

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2013に準拠して作成

ワクチン・トキソイド混合製剤，生物学的製剤基準
生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品

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

TETRABIK

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・分量を含有する。 百日せき菌の防御抗原：力価として4単位以上 ジフテリアトキソイド：15Lf以下（力価として14国際単位以上） 破傷風トキソイド：2.5Lf以下（力価として9国際単位以上） 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
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（生物学的製剤基準） 洋名：Adsorbed Diphtheria-purified Pertussis-tetanus-inactivated polio (Sabin strain) Combined Vaccine (Minimum Requirements for Biological Products)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2012年7月27日 製造販売一部変更承認年月日：「X. 10. 製造販売承認年月日及び承認番号」参照 薬価基準収載年月日：適用外 発売年月日：2012年10月31日
開発・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 http://medical.mt-pharma.co.jp

本IFは2018年12月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）ホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF 記載要領 2013」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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

IF を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性……………6

II. 名称に関する項目

1. 販売名……………7
2. 一般名……………7
3. 構造式又は示性式……………7
4. 分子式及び分子量……………7
5. 化学名(命名法) ……7
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……………7
7. CAS 登録番号……………8

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………9
2. 有効成分の各種条件下における
安定性……………9
3. 有効成分の確認試験法……………9
4. 有効成分の定量法……………9

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………10
2. 製剤の組成……………10
3. 注射剤の調製法……………11
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する
注意……………11
5. 製剤の各種条件下における安定性…12
6. 溶解後の安定性……………12
7. 他剤との配合変化(物理化学的
変化) ……12
8. 生物学的試験法……………12
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…12
10. 製剤中の有効成分の定量法…………12
11. 力価……………12
12. 混入する可能性のある夾雑物…12
13. 注意が必要な容器・外観が特殊
な容器に関する情報……………12
14. その他……………13

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………14
2. 用法及び用量……………14
3. 臨床成績……………15

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は
化合物群……………30
2. 薬理作用……………30

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………31
2. 薬物速度論的パラメータ……………31
3. 吸収……………32
4. 分布……………32
5. 代謝……………32
6. 排泄……………33
7. トランスポーターに関する情報…33
8. 透析等による除去率……………33

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……………34
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌
を含む)……………34
3. 効能又は効果に関連する使用上
の注意とその理由……………34
4. 用法及び用量に関連する使用上
の注意とその理由……………34
5. 慎重投与内容とその理由……………35
6. 重要な基本的注意とその理由及
び処置方法……………36
7. 相互作用……………37
8. 副作用……………37
9. 高齢者への投与……………44
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与…44
11. 小児等への投与……………44
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…44
13. 過量投与……………44
14. 適用上の注意……………45

15. その他の注意	45
16. その他	45

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	46
2. 毒性試験	46

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	51
2. 有効期間又は使用期限	51
3. 貯法・保存条件	51
4. 薬剤取扱い上の注意点	51
5. 承認条件等	52
6. 包装	52
7. 容器の材質	52
8. 同一成分・同効薬	52
9. 国際誕生年月日	53
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	53
11. 薬価基準収載年月日	53
12. 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	53
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	53
14. 再審査期間	53
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	53
16. 各種コード	53
17. 保険給付上の注意	53

X I. 文献

1. 引用文献	54
2. その他の参考文献	54

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	55
2. 海外における臨床支援情報	55

X III. 備考

その他の関連資料	56
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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)は、一般財団法人阪大微生物病研究会(以下、当会)が2012年7月に承認を取得した、百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防に使用するワクチンである。

本剤は、既存の沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン(DPT)に不活化ポリオワクチン(IPV)を混合したものである。

IPVは、ホルマリンにより不活化した1型、2型及び3型ポリオウイルスを有効成分として含むため、急性灰白髄炎の予防のみならず、生ポリオワクチン(OPV)投与により極めて稀に発生するワクチン関連麻痺の解決に寄与すると考えられている。既に欧米では強毒株由来IPVが使用されており、他の不活化ワクチンとの混合ワクチンも含めて定期接種に用いられている。一方、わが国では長年OPVが使用されてきたことから、公衆衛生審議会感染症分科会ポリオ及び麻しんの予防接種に関する検討小委員会は、IPVの早期導入に加え、ポリオワクチンの高い接種率を維持するためDPT-IPVの導入が望ましいと提言している。

このような背景のもと、当会はIPVとDPTワクチンを混合した4種混合ワクチンの開発を行い、2012年にテトラビック皮下注シリンジの製造販売承認を取得した。

また、ワクチン利用における利便性を考慮して、2013年7月に有効期間延長(27か月)の製造販売承認事項一部変更承認を取得した。

2. 製品の治療学的・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1型、2型、3型不活化ポリオウイルス(Sabin株)を有効成分とする。
- 本剤は、チメロサル等の保存剤を含まない。
- 本剤の第Ⅲ相臨床試験の結果、弱毒株ポリオウイルス抗体価1型、2型、3型、及びDPT各抗体価の陽性率は、3回目接種後で99%以上、4回目接種後で100%であった。
(「V. 3. 臨床成績」を参照すること)
- 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」を参照すること)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

テトラビック皮下注シリンジ

(2) 洋名：

TETRABIK

(3) 名称の由来：

対象疾病が4種類の混合ワクチンであることから「TETRA」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(セービン株)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
(Sabin strain) Combined Vaccine
(Minimum Requirements for Biological Products)

(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)

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名：DPT-IPV、DPT-sIPV、4種混合ワクチン

7. CAS 登録番号

該当しない

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. 5. 製剤の各種条件下における安定性」を参照すること

3. 有効成分の確認試験法

「Ⅳ. 9. 製剤中の有効成分の確認試験法」を参照すること

4. 有効成分の定量法

「Ⅳ. 10. 製剤中の有効成分の定量法」を参照すること

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状：

剤形：懸濁性注射剤

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。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等：

溶液の pH：5.8 ～ 7.4

浸透圧比(生理食塩液に対する比)：1.0±0.3

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量：

0.5mL 中に次の成分を含有する。

百日せき菌の防御抗原	力価として 4 単位以上
ジフテリアトキソイド	15Lf 以下(力価として 14 国際単位以上)
破傷風トキソイド	2.5Lf 以下(力価として 9 国際単位以上)
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*

※ DU：D 抗原単位

(2) 添加物：

0.5mL 中に次の添加物を含有する。

緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物	1.10mg
	リン酸二水素ナトリウム	0.56mg
等張化剤	塩化ナトリウム	4.25mg
pH 調節剤	塩酸、水酸化ナトリウム	適量
免疫補助剤	塩化アルミニウム(Ⅲ)六水和物(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
安定剤	ホルマリン(ホルムアルデヒド換算)	0.025mg
	エドト酸ナトリウム水和物	0.0175mg
希釈剤	M199 培地	0.5mg

(3) 電解質の濃度：

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量：

該当しない

(5) その他：

本剤は、百日せき菌 I 相菌(東浜株)の培養ろ液を精製後、ホルマリンで滅毒した感染防御抗原画分と、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をそれぞれ規定濃度に混合し、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た液剤である。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)、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。

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

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。(「IV.14. その他」を参照すること)

5. 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	試験項目	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	10℃	—	遮光	27 か月	力価試験	変化なし

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

8. 生物学的試験法

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」による。

9. 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。

10. 製剤中の有効成分の定量法

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(セービン株)混合ワクチン」の「力価試験」による。

11. 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(セービン株)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国際単位以上であり、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。

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

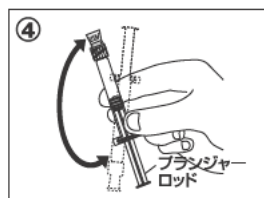
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

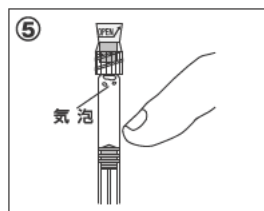
テトラビック皮下注シリンジの使用方法

- ①本剤に注射針が添付されていないため、接種に使用する注射針を用意する。
- ②ワクチン名、識別色(アイボリー)、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シリンジのプランジャーロッド(押し子)に注意しながら、容器からシリンジを取り出す。
※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。

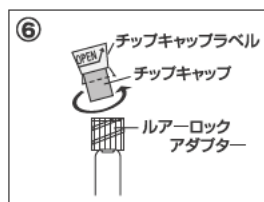
- ④室温になってからシリンジ内の液剤を泡立てないようにし、ゆかに反転し、均等にする。



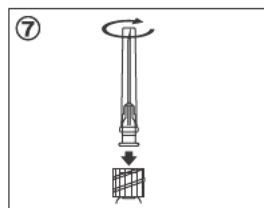
- ⑤シリンジ先端を上に向け、シリンジ胴体を指ではじき、シリンジ内の気泡を上部に集める。



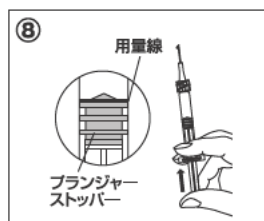
- ⑥シリンジ先端に包装してあるチップキャップラベルとその下に装着されているチップキャップをミシン目に沿ってひねり取る。
※チップキャップを取り外した後は、直ちに使用すること。



- 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でねじ押し込み装着する。



- 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。



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. 用法及び用量

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

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

用法及び用量に関連する接種上の注意

(1) 接種対象者・接種時期

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

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

(2) 他のワクチン製剤との接種間隔

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

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

<解説¹⁾>

(2) 生ワクチンを接種した日から別の種類の予防接種を行うまでの間隔は、27 日以上おく。不活化ワクチン又はトキソイドを接種した日から別の種類の予防接種を行うまでの間隔は、6 日以上おく。

2 種類以上の予防接種を同時に同一の接種対象者に対して行う同時接種（混合ワクチンを使用する場合を除く。）は、医師が特に必要と認めた場合に行うことができる。

なお、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：予防接種情報 関連法令、基本計画・定期接種実施要領・予防指針
http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou/yobou-sesshu/index.html）

