2026 年 7 月作成（第 1 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

薬価基準未収載

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)

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

ヒブトロバック® 水性懸濁注射用

Hibtrovac Aqueous Suspension Injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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	本剤は、バイアル製剤をシリンジ製剤で用時溶解して用いる 0.5mL の注射剤である。用時溶解後の製剤中に次の成分を含有する。 百日せき菌防御抗原：4 単位以上 ジフテリアトキソイド：12.5 Lf 破傷風トキソイド：1.3 Lf 不活化ポリオウイルス 1 型（Sabin 株）：1.5 DU 不活化ポリオウイルス 2 型（Sabin 株）：50 DU 不活化ポリオウイルス 3 型（Sabin 株）：50 DU 破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌 b 型多糖：10 μg
一般名	和 名：沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオヘモフィルス b 型混合ワクチン 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：2025 年 12 月 3 日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：2026 年 7 月 29 日
製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売元：KMバイオロジクス株式会社 販売元：旭化成セラピューティクス株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	旭化成セラピューティクス株式会社　くすり相談窓口 TEL：0120-114-936 受付時間 9:00～17:45（土・日・祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://akp-pharma-digital.com

本 IF は 2026 年 4 月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき作成した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「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

Ⅰ．概要に関する項目 6
1．開発の経緯 6
2．製品の治療学的特性 6
3．製品の製剤学的特性 7
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項 7
(1) 承認条件 7
(2) 流通・使用上の制限事項 7
6．RMP の概要 7
Ⅱ．名称に関する項目 9
1．販売名 9
(1) 和名 9
(2) 洋名 9
(3) 名称の由来 9
2．一般名 9
(1) 和名（命名法） 9
(2) 洋名（命名法） 9
(3) ステム 9
3．構造式又は示性式 9
4．分子式及び分子量 9
5．化学名（命名法）又は本質 9
6．慣用名、別名、略号、記号番号 9
Ⅲ．有効成分に関する項目 10
1．物理化学的性質 10
(1) 外観・性状 10
(2) 溶解性 10
(3) 吸湿性 10
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 10
(5) 酸塩基解離定数 10
(6) 分配係数 10
(7) その他の主な示性値 10
2．有効成分の各種条件下における安定性 10
3．有効成分の確認試験法、定量法 10
Ⅳ．製剤に関する項目 11
1．剤形 11
(1) 剤形の区別 11
(2) 製剤の外観及び性状 11
(3) 識別コード 11
(4) 製剤の物性 11
(5) その他 11
2．製剤の組成 12
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 12
(2) 電解質等の濃度 12
(3) 熱量 12
3．添付溶解液の組成及び容量 12
4．力価 12
5．混入する可能性のある夾雑物 12
6．製剤の各種条件下における安定性 13
7．調製法及び溶解後の安定性 14
8．他剤との配合変化（物理化学的変化） 15
9．溶出性 15
10．容器・包装 15
(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 15
(2) 包装 15
(3) 予備容量 15
(4) 容器の材質 15
11．別途提供される資材類 15
12．その他 16
Ⅴ．治療に関する項目 17
1．効能又は効果 17
2．効能又は効果に関連する注意 17
3．用法及び用量 17
(1) 用法及び用量の解説 17
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 17
4．用法及び用量に関連する注意 17
5．臨床成績 18
(1) 臨床データパッケージ 18
(2) 臨床薬理試験 19
(3) 用量反応探索試験 23
(4) 探索的試験 30
(5) 検証的試験 38
(6) 患者・病態別試験 45
(7) 治療的使用 45
(8) その他 45
Ⅵ．薬効薬理に関する項目 46
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 46
2．薬理作用 46
(1) 作用部位・作用機序 46
(2) 薬効を裏付ける試験成績 46
(3) 作用発現時間・持続時間 47
Ⅶ．薬物動態に関する項目 48
1．血中濃度の推移 48
(1) 治療上有効な血中濃度 48
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 48
(3) 中毒域 48
(4) 食事・併用薬の影響 48
2．薬物速度論的パラメータ 48
(1) 解析方法 48
(2) 吸収速度定数 48
(3) 消失速度定数 48
(4) クリアランス 48
(5) 分布容積 48
(6) その他 48
3．母集団（ポピュレーション）解析 48
(1) 解析方法 48
(2) パラメータ変動要因 48
4．吸収 48
5．分布 49

(1) 血液－脳関門通過性 49
(2) 血液－胎盤関門通過性 49
(3) 乳汁への移行性 49
(4) 髄液への移行性 49
(5) その他の組織への移行性 49
(6) 血漿蛋白結合率 49
6．代謝 49
(1) 代謝部位及び代謝経路 49
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率 49
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 49
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 49
7．排泄 49
8．トランスポーターに関する情報 49
9．透析等による除去率 49
10. 特定の背景を有する患者 49
11. その他 49
Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 50
1．警告内容とその理由 50
2．禁忌内容とその理由 50
3．効能又は効果に関連する注意とその理由 50
4．用法及び用量に関連する注意とその理由 50
5．重要な基本的注意とその理由 50
6．特定の背景を有する患者に関する注意 51
(1) 合併症・既往歴等のある患者 51
(2) 腎機能障害患者 51
(3) 肝機能障害患者 51
(4) 生殖能を有する者 51
(5) 妊婦 51
(6) 授乳婦 52
(7) 小児等 52
(8) 高齢者 52
7．相互作用 52
(1) 併用禁忌とその理由 52
(2) 併用注意とその理由 52
8．副作用 52
(1) 重大な副作用と初期症状 52
(2) その他の副作用 52
9．臨床検査結果に及ぼす影響 61
10. 過量投与 61
11. 適用上の注意 61
12. その他の注意 61
(1) 臨床使用に基づく情報 61
(2) 非臨床試験に基づく情報 61
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 62
1．薬理試験 62
(1) 薬効薬理試験 62
(2) 安全性薬理試験 62
(3) その他の薬理試験 62
2．毒性試験 62
(1) 単回投与毒性試験 62
(2) 反復投与毒性試験 62
(3) 遺伝毒性試験 62
(4) がん原性試験 62
(5) 生殖発生毒性試験 63
(6) 局所刺激性試験 63
(7) その他の特殊毒性 63
Ⅹ．管理的事項に関する項目 64
1．規制区分 64
2．有効期間 64
3．包装状態での貯法 64
4．取扱い上の注意 64
5．患者向け資材 64
6．同一成分・同効薬 64
7．国際誕生年月日 64
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 64
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 64
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 64
11. 再審査期間 64
12. 投薬期間制限に関する情報 65
13. 各種コード 65
14. 保険給付上の注意 65
Ⅺ. 文献 66
1．引用文献 66
2．その他の参考文献 66
Ⅻ. 参考資料 67
1．主な外国での発売状況 67
2．海外における臨床支援情報 67
ⅩⅢ. 備　　考 68
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 68
(1) 粉砕 68
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 68
2．その他の関連資料 68

略語表

略語	略語内容
PRP	Polyribosyl ribitol phosphate：インフルエンザ菌 b 型（*Haemophilus influenzae* type b:Hib）から抽出精製した莢膜多糖であるポリリボシルリビトールリン酸

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

ＫＭバイオロジクス株式会社（以下、ＫＭバイオロジクス）は、5 種混合ワクチンである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（DPT-IPV-Hib）を開発し、2023 年 9 月にクイントバック水性懸濁注射用（販売名）の製造販売承認を取得した。現在、小児の定期接種に使用されている。

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）などの自己免疫疾患に用いられる補体阻害剤として、イプタコパン（一般名）と、ベグセタコプラン（一般名）がある。これらは免疫系の一部を阻害する作用があることから、インフルエンザ菌などによる感染症を発症しやすくなるリスクが知られている。そのため、投与にあたっては感染症予防対策が必須とされ、事前にワクチン接種歴を確認したうえで、必要に応じて、ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型（Hib）ワクチンの接種が行われている。
2023 年には、厚生労働科学研究において、「医薬品の投与により免疫が低下したあるいは低下が予測される患者における至適なワクチン接種のための調査研究」が報告された。当該研究では、本来は乳幼児期や小児期に接種するワクチンを成人に接種した場合の安全性が検討され、5 種混合ワクチンを含む複数のワクチンについて、成人に対しても安全に接種可能であることが示された。

このような状況を踏まえ、ＫＭバイオロジクスは、小児用の定期接種として製造販売承認されたクイントバック水性懸濁注射用（販売名）とは別に、イプタコパン又はペグセタコプランを投与される患者における Hib による感染症の予防を目的として使用する製剤として、2025 年 12 月にヒブトロバック水性懸濁注射用の製造販売承認を取得した。

２．製品の治療学的特性

(1) 本剤の接種により、Hib による感染症、百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオの予防に必要な免疫が同時に獲得できる。第Ⅲ相臨床試験（370P3 試験）において、本剤による初回免疫後の PRP、百日せき（PT）、百日せき（FHA）、ジフテリア毒素、破傷風トキソイド、弱毒ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対する抗体保有率※1 が、Hib ワクチン及び DPT-IPV の同時接種に対し非劣性※2 であることが検証された。（「V. 5. (5) 検証的試験」の項参照）
第Ⅰ相臨床試験（370P1 試験）において、本剤接種後の PRP、百日せき（PT）、百日せき（FHA）、ジフテリア毒素、破傷風トキソイド、弱毒ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対する抗体上昇率※3 は、PRP が 100.0%、PT が 80.0%、FHA が 100.0%、ジフテリア毒素が 90.0%、破傷風トキソイドが 100.0%、弱毒ポリオウイルス 1 型が 90.0%、弱毒ポリオウイルス 2 型が 100.0%、弱毒ポリオウイルス 3 型が 100.0%であった。（「V. 5. (2) 臨床薬理試験」の項参照）

※1：生後 2 か月以上 60 か月未満の乳幼児に、現行の定期接種の Hib ワクチンと同様の接種スケジュールで、1 回あたり 0.5 mL を皮下に接種した場合
※2：対照薬群との差の 95%信頼区間の下限値が非劣性マージン(-10%)を上回った
※3：20 歳以上 40 歳以下の健康成人男性に、0.5mL を皮下に接種した場合

(2) 第Ⅱ相臨床試験（370P2-2 試験）において、生後 2 か月以上 60 か月未満の乳幼児を対象とし、本剤の筋肉内接種での免疫原性及び安全性を検討した結果、海外での報告にあるように、筋肉内接種は皮下接種と同等以上の免疫原性を有し、全身反応の発現割合は同程度であるものの、注射部位反応の低減が期待できることが示された。（「V. 5. (4) 探索的試験」の項参照）

(3) 重大な副反応として、ショック、アナフィラキシー、免疫性血小板減少症、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) 本剤に使用する抗原は全て国内で生産している。ワクチン抗原の一つである破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌 b 型多糖（PRP-T）は、Biovac 社から入手した Hib 菌株を用いてＫＭバイオロジクスが開発した。また PRP に結合させた破傷風トキソイドは、KMバイオロジクスが製造販売承認を有する DPT-IPV の抗原として使用するものと同じものである。

(2) 本剤は、チメロサール等の保存剤を含まない。（「IV. 2. 製剤の組成」の項参照）

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
ＲＭＰ	有	（「6.RMP の概要」の項参照）
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	

（2026 年 4 月時点）

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．RMP の概要

ヒブトロバック水性懸濁注射用は、医薬品リスク管理計画（RMP）が策定されている（2026 年 4 月現在）。概要を下記に示す。

(1) 安全性検討事項

重要な特定されたリスク
• ショック、アナフィラキシー • 免疫性血小板減少症 • 脳症 • けいれん（熱性けいれんを含む）
重要な潜在的リスク
該当なし
重要な不足情報
該当なし

(2) 有効性に関する検討事項

該当なし

(3) 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動
• 副反応、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動
該当なし

(4) 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

(5) リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
• 電子化された添付文書及びワクチン接種を受ける人へのガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

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

ヒブトロバック水性懸濁注射用

（2）洋名

Hibtrovac Aqueous Suspension Injection

（3）名称の由来

ヒブワクチン（インフルエンザ菌 b 型）を意味する「Hib」に、ラテン語の方向・変化を意味する「tropos」の頭文字である「tro」、英語の「Vaccine」を組み合わせ「Hibtrovac」とした。

２．一般名

（1）和名（命名法）

沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオヘモフィルスb型混合ワクチン

（2）洋名（命名法）

Adsorbed Diphtheria-Purified Pertussis-Tetanus-Inactivated Polio-Haemophilus type b conjugate Combined Vaccine

（3）ステム

該当しない

３．構造式又は示性式

該当しない

４．分子式及び分子量

該当しない

５．化学名（命名法）又は本質

該当しない

６．慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名：5 種混合ワクチン、DPT-IPV-Hib

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

(2) 製剤の外観及び性状

シリンジ製剤は、不溶性で、振り混ぜるとき、均等に白濁する液剤である。
バイアル製剤は、白色の凍結乾燥製剤である。
本剤は、バイアル製剤をシリンジ製剤で溶解し、振り混ぜるとき、均等に白濁する液剤となる。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：約 6.7（溶解後）
浸透圧比（生理食塩液対比）：約 2（溶解後）

＜溶解後の浸透圧比＞

	試験 1[1]	試験 2[1]	試験 3[1]
浸透圧[2]	466.5 mOsm	471.0 mOsm	461.0 mOsm
浸透圧比[3]	1.6	1.6	1.6

[1] パイロットスケールで製造し長期保存試験に用いたバイアル製剤、シリンジ製剤を 3 つの組み合わせで溶解したあとに日本薬局方一般試験法の「浸透圧測定法（オスモル濃度測定法）」により浸透圧を測定し、浸透圧比を算出した

[2] 2 回測定の平均値

[3] 試料溶液のオスモル濃度を生理食塩液のオスモル濃度（286 mOsm）で除して、小数点以下 2 桁目を切り捨てた値

添付文書の記載は「浸透圧比は、0.9%生理食塩水の浸透圧で、注射剤の浸透圧を除した値を 2 桁まで計算し、2 桁目を四捨五入して約を付し、1 桁を記載する」[4]に従い、浸透圧比は「約 2」と記載した。

