

クイントバック水性懸濁注射用 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、KMバイオロジクス株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することは出来ません。

KMバイオロジクス株式会社

クイントバック水性懸濁注射用

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

KMバイオロジクス株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

クイントバック水性懸濁注射用

略号一覧表

略号	省略しない表記	日本語
Hib	Haemophilus influenzae type b	インフルエンザ菌 b 型
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
PRP	PolyribosylRibitol Phosphate	ポリリボシルリビトールリン酸
PRP-T	PolyribosylRibitol Phosphate-Tetanus toxoid	破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌 b 型多糖
PT	Pertussis Toxin	百日せき毒素
FHA	Filamentous Hemagglutinin	線維状赤血球凝集素

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

クイントバック水性懸濁注射用

用語の説明

用語	説明
Hib による感染症	インフルエンザ菌 b 型による侵襲性感染症
本剤	KD-370 KMバイオロジクス株式会社が開発した破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌 b 型多糖の抗原を含む凍結乾燥製剤をクアトロバックで溶解した、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
Hib 製剤	本剤を構成する製剤の 1 つ ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型ワクチン抗原をバイアルに充填し凍結乾燥した製剤 1 回接種量 (0.5 mL) 当たりの破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌 b 型多糖の量 (多糖の量として) が 10 µg の Hib-H 製剤、5 µg の Hib-M 製剤、2 µg の Hib-L 製剤がある
DTaP-IPV(Sabin) シリンジ製剤	本剤を構成する製剤の 1 つ KMバイオロジクス株式会社が製造販売承認を取得している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 (販売名「クアトロバック皮下注シリンジ」) と同様の製造方法で製造した精製百日せきワクチン原液、沈降ジフテリアトキソイド、沈降破傷風トキソイド及び各型 (1 型、2 型、3 型) の IPV 単価バルク原液より製した不活化ポリオワクチン 3 価混合バルクを混合したワクチンをシリンジに充填した製剤。 なお、クアトロバック皮下注シリンジの一般的名称は、令和 5 年 3 月 27 日の生物学的製剤基準の一部を改正する告示にて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となった。本項では、一般的な名称を指す場合には告示内容に合わせて DTaP-IPV シリンジ製剤とし、臨床試験の被験薬等に関する記述は根拠資料との整合の観点で DTaP-IPV(Sabin)シリンジ製剤のままとする。
KD-370(H)剤	Hib-H 製剤を DTaP-IPV(Sabin)シリンジ製剤で溶解したもの
KD-370(M)剤	Hib-M 製剤を DTaP-IPV(Sabin)シリンジ製剤で溶解したもの
KD-370(L)剤	Hib-L 製剤を DTaP-IPV(Sabin)シリンジ製剤で溶解したもの
クアトロバック	KMバイオロジクス株式会社が製造販売承認を取得している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 (販売名「クアトロバック皮下注シリンジ」) であり、百日せき菌防衛抗原 (百日せき毒素及び線維状赤血球凝集素)、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) 及び不活化ポリオウイルス 3 型 (Sabin 株) を含有する
アクトヒブ	サノフィ株式会社が製造販売承認を取得している乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン (担体たん白質結合型) (販売名「アクトヒブ」)
KD-370 (PRP-T 0.4 µg)	Hib 製剤をクアトロバックで溶解し、1 回接種量 (0.5 mL) 当たりに含有する PRP の量が 0.4 µg である製剤
KD-370 (PRP-T 2 µg)	Hib 製剤をクアトロバックで溶解し、1 回接種量 (0.5 mL) 当たりに含有する PRP の量が 2 µg である製剤
KD-370 (PRP-T 10 µg)	Hib 製剤をクアトロバックで溶解し、1 回接種量 (0.5 mL) 当たりに含有する PRP の量が 10 µg である製剤 (KD-370(H)剤と同等品)
Hib 抗原	破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌 b 型多糖
Hib ワクチン (対照薬)	370P3 試験で使用する対照薬 一般名：乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン (担体たん白質結合型) 販売名：アクトヒブ 本質：インフルエンザ菌 b 型から抽出精製した莢膜多糖体であるインフルエンザ菌 b 型多糖の PRP に、破傷風トキソイドを共有結合させた破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌 b 型多糖を含む乾燥製剤である

目次

	頁
略号一覧表.....	2
用語の説明.....	3
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	5
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	5
1.5.2 開発の経緯.....	6
1.5.2.1 品質に関する試験の概略.....	9
1.5.2.2 非臨床試験成績の概略.....	13
1.5.2.2.1 効力を裏付ける試験.....	13
1.5.2.2.2 安全性薬理試験.....	14
1.5.2.2.3 毒性試験.....	15
1.5.2.3 臨床試験成績の概略.....	17
1.5.2.3.1 第 I 相試験 (370P1 試験).....	17
1.5.2.3.2 第 II 相試験 (370P2 試験).....	17
1.5.2.3.3 投与経路検討試験 (370P2-2 試験).....	18
1.5.2.3.4 第 III 相試験 (370P3 試験).....	18
1.5.2.3.5 有効性 (免疫原性) 及び安全性のまとめ.....	19
1.5.3 特徴及び有用性.....	22

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

インフルエンザ菌 b 型（以下、Hib）による侵襲性感染症（以下、Hib による感染症）、百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎（以下、ポリオ）はいずれもワクチンによって予防可能な疾患である。2022 年 4 月現在、日本では、Hib による感染症に対しては生後 2 箇月から生後 60 箇月に至るまでの間にある者、百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオは生後 3 箇月から生後 90 箇月に至るまでの間にある者を定期接種対象者として定めている。Hib による感染症を予防するワクチンとして乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（以下、Hib ワクチン）が、百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオを予防するワクチンとして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が主に使用されている。

近年、日本で複数のワクチンが承認されたことにより、ワクチンによって予防できる感染症の種類は欧米と同程度となった。しかし、① 乳幼児が定期接種対象者となっているワクチンはいずれも複数回の接種が必要であること、② 百日せき、Hib による感染症、肺炎球菌による侵襲性感染症などは乳児期早期から感染するため、感染防御に必要な免疫を得るためには、いずれも乳児期早期に接種が必要であること、③ ロタウイルスによる胃腸炎を予防するワクチンの初回接種から接種完了までの月齢が短く規定されていることから、2 歳未満、特に 1 歳未満の乳幼児に対するワクチン接種スケジュールは非常に過密かつ複雑になっている。

接種スケジュールの複雑さに加え、乳幼児の体調によっては予定していたスケジュールの変更を余儀なくされるため、保護者が接種スケジュールを立てるのが困難になりつつあり、感染防御に必要な免疫を得るために必要な回数分のワクチンを接種していない「接種もれ」が起りやすい状況になっている。医療現場では、少しでも接種機会を逃さないために、また、乳幼児のワクチン接種に付き添う保護者の負担を軽減するために、複数のワクチンを 2.5 cm 以上離れた部位に接種する同時接種が行われているものの、乳幼児は 1 回の受診で 2～5 種類のワクチンを受けなければならない、痛みによる負担は大きい。

これらの現状を鑑み、近年、接種スケジュールの単純化、「接種もれ」防止、乳幼児の負担軽減を目的にワクチンの混合化が求められている。ワクチンの混合化に関しては、2011 年 3 月にワクチン産業ビジョン推進委員会 混合ワクチン検討ワーキンググループにて、「混合ワクチンは、接種率の向上や被接種者などの負担軽減などによる利便性の向上など多くの利点を有しており、わが国において必要な混合ワクチンの開発を早期に進めるべきである。」と結論付けられた。[文献 1)]。

さらに、2013 年 10 月 31 日の第 5 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・流通部会において開発優先度の高いワクチンの 1 つとして、百日せき・ジフテリア・破傷風・不活化ポリオ混合ワクチンを含む混合ワクチンが選定されたことから、2013 年 12 月 16 日、厚生労働省健康局結核感染症課から百日せき・ジフテリア・破傷風・不活化ポリオ混合ワクチンを含む混合ワクチンの開発要請が発出された [文献 2)]。また、厚生労働省健康局結核感染症課から発出された開発要請（健感発 1216 第 1 号）にて、当該混合ワクチンの開発に当たっては、初回接種の接種時期については、現在の Hib ワクチンに合わせる形で検討するべきとの方針も示された。

加えて、現在の日本でのワクチン接種は、一部を除き、原則として皮下接種である。一方、海外では生ワクチンを除くほとんどのワクチン接種は、原則として筋肉内接種である。一般的に、筋肉内接種は皮下接種に比べて局所反応が少なく、免疫原性は同等か、一部のワクチンではそれ

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
クイントバック水性懸濁注射用

図 1.5-1 開発の経緯図 (Hib 製剤の品質)

資料区分	試験項目	20	20	20	20	20	20	20	20	
第3部	Hib 原液	[Redacted Content]								
	Hib 製剤									

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

クイントバック水性懸濁注射用

図 1.5-2 開発の経緯図（非臨床及び臨床）

資料区分	試験項目	20	20	20	20	20	20	20
第4部	効力を裏付ける試験	百日せき菌 発症防御試験（マウス）						
		百日せき菌 抗 PT/FHA 抗体誘導能の評価（ウサギ）						
		ジフテリア毒素 抗毒素価の評価（マウス）						
		ジフテリア毒素 抗ジフテリアトキソイド抗体誘導能の評価（ウサギ）						
		破傷風毒素 致死抑制効果の評価（マウス）						
		破傷風トキソイド抗体誘導能の評価（ウサギ）						
		ポリオウイルス 中和抗体誘導（ラット）						
		ポリオウイルス 中和抗体誘導（ウサギ）						
		ポリオウイルス 中和抗体誘導（サル）						
		Hib 抗 PRP 抗体価誘導能の評価（ラット）						
		Hib 抗 PRP 抗体価誘導能の評価（ウサギ）						
		Hib 抗 PRP 抗体価誘導能の評価（サル）						
	薬理試験	安全性	中枢神経系（サル）					
			心血管・呼吸系（サル）					
毒性試験		単回投与毒性試験（サル）						
		反復投与毒性試験（サル）						
		局所刺激性試験（皮下及び筋肉内）（ウサギ）						
		新添加剤の安全性評価（ウサギ）						
第5部		臨床薬理試験（第 I 相試験）						
		探索的試験（第 II 相試験）						
		探索的試験（第 II 相投与経路検討試験）						
		検証的試験（第 III 相試験）						

1.5.2.1 品質に関する試験の概略

本剤は、液状製剤である DTaP-IPV シリンジ製剤と凍結乾燥製剤である Hib 製剤から構成され、使用時に DTaP-IPV シリンジ製剤で Hib 製剤を溶解して投与液とする。

DTaP-IPV シリンジ製剤に配合される原薬は、KMバイオロジクスが製造販売承認を有するクイントバックを構成する原薬である精製百日せきワクチン原液、精製ジフテリアトキソイド原液、精製破傷風トキソイド原液、1 型 IPV 単価バルク原液、2 型 IPV 単価バルク原液及び 3 型 IPV 単価バルク原液と同一のものをを用いる。

Hib 製剤には、PRP-T を有効成分とする Hib 原液が配合されている。

(1) 製造方法

1) DTaP-IPV シリンジ製剤

精製百日せきワクチン原液は、百日せき菌 I 相菌（東浜株）の培養菌液から防御抗原である PT 及び FHA をそれぞれ単離精製し、ホルマリンで減毒した両防御抗原を混合した液である。

製造工程でブタの胃由来成分（ペプトン）、ブタの膵臓由来成分（パンクレアチン）、ウシの血液（牛血液）、ウシの乳由来成分（スキムミルク、カザミノ酸）及びヒトの血液由来成分（アポセロプラスミン）を使用する。

精製ジフテリアトキソイド原液は、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）したものである。

製造工程でウシの乳由来成分（スキムミルク、カザミノ酸）、ブタの胃由来成分（ペプトン）、ウシの肉（牛肉）及びウマの血液由来成分（馬血清）を使用する。

精製破傷風トキソイド原液は、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）したものである。

製造工程でウシの乳由来成分（スキムミルク、ポリペプトン）、ブタの胃由来成分（ペプトン）、ウシの肉（牛肉）、ウシの肝臓（牛肝臓）、ブタの膵臓由来成分（パンクレアチン）及びクジラ若しくはブタの心臓由来成分（ハートエキス）を使用する。

1 型 IPV 単価バルク原液、2 型 IPV 単価バルク原液及び 3 型 IPV 単価バルク原液は、本製造販売承認申請では原薬等登録原簿（MF）を利用する。MF 登録番号はそれぞれ [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] である。いずれも [REDACTED] の [REDACTED] にて製造され、KMバイオロジクスはこれら 3 つの原液を混合した 3 価混合不活化ポリオワクチン原液を受け入れ、製造に用いる。

DTaP-IPV シリンジ製剤の製剤化工程の概略は以下のとおりである。精製ジフテリアトキソイド原液に塩化アルミニウム溶液及び水酸化ナトリウム溶液を添加して沈降化し、沈降ジフテリアトキソイド単味原液とする。同様に精製破傷風トキソイド原液に塩化アルミニウム溶液及び水酸化ナトリウム溶液を添加して沈降化し、沈降破傷風トキソイド単味原液とする。精製百日せきワクチン原液、沈降ジフテリアトキソイド単味原液、沈降破傷風トキソイド単味原液及び 3 価混合不活化ポリオワクチン原液を混合して最終バルクを調製する。最終バルクを 0.72 mL ずつシリンジに充填し、DTaP-IPV シリンジ製剤とする。

2) Hib 製剤

Hib 原液は、Hib (Hib 22/S/033 株) の培養液から莢膜多糖であるポリリボシルリビトールリン酸 (以下、PRP) を分離精製し、DTaP-IPV シリンジ製剤の抗原として使用するものと同じ破傷風トキソイドと結合させたものである。

製造工程でブタ由来成分 (ヘミン) を使用する。

Hib 製剤の製剤化工程の概略は以下のとおりである。Hib 原液を適切な濃度に調整したバルクを 0.72 mL ずつバイアルに充填する。ゴム栓を半打栓した状態で凍結乾燥させた後、全打栓したバイアルをキャップで巻締め、Hib 製剤とする。

(2) 物理的・化学的性質

百日せき菌防御抗原、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドの物理的・化学的性質は、クイントバックの製造販売承認申請の際に記載した内容と同一である。

百日せき菌防御抗原について、PT 及び FHA をコードする遺伝子の塩基配列の解析、PT 及び FHA のアミノ酸組成の分析、PT のサブユニット S1～S5 及び FHA の N 末端アミノ酸配列の分析、PT 及び FHA の糖鎖の分析、SDS-PAGE 法による PT 及び FHA の分子量の分析、SDS-PAGE パターンの分析、分光学的性質の分析、粒子径分布の分析及び生物学的性質の分析を行った。

ジフテリアトキソイドについて、ジフテリア毒素をコードする遺伝子の塩基配列の解析、アミノ酸組成の分析、N 末端アミノ酸配列の分析、糖鎖の分析、SDS-PAGE 法による分子量の分析、分光学的性質の分析、ゲルろ過クロマトグラフィーによる分析、イオン交換クロマトグラフィーによる分析、等電点の分析、免疫化学的性質の分析及び生物学的性質の分析を行った。

破傷風トキソイドについて、破傷風毒素をコードする遺伝子の塩基配列の解析、アミノ酸組成の分析、N 末端アミノ酸配列の分析、糖鎖の分析、SDS-PAGE 法による分子量の分析、分光学的性質の分析、ゲルろ過クロマトグラフィーによる分析、イオン交換クロマトグラフィーによる分析、等電点の分析、免疫化学的性質の分析及び生物学的性質の分析を行った。

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) 及び不活化ポリオウイルス 3 型 (Sabin 株) の物理的・化学的性質は、MF の記載内容を参照する。

PRP-T について、分子サイズ分布の計測、多糖体/タンパク質比の算出、PRP 含量の測定、免疫学的性質及び生物学的性質の分析を行った。また、PRP について、核磁気共鳴スペクトルによる分析を行った。

(3) 規格及び試験方法

1) DTaP-IPV シリンジ製剤

精製百日せきワクチン原液、ジフテリアトキソイド原液、破傷風トキソイド原液、1 型 IPV 単価バルク原液、2 型 IPV 単価バルク原液、3 型 IPV 単価バルク原液並びに DPT-IPV の規格及び試

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

クイントバック水性懸濁注射用

験方法は、KMバイオロジクスが製造販売承認を有するクアトロバックのものとそれぞれ同一である。

精製百日せきワクチン原液の規格試験として、無菌試験、不活化試験、エンドトキシン試験、易熱性毒素否定試験、マウスヒスタミン増感試験、たん白窒素含量試験及び力価試験を設定した。

精製ジフテリアトキソイド原液の規格試験として、純度試験、無菌試験、無毒化試験、エンドトキシン試験、ホルムアルデヒド含量試験、抗原含量試験及び力価試験を設定した。

精製破傷風トキソイド原液の規格試験として、純度試験、無菌試験、無毒化試験、エンドトキシン試験、ホルムアルデヒド含量試験、抗原含量試験及び力価試験を設定した。

1型IPV単価バルク原液、2型IPV単価バルク原液及び3型IPV単価バルク原液の規格試験として、無菌試験（メンブランフィルター法）、D抗原量測定試験、エンドトキシン試験、性状確認試験、pH試験、異常毒性否定試験、ホルムアルデヒド含量試験、ポリオウイルス生残否定試験（Vero細胞法）、たん白質含量試験及び比抗原量試験が ████████ により設定されている。

DTaP-IPVシリンジ製剤の試験として、性状、pH試験、無菌試験、エンドトキシン試験、採取容量試験、不溶性異物検査、異常毒性否定試験、マウスヒスタミン増感試験、ジフテリア毒素無毒化試験、破傷風毒素無毒化試験、アルミニウム含量試験、ホルムアルデヒド含量試験、D抗原量試験、D抗原量試験（吸着上清）、たん白窒素含量試験、力価試験（沈降精製百日せきワクチン）、力価試験（沈降ジフテリアトキソイド）、力価試験（沈降破傷風トキソイド）、力価試験（不活化ポリオウイルス）、浸透圧比試験及び製剤均一性試験を設定した。また、最終製品の試験として表示確認試験（百日せき菌防御抗原）、表示確認試験（ジフテリアトキソイド）、表示確認試験（破傷風トキソイド）及び表示確認試験（1型、2型、3型の不活化ポリオウイルス（Sabin株））を設定した。

2) Hib製剤

原液の規格試験として、分子サイズ分布試験、遊離多糖体含量試験、遊離破傷風トキソイド含量試験、^{不純物*}含量試験、多糖体含量試験、エンドトキシン試験、多糖体／タンパク質比試験、pH試験及び無菌試験を設定した。

Hib製剤の試験として、性状確認試験、遊離多糖体含量試験、多糖体含量試験、異常毒性否定試験、エンドトキシン試験、含湿度試験、質量偏差試験、浸透圧比試験、pH試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験及び無菌試験を設定した。また、最終製品の試験として表示確認試験（Hib）を設定した。

(4) 安定性

1) DTaP-IPVシリンジ製剤

精製百日せきワクチン原液について、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度、振とう）を実施した。クアトロバックの原薬として実施した3バッチの長期保存試験の成績から、 $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

クイントバック水性懸濁注射用

で少なくとも製造後 ■ 箇月間は安定であることを確認し、有効期間を ■ 年間と設定した。

また、クアトロバックの相違解消一変の変更内容の妥当性を説明するための安定性試験を、本原薬3バッチについて継続中である。20 ■ 年 ■ 月時点で保存 ■ 箇月目まで規格を満たしていることを確認した。今後、保存 ■ 箇月までの評価を計画している。

精製ジフテリアトキソイド原液について、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度、振とう）を実施した。クアトロバックの原薬として実施した3バッチの長期保存試験の成績から、 $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ で少なくとも製造後 ■ 箇月間は安定であることを確認し、有効期間を ■ 年間と設定した。

また、クアトロバックの相違解消一変の変更内容の妥当性を説明するための安定性試験を、本原薬3バッチについて継続中である。20 ■ 年 ■ 月時点で保存 ■ 箇月目まで規格を満たしていることを確認した。今後、保存 ■ 箇月までの評価を計画している。

精製破傷風トキソイド原液について、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度、振とう）を実施した。クアトロバックの原薬として実施した3バッチの長期保存試験の成績から、 $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ で少なくとも製造後 ■ 箇月間は安定であることを確認し、有効期間を ■ 年間と設定した。

また、クアトロバックの相違解消一変の変更内容の妥当性を説明するための安定性試験を、本原薬3バッチについて継続中である。20 ■ 年 ■ 月時点で得られた ■ 箇月 ■ の試験成績は規格を満たしていることを確認した。今後、保存 ■ 箇月までの評価を計画している。

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）及び不活化ポリオウイルス3型（Sabin株）について、 ■ ■ ■ で製造されたバッチの長期保存試験の成績から、 $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ で少なくとも ■ 箇月間は安定であることが確認された。今後、保存 ■ 箇月までの評価が計画されている。

2) Hib 製剤

Hib 原液について、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度）を実施した。なお、Hib 原液は遮光性の ■ ■ ■ に保存するため、光苛酷試験は実施しなかった。3バッチの長期保存試験の成績から、 $\pm \text{■}^{\circ}\text{C}$ で ■ 箇月間安定であった。

今後、実生産スケールで製造した Hib 原液の長期保存試験を、最長 ■ 箇月まで実施する計画である。

Hib 製剤について、加速試験及び苛酷試験（温度、光）を実施した。長期保存試験は3ロットについて継続中である。20 ■ 年 ■ 月までに取得している成績から、 $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ で少なくとも保存 ■ 箇月間安定であることを確認し、有効期間を2年間と設定した。今後、■ 箇月まで成績を取得予定である。

また、実生産スケールで製造した Hib 製剤の長期保存試験を、最長 ■ 箇月まで実施する計画である。

1.5.2.2 非臨床試験成績の概略

1.5.2.2.1 効力を裏付ける試験

(1) 百日せき菌に対する防御効果並びに減毒化した PT 及び FHA に対する抗体の誘導能

1) マウスにおける百日せき菌の脳内投与によって誘発される症状の防御

KD-370(H)剤をマウスに投与した 3 週後に百日せき菌をマウス脳室内に投与し、誘発される各症状を観察した。その結果、KD-370(H)剤の用量依存的に、百日せき菌の脳内投与によって誘発される症状を防御する効果が認められた。

2) ウサギにおける減毒化した PT 及び FHA に対する抗体の誘導能

KD-370(H)剤を 3 週間に 1 回の間隔でウサギの同一部位の筋肉内（大腿部筋肉内）に 4 回投与して得られた血清を用いて、減毒化した PT 及び FHA に対する抗体価を測定した。その結果、KD-370(H)剤を投与することにより、減毒化した PT 及び FHA に対する抗体価の上昇が認められた。

(2) ジフテリア毒素に対する抗毒素価の評価及びジフテリアトキソイドに対する抗体の誘導能

1) マウスにおけるジフテリア毒素に対する抗毒素価の評価

KD-370(H)剤をマウスに投与して得られた血清を用いて、ジフテリア毒素に対する抗毒素価を測定した。その結果、KD-370(H)剤の用量依存的に、ジフテリア毒素に対する抗毒素価の上昇が認められた。

2) ウサギにおける抗ジフテリアトキソイド抗体の誘導能

KD-370(H)剤を 3 週間に 1 回の間隔でウサギの同一部位の筋肉内（大腿部筋肉内）に 4 回投与して得られた血清を用いて、ジフテリアトキソイドに対する抗体価を測定した。その結果、KD-370(H)剤を投与することにより、ジフテリアトキソイドに対する抗体価の上昇が認められた。

(3) 破傷風毒素に対する致死抑制及び抗破傷風トキソイド抗体の誘導能

1) マウスにおける破傷風毒素に対する致死抑制

KD-370(H)剤をマウスに投与した 4 週後に破傷風毒素を大腿皮下に投与し、生存率を確認した。その結果、KD-370(H)剤の用量依存的に生存率が上昇し、破傷風毒素に対する致死抑制効果が認められた。

2) ウサギにおける抗破傷風トキソイド抗体の誘導能

KD-370(H)剤を 3 週間に 1 回の間隔でウサギの同一部位の筋肉内（大腿部筋肉内）に 4 回投与して得られた血清を用いて、破傷風トキソイドに対する抗体価を測定した。その結果、KD-370(H)剤を投与することにより、破傷風トキソイドに対する抗体価の上昇が認められた。

(4) ポリオウイルスに対する中和抗体の誘導能

1) ラットにおけるポリオウイルスに対する中和抗体の誘導能

KD-370(H)剤をラットに 2 週間隔で 2 回投与して得られた血清を用いて、弱毒ポリオウイルス 1 型、2 型、3 型（各 Sabin 株）に対する中和抗体価を測定した。その結果、KD-370(H)剤の用量依存的に弱毒ポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する中和抗体価の上昇が認められた。

2) ウサギにおけるポリオウイルスに対する中和抗体の誘導能

KD-370(H)剤を3週間に1回の間隔でウサギの同一部位の筋肉内（大腿部筋肉内）に4回投与して得られた血清を用いて、弱毒ポリオウイルス1型、2型、3型（各 Sabin 株）に対する中和抗体価を中和試験法により測定した。その結果、KD-370(H)剤を投与することにより、弱毒ポリオウイルス1型、2型、3型に対する中和抗体価の上昇が認められた。

3) カニクイザルにおけるポリオウイルスに対する中和抗体の誘導能

KD-370(PRP-T 0.4 µg)、KD-370(PRP-T 2 µg)、KD-370(PRP-T 10 µg)をカニクイザルに投与して得られた血清を用いて、弱毒ポリオウイルス1型、2型、3型（各 Sabin 株）並びに強毒ポリオウイルス1型（Mahoney 株）、2型（MEF-1 株）、3型（Saukett 株）に対する中和抗体価を測定した。その結果、投与回数に応じて、弱毒ポリオウイルス1型、2型、3型並びに強毒ポリオウイルス1型、2型、3型に対する中和抗体価の上昇が認められた。KD-370(PRP-T 0.4 µg)、KD-370(PRP-T 2 µg)、KD-370(PRP-T 10 µg)は、PRP 含量に関わらず、いずれもクアトロバックと同等の中和抗体価を誘導した。

(5) PRP に対する抗体の誘導能及び Hib に対する補体依存的殺菌活性

1) ラットにおける抗 PRP 抗体の誘導能

KD-370(H)剤をラットに4週間隔で2回投与して得られた血清を用いて、PRP に対する抗体価を測定した。その結果、KD-370(H)の用量依存的に PRP に対する抗体価の上昇が認められた。

2) ウサギにおける抗 PRP 抗体の誘導能

KD-370(H)剤を3週間に1回の間隔でウサギの同一部位の筋肉内（大腿部筋肉内）に4回投与して得られた血清を用いて、PRP に対する抗体価を測定した。その結果、KD-370(H)剤を投与することにより、PRP に対する抗体価の上昇が認められた。

3) カニクイザルにおける抗 PRP 抗体の誘導能及び Hib に対する補体依存的殺菌活性

KD-370(PRP-T 0.4 µg)、KD-370(PRP-T 2 µg)、KD-370(PRP-T 10 µg)をカニクイザルに投与して得られた血清を用いて PRP に対する抗体価を評価した結果、PRP 含量に関わらず、アクトヒブ+クアトロバック同時接種群と同等の PRP に対する抗体価の上昇が認められた。

また、Hib に対する補体依存的殺菌活性を評価した結果、得られた血清は Hib に対する補体依存的殺菌活性を有することが示された。

1.5.2.2.2 安全性薬理試験

(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8週間間歇反復皮下投与毒性試験及び4週間回復性試験において一般状態及び体温を評価した結果、KD-370(H)剤による影響はみられなかった。このため、本剤が中枢神経系に影響を及ぼす懸念はないと判断し、独立した試験は実施しなかった。

(2) 心血管及び呼吸系への影響

KD-370(H)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を評価した。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 KD-370(H)剤の影響はみられなかった。

1.5.2.2.3 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

単独の試験は実施せず、サル反復投与毒性試験の初回投与後に評価した。カニクイザルへの KD-370(H)剤の単回皮下投与による概略の致死量は 1 mL/kg (予定臨床投与量の約 8 倍：小児の体重を約 4 kg として換算) 超と判断した。

一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、体温測定及び尿検査において、KD-370(H)剤による影響はみられなかった。投与部位観察では、雌雄の各 1 例で投与後 1 日目より投与部位にごく軽度の紅斑あるいは浮腫がみられたが、投与後 10 日目までには全例で消失した。また、雄の同一個体の投与部位に投与後 8 日目より投与後 14 日目 (単回の観察期間終了時) まで結節が認められた。血液学的検査では、雄で白血球数、リンパ球数、好酸球数、好塩基球数及び大型非染色細胞数の高値がみられ、血液生化学的検査では、雄で A/G 比の低値が認められた。死亡例はなく、全身性の毒性変化もみられなかった。

(2) 反復投与毒性試験

KD-370(H)剤の 1 mL/kg (予定臨床投与量の約 8 倍：小児の体重を約 4 kg として換算) をカニクイザルに 2 週間に 1 回の間隔で 8 週間間歇皮下投与 (異なる投与部位に合計 5 回) した。一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、体温測定、眼科的検査、尿検査及び器官重量測定において、KD-370(H)剤による影響はみられなかった。投与部位観察では、雌雄ともに 1 回目投与後から投与部位に紅斑あるいは浮腫がみられたが、投与回数増加に伴う皮膚反応の増強や例数の増加はみられず、いずれの反応も経時的に消失した。また、1 回目投与後から休薬期間をとおして投与部位に結節がみられる個体が散見された。血液学的検査では、雌雄ともに白血球数、好中球数、単球数及びフィブリノーゲンの高値がみられた。さらに、雄ではリンパ球数、好酸球数、好塩基球数及び大型非染色細胞数の高値も認められた。血液生化学的検査では、雌雄ともにアルブミン及び A/G 比の低値が認められた。最終投与後 3 日目の剖検では、投与部位に白色結節、白色巣及び赤色巣がみられ、最終投与部位には水腫も認められた。その他の全身の諸器官に異常はみられなかった。病理組織学的検査では、投与部位に異物性肉芽腫、びまん性及び血管周囲性細胞浸潤 (主に好中球又は単核細胞)、出血、水腫及び好塩基性/好酸性顆粒状物質 (投与物質又は投与物質に起因すると考えられる炎症性産物) がみられた。また、雌 1 例では皮膚に軽度の潰瘍が認められた。

