

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

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

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（ソークワクチン）混合ワクチン

# スクエアキッズ<sup>®</sup>皮下注シリンジ

SQUAREKIDS<sup>®</sup>SUBCUTANEOUS INJECTION SYRINGE

剤形	懸濁性注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	0.5mL中に下記の成分・分量を含有する。 百日せき菌の防御抗原 4単位以上 ジフテリアトキソイド 15Lf以下 (14国際単位以上) 破傷風トキソイド 2.5Lf以下 (9国際単位以上) 不活化ポリオウイルス1型 40D抗原単位 不活化ポリオウイルス2型 8D抗原単位 不活化ポリオウイルス3型 32D抗原単位
一般名	和名：沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ (ソークワクチン) 混合ワクチン 洋名：Adsorbed Diphtheria-Purified Pertussis-Tetanus- Inactivated Polio (Salk Vaccine) Combined Vaccine
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2014年7月4日 薬価基準収載年月日：適用外 発売年月日：2015年12月9日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社 販売提携：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.medicalibrary-dsc.info">https://www.medicalibrary-dsc.info</a>

本IFは2019年4月改訂(第6版)の添付文書の記載に基づき作成した。  
最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただ

し、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	5
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	5
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	6
1. 販売名	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	6
(1) 和 名	2	14. その他	6
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	7
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	7
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	7
(1) 和 名(命名法)	2	3. 臨床成績	8
(2) 洋 名(命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	8
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	8
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験	9
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験	9
5. 化学名 (命名法)	2	(5) 検証的試験	10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1) 無作為化並行用量反応試験	10
7. CAS登録番号	2	2) 比較試験	10
III. 有効成分に関する項目	3	3) 安全性試験	13
1. 物理化学的性質	3	4) 患者・病態別試験	13
(1) 外観・性状	3	(6) 治療の使用	13
(2) 溶解性	3	1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・ 製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）	13
(3) 吸湿性	3	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した試験の概要	13
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	3	VI. 薬効薬理に関する項目	14
(5) 酸塩基解離定数	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
(6) 分配係数	3	2. 薬理作用	14
(7) その他の主な示性値	3	(1) 作用部位・作用機序	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	14
3. 有効成分の確認試験法	3	(3) 作用発現時間・持続時間	14
4. 有効成分の定量法	3	VII. 薬物動態に関する項目	15
IV. 製剤に関する項目	4	1. 血中濃度の推移・測定法	15
1. 剤 形	4	(1) 治療上有効な血中濃度	15
(1) 剤形の区別、外観及び性状	4	(2) 最高血中濃度到達時間	15
(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、 比重、安定な pH 域等	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	15
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	4	(4) 中毒域	15
2. 製剤の組成	4	(5) 食事・併用薬の影響	15
(1) 有効成分（活性成分）の含量	4	(6) 母集団（ポピュレーション）解析により 判明した薬物体内動態変動要因	15
(2) 添加物	4	2. 薬物速度論的パラメータ	15
(3) 電解質の濃度	4	(1) 解析方法	15
(4) 添付溶解液の組成及び容量	4	(2) 吸収速度定数	15
(5) その他	4	(3) バイオアベイラビリティ	15
3. 注射剤の調製法	5	(4) 消失速度定数	15
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	(5) クリアランス	15
5. 製剤の各種条件下における安定性	5	(6) 分布容積	15
6. 溶解後の安定性	5		
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5		
8. 生物学的試験法	5		

(7) 血漿蛋白結合率 .....	15	13. 過量接種 .....	24
3. 吸 収 .....	15	14. 接種時の注意 .....	24
4. 分 布 .....	15	15. その他の注意 .....	24
(1) 血液－脳関門通過性 .....	15	16. その他 .....	25
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	15		
(3) 乳汁への移行性 .....	16		
(4) 髄液への移行性 .....	16		
(5) その他の組織への移行性 .....	16		
5. 代 謝 .....	16	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	26
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	16	1. 薬理試験 .....	26
(2) 代謝に關与する酵素（CYP450等） の分子種 .....	16	(1) 薬効薬理試験 .....	26
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	16	(2) 副次的薬理試験 .....	27
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 .....	16	(3) 安全性薬理試験 .....	27
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ .....	16	(4) その他の薬理試験 .....	27
6. 排 泄 .....	16	2. 毒性試験 .....	27
(1) 排泄部位及び経路 .....	16	(1) 単回投与毒性試験 .....	27
(2) 排泄率 .....	16	(2) 反復投与毒性試験 .....	27
(3) 排泄速度 .....	16	(3) 生殖発生毒性試験 .....	28
7. トランスポーターに関する情報 .....	16	(4) その他の特殊毒性 .....	28
8. 透析等による除去率 .....	16		
		<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	29
<b>VIII. 安全性（接種上の注意等）に関する項目</b> .....	17	1. 規制区分 .....	29
1. 警告内容とその理由 .....	17	2. 有効期間又は使用期限 .....	29
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	17	3. 貯法・保存条件 .....	29
3. 効能又は効果に關連する接種上の注意 とその理由 .....	17	4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	29
4. 用法及び用量に關連する接種上の注意 とその理由 .....	17	5. 承認条件等 .....	29
5. 慎重接種内容とその理由 .....	18	6. 包 装 .....	29
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	20	7. 容器の材質 .....	30
7. 相互作用 .....	20	8. 同一成分・同効薬 .....	30
(1) 併用禁忌とその理由 .....	20	9. 国際誕生年月日 .....	30
(2) 併用注意とその理由 .....	20	10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	30
8. 副反応 .....	21	11. 薬価基準収載年月日 .....	30
(1) 副反応の概要 .....	21	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容 .....	30
(2) 重大な副反応と初期症状 .....	21	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	30
(3) その他の副反応 .....	21	14. 再審査期間 .....	30
(4) 項目別副反応発現頻度及び 臨床検査値異常一覧 .....	22	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	30
(5) 基礎疾患、合併症、重症度 及び手術の有無等背景別の 副反応発現頻度 .....	22	16. 各種コード .....	30
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法 .....	23	17. 保険給付上の注意 .....	30
9. 高齢者への接種 .....	23		
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種 .....	23	<b>XI. 文 献</b> .....	31
11. 小児等への接種 .....	23	1. 引用文献 .....	31
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	24	2. その他の参考文献 .....	31
		<b>XII. 参考資料</b> .....	32
		1. 主な外国での発売状況 .....	32
		2. 海外における臨床支援情報 .....	32
		<b>XIII. 備 考</b> .....	33
		その他の関連資料 .....	33

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

予防接種は、感染症を予防し制圧するための有効かつ経済的な公衆衛生上の手段である。国内において、定期的な予防接種は、ジフテリア、破傷風、百日せき及び急性灰白髄炎（ポリオ）のような感染症の発症予防に対して効果をあげてきた。科学の進歩によって新たなワクチンが開発されるに伴い、乳児や小児への接種が推奨されたワクチンの数は増加してきている。このことは、より多くの感染症が予防対象となったことの反面、乳幼児期の予防接種スケジュールが一層煩雑になるため、すべてのワクチンがスケジュール通りに接種されず接種率が低下する懸念もある。

混合ワクチンは、複数のワクチンを1回の注射で接種できるため、予防接種スケジュールを簡略化し管理しやすくすることに寄与し、接種率を維持・向上させたり、接種に関わる費用の削減にも寄与する。

スクエアキッズ皮下注シリンジ（以下、本剤）は、フランスのサノフィパスツール社の不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）（以下、IPV）の原液と、北里第一三共ワクチン株式会社（現 第一三共株式会社）の沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（以下、DTaP）の原液を混合し製造した新規の4種混合ワクチンである。北里第一三共ワクチン株式会社のDTaPは1981年に承認され、国内定期予防接種ワクチンとして使用されている。また、サノフィパスツール社のIPVは1982年7月にフランスでの承認以来、西欧、北米など約110ヵ国（2019年3月現在）で使用されており、日本でも経口生ポリオワクチン（以下、OPV）に代わり、2012年9月よりポリオに対する国内定期予防接種ワクチンとして使用されている。

本剤を開発することにより、世界中で広く使用されているIPVがDTaPとの4種混合ワクチンとして導入されることになり、国内で使用可能なワクチンの選択肢が増え、安定供給に寄与するとともに、予防接種スケジュールの簡素化が促進され、医療関係者と被接種者及び保護者への便益を向上させることが期待されたことから、北里第一三共ワクチン株式会社、第一三共株式会社、サノフィ株式会社とサノフィパスツール社は共同して開発を行い、2013年2月に製造販売承認申請を行い、百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防を効能・効果として2014年7月に製造販売承認を取得した。

なお、2019年4月1日に北里第一三共ワクチン株式会社から第一三共株式会社へ製造販売承認が承継された。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1)本剤は、IPV原液とDTaP原液を混合し製造した新規の4種混合ワクチンである。（「IV.製剤に関する項目」参照）

