

Hib (ヒブ) ワクチンの副反応報告状況について

○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)

商 品 名 : アクトヒブ

製造販売業者 : サノフィパスツール株式会社

販 売 開 始 : 平成 20 年 1 2 月

効 能 ・ 効 果 : インフルエンザ菌 b 型による感染症の予防

1. 副反応報告数 (平成 23 年 1 月 31 日報告分まで)

製造販売業者より報告された、販売開始から平成 23 年 1 月 31 日までの出荷数量を接種可能なべ人数とし、副反応報告頻度を計算したものは以下のとおり。

なお、製造販売業者によると、これまでの予約販売にて把握した 1 人あたりの初回免疫平均接種回数 1.84 回より推計した接種者数は、155 万人とのことである。

(単位 : 例 (人))

接種可能なべ人数 (回分)	製造販売業者からの報告	医療機関からの報告	
	報告数 (報告頻度)	全報告数 (報告頻度)	うち重篤
3,082,000	55 (1) 0.002% (0.00003%)	19 0.0006%	2 (0) 0.00006% (0%)

(注意点)

- ※ 製造販売業者からの報告は、販売開始～平成 23 年 1 月 31 日までの報告分、医療機関からの報告は、平成 22 年 11 月 26 日～平成 23 年 1 月 31 日までの報告分である。
- ※ () 内は死亡報告数とその報告頻度を示している。
- ※ 「重篤」とは、死亡、障害、それらに繋がるおそれのあるもの、入院相当以上のものが報告対象とされているが、必ずしも重篤でないものも「重篤」として報告されるケースがある。
- ※ 製造販売業者からの副反応報告は、薬事法第 77 条の 4 の 2 に基づき「重篤」と判断された症例について報告されたものである。なお、製造販売業者からの報告には、医療機関から報告された症例と重複している症例が含まれている可能性がある。
- ※ 医療機関からの報告には、子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業の対象とならない症例が 1 例 (うち重篤 1 例) 含まれている。

2. ワクチン接種事業に基づく医療機関からの副反応報告について

(1) 副反応報告数及び推定接種者数（平成22年12月31日報告分まで）

平成22年12月末までの接種者の数について、実施要領に基づき、接種事業を行っている市区町村のうち、平成23年2月16日までに都道府県を通じて報告のあった市区町村からの数を取りまとめた（11月分 50/83市区町村：2,084接種、12月分 65/106市区町村：8,219接種）。これを基に、平成22年12月までの副反応報告頻度を計算したものは以下のとおり。

①報告全体

（単位：例（人））

推定接種者数（回分） （2か月齢～4歳）	副反応報告数 （報告頻度）	うち重篤報告数	
		（報告頻度）	うち死亡報告数 （報告頻度）
16,024	3	1	0
	0.02%	0.006%	0%

- ※ 今回の接種事業では、接種との因果関係の有無に関わらず、「接種後の死亡、臨床症状の重篤なもの、後遺症を残す可能性のあるもの」に該当すると判断されるものを報告対象としている。
- ※ 重篤とは、死亡、障害、それらに繋がるおそれのあるもの、入院相当以上のものをいうが、必ずしも重篤でないものも「重篤」として報告されるケースがある。
- ※ 推定接種者数は、各月の市区町村からの報告率を基に推計している。なお、報告のあった市区町村においても、すべての医療機関からの報告を受けているとは限らない。
- ※ 接種事業の対象とならない症例が1例（うち重篤1例）含まれている。

②医療機関から「関連あり」として報告されたもの

（単位：例（人））

推定接種者数（回分） （2か月齢～4歳まで）	副反応報告数 （報告頻度）	うち重篤報告数	
		（報告頻度）	うち死亡報告数 （報告頻度）
16,024	2	1	0
	0.01%	0.006%	0%

- ※ 接種事業の対象とならない症例が1例（うち重篤1例）含まれている。

③医療機関から「関連なし」「評価不能」として報告されたもの (単位: 例(人))

推定接種者数(回分) (2か月齢～4歳まで)	副反応報告数 (報告頻度)	うち重篤報告数	
		(報告頻度)	うち死亡報告数 (報告頻度)
16,024	1	0	0
	0.006%	0%	0%

(2) 副反応報告の内訳

男	女	不明
2 (67%)	1 (33%)	0 (0%)

重篤症例一覧
(平成23年1月31日までの報告分)

医療機関からの報告

No.	年齢(代)	性別	接種日	ワクチン名	ロット番号	同時接種	同時接種ワクチン		基礎疾患など	副反応名	副反応発生日	ワクチンと副反応との因果関係(報告医評価)	重篤度	転帰日	転帰内容
							①	②							
1	10歳未満	男	平成22年11月15日	アクトヒブ	E0716	あり	プレベナー		なし	発熱、好中球減少症	平成22年11月15日	関連有り	重篤	平成22年12月10日	回復
2	10歳未満	女	平成23年1月15日	アクトヒブ	E1033	あり	プレベナー	DPT	年末に感冒症状、その他特になし	けいれん	平成23年1月17日	評価不能	重篤		不明

※同時接種ワクチンとして記載のある報告についても、接種部位の局所反応等関連が否定されないものを除き集計している。

重篤症例一覧
(平成23年1月31日までの報告分)

製造販売業者からの報告

No.	年齢(代)	性別	接種日	ワクチン名	ロット番号	同時接種	同時接種ワクチン ① ②	基礎疾患など	副反応名	副反応発生日	重篤度	転帰日	転帰内容
1	10歳未満	男性	平成21年1月6日	アクトヒブ	B0409				痲疹アナフィラキシー様反応	平成21年1月7日	重篤	平成21年2月14日	軽快
2	10歳未満	男性	平成21年1月26日	アクトヒブ	B0409			咳嗽	血小板減少性紫斑病	平成21年1月30日	重篤	平成21年2月14日	回復
3	10歳未満	男性	平成21年2月2日	アクトヒブ	B0625			アトピー性皮膚炎	熱性痲疹	平成21年2月3日	重篤	平成21年2月3日	回復
4	10歳未満	男性	平成21年2月3日	アクトヒブ					熱性痲疹	平成21年2月4日	重篤		回復
5	10歳未満	女性	平成21年2月24日	アクトヒブ	B0625				肝機能異常、発疹	平成21年2月24日	重篤	平成21年3月4日	不明
6	10歳未満	男性	平成21年2月27日	アクトヒブ					多形紅斑	平成21年2月28日	重篤	平成21年3月2日	軽快
7	10歳未満	男性	平成21年2月27日	アクトヒブ	B0625				発疹、発熱	平成21年2月28日	重篤	平成21年3月6日	軽快
8	10歳未満	男性	平成21年3月5日	アクトヒブ	B0625				発疹、発熱	平成21年3月6日	重篤	平成21年3月12日	回復
9	10歳未満	女性	平成21年3月10日	アクトヒブ					発疹、発熱	平成21年3月12日	重篤	平成21年3月15日	未回復
10	10歳未満	男性	平成21年3月17日	アクトヒブ				季節性アレルギー	アナフィラキシー様反応	平成21年3月17日	重篤	平成21年3月19日	回復
11	10歳未満	女性	平成21年3月18日	アクトヒブ	B0625			アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、妊婦週に比して小さい児、熱性痲疹	痲疹	平成21年3月18日	重篤	平成21年3月27日	軽快
12	10歳未満	男性	平成21年3月26日	アクトヒブ	D0103			熱性痲疹	痲疹	平成21年4月2日	重篤	平成21年4月16日	軽快
13	10歳未満	男性	平成21年3月31日	アクトヒブ	D0103			熱性痲疹	熱性痲疹	平成21年4月2日	重篤	平成21年4月2日	回復
14	10歳未満	男性	平成21年4月28日	アクトヒブ	D0902			妊婦週に比して小さい児	熱性痲疹	平成21年4月29日	重篤	平成21年4月30日	回復
15	10歳未満	男性	平成21年5月14日	アクトヒブ	B0625				アナフィラキシー反応	平成21年5月14日	重篤	平成21年5月14日	回復
16	10歳未満	女性	平成21年6月5日	アクトヒブ	O1074			痲疹	発熱	平成21年6月6日	重篤	平成21年6月9日	回復
17	10歳未満	女性	平成21年6月9日	アクトヒブ					熱性痲疹	平成21年6月10日	重篤	平成21年6月10日	回復
18	10歳未満	男性	平成21年6月13日	アクトヒブ	B0585				熱性痲疹	平成21年6月22日	重篤	平成21年6月28日	回復
19	10歳未満	女性	平成21年6月16日	アクトヒブ	D0902				血小板減少性紫斑病	平成21年7月16日	重篤	平成21年7月29日	軽快
20	10歳未満	男性	平成21年6月26日	アクトヒブ	O1074			ネフローゼ症候群		平成21年7月1日	重篤		軽快
21	10歳未満	男性	平成21年6月26日	アクトヒブ	D0902			運動障害、動脈治療手技、妊婦週に比して小さい児、脳室周囲白質軟化症、発育遅延	多形紅斑、発熱	平成21年6月29日	重篤	平成21年7月12日	回復
22	10歳未満	男性	平成21年6月29日	アクトヒブ	D1102				血小板減少性紫斑病	平成21年6月29日	重篤		軽快
23	10歳未満	女性	平成21年7月10日	アクトヒブ	D1074				頭眩浮腫、全身紅斑、蕁麻疹	平成21年7月11日	重篤	平成21年7月17日	回復
24	10歳未満	男性	平成21年7月29日	アクトヒブ	D1112				食欲減退、発熱	平成21年7月30日	重篤	平成21年8月2日	回復
25	10歳未満	男性	平成21年8月4日	アクトヒブ	D1074			外耳炎	アナフィラキシーショック	平成21年8月4日	重篤	平成21年8月7日	回復
26	10歳未満	女性	調査中	アクトヒブ	B0625			調査中	痲疹	調査中	重篤		後遺症あり
27	10歳未満	男性	平成21年8月31日	アクトヒブ	E0014			熱性痲疹	ブドウ球菌性膿瘍様皮膚症候群、蕁麻疹	平成21年8月31日	重篤		軽快
28	10歳未満	女性	平成21年10月27日	アクトヒブ	E0014				血小板減少性紫斑病	平成21年10月27日	重篤	平成21年11月6日	回復
29	10歳未満	男性	平成21年11月6日	アクトヒブ	E0111				第7脳神経麻痺	平成22年2月26日	重篤		回復
30	10歳未満	女性	平成21年11月20日	アクトヒブ	E0089				痲疹	平成21年11月20日	重篤	平成21年11月20日	回復
31	10歳未満	女性	平成21年11月30日	アクトヒブ	E0111			乳房形成異常	熱性痲疹	平成21年12月1日	重篤	平成21年12月2日	回復
32	10歳未満	女性	平成21年12月28日	アクトヒブ	E0014				下痢、嘔吐	平成21年12月28日	重篤	平成21年12月29日	回復
33	10歳未満	女性	平成22年1月6日	アクトヒブ	E0111				脱力発作	平成22年1月7日	重篤	平成22年1月9日	回復
34	10歳未満	男性	平成22年2月2日	アクトヒブ				食物アレルギー	全身紅斑	平成22年2月5日	重篤	平成22年2月5日	回復
35	10歳未満	女性	平成22年4月16日	アクトヒブ				アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、中耳炎	アナフィラキシー反応	平成22年4月16日	重篤	平成22年4月17日	回復
36	10歳未満	男性	平成22年5月21日	アクトヒブ	E0320				発熱	平成22年5月22日	重篤	平成22年5月23日	回復
37	10歳未満	女性	平成22年5月24日	アクトヒブ	E0394				アナフィラキシー反応	平成22年5月24日	重篤	平成22年5月24日	回復
38	10歳未満	男性	平成22年6月7日	アクトヒブ	E0394				発熱、痲疹	平成22年6月7日	重篤	平成22年6月9日	回復
39	10歳未満	男性	平成22年7月27日	アクトヒブ	E0375				多形紅斑	平成22年7月27日	重篤	平成22年8月1日	回復
40	10歳未満	女性	平成22年8月3日	アクトヒブ	E0591				アナフィラキシー反応	平成22年8月3日	重篤	平成22年8月3日	回復
41	10歳未満	男性	平成22年8月18日	アクトヒブ	E0478			蕁麻疹	痲疹	平成22年8月18日	重篤	平成22年9月2日	回復
42	10歳未満	男性	平成22年8月19日	アクトヒブ	E0591			家族性危険因子	熱性痲疹	平成22年8月22日	重篤	平成22年8月25日	回復
43	10歳未満	女性	平成22年8月21日	アクトヒブ				非喫煙者	特異性血小板減少性紫斑病	平成22年8月30日	重篤		未回復
44	10歳未満	男性	平成22年9月9日	アクトヒブ	E0558			食物アレルギー、乳アレルギー	熱性痲疹	平成22年9月12日	重篤	平成22年9月17日	回復
45	10歳未満	女性	平成22年9月28日	アクトヒブ	E0758			変異性発疹	熱性痲疹	平成22年9月29日	重篤	平成22年9月30日	回復
46	10歳未満	男性	平成22年10月6日	アクトヒブ				慢性蕁麻疹、川崎病	蕁麻疹	平成22年10月7日	重篤	平成22年10月18日	回復
47	10歳未満	女性	平成22年10月19日	アクトヒブ	E0716	有	プレベナー		アナフィラキシー反応、蕁麻疹、咳嗽、湿性咳嗽	平成22年10月19日	重篤	平成22年10月19日	軽快
48	10歳未満	男性	平成22年10月21日	アクトヒブ	E0394				特異性血小板減少性紫斑病	平成22年10月23日	重篤	平成22年11月12日	軽快
49	10歳未満	男性	平成22年10月21日	アクトヒブ	E0591				アナフィラキシー反応	平成22年10月21日	重篤	平成22年10月21日	軽快
50	10歳未満	男性	平成22年11月11日	アクトヒブ	E0733			非喫煙者	特異性血小板減少性紫斑病	平成22年12月8日	重篤	平成22年12月22日	軽快
51	10歳未満	女性	平成22年11月26日	アクトヒブ				上気道の炎症	多形紅斑	平成22年11月29日	重篤		不明
52	10歳未満	女性	平成22年12月6日	アクトヒブ				小腸手術、腸管閉鎖	発熱	平成22年12月6日	重篤	平成22年12月8日	回復
53	10歳未満	女性	平成22年12月7日	アクトヒブ	E0897			熱性痲疹	痲疹	平成22年12月7日	重篤		回復
54	10歳未満	女性	平成23年1月15日	アクトヒブ	10E02B	有	アクトヒブ DPT		痲疹	平成23年1月17日	重篤		不明

