

貯 法：2~8°Cで保存
有効期間：製造日から2年

承認番号	販売開始
30700AMX00248	-

生物由来製品
劇薬
处方箋医薬品^{注1)}

ワクチン・トキソイド混合製剤

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

ヒブトロバック水性懸濁注射用

Hibtrvac Aqueous Suspension Injection

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

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

本剤はシリジ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)の產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)の產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グ株の1型(LS-c,2ab株)、2型(P712,Ch.2ab株)及び3型(Leon,12aib株)をVero細胞(アフリカミドリザル腎臓由來の株化細胞)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。本シリジンジ製剤は、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莢膜多糖体(ポリリボシルリビトルリン酸)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(カゼミノ酸、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(パンクレアチニン)、ウマ由来成分(血清)、ヒト血液由来成分(アポセルロプラスマニン)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ジ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 12.5Lf ^{注1)} 破傷風トキソイド 1.3Lf ^{注1)} 不活化ポリオウイルス1型(Sabin株) 1.5DU ^{注2)} 不活化ポリオウイルス2型(Sabin株) 50DU ^{注2)} 不活化ポリオウイルス3型(Sabin株) 50DU ^{注2)} 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3)} 水酸化ナトリウム 0.6mg以下 ^{注3)} 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)Lf : Limit of flocculation(試験管内沈降法により測定したトキソイド量の単位)

注2)DU : D抗原単位

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

3.3 製剤の性状

性状	シリジンジ製剤は、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ジンジ製剤で溶解し、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 (生理食塩液対比)	約2(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・効果に関する注意

5.1 本剤は、ベグセタコプラン又はイプタコパン塩酸塩水和物を投与する患者に対してのみ使用すること。

5.2 本剤では、b型以外のインフルエンザ菌による感染症あるいは他の起炎菌による髄膜炎を予防することはできない。

5.3 本剤は、インフルエンザ菌b型による感染症、特に侵襲性の感染症(髄膜炎、敗血症、蜂巣炎、関節炎、喉頭蓋炎、肺炎及び骨髄炎など)に対する予防効果が期待できる。

6. 用法・用量

バイアル製剤をシリジンジ製剤の全量で溶解し、0.5mLを1回皮下又は筋肉内に接種する。

7. 用法・用量に関する注意

7.1 同時接種

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

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

9.1.6 血小板減少症、凝固障害のある者、抗凝固療法を施行している者

筋肉注射部位の出血のおそれがある。

9.1.7 免疫抑制療法を受けている者など、免疫能が低下している者

本剤に対する免疫応答が低下している可能性がある。他の医薬品の電子添文に基づき本剤の接種を検討すること。

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)

荨麻疹、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、四肢痙攣、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

種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
局所症状 ^{注)} (注射部位)	紅斑(75.7%)、 硬結(51.8%)、 腫脹(38.1%)	熱感	内出血、そ う痒感、発 疹	疼痛、小水 疱
皮膚		湿疹	紅斑、発疹、 荨麻疹	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、 发声障害
消化器	下痢	嘔吐、食欲 減退、排便 回数増加、 軟便		胃腸音異常、 恶心
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 【ヒブトロバック水性懸濁注射用の使用方法】に従い接種準備を行うこと。

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

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

14.1.4 バイアル製剤をシリンジ製剤で溶解し、振り混ぜる。

14.1.5 本剤の調製は接種直前に行い、一度調製したものは直ちに

使用すること。

14.2 薬剤接種時の注意

14.2.1 接種時

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

(2) 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。[7.1参照]

(3) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

14.2.2 接種部位

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

〈皮下接種〉

(2) 接種部位は、通常、上腕伸側とする。

〈筋肉内接種〉

(3) 接種部位は、通常、1歳未満の者には大腿前外側部、1歳以上の者には大腿前外側部又は上腕三角筋中央部とし、臀部には接種しないこと。

(4) 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

・針長は筋肉内接種に足る長さで、神経、血管、骨等の筋肉下組織に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定すること。

・神経走行部位を避けること。

・注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

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Ⅰ相試験(370P1試験)

20歳以上40歳以下の健康成人男性(本剤群、対照薬群各10名)を対象に、評価者盲検ランダム化並行群間比較試験を実施した。本剤群、対照薬群のいずれも0.5mLを1回皮下接種した。

なお、対照薬群では、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接種した。

本剤又は対照薬接種後の百日せき(百日せき毒素(以下、PT)、線維状赤球凝集素(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型及びボリリボシリピトールリン酸(以下、PRP)に対する抗体上昇率は表1のとおりであった¹²⁾。

表1 治験薬接種後の各抗原に対する抗体上昇率

抗原	本剤群(N=10)		対照薬群(N=10)	
	n2/n1	抗体上昇率(%) 〔両側95%CI〕 ^{a)}	n2/n1	抗体上昇率(%) 〔両側95%CI〕 ^{a)}
PT	8/10	80.0 [44.4, 97.5]	9/10	90.0 [55.5, 99.7]
FHA	10/10	100.0 [74.1, 100.0]	10/10	100.0 [74.1, 100.0]
ジフテリア	9/10	90.0 [55.5, 99.7]	10/10	100.0 [74.1, 100.0]
破傷風	10/10	100.0 [74.1, 100.0]	8/10	80.0 [44.4, 97.5]
弱毒ポリオ 1型	9/10	90.0 [55.5, 99.7]	9/10	90.0 [55.5, 99.7]
弱毒ポリオ 2型	10/10	100.0 [74.1, 100.0]	10/10	100.0 [74.1, 100.0]
弱毒ポリオ 3型	10/10	100.0 [74.1, 100.0]	10/10	100.0 [74.1, 100.0]
PRP (1μg/mL以上)	10/10	100.0 [74.1, 100.0]	0/10	0.0 [0.0, 25.9]

