

095 519593
**2013年5月改訂(第7版)
**2012年9月改訂

ActHIB®

生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品※

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

アクトヒブ®

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

貯 法: シャ光して、2~8℃に保存

有効期間: 製造日から3年(最終有効年月日は外箱等に表示)

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

本剤は、ウシ成分(フランス産ウシの肝臓および肺由来成分、ヨーロッパ産ウシの乳由来成分、米国産ウシの血液および心臓由来成分)を製造工程に使用している。本剤接種による伝達性海綿状脳症(TSE)伝播のリスクは理論的に極めて低いものと考えられるが、本剤の使用にあたってはその必要性を考慮の上、接種すること(「重要な基本的注意」の項参照)。

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

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明かな者
- (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こに行い、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^{21,31)}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^{21,31)}

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、0.15μg/mL(感染予防レベル)以上の抗体保有率、1μg/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)
0.15μg/mL以上の 抗体保有率(%)	13.4	99.2	90.5	100
1μg/mL以上の 抗体保有率(%)	2.5	92.4	61.2	100
GMT(μg/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い。

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⁹⁾

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ウイルス型(Hib)の全身感染症は約107,000例中2例であり、いずれも本剤が1回目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 ⁹⁾
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⁹⁾

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・無菌体百日咳・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、その莢膜多糖体の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に破傷風トキシノイ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0.15μg/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1μg/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)0.5 mL: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) 富樫武弘: 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。

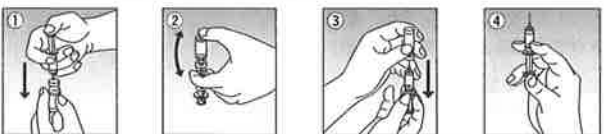
サノフィバスター コールセンター

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-870-891

【アクトヒブの使用法】

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



- ① バイアルの栓およびその周囲をアルコールで消毒した後、添付の注射器の注射針をバイアルの栓の中央付近に刺し、注射器に充填された溶剤0.5mLを注入する。
- ② 注射針をバイアルに刺したまま、シリンジとバイアルをまっすぐの状態に保ちながら、本剤が均一に溶解するまでよく振り混ぜる。
- ③ 完全に溶解した後、注射針の先端がバイアル内に残っていることを確認し、**全量**を再度注射器内にゆっくりと吸引する。
- ④ 気泡を上部に集めてから押子をゆっくり押し、シリンジ内部の気泡を抜く。

** 製造販売元

サノフィ株式会社

東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

SANOFI PASTEUR

販売元

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1



登録商標

519593

貯 法：2～8℃で保存
有効期間：製造日から2年

ワクチン・トキソイド混合製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}
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ヘモフィルスb型混合ワクチン

クイントバック® 水性懸濁注射用

Quintovac Aqueous Suspension Injection

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

承認番号	30500AMX00275
販売開始	2024年3月

2. 接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)

- 2.1 明らかな発熱を呈している者
- 2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 2.3 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
- 2.4 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

3. 製法の概要及び組成・性状

3.1 製法の概要

本剤はシリンジ製剤及びバイアル製剤から構成される。
百日せき菌Ⅰ相菌(東浜株)の培養菌ろ液から遠心及びカラムクロマトグラフィーの物理化学的方法で感染防御抗原(百日せき毒素及び線維状赤血球凝集素)をそれぞれ単離精製し、ホルマリンで滅毒化した両防御抗原を含む液を作製する。ジフテリア菌(Park-Williams No. 8株)の産生する毒素を精製し、ホルマリンで無毒化(トキソイド化)したジフテリアトキソイドを作製し、アルミニウム塩を加えて不溶性とする。破傷風菌(Harvard A-47株)の産生する毒素を精製し、ホルマリンで無毒化(トキソイド化)した破傷風トキソイドを作製し、アルミニウム塩を加えて不溶性とする。弱毒ポリオウイルスセービン株の1型(LS-c, 2ab株)、2型(P712, Ch, 2ab株)及び3型(Leon, 12a1b株)をVero細胞(アフリカミドリザル腎臓由来の株化細胞)でそれぞれ増殖させ、得られたウイルスを精製した後に、ホルマリンで不活化し混合した三価不活化ポリオウイルス液を作製する。本シリンジ製剤は、これら全てを混合したものである。

バイアル製剤は、インフルエンザ菌b型(22/S/033株)の培養上清から精製した感染防御抗原の英膜多糖体(ポリリボシルリビトールリン酸)を破傷風トキソイドと結合・精製することにより調製した破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌b型多糖に添加剤を加えて、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(カザミノ酸、スキムミルク、ポリペプトン、ラクトアルブミン加水分解物)、肝臓、血液、血液由来成分(血清)及び肉、並びにブタ由来成分(ハートエキス、ペプトン、トリプシン、ヘパリンナトリウム、ヘミン)、ブタのすい臓由来成分(パンクレアチン)、ウマ由来成分(血清)、ヒト血液由来成分(アポセルロプラスミン)を使用している。ただし、ハートエキスはクジラ由来成分を使用する場合がある。

3.2 組成

本剤は、バイアル製剤をシリンジ製剤で用時溶解して用いる0.5mLの注射剤である。用時溶解後の製剤中に次の成分を含有する。

有効成分	百日せき菌防御抗原 4単位以上 ジフテリアトキソイド 12.5Lf ^{注1)} 破傷風トキソイド 1.3Lf ^{注1)} 不活化ポリオウイルス1型(Sabin株)1.5DU ^{注2)} 不活化ポリオウイルス2型(Sabin株)50DU ^{注2)} 不活化ポリオウイルス3型(Sabin株)50DU ^{注2)} 破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌b型多糖 10μg
------	---

