

貯 法：凍結を避け、10°C以下で保存
有効期間：2年

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^注

承認番号	21800AMZ10361000
販売開始	2006年8月

注) 注意－医師等の処方箋により
使用すること

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

トリビック TRIBIK

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、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。

3.2 組成

本剤は、0.5mL 中に次の成分を含有する。

販売名	トリビック
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 10Lf ^注 破傷風トキソイド 0.6Lf ^注
添加剤	リン酸水素ナトリウム水和物 1.19mg リン酸二水素ナトリウム水和物 0.52mg 塩化ナトリウム 4.25mg 塩化アルミニウム（Ⅲ）水和物（アルミニウム換算）0.08mg ホルマリン（ホルムアルデヒド換算）0.025mg 塩酸 適量 水酸化ナトリウム 適量

注) 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)

3.3 製剤の性状

販売名	トリビック
性状	不溶性で、振り混ぜると均等に白濁する液剤
pH	5.4 ~ 7.4
浸透圧比	1.0 ± 0.3 (生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

百日せき、ジフテリア及び破傷風の予防

6. 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。

7. 用法及び用量に関する注意

7.1 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 2 か月から 90 か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 2 か月から 12 か月までの者に、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。
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。

7.2 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。[14.1.1 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。
- 8.4 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。

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、同意を確實に得た上で、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
- 9.2 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]
- 9.5 妊婦
妊娠又は妊娠している可能性のある女性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。
- 9.8 高齢者
接種に当たっては、予診等を十分に行い、被接種者の健康状態を観察すること。一般に生理機能が低下している。

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)

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、四肢麻痺、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 (頻度不明)

通常、接種直後から数日ごろまでにあらわれる。

11.2 その他の副反応

<乳幼児期>

	5% 以上	1～5% 未満	1% 未満	頻度不明
過 敏 症	発疹	紅斑 (多形 紅斑を含 む)、荨麻 疹	-	そう痒
局所症状 ¹⁾ (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>

	5% 以上	1～5% 未満	頻度不明
局所症状 ¹⁾ (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 ²⁾ 、そ う 痒 症 ²⁾	倦怠感、腋窩痛	失神・血管迷走神経反応

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) 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^{1～4)}。

注 2) 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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤接種時の注意

14.1.1 接種時

- 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、被接種者ごとに取り換えること。
- 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。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。
- 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。
[7.2 参照]
- 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ないこと。
- 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。
- 所要量を吸引後に残液がある場合でも、使用せず速やかに処分すること。

14.1.2 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しないこと。

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Ⅲ相試験 (11 歳以上 13 歳未満)

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 例を対象に、本剤 0.5mL を 1 回皮下に接種した。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⁵⁾。

	ブースター反応率 ^{注1)} (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)

注1) 百日せき毒素 (PT)、百日せき FHA: 接種前抗体価が 20ELISA 単位 (EU) /mL 未満の場合は接種後に 20EU/mL 以上かつ 4 倍以上上昇、接種前抗体価が 20EU/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

副反応は 89.7% (200/223 例) に認められた。主な副反応は、注射部位紅斑 74.9% (167/223 例)、注射部位腫脹 72.6% (162/223 例)、注射部位そう痒感 59.2% (132/223 例)、注射部位疼痛 56.1% (125/223 例)、注射部位熱感 51.6% (115/223 例)、注射部位硬結 42.6% (95/223 例)、発熱 5.8% (13/223 例)、頭痛 4.5% (10/223 例) であった。

17.1.2 国内第Ⅱ相試験（成人）

20 歳以上 65 歳未満の健康成人 20 例を対象に、本剤 0.5mL を 1 回皮下に接種した。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⁶⁾。

抗体価測定項目	採血時期	GMT (95% 信頼区間)	GMT 上昇倍率 ^{注2)} (95% 信頼区間)
ジフテリア毒素 (IU/mL)	接種前	0.037 (0.011 ~ 0.118)	-
	接種後	1.097 (0.285 ~ 4.222)	29.9 (10.7 ~ 83.0)
破傷風毒素 (IU/mL)	接種前	0.072 (0.028 ~ 0.183)	-
	接種後	2.229 (0.580 ~ 8.564)	30.9 (12.9 ~ 73.8)
百日せき毒素 (PT) (EU/mL)	接種前	9.98 (6.54 ~ 15.23)	-
	接種後	211.26 (130.97 ~ 340.78)	21.2 (14.2 ~ 31.5)
百日せき FHA (EU/mL)	接種前	22.36 (12.97 ~ 38.54)	-
	接種後	220.21 (141.68 ~ 342.29)	9.8 (6.8 ~ 14.4)