休薬期間終了時では、投与期間中にみられた血液学的検査及び血液生化学的検査のいずれの変動も回復傾向が認められた。剖検では、投与部位に白色結節がみられたが、全身の諸器官に異常はみられなかった。病理組織学的検査では、最終投与後 3 日目と同様に異物性肉芽腫、血管周囲性細胞浸潤及び出血がみられたが、いずれの変化も投与期間終了時に比べ回復傾向が認められた。

以上のように、投与部位では KD-370(H)剤に起因した刺激性がみられ、全身では免疫反応あるいは投与局所反応による二次的な変化が認められた。いずれの変化もワクチン投与で予測される

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

クイントバック水性懸濁注射用

ものであり回復性が認められること、全身性の毒性変化はみられなかったことから、本試験条件下での無毒性量は 1 mL/kg と判断した。

(3) 生殖発生毒性試験

「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」に従い、独立した生殖発生毒性試験は実施しなかった。

本剤の適用は生後 2 箇月から 60 箇月までの小児に限定され、妊娠可能女性、妊婦及び授乳婦に接種されることはない。また、サル反復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。

(4) 局所刺激性試験

1) ウサギ皮下局所累積刺激性試験

予定臨床投与量の KD-370(H)剤をウサギに 3 週間に 1 回の間隔で同一部位に 4 回皮下投与し、投与部位の局所刺激性を評価した。投与部位観察において結節がみられ、剖検時点まで継続した。4 回目投与後 2 日目の肉眼的検査では出血、腫脹／水腫及び白色変化がみられ、病理組織学的検査では出血、浮腫、細胞浸潤及び好塩基性／好酸性顆粒状物質（投与物質又は投与物質に起因すると考えられる炎症性産物）が認められた。4 回目投与後 28 日目の肉眼的検査では白色変化がみられ、病理組織学的検査では細胞浸潤及び好塩基性／好酸性顆粒状物質が認められたが、その他の変化は回復していた。いずれの時点においても同様の変化は比較対照であるクアトロバックでも認められた。KD-370(H)剤の刺激性は比較対照のクアトロバックと比較して同等若しくはそれ以下であり、ワクチンの局所刺激性として許容できるレベルと考えられた。

2) ウサギ筋肉内局所累積刺激性試験

予定臨床投与量の KD-370(H)剤をウサギに 3 週間に 1 回の間隔で同一部位に 4 回筋肉内投与し、投与部位の局所刺激性を評価した。4 回目投与後 2 日目の肉眼的検査では出血及び白色変化がみられ、病理組織学的検査では出血、浮腫、細胞浸潤、壊死、線維化及び好塩基性／好酸性顆粒状物質（投与物質又は投与物質に起因すると考えられる炎症性産物）が認められた。4 回目投与後 28 日目の肉眼的検査では出血及び白色変化がみられ、病理組織学的検査では出血、細胞浸潤及び線維化が認められた。KD-370(H)剤の刺激性は生理食塩液と比較してやや強くみられたが、4 回目投与後 28 日目には回復傾向も認められたため、ワクチンの局所刺激性として許容できるレベルと考えられた。

(5) その他の毒性試験

1) 新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、簡易相談で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。

1.5.2.3 臨床試験成績の概略

1.5.2.3.1 第Ⅰ相試験（370P1 試験）

20 歳以上、40 歳以下の健康成人男性を対象に、DTaP-IPV(Sabin)シリンジ製剤を対照薬とした評価者盲検ランダム化並行群間比較試験により、KD-370(H)剤の免疫原性及び安全性を検討した。主要評価項目は、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（2 倍以上又は 4 倍以上上昇率）とした。20 名（H 皮下群：10 名、DTaP-sIPV 群：10 名）に治験薬を接種した結果、KD-370(H)剤 0.5 mL を 1 回皮下接種することで、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 型に対して、対照薬と同様に抗体を誘導でき、PRP に対しても抗体を誘導できることが示された。

治験薬接種 27 日後までに有害事象によって死亡した被験者、死亡以外の重篤な有害事象を発現した被験者及び重症度の高い（Grade 3）有害事象を発現した被験者はいなかった。

H 皮下群及び DTaP-sIPV 群の全ての有害事象の発現割合（発現者数、発現件数）は、それぞれ 30.0%（3 名、4 件）及び 30.0%（3 名、3 件）であった。

H 皮下群及び DTaP-sIPV 群の特定局所有有害事象（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 0.0%（0 名、0 件）及び 10.0%（1 名、1 件）であった。いずれの群でも特定全身有害事象は発現しなかった。H 皮下群及び DTaP-sIPV 群の特定外有害事象の発現割合（発現者数、発現件数）は、それぞれ 30.0%（3 名、4 件）及び 20.0%（2 名、2 件）であった。

1.5.2.3.2 第Ⅱ相試験（370P2 試験）

生後 2 箇月以上生後 60 箇月未満の乳幼児を対象に、本剤の Hib 抗原の含量が異なる 3 製剤（KD-370(H)剤、KD-370(M)剤、KD-370(L)剤）の免疫原性、安全性及び Hib 抗原の用量反応性を検討することを目的とした、多施設共同二重盲検ランダム化並行群間比較試験を実施した。100 名（H 皮下群：33 名、M 皮下群：33 名、L 皮下群：34 名）に、少なくとも 1 回治験薬を接種した。

初回免疫前（1 回目治験薬接種当日）、初回免疫後（3 回目治験薬接種 28 日後から接種 42 日後）、追加免疫前（4 回目治験薬接種当日）、追加免疫後（4 回目治験薬接種 28 日後から接種 42 日後）に採血し、抗体価を測定した。

主要評価項目は、ワクチン抗原及び強毒ポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する初回免疫後の抗体保有率とした。

いずれの群でも、強毒ポリオ 1 型を除いた全ての抗原で、抗体保有率は 100.0%であった。強毒ポリオウイルス 1 型について、H 皮下群、M 皮下群及び L 皮下群の抗体保有率はそれぞれ、87.1%、84.8%及び 88.2%であった。初回免疫後の抗体価について、破傷風トキソイドに対する抗体価は、L 皮下群が M 皮下群より高かったが、その他の抗原について同様であった。

Hib 抗原の免疫原性に関して、初回免疫後の PRP に対する幾何平均抗体価は、Hib 抗原の用量依存的に減少する傾向を示した。

各治験薬接種後から接種 27 日後までに有害事象によって死亡した被験者はいなかった。

H 皮下群、M 皮下群及び L 皮下群の全ての有害事象の発現割合（発現者数、発現件数）は、それぞれ 100.0%（33 名、237 件）、100.0%（33 名、248 件）、100.0%（34 名、283 件）であった。

H 皮下群、M 皮下群及び L 皮下群の死亡以外の重篤な有害事象の発現割合（発現者数、発現件数）は、それぞれ 3.0%（1 名、1 件）、6.1%（2 名、2 件）及び 8.8%（3 名、3 件）であった。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

クイントバック水性懸濁注射用

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（重要な有害事象）の発現はなかった。

H皮下群、M皮下群及びL皮下群の重症度の高い（Grade 3）有害事象の発現割合（発現者数、発現件数）は、それぞれ9.1%（3名、4件）、9.1%（3名、3件）及び11.8%（4名、5件）であった。

H皮下群、M皮下群及びL皮下群の特定局所有害事象（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45.5%（15名、59件）、69.7%（23名、88件）及び70.6%（24名、70件）であった。

H皮下群、M皮下群及びL皮下群の特定全身有害事象の発現割合（発現者数、発現件数）は、それぞれ21.2%（7名、9件）、42.4%（14名、19件）及び52.9%（18名、31件）であった。

H皮下群、M皮下群及びL皮下群の特定外有害事象の発現割合（発現者数、発現件数）は、それぞれ97.0%（32名、169件）、97.0%（32名、141件）及び100.0%（34名、182件）であった。

1.5.2.3.3 投与経路検討試験（370P2-2 試験）

生後2箇月以上60箇月未満の乳幼児を対象に、本剤の投与経路（皮下接種、筋肉内接種）の検討を目的とした多施設共同評価者盲検ランダム化並行群間比較試験を実施した。108名（H筋注群：55名、H皮下群：53名）に、少なくとも1回治験薬を接種した。

初回免疫前（1回目治験薬接種当日）、初回免疫後（3回目治験薬接種28日後から接種42日後）、追加免疫前（4回目治験薬接種当日）、追加免疫後（4回目治験薬接種28日後から接種42日後）に採血し、抗体価を測定した。

主要評価項目は、初回免疫後のワクチン抗原に対する抗体保有率とした。

全ての抗原に対して、H筋注群での初回免疫後の抗体保有率及び抗体価は、H皮下群と同等以上であった。

各治験薬接種後から接種27日後までに有害事象によって死亡した被験者はいなかった。

H筋注群及びH皮下群の死亡以外の重篤な有害事象の発現割合（発現者数、発現件数）は、それぞれ3.6%（2名、3件）及び3.8%（2名、2件）であった。

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（重要な有害事象）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）有害事象の発現割合（発現者数、発現件数）は、それぞれ18.2%（10名、12件）及び9.4%（5名、5件）であった。

H筋注群及びH皮下群の特定局所有害事象（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。

H筋注群及びH皮下群の特定全身有害事象の発現割合（発現者数、発現件数）は、それぞれ76.4%（42名、101件）及び64.2%（34名、76件）であった。

H筋注群及びH皮下群の特定外局所有害事象の発現割合（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。

H筋注群及びH皮下群の特定外全身有害事象の発現割合（発現者数、発現件数）は、それぞれ89.1%（49名、177件）及び88.7%（47名、154件）であった。

1.5.2.3.4 第III相試験（370P3 試験）

生後2箇月以上60箇月未満の乳幼児を対象として、現行の定期接種で使用されているワクチ

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

クイントバック水性懸濁注射用

ンに対して本剤の免疫原性が劣らないことを検証するために、Hib ワクチン（対照薬）及び DTaP-IPV(Sabin)シリンジ製剤の同時接種を対照とした多施設共同評価者盲検ランダム化並行群間比較試験を実施した。496名（H皮下群：247名、Hib+DTaP-sIPV群：249名）に、少なくとも1回治験薬を接種した。

初回免疫前（1回目治験薬接種当日）、初回免疫後（3回目治験薬接種28日後から接種42日後）、追加免疫前（4回目治験薬接種当日）、追加免疫後（4回目治験薬接種28日後から接種42日後）に採血し、抗体価を測定した。

主要評価項目は、初回免疫後のワクチン抗原に対する抗体保有率とし、それぞれの抗原に対して、H皮下群のHib+DTaP-sIPV群に対する抗体保有率が10%以上劣らないことをFarrington-Manningの方法により検証した。

全てのワクチン抗原に対して、H皮下群とHib+DTaP-sIPV群の抗体保有率の差の両側95%信頼区間の下限值が、事前に設定した非劣性マージン（-10%）を上回ったことから、H皮下群のHib+DTaP-sIPV群に対する非劣性が検証された。初回免疫後の抗体価について、PRP及び破傷風トキソイドに対する幾何平均抗体価は、H皮下群がHib+DTaP-sIPV群より高く、他の抗原についてはH皮下群とHib+DTaP-sIPV群で同様であった。

H皮下群及びHib+DTaP-sIPV群の全ての有害事象の発現割合（発現者数、発現件数）は、それぞれ99.2%（245名、2297件）、99.6%（248名、2441件）であった。

各治験薬接種後から接種27日後までに有害事象によって死亡した被験者はいなかった。

H皮下群及びHib+DTaP-sIPV群の死亡以外の重篤な有害事象の発現割合（発現者数、発現件数）は、それぞれ5.7%（14名、14件）及び4.8%（12名、13件）であった。死亡以外の重篤な有害事象のうち因果関係ありと判断された事象はなかった。

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（重要な有害事象）の発現はなかった。

H皮下群及びHib+DTaP-sIPV群の重症度の高い（Grade 3）有害事象の発現割合（発現者数、発現件数）は、それぞれ15.4%（38名、43件）及び14.1%（35名、40件）であった。

H皮下群及びHib+DTaP-sIPV群の特定局所有有害事象（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。

H皮下群及びHib+DTaP-sIPV群の特定全身有害事象の発現割合（発現者数、発現件数）は、それぞれ66.8%（165名、321件）及び73.9%（184名、366件）であった。

H皮下群及びHib+DTaP-sIPV群の特定外局所有有害事象の発現割合（発現者数、発現件数）は、それぞれ7.7%（19名、22件）及び8.0%（20名、23件）であった。

H皮下群及びHib+DTaP-sIPV群の特定外全身有害事象の発現割合（発現者数、発現件数）は、それぞれ94.7%（234名、1073件）及び95.2%（237名、988件）であった。

1.5.2.3.5 有効性（免疫原性）及び安全性のまとめ

本剤の4つの臨床試験の結果から、有効性（免疫原性）について以下の結論を導いた。

- 本剤（KD-370(H)剤）を現行のHibワクチンの接種開始月齢である2箇月から接種を開始し、DPT-IPVと同様の接種回数、接種間隔で皮下又は筋肉内に接種することで、現行の定期接種にて使用されているHibワクチン（対照薬）及びDTaP-IPV(Sabin)シリンジ製剤の同時接種に劣らない免疫を賦与することが可能である。
- 370P3試験のPRPに対する抗体価の結果から、本剤（KD-370(H)剤）は現行の定期接種で

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

クイントバック水性懸濁注射用

使用されている Hib ワクチン（対照薬）より高い免疫原性を有することが示唆された。

- Hib 製剤の混合による DTaP-IPV(Sabin)シリンジ製剤に含有されるワクチン抗原への免疫原性に対する影響について、370P3 試験の GMR、平均抗体価 (log₂) の差の結果より、初回免疫後の破傷風トキソイドに対する抗体価は H 皮下群が Hib + DTaP-sIPV 群より高かったが、追加免疫後では同様であった。百日せき PT、百日せき FHA、ジフテリア毒素、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 1 型、2 型及び 3 型については、初回免疫後及び追加免疫後のいずれも H 皮下群と Hib + DTaP-sIPV 群で同様であった。このことから Hib 抗原の混合による DTaP-IPV(Sabin)シリンジ製剤の破傷風トキソイドやその他ワクチン抗原の免疫原性に大きな影響はないと考えられた。なお、Hib ワクチン（対照薬）において、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（以下、DPT）との同時接種時の免疫原性に関する情報の収集を主な目的として実施された製造販売後臨床試験の結果、Hib ワクチン（対照薬）と DPT 同時接種後の抗体保有率は、それぞれの単独接種時と同様であり、Hib ワクチン（対照薬）と DPT の同時接種により、免疫原性は大きな影響を受けないと報告されている [文献 5]。
- 発症防御レベル以上の接種前抗体の有無、接種要注意者への該当・非該当、他のワクチンとの同時接種の有無などで、用量の変更を考慮すべき有効性（免疫原性）の著しく異なる部分集団は見つかっていない。

以上より、本剤を、生後 2 箇月以上 60 箇月未満の乳幼児に、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 を皮下又は筋肉内に接種した場合、Hib ワクチン及び DPT-IPV の同時接種に劣らない 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）に対する免疫獲得が期待できる。

また、本剤の安全性について以下の結論を導いた。

- 健康成人男性において KD-370(H)剤の、乳幼児において KD-370(H)剤、KD-370(M)剤、KD-370(L)剤の忍容性が確認された。
- 本剤の接種後に発現した主な副反応は、注射部位紅斑、注射部位硬結、発熱、注射部位腫脹、気分変化であった。これらのほとんどが数日後には回復した。
- 被験者の背景因子別に解析した安全性の成績から、本剤の安全性に影響を及ぼす背景因子は見つからなかった。
- 他のワクチン・トキソイド、特に肺炎球菌ワクチンとの同時接種により、副反応の発熱の発現割合は上昇するものの、同時接種による特有の有害事象の発現は認められなかった。
- 370P3 試験にて、Hib + DTaP-sIPV 群と比較し、重篤な有害事象、重症度の高い (Grade 3) の有害事象の発現割合に差はなく、H 皮下群特有の有害事象は認められなかった。
- 370P2-2 試験で、皮下接種に比べ筋肉内接種で特定局所有害事象（副反応）の発現割合は低かった。
- 370P1 試験で、臨床上問題となる注意すべき臨床検査値の変動、生理学的へ検査値の変動はなかった。

以上より、本剤を、生後 2 箇月以上 60 箇月未満の乳幼児に、現行の Hib ワクチンと同様のスケジュールで、1 回あたり 0.5 mL 皮下又は筋肉内に接種した場合、臨床的に許容できる安全性を有

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

クイントバック水性懸濁注射用

すると考えられる。

1.5.3 特徴及び有用性

(1) 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を同時に獲得できる

Hib による感染症、百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオの発症防御に必要とされる抗体価は確立しており、また既存の Hib ワクチン及び DTaP-IPV(Sabin)シリンジ製剤は定期接種で使用され、それぞれ Hib による感染症並びに百日せき、ジフテリア、破傷風及びポリオに対し高い予防効果を示すことが知られている。

生後 2 箇月以上 60 箇月未満の乳幼児を対象に行った 370P3 試験にて、Hib ワクチンと DTaP-IPV(Sabin)シリンジ製剤の同時接種群を対照として本剤 (KD-370(H)剤) の免疫原性を評価した結果、初回免疫後の本剤皮下投与群の抗体保有率は、対照群に対して非劣性であることが検証された。また、追加免疫後の抗体保有率は、本剤皮下投与群と対照群で同様であった。

したがって、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獲得できる。

(2) ワクチン接種率の向上及び被接種者の負担軽減を期待できる

Hib による感染症、百日せき、ジフテリア、破傷風及びポリオに対する免疫獲得のために、従来は Hib ワクチン及び DPT-IPV をそれぞれ 4 回ずつ (計 8 回) 接種する必要があるところ、本剤は、4 回の接種で同様の免疫が獲得できる。よって、本剤は、接種対象である乳幼児への注射による痛みが軽減でき、また多くのワクチンの接種時期が重なる乳幼児に対してのワクチン接種率の向上に寄与しうる製剤である。

(3) 筋肉内接種が可能

370P2-2 の試験にて、生後 2 箇月以上 60 箇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。

(4) 百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオの予防に必要な免疫をより早期に獲得できる

現行の定期接種では、DPT-IPV の接種開始月齢は生後 3 箇月であるが、本剤は生後 2 箇月から接種を開始できるため、百日せき、ジフテリア、破傷風及びポリオの予防に必要な免疫をより早期に獲得できる。特に百日せきに対して現状より早期の免疫賦与により、重症化リスクの高い乳児患者の減少が期待できる。

(5) 国内で生産可能

Hib による感染症予防のために定期接種で現在使用されている Hib ワクチンは海外で生産され輸入されているが、本剤に使用する原液は全て国内で生産可能である。したがって、輸入に頼ることなく国内での安定供給に寄与できる。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

クイントバック水性懸濁注射用

参考文献

- 1) ワクチン産業ビジョン推進委員会. 混合ワクチン検討ワーキンググループ報告書. 平成 23 年 3 月 10 日. [5.4-15]
- 2) 厚生労働省健康局結核感染症課長. 開発優先度の高いワクチンの研究開発について（開発要請）. 健感発 1216 第 1 号. 平成 25 年 12 月 16 日. [5.4-16]
- 3) 社団法人日本小児科学会. 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. [5.4-17]
- 4) 日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会. 小児に対するワクチンの筋肉内接種法について（改訂版）. 2019 年 8 月. [5.4-18]
- 5) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構. アクトヒブ 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） 再審査報告書. 2016. [5.4-40]

クイントバック水性懸濁注射用

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

KMバイオロジクス株式会社

目次

	頁
1.6 外国における使用状況等に関する資料.....	3

1.6 外国における使用状況等に関する資料
クイントバック水性懸濁注射用

1.6 外国における使用状況等に関する資料

2023年6月現在、本剤は外国において開発しておらず、製造及び販売の実績はない。

クイントバック水性懸濁注射用

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

KMバイオロジクス株式会社

目次

	頁
1.7 同種同効品一覧表.....	3

1.7 同種同効品一覧表

クイントバック水性懸濁注射用

1.7 同種同効品一覧表

本剤の臨床試験で対照薬として用いた「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（販売名：クアトロバック皮下注シリンジ）及び「乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（担体たん白質結合型）（販売名：アクトヒブ）」の 2 剤を同種同効品として選定した。

また、2023 年 6 月現在、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 混合ワクチンとして国内で製造販売承認されている「ゴービック水性懸濁注シリンジ」も同種同効品として選定した。

同種同効品の一覧を表 1.7-1 に示す。なお、本剤の販売名はクイントバック水性懸濁注射用とした。

1.7 同種同効品一覧表

クイントバック水性懸濁注射用

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	クイントバック水性懸濁注射用	クアトロバック皮下注シリンジ [1.7.1]	アクトヒブ [1.7.2]	ゴービック水性懸濁注シリンジ [1.7.3]
一般名	沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオヘモフィルス b 型混合ワクチン	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 ^[a]	乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（担体たん白質結合型） ^[a]	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
会社名	KMバイオロジクス株式会社	KMバイオロジクス株式会社	サノフィ株式会社	一般財団法人 阪大微生物病研究会
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	百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防	インフルエンザ菌 b 型による感染症の予防	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
添付文書改訂日	—	2023 年 4 月（第 4 版）	2023 年 6 月（第 2 版）	2023 年 3 月（第 1 版）
備考	—	・アクトヒブと共に対照薬として用いた。 ・再審査期間は 2020 年 7 月 26 日に終了。	・クアトロバック皮下注シリンジと共に対照薬として用いた。 ・再審査年月日：2016 年 8 月 23 日（再審査報告書の作成日）	—

[a] 2023 年 6 月時点の最新の添付文書には令和 5 年 3 月 27 日の生物学的製剤基準を改正する告示において改訂された一般名が反映されていないが、同基準に合わせて今後の改訂が見込まれるため、基準名の記載とした。

**2023年4月改訂（第4版）

*2022年12月改訂

貯 法：凍結を避け、10℃以下で保存
有効期間：製造日から2年

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

日本標準商品分類番号
876361

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

クアトロバック[®]皮下注シリンジ

*Quattrovac S. C. Injection Syringe

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22400AMX00782
販売開始	2012年10月

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

3. 製法の概要及び組成・性状

**3.1 製法の概要

本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、ホルマリンで滅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, 2ab株)、2型(P712, Ch, 2ab株)及び3型(Leon, 12a1b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。本剤は、これら全てを混合したものである。

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(ペプトン、トリプシン、ヘパリンナトリウム)、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)、ブタ又はクジラ由来成分(ハートエキス)、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。

3.2 組成

本剤は、0.5mL(1シリンジ)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 16.7Lf単位以下 破傷風トキソイド 6.7Lf単位以下 不活化ポリオウイルス1型(Sabin株) 1.5DU ^{注1)} 不活化ポリオウイルス2型(Sabin株) 50DU ^{注1)} 不活化ポリオウイルス3型(Sabin株) 50DU ^{注1)}
添加剤	ブドウ糖 0.5mg L-リシン塩酸塩 0.05mg以下 エドト酸ナトリウム水和物 0.035mg ホルマリン(ホルムアルデヒドとして) 0.05mg以下 塩化アルミニウム(Ⅲ)水和物 1.5mg以下 ^{注2)} 水酸化ナトリウム 0.6mg以下 ^{注2)} 塩化ナトリウム 2.9mg リン酸水素ナトリウム水和物 0.16mg リン酸二水素ナトリウム水和物 0.16mg M199培地 0.9mg pH調節剤 適量

注1) DU：D抗原単位

注2) 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0.1mgを含む。

3.3 製剤の性状

性状	不溶性で、振り混ぜるとき、均等に白濁する液剤
pH	6.6～7.6
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

4. 効能・効果

百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防

6. 用法・用量

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

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

7. 用法・用量に関連する注意

**7.1 接種対象者・接種時期

本剤の接種は、生後2か月から90か月までの間にある者に行うが、初回免疫については、標準として生後2か月から12か月までの者に3～8週間の間隔で、追加免疫については、標準として初回免疫終了後12か月から18か月を経過した者に接種する。

7.2 同時接種

医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。[14.1.1参照]

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。

9. 特定の背景を有する者に関する注意

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
- 9.2 腎機能障害を有する者
接種要注意者である。[9.1.1参照]
- 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]

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。

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

蕁麻疹、呼吸困難、血管性浮腫等があらわれることがある。

11.1.2 血小板減少性紫斑病（頻度不明）

通常、接種後数日から3週ごろに紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等があらわれる。本症が疑われる場合には、血液検査等を実施し、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（0.5%）

通常、接種直後から数日ごろまでにあらわれる。

11.2 その他の副反応

	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、硬結、腫脹	内出血、熱感	そう痒感、疼痛、発疹、小水疱	
皮膚	発疹	湿疹、紅斑、そう痒症	蕁麻疹	
精神神経系	気分変化			傾眠
呼吸器	鼻漏、咳嗽、咽頭紅斑	鼻閉、痰、喘鳴、くしゃみ	発声障害	
消化器	下痢、食欲減退、嘔吐	胃腸音異常	悪心	
その他	発熱	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、ときに著しい局所反応を呈することがあるが、通常、数日中に消失する。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤接種時の注意

14.1.1 接種時

- 【クアトロバック[®]皮下注シリンジの使用法】に従い接種準備を行うこと。
- 注射針及び注射筒は、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。
- 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。
- 冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用すること。
- 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。[7.2参照]
- 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。

14.1.2 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種しないこと。

*15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

因果関係は明確ではないが、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)混合ワクチン接種後にギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎が報告されている。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

生後3か月以上90か月未満の健康小児221例を対象として、本剤0.5mLを20日から56日間隔で3回、3回目接種の6か月後から18か月後に1回、皮下接種した。3回接種後(初回免疫後)及び4回接種後(追加免疫後)の免疫原性の結果及び副反応発生状況は以下のとおりであった。

本剤の3回接種後(初回免疫後)の抗体陽性率は、百日せきの百日せき毒素(PT)、線維状赤血球凝集素(FHA)及びジフテリアで、それぞれ98.6%、99.1%及び99.5%であり、破傷風及び弱毒ポリオウイルスの1~3型では、いずれも100%であった。

なお、4回接種後(追加免疫後)の抗体陽性率は、いずれも100%であった。(抗体陽性基準である発症防御抗体レベルは、18.2参照)3回接種後(初回免疫後)

	抗体陽性率(%)	幾何平均抗体価
評価例数	217例	
百日せき(PT)	98.6	39.0EU/mL
百日せき(FHA)	99.1	62.0EU/mL
ジフテリア	99.5	0.852IU/mL
破傷風	100.0	1.32IU/mL

	抗体陽性率(%)	平均抗体価(log ₂)
評価例数	221例	
弱毒ポリオ1型	100.0	11.02
弱毒ポリオ2型	100.0	10.48
弱毒ポリオ3型	100.0	10.79

4回接種後(追加免疫後)

	抗体陽性率(%)	幾何平均抗体価
評価例数	214例	
百日せき(PT)	100.0	196EU/mL
百日せき(FHA)	100.0	255EU/mL
ジフテリア	100.0	8.98IU/mL
破傷風	100.0	5.40IU/mL

	抗体陽性率(%)	平均抗体価(log ₂)
評価例数	218例	
弱毒ポリオ1型	100.0	12.13
弱毒ポリオ2型	100.0	12.61
弱毒ポリオ3型	100.0	12.22

生後3か月以上90か月未満の小児221例中200例(90.5%)に副反応が認められた。その主なものは注射部位紅斑68.3%(151/221例)、注射部位硬結52.0%(115/221例)、発熱46.6%(103/221例)、注射部位腫脹31.2%(69/221例)、気分変化29.0%(64/221例)、下痢24.4%(54/221例)、鼻漏14.9%(33/221例)、咳嗽14.0%(31/221例)、発疹11.3%(25/221例)であり、これらの副反応のほとんどは接種3日後までにみられた。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎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。

18.2 発症防御レベル

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10EU(ELISA単位)/mL以上が血中に存在すればよいとする報告もある²⁾。ジフテリアに対する発症防御は、0.1IU(国際単位)/mLの抗毒素(抗体)が存在すればよいと考えられている³⁾。破傷風に対する発症防御は、0.01IU/mLの抗毒素(抗体)が存在すればよいと考えられている⁴⁾。急性灰白髄炎に対する発症防御には、中和抗体価1:8以上(log₂表示で3以上)が必要と考えられている⁵⁾。

20. 取扱い上の注意

- 20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。
20.2 注射針等は誤刺や感染防止に留意し、安全な方法で廃棄すること。

22. 包装

シリンジ0.5mL：1本(注射針：26ゲージ 5/8インチ RB)

23. 主要文献

- 1) 小児を対象とした臨床試験（承認年月日：2012年7月27日、CTD 2.5.4.5, 2.5.5.5, 2.7.6.1)
- 2) 加藤達夫：小児科診療, 1990；53(10)：2275-2281
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Plotkin SA, et al.:Vaccines, 2008;5th ed.:605-629

24. 文献請求先及び問い合わせ先

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
〒104-8002 東京都中央区京橋2-4-16
フリーダイヤル (0120)093-396 電話 (03)3273-3539
FAX (03)3272-2438

25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない(薬価基準未収載)。

26. 製造販売業者等

26.1 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

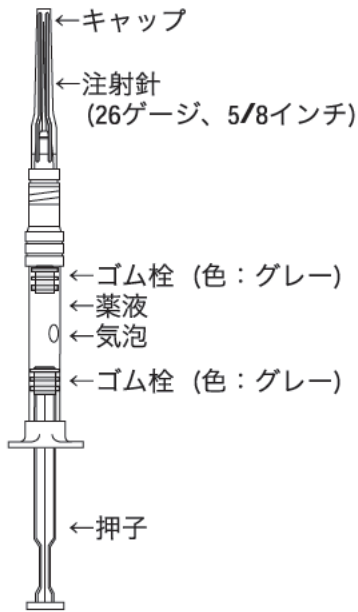
26.2 販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