添加剤	ブドウ糖 0.5mg L-リシン塩酸塩 0.05mg以下 エデト酸ナトリウム水和物 0.035mg ホルマリン(ホルムアルデヒドとして) 0.05mg以下 塩化アルミニウム(Ⅲ)水和物 1.5mg以下 ^{注3)} 水酸化ナトリウム 0.6mg以下 ^{注3)} 塩化ナトリウム 2.955mg リン酸水素ナトリウム水和物 0.52mg リン酸二水素ナトリウム水和物 0.32mg M199培地 0.9mg 乳糖水和物 30mg pH調節剤 適量
-----	--

注1)Lf: Limit of flocculation(試験管内沈降法により測定したトキソイド量の単位)

注2)DU: D抗原単位

注3)塩化アルミニウム(Ⅲ)水和物と水酸化ナトリウムはアルミニウムゲルの素材であり、アルミニウムとして0.1mgを含む。

3.3 製剤の性状

性状	シリンジ製剤は、不溶性で、振り混ぜるとき、均等に白濁する液剤である。 バイアル製剤は、白色の凍結乾燥製剤である。 本剤は、バイアル製剤をシリンジ製剤で溶解し、振り混ぜるとき、均等に白濁する液剤となる。
pH	約6.7(溶解後)
浸透圧比	約2(生理食塩液に対する比)(溶解後)

4. 効能・効果

百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎及びインフルエンザ菌b型による感染症の予防

5. 効能・効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 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、肺炎及び骨髄炎など)に対する予防効果が期待できる。

6. 用法・用量

バイアル製剤をシリンジ製剤の全量で溶解し、以下のとおり使用する。

初回免疫：小児に通常、1回0.5mLずつを3回、いずれも20日以上の間隔をおいて皮下又は筋肉内に接種する。

追加免疫：小児に通常、初回免疫後6か月以上の間隔をおいて、0.5mLを1回皮下又は筋肉内に接種する。

7. 用法・用量に関連する注意

*7.1 接種対象者・接種時期

本剤の接種は、生後2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2か月から7か月未満で開始し20～56日の間隔をおいて接種する。追加免疫については、標準として初回免疫終了後6か月から18か月を経過した者に接種する。

7.2 同時接種

医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。[14.2.1参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 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。
- 8.3 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。

9. 特定の背景を有する者に関する注意

- 9.1 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。
- 9.1.1 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
[9.2、9.3参照]
- 9.1.2 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
- 9.1.3 過去にけいれんの既往のある者
- 9.1.4 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
- 9.1.5 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
- 9.1.6 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。
- 9.2 腎機能障害を有する者
接種要注意者である。[9.1.1参照]
- 9.3 肝機能障害を有する者
接種要注意者である。[9.1.1参照]

11. 副反応

次の副反応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。

11.1 重大な副反応

- 11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）
蕁麻疹、呼吸困難、血管性浮腫等があらわれることがある。
- 11.1.2 血小板減少性紫斑病（頻度不明）
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ことがある。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。
- 11.1.3 脳症（頻度不明）
発熱、四肢麻痺、けいれん、意識障害等の症状があらわれることがある。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。
- 11.1.4 けいれん（熱性けいれんを含む）（頻度不明）
接種直後から数日ごろまでにあらわれることがある。

11.2 その他の副反応

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
局所症状 ^{注)} (注射部位)	紅斑(75.7%)、 硬結(51.8%)、 腫脹(38.1%)	熱感	内出血、 そう痒感、 発疹	疼痛、 小水疱
皮膚		湿疹	紅斑、発疹、 蕁麻疹	そう痒症
精神神経系	気分変化		泣き、不眠、 傾眠	
呼吸器		上咽頭炎、 咽頭炎、 鼻漏	上気道炎、 咳嗽、鼻閉	咽頭紅斑、 痰、喘鳴、 くしゃみ、 発声障害
消化器	下痢	嘔吐、食欲 減退、排便 回数増加、 軟便		胃腸音異常、 悪心
その他	発熱(65.2%)			鼓膜充血、 無力症

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 【クイントバック水性懸濁注射用の使用方法】に従い接種準備を行うこと。
- 14.1.2 本剤はバイアル製剤をシリンジ製剤で用時溶解して用いる製剤であるため、各々単独で使用しないこと。
- 14.1.3 シリンジ製剤は、必ず振り混ぜ均等にすること。注射針のキャップが外れているときには使用しないこと。
- 14.1.4 バイアル製剤をシリンジ製剤で溶解し、振り混ぜる。
- 14.1.5 本剤の調製は接種直前に行い、一度調製したものは直ちに使用すること。

14.2 薬剤接種時の注意

14.2.1 接種時

- (1) 注射針及びシリンジは、被接種者ごとに取り換えること。また、開封後の使用は1回限りとし、シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。
- (2) 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。[7.2参照]
- (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。

14.2.2 接種部位

- (1) 接種部位を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しないこと。

〈皮下接種〉

- (2) 接種部位は、通常、上腕伸側とする。

〈筋肉内接種〉

- (3) 接種部位は、通常、1歳未満の者には大腿前外側部、1歳以上の者には大腿前外側部又は上腕三角筋中央部とし、臀部には接種しないこと。
- (4) 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。
- ・針長は筋肉内接種に足る長さで、神経、血管、骨等の筋肉下組織に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定すること。
 - ・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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

類薬（沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン）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が報告されている。なお、本剤の臨床試験における報告はない。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（370P3試験）

生後2か月以上60か月未満の乳幼児496例（本剤群：247例、対照薬群：249例）を対象に、評価者盲検ランダム化並行群間比較の国内第Ⅲ相試験を実施した。本剤群、対照薬群のいずれも1回0.5mLを初回免疫として20日から56日間隔で3回、初回免疫終了後6か月後から18か月後に追加免疫として1回、皮下接種した。なお、対照薬群では、いずれも乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（担体たん白質結合型）及び沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチンを同時接種した。

