

市販直後調査

2024年3月～2024年9月

2024年3月改訂（第4版）

日本標準商品分類番号

876361

## 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

## ゴービック 水性懸濁注シリンジ

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：10Lf 破傷風トキソイド：0.6Lf 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 <sub>197</sub> 結合体：オリゴ糖の量として 10 $\mu$ g
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 洋名：Adsorbed Diphtheria-Purified Pertussis-Tetanus-Inactivated Polio-Haemophilus type b conjugate Combined Vaccine
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：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：2024 年 3 月 15 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 プロモーション提携：ファイザー株式会社
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 <a href="https://medical.mt-pharma.co.jp/">https://medical.mt-pharma.co.jp/</a>

本IFは2024年2月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

## 2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IF の利用にあたって

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

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

### 4. 利用に際しての留意点

IF 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。IF 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 IF 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、IF 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

<b>I. 概要に関する項目</b> ..... 1	5. 臨床成績..... 9
1. 開発の経緯..... 1	(1) 臨床データパッケージ..... 9
2. 製品の治療学的特性..... 1	(2) 臨床薬理試験..... 10
3. 製品の製剤学的特性..... 1	(3) 用量反応探索試験..... 10
4. 適正使用に関して周知すべき特性..... 2	(4) 検証的試験..... 16
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項..... 2	(5) 患者・病態別試験..... 30
6. RMPの概要..... 2	(6) 治療的使用..... 31
<b>II. 名称に関する項目</b> ..... 3	(7) その他..... 31
1. 販売名..... 3	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> ..... 32
2. 一般名..... 3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群..... 32
3. 構造式又は示性式..... 3	2. 薬理作用..... 32
4. 分子式及び分子量..... 3	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> ..... 34
5. 化学名（命名法）又は本質..... 3	1. 血中濃度の推移..... 34
6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... 3	2. 薬物速度論的パラメータ..... 34
<b>III. 有効成分に関する項目</b> ..... 4	3. 母集団（ポピュレーション）解析..... 34
1. 物理化学的性質..... 4	4. 吸収..... 34
2. 有効成分の各種条件下における安定性..... 4	5. 分布..... 34
3. 有効成分の確認試験法、定量法..... 4	6. 代謝..... 35
<b>IV. 製剤に関する項目</b> ..... 5	7. 排泄..... 35
1. 剤形..... 5	8. トランスポーターに関する情報..... 35
2. 製剤の組成..... 6	9. 透析等による除去率..... 35
3. 添付溶解液の組成及び容量..... 6	10. 特定の背景を有する患者..... 35
4. 力価..... 6	11. その他..... 35
5. 混入する可能性のある夾雑物..... 6	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> ..... 36
6. 製剤の各種条件下における安定性..... 7	1. 警告内容とその理由..... 36
7. 調製法及び溶解後の安定性..... 7	2. 禁忌内容とその理由..... 36
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）..... 7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..... 36
9. 溶出性..... 7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..... 36
10. 容器・包装..... 7	5. 重要な基本的注意とその理由..... 36
11. 別途提供される資材類..... 7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意..... 37
12. その他..... 7	7. 相互作用..... 38
<b>V. 治療に関する項目</b> ..... 8	8. 副作用..... 38
1. 効能又は効果..... 8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響..... 41
2. 効能又は効果に関連する注意..... 8	10. 過量投与..... 41
3. 用法及び用量..... 8	11. 適用上の注意..... 41
4. 用法及び用量に関連する注意..... 9	12. その他の注意..... 43
	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> ..... 44
	1. 薬理試験..... 44
	2. 毒性試験..... 44

<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>47</b>
1. 規制区分	47
2. 有効期間	47
3. 包装状態での貯法	47
4. 取扱い上の注意	47
5. 患者向け資材	47
6. 同一成分・同効薬	47
7. 国際誕生年月日	47
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	47
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	47
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	47
11. 再審査期間	48
12. 投薬期間制限に関する情報	48
13. 各種コード	48
14. 保険給付上の注意	48
<b>X I. 文献</b> .....	<b>49</b>
1. 引用文献	49
2. その他の参考文献	49
<b>X II. 参考資料</b> .....	<b>50</b>
1. 主な外国での発売状況	50
2. 海外における臨床支援情報	50
<b>X III. 備考</b> .....	<b>51</b>
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	51
2. その他の関連資料	51

## 略語表

略語	略語内容	
	英語	日本語
CRM <sub>197</sub>	Cross-reacting material 197	無毒性変異ジフテリア毒素
DPT-IPV	Adsorbed Diphtheria-purified Pertussis-tetanus-inactivated polio Combined Vaccine	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
DPT-IPV-Hib	Adsorbed Diphtheria-purified Pertussis-tetanus-inactivated polio-Haemophilus Influenzae type b Combined vaccine	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
DU	D-antigen unit	D 抗原単位
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
EU	ELISA Unit	ELISA 単位
FHA	Filamentous hemagglutinin	線維状赤血球凝集素
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> type b	インフルエンザ菌 b 型
IU	International Unit	国際単位
IPV	Inactivated polio vaccine	不活化ポリオワクチン
Lf	Limit of flocculation	限界フロキュレーション
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese version	ICH 国際医薬用語集 日本語版
PRP	Polyribosylribitol phosphate	ポリリボシルリビトールリン酸
PT	Pertussis toxin	百日せき毒素

# 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 : CRM<sub>197</sub>）を結合させたインフルエンザ菌 b 型オリゴ糖-CRM<sub>197</sub> 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

1. 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-CRM<sub>197</sub> 結合体を有効成分とする。（「IV. 2. 製剤の組成」の項参照）
2. 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」の項参照）
3. 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」の項参照）
4. 重大な副作用として、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」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

1. 本剤はプレフィルドシリンジ製剤である。（「IV. 1. (1) 剤形の区別」の項参照）
2. 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」の項参照）
3. 本剤は、チメロサル等保存剤を含まない。（「IV. 2. 製剤の組成」の項参照）

#### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	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

#### 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		↓上記に基づくリスク最小化のための活動
<b>医薬品安全性監視計画の概要</b> 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		<b>リスク最小化計画の概要</b> 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  
該当資料なし
- (2) 溶解性  
該当資料なし
- (3) 吸湿性  
該当資料なし
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点  
該当資料なし
- (5) 酸塩基解離定数  
該当資料なし
- (6) 分配係数  
該当資料なし
- (7) その他の主な示性値  
該当資料なし

