

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，生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品

ゴビック水性懸濁注シリンジ

沈降精製百日せきジフテリア破傷風
不活化ポリオヘモフィルス b 型混合ワクチン
GOBIK Aqueous Suspension Syringes

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	0.5mL 中に下記の成分を含有する。 百日せき菌の防御抗原：4 単位以上 ジフテリアトキソイド：15Lf 以下 破傷風トキソイド：2.5Lf 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 不活化ポリオウイルス 3 型（Sabin 株）：50DU インフルエンザ菌 b 型オリゴ糖-CRM ₁₉₇ 結合体：オリゴ糖の量として 10 μg
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ヘモフィルス b 型混合ワクチン（生物学的製剤基準） 洋名：Adsorbed Diphtheria-Purified Pertussis-Tetanus-Inactivated Polio-Haemophilus type b conjugate Combined Vaccine (Minimum Requirements for Biological Products)
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：2023年3月27日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：一般財団法人阪大微生物病研究会 販売元：田辺三菱製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター フリーダイヤル 0120-753-280 受付時間 9:00 ~ 17:30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.mt-pharma.co.jp/

本 IF は 2023 年 3 月作成の電子化された添付文書の記載に基づき作成した。
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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMD A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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD A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	VI. 薬効薬理に関する項目	38
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	38
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬理作用	38
3. 製品の製剤学的特性	2	VII. 薬物動態に関する項目	40
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	1. 血中濃度の推移	40
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	2. 薬物速度論的パラメータ	40
6. RMPの概要	3	3. 母集団（ポピュレーション）解析	40
II. 名称に関する項目	4	4. 吸収	40
1. 販売名	4	5. 分布	40
2. 一般名	4	6. 代謝	41
3. 構造式又は示性式	4	7. 排泄	41
4. 分子式及び分子量	4	8. トランスポーターに関する情報	41
5. 化学名（命名法）又は本質	4	9. 透析等による除去率	41
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	10. 特定の背景を有する患者	41
III. 有効成分に関する項目	5	11. その他	41
1. 物理化学的性質	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	42
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	1. 警告内容とその理由	42
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	2. 禁忌内容とその理由	42
IV. 製剤に関する項目	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	42
1. 剤形	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	42
2. 製剤の組成	7	5. 重要な基本的注意とその理由	42
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	43
4. 力価	7	7. 相互作用	49
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	8. 副作用	49
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	53
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	10. 過量投与	53
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	11. 適用上の注意	53
9. 溶出性	8	12. その他の注意	54
10. 容器・包装	8	IX. 非臨床試験に関する項目	55
11. 別途提供される資材類	8	1. 薬理試験	55
12. その他	8	2. 毒性試験	55
V. 治療に関する項目	11	X. 管理的事項に関する項目	59
1. 効能又は効果	11	1. 規制区分	59
2. 効能又は効果に関連する注意	11	2. 有効期間	59
3. 用法及び用量	11	3. 包装状態での貯法	59
4. 用法及び用量に関連する注意	12	4. 取扱い上の注意	59
5. 臨床成績	13	5. 患者向け資材	59

6. 同一成分・同効薬	59
7. 国際誕生年月日	59
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 掲載年月日、販売開始年月日	59
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	60
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	60
11. 再審査期間	60
12. 投薬期間制限に関する情報	60
13. 各種コード	60
14. 保険給付上の注意	60
X I. 文献	61
1. 引用文献	61
2. その他の参考文献	61
X II. 参考資料	62
1. 主な外国での発売状況	62
2. 海外における臨床支援情報	62
X III. 備考	63
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	63
2. その他の関連資料	63

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ゴービック水性懸濁注シリンジ（一般名：沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオヘモフィルス b 型混合ワクチン）は、一般財団法人阪大微生物病研究会（以下、当会）が 2023 年 3 月 27 日に製造販売承認を取得した、百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎及びインフルエンザ菌 b 型（以下、Hib）による感染症の予防に使用するワクチンである。本剤は、2012 年 7 月に当会が製造販売承認を取得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（以下、DPT-IPV）であるテトラビック皮下注シリンジの有効成分と田辺三菱製薬株式会社が保有する Hib ワクチンの有効成分を混合した 5 種混合ワクチン（以下、DPT-IPV-Hib）である。

テトラビック皮下注シリンジは、有効成分として百日せき菌の防御抗原(PT 及び FHA)、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド及び不活化ポリオウイルスを含むワクチンで、それぞれ免疫原性を高めるためにアルミニウム塩に吸着させた液剤である。2012 年の製造販売承認取得以来、国内で広く接種され安全性及び有効性が確認されている。

Hib ワクチンは、Hib の莢膜多糖体であるポリリボシルリビトールリン酸 (Polyribosylribitol phosphate : PRP) から生産されたオリゴ糖類に、キャリアたん白質として無毒性変異ジフテリア毒素 (Cross-reactive material 197 : CRM₁₉₇) を結合させたインフルエンザ菌 b 型オリゴ糖-CRM₁₉₇ 結合体を含むワクチンである。

第 6 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会（2013 年 11 月 28 日）において、DPT-IPV を含む混合ワクチンの開発にあたって、初回の接種時期を Hib ワクチンに合わせる形で検討する方向が示されるとともに、2014 年に公布された「予防接種に関する基本的な計画」に DPT-IPV を含む混合ワクチンが開発優先度の高いワクチンとして記載された。医療現場では、DPT-IPV-Hib が導入された場合、百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎及び Hib 感染症に対する基礎免疫を 1 剤で同時に付与出来るため、乳幼児への注射の負担及び薬剤の管理を軽減出来るメリットがある。このような背景のもと、DPT-IPV-Hib の開発を行い、2023 年ゴービック水性懸濁注シリンジの製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- 本剤の第Ⅲ相臨床試験（皮下接種）（BK1310-J03 試験）の結果、Hib (PRP)、百日せき (PT、FHA)、ジフテリア毒素、破傷風毒素及び弱毒ポリオウイルス（セービン株：1 型、2 型、3 型）に対する抗体保有率は初回免疫後で 99%以上、追加免疫後で 100%であった。（「V. 5. (4) 検証的試験」を参照）
- 本剤の第Ⅲ相臨床試験（筋肉内接種）（BK1310-J02 試験）の結果、Hib (PRP)、百日せき (PT、FHA)、ジフテリア毒素、破傷風毒素及び弱

毒ポリオウイルス（セービン株：1型、2型、3型）に対する抗体保有率は初回免疫後で93%以上、追加免疫後で100%であった。（「V. 5. (4) 検証的試験」を参照）

- 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（熱性けいれんを含む）があらわれることがある。（「VIII. 8. 副作用」を参照）

3. 製品の製剤学的特性

- 本剤は、百日せき菌の防御抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド及び不活化ポリオウイルス1型、2型、3型（Sabin株）、インフルエンザ菌b型オリゴ糖-CRM₁₉₇結合体を有効成分とする。（「IV. 2. 製剤の組成」を参照）
- 本剤は、免疫原性を高めるためにアルミニウム塩に吸着させ不溶性としている。（「IV. 12. その他」を参照）
- 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」を参照）

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	有
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

（2023年3月27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

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I. 6. RMPの概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
ショック、アナフィラキシー 痙攣（熱性痙攣を含む） 血小板減少性紫斑病 脳症	川崎病	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供

※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。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

- (1) 和名：
ゴービック水性懸濁注シリンジ
- (2) 洋名：
GOBIK Aqueous Suspension Syringes
- (3) 名称の由来：
対象疾病が5種類の混合ワクチンであることから「5（ゴ）」と製造販売元の略称「BIKEN」の語頭による。

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ヘモフィルスb型混合ワクチン（生物学的製剤基準）
- (2) 洋名（命名法）：
Adsorbed Diphtheria-Purified Pertussis-Tetanus-Inactivated Polio-Haemophilus type b conjugate Combined Vaccine
(Minimum Requirements for Biological Products)
- (3) ステム（stem）：
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-Hib、DPT-sIPV-Hib、5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：
該当しない
- (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：
該当しない
- (5) 酸塩基解離定数：
該当しない
- (6) 分配係数：
該当しない
- (7) その他の主な示性値：
該当しない

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」を参照

3. 有効成分の確認試験法、定量法

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ヘモフィルスb型混合ワクチン」の「表示確認試験」「力価試験」「多糖体含量試験」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別：

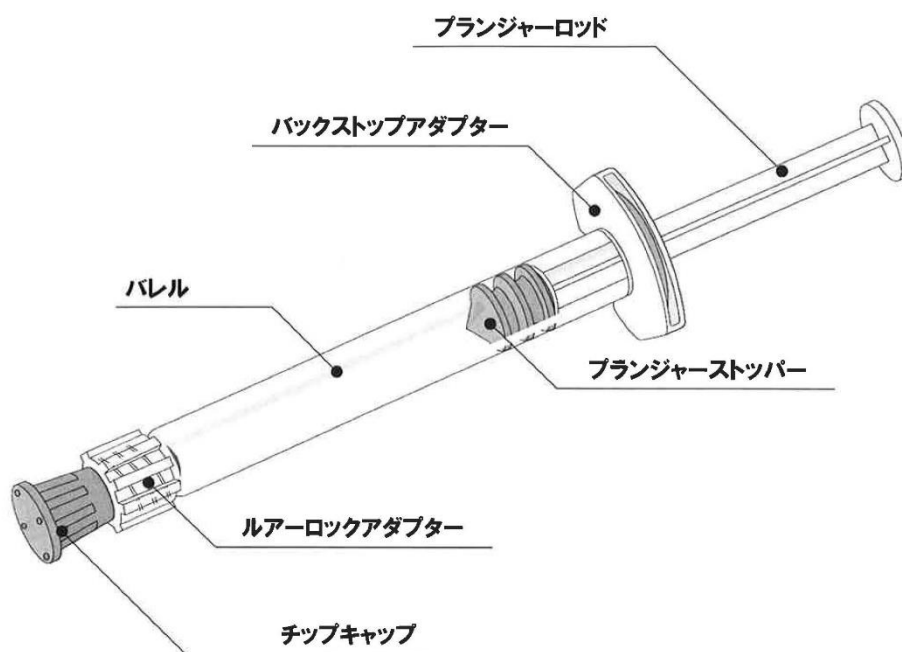
剤形：懸濁性注射剤

ガラス製シリンジに薬液を充填・施栓した単回使用の注射剤で、プレフィルドシリンジ製剤（コンビネーション製品）である。

(2) 製剤の外観及び性状：

不溶性で、振り混ぜるとき均等に白濁する液剤

<外観>



(3) 識別コード：

該当しない

(4) 製剤の物性：

pH：5.8～7.4

浸透圧比：1.0±0.3（生理食塩液に対する比）

(5) その他：

シリンジ内は無菌である。

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、0.5mL中に次の成分を含有する。

販売名	ゴービック水性懸濁注シリンジ
有効成分	百日せき菌の防御抗原 4単位以上 ジフテリアトキソイド 15Lf以下 破傷風トキソイド 2.5Lf以下 不活化ポリオウイルス1型 (Sabin株) 1.5DU ^{注)} 不活化ポリオウイルス2型 (Sabin株) 50DU ^{注)} 不活化ポリオウイルス3型 (Sabin株) 50DU ^{注)} インフルエンザ菌b型オリゴ糖-CRM ₁₉₇ 結合体 オリゴ糖の量として10 μ g
添加剤	リン酸水素ナトリウム水和物 0.90mg以下 リン酸二水素ナトリウム水和物 0.52mg以下 塩化ナトリウム 3.83mg以下 塩酸 適量 水酸化ナトリウム 適量 塩化アルミニウム(Ⅲ)水和物(アルミニウム換算) 0.08mg 水酸化アルミニウムゲル(アルミニウム換算) 0.02mg ホルマリン(ホルムアルデヒド換算) 0.02mg エデト酸ナトリウム水和物 0.0175mg M199培地 0.5mg

注) DU : D抗原単位

(2) 電解質等の濃度：

該当しない

(3) 熱量：

該当しない

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「沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオヘモフィルスb型混合ワクチン」の「力価試験」により測定したとき、0.5mL中、百日せき菌の防御抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイドは、それぞれ力価として4単位以上、14国際単位以上、9国際単位以上、1型、2型、3型不活化ポリオウイルス(セービン株)は、参照品と同等以上である。Hibは、0.5mL中にインフルエンザ菌b型オリゴ糖-CRM₁₉₇結合体をオリゴ糖の量として10 μ g含有する。

5. 混入する可能性のある夾雑物

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、ペプトン、ラクトアルブミン加水分解物）、心臓由来成分（ビーフハートインフュージョン）、肝臓、肉、肉由来成分（牛肉消化液）、血液、血液由来成分（血清）、ブタの膵臓由来成分（パンクレアチン）、血液由来成分（ヘミン）、ブタ由来成分（トリプシン、パンクレアチン）及びウマ由来成分（血清）を使用している。

6. 製剤の各種条件下における安定性

本剤の安定性は以下のとおりである。

試験の種類	保存条件			保存期間	結果
	温度	湿度	光		
長期保存試験	10℃	—	遮光	18 か月	規格内

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（物理化学的変化）

該当しない

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 0.5mL 1本

(3) 予備容量：
該当しない

(4) 容器の材質：

バレル	チップキャップ プランジャーストッパー	プランジャーロッド バックストップアダプター	ルアーロックアダプター
ホウケイ酸ガラス	塩素化ブチルゴム	ポリプロピレン	ポリカーボネイト

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

百日せき菌 I 相菌（東浜株）の培養ろ液を精製後、ホルマリンで減毒した感染防御抗原を含む液と、ジフテリア菌（Park-Williams No.8 株）及び破傷風菌

(Harvard 株) の培養ろ液中の毒素をそれぞれ精製後、ホルマリンで無毒化したトキソイド液、及び Vero 細胞 (アフリカミドリザル腎臓由来株化細胞) で増殖させた弱毒ポリオウイルス (セービン株) を精製後、ホルマリンで不活化したウイルス液について、それぞれ免疫原性を高めるためにアルミニウム塩に吸着させる。また、インフルエンザ菌 b 型 (PBCC 197 株) の培養液から抽出精製した莢膜多糖体であるポリリボシルリビトールリン酸 (PRP) から生産したオリゴ糖類に、ジフテリア菌の変異株 (*Corynebacterium diphtheriae* C7 (β 197) /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) を結合させる。本剤は、これらを規定濃度に調製し、混合した不溶性の液剤である。

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、ペプトン、ラクトアルブミン加水分解物)、心臓由来成分 (ビーフハートインフュージョン)、肝臓、肉、肉由来成分 (牛肉消化液)、血液、血液由来成分 (血清)、ブタの膵臓由来成分 (パンクレアチン)、血液由来成分 (ヘミン)、ブタ由来成分 (トリプシン、パンクレアチン) 及びウマ由来成分 (血清) を使用している。

【ゴービック水性懸濁注シリンジの使用方法】

①接種に使用する注射針を用意する。注射針は、ガンマ線等により滅菌されたディスプレイ用品を用いる。

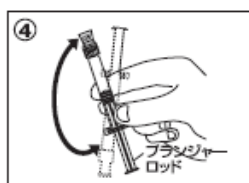
②ワクチン名、識別色（薄紅色）、製造番号、最終有効年月日を確認後、ケースを開封し、プリスター容器の蓋フィルムをゆっくりと引きはがす。

③シリンジ胴体をつまんでゆっくりと容器からシリンジを取り出す。
※プランジャーロッド（押し子）をもって無理に引き上げないこと。

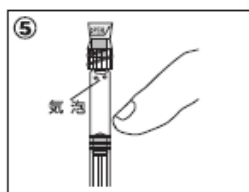
※破損や液漏れ、異常な混濁、着色、異物の混入、その他の異常が認められる場合は使用しないこと。