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

以下の臨床試験を実施した。

試験区分	デザイン	対象	被験者数	用法用量	評価項目
第Ⅰ相	単盲検試験	健康成人男性	20例 <内訳> H 剤群：17 例 ^{※1} プラセボ群：3 例 ^{注1)}	0.5mL を上腕伸側部へ1回皮下接種	有害事象の発現の有無及び抗体価の変動
第Ⅱ相	無作為化二重盲検並行群間比較試験	生後3か月～90か月未満の健康小児	119例 <内訳> H 剤群：39 例 ^{※1} M 剤群：41 例 ^{※2} L 剤群：39 例 ^{※3}	1回0.5mL ずつを3～8週間隔で3回、6～12か月隔てて1回皮下接種	抗体陽性率及び抗体陽転率、抗体価推移、副反応の発現率
第Ⅲ相	無作為化二重盲検並行群間比較試験	生後3か月～74か月未満の健康小児	372例 <内訳> M 剤群：247 例 ^{※2} 対照薬群：125 例 ^{注2)}	1回0.5mL ずつを3～8週間隔で3回、6～12か月隔てて1回皮下接種	抗体陽性率及び抗体陽転率、抗体価推移、副反応の発現率

※1. H 剤群：IPV1 型、2 型、3 型の量が、それぞれ 3DU、100DU、100DU/0.5mL の DPT-IPV 製剤

※2. M 剤群：IPV1 型、2 型、3 型の量が、それぞれ 1.5DU、50DU、50DU/0.5mL の DPT-IPV 製剤

※3. L 剤群：IPV1 型、2 型、3 型の量が、それぞれ 0.75DU、25DU、25DU/0.5mL の DPT-IPV 製剤

注 1) プラセボ群：日本薬局方生理食塩液

注 2) 対照薬群：既存の沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン(DPT ワクチン)と既存の経口生ポリオワクチン(セービン) I・II・III 型混合(OPV ワクチン)

(2) 臨床効果：

国内第Ⅲ相臨床試験において生後3か月以上74か月未満の健康小児247例(男児135例、女児112例)を対象に本剤0.5mLを計4回(初回免疫として3～8週間隔で3回、追加免疫として6～12か月隔てて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弱毒ポリオウイルス(セービン株：1型、2型、3型)、百日せき毒素(PT)、線維状赤血球凝集素(FHA)、ジフテリア毒素、破傷風毒素それぞれの抗体陽性率、抗体陽転率及び抗体価の推移を以下に示した。

<本剤接種後の抗体陽性率※1>

		初回免疫後		追加免疫後	
		% (95%CI)	n	% (95%CI)	n
弱毒ポリオウイルス (セービン株)	1型	100 (98.5-100)	246	100 (98.5-100)	243
	2型	100 (98.5-100)	246	100 (98.5-100)	243
	3型	100 (98.5-100)	246	100 (98.5-100)	243
百日せき毒素 (PT)		100 (98.5-100)	246	100 (98.5-100)	244
百日せき FHA		100 (98.5-100)	246	100 (98.5-100)	244
ジフテリア毒素		100 (98.5-100)	246	100 (98.5-100)	244
破傷風毒素		99.6 (97.8-100)	246	100 (98.5-100)	244

n : 解析対象者数、CI : 信頼区間

※1. 抗体陽性率 : 接種後の抗体価が陽性※2を示した被験者の割合

※2. 抗体陽性基準値

弱毒ポリオウイルス(セービン株) : 中和法で8倍以上

百日せき毒素 (PT)、百日せき FHA : 酵素免疫測定法で10.0 (U/mL)以上^{注1)}

ジフテリア毒素 : 中和法で0.1 (IU/mL)以上

破傷風毒素 : 間接凝集試験法で0.01 (U/mL)以上^{注2)}

注1) EU (ELISA 単位)と同意語

注2) IU (国際単位)と同意語

<本剤接種後の抗体陽転率※>

		初回免疫後		追加免疫後	
		% (95%CI)	n	% (95%CI)	n
弱毒ポリオウイルス (セービン株)	1型	95.1 (91.6-97.5)	246	99.6 (97.7-100)	243
	2型	98.8 (96.5-99.7)	246	99.2 (97.1-99.9)	243
	3型	99.2 (97.1-99.9)	246	100 (98.5-100)	243
百日せき毒素 (PT)		100 (98.5-100)	241	100 (98.5-100)	239
百日せき FHA		100 (98.4-100)	229	100 (98.4-100)	227
ジフテリア毒素		100 (98.5-100)	238	100 (98.4-100)	236
破傷風毒素		100 (96.7-100)	111	100 (96.7-100)	110

n : 解析対象者数、CI : 信頼区間

※抗体陽転率 : 接種前の抗体価が陰性かつ接種後の抗体価が陽性を示した被験者の割合

ポリオウイルス抗体については、接種前に陽性で接種後4倍以上上昇した場合も含む

<本剤接種後の抗体価(幾何平均)の推移>

		接種前 (n=246)	初回免疫後 (n=246)	追加免疫前 (n=243-244)	追加免疫後 (n=243-244)
弱毒ポリオ ウイルス (セービン株) ※1	1型	6.6	1734.1	849.2	5914.3
	2型	7.8	1978.2	975.5	10734.7
	3型	3.2	1734.1	474.4	7590.6
百日せき毒素(PT) ※2		0.79	203.56	83.36	212.50
百日せき FHA※2		2.62	92.29	44.75	179.35
ジフテリア毒素※3		0.008	1.302	1.610	8.418
破傷風毒素※4		0.017	0.905	1.055	3.097

n：解析対象者数

※1. 抗体価が8倍未満の場合は2.8倍として集計

※2. 抗体価(U/mL)が0.1未満の場合は「0.05」として集計

※3. 抗体価(IU/mL)が0.01未満の場合は「0.005」として集計

※4. 抗体価(U/mL)が0.01未満の場合は「0.005」として集計

(3) 臨床薬理試験：

健康成人17名に対してH剤(IPV1型、2型、3型の量が、それぞれ3DU、100DU、100DU/0.5mLのDPT-IPV製剤)を1回0.5mLを皮下接種した結果、安全性に重大な問題は見られなかった。またポリオウイルス(1型、2型、3型)に対する抗体価の産生が認められた。

注意：本剤の百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防に対して承認されている用法・用量は、以下の通りである。

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

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

(4) 探索的試験：

002 試験

試験デザイン	無作為化二重盲検並行群間比較試験
対象	生後 3 か月以上 90 か月未満の健康小児
主な登録基準	ポリオワクチン(経口生あるいは不活化)あるいはDPTワクチン(百日せき、ジフテリア、破傷風のいずれかの抗原を含有するワクチンを含む)の接種歴がない者、及び急性灰白髄炎、百日せき、ジフテリア、破傷風の罹患歴がない者
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本治験薬の成分及び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 2. 明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者及び免疫抑制をきたす治療を受けている者 3. 本治験薬の接種前 27 日以内に生ワクチン、または接種前 6 日以内に不活化ワクチン・トキソイドの接種を受けた者 4. 本治験薬の接種前 3 か月以内に輸血あるいはガンマグロブリン製剤の投与を受けた者、または 6 か月以内に川崎病などで 200mg/kg 以上のガンマグロブリン製剤の投与を受けた者 5. 他の治験に参加している者または他の治験終了後 6 か月を経っていない者 6. その他、治験責任(分担)医師が治験参加不相当と判断した者
試験方法	健康小児を対象に、IPV 抗原量の異なる 3 用量(H 剤、M 剤、L 剤)の被験薬を 1 回 0.5mL ずつ 3 ～ 8 週間の間隔で 3 回皮下接種し、さらに 3 回接種後 6 ～ 12 か月の間隔において同様に 4 回目を接種する。
主要評価項目	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 被験薬 3 回接種後及び 4 回接種後のポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する中和抗体陽性率及び中和抗体陽転率 ・ 被験薬 3 回接種後及び 4 回接種後のジフテリア毒素、百日せき菌、破傷風毒素に対する抗体陽性率及び抗体陽転率 ・ ポリオウイルス 1 型、2 型、3 型及びジフテリア毒素、百日せき菌、破傷風毒素に対する抗体価の推移 <p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 被験薬接種後の有害事象の発現頻度と程度

結果	● 中和抗体陽性率※1 < 3回目接種後 >							
			H 剤		M 剤		L 剤	
			陽性率	n	陽性率	n	陽性率	n
	弱毒ポリオ ウイルス (セービン株)	1 型	100%	39	100%	39	100%	39
		2 型	100%	39	100%	39	100%	39
		3 型	100%	39	100%	39	100%	39
	百日せき毒素 (PT)		100%	39	100%	39	100%	39
	百日せき FHA		97.4%	39	100%	39	100%	39
	ジフテリア毒素		100%	39	100%	39	100%	39
	破傷風毒素		100%	39	100%	39	100%	39
	3 回目接種後の抗体陽性率は、H 剤群の百日せき FHA 抗体価の 97.4%を除いて、いずれも 100%であり、接種群間で差は認められなかった。							
	n : 解析対象者数							
	< 4回目接種後 >							
			H 剤		M 剤		L 剤	
			陽性率	n	陽性率	n	陽性率	n
弱毒ポリオ ウイルス (セービン株)	1 型	100%	39	100%	40	100%	38	
	2 型	100%	39	100%	40	100%	38	
	3 型	100%	39	100%	40	100%	38	
百日せき毒素 (PT)		100%	39	100%	40	100%	38	
百日せき FHA		100%	39	100%	40	100%	38	
ジフテリア毒素		100%	39	100%	40	100%	38	
破傷風毒素		100%	39	100%	40	100%	38	
4 回目接種後の抗体陽性率はすべて 100%であった。								
n : 解析対象者数								
※1 中和抗体陽性率：接種後の抗体価が陽性※2 を示した被験者の割合								
※2 中和抗体陽性基準値								
弱毒株ポリオウイルス：中和法で 8 倍以上								
百日せき毒素 (PT)、百日せき FHA：酵素免疫測定法で 10.0 (EU/mL) 以上								
ジフテリア毒素：中和法で 0.01 (IU/mL) 以上								
破傷風毒素：間接凝集試験法で 0.01 (U/mL) 以上								

結果(つづき)

