

| | |
|------------|------------------|
| 日本標準商品分類番号 | 876361 |
| 承認番号 | 22400AMX00781000 |
| 薬価収載 | 適用外 |
| 販売開始 | 2012年10月 |
| 国際誕生 | 2012年7月 |

生物由来製品
 劇薬
 処方箋医薬品^(注)

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 (セービン株)混合ワクチン

販売名：テトラビック皮下注シリンジ

貯法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存（【取扱い上の注意】参照）

有効期間：製造日から27か月（最終有効年月日は外箱等に表示）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【接種不適当者（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

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、百日せき菌 I 相菌（東浜株）の培養ろ液を精製後、ホルマリンで滅毒した感染防御抗原画分と、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（セービン株）を精製後、ホルマリンで不活化したウイルス液をそれぞれ規定濃度に混合し、免疫原性を高めるためにアルミニウム塩に吸着させ不溶性とした液剤である。

なお、本剤は製造工程でウシの乳由来成分（ポリペプトン、カザミノ酸、スキムミルク、ペプトン、エリスロマイシンラクトビオン酸塩、乳糖、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）、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、パンクレアチン）、ブタの十二指腸由来成分（パンクレアチン）及びウマの血液由来成分（血清）を使用している。

2. 組成

本剤は、0.5mL中に次の成分を含有する。

| 成分 | 分量 |
|--------------------------|-----------------------------------|
| 有効成分 | |
| 百日せき菌の防御抗原 | 力価として4単位以上 |
| ジフテリアトキソイド | 15Lf以下 (力価として14国際単位以上) |
| 破傷風トキソイド | 2.5Lf以下 (力価として9国際単位以上) |
| 不活化ポリオウイルス1型 (Sabin株) | 1.5DU* |
| 不活化ポリオウイルス2型 (Sabin株) | 50DU |
| 不活化ポリオウイルス3型 (Sabin株) | 50DU |
| 緩衝剤 | リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム |
| | 1.10mg 0.56mg |
| 等張化剤 | 塩化ナトリウム |
| | 4.25mg |
| pH調節剤 | 塩酸、水酸化ナトリウム |
| | 適量 |
| 免疫補助剤 | 塩化アルミニウム(Ⅲ) 六水和物 (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 |
| 安定剤 | ホルマリン (ホルムアルデヒド換算) |
| | 0.025mg |
| | エデト酸ナトリウム水和物 |
| | 0.0175mg |
| 希釈剤 | M199培地 |
| | 0.5mg |

※DU：D抗原単位

3. 性状

本剤は不溶性で、振り混ぜるとき均等に白濁する液剤である。

pH：5.8～7.4

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.0±0.3

【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

【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か月以上の間隔において、0.5mLを1回皮下に注射する。

用法及び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)。

【接種上の注意】

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

- (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。

*3. 副反応

承認時までの臨床試験：

生後3か月以上74か月未満の健康小児を対象にした国内第Ⅲ相臨床試験において、接種部位及び接種部位以外の副反応の発現率は、1回目接種(247例)で94例(38.1%)及び45例(18.2%)、2回目接種(247例)で165例(66.8%)及び66例(26.7%)、3回目接種(247例)で140例(56.7%)及び41例(16.6%)、4回目接種(244例)で117例(48.0%)及び55例(22.5%)であった。主な副反応は、以下のとおりである。

・接種部位の副反応

注射部位紅斑：1回目79例(32.0%)、2回目159例(64.4%)、3回目126例(51.0%)、4回目89例(36.5%)、**注射部位硬結**：1回目61例(24.7%)、2回目113例(45.7%)、3回目101例(40.9%)、4回目77例(31.6%)、**注射部位腫脹**：1回目20例(8.1%)、2回目66例(26.7%)、3回目38例(15.4%)、4回目37例(15.2%)

・接種部位以外の副反応

発熱：1回目23例(9.3%)、2回目50例(20.2%)、3回目28例(11.3%)、4回目39例(16.0%)

使用成績調査(第6回安全性定期報告時)：

1回目接種904例中335例(37.1%)、2回目接種884例中327例(37.0%)、3回目接種882例中275例(31.2%)、4回目接種881例中388例(44.0%)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。

・接種部位の副反応

注射部位紅斑：1回目224例(24.8%)、2回目250例(28.3%)、3回目203例(23.0%)、4回目285例(32.3%)、**注射部位硬結**：1回目87例(9.6%)、2回目88例(10.0%)、3回目92例(10.4%)、4回目100例(11.4%)、**注射部位腫脹**：1回目108例(11.9%)、2回目125例(14.1%)、3回目103例(11.7%)、4回目189例(21.5%)