※プランジャーロッドが緩んでいないか確認すること。

④室温になってからシリンジ内の液剤を泡立てないようにしずかに回転し、均等にする。



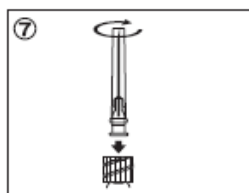
⑤シリンジ先端を上に向け、シリンジ胴体を指ではじき、シリンジ内の気泡を上部に集める。



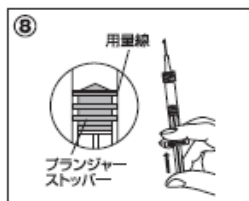
⑥シリンジ先端に包装してあるチップキャップラベルとその下に装着されているチップキャップをミシン目に沿ってひねり取る。
※チップキャップを取り外した後は直ちに使用すること。



⑦①で用意した注射針をルアーロックアダプターに時計回りにねじ込み装着する。



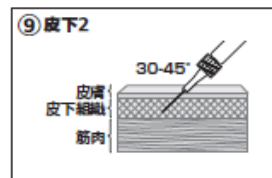
⑧注射針を少し傾けて、プランジャーロッドをゆっくり押しシリンジ内の気泡を完全に抜き、プランジャーストッパー（押し子先端のゴム栓）を右図のとおり用量線に合わせ接種を行う。



＜皮下接種＞

⑨皮下に接種する。

上腕伸側の皮膚をつまみ上げ、皮膚面に斜めに針を刺し、皮下接種する。



＜筋肉内接種＞

⑨筋肉内に接種する。

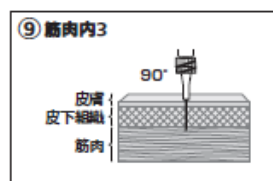
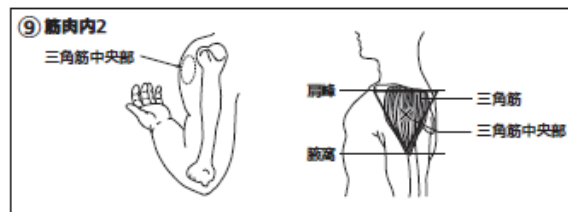
1歳未満の者には大腿前外側部、1歳以上の者には大腿前外側部または三角筋中央部の皮膚面に垂直に針を刺し、筋肉内接種する。臀部には接種しないこと。

筋肉内接種に当たっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

- ・針長は筋肉内接種に足る長さで、神経、血管、骨等の筋肉下組織に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定すること。^{注)}

- ・神経走行部位を避けること。

- ・注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。



注) 接種年齢別の接種部位と標準的な針の長さ

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

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、急性灰白髄炎及びインフルエンザ菌 b 型による感染症の予防

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤では、b型以外のインフルエンザ菌による感染症あるいは他の起炎菌による髄膜炎を予防することはできない。

5.2 本剤は、インフルエンザ菌 b 型による感染症、特に侵襲性の感染症（髄膜炎、敗血症、蜂巣炎、関節炎、喉頭蓋炎、肺炎及び骨髄炎など）に対する予防効果が期待できる。

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 0.5mL ずつを 3 回、いずれも 20 日以上の間隔をおいて皮下又は筋肉内に接種する。

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤は、テトラビック皮下注シリンジ〔一般名：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〕に Hib ワクチンを混合したワクチンであり、既承認のテトラビック皮下注シリンジ及び乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）を基に接種回数及び接種間隔を設定した。

インフルエンザ菌 b 型オリゴ糖-CRM₁₉₇ 結合体を除いた本剤の有効成分及び免疫補助剤は、テトラビック皮下注シリンジと同一かつ同量とし、本剤の 1 回接種量は 0.5mL とした。Hib 抗原量については、0.5mL 中にオリゴ糖の量として 10 µg とした。（「V. 5. (3) 用量反応探索試験」を参照）

BK1310-J03 試験では、設定した接種回数、接種間隔に沿って本剤を接種し、既承認のテトラビック皮下注シリンジ及び乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）の同時接種に対する各抗原の免疫原性の非劣性が検証され、安全性には臨床的な問題が認められず、忍容可能であることが確認された。（「V. 5. (4) 検証的試験」を参照）

日本国内で使用されているテトラビック皮下注シリンジ及び乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）の接種経路は皮下接種であるが、本剤の接種経路は皮下接種又は筋肉内接種とした。現在、海外において、生ワクチンを除くほとんどのワクチンは、原則筋肉内接種を行っている。複数のワクチンを同時に接種する際、または、多くの新

しいワクチンが開発され、特に複合ワクチン、アジュバント入りのワクチン等は、その局所反応を減らすために筋肉内接種がその標準的な接種経路となっており、皮下接種に比べ、局所反応（発赤、腫脹、疼痛）が少なく、免疫原性（抗体価の上昇等）は同程度であるとの特徴がある。これらを踏まえ、日本小児科学会からは不活化ワクチンの筋肉内接種の承認が要望されていることから、国内の標準的な接種方法である皮下接種に加え、筋肉内接種を設定した。臨床試験において本剤の筋肉内接種後の有効性は皮下接種と同程度であり、筋肉内接種の安全性も皮下接種と同様に忍容可能であることが確認された。（「V. 5. (4) 検証的試験」を参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 接種対象者・接種時期</p> <p>本剤の接種は、生後2か月から60か月までの間にある者に行うが、初回免疫については、標準として生後2か月から7か月未満で開始し20～56日の間隔をおいて接種する。追加免疫については、標準として初回免疫終了後6か月から13か月を経過した者に接種する。</p> <p>7.2 同時接種</p> <p>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]</p>

<解説¹⁾>

7.2 複数のワクチンを混合して同じ注射器内に入れて接種（混注）してはならない。

また、同じ種類のワクチンを複数回接種する場合は、それぞれのワクチンに定められた接種間隔を守る。

<参考>

予防接種法施行令、予防接種実施規則、定期接種実施要領

(厚生労働省:関連法令、基本計画・定期接種実施要領・予防指針

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou/yobou-sesshu/index.html)

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

Phase・試験名	デザイン	対象	被験者数	用法用量	試験内容	評価資料/ 参考資料
国内 第Ⅲ相試験 BK1310-J01 <コホート1>	ランダム化 二重盲検 並行群間 多施設共同試験	1 回目の治験 薬接種時の月 齢が生後2か 月以上43か 月未満の健康 乳幼児	30 例 <内訳> L 剤 ^{※1} 群 15 例 H 剤 ^{※2} 群 15 例	1回0.5mLを3～ 8 週間の間隔で3 回、初回免疫終了 6～13 か月後に1 回、皮下接種	本剤の安全性及 びHibに対す る免疫原性の探 索的検討	評価資料
国内 第Ⅲ相試験 BK1310-J01 <コホート2>	ランダム化 評価者盲検 実薬対照 並行群間 多施設共同試験	月以上43か 月未満の健康 乳幼児	340 例 <内訳> H 剤 ^{※2} 群 171 例 対照薬 ^{※3} 群 169 例	1回0.5mLを3～ 8 週間の間隔で3 回、皮下接種		
国内 第Ⅲ相試験 BK1310-J03	ランダム化 評価者盲検 実薬対照 並行群間 多施設共同試験	1 回目の治験 薬接種時の月 齢が生後2か 月以上43か 月未満の健康 乳幼児	267 例 <内訳> 本剤 ^{※2} 群 133 例 対照薬 ^{※3} 群 134 例	1回0.5mLを3～ 8 週間の間隔で3 回、初回免疫終了 6～13 か月後に1 回、皮下接種	本剤を3回皮 下接種時の対照 薬に対する非劣 性の検証、本剤 の有効性及び安 全性の検討	評価資料
国内 第Ⅲ相試験 BK1310-J02	非盲検 非対照 多施設共同試験	1 回目の治験 薬接種時の月 齢が生後2か 月以上43か 月未満の健康 乳幼児	33 例 <内訳> 本剤 ^{※2} 群 33 例	1回0.5mLを3～ 8 週間の間隔で3 回、初回免疫終了 6～13 か月後に1 回、筋肉内接種	本剤筋肉内投与 時の有効性及び 安全性の検討	評価資料

※1：Hib 抗原をオリゴ糖の量として 5 μ g 及びテトラビック皮下注シリンジと同量の抗原量を含む
するシリンジ製剤

※2：Hib 抗原をオリゴ糖の量として 10 μ g 及びテトラビック皮下注シリンジと同量の抗原量を含む
するシリンジ製剤

※3：既承認の乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）及びテトラビック皮下注
シリンジ

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

<国内第III相試験 (BK1310-J01 試験コホート1) の概要²⁾>

試験の種類	ランダム化、二重盲検、並行群間、多施設共同試験
目的	健康乳幼児を対象に、本剤の安全性及びHibに対する免疫原性について探索的に検討する。
対象	1回目の治験薬接種時の月齢が生後2か月以上43か月未満（推奨月齢：生後2か月以上7か月未満）の健康乳幼児
目標症例数	30例（L剤 ^{*1} 群15例、H剤 ^{*2} 群15例） ^{*1} ：Hib抗原をオリゴ糖の量として5 μ g及びテトラビック皮下注シリンジと同量の抗原量を含有するシリンジ製剤 ^{*2} ：Hib抗原をオリゴ糖の量として10 μ g及びテトラビック皮下注シリンジと同量の抗原量を含有するシリンジ製剤
選択基準	1回目の治験薬接種時の月齢が生後2か月以上43か月未満（推奨月齢：生後2か月以上7か月未満）の健康乳幼児。ただし、接種要注者 ^{*1} に該当する者も治験に参加できるが、治験参加の適否については慎重に判断を行うこと。 ^{*1} ：1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、呼吸器疾患及び発育障害などの基礎疾患を有することが明らかなる者 2) これまでの予防接種で2日以内に発熱を認めた者 3) 過去にけいれんの既往のある者
除外基準	1. 過去に免疫不全の診断がなされている者又は免疫抑制をきたす治療を受けている者 2. 近親者（3親等まで）に先天性免疫不全症の者がいる者 3. 食物及び医薬品などによって重篤なアレルギーを呈するおそれのある者 4. 過去にHib感染症、百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎のいずれかに罹患したことがある者 5. 過去にHib、百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオワクチンの接種を受けたことがある者 6. 治験薬の1回目接種前27日以内に生ワクチン、又は接種前6日以内に不活化ワクチン若しくはトキソイドの接種を受けた者 7. 輸血、免疫抑制剤（外用剤を除く）又は免疫グロブリン製剤〔HB免疫グロブリン製剤及びモノクローナル抗体（例：パリーブスマブ）を含む〕の投与を受けたことがある者 8. プレドニゾロン量として2mg/kg/day以上の副腎皮質ステロイド（外用剤を除く）の投与を受けたことがある者 9. 同意取得前12週以内に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた者 10. 出生時に在胎37週未満であった者、又は出生時の体重が2500g未満であった者 11. その他、治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適格であると判断した者
試験方法	L剤群又はH剤群のいずれかに割り付けられた被験者に、初回免疫として1回接種量0.5mLを3回〔3～8週間の間隔（標準接種間隔：4週間）〕、追加免疫として初回免疫終了6～13か月後に1回、皮下に接種する。
検査・観察スケジュール	スケジュール概要

<p>評価方法及び 評価基準</p>	<p><有効性></p> <p>【主要評価項目】 初回免疫 4 週後の 1 μ g/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率、百日せき菌、ジフテリア毒素、破傷風毒素及び弱毒ポリオウイルスに対する抗体保有率^{*1}</p> <p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回免疫 4 週後の 0.15 μ g/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率及び抗 PRP 抗体の幾何平均抗体価（以下、GMT） ・初回免疫 4 週後の百日せき菌、ジフテリア毒素、破傷風毒素及び弱毒ポリオウイルスに対する GMT ・追加免疫 4 週後の 1 μ g/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率、0.15 μ g/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率及び抗 PRP 抗体の GMT ・追加免疫 4 週後の百日せき菌、ジフテリア毒素、破傷風毒素及び弱毒ポリオウイルスに対する抗体保有率及び GMT <p>※1：抗体保有率（%）＝（抗体保有者数^{*2}／有効性評価例数）×100 ※2：各抗体価の保有の基準</p> <p>Hib：抗 PRP 抗体価 1 μ g/mL 以上又は 0.15 μ g/mL 以上 百日せき：抗 PT 抗体価 10.0EU/mL 以上 抗 FHA 抗体価 10.0EU/mL 以上 ジフテリア：ジフテリア抗毒素価 0.1IU/mL 以上 破傷風：破傷風抗毒素価 0.01IU/mL 以上 ポリオ：弱毒ポリオウイルス抗体価（1 型、2 型、3 型） 8 倍以上</p> <p><安全性></p> <p>治験薬 1 回目接種後から事後受診 2 までに発現した有害事象及び副反応</p> <ul style="list-style-type: none"> ・特定有害事象：治験薬接種後 14 日目までに発現したワクチン接種時に特有の反応である接種部位の反応（発赤、腫脹、硬結、疼痛）及び全身性の反応（発熱、易刺激性、号泣、食欲減退、睡眠減少、睡眠増加）。なお、同時接種した他のワクチンによる接種部位の反応は通常の有害事象とし、特定有害事象としなかった。 ・即時反応：治験薬接種後 30 分以内に発現した有害事象 ・その他：特定有害事象、即時反応以外
------------------------	---

