



**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: しゃ光して、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。

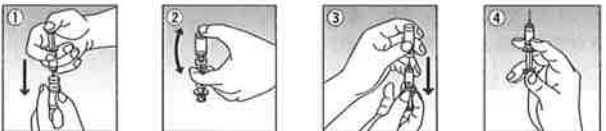
サノフィパストール コールセンター

〒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に押し、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

【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. 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。

〈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)。

(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。

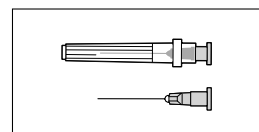
ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

**【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。

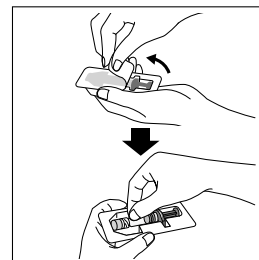
①接種に使用する注射針^{注)}を用意する。

注：本剤には注射針が添付されていない。



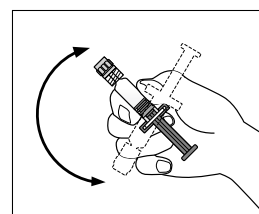
②プリスター容器を開封し、製剤を取り出す。

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。



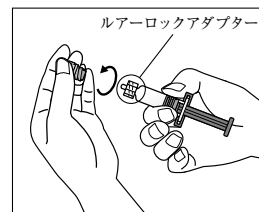
③接種液を使用直前によく振り混ぜ、均一になるように懸濁する。

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。)



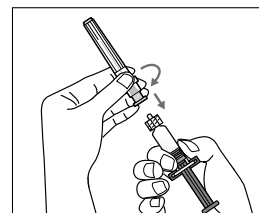
④シリンジキャップをはずす。

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アー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。)



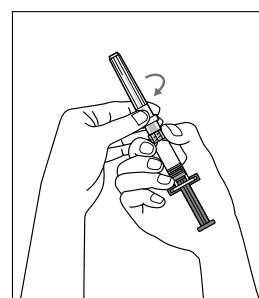
⑤注射針をシリンジに取り付ける。

シリンジのルアー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。)



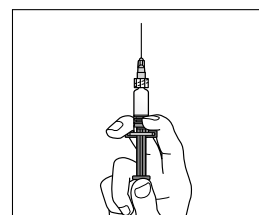
⑥注射針のシリンジへの取り付けを確認する。

シリンジのルアー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

* 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(PH)、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】

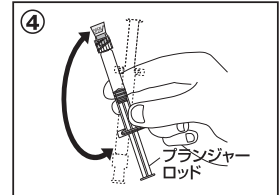
一般財団法人 阪大微生物病研究会 学術課
〒565-0871 吹田市山田丘3番1号
電話 0120-280-980

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

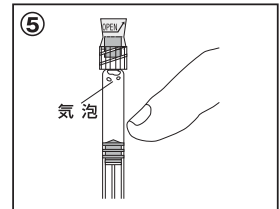
テトラビック®皮下注シリンジの使用法

- 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。

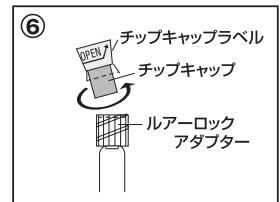
- ④室温になってからシリンジ内の液剤を泡立てないようにし、反転し、均等にする。
- ⑤シリンジ先端を上に向け、シリンジ胴体を指ではじき、シリンジ内の気泡を上部に集める。



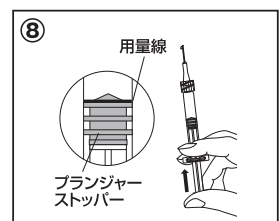
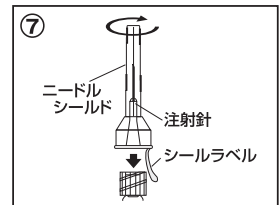
- ⑥シリンジ先端に包装してあるチップキャップラベルとその下に装着されているチップキャップをミシン目に沿ってひねり取る。
※チップキャップを取り外した後は、直ちに使用すること。



- 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。



細菌ワクチン類

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

ニューモバックス® NP

承認番号	21800AMY10131000
薬価収載	1992年8月 (健保等一部限定適用)
販売開始	2006年11月

貯法：遮光、8℃以下、凍結を避けること
 (「取扱い上の注意」の項参照)
 ※有効期間：2年
 最終有効年月日：外箱に表示

PNEUMOVAX® NP
 生物学的製剤基準
 肺炎球菌ワクチン



【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) 2歳未満の者では、含有される荚膜型抗原の一部に対して十分応答しないことが知られており、また本剤の安全性も確立していないので投与しないこと。
- (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) 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
- (5) 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

〈用法・用量に関連する接種上の注意〉

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）。

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、肺炎球菌中で高頻度にみられる下記23種類の荚膜型の肺炎球菌を型別に培養・増殖し、殺菌後に各々の型から抽出、精製した荚膜ポリサッカライドを混合した液剤である。なお、本剤は肺炎球菌の荚膜由来成分からなる不活化ワクチンである。また、種菌を調製する前段階でウシ由来成分（ヘミン）を使用し、製造工程に用いる酵素の製造にウシの乳由来成分（カザミノ酸）を使用している。

2. 組成・性状

販売名	ニューモバックス®NP
剤形	バイアル
有効成分の名称	肺炎球菌荚膜ポリサッカライド
容量	0.5mL
含量： 1バイアル中	次の23種類の肺炎球菌の荚膜中に存在するポリサッカライドを各型あたり25μgずつ（総計575μg）含有する。 肺炎球菌荚膜型（デンマーク式命名法）： 1、2、3、4、5、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F、33F
添加物	フェノール 1.25mg、塩化ナトリウム 4.5mg
pH	6.0～7.4
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）
性状	無色澄明な水性注射剤

【効能・効果】

投与対象：2歳以上で肺炎球菌による重篤疾患に罹患する危険が高い次のような個人及び患者

1. 脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発症予防
2. 肺炎球菌による感染症の予防
 - 1) 鎌状赤血球疾患、あるいはその他の原因で脾機能不全である患者
 - 2) 心・呼吸器の慢性疾患、腎不全、肝機能障害、糖尿病、慢性髄液漏等の基礎疾患のある患者
 - 3) 高齢者
 - 4) 免疫抑制作用を有する治療が予定されている者で治療開始まで少なくとも14日以上の上の余裕のある患者

【用法・用量】

1回0.5mLを筋肉内又は皮下に注射する。

【接種上の注意】

1. 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、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判定を慎重に行い、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) 過去に痙攣の既往のある者
- (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
- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への接種」の項参照〕
- (7) 過去に、多価肺炎球菌荚膜ポリサッカライドワクチンを接種されたことのある者〔「重要な基本的注意」の項参照〕

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、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) 過去5年以内に、多価肺炎球菌荚膜ポリサッカライドワクチンを接種されたことのある者では、本剤の接種により注射部位の疼痛、紅斑、硬結等の副反応が、初回接種よりも頻度が高く、程度が強く発現すると報告されている^{1), 2)}。本剤の再接種を行う場合には、再接種の必要性を慎重に考慮した上で、前回接種から十分な間隔を確保して行うこと。

3. 相互作用

〔併用注意〕（併用に注意すること）

免疫抑制剤等との関係

免疫抑制的な作用を持つ製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は本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

4. 副反応

臨床試験（治験）

本剤の最近実施された臨床試験では65例中49例（75.4%）96件の副反応が認められた。その主なものは注射部位疼痛47件（72.3%）、注射部位発赤17件（26.2%）、注射部位腫脹15件（23.1%）、頭痛4件（6.2%）、腋窩痛3件（4.6%）、注射部位瘙癢感2件（3.1%）であった。

使用成績調査

調査症例数1,116例中11例（1.0%）18件の副反応が認められた。主な副反応は注射部位腫脹等の注射部位局所反応6例（0.5%）8件であった。



(1) 重大な副反応†

- 1) アナフィラキシー様反応（頻度不明）^{注)}：呼吸困難、血管浮腫、蕁麻疹、発汗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（頻度不明）^{注)}：小児期にある特発性血小板減少性紫斑病患者において血小板減少の再燃がみられたことが報告されているので、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 3) 知覚異常、ギランバレー症候群等の急性神経根障害（頻度不明）^{注)}：知覚異常、ギランバレー症候群等の急性神経根障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 4) 蜂巣炎・蜂巣炎様反応（いずれも頻度不明）^{注)}：本剤接種後、一過性の主として注射部位を中心とした蜂巣炎・蜂巣炎様反応（発赤、腫脹、疼痛、発熱等）があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

注) 自発報告あるいは海外において認められている。

† 新製剤及び旧製剤で認められた副反応を記載

※※(2) その他の副反応†

種類／頻度	頻度不明 ^{注)}	5%以上	1～5%未満	1%未満
全身症状	無力症		倦怠感、違和感、悪寒、発熱	ほてり
筋・骨格系	関節痛、関節炎、CK (CPK) 上昇		筋肉痛	
局所症状 (注射部位)	可動性の低下	疼痛、熱感、腫脹、発赤	硬結	痒痒感
精神神経系	感覚異常、熱性痙攣		頭痛	
呼吸器				咽頭炎、鼻炎
消化器	嘔吐			悪心
血液	リンパ節症・リンパ節炎、白血球数増加			
皮膚	蕁麻疹、多形紅斑			皮疹
その他	血清病、血清C-反応性蛋白(CRP) 上昇		ALT(GPT) 上昇	腋窩痛

注) 自発報告あるいは海外において認められている。

† 新製剤及び旧製剤で認められた副反応を記載

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ため、接種に当たっては、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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊婦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。〕

7. 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ィスポーザブル品を用いる。
- 2) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては、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。
- 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。

(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。

(3) 筋肉内注射時：

筋肉内注射に当たっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

- 1) 神経走行部位を避けること。
- 2) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

8. その他の注意

- (1) 本剤は、含有する荚膜型以外の型の肺炎球菌による感染に対しては予防効果がない。
- (2) 頭蓋骨骨折あるいは脳脊髄液の外部疎通に起因する肺炎球菌の感染の予防には効果がないと考えられる。
- (3) 肺炎球菌の感染の著しいおそれのある者に対してペニシリン等の抗生物質の予防投与が行われている場合は、本剤の接種後も抗生物質の投与を中止しないことが望ましい。

【臨床成績】

〈免疫原性〉

国内2施設で総計130例について実施された臨床試験の概要は次のとおりである。65名の成人に本剤を接種し、23種類すべての荚膜型に対する接種前及び接種後の抗体価をELISA法で測定した。接種後の幾何平均抗体価は接種前の2.3～15.3倍（中央値8.6倍）の上昇を示し、2倍以上の抗体反応を示した率は各型別に51.6～96.9%（中央値92.2%）であった。

〈有効性〉

肺炎球菌性肺炎や侵襲性肺炎球菌性疾患に対する有効性が、無作為化比較試験で検討されている。以下に6つの試験成績を示す。これらの試験成績では健康成人に対して予防効果が示されているが、高齢者又は免疫能の低下している患者においてすべての肺炎あるいは肺炎球菌性肺炎に対する効果は一貫して示されていない。

このように一定の評価が得られない要因としては以下の可能性が考えられる。

- 1) 統計的な検出力が十分でない（ワクチンの予防効果を検出するためには試験集団が小規模である）。
- 2) 非肺炎球菌性肺炎やワクチンに含まれていない荚膜血清型の肺炎球菌による肺炎等、すべての肺炎を含めて評価している。

肺炎球菌性肺炎と菌血症の発症率が高い金鉱山の若年健康労働者を対象として、6種類又は12種類の荚膜血清型ポリサッカライドを含有する肺炎球菌ワクチンの予防効果について2つの比較試験が行われた（表1及び表2）^{3), 8)}。ワクチン接種後2週目から約1年目まで、ワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性肺炎の発症例数を観察した。これらの2つの試験では、ワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性肺炎に対する予防効果はそれぞれ76%及び92%であった。

表1 6種類の荚膜血清型ポリサッカライドを含有する肺炎球菌ワクチンの予防効果（南アフリカ）

	発症例数／総症例数		オッズ比 [95%信頼区間]
	接種群	非接種群	
ワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性肺炎	9/983	78/2036	0.23 [0.12, 0.46]
推定診断されたすべての肺炎球菌性肺炎*	18/983	98/2036	0.37 [0.22, 0.61]
X線で診断された肺炎（ウイルス、他の細菌及び他の原因を含む）	37/983	121/2036	0.62 [0.42, 0.90]

*：接種後2週間未満の発症例を含む

表2 12種類の荚膜血清型ポリサッカライドを含有する肺炎球菌ワクチンの予防効果（南アフリカ）

	発症例数／総症例数		オッズ比 [95%信頼区間]
	接種群	非接種群	
ワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性肺炎	1/540	25/1135	0.08 [0.01, 0.61]
推定診断されたすべての肺炎球菌性肺炎*	5/540	33/1135	0.31 [0.12, 0.80]
X線で診断された肺炎（ウイルス、他の細菌及び他の原因を含む）	9/540	28/1135	0.67 [0.31, 1.43]

*：接種後2週間未満の発症例を含む



肺炎球菌性肺炎と菌血症の発症率が高い金鉱山の若年健康労働者を対象として、13種類の荚膜血清型ポリサッカライドを含有する肺炎球菌ワクチンの予防効果について比較試験が行われた(表3)^{4), 8)}。ワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性肺炎/肺炎球菌性菌血症の予防効果は79%、ワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性菌血症の予防効果は82%であった。

表3 13種類の荚膜血清型ポリサッカライドを含有する肺炎球菌ワクチンの予防効果(マラウィ・モザンビーク)

	発症例数/総症例数		オッズ比 [95%信頼区間]
	接種群	非接種群	
ワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性肺炎/肺炎球菌性菌血症	17/1493	160/3007	0.20 [0.12, 0.34]
ワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性菌血症	10/1493	113/3007	0.17 [0.09, 0.33]
すべての肺炎(ウイルス、他の細菌及び他の原因を含む)	85/1493	359/3002	0.44 [0.35, 0.57]

55歳以上の慢性疾患を有する患者を対象とした比較試験において、14種類の荚膜血清型ポリサッカライドを含有する肺炎球菌ワクチンの予防効果が検討された(表4)^{5), 8)}。この試験では、推定診断された肺炎球菌性肺炎に対するワクチンの有効性を示すことができなかった。

表4 14種類の荚膜血清型ポリサッカライドを含有する肺炎球菌ワクチンの予防効果(米国)

	発症例数/総症例数		オッズ比 [95%信頼区間]
	接種群	非接種群	
推定診断されたワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性肺炎	7/1145	6/1150	1.17 [0.39, 3.50]
推定診断されたすべての肺炎球菌性肺炎	16/1145	15/1150	1.07 [0.53, 2.18]
すべての肺炎(ウイルス、他の細菌及び他の原因を含む)	48/1175	38/1179	1.28 [0.83, 1.97]

市中肺炎での入院の既往を持つ中・高齢者(50~85歳)を対象とした比較試験が実施され、従来の製法で製造されたニューモバックス®の予防効果が検討された(表5)^{6), 8)}。推定診断されたワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性肺炎、推定診断された肺炎球菌性肺炎又はすべての肺炎に対する予防効果は証明されなかったが、ワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性肺炎の発症例数は非接種群が接種群を数値的に上回った。