● 中和抗体陽転率※3

< 3 回目接種後 >

		H 剤		M 剤		L 剤	
		陽転率	n	陽転率	n	陽転率	n
弱毒ポリオウイルス (セービン株)	1 型	100%	39	94.9%	39	89.7%	39
	2 型	100%	39	100%	39	100%	39
	3 型	100%	39	100%	39	100%	39
百日せき毒素 (PT)		100%	37	100%	39	100%	39
百日せき FHA		96.3%	27	100%	31	100%	31
ジフテリア毒素		100%	32	100%	31	100%	32
破傷風毒素		100%	27	100%	26	100%	25

3 回目接種後の抗体陽転率は、M 剤群と L 剤群でポリオウイルス 1 型がそれぞれ 94.9%と 89.7%、H 剤群で百日せき FHA 抗体価が 96.3%であり、それ以外はすべて 100%であった。これら各抗体価のいずれの接種群間にも差は認められなかった。

n : 解析対象者数

< 4 回目接種後 >

		H 剤		M 剤		L 剤	
		陽転率	n	陽転率	n	陽転率	n
弱毒ポリオウイルス (セービン株)	1 型	100%	39	100%	40	97.4%	38
	2 型	100%	39	100%	40	100%	38
	3 型	100%	39	100%	40	100%	38
百日せき毒素 (PT)		100%	37	100%	40	100%	38
百日せき FHA		100%	27	100%	32	100%	30
ジフテリア毒素		100%	32	100%	32	100%	31
破傷風毒素		100%	27	100%	26	100%	25

4 回目接種後の抗体陽転率は、L 剤群でポリオウイルス 1 型抗体価が 97.4%であった以外はすべて 100%であった。これら各抗体価のいずれの接種群間にも差は認められなかった。

n : 解析対象者数

※3 中和抗体陽転率：接種前の抗体価が陰性かつ接種後の抗体価が陽性を示した被験者の割合
ポリオウイルス抗体については、接種前に陽性で接種後 4 倍以上上昇した場合も含む

結果(つづき)

● 抗体価(幾何平均)の推移
 <ポリオウイルス抗体価^{※1}>

		抗体価[倍]			
		1回目接種前(n=39-40)	3回目接種後(n=39)	4回目接種前(n=38-40)	4回目接種後(n=38-40)
1型	H 剤群	4.3	1734.1	584.1	5673.4
	M 剤群	5.3	1052.8	648.1	4390.0
	L 剤群	6.0	652.6	268.7	2179.8
2型	H 剤群	4.3	1910.9	652.6	8719.3
	M 剤群	5.9	1168.1	526.4	8422.3
	L 剤群	4.6	699.4	410.1	4124.5
3型	H 剤群	2.8	1686.7	337.8	6700.3
	M 剤群	3.1	1120.6	272.5	4576.4
	L 剤群	2.8	744.4	127.1	2592.3

3回目接種後以降、ポリオ抗体価 1型、2型、3型のいずれも H 剤群が最も高く、IPV 抗原量が少ないほどやや低値であった。

n : 解析対象者数

※1 抗体価が 8 倍未満の場合は 2.8 倍として集計。

< DPT 抗体価 >

		抗体価[U/mL、ジフテリアのみ IU/mL]			
		1回目接種前(n=39-40)	3回目接種後(n=39)	4回目接種前(n=38-40)	4回目接種後(n=38-40)
百日せき毒素(PT) ^{※2}	H 剤群	1.21	184.47	91.48	258.94
	M 剤群	1.16	162.66	72.36	225.26
	L 剤群	1.19	164.09	75.25	206.80
百日せき FHA ^{※2}	H 剤群	6.34	85.04	42.34	159.63
	M 剤群	5.73	79.72	32.37	147.49
	L 剤群	5.40	78.95	37.94	151.95
ジフテリア毒素 ^{※3}	H 剤群	0.008	0.682	0.620	6.812
	M 剤群	0.008	0.868	0.775	10.330
	L 剤群	0.006	1.075	0.657	7.214
破傷風毒素 ^{※4}	H 剤群	0.009	0.806	0.866	5.305
	M 剤群	0.011	0.725	0.788	6.756
	L 剤群	0.008	0.998	1.106	5.120

百日せき毒素(PT)抗体価が 3 回目及び 4 回目接種後で H 剤群が、ジフテリア抗体価は 4 回目接種後で M 剤群が他の群に比べやや高値であった。

n : 解析対象者数

※2 抗体価(U/mL)が 0.1 未満の場合は「0.05」として集計。

※3 抗体価(IU/mL)が 0.01 未満の場合は「0.005」として集計。

※4 抗体価(U/mL)が 0.01 未満の場合は「0.005」として集計。

結果(つづき)	● 主な副反応の発現率				
	副反応名	発現時期	発現率		
			H 剤 (n=39)	M 剤 (n=40-41)	L 剤 (n=38-39)
	注射部位紅斑	1 回目接種後	30.8%	41.5%	38.5%
		2 回目接種後	46.2%	55.0%	64.1%
		3 回目接種後	46.2%	60.0%	59.0%
		4 回目接種後	53.8%	50.0%	63.2%
	注射部位腫脹	1 回目接種後	7.7%	14.6%	10.3%
		2 回目接種後	20.5%	30.0%	35.9%
		3 回目接種後	10.3%	30.0%	23.1%
		4 回目接種後	28.2%	35.0%	34.2%
	注射部位硬結	1 回目接種後	15.4%	14.6%	10.3%
		2 回目接種後	10.3%	17.5%	10.3%
		3 回目接種後	10.3%	20.0%	2.6%
		4 回目接種後	5.1%	12.5%	5.3%
	発熱	1 回目接種後	20.5%	9.8%	5.1%
		2 回目接種後	20.5%	5.0%	7.7%
		3 回目接種後	15.4%	7.5%	12.8%
		4 回目接種後	30.8%	12.5%	23.7%
いずれの接種群においても、重篤な副反応及び臨床的に重大な問題となる有害事象は認められなかった。発熱の発現率が H 剤群で高くなる可能性が示唆された。					
n : 解析対象者数					
考察	<p>以上の成績から、健康小児を対象に IPV 抗原量の異なる 3 用量(H 剤、M 剤、L 剤)の被験薬を 3～8 週間の間隔で 3 回皮下接種し、さらに 3 回接種後 6～12 か月の間隔において同様に 4 回接種したとき、3 回目接種後及び 4 回目接種後のポリオウイルス(セービン株) 1 型、2 型、3 型に対する中和抗体陽性率は H 剤、M 剤、L 剤いずれも 100%であり、期待する免疫原性を有していることが示唆された。</p> <p>また、安全性については、いずれの接種群においても重篤な副反応及び臨床的に重大な問題となる有害事象は認められなかった。しかし、特に発熱の発現率が H 剤で高くなる可能性が示唆された。</p> <p>これらのことから、有効性及び安全性を総合的に考慮した結果、IPV の用量として M 剤(IPV1 型、2 型、3 型の量が、それぞれ 1.5DU、50DU、50DU/0.5mL の DPT-IPV 製剤)が望ましいと判断した。</p>				

注意：本剤の百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防に対して承認されている用法・用量は、以下の通りである。
 初回免疫：小児に通常、1 回 0.5mL ずつを 3 回、いずれも 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 か月以上の間隔において、0.5mL を 1 回皮下に注射する。

(5) 検証的試験 :

1) 無作為化並行用量反応試験 :

該当資料なし

2) 比較試験 :

003 試験

試験デザイン	無作為化二重盲検並行群間比較試験
対象	生後 3 か月以上 74 か月未満の健康小児
主な登録基準	ポリオ、百日せき、ジフテリア、破傷風のいずれかの成分を 1 つでも含有するワクチンの接種歴がない者(キャリア蛋白としていずれかの成分を含むワクチンも含む)、及び急性灰白髄炎、百日せき、ジフテリア、破傷風の罹患歴がない者
主な除外基準	1. 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 2. 本治験薬の接種前 27 日以内に生ワクチン、または接種前 6 日以内に不活化ワクチン・トキシソイドの接種を受けた者 3. 本治験薬の接種前 3 か月以内に輸血あるいはガンマグロブリン製剤の投与を受けた者 4. 本治験薬の接種前 6 か月以内に免疫抑制剤(外用薬を除く)、200mg/kg 以上のガンマグロブリン製剤、プレドニゾン投与量として 2mg/kg/day 以上の副腎皮質ステロイド剤(外用薬を除く)の投与あるいは免疫抑制治療(放射線治療を含む)を受けた者 5. 明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者 6. 他の治験に参加している者または他の治験終了後 6 か月を経っていない者 7. その他、治験責任(分担)医師が治験参加不相当と判断した者