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

「Ⅳ. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

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

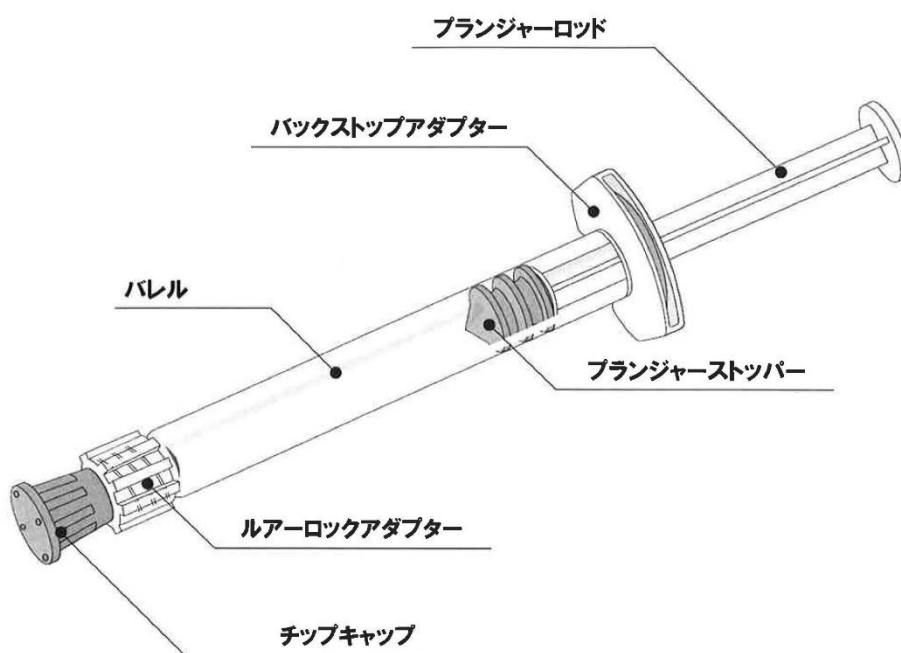
剤形：懸濁性注射剤

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 10Lf <sup>注1)</sup> 破傷風トキソイド 0.6Lf <sup>注1)</sup> 不活化ポリオウイルス 1 型 (Sabin 株) 1.5DU <sup>注2)</sup> 不活化ポリオウイルス 2 型 (Sabin 株) 50DU <sup>注2)</sup> 不活化ポリオウイルス 3 型 (Sabin 株) 50DU <sup>注2)</sup> インフルエンザ菌 b 型オリゴ糖-CRM <sub>197</sub> 結合体 オリゴ糖の量として 10µg
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 1) Lf : Limit of flocculation (試験管内沈降法により測定したトキソイド量の単位)

注 2) 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-CRM<sub>197</sub> 結合体をオリゴ糖の量として 10µg 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	保存形態	試験項目	結果
	温度	湿度	光				
長期保存試験	10℃	—	遮光	18 か月	塩素化ブチルゴム製のチップキャップ及びプランジャーストッパー付きホウケイ酸ガラスシリンジ	力価試験	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（物理化学的变化）

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シイド液、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ピトールリン酸（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 (β197) /pPX3520）より産生させ、回収・精製した無毒性変異ジフテリア毒素（CRM<sub>197</sub>）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。

## 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。

(解説)

5.1 インフルエンザ菌は、菌を被う莢膜多糖体の有無により有莢膜株と無莢膜株に分けられ、有莢膜株は a-f 型の 6 血清型に分類される。一般に有莢膜株の方が無莢膜株に比べ病原性が強く、その中でも特に b 型 (Hib) 株がもっとも病原性が高いとされ、乳児や小児の敗血症や髄膜炎、急性喉頭蓋炎などの侵襲性感染症の起炎菌となることが多いことが知られている<sup>1)</sup>。本剤は、インフルエンザ菌 b 型オリゴ糖-CRM<sub>197</sub> 結合体を含むワクチンであり、b 型以外のインフルエンザ菌による感染症や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 Hib は 2 歳までに鼻咽頭に保菌されることが多く、菌が肺や血流に侵入すると、髄膜炎や、菌血症を伴う肺炎、蜂窩織炎、化膿性関節炎など侵襲性感染症を引き起こす。小児の Hib による髄膜炎は急速に進行し予後が不良のことが多い<sup>2)</sup>。本剤は、Hib によるこれらの疾患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-CRM<sub>197</sub> 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 10µg とした。(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)

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」の項参照)

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」の項参照）

#### 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 本剤の接種は、生後2か月から90か月までの間にある者に行うが、初回免疫については、標準として生後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18か月を経過した者に接種する。</p> <p>7.2 同時接種 医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。[14.1.1 参照]</p>
--

(解説)

7.2 「定期接種実施要領」第1総論19(2)「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・混合トキソイドを使用する場合は、1つのワクチンと数え、同時接種としては扱わない。）は、医師が特に必要と認めた場合に行うことができること。」に基づき設定した。

#### 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 <sup>※1</sup> 群 15例 H剤 <sup>※2</sup> 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		340例 <内訳> H剤 <sup>※2</sup> 群 171例 対照薬 <sup>※3</sup> 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 <sup>※2</sup> 群 133例 対照薬 <sup>※3</sup> 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 <sup>※2</sup> 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5μg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10μg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