(2)国内第Ⅲ相臨床試験の結果、本剤の初回免疫（3回皮下接種）後及び追加免疫（4回目皮下接種）後のジフテリアトキソイド、破傷風、ポリオウイルス1型、2型及び3型、百日せき菌の百日せき毒素（PT）及び線維状赤血球凝集素（FHA）に対する抗体保有率及び各抗体の幾何平均抗体価（GMT）において、ほぼ全ての接種者で感染防御もしくは発症防御が期待できるレベルまで上昇した。（「V.治療に関する項目」参照）

(3)本剤の有効期間は、製造日から30箇月である。（「X.管理的事項に関する項目」参照）

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1)和 名

スクエアキッズ®皮下注シリンジ

#### (2)洋 名

SQUAREKIDS® SUBCUTANEOUS INJECTION SYRINGE

#### (3)名称の由来

4種混合ワクチンから、四角の“Square”と北里第一三共ワクチン株式会社 (Kitasatodaiichisankyo Vaccine) の“Kids”を組み合わせ“Squarekids”と命名した。

### 2. 一般名

#### (1)和 名 (命名法)

沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ (ソークワクチン) 混合ワクチン

#### (2)洋 名 (命名法)

Adsorbed Diphtheria-purified Pertussis-Tetanus-Inactivated Polio (Salk Vaccine) Combined Vaccine

#### (3)ステム

該当しない

### 3. 構造式又は示性式

該当しない

### 4. 分子式及び分子量

該当しない

### 5. 化学名 (命名法)

該当しない

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

### 7. CAS 登録番号

該当しない

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

該当資料なし

##### (2) 溶解性

該当資料なし

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

「Ⅳ. 5. 製剤の各種条件下における安定性」を参照

#### 3. 有効成分の確認試験法

生物学的製剤基準 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ(ソークワクチン)混合ワクチンの項の「表示確認試験」による。

#### 4. 有効成分の定量法

生物学的製剤基準 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ(ソークワクチン)混合ワクチンの項の「力価試験」による。



## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形：懸濁性注射剤

外観及び性状：不溶性で、振り混ぜるとき均等に白濁する液剤である。

## (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：6.3～6.8

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.0～1.2

## (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤は、0.5mL 中に下記の成分・分量を含有する。

成分		分量
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（14 国際単位以上）
	破傷風トキソイド	2.5Lf 以下（9 国際単位以上）
	不活化ポリオウイルス 1 型	40DU※
	不活化ポリオウイルス 2 型	8DU※
	不活化ポリオウイルス 3 型	32DU※

※DU：D 抗原単位

## (2) 添加物

本剤は、0.5mL 中に下記の成分・分量を含有する。

成分		分量
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物	0.70mg
	リン酸二水素ナトリウム	0.32mg
等張化剤	塩化ナトリウム	3.40mg
アジュバント	水酸化ナトリウム	0.21mg
	リン酸三ナトリウム	0.81mg
	塩化アルミニウム	0.90mg

## (3) 電解質の濃度

該当しない

## (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## (5) その他

本剤は、百日せき菌 I 相菌（東浜株）の培養液を硫酸分画法、蔗糖密度勾配遠心分画法などの物理化学的方法で感染防御抗原画分を抽出、分離、精製したのち、残存する毒性をホルマリンで減毒した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）の産出する毒素をそれぞれ精製濃縮し、ホルマリンでトキソイド化したジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドの各原液に、アルミニ

ウム塩を加えて不溶性としたものを混合し、これに 3 種類の血清型のポリオウイルス（1 型：Mahoney 株、2 型：MEF-1 株及び 3 型：Saukett 株）を型別に Vero 細胞（サル腎細胞由来）で培養増殖させ、得られたウイルス浮遊液を濃縮、精製した後に不活化し、各型の不活化単価ワクチン原液を M-199 ハンクス培地と混合し、希釈した 3 価の不活化ポリオワクチンを加えた製剤である。

なお、本剤は製造工程でウシの乳由来成分（カザミノ酸、ペプトン、スキムミルク）、ウシの血液成分（血清）、ウマ由来成分（血清、脱繊維素血液）、ヒツジの血液由来成分（血清）、ヒツジの毛由来成分（コレステロール）、ブタの膵臓由来成分（トリプシン）、ブタ由来成分（パンクレアチン）を使用している。

### 3. 注射剤の調製法

該当しない

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

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。特に本剤は沈降しやすいので、よく振り混ぜ速やかに使用すること。

### 5. 製剤の各種条件下における安定性

本剤の安定性は、以下のとおりである。

保存条件	保存期間	保存形態	結果
10℃以下、遮光 (凍結を避ける)	30 ヶ月	シリンジ	変化なし

### 6. 溶解後の安定性

該当しない

### 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない（本剤は予防接種に用いられ、他剤とは配合しない。）

### 8. 生物学的試験法

生物学的製剤基準 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（ソークワクチン）混合ワクチンによる。

### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

生物学的製剤基準 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（ソークワクチン）混合ワクチンの項の「表示確認試験」による。

### 10. 製剤中の有効成分の定量法

生物学的製剤基準 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（ソークワクチン）混合ワクチンの項の「力価試験」による。

### 11. 力 価

0.5mL 中に百日せき菌の防御抗原を 4 単位以上、ジフテリアトキソイドを 14 国際単位以上、破傷風トキソイドを 9 国際単位以上、不活化ポリオウイルス 1 型、2 型、及び 3 型をそれぞれ 40D 抗原単位、8D 抗原単位、及び

#### IV. 製剤に関する項目

---

32D 抗原単位に相当する量を含む。

#### 12. 混入する可能性のある夾雑物

タンパク質、残存 DNA、残存ウシ血清アルブミン、残存抗生物質（ストレプトマイシン、ネオマイシン、及びポリミキシン B)

#### 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

#### 14. その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防

### 2. 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。

#### 〈用法・用量に関連する接種上の注意〉

##### 1. 接種対象者・接種時期

本剤の接種は生後3か月から90か月までの間にある者に行うが、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンと同様に、初回免疫については、標準として生後3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。なお、被接種者が保育所、幼稚園等の集団生活に入る場合には、その前に接種を完了することが望ましい。

##### 2. 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。

ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

#### 解 説：

1. スケジュールどおり受けていない場合でも、はじめからやり直すことはせず、規定の回数を超えないように接種する<sup>1)</sup>。

①D：ジフテリア、P：百日せき、T：破傷風については、DTaP、DTaP-IPVのいずれかで計4回接種することで基礎免疫が完了していると考え、その不足分を任意接種の扱いで接種するとよい。

②ポリオワクチンについては、OPVとIPV（単独IPV又はDTaP-IPV）併せて、計4回接種することで基礎免疫が完了していると考え、その不足分を任意接種扱いで接種するとよい。なお、OPVを2回接種している者は、感染を受けるリスクが高いと考えられる場合を除いて、IPVを追加する必要はない。

2. 他の生ワクチンの接種を受けた者は、ウイルスの干渉を防止するために、本剤の接種までに、通常、27日以上間隔を置く必要がある。不活化ワクチン及びトキソイドの接種を受けた者は、一般的に1週間経てばワクチンによる反応がほぼなくなるため、本剤を接種した日から次の接種を行う日までの間隔は、6日間以上置いて実施するようにする<sup>2)</sup>。

ただし、医師が必要と認めた場合には、本剤と他のワクチンを同時に接種することができる<sup>2)</sup>。

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

評価資料として国内で3つの臨床試験を実施した。

試験区分	試験番号	試験デザイン	対象	登録例数	用法用量	評価項目
第Ⅰ相	DD687-A-J101	非盲検 非対照	健康成人男性 (20歳以上40歳未満)	10例	1回0.5mL 単回皮下接種	安全性 (有害事象、臨床検査、 バイタルサイン)
第Ⅱ相	DD687-A-J201	多施設共同 非盲検 非対照	健康乳幼児 (3~8ヵ月)	115例	初回免疫： 30~56日間隔で3回皮下接種 追加免疫： 初回免疫後6~18ヵ月に1回 皮下接種	免疫原性 (抗体保有率、抗体陽転 率、抗体反応率、幾何 平均抗体価) 安全性 (有害事象)
第Ⅲ相	DD687-A-J301	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間	健康小児 (3~68ヵ月)	A群 <sup>a)</sup> :248例 B群 <sup>b)</sup> :129例	初回免疫： 21~57日間隔で3回皮下接種 追加免疫： 初回免疫後6~18ヵ月に1回 皮下接種	免疫原性 (抗体保有率、抗体陽転 率、幾何平均抗体価) 安全性 (有害事象)

a) DTaP-IPV接種群：本剤のD抗原単位は、不活化ポリオウイルス1型(Mahoney株)40DU、不活化ポリオウイルス2型(MEF-1株)8DU、不活化ポリオウイルス3型(Saukett株)32DUである。

b) DTaPワクチン+経口生ポリオワクチン接種群

(2)臨床効果

1) 有効性

承認時までの国内第Ⅲ相臨床試験において、生後3ヵ月以上68ヵ月以下の小児248例を対象として、本剤0.5mLを計4回(初回免疫として3~8週間隔で3回、追加免疫として、初回免疫終了後6ヵ月~18ヵ月後に1回)皮下接種した。