本剤群の初回免疫後の百日せき（百日せき毒素（以下、PT）、線維状赤血球凝集素（以下、FHA））、ジフテリア、破傷風、弱毒ポリオウイルス1型、2型、3型及びポリリボシルリビトールリン酸（以下、PRP）（1μg/mL以上）に対する抗体保有率は、対照薬群に対して非劣性であった（表1）。また、本剤群又は対照薬群の追加免疫後の抗体保有率は表2、初回免疫後及び追加免疫後の抗体価は表3のとおりであった¹⁾。抗体保有基準である発症防御抗体レベルは、18.2参照。

表1 初回免疫後の各抗原に対する発症防御レベル以上の抗体保有率

抗原	本剤群		対照薬群		抗体保有率 の差(%) ^{b)} [両 側 9 5 % CI] ^{c)}
	N	抗体保有率(%) [両側95%CI] ^{a)}	N	抗体保有率(%) [両側95%CI] ^{a)}	
PT	242	100.0 [98.8, 100.0]	247	100.0 [98.8, 100.0]	0.0 [-3.7, 3.8]
FHA	242	100.0 [98.8, 100.0]	247	100.0 [98.8, 100.0]	0.0 [-3.7, 3.8]
ジフテリア	242	97.5 [94.7, 99.1]	246	98.8 [96.5, 99.7]	-1.3 [-5.2, 2.8]
破傷風	242	100.0 [98.8, 100.0]	247	99.6 [97.8, 100.0]	0.4 [-3.4, 4.3]
弱毒ポリオ 1型	241	100.0 [98.8, 100.0]	243	100.0 [98.8, 100.0]	0.0 [-3.7, 3.8]
弱毒ポリオ 2型	238	100.0 [98.7, 100.0]	239	100.0 [98.8, 100.0]	0.0 [-3.8, 3.9]
弱毒ポリオ 3型	240	100.0 [98.8, 100.0]	243	100.0 [98.8, 100.0]	0.0 [-3.7, 3.8]
PRP (1 μ g/mL以上)	242	98.3 [95.8, 99.5]	247	93.5 [89.7, 96.3]	4.8 [0.0, 9.7]

N=解析対象例数

a) 正確な両側95%信頼区間

b) 本剤群-対照薬群

c) Farrington-Manning法に基づく両側95%信頼区間

非劣性マージン：抗体保有率の差の両側95%信頼区間下限>-10%

表2 追加免疫後の各抗原に対する発症防御レベル以上の抗体保有率

抗原	本剤群		対照薬群	
	N	抗体保有率(%) [両側95%CI] ^{a)}	N	抗体保有率(%) [両側95%CI] ^{a)}
PT	243	99.6 [97.7, 100.0]	241	100.0 [98.8, 100.0]
FHA	243	100.0 [98.8, 100.0]	241	100.0 [98.8, 100.0]
ジフテリア	243	100.0 [98.8, 100.0]	241	100.0 [98.8, 100.0]
破傷風	243	100.0 [98.8, 100.0]	241	99.6 [97.7, 100.0]
弱毒ポリオ1型	242	100.0 [98.8, 100.0]	238	100.0 [98.7, 100.0]
弱毒ポリオ2型	239	100.0 [98.8, 100.0]	236	100.0 [98.7, 100.0]
弱毒ポリオ3型	240	100.0 [98.8, 100.0]	238	100.0 [98.7, 100.0]
PRP (1 μ g/mL以上)	243	100.0 [98.8, 100.0]	241	98.8 [96.4, 99.7]

N=解析対象例数

a) 正確な両側95%信頼区間

表3 初回免疫後及び追加免疫後の各抗原に対する抗体価

抗原	群	初回免疫後		追加免疫後	
		N	抗体価 ^{a)} [両側95%CI] ^{b)}	N	抗体価 ^{a)} [両側95%CI] ^{b)}
PT (EU/mL)	本剤群	242	53.5 [50.4, 56.8]	243	71.9 [65.9, 78.5]
	対照薬群	247	59.4 [55.9, 63.1]	241	81.9 [75.4, 89.0]
FHA (EU/mL)	本剤群	242	66.7 [61.9, 71.9]	243	145.7 [132.4, 160.3]
	対照薬群	247	73.4 [68.0, 79.3]	241	160.6 [147.3, 175.1]
ジフテリア (IU/mL)	本剤群	242	0.768 [0.687, 0.857]	243	5.31 [4.83, 5.83]
	対照薬群	246	0.782 [0.705, 0.868]	241	5.07 [4.63, 5.55]
破傷風 (IU/mL)	本剤群	242	0.37737 [0.32753, 0.43480]	243	1.15495 [1.04004, 1.28255]
	対照薬群	247	0.21560 [0.18473, 0.25163]	241	1.12107 [0.95197, 1.32020]
弱毒ポリオ 1型	本剤群	241	10.04 [9.74, 10.33]	242	11.21 [10.97, 11.45]
	対照薬群	243	9.74 [9.46, 10.02]	238	11.22 [11.02, 11.42]
弱毒ポリオ 2型	本剤群	238	11.08 [10.90, 11.27]	239	13.01 [12.84, 13.18]
	対照薬群	239	11.30 [11.14, 11.46]	236	13.13 [12.95, 13.30]
弱毒ポリオ 3型	本剤群	240	10.38 [10.13, 10.63]	240	12.24 [12.04, 12.45]
	対照薬群	243	10.71 [10.48, 10.94]	238	12.61 [12.41, 12.82]
PRP (μ g/mL)	本剤群	242	10.86 [9.586, 12.30]	243	54.99 [49.11, 61.58]
	対照薬群	247	6.630 [5.760, 7.632]	241	32.12 [27.44, 37.59]

