窪一丁目6番1号
 TEL: 096 (345) 6500

- (2) 作業時にはメガネ、マスク等を着用し、本剤が眼、鼻、口等に入らないように注意すること。
- (3) 本剤に含まれる炭疽菌は、人獣共通感染症の病原体なので、使用時には十分注意すること。

【対象動物に対する注意】

1. 制限事項

- (1) 本剤の接種前には対象動物の健康状態について検査し、重篤な疾病にかかっていることが明らかなものには接種しないこと。
 ただし、緊急予防の必要がある時はこの限りではない。その場合、接種適否の判断を慎重に行い、対応すること。
- (2) 対象動物が次のいずれかに該当すると認められる場合には、健康状態及び体質等を考慮し、接種適否の判断を慎重に行うこと。
 - ・発熱、咳又は下痢など临床上異常が認められるもの。
 - ・疾病の治療を継続中又は治療後間がないもの。
 - ・交配後間がないもの、分娩間際のもの又は分娩直後のもの。
 - ・重度の皮膚疾患が認められるもの。

- ・明らかな栄養障害が認められるもの。
- ・他のワクチン投与、導入又は移動後間がないもの。

- (3) 本剤の接種後、少なくとも2日間は安静につとめ、移動や激しい運動は避けるように指導すること。

2. 副反応

- (1) ときに発熱、接種部位の腫脹を起こすことがあるが、発熱は24時間前後で平熱にもどり、腫脹は1週間前後で消失する。接種局所が著しく腫れ、又は高熱を発した場合は直ちに治療すること。
 参考：初回ペニシリン600万単位を投与し改善効果の見られない場合は2回目以降300万単位を投与する(炭疽菌は多くの薬剤に対して感受性を示す)。
- (2) 流産を起こし易い素因をもつ妊娠牛では、流産を起こす場合がある。
- (3) 副反応が認められた場合は速やかに獣医師の診察を受けるように指導するとともに、副反応に対しては適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

本剤には他の薬剤を加えて使用しないこと。

4. 適用上の注意

- (1) 注射器具は、滅菌又は煮沸消毒されたものを使用すること。薬剤により消毒した器具又は他の薬剤に使用した器具は使用しないこと。
 なお、乾熱、高圧蒸気滅菌又は煮沸消毒等を行った場合は、室温まで冷えたものを使用すること。
- (2) 本剤の容器のゴム栓は70%アルコールで消毒し、容器をよく振盪した後、滅菌済みの注射針をゴム栓から刺込み、ワクチンを注射器内に吸引して使用すること。ゴム栓を取外しての使用は、雑菌混入のおそれがあるので避けること。
- (3) 接種部位を厳守すること。
- (4) 接種部位は70%アルコールで消毒し、接種時には注射針が血管に入っていないことを確認してから接種すること。
- (5) 注射器具(注射針)は原則として1頭ごとに取替えること。

【取扱い上の注意】

- 1) ワクチン瓶は破損するおそれがあるので、強い衝撃を与えないこと。
- 2) 使用期限が過ぎたものは使用しないこと。
- 3) 外観又は内容に異常を認めたものは使用しないこと。
- 4) 開封時に、アルミキャップの切断面で手指を切るおそれがあるので、注意すること。
- 5) 開封して一度注射針を刺したワクチンは速やかに使用すること。使い残りのワクチンは使用しないこと。
- 6) 使い残りのワクチン及び使用済みのワクチン瓶は消毒又は滅菌後、医療廃棄物として処分すること。

【保管上の注意】

- 1) 小児の手の届かない所に保管すること。
- 2) 直射日光、高温又は凍結は本剤の品質に影響を与えるので、避けること。

【貯法及び有効期間】

1. 遮光して、2～5℃に保存すること。
2. 有効期間は2年間である(最終有効年月は外箱及びラベルに表示)。

【包装】

10mLバイアル

規制区分：
生物由来製品、
毒薬、指定医薬品、
処方せん医薬品
(注意—医師等の処方
せんにより使用する
こと)