本剤の初回免疫(3回皮下接種)後の抗体保有率は、百日せき毒素(PT)では98.7%であり、線維状赤血球凝集素(FHA)、ジフテリア、破傷風及びポリオウイルス1型、2型、及び3型では、いずれも100%であった。

なお、追加免疫(4回皮下接種)後の抗体保有率は、PTでは99.6%であり、FHA、ジフテリア、破傷風及びポリオウイルス1型、2型、及び3型では、いずれも100%であった。(抗体保有のcut off値とした発症防御抗体レベルは、「VI.2.(1)作用部位・作用機序」参照)<sup>3,4)</sup>

第Ⅲ相臨床試験における抗体保有率、幾何平均抗体価

<初回免疫(3回皮下接種)後> 評価対象例数:235例

	抗体保有率 (%)	幾何平均抗体価 (GMT)	カットオフ値
百日せき毒素(PT)	98.7	67.2EU/mL	10EU/mL
線維状赤血球凝集素(FHA)	100	164EU/mL	10EU/mL
ジフテリアトキソイド	100	5.21IU/mL	0.01IU/mL
破傷風トキソイド	100	2.12IU/mL	0.01IU/mL
ポリオウイルス1型	100	1019 (1/dil)*	8 (1/dil)*
ポリオウイルス2型	100	1954 (1/dil)*	8 (1/dil)*
ポリオウイルス3型	100	1048 (1/dil)*	8 (1/dil)*

\*中和抗体価 dil:dilution

## &lt;追加免疫(4回皮下接種)後&gt; 評価対象例数:241例

	抗体保有率 (%)	幾何平均抗体価 (GMT)	カットオフ値
百日せき毒素 (PT)	99.6	61.5EU/mL	10EU/mL
線維状赤血球凝集素 (FHA)	100	256EU/mL	10EU/mL
ジフテリアトキソイド	100	23.8IU/mL	0.01IU/mL
破傷風トキソイド	100	6.10IU/mL	0.01IU/mL
ポリオウイルス 1 型	100	2672 (1/dil) *	8 (1/dil) *
ポリオウイルス 2 型	100	4582 (1/dil) *	8 (1/dil) *
ポリオウイルス 3 型	100	3442 (1/dil) *	8 (1/dil) *

\*中和抗体価 dil:dilution

## 2) 安全性 (詳細は「Ⅷ. 8. 副反応」参照)

承認時までの国内第Ⅲ相臨床試験において、生後3ヵ月以上68ヵ月以下の小児248例を対象として、本剤0.5mLを計4回(初回免疫として3~8週間隔で3回、追加免疫として初回免疫終了後6ヵ月~18ヵ月後に1回)皮下接種した。安全性評価対象248例中238例(96.0%)において、以下の副反応が認められた<sup>3)</sup>。

## 第Ⅲ相臨床試験において認められた副反応

種類/ 発現頻度	5%以上	0.1~5%未満
全身反応	易刺激性(不機嫌)、発熱、傾眠、鼻漏、泣き、下痢、食欲減退、嘔吐、発疹、咳嗽	そう痒症、蕁麻疹、便秘、湿疹、鼻咽頭炎、気管支炎、咽頭炎、眼脂、発声障害、接触性皮膚炎
局所反応 (注射部位)	紅斑、硬結、腫脹、疼痛	出血、熱感

## (3)臨床薬理試験

健康成人男性10名に対して、本剤0.5mLを上腕伸側部に単回皮下接種した結果、7名に14件の局所反応(注射部位)が認められたものの、いずれも一過性であり、また全身反応及び臨床検査の有害事象は認められず、安全性に大きな問題はないと判断した。

注意：本剤の百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防に対して承認されている用法・用量は、以下の通りである。

初回免疫：小児に通常、1回0.5mLずつを3回、いずれも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ヵ月以上の間隔において、0.5mLを1回皮下に注射する。

## (4)探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

第Ⅲ相臨床試験の概要は以下のとおりである<sup>3,4)</sup>。

試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験
対象	日本人健康小児
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 治験登録時の月齢が3ヵ月以上、68ヵ月以下（推奨3ヵ月以上、8ヵ月以下）の者</li> <li>(2) 親 / 代諾者の文書による同意が得られている者</li> <li>(3) 治験で規定する全てのスケジュール・手順を遵守できる者及び代諾者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 治験登録時に腋窩体温が37.5℃以上の者</li> <li>(2) 急性又は慢性にかかわらず重篤な疾患を有する者</li> <li>(3) ギラン・バレー症候群、急性血小板減少性紫斑病又は脳症の既往若しくは現病歴を有する者</li> <li>(4) ジフテリア、破傷風、百日せき又は急性灰白髄炎（ポリオ）の既往を有する者</li> <li>(5) 本治験薬の成分を含有している他のワクチンにより致死的な反応の既往を有する者</li> <li>(6) 本治験薬の成分により、アナフィラキシーの既往を有する者</li> <li>(7) 過去にジフテリア、破傷風、百日せき又は急性灰白髄炎（ポリオ）のワクチン（治験薬を含む）接種を受けた者</li> <li>(8) 先天性の免疫不全又は後天性の免疫不全の現病歴を有する者、又は全身性副腎皮質ステロイドの長期投与などの免疫抑制療法を受けた者*</li> <li>(9) 過去に他の治験に参加した者**</li> <li>(10) 本治験への参加期間中に他の治験に参加する予定のある者**</li> <li>(11) 輸血又は血液由来製剤（免疫グロブリンを含む）の投与を過去に受けた者、現在受けている者、又は本治験への参加期間中に受ける予定の者</li> <li>(12) 初回投与日の前27日以内に生ワクチンの接種を受けた者</li> <li>(13) 初回投与日の前6日以内に不活化ワクチンの接種を受けた者</li> <li>(14) B型肝炎、C型肝炎又はHIV感染などの全身疾患の臨床的又は血清学的な徴候を有する者</li> <li>(15) 免疫不全を有する者（血縁にかかわらず）と同居している者</li> <li>(16) 治験責任医師/治験分担医師が本治験の対象として不相当と判断した者</li> </ul> <p>*過去2ヵ月以内に副腎皮質ステロイド（0.5mg/kg/日以上）のプレドニゾロン又は等価物を2週間以上連続投与を受けた者</p> <p>**ワクチン、医薬品、医療機器、又は医療処置に関する他の治験への参加</p>