N=解析対象例数

a) PT、FHA、ジフテリア、破傷風、PRPに対する抗体価は幾何平均値、ポリオに対する抗体価は平均値(log₂)

b) t分布に基づいた両側95%信頼区間

安全性について、本剤群で91.1%(225/247例)に副反応が認められた。発現割合が5%以上であった副反応は、発現割合が高い順に注射部位紅斑、発熱、注射部位硬結、注射部位腫脹、気分変化、下痢であった。また、接種6日後までに発現した注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結、発熱の副反応の発現割合は、注射部位紅斑75.7%(187/247例)、注射部位腫脹38.1%(94/247例)、注射部位硬結51.0%(126/247例)、発熱65.2%(161/247例)であり、それぞれの副反応の接種回別の発現割合は表4のとおりであった¹⁾。これらの副反応のほとんどが数日後には回復した。

表4 本剤接種6日後までに発現した注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結、発熱の副反応の接種回別の発現割合

接種回	1回目	2回目	3回目	4回目
N	247	246	245	243
% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)
注射部位 紅斑	31.6 (78)	53.7 (132)	51.4 (126)	46.1 (112)
注射部位 腫脹	5.3 (13)	18.7 (46)	17.6 (43)	23.0 (56)
注射部位 硬結	18.6 (46)	32.1 (79)	32.7 (80)	26.7 (65)
発熱	27.5 (68)	35.4 (87)	22.9 (56)	28.8 (70)

N=解析対象例数、n=発現例数

17. 1. 2 国内第Ⅱ相試験（370P2-2試験）

生後2か月以上60か月未満の乳幼児108例（皮下接種群：53例、筋肉内接種群：55例）を対象に、評価者盲検ランダム化並行群間比較の国内第Ⅱ相試験を実施した。本剤0.5mLを、初回免疫として20日から56日間隔で3回、初回免疫終了後6か月後から18か月後に追加免疫として1回、皮下又は筋肉内に接種した。

初回免疫後及び追加免疫後の百日せき（PT、FHA）、ジフテリア、破傷風、弱毒ポリオウイルス1型、2型、3型及びPRPに対する抗体保有率は表5、抗体価は表6のとおりであった¹⁾。

表5 初回免疫後及び追加免疫後の各抗原に対する発症防御レベル以上の抗体保有率

抗原	群	初回免疫後		追加免疫後	
		N	抗体保有率 [両側95%CI] ^{a)}	N	抗体保有率 [両側95%CI] ^{a)}
PT	皮下接種群	51	100.0 [94.3, 100.0]	51	100.0 [94.3, 100.0]
	筋肉内接種群	54	100.0 [94.6, 100.0]	55	100.0 [94.7, 100.0]
FHA	皮下接種群	51	100.0 [94.3, 100.0]	51	100.0 [94.3, 100.0]
	筋肉内接種群	54	100.0 [94.6, 100.0]	55	100.0 [94.7, 100.0]
ジフテリア	皮下接種群	50	92.0 [80.8, 97.8]	51	100.0 [94.3, 100.0]
	筋肉内接種群	53	90.6 [79.3, 96.9]	55	100.0 [94.7, 100.0]
破傷風	皮下接種群	51	100.0 [94.3, 100.0]	51	100.0 [94.3, 100.0]
	筋肉内接種群	54	100.0 [94.6, 100.0]	55	98.2 [90.3, 100.0]
弱毒ポリオ1型	皮下接種群	50	100.0 [94.2, 100.0]	51	100.0 [94.3, 100.0]
	筋肉内接種群	51	100.0 [94.3, 100.0]	54	100.0 [94.6, 100.0]
弱毒ポリオ2型	皮下接種群	49	100.0 [94.1, 100.0]	51	100.0 [94.3, 100.0]
	筋肉内接種群	50	100.0 [94.2, 100.0]	54	100.0 [94.6, 100.0]
弱毒ポリオ3型	皮下接種群	49	100.0 [94.1, 100.0]	51	100.0 [94.3, 100.0]
	筋肉内接種群	50	100.0 [94.2, 100.0]	54	100.0 [94.6, 100.0]
PRP (1μg/mL以上)	皮下接種群	51	98.0 [89.6, 100.0]	51	100.0 [94.3, 100.0]
	筋肉内接種群	54	94.4 [84.6, 98.8]	55	100.0 [94.7, 100.0]

N=解析対象例数
a)正確な両側95%信頼区間

表6 初回免疫後及び追加免疫後の各抗原に対する抗体価

抗原	群	初回免疫後		追加免疫後	
		N	抗体価 ^{a)} [両側95%CI] ^{b)}	N	抗体価 ^{a)} [両側95%CI] ^{b)}
PT (EU/mL)	皮下接種群	51	49.3 [43.6, 55.7]	51	76.3 [65.8, 88.5]
	筋肉内接種群	54	46.2 [41.1, 52.1]	55	75.8 [65.9, 87.1]
FHA (EU/mL)	皮下接種群	51	53.4 [45.6, 62.5]	51	131.6 [112.2, 154.3]
	筋肉内接種群	54	74.1 [64.9, 84.4]	55	187.2 [159.9, 219.3]
ジフテリア (IU/mL)	皮下接種群	50	0.477 [0.359, 0.632]	51	4.65 [3.88, 5.58]
	筋肉内接種群	53	0.461 [0.365, 0.584]	55	4.60 [3.91, 5.42]