ボトックス®注100

BOTOX® Injection

貯法：5℃以下の冷所に保存
保存剤を含んでいないので、
調製後は速やかに使用する。
なお、調製後は冷凍しないこと。
使用期限：包装に表示

※※ 本剤は、製造工程の初期段階において米国産のウシ(心臓、血液、乳、骨格筋)由来成分を用いて製造されたものである。ウシ成分を製造工程に使用しており、本剤による伝達性海綿状脳症(TSE)伝播の理論的リスクを完全には否定し得ないので、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること(「重要な基本的注意」の項参照)。

承認番号	20800AMY10114
薬価収載	1997年4月
販売開始	1997年4月
国際誕生	1989年12月
効能追加	2000年1月 2001年6月

【警告】

- (1) 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生されるA型ボツリヌス毒素であるため、使用上の注意を熟読した上で、用法及び用量を厳守し、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣及び痙攣性斜頸以外には安全性が確立していないので絶対使用しないこと。[ミオクロヌス性ジストニー、脳性麻痺及び内転型の痙攣性発声障害の患者で、本剤による治療中に因果関係を否定できない死亡例の報告がある。]
- (2) 眼瞼痙攣及び片側顔面痙攣に対する投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。
- (3) 痙攣性斜頸に対する投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、高度な頸部筋の解剖学的知識、筋電図測定技術及び本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。[本剤による治療中に因果関係を完全に否定しきれない死亡例の報告がある。また、嚥下障害等頸部関連筋に関する副作用があらわれるおそれがある。]
- (4) 痙攣性斜頸患者への投与により、呼吸困難に至ったとする報告がある。[嚥下障害から誤飲性肺炎を引き起こし、また、投与部位近位への拡散により呼吸機能低下があらわれることがある。]
- (5) 眼瞼痙攣患者に、1回投与量として100単位を投与し、投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる呼吸困難及び筋無力症が発現したという報告がある。[過量投与の項参照]

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者(重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症等)[本剤は筋弛緩作用を有するため、病態を悪化させる可能性がある。]
- (2) 痙攣性斜頸においては、高度の呼吸機能障害のある患者[本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。]
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦[妊婦、授乳婦に対する安全性は確立していない。][妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項参照]
- (4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

	成分名	含有量(1バイアル中)	備考
有効成分	A型ボツリヌス毒素	100単位 (1単位はマウス腹腔内投与LD ₅₀ 値)	ボツリヌス菌によって産生される。 (1単位はマウス製造工程でウシ(心臓、血液、乳、骨格筋、脾臓)及びヒツジ(血液)由来成分を使用している。
添加物	塩化ナトリウム 人血清アルブミン	0.9mg 0.5mg	
性状・剤形	白色の乾燥製剤で、生理食塩液に溶解後は無色～微黄色澄明で浮遊物を認めない・注射剤		
pH	本剤を生理食塩液2.8mLで溶解した場合 生理食塩液のpH±0.5		
浸透圧比	本剤を生理食塩液4.0mLで溶解した場合 約1.0～1.1(生理食塩液に対する比)		

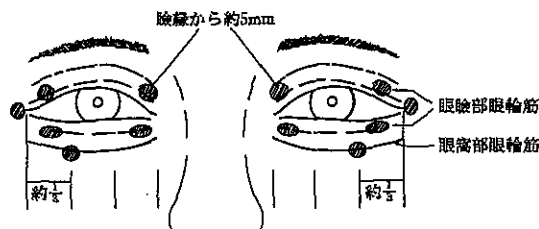
【効能・効果】

眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸

【用法・用量】

眼瞼痙攣：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として初回1.25～2.5単位/部位を、1眼当たり眼輪筋6部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常3～4ヵ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、2ヵ月以

内の再投与は避けること。また、再投与は初回投与量の2倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。また、1ヵ月間に累積で45単位を超える投与は避けること。
<注射部位>



片側顔面痙攣：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を痙攣筋*に筋肉内注射する。痙攣筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・初回投与の場合には合計で10単位を投与する。
- ・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計20単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で30単位を上限として再投与することができる。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。

*痙攣筋：眼輪筋、皺眉筋、前頭筋、口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、笑筋、広頸筋、オトガイ筋等

痙攣性斜頸：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋*に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・初回投与の場合には合計で30～60単位を投与する。
- ・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計180単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で240単位を上限として再投与することができる。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。