※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

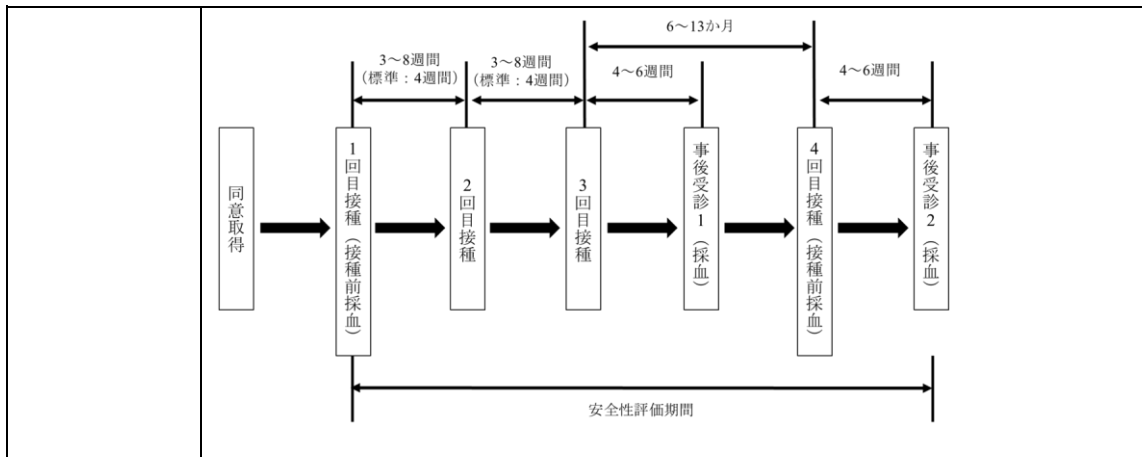
該当資料なし

(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<sup>3)</sup> >

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 <sup>*1</sup> 群 15 例、H 剤 <sup>*2</sup> 群 15 例） ※1：Hib 抗原をオリゴ糖の量として 5µg 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 10µg 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 <sup>*1</sup> 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. 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	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>&lt;有効性&gt;</p> <p>【主要評価項目】 初回免疫 4 週後の 1<math>\mu</math>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<sup>※1</sup></p> <p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・初回免疫 4 週後の 0.15<math>\mu</math>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)</li> <li>・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</li> <li>・追加免疫 4 週後の 1<math>\mu</math>g/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率、0.15<math>\mu</math>g/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率及び抗 PRP 抗体の GMT</li> <li>・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</li> </ul> <p>※1 : 抗体保有率 (%) = (抗体保有者数<sup>※2</sup> / 有効性評価例数) <math>\times</math> 100          ※2 : 各抗体価の保有の基準</p> <p>Hib : 抗 PRP 抗体価 1<math>\mu</math>g/mL 以上又は 0.15<math>\mu</math>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>&lt;安全性&gt;</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"> <li>・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。</li> <li>・即時反応 : 治験薬接種後 30 分以内に発現した有害事象</li> <li>・その他 : 特定有害事象、即時反応以外</li> </ul>
-------------------	---

**結果**

<有効性>

【主要評価項目】

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 1 $\mu$ 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 (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。

〔初回免疫 4 週後の抗体保有率〕

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

【副次評価項目】

1) 0.15 $\mu$ g/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率

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 0.15 $\mu$ g/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。

〔0.15 $\mu$ g/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率〕

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

2) 追加免疫 4 週後の各抗体の抗体保有率

有効性解析対象の L 剤群 15 例、H 剤群 15 例における追加免疫 4 週後の 1 $\mu$ 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、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。

〔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) ( $\mu\text{g/mL}$ )	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）の概要<sup>4)</sup>>

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（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267例（本剤群133例、対照薬群134例）
目標症例数	260例（本剤 <sup>※1</sup> 群130例、対照薬 <sup>※2</sup> 群130例） ※1：Hib抗原をオリゴ糖の量として10 $\mu$ 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、接種要注意事項 <sup>※1</sup> 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、計4回皮下に接種する。

<p>検査・観察 スケジュール</p>	<p>スケジュール概要</p>
<p>評価方法及び 評価基準</p>	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>【主要評価項目】 初回免疫後の 1<math>\mu</math>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<sup>*1</sup></p> <p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・初回免疫後の 0.15<math>\mu</math>g/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率及び抗 PRP 抗体の GMT (幾何平均抗体価)</li> <li>・追加免疫後の 1<math>\mu</math>g/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率、0.15<math>\mu</math>g/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率及び抗 PRP 抗体の GMT</li> <li>・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</li> <li>・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</li> </ul> <p>※1: 抗体保有率 (%) = (抗体保有者数<sup>*2</sup> / 有効性評価例数) <math>\times</math> 100  ※2: 各抗体価の保有の基準 (抗体陽性基準値)  Hib: 抗 PRP 抗体価 1<math>\mu</math>g/mL<sup>6,7)</sup> 以上又は 0.15<math>\mu</math>g/mL<sup>7)</sup> 以上  百日せき: 抗 PT 抗体価 10.0EU/mL 以上<sup>8)</sup>  抗 FHA 抗体価 10.0EU/mL 以上<sup>8)</sup>  ジフテリア: ジフテリア抗毒素価 0.1IU/mL 以上<sup>9)</sup>  破傷風: 破傷風抗毒素価 0.01IU/mL 以上<sup>10)</sup>  ポリオ: 弱毒ポリオウイルス抗体価 (セービン株 1 型、2 型、3 型) 8 倍以上<sup>11)</sup></p> <p>&lt;安全性&gt;</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"> <li>・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。</li> <li>・即時反応: 治験薬接種後 30 分以内に発現した有害事象</li> <li>・その他: 特定有害事象、即時反応以外</li> </ul>

統計手法	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>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"> <li>・ 主要評価項目（解析対象集団：FAS、PPS） <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 解析項目：初回免疫後の1<math>\mu</math>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</li> <li>・ 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。</li> </ul> </li> <li>・ 副次評価項目（解析対象集団：FAS） <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 解析項目：初回免疫後の0.15<math>\mu</math>g/mL以上の抗PRP抗体保有率</li> <li>・ 解析方法：群ごとに、解析項目について、被験者数、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、対照群に対する本剤群の抗体保有率の差とその95%信頼区間を算出した。</li> <li>・ 解析項目：追加免疫後の1<math>\mu</math>g/mL以上の抗PRP抗体保有率、0.15<math>\mu</math>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</li> <li>・ 解析方法：群ごとに、解析項目について、被験者数、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、対照群に対する本剤群の抗体保有率の差とその95%信頼区間を算出した。</li> <li>・ 解析項目：各抗体価（抗PRP抗体価、百日せき（抗PT抗体価、抗FHA抗体価）、ジフテリア抗毒素価、破傷風抗毒素価、弱毒株ポリオウイルス（1型、2型、3型）抗体価）</li> <li>・ 解析方法：群ごとに、解析項目について、時点ごと（1回目接種前、初回免疫後、4回目接種前、追加免疫後）の被験者数、有効性評価例数、GMT、幾何標準偏差、GMTの95%信頼区間、最小値、中央値、最大値を算出した。また、初回及び追加免疫後は、対照群に対する本剤群のGMTの比とその95%信頼区間を算出した。</li> </ul> </li> </ul> <p>&lt;安全性（解析対象集団：安全性解析対象集団）&gt;</p> <p>有害事象名は、MedDRA/J Version 21.1に基づく集計用語で読み替えたものを使用した。有害事象及び副反応の集計において、同一被験者で同一の事象が複数回発現している場合は、発現被験者数を1例とした。また、同一被験者が同一器官別大分類内で2つ以上の異なる基本語の事象を発現した場合、器官別大分類は1つとしてカウントした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 解析項目：有害事象及び副反応（特定有害事象、即時反応、その他）、重篤な有害事象及び副反応、中止に至った有害事象及び副反応</li> </ul>
------	---