試験方法	<p>接種開始時の月齢が3~68ヵ月である小児をA群（DTaP-IPV+OPV プラセボ接種群）又はB群（DTaP+OPV 接種群）に無作為に割り付け、初回免疫としてA群にはDTaP-IPVを、B群にはDTaPを3~8週間隔で3回皮下接種する。その後追加免疫として初回免疫（3回目接種）の6~18ヵ月後に1回皮下接種する。また、A群にはOPV プラセボを、B群にはOPVを2回経口接種する。（1回目は初回免疫3回目接種の4~6週後、2回目は1回目接種の6~10週後に接種）</p> <p>&lt;接種ワクチン&gt;</p> <table border="1" data-bbox="392 421 1431 689"> <thead> <tr> <th></th> <th>1回目 皮下接種</th> <th>2回目 皮下接種 (1回目皮下接種 から3~8週後)</th> <th>3回目 皮下接種 (2回目皮下接種 から3~8週後)</th> <th>1回目 経口接種 (3回目皮下接種 から4~6週後)</th> <th>2回目 経口接種 (1回目経口接種 から6~10週後)</th> <th>4回目 皮下接種 (3回目皮下接種か ら6~18ヵ月後)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A群</td> <td>DTaP-IPV</td> <td>DTaP-IPV</td> <td>DTaP-IPV</td> <td>OPV プラセボ</td> <td>OPV プラセボ</td> <td>DTaP-IPV</td> </tr> <tr> <td>B群</td> <td>DTaP</td> <td>DTaP</td> <td>DTaP</td> <td>OPV</td> <td>OPV</td> <td>DTaP</td> </tr> </tbody> </table>		1回目 皮下接種	2回目 皮下接種 (1回目皮下接種 から3~8週後)	3回目 皮下接種 (2回目皮下接種 から3~8週後)	1回目 経口接種 (3回目皮下接種 から4~6週後)	2回目 経口接種 (1回目経口接種 から6~10週後)	4回目 皮下接種 (3回目皮下接種か ら6~18ヵ月後)	A群	DTaP-IPV	DTaP-IPV	DTaP-IPV	OPV プラセボ	OPV プラセボ	DTaP-IPV	B群	DTaP	DTaP	DTaP	OPV	OPV	DTaP
	1回目 皮下接種	2回目 皮下接種 (1回目皮下接種 から3~8週後)	3回目 皮下接種 (2回目皮下接種 から3~8週後)	1回目 経口接種 (3回目皮下接種 から4~6週後)	2回目 経口接種 (1回目経口接種 から6~10週後)	4回目 皮下接種 (3回目皮下接種か ら6~18ヵ月後)																
A群	DTaP-IPV	DTaP-IPV	DTaP-IPV	OPV プラセボ	OPV プラセボ	DTaP-IPV																
B群	DTaP	DTaP	DTaP	OPV	OPV	DTaP																
免疫原性 評価項目	<p>(1) 主要評価項目</p> <p>本剤の初回免疫（3回皮下接種）の1ヵ月後：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ポリオウイルス1型、2型、及び3型の中和抗体価</li> </ul> <p>(2) 副次評価項目</p> <p>本剤及びDTaPの初回免疫（3回皮下接種）の1ヵ月後：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・抗ジフテリアトキソイド（抗D）抗体価</li> <li>・抗破傷風トキソイド（抗T）抗体価</li> <li>・抗PT抗体価、抗FHA抗体価</li> <li>・ポリオウイルス1型、2型、及び3型中和抗体価</li> <li>・全抗体における幾何平均抗体価（GMT）</li> </ul> <p>本剤及びDTaPの追加免疫（4回皮下接種）の1ヵ月後：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・抗ジフテリアトキソイド（抗D）抗体価</li> <li>・抗破傷風トキソイド（抗T）抗体価</li> <li>・抗PT抗体価、抗FHA抗体価</li> <li>・ポリオウイルス1型、2型、及び3型中和抗体価</li> <li>・全抗体における幾何平均抗体価（GMT）</li> </ul>																					
安全性評価項目	発現した有害事象及び副反応																					
結果	<p>免疫原性</p> <p>【主要評価項目】</p> <p>初回免疫（3回皮下接種）の1ヵ月後におけるポリオ各型に対する抗体保有率</p> <table border="1" data-bbox="564 1621 1254 1946"> <thead> <tr> <th></th> <th>抗体保有率 [95%信頼区間]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ポリオウイルス1型 [<math>\geq 8</math> (倍 又は 1/dil) *]</td> <td>100% (235/235) [98.4-100]</td> </tr> <tr> <td>ポリオウイルス2型 [<math>\geq 8</math> (倍 又は 1/dil) *]</td> <td>100% (235/235) [98.4-100]</td> </tr> <tr> <td>ポリオウイルス3型 [<math>\geq 8</math> (倍 又は 1/dil) *]</td> <td>100% (235/235) [98.4-100]</td> </tr> </tbody> </table> <p>*中和抗体価 dil : dilution</p> <p>本剤3回接種の1ヵ月後におけるポリオウイルス1型、2型、及び3型に対する抗体保有率はすべて100%であった。</p>		抗体保有率 [95%信頼区間]	ポリオウイルス1型 [ $\geq 8$ (倍 又は 1/dil) *]	100% (235/235) [98.4-100]	ポリオウイルス2型 [ $\geq 8$ (倍 又は 1/dil) *]	100% (235/235) [98.4-100]	ポリオウイルス3型 [ $\geq 8$ (倍 又は 1/dil) *]	100% (235/235) [98.4-100]													
	抗体保有率 [95%信頼区間]																					
ポリオウイルス1型 [ $\geq 8$ (倍 又は 1/dil) *]	100% (235/235) [98.4-100]																					
ポリオウイルス2型 [ $\geq 8$ (倍 又は 1/dil) *]	100% (235/235) [98.4-100]																					
ポリオウイルス3型 [ $\geq 8$ (倍 又は 1/dil) *]	100% (235/235) [98.4-100]																					



【副次評価項目】

本剤及びDTaPの初回免疫（3回皮下接種）の1ヵ月後における抗体保有率、抗体陽転率、幾何平均抗体価

	A群 (N=235)				B群 (N=120)			
	抗体保有率 (%)	抗体陽転率		GMT*	抗体保有率 (%)	抗体陽転率		GMT*
		n	% [95% CI]			n	% [95% CI]	
抗 D	100 [98.4, 100]	111	100 [96.7, 100]	5.21 (IU/mL)	100 [97.0, 100]	51	100 [93.0, 100]	3.79 (IU/mL)
抗 T	100 [98.4, 100]	45	100 [92.1, 100]	2.12 (IU/mL)	100 [97.0, 100]	23	100 [85.2, 100]	1.74 (IU/mL)
抗 PT	98.7 [96.3, 99.7]	222	99.1 [96.8, 99.9]	67.2 (EU/mL)	98.3 [94.1, 99.8]	116	98.3 [93.9, 99.8]	61.6 (EU/mL)
抗 FHA	100 [98.4, 100]	209	100 [98.3, 100]	164 (EU/mL)	100 [97.0, 100]	111	100 [96.7, 100]	135 (EU/mL)
ポリオ 1型	100 [98.4, 100]	204	100 [98.2, 100]	1019 (1/dil)**	99.2 [95.4, 100]	102	99.0 [94.7, 100]	521 (1/dil)**
ポリオ 2型	100 [98.4, 100]	171	100 [97.9, 100]	1954 (1/dil)**	100 [97.0, 100]	71	100 [94.9, 100]	1452 (1/dil)**
ポリオ 3型	100 [98.4, 100]	228	100 [98.4, 100]	1048 (1/dil)**	86.7 [79.3, 92.2]	116	87.1 [79.6, 92.6]	130 (1/dil)**

A群：DTaP-IPV+OPV プラセボ接種群、B群：DTaP+OPV 接種群（OPV2回接種の1ヵ月後）

N, n：解析対象例数

\* 幾何平均抗体価

\*\* 中和抗体価 dil：dilution

本剤の初回免疫（3回皮下接種）の1ヵ月後におけるジフテリア、破傷風、FHA及びポリオ各型に対する抗体保有率及び抗体陽転率はいずれも100%であった。PTに対する抗体保有率は98.7%、抗体陽転率は99.1%であった。

本剤及びDTaPの追加免疫（4回皮下接種）の1ヵ月後における抗体保有率、抗体陽転率、幾何平均抗体価

	A群 (N=241)				B群 (N=122)			
	抗体保有率 (%)	抗体陽転率		GMT*	抗体保有率 (%)	抗体陽転率		GMT*
		n	% [95% CI]			n	% [95% CI]	
抗 D	100 [98.5, 100]	0	—	23.8 (IU/mL)	100 [97.0, 100]	0	—	13.8 (IU/mL)
抗 T	100 [98.5, 100]	0	—	6.10 (IU/mL)	100 [97.0, 100]	0	—	3.85 (IU/mL)
抗 PT	99.6 [97.7, 100]	68	98.5 [92.1, 100]	61.5 (EU/mL)	95.1 [89.6, 98.2]	32	87.5 [71.0, 96.5]	52.2 (EU/mL)
抗 FHA	100 [98.5, 100]	4	100 [39.8, 100]	256 (EU/mL)	100 [97.0, 100]	2	100 [15.8, 100]	209 (EU/mL)
ポリオ 1型	100 [98.5, 100]	0	—	2672 (1/dil)**	100 [97.0, 100]	0	—	290 (1/dil)**
ポリオ 2型	100 [98.5, 100]	0	—	4582 (1/dil)**	100 [97.0, 100]	0	—	498 (1/dil)**
ポリオ 3型	100 [98.5, 100]	0	—	3442 (1/dil)**	87.7 [80.5, 93.0]	15	0 [0.0, 21.8]	65.5 (1/dil)**

	<p>A 群 : DTaP-IPV+OPV プラセボ接種群、B 群 : DTaP+OPV 接種群</p> <p>N, n : 解析対象例数</p> <p>* 幾何平均抗体価</p> <p>** 中和抗体価 dil : dilution</p> <p>本剤の追加免疫（4 回皮下接種）の 1 ヶ月後における抗体保有率は PT を除いて 100%であり、PT に対する抗体保有率は 99.6%であった。本剤は追加接種によって、各抗原に対して顕著な免疫原性を発揮し、初回免疫時に獲得した抗体価を維持できた。</p> <p>安全性</p> <p>「VIII. 8. 副反応」参照</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## 3) 安全性試験

