

不活化ポリオワクチンの添付文書



IMOVAX POLIO[®] subcutaneous

ウイルスワクチン類
生物学的製剤基準
不活化ポリオワクチン
(ソークワクチン)

生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品*

日本標準商品分類番号	
876313	
承認番号	22400AMX00684
薬価収載	適用外
販売開始	2012年8月
国際誕生	1982年7月

0213-04904 D0348104

イモバックスポリオ[®]皮下注

貯法：凍結を避け、2～8℃でしゃ光保存

有効期間：製造日から3年(最終有効年月日は外箱等に表示)

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

本剤は、ウシ成分(米国产、カナダ産及びオーストラリア産のウシ血清)を製造工程に使用している。本剤接種による伝達性海綿状脳症(TSE)伝播のリスクは理論的に極めて低いものと考えられるが、本剤の使用にあたってはその必要性を考慮の上、接種すること(「2.重要な基本的注意」の項参照)。

〔接種不相当者(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) 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) 他のワクチン製剤との接種間隔
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の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。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる(なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない)。

〔製法の概要および組成・性状〕

1. 製法の概要

本剤は、3種類の血清型のポリオウイルス(1型：Mahoney株、2型：MEF-1株及び3型：Saukett株)を型別にVero細胞(サル腎細胞由来)で培養増殖させ、得られたウイルス浮遊液を濃縮、精製した後に不活化し、各型の不活化単価ワクチン原液を199ハンクス培地と混合し、希釈した3価の不活化ポリオワクチンである。希釈剤としてM-199ハンクス、保存剤としてフェノキシエタノールとホルムアルデヒドを含む。本剤は製造工程で、ウシ血清成分(血清)及びヒツジの毛由来成分(コレステロール)を含む培地及びブタ脾臓由来成分(トリブシン)を使用している。

2. 組成

本剤は、1シリンジ中に下記の成分・分量を含有する。

成分		1シリンジ(0.5mL)中の分量
有効成分	不活化ポリオウイルス1型	40DU ¹⁾
	不活化ポリオウイルス2型	8DU ¹⁾
	不活化ポリオウイルス3型	32DU ¹⁾
添加物	フェノキシエタノール	2.5 μL
	無水エタノール	2.5 μL
	ホルマリン	12.5 μg ²⁾
	M-199ハンクス	0.40mL以下 ³⁾
	ポリソルベート80	21 μg以下 ⁴⁾
pH調節剤		適量

- 1) DU：D抗原単位
- 2) ホルムアルデヒド換算量
- 3) 本剤はM-199ハンクスを用いて0.5mLに合わせる。0.40mLはM-199ハンクス溶液として理論上の最大値。
- 4) 理論上の最大量

3. 性状

無色澄明の液
pH：6.8～7.5
浸透圧比(生理食塩液に対する比)：1.5～1.6

〔効能・効果〕

急性灰白髄炎の予防

〔用法・用量〕

通常、1回0.5mLずつを3回以上、皮下に注射する。

用法・用量に関連する接種上の注意

- * (1) 接種対象者・接種時期
本剤の接種は、通常、生後3か月から90か月までの間にある者に行うが、初回免疫については、標準として生後3か月から12か月までの者に3～8週間の間隔で3回、追加免疫については、初回免疫後6か月以上の間隔において(標準として初回免疫終了後12か月から18か月までの間に)1回、接種する。

〔接種上の注意〕

1. 接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
(1) 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) 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者
[2. 重要な基本的注意(5)参照]
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、接種前に必ず問診、検温及び診察(視診、聴診等)によって健康状態を調べること。
(3) 被接種者またはその保護者に、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) 本剤は、シード調整時、セルバンク調整時及び細胞培養工程の培地成分として、米、国、カナダ及びオーストラリア産ウシ血液成分を使用している。この成分は健康なウシ由来し、本剤の製造工程で希釈、除去工程(精製及びろ過)を実施している。理論的なリスク評価により、本剤は一定の安全性の基準を満たすことを確認している。海外では本剤の接種により伝達性海綿状脳症(TSE)がヒトに伝播したとの報告はない。以上から、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて小さいと考えられるが、そのリスクに関して被接種者またはその保護者へ説明するよう考慮すること。
(5) 細胞培養の培地にポリペプチド系及びアミノグリコシド系の抗生物質を使用している。本剤では検出限界以下であるが、これらの抗生物質に対しアレルギーの既往のある者へは注意して接種すること。
3. 副反応
国内臨床試験¹⁾において、本剤接種後7日間の特定反応(注射部位及び全身)²⁾は、初回接種(3回)では74名中64名に見られた。初回接種(3回)後の特定注射部位反応の発現率は、疼痛8.1%、紅斑66.2%、腫脹37.8%であった。また、主な特定全身反応の発現率は、発熱(37.5℃以上)14.9%、傾眠状態29.7%、易刺激性32.4%であった。
海外臨床試験(フィリピン²⁾)において、本剤接種後7日間の特定反応(注射部位及び全身)は、初回接種(3回)では117名中91名、追加接種では113名中48名に見られた。初回接種(3回)後及び追加接種後の特定注射部位反応の発現率は、疼痛50.4%及び21.2%、紅斑29.1%及び11.5%、腫脹9.4%及び1.8%であった。また、主な特定全身反応の発現率は、発熱(38.0℃以上)10.3%及び15.0%、傾眠状態35.0%及び8.0%、易刺激性43.6%及び9.7%であった。