注2) GMT 上昇倍率: 接種後 GMT / 接種前 GMT

副反応は 60.0% (12/20 例) に認められた。その内訳は、注射部位紅斑、注射部位そう痒感各 50.0% (10/20 例)、注射部位硬結、注射部位腫脹各 45.0% (9/20 例)、注射部位疼痛 40.0% (8/20 例)、注射部位熱感 30.0% (6/20 例)、頭痛、そう痒症、発疹、月経困難症各 5.0% (1/20 例) であった。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 国内臨床試験（生後 3 か月以上 74 か月未満）

生後 3 か月以上 74 か月未満の健康小児 125 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

疫後における百日せき毒素 (PT)、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、抗体価の推移及び副反応発生状況は以下のとおりであった⁷⁾。

表1 本剤接種後の抗体陽性率^{注3)}

	初回免疫後		追加免疫後	
	% (95% 信頼区間)	n	% (95% 信頼区間)	n
百日せき毒素 (PT)	100 (97.0~100)	122	100 (97.0~100)	121
百日せき FHA	100 (97.0~100)	122	100 (97.0~100)	121
ジフテリア毒素	100 (97.0~100)	122	100 (97.0~100)	121
破傷風毒素	100 (97.0~100)	122	100 (97.0~100)	121

n: 解析対象者数

注3) 抗体陽性率: 接種後の抗体が陽性^{注4)}を示した被験者の割合

注4) 抗体陽性基準値

百日せき毒素 (PT)、百日せき FHA : 酵素免疫測定法で 10.0 (U/mL) 以上^{注5)}

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6)}

注5) EU (ELISA 単位) と同意語

注6) IU (国際単位) と同意語

表2 本剤接種後の GMT の推移

	接種前 (n=121)	初回免疫後 (n=122)	追加免疫前 (n=120)	追加免疫後 (n=121)
百日せき毒素 (PT) ^{注7)}	0.91	187.65	78.08	185.54
百日せき FHA ^{注7)}	3.02	120.21	54.24	208.32
ジフテリア毒素 ^{注8)}	0.008	0.866	1.144	5.449
破傷風毒素 ^{注9)}	0.017	1.117	1.147	3.528

GMT : 幾何平均抗体価

注7) 抗体価 (U/mL) が 0.1 未満の場合は「0.05」として集計

注8) 抗体価 (IU/mL) が 0.01 未満の場合は「0.005」として集計

注9) 抗体価 (U/mL) が 0.01 未満の場合は「0.005」として集計
接種部位及び接種部位以外の副反応は、1 回目接種で 45.6% (57/125 例) 及び 19.2% (24/125 例)、2 回目接種で 78.4% (98/125 例) 及び 25.6% (32/125 例)、3 回目接種で 71.0% (88/124 例) 及び 18.5% (23/124 例)、4 回目接種で 56.6% (69/122 例) 及び 21.3% (26/122 例) 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 40.8% (51/125 例)、2 回目 76.8% (96/125 例)、3 回目 67.7% (84/124 例)、4 回目 51.6% (63/122 例)、注射部位腫脹：1 回目 19.2% (24/125 例)、2 回目 44.0% (55/125 例)、3 回目 28.2% (35/124 例)、4 回目 29.5% (36/122 例)

・接種部位以外の副反応

発熱：1 回目 10.4% (13/125 例)、2 回目 18.4% (23/125 例)、3 回目 11.3% (14/124 例)、4 回目 15.6% (19/122 例)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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、破傷風の発症を予防する。

18.2 発症防御レベル

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⁴⁾。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⁸⁾、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⁹⁾。

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

バイアル 0.5mL 1 本

23. 主要文献

- 1) 岡田賢司 ほか: 小児感染免疫. 1995;7(2):99-102
- 2) 岡部信彦: 診断と治療. 1996;84(Suppl.):850
- 3) 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). 2017:48
- 4) 加藤達夫: 小児科診療. 1990;53(10):2275-2281
- 5) 岡田伸太郎 ほか: 臨床医薬. 2017;33(9):693-710
- 6) (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)
- 7) 乳幼児を対象としたテトラビック皮下注シリンジの臨床試験 (承認年月日: 2012 年 7 月 27 日、CTD2.5.4.2、2.7.4.2)
- 8) 厚生労働省健康局結核感染症課 ほか: 平成 15 年度 (2003 年度) 感染症流行予測調査報告書. 2004;162-175
- 9) 加藤達夫: 小児科診療. 1986;49(10):1691-1700

* * 24. 文献請求先及び問い合わせ先

田辺ファーマ株式会社 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

25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない (薬価基準未収載)。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 一般財団法人 阪大微生物病研究会
香川県観音寺市瀬戸町四丁目1番70号

* * 26.2 販売元

田辺ファーマ株式会社
大阪市中央区道修町 3-2-10