

再審査報告書

令和 6 年 8 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	クアトロバック皮下注シリンジ
有 効 成 分 名	百日せき菌防御抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、不活化ポリオウイルス 1 型 (Sabin 株)、不活化ポリオウイルス 2 型 (Sabin 株) 及び不活化ポリオウイルス 3 型 (Sabin 株)
申 請 者 名	KM バイオロジクス株式会社
承 認 の 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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	初回免疫：小児に通常、1 回 0.5 mL ずつを 3 回、いずれも 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、0.5 mL を 1 回皮下に注射する。
承 認 年 月 日	平成 24 年 7 月 27 日
再 審 査 期 間	8 年間
承 認 条 件	なし
備 考	本剤の製造販売承認は、平成 30 年 7 月 1 日付けで一般財団法人化学及血清療法研究所から KM バイオロジクス株式会社へ承継された。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

(別紙)

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

クアトロバック皮下注シリンジ（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

目的	使用実態下において、本剤の小児に対する安全性を把握すること。
重点調査項目	① 接種回ごとの発熱、接種部位反応、けいれん、熱性けいれんの発現状況 ② 重篤な副反応の発現状況 ③ 未知 ¹⁾ の副反応の発現状況
調査方法	中央登録方式
対象者	生後 3 カ月から 90 カ月までの小児
実施期間	平成 24 年 11 月から平成 27 年 10 月
目標例数	1,500 例（初回免疫群 750 例、追加免疫群 750 例）
観察期間	本剤接種当日を含め 4 週間（28 日間）。ただし、次の接種が 4 週以内に行われた場合は、その接種回の観察期間は、次回接種までとする。
実施施設数	125 施設
収集例数	1,689 例
安全性解析対象例数	1,686 例
有効性解析対象例数	該当なし
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

4.1.1 副反応発現状況

本調査における副反応発現割合は 32.2%（543/1,686 例）であり、承認時までの臨床試験の副反応発現割合 90.7%（235/259 例）と比較して高くなかったが、副反応の収集方法や集計方法の違いによるものと考えられた。初回免疫及び追加免疫における主な副反応（いずれかの基本語で 5.0% 以上）の発現状況は、表 2 のとおりであった。初回免疫及び追加免疫の副反応発現割合は、いずれの接種回においても承認時までの臨床試験の副反応発現割合と比較して低く、安全性プロファイルに問題は認められなかった。重篤な副反応は 2 例 4 件（結節性紅斑、注射部位紅斑、注射部位腫脹及び発熱）に認められたが、転帰はいずれも回復であった。未知の副反応は、4 例 5 件（チアノーゼ、蒼白、結節性紅斑、眼脂及び倦怠感）に認められたが、転帰はいずれも回復であった。死亡例は認められなかった。

¹⁾ 添付文書の「使用上の注意」の記載から予測できない副反応

表 2 初回免疫及び追加免疫における主な副反応の発現状況（いずれかの基本語で 5.0%以上）

副反応名	初回免疫			追加免疫
	1 回目接種 (865 例)	2 回目接種 (849 例)	3 回目接種 (838 例)	4 回目接種 (821 例)
全副反応	215 (24.9)	220 (25.9)	157 (18.7)	223 (27.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	207 (23.9)	213 (25.1)	155 (18.5)	216 (26.3)
注射部位紅斑	129 (14.9)	129 (15.2)	111 (13.2)	134 (16.3)
注射部位硬結	63 (7.3)	74 (8.7)	71 (8.5)	106 (12.9)
注射部位腫脹	36 (4.2)	38 (4.5)	30 (3.6)	75 (9.1)
発熱	76 (8.8)	65 (7.7)	19 (2.3)	56 (6.8)