(1) 重大な副反応

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明²⁾)・・・
ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

- 2) けいれん(1.4%^{注3})…けいれんがあらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
 (2) その他の副反応

種類	副反応発現頻度			
	20%以上 ^{注3}	10~20%未満 ^{注3}	1~10%未満 ^{注3}	頻度不明 ^{注2}
過敏症				過敏症反応、 発疹、じん麻疹
局所症状 (注射部位)	紅斑、腫脹		疼痛、発疹	硬結
精神神経系	易刺激性、 傾眠	異常号泣		激越、頭痛、 錯覚
消化器		嘔吐、食欲 不振	下痢	
血液				リンパ節症
その他		発熱		関節痛、筋 肉痛

注1) 国内臨床試験¹⁾において定義された特定反応(注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、発熱、嘔吐、異常号泣、傾眠、食欲不振、易刺激性)

注2) 海外で報告が認められている。

注3) 承認時の国内臨床試験¹⁾の成績(74例における発現頻度)に基づく。

4. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 本剤は0.5mLの1用量プレフィルドシリンジである。本剤の注射器を再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。
- 2) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確認すること。

(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。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

5. その他の注意

本剤との因果関係は明確ではないが、海外においてギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎の報告がある。

〔臨床成績〕

*1. 国内臨床試験

国内臨床試験¹⁾において、生後3~68か月齢(生後3~8か月齢を推奨)の日本人小児74名を対象に、本剤0.5mLを皮下接種した。接種スケジュールは、初回接種として3~8週間隔で3回、追加接種として初回接種終了後6~18か月に1回接種とした。初回接種の3回目接種後のポリオウイルス1型、2型、3型に対する発症防御レベル(8倍)以上の抗体保有率は、いずれも100%であり、いずれの抗原に対しても高かった。ポリオウイルス1型、2型、3型に対するGMTは、1回目接種前ではそれぞれ2.2、3.3、2.1であったが、3回目接種後ではそれぞれ291.9、559.6、432.6であり、いずれの抗原に対しても1回目接種前と比較して3回目接種後には大きく上昇した。

免疫原性結果(国内臨床試験、初回接種)

ポリオウイルス血清型	初回接種後1か月の8倍 以上の抗体保有率 ^{注1)} (%) (95%信頼区間)	GMT ^{注2)} (95%信頼区間)
	N=74	N=74
Anti-polio 1≥8(1/dil)	100(95.1;100.0)	291.9(242.1;351.8)
Anti-polio 2≥8(1/dil)	100(95.1;100.0)	559.6(463.5;675.7)
Anti-polio 3≥8(1/dil)	100(95.1;100.0)	432.6(348.4;537.1)

注1) ポリオウイルス1型、2型、3型に対する中和抗体が8倍以上を有する被験者の割合

注2) 幾何平均抗体価

また、初回接種(3回)の間に、27名が他の小児用ワクチン(DTaP、7vPnC、Hib)と同時接種されたが、安全性に対する影響は認められなかった。追加接種については、日本人小児73名を対象に免疫原性及び安全性が検討された¹²⁾。

2. 海外臨床試験

フィリピン無作為化非盲検比較試験^{2),3)}

フィリピン人小児118名を対象に、初回接種として生後6、10、14週齢に3回(IPV25試験²⁾)、追加接種として生後15~18か月齢に1回(IPV26試験³⁾)の計4回筋肉内接種した。

ポリオウイルス1型、2型、3型に対する発症防御レベル(8倍)以上の抗体保有率は、初回接種の3回目接種後ではいずれも100%であった(114名)。

追加接種前のポリオウイルス1型、2型、3型に対する発症防御レベル(8倍)以上の抗体保有率はそれぞれ100.0%、98.2%、96.4%であったが、追加接種後(3回目接種後12~15か月)ではいずれも100%であった(111名)。

追加接種後のポリオウイルス1型、2型、3型に対するGMTは、追加接種前に比べて大きく上昇した。

〔薬効薬理〕

本剤を幼児に初回及び追加接種した時、安定的で高い免疫原性を示し、その抗体持続時間は長期にわたることが報告されている⁴⁾。また、本剤を幼児に接種した時、鼻咽頭部で中和抗体及びIgAが獲得され、ポリオウイルスの主感染様式である経口感染が防御されることが報告されている⁴⁾⁻¹¹⁾。