[4] 注射剤の pH 及び浸透圧の添付文書の記載について（昭和 49 年 9 月 17 日薬安第 62 号安全課長通知）

(5) その他

シリンジ製剤：該当しない
バイアル製剤：バイアル内は常圧である（窒素充填）

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、バイアル製剤をシリンジ製剤で用時溶解して用いる 0.5 mL の注射剤である。

用時溶解後の製剤中に次の成分を含有する。

有効成分	百日せき菌防御抗原 4 単位以上 ジフテリアトキソイド 12.5 Lf[注 1)] 破傷風トキソイド 1.3 Lf[注 1)] 不活化ポリオウイルス 1 型（Sabin 株）1.5 DU[注 2)] 不活化ポリオウイルス 2 型（Sabin 株）50 DU[注 2)] 不活化ポリオウイルス 3 型（Sabin 株）50 DU[注 2)] 破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌 b 型多糖 10 μg
添加剤	ブドウ糖 0.5 mg L-リシン塩酸塩 0.05 mg 以下 エデト酸ナトリウム水和物 0.035 mg ホルマリン（ホルムアルデヒドとして）0.05 mg 以下 塩化アルミニウム（Ⅲ）水和物 1.5 mg 以下[注 3)] 水酸化ナトリウム 0.6 mg 以下[注 3)] 塩化ナトリウム 2.955 mg リン酸水素ナトリウム水和物 0.52 mg リン酸二水素ナトリウム水和物 0.32 mg M199 培地 0.9 mg 乳糖水和物 30 mg pH 調節剤 適量

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

注 3）塩化アルミニウム（Ⅲ）水和物と水酸化ナトリウムはアルミニウムゲルの素材であり、アルミニウムとして 0.1 mg を含む。

（2）電解質等の濃度

該当資料なし

（3）熱量

該当資料なし

３．添付溶解液の組成及び容量

「２．(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照

４．力価

生物学的製剤基準により試験を行うとき、0.5mL 中、百日せき菌防御抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイドは、それぞれ 4 単位以上、14 国際単位以上、9 国際単位以上、不活化ポリオウイルス 1 型（Sabin 株）、2 型（Sabin 株）及び 3 型（Sabin 株）は、承認された判定基準の下限値以上を含む。破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌 b 型多糖の含有量は、抗原多糖体であるポリリボシルリビトールリン酸（PRP）として 10 μg である。

５．混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

６．製剤の各種条件下における安定性

遮光して 5±3℃以下で保存するとき、有効期間（24 か月）内は安定である（最終製品の有効期間は、安定性データの期間が短い DPT-IPV に合わせて、製造日から 2 年とした）。

＜シリンジ製剤の安定性試験のまとめ＞

試験	保存条件	結果
長期保存試験	温度：10±2℃ 湿度：規定せず 光：遮光	24か月まで規格内

＜バイアル製剤の安定性試験のまとめ＞

試験	保存条件	結果
長期保存試験	温度：5±3℃ 湿度：規定せず 光：遮光	48か月まで規格内
加速試験	温度：25±2℃ 湿度：規定せず 光：遮光	6か月まで規格内
苛酷試験 （温度）	温度：35±2℃ 湿度：規定せず 光：遮光	2 週間まで規格内

7．調製法及び溶解後の安定性

ヒブトロバック水性懸濁注射用の使用方法

・本剤は必ず接種直前に調製してください。
・この操作にあたっては、細菌等による汚染に注意してください。

本剤は、シリンジ製剤とバイアル製剤で構成された製剤です（用時溶解）

シリンジ製剤
（DPT-IPV）

注射針付き
（26 ゲージ、5/8 インチ）

用時溶解

バイアル製剤
（凍結乾燥 Hib 製剤*）

白色粉末の内容物が崩れていても使用上問題ありません。

*インフルエンザ菌 b 型多糖を抗原とした製剤

調製方法

❶ バイアルのキャップを外し、バイアル上部を消毒用アルコール等で消毒します。

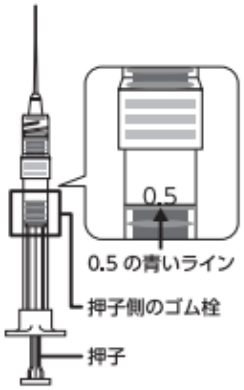
❷ シリンジ製剤は、必ず振り混ぜ均等にしてください。シリンジ製剤の注射針を、バイアルの栓の中央付近に**垂直**に刺し、シリンジに充填された液剤**全量**を注入します。

❸ 注射針をバイアルに刺したまま、シリンジとバイアルをまっすぐの状態に保ちながら、本剤が均一に溶解するまでゆっくりと振り混ぜます。

❹ 完全に溶解した後、注射針の先端がバイアル内に残っていることを確認し、**全量**をシリンジ内にゆっくりと吸引します。

本剤は白濁した液剤で、調製の前後で色の変化は殆どありません。目視で異物が入っていないかを確認し、異常があれば使用を中止してください。

❺ **接種直前**に気泡を上部に集めてから、押子をゆっくり押し、シリンジ内の空気を抜きます。押子側のゴム栓の薬液面が 0.5 の青いラインに達するまで押し込みます。これを確認して、接種を行います。



本剤のシリンジ及び注射針について

- 接種用器具は、通常、本剤のシリンジを使用します。
- 本剤のシリンジの注射針はそのまま接種用として用いることができます。
- 操作にあたっては、注射針が曲がらないように注意してください。
- 本剤のシリンジは、ルアーロックタイプです。注射針を反時計回りに回すとはずれます。注射針のキャップをはずす時は、針外れ防止のためにまっすぐ引き抜いてください。
- 接種用の注射針を変更する際は、細菌等による汚染に注意してください。
- シリンジを再使用したり、他剤の接種に使用しないでください。

注意点

- 異常な混濁、着色、異物の混入、シリンジやバイアルの破損、液漏れ、その他の異常が認められる場合は使用しないでください。
- 本剤は、バイアル製剤をシリンジ製剤で用時溶解して用いる製剤であるため、各々単独で使用しないでください。
- 本剤は、添加剤として保存剤を含有していないので、調製後は直ちに使用してください。

溶解後の安定性

＜投与液の保存安定性試験＞

保存条件	結果
温度：25±2℃ 湿度：規定せず 光：曝光（照度設定：2000 lux）	溶解後 24 時間まで性状と pH に変化はなかった。 また、抗原量の大きな減少は確認されなかった。

測定項目：性状確認試験、pH 試験、多糖体含量試験、遊離多糖体含量試験、ジフテリアトキソイド抗原含量試験、破傷風トキソイド抗原含量試験、百日せき菌防御抗原含量試験、ポリオ D 抗原量試験（Sabin）

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

９．溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

本剤は、シリンジ製剤とバイアル製剤で構成された製剤である（用時溶解）。

(2) 包装

1 シリンジ（注射針：26 ゲージ　5/8 インチ　RB）
1 バイアル

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

シリンジ製剤	バイアル製剤
カートリッジ：ホウ珪酸ガラス ストッパー：塩素化ブチルゴム プランジャーロッド：ポリプロピレン	バイアル：ホウ珪酸ガラス ゴム栓：塩素化ブチルゴム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

本剤のうち、シリンジ製剤の製法は次のとおりである。

百日せき菌 I 相菌（東浜株）の培養菌ろ液から遠心及びカラムクロマトグラフィーの物理化学的方法で感染防御抗原（百日せき毒素及び線維状赤血球凝集素）をそれぞれ単離精製し、ホルマリンで減毒化した両防御抗原を含む液を作製する。ジフテリア菌（Park -Williams No.8 株）の産生する毒素を精製し、ホルマリンで無毒化（トキソイド化）したジフテリアトキソイドを作製し、アルミニウム塩を加えて不溶性とする。破傷風菌（Harvard A-47 株）の産生する毒素を精製し、ホルマリンで無毒化（トキソイド化）した破傷風トキソイドを作製し、アルミニウム塩を加えて不溶性とする。弱毒ポリオウイルスセービン株の 1 型（LS - c , 2 a b 株） 、2 型（P712,Ch,2ab 株）及び 3 型（Leon,12a_1b 株）を Vero 細胞（アフリカミドリザル腎臓由来の株化細胞）でそれぞれ増殖させ、得られたウイルスを精製した後に、ホルマリンで不活化し混合した三価不活化ポリオウイルス液を作製する。本シリンジ製剤は、これら全てを混合したものである。

本剤のうち、バイアル製剤の製法は次のとおりである。

インフルエンザ菌 b 型（22/S/033 株）の培養上清から精製した感染防御抗原の莢膜多糖体（ポリリボシルリビトールリン酸）を破傷風トキソイドと結合・精製することにより調製した破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌 b 型多糖に添加剤を加えて、凍結乾燥したものである。

なお、本剤は製造工程でウシの乳由来成分（カザミノ酸、スキムミルク、ポリペプトン、ラクトアルブミン加水分解物）、ウシの肝臓、ウシの血液、ウシの血液由来成分（血清）、ウシの肉、ブタ由来成分（ハートエキス、ペプトン、トリプシン、ヘパリンナトリウム、ヘミン）、ブタのすい臓由来成分（パンクレアチン）、ウマ由来成分（血清）、ヒトの血液由来成分（アポセルロプラスミン）を使用している。ただし、ハートエキスはクジラ由来成分も使用する場合がある。

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

4. 効能・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・効果に関連する注意
5.1 本剤は、ペグセタコプラン又はイプタコパン塩酸塩水和物を投与する患者に対してのみ使用すること。
5.2 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。
5.3 本剤は、インフルエンザ菌 b 型による感染症、特に侵襲性の感染症（髄膜炎、敗血症、蜂巣炎、関節炎、喉頭蓋炎、肺炎及び骨髄炎など）に対する予防効果が期待できる。

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法・用量
バイアル製剤をシリンジ製剤の全量で溶解し、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

「Ⅴ.5. (3) 用量反応探索試験」及び「Ⅴ.5. (5) 検証的試験」の項参照

４．用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意
7.1 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。[14.2.1 参照]

(解説)
7.1 定期接種実施要領の第１（総論）「18 他の予防接種との関係」に基づき設定した。
複数のワクチンを混合して同じ注射器内に入れて接種（混注）してはならない。また、同じ種類のワクチンを複数回接種する場合は、それぞれのワクチンに定められた接種間隔を守る。

５．臨床成績

（1）臨床データパッケージ[1)]

資料区分	評価資料			
試験区分	第 I 相 臨床薬理試験	第 II 相 用量設定試験	第 II 相 探索的試験	第 III 相 検証的試験
試験番号	370P1	370P2	370P2-2	370P3
試験の目的	・安全性及び免疫原性の検討	・免疫原性及び安全性の検討 ・Hib 抗原の用量反応性の検討	・免疫原性及び安全性の検討 ・投与経路の検討	・免疫原性の検証 ・安全性の検討
試験デザイン	評価者盲検ランダム化並行群間比較試験	多施設共同二重盲検ランダム化並行群間比較試験	多施設共同評価者盲検ランダム化並行群間比較試験	多施設共同評価者盲検ランダム化並行群間比較試験
対象	健康成人男性 （20 歳以上 40 歳以下）	乳幼児 （生後 2 か月以上 60 か月未満）	乳幼児 （生後 2 か月以上 60 か月未満）	乳幼児 （生後 2 か月以上 60 か月未満）
登録例数	H 剤群[a)]：10 例 対照薬群[b)]：10 例	H 剤群[a)]：33 例 M 剤群[a)]：33 例 L 剤群[a)]：34 例	H 筋注群[a)]：55 例 H 皮下群[a)]：53 例	H 剤群[a)]：247 例 対照薬群[c)]：249 例
用法・用量	1 回 0.5 mL 単回皮下接種	1 回 0.5 mL ずつ 20～56 日間隔で 3 回皮下接種、初回免疫終了後の 6～18 か月後に 1 回皮下接種	1 回 0.5 mL ずつ 20～56 日間隔で 3 回筋肉内（皮下）接種、初回免疫終了後の 6～18 か月後に 1 回筋肉内（皮下）接種	1 回 0.5 mL ずつ 20～56 日間隔で 3 回皮下接種、初回免疫終了後の 6～18 か月後に 1 回皮下接種
他のワクチンとの同時接種	不可	不可	可	可
評価項目	・2 倍又は 4 倍以上抗体上昇率 ・平均抗体価 ・抗体価変化率 ・有害事象発生割合 ・生理学的検査 ・臨床検査	・抗体保有率 ・平均抗体価 ・有害事象発生割合	・抗体保有率 ・平均抗体価 ・有害事象発生割合	・抗体保有率 ・平均抗体価 ・有害事象発生割合

a）H 剤：0.5 mL 中 Hib 抗原（多糖の量として）10 μg を含有する製剤
M 剤：0.5 mL 中 Hib 抗原（多糖の量として）5 μg を含有する製剤
L 剤：0.5 mL 中 Hib 抗原（多糖の量として）2 μg を含有する製剤
※注意：本剤の承認された抗原量は、0.5 mL あたり、Hib 抗原（多糖の量として）10 μg である。

b）クアトロバック皮下注シリンジ

c）クアトロバック皮下注シリンジ＋既承認の乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（担体たん白質結合型）

（2）臨床薬理試験

国内第Ⅰ相試験（370P1 試験）[1) 2)]