表5 23種類の荚膜血清型ポリサッカライドを含有する肺炎球菌ワクチンの予防効果(スウェーデン)

	発症例数/総症例数		オッズ比 [95%信頼区間]
	接種群	非接種群	
推定診断されたワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性肺炎	2/339	2/352	1.04 [0.15, 7.42]
推定診断されたすべての肺炎球菌性肺炎	19/339	16/352	1.25 [0.63, 2.47]
すべての肺炎(ウイルス、他の細菌及び他の原因を含む)	63/339	57/352	1.18 [0.80, 1.75]
ワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性肺炎(血液培養陽性)	1/339	5/352	0.21 [0.02, 1.77]

23種類の荚膜血清型ポリサッカライドを含有する他社の肺炎球菌ワクチンの予防効果が、HIV感染者(15~55歳)を対象とした比較試験で検討された(表6)⁷⁾。この試験は1995年から1998年に実施され、被験者がレトロウイルスに対する治療を受けていたかどうかについての情報は報告中に示されていない。すべての肺炎球菌性疾患、すべての肺炎及び侵襲性肺炎球菌性疾患に対する予防効果は示すことができなかった。

表6 23種類の荚膜血清型ポリサッカライドを含有する肺炎球菌ワクチンの予防効果(ウガンダ)

	発症例数 (1000人年あたり)		ハザード比 [95%信頼区間]
	接種群	非接種群	
推定診断されたすべての肺炎球菌性疾患	20	14	1.40 [0.71, 2.78]
すべての肺炎(ウイルス、他の細菌及び他の原因を含む)	40	21	1.89 [1.12, 3.21]
ワクチンに含まれる荚膜血清型による侵襲性肺炎球菌性疾患	15	10	1.47 [0.66, 3.27]

【薬効薬理】

肺炎球菌は、その荚膜によって体内での食菌作用から保護されており、肺炎球菌荚膜の構成成分であるポリサッカライド(多糖体)に対する抗体が菌体荚膜と結合すると、食菌作用が著しく増強され、菌は貪食される。本剤は抗原として23種類の肺炎球菌荚膜血清型ポリサッカライドを含む肺炎球菌ワクチンであり、本剤を接種することにより23種類の肺炎球菌荚膜血清型ポリサッカライドに対する抗体価が上昇し、感染防御能を増強すると考えられる⁹⁾。

一般に、荚膜血清型特異的防御抗体レベルの上昇は、ワクチン接種後第3週までに生じる¹⁰⁾。

細菌荚膜血清型ポリサッカライドは、主にT細胞非依存性メカニズムによって抗体を誘発する。そのため、ほとんどの肺炎球菌荚膜血清型に対する抗体応答は、免疫系が未熟な2歳未満の幼児では一般に乏しいか又は不安定である¹⁰⁾。23価肺炎球菌ワクチンを用いた臨床試験により、これらの荚膜血清型に対する免疫原性が示された。また、12価、14価及び23価の肺炎球菌ワクチンを2歳以上の小児及び成人に投与した臨床試験により、これらの荚膜血清型に対する免疫原性が示された^{1), 3), 11), 12)}。

【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) 冷蔵庫から取り出し室温になってから使用する。
- (2) 一度針を刺したものは、当日中に使用すること。

【包装】

1バイアル0.5mL：1バイアル

【保険給付上の注意】

本剤は「2歳以上の脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発症予防」の目的で使用した場合にのみ保険給付されます。

【主要文献】

- 1) Borgono, J. M. et al. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 157 : 148, 1978
- 2) Musher, D. M. et al. : J. Infect. Dis. 201 : 516, 2010
- 3) Smit, P. et al. : JAMA 238 : 2613, 1977
- 4) Austrian, R. et al. : Trans. Assoc. Am. Physicians 89 : 184, 1976
- 5) Simberkoff, M. S. et al. : N. Engl. J. Med. 315 : 1318, 1986
- 6) Örtqvist, Å. et al. : Lancet 351 : 399, 1998
- 7) French, N. et al. : Lancet 355 : 2106, 2000
- 8) Dear KB, G. et al. : Cochrane Collaboration : 2006
- 9) Austrian, R. : "The role of immunological factors in infectious, allergic and autoimmune processes", New York, Raven Press : 79, 1976
- 10) Morbidity and Mortality Weekly Report 46 (RR-8) : 1, 1997
- 11) Hilleman, M. R. et al. : Bull. WHO. 56 : 371, 1978
- 12) Weibel, R. E. et al. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 156 : 144, 1977

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961
<受付時間>9:00~18:00(土日祝日・当社休日を除く)

製造販売元

M S D 株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

7539-15

プレベナー13[®] 水性懸濁注

Prevenar13[®] Suspension Liquid for Injection

沈降13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）

貯 法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：製造日から3年（最終有効年月を外箱等に記載）
（取扱い上の注意参照）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22500AMX00917
薬価収載	適用外
販売開始	2013年10月
※ 効能追加	2014年6月
国際誕生	2009年7月

【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. 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13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

1 シリンジ中：

成分	販売名	プレベナー13水性懸濁注
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		0.5 mL
含 量		ポリサッカライド血清型1：2.2 μg ポリサッカライド血清型3：2.2 μg ポリサッカライド血清型4：2.2 μg ポリサッカライド血清型5：2.2 μg ポリサッカライド血清型6A：2.2 μg ポリサッカライド血清型6B：4.4 μg ポリサッカライド血清型7F：2.2 μg ポリサッカライド血清型9V：2.2 μg ポリサッカライド血清型14：2.2 μg ポリサッカライド血清型18C：2.2 μg ポリサッカライド血清型19A：2.2 μg ポリサッカライド血清型19F：2.2 μg ポリサッカライド血清型23F：2.2 μg CRM ₁₉₇ ：約34 μg（たん白質量として）
添 加 物		塩化ナトリウム 4.25 mg、ポリソルベート80 0.1 mg、コハク酸 0.295 mg、リン酸アルミニウム 0.125 mg（アルミニウム換算）、pH調節剤（適量）

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り、そのpH及び浸透圧比は次のとおりである。

pH	5.3～6.3
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

※1. 高齢者

肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23F）による感染症の予防

2. 小児

肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、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. ジフテリアの予防接種に転用することはできない。
3. 免疫抑制状態（悪性腫瘍、ネフローゼ症候群等）にある者における本剤の安全性及び有効性は確立していない。

【用法・用量】

※1. 高齢者

1 回0.5 mLを筋肉内に注射する。

2. 小児

- ・ 初回免疫：通常、1回0.5 mL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0.5 mL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

(1) 高齢者

本剤の接種は65歳以上の者に行う。

(2) 小児

本剤の接種は2か月齢以上6歳未満の間にある者に行う。標準として2か月齢以上7か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か月齢未満までに完了し、追加免疫は12か月齢以降、標準として12～15か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か月齢以上12か月齢未満（接種もれ者）

- ・ 初回免疫：1回0.5 mL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0.5 mLを1回、2回目の接種後60日間以上の間隔で、12か月齢以降、皮下に注射する。

12か月齢以上24か月齢未満（接種もれ者）

- ・ 1回0.5 mLずつを2回、60日間以上の間隔で皮下に注射する。

24か月齢以上6歳未満（接種もれ者）

- ・ 1回0.5 mLを皮下に注射する。

2. CRM₁₉₇とは異なるキャリアたん白を結合した肺炎球菌結合型ワクチンと本剤又は沈降7価肺炎球菌結合型ワクチンとの互換性に関する安全性及び有効性は確立していない。

3. 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日以上間隔に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

※(6)血小板減少症、凝固障害のある者、抗凝固療法を施行している者〔筋肉注射部位の出血のおそれがある。〕

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（小児への同時接種については厚生労働省のホームページ¹⁾を参照）。

※3. 副反応

高齢者

2つの国内臨床試験において、本剤接種後14日間（接種当日を含む）に、局所（注射部位）の副反応^{注1)}は、254/439例（57.9%）で認められ、主なものは、疼痛：192/432例（44.4%）、紅斑：109/422例（25.8%）、上腕の可動性の低下：111/430例（25.8%）及び腫脹：81/419例（19.3%）であった。また、全身性の副反応^{注1)}は、180/430例（41.9%）で認められ、主なものは、筋肉痛：91/423例（21.5%）、疲労：77/421例（18.3%）及び頭痛：44/419例（10.5%）であった（承認時）。

小児

本剤を単独で接種した国内臨床試験において、本剤接種後7日間（接種当日を含む）に、局所（注射部位）の副反応^{注1)}は、1回目接種では139/186例（74.7%）、2回目接種では136/180例（75.6%）、3回目接種では123/174例（70.7%）、4回目接種では122/170例（71.8%）で認められ、主なものは、紅斑：1回目138/186例（74.2%）、2回目134/180例（74.4%）、3回目116/171例（67.8%）、4回目113/166例（68.1%）、腫脹：1回目83/176例（47.2%）、2回目93/173例（53.8%）、3回目89/165例（53.9%）、4回目93/163例（57.1%）であった。また、全身性の副反応^{注1)}は、1回目接種では119/182例（65.4%）、2回目接種では114/177例（64.4%）、3回目接種では93/162例（57.4%）、4回目接種では106/160例（66.3%）で

認められ、主なものは、発熱（37.5℃以上）：1回目56/170例（32.9%）、2回目54/163例（33.1%）、3回目62/154例（40.3%）、4回目76/150例（50.7%）であった（承認時）。

本剤とDPT^{注2)}を同時に接種した国内臨床試験において、本剤接種後7日間（接種当日を含む）に、局所（注射部位）の副反応^{注1)}は、1回目接種では119/175例（68.0%）、2回目接種では119/167例（71.3%）、3回目接種では106/171例（62.0%）、4回目接種では105/153例（68.6%）で認められ、主なものは、紅斑：1回目100/171例（58.5%）、2回目104/166例（62.7%）、3回目90/168例（53.6%）、4回目92/148例（62.2%）、腫脹：1回目69/168例（41.1%）、2回目77/160例（48.1%）、3回目72/164例（43.9%）、4回目73/149例（49.0%）であった。また、本剤とDPTを同時接種後7日間（接種当日を含む）に、全身性の副反応^{注1)}は、1回目接種では108/177例（61.0%）、2回目接種では104/170例（61.2%）、3回目接種では97/168例（57.7%）、4回目接種では93/148例（62.8%）で認められ、主なものは、発熱（37.5℃以上）：1回目61/168例（36.3%）、2回目61/166例（36.7%）、3回目57/163例（35.0%）、4回目71/145例（49.0%）であった（承認時）。

注1：被験者（高齢者）又は保護者（小児）が電子日誌にて報告

注2：沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン

(1) 重大な副反応

- 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{注1)}）：ショック、アナフィラキシー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1)}）：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1)}）：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。

注：自発報告で認められた副反応であり、頻度不明とした。

(2) その他の副反応

1) 高齢者

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
皮膚		発疹		血管性浮腫、多形紅斑
呼吸器				呼吸困難、気管支痙攣
投与部位（注射部位）	疼痛（41.2%）、紅斑（23.7%）、上腕の可動性の低下（23.7%）、腫脹（17.5%）		そう痒感	皮膚炎、蕁麻疹、硬結、圧痛
消化器		食欲減退	嘔吐、下痢、悪心	
血液				注射部位に局限したリンパ節症
精神神経系		頭痛		
筋・骨格系	筋肉痛（19.8%）	関節痛		筋肉痛増悪、関節痛増悪
その他	疲労（16.4%）	悪寒、発熱		

なお、頻度は国内臨床試験の集計結果による。

注：海外で認められた副反応であり、頻度不明とした。

2) 小児

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
皮膚		蕁麻疹、発疹		血管性浮腫、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
投与部位（注射部位）	紅斑（84.0%）、腫脹（69.7%）、疼痛・圧痛（28.2%）	硬結		皮膚炎、蕁麻疹、そう痒感
消化器	食欲減退（31.4%）	下痢	嘔吐	
血液				注射部位に局限したリンパ節症

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明 ^(注)
精神神経系	傾眠状態(52.1%)、易刺激性(45.2%)、不安定睡眠(38.0%)		泣き	筋緊張低下-反応性低下発作
その他	発熱(71.3%)			

なお、頻度は国内臨床試験の集計結果による。

注：自発報告又は海外で認められた副反応であり、頻度不明とした。

4. 小児等への接種

生後6週未満又は6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) 【プレベナー13水性懸濁注の使用法】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

1) 高齢者

接種部位は、通常、上腕三角筋とし、アルコールで消毒する。
なお、臀部には注射しないこと。

2) 小児

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。

※(3) 筋肉内注射時

高齢者

筋肉内注射に当たっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

- 1) 針長は筋肉内接種に足る長さであるが、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、各接種者に対して適切な針長を決定すること。
- 2) 神経走行部位を避けること。
- 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

【臨床成績】

※1. 国内臨床試験（高齢者）

(1) 非劣性試験²⁾

肺炎球菌ワクチン接種歴のない65歳以上の高齢者764例を対象に実薬対照、無作為化割付け、Modified二重盲検試験を実施した。1:1比で本剤（以下、13vPnC）又は23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（以下、23vPS）の2群に無作為に割付け（13vPnC接種群：382例、23vPS接種群：382例）、いずれかのワクチン0.5 mLを1回筋肉内接種した。

免疫原性

13vPnCと23vPSに含まれる全12共通血清型について、13vPnC接種1か月後の血清型特異的オプソニン化食活性（OPA）幾何平均抗体価（GMT）（以下、OPA GMT）は、23vPS接種群と比較して非劣性であった^{基準1)}（表1）。また、13vPnCのみに含まれる血清型6Aについて、OPA抗体価が、ワクチン接種前から接種後1か月時までに4倍以上上昇した被験者の割合は、13vPnC接種群（72.9%）の方が、23vPS接種群（45.8%）と比較して統計学的に有意に高かった^{基準2)}（表1）。

基準1：OPA GMT比（13vPnC/23vPS）の両側95%信頼区間（CI）下限>0.5
基準2：OPA抗体価が4倍以上上昇した被験者の割合の差の両側95%CI下限>0

表1 13vPnC又は23vPSの接種1か月後のOPA GMTの比較

血清型	OPA GMT (95%CI)		比 ^(注) (95%CI)
	13vPnC	23vPS	
共通血清型			
1	101 (81.3, 124.3)	76 (61.5, 95.1)	1.3 (0.97, 1.78)
3	43 (37.0, 51.0)	62 (53.1, 71.8)	0.7 (0.56, 0.88)
4	959 (792.5, 1160.7)	408 (323.7, 514.4)	2.4 (1.74, 3.17)
5	342 (274.5, 426.6)	114 (93.5, 138.7)	3.0 (2.24, 4.04)
6B	1935 (1614.8, 2319.7)	1356 (1137.0, 1616.3)	1.4 (1.11, 1.84)
7F	1935 (1670.4, 2242.1)	1374 (1161.0, 1625.0)	1.4 (1.13, 1.76)
9V	790 (611.1, 1020.1)	380 (285.9, 504.6)	2.1 (1.42, 3.04)
14	983 (818.5, 1179.7)	1016 (850.4, 1214.7)	1.0 (0.75, 1.25)
18C	1937 (1589.3, 2360.1)	881 (691.8, 1122.2)	2.2 (1.61, 3.00)
19A	909 (767.2, 1075.9)	411 (340.1, 496.9)	2.2 (1.72, 2.85)
19F	698 (539.0, 905.1)	356 (276.7, 458.2)	2.0 (1.37, 2.81)
23F	424 (333.0, 540.9)	177 (139.0, 226.5)	2.4 (1.70, 3.37)
13vPnCにのみ含まれる血清型			
6A	2043 (1701.6, 2452.7)	657 (518.7, 833.0)	3.1 (2.31, 4.18)

