

各ワケチンの添付文書



**2013年5月改訂(第7版)
*2012年9月改訂

ActHIB®

生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品*

細菌ワクチン類
生物学的製剤基準
乾燥ヘモフィルスb型ワクチン
(破傷風トキソイド結合体)

アクトヒブ®

日本標準商品分類番号	
876311	
承認番号	21900AMY00007
薬価収載	適用外
販売開始	2008年12月
再審査結果	再審査期間中
国際誕生	1992年2月

貯法: シャ光して、2~8℃に保存

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(フランス産ウシの肝臓および肺由来成分、ヨーロッパ産ウシの乳由来成分、米国産ウシの血液および心臓由来成分)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(「重要な基本的注意」の項参照)。

〔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) 本剤の成分または破傷風トキソイド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

〔製法の概要および組成・性状〕

1. 製法の概要

本剤は、インフルエンザ菌b型(1482株)の培養液から抽出精製した荚膜多糖体(ポリリボシルリビトールリン酸:PRP)と、破傷風菌(Harvard株)の培養液から分離精製した毒素をホルマリンで無毒化した破傷風トキソイドを共有結合した破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌b型多糖の原液に、精製白糖、トロメタモールを含む緩衝液を加えて希釈した後、凍結乾燥したものである。

なお、本剤は製造工程で、ウシの乳由来成分(カゼイン加水分解物、カゼインパンクレアチン消化物、トリプトンV、カゼインペプチドN3、スキムミルク)、ウシの血液由来成分(ヘミン)、ブタの皮由来成分(ペプトン)、ウシの肝臓および肺由来成分(肉エキス)、ウシの心臓(心臓浸出液)および骨格筋由来成分、羽毛由来成分(L-チロシン)、ウマの血液由来成分(脱線維血液)を使用している。

2. 組成

本剤は、1バイアル中に下記の成分・分量を含有する。

成分	分量
有効成分	破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌b型多糖 多糖の量として10µg
添加物	トロメタモール 0.6mg 精製白糖 42.5mg pH調節剤

添付溶剤: 0.4%塩化ナトリウム液 0.5mL

3. 性状

本剤は、白色の乾燥製剤である。添付溶剤0.5mLを加えると、速やかに溶解して無色澄明な液剤となる。

pH: 6.5~7.5

浸透圧比(生理食塩液に対する比): 0.7~1.6

〔効能・効果〕

インフルエンザ菌b型による感染症の予防

効能・効果に関連する接種上の注意

- (1) 本剤では、b型以外のインフルエンザ菌による感染症あるいは他の起炎菌による髄膜炎を予防することはできない。
- (2) 本剤に含まれる破傷風トキソイドを、予防接種法に基づく破傷風の予防接種に転用することはできない。
- (3) 本剤は、インフルエンザ菌b型による感染症、特に侵襲性の感染症(髄膜炎、敗血症、蜂巣炎、関節炎、喉頭蓋炎、肺炎および骨髄炎など)に対する予防効果が期待できる。

〔用法・用量〕

本剤を添付溶剤0.5mLで溶解し、その全量を1回分とする。

初回免疫: 通常、3回、いずれも4~8週間の間隔で皮下に注射する。ただし、医師が必要と認めた場合には3週間の間隔で接種することができる。

追加免疫: 通常、初回免疫後おおむね1年の間隔をおいて、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2ヵ月齢以上5歳未満の間にある者に行うが、

標準として2ヵ月齢以上7ヵ月齢未満で接種を開始すること。また、接種もれ者に対しては下記のように接種回数を減らすことができる。

- 接種開始年齢が7ヵ月齢以上12ヵ月齢未満の場合
初回免疫: 通常、2回、4~8週間の間隔で皮下に注射する。ただし、医師が必要と認めた場合には3週間の間隔で接種することができる。
追加免疫: 通常、初回免疫後おおむね1年の間隔をおいて、1回皮下に注射する。
- 接種開始年齢が1歳以上5歳未満の場合
通常、1回皮下に注射する。
- (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日以上間隔をお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、健康状態および体質を勘案し、診察およ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およ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および近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (5) 本剤の成分または破傷風トキソイドに対して、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」および「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、検温および診察(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、マスターシードロット製造時にフランス産ウシの肝臓および肺由来成分、ヨーロッパ産ウシの乳由来成分を使用している。また、培養工程で米国産ウシの血液および心臓由来成分を用いて製造されている。これらの米国産ウシ由来成分は米国農務省により健康であることが確認されたウシに由来し、欧州医薬品審査庁のガイドラインを遵守して製造されている。理論的なリスク評価により、本剤は一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。諸外国において本剤の接種によりTSEがヒトに伝播したとする報告はない。

