

ゴビック水性懸濁注シリンジ に関する資料

第2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

目次

2.5	臨床に関する概括評価	4
2.5.1	製品開発の根拠	4
2.5.1.1	申請医薬品の薬理学的分類	4
2.5.1.2	申請医薬品の予防の目標となる疾患の臨床的／病態生理学的側面	4
2.5.1.3	目標適応症に関して本剤の開発を支持する科学的背景	5
2.5.1.4	臨床開発計画	7
2.5.1.4.1	医薬品第 I 相試験開始前相談	7
2.5.1.4.2	第 III 相試験 (BK1310-J01 試験)	8
2.5.1.4.3	医薬品第 II 相試験終了後相談	8
2.5.1.4.4	臨床データパッケージ	9
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価	9
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	9
2.5.4	有効性の概括評価	10
2.5.4.1	申請適応症の有効性評価に用いた臨床試験の概略	10
2.5.4.2	対象とした被験者集団の特性	10
2.5.4.3	試験デザイン	11
2.5.4.4	免疫原性に関する試験の成績概要	14
2.5.4.5	非劣性の限界値の選択の妥当性	16
2.5.4.6	統計学的手法及び試験結果の解釈に影響すると考えられる問題点	17
2.5.4.7	有効性のまとめ	18
2.5.5	安全性の概括評価	19
2.5.5.1	被験者集団の特徴と曝露の程度	20
2.5.5.2	有害事象	20
2.5.5.2.1	比較的よく見られる有害事象	20
2.5.5.2.2	重篤な有害事象	25
2.5.5.2.3	他の重要な有害事象	26
2.5.5.2.4	接種回別特定有害事象	26
2.5.5.2.5	部分集団における有害事象 (副反応) 発現率の差異	26
2.5.5.3	臨床検査値	27
2.5.5.4	過量投与に対する反応、依存性、反跳現象、乱用	27
2.5.5.5	市販後使用経験	27
2.5.5.6	安全性のまとめ	27
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	28
2.5.6.1	治療の背景	28
2.5.6.1.1	疾患又は症状	28
2.5.6.1.2	現行の治療	28

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.6.2	ベネフィット	29
2.5.6.2.1	主要なベネフィット	29
2.5.6.3	リスク	30
2.5.6.3.1	主要なリスク	30
2.5.6.3.2	主要なリスクの管理	31
2.5.6.4	ベネフィット・リスク評価	31
2.5.6.5	補遺	32
2.5.7	参考文献	32

表

表 2.5.1-1.	百日せき、破傷風及び Hib 感染症を報告された患者数の推移（2015 年～2019 年）	5
表 2.5.1-2.	百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオ及び Hib による感染症の予防に用いられているワクチン・トキソイド	5
表 2.5.1-3.	臨床データパッケージ	9
表 2.5.4-1.	Hib 感染症、百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオの標準的な定期接種対象者	11
表 2.5.4-2.	初回免疫後の抗体保有率：FAS（J03 試験）	15
表 2.5.5-1.	本剤又は対照薬の皮下接種若しくは筋肉内接種を受けた被験者数（J01 試験、J03 試験、J02 試験）	20
表 2.5.5-2.	いずれかの群で PT の発現率が 5%以上であった SOC・PT ごとの項目別有害事象及び副反応：安全性解析対象集団（J01+J03 試験、J02 試験、J03 試験）	23

略語一覧

略語	省略していない表現	
	英語	日本語
CI	Confidence interval	信頼区間
CRM ₁₉₇	Cross-reactive 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 (4種混合ワクチン)
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インフルエンザ菌 b 型混合ワクチン (5種混合ワクチン)
DSUR	Development Safety Update Report	治験安全性最新報告
DTaP	Diphtheria and Tetanus Toxoids and acellular Pertussis Vaccine Adsorbed	ジフテリア破傷風無菌体百日せき混合ワクチン (3種混合ワクチン)
e-Diary	Electronic-Diary	電子日誌
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FHA	Filamentous Hemagglutinin	線維状赤血球凝集素
GCP	Good clinical practice	医薬品の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
IM	Intramuscular injection	筋肉内接種
IPV	Inactivated polio vaccine	不活化ポリオワクチン
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
PT	Preferred term	基本語
SC	Subcutaneous injection	皮下接種
SOC	System organ class	器官別大分類

化合物名対照表

名称	説明	構造式
MT-2301	インフルエンザ菌 b 型由来オリゴ糖-CRM ₁₉₇ 結合体ワクチンの開発記号	MT-2301 の構造、分子式及び分子量について正確な特定はできない
BK1310	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) ヘモフィルス b 型 (無毒性変異ジフテリア毒素結合体) 混合ワクチンの開発記号	BK1310 の構造、分子式及び分子量について正確な特定はできない

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

BK1310（以下、本剤）は、既承認の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）混合ワクチンであるテトラビック皮下注シリンジ（以下、テトラビック皮下注シリンジ）の有効成分（DPT-IPV）と開発中のインフルエンザ菌 b 型（Hib）結合体ワクチンである MT-2301 の有効成分（以下、Hib 抗原）とを混合した 5 種混合ワクチン（DPT-IPV-Hib）である。

本剤の薬理学的分類は、ワクチン・トキソイド混合製剤（日本標準商品分類番号：876361）、生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品、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 型混合ワクチンに分類されると考える。

2.5.1.2 申請医薬品の予防の目標となる疾患の臨床的／病態生理学的側面

本剤は、百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎（以下、ポリオ）及び Hib による感染症の予防を目的とするワクチンである。

百日せきは、百日せき菌（*Bordetella pertussis*）の感染によって起こる急性の呼吸器系感染症である。百日せき菌は、患者の上気道分泌物の飛沫によって伝播され、気管及び気管支の粘膜で増殖する。感染は全過程を通じて呼吸器系に限局し、他の組織から菌は分離されない。主要症状の激しい咳は、菌が産生する分子量 105000 の百日せき毒素（PT）によって引き起こされる¹⁾。1 歳以下の乳児、特に生後 6 ヶ月以下では死に至ることもある²⁾。国内では現在、百日せき含有ワクチンの接種開始月齢が早く、かつ接種率が高いことから、0 歳で初回接種を 3 回、1～2 歳で追加接種を 1 回受ける小児が多くなっている。そのため、3 歳以上での百日せき含有ワクチン接種を受ける機会がなく、百日せきの発症予防に必要な 10 EU/mL 以上の抗 PT 抗体保有率は、5 歳では 20% 台まで低下する。年長児、青年、成人が百日せきに罹患した場合、周囲の乳幼児への感染源となることから、年長児から成人における、百日せき含有ワクチンの必要性が指摘されている³⁾。

ジフテリアは、ジフテリア菌（*Corynebacterium diphtheriae*）の感染によって起こる呼吸器系感染症である。主要症状は、分子量 62000 のジフテリア毒素によるものであり、本毒素は血流を介して全身にわたり、心筋、心刺激伝導系、血管運動神経、腎に障害を引き起こす^{4) 5)}。国内での流行は見られず、世界でも、ワクチン接種率の高い国ではジフテリアは稀な病気であるが、ワクチン接種率の低い地域又は集団では、ジフテリアの集団発生が認められている⁶⁾。

破傷風は、破傷風菌（*Clostridium tetani*）の感染によって起こる毒素性疾患である。致死率が非常に高く⁷⁾、破傷風に罹患する人の多くは、1968 年より前に生まれワクチン接種をしていない人である⁸⁾。主要症状は、分子量 150000 の破傷風毒素によるものであり、中枢及び末梢神経の障害を引き起こす^{9) 10)}。

2.5 臨床に関する概括評価

ポリオは、ポリオウイルスによる感染症である。ポリオウイルスは、ピコルナウイルス科エンテロウイルス属で、ウイルス粒子の抗原性の違いによって1型、2型、3型の3つの型があり、どの型でもポリオを引き起こす。ヒトには経口感染し、中枢神経系でポリオウイルスが増殖すると運動神経細胞に変性・壊死を生じ、麻痺を引き起こす¹¹⁾。国内では現在、ポリオの発生は見られていないが、海外では野生型又はワクチン由来のポリオが発生しており、渡航により罹患又は感染源となるリスクの可能性¹²⁾がある。

Hib 感染症は、Hib の感染によって起こる。ほとんどは5歳未満で発症し、特に乳幼児では注意が必要であり¹³⁾、菌血症、髄膜炎、急性喉頭蓋炎、化膿性関節炎などの侵襲性感染症を引き起こす。髄膜炎は予後不良の場合が多く¹⁴⁾、¹⁵⁾、臨床経過では、感冒様症状に続き、発熱、嘔吐、易刺激性から痙攣、意識障害へと進行するが、発熱早期に診断することは難しく、髄液検査により確定診断となる。

感染症発生動向調査の全数把握対象疾患である百日せき、破傷風及び侵襲性インフルエンザ菌感染症について、国内で2015～2019年の間に報告された患者数の推移¹⁶⁾を表2.5.1-1に示した(百日せきは、2018年1月1日に、定点把握対象疾患から全数把握対象疾患に変更¹⁷⁾)。なお、ジフテリアの罹患者は1999年以降報告されておらず¹⁸⁾、ポリオは2000年に根絶宣言がなされた¹⁹⁾。

表 2.5.1-1. 百日せき、破傷風及び Hib 感染症を報告された患者数の推移 (2015 年～2019 年)

	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年
百日せき ^a	-	-	-	12115	16845
破傷風	120	129	125	134	126
侵襲性インフルエンザ菌感染症	252	312	372	488	543

a : 2018 年 1 月 1 日に、定点把握対象疾患から全数把握対象疾患に変更された。
引用元：感染症発生動向調査事業年報¹⁶⁾

2.5.1.3 目標適応症に関して本剤の開発を支持する科学的背景

本邦で現在、乳幼児の基礎免疫として、百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオ及び Hib による感染症の予防に用いられている主なワクチン・トキソイドを表 2.5.1-2 に示した。

表 2.5.1-2. 百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオ及び Hib による感染症の予防に用いられているワクチン・トキソイド

販売名	テトラビック皮下注シリンジ	クアトロバック皮下注シリンジ	アクトヒブ [®]
薬理学的分類	ワクチン・トキソイド混合製剤		細菌ワクチン類
効能・効果	百日せき、ジフテリア、破傷風及びポリオの予防		インフルエンザ菌 b 型による感染症の予防
承認日	2012 年 7 月 27 日		2007 年 1 月 26 日

2.5 臨床に関する概括評価

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）では、4種混合ワクチン（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²⁰⁾、2014年に公布された「予防接種に関する基本的な計画」に、4種混合ワクチン（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²¹⁾。医療現場では、5種混合ワクチン（DPT-IPV-Hib）が導入された場合、百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオ及びHibに対する基礎免疫を1剤で同時付与できるため、乳幼児への注射の負担及び薬剤の管理を軽減できるメリットがある。

これを受けて、田辺三菱製薬株式会社及び一般財団法人阪大微生物病研究会（以下、申請者）は、百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオ及びHibによる感染症の予防を目的とし、4種混合ワクチン（DPT-IPV）であるテトラビック皮下注シリンジとHibワクチンであるMT-2301を混合した5種混合ワクチン（DPT-IPV-Hib）として、本剤を開発することとした。

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、FHA）、ジフテリア毒素、破傷風毒素、不活化ポリオウイルスを含むワクチンで、2012年の製造販売承認取得以降、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。

MT-2301は、田辺三菱製薬株式会社が国内で開発を進めていたインフルエンザ菌b型結合体ワクチンである。MT-2301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（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（CRM₁₉₇）を結合させた、インフルエンザ菌b型オリゴ糖-CRM₁₉₇結合体を含むワクチンであり、アルミニウム塩などの免疫補助剤を含まない。国内では田辺三菱製薬株式会社が第II相試験を実施し、有効性及び安全性を確認している。