〔取扱い上の注意〕

使用前には、混濁、着色、異物の混入がないことを確認すること。

〔包装〕

0.5mL×1シリンジ

〔主要文献〕

- 1) 社内資料：国内臨床試験(日本人小児を対象とした免疫原性及び安全性の検討)
- 2) 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験(フィリピン人小児を対象とした免疫原性及び安全性の検討(初回接種))
- 3) 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験(フィリピン人小児を対象とした免疫原性及び安全性の検討(追加接種))
- 4) Plotkin S, Vidor E. Polio Vaccine - Inactivated. In Vaccines, Fifth Edition. Edited by Stanley A. Plotkin, Walter A. Orenstein and Paul Offit. WB Saunders Company, Orlando. 2007, 605-630.
- 5) Ogra PL, Karzon D, Righthand F, et al. Immunoglobulin response in serum and secretions after immunization with live and inactivated poliovaccine and natural infection. N Engl J Med 279:893-900, 1968.
- 6) Zhaori G, Sun M, Faden HS, Ogra PL. Nasopharyngeal secretory antibody response to poliovirus type 3 virion proteins exhibit different specificities after immunization with live or inactivated poliovirus vaccines. J Infect Dis 159:1018-1024, 1989.
- 7) Faden H, Duffy L. Effect of concurrent viral infection on systemic and local antibody responses to live attenuated and enhanced-potency inactivated poliovirus vaccines. Amer J Dis Child 146:1320-1323, 1992.
- 8) Faden H, Modlin J, Thoms ML, McBeath AM, Ferdon MB, Ogra PL. Comparative evaluation of immunization with live attenuated and enhanced-potency inactivated trivalent poliovirus vaccines in childhood: systemic and local immune responses. J Infect Dis 162:1291-1297, 1990.
- 9) Onorato IM, Modlin JF, McBean AM, et al. Mucosal immunity induced by enhanced-potency inactivated and oral polio vaccines. J Infect Dis 163:1-6, 1991.
- 10) Laassri M, Lottenbach K, Belshe R, et al. Effect of different vaccination schedules on excretion of oral poliovirus vaccine strains. J Infect Dis 192:2092-2098, 2005.
- 11) Adenyi-Jones SCA, Faden H, Ferdon MB, et al. Systemic and local immune responses to enhanced-potency inactivated poliovirus vaccine in premature and term infants. J Pediatr 120:686-689, 1992.
- *12) 社内資料：国内臨床試験(日本人小児を対象とした免疫原性及び安全性の検討)追加接種の主要結果

**〔文献請求先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
 サノフィ株式会社
 サノフィバスター コールセンター
 〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
 フリーダイヤル 0120-870-891

* 製造販売

サノフィ株式会社

東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

SANOFI PASTEUR 

日本標準商品分類番号	876361
承認番号	22400AMX00781000
薬価収載	適用外
販売開始	
国際誕生	2012年7月

生物由来製品
薬
処方せん医薬品[※]

ワクチン・トキソイド混合製剤
生物学的製剤基準

沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ (セービン株)混合ワクチン

販売名：テトラビック[®]皮下注シリンジ

貯法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存（【取扱い上の注意】参照）

有効期間：製造日から18か月（最終有効年月日は外箱等に表示）

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

【接種不相当者（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. 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、百日せき菌 I 相菌（東浜株）の培養ろ液を精製後、ホルマリンで滅毒した感染防御抗原画分と、ジフテリア菌（Park-Williams No.8株）及び破傷風菌（Harvard株）の培養ろ液中の毒素を、それぞれ精製後、ホルマリンで無毒化したトキソイド液、及びVero細胞（アフリカミドリザル腎臓由来株化細胞）で増殖させた弱毒ポリオウイルス（セービン株）を精製後、ホルマリンで不活化したウイルス液をそれぞれ規定濃度に混合し、免疫原性を高めるためにアルミニウム塩に吸着させ不溶性とした液剤である。

なお、本剤は製造工程でウシの乳由来成分（ポリペプトン、カザミノ酸、スキムミルク、ペプトン、エリスロマイシンラクチオン酸塩、乳糖、ラクトアルブミン加水分解物）、心臓由来成分（ビーフハートインフュージョン）、肝臓、肉、肉由来成分（牛肉消化液）、血液、血液由来成分（血清）、ヒツジの毛由来成分（コレステロール）、ブタの膵臓由来成分（トリプシン、パンクレアチン）、ブタの十二指腸由来成分（パンクレアチン）及びウマの血液由来成分（血清）を使用している。

2. 組成

本剤は、0.5mL中に次の成分を含有する。

成分	分量
有効成分	
百日せき菌の防御抗原	力価として4単位以上
ジフテリアトキソイド	15Lf以下 (力価として235単位以上)
破傷風トキソイド	2.5Lf以下 (力価として13.5単位以上)
不活化ポリオウイルス1型 (Sabin株)	1.5DU*
不活化ポリオウイルス2型 (Sabin株)	50DU
不活化ポリオウイルス3型 (Sabin株)	50DU
緩衝剤	
リン酸水素ナトリウム水和物	1.10mg
リン酸二水素ナトリウム	0.56mg
等張化剤	
塩化ナトリウム	4.25mg
pH調節剤	
塩酸、水酸化ナトリウム	適量
免疫補助剤	
塩化アルミニウム(Ⅲ) 六水和物 (アルミニウム換算)	0.08mg
水酸化アルミニウムゲル (アルミニウム換算)	0.02mg
安定剤	
ホルマリン (ホルムアルデヒド換算)	0.025mg
エデト酸ナトリウム水和物	0.0175mg
希釈剤	
M199培地	0.5mg

※DU：D抗原単位

3. 性状

本剤は不溶性で、振り混ぜるとき均等に白濁する液剤である。

pH：5.8～7.4

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.0±0.3

【効能又は効果】

百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防

【用法及び用量】

初回免疫：小児に通常、1回0.5mLずつを3回、いずれも3週間以上の間隔で皮下に注射する。

追加免疫：小児に通常、初回免疫後6か月以上の間隔をおいて、0.5mLを1回皮下に注射する。

用法及び用量に関連する接種上の注意

1. 接種対象者・接種時期

本剤の接種は、生後3か月から90か月までの間にある者に行うが、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンと同様に、初回免疫については、標準として生後3か月から12か月までの者に3～8週間の間隔で、追加免疫については、標準として初回免疫終了後12か月から18か月を経過した者に接種する。