・接種部位以外の副反応

発熱：1回目90例(10.0%)、2回目59例(6.7%)、3回目20例(2.3%)、4回目48例(5.4%)

上記の他、初回接種(873例)で鼻漏32例(3.7%)、咳嗽28例(3.2%)、嘔吐26例(3.0%)、下痢25例(2.9%)、発疹19例(2.2%)、追加接種(881例)で鼻漏26例(3.0%)、咳嗽20例(2.3%)、注射部位そう痒感17例(1.9%)、下痢14例(1.6%)が認められた。

(1)重大な副反応

1)ショック、アナフィラキシー(0.1%未満^{注1)})：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(0.1%未満^{注1)})：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^{注1)}): 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^{注1)}): 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。

(2)その他の副反応

| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 ^{注2)} |
|------------|----------|--------|------------------------|---------------------|
| 局所症状(注射部位) | 紅斑、硬結、腫脹 | 血腫、熱感 | 湿疹、疼痛、発疹 | そう痒感 |
| 呼吸器 | 咳嗽、鼻漏 | 上気道の炎症 | — | 鼻閉 |
| 消化器 | 下痢 | 嘔吐 | 便秘 | 食欲減退 |
| 皮膚 | 発疹 | — | 蕁麻疹、湿疹 | 紅斑 |
| その他 | 発熱 | — | 倦怠感、眼そう痒症、気分変化、脱水、鼻咽頭炎 | — |

なお、頻度は国内臨床試験の集計結果による。
 注1) 類葉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認められた副反応の発現頻度
 注2) 自発報告につき頻度不明

**4. 接種時の注意

(1)接種時

- 1) 注射針は、ガンマ線等により滅菌されたディスプレイ用品を用いる。
- 2) 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、他の容器に移し使用してはならない。
- 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。
- 4) 本剤は、1人1回限りの使用とすること。

(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。

5. その他の注意

類葉(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、本剤の臨床試験における報告はない。

【臨床成績】

国内第Ⅲ相臨床試験において生後3か月以上74か月未満の健康小児247例(男児135例、女児112例)を対象に本剤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6~12か月隔てて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弱毒ポリオウイルス(セービン株:1型、2型、3型)、百日せき毒素(PT)、百日せき線維状赤血球凝集素(FHA)、ジフテリア毒素、破傷風毒素それぞれの抗体陽性率、抗体

陽転率及び抗体価の推移を以下に示した。

表1 本剤接種後の抗体陽性率^{*1}

| | | 初回免疫後 | | 追加免疫後 | |
|------------------|----|----------------|-----|---------------|-----|
| | | % (95%CI) | n | % (95%CI) | n |
| 弱毒ポリオウイルス(セービン株) | 1型 | 100(98.5-100) | 246 | 100(98.5-100) | 243 |
| | 2型 | 100(98.5-100) | 246 | 100(98.5-100) | 243 |
| | 3型 | 100(98.5-100) | 246 | 100(98.5-100) | 243 |
| 百日せきPT | | 100(98.5-100) | 246 | 100(98.5-100) | 244 |
| 百日せきFHA | | 100(98.5-100) | 246 | 100(98.5-100) | 244 |
| ジフテリア毒素 | | 100(98.5-100) | 246 | 100(98.5-100) | 244 |
| 破傷風毒素 | | 99.6(97.8-100) | 246 | 100(98.5-100) | 244 |

n: 解析対象者数、CI: 信頼区間

*1 抗体陽性率: 接種後の抗体価が陽性^{*2}を示した被験者の割合

*2 抗体陽性基準値

弱毒ポリオウイルス(セービン株): 中和法で8倍以上
 百日せきPT、百日せきFHA: 酵素免疫測定法で10.0(U/mL)以上^{注3)}

ジフテリア毒素: 中和法で0.1(IU/mL)以上

破傷風毒素: 間接凝集試験法で0.01(U/mL)以上^{注4)}

注3) EU(ELISA単位)と同意語

注4) IU(国際単位)と同意語

表2 本剤接種後の抗体陽転率^{*}

| | | 初回免疫後 | | 追加免疫後 | |
|------------------|----|-----------------|-----|-----------------|-----|
| | | % (95%CI) | n | % (95%CI) | n |
| 弱毒ポリオウイルス(セービン株) | 1型 | 95.1(91.6-97.5) | 246 | 99.6(97.7-100) | 243 |
| | 2型 | 98.8(96.5-99.7) | 246 | 99.2(97.1-99.9) | 243 |
| | 3型 | 99.2(97.1-99.9) | 246 | 100(98.5-100) | 243 |
| 百日せきPT | | 100(98.5-100) | 241 | 100(98.5-100) | 239 |
| 百日せきFHA | | 100(98.4-100) | 229 | 100(98.4-100) | 227 |
| ジフテリア毒素 | | 100(98.5-100) | 238 | 100(98.4-100) | 236 |
| 破傷風毒素 | | 100(96.7-100) | 111 | 100(96.7-100) | 110 |