<p>試験方法</p>	<p>健康小児を対象に、治験薬 A 剤は、DPT-IPV (002 試験における M 剤) 群と対照薬群 (DPT ワクチン) を使用し、1 回 0.5mL ずつ 3 ~ 8 週間の間隔で 3 回皮下接種し、さらに 3 回接種後 6 ~ 12 か月の間隔をおいて同様に 4 回目を接種する。治験薬 B 剤は、OPV プラセボと対照薬群 (OPV) とを用い、治験薬 A 剤 3 回目接種 4 ~ 7 週間以降、治験薬 A 剤 4 回目接種 5 週間前までに 1 回 0.05mL ずつを 2 回、6 週間以上の間隔をおいて、経口接種する。</p> <p><治験薬></p> <table border="1" data-bbox="371 465 805 638"> <tr> <td></td> <td>A 剤</td> <td>B 剤</td> </tr> <tr> <td>被験薬群</td> <td>DPT-IPV</td> <td>OPV プラセボ</td> </tr> <tr> <td>対照薬群</td> <td>DPT</td> <td>OPV</td> </tr> </table> <p><接種ワクチン></p> <table border="1" data-bbox="371 712 1372 884"> <tr> <td></td> <td>A 剤 1 回目接種</td> <td>A 剤 2 回目接種</td> <td>A 剤 3 回目接種</td> <td>B 剤 1 回目接種</td> <td>B 剤 2 回目接種</td> <td>A 剤 4 回目接種</td> </tr> <tr> <td>被験薬群</td> <td>DPT-IPV</td> <td>DPT-IPV</td> <td>DPT-IPV</td> <td>OPV プラセボ</td> <td>OPV プラセボ</td> <td>DPT-IPV</td> </tr> <tr> <td>対照薬群</td> <td>DPT</td> <td>DPT</td> <td>DPT</td> <td>OPV</td> <td>OPV</td> <td>DPT</td> </tr> </table> <p><接種及び採血のスケジュール></p>		A 剤	B 剤	被験薬群	DPT-IPV	OPV プラセボ	対照薬群	DPT	OPV		A 剤 1 回目接種	A 剤 2 回目接種	A 剤 3 回目接種	B 剤 1 回目接種	B 剤 2 回目接種	A 剤 4 回目接種	被験薬群	DPT-IPV	DPT-IPV	DPT-IPV	OPV プラセボ	OPV プラセボ	DPT-IPV	対照薬群	DPT	DPT	DPT	OPV	OPV	DPT
	A 剤	B 剤																													
被験薬群	DPT-IPV	OPV プラセボ																													
対照薬群	DPT	OPV																													
	A 剤 1 回目接種	A 剤 2 回目接種	A 剤 3 回目接種	B 剤 1 回目接種	B 剤 2 回目接種	A 剤 4 回目接種																									
被験薬群	DPT-IPV	DPT-IPV	DPT-IPV	OPV プラセボ	OPV プラセボ	DPT-IPV																									
対照薬群	DPT	DPT	DPT	OPV	OPV	DPT																									
<p>主要評価項目</p>	<p>有効性 ・ 被験薬 3 回接種による弱毒株のポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する抗体陽性率 安全性 ・ 観察期間に発現した有害事象の発現頻度と程度</p>																														
<p>副次的評価項目</p>	<p>有効性 ・ 被験薬 4 回接種による弱毒株のポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する抗体陽性率及び抗体陽転率 ・ 被験薬 3 回接種による弱毒株のポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する抗体陽転率 ・ OPV2 回接種による弱毒株のポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する抗体陽性率及び抗体陽転率 ・ 被験薬群及び対照薬群の弱毒株のポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する抗体価の推移 ・ 被験薬群または DPT ワクチン 3 回及び 4 回接種による百日せき菌、ジフテリア毒素、破傷風毒素に対する抗体陽性率、抗体陽転率及び抗体価の推移</p>																														

結果

【主要評価項目】

●有効性

<被験薬 3 回接種後のポリオウイルス各型に対する抗体陽性率>

		解析対象者数	接種後陽性者数	陽性率	陽性率 (95%CI)
弱毒ポリオ ウイルス (セービン株)	1 型	246	246	100.0%	98.5 ~ 100.0
	2 型	246	246	100.0%	98.5 ~ 100.0
	3 型	246	246	100.0%	98.5 ~ 100.0

弱毒株ポリオウイルス抗体価 1 型、2 型、3 型の陽性率(95%CI)は、いずれも 100.0% (98.5 ~ 100.0%)であった。

●安全性

<主な副反応の発現率>

		被験薬群(n=244-247)	対照薬群(n=122-125)
注射部位紅斑	1 回目接種後	32.0%	40.8%
	2 回目接種後	64.4%	76.8%
	3 回目接種後	51.0%	67.7%
	4 回目接種後	36.5%	51.6%
注射部位腫脹	1 回目接種後	8.1%	19.2%
	2 回目接種後	26.7%	44.0%
	3 回目接種後	15.4%	28.2%
	4 回目接種後	15.2%	29.5%
注射部位硬結	1 回目接種後	24.7%	36.0%
	2 回目接種後	45.7%	62.4%
	3 回目接種後	40.9%	47.6%
	4 回目接種後	31.6%	39.3%
発熱	1 回目接種後	9.3%	10.4%
	2 回目接種後	20.2%	18.4%
	3 回目接種後	11.3%	11.3%
	4 回目接種後	16.0%	15.6%

被験薬 4 回接種による重篤な副反応及び臨床的に重大な問題となる有害事象の発現はなく、対照薬(DPT ワクチン及び OPV)の安全性に劣ることを示唆する結果は得られなかった。

n : 解析対象者数

被験薬群の副反応の詳細は、「Ⅷ. 8.副作用」を参照すること。

結果(つづき)	【副次的評価項目】				
	● 抗体陽性率 <事後受診①での DPT に対する抗体陽性率>				
	被験薬群		対照薬群		
	陽性率(95%CI)	n	陽性率(95%CI)	n	
百日せき毒素(PT)	100.0% (98.5 ~ 100.0)	246	100.0% (97.0 ~ 100.0)	122	
百日せき FHA	100.0% (98.5 ~ 100.0)	246	100.0% (97.0 ~ 100.0)	122	
ジフテリア毒素	100.0% (98.5 ~ 100.0)	246	100.0% (97.0 ~ 100.0)	122	
破傷風毒素	99.6% (97.8 ~ 100.0)	246	100.0% (97.0 ~ 100.0)	122	
DPT 抗体陽性率は、破傷風毒素抗体価の 99.6%を除いていずれも 100.0%であり、両接種群間で有意な差は認められなかった。					
n : 解析対象者数					
<事後受診②でのポリオウイルス各型及び DPT に対する抗体陽性率>					
	被験薬群		対照薬群		
	陽性率(95%CI)	n	陽性率(95%CI)	n	
弱毒ポリオウイルス (セービン株)	1 型	100.0% (98.5 ~ 100.0)	243	100.0% (97.0 ~ 100.0)	121
	2 型	100.0% (98.5 ~ 100.0)	243	100.0% (97.0 ~ 100.0)	121
	3 型	100.0% (98.5 ~ 100.0)	243	87.6% (80.4 ~ 92.9)	121
百日せき毒素(PT)	100.0% (98.5 ~ 100.0)	244	100.0% (97.0 ~ 100.0)	121	
百日せき FHA	100.0% (98.5 ~ 100.0)	244	100.0% (97.0 ~ 100.0)	121	
ジフテリア毒素	100.0% (98.5 ~ 100.0)	244	100.0% (97.0 ~ 100.0)	121	
破傷風毒素	100.0% (98.5 ~ 100.0)	244	100.0% (97.0 ~ 100.0)	121	
4 回目接種後の弱毒ポリオウイルス抗体価 1 型、2 型、3 型、及び DPT 抗体価の陽性率はいずれも 100.0%であった。					
n : 解析対象者数					

結果(つづき)		● 抗体陽転率 <事後受診①でのポリオウイルス各型及び DPT に対する抗体陽転率>			
		被験薬群		対照薬群	
		陽転率(95%CI)	n	陽転率(95%CI)	n
弱毒ポリオ ウイルス (セービン株)	1 型	95.1% (91.6 ~ 97.5)	246		
	2 型	98.8% (96.5 ~ 99.7)	246		
	3 型	99.2% (97.1 ~ 99.9)	246		
百日せき毒素 (PT)		100.0% (98.5 ~ 100.0)	241	100.0% (96.9 ~ 100.0)	116
百日せき FHA		100.0% (98.4 ~ 100.0)	229	100.0% (96.7 ~ 100.0)	111
ジフテリア毒素		100.0% (98.5 ~ 100.0)	238	100.0% (96.9 ~ 100.0)	118
破傷風毒素		100.0% (96.7 ~ 100.0)	111	100.0% (93.0 ~ 100.0)	51
被験薬 3 回接種後の弱毒株ポリオウイルス抗体価 1 型、2 型、3 型の抗体陽転率はいずれも 95%以上であった。DPT 抗体陽転率は、両接種群ともにいずれも 100.0%であった。					
n : 解析対象者数					
<事後受診②でのポリオウイルス各型及び DPT に対する抗体陽転率>					
		被験薬群		対照薬群	
		陽転率(95%CI)	n	陽転率(95%CI)	n
弱毒ポリオ ウイルス (セービン株)	1 型	99.6% (97.7 ~ 100.0)	243	98.3% (94.1 ~ 99.8)	120
	2 型	99.2% (97.1 ~ 99.9)	243	95.8% (90.5 ~ 98.6)	120
	3 型	100.0% (98.5 ~ 100.0)	243	86.7% (79.3 ~ 92.2)	120
百日せき毒素 (PT)		100.0% (98.5 ~ 100.0)	239	100.0% (96.9 ~ 100.0)	116
百日せき FHA		100.0% (98.4 ~ 100.0)	227	100.0% (96.7 ~ 100.0)	110
ジフテリア毒素		100.0% (98.4 ~ 100.0)	236	100.0% (96.9 ~ 100.0)	117
破傷風毒素		100.0% (96.7 ~ 100.0)	110	100.0% (93.0 ~ 100.0)	51
被験薬 4 回接種後の弱毒株ポリオウイルス抗体価 1 型、2 型、3 型の抗体陽転率はいずれも 99%以上であった。DPT 抗体陽転率は、両接種群ともにいずれも 100.0%であった。					
n : 解析対象者数					