以上のことから、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、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ことを考慮すること。

(5) 本剤と他のワクチンを同時に同一の被接種者に対して接種する場合は、それぞれ単独接種することができる旨の説明を行うこと。特に、被接種者が重篤な基礎疾患に罹患している場合は、単独接種も考慮しつつ、被接種者の状態を確認して慎重に接種すること。(厚生労働省のホームページ)を参照。)

3. 副反応

(1) 重大な副反応(頻度不明)

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(じん麻疹、呼吸困難、血管浮腫、顔面浮腫、喉頭浮腫等)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) けいれん(熱性けいれんを含む)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。
- 3) 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を行い、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		
	5%以上 ^{注1)}	0.1~5%未満 ^{注1)}	不明
過敏症		じん麻疹、発疹	過敏症反応、痒痒症、浮腫(顔面、喉頭等)
局所症状(注射部位)	紅斑(発赤)、腫脹、硬結、疼痛等		注射部位の炎症症状
精神神経系	易刺激性(不機嫌)、不眠	傾眠、神経過敏、異常号泣	
消化器	食欲不振、下痢、嘔吐	口唇変色 ^{注2)}	
呼吸器		咳、鼻炎、鼻出血	
その他		発熱、血色不良、結膜炎、皮膚肥厚	下肢浮腫

注1) 承認時の国内臨床試験²⁾³⁾の成績(122例合計482回接種における発現頻度)に基づく。

注2) チアノーゼに起因する事象ではない。

4. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 接種用器具は、通常、添付の注射器を用いる。また、添付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) 【アクトヒブの使用法】に従い接種準備を行うこと。
- 3) 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。
- 4) 注射針および注射筒は、被接種者ごとに取り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。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。

〔臨床成績〕

1. 国内臨床試験²⁾³⁾

国内19施設で2~6ヵ月齢の健康乳児122例を対象に、本剤を初回免疫として4週間隔で3回、初回免疫終了1年後の追加免疫として1回、合計4回皮下に接種した。

(1) 有効性(免疫原性)

血清の抗PRP抗体価を測定した結果、0.15 μ g/mL(感染予防レベル)以上の抗体保有率、1 μ g/mL(長期感染予防レベル)以上の抗体保有率およびGMT(抗PRP抗体価の幾何平均)は下記のとおりであった。

採血時(評価例数)	初回免疫		追加免疫	
	前(119)	後(119)	前(116)	後(116)
0.15 μ g/mL以上の抗体保有率(%)	13.4	99.2	90.5	100
1 μ g/mL以上の抗体保有率(%)	2.5	92.4	61.2	100
GMT(μ g/mL)	0.06	9.68	1.84	117

(2) 安全性

各接種7日後までの副反応発現率は、1回目接種では70.5%(86/122例)、2回目接種では61.2%(74/121例)、3回目接種では57.0%(69/121例)、4回目接種では55.1%(65/118例)であり、接種を重ねても上昇することはなかった。

副反応のほとんどは、接種2日後までに発現し、持続期間は3日以下で、処置を必要としなかった。また、接種中止となった副反応や重篤な副反応はなかった。

主な副反応の発現率(%)は下記のとおりであった。

接種時(評価例数)	初回免疫			追加免疫	合計(482)
	1回目(122)	2回目(121)	3回目(121)	4回目(118)	
局所反応					
発赤	45.9	45.5	43.0	42.4	44.2
腫脹	20.5	9.9	23.1	21.2	18.7
硬結	13.9	16.5	21.5	19.5	17.8
疼痛	7.4	9.1	3.3	2.5	5.6
全身反応					
発熱	1.6	2.5	4.1	1.7	2.5
不機嫌	23.0	16.5	10.7	8.5	14.7
異常号泣	0.0	2.5	0.0	0.8	0.8
食欲不振	10.7	13.2	4.1	6.8	8.7
嘔吐	7.4	8.3	5.8	0.8	5.6
下痢	7.4	10.7	6.6	6.8	7.9
不眠	14.8	15.7	4.1	4.2	9.8
傾眠	8.2	4.1	2.5	1.7	4.1