なお、被接種者が保育所、幼稚園等の集団生活に入る場合には、その前に接種を完了することが望ましい。

2. 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の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。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる(なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない)。

【接種上の注意】

1. 接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)

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

- (1)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)本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期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、接種前に必ず問診、検温及び診察(視診、聴診等)によって健康状態を調べること。
- (3)被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

3. 副反応

生後3か月以上74か月未満の健康小児を対象にした国

内第Ⅲ相臨床試験において、接種部位及び接種部位以外の副反応の発現率は、1回目接種(247例)で94例(38.1%)及び45例(18.2%)、2回目接種(247例)で165例(66.8%)及び66例(26.7%)、3回目接種(247例)で140例(56.7%)及び41例(16.6%)、4回目接種(244例)で117例(48.0%)及び55例(22.5%)であった。主な副反応は、以下のとおりである。

・接種部位の副反応

注射部位紅斑：1回目79例(32.0%)、2回目159例(64.4%)、3回目126例(51.0%)、4回目89例(36.5%)、注射部位硬結：1回目61例(24.7%)、2回目113例(45.7%)、3回目101例(40.9%)、4回目77例(31.6%)、注射部位腫脹：1回目20例(8.1%)、2回目66例(26.7%)、3回目38例(15.4%)、4回目37例(15.2%)

・接種部位以外の副反応

発熱：1回目23例(9.3%)、2回目50例(20.2%)、3回目28例(11.3%)、4回目39例(16.0%)

(1)重大な副反応

- 1)ショック、アナフィラキシー様症状(0.1%未満^{注1)})：ショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等)があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2)血小板減少性紫斑病(0.1%未満^{注1)})：血小板減少性紫斑病があらわれることがある。通常、接種後数日から3週ごろに紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等があらわれる。本症が疑われる場合には、血液検査等の観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。
- 3)脳症(頻度不明^{注1)})：脳症があらわれることがある。接種後、発熱、四肢麻痺、けいれん、意識障害等の症状があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 4)けいれん(頻度不明^{注1)})：けいれんがあらわれることがある。通常、接種直後から数日ごろまでにけいれん症状があらわれる。本症が疑われる場合には、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副反応

臨床試験における副反応発現率

	5%以上	1～5%未満	1%未満
局所症状(注射部位)	紅斑、硬結、腫脹	血腫、熱感	湿疹、疼痛、発疹
呼吸器	咳嗽、鼻漏	上気道の炎症	—
消化器	下痢	嘔吐	便秘
皮膚	発疹	—	蕁麻疹、湿疹
その他	発熱	—	倦怠感、眼そう痒症、気分変化、脱水、鼻咽頭炎

注1)類薬の沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンにおいて認められた副反応の発現頻度

4. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 本剤の使用に際しては、雑菌が迷入しないよう注意する。また、他の容器に移し使用してはならない。
- 2) 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。
- 3) 本剤は、1人1回限りの使用とすること。

(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。

なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

5. その他の注意

類薬(不活化ポリオワクチン(ソークワクチン))において、因果関係は明確ではないが、ギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎の海外報告がある。なお、本剤の臨床試験における報告はない。

【臨床成績】

国内第Ⅲ相臨床試験において生後3か月以上74か月未満の健康小児247例(男児135例、女児112例)を対象に本剤0.5mLを計4回(初回免疫として3~8週間隔で3回、追加免疫として6~12か月隔てて1回)皮下に接種した。初回免疫後及び追加免疫後における弱毒ポリオウイルス(セービン株：1型、2型、3型)、百日せき毒素(PT)、百日せき線維状赤血球凝集素(FHA)、ジフテリア毒素、破傷風毒素それぞれの抗体陽性率、抗体陽転率及び抗体価の推移を以下に示した。

表1 本剤接種後の抗体陽性率*1

		初回免疫後		追加免疫後	
		% (95%CI)	n	% (95%CI)	n
弱毒ポリオウイルス (セービン株)	1型	100(98.5-100)	246	100(98.5-100)	243
	2型	100(98.5-100)	246	100(98.5-100)	243
	3型	100(98.5-100)	246	100(98.5-100)	243
百日せきPT		100(98.5-100)	246	100(98.5-100)	244
百日せきFHA		100(98.5-100)	246	100(98.5-100)	244
ジフテリア毒素		100(98.5-100)	246	100(98.5-100)	244
破傷風毒素		99.6(97.8-100)	246	100(98.5-100)	244

n：解析対象者数、CI：信頼区間

*1 抗体陽性率：接種後の抗体価が陽性*2を示した被験者の割合

*2 抗体陽性基準値

弱毒ポリオウイルス(セービン株)：中和法で8倍以上
百日せきPT、百日せきFHA：酵素免疫測定法で10.0(U/mL)以上^{注2)}

ジフテリア毒素：中和法で0.1(IU/mL)以上

破傷風毒素：間接凝集試験法で0.01(U/mL)以上^{注3)}

注2) EU(ELISA単位)と同意語

注3) IU(国際単位)と同意語

表2 本剤接種後の抗体陽転率*

		初回免疫後		追加免疫後	
		% (95%CI)	n	% (95%CI)	n
弱毒ポリオウイルス (セービン株)	1型	95.1(91.6-97.5)	246	99.6(97.7-100)	243
	2型	98.8(96.5-99.7)	246	99.2(97.1-99.9)	243
	3型	99.2(97.1-99.9)	246	100(98.5-100)	243
百日せきPT		100(98.5-100)	241	100(98.5-100)	239
百日せきFHA		100(98.4-100)	229	100(98.4-100)	227
ジフテリア毒素		100(98.5-100)	238	100(98.4-100)	236
破傷風毒素		100(96.7-100)	111	100(96.7-100)	110