結果	<p><有効性></p> <p>【主要評価項目】</p> <p>有効性解析対象の L 剤群 15 例、H 剤群 15 例における初回免疫 4 週後の 1μg/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率、百日せき (PT、FHA)、ジフテリア毒素、破傷風毒素及び弱毒ポリオウイルス (1 型、2 型、3 型) に対する抗体保有率は、両群ともに全て 100.0%であった。抗体保有率は以下のとおりである。</p> <p>[初回免疫 4 週後の抗体保有率]</p>																																																																																							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">抗体価</th> <th>接種群</th> <th>抗体保有率(%) (抗体保有者数/ 有効性評価例数)</th> <th colspan="2">95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" rowspan="2">Hib (PRP)</td> <td>L 剤</td> <td>100.0 (15/15)</td> <td colspan="2">78.2~100.0</td> </tr> <tr> <td>H 剤</td> <td>100.0 (15/15)</td> <td colspan="2">78.2~100.0</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">百日せき</td> <td rowspan="2">PT</td> <td>L 剤</td> <td>100.0 (15/15)</td> <td colspan="2">78.2~100.0</td> </tr> <tr> <td>H 剤</td> <td>100.0 (15/15)</td> <td colspan="2">78.2~100.0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">FHA</td> <td>L 剤</td> <td>100.0 (15/15)</td> <td colspan="2">78.2~100.0</td> </tr> <tr> <td>H 剤</td> <td>100.0 (15/15)</td> <td colspan="2">78.2~100.0</td> </tr> <tr> <td colspan="2" rowspan="2">ジフテリア毒素</td> <td>L 剤</td> <td>100.0 (15/15)</td> <td colspan="2">78.2~100.0</td> </tr> <tr> <td>H 剤</td> <td>100.0 (15/15)</td> <td colspan="2">78.2~100.0</td> </tr> <tr> <td colspan="2" rowspan="2">破傷風毒素</td> <td>L 剤</td> <td>100.0 (15/15)</td> <td colspan="2">78.2~100.0</td> </tr> <tr> <td>H 剤</td> <td>100.0 (15/15)</td> <td colspan="2">78.2~100.0</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">弱毒ポリオウイルス</td> <td rowspan="2">1 型</td> <td>L 剤</td> <td>100.0 (15/15)</td> <td colspan="2">78.2~100.0</td> </tr> <tr> <td>H 剤</td> <td>100.0 (15/15)</td> <td colspan="2">78.2~100.0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">2 型</td> <td>L 剤</td> <td>100.0 (15/15)</td> <td colspan="2">78.2~100.0</td> </tr> <tr> <td>H 剤</td> <td>100.0 (15/15)</td> <td colspan="2">78.2~100.0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">3 型</td> <td>L 剤</td> <td>100.0 (15/15)</td> <td colspan="2">78.2~100.0</td> </tr> <tr> <td>H 剤</td> <td>100.0 (15/15)</td> <td colspan="2">78.2~100.0</td> </tr> </tbody> </table>					抗体価		接種群	抗体保有率(%) (抗体保有者数/ 有効性評価例数)	95%信頼区間		Hib (PRP)		L 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0		H 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0		百日せき	PT	L 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0		H 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0		FHA	L 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0		H 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0		ジフテリア毒素		L 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0		H 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0		破傷風毒素		L 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0		H 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0		弱毒ポリオウイルス	1 型	L 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0		H 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0		2 型	L 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0		H 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0		3 型	L 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0		H 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0	
	抗体価		接種群	抗体保有率(%) (抗体保有者数/ 有効性評価例数)	95%信頼区間																																																																																			
	Hib (PRP)		L 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0																																																																																			
			H 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0																																																																																			
	百日せき	PT	L 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0																																																																																			
			H 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0																																																																																			
		FHA	L 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0																																																																																			
			H 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0																																																																																			
	ジフテリア毒素		L 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0																																																																																			
			H 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0																																																																																			
	破傷風毒素		L 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0																																																																																			
			H 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0																																																																																			
	弱毒ポリオウイルス	1 型	L 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0																																																																																			
			H 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0																																																																																			
		2 型	L 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0																																																																																			
			H 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0																																																																																			
		3 型	L 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0																																																																																			
			H 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0																																																																																			
	<p>【副次評価項目】</p> <p>1) 0.15μg/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率</p> <p>有効性解析対象の L 剤群 15 例、H 剤群 15 例における初回免疫 4 週後及び追加免疫 4 週後の 0.15μg/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率はいずれの時点も、両群ともに 100.0%であった。抗体保有率は以下のとおりである。</p> <p>[0.15μg/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率]</p>																																																																																							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">抗体価</th> <th rowspan="2">接種群</th> <th colspan="2">初回免疫</th> <th colspan="2">追加免疫</th> </tr> <tr> <th>抗体保有率(%) (抗体保有者数/ 有効性評価例数)</th> <th>95%信頼 区間</th> <th>抗体保有率(%) (抗体保有者数/ 有効性評価例数)</th> <th>95%信頼 区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Hib (PRP)</td> <td>L 剤</td> <td>100.0 (15/15)</td> <td>78.2~ 100.0</td> <td>100.0 (15/15)</td> <td>78.2~ 100.0</td> </tr> <tr> <td>H 剤</td> <td>100.0 (15/15)</td> <td>78.2~ 100.0</td> <td>100.0 (15/15)</td> <td>78.2~ 100.0</td> </tr> </tbody> </table>					抗体価	接種群	初回免疫		追加免疫		抗体保有率(%) (抗体保有者数/ 有効性評価例数)	95%信頼 区間	抗体保有率(%) (抗体保有者数/ 有効性評価例数)	95%信頼 区間	Hib (PRP)	L 剤	100.0 (15/15)	78.2~ 100.0	100.0 (15/15)	78.2~ 100.0	H 剤	100.0 (15/15)	78.2~ 100.0	100.0 (15/15)	78.2~ 100.0																																																														
	抗体価	接種群	初回免疫		追加免疫																																																																																			
			抗体保有率(%) (抗体保有者数/ 有効性評価例数)	95%信頼 区間	抗体保有率(%) (抗体保有者数/ 有効性評価例数)	95%信頼 区間																																																																																		
	Hib (PRP)	L 剤	100.0 (15/15)	78.2~ 100.0	100.0 (15/15)	78.2~ 100.0																																																																																		
		H 剤	100.0 (15/15)	78.2~ 100.0	100.0 (15/15)	78.2~ 100.0																																																																																		
<p>2) 追加免疫 4 週後の各抗体の抗体保有率</p> <p>有効性解析対象の L 剤群 15 例、H 剤群 15 例における追加免疫 4 週後の 1μg/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率、百日せき (PT、FHA)、ジフテリア毒素、破傷風毒素及び弱毒ポリオウイルスに対する抗体保有率は、両群ともに、全て 100.0%であった。</p>																																																																																								

抗体保有率は以下のとおりである。

[追加免疫 4 週後の各抗体の抗体保有率]

抗体価		接種群	抗体保有率(%) (抗体保有者数/ 有効性評価例数)	95%信頼区間
Hib (PRP)		L 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0
		H 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0
百日せき	PT	L 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0
		H 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0
	FHA	L 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0
		H 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0
ジフテリア毒素		L 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0
		H 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0
破傷風毒素		L 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0
		H 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0
弱毒ポリオウイルス	1 型	L 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0
		H 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0
	2 型	L 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0
		H 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0
	3 型	L 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0
		H 剤	100.0 (15/15)	78.2~100.0

3) 初回免疫 4 週後及び追加免疫 4 週後の各抗体の GMT

有効性解析対象の L 剤 15 例、H 剤 15 例における初回免疫 4 週後及び追加免疫 4 週後の各抗体の GMT は 1 回目接種前の GMT と比べて、追加免疫 4 週後の各抗体の GMT は初回免疫 4 週後の GMT と比べて、両群ともにいずれも高かった。
各抗体価の推移は以下のとおりである。

[初回免疫 4 週後及び追加免疫 4 週後の各抗体の GMT]

抗体価	時点	L 剤		H 剤		
		測定者数	GMT (95%信頼区間)	測定者数	GMT (95%信頼区間)	
Hib (PRP) (μ g/mL)	1 回目 接種前	15	0.310 (0.232~0.413)	15	0.325 (0.216~0.491)	
	初回免疫 4 週後	15	23.097 (14.545~36.680)	15	17.613 (10.911~28.432)	
	追加免疫 接種前	15	2.949 (2.051~4.239)	15	2.130 (1.549~2.930)	
	追加免疫 4 週後	15	54.333 (33.441~88.276)	15	69.937 (46.971~104.132)	
百日せき (EU/mL)	P T	1 回目 接種前	15	2.25 (1.22~4.16)	15	2.02 (1.17~3.50)
		初回免疫 4 週後	15	180.78 (114.40~285.69)	15	208.80 (161.19~270.48)
		追加免疫 接種前	15	57.96 (36.55~91.90)	15	67.92 (42.85~107.65)
		追加免疫 4 週後	15	223.85 (146.30~342.50)	15	230.34 (167.63~316.52)

抗体価		時点	L 剤		H 剤	
			測定者数	GMT (95%信頼区間)	測定者数	GMT (95%信頼区間)
百日せき (EU/mL)	F H A	1回目接種前	15	5.72 (3.44~9.51)	15	5.59 (3.68~8.51)
		初回免疫4週後	15	49.99 (35.86~69.69)	15	67.41 (48.46~93.77)
		追加免疫接種前	15	49.16 (28.20~85.72)	15	51.73 (35.13~76.18)
		追加免疫4週後	15	85.52 (53.89~135.72)	15	122.20 (73.26~203.83)
ジフテリア毒素 (IU/mL)		1回目接種前	15	0.0115 (0.0054~0.0245)	15	0.0087 (0.0054~0.0142)
		初回免疫4週後	15	0.8058 (0.4842~1.3411)	15	1.1640 (0.7205~1.8806)
		追加免疫接種前	15	0.5072 (0.3111~0.8271)	15	0.5545 (0.3108~0.9893)
		追加免疫4週後	15	10.2457 (6.2247~16.8642)	15	12.9090 (8.0735~20.6406)
破傷風毒素 (IU/mL)		1回目接種前	15	0.0276 (0.0122~0.0627)	15	0.0252 (0.0100~0.0636)
		初回免疫4週後	15	0.4032 (0.2406~0.6757)	15	0.5320 (0.2901~0.9755)
		追加免疫接種前	15	0.0696 (0.0396~0.1226)	15	0.1459 (0.0688~0.3094)
		追加免疫4週後	15	1.0640 (0.6375~1.7759)	15	1.1670 (0.7576~1.7976)
弱毒 ポリオ ウイルス (倍)	1型	1回目接種前	15	10.56 (4.78~23.31)	15	5.16 (3.27~8.13)
		初回免疫4週後	15	588.13 (282.89~1222.76)	15	933.60 (350.43~2487.27)
		追加免疫接種前	15	307.97 (122.17~845.60)	15	615.95 (262.00~1448.09)
		追加免疫4週後	15	1910.85 (1167.05~3128.69)	15	4597.60 (2689.05~7860.76)
	2型	1回目接種前	15	14.25 (8.38~24.25)	15	7.13 (4.37~11.64)
		初回免疫4週後	15	1955.52 (1403.94~2723.79)	15	1824.56 (1369.18~2431.40)
		追加免疫接種前	15	831.75 (442.29~1564.15)	15	977.76 (614.94~1554.64)
		追加免疫4週後	15	6501.99 (4322.77~9779.82)	15	7822.06 (5970.43~10247.94)
	3型	1回目接種前	15	3.40 (2.57~4.50)	15	3.73 (2.43~5.74)
		初回免疫4週後	15	1320.32 (813.95~2141.70)	15	851.19 (494.94~1463.86)
		追加免疫接種前	15	165.04 (72.76~374.35)	15	198.55 (90.15~437.28)
		追加免疫4週後	15	4096.00 (2357.39~7116.87)	15	4815.04 (3378.24~6862.93)

<安全性>

副反応を発現した被験者数（発現割合）は、L 剤群 15 例中 12 例（80.0%）、H 剤群 15 例中 15 例（100.0%）であった。特定有害事象（副反応）を発現した被験者数（発現割合）は、L 剤群 15 例中 12 例（80.0%）、H 剤群 15 例中 15 例（100.0%）であった。即時反応（副反応）を発現した被験者数（発現割合）は、L 剤群 15 例中 2 例（13.3%）、H 剤群 15 例中 5 例（33.3%）であった。その他の有害事象（副反応）を発現した被験者数（発現割合）は、L 剤群 15 例中 3 例（20.0%）、H 剤群 15 例中 1 例（6.7%）であった。副反応はいずれも全て回復した。死亡、重篤、治験薬の接種中止に至った副反応は認めなかった。発現した副反応は以下のとおりである。

[副反応の内訳]

区分	L 剤群		H 剤群	
安全性解析対象症例数	15		15	
副反応の種類	発現症例数（発現割合）			
特定有害事象（副反応）	12	(80.0)	15	(100.0)
代謝および栄養障害	2	(13.3)	0	(0.0)
食欲減退	2	(13.3)	0	(0.0)
精神障害	1	(6.7)	3	(20.0)
不眠症	1	(6.7)	3	(20.0)
神経系障害	0	(0.0)	3	(20.0)
過眠症	0	(0.0)	3	(20.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	12	(80.0)	15	(100.0)
泣き	1	(6.7)	2	(13.3)
注射部位紅斑	10	(66.7)	12	(80.0)
注射部位硬結	6	(40.0)	13	(86.7)
注射部位疼痛	0	(0.0)	2	(13.3)
発熱	9	(60.0)	9	(60.0)
注射部位腫脹	4	(26.7)	9	(60.0)
ワクチン接種後の易刺激性	1	(6.7)	1	(6.7)
即時反応（副反応）	2	(13.3)	5	(33.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(13.3)	5	(33.3)
注射部位紅斑	1	(6.7)	3	(20.0)
注射部位硬結	0	(0.0)	3	(20.0)
注射部位腫脹	1	(6.7)	3	(20.0)
その他の有害事象（副反応）	3	(20.0)	1	(6.7)
感染症および寄生虫症	2	(13.3)	1	(6.7)
気管支炎	1	(6.7)	0	(0.0)
胃腸炎	1	(6.7)	1	(6.7)
上気道感染	1	(6.7)	0	(0.0)
胃腸障害	1	(6.7)	0	(0.0)
便秘	1	(6.7)	0	(0.0)

MedDRA/J Version 19.0

注意：本剤の百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎及びインフルエンザ菌 b 型による感染症の予防に対して承認されている用法・用量は、以下のとおりである。

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

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

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相試験（皮下接種）（BK1310-J03 試験）³⁾

生後2か月以上43か月未満の健康乳幼児267例（本剤群133例、対照群134例）を対象に、評価者盲検試験を実施した。本剤群は本剤0.5mLを計4回（初回免疫として3～8週の間隔で3回、初回免疫終了後6～13か月の間に追加免疫として1回）、皮下に接種した。対照群は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）混合ワクチン及び乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）をそれぞれ0.5mL、計4回（初回免疫として3～8週間の間隔で3回、初回免疫終了後6～13か月の間に追加免疫として1回）、皮下に接種した。初回免疫後及び追加免疫後における本剤群及び対照群のHib^{※1}（PRP）、百日せき（PT、FHA）、ジフテリア毒素、破傷風毒素及び弱毒ポリオウイルス（セービン株：1型、2型、3型）に対する抗体保有率及び幾何平均抗体価は表のとおりであった。

主要評価項目である初回免疫後の1 μ g/mL以上のHib（PRP）に対する抗体保有率、百日せき（PT、FHA）、ジフテリア毒素、破傷風毒素及び弱毒ポリオウイルス（セービン株：1型、2型、3型）に対する抗体保有率において、いずれも事前に規定された非劣性の成功基準^{※2}が達成され、本剤群の対照群に対する非劣性が検証された。

なお、抗体保有率とは以下の抗体陽性基準値以上に達した被験者の割合のことである。

Hib（PRP）： $\geq 1\mu\text{g/mL}$ ^{4,5)}

百日せき（PT）： $\geq 10.0\text{EU/mL}$ ⁵⁾

百日せき（FHA）： $\geq 10.0\text{EU/mL}$ ⁵⁾

ジフテリア毒素： $\geq 0.1\text{IU/mL}$ ⁷⁾

破傷風毒素： $\geq 0.01\text{IU/mL}$ ⁸⁾

弱毒ポリオウイルス（セービン株）1型： ≥ 8 倍⁹⁾

弱毒ポリオウイルス（セービン株）2型： ≥ 8 倍⁹⁾

弱毒ポリオウイルス（セービン株）3型： ≥ 8 倍⁹⁾

※1：Hib：インフルエンザ菌b型

※2：非劣性の成功基準：抗体保有率群間差の95%CIの下限値が-10%を上回る。なお、抗体保有率が本剤群と対照群のいずれも100%であった場合、95%CIは算出せず、非劣性が示されたと判断する。

初回免疫後							
	n		幾何平均抗体価		抗体保有率% (95%CI)		
	本剤群	対照群	本剤群	対照群	本剤群	対照群	群間差
Hib(PRP)	133	133	23.7 μg/mL	6.7 μg/mL	100.0 (97.3, 100.0)	88.7 (82.1, 93.5)	11.3 (4.1, 18.5)
百日せき(PT)	133	133	155.30 EU/mL	200.24 EU/mL	100.0 (97.3, 100.0)	100.0 (97.3, 100.0)	0.0 (-)
百日せき(FHA)	133	133	56.48 EU/mL	85.24 EU/mL	100.0 (97.3, 100.0)	100.0 (97.3, 100.0)	0.0 (-)
ジフテリア毒素	133	133	1.84 IU/mL	1.28 IU/mL	99.2 (95.9, 100.0)	98.5 (94.7, 99.8)	0.8 (-4.7, 6.2)
破傷風毒素	133	133	0.473 IU/mL	0.158 IU/mL	100.0 (97.3, 100.0)	99.2 (95.9, 100.0)	0.8 (-4.5, 6.0)
弱毒ポリオウイルス (セービン株):1型	131	132	685.0 倍	664.0 倍	100.0 (97.2, 100.0)	100.0 (97.2, 100.0)	0.0 (-)
弱毒ポリオウイルス (セービン株):2型	131	132	2026.4 倍	1768.0 倍	100.0 (97.2, 100.0)	100.0 (97.2, 100.0)	0.0 (-)
弱毒ポリオウイルス (セービン株):3型	131	132	1729.0 倍	2075.1 倍	100.0 (97.2, 100.0)	100.0 (97.2, 100.0)	0.0 (-)