発現例数（発現割合%）

MedDRA/J version23.0

本剤の承認審査時に挙げられた製造販売後の安全性に係る検討事項として、既承認の沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンで注意喚起されているショック及びアナフィラキシー様症状等の重大な副反応の発現状況及び本剤と同時接種されたワクチン（乾燥ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型（以下、「Hib」）ワクチン及び沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン等）の接種状況について情報収集する必要があるとされた。本調査において、ショック、アナフィラキシーの発現は認められなかった。接種回ごとの同時接種ワクチンの有無別の副反応発現状況は表 3 のとおりであり、同時接種ワクチンの有無による有意差は認められなかった（Fisher の直接確率検定、有意水準：両側 5%）。同時接種ワクチンを有する集団で認められた主な副反応は、注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位腫脹及び発熱であり、同時接種ワクチンのない集団と比べ副反応の種類及び重篤性に特定の傾向は認められなかった。同時接種の割合は、初回免疫 1 回目接種 76.2%（659/865 例）、2 回目接種 76.0%（645/849 例）、3 回目接種 45.0%（377/838 例）、追加免疫 26.7%（219/821 例）であった。接種回ごとの同時接種ワクチンの種類別接種状況は表 4 のとおりであり、初回免疫 1 回目接種では、「Hib／肺炎球菌」、「Hib／肺炎球菌／ロタウイルス」又は「Hib／肺炎球菌／ロタウイルス／B 型肝炎」、2 回目接種では、「Hib／肺炎球菌」又は「Hib／肺炎球菌／ロタウイルス」、3 回目接種では、「Hib／肺炎球菌」又は「BCG」が同時に接種された割合が高かった。追加免疫では、「Hib／肺炎球菌」、「Hib」又は「水痘」が同時に接種された割合が高かった。同時接種ワクチンの有無により、副反応発現割合、副反応の種類及び重篤性に特定の傾向は認められなかったことから、現時点で新たな対応は不要と考える。

表 3 接種回ごとの同時接種ワクチンの有無別の副反応発現状況

		初回免疫						追加免疫	
		1 回目接種		2 回目接種		3 回目接種		無	有
同時接種ワクチンの有無		無	有	無	有	無	有		
解析対象症例数		206	659	204	645	461	377	602	219
副反応	発現例数	47	168	42	178	82	75	161	62
	発現割合 (%)	22.8	25.5	20.6	27.6	17.8	19.9	26.7	28.3
Fisher 直接確率検定		p=0.461		p=0.054		p=0.477		p=0.658	

表 4 接種回ごとの同時接種ワクチンの種類別接種状況

同時接種ワクチンの種類	初回免疫			追加免疫 (219 例)
	1 回目接種 (659 例)	2 回目接種 (645 例)	3 回目接種 (377 例)	
Hib／肺炎球菌	251 (38.1)	391 (60.6)	72 (19.1)	57 (26.0)
Hib／肺炎球菌／ロタウイルス	166 (25.2)	131 (20.3)	7 (1.9)	0
Hib／肺炎球菌／ロタウイルス／B 型肝炎	140 (21.2)	15 (2.3)	0	0
ロタウイルス	24 (3.6)	21 (3.3)	19 (5.0)	0
B 型肝炎	23 (3.5)	20 (3.1)	34 (9.0)	6 (2.7)
Hib／肺炎球菌／B 型肝炎	20 (3.0)	19 (2.9)	1 (0.3)	2 (0.9)
Hib	8 (1.2)	16 (2.5)	4 (1.1)	33 (15.1)
肺炎球菌	3 (0.5)	5 (0.8)	14 (3.7)	14 (6.4)
BCG	1 (0.2)	12 (1.9)	191 (50.7)	0
水痘	0	0	0	41 (18.7)
上記以外の同時接種ワクチン	23 (3.5)	15 (2.3)	35 (9.3)	66 (30.1)

4.1.2 重点調査項目

重点調査項目とした発熱及び接種部位反応（注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位腫脹）の副反応発現割合は、表 5 のとおりであった。接種部位反応の発現割合は、初回免疫の各接種回に比べ、追加免疫時に高い傾向が認められたが、いずれの事象も本剤承認時までの臨床試験における追加免疫時の副反応発現割合と比べて低値であることから、特段注意を要する安全性上の懸念はないと考えられた。Grade 3 (39.0℃以上) の発熱の発現割合は、いずれの接種回においても 1.0% 未満（1 回目接種 0% (0/865 例)、2 回目接種 0.8% (7/849 例)、3 回目接種 0.2% (2/838 例)、4 回目接種 0.7% (6/821 例)）であった。けいれん及び熱性けいれんの発現は認められなかった。