※同時接種ワクチンとして記載のある報告についても、接種部位の局所反応等関連が否定されないものを除き集計している。
※死亡症例報告を除く

Hib（ヒブ）ワクチンの副反応報告状況

平成23年1月31日までに報告された副反応例数及び副反応種類別報告件数は以下のとおり。

○医療機関からの報告状況

副作用報告例数：2例

副反応名	件数
発熱	2
痙攣	1
好中球減少症	1
総計	4

○製造販売業者からの報告状況

副作用報告例数：55例

副反応名	件数
発熱	10
熱性痙攣	9
痙攣	6
アナフィラキシー反応	6
蕁麻疹	5
血小板減少性紫斑病	4
多形紅斑	4
発疹	4
特発性血小板減少性紫斑病	3
全身紅斑	2
脳症	2
アナフィラキシー様反応	2
その他各1件の報告	13
総計	70

死亡症例の概要

(平成23年1月31日までの報告分)

(症例1)

1. 報告内容

(1) 事例

10歳未満の男性。

平成22年10月5日、アクトヒブ1回目を接種。

平成22年11月25日午後2時頃、アクトヒブ2回目を接種。接種後、異変なく元気であった。同日午後10時頃、ミルクを飲み就寝。同日午後24時頃、母により呼吸ありを確認されている。11月26日午前2時頃、うつぶせ寝で発見され、母による体位変換がなされた。同日午前4時頃、口から泡を吹き、手足が冷たくなり、呼吸が停止している状態を家族が発見。同日午前4時45分、救急要請。同日午前4時53分、救急隊が心肺停止（目撃なしの心静止）を確認し、蘇生処置（人工呼吸・胸骨圧迫）を開始。バッグ・バルブ・マスク用手換気を行うも、胸郭挙上は不良。同日午前5時3分、搬送先の医療機関到着時、依然心肺停止状態（心静止）。体表面に外傷なく、上気道の窒息所見なし。アナフィラキシーを疑う皮膚所見も認めず。気管内挿管後は胸郭挙上良好。エピネフリン、グルコン酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等の骨髄内投与、人工呼吸、心臓マッサージ等にて蘇生処置を行うも反応なし。同日午前5時35分、死亡確認。

尚、死後に施行された画像所見（Autopsy Imaging CT）として、頭部CTにて特記所見なし。体幹CTにて、左右肺野にびまん性の透過性低下および声帯以下気管内液体充満を認めた。

(2) 接種されたワクチンについて

E0770

(3) 接種時までの治療等の状況

特記事項なし

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

主治医は、これらの状況より、急性肺水腫の疑い、誤嚥の疑いと評価しており、ワクチン接種との因果関係は不明と判断。死因確定にいたる所見を認めていないが、高K血症（22.9mEq/L）が確認されており、心肺停止後、長時間経過後に搬送された可能性があると考えている。

3. 専門家の意見

○A 先生：

ワクチン接種と心肺停止状態（突然死）との間に前後関係はあるが、因果関係については不明。

○B 先生：

臨床経過から考えると、乳児突然死症候群（SIDS）の症例であると思う。本症候群はもともと原因不明であり、うつぶせ寝、家族の喫煙、RSV 感染症をはじめとする気道感染などが危険因子となる。今回の情報では SIDS の危険因子に関する情報はなく、また病理解剖（行政解剖）も行われていないようなので、情報不足と判断せざるを得ない。前記の情報が得られたとしても、積極的に死亡（心肺停止）の原因が示されなければ、因果関係は判断できない。いずれにしても SIDS の原因自体が特定できない状況であり、因果関係は不明である。

○C 先生：

症状（口から泡を吹き、手足が冷たくなり、呼吸が停止している状態）と時間的要素（最も遅かったとしても、ワクチン接種 14 時間後に確認）等からは、これらとワクチンとの因果関係を積極的に否定する合理的理由はないと思う。ただ、因果関係否定を支持する傍証はほとんどなく、症状とワクチンの因果関係について判断するための情報は十分とは言えず、これだけでは判断できないと考える。外傷や窒息の所見もなかったようなので外因死の可能性は低いと思われる。剖検を実施されていないので、死因の判断はできないと言わざるを得ないが、印象として、乳幼児突然死症候群の可能性もあるかもしれない、と思われた。

Autopsy Imaging の情報では、胸部 CT の所見は急速輸液後には予想される範囲を超えないものと思われる。今回の AI は死因究明に関して何か新たな情報を与えてくれるものとは考えにくいと思う。

※各症例に対する因果関係に関する評価は、ワクチン接種事業やワクチン自体の安全性の評価のために、評価時点での限られた情報の中で評価が行われています。したがって、公表した因果関係評価は、被害救済において請求後に行われる個々の症例の詳細な因果関係評価の結果とは別のものです。

後遺症症例の概要

(平成23年1月31日までの報告分)

(症例1)

調査中

非重篤症例一覧
(平成23年1月31日までの報告分)

医療機関からの報告

No.	年齢(代)	性別	接種日	ワクチン名	ロット番号	同時接種	同時接種ワクチン		基礎疾患など	副反応名	副反応発生日	ワクチンと副反応との因果関係(報告医評価)	重篤度	転帰日	転帰内容
							①	②							
1	10歳未満	男	平成22年11月29日	プレベナー	09M53A	あり	DPT	アクトヒブ	11/11にプレベナー、DPT、Hibを同時接種後翌日に数時間の発熱あり	発熱	平成22年11月30日	・関連有り	非重篤	平成22年11月30日	回復
2	10歳未満	女	平成22年12月25日	アクトヒブ	E0771	あり	プレベナー	インフルエンザ	なし	発熱(39.8°C)、じんましん以外の全身発疹	平成22年12月26日	評価不能	非重篤	平成22年12月29日	軽快
3	10歳未満	男	平成23年1月11日	アクトヒブ	E0962	あり	プレベナー		なし	発熱	平成23年1月11日	関連有り	非重篤	平成23年1月14日	回復
4	10歳未満	女	平成23年1月13日	アクトヒブ	E0962	なし			H22.12.14ムンプスワクチン接種	接種側上肢の腫大(手首まで)	平成23年1月14日	関連有り	非重篤	平成23年1月15日	軽快
5	10歳未満	女	平成23年1月14日	アクトヒブ	E0962	なし				肘をこえる局所の異常腫脹	平成23年1月15日	関連有り	非重篤	平成23年1月21日	軽快
6	10歳未満	男	平成23年1月15日	アクトヒブ	E0920	あり	DPT		4週間前にヒブ、DTPワクチン1回目接種	39度の発熱、嘔吐	平成23年1月15日	関連有り	非重篤	平成23年1月16日	回復
7	10歳未満	女	平成23年1月18日	アクトヒブ	E1033	なし			なし	発熱	平成23年1月19日	関連有り	非重篤	平成23年1月21日	回復
8	10歳未満	女	平成23年1月19日	プレベナー	10E02B	あり	アクトヒブ		なし	全身のじんましん	平成23年1月21日	評価不能	非重篤		
9	10歳未満	男	平成23年1月20日	アクトヒブ	E1065	なし				発熱(40°C)	平成23年1月21日	関連有り	非重篤		
10	10歳未満	男	平成23年1月22日	アクトヒブ	E0920	あり	プレベナー		なし	注射部位の発赤、掻痒	平成23年1月23日	関連有り	非重篤		
11	10歳未満	男	平成23年1月22日	プレベナー	10E02B	あり	アクトヒブ		なし	全身にじんましん	平成23年1月23日	評価不能	非重篤		
12	10歳未満	女	平成23年1月24日	アクトヒブ	E1033	あり	プレベナー		なし	発熱	平成23年1月26日	関連有り	非重篤	平成23年1月31日	回復
13	10歳未満	男	平成23年1月25日	アクトヒブ	E0962	なし				局所 全身反応	平成23年1月25日	関連有り	非重篤	平成23年1月27日	軽快
14	10歳未満	男	平成23年1月25日	プレベナー	10G01B	あり	アクトヒブ		なし	発熱(接種翌日) 局所の腫	平成23年1月26日	評価不能	非重篤	平成23年1月27日	回復
15	10歳未満	女	平成23年1月25日	アクトヒブ	E1033	なし			2009年11月 インフルエンザワクチン接種後腕全体が腫脹	上腕～前腕の発赤・腫脹	平成23年1月25日	関連有り	非重篤	平成23年1月28日	軽快
16	10歳未満	男	平成23年1月25日	アクトヒブ	E1033	あり	プレベナー		なし	熱性痙攣	平成23年1月26日	関連有り	非重篤	平成23年1月27日	回復
17	10歳未満	男	平成23年1月28日	アクトヒブ	E0920	あり	プレベナー	あり		じんま疹	平成23年1月28日	関連有り	非重篤	平成23年1月28日	回復

○ ※同時接種ワクチンとして記載のある報告についても、接種部位の局所反応等関連が否定されないものを除き集計している。

アクトヒブ

GBS/ADEMの可能性のある副反応報告※

・前回報告以降の症例はない。

※【選択基準】

- ・GBS/ADEMの副反応名で報告された症例
- ・重篤副作用マニュアル③GBSの項に基づき、「しびれ、脱力感、神経障害、筋力低下、物が飲み込みにくい」といったタームで報告された症例
- ・上記タームが経過欄に記載のある症例