追加免疫後						
	n		幾何平均抗体価		抗体保有率%(95%CI)	
	本剤群	対照群	本剤群	対照群	本剤群	対照群
Hib(PRP)	132	132	56.5 μg/mL	34.2 μg/mL	100.0 (97.2, 100.0)	98.5 (94.6, 99.8)
百日せき(PT)	132	132	209.05 EU/mL	279.62 EU/mL	100.0 (97.2, 100.0)	100.0 (97.2, 100.0)
百日せき(FHA)	132	132	144.73 EU/mL	221.34 EU/mL	100.0 (97.2, 100.0)	100.0 (97.2, 100.0)
ジフテリア毒素	132	132	9.77 IU/mL	8.96 IU/mL	100.0 (97.2, 100.0)	100.0 (97.2, 100.0)
破傷風毒素	131	132	1.904 IU/mL	0.598 IU/mL	100.0 (97.2, 100.0)	99.2 (95.9, 100.0)
弱毒ポリオウイルス (セービン株):1型	131	132	2524.1 倍	2662.9 倍	100.0 (97.2, 100.0)	100.0 (97.2, 100.0)
弱毒ポリオウイルス (セービン株):2型	131	132	8821.9 倍	7512.1 倍	100.0 (97.2, 100.0)	100.0 (97.2, 100.0)
弱毒ポリオウイルス (セービン株):3型	131	132	6439.2 倍	7356.0 倍	100.0 (97.2, 100.0)	100.0 (97.2, 100.0)

本剤の副反応は 91.7% (122 例) に認められた。そのうち、接種部位の主な副反応として、紅斑が 78.9% (105 例)、硬結が 46.6% (62 例)、腫脹が 30.1% (40 例)、疼痛が 13.5% (18 例) に認められた。全身

性の主な副反応は発熱（37.5℃以上）が 57.9%（77 例）、ワクチン接種後の易刺激性が 27.1%（36 例）、過眠症が 24.1%（32 例）、泣きが 23.3%（31 例）、不眠症が 13.5%（18 例）、食欲減退が 13.5%（18 例）に認められた。接種回数別の発現割合は以下のとおりであった。

接種回数別の発現割合[%]（発現例数）				
	1回目 (n=133)	2回目 (n=133)	3回目 (n=133)	4回目 (n=132)
注射部位紅斑	33.1 (44)	51.9 (69)	53.4 (71)	51.5 (68)
注射部位硬結	11.3 (15)	27.1 (36)	23.3 (31)	26.5 (35)
注射部位腫脹	5.3 (7)	16.5 (22)	6.0 (8)	12.9 (17)
注射部位疼痛	5.3 (7)	6.8 (9)	3.8 (5)	6.8 (9)
発熱	25.6 (34)	39.1 (52)	29.3 (39)	22.7 (30)
ワクチン接種後の易刺激性	6.8 (9)	18.8 (25)	8.3 (11)	7.6 (10)
過眠症	10.5 (14)	13.5 (18)	6.0 (8)	6.1 (8)
泣き	8.3 (11)	14.3 (19)	7.5 (10)	5.3 (7)
不眠症	6.8 (9)	6.8 (9)	3.8 (5)	1.5 (2)
食欲減退	7.5 (10)	7.5 (10)	0.8 (1)	3.8 (5)

< 上記国内第III相試験（皮下接種）（BK1310-J03試験）の概要²⁾ >

試験の種類	ランダム化、評価者盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同試験
目的	健康乳幼児を対象に、本剤を3回皮下接種した際の本剤に含まれる各抗原の抗体保有率について、既承認の乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）及びテトラビック皮下注シリンジの同時接種に対する非劣性を検証する。また、本剤の有効性及び安全性を検討する。
対象	1回目の治験薬接種時の月齢が生後2か月以上43か月未満（推奨月齢：生後2か月以上7か月未満）の健康乳幼児
目標症例数	260例（本剤 ^{*1} 群130例、対照薬 ^{*2} 群130例） ^{*1} ：Hib抗原をオリゴ糖の量として10 μ g及びテトラビック皮下注シリンジと同量の抗原量を含有するシリンジ製剤 ^{*2} ：既承認の乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）及びテトラビック皮下注シリンジ
選択基準	1回目の治験薬接種時の月齢が生後2か月以上43か月未満（推奨月齢：生後2か月以上7か月未満）の健康乳幼児。ただし、接種要注意者 ^{*1} に該当する者も治験に参加できるが、治験参加の適否を慎重に判断すること。 ^{*1} ：1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、呼吸器疾患及び発育障害などの基礎疾患を有することが明らかな者 2) これまでの予防接種で2日以内に発熱を認めた者 3) 過去にけいれんの既往のある者
除外基準	1. 過去に免疫不全の診断がなされている者又は免疫抑制をきたす治療を受けている者 2. 近親者（3親等まで）に先天性免疫不全症の者がいる者 3. 食物及び医薬品などによって重篤なアレルギーを呈するおそれのある者 4. 過去にHib感染症、百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎のいずれかに罹患したことがある者 5. 過去にHib、百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオワクチンの接種を受けたことがある者 6. 治験薬の1回目接種前27日以内に生ワクチン、又は接種前6日以内に不活化ワクチン若しくはトキソイドの接種を受けた者 7. 輸血、免疫抑制剤（外用剤を除く）又は免疫グロブリン製剤〔HB免疫グロブリン製剤及びモノクローナル抗体（例：パリビズマブ）を含む〕の投与を受けたことがある者 8. プレドニゾロン量として2mg/kg/day以上の副腎皮質ステロイド（外用剤を除く）の投与を受けたことがある者 9. 同意取得前12週以内に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた者 10. 出生時に在胎37週未満であった者、又は出生時の体重が2500g未満であった者 11. その他、治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適格であると判断した者
試験方法	本剤群又は対照薬群のいずれかに割り付けられた被験者に、初回免疫として本剤群では1回接種量0.5mL、対照薬群ではそれぞれ1回接種量0.5mLを3回〔3～8週間の間隔（標準接種間隔：4週間）〕、追加免疫として初回免疫終了6～13か月後に1回、皮下に接種する。
検査・観察スケジュール	スケジュール概要

<p>評価方法及び 評価基準</p>	<p><有効性> 【主要評価項目】 初回免疫後の 1 μ g/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率、百日せき菌、ジフテリア毒素、破傷風毒素及び弱毒ポリオウイルスに対する抗体保有率^{*1}</p> <p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回免疫後の 0.15 μ g/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率及び抗 PRP 抗体の GMT ・追加免疫後の 1 μ g/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率、0.15 μ g/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率及び抗 PRP 抗体の GMT ・初回免疫後の百日せき菌、ジフテリア毒素、破傷風毒素及び弱毒ポリオウイルスに対する GMT ・追加免疫後の百日せき菌、ジフテリア毒素、破傷風毒素及び弱毒ポリオウイルスに対する抗体保有率及び GMT <p>※1：抗体保有率 (%) = (抗体保有者数^{*2} / 有効性評価例数) × 100 ※2：各抗体価の保有の基準</p> <p>Hib：抗 PRP 抗体価 1 μ g/mL 以上又は 0.15 μ g/mL 以上 百日せき：抗 PT 抗体価 10.0EU/mL 以上 抗 FHA 抗体価 10.0EU/mL 以上 ジフテリア：ジフテリア抗毒素価 0.1IU/mL 以上 破傷風：破傷風抗毒素価 0.01IU/mL 以上 ポリオ：弱毒ポリオウイルス抗体価 (1 型、2 型、3 型) 8 倍以上</p> <p><安全性> 治験薬 1 回目接種後から事後受診 2 までに発現した有害事象及び副反応</p> <ul style="list-style-type: none"> ・特定有害事象：治験薬接種後 14 日目までに発現したワクチン接種時に特有の反応である接種部位の反応 (発赤、腫脹、硬結、疼痛) 及び全身性の反応 (発熱、易刺激性、号泣、食欲減退、睡眠減少、睡眠増加)。なお、同時接種した他のワクチンによる接種部位の反応は通常有害事象とし、特定有害事象としなかった。 ・即時反応：治験薬接種後 30 分以内に発現した有害事象 ・その他：特定有害事象、即時反応以外
<p>統計手法</p>	<p><有効性> 信頼区間は両側信頼区間とし、信頼係数は 95% とした。抗体保有率の 95% 信頼区間は、F 分布に基づく正確な信頼区間 (Clopper-Pearson 信頼区間) を用いて算出した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主要評価項目 (解析対象集団：FAS、PPS) <ul style="list-style-type: none"> ・解析項目：初回免疫後の 1 μ g/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率及び他の各抗体 (百日せき (抗 PT 抗体、抗 FHA 抗体)、ジフテリア抗毒素抗体、破傷風抗毒素抗体、弱毒ポリオウイルス (1 型、2 型、3 型) 抗体) の抗体保有率 ・解析方法：群ごとに、解析項目について、被験者数、各抗体での有効性評価例数、抗体保有者数、抗体保有率 (%) 及び両側 95% 信頼区間を算出した。また、対照薬群に対する本剤群の各抗体保有率 (%) の差とその 95% 信頼区間を算出し、有意水準を片側 2.5%、下側非劣性限界値を 10% とした Farrington Manning 法による非劣性検定を適用した。なお、両群とも抗体保有率が 100% であった場合は、検定を適用せずに非劣性が検証されたこととした。

結果	<p><有効性></p> <p>【主要評価項目】</p> <p>有効性解析対象の本剤群 133 例、対照薬群 133 例における初回免疫後の 1 μg/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率は本剤群 100.0%、対照群 88.7%、ジフテリア抗毒素抗体保有率は本剤群 99.2%、対照群 98.5%、破傷風抗毒素抗体保有率は本剤群 100.0%、対照群 99.2%であった。百日せき（抗 PT、抗 FHA）抗体保有率、弱毒ポリオウイルス（1 型、2 型、3 型）抗体保有率は、両群ともに、全て 100.0%であった。</p> <p>初回免疫後の 1 μg/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率の差（95%信頼区間）は 11.3（4.1～18.5）、ジフテリア抗毒素抗体保有率の差（95%信頼区間）は 0.8（-4.7～6.2）、破傷風抗毒素抗体保有率の差（95%信頼区間）は 0.8（-4.5～6.0）であり、抗体保有率の差の 95%信頼区間の下限値はいずれも-10%を上回り、Farrington Manning 検定による非劣性 p 値はいずれも 0.001 を下回った。</p> <p>また、百日せき（抗 PT、抗 FHA）抗体保有率、弱毒ポリオウイルス（1 型、2 型、3 型）抗体保有率は、両群ともに全て 100.0%であったことから、本剤群の対照群に対する非劣性が検証された。</p> <p>抗体保有率は以下のとおりである。</p> <p>〔初回免疫後の抗体保有率〕</p> <table border="1" data-bbox="400 808 1366 1641"> <thead> <tr> <th colspan="2">抗体価</th> <th>接種群</th> <th>抗体保有率(%) (抗体保有者数/ 有効性評価例数)</th> <th>95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" rowspan="2">Hib (PRP)</td> <td>本剤群</td> <td>100.0 (133/133)</td> <td>97.3～100.0</td> </tr> <tr> <td>対照薬群</td> <td>88.7 (118/133)</td> <td>82.1～93.5</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">百日せき</td> <td rowspan="2">PT</td> <td>本剤群</td> <td>100.0 (133/133)</td> <td>97.3～100.0</td> </tr> <tr> <td>対照薬群</td> <td>100.0 (133/133)</td> <td>97.3～100.0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">FHA</td> <td>本剤群</td> <td>100.0 (133/133)</td> <td>97.3～100.0</td> </tr> <tr> <td>対照薬群</td> <td>100.0 (133/133)</td> <td>97.3～100.0</td> </tr> <tr> <td colspan="2" rowspan="2">ジフテリア毒素</td> <td>本剤群</td> <td>99.2 (132/133)</td> <td>95.9～100.0</td> </tr> <tr> <td>対照薬群</td> <td>98.5 (131/133)</td> <td>94.7～99.8</td> </tr> <tr> <td colspan="2" rowspan="2">破傷風毒素</td> <td>本剤群</td> <td>100.0 (133/133)</td> <td>97.3～100.0</td> </tr> <tr> <td>対照薬群</td> <td>99.2 (132/133)</td> <td>95.9～100.0</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">弱毒 ポリオウイルス</td> <td rowspan="2">1 型</td> <td>本剤群</td> <td>100.0 (131/131)</td> <td>97.2～100.0</td> </tr> <tr> <td>対照薬群</td> <td>100.0 (132/132)</td> <td>97.2～100.0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">2 型</td> <td>本剤群</td> <td>100.0 (131/131)</td> <td>97.2～100.0</td> </tr> <tr> <td>対照薬群</td> <td>100.0 (132/132)</td> <td>97.2～100.0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">3 型</td> <td>本剤群</td> <td>100.0 (131/131)</td> <td>97.2～100.0</td> </tr> <tr> <td>対照薬群</td> <td>100.0 (132/132)</td> <td>97.2～100.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>【副次評価項目】</p> <p>1) 初回免疫後の 0.15 μg/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率</p> <p>有効性解析対象の本剤群 133 例、対照薬群 133 例における初回免疫後の 0.15 μg/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率は、両群ともに 100.0%であった。</p> <p>抗体保有率は以下のとおりである。</p>	抗体価		接種群	抗体保有率(%) (抗体保有者数/ 有効性評価例数)	95%信頼区間	Hib (PRP)		本剤群	100.0 (133/133)	97.3～100.0	対照薬群	88.7 (118/133)	82.1～93.5	百日せき	PT	本剤群	100.0 (133/133)	97.3～100.0	対照薬群	100.0 (133/133)	97.3～100.0	FHA	本剤群	100.0 (133/133)	97.3～100.0	対照薬群	100.0 (133/133)	97.3～100.0	ジフテリア毒素		本剤群	99.2 (132/133)	95.9～100.0	対照薬群	98.5 (131/133)	94.7～99.8	破傷風毒素		本剤群	100.0 (133/133)	97.3～100.0	対照薬群	99.2 (132/133)	95.9～100.0	弱毒 ポリオウイルス	1 型	本剤群	100.0 (131/131)	97.2～100.0	対照薬群	100.0 (132/132)	97.2～100.0	2 型	本剤群	100.0 (131/131)	97.2～100.0	対照薬群	100.0 (132/132)	97.2～100.0	3 型	本剤群	100.0 (131/131)	97.2～100.0	対照薬群	100.0 (132/132)	97.2～100.0
抗体価		接種群	抗体保有率(%) (抗体保有者数/ 有効性評価例数)	95%信頼区間																																																															
Hib (PRP)		本剤群	100.0 (133/133)	97.3～100.0																																																															
		対照薬群	88.7 (118/133)	82.1～93.5																																																															
百日せき	PT	本剤群	100.0 (133/133)	97.3～100.0																																																															
		対照薬群	100.0 (133/133)	97.3～100.0																																																															
	FHA	本剤群	100.0 (133/133)	97.3～100.0																																																															
		対照薬群	100.0 (133/133)	97.3～100.0																																																															
ジフテリア毒素		本剤群	99.2 (132/133)	95.9～100.0																																																															
		対照薬群	98.5 (131/133)	94.7～99.8																																																															
破傷風毒素		本剤群	100.0 (133/133)	97.3～100.0																																																															
		対照薬群	99.2 (132/133)	95.9～100.0																																																															
弱毒 ポリオウイルス	1 型	本剤群	100.0 (131/131)	97.2～100.0																																																															
		対照薬群	100.0 (132/132)	97.2～100.0																																																															
	2 型	本剤群	100.0 (131/131)	97.2～100.0																																																															
		対照薬群	100.0 (132/132)	97.2～100.0																																																															
	3 型	本剤群	100.0 (131/131)	97.2～100.0																																																															
		対照薬群	100.0 (132/132)	97.2～100.0																																																															

