

日本標準商品分類番号	876361
承認番号	21800AMZ10361000
薬価収載	適用外
販売開始	2006年8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
日本薬局方 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

販売名：トリビック

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：検定合格日から2年（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）の培養ろ液を塩析法及び超遠心法等で精製後、ホルマリンで減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、それぞれ塩析法及びイオン交換体法等によって精製後、ホルマリンで無毒化したトキソイド液を、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（カザミノ酸、スキムミルク、ペプトン）、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、ブタ由来成分（パンクレアチン）及びウマ由来成分（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 ジフテリアトキソイド 破傷風トキソイド
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水和物
等張化剤	塩化ナトリウム
pH調節剤	塩酸、水酸化ナトリウム
免疫補助剤	塩化アルミニウム(Ⅲ)水和物 (アルミニウム換算)
安定剤	ホルマリン (ホルムアルデヒド換算)

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：5.4～7.4

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、ジフテリア及び破傷風の予防

【用法及び用量】

初回免疫：通常、1回0.5mLずつを3回、いずれも3～8週間の間隔で皮下に注射する。

追加免疫：第1回の追加免疫には、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。以後の追加免疫には、通常、1回0.5mLを皮下に注射する。

* 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

本剤を第1期の予防接種に使用する場合、生後3月から90月までの間にある者に行うが、初回免疫については、標準として生後3月から12月までの者に、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。

以後の小児への追加免疫においては、標準として11歳以上13歳未満の者に0.5mLを1回接種すること。また、成人への追加免疫は、通常、1回0.5mLを接種すること。

2. 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（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。
- (4)ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後30分程度は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。

3. 副反応

生後3か月以上74か月未満の健康小児を対象とした国内臨床試験¹⁾において、本剤接種群における接種部位及び接種部位以外の副反応は、1回目接種（125例）で57例（45.6%）及び24例（19.2%）、2回目接種（125例）で98例（78.4%）及び32例（25.6%）、3回目接種（124例）で88例（71.0%）及び23例（18.5%）、4回目接種（122例）で69例（56.6%）及び26例（21.3%）に認められた。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51例（40.8%）、2回目96例（76.8%）、3回目84例（67.7%）、4回目63例（51.6%）、**注射部位硬結**：1回目45例（36.0%）、2回目78例（62.4%）、3回目59例（47.6%）、4回目48例（39.3%）、**注射部位腫脹**：1回目24例（19.2%）、2回目55例（44.0%）、3回目35例（28.2%）、4回目36例（29.5%）

・接種部位以外の副反応

発熱：1回目13例（10.4%）、2回目23例（18.4%）、3回目14例（11.3%）、4回目19例（15.6%）

11歳以上13歳未満の健康小児を対象とした臨床試験²⁾において、副反応は223例中200例（89.7%）に認められた。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167例（74.9%）、**注射部位腫脹**162例（72.6%）、**注射部位そう痒感**132例（59.2%）、**注射部位疼痛**125例（56.1%）、**注射部位熱感**115例（51.6%）、**注射部位硬結**95例（42.6%）

・接種部位以外の副反応

発熱13例（5.8%）、**頭痛**10例（4.5%）

(1)重大な副反応

- 1) **ショック、アナフィラキシー**（0.1%未満）：**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）：**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）：**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）：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

<乳幼児期>¹⁾

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症	発疹	紅斑(多形紅斑を含む)、蕁麻疹	－	そう痒
局所症状 ^{注2)} (注射部位)	紅斑(86.4%)、硬結(71.2%)、腫脹(60.0%)	熱感	－	水疱、疼痛等の注射部位反応
消化器	下痢	嘔吐	－	－
その他	発熱(40.8%)、鼻漏	咳嗽	不機嫌	－

<11歳以上13歳未満の小児、成人等>^{2,3)}

	5%以上	1～5%未満
局所症状 ^{注2)} (注射部位)	紅斑(74.9%)、腫脹(72.6%)、そう痒感(59.2%)、疼痛(56.1%)、熱感(51.6%)、硬結(45.0%)	発疹
その他	発熱、頭痛、発疹 ^{注3)} 、そう痒症 ^{注3)}	倦怠感、腋窩痛

頻度は国内臨床試験の集計結果による。発現頻度が10%以上の場合、頻度を併記。

注1) 自発報告につき頻度不明

注2) 接種後数日を経過してから紅斑、腫脹、硬結があらわれることがある。本剤は免疫補助剤としてアルミニウムを含むことから、硬結が1か月以上残存することがある。2回以上の被接種者では、著しい局所反応があらわれることがある⁴⁻⁷⁾。

注3) 健康成人(20例)を対象とした国内臨床試験で認められた事象

4. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているので、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

6. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 冷蔵庫から取り出し室温に戻してから、振り混ぜ均等にして使用すること。
- 2) 本剤は沈降しやすいので、吸引に際してはそのつどよく振り混ぜること。
- 3) 接種用器具は、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こと。

4) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては、雑菌が迷入しないよう注意すること。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。

5) 本剤は、他剤と混合しないこと。

6) 使用前には、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し、異常を認めたものは使用しないこと。

7) 注射針の先端が血管内に刺入していないことを確認すること。

8) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えること。

9) 所要量を吸引後に残液がある場合でも、使用せずすみやかに処分すること。

(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。

【臨床成績】

有効性

(1) 初回免疫及び第1回の追加免疫

健康小児における百日せきの抗体価について、本剤接種前と第1期2回接種4週間後に採血が行われ、百日せき毒素 (PT) 及び線維状赤血球凝集素 (FHA) に対する抗体価の測定がELISA法により行われた。その結果、接種後の抗体価は両抗体において接種前の約50倍であり、接種によって発症防御抗体レベル以上の抗体を獲得していた⁸⁾。

また、百日せき患者の家族内二次感染についての調査が行われ、その結果、本剤接種児の罹患率は11.1% (4/36例)、非接種児の罹患率は82.8% (48/58例) となり、本剤の接種による百日せき発症防御効果率は88.9%であった^{8,9)}。

本剤接種前と第2期接種 (現在の第1期追加接種) 1か月後に採血 (30例) が行われ、ジフテリア及び破傷風について抗毒素価の測定が行われた。その結果、ジフテリアでは接種前に抗毒素価幾何平均値が0.02U/mLであったのに対し、接種後では2.3U/mLであった。また、破傷風でも接種前に0.02U/mLであったのに対し、接種後では10U/mLと良好な抗体価の上昇が見られた¹⁰⁾。

(2) 第2回以後の追加免疫

乳幼児期に沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンの3回又は4回接種を受け、かつ沈降ジフテリア破傷風混合トキソイドの接種を受けていない11歳以上13歳未満の健康小児223例を対象とした国内第Ⅲ相試験²⁾において、本剤0.5mLを1回皮下に接種した。免疫原性の結果は以下のとおりであった。

	ブースター反応率* (95%信頼区間)
百日せき毒素 (PT)	91.0%(86.5, 94.4)
百日せきFHA	91.5%(87.0, 94.8)
ジフテリア毒素	100.0%(98.4, 100.0)
破傷風毒素	98.7%(96.1, 99.7)

※百日せき毒素 (PT)、百日せきFHA：接種前抗体価が20 ELISA単位 (EU)/mL未満の場合は接種後に20 EU/mL以上かつ4倍以上上昇、接種前抗体価が20 EU/mL以上の場合は接種後に2倍以上上昇した被験者の割合
ジフテリア毒素、破傷風毒素：接種後抗体価が0.4国際単位 (IU)/mL以上かつ接種前の4倍以上上昇した被験者の割合

【薬効薬理】

百日せき、ジフテリア及び破傷風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（発症防御レベル）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）/mL以上が血中に存在すればよいとの報告がある⁷⁾。

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¹¹⁾、また破傷風に対する発症防御は、0.01IU/mLの抗毒素がそれぞれ血中に存在すればよいとの報告がある¹²⁾。

【取り扱い上の注意】

誤って凍結されたものは、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。

【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。

【包装】

瓶入 0.5mL 1本

【主要文献】

- 1) (一財) 阪大微生物病研究会：乳幼児を対象とした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）混合ワクチン臨床成績（社内資料）
- 2) 岡田伸太郎 他：臨床医薬，**33**(9)：693(2017)
- 3) (一財) 阪大微生物病研究会：健康成人を対象とした沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン臨床成績（社内資料）
- 4) 岡田賢司 他：小児感染免疫，**7**(2)：99(1995)

- 5) 岡部信彦：診断と治療，**84**(Suppl.)：850(1996)
- 6) 予防接種ガイドライン等検討委員会：予防接種ガイドライン(2017年4月改訂版)：48(2017)
- 7) 加藤達夫：小児科診療，**53**(10)：2275(1990)
- 8) Sato, Y. et al.：Develop. Biol. Standard, **61**：367(1985)
- 9) Sato, Y. et al.：The Lancet, 323(8369)：122(1984)
- 10) 堀内 清、佐藤勇治：予防接種制度に関する文献集，**14**：230(1985)
- 11) 平成15年度(2003年度)感染症流行予測調査報告書p.162
- 12) 加藤達夫：小児科診療，**49**(10)：1691(1986)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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