*緊張筋：胸鎖乳突筋、僧帽筋、板状筋、斜角筋、僧帽筋前縁、肩甲挙筋、傍脊柱筋、広頸筋等

用法・用量に関連する使用上の注意

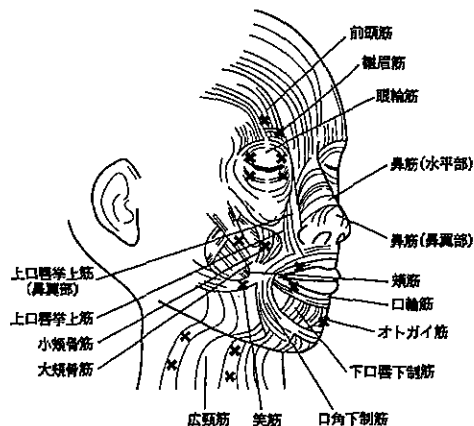
片側顔面痙攣：

- (1) 片側顔面痙攣で痙攣筋の同定が困難な場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 片側顔面痙攣の患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、痙攣している筋肉内に注射する。[臨床試験成績及び使用経験から、以下のような投与部位及び投与量が推奨されている。]

		1部位当たりの投与量 (単位/部位)	投与部位数 (部位)
初回投与	眼輪筋	1.25	4
	その他の筋	痙攣筋に眼輪筋とあわせて合計10単位を分割投与	
初回投与後の追加投与及び再投与	眼輪筋	2.5 ¹⁾	4
	皺眉筋	2.5	1
	前頭筋	2.5	1
	口輪筋	2.5	2
	大頬骨筋	5.0	1
	小頬骨筋	5.0	1
	笑筋	5.0	1
	オトガイ筋	5.0	1
	広頸筋 ²⁾	2.5	上限4

注1:臨床試験では、追加投与及び再投与時には眼輪筋に対して1部位当たり5単位まで投与された症例がある。なお、眼輪筋に対して2.5単位を超えて投与する場合には、特に副作用の発現に留意しながら慎重に投与すること。

注2:広頸筋に対しては筋緊張によりスジ状として隆起している部位に投与する。なお、薄い皮筋であるため穿通しないよう注意すること。



×印: 典型的な投与部位

痙性斜頸:

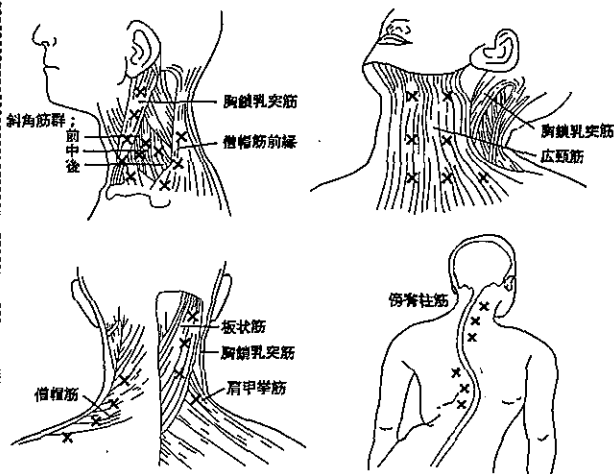
- (1) 痙性斜頸で緊張筋が深部であるなど、触診で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 投与による効果が認められない場合は、用量及び投与部位について再検討した上で追加投与を行うこと。
- (3) 痙性斜頸では、本剤注射により投与筋の筋緊張が低下したのち、その協働筋側の緊張が亢進し、異常姿勢を来すことがあるため、初回投与以降では緊張が亢進している筋を注意深く同定し、投与すること。
- (4) 痙性斜頸では、初回及び初回後の追加投与を含む240単位までの投与により全く効果が認められない場合は、より高頻度・高投与量で投与を行っても効果が期待できない場合があるため、本剤の投与中止を考慮すること。
- (5) 痙性斜頸の患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、注射する。[臨床試験成績及び使用経験から、以下のような投与部位及び投与量が推奨されている。]

投与筋	初回投与量 ^{注2} 、投与部位数	最高投与量 ^{注3}
胸鎖乳突筋 ^{注1}	15-50単位を2ヵ所以上に分割	100単位
僧帽筋	30-60単位を2ヵ所以上に分割	100単位
板状筋	25-50単位を2ヵ所以上に分割	100単位
斜角筋	15-25単位	50単位
僧帽筋前縁	15-30単位	100単位
肩甲挙筋	20-30単位	80単位
傍脊柱筋	20単位	50単位
広頸筋	20-30単位	80単位