本剤は、プレフィルドシリンジに充填された注射液であり、0.5 mL中には、百日せき菌の防御抗原を4単位以上、ジフテリアトキソイドを15Lf以下（14国際単位以上）、破傷風トキソイドを2.5Lf以下（9国際単位以上）、不活化ポリオウイルスの1型（Sabin株）を1.5DU（D抗原単位）、2型（Sabin株）を50DU、3型（Sabin株）を50DU、及びインフルエンザ菌b型オリゴ糖-CRM₁₉₇結合体をオリゴ糖として10µg含む。また、既承認のテトラビック皮下注シリンジと等量の免疫補助剤を含み、振り混ぜると均等に白濁する不溶性の液剤である。

なお、海外で製造販売されている5種混合ワクチン（DPT-IPV-Hib）として、EUではPediace[®]、Infanrix[®]-IPV+Hib、Pentavac[®]、米国ではPentacel[®]などがある²²⁾。Pediace[®]は、本剤と同様、百日せき菌の防御抗原、ジフテリア毒素、破傷風毒素、不活化ポリオウイルス及びHibを含むバイアル又はプレフィルドシリンジに充填された注射液、Infanrix[®]-IPV+Hib、Pentavac[®]、Pentacel[®]は、3種混合ワクチン（DTaP）及び不活化ポリオワクチン（IPV）の液体製剤に凍結乾燥Hib製剤を溶解して調製する注射液であり、全て筋肉内に接種される。

2.5.1.4.2 第 III 相試験 (BK1310-J01 試験)

上記機構の助言に基づき、申請者は、■■■■■試験のデザインを再考し、第 III 相試験として、BK1310-J01 試験 (以下、J01 試験) を実施した。

J01 試験では当初、臨床における安全性及び有効性を確認するために、コホート 1 で本剤 2 用量の安全性及び Hib 抗原に対する免疫原性を確認後、コホート 2 で本剤 1 用量のアクトヒブ®及びテトラビック皮下注シリンジの同時接種群に対する非劣性の検証を計画した。しかしながら、コホート 1 での初回免疫終了後の Hib、百日せき菌、破傷風毒素及び弱毒株ポリオウイルスに対する抗体保有率は、従来データと同様であったが、ジフテリア毒素に対する抗体保有率及び抗体価は、従来データと比べて低いことが判明した。ついては、コホート 1 の初回免疫終了後に得られたジフテリアの結果に対する原因をさらに究明することが、本剤の開発を進めるうえで重要との判断に至った。したがって、治験実施計画書を改訂し、コホート 2 の目的を、初回免疫におけるアクトヒブ®及びテトラビック皮下注シリンジの同時接種群を対照とした探索的な検討に変更した。これに伴い、コホート 2 の試験デザインを「追加免疫 4 週間までの評価」から、主要評価項目の評価時点である「初回免疫 4 週間までの評価」に変更した [5.3.5.1-1]。

2.5.1.4.3 医薬品■■■■■相談

医薬品■■■■■相談 (受付日: 2018 年 12 月 26 日) [1.13.2-2] にて、第 III 相試験として実施済みの J01 試験、BK1310-J02 試験 (以下、J02 試験) に加え、第 III 相試験として実施予定の BK1310-J03 試験 (以下、J03 試験) を含めた 3 試験の成績全てを評価資料とし、本剤の承認申請時に、当該 3 試験の申請電子データを提出する申請者の方針に対して、提示された申請電子データの提出方針は受入れ可能との機構の助言を得た。

J03 試験でのジフテリア抗毒素価の測定方法について

本剤の臨床試験において、ジフテリア抗毒素価の測定に用いる国立感染症研究所交付の試験毒素のロットが、20■■■年に旧毒素^{試験毒素A}から新毒素^{試験毒素B}に更新されたため、J01 試験に先立ち、成人血清を検体として両毒素を用いた測定法を比較検討し、新毒素^{試験毒素B}への切替えは可能と判断した。

当該判断を踏まえ、J01 試験では、新毒素^{試験毒素B}を用いてジフテリア抗毒素価を測定した結果、本剤群及び対照群のジフテリアに対する初回免疫後の抗体保有率 (本剤群 88.8%、対照群 86.0%) [表 2.7.6.1.2-7] は、両群ともに、見積もり値 (99.0%) 及び過去のテトラビック皮下注シリンジの臨床試験結果 (100.0%) [5.3.5.1-1] と比較して、低い傾向を示した。原因究明のため、過去の試験と同様の旧毒素^{試験毒素A}を用いてジフテリア抗毒素価を再測定したところ、本剤群及び対照群のジフテリアに対する抗体保有率 (本剤群 97.6%、対照群 98.6%) [表 2.7.6.1.2-8] は、両群ともに、見積もり値 (99.0%) 及び過去のテトラビック皮下注シリンジの臨床試験結果 (100.0%) [5.3.5.1-1] と同様であった。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 申請適応症の有効性評価に用いた臨床試験の概略

Hib 感染症、百日せき、ジフテリア、破傷風及びポリオに対する本剤の有効性（免疫原性）は、日本人健康乳幼児（1 回目の治験薬接種時の月齢が生後 2 ヶ月以上 43 ヶ月未満）を対象とした、国内での第 III 相 3 試験（J01 試験、J03 試験、J02 試験）で評価した〔表 2.7.3.1-1〕。

J01 試験は、2 つのコホートで構成した。コホート 1 では、BK1310 L 群〔Hib 抗原をオリゴ糖として 5 µg 及びテトラビック皮下注シリンジと同量の抗原量を含むシリンジ製剤（以下、L 剤）を接種された被験者（以下、L 群）〕又は BK1310 H 群〔Hib 抗原をオリゴ糖として 10 µg 及びテトラビック皮下注シリンジと同量の抗原量を含むシリンジ製剤（以下、H 剤）を接種された被験者（以下、H 群）〕に対する本剤の皮下接種（初回免疫 3 回、追加免疫 1 回）後の有効性及び安全性を検討した。コホート 1 での初回免疫終了後の Hib 免疫原性は H 群と L 群で同様であり、両群ともに大きな安全性の問題はなかったことから、両群ともにコホート 2 開始の判断基準を満たしたと判断した。また、治験実施時の本剤の安定性データから推測した有効期間が、L 剤と比較して H 剤で長くなることが示唆されたため、総合的に勘案し、コホート 2 は、H 剤で開始することとした。コホート 2 では、アクトヒブ®及びテトラビック皮下注シリンジの同時接種を対照に、本剤を皮下接種（初回免疫 3 回）した際の有効性及び安全性を検討した。

J03 試験では、本剤を皮下接種（初回免疫 3 回）した際の本剤に含まれる各抗原に対する抗体保有率について、対照薬（アクトヒブ®、テトラビック皮下注シリンジ）の同時接種に対する本剤の非劣性を検証した。また、本剤を皮下接種（初回免疫 3 回、追加免疫 1 回）した際の有効性及び安全性を検討した。

J02 試験では、本剤を筋肉内接種（初回免疫 3 回、追加免疫 1 回）した際の有効性及び安全性を検討した。

2.5.4.2 対象とした被験者集団の特性

(1) 対象とした被験者集団

国内 3 試験の対象被験者は、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²⁰⁾で、4 種混合ワクチン（DPT-IPV）を含む混合ワクチンの初回接種時期（生後 3 ヶ月）として、Hib ワクチンの初回接種時期（生後 2 ヶ月）に合わせる方向が示されたことを踏まえ、「定期接種実施要領」の「Hib 感染症の定期接種」に準じて、「1 回目の治験薬接種時の月齢（推奨）が生後 2 ヶ月以上 7 ヶ月未満の日本人健康乳幼児」とした。接種間隔は、初回免疫が 3～8 週間の間隔（標準接種間隔：4 週間）で 3 回、追加免疫が初回免疫終了 6～13 ヶ月後に 1 回とした。

月齢の上限は、接種間隔を最大とした場合、Hib の定期接種の対象である生後 60 ヶ月未満で確実に 4 回接種を終了することを考慮し、「43 ヶ月未満」とした。

2.5 臨床に関する概括評価

なお、有効性及び安全性の評価に影響を及ぼすと思われる疾患を有する者又は薬剤投与を受けた者、早産児、低出生体重児は除外した。

(2) 試験対象集団と市販後対象集団との差異

「定期接種実施要領」での Hib 感染症、百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオの標準的な定期接種対象者を表 2.5.4-1 に示した。本剤市販後の標準的接種時期は、「初回免疫については、標準として生後 2 か月から 7 か月未満で開始し 20~56 日の間隔をおいて接種する。追加免疫については、標準として初回免疫終了後 6 か月から 13 か月を経過した者に接種する。」とする予定である [2.7.3.4]。

したがって、国内 3 試験での「本剤の有効性を検討した集団」と市販後に「本剤の使用が予想される集団」との間に大きな差異はないと考える。

表 2.5.4-1. Hib 感染症、百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオの標準的な定期接種対象者

	使用ワクチン	対象年齢	初回接種	追加接種
Hib 感染症	乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン	初回接種開始時に生後 2 か月から生後 7 か月に至るまで	標準的な接種期間：27 日以上（標準的には 27 日から 56 日まで）の間隔をおいて 3 回	初回接種終了後 7 か月以上（標準的には 7 か月から 13 か月まで）の間隔をおいて 1 回
百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオ	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	生後 3 か月に達した時から生後 12 か月に達するまで	標準的な接種期間：20 日以上（標準的には 20 日から 56 日まで）の間隔をおいて 3 回	初回接種終了後 6 か月以上（標準的には 12 か月から 18 か月まで）の間隔をおいて 1 回

2.5.4.3 試験デザイン

(1) 試験デザイン

J01 試験のコホート 2、J03 試験は、ランダム化、評価者盲検、実薬対照、並行群間試験とした。J01 試験のコホート 1 は、ランダム化、二重盲検、並行群間試験とした。J02 試験は非盲検、非対照試験とした。J01 試験のコホート 2、J03 試験では、本剤と対照薬（アクトヒブ®、テトラビック皮下注シリンジ）で接種方法に差異（接種箇所数：BK1310 1 箇所、対照薬 2 箇所）が見られることから、治験薬接種者を除く実施医療機関の各担当者、被験者、代諾者（親権者）及び治験依頼者によるバイアスを減らすため、「評価者盲検」を採用した。

J01 試験のコホート 1 では、被験者を L 群、H 群のいずれかに、J01 試験のコホート 2、J03 試験では、被験者を本剤群（以下、BK1310 群）、アクトヒブ®及びテトラビック皮下注シリンジ群

2.5 臨床に関する概括評価

(以下、対照群) のいずれかに、可変ブロック法により割付け比率=1 : 1 でランダムに割り付けた。

J02 試験は、筋肉内接種と皮下接種の有効性及び忍容性に大きな違いはないと考えられることから探索的試験とし、非対照とした。

(2) 接種量、接種回数、接種間隔、接種方法

国内3試験ともに、接種量は、「予防接種実施規則」に準じて、1回接種量0.5 mLとし、接種回数は、単回接種4回〔初回免疫：3回、追加免疫：1回（J01試験のコホート2を除く）〕とした。接種間隔は、「定期接種実施要領」を参考に、初回免疫が3～8週間の間隔（標準接種間隔：4週間）、追加免疫が初回免疫終了6～13ヵ月後とした。