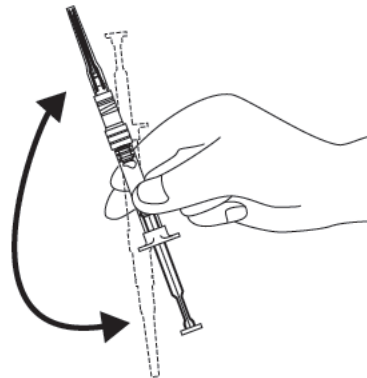
東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

*【クアトロバック®皮下注シリンジの使用法】

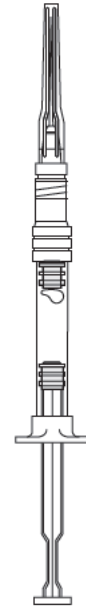
①このシリンジは2つのゴム栓で薬液が密封されている。また、注射針を包むキャップがロックされている状態で無菌性が保たれている。



②シリンジをゆっくり2～3回反転し、シリンジ内の薬液を泡立たせないように分散させ、必ず均等にする。

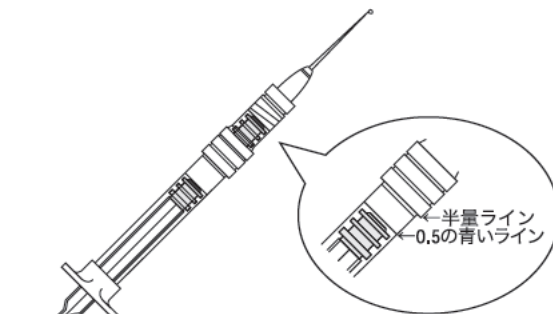
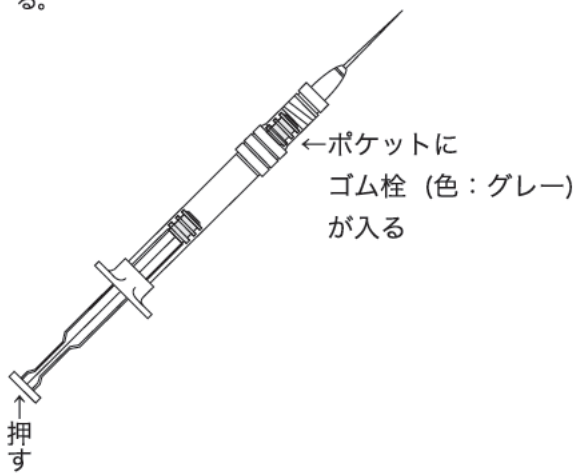


③注射針を上に向けて、シリンジを指ではじき、シリンジ内の気泡を上部に集める。



④注射針がきちんと装着されていることを確認して、キャップを外す。注射針のキャップを外す時は、真上へまっすぐ引き抜くこと。キャップを時計方向と逆向きに回すと、注射針がはずれることがある。シリンジを約45度に傾けて、押子をゆっくりと押し、針側のゴム栓がポケットに入り、同時にシリンジ内の気泡が抜ける。

⑤シリンジ内の気泡が抜けた後、さらに、シリンジを傾けたまま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ゆっくりと押し込む。



注意)
半量ライン：接種の際の液量の「半量の目安」として、0.5の青いラインとは別に注射針側に「細い青いライン」を設けた。

**2023年6月改訂（第2版）

*2022年8月改訂（第1版）

貯法：2～8℃に保存

有効期間：製造日から3年

細菌ワクチン類

生物学的製剤基準

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）

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

アクトヒブ[®]

ActHIB[®] for S.C. Injection

日本標準商品分類番号

876311

承認番号 21900AMY00007

販売開始 2008年12月

HIBIeL01

ActHIB[®]
sanofi

本剤は、フランス産ウシの肝臓及び肺由来成分、米国产ウシの心臓及び骨格筋由来成分、ブラジル産ウシの心臓由来成分を製造工程に使用している。本剤接種による伝達性海綿状脳症（TSE）伝播のリスクは理論的に極めて低いものと考えられるが、本剤の使用にあたってはその必要性を考慮の上、接種すること。

2. 接種不相当者（予防接種を受けることが適当でない者）

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

- 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 本剤の成分又は破傷風トキソイド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

3. 製法の概要及び組成・性状

3.1 製法の概要

本剤は、インフルエンザ菌b型（1482株）の培養液から抽出精製した莢膜多糖体（ポリリポシルリビトールリン酸：PRP）と、破傷風菌（Harvard株）の培養液から分離精製した毒素をホルマリンで無毒化した破傷風トキソイドを共有結合した破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌b型多糖の原液に、精製白糖、トロメタモールを含む緩衝液を加えて希釈した後、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（カゼイン加水分解物、カゼインパンクレアチン消化物、トリプトンV、カゼインペプチドN3、スキムミルク）、ブタ由来成分（チャコールアガー、カゼインパンクレアチン消化物及びトリプトンV）、ウシの肝臓及び肺由来成分（肉エキス）、ウシの心臓（ウシ心臓浸出液及びチャコールアガー）及び骨格筋（チャコールアガー）由来成分、ウマの血液由来成分（脱線維ウマ血液）を使用している。

3.2 組成

本剤は、1バイアル中に下記の成分・分量を含有する。

有効成分	破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌b型多糖（多糖の量として）10 μ g
添加剤	トロメタモール 0.6mg
	精製白糖 42.5mg
	pH調節剤
添付溶剤	0.4%塩化ナトリウム液0.5mL

3.3 製剤の性状

性状	白色の乾燥製剤である。添付溶剤0.5mLを加えると、速やかに溶解して無色澄明な液剤となる。
pH	6.5～7.5
浸透圧比	0.7～1.6（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

インフルエンザ菌b型による感染症の予防

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤では、b型以外のインフルエンザ菌による感染症あるいは他の起炎菌による髄膜炎を予防することはできない。
- 5.2 本剤に含まれる破傷風トキソイドを、予防接種法に基づく破傷風の予防接種に転用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。

6. 用法及び用量

本剤を添付溶剤0.5mLで溶解し、その全量を1回分とする。

初回免疫：通常、3回、いずれも4～8週間の間隔で皮下に注射する。ただし、医師が必要と認めた場合には3週間の間隔で接種することができる。

追加免疫：通常、初回免疫後おおむね1年の間隔をおいて、1回皮下に注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

**7.1 接種対象者・接種時期

通常、本剤の接種は2ヵ月齢以上5歳未満の間にある者に行うが、標準として2ヵ月齢以上7ヵ月齢未満で接種を開始すること。

また、接種もれ者に対しては下記のように接種回数を減らすことができる。

・接種開始年齢が7ヵ月齢以上12ヵ月齢未満の場合

初回免疫：通常、2回、4～8週間の間隔で皮下に注射する。
ただし、医師が必要と認めた場合には3週間の間隔で接種することができる。

追加免疫：通常、初回免疫後おおむね1年の間隔をおいて、1回皮下に注射する。

・接種開始年齢が1歳以上5歳未満の場合

通常、1回皮下に注射する。

7.2 同時接種

医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。[14.2.1 参照]

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。

- 8.4 本剤は、マスターシードロット製造時にフランス産ウシの肝臓及び肺由来成分、米国产ウシの心臓及び骨格筋由来成分、ワーキングシードロット製造時に米国产ウシの心臓及び骨格筋由来成分を使用している。また、培養工程で米国产及びブラジル産ウシの心臓由来成分を使用している。理論的なリスク評価により、本剤は一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。諸外国において本剤の接種によりTSEがヒトに伝播したとする報告はない。
- 以上のことから、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、そのリスクに関して被接種者又はその保護者へ説明することを考慮すること。
- 8.5 本剤と他のワクチンを同時に同一の被接種者に対して接種する場合は、それぞれ単独接種することができる旨の説明を行うこと。特に、被接種者が重篤な基礎疾患に罹患している場合は、単独接種も考慮しつつ、被接種者の状態を確認して慎重に接種すること。（厚生労働省のホームページ¹⁾を参照。）

9. 特定の背景を有する者に関する注意

- 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
- 9.1.2 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 本剤の成分又は破傷風トキソイドに対して、アレルギーを呈するおそれのある者

- **9.1.6 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）

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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副反応

- 11.1.1 ショック、アナフィラキシー（0.1%未満^{注1)}）
蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫、顔面浮腫、喉頭浮腫等があらわれることがある。
- 11.1.2 けいれん（熱性けいれんを含む）（0.1%未満^{注2)}）
- 11.1.3 血小板減少性紫斑病（頻度不明）

通常、接種後数日から3週ごろに紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等があらわれる。本症が疑われる場合には、血液検査等の観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副反応

種 類	5%以上 ^{注1)}	5%未満 ^{注1)}	頻度不明
過 敏 症		蕁麻疹、発疹、そう痒症 ^{注2)}	過敏症反応、浮腫（顔面、喉頭等）
局 所 症 状 （注射部位）	紅斑（発赤）、腫脹、硬結等	疼痛	注射部位の炎症症状
精 神 神 経 系	易刺激性（不機嫌）、不眠	傾眠、神経過敏、異常号泣	
消 化 器	食欲不振、下痢	嘔吐、口唇変色 ^{注3)}	
呼 吸 器		咳、鼻炎、鼻出血	

種 類	5%以上 ^{注1)}	5%未満 ^{注1)}	頻度不明
そ の 他	発熱	血色不良、結膜炎、下肢浮腫 皮膚肥厚	

注1) 副反応発現頻度は、承認時までの国内臨床試験²⁾〔延べ接種例数(回数) 482例〕及び製造販売後臨床試験^{7, 8)}〔延べ接種例数(回数) 756例〕の結果を合算し、算出した。

注2) 特定使用成績調査〔延べ接種例数(回数) 3,504例〕の結果に基づく。

注3) チアノーゼに起因する事象ではない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の溶解は接種直前に行い、一度溶解したものは直ちに使用すること。

14.1.2 【アクトヒブの使用法】に従い接種準備を行うこと。

14.2 薬剤接種時の注意

*14.2.1 接種時

- (1) 接種用器具は、通常、添付のシリンジを用いる。また、添付のシリンジを再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。
- (2) 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。〔7.2 参照〕
- (3) 針なしシリンジの場合、接種に使用する注射針を用意する。注射針はガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用い、接種用器具は被接種者ごとに取り換えること。
- (4) 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

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第3相臨床試験

2～6ヵ月齢の健康乳児122例を対象に本剤を単独で接種して実施された非盲検非対照による臨床試験で、本剤を初回免疫として4週間隔で3回、初回免疫終了1年後の追加免疫として1回、合計4回の皮下接種の免疫原性が119例で評価された。血清の抗PRP抗体価を測定した結果、0.15 μ g/mL（感染予防レベル）以上の抗体保有率、1 μ g/mL（長期感染予防レベル）以上の抗体保有率及びGMT（抗PRP抗体価の幾何平均）は下記のとおりであった²⁾。

採血時 （評価例数）	初回免疫		追加免疫	
	前 (119)	後 (119)	前 (116)	後 (116)
0.15 μ g/mL以上の抗体保有率(%)	13.4	99.2	90.5	100
1 μ g/mL以上の抗体保有率(%)	2.5	92.4	61.2	100
GMT (μ g/mL)	0.06	9.68	1.84	117

延べ接種例数（回数）482例中294例（61.0%）に副反応が認められた。本剤接種7日後までに、局所（注射部位）の副反応は、240例（49.8%）に認められた。その内訳は、注射部位発赤213例（44.2%）、注射部位腫脹90例（18.7%）、注射部位硬結86例（17.8%）、注射部位疼痛27例（5.6%）であった。また、全身性の副反応は136例（28.2%）に認められた。主なものは、発熱（37.5℃以上）12例（2.5%）、不機嫌71例（14.7%）、異常号泣4例（0.8%）、食欲不振42例（8.7%）、嘔吐27例（5.6%）、下痢38例（7.9%）、不眠47例（9.8%）、傾眠20例（4.1%）であった^{3, 4)}。

17.1.2 海外臨床試験

(1) フィンランド感染予防大規模介入研究

フィンランド感染予防大規模介入研究では、国家主導による全国的予防接種プログラムとして非盲検非対照により本剤が接種され、接種率は97%であった。接種スケジュールは、初回免疫として4及び6ヵ月齢に2回、追加免疫として14又は18ヵ月齢に1回であった。試験開始後の20ヵ月間に発現したインフルエンザ菌b型（Hib）全身感染症は約107,000例中2例であり、いずれも本剤が1回目のみ接種された初回免疫途中の乳児であった。過去にフィンランドで行われた疫学調査デー

タから推定したHibワクチン未接種児におけるHib全身感染症の予測発現例数は、初回免疫途中で相当する月齢層の乳児で14例、初回免疫完了に相当する月齢層の乳幼児で26例、追加免疫完了に相当する月齢層の幼児で2例(計42例)であったが、本試験で初回免疫(2回接種)を完了した約97,000例では発現例はなかった。

免疫状態	評価例数	20ヵ月間のHib全身感染症発現例数	
		発現例数	予測発現例数 [#]
初回免疫途中(1回目接種完了)	約107,000	2	14
初回免疫完了(2回目接種完了)	約97,000	0	26
追加免疫完了(3回目接種完了)	約47,000	0	2

#過去のHibワクチン未接種児の疫学調査データを基に推定した発現例数
合計251,000回の接種に対して43回(10万回あたり17.1回)に予測されなかった又は重篤である可能性のある副反応が報告された。副反応の内容は発熱(直腸温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$)20件、刺激性及び/又は異常号泣17件、発疹14件、局所反応15件、低緊張-低反応状態2件であった。これらの副反応はすべて数日中に軽快した。死亡もしくは永続的障害の発生は報告されなかった⁵⁾。

(2) フランス大規模安全性試験

初回免疫群2,195例及び追加免疫群1,144例に非盲検非対照により本剤を接種し、安全性を評価した。接種スケジュールは、初回免疫群では2、3、4ヵ月齢に3回、追加免疫群では16~24ヵ月齢に1回であり、いずれの接種においても、ジフテリア・破傷風・無菌体百日せき・不活化ポリオ4種混合ワクチンと同時に又は混合接種した。接種完了後4週間までに認められた重篤な副反応は、初回免疫群では7件であり、その内訳は肺炎(4件)、呼吸不全、中耳炎及び胃腸炎(各1件)であった。また、追加免疫群では血小板減少性紫斑病が1件認められた⁶⁾。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 製造販売後臨床試験

生後3ヵ月齢以上7ヵ月齢未満の健康乳児192例を対象に実施された非盲検非対照による製造販売後臨床試験で、DPTとの同時接種での免疫原性が評価された。血清の抗PRP抗体価を測定した結果は下記のとおりであった。

なお、同時接種とは別に実施されたDPT単独接種の試験成績との比較で、本剤とDPTとの同時接種によるDPTの免疫原性への影響は認められなかった^{7,8)}。

採血時 (評価例数)	初回免疫		追加免疫	
	前 (187)	後 (186)	前 (184)	後 (184)
0.15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の抗体保有率(%)	13.9	99.5	93.5	100
1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の抗体保有率(%)	1.6	95.7	62.5	100
GMT($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.05	9.47	1.68	101.12

延べ接種例数(回数)756例中455例(60.2%)に副反応が認められた。本剤接種7日後までに、局所(アクトヒブ注射部位)の副反応は、316例(41.8%)に認められた。主なものは、注射部位発赤294例(38.9%)、注射部位腫脹124例(16.4%)、注射部位硬結102例(13.5%)、注射部位疼痛12例(1.6%)であった。また、全身性の副反応は、260例(34.4%)に認められた。主なものは、発熱(37.5°C 以上)112例(14.8%)、不機嫌93例(12.3%)、異常号泣1例(0.1%)、食欲不振36例(4.8%)、嘔吐30例(4.0%)、下痢56例(7.4%)、不眠37例(4.9%)、傾眠16例(2.1%)であった。

17.2.2 特定使用成績調査

収集された1,103例から計10例(登録期間外の登録9例、有害事象の有無が不明1例)を除外した1,093例が安全性解析対象とされた。延べ接種例数(回数)3,504例中993例(28.3%)に副反応が認められた。主なものは、注射部位発赤726例(20.7%)、注射部位腫脹240例(6.8%)、注射部位硬結204例(5.8%)、注射部位疼痛17例(0.5%)、発熱139例(4.0%)、不機嫌95例(2.7%)、食欲不振64例(1.8%)、嘔吐19例(0.5%)、下痢39例(1.1%)、不眠41例(1.2%)、傾眠27例(0.8%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

Hibの感染防御抗原は、その莢膜多糖体のPRPである。PRPはマウスに反復接種しても抗PRP抗体産生を誘導しなかったが、PRPに破傷風トキシノイドを結合した本剤はマウスに対して抗PRP抗体産生を誘導し、その効果は反復接種によって増強された⁹⁾。

18.2 薬理作用

乳幼児において本剤によって誘導される抗PRP抗体はIgG(主にIgG1)が主体であった。また、本剤接種後の血清には殺菌活性及びオプソニン活性が抗PRP抗体価に相関して認められた^{10,11)}。なお、外国で行われたHib全身感染症の疫学研究等により、Hibの感染予防に必要な抗PRP抗体価(感染予防レベル)は0.15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、長期の感染予防に必要な抗PRP抗体価(長期感染予防レベル)は1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であることが明らかにされた¹²⁾。

22. 包装

1バイアル

23. 主要文献

- 小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチン接種の再開についてのQ&A(厚生労働省 健康局結核感染症課、医薬食品局安全対策課)
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/pdf/110329-1.pdf>
- 富樫武弘：臨床と微生物。2005;32(5):511-6
- 社内資料：国内第3相試験(DF098-01)概要(2007年1月26日承認、CTD2.7.6)
- 社内資料：比較的よくみられる有害事象(2007年1月26日承認、CTD2.7.4.2)
- 社内資料：フィンランド感染予防大規模介入試験(2007年1月26日承認、CTD2.7.3.2)
- 社内資料：フランス大規模安全性試験(2007年1月26日承認、CTD2.7.3.2)
- 仁科哲史 他：臨床と微生物。2014;41(4):399-409
- 吉岡和子 他：日本小児科学会雑誌。2011;115(3):570-7
- 社内資料：マウスにおける免疫原性の検討(2007年1月26日承認、CTD2.6.2.2)
- 社内資料：イスラエル免疫原性の検討(2007年1月26日承認、CTD2.7.6)
- 社内資料：フィンランド免疫原性の検討(2007年1月26日承認、CTD2.7.6)
- Käyhty H, et al.: J Infect Dis. 1983;147(6):1100

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
サノフィワクチンコールセンター
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-870-891

25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない(薬価基準未収載)。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社

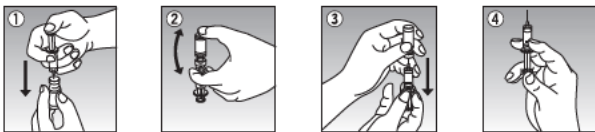
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

【アクトヒブの使用方法】

この操作にあたっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。

1. 針付シリンジの場合

- ①バイアルの栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、溶剤が充填された添付のシリンジ（以下、シリンジ）の注射針をバイアルの栓の中央付近に刺し、シリンジに充填された溶剤全量を注入する。
- ②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よく振り混ぜる。
- ③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、**全量を再度シリンジ内にゆっくりと吸引する。**
- ④気泡を上部に集めてから押子をゆっくり押し、シリンジ内部の気泡を抜く。

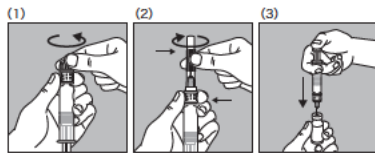


2. 針なしシリンジの場合

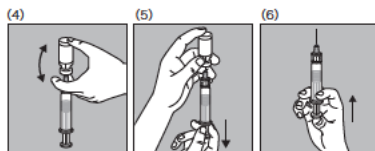
・準備

接種に使用する注射針を用意する。注射針は、ガンマ線等により滅菌されたディスポザブル品を用い、接種用器具は被接種者ごとに取り換えること。

・使用方法



- (1) 溶剤が充填された添付のシリンジ（以下、シリンジ）のルーアロックアダプター（透明）を指で固定した状態で、シリンジの先端に装着してあるスクリューキャップ（表面：半透明、内部：グレー）を反時計回りにねじって取り外す。
- (2) シリンジのルーアロックアダプターを指で固定した状態で、注射針をルーアロックアダプターに時計回りにねじ込み装着する。その際、注射針がまっすぐ固定されていることを確認する。
- (3) バイアルのゴム栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、シリンジに取り付けた注射針をバイアルの栓の中央付近に刺し、シリンジに充填された溶剤全量を注入する。



- (4) 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よく振り混ぜる。
- (5) 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、**全量を再度シリンジ内にゆっくりと吸引する。**
- (6) 気泡を上部に集めてから押子をゆっくり押し、シリンジ内部の気泡を抜く。

貯 法：凍結を避け、10℃以下で保存

有効期間：製造日から18か月

ワクチン・トキソイド混合製剤
生物由来製品、劇薬
処方箋医薬品^{注)}

承認番号

販売開始

注) 注意－医師等の処方箋により
使用すること

生物学的製剤基準

沈降精製百日せきジフテリア破傷風
不活化ポリオヘモフィルスb型混合ワクチン

ゴービック 水性懸濁注シリンジ

GOBIK Aqueous Suspension Syringes

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

3. 製法の概要及び組成・性状

3.1 製法の概要

百日せき菌I相菌（東浜株）の培養ろ液を精製後、ホルマリンで減毒した感染防御抗原を含む液と、ジフテリア菌（Park-Williams No.8株）及び破傷風菌（Harvard株）の培養ろ液中の毒素をそれぞれ精製後、ホルマリンで無毒化したトキソイド液、及びVero細胞（アフリカミドリザル腎臓由来株化細胞）で増殖させた弱毒ポリオウイルス（サービン株）を精製後、ホルマリンで不活化したウイルス液について、それぞれ免疫原性を高めるためにアルミニウム塩に吸着させる。また、インフルエンザ菌b型（PBCC 197株）の培養液から抽出精製した莢膜多糖体であるポリリボシルリビトールリン酸（PRP）から生産したオリゴ糖類に、ジフテリア菌の変異株（*Corynebacterium diphtheriae*C7（β 197）/pPX3520）より産生させ、回収・精製した無毒性変異ジフテリア毒素（CRM₁₉₇）を結合させる。本剤は、これらを規定濃度に調製し、混合した不溶性の液剤である。なお、本剤は製造工程でウシの乳由来成分（カザミノ酸、スキムミルク、ペプトン、ラクトアルブミン加水分解物）、心臓由来成分（ビーフハートインフュージョン）、肝臓、肉、肉由来成分（牛肉消化液）、血液、血液由来成分（血清）、ブタの膵臓由来成分（パンクレアチン）、血液由来成分（ヘミン）、ブタ由来成分（トリプシン、パンクレアチン）及びウマ由来成分（血清）を使用している。

3.2 組成

本剤は、0.5mL中に次の成分を含有する。

販売名	ゴービック水性懸濁注シリンジ
有効成分	百日せき菌の防御抗原 4単位以上 ジフテリアトキソイド 15Lf以下 破傷風トキソイド 2.5Lf以下 不活化ポリオウイルス1型（Sabin株）15DU ^{注)} 不活化ポリオウイルス2型（Sabin株）50DU ^{注)} 不活化ポリオウイルス3型（Sabin株）50DU ^{注)} インフルエンザ菌b型オリゴ糖-CRM ₁₉₇ 結合体 オリゴ糖の量として10μg

添加剤	リン酸水素ナトリウム水和物 0.90mg以下 リン酸二水素ナトリウム水和物 0.52mg以下 塩化ナトリウム 3.83mg以下 塩酸 適量 水酸化ナトリウム 適量 塩化アルミニウム（Ⅲ）水和物（アルミニウム換算）0.08mg 水酸化アルミニウムゲル（アルミニウム換算）0.02mg ホルマリン（ホルムアルデヒド換算）0.02mg エデト酸ナトリウム水和物 0.0175mg M199培地 0.5mg
-----	--

注) DU：D抗原単位

3.3 製剤の性状

販売名	ゴービック水性懸濁注シリンジ
性状	不溶性で、振り混ぜるとき均等に白濁する液剤
pH	5.8～7.4
浸透圧比	1.0 ± 0.3（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎及びインフルエンザ菌b型による感染症の予防

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤では、b型以外のインフルエンザ菌による感染症あるいは他の起炎菌による髄膜炎を予防することはできない。
- 5.2 本剤は、インフルエンザ菌b型による感染症、特に侵襲性の感染症（髄膜炎、敗血症、蜂巣炎、関節炎、喉頭蓋炎、肺炎及び骨髄炎など）に対する予防効果が期待できる。

6. 用法及び用量

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 接種対象者・接種時期

本剤の接種は、生後2か月から60か月までの間にある者に行うが、初回免疫については、標準として生後2か月から7か月未満で開始し20～56日の間隔をおいて接種する。追加免疫については、標準として初回免疫終了後6か月から13か月を経過した者に接種する。

7.2 同時接種

医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。[14.1.1参照]

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。

9. 特定の背景を有する者に関する注意

（接種経路共通）

9.1 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

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

- 9.1.1 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者 [9.2、9.3 参照]
- 9.1.2 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- 9.1.3 過去にけいれんの既往のある者
- 9.1.4 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- 9.1.5 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者

（筋肉内接種）

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

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。

11.1 重大な副反応

- 11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）
蕁麻疹、呼吸困難、血管性浮腫等があらわれることがある。
- 11.1.2 血小板減少性紫斑病（頻度不明）
接種後数日から3週ごろに紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等があらわれることがある。本症が疑われる場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.3 脳症（頻度不明）
発熱、四肢麻痺、けいれん、意識障害等の症状があらわれることがある。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.4 けいれん（熱性けいれんを含む）（頻度不明）
接種直後から数日ごろまでにあらわれることがある。

11.2 その他の副反応

	30%以上	10～30%未満	10%未満	頻度不明
局所症状 (注射部位)	紅斑 (72.9%)、 腫脹、疼痛 硬結		-	血腫、熱感、湿疹、 発疹、 そう痒感

	30%以上	10～30%未満	10%未満	頻度不明
呼吸器	-	-	上咽頭炎、 上気道の炎症	咳嗽、鼻漏、 鼻閉
消化器	-	食欲減退	-	下痢、嘔吐、 便秘
皮膚	-	-	蕁麻疹	発疹、湿疹、 紅斑
その他	発熱 (60.8%)	過眠症、気分 変化、泣き、 不眠症	-	倦怠感、 眼そう痒症、 脱水、 鼻咽頭炎

14. 適用上の注意

14.1 薬剤接種時の注意

14.1.1 接種時

- (1) 【ゴービック水性懸濁注シリンジの使用法】に従い接種準備を行うこと。
- (2) 注射針は、ガンマ線等により滅菌されたディスプレイ製品を用いること。
- (3) 冷蔵庫から取り出し室温になってから、シリンジ（注射器）内の液剤を泡立てないように反転し、均等にして使用すること。
- (4) 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。[7.2 参照]
- (5) 本剤は添加剤として保存剤を含有していないので、チップキャップを取り外した後は速やかに使用すること。
- (6) 本剤の使用に際しては、雑菌が迷入しないよう注意すること。また、他の容器に移し使用しないこと。
- (7) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- (8) 本剤は、1回限りの使用とすること。

14.1.2 接種部位

（接種経路共通）

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

（皮下接種）

- (2) 接種部位は通常、上腕伸側とする。

（筋肉内接種）

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

類薬（沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン）において、因果関係は明確ではないが、ギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎が国内で報告されている。また、類薬（インフルエンザ菌b型オリゴ糖-CRM₁₉₇結合体ワクチン）において、因果関係は明確ではないが、ギラン・バレー症候群の海外報告がある。なお、本剤の臨床試験における報告はない。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（皮下接種）¹⁾

生後2か月以上43か月未満の健康乳幼児267例（本剤群133例、対照群134例）を対象に、評価者盲検試験を実施した。本剤群は本剤0.5mLを計4回（初回免疫として3～8週の間隔で3回、初回免疫終了後6～13か月の間に追加免疫として1回）、皮下に接種した。対照群は沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン及び乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（破傷風トキソイド結合剤）をそれぞれ0.5mL、計4回（初回免疫として3～8週の間隔で3回、初回免疫終了後6～13か月の間に追加免疫として1回）、皮下に接種した。初回免疫後及び追加免疫後における本剤群及び対照群のHib^{注1)}（PRP）、百日せき（PT、FHA）、ジフテリア毒素、破傷風毒素及び弱毒ポリオウイルス（セービン株：1型、2型、3型）に対する抗体保有率及び幾何平均抗体価は表のとおりであった。

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

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

- Hib（PRP）：≥ 1 µg/mL^{2), 3)}
- 百日せき（PT）：≥ 10.0 EU/mL³⁾
- 百日せき（FHA）：≥ 10.0 EU/mL³⁾
- ジフテリア毒素：≥ 0.1 IU/mL⁵⁾
- 破傷風毒素：≥ 0.01 IU/mL⁶⁾
- 弱毒ポリオウイルス（セービン株）1型：≥ 8倍⁷⁾
- 弱毒ポリオウイルス（セービン株）2型：≥ 8倍⁷⁾
- 弱毒ポリオウイルス（セービン株）3型：≥ 8倍⁷⁾

注1) Hib：インフルエンザ菌b型

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

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

	初回免疫後						
	n		幾何平均抗体価		抗体保有率% (95%CI)		
	本剤群	対照群	本剤群	対照群	本剤群	対照群	群間差
弱毒ポリオウイルス（セービン株）：2型	131	132	2026.4 倍	1768.0 倍	100.0 (97.2, 100.0)	100.0 (97.2, 100.0)	0.0 (-)
弱毒ポリオウイルス（セービン株）：3型	131	132	1729.0 倍	2075.1 倍	100.0 (97.2, 100.0)	100.0 (97.2, 100.0)	0.0 (-)

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

本剤の副反応は91.7%（122例）に認められた。そのうち、接種部位の主な副反応として、紅斑が78.9%（105例）、硬結が46.6%（62例）、腫脹が30.1%（40例）、疼痛が13.5%（18例）に認められた。全身性の主な副反応は発熱（37.5℃以上）が57.9%（77例）、ワクチン接種後の易刺激性が27.1%（36例）、過眠症が24.1%（32例）、泣きが23.3%（31例）、不眠症が13.5%（18例）、食欲減退が13.5%（18例）に認められた。接種回数別の発現割合は以下のとおりであった。