n：解析対象者数、CI：信頼区間

*抗体陽転率：接種前の抗体価が陰性かつ接種後の抗体価が陽性を示した被験者の割合

ポリオウイルス抗体については、接種前に陽性で接種後4倍以上上昇した場合も含む

表3 本剤接種後の抗体価(幾何平均)の推移

		接種前	初回免疫後	追加免疫前	追加免疫後
		(n=246)	(n=246)	(n=243-244)	(n=243-244)
弱毒ポリオウイルス (セービン株) *1	1型	6.6	1734.1	849.2	5914.3
	2型	7.8	1978.2	975.5	10734.7
	3型	3.2	1734.1	474.4	7590.6
百日せきPT*2		0.79	203.56	83.36	212.50
百日せきFHA*2		2.62	92.29	44.75	179.35
ジフテリア毒素*3		0.008	1.302	1.610	8.418
破傷風毒素*4		0.017	0.905	1.055	3.097

*1 抗体価が8倍未満の場合は2.8倍として集計

*2 抗体価(U/mL)が0.1未満の場合は「0.05」として集計

*3 抗体価(IU/mL)が0.01未満の場合は「0.005」として集計

*4 抗体価(U/mL)が0.01未満の場合は「0.005」として集計

【薬効薬理】

本剤の接種は、有効成分に対して一定(発症防御レベル)以上の抗体の産生を誘導し、百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の発症を予防する。

百日せきは罹患小児の回復期血清で、抗PT抗体及び抗FHA抗体量をELISA法により測定した結果から、両抗体共少なくとも10EU(ELISA単位)以上が血中に存在すればよいとする報告もある¹⁾。ジフテリアに対する感染防御は、0.01IU(国際単位)/mLの抗毒素(抗体)が、また破傷風に対する感染防御は、0.01IU/mLの抗毒素がそれぞれ血中に存在すればよいと考えられている²⁾。

急性灰白髄炎については、ポリオウイルス1型、2型、3型に対する中和抗体価がそれぞれ4倍から8倍であれば発症を防御できるとする報告がある³⁾。

【取扱い上の注意】

1. 接種前

- (1) 誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。
- (2) 使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入、その他の異常がないかを確認すること。

2. 接種時

- (1) 【テトラビック®皮下注シリンジの使用方法】に従い接種準備を行う。
- (2) 冷蔵庫から取り出し室温になってから、シリンジ(注射器)内の液剤を泡立てないように反転し、均等にして使用する。
- (3) 本剤は添加物として保存剤を含有していないので、チップキャップを取り外した後は速やかに使用する。

【包装】

シリンジ入 0.5mL 2本(注射針 2本添付)

【主要文献】

- 1) 加藤達夫：小児科診療, 53(10)：2275(1990)
- 2) 加藤達夫：小児科診療, 49(10)：1691(1986)
- 3) Plotkin, S. A. : Clinical and Vaccine Immunology, 17(7):1055(2010)

【文献請求先】

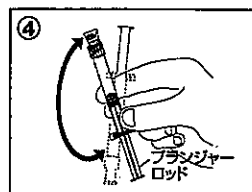
一般財団法人 阪大微生物病研究会 学術課
〒565-0871 吹田市山田丘3番1号
電話 0120-280-980

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区北浜2-6-18
電話 0120-753-280

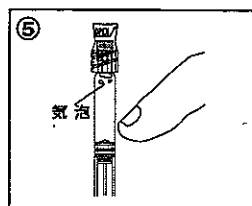
テトラビック®皮下注シリンジの使用方法

- ① ワクチン名、識別色(アイボリー)、製造番号、最終有効年月日を確認し、証紙が貼付されている開封口からケースを開封する。
- ② プリスター容器にシリンジ(注射器)2本と注射針2本が入っていることを確認し、プリスター蓋フィルムを開封する。
- ③ シリンジのプランジャーロッド(押し子)に注意しながら、容器からシリンジと注射針を取り出す。
※異常な混濁、着色、異物の混入、その他の異常が認められた場合は使用しないこと。

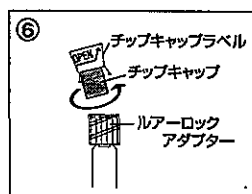
- ④ 室温になってからシリンジ内の液剤を泡立てないようにしすかに反転し、均等にさせる。



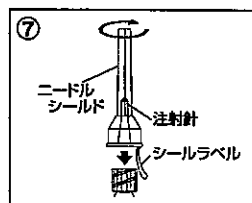
- ⑤ シリンジ先端を上に向け、シリンジ胴体を指ではじき、シリンジ内の気泡を上部に集める。



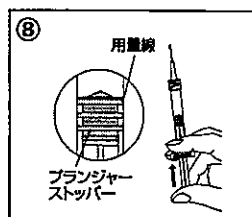
- ⑥ シリンジ先端に包装してあるチップキャップラベルとその下に装着されているチップキャップをミシン目に沿ってひねり取る。
※チップキャップを取り外した後は、直ちに使用すること。