注1:胸鎖乳突筋に投与する場合は、嚥下障害発現のリスクを軽減するため、両側への投与を避けること。

注2:各筋に対し、初めて投与する場合の投与量を示す。

注3:各投与部位への投与量は30単位を上限とすること。



×印: 典型的な投与部位

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 筋弛緩剤(塩化ツボクラリン、ダントロレンナトリウム等)を投与中の患者[筋弛緩作用が増強されることが、また、嚥下障害の発現が高まるおそれがある。]
- (2) 塩酸スベクチノマイシン、アミノグリコシド系抗生物質(硫酸ゲンタマイシン、硫酸ネオマイシン等)、ポリペプチド系抗生物質(硫酸ポリミキシンB等)、テトラサイクリン系抗生物質、リンコマイシン系抗生物質、抗痙縮剤(バクロフェン等)、抗コリン剤(臭化ブチルスコポラミン、塩酸トリヘキシフェニジル等)、ベンゾジアゼピン系薬剤及び類薬(ジアゼパム、エチゾラム等)、ベンザミド系薬剤(塩酸チアプリド、スルピリド等)などの筋弛緩作用を有する薬剤を投与中の患者[筋弛緩作用が増強されることが、また、嚥下障害の発現が高まるおそれがある。]
- (3) 慢性的呼吸器障害のある患者[本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。]
- (4) 高齢者[高齢者への投与の項参照]

※※2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項について文書を用いてよく説明し、文書による同意を得た後、使用する。
 - 1) 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生されるA型ボツリヌス毒素である。
 - 2) 本剤の投与は対症療法であり、効果は通常3〜4ヵ月で消失し、投与を繰り返す必要がある。
 - 3) 本剤の投与を長期間繰り返した場合、中和抗体の産生により、効果が認められなくなることがある。
 - 4) 日常生活を制限されていた患者は、本剤投与後、過度の筋収縮を伴う労作を避け、活動を徐々に再開する。
 - 5) 痙性斜頸に対する本剤の、特に初回及び2回目の投与後1、2週間は、嚥下障害、声質の変化、息苦しい等の発現に留意するとともに、発現が認められた場合には、直ちに専門医の診療を受ける。
 - 6) 痙性斜頸に対する本剤投与後、姿勢の変化により今まで緊張していなかった筋が緊張することがある。
 - 7) 本剤投与後、3〜4ヵ月の間に呼吸困難、脱力感等の体調の変化があらわれた場合には、直ちに医師に申し出る。
 - 8) 妊娠する可能性のある婦人は、投与中及び最終投与後2回の月経を経るまでは避妊する。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
 - 9) 男性は、投与中及び最終投与後少なくとも3ヵ月は避妊する。[精子形成期間に投与されることを避けるため。]
- (2) 本剤投与後、抗体が産生されることにより、耐性が生じる可能性がある。効果の減弱がみられる場合には、抗体検査を実施する。抗体産生がみられない場合は、追加投与することができる。抗体が産生された場合には、投与を中止すること。
- (3) 本剤を眼輪筋へ投与する場合は、投与時毎に視力検査を実施することが望ましい。[その他の注意(1)の項参照]
- (4) 本剤を眼輪筋へ使用する場合、眼科的観察を併せて実施し、特に眼球を傷害しないように眼球の保護に十分注意すること。また、経過観察を十分に行い、眼科的異常があらわれた場合には、直ちに精密検査を受けさせること。
- (5) 本剤の眼瞼深部への投与により、本剤が眼筋に作用することによって複視があらわれることがあるので、投与部位に十分注意し、慎重に投与すること。
- (6) 本剤は、低用量でも閉瞼不全等の副作用発現がみられることがあるので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。
- (7) 本剤はできるだけ少量(通常、眼瞼痙攣では1.25単位/部位、片側顔面痙攣では合計10単位、痙性斜頸では合計30〜60単位)から投与を開始することが望ましい。なお、疾患の重症度に応じて高い用量を投与しても、効果は期待できない場合がある。
- (8) 本剤は、製造工程の初期段階で種培養のコロニー選択に培地成分として、ウシ由来成分を用いて製造されている。これらのウシ由来成分は米国農務省による検疫済の米国産ウシを用い、伝達性海綿状脳症(TSE)回避のための欧州連合(EU)基準にも適合している。本剤中にウシ由来成分は含まれていない。また他剤と同様、現在までに本剤の投与によりTSEがヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全には否定し得ないため、その旨を患者に説明することを考慮すること。

