

2020年11月

医療関係者 各位

販売元：Meiji Seika ファルマ株式会社  
東京都中央区京橋二丁目4番16号  
製造販売元：KMバイオロジクス株式会社  
熊本県熊本市北区大窪一丁目6番1号

## 『クアトロバック®皮下注シリンジ』添付文書改訂に関するご案内 第III相臨床試験結果 ジフテリア抗体価の誤記（誤算出）について

謹啓

平素は格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

この度、KMバイオロジクス株式会社（以下、KMバイオロジクス）が製造販売しております4種混合ワクチン（製品名：クアトロバック®皮下注シリンジ、以下、本剤）の第III相臨床試験における本剤及び対照薬接種前後の抗体価について、誤ってジフテリア抗体価を一律2倍高い値として算出していたことが判明し修正しました。皆様にはご迷惑をおかけいたしますことを深くお詫び申し上げますとともに、改訂した添付文書をご案内申し上げます。

修正したジフテリア抗体価を用いて再解析した場合でも、本剤接種群の対照薬群に対する非劣性が検証されておりますので、第III相臨床試験の結論に変わりはなく、本剤の有効性及び安全性に影響はございません。また、本剤4回接種後（追加免疫後）の幾何平均抗体価（8.98 IU/mL）は長期防御が期待できるとされる1.0 IU/mLを上回っており、対照薬としたDPTワクチン※と同等の効果が期待できると考えられます。なお、本剤の第I相、第II相臨床試験においては同様の誤算出はなく、ジフテリア以外の抗原に対する抗体価についても誤算出はございませんでした。また、KMバイオロジクスが製造販売する他の製品についても記録を調査した結果、同様の誤算出はございませんでした。

この度はご迷惑とご心配をおかけした皆様に改めて深くお詫び申し上げます。今回の事態を厳粛に受け止め、今後このような事案が二度と発生しないよう、製品開発に係る従業員への教育訓練を徹底するとともに、データの確認方法に関するルールを見直すことで、再発防止に努めてまいります。

※沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン

謹白

<本件に対するお問合わせ先>

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室

フリーダイヤル：0120-093-396

受付時間：月曜～金曜日 9:00～17:00（土日祝日・会社休業日を除く）

KMバイオロジクス株式会社 くすり相談窓口

フリーダイヤル：0120-345-724

受付時間：月曜～金曜日 9:00～17:00（土日祝日・会社休業日を除く）

修正内容

正 ( <u>          </u> : 修正)	誤																																																																																																																																				
<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1 国内第Ⅲ相試験</p> <p>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<sup>1)</sup>。</p> <p>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。</p> <p>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)</p> <p>3回接種後(初回免疫後)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>抗体陽性率(%)</th> <th>幾何平均抗体価</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td colspan="2">217例</td> </tr> <tr> <td>百日せき(PT)</td> <td>98.6</td> <td>39.0EU/mL</td> </tr> <tr> <td>百日せき(FHA)</td> <td>99.1</td> <td>62.0EU/mL</td> </tr> <tr> <td>ジフテリア</td> <td><u>99.5</u></td> <td><u>0.852IU/mL</u></td> </tr> <tr> <td>破傷風</td> <td>100.0</td> <td>1.32IU/mL</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>抗体陽性率(%)</th> <th>平均抗体価(log<sub>2</sub>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td colspan="2">221例</td> </tr> <tr> <td>弱毒ポリオ1型</td> <td>100.0</td> <td>11.02</td> </tr> <tr> <td>弱毒ポリオ2型</td> <td>100.0</td> <td>10.48</td> </tr> <tr> <td>弱毒ポリオ3型</td> <td>100.0</td> <td>10.79</td> </tr> </tbody> </table> <p>4回接種後(追加免疫後)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>抗体陽性率(%)</th> <th>幾何平均抗体価</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td colspan="2">214例</td> </tr> <tr> <td>百日せき(PT)</td> <td>100.0</td> <td>196EU/mL</td> </tr> <tr> <td>百日せき(FHA)</td> <td>100.0</td> <td>255EU/mL</td> </tr> <tr> <td>ジフテリア</td> <td>100.0</td> <td><u>8.98IU/mL</u></td> </tr> <tr> <td>破傷風</td> <td>100.0</td> <td>5.40IU/mL</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>抗体陽性率(%)</th> <th>平均抗体価(log<sub>2</sub>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td colspan="2">218例</td> </tr> <tr> <td>弱毒ポリオ1型</td> <td>100.0</td> <td>12.13</td> </tr> <tr> <td>弱毒ポリオ2型</td> <td>100.0</td> <td>12.61</td> </tr> <tr> <td>弱毒ポリオ3型</td> <td>100.0</td> <td>12.22</td> </tr> </tbody> </table>		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	<u>99.5</u>	<u>0.852IU/mL</u>	破傷風	100.0	1.32IU/mL		抗体陽性率(%)	平均抗体価(log <sub>2</sub> )	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		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	<u>8.98IU/mL</u>	破傷風	100.0	5.40IU/mL		抗体陽性率(%)	平均抗体価(log <sub>2</sub> )	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	<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1 国内第Ⅲ相試験</p> <p>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<sup>1)</sup>。</p> <p>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)及び線維状赤血球凝集素(FHA)で、それぞれ98.6%及び99.1%であり、ジフテリア、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。</p> <p>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)</p> <p>3回接種後(初回免疫後)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>抗体陽性率(%)</th> <th>幾何平均抗体価</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td colspan="2">217例</td> </tr> <tr> <td>百日せき(PT)</td> <td>98.6</td> <td>39.0EU/mL</td> </tr> <tr> <td>百日せき(FHA)</td> <td>99.1</td> <td>62.0EU/mL</td> </tr> <tr> <td>ジフテリア</td> <td>100.0</td> <td>1.72IU/mL</td> </tr> <tr> <td>破傷風</td> <td>100.0</td> <td>1.32IU/mL</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>抗体陽性率(%)</th> <th>平均抗体価(log<sub>2</sub>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td colspan="2">221例</td> </tr> <tr> <td>弱毒ポリオ1型</td> <td>100.0</td> <td>11.02</td> </tr> <tr> <td>弱毒ポリオ2型</td> <td>100.0</td> <td>10.48</td> </tr> <tr> <td>弱毒ポリオ3型</td> <td>100.0</td> <td>10.79</td> </tr> </tbody> </table> <p>4回接種後(追加免疫後)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>抗体陽性率(%)</th> <th>幾何平均抗体価</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td colspan="2">214例</td> </tr> <tr> <td>百日せき(PT)</td> <td>100.0</td> <td>196EU/mL</td> </tr> <tr> <td>百日せき(FHA)</td> <td>100.0</td> <td>255EU/mL</td> </tr> <tr> <td>ジフテリア</td> <td>100.0</td> <td>18.0IU/mL</td> </tr> <tr> <td>破傷風</td> <td>100.0</td> <td>5.40IU/mL</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>抗体陽性率(%)</th> <th>平均抗体価(log<sub>2</sub>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td colspan="2">218例</td> </tr> <tr> <td>弱毒ポリオ1型</td> <td>100.0</td> <td>12.13</td> </tr> <tr> <td>弱毒ポリオ2型</td> <td>100.0</td> <td>12.61</td> </tr> <tr> <td>弱毒ポリオ3型</td> <td>100.0</td> <td>12.22</td> </tr> </tbody> </table>		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	100.0	1.72IU/mL	破傷風	100.0	1.32IU/mL		抗体陽性率(%)	平均抗体価(log <sub>2</sub> )	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		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	18.0IU/mL	破傷風	100.0	5.40IU/mL		抗体陽性率(%)	平均抗体価(log <sub>2</sub> )	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
	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	<u>99.5</u>	<u>0.852IU/mL</u>																																																																																																																																			
破傷風	100.0	1.32IU/mL																																																																																																																																			
	抗体陽性率(%)	平均抗体価(log <sub>2</sub> )																																																																																																																																			
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																																																																																																																																			
	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	<u>8.98IU/mL</u>																																																																																																																																			
破傷風	100.0	5.40IU/mL																																																																																																																																			
	抗体陽性率(%)	平均抗体価(log <sub>2</sub> )																																																																																																																																			
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																																																																																																																																			
	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	100.0	1.72IU/mL																																																																																																																																			
破傷風	100.0	1.32IU/mL																																																																																																																																			
	抗体陽性率(%)	平均抗体価(log <sub>2</sub> )																																																																																																																																			
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																																																																																																																																			
	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	18.0IU/mL																																																																																																																																			
破傷風	100.0	5.40IU/mL																																																																																																																																			
	抗体陽性率(%)	平均抗体価(log <sub>2</sub> )																																																																																																																																			
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																																																																																																																																			

なお、訂正後の添付文書はPMDA ホームページ「医薬品に関する情報\*」に掲載しております。

\*<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>