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

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（筋肉内接種）⁸⁾

生後2か月以上43か月未満の健康乳幼児33名を対象に、本剤0.5mLを計4回（初回免疫とし

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

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

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

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の接種は、百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性

灰白髄炎の防御抗原に対する血中抗体を誘導し、各々の発症を予防する。また、本剤接種によって誘導される抗PRP抗体は、Hibの菌体表層に結合することで補体系を活性化して殺菌し、感染防御効果を発揮する⁹⁾。

18.2 発症防御又は感染防御レベル

百日せきに対する発症防御は、罹患小児の回復期血清で抗PT抗体及び抗FHA抗体をELISA法により測定した結果から、両抗体ともに少なくとも10EU (ELISA単位)/mL以上が血中に存在すればよいとする報告がある⁴⁾。ジフテリアに対する発症防御は、0.1IU (国際単位)/mLの抗毒素 (抗体) が存在すればよいと考えられている⁵⁾。破傷風に対する発症防御は、0.01IU/mLの抗毒素 (抗体) が存在すればよいと考えられている⁶⁾。急性灰白髄炎に対する発症防御には、ポリオウイルス1型、2型、3型に対する中和抗体価がそれぞれ8倍以上必要と考えられている⁷⁾。Hibに関しては、外国で行われたHib感染症の疫学研究等により、Hib感染症の予防に必要な抗PRP抗体価 (最小感染防御レベル) は0.15μg/mLであり、長期の感染予防に必要な抗PRP抗体価 (長期感染防御レベル) は1μg/mLであるとされている^{2), 3)}。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 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。

22. 包装

シリンジ 0.5mL 1本

23. 主要文献

- 1) BK1310の健康乳幼児を対象とした検証的試験 総括報告書
- 2) World Health Organization.: Wkly Epidemiol Rec. 2006;81 (47):445-52
- 3) Kathy H, et al.: J infect Dis. 1983;147(6):1100
- 4) 加藤達夫.: 小児科診療. 1990;53(10):2275-81
- 5) 厚生労働省健康局結核感染症課, ほか.: 平成15年度 (2003年度) 感染症流行予測調査報告書. 2004;162-75
- 6) 厚生労働省健康局結核感染症課, ほか.: 平成20年度 (2008年度) 感染症流行予測調査報告書. 2011;217-32
- 7) Bull World Health Organ. 1996;74(3):253-68
- 8) BK1310の健康乳幼児を対象とした筋肉内投与試験 総括報告書
- 9) 古泉ゆか, ほか.: 病原微生物検出情報 (IASR). 2013; 34:190-91

24. 文献請求先及び問い合わせ先

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

25. 保険給付上の注意


本剤は保険給付の対象とならない (薬価基準未収載)。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 一般社団法人 阪大微生物病研究会
香川県観音寺市瀬戸町四丁目1番70号

26.2 販売元

 田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

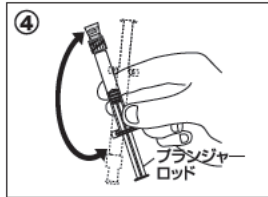
【ゴービック水性懸濁注シリンジの使用方法】

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

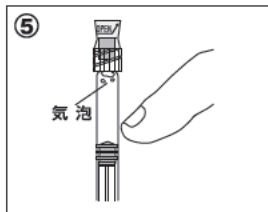
②ワクチン名、識別色（薄紅色）、製造番号、最終有効年月日を確認後、ケースを開封し、プリスター容器の蓋フィルムをゆっくりと引きはがす。

③シリンジ胴体をつまんでゆっくりと容器からシリンジを取り出す。
※プランジャーロッド（押し子）をもって無理に引き上げないこと。
※破損や液漏れ、異常な混濁、着色、異物の混入、その他の異常が認められる場合は使用しないこと。
※プランジャーロッドが緩んでいないか確認すること。

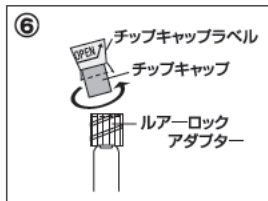
④室温になってからシリンジ内の液剤を泡立てないようにしづかに回転し、均等にする。



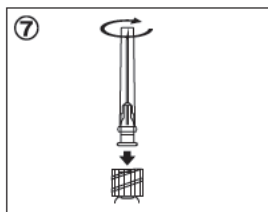
⑤シリンジ先端を上に向け、シリンジ胴体を指ではじき、シリンジ内の気泡を上部に集める。



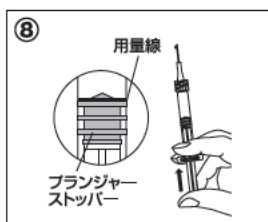
⑥シリンジ先端に包装してあるチップキャップラベルとその下に装着されているチップキャップをミシン目に沿ってひねり取る。
※チップキャップを取り外した後は直ちに使用すること。



⑦①で用意した注射針をルアーロックアダプターに時計回りにねじ込み装着する。



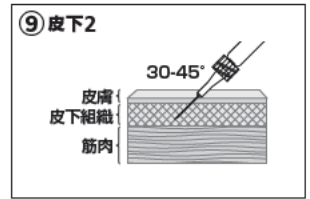
⑧注射針を少し傾けて、プランジャーロッドをゆっくり押し、シリンジ内の気泡を完全に抜き、プランジャーストッパー（押し子先端のゴム栓）を右図のとおり用量線に合わせ接種を行う。



＜皮下接種＞

⑨皮下に接種する。

上腕伸側の皮膚をつまみ上げ、皮膚面に斜めに針を刺し、皮下接種する。



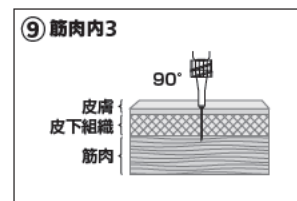
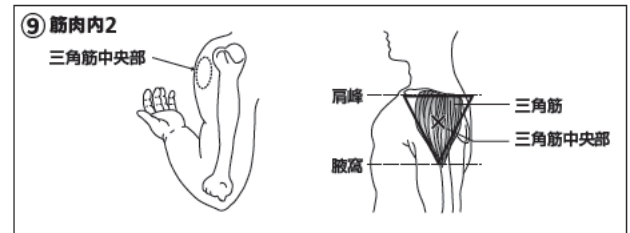
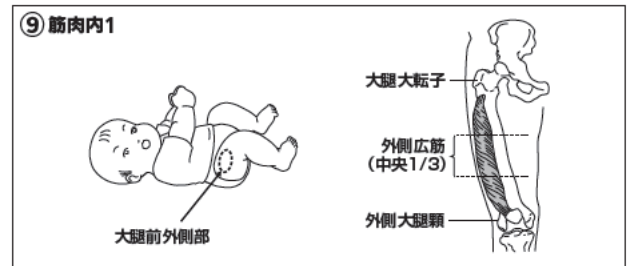
＜筋肉内接種＞

⑨筋肉内に接種する。

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

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

- ・針長は筋肉内接種に足る長さで、神経、血管、骨等の筋肉下組織に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定すること。^{注)}
- ・神経走行部位を避けること。
- ・注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。



注) 接種年齢別の接種部位と標準的な針の長さ

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

クイントバック水性懸濁注射用

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

KMバイオロジクス株式会社

目次

	頁
1.8 添付文書（案）	3
1.8.1 効能・効果（案）並びにその設定根拠.....	3
1.8.1.1 効能・効果（案）	3
1.8.1.2 効能・効果の設定根拠.....	3
1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	5
1.8.2.1 用法・用量（案）	5
1.8.2.2 用法・用量の設定根拠.....	5
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	10
1.8.4 添付文書（案）	14

1.8 添付文書（案）

クイントバック水性懸濁注射用

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案）並びにその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

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

1.8.1.2 効能・効果の設定根拠

本剤の効能・効果（案）は、生後 2 箇月以上生後 60 箇月未満の乳幼児を対象とし、本邦で Hib 感染症、百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防のために、定期接種にて使用されている乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）（販売名：アクトヒブ）と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（販売名：クアトロバック皮下注シリンジ）の同時接種を対照に免疫原性及び安全性を検討した KD-370 第 III 相試験（370P3 試験）での免疫原性に関する以下の結果に基づいて設定した。なお、370P3 試験において、本剤を皮下に接種する群を H 皮下群、アクトヒブとクアトロバック皮下注シリンジを別々の腕の皮下に同時接種する群を Hib + DTaP-sIPV 群とした。

- H 皮下群と Hib + DTaP-sIPV 群の初回免疫後のポリリボシルリビトールリン酸（以下、PRP）、百日せき（百日せき毒素（以下、PT）、線維状赤血球凝集素（以下、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 型に対する発症防御レベル以上の抗体保有率の差の両側 95%信頼区間の下限值が、事前に設定した非劣性マージン（-10%）を上回ったことから、H 皮下群の Hib + DTaP-sIPV 群に対する非劣性が検証された（表 1.8-1）。
- H 皮下群の追加免疫後の PRP、百日せき（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 型に対する発症防御レベル以上の抗体保有率は、いずれも 98%を超えており、また Hib + DTaP-sIPV 群の追加免疫後の結果と同様であった（表 1.8-2）。

1.8 添付文書（案）

クイントバック水性懸濁注射用

表 1.8-1 370P3 試験の初回免疫後の発症防御レベル以上の抗体保有率の非劣性検証

PRP(長期発症防御)の抗体保有：抗体価1 μ g/mL以上
 PT、FHAの抗体保有：抗体価10EU/mL以上
 ジフテリア毒素の抗体保有：抗体価0.1IU/mL以上
 破傷風トキソイドの抗体保有：抗体価0.01IU/mL以上
 ポリオの抗体保有：抗体価1:8（抗体価（log₂）3）以上
 信頼区間：Farrington-Manning法に基づく両側95%信頼区間
 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
 検定統計量：Farrington-Manningの非劣性検定のZ統計量
 時点：初回免疫後
 解析対象：FAS
 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

項目	H皮下群			Hib + DTaP-sIPV群			H皮下群 — Hib + DTaP-sIPV群					
	被験者数	抗体保有被験者数	抗体保有率 (%)	被験者数	抗体保有被験者数	抗体保有率 (%)	抗体保有率の差 (%)	信頼区間		判定	検定統計量	p値
								下限値	上限値			
解析対象被験者数	245			247			—					
PRP(長期発症防御)	242	238	98.3	247	231	93.5	4.8	0.0	9.7	*	6.020	P<0.001
PT	242	242	100.0	247	247	100.0	0.0	-3.7	3.8	*	5.185	P<0.001
FHA	242	242	100.0	247	247	100.0	0.0	-3.7	3.8	*	5.185	P<0.001
ジフテリア毒素	242	236	97.5	246	243	98.8	-1.3	-5.2	2.8	*	4.262	P<0.001
試験毒素B*												
ジフテリア毒素	242	191	78.9	246	191	77.6	1.3	-6.0	8.7	*	2.996	0.001
試験毒素A*												
破傷風トキソイド	242	242	100.0	247	246	99.6	0.4	-3.4	4.3	*	5.295	P<0.001
弱毒ポリオ1型	241	241	100.0	243	243	100.0	0.0	-3.7	3.8	*	5.174	P<0.001
弱毒ポリオ2型	238	238	100.0	239	239	100.0	0.0	-3.8	3.9	*	5.142	P<0.001
弱毒ポリオ3型	240	240	100.0	243	243	100.0	0.0	-3.7	3.8	*	5.163	P<0.001

[5.3.5.1-4 表 14.2.1-F、表 14.2.13-F 改変]

表 1.8-2 370P3 試験の追加免疫後の発症防御レベル以上の抗体保有率

PRP(長期発症防御)の抗体保有：抗体価1 μ g/mL以上
 PT、FHAの抗体保有：抗体価10EU/mL以上
 ジフテリア毒素の抗体保有：抗体価0.1IU/mL以上
 破傷風トキソイドの抗体保有：抗体価0.01IU/mL以上
 ポリオの抗体保有：抗体価1:8（抗体価（log₂）3）以上
 信頼区間：正確な両側95%信頼区間
 時点：追加免疫後
 解析対象：FAS

項目	H皮下群					Hib + DTaP-sIPV群				
	被験者数	抗体保有被験者数	抗体保有率 (%)	信頼区間		被験者数	抗体保有被験者数	抗体保有率 (%)	信頼区間	
				下限値	上限値				下限値	上限値
解析対象被験者数	245					247				
PRP(長期発症防御)	243	243	100.0	98.8	100.0	241	238	98.8	96.4	99.7
PT	243	242	99.6	97.7	100.0	241	241	100.0	98.8	100.0
FHA	243	243	100.0	98.8	100.0	241	241	100.0	98.8	100.0
ジフテリア毒素	243	243	100.0	98.8	100.0	241	241	100.0	98.8	100.0
試験毒素B*										
ジフテリア毒素	243	243	100.0	98.8	100.0	241	241	100.0	98.8	100.0
試験毒素A*										
破傷風トキソイド	243	243	100.0	98.8	100.0	241	240	99.6	97.7	100.0
弱毒ポリオ1型	242	242	100.0	98.8	100.0	238	238	100.0	98.7	100.0
弱毒ポリオ2型	239	239	100.0	98.8	100.0	236	236	100.0	98.7	100.0
弱毒ポリオ3型	240	240	100.0	98.8	100.0	238	238	100.0	98.7	100.0

[5.3.5.1-4 表 14.2.3-2-F、表 14.2.14-F 改変]

*新薬承認情報提供時に置き換え

1.8 添付文書（案）

クイントバック水性懸濁注射用

1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

バイアル製剤をシリンジ製剤の全量で溶解し、以下のとおり使用する。

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。

1.8.2.2 用法・用量の設定根拠

本剤の用法・用量（案）は、現行の定期接種スケジュールを参考に、生後2箇月以上60箇月未満の乳幼児を対象とし、本剤の皮下接種での免疫原性及び安全性をアクトヒブとクアトロバック皮下注シリンジの同時接種と比較した370P3試験、生後2箇月以上60箇月未満の乳幼児を対象とし、本剤の皮下接種又は筋肉内接種での免疫原性及び安全性を検討したKD-370第II相投与経路検討試験（370P2-2試験）並びに生後2箇月以上60箇月未満の乳幼児を対象とし、本剤の破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌b型多糖（Hib抗原）量の異なる3製剤を用いて、免疫原性、安全性及び用量反応性を検討したKD-370第II相試験（370P2試験）の結果より設定した（[2.5.4.8用法・用量に関する考察]参照）。なお、370P2-2試験において、本剤を皮下に接種する群をH皮下群、本剤を筋肉内に接種する群をH筋注群とした。

(1) 免疫原性について

- 370P3試験にて、初回免疫として、本剤0.5 mL 又はアクトヒブ及びクアトロバック皮下注シリンジそれぞれ0.5 mL を3回、いずれも20日から56日の間隔をおいて皮下接種した。PRP、百日せき（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型に対する発症防御レベル以上の抗体保有率について、H皮下群のHib + DTaP-sIPV群に対する非劣性が検証された（表 1.8-1）。また、初回免疫後のH皮下群の抗体価は、Hib + DTaP-sIPV群の抗体価と同等以上であった（表 1.8-3）。
- 370P3試験にて、追加免疫として、初回免疫後6箇月以上18箇月未満の間隔をおいて、本剤0.5 mL 又はアクトヒブ及びクアトロバック皮下注シリンジそれぞれ0.5 mL を1回皮下接種した。H皮下群のPRP、百日せき（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型に対する発症防御レベル以上の抗体保有率は、いずれも98%を超えており、またHib + DTaP-sIPV群と同様の結果であった（表 1.8-2）。また、追加免疫後の抗体価は、初回免疫後より高くなった（表 1.8-4）。
- 370P2-2試験にて、H筋注群の初回免疫後のPRP、百日せき（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型に対する発症防御レベル以上の抗体保有率及び抗体価は、H皮下群と同等以上であった（表 1.8-5、表 1.8-7）。追加免疫後も同様であった（表 1.8-6、表 1.8-8）。
- 370P3試験の部分集団での免疫原性の比較の結果、用量の変更を考慮するなど、特別な留意が必要となるほどの差異が認められる集団はなかった。

1.8 添付文書（案）

クイントバック水性懸濁注射用

表 1.8-3 370P3 試験の初回免疫後の幾何平均抗体価（PRP、PT、FHA、ジフテリア毒素、破傷風トキソイド）及び平均抗体価（弱毒ポリオ1型、2型、3型）

時点：初回免疫後

解析対象：FAS

信頼区間：t分布に基づいた両側95%信頼区間

項目	H皮下群				Hib + DTaP-sIPV群			
	被験者数	幾何平均抗体価	信頼区間		被験者数	幾何平均抗体価	信頼区間	
			下限値	上限値			下限値	上限値
解析対象被験者数	245				247			
PRP (µg/mL)	242	10.86	9.586	12.30	247	6.630	5.760	7.632
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
ジフテリア毒素試験毒素B* (IU/mL)	242	0.768	0.687	0.857	246	0.782	0.705	0.868
ジフテリア毒素試験毒素A* (IU/mL)	242	0.204	0.179	0.231	246	0.199	0.177	0.224
破傷風トキソイド (IU/mL)	242	0.37737	0.32753	0.43480	247	0.21560	0.18473	0.25163
	被験者数	平均抗体価 (log ₂)	信頼区間		被験者数	平均抗体価 (log ₂)	信頼区間	
			下限値	上限値			下限値	上限値
弱毒ポリオ1型	241	10.04	9.74	10.33	243	9.74	9.46	10.02
弱毒ポリオ2型	238	11.08	10.90	11.27	239	11.30	11.14	11.46
弱毒ポリオ3型	240	10.38	10.13	10.63	243	10.71	10.48	10.94

[5.3.5.1-4 表 14.2.4-1-1-F、表 14.2.4-1-2-F、表 14.2.15-1-F 改変]

*新薬承認情報提供時に置き換え

1.8 添付文書（案）

クイントバック水性懸濁注射用

表 1.8-4 370P3 試験の追加免疫後の幾何平均抗体価（PRP、PT、FHA、ジフテリア毒素、破傷風トキソイド）及び平均抗体価（弱毒ポリオ1型、2型、3型）

時点：追加免疫後
解析対象：FAS
信頼区間：t分布に基づいた両側95%信頼区間

項目	H皮下群				Hib + DTaP-sIPV群			
	被験者数	幾何平均抗体価	信頼区間		被験者数	幾何平均抗体価	信頼区間	
			下限値	上限値			下限値	上限値
解析対象被験者数	245				247			
PRP (µg/mL)	243	54.99	49.11	61.58	241	32.12	27.44	37.59
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
ジフテリア毒素 試験毒素B* (IU/mL)	243	5.31	4.83	5.83	241	5.07	4.63	5.55
ジフテリア毒素 試験毒素A* (IU/mL)	243	4.31	3.93	4.72	241	3.93	3.57	4.33
破傷風トキソイド (IU/mL)	243	1.15495	1.04004	1.28255	241	1.12107	0.95197	1.32020
	被験者数	平均抗体価 (log ₂)	信頼区間		被験者数	平均抗体価 (log ₂)	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
弱毒ポリオ2型	239	13.01	12.84	13.18	236	13.13	12.95	13.30
弱毒ポリオ3型	240	12.24	12.04	12.45	238	12.61	12.41	12.82

[5.3.5.1-4 表 14.2.4-2-1-F、表 14.2.4-2-2-F、表 14.2.15-2-F 改変]

表 1.8-5 370P2-2 試験の初回免疫後の発症防御レベル以上の抗体保有率

PRP(長期発症防御)の抗体保有：抗体価1µg/mL以上
PT、FHAの抗体保有：抗体価10EU/mL以上
ジフテリア毒素の抗体保有：抗体価0.1IU/mL以上
破傷風トキソイドの抗体保有：抗体価0.01IU/mL以上
ポリオの抗体保有：抗体価1:8(抗体価(log₂)3)以上
信頼区間：正確な両側95%信頼区間

時点：初回免疫後
解析対象：FAS

項目	H筋注群					H皮下群				
	被験者数	抗体保有被験者数	抗体保有率 (%)	信頼区間		被験者数	抗体保有被験者数	抗体保有率 (%)	信頼区間	
				下限値	上限値				下限値	上限値
解析対象被験者数	55					52				
PRP(長期発症防御)	54	51	94.4	84.6	98.8	51	50	98.0	89.6	100.0
PT	54	54	100.0	94.6	100.0	51	51	100.0	94.3	100.0
FHA	54	54	100.0	94.6	100.0	51	51	100.0	94.3	100.0
ジフテリア毒素 試験毒素B*	53	48	90.6	79.3	96.9	50	46	92.0	80.8	97.8
ジフテリア毒素 試験毒素A*	53	37	69.8	55.7	81.7	50	36	72.0	57.5	83.8
破傷風トキソイド	54	54	100.0	94.6	100.0	51	51	100.0	94.3	100.0
弱毒ポリオ1型	51	51	100.0	94.3	100.0	50	50	100.0	94.2	100.0
弱毒ポリオ2型	50	50	100.0	94.2	100.0	49	49	100.0	94.1	100.0
弱毒ポリオ3型	50	50	100.0	94.2	100.0	49	49	100.0	94.1	100.0

[5.3.5.1-3 表 14.2.1-F、5.3.5.4-3 表 2.1-1-F 改変]

*新薬承認情報提供時に置き換え

1.8 添付文書（案）

クイントバック水性懸濁注射用

表 1.8-6 370P2-2 試験の追加免疫後の発症防御レベル以上の抗体保有率

PRP (長期発症防御) の抗体保有：抗体価1 μ g/mL以上

PT、FHAの抗体保有：抗体価10EU/mL以上

ジフテリア毒素の抗体保有：抗体価0.1IU/mL以上

破傷風トキソイドの抗体保有：抗体価0.01IU/mL以上

時点：追加免疫後

ポリオの抗体保有：抗体価1:8 (抗体価 (log₂) 3) 以上

解析対象：FAS

信頼区間：正確な両側95%信頼区間

項目	H筋注群					H皮下群				
	被験者数	抗体保有被験者数	抗体保有率 (%)	信頼区間		被験者数	抗体保有被験者数	抗体保有率 (%)	信頼区間	
				下限値	上限値				下限値	上限値
解析対象被験者数	55					52				
PRP (長期発症防御)	55	55	100.0	94.7	100.0	51	51	100.0	94.3	100.0
PT	55	55	100.0	94.7	100.0	51	51	100.0	94.3	100.0
FHA	55	55	100.0	94.7	100.0	51	51	100.0	94.3	100.0
ジフテリア毒素 試験毒素B*	55	55	100.0	94.7	100.0	51	51	100.0	94.3	100.0
ジフテリア毒素 試験毒素A*	55	55	100.0	94.7	100.0	51	51	100.0	94.3	100.0
破傷風トキソイド	55	54	98.2	90.3	100.0	51	51	100.0	94.3	100.0
弱毒ポリオ1型	54	54	100.0	94.6	100.0	51	51	100.0	94.3	100.0
弱毒ポリオ2型	54	54	100.0	94.6	100.0	51	51	100.0	94.3	100.0
弱毒ポリオ3型	54	54	100.0	94.6	100.0	51	51	100.0	94.3	100.0

[5.3.5.1-3 表 14.2.3-F、5.3.5.4-3 表 2.1-2-F 改変]

表 1.8-7 370P2-2 試験の初回免疫後の幾何平均抗体価 (PRP、PT、FHA、ジフテリア毒素、破傷風トキソイド) 及び平均抗体価 (弱毒ポリオ1型、2型、3型)

時点：初回免疫後

解析対象：FAS

信頼区間：t分布に基づいた両側95%信頼区間

項目	H筋注群					H皮下群			
	被験者数	幾何平均抗体価	信頼区間		被験者数	幾何平均抗体価	信頼区間		
			下限値	上限値			下限値	上限値	
解析対象被験者数	55					52			
PRP (μg/mL)	54	8.907	6.764	11.73	51	10.47	8.034	13.64	
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	
ジフテリア毒素 試験毒素B* (IU/mL)	53	0.461	0.365	0.584	50	0.477	0.359	0.632	
ジフテリア毒素 試験毒素A* (IU/mL)	53	0.124	0.0956	0.161	50	0.137	0.104	0.182	
破傷風トキソイド (IU/mL)	54	0.40134	0.29208	0.55146	51	0.31142	0.22969	0.42224	
	被験者数	平均抗体価 (log ₂)	信頼区間		被験者数	平均抗体価 (log ₂)	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	
弱毒ポリオ2型	50	10.75	10.35	11.15	49	10.88	10.54	11.22	
弱毒ポリオ3型	50	9.44	8.81	10.07	49	9.41	8.94	9.87	

[5.3.5.1-3 表 14.2.4-1-1-F、表 14.2.4-1-2-F、5.3.5.4-3 表 2.2-1-F 改変]

*新薬承認情報提供時に置き換え

1.8 添付文書（案）

クイントバック水性懸濁注射用

表 1.8-8 370P2-2 試験の追加免疫後の幾何平均抗体価（PRP、PT、FHA、ジフテリア毒素、破傷風トキソイド）及び平均抗体価（弱毒ポリオ1型、2型、3型）

時点：追加免疫後
解析対象：FAS
信頼区間：t分布に基づいた両側95%信頼区間

項目	H筋注群				H皮下群			
	被験者数	幾何平均抗体価	信頼区間		被験者数	幾何平均抗体価	信頼区間	
			下限値	上限値			下限値	上限値
解析対象被験者数	55				52			
PRP (µg/mL)	55	38.35	31.12	47.27	51	34.91	28.61	42.59
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
ジフテリア毒素 試験毒素B* (IU/mL)	55	4.60	3.91	5.42	51	4.65	3.88	5.58
ジフテリア毒素 試験毒素A* (IU/mL)	55	3.43	2.82	4.17	51	3.56	2.86	4.42
破傷風トキソイド (IU/mL)	55	1.07686	0.78836	1.47093	51	1.01499	0.83228	1.23781
	被験者数	平均抗体価 (log ₂)	信頼区間		被験者数	平均抗体価 (log ₂)	信頼区間	
			下限値	上限値			下限値	上限値
弱毒ポリオ1型	54	11.32	10.74	11.91	51	11.25	10.67	11.82
弱毒ポリオ2型	54	13.89	13.62	14.16	51	13.25	12.96	13.54
弱毒ポリオ3型	54	12.25	11.56	12.94	51	11.72	11.19	12.24

[5.3.5.1-3 表 14.2.4-2-1-F、表 14.2.4-2-2-F、5.3.5.4-3 表 2.2-2-F 改変]

(2) 安全性について

- 370P3 試験にて、Hib+DTaP-sIPV 群と比較し、重篤な有害事象、重症度の高い（Grade 3）有害事象の発現割合に差はなく、本剤特有の有害事象は認められなかった。副反応の結果も同様であった。
- 370P3 試験にて、H 皮下群で 5%以上の被験者に発現した副反応は、注射部位紅斑、注射部位硬結、発熱、注射部位腫脹、気分変化、下痢であった。これらのほとんどが数日後には回復した。
- 370P2-2 試験で、H 皮下群に比べ H 筋注群の特定局所有有害事象（副反応）の発現割合は低かった。

免疫原性の結果、本剤 3 回又は 4 回皮下接種後の抗体価は、アクトヒブとクアトロバック皮下注シリンジの同時接種と同等以上であり、また本剤の筋肉内接種は皮下接種と同等以上の免疫賦与能を有することが確認された。また、安全性の結果、本剤特有のリスクは認められず、本剤の皮下接種での安全性プロファイルはアクトヒブ及びクアトロバック皮下注シリンジの同時接種と同様であり、筋肉内接種することで注射部位反応の発現を低減できることが確認された。

以上より、本剤の用法・用量（案）を 1.8.2.1 のとおりに設定した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

1.8 添付文書（案）

クイントバック水性懸濁注射用

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を下表に示した。本案は本剤の臨床試験成績に基づき、「ワクチン類等の添付文書等の記載要領について」（薬生発 1227 第 7 号、平成 29 年 12 月 27 日）、「ワクチン類等の添付文書等の記載要領の留意事項について」（薬生安発 1227 第 11 号、平成 29 年 12 月 27 日）などに準拠して設定した。また、既承認の乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）、沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチンの添付文書などの記載に基づき設定した。

接種上の注意（案）	設定根拠
<p>2. 接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）</p> <p>2.1 明らかな発熱を呈している者</p> <p>2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者</p> <p>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</p> <p>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</p>	<p>「ワクチン類等の添付文書等の記載要領について」（薬生発 1227 第 7 号、平成 29 年 12 月 27 日）に準拠して設定した。</p>
<p>5. 効能・効果に関連する注意</p> <p>5.1 本剤では、b 型以外のインフルエンザ菌による感染症あるいは他の起炎菌による髄膜炎を予防することはできない。</p> <p>5.2 本剤は、インフルエンザ菌 b 型による感染症、特に侵襲性の感染症（髄膜炎、敗血症、蜂巣炎、関節炎、喉頭蓋炎、肺炎及び骨髄炎など）に対する予防効果が期待できる。</p>	<p>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）との免疫原性の非劣性を検証することで、Hib 感染症に対する有効性を評価していることから、乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）の添付文書の記載に基づき設定した。</p>
<p>7. 用法・用量に関連する注意</p> <p>7.1 接種対象者・接種時期</p> <p>本剤の接種は、生後 2 か月から 60 か月までの間にある者に行うが、初回免疫については、標準として生後 2 か月から 7 か月未満で開始し 20 日～56 日の間隔をおいて接種する。追加免疫については、標準として初回免疫終了後 6 か月から 18 か月を経過した者に接種する。</p> <p>7.2 同時接種</p> <p>医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。[14.2.1 参照]</p>	<p>乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）の添付文書の記載及び沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチンの添付文書の記載に基づき設定した。</p> <p>本剤の臨床試験成績及び乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）の添付文書の記載及び沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチンの添付文書の記載に基づき設定した。</p>
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチンの添付文書の記載に基づき設定した。</p>