該当資料なし

## 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6)治療的使用

## 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当資料なし

### 2. 薬理作用

#### (1)作用部位・作用機序

百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎を予防するためには、生体内にあらかじめ各々の感染防御抗原に対する血中抗体が一定（感染防御レベル）以上産生されている必要がある。

百日せきは罹患小児の回復期血清で、抗 PT 抗体及び抗 FHA 抗体を酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）により測定した結果から、両抗体共少なくとも 10EU（ELISA 単位）/mL 以上が血中に存在すればよいと考えられている<sup>5)</sup>。

ジフテリアに対する感染防御は、0.01IU（国際単位）/mL の抗毒素（抗体）が、また破傷風に対する感染防御は、0.01IU/mL の抗毒素（抗体）が存在すればよいと考えられている<sup>6,7,8)</sup>。

急性灰白髄炎に対する発症防御には、中和抗体価 8 倍以上が必要と考えられている<sup>9)</sup>。

本剤に含まれる IPV を幼児に初回及び追加接種した時、安定的で高い免疫原性を示し、その抗体持続期間は長期にわたることが報告されている<sup>9)</sup>。また、本剤に含まれる IPV を幼児に接種した時、鼻咽頭部で中和抗体及び IgA が獲得され、ポリオウイルスの主感染様式である経口感染が防御されることが報告されている<sup>10~16)</sup>。

#### (2)薬効を裏付ける試験成績

「V. 3. 臨床成績」参照

<参考：非臨床データ>

「IX. 非臨床試験に関する項目」参照

#### (3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移・測定法

## (1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

## (2)最高血中濃度到達時間

該当資料なし

## (3)臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

## (4)中毒域

該当資料なし

## (5)食事・併用薬の影響

該当資料なし

## (6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

## (1)解析方法

該当資料なし

## (2)吸収速度定数

該当資料なし

## (3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

## (4)消失速度定数

該当資料なし

## (5)クリアランス

該当資料なし

## (6)分布容積

該当資料なし

## (7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 3. 吸 収

該当資料なし

## 4. 分 布

## (1)血液—脳関門通過性

該当資料なし

## (2)血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2)代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

該当資料なし

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1)排泄部位及び経路

該当資料なし

(2)排泄率

該当資料なし

(3)排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

## VIII. 安全性（接種上の注意等）に関する項目

本剤は、ウシ成分（米国産、カナダ産及びオーストラリア産のウシ血清）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.重要な基本的注意」の項参照）。

## 1. 警告内容とその理由

該当しない

## 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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。

1. 明らかな発熱を呈している者
2. 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
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
4. 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

解 説：

1～4 に掲げる者は、予防接種実施規則に規定する「予防接種を受けることが適当でない者」に該当し、本剤の接種を行ってはならないとされている。

予防接種ガイドラインでは次のように各項目に対しての考え方を示している<sup>2)</sup>。

1. 明らかな発熱とは、通常 37.5℃以上を指す。検温は、接種を行う医療機関（施設）で行い、接種前の対象者の健康状態を把握することが必要である。一般に発熱はいろいろな疾患の前駆症状である場合もあるので、このような場合には予防接種の中止を原則とする。
2. 重篤な急性疾患に罹患している場合には、病気の進展状況が不明であり、このような状態において予防接種を行うことはできない。
3. 本剤の接種により、アナフィラキシーを呈したことがある場合には、本剤を接種することにより同様の症状を起こす可能性があるため接種を行わない。
4. 上記 1～3 までに掲げる者以外の予防接種を行うことが不適当な状態にある者について、個別ケース毎に接種医により判断される。

## 3. 効能又は効果に関連する接種上の注意とその理由

該当しない

## 4. 用法及び用量に関連する接種上の注意とその理由

「V. 2. 用法及び用量」参照

5. 慎重接種内容とその理由

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。

- (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
- (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
- (3) 過去にけいれんの既往のある者
- (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
- (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（「2. 重要な基本的注意 (5)」参照）

解 説：

予防接種ガイドラインではワクチン製剤共通の注意として次のように各項目に対しての考え方を示している（一部抜粋）<sup>2)</sup>。

(1) ①心臓血管系疾患を有する者

日本小児循環器学会の見解（平成27年11月）によれば、次に述べる状況、病態においては接種前、接種後に十分な観察を行い、注意を払うこととする。

- 重篤な心不全がある者
- 低酸素発作を有する者
- 心筋炎、心膜炎、川崎病、心内膜炎、リウマチ熱の急性期にある者

②腎臓疾患を有する者

日本小児腎臓病学会の見解（平成 27 年 11 月）によれば、以下の状況では接種を控える。

- プレドニゾロン2mg/kg/日以上内服中のワクチン接種
- 急性期のワクチン接種
- その他、医師が不相当と判断したとき

③重症心身障害児（者）

日本小児神経学会の推薦する予防接種基準は以下の通りである。

- 原則として主治医又は予防接種担当医が個別に接種する。
- 発育障害が明らかであっても、全身状態が落ち着いており、接種の有用性が大きければ、現行の予防接種は接種して差し支えない。
- 接種対象年齢を過ぎていても、接種の有用性が大きければ、接種して差し支えない。
- てんかん発作が認められても、その発作状況が安定していることが確認されていれば、主治医（接種医）の判断で接種して差し支えない。
- 乳幼児期の障害児で、原疾患が特定されていない例では、事前に保護者への十分な説明と予診票で同意が必要である。

④低出生体重児

日本新生児育成医学会の見解（平成27年12月）によれば、明らかな先天性免疫不全など接種不相当者に該当しない限り、以下の要領で接種を行う。

- 予防接種の原則は、一般乳児と同様に適用する。
- ワクチンの投与時期は暦月齢に従い、ワクチン接種量は添付文書通りを行う。

## ⑤その他基礎疾患がある者

日本小児感染症学会によれば、以下の項目を基本条件として主治医と接種医が可能と認めれば接種する。

- 基礎疾患の診断がついていること
- 免疫機能に異常が考えられないこと
- 基礎疾患が疾病として安定期にあること

(2) このような場合には、本剤を再接種することにより再度同様の症状が現れる可能性があるため注意をして接種する。

## (3) ①熱性けいれんの既往のある者

日本小児神経学会の見解（平成27年12月）によれば、熱性けいれんをもつ小児への予防接種基準は以下の通りとされている。

- 1) 保護者に対し、予防接種の有用性、副反応などについての十分な説明と同意に加え、具体的な発熱等の対策や、万一けいれんが出現した時の対策を指導する。
- 2) ワクチンによる発熱で熱性けいれんが誘発される可能性がある場合の予防基準は、発熱時の熱性けいれん予防に準じて行う。すなわち、熱性けいれんの既往のある小児において、以下の基準aまたはbを満たす場合にジアゼパムを投与する。
  - a. 遷延性発作（持続時間15分以上）
  - b. 次のi～viのうち2つ以上を満たした熱性けいれんが2回以上反復した場合
    - i. 焦点性発作（部分発作）または24時間以内に反復する
    - ii. 熱性けいれん出現前より存在する神経学的異常、発達遅延
    - iii. 熱性けいれんまたはてんかんの家族歴
    - iv. 12ヵ月未満
    - v. 発熱後1時間未満での発作
    - vi. 38℃未満での発作

## ②てんかんの既往のある者

日本小児神経学会の推薦する予防接種基準は以下の通りとされている。

- 1) コントロールが良好なてんかんをもつ小児では、最終発作から2～3ヵ月程度経過し、体調が安定していれば接種しても差し支えない。
- 2) 1)以外のてんかんをもつ小児でもその発作状況がよく確認されており、病状と体調が安定していれば主治医（接種医）が適切と判断した時期にすべての予防接種をして差し支えない。
- 3) 発熱によってけいれん発作が誘発されやすくてんかん患児では、発熱が生じた場合の発作予防策と万一発作時の対策を指導しておく。
- 4) ACTH療法後の予防接種は6ヵ月以上において接種する。
- 5) いずれの場合も事前に保護者への十分な説明と同意が必要である。

(4) 日本小児感染症学会の見解（平成27年11月）による予防接種基準は以下の通りとされている。

## ①免疫不全を来すおそれのある疾病を有する者

予防接種の対象疾患罹患のおそれが大きいときは、免疫抑制の程度を考慮しながら、積極的に接種を検討する。

## ②免疫不全を来すおそれのある治療を受けている患者

放射線治療を受けている患者及び免疫抑制性の抗腫瘍薬等を使用中の患者の場合は、日本小児血液・がん学会の見解を参照する。

造血細胞移植を受けた患者に対する接種は造血細胞移植学会の予防接種ガイドラインを参照する。副腎皮質ステロイド療法を受けている患児は免疫不全状態となりうる。



(5) 日本小児アレルギー学会の見解（平成 27 年 11 月）によれば、以下の通りとされている。

接種後に全身性発疹などのアレルギーを疑う症状を呈したことがある者、接種液の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者が接種要注意者となる。ワクチンによる副反応歴、ワクチンに含まれている成分に対するアレルギー歴とこの成分と交差反応する物質に対するアレルギー歴を問診することによって接種要注意者かどうか判定する。要注意者は過敏症状を起こし得るので、接種後約 30 分の院内観察や緊急時薬の準備など、発症時に速やかに対応できる体制を整えておく。