2. 外国臨床試験

(1) フィンランド感染予防大規模介入研究⁴⁾

フィンランド感染予防大規模介入研究では、国家主導による全国的予防接種プログラムとして本剤が接種され、接種率は97%であった。接種スケジュールは、初回免疫として4および6ヵ月齢に2回、追加免疫として14または18ヵ月齢に1回であった。試験開始後の20ヵ月間に発現したインフルエンザB型(Hib)全身感染症は約107,000例中2例であり、いずれも本剤が1回のみ接種された初回免疫途中の乳児であった。過去にフィンランドで行われた疫学調査データから推定したHibワクチン未接種児におけるHib全身感染症の予測発現例数は、

初回免疫途中に相当する月齢層の乳児で14例、初回免疫完了に相当する月齢層の乳児で26例、追加免疫完了に相当する月齢層の幼児で2例(計42例)であったが、本試験で初回免疫(2回接種)を完了した約97,000例では発現例はなかった。

免疫状態	評価例数	20ヵ月間のHib全身感染症発現例数	
		発現例数	予測発現例数 ⁵⁾
初回免疫途中(1回目接種完了)	約107,000	2	14
初回免疫完了(2回目接種完了)	約97,000	0	26
追加免疫完了(3回目接種完了)	約47,000	0	2

過去のHibワクチン未接種児の疫学調査データを基に推定した発現例数

(2) フランス大規模安全性試験⁶⁾

初回免疫群2,195例および追加免疫群1,144例に本剤を接種し、安全性を評価した。接種スケジュールは、初回免疫群では2, 3, 4ヵ月齢に3回、追加免疫群では16~24ヵ月齢に1回であり、いずれの接種においても、ジフテリア・破傷風・無菌体百日せき・不活化ポリオ4種混合ワクチンと同時にまたは混合接種した。接種完了後4週間までに認められた重篤な副反応は、初回免疫群では7件であり、その内訳は肺炎(4件)、呼吸不全、中耳炎および胃腸炎(各1件)であった。また、追加免疫群では血小板減少性紫斑病が1件認められた。

〔薬効薬理〕

Hibの感染防御抗原は、その荚膜多糖体のPRPである。PRPはマウスに反復接種しても抗PRP抗体産生を誘導しなかったが、PRPに破傷風トキシノドを結合した本剤はマウスに対して抗PRP抗体産生を誘導し、その効果は反復接種によって増強された⁶⁾。

乳幼児において本剤によって誘導される抗PRP抗体はIgG(主にIgG1)が主体であった。また、本剤接種後の血清には殺菌活性およびオプソニン活性が抗PRP抗体価に相関して認められた⁷⁾⁸⁾。

なお、外国で行われたHib全身感染症の疫学研究等により、Hibの感染予防に必要な抗PRP抗体価(感染予防レベル)は0.15 μ g/mL、長期の感染予防に必要な抗PRP抗体価(長期感染予防レベル)は1 μ g/mLであることが明らかにされた⁹⁾。

〔取扱い上の注意〕

1. 接種前

溶解時に内容をよく調べ、沈殿および異物の混入、その他異常を認めたものは使用しないこと。

2. 接種時

本剤の溶解は接種直前に行い、一度溶解したものは直ちに使用する。

〔包装〕

1バイアル1回分:1本

溶剤(0.4%塩化ナトリウム液)0.5mL:1本添付

(容器:25G 5/8ステンレス注射針付きガラス製注射器)

〔主要文献〕

- 1) 小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチン接種の再開についてのQ&A(厚生労働省 健康局結核感染症課、医薬食品局安全対策課)
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/index.html>
- 2) 富野武弘: 臨床と微生物 2005;32(5):511-516
- 3) 社内資料: 国内臨床試験
- 4) 社内資料: フィンランド感染予防大規模介入試験
- 5) 社内資料: フランス大規模安全性試験
- 6) 社内資料: マウスにおける免疫原性の検討
- 7) 社内資料: イスラエル免疫原性の検討
- 8) 社内資料: フィンランド免疫原性の検討
- 9) Käyhty, H. et al.: J. Infect. Dis. 1983;147(6):1100

*〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕

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。

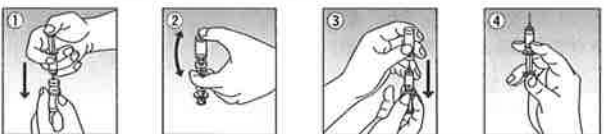
サノフィパストール コールセンター

〒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

〔アクトヒブの使用法〕

この操作にあたっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。



① バイアルの栓およびその周囲をアルコールで消毒した後、添付の注射器の注射針をバイアルの栓の中央付近に刺し、注射器に充填された溶剤0.5mLを注入する。

② 注射針をバイアルに刺したまま、シリンジとバイアルをまっすぐの状態に保ちながら、本剤が均一に溶解するまでよく振り混ぜる。

③ 完全に溶解した後、注射針の先端がバイアル内に残っていることを確認し、全量を再度注射器内にゆっくりと吸引する。

④ 気泡を上部に集めてから押子をゆっくり押し、シリンジ内部の気泡を抜く。

** 製造販売元

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

販売元

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1



登録商標

519593

細菌ワクチン類 生物学的製剤基準

生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品^(注1)

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
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。)

プレベナー® 水性懸濁皮下注

承認番号	22100AMX02255
薬価収載	適用外
販売開始	2010年2月

Prevenar® Suspension Liquid for S.C. Injection 沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン(無毒性変異ジフテリア毒素結合体)

【効能・効果】

肺炎球菌(血清型4、6B、9V、14、18C、19F及び23F)による侵襲性感染症の予防

〈効能・効果に関連する接種上の注意〉

1. 本剤に含まれる肺炎球菌血清型に起因する侵襲性感染症に対する予防効果が期待できるが、本剤に含まれている肺炎球菌血清型以外による感染症あるいは他の起炎菌による感染症を予防することはできない。
2. 予防接種法に基づくジフテリアの予防接種に転用することはできない。
3. 侵襲性感染症のリスクがより高い免疫抑制状態に至る疾患(鎌状赤血球症、無脾症、後天性免疫不全症候群、慢性疾患等)を有する24カ月齢以上における肺炎球菌感染症の予防効果は確立されていない。

【用法・用量】

- ・ 初回免疫：通常、1回0.5mLずつを3回、いずれも27日間以上の間隔で皮下に注射する。
- ・ 追加免疫：通常、1回0.5mLを1回、皮下に注射する。ただし、3回目接種から60日間以上の間隔をおく。

〈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2カ月齢以上9歳以下の間にある者に行う。標準として2カ月齢以上7カ月齢未満で接種を開始すること。ただし、3回目接種については、12カ月齢未満までに完了し、追加免疫は、標準として12～15カ月齢の間に行うこと。

また、接種もれ者に対しては下記の接種間隔及び回数による接種とすることができる。

- 7カ月齢以上12カ月齢未満(接種もれ者)
 - ・ 初回免疫：1回0.5mLずつを2回、27日間以上の間隔で皮下に注射する。
 - ・ 追加免疫：1回0.5mLを1回、2回目の接種後60日間以上の間隔で、12カ月齢後、皮下に注射する。
- 12カ月齢以上24カ月齢未満(接種もれ者)
 - ・ 1回0.5mLずつを2回、60日間以上の間隔で皮下に注射する。
- 24カ月齢以上9歳以下(接種もれ者)
 - ・ 1回0.5mLを皮下に注射する。

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日以上間隔をお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. 本剤の成分又はジフテリアトキソイド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
2. 明らかな発熱を呈している者
3. 重篤な急性疾患にかかってい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

下記7種類の血清型の肺炎球菌を型別に培養して増殖させ、殺菌後に各々の型から肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを抽出し、精製する。これらの肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを型別に、ジフテリア菌の変異株(*Corynebacterium diphtheriae* C7(β197)/pPX3520)より産生させ、回収・精製した無毒性変異ジフテリア毒素(CRM₁₉₇)と、還元的アミノ化反応により結合させ、混合する。

本剤は免疫原性を高めるために、肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM₁₉₇結合体をアジュバントであるリン酸アルミニウムに吸着させて不溶性とした不活化ワクチンである。

なお、ジフテリア菌変異株のマスターシードストック構築時にのみトリプトン(ウシ乳由来成分)を使用している。また、CRM₁₉₇及び肺炎球菌莢膜ポリサッカライドの製造工程において、それぞれカザミノ酸(ウシ乳由来成分)及びデオキシコル酸ナトリウム(ウシ及びヒツジ胆汁由来成分)を使用している。