1.8 添付文書（案）

クイントバック水性懸濁注射用

接種上の注意（案）	設定根拠
<p>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。</p>	
<p>9. 特定の背景を有する者に関する注意</p> <p>9.1 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者） 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。</p> <p>9.1.1 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者 [9.2、9.3 参照]</p> <p>9.1.2 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者</p> <p>9.1.3 過去にけいれんの既往のある者</p> <p>9.1.4 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者</p> <p>9.1.5 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者</p> <p>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。</p> <p>9.2 腎機能障害を有する者 接種要注意者である。[9.1.1 参照]</p> <p>9.3 肝機能障害を有する者 接種要注意者である。[9.1.1 参照]</p>	<p>「ワクチン類等の添付文書等の記載要領について」（薬生発 1227 第 7 号、平成 29 年 12 月 27 日）に準拠して設定した。また、沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン、筋肉内接種の他製剤の添付文書の記載に基づき設定した。</p>
<p>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。</p> <p>11.1 重大な副反応</p> <p>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。</p> <p>11.1.2 血小板減少性紫斑病（頻度不明） 接種後数日から3週ごろに紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等があらわれることがある。本症が疑われる場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1.3 脳症（頻度不明）</p>	<p>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、乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）の添付文書の記載に基づき設定した。</p>

1.8 添付文書（案）

クイントバック水性懸濁注射用

接種上の注意（案）					設定根拠																																			
<p>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。</p> <p>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。</p> <p>11.2 その他の副反応</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1～5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>局所 症状 注) (注射 部位)</td> <td>紅斑 (75.7%)、 硬結 (51.8%)、 腫脹 (38.1%)</td> <td>熱感</td> <td>内出血、そう 痒感、発疹</td> <td>疼痛、小水 疱</td> </tr> <tr> <td>皮 膚</td> <td></td> <td>湿疹</td> <td>紅斑、発 疹、蕁麻疹</td> <td>そう痒症</td> </tr> <tr> <td>精 神 神 経 系</td> <td>気分変化</td> <td></td> <td>泣き、不 眠、傾眠</td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼 吸 器</td> <td></td> <td>上咽頭炎、 咽頭炎、鼻 漏</td> <td>上気道炎、 咳嗽、鼻閉</td> <td>咽頭紅 斑、痰、 喘鳴、く しゃみ、 発声障害</td> </tr> <tr> <td>消 化 器</td> <td>下痢</td> <td>嘔吐、食欲 減退、排便 回数増加、 軟便</td> <td></td> <td>胃腸音異 常、悪心</td> </tr> <tr> <td>そ の 他</td> <td>発熱 (65.2%)</td> <td></td> <td></td> <td>鼓膜充 血、無力 症</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p>						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	<p>発現頻度が5%以上、1～5%未満、1%未満の副反応は、国内第Ⅲ相試験の成績に基づき設定した。頻度不明の副反応は、沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチンの添付文書で注意喚起している副反応を設定した。</p>
	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																																				
<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>14.1.1 【クイント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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>					<p>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、筋肉内接種の他製剤の添付文書の記載に基づき設定した。なお、用時溶解の製剤であることを考慮して記載を設定した。また、日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会の「小児に対するワクチンの筋肉内接種法について」（2022年1月改訂第2版）に基づき設定した。</p>																																			

1.8 添付文書（案）

クイントバック水性懸濁注射用

接種上の注意（案）	設定根拠
<p>14.2 薬剤接種時の注意</p> <p>14.2.1 接種時</p> <p>(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。</p> <p>(2) 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。[7.2 参照]</p> <p>(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。</p> <p>14.2.2 接種部位</p> <p>(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。</p> <p><皮下接種></p> <p>(2) 接種部位は、通常、上腕伸側とする。</p> <p><筋肉内接種></p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 	
<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>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。</p>	<p>沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ(セービン株)混合ワクチンの添付文書の記載に基づき設定した。</p>

なお、「17.1 有効性及び安全性に関する試験」について、検証試験である370P3試験及び筋肉内接種の根拠として、370P2-2試験の成績を記載する。免疫原性の結果について、ジフテリア毒素に対する抗体価が測定に使用したジフテリア毒素 Lot の違いにより2種存在しており、それぞれの試験での主要抗体価データが異なっている。添付文書ではいずれの試験も370P3試験での主要なデータである試験毒素B*にて測定した抗体価のみを記載することとした。

*新薬承認情報提供時に置き換え

1.8.4 添付文書（案）

最新の添付文書を参照のこと。

20XX年XX月作成（第X版）

貯 法：2～8℃で保存
有効期間：製造日から2年

ワクチン・トキソイド混合製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

日本標準商品分類番号
XXXXXX

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

クイントバック®水性懸濁注射用

Quintovac Aqueous Suspension Injection

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
販売開始	

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

3. 製法の概要及び組成・性状

3.1 製法の概要

本剤はシリンジ製剤及びバイアル製剤から構成される。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、ホルマリンで滅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, 2ab株)、2型(P712, Ch, 2ab株)及び3型(Leon, 12a1b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。

バイアル製剤は、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荚膜多糖体(ポリリポソリビトールリン酸)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)、肝臓、血液、血液由来成分(血清)及び肉、並びにブタ由来成分(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を使用する場合がある。

3.2 組成

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。

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 16.7Lf単位以下 破傷風トキソイド 6.7Lf単位以下 不活化ポリオウイルス1型(Sabin株)1.5DU ^{注1)} 不活化ポリオウイルス2型(Sabin株)50DU ^{注1)} 不活化ポリオウイルス3型(Sabin株)50DU ^{注1)} 破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌b型多糖 10µg
添加剤	ブドウ糖 0.5mg L-リシン塩酸塩 0.05mg以下 エデト酸ナトリウム水和物 0.035mg ホルマリン(ホルムアルデヒドとして) 0.05mg以下 塩化アルミニウム(Ⅲ)水和物 1.5mg以下 ^{注2)} 水酸化ナトリウム 0.6mg以下 ^{注2)} 塩化ナトリウム 2.955mg リン酸水素ナトリウム水和物 0.52mg リン酸二水素ナトリウム水和物 0.32mg M199培地 0.9mg 乳糖水和物 30mg pH調節剤 適量

注1) DU：D抗原単位

注2) 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0.1mgを含む。

3.3 製剤の性状

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。
pH	約6.7(溶解後)
浸透圧比	約2(生理食塩液に対する比)(溶解後)

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

5. 効能・効果に関連する注意

- 5.1 本剤では、b型以外のインフルエンザ菌による感染症あるいは他の起炎菌による髄膜炎を予防することはできない。
- 5.2 本剤は、インフルエンザ菌b型による感染症、特に侵襲性の感染症(髄膜炎、敗血症、蜂巣炎、関節炎、喉頭蓋炎、肺炎及び骨髄炎など)に対する予防効果が期待できる。

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、以下のとおり使用する。

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

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

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 接種対象者・接種時期

本剤の接種は、生後2か月から60か月までの間にある者に行うが、初回免疫については、標準として生後2か月から7か月未満で開始し20日～56日の間隔をおいて接種する。追加免疫については、標準として初回免疫終了後6か月から18か月を経過した者に接種する。

7.2 同時接種

医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。[14.2.1参照]

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。
- 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。

9. 特定の背景を有する者に関する注意

9.1 接種要注者(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。

- 9.2 腎機能障害を有する者
接種要注意者である。[9.1.1参照]
- 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]

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。

11.1 重大な副反応

- 11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）
蕁麻疹、呼吸困難、血管性浮腫等があらわれることがある。
- 11.1.2 血小板減少性紫斑病（頻度不明）
接種後数日から3週ごろに紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等があらわれることがある。本症が疑われる場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.3 脳症（頻度不明）
発熱、四肢麻痺、けいれん、意識障害等の症状があらわれることがある。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.4 けいれん（熱性けいれんを含む）（頻度不明）
接種直後から数日ごろまでにあらわれることがある。

11.2 その他の副反応

	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。

14. 適用上の注意

- 14.1 薬剤調製時の注意
 - 14.1.1 【クイント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。[7.2参照]
 - (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。

15. その他の注意

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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(370P3試験)

生後2か月以上60か月未満の乳幼児496例(本剤群：247例、対照薬群：249例)を対象に、評価者盲検ランダム化並行群間比較の国内第Ⅲ相試験を実施した。本剤群、対照薬群のいずれも1回0.5mLを初回免疫として20日から56日間隔で3回、初回免疫終了後6か月後から18か月後に追加免疫として1回、皮下接種した。なお、対照薬群では、いずれも乾燥ヘモフィルスb型ワクチン(担体たん白質結合型)及び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を同時接種した。

本剤群の初回免疫後の百日せき(百日せき毒素(以下、PT)、線維状赤血球凝集素(以下、FHA))、ジフテリア、破傷風、弱毒ポリオウイルス1型、2型、3型及びポリリボシルリビトールリン酸(以下、PRP)(1μg/mL以上)に対する抗体保有率は、対照薬群に対して非劣性であった(表1)。また、本剤群又は対照薬群の追加免疫後の抗体保有率は表2、初回免疫後及び追加免疫後の抗体価は表3のとおりであった¹⁾。抗体保有基準である発症防御抗体レベルは、18.2参照。

表1 初回免疫後の各抗原に対する発症防御レベル以上の抗体保有率

抗原	本剤群		対照薬群		抗体保有率の差(%) ^{b)} [両側95%CI] ^{c)}
	N	抗体保有率(%) [両側95%CI] ^{a)}	N	抗体保有率(%) [両側95%CI] ^{a)}	
PT	242	100.0 [98.8, 100.0]	247	100.0 [98.8, 100.0]	0.0 [-3.7, 3.8]
FHA	242	100.0 [98.8, 100.0]	247	100.0 [98.8, 100.0]	0.0 [-3.7, 3.8]
ジフテリア	242	97.5 [94.7, 99.1]	246	98.8 [96.5, 99.7]	-1.3 [-5.2, 2.8]
破傷風	242	100.0 [98.8, 100.0]	247	99.6 [97.8, 100.0]	0.4 [-3.4, 4.3]
弱毒ポリオ1型	241	100.0 [98.8, 100.0]	243	100.0 [98.8, 100.0]	0.0 [-3.7, 3.8]
弱毒ポリオ2型	238	100.0 [98.7, 100.0]	239	100.0 [98.8, 100.0]	0.0 [-3.8, 3.9]
弱毒ポリオ3型	240	100.0 [98.8, 100.0]	243	100.0 [98.8, 100.0]	0.0 [-3.7, 3.8]
PRP (1μg/mL以上)	242	98.3 [95.8, 99.5]	247	93.5 [89.7, 96.3]	4.8 [0.0, 9.7]

N=解析対象例数

a) 正確な両側95%信頼区間

b) 本剤群-対照薬群

c) Farrington-Manning法に基づく両側95%信頼区間

非劣性マージン：抗体保有率の差の両側95%信頼区間下限>-10%

表2 追加免疫後の各抗原に対する発症防御レベル以上の抗体保有率

抗原	本剤群		対照薬群	
	N	抗体保有率(%) [両側95%CI] ^{a)}	N	抗体保有率(%) [両側95%CI] ^{a)}
PT	243	99.6 [97.7, 100.0]	241	100.0 [98.8, 100.0]
FHA	243	100.0 [98.8, 100.0]	241	100.0 [98.8, 100.0]
ジフテリア	243	100.0 [98.8, 100.0]	241	100.0 [98.8, 100.0]
破傷風	243	100.0 [98.8, 100.0]	241	99.6 [97.7, 100.0]
弱毒ポリオ1型	242	100.0 [98.8, 100.0]	238	100.0 [98.7, 100.0]
弱毒ポリオ2型	239	100.0 [98.8, 100.0]	236	100.0 [98.7, 100.0]
弱毒ポリオ3型	240	100.0 [98.8, 100.0]	238	100.0 [98.7, 100.0]
PRP (1μg/mL以上)	243	100.0 [98.8, 100.0]	241	98.8 [96.4, 99.7]

N=解析対象例数

a) 正確な両側95%信頼区間

表3 初回免疫後及び追加免疫後の各抗原に対する抗体価

抗原	群	初回免疫後		追加免疫後	
		N	抗体価 ^{a)} [両側95%CI] ^{b)}	N	抗体価 ^{a)} [両側95%CI] ^{b)}
PT (EU/mL)	本剤群	242	53.5 [50.4, 56.8]	243	71.9 [65.9, 78.5]
	対照薬群	247	59.4 [55.9, 63.1]	241	81.9 [75.4, 89.0]
FHA (EU/mL)	本剤群	242	66.7 [61.9, 71.9]	243	145.7 [132.4, 160.3]
	対照薬群	247	73.4 [68.0, 79.3]	241	160.6 [147.3, 175.1]
ジフテリア (IU/mL)	本剤群	242	0.768 [0.687, 0.857]	243	5.31 [4.83, 5.83]
	対照薬群	246	0.782 [0.705, 0.868]	241	5.07 [4.63, 5.55]
破傷風 (IU/mL)	本剤群	242	0.37737 [0.32753, 0.43480]	243	1.15495 [1.04004, 1.28255]
	対照薬群	247	0.21560 [0.18473, 0.25163]	241	1.12107 [0.95197, 1.32020]
弱毒ポリオ1型	本剤群	241	10.04 [9.74, 10.33]	242	11.21 [10.97, 11.45]
	対照薬群	243	9.74 [9.46, 10.02]	238	11.22 [11.02, 11.42]
弱毒ポリオ2型	本剤群	238	11.08 [10.90, 11.27]	239	13.01 [12.84, 13.18]
	対照薬群	239	11.30 [11.14, 11.46]	236	13.13 [12.95, 13.30]
弱毒ポリオ3型	本剤群	240	10.38 [10.13, 10.63]	240	12.24 [12.04, 12.45]
	対照薬群	243	10.71 [10.48, 10.94]	238	12.61 [12.41, 12.82]
PRP (μg/mL)	本剤群	242	10.86 [9.586, 12.30]	243	54.99 [49.11, 61.58]
	対照薬群	247	6.630 [5.760, 7.632]	241	32.12 [27.44, 37.59]

N=解析対象例数

a) PT、FHA、ジフテリア、破傷風、PRPに対する抗体価は幾何平均値、ポリオに対する抗体価は平均値(log₂)

b) t分布に基づいた両側95%信頼区間

安全性について、本剤群で91.1%(225/247例)に副反応が認められた。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、それぞれの副反応の接種回別の発現割合は表4のとおりであった¹⁾。これらの副反応のほとんどが数日後には回復した。

表4 本剤接種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

17.1.2 国内第II相試験（370P2-2試験）

生後2か月以上60か月未満の乳幼児108例（皮下接種群：53例、筋肉内接種群：55例）を対象に、評価者盲検ランダム化並行群間比較の国内第II相試験を実施した。本剤0.5mLを、初回免疫として20日から56日間隔で3回、初回免疫終了後6か月後から18か月後に追加免疫として1回、皮下又は筋肉内に接種した。

初回免疫後及び追加免疫後の百日せき（PT、FHA）、ジフテリア、破傷風、弱毒ポリオウイルス1型、2型、3型及びPRPに対する抗体保有率は表5、抗体価は表6のとおりであった¹⁾。

表5 初回免疫後及び追加免疫後の各抗原に対する発症防御レベル以上の抗体保有率

抗原	群	初回免疫後		追加免疫後	
		N	抗体保有率 [両側95%CI] ^{a)}	N	抗体保有率 [両側95%CI] ^{a)}
PT	皮下接種群	51	100.0 [94.3, 100.0]	51	100.0 [94.3, 100.0]
	筋肉内接種群	54	100.0 [94.6, 100.0]	55	100.0 [94.7, 100.0]
FHA	皮下接種群	51	100.0 [94.3, 100.0]	51	100.0 [94.3, 100.0]
	筋肉内接種群	54	100.0 [94.6, 100.0]	55	100.0 [94.7, 100.0]
ジフテリア	皮下接種群	50	92.0 [80.8, 97.8]	51	100.0 [94.3, 100.0]
	筋肉内接種群	53	90.6 [79.3, 96.9]	55	100.0 [94.7, 100.0]
破傷風	皮下接種群	51	100.0 [94.3, 100.0]	51	100.0 [94.3, 100.0]
	筋肉内接種群	54	100.0 [94.6, 100.0]	55	98.2 [90.3, 100.0]
弱毒ポリオ1型	皮下接種群	50	100.0 [94.2, 100.0]	51	100.0 [94.3, 100.0]
	筋肉内接種群	51	100.0 [94.3, 100.0]	54	100.0 [94.6, 100.0]
弱毒ポリオ2型	皮下接種群	49	100.0 [94.1, 100.0]	51	100.0 [94.3, 100.0]
	筋肉内接種群	50	100.0 [94.2, 100.0]	54	100.0 [94.6, 100.0]
弱毒ポリオ3型	皮下接種群	49	100.0 [94.1, 100.0]	51	100.0 [94.3, 100.0]
	筋肉内接種群	50	100.0 [94.2, 100.0]	54	100.0 [94.6, 100.0]
PRP (1µg/mL以上)	皮下接種群	51	98.0 [89.6, 100.0]	51	100.0 [94.3, 100.0]
	筋肉内接種群	54	94.4 [84.6, 98.8]	55	100.0 [94.7, 100.0]

N=解析対象例数

a) 正確な両側95%信頼区間

表6 初回免疫後及び追加免疫後の各抗原に対する抗体価

抗原	群	初回免疫後		追加免疫後	
		N	抗体価 ^{a)} [両側95%CI] ^{b)}	N	抗体価 ^{a)} [両側95%CI] ^{b)}
PT (EU/mL)	皮下接種群	51	49.3 [43.6, 55.7]	51	76.3 [65.8, 88.5]
	筋肉内接種群	54	46.2 [41.1, 52.1]	55	75.8 [65.9, 87.1]
FHA (EU/mL)	皮下接種群	51	53.4 [45.6, 62.5]	51	131.6 [112.2, 154.3]
	筋肉内接種群	54	74.1 [64.9, 84.4]	55	187.2 [159.9, 219.3]
ジフテリア (IU/mL)	皮下接種群	50	0.477 [0.359, 0.632]	51	4.65 [3.88, 5.58]
	筋肉内接種群	53	0.461 [0.365, 0.584]	55	4.60 [3.91, 5.42]

破傷風 (IU/mL)	皮下接種群	51	0.31142 [0.22969, 0.42224]	51	1.01499 [0.83228, 1.23781]
	筋肉内接種群	54	0.40134 [0.29208, 0.55146]	55	1.07686 [0.78836, 1.47093]
弱毒ポリオ1型	皮下接種群	50	8.88 [8.25, 9.51]	51	11.25 [10.67, 11.82]
	筋肉内接種群	51	8.77 [8.04, 9.50]	54	11.32 [10.74, 11.91]
弱毒ポリオ2型	皮下接種群	49	10.88 [10.54, 11.22]	51	13.25 [12.96, 13.54]
	筋肉内接種群	50	10.75 [10.35, 11.15]	54	13.89 [13.62, 14.16]
弱毒ポリオ3型	皮下接種群	49	9.41 [8.94, 9.87]	51	11.72 [11.19, 12.24]
	筋肉内接種群	50	9.44 [8.81, 10.07]	54	12.25 [11.56, 12.94]
PRP (µg/mL)	皮下接種群	51	10.47 [8.034, 13.64]	51	34.91 [28.61, 42.59]
	筋肉内接種群	54	8.907 [6.764, 11.73]	55	38.35 [31.12, 47.27]

N=解析対象例数

a) PT、FHA、ジフテリア、破傷風、PRPに対する抗体価は幾何平均値、ポリオに対する抗体価は平均値(log₂)

b) t分布に基づいた両側95%信頼区間

安全性について、皮下接種群の94.3%(50/53例)、筋肉内接種群の85.5%(47/55例)に副反応が認められた。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)であった。それぞれの副反応の接種回別の発現割合は表7のとおりであった¹⁾。これらの副反応のほとんどが数日後には回復した。

表7 本剤接種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	
	皮下	筋肉内	皮下	筋肉内	皮下	筋肉内	皮下	筋肉内
N	53	55	52	55	52	55	52	55
	% (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

18. 薬効薬理

18.1 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。

18.2 発症防御レベル

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10EU (ELISA単位)/mL以上が血中に存在すればよいとする報告がある²⁾。ジフテリアに対する発症防御は、0.1IU(国際単位)/mLの抗毒素(抗体)が存在すればよいと考えられている³⁾。破傷風に対する発症防御は、0.01IU/mLの抗毒素(抗体)が存在すればよいと考えられている⁴⁾。急性灰白髄炎に対する発症防御には、中和抗体価1:8以上(\log_2 表示で3以上)が必要と考えられている⁵⁾。

Hibの感染防御に必要な抗PRP抗体は0.15 μ g/mL以上で、長期の感染防御に必要な抗PRP抗体は1 μ g/mL以上と考えられている⁶⁾。

20. 取扱い上の注意

プリスター包装開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

シリンジ0.5mL：1本（注射針：26ゲージ 5/8インチ RB）

バイアル1人分：1本

23. 主要文献

- 1) 社内資料：国内臨床試験（承認年月日：20XX年X月XX日、CTD1.8.1.2、1.8.2.2、2.7.4.2）
- 2) 加藤達夫：小児科診療。1990；53(10)：2275-2281
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Plotkin SA, et al.:Plotkin's Vaccines. 2018;7th ed.:841-865
- 6) Plotkin SA, et al.:Plotkin's Vaccines. 2018;7th ed.:301-318

24. 文献請求先及び問い合わせ先

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
〒104-8002 東京都中央区京橋2-4-16
フリーダイヤル (0120)093-396 電話 (03)3273-3539
FAX (03)3272-2438

26. 製造販売業者等

26.1 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

26.2 販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

クイント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。

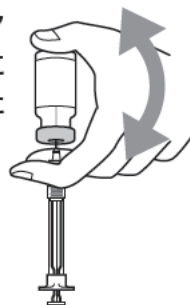
*インフルエンザ菌 b 型多糖を抗原とした製剤

調製方法

- 1 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。



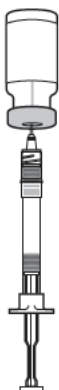
- 2 シリンジ製剤は、必ず振り混ぜ均等にしてください。シリンジ製剤の注射針を、バイアルの栓の中央付近に垂直に刺し、シリンジに充填された液剤全量を注入します。



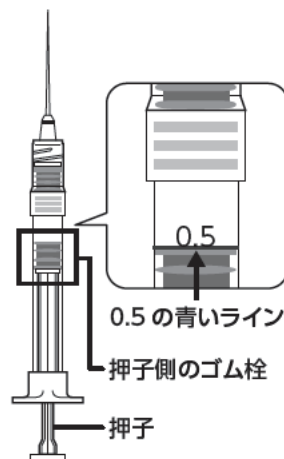
- 3 注射針をバイアルに刺したまま、シリンジとバイアルをまっすぐの状態に保ちながら、本剤が均一に溶解するまでゆっくりと振り混ぜます。

- 4 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。



- 5 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。

- 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。



注意点

- 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。

クイントバック水性懸濁注射用の 使用方法

本剤は、皮下又は筋肉内に注射してください。

接種方法

皮下接種

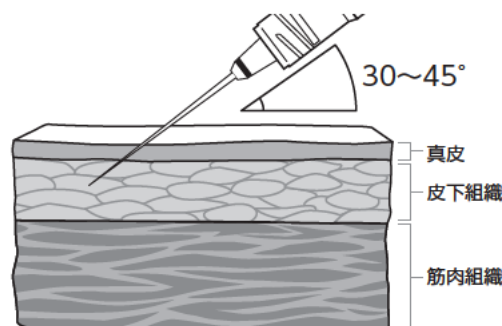
皮下接種部位は、原則として上腕伸側（外側）とされています。
他の候補場所として大腿前外側があげられます。



上腕伸側（外側）



大腿前外側部



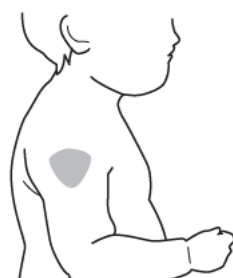
筋肉内接種の標準的な部位

- ① 1歳未満 ————— 大腿前外側部
- ② 1～2歳 ————— 大腿前外側部又は、上腕三角筋中央部
- ③ 3歳以上 ————— 上腕三角筋中央部

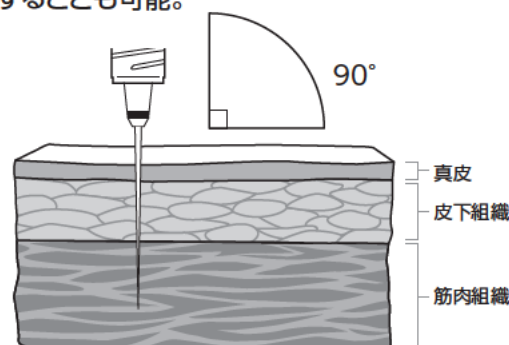
明らかに筋肉量が少ない場合などは、年齢に関係なく大腿前外側部に接種することも可能。



大腿前外側部



上腕三角筋中央部



筋肉内接種

組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意してください。

- 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してください。
- 神経走行部位を避けてください。
- 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、部位をかえて注射してください。

(参考) 筋肉内接種における接種年齢別の接種部位と標準的な針の長さ

日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会:小児に対するワクチンの筋肉内接種法について
(2022年1月改訂第2版)より一部改変

年齢	接種部位	標準的な針の長さ
新生児	大腿前外側部	16 mm
乳児 (1歳未満)	大腿前外側部	16-25 mm
1-2歳	上腕三角筋中央部	16-25 mm
	大腿前外側部	25-32 mm
3歳以上	上腕三角筋中央部	16-25 mm

- 本剤のシリンジの注射針の規格は、26ゲージ、5/8インチ（16mm）です。
- 接種用の注射針を変更する際は、針長は各被接種者の年齢や体格を考慮して決定してください。
- 使用したシリンジ、注射針及びバイアルは医療廃棄物として廃棄してください。

クイントバック水性懸濁注射用

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

KMバイオロジクス株式会社

目次

	頁
1.9 一般的名称に係る文書.....	3

クイントバック水性懸濁注射用

1.9 一般的名称に係る文書

一般的名称（案）（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

本剤に係る一般的名称は、審査期間中の令和 5 年 3 月 27 日に発出された生物学的製剤基準の一部を改正する告示にて「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」の各条が制定されたため、これに沿った記載とした。

関連して、上記告示にて 4 種混合ワクチンの各条名が「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」に改正された。

本剤の製造販売承認申請時点の資料では、4 種混合ワクチンは従来の一般的名称である「沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン」、本剤は既定の関連する一般的名称を参考にした「沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）ヘモフィルス b 型（破傷風トキソイド結合体）混合ワクチン」と記載していた。

第 1 部の一部の資料及び第 2 部以下の資料は、記述の根拠である試験報告書等の内容との整合の観点から、上記告示に沿った修正は行わない。一方で、第 1 部の資料は承認取得後の公表対象となる情報を含む項があるため、本項に加えてこれらの資料では必要箇所に修正を反映する方針とした。

クイントバック水性懸濁注射用

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

KMバイオロジクス株式会社

目次

	頁
1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ.....	3

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

化学名・別名	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				
構造式	なし				
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	バイアル製剤をシリンジ製剤の全量で溶解し、以下のとおり使用する。 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。				
劇薬等の指定					
市販名及び有効成分・分量	<p>原体（原液）：精製百日せきワクチン原液 精製ジフテリアトキソイド原液 精製破傷風トキソイド原液 1 型 IPV^[a]単価バルク原液 2 型 IPV^[a]単価バルク原液 3 型 IPV^[a]単価バルク原液 インフルエンザ菌 b 型原液</p> <p>製剤：市販名 クイントバック水性懸濁注射用 一般名 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオヘモフィルス b 型混合ワクチン</p> <p>（本剤の構成要素であるシリンジ製剤とバイアル製剤から接種用薬液を調製するとき、その 0.5 mL 中に次の成分を含有；百日せき菌防御抗原 4 単位以上、ジフテリアトキソイド 16.7 Lf^[b]単位以下、破傷風トキソイド 6.7 Lf^[b]単位以下、不活化ポリオウイルス 1 型（Sabin 株）1.5 DU^[c]、不活化ポリオウイルス 2 型（Sabin 株）50 DU^[c]、不活化ポリオウイルス 3 型（Sabin 株）50 DU^[c]、破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌 b 型多糖 10 µg）</p>				
毒性	単回投与：				
	動物種	投与経路	投与量 (mL/kg)	概略の致死量 (mL/kg)	主な所見
	カニクイザル	皮下	1	> 1	白血球数の高値、A/G 比の低値、投与局所反応
毒性	反復投与：				
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mL/kg)	無毒性量 (mL/kg)
	カニクイザル	8 週間 間歇 (1 回/2 週)	皮下	1	1
副作用	<p>皮下接種（国内第 III 相試験：370P3 試験） 副反応発現割合（発現者数／解析対象被験者数） 225/247=91.1% 副反応名（発現者数、発現割合（%）） 注射部位紅斑（187、75.7）</p>				

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

	発熱	(161、65.2)
	注射部位硬結	(128、51.8)
	注射部位腫脹	(94、38.1)
	気分変化	(29、11.7)
	皮下接種（国内第 II 相試験：370P2-2 試験）	
	副反応発現割合（発現者数／解析対象被験者数）	50/53=94.3%
	副反応名	（発現者数、発現割合（%））
	注射部位紅斑	(45、84.9)
	注射部位硬結	(39、73.6)
	発熱	(33、62.3)
	注射部位腫脹	(22、41.5)
	気分変化	(10、18.9)
	筋肉内接種（国内第 II 相試験：370P2-2 試験）	
	副反応発現割合（発現者数／解析対象被験者数）	47/55=85.5%
	副反応名	（発現者数、発現割合（%））
	発熱	(42、76.4)
	注射部位紅斑	(17、30.9)
	注射部位腫脹	(11、20.0)
	注射部位硬結	(10、18.2)
	気分変化	(8、14.5)
会社	KMバイオロジクス株式会社	原体（原液）：製造 ^[d] 、製剤：製造 原体（原液）：製造 ^[e]

[a] 不活化ポリオウイルス（Inactivated Poliovirus）

[b] Limit of flocculation

[c] D-antigen Unit（D 抗原単位）

[d] 精製百日せきワクチン原液、精製ジフテリアトキソイド原液、精製破傷風トキソイド原液、インフルエンザ菌 b 型原液

[e] 1 型 IPV 単価バルク原液、2 型 IPV 単価バルク原液、3 型 IPV 単価バルク原液及びそれらから構成される不活化ポリオワクチン 3 価混合バルク