	<ul style="list-style-type: none"> <li>・解析方法：解析項目ごと群ごとに、各解析項目を発現した被験者数、割合及び割合の95%信頼区間を算出した。</li> <li>・解析項目：有害事象及び副反応、重篤な有害事象及び副反応、中止に至った有害事象及び副反応</li> <li>・解析方法：解析項目ごと群ごとに、MedDRA/Jの器官別大分類及び基本語別に解析項目を発現した被験者数及び割合を項目別(特定有害事象、即時反応、その他)に集計した。群の合計も示した。また、有害事象及び副反応について、項目別(特定有害事象、即時反応、その他)、程度別(軽度、中等度、高度)に集計した。なお、同一被験者で程度が異なる同じ有害事象が発現した場合、最も高い程度で集計した。</li> <li>・解析項目：特定有害事象、即時反応とされた有害事象及び副反応</li> <li>・解析方法：接種回別に、群ごとに、MedDRA/Jの器官別大分類及び基本語別に解析項目を発現した被験者数及び割合を項目別(特定有害事象、即時反応)に集計した。</li> <li>・部分集団別の特定有害事象(副反応) <ul style="list-style-type: none"> <li>・解析項目：発熱(特定有害事象)(副反応)</li> <li>・解析方法：接種回別に、肺炎球菌ワクチン同時接種有無別及び全体で、解析項目を発現した回数及び割合(分母は全接種回)を集計した。</li> </ul> </li> </ul>
--	--

## 結果

<有効性>

### 【主要評価項目】

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 $\mu$ g/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。

初回免疫後の 1 $\mu$ g/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。

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。抗体保有率は以下のとおりである。

### 【初回免疫後の抗体保有率】

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	群間差	p 値	
Hib (PRP)	本剤群	100.0 (133/133)	97.3~100.0	11.3 (4.1, 18.5)	<0.001	
	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	0.0 ( - )	-
		対照薬群	100.0 (133/133)	97.3~100.0		
	FHA	本剤群	100.0 (133/133)	97.3~100.0	0.0 ( - )	-
		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	0.8 (-4.7, 6.2)	<0.001	
	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	0.8 (-4.5, 6.0)	<0.001	
	対照薬群	99.2 (132/133)	95.9~100.0			

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	群間差	p 値
弱毒 ポリオウイルス	1 型	本剤群	100.0 (131/131)	97.2~100.0	0.0 ( - )	—
		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	0.0 ( - )	—
		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	0.0 ( - )	—
		対照薬群	100.0 (132/132)	97.2~100.0		

#### 【副次評価項目】

##### 1) 初回免疫後の 0.15µg/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率

有効性解析対象の本剤群 133 例、対照薬群 133 例における初回免疫後の 0.15µg/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率は、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。

#### 〔初回免疫後の 0.15µg/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 1µg/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率、0.15µg/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、1µg/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、0.15µg/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) (1µg/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) (0.15µg/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)	97.2~100.0
		対照薬群	100.0 (132/132)	97.2~100.0
	FHA	本剤群	100.0 (132/132)	97.2~100.0
		対照薬群	100.0 (132/132)	97.2~100.0
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)	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

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) ( $\mu\text{g/mL}$ )	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。そのうち、本剤群の接種部位の主な副反応として、紅斑が 105 例（78.9%）、硬結が 62 例（46.6%）、腫脹が 40 例（30.1%）、疼痛が 18 例（13.5%）に認められた。また、本剤群の全身性の主な副反応は発熱（37.5℃以上）が 77 例（57.9%）、ワクチン接種後の易刺激性が 36 例（27.1%）、過眠症が 32 例（24.1%）、泣きが 31 例（23.3%）、不眠症が 18 例（13.5%）、食欲減退が 18 例（13.5%）に認められた。

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。

発現した副反応及び本剤群の接種回数別の発現割合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

本剤群の接種回数別の発現割合 [%]（発現症例数）				
	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)

また、併せて接種回別、肺炎球菌ワクチン同時接種有無別の部分集団での発熱（副反応）の発現率を以下に示す。

接種回数		本剤群 (N=133) [n/N1 (%) ]	対照薬群 (N=134) [n/N1 (%) ]
		1回目	同時接種あり (N1=233)
	同時接種なし (N1=34)	1/17 (5.9)	2/17 (11.8)
	全体 (N1=267)	34/133 (25.6)	27/134 (20.1)
2回目	同時接種あり (N1=265)	52/132 (39.4)	45/133 (33.8)
	同時接種なし (N1=1)	0/1 (0.0)	—/0 (—)
	全体 (N1=266)	52/133 (39.1)	45/133 (33.8)
3回目	同時接種あり (N1=259)	39/127 (30.7)	26/132 (19.7)
	同時接種なし (N1=7)	0/6 (0.0)	0/1 (0.0)
	全体 (N1=266)	39/133 (29.3)	26/133 (19.5)
4回目	同時接種あり (N1=173)	25/87 (28.7)	22/86 (25.6)
	同時接種なし (N1=91)	5/45 (11.1)	6/46 (13.0)
	全体 (N1=264)	30/132 (22.7)	28/132 (21.2)
すべて	同時接種あり (N1=930)	149/462 (32.3)	118/468 (25.2)
	同時接種なし (N1=133)	6/69 (8.7)	8/64 (12.5)
	全体 (N1=1063)	155/531 (29.2)	126/532 (23.7)

MedDRA/J Version 21.1

N：各群の安全性解析対象集団の例数、N1：各部分集団・群別の解析対象集団の接種回数、n：発熱（副反応）を有した接種回数、（%）：N1に対する発現率

発熱：治験薬接種後14日目までに発現した発熱

副反応：治験薬との因果関係が「合理的な可能性あり」と評価された有害事象

<国内第Ⅲ相試験（筋肉内接種）（BK1310-J02 試験）の概要<sup>11)</sup>>

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 33 例
目標症例数	30 例（本剤 <sup>※</sup> 群 30 例） ※：Hib 抗原をオリゴ糖の量として 10 $\mu$ 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 <sup>※1</sup> 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、計 4 回筋肉内（大腿部）に接種する。

<p>検査・観察 スケジュール</p>	<p>スケジュール概要</p>
<p>評価方法及び 評価基準</p>	<p>&lt;有効性&gt;  <b>【主要評価項目】</b>      初回免疫 4 週後の 1<math>\mu</math>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<sup>※1</sup></p> <p><b>【副次評価項目】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>初回免疫 4 週後の 0.15<math>\mu</math>g/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率及び抗 PRP 抗体の GMT</li> <li>追加免疫 4 週後の 1<math>\mu</math>g/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率、0.15<math>\mu</math>g/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率及び抗 PRP 抗体の GMT</li> <li>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</li> <li>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</li> </ol> <p>※1：抗体保有率 (%) = (抗体保有者数<sup>※2</sup> / 有効性評価例数) × 100      ※2：各抗体保有の基準 (抗体陽性基準値)      Hib：抗 PRP 抗体価 1<math>\mu</math>g/mL<sup>(6,7)</sup> 以上又は 0.15<math>\mu</math>g/mL<sup>(7)</sup> 以上      百日せき：抗 PT 抗体価 10.0EU/mL 以上<sup>(8)</sup>      抗 FHA 抗体価 10.0EU/mL 以上<sup>(8)</sup>      ジフテリア：ジフテリア抗毒素価 0.1IU/mL 以上<sup>(9)</sup>      破傷風：破傷風抗毒素価 0.01IU/mL 以上<sup>(10)</sup>      ポリオ：弱毒ポリオウイルス抗体価 (セービン株 1 型、2 型、3 型) 8 倍以上<sup>(11)</sup></p> <p>&lt;安全性&gt;      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"> <li>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。</li> <li>即時反応：治験薬接種後 30 分以内に発現した有害事象</li> <li>その他：特定有害事象、即時反応以外</li> </ul>



統計手法	<p>&lt;有効性（解析対象集団：FAS）&gt;  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"> <li>・主要評価項目 <ul style="list-style-type: none"> <li>・解析項目：初回免疫 4 週後の 1<math>\mu</math>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、弱毒株ポリオウイルス（1 型、2 型、3 型）に対する抗体保有率</li> <li>・解析方法：解析項目について、初回免疫 4 週後の被験者数、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。</li> </ul> </li> <li>・副次評価項目 <ul style="list-style-type: none"> <li>・解析項目：0.15<math>\mu</math>g/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率</li> <li>・解析方法：解析項目について、時点ごと（初回免疫 4 週後、追加免疫 4 週後）の被験者数、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。</li> <li>・解析項目：追加免疫 4 週後の 1<math>\mu</math>g/mL 以上の抗 PRP 抗体保有率及び百日せき菌、ジフテリア毒素、破傷風毒素、弱毒株ポリオウイルス（1 型、2 型、3 型）に対する抗体保有率</li> <li>・解析方法：解析項目について、追加免疫 4 週後の被験者数、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。</li> <li>・解析項目：各抗体価〔抗 PRP 抗体価、百日せき（抗 PT 抗体価、抗 FHA 抗体価）、ジフテリア抗毒素価、破傷風抗毒素価、弱毒株ポリオウイルス（1 型、2 型、3 型）抗体価〕</li> <li>・解析方法：解析項目について、時点ごと（初回免疫 4 週後、追加免疫 4 週後）の被験者数、有効性評価例数、GMT、幾何標準偏差、GMT の 95%信頼区間、最小値、中央値、最大値を算出した。</li> </ul> </li> </ul> <p>&lt;安全性（解析対象集団：安全性解析対象集団）&gt;  有害事象名は、MedDRA/J Version 20.0 に基づく集計用語で読み替えたものを使用した。有害事象及び副反応の集計において、同一被験者で同一の事象が複数回発現している場合は、発現被験者数を 1 例とした。また、同一被験者が、同一器官別大分類内で 2 つ以上の異なる基本語の事象を発現した場合、器官別大分類は 1 つとしてカウントした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・解析項目：有害事象及び副反応（特定有害事象、即時反応、その他）、重篤な有害事象及び副反応、中止に至った有害事象及び副反応</li> <li>・解析方法：解析項目ごとに、各解析項目を発現した被験者数、割合を算出した。</li> <li>・解析項目：有害事象及び副反応、重篤な有害事象及び副反応、中止に至った有害事象及び副反応</li> <li>・解析方法：解析項目ごとに、MedDRA/J の器官別大分類及び基本語別に解析項目を発現した被験者数及び割合を項目別（特定有害事象、即時反応、その他）に集計した。また、有害事象及び副反応について、項目別（特定有害事象、即時反応、その他）、程度別（軽度、中等度、高度）に集計した。なお、同一被験者で程度が異なる同じ有害事象が発現した場合、最も高い程度で集計した。</li> <li>・解析項目：特定有害事象、即時反応とされた有害事象及び副反応</li> <li>・解析方法：接種回別に、MedDRA/J の器官別大分類及び基本語別に解析項目を発現した被験者数及び割合を項目別（特定有害事象、即時反応）に集計した。</li> </ul>
------	--

## 結果

<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 $\mu$ g/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。

### 〔初回免疫 4 週後の抗体保有率〕

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)		97.0 (32/33)	84.2~99.9
百日せき	PT	100.0 (33/33)	89.4~100.0
	FHA	97.0 (32/33)	84.2~99.9
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)	89.4~100.0
	2 型	100.0 (33/33)	89.4~100.0
	3 型	100.0 (33/33)	89.4~100.0

### 【副次評価項目】

#### 1) 0.15 $\mu$ 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 週間及び追加免疫 4 週後の 0.15 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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)	89.4~100.0
	FHA	100.0 (33/33)	89.4~100.0
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)	89.4~100.0
	2 型	100.0 (33/33)	89.4~100.0
	3 型	100.0 (33/33)	89.4~100.0

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 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) ( $\mu\text{g/mL}$ )		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。そのうち、接種部位の副反応として紅斑が16例（48.5%）、硬結が4例（12.1%）、腫脹が3例（9.1%）、疼痛が1例（3.0%）に認められた。全身性の副反応は発熱（37.5℃以上）が24例（72.7%）、過眠症が10例（30.3%）、泣きが8例（24.2%）、不眠症が5例（15.2%）、ワクチン接種後の易刺激性が4例（12.1%）、食欲減退が3例（9.1%）に認められた。

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。

発現した副反応及び接種回数別の発現割合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

	接種回数別の発現割合 [%]（発現症例数）			
	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）

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<sup>12)</sup>。

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<sup>7)</sup>。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<sup>8)</sup>。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<sup>9)</sup>。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<sup>10)</sup>。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 0.15µg/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 1µg/mL であると考えられている<sup>5,6)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績<sup>13)</sup>

##### 1) 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 (セービン株) の効力を裏付ける試験

H 剤<sup>※1</sup>及び L 剤<sup>※2</sup>を用いて、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の沈降精製百日せきワクチンの力価試験、沈降ジフテリアトキソイドの力価試験、沈降破傷風トキソイドの力価試験及び不活化ポリオウイルスの力価試験を実施した。得られた試験成績と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) の規格試験の試験成績を比較し、テトラビック皮下注シリンジの各力価試験の試験成績の最小値と最大値の範囲内に、H 剤及び L 剤の各力価試験成績が含まれるかを検討した。

※1: 0.5mL 中にインフルエンザ菌 b 型オリゴ糖-CRM<sub>197</sub> 結合体のオリゴ糖の量として 10µg 含む製剤<sup>※3</sup>

※2: 0.5mL 中にインフルエンザ菌 b 型オリゴ糖-CRM<sub>197</sub> 結合体のオリゴ糖の量として 5µg 含む製剤<sup>※3</sup>

※3: インフルエンザ菌 b 型オリゴ糖-CRM<sub>197</sub> 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。

H 剤及び L 剤の試験成績は、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にあった。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 (セービン株) の力価に影響する可能性は低いと考えられた。

##### 2) インフルエンザ菌 b 型オリゴ糖-CRM<sub>197</sub> 結合体の効力を裏付ける試験

ウサギを用いた免疫原性試験において、本剤を 0.25mL、0.5mL 又は 1.0mL (インフルエンザ菌 b 型オリゴ糖-CRM<sub>197</sub> 結合体をオリゴ糖の量として 5µg、10µg 又は 20µg) 接種する群と、対照群としてインフルエンザ菌 b 型オリゴ糖-CRM<sub>197</sub> 結合体をオリゴ糖の量として 10µg 接種する Hib ワクチン群及びテトラビック皮下注シリンジを 1.0mL 接種するテトラビック群を設定した。いずれの群も 2 週間間隔で 3 回接種を行い、初回接種日を 1 日目として、1 日目、15 日目、29 日目、43 日目に採血して得られた血清中の抗 PRP 抗体価を測定した。

本剤群 (5µg、10µg、20µg 群) 及び Hib ワクチン群は、全ての個体で初回接種前と比較して抗 PRP 抗体価の上昇が認められた。テトラビック群は、いずれの個体にも抗 PRP 抗体価の上昇は認められなかった。本剤群 (5µg、10µg、20µg 群) 及び Hib ワクチン群について、採血日ごとに算出した抗 PRP 抗体価 (対数値) の平均値はいずれも接種回数依存的な上昇を示した。本剤群

(5 $\mu$ g、10 $\mu$ g、20 $\mu$ g 群) の抗 PRP 抗体価と抗原量に用量反応性は認められず、また、3 回接種後の抗 PRP 抗体価のいずれも Hib ワクチン群と同程度であった。

本剤は、PRP に対する抗体産生誘導能を有していることが確認された。また、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) 原液の混合化は、インフルエンザ菌 b 型オリゴ糖-CRM<sub>197</sub> 結合体の免疫原性に影響し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. 接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）
  - 2.1 明らかな発熱を呈している者
  - 2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
  - 2.3 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
  - 2.4 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

（解説<sup>14)</sup>）

接種不適当者は、「予防接種法」第7条及び「予防接種法施行規則」第2条に基づき設定した。

- 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本剤の接種は行わない。
- 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」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

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

（解説）

#### 8.1 厚生労働省ホームページ

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

「予防接種実施規則」：関連法令

「定期接種実施要領」：基本計画・定期接種実施要領・予防指針

- 8.2 「定期接種実施要領」第1総論 10(1)「接種医療機関及び接種施設において、問診、検温、視診、聴診等の診察を接種前に行い、予防接種を受けることが適当でない者又は予防接種の判断を行うに際して注意を要する者に該当するか否かを調べること。」に基づき設定した。
- 8.3 「定期接種実施要領」第1総論 12(2)の以下の記載に基づき設定した。  
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こと。

- ア 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、又は注意させること。
- イ 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、又は受けさせること。
- ウ 被接種者又は保護者は、イの場合において、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（特別区を含む。）の担当部局に連絡すること。

## 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

<p>9. 特定の背景を有する者に関する注意          〈接種経路共通〉</p> <p>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。</p> <p>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]</p> <p>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</p> <p>9.1.3 過去にけいれんの既往のある者</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>〈筋肉内接種〉</p> <p>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。</p>
--

#### (解説)

- 9.1.1～9.1.5 「定期接種実施要領」第1総論7(1)に基づき、ワクチン類共通の事項として設定した。
- 予防接種の判断を行うに際して注意を要する者について、接種を行うことができるか否か疑義がある場合は、慎重な判断を行うため、予防接種に関する相談に応じ、専門性の高い医療機関を紹介する等、一般的な対処方法等について、あらかじめ決定しておくこと。
- 被接種者の健康状態及び体質を勘案し、慎重に予防接種の適否を判断するとともに、説明に基づく同意を確実に得ること<sup>14)</sup>。
- 9.1.6 筋肉内接種の適応があるワクチン類共通の一般的な注意喚起として設定した。出血性疾患を伴うことがわかっている者、あるいは抗凝固剤治療を受けている者においては、筋肉内接種に引き続いて出血性の副反応が起こることがある<sup>15)</sup>。

### (2) 腎機能障害患者

<p>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]</p>
---

#### (解説)

ワクチン類共通の事項として設定した。「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1」の項参照。

### (3) 肝機能障害患者

<p>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]</p>
---

#### (解説)

ワクチン類共通の事項として設定した。「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1」の項参照。

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

- (5) 妊婦  
設定されていない
- (6) 授乳婦  
設定されていない
- (7) 小児等  
設定されていない
- (8) 高齢者  
設定されていない

## 7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由  
設定されていない
- (2) 併用注意とその理由  
設定されていない

## 8. 副作用

### 11. 副反応

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

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副反応

##### 11.1.1 ショック、アナフィラキシー（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 <sup>*1</sup> （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)
注射部位疼痛	39 (12.2)	1 (3.0)	18 (13.5)
即時反応 <sup>*2</sup> （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 <sup>*3</sup> （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）			
接種回数	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目
安全性解析対象症例数	319	318	318	147
特定有害事象 <sup>※1</sup> （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）			
接種回数	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目
安全性解析対象症例数	33	33	33	33
特定有害事象 <sup>※1</sup> （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方法】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。

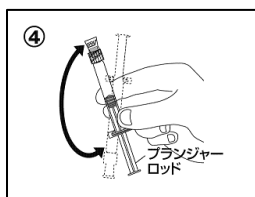
###### 〈筋肉内接種〉

- (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。

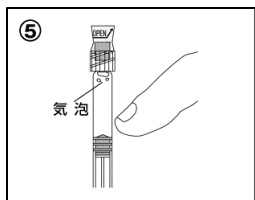
## 【ゴービック水性懸濁注シリンジの使用方法】

- 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ザブル品を用いる。
- 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。

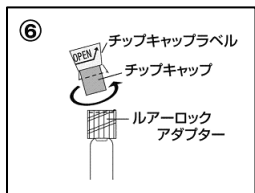
- ④室温になってからシリンジ内の液剤を泡立てないようにしずかに反転し、均等にさせる。



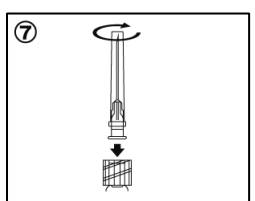
- ⑤シリンジ先端を上に向け、シリンジ胴体を指ではじき、シリンジ内の気泡を上部に集める。



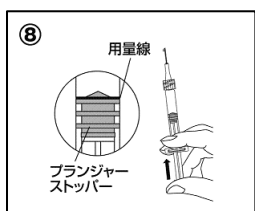
- ⑥シリンジ先端に包装してあるチップキャップラベルとその下に装着されているチップキャップをミシン目に沿ってひねり取る。  
※チップキャップを取り外した後は直ちに使用すること。



- 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。  
※注射針がまっすぐに固定されていることを確認すること。

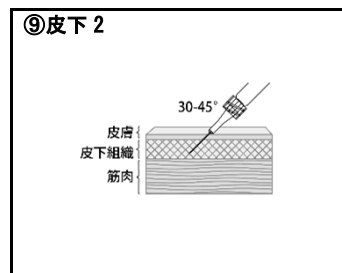
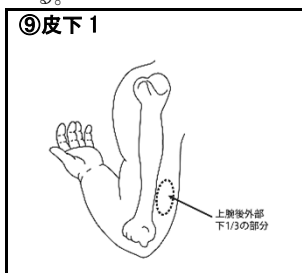


- ⑧注射針を少し傾けて、プランジャーロッドをゆっくり押し込んでシリンジ内の気泡を完全に抜き、プランジャーストッパー（押し子先端のゴム栓）を右図のとおり用量線に合わせ接種を行う。



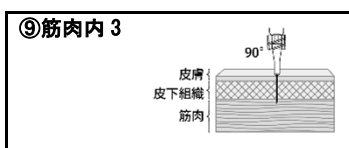
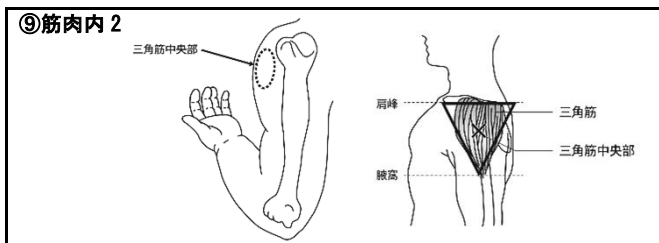
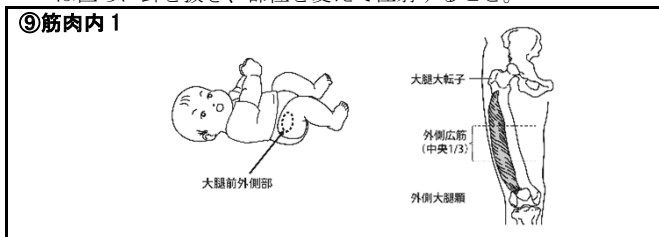
<皮下接種>

- 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。<sup>注1)</sup>  
・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 <sup>*1</sup> -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

\*1 国内の乳児（生後2か月から6か月、n=154）の皮膚厚のデータ<sup>\*2</sup>では、乳児の大腿前外側部において、皮膚から筋肉に到達し骨までの長さは、25mmより短い児がいること、また、皮膚から筋膜までの長さは、全例で16mm未満であることが報告された。したがって、この月齢における針の長さは、筋肉内接種の方法によって個々に検討されなくてはならない（皮膚を伸展して接種する場合には、16mmの針を使用するなど）。

\*2 Nakayama T, Kohdera U, Fujino M, et al. Appropriate needle lengths determined using ultrasonic echograms for intramuscular injections in Japanese infants. Open J Pediatr 2016 ; 6 : 163-70.

⑨のイラスト及び針の長さの表は、日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会 小児に対するワクチンの筋肉内接種法について（改訂第2版）2022年1月改訂第2版より作成



## 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-CRM<sub>197</sub> 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

設定されていない

## 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. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>16)</sup>

##### 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。本剤群には本剤、陰性対照群には生理食塩液をそれぞれ 0.5mL/body の用量で背部皮下に単回投与し、Irwin<sup>17)</sup> 変法に従い、一般症状及び行動を観察した。

各群の全例で、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なかった。以上のことから、本試験条件下では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。同一個体に対して、生理食塩液及び本剤を 5mL/body の用量でそれぞれ 1 回ずつ背部皮下に投与し、陰性対照群及び本剤群とした。投与間隔は 6 日間とした。

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なかった。心電図波形に関して、上室性早期収縮又は心室性早期収縮が認められたが、いずれも陰性対照群と本剤群で発生頻度に明らかな変化がみられなかったことから、本剤投与の影響によるものではないと判断した。以上のことから、本試験条件下では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<sup>18)</sup>

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。本剤群には本剤、陰性対照群には生理食塩液を、それぞれ 0.5mL/body の用量で単回皮下投与した。

その結果、各群雌雄全例で、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、本剤群の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<sup>19,20)</sup>と考えられ、毒性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<sup>21)</sup>

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、陰性対照群には生理食塩液を、それぞれ 0.5mL/body 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、それぞれの群について、5 回反復皮下投与した後 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種性炎（残留した投与物質の周囲に好中球、マクロファージ、リンパ球及び形質細胞が浸潤）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<sup>19,20)</sup>と考えられ、毒性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<sup>22)</sup>

該当資料なし

(4) がん原性試験<sup>23)</sup>

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験<sup>24)</sup>

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験<sup>25)</sup>

1) 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。

群構成は、単回投与群、陽性対照物質投与群、反復投与群及び回復群の4群とした。単回投与群、反復投与群及び回復群には、本剤を左外側広筋の中心に、陰性対照物質として生理食塩液を右外側広筋の中心に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。陽性対照物質投与群には、0.425vol%酢酸溶液を右外側広筋の中心に、1.7vol%酢酸溶液を左外側広筋の中心に、1.0mL/body/siteの用量で単回投与した。

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」の項参照

2) 単回局所刺激性試験（追加試験）

雄性ウサギを用いて筋肉内投与による単回局所刺激性試験を実施し、本剤を単回投与したときの局所刺激性を評価した。

群構成は、被験物質投与群及び陽性対照物質投与群の2群とした。被験物質投与群には、本剤を左外側広筋の中心に、陰性対照物質として生理食塩液を右外側広筋の中心に、それぞれ0.5mL/body/siteの用量で投与した。陽性対照物質投与群には、0.425vol%酢酸溶液を右外側広筋の中心に、1.7vol%酢酸溶液を左外側広筋の中心に、それぞれ1.0mL/body/siteの用量で投与した。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) 累積局所刺激性試験（追加試験）

雄性ウサギを用いて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評価した。

本剤を左外側広筋の中心に、陰性対照物質として生理食塩液を右外側広筋の中心に、それぞれ0.5mL/body/siteの用量で、1週間間隔で5回、同一部位に投与した。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<sup>26)</sup>

### 1) 新規添加剤の局所刺激性試験

本剤に含まれる M199 (Ca、Mg、phosphate、phenol red フリー) 及びエデト酸ナトリウム水和物は筋肉内投与における新規添加剤に該当したため、雄性ウサギを用いてこれらの新規添加剤の筋肉内投与による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。

試験には、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 混合液又は M199-EDTA 混合液 10 倍希釈液の単回投与群及び陽性対照物質投与群並びに M199-EDTA 混合液 10 倍希釈液の反復投与群の 4 群構成とした。反復投与群 6 例のうち 3 例には、5 回反復投与した後に 6 週間の休薬期間を設けた。

単回投与群では、M199-EDTA 混合液又は M199-EDTA 混合液 10 倍希釈液を単回投与し、反復投与群では、M199-EDTA 混合液 10 倍希釈液を 1 週間間隔で 5 回、同一部位に筋肉内投与した。

このとき、被験物質を左外側広筋の中心に、陰性対照物質として生理食塩液を右外側広筋の中心に、0.5mL/body/site の用量で投与した。また、陽性対照物質投与群には、0.425vol%酢酸溶液を右外側広筋の中心に、1.7vol%酢酸溶液を左外側広筋の中心に、1.0mL/body/site の用量で単回投与した。

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。

### 2) その他の毒性試験

本剤について、GLP 非適用下で異常毒性否定試験、マウスヒスタミン増感試験、ジフテリア毒素無毒化試験及び破傷風毒素無毒化試験により各試験を実施した結果、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<sup>注)</sup>  
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-CRM<sub>197</sub> 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. 患者向け資料

ワクチン接種を受ける人へのガイド：あり  
くすりのしおり：なし

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当しない  
同 効 薬：クイントバック水性懸濁注射用

### 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

販 売 名	製造販売 承認年月日	承認番号	薬価基準 収載年月日	販売開始 年月日
ゴービック水性 懸濁注シリンジ	2023 年 3 月 27 日	30500AMX00111000	薬価基準未収載	2024 年 3 月 15 日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

**11. 再審査期間**

8年：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	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ゴービック水性 懸濁注シリンジ	薬価基準未収載	636140FG1020	1821314010101	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)。

---

## X I . 文 献

---

### 1. 引用文献

- 1) 厚生労働省. : ヘモフィルスインフルエンザ菌b型 (Hib) ワクチンQ&A<医療従事者用>. 2013 : 1
- 2) 国立感染症研究所. : 沈降ヘモフィルスb型ワクチンファクトシート 平成28年12月8日版. 2016 : 1
- 3) BK1310の健康乳幼児を対象とした探索的試験 (承認年月日 : 2023年3月27日、CTD2.7.6.1)
- 4) BK1310の健康乳幼児を対象とした検証的試験 (承認年月日 : 2023年3月27日、CTD2.7.6.2)
- 5) World Health Organization. : Wkly Epidemiol Rec. 2006 ; 81 (47) : 445-452 (PMID : 17124755)
- 6) Kathy H, et al. : J infect Dis. 1983 ; 147 (6) : 1100 (PMID : 6602191)
- 7) 加藤達夫. : 小児科診療. 1990 ; 53 (10) : 2275-2281
- 8) 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
- 9) 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
- 10) Bull World Health Organ. 1996 ; 74 (3) : 253-268 (PMID : 8789924)
- 11) BK1310の健康乳幼児を対象とした筋肉内投与試験 (承認年月日 : 2023年3月27日、CTD2.7.6.3)
- 12) 古泉ゆか, ほか. : 病原微生物検出情報 (IASR). 2013 ; 34 : 190-191
- 13) 薬効を裏付ける試験 (承認年月日 : 2023年3月27日、CTD2.4.2.1、2.6.2.2)
- 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2023年度版. 2023 : 26-28
- 15) 岡部信彦 : 最新感染症ガイド R-Book 2018-2021日本版Red Book. 2019 : 30
- 16) 安全性薬理試験 (承認年月日 : 2023年3月27日、CTD2.4.2.2)
- 17) Irwin S. : Psychopharmacology. 1968 ; 13 : 222-257 (PMID : 5679627)
- 18) 単回投与毒性試験 (承認年月日 : 2023年3月27日、CTD2.4.4.1)
- 19) Baylor NW, et al. : Vaccine. 2002 ; 20 : S18-S23 (corrigendum: Vaccine. 2002; 20: 3428) (PMID : 12184360)
- 20) Goto N, et al. : Vaccine. 1997 ; 15 : 1364-1371 (PMID : 9302746)
- 21) 反復投与毒性試験 (承認年月日 : 2023年3月27日、CTD2.4.4.2)
- 22) 遺伝毒性試験 (承認年月日 : 2023年3月27日、CTD2.4.4.3)
- 23) がん原性試験 (承認年月日 : 2023年3月27日、CTD2.4.4.4)
- 24) 生殖発生毒性試験 (承認年月日 : 2023年3月27日、CTD2.4.4.5)
- 25) 局所刺激性試験 (承認年月日 : 2023年3月27日、CTD2.4.4.6)
- 26) その他の毒性試験 (承認年月日 : 2023年3月27日、CTD2.4.4.7)

### 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（2024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