CI：信頼区間、GMT：幾何平均抗体価

注：OPA GMT比（13vPnC/23vPS）

2. 国内臨床試験（小児）

(1) 非劣性試験³⁾

生後3～6か月齢の健康乳幼児551例（本剤 [13vPnC] + DPT同時接種群：183例、沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン [7vPnC] + DPT同時接種群：184例、DPT単独接種群：184例）を対象に無作為化二重盲検試験を実施した。13vPnC + DPT同時接種群では、13vPnC及びDPTの各0.5 mL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

侵襲性肺炎球菌感染症に対する感染予防効果と相関する免疫原性指標として、初回免疫1か月後のIgG抗体濃度0.35 µg/mLが⁴⁾、WHOから提示されている⁴⁾。13vPnCを接種したときの初回免疫後及び追加免疫後のIgG抗体濃度が0.35 µg/mLに達した被験者の割合は、それぞれ97.7%～100.0%及び98.7%～100.0%であった（表2及び表3）。また、初回免疫後及び追加免疫後の各血清型に対するIgG抗体濃度の幾何平均濃度（GMC）は、それぞれ3.64 µg/mL（血清型23F）～13.86 µg/mL（血清型14）、2.48 µg/mL（血清型3）～19.70（血清型14）の範囲であった。

表2 13vPnC又は7vPnCの初回免疫後に肺炎球菌血清型のIgG抗体濃度が0.35 µg/mLに達した被験者の割合（%）

血清型	0.35 µg/mL以上の抗体保有率 ^(注1) (%) (95%CI)		抗体保有率の差 (%) (95%CI)
	13vPnC	7vPnC	
共通血清型			
4	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)	0.0 (-2.2, 2.1)
6B	97.7 (94.3, 99.4)	99.4 (96.9, 100.0)	-1.7 (-5.2, 1.1)
9V	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)	0.0 (-2.1, 2.1)
14	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)	0.0 (-2.1, 2.1)
18C	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)	0.0 (-2.1, 2.2)
19F	98.9 (96.0, 99.9)	96.6 (92.7, 98.7)	2.3 (-1.1, 6.3)
23F	97.7 (94.3, 99.4)	98.3 (95.1, 99.6)	-0.6 (-4.2, 2.9)

血清型	0.35 µg/mL以上の抗体保有率 ^{注1)} (%) (95%CI)		抗体保有率の差 (%) (95%CI)
	13vPnC	7vPnC	
追加血清型			
1	100.0 (97.9, 100.0)	96.6 ^{注2)}	3.4 (0.9, 7.3)
3	99.4 (96.9, 100.0)	96.6 ^{注2)}	2.9 (-0.2, 6.7)
5	99.4 (96.9, 100.0)	96.6 ^{注2)}	2.9 (-0.2, 6.7)
6A	98.3 (95.1, 99.6)	96.6 ^{注2)}	1.7 (-1.9, 5.8)
7F	100.0 (97.9, 100.0)	96.6 ^{注2)}	3.4 (0.9, 7.3)
19A	100.0 (97.9, 100.0)	96.6 ^{注2)}	3.4 (1.0, 7.3)

CI：信頼区間

注1：IgG抗体濃度が0.35 µg/mL以上に達した被験者の割合

注2：7vPnC群での共通血清型の抗体保有率のうち、最も低い値（血清型19F 96.6%）を使用

表3 13vPnC又は7vPnCの追加免疫後に肺炎球菌血清型のIgG抗体濃度が0.35 µg/mLに達した被験者の割合（%）

血清型	0.35 µg/mL以上の抗体保有率 ^{注1)} (%) (95%CI)		抗体保有率の差 (%) (95%CI)
	13vPnC	7vPnC	
共通血清型			
4	100.0 (97.7, 100.0)	100.0 (97.6, 100.0)	0.0 (-2.4, 2.4)
6B	100.0 (97.7, 100.0)	100.0 (97.6, 100.0)	0.0 (-2.4, 2.4)
9V	100.0 (97.7, 100.0)	100.0 (97.6, 100.0)	0.0 (-2.4, 2.4)
14	100.0 (97.7, 100.0)	100.0 (97.6, 100.0)	0.0 (-2.4, 2.4)
18C	100.0 (97.7, 100.0)	100.0 (97.6, 100.0)	0.0 (-2.4, 2.4)
19F	98.7 (95.5, 99.8)	99.4 (96.4, 100.0)	-0.6 (-3.9, 2.4)
23F	100.0 (97.7, 100.0)	100.0 (97.6, 100.0)	0.0 (-2.4, 2.4)
追加血清型			
1	99.4 (96.5, 100.0)	99.4 ^{注2)}	0.0 (-2.9, 3.0)
3	99.4 (96.5, 100.0)	99.4 ^{注2)}	0.0 (-2.9, 3.0)
5	100.0 (97.7, 100.0)	99.4 ^{注2)}	0.6 (-1.7, 3.6)
6A	100.0 (97.7, 100.0)	99.4 ^{注2)}	0.6 (-1.7, 3.6)
7F	100.0 (97.7, 100.0)	99.4 ^{注2)}	0.6 (-1.7, 3.6)
19A	100.0 (97.7, 100.0)	99.4 ^{注2)}	0.6 (-1.7, 3.6)

CI：信頼区間

注1：IgG抗体濃度が0.35 µg/mL以上に達した被験者の割合

注2：7vPnC群での共通血清型の抗体保有率のうち、最も低い値（血清型19F 99.4%）を使用

(2)単独接種試験⁵⁾

生後2～6か月齢の健康乳幼児193例を対象に13vPnC 0.5 mL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

初回免疫後及び追加免疫後のIgG抗体濃度が0.35 µg/mLに達した被験者の割合は、それぞれ97.2%～100.0%及び98.9%～100.0%であった（表4）。また、初回免疫後及び追加免疫後の各血清型に対するIgG抗体濃度のGMCは、それぞれ2.57 µg/mL（血清型23F）～14.69 µg/mL（血清型14）、2.06 µg/mL（血清型3）～16.33 µg/mL（血清型14）の範囲であった。

表4 13vPnCを接種後に肺炎球菌血清型のIgG抗体濃度が0.35 µg/mLに達した被験者の割合（%）

血清型	初回免疫後 0.35 µg/mL以上の抗体保有率 ^{注)} (%) (95%CI)	追加免疫後 0.35 µg/mL以上の抗体保有率 ^{注)} (%) (95%CI)
	1	100.0 (97.9, 100.0)
3	100.0 (97.9, 100.0)	99.4 (96.9, 100.0)
4	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)
5	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)
6A	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)
6B	98.3 (95.1, 99.6)	100.0 (97.9, 100.0)
7F	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)
9V	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)
14	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)
18C	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)
19A	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)
19F	97.2 (93.5, 99.1)	98.9 (96.0, 99.9)
23F	97.7 (94.3, 99.4)	98.9 (96.0, 99.9)

CI：信頼区間

注：IgG抗体濃度が0.35 µg/mL以上に達した被験者の割合

※3.海外臨床試験（高齢者）

23vPS接種歴のない高齢者を対象とした3価不活化インフルエンザワクチン（以下、TIV）との同時接種試験（欧州）⁶⁾肺炎球菌ワクチン接種歴のない65歳以上の高齢者1160例を対象に、13vPnCとTIVを同時接種する無作為化割付け、二重盲検試験を実施した。1：1比で、1回目接種ワクチン/2回目接種ワクチンとして、13vPnC+TIV/プラセボ（同時接種群）又はプラセボ+TIV/13vPnC（単独接種群）の2群に無作為に割付け（同時接種群：580例、単独接種群：580例）、接種順序に従い、1回目のワクチン各0.5 mLを1回、異なる腕に筋肉内接種し、その1か月後に2回目のワクチンを接種した。

免疫原性

TIVに含まれる3つのウイルス抗原（A/H1N1、A/H3N2及びB株）について、13vPnC+TIV同時接種群の1か月後のHI抗体価は、TIV単独接種群と比較して、A/H1N1株及びB株について非劣性^{基準1)}が示されたが、A/H3N2株について、わずかに非劣性基準を下回った。一方、欧州医薬品庁（EMA）の季節性不活化インフルエンザワクチンの毎年の製造株変更時の安全性及び有効性の評価に関するガイダンス（CPMP/BWP/214/96）⁷⁾において、有効性（予防効果）と関連する免疫原性の評価基準が定められており、この基準を用いて免疫原性の評価を行ったところ、13vPnC+TIV同時接種群の1回目接種1か月後のHI抗体価は、3株とも評価基準をすべて満たした。13vPnCに含まれる13血清型について、13vPnC+TIV同時接種1か月後のIgG GMCは、13vPnC単独接種群と比較して、13血清型中12血清型について非劣性^{基準2)}が示されたが、血清型19Fについて、IgG GMC比の95%CIの下限が0.49で非劣性基準をわずかに下回った。13vPnC+TIV同時接種1か月後のOPA GMTは、13vPnC単独接種群と比較して、血清型4、7F及び9Vを除くすべての血清型について非劣性^{基準3)}であった（表5）。

基準1：HI抗体価が4倍以上上昇した被験者の割合の差の両側95%CI下限>-0.10

基準2：IgG GMC比の両側95%CI下限>0.5

基準3：OPA GMT比の両側95%CI下限>0.5

表5 13vPnC+TIV/プラセボ^{注1)}（同時接種群）の1回目接種後とプラセボ+TIV/13vPnC^{注1)}（単独接種群）の2回目接種後のOPA GMTの比較

血清型	OPA GMT (95%CI)		比 ^{注2)} (95%CI)
	13vPnC+ TIV/プラセボ ^{注1)} (同時接種群) 1回目接種後	プラセボ+ TIV/13vPnC ^{注1)} (単独接種群) 2回目接種後	
1	88 (71.1, 108.3)	95 (76.8, 117.9)	0.9 (0.68, 1.24)
3	46 (37.9, 56.1)	51 (41.7, 61.7)	0.9 (0.69, 1.20)
4	997 (766.3, 1296.0)	1486 (1174.7, 1879.8)	0.7 (0.47, 0.95)
5	124 (97.3, 158.8)	112 (85.1, 146.3)	1.1 (0.77, 1.60)

血清型	OPA GMT (95%CI)		比 ^{注2)} (95%CI)
	13vPnC+ TIV/プラセボ ^{注1)} (同時接種群) 1回目接種後	プラセボ+ TIV/13vPnC ^{注1)} (単独接種群) 2回目接種後	
	6A	1220 (950.6, 1566.7)	
6B	1564 (1239.4, 1973.9)	2017 (1564.8, 2599.9)	0.8 (0.55, 1.09)
7F	607 (444.2, 828.8)	835 (619.9, 1123.9)	0.7 (0.47, 1.12)
9V	477 (348.5, 652.7)	723 (528.1, 988.9)	0.7 (0.42, 1.03)
14	975 (781.6, 1215.5)	1088 (858.4, 1379.1)	0.9 (0.65, 1.24)
18C	1158 (909.5, 1475.1)	1415 (1122.0, 1785.8)	0.8 (0.59, 1.14)
19A	445 (365.1, 542.1)	539 (427.8, 679.7)	0.8 (0.61, 1.12)
19F	378 (295.8, 483.8)	467 (360.7, 605.1)	0.8 (0.57, 1.16)
23F	245 (180.2, 332.4)	295 (217.9, 400.8)	0.8 (0.54, 1.27)

CI：信頼区間、GMT：幾何平均抗体価

注1：1回目接種ワクチン/2回目接種ワクチン

注2：OPA GMT比（同時接種群/単独接種群）

※【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）等のキャリアタンパクを結合した結合型ワクチンは、T細胞依存性抗原として機能するため免疫記憶が成立し、乳幼児及び成人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⁸⁻¹⁰⁾。

【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（0.5 mL）

※【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>
[L20110331078]
- 2) 社内資料：国内第Ⅲ相試験(非劣性試験、未接種者、B1851088試験)
[L20140228005]
- 3) 社内資料：国内第Ⅲ相試験(非劣性試験・同時接種、3024試験)
[L20130606059]
- 4) World Health Organization：WHO Technical Report Series 927 Annex2：92, 2005 [L70010000144]
- 5) 社内資料：国内第Ⅲ相試験(オープン試験・単独接種、3003試験)
[L20130606060]
- 6) 社内資料：海外第Ⅲ相試験(非劣性試験 TIV併用、3008試験)
[L20140228007]
- 7) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for proprietary medicinal products(CPMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines (CPMP/BWP/214/96)：1-18, 1997 [L20140606015]
- 8) Lindberg, A. A.：Vaccine 17(Suppl 2)：S28, 1999 [L70040000148]
- 9) Clutterbuck, E. A. et al.：J Infect Dis 205(9)：1408, 2012
[L20120606093]
- 10) Jackson, L. A. et al.：Vaccine 31(35)：3594, 2013 [L20130808110]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましては下記にご請求ください。
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

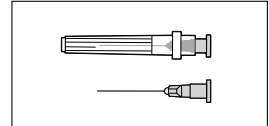
※【プレベナー13水性懸濁注の使用法】

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。

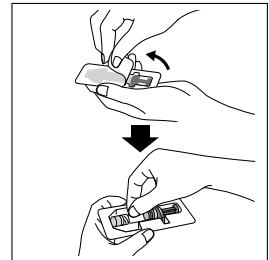
被接種者の体格を勘案し、適切な注射針を選択すること。(筋肉内注射については⑧の1)も参照)

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。

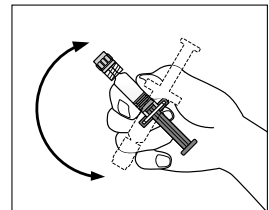
プリスター容器の開封側からフィルムをゆっくり引き上げ、開封する。製剤は、プリスター容器中央部、シリンジ胴体(バレル部)をつまんで取り出す。



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。

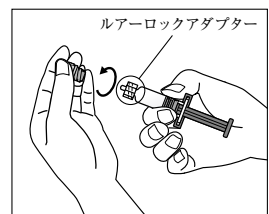
シリンジを上下に反転し均一な懸濁液とする。(気層を上下させるように転倒混和すること。混和後、沈殿がないことを確認すること。)

もし反転を繰り返しても沈殿物(塊)があれば、均一な懸濁液になるまで上下に強く振り混ぜる。



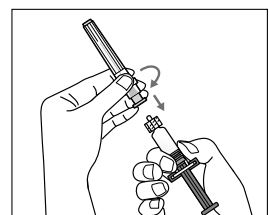
④シリンジキャップをはずす。

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。)