- ⑦ ③で取り出した注射針のシールラベルに記載されている有効年月日(EXP.)を確認した後、シールラベルをめくり、注射針をニードルシールドに入れたままルアーロックアダプターに時計回りでねじ押し込み、注射針を装着する。注射針がルアーロックアダプターにきちんと装着されていることを確認し、ニードルシールドを真っ直ぐ引き抜く。



- ⑧ 注射針を少し傾けて、プランジャーロッドをゆっくり押し込んでシリンジ内の気泡を完全に抜き、プランジャーストッパー(押し子先端のゴム栓)を右図のとおり用量線に合わせ接種を行う。



製造販売元
一般財団法人 阪大微生物病研究会
香川県観音寺市八幡町二丁目9番41号
M-7195

販売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区北浜2-6-18



2461

生物由来製品
劇薬
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

ワクチン・トキソイド混合製剤

クアトロバック®皮下注シリンジ Quattrovac

生物学的製剤基準

沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ (セービン株) 混合ワクチン

日本標準商品分類番号	
876361	
承認番号	22400AMX00782
薬価収載	適用外
販売開始	2012年10月
国際誕生	2012年7月

貯法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存（【取扱い上の注意】参照）
有効期間：製造日から2年（最終有効年月日は外箱等に表示）

【接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)】

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- (4) 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

本剤の製法は次のとおりである。

百日せき菌 I 相菌 (東浜株) の培養菌ろ液から遠心及びカラムクロマトグラフィーの物理化学的方法で感染防御抗原 (百日せき毒素及び線維状赤血球凝集素) をそれぞれ単離精製し、ホルマリンで滅毒化した両防御抗原を含む液を作製する。ジフテリア菌 (Park-Williams No.8株) の産生する毒素を精製し、ホルマリンで無毒化 (トキソイド化) したジフテリアトキソイドを作製し、アルミニウム塩を加えて不溶性とする。破傷風菌 (Harvard A-47株) の産生する毒素を精製し、ホルマリンで無毒化 (トキソイド化) した破傷風トキソイドを作製し、アルミニウム塩を加えて不溶性とする。弱毒ポリオウイルスセービン株の1型 (LSc, 2ab株)、2型 (P712, Ch, 2ab株) 及び3型 (Leon, 12a, b) をVero細胞 (アフリカミドリザル腎臓由来の株化細胞) でそれぞれ増殖させ、得られたウイルスを精製した後に、ホルマリンで不活化し混合した三価不活化ポリオウイルス液を作製する。本剤は、これら全てを混合したものである。

なお、本剤は製造工程でウシの乳由来成分 (カザミノ酸、スキムミルク、ポリペプトン、乳糖、エリスロマイシンラクトビオン酸塩、ラクトアルブミン加水分解物)、ウシの肝臓、ウシの血液、ウシの血液由来成分 (血清)、ウシの肉、ブタの胃由来成分 (ペプトン)、ブタの膵臓由来成分 (パンクレアチン、トリプシン)、ウマの血液由来成分 (血清)、クジラの子心臓由来成分 (ハートエキス)、ヒツジの毛由来成分 (コレステロール) 及びヒトの血液由来成分 (アポセルロプラスミン) を使用している。

2. 組成

本剤は、0.5mL (1シリンジ) 中に次の成分を含有する。

成分		分量
有効成分	百日せき菌防御抗原	4単位以上
	ジフテリアトキソイド	16.7Lf以下
	破傷風トキソイド	6.7Lf以下
	不活化ポリオウイルス1型 (Sabin株)	1.5DU [Ⓜ]
	不活化ポリオウイルス2型 (Sabin株)	50DU [Ⓜ]
	不活化ポリオウイルス3型 (Sabin株)	50DU [Ⓜ]
添加物	ブドウ糖	0.5mg
	L-リシン塩酸塩	0.05mg以下
	エデト酸ナトリウム水和物	0.035mg
	ホルマリン (ホルムアルデヒドとして)	0.05mg以下
	塩化アルミニウム	1.5mg以下
	水酸化ナトリウム	0.6mg以下
	塩化ナトリウム	2.9mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	0.16mg
	リン酸二水素ナトリウム	0.16mg
M199培地	0.9mg	
pH調節剤		

[Ⓜ]DU: D抗原単位

3. 製剤の性状

本剤は、不溶性で、振り混ぜるとき、均等に白濁する液剤である。

pH: 6.6~7.6

浸透圧比 (生理食塩液に対する比): 約1

【効能・効果】

百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防

【用法・用量】

初回免疫: 小児に通常、1回0.5mLずつを3回、いずれも3週間以上の間隔で皮下に注射する。

追加免疫: 小児に通常、初回免疫後6か月以上の間隔を置いて、0.5mLを1回皮下に注射する。

用法・用量に関連する接種上の注意

(1) 接種対象者・接種時期

本剤の接種は、生後3か月から90か月までの間にある者に行うが、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンと同様に、初回免疫については、標準として生後3か月から12か月までの者に3~8週間の間隔で、追加免疫については、標準として初回免疫終了後12か月から18か月を経過した者に接種する。

なお、被接種者が保育所、幼稚園等の集団生活に入る場合には、その前に接種を完了することが望ましい。

(2) 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また、他の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。

ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる (なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない)。