2011年1月31日入手分まで

No	年齢(代)・性別	既往歴	経過	副反応名	ロット	転帰	ワクチンと副反応との因果関係	専門家の意見
1	2歳・女性	無	<p>ワクチン接種当日 15:00 アクトヒブ(ロット番号:E0111)を左上腕に皮下接種。 接種直後観察時、異常なし。</p> <p>ワクチン接種翌日 傾眠傾向、四肢脱力が発現。発熱なし。 激しい感情の起伏はなし(情動脱力発作:否定)。 同日、夕方、他院を受診したが、ワクチン接種医療機関への受診を推奨される。 アクトヒブ接種を受けた病院受診。 バイタルサイン:異常なし 身体所見:姿勢を保てない状態(立位:ふらつきあり、座位:介助が必要) 傾眠傾向、四肢脱力、歩行時のふらつきを伴う、脱力発作と診断。 脱力発作は軽減傾向だが、歩行時のふらつきが残っているため入院。 入院中、SpO2モニターにて観察。 体内酸素濃度(呼吸状態):異常なし、心拍数:異常なし 発熱なし。 加療せず。</p> <p>ワクチン接種2日後 脱力ほぼ消失。 退院。</p> <p>ワクチン接種3日後 症状から回復。</p> <p>ワクチン接種5日後 外来フォローアップ時、異常所見なし。 EEG、頭部CTスキャン等検査の実施なし。</p>	脱力発作	E0111	回復	因果関係不明	<p>○ ADEM、GBSとしては時間的、症状から否定できる。脱力発作の原因(筋炎など)を特定できる検査所見がなく、因果関係は否定的。</p> <p>○ 脱力発作という症状名に留まり、腱反射などの重要所見が抜けており、ギラン・バレー症候群とは判断できない。仮にギラン・バレーで座っておれないくらいの症状になったら、数日で改善することは無理である。</p> <p>○ 基礎疾患なく、接種後におこっており因果関係を否定できないが、事象が不明確であり、また数日での軽快ある。因果関係不明。</p>

No	年齢(代)・性別	既往歴	経過	副反応名	ロット	転帰	ワクチンと副反応との因果関係	専門家の意見
2	8ヶ月・男性	無	<p>他院にて下記の予防接種を受ける。</p> <p>1回目アクトヒブ(ロット番号:E0111、接種部位:不明)を皮下接種。</p> <p>3回目DPT(タケダ薬品工業、ロット:V055D、接種部位:不明)を皮下接種。</p> <p>ワクチン接種32日後</p> <p>右顔面神経麻痺を発現。</p> <p>報告医師の医療機関受診。</p> <p>頭部CT:異常所見なし</p> <p>ワッサーV(混合ビタミン) 0.2g/day、アデホスコーワ100mg/g (アデノシン3リン酸 2ナトリウム) 0.3g/day 投与開始。</p> <p>ワクチン接種45~52日後</p> <p>リンデロンシロップ 0.1mg/mL(ステロイド) 10ml/day(～漸減)投与。</p> <p>日付不明(約2ヵ月後)</p> <p>軽快傾向となる。</p> <p>日付不明</p> <p>回復。</p> <p>ワクチン接種108日後</p> <p>他院にて 2回目アクトヒブ(ロット番号:E0299、接種部位不明)を皮下接種。</p> <p>2回目ワクチン接種4日後</p> <p>左顔面神経麻痺を発現。</p> <p>2回目ワクチン接種5日後</p> <p>頭部CT:異常所見なし</p> <p>2回目ワクチン接種7~14日後</p> <p>リンデロンシロップ 0.1mg/mL(ステロイド) 10ml/day(～漸減)投与。</p> <p>2回目ワクチン接種8日後</p> <p>頭部MRI:異常所見なし</p> <p>2回目ワクチン接種95日後</p> <p>軽快傾向であるが、症状は未だ残存。</p> <p>2回目ワクチン接種127日後</p> <p>治療継続中。</p>	顔面麻痺	E0111 E0299	未回復	因果関係不明	<p>○</p> <p>1回目は一月以上も経過しており因果関係不明。2回目は時間的にみても完全には否定できないが、肯定する根拠もない。ADEM、GBSは否定できる。</p> <p>○</p> <p>担当医同様、初回は関連性なし。2回目が「副反応として否定できない」に相当すると考えられる。</p> <p>○</p> <p>顔面神経麻痺の原因は種々であり、本症例とワクチンとの因果関係は不明。両側であることから、他疾患の除外(ウイルス感染や、サルコイドーシスなどの(感染であれば))が必要なので、情報不足。</p>

報告事項	症例数	専門家の評価により副反応として否定できない （GBS/ADEMの可能性ありとされた症例）	症例数
GBS,ADEMの可能性のある症例※1	2	GBS	0
		ADEM	0

※1選択基準

- ▶ GBS/ADEMの副反応名で報告された症例
- ▶ 重篤副作用マニュアル③GBSの項に基づき、副反応名として「しびれ、脱力感、神経障害、筋力低下、物が飲み込みにくい」といったタームで報告された症例
- ▶ 上記タームが経過欄に記載のある症例

アクトヒブ

アナフィラキシーとして報告のあった副反応症例※

・前回報告以降の症例はNo.8～No.9

※【選択基準】

副反応名が、「アナフィラキシー」、「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様反応」として報告された症例

2010年11月1日～2011年1月31日入手分まで

No.	年齢(代)・性別	既往歴	経過	副反応名	ロット	転帰	ブライドン 分類レ ベル	ブライドン分類 レベル(専門家 評価)	専門家の意見
1	34ヶ月・男性	無	アクトヒブ(ロット番号:B0409、接種部位、投与経路:不明)を接種。 ワクチン接種同日夜 接種部位の発赤および発熱を発現。 腹痛を認める。 ワクチン接種33時間20分後 外来受診。診察時 4cm(縦)×7cm(横)の発赤。38.5℃の発熱。 発疹、痙攣を伴うアナフィラキシー様症状を認める。対処として抗ヒスタミン薬、エピネフリン投与。 ワクチン接種2日後 体温、37.3℃に下がる。回復傾向にある。	アナフィラキシー様反応	B0409	軽快	4	4	○ 腹痛を皮膚のminor症状と解釈しても十分な情報が得られていないため、症例定義に合致すると判断できない ○ 熱性痙攣と思われませんが、その原因がワクチンか否かの判断はできません。 ○ アナフィラキシー反応ではない。局所反応あり。
2	47ヶ月・男性	季節性アレルギー(スギ花粉)(合併症)	アクトヒブ(ロット番号:不明)を左上腕に皮下接種。接種後も快活。 ワクチン接種同日 眼瞼に腫脹発赤発現。眼球結膜がゼリー状になる。 強カミノファーゲン(抗アレルギー剤)投与(同日終了)。サクソゾン(ステロイド)投与(同日終了)。 リンデロン(ステロイド)投与(ワクチン接種6日後まで)。フルメロン点眼薬(ステロイド)処方。 ワクチン接種同月不明日 喘息様とまではいかないが、咳嗽を発症。 眼瞼腫脹発赤およびゼリー状の眼球結膜は蕁麻疹の症状であり、蕁麻疹と咳嗽はアナフィラキシー様症状と判断。 ワクチン接種2日後 回復。	アナフィラキシー様反応	不明	回復	2	2	○ 眼瞼浮腫を皮膚のminor症状のみで、症例定義に合致しない ○ レベル2と思われず。 ○ 血管浮腫と咳でアナフィラキシー反応とする。
3	3ヶ月・男性	無	アクトヒブ(ロット番号:B0625)を右上腕に皮下接種。 DPTを左上腕に皮下接種。 ワクチン接種直後 啼泣止まらず。不機嫌継続。 ワクチン接種5分後 アクトヒブを接種した右上腕および右下肢に発赤、腫脹、熱感。 軽度吸気性喘鳴あり。 手指による血中酸素濃度は100%。 ワクチン接種40分後 症状軽快傾向。 ザジテン(抗ヒスタミン薬)服用後、経過観察。 以後、症状の増悪なし。症状回復。	アナフィラキシー	B0625	回復	2	2	○ 得られた情報からは、症例定義に合致すると判断できない ○ レベル2と思われず。 ○ アナフィラキシー反応

No.	年齢(代)・性別	既往歴	経過	副反応名	ロット	転帰	ブライドン 分類レベ ル	ブライドン分類 レベル(専門家 評価)	専門家の意見
41	6ヶ月・男性	発熱(副反応歴、初回アクトヒブと2回目DPT併用接種の2日後) 外耳炎(既往歴)	<p>初回アクトヒブと2回目DPT併用接種の2日後に一過性に発熱(38.3°C)し、翌日解熱した既往のある症例。</p> <p>2回目のアクトヒブ(ロット番号:D1074)を右上腕の皮下に接種。3回目のDPTを左上腕の皮下に接種。</p> <p>ワクチン接種30分後～1時間50分後 昼寝。起床時、泣き方が異常。</p> <p>ワクチン接種1時間50分後 発熱:38.4°C</p> <p>ワクチン接種2時間55分後 ワクチンを接種した診療所を受診。発熱:38.5°C、顔色悪くなく笑顔を見せる。</p> <p>ワクチン接種3時間10分後 母親が症例の異常を訴える。泣き方、呼吸に異常(苦しそうな呼吸)。</p> <p>アナフィラキシーショックの疑いにより、ボスミン(エピネフリン、気管支拡張剤)10mgを筋注。</p> <p>首を後ろに反らせるなど不穏な状態。救急コール。</p> <p>救急搬送時、発熱:39.4°C 酸素吸入をしながら救急搬送。</p> <p>搬送中、両下肢にチアノーゼ、意識低下を認める。他の医療機関到着。HR:220-230、不整脈なし。嘔吐、痙攣等なし。</p> <p>ワクチン接種4時間後 発熱:39.4°C</p> <p>ワクチン接種4時間20分後 O2 6Lマスク、SpO2 100%、HR:200。泣き止まず、非常に不機嫌。四肢チアノーゼ、皮膚軽度蒼白。</p> <p>ワクチン接種4時間30分後 ソルダム(輸液)点滴 100mL/hにて開始。クレイトン(ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム、ステロイド剤)50mg 静注。</p> <p>ワクチン接種4時間40分後 ペネトリン(サルブタモール硫酸塩、気管支拡張剤)吸入 0.1mL + NS 10mL吸入</p> <p>啼泣している間のHR 220台、泣き止むと160台。</p> <p>発熱:39.2°C</p> <p>ワクチン接種5時間20分後 入院となる。</p> <p>機嫌改善、皮膚色改善。O2使用せず。SpO2 100%</p> <p>ワクチン接種10時間後 クレイトン50mg+生食50mL 50mL/h DIV</p> <p>ワクチン接種19時間後 機嫌よし、特に問題なくミルク再開</p> <p>ワクチン接種40時間後 体温:38-39°C、再発熱。咽頭発赤あり、発疹なし。</p> <p>ワクチン接種64時間後 体温:36°C台 解熱するも、希望により他院へ転院。</p>	アナフィラキシーショック	D1074	回復	4	4	<ul style="list-style-type: none"> ○ 一連の症状は発熱に伴う症状と考えられ、症例定義に合致しない ○ アナフィラキシーの基準は満たしませんが、ワクチンに関連した症状と思われ、詳細な情報が望まれます。 ○ アクトヒブとDPTのどちらかが関与していると考えられる。発熱が認められており、アナフィラキシーと判断しにくい。