結果(つづき)	● 被験薬群における抗体価(幾何平均)の推移 <ポリオウイルス各型に対する抗体価>																																																																																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="4">抗体価[倍]</th> </tr> <tr> <th>A 剤 1 回目接種前(n=246)</th> <th>事後受診①(n=246)</th> <th>A 剤 4 回目接種前(n=243)</th> <th>事後受診②(n=243)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">弱毒ポリオ ウイルス (セービン株) ※1</td> <td>1 型</td> <td>6.6</td> <td>1734.1</td> <td>849.2</td> <td>5914.3</td> </tr> <tr> <td>2 型</td> <td>7.8</td> <td>1978.2</td> <td>975.5</td> <td>10734.7</td> </tr> <tr> <td>3 型</td> <td>3.2</td> <td>1734.1</td> <td>474.4</td> <td>7590.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>被験薬 3 回接種により弱毒株ポリオウイルス 1 型、2 型、3 型のいずれの抗体価も 1024 倍以上にまで上昇し、4 回接種前にはわずかに低下したものの、4 回接種により再上昇し、ブースター効果が見られた。</p> <p>n : 解析対象者数 ※1 抗体価が 8 倍未満の場合は、2.8 倍として集計。</p> <p>< DPT 抗体価 ></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="4">抗体価[U/mL、ジフテリアのみ IU/mL]</th> </tr> <tr> <th>A 剤 1 回目接種前 (被験薬群 n=246、 対照薬群 n=121)</th> <th>事後受診① (被験薬群 n=246、 対照薬群 n=122)</th> <th>A 剤 4 回目接種前 (被験薬群 n=244、 対照薬群 n=120)</th> <th>事後受診② (被験薬群 n=244、 対照薬群 n=121)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">百日せき毒菌PT) ※2</td> <td>被験薬群</td> <td>0.79</td> <td>203.56</td> <td>83.36</td> <td>212.50</td> </tr> <tr> <td>対照薬群</td> <td>0.91</td> <td>187.65</td> <td>78.08</td> <td>185.54</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">百日せき FHA) ※2</td> <td>被験薬群</td> <td>2.62</td> <td>92.29</td> <td>44.75</td> <td>179.35</td> </tr> <tr> <td>対照薬群</td> <td>3.02</td> <td>120.21</td> <td>54.24</td> <td>208.32</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ジフテリア毒素) ※3</td> <td>被験薬群</td> <td>0.008</td> <td>1.302</td> <td>1.610</td> <td>8.418</td> </tr> <tr> <td>対照薬群</td> <td>0.008</td> <td>0.866</td> <td>1.144</td> <td>5.449</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">破傷風毒素) ※4</td> <td>被験薬群</td> <td>0.017</td> <td>0.905</td> <td>1.055</td> <td>3.097</td> </tr> <tr> <td>対照薬群</td> <td>0.017</td> <td>1.117</td> <td>1.147</td> <td>3.528</td> </tr> </tbody> </table> <p>DPT 抗体価の推移は、ばらつきはあるものの、両接種群間で同様の推移を示した。</p> <p>n : 解析対象者数 ※2 抗体価 (U/mL) が 0.1 未満の場合は「0.05」として集計。 ※3 抗体価 (IU/mL) が 0.01 未満の場合は「0.005」として集計。 ※4 抗体価 (U/mL) が 0.01 未満の場合は「0.005」として集計。</p>							抗体価[倍]				A 剤 1 回目接種前(n=246)	事後受診①(n=246)	A 剤 4 回目接種前(n=243)	事後受診②(n=243)	弱毒ポリオ ウイルス (セービン株) ※1	1 型	6.6	1734.1	849.2	5914.3	2 型	7.8	1978.2	975.5	10734.7	3 型	3.2	1734.1	474.4	7590.6			抗体価[U/mL、ジフテリアのみ IU/mL]				A 剤 1 回目接種前 (被験薬群 n=246、 対照薬群 n=121)	事後受診① (被験薬群 n=246、 対照薬群 n=122)	A 剤 4 回目接種前 (被験薬群 n=244、 対照薬群 n=120)	事後受診② (被験薬群 n=244、 対照薬群 n=121)	百日せき毒菌PT) ※2	被験薬群	0.79	203.56	83.36	212.50	対照薬群	0.91	187.65	78.08	185.54	百日せき FHA) ※2	被験薬群	2.62	92.29	44.75	179.35	対照薬群	3.02	120.21	54.24	208.32	ジフテリア毒素) ※3	被験薬群	0.008	1.302	1.610	8.418	対照薬群	0.008	0.866	1.144	5.449	破傷風毒素) ※4	被験薬群	0.017	0.905	1.055	3.097	対照薬群	0.017	1.117	1.147
		抗体価[倍]																																																																																		
		A 剤 1 回目接種前(n=246)	事後受診①(n=246)	A 剤 4 回目接種前(n=243)	事後受診②(n=243)																																																																															
弱毒ポリオ ウイルス (セービン株) ※1	1 型	6.6	1734.1	849.2	5914.3																																																																															
	2 型	7.8	1978.2	975.5	10734.7																																																																															
	3 型	3.2	1734.1	474.4	7590.6																																																																															
		抗体価[U/mL、ジフテリアのみ IU/mL]																																																																																		
		A 剤 1 回目接種前 (被験薬群 n=246、 対照薬群 n=121)	事後受診① (被験薬群 n=246、 対照薬群 n=122)	A 剤 4 回目接種前 (被験薬群 n=244、 対照薬群 n=120)	事後受診② (被験薬群 n=244、 対照薬群 n=121)																																																																															
百日せき毒菌PT) ※2	被験薬群	0.79	203.56	83.36	212.50																																																																															
	対照薬群	0.91	187.65	78.08	185.54																																																																															
百日せき FHA) ※2	被験薬群	2.62	92.29	44.75	179.35																																																																															
	対照薬群	3.02	120.21	54.24	208.32																																																																															
ジフテリア毒素) ※3	被験薬群	0.008	1.302	1.610	8.418																																																																															
	対照薬群	0.008	0.866	1.144	5.449																																																																															
破傷風毒素) ※4	被験薬群	0.017	0.905	1.055	3.097																																																																															
	対照薬群	0.017	1.117	1.147	3.528																																																																															
考察	<p>以上の成績から、本剤 3 回接種後のポリオウイルス(セービン株) 1 型、2 型、3 型の抗体陽性率はいずれも 100%であり、本剤 3 回接種によるポリオウイルス(セービン株) 1 型、2 型、3 型に対する有効性が検証された。</p> <p>また、本剤 3 回及び 4 回接種後の抗体陽性率、抗体陽転率及び抗体価の推移では、ポリオウイルス(セービン株) 1 型、2 型、3 型に対する抗体産生を認め、本剤の百日せき菌、ジフテリア毒素及び破傷風毒素に対する有効性は DPT ワクチンと同等であることが示唆された。</p> <p>安全性については、本剤 4 回接種による重篤な副反応及び臨床的に重大な問題となる有害事象の発現はなく、本剤が DPT ワクチン及び OPV ワクチンと同様の安全性を有すると考えられた。</p>																																																																																			

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験
(市販後臨床試験)：

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

該当しない

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、有効成分に対して一定(発症防御レベル)以上の抗体の産生を誘導し、百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の発症を予防する。

百日せきは罹患小児の回復期血清で、抗 PT 抗体及び抗 FHA 抗体量を ELISA 法により測定した結果から、両抗体共少なくとも 10EU (ELISA 単位) /mL 以上が血中に存在すればよいとの報告がある²⁾。

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³⁾、また破傷風に対する発症防御は、0.01IU/mL の抗毒素がそれぞれ血中に存在すればよいとの報告がある⁴⁾。

急性灰白髄炎については、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 4 倍から 8 倍であれば発症を防御できるとする報告がある⁵⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

「V. 3. 臨床成績」を参照すること

(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・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度：
該当資料なし
- (2) 最高血中濃度到達時間：
該当資料なし
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度：
該当資料なし
- (4) 中毒域：
該当資料なし
- (5) 食事・併用薬の影響：
該当資料なし
- (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因：
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) バイオアベイラビリティ：
該当資料なし
- (4) 消失速度定数：
該当資料なし
- (5) クリアランス：
該当資料なし
- (6) 分布容積：
該当資料なし
- (7) 血漿蛋白結合率：
該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 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

5. 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(CYP450等)の分子種：

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比率：

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：

該当資料なし

(2) 排泄率：

該当資料なし

(3) 排泄速度：

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)】

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

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

<解説^{6,7)}>

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. 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。
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・粘膜症状(全身性の蕁麻疹、血管浮腫等)、循環器系症状(血圧低下等)、呼吸器系症状(喘鳴、呼吸窮迫等)、消化器系症状(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。
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使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 2. 用法及び用量」を参照すること

5. 慎重投与内容とその理由

1. 接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)

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

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

<解説^{8,9)}>

接種医と被接種者、又は保護者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を行う。

- (1) 主として慢性の疾患を対象とした規定である。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。
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。
- (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。
- (3) 日本小児神経学会の見解によると、熱性けいれんの既往をもつ小児に対し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く、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も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とされている。
- (4) 免疫機能が低下しているため、本剤の効果が得られないおそれがある。
- (5) 本剤又は本剤配合成分において過敏症の副反応が報告されているため、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(平成 27 年 11 月)>

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。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。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

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

<解説>

(1) 予防接種実施規則、定期接種実施要領

(厚生労働省:予防接種情報 関連法令、基本計画・定期接種実施要領・予防指針

http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kanbenshou/yobou-sesshu/index.html)

(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。

(3) 被接種者及び保護者に対して、次に掲げる事項を要請する。¹⁰⁾

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し、又は注意させる。

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を訴える場合は、速やかに医師の診察を受け、又は受けさせる。

5) 被接種者又は保護者は、4) の場合において、被接種者が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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない

(2) 併用注意とその理由：

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

3. 副反応

承認時までの臨床試験：

生後3か月以上74か月未満の健康小児を対象にした国内第Ⅲ相臨床試験において、接種部位及び接種部位以外の副反応の発現率は、1回目接種(247例)で94例(38.1%)及び45例(18.2%)、2回目接種(247例)で165例(66.8%)及び66例(26.7%)、3回目接種(247例)で140例(56.7%)及び41例(16.6%)、4回目接種(244例)で117例(48.0%)及び55例(22.5%)であった。主な副反応は、以下のとおりである。

・ 接種部位の副反応

注射部位紅斑：1回目79例(32.0%)、2回目159例(64.4%)、3回目126例(51.0%)、4回目89例(36.5%)、**注射部位硬結**：1回目61例(24.7%)、2回目113例(45.7%)、3回目101例(40.9%)、4回目77例(31.6%)、**注射部位腫脹**：1回目20例(8.1%)、2回目66例(26.7%)、3回目38例(15.4%)、4回目37例(15.2%)

・ 接種部位以外の副反応

発熱：1回目23例(9.3%)、2回目50例(20.2%)、3回目28例(11.3%)、4回目39例(16.0%)

使用成績調査(第6回安全性定期報告時)：

1回目接種904例中335例(37.1%)、2回目接種884例中327例(37.0%)、3回目接種882例中275例(31.2%)、4回目接種881例中338例(44.0%)に副反応が認められた。主な副反応は、以下のとおりである。