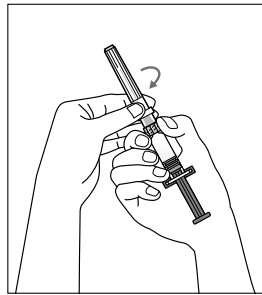
⑤注射針をシリンジに取り付ける。

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。)



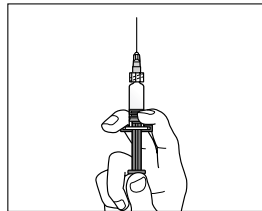
⑥注射針のシリンジへの取り付けを確認する。

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、液漏れする場合があります。)



⑦接種直前に気泡を抜く。

均一に懸濁されているかを確認し、不十分な時は再度振り混ぜる。それから、接種直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。



高齢者

⑧筋肉内に接種する。

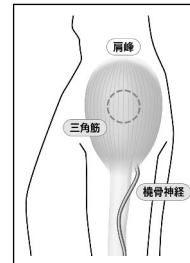
上腕三角筋部を完全に露出させる。皮膚面に垂直に針を刺し、上腕三角筋に筋肉内注射する。

上腕三角筋内に針が十分達するよう刺入すること。

臀部には注射しないこと。

筋肉内注射に当たっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

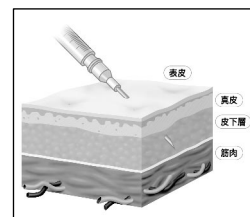
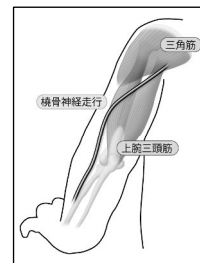
- 1) 針長は筋肉内接種に足る長さであるが、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、各接種者に対して適切な針長を決定すること。
- 2) 神経走行部位を避けること。
- 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。



小児

⑧皮下に接種する。

上腕伸側を完全に露出させる。皮膚をつまみ上げ、皮膚面に斜めに針を刺し、皮下注射する。



★接種後の注射針及びシリンジは、医療廃棄物として所定の方法に従い廃棄すること。

★注射針及びシリンジは被接種者ごとに取り換え、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。

【製造販売】
Pfizer ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

【販売】
武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

規制区分:

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)

サーバリックス®

Cervarix®

生物学的製剤基準

組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン
(イラクサギンウワバ細胞由来)

貯法: 遮光し、凍結を避けて、2~8℃で保存

有効期間: 3年

最終有効年月日: 外箱に表示

注意: 「取扱い上の注意」の項参照

承認番号	22100AMX02268
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	2009年12月
国際誕生	2007年5月

【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) 本剤の成分に対して過敏症を呈したことがある者
- (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HPV-16型及び18型の組換えL1カプシドたん白質抗原を含有する。L1たん白質は、型別に組換えバキュロウイルス発現系を用い、無血清培地を使用して製造する。イラクサギンウワバ由来細胞内でL1をコードする組換えバキュロウイルスが増殖すると、細胞質中にL1たん白質が発現する。細胞を破壊してL1たん白質を遊離させ、一連のクロマトグラフィー及びろ過によって精製する。精製工程の最後に、L1たん白質は会合してウイルス様粒子(VLP)を形成する。次いで、精製された非感染性のVLPを水酸化アルミニウムに吸着させる。AS04アジュバント複合体はグラム陰性菌*Salmonella minnesota* R595株のリポ多糖の非毒性型誘導体である3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッドA(MPL)と水酸化アルミニウムからなる。本剤は各HPV型の吸着VLPをAS04アジュバント複合体及び賦形剤と配合して調製する。また本剤は製造工程で、ウシの乳由来成分(カゼミノ酸)を使用している。

2. 組成

本剤は、0.5mL中に下記の成分・分量を含有する。

成分		分量
有効成分	ヒトパピローマウイルス16型L1たん白質ウイルス様粒子	20µg
	ヒトパピローマウイルス18型L1たん白質ウイルス様粒子	20µg
添加物	3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッドA	50µg
	水酸化アルミニウム懸濁液(アルミニウムとして)	500µg
	塩化ナトリウム(等張化剤)、リン酸二水素ナトリウム(緩衝剤)、pH調節剤	

3. 性状

本品は振り混ぜるとき白濁し、放置するとき白色の沈殿物と無色の上澄液に分離する。

pH: 6.0~7.0

浸透圧比(生理食塩液に対する比): 約1.0

【効能・効果】

ヒトパピローマウイルス(HPV)16型及び18型感染に起因する子宮頸癌(扁平上皮細胞癌、腺癌)及びその前駆病変(子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)2及び3)の予防

効能・効果に関連する接種上の注意

- (1) HPV-16型及び18型以外の癌原性HPV感染に起因する子宮頸癌及びその前駆病変の予防効果は確認されていない。
- (2) 接種時に感染が成立しているHPVの排除及び既に生じているHPV関連の病変の進行予防効果は期待できない。
- (3) 本剤の接種は定期的な子宮頸癌検診の代わりとなるものではない。本剤接種に加え、子宮頸癌検診の受診やHPVへの曝露、性感染症に対し注意することが重要である。
- (4) 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

【用法・用量】

10歳以上の女性に、通常、1回0.5mLを0、1、6ヵ月後に3回、上腕の三角筋部に筋肉内接種する。

※ 用法・用量に関連する接種上の注意

- (1) 本剤の接種上、やむを得ず接種間隔の変更が必要な場合は、2回目の接種は1回目の接種から1~2.5ヵ月の間で、3回目の接種は1回目の接種から5~12ヵ月の間で調整すること。
- (2) 他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。

【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)

被接種者が以下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) 血小板減少症や凝固障害を有する者[本剤接種後に出血があらわれるおそれがある。]
- (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
- (4) 過去に痙攣の既往のある者
- (5) 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
- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[[妊婦、産婦、授乳婦等への接種]の項参照]

※2. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 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。
- ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後30分程度は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。
- 本剤と他のHPVワクチンの互換性に関する安全性、免疫原性、有効性のデータはない。

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
免疫抑制剤	本剤を接種しても十分な抗体産生が得られない可能性がある。	免疫抑制剤の投与を受けている者は免疫機能が低下しているため本剤の効果が十分得られないおそれがある。

※※4. 副作用

国内臨床試験において、本剤接種後7日間に症状調査日記に記載のある612例のうち、局所(注射部位)の特定した症状の副作用は、疼痛606例(99.0%)、発赤540例(88.2%)、腫脹482例(78.8%)であった。また、全身性の特定した症状の副作用は、疲労353例(57.7%)、筋痛277例(45.3%)、頭痛232例(37.9%)、胃腸症状(悪心、嘔吐、下痢、腹痛等)151例(24.7%)、関節痛124例(20.3%)、発疹35例(5.7%)、発熱34例(5.6%)、蕁麻疹16例(2.6%)であった。

海外臨床試験において、本剤接種後7日間に症状調査日記に記載のある症例のうち、局所(注射部位)の特定した症状の副作用は7870例中、疼痛7103例(90.3%)、発赤3667例(46.6%)、腫脹3386例(43.0%)であった。また、全身性の特定した症状の副作用は、疲労、頭痛、胃腸症状(悪心、嘔吐、下痢、腹痛等)、発熱、発疹で7871例中それぞれ2826例(35.9%)、2341例(29.7%)、1111例(14.1%)、556例(7.1%)、434例(5.5%)、筋痛、関節痛、蕁麻疹で7320例中それぞれ2563例(35.0%)、985例(13.5%)、226例(3.1%)であった。

局所の上記症状は大部分が軽度から中等度で、3回の本剤接種スケジュール遵守率へ影響はなかった。また全身性の上記症状は接種回数増加に伴う発現率の上昇はみられなかった。(承認時)

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明^{注1)}): ショック又はアナフィラキシー様症状を含むアレルギー反応、血管浮腫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) その他の副作用

	10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症	痒痒	発疹、蕁麻疹		
局所症状(注射部位)	疼痛、発赤、腫脹	硬結	知覚異常	
消化器	胃腸症状(悪心、嘔吐、下痢、腹痛等)			
筋骨格	筋痛、関節痛			四肢痛
精神神経系	頭痛	めまい	感覚鈍麻(しびれ感)	失神・血管迷走神経反応 ^{注2)注3)}

	10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満	頻度不明 ^{注1)}
肝臓				AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等
眼				ぶどう膜炎、角膜炎
その他	疲労	発熱(38℃以上を含む)、上気道感染	全身脱力	リンパ節症

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) 血管迷走神経反応としてふらふら感、冷や汗、血圧低下、悪寒、気分不良、耳鳴り、徐脈、頻脈等の症状が発現する。

注3) 失神・血管迷走神経反応は強直間代性運動を伴うことがある。

5. 高齢者への接種

高齢者に対する有効性及び安全性は確立していない。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への接種は妊娠終了まで延期することが望ましい。[妊娠中の接種に関する有効性及び安全性は確立していない。]

(2) 授乳中の接種に関する安全性は確立していないので、授乳婦には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。[ラットにおいて、抗HPV-16抗体あるいは抗HPV-18抗体が乳汁中に移行することが報告されている。]

7. 小児等への接種

10歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない(使用経験がない)。

※※8. 接種時の注意

(1) 接種経路

本剤は筋肉内注射のみに使用し、皮下注射又は静脈内注射はしないこと。

(2) 接種時

本剤を他の薬剤と混合した場合の影響は検討していないので、他の薬剤とは混合しないこと。

(3) 接種部位

1) 接種部位は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。

2) 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

- ・神経走行部位を避けること。
- ・注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

【臨床成績】

※※1. 予防効果

<国内臨床成績>

(1) 20~25歳の女性1040例を対象とした二重盲検比較試験(HPV-032試験)において、有効性を対照(不活化A型肝炎ワクチン)と比較した。主要評価項目解析でHPV-16又はHPV-18の持続感染(6ヵ月定義)は統計学的に有意な有効性(VE^{注1)})が得られた(p<0.0001, 両側Fisher直接確率検定)。持続感染に対する有効性を表-1に示した。¹⁾

注1) VE (Vaccine Efficacy) = (1 - (本剤群の発症例数/本剤群の総追跡調査期間) / (対照群の発症例数/対照群の総追跡調査期間)) × 100 (%)

表-1 持続感染^{注2)}に対する有効性(プロトコールに準拠したコホート)^{注3)}

HPV-16/18に起因するエンドポイント	本剤		対照		有効性(%) (95.5%CI)
	被験者数	発症例数	被験者数	発症例数	
持続感染(6ヵ月定義)	387	0	392	15	100 (71.3, 100)

注2) 持続感染の6ヵ月定義は最低5ヵ月間に少なくとも2検体で同型のHPVが陽性と定義

注3) ワクチンを3回接種し、プロトコールに準拠した被験者のうち、1回目ワクチン接種時(0ヵ月目)に血清抗体陰性、かつ0ヵ月目及び6ヵ月目にHPV DNAが陰性の被験者集団について解析した。

(2) HPV-032試験を完了した752例を対象に追跡調査試験(HPV-063試験)を実施し、1回目ワクチン接種後4年間までの長期有効性を評価した。両試験(HPV-032及びHPV-063試験)の併合解析におけるHPV-16又はHPV-18の持続感染(12ヵ月定義)、HPV-16又はHPV-18に起因する組織病変に対する有効性を表-2に示した。なお、組織病変の評価において、数例では子宮頸部に事前に検出されていない型を含む、新たな複数の癌原性HPVが病変部位に検出された。そのため病変の原因である可能

性が最も高い型と、単に一時的に存在している型とを区別するためHPV型判定アルゴリズムを適用した。病変部位に検出されたHPV型及び先行する細胞検体から検出されたHPVの型を検出し、病変形成に深く関与していると考えられる型を特定し、HPV-16型及び18型以外の型に起因する組織病変は除外した。

表-2 持続感染及び組織病変に対する有効性(HPV-032/063併合解析、追跡期間4年間、プロトコールに準拠したコホート^(注1)/HPV型判定アルゴリズム)

HPV-16/18に起因するエンドポイント	本剤		対照		有効性(%) (95%CI)
	被験者数	発症例数	被験者数	発症例数	
持続感染(12ヵ月定義)	382	0	383	16	100 (74.8, 100)
CIN1+	406	0	404	8	100(42.2, 100)
CIN2+	406	0	404	5	100(-8.0, 100)

注1) ワクチンを3回接種し、プロトコールに準拠した被験者のうち、1回目ワクチン接種時(0ヵ月目)に血清抗体陰性、かつ0ヵ月目及び6ヵ月目にHPV DNAが陰性の被験者集団について解析した。

<海外臨床成績>

- (1) 15~25歳の女性18665例を対象とした二重盲検比較試験(HPV-008試験)において、有効性を対照(HAV:不活化A型肝炎ワクチン)と比較した。試験終了時解析(48ヵ月目)の主要評価項目でHPV-16又はHPV-18に起因するCIN2+(CINグレード2以上)は、本剤群で5例に対して対照群は97例(VE=94.9%(95%CI:87.7%,98.4%))、追加評価項目でCIN3+(CINグレード3以上)は本剤群で2例に対して対照群で24例(VE=91.7%(95%CI:66.6%,99.1%))であった。²⁾また、HPV型判定アルゴリズム適用後の組織病変に対する有効性を表-3に示し、持続感染に対する有効性を表-4に示した。

表-3 組織病変に対する有効性(プロトコールに準拠したコホート^(注1)/HPV型判定アルゴリズム)

HPV-16/18に起因するエンドポイント	本剤		対照		有効性(%) (95%CI)
	被験者数	発症例数	被験者数	発症例数	
CIN2+	7338	1	7305	92	98.9 (93.8, 100)
CIN3+	7338	0	7305	22	100 (81.8, 100)

注1) ワクチンを3回接種し、プロトコールに準拠した被験者のうち、1回目ワクチン接種時(0ヵ月目)に血清抗体陰性、かつ0ヵ月目及び6ヵ月目にHPV DNAが陰性の被験者集団について解析した。

表-4 持続感染^(注1)に対する有効性(プロトコールに準拠したコホート)

HPV-16/18に起因するエンドポイント	本剤		対照		有効性(%) (95%CI)
	被験者数	発症例数	被験者数	発症例数	
持続感染(6ヵ月定義)	7182	35	7137	588	94.3 (92.0, 96.1)
持続感染(12ヵ月定義)	7082	26	7038	354	92.9 (89.4, 95.4)

注1) 持続感染の6ヵ月定義は最低5ヵ月間に少なくとも2検体で同型のHPVが陽性、12ヵ月定義は最低10ヵ月間に少なくとも2検体で同型のHPVが陽性と定義

試験終了時(48ヵ月目)におけるその他の癌原性HPVに起因する持続感染及び組織病変に対する有効性を表-5に示した³⁾。HPV-31、HPV-33、HPV-45及びHPV-51に起因する持続感染(6ヵ月定義)及びCIN2+に対する統計学的な有意差が全てのコホートにおいて認められた。

表-5 癌原性HPVに起因する持続感染及び組織病変に対する有効性(プロトコールに準拠したコホート^(注1))

HPV型	持続感染(6ヵ月定義)			CIN2+		
	本剤 発症例数	対照 発症例数	有効性(%) (95%CI)	本剤 発症例数	対照 発症例数	有効性(%) (95%CI)
HPV-16に近縁の型						
HPV-31	58	247	76.8 (69.0, 82.9)	5	40	87.5 (68.3, 96.1)
HPV-33	65	117	44.8 (24.6, 59.9)	13	41	68.3 (39.7, 84.4)
HPV-35	67	56	-19.8 (-74.1, 17.2)	3	8	62.5 (-56.5, 93.6)
HPV-52	346	374	8.3 (-6.5, 21.0)	24	33	27.6 (-26.3, 59.1)
HPV-58	144	122	-18.3 (-51.8, 7.7)	15	21	28.5 (-45.5, 65.7)
HPV-18に近縁の型						
HPV-39	175	184	4.8 (-17.7, 23.1)	4	16	74.9 (22.3, 93.9)
HPV-45	24	90	73.6 (58.1, 83.9)	2	11	81.9 (17.0, 98.1)
HPV-59	73	68	-7.5 (-51.8, 23.8)	1	5	80.0 (-79.1, 99.6)
HPV-68	165	169	2.6 (-21.5, 21.9)	11	15	26.8 (-70.7, 69.6)

HPV型	持続感染(6ヵ月定義)			CIN2+		
	本剤 発症例数	対照 発症例数	有効性(%) (95%CI)	本剤 発症例数	対照 発症例数	有効性(%) (95%CI)
その他のHPV型						
HPV-51	349	416	16.6 (3.6, 27.9)	21	46	54.4 (22.0, 74.2)
HPV-56	226	215	-5.3 (-27.5, 13.1)	7	13	46.1 (-45.2, 81.8)
HPV-66	211	215	2.3 (-18.7, 19.6)	7	16	56.4 (-12.1, 84.8)

注1) ワクチンを3回接種し、0ヵ月目及び6ヵ月目に該当するHPV DNAが陰性の被験者集団について解析した。

- (2) 15~25歳の女性1113例を対象とした二重盲検比較試験(HPV-001試験)において、有効性をプラセボと比較した。また、HPV-001試験で3回のワクチン接種を完了した776例を継続して追跡調査試験(HPV-007試験)に登録し、本剤の長期有効性を評価した。HPV-001及びHPV-007試験を併合解析した組織病変に対する有効性を表-6に示した。⁴⁾また、HPV-001/007試験を完了した437例を対象に追跡調査試験(HPV-023試験)を実施し、更なる長期有効性を評価した。その結果、HPV-16/18に起因する6ヵ月持続感染、12ヵ月持続感染及びCIN1+について、本剤群では新たな発症例は認められなかったが、対照群ではそれぞれ4例、1例及び1例の発症が認められた。現在までに1回目接種後、最長9.4年間(平均追跡期間約8.9年)までの予防効果が持続することが確認されている。

表-6 組織病変に対する有効性(総コホート^(注1))

HPV-16/18に起因するエンドポイント	本剤		プラセボ		有効性(%) (95%CI)
	被験者数	発症例数	被験者数	発症例数	
CIN2+	481	0	470	9	100 (51.3, 100)

注1) 癌原性HPVに感染歴のない未感染集団

※2. 免疫原性

抗体価と長期間にわたる感染の予防効果及び子宮頸癌とその前駆病変の予防効果との相関性については現時点では明確ではない。

<国内臨床成績>

- (1) HPV-032試験において、試験開始時に血清抗体陰性であった被験者の3回目接種1ヵ月後の幾何平均抗体価(GMT)は、抗HPV-16抗体が7975.9 ELU/mL(95%CI:7313.0-8698.8)及び抗HPV-18抗体が4080.9 ELU/mL(95%CI:3740.4-4452.4)であった。また、HPV-063試験(HPV-032試験を完了した752例を対象とした追跡調査試験)において、1回目接種48ヵ月後のGMTは、抗HPV-16抗体が1283.2 ELU/mL(95%CI:1150.1-1431.7)及び抗HPV-18抗体が473.0 ELU/mL(95%CI:416.8-536.8)であり、それぞれ自然感染による抗体価の43.1倍、20.9倍であった。抗体陽性率は48ヵ月目までHPV-16及びHPV-18いずれにおいても100%を維持した。
- (2) 10~15歳の女性を対象とした臨床試験(HPV-046試験)において、試験開始時に血清抗体陰性であった被験者の3回目接種1ヵ月後のGMTは、抗HPV-16抗体が19513.8 ELU/mL(95%CI:16837.7-22615.3)及び抗HPV-18抗体が8998.4 ELU/mL(95%CI:7746.7-10452.2)であり、GMTは20~25歳の日本人女性(HPV-032試験)の2倍以上を示した⁵⁾。なお、本試験では有効性の評価は実施されていない。

<海外臨床成績>

- (1) HPV-008試験において、試験開始時に血清抗体陰性であった被験者の3回目接種1ヵ月後のGMTは、抗HPV-16抗体が9341.5 ELU/mL(95%CI:8760.4-9961.1)及び抗HPV-18抗体が4769.6 ELU/mL(95%CI:4491.2-5065.3)であった。⁶⁾
- (2) HPV-001、HPV-007及びHPV-023試験において、HPV-16及びHPV-18に対するGMTは1回目の接種から7ヵ月目にピークに達し、以後18ヵ月からはプラトーに達し9.4年(113ヵ月)まで維持された。また、113ヵ月目時点でHPV-16及びHPV-18のいずれも、GMTは自然感染による抗体価の10倍以上であり、抗体陽性率はそれぞれ100%を維持した。
- (3) 15~25歳の女性を対象とした臨床試験(HPV-014試験)において、試験開始時に血清抗体陰性であった被験者では年齢に関係なく、1回目の接種から18ヵ月目のHPV-16及びHPV-18に対するGMTはHPV-001及びHPV-007試験のプラトー期のGMTと同じ範囲にあった。26~55歳の年齢層では15~25歳の年齢層に比べGMTがやや低値ではあったが、48ヵ月目の抗体価は、自然感染による抗体価に比べ高く維持された。なお、本試験において有効性の評価は実施されていない。

【薬効薬理】

癌原性HPVは子宮頸癌(扁平上皮細胞癌及び腺癌)の発症に関連しており、HPV-16及びHPV-18がもっとも多い型で、世界的には次いでウイルスの型が近縁のHPV-45及びHPV-31が多い。HPV-16及びHPV-18が子宮頸癌の約70%、HPV-16、18、31及び45を合わせて子宮頸癌の78.5~80.3%^{7),8)}に関連している。子宮頸癌及びその前駆病変に進行する危険性は、HPVの持続的な感染により増加すると考えられている。

本剤は、HPV-16型及びHPV-18型の主要カプシドL1たん白質で構成されるウイルス様粒子(VLP)を精製した非感染性の組換えワクチンである。本剤投与によりL1 VLPに対する液性免疫及び細胞性免疫を惹起され有効性を示すことが、動物モデルを用いた試験より示唆されている。

本剤の作用メカニズムとしては、本剤により誘導された血清中抗HPV IgG抗体が子宮頸部粘膜に滲出し、子宮頸癌の主要原因である癌原性HPVの持続的な感染を予防していると考えられている。

【取扱い上の注意】

※※ 1. 接種前

- (1) 室温に戻してから注射針を取り付けること。
- (2) 注射針を装着する際には、ルアーロックアダプター部を持たずに適度な力で装着すること。
- (3) 保存中において、無色澄明な液に白色の細かな沈殿物が認められる場合がある。これは、品質の変化によるものではないので、使用に差し支えないが、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. 接種時

- (1) 接種時において、振り混ぜの前後で異物の混入、その他異常を認めたものは使用せず、廃棄すること。
- (2) 使用前によく振り混ぜること。
- (3) 接種後、残液がある場合でも残液はすみやかに処分すること。

【包装】

シリンジ0.5mL：1本

[25ゲージの注射針が同梱されている。]

※※【主要文献】

- 1) Konno R, et al. : Int J Gynecol Cancer, **20**, 847-855 (2010)
- 2) Lehtinen M, et al. : Lancet Oncol, **13**, 89-99 (2012)
- 3) Wheeler CM, et al. : Lancet Oncol, **13**, 100-110 (2012)
- 4) The GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group : Lancet, **374**, 1975-1985 (2009)
- 5) 神谷齊ほか：小児科臨床, **62**, 2451-2460 (2009)
- 6) Paavonen J, et al. : Lancet, **369**, 2161-2170 (2007)
- 7) Smith JS, et al. : Int J Cancer, **121**, 621-632 (2007)
- 8) Muñoz N, et al. : Int J Cancer, **111**, 278-285 (2004)

※※【資料請求先】

ジャパンワクチン株式会社 お客様相談室

〒102-0081 東京都千代田区四番町6

TEL：0120-289-373



製造販売元(輸入)

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>

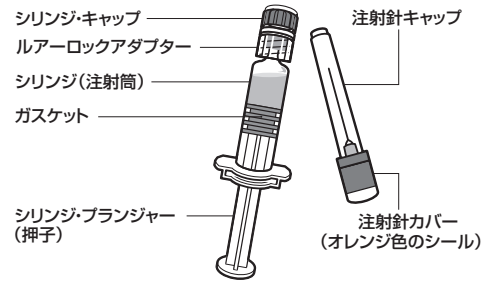
販売提携

ジャパンワクチン株式会社

東京都千代田区四番町6

サーバリックス®の使用法

本剤は筋注用です

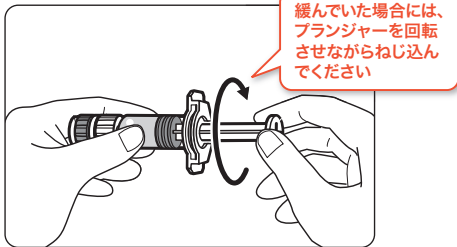


室温に戻してから注射針を取り付けてください。

1 シリンジ(注射筒)を取り出し、プランジャー(押子)が緩んでいないか確認します。

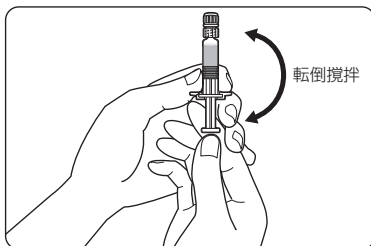
- 万一、緩んでいた場合には、プランジャーを時計回りに回転させてねじ込んでから使用してください。
- プランジャーが緩んでいた場合でも、本品の安全性・有効性には問題ありません。

※プレフィルドシリンジ製剤のプランジャーとガスケットの接続は、ねじ込み式のため、取り扱い時に接続が緩む恐れがあります。



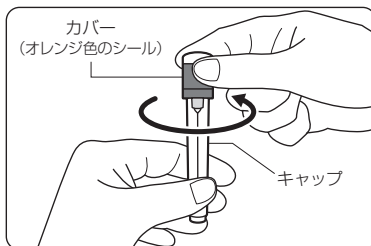
2 接種液を振り混ぜて均一にします。

- 細かい白色沈殿物と無色透明な上澄み液がみられることがありますが、これは正常な状態です。
- 接種液を振り混ぜる際に、接種液内に異物の混入などの異常がないか確認してください。
- 接種前には、必ず接種液を振り混ぜて均一にしてください。



3 注射針カバーを外します。

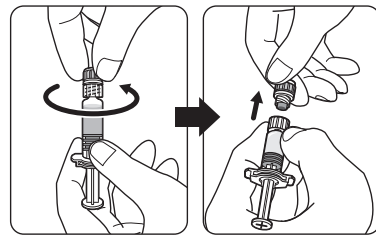
- 注射針キャップを持ち、オレンジ色のシール部分をねじりながら外します。



4 シリンジのキャップを外します。

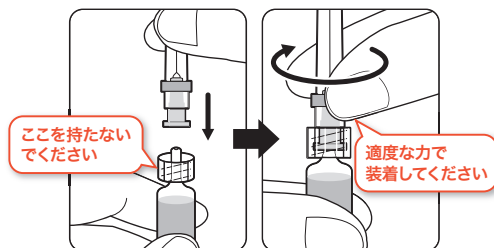
- シリンジ本体を持ち、最上部にあるキャップを時計と反対回りにねじって外します。

[プランジャーを持たないでください。]



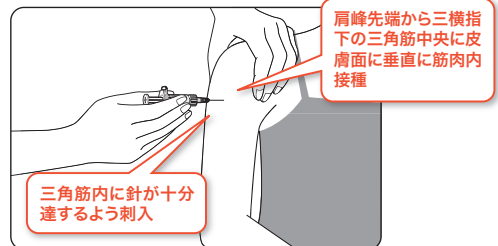
5 シリンジに注射針をねじりながら取り付けます。

- 注射針を、時計回りにねじりながらシリンジに固定します。
- 注射針を過度に締め込むと、針もとの樹脂部破損の恐れがあります。ルアーロックアダプター部を持たずに、適度な力で装着してください。



6 本剤を筋肉内接種します。

- 適正な接種を行うために三角筋部を完全に露出させてから接種してください。
- シリンジ内の空気を除去する際には可能な限り、薬液を減じないように注意してください。
- 本剤は肩峰先端から三横指下の三角筋中央に皮膚面に垂直に筋肉内接種します。静脈内接種または皮下接種しないでください。
- 三角筋内に針が十分達するよう刺入してください。



※接種が終わったら、シリンジと注射針は医療廃棄物として廃棄してください。

承認番号	22300AMX00601000
薬価収載	適用外
販売開始	2011年8月
国際誕生	2006年6月

ウイルスワクチン類

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

ガードシル® 水性懸濁筋注シリンジ

GARDASIL® Aqueous Suspension for

Intramuscular Injection Syringe

生物学的製剤基準

組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子
ワクチン（酵母由来）



貯法：遮光、2～8℃、凍結を避けること
（「取扱い上の注意」の項参照）
有効期間：充てん日から3年
最終有効年月日：外箱に表示

【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) 本剤の成分に対して過敏症を呈したことがある者
- (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、高度に精製した4価の組換えヒトパピローマウイルス（HPV）6、11、16及び18型L1たん白質ウイルス様粒子（VLP）からなる無菌の懸濁液である。L1たん白質は遺伝子組換え技術から得られた酵母（*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5、菌株1895）を培養して製造され、自己集合によりVLPを構築する。各型のVLPは精製後、アルミニウムを含有するアジュバント（アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩）に吸着させ、緩衝液と混合、製剤化して本剤とする。また本剤は製造工程で、ウシの乳由来成分（D-ガラクトース及びカザミノ酸）を使用している。

2. 組成

本剤は、0.5mL中に下記の成分・分量を含有する。

成分		分量
有効成分	ヒトパピローマウイルス6型L1たん白質ウイルス様粒子	20µg
	ヒトパピローマウイルス11型L1たん白質ウイルス様粒子	40µg
	ヒトパピローマウイルス16型L1たん白質ウイルス様粒子	40µg
	ヒトパピローマウイルス18型L1たん白質ウイルス様粒子	20µg
添加物	アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩（アルミニウムとして）	225µg
	塩化ナトリウム（安定剤）	9.56mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物（緩衝剤）	1.05mg
	ポリソルベート80（安定剤）	50µg
	ホウ砂（緩衝剤）	35µg

3. 性状

振り混ぜるとき、均等に白濁する。
pH：5.7～6.7
浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約2