-15-

No.	年齢(代)・性別	既往歴	経過	副反応名	ロット	転帰	ブライドン 分類レ ベル	ブライドン分類 レベル(専門家 評価)	専門家の意見
5	18ヶ月・女性	食物アレルギー(合併症)、アトピー性皮膚炎(合併症)、中耳炎(既往歴)	製造販売後臨床試験に参加している症例。(被験者識別コード:A-15-01) アクトヒブおよびDPT(北里研究所)を追加免疫として接種。 ワクチン接種15分後 全身搔痒、膨疹 出現。 ワクチン接種25分後 クラリチンDS(ロラタジン)1% 0.5g、プレドニゾン1% 1.2g を内服、外来にて観察。 機嫌良好、眼充血(+)、顔の腫れ悪化。 ワクチン接種1時間20分後 咳、鼻汁増加、喘鳴少しあり。 ワクチン接種1時間25分後 ボスミン(アドレナリン)0.08mgを筋注。 ワクチン接種1時間40分後 ベネトリン(サルブタモール硫酸塩)吸入液0.2mlを吸入。水様便あり。 経過よりアナフィラキシーと診断。入院。 ワクチン接種8時間20分後 ソルメルコート(コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム)20mgを静注。 ワクチン接種16時間20分後 ソルメルコート20mgを静注。アナフィラキシー症状の消失を確認。退院。 転帰:回復。	アナフィラキシー	B0625	回復	1	1	○ 全身搔痒を皮膚のmajor症状、咳および喘鳴を呼吸器のmajor症状とすると、レベル1 ○ レベル1と思われます。 ○ アクトヒブとDPTのどちらかが関与していると考えられる。アナフィラキシー反応である。
6	23ヶ月・女性	無	アクトヒブ(ロット番号:E0394)を腕に皮下接種。 ワクチン接種5分後 接種部位に発赤、腫脹を認める。 肩背部に蕁麻疹が発現。 咳嗽、喘鳴なし。 ワクチン接種9分後 ボスミン(エピネフィリン)0.1mLをアクトヒブ接種部位から1cm位下方の前腕に筋注。 ワクチン接種15~19分後 蕁麻疹消失傾向。接種部位の腫脹(=紅斑):20mm×10mm ワクチン接種25分後 ボスミンの血管収縮作用による顔面チアノーゼは消失。 背部の蕁麻疹消失。顔色改善。くしゃみ、鼻汁発現。 ワクチン接種45分後 くしゃみ、鼻汁軽快。 ワクチン接種55分後 咳嗽、喘鳴なし。回復と判断。 下記3剤を処方。 デカロンエリキシル(デキサメタゾン、ステロイド剤) 5mL×2回/日、同日投与終了。 アタラックスPシロップ(ヒドロキシジンバモ酸塩、抗アレルギー性精神安定剤) 1mL×3回/日 アミンギンシロップ(a-マレイン酸クロルフェニラミン、抗アレルギー薬) 5/3mL×3回/日 帰宅。 ワクチン接種翌日 再受診。 くしゃみ、鼻汁、咳嗽、喘鳴、背部の蕁麻疹なし。 接種部位の腫脹:30mm×20mm ワクチン接種2日後 アタラックスPシロップ、アミンギンシロップ投与終了。	アナフィラキシー	E0394	回復	2	2	○ 背部の蕁麻疹を皮膚のminor症状と解釈するか、major症状と解釈するかはブライドン分類では区別されていない。くしゃみ・鼻水は呼吸器のminor症状とすると、レベル2または3 ○ レベル3と思われます。 ○ アナフィラキシー反応、局所反応あり。

No.	年齢(代)・性別	既往歴	経過	副反応名	ロット	転帰	ブライドン 分類レベ ル	ブライドン分類 レベル(専門家 評価)	専門家の意見
7	5ヶ月・女性	無	<p>アクトヒブ(ロット番号:E0591)を上腕に皮下接種。 ワクチン接種20分後 接種部位局所に発赤、腫脹を認める。 呼吸音は清明。皮膚色および末梢循環は良好、意識清明。表情もよく、 局所圧迫しても痛がらず。 局所の直径5cmの発赤と軽度腫脹あり。リンデロンVG(外用ステロイド 剤)塗布。 ワクチン接種29分後 局所腫脹が増強。クーリングし、バイタルをチェック。SpO2:93% HR: 150 ワクチン接種30分後 仰伏位にて鼻閉感を認める。SpO2:97% HR:148 症状が徐々に悪化している印象あり。 ワクチン接種31分後 診察のため身体を起こした際、上気道狭窄音あり、気道分泌物増加。 アナフィラキシーを疑う。 ワクチン接種32分後 メプテン(プロカテロール塩酸塩)0.1mL + ステリネブ グロモリン液(吸入 剤)吸入開始。 ワクチン接種33分後 ボスミン(エビネフィリン)0.08mLを右大腿部へ筋注。 啼泣。SpO2:100%まで上昇 HR:200 ワクチン接種35分後 SpO2:93%, 94% HR:156, 180 啼泣激しく、血圧測定不能。発赤、腫脹は上腕全体から前腕に及ぶ。 ワクチン接種38分後 救急コール。SpO2:96%(啼泣中) HR:206(啼泣中) ワクチン接種39分後 SpO2:100% HR:207 ワクチン接種43分後 救急隊により他の医療機関へ搬送。 ワクチン接種日(他の医療機関到着時) 局所の腫脹は消失。 ワクチン接種日 静注点滴により、経過観察。 搬送先の病院から帰宅。転帰:回復</p>	アナフィラキシー	E0591	回復	4	2	<p>○ 上気道狭窄は、気道分泌物によるものと考えられ、症 例定義に合致するとは判断できない ○ レベル2と思われます。 ○ アナフィラキシー反応、局所反応あり。</p>
8	2ヶ月・男性	無	<p>アクトヒブ(ロット番号:E0591、接種部位:左上腕)を皮下接種。 プレベナー(ロット番号:不明、接種部位:右上腕)を皮下接種。 ワクチン接種10分以内に嘔吐発現。 顔面蒼白あり。 体幹を主体として(蕁麻疹様)皮疹が発現。 胸部喘鳴。 アクトヒブ接種部に直径35mmの発赤。 プレベナー接種部に発赤は認めず。 血圧測定未実施。 ワクチン接種20分後ステロイド、抗ヒスタミン薬(セレスタミン、セルテクト) を投与。 ワクチン接種50分後機嫌が良くなった。 ワクチン接種1時間後皮疹は消退傾向。 活動性が戻ったため帰宅。 転帰:軽快</p>	アナフィラキシー	E0591	軽快	1	1	<p>○ 蕁麻疹を皮膚のmajor症状、喘鳴を呼吸器のmajor症 状と考えるとレベル1 ○ レベル1のアナフィラキシーと思われます。 ○ アナフィラキシー反応</p>

No.	年齢(代)・性別	既往歴	経過	副反応名	ロット	転帰	ブライドン分類レベル	ブライドン分類レベル(専門家評価)	専門家の意見
9	7ヶ月・女性	無	<p>ワクチン接種17日前 39°C台の発熱(～ワクチン接種16日前)。 ワクチン接種15日前 38°C台の発熱(～ワクチン接種14日前)。湿性咳嗽あり。 ワクチン接種当日 ワクチン接種目的で来院。ワクチン接種15日前からの咳は来院時にはほぼ消失。 全身状態良好。接種前の診察では胸部聴診を含め、診察所見に異常なし。 接種前の体温:36.7°C。 アクトヒブ(ロット番号:E0716、接種部位:左上腕)を皮下接種(初回1回目)。 プレベナー(ロット番号:不明、接種部位:右上腕)を皮下接種。 ワクチン接種5分後咳込みあり、機嫌が悪くなる。胸部聴診で軽度の喘鳴あり、SpO2:97%だが、多呼吸あったため、アナフィラキシーと判断。ボスミン0.08mLを皮下注。 生食でライン確保ののち、サクシゾン50mgを静注。輸液は生食を50mL/hrで維持。 ワクチン接種約2時間後咳嗽、喘鳴、多呼吸を認めず。それ以外の診察所見も異常を認めず。 全身状態良好であったため、ムコダイン5% 4mL+ムコソルバン5% 2mL+メブチン3mLを処方し帰宅。 ワクチン接種翌日 再診。発熱なし。軽度の咳嗽があるが、喘鳴、多呼吸は認めず。 全身状態も良好であったためフォロー終了。</p> <p>約2ヶ月後 アクトヒブ(ロット番号:E0716、接種部位:不明)を皮下接種(初回2回目)。 同日蕁麻疹(足、顔、腕)、咳、痰を発現。ボスミン:0.08ml、サクシゾン:50ml、生食:100ml(希釈用)を投与。 同日軽快。</p>	<p>アナフィラキシー反応</p> <p>蕁麻疹 咳嗽 湿性咳嗽</p>	E0716	回復	4		<p>○ 1回目は、喘鳴のみで、症例定義に合致するとは判断できない。2回目は蕁麻疹を皮膚のMajor症状、呼吸器症状で喘鳴の記載がなく、十分な情報が得られていないため、症例定義に合致するとは判断できない。</p> <p>○ 2回の接種に渡った症状でそれぞれの接種時にはブライドン分類での定義を満たすためには情報不足ですが、総合的にアレルギー反応が生じているものと考えます。ただし、接種前から咳嗽の反復があるため、アレルギーや喘息が基礎にあり、不安定な状態であったことが予想されます。このような症例では接種の是非について慎重に判断していただく必要があると思います。</p> <p>○ 一回目は喘鳴、二回目は蕁麻疹と咳、痰でアナフィラキシー反応とまではいえない。</p>

アクトヒブ症例報告数について

資料2-2
(参考)

報告事象	症例数	専門家の評価によりアナフィラキシーのブライトン分類評価が3以上とされた症例
アナフィラキシーの可能性のある症例 ^{※2}	9	6

※2【選択基準】

副反応名が、「アナフィラキシー」、「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様反応」として報告された症例

専門家の評価によりアナフィラキシーのブライトン分類評価が3以上とされた症例リスト

No.	年齢	性別	基礎疾患	ブライトン分類(専門家評価)
2	47ヶ月	男性	季節性アレルギー(スギ花粉)	2
3	3ヶ月	男性	なし	2
5	18ヶ月	女性	食物アレルギー アトピー性皮膚炎 中耳炎	1
6	23ヶ月	女性	なし	2
7	5ヶ月	女性	なし	2
8	2ヶ月	男性	なし	1

(2011年1月31日現在)

小児用肺炎球菌ワクチンの副反応報告状況について

○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）

商品名：プレベナー水性懸濁皮下注

製造販売業者：ファイザー株式会社

販売開始：平成22年2月

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

1. 副反応報告数（平成23年1月31日報告分まで）

製造販売業者より報告された、販売開始から平成23年1月31日までの出荷数量を接種可能なべ人数とし、副反応報告頻度を計算したものは以下のとおり。

なお、製造販売業者によると、企業が実施したサンプリング調査により得られた年齢階層の割合を基に、出荷量より推定した接種者数は110万人とのことである。

（単位：例（人））

接種可能なべ人数（回分）	製造販売業者からの報告	医療機関からの報告	
	報告数 （報告頻度）	全報告数 （報告頻度）	うち重篤
2,155,547	58（0） 0.003%（0%）	22 0.001%	3（0） 0.0001%（0%）

（注意点）

- ※ 製造販売業者からの報告は、販売開始～平成23年1月31日までの報告分、医療機関からの報告は、平成22年11月26日～平成23年1月31日までの報告分である。
- ※ （）内は死亡報告数とその報告頻度を示している。
- ※ 「重篤」とは、死亡、障害、それらに繋がるおそれのあるもの、入院相当以上のものが報告対象とされているが、必ずしも重篤でないものも「重篤」として報告されるケースがある。
- ※ 製造販売業者からの副反応報告は、薬事法第77条の4の2に基づき「重篤」と判断された症例について報告されたものである。なお、製造販売業者からの報告には、医療機関から報告された症例と重複している症例が含まれている可能性がある。
- ※ 医療機関からの報告には、子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業の対象とならない症例が1例（うち重篤1例）含まれている。

2. ワクチン接種事業に基づく医療機関からの副反応報告について

(1) 副反応報告数及び推定接種者数（平成22年12月31日報告分まで）

平成22年12月末までの接種者の数について、実施要領に基づき、接種事業を行っている市区町村のうち、平成23年2月16日までに都道府県を通じて報告のあった市区町村からの数を取りまとめた（11月分 20/40市区町村：81接種、12月分 31/61市区町村：2,319接種）。これを基に、平成22年12月までの副反応報告頻度を計算したものは以下のとおり。

①報告全体

（単位：例（人））

推定接種者数（回分） （2か月齢～4歳まで）	副反応報告数 （報告頻度）	うち重篤報告数	
		（報告頻度）	うち死亡報告数 （報告頻度）
4,612	4	1	0
	0.09%	0.02%	0%

- ※ 今回の接種事業では、接種との因果関係の有無に関わらず、「接種後の死亡、臨床症状の重篤なもの、後遺症を残す可能性のあるもの」に該当すると判断されるものを報告対象としている。
- ※ 重篤とは、死亡、障害、それらに繋がるおそれのあるもの、入院相当以上のものをいうが、必ずしも重篤でないものも「重篤」として報告されるケースがある。
- ※ 推定接種者数は、各月の市区町村からの報告率を基に推計している。なお、報告のあった市区町村においても、すべての医療機関からの報告を受けているとは限らない。
- ※ 接種事業の対象とならない症例が1例（うち重篤1例）含まれている。

②医療機関から「関連あり」として報告されたもの

（単位：例（人））

推定接種者数（回分） （2か月齢～4歳まで）	副反応報告数 （報告頻度）	うち重篤報告数	
		（報告頻度）	うち死亡報告数 （報告頻度）
4,612	2	0	0
	0.04%	0%	0%

③医療機関から「関連なし」「評価不能」として報告されたもの (単位: 例(人))