試験デザイン	評価者盲検ランダム化並行群間比較試験
対象	健康成人男性
登録例数	H 剤群[a)]：10 例、対照薬群[b)]：10 例 a）H 剤：0.5 mL 中 Hib 抗原（多糖の量として）10 μg を含有する製剤 b）クアトロバック皮下注シリンジ ※注意：本剤の承認された抗原量は、0.5 mL あたり、Hib 抗原（多糖の量として）10 μg である。
組入れ基準	1. 治験薬接種時の年齢が 20 歳以上 40 歳以下の健康成人男性 2. スクリーニング検査の結果、治験責任医師又は治験分担医師が本試験に適格な健康成人と判断した者 3. 文書による同意が得られた者
除外基準	1. 百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎（ポリオ）、インフルエンザ菌 b 型による感染症のいずれかに既往歴のある者（被験者からの聴取による） 2. 食物や医薬品等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 3. 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患などの基礎疾患を有する者 4. 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などのアレルギーを疑う症状を呈したことがある者 5. 過去にけいれんの既往のある者 6. 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者 7. 治験薬の接種液の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者 8. 治験薬接種日から過去 4 か月（120 日）以内に他の治験に参加し、他の治験薬の投与を受けた者 9. その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の被験者として不適当と判断した者
用法・用量	H 剤又は対照薬を 0.5 mL、1 回皮下接種した。
他のワクチンとの同時接種	不可
評価項目	有効性（免疫原性）： ＜主要評価項目＞ ・治験薬接種後の PT、FHA に対するそれぞれの抗体価の 2 倍以上上昇率 ・治験薬接種後のジフテリア毒素に対する抗体価の 4 倍以上上昇率 ・治験薬接種後の破傷風トキソイドに対する抗体価の 4 倍以上上昇率 ・治験薬接種後の弱毒ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対するそれぞれの抗体価の 4 倍以上上昇率 ・治験薬接種後の PRP に対する抗体価の 2 倍以上上昇率 2 倍以上又は 4 倍以上上昇率：治験薬接種後の抗体価が接種前と比較して 2 倍以上又は 4 倍以上上昇している被験者の割合 ＜副次評価項目＞ ・治験薬接種後の PT、FHA、ジフテリア毒素、破傷風トキソイド、弱毒ポリオウイルス 1 型、2 型、3 型及び PRP に対するそれぞれの幾何平均抗体価、抗体価変化率 抗体価変化率：それぞれの被験者の接種前の抗体価に対する治験薬接種後の抗体価の比の幾何平均値

安全性：

・ 治験薬接種後から接種 27 日後までに発現した全ての有害事象、有害事象による死亡、死亡以外の重篤な有害事象、重症度の高い（Grade 3）有害事象の発現割合及び治験薬との因果関係
・ 特定有害事象：治験薬接種後から接種 7 日後までに発現した注射部位の反応（注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結）及び全身性の反応（発熱）
・ 特定外有害事象：特定有害事象以外の全ての有害事象
・ 中間採血時（治験薬接種 8 日後から接種 10 日後）の臨床検査項目ごとの検査値
・ 治験薬接種後（治験薬接種 30 分後から 1 時間後まで）の血圧（臥位）及び脈拍の測定値、心電図の所見

特定有害事象の重症度の判定基準

有害事象名		Grade	基準
特定有害事象	特定局所有害事象 ・ 注射部位紅斑 ・ 注射部位腫脹 ・ 注射部位硬結	1	長径 20 mm 未満
		2	長径 20 mm 以上 50 mm 以下
		3	長径 50 mm 超
	特定全身有害事象 ・ 発熱	1	37.5℃以上 38.0℃未満
		2	38.0℃以上 39.0℃未満
		3	39.0℃以上

特定外有害事象の重症度の判定基準

有害事象名	Grade	基準
特定外有害事象	1	軽度の有害事象 軽度の症状又は兆候（症状を伴わない検査又は画像検査結果から判断される有害事象など）がある／治療を要さない／日常生活に支障がない
	2	中等度の有害事象 最低限又は局所的又は非侵襲的治療を要する／日常生活に支障がある
	3	高度の有害事象 重症又は医学的に重大である／入院や侵襲的治療を要する／日常生活ができない

・ 有害事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA/J：Ver.17.1）を用いて読み替えた。
・ 有害事象の重症度は、「Grade 1」、「Grade 2」、「Grade 3」の 3 段階で治験責任医師又は治験分担医師が判定した。なお、重症度の評価に際しては、その事象が持続している間の最も高い重症度を評価した。
・ 有害事象の因果関係判定は、治験責任医師又は治験分担医師が判定した。なお、特定局所有害事象は全て、治験薬との因果関係があるとみなした。

結果

有効性の結果（免疫原性）

＜主要評価項目＞

H 剤群で接種後の抗体上昇率は、PT が 80.0%、FHA が 100.0%、ジフテリア毒素が 90.0%、破傷風トキソイドが 100.0%、弱毒ポリオウイルス 1 型が 90.0%、弱毒ポリオウイルス 2 型が 100.0%、弱毒ポリオウイルス 3 型が 100.0%、PRP が 100.0%であった。

治験薬接種後の各抗原（PRP を除く）に対する 2 倍以上上昇率又は 4 倍以上上昇率は、いずれも H 剤群及び対照薬群で同様であり、PRP については、H 剤群のみで抗体価の 2 倍以上上昇が認められた。

（治験薬接種後の抗体価が 2 倍以上又は 4 倍以上に上昇している被験者の割合_FAS）

		H 剤群		対照薬群	
		抗体上昇率	95%信頼区間	抗体上昇率	95%信頼区間
百日せき	PT	8/10（80.0%）	44.4%-97.5%	9/10（90.0%）	55.5%-99.7%
	FHA	10/10（100.0%）	74.1%-100.0%	10/10（100.0%）	74.1%-100.0%
ジフテリア		9/10（90.0%）	55.5%-99.7%	10/10（100.0%）	74.1%-100.0%
破傷風		10/10（100.0%）	74.1%-100.0%	8/10（80.0%）	44.4%-97.5%
弱毒ポリオ	1 型	9/10（90.0%）	55.5%-99.7%	9/10（90.0%）	55.5%-99.7%
	2 型	10/10（100.0%）	74.1%-100.0%	10/10（100.0%）	74.1%-100.0%
	3 型	10/10（100.0%）	74.1%-100.0%	10/10（100.0%）	74.1%-100.0%
Hib（PRP）		10/10（100.0%）	74.1%-100.0%	0/10（0.0%）	0.0%-25.9%

＜副次評価項目＞

（治験薬接種後の幾何平均抗体価_FAS）

		H 剤群		対照薬群	
		被験者数	幾何平均抗体価（95%信頼区間）	被験者数	幾何平均抗体価（95%信頼区間）
百日せき	PT（EU/mL）	10	87.8（54.8-140.7）	10	101.0（85.5-119.2）
	FHA（EU/mL）	10	251.5（169.3-373.7）	10	363.7（258.8-511.0）
ジフテリア（IU/mL）		10	8.45（2.47-28.9）	10	6.66（2.29-19.3）
破傷風（IU/mL）		10	18.37917（8.23405-41.02403）	10	5.27803（3.09731-8.99414）
PRP（μg/mL）		10	95.80（34.22-268.2）	10	0.9722（0.5626-1.680）
		被験者数	平均抗体価（$\log_2$）（95%信頼区間）	被験者数	平均抗体価（$\log_2$）（95%信頼区間）
弱毒ポリオ	1 型	10	9.70（8.05-11.35）	10	10.75（10.33-11.17）
	2 型	10	13.20（12.13-14.27）	10	13.50（12.41-14.59）
	3 型	10	11.65（10.86-12.44）	10	13.45（12.79-14.11）

（治験薬接種後の抗体価変化率_FAS）

		H 剤群		対照薬群	
		被験者数	抗体価変化率（95%信頼区間）	被験者数	抗体価変化率（95%信頼区間）
百日せき	PT	10	6.17（2.96-12.86）	10	5.67（3.19-10.08）
	FHA	10	20.24（11.00-37.22）	10	16.62（11.54-23.95）
ジフテリア		10	53.43（17.02-167.76）	10	103.86（20.82-518.12）
破傷風		10	33.07（13.72-79.69）	10	27.46（4.22-178.88）
Hib（PRP）		10	80.43（24.30-266.21）	10	1.13（1.00-1.27）
		被験者数	抗体価変化率（$\log_2$）（95%信頼区間）	被験者数	抗体価変化率（$\log_2$）（95%信頼区間）
弱毒ポリオ	1 型	10	3.60（2.47-4.73）	10	2.75（1.94-3.56）
	2 型	10	7.25（6.12-8.38）	10	6.35（5.44-7.26）
	3 型	10	7.15（5.81-8.49）	10	7.90（6.96-8.84）

安全性の結果

（1）全ての副反応

治験薬接種 27 日後（接種当日を含めて 28 日間）までに副反応によって死亡した被験者、死亡以外の重篤な副反応を発現した被験者及び重症度の高い（Grade 3）副反応を発現した被験者はいなかった。H 剤群及び対照薬群の全ての副反応の発現割合（発現者数）は、それぞれ 20.0%（2/10）及び 20.0%（2/10）であった。

（2）特定局所副反応

H 剤群では、特定局所副反応は発現しなかった。対照薬群で発現した特定局所副反応は、注射部位紅斑（10.0%、1/10）であった。

（3）特定全身副反応

いずれの群でも特定全身副反応の発熱は発現しなかった。

（4）特定外副反応

H 剤群で発現した特定外副反応は、注射部位知覚低下（10.0%、1/10）、倦怠感（10.0%、1/10）、頭痛（10.0%、1/10）であった。対照薬群で発現した特定外副反応は、頭痛（10.0%、1/10）であった。

（5）臨床検査値

本治験では、臨床的に重要な臨床検査値の異常はなかった。

（6）生理学的検査（最高体温、血圧、脈拍数、心電図）

本治験では、臨床的に重要な生理学的検査値の異常はなかった。

(3) 用量反応探索試験

国内第Ⅱ相臨床試験（370P2 試験）[1)]

試験デザイン	多施設共同二重盲検ランダム化並行群間比較試験
対象	生後 2 か月以上 60 か月未満の乳幼児
登録例数	H 剤群[a)]：33 例、M 剤群[b)]：33 例、L 剤群[c)]：34 例 a）H 剤：0.5 mL 中 Hib 抗原（多糖の量として）10 μg を含有する製剤 b）M 剤：0.5 mL 中 Hib 抗原（多糖の量として）5 μg を含有する製剤 c）L 剤：0.5 mL 中 Hib 抗原（多糖の量として） 2μg を含有する製剤 ※注意：本剤の承認された抗原量は、0.5 mL あたり、Hib 抗原（多糖の量として）10 μg である。
組入れ基準	1. 生後 2 か月から 60 か月に至るまでの間に決められた接種間隔で治験薬を 4 回接種できる乳幼児 2. 代諾者から文書による同意が得られた者
除外基準	1. 百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎（ポリオ）、インフルエンザ菌 b 型による感染症のいずれかに既往歴のある者（代諾者からの聴取による） 2. 百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎（ポリオ）、インフルエンザ菌 b 型による感染症のいずれかの感染症を予防するためのワクチンの接種歴のある者（母子手帳などで確認） 3. 治験薬に含有される接種液の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者 4. 治験薬接種日から過去 4 か月（120 日）以内に、他の治験に参加し、他の治験薬の投与を受けた者又は本治験期間中に他の治験に参加予定のある者 5. その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の治験者として不適当と判断した者
用法・用量	1）初回免疫（二重盲検下）：1 回 0.5 mL ずつを 3 回、いずれも 20 日から 56 日までの間隔をおいて、皮下に注射した。 2）追加免疫（評価者盲検下）：初回免疫後、6 か月以上 18 か月未満の間隔をおいて、0.5 mL を 1 回皮下に注射した。
他のワクチンとの同時接種	不可
評価項目	有効性（免疫原性）： ＜主要評価項目＞ 各群の初回免疫後の PT、FHA、ジフテリア毒素、破傷風トキソイド、弱毒ポリオウイルス 1 型、2 型、3 型、強毒ポリオウイルス 1 型、2 型、3 型及び PRP に対する発症防御レベル以上の抗体保有率 ＜副次評価項目＞ ・各群の追加免疫後の PT、FHA、ジフテリア毒素、破傷風トキソイド、弱毒ポリオウイルス 1 型、2 型、3 型、強毒ポリオウイルス 1 型、2 型、3 型及び PRP に対する発症防御レベル以上の抗体保有率 ・各群の初回免疫後及び追加免疫後の PT、FHA、ジフテリア毒素、破傷風トキソイド、弱毒ポリオウイルス 1 型、2 型、3 型、強毒ポリオウイルス 1 型、2 型、3 型及び PRP に対する幾何平均抗体価

抗体保有率は以下の発症防御レベル以上に達した被験者の割合のことである

抗原	発症防御レベル
PRP（発症防御）	0.15 μg/mL
PRP（長期発症防御）	1 μg/mL
百日せき毒素（PT）	10 EU[1]/mL
線維状赤血球凝集素（FHA）	10 EU[1]/mL
ジフテリア毒素	0.1 IU[2]/mL
破傷風トキソイド	0.01 IU[2]/mL
弱毒ポリオウイルス	1：8（抗体価（$\log_2$）3）
強毒ポリオウイルス	1：8（抗体価（$\log_2$）3）

[1] ELISA 単位、[2] 国際単位

安全性：

・ 治験薬接種後から接種 27 日後までに発現した全ての有害事象、有害事象による死亡、死亡以外の重篤な有害事象、重症度の高い（Grade 3）有害事象の発現割合及び治験薬との因果関係。なお、観察期間中に接種された治験薬以外のワクチン・トキソイドによる注射部位反応は有害事象とみなさなかった。

・ 特定有害事象：各治験薬接種後から接種 6 日後までに発現した注射部位の反応（注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結）及び全身性の反応（発熱）

・ 特定外有害事象：特定有害事象以外の全ての有害事象

特定有害事象の重症度の判定基準

有害事象名		Grade	基準
特定有害事象	特定局所有害事象 ・ 注射部位紅斑 ・ 注射部位腫脹 ・ 注射部位硬結	1	長径 20 mm 未満
		2	長径 20 mm 以上 50mm 以下
		3	長径 50 mm 超
	特定全身有害事象 ・ 発熱	1	37.5℃以上 38.0℃未満
		2	38.0℃以上 39.0℃未満
		3	39.0℃以上

