

プレベナー13[®] 水性懸濁注

Prevenar13[®] Suspension Liquid for Injection

沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）

貯 法：凍結を避け、2～8℃で保存

有効期間：製造日から3年（最終有効年月を外箱等に記載）

（取扱い上の注意参照）

承認番号	22500AMX00917
薬価取載	適用外
販売開始	2013年10月
国際誕生	2009年7月

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

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

下記13種類の血清型の肺炎球菌を型別に培養して増殖させ、殺菌後に各々の型から肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを抽出し、精製する。これらの肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを型別に、ジフテリア菌の変異株（*Corynebacterium diphtheriae* C7（β197）/pPX3520）より産生させ、回収・精製した無毒性変異ジフテリア毒素（CRM₁₉₇）と、還元的アミノ化反応により結合させ、混合する。本剤は免疫原性を高めるために、肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM₁₉₇結合体をアジュバントであるリン酸アルミニウムに吸着させて不溶性とした不活化ワクチンである。

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

2. 組成

1 シリンジ中：

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

3. 性状

本剤は不溶性で、振り混ぜるとき均等に白濁する液剤であり、そのpH及び浸透圧比は次のとおりである。

pH	5.3～6.3
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

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

【効能・効果に関連する接種上の注意】

1. 本剤に含まれ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. 免疫抑制状態（悪性腫瘍、造血幹細胞移植、ネフローゼ症候群等）にある者における本剤の安全性及び有効性は確立していない。

【用法・用量】

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

【用法・用量に関連する接種上の注意】

1. 接種対象者・接種時期

本剤の接種は2か月齢以上6歳未満の間にある者に行う。標準として2か月齢以上7か月齢未満で接種を開始すること。ただし、3回目接種については、12か月齢未満までに完了し、追加免疫は12か月齢以降、標準として12～15か月齢の間に行うこと。

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

7か月齢以上12か月齢未満（接種もれ者）

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

12か月齢以上24か月齢未満（接種もれ者）

- ・1回0.5 mLずつを2回、60日間以上の間隔で皮下に注射する。

24か月齢以上6歳未満（接種もれ者）

- ・1回0.5 mLを皮下に注射する。

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

3. 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔において本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

【接種上の注意】

1. 接種要注者（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「定期接種実施要領」を参照して使用すること。
- (2)被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- (3)被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。
- (4)本剤と他のワクチンを同時に同一の被接種者に対して接種する場合は、それぞれ単独接種することができる旨の説明を行うこと。特に、被接種者が重篤な基礎疾患に罹患している場合は、単独接種も考慮しつつ、被接種者の状態を確認して慎重に接種すること（厚生労働省のホームページ¹⁾を参照）。

3. 副反応

本剤を単独で接種した国内臨床試験において、本剤接種後7日間（接種当日を含む）に、局所（注射部位）の副反応は、1回目接種では139/186例（74.7%）、2回目接種では136/180例（75.6%）、3回目接種では123/174例（70.7%）、4回目接種では122/170例（71.8%）で認められ、主なものは、紅斑：1回目138/186例（74.2%）、2回目134/180例（74.4%）、3回目116/171例（67.8%）、4回目113/166例（68.1%）、腫脹：1回目83/176例（47.2%）、2回目93/173例（53.8%）、3回目89/165例（53.9%）、4回目93/163例（57.1%）であった。また、全身性の副反応は、1回目接種では119/182例（65.4%）、2回目接種では114/177例（64.4%）、3回目接種では93/162例（57.4%）、4回目接種では106/160例（66.3%）で認められ、主なものは、発熱（37.5℃以上）：1回目56/170例（32.9%）、2回目54/163例（33.1%）、3回目62/154例（40.3%）、4回目76/150例（50.7%）であった（承認時）。

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

注：沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン

(1)重大な副反応

- 1)ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{注1)}）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 2)痙攣（頻度不明^{注1)}）：痙攣（熱性痙攣を含む）があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 3)血小板減少性紫斑病（頻度不明^{注2)}）：血小板減少性紫斑病があらわれることがある。紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。