ワクチン接種による即時型アレルギー症状誘発を予知する確実な手段はない。保護者や接種医が強い不安を抱く場合には、要注意者への対応に準じ、慎重な観察と緊急時の体制を整える。接種の可否判定に困る際は、専門施設へ紹介する。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 2. 重要な基本的注意

- (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。
- (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。
- (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。
- (4) 本剤に含まれる不活化ポリオワクチン（IPV バルク）は、シード調製時、セルバンク調製時及び細胞培養工程の培地成分として、米国、カナダ及びオーストラリア産ウシ血液成分を使用している。この成分は健康なウシに由来し、本剤に含まれる IPV バルクの製造工程で希釈、除去工程（精製及びろ過）を実施している。理論的なリスク評価により、本剤に含まれる IPV バルクは一定の安全性の基準を満たすことを確認している。海外では本剤に含まれる IPV バルクを使用した製剤の接種により伝達性海綿状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はない。以上から、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて小さいと考えられるが、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よう考慮すること。
- (5) 本剤に含まれる IPV バルクは、細胞培養工程の培地にポリペプチド系及びアミノグリコシド系の抗生物質を使用している。本剤では検出限界以下であるが、これらの抗生物質に対しアレルギーの既往のある者へは注意して接種すること。

### 解 説：

- (1) 本剤の使用にあたっては、定期接種実施要領に準拠して使用するよう「接種上の注意」に本項を設定した。
- (2) 本剤の接種前に、問診、検温、診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べることは必須条件とされており、「接種不相当者」「接種要注意者」等を識別するために重要であることから記載している。
- (3) 本剤接種後、局所の異常反応や体調の変化による異常な症状の出現による健康被害を未然に防止するため、その旨の注意を、定期接種実施要領の内容を参考に記載している。

## 7. 相互作用

### (1)併用禁忌とその理由

該当しない

### (2)併用注意とその理由

該当しない

## 8. 副反応

## (1)副反応の概要

## 3. 副反応

生後3か月以上68か月以下の小児を対象とした承認時までの国内第Ⅲ相臨床試験において、248例中238例（96.0%）に副反応が認められた。

主な副反応は、以下のとおりである。

- ・局所反応（注射部位）：248例中230例（92.7%）  
紅斑 228例（91.9%）、硬結 180例（72.6%）、腫脹 149例（60.1%）、疼痛 55例（22.2%）
- ・全身反応：248例中175例（70.6%）  
易刺激性（不機嫌）73例（29.4%）、発熱 65例（26.2%）、傾眠 46例（18.5%）、鼻漏 39例（15.7%）、下痢 38例（15.3%）、泣き 38例（15.3%）<sup>3)</sup>

## (2)重大な副反応と初期症状

## 3. 副反応

## (1) 重大な副反応

- 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）<sup>※1)</sup>：ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 血小板減少性紫斑病（頻度不明）<sup>※2)</sup>：血小板減少性紫斑病があらわれることがある。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。
- 3) 脳症（頻度不明）<sup>※2)</sup>：脳症があらわれることがある。接種後、発熱、四肢麻痺、けいれん、意識障害等の症状があらわれる。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。
- 4) けいれん（頻度不明）<sup>※1)※3)</sup>：けいれんがあらわれることがある。通常、接種直後から数日ごろまでにけいれん症状があらわれる。本症が疑われる場合には、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

※1) 類薬の沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン及び不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）において発現が認められた事象

※2) 類薬の沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンにおいて発現が認められた事象

※3) 類薬の不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）の承認時の国内臨床試験成績（74例）における発現頻度は1.4%

## (3)その他の副反応

## 3. 副反応

## (2) その他の副反応

種類	副反応発現頻度 <sup>※4)</sup>		
	5%以上	1～5%未満	1%未満
局所反応 <sup>※5)</sup> (注射部位)	紅斑、硬結、腫脹、疼痛	出血	熱感
精神神経系	易刺激性（不機嫌）、傾眠、泣き		
呼吸器	鼻漏、咳嗽		発声障害
消化器	下痢、嘔吐	便秘	

Ⅷ. 安全性（接種上の注意等）に関する項目

皮膚	発疹	そう痒症、蕁麻疹、湿疹	接触性皮膚炎
その他	発熱、食欲減退		鼻咽頭炎、気管支炎、咽頭炎、 眼脂

※4) 承認時の国内第Ⅲ相臨床試験（248例）における発現頻度  
 ※5) 本剤はアルミニウムを含む沈降ワクチンであるので、硬結が1か月くらい残存することがある。  
 なお、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。

(4)項目別副反応発現頻度及び臨床検査値異常一覧

「Ⅴ.3(2)臨床効果」参照

生後3ヵ月以上68ヵ月以下の小児を対象とした承認時までの国内第Ⅲ相臨床試験の副反応は、以下のとおりである。

副反応一覧

解析対象例数			248例		
副反応発現例数			238例		
副反応発現率			96.0%		
事象	発現例数 (例)	発現率 (%)	事象	発現例数 (例)	発現率 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	235	94.8	神経系障害	46	18.5
全身反応	—	—	傾眠	46	18.5
易刺激性(不機嫌)	73	29.4	眼障害	1	0.4
発熱	65	26.2	眼脂	1	0.4
泣き	38	15.3	呼吸器、胸郭および縦隔障害	45	18.1
局所反応(注射部位)	—	—	鼻漏	39	15.7
注射部位紅斑	228	91.9	咳嗽	21	8.5
注射部位硬結	180	72.6	発声障害	1	0.4
注射部位腫脹	149	60.1	胃腸障害	52	21.0
注射部位疼痛	55	22.2	下痢	38	15.3
注射部位出血	7	2.8	嘔吐	24	9.7
注射部位熱感	2	0.8	便秘	4	1.6
感染症および寄生虫症	3	1.2	皮膚および皮下組織障害	34	13.7
鼻咽頭炎	1	0.4	発疹	24	9.7
気管支炎	1	0.4	そう痒症	6	2.4
咽頭炎	1	0.4	蕁麻疹	6	2.4
代謝および栄養障害	24	9.7	湿疹	3	1.2
食欲減退	24	9.7	接触性皮膚炎	1	0.4

(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副反応発現頻度

該当資料なし

## (6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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。

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

## 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。

(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

(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（「2. 重要な基本的注意（5）」参照）

## 2. 重要な基本的注意

(5) 本剤に含まれるIPVバルクは、細胞培養工程の培地にポリペプチド系及びアミノグリコシド系の抗生物質を使用している。本剤では検出限界以下であるが、これらの抗生物質に対しアレルギーの既往のある者へは注意して接種すること。

## 3. 副反応

## (1) 重大な副反応

1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）<sup>※1</sup>：ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

## (2) その他の副反応

種類	副反応発現頻度 <sup>※4</sup>		
	5%以上	1～5%未満	1%未満
皮膚	発疹	そう痒症、蕁麻疹、湿疹	接触性皮膚炎

※1) 類薬の沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン及び不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）において発現が認められた事象

※4) 承認時の国内第Ⅲ相臨床試験（248例）における発現頻度

## 9. 高齢者への接種

該当資料なし

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

該当資料なし

## 11. 小児等への接種

「V. 2. 用法及び用量」参照

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量接種

該当資料なし

14. 接種時の注意

4. 接種時の注意

(1) 接種用器具

【スクエアキッズ皮下注シリンジの使用方法】に従い接種準備を行うこと。

- 1) 注射針は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用いる。
- 2) 注射針及びシリンジは、被接種者ごとに取り換えなければならない（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) 接種時

- 1) 本剤の使用に際しては、雑菌が迷入しないよう注意する。また、本剤を他の容器に移し使用してはならない。
- 2) 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。

(3) 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。

2. 重要な基本的注意

- (3) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の**健康監視**に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の**異常な症状**を呈した場合には、速やかに**医師の診察**を受けるよう事前に知らせること。

解 説：

本剤接種後、局所の異常反応や体調の変化による異常な症状の出現による健康被害を未然に防止するため、その旨の注意を、定期接種実施要領の内容を参考に記載している。

15. その他の注意

5. その他の注意

類薬（不活化ポリオワクチン（ソークワクチン））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の海外報告がある。  
なお、本剤の国内臨床試験における報告はない。