特定外有害事象の重症度の判定基準

有害事象名	Grade	基準
特定外有害事象	1	軽度の有害事象 軽度の症状又は兆候（症状を伴わない検査又は画像検査結果から判断される有害事象など）がある／治療を要さない／日常生活に支障がない
	2	中等度の有害事象 最低限又は局所的又は非侵襲的治療を要する／日常生活に支障がある
	3	高度の有害事象 重症又は医学的に重大である／入院や侵襲的治療を要する／日常生活ができない

・ 有害事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA/J：Ver.17.1）を用いて読み替えた。

・ 有害事象の重症度は、「Grade 1」、「Grade 2」、「Grade 3」の 3 段階で治験責任医師又は治験分担医師が判定した。なお、重症度の評価に際しては、その事象が持続している間の最も高い重症度を評価した。

・ 有害事象の因果関係判定は、治験責任医師又は治験分担医師が判定した。なお、特定局所有害事象は全て、治験薬との因果関係があるとみなした。

結果

有効性の結果（免疫原性）：

＜主要評価項目＞

初回免疫後の PRP、PT、FHA、ジフテリア毒素、破傷風トキソイド、弱毒ポリオウイルス 1 型、2 型、3 型、強毒ポリオウイルス 2 型及び 3 型に対する抗体保有率は、H 剤群、M 剤群及び L 剤群のいずれの群も 100%であった。強毒ポリオウイルス 1 型に対する抗体保有率は、H 剤群で 87.1%、M 剤群で 84.8%、L 剤群で 88.2%あった。

（初回免疫後の発症防御レベル以上の抗体保有率_FAS）

		H 剤群 （95%信頼区間）	M 剤群 （95%信頼区間）	L 剤群 （95%信頼区間）
PRP		100%（31/31） （90.8%-100.0%）	100%（33/33） （91.3%-100.0%）	100%（34/34） （91.6%-100.0%）
PRP（長期発症防御）		100%（31/31） （90.8%-100.0%）	100%（33/33） （91.3%-100.0%）	100%（34/34） （91.6%-100.0%）
PT		100%（31/31） （90.8%-100.0%）	100%（32/32） （91.1%-100.0%）	100%（32/32） （91.1%-100.0%）
FHA		100%（31/31） （90.8%-100.0%）	100%（32/32） （91.1%-100.0%）	100%（32/32） （91.1%-100.0%）
ジフテリア		100%（31/31） （90.8%-100.0%）	100%（33/33） （91.3%-100.0%）	100%（33/33） （91.3%-100.0%）
破傷風		100%（31/31） （90.8%-100.0%）	100%（32/32） （91.1%-100.0%）	100%（32/32） （91.1%-100.0%）
弱毒ポリオ	1型	100%（31/31） （90.8%-100.0%）	100%（33/33） （91.3%-100.0%）	100%（34/34） （91.6%-100.0%）
	2型	100%（31/31） （90.8%-100.0%）	100%（33/33） （91.3%-100.0%）	100%（34/34） （91.6%-100.0%）
	3型	100%（31/31） （90.8%-100.0%）	100%（33/33） （91.3%-100.0%）	100%（34/34） （91.6%-100.0%）
強毒ポリオ	1型	87.1%（27/31） （70.2%-96.4%）	84.8%（28/33） （68.1%-94.9%）	88.2%（30/34） （72.5%-96.7%）
	2型	100%（31/31） （90.8%-100.0%）	100%（33/33） （91.3%-100.0%）	100%（34/34） （91.6%-100.0%）
	3型	100%（31/31） （90.8%-100.0%）	100%（33/33） （91.3%-100.0%）	100%（34/34） （91.6%-100.0%）

結果
（つづき）

＜副次評価項目＞

（初回免疫後の幾何平均抗体価_FAS）

		H 剤群	M 剤群	L 剤群
		幾何平均抗体価 （95%信頼区間）	幾何平均抗体価 （95%信頼区間）	幾何平均抗体価 （95%信頼区間）
PRP （μg/mL）		10.91 （8.068-14.76）	12.85 （9.172-18.01）	16.62 （12.67-21.80）
PT （EU/mL）		55.0 （48.2-62.6）	51.8 （44.0-60.8）	56.4 （47.9-66.3）
FHA （EU/mL）		100.6 （87.1-116.2）	92.2 （76.7-110.9）	104.1 （85.4-127.0）
ジフテリア （IU/mL）		1.94 （1.58-2.38）	1.56 （1.25-1.95）	2.04 （1.64-2.54）
破傷風 （IU/mL）		1.05183 （0.78377-1.41156）	0.75301 （0.53839-1.05317）	1.31856 （1.06587-1.63116）
		平均抗体価（$\log_2$） （95%信頼区間）	平均抗体価（$\log_2$） （95%信頼区間）	平均抗体価（$\log_2$） （95%信頼区間）
弱毒ポリオ	1 型	9.24 （8.42-10.06）	9.36 （8.54-10.18）	9.69 （8.87-10.51）
	2 型	9.87 （9.45-10.29）	9.55 （8.95-10.14）	10.07 （9.66-10.48）
	3 型	10.58 （10.07-11.09）	10.35 （9.67-11.02）	10.74 （10.21-11.26）
強毒ポリオ	1 型	5.77 （4.87-6.68）	5.65 （4.79-6.51）	6.07 （5.35-6.80）
	2 型	9.37 （8.81-9.93）	9.06 （8.50-9.62）	9.32 （8.86-9.78）
	3 型	9.32 （8.77-9.88）	9.09 （8.56-9.62）	9.41 （8.82-10.00）

（追加免疫後の発症防御レベル以上の抗体保有率_FAS）

		H 剤群 （95%信頼区間）	M 剤群 （95%信頼区間）	L 剤群 （95%信頼区間）
PRP		100%（30/30） （90.5%-100.0%）	100%（33/33） （91.3%-100.0%）	100%（32/32） （91.1%-100.0%）
PRP （長期発症防御）		100%（30/30） （90.5%-100.0%）	100%（33/33） （91.3%-100.0%）	100%（32/32） （91.1%-100.0%）
PT		100%（30/30） （90.5%-100.0%）	100%（32/32） （91.1%-100.0%）	100%（32/32） （91.1%-100.0%）
FHA		100%（30/30） （90.5%-100.0%）	100%（32/32） （91.1%-100.0%）	100%（32/32） （91.1%-100.0%）
ジフテリア		100%（30/30） （90.5%-100.0%）	100%（33/33） （91.3%-100.0%）	100%（32/32） （91.1%-100.0%）
破傷風		100%（30/30） （90.5%-100.0%）	100%（32/32） （91.1%-100.0%）	100%（32/32） （91.1%-100.0%）
弱毒ポリオ	1型	100%（30/30） （90.5%-100.0%）	100%（33/33） （91.3%-100.0%）	100%（32/32） （91.1%-100.0%）
	2型	100%（30/30） （90.5%-100.0%）	100%（33/33） （91.3%-100.0%）	100%（32/32） （91.1%-100.0%）
	3型	100%（30/30） （90.5%-100.0%）	100%（33/33） （91.3%-100.0%）	100%（32/32） （91.1%-100.0%）
強毒ポリオ	1型	96.7%（29/30） （82.8%-99.9%）	100%（33/33） （91.3%-100.0%）	100%（32/32） （91.1%-100.0%）
	2型	100%（30/30） （90.5%-100.0%）	100%（33/33） （91.3%-100.0%）	100%（32/32） （91.1%-100.0%）
	3型	100%（30/30） （90.5%-100.0%）	100%（33/33） （91.3%-100.0%）	100%（32/32） （91.1%-100.0%）

（追加免疫後の幾何平均抗体価_FAS）

		H 剤群	M 剤群	L 剤群
		幾何平均抗体価 （95%信頼区間）	幾何平均抗体価 （95%信頼区間）	幾何平均抗体価 （95%信頼区間）
PRP （μg/mL）		53.37 （37.05-76.87）	64.71 （44.94-93.18）	56.05 （43.03-73.01）
PT （EU/mL）		78.0 （67.1-90.6）	77.0 （61.0-97.3）	85.9 （70.1-105.3）
FHA （EU/mL）		152.8 （121.5-192.0）	146.5 （115.0-186.7）	182.3 （148.7-223.5）
ジフテリア （IU/mL）		9.80 （7.77-12.4）	9.15 （7.07-11.8）	10.7 （8.21-13.8）
破傷風 （IU/mL）		2.03253 （1.53369-2.69362）	2.37769 （1.61928-3.49131）	2.62931 （2.06505-3.34775）
		平均抗体価（$\log_2$） （95%信頼区間）	平均抗体価（$\log_2$） （95%信頼区間）	平均抗体価（$\log_2$） （95%信頼区間）
弱毒ポリオ	1 型	10.98 （10.27-11.69）	10.36 （9.73-10.99）	10.84 （10.29-11.40）
	2 型	12.22 （11.85-12.58）	12.27 （11.91-12.64）	12.33 （11.95-12.71）
	3 型	11.85 （11.41-12.29）	11.88 （11.38-12.38）	11.86 （11.38-12.34）
強毒ポリオ	1 型	7.47 （6.65-8.28）	7.20 （6.57-7.83）	7.13 （6.65-7.60）
	2 型	11.77 （11.38-12.15）	11.88 （11.45-12.31）	11.92 （11.51-12.34）
	3 型	10.75 （10.29-11.21）	10.88 （10.37-11.39）	10.92 （10.38-11.47）

結果 （つづき）	安全性の結果： （1）副反応の要約 ・ 各治験薬接種後から接種 27 日後までに副反応によって死亡した被験者はいなかった。 ・ 死亡以外の重篤な副反応及び治験薬接種を中止せざるを得なかった事象又は中止すべきであった事象（重要な副反応）の発現はなかった。 ・ H 剤群、M 剤群及び L 剤群の重症度の高い（Grade 3）副反応の発現割合（発現者数）は、それぞれ 3.0%（1 名）、0.0%（0 名）及び 2.9%（1 名）であった。各群で重症度の高い（Grade 3）副反応の発現割合に特筆すべき差は認められなかった。 ・ H 剤群、M 剤群及び L 剤群の全ての副反応の発現割合（発現者数）は、それぞれ 72.7%（24 名）、81.8%（27 名）及び 88.2%（30 名）であった。各群で全ての副反応の発現割合に特筆すべき差は認められなかった。 （2）特定局所副反応 H 剤群、M 剤群及び L 剤群の注射部位紅斑の発現割合は、それぞれ 42.4%（14/33）、63.6%（21/33）及び 64.7%（22/34）、注射部位腫脹の発現割合は、それぞれ 15.2%（5/33）、21.2%（7/33）及び 26.5%（9/34）、注射部位硬結の発現割合は、それぞれ 33.3%（11/33）、42.4%（14/33）及び 32.4%（11/34）であった。注射部位紅斑の発現割合は、H 剤群の方が M 剤群及び L 剤群より低い傾向を示した。 （3）特定全身副反応：発熱 H 剤群、M 剤群及び L 剤群の特定全身副反応の発熱の発現割合は、それぞれ 21.2%（7/33）、42.4%（14/33）及び 50.0%（17/34）であった。特定全身副反応の発熱の発現割合は、H 剤群の方が M 剤群及び L 剤群より低い傾向を示した。 （4）特定外副反応 H 剤群で発現割合が 10%以上であった特定外副反応は、鼻漏（12.1%、4/33）であった。同様に、M 剤群では、鼻漏（12.1%、4/33）であり、L 剤群では、気分変化（17.6%、6/34）及び下痢（14.7%、5/34）であった。

(4) 探索的試験

国内第Ⅱ相臨床試験（370P2-2 試験）[1)]

試験デザイン	多施設共同評価者盲検ランダム化並行群間比較試験
対象	生後 2 か月以上 60 か月未満の乳幼児
登録例数	H 筋注群：55 例、H 皮下群：53 例 H 剤：0.5 mL 中 Hib 抗原（多糖の量として）10 μg を含有する製剤 ※注意：本剤の承認された抗原量は、0.5 mL あたり、Hib 抗原（多糖の量として）10 μg である。
組入れ基準	1. 生後 2 か月から 60 か月に至るまでの間に決められた接種間隔で治験薬を 4 回接種できる乳幼児 2. 代諾者から文書による同意が得られた者
除外基準	1. Hib による感染症、百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎（ポリオ）のいずれかに既往歴のある者（代諾者からの聴取による） 2. Hib による感染症、百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎（ポリオ）のいずれかを予防するためのワクチンの接種歴のある者（母子手帳などで確認） 3. 治験薬に含有される接種液の成分によって、アナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者 4. 治験薬接種日から過去 4 か月（120 日）以内に他の治験に参加し、他の治験薬の投与を受けた者、又は本治験期間中に他の治験に参加予定のある者 5. 進行性骨化性線維異形成症である者 6. その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の被験者として不適当と判断した者
用法・用量	初回免疫：1 回 0.5 mL ずつを 3 回、いずれも 20 日から 56 日までの間隔をおいて、筋肉内又は皮下に接種した。 追加免疫：初回免疫後 6 か月以上 18 か月未満の間隔をおいて、0.5 mL を 1 回筋肉内又は皮下に接種した。
他のワクチンとの同時接種	可
評価項目	有効性（免疫原性）： ＜主要評価項目＞ 本剤の筋肉内接種及び皮下接種による初回免疫後の PRP、PT、FHA、ジフテリア毒素、破傷風トキソイド並びに弱毒ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対するそれぞれの発症防御レベル（PRP は 1 μg/mL）以上の抗体保有率 ＜副次評価項目＞ ・各群の初回免疫後の PRP、強毒ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対するそれぞれの発症防御レベル（PRP は 0.15 μg/mL）以上の抗体保有率 ・各群の追加免疫後の PRP、PT、FHA、ジフテリア毒素、破傷風トキソイド、弱毒ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型並びに強毒ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対するそれぞれの発症防御レベル以上の抗体保有率 ・各群の初回免疫後及び追加免疫後の PRP、PT、FHA、ジフテリア毒素、破傷風トキソイド、弱毒ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型並びに強毒ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対するそれぞれの幾何平均抗体価