3. 相互作用 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
筋弛緩剤 塩化ツボクラリン ダントロレンナトリウム等	閉瞼不全、頸部筋脱力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚥下障害の発現が高まるおそれがある。	筋弛緩作用が増強されることがある。併用薬の抗コリン作用による口渴、嚥下困難等が出現するため、嚥下障害が増強されることがある。
筋弛緩作用を有する薬剤 硫酸スベクトリマイシン アミノグリコシド系抗生物質 硫酸ゲンタマイシン、 硫酸ネオマイシン等 ポリペプチド系抗生物質 硫酸ポリミキシンB等 テトラサイクリン系抗生物質 リンコマイシン系抗生物質 抗痙攣剤 バクロフェン等 抗コリン剤 臭化ブチルスコポラミン、塩酸トリヘキシフェニジル等 ベンゾジアゼピン系薬剤及び類薬 ジアゼパム、エチゾラム等 ベンザミド系薬剤 塩酸チアプリド、スルピリド等	閉瞼不全、頸部筋脱力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚥下障害の発現が高まるおそれがある。	筋弛緩作用が増強されることがある。併用薬の抗コリン作用による口渴、嚥下困難等が出現するため、嚥下障害が増強されることがある。

4. 副作用

調査症例数2932例中、副作用発現症例は416例(14.19%)であり、副作用発現件数は延べ671件であった。その主なものは、本剤の過剰な薬理作用による兎眼・閉瞼不全100件(3.41%)、嚥下障害21件(0.72%)、ただし、痙攣斜頸における発現率としては12.1%、頸部筋脱力21件(0.72%)、ただし、痙攣斜頸における発現率としては12.1%、眼瞼下垂62件(2.11%)、流涙40件(1.36%)、顔面麻痺11件(0.38%)であり、その他、注射部腫脹27件(0.92%)、倦怠感25件(0.85%)、頭重・頭痛20件(0.68%)等であった。なお、痙攣斜頸の国内臨床試験において本剤との因果関係が完全には否定しきれない突然死が1例報告されている。(承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計)

(1) 重大な副作用

- 1) アナフィラキシー様症状：アナフィラキシー様症状を起こす可能性があるため、本剤の投与に際しては、アナフィラキシー様症状の発現に備えること。
また、本剤投与後、悪心等の体調の変化がないか、患者の状態を十分観察し、異常がないことを確認すること。呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、発疹等のアナフィラキシー様症状が認められた場合には投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。
- 2) 眼：重篤な角膜露出、持続性上皮欠損、角膜潰瘍、角膜穿孔の報告があるので、兎眼、閉瞼不全等があらわれた場合には、眼球の乾燥を避けるため人工涙液等の点眼剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 呼吸障害、嚥下障害：嚥下障害から誤飲性肺炎を来し、重篤な呼吸困難に至ったとする報告が、また、本剤の投与部近位への拡散により呼吸機能低下があらわれることがあるので、特に初回及び2回目の投与後1、2週間は嚥下障害、声質の変化、呼吸困難等の発現に留意するとともに、発現が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
過剰な筋弛緩作用	頸部筋脱力	閉瞼不全、顔面麻痺、眼瞼下垂、兎眼、口角下垂	眼瞼外反、眼瞼内反

	5%以上	5%未満	頻度不明
眼		複視、霧視(感)、羞明、結膜炎、眼の乾燥感、眼脂、流涙、角膜炎、角膜糜爛、眼痛、視力低下	眼の刺激
皮膚		発疹、そう痒感	
注射部位		注射部ひきつり感、注射部腫脹、注射部出血斑、注射部疼痛、注射部熱感	近隣筋の疼痛及び緊張亢進
血液		白血球減少、血小板減少	
消化器	嚥下障害	食欲不振、嘔気	
精神神経系		頭痛、めまい	
その他		脱力(感)、倦怠(感)、発熱、CPK上昇、しびれ感	