注1：海外の自発報告で認められた副反応であり、頻度不明とした。

注2：沈降7価肺炎球菌結合型ワクチンの自発報告で認められた副反応であり、頻度不明とした。

(2)その他の副反応

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}
皮膚		蕁麻疹、発疹		血管性浮腫、蕁麻疹様発疹、多形紅斑
呼吸器		感冒（鼻咽頭炎等）		呼吸困難、気管支痙攣
投与部位（注射部位）	紅斑（84.0%）、腫脹（69.7%）、疼痛・圧痛（28.2%）	硬結		皮膚炎、蕁麻疹、そう痒感
消化器	食欲減退（31.4%）	下痢		嘔吐
血液				注射部位に局限したリンパ節症
精神神経系	傾眠状態（52.1%）、易刺激性（45.2%）、不安定睡眠（38.0%）		泣き	筋緊張低下-反応性低下発作
その他	発熱（71.3%）			

なお、頻度は国内臨床試験の集計結果による。

注：海外の自発報告で認められた副反応であり、頻度不明とした。

4. 小児等への接種

生後6週未満又は6歳以上の者に対する安全性及び有効性は確立していない。

5. 接種時の注意

(1)接種時

- 1)注射針及び注射筒は被接種者ごとに取り換えること（開封後の使用は1回限りとし、再滅菌・再使用はしないこと）。
- 2)【プレバナー13水性懸濁注の使用法】に従い接種準備を行うこと。
- 3)注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 4)本剤は、他剤と混合しないこと。

(2)接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。

【臨床成績】

国内臨床試験

乳幼児を対象とした2つの国内臨床試験成績を以下に示す。

(1)非劣性試験²⁾

生後3～6か月齢の健康乳幼児551例（本剤 [13vPnC] + DPT同時接種群：183例、沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン [7vPnC] + DPT同時接種群：184例、DPT単独接種群：184例）を対象に無作為化二重盲検試験を実施した。13vPnC + DPT同時接種群では、13vPnC及びDPTの各0.5 mLを計4回（初回免疫として3回、追加免疫として1回）皮下接種した。

免疫原性

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

表1 13vPnC又は7vPnCの初回免疫後に肺炎球菌血清型のIgG抗体濃度が0.35 µg/mLに達した被験者の割合 (%)

血清型	0.35 µg/mL以上の抗体保有率 ^{注1)} (%) (95%CI)		抗体保有率の差 (%) (95%CI)
	13vPnC	7vPnC	
共通血清型			
4	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)	0.0 (-2.2, 2.1)
6B	97.7 (94.3, 99.4)	99.4 (96.9, 100.0)	-1.7 (-5.2, 1.1)
9V	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)	0.0 (-2.1, 2.1)
14	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)	0.0 (-2.1, 2.1)
18C	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)	0.0 (-2.1, 2.2)
19F	98.9 (96.0, 99.9)	96.6 (92.7, 98.7)	2.3 (-1.1, 6.3)
23F	97.7 (94.3, 99.4)	98.3 (95.1, 99.6)	-0.6 (-4.2, 2.9)
追加血清型			
1	100.0 (97.9, 100.0)	96.6 ^{注2)}	3.4 (0.9, 7.3)
3	99.4 (96.9, 100.0)	96.6 ^{注2)}	2.9 (-0.2, 6.7)
5	99.4 (96.9, 100.0)	96.6 ^{注2)}	2.9 (-0.2, 6.7)
6A	98.3 (95.1, 99.6)	96.6 ^{注2)}	1.7 (-1.9, 5.8)
7F	100.0 (97.9, 100.0)	96.6 ^{注2)}	3.4 (0.9, 7.3)
19A	100.0 (97.9, 100.0)	96.6 ^{注2)}	3.4 (1.0, 7.3)

CI：信頼区間

注1：IgG抗体濃度が0.35 µg/mL以上に達した被験者の割合

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

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

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

CI：信頼区間

注3：IgG抗体濃度が0.35 µg/mL以上に達した被験者の割合

注4：7vPnC群での共通血清型の抗体保有率のうち、最も低い値（血清型19F 99.4%）を使用

(2)単独接種試験⁴⁾

生後2～6か月齢の健康乳幼児193例を対象に13vPnC 0.5 mLを計4回（初回免疫として3回、追加免疫として1回）皮下接種した。

免疫原性

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

表3 13vPnCを接種後に肺炎球菌血清型のIgG抗体濃度が0.35 µg/mLに達した被験者の割合 (%)

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

CI：信頼区間

注5：IgG抗体濃度が0.35 µg/mL以上に達した被験者の割合

【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を惹起する血清型は限定される。国内における侵袭性肺炎球菌感染症の76.5%～93.7%は、肺炎球菌結合型ワクチンに含まれる13種類の血清型に起因している⁶⁻⁸⁾。

【取扱い上の注意】

1. 誤って凍結させたものは品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。
2. 使用前には必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。

【包装】

1 シリンジ1回分：1本（0.5 mL）

【主要文献】

- 1) 小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチン接種の再開についてのQ&A（厚生労働省 健康局結核感染症課、医薬食品局安全対策課）
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/index.html> [L20110331078]
- 2) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（非劣性試験・同時接種、3024試験） [L20130606059]
- 3) World Health Organization：WHO Technical Report Series 927 Annex2：92, 2005 [L70010000144]
- 4) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（オープン試験・単独接種、3003試験） [L20130606060]
- 5) Lindberg, A. A.：Vaccine 17(Suppl 2)：S28, 1999 [L70040000148]
- 6) Chiba, N. et al.：Epidemiol Infect 138(1)：61, 2010 [L20091207221]
- 7) Sakai, F. et al.：J Infect Chemother 17(3)：334, 2011 [L20130530001]
- 8) 平成22年度厚生労働科学研究補助金（医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業）（総括・分担）研究年度終了報告書（2012年3月）。新しく開発されたHib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV等の各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究。 [L20120517017]

【文献請求先】

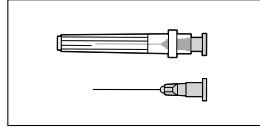
「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

【プレベナー13水性懸濁注の使用法】

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

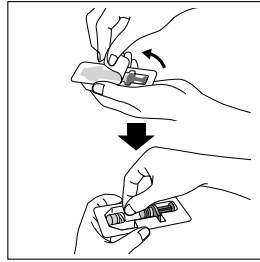
①接種に使用する注射針[※]を用意する。

注：本剤には注射針が添付されていない。



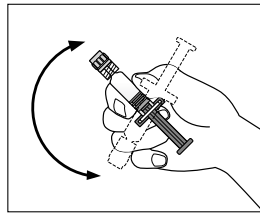
②プリスター容器を開封し、製剤を取り出す。

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



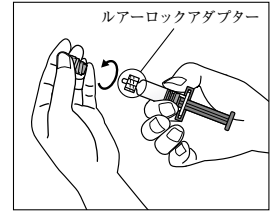
③接種液を使用直前によく振り混ぜ、均一になるように懸濁する。

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



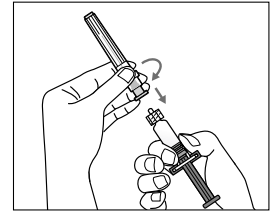
④シリンジキャップをはずす。

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



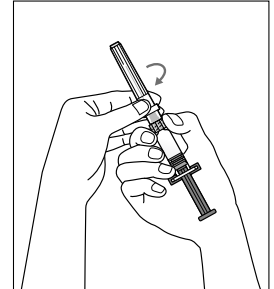
⑤注射針をシリンジに取り付ける。

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



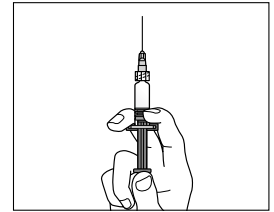
⑥注射針のシリンジへの取り付けを確認する。

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



⑦気泡を抜く。

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



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

【販売】
武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号