・ 接種部位の副反応

注射部位紅斑：1回目224例(24.8%)、2回目250例(28.3%)、3回目203例(23.0%)、4回目285例(32.3%)、**注射部位硬結**：1回目87例(9.6%)、2回目88例(10.0%)、3回目92例(10.4%)、4回目100例(11.4%)、**注射部位腫脹**：1回目108例(11.9%)、2回目125例(14.1%)、3回目103例(11.7%)、4回目189例(21.5%)

・ 接種部位以外の副反応

発熱：1回目 90例(10.0%)、2回目 59例(6.7%)、3回目 20例(2.3%)、4回目 48例(5.4%)

上記の他、初回接種(873例)で鼻漏 32例(3.7%)、咳嗽 28例(3.2%)、嘔吐 26例(3.0%)、下痢 25例(2.9%)、発疹 19例(2.2%)、追加接種(881例)で鼻漏 26例(3.0%)、咳嗽 20例(2.3%)、注射部位そう痒感 17例(1.9%)、下痢 14例(1.6%)が認められた。

(2) 重大な副作用と初期症状：

3.副反応

(1) 重大な副反応

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

注1) 類薬の沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンにおいて認められた副反応の発現頻度

(3) その他の副作用：

3.副反応

(2) その他の副反応

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注2)}
局所症状(注射部位)	紅斑、硬結、腫脹	血腫、熱感	湿疹、疼痛、発疹	そう痒感
呼吸器	咳嗽、鼻漏	上気道の炎症	—	鼻閉
消化器	下痢	嘔吐	便秘	食欲減退
皮膚	発疹	—	蕁麻疹、湿疹	紅斑
その他	発熱	—	倦怠感、眼そう痒症、気分変化、脱水、鼻咽頭炎	—

なお、頻度は国内臨床試験の集計結果による。
注 2) 自発報告につき頻度不明

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

本剤の第Ⅲ相臨床試験における副反応

(被験薬群：DPT-IPV ワクチン、対照薬群：DPT ワクチン)

		1回目接種後		2回目接種後		3回目接種後		4回目接種後	
		被験薬群	対照薬群	被験薬群	対照薬群	被験薬群	対照薬群	被験薬群	対照薬群
解析対象例数		247	125	247	125	247	124	244	122
副反応発現例数(%)		116(47.0)	68(54.4)	189(76.5)	102(81.6)	155(62.8)	91(73.4)	139(57.0)	78(63.9)
注射部位症状(%)		94(38.1)	57(45.6)	165(66.8)	98(78.4)	140(56.7)	88(71.0)	117(48.0)	69(56.6)
注射部位以外の症状(%)		45(18.2)	24(19.2)	66(26.7)	32(25.6)	41(16.6)	23(18.5)	55(22.5)	26(21.3)
副反応の種類		副反応発現例数(%)							
器官別大分類	基本語								
眼障害	眼そう痒症	—	—	1(0.4)	—	—	—	—	—
胃腸障害	便秘	—	—	1(0.4)	—	—	—	—	—
	下痢	8(3.2)	3(2.4)	5(2.0)	3(2.4)	5(2.0)	4(3.2)	9(3.7)	—
	血便排泄	—	—	—	—	—	1(0.8)	—	—
	口内炎	—	—	—	1(0.8)	—	—	—	—
	嘔吐	5(2.0)	3(2.4)	1(0.4)	1(0.8)	—	—	1(0.4)	2(1.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態	倦怠感	1(0.4)	—	—	—	—	—	—	—
	発熱	23(9.3)	13(10.4)	50(20.2)	23(18.4)	28(11.3)	14(11.3)	39(16.0)	19(15.6)
	注射部位紅斑	79(32.0)	51(40.8)	159(64.4)	96(76.8)	126(51.0)	84(67.7)	89(36.5)	63(51.6)
	注射部位硬結	61(24.7)	45(36.0)	113(45.7)	78(62.4)	101(40.9)	59(47.6)	77(31.6)	48(39.3)
	注射部位湿疹	1(0.4)	—	—	—	—	—	—	1(0.8)
	注射部位疼痛	—	—	1(0.4)	—	—	—	—	—
	注射部位血腫	2(0.8)	—	—	—	1(0.4)	—	1(0.4)	—
	注射部位発疹	—	1(0.8)	—	1(0.8)	1(0.4)	1(0.8)	—	1(0.8)
	注射部位腫脹	20(8.1)	24(19.2)	66(26.7)	55(44.0)	38(15.4)	35(28.2)	37(15.2)	36(29.5)
	注射部位熱感	1(0.4)	2(1.6)	5(2.0)	—	—	—	2(0.8)	—
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	—	1(0.8)	1(0.4)	—	—	—	—	1(0.8)
代謝及び栄養障害	脱水	—	—	—	—	—	—	1(0.4)	—

本剤の第Ⅲ相臨床試験における副反応(続き)

	1回目接種後		2回目接種後		3回目接種後		4回目接種後		
	被験薬群	対照薬群	被験薬群	対照薬群	被験薬群	対照薬群	被験薬群	対照薬群	
解析対象例数	247	125	247	125	247	124	244	122	
副反応発現例数(%)	116(47.0)	68(54.4)	189(76.5)	102(81.6)	155(62.8)	91(73.4)	139(57.0)	78(63.9)	
注射部位症状(%)	94(38.1)	57(45.6)	165(66.8)	98(78.4)	140(56.7)	88(71.0)	117(48.0)	69(56.6)	
注射部位以外の症状(%)	45(18.2)	24(19.2)	66(26.7)	32(25.6)	41(16.6)	23(18.5)	55(22.5)	26(21.3)	
副反応の種類	副反応発現例数(%)								
器別大分類									基本語
精神障害	気分変化	1(0.4)	—	—	1(0.8)	—	—	—	—
呼吸器胸部及び縦隔障害	咳嗽	5(2.0)	1(0.8)	4(1.6)	4(3.2)	4(1.6)	2(1.6)	4(1.6)	1(0.8)
	鼻漏	1(0.4)	1(0.8)	3(1.2)	1(0.8)	4(1.6)	4(3.2)	7(2.9)	2(1.6)
	上気道の炎症	—	—	2(0.8)	—	—	—	1(0.4)	1(0.8)
皮膚及び皮下組織障害	湿疹	—	—	—	—	1(0.4)	—	—	1(0.8)
	乳児湿疹	—	1(0.8)	—	1(0.8)	—	—	—	—
	紅斑	—	—	—	2(1.6)	—	1(0.8)	—	—
	発疹	6(2.4)	3(2.4)	5(2.0)	6(4.8)	4(1.6)	2(1.6)	2(0.8)	1(0.8)
	蕁麻疹	—	1(0.8)	1(0.4)	2(1.6)	—	—	1(0.4)	—
	皮膚腫瘍	—	—	—	—	—	—	—	1(0.8)

本剤の使用成績調査における副反応(第6回安全性定期報告時)

	初回免疫			追加免疫 ^{注1)}
	1回目接種症例	2回目接種症例	3回目接種症例	追加接種症例
調査症例数	904	884	882	881
副反応の種類	副反応の種類別発現症例数(率(%))			
全副反応	335(37.1)	327(37.0)	275(31.2)	388(44.0)
感染症および寄生虫症	2(0.2)	1(0.1)	2(0.2)	2(0.2)
* 蜂巣炎	—	—	—	1(0.1)
* 突発性発疹	—	1(0.1)	—	—
* 膿痂疹	—	—	1(0.1)	—
咽頭炎	—	—	1(0.1)	—
* 肺炎	—	—	—	1(0.1)
* 扁桃炎	1(0.1)	—	—	—

本剤の使用成績調査における副反応(第6回安全性定期報告時)(続き)

	初回免疫			追加免疫 ^{注1)}
	1回目接種症例	2回目接種症例	3回目接種症例	追加接種症例
調査症例数	904	884	882	881
副反応の種類	副反応の種類別発現症例数(率(%))			
* 肛門膿瘍	1(0.1)	—	—	—
代謝および栄養障害	1(0.1)	—	1(0.1)	—
食欲減退	1(0.1)	—	1(0.1)	—
精神障害	3(0.3)	4(0.5)	1(0.1)	—
気分変化	3(0.3)	4(0.5)	1(0.1)	—
眼障害	1(0.1)	1(0.1)	—	1(0.1)
* 眼脂	1(0.1)	1(0.1)	—	—
* 結膜充血	—	—	—	1(0.1)
血管障害	1(0.1)	1(0.1)	—	—
* 潮紅	1(0.1)	—	—	—
* 川崎病	—	1(0.1)	—	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20(2.2)	23(2.6)	15(1.7)	33(3.7)
* 喘息	1(0.1)	—	—	—
咳嗽	10(1.1)	15(1.7)	9(1.0)	20(2.3)
鼻閉	1(0.1)	1(0.1)	1(0.1)	1(0.1)
鼻漏	15(1.7)	15(1.7)	9(1.0)	26(3.0)
* くしゃみ	—	1(0.1)	—	—
胃腸障害	29(3.2)	23(2.6)	9(1.0)	21(2.4)
便秘	—	1(0.1)	—	—
下痢	17(1.9)	10(1.1)	3(0.3)	14(1.6)
* 血液排泄	1(0.1)	1(0.1)	—	—
嘔吐	12(1.3)	11(1.2)	6(0.7)	8(0.9)
軟便	2(0.2)	1(0.1)	—	—
皮膚および皮下組織障害	14(1.5)	9(1.0)	4(0.5)	7(0.8)
湿疹	—	—	1(0.1)	2(0.2)
紅斑	—	—	—	1(0.1)
* 多汗症	1(0.1)	—	—	—
発疹	13(1.4)	8(0.9)	3(0.3)	3(0.3)
蕁麻疹	—	1(0.1)	—	1(0.1)

本剤の使用成績調査における副反応(第6回安全性定期報告時)(続き)