〔初回免疫後の 0.15 μ g/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率〕

抗体価	接種群	初回免疫	
		抗体保有率(%) (抗体保有者数/ 有効性評価例数)	95%信頼区間
Hib (PRP)	本剤群	100.0 (133/133)	97.3~100.0
	対照薬群	100.0 (133/133)	97.3~100.0

2) 追加免疫後の各抗体の抗体保有率

有効性解析対象の本剤群 133 例、対照薬群 133 例における追加免疫後の 1 μ g/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率、0.15 μ g/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率、百日せき (PT、FHA)、ジフテリア毒素、破傷風毒素及び弱毒ポリオウイルスに対する抗体保有率は、本剤群では、全て 100.0%であった。対照薬群では、1 μ g/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率 98.5%、破傷風抗毒素抗体保有率 99.2%であり、0.15 μ g/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率、百日せき (抗 PT、抗 FHA) 抗体保有率、ジフテリア抗毒素抗体保有率及び弱毒ポリオウイルス (1 型、2 型、3 型) 抗体保有率は、全て 100.0%であった。

抗体保有率は以下のとおりである。

〔追加免疫後の各抗体の抗体保有率〕

抗体価	接種群	抗体保有率(%) (抗体保有者数/有効 性評価例数)	95%信頼区間
Hib (PRP) (1 μ g/mL 以上)	本剤群	100.0 (132/132)	97.2~100.0
	対照薬群	98.5 (130/132)	94.6~99.8
Hib (PRP) (0.15 μ g/mL 以上)	本剤群	100.0 (132/132)	97.2~100.0
	対照薬群	100.0 (132/132)	97.2~100.0
百日せき	PT	本剤群	100.0 (132/132)
		対照薬群	100.0 (132/132)
	FHA	本剤群	100.0 (132/132)
		対照薬群	100.0 (132/132)
ジフテリア毒素	本剤群	100.0 (132/132)	97.2~100.0
	対照薬群	100.0 (132/132)	97.2~100.0
破傷風毒素	本剤群	100.0 (131/131)	97.2~100.0
	対照薬群	99.2 (131/132)	95.9~100.0
弱毒ポリオウイルス	1 型	本剤群	100.0 (131/131)
		対照薬群	100.0 (132/132)
	2 型	本剤群	100.0 (131/131)
		対照薬群	100.0 (132/132)
	3 型	本剤群	100.0 (131/131)
		対照薬群	100.0 (132/132)

3) 初回免疫後及び追加免疫後の各抗体の GMT

有効性解析対象の本剤群 133 例、対照薬群 133 例における初回免疫後の各抗体の GMT は 1 回目接種前の GMT と比べて、追加免疫後の各抗体の GMT は初回免疫後の GMT と比べて、両群ともにいずれも高かった。
各抗体価の推移は以下のとおりである。

[初回免疫後及び追加免疫後の各抗体の GMT]

抗体価	時点	本剤群		対照薬群		
		測定者数	GMT (95%信頼区間)	測定者数	GMT (95%信頼区間)	
Hib (PRP) (μ g/mL)	1 回目接種前	133	0.239 (0.203~0.281)	133	0.272 (0.221~0.335)	
	初回免疫後	133	23.688 (20.208~27.768)	133	6.698 (5.357~8.374)	
	追加免疫接種前	132	2.737 (2.383~3.144)	132	1.474 (1.229~1.768)	
	追加免疫後	132	56.545 (47.963~66.661)	132	34.246 (28.835~40.672)	
百日せき (EU/mL)	P T	1 回目接種前	133	2.11 (1.72~2.59)	132	1.89 (1.59~2.24)
		初回免疫後	133	155.30 (141.53~170.41)	133	200.24 (183.42~218.61)
		追加免疫接種前	131	50.02 (44.47~56.26)	132	71.85 (64.07~80.57)
		追加免疫後	132	209.05 (189.40~230.74)	132	279.62 (254.28~307.49)
	F H A	1 回目接種前	133	8.68 (7.05~10.06)	132	7.20 (6.14~8.45)
		初回免疫後	133	56.48 (51.07~62.46)	133	85.24 (76.96~94.40)
		追加免疫接種前	131	39.08 (33.76~45.23)	132	54.58 (47.82~62.29)
		追加免疫後	132	144.73 (128.04~163.59)	132	221.34 (194.79~251.51)
ジフテリア毒素 (IU/mL)	1 回目接種前	133	0.018 (0.014~0.023)	133	0.020 (0.016~0.026)	
	初回免疫後	133	1.841 (1.533~2.211)	133	1.283 (1.050~1.567)	
	追加免疫接種前	131	0.777 (0.642~0.940)	132	0.567 (0.464~0.693)	
	追加免疫後	132	9.766 (8.758~10.890)	132	8.961 (8.035~9.994)	
破傷風毒素 (IU/mL)	1 回目接種前	133	0.041 (0.033~0.052)	132	0.049 (0.038~0.064)	
	初回免疫後	133	0.473 (0.408~0.548)	133	0.158 (0.124~0.203)	
	追加免疫接種前	130	0.179 (0.149~0.215)	132	0.061 (0.046~0.081)	
	追加免疫後	131	1.904 (1.595~2.272)	132	0.598 (0.457~0.783)	

抗体価	時点	本剤群		対照薬群		
		測定者数	GMT (95%信頼区間)	測定者数	GMT (95%信頼区間)	
弱毒 ポリオ ウイルス (倍)	1 型	1回目 接種前	133	22.28 (16.47~30.12)	130	27.71 (21.06~36.46)
		初回 免疫後	131	684.95 (539.57~869.49)	132	663.98 (512.66~859.96)
		追加免疫 接種前	130	249.27 (191.37~324.67)	132	250.68 (189.70~331.25)
		追加 免疫後	131	2524.05 (2110.26~3018.98)	132	2662.91 (2254.04~3145.95)
	2 型	1回目 接種前	133	16.47 (12.96~20.92)	130	14.31 (11.61~17.63)
		初回 免疫後	131	2026.44 (1733.39~2369.04)	132	1767.97 (1498.47~2085.94)
		追加免疫 接種前	130	807.71 (690.42~944.93)	132	618.54 (530.62~721.03)
		追加 免疫後	131	8821.88 (7678.48~10135.54)	132	7512.10 (6425.09~8783.01)
	3 型	1回目 接種前	133	3.91 (3.36~4.54)	130	3.78 (3.36~4.25)
		初回 免疫後	131	1729.00 (1487.12~2010.23)	132	2075.06 (1777.90~2421.90)
		追加免疫 接種前	130	383.91 (311.04~473.85)	132	406.37 (336.46~490.82)
		追加 免疫後	131	6439.23 (5472.88~7576.21)	132	7355.96 (6324.16~8556.09)

<安全性>

副反応を発現した被験者数（発現割合）は、本剤群 133 例中 122 例（91.7%）、対照薬群 134 例中 122 例（91.0%）であった。特定有害事象（副反応）を発現した被験者数（発現割合）は、本剤群 133 例中 121 例（91.0%）、対照薬群 134 例中 122 例（91.0%）であった。即時反応（副反応）を発現した被験者数（発現割合）は本剤群 133 例中 50 例（37.6%）、対照薬群 134 例中 46 例（34.3%）であった。その他の有害事象（副反応）を発現した被験者数（発現割合）は、本剤群 133 例中 6 例（4.5%）、対照薬群 134 例中 5 例（3.7%）であった。その他の有害事象（副反応）の湿疹 1 例（対照薬群）を除き、回復又は軽快した。重篤な副反応を発現した被験者数（発現割合）は、本剤群 133 例中 2 例（1.5%）であり、対照薬群はいなかった。本剤群で発現した重篤な副反応は、いずれも川崎病であり、2 例ともに心血管後遺症なく回復した。治験薬の接種中止に至った副反応を発現した被験者数（発現割合）は、本剤群 133 例中 1 例（0.8%）であり、対照薬群はいなかった。死亡に至った副反応は認めなかった。

発現した副反応は以下のとおりである。

〔副反応の内訳〕				
区分	本剤群		対照薬群	
安全性解析対象症例数	133		134	
副反応の種類	発現症例数（発現割合%）			
特定有害事象（副反応）	121	(91.0)	122	(91.0)
代謝および栄養障害	18	(13.5)	23	(17.2)
食欲減退	18	(13.5)	23	(17.2)
精神障害	18	(13.5)	25	(18.7)
不眠症	18	(13.5)	25	(18.7)
神経系障害	32	(24.1)	31	(23.1)
過眠症	32	(24.1)	31	(23.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	120	(90.2)	122	(91.0)
注射部位紅斑	105	(78.9)	106	(79.1)
発熱	77	(57.9)	74	(55.2)
注射部位硬結	62	(46.6)	70	(52.2)
注射部位腫脹	40	(30.1)	43	(32.1)
ワクチン接種後の易刺激性	36	(27.1)	45	(33.6)
泣き	31	(23.3)	34	(25.4)
注射部位疼痛	18	(13.5)	24	(17.9)
即時反応（副反応）	50	(37.6)	46	(34.3)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	1	(0.7)
点状出血	0	(0.0)	1	(0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	50	(37.6)	46	(34.3)
注射部位紅斑	50	(37.6)	46	(34.3)
注射部位硬結	5	(3.8)	6	(4.5)
注射部位腫脹	7	(5.3)	4	(3.0)
注射部位疼痛	3	(2.3)	5	(3.7)
その他の有害事象（副反応）	6	(4.5)	5	(3.7)
感染症および寄生虫症	2	(1.5)	2	(1.5)
上咽頭炎	2	(1.5)	2	(1.5)
血管障害	2	(1.5)	0	(0.0)
川崎病	2	(1.5)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.8)	0	(0.0)
上気道の炎症	1	(0.8)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.8)	1	(0.7)
湿疹	0	(0.0)	1	(0.7)
蕁麻疹	1	(0.8)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	2	(1.5)
注射部位出血	0	(0.0)	1	(0.7)
注射部位硬結	0	(0.0)	1	(0.7)

MedDRA/J Version 21.1

国内第Ⅲ相試験（筋肉内接種）（BK1310-J02 試験）¹⁰⁾

生後2か月以上43か月未満の健康乳幼児33例を対象に、本剤0.5mLを計4回（初回免疫として3～8週の間隔で3回、初回免疫終了後6～13か月の間に追加免疫として1回）、筋肉内に接種した。初回免疫後及び追加免疫後における Hib（PRP）、百日せき（PT、FHA）、ジフテリア毒素、破傷風毒素及び弱毒ポリオウイルス（セービン株：1型、2型、3型）に対する抗体保有率及び幾何平均抗体価は以下のとおりであった。

	初回免疫後			追加免疫後		
	n	抗体保有率 %(95%CI)	幾何平均 抗体価	n	抗体保有率 %(95%CI)	幾何平均 抗体価
Hib (PRP)	33	97.0 (84.2, 99.9)	13.5 μg/mL	33	100.0 (89.4, 100.0)	28.1 μg/mL
百日せき(PT)	33	100.0 (89.4, 100.0)	128.03 EU/mL	33	100.0 (89.4, 100.0)	173.17 EU/mL
百日せき(FHA)	33	97.0 (84.2, 99.9)	53.64 EU/mL	33	100.0 (89.4, 100.0)	114.19 EU/mL
ジフテリア毒素	33	93.9 (79.8, 99.3)	1.08 IU/mL	33	100.0 (89.4, 100.0)	9.65 IU/mL
破傷風毒素	33	100.0 (89.4, 100.0)	0.307 IU/mL	33	100.0 (89.4, 100.0)	1.829 IU/mL
弱毒ポリオウイルス (セービン株)：1型	33	100.0 (89.4, 100.0)	551.1 倍	33	100.0 (89.4, 100.0)	1642.7 倍
弱毒ポリオウイルス (セービン株)：2型	33	100.0 (89.4, 100.0)	1510.3 倍	33	100.0 (89.4, 100.0)	8910.0 倍
弱毒ポリオウイルス (セービン株)：3型	33	100.0 (89.4, 100.0)	1290.2 倍	33	100.0 (89.4, 100.0)	5000.6 倍

副反応は93.9%（31例）に認められた。そのうち、接種部位の副反応として紅斑が48.5%（16例）、硬結が12.1%（4例）、腫脹が9.1%（3例）、疼痛が3.0%（1例）に認められた。全身性の副反応は発熱（37.5℃以上）が72.7%（24例）、過眠症が30.3%（10例）、泣きが24.2%（8例）、不眠症が15.2%（5例）、ワクチン接種後の易刺激性が12.1%（4例）、食欲減退が9.1%（3例）に認められた。接種回数別の発現割合は以下のとおりであった。

接種回数別の発現割合[%] (発現例数)				
	1回目 (n=33)	2回目 (n=33)	3回目 (n=33)	4回目 (n=33)
注射部位紅斑	9.1 (3)	15.2 (5)	33.3 (11)	18.2 (6)
注射部位硬結	0.0 (0)	0.0 (0)	9.1 (3)	3.0 (1)
注射部位腫脹	3.0 (1)	6.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
注射部位疼痛	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.0 (1)
発熱	33.3 (11)	42.4 (14)	15.2 (5)	36.4 (12)
過眠症	12.1 (4)	18.2 (6)	3.0 (1)	9.1 (3)
泣き	15.2 (5)	15.2 (5)	6.1 (2)	6.1 (2)
不眠症	9.1 (3)	3.0 (1)	3.0 (1)	3.0 (1)
ワクチン接種後の 易刺激性	9.1 (3)	9.1 (3)	6.1 (2)	3.0 (1)
食欲減退	6.1 (2)	3.0 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)

<上記国内第 III 相試験（筋肉内接種）（BK1310-J02 試験）の概要²⁾>

試験の種類	非盲検、非対照、多施設共同試験
目的	健康乳幼児を対象に、本剤を筋肉内投与した際の有効性及び安全性を検討する。
対象	1 回目の治験薬接種時の月齢が生後 2 か月以上 43 か月未満（推奨月齢：生後 2 か月以上 7 か月未満）の健康乳幼児
目標症例数	30 例（本剤 [*] 群 30 例） ※：Hib 抗原をオリゴ糖の量として 10 μ g 及びテトラビック皮下注シリンジと同量の抗原量を含有するシリンジ製剤
選択基準	1回目の治験薬接種時の月齢が生後2か月以上43か月未満（推奨月齢：生後2か月以上7か月未満）の健康乳幼児。ただし、接種要注意者 ^{*1} に該当する者も治験に参加できるが、治験参加の適否については慎重に判断を行うこと。 ※1：1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、呼吸器疾患及び発育障害などの基礎疾患を有することが明らかな者 2) これまでの予防接種で2日以内に発熱を認めた者 3) 過去にけいれんの既往のある者
除外基準	1. 過去に免疫不全の診断がなされている者又は免疫抑制をきたす治療を受けている者 2. 近親者（3 親等まで）に先天性免疫不全症の者がいる者 3. 食物及び医薬品などによって重篤なアレルギーを呈するおそれのある者 4. 血小板減少症若しくは凝固障害を有する者又は血小板凝集抑制若しくは血液凝固抑制をきたす治療を受けている者 5. 過去に Hib 感染症、百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎のいずれかに罹患したことがある者 6. 過去に Hib、百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオワクチンの接種を受けたことがある者 7. 治験薬の 1 回目接種前 27 日以内に生ワクチン、又は接種前 6 日以内に不活化ワクチン若しくはトキソイドの接種を受けた者 8. 輸血、免疫抑制剤（外用剤を除く）又は免疫グロブリン製剤〔HB 免疫グロブリン製剤及びモノクローナル抗体（例：パリビズマブ）を含む〕の投与を受けたことがある者 9. プレドニゾロン量として 2mg/kg/day 以上の副腎皮質ステロイド（外用剤を除く）の投与を受けたことがある者 10. 同意取得前 12 週以内に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた者 11. 出生時に在胎 37 週未満であった者、又は出生時の体重が 2500g 未満であった者 12. その他、治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適格であると判断した者
試験方法	初回免疫として、本剤の 1 回接種量 0.5mL を 3 回〔3～8 週間の間隔（標準接種間隔：4 週間）〕、追加免疫として、初回免疫終了 6～13 か月後に 1 回接種量 0.5mL を 1 回、筋肉内（大腿部）に接種する。
検査・観察スケジュール	スケジュール概要