推定接種者数(回分) (2か月齢～4歳まで)	副反応報告数 (報告頻度)	うち重篤報告数	
		(報告頻度)	うち死亡報告数 (報告頻度)
4,612	2	1	0
	0.04%	0.02%	0%

※ 接種事業の対象とならない症例が1例(うち重篤1例)含まれている。

(2) 副反応報告の内訳

男	女	不明
2 (50%)	2 (50%)	0 (0%)

重篤症例一覧
(平成23年1月31日までの報告分)

医療機関からの報告

No.	年齢(代)	性別	接種日	ワクチン名	ロット番号	同時接種	同時接種ワクチン		基礎疾患など	副反応名	副反応発生日	ワクチンと副反応との因果関係(報告医評価)	重篤度	転帰日	転帰内容
							①	②							
1	10歳未満	男	平成22年11月15日	アクトヒブ	E0716	あり	プレベナー		なし	発熱、好中球減少症	平成22年11月15日	関連有り	重篤	平成22年12月10日	回復
2	10歳未満	女	平成23年1月13日	プレベナー	10E01A				なし	発熱	平成23年1月14日	不明	重篤	平成23年1月17日	回復
3	10歳未満	女	平成23年1月15日	アクトヒブ	E1033	あり	プレベナー	DPT	年末に感冒症状、その他特になし	けいれん	平成23年1月17日	評価不能	重篤		不明

※同時接種ワクチンとして記載のある報告についても、接種部位の局所反応等関連が否定されないものを除き集計している。

重篤症例一覧
(平成23年1月31日までの報告分)

製造販売業者からの報告

No.	年齢(代)	性別	接種日	ワクチン名	ロット番号	同時接種	同時接種ワクチン		基礎疾患など	副反応名	副反応発生日	重篤度	転帰日	転帰内容
							①	②						
1	10歳未満	女性	平成22年3月4日	プレベナー					肺炎球菌性菌血症	悪心、食欲減退、発熱	平成22年3月5日	重篤	平成22年3月11日	回復
2	10歳未満	男性	平成22年3月15日	プレベナー					血小板減少性紫斑病	悪心、食欲減退、発熱	平成22年4月2日	重篤	平成22年4月10日	回復
3	10歳未満	女性	平成22年3月24日	プレベナー					食物アレルギー	発疹	平成22年7月24日	重篤		軽快
4	10歳未満	男性	平成22年3月30日	プレベナー					食物アレルギー	発疹	平成22年4月2日	重篤		不明
5	10歳未満	女性	平成22年4月6日	プレベナー					食物アレルギー	アナフィラキシー様反応	平成22年4月7日	重篤	平成22年4月8日	回復
6	10歳未満	男性	平成22年4月9日	プレベナー					アトピー性皮膚炎	血小板減少性紫斑病	平成22年4月30日	重篤	平成22年5月17日	回復
7	10歳未満	男性	平成22年5月10日	プレベナー					食物アレルギー	麻疹疹	平成22年5月11日	重篤	平成22年5月13日	回復
8	10歳未満	女性	平成22年5月12日	プレベナー		09H01A			食物アレルギー	発熱	平成22年6月11日	重篤	平成22年6月21日	回復
9	10歳未満	女性	平成22年5月18日	プレベナー					食物アレルギー	発熱	平成22年5月19日	重篤	平成22年5月21日	不明
10	10歳未満	男性	平成22年5月21日	プレベナー					上気道の炎症、毛鼻細胞	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、白血球数減少、発熱	平成22年5月24日	重篤	平成22年7月16日	回復
11	10歳未満	男性	平成22年5月24日	プレベナー					血小板減少、白血球数増	発熱	平成22年5月25日	重篤	平成22年5月27日	回復
12	10歳未満	男性	平成22年5月25日	プレベナー					発熱	発熱	平成22年5月26日	重篤	平成22年5月29日	回復
13	10歳未満	女性	平成22年5月25日	プレベナー					発熱	発熱	平成22年6月24日	重篤		回復
14	10歳未満	女性	平成22年5月26日	プレベナー					発熱	発熱	平成22年5月27日	重篤		回復
15	10歳未満	女性	平成22年5月26日	プレベナー						注射部位硬結、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位疼痛、乳児および小児期早期の嘔吐、発熱、嘔	平成22年5月26日	重篤	平成22年5月28日	軽快
16	10歳未満	男性	平成22年5月28日	プレベナー						発熱	平成22年5月29日	重篤	平成22年7月9日	回復
17	10歳未満	男性	平成22年6月7日	プレベナー						発熱	平成22年6月7日	重篤	平成22年6月9日	回復
18	10歳未満	男性	平成22年6月10日	プレベナー						多形紅斑	平成22年6月12日	重篤		軽快
19	10歳未満	男性	平成22年6月11日	プレベナー						熱性痙攣	平成22年6月13日	重篤	平成22年6月15日	回復
20	10歳未満	女性	平成22年6月15日	プレベナー	09H03A				副鼻腔炎、喘息	アナフィラキシーショック	平成22年6月15日	重篤	平成22年6月16日	回復
21	10歳未満	男性	平成22年6月15日	プレベナー	09K01A,09L01A				菌血症、肺炎	菌血症、肺炎	平成22年11月8日	重篤	平成22年11月16日	回復
22	10歳未満	男性	平成22年6月18日	プレベナー						発熱	平成22年6月19日	重篤	平成22年6月24日	回復
23	10歳未満	女性	平成22年7月1日	プレベナー						発熱	平成22年7月1日	重篤	平成22年7月2日	回復
24	10歳未満	男性	平成22年7月23日	プレベナー					中耳炎	中耳炎		重篤		不明
25	10歳未満	男性	平成22年7月23日	プレベナー					中耳炎	中耳炎		重篤		不明
26	10歳未満	男性	平成22年7月27日	プレベナー						発熱	平成22年7月28日	重篤	平成22年8月10日	回復
27	10歳未満	女性	平成22年7月28日	プレベナー						アナフィラキシー様反応	平成22年7月28日	重篤	平成22年7月28日	回復
28	10歳未満	女性	平成22年7月28日	プレベナー	09K02A				過敏症、動物アレルギー	多形紅斑、麻疹疹	平成22年7月30日	重篤	平成22年8月7日	回復
29	10歳未満	女性	平成22年7月31日	プレベナー					咽頭炎	C-反応性蛋白増加、白血球数増加、発熱	平成22年8月2日	重篤	平成22年8月7日	回復
30	10歳未満	女性	平成22年7月31日	プレベナー						肺炎		重篤		不明
31	10歳未満	女性	平成22年8月6日	プレベナー	09L01A				咽頭炎	好中球数減少	平成22年8月23日	重篤	平成22年9月29日	回復
32	10歳未満	女性	平成22年8月19日	プレベナー					開口障害	痙攣	平成22年8月20日	重篤		未回復
33	10歳未満	女性	平成22年8月21日	プレベナー						特発性血小板減少性紫斑病	平成22年8月30日	重篤	平成22年10月6日	軽快
34	10歳未満	女性	平成22年8月26日	プレベナー					中耳炎、熱性痙攣	発熱	平成22年8月26日	重篤	平成22年8月28日	回復
35	10歳未満	男性	平成22年8月26日	プレベナー						ステイブンス・ジョンソン症候群、発熱	平成22年9月5日	重篤		軽快
36	10歳未満	男性	平成22年9月3日	プレベナー						発熱	平成22年9月4日	重篤	平成22年9月4日	回復
37	10歳未満	男性	平成22年9月6日	プレベナー						特発性血小板減少性紫斑病	平成22年9月23日	重篤	平成22年10月4日	回復
38	10歳未満	女性	平成22年9月11日	プレベナー	09M03A					熱性痙攣	平成22年9月11日	重篤	平成22年9月13日	回復
39	10歳未満	男性	平成22年9月15日	プレベナー	09M51A					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、白血球数増加、発熱	平成22年9月16日	重篤	平成22年9月27日	回復
40	10歳未満	女性	平成22年9月17日	プレベナー						無菌性髄膜炎	平成22年9月18日	重篤	平成22年9月22日	回復
41	10歳未満	女性	平成22年9月28日	プレベナー	09M51A					発熱、痙攣	平成22年9月28日	重篤	平成22年9月30日	回復
42	10歳未満	男性	平成22年10月5日	プレベナー	09M01A				アナフィラキシー反応、ウイルス感染	アナフィラキシー反応、喘鳴	平成22年10月7日	重篤	平成22年10月19日	回復
43	10歳未満	女性	平成22年10月10日	プレベナー						肺炎球菌性肺炎		重篤		不明
44	10歳未満	男性	平成22年10月13日	プレベナー					アトピー性皮膚炎	注射部位腫脹、発熱	平成22年10月13日	重篤	平成22年10月16日	回復
45	10歳未満	女性	平成22年10月19日	プレベナー	09M51A					アナフィラキシー様反応	平成22年10月19日	重篤	平成22年10月28日	回復
46	10歳未満	女性	平成22年10月19日	アクトヒブ	E0716	有	プレベナー			アナフィラキシー反応、麻疹疹、咳嗽、湿性咳嗽	平成22年10月19日	重篤	平成22年10月19日	軽快
47	10歳未満	女性	平成22年10月26日	プレベナー	09M52A					発熱	平成22年10月26日	重篤	平成22年10月28日	回復
48	10歳未満	男性	平成22年11月1日	プレベナー						C-反応性蛋白増加、発熱	平成22年11月1日	重篤	平成22年11月3日	回復
49	10歳未満	男性	平成22年11月15日	プレベナー	09M53A					好中球数減少、発熱	平成22年11月19日	重篤	平成22年12月9日	回復
50	10歳未満	男性	平成22年12月16日	プレベナー						C-反応性蛋白増加、発熱	平成22年12月20日	重篤	平成22年12月22日	回復
51	10歳未満	男性	平成22年12月27日	プレベナー						痙攣	平成22年12月27日	重篤		不明
52	10歳未満	女性	平成23年1月14日	プレベナー						発熱	平成23年1月14日	重篤	平成23年1月17日	回復
53	10歳未満	女性	平成23年1月15日	プレベナー	10E02B	有	アクトヒブ	DPT		痙攣	平成23年1月17日	重篤		不明
54	10歳未満			プレベナー						C-反応性蛋白増加、白血球数増加		重篤		不明
55	10歳未満			プレベナー						急性中耳炎		重篤		不明
56	10歳未満	男性		プレベナー						肺炎球菌性菌血症	平成22年11月29日	重篤	平成22年12月14日	回復
57	10歳未満			プレベナー						発熱、痙攣	平成22年10月12日	重篤	平成22年10月12日	回復
58				プレベナー						白血球数増加、C-反応性蛋白増加	平成23年1月14日	重篤		不明

※同時接種ワクチンとして記載のある報告についても、接種部位の局所反応等関連が否定されないものを除き集計している。

小児用肺炎球菌ワクチンの副反応報告状況

平成23年1月31日までに報告された副反応例数及び副反応種類別報告件数は以下のとおり。

○医療機関からの報告状況

副作用報告例数：3例

副反応名	件数
発熱	3
痙攣	1
好中球数減少	1
総計	5

○製造販売業者からの報告状況

副作用報告例数：58例

副反応名	件数
発熱	25
痙攣	6
C-反応性蛋白増加	5
白血球数増加	5
アナフィラキシー様反応	3
血小板減少性紫斑病	3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2
好中球数減少	2
多形紅斑	2
中耳炎	2
注射部位紅斑	2
注射部位腫脹	2
特発性血小板減少性紫斑病	2
熱性痙攣	2
肺炎	2

発疹	2
嘔吐	2
蕁麻疹	2
その他各1件の報告	18
総計	89

非重篤症例一覧
(平成23年1月31日までの報告分)