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオヘモフィルス b 型混合ワクチン
販売名：	クイントバック水性懸濁注射用
申請者：	KMバイオロジクス株式会社
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：	バイアル製剤をシリンジ製剤の全量で溶解し、以下のとおり使用する。 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。
生物由来原料等の使用の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 使用 <input type="checkbox"/> 不使用
使用した生物由来原料等 ^[a]	<input type="checkbox"/> ヒト由来細胞・組織、 <input checked="" type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来細胞・組織、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来成分（血液、その他） 原材料名：ペプトン、パンクレアチン、牛血液、スキムミルク、カザミノ酸、アポセルロプラスミン、ヘパリンナトリウム（アポセルロプラスミン）、牛肉、馬血清、牛肝臓、ポリペプトン、ハートエキス（クジラ又はブタ）、Vero 細胞、アフリカミドリザル腎細胞、ウシ胎児血清、ウシ血清、トリプシン、乳糖（トリプシン、エリスロマイシンラクトビオン酸塩、デイスパーゼ）、コレステロール、ラクトアルブミン加水分解物、パンクレアチン（ラクトアルブミン加水分解物）、ゼラチン、ヘミン、乳糖水和物
生物由来原料等の使用目的	<input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input checked="" type="checkbox"/> 培地添加物、 <input checked="" type="checkbox"/> その他の製造原材料、 <input checked="" type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式 2 参照 合致する基準の告示・通知等があれば引用（ ）
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙 2～4 参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙 1 参照

[a] ヘミン及び乳糖水和物以外は、クイントバック皮下注シリンジに係る令和 年 月 日付承認事項一部変更承認までの承認事項、又は令和 年 月の承認事項一部変更承認申請の審査対象と同一である。

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式2

<p>使用した生物由来原料等の名称</p>	<p>ペプトン* (ブタ、胃) *百日せき菌マスターシードの調製に使用される ████████ ████████ 培地に含まれる ████████ の成分である。 *破傷風菌マスターシードの調製、破傷風菌ワーキングシードの調製並びに菌の培養に使用される ████████ ████████ 培地に含まれる ████████ の成分である。 *ジフテリア菌マスターシードの調製に使用される ████████ 培地及び ████████ 培地に含まれる。</p>
<p>使用した生物由来原料等の分類</p>	<p><input type="checkbox"/>ヒト血液由来成分、<input type="checkbox"/>ヒト細胞組織、<input type="checkbox"/>ヒト尿由来成分、<input type="checkbox"/>ヒト由来成分 (血液、細胞組織又は尿を除くもの)、<input type="checkbox"/>反芻動物由来成分、<input type="checkbox"/>動物細胞組織、<input checked="" type="checkbox"/>動物由来成分、<input type="checkbox"/>その他 ()</p>
<p>生物由来原料等の使用目的</p>	<p><input type="checkbox"/>有効成分、<input type="checkbox"/>宿主細胞、<input checked="" type="checkbox"/>培地添加物、<input type="checkbox"/>その他の製造原料等 ()、<input type="checkbox"/>製剤添加物、<input type="checkbox"/>その他 ()</p>
<p>生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容</p>	<p>当該成分は原材料を提供するブタに対して、と畜前後に獣医により、疾病などの有無について目視、触診などによる検査を実施して適格性が確認されている。</p>
<p>生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容</p>	<p>ウイルス等の不活化及び除去工程はない。なお、本剤の製造工程中において高圧蒸気滅菌により、病原体の不活化処理を行っている。</p>
<p>製造工程の概要 (フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)</p>	<p>別紙1 フローチャート参照</p>
<p>ウイルスクリアランス試験結果の概要</p>	<p>【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙2 参照</p>

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式2

<p>使用した生物由来原料等の名称</p>	<p>パンクレアチン* (ブタ、膵臓) *百日せき菌マスターシードの調製に使用される ████████ ████████ 培地に含まれる ████████ の成分 である ████████ ペプトンの製造時に使用される。 *破傷風菌マスターシードの調製に使用される ████████ ████████ 培地に含まれるポリペプトンの製造時に使用される。</p>
<p>使用した生物由来原料等の分類</p>	<p><input type="checkbox"/>ヒト血液由来成分、<input type="checkbox"/>ヒト細胞組織、<input type="checkbox"/>ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/>ヒト由来成分 (血液、細胞組織又は尿を除くもの)、<input type="checkbox"/>反芻 動物由来成分、<input type="checkbox"/>動物細胞組織、<input checked="" type="checkbox"/>動物由来成分、<input type="checkbox"/>その他 ()</p>
<p>生物由来原料等の使用目的</p>	<p><input type="checkbox"/>有効成分、<input type="checkbox"/>宿主細胞、<input type="checkbox"/>培地添加物、<input checked="" type="checkbox"/>その他の製造原 料等 (培地添加物の製造時に使用される)、<input type="checkbox"/>製剤添加物、<input type="checkbox"/> その他 ()</p>
<p>生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容</p>	<p>当該成分は原材料を提供するブタに対して、と畜前後に獣医 により、疾病などの有無について目視、触診などによる検査 を実施して適格性が確認されている。</p>
<p>生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容</p>	<p>ウイルス等の不活化及び除去工程はない。なお、本剤の製造 工程中において高圧蒸気滅菌により、病原体の不活化処理を 行っている。</p>
<p>製造工程の概要 (フローチャート) (不活化及び除去処理には下 線を付し、条件を具体的に記 載)</p>	<p>別紙1 フローチャート参照</p>
<p>ウイルスクリアランス試験結 果の概要</p>	<p>【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙2 参照</p>

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	牛血液*（ウシ、血液） *百日せき菌マスターシードの調製に使用される ██████████ ██████████ 培地に含まれる。
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input checked="" type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input checked="" type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料等（ ）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	当該成分はその製造において健康な動物（原産国 オーストラリア又はニュージーランド）に由来する原材料を使用し、 BSE に感染している動物由来の原材料及び生物由来原料基準の「反芻動物由来原料基準」に定める使用してはならない部位が製造工程において混入しないよう採取した血液を原材料とする。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス等の不活化及び除去工程はない。なお、本剤の製造工程中においてホルマリン処理により、病原体の不活化処理を行っている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙2 参照

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	スキムミルク* (ウシ、乳) *百日せき菌シードの調製に使用される。 *ジフテリア菌シードの調製に使用される。 *破傷風菌シードの調製に使用される。
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分 (血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 <input checked="" type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他 ()
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input checked="" type="checkbox"/> その他の製造原料等 (シード作製時の)、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他 ()
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	当該成分はその製造において健康な動物(原産国 アメリカ、オーストラリア又はニュージーランド) に由来する原材料を使用し、BSE に感染している動物由来の原材料及び生物由来原料基準の「反芻動物由来原料基準」に定める使用してはならない部位が製造工程において混入しないよう採取した乳を原材料として製造されたものであり、当該成分は食用に適したものである。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス等の不活化及び除去工程はない。なお、本剤の製造工程中において高圧蒸気滅菌により、病原体の不活化処理を行っている。
製造工程の概要 (フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別紙1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙2 参照

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式2

<p>使用した生物由来原料等の名称</p>	<p>カザミノ酸*（ウシ、乳） *百日せき菌マスターシードの調製、百日せき菌ワーキングシードの調製並びに菌の培養に使用される ████████、██████ ████████ 添加 ████████ ████████ 培地に含まれる。 *ジフテリア菌マスターシードの調製、ジフテリア菌ワーキングシードの調製並びに菌の培養に使用される ████████ ████████ 培地に含まれる。</p>
<p>使用した生物由来原料等の分類</p>	<p><input type="checkbox"/>ヒト血液由来成分、<input type="checkbox"/>ヒト細胞組織、<input type="checkbox"/>ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/>ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、<input checked="" type="checkbox"/>反芻動物由来成分、<input type="checkbox"/>動物細胞組織、<input checked="" type="checkbox"/>動物由来成分、<input type="checkbox"/>その他（ ）</p>
<p>生物由来原料等の使用目的</p>	<p><input type="checkbox"/>有効成分、<input type="checkbox"/>宿主細胞、<input checked="" type="checkbox"/>培地添加物、<input type="checkbox"/>その他の製造原料等（ ）、<input type="checkbox"/>製剤添加物、<input type="checkbox"/>その他（ ）</p>
<p>生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容</p>	<p>当該成分はその製造において健康な動物（原産国 アメリカ、オーストラリア又はニュージーランド）に由来する原材料を使用し、BSEに感染している動物由来の原材料及び生物由来原料基準の「反芻動物由来原料基準」に定める使用してはならない部位が製造工程において混入しないよう採取された食用に適した乳を原材料として製造されたものである。</p>
<p>生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容</p>	<p>ウイルス等の不活化及び除去工程はない。なお、本剤の製造工程中において高圧蒸気滅菌により、病原体の不活化処理を行っている。</p>
<p>製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）</p>	<p>別紙1 フローチャート参照</p>
<p>ウイルスクリアランス試験結果の概要</p>	<p>【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙2 参照</p>

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	アポセルロプラスミン* (ヒト、血液) *原液製造における [] 工程に使用される。
使用した生物由来原料等の分類	<input checked="" type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分 (血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他 ()
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input checked="" type="checkbox"/> その他の製造原料等 ([])、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他 ()
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	当該成分は、日本で採血されたヒトの血液に由来する。健康なヒトに由来し、生物由来原料基準血漿分画製剤総則に適合した原血漿を使用している。血液は、日本赤十字社が統括する全国の血液センター (出張所) で採血され、平成 15 年 5 月 15 日付け医薬発第 0515020 号医薬局長通知に示す献血の定義に該当するものである。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス除去膜 (ポアサイズ [] nm 以下) によるウイルス除去、冷エタノール分画並びに [] °C、[] 時間の加熱の方法により病原体の不活化/除去処理を行っている。
製造工程の概要 (フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 別紙 4 参照 【製品の製造工程】 別紙 2 参照

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	ヘパリンナトリウム（アポセルロプラスミン）*（ブタ） *原液製造における ■■■ 工程及び FHA の分離に使用される。
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input checked="" type="checkbox"/> その他の製造原料等（■■■■■）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	当該成分は、健康な動物に由来する。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス除去膜（ポアサイズ ■■■ nm 以下）によるウイルス除去、冷エタノール分画並びに ■■■℃、■■■時間の加熱の方法により病原体の不活化／除去処理を行っている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙 2 参照

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式2

<p>使用した生物由来原料等の名称</p>	<p>牛肉*（ウシ、肉） *ジフテリア菌マスターシードの調製に使用される ██████████ 培地及び ██████████ 培地に含まれる ██████████ 肉水の成分である。 *破傷風菌マスターシードの調製に使用される ██████████ ██████████ 培地に含まれる ██████████ 肉水の成分である。</p>
<p>使用した生物由来原料等の分類</p>	<p><input type="checkbox"/>ヒト血液由来成分、<input type="checkbox"/>ヒト細胞組織、<input type="checkbox"/>ヒト尿由来成分、<input type="checkbox"/>ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、<input checked="" type="checkbox"/>反芻動物由来成分、<input checked="" type="checkbox"/>動物細胞組織、<input type="checkbox"/>動物由来成分、<input type="checkbox"/>その他（ ）</p>
<p>生物由来原料等の使用目的</p>	<p><input type="checkbox"/>有効成分、<input type="checkbox"/>宿主細胞、<input checked="" type="checkbox"/>培地添加物、<input type="checkbox"/>その他の製造原料等（ ）、<input type="checkbox"/>製剤添加物、<input type="checkbox"/>その他（ ）</p>
<p>生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容</p>	<p>当該成分はその製造において健康な動物（原産国 オーストラリア又はニュージーランド）に由来する原材料を使用し、BSE に感染している動物由来の原材料及び生物由来原料基準の「反芻動物由来原料基準」に定める使用してはならない部位が製造工程において混入しないよう採取したものである。当該成分は食用に適したものであり、原材料を提供するウシに対して、と畜前後に獣医により、疾病などの有無について目視、触診などによる検査を実施して適格性が確認されている。</p>
<p>生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容</p>	<p>ウイルス等の不活化及び除去工程はない。なお、本剤の製造工程中において高圧蒸気滅菌により、病原体の不活化処理を行っている。</p>
<p>製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）</p>	<p>別紙1 フローチャート参照</p>
<p>ウイルスクリアランス試験結果の概要</p>	<p>【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙2 参照</p>

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	馬血清* (ウマ、血液) *ジフテリア菌マスターシードの調製に使用される ████████ 培地に含まれる。
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分 (血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他 ()
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input checked="" type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料等 ()、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他 ()
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	当該成分は健康な動物に由来し、血清に対して米国連邦規則集に従い、ウシ下痢症ウイルス、狂犬病ウイルス、レオウイルス、馬ヘルペスウイルス、馬動脈炎ウイルス (以上、蛍光抗体法)、細胞変性因子 (馬血清を含む培地で培養した培養細胞を染色し、細胞変性の有無を確認) 及び血球吸着因子 (馬血清を含む培地で培養した培養細胞について、血球吸着の有無を確認) についてのウイルス検査及び無菌試験が実施され、適格性が確認されている。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス等の不活化及び除去工程はない。なお、本剤の製造工程中においてホルマリン処理により、病原体の不活化処理を行っている。
製造工程の概要 (フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別紙1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙2 参照

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	牛肝臓*（ウシ、肝臓） *破傷風菌マスターシードの調製に使用される ██████████ ██████████ 培地に含まれる ██████████ 肝水の成分である。
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input checked="" type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input checked="" type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料等（ ）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	当該成分はその製造において健康な動物（原産国 オーストラリア又はニュージーランド）に由来する原材料を使用し、 BSE に感染している動物由来の原材料及び生物由来原料基準の「反芻動物由来原料基準」に定める使用してはならない部位が製造工程において混入しないよう採取したものである。当該成分は食用に適したものであり、原材料を提供するウシに対して、と畜前後に獣医により、疾病などの有無について目視、触診などによる検査を実施して適格性が確認されている。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス等の不活化及び除去工程はない。なお、本剤の製造工程中において高圧蒸気滅菌により、病原体の不活化処理を行っている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙2 参照

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	ポリペプトン* (ウシ、乳) *破傷風菌マスターシードの調製に使用される ██████████ ██████████ 培地に含まれる。
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分 (血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 <input checked="" type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他 ()
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input checked="" type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料等 ()、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他 ()
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	当該成分はその製造において健康な動物 (原産国 アメリカ、オーストラリア、ニュージーランド、ポーランド又は中国) に由来する原材料を使用し、BSE に感染している動物由来の原材料及び生物由来原料基準の「反芻動物由来原料基準」に定める使用してはならない部位が製造工程において混入しないよう採取された食用に適した乳を原材料として製造されたものである。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス等の不活化及び除去工程はない。なお、本剤の製造工程中において高圧蒸気滅菌により、病原体の不活化処理を行っている。
製造工程の概要 (フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別紙1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙2 参照

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	ハートエキス*（クジラ、心臓） *破傷風菌マスターシードの調製、破傷風菌ワーキングシードの調製並びに菌の培養に使用される ■■■ 培地に含まれる ■■■ の成分である。
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input checked="" type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料等（ ）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	当該成分は健康な動物に由来し、食用に適した心臓を用いて製造されたものである。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス等の不活化及び除去工程はない。なお、本剤の製造工程中において高圧蒸気滅菌により、病原体の不活化処理を行っている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙2 参照

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	ハートエキス* (ブタ、心臓) *破傷風菌マスターシードの調製、破傷風菌ワーキングシードの調製並びに菌の培養に使用される ■■■ 培地に含まれる ■■■ の成分である。
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分 (血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他 ()
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input checked="" type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料等 ()、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他 ()
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	当該成分は健康な動物に由来し、食用に適した心臓を用いて製造されたものである。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス等の不活化及び除去工程はない。なお、本剤の製造工程中において高圧蒸気滅菌により、病原体の不活化処理を行っている。
製造工程の概要 (フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別紙1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙2 参照

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	Vero 細胞* (アフリカミドリザルの腎臓由来の培養細胞株) *1 型、2 型及び 3 型 IPV 単価バルク原液の製造に使用する。
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分 (血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他 ()
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料等 ()、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他 ()
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	American Type Culture Collection (ATCC) より入手した Vero 細胞を拡張・継代して、マスター・セル・バンク及びワーキング・セル・バンクを調製した。マスター・セル・バンク及びワーキング・セル・バンクは、特性解析試験及び純度試験を実施し、管理されている。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス等の不活化及び除去工程はない。
製造工程の概要 (フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙 3 参照

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	アフリカミドリザルの腎細胞* (アフリカミドリザル、腎臓) *IPV の1型、2型及び3型マスターシードの調製に用いた。
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分 (血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他 ()
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料等 ()、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他 ()
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	マスターシードの作製に用いた個体別ミドリザル腎細胞について、対照細胞の試験 (対照細胞観察試験、血球吸着ウイルス否定試験)、対照細胞培養液の試験 (0、7、14日目について、ミドリザル腎細胞接種試験、ヒト細胞接種試験及びウサギ腎細胞接種試験) を実施し、いずれの試験の結果も陰性であることを確認している。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス等の不活化及び除去工程はない。
製造工程の概要 (フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別紙1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙3 参照

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	ウシ胎児血清*（ウシ、血液） *1型、2型及び3型 IPV 単価バルク原液の細胞培養工程に用いる。
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input checked="" type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input checked="" type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料等（ ）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	ウシ胎児（ニュージーランド産又はオーストラリア産）の血液に由来する。当該成分は、原材料を提供するウシ胎児の親ウシに対して検査（と殺前後の視察）を実施し、さらに当該成分について試験（無菌試験、ウシ下痢症ウイルス否定試験、マイコプラズマ否定試験及びエンドトキシン試験等）を実施し、適格性が確認されている。製造方法は、健康な動物に由来する原料を使用し、BSEに感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準の「反芻動物由来原料基準」に定める使用してはならない部位が製造工程中において混入しないよう、採取した血液を原料として製する。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	<input checked="" type="checkbox"/> kGy以上のガンマ線照射を行い、ウイルス等の不活化を行う。 ろ過滅菌
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙3 参照

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	ウシ血清*（ウシ、血液） *マスター・セル・バンク（調製番号 [] 及び [] []）の調製に用いた。
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input checked="" type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input checked="" type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料等（ ）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	当該原料（原産国 アメリカ）は健康な動物に由来し、血清に対しウシ下痢症ウイルス否定試験及びマイコプラズマ否定試験等を行い、BSEに感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準の「反芻動物由来原料基準」が定める使用してはならない部位が製造工程中において混入しないよう、採取した血液を原料として製する。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ろ過滅菌
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙3 参照

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	ウシ胎児血清*（ウシ、血液） *ワーキング・セル・バンク（調製番号 [REDACTED] 及び [REDACTED]）の調製に用いた。
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input checked="" type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input checked="" type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料等（ ）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	ウシ胎児血清の原産国はニュージーランドであり、血清は無菌試験、マイコプラズマ否定試験、細胞変性因子及び血球吸着因子によるウイルス否定試験及びエンドトキシン試験が実施され、適格性が確認されている。当該原料は BSE に感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程中で混入しないよう、採取した血液を原料として製したものである。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ろ過滅菌
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙3 参照

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	ウシ血清*（ウシ、血液） *IPV の1型及び2型マスターシードの調製に用いた。
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input checked="" type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input checked="" type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料等（ ）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	ウシ（アメリカ産）の血液に由来する。当該原料は健康な動物に由来し、血清をとる目的でコントロールされた環境のもとで飼育され、採取した血液を原料として製している。また、薬食発第0705001号（平成16年7月5日）において、1986年（昭和61年）以前に採取されたアメリカを原産国とするウシ等由来原材料は生物由来原料基準を適用しないことが示されている。当該工程に用いたアメリカ産ウシ胎児血清は1983年に購入したものであることからそれ以前に採取されたと考え、生物由来原料基準は適用されないと判断した。なお、1980年代のメーカー資料からウシ下痢症ウイルス、牛伝染性鼻気管炎ウイルス、牛パラインフルエンザ3型ウイルス及びマイコプラズマについて検査が実施されていると考えられる。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ろ過滅菌
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙3 参照

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	ウシ血清*（ウシ、血液） *IPVの3型マスターシードの調製に用いた。
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input checked="" type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input checked="" type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料等（ ）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	ウシ（アメリカ産）の血液に由来する。当該原料は健康な動物に由来し、血清をとる目的でコントロールされた環境のもとで飼育され、採取した血液を原料として製している。OIE（国際獣疫事務局）の統計によると、BSEは1986年に英国で初めて発見され、以降各国で発見されている。当該ウシ胎児血清は1977年に購入したものであることからそれ以前に採取されたと考え、BSEに感染するリスクは極めて低いと判断した。なお、1980年代のメーカー資料からウシ下痢症ウイルス、牛伝染性鼻気管炎ウイルス、牛パラインフルエンザ3型ウイルス及びマイコプラズマについて検査が実施されていると考えられる。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ろ過滅菌
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙3 参照

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	トリプシン* (ブタ、すい臓) *マスター・セル・バンク (調製番号 [REDACTED] 及び [REDACTED]) の調製に用いた。
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分 (血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他 ()
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input checked="" type="checkbox"/> その他の製造原料等 (細胞培養工程の細胞分散)、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他 ()
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	当該原料 (アメリカ又はカナダ産) は、健康な動物に由来し、トリプシンに対して無菌試験、マイコプラズマ否定試験、ブタパルボウイルス否定試験を実施し、汚染がないことが確認されている。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	<input checked="" type="checkbox"/> kGy 以上のガンマ線照射により、ウイルス等の不活化が行われている。
製造工程の概要 (フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別紙1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙3 参照

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	トリプシン* (同一メーカーの他ロット等の情報からブタのすい臓に由来すると考えられる) *ワーキング・セル・バンク (調製番号 ████████ 及び ████████) の調製に用いた。
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分 (血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他 ()
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input checked="" type="checkbox"/> その他の製造原料等 (細胞培養工程の細胞分散)、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他 ()
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	不明である。ただし、メーカーの情報によると原産国はアメリカ、カナダであり、USDA 認可施設から得られた原料を使用し、と畜前後の査察官による視察が行われていたと考えられる。また、マイコプラズマ否定試験が実施されていると考えられる。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	不明である。
製造工程の概要 (フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別紙1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙3 参照

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	トリプシン* (同一メーカーの他ロットの情報よりブタのすい臓に由来すると考えられる) *IPVの1型、2型及び3型マスターシードの調製に用いた。
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分 (血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他 ()
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input checked="" type="checkbox"/> その他の製造原料等 (細胞培養工程の細胞分散)、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他 ()
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	不明である。ただし、同一メーカーの他ロットの資料によれば、原産国はアメリカ及びカナダで、健康な動物に由来する。また、トリプシンに対して無菌試験、マイコプラズマ否定試験、ブタパルボウイルス否定試験が実施されたと考えられる。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	不明である。ただし、同一メーカーの他ロットの資料によれば、 <input checked="" type="checkbox"/> kGy以上のガンマ線照射により、ウイルス等の不活化が行われていると考えられる。
製造工程の概要 (フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別紙1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙3参照

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	乳糖*（ウシ、乳） *マスター・セル・バンク（調製番号 ████████ 及び ██████）の調製に用いたトリプシンに含まれる。
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input checked="" type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input checked="" type="checkbox"/> その他の製造原料等（トリプシンの活性調整）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	ウシ（アメリカ産）の乳に由来する。原料となるウシの乳はヒトが消費するものと同様なものを使用している。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	トリプシンに対してガンマ線照射を行い、ウイルス等の不活化が行われている。当該原料は生物由来原料基準動物由来原料基準（1）に記載されている、『細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知なもの』に該当する。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙3 参照

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	乳糖*（ウシの乳に由来すると考えられる） *IPV の 1 型、2 型及び 3 型マスターシードの調製に用いたトリプシンに含まれる。
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input checked="" type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input checked="" type="checkbox"/> その他の製造原料等（トリプシンの活性調整）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	不明である。メーカーの他ロットの情報から当該原料（原産国 アメリカ）で、原料となるウシの乳はヒトが消費するものと同等なものを使用していると考えられる。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	不明である。ただし、当該原料は生物由来原料基準動物由来原料基準（1）に記載されている、『細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知なもの』に該当する。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 不明である。 【製品の製造工程】 別紙 3 参照

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	乳糖*（ウシ、乳） *1型、2型及び3型IPV単価バルク原液の細胞培養工程、ウイルス培養工程、ハーベスト工程及び精製工程に用いる。エリスロマイシンラクトビオン酸塩は、ラクトビオン酸カルシウム及びエリスロマイシンから製造される。ラクトビオン酸カルシウムは乳糖から製造されている。
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input checked="" type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input checked="" type="checkbox"/> その他の製造原料等（培地添加物であるエリスロマイシンラクトビオン酸塩の原料）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	当該原料（原産国 アメリカ、オランダ、ベルギー、ドイツ、ルクセンブルク、インド）は健康な動物に由来する原料を使用し、BSEに感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準の「反芻動物由来原料基準」に定める使用してはならない部位が製造工程において混入しないよう、採取した乳を原料として製する。なお、本原料は、同基準の第4項の規定に基づき、平成13年10月2日付け医薬発第1069号医薬局長通知の記の2の(1)の①の条件に適合するものである。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス等の不活化及び除去処理は行っていない。ただし、当該原料は生物由来原料基準動物由来原料基準(1)に記載されている、『細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知なもの』に該当する。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙1フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙3参照

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式2

<p>使用した生物由来原料等の名称</p>	<p>乳糖* (ウシ、乳) *マスター・セル・バンク (調製番号 [REDACTED] 及び [REDACTED])、ワーキング・セル・バンク (調製番号 [REDACTED] 及び [REDACTED]) 並びに 1 型、2 型及び 3 型マスターシードの調製に用いた。エリスロマイシンラクトビオン酸塩は、ラクトビオン酸カルシウム及びエリスロマイシンから製造される。ラクトビオン酸カルシウムは乳糖から製造されている。</p>
<p>使用した生物由来原料等の分類</p>	<p><input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、<input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、<input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、<input type="checkbox"/> ヒト由来成分 (血液、細胞組織又は尿を除くもの)、<input checked="" type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、<input type="checkbox"/> 動物細胞組織、<input type="checkbox"/> 動物由来成分、<input type="checkbox"/> その他 ()</p>
<p>生物由来原料等の使用目的</p>	<p><input type="checkbox"/> 有効成分、<input type="checkbox"/> 宿主細胞、<input type="checkbox"/> 培地添加物、<input checked="" type="checkbox"/> その他の製造原料等 (培地添加物であるエリスロマイシンラクトビオン酸塩の原料)、<input type="checkbox"/> 製剤添加物、<input type="checkbox"/> その他 ()</p>
<p>生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容</p>	<p>当該原料 (原産国 アメリカ、カナダ、ニュージーランド) は健康な動物に由来し、BSE に感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準の「反芻動物由来原料基準」に定める使用してはならない部位が製造工程において混入しないよう、採取した乳を原料として製する。</p>
<p>生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容</p>	<p>ウイルス等の不活化及び除去処理は行っていない。ただし、当該原料は生物由来原料基準動物由来原料基準 (1) に記載されている、『細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知なもの』に該当する。</p>
<p>製造工程の概要 (フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)</p>	<p>別紙 1 フローチャート参照</p>
<p>ウイルスクリアランス試験結果の概要</p>	<p>【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙 3 参照</p>

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	乳糖*（ウシ、乳） *IPVの1型及び2型マスターシードの調製に用いたディスパーゼの活性調整に用いられた。
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input checked="" type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input checked="" type="checkbox"/> その他の製造原料等（ディスパーゼの活性調整）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	不明である。ただし、メーカーの情報より当該原料の原産国はオランダ、ベルギー、ドイツ、ルクセンブルグで、ヒトが消費するものと同様なものを使用していると考えられる。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	不明である。ただし、当該原料は生物由来原料基準動物由来原料基準（1）に記載されている、『細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知なもの』に該当する。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 不明である。 【製品の製造工程】 別紙3 参照

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	コレステロール* (ヒツジ、毛) *1 型、2 型及び 3 型 IPV 単価バルク原液のウイルス培養工程、ハーベスト工程及び精製工程に用いる M199 培地に含まれる成分
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分 (血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 <input checked="" type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他 ()
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input checked="" type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料等 ()、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他 ()
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	当該原料 (原産国 ニュージーランド又はオーストラリア) はヒツジの毛に由来する。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	■℃で■時間 ■℃で■時間の処理をすることによりウイルスの不活化を行ったものである。なお、当該原料は生物由来原料基準動物由来原料基準 (1) に記載されている、『細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知なもの』に該当する。
製造工程の概要 (フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別紙1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙3 参照

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	ラクトアルブミン加水分解物*（ウシ、乳） *IPVの1型及び2型マスターシードの調製に用いた。
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input checked="" type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input checked="" type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料等（ ）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	不明である。ただし、同一メーカーの他ロットの情報よりウシの乳の原産国はオーストラリア又はニュージーランドであり、ヒトが消費するものと同様なものが使用されていると考えられる。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	不明である。ただし、メーカーの情報より製造工程において加熱処理（ <input checked="" type="checkbox"/> °Fで <input checked="" type="checkbox"/> 秒、 <input checked="" type="checkbox"/> °Fで <input checked="" type="checkbox"/> 時間）していると考えられる。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙1フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 不明である。 【製品の製造工程】 別紙3参照

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	ラクトアルブミン加水分解物* (他社の製法よりウシに由来すると考えられる、乳) *IPVの3型マスターシードの調製に用いた。
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分 (血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 <input checked="" type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他 ()
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input checked="" type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料等 ()、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他 ()
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	不明である。ただし、同一メーカーの他ロットの情報よりウシの乳の原産国はアメリカであり、ヒトが消費するものと同様なものが使用されていると考えられる。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	不明である。ただし、他社の製法の情報より製造工程において高温処理 (<input type="checkbox"/> °F で <input type="checkbox"/> 時間以上、 <input type="checkbox"/> °F で <input type="checkbox"/> 秒以上) していると考えられる。
製造工程の概要 (フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別紙1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 不明である。 【製品の製造工程】 別紙3 参照