【接種上の注意】

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

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期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、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
 (3)被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

3. 副反応

本剤の臨床試験において、生後3か月以上90か月未満の小児259例中235例（90.7％）に副反応が認められた。その主なものは注射部位紅斑（69.1％）、注射部位硬結（52.1％）、発熱（46.7％）、注射部位腫脹（30.9％）、気分変化（28.6％）、下痢（25.5％）、鼻漏（13.5％）、咳嗽（12.7％）、発疹（11.2％）、食欲減退（10.0％）、咽頭紅斑（8.9％）、嘔吐（7.3％）であり、これらの副反応のほとんどは接種3日後までにみられた（承認時）。

(1)重大な副反応

- 1)ショック、アナフィラキシー様症状（0.1％未満^{※1)}：ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
 2)血小板減少性紫斑病（0.1％未満^{※1)}：血小板減少性紫斑病があらわれることがある。通常、接種後数日から3週ごろに紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等があらわれる。本症が疑われる場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。
 3)脳症（頻度不明^{※1)}：脳症があらわれることがある。接種後、発熱、四肢麻痺、けいれん、意識障害等の症状があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
 4)けいれん（0.4％未満^{※2)}：けいれんがあらわれることがある。通常、接種直後から数日ごろまでにけいれん症状があらわれる。本症が疑われる場合には、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副反応

	5%以上 ^{※2)}	1～5%未満 ^{※2)}	1%未満 ^{※2)}
局所反応 ^{※3)} (注射部位)	紅斑、硬結、腫脹	内出血、熱感	そう痒感、疼痛、発疹、小水疱
皮膚	発疹	湿疹、紅斑、そう痒症	蕁麻疹
精神神経系	気分変化		傾眠
呼吸器	鼻漏、咳嗽、咽頭紅斑	鼻閉、痰、喘鳴、くしゃみ	発声障害
消化器	下痢、食欲減退、嘔吐	胃腸音異常	悪心
その他	発熱	鼓膜充血	無力症

^{※1)}沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンにおける発現頻度。

^{※2)}承認時の国内臨床試験成績（259例における発現頻度）に基づく。

^{※3)}本剤はアルミニウムを含む沈降ワクチンであるので、小さい硬結が1か月ぐらい残存することがある。2回以上の被接種者には、ときに著しい局所反応を呈することがあるが、通常、数日中に消失する。

4. 接種時の注意

(1)接種用器具

- 1)【クアトロバック[®]皮下注シリンジの使用法】に従い接種準備を行うこと。
 2)注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない（開封後の使用は1回限りとし、シリンジの再滅菌・再使用はしないこと）。

(2)接種時

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。

(3)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。
 なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

5. その他の注意

類薬（不活化ポリオワクチン（ソークワクチン））において、因果関係は明確ではないが、ギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎の海外報告がある。
 なお、本剤の臨床試験における報告はない。

【臨床成績】

生後3か月以上90か月未満の健康小児221例を対象として、本剤0.5mLを20日から56日間隔で3回、3回目接種の6か月後から18か月後に1回、皮下接種した。

本剤の3回接種後（初回免疫後）の抗体陽性率は、百日せきの百日せき毒素（PT）及び線維状赤血球凝集素（FHA）で、それぞれ98.6％及び99.1％であり、ジフテリア、破傷風及び弱毒ポリオウイルスの1～3型では、いずれも100％であった。

なお、4回接種後（追加免疫後）の抗体陽性率は、いずれも100％であった。（抗体陽性基準である発症防御抗体レベルは【薬効薬理】の項参照）

有効性（免疫原性）

〈3回接種後（初回免疫後）〉

評価例数	抗体陽性率（％）	幾何平均抗体価
217例		
百日せき（PT）	98.6	39.0EU/mL
百日せき（FHA）	99.1	62.0EU/mL
ジフテリア	100.0	1.72IU/mL
破傷風	100.0	1.32IU/mL
評価例数	抗体陽性率（％）	平均抗体価（log ₂ ）
221例		
弱毒ポリオ1型	100.0	11.02
弱毒ポリオ2型	100.0	10.48
弱毒ポリオ3型	100.0	10.79

〈4回接種後（追加免疫後）〉

評価例数	抗体陽性率（％）	幾何平均抗体価
214例		
百日せき（PT）	100.0	196EU/mL
百日せき（FHA）	100.0	255EU/mL
ジフテリア	100.0	18.0IU/mL
破傷風	100.0	5.40IU/mL
評価例数	抗体陽性率（％）	平均抗体価（log ₂ ）
218例		
弱毒ポリオ1型	100.0	12.13
弱毒ポリオ2型	100.0	12.61
弱毒ポリオ3型	100.0	12.22

【薬効薬理】

百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎を予防するためには、あらかじめ各々の感染防御抗原に対する血中抗体が一定（発症防御）レベル以上産生される必要がある。

百日せきは、罹患小児の回復期血清で抗PT抗体及び抗FHA抗体をELISA法により測定した結果から、両抗体ともに少なくとも10EU（ELISA単位）/mL以上が血中に存在すればよいとする報告もある¹⁾。ジフテリアに対する発症防御は、0.1IU（国際単位）/mLの抗毒素（抗体）が存在すればよいと考えられている²⁾。破傷風に対する発症防御は、0.01IU/mLの抗毒素