## 16. その他

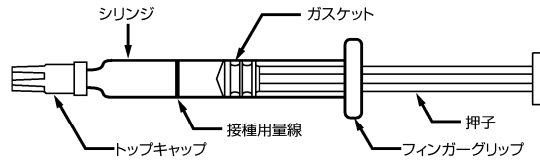
&lt;参考&gt;

## 【スクエアキッズ皮下注シリンジの使用方法】

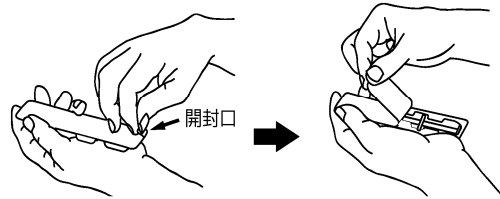
## ① 準備

接種に使用する注射針を用意する。

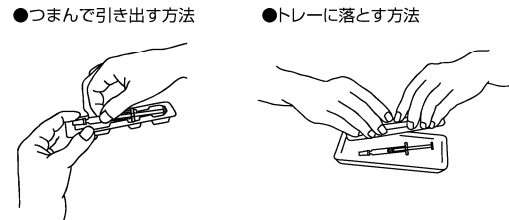
構成と各部名称



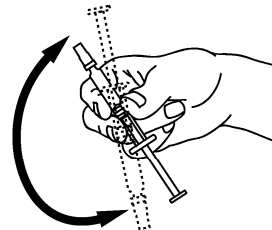
- ② ブリスターを開封する  
ブリスターの開封口よりフィルムをゆっくりと引きはがし、開封する。



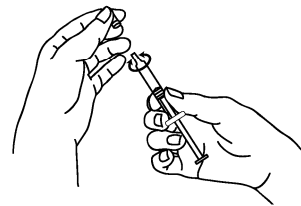
- ③ シリンジをブリスターより取り出す  
シリンジ部分をつまんで取り出すか、清潔なトレー上に静かに落とす。  
(押子を持って無理に引き出さないこと)  
この時、万一、押子が緩んでいた場合には押子を時計回りに回転させてねじ込んでから使用する。



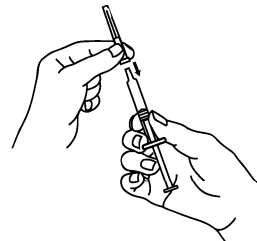
- ④ 接種液を均等に混和する  
気層を全体に移動させ、その後、接種液が泡立たないようにシリンジを上下に反転し均等にする。  
(気層を上下させ、転倒混和する。特に本剤は沈降しやすいので、攪拌後は速やかに使用すること)



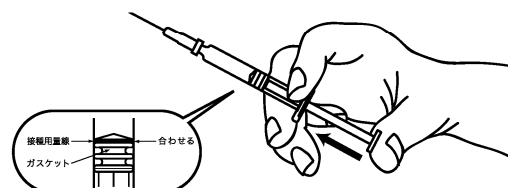
- ⑤ トップキャップをはずす  
気層を上部に集めてからシリンジとトップキャップを指でつまみ、トップキャップをゆっくり回転させながらシリンジからはずす。  
(トップキャップをはずす際、接種液が漏れないように注意する)



- ⑥ 注射針を取り付ける  
使用する注射針を速やかに、しっかりと取り付ける。  
(シリンジ先端に触れないように注意する)



- ⑦ 気泡抜き、接種量合わせ  
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。その後、ガスケットの先端を接種用量線に合わせて使用する。  
(特に本剤は、沈降しやすいことから、調製後、速やかに使用すること)



## IX. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

本剤に含まれる沈降精製百日せきワクチン、沈降ジフテリアトキソイド及び沈降破傷風トキソイドの薬効薬理試験は、生物学的製剤基準（沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン「力価試験」）に準拠して、マウスを用いて実施した。その結果、いずれの有効成分も DTaP と差がなく、また生物学的製剤基準に定める規格に適合した。

本剤に含まれる IPV の薬効薬理試験はラットを用いて実施し、本剤を投与したラット血清中のポリオウイルス 1 型、2 型、及び 3 型に対する中和抗体価を測定することによって行った。当該試験は、欧州薬局方 2.7.20 項に準拠して実施した。その結果、いずれの型のポリオウイルスに対しても、本剤の投与用量に応じた中和抗体の応答が確認され、当該応答は自家参照 IPV と同等以上であった。

安全性薬理試験としては、ラットにおける 8 週間皮下投与毒性試験において、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する本剤の影響を検討した。その結果、いずれの試験項目においても本剤投与に起因する変動はみられず、本剤は中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に影響を及ぼさないと判断した。

## (1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

## ＜沈降精製百日せきワクチン＞

Slc:ddY 系マウスに、本剤あるいは DTaP を各 0.5mL ずつ腹腔内投与した。投与 21 日後に百日せき菌を脳内接種し、接種 14 日後まで発症個体数を記録した。本剤投与群の発症個体数は、DTaP 投与群のそれと同等であり、両群間に差はないと判断した。本剤及び DTaP の標準百日せきワクチンに対する相対力価を平行線検定法により算出したところ、両群間に差はないと判断した。また、どちらも生物学的製剤基準（8U/mL 以上）に定める規格に適合した。

## ＜沈降ジフテリアトキソイド＞

Slc:ddY 系マウスに、本剤又は DTaP を各 0.5mL ずつ皮下投与した。投与 28 日後に血清を採取し、Vero 細胞を用いてジフテリア試験毒素に対する中和抗体価を測定した。本剤投与群の平均中和抗体価は、DTaP 投与群のそれと同等であり、両群間に差はないと判断した。本剤及び DTaP の参照沈降ジフテリアトキソイドに対する相対力価を平行線検定法により算出したところ、両群間に差はないと判断した。また、どちらも生物学的製剤基準（47U/mL 以上\*1、28IU/mL 以上\*2）に定める規格に適合した。

## ＜沈降破傷風トキソイド＞

Slc:ddY 系マウスに、本剤あるいは DTaP を各 0.5mL ずつ皮下投与した。投与 28 日後に破傷風攻撃用毒素を皮下接種し、接種 4 日後に生死及び発症の有無を観察し、スコア化した。本剤投与群の平均スコアは、投与用量に応じて高くなり、発症予防効果が確認された。本剤及び DTaP の参照沈降破傷風トキソイドに対する相対力価を平行線検定法により算出したところ、両群間に差はないと判断した。また、どちらも生物学的製剤基準（27U/mL 以上\*1、18IU/mL 以上\*2）に定める規格に適合した。

## ＜IPV＞

Crlj:Wistar 系ラットに本剤又は自家参照 IPV を各 1mL ずつ投与した。投与経路は、本剤は皮下、自家参照 IPV は筋肉内とした。

本剤及び自家参照 IPV 投与群のポリオウイルス 1 型、2 型、及び 3 型それぞれに対する平均中和抗体価は、投与用量に応じて上昇する傾向が認められた。また、本剤の平均中和抗体価は自家参照 IPV のそれと比較して同等又は高値であった。

\*1 平成 16 年 厚生労働省公示第 155 号に基づく

\*2 平成 25 年 9 月 12 日厚生労働省告示第 294 号による生物学的製剤基準の一部改正に伴う

## (2)副次的薬理試験

該当資料なし

## (3)安全性薬理試験

### 1)中枢神経系に及ぼす影響

CrI:CD(SD)系ラットに、本剤の1及び10mL/kgを2週間間隔で5回皮下投与し、初回投与時の投与前、投与後1、3及び6時間並びに第3回及び最終投与の投与後1時間に中枢神経系の詳細な症状観察を実施した。その結果、全ての観察時点で、全ての個体に異常は認められず、本剤は中枢神経系に影響を及ぼさないと判断した。

### 2)心血管系に及ぼす影響

CrI:CD(SD)系ラットに、本剤の1及び10mL/kgを2週間間隔で5回皮下投与し、初回投与の投与前、投与後1、3及び6時間並びに第3回及び最終投与の投与後1時間に血圧及び心拍数を測定した。その結果、いずれの測定項目にも被験物質投与の影響と考えられる変動は認められず、本剤は心血管系に影響を及ぼさないと判断した。

### 3)呼吸器系に及ぼす影響

CrI:CD(SD)系ラットに本剤を1及び10mL/kgの用量で、2週間間隔で5回皮下投与し、初回投与の投与前、投与後1、3及び6時間並びに第3回及び最終投与の投与後1時間に呼吸機能を測定した。その結果、いずれの測定項目にも被験物質投与の影響と考えられる変動は認められず、本剤は呼吸器系に影響を及ぼさないと判断した。