注：このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、少量(眼瞼痙攣は1.25単位/部位、片側顔面痙攣は合計10単位、痙攣斜頸は合計30単位)から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には投与しないこと。[外国において、本剤を投与された患者で胎児死亡が報告されており、また、本剤は動物実験で妊娠及び胎児への影響が認められている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(本剤の適応では使用経験がない)。

8. 過量投与

- (1) 投与部位及び周辺部位に過剰な薬理反応である脱力、筋肉麻痺等の局所性の副作用があらわれることがある。また、外国において、投与筋以外の遠隔筋に対する影響が疑われる呼吸困難、筋無力症が報告されている。[その他の注意(4)の項参照]
- (2) 既にボツリヌス中毒症状(全身性の脱力及び筋肉麻痺など)が発現した時点での抗毒素投与は、無効である。

9. 適用上の注意

(1) 投与部位

用法及び用量に示すとおり、適用部位の筋肉内のみ注射すること。特に、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合は、より正確に目標とする部位を同定するため、必ず筋電計を用いて筋活動電位を確認すること。

(2) 調製方法

- 1) 本剤1バイアルは日局生理食塩液を用いて溶解する。
溶解液の量(日局生理食塩液) 溶解後のボツリヌス毒素濃度

1.0mL	10.0 単位/0.1mL
2.0mL	5.0 単位/0.1mL
4.0mL	2.5 単位/0.1mL
8.0mL	1.25 単位/0.1mL

バイアルの陰圧が保たれていない場合は使用しないこと。そのバイアルに0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄すること。

- 2) 変性するので、泡立ちや激しい攪拌を避けること。
- 3) 保存剤を含んでいないので、調製後は速やかに使用する。なお、調製後は冷凍しないこと。

(3) 廃棄時

処置後、残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。また、薬液の触れた器具等は同様に0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。

(4) 汚染時

- 1) 本剤が飛散した場合はすべて拭き取る。
・溶解前の場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液をしみ込ませた吸収性素材で拭き、乾かす。
・溶解後の場合は、吸収性素材で拭き取った後に、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で拭き、乾かす。
- 2) 本剤が皮膚に付着した場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で5分洗い、水で洗い流す。
- 3) 本剤が眼に入った場合は、水で洗い流す。

10. その他の注意

- (1) 外国において、因果関係が明らかでないものの、本剤による治療中に視神経萎縮が生じ、視力が低下した症例の報告があるので、本剤投与時に視力検査を実施することが望ましい。
- (2) 外国において、妊娠初期に本剤500単位を投与された患者で、胎児の死亡が報告されている。
- (3) ラットにおける交配前投与では、本剤の筋弛緩作用による後肢麻痺に伴う二次的な影響であると考えられる妊娠率、受胎率及び授胎率の低下が、器官形成期投与では、胎児体重の減少がみられた。また、マウスにおける器官形成期の間欠投与による試験において、骨化数の減少がみられた。
- (4) 動物実験(ラット及びサル)により、本剤投与部位以外の遠隔の筋において、筋萎縮や筋重量減少等の障害が発生したとの報告がある。

【薬物動態】¹⁾

(参考)

ラットに¹²⁵I-A型ボツリヌス毒素を筋肉内単回投与したときの血漿中濃度は、2時間後に最高値として、投与量の3%が認められた。24時間後には1%であった。筋肉内には、投与直後に84%を認め、24時間後には5%に減少し、消失半減期は約10時間と推定された。また、投与後24時間以内に60%が尿中排泄された。

【臨床成績】^{2)~6)}

眼瞼痙攣：国内延べ6施設で総計88例について実施された臨床試験において、評価可能な79例の改善率は下記のとおりである。

片側顔面痙攣：国内延べ13施設で総計97例について実施された臨床試験において、評価可能な94例の改善率は下記のとおりである。

痙攣性斜頸：国内延べ15施設で総計174例について実施された臨床試験において、評価可能な166例の改善率は下記のとおりである。

(参考：承認外の用量を含む)

改善度は、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「増悪」の5段階で行った。

疾患名	改善率(改善以上)
眼瞼痙攣	89.9%(71/79)
片側顔面痙攣	74.5%(70/94)
痙攣性斜頸	41.6%(69/166)