<p>評価方法及び 評価基準</p>	<p><有効性> 【主要評価項目】 初回免疫 4 週後の 1 μg/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率、百日せき菌、ジフテリア毒素、破傷風毒素及び弱毒ポリオウイルスに対する抗体保有率^{*1}</p> <p>【副次評価項目】 a. 初回免疫 4 週後の 0.15 μg/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率及び抗 PRP 抗体の GMT b. 追加免疫 4 週後の 1 μg/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率、0.15 μg/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率及び抗 PRP 抗体の GMT c. 初回免疫 4 週後の百日せき菌、ジフテリア毒素、破傷風毒素及び弱毒ポリオウイルスに対する GMT d. 追加免疫 4 週後の百日せき菌、ジフテリア毒素、破傷風毒素及び弱毒ポリオウイルスに対する抗体保有率及び GMT</p> <p>※1：抗体保有率 (%) = (抗体保有者数^{*2}/有効性評価例数) × 100 ※2：各抗体保有の基準 Hib：抗 PRP 抗体価 1 μg/mL 以上又は 0.15 μg/mL 以上 (上記の各評価項目参照) 百日せき：抗 PT 抗体価 10.0EU/mL 以上 抗 FHA 抗体価 10.0EU/mL 以上 ジフテリア：ジフテリア抗毒素価 0.1IU/mL 以上 破傷風：破傷風抗毒素価 0.01IU/mL 以上 ポリオ：弱毒ポリオウイルス抗体価 (1 型、2 型、3 型) 8 倍以上</p> <p><安全性> 治験薬 1 回目接種後から事後受診 2 までに発現した有害事象及び副反応 ・特定有害事象：治験薬接種後 14 日目までに発現したワクチン接種時に特有の反応である接種部位の反応 (発赤、腫脹、硬結、疼痛) 及び全身性の反応 (発熱、易刺激性、号泣、食欲減退、睡眠減少、睡眠増加)。なお、同時接種した他のワクチンによる接種部位の反応は通常の有害事象とし、特定有害事象としなかった。 ・即時反応：治験薬接種後 30 分以内に発現した有害事象 ・その他：特定有害事象、即時反応以外</p>																								
<p>結果</p>	<p><有効性> 【主要評価項目】 有効性解析対象 33 例における初回免疫 4 週後の 1 μg/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率、百日せき (FHA)、ジフテリア毒素に対する抗体保有率は、それぞれ 97.0%、97.0%、93.9% であった。百日せき (PT)、破傷風毒素及び弱毒ポリオウイルス (1 型、2 型、3 型) に対する抗体保有率は、全て 100.0% であった。 抗体保有率は以下のとおりである。</p> <p>[初回免疫 4 週後の抗体保有率]</p> <table border="1" data-bbox="400 1512 1318 1948"> <thead> <tr> <th>抗体価</th> <th>抗体保有率 (%) (抗体保有者数/ 有効性評価例数)</th> <th>95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hib (PRP)</td> <td>97.0 (32/33)</td> <td>84.2~99.9</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">百日せき</td> <td>PT</td> <td>100.0 (33/33)</td> </tr> <tr> <td>FHA</td> <td>97.0 (32/33)</td> </tr> <tr> <td>ジフテリア毒素</td> <td>93.9 (31/33)</td> <td>79.8~99.3</td> </tr> <tr> <td>破傷風毒素</td> <td>100.0 (33/33)</td> <td>89.4~100.0</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">弱毒ポリオウイルス</td> <td>1 型</td> <td>100.0 (33/33)</td> </tr> <tr> <td>2 型</td> <td>100.0 (33/33)</td> </tr> <tr> <td>3 型</td> <td>100.0 (33/33)</td> </tr> </tbody> </table>	抗体価	抗体保有率 (%) (抗体保有者数/ 有効性評価例数)	95%信頼区間	Hib (PRP)	97.0 (32/33)	84.2~99.9	百日せき	PT	100.0 (33/33)	FHA	97.0 (32/33)	ジフテリア毒素	93.9 (31/33)	79.8~99.3	破傷風毒素	100.0 (33/33)	89.4~100.0	弱毒ポリオウイルス	1 型	100.0 (33/33)	2 型	100.0 (33/33)	3 型	100.0 (33/33)
抗体価	抗体保有率 (%) (抗体保有者数/ 有効性評価例数)	95%信頼区間																							
Hib (PRP)	97.0 (32/33)	84.2~99.9																							
百日せき	PT	100.0 (33/33)																							
	FHA	97.0 (32/33)																							
ジフテリア毒素	93.9 (31/33)	79.8~99.3																							
破傷風毒素	100.0 (33/33)	89.4~100.0																							
弱毒ポリオウイルス	1 型	100.0 (33/33)																							
	2 型	100.0 (33/33)																							
	3 型	100.0 (33/33)																							

【副次評価項目】

1) 0.15 μ g/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率

有効性解析対象 33 例における初回免疫 4 週後及び追加免疫 4 週後の 0.15 μ g/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率はいずれの時点も、100.0%であった。

抗体保有率は以下のとおりである。

〔0.15 μ g/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率〕

抗体価	初回免疫		追加免疫	
	抗体保有率(%) (抗体保有者数/ 有効性評価例数)	95%信頼区間	抗体保有率(%) (抗体保有者数/ 有効性評価例数)	95%信頼区間
Hib (PRP)	100.0 (33/33)	89.4~100.0	100.0 (33/33)	89.4~100.0

2) 追加免疫 4 週後の各抗体の抗体保有率

有効性解析対象 33 例における追加免疫 4 週後の 1 μ g/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率、百日せき (PT、FHA)、ジフテリア毒素、破傷風毒素及び弱毒ポリオウイルスに対する抗体保有率は全て 100.0%であった。

抗体保有率は以下のとおりである。

〔追加免疫 4 週後の各抗体の抗体保有率〕

抗体価	抗体保有率(%) (抗体保有者数/ 有効性評価例数)	95%信頼区間
Hib (PRP)	100.0 (33/33)	89.4~100.0
百日せき	PT	100.0 (33/33)
	FHA	100.0 (33/33)
ジフテリア毒素	100.0 (33/33)	89.4~100.0
破傷風毒素	100.0 (33/33)	89.4~100.0
弱毒ポリオウイルス	1 型	100.0 (33/33)
	2 型	100.0 (33/33)
	3 型	100.0 (33/33)

3) 初回免疫 4 週後及び追加免疫 4 週後の各抗体の GMT

有効性解析対象 33 例における初回免疫 4 週後及び追加免疫 4 週後の各抗体の GMT は 1 回目接種前の GMT と比べて、追加免疫 4 週後の各抗体の GMT は初回免疫 4 週後の GMT と比べて、いずれも高かった。

各抗体価の推移は以下のとおりである。

[初回免疫 4 週後及び追加免疫 4 週後の各抗体の GMT]

抗体価	時点	本剤群		
		測定者数	GMT (95%信頼区間)	
Hib (PRP) (μ g/mL)	1 回目接種前	33	0.372 (0.259~0.534)	
	初回免疫 4 週後	33	13.522 (8.628~21.192)	
	追加免疫接種前	33	1.615 (1.120~2.328)	
	追加免疫 4 週後	33	28.509 (20.866~38.952)	
百日せき (EU/mL)	PT	1 回目接種前	33	2.03 (1.40~2.93)
		初回免疫 4 週後	33	128.03 (106.09~154.51)
		追加免疫接種前	33	48.46 (37.51~62.62)
		追加免疫 4 週後	33	173.17 (140.90~212.84)
	FHA	1 回目接種前	33	8.21 (5.44~12.40)
		初回免疫 4 週後	33	53.64 (44.01~65.40)
		追加免疫接種前	33	33.11 (25.99~42.17)
		追加免疫 4 週後	33	114.19 (89.14~146.28)
ジフテリア毒素 (IU/mL)	1 回目接種前	33	0.0184 (0.0112~0.0302)	
	初回免疫 4 週後	33	1.0818 (0.7157~1.6352)	
	追加免疫接種前	33	0.5056 (0.3285~0.7781)	
	追加免疫 4 週後	33	9.6485 (7.2551~12.8316)	
破傷風毒素 (IU/mL)	1 回目接種前	33	0.0504 (0.0292~0.0869)	
	初回免疫 4 週後	33	0.3068 (0.2091~0.4502)	
	追加免疫接種前	33	0.1192 (0.0661~0.2150)	
	追加免疫 4 週後	33	1.8293 (1.2107~2.7640)	
弱毒 ポリオ ウイルス (倍)	1 型	1 回目接種前	33	27.05 (16.33~44.82)
		初回免疫 4 週後	33	551.06 (348.74~870.74)
		追加免疫接種前	33	173.57 (102.79~293.08)
		追加免疫 4 週後	33	1642.66 (1162.23~2321.68)
	2 型	1 回目接種前	33	21.25 (14.24~31.69)
		初回免疫 4 週後	33	1510.29 (1046.26~2180.11)
		追加免疫接種前	33	658.77 (430.25~1008.66)
		追加免疫 4 週後	33	8910.01 (6877.46~11543.27)
	3 型	1 回目接種前	33	3.64 (2.91~4.54)
		初回免疫 4 週後	33	1290.16 (937.99~1774.55)
		追加免疫接種前	33	242.90 (149.86~393.71)
		追加免疫 4 週後	33	5000.58 (3839.01~6513.60)

<安全性>

副反応を発現した被験者数（発現割合）は、33例中31例（93.9%）であった。特定有害事象（副反応）を発現した被験者数（発現割合）は33例中31例（93.9%）、即時反応（副反応）を発現した被験者数（発現割合）は33例中12例（36.4%）、その他の有害事象（副反応）を発現した被験者はいなかった。副反応はいずれも全て回復した。死亡、重篤、治験薬の接種中止に至った副反応は認めなかった。

発現した副反応は以下のとおりである。

〔副反応の内訳〕

区分	本剤群	
安全性解析対象症例数	33	
副反応の種類	発現症例数（発現割合%）	
特定有害事象（副反応）	31	(93.9)
代謝および栄養障害	3	(9.1)
食欲減退	3	(9.1)
精神障害	5	(15.2)
不眠症	5	(15.2)
神経系障害	10	(30.3)
過眠症	10	(30.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	31	(93.9)
泣き	8	(24.2)
注射部位紅斑	16	(48.5)
注射部位硬結	4	(12.1)
注射部位疼痛	1	(3.0)
発熱	24	(72.7)
注射部位腫脹	3	(9.1)
ワクチン接種後の易刺激性	4	(12.1)
即時反応（副反応）	12	(36.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	12	(36.4)
注射部位紅斑	12	(36.4)
注射部位硬結	1	(3.0)

MedDRA/J Version 20.0

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製造販売後の使用実態下における副反応の発現状況及び安全性に影響を与えると考える要因の把握を目的とした一般使用成績調査を実施予定である。

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

本剤の接種は、百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の防御抗原に対する血中抗体を誘導し、各々の発症を予防する。また、本剤接種によって誘導される抗 PRP 抗体は、Hib の菌体表層に結合することで補体系を活性化して殺菌し、感染防御効果を発揮する¹¹⁾。

百日せきに対する発症防御は、罹患小児の回復期血清で抗 PT 抗体及び抗 FHA 抗体を ELISA 法により測定した結果から、両抗体ともに少なくとも 10EU (ELISA 単位) /mL 以上が血中に存在すればよいとする報告がある⁶⁾。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⁷⁾。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⁸⁾。急性灰白髄炎に対する発症防御には、ポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する中和抗体価がそれぞれ 8 倍以上必要と考えられている⁹⁾。Hib に関しては、外国で行われた Hib 感染症の疫学研究等により、Hib 感染症の予防に必要な抗 PRP 抗体価 (最小感染防御レベル) は 0.15 μ g/mL であり、長期の感染予防に必要な抗 PRP 抗体価 (長期感染防御レベル) は 1 μ g/mL であると考えられている^{4,5)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績¹²⁾

1) 本剤とテトラビック皮下注シリンジの力価の比較

本剤の効力を裏付ける試験において、百日せき菌の防御抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド並びに不活化ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型 (Sabin 株) については、L 剤^{※1} 及び H 剤^{※2} の規格試験として、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」小分製品の試験の力価試験を実施して、それらの試験成績をテトラビック皮下注シリンジと比較した。

その結果、L 剤^{※1} 及び H 剤^{※2} の各力価試験の試験成績は、テトラビック皮下注シリンジの試験成績の最小値と最大値の範囲内であり、テトラビック皮下注シリンジとヘモフィルス b 型 (無毒性変異ジフテリア毒素結合体) 原液の混合化が、百日せき菌の防御抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド並びに不活化ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型 (Sabin 株) の力価に影響する可能性は低いと考えられた。

※1 : 0.5mL 中にインフルエンザ菌 b 型オリゴ糖-CRM₁₉₇ 結合体のオリゴ糖の量として 5 μ g 含む製剤^{※3}

※2 : 0.5mL 中にインフルエンザ菌 b 型オリゴ糖-CRM₁₉₇ 結合体のオリゴ糖の量

として 10 μ g 含む製剤^{※3}

※3：インフルエンザ菌 b 型オリゴ糖-CRM₁₉₇ 結合体を除き、有効成分及び免疫補助剤はテトラビック皮下注シリンジと同一かつ同量とした。

2) ウサギを用いた免疫原性試験

本剤中のインフルエンザ菌 b 型オリゴ糖-CRM₁₉₇ 結合体の効力を裏付ける試験として、ウサギを用いた免疫原性試験において、本剤接種群と本剤含有の Hib ワクチン接種群における抗 PRP 抗体価を比較した。その結果、本剤による接種回数依存的な抗 PRP 抗体価（対数値）の平均値の上昇が確認され、3 回接種後において、本剤群の抗 PRP 抗体価は、本剤含有の Hib ワクチン接種群の抗 PRP 抗体価と同程度であることが確認された。

以上のことから、本剤は抗 PRP 抗体産生能を有し、インフルエンザ菌 b 型オリゴ糖-CRM₁₉₇ 結合体の免疫原性においてテトラビック皮下注シリンジとヘモフィルス b 型（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）原液の混合化による影響はないことが示唆された。

(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

2. 接種不相当者（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^{13,14)}>

- 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。
- 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 本剤の成分でアナフィラキシーを呈したことがある者は、本剤を接種することにより同様の症状を起こす可能性があるため予防接種を行うことはできない。
アナフィラキシーとは、突然の発症（通常 30 分以内）と、皮膚症状（全身性の蕁麻疹、血管浮腫等）、循環器症状（血圧低下等）、呼吸器症状（喘鳴、呼吸窮迫等）、消化器症状（下痢、腹痛等）の複数臓器の症状の急速な進行を認めるものである。
- 2.4 上記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

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照

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

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>

8.1 予防接種実施規則、定期接種実施要領

(厚生労働省:関連法令、基本計画・定期接種実施要領・予防指針

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou/yobou-sesshu/index.html)