n: 解析対象者数、CI: 信頼区間

* 抗体陽転率: 接種前の抗体価が陰性かつ接種後の抗体価が陽性を示した被験者の割合

ポリオウイルス抗体については、接種前に陽性で接種後4倍以上上昇した場合も含む

表3 本剤接種後の抗体価(幾何平均)の推移

| | | 接種前 | 初回免疫後 | 追加免疫前 | 追加免疫後 |
|-----------------------------------|----|---------|---------|-------------|-------------|
| | | (n=246) | (n=246) | (n=243-244) | (n=243-244) |
| 弱毒ポリオウイルス(セービン株) ^{*1} | 1型 | 6.6 | 1734.1 | 849.2 | 5914.3 |
| | 2型 | 7.8 | 1978.2 | 975.5 | 10734.7 |
| | 3型 | 3.2 | 1734.1 | 474.4 | 7590.6 |
| 百日せきPT ^{*2} | | 0.79 | 203.56 | 83.36 | 212.50 |
| 百日せきFHA ^{*2} | | 2.62 | 92.29 | 44.75 | 179.35 |
| ジフテリア毒素 ^{*3} | | 0.008 | 1.302 | 1.610 | 8.418 |
| 破傷風毒素 ^{*4} | | 0.017 | 0.905 | 1.055 | 3.097 |

*1 抗体価が8倍未満の場合は2.8倍として集計

*2 抗体価(U/mL)が0.1未満の場合は「0.05」として集計

*3 抗体価(IU/mL)が0.01未満の場合は「0.005」として集計

*4 抗体価(U/mL)が0.01未満の場合は「0.005」として集計

【薬効薬理】

本剤の接種は、有効成分に対して一定(発症防御レベル)以上の抗体の産生を誘導し、百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の発症を予防する。

百日せきは罹患小児の回復期血清で、抗PT抗体及び抗FHA抗体量をELISA法により測定した結果から、両抗体共少なくとも10EU(ELISA単位)以上が血中に存在すればよいとする報告もある¹⁾。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の抗毒素がそれぞれ血中に存在すればよいと考えられている²⁾。

急性灰白髄炎については、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4倍から8倍であれば発症を防御できるとする報告がある³⁾。

【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)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。
- (3)シリンジに破損や液漏れ等の異常が認められるときには使用しないこと。

2. 接種時

- (1)【テトラビック皮下注シリンジの使用法】に従い接種準備を行う。
- (2)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。
- (3)本剤は添加物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。

**【包装】

シリンジ入 0.5mL 1本

【主要文献】

- 1) 加藤達夫：小児科診療, 53(10)：2275(1990)
- 2) 加藤達夫：小児科診療, 49(10)：1691(1986)
- 3) Plotkin, S. A. : Clinical and Vaccine Immunology, 17(7)：1055(2010)

*【文献請求先】

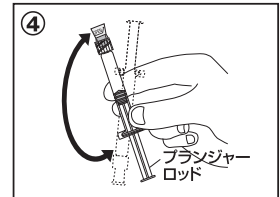
一般財団法人 阪大微生物病研究会 お問い合わせ窓口
〒565-0871 吹田市山田丘3番1号
電話 0120-280-980

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

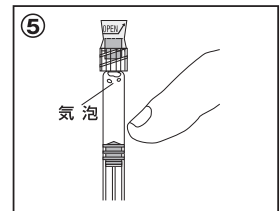
** テトラビック皮下注シリンジの使用法

- ①本剤に注射針が添付されていないため、接種に使用する注射針を用意する。
- ②ワクチン名、識別色(アイボリー)、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シリンジのプランジャーロッド(押し子)に注意しながら、容器からシリンジを取り出す。
※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。

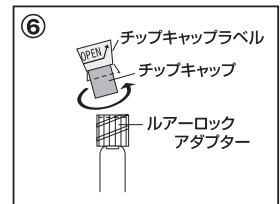
- ④室温になってからシリンジ内の液剤を泡立てないようにし、均等に反転し、均等にする。



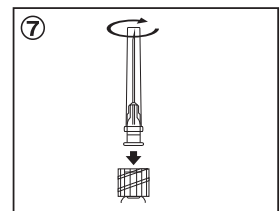
- ⑤シリンジ先端を上に向け、シリンジ胴体を指ではじき、シリンジ内の気泡を上部に集める。



- 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でねじ押し込み装着する。



- 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。