医療機関からの報告

No.	年齢(代)	性別	接種日	ワクチン名	ロット番号	同時接種	同時接種ワクチン		基礎疾患など	副反応名	副反応発生日	ワクチンと副反応との因果関係(報告医評価)	重篤度	転帰日	転帰内容
							①	②							
1	10歳未満	男	平成22年11月29日	プレベナー	09M53A	あり	DPT	アクトヒブ	11/11にプレベナー、DPT、Hibを同時接種後翌日に数時間の発熱あり	発熱	平成22年11月30日	関連有り	非重篤	平成22年11月30日	回復
2	10歳未満	女	平成22年11月30日	プレベナー	09M54A	あり	DPT	アクトヒブ	10/5プレベナー1回目、39.2℃、11/2プレベナー2回目、局所の発赤	接種部位の発赤・腫脹	平成22年12月1日	関連有り	非重篤	平成22年12月1日	回復
3	10歳未満	女	平成22年12月25日	アクトヒブ	E0771	あり	プレベナー	インフルエンザ	なし	発熱(39.8℃)、じんましん以外の全身発疹	平成22年12月26日	評価不能	非重篤	平成22年12月29日	軽快
4	10歳未満		平成23年1月8日	プレベナー	10E01A	なし			なし	肘をこえる局所の異常腫脹	平成23年1月9日	関連有り	非重篤	平成23年1月11日	回復
5	10歳未満	男	平成23年1月11日	アクトヒブ	E0962	あり	プレベナー		なし	発熱	平成23年1月11日	関連有り	非重篤	平成23年1月14日	回復
6	10歳未満	女	平成23年1月13日	プレベナー	09M51A	なし			卵アレルギー(幼少時) H22.11月12日インフルエンザワクチン後頭痛あり	血管迷走神経反射	平成23年1月13日	関連有り	非重篤	平成23年1月14日	軽快
7	10歳未満	女	平成23年1月17日	プレベナー	10E02A	なし			12/28インフルエンザ	肘をこえる局所の異常腫脹	平成23年1月18日	関連有り	非重篤		
8	10歳未満	男	平成23年1月17日	プレベナー	10E02B	なし			DPT等これまでも接種部位の発赤、腫脹は何度も経験している。	接種部位の発赤・掻痒液窩リンパ節腫脹	平成23年1月19日	評価不能	非重篤		
9	10歳未満	女	平成23年1月18日	プレベナー	10E02A	なし			なし	発熱	平成23年1月18日	関連有り	非重篤	平成23年1月20日	回復
10	10歳未満	女	平成23年1月19日	プレベナー	10E01A	なし			Hibワクチン(H23.1.12)	熱	平成23年1月19日	評価不能	非重篤	平成23年1月20日	回復
11	10歳未満	女	平成23年1月19日	プレベナー	10E02B	あり	アクトヒブ		なし	全身のじんましん	平成23年1月21日	評価不能	非重篤		
12	10歳未満	男	平成23年1月22日	アクトヒブ	E0920	あり	プレベナー		なし	注射部位の発赤、掻痒	平成23年1月23日	関連有り	非重篤		
13	10歳未満	男	平成23年1月22日	プレベナー	10E02B	あり	アクトヒブ		なし	全身にじんましん	平成23年1月23日	評価不能	非重篤		
14	10歳未満	女	平成23年1月24日	アクトヒブ	E1033	あり	プレベナー		なし	発熱	平成23年1月26日	関連有り	非重篤	平成23年1月31日	回復
15	10歳未満	男	平成23年1月25日	プレベナー	10G01B	あり	アクトヒブ		なし	発熱(接種翌日) 局所の腫	平成23年1月26日	評価不能	非重篤	平成23年1月27日	回復
16	10歳未満	男	平成23年1月25日	アクトヒブ	E1033	あり	プレベナー		なし	熱性痙攣	平成23年1月26日	関連有り	非重篤	平成23年1月27日	回復
17	10歳未満	女	平成23年1月26日	プレベナー	10E02B	なし			14~15ヶ月	無熱性けいれん	平成23年1月26日	評価不能	非重篤		回復
18	10歳未満	男	平成23年1月27日	プレベナー	10E02A	なし			なし	発熱	平成23年1月27日	関連有り	非重篤	平成23年1月31日	回復
19	10歳未満	男	平成23年1月29日	アクトヒブ	E0920	あり	プレベナー		あり	じんま疹	平成23年1月28日	関連有り	非重篤	平成23年1月18日	回復

※同時接種ワクチンとして記載のある報告についても、接種部位の局所反応等関連が否定されないものを除き集計している。

プレベナー症例報告数について

資料2-3
(参考)

報告事項	症例数	専門家の評価により副反応として否定された (GBS/ADEMの可能性のある)症例	症例数
GBS,ADEMの可能性のある症例※1	0	GBS	0
		ADEM	0

※1選択基準

- ▶ GBS/ADEMの副反応名で報告された症例
- ▶ 重篤副作用マニュアル③GBSの項に基づき、副反応名として「しびれ、脱力感、神経障害、筋力低下、物が飲み込みにくい」といったタームで報告された症例
- ▶ 上記タームが経過欄に記載のある症例

プレベナー

アナフィラキシーとして報告のあった副反応症例※

・前回報告以降の症例はない。

※【選択基準】

副反応名が、「アナフィラキシー」、「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様反応」として報告された症例

2010年11月1日～2011年1月31日入手分まで

No.	年齢(代)・性別	既往歴	経過	副反応名	ロット	転帰	ブライトン分類レベル(企業評価)	ブライトン分類レベル(専門家評価)	専門家の意見
1	4カ月・女性	食物アレルギー	<p>ワクチン接種4ヶ月前出生。 出生時の体重:3.2Kg。 分娩時の異常:無 出生後の異常:無 乳児検診時の異常:無 ワクチン接種1ヶ月前BCG接種。 ワクチン接種日 近医(開業医)で肺炎球菌侵襲性感染症の予防にて本剤0.5mL接種。 接種時の体温:不明。 その後、帰宅(明らかな症状はなし)。 ワクチン接種12時間30分後ぐずりだし、ミルクの飲みが悪くなる。熱出てきたため病院へ。 ワクチン接種13時間後 当院救急外来受診。 熱39.1℃、不機嫌、全身発赤、頻脈あり。 アナフィラキシーと考え、末梢ルートキープ後、サクシゾン50mg静注投与、入院。 抗アレルギーに対しボララミンシロップ0.04% 1mL×2回/日経口投与(～ワクチン接種2日後まで)。 ワクチン接種18時間後 症状改善傾向。母乳栄養で母乳經由による食物アレルギーと本剤によるアレルギーが疑われていた。 入院中に母乳栄養開始したが症状の再発はなかった。 ワクチン接種42時間後 アナフィラキシー症状は回復、再発なく退院。 ワクチン接種7日後 外来で採血。 牛乳、小麦、卵、サバのRASTを調べたところ、卵白が2+で陽性。 母の卵摂取歴は不明。これまで母乳栄養のみで離乳食はまだ。</p>	アナフィラキシー様反応	09H01A	回復	2	4	<p>○発熱に伴う全身発赤を皮膚のmajor症状としても、症例定義に合致しない ○ワクチンには関連があると思いますが、副反応としての発熱なのか、アレルギーなのかは、全身発赤が蕁麻疹なのか、発熱にともなうものなのか？詳細情報が望まれます。 ○発熱があり、アナフィラキシーではないと思われる。因果関係不明。</p>
2	3カ月・女性	報告なし	<p>本剤0.5mLおよび三種混合ワクチン0.5mLを同時予防接種。 20分後くらいから下肢を中心に全身の発赤、不機嫌となり、再受診した。 不機嫌、顔色不良もあり、ボスミンを筋注した。 その後、30分ほどで全身の発疹等の症状が回復、全身状態良好で治癒と考えた。 ワクチン接種2時間後 帰宅した。 ワクチン接種7日後 DLST検査実施。 【結果】 三種混合ワクチン:1045cpm、S.I.143%、陰性。 肺炎球菌ワクチン:1057cpm、S.I.144%、陰性。 CONTROL:729cpm。 皮内反応テストにて三種混合陰性でプレベナー陽性反応。原因は不明。 今回のお子さんに関しては、三種混合のみを接種する予定。</p>	アナフィラキシー様反応	09L01A	回復	4	4	<p>○下肢を中心とした全身発赤を皮膚のmajor症状としても、診断の必須条件を満たさない ○ブライトン分類の症状について、追加情報が望まれます。 ○アナフィラキシーではない。因果関係はあるが、どちらのワクチンによるかは不明。</p>

No.	年齢(代)・性別	既往歴	経過	副反応名	ロット	転帰	ブライドン分類レベル(企業評価)	ブライドン分類レベル(専門家評価)	専門家の意見
3	1歳・女性	喘息(乳児ぜん息)、喘息(気管支喘息)、副鼻腔炎	<p>ワクチン接種1分前 DPTワクチン 追加の接種(1年前に3回接種済み)、左上腕。 ワクチン接種 本剤(0.5mL/日) 右上腕に接種。 ワクチン接種約10分後 観察中の待ち合い室にて数回の嘔吐を来す。呼びかけに反応あり。顔面蒼白の為、診察にただちに移動した。 その時点で発疹、泣きあり。しばらくして徐脈、冷感が発生した。 この時点では、バイタル 血圧90/60、脈拍90/分、SPO2 96% 意識もうろう、顔面蒼白、冷汗を認めアナフィラキシーショックと診断し、ボスミン0.1mgを左上腕に皮下注(診察室入室後5分位経過) その数分後(3~5分)顔色不良、冷汗、意識もうろうが持続した。 2回目のボスミン0.1mg 左大腿部に投与した。その5分後に発語を認めた。 診察室に移動した。嘔吐は認めず。顔色は不良であるが、動き出し、室内を歩き出した。 アナフィラキシーショックを来たした、約20分後から、口唇色もどりはじめた。冷汗は認めず。顔色不良は持続した。 ワクチン接種33分後 全身状態は回復するも24時間の経過観察が必要と考え、A病院に入院を依頼した。A病院へ「経過観察入院」を勧め、来院したが、子供が元気に回復したため帰宅した。 ワクチン接種翌日 院長より母親へ連絡し、元気であることを確認した。アナフィラキシーショックが回復した。</p>	アナフィラキシーショック	09H03A	回復	4	4	<p>○ 嘔吐を消化器のminor症状、発疹の性状が不明であり皮膚症状の定義に合致するか判断できない。十分な情報が得られていないため、症例定義に合致すると判断できない</p> <p>○ 詳細がはっきりしない部分もありますが、アナフィラキシーと思われます。</p> <p>○ どちらのワクチンによるかは不明であるが、因果関係はある。発疹の詳細がわからず、アナフィラキシーかどうかは不明である。</p>

プレベナー症例報告数について

資料2-3
(参考)

	症例数	専門家の評価によりアナフィラキシーのプライマリー診断が3以上とされた症例
アナフィラキシーの可能性のある症例※2	3	0

※2【選択基準】

副反応名が、「アナフィラキシー」、「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様反応」として報告された症例

子宮頸がん予防ワクチンの失神に関する
注意喚起について

医療関係者の皆様

グラクソ・スミスクライン株式会社

謹啓 平素は、弊社製品につきまして格別なご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

サーバリックス®は2009年10月に承認を取得し、2009年12月より販売を開始しておりますが、本剤を接種する際に特にご注意頂きたい点を下記の通りまとめましたので、これまでと同様に適正使用をお願い申し上げます。

今後ともよろしくご配慮賜りますよう、お願い申し上げます。

謹白

サーバリックス®を接種する際にご注意頂きたい点

① 接種後には疼痛が発生します。

サーバリックス®も他のワクチンと同様に、接種後に疼痛が高頻度に発生します。また、人によっては疼痛が長引くこともあります。これらのことを、接種前に必ず説明願います。

② 針は垂直に深く刺してください。注射部位は揉まないようにお願いします。

針は皮下ではなく、三角筋肉に十分達するよう刺入してください。また、一般的に注射部位を揉むことにより疼痛が増強する可能性が知られています。注射部位は揉まないようにお願いします。注射部位を揉まないことについては、看護師などの医療従事者にも徹底して頂くと共に、ワクチン接種を受けた人（保護者）にも必ずお伝えください。

③ 臥位で接種する方法もございます。接種後も座らせるなどした上で被接種者の状態を観察してください。

特に若い女性は、注射による血管迷走神経反射によって失神や転倒を起こす可能性があります。サーバリックス®の市販後におきましても、接種後に失神、失神寸前の状態、意識消失、神経原性ショックなどが報告されており、その中には失神後に転倒し打撲、コブができる等の報告もございました。

過去に注射によって気分が悪くなった経験がある人や接種前に緊張しているような人については、臥位で接種することもご考慮ください。

また、接種後におきましても、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、被接種者に異常が無いことを確認してから帰宅して頂くようお願い致します。