## (4)その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

本剤の毒性評価として、単回投与及び反復投与毒性試験をラットにおいて、局所刺激性試験をウサギにおいて、それぞれ実施した。

本剤のラットにおける単回投与毒性試験の概略の致死量は10mL/kgを超える量であった。反復投与毒性試験での無毒性量は、投与部位の変化を除き10mL/kg/回と推定され、小児臨床用量に対して100倍の安全域が確認された。局所刺激性試験では、ワクチン残留物を異物処理する反応は認められるものの、本剤の刺激性を示唆する出血、潰瘍、皮下組織の変性/壊死などの変化は観察されなかった。

### (1)単回投与毒性試験

CrI:CD(SD)系ラットに本剤を1及び10mL/kgの用量で単回皮下投与し、15日間観察した。対照群には生理食塩液を10mL/kg投与した。投与後、一般状態観察、体重測定、剖検及び病理組織学的検査を行った。

観察期間中、いずれの個体にも死亡はみられなかった。また、投与部位の変化を除き、一般状態、体重、剖検及び病理組織学的検査において、本剤投与の影響は認められなかった。投与部位では1mL/kg群の雄1例で投与後13日から痂皮形成が認められた。また、病理組織学的検査において、本剤投与群で投与部位の皮下組織にワクチン残留物と判断される異物、単核細胞浸潤、線維化及びマクロファージの集簇並びに多核巨細胞がみられ、痂皮形成、表皮の肥厚、真皮に単核細胞浸潤、皮筋の変性/壊死などが認められた。しかしながら、これらの病理所見は低頻度で軽度な変化が多く、1mL/kg群と10mL/kg群で発現例数及び程度に明らかな差は認められなかった。

以上の結果から、本剤の概略の致死量は雌雄ともに10mL/kg（体重換算で約0.1mL/kgと想定されている小児臨床用量の100倍）を超える量と推定した。

### (2)反復投与毒性試験

CrI:CD(SD)系ラットに本剤を1及び10mL/kgの用量で2週間に1回の頻度で8週間、合計5回間歇皮下投



与した。一般状態観察、中枢神経系の詳細な症状観察、血圧及び心拍数測定、呼吸機能測定、体重及び摂餌量測定、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。対照群には生理食塩液 10mL/kg を同様に投与した。

観察期間中、いずれの個体にも死亡は認められなかった。また、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査及び器官重量において、本剤投与の影響は認められなかった。

投与部位では、1 及び 10mL/kg 群ともに一般状態観察で結節が、剖検で浮腫、暗赤色化、暗赤色隆起、淡褐色の隆起又は結節が認められた。病理組織学的検査では、1 及び 10mL/kg 群ともに投与部位に典型的な異物処理反応と考えられる局所反応（単核細胞浸潤、線維化、マクロファージの集簇、浮腫）及び皮下組織の出血が、10mL/kg 群の雌で皮筋の変性/壊死が高頻度に認められ、用量の増加とともに影響が強くみられた。また、軽度の変動ではあったが、血液学的検査でヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値、白血球数の高値、白血球分類における好中球、単球、好酸球及び大型非染色球の高値、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が、主に 10mL/kg 群で認められた。血液生化学的検査では  $\alpha$ 2-グロブリン及び  $\beta$ -グロブリンの高値、アルブミン及び A/G 比の低値が、主に 10mL/kg 群で認められた。以上の結果から、本試験条件下における本剤の無毒性量は、投与部位の変化を除き 10mL/kg と判断した。

### (3)生殖発生毒性試験

本剤の接種対象者が乳幼児であることから、本剤の生殖発生毒性試験は実施していないが、本剤のラットを用いた反復投与毒性試験の中で雌雄生殖器に対する影響を検討した。その結果、本剤投与による雌雄生殖器に対する影響は認められなかった。

### (4)その他の特殊毒性

#### 局所刺激性試験

NZW 系ウサギに本剤の 0.5mL/site を腹部皮下に単回投与した。投与後、一般状態観察、体重測定を行い、投与部位の外観を観察し、投与後 4 日及び 15 日に皮下の肉眼観察及び病理組織学的検査を行った。

投与部位の外観観察では、投与後 4 日までいずれの投与部位にも異常は認められなかった。投与後 7 日に本剤投与の雄 4 例全例及び雌 4 例中 2 例に硬結（結節）が観察され、投与後 15 日にはその硬結の大きさ（長径×短径）が最高で 2.2 倍となった。皮下の肉眼的観察では、投与後 4 日に本剤投与の雌雄各 4 例中 1 例に淡褐色又は白色変化が認められた。投与後 15 日では、本剤投与の雌雄各 4 例全例に淡褐色変化が認められた。皮下の病理組織学的検査では、投与後 4 日に本剤投与の雌雄各 4 例全例にワクチン残留物と判断される異物がみられ、その処理反応である炎症性細胞浸潤が軽度に認められた。投与後 15 日では、本剤投与の雌雄各 4 例全例でワクチン残留物が引き続き観察され、投与後 4 日よりも増強した炎症性細胞浸潤及びマクロファージの集簇が認められた。

以上、本試験条件下において、ワクチン残留物を異物処理する反応は認められるものの、本剤の刺激性を示唆する出血、潰瘍、皮下組織の変性/壊死などの変化は観察されなかった。また、いずれの個体にも一般状態及び体重推移に異常は観察されず、本試験条件下において全身状態に悪影響は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：生物由来製品、劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：製造日から 30 箇月（最終有効年月日は外箱等に表示）

### 3. 貯法・保存条件

貯法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存（「X. 4. 薬剤取扱い上の注意点」参照）

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

#### 【取扱い上の注意】

##### 1. 接種前

- (1) 誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。
- (2) ブリスターから取り出す際、押子を持って無理に引き出さないこと。
- (3) シリンジなどに破損等の異常が認められるときには使用しないこと。
- (4) 使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。

##### 2. 接種時

- (1) 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。  
特に本剤は沈降しやすいので、よく振り混ぜ速やかに使用すること。
- (2) シリンジのトップキャップをはずした後に、シリンジ先端部に触れないこと。
- (3) 一度トップキャップをはずしたものは、速やかに使用すること。
- (4) 注射針を接続する際は誤刺に注意し、しっかりと固定すること。

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（3）」参照

ワクチン接種を受ける人へのガイド：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包 装

スクエアキッズ皮下注シリンジ（0.5mL） 1本

## X. 管理的事項に関する項目

### 7. 容器の材質

シリンジ：ホウケイ酸ガラス  
トップキャップ：ブチルゴム  
ガスケット：ブチルゴム  
フィンガーグリップ：ポリプロピレン  
押し子：ポリプロピレン

### 8. 同一成分・同効薬

同効薬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（セービン株）混合ワクチンである、次の2薬剤がある。

クアトロバック®皮下注シリンジ：KM バイオロジクス株式会社  
テトラビック®皮下注シリンジ：一般財団法人阪大微生物病研究会

### 9. 国際誕生年月日

2014年7月4日

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2014年7月4日  
承認番号：22600AMX00740

### 11. 薬価基準収載年月日

薬価基準収載適用外

### 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 14. 再審査期間

6年（2014年7月4日～2020年7月3日）

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

### 16. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
スクエアキッズ®皮下注シリンジ	1820935010101	—	—

### 17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 予防接種に関する Q&A 集 2018:131-146, 一般社団法人 日本ワクチン産業協会
- 2) 予防接種ガイドライン等検討委員会 監修：予防接種ガイドライン 2018 年度版 2018:21-108, 公益財団法人 予防接種リサーチセンター
- 3) 社内資料：国内臨床試験
- 4) 中山哲夫 ほか：日本小児科学会雑誌 2015;119(4):669-679
- 5) 加藤達夫：小児科診療 1990; 53(10):2275-2281
- 6) 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 1994:71-80
- 7) Tiwari TSP, et al. : Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines Sixth edition, Saunders 2013:153-166
- 8) 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
- 9) Vidor E, et al. : Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines Sixth edition, Saunders 2013:573-597
- 10) Ogra PL, et al. : N Engl J Med 1968;279(17):893-900
- 11) Zhaori G, et al. : J Infect Dis 1989;159(6):1018-1024
- 12) Faden H, et al. : Am J Dis Child 1992;146(11):1320-1323
- 13) Faden H, et al. : J Infect Dis 1990;162(6):1291-1297
- 14) Onorato IM, et al. : J Infect Dis 1991;163(1):1-6
- 15) Laassri M, et al. : J Infect Dis 2005;192(12):2092-2098
- 16) Adeniyi-Jones SCA, et al. : J Pediatr 1992;120(5):686-689

注：本 IF は作成時点の予防接種法その他関連法規等に基づいておりますので、ご利用にあたっては最新の関連法規をご確認願います。

また、定期の予防接種に関連する具体的案件のご判断にあたっては、必要に応じて管轄行政機関にご確認願います。

## 2. その他の参考文献

生物学的製剤基準  
欧州薬局方

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

その他の関連資料

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕  
第一三共株式会社 製品情報センター  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1  
TEL: 0120-189-132