なお、片側顔面痙攣における初回投与時の投与部位は下記のとおりである。

眼輪筋94/94例、皺眉筋11/94例、前頭筋6/94例、口輪筋25/94例、大頬骨筋67/94例、小頬骨筋13/94例、笑筋15/94例、オトガイ筋7/94例、広頭筋1/94例

また、痙攣性斜頸における初回投与時の投与部位は下記のとおりである。
胸鎖乳突筋120/166例、僧帽筋90/166例、板状筋118/166例、斜角筋9/166例、僧帽筋前縁16/166例、肩甲挙筋8/166例、傍脊柱筋3/166例、広頭筋5/166例

【薬効薬理】^{1)~4)}

1. 坐骨神経腓腹筋の収縮に対する作用¹⁾
ラット大腿二頭筋に投与した試験において、坐骨神経刺激による腓腹筋収縮の抑制を認める。
2. 筋弛緩作用²⁾
マウス片側腓腹筋に投与した尾懸下試験において、投与後比較的早期に、本剤の筋弛緩作用に基づく運動力の低下及び不動時間の延長を用量依存的に認める。
3. α 及び γ 運動ニューロンに対する機能的除神経作用³⁾
ラット大腿二頭筋に投与した試験において、錘外筋及び筋紡錘(錘内筋)で機能的除神経作用を認める。
4. 神経再生による機能的除神経からの回復⁴⁾
ラット大腿二頭筋に投与した試験において、 α 及び γ 運動ニューロンに対する機能的除神経惹起後、錘外筋及び筋紡錘(錘内筋)ともに終板の拡大を認める。
5. 作用機序
末梢の神経筋接合部における神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経筋伝達を阻害し、筋弛緩作用を示す。神経筋伝達を阻害された神経は、軸索側部からの神経枝の新生により数ヵ月後に再開通し、筋弛緩作用は消退する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：A型ボツリヌス毒素(botulinum toxin type A)

性状：振りまぜるとき白濁する。

【承認条件】

1. 再審査期間中は、使用症例の全例を登録制として使用成績調査を行うとともに、すべての重篤な有害事象を把握する適切な措置を講じること。
2. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
3. 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。

【包装】

ボトックス注100：100単位/1バイアル

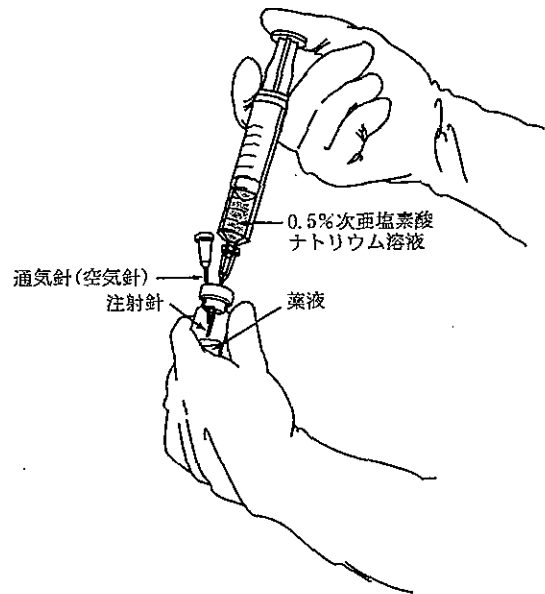
【主要文献】

- 1) 社内資料
- 2) 岩重博康ほか：日本眼科学会雑誌, 99(6), 663-668, 1995
- 3) 丸尾敏夫ほか：眼科臨床医報, 89(3), 340-344, 1995
- 4) 目崎高広ほか：脳と神経, 47(8), 749-754, 1995
- 5) 目崎高広ほか：脳と神経, 51(5), 427-432, 1999
- 6) 目崎高広ほか：脳と神経, 47(9), 857-862, 1995
- 7) 社内資料
- 8) R. Aoki, et al. : Eur. J. Neurol., 2, 3-9, 1995
- 9) 社内資料

※【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007(9:00~18:00/土日祝日を除く)
FAX：0120-561-047(24時間受付)

・ボトックス注100の廃棄の方法



残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させます。失活後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄してください。薬液の触れた器具等も同様に0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄してください。

※ gsk GlaxoSmithKline

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

http://www.glaxosmithkline.co.jp

®登録商標

71508GS11T