抗原	群	初回免疫後		追加免疫後	
		N	抗体価 ^{a)} [両側95%CI] ^{b)}	N	抗体価 ^{a)} [両側95%CI] ^{b)}
破傷風 (IU/mL)	皮下接種群	51	0.31142 [0.22969, 0.42224]	51	1.01499 [0.83228, 1.23781]
	筋肉内接種群	54	0.40134 [0.29208, 0.55146]	55	1.07686 [0.78836, 1.47093]
弱毒ポリオ1型	皮下接種群	50	8.88 [8.25, 9.51]	51	11.25 [10.67, 11.82]
	筋肉内接種群	51	8.77 [8.04, 9.50]	54	11.32 [10.74, 11.91]
弱毒ポリオ2型	皮下接種群	49	10.88 [10.54, 11.22]	51	13.25 [12.96, 13.54]
	筋肉内接種群	50	10.75 [10.35, 11.15]	54	13.89 [13.62, 14.16]
弱毒ポリオ3型	皮下接種群	49	9.41 [8.94, 9.87]	51	11.72 [11.19, 12.24]
	筋肉内接種群	50	9.44 [8.81, 10.07]	54	12.25 [11.56, 12.94]
PRP (μg/mL)	皮下接種群	51	10.47 [8.034, 13.64]	51	34.91 [28.61, 42.59]
	筋肉内接種群	54	8.907 [6.764, 11.73]	55	38.35 [31.12, 47.27]

N=解析対象例数
a)PT、FHA、ジフテリア、破傷風、PRPに対する抗体価は幾何平均値、ポリオに対する抗体価は平均値(log₂)
b)t分布に基づいた両側95%信頼区間
安全性について、皮下接種群の94.3%(50/53例)、筋肉内接種群の85.5%(47/55例)に副反応が認められた。発現割合がいずれかの群で5%以上であった副反応は、発現割合が高い順に注射部位紅斑、発熱、注射部位硬結、注射部位腫脹、気分変化であった。皮下接種群及び筋肉内接種群で接種6日後までに発現した注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結、発熱の副反応の発現割合は、注射部位紅斑で84.9%(45/53例)及び29.1%(16/55例)、注射部位腫脹で41.5%(22/53例)及び20.0%(11/55例)、注射部位硬結で73.6%(39/53例)及び18.2%(10/55例)、発熱で62.3%(33/53例)及び76.4%(42/55例)であった。それぞれの副反応の接種回別の発現割合は表7のとおりであった¹⁾。これらの副反応のほとんどが数日後には回復した。

表7 本剤接種6日後までに発現した注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結、発熱の副反応の接種回別の発現割合

接種回	1回目		2回目		3回目		4回目	
群	皮下	筋肉内	皮下	筋肉内	皮下	筋肉内	皮下	筋肉内
N	53	55	52	55	52	55	52	55
	% (n)		% (n)		% (n)		% (n)	
注射部位紅斑	26.4 (14)	9.1 (5)	63.5 (33)	10.9 (6)	65.4 (34)	12.7 (7)	61.5 (32)	20.0 (11)
注射部位腫脹	0.0 (0)	3.6 (2)	21.2 (11)	7.3 (4)	19.2 (10)	7.3 (4)	19.2 (10)	7.3 (4)
注射部位硬結	7.5 (4)	1.8 (1)	40.4 (21)	9.1 (5)	51.9 (27)	12.7 (7)	51.9 (27)	7.3 (4)
発熱	26.4 (14)	47.3 (26)	40.4 (21)	47.3 (26)	23.1 (12)	36.4 (20)	26.9 (14)	34.5 (19)

N=解析対象例数、n=発現例数

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎及びインフルエンザ菌b型感染症の感染防御抗原に対する血中抗体により、各々の発症を防御する。

18.2 発症防御レベル

百日せきは、罹患小児の回復期血清で抗PT抗体及び抗FHA抗体をELISA法により測定した結果から、両抗体ともに少なくとも10EU (ELISA単位)/mL以上が血中に存在すればよいとする報告がある²⁾。ジフテリアに対する発症防御は、0.1IU(国際単位)/mLの抗毒素(抗体)が存在すればよいと考えられている³⁾。破傷風に対する発症防御は、0.01IU/mLの抗毒素(抗体)が存在すればよいと考えられている⁴⁾。急性灰白髄炎に対する発症防御には、中和抗体価1:8以上(log₂表示で3以上)が必要と考えられている⁵⁾。Hibの感染防御に必要な抗PRP抗体は0.15μg/mL以上で、長期の感染防御に必要な抗PRP抗体は1μg/mL以上と考えられている⁶⁾。

20. 取扱い上の注意

ブリスター包装開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

シリンジ0.5mL：1本（注射針：26ゲージ 5/8インチ RB）
バイアル1人分：1本

23. 主要文献

- 1) 社内資料：国内臨床試験（承認年月日：2023年9月25日、CTD1.8.1.2、1.8.2.2、2.7.4.2）
- 2) 加藤達夫：小児科診療、1990；53(10)：2275-2281
- 3) 厚生労働省健康局結核感染症課、国立感染症研究所感染症情報センター：平成15年度感染症流行予測調査報告書、2003：162-175
- 4) 佐藤博子ほか：国立予防衛生研究所学友会編：ワクチンハンドブック、1994：81-90
- 5) Plotkin SA, et al.:Plotkin's Vaccines、2018;7th ed.:841-865
- 6) Plotkin SA, et al.:Plotkin's Vaccines、2018;7th ed.:301-318

24. 文献請求先及び問い合わせ先

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
〒104-8002 東京都中央区京橋2-4-16
フリーダイヤル (0120)093-396 電話 (03)3273-3539
FAX (03)3272-2438

25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

KMバイオロジクス株式会社

熊本市北区大窪一丁目6番1号

26.2 販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋2-4-16

フイントバック水性懸濁注射用の 使用方法

- 本剤は必ず接種直前に調製してください。
- この操作にあたっては、細菌等による汚染に注意してください。

本剤は、シリンジ製剤とバイアル製剤で構成された製剤です（用時溶解）

シリンジ製剤
(DPT-IPV)



注射針付き
(26 ゲージ、5/8 インチ)

