

| |
|------------|
| 日本標準商品分類番号 |
| 876361 |

ワクチン・トキソイド混合製剤

クアトロバック®皮下注シリンジ Quattrovac

生物学的製剤基準

沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ(セービン株)混合ワクチン

| | |
|------|---------------|
| 承認番号 | 22400AMX00782 |
| 薬価収載 | 適用外 |
| 販売開始 | 2012年10月 |
| 国際誕生 | 2012年7月 |

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品
注意-医師等の処方箋に
より使用すること



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

【接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)】
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。
(1)明らかな発熱を呈している者
(2)重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
(3)本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
(4)上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

※1. 製法の概要

本剤の製法は次のとおりである。

百日せき菌 I 相菌(東浜株)の培養菌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、ホルマリンで減毒化した両防御抗原を含む液を作製する。ジフテリア菌(Park-Williams No. 8株)の産生する毒素を精製し、ホルマリンで無毒化(トキソイド化)したジフテリアトキソイドを作製し、アルミニウム塩を加えて不溶性とする。破傷風菌(Harvard A-47株)の産生する毒素を精製し、ホルマリンで無毒化(トキソイド化)した破傷風トキソイドを作製し、アルミニウム塩を加えて不溶性とする。弱毒ポリオウイルスセービン株の1型(LSc, 2ab株)、2型(P712, Ch, 2ab株)及び3型(Leon, 12a, b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。本剤は、これら全てを混合したものである。

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

2. 組成

本剤は、0.5mL(1シリンジ)中に次の成分を含有する。

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

^{※)}DU：D抗原単位

3. 製剤の性状

本剤は、不溶性で、振り混ぜるとき、均等に白濁する液剤である。

pH：6.6～7.6

浸透圧比(生理食塩液に対する比)：約1

【効能・効果】

百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防

【用法・用量】

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

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

用法・用量に関連する接種上の注意

(1) 接種対象者・接種時期

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

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

(2) 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また、他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。

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

【接種上の注意】

1. 接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
(1)心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
(2)予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
(3)過去にけいれんの既往のある者
(4)過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
(5)本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤は、「**予防接種実施規則**」及び「**定期接種実施要領**」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

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

※※使用成績調査(第6回安全性定期報告時)

初回免疫の1回目接種865例中215例(24.9%)、2回目接種849例中220例(25.9%)、3回目接種838例中157例(18.7%)、追加免疫821例中223例(27.2%)に副反応が認められた。その主なものは**注射部位紅斑**(1回目14.9%、2回目15.2%、3回目13.2%、追加16.3%)、**発熱**(1回目8.8%、2回目7.7%、3回目2.3%、追加6.8%)、**注射部位硬結**(1回目7.3%、2回目8.7%、3回目8.5%、追加12.9%)、**注射部位腫脹**(1回目4.2%、2回目4.5%、3回目3.6%、追加9.1%)であった。

(1)重大な副反応

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

(2)その他の副反応

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

^{注1)} 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンにおける発現頻度。

^{注2)} 承認時の国内臨床試験成績(259例における発現頻度)に基づく。

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

4. 接種時の注意

(1)接種用器具

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

(2)接種時

注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

(3)接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

5. その他の注意

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

【臨床成績】

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

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

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

有効性(免疫原性)

(3回接種後(初回免疫後))

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

〈4回接種後(追加免疫後)〉

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

【薬効薬理】

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

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

【取扱い上の注意】

1. 保存時

誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。

2. 接種前

- (1)ブリスター包装は開封口(開)から静かに開けること。
- (2)ブリスター包装から取り出す際、押子を持って無理に引き出さないこと。
- (3)使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。
- (4)シリンジに破損等の異常が認められるときには使用しないこと。
- (5)注射針のキャップが外れているときには使用しないこと。

3. 接種時

- (1)冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用すること。
- (2)シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。

4. 接種後

注射針等は誤刺や感染防止に留意し、安全な方法で廃棄すること。

【包装】

0.5mL: 1シリンジ(注射針: 26ゲージ 5/8インチ RB)

【主要文献】

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

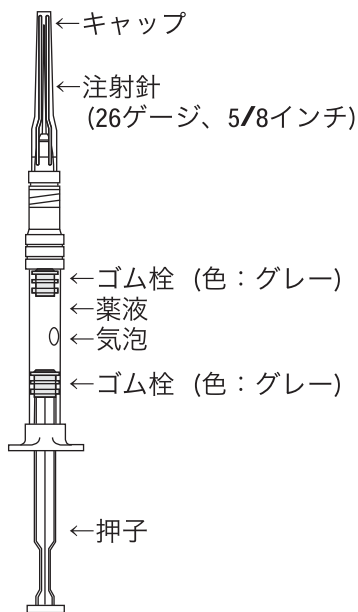
【文献請求先】

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

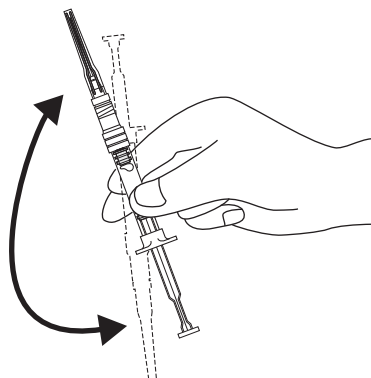
アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
☎0120-189-371

【クアトロバック®皮下注シリンジの使用方法】

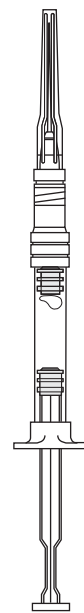
①このシリンジは2つのゴム栓で薬液が密封されている。また、注射針を包むキャップがロックされている状態で無菌性が保たれている。



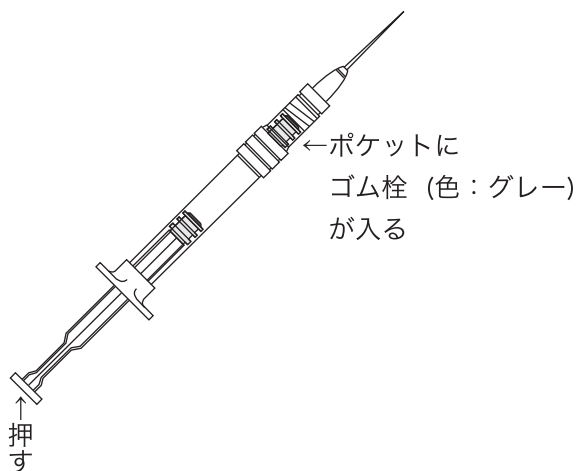
②シリンジをゆっくり2～3回回転し、シリンジ内の薬液を泡立たせないように分散させ、必ず均等にする。



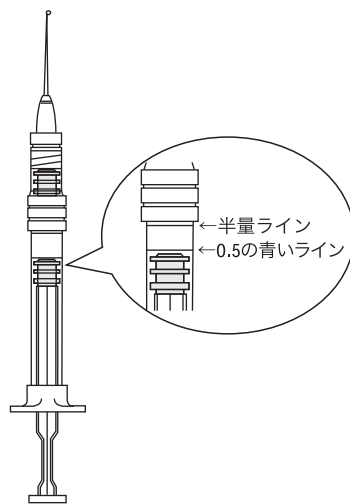
③注射針を上に向けて、シリンジを指ではじき、シリンジ内の気泡を上部に集める。



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



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



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