8.2 予防接種を行ってはならない者を的確に識別するため、問診、検温、診察は必ず行う。検温は接種の前に、接種を行う医療機関（施設）で行う。

8.3 保護者に対して、次に掲げる事項を要請する¹⁵⁾。

1) 接種後は、接種部位を清潔に保ち、接種当日は過激な運動を避けるよう注意する。

2) 予防接種当日の入浴は差し支えない。

入浴時に接種部位又は全身性の感染を受ける可能性は極めて低いため、即時型アレルギーが予想される接種後1時間を経過すれば、入浴は差し支えないと考えられる。

3) 不活化ワクチン接種後1週間、生ワクチン接種後4週間は副反応の出現に注意し、観察しておく必要がある。

4) 接種後、接種局所の異常反応や体調の変化が認められる場合は、速やかに医師の診察を受けさせる。

5) 保護者は、4)の場合において、医師の診察を受けたときは、速やかに当該予防接種を行った市町村の担当部局に連絡する。

また、アナフィラキシー等の重篤かつ緊急的対応が必要な副反応は、接種後直ちに(30分以内に)生じることが多いという理由から、接種後はその場でしばらく(30分程度)被接種者の様子を見る必要がある¹⁶⁾。

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

9. 特定の背景を有する者に関する注意

<接種経路共通>

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
(筋肉内接種)
- 9.1.6 抗凝固療法を受けている者、血小板減少症又は凝固障害を有する者
本剤接種後に出血又は挫傷があらわれることがある。

<解説^{17, 18, 19)}>

9.1.1 これらの患者は、感染症罹患により重篤になることも多く、予防接種を必要とする。安定期にあれば、主治医の意見や保護者との相談により接種を行うことができる。

基礎疾患を有する者への予防接種について予防接種ガイドラインに次のように記載されている。

心臓血管系疾患を有する者

日本小児循環器学会の見解(平成30(2018)年12月)によれば、原則的には、予防接種を行うべきである。ただし、次に述べる状況、病態においては、接種前、接種後に十分な観察を行い、注意を払う。

- (1) 重篤な心不全がある者
- (2) 低酸素発作を有する者
痛みによる発作の誘発に注意すること。
- (3) 心筋炎、心膜炎、川崎病、心内膜炎、リウマチ熱の急性期にある者

腎臓疾患を有する者

日本小児腎臓病学会の見解(平成30(2018)年11月)によれば、腎臓疾患に伴う病態や使用薬剤の影響により、感染症に罹患しやすく重症化もしやすいため原則的には積極的に予防接種は行うべきである。ただし下記の状況では接種を控える。

- (1) プレドニゾロン 2mg/kg/日以上、または体重10kg以上の小児では1日20mg以上を内服中の場合(周囲の感染状況などに応じて医師の判断により接種可能)
- (2) リツキシマブ使用後免疫状態の回復していない状態(最終投与後最低6か月以内)
- (3) ネフローゼ症候群または腎炎発症急性期
- (4) その他、医師が不相当と判断した時

その他の注意点

- ・ ステロイドや免疫抑制薬内服中の不活化ワクチン接種は、その後の抗体価をモニターし必要に応じて追加接種が必要である。
- ・ 通常術前2週間前の不活化ワクチン接種は控えられている。
腎臓疾患を有する者は腎尿路系や移植などの手術を受けること

が多いため留意する。

悪性腫瘍の患者

日本小児血液・がん学会の見解（平成 30（2018）年 9 月）によれば、原則として、完全寛解期に入って、細胞性免疫能が回復した時点で接種を行う。

HIV 感染者

日本小児感染症学会の見解（平成 30（2018）年 11 月）によれば、HIV 感染者及びエイズ患者に対しては、BCG ワクチンの接種を行ってはならないが、Hib、小児用肺炎球菌、B 型肝炎、DPT-IPV、日本脳炎、インフルエンザワクチンなど不活化ワクチンの接種を行うことはできる。

重症心身障害児（者）

日本小児神経学会の見解（平成 30（2018）年 10 月）によれば、重症心身障害児（者）は、発育障害、けいれんなどがあるため予防接種を受けていない例が多い。しかし、デイケアや施設入所などの際に感染症に罹患する機会が多く、また、感染症に罹患した際に重症化が予測されるため、予防接種を行うことが望ましい。予防接種を行うに当たり、主治医（接種医）は保護者に対して、個々の予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を得ることが必要である。さらに発熱、けいれん、状態の変化などが起きた場合の十分な指導をしておく。

原則として主治医又は予防接種担当医が個別に接種する。

- (1) 発育障害が明らかであっても、全身状態が落ち着いており、接種の有用性が大きければ、現行の予防接種は接種して差し支えない。
- (2) 接種対象年齢を過ぎていても、接種の有用性が大きければ、接種して差し支えない。
- (3) てんかん発作が認められても、その発作状況が安定していることが確認されていれば、主治医（接種医）の判断で接種して差し支えない。
- (4) 乳幼児期の障害児で、原疾患が特定されていない例では、接種後、けいれんの出現や症状の増悪を認めた場合、予防接種との因果関係をめぐって、混乱を生じる可能性があるため、事前に保護者への十分な説明と予診票で同意を確認することが必要である。

低出生体重児

日本新生児成育医学会の見解（平成 30（2018）年 8 月）によれば、明らかな先天性免疫不全など接種不适当者に該当しない限り、以下の要領で接種を行う。

- ・ 予防接種の原則は、一般乳児と同様に適用する。

- ・ NICU・GCU 入院中の有無に関わらず、ワクチンの投与時期は暦月齢に従い、ワクチン接種量は添付文書通りに行う。
- ・ NICU・GCU 入院中の超早産児等へワクチン接種を行う場合は、副反応の観察を行う。

その他基礎疾患がある者

日本小児感染症学会の見解（平成 30（2018）年 11 月）によれば、上記以外の基礎疾患のある者及び臓器・骨髄移植患者においては、以下の事項を基本条件として、その疾患の主治医と接種医が可能と認めれば、接種する。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）および「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（追補版）」（日本小児感染症学会監修、2020 年 10 月 14 日：http://www.jspid.jp/pub/sguideline/zouki_tsuiho.pdf）などが参考となる。

- ・ 基礎疾患の診断がついていること
- ・ 液性・細胞性免疫機能に異常が考えられないこと
- ・ 基礎疾患が疾病として安定期にあること

リウマチ・膠原病疾患の患者

日本小児リウマチ学会の見解（平成 30（2018）年 11 月）によれば、生物学的製剤治療中における不活化ワクチン接種は抗体獲得が低下するとの報告もあるが大凡正常で、副反応の発現も正常人に比して増加しない。また、基礎疾患の増悪はワクチン接種群と非接種群に有意差はないと考えられる。したがって不活化ワクチン接種は通常のスケジュールにしたがって接種することが推奨される。ただし、Rituximab 使用中の抗体獲得は低下することがあり、可能であれば投与 1 週間以上前に接種することが望ましい。

- 9.1.2 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示したことがある者に対しては、以後の同じ種類のワクチンの接種を中止するか、予防的薬剤使用などの配慮が必要となる。種類の異なるワクチンによって副反応が生じた既往は、ふつうは心配ないが、その様子をよく問診する必要がある。
- 9.1.3 過去にけいれん既往のある者への予防接種について予防接種ガイドラインに次のように記載されている。

熱性けいれんの既往のある者

日本小児神経学会の見解（平成 30（2018）年 10 月）によれば、熱性けいれんをもつ小児への予防接種基準は以下のとおりとされている（「熱性けいれん診療ガイドライン 2015」を参照）。

- (1) 予防接種の実施の際の基本的事項

現行の予防接種はすべて行って差し支えない。ただし、接種

する場合には次のことを行う必要がある。

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、万一けいれんが出現した時の対策を指導する。

(2) 接種基準

- 1) 当日の体調に留意すればすべての予防接種をすみやかに接種してよい。初回の熱性けいれん後のワクチン接種までの経過観察期間には明らかなエビデンスはない。長くとも2～3か月程度に留めておく。
- 2) ワクチンによる発熱で熱性けいれんが誘発される可能性がある場合の予防基準は、発熱時の熱性けいれん予防に準じて行う。すなわち、熱性けいれんの既往のある小児において、以下の基準①または②を満たす場合にジアゼパムを投与する。
 - ①遷延性発作（持続時間 15 分以上）
 - ②次の i～viのうち2つ以上を満たした熱性けいれんが2回以上反復した場合
 - i. 焦点性発作（部分発作）または24時間以内に反復する
 - ii. 熱性けいれん出現前より存在する神経学的異常、発達遅滞
 - iii. 熱性けいれんまたはてんかんの家族歴
 - iv. 12か月未満
 - v. 発熱後1時間未満での発作
 - vi. 38℃未満での発作

(3) けいれん予防策

「熱性けいれん診療ガイドライン 2015」に準ずる。

てんかんの既往のある者

日本小児神経学会の見解（令和2（2020）年12月）によれば、予防接種基準は以下のとおりである。

- (1) 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。また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ものは上記に準じた基準で接種してよい。
- (2) (1) 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。
- (3) 発熱によってけいれん発作が誘発されやすくてんかん患児（特に乳児重症ミオクロニーてんかんなど）では、発熱が生じた場合の発作予防策と万一発作時の対策（自宅での抗けい

れん剤の使用法、救急病院との連携や重積症時の治療内容など)を個別に設定・指導しておく。発作コントロール不良の患者では入院管理下でのワクチン接種も考慮する。

- (4) ACTH 療法後の予防接種は 6 か月以上において接種する。ACTH 後の免疫抑制状態における抗体獲得不全のリスクは、ACTH 投与量、投与方法で差があるので、主治医(接種医)の判断でこの期間は変更可能である。
- (5) なお、いずれの場合も事前に保護者への十分な説明と同意が必要である。

9.1.4 過去に免疫不全の診断がなされている者は免疫機能が低下している可能性があり、本剤の効果が得られないおそれがある。また、遺伝性の場合も少なくないので、近親者に先天性免疫不全症の者がいる場合は接種の際に注意が必要である。

9.1.5 接種液成分にアレルギーがある場合は、アレルギーがない場合と比較して、ワクチン接種によってアレルギー症状を生ずる頻度がより高くなることや、より重度のアレルギー症状が発現する可能性がある。そのため、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には慎重に投与する必要がある。

日本小児アレルギー学会の見解(令和 2(2020)年 12 月)によれば、以下のとおりとされている。

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明らかにある者は接種不相当者である。気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、じんましん、アレルギー体質などだけでは、接種不相当者にはならないが、気管支喘息がコントロール不良である場合はリスクが高くなり、喘息も含めて、これらの疾患がコントロール不良である場合はワクチン副反応との鑑別が困難になる。したがって、接種前に良好なコントロールを得ることが重要である。

ワクチンによる副反応歴、ワクチンに含まれている成分に対するアレルギー歴とこの成分と交差反応する物質に対するアレルギー歴を問診することによって接種要注意者かどうか判定する。

要注意者は健康状態や体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、ワクチンの必要性、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。過敏症状を起こし得るので、接種後約 30 分の院内観察や緊急時薬の準備など、発症時に速やかに対応できる体制を整えておくことが推奨される。

9.1.6 海外において、筋肉内接種後の筋肉内接種部位の出血の報告があり、出血性疾患を伴うことが分かっている患者、あるいは抗凝固剤治療を受けている患者においては、筋注に引き続いて出血性の副反応が起こることが注意喚起されている。

(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]

(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]

(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（いずれも頻度不明）

蕁麻疹、呼吸困難、血管性浮腫等があらわれることがある。

11.1.2 血小板減少性紫斑病（頻度不明）

接種後数日から3週ごろに紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等があらわれることがある。本症が疑われる場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 脳症（頻度不明）

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

11.1.4 けいれん（熱性けいれんを含む）（頻度不明）

接種直後から数日ごろまでにあらわれることがある。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副反応				
	30%以上	10～30%未満	10%未満	頻度不明
局所症状 (注射部位)	紅斑(72.9%)、 硬結	腫脹、疼痛	—	血腫、熱感、 湿疹、発疹、 そう痒感
呼吸器	—	—	上咽頭炎、上気 道の炎症	咳嗽、鼻漏、 鼻閉
消化器	—	食欲減退	—	下痢、嘔吐、 便秘
皮膚	—	—	蕁麻疹	発疹、湿疹、 紅斑
その他	発熱 (60.8%)	過眠症、気分 変化、泣き、 不眠症	—	倦怠感、眼そう 痒症、脱水、 鼻咽頭炎

◆副作用頻度一覧表等

本剤臨床試験における BK1310-J01 試験（以下、J01 試験）（コホート 1 の H 剤群及びコホート 2 の本剤群）及び BK1310-J03 試験（以下、J03 試験）（本剤群）の皮下接種併合、BK1310-J02 試験（以下、J02 試験）の筋肉内接種、及び J03 試験（本剤群）の皮下接種について、項目別副反応は以下のとおりであった。J01 試験及び J03 試験の併合については、試験間の結果の一貫性及び投与経路による異同の評価、本剤の安全性のより正確な評価を目的として、実施した。

区分	J01+J03 試験 (皮下接種)		J02 試験 (筋肉内接種)		J03 試験 (皮下接種)	
安全性解析対象症例数	319		33		133	
副反応の発現症例数	287		31		122	
副反応の発現割合	90.0%		93.9%		91.7%	
副反応の種類	発現症例数 (発現割合%)					
特定有害事象 ^{※1} (副反応)	286	(89.7)	31	(93.9)	121	(91.0)
代謝および栄養障害	37	(11.6)	3	(9.1)	18	(13.5)
食欲減退	37	(11.6)	3	(9.1)	18	(13.5)
精神障害	47	(14.7)	5	(15.2)	18	(13.5)
不眠症	47	(14.7)	5	(15.2)	18	(13.5)
神経系障害	86	(27.0)	10	(30.3)	32	(24.1)
過眠症	86	(27.0)	10	(30.3)	32	(24.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	284	(89.0)	31	(93.9)	120	(90.2)
注射部位紅斑	249	(78.1)	16	(48.5)	105	(78.9)
発熱	187	(58.6)	24	(72.7)	77	(57.9)
注射部位硬結	166	(52.0)	4	(12.1)	62	(46.6)
注射部位腫脹	109	(34.2)	3	(9.1)	40	(30.1)
泣き	76	(23.8)	8	(24.2)	31	(23.3)
ワクチン接種後の易刺激性	64	(20.1)	4	(12.1)	36	(27.1)

区分	J01+J03 試験 (皮下接種)		J02 試験 (筋肉内接種)		J03 試験 (皮下接種)	
注射部位疼痛	39	(12.2)	1	(3.0)	18	(13.5)
即時反応 ^{※2} (副反応)	107	(33.5)	12	(36.4)	50	(37.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	107	(33.5)	12	(36.4)	50	(37.6)
注射部位紅斑	105	(32.9)	12	(36.4)	50	(37.6)
注射部位腫脹	15	(4.7)	0	(0.0)	7	(5.3)
注射部位硬結	9	(2.8)	1	(3.0)	5	(3.8)
注射部位疼痛	3	(0.9)	0	(0.0)	3	(2.3)
注射部位熱感	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
その他の有害事象 ^{※3} (副反応)	15	(4.7)	0	(0.0)	6	(4.5)
感染症および寄生虫症	4	(1.3)	0	(0.0)	2	(1.5)
上咽頭炎	3	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.5)
胃腸炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.5)
川崎病	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
上気道の炎症	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.8)
鼻漏	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
下痢	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.8)
蕁麻疹	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.8)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
腋窩腫瘍	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位硬結	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)