抗体保有率は以下の発症防御レベル以上に達した被験者の割合のことである

抗原	発症防御レベル
PRP（発症防御）	0.15 μg/mL
PRP（長期発症防御）	1 μg/mL
百日せき毒素（PT）	10 EU[1]/mL
線維状赤血球凝集素（FHA）	10 EU[1]/mL
ジフテリア毒素	0.1 IU[2]/mL
破傷風トキソイド	0.01 IU[2]/mL
弱毒ポリオウイルス	1：8（抗体価（$\log_2$）3）
強毒ポリオウイルス	1：8（抗体価（$\log_2$）3）

[1] ELISA 単位、[2] 国際単位

安全性：

・ 治験薬接種後から接種 27 日後までに発現した全ての有害事象、有害事象による死亡、死亡以外の重篤な有害事象、重症度の高い（Grade 3）有害事象の発現割合及び治験薬との因果関係。なお、観察期間中に接種された治験薬以外のワクチン・トキソイドによる注射部位反応は有害事象とみなさなかった。

・ 特定有害事象：各治験薬接種後から接種 6 日後までに発現した注射部位の反応（注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結）及び全身性の反応（発熱）

・ 特定外有害事象：特定有害事象以外の全ての有害事象

特定有害事象の重症度の判定基準

有害事象名		Grade	基準
特定有害事象	特定局所有害事象 ・ 注射部位紅斑 ・ 注射部位腫脹 ・ 注射部位硬結	1	長径 20 mm 未満
		2	長径 20 mm 以上 50 mm 以下
		3	長径 50 mm 超
	特定全身有害事象 ・ 発熱	1	37.5℃以上 38.0℃未満
		2	38.0℃以上 39.0℃未満
		3	39.0℃以上

特定外有害事象の重症度の判定基準

有害事象名	Grade	基準
特定外有害事象	1	軽度の有害事象 軽度の症状又は兆候（症状を伴わない検査又は画像検査結果から判断される有害事象など）がある／治療を要さない／日常生活に支障がない
	2	中等度の有害事象 最低限又は局所的又は非侵襲的治療を要する／日常生活に支障がある
	3	高度の有害事象 重症又は医学的に重大である／入院や侵襲的治療を要する／日常生活ができない

・ 有害事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA/J：Ver.20.1）を用いて読み替えた。

・ 有害事象の重症度は、「Grade 1」、「Grade 2」、「Grade 3」の 3 段階で治験責任医師又は治験分担医師が判定した。なお、重症度の評価に際しては、その事象が持続している間の最も高い重症度を評価した。

・ 有害事象の因果関係判定は、治験責任医師又は治験分担医師が判定した。なお、特定局所有害事象は全て、治験薬との因果関係があるとみなした。

<table>
<tr><td>結果</td><td>有効性の結果（免疫原性）：
＜主要評価項目＞
初回免疫後の発症防御レベル以上の抗体保有率_FAS
<table>
<tr><th colspan="2"></th><th>H 筋注群
（95%信頼区間）</th><th>H 皮下群
（95%信頼区間）</th></tr>
<tr><td colspan="2">PT</td><td>100%（54/54）
（94.6%-100.0%）</td><td>100%（51/51）
（94.3%-100.0%）</td></tr>
<tr><td colspan="2">FHA</td><td>100%（54/54）
（94.6%-100.0%）</td><td>100%（51/51）
（94.3%-100.0%）</td></tr>
<tr><td colspan="2">ジフテリア</td><td>90.6%（48/53）
（79.3%-96.9%）</td><td>92.0%（46/50）
（80.8%-97.8%）</td></tr>
<tr><td colspan="2">破傷風</td><td>100%（54/54）
（94.6%-100.0%）</td><td>100%（51/51）
（94.3%-100.0%）</td></tr>
<tr><td rowspan="3">弱毒ポリオ</td><td>1 型</td><td>100%（51/51）
（94.3%-100.0%）</td><td>100%（50/50）
（94.2%-100.0%）</td></tr>
<tr><td>2 型</td><td>100%（50/50）
（94.2%-100.0%）</td><td>100%（49/49）
（94.1%-100.0%）</td></tr>
<tr><td>3 型</td><td>100%（50/50）
（94.2%-100.0%）</td><td>100%（49/49）
（94.1%-100.0%）</td></tr>
<tr><td colspan="2">PRP（長期発症防御：1.0 μg/mL 以上）</td><td>94.4%（51/54）
（84.6%-98.8%）</td><td>98.0%（50/51）
（89.6%-100.0%）</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

結果
（つづき）

＜副次評価項目＞

初回免疫後の発症防御レベル以上の抗体保有率_FAS

		H 筋注群 （95%信頼区間）	H 皮下群 （95%信頼区間）
強毒ポリオ	1 型	70.0%（35/50） （55.4%-82.1%）	67.3%（33/49） （52.5%-80.1%）
	2 型	100%（49/49） （94.1%-100.0%）	100%（49/49） （94.1%-100.0%）
	3 型	91.8%（45/49） （80.4%-97.7%）	95.9%（47/49） （86.0%-99.5%）
PRP（0.15 μg/mL 以上）		100%（54/54） （94.6%-100.0%）	100%（51/51） （94.3%-100.0%）

初回免疫後の平均抗体価_FAS

		H 筋注群		H 皮下群	
		被験者数	幾何平均抗体価 （95%信頼区間）	被験者数	幾何平均抗体価 （95%信頼区間）
PT（EU/mL）		54	46.2 （41.1-52.1）	51	49.3 （43.6-55.7）
FHA（EU/mL）		54	74.1 （64.9-84.4）	51	53.4 （45.6-62.5）
ジフテリア （IU/mL）		53	0.461 （0.365-0.584）	50	0.477 （0.359-0.632）
破傷風 （IU/mL）		54	0.40134 （0.29208-0.55146）	51	0.31142 （0.22969-0.42224）
PRP （μg/mL）		54	8.907 （6.764-11.73）	51	10.47 （8.034-13.64）
		被験者数	平均抗体価（log_2） （95%信頼区間）	被験者数	平均抗体価（log_2） （95%信頼区間）
弱毒ポリオ	1 型	51	8.77 （8.04-9.50）	50	8.88 （8.25-9.51）
	2 型	50	10.75 （10.35-11.15）	49	10.88 （10.54-11.22）
	3 型	50	9.44 （8.81-10.07）	49	9.41 （8.94-9.87）
強毒ポリオ	1 型	50	4.28 （3.66-4.90）	49	4.18 （3.59-4.77）
	2 型	49	9.56 （9.01-10.12）	49	9.56 （9.16-9.96）
	3 型	49	7.47 （6.75-8.19）	49	7.19 （6.59-7.80）

追加免疫後の発症防御レベル以上の抗体保有率_FAS

		H 筋注群 （95%信頼区間）	H 皮下群 （95%信頼区間）
PT		100.0%（55/55） （94.7%-100.0%）	100.0%（51/51） （94.3%-100.0%）
FHA		100.0%（55/55） （94.7%-100.0%）	100.0%（51/51） （94.3%-100.0%）
ジフテリア		100.0%（55/55） （94.7%-100.0%）	100.0%（51/51） （94.3%-100.0%）
破傷風		98.2%（54/55） （90.3%-100.0%）	100.0%（51/51） （94.3%-100.0%）
弱毒ポリオ	1 型	100.0%（54/54） （94.6%-100.0%）	100.0%（51/51） （94.3%-100.0%）
	2 型	100.0%（54/54） （94.6%-100.0%）	100.0%（51/51） （94.3%-100.0%）
	3 型	100.0%（54/54） （94.6%-100.0%）	100.0%（51/51） （94.3%-100.0%）
強毒ポリオ	1 型	100.0%（54/54） （94.6%-100.0%）	100.0%（51/51） （94.3%-100.0%）
	2 型	100%（54/54） （94.6%-100.0%）	100.0%（51/51） （94.3%-100.0%）
	3 型	98.1%（53/54） （90.1%-100.0%）	100.0%（51/51） （94.3%-100.0%）
PRP（長期発症防御：1.0 μg/mL 以上）		100.0%（55/55） （94.7%-100.0%）	100.0%（51/51） （94.3%-100.0%）
PRP（0.15 μg/mL 以上）		100.0%（55/55） （94.7%-100.0%）	100.0%（51/51） （94.3%-100.0%）

追加免疫後の平均抗体価_FAS

		H 筋注群		H 皮下群	
		被験者数	幾何平均抗体価（95%信頼区間）	被験者数	幾何平均抗体価（95%信頼区間）
PT（EU/mL）		55	75.8（65.9-87.1）	51	76.3（65.8-88.5）
FHA（EU/mL）		55	187.2（159.9-219.3）	51	131.6（112.2-154.3）
ジフテリア（IU/mL）		55	4.60（3.91-5.42）	51	4.65（3.88-5.58）
破傷風（IU/mL）		55	1.07686（0.78836-1.47093）	51	1.01499（0.83228-1.23781）
PRP（μg/mL）		55	38.35（31.12-47.27）	51	34.91（28.61-42.59）
		被験者数	平均抗体価（log_2）（95%信頼区間）	被験者数	平均抗体価（log_2）（95%信頼区間）
弱毒ポリオ	1 型	54	11.32（10.74-11.91）	51	11.25（10.67-11.82）
	2 型	54	13.89（13.62-14.16）	51	13.25（12.96-13.54）
	3 型	54	12.25（11.56-12.94）	51	11.72（11.19-12.24）
強毒ポリオ	1 型	54	7.21（6.72-7.71）	51	6.64（6.14-7.14）
	2 型	54	12.80（12.45-13.14）	51	11.91（11.59-12.23）
	3 型	54	10.30（9.59-11.00）	51	9.83（9.24-10.43）

結果 （つづき）	安全性の結果： （1）副反応の要約 ・ 各治験薬接種後から接種 27 日後までに副反応によって死亡した被験者はいなかった。 ・ 死亡以外の重篤な副反応の発現割合（発現者数、発現件数）は、それぞれ 0.0%及び 1.9%（1 名、1 件）であった。群間で死亡以外の重篤な副反応の発現割合に差は認められなかった。 ・ 治験薬接種を中止せざるを得なかった事象又は中止すべきであった事象（重要な副反応）の発現はなかった。 ・ H 筋注群及び H 皮下群の重症度の高い（Grade 3）副反応の発現割合（発現者数、発現件数）は、それぞれ 14.5%（8 名、9 件）及び 7.5%（4 名、4 件）であった。群間で重症度の高い（Grade 3）副反応の発現割合に差は認められなかった。 ・ H 筋注群及び H 皮下群の全ての副反応の発現割合（発現者数、発現件数）は、それぞれ 85.5%（47 名、185 件）及び 94.3%（50 名、324 件）であった。群間で全ての副反応の発現割合に差は認められなかった。 ・ 発現割合がいずれかの群で 5%以上であった副反応は、発現割合が高い順に注射部位紅斑、発熱、注射部位硬結、注射部位腫脹、気分変化であった。皮下接種群及び筋肉内接種群で接種 6 日後までに発現した注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結、発熱の副反応の発現割合は、注射部位紅斑で 84.9%（45/53 例）及び 29.1%（16/55 例）、注射部位腫脹で 41.5%（22/53 例）及び 20.0%（11/55 例）、注射部位硬結で 73.6%（39/53 例）及び 18.2%（10/55 例）、発熱で 62.3%（33/53 例）及び 76.4%（42/55 例）であり、これらの副反応のほとんどが数日後には回復した。 （2）特定局所副反応 H 筋注群及び H 皮下群の特定局所副反応の発現割合（発現者数、発現件数）は、それぞれ 38.2%（21 名、60 件）及び 90.6%（48 名、224 件）であった。特定局所副反応の発現割合は H 筋注群の方が H 皮下群より低かった。 （3）特定全身副反応：発熱 H 筋注群及び H 皮下群の特定全身副反応の発現割合（発現者数、発現件数）は、それぞれ 76.4%（42 名、98 件）及び 62.3%（33 名、66 件）であった。群間で特定全身副反応の発現割合に差は認められなかった。 （4）特定外副反応 ・ H 筋注群及び H 皮下群の特定外局所副反応の発現割合（発現者数、発現件数）は、それぞれ 5.5%（3 名、4 件）及び 13.2%（7 名、9 件）であった。群間で特定外局所副反応の発現割合に差は認められなかった。 ・ H 筋注群及び H 皮下群の特定外全身副反応の発現割合（発現者数、発現件数）は、それぞれ 27.3%（15 名、23 件）及び 32.1%（17 名、25 件）であった。群間で特定外全身副反応の発現割合に差は認められなかった。

（H 剤接種 6 日後までに発現した注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結、発熱の副反応の接種回別の発現割合）

接種回	1 回目		2 回目		3 回目		4 回目	
群	H 皮下	H 筋注	H 皮下	H 筋注	H 皮下	H 筋注	H 皮下	H 筋注
N	53	55	52	55	52	55	52	55
	%(n)	%(n)	%(n)	%(n)	%(n)	%(n)	%(n)	%(n)
注射部位紅斑	26.4 (14)	9.1 (5)	63.5 (33)	10.9 (6)	65.4 (34)	12.7 (7)	61.5 (32)	20.0 (11)
注射部位腫脹	0.0 (0)	3.6 (2)	21.2 (11)	7.3 (4)	19.2 (10)	7.3 (4)	19.2 (10)	7.3 (4)
注射部位硬結	7.5 (4)	1.8 (1)	40.4 (21)	9.1 (5)	51.9 (27)	12.7 (7)	51.9 (27)	7.3 (4)
発熱	26.4 (14)	47.3 (26)	40.4 (21)	47.3 (26)	23.1 (12)	36.4 (20)	26.9 (14)	34.5 (19)

N=解析対象例数、n=発現例数

(5) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相臨床試験（370P3 試験）[1)]

試験デザイン	多施設共同評価者盲検ランダム化並行群間比較試験
対象	生後 2 か月以上 60 か月未満の乳幼児
登録例数	H 剤[a)]群：247 例、対照薬[b)]群：249 例 a）H 剤：0.5 mL 中 Hib 抗原（多糖の量として）10 μg を含有する製剤 b）クアトロバック皮下注シリンジ＋既承認の乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（担体たん白質結合型） ※注意：本剤の承認された抗原量は、0.5 mL あたり、Hib 抗原（多糖の量として）10 μg である。
組入れ基準	1. 生後 2 か月以上 60 か月未満の間に決められた接種間隔で治験薬を 4 回接種できる乳幼児 2. 代諾者から文書による同意が得られた者
除外基準	1. Hib による感染症、百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎（ポリオ）のいずれかの既往歴のある者（代諾者からの聴取による） 2. Hib による感染症、百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎（ポリオ）のいずれかを予防するためのワクチンの接種歴のある者（母子手帳などで確認） 3. 治験薬に含有される接種液の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者 4. 治験薬接種日から過去 4 か月（120 日）以内に他の治験に参加し、他の治験薬の投与を受けた者又は本治験期間中に他の治験に参加予定のある者 5. その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の被験者として不適当と判断した者
用法・用量	初回免疫：1 回 0.5 mL ずつ 3 回、いずれも 20 日から 56 日までの間隔をおいて皮下接種した。 追加免疫：初回免疫後から 6 か月以上 18 か月未満の間隔をおいて、0.5 mL を 1 回皮下に接種した。
他のワクチンとの同時接種	可
評価項目	有効性（免疫原性）： ＜主要評価項目＞ 各群の初回免疫後の PT、FHA、ジフテリア毒素、破傷風トキソイド、弱毒ポリオウイルス 1 型、2 型、3 型及び PRP に対する発症防御レベル（PRP は 1 μg/mL）以上の抗体保有率 ＜副次評価項目＞ ・各群の初回免疫後の PRP、強毒ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対するそれぞれの発症防御レベル（PRP は 0.15 μg/mL）以上の抗体保有率 ・各群の追加免疫後の PRP、PT、FHA、ジフテリア毒素、破傷風トキソイド、弱毒ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型並びに強毒ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対するそれぞれの発症防御レベル以上の抗体保有率 ・各群の初回免疫後及び追加免疫後の PRP、PT、FHA、ジフテリア毒素、破傷風トキソイド、弱毒ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型並びに強毒ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対するそれぞれの幾何平均抗体価

抗体保有率は以下の発症防御レベル以上に達した被験者の割合のことである

抗原	発症防御レベル
PRP（発症防御）	0.15 μg/mL
PRP（長期発症防御）	1 μg/mL
百日せき毒素（PT）	10 EU[1]/mL
線維状赤血球凝集素（FHA）	10 EU[1]/mL
ジフテリア	0.1 IU[2]/mL
破傷風トキソイド	0.01 IU[2]/mL
弱毒ポリオウイルス	1：8（抗体価（$\log_2$）3）
強毒ポリオウイルス	1：8（抗体価（$\log_2$）3）

[1] ELISA 単位、[2] 国際単位

安全性：

・ 治験薬接種後から接種 27 日後までに発現した全ての有害事象、有害事象による死亡、死亡以外の重篤な有害事象、重症度の高い（Grade 3）有害事象の発現割合及び治験薬との因果関係。なお、観察期間中に接種された治験薬以外のワクチン・トキソイドによる注射部位反応は有害事象とみなさなかった。

・ 特定有害事象：各治験薬接種後から接種 6 日後までに発現した注射部位の反応（注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結）及び全身性の反応（発熱）

・ 特定外有害事象：特定有害事象以外の全ての有害事象

特定有害事象の重症度の判定基準

有害事象名		Grade	基準
特定有害事象	特定局所有害事象 ・ 注射部位紅斑 ・ 注射部位腫脹 ・ 注射部位硬結	1	長径 20 mm 未満
		2	長径 20 mm 以上 50 mm 以下
		3	長径 50 mm 超
	特定全身有害事象 ・ 発熱	1	37.5℃以上 38.0℃未満
		2	38.0℃以上 39.0℃未満
		3	39.0℃以上

特定外有害事象の重症度の判定基準

有害事象名	Grade	基準
特定外有害事象	1	軽度の有害事象 軽度の症状又は兆候（症状を伴わない検査又は画像検査結果から判断される有害事象など）がある／治療を要さない／日常生活に支障がない
	2	中等度の有害事象 最低限又は局所的又は非侵襲的治療を要する／日常生活に支障がある
	3	高度の有害事象 重症又は医学的に重大である／入院や侵襲的治療を要する／日常生活ができない

・ 有害事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA/J：Ver.20.1）を用いて読み替えた。

・ 有害事象の重症度は、「Grade 1」、「Grade 2」、「Grade 3」の 3 段階で治験責任医師又は治験分担医師が判定した。なお、重症度の評価に際しては、その事象が持続している間の最も高い重症度を評価した。

・ 有害事象の因果関係判定は、治験責任医師又は治験分担医師が判定した。なお、特定局所有害事象は全て、治験薬との因果関係があるとみなした。

結果

有効性の結果（免疫原性）：

＜主要評価項目＞

H 剤群での PRP、百日せき PT、百日せき FHA、ジフテリア毒素、破傷風トキソイド、弱毒ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対する初回免疫後のそれぞれの抗体保有率が、対照薬群に対して臨床的に許容される最大差 10%以上劣っていないことが、Farrington-Manning の方法により検証された。

初回免疫後の発症防御レベル以上の抗体保有率_FAS

項目	H 剤群	対照薬群	抗体保有率の差 (95%信頼区間)	判定	p 値
PT	100.0% (242/242)	100.0% (247/247)	0.0 (-3.7-3.8)	*	＜0.001
FHA	100.0% (242/242)	100.0% (247/247)	0.0 (-3.7-3.8)	*	＜0.001
ジフテリア	97.5% (236/242)	98.8% (243/246)	-1.3 (-5.2-2.8)	*	＜0.001
破傷風	100.0% (242/242)	99.6% (246/247)	0.4 (-3.4-4.3)	*	＜0.001
弱毒ポリオ 1型	100.0% (241/241)	100.0% (243/243)	0.0 (-3.7-3.8)	*	＜0.001
弱毒ポリオ 2型	100.0% (238/238)	100.0% (239/239)	0.0 (-3.8-3.9)	*	＜0.001
弱毒ポリオ 3型	100.0% (240/240)	100.0% (243/243)	0.0 (-3.7-3.8)	*	＜0.001
PRP (長期発症防御)	98.3% (238/242)	93.5% (231/247)	4.8 (0.0-9.7)	*	＜0.001

判定：＊は信頼区間の下限値が非劣性マージン-10.0%より大きいことを示す

信頼区間：Farrington-Manning 法に基づく両側 95%信頼区間

p 値：有意水準を片側 2.5%とする Farrington-Manning の非劣性検定における p 値

結果（つづき）

＜副次的評価項目＞

初回免疫後の発症防御レベル以上の抗体保有率_FAS

		H 剤群 （95%信頼区間）	対照薬群 （95%信頼区間）
強毒ポリオ	1 型	90.3%（214/237） （85.8%-93.7%）	88.4%（206/233） （83.6%-92.2%）
	2 型	100.0%（231/231） （98.7%-100.0%）	100.0%（230/230） （98.7%-100.0%）
	3 型	99.6%（234/235） （97.7%-100.0%）	100.0%（232/232） （98.7%-100.0%）
PRP（0.15 μg/mL 以上）		100.0%（242/242） （98.8%-100.0%）	100.0%（232/232） （98.7%-100.0%）

追加免疫後の発症防御レベル以上の抗体保有率_FAS

		H 剤群 （95%信頼区間）	対照薬群 （95%信頼区間）
PT		99.6%（242/243） （97.7%-100.0%）	100%（241/241） （98.8%-100.0%）
FHA		100%（243/243） （98.8%-100.0%）	100%（241/241） （98.8%-100.0%）
ジフテリア		100%（243/243） （98.8%-100.0%）	100%（241/241） （98.8%-100.0%）
破傷風		100%（243/243） （98.8%-100.0%）	99.6%（240/241） （97.7%-100.0%）
弱毒ポリオ	1 型	100%（242/242） （98.8%-100.0%）	100%（238/238） （98.7%-100.0%）
	2 型	100%（239/239） （98.8%-100.0%）	100%（236/236） （98.7%-100.0%）
	3 型	100%（240/240） （98.8%-100.0%）	100%（238/238） （98.7%-100.0%）
強毒ポリオ	1 型	98.7%（232/235） （96.3%-99.7%）	100%（233/233） （98.7%-100.0%）
	2 型	100%（229/229） （98.7%-100.0%）	100%（231/231） （98.7%-100.0%）
	3 型	99.6%（231/232） （97.6%-100.0%）	100%（232/232） （98.7%-100.0%）
PRP		100%（243/243） （98.8%-100.0%）	100%（241/241） （98.8%-100.0%）
PRP（長期発症防御）		100%（243/243） （98.8%-100.0%）	98.8%（238/241） （96.4%-99.7%）

結果（つづき）

初回免疫後の平均抗体価_FAS

		H 剤群		対照薬群	
		被験者数	幾何平均抗体価（95%信頼区間）	被験者数	幾何平均抗体価（95%信頼区間）
PT（EU/mL）		242	53.5（50.4-56.8）	247	59.4（55.9-63.1）
FHA（EU/mL）		242	66.7（61.9-71.9）	247	73.4（68.0-79.3）
ジフテリア（IU/mL）		242	0.768（0.678-0.857）	246	0.782（0.705-0.868）
破傷風（IU/mL）		242	0.37737（0.32753-0.43480）	247	0.21560（0.18473-0.25163）
PRP（μg/mL）		242	10.86（9.586-12.30）	247	6.630（5.760-7.632）
		被験者数	平均抗体価（log_2）（95%信頼区間）	被験者数	平均抗体価（log_2）（95%信頼区間）
弱毒ポリオ	1 型	241	10.04（9.74-10.33）	243	9.74（9.46-10.02）
	2 型	238	11.08（10.90-11.27）	239	11.30（11.14-11.46）
	3 型	240	10.38（10.13-10.63）	243	10.71（10.48-10.94）
強毒ポリオ	1 型	237	5.69（5.43-5.96）	233	5.46（5.21-5.72）
	2 型	231	10.07（9.85-10.28）	230	10.31（10.11-10.51）
	3 型	235	8.65（8.38-8.91）	232	8.84（8.59-9.09）

結果（つづき）

追加免疫後の平均抗体価_FAS

		H 剤群		対照薬群	
		被験者数	幾何平均抗体価（95%信頼区間）	被験者数	幾何平均抗体価（95%信頼区間）
PT（EU/mL）		243	71.9（65.9-78.5）	241	81.9（75.4-89.0）
FHA（EU/mL）		243	145.7（132.4-160.3）	241	160.6（147.3-175.1）
ジフテリア（IU/mL）		243	5.31（4.83-5.83）	241	5.07（4.63-5.55）
破傷風（IU/mL）		243	1.15495（1.04004-1.28255）	241	1.12107（0.95197-1.32020）
PRP（μg/mL）		243	54.99（49.11-61.58）	241	32.12（27.44-37.59）
		被験者数	平均抗体価（log_2）（95%信頼区間）	被験者数	平均抗体価（log_2）（95%信頼区間）
弱毒ポリオ	1 型	242	11.21（10.97-11.45）	238	11.22（11.02-11.42）
	2 型	239	13.01（12.84-13.18）	236	13.13（12.95-13.30）
	3 型	240	12.24（12.04-12.45）	238	12.61（12.41-12.82）
強毒ポリオ	1 型	235	7.47（7.25-7.69）	233	7.55（7.36-7.75）
	2 型	229	12.14（11.92-12.36）	231	12.26（12.04-12.47）
	3 型	232	10.63（10.38-10.88）	232	11.09（10.85-11.33）

結果
(つづき)

安全性の結果：

(1) 副反応の要約

・ 各治験薬接種後から接種 27 日後までに副反応によって死亡した被験者はいなかった。
・ H 剤群及び対照薬群の死亡以外の重篤な副反応は発現しなかった。
・ 各治験薬接種後から接種 27 日後までに治験薬接種を中止せざるを得なかった副反応又は中止すべきであった副反応（重要な副反応）は発現しなかった。
・ H 剤群及び対照薬群の重症度の高い（Grade 3）副反応の発現割合（発現者数、発現件数）は、それぞれ 8.9%（22 名、24 件）及び 8.8%（22 名、24 件）であった。
・ H 剤群及び対照薬群の全ての副反応の発現割合（発現者数、発現件数）は、それぞれ 91.1%（225 名、1326 件）及び 94.4%（235 名、1550 件）であった。
・ H 剤群で発現割合が 5%以上であった副反応は、発現割合が高い順に注射部位紅斑、発熱、注射部位硬結、注射部位腫脹、気分変化、下痢であった。また、接種 6 日後までに発現した注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結、発熱の副反応の発現割合は、注射部位紅斑 75.7%(187/247 例)、注射部位腫脹 38.1%(94/247 例)、注射部位硬結 51.0%(126/247 例)、発熱 65.2%(161/247 例)であり、これらの副反応のほとんどが数日後には回復した。
・ いずれの副反応分類についても、群間で副反応の発現割合に差は認められなかった。
・ 肺炎球菌ワクチン、B 型肝炎ワクチン、ロタワクチンの同時接種の有無別及び同時接種の本数別で有害事象及び副反応の発現割合に特筆すべき差は認められなかった。

(2) 特定局所副反応

H 剤群及び対照薬群の特定局所副反応の発現割合（発現者数、発現件数）は、それぞれ 78.9%（195 名、881 件）及び 82.3%（205 名、1064 件）であった。ほとんどが接種翌日までに発現し、発現から 10 日程度で回復した。初発日及び持続日数について、群間で差は認められなかった。

(3) 特定全身副反応：発熱

H 剤群及び対照薬群の特定全身副反応の発現割合（発現者数、発現件数）は、それぞれ 65.2%（161 名、295 件）及び 70.3%（175 名、330 件）であった。ほとんどが接種翌日までに発現し、発現から 2 日程度で回復した。初発日及び持続日数について、群間で差は認められなかった。

(4) 特定外副反応

・ H 剤群及び対照薬群の特定外局所副反応の発現割合（発現者数、発現件数）は、それぞれ 6.9%（17 名、20 件）及び 7.6%（19 名、22 件）であった。
・ H 剤群及び対照薬群の特定外全身副反応の発現割合（発現者数、発現件数）は、それぞれ 29.1%（72 名、130 件）及び 31.7%（79 名、134 件）であった。

(H 剤接種 6 日後までに発現した注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結、発熱の副反応の接種回別の発現割合)

接種回	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目
N	247	246	245	243
	%（n）	%（n）	%（n）	%（n）
注射部位紅斑	31.6 （78）	53.7 （132）	51.4 （126）	46.1 （112）
注射部位腫脹	5.3 （13）	18.7 （46）	17.6 （43）	23.0 （56）
注射部位硬結	18.6 （46）	32.1 （79）	32.7 （80）	26.7 （65）
発熱	27.5 （68）	35.4 （87）	22.9 （56）	28.8 （70）

N=解析対象例数、n=発現例数

2）安全性試験

該当資料なし

(6) 患者・病態別試験

該当資料なし

(7) 治療的使用

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

該当しない

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(8) その他

該当資料なし

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

該当しない

２．薬理作用

（1）作用部位・作用機序

百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎及びインフルエンザ菌 b 型感染症の感染防御抗原に対する血中抗体により、各々の発症を防御する。

百日せきは、罹患小児の回復期血清で抗 PT 抗体及び抗 FHA 抗体を ELISA 法により測定した結果から、両抗体ともに少なくとも 10 EU（ELISA 単位）/mL 以上が血中に存在すればよいとする報告がある[3)]。ジフテリアに対する発症防御は、0.1 IU（国際単位）/mL の抗毒素（抗体）が存在すればよいと考えられている[4)]。破傷風に対する発症防御は、0.01 IU/mL の抗毒素（抗体）が存在すればよいと考えられている[5)]。急性灰白髄炎に対する発症防御には、中和抗体価が 1:8 以上（log_2 表示で 3 以上）必要と考えられている[6)]。Hib の感染防御に必要な抗 PRP 抗体は 0.15 μg/mL 以上で、長期の感染防御に必要な抗 PRP 抗体は 1 μg/mL 以上と考えられている[7)]。

（2）薬効を裏付ける試験成績[8)]

1） 百日せき菌防御抗原の効力を裏付けるため、本剤をマウスに投与し、百日せき菌の脳内投与によって誘発される症状の防御能を評価する試験並びに本剤をウサギに筋肉内投与したときの減毒化した PT 及び FHA に対する抗体の誘導能を評価する試験を実施した。その結果、百日せき菌によって誘発される症状の防御能の評価では、発症しなかったマウスの割合が本剤の用量依存的に上昇し、症状を防御する効果が認められた。また、減毒化した PT 及び FHA に対する抗体価は本剤の投与により上昇が認められた。

2） ジフテリアトキソイドの効力を裏付けるため、本剤をマウスに投与し、ジフテリア毒素に対する血清中の抗毒素価を評価する試験及び本剤をウサギに筋肉内投与したときの抗ジフテリアトキソイド抗体の誘導能を評価する試験を実施した。その結果、ジフテリア毒素に対する抗毒素価は、本剤の用量依存的に上昇し、ジフテリアトキソイドに対する抗体価は本剤の投与により上昇が認められた。

3） 破傷風トキソイドの効力を裏付けるため、本剤をマウスに投与し、破傷風毒素に対する致死抑制能を評価する試験及び本剤をウサギに筋肉内投与したときの抗破傷風トキソイド抗体の誘導能を評価する試験を実施した。その結果、破傷風毒素に対する致死抑制能の評価では、本剤の用量依存的にマウスの生存率が上昇し、破傷風毒素に対する致死抑制効果が認められた。また、破傷風トキソイドに対する抗体価は本剤の投与により上昇が認められた。

4） 不活化ポリオウイルスの効力を裏付けるため、本剤をラットに投与し、ポリオウイルスに対する血清中の中和抗体の誘導能を評価する試験を実施した。その結果、1～3 型弱毒ポリオウイルス（各 Sabin 株）に対する中和抗体価の上昇が本剤の用量依存的に認められた。また、本剤をウサギに筋肉内投与し、同様に評価したところ、1～3 型弱毒ポリオウイルス（各 Sabin 株）に対する中和抗体価の上昇が認められた。さらに、PRP 含量が異なる本剤 0.5 mL（PRP 量として 0.4 μg、2 μg、10 μg 含む)をカニクイザルに皮下投与し、ポリオウイルスに対する血清中の中和抗体の誘導能を評価したところ、PRP 含量に関わらず 1～3 型弱毒ポリオウイルス（各 Sabin 株）及び 1～3 型強毒ポリオウイルス（1 型から順に Mahoney 株、MEF-1 株及び Saukett 株）に対する中和抗体価の上昇が投与回数に応じて認められ、PRP 含量に関わらずクアトロバックと同等の中和抗体価の誘導が認められた。

5） PRP-T の効力を裏付けるため、本剤をラットに投与し、抗 PRP 抗体の誘導能を評価する試験を実施した。その結果、抗 PRP 抗体価は本剤の用量依存的に上昇した。また、本剤をウサギに筋肉内投与し、抗 PRP 抗体の誘導能を評価したところ、本剤の投与により抗 PRP 抗体価の上昇が認められた。さらに、PRP 含量が異なる本剤 0.5mL（PRP 量として 0.4 μg、2 μg、10 μg 含む）をカニクイザルに皮下投与し、抗 PRP 抗体の誘導能及び Hib に対する補体依存的殺菌活性を評価したところ、PRP 含量に関わらず抗 PRP 抗体価の上昇が認められた。また、PRP 含量が異なる本剤 0.5mL（PRP 量として 0.4 μg、2 μg、10 μg 含む）を投与したカニクイザルの血清で Hib のコロニー数が投与前と比較して減少していることから、Hib に対する補体依存的殺菌活性も認められた。

（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）[9)]

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

2.1 明らかな発熱とは、通常 37.5℃以上を指す。検温は、接種を行う医療機関（施設）で行い、接種前の対象者の健康状態を把握することが必要である。なお、普段から平熱が高い等の理由で37.5℃を少し上回る体温である場合は、接種医と保護者（被接種者）でよく体調を見極めて判断する。

2.2 「重篤かつ急性」の疾患に罹患している場合には、病気の進展状況が不明であり、このような状態において予防接種を行ってはならない。「重篤でない急性」の疾患や「急性でない重篤」の疾患に罹患している場合、予防接種による効果が疾患に対する影響を上回ると判断できる者には、予防接種による効果と副反応について十分な説明の上、文書（予診票）による同意を得た場合に限り、予防接種を行うことができる。

2.3 この定めは、予防接種の接種液の成分により、アナフィラキシーを呈した場合には、接種を行ってはならないことを規定したものである。

2.4 2.1～2.3 までに掲げる者以外の予防接種を行うことが不適当な状態にある者について、個別に接種医により判断することになる。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「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）

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

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

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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

9.1.1 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
[9.2、9.3 参照]

9.1.2 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者

9.1.3 過去にけいれんの既往のある者

9.1.4 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者

9.1.5 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者

9.1.6 血小板減少症、凝固障害のある者、抗凝固療法を施行している者
筋肉注射部位の出血のおそれがある。

9.1.7 免疫抑制療法を受けている者など、免疫能が低下している者
本剤に対する免疫応答が低下している可能性がある。他の医薬品の電子添文に基づき本剤の接種を検討すること。

(解説) [9)]

9.1.1～9.1.5　定期接種実施要領の第 1 総論「7 予防接種の実施計画」の (1) に準じて設定した。
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。

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

9.1.7 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）を参考に記載した。令和 5 年 5 月 29 日付け薬生薬審通知及び薬生安通知を踏まえ、免疫抑制療法を受けている者など、免疫能が低下している者に対する注意喚起を追加した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害を有する者
接種要注意者である。[9.1.1 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害を有する者
接種要注意者である。[9.1.1 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されていない

(6) 授乳婦
設定されていない

(7) 小児等
設定されていない

(8) 高齢者
設定されていない

7. 相互作用
(1) 併用禁忌とその理由
設定されていない

(2) 併用注意とその理由
設定されていない

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

(1) 重大な副作用と初期症状
11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）
蕁麻疹、呼吸困難、血管性浮腫等があらわれることがある。

11.1.2 免疫性血小板減少症（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

種類＼頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
局所症状[注)]（注射部位）	紅斑（75.7%）、硬結（51.8%）、腫脹（38.1%）	熱感	内出血、そう痒感、発疹	疼痛、小水疱
皮膚		湿疹	紅斑、発疹、蕁麻疹	そう痒症
精神神経系	気分変化		泣き、不眠、傾眠	
呼吸器		上咽頭炎、咽頭炎、鼻漏	上気道炎、咳嗽、鼻閉	咽頭紅斑、痰、喘鳴、くしゃみ、発声障害

消　化　器	下痢	嘔吐、食欲減退、排便回数増加、軟便		胃腸音異常、悪心
そ　の　他	発熱（65.2%）			鼓膜充血、無力症

注）本剤はアルミニウムを含む沈降ワクチンであるので、小さい硬結が 1 か月ぐらい残存することがある。
2 回以上の被接種者には、ときに著しい局所症状を呈することがあるが、通常、数日中に消失する。

◆副作用頻度一覧表等

1) 国内第Ⅲ相臨床試験（370P3 試験）における副反応発現状況
解析対象：安全性解析対象集団
接種回：1 回目接種時+2 回目接種時+3 回目接種時+4 回目接種時
調査期間：DAY0～DAY27（特定局所副反応、特定全身副反応は DAY0～DAY6）
※他のワクチンとの同時接種は可とした

MedDRA/J（Ver20.1）
信頼区間：正確な両側 95%信頼区間

分類	器官別大分類	基本語	H 剤群 a)（皮下接種）
解析対象者数			247
特定局所副反応			78.9%（195/247） （73.3%-83.9%）
		注射部位紅斑	75.7%（187/247） （69.9%-80.9%）
		注射部位腫脹	38.1%（94/247） （32.0%-44.4%）
		注射部位硬結	51.0%（126/247） （44.6%-57.4%）
特定全身副反応		発熱	65.2%（161/247） （58.9%-71.1%）
特定外全身副反応 （5%以上）			15.0%（37/247） （10.8%-20.1%）
	胃腸障害		5.3%（13/247） （2.8%-8.8%）
		下痢	5.3%（13/247） （2.8%-8.8%）
	精神障害		11.7%（29/247） （8.0%-16.4%）
		気分変化	11.7%（29/247） （8.0%-16.4%）

a) H 剤：0.5 mL 中 Hib 抗原（多糖の量として）10 μg を含有する製剤

※注意：本剤の承認された抗原量は、0.5 mL あたり、Hib 抗原（多糖の量として）10 μg である。

2) 国内第Ⅱ相臨床試験（370P2-2 試験）における副反応発現状況
解析対象：安全性解析対象集団
接種回：1 回目接種時+2 回目接種時+3 回目接種時+4 回目接種時
調査期間：DAY0～DAY27（特定局所副反応、特定全身副反応は DAY0～DAY6）
※他のワクチンとの同時接種は可とした

MedDRA/J（Ver20.1）
信頼区間：正確な両側 95%信頼区間

分類	器官別大分類	基本語	H 剤群 a)（筋肉内接種）
解析対象者数			55
特定局所副反応			38.2%（21/55） （25.4%-52.3%）
		注射部位紅斑	29.1%（16/55） （17.6%-42.9%）
		注射部位腫脹	20.0%（11/55） （10.4%-33.0%）
		注射部位硬結	18.2%（10/55） （9.1%-30.9%）
特定全身副反応		発熱	76.4%（42/55） （63.0%-86.8%）
特定外全身副反応 （5%以上）			14.5%（8/55） （6.5%-26.7%）
	精神障害		14.5%（8/55） （6.5%-26.7%）
		気分変化	14.5%（8/55） （6.5%-26.7%）

a) H 剤：0.5 mL 中 Hib 抗原（多糖の量として）10 μg を含有する製剤

※注意：本剤の承認された抗原量は、0.5 mL あたり、Hib 抗原（多糖の量として）10 μg である。

3) 国内第Ⅲ相臨床試験（370P3 試験）における特定全身副反応の発熱の重症度別の発現割合
解析対象：安全性解析対象集団
接種回：1 回目接種時+2 回目接種時+3 回目接種時+4 回目接種時
項目：副反応
調査期間：DAY0～DAY6
※他のワクチン・トキソイドとの同時接種は可とした

MedDRA/J（Ver20.1）
信頼区間：正確な両側 95%信頼区間

Grade1：37.5℃以上 38.0℃未満、Grade2：38.0℃以上 39.0℃未満、Grade3：39.0℃以上

分類	基本語	群	Grade1				Grade2				Grade3			
			発現者数	発現割合(%)	信頼区間		発現者数	発現割合(%)	信頼区間		発現者数	発現割合(%)	信頼区間	
					下限値	上限値			下限値	上限値			下限値	上限値
解析対象者数		H 剤群 a)（皮下接種）	247											
		対照薬群 b)	249											
特定全身副反応（発熱）		H 剤群 a)（皮下接種）	73	29.6	23.9	35.7	68	27.5	22.1	33.6	20	8.1	5.0	12.2
		対照薬群 b)	72	28.9	23.4	35.0	85	34.1	28.3	40.4	18	7.2	4.3	11.2

a) H 剤：0.5 mL 中 Hib 抗原（多糖の量として）10 μg を含有する製剤
※注意：本剤の承認された抗原量は、0.5 mL あたり、Hib 抗原（多糖の量として）10 μg である。
b) クアトロバック皮下注シリンジ＋既承認の乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（担体たん白質結合型）

4) 国内第 II 相臨床試験（370P2-2 試験）における特定全身副反応の発熱の重症度別の発現割合
解析対象：安全性解析対象集団
接種回：1 回目接種時+2 回目接種時+3 回目接種時+4 回目接種時
項目：副反応
調査期間：DAY0～DAY6
※他のワクチン・トキソイドとの同時接種は可とした

MedDRA/J（Ver20.1）
信頼区間：正確な両側 95%信頼区間

Grade1：37.5℃以上 38.0℃未満、Grade2：38.0℃以上 39.0℃未満、Grade3：39.0℃以上

分類	基本語	群	Grade1				Grade2				Grade3			
			発現者数	発現割合(%)	信頼区間		発現者数	発現割合(%)	信頼区間		発現者数	発現割合(%)	信頼区間	
					下限値	上限値			下限値	上限値			下限値	上限値
解析対象者数		H 剤群 a)（筋肉内接種）	55											
		H 剤群 a)（皮下接種）	53											
特定全身副反応（発熱）		H 剤群 a)（筋肉内接種）	17	30.9	19.1	44.8	19	34.5	22.2	48.6	6	10.9	4.1	22.2
		H 剤群 a)（皮下接種）	20	37.7	24.8	52.1	10	18.9	9.4	32.0	3	5.7	1.2	15.7

a) H 剤：0.5 mL 中 Hib 抗原（多糖の量として）10 μg を含有する製剤

※注意：本剤の承認された抗原量は、0.5 mL あたり、Hib 抗原（多糖の量として）10 μg である。

5) 国内第 II 相臨床試験（370P2 試験）における特定全身副反応の発熱の重症度別の発現割合
解析対象：安全性解析対象集団
接種回：1 回目接種時+2 回目接種時+3 回目接種時+4 回目接種時
項目：副反応
調査期間：DAY0～DAY6
※他のワクチン・トキソイドとの同時接種は不可とした

MedDRA/J（Ver17.1）
信頼区間：正確な両側 95%信頼区間

Grade1：37.5℃以上 38.0℃未満、Grade2：38.0℃以上 39.0℃未満、Grade3：39.0℃以上

分類	基本語	群	Grade1				Grade2				Grade3			
			発現者数	発現割合(%)	信頼区間		発現者数	発現割合(%)	信頼区間		発現者数	発現割合(%)	信頼区間	
					下限値	上限値			下限値	上限値			下限値	上限値
解析対象者数		H 剤群 a)（皮下接種）	33											
特定全身副反応（発熱）		H 剤群 a)（皮下接種）	7	21.2	9.0	38.9	0	0.0	0.0	8.7	0	0.0	0.0	8.7

a) H 剤：0.5 mL 中 Hib 抗原（多糖の量として）10 μg を含有する製剤

※注意：本剤の承認された抗原量は、0.5 mL あたり、Hib 抗原（多糖の量として）10 μg である。

6) 国内第Ⅲ相臨床試験（370P3 試験）における特定全身副反応の発熱の発現率（肺炎球菌＋）[1]及び発熱の発現率（肺炎球菌－）[2]

[1] 発熱の発現率（肺炎球菌＋）：肺炎球菌ワクチンを同時接種した治験薬接種回の総和に占める、接種 6 日後までに発熱が発現した回の割合

[2] 発熱の発現率（肺炎球菌ー）：肺炎球菌ワクチンを同時接種していない治験薬接種回の総和に占める、接種 6 日後までに発熱が発現した回の割合

解析対象：安全性解析対象集団
接種回：1 回目接種時+2 回目接種時+3 回目接種時+4 回目接種時
項目：副反応
調査期間：DAY0～DAY6

MedDRA/J（Ver20.1）
信頼区間：正確な両側 95%信頼区間

群	肺炎球菌 同時接種あり					肺炎球菌 同時接種なし				
	治験薬接種回の総和	発現した接種回数	発熱の発現率（肺炎球菌＋）[1] (%)	信頼区間		治験薬接種回の総和	発現した接種回数	発熱の発現率（肺炎球菌ー）[2](%)	信頼区間	
				下限値	上限値				下限値	上限値
H 剤群 a)（皮下接種）	708	245	34.6	31.1	38.2	273	36	13.2	9.4	17.8
対照薬群 b)	733	283	38.6	35.1	42.2	253	37	14.6	10.5	19.6

a) H 剤：0.5 mL 中 Hib 抗原（多糖の量として）10 μg を含有する製剤

※注意：本剤の承認された抗原量は、0.5 mL あたり、Hib 抗原（多糖の量として）10 μg である。

b) クアトロバック皮下注シリンジ＋既承認の乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（担体たん白質結合型）

7) 国内第Ⅲ相臨床試験（370P3 試験）における特定全身副反応の接種回別肺炎球菌ワクチンとの同時接種の有無別の発現割合

解析対象：安全性解析対象集団

調査期間：DAY0～DAY6

MedDRA/J（Ver20.1）

信頼区間：正確な両側 95%信頼区間

分類	基本語	接種回	肺炎球菌ワクチン同時接種	H 剤 a)群（皮下接種）				対照薬 b)群（皮下接種）			
				発現者数	発現割合(%)	信頼区間		発現者数	発現割合(%)	信頼区間	
						下限値	上限値			下限値	上限値
解析対象被験者数				247				249			
被験者数		1回目	有り	179				196			
			無し	68				53			
		2回目	有り	214				223			
			無し	32				25			
		3回目	有り	181				178			
			無し	64				69			
		4回目	有り	134				136			
			無し	109				106			
特定全身副反応（発熱）		1回目	有り	59	33.0	26.1	40.4	73	37.2	30.5	44.4
			無し	9	13.2	6.2	23.6	4	7.5	2.1	18.2
		2回目	有り	84	39.3	32.7	46.1	94	42.2	35.6	48.9
			無し	3	9.4	2.0	25.0	2	8.0	1.0	26.0
		3回目	有り	49	27.1	20.7	34.2	54	30.3	23.7	37.7
			無し	7	10.9	4.5	21.2	8	11.6	5.1	21.6
		4回目	有り	53	39.6	31.2	48.4	62	45.6	37.0	54.3
			無し	17	15.6	9.4	23.8	23	21.7	14.3	30.8

a) H 剤：0.5 mL 中 Hib 抗原（多糖の量として）10 μg を含有する製剤

※注意：本剤の承認された抗原量は、0.5 mL あたり、Hib 抗原（多糖の量として）10 μg である。

b) クアトロバック皮下注シリンジ＋既承認の乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（担体たん白質結合型）

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 薬剤調製時の注意

14.1.1【ヒブトロバック水性懸濁注射用の使用方法】に従い接種準備を行うこと。

14.1.2 本剤はバイアル製剤をシリンジ製剤で用時溶解して用いる製剤であるため、各々単独で使用しないこと。

14.1.3 シリンジ製剤は、必ず振り混ぜ均等にすること。注射針のキャップが外れているときには使用しないこと。

14.1.4 バイアル製剤をシリンジ製剤で溶解し、振り混ぜる。

14.1.5 本剤の調製は接種直前に行い、一度調製したものは直ちに使用すること。

14.2 薬剤接種時の注意

14.2.1 接種時

(1) 注射針及びシリンジは、被接種者ごとに取り換えること。また、開封後の使用は 1 回限りとし、シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。

(2) 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。[7.1 参照]

(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。

14.2.2 接種部位

(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又は上腕三角筋中央部とし、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をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

類薬(沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン)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報告されている。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 [10)]

1) 中枢神経系への影響

サル心血管及び呼吸系に対する影響の試験並びにサル反復皮下投与毒性試験において一般状態及び体温を評価した結果、本剤による影響はみられなかった。

2) 心血管・呼吸系への影響

本剤の 1 mL/kg（予定臨床用量の約 8 倍：小児の体重を約 4 kg として換算）を 1 群 4 例の雄性カニクイザルに単回皮下投与し、無麻酔下（テレメトリー法）で心血管及び呼吸系に対する影響の試験を実施した。その結果、血圧、心拍数、心電図、呼吸数及び血液ガスに対する本剤の影響はみられなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 [10)]

単独の試験は実施せず、サル反復皮下投与毒性試験の初回投与後に評価した結果、概略の致死量は 1.0 mL/kg 超であった。

(2) 反復投与毒性試験 [10)]

本剤を用いて、サルにおける反復皮下投与毒性試験を実施した。主な所見は、投与部位における炎症性変化であった。

試験系	投与経路	投与期間	投与物質及び用量（mL/kg）	主な所見	無毒性量（mL/kg）
雌雄カニクイザル	皮下 a)	8 週間 b)＋休薬 4 週間	本剤:1.0c) 生理食塩液:1.0	本剤：投与部位の炎症、出血、水腫及び異物性肉芽腫、好中球、単球及び好酸球増加、フィブリノゲンの増加 回復性：あり	1.0

a) 背部皮下（1 カ所）に投与

b) Day 0、14、28、42 及び 56 に投与

c) 予定臨床投与量の約 8 倍：小児の体重を約 4kg として換算

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験 [10)]

該当資料なし

なお、サル反復皮下投与毒性試験で実施した剖検時の肉眼的検査、器官重量及び病理組織学的検査では雌雄の生殖器に異常は認められず、ウサギ皮下局所累積刺激性試験で実施した病理組織学的検査による精巣毒性の評価（精子形成サイクルのステージ別に生殖細胞数を計数）でも異常は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験 [10)]

本剤を用いて、ウサギにおける皮下又は筋肉内局所累積刺激性試験を実施し、いずれも投与部位に回復性のある軽度な炎症性変化が認められた。また、比較対照としてクアトロバック皮下注シリンジを同様に皮下投与した結果、いずれの時点においても同様の変化が見られ、本剤の刺激性はクアトロバック皮下注シリンジと同等若しくはそれ以下であった。

試験系	適用局所	試験法	主な所見
雄性ウサギ	皮下 [a)]	本剤、又は生理食塩液（陰性対照物質）を同一部位に投与（4 回 [c)]）し、投与部位の病理組織学的検査を実施 ※皮下投与では、比較対照物質としてクアトロバック皮下注シリンジも同様に投与した	浮腫及び細胞浸潤等（回復性 [d)] あり）
	筋肉内 [b)]		

a) 0.5 mL/site を背部皮下（1 カ所）に投与

b) 0.5 mL/site を大腿部外側広筋（1 カ所）に投与

c) Day 0、21、42 及び 63 に投与

d) 休薬 4 週間

(7) その他の特殊毒性 [10)]

新規添加剤の安全性評価

本剤に含まれる添加剤のうち L-リシン塩酸塩及び M199 培地は、医薬品添加剤として筋肉内投与の使用実績がなく新添加剤に該当することが確認されたため、これらの新添加剤の筋肉内投与による安全性を評価した。その結果、静脈内又は皮下投与経路での使用実績、毒性情報並びにウサギを用いた L-リシン塩酸塩及び M199 培地の筋肉内局所刺激性試験の成績から、本剤の配合量までの L-リシン塩酸塩及び M199 培地の筋肉内投与について、安全性上の懸念はないと判断した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：ヒブトロバック水性懸濁注射用
　　生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：百日せき菌防御抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、不活化ポリオウイルス1型(Sabin株)、不活化ポリオウイルス2型(Sabin株)、不活化ポリオウイルス3型(Sabin株)、破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌b型多糖、生物由来成分、劇薬

2. 有効期間

有効期間：製造日から2年

3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意 外箱包装開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

ワクチン接種を受ける人へのガイド：有り
くすりのしおり　　：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：クイントバック水性懸濁注射用
同効薬：ゴービック水性懸濁注シリンジ

7. 国際誕生年月日

2023年9月25日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ヒブトロバック 水性懸濁注射用	2025年12月3日	30700AMX00248	薬価基準未収載	2026年7月29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

2025年12月3日から2031年9月24日（残余期間）

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	HOT(13 桁)番号	レセプト電算処理システム用コード
ヒブトロバック水性懸濁注射用	薬価基準未収載	1821543010101	薬価基準未収載

14. 保険給付上の注意

本製剤は、治療の一環として用いられるワクチンとして、掲示事項等告示の別表第３に収載したものである。薬価基準に収載されておらず、本製剤の使用に係る薬剤費は請求できない。また、本製剤の使用に係る、診療報酬の算定方法（平成 20 年厚生労働省告示第 59 号）に掲げる注射料等の技術料については、保険請求が認められる。本製剤の使用に係る技術料を請求する場合、薬剤名を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。（保医発 0305 第 10 号　令和 8 年 3 月 5 日）

ⅩⅠ．文献

１．引用文献

1) 社内資料：国内臨床試験（2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.5、2.7.3、2.7.4、2.7.6）
2) 平山雅浩ほか：医薬品の投与により免疫が低下したあるいは低下が予測される患者における至適なワクチン接種のための調査研究、厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）、令和 5 年度総括研究報告書
3) 加藤達夫：DPT 小児科診療. 1990；53(10)：2275-2281
4) 厚生労働省健康局結核感染症課、国立感染症研究所感染症情報センター：平成 15 年度感染症流行予測調査報告書. 2003：162-175
5) 佐藤博子ほか：国立予防衛生研究所学友会編：ワクチンハンドブック. 1994：81-90
6) Plotkin SA, et al.:Plotkin's Vaccines. 2018;7th ed.:841-865
7) Plotkin SA, et al.:Plotkin's Vaccines. 2018;7th ed.:301-318
8) 社内資料：起源又は発見の経緯及び開発の経緯（2023 年 9 月 25 日承認、CTD1.5）
9) （公財）予防接種リサーチセンター「予防接種ガイドライン 2025 年度版」から転載（一部改変）
10) 社内資料：非臨床試験の概括評価（2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.4）

２．その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない（2026 年 4 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) 粉砕

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

販売元

旭化成セラピューティクス株式会社

製造販売元

KMバイオロジクス株式会社

熊本市北区大窪一丁目6番1号

IFHIB202600001001