【効能・効果】

ヒトパピローマウイルス6、11、16及び18型の感染に起因する以下の疾患の予防

- ・子宮頸癌（扁平上皮細胞癌及び腺癌）及びその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）1、2及び3並びに上皮内腺癌（AIS））

- ・外陰上皮内腫瘍（VIN）1、2及び3並びに膣上皮内腫瘍（VaIN）1、2及び3
- ・尖圭コンジローマ

<効能・効果に関連する接種上の注意>

- (1) HPV 6、11、16及び18型以外のHPV感染に起因する子宮頸癌又はその前駆病変等の予防効果は確認されていない。
- (2) 接種時に感染が成立しているHPVの排除及び既に生じているHPV関連の病変の進行予防効果は期待できない。
- (3) 本剤の接種は定期的な子宮頸癌検診の代わりとなるものではない。本剤接種に加え、子宮頸癌検診の受診やHPVへの曝露、性感染症に対し注意することが重要である。
- (4) 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

【用法・用量】

9歳以上の女性に、1回0.5mLを合計3回、筋肉内に注射する。通常、2回目は初回接種の2ヵ月後、3回目は6ヵ月後に同様の用法で接種する。

<用法・用量に関連する接種上の注意>

1. 接種間隔

1年以内に3回の接種を終了することが望ましい。なお、本剤の2回目及び3回目の接種が初回接種の2ヵ月後及び6ヵ月後にできない場合、2回目接種は初回接種から少なくとも1ヵ月以上、3回目接種は2回目接種から少なくとも3ヵ月以上間隔を置いて実施すること。

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定を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応及び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) 血小板減少症や凝固障害を有する者〔本剤接種後に出血があらわれるおそれがある。〕
- (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) 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〔免疫抑制療法、遺伝的欠損、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染あるいは他の要因のいずれかによる免疫応答障害を有する被接種者は、能動免疫に対する抗体産生反応が低下することがある（「相互作用」の項参照）。また、HIV感染患者に対する本剤の安全性、免疫原性及び有効性は十分に評価されていない。〕

(6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への接種〕の項参照]

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) 被接種者又はその保護者に、接種部位を清潔に保つよう指導すること。また、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は、速やかに医師へ連絡するよう指導すること。
- (4) ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後30分程度は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。〔「副反応」の項参照〕
- (5) 本剤と他のHPVワクチンの互換性に関する安全性、免疫原性、有効性のデータはない。

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
免疫抑制剤 コルチコステロイド 代謝拮抗剤 アルキル化剤 細胞毒性剤	抗体産生反応が低下する可能性がある。	本剤は、被接種者に抗原を接種し、抗体を産生させることを目的としている。免疫抑制剤等により、免疫機能が低下することから、これらの薬剤との併用では、十分な免疫応答が得られないおそれがある。

4. 副反応

国内臨床試験

本剤接種後5日間に注射部位にて特定された症状の副反応は、562例中479例（85.2%）に認められ、主なものは疼痛465例（82.7%）、紅斑180例（32.0%）、腫脹159例（28.3%）、そう痒感36例（6.4%）、出血10例（1.8%）、不快感9例（1.6%）であった。また、本剤接種後15日間に、全身性の副反応は562例中75例（13.3%）に認められ、主なものは発熱32例（5.7%）、頭痛21例（3.7%）であった。臨床検査値異常変動は、561例中4例（0.7%）に認められ、白血球数増加560例中2例（0.4%）等であった。

外国臨床試験

外国の6臨床試験（5プラセボ対照）において、被験者は組入れ日及び2ヵ月後、6ヵ月後に本剤又はプラセボを接種された。1試験を除くすべての試験において、各接種後14日間のワクチン日誌の調査を用いて安全性を評価した。ワクチン日誌の調査には、9～45歳の女性被験者6,995人が参加した。本剤接種後5日間に注射部位にて特定された主な症状の副反応は疼痛（81.5%）、腫脹（23.5%）、紅斑（21.9%）、血腫（2.9%）及びそう痒感（2.7%）であった。また、本剤接種後15日間に認められた主な全身性の副反応は頭痛（20.5%）、発熱（10.1%）、悪心（3.7%）、浮動性めまい（2.9%）及び四肢痛（1.5%）であった。

(1) 重大な副反応

次のような副反応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は、適切な処置を行うこと。

- 1) 過敏症反応（アナフィラキシー反応（頻度不明）、アナフィラキシー様反応（頻度不明）、気管支痙攣（頻度不明）、蕁麻疹（頻度不明）等）
- 2) ギラン・バレー症候群（頻度不明）
- 3) 血小板減少性紫斑病（頻度不明）
- 4) 急性散在性脳脊髄炎（頻度不明）

(2) その他の副反応

種類/頻度	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明 [†]
全身症状		発熱		無力症、悪寒、疲労、倦怠感
局所症状（注射部位）	疼痛、紅斑、腫脹	そう痒感、出血、不快感	硬結	血腫

種類/頻度	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明 [†]
精神神経系		頭痛		失神（強直間代運動を伴うことがある）、浮動性めまい
筋・骨格系			四肢痛、筋骨格硬直	関節痛、筋肉痛
消化器			下痢、腹痛	嘔吐、悪心
血液				リンパ節症
感染症				蜂巣炎
臨床検査			白血球数増加	

[†] 自発報告及び外国臨床試験でのみ認められた副反応

5. 高齢者への接種

高齢者に対する有効性及び安全性は確立していない。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

- (1) 妊娠している婦人には接種を避けること。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。〕
- (2) 本剤及び本剤に対する抗体がヒト乳汁中へ移行するかは不明である。授乳婦には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ接種すること。

7. 小児等への接種

9歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。

8. 接種時の注意

(1) 接種時：

- 1) 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。本剤は筋肉内へ投与すること。皮下注射又は静脈注射はしないこと。
- 2) 本剤は供給時の状態で使用し、希釈又は溶解する必要はない。0.5mLを投与すること。
- 3) 使用前に十分に振り混ぜること。懸濁状態を維持するため、振り混ぜた後、速やかに投与すること。

(2) 接種部位：

- 1) 接種部位は、通常、上腕三角筋又は大腿四頭筋とし、アルコールで消毒した後、接種する。
- 2) 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。
 - ・神経走行部位を避けること。
 - ・注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

【臨床成績】

〈有効性〉

臨床試験（国内試験成績）¹⁾

18～26歳の女性1,021例を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験（027試験）を行い、本剤の有効性を評価した。本試験のフォローアップ期間の中央値は2.5年であった。

HPV 6、11、16及び18型に対する有効性の主要評価については、1年以内に本剤接種を3回とも受け、治験実施計画書から重大な逸脱がなく、また該当する各HPV型に対して、初回接種前から3回目接種の1ヵ月後（7ヵ月時）にわたり、未感染の状態を維持した被験者を対象として、Per-Protocol Efficacy (PPE) 解析が行われた。有効性の評価は7ヵ月時の来院の後から実施された。

予防効果（国内試験成績）¹⁾

主要評価項目であるHPV 6、11、16及び18型に関連した持続感染又は生殖器疾患（子宮頸部、陰又は外陰の上皮内腫瘍又はこれらに関連した癌、上皮内腺癌及び尖圭コンジローマ）の発生率低下に本剤は有効であった（表1）。

表1 各HPV型に関連した持続感染又は生殖器疾患に対する予防効果¹⁾（国内試験成績）

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果(%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
HPV 6、11、16及び18型関連							
持続感染又は生殖器疾患	419	3	776.4	422	24	769.1	87.6 (59.2, 97.6)

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果 (%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
持続感染	418	3	752.3	422	23	737.2	87.2 (57.7, 97.5)
生殖器疾患	419	0	780.8	422	5	789.6	100.0 (-10.4, 100.0)
HPV16及び18型関連							
持続感染又は生殖器疾患	415	1	771.9	417	18	763.8	94.5 (65.2, 99.9)
持続感染	414	1	746.3	416	18	731.7	94.6 (65.5, 99.9)
HPV 6 及び11型関連							
持続感染又は生殖器疾患	400	2	743.0	376	7	698.5	73.1 (-41.1, 97.3)
持続感染	399	2	718.4	376	6	671.0	68.9 (-74.1, 96.9)

注1) 予防効果 = (1 - (本剤群のイベント発生数 / 本剤群の追跡期間) / (プラセボ群のイベント発生数 / プラセボ群の追跡期間)) × 100 (%)

臨床試験 (外国試験成績)^{2)~4)}

第Ⅲ相試験として、無作為化プラセボ対照二重盲検試験であるFUTURE (Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease) I、Ⅱ及びⅢ試験を行い、5,442例 (FUTURE I) 及び12,157例 (FUTURE II) の16~26歳、並びに3,817例 (FUTURE III) の24~45歳の女性において有効性を評価した。各試験のフォローアップ期間の中央値はFUTURE I、FUTURE II 及びFUTURE IIIにおいて、それぞれ3.0、3.0及び4.0年であった。

HPV 6、11、16及び18型に対する有効性の主要評価については、1年以内に本剤接種を3回とも受け、治験実施計画書から重大な逸脱がなく、また該当する各HPV型に対して、初回接種前から3回目接種の1ヵ月後(7ヵ月時)にわたり、未感染の状態を維持した被験者を対象として、Per-Protocol Efficacy (PPE) 解析が行われた。有効性の評価は7ヵ月時の来院の後から実施された。

予防効果 (外国試験成績)^{2)~4)}

16~24歳の女性を対象としたFUTURE I 試験の主要評価項目であるHPV 6、11、16及び18型に関連したCIN 1/2、非浸潤子宮頸癌 (CIN 3 及びAIS) 並びに、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマの発生率低下に、本剤は有効であった。(表2)

16~26歳の女性を対象としたFUTURE II 試験の主要評価項目であるHPV16及び18型に関連したCIN 2/3 及びAISの発生率低下に、本剤は有効であった。また、HPV 6、11、16及び18型に関連したCIN 1/2、非浸潤子宮頸癌 (CIN 3 及びAIS) 並びに、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマの発生率低下に対しても、本剤は有効であった。(表3)

24~45歳の女性を対象としたFUTURE III 試験の主要評価項目であるHPV 6、11、16及び18型に関連した持続感染、CIN 1/2、非浸潤子宮頸癌 (CIN 3 及びAIS) 並びに、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマの発生率低下に、本剤は有効であった。(表4)

表2 各HPV型に関連したCIN 1/2/3、AIS、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマに対する予防効果^{注2)} (FUTURE I 試験)

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果 (%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
HPV 6、11、16及び18型関連							
CIN 1/2/3 又は AIS	2241	0	6575.4	2258	77	6548.4	100.0 (95.1, 100.0)
VIN 1/2/3、 VaIN 1/2/3、 外陰癌、陰癌又は尖圭 コンジローマ	2261	0	6820.4	2279	74	6776.5	100.0 (94.9, 100.0)
CIN 1	2241	0	6575.4	2258	57	6553.8	100.0 (93.3, 100.0)
CIN 2/3	2241	0	6575.4	2258	39	6574.6	100.0 (90.1, 100.0)

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果 (%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
VIN 1	2261	0	6820.4	2279	4	6862.7	100.0 (-52.4, 100.0)
VIN 2/3	2261	0	6820.4	2279	7	6859.5	100.0 (30.2, 100.0)
VaIN 1	2261	0	6820.4	2279	8	6859.4	100.0 (41.1, 100.0)
VaIN 2/3	2261	0	6820.4	2279	6	6863.8	100.0 (14.5, 100.0)
尖圭コンジローマ	2261	0	6820.4	2279	58	6798.9	100.0 (93.5, 100.0)

注2) 表1 脚注参照

表3 各HPV型に関連したCIN 1/2/3、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマに対する予防効果^{注3)} (FUTURE II 試験)

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果 (%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
HPV16及び18型関連							
CIN 2/3 又は AIS	5306	2	15657.3	5262	63	15479.3	96.9 (88.2, 99.6)
HPV 6、11、16及び18型関連							
CIN 1/2/3 又は AIS	5388	9	15881.1	5374	145	15744.0	93.8 (88.0, 97.2)
VIN 1/2/3、 VaIN 1/2/3、 外陰癌、陰癌又は尖圭 コンジローマ	5404	2	16219.2	5390	150	16026.1	98.7 (95.2, 99.8)
CIN 1	5388	7	15881.3	5374	111	15752.5	93.7 (86.7, 97.5)
CIN 2/3	5388	2	15888.4	5374	70	15783.1	97.2 (89.4, 99.7)
VIN 1	5404	0	16222.5	5390	12	16178.4	100.0 (64.1, 100.0)
VIN 2/3	5404	0	16222.5	5390	6	16187.4	100.0 (15.3, 100.0)
VaIN 1	5404	0	16222.5	5390	4	16190.4	100.0 (-51.2, 100.0)
VaIN 2/3	5404	0	16222.5	5390	4	16189.8	100.0 (-51.2, 100.0)
尖圭コンジローマ	5404	2	16219.2	5390	132	16050.5	98.5 (94.5, 99.8)

注3) 表1 脚注参照

表4 各HPV型に関連した持続感染、CIN 1/2/3、AIS、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマに対する予防効果^{注4)} (FUTURE III 試験)

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果 (%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
HPV 6、11、16及び18型関連							
持続感染、CIN 1/2/3、AIS、 VIN 1/2/3、 VaIN 1/2/3、 外陰癌、陰癌又は尖圭 コンジローマ	1601	10	5273.7	1599	86	5136.5	88.7 (78.1, 94.8)
CIN 1/2/3 又は AIS	1581	1	5049.9	1584	17	5050.5	94.1 (62.5, 99.9)

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果(%) (95%CI)
	被験者数	発症例数	観察年	被験者数	発症例数	観察年	
CIN2/3又はAIS	1581	1	5049.9	1584	6	5056.9	83.3 (-37.6, 99.6)
持続感染	1581	9	5021.0	1586	85	4938.3	89.6 (79.3, 95.4)
VIN1/2/3、 VaIN1/2/3、 外陰癌、陰癌又は尖 圭コンジローマ	1600	0	5284.0	1599	7	5267.3	100.0 (30.8, 100.0)
尖圭コンジローマ	1600	0	5284.0	1599	7	5267.3	100.0 (30.8, 100.0)

注4)表1脚注参照

〔免疫原性〕

抗体価と長期間にわたる本剤含有HPV型に関連する感染、病変及び疾患の予防効果との相関性については現時点では明確ではない。

免疫応答

18～26歳の女性における免疫原性（国内試験成績）¹⁾

18～26歳の女性973例（本剤接種群488例、プラセボ接種群485例）のうち3回目接種の1ヵ月後まで当該HPV型に未感染の状態を維持した被験者を対象として、免疫原性を評価した（027試験）。
3回目接種の1ヵ月後までのHPV6、11、16及び18型の抗体陽転率は、それぞれ99.7%、100.0%、100.0%、99.5%であった。HPV抗体価の幾何平均（GMT）は、それぞれ390.8 [mMU/mL]、579.8 [mMU/mL]、2396.4 [mMU/mL]、369.0 [mMU/mL]であった。