(抗体)が存在すればよいと考えられている³⁾。急性灰白髄炎に対する発症防御には、中和抗体価1:8以上(log₂表示で3以上)が必要と考えられている⁴⁾。

【取扱い上の注意】

1. 保存時
誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。
2. 接種前
 - (1)プリスター包装は開封口（開）から静かに開けること。
 - (2)プリスター包装から取り出す際、押子を持って無理に引き出さないこと。
 - (3)使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。
 - (4)シリンジに破損等の異常が認められるときには使用しないこと。
 - (5)注射針のキャップが外れているときには使用しないこと。
3. 接種時
 - (1)冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等に使用すること。
 - (2)シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。
4. 接種後
注射針等は誤刺や感染防止に留意し、安全な方法で廃棄すること。

【包装】

0.5mL：1シリンジ（注射針：26ゲージ 5/8インチ RB）

【主要文献】

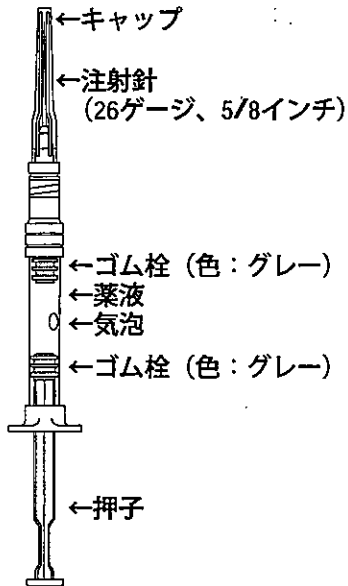
- 1)加藤達夫：小児科診療 53 (10) 2275,1990 [DPT00046]
- 2)平成15年度（2003年度）感染症流行予測調査報告書 p.162 [R05988]
- 3)佐藤博子ほか：ワクチンハンドブック（国立予防衛生研究所学友会編） p.81,1994 [R02693]
- 4)Plotkin SA, et al. : Vaccines. 5th ed, 616, 2008 [R05989]

【文献請求先】

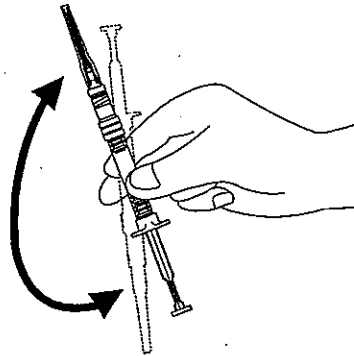
〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉
アステラス製薬株式会社 営業本部D Iセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
☎0120-189-371

【クアトロバック®皮下注シリンジの使用方法】

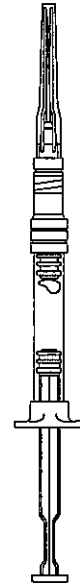
①このシリンジは2つのゴム栓で薬液が密封されている。また、注射針を包むキャップがロックされている状態で無菌性が保たれている。



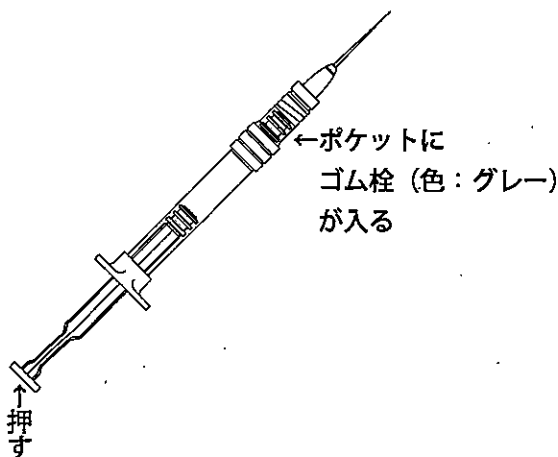
②シリンジをゆっくり2～3回反転し、シリンジ内の薬液を泡立たせないように分散させ、必ず均等にする。



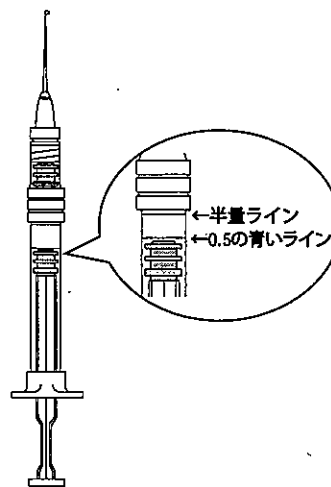
③注射針を上に向けて、シリンジを指ではじき、シリンジ内の気泡を上部に集める。



④注射針がきちんと装着されていることを確認して、キャップを外す。注射針のキャップを外す時は、真上へまっすぐ引き抜くこと。キャップを時計方向と逆向きに回すと、注射針がはずれることがある。シリンジを傾けて、押子をゆっくりと押しすと、針側のゴム栓がポケットに入り、同時にシリンジ内の気泡が抜ける。



⑤シリンジ内の気泡が完全に抜け、さらに、押子側のゴム栓の薬液面が0.5の青いラインに達するまでゆっくりと押し込む。これを確認した後、押子を最後まで押し込み接種を行う。



注意)

半量ライン：接種の際の液量の「半量の目安」として、0.5の青いラインとは別に注射針側に「細い青いライン」を設けた。

一般財団法人
化学及血清療法研究所
製造販売
熊本市北区大逢一丁目6番1号

販売
アステラス製薬株式会社
東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

(302070)1210-2
VDI31601Z02