	初回免疫			追加免疫 ^{注1)}
	1回目接種症例	2回目接種症例	3回目接種症例	追加接種症例
調査症例数	904	884	882	881
副反応の種類	副反応の種類別発現症例数(率(%))			
筋骨格系および結合組織障害	—	—	—	1(0.1)
* 関節痛	—	—	—	1(0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	315(34.8)	310(35.1)	261(29.6)	364(41.3)
* 泣き	—	1(0.1)	—	—
* 注射部位内出血	1(0.1)	—	—	—
注射部位紅斑	224(24.8)	250(28.3)	203(23.0)	285(32.3)
* 注射部位出血	—	—	1(0.1)	—
注射部位硬結	87(9.6)	88(10.0)	92(10.4)	100(11.4)
注射部位疼痛	—	—	—	1(0.1)
注射部位そう痒感	—	1(0.1)	—	17(1.9)
注射部位発疹	—	1(0.1)	—	—
* 注射部位小水疱	—	1(0.1)	—	—
注射部位熱感	2(0.2)	2(0.2)	—	2(0.2)
発熱	90(10.0)	59(6.7)	20(2.3)	48(5.4)
* 腫脹	—	—	—	1(0.1)
注射部位腫脹	108(11.9)	125(14.1)	103(11.7)	189(21.5)
* 硬結	—	—	—	1(0.1)

* : 添付文書から予測できない副反応

MedDRA/J version(19.0)

注1) 追加接種例の初回接種の接種履歴

	症例数	割合(%)
DPT-IPVを3回	837	95.0
本剤	649	73.7
他社DPT-IPV	91	10.3
本剤・他社DPT-IPVの組み合わせ	89	10.1
メーカー不明を含む	8	0.9
DPT-IPV以外を3回	18	2.0
DPT+不活化ポリオ	15	1.7
DPT+生ポリオ	3	0.3
その他(初回免疫の接種履歴が不明の場合を含む)	26	3.0

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：
該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

【接種不適合者(予防接種を受けることが適当でない者)】
3. 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者

<解説>

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」を参照すること

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)
(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
(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>

「Ⅷ. 5. 慎重投与内容とその理由」を参照すること

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当しない

11. 小児等への投与

「Ⅴ. 2. 用法及び用量」を参照すること

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

4. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 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。
- 2) 本剤の使用に際しては、雑菌が迷入しないよう注意する。また、他の容器に移し使用してはならない。
- 3) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 4) 本剤は、1人1回限りの使用とすること。

(2) 接種部位

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

15. その他の注意

5. その他の注意

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

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

1 型、2 型及び 3 型不活化ポリオウイルスが本剤の 2 倍量含まれた製剤(H 剤)を用いて薬理試験を実施した。

(1) 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照) :

(2) 副次的薬理試験 :

該当しない

(3) 安全性薬理試験 :

1) 中枢神経系に及ぼす影響

ラット(Crj:CD(SD)IGS)に対し、H 剤を臨床投与量の 10 倍量である 0.8mL/kg 単回皮下投与し、投与後 FOB (機能観察総合評価法)に基づいて経時的に観察した。

その結果、ラットの一般症状及び行動に影響を及ぼさなかった。

2) 呼吸器系に及ぼす影響

ラット(Crj:CD(SD)IGS)に対し、H 剤を臨床投与量の 10 倍量である 0.8mL/kg 単回皮下投与した。また、陰性対照として生理食塩液 0.8mL/kg を単回皮下投与した。

投与後、経時的にラットの呼吸機能は無麻酔・非拘束下で測定した。

その結果、いずれの測定時点においても 1 回換気量、呼吸数及び分時換気量において H 剤群と対照群の間で有意差は認められなかった。

(4) その他の薬理試験 :

該当資料なし

2. 毒性試験

以下の製剤を用いて毒性試験を実施した。

- ・ H 剤 : 1 型、2 型及び 3 型不活化ポリオウイルスが本剤の 2 倍量含まれた製剤
- ・ M 剤 : 本剤
- ・ L 剤 : 1 型、2 型及び 3 型不活化ポリオウイルスが本剤の 1/2 倍量含まれた製剤

(1) 単回投与毒性試験 :

ラット及びイヌに対し、H 剤を臨床投与量の 10 倍量である 0.8mL/kg 又は 50 倍量である 4mL/kg を単回皮下投与した。

その結果、投与部皮下組織に異物性肉芽腫が認められた以外に毒性徴候は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験：

ラットに対し、H 剤を臨床投与量の 10 倍量である 0.8mL/kg を 1 日 1 回、1 週間隔で 4 回皮下投与した。その結果、投与部皮下組織に異物性肉芽腫が認められた以外に毒性徴候は認められなかった。また、雌雄のラットに M 剤及び対照物質として DPT ワクチンを臨床投与量の 10 倍量である 0.8mL/kg を 1 日 1 回、1 週間隔で 5 回皮下投与し、その累積局所刺激性及び回復性を検討した。

その結果、両投与群の雌雄全例において投与部位に中等度の異物性肉芽腫が認められたものの、その変化は DPT ワクチンと同程度であった。さらに、投与終了時に認められた変化は、回復期間において漸次軽減していることが観察された。

また、イヌでは、H 剤を投与した雌の一例に多発性動脈炎が認められたため、追加試験として、雌に臨床投与量、臨床投与量の 10 倍量及び 50 倍量である 0.08mL/kg、0.8mL/kg 及び 4.0mL/kg を 1 週間隔で 4 回皮下投与した。

その結果、すべての個体の投与部位に腫脹及び硬結が認められた。病理組織学的検査では、投与部皮下組織に異物性肉芽腫が認められ、投与後日数の経過と共に異物性肉芽腫の面積は縮小した。

病理組織学的検査では、炎症性変化及びその修復段階であると思われる異物性肉芽腫が認められた。

血液生化学的検査では、 γ グロブリンの増加とそれに関連した総たん白の増加及び A/G 比の低値が認められた。また、4.0mL/kg 投与群では LDH の高値も認められたが、極めて軽微なものであった。

病理組織学的検査では、脾臓及び下顎リンパ節において胚中心の発達が認められた。血液生化学的検査及び病理組織学的検査で認められた炎症性変化の発現頻度或いは程度は、概ね用量相関的であった。体重、摂餌量、血液学的検査、尿検査、心電図、眼科学的検査及び器官重量において H 剤に起因すると考えられる毒性徴候は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験：

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性：

1) 遺伝毒性試験 (*in vitro*)

細菌を用いる復帰突然変異試験

H 剤について、ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) TA98 株、TA1537 株、TA100 株、TA1535 株及び大腸菌 (*Escherichia coli*) WP2uvrA 株の計 5 菌株を用いて、プレインキュベーション法により復帰突然変異試験を行った。試験は、S9mix 共存下 (代謝活性化法、+S9mix) と非共存下 (直接法、-S9mix) で 500、400、300、200 及び 100 μ L/plate の計 5 用量について行った。

その結果、H 剤において TA100 株と TA98 株の直接法及び代謝活性化法並びに WP2uvrA 株の直接法において変異原性が認められた。原因として本剤に安定剤として添加されているホルマリンの影響が考えられたため、本剤に含有される濃度と同じ濃度のホルマリン液 (FA) 及びホルマリン無添加沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン (N-BK-4SP) について同様の試験を行った結果、FA は変異原性を示したが、N-BK-4SP に変異原性は認められなかった。

マウスリンフォーマ TK 試験

H 剤について、マウスリンパ腫細胞株 (L5178Ytk⁺3.7.2.C) を用いて遺伝子突然変異試験を実施した。試験は、短時間処理法の S9mix 非共存下 (代謝活性化なし、-S9mix) 及び S9mix 共存下 (代謝活性化あり、+S9mix) 並びに連続処理法 24 時間処理でいずれも 3.13、6.25、12.5、25.0、50.0 及び 100 μ L/mL の 6 用量について行った。

その結果、短時間処理法 (-S9mix、+S9mix) の遺伝子突然変異頻度は陰性対照と比較して統計学的に有意な増加が認められた。原因として本剤に安定剤として添加されているホルマリンの影響が考えられたため、本剤に含有される濃度と同じ濃度のホルマリン液 (FA) 及びホルマリン無添加沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン (N-BK-4SP) について同様の試験を行った結果、FA は短時間処理法 (-S9mix、+S9mix) の遺伝子突然変異頻度は陰性対照と比較して統計学的に有意な増加が認められたが、N-BK-4SP では、遺伝子突然変異頻度の増加は認められず、用量反応も認められなかった。

2) 局所刺激性試験

ウサギの筋肉内に H 剤及び対照物質として沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン「ビケン」(DPT ワクチン「ビケン」) を 0.5mL/site 投与し、「注射剤の局所障害性に関する試験法 (案) (厚生省、昭和 54 年及び昭和 59 年) に基づく判定基準」に従い、局所刺激性を評価した。

その結果、H 剤は生理食塩水より強く、0.425w/v% 酢酸溶液より弱い局所障害性のグレード 2 に分類された。なお、DPT ワクチン「ビケン」においても H 剤と同様の所見が認められ、また局所障害性は H 剤と同じグレード 2 であった。

3) 異常毒性否定試験

H 剤、M 剤及び L 剤について、生物学的製剤基準「一般試験方法」の異常毒性否定試験法を準用して異常毒性否定試験を実施した。モルモ

ット(ハートレイ系)雌 3 匹を 1 群とし、検体 5mL を腹腔内に注射後 7 日間、毎日体重測定と観察を行った。

その結果、H 剤、M 剤及び L 剤のいずれの投与群においても体重の変化や所見に異常は認められず、生物学的製剤基準の規格に適合した。

4) マウス体重減少試験

H 剤、M 剤及び L 剤について、生物学的製剤基準「沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン」の 3.2 小分製品の試験 3.2.8 マウス体重減少試験を準用してマウス体重減少試験を実施した。参照百日せきワクチン(毒性試験用)を、生理食塩液を用いて 5 段階に希釈した。検体及び参照百日せきワクチン(毒性試験用)の各希釈に対して、それぞれ 4 週齢のマウス(ddY 系)雌 10 匹を 1 群とし、1 匹当たり、検体及び参照百日せきワクチン(毒性試験用) 0.5mL を 1 回腹腔内に注射した。注射の約 16 時間後にマウスの体重を測定し、接種当日の体重との差体重を算出した。差体重の算出結果から参照百日せきワクチン(毒性試験用)に対するマウス体重減少活性を算出した。