2. 組成・性状

販売名	プレベナー水性懸濁皮下注
有効成分の名称	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM ₁₉₇ 結合体
容量	0.5mL
含量： 1シリンジ中	ポリサッカライド血清型4： 2μg ポリサッカライド血清型6B： 4μg ポリサッカライド血清型9V： 2μg ポリサッカライド血清型14： 2μg ポリサッカライド血清型18C： 2μg ポリサッカライド血清型19F： 2μg ポリサッカライド血清型23F： 2μg CRM ₁₉₇ ：約20μg(たん白質量として)
添加物： 1シリンジ中	塩化ナトリウム4.5mg、リン酸アルミニウム0.125mg(アルミニウム換算)
pH	5.5～6.5
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)
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。

(注1) 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

【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) 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
- (2) 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
- (3) 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
- (4) 過去に痙攣の既往のある者
- (5) 本剤の成分又はジフテリアトキソイドに対して、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」を参照して使用すること。
- (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、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。

- * (4) 本剤と他のワクチンを同時に同一の被接種者に対して接種する場合は、それぞれ単独接種することができる旨の説明を行うこと。特に、被接種者が重篤な基礎疾患に罹患している場合は、単独接種も考慮しつつ、被接種者の状態を確認して慎重に接種すること(厚生労働省のホームページ¹⁾を参照)。

3. 副反応

国内の臨床試験において、1回目接種では、162/181例(89.5%)、2回目接種では154/177例(87.0%)、3回目接種では151/174例(86.8%)、4回目接種では144/169例(85.2%)に副反応が認められた。

その主なものは、注射部位紅斑^(注2)：1回目146例(80.7%)、2回目141例(79.7%)、3回目131例(75.3%)、4回目120例(71.0%)、注射部位硬結・腫脹^(注2)：1回目130例(71.8%)、2回目131例(74.0%)、3回目119例(68.4%)、4回目109例(64.5%)、発熱(37.5℃以上)^(注3)：1回目45例(24.9%)、2回目33例(18.6%)、3回目43例(24.7%)、4回目38例(22.5%)、易刺激性^(注3)：1回目37例(20.4%)、2回目32例(18.1%)、3回目26例(14.9%)、4回目19例(11.2%)、傾眠状態^(注3)：1回目39例(21.5%)、2回目23例(13.0%)、3回目27例(15.5%)、4回目18例(10.7%)、注射部位疼痛・圧痛^(注2)：1回目23例(12.7%)、2回目30例(16.9%)、3回目13例(7.5%)、4回目23例(13.6%)等であった。(承認時)

(注2) 国内臨床試験で観察期間とした各接種後4日間(接種当日を含む)において発現

(注3) 国内臨床試験で観察期間とした各接種後14日間(接種当日を含む)において発現

(1) 重大な副反応

1) ショック、アナフィラキシー様反応(頻度不明^(注4))

ショック、アナフィラキシー様反応があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

2) 痙攣(頻度不明^(注4))

痙攣(熱性痙攣を含む)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。

* * 3) 血小板減少性紫斑病(頻度不明^(注4))

血小板減少性紫斑病があらわれることがある。紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

種類	頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注4)
皮膚			発疹、蕁麻疹	血管神経性浮腫	蕁麻疹様発疹、多形紅斑
呼吸器		感冒(鼻咽頭炎等)		呼吸困難	気管支痙攣、無呼吸 ^(注5)
投与部位(注射部位)		紅斑、硬結・腫脹、疼痛・圧痛			皮膚炎、蕁麻疹、そう痒感
消化器		嘔吐、食欲減退	下痢		
血液					注射部位に限局したリンパ節症
精神神経系		傾眠状態、易刺激性、泣き			不安定睡眠、筋緊張低下-反応性低下発作
その他		発熱			

なお、頻度は国内の臨床試験の集計結果による。

(注4) 自発報告又は海外からの報告

(注5) 無呼吸を発現した症例では、ほとんどの場合、他のワクチンと併用接種されており、また、無呼吸、感染症、痙攣等の既往歴があり、早期産児であったと報告されている。

4. 小児等への接種

生後6週未満又は10歳以上の者に対する安全性及び有効性は確立していない。

5. 接種時の注意

(1) 接種時

1) 注射針及び注射筒は被接種者ごとに取り換えること(開封後の使用は1回限りとし、再滅菌・再使用はしないこと)。

* * 2) 【プレバナー水性懸濁皮下注の使用法】に従い接種準備を行うこと。

3) 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。

4) 本剤は、他剤と混合しないこと。

(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。

6. その他の注意

国内において、本剤に含まれる肺炎球菌血清型に起因する中耳炎及び肺炎の予防効果は確認されていない。[臨床成績]の項参照

【臨床成績】

1. 国内臨床試験²⁾

国内臨床試験において、2~6カ月齢の健康乳幼児181例を対象に本剤0.5mLを計4回(初回免疫として3回、追加免疫として1回)皮下接種した。

免疫原性

侵襲性肺炎球菌性疾患に対する感染予防効果と関連する免疫原性指標として、初回免疫1カ月後のIgG抗体濃度0.35µg/mLが、WHOから提示されている³⁾。初回免疫後及び追加免疫後のIgG抗体濃度が0.35µg/mLに達した被験者の割合は、それぞれ97.0%~100%及び98.0%~100%であった(表1)。