9～17歳の女性における免疫原性（国内試験成績）²⁾

9～17歳の女性107例（本剤接種群82例、プラセボ接種群25例）のうち接種開始時に当該HPV型血清抗体陰性であった被験者を対象として、免疫原性を評価した（028試験）。
3回目接種の1ヵ月後までのHPV6、11、16及び18型の抗体陽転率は、それぞれ97.5%、98.8%、98.8%、98.8%であった。GMTは、それぞれ674.5 [mMU/mL]、944.5 [mMU/mL]、4275.4 [mMU/mL]、829.2 [mMU/mL]であった。
また、9～17歳の女性におけるGMTは、18～26歳の女性におけるGMTと少なくとも同程度であった。

免疫反応の持続性（国内試験成績）^{1), 5)}

本剤は18～26歳及び9～17歳の女性において7ヵ月時にHPV6、11、16及び18型に対するGMTがピークに達し、以後18ヵ月時まで減少し、30ヵ月時にベースラインより高いレベルで安定した。
027試験終了時においてHPV6、11、16及び18型の抗体陽転率は、それぞれ91.8%、97.5%、99.1%、59.3%とHPV18型では低下したが、HPV18型による感染及び関連疾患に対しても予防効果を示した。

免疫応答

9～45歳の女性における免疫原性（外国試験成績）

9～45歳の女性23,951例（本剤接種群12,634例、プラセボ接種群11,317例）のうち3回目接種の1ヵ月後まで当該HPV型に未感染の状態を維持した被験者を対象として、免疫原性を評価した。ただし、9～15歳は接種開始時に当該HPV型血清抗体陰性であった被験者を対象とした。
9～45歳の女性における3回目接種の1ヵ月後までのHPV6、11、16及び18型の抗体陽転率は、96.4～99.9%であった。GMTは接種年齢とともに漸減した。これは予測の範囲内であり、通常、ワクチンに対する免疫応答は接種年齢とともに漸減する。年齢に伴うGMTの低下に関わらず、本剤は予防効果を維持した。

成人女性に対する効果の思春期女性へのブリッジング（外国試験成績）

10～15歳及び16～23歳の女性におけるHPV6、11、16及び18型の免疫原性を比較する試験を実施した。3回目接種の1ヵ月後までのHPV6、11、16及び18型の抗体陽転率はいずれにおいても99.1～100%であった。10～15歳の女性のGMTは16～23歳の女性のGMTを明らかに上回った。⁶⁾
統合した免疫原性のデータベースにおいても、同様の結果が得られた。⁷⁾
以上より、9～15歳の女性における本剤の有効性は、16～26歳の女性で認められた本剤の有効性と同程度であることが示唆された。

免疫反応の持続性（外国試験成績）

16～26歳の女性を対象にした臨床試験（007試験）では、HPV6、11、16及び18型のGMTは7ヵ月時で最も高かった。その後、24ヵ月時までGMTは低下し、以降は少なくとも60ヵ月時まで安定していた。⁸⁾
9～45歳の女性を対象にした臨床試験において、HPV6、11、16及び18型の抗体陽転率は7ヵ月時で最も高く、その後減少した。48ヵ月時において、陽転率は9～15歳の女性で最も高く、35～45歳の女性で最も低かった。
また、HPV18型の抗体陽転率の減少はHPV6、11及び16型の抗体陽転率の減少より大きかったが、本剤の有効性は高かった。

妊娠に対する影響

- 1) 外国の臨床試験において、3回接種の完了前に妊娠が判明した場合は、出産後まで残りの接種を延期した。このような非標準的（所定の用法・用量に準拠しない）投与でも、3回投与後のHPV6、11、16及び18型に対する免疫応答は、通常の0、2及び6ヵ月時の接種を受けた女性と同様であった。
- 2) 妊娠中の婦人を対象に、対照群を設けて適切に実施された試験はない。しかし、外国の第Ⅲ相臨床試験において、少なくとも1回の妊娠を報告した婦人は3,819人（本剤接種群1,894人、プラセボ接種群1,925人）であった。妊娠の転帰が判明している婦人（人工妊娠中絶を除く）のうち、自然流産、後期胎児死亡又は先天異常であった妊娠の割合は、本剤接種群では22.6%（446/1,973件）、プラセボ接種群では23.1%（460/1,994件）であった。

さらに、推定受胎日が本剤又はプラセボ接種の30日以内と30日を超えた場合に分けて妊娠を評価するため、サブ解析を実施した。推定受胎日が接種後30日以内の妊娠では、本剤接種群において5例の先天異常が認められたのに対し、プラセボ接種群では1例であった。一方、推定受胎日が接種より30日を超えた妊娠では、本剤接種群において40例の先天異常が認められたのに対し、プラセボ接種群では33例に認められた。観察された先天異常の種類は、接種と妊娠の時間的關係にかかわらず、16～45歳までの女性に一般的に認められるものと一致した。

以上より、本剤が受胎能、妊娠及び出生の転帰に有害な影響を及ぼす根拠はない。

〔薬効薬理〕

本剤はヒトパピローマウイルスのL1たん白質からなるウイルス様粒子（VLP）を含有する。このVLPは野生型ウイルス粒子に類似したたん白質であるが、ウイルス由来のDNAを含まないため、細胞への感染能及び増殖能はない。このたん白質はHPVに関連した疾病の原因にはならない。HPVはヒトにのみ感染するが、ヒト以外の動物のパピローマウイルスを用いた試験により、VLPワクチンは液性免疫を惹起することにより、その効果を発揮すると考えられる。

〔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。本剤は振り混ぜた後、白濁した液剤である。異物や着色が認められた場合には、破棄すること。
- 3) 冷蔵庫から取り出し室温になってから使用すること。
- 4) 冷蔵庫から取り出した後は速やかに使用すること。冷蔵庫から取り出し（25度以下）、72時間以上放置してはならない。

※2. 接種時

使用前に十分に振り混ぜること。針を時計回りにシリンジにねじ込み、しっかりと固定して、用法・用量に従い全量を投与する。

〔包装〕

シリンジ0.5mL：1本

〔主要文献〕

- 1) 国内第Ⅱ相臨床試験 [027試験] (社内資料)
- 2) 海外第Ⅲ相臨床試験 [013試験] (社内資料)
- 3) 海外第Ⅲ相臨床試験 [015試験] (社内資料)
- 4) 海外第Ⅲ相臨床試験 [019試験] (社内資料)
- 5) 国内第Ⅱ相臨床試験 [028試験] (社内資料)
- 6) Block SL et al. : Pediatrics, 118(5) : 2135, 2006
- 7) Giuliano AR et al. : J Infect Dis, 196(8) : 1153, 2007
- 8) Olsson SE et al. : Vaccine, 25 : 4931, 2007

〔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。
MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961
<受付時間>9:00～18:00（土日祝日・当社休日を除く）

製造販売元

MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

7553-3

ガーダシル® 水性懸濁筋注シリンジの 使用方法



本剤は筋注用です

ガーダシル® 水性懸濁筋注シリンジ
組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様
粒子ワクチン(酵母由来)

1 冷蔵庫から取り出し、室温に戻して から速やかに使用します。

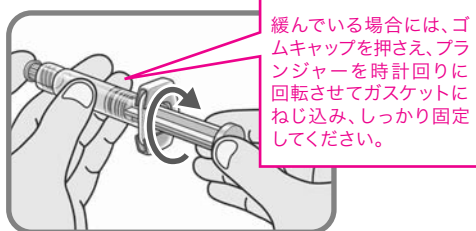
- 誤って凍結させたものは品質が変化しているおそれがあるので使用しないでください。
- ワクチン名、製造番号、最終有効年月日を確認してください。
- 最終有効年月日が過ぎたものは使用しないでください。

2 予防接種(筋注用)の注射針を 用意します。

- 注射針は添付されていません。
- ガーダシル®の接種は、23~25Gの注射針が推奨されます。これより細い針は懸濁液が通らない可能性があるためお勧めできません。
- 被接種者の年齢や体型を考慮し、注射針は筋肉内に十分達する長さのものを選んでください。

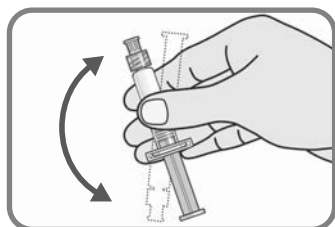
3 包装箱からシリンジを取り出し、 プランジャー(押子、内筒)が 緩んでいないか確認します。

- プランジャーとガスケットの接合は、ねじ込み式のため、取り扱い時に接続が緩むおそれがあります。
- 緩んでいる場合には、ゴムキャップを押さえ、プランジャーを時計回りに回転させてガスケットにねじ込み、しっかり固定してください。
- 緩んでいる場合でも、しっかり固定することにより安全にご使用いただけます。



4 異常がないかを確認してから、 振り混ぜて均一にします。

- 異常な混濁、着色、異物の混入などが認められた場合は使用しないでください。

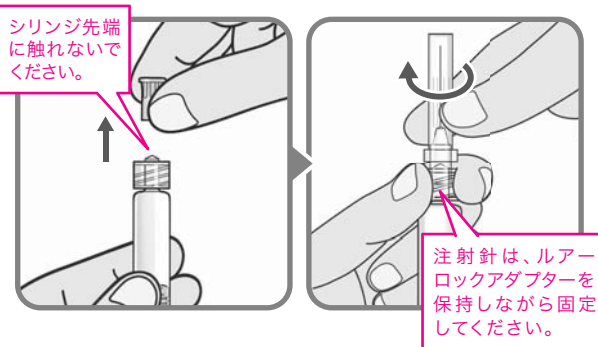


5 用意した注射針を時計回りに ねじ込み、しっかり固定します。

- シリンジ本体を持って、先端部にあるゴムキャップを外してください。その際、シリンジ先端に触れないでください。
- 次に、ルアーロックアダプターをしっかりと保持したまま、注射針を時計回りに回転させてねじ込み、しっかり固定してください。

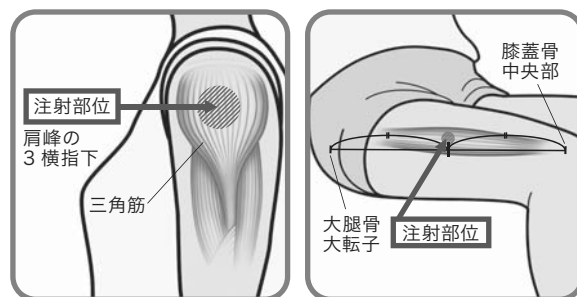
※ルアーロックアダプターを保持せず注射針を回転させた場合、ルアーロックアダプターが注射針と共に回転し、しっかり固定できないおそれがあります。

※注射針の取り付けが強すぎたり、弱すぎると、針基が割れたり、シリンジ先端と針基に隙間が生じて液漏れを引き起こすおそれがあります。



6 注射針キャップを外し、 全量を筋肉内注射します。

- シリンジ内の気泡を除去する場合には、注射液を減じないように注意してください。
- 皮膚面に垂直に針を刺し、上腕三角筋又は大腿四頭筋に筋肉内注射してください。
- 三角筋又は四頭筋に針が十分達するように刺入してください。
- 静脈内又は皮下には接種しないでください。



7 使い終わったら、医療廃棄物として 適切に廃棄します。

- シリンジ及び注射針は、医療廃棄物扱いです。

日本脳炎ワクチンの添付文書

日本標準商品分類番号	876313
承認番号	22100AMX00439000
薬価収載	適用外
販売開始	2009年6月

生物由来製品 ウイルスワクチン類
劇薬 生物学的製剤基準
処方せん医薬品[※]

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン

販売名：ジェービックV[®]

貯法：遮光して、10℃以下に保存（【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）
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

本剤は日本脳炎ウイルス北京株を 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、得られたウイルスを採取し、ホルマリンで不活化した後、硫酸プロタミンで処理し、超遠心法で精製し、安定剤を加え充填した後、凍結乾燥したものである。なお、本剤は製造工程で、ウシの血液由来成分（血清）、乳由来成分（エリスロマイシンラクトビオン酸塩）、ウシ及びヒツジの胆汁由来成分（デオキシコール酸ナトリウム）、ブタの膵臓由来成分（トリプシン）を使用している。

2. 組成

本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7mL で溶解した時、液剤 0.5mL 中に次の成分を含有する。

成分	分量	
有効成分	不活化日本脳炎ウイルス北京株 参照品（力価）と同等以上	
安定剤	乳糖水和物 ホルマリン（ホルムアルデヒド換算）	17.86mg 0.01mg
	L-グルタミン酸ナトリウム	3.57mg
	等張化剤	塩化ナトリウム 塩化カリウム
緩衝剤	リン酸二水素カリウム	0.02mg 以下
	リン酸水素ナトリウム水和物	0.30mg 以下
希釈剤	TCM-199	0.11mL

乳糖水和物：ウシの乳由来成分。

3. 性状

本剤は、白色の乾燥製剤である。

添付の溶剤を加えると、速やかに溶解して無色の澄明又はわずかに白濁した液剤となる。

pH：6.8～7.6

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.0 ± 0.2

【効能又は効果】

本剤は、日本脳炎の予防に使用する。

【用法及び用量】

本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7mL で溶解する。

◎初回免疫：通常、0.5mLずつを2回、1～4週間の間隔で皮下に注射する。ただし、3歳未満の者には、0.25mLずつを同様の用法で注射する。

◎追加免疫：通常、初回免疫後おおむね1年を経過した時期に、0.5mLを1回皮下に注射する。ただし、3歳未満の者には、0.25mLを同様の用法で注射する。

用法及び用量に関連する接種上の注意

1. 基礎免疫、追加免疫及び免疫の保持

初回免疫として2回接種を行い、さらに第1回の追加免疫を行うことにより基礎免疫ができる。その後の追加免疫のときの接種量は第1回目の追加免疫に準ずることとし、接種間隔は地域における日本脳炎ウイルスの汚染状況などに応じて実施すること。

2. 定期接種対象者と標準的接種年齢

- (1) 第1期は、生後6月から90月に至るまでの間に行う。初回免疫は3歳に達した時から4歳に達するまでの期間、追加免疫は4歳に達した時から5歳に達するまでの期間を標準的な接種年齢とする。

(2) 第2期の予防接種は、9歳以上13歳未満の者に行う。9歳に達した時から10歳に達するまでの期間を標準的な接種年齢とする。

(3) 平成7年6月1日生まれから平成19年4月1日生まれの者のうち、7歳6カ月以上9歳未満の者及び13歳以上20歳未満の者についても定期の予防接種の対象とする。

なお、本剤の定期の予防接種への使用については、予防接種実施規則によること。

3. 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。

【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

承認時までの臨床試験：

第1期初回及び第1期追加接種において、本剤を接種された生後6月以上90月未満の小児123例中49例(39.8%)に副反応が認められた。主なもの

は発熱(18.7%)、咳嗽(11.4%)、鼻漏(9.8%)、注射部位紅斑(8.9%)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。

臨床研究¹⁾：

第1期追加接種において、第1期初回接種でマウス脳由来日本脳炎ワクチンを接種された4～9歳で第1期初回接種後おおむね1年を経過した小児81例中8例9件(注射部位紅斑、注射部位腫脹各2件、発疹、咳、嘔吐、下痢、鼻汁各1件)の副反応が認められた。第2期相当追加接種において、第1期初回及び第1期追加接種で本剤を接種された7～12歳の小児46例中10例13件の副反応が認められた。その内訳は、注射部位紅斑6件、注射部位腫脹3件、発熱2件、咳、頭痛各1件であった。第2期相当追加接種において、第1期初回及び第1期追加接種でマウス脳由来日本脳炎ワクチンを接種された7～13歳の小児161例中30例48件の副反応が認められた。主な副反応は、注射部位紅斑17件、注射部位腫脹14件であった。