用時溶解

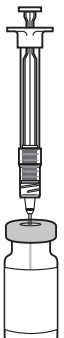
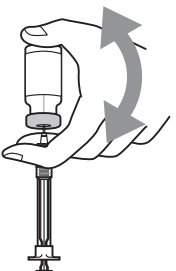
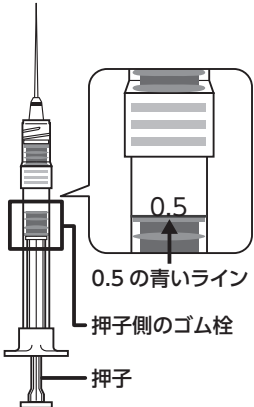


バイアル製剤
(凍結乾燥 Hib 製剤*)

白色粉末の内容物が崩れていても
使用上問題ありません。

*インフルエンザ菌 b 型多糖を抗原とした製剤

調製方法

- 1 バイアルのキャップを外し、バイアル上部を消毒用アルコール等で消毒します。
- 2 シリンジ製剤は、必ず振り混ぜ均等にしてください。シリンジ製剤の注射針を、バイアルの栓の中央付近に垂直に刺し、シリンジに充填された液剤全量を注入します。
- 3 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ゆっくりと振り混ぜます。
- 4 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、全量をシリンジ内にゆっくりと吸引します。
本剤は白濁した液剤で、調製の前後で色の変化は殆どありません。目視で異物が入っていないかを確認し、異常があれば使用を中止してください。
- 5 接種直前に気泡を上部に集めてから、押子をゆっくり押し、シリンジ内の空気を抜きます。押子側のゴム栓の薬液面が 0.5 の青いラインに達するまで押し込みます。これを確認して、接種を行います。

本剤のシリンジ及び注射針について

- 接種用器具は、通常、本剤のシリンジを使用します。
- 本剤のシリンジの注射針はそのまま接種用として用いることができます。
- 操作にあたっては、注射針が曲がらないように注意してください。
- 本剤のシリンジは、ルアーロックタイプです。注射針を反時計回りに回すとはずれます。注射針のキャップをはずす時は、針外れ防止のためにまっすぐ引き抜いてください。
- 接種用の注射針を変更する際は、細菌等による汚染に注意してください。
- シリンジを再使用したり、他剤の接種に使用しないでください。



注意

- 異常な混濁、着色、異物の混入、シリンジやバイアルの破損、液漏れ、その他の異常が認められる場合は使用しないでください。
- 本剤は、バイアル製剤をシリンジ製剤で用時溶解して用いる製剤であるため、各々単独で使用しないでください。
- 本剤は、添加剤として保存剤を含有していないので、調製後は直ちに使用してください。

クイントバック水性懸濁注射用の 使用方法

本剤は、皮下又は筋肉内に注射してください。

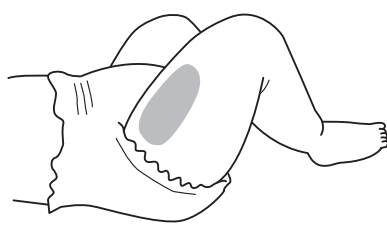
接種方法

皮下接種

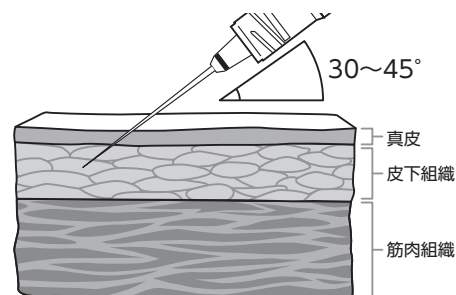
皮下接種部位は、原則として上腕伸側（外側）とされています。
他の候補場所として大腿前外側があげられます。



上腕伸側（外側）



大腿前外側部

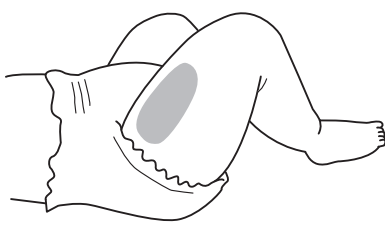


筋肉内接種

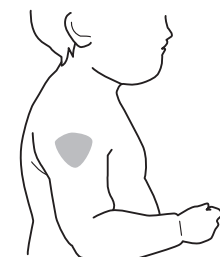
筋肉内接種の標準的な部位

- ① 1歳未満 ————— 大腿前外側部
- ② 1～2歳 ————— 大腿前外側部又は、上腕三角筋中央部
- ③ 3歳以上 ————— 上腕三角筋中央部

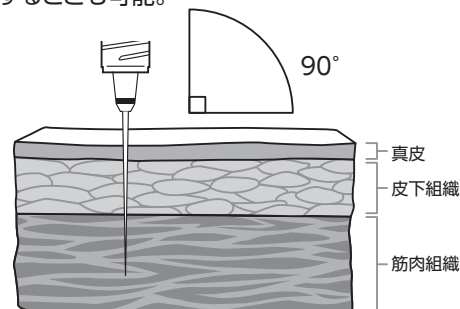
明らかに筋肉量が少ない場合などは、年齢に関係なく大腿前外側部に接種することも可能。



大腿前外側部



上腕三角筋中央部



組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意してください。

- ・針長は筋肉内接種に足る長さで、神経、血管、骨等の筋肉下組織に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定してください。
- ・神経走行部位を避けてください。
- ・注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射してください。

（参考）筋肉内接種における接種年齢別の接種部位と標準的な針の長さ

日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会：小児に対するワクチンの筋肉内接種法について
(2022年1月改訂第2版) より一部改変

年齢	接種部位	標準的な針の長さ
新生児	大腿前外側部	16 mm
乳児（1歳未満）	大腿前外側部	16-25 mm
1-2歳	上腕三角筋中央部	16-25 mm
	大腿前外側部	25-32 mm
3歳以上	上腕三角筋中央部	16-25 mm