以上

接種上の注意改訂のお知らせ

2011年2月

グラクソ・スミスクライン株式会社

ウイルスワクチン類

サーバリックス®

(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))

謹啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社医薬品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、この度、**サーバリックス®**の【接種上の注意】を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日時を要しますので、今後のご使用に際しましては、本内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

謹白

1. 主な改訂内容 (自主改訂)

項目	内容
重要な基本的注意 [一部改訂]	「失神」内容について、より注意喚起内容が分かりやすくなるよう記載整備しました。
その他の副反応 [一部改訂]	「リンパ節症」を追記しました。
臨床成績 [一部改訂・追記]	海外臨床成績についてデータを更新しました。 さらに、HPV-16型及びHPV-18型以外の癌原性HPVに対する有効性について追記しました。

- 7頁以降に改訂後の「接種上の注意」全文を記載していますので、ご参照下さい。
また、ここでお知らせした内容は弊社ホームページ (<http://www.glaxosmithkline.co.jp>) でもご覧になれます。

2. 改訂内容と改訂理由

(1) 「重要な基本的注意」の項（自主改訂）

改訂後（下線部：追記部分）	改訂前
【接種上の注意】 2.重要な基本的注意 (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。	【接種上の注意】 2.重要な基本的注意 (4)ワクチン接種後に血管迷走神経反射として失神があらわれることがあるので、接種後30分程度は被接種者の状態を観察することが望ましい。

<改訂理由>

2010年2月に重要な基本的注意の項に「失神・血管迷走神経反応」を追記し、接種後30分程度は被接種者を観察することが望ましい旨の注意喚起を行ってまいりましたが、その後も失神・血管迷走神経反応に関連する副作用が集積され、その中には失神後に転倒し打撲、コブができる等の報告がありました。多くの症例は、安静にさせていただくことで特に異常はみられず回復との症例でした。

失神による転倒等を避けるため、「失神・血管迷走神経反応」内容について詳細に記載し、接種時には座らせるなどの状態で被接種者の状態を観察していただくよう、更なる注意喚起を行うこととしました。

(2) 「副反応」の項（自主改訂）

改訂後（下線部：追記部分）					改訂前				
【接種上の注意】					【接種上の注意】				
4.副反応					4.副反応				
(2)その他の副反応					(2)その他の副反応				
	10%以上	1～10%未満	0.1～1%未満	頻度不明 <small>注1)</small>		10%以上	1～10%未満	0.1～1%未満	頻度不明 <small>注1)</small>
その他	疲労	発熱（38℃以上を含む）、上気道感染		<u>リンパ節症</u>	その他	疲労	発熱（38℃以上を含む）、上気道感染		
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1) 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。				

<改訂理由>

国内外において副反応の報告が集積されたことに基づき、「リンパ節症」を追記いたしました。

(3) 「臨床成績」の項 (自主改訂)

改訂後 (下線部: 改訂部分)	改訂前																																						
<p>【臨床成績】 1. 予防効果 <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⁾</p>	<p>【臨床成績】 1. 予防効果 <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。中間解析(CIN2+が 23例発生)時点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 2例に対して、対照群は 21例であり、統計的に有意な有効性が得られた(VE=90.4%(97.9%CI:53.4%, 99.3%), p<0.0001, 両側 Fisher 直接確率検定)。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 3例(本剤群 2例、対照群 1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。¹⁾</p>																																						
<p>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)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">HPV-16/18 に起因する エンド ポイント</th> <th colspan="2">本剤</th> <th colspan="2">対照</th> <th rowspan="2">有効性 (%) (96.1%CI)</th> </tr> <tr> <th>被験者数</th> <th>発生例数</th> <th>被験者数</th> <th>発生例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CIN2+</td> <td>7344</td> <td>1</td> <td>7312</td> <td>53</td> <td>98.1 (88.4, 100)</td> </tr> <tr> <td>CIN3+</td> <td>7344</td> <td>0</td> <td>7312</td> <td>8</td> <td>100 (36.4, 100)</td> </tr> </tbody> </table> <p>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 ヶ月目) に血清抗体陰性、かつ 0 ヶ月目及び 6 ヶ月目に HPV DNA が陰性の被験者集団について解析した。</p>	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	CIN2+	7344	1	7312	53	98.1 (88.4, 100)	CIN3+	7344	0	7312	8	100 (36.4, 100)	<p>表-2 組織病変に対する有効性(総ワクチン接種コホート^{注1)}/HPV 型判定アルゴリズム)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">HPV-16/18 に起因する エンドポイ ント</th> <th colspan="2">本剤</th> <th colspan="2">対照</th> <th rowspan="2">有効性 (%) (97.9%CI)</th> </tr> <tr> <th>被験者数</th> <th>発生例数</th> <th>被験者数</th> <th>発生例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CIN2+</td> <td>7788</td> <td>0</td> <td>7838</td> <td>20</td> <td>100 (74.2, 100)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注 1) ワクチン接種前に HPV 感染の有無を検査せず、過去に癌原性 HPV への感染歴がない者に加え、過去又は現在に HPV に曝露 (感染) している者を含む一般的な集団を被験者集団としてワクチンを接種した。ワクチンを 1 回以上接種した被験者のうち、1 回目ワクチン接種時 (0 ヶ月目) に細胞診の結果が正常又は軽度異常で、HPV DNA 陰性かつ血清抗体陰性であった被験者集団について解析した。</p>	HPV-16/18 に起因する エンドポイ ント	本剤		対照		有効性 (%) (97.9%CI)	被験者数	発生例数	被験者数	発生例数	CIN2+	7788	0	7838	20	100 (74.2, 100)
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																																			
CIN2+	7344	1	7312	53	98.1 (88.4, 100)																																		
CIN3+	7344	0	7312	8	100 (36.4, 100)																																		
HPV-16/18 に起因する エンドポイ ント	本剤		対照		有効性 (%) (97.9%CI)																																		
	被験者数	発生例数	被験者数	発生例数																																			
CIN2+	7788	0	7838	20	100 (74.2, 100)																																		

改訂後 (下線部：改訂部分)						改訂前					
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)						表-3 持続感染 ^{注1)} に対する有効性(総ワクチン接種コホート)					
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)	HPV-16/18 に起因する エンドポイ ント	本剤		対照		有効性 (%) (97.9%CI)
	被験 者数	発生 例数	被験 者数	発生 例数			被験 者数	発生 例数 ^{注2)}	被験 者数	発生 例数	
持続感染 (6ヵ月定義)	<u>7177</u>	<u>29</u>	<u>7122</u>	<u>488</u>	<u>94.3</u> (<u>91.5, 96.3</u>)	持続感染 (6ヵ月定義)	6344	38	6402	193	80.4 (70.4, 87.4)
持続感染 (12ヵ月定義)	<u>7035</u>	<u>20</u>	<u>6984</u>	<u>227</u>	<u>91.4</u> (<u>86.1, 95.0</u>)	持続感染 (12ヵ月定義)	3386	11	3437	46	75.9 (47.7, 90.2)
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						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					
注2) 本剤群の持続感染(6ヵ月定義)例のうち29例及び持続感染(12ヵ月定義)の11例は初回感染が3回目のワクチン接種完了前にみられた。						注2) 本剤群の持続感染(6ヵ月定義)例のうち29例及び持続感染(12ヵ月定義)の11例は初回感染が3回目のワクチン接種完了前にみられた。					
【主要文献】 2) Paavonen, J., et al. : Lancet, 374, 301-314 (2009) 3) The GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group : Lancet, 374, 1975-1985 (2009)						【主要文献】 1) Paavonen, J., et al. : Lancet, 369, 2161-2170 (2007) 2) The GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group : Lancet, 374, 1975-1985 (2009)					

<改訂理由>

海外臨床試験 (HPV-008試験) において、HPV-16型とHPV-18型に対する有効性について最終解析結果が得られたため、最新情報に更新しました。

改訂後 (下線部：追記部分)							改訂前
<p>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 ヶ月定義) 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)。</p>							その他の癌原性 HPV に関する記載なし
<p>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)}</p>							
HPV 型	持続感染(6 ヶ月定義)			CIN2+			
	本剤	対照	有効性 (%)	本剤	対照	有効性 (%)	
	発生 例数	発生 例数	(96.1%CI)	発生 例数	発生 例数	(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 ヶ月目及び6 ヶ月目に該当する 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。							

<改訂理由>

海外臨床試験 (HPV-008試験) において得られた最終解析結果において、本剤のウイルス型 HPV-16型及び18型以外の癌原性 HPV に関して新たな知見が得られました。また、欧州においては、この HPV-008 試験の結果に基づき、本剤における適応症の記載の変更が2010年8月24日に承認されています。

日本の添付文書にも HPV-16型及び18型以外の癌原性 HPV に対する予防効果について、臨床成績の項に追記しました。

改訂後（下線部：改訂部分）	改訂前
<p>2.免疫原性 <海外臨床成績> (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 ヶ月目にピークに達し、以後 18 ヶ月目からはプラトーに達し <u>8.4 年 (101 ヶ月)</u> 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 <u>10 倍以上</u> 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 ヶ月目の HPV-16 及び HPV-18 に対する GMT は HPV-001 及び HPV-007 試験のプラト一期の GMT と同じ範囲にあった。<u>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 ヶ月目の抗体価は、自然感染による抗体価に比べ高く維持された。</u> なお、本試験において有効性の評価は実施されていない。</p>	<p>2.免疫原性 <海外臨床成績> (2)HPV-001 及び HPV-007 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 ヶ月目にピークに達し、以後 18 ヶ月目からはプラトーに達し 76 ヶ月目まで維持された。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 11 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 ヶ月目の HPV-16 及び HPV-18 に対する GMT は HPV-001 及び HPV-007 試験のプラト一期の GMT と同じ範囲にあった。なお、本試験において有効性の評価は実施されていない。</p>

<改訂理由>

海外臨床試験において、新たな免疫原性の結果が得られたため、臨床成績内容を更新しました。
HPV-023試験における24ヵ月時点での解析により、GMP（幾何平均抗体価）は「8.4年（101ヵ月）まで」維持される結果が得られました。

(4)「取扱い上の注意」の項（自主改訂）

改訂後（下線部：追記部分）	改訂前
<p>【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。</p>	<p>【取扱い上の注意】 1.接種前 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。</p>

<改訂理由>

シリンジの取扱いに関して「サーバリックスの使用方法」を改訂し、適正使用情報の提供を行いました。
この使用方法の改訂に基づき、取扱い上の注意の項にも接種前の注意事項を追記しました。
「サーバリックスの使用方法」改訂内容については、添付文書をご参照ください。

3. 改訂添付文書使用時期

2011年5月以降生産分より使用予定

【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

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。

【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「定期的予防接種実施要領」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。
 (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) 本剤シリンジのキャップ及びプランジャーには天然ゴム(ラテックス)が含まれている。ラテックス過敏症のある被接種者においては、アレルギー反応があらわれる可能性があるため十分注意すること。

**3. 相互作用
併用注意(併用に注意すること)**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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34例(5.7%)、発熱34例(5.6%)、尋麻疹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、尋麻疹で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、尋麻疹		
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		失神・血管迷走神経反応 ^{注2)}
その他	疲労	発熱(38℃以上を含む)、上気道感染		リンパ腫症

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、授乳中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。〔ラットにおいて、抗HPV-16抗体あるいは抗HPV-18抗体が乳汁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。

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

(参考)

子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業における副反応報告と

薬事法における報告の違い

子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業

	重篤	非重篤
未知	◎	◎
既知	◎	◎

ワクチン接種との因果関係に関わらず報告

参考(薬事法の報告要件)

	重篤	非重篤
未知	○	△
既知	○	

副反応によると疑われる場合に報告

報告する対象が◎又は○

◎は、契約により医師に報告義務があるもの

○は、自主的な報告による。ただし、企業が知った場合は報告義務。

「重篤」とは、死亡、障害及びそれらに繋がる恐れ、入院並びにそれに相当する疾病の程度（日本とカナダと同じ基準）

「既知」とは、副反応として知られているものであり、添付文書等に記載があるもの

△ 非重篤・未知は定期的に報告。

子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業 (平成22年度補正予算)の実施状況

(調査の概要)

- 調査対象 : 都道府県を通じて、すべての市区町村(1,750市区町村)を実施
- 調査期間 : 平成22年12月14日～平成22年12月20日
- 回収結果 : 1,750市区町村(回収率:100%)