表 5 重点調査項目の副反応発現状況

副反応名	初回免疫			追加免疫
	1 回目接種 (865 例)	2 回目接種 (849 例)	3 回目接種 (838 例)	4 回目接種 (821 例)
発熱	76 (8.8)	65 (7.7)	19 (2.3)	56 (6.8)
注射部位紅斑	129 (14.9)	129 (15.2)	111 (13.2)	134 (16.3)
注射部位硬結	63 (7.3)	74 (8.7)	71 (8.5)	106 (12.9)
注射部位腫脹	36 (4.2)	38 (4.5)	30 (3.6)	75 (9.1)

4.2 副反応及び感染症

再審査期間中に入手した副反応報告のうち、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した重篤な副反応は 137 例 214 件で、既知²⁾の事象は 83 例 105 件、未知の事象は 75 例 109 件であった。重篤な副反応の転帰は、回復又は軽快 154 件、未回復 6 件、不明 19 件、後遺症 4 件、死亡 31 件であった。感染症の報告はなかった。

再審査期間中に収集した未知の副反応 146 例 197 件のうち、基本語で 5 件以上の集積が認められた主な副反応は、表 6 のとおりであった。細菌性リンパ節炎、皮膚結核、腸重積症、多形紅斑及び C-反応性蛋白増加は、本剤との関連を積極的に示唆する情報がないため、特段の安全対策は必要ないと判断した。蜂巣炎は、使用上の注意に一定の注意喚起を記載済みであることから、添付文書への追記等、新たな安全対策は必要ないと判断した。

²⁾ 添付文書の「使用上の注意」から予測できる副反応

表 6 未知の主な副反応（基本語で 5 件以上）

	総数		重篤		非重篤	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数
全体	146	197	75	109	74	88
感染症および寄生虫症	31	33	11	13	20	20
細菌性リンパ節炎	10	10	2	2	8	8
蜂巣炎	6	6	5	5	1	1
皮膚結核	5	5	1	1	4	4
血管障害	8	9	3	4	5	5
蒼白	4	5	1	2	3	3
胃腸障害	13	13	9	9	4	4
腸重積症	6	6	5	5	1	1
皮膚および皮下組織障害	22	23	8	8	14	15
多形紅斑	7	7	1	1	6	6
一般・全身障害および投与部位の状態	29	33	14	15	15	18
死亡	6	6	6	6	0	0
臨床検査	11	14	7	8	5	6
C-反応性蛋白増加	5	6	3	3	3	3

MedDRA/J version23.0

死亡例 17 例で報告された 31 件の副反応の内訳は、死亡 6 例 6 件、突然死 4 例 4 件、呼吸停止 3 例 3 件、心肺停止 2 例 2 件、窒息 2 例 2 件、発熱 2 例 2 件、てんかん重積状態、意識変容状態、急性肝不全、循環虚脱、心原性ショック、腸の軸捻転、乳児突然死症候群、肺炎、肺水腫、頻脈、嘔吐及び痙攣発作各 1 例 1 件であった。死亡例 17 例のうち 13 例は、同時接種したワクチンがある症例であり、同時接種したワクチンの種類は「Hib／肺炎球菌」が 6 例、「Hib／肺炎球菌／ロタウイルス／B 型肝炎」が 3 例、「Hib／肺炎球菌／ロタウイルス」、「Hib／肺炎球菌／B 型肝炎」、「ロタウイルス／B 型肝炎／BCG」及び「インフルエンザ／水痘」が各 1 例であった。本剤接種から死亡までの臨床的な経過等から、本剤との明らかな関連性を示す症例はなく、死亡の要因として、情報不足による評価困難な症例や乳幼児突然死症候群が疑われる症例、原疾患（先天性心疾患、染色体異常等）の要因が疑われる症例等が認められた。本剤接種と死亡との関連性は明らかではないことから、現時点で新たな対応は不要と考えるが、今後も情報収集に努め、必要に応じて対応を検討する。

5. 有効性

本調査では有効性に関する評価は行われていない。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は実施していない。再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告及び、研究報告はなかった（表 7）。

表 7 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	該当なし
研究報告	該当なし
備考	再審査期間終了後に、新たな研究報告及び措置報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果や申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上