N=解析対象例数、n1=有効な抗体価データが存在する例数、n2=抗体価が基準(2倍又は4倍)以上上昇した例数

抗体価の測定値が定量限界未満の場合は、定量限界の下限値を2で除した値を使用

a)F分布に基づいた正確な両側95%信頼区間

安全性について、本剤群で認められた副反応は、注射部位知覚低下、倦怠感及び頭痛各1例であった¹⁾。

17.1.2 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^{注)}。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。

注)ヒブロバック水性懸濁注射用の承認された用法・用量は、0.5mLを1回皮下又は筋肉内に接種、である。

本剤群の初回免疫後の百日せき(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(1 μg/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2)。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3、初回免疫後及び追加免疫後の抗体価は表4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2 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(1 μg/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3 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(1 μg/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4 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]

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)}
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5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5 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)	% (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

17.1.3 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¹⁾。

注)ヒブロバック水性懸濁注射用の承認された用法・用量は、0.5mLを1回皮下又は筋肉内に接種、である。

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6、抗体価は表7のとおりであった¹⁾。

表6 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]

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)}
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7 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8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8 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		
	群	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

百日咳、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

百日咳は、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³⁾。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⁴⁾。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⁵⁾。急性灰白髄炎に対する発症防御には、中和抗体1:8以上(log₂表示で3以上)が必要と考えられている⁶⁾。Hibの感染防御に必要な抗PRP抗体は0.15 μg/mL以上で、長期の感染防御に必要な抗PRP抗体は1 μg/mL以上と考えられている⁷⁾。

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

1シリソジ(注射針: 26ゲージ 5/8インチ RB)

1パイヤル

23. 主要文献

- 1)社内資料：国内臨床試験(2023年9月25日承認、CTD1.8.1.2、1.8.2.2、2.7.3.2、2.7.4.2、2.7.6.4)
- 2)平山雅浩ほか：医薬品の投与により免疫が低下したあるいは低下が予測される患者における至適なワクチン接種のための調査研究、厚生労働行政推進調査事業費補助金(厚生労働科学特別研究事業)、令和5年度総括研究報告書
- 3)加藤達夫：小児科診療. 1990; 53(10): 2275-2281
- 4)厚生労働省健康局結核感染症課、国立感染症研究所感染症情報センター：平成15年度感染症流行予測調査報告書. 2003: 162-175
- 5)佐藤博子ほか：国立予防衛生研究所学友会編：ワクチンハンドブック. 1994: 81-90
- 6)Plotkin, S. A., et al.: Plotkin's Vaccines. 2018: 7th ed.: 841-865
- 7)Plotkin, S. A., et al.: Plotkin's Vaccines. 2018: 7th ed.: 301-318

24. 文献請求先及び問い合わせ先

旭化成ファーマ株式会社 くすり相談窓口

〒100-0006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号

フリーダイヤル 0120-114-936

(9:00~17:45/土日祝、休業日を除く)

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

旭化成ファーマ株式会社

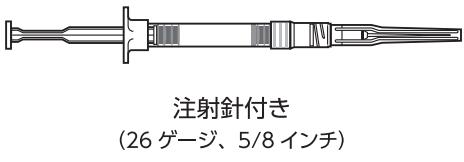
東京都千代田区有楽町一丁目1番2号

ヒブトロバック水性懸濁注射用の 使用方法

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

本剤は、シリンジ製剤とバイアル製剤で構成された製剤です（用時溶解）

シリンジ製剤
(DPT-IPV)



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。

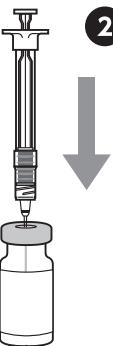
*インフルエンザ菌 b 型多糖を抗原とした製剤

調製方法

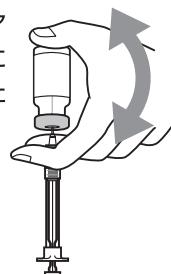
- 1 バイアルのキャップを外し、
バイアル上部を消毒用アル
コール等で消毒します。



- 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、シリングに充填された
液剤全量を注入します。

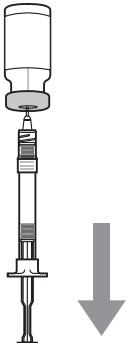


- 3 注射針をバイアルに刺したま
ま、シリングとバイアルをま
っすぐの状態に保ちながら、本
剤が均一に溶解するまでゆっ
くりと振り混ぜます。

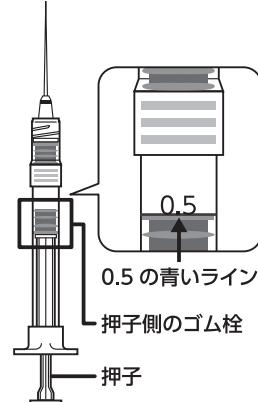


- 4 完全に溶解した後、注射針の
先端がバイアル内に残ってい
ることを確認し、全量をシリ
ンジ内にゆっくりと吸引しま
す。

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、シリング内の空気を抜き
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。



本剤のシリング及び注射針について

- ・接種用器具は、通常、本剤のシリングを使用します。
- ・本剤のシリング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。
- ・本剤のシリングは、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。
- ・シリングを再使用したり、他剤の接種に使用しないでください。



注意点

- ・異常な混濁、着色、異物の混入、シリングやバイアルの破損、液漏れ、
その他の異常が認められる場合は使用しないでください。
- ・本剤は、バイアル製剤をシリング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。