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	<p>パンクレアチン* (ブタ、すい臓)</p> <p>* IPV の 1 型及び 2 型マスターシードの調製に用いたラクトアルブミン加水分解物の製造時の原材料の消化に使用された。</p>
使用した生物由来原料等の分類	<p><input type="checkbox"/>ヒト血液由来成分、<input type="checkbox"/>ヒト細胞組織、<input type="checkbox"/>ヒト尿由来成分、<input type="checkbox"/>ヒト由来成分 (血液、細胞組織又は尿を除くもの)、<input type="checkbox"/>反芻動物由来成分、<input type="checkbox"/>動物細胞組織、<input checked="" type="checkbox"/>動物由来成分、<input type="checkbox"/>その他 ()</p>
生物由来原料等の使用目的	<p><input type="checkbox"/>有効成分、<input type="checkbox"/>宿主細胞、<input type="checkbox"/>培地添加物、<input checked="" type="checkbox"/>その他の製造原料等 (原材料の消化)、<input type="checkbox"/>製剤添加物、<input type="checkbox"/>その他 ()</p>
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	<p>不明である。ただし、同一メーカーの他ロットの情報より当該原料の原産国はアメリカ又はカナダであり、と殺前後の政府認定の査察官による視察で、感染症又は伝染病の兆候のない動物から採取されたと考えられる。</p>
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	<p>不明である。ただし、メーカーの情報より製造工程において高温処理 (<input type="checkbox"/>°F で <input type="checkbox"/> 秒、 <input type="checkbox"/>°F で <input type="checkbox"/> 時間) していると考えられる。</p>
製造工程の概要 (フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	<p>別紙 1 フローチャート参照</p>
ウイルスクリアランス試験結果の概要	<p>【生物由来原料又は材料の製造工程】 不明である。 【製品の製造工程】 別紙 3 参照</p>

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	<p>パンクレアチン*(他社の製法よりブタのすい臓に由来すると考えられる)</p> <p>* IPV の 3 型マスターシードの調製に用いたラクトアルブミン加水分解物の製造時の原材料の消化に使用された。</p>
使用した生物由来原料等の分類	<p><input type="checkbox"/>ヒト血液由来成分、<input type="checkbox"/>ヒト細胞組織、<input type="checkbox"/>ヒト尿由来成分、<input type="checkbox"/>ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、<input type="checkbox"/>反芻動物由来成分、<input type="checkbox"/>動物細胞組織、<input checked="" type="checkbox"/>動物由来成分、<input type="checkbox"/>その他（ ）</p>
生物由来原料等の使用目的	<p><input type="checkbox"/>有効成分、<input type="checkbox"/>宿主細胞、<input type="checkbox"/>培地添加物、<input checked="" type="checkbox"/>その他の製造原料等（原材料の消化）、<input type="checkbox"/>製剤添加物、<input type="checkbox"/>その他（ ）</p>
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	<p>不明である。</p>
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	<p>不明である。ただし、他社の製法の情報より製造工程において高温処理していると考えられる。</p>
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	<p>別紙 1 フローチャート参照</p>
ウイルスクリアランス試験結果の概要	<p>【生物由来原料又は材料の製造工程】 不明である。 【製品の製造工程】 別紙 3 参照</p>

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	ゼラチン*（同一メーカーの同時期に製造されたロットの資料からブタの骨に由来すると考えられる） *IPVの3型マスターシードの調製に用いた。
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input checked="" type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料等（ ）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	不明である。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	不明である。なお、当該成分は生物由来原料基準動物由来原料基準（1）に記載されている、『細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知なもの』に該当する。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 不明である。 【製品の製造工程】 別紙3 参照

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	ヘミン（ブタ、血液） Hib のワーキングシート調製と、Hib の培養工程に使用する培地に含まれる。 ^[a]
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input checked="" type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料等（ ）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	当該成分は原材料を提供するブタ（原産国 ドイツ ^[b] ）に対して、と畜前後に獣医師により、疾病などの有無についての検査を実施して適格性が確認されている。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	原料の製造業者で <input checked="" type="checkbox"/> ℃、 <input checked="" type="checkbox"/> 分間の加熱処理を行う。なお、 <input checked="" type="checkbox"/> ℃、 <input checked="" type="checkbox"/> 分間の加熱処理は「生物由来原料基準の運用について（平成 26 年 10 月 2 日 薬食審査発 1002 第 1 号、薬食機参発 1002 第 5 号）」の別添 1 に示された「ウイルス不活化の検証がなされた加熱条件」と同等の条件である。 また、当該成分を含む培地の調製時に、高圧蒸気滅菌処理（ <input checked="" type="checkbox"/> ℃以上、 <input checked="" type="checkbox"/> 分間以上）により病原体の不活化処理を行って使用する。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。

[a] マスターシードの調製及び非臨床～第 II 相試験までの開発には合成品を用いたため、生物由来原料は含まれていない。

[b] 投与経路検討試験（第 II-2 相試験）及び第 III 相試験の被験薬の製造に用いたヘミンの由来となった原料の原産国は中国であった。届出伝染病の臨床的症状が無かった食用レベルのブタの血液に由来し、加熱処理（℃以上、 時間以上）及び低 pH 処理が行われたものを使用した。

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クイントバック水性懸濁注射用

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	乳糖水和物（ウシ、乳） Hib 製剤の添加剤（賦形剤）として使用する。
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input checked="" type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料等（ ）、 <input checked="" type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	当該成分は、平成 26 年 10 月 2 日付薬食審査発 1002 第 1 号薬食機参発 1002 第 5 号にて規定された「高温及びアルカリ処理により製する原料等その他の適切な処理により製するもの」に該当するため、反芻動物由来原料基準の対象外である。また、同通知にて規定された「科学的に公知のもの」にも該当するため、動物由来原料基準の対象外である。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	不明である。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。

クイントバック水性懸濁注射用

別紙1 製造工程の概要（フローチャート）

太字：生物由来原料又は材料

下線：ウイルス等の不活化及び除去工程

(1) 原薬①精製百日せきワクチン原液の製造方法

百日せき菌シード

スキムミルク

百日せき菌マスターシード

ペプトン、パンクレアチン、牛血液、カザミノ酸

百日せき菌ワーキングシード

カザミノ酸

1) 菌の培養

カザミノ酸

2) [] []

アポセルロプラスミン、ヘパリンナトリウム

ろ過（ポアサイズ [] μm）

3) [] [] へ

4) [] []

無菌ろ過（ポアサイズ [] μm）

減毒化（ホルマリンを最終濃度 [] vol%、[] °C、[] 日間）

6) 精製百日せきワクチン原液調製へ

3) [] []

5) [] []

無菌ろ過（ポアサイズ [] μm）

減毒化（ホルマリンを最終濃度 [] vol%、[] °C、[] 日間）

(6) 精製百日せきワクチン原液調製

クイントバック水性懸濁注射用

(2) 原薬②精製ジフテリアトキソイド原液の製造方法

ジフテリア菌シード

スキムミルク

ジフテリア菌マスターシード

カザミノ酸、ペプトン、牛肉、馬血清

ジフテリア菌ワーキングシード

カザミノ酸

1) 菌の培養

カザミノ酸

ろ過 (ポアサイズ ■ μm)

2) 精製

3) 無毒化 (トキソイド化)

ろ過 (ポアサイズ ■ μm)

無毒化 (ホルマリンを最終濃度 ■ vol%、■ °C、■ 日間)

無菌ろ過 (ポアサイズ ■ μm)

クイントバック水性懸濁注射用

(3) 原薬③精製破傷風トキソイド原液の製造方法

破傷風菌シード

スキムミルク

破傷風菌マスターシード

ペプトン、牛肉、牛肝臓、ポリペプトン、パンクレアチン、ハートエキス

破傷風菌ワーキングシード

ペプトン、ハートエキス

1) 菌の培養

ペプトン、ハートエキス
ろ過 (ポアサイズ ■ μm)

2) 精製

3) 無毒化 (トキソイド化)

ろ過 (ポアサイズ ■ μm)
無毒化 (ホルマリンを最終濃度 ■ vol%、■ °C、■ 日間)
無菌ろ過 (ポアサイズ ■ μm)

(4) 原薬④～⑥1型、2型、及び3型IPV単価バルク原液の製造方法

マスターファイル (登録番号 ■■■■■ ■■■■■ 及び ■■■■■) の情報を参照する。

クイントバック水性懸濁注射用

(5) 原薬⑦インフルエンザ菌 b 型原液の製造方法

インフルエンザ菌 b 型シード

インフルエンザ菌 b 型マスターシード

インフルエンザ菌 b 型ワーキングシード

ヘミン

高压蒸気滅菌 (■■°C以上、■■分間以上：培地調製時)

1) 培養

ヘミン

高压蒸気滅菌 (■■°C以上、■■分間以上：培地調製時)

2) PRP 精製

3) ■■ ■■

4) PRP 活性化

6) PRP-T 結合へ

5) 破傷風トキソイド バッファー置換・濃縮

6) PRP-T 結合へ

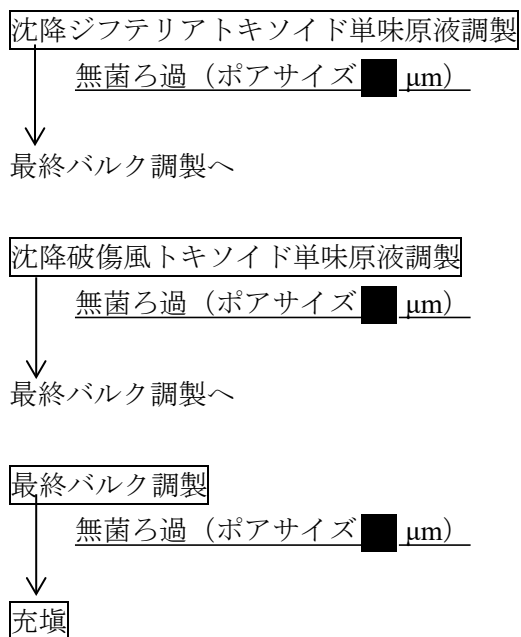
6) PRP-T 結合

7) 原液調製

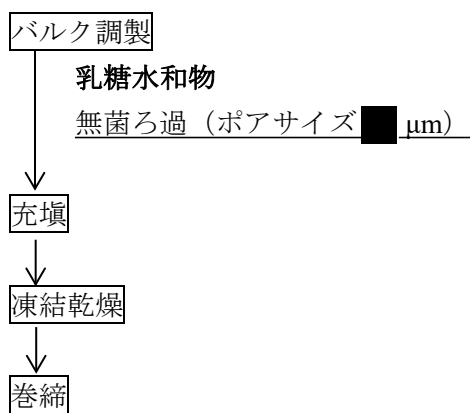
無菌ろ過 (ポアサイズ■■um)

クイントバック水性懸濁注射用

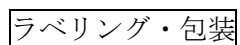
(6) シリンジ製剤の製造方法



(7) バイアル製剤の製造方法



(8) 最終製品の製造方法



1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ
クイントバック水性懸濁注射用

別紙2 ウイルスクリアランス試験結果の概要（原薬①～③）

ウイルススクリアランス試験の実施にあたっては、ICH ガイドライン Q5A の「V. ウイルスクリアランス試験と精製バルクにおけるウイルス試験の意義、考え方及び実施要領」に従って、「ケース A」の非特異的モデルウイルスを用いたウイルススクリアランス工程の特性解析試験を行った。

百日せき菌防御抗原、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドの製造工程において、ウイルスの不活化に最も有効であると考えられる工程は、それぞれの精製毒素液のホルムアルデヒド処理を行う無毒化又は減毒化工程である。よって、原薬①の精製百日せきワクチン原液の PT 減毒化工程と FHA 減毒化工程、原薬②の精製ジフテリアトキソイド原液の無毒化工程をウイルススクリアランス試験の評価の対象とした。なお、原薬③の精製破傷風トキソイド原液については、全ての原材料がオートクレーブにより滅菌可能であるため、評価対象とはしなかった。

(1) 原薬①（精製百日せきワクチン原液）

PT 減毒化工程について、各モデルウイルスのウイルス感染価が検出限界未満となるのに要した時間及びウイルススクリアランス指数（LRV）の結果を表 2-1 に示した。

表 2-1 ウイルスクリアランス試験の結果（PT 減毒化工程）

モデルウイルス	ウイルス感染価が検出限界未満となるのに要した時間		不活化終了時（●日後）の LRV	
	試験 1	試験 2	試験 1	試験 2
単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV)	1 日	1 日	>4.22	>4.44
日本脳炎ウイルス (JEV)	1 日	1 日	>4.20	>4.27
ポリオウイルス Sabin1 型 (PV)	1 日	1 日	>5.39	>5.36

FHA 減毒化工程について、各モデルウイルスのウイルス感染価が検出限界未満となるのに要した時間及びウイルススクリアランス指数（LRV）の結果を表 2-2 に示した。

表 2-2 ウイルスクリアランス試験の結果（FHA 減毒化工程）

モデルウイルス	ウイルス感染価が検出限界未満となるのに要した時間		不活化終了時（●日後）の LRV	
	試験 1	試験 2	試験 1	試験 2
単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV)	1 日	1 日	>3.90	>3.90
日本脳炎ウイルス (JEV)	1 日	1 日	>4.22	>4.02
ポリオウイルス Sabin1 型 (PV)	1 日	1 日	>5.29	>5.02

(2) 原薬②（精製ジフテリアトキソイド原液）

無毒化工程について、各モデルウイルスのウイルス感染価が検出限界未満となるのに要した時間及びウイルススクリアランス指数（LRV）の結果を表 2-3 に示した。

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ
クイントバック水性懸濁注射用

表 2-3 ウイルスクリアランス試験の結果（無毒化工程）

モデルウイルス	ウイルス感染価が検出限界未満となるのに要した時間		不活化終了時（■ 日後）の LRV	
	試験 1	試験 2	試験 1	試験 2
単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV)	1 日	1 日	>4.45	>4.53
日本脳炎ウイルス (JEV)	1 日	1 日	>4.38	>4.55
ポリオウイルス Sabin1 型 (PV)	1 日	1 日	>4.99	>5.09

(3) 原薬③（精製破傷風トキソイド原液）

全ての原材料がオートクレーブにより滅菌可能であるため、評価対象とはしなかった。

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ
クイントバック水性懸濁注射用

別紙3 ウイルスクリアランス試験結果の概要（原薬④～⑥）

マスターファイル（登録番号 [REDACTED] [REDACTED] 及び [REDACTED]）の情報を参照する。

別紙4 ウイルスクリアランス試験結果の概要（アポセルロプラスミン）

ゲルの調製に用いるアポセルロプラスミンは、冷エタノール分画、ウイルス除去膜（ポアサイズ \blacksquare nm）によるウイルス除去並びに液状加熱処理（ \blacksquare °C、 \blacksquare 時間）により病原体の不活化／除去処理を行っている。それらの工程におけるウイルススクリアランス評価結果を表 4-1 に示す。

表 4-1 新規アポセルロプラスミンのウイルススクリアランス評価結果（LRV^[a]）

工程	DNA ウイルス		RNA ウイルス	
	仮性狂犬病ウイルス (PRV)	ブタパルボウイルス (PPV)	ウシ下痢症ウイルス (BVDV)	A 型肝炎ウイルス (HAV)
冷エタノール分画 (\blacksquare)	5.0	1.9	4.7	
ウイルス除去膜ろ過 ^[b]	≥ 4.8	≥ 3.9	≥ 5.4	≥ 4.5
液状加熱処理（濃縮液）	≥ 3.7	1.5	≥ 5.3	≥ 3.4
LRV の合計値	≥ 13.5	≥ 7.3	≥ 15.4	≥ 7.9
ウイルス除去膜ろ過（参考） ^[c]	> 5.6	1.7	≥ 5.4	3.3

[a] Log Reduction Value の略。

[b] ウイルスに対する安全性を高めるため、ポアサイズが \blacksquare nm の膜を使用した。

[c] ヒト血漿由来静注グロブリンのウイルス除去膜（ポアサイズ \blacksquare nm）ろ過におけるウイルススクリアランス値（文献上の数値、PRV 以外：[文献 1]、PRV：[文献 2]）を示した。

参考文献

- 1) Poelsler G, Berting A, Kindermann J, Spruth M, Hämmerle T, Teschner W, et al. A new liquid intravenous immunoglobulin with three dedicated virus reduction steps: virus and prion reduction capacity. Vox Sang. 2008 Apr;94(3):184-92. [3.3-6]
- 2) Troccoli NM, McIver J, Losikoff A, Poiley J. Removal of viruses from human intravenous immune globulin by 35 nm nanofiltration. Biologicals. 1998 Dec;26(4):321-9. [3.3-7]

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考の別
3.2 データ又は報告書								
3.2.S 原薬①（精製百日せきワクチン原液、KMB）								
3.2.S.1 一般情報（精製百日せきワクチン原液、KMB）								
3.2.S.1.1	-	名称（精製百日せきワクチン原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.1.2	-	構造（精製百日せきワクチン原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.1.3	-	一般特性（精製百日せきワクチン原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.2 製造（精製百日せきワクチン原液、KMB）								
3.2.S.2.1	-	製造業者（精製百日せきワクチン原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.2.2	-	製造方法及びプロセス・コントロール（精製百日せきワクチン原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.2.3	-	原材料の管理（精製百日せきワクチン原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.2.3-1	-	供給元成績書（原薬①）	■	-	-	海外	-	参考
3.2.S.2.4	-	重要工程及び重要中間体の管理（精製百日せきワクチン原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.2.4-1	-	安定性試験実施報告書（中間報告）20■年■月 精製PT原液（■）の長期保存試験	一般財団法人化学及血清療法研究所	20■年■月～20■年■月	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2	-	安定性試験実施報告書（中間報告）20■年■月 精製PT原液（■）の長期保存試験	一般財団法人化学及血清療法研究所	20■年■月～20■年■月	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.4-3	-	安定性試験実施報告書（中間報告）20■年■月 精製PT原液（■）の長期保存試験	一般財団法人化学及血清療法研究所	20■年■月～20■年■月	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.4-4	■	クアトロバック皮下注シリンジ 精製PT原液（製造番号■）の安定性試験 長期保存試験 20■年■月中間報告	KMバイオロジクス株式会社	20■年■月～20■年■月	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.4-5	-	安定性試験実施報告書（中間報告）20■年■月 精製FHA原液（■）の長期保存試験	一般財団法人化学及血清療法研究所	20■年■月～20■年■月	-	国内	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.2.4-6	-	安定性試験実施報告書（中間報告）20■■年■■月 精製FHA原液（■■■■）の長期保存試験	一般財団法人化学及血清療法研究所	20■■年■■月～20■■年■■月	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.4-7	-	安定性試験実施報告書（中間報告）20■■年■■月 精製FHA原液（■■■■）の長期保存試験	一般財団法人化学及血清療法研究所	20■■年■■月～20■■年■■月	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.4-8	■■■■	クアトロバック皮下注シリンジ 精製FHA原液（製造番号■■■■）の安定性試験 長期保存試験 20■■年■■月中間報告	KMバイオロジクス株式会社	20■■年■■月～20■■年■■月	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.5	-	プロセス・バリデーション／プロセス評価（精製百日せきワクチン原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.2.6	-	製造工程の開発の経緯（精製百日せきワクチン原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.3 特性（精製百日せきワクチン原液、KMB）								
3.2.S.3.1	-	構造その他の特性の解明（精製百日せきワクチン原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.3.2	-	不純物（精製百日せきワクチン原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.4 原薬の管理（精製百日せきワクチン原液、KMB）								
3.2.S.4.1	-	規格及び試験方法（精製百日せきワクチン原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.4.2	-	試験方法（分析方法）（精製百日せきワクチン原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.4.3	-	試験方法（分析方法）のバリデーション（精製百日せきワクチン原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.4.4	-	ロット分析（精製百日せきワクチン原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.4.5	-	規格及び試験方法の妥当性（精製百日せきワクチン原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質（精製百日せきワクチン原液、KMB）								
3.2.S.5	-	標準品又は標準物質（精製百日せきワクチン原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.6 容器及び施栓系（精製百日せきワクチン原液、KMB）								
3.2.S.6	-	容器及び施栓系（精製百日せきワクチン原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.7 安定性（精製百日せきワクチン原液、KMB）								
3.2.S.7.1	-	安定性のまとめ及び結論（精製百日せきワクチン原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.7.2	-	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（精製百日せきワクチン原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.7.3	-	安定性データ（精製百日せきワクチン原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.7.3-1	-	安定性試験実施報告書 精製百日せきワクチン原液（██████）の長期保存試験	一般財団法人化学及血清療法研究所	20██年██月～20██年██月	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2	-	安定性試験実施報告書 精製百日せきワクチン原液（██████）（長期保存試験）	一般財団法人化学及血清療法研究所	20██年██月～20██年██月	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-3	-	安定性試験実施報告書 精製百日せきワクチン原液（██████）の長期保存試験	一般財団法人化学及血清療法研究所	20██年██月～20██年██月	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-4	██████	クアトロバック皮下注シリンジ 精製百日せきワクチン原液（製造番号██████）の安定性試験 長期保存試験 最終報告書	KMバイオロジクス株式会社	20██年██月～20██年██月	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-5	██████	クアトロバック皮下注シリンジ 精製百日せきワクチン原液（製造番号██████）の安定性試験 長期保存試験 20██年██月中旬報告	KMバイオロジクス株式会社	20██年██月～20██年██月	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-6	██████	クアトロバック皮下注シリンジ 精製百日せきワクチン原液（製造番号██████）の安定性試験 長期保存試験 20██年██月中旬報告	KMバイオロジクス株式会社	20██年██月～20██年██月	-	国内	社内資料	評価
3.2.S 原薬②（精製ジフテリアトキソイド原液、KMB）								
3.2.S.1 一般情報（精製ジフテリアトキソイド原液、KMB）								
3.2.S.1.1	-	名称（精製ジフテリアトキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.1.2	-	構造（精製ジフテリアトキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.1.3	-	一般特性（精製ジフテリアトキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.2 製造（精製ジフテリアトキソイド原液、KMB）								
3.2.S.2.1	-	製造業者（精製ジフテリアトキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.2.2	-	製造方法及びプロセス・コントロール（精製ジフテリアトキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.2.3	-	原材料の管理（精製ジフテリアトキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.2.3-1	-	供給元成績書（原薬②）	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	-	-	国内、海外	-	参考
3.2.S.2.4	-	重要工程及び重要中間体の管理（精製ジフテリアトキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.2.5	-	プロセス・バリデーション／プロセス評価（精製ジフテリアトキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.2.6	-	製造工程の開発の経緯（精製ジフテリアトキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.3 特性（精製ジフテリアトキソイド原液、KMB）								
3.2.S.3.1	-	構造その他の特性の解明（精製ジフテリアトキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.3.2	-	不純物（精製ジフテリアトキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.4 原薬の管理								
3.2.S.4.1	-	規格及び試験方法（精製ジフテリアトキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.4.2	-	試験方法（分析方法）（精製ジフテリアトキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.4.3	-	試験方法（分析方法）のバリデーション（精製ジフテリアトキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.4.4	-	ロット分析（精製ジフテリアトキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.4.5	-	規格及び試験方法の妥当性（精製ジフテリアトキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質（精製ジフテリアトキソイド原液、KMB）								
3.2.S.5	-	標準品又は標準物質（精製ジフテリアトキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系（精製ジフテリアトキソイド原液、KMB）								
3.2.S.6	-	容器及び施栓系（精製ジフテリアトキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.7 安定性								
3.2.S.7.1	-	安定性のまとめ及び結論（精製ジフテリアトキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.7.2	-	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（精製ジフテリアトキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.7.3	-	安定性データ（精製ジフテリアトキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.7.3-1	-	安定性試験実施中間報告書 20■年■月 ジフテリアトキソイド原液（■）（長期保存試験）	一般財団法人化学及血清療法研究所	20■年■月～20■年■月	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2	-	安定性試験実施中間報告書 20■年■月 ジフテリアトキソイド原液（■）（長期保存試験）	一般財団法人化学及血清療法研究所	20■年■月～20■年■月	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-3	-	安定性試験実施中間報告書 20■年■月 ジフテリアトキソイド原液（■）（長期保存試験）	一般財団法人化学及血清療法研究所	20■年■月～20■年■月	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-4	■	クアトロバック皮下注シリンジ 精製ジフテリアトキソイド原液（製造番号■）の安定性試験 長期保存試験 最終報告	KMバイオロジクス株式会社	20■年■月～20■年■月	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-5	■	クアトロバック皮下注シリンジ 精製ジフテリアトキソイド原液（製造番号■）の安定性試験 長期保存試験 20■年■月中間報告	KMバイオロジクス株式会社	20■年■月～20■年■月	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-6	■	クアトロバック皮下注シリンジ 精製ジフテリアトキソイド原液（製造番号■）の安定性試験 長期保存試験 20■年■月中間報告	KMバイオロジクス株式会社	20■年■月～20■年■月	-	国内	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考の別
3.2.S 原薬③（精製破傷風トキソイド原液、KMB）								
3.2.S.1 一般情報（精製破傷風トキソイド原液、KMB）								
3.2.S.1.1	-	名称（精製破傷風トキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.1.2	-	構造（精製破傷風トキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.1.3	-	一般特性（精製破傷風トキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.2 製造								
3.2.S.2.1	-	製造業者（精製破傷風トキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.2.2	-	製造方法及びプロセス・コントロール（精製破傷風トキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.2.3	-	原材料の管理（精製破傷風トキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.2.3-1	-	供給元成績書（原薬③）	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	-	-	国内、海外	-	参考
3.2.S.2.4	-	重要工程及び重要中間体の管理（精製破傷風トキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.2.5	-	プロセス・バリデーション/プロセス評価（精製破傷風トキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.2.6	-	製造工程の開発の経緯（精製破傷風トキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.3 特性								
3.2.S.3.1	-	構造その他の特性の解明（精製破傷風トキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.3.2	-	不純物（精製破傷風トキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価