J01試験のコホート1での本剤のHib抗原量は、MT-2301の国内第II相試験の結果に基づき、5 µg（L群）及び10 µg（H群）とした。J01試験のコホート2、J03試験、J02試験での本剤のHib抗原量は、J01試験のコホート1での結果に基づき、10 µgとした。

J01試験、J03試験での接種方法は、国内の標準的な方法である皮下注射による接種とした。J02試験は、海外では生ワクチンを除くほとんどのワクチンが原則筋肉内接種であり²³⁾、日本小児科学会から不活化ワクチンの筋肉内接種の承認が要望されている²⁴⁾ことから、筋肉内注射による接種とした。

(3) 対照群

J01試験のコホート2、J03試験での対照薬として、Hibワクチンは、国内で唯一承認されているアクトヒブ[®]、同時接種する4種混合ワクチン（DPT-IPV）は、本剤がMT-2301と4種混合ワクチン（テトラビック皮下注シリンジ）との5種混合ワクチンであるため、テトラビック皮下注シリンジをそれぞれ設定した。

(4) 有効性の評価方法、評価項目、評価時期

1) 評価方法

有効性は、「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」²⁵⁾に準じて、Hib、百日せき菌、ジフテリア毒素、破傷風毒素及び弱毒株ポリオウイルスに対する抗体価をサロゲートマーカーとして、免疫学的エンドポイントに基づき評価した。

Hibは、長期の感染予防に必要とされる1 µg/mL²⁶⁾以上の抗PRP抗体保有率、初回免疫の感染予防に必要とされる0.15 µg/mL以上の抗PRP抗体保有率、抗PRP抗体のGMTに基づき評価した。また、Hib抗原を加えたことによる4種混合ワクチン（DPT-IPV）の有効性への影響を確認するため、百日せき菌、ジフテリア毒素、破傷風毒素及び弱毒株ポリオウイルスに対する抗体保有率、GMTを評価した（抗体価測定方法及び抗体保有率の基準は〔表2.7.3.1-2〕を参照）。

2) 評価項目

有効性の評価項目は、「抗体保有率」、「GMT」を用いた〔表2.7.3.1-3〕。

検証試験としたJ03試験では、「初回免疫後の1 µg/mL以上の抗PRP抗体保有率、百日せき菌、ジフテリア毒素、破傷風毒素及び弱毒株ポリオウイルスに対する抗体保有率」を主要評価項目とし、対照群に対するBK1310群の非劣性（下側非劣性限界値：10%）をFarrington Manning法により検証した（有意水準：片側2.5%）〔表2.7.3.1-4〕。

2.5 臨床に関する概括評価

また、J01 試験のコホート2、J03 試験では、性別（男児、女児）、月齢別（2 ヶ月以上3 ヶ月未満、3 ヶ月以上）、集計対象の1 回目接種前の抗体価別（各抗体価基準値未満、基準値以上）（各抗体価基準値は〔表 2.7.3.1-2〕 参照）の抗体保有率、GMT を検討した。

3) 評価時期

抗体価の評価時期は、4 回〔1 回目接種前、初回免疫後（3 回目接種後+4~6 週間）、4 回目接種前、追加免疫後（4 回目接種後+4~6 週間）〕とした（〔表 2.7.6.1.1-2〕、〔表 2.7.6.2.1-2〕、〔表 2.7.6.3.1-2〕）。なお、J01 試験のコホート2 での評価時期は、2 回〔1 回目接種前、初回免疫後（3 回目接種後+4~6 週間）〕とした〔表 2.7.6.1.1-2〕。

2.5.4.4 免疫原性に関する試験の成績概要

各試験での免疫原性に関する評価項目の結果は、〔表 2.7.3.6-2〕、〔表 2.7.3.6-3〕に示した。

(1) 初回免疫後及び追加免疫後の各抗体保有率

検証試験とした J03 試験では、主要評価項目である初回免疫後の1 $\mu\text{g/mL}$ 以上の抗 PRP 抗体保有率は BK1310 群 100.0%、対照群 88.7%、ジフテリア抗毒素抗体保有率（旧毒素^{試験毒素A}）は BK1310 群 99.2%、対照群 98.5%、破傷風抗毒素抗体保有率は BK1310 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、弱毒株ポリオウイルス（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（表 2.5.4-2 参照）。

初回免疫後の1 $\mu\text{g/mL}$ 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（旧毒素^{試験毒素A}）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）であった。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、弱毒株ポリオウイルス（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。したがって、全ての抗体において、BK1310 群の対照群に対する非劣性が検証された。J03 試験の副次評価項目では、初回免疫後の 0.15 $\mu\text{g/mL}$ 以上の抗 PRP 抗体保有率及び追加免疫後の各抗体〔抗 PRP 抗体、百日せき（抗 PT 抗体、抗 FHA 抗体）、ジフテリア抗毒素抗体（旧毒素^{試験毒素A}）、破傷風抗毒素抗体、弱毒株ポリオウイルス（1 型、2 型、3 型）抗体〕の抗体保有率は、BK1310 群が全て 100.0%、対照群が 98.5%以上であり、両群間で同程度であった。

J01 試験のコホート1 では、初回免疫後のジフテリア抗毒素抗体保有率（新毒素^{試験毒素B}）（L 群 80.0%、H 群 86.7%）を除き、初回免疫後及び追加免疫後の各抗体の抗体保有率は、両群ともに、全て 100.0%であった。コホート2 では、初回免疫後のジフテリア抗毒素抗体保有率（新毒素^{試験毒素B}）（H 群 88.8%、対照群 86.0%）を除き、初回免疫後の各抗体の抗体保有率は、H 群が 97.6%以上、対照群が 93.3%以上であり、両群間で同程度であった。

2.5 臨床に関する概括評価

J02 試験では、初回免疫後のジフテリア抗毒素抗体保有率（新毒素^{試験毒素B}）（81.8%）を除き、各抗体の抗体保有率は、全て 93.9%以上、追加免疫後の各抗体の抗体保有率は、全て 100.0%であった。

表 2.5.4-2. 初回免疫後の抗体保有率：FAS（J03 試験）

	BK1310 群 (N=133)		対照群 (N=133)		群間差 (%)	群間差の 95%CI (%)	p 値
	n	抗体保有率 (%) (95%CI)	n	抗体保有率 (%) (95%CI)			
1 µg/mL 以上の抗 PRP 抗体	133	100.0 (97.3, 100.0)	133	88.7 (82.1, 93.5)	11.3	4.1, 18.5	<0.001
百日せき抗 PT 抗体	133	100.0 (97.3, 100.0)	133	100.0 (97.3, 100.0)	0.0	—	—
百日せき抗 FHA 抗体	133	100.0 (97.3, 100.0)	133	100.0 (97.3, 100.0)	0.0	—	—
ジフテリア抗毒素抗体	133	99.2 (95.9, 100.0)	133	98.5 (94.7, 99.8)	0.8	-4.7, 6.2	<0.001
破傷風抗毒素抗体	133	100.0 (97.3, 100.0)	133	99.2 (95.9, 100.0)	0.8	-4.5, 6.0	<0.001
弱毒株ポリオウイルス 1 型抗体	131	100.0 (97.2, 100.0)	132	100.0 (97.2, 100.0)	0.0	—	—
弱毒株ポリオウイルス 2 型抗体	131	100.0 (97.2, 100.0)	132	100.0 (97.2, 100.0)	0.0	—	—
弱毒株ポリオウイルス 3 型抗体	131	100.0 (97.2, 100.0)	132	100.0 (97.2, 100.0)	0.0	—	—

N：解析対象集団の被験者数、n：初回免疫後の抗体価を有する被験者数

ジフテリア抗体保有率：旧毒素^{試験毒素A}を用いて測定したジフテリア抗毒素価により算出した。

抗体保有率の 95%CI：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。

群間差及び群間差の 95%CI：対照群に対する BK1310 群の各抗体保有率の差を算出し、その両側 95%信頼区間を下側非劣性限界値 10%とした Farrington Manning 法により算出した。

p 値：下側非劣性限界値を 10%とした Farrington Manning 法による非劣性検定の結果を示した。

引用元：表 2.7.3.2-1 再掲

(2) 初回免疫後及び追加免疫後の各抗体の GMT

J03 試験では、両群ともに、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、いずれも高かった。初回免疫後及び追加免疫後の抗 PRP 抗体価及び破傷風抗毒素価は、対照群と比べて BK1310 群が高く、ジフテリア抗毒素価（旧毒素^{試験毒素A}）及び弱毒株ポリオウイルス（1 型、2 型、3 型）抗体価は、いずれも両群間で同程度であった。百日せき（抗 PT、抗 FHA）抗体価は、対照群と比べて BK1310 群が低かった。

J01 試験では、両群ともに、コホート 1 及びコホート 2 での初回免疫後の各抗体の GMT は 1 回目接種前の GMT と比べて、コホート 1 での追加免疫後の各抗体の GMT は初回免疫後の GMT と比べて、いずれも高かった。コホート 2 での初回免疫後の抗 PRP 抗体価及び破傷風抗毒素価は、対照群と比べて H 群が高く、百日せき抗 PT 抗体価、ジフテリア抗毒素価（新毒素^{試験毒素B}、旧毒素^{試験毒素A}）及び弱毒株ポリオウイルス（1 型、2 型、3 型）抗体価は、いずれも両群間で同程度であった。百日せき抗 FHA 抗体価は、対照群と比べて H 群が低かった。また、両群ともに、コホート 1 及びコホート 2 での初回免疫後のジフテリア抗毒素価（新毒素^{試験毒素B}）は、ジフテリア抗毒素価（旧毒素^{試験毒素A}）と比べて低かったが、コホート 1 での追加免疫後のジフテリア抗毒素価（新毒素^{試験毒素B}）は、ジフテリア抗毒素価（旧毒素^{試験毒素A}）と同程度であった。

2.5 臨床に関する概括評価

J02 試験では、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、いずれも高かった。また、初回免疫後のジフテリア抗毒素価（新毒素^{試験毒素B}）は、ジフテリア抗毒素価（旧毒素^{試験毒素A}）と比べて低かったが、追加免疫後のジフテリア抗毒素価（新毒素^{試験毒素B}）は、ジフテリア抗毒素価（旧毒素^{試験毒素A}）と同程度であった。

(3) 部分集団における各抗体の抗体保有率、GMT

部分集団における有効性の比較として、J01 試験のコホート 2、J03 試験では、皮下接種による初回免疫後及び追加免疫後の性別（男児、女児）、月齢別（2 ヶ月以上 3 ヶ月未満、3 ヶ月以上）、集計対象の 1 回目接種前の抗体価別（各抗体価基準値未満、基準値以上）の抗体保有率、GMT を検討した。その結果、性別及び月齢別では、部分集団間で特記すべき違いは認められなかったことから、本剤の 1 回目接種時の月齢を、4 種混合ワクチン（DPT-IPV）の初回接種時期である生後 3 ヶ月より早い生後 2 ヶ月とすることは、特に問題ないと考える。

一方、1 回目接種前の抗体価別では、抗体保有率、GMT が、基準値未満の集団と比較して、基準値以上の集団で低い傾向が見られたが、BK1310 群での追加免疫後の各抗体の抗体保有率は、いずれの部分集団も全て 100.0%であった [5.3.5.1-2 表 14.2-3]。また、BK1310 群での追加免疫後の各抗体の GMT は、全体での結果 [表 2.7.3.6-3] と同様、いずれの部分集団も、初回免疫後と比べて全て高値であり [5.3.5.1-2 表 14.2-4]、全て発症予防レベル [表 2.7.3.1-2] を上回っていたことから、臨床上問題なく使用できると考える。