【集計表】

表1 実施対象ワクチン別の事業実施予定市区町村数

表2 個別ワクチン別の事業実施予定市区町村数

表3 事業開始時期・個別ワクチン別の事業実施予定市区町村数

表4 個別ワクチンの実施対象年齢別の実施予定市区町村数

表1 実施対象ワクチン別の事業実施予定市区町村数

(調査期間:平成22年12月14日～平成22年12月20日)

実施対象ワクチン		22～23年度に実施する 予定の市区町村数	
			割合
3ワクチン実施	子宮頸がん予防ワクチン ヒブワクチン 小児用肺炎球菌ワクチン	1,745	99.7
2ワクチン実施	子宮頸がん予防ワクチン ヒブワクチン	2	0.1
	子宮頸がん予防ワクチン 小児用肺炎球菌ワクチン	0	0.0
	ヒブワクチン 小児用肺炎球菌ワクチン	1	0.1
1ワクチン実施	子宮頸がん予防ワクチン	2	0.1
	ヒブワクチン	0	0.0
	小児用肺炎球菌ワクチン	0	0.0
合計		1,750	100.0

(注)22～23年度に実施する予定の市区町村数は、当該年度の一定期間内において当該ワクチンの接種を行う市区町村数を含む

表2 個別ワクチン別の事業実施予定市区町村数

(調査期間:平成22年12月14日～平成22年12月20日)

個別ワクチン	22～23年度に実施する定の市区町村数	
		割合
子宮頸がん予防ワクチン	1,749	99.9
ヒブワクチン	1,748	99.9
小児用肺炎球菌ワクチン	1,746	99.8

(注)22～23年度に実施する予定の市区町村数は、当該年度の一定期間内において当該ワクチンの接種を行う市区町村数を含む

(注)割合は、事業実施予定市区町村数(1,750市区町村)に対する数値

表3 事業開始時期・個別ワクチン別の事業実施予定市区町村数

(調査期間:平成22年12月14日～平成22年12月20日)

事業開始 時期 個別ワクチン	22～23年度に実施 する予定の市区町 村数		22年度から開始 する予定の市区町 村数		23年度から開始 する予定の市区町 村数		時期未定	
		割合		割合		割合		割合
子宮頸がん予防 ワクチン	1,749	100.0	1,099	62.8	512	29.3	138	7.9
ヒブワクチン	1,748	100.0	948	54.2	620	35.5	180	10.3
小児用肺炎球菌 ワクチン	1,746	100.0	897	51.4	666	38.1	183	10.5

(注)22～23年度に実施する予定の市区町村数は、当該年度の一定期間内において当該ワクチンの接種を行う市区町村数を含む

表4 個別ワクチンの実施対象年齢別の実施予定市区町村数

(調査期間:平成22年12月14日～平成22年12月20日)

実施対象ワクチン・ 実施対象年齢		22～23年度に実施する予定の市区町村数	
			割合
子宮頸がん予防ワクチン	中学1年生(13歳相当)～高校1年生(16歳相当)※1	1,276	73.0
	上記以外※2	386	22.0
	未定	87	5.0
	実施市区町村数	1,749	100.0
ヒブワクチン	0歳～4歳※1	1,554	88.9
	上記以外	73	4.2
	未定	121	6.9
	実施市区町村数	1,748	100.0
小児用肺炎球菌ワクチン	0歳～4歳※1	1,543	88.4
	上記以外	76	4.4
	未定	127	7.2
	実施市区町村数	1,746	100.0

(注)22～23年度に実施する予定の市区町村数は、当該年度の一定期間内において当該ワクチンの接種を行う市区町村数を含む

(注)「※1」は本事業の対象としている年齢

(注)「※2」のうち、小学6年生を対象に56市区町村が接種を実施

各ワクチンの添付文書

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)

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)

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

- 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。
- 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。
- 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。
- 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

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。

- 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。]
- 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
- 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者
- 過去に痙攣の既往のある者
- 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
- 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。

- (5) 本剤シリンジのキャップ及びプランジャーには天然ゴム(ラテックス)が含まれている。ラテックス過敏症のある被接種者においては、アレルギー反応があらわれる可能性があるため十分注意すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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		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を使用し、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)})^{注2)}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。^{注3)}

注1) VE (Vaccine Efficacy) = (1 - (本剤群の発生例数/本剤群の総追跡調査期間) / (対照群の発生例数/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	発生例数	被験者数	発生例数	
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²⁾/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	発生例数	被験者数	発生例数	
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²⁾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²⁾)

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 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²⁾)

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 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。
- (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 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。
- (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と同じ範囲であった。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

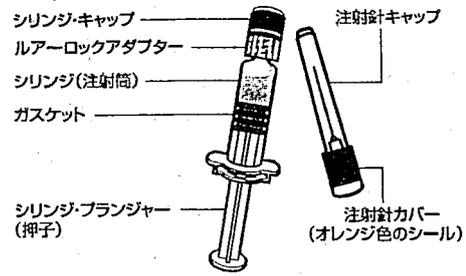
東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

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

®登録商標

サーバリックス®の使用法

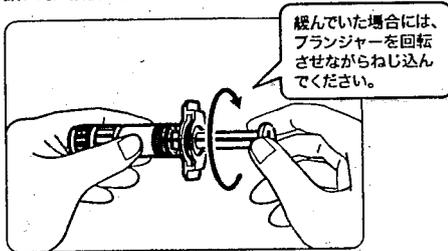
本剤は筋注用です



室温に戻してから注射針を取り付けてください。

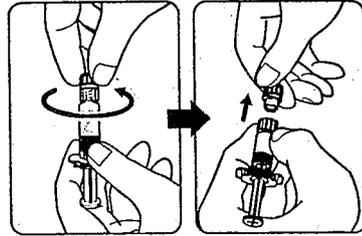
1 シリンジ(注射筒)を取り出し、プランジャー(押子)が緩んでいないか確認します。

- 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。



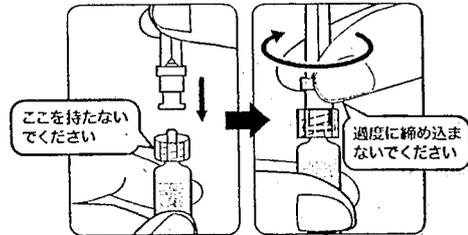
2 シリンジのキャップを外します。

- 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。]



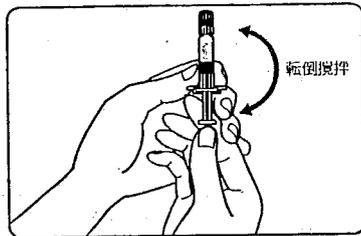
3 シリンジに注射針をねじりながら取り付けます。

- 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。
[ルアーロックアダプターを持たないでください。]
- 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。



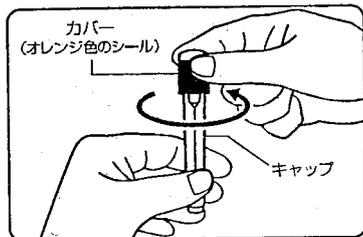
4 接種液を振り混ぜて均一にします。

- 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。



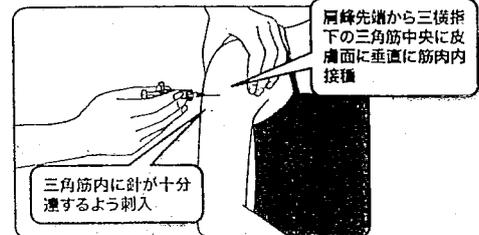
5 注射針カバーを外します。

- 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。



6 本剤を筋肉内接種します。

- 正しい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。

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)

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	2009年12月
再審査結果	再審査期間中
国際誕生	1992年2月

ActHIB®

生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品*

アクトヒブ®

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)。

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

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分または破傷風トキソイドによってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

〔製法の概要および組成・性状〕

*1. 製法の概要

本剤は、インフルエンザ菌b型(1482株)の培養液から抽出精製した莢膜多糖体(ポリリポシルリピトールリン酸: 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(腕線維血液)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	多量の量として10μg
添加物	トロメタモール	0.6mg
	精製白糖	42.5mg
	pH調整剤	

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) 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。

3. 副反応

(1) 重大な副反応(頻度不明¹⁾)

- 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、接種後は視察を十分にに行い、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、血液検査等の視察を十分にに行い、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2)}	0.1~5%未満 ^{注2)}	不明 ^{注1)}
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3)}	
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) 海外で報告が認められている。
 注2) 承認時の国内臨床試験¹⁾²⁾の成績(122例合計482回接種における発現頻度)に基づく。
 注3) 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¹⁾²⁾

国内19施設で2~6ヵ月齢の健康児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³⁾
 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幼児で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 ⁴⁾
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⁴⁾

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に破傷風トキソ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⁵⁾。
 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⁶⁾⁷⁾。
 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⁸⁾。

【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】

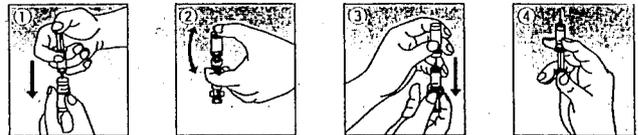
- 1) 高橋弘弘: 臨床と微生物 2005;32(5):511-516
- 2) 社内資料: 国内臨床試験
- 3) 社内資料: フィンランド感染予防大規模介入試験
- 4) 社内資料: フランス大規模安全性試験
- 5) 社内資料: マウスにおける免疫原性の検討
- 6) 社内資料: イスラエル免疫原性の検討
- 7) 社内資料: フィンランド免疫原性の検討
- 8) Käyhty, H. et al.: J. Infect. Dis. 1983;147(6):1100

【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。
第一三共株式会社 製品情報部
 〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
 TEL: 0120-189-132

【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 (輸入)

サノフィパスツール株式会社 sanofi pasteur
 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

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
 946353/956911
 517494/347343

** 2010年8月改訂(第3版)
* 2010年6月改訂

日本標準商品分類番号
876311

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)

【接種不相当者(予防接種を受けることが適当でない者)】

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

1. 本剤の成分又はジフテリアトキソイドによってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
2. 明らかな発熱を呈している者
3. 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
4. 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

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

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もトリプトン(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、それぞれカサミノ酸(ウシ乳由来成分)及びデオキシコル酸ナトリウム(ウシ及びヒツシ胆汁由来成分)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45mg、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、振り混ぜるととき均等に白濁する液剤である。

【効能・効果】

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

〈効能・効果に関連する接種上の注意〉

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

【用法・用量】

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

〈用法・用量に関連する接種上の注意〉

1. 接種対象者・接種時期

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

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

7カ月齢以上12カ月齢未満(接種もれ者)

- ・ 初回免疫：1回0.5mLずつを2回、27日間以上の間隔で皮下に注射する。
- ・ 追加免疫：1回0.5mLを1回、2回目の接種後60日間以上の間隔で、12カ月齢後、皮下に注射する。

12カ月齢以上24カ月齢未満(接種もれ者)

- ・ 1回0.5mLずつを2回、60日間以上の間隔で皮下に注射する。

24カ月齢以上9歳以下(接種もれ者)

- ・ 1回0.5mLを皮下に注射する。

2. 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔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)。

(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。

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。

(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)

種類	頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注4)
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りリンパ節症
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) 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、シリンジの再滅菌・再使用はしないこと)。
- 2) 本剤は、使用直前によく振り混ぜ、均一な懸濁液とし、使用すること。
- 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¹⁾

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相関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0.35 μ g/mLが、WHOから提示されている²⁾。初回免疫後及び追加免疫後のIgG抗体濃度が0.35 μ g/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群結合型ワグチン[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³⁾。

侵袭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袭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袭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袭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袭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 侵袭性肺炎球菌性疾患に対する有効性結果の要約

侵袭性肺炎球菌性疾患	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)⁴⁾。

(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⁵⁾。

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。国内における侵袭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⁶⁾。

【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) 社内資料(臨床成績のまとめ)
- 2) World Health Organization : WHO Technical Report Series, 927 : 92(2005)
- 3) Black, S., et al. : Pediatr. Infect. Dis. J., 19 : 187(2000)
- 4) Eskola, J., et al. : N. Engl. J. Med., 344 : 403(2001)
- 5) Lindberg, A. A. : Vaccine, 17 : S28(1999)
- 6) 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

*製造販売
 **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