- ・本剤のシリンジの注射針の規格は、26ゲージ、5/8インチ（16mm）です。
- ・接種用の注射針を変更する際は、針長は各被接種者の年齢や体格を考慮して決定してください。
- ・使用したシリンジ、注射針及びバイアルは医療廃棄物として廃棄してください。

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株のリボ多糖の非毒性型誘導体である3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリビッド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(カゼイノ酸)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'-モノホスホリルリビッド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

- (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) 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。
- (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	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. 副反応

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反応は、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反応は、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反応は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反応は、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の増加に伴う発現率の上昇はみられなかった。(承認時)

(1) 重大な副反応

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) その他の副反応

	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			
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)}
そ の 他	疲労	発熱(38℃以上を含む)、上気道感染		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反応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、血圧低下又は悪寒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
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。

【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。

<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。最終解析の主要評価項目解析で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4例に対して対照群は56例(VE=92.9% (96.1%CI: 79.9%, 98.3%, p<0.0001, 両側Fisher直接確率検定))、追加補足解析でCIN3+ (CINグレード3以上)は本剤群で2例に対して対照群で10例(VE=80.0% (96.1%CI: 0.3%, 98.1%, p=0.0221, 両側Fisher直接確率検定))であり、統計的に有意な有効性が得られた。なお、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。このアルゴリズムを適用し病変部位に検出されたHPVの型及びPCR検査で検出されたHPVの型を検討し、HPV-16/18以外が病変形成に深く関与していると考えられるCIN2+の6例(本剤群3例、対照群3例)、CIN3+の4例(本剤群2例、対照群2例)を除外した。アルゴリズム適用後の組織病変に対する有効性を表-2に示した。また、持続感染に対する有効性を表-3に示した。²⁾

表-2 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(%) (96.1%CI)
	被験者数	発症例数	被験者数	発症例数	
CIN2+	7344	1	7312	53	98.1 (88.4, 100)
CIN3+	7344	0	7312	8	100 (36.4, 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-3 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(%) (96.1%CI)
	被験 者数	発生 例数	被験 者数	発生 例数	
持続感染 (6ヵ月定義)	7177	29	7122	488	94.3 (91.5, 96.3)
持続感染 (12ヵ月定義)	7035	20	6984	227	91.4 (86.1, 95.0)

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

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-4に示した。HPV-31、HPV-33及びHPV-45に起因する持続感染(6ヵ月定義)に対して統計学的な有意差が認められた(HPV-31、HPV-45: $p < 0.0001$ 、HPV-33: $p = 0.0003$ 、両側Fisher直接確率検定)。さらにHPV-31、HPV-51及びHPV-58に起因するCIN2+に対して統計学的な有意差が認められた(HPV-31: $p < 0.0001$ 、HPV-51: $p = 0.0050$ 、HPV-58: $p = 0.0225$ 、両側Fisher直接確率検定)。

表-4 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 発生 例数	対照 発生 例数	有効性(%) (96.1%CI)	本剤 発生 例数	対照 発生 例数	有効性(%) (96.1%CI)
HPV-16に近縁の型						
HPV-31	45	199	77.5 (68.3, 84.4)	2	25	92.0 (66.0, 99.2)
HPV-33	55	100	45.1 (21.7, 61.9)	12	25	51.9 (-2.9, 78.9)
HPV-35	55	43	-28.4 (-100.3, 17.2)	1	6	83.3 (-49.1, 99.7)
HPV-52	293	315	7.4 (-9.9, 22.0)	12	14	14.3 (-108.1, 65.4)
HPV-58	111	101	-10.3 (-48.0, 17.7)	6	17	64.5 (1.5, 89.2)
HPV-18に近縁の型						
HPV-39	147	149	1.0 (-26.7, 22.7)	3	10	69.8 (-24.2, 95.2)
HPV-45	19	79	76.1 (59.1, 86.7)	0	4	100 ^(注2) (-67.8, 100)
HPV-59	56	59	4.8 (-42.4, 36.4)	1	4	74.9 (-178.6, 99.6)
HPV-68	138	134	-3.1 (-33.4, 20.3)	5	11	54.4 (-49.8, 88.4)
その他のHPV型						
HPV-51	304	354	14.5 (-0.8, 27.4)	10	27	62.9 (18.0, 84.7)
HPV-56	182	174	-5.0 (-31.5, 16.1)	4	10	59.9 (-47.1, 91.5)
HPV-66	168	178	5.7 (-18.4, 24.9)	4	10	60.0 (-46.7, 91.6)

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。

注2) 限定された発生例数に対する有効性の検証を実施した。

- (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、本剤の長期的有効性を評価した。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-5に示した。現在までに1回目接種後、最長6.4年間(平均追跡期間5.9年)までの予防効果が持続することが確認されている。³⁾

表-5 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	発生 例数	被験 者数	発生 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 EL.U/mL (95%CI: 7313.0-8698.8) 及び抗HPV-18抗体が4080.9 EL.U/mL (95%CI: 3740.4-4452.4)であった。
- (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 EL.U/mL (95%CI: 16837.7-22615.3) 及び抗HPV-18抗体が8998.4 EL.U/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⁴⁾。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 EL.U/mL (95%CI: 8760.4-9961.1) 及び抗HPV-18抗体が4769.6 EL.U/mL (95%CI: 4491.2-5065.3)であった。
- (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ヵ月目からはプラトーに達し8.4年(101ヵ月)まで維持された。また、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倍以上であった。
- (3) 15～55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%^{5), 6)}に関連している。子宮頸癌及びその前癌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過度に締め込まないこと。
- (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) Paavonen, J., et al. : Lancet, **374**, 301-314 (2009)
- 3) The GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group : Lancet, **374**, 1975-1985 (2009)
- 4) 神谷齊ほか: 小児科臨床, **62**, 2451-2460 (2009)
- 5) Smith, J. S., et al. : Int J Cancer, **121**, 621-632 (2007)
- 6) Muñoz, N., et al. : Int J Cancer, **111**, 278-285 (2004)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007 (9:00～18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24時間受付)