なお、ワクチンに対する免疫応答は、接種前抗体価の影響を強く受け、接種前抗体価が高いほどワクチン接種後の免疫応答が低くなることが報告²⁷⁾されており、本剤でも、同様の傾向が見られた。

2.5.4.5 非劣性の限界値の選択の妥当性

J03 試験では、主要評価項目を用いて、下側非劣性限界値を 10%とした Farrington Manning 法により、対照群に対する BK1310 群の非劣性を検証した。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。

下側非劣性限界値は、Hib ワクチン及び沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンを評価している第 III 相検証試験^{28), 29)}を参考とし、10%に設定した。

J03 試験の結果では、対照群の各抗体の抗体保有率は、対照薬であるアクトヒブ®及びテトラビック皮下注シリンジの国内第 III 相検証試験結果^{30), 31)}と同様であった。本試験は、同様にデザインされた対照薬の過去の試験と一貫した結果が得られていることから、十分な分析感度を有していると考えられる。

2.5.4.6 統計学的手法及び試験結果の解釈に影響すると考えられる問題点

ジフテリア抗毒素価の測定に用いる試験毒素を、旧毒素^{試験毒素A}から新毒素^{試験毒素B}へ更新するため、J01試験に先立ち、成人血清を用いた検討を行った。その結果から試験毒素の更新は可能と判断し、J01試験では、新毒素^{試験毒素B}を用いてジフテリア抗毒素価を測定した。その結果、初回免疫後のジフテリア抗体保有率は、両群ともに、見積り値及び過去のテトラビック皮下注シリンジの臨床試験結果と比較して低い傾向を示した。試験毒素の更新によりジフテリア抗毒素価が低値となり、抗体保有率が低下した可能性を疑い、原因究明のため、過去のテトラビック皮下注シリンジの臨床試験と同様に、旧毒素^{試験毒素A}を用いて再測定した。その結果、ジフテリアに対する抗体保有率は、両群ともに、見積り値及び過去のテトラビック皮下注シリンジの臨床試験と同様であった。

したがって、J01試験の初回免疫後のジフテリア抗体保有率が低い傾向を示した原因は、本剤の免疫原性によるものではなく、ジフテリア抗毒素価測定法の試験毒素更新により、ジフテリア抗毒素価が見かけ上、低く算出されたことにあると考えた。新毒素^{試験毒素B}で測定した検体のジフテリア抗毒素価が、初回免疫後の乳児血清でのみ低くなる原因を、以下のように推測した。

- ・ 中和反応液中の^{試験毒素A} (^{試験毒素B} 及び ^{試験毒素A} を ^{試験毒素A} の ^{試験毒素A}) が、旧毒素^{試験毒素A} と比べて新毒素^{試験毒素B} の方が少ないこと
- ・ 乳児の初回免疫後検体のように毒素との結合力が低い抗毒素は、結合力が高い標準ジフテリア抗毒素と比べて、^{試験毒素B} が少ない状態において毒素の中和に多くの抗毒素が必要であること³²⁾

いずれも、試験毒素の更新時における測定方法の検討が不十分であったと考えられた。J01試験の検体について、avidity 活性を測定し免疫前後の乳児血清におけるジフテリア抗毒素の結合力に関する知見を得ること、また、ジフテリア毒素中和能を標準ジフテリア抗毒素と比較することを目的とした試験を実施し、以下の結果を得た³³⁾。

- ・ ジフテリア抗毒素の結合力は、ELISA法を用いた avidity 活性測定法により測定した。追加免疫後は avidity 活性が高く、試験毒素（新毒素^{試験毒素B}、旧毒素^{試験毒素A}）の違いによるジフテリア抗毒素価の差は小さかった。一方、初回免疫後及び追加免疫前は avidity 活性が低く、新毒素^{試験毒素B} の測定結果が旧毒素^{試験毒素A} と比較して低値であった。
- ・ 初回免疫後の検体は、毒素量が少ない場合、標準ジフテリア抗毒素よりも多くの抗毒素を毒素の中和に必要とすることが示唆された。一方、追加免疫後では、毒素量が少ない場合も、中和に必要な抗毒素は、標準ジフテリア抗毒素と同程度であった。

上記の結果から、初回免疫後及び追加免疫前の乳児血清は、追加免疫後の乳児血清と比較して avidity 活性が低く、毒素量が少ない場合、標準ジフテリア抗毒素よりも多くの抗毒素を毒素の中和に必要とすることが示唆された。

また、旧毒素^{試験毒素A} 及び新毒素^{試験毒素B} の希釈前原液の^{試験毒素A} 含量とジフテリア抗毒素価測定における中和反応時の^{試験毒素A} 含量を測定した結果、旧毒素^{試験毒素A} の中和反応時の^{試験毒素A}

2.5 臨床に関する概括評価

■含量は、新毒素^{試験毒素B*}と比較して約■倍高く、新毒素^{試験毒素B*}を用いた測定は、旧毒素^{試験毒素A*}を用いた測定と比べて、中和反応液中の■が少ないことが示唆された。

これらのことから、ジフテリア抗毒素価測定に用いる試験毒素を旧毒素^{試験毒素A*}から新毒素^{試験毒素B*}に変更したことにより、中和反応における■が低下し、毒素との結合力が低い抗毒素と毒素の複合体が解離しやすくなった。このため、毒素の中和が成立しにくくなり、結合力の低い抗毒素が含まれている初回免疫後の乳児血清のジフテリア抗毒素価が最終的に低値となったと考える。

以上より、J01 試験において、初回免疫後の検体のジフテリア抗毒素価が低値となった原因は、ジフテリア抗毒素価測定に用いる試験毒素を旧毒素^{試験毒素A*}から新毒素^{試験毒素B*}に変更したことによるものと結論づけることができると考える。したがって、乳幼児を対象とした初回免疫後の抗体保有率を主要評価項目とする本臨床データパッケージにおいては、ジフテリア抗毒素価は、新毒素^{試験毒素B*}ではなく、旧毒素^{試験毒素A*}を用いて測定することが妥当であると考え、本剤の有効性は、旧毒素^{試験毒素A*}を用いて評価することとした。

2.5.4.7 有効性のまとめ

検証試験とした J03 試験では、本剤の皮下接種による初回免疫後の各抗体の抗体保有率は、アクトヒブ®及びテトラビック皮下注シリンジの同時接種に対する非劣性が検証された。本剤の皮下接種（J01 試験のコホート 1、J03 試験）又は筋肉内接種（J02 試験）による追加免疫後の各抗体保有率は全て 100.0%であり、アクトヒブ®及びテトラビック皮下注シリンジの同時接種（J03 試験）と同程度であった。また、本剤の皮下接種又は筋肉内接種、アクトヒブ®及びテトラビック皮下注シリンジの同時接種ともに、初回免疫後及び追加免疫後の各抗体の GMT は、それぞれ 1 回目接種前及び初回免疫後と比べて全て高値であり、発症予防レベルを十分上回る抗体を誘導できることが一貫して確認された。

なお、本剤の初回免疫後及び追加免疫後の百日せき（抗 PT、抗 FHA）抗体価は、アクトヒブ®及びテトラビック皮下注シリンジの同時接種と比べて低い傾向が見られたが、全て発症予防レベル（国内：10.0 EU/mL 以上 [表 2.7.3.1-2]、海外：25.0 EU/mL 以上²²⁾）を十分に上回っていた。海外で既に製造販売されている Pediacel®（5 種混合ワクチン）と Infanrix®-IPV+Hib [Infanrix®-IPV（4 種混合ワクチン）及び Hib の同時接種] とを比較した試験成績²²⁾ では、初回免疫後の百日せき抗 PT 抗体価は、Infanrix®-IPV+Hib と比べて Pediacel®が高く、百日せき抗 FHA 抗体価は、Infanrix®-IPV+Hib と比べて Pediacel®が低かった。しかしながら、Pediacel®と Infanrix®-IPV+Hib の追加免疫後は、百日せき抗 PT 抗体価及び百日せき抗 FHA 抗体価ともに、初回免疫後と比べて高値であり、いずれのワクチンも問題なく使用されている。したがって、本剤の初回免疫後及び追加免疫後の百日せき（抗 PT、抗 FHA）抗体価に対する臨床的な懸念はないと考える。

2.5 臨床に関する概括評価

また、初回免疫後のジフテリア抗毒素価（旧毒素^{試験毒素A}）と比べて、ジフテリア抗毒素価（新毒素^{試験毒素B}）が低値であったのは、ジフテリア試験毒素のロットの違いが結果に影響を及ぼしたためと推察された。

部分集団での比較では、性別及び月齢別では、部分集団間で特記すべき違いは認められなかった。1回目接種前の抗体価別では、基準値未満の集団と比較して基準値以上の集団での抗体保有率、GMTが低い傾向が見られたが、臨床上問題なく使用できると考える。

以上、国内3試験にて、本剤の皮下接種又は筋肉内接種により、Hib、百日せき菌、ジフテリア毒素、破傷風毒素及び弱毒株ポリオウイルスのいずれに対しても、アクトヒブ®及びテトラビック皮下注シリンジを同時接種した場合と同程度の免疫原性を示した。本剤の皮下接種による初回免疫後の各抗体の抗体保有率では、アクトヒブ®及びテトラビック皮下注シリンジの同時接種に対する非劣性が検証された。また、本剤の皮下接種又は筋肉内接種後の有効性は、同程度であることが確認された。

2.5.5 安全性の概括評価

非臨床試験の結果、反復皮下投与毒性試験（本剤1回投与量：0.5 mL/body）では、投与部位の硬結、白血球分画の一部及びグロブリン分画の一部で変動が認められたが、本剤にアルミニウム塩が含まれることから、いずれも異物投与による反応であり、毒性学的意義はないと考えられた。これら変動は、BK1310群及び対照物質（DPT-IPV）群で同程度認められ、回復性についても両群間で明らかな差を認めなかった。したがって、本剤の無毒性量は0.5 mL/bodyであり、本剤の皮下投与による局所刺激性は、4種混合ワクチン（DPT-IPV）と同程度であると判断した。また、筋肉内累積局所刺激性試験（本剤1回投与量：0.5 mL/body/site）の反復投与では、本剤投与部位に水腫、炎症細胞浸潤及び変性・壊死が認められたが、休薬期間後には水腫及び変性・壊死は消失し、炎症細胞浸潤は軽微なものとなり、障害の回復性が認められた。非臨床試験から得られた重要な知見はなかった。

本剤の安全性は、J01試験のコホート1、J03試験、J02試験では、Visit 1（治験薬接種1日目）からVisit 6（事後受診2）まで、J01試験のコホート2では、Visit 1（治験薬接種1日目）からVisit 4（事後受診1）までに発現した有害事象及び副反応を用いて評価した。

治験薬接種後、J01試験のコホート1、J03試験、J02試験では、Visit 1からVisit 4の期間及びVisit 5からVisit 6の期間、J01試験のコホート2試験では、Visit 1からVisit 4の期間は、来院時診察及びe-Diary又は健康観察日誌より有害事象の有無を調査した。

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）を特定有害事象、治験薬接種後30分以内に発現した有害事象を即時反応とした。なお、同時接種した他のワクチンによる接種部位反応は通常有害事象とし、特定有害事象とはしなかった。体温（腋窩）は、37.5℃以上の場合を発熱の有害事象とした。

2.5 臨床に関する概括評価

重要な有害事象は設定しなかった。

治験薬との因果関係は、特定有害事象の接種部位の反応以外の有害事象では、治験薬が当該有害事象を引き起こす「合理的な可能性」が存在するか否かを評価した。特定有害事象の接種部位の反応（接種部位の発赤、腫脹、硬結、疼痛）は、治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と評価した。なお、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を副反応とした。