1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考の別
3.2.S.4 原薬の管理								
3.2.S.4.1	-	規格及び試験方法（精製破傷風トキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.4.2	-	試験方法（分析方法）（精製破傷風トキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.4.3	-	試験方法（分析方法）のバリデーション（精製破傷風トキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.4.4	-	ロット分析（精製破傷風トキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.4.5	-	規格及び試験方法の妥当性（精製破傷風トキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質（精製破傷風トキソイド原液、KMB）								
3.2.S.5	-	標準品又は標準物質（精製破傷風トキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系（精製破傷風トキソイド原液、KMB）								
3.2.S.6	-	容器及び施栓系（精製破傷風トキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.7 安定性（精製破傷風トキソイド原液、KMB）								
3.2.S.7.1	-	安定性のまとめ及び結論（精製破傷風トキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.7.2	-	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（精製破傷風トキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.7.3	-	安定性データ（精製破傷風トキソイド原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.7.3-1	-	安定性試験実施中間報告書 20●●年●月 破傷風トキソイド原液（●●●●）（長期保存試験）	一般財団法人化学及血清療法研究所	20●●年●月～20●●年●月	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2	-	安定性試験実施中間報告書 20●●年●月 破傷風トキソイド原液（●●●●）（長期保存試験）	一般財団法人化学及血清療法研究所	20●●年●月～20●●年●月	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-3	-	安定性試験実施中間報告書 20●●年●月 破傷風トキソイド原液（●●●●）（長期保存試験）	一般財団法人化学及血清療法研究所	20●●年●月～20●●年●月	-	国内	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.7.3-4	██████	クアトロバック皮下注シリンジ 精製破傷風トキソイド原液（製造番号██████）の安定性試験 長期保存試験 20██年██月中旬報告	KMバイオロジクス株式会社	20██年██月～20██年██月	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-5	██████	クアトロバック皮下注シリンジ 精製破傷風トキソイド原液（製造番号██████）の安定性試験 長期保存試験 20██年██月中旬報告	KMバイオロジクス株式会社	20██年██月～20██年██月	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-6	██████	クアトロバック皮下注シリンジ 精製破傷風トキソイド原液（製造番号██████）の安定性試験 長期保存試験 20██年██月中旬報告	KMバイオロジクス株式会社	20██年██月～20██年██月	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-7	██████	精製破傷風トキソイド原薬（MTプラント）の凍結保存における安定性試験 長期保存試験 20██年██月中旬報告	KMバイオロジクス株式会社	20██年██月～20██年██月	-	国内	社内資料	評価
3.2.S 原薬⑦（インフルエンザ菌b型原液、KMB）								
3.2.S.1 一般情報（インフルエンザ菌b型原液、KMB）								
3.2.S.1.1	-	名称（インフルエンザ菌b型原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.1.2	-	構造（インフルエンザ菌b型原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.1.3	-	一般特性（インフルエンザ菌b型原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.2 製造（インフルエンザ菌b型原液、KMB）								
3.2.S.2.1	-	製造業者（インフルエンザ菌b型原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.2.2	-	製造方法及びプロセス・コントロール（インフルエンザ菌b型原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.2.3	-	原材料の管理（インフルエンザ菌b型原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.2.3-1	-	検査成績書、証明書（ヘミン）	██████████	-	-	国内	-	参考
3.2.S.2.3-2	-	Certificate of Analysis、 VETERINARY CERTIFICATE、 STATEMENT（Hemin）	██████████	-	-	海外	-	参考
3.2.S.2.4	-	重要工程及び重要中間体の管理（インフルエンザ菌b型原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.2.4-1	■	Hib実生産保管検体安定性データ取得（清澄化後液）（■）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2	■	凍結濃縮破傷風トキソイド原液の凍結保存における安定性評価（20■年■月中旬報告）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.4-3	■	濃縮精製コンジュゲートの冷蔵保存における安定性評価	KMバイオロジクス株式会社	20■年■月～20■年■月	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.5	-	プロセス・バリデーション/プロセス評価（インフルエンザ菌b型原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.2.5-1	■	KD-370 Hib原薬調製工程ろ過フィルターバクテリアチャレンジ試験	■	20■年■月～20■年■月	-	海外	-	評価
3.2.S.2.5-2	■	F棟Hib原液製造工程の実生産規模での確認	KMバイオロジクス株式会社	20■年■月～20■年■月	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.6	-	製造工程の開発の経緯（インフルエンザ菌b型原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.3 特性（インフルエンザ菌b型原液、KMB）								
3.2.S.3.1	-	構造その他の特性の解明（インフルエンザ菌b型原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.3.2	-	不純物（インフルエンザ菌b型原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.4 原薬の管理（インフルエンザ菌b型原液、KMB）								
3.2.S.4.1	-	規格及び試験方法（インフルエンザ菌b型原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.4.2	-	試験方法（分析方法）（インフルエンザ菌b型原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.4.3	-	試験方法（分析方法）のバリデーション（インフルエンザ菌b型原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.4.4	-	ロット分析（インフルエンザ菌b型原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.4.5	-	規格及び試験方法の妥当性（インフルエンザ菌b型原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.5 標準品又は標準物質（インフルエンザ菌b型原液、KMB）								
3.2.S.5	-	標準品又は標準物質（インフルエンザ菌b型原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系（インフルエンザ菌b型原液、KMB）								
3.2.S.6	-	容器及び施栓系（インフルエンザ菌b型原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.7 安定性（インフルエンザ菌b型原液、KMB）								
3.2.S.7.1	-	安定性のまとめ及び結論（インフルエンザ菌b型原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.7.2	-	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（インフルエンザ菌b型原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.7.3	-	安定性データ（インフルエンザ菌b型原液、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.S.7.3-1	■■■■	KD-370 Hib原薬の長期保存試験（■■■■）	KMバイオロジクス株式会社	20■■年■■月～20■■年■■月	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2	■■■■	KD-370 Hib原薬の加速試験（■■■■）	KMバイオロジクス株式会社	20■■年■■月～20■■年■■月	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-3	■■■■	KD-370 Hib原薬（製造番号■■■■）の安定性試験 温度苛酷試験 最終報告	KMバイオロジクス株式会社	20■■年■■～20■■年■■	-	国内	社内資料	評価
3.2.P 製剤①（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、注射剤）								
3.2.P.1 製剤及び処方（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、注射剤）								
3.2.P.1	-	製剤及び処方（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯（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、注射剤）								
3.2.P.2	-	製剤開発の経緯（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.3 製造（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、注射剤）								
3.2.P.3.1	-	製造者（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.3.2	-	製造処方（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.3.3	-	製造工程及びプロセス・コントロール（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.3.4	-	重要工程及び重要中間体の管理（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.3.4-1	-	不活化ポリオワクチン3価混合バルクの安定性試験（長期保存試験）	■■■■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	-	国内	-	参考
3.2.P.3.4-2	■■■■■■■■	クアトロバック皮下注シリンジ 沈降ジフテリアトキソイド単味原液（製造番号■■■■■■■■）の安定性試験 長期保存試験 最終報告	KMバイオロジクス株式会社	20■■年■■月～20■■年■■月	-	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4-3	■■■■■■■■	クアトロバック皮下注シリンジ 沈降破傷風トキソイド単味原液（製造番号■■■■■■■■）の安定性試験 長期保存試験 最終報告	KMバイオロジクス株式会社	20■■年■■月～20■■年■■月	-	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4-4	■■■■■■■■	沈降破傷風トキソイド単味原液（製造番号■■■■■■■■）の安定性試験 長期保存試験 20■■年■■月中間報告	KMバイオロジクス株式会社	20■■年■■月～20■■年■■月	-	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5	-	プロセス・バリデーション／プロセス評価（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.3.5-1	■■■■■■■■	クアトロバック 合志事業所パイロットスケール製造に向けた沈降破傷風トキソイド単味原液製造	KMバイオロジクス株式会社	20■■年■■月～20■■年■■月	-	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5-2	-	不活化ポリオワクチン3価混合バルクの試験成績	■■■■■■■■	-	-	国内	-	参考
3.2.P.3.5-3	-	不活化ポリオワクチン3価混合バルク_3.2.P.3_該当資料	■■■■■■■■	-	-	国内	-	参考
3.2.P.3.5-4	■■■■■■■■	クアトロバック 合志事業所パイロットスケール製造に向けた最終バルク製造	KMバイオロジクス株式会社	20■■年■■月	-	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5-5	■■■■■■■■	クアトロバック 合志事業所でのパイロットスケール製造（充てん工程）	KMバイオロジクス株式会社	20■■年■■月	-	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5-6	■■■■■■■■	クアトロバック 合志事業所でのパイロットスケール製造（検査工程）	KMバイオロジクス株式会社	20■■年■■月～20■■年■■月	-	国内	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.3.5-7		クアトロバック長期保存試験用製造 アルミゲル均一性評価（濁度検査）	KMバイオロジクス株式会社	20■■年■■月～20■■年■■月	-	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5-8	-	細菌リアチャレンジ試験（沈降ジフテリアトキソイド単味原液調製工程）	一般財団法人化学及血清療法研究所	-	-	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5-9	-	細菌リアチャレンジ試験（沈降破傷風トキソイド単味原液調製工程）	一般財団法人化学及血清療法研究所	-	-	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5-10	-	細菌リアチャレンジ試験（不活化ポリオウイルス三価混合バルク調製工程）	一般財団法人化学及血清療法研究所	-	-	国内	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理（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、注射剤）								
3.2.P.4.1	-	規格及び試験方法（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.4.2	-	試験方法（分析方法）（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.4.3	-	試験方法（分析方法）のバリデーション（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.4.4	-	規格及び試験方法の妥当性（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.4.5	-	ヒト又は動物起源の添加剤（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.4.6	-	新規添加剤（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.5 製剤の管理（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、注射剤）								
3.2.P.5.1	-	規格及び試験方法（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.5.2	-	試験方法（分析方法）（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.5.3	-	試験方法（分析方法）のバリデーション（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.3 製造（乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、注射剤）								
3.2.P.3.1	-	製造者（乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.3.2	-	製造処方（乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.3.3	-	製造工程及びプロセス・コントロール（乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.3.4	-	重要工程及び重要中間体の管理（乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.3.5	-	プロセス・バリデーション／プロセス評価（乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.3.5-1	■■■■	Hibワクチン開発用（KD-370）用バルク調製用ろ過フィルターバクテリアチャレンジ試験	■■■■	20■■年■■～20■■年■■月	-	海外	-	評価
3.2.P.3.5-2	■■■■	Hib製剤 実生産開始に伴う最終バルク調製工程プロセスバリデーション	KMバイオロジクス株式会社	20■■年■■～20■■年■■月	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-3	■■■■	R棟2階Hib（充填・凍結乾燥工程）実生産規模での確認	KMバイオロジクス株式会社	20■■年■■～20■■年■■月	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理（乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、注射剤）								
3.2.P.4.1	-	規格及び試験方法（乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.4.2	-	試験方法（分析方法）（乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.4.3	-	試験方法（分析方法）のバリデーション（乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.4.4	-	規格及び試験方法の妥当性（乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.4.5	-	ヒト又は動物起源の添加剤（乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.4.6	-	新規添加剤（乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価

1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考の別
3.2.P.5 製剤の管理（乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、注射剤）								
3.2.P.5.1	-	規格及び試験方法（乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.5.2	-	試験方法（分析方法）（乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.5.3	-	試験方法（分析方法）のバリデーション（乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.5.4	-	ロット分析（乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.5.5	-	不純物の特性（乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.5.6	-	規格及び試験方法の妥当性（乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質（乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、注射剤）								
3.2.P.6	-	標準品又は標準物質（乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系（乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、注射剤）								
3.2.P.7	-	容器及び施栓系（乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.8 安定性（乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、注射剤）								
3.2.P.8.1	-	安定性のまとめ及び結論（乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.8.2	-	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.8.3	-	安定性データ（乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.8.3-1	■■■■	KD-370 Hib製剤（0.72 mL充填）の長期保存試験 中間報告書（保存■■■箇月）	KMバイオロジクス株式会社	20■■年■■月～20■■年■■月	-	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2	■■■■	KD-370 Hib製剤（0.72 mL充填）の加速試験	KMバイオロジクス株式会社	20■■年■■月～20■■年■■月	-	国内	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.8.3-3		KD-370 Hib製剤（製造番号）の安定性試験 温度苛酷試験 最終報告	KMバイオロジクス株式会社	20年 月～20年 月		国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-4		KD-370 Hib製剤（製造番号）の光安定性試験／最終報告	KMバイオロジクス株式会社	20年 月～20年 月		国内	社内資料	評価
3.2.P 製剤③（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、注射剤）								
3.2.P.1 製剤及び処方（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、注射剤）								
3.2.P.1	-	製剤及び処方（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯（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、注射剤）								
3.2.P.2	-	製剤開発の経緯（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.3 製造（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、注射剤）								
3.2.P.3.1	-	製造者（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.3.2	-	製造処方（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.3.3	-	製造工程及びプロセス・コントロール（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.3.4	-	重要工程及び重要中間体の管理（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.3.5	-	プロセス・バリデーション／プロセス評価（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.4 添加剤の管理（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、注射剤）								
該当資料なし								
3.2.P.5 製剤の管理（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、注射剤）								
3.2.P.5.1	-	規格及び試験方法（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.5.2	-	試験方法（分析方法）（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.5.3	-	試験方法（分析方法）のバリデーション（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.5.4	-	ロット分析（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.5.5	-	不純物の特性（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.5.6	-	規格及び試験方法の妥当性（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質（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、注射剤）								
3.2.P.6	-	標準品又は標準物質（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系（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、注射剤）								
3.2.P.7	-	容器及び施栓系（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.8 安定性（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、注射剤）								
3.2.P.8.1	-	安定性のまとめ及び結論（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.8.2	-	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.8.3	-	安定性データ（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、注射剤）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.P.8.3-1	██████	最終製品（Hib製剤・クアトロバック混合後）の使用時安定性評価（██████）	KMバイオロジクス株式会社	20██年██月	-	国内	社内資料	評価
3.2.A その他								
3.2.A.1	-	製造施設及び設備（クイントバック水性懸濁注射用、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.A.2	-	外来性感染性物質の安全性評価（クイントバック水性懸濁注射用、注射剤、KMB）	KMバイオロジクス株式会社	-	-	国内	-	評価

1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考の別
3.2.A.3	-	添加剤	KMバイオロジクス 株式会社	-	-	国内	-	評価
3.2.R 各極の要求資料								
該当資料なし								
3.3 参考文献								
3.3-1	-	Study of the chemical stability of the capsular polysaccharide produced by <i>Haemophilus influenzae</i> type b.	Felipe de Oliveira Cintra, Mickie Takagi.	-	-	-	Carbohydrate Polymers. 2015;116:167-72.	参考
3.3-2	-	Recommendations for the production and control of <i>Haemophilus influenzae</i> type b conjugate vaccines, 2000. Available at: https://www.who.int/publications/m/item/hib-conjugate-vaccines-annex-1-trs-no-897 .	WHO.	-	-	-	-	参考
3.3-3	-	有害性評価書. Ver.1.0. 2005; No.206. p.1-21.	独立行政法人製品評価 技術基盤機構.	-	-	-	-	参考
3.3-4	-	Activation of Soluble Polysaccharides with 1-Cyano-4-Dimethylaminopyridine Tetrafluoroborate (CDAP) for Use in Protein-Polysaccharide Conjugate Vaccines and Immunological Reagents. III Optimization of CDAP Activation.	Andrew Lees, Jackson F. Barr, Samson Gebretsaie.	-	-	-	Vaccines. 2020; 8(4):1-18.	参考
3.3-5	-	安全データシート 製品名 : L-Lysine monohydrochloride. 版 番号6.0, 2018年12月改訂.	Sigma-Aldrich Japan G.K.	-	-	-	-	参考
3.3-6	-	A new liquid intravenous immunoglobulin with three dedicated virus reduction steps: virus and prion reduction capacity.	Poelsler G, Berting A, Kindermann J, Spruth M, Hämmerle T, Teschner W, et al.	-	-	-	Vox Sang. 2008 Apr;94(3):184-92.	参考
3.3-7	-	Removal of viruses from human intravenous immune globulin by 35 nm nanofiltration.	Troccoli NM, Melver J, Losikoff A, Poiley J.	-	-	-	Biologicals. 1998 Dec;26(4):321-9.	参考

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考の別
4.2 試験報告書								
4.2.1 薬理試験								
4.2.1.1 効力を裏付ける試験								
4.2.1.1-1	██████	5混ワクチンにおける力価試験（D、P、T、IPV）の検討（██████）	KMバイオロジクス株式会社	20██年██月██日 ～20██年██月██日 20██年██月██日 ～20██年██月██日	一般財団法人化学及血清療法研究所	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-2	██████	筋肉内局所累積刺激性試験に供したウサギ血清の抗体価測定	KMバイオロジクス株式会社	20██年██月██日 ～20██年██月██日	一般財団法人化学及血清療法研究所、 ██████	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-3	██████	5混ワクチンにおける力価試験（不活化ポリオ）の検討	KMバイオロジクス株式会社	20██年██月██日 ～20██年██月██日 20██年██月██日 ～20██年██月██日	一般財団法人化学及血清療法研究所	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-4	██████	カニクイザルを用いた5混ワクチン（DPT-Sabin IPV/Hib）の免疫原性試験	一般財団法人化学及血清療法研究所	20██年██月██日 ～20██年██月██日	一般財団法人化学及血清療法研究所、 ██████	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-5	██████	5混ワクチン（DPT-IPV/Hib）のHib免疫原性試験（非臨床製剤）	一般財団法人化学及血清療法研究所	20██年██月██日～ ～20██年██月██日	一般財団法人化学及血清療法研究所	国内	社内資料	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験								
該当資料なし								
4.2.1.3 安全性薬理試験								
4.2.1.3-1	██████	KD2-370の皮下投与における覚醒下サルの心血管及び呼吸系に対する安全性薬理試験並びにKD-370との比較試験	██████	20██年██月 ～20██年██月	██████	国内	社内資料	評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験								
該当資料なし								
4.2.2 薬物動態試験								
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書								
該当資料なし								
4.2.2.2 吸収								
該当資料なし								
4.2.2.3 分布								
該当資料なし								
4.2.2.4 代謝								
該当資料なし								
4.2.2.5 排泄								
該当資料なし								

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考の別
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）								
該当資料なし								
4.2.2.7 その他の薬物動態試験								
4.2.3 毒性試験								
4.2.3.1 単回投与毒性試験								
4.2.3.1-1	██████	KD2-370のカニクイザルにおける間歇反復皮下投与毒性試験及びKD-370との比較試験	██████	20██年██月 ～20██年██月	██████	国内	社内資料	評価
4.2.3.2 反復投与毒性試験								
4.2.3.2-1	██████	KD2-370のカニクイザルにおける間歇反復皮下投与毒性試験及びKD-370との比較試験	██████	20██年██月 ～20██年██月	██████	国内	社内資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験								
該当資料なし								
4.2.3.3.1 In Vitro 試験								
該当資料なし								
4.2.3.3.2 In Vivo 試験								
該当資料なし								
4.2.3.4 がん原性試験								
4.2.3.4.1 長期がん原性試験								
該当資料なし								
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験								
該当資料なし								
4.2.3.4.3 その他の試験								
該当資料なし								
4.2.3.5 生殖発生毒性試験								
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験								
該当資料なし								
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験								
該当資料なし								
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験								
該当資料なし								
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験								
該当資料なし								
4.2.3.6 局所刺激性試験								
4.2.3.6-1	██████	KD2-370のウサギにおける皮下局所刺激性試験及びKD-370との比較試験	██████	20██年██月 ～20██年██月	██████	国内	社内資料	評価
4.2.3.6-2	██████	KD-370のウサギにおける筋肉局所累積刺激性試験	██████	20██年██月 ～20██年██月	██████	国内	社内資料	評価
4.2.3.7 その他の毒性試験								
4.2.3.7.1 抗原性試験								
該当資料なし								

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考の別
4.2.3.7.2 免疫毒性試験								
該当資料なし								
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験								
該当資料なし								
4.2.3.7.4 依存性試験								
該当資料なし								
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験								
該当資料なし								
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験								
該当資料なし								
4.2.3.7.7 その他の試験								
4.2.3.7.7-1	■■■■■	KD-370添加剤のウサギ筋肉内局所刺激性試験	■■■■■	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■■	国内	社内資料	評価
4.3 参考文献								
4.3-1	-	簡易相談結果要旨確認依頼書, 受付番号: 簡整■■■, 簡易相談日: ■■■年■■月■■日	独立行政法人医薬品医療機器総合機構	-	-	-	-	参考
4.3-2	-	簡易相談結果要旨確認依頼書, 受付番号: 簡整■■■, 簡易相談日: ■■■年■■月■■日	独立行政法人医薬品医療機器総合機構	-	-	-	-	参考
4.3-3	-	L-リシン塩酸塩	株式会社薬事日報社	-	-	-	医薬品添加物事典 2021. p706-707	参考
4.3-4	-	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 クアトロバック皮下注シリンジ 添付文書, 20■■年■■月改訂(第■■版)	KMバイオロジクス株式会社	-	-	-	-	参考
4.3-5	-	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 クアトロバック皮下注シリンジ CTD 第1部 1.13 その他 医薬品新添加物に関する資料	一般財団法人化学及血清療法研究所	-	-	-	-	参考

1.12 添付資料一覧

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考の別	電子データ提出
5.3 試験報告書及び関連情報									
5.3.1 生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書									
該当資料なし									
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書									
該当資料なし									
5.3.1.3 In Vitro - In Vivoの関連を検討した試験報告書									
該当資料なし									
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5.3.1.4-1		ヒト血清中 百日せき抗体価測定法 検査法バリデーション結果		20 年 月 日 ～20 年 月 日		国内	社内資料	評価	-
5.3.1.4-2		ジフテリア抗体価測定の前バリデーション 最終報告書		20 年 月 日 ～20 年 月 日		国内	社内資料	評価	-
5.3.1.4-3		ジフテリア抗体価測定法のバリデーション試験 最終報告書	一般財団法人 化学及血清療法 研究所	20 年 月 日 ～20 年 月 日、 20 年 月 日		国内	社内資料	評価	-
5.3.1.4-4		ヒト血清中 破傷風抗体価測定法 検査法バリデーション結果		20 年 月 日 ～20 年 月 日		国内	社内資料	評価	-
5.3.1.4-5		ポリオ抗体価測定におけるバリデーション試験 最終報告書	一般財団法人 化学及血清療法 研究所	20 年 月 日 ～20 年 月 日		国内	社内資料	評価	-
5.3.1.4-6		強毒株ポリオ抗体価測定におけるバリデーション試験 最終報告書	一般財団法人 化学及血清療法 研究所	20 年 月 日 ～20 年 月 日		国内	社内資料	評価	-
5.3.1.4-7		Haemophilus influenzae抗体価測定法のバリデーション試験 最終報告書		20 年 月 日 ～20 年 月 日		国内	社内資料	評価	-
5.3.1.4-8		ポリオ中和抗体価測定の前同等性評価 試験報告書	KMバイオロジ クス株式会社	20 年 月 日 ～20 年 月 日	KMバイオロジ クス株式会社	国内	社内資料	評価	-
5.3.1.4-9		ポリオ中和抗体価測定の前同等性評価 () 試験報告書	KMバイオロジ クス株式会社	20 年 月 日 ～20 年 月 日	KMバイオロジ クス株式会社	国内	社内資料	評価	-

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考の別	電子データ提出
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書									
該当資料なし									
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
該当資料なし									
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
該当資料なし									
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書									
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
該当資料なし									
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
該当資料なし									
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書									
該当資料なし									
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書									
該当資料なし									
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書									
該当資料なし									
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書									
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
該当資料なし									
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
該当資料なし									
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
5.3.5.1-1	370P1	KD-370 第I相試験 総括報告書	一般財団法人 化学及血清療法 研究所	20■■年■月 ~20■■年■月	-	国内	社内資料	評価	-
5.3.5.1-2	370P2	KD-370 第II相試験 総括報告書	一般財団法人 化学及血清療法 研究所	2015年■月 ~20■■年■月	-	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.1-3	370P2-2	KD-370 第II相投与経路検討試験 総括報告書	KMバイオロジ クス株式会社	2018年5月 ~20■■年■月	-	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.1-4	370P3	KD-370 第III相試験 総括報告書	KMバイオロジ クス株式会社	2018年■月 ~20■■年■月	-	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.2 非対照試験報告書									
該当資料なし									
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書									
該当資料なし									

1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考の別	電子データ 提出
5.3.5.4 その他の試験報告書									
5.3.5.4-1	370P2	KD-370 第II相試験 解析図表（初回免疫後）	一般財団法人 化学及血清療法 研究所	-	-	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.4-2	370P2	KD-370 第II相試験 統計解析報告書（追加解析）	KMバイオロジ クス株式会社	-	-	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.4-3	370P2-2	KD-370 第II相投与経路検討試験 追加解析 統計解析報告書	KMバイオロジ クス株式会社	-	-	国内	社内資料	評価	有
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書									
該当資料なし									
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1	-	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の 検証試験の症例一覧表（370P2、370P2-2、370P3）	一般財団法人化 学及血清療法研 究所、KMバイ オロジクス株式 会社	-	-	-	社内資料	評価	-
5.3.7.2	-	実施された全ての臨床試験において有害事象が観察され た症例の一覧表（370P1、370P2、370P2-2、370P3）	一般財団法人化 学及血清療法研 究所、KMバイ オロジクス株式 会社	-	-	-	社内資料	評価	-
5.3.7.3	-	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観 察された症例の一覧表（370P1、370P2、370P2-2、 370P3）	一般財団法人化 学及血清療法研 究所、KMバイ オロジクス株式 会社	-	-	-	社内資料	評価	-
5.3.7.4	-	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動 が観察された症例の一覧表（370P1）	一般財団法人化 学及血清療法研 究所	-	-	-	社内資料	評価	-
5.3.7.5	-	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査 値の変動を適切に示した図（370P1）	一般財団法人化 学及血清療法研 究所	-	-	-	社内資料	評価	-

1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考の別	電子データ 提出
5.4 参考文献									
5.4-1	-	Haemophilus influenzae type b (Hib) vaccination position paper - July 2013.	World Health Organization	-	-	-	Wkly Epidemiol Rec. 2013 Sep 27;88(39):413-26.	参考	-
5.4-2	-	インフルエンザ菌b型 (Hib) 感染症.	一般社団法人日本ワクチン産業協会PR委員会・編集委員会	-	-	-	予防接種に関するQ&A集. 第20版, 2020. p.67.	参考	-
5.4-3	-	沈降ヘモフィルスb型ワクチンファクトシート (平成28年12月8日) .2016.	国立感染症研究所	-	-	-	-	参考	-
5.4-4	-	百日せきワクチンファクトシート (平成29 (2017) 年2月10日) .2017.	国立感染症研究所	-	-	-	-	参考	-
5.4-5	-	2018年第1週から第52週までにNESIDに報告された百日咳患者のまとめ 2018年52週週報データ集計時点 (2019/3/27)	国立感染症研究所	-	-	-	-	参考	-
5.4-6	-	第15回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 予防接種基本方針部会 ワクチン評価に関する小委員会. 資料1 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン (DTaP) . 2020 (令和2年) 1月17日.	-	-	-	-	-	参考	-
5.4-7	-	ジフテリア2006年現在.	国立感染症研究所	-	-	-	IASR.2006 Dec;27:331-2.	参考	-
5.4-8	-	発生動向調査年別報告数一覧 (全数把握) 一類～三類感染症 (全数) .	国立感染症研究所	-	-	-	-	参考	-
5.4-9	-	発生動向調査年別報告数一覧 (全数把握) 五類感染症 (全数) .	国立感染症研究所	-	-	-	-	参考	-
5.4-10	-	破傷風2008年末現在.	国立感染症研究所	-	-	-	IASR.2009 Mar;30:65-6.	参考	-
5.4-11	-	ポリオ2009年現在.	国立感染症研究所	-	-	-	IASR.2009 Jul;30:171-2.	参考	-
5.4-12	-	平成28年度ポリオ環境水サーベイランス (感染症流行予測調査事業および調査研究) にて検出されたエンテロウイルスについて.	国立感染症研究所	-	-	-	IASR.2018 Apr;39:67-9.	参考	-

1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考の別	電子データ 提出
5.4-13	-	弱毒セービン株1型ポリオウイルスに対する血中中和抗体価の上昇が認められた小児の一例	国立感染症研究所.	-	-	-	IASR.2019 Nov;40:199-200.	参考	-
5.4-14	-	日本再興戦略2016－第4次産業革命に向けて－（平成28年6月2日）.2016.	-	-	-	-	-	参考	-
5.4-15	-	混合ワクチン検討ワーキンググループ報告書. 平成23年3月10日.	ワクチン産業ビジョン推進委員会	-	-	-	-	参考	-
5.4-16	-	開発優先度の高いワクチンの研究開発について（開発要請）. 健感発1216第1号. 平成25年12月16日.	厚生労働省健康局結核感染症課長	-	-	-	-	参考	-
5.4-17	-	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.	社団法人日本小児科学会.	-	-	-	-	参考	-
5.4-18	-	小児に対するワクチンの筋肉内接種法について（改訂版）. 2019年8月.	日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会	-	-	-	-	参考	-
5.4-19	-	Manual for the virological investigation of poliomyelitis. (WHO/EPI/CDS/POLIO/90.1), 1990.	World Health Organization	-	-	-	-	参考	-
5.4-20	-	DPT	加藤達夫	-	-	-	小児科診療. 1990;53(10):2275-81	参考	-
5.4-21	-	ジフテリア	国立感染症研究所 細菌第二部第三室, 感染症情報センター第三室	-	-	-	平成20年度（2008年度）感染症流行予測調査報告書. 2011.p.201-16.	参考	-
5.4-22	-	Diphtheria toxoid	Tiwari TS, Wharton M.	-	-	-	Vaccines. 7th ed, 2018. p.270.	参考	-
5.4-23	-	Diphtheria vaccine: WHO position paper – August 2017.	World Health Organization	-	-	-	Wkly Epidemiol Rec. 2017 Aug 4;92 (31): 417-36.	参考	-

1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考の別	電子データ 提出
5.4-24	-	破傷風	国立感染症研究所 細菌第二部第三室, 感染症情報センター第三室	-	-	-	平成20年度(2008年度)感染症流行予測調査報告書. 2011.p.217-32.	参考	-
5.4-25	-	Tetanus toxoid	Roper MH, Wassilak SG, Scobie HM, Ridpath AD, Orenstein WA.	-	-	-	Vaccines. 7th ed, 2018.p.1066.	参考	-
5.4-26	-	Tetanus vaccines: WHO position paper – February 2017.	World Health Organization	-	-	-	Wkly Epidemiol Rec. 2017 Feb 10;92(6):53-76.	参考	-
5.4-27	-	Poliovirus vaccine - inactivated.	Vidor E.	-	-	-	Vaccines. 7th ed, 2018. p.856.	参考	-
5.4-28	-	Comparative reactogenicity and immunogenicity of booster doses of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus vaccine and diphtheria-tetanus-inactivated poliovirus vaccine in preadolescents.	Bégué PC, Grimprel EM, Giovannangeli MD, Abitbol VI.	-	-	-	Pediatr Infect Dis J. 1998 Sep;17(9):804-9.	参考	-
5.4-29	-	A new DTPa-HBV-IPV vaccine co-administered with Hib, compared to a commercially available DTPw-IPV/Hib vaccine co-administered with HBV, given at 6, 10 and 14 weeks following HBV at birth.	Gylca R, Gylca V, Benes O, Melnic A, Chicu V, Weisbecker C, et al.	-	-	-	Vaccine 2001;19:825-33.	参考	-
5.4-30	-	Haemophilus influenzae Type b Vaccines.	Nanduri SA, Sutherland AR, Gordon LK, Santosham M.	-	-	-	Vaccines. 7th ed, 2018. p.308.	参考	-
5.4-31	-	WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-ninth Report. Annex 1 Recommendations for the production and control of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines.	World Health Organization	-	-	-	World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;897:27-60	参考	-

1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考の別	電子データ 提出
5.4-32	-	小児における侵襲性細菌感染症の全国サーベイランス調査	神谷齊, 中野貴司.	-	-	-	厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究 平成19年度～平成21年度総合研究報告書. 2010.p.34-42.	参考	-
5.4-33	-	研究報告書 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）接種後のPRP抗体価に関する臨床研究. 2010.	一般財団法人化学及血清療法研究所	-	-	-	-	参考	-
5.4-34	-	アクトヒブ 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） 審査報告書. 2006.	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構	-	-	-	-	参考	-
5.4-35	-	ヴァクセムヒブ水性懸濁注 医薬品製造販売承認申請書添付資料 2.5 臨床に関する概括評価. 2015.p.22.	武田薬品工業株式会社	-	-	-	-	参考	-
5.4-36	-	Economisation of vaccination against Haemophilus influenzae type b: a randomised trial of immunogenicity of fractional-dose and two-dose regimens.	Lagos R, Valenzuela MT, Levine OS, Losonsky GA, Erazo A, Wasserman SS, et al.	-	-	-	Lancet. 1998;351:1472-6.	参考	-
5.4-37	-	Haemophilus influenzae vaccines	Chandran A, Watt JP, Santosham M.	-	-	-	Vaccines. 6th ed, 2013.p.179.	参考	-
5.4-38	-	Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine diluted tenfold in diphtheria-tetanus-whole cell pertussis vaccine: a randomized trial.	Nicol M, Huebner R, Mothupi R, Käyhty H, Mbelle N, Khomo E, et al.	-	-	-	Pediatr Infect Dis J. 2002;21:138-41.	参考	-

1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考の別	電子データ 提出
5.4-39	-	Dose response of CRM ₁₉₇ and tetanus toxoid-conjugated Haemophilus influenzae type b vaccines.	Huebner RE, Nicol M, Mothupi R, Käyhty H, Mbelle N, Khomo E, et al.	-	-	-	Vaccine. 2004;23:802-6.	参考	-
5.4-40	-	アクトヒブ 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）再審査報告書. 2016.	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構	-	-	-	-	参考	-
5.4-41	-	医薬品インタビューフォーム プレベナー13水性懸濁注. 第8版. 2020年10月改訂.	ファイザー株式会社	-	-	-	-	参考	-
5.4-42	-	KD-370ジフテリア再測定 統計解析報告書 第1.0版 20██年██月██日	KMバイオロジクス株式会社	-	-	-	-	参考	-