また、初回免疫後及び追加免疫後の各血清型に対するIgG抗体の幾何平均濃度(GMC)は、初回免疫では4.41 μ g/mL(血清型23F)～14.75 μ g/mL(血清型14)、追加免疫後では8.07 μ g/mL(血清型9V)～27.67 μ g/mL(血清型14)の範囲であった(表2)。

表1 本剤を接種後に肺炎球菌血清型のIgG抗体濃度が0.35 μ g/mLに達した被験者の割合(%)：国内臨床試験

血清型	初回免疫後 0.35 μ g/mL以上の抗体 保有率 ^(注6) (%) (95%CI)	追加免疫後 0.35 μ g/mL以上の抗体 保有率 ^(注6) (%) (95%CI)
	N=167	N=151
4	100(97.8, 100.0)	100(97.6, 100.0)
6B	97.0(93.2, 99.0)	98.0(94.3, 99.6)
9V	100(97.8, 100.0)	99.3(96.4, 100.0)
14	99.4(96.7, 100.0)	100(97.6, 100.0)
18C	98.8(95.7, 99.9)	99.3(96.4, 100.0)
19F	99.4(96.7, 100.0)	100(97.6, 100.0)
23F	98.2(94.8, 99.6)	99.3(96.4, 100.0)

CI：信頼区間

(注6) IgG抗体濃度が0.35 μ g/mL以上に達した被験者の割合

表2 本剤を接種した被験者における肺炎球菌血清型のIgG抗体の幾何平均濃度(GMC)(μ g/mL)：国内臨床試験

血清型	初回免疫後 IgG抗体GMC(μ g/mL) (95%CI)	追加免疫後 IgG抗体GMC(μ g/mL) (95%CI)
	N=167	N=151
4	9.09(7.81, 10.58)	14.55(12.40, 17.08)
6B	6.09(4.91, 7.55)	14.98(12.07, 18.58)
9V	6.38(5.55, 7.33)	8.07(6.93, 9.40)
14	14.75(12.36, 17.60)	27.67(23.69, 32.31)
18C	7.65(6.49, 9.03)	10.85(8.97, 13.12)
19F	9.05(7.72, 10.60)	10.24(8.73, 12.00)
23F	4.41(3.72, 5.23)	11.30(9.53, 13.41)

CI：信頼区間

2. 海外臨床試験

(1) 米国無作為化二重盲検有効性試験

米国で健康乳幼児37,866例を対象に無作為化二重盲検試験を実施した。本剤(7vPnC)又は対照薬(髄膜炎菌C群結合型ワクチン[MnCC])0.5mLを計4回筋肉内接種(本剤接種：18,925例、MnCC接種：18,941例)し、本剤の有効性を評価した⁴⁾。

侵襲性肺炎球菌性疾患は、肺炎球菌性疾患と一致する急性症状を有する小児から採取された体液(正常では無菌)の肺炎球菌培養陽性で定義した。主要評価項目は、本剤に含まれる肺炎球菌血清型に起因する侵襲性肺炎球菌性疾患に対する有効性とした。なお、主要解析対象であるper-protocol(PP)解析は3回目接種後14日以降にみられた侵襲性肺炎球菌性疾患症例を含むこととした。また、副次評価項目(全血清型に起因する侵襲性肺炎球菌性疾患に対する有効性)についても同じPP解析を行った。本剤に含まれる肺炎球菌血清型に起因する侵襲性肺炎球菌性疾患が17例確認された時点で中間解析(1995年10月～1998年8月時点までの集積された症例に基づく)を実施し、有効性を評価した(表3)。

表3 侵襲性肺炎球菌性疾患に対する有効性結果の要約

侵襲性肺炎球菌性疾患	発症例数		群間検定のp値 ^(注7)	ワクチン有効性(VE) ^(注8) (%)	
	7vPnC	MnCC		推定値	95%CI ^(注7)
ワクチン血清型PP解析	0	17	<0.0001	100	75.8, 100.0
全血清型PP解析	2	20	0.0001	90.0	58.8, 98.9

CI：信頼区間

(注7) 二項分布に基づく正確な信頼区間及び両側p値を算出した。

(注8) VE=1 - (7vPnC群の事象発現数/MnCC群の事象発現数)

なお、臨床的急性中耳炎^(注9)全体(病因を問わない急性中耳炎)に対する相対リスク減少率は、7.0%(95%CI:4.1%, 9.7%)であった(PP解析集団)。

安全性については、本剤接種を受けた被験者のうち約3,600例において、接種後48時間での局所及び全身の副反応を調査した。1～4回目接種後の局所の副反応の発現率は、紅斑10.0%～15.2%、硬結9.8%～12.8%及び圧痛14.7%～36.5%であった。また、主な全身の副反応は、易刺激性44.2%～72.8%、傾眠17.0%～49.2%、発熱(38°C以上)15.1%～41.9%等であった。

(注9) 急性中耳炎は本邦承認外の効能である。

(2) フィンランド無作為化二重盲検有効性試験

フィンランドで健康乳幼児1,662例を対象に無作為化二重盲検試験を実施した。

本剤接種を受けた被験者831例について、接種後72時間での局所及び全身の副反応(発熱のみ)を調査した。1～4回目接種後の局所の副反応の発現率は、紅斑14.2%～20.4%、硬結4.9%～6.1%及び圧痛3.4%～7.6%であった。また、発熱(38°C以上)は13.1%～25.5%であった。

なお、本剤に含まれる肺炎球菌血清型に起因する急性中耳炎^(注9)に対する相対リスク減少率については、57%(95%CI:44%, 67%)であった。臨床的急性中耳炎全体(病因を問わない急性中耳炎)については、6%(95%CI: -4%, 16%)であった(PP解析集団)⁵⁾。

(注9) 急性中耳炎は本邦承認外の効能である。

【薬効薬理】

肺炎球菌ポリサッカライドワクチンは、T細胞に依存しない免疫応答を惹起するが、乳幼児に対して十分な免疫原性を確保することは困難である。しかし、無毒性変異ジフテリア毒素(CRM₁₉₇)等のキャリアたん白を結合した結合型ワクチンは、乳幼児において機能的かつ有効な抗体産生を促し、ブースター効果を誘導することが確認されている⁶⁾。

なお、肺炎球菌には約90種類の血清型が存在するが、小児の肺炎球菌感染症に起因する血清型は限定される。国内における侵襲性肺炎球菌性疾患の76.7%は、肺炎球菌結合型ワクチンに含まれる7種の血清型に起因している⁷⁾。

【取扱い上の注意】

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。

【包 装】

1シリンジ1回分：1本(0.5mL)

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- *1) 小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチン接種の再開についてのQ&A(厚生労働省 健康局結核感染症課、医薬食品局安全対策課)
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/index.html>
- 2) 社内資料(臨床成績のまとめ)
- 3) World Health Organization : WHO Technical Report Series, 927 : 92(2005)
- 4) Black, S., et al. : Pediatr. Infect. Dis. J., 19 : 187(2000)
- 5) Eskola, J., et al. : N. Engl. J. Med., 344 : 403(2001)
- 6) Lindberg, A. A. : Vaccine, 17 : S28(1999)
- 7) 千葉菜穂子, 他 : 日本化学療法雑誌, 51(9) : 551(2003)

<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下さい。

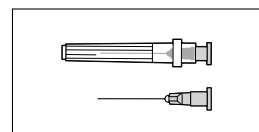
ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

**【プレベナー水性懸濁皮下注の使用方法】

この操作にあたっては、細菌等による汚染に十分注意すること。また、接種液を他のシリンジ等に移し替えて使用してはならない。

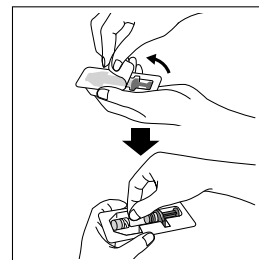
①接種に使用する注射針^{注)}を用意する。

注：本剤には注射針が添付されていない。



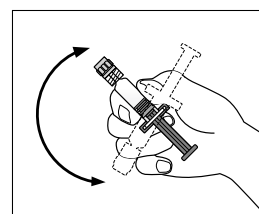
②プリスター容器を開封し、製剤を取り出す。

プリスター容器の開封側からフィルムをゆっくり引き上げ、開封する。製剤は、プリスター容器中央部、シリンジ胴体(パレル部)をつまんで取り出す。



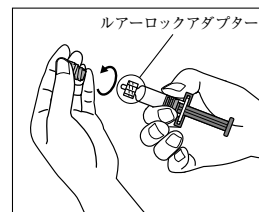
③接種液を使用直前によく振り混ぜ、均一になるように懸濁する。

接種液が泡立たないようにシリンジを上下に反転し均一な懸濁液とする。(気層を上下させるように転倒混和すること。混和後、沈殿がないことを確認すること。)



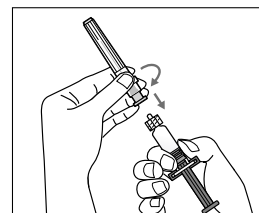
④シリンジキャップをはずす。

シリンジキャップをゆっくり時計と反対回りに回しながらシリンジ先端のルーアロックアダプターからはずす。(シリンジキャップをはずす際に、接種液が漏れないように注意すること。)



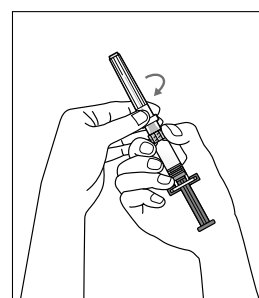
⑤注射針をシリンジに取り付ける。

シリンジのルーアロックアダプターの溝に沿って、使用する注射針を時計回りに回しながら、軽く取り付ける。(取り付ける際は、シリンジ先端に触れないように注意すること。)



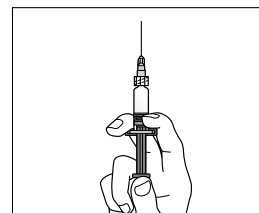
⑥注射針のシリンジへの取り付けを確認する。

シリンジのルーアロックアダプターを保持し、注射針を時計回りに回すことで、注射針がしっかり取り付けられていることを確認する。(注射針の取り付けは、適切な強度で行うこと。強すぎたり弱すぎたりすると、液漏れする可能性がある。)



⑦気泡を抜く。

接種前に気泡を上部に集めてからプランジャー(押子)をゆっくり押し、シリンジ内部の気泡を抜く。





日本標準商品分類番号	
8 7 6 3 1 3	
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

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*

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

- (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(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に由来し、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)^{注1)}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),3)}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^{注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。

〔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個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、ウシの血液成分(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膵臓由来成分(トリプシン)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か月以上の間隔を置いて(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。

- 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			頻度不明 ^{注2)}
	20%以上 ^{注3)}	10~20%未満 ^{注3)}	1~10%未満 ^{注3)}	
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、 錯感覚
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 \geq 8(1/dil)	100(95.1;100.0)	291.9(242.1;351.8)
Anti-polio 2 \geq 8(1/dil)	100(95.1;100.0)	559.6(463.5;675.7)
Anti-polio 3 \geq 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)と同時に接種されたが、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²⁾。

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	2012年10月
国際誕生	2012年7月

生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品^{注)}

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トビオン酸塩、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23.5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 リン酸二水素ナトリウム
	1.10mg 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) エデト酸ナトリウム水和物
	0.025mg 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か月以上の間隔において、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

類葉(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】

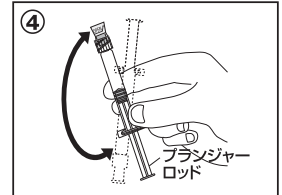
一般財団法人 阪大微生物病研究会 学術課
〒565-0871 吹田市山田丘3番1号
電話 0120-280-980

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

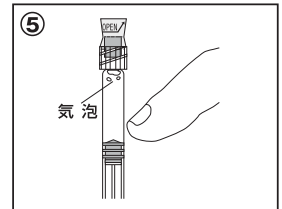
テトラビック®皮下注シリンジの使用法

- 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。

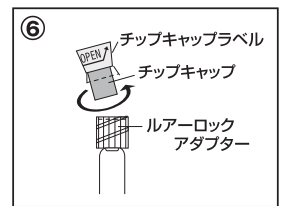
- ④室温になってからシリンジ内の液剤を泡立てないようにし、速やかに反転し、均等にする。
- ⑤シリンジ先端を上に向け、シリンジ胴体を指ではじき、シリンジ内の気泡を上部に集める。



- 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。



- ⑦③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、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。