重症度の判定は、[\[表 2.7.4.7-1\]](#) 参照のこと。

2.5.5.1 被験者集団の特徴と曝露の程度

国内 3 試験で治験薬の皮下接種を受けた被験者は、本剤（L 剤）15 名、本剤（H 剤）352 名、対照薬 303 名であった（[表 2.5.5-1](#) 参照）。

治験薬が接種された全ての被験者を安全性解析対象集団とした。

表 2.5.5-1. 本剤又は対照薬の皮下接種若しくは筋肉内接種を受けた被験者数（J01 試験、J03 試験、J02 試験）

		皮下接種			筋肉内接種	合計
		J01 試験		J03 試験	J02 試験	
		コホート 1	コホート 2			
本剤	L 剤	15	—	—	—	15
	H 剤	15	171	133	33	352
対照薬		—	169	134	—	303
合計		30	340	267	33	670

引用元：5.3.5.1-1 表 10.1-1、表 10.1-2、5.3.5.1-2 表 10.1-1、5.3.5.2-1 表 10.1-1

2.5.5.2 有害事象

有害事象及び副反応、重篤な有害事象及び副反応、治験薬の接種中止に至った有害事象及び副反応の発現率は、3 群間〔BK1310（SC）群（J01 試験：コホート 1 の H 群、コホート 2 の BK1310 群、J03 試験：BK1310 群）、対照（SC）群（J01 試験：コホート 2 の対照群、J03 試験：対照群）、BK1310（IM）群（J02 試験：BK1310 群）〕で、いずれも同程度であった [\[2.7.4.2.1\]](#)。

2.5.5.2.1 比較的良好に見られる有害事象

いずれかの群で PT の発現率が 5%以上であった SOC・PT ごとの項目別有害事象及び副反応を [表 2.5.5-2](#) に示した。なお、皮下接種した際に比較的良好に見られる有害事象及び副反応（PT：発現率 5%以上）は、有害事象発現率の推定精度を高めるために統合した BK1310（SC）群及び対

2.5 臨床に関する概括評価

照 (SC) 群の結果を用い、皮下接種時の安全性の群間比較は、BK1310 (SC) 群と対照 (SC) 群との間で実施した。また、皮下接種時と筋肉内接種時の安全性の比較は、試験間の接種回数の差異 (J01 試験コホート 2 は 3 回接種、その他は 4 回接種) による影響を考慮し、接種回数が同じ (4 回接種) である J03 試験 [BK1310 (SC) 群、対照 (SC) 群] と J02 試験 [BK1310 (IM) 群] との間で実施した。

本剤又は対照薬を皮下接種 [J01+J03 試験 : BK1310 (SC) 群、対照 (SC) 群] した際に比較的好く見られる有害事象 (PT : 発現率 5%以上) は、特定有害事象では、接種部位の反応の注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位腫脹、注射部位疼痛、全身性の反応の発熱、過眠症、泣き、ワクチン接種後の易刺激性、不眠症、食欲減退、即時反応では、接種部位の反応の注射部位紅斑、その他の有害事象では、上咽頭炎、上気道感染、注射部位紅斑、気管支炎、湿疹、乳児湿疹、上気道の炎症、注射部位硬結、RS ウイルス感染、おむつ皮膚炎、便秘、汗疹であり、両群間で大きな差はなかった。

本剤又は対照薬を皮下接種した際に比較的好く見られる副反応 (PT : 発現率 5%以上) は、両群ともに、特定有害事象 (副反応) 及び即時反応 (副反応) は、比較的好く見られる有害事象 (PT : 発現率 5%以上) の特定有害事象及び即時反応と同一であり、両群間で大きな差はなかった。PT の発現率が 5%以上のその他の有害事象 (副反応) は見られなかった。このうち、BK1310 (SC) 群のみで発現した比較的好く見られる有害事象 (副反応) (PT : 発現率 5%以上) はなかった。本剤を皮下接種した際の高度の副反応は、特定有害事象 (副反応) では、接種部位の反応の注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位疼痛、全身性の反応の泣き、ワクチン接種後の易刺激性、過眠症、不眠症、食欲減退、即時反応 (副反応) では、接種部位の反応の注射部位紅斑であり、全て回復した。その他の有害事象での高度の副反応は見られなかった [2.7.4.2.1.1 (4)]。

本剤を筋肉内接種 [J02 試験 : BK1310 (IM) 群] した際に比較的好く見られる有害事象 (PT : 発現率 5%以上) は、特定有害事象では、接種部位の反応の注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位腫脹、全身性の反応の発熱、泣き、過眠症、不眠症、食欲減退、ワクチン接種後の易刺激性、即時反応では、接種部位の反応の注射部位紅斑、その他の有害事象では、注射部位紅斑、上気道の炎症、気管支炎、結膜炎、胃腸炎、喘息、鼻炎、乳児湿疹、接触皮膚炎、注射部位腫脹、節足動物刺傷、上咽頭炎、上気道感染、中耳炎、手足口病、突発性発疹、細気管支炎、便秘、おむつ皮膚炎、皮脂欠乏症、注射部位硬結であった。

本剤を筋肉内接種した際に比較的好く見られる副反応 (PT : 発現率 5%以上) では、特定有害事象 (副反応) 及び即時反応 (副反応) は、比較的好く見られる有害事象 (PT : 発現率 5%以上) の特定有害事象及び即時反応と同一であり、PT の発現率が 5%以上のその他の有害事象 (副反応) は見られなかった。本剤を筋肉内接種した際の高度の副反応は、特定有害事象での全身性の反応の泣きであり、回復した。即時反応での高度の副反応は見られなかった [2.7.4.2.1.1 (4)]。

2.5 臨床に関する概括評価

J03 試験 [BK1310 (SC) 群、対照 (SC) 群] 及び J02 試験 [BK1310 (IM) 群] での比較的良好に見られる有害事象 (PT : 発現率 5%以上) において、BK1310 (IM) 群 (J02 試験) と比較して、BK1310 (SC) 群 (J03 試験) の発現率が 10%以上高かった事象は、特定有害事象での接種部位の反応の注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位腫脹、注射部位疼痛、全身性の反応のワクチン接種後の易刺激性、その他の有害事象での上咽頭炎、上気道感染であった。BK1310 (SC) 群 (J03 試験) と比較して、BK1310 (IM) 群 (J02 試験) の発現率が 10%以上高かった事象は、その他の有害事象での注射部位紅斑、上気道の炎症、喘息であった。J03 試験の BK1310 (SC) 群と対照 (SC) 群間での発現率は、いずれの事象も大きな差はなかった。

J03 試験 [BK1310 (SC) 群、対照 (SC) 群] 及び J02 試験 [BK1310 (IM) 群] での比較的良好に見られる副反応 (PT : 発現率 5%以上) では、BK1310 (IM) 群 (J02 試験) と比較して、BK1310 (SC) 群 (J03 試験) の発現率が 10%以上高かった事象は、特定有害事象 (副反応) での接種部位の反応の注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位腫脹、注射部位疼痛、全身性の反応のワクチン接種後の易刺激性であった。BK1310 (SC) 群 (J03 試験) と比較して、BK1310 (IM) 群 (J02 試験) の発現率が 10%以上高かった事象は、特定有害事象 (副反応) での全身性の反応の発熱であり、重症度は軽度又は中等度で、全て回復した [2.7.4.2.1.1 (4)]。J03 試験の BK1310 (SC) 群と対照 (SC) 群間での発現率は、いずれの事象も大きな差はなかった。

以上より、本剤又は対照薬を皮下接種した際に比較的良好に見られる有害事象 (PT : 発現率 5%以上)、比較的良好に見られる副反応 (PT : 発現率 5%以上) の発現率は、いずれも 2 群間 [J01 + J03 試験 : BK1310 (SC) 群、対照 (SC) 群] で大きな差はなかった。

また、本剤を皮下接種 [J03 試験 : BK1310 (SC) 群] 又は筋肉内接種 [J02 試験 : BK1310 (IM) 群] した際の比較的良好に見られる有害事象 (PT : 発現率 5%以上) において、その他の有害事象での注射部位紅斑、上気道の炎症、喘息の発現率は、皮下接種と比較して、筋肉内接種で 10%以上高かったが、治験薬との因果関係は全て「合理的な可能性なし」であった。また、比較的良好に見られる副反応 (PT : 発現率 5%以上) においては、接種部位での局所反応の発現率は、筋肉内接種と比較して、皮下接種で 10%以上高く、全身性の反応での発熱の発現率は、皮下接種と比較して、筋肉内接種で 10%以上高かった。

さらに、本剤の皮下接種又は筋肉内接種により比較的良好に見られる特定有害事象 (副反応) (PT : 発現率 5%以上) [接種部位の反応 : 注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位腫脹、注射部位疼痛 (皮下接種のみ)、全身性の反応 : 発熱、ワクチン接種後の易刺激性、過眠症、泣き、不眠症、食欲減退] は、アクトヒブ[®]³⁰⁾、テトラビック皮下注シリンジ³¹⁾ の添付文書に記載の頻度が 5%以上の副反応 [アクトヒブ[®] (注射部位 : 紅斑、腫脹、硬結など、全体 : 易刺激性、不眠、食欲不振、下痢、発熱)、テトラビック皮下注シリンジ (注射部位 : 紅斑、硬結、腫脹、全体 : 咳嗽、鼻漏、下痢、発疹、発熱)] とほぼ同様であった。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5-2. いずれかの群で PT の発現率が 5%以上であった SOC・PT ごとの項目別有害事象及び副反応：安全性解析対象集団（J01+J03 試験、J02 試験、J03 試験）

SOC (MedDRA/J) PT (MedDRA/J)	BK1310 J01+J03				BK1310-J02		BK1310-J03			
	有害事象		副反応		有害事象	副反応	有害事象		副反応	
	BK1310(SC) (N=319) n (%)	Control(SC) (N=303) n (%)	BK1310(SC) (N=319) n (%)	Control(SC) (N=303) n (%)	BK1310(IM) (N=33) n (%)	BK1310(IM) (N=33) n (%)	BK1310(SC) (N=133) n (%)	Control(SC) (N=134) n (%)	BK1310(SC) (N=133) n (%)	Control(SC) (N=134) n (%)
特定有害事象	290 (90.9)	283 (93.4)	286 (89.7)	272 (89.8)	31 (93.9)	31 (93.9)	123 (92.5)	129 (96.3)	121 (91.0)	122 (91.0)
代謝および栄養障害	42 (13.2)	42 (13.9)	37 (11.6)	40 (13.2)	5 (15.2)	3 (9.1)	21 (15.8)	23 (17.2)	18 (13.5)	23 (17.2)
食欲減退	42 (13.2)	42 (13.9)	37 (11.6)	40 (13.2)	5 (15.2)	3 (9.1)	21 (15.8)	23 (17.2)	18 (13.5)	23 (17.2)
精神障害	56 (17.6)	51 (16.8)	47 (14.7)	45 (14.9)	7 (21.2)	5 (15.2)	24 (18.0)	28 (20.9)	18 (13.5)	25 (18.7)
不眠症	56 (17.6)	51 (16.8)	47 (14.7)	45 (14.9)	7 (21.2)	5 (15.2)	24 (18.0)	28 (20.9)	18 (13.5)	25 (18.7)
神経系障害	93 (29.2)	66 (21.8)	86 (27.0)	65 (21.5)	10 (30.3)	10 (30.3)	36 (27.1)	31 (23.1)	32 (24.1)	31 (23.1)
過眠症	93 (29.2)	66 (21.8)	86 (27.0)	65 (21.5)	10 (30.3)	10 (30.3)	36 (27.1)	31 (23.1)	32 (24.1)	31 (23.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	289 (90.6)	282 (93.1)	284 (89.0)	270 (89.1)	31 (93.9)	31 (93.9)	122 (91.7)	129 (96.3)	120 (90.2)	122 (91.0)
注射部位紅斑	249 (78.1)	227 (74.9)	249 (78.1)	227 (74.9)	16 (48.5)	16 (48.5)	105 (78.9)	106 (79.1)	105 (78.9)	106 (79.1)
発熱	215 (67.4)	192 (63.4)	187 (58.6)	162 (53.5)	25 (75.8)	24 (72.7)	91 (68.4)	88 (65.7)	77 (57.9)	74 (55.2)
注射部位硬結	166 (52.0)	136 (44.9)	166 (52.0)	136 (44.9)	4 (12.1)	4 (12.1)	62 (46.6)	70 (52.2)	62 (46.6)	70 (52.2)
注射部位腫脹	109 (34.2)	97 (32.0)	109 (34.2)	97 (32.0)	3 (9.1)	3 (9.1)	40 (30.1)	43 (32.1)	40 (30.1)	43 (32.1)
泣き	86 (27.0)	79 (26.1)	76 (23.8)	73 (24.1)	11 (33.3)	8 (24.2)	37 (27.8)	38 (28.4)	31 (23.3)	34 (25.4)
ワクチン接種後の易刺激性	69 (21.6)	63 (20.8)	64 (20.1)	62 (20.5)	4 (12.1)	4 (12.1)	40 (30.1)	46 (34.3)	36 (27.1)	45 (33.6)
注射部位疼痛	39 (12.2)	36 (11.9)	39 (12.2)	36 (11.9)	1 (3.0)	1 (3.0)	18 (13.5)	24 (17.9)	18 (13.5)	24 (17.9)
即時反応	107 (33.5)	100 (33.0)	107 (33.5)	98 (32.3)	12 (36.4)	12 (36.4)	50 (37.6)	47 (35.1)	50 (37.6)	46 (34.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	107 (33.5)	98 (32.3)	107 (33.5)	98 (32.3)	12 (36.4)	12 (36.4)	50 (37.6)	46 (34.3)	50 (37.6)	46 (34.3)
注射部位紅斑	105 (32.9)	98 (32.3)	105 (32.9)	98 (32.3)	12 (36.4)	12 (36.4)	50 (37.6)	46 (34.3)	50 (37.6)	46 (34.3)
注射部位腫脹	15 (4.7)	13 (4.3)	15 (4.7)	13 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (5.3)	4 (3.0)	7 (5.3)	4 (3.0)
その他の有害事象	245 (76.8)	221 (72.9)	15 (4.7)	9 (3.0)	32 (97.0)	0 (0.0)	107 (80.5)	114 (85.1)	6 (4.5)	5 (3.7)
感染症および寄生虫症	191 (59.9)	160 (52.8)	4 (1.3)	3 (1.0)	17 (51.5)	0 (0.0)	90 (67.7)	88 (65.7)	2 (1.5)	2 (1.5)
上咽頭炎	89 (27.9)	69 (22.8)	3 (0.9)	3 (1.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	39 (29.3)	38 (28.4)	2 (1.5)	2 (1.5)
上気道感染	33 (10.3)	32 (10.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	23 (17.3)	21 (15.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	30 (9.4)	25 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (18.2)	0 (0.0)	19 (14.3)	18 (13.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
RS ウイルス感染	19 (6.0)	13 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	5 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	11 (3.4)	14 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (15.2)	0 (0.0)	7 (5.3)	6 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	13 (4.1)	12 (4.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	5 (15.2)	0 (0.0)	8 (6.0)	8 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	10 (3.1)	12 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (5.3)	7 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	10 (3.1)	8 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	8 (6.0)	7 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5-2. いずれかの群で PT の発現率が 5%以上であった SOC・PT ごとの項目別有害事象及び副反応：安全性解析対象集団（J01+J03 試験、J02 試験、J03 試験）（続き）

SOC (MedDRA/J) PT (MedDRA/J)	BK1310 J01+J03				BK1310-J02		BK1310-J03			
	有害事象		副反応		有害事象	副反応	有害事象		副反応	
	BK1310(SC) (N=319) n (%)	Control(SC) (N=303) n (%)	BK1310(SC) (N=319) n (%)	Control(SC) (N=303) n (%)	BK1310(IM) (N=33) n (%)	BK1310(IM) (N=33) n (%)	BK1310(SC) (N=133) n (%)	Control(SC) (N=134) n (%)	BK1310(SC) (N=133) n (%)	Control(SC) (N=134) n (%)
手足口病	8 (2.5)	8 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	4 (3.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
突発性発疹	5 (1.6)	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	3 (2.3)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	4 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
細気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	35 (11.0)	34 (11.2)	3 (0.9)	2 (0.7)	16 (48.5)	0 (0.0)	21 (15.8)	24 (17.9)	1 (0.8)	0 (0.0)
上気道の炎症	21 (6.6)	23 (7.6)	2 (0.6)	2 (0.7)	11 (33.3)	0 (0.0)	13 (9.8)	17 (12.7)	1 (0.8)	0 (0.0)
喘息	10 (3.1)	6 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (15.2)	0 (0.0)	6 (4.5)	5 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	29 (9.1)	22 (7.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	5 (15.2)	0 (0.0)	11 (8.3)	8 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	16 (5.0)	6 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	6 (4.5)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	92 (28.8)	92 (30.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	11 (33.3)	0 (0.0)	40 (30.1)	52 (38.8)	1 (0.8)	1 (0.7)
湿疹	30 (9.4)	22 (7.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (3.0)	0 (0.0)	13 (9.8)	17 (12.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
おむつ皮膚炎	18 (5.6)	23 (7.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	5 (3.8)	11 (8.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳児湿疹	23 (7.2)	15 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.1)	0 (0.0)	14 (10.5)	7 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
汗疹	13 (4.1)	16 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.0)	6 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触皮膚炎	3 (0.9)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮脂欠乏症	0 (0.0)	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	42 (13.2)	32 (10.6)	2 (0.6)	3 (1.0)	13 (39.4)	0 (0.0)	10 (7.5)	11 (8.2)	0 (0.0)	2 (1.5)
注射部位紅斑	32 (10.0)	19 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (36.4)	0 (0.0)	4 (3.0)	5 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位硬結	19 (6.0)	14 (4.6)	2 (0.6)	2 (0.7)	2 (6.1)	0 (0.0)	2 (1.5)	6 (4.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
注射部位腫脹	10 (3.1)	7 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.1)	0 (0.0)	2 (1.5)	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	12 (3.8)	11 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.1)	0 (0.0)	6 (4.5)	6 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋足動物刺傷	3 (0.9)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.1)	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J version 24.0

SC: Subcutaneous injection

IM: Intramuscular injection

A subject who reported 2 or more AEs with different preferred terms within the same system organ class is counted only once in that system organ class. A subject who reported 2 or more AEs with the same preferred term is counted only once for that term.

For Cohort 1 of BK1310-J01 study, only the data for BK1310 H group were included.

引用元：表 2.7.4.2-2、表 2.7.4.2-3 を改変

2.5.5.2.2 重篤な有害事象

国内3試験では、死亡例は認められなかった〔2.7.4.2.1.2〕。

本剤を皮下接種〔J01+J03試験：BK1310（SC）群〕した際に見られた重篤な有害事象〔319名中18名（5.6%）（重複集計あり）〕は、川崎病（高度）4名、RSウイルス感染（軽度又は中等度）及び尿路感染（中等度又は高度）各3名、RSウイルス細気管支炎（中等度又は高度）2名、アデノウイルス感染（中等度）、細菌性気管支炎（RSウイルス感染と同一被験者）（中等度）、細菌性腸炎（中等度）、RSウイルス気管支炎（軽度）、アナフィラキシー反応（中等度）、熱性痙攣（中等度）、喘息（細菌性腸炎と同一被験者）（中等度）及び頭蓋骨陥没骨折（中等度）各1名であった。重篤な有害事象のうち、川崎病の2名が重篤な副反応と判断された。重篤な有害事象の転帰は、川崎病の4名が心血管後遺症なく回復し（〔5.3.5.1-1 14.3.3.2〕、〔5.3.5.1-2 14.3.3.2〕）、その他の重篤な有害事象も回復した（〔2.7.4.2.1.3〕、〔表 2.7.4.2-8〕）。

本剤を筋肉内接種〔J02試験：BK1310（IM）群〕した際に見られた重篤な有害事象〔33名中2名（6.1%）（重複集計あり）〕は、細気管支炎、突発性発疹及び気管支炎（突発性発疹と同一被験者）（いずれも中等度）各1名であった。いずれも治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断され、回復した。

対照薬を皮下接種〔J01+J03試験：対照（SC）群〕した際に見られた重篤な有害事象〔303名中16名（5.3%）（重複集計あり）〕は、RSウイルス感染（中等度又は高度）3名、RSウイルス細気管支炎（中等度）、アデノウイルス感染（中等度）、手足口病（中等度）及び熱性痙攣（中等度又は高度）各2名、ノロウイルス性胃腸炎（中等度）、インフルエンザ（RSウイルス感染と同一被験者）（中等度）、急性腎盂腎炎（高度）、上気道感染（RSウイルス感染と同一被験者）（高度）、乳児血管腫（軽度）、喘息（高度）及び先天性胆管拡張症（高度）各1名であり、転帰は回復又は軽快であった。重篤な副反応は、見られなかった。

以上より、重篤な有害事象の発現率は、皮下接種の群間比較〔J01+J03試験：BK1310（SC）群、対照（SC）群〕、皮下接種（J03試験）と筋肉内接種（J02試験）との比較において、いずれも同程度であった。重篤な有害事象の転帰は、J03試験のBK1310（SC）群で1名が川崎病により治験薬の接種を中止した〔表 2.7.4.2-9〕以外は、治験薬に対する処置なしで、回復又は軽快であった。重篤な副反応として、BK1310（SC）群の2名で見られた川崎病は、いずれも心血管後遺症なく回復した。

本剤接種後に見られた川崎病4名のうち、本剤との因果関係が「合理的な可能性あり」と評価された被験者は2名であった。本剤接種後の川崎病の発現時期に特定の傾向は認められていない。また、ワクチン接種と川崎病発症との関連性を示唆する文献情報はなく、本剤の接種対象者は川崎病の好発時期に該当することから、本剤接種後の偶発的な発症である可能性が高いと考える。なお、川崎病は全身の血管炎でおおむね軽症であるが、まれに発症後の冠動脈異常に至る場合がある³⁴⁾。したがって、BK1310が市販された際の発現状況を注視するため、川崎病を重要な潜在的リスクとした。

2.5.5.2.3 他の重要な有害事象

国内3試験では、重要な有害事象は設定しなかった。

J03試験でのBK1310（SC）群の1名が、川崎病により4回目の接種を中止した。当該事象は、治験薬との合理的な可能性ありと判断され、転帰は回復であった [2.7.4.2.1.4]。

J01試験、J02試験では、治験薬の接種中止に至った有害事象は見られなかった。

2.5.5.2.4 接種回別特定有害事象

特定有害事象、特定有害事象（副反応）のうち、比較的発現率の高い発熱及び接種部位の反応（紅斑、硬結、腫脹、疼痛）を主な特定有害事象とした。

本剤を皮下接種 [J01+J03試験：BK1310（SC）群] した際の主な特定有害事象の接種回別発現率は、接種部位の反応のうち、注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位腫脹は「接種1回目」と比較して「接種2回目」が高く、「接種3回目」以降は「接種2回目」と大きな差はなかった。注射部位疼痛は、接種回による差異は見られなかった。発熱の発現率は、「接種2回目」が最も高かった。対照薬を皮下接種 [J01+J03試験：対照（SC）群] した際の主な特定有害事象の接種回別発現率は、本剤を皮下接種した際と同様であった [2.7.4.2.1.1 (3)]。

本剤を筋肉内接種 [J02試験：BK1310（IM）群] した際の主な特定有害事象の接種回別発現率では、接種部位の反応のうち、注射部位紅斑は「接種3回目」が最も高く、注射部位硬結、注射部位腫脹、注射部位疼痛は、接種回による大きな差はなかった。発熱の発現率は、「接種2回目」が最も高かった。

本剤の皮下接種又は筋肉内接種ともに、主な特定有害事象（副反応）の接種回別発現率も、主な特定有害事象と同様の傾向が見られた。

以上より、皮下接種 [J01試験+J03試験：BK1310（SC）群、対照（SC）群] 又は筋肉内接種 [J02試験：BK1310（IM）群] の3群において、主な特定有害事象及び特定有害事象（副反応）の接種回別発現率は、皮下接種の群間比較 [BK1310（SC）群、対照（SC）群] では、同様の傾向が見られた。また、皮下接種と筋肉内接種との比較では、皮下接種及び筋肉内接種ともに、接種部位の反応で接種2回目又は接種3回目の発現率が高くなる事象が見られたが、接種回数が増加に伴い発現率が高くなる傾向は見られなかった。

2.5.5.2.5 部分集団における有害事象（副反応）発現率の差異

性別の部分集団での比較（J01試験のコホート2：H群、対照群）において、対照群と比較してH群の発現率が10%以上高かった特定有害事象（副反応）は、男児の注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位腫脹、過眠症であり、女児では見られなかった。これら事象の男児と女児での発現率は、H群では同程度であったが、対照群では、注射部位紅斑及び注射部位腫脹が男児と比較し

2.5 臨床に関する概括評価

て女児で10%以上高く、注射部位硬結及び過眠症は同程度であった〔表 2.7.6.1.2-36〕。J03 試験（BK1310 群、対照群）では、対照群と比較して BK1310 群の発現率が10%以上高かった特定有害事象（副反応）は、男児の発熱であり、女児では見られなかった。発熱の男児と女児での発現率は、BK1310 群では女児と比較して男児で10%以上高く、対照群では同程度であった〔表 2.7.6.2.2-14〕。

月齢別の部分集団での比較においては、J01 試験のコホート 2（H 群、対照群）、J03 試験（BK1310 群、対照群）では、両群ともに、2 ヶ月以上 3 ヶ月未満と 3 ヶ月以上の被験者数に大きな偏りが見られたが、特定有害事象（副反応）の発現率は、部分集団間で顕著な違いは見られなかった（〔表 2.7.6.1.2-36〕、〔表 2.7.6.2.2-14〕）。

以上より、性別の部分集団比較では、2 試験間で一定の傾向は見られなかった。また、月齢が 2 ヶ月以上 3 ヶ月未満と 3 ヶ月以上の部分集団の比較では、特定有害事象（副反応）の発現率に顕著な違いは見られなかったことから、本剤の 1 回目接種時の月齢を、4 種混合ワクチン（DPT-IPV）の初回接種時期である生後 3 ヶ月より早い生後 2 ヶ月とすることは、特に問題ないと考えられる。

2.5.5.3 臨床検査値

国内 3 試験では、臨床検査は実施しなかった。

2.5.5.4 過量投与に対する反応、依存性、反跳現象、乱用

国内 3 試験の各接種回において、過量投与は認められなかった〔2.7.4.1.2〕。

本剤の接種は適正使用する限り、過量投与、依存性の可能性はないと考える。また、本剤では、離脱症状、反跳現象は該当しない。

2.5.5.5 市販後使用経験

本剤は、新有効成分として申請するため、市販後のデータはない。

2.5.5.6 安全性のまとめ

国内 3 試験の結果から、有害事象、副反応ともに、本剤とアクトヒブ®及びテトラビック皮下注シリンジの同時接種との安全性プロファイルに大きな差はなく、安全性が特に懸念される事象の発現は見られなかった。また、本剤の接種回数の増加に伴う発現率の増加は見られなかった。さらに、部分集団での比較では、性別、月齢別での特定有害事象（副反応）の発現率に顕著な違いは見られず、本剤の 1 回目接種時の月齢を生後 2 ヶ月とすることは可能と考える。

2.5 臨床に関する概括評価

したがって、本剤を皮下接種又は筋肉内接種した際の安全性は忍容可能である。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

百日せきは、百日せき菌の感染によって起こる急性の呼吸器系感染症であり、百日せき感染時の死亡率は約 0.2%（月齢 6 ヶ月以内の場合は約 0.6%）である。窒息や肺炎などの合併症が致命的となることがあり、肺炎の合併率は約 5%（月齢 6 ヶ月以内の場合は約 12%）²⁾ である。その他、痙攣、脳炎の合併症も見られる。百日せきに感染した場合、生後 6 ヶ月以上の患者にはマクロライド系抗菌薬を投与し、カタル期では特に有効である。痙咳に対しては鎮咳去痰剤、気管支拡張剤などが用いられる³⁵⁾。

ジフテリアは、ジフテリア菌の感染によって起こる呼吸器系感染症であり、ジフテリア感染時の死亡率は約 10% である。特に 5 歳以下、40 歳以上では重症化しやすく、感染時の死亡率は最大で約 20% である³⁶⁾。ジフテリアに感染した際、偽膜形成など呼吸器ジフテリアが強く疑われる場合は、抗菌薬治療、ジフテリア抗毒素血清による治療が行われる¹⁸⁾。

破傷風は、破傷風菌の感染によって起こる毒素性疾患であり、国内では現在、年間約 100 名が破傷風を発病し、このうち、5～9 名は破傷風が原因で死亡している。破傷風に感染した場合、喉又は呼吸をするための筋肉が痙攣するため、人工呼吸器による呼吸の補助が必要となる。血液中の破傷風毒素を中和するため、抗破傷風人免疫グロブリンの使用、筋肉の痙攣を抑える薬物による治療を行う。骨折、誤嚥性肺炎、肺塞栓、医療関連感染などの合併症が見られる⁸⁾。

ポリオは、ポリオウイルスによる感染症であり、ポリオウイルスに感染した場合、弛緩性麻痺の発症率は 1% 以下であるが、麻痺性のポリオを発症した場合の幼児の死亡率は 2%～5% である。特に成人の場合は重症化しやすく、死亡率は 15%～30% である³⁷⁾。ポリオに対する特異的な治療法はなく、対症療法が中心となる。呼吸障害や分泌物喀出不全では、気管切開、挿管、補助呼吸が必要となる¹⁹⁾。

Hib 感染症は、Hib の感染によって起こり、Hib 感染による重篤な疾患として肺炎、敗血症、髄膜炎、化膿性の関節炎などがあり、感染した場合の死亡率は 3%～6% である。特に髄膜炎では、感染後生存児の約 20% に難聴などの後遺症が見られる¹³⁾。Hib 感染による髄膜炎には、初期治療として抗菌薬（セフォタキシム、セフトリアキソン）を投与し、2 歳未満の Hib による急性中耳炎、重症急性中耳炎には抗菌薬（アモキシシリン）を投与する³⁸⁾。

2.5.6.1.2 現行の治療

本邦では現在、乳幼児の基礎免疫として、百日せき、ジフテリア、破傷風及びポリオの予防には 4 種混合ワクチン（DPT-IPV）、Hib による感染症の予防にはアクトヒブ[®]がそれぞれ用いられ

2.5 臨床に関する概括評価

ている。ワクチン接種による罹患リスクの軽減は、百日せきが約 80%~85%²⁾、ジフテリアが約 95%³⁶⁾、重篤な Hib 感染症が 95%以上¹³⁾である。また、ワクチン接種による十分な抗体の獲得は破傷風が約 100%⁷⁾、ポリオが 99%と報告³⁷⁾されていることから、ワクチン接種による予防は重要である。

百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオ及び Hib による感染症の予防としては、4 種混合ワクチン (DPT-IPV) 及びアクトヒブ®の単独接種又は同時接種が実施されているが、他のワクチンも含めたワクチンの接種回数の増加は、乳幼児への肉体的負担、予防接種スケジュール管理などの保護者への負担、接種事故、有害事象などが増加する可能性が懸念される。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 主要なベネフィット

- (1) 本剤の皮下接種又は筋肉内接種により、安全で、かつアクトヒブ®及びテトラビック皮下注シリンジの同時接種と同程度に各抗体を誘導する。

本剤を皮下接種した後の Hib、百日せき菌、ジフテリア毒素、破傷風毒素及び弱毒株ポリオウイルスに対する抗体保有率は、アクトヒブ®及びテトラビック皮下注シリンジの同時接種に劣らず、本剤の筋肉内接種でも、同程度の抗体保有率を得られることが確認された。また、本剤の皮下接種又は筋肉内接種による初回免疫後及び追加免疫後の各抗体〔抗 PRP 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、弱毒株ポリオウイルス (1 型、2 型、3 型) 抗体〕の GMT は、アクトヒブ®及びテトラビック皮下注シリンジの同時接種と同様、それぞれ 1 回目接種前及び初回免疫後と比べて全て高値であった。

有害事象及び副反応、重篤な有害事象及び副反応、治験薬の接種中止に至った有害事象及び副反応の発現率は、本剤の皮下接種又は筋肉内接種、アクトヒブ®及びテトラビック皮下注シリンジの同時接種との間でいずれも同程度であり、有害事象、副反応ともに、本剤とアクトヒブ®及びテトラビック皮下注シリンジの同時接種との安全性プロファイルに大きな差はなかった。

したがって、本剤の皮下接種又は筋肉内接種により、健康乳幼児に対して、安全で、かつアクトヒブ®及びテトラビック皮下注シリンジの同時接種と同程度の Hib、百日せき菌、ジフテリア毒素、破傷風毒素及び弱毒株ポリオウイルスに対する免疫が獲得できることから、良好な予防効果が期待できる。

- (2) 本剤の接種は、皮下接種又は筋肉内接種のいずれも選択可能である。

本剤の皮下接種又は筋肉内接種後の有効性は同程度であり、全身性の反応の副反応発現率に大きな差はなかったことから、接種部位での副反応が少ない筋肉内接種が選択可能である。また、筋肉内接種ができない場合は、皮下接種の選択が可能となる。

したがって、本剤では、アクトヒブ®及びテトラビック皮下注シリンジの同時接種と比べて、接種方法の選択肢が広がる。

2.5 臨床に関する概括評価

(3) 本剤は、接種前の用時調製が不要である。

アクトヒブは、用時溶剤で溶解して使用する製剤のため、接種前の調製が必要である。一方、本剤は、プレフィルドシリンジに充填された注射液であるため、接種前の調製が不要である。

したがって、アクトヒブ®及びテトラビック皮下注シリンジの同時接種時と比べて、接種に要する時間及び医療従事者の負担が軽減される。

(4) 本剤は、4種混合ワクチン（DPT-IPV）の有効成分の接種が生後2ヵ月から可能となる。

「1回目の治験薬接種時の月齢（推奨）が生後2ヵ月以上」からに設定した国内3試験において、本剤の皮下接種又は筋肉内接種により、アクトヒブ®及びテトラビック皮下注シリンジの同時接種と同程度の有効性が得られること、また、臨床的に許容できる安全性を有することが確認された。

したがって、百日せき、ジフテリア、破傷風及びポリオに対するワクチンの初回接種時期は、生後3ヵ月から生後2ヵ月への変更が可能となるため、特に百日せきによる致死率の高い生後3ヵ月未満児への発症予防効果が期待できる。

(5) 本剤により、乳幼児での肉体的負担の軽減、早期接種の促進が期待される。

本剤により、百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオ及びHibに対する基礎免疫を1剤で同時付与できるため、注射による乳幼児への肉体的負担が軽減できるとともに、早期接種の促進が期待できる。

(6) 本剤により、4種混合ワクチン（DPT-IPV）及びHibをそれぞれ接種する場合と比べて接種回数が減少し、利便性の向上、リスクの削減が期待される。

本剤により、現状の4種混合ワクチン（DPT-IPV）及びHibそれぞれの接種回数が減少するため、医療従事者、乳幼児の保護者などの利便性が高くなり、接種期間のミス、接種事故、有害事象などのリスクの削減が期待される。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 主要なリスク

(1) 本剤の重要な特定されたリスクは、ショック、アナフィラキシー、痙攣（熱性痙攣を含む）である。

ショック、アナフィラキシー、痙攣（熱性痙攣を含む）は、いずれもテトラビック皮下注シリンジの添付文書「重大な副反応」の項で注意喚起されており、因果関係を疑われる自発報告がなされている。また、本剤接種によりショック、アナフィラキシーの症状発現の可能性が考えられること、本剤接種後の発熱により誘発される熱性痙攣など、接種により痙攣（熱性痙攣を含む）の症状発現の可能性が考えられることから、ショック、アナフィラキシー、痙攣（熱性痙攣を含む）をそれぞれ重要な特定されたリスクとした。

2.5 臨床に関する概括評価

また、テトラビック皮下注シリンジの添付文書の「重大な副反応」の項で注意喚起されている血小板減少性紫斑病及び脳症、本剤皮下接種後に見られた川崎病は、いずれも重要な潜在的リスクとした。

国内3試験では、重要な特定されたリスク、川崎病以外の重要な潜在的リスクに該当する副反応は認められておらず、非臨床試験及び文献情報から得たリスクもなかった。本剤接種後に本剤との因果関係が「合理的な可能性あり」と評価された川崎病が2名認められたが、本剤接種後の川崎病の発現時期に特定の傾向は認められず、ワクチン接種と川崎病発症との関連性を示唆する文献情報はなく、本剤の接種対象者は川崎病の好発時期に該当することから、偶発的な発症の可能性が高いと考える。したがって、本剤について新たに特定されたリスクはなく、安全性プロファイルは良好であると考ええる。

本剤の個々の成分のうち、MT-2301の直近のDSURでは重要なリスクは報告されていない。

国内3試験の実施期間中、本剤のシリンジ部分の不具合は認められなかった。

(2) 本剤の接種による安全性は忍容可能であり、比較的良好に見られる副反応は、アクトヒブ®、テトラビック皮下注シリンジとほぼ同様である。

本剤の皮下接種又は筋肉内接種による死亡は認められず、重篤な有害事象の転帰は、合理的な可能性ありと判断された川崎病2例（うち、1例は本剤の接種を中止）も含め、全て回復した。本剤を皮下接種又は筋肉内接種した際の副反応の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度で、高度の副反応は全て回復していたことから、安全性は忍容可能である。

また、本剤の皮下接種又は筋肉内接種により比較的良好に見られる副反応は、接種部位の反応の注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位腫脹、注射部位疼痛（皮下接種のみ）、全身性の反応の発熱、過眠症、泣き、ワクチン接種後の易刺激性、不眠症、食欲減退であった。これら本剤の接種により比較的良好に見られる副反応は、アクトヒブ®³⁰⁾、テトラビック皮下注シリンジ³¹⁾の添付文書に記載の頻度が5%以上の副反応とほぼ同様であった。

2.5.6.3.2 主要なリスクの管理

本剤の重要な特定されたリスク、潜在的リスクについては、医薬品安全性監視活動により情報収集するとともに、リスク最小化活動として、添付文書及びワクチン接種を受ける人へのガイドにより注意喚起（潜在的リスクの川崎病を除く）を行う。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

本剤の皮下接種又は筋肉内接種により、アクトヒブ®及びテトラビック皮下注シリンジの同時接種と同程度の予防効果が期待できる。また、安全性に関する懸念は認められず、本剤の安全性プロファイルは特に問題ないと考ええる。

2.5 臨床に関する概括評価

したがって、本剤の効能・効果及び用法・用量を下記とすることにより、乳幼児の百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオ及び Hib に対する基礎免疫が 1 剤で可能な、国内初の 5 種混合ワクチン（DPT-IPV-Hib）として有用であると考ええる。

また、本剤の接種により百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオ及び Hib による感染症の予防に十分な免疫を付与できる公衆衛生上のベネフィットは、本剤のリスクを上回ると考える。

- ・ 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
- ・ 用法・用量
初回免疫：小児に通常、1 回 0.5 mL 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、0.5 mL を 1 回皮下又は筋肉内に接種する。

2.5.6.5 補遺

該当なし

2.5.7 参考文献

- 1) 百日せきワクチン. 国立予防衛生研究所学友会編. 「ワクチンハンドブック」. 丸善株式会社; 1994. p. 59-70.
- 2) 感染症情報 百日せき. [homepage on the Internet]. 厚生労働省; [cited 2021 Sep 17]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou/whooping_cough/index.html
- 3) 国立感染症研究所. 百日せきワクチン ファクトシート. 平成 29 年 2 月 10 日版.
- 4) Pappenheimer AM Jr. Corynebacteria. In: Davis BD, Dulbecco R, Eisen HN, Ginsberg HS, editors. Microbiology. 1st ed, Harper & Row Publishers; 1970. p. 669-82.
- 5) Uchida T, Pappenheimer Jr AM, Harper AA. Reconstitution of Diphtheria Toxin from two Nontoxic Cross-Reacting Mutant Proteins. Science. 1972;175(4024):901-3.
- 6) ジフテリアとは. [homepage on the Internet]. 国立感染症研究所; [cited 2021 Sep 17]. Available from: <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/sa/diphtheria.html>
- 7) 感染症情報 破傷風. [homepage on the Internet]. 厚生労働省; [cited 2021 Sep 17]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou/tetanus/index.html

2.5 臨床に関する概括評価

- 8) 破傷風とは. [homepage on the Internet]. 国立感染症研究所; [cited 2021 Sep 17]. Available from: <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/466-tetanus-info.html>
- 9) 海老沢功. 「破傷風」. 日本医事新報社; 1988.
- 10) Matsuda M. The structure of tetanus toxin. In: Simpson LL, editor. Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin. Academic Press; 1989. p. 69-92.
- 11) ポリオワクチン. 国立予防衛生研究所学友会編. 「ワクチンハンドブック」. 丸善株式会社; 1994. p. 120-9.
- 12) 予防接種情報 ポリオとポリオワクチンの基礎知識. [homepage on the Internet]. 厚生労働省; [cited 2021 Sep 17]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/polio/qa.html>
- 13) 感染症情報 Hib 感染症. [homepage on the Internet]. 厚生労働省; [cited 2021 Sep 17]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou/hib/index.html
- 14) 国立感染症研究所. ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型ワクチンに関するファクトシート. 平成 22 年 7 月 7 日版.
- 15) 加藤達夫, 上原すゞ子, 神谷齊, 白木和夫, 富樫武弘, 森島恒雄. わが国における Hib 髄膜炎の発生状況. 小児感染免疫. 1998;10:209-14.
- 16) 感染症発生動向調査事業年報. [homepage on the Internet]. 国立感染症研究所; [cited 2021 Sep 17]. Available from: <https://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2270-idwr/nenpo/10115-idwr-nenpo2019.html>
- 17) 全数報告サーベイランスによる国内の百日咳報告患者の疫学（更新情報）－2019 年疫学週第 1 週～52 週－. [homepage on the Internet]. 国立感染症研究所; [cited 2021 Sep 17]. Available from: <https://www.niid.go.jp/niid/ja/pertussis-m/pertussis-idwrs/9463-pertussis-20200306.html>
- 18) ジフテリアとは. [homepage on the Internet]. 国立感染症研究所; [cited 2021 Sep 17]. Available from: <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/411-diphtheria-intro.html>
- 19) ポリオ（急性灰白髄炎・小児麻痺）とは. [homepage on the Internet]. 国立感染症研究所; [cited 2021 Sep 17]. Available from: <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/386-polio-intro.html>
- 20) 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（平成 25 年 11 月 28 日）
- 21) 厚生労働省. 予防接種に関する基本的な計画. 平成 26 年 3 月 28 日.
- 22) Frampton JE. DTaP5-IPV-Hib Vaccine (Pediactel®). *Pediatr Drugs*. 2011;13(6):401-15.
- 23) Petousis-Harris H. Vaccine injection technique and reactogenicity-evidence for practice. *Vaccine*. 2008;26(50):6299-304.

2.5 臨床に関する概括評価

- 24) 日本小児学会. 「要望書 不活化ワクチンの筋肉内注射の添付文書への記載の変更について」 (平成 23 年 6 月 16 日)
- 25) 「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」 (平成 22 年 5 月 27 日, 薬食審査発 0527 第 5 号)
- 26) WHO Position Paper on Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. Weekly epidemiological record. 2006;81(47):445-52.
- 27) 原めぐみ, 大藤さとし, 福島若葉, 廣田良夫. ワクチン疫学研究の原理と方法: 新型インフルエンザワクチンの免疫原性と有効性の評価. 日衛誌. 2013;68:153-60.
- 28) 一般財団法人阪大微生物病研究会: トリビック. 申請資料概要 (2016 年 2 月承認) ; [cited 2021 Sep 17]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/drugs/2015/P20160307001/index.html>
- 29) 武田薬品工業株式会社: ヴァクセムヒブ水性懸濁注. 申請資料概要 (2016 年 1 月承認) ; [cited 2021 Sep 17]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/drugs/2015/P20151222002/index.html>
- 30) サノフィ株式会社: アクトヒブ®. 添付文書 (2020 年 10 月改訂, 第 12 版)
- 31) 一般財団法人阪大微生物病研究会: テトラビック皮下注シリンジ. 添付文書 (2020 年 10 月改訂, 第 1 版)
- 32) 村田良介. 毒素, 抗毒素の Bioassay について. メディヤサークル. 1966;81:241-68.
- 33) 一般財団法人阪大微生物病研究会. 試験最終報告書「BK1310 の臨床検体を用いたジフテリア抗毒素の avidity 活性測定法に係る検討 (2021 年 6 月 25 日)」. (社内資料)
- 34) 特定非営利活動法人日本川崎病研究センター川崎病全国調査担当グループ. 「第 25 回川崎病全国調査成績」. 2019 年 9 月.
- 35) 百日咳とは. [homepage on the Internet]. 国立感染症研究所; [cited 2021 Sep 17]. Available from: <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/477-pertussis.html>
- 36) 感染症情報 ジフテリア. [homepage on the Internet]. 厚生労働省; [cited 2021 Sep 17]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou/diphtheria/index.html
- 37) 予防接種情報 ポリオワクチン ポリオについて. [homepage on the Internet]. 厚生労働省; [cited 2021 Sep 17]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou/polio/polio/index.html
- 38) ヒブ (Hib) 感染症について. [homepage on the Internet]. 一般社団法人日本プライマリ・ケア連合学会 予防医療・健康増進委員会 ワクチンチーム; [cited 2021 Sep 17]. Available from: https://www.vaccine4all.jp/topics_I-detail.php?tid=22