GlaxoSmithKline

製造販売元(輸入)

グラクソ・スミスクライン株式会社

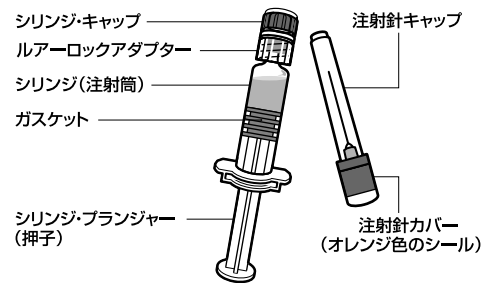
東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

®登録商標

サーバリックス®の使用法

本剤は筋注用です

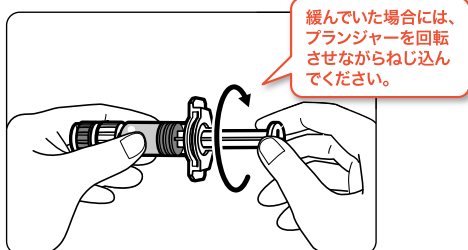


室温に戻してから注射針を取り付けてください。

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。

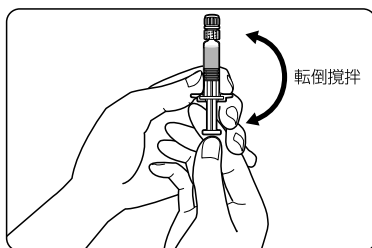
- 万一、緩んでいた場合には、プランジャーを時計回りに回転させてねじ込んでから使用してください。
- プランジャーが緩んでいた場合でも、本品の安全性・有効性には問題ありません。

※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。



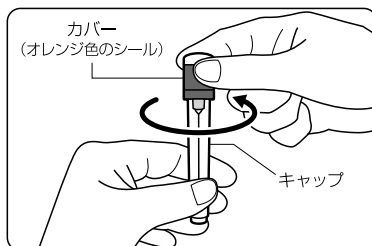
2 接種液を振り混ぜて均一にします。

- 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。

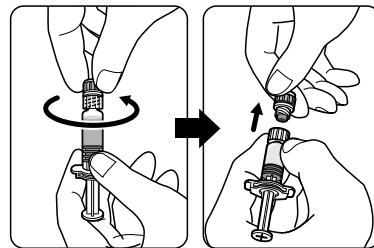
- 注射針キャップを持ち、オレンジ色のシール部分をねじりながら外します。



4 シリンジのキャップを外します。

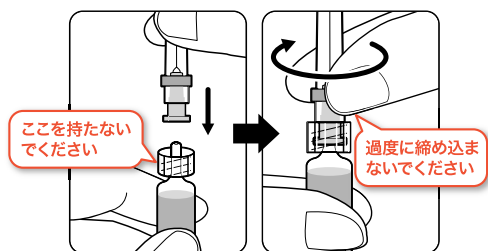
- シリンジ本体を持ち、最上部にあるキャップを時計と反対回りにねじって外します。

[プランジャーを持たないでください。]



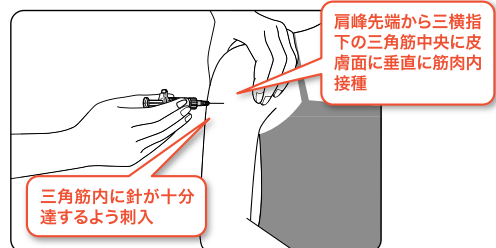
5 シリンジに注射針をねじりながら取り付けます。

- 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。
- 注射針を装着する際には過度に締め込まないでください。



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薬液を減じるおそれがあるので、空気を除去しないことが望ましいですが、もし除去する場合には、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。

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

ガーダシル® 水性懸濁筋注

GARDASIL® Aqueous Suspension for
Intramuscular Injection

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	20 μ g
	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	40 μ g
	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	40 μ g
	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	20 μ g
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）	225 μ g
	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）	50 μ g
	ホウ砂（緩衝剤）	35 μ g

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並びに陰茎上皮内腫瘍（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。
- (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。

- 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）
- ギラン・バレー症候群（頻度不明）
- 血小板減少性紫斑病（頻度不明）
- 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
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

種類/頻度	10％以上	1～10％未満	1％未満	頻度不明 [†]
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。〕
- (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にのみ接種すること。

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^{注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)
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)



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	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 (FUTUREⅢ) 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FUTUREⅢ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FUTUREⅢ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)
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)

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	
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)} (FUTUREⅢ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)
CIN 2／3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)
VIN 1／2／3、VaIN 1／2／3、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)

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	
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HPV 6、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）⁵⁾

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HPV 6、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HPV 6、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HPV 6、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HPV 6、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HPV 6、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HPV 6、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、HPV 6、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、HPV 6、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HPV 6、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HPV 6、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関係にかかわらず、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。

【取り扱い上の注意】

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

一度針を刺したものは、速やかに使用すること。

【包 装】

バイアル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

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 Tobion 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 17.86mg ホルマリン（ホルムアルデヒド換算） 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 0.83mg 以下 塩化カリウム 0.02mg 以下
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か月以上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ポーザブル品を用いる。
- 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 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

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
より使用すること

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
	リン酸水素ナトリウム水和物
	リン酸二水素ナトリウム
	ポリソルベート80
	グリシン
	乳糖水和物
	2.73mg
	1.56mg
	0.10mg
	0.025mg
	1.0mg
	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

(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) 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。

(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。
- (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、10⁵MLD₅₀（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10²～10³MLD₅₀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

※製造販売 一般財団法人
化学及血清療法研究所
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