その結果、H 剤、M 剤及び L 剤のマウス体重減少試験成績は、1.7BWDU/mL ~ 9.7BWDU/mL であり、生物学的製剤基準の規格(判定基準：10BWDU/mL 以下)に適合した。

5) マウスヒスタミン増感試験

H 剤、M 剤及び L 剤について、生物学的製剤基準「沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン」の 3.2 小分製品の試験 3.2.10 マウスヒスタミン増感試験を準用してマウスヒスタミン増感試験を実施した。検体を 37℃で 4 週間加温したもの及び加温しないものをそれぞれ試料とした。参照百日せきワクチン(毒性試験用)を、生理食塩液を用いて 5 段階に希釈した。各試料及び参照百日せきワクチン(毒性試験用)の各希釈に対して、それぞれ 4 週齢のマウス(ddY 系)雌 10 匹を 1 群とし、1 匹当たり、各試料及び参照百日せきワクチン(毒性試験用) 0.5mL を 1 回腹腔内に注射した。注射 4 日後に、生理食塩液で 8mg/mL に調製した二塩酸ヒスタミンを 1 匹当たり 0.5mL 腹腔内に注射し、注射 30 分後に直腸内体温を測定した。直腸内体温の測定結果から参照百日せきワクチン(毒性試験用)に対するマウスヒスタミン増感活性を算出した。

その結果、H 剤、M 剤及び L 剤のマウスヒスタミン増感試験成績は、加温しない試料が 0.07HSU/mL ~ 0.15HSU/mL、37℃で 4 週間加温した試料が 0.03HSU/mL ~ 0.19HSU/mL であり、生物学的製剤基準の規格(判定基準：加温した試料及び加温しない試料いずれも 0.4HSU/mL 以下)に適合した。

6) ジフテリア毒素無毒化試験

H 剤、M 剤及び L 剤について、生物学的製剤基準「沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン」の 3.2 小分製品の試験 3.2.11 ジフテリア毒素無毒化試験を準用してジフテリア毒素無毒化試験を実施した。シック試験液(動物用)を 0.2w/v%ゼラチン加 0.017mol/L PBS pH7.0 で 800MRD/mL になるように溶解し、更に 10、20、40 倍及び 80 倍に希釈したものを陽性対照、0.2w/v%ゼラチン加 0.017mol/L PBS pH7.0 を陰性対照とした。検体、陽性対照の各希釈及び陰性対照のそれぞれ 0.1mL をウサギ(日本白色種)雄 2 匹の皮内に注射して、2 日間注射部位の異常(発赤等の有無)を観察した。

その結果、H 剤、M 剤及び L 剤のいずれの投与群においても異常は認められず、生物学的製剤基準の規格(判定基準：異常を認めない)に適合した。

7) 破傷風毒素無毒化試験

H 剤、M 剤及び L 剤について、生物学的製剤基準「沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン」の 3.2 小分製品の試験 3.2.12 破傷風毒素無毒化試験を準用して破傷風毒素無毒化試験を実施した。モルモット(ハートレイ系)雌 5 匹を 1 群とし、1 匹当たり検体 3mL を皮下に注射し、21 日間体重測定及び臨床観察を行った。

その結果、H 剤、M 剤及び L 剤のいずれの投与群においても異常は認められず、生物学的製剤基準の規格(判定基準：異常を認めない)に適合した。

8) マウス白血球数増加試験

H 剤、M 剤及び L 剤について、生物学的製剤基準「沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン」の 3.2 小分製品の試験 3.2.9 マウス白血球数増加試験を準用してマウス白血球数増加試験を実施した。参照百日せきワクチン(毒性試験用)を、生理食塩液を用いて 5 段階に希釈した。検体及び参照百日せきワクチン(毒性試験用)の各希釈に対して、それぞれ 4 週齢のマウス(ddY 系)雌 10 匹を 1 群とし、1 匹当たり、検体及び参照百日せきワクチン(毒性試験用) 0.5mL を 1 回腹腔内に注射した。注射 3 日後に尾静脈から採血し、白血球数を測定した。白血球数の測定結果から、参照百日せきワクチン(毒性試験用)に対するマウス白血球数増加活性を算出した。

その結果、H 剤、M 剤及び L 剤のマウス白血球数増加試験成績は、0.07LPU/mL ~ 0.23LPU/mL であり、生物学的製剤基準の規格(判定基準：0.5LPU/mL 以下)に適合した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

有効成分	製剤
生物由来製品、劇薬	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)

2. 有効期間又は使用期限

製造日から 27 か月(最終有効年月日は外箱等に表示)

3. 貯法・保存条件

遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存(「X. 4. 薬剤取扱い上の注意点」を参照すること)

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

【取扱い上の注意】

1. 接種前

- (1) 誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。
- (2) 使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入、その他の異常がないかを確認すること。
- (3) シリンジに破損や液漏れ等の異常が認められるときには使用しないこと。

2. 接種時

- (1) 「IV. 14. その他」【テトラビック皮下注シリンジの使用方法】に従い接種準備を行う。
- (2) 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。
- (3) 本剤は添加物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。

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)：

ワクチン接種を受ける人へのガイド：有り

(3) 調剤時の留意点について：

該当しない

5. 承認条件等

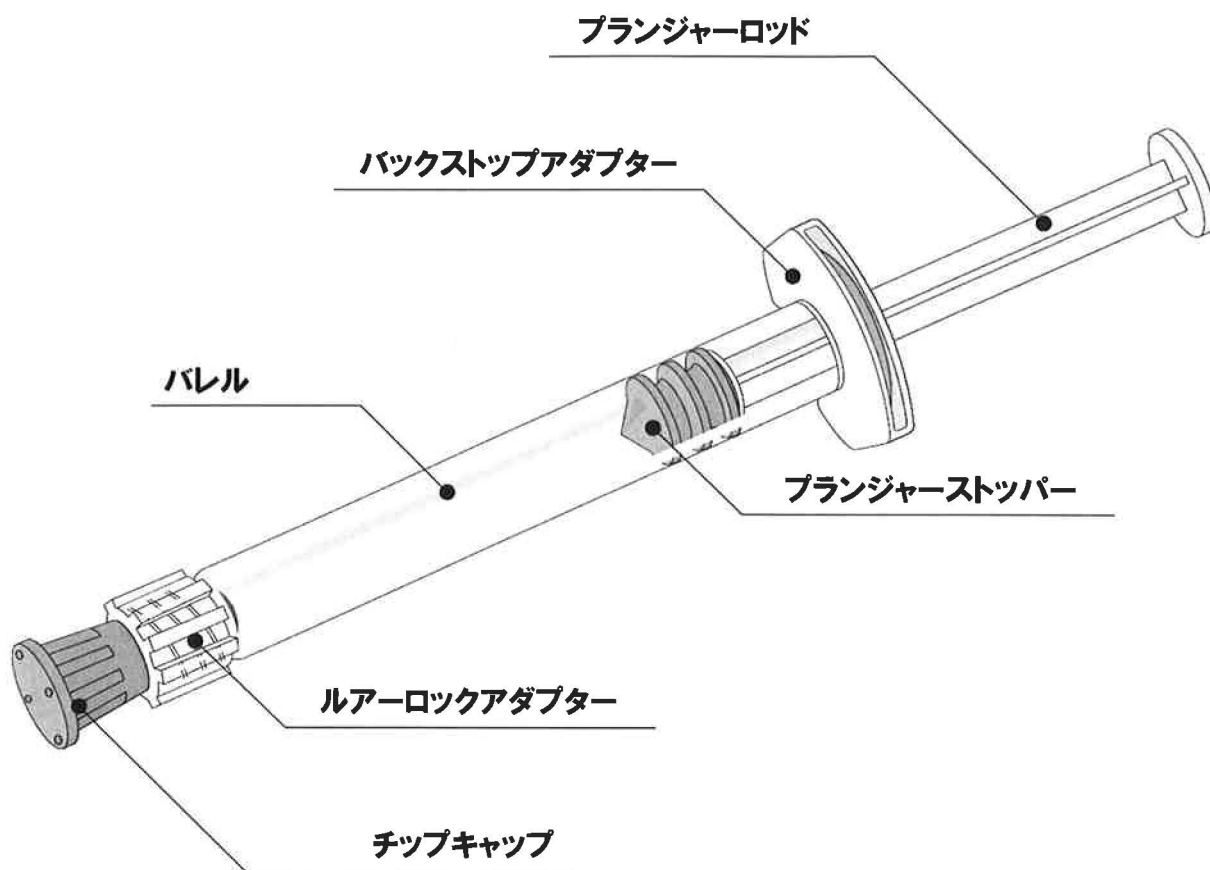
該当しない

6. 包装

シリンジ入 0.5mL 1本

7. 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



8. 同一成分・同効薬

クアトロバック®皮下注シリンジ(KMバイオロジクス株式会社)
スクエアキッズ®皮下注シリンジ(北里第一三共ワクチン株式会社)

9. 国際誕生年月日

2012年7月27日「国内開発」

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日	承認番号
2012年7月27日	22400AMX00781000

製造販売承認事項一部変更承認年月日

2013年7月5日：有効期間を27か月に延長

11. 薬価基準収載年月日

適用外

12. 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

13. 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

14. 再審査期間

8年間(2012年7月27日～2020年7月26日)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT (13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
テトラビック皮下注シリンジ	1820898010102	薬価基準適用外	薬価基準適用外

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

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(2018年3月改訂版)：32-33 (2018)
- 2) 加藤達夫：小児科診療,53 (10)：2275 (1990)
- 3) 平成15年度(2003年度)感染症流行予測調査報告書：162
- 4) 加藤達夫：小児科診療,49 (10)：1691 (1986)
- 5) Plotkin, S. A. : Clinical and Vaccine Immunology, 17(7):1055 (2010)
- 6) 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(2018年3月改訂版)：50 (2018)
- 7) 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(2018年3月改訂版)：22-23 (2018)
- 8) 木村三生夫 他：予防接種の手びき(第14版)：(株)近代出版：53-56 (2014)
- 9) 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(2018年3月改訂版)：103-108 (2018)
- 10) 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(2018年3月改訂版)：28 (2018)

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

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし