

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

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

剤形	懸濁性注射剤
製剤の規制区分	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)
規格・含量	0.5 mL (1 シリンジ) 中に下記の成分・分量を含有する。 百日せき菌防御抗原 4 単位以上 ジフテリアトキソイド 16.7 Lf 単位以下 破傷風トキソイド 6.7 Lf 単位以下 不活化ポリオウイルス 1 型 (Sabin 株) 1.5 DU 不活化ポリオウイルス 2 型 (Sabin 株) 50 DU 不活化ポリオウイルス 3 型 (Sabin 株) 50 DU
一般名	和名：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 洋名：Adsorbed Diphtheria-purified Pertussis-tetanus-inactivated polio (Sabin strain) Combined Vaccine
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2012年7月27日 薬価基準収載年月日：薬価基準適用外 販売開始年月日：2012年10月31日
製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売元： KMバイオロジクス株式会社 販売元： Meiji Seika ファルマ株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室 TEL：(0120)093-396、(03)3273-3539 FAX：(03)3272-2438 受付時間 9時～17時（土・日・祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/

本 IF は 2020 年 11 月改訂（第 2 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDA

の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	6
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	6
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	6
3. 製品の製剤学的特性	1	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報	6
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(2) 包装	6
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	6
(1) 承認条件	2	(4) 容器の材質	6
(2) 流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類	7
6. RMP の概要	2	12. その他	7
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	8
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	8
(1) 和名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	8
(2) 洋名	3	3. 用法及び用量	8
(3) 名称の由来	3	(1) 用法及び用量の解説	8
2. 一般名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	8
(1) 和名 (命名法)	3	4. 用法及び用量に関連する注意	8
(2) 洋名 (命名法)	3	5. 臨床成績	9
(3) ステム	3	(1) 臨床データパッケージ	9
3. 構造式又は示性式	3	(2) 臨床薬理試験	10
4. 分子式及び分子量	3	(3) 用量反応探索試験	12
5. 化学名 (命名法) 又は本質	3	(4) 検証的試験	18
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(5) 患者・病態別試験	23
III. 有効成分に関する項目	4	(6) 治療的使用	23
1. 物理化学的性質	4	(7) その他	23
(1) 外観・性状	4	VI. 薬効薬理に関する項目	24
(2) 溶解性	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	24
(3) 吸湿性	4	2. 薬理作用	24
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	4	(1) 作用部位・作用機序	24
(5) 酸塩基解離定数	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	24
(6) 分配係数	4	(3) 作用発現時間・持続時間	25
(7) その他の主な示性値	4	VII. 薬物動態に関する項目	26
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	1. 血中濃度の推移	26
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	(1) 治療上有効な血中濃度	26
IV. 製剤に関する項目	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	26
1. 剤形	5	(3) 中毒域	26
(1) 剤形の区別	5	(4) 食事・併用薬の影響	26
(2) 製剤の外観及び性状	5	2. 薬物速度論的パラメータ	26
(3) 識別コード	5	(1) 解析方法	26
(4) 製剤の物性	5	(2) 吸収速度定数	26
(5) その他	5	(3) 消失速度定数	26
2. 製剤の組成	5	(4) クリアランス	26
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	5	(5) 分布容積	26
(2) 電解質等の濃度	5	(6) その他	26
(3) 熱量	6	3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	26
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	(1) 解析方法	26
4. 力価	6	(2) パラメータ変動要因	26
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	4. 吸収	26
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	5. 分布	27
7. 調製法及び溶解後の安定性	6		

(1) 血液-脳関門通過性.....	27	(3) 遺伝毒性試験.....	37
(2) 血液-胎盤関門通過性.....	27	(4) がん原性試験.....	37
(3) 乳汁への移行性.....	27	(5) 生殖発生毒性試験.....	37
(4) 髄液への移行性.....	27	(6) 局所刺激性試験.....	37
(5) その他の組織への移行性.....	27	(7) その他の特殊毒性.....	38
(6) 血漿蛋白結合率.....	27	X. 管理的事項に関する項目.....	39
6. 代謝.....	27	1. 規制区分.....	39
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	27	2. 有効期間.....	39
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、 寄与率.....	27	3. 包装状態での貯法.....	39
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	27	4. 取扱い上の注意.....	39
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	27	5. 患者向け資材.....	39
7. 排泄.....	27	6. 同一成分・同効薬.....	39
8. トランスポーターに関する情報.....	27	7. 国際誕生年月日.....	39
9. 透析等による除去率.....	27	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	40
10. 特定の背景を有する患者.....	27	9. 効能又は効果追加、用法及び 用量変更追加等の年月日及びその内容.....	40
11. その他.....	27	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容.....	40
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目.....	28	11. 再審査期間.....	40
1. 警告内容とその理由.....	28	12. 投薬期間制限に関する情報.....	40
2. 禁忌内容とその理由.....	28	13. 各種コード.....	40
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	28	14. 保険給付上の注意.....	40
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	28	XI. 文献.....	41
5. 重要な基本的注意とその理由.....	28	1. 引用文献.....	41
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	29	2. その他の参考文献.....	41
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	29	XII. 参考資料.....	42
(2) 腎機能障害患者.....	30	1. 主な外国での発売状況.....	42
(3) 肝機能障害患者.....	30	2. 海外における臨床支援情報.....	42
(4) 生殖能を有する者.....	30	XIII 備 考.....	43
(5) 妊婦.....	30	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報.....	43
(6) 授乳婦.....	30	(1) 粉碎.....	43
(7) 小児等.....	30	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性.....	43
(8) 高齢者.....	30	2. その他の関連資料.....	43
7. 相互作用.....	30		
(1) 併用禁忌とその理由.....	30		
(2) 併用注意とその理由.....	30		
8. 副作用.....	31		
(1) 重大な副作用と初期症状.....	31		
(2) その他の副作用.....	31		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	33		
10. 過量投与.....	33		
11. 適用上の注意.....	33		
12. その他の注意.....	34		
(1) 臨床使用に基づく情報.....	34		
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	35		
IX. 非臨床試験に関する項目.....	36		
1. 薬理試験.....	36		
(1) 薬効薬理試験.....	36		
(2) 安全性薬理試験.....	36		
(3) その他の薬理試験.....	36		
2. 毒性試験.....	36		
(1) 単回投与毒性試験.....	36		
(2) 反復投与毒性試験.....	36		

略語表

略語	略語内容
A/G	アルブミン / グロブリン
BMI	肥満度指数
DPT-IPV	百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン
DPT ワクチン	百日せき、ジフテリア、破傷風の予防に用いられるワクチン。一般名は沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン。
DPT 成分	本剤の有効成分である百日せき毒素(PT)、百日せき繊維状赤血球凝集素(FHA)、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド
DU	D 抗原単位
D 抗原	完全ウイルス粒子上にあるポリオウイルスの抗原のこと。このD抗原に対する抗体は、生きたウイルスの感染性を中和する能力があり感染防御抗体として働く。
EU	ELISA 単位
FHA	(百日せき) 線維状赤血球凝集素
Hib ワクチン	乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン
IPV	不活化ポリオワクチン
IU	国際単位
Lf 単位	トキソイドの量を表す単位 (1 単位の抗毒素と最も速やかに凝集を起こすトキソイドの量を 1 Lf という)
OPV	経口生ポリオワクチン
PT	百日せき毒素
VAPP	ワクチン関連ポリオ麻痺
VDPV	ワクチン由来ポリオウイルス
Vero 細胞	アフリカミドリザル腎臓由来の株化細胞

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

日本で過去、定期接種として用いられてきた経口生ポリオワクチン（以下、「OPV」とする）は、3種類の血清型の弱毒ポリオウイルスを混合したワクチンで、1961年に導入され1962年以降日本でのポリオ患者数は激減した。OPVは安価で集団接種が容易であることから、ポリオ根絶計画に必要とされる地域的なウイルス伝播の制御効果を有し、有効性・安全性及び利便性に優れたワクチンである^{1,2)}。しかし、OPVは生ワクチンであるため、ポリオ根絶の最終段階及び野生株ポリオ根絶達成後においては、OPVの被接種者や被接種者へ接触した者がポリオ様麻痺を起こすワクチン関連麻痺（以下、「VAPP」とする）の発生及びワクチン由来ポリオウイルス（以下、「VDPV」とする）に由来するポリオ流行のリスクがある。わが国において2001年度～2010年度にVAPPまたはVAPPの可能性があると国による救済が認定された例は15人（推計100万人接種あたり1.4）、2000年～2009年にOPVウイルスによるものと確定された例が9人（推計100万接種あたり0.8）であった³⁾と報告されているが、1971年～2000年では、約200万回接種あたり1例という報告もある⁴⁾。

このようにOPVの接種を続ける限り、一定の頻度でVAPPの発生が回避できない状況にある。このため、野生株ポリオ根絶を達成した欧米各国をはじめ多くの国々が、VAPP発生のリスクを考慮して、OPVから不活化ポリオワクチン（以下、「IPV」とする）の使用に移行している¹⁾。

本邦でも、2003年にポリオ及び麻しんの予防接種に関する検討小委員会からIPVの早期導入と安定供給に関する提言がなされるとともに、日本小児科学会や日本医師会などからIPV早期導入に対する要望書が出され、IPVの早期導入が強く望まれていた。また、世界的に用いられているIPVは、強毒ポリオウイルスを用いていることから、バイオセキュリティ及びバイオセーフティ上のリスク低減が期待できる弱毒ポリオウイルスを用いて製造するセービン株由来のIPVが望ましいと考えられた。そのため、一般財団法人化学及血清療法研究所（現KMバイオロジクス株式会社）では、先んじて承認されていた沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（以下、「DPT ワクチン」とする）にVero細胞（アフリカミドリザル腎臓由来の株化細胞）で培養したセービン株由来弱毒ポリオウイルスの1型、2型、3型をそれぞれ精製・不活化し調製された三価不活化ポリオウイルス液を混合した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（クアトロバック。皮下注シリンジ）の開発を行い、2012年7月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤の生後3か月以上90か月未満の小児221例を対象とした臨床試験の結果、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%、ジフテリア毒素で99.5%、破傷風毒素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。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。（「V.5. 臨床成績」の項参照）
- (2) 重大な副反応として、ショック、アナフィラキシー、血小板減少性紫斑病、脳症、けいれんがあらわれることがある。（「VIII.8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤は、有効成分として百日せき菌防御抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、及び1型、2型、3型不活化ポリオウイルス（Sabin株）を含有する。（「IV.2. 製剤の組成」の項参照）
- (2) 本剤は、これまで日本で使用されてきたOPVに含まれるセービン株由来弱毒ポリオウイルスを不活化し、混合した製剤である。（「I.1. 開発の経緯」の項参照）
- (3) 本剤は、チメロサル等の保存剤を含まない。（「IV.2. 製剤の組成」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2020年11月1日時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

クアトロバック®皮下注シリンジ

(2) 洋名

Quattrovac

(3) 名称の由来

4つのという意味のイタリア語表記である「Quattro」とワクチンの英語表記「Vaccine」を組み合わせ、「Quattrovac」とした。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

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

(2) 洋名（命名法）

Adsorbed Diphtheria-purified Pertussis-tetanus-inactivated polio (Sabin strain) Combined Vaccine

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式

該当しない

4. 分子式及び分子量

該当しない

5. 化学名（命名法）又は本質

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名：DPT-IPV、4種混合ワクチン

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状
「IV. 1. 剤形」の項参照
- (2) 溶解性
該当しない
- (3) 吸湿性
該当しない
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点
該当資料なし
- (5) 酸塩基解離定数
該当資料なし
- (6) 分配係数
該当資料なし
- (7) その他の主な示性値
該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

該当資料なし

<参考>

製剤中の有効成分の確認試験法

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」の「表示確認試験」による。

定量法

該当資料なし

<参考>

製剤中の有効成分の定量法

「D抗原量試験」及び生物学的製剤基準「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」の「力価試験」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

剤形：懸濁性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

外観及び性状：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。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.6～7.6

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

本剤は、0.5 mL（1 シリンジ）中に次の成分を含有する。

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

注1) DU：D 抗原単位

注2) 塩化アルミニウム(Ⅲ)水和物と水酸化ナトリウムはアルミニウムゲルの素材であり、アルミニウムとして 0.1 mg を含む。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

- (3) 熱量
該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量
該当しない

4. 力価
生物学的製剤基準により試験を行うとき、0.5 mL (1 シリンジ) 中、百日せき菌防御抗原は4 単位以上、ジフテリアトキソイドは14 国際単位以上、破傷風トキソイドは9 国際単位以上、不活化ポリオウイルス1 型 (Sabin 株)、2 型 (Sabin 株) 及び3 型 (Sabin 株) は承認された判定基準の下限値以上を含む。

5. 混入する可能性のある夾雑物
該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性
遮光して10℃以下で凍結を避けて保存するとき、有効期間 (24 か月) 内は安定である。
<長期保存試験>

保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
温度 10℃ 遮光	24 か月	ガラス製シリンジ	いずれの測定項目においても基準を満たした。

7. 調製法及び溶解後の安定性
該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)
該当資料なし

9. 溶出性
該当しない

10. 容器・包装

- (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

- (2) 包装
シリンジ 0.5 mL : 1 本 (注射針 : 26 ゲージ 5/8 インチ RB)

- (3) 予備容量
該当資料なし

- (4) 容器の材質
カートリッジ : ガラス
ストッパー : 塩素化ブチルゴム
プランジャーロッド : ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

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）の培養菌ろ液から遠心及びカラムクロマトグラフィーの物理化学的方法で感染防御抗原（百日せき毒素及び線維状赤血球凝集素）をそれぞれ単離精製し、ホルマリンで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（トキシイド化）したジフテリアトキシイドを作製し、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（トキシイド化）した破傷風トキシイドを作製し、アルミニウム塩を加えて不溶性とする。弱毒ポリオウイルスセービン株の 1 型（LS-c, 2ab 株）、2 型（P712, Ch, 2ab 株）及び 3 型（Leon, 12a₁b 株）を Vero 細胞（アフリカミドリザル腎臓由来の株化細胞）でそれぞれ増殖させ、得られたウイルスを精製した後に、ホルマリンで不活化し混合した三価不活化ポリオウイルス液を作製する。本剤は、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（カザミノ酸、スキムミルク、ポリペプトン、ラクトアルブミン加水分解物）、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、ブタ由来成分（ペプトン、トリプシン、ヘパリンナトリウム）、ブタのすい臓由来成分（パンクレアチン）、ウマ由来成分（血清）、クジラ由来成分（ハートエキス）、ヒトの血液由来成分（アボセルロプラスミン）を使用している。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

初回免疫：小児に通常、1回0.5 mL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、0.5 mLを1回皮下に注射する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V.5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 接種対象者・接種時期

本剤の接種は、生後3か月から90か月までの間にある者に行うが、初回免疫については、標準として生後3か月から12か月までの者に3～8週間の間隔で、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。

7.2 同時接種

医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。[14.1.1 参照]

(解説)

7.1 接種対象者・接種時期

予防接種法施行令において、ジフテリア、百日せき、破傷風及び急性灰白髄炎の第一期の定期の予防接種対象者は生後3月から生後90月に至るまでの間にある者とされている。

7.2 同時接種

「異なるワクチンの接種間隔に係る添付文書の「使用上の注意」の改訂について」(令和2年2月28日付け薬生安発0228第5号)に基づいて設定している。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ⁵⁻¹²⁾

有効性及び安全性に関する評価資料として、4つの臨床試験を実施した。

試験区分	試験番号	デザイン	対象	登録例数	接種スケジュール	評価項目
第Ⅰ相	332P1	二重盲検 ランダム化 並行群間比較試験	健康成人 日本人男性 (20歳以上40歳以下)	H剤群 ^{a)} : 10例 対照薬群 ^{b)} : 10例	1回0.5 mL 単回皮下接種	抗体陽転率 4倍以上抗体上昇率 抗体陽性率 平均抗体価 有害事象発生割合 生理学的検査 臨床検査
第Ⅱ相	332P2	二重盲検 ランダム化 並行群間比較試験	健康小児 (1回目接種時に、 生後3か月以上 7か月未満)	H剤群 ^{a)} : 42例 対照薬群 ^{c)} : 43例	1回0.5 mLずつ 初回免疫: 3~8週間隔 で3回皮下接種 追加免疫: 初回免疫終了後の6~18か月後に1回皮下接種	抗体陽転率 平均抗体価 4倍以上抗体上昇率 抗体陽性率 抗体変化量 有害事象発生割合
第Ⅱ相 (用量設定)	332P2 b	二重盲検 ランダム化 並行群間比較試験	健康小児 (生後3か月以上 90か月未満)	H剤群 ^{a)} : 33例 M剤群 ^{a)} : 38例 L剤群 ^{a)} : 33例	1回0.5 mLずつ 初回免疫: 3~8週間隔 で3回皮下接種 追加免疫: 初回免疫終了後の6~18か月後に1回皮下接種	抗体陽性率 平均抗体価 4倍以上抗体上昇率 有害事象発生割合
第Ⅲ相	332P3	二重盲検 ランダム化 並行群間比較試験	健康小児 (生後3か月以上 90か月未満)	M剤群 ^{a)} : 221例 対照薬群 ^{c)} : 121例	1回0.5 mLずつ 初回免疫: 20~56日間隔 で3回皮下接種 追加免疫: 初回免疫終了後の6~18か月後に1回皮下接種	抗体陽性率 平均抗体価 4倍以上抗体上昇率 有害事象発生割合

^{a)} H剤: DPTワクチンにセービン株由来不活化ポリオウイルスの1型、2型、3型を0.5 mLあたり3:100:100 DUの濃度になるよう混合した製剤

M剤(本剤): DPTワクチンにセービン株由来不活化ポリオウイルスの1型、2型、3型を0.5 mLあたり1.5:50:50 DUの濃度になるよう混合した製剤

L剤: DPTワクチンにセービン株由来不活化ポリオウイルスの1型、2型、3型を0.5 mLあたり0.75:25:25 DUの濃度になるよう混合した製剤

^{b)} DPTワクチン

^{c)} DPTワクチン+経口生ポリオワクチン(OPV)

※注意: 本剤の承認された抗原量は、0.5 mLあたり、不活化ポリオウイルス1型(Sabin株)1.5 DU、不活化ポリオウイルス2型(Sabin株)50 DU、不活化ポリオウイルス3型(Sabin株)50 DUである。

各試験での抗体陽性判定基準¹³⁾

抗原	抗体陽性判定基準			
	332P3 試験	332P2b 試験	332P2 試験	332P1 試験
百日せき毒素 (PT)	10 EU ^[1] /mL 以上			
線維状赤血球凝集素 (FHA)	10 EU ^[1] /mL 以上			
ジフテリア毒素	0.1 IU ^[2] /mL 以上	0.01 IU ^[2] /mL 以上		
破傷風トキソイド毒素	0.01 IU ^[2] /mL 以上			
弱毒ポリオウイルス 1 型	1 : 8 以上		1 : 4 以上	
弱毒ポリオウイルス 2 型				
弱毒ポリオウイルス 3 型				
強毒ポリオウイルス 1 型	—	1 : 8 以上	1 : 4 以上	
強毒ポリオウイルス 2 型				
強毒ポリオウイルス 3 型				

[1] ELISA 単位

[2] 国際単位

(2) 臨床薬理試験

国内第 I 相試験 (332P1 試験)^{5-8, 14)}

試験デザイン	DPT ワクチンを対照薬とした二重盲検によるランダム化並行群間比較試験
対象	健康成人男性
登録例数	H 剤群 : 10 例、対照薬群 : 10 例
組入れ基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 同意取得時の年齢が 20 歳以上 40 歳以下の日本人健康成人男性 2. 文書による同意が得られ、治験参加中の遵守事項を守り、本治験実施計画書に定められた診察、検査を受け、症状などの申告ができる者 3. スクリーニング検査の結果、治験責任医師又は治験分担医師が本試験に適格な健康成人と判断した者
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 治験薬又は DPT ワクチンに含まれる成分 (有効成分の他に、チメロサル、ホルマリン、エリスロマイシン、カナマイシンなどを含む) 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、又はアレルギーを呈するおそれのある者 2. 食物や医薬品等によって、過去に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 3. 薬物アレルギーの既往又はその疑いのある者 4. 重篤な心臓・血管系、血液系、呼吸器系、肝臓・腎臓・消化器系、神経精神疾患の既往のある者又は罹患している者 5. 過去にけいれん (熱性けいれんは除く) の既往のある者 6. 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 7. 治験薬接種前 3 か月 (90 日) 以内に輸血又はガンマグロブリン製剤の投与を受けた者又は過去 6 か月 (180 日) 以内にガンマグロブリン製剤の大量療法 (200 mg/kg/日以上) を受けた者 8. 過去 4 か月 (120 日) 以内に、他の治験薬の投与を受けた者 9. 治験薬接種前 4 週間以内に 200 mL、又は 12 週間以内に 400 mL 以上の採血 (献血) を行った者 10. スクリーニング時の肥満度指数 (BMI) が 17.6 から 26.4 でない者 BMI=体重 (kg) ÷ [身長 (m)]² 11. その他、治験責任医師又は治験分担医師により治験参加が不適当と判断された者
用法・用量	H 剤又は DPT ワクチンを 0.5 mL、1 回皮下接種した。
評価項目	有効性 (免疫原性) : 抗体陽転率 (接種前抗体陰性者が接種後に抗体陽性に転じた被験者の割合)、4 倍以上抗体上昇率、抗体陽性率、平均抗体価 安全性 : 有害事象発生割合、副反応発生割合、生理学的検査、臨床検査

結果	有効性（免疫原性）： 1回接種後の抗体陽転率 (接種前抗体陰性者が接種後に抗体陽性に転じた被験者の割合)			
		H 剤群	対照薬群	
	百日せき PT	5/5	4/5	
	百日せき FHA	2/2	4/4	
	ジフテリア毒素	2/2	3/3	
	破傷風毒素	—	—	
	弱毒ポリオウイルス	1 型	2/2	—
		2 型	—	—
		3 型	2/2	0/4
	強毒ポリオウイルス	1 型	3/3	0/3
2 型		—	—	
3 型		4/4	1/6	
H 剤群で接種前陰性者のうち接種後の抗体陽転率は、百日せき PT が 5/5 例、百日せき FHA が 2/2 例、ジフテリア毒素が 2/2 例、弱毒ポリオウイルス 1 型が 2/2 例、弱毒ポリオウイルス 3 型が 2/2 例、強毒ポリオウイルス 1 型が 3/3 例、強毒ポリオウイルス 3 型が 4/4 例であった。				
安全性： 副反応は、H 剤群は 10 例中 3 例（30%）、対照薬群は 10 例中 8 例（80%）に認められた。 副反応の発現頻度				
	H 剤群	対照薬群		
注射部位紅斑	20% (2/10)	40% (4/10)		
注射部位腫脹	10% (1/10)	20% (2/10)		
頭痛	10% (1/10)	10% (1/10)		
注射部位疼痛	0	40% (4/10)		
注射部位そう痒感	0	20% (2/10)		
注射部位熱感	0	20% (2/10)		
注射部位不快感	0	10% (1/10)		
下痢	0	10% (1/10)		
倦怠感	0	10% (1/10)		
好酸球数増加	0	10% (1/10)		
H 剤群で発現した副反応は、注射部位紅斑、注射部位腫脹、頭痛であった。 本試験において死亡例、重篤な副反応は認められなかった。				

以上の成績から、H 剤（セービン株由来不活化ポリオウイルスの 1 型、2 型、3 型を 0.5 mL あたり 3 : 100 : 100 DU の濃度で含有）は健康成人男性において弱毒及び強毒ポリオウイルスに対する免疫原性を有し、DPT 成分に対しては DPT ワクチンと同様の免疫原性を有すると判断した。

※注意：本剤の承認された抗原量は、0.5 mL あたり、不活化ポリオウイルス 1 型（Sabin 株）1.5 DU、不活化ポリオウイルス 2 型（Sabin 株）50 DU、不活化ポリオウイルス 3 型（Sabin 株）50 DU である。

(3) 用量反応探索試験

国内第Ⅱ相臨床試験 (332P2 試験) 6、7、9、10、14)

試験デザイン	DPT ワクチン及び OPV を対照薬としたランダム化並行群間比較試験													
対象	1 回目接種時に生後 3 か月以上 7 か月未満の健康な小児 (男女不問)													
登録例数	H 剤群 : 42 例、対照薬群 : 43 例													
組入れ基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 1 回目接種時に、生後 3-6 か月 (満 7 か月未満) の小児 (男女不問) 2. 被験者の代諾者から文書による同意が得られた者 3. 百日せき、ジフテリア、破傷風及びポリオの既往歴のない者 4. DPT ワクチン及び OPV の接種歴のない者 5. BCG を接種している者 													
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 治験薬、DPT ワクチン又は OPV に含まれる成分 (有効成分の他に、チメロサル、ホルマリン、ゼラチン、エリスロマイシン、カナマイシン、ストレプトマイシンなどを含む) 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、又はアレルギーを呈するおそれのある者 2. 食物や医薬品等によって、過去に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 3. 薬物アレルギーの既往又はその疑いのある者 4. 重篤な心臓・血管系、血液系、呼吸器系、肝臓・腎臓・消化器系、神経精神疾患の既往のある者又は罹患している者 5. 過去にけいれん (熱性けいれんは除く) の既往のある者 6. 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 7. 過去 6 か月 (180 日) 以内に免疫抑制をきたす治療 (放射線治療、長期又は大量の副腎皮質ステロイド剤 (外用薬は除く)、抗腫瘍剤等) を受けている者 8. 過去 3 か月 (90 日) 以内に輸血又はガンマグロブリン製剤の投与を受けた者又は 6 か月 (180 日) 以内にガンマグロブリン製剤の大量療法 (200 mg/kg/日以上) を受けた者 9. 過去 4 か月 (120 日) 以内に、他の治験薬を投与を受けた者 10. その他、治験責任医師又は治験分担医師により治験参加が不相当と判断された者 													
用法・用量	<p>(1) H 剤又は DPT ワクチン</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 初回免疫 (二重盲検下) H 剤又は DPT ワクチンを 1 回 0.5 mL ずつ、いずれも 4 週間 (3-8 週間) の間隔で、3 回皮下に接種した。 2) 追加免疫 (非盲検下) 初回免疫 (3 回接種) 終了後、12 か月 (6-18 か月) の間隔において、H 剤又は DPT ワクチンを 0.5 mL、1 回皮下に接種した。 <p>(2) OPV DPT ワクチン 3 回目接種後採血終了後から 4 回目接種 5 週間までの間に、OPV を 1 回 0.05 mL ずつ、6 週間以上の間隔において、2 回経口投与した。</p>													
評価項目	<p>有効性 (免疫原性) : 抗体陽転率、平均抗体価、4 倍以上抗体上昇率、抗体陽性率、抗体変化量 安全性 : 有害事象発生割合、副反応発生割合</p>													
結果	<p>有効性 (免疫原性) : 追加免疫 (4 回目接種) 後の DPT 成分及びポリオウイルスに対する抗体陽転率 (接種前に抗体陰性であった被験者のうち、接種後に抗体陽性へ転じた被験者の割合)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;"></th> <th style="width: 25%;">H 剤群 (両側 95%信頼区間)</th> <th style="width: 25%;">対照薬群 (両側 95%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">百日せき PT</td> <td style="text-align: center;">100% (42/42) (91.6-100.0)</td> <td style="text-align: center;">100% (42/42) (91.6-100.0)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">百日せき FHA</td> <td style="text-align: center;">100% (41/41) (91.4-100.0)</td> <td style="text-align: center;">100% (41/41) (91.4-100.0)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">ジフテリア毒素</td> <td style="text-align: center;">100% (27/27) (87.2-100.0)</td> <td style="text-align: center;">100% (36/36) (90.3-100.0)</td> </tr> </tbody> </table>			H 剤群 (両側 95%信頼区間)	対照薬群 (両側 95%信頼区間)	百日せき PT	100% (42/42) (91.6-100.0)	100% (42/42) (91.6-100.0)	百日せき FHA	100% (41/41) (91.4-100.0)	100% (41/41) (91.4-100.0)	ジフテリア毒素	100% (27/27) (87.2-100.0)	100% (36/36) (90.3-100.0)
	H 剤群 (両側 95%信頼区間)	対照薬群 (両側 95%信頼区間)												
百日せき PT	100% (42/42) (91.6-100.0)	100% (42/42) (91.6-100.0)												
百日せき FHA	100% (41/41) (91.4-100.0)	100% (41/41) (91.4-100.0)												
ジフテリア毒素	100% (27/27) (87.2-100.0)	100% (36/36) (90.3-100.0)												

結果 (つづき)	破傷風毒素		100% (10/10) (69.2-100.0)	100% (21/21) (83.9-100.0)	
	弱毒ポリオウイルス	1型	100% (18/18) (81.5-100.0)	100% (22/22) (84.6-100.0)	
		2型	100% (16/16) (79.4-100.0)	100% (21/21) (83.9-100.0)	
		3型	100% (38/38) (90.7-100.0)	91.7% (33/36) (77.5-98.2)	
	強毒ポリオウイルス	1型	100% (33/33) (89.4-100.0)	96.9% (31/32) (83.8-99.9)	
		2型	100% (18/18) (81.5-100.0)	100% (21/21) (83.9-100.0)	
		3型	100% (39/39) (91.0-100.0)	90.2% (37/41) (76.9-97.3)	
	<p>H 剤群、対照薬群ともに DPT 成分に対する抗体陽転率は 100%であった。 H 剤群では、弱毒及び強毒ポリオウイルスに対する抗体陽転率は、ともに、いずれの型でも 100%であった。対照薬群では、弱毒ポリオウイルス 1 型、2 型、強毒ポリオウイルス 2 型に対しては 100%であったが、弱毒ポリオウイルス 3 型で 91.7%、強毒ポリオウイルス 1 型で 96.9%、強毒ポリオウイルス 3 型で 90.2%であった。</p>				
	追加免疫（4 回目接種）後の DPT 及びポリオウイルスに対する平均抗体価				
			H 剤群	対照薬群	
		幾何平均抗体価 (両側 95%信頼区間)	幾何平均抗体価 (両側 95%信頼区間)		
百日せき PT (EU/mL)		330 (256-424)	288 (234-355)		
百日せき FHA (EU/mL)		367 (310-434)	484 (414-565)		
ジフテリア毒素 (IU/mL)		20.3 (15.5-26.6)	20.2 (14.9-27.3)		
破傷風毒素 (IU/mL)		6.22 (4.84-7.99)	7.49 (5.40-10.40)		
		平均抗体価 (log ₂) (両側 95%信頼区間)	平均抗体価 (log ₂) (両側 95%信頼区間)		
弱毒ポリオウイルス	1型	12.10 (11.54-12.65)	11.23 (10.64-11.83)		
	2型	13.44 (13.15-13.73)	10.43 (9.83-11.04)		
	3型	13.13 (12.68-13.59)	7.37 (6.53-8.22)		
強毒ポリオウイルス	1型	8.46 (8.07-8.86)	8.07 (7.36-8.77)		
	2型	13.26 (12.87-13.65)	10.28 (9.63-10.93)		
	3型	12.25 (11.79-12.71)	6.74 (5.87-7.62)		
追加免疫（4 回目接種）後の DPT 成分に対する幾何平均抗体価は、H 剤群と対照薬群とほぼ同様の値であった。弱毒ポリオウイルス、強毒ポリオウイルスに対する抗体価とも、1 型ではほぼ同様の値であり、2 型、3 型では対照薬群に比べて H 剤群の方が高値であった。					

結果 (つづき)	安全性： 副反応は、H 剤群では 42 例中 32 例（76.2%）、対照薬群では 43 例中 32 例（74.4%）に認められた。 副反応の発現頻度（H 剤群で 10%以上の副反応） ^{a)}		
		H 剤群	対照薬群
	注射部位紅斑	50.0% (21/42)	62.8% (27/43)
	発熱	28.6% (12/42)	30.2% (13/43)
	注射部位硬結	23.8% (10/42)	44.2% (19/43)
	注射部位腫脹	23.8% (10/42)	34.9% (15/43)
	気分変化	21.4% (9/42)	7.0% (3/43)
	下痢	14.3% (6/42)	14.0% (6/43)
	食欲減退	11.9% (5/42)	2.3% (1/43)
	^{a)} 4 回接種のうち 1 回でも症状を発現した被験者数/全被験者数 H 剤群で発現頻度が 10%以上の副反応は、注射部位紅斑、発熱、注射部位硬結、注射部位腫脹、気分変化、下痢、食欲減退であった。 本試験において、死亡例、重篤な副反応は認められなかった。		

以上の成績から、H 剤（セービン株由来不活化ポリオウイルスの 1 型、2 型、3 型を 0.5 mL あたり 3 : 100 : 100 DU の濃度で含有）は現行の OPV と同様にポリオウイルスに対する中和抗体を獲得し、DPT 成分に対しても DPT ワクチンと同様の免疫応答を獲得することが確認された。安全性においても、DPT ワクチンと同様の安全性が見られたことから、小児に対する本剤の臨床上の忍容性が確認された。

※注意：本剤の承認された抗原量は、0.5 mL あたり、不活化ポリオウイルス 1 型（Sabin 株）1.5 DU、不活化ポリオウイルス 2 型（Sabin 株）50 DU、不活化ポリオウイルス 3 型（Sabin 株）50 DU である。

国内第Ⅱ相（用量設定）臨床試験（332P2b 試験） 6、7、9、11、14)

試験デザイン	ポリオウイルス抗原量の異なる製剤を用いた二重盲検ランダム化用量反応試験				
対象	1 回目接種時に生後 3 か月以上 90 か月未満の間に 4 回接種できる健康な小児（男女不問）				
登録例数	H 剤群：33 例、M 剤群：38 例、L 剤群：33 例				
組入れ基準	1. 生後 3 か月以上 90 か月未満の間に治験薬を 4 回接種できる小児（男女不問） 2. 被験者の代諾者から文書による同意が得られた者				
除外基準	1. 百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオのいずれかの既往歴のある者 2. DPT ワクチン、OPV の接種歴のある者 3. BCG ワクチンの接種歴のない者 4. 治験薬に含有される接種液の成分によって、アナフィラキシーを呈したことがあることが明らかなる者 5. 治験薬接種前 4 か月（120 日）以内に他の治験薬を投与した者、又は本治験と同時に他の治験に参加する予定のある者 6. その他、治験責任医師又は治験分担医師により治験参加が不適当と判断された者				
用法・用量	第Ⅱ相臨床試験で用いた H 剤から D 抗原量を 1/2、1/4 に減じた M 剤、L 剤と H 剤を治験薬とした。治験薬を 1 回 0.5 mL ずつ 3 回、いずれも前回接種の 21-57 日後に、皮下に接種した。さらに 3 回目接種の 6-18 か月後に 1 回皮下に接種した。				
評価項目	有効性（免疫原性）： 抗体陽性率、平均抗体価、4 倍以上抗体上昇率 安全性：有害事象発生割合、副反応発生割合				
結果	有効性（免疫原性）： 追加免疫（4 回目接種）後の DPT 成分及びポリオウイルスに対する抗体陽性率 （各有効成分に対して治験薬接種前に抗体陰性又は抗体陽性であったかを問わず、治験薬接種後に抗体陽性である被験者の割合）				
		H 剤群 （両側 95% 信頼区間）	M 剤群 （両側 95% 信頼区間）	L 剤群 （両側 95% 信頼区間）	
	百日せき PT	100% (32/32) (89.1-100.0)	100% (38/38) (90.7-100.0)	100% (32/32) (89.1-100.0)	
	百日せき FHA	100% (32/32) (89.1-100.0)	100% (38/38) (90.7-100.0)	100% (32/32) (89.1-100.0)	
	ジフテリア毒素	100% (32/32) (89.1-100.0)	100% (38/38) (90.7-100.0)	100% (32/32) (89.1-100.0)	
	破傷風毒素	100% (32/32) (89.1-100.0)	100% (38/38) (90.7-100.0)	100% (32/32) (89.1-100.0)	
	弱毒ポリオウイルス	1 型	100% (32/32) (89.1-100.0)	100% (38/38) (90.7-100.0)	100% (32/32) (89.1-100.0)
		2 型	100% (32/32) (89.1-100.0)	100% (38/38) (90.7-100.0)	100% (32/32) (89.1-100.0)
		3 型	100% (32/32) (89.1-100.0)	100% (38/38) (90.7-100.0)	100% (32/32) (89.1-100.0)
	強毒ポリオウイルス	1 型	100% (32/32) (89.1-100.0)	100% (38/38) (90.7-100.0)	100% (32/32) (89.1-100.0)
		2 型	100% (32/32) (89.1-100.0)	100% (38/38) (90.7-100.0)	100% (32/32) (89.1-100.0)
		3 型	100% (32/32) (89.1-100.0)	100% (38/38) (90.7-100.0)	100% (32/32) (89.1-100.0)
	追加免疫（4 回接種後）の DPT 成分に対する抗体陽転率は、H 剤群、M 剤群及び L 剤群いずれの群でも 100%であった。また、弱毒・強毒ポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する抗体陽性率（抗体価が 1：8 以上）は、H 剤群、M 剤群及び L 剤群いずれの群でも 100%であった。				

追加免疫（4回目接種）後のDPT成分及びポリオウイルスに対する平均抗体価								
		H 剤群		M 剤群		L 剤群		
		被験者数	幾何平均抗体価 (両側 95% 信頼区間)	被験者数	幾何平均抗体価 (両側 95% 信頼区間)	被験者数	幾何平均抗体価 (両側 95% 信頼区間)	
百日せき PT (EU/mL)		32	253 (187-343)	38	348 (288-422)	32	325 (253-417)	
百日せき FHA (EU/mL)		32	260 (213-319)	38	312 (259-376)	32	314 (265-372)	
ジフテリア毒素 (IU/mL)		32	15.7 (11.6-21.3)	38	15.9 (11.1-22.7)	32	22.3 (13.5-36.9)	
破傷風毒素 (IU/mL)		32	8.33 (6.20-11.20)	38	11.1 (8.4-14.6)	32	9.42 (7.87-11.29)	
		H 剤群		M 剤群		L 剤群		
		被験者数	平均抗体価 (log ₂) (両側 95% 信頼区間)	被験者数	平均抗体価 (log ₂) (両側 95% 信頼区間)	被験者数	平均抗体価 (log ₂) (両側 95% 信頼区間)	
結果 (つづき)	弱毒ポリオウイルス	1 型	32	12.05 (11.42-12.68)	38	12.50 (11.89-13.11)	32	12.39 (11.77-13.01)
		2 型	32	13.64 (13.14-14.14)	38	13.79 (13.27-14.31)	32	12.56 (11.93-13.20)
		3 型	32	12.55 (12.00-13.10)	38	12.75 (12.26-13.24)	32	11.64 (10.97-12.31)
強毒ポリオウイルス	1 型	32	8.66 (8.07-9.25)	38	8.33 (7.70-8.96)	32	8.09 (7.34-8.85)	
	2 型	32	13.56 (12.99-14.14)	38	13.46 (12.86-14.06)	32	12.36 (11.61-13.11)	
	3 型	32	12.41 (11.75-13.06)	38	12.50 (12.02-12.98)	32	11.42 (10.78-12.06)	
追加免疫（4回目接種）後のDPT成分に対する幾何平均抗体価は、H 剤群、M 剤群及びL 剤群で差はなかった。弱毒ポリオウイルス 1 型に対する平均抗体価 (log ₂) は、M 剤群が最高値を示し、H 剤群が最低値を示した。強毒ポリオウイルス 3 型に対する平均抗体価 (log ₂) は M 剤群が最高値を示し、L 剤群が最低値を示した。								

結果 (つづき)	安全性： 副反応は、H 剤群で 33 例中 33 例（100%）、M 剤群で 38 例中 38 例（100%）、L 剤群で 33 例中 33 例（100%）に認められた。 副反応の発現頻度（M 剤群で 10%以上の副反応） ^{a)}			
		H 剤群	M 剤群	L 剤群
	注射部位紅斑	87.9% (29/33)	73.7% (28/38)	72.7% (24/33)
	注射部位硬結	81.8% (27/33)	52.6% (20/38)	69.7% (23/33)
	発熱	63.6% (21/33)	47.4% (18/38)	48.5% (16/33)
	下痢	24.2% (8/33)	31.6% (12/38)	21.2% (7/33)
	注射部位腫脹	33.3% (11/33)	28.9% (11/38)	48.5% (16/33)
	気分変化	36.4% (12/33)	26.3% (10/38)	21.2% (7/33)
	食欲減退	12.1% (4/33)	13.2% (5/38)	18.2% (6/33)
	注射部位血腫	6.1% (2/33)	13.2% (5/38)	3.0% (1/33)
	咽頭紅斑	6.1% (2/33)	10.5% (4/38)	6.1% (2/33)
	発疹	9.1% (3/33)	10.5% (4/38)	3.0% (1/33)
	^{a)} 4 回接種のうち 1 回でも症状を発現した被験者数/全被験者数			
全身反応の副反応の中で最も発現頻度の高かった発熱は、M 剤群（47.4%）、L 剤群（48.5%）に比較して H 剤群（63.6%）の発生割合が高かった。 注射部位副反応の中で最も発現頻度の高かった注射部位紅斑は、M 剤群（73.7%）、L 剤群（72.7%）に比較して H 剤群（87.9%）の発生割合が高かった。 本試験において、死亡例、重篤な副反応は認められなかった。				

以上の成績から、M 剤（本剤）又は H 剤（セービン株由来不活化ポリオウイルスの 1 型、2 型、3 型を 0.5 mL あたり 3 : 100 : 100 DU の濃度で含有）が推奨用量と判断した。安全性において、発熱、注射部位紅斑及び注射部位硬結の発生割合が、M 剤群及び L 剤群と比較して H 剤群で高かったことより M 剤を用いて検証試験（332P3 試験）を実施した。

※注意：本剤の承認された抗原量は、0.5 mL あたり、不活化ポリオウイルス 1 型（Sabin 株）1.5 DU、不活化ポリオウイルス 2 型（Sabin 株）50 DU、不活化ポリオウイルス 3 型（Sabin 株）50 DU である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相臨床試験 (332P3 試験) 6、7、9、12、14、15、16)

試験デザイン	DPT ワクチン及び OPV を対照薬とした多施設共同二重盲検ランダム化並行群間比較試験											
対象	生後 3 か月以上 90 か月未満の健康小児 (男女不問)											
登録例数	M 剤群 : 221 例、対照薬群 : 121 例											
組入れ基準	1. 生後 3 か月以上 90 か月未満の間の小児 (男女不問) 2. 被験者の代諾者から文書による同意が得られた者											
除外基準	1. 百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオのいずれかの既往歴のある者 2. 治験薬の有効成分である百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオのいずれかの成分を、有効成分として 1 つでも含有するワクチンの接種歴のある者 3. 治験薬に含有される成分によって、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. 治験薬接種前 4 か月 (120 日) 以内に他の治験薬を投与した者、又は本治験と同時に他の治験に参加する予定のある者 5. その他、治験責任医師又は治験分担医師により治験参加が不適当と判断された者											
接種群	M 剤群 : M 剤 + OPV プラセボ 対照薬群 : DPT ワクチン + OPV											
用法・用量	1) M 剤、DPT ワクチン M 剤又は DPT ワクチンを 1 回 0.5 mL ずつ 3 回、いずれも前回接種から 20 日から 56 日までの間隔をおいて皮下接種した。M 剤又は DPT ワクチンの 3 回目接種から 6 か月以上 18 か月未満の間隔をおいて、0.5 mL を 1 回皮下に接種した。 2) OPV、OPV プラセボ M 剤又は DPT ワクチンの 3 回目接種後採血終了後から 4 回目接種の 35 日前までの間に、OPV 又は OPV プラセボを 1 回 0.05 mL ずつ、41 日以上の間隔をおいて 2 回経口投与した。											
評価項目	有効性 (免疫原性) : < 主要評価項目 > 初回免疫 (3 回接種) 後の弱毒ポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する抗体陽性率 (中和抗体価 1 : 8 以上の被験者の割合) < 副次評価項目 > 初回免疫 (3 回接種) 後の DPT 成分に対する抗体陽性率 < その他の評価項目 > 平均抗体価、4 倍以上抗体上昇率、追加免疫 (4 回接種) 後の DPT 成分に対する抗体陽性率 安全性 : 有害事象発生割合、副反応発生割合											
結果	<p>有効性 (免疫原性) : < 主要評価項目 > 初回免疫 (3 回接種) 後の弱毒ポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する抗体陽性率 (中和抗体価 1 : 8 以上の被験者の割合)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>M 剤群 (両側 95%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">弱毒ポリオウイルス</td> <td>1 型</td> <td>100% (221/221) (98.3-100.0)</td> </tr> <tr> <td>2 型</td> <td>100% (221/221) (98.3-100.0)</td> </tr> <tr> <td>3 型</td> <td>100% (221/221) (98.3-100.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>初回免疫 (3 回皮下接種) 後の M 剤群の弱毒ポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する抗体陽性率 (両側 95%信頼区間) は、全て 100% (98.3%-100.0%) となり、いずれも 95% 信頼区間の下限値が許容限界値 90% を上回った。また、二項検定の結果、帰無仮説 (抗体陽性率が 90% 以下であること) が棄却された ($p < 0.001$) ことから、本剤の初回免疫 (3 回皮下接種) 後の弱毒ポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する抗体陽性率がいずれも 90% を越えることが検証された。</p>				M 剤群 (両側 95%信頼区間)	弱毒ポリオウイルス	1 型	100% (221/221) (98.3-100.0)	2 型	100% (221/221) (98.3-100.0)	3 型	100% (221/221) (98.3-100.0)
		M 剤群 (両側 95%信頼区間)										
弱毒ポリオウイルス	1 型	100% (221/221) (98.3-100.0)										
	2 型	100% (221/221) (98.3-100.0)										
	3 型	100% (221/221) (98.3-100.0)										

結果 (つづき)	<p><副次評価項目></p> <p>初回免疫（3回接種）後のDPT成分に対する抗体陽性率 (各有効成分に対して治験薬接種前に抗体陰性又は抗体陽性であったかを問わず、治験薬接種後に抗体陽性である被験者の割合)</p>				
		M 剤群 (両側 95% 信頼区間)	対照薬群 (両側 95% 信頼区間)	Z 値	P 値
	百日せき PT	98.6% (214/217) (96.0-99.7)	99.2% (118/119) (95.4-100.0)	4.451	<0.001
	百日せき FHA	99.1% (215/217) (96.7-99.9)	100% (119/119) (96.9-100.0)	4.458	<0.001
	ジフテリア毒素	99.5% (216/217) (97.5-100.0)	99.2% (118/119) (95.4-100.0)	4.910	<0.001
	破傷風毒素	100% (217/217) (98.3-100.0)	100% (119/119) (96.9-100.0)	4.910	<0.001
<p>百日せき PT に対する初回免疫（3回皮下接種）後の抗体陽性率（両側 95%信頼区間）は、M 剤群及び対照薬群でそれぞれ、98.6%（96.0%-99.7%）、99.2%（95.4%-100.0%）であり、百日せき FHA に対する初回免疫（3回皮下接種）後の抗体陽性率は、それぞれ 99.1%（96.7%-99.9%）、100%（96.9%-100.0%）、ジフテリアトキソイド毒素ではそれぞれ 99.5%（97.5%-100.0%）、99.2%（95.4%-100.0%）であった。破傷風トキソイド毒素に対する初回免疫（3回皮下接種）後の抗体陽性率は、M 剤群、対照薬群ともに、100%であった。</p> <p>M 剤群での百日せき PT、百日せき FHA、ジフテリアトキソイド毒素、破傷風トキソイド毒素に対する初回免疫（3回皮下接種）後のそれぞれの抗体陽性率が、対照薬群に対して臨床的に許容される最大差 10%以上劣っていないことが、Farrington-Manning の方法により検証された。</p>					
<p><その他の評価項目></p> <p>追加免疫（4回接種）後の弱毒ポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する抗体陽性率 (中和抗体価 1 : 8 以上の被験者の割合)</p>					
		M 剤群 (両側 95%信頼区間)	対照薬群 (両側 95%信頼区間)		
弱毒ポリオウイルス	1 型	100% (218/218) (98.3-100.0)	97.5% (116/119) (92.8-99.5)		
	2 型	100% (218/218) (98.3-100.0)	99.2% (118/119) (95.4-100.0)		
	3 型	100% (218/218) (98.3-100.0)	83.2% (99/119) (75.2-89.4)		
<p>M剤群の追加免疫（4回接種）後の弱毒ポリオウイルス1型、2型、3型に対する抗体陽性率はすべて100%であった。対照薬群ではそれぞれ、97.5%、99.2%、83.2%であった。</p>					

結果 (つづき)	追加免疫（4回接種）後のDPT成分に対する抗体陽性率 (各有効成分に対して治験薬接種前に抗体陰性又は抗体陽性であったかを問わず、治験薬接種後に抗体陽性である被験者の割合)				
		M 剤群 (両側 95% 信頼区間)	対照薬群 (両側 95% 信頼区間)	Z 値	P 値
	百日せき PT	100% (214/214) (98.3-100.0)	100% (118/118) (96.9-100.0)	4.876	<0.001
	百日せき FHA	100% (214/214) (98.3-100.0)	100% (118/118) (96.9-100.0)	4.876	<0.001
	ジフテリア毒素	100% (214/214) (98.3-100.0)	100% (118/118) (96.9-100.0)	4.876	<0.001
	破傷風毒素	100% (214/214) (98.3-100.0)	100% (118/118) (96.9-100.0)	4.876	<0.001
	DPTに対する追加免疫（4回接種）後の抗体陽性率はM剤群及び対照薬群ともに100%であった。				
	弱毒ポリオウイルスに対する平均中和抗体価 (\log_2 ^{a)}) の推移				
		1 回接種前 ^{b)} (両側 95% 信頼区間)	3 回接種後 ^{b)} (両側 95% 信頼区間)	4 回接種前 ^{c)} (両側 95% 信頼区間)	4 回接種後 ^{c)} (両側 95% 信頼区間)
	M剤群	N=221	N=221	N=218	N=218
弱毒ポリオ ウイルス	1 型	2.94 (2.67-3.22)	11.02 (10.78-11.26)	9.00 (8.74-9.27)	12.13 (11.93-12.33)
	2 型	2.52 (2.31-2.74)	10.48 (10.32-10.64)	9.01 (8.81-9.21)	12.61 (12.46-12.77)
	3 型	1.33 (1.23-1.44)	10.79 (10.59-10.99)	7.83 (7.57-8.09)	12.22 (12.03-12.42)
対照薬群	N=119	N=120	N=119	N=119	
弱毒ポリオ ウイルス	1 型	2.98 (2.61-3.35)	2.41 (2.02-2.79)	11.95 (11.50-12.39)	11.55 (11.10-12.01)
	2 型	2.53 (2.22-2.83)	1.86 (1.57-2.15)	9.96 (9.61-10.31)	9.62 (9.29-9.95)
	3 型	1.47 (1.25-1.69)	1.38 (1.20-1.56)	7.46 (6.87-8.04)	7.12 (6.55-7.69)
N：解析対象例数					
^{a)} 中和抗体価 (\log_2) の測定値が定量限界下限 (2.0) 未満であった場合は、定量限界下限値の 1/2 の値として取り扱った					
^{b)} 対照薬群では OPV 接種前に相当					
^{c)} 対照薬群では OPV2 回接種後に相当					
弱毒ポリオウイルスに対する中和抗体価は、M 剤群の初回免疫（3回接種）後に上昇し、追加免疫（4回接種）後にさらに上昇した。					

DPT 成分に対する幾何平均抗体価 ^{a)} の推移					
	1 回接種前 (両側 95% 信頼区間)	3 回接種後 (両側 95% 信頼区間)	4 回接種前 (両側 95% 信頼区間)	4 回接種後 (両側 95% 信頼区間)	
M 剤群	N=217	N=217	N=213	N=214	
百日せき PT (EU/mL)	0.695 (0.627- 0.769)	39.0 (35.5-42.9)	22.5 (20.0-25.4)	196 (175-220)	
百日せき FHA (EU/mL)	0.978 (0.827- 1.157)	62.0 (56.7-67.7)	30.6 (27.2-34.5)	255 (232-279)	
ジフテリア毒素 (IU/mL)	0.00530 (0.00456- 0.00615)	0.852 (0.775- 0.936)	0.716 (0.615- 0.834)	8.98 (8.10-9.95)	
破傷風毒素 (IU/mL)	0.0159 (0.0129- 0.0196)	1.32 (1.18-1.47)	1.13 (0.92-1.38)	5.40 (4.76-6.12)	
対照薬群	N=119 ^{b)}	N=119 ^{b)}	N=118 ^{b)}	N=118 ^{b)}	
百日せき PT (EU/mL)	0.672 (0.592- 0.762)	39.2 (34.6-44.6)	26.2 (21.9-31.2)	187 (163-214)	
百日せき FHA (EU/mL)	0.870 (0.702- 1.078)	77.5 (68.1-88.4)	35.9 (30.4-42.6)	305 (273-342)	
ジフテリア毒素 (IU/mL)	0.00561 (0.00462- 0.00681)	0.489 (0.428- 0.559)	0.612 (0.492- 0.761)	5.94 (5.21-6.78)	
破傷風毒素 (IU/mL)	0.0167 (0.0127- 0.0219)	1.27 (1.08-1.48)	1.33 (1.02-1.74)	4.36 (3.68-5.17)	
N : 解析対象例数					
^{a)} 抗体価の測定値が定量限界下限未満であった場合は、定量限界下限値の 1/2 の値として取り扱った。また、抗体価の測定値が定量限界上限を超える場合は、定量限界上限値を値として取り扱った。					
^{b)} ジフテリアの解析対象は 118 例					
初回免疫後 (3 回接種後) 及び追加免疫後 (4 回接種後) の百日せき PT、百日せき FHA、ジフテリア毒素、破傷風毒素に対する抗体価は M 剤群と対照薬群で同等であった。					
乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン (Hib ワクチン) との同時接種有無別弱毒ポリオウイルスに対する平均中和抗体価 (\log_2 ^{a)}) の推移					
	1 回接種前	3 回接種後	4 回接種前	4 回接種後	
M 剤	N=165	N=165	N=211	N=211	
弱毒ポリオ ウイルス	1 型	2.87	11.12	9.04	12.14
	2 型	2.33	10.56	9.02	12.64
	3 型	1.29	10.86	7.86	12.24
M 剤+Hib ワクチン	N=56 ^{b)}	N=56 ^{b)}	N=7 ^{c)}	N=7 ^{c)}	
弱毒ポリオ ウイルス	1 型	3.17	10.72	8.00	11.86
	2 型	3.07	10.24	8.71	11.93
	3 型	1.46	10.57	7.00	11.64

結果
(つづき)

	<p>N：解析対象例数</p> <p>a) 中和抗体価 (log₂) の測定値が定量限界下限 (2.0) 未満であった場合は、定量限界下限の 1/2 の値として取り扱った</p> <p>b) 1～3 回接種のいずれかで少なくとも 1 回 Hib ワクチンと同時接種した被験者</p> <p>c) 4 回目の接種で Hib ワクチンと同時接種した被験者</p> <p>Hib ワクチンとの同時接種の有無で、弱毒ポリオウイルスに対する中和抗体価に差はなかった。</p>																																																																																		
<p>結果 (つづき)</p>	<p>安全性： 副反応は M 剤群で 221 例中 204 例 (92.3%)、対照薬群で 121 例中 109 例 (90.1%) に認められた。</p> <p>副反応の発現頻度 (M 剤群で 10%以上の副反応) ^{a)}</p> <table border="1" data-bbox="475 577 1445 1084"> <thead> <tr> <th></th> <th>M 剤群 (M 剤+OPV プラセボ)</th> <th>対照薬群 (DPT+OPV)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>注射部位紅斑</td><td>68.3% (151/221)</td><td>65.3% (79/121)</td></tr> <tr><td>発熱</td><td>55.7% (123/221)</td><td>46.3% (56/121)</td></tr> <tr><td>注射部位硬結</td><td>52.0% (115/221)</td><td>55.4% (67/121)</td></tr> <tr><td>下痢</td><td>41.2% (91/221)</td><td>33.1% (40/121)</td></tr> <tr><td>注射部位腫脹</td><td>31.2% (69/221)</td><td>33.9% (41/121)</td></tr> <tr><td>気分変化</td><td>31.2% (69/221)</td><td>21.5% (26/121)</td></tr> <tr><td>鼻漏</td><td>18.6% (41/221)</td><td>19.0% (23/121)</td></tr> <tr><td>咳嗽</td><td>15.8% (35/221)</td><td>12.4% (15/121)</td></tr> <tr><td>発疹</td><td>12.7% (28/221)</td><td>9.1% (11/121)</td></tr> <tr><td>嘔吐</td><td>11.8% (26/221)</td><td>13.2% (16/121)</td></tr> <tr><td>食欲減退</td><td>11.8% (26/221)</td><td>8.3% (10/121)</td></tr> <tr><td>咽頭紅斑</td><td>11.3% (25/221)</td><td>6.6% (8/121)</td></tr> </tbody> </table> <p>^{a)} 4 回接種のうち 1 回でも症状を発現した被験者数/全被験者数</p> <p>M 剤群で発現頻度が 10%以上の副反応は、注射部位紅斑、発熱、注射部位硬結、下痢、注射部位腫脹、気分変化、鼻漏、咳嗽、発疹、嘔吐、食欲減退、咽頭紅斑であった。本試験で認められた重篤な副反応は M 剤群でけいれん (1 例)、対照薬群で肺炎 (1 例) であった。</p> <p>M 剤群における Hib ワクチン同時接種有無別の有害事象及び副反応の発現頻度</p> <table border="1" data-bbox="475 1346 1445 1541"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="4">M 剤 (N=161)</th> <th colspan="4">M 剤+Hib ワクチン ^{a)} (N=60)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">有害事象</th> <th colspan="2">副反応</th> <th colspan="2">有害事象</th> <th colspan="2">副反応</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>注射部位</td> <td>119</td> <td>73.9</td> <td>119</td> <td>73.9</td> <td>40</td> <td>66.7</td> <td>40</td> <td>66.7</td> </tr> <tr> <td>注射部位以外</td> <td>160</td> <td>99.4</td> <td>114</td> <td>70.8</td> <td>60</td> <td>100</td> <td>42</td> <td>70.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>N：解析対象例数、n：発現例数</p> <p>^{a)} 1～4 回接種のいずれかで少なくとも 1 回 Hib ワクチンと同時接種した被験者</p> <p>Hib ワクチン同時接種の有無で、M 剤の有害事象及び副反応の発生割合に差はなかった。</p>		M 剤群 (M 剤+OPV プラセボ)	対照薬群 (DPT+OPV)	注射部位紅斑	68.3% (151/221)	65.3% (79/121)	発熱	55.7% (123/221)	46.3% (56/121)	注射部位硬結	52.0% (115/221)	55.4% (67/121)	下痢	41.2% (91/221)	33.1% (40/121)	注射部位腫脹	31.2% (69/221)	33.9% (41/121)	気分変化	31.2% (69/221)	21.5% (26/121)	鼻漏	18.6% (41/221)	19.0% (23/121)	咳嗽	15.8% (35/221)	12.4% (15/121)	発疹	12.7% (28/221)	9.1% (11/121)	嘔吐	11.8% (26/221)	13.2% (16/121)	食欲減退	11.8% (26/221)	8.3% (10/121)	咽頭紅斑	11.3% (25/221)	6.6% (8/121)		M 剤 (N=161)				M 剤+Hib ワクチン ^{a)} (N=60)				有害事象		副反応		有害事象		副反応		n	%	n	%	n	%	n	%	注射部位	119	73.9	119	73.9	40	66.7	40	66.7	注射部位以外	160	99.4	114	70.8	60	100	42	70.0
	M 剤群 (M 剤+OPV プラセボ)	対照薬群 (DPT+OPV)																																																																																	
注射部位紅斑	68.3% (151/221)	65.3% (79/121)																																																																																	
発熱	55.7% (123/221)	46.3% (56/121)																																																																																	
注射部位硬結	52.0% (115/221)	55.4% (67/121)																																																																																	
下痢	41.2% (91/221)	33.1% (40/121)																																																																																	
注射部位腫脹	31.2% (69/221)	33.9% (41/121)																																																																																	
気分変化	31.2% (69/221)	21.5% (26/121)																																																																																	
鼻漏	18.6% (41/221)	19.0% (23/121)																																																																																	
咳嗽	15.8% (35/221)	12.4% (15/121)																																																																																	
発疹	12.7% (28/221)	9.1% (11/121)																																																																																	
嘔吐	11.8% (26/221)	13.2% (16/121)																																																																																	
食欲減退	11.8% (26/221)	8.3% (10/121)																																																																																	
咽頭紅斑	11.3% (25/221)	6.6% (8/121)																																																																																	
	M 剤 (N=161)				M 剤+Hib ワクチン ^{a)} (N=60)																																																																														
	有害事象		副反応		有害事象		副反応																																																																												
	n	%	n	%	n	%	n	%																																																																											
注射部位	119	73.9	119	73.9	40	66.7	40	66.7																																																																											
注射部位以外	160	99.4	114	70.8	60	100	42	70.0																																																																											

以上の成績から、M 剤 (本剤) を初回免疫として 3 回接種することで弱毒ポリオウイルスに対して発症防御に対する抗体を産生するとともに、DPT ワクチンと同様の免疫原性を有することが確認された。さらに初回免疫後 6 か月以上 18 か月未満の間隔をあけて追加免疫として 1 回接種することで弱毒ポリオウイルス、百日せき PT、百日せき FHA、ジフテリア毒素、破傷風毒素に対する抗体価の上昇が認められた。安全性においても小児に対して本剤は許容できる安全性を有すると判断した。

※注意：本剤の承認された抗原量は、0.5 mL あたり、不活化ポリオウイルス 1 型 (Sabin 株) 1.5 DU、不活化ポリオウイルス 2 型 (Sabin 株) 50 DU、不活化ポリオウイルス 3 型 (Sabin 株) 50 DU である。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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 10 EU (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¹⁷⁾。ジフテリアに対する発症防御は、0.1 IU (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¹⁸⁾。破傷風に対する発症防御は、0.01 IU/mL の抗毒素 (抗体) が存在すればよいと考えられている¹⁹⁾。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 (\log_2 表示で 3 以上) が必要と考えられている²⁰⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績²¹⁾

薬効を裏付ける試験では、DPT 成分の含量は同じで、不活化ポリオウイルスの D 抗原量が異なる次の 3 つの被験薬 (H 剤、M 剤 (本剤)、L 剤) を使用した。

M 剤 (本剤) の不活化ポリオウイルスの D 抗原量 : セービン株由来不活化ポリオウイルスの 1 型、2 型、3 型を 0.5 mL あたり 1.5 : 50 : 50 DU 含有する

H 剤 (不活化ポリオウイルスの D 抗原量が M 剤 (本剤) の 2 倍量) : セービン株由来不活化ポリオウイルスの 1 型、2 型、3 型を 0.5 mL あたり 3 : 100 : 100 DU 含有する

L 剤 (不活化ポリオウイルスの D 抗原量が M 剤 (本剤) の 1/2 量) : セービン株由来不活化ポリオウイルスの 1 型、2 型、3 型を 0.5 mL あたり 0.75 : 25 : 25 DU 含有する

1) マウスにおける百日せき菌の脳内注射によって誘発される症状の防御

本剤を 3 段階希釈し (200 倍、40 倍、8 倍)、1 匹当たり 0.5 mL を 4 週齢の雌のマウスの腹腔内に注射した。注射の 3 週後に百日せき菌をマウス脳室内に注射し、誘発される各症状 (麻痺/頭頂部の腫脹/立毛、うずくまり、背骨が丸くなる/小さく、毛の艶がなくやや歩行異常) をいずれも示さなかったマウスの匹数を 14 日後に確認した。その結果、発症しなかったマウスの割合が本剤の用量依存的に上昇し、百日せき菌の脳内注射によって誘導される症状を防御する効果が認められた。

2) ジフテリア毒素に対する中和抗体の誘導

① マウスにおけるジフテリア毒素に対する中和抗体の誘導

本剤を 4 段階希釈し (60 倍、30 倍、15 倍、7.5 倍)、1 匹当たり 0.5 mL を 5 週齢の雌のマウスの腹壁皮下に注射した。注射の 4 週後に採血を行い、得られた血清を用いて、中和試験法によりジフテリア毒素に対する中和抗体価を測定した。その結果、ジフテリア毒素に対する中和抗体価の上昇が本剤の用量依存的に認められた。

② カニクイザルにおけるジフテリア毒素に対する中和抗体の誘導

H 剤、本剤及び L 剤を 8 か月齢の雄のカニクイザルの背部皮下に 0.5 mL ずつ接種した。1 回目の接種後、3 週間隔で 2 回の追加接種を行い、3 回目接種の約 2.5 か月後に 4 回目の接種を行った。3 回目及び 4 回目の接種 3 週間後に、得られた血清を用いて、中和試験法によりジフテリア毒素に対する中和抗体価を測定した。その結果、接種回数に応じて、ジフテリア毒素に対する中和抗体価の上昇が確認された。群間の中和抗体価に大きな差はなく、本剤に含まれる不活化ポリオウイルス D 抗原の用量の違いは、ジフテリア毒素に対する中和抗体価の上昇に影響を及ぼさなかった。

3) 破傷風毒素に対する致死抑制及び抗破傷風トキソイド毒素抗体の誘導

①マウスにおける破傷風毒素に対する致死抑制

本剤を4段階希釈し(800倍、400倍、200倍、100倍)、1匹当たり0.5 mLを5週齢の雌のマウスの腹壁皮下に注射した。注射の4週後に破傷風毒素を大腿皮下に注射し、注射の4日後の生存率を確認した。その結果、本剤の用量依存的に生存率が上昇し、破傷風毒素に対する致死抑制効果が認められた。

②カニクイザルにおける抗破傷風トキソイド毒素抗体の誘導

H剤、本剤及びL剤を8か月齢の雄のカニクイザルの背部皮下に0.5 mLずつ接種した。1回目の接種後、3週間隔で2回の追加接種を行い、3回目接種の約2.5か月後に4回目の接種を行った。3回目及び4回目の接種3週間後に採血を行い、得られた血清を用いて、破傷風抗体測定キット“化血研”により、抗破傷風トキソイド毒素抗体価を測定した。その結果、接種回数に応じて、抗破傷風トキソイド毒素抗体価の上昇が確認された。群間の抗体価に大きな差はなく、本剤中に含まれる不活化ポリオウイルスD抗原の用量の違いは、抗破傷風トキソイド毒素抗体価の上昇に影響を及ぼさなかった。

4) ポリオウイルスに対する中和抗体の誘導

①ラットにおけるポリオウイルスに対する中和抗体の誘導

本剤を4段階に希釈し(8倍、4倍、2倍、1倍)、1匹当たり0.5 mLを8週齢の雌のラットの後肢筋肉内に注射した。接種の21日後に採血を行い、中和試験法により、1～3型弱毒ポリオウイルス(セービン株)に対する中和抗体価を測定した。その結果、1～3型弱毒ポリオウイルス(セービン株)に対する中和抗体価の上昇が本剤の用量依存的に認められた。

②カニクイザルにおけるポリオウイルスに対する中和抗体の誘導

H剤、本剤及びL剤を8か月齢の雄のカニクイザルの背部皮下に0.5 mLずつ接種した。1回目の接種後、3週間隔で2回の追加接種を行い、3回目接種の約2.5か月後に4回目の接種を行った。3回目及び4回目の接種3週間後に採血を行い、得られた血清を用いて、中和試験法により、1～3型弱毒ポリオウイルス(セービン株)及び1～3型強毒ポリオウイルス(Mahoney株、MEF-1株及びSaukett株)に対する中和抗体価を測定した。その結果、接種回数に応じて、1～3型弱毒ポリオウイルス及び1～3型強毒ポリオウイルスに対する中和抗体価の上昇が確認された。H剤及び本剤によって誘導された中和抗体価の平均値は同程度であったが、L剤によって誘導された中和抗体価の平均値は、H剤及び本剤に比べて低い値であった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

- (1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
- (2) 臨床試験で確認された血中濃度
該当資料なし
- (3) 中毒域
該当資料なし
- (4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当資料なし
- (3) 消失速度定数
該当資料なし
- (4) クリアランス
該当資料なし
- (5) 分布容積
該当資料なし
- (6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由^{22、23)}

2. 接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)

- 2.1 明らかな発熱を呈している者
- 2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 2.3 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- 2.4 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

(解説)

接種不適当者は、「予防接種法施行規則 第二条（予防接種の対象者から除かれる者）」に規定されている。接種不適当者に該当すると認められるときは、その者に対して当該予防接種を行ってはならないことが「予防接種法 第七条（予防接種を行ってはならない場合）」に規定されている。

- 2.1 明らかな発熱とは、通常 37.5℃以上を指す。検温は、接種を行う医療機関（施設）で行い、接種前の対象者の健康状態を把握することが必要である。
一般に、有熱者は予期しない疾患の前駆症状である場合もあるので原因のいかんを問わず、接種を中止するのを原則とする²⁴⁾。
- 2.2 重篤な急性疾患に罹患している場合には、病気の進行状況が不明であり、このような状態において予防接種を行うことはできない。接種を受けることができない者は、「重篤な」急性疾患にかかっている者であるため、急性疾患であっても、軽症と判断できる場合には接種を行うことができる。
- 2.3 繰り返し接種を予定している予防接種により、アナフィラキシーを呈した場合には、同じワクチンの接種を行わない。また、鶏卵、鶏肉、カナマイシン、エリスロマイシン、ゼラチンなどでアナフィラキシーを起こした既往歴のある者は、これらを含むワクチンの接種は行わない。この定めは、予防接種の接種液の成分により、アナフィラキシーを呈した場合には、接種を行ってはならないことを規定したものである。
- 2.4 2.1～2.3 までに掲げる者以外の予防接種を行うことが不適当な状態にある者について、個別に接種医により判断することになる。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用すること。
- 8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- 8.3 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

(解説)

- 8.2 接種医療機関及び接種施設において、問診、検温、視診、聴診等の診察を接種前に行い、予防接種を受けることが適当でない者又は予防接種の判断を行うに際して注意を要する者に該当するか否かを調べることは必須事項である [「定期接種実施要領 第1（総論）10 予診並びに予防接種不適当者及び予防接種要注意者」に基づく]。

- 8.3 「定期接種実施要領 第1（総論）12 接種時の注意」に基づき、被接種者及び保護者に対する注意事項を設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者^{22、25、26)}

9.1 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

- 9.1.1 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
[9.2、9.3 参照]
- 9.1.2 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- 9.1.3 過去にけいれんの既往のある者
- 9.1.4 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- 9.1.5 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者

(解説)

「定期接種実施要領」に規定する「接種要注意者」について、関連各学会の見解を受け、予防接種リサーチセンターに設置された予防接種ガイドライン等検討委員会によってまとめられた、考え方を合わせて示す。

「接種要注意者」は接種の可否を判断するのに際して注意を要する者で、何らかの疾患、体質を有する者が含まれる。これらのなかには、状況によっては接種が可能なものもあり、予診時の健康状態を勘案し、あらかじめ投薬しておくなどの処置をしたうえで接種しうるものなどがある。接種医との間でインフォームド・コンセントが成立したうえで接種する。

- 9.1.1 主として慢性の疾患を対象とした規定であり、これらの患者では感染症罹患により原疾患が重篤になることも多く、予防接種を必要とする。したがって、基礎疾患の病状が急性期、もしくは増悪期または活動期にある者は接種を行わないが、安定期にあれば、医師の判断で接種は可能である。接種に際しては、主治医の意見や保護者との相談により接種の可否を判断する。

- 9.1.2 繰り返し接種を行わなければならないワクチンの場合、前回に同じ種類のワクチン接種によって、アレルギー性反応、高度の局所反応、高熱などの全身症状を呈したことがある者は、今回の接種によって同様の症状を呈する可能性があるため、以後の接種を中止するか、予防的薬剤使用等の配慮が必要である。種類が異なるワクチンによって副反応が生じた既往は通常心配ないが、共通成分（添加物）が含まれていることがあるため、よく問診することが必要である。

前回の接種で、接種後早期に発熱などの症状がみられた場合では、再接種後に再度同様の症状が現れることがあるため、このような方への接種には注意が必要である。軽度の発熱であった場合には、次回接種を行うことができるが、高熱の場合は、接種対象者の年齢、疾病の流行状況等も含め総合的に判断する必要がある²⁴⁾。

- 9.1.3 日本小児神経学会の見解（2018年10月）によれば、熱性けいれんをもつ小児へは現行の予防接種はすべて行って差し支えないが、保護者に対し、個々の予防接種の有用性、副反応（発熱の時期やその頻度他）などについての十分な説明と同意に加え、具体的な発熱等の対策（けいれん予防を中心に）や、万が一けいれんが出現した時の対策を指導することとされている。コントロールが良好なてんかんをもつ小児では、最終発作から 2～3 か月程度経過し、体調が安定していれば現行のすべてのワクチンを接種して差し支えない。乳幼児期の無熱性けいれんで観察期間が短い場合でも、良性乳児けいれんや軽症胃腸炎に伴うけいれんに属するのは上記に準じた基準で接種可能とされている。また、それ以外のでんかんをもつ小児でもその発作状況がよく確認されており、病状と体調が安定していれば主治医（接種医）が適切と判断した時期にすべての予防接種をして差し支えない。

- 9.1.4 日本小児リウマチ学会の見解（2015年12月）によれば、免疫能低下のある者では、接種し

でも抗体獲得が難しいとする報告がある²⁵⁾。

日本小児感染症学会の見解（2015年11月）によれば、予防接種の対象疾患罹患のおそれが高いときは、免疫抑制の程度を考慮しながら、積極的に接種を検討する。その判断に際しては、「小児の臓器移植および免疫不全状態における予防接種ガイドライン2014」（日本小児感染症学会監修，2014年10月発行）²⁷⁾などが参考となる。

放射線治療を受けている患者及び免疫抑制性の抗腫瘍薬等を使用中の患者の場合は、日本小児血液・がん学会の見解を参照する。

造血細胞移植を受けた患者に対する接種は造血細胞移植学会の予防接種ガイドラインを参照する。

- 9.1.5 日本小児アレルギー学会の見解（2015年11月）によれば、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、アレルギー体質などだけでは、接種不適合者にはならない。接種後に全身性発疹などのアレルギーを疑う症状を呈したことがある者、接種液の成分に対してアレルギーを呈するおそれがある者が接種要注意者である。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害を有する者

接種要注意者である。[9.1.1 参照]

(解説)

「Ⅷ.6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」解説9.1.1の項参照

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害を有する者

接種要注意者である。[9.1.1 参照]

(解説)

「Ⅷ.6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」解説9.1.1の項参照

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されていない

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副反応

次の副反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等があらわれることがある。

11.1.2 血小板減少性紫斑病（頻度不明）

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。

11.1.3 脳症（頻度不明）

発熱、四肢麻痺、けいれん、意識障害等の症状があらわれることがある。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 けいれん（0.5%）

通常、接種直後から数日ごろまでにあらわれる。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副反応

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
局所症状 ^{注)} (注射部位)	紅斑、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) 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。

◆副作用頻度一覧表等

生後3か月以上90か月未満の健康な小児259例（男児113例、女児146例）を対象とした臨床試験における器官別大分類副反応の一覧を以下に示す。

		第Ⅱ相（用量設定） 臨床試験 ^{注1}	第Ⅲ相臨床試験	計
解析対象例数		38	221	259
器官別大分類	副反応名	副反応発現例数（%）		
耳および迷路障害	耳そう痒症	0	1（0.5）	1（0.4）
	鼓膜充血	0	3（1.4）	3（1.2）
眼障害	眼瞼紅斑	0	1（0.5）	1（0.4）
	眼脂	1（2.6）	1（0.5）	2（0.8）
胃腸障害	下痢	12（31.6）	54（24.4）	66（25.5）
	悪心	0	1（0.5）	1（0.4）
	嘔吐	2（5.3）	17（7.7）	19（7.3）
	胃腸音異常	0	3（1.4）	3（1.2）
一般・全身障害および 投与部位の状態	無力症	0	2（0.9）	2（0.8）
	冷感	0	1（0.5）	1（0.4）
	注射部位紅斑	28（73.7）	151（68.3）	179（69.1）
	注射部位血腫	5（13.2）	3（1.4）	8（3.1）
	注射部位硬結	20（52.6）	115（52.0）	135（52.1）
	注射部位疼痛	0	1（0.5）	1（0.4）
	注射部位そう痒感	0	2（0.9）	2（0.8）
	注射部位発疹	0	1（0.5）	1（0.4）
	注射部位小水疱	0	1（0.5）	1（0.4）
	注射部位熱感	1（2.6）	6（2.7）	7（2.7）
	発熱	18（47.4）	103（46.6）	121（46.7）
感染症および寄生虫症	注射部位腫脹	11（28.9）	69（31.2）	80（30.9）
	感染症ク룹	0	1（0.5）	1（0.4）
	口腔カンジダ症	0	1（0.5）	1（0.4）
代謝および栄養障害	中耳炎	0	1（0.5）	1（0.4）
	食欲減退	5（13.2）	21（9.5）	26（10.0）
神経系障害	痙攣	0	1（0.5）	1（0.4）
	傾眠	1（2.6）	0	1（0.4）
精神障害	不眠症	0	3（1.4）	3（1.2）
	中期不眠症	0	2（0.9）	2（0.8）
	気分変化	10（26.3）	64（29.0）	74（28.6）
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	咳嗽	2（5.3）	31（14.0）	33（12.7）
	発声障害	1（2.6）	1（0.5）	2（0.8）
	鼻閉	0	8（3.6）	8（3.1）
	湿性咳嗽	0	8（3.6）	8（3.1）
	鼻漏	2（5.3）	33（14.9）	35（13.5）
	くしゃみ	0	3（1.4）	3（1.2）
	喘鳴	1（2.6）	4（1.8）	5（1.9）
	咽頭紅斑	4（10.5）	19（8.6）	23（8.9）
	痰貯留	0	1（0.5）	1（0.4）

器官別大分類	副反応名	副反応発現例数 (%)		
皮膚および皮下組織障害	おむつ皮膚炎	0	1 (0.5)	1 (0.4)
	皮膚乾燥	0	4 (1.8)	4 (1.5)
	湿疹	1 (2.6)	6 (2.7)	7 (2.7)
	紅斑	0	6 (2.7)	6 (2.3)
	紅色汗疹	2 (5.3)	0	2 (0.8)
	そう痒症	0	3 (1.4)	3 (1.2)
	発疹	4 (10.5)	25 (11.3)	29 (11.2)
	蕁麻疹	1 (2.6)	1 (0.5)	2 (0.8)
臨床検査	尿量減少	1 (2.6)	0	1 (0.4)

注) M 剤 (本剤) での副反応発現例数のみ抜粋。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤接種時の注意

14.1.1 接種時

- (1) 【クアトロバック®皮下注シリンジの使用方法】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ること。また、開封後の使用は1回限りとし、シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。
- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。[7.2 参照]
- (6) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

14.1.2 接種部位

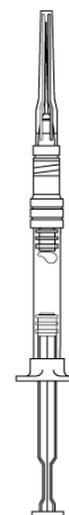
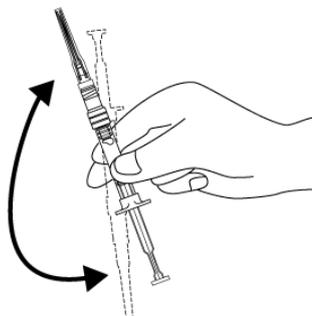
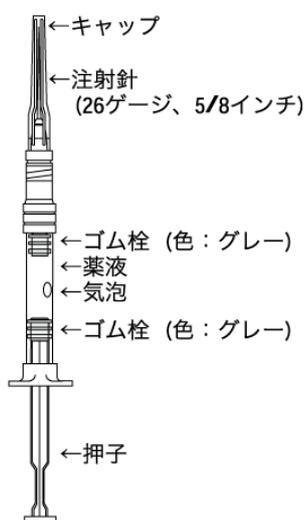
接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種しないこと。

【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回反転し、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。

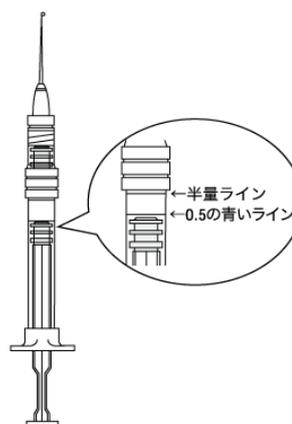
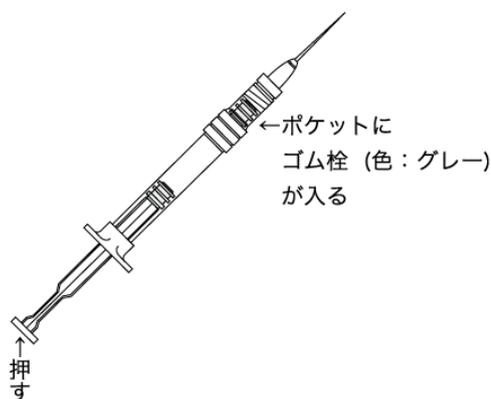


④注射針がきちんと装着されていることを確認して、キャップを外す。

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すと、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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報
設定されていない

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験²⁸⁾

安全性薬理試験では、本剤とは不活化ポリオウイルスのD抗原量が異なるH剤を被験薬として使用した。

M剤(本剤)の不活化ポリオウイルスのD抗原量:セービン株由来不活化ポリオウイルスの1型、2型、3型を0.5 mLあたり1.5:50:50 DU含有する

H剤(不活化ポリオウイルスのD抗原量がM剤(本剤)の2倍量):セービン株由来不活化ポリオウイルスの1型、2型、3型を0.5 mLあたり3:100:100 DU含有する

1) 中枢神経系への影響

ラットに被験薬を0.5及び1 mL/kgの用量で単回皮下投与し、一般症状及び行動の観察を行った。その結果、中枢神経系への影響は認められなかった。

2) 心血管・呼吸器系への影響

カニクイザルに被験薬を0.5及び1 mL/kgの用量で単回皮下投与し、血圧、心拍数、心電図及び呼吸機能への影響を検討した結果、いずれの項目にも影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁹⁾

単回投与試験では、本剤とは不活化ポリオウイルスのD抗原量が異なるH剤を被験薬として使用した。

M剤(本剤)の不活化ポリオウイルスのD抗原量:セービン株由来不活化ポリオウイルスの1型、2型、3型を0.5 mLあたり1.5:50:50 DU含有する

H剤(不活化ポリオウイルスのD抗原量がM剤(本剤)の2倍量):セービン株由来不活化ポリオウイルスの1型、2型、3型を0.5 mLあたり3:100:100 DU含有する

ラットに被験薬を5及び10 mL/kgの用量で単回皮下投与した。その結果、剖検で投与部位に赤色巣及び白色結節がみられたが、そのほかに異常は見られなかった。また、カニクイザルには被験薬を2.5及び5 mL/kgの用量で単回皮下投与した。その結果、一般状態観察及び剖検で投与部位に軽度の腫脹及び白色結節がみられ、血液学的検査では投与局所反応に起因すると考えられる白血球数、リンパ球数及び比率、大型非染色細胞数及び比率の増加がみられたが、それ以外に異常はみられなかった。

(2) 反復投与毒性試験³⁰⁾

反復投与試験では、本剤とは不活化ポリオウイルスのD抗原量が異なるH剤を被験薬として使用した。

M剤(本剤)の不活化ポリオウイルスのD抗原量:セービン株由来不活化ポリオウイルスの1型、2型、3型を0.5 mLあたり1.5:50:50 DU含有する

H剤(不活化ポリオウイルスのD抗原量がM剤(本剤)の2倍量):セービン株由来不活化ポリオウイルスの1型、2型、3型を0.5 mLあたり3:100:100 DU含有する

ラット及びカニクイザルに被験薬を0.5及び1 mL/kgの用量で1週間間隔で5回皮下投与した。ラットにおいて、剖検では投与部位の白色結節あるいは赤色巣がみられ、病理組織学的検査では投与部位に細胞残渣、出血、単核細胞浸潤及び肉芽腫がみられた。血液学的検査では好酸球数、好酸球

比率、単球数あるいは単球比率の高値がみられた。血液生化学的検査ではA/G比及びアルブミン比率の低値、 β -グロブリン比率あるいは γ -グロブリン比率の高値がみられた。また、カニクイザルにおいて、一般状態観察では投与部位に軽度の腫脹、皮膚の赤色化、糜爛あるいは痂皮がみられ、剖検では投与部位に白色結節あるいは赤色巣、病理組織学的検査では炎症性細胞浸潤、単核細胞浸潤、被験物質様物の残存、肉芽腫及びマクロファージの浸潤などがみられた。また、1 mL/kg 群では血液学的検査で白血球数及びリンパ球数の高値がみられ、器官重量では脾臓重量の増加がみられ、病理組織学的検査では脾臓の胚中心の腫大がみられた。ラットおよびサルにみられた変化は、投与局所反応及び投与局所反応に起因する変化あるいは本剤に対する免疫反応と考えられ、いずれもワクチン接種で予測される変化であることより、無毒性量は1 mL/kgと判断した。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

本剤のラット反復投与毒性試験において雌雄生殖器の病理検査を実施し雌雄生殖器に対する影響を検討した。その結果、生殖器官への影響が懸念される所見は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験³¹⁾

1) 筋肉局所刺激性試験

筋肉局所刺激性試験では、本剤とは不活化ポリオウイルスのD抗原量が異なるH剤を被験薬として使用した。

M剤（本剤）の不活化ポリオウイルスのD抗原量：セービン株由来不活化ポリオウイルスの1型、2型、3型を0.5 mLあたり1.5 : 50 : 50 DU含有する

H剤（不活化ポリオウイルスのD抗原量がM剤（本剤）の2倍量）：セービン株由来不活化ポリオウイルスの1型、2型、3型を0.5 mLあたり3 : 100 : 100 DU含有する

被験薬の0.5 mL/siteをウサギに単回筋肉内投与し、投与部筋肉の変化を肉眼的及び病理組織学的検査により評価した。比較対照として、ヒトにおいて長期間にわたり豊富な使用実績を有するDPTワクチンを用いた。その結果、被験薬では投与後2日目には肉眼的変化はみられず、病理組織学的にごく軽度の細胞浸潤、浮腫及び壊死が3例中1例にみられた。投与後7日目には肉眼的に白色部が3例中1例にみられ、病理組織学的にごく軽度～軽度の細胞浸潤が全3例にみられた。被験薬の局所刺激性はDPTワクチンと同等であった。

2) 皮下局所刺激性試験

皮下局所刺激性試験ではM剤（本剤）を被験薬として使用した。

M剤（本剤）の不活化ポリオウイルスのD抗原量：セービン株由来不活化ポリオウイルスの1型、2型、3型を0.5 mLあたり1.5 : 50 : 50 DU含有する

M剤（本剤）の0.5 mL/siteをウサギの背部に3週間間隔で4回皮下投与し、投与部皮下の変化を肉眼的及び病理組織学的検査により評価した。また、比較対照としてDPTワクチンを用いた。その結果、M剤（本剤）では4回目投与後2日目には肉眼的に全4例で黄白色結節、暗赤色巣及び水腫がみられ（変化の大きさ：118～825 mm²）、病理組織学的にごく軽度～中等度の細胞浸潤及び軽度～中等度の浮腫、好酸性／好塩基性物質（投与物質又は投与物質に起因すると考えられる炎症性産物）、肉芽腫並びに出血が全4例にみられた。4回目投与後28日目には肉眼的に全4例に黄白色結節、4例中1ないし3例に褐色結節及び暗赤色巣がみられた（変化の大きさ：157～271 mm²）。病理組織学的にごく軽度～中等度の細胞浸潤及び出血、ごく軽度～高度の好酸性／好塩基性物質並びに軽度～中等度の肉芽腫が全4例に、ごく軽度の浮腫が4例中1例にみられた。M剤（本剤）の局所刺激性はDPTワクチンと同等であった。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：クアトロバック。皮下注シリンジ

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）

有効成分：百日せき菌防御抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、不活化ポリオウイルス 1 型 (Sabin 株)、不活化ポリオウイルス 2 型 (Sabin 株)、不活化ポリオウイルス 3 型 (Sabin 株)

生物由来製品

2. 有効期間

有効期間：製造日から 2 年

3. 包装状態での貯法

貯法：凍結を避け、10℃以下で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 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。

(解説)

廃棄物に関する規定に従い、適切に処理する。

(参考)

環境省 環境再生・資源循環局：廃棄物処理法に基づく感染性廃棄物処理マニュアル、平成 30 年 3 月 (<https://www.env.go.jp/recycle/kansen-manuall.pdf>)

5. 患者向け資材

ワクチン接種を受ける人へのガイド：あり

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：

3 ヶ月になったら、4 種混合ワクチンの接種を受けましょう！

KMバイオロジクス株式会社ホームページ：

https://www.kmbiologics.com/medical/pdf/attention/quattro_ip_1911_02.pdf

Meiji Seika ファルマ株式会社 医療関係者向けホームページ：

<https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/>

参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分・同効薬：テトラビック皮下注シリンジ（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）

同効薬：スクエアキッズ皮下注シリンジ（沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（ソークワクチン）混合ワクチン）

7. 国際誕生年月日

2012 年 7 月 27 日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
クアトロバック。 皮下注シリンジ	2012年7月27日	22400AMX00782	薬価基準適用外	2012年10月31日
製造販売承認承継	2018年7月1日 (製造販売承認承継日)	〃	〃	〃

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年間（2012年7月27日から2020年7月26日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
クアトロバック。 皮下注シリンジ	薬価基準収載適用外	薬価基準収載適用外	182090402	薬価基準収載適用外

14. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない(薬価基準未収載)。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 国立感染症研究所：ポリオワクチンに関するファクトシート，平成 22 年 7 月 7 日版
- 2) 木村 三生夫 ほか：予防接種の手びき 第 13 版（近代出版），199，2011
- 3) 公益財団法人予防接種リサーチセンター：予防接種ガイドライン，39，2012
- 4) Hao L, et al. Jpn J Infect Dis. 2008;61(2):100-3 (PMID: 18362395)
- 5) 申請資料概要 (2012 年 7 月 27 日承認 CTD2. 5. 4. 4)
- 6) 申請資料概要 (2012 年 7 月 27 日承認 CTD2. 5. 5. 3)
- 7) 申請資料概要 (2012 年 7 月 27 日承認 CTD2. 5. 5. 5)
- 8) 申請資料概要 (2012 年 7 月 27 日承認 CTD2. 7. 6. 4)
- 9) 申請資料概要 (2012 年 7 月 27 日承認 CTD2. 5. 4. 5)
- 10) 申請資料概要 (2012 年 7 月 27 日承認 CTD2. 7. 6. 3)
- 11) 申請資料概要 (2012 年 7 月 27 日承認 CTD2. 7. 6. 2)
- 12) 申請資料概要 (2012 年 7 月 27 日承認 CTD2. 7. 6. 1)
- 13) 申請資料概要 (2012 年 7 月 27 日承認 CTD2. 5. 4. 2)
- 14) 申請資料概要 (2012 年 7 月 27 日承認 CTD2. 7. 3. 3)
- 15) 申請資料概要 (2012 年 7 月 27 日承認 CTD2. 7. 3. 2)
- 16) 医薬品医療機器総合機構：クアトロバック®皮下注シリンジ，審査報告書（平成 24 年 7 月）
- 17) 加藤達夫：小児科診療. 1990 ; 53(10) : 2275-2281
- 18) 厚生労働省健康局結核感染症課、国立感染症研究所感染症情報センター：平成 15 年度感染症流行予測調査報告書. 2003 : 162-175
- 19) 佐藤博子ほか：国立予防衛生研究所学友会編：ワクチンハンドブック. 1994 : 81-90
- 20) Plotkin SA, et al. :Vaccines. 2008;5th ed. :605-629
- 21) 申請資料概要 (2012 年 7 月 27 日承認 CTD2. 6. 2. 2)
- 22) 岡部 信彦 他：予防接種の手びき，2018-19 年度版，32，2018
- 23) 公益財団法人予防接種リサーチセンター：予防接種ガイドライン，16，2018
- 24) 一般社団法人日本ワクチン産業協会：予防接種に関する Q&A 集，1，2018
- 25) 公益財団法人予防接種リサーチセンター：予防接種ガイドライン，100，2018
- 26) 木村 三生夫 ほか：予防接種の手びき 第 14 版（近代出版），50，2014
- 27) 日本小児感染症学会：小児の臓器移植および免疫不全状態における予防接種ガイドライン 2014，33，2014
- 28) 申請資料概要 (2012 年 7 月 27 日承認 CTD2. 6. 2. 4)
- 29) 申請資料概要 (2012 年 7 月 27 日承認 CTD2. 6. 6. 2)
- 30) 申請資料概要 (2012 年 7 月 27 日承認 CTD2. 6. 6. 3)
- 31) 申請資料概要 (2012 年 7 月 27 日承認 CTD2. 6. 6. 7)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない（2020年9月時点）

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

MEMO

MEMO

販売元（資料請求先）

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

製造販売元

KMバイオロジクス株式会社

熊本市北区大窪一丁目6番1号

IFQC020812