MedDRA version 24.0 and MedDRA/J version 24.0

J01+J03 試験（皮下接種）において、接種回別特定有害事象（副反応）は以下のとおりであった。

区分	J01+J03 試験 (皮下接種)							
	1 回目		2 回目		3 回目		4 回目	
接種回数	319		318		318		147	
安全性解析対象症例数	319		318		318		147	
特定有害事象 ^{※1} （副反応）	発現症例数（発現割合%）							
代謝および栄養障害	23	(7.2)	20	(6.3)	5	(1.6)	5	(3.4)
食欲減退	23	(7.2)	20	(6.3)	5	(1.6)	5	(3.4)
精神障害	20	(6.3)	28	(8.8)	18	(5.7)	2	(1.4)
不眠症	20	(6.3)	28	(8.8)	18	(5.7)	2	(1.4)
神経系障害	48	(15.0)	44	(13.8)	27	(8.5)	10	(6.8)
過眠症	48	(15.0)	44	(13.8)	27	(8.5)	10	(6.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	198	(62.1)	236	(74.2)	224	(70.4)	99	(67.3)
注射部位紅斑	124	(38.9)	180	(56.6)	186	(58.5)	76	(51.7)
発熱	99	(31.0)	131	(41.2)	78	(24.5)	35	(23.8)
注射部位硬結	59	(18.5)	110	(34.6)	98	(30.8)	43	(29.3)
注射部位腫脹	26	(8.2)	66	(20.8)	41	(12.9)	24	(16.3)
泣き	31	(9.7)	46	(14.5)	33	(10.4)	7	(4.8)
ワクチン接種後の易刺激性	24	(7.5)	43	(13.5)	24	(7.5)	11	(7.5)
注射部位疼痛	14	(4.4)	17	(5.3)	14	(4.4)	11	(7.5)

MedDRA version 24.0 and MedDRA/J version 24.0

J02 試験（筋肉内接種）において、接種回別特定有害事象（副反応）は以下のとおりであった。

区分	J02 試験 (筋肉内接種)							
	1 回目		2 回目		3 回目		4 回目	
接種回数	33		33		33		33	
安全性解析対象症例数	33		33		33		33	
特定有害事象 ^{※1} （副反応）	発現症例数（発現割合%）							
代謝および栄養障害	2	(6.1)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲減退	2	(6.1)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
精神障害	3	(9.1)	1	(3.0)	1	(3.0)	1	(3.0)
不眠症	3	(9.1)	1	(3.0)	1	(3.0)	1	(3.0)
神経系障害	4	(12.1)	6	(18.2)	1	(3.0)	3	(9.1)
過眠症	4	(12.1)	6	(18.2)	1	(3.0)	3	(9.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	16	(48.5)	20	(60.6)	16	(48.5)	19	(57.6)
注射部位紅斑	3	(9.1)	5	(15.2)	11	(33.3)	6	(18.2)
発熱	11	(33.3)	14	(42.4)	5	(15.2)	12	(36.4)
注射部位硬結	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(9.1)	1	(3.0)
注射部位腫脹	1	(3.0)	2	(6.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
泣き	5	(15.2)	5	(15.2)	2	(6.1)	2	(6.1)
ワクチン接種後の易刺激性	3	(9.1)	3	(9.1)	2	(6.1)	1	(3.0)
注射部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)

MedDRA version 24.0 and MedDRA/J version 24.0

※1：特定有害事象：治験薬接種後 14 日目までに発現したワクチン接種時に特有の反応である接種部位の反応（発赤、腫脹、硬結、疼痛）及び全身性の反応（発熱、易刺激性、号泣、食欲減退、睡眠減少、睡眠増加）。
なお、同時接種した他のワクチンによる接種部位の反応は通常の有害事象とし、特定有害事象としなかった。

※2：即時反応：治験薬接種後 30 分以内に発現した有害事象

※3：その他：特定有害事象、即時反応以外

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) 【ゴービック水性懸濁注シリンジの使用法】に従い接種準備を行うこと。
- (2) 注射針は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用いること。
- (3) 冷蔵庫から取り出し室温になってから、シリンジ（注射器）内の液剤を泡立てないように反転し、均等にして使用すること。

- (4) 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]
- (5) 本剤は添加剤として保存剤を含有していないので、チップキャップを取り外した後は速やかに使用すること。
- (6) 本剤の使用に際しては、雑菌が迷入しないよう注意すること。また、他の容器に移し使用しないこと。
- (7) 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。
- (8) 本剤は、1回限りの使用とすること。

14.1.2 接種部位

〈接種経路共通〉

- (1) 接種部位をアルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種しないこと。

〈皮下接種〉

- (2) 接種部位は通常、上腕伸側とする。

〈筋肉内接種〉

- (3) 接種部位は通常、1歳未満の者には大腿前外側部、1歳以上の者には大腿前外側部または三角筋中央部に接種することとし、臀部には接種しないこと。
- (4) 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。
 - ・ 針長は筋肉内接種に足る長さで、神経、血管、骨等の筋肉下組織に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定すること。
 - ・ 神経走行部位を避けること。
 - ・ 注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

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（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）において、因果関係は明確ではないが、ギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎が国内で報告されている。また、類薬（インフルエンザ菌 b 型オリゴ糖-CRM₁₉₇ 結合体ワクチン）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

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項を参照

(2) 安全性薬理試験¹²⁾

1) 中枢神経系に及ぼす影響

雄性ラットを用いて、中枢神経系に及ぼす影響を検討した。本剤を予定臨床投与量である0.5mL/bodyの用量で背部皮下に単回投与し、Irwin変法に従い、一般症状及び行動を観察した。

その結果、全例で、いずれの観察時点においても一般症状及び行動に変化は認められず、本試験条件下において本剤はラットの中枢神経系に影響を及ぼさないと考えられた。

2) 心血管系及び呼吸系に及ぼす影響

雄性サルを用いて、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響を検討した。本剤を予定臨床投与量の10倍である5mL/bodyの用量で1回背部皮下に投与した。

その結果、心血管系パラメータ及び呼吸系パラメータのいずれについても本剤投与の影響は認められず、本試験条件下において本剤はサルの心血管系及び呼吸系に影響を及ぼさないと考えられた。

(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¹²⁾

雌雄のラットを用いて単回皮下投与毒性試験を実施した。本剤を、予定臨床投与量である0.5mL/body(体重当たりの予定臨床投与量の約27倍)の用量で単回皮下投与した。

その結果、雌雄全例で、投与日及び観察期間をとおして死亡の発生はなく、一般状態及び体重の推移に異常は認められなかった。また、剖検時に、雌雄全例で投与部位に硬結が認められたが、この投与部位の変化は本剤のアルミニウム塩による免疫反応と考えられ、毒性学的意義はないと判断した。

したがって、本試験条件下における本剤の概略の致死量は、雌雄ともに0.5mL/bodyを上回ると判断した。

(2) 反復投与毒性試験¹²⁾

雌雄のラットを用いて反復皮下投与毒性試験を実施した。本剤群には本剤、対照物質群にはテトラビック皮下注シリンジを、それぞれ予定臨床

投与量である 0.5mL/body (体重当たりの予定臨床投与量の約 27 倍) の用量で、1 週間間隔で 5 回、同一部位に皮下投与した。また、5 回反復皮下投与した後に 6 週間の休薬期間を設けた。

その結果、各群の雌雄全例において投与期間及び休薬期間をとおして死亡の発生はなく、体重、摂餌量、眼科的検査、尿検査及び器官重量では本剤投与の影響は認められなかった。また、投与期間をとおして投与部位皮膚に紅斑や浮腫は認められなかった。一般状態では、本剤群の雌雄全例で投与部位に硬結が認められた。このうち雄 1 例には投与期間終了時の剖検で暗赤色斑も認められた。投与期間終了時の病理組織学的検査では、本剤群の雌雄で投与部位において軽微から中等度の肉芽腫性炎及び軽微から中等度の出血が認められたが、いずれも回復性が確認された。これらの投与部位の変化は、対照物質群でも同様、同程度認められ、回復性についても本剤群と対照物質群で明らかな差がなかったことから、本剤に含まれるアルミニウム塩による免疫反応と考えられ、毒性学的意義はないと判断した。投与期間終了時の血液学的検査及び血液生化学的検査では、本剤群の雌雄で好酸球比及びβ-グロブリンの高値、更に雄でα1-グロブリンの低値及びγ-グロブリンの高値が認められたが、いずれも回復性が確認された。これらの変化は対照物質群でも同様、同程度に認められており、異物投与に対する反応と考えられたため、本変化の毒性学的意義はないと判断した。

したがって、本試験条件下における本剤の無毒性量は 0.5mL/body であると判断した。

(3) 遺伝毒性試験²⁰⁾

該当資料なし

(4) がん原性試験²⁰⁾

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験²⁰⁾

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験^{12, 20)}

1) ウサギの筋肉内累積局所刺激性試験

雄性ウサギを用いて筋肉内累積局所刺激性試験を実施し、単回又は同一部位に反復投与したときの局所刺激性及び反復投与後の回復性について評価した。本剤を、予定臨床投与量である 0.5mL/body/site の用量で、単回又は 1 週間間隔で 5 回、同一部位に筋肉内投与した。回復群については、5 回反復投与した後に 6 週間の休薬期間を設けた。

その結果、本剤の単回投与群の筋肉内の局所障害性は、生理食塩液と同等あるいは弱いため、グレード 1 に分類されると判断した。反復投与群の本剤投与部位において、中等度の炎症細胞浸潤等が認められたが、休薬期間終了時には障害の程度及び大きさが縮小し、回復性が確認された。

なお、本剤の皮下投与による局所刺激性については、皮下投与による単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験の中で、投与部位の観察、剖検及び病理組織学的検査により評価した。「IX. 2. (1) 単回投与毒性試験、(2) 反復投与毒性試験」を参照)

2) ウサギの筋肉内単回局所刺激性試験 (追加試験)

1) 項のウサギの筋肉内累積局所刺激性試験の単回投与群の試験条件より観察時期を変更して雄性ウサギを用いた筋肉内投与による単回局所刺激性試験 (追加試験) を実施し、本剤を単回投与したときの局所刺激性を再評価した。

その結果、本剤の投与部位は、生理食塩液の投与部位と比較するとやや強い刺激性がみられたが、0.425vol%酢酸の投与部位と比較すると弱く、局所障害性はグレード2に分類されると判断した。

3) ウサギの筋肉内累積局所刺激性試験 (追加試験)

1) 項のウサギの筋肉内累積局所刺激性試験の反復投与群の試験条件より観察時期を変更して雄性ウサギを用いた筋肉内投与による累積局所刺激性試験を実施し、本剤を同一部位に反復投与したときの局所刺激性及び反復投与後の回復性について再評価した。

その結果、本剤の投与部位は、生理食塩液の投与部位と比較するとやや強い刺激性がみられたが、休薬により障害の程度は軽減したことから、本剤の刺激性は回復性がある変化と判断した。

(7) その他の特殊毒性^{12, 20)}

1) 新規添加剤の局所刺激性試験

筋肉内投与経路における新規添加剤である M199 (Ca、Mg、phosphate、phenol red フリー) の筋肉局所での安全性評価を目的に、ウサギを用いた局所刺激性試験を実施した。なお、本剤の添加剤のうち、エデト酸ナトリウム水和物は、筋肉内投与の使用前例が確認されたため、本剤の申請時には新規添加剤に該当しないが、本試験実施当時は筋肉内投与の使用前例がなく、新規添加剤に該当すると判断し、評価を行った。

被験物質としてエデト酸ナトリウム水和物及び M199 (Ca、Mg、phosphate、phenol red フリー) をそれぞれ本剤の10倍量含有する混合液である M199-EDTA 混合液又は M199-EDTA 混合液を生理食塩液で10倍希釈した M199-EDTA 混合液10倍希釈液を用いた。

M199-EDTA 混合液を、0.5mL/body/site の用量で単回、筋肉内投与した。また、M199-EDTA 混合液10倍希釈液を、0.5mL/body/site の用量で、単回又は1週間間隔で5回、同一部位に筋肉内投与した。回復群については、5回反復投与した後に6週間の休薬期間を設けた。

その結果、M199-EDTA 混合液10倍希釈液の単回投与において、筋肉内の局所障害性は、生理食塩液と同程度であり、グレード1に分

類されると判断した。M199-EDTA 混合液 10 倍希釈液を 5 回反復投与しても局所障害性の悪化はみられず、5 回反復投与した後にみられた変化は、休薬期間終了時には全て回復した。

M199-EDTA 混合液の単回投与による筋肉内の局所障害性は、生理食塩液と比較するとやや強かったが、0.425vol% 酢酸と比較すると弱く、グレード 2 に分類されると判断した。

なお、筋肉内投与による全身毒性については、臨床での体重当たりの筋肉内投与量を上回る投与量で実施した本剤の皮下投与による単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験の試験成績より評価したところ、本剤による重篤な全身毒性は認められなかった。

2) その他の毒性試験

GLP 非適用下で、本剤の規格試験として、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」小分製品の試験の異常毒性否定試験、マウスヒスタミン増感試験、ジフテリア毒素無毒化試験、破傷風毒素無毒化試験により各試験を実施した。

その結果、全てのロットが本剤の規格に適合した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ゴービック水性懸濁注シリンジ

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：百日せき菌の防御抗原

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)

インフルエンザ菌 b 型オリゴ糖-CRM₁₉₇ 結合体

生物由来成分、劇薬

2. 有効期間

製造日から 18 か月

3. 包装状態での貯法

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

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

ワクチン接種を受ける人へのガイド：有り

くすりのしおり：なし

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2023 年 3 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

製造販売承認年月日：2023 年 3 月 27 日

承認番号：30500AMX00111000

薬価基準収載年月日：薬価基準未収載

販売開始年月日：未定

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（2023年3月27日～2031年3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	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ゴービック水性 懸濁注シリンジ	未定	薬価基準未収載	薬価基準未収載

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）。

1. 引用文献

- 1) 予防接種ガイドライン等検討委員会：予防接種ガイドライン 2022 年度版. 2022 : 37
- 2) 申請資料概要 : 2.7 臨床概要
- 3) BK1310 の健康乳幼児を対象とした検証的試験 総括報告書
- 4) World Health Organization. : Wkly Epidemiol Rec. 2006 ; 81 (47) : 445-452
- 5) Kathy H, et al. : J infect Dis. 1983 ; 147 (6) : 1100
- 6) 加藤達夫. : 小児科診療. 1990 ; 53 (10) : 2275-2281
- 7) 厚生労働省健康局結核感染症課, ほか. : 平成 15 年度 (2003 年度) 感染症流行予測調査報告書. 2004 ; 162-175
- 8) 厚生労働省健康局結核感染症課, ほか. : 平成 20 年度 (2008 年度) 感染症流行予測調査報告書. 2011 ; 217-232
- 9) Bull World Health Organ. 1996 ; 74 (3) : 253-268
- 10) BK1310 の健康乳幼児を対象とした筋肉内投与試験 総括報告書
- 11) 古泉ゆか, ほか. : 病原微生物検出情報 (IASR). 2013 ; 34 : 190-191
- 12) 申請資料概要 : 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
- 13) 予防接種ガイドライン等検討委員会：予防接種ガイドライン 2022 年度版. 2022 : 26-27
- 14) 予防接種ガイドライン等検討委員会：予防接種ガイドライン 2022 年度版. 2022 : 67
- 15) 予防接種ガイドライン等検討委員会：予防接種ガイドライン 2022 年度版. 2022 : 32
- 16) 岡部信彦 ほか：予防接種に関する Q&A 集 (2022 年 8 月改訂版) : 一般社団法人日本ワクチン産業協会. 2022 : 37
- 17) 予防接種ガイドライン等検討委員会：予防接種ガイドライン 2022 年度版. 2022 : 125-134
- 18) 木村三生夫 ほか：予防接種の手びき (第 14 版) : (株) 近代出版. 2014 : 55
- 19) 岡部信彦：最新感染症ガイド R-Book 2018-2021 日本版 Red Book. 2019 : 30
- 20) 申請資料概要 : 2.4 非臨床に関する概括評価

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 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（2023年3月時点）

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

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