使用成績調査(第5回定期報告時)：

第1期初回接種症例2731例中785例(28.7%)に副反応が認められた。その主なものは注射部位紅斑458件(16.8%)、発熱162件(5.9%)、注射部位腫脹141件(5.2%)、注射部位疼痛121件(4.4%)、注射部位そう痒感99件(3.6%)、咳嗽39件(1.4%)、鼻漏28件(1.0%)であった。

特定使用成績調査(第5回定期報告時)：

第1期追加接種症例530例中204例(38.5%)に副反応が認められた。その主なものは注射部位紅斑137件(25.9%)、注射部位腫脹85件(16.0%)、注射部位疼痛75件(14.2%)、注射部位そう痒感27件(5.1%)、発熱9件(1.7%)、倦怠感7件(1.3%)、頭痛6件(1.1%)であった。

第2期接種(第1期本剤接種)症例4例中1例(25.0%)に副反応が認められた。注射部位紅斑1件(25.0%)であった。

第2期接種(第1期マウス脳由来ワクチン接種)症例303例中123例(40.6%)に副反応が認められた。その主なものは注射部位疼痛58件(19.1%)、注射部位紅斑56件(18.5%)、注射部位腫脹39件(12.9%)、頭痛9件(3.0%)、注射部位そう痒感8件(2.6%)、倦怠感7件(2.3%)、発熱5件(1.7%)であった。

第2期接種(第1期接種未完了)症例171例中64例(37.4%)に副反応が認められた。その主なものは注射部位紅斑44件(25.7%)、注射部位疼痛32件(18.7%)、注射部位腫脹26件(15.2%)、注

射部位そう痒感 6 件 (3.5%)、倦怠感、頭痛各 3 件 (1.8%) 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 (0.1%未満)：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を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 急性散在性脳脊髄炎^{2), 3)} (0.1%未満)：急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) があらわれることがある。通常、接種後数日から 2 週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。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。
- 3) けいれん (頻度不明)：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、観察を十分にを行い、適切な処置を行うこと。
- 4) 血小板減少性紫斑病 (頻度不明)：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。
- 5) 脳炎・脳症 (頻度不明)：脳炎・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。

(2) その他の副反応

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
局所症状 (注射部位)	紅斑	腫脹、疼痛、そう痒感、発疹、蕁麻疹、内出血、出血	—
精神神経系	—	—	頭痛
呼吸器	咳嗽、鼻漏	咽頭紅斑、咽喉頭疼痛	—
消化器	—	嘔吐、下痢、食欲不振	腹痛
皮膚	—	発疹、蕁麻疹	紅斑、そう痒症
その他	発熱	—	倦怠感、悪寒、四肢痛、関節痛

4. 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、

接種に当たっては、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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦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。

6. 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ィスプレイ用品を用いる。
- 2) 本剤の溶解に当たっては、容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、添付の溶剤で均一に溶解して、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当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。
- 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。

(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. 治験時の成績

生後 6 月以上 90 月未満の健康小児 123 例 (男児 67 例、女児 56 例) を対象として、日本脳炎ワクチンの第 1 期予防接種スケジュールに準じて臨床試験を実施した。臨床試験の概要は次のとおりである。

本剤の初回 2 回接種後の中和抗体陽転率を主要評価とし、抗体陽転は接種前中和抗体価 (\log_{10}) が陰性 (1.3 未満) から陽性 (1.3 以上) になった場合とした。有効性評価対象例数は 122 例であり、抗体陽転率は 99.2%、接種後平均中和抗体価 (\log_{10}) は 2.4 ± 0.5 であった。3 回接種では抗体陽転率は 100.0% であり、接種後平均中和抗体価 (\log_{10}) は 3.8 ± 0.3 と抗体価の上昇がみられた。

*2. 製造販売後の成績¹⁾

第 1 期初回免疫に 2 回マウス脳由来ワクチン接種を受けた 4～9 歳の児 81 例に、本剤を第 1 期追加免疫として接種したところ平均中和抗体価 (\log_{10}) の上昇 (接種前： 2.0 ± 0.5 → 接種後： 3.8 ± 0.5) がみられた。

第 1 期に 3 回マウス脳由来ワクチン接種を受けた 7～13 歳の児 161 例に、第 2 期相当に本剤を追加

接種したところ平均中和抗体価 (\log_{10}) の上昇 (接種前: $2.6 \pm 0.5 \rightarrow$ 接種後: 3.7 ± 0.3) がみられた。また、第1期に3回本剤接種を受けた7～12歳の児46例に、第2期相当に本剤を追加接種したところ平均中和抗体価 (\log_{10}) の上昇 (接種前: $3.1 \pm 0.4 \rightarrow$ 接種後: 3.9 ± 0.3) がみられた。

【薬効薬理】

日本脳炎ウイルスは、ウイルスに感染したコガタアカイエカの穿刺により感染する。本ウイルスは局所のリンパ組織で増殖した後、ウイルス血症を起こし、血液・脳関門を通して中枢神経系に運ばれると、日本脳炎を発症すると考えられている。あらかじめ本剤の接種により、日本脳炎ウイルスに対する能動免疫、特に中和抗体による液性免疫が獲得されると、感染したウイルスの増殖は抑制され、発症は阻止される。

<参考>

受動免疫したマウスへの感染実験では、血中に10倍の中和抗体価があれば、 10^5 MLD₅₀(50%マウス致死量)の日本脳炎ウイルス感染を防御するとの成績が示されている。蚊の1回の穿刺により、注入されるウイルスは $10^3 \sim 10^4$ MLD₅₀とされている。これらの成績から、血中に10倍の中和抗体価があると、ウイルス感染が阻止されるものと考えられている⁴⁾。

【取扱い上の注意】

1. 接種前

溶解時に内容をよく調べ、沈殿及び異物の混入、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こと。

【承認条件】

本剤は、製造販売後、可及的速やかに重篤な副反応に関するデータを集積し、段階的に評価を行うとともに、その結果を踏まえ、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

瓶入 1人分 1本

溶剤 (日本薬局方注射用水) 0.7mL 1本添付

*【主要文献】

- 1) 岡部信彦 他：乾燥細胞日本脳炎ワクチンの追加接種の有効性安全性に関する検討、厚生労働科学研究費補助金 (新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)、平成22年度総括・分担


研究報告書

- 2) 予防接種ガイドライン等検討委員会 監修、予防接種ガイドライン：(2009年3月改訂版)
- 3) 森内浩幸 他：予防接種制度に関する文献集、(18)：287 (昭和63年11月)
- 4) Oya, A. : Acta Paediatr. Jpn., 30 : 175 (1988)

【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

 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-82027

 販売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区北浜2-6-18



ウイルスワクチン類
 生物学的製剤基準

生物由来製品
 劇薬
 処方せん医薬品
注意-医師等の処方せんにより使用する

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン
エンセバック®皮下注用
ENCEVAC

日本標準商品分類番号
 876313

承認番号	22300AMX00412
薬価収載	適用外
販売開始	2011年4月

貯法：遮光して、10℃以下に保存（【取扱い上の注意】参照）
 ※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）

【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、日本脳炎ウイルス（北京株）をVero細胞（アフリカミドリザル腎細胞由来の株化細胞）で増殖させ、得られたウイルスをホルマリンで不活化後、しょ糖密度勾配遠心及びクロマトグラフィーで精製し、安定剤を加え充填した後、凍結乾燥したものである。

なお、本剤は製造工程で、ウシの血液由来成分（血清）、ブタの脾臓由来成分（トリプシン）及びヒツジの毛由来成分（コレステロール）を使用している。

2. 組成

本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7mLで溶解した時、液剤0.5mL中に次の成分を含有する。

成分		分量
有効成分	不活化日本脳炎ウイルス(北京株)	参照品(力価)と同等以上
添加物	塩化ナトリウム	2.73mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	1.56mg
	リン酸二水素ナトリウム	0.10mg
	ポリソルベート80	0.025mg
	グリシン	1.0mg
	乳糖水和物	25mg

乳糖水和物はウシの乳由来成分である。

3. 製剤の性状

本剤は、不活化日本脳炎ウイルス（北京株）を含む白色の乾燥製剤である。添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7mLで溶解するとき、無色澄明又はわずかに白濁した液剤となる。
 pH：7.2～7.6
 浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約1

【効能・効果】

本剤は、日本脳炎の予防に使用する。

【用法・用量】

本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7mLで溶解する。
 ◎初回免疫：通常、0.5mLずつを2回、1～4週間の間隔で皮下に注射する。ただし、3歳未満の者には、0.25mLずつを同様の用法で注射する。
 ◎追加免疫：通常、初回免疫後おおむね1年を経過した時期に、0.5mLを1回皮下に注射する。ただし、3歳未満の者には、0.25mLを同様の用法で注射する。

用法・用量に関連する接種上の注意

- 基礎免疫、追加免疫及び免疫の保持
 初回免疫として2回接種を行い、さらに第1回の追加免疫を行うことにより基礎免疫ができる。その後の追加免疫のときの接種量は第1回目の追加免疫に準ずることとし、接種間隔は地域における日本脳炎ウイルスの汚染状況などに応じて実施すること。
- 定期接種対象者と標準的接種年齢
 1)本剤の第1期は、生後6月から90月に至るまでの間に行う。初回免疫は3歳に達した時から4歳に達するまでの期間、追加免疫は4歳に達した時から5歳に達するまでの期間を標準的な接種年齢とする。
 2)第2期の予防接種は、9歳以上13歳未満の者に行う。9歳に達した時から10歳に達するまでの期間を標準的な接種年齢とする。
 3)平成7年6月1日生まれから平成19年4月1日生まれの者のうち、7歳6カ月以上9歳未満の者及び13歳以上20歳未満の者についても定期的予防接種の対象とする。
 なお、本剤の定期的予防接種への使用については、予防接種実施規則によること。
- 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。

【接種上の注意】

- 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

※承認時までの臨床試験

本剤の臨床試験において、生後6月以上90月未満の小児163例中84例（51.5%）に副反応が認められた。その主なものは発熱（21.5%）、注射部位紅斑（16.6%）、咳嗽（8.0%）、注射部位腫脹（6.7%）、鼻漏（6.7%）、発疹（5.5%）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。

※臨床研究²⁾

第1期で本剤を接種した9～12歳の小児22例に、第2期で本剤を接種したところ、9例（40.9%）14件の副反応が認められた。その主なものは、注射部位紅斑8件、注射部位腫脹3件、鼻漏2件であった。

第1期でマウス脳由来ワクチンを接種した9～12歳の小児35例に、第2期で本剤を接種したところ、13例（37.1%）27件の副反応が認められた。その主なものは、注射部位紅斑10件、注射部位腫脹6件、注射部位疼痛4件、注射部位そう痒感3件であった。

(1)重大な副反応

- 1)ショック、アナフィラキシー様症状（0.1%未満）：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)急性散在性脳脊髄炎（0.1%未満）：急性散在性脳脊髄炎（ADEM）があらわれることがある²⁾。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。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。
- 3)脳炎・脳症（頻度不明）：脳炎・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）：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。
- 5)血小板減少性紫斑病（頻度不明）：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。

(2)その他の副反応

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
局所反応 (注射部位)	紅斑、腫脹	内出血、硬結、疼痛、 そう痒感	
皮膚	発疹	紅斑、そう痒症、蕁麻疹	
精神神経		頭痛、気分変化	
呼吸器	咳嗽、鼻漏	発声障害、鼻出血、鼻閉、 咽喉頭疼痛、くしゃみ、 喘鳴、咽頭紅斑	
消化器		腹痛、下痢、嘔吐、 食欲不振	
その他	発熱	異常感	倦怠感

※※

4. 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ため、接種に当たっては、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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦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。

6. 接種時の注意

(1)接種用器具

- 1)接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用いる。
- 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。

(2)接種時

- 1)本剤の溶解に当たっては、容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、添付の溶剤で均一に溶解して、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当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。
- 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)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. 承認時までの臨床試験

生後6月以上90月未満の健康小児163例（男児88例、女児75例）を対象として、日本脳炎ワクチンの第1期予防接種スケジュールに準じて臨床試験を実施した。臨床試験の概要は次のとおりである。

本剤の3回接種後の中和抗体陽転率を主要評価項目とし、抗体陽転は接種前中和抗体価（log₁₀）が陰性（1未満）から陽性（1以上）になった場合とした。有効性評価対象例数は143例であり、抗体陽転率は100.0%、接種後平均中和抗体価（log₁₀）は3.866であった。なお、2回接種では抗体陽転率は100.0%、接種後平均中和抗体価（log₁₀）は2.575であった。

※※2. 臨床研究²⁾

第1期で本剤を接種した9～12歳の小児21例に、第2期で本剤を接種したところ、全例で中和抗体価の上昇がみられ、その平均中和抗体価（log₁₀）は、接種前2.68±0.38、接種後3.84±0.34であった。

第1期でマウス脳由来ワクチンを接種した9～12歳の小児34例に、第2期で本剤を接種したところ、全例で中和抗体価の上昇がみられ、その平均中和抗体価（log₁₀）は、接種前2.37±0.42、接種後3.65±0.23であった。

【薬効薬理】

日本脳炎ウイルスは、コガタアカイエカの吸血により感染する。本ウイルスは局所のリンパ組織で増殖した後ウイルス血症を起こし、血液・脳関門を通過して中枢神経系に運ばれると、日本脳炎を発症すると考えられている。あらかじめ本剤の接種により、日本脳炎ウイルスに対する能動免疫、特に中和抗体によ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。

参考) 受動免疫をしたマウスへの感染実験では、1:10の血中抗体価があれば、10⁶MLD₅₀（50%マウス致死量）のウイルス感染を防ぐというデータがある。1回の蚊の吸血によって注入されるウイルス量は10²～10⁴MLD₅₀である。このような成績から1:10の抗体価があれば自然感染を防ぐと考えられている²⁾。

【取扱い上の注意】

1. 保存時

溶剤が凍結すると容器が破損することがある。

2. 接種前

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

3. 接種時

本剤の溶解は接種直前に行うこと。

なお、本剤は保存剤を含有していないので、溶解後は直ちに使用し、残液を保存して再使用することは厳に避けること。

【承認条件】

本剤は、製造販売後、可及的速やかに重篤な副反応に関するデータを収集し、段階的に評価を行うとともに、その結果を踏まえ、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

瓶入 1人分 1本

溶剤（日本薬局方注射用水）0.7mL 1本添付

【主要文献】

※※1)岡部信彦ほか：乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック®皮下注用）の第2期接種における安全性、有効性に関する臨床研究、厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）、平成23年度総括・分担研究報告書 [VNS00005]

2)Ohtaki E. et al. : *Pediatr. Neurol.* 8(2) 137, 1992 [R05383]

3)平野幸子：日本臨床 55(4) 934, 1997 [R05381]

4)Oya A. : *Acta Paediatr. Jpn.* 30 175, 1988 [VNI00021]

【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

一般財団法人
化学及血清療法研究所
※製造販売
熊本市北区大窪一丁目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