

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
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、一般財団法人阪大微生物病研究会に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することは出来ません。

一般財団法人阪大微生物病研究会

目次

第1部

- 1.4 特許状況
- 1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯
- 1.6 外国における使用状況等に関する資料
- 1.7 同種同効品一覧表
- 1.8 添付文書（案）
効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）設定の根拠
- 1.9 一般的名称に係る文書
- 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
- 1.12 添付資料一覧

第2部

- 2.1 第2部（モジュール2）から第5部（モジュール5）の目次
- 2.2 緒言
- 2.3 品質に関する概括資料
- 2.4 非臨床試験の概括評価
- 2.5 臨床に関する概括評価
- 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
- 2.7 臨床概要

1.4 特許状況



1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯を添付する。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

百日せきは小児を中心とした感染症である。通常 7～10 日間程度の潜伏期を経て普通のかぜ症状で始まるが、次第に特徴のある発作性けいれん性の咳となる。乳児期早期では特徴的な咳がなく、無呼吸発作からチアノーゼ、けいれん、呼吸停止と進展することや、肺炎、脳症を合併することがある¹⁾。

日本では 1948 年に百日せきワクチンが導入され、1958 年からは百日せきジフテリア混合ワクチン、1964 年からは百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンの接種が開始された。しかし、これらのワクチンは全菌体百日せきワクチンを使用していたため副反応が強く、接種後の重篤な副反応が問題となり 1975 年に接種が一時中断された。その後ワクチンの改良が進められ、百日せきの感染防御抗原の主体である百日せき毒素（百日せき PT）と線維状赤血球凝集素（百日せき FHA）を主成分とする沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（以下 DTaP）の接種が 1981 年に開始された。現在の定期接種では標準的に、第 1 期として乳幼児期に DTaP 又は DTaP に不活化ポリオワクチンを混合したワクチン（以下 DPT-IPV）を計 4 回、第 2 期として 11 歳以上 13 歳未満を対象に沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド（以下 DT トキソイド）を 1 回、接種している。定期接種により、百日せき、ジフテリア、破傷風の発生数は抑えられてきた^{2)、3)}。

しかし、2007 年に大学等での百日せきの流行が報告され⁴⁾、2008 年には更に患者数が増加し、近年、思春期から成人での患者割合が増加している⁵⁾。思春期・成人の患者は咳が長期にわたって持続するが、軽症であり、典型的な発作性の咳を示さず、診断が見逃されやすい¹⁾。百日せきは軽症であっても感染力が非常に強く、思春期・成人の患者がワクチン未接種の新生児・乳児への感染源となる^{1)、6)}。従って、乳児期早期での重症化や死亡を防ぐためには、全体の患者数を減少させる対策が必要である。

海外では、欧米を中心に乳幼児期の DTaP より抗原量を減量したジフテリア破傷風無菌体百日せき混合ワクチンが 10 歳代を対象に導入されており⁷⁾、有効性が確認されている^{8)、9)、10)}。一方、日本では、乳幼児期の第 1 期定期接種以降は百日せきに対するワクチンが接種されていないため、第 2 期に追加接種を行う必要性が検討されている¹¹⁾。

このような背景のもと、申請者は、既承認の DTaP であるトリビックについて、ジフテリア、破傷風、百日せきの基礎免疫を有する者への追加免疫を目的とした開発を行った。なお、トリビックは、2006 年 8 月から販売しており、出荷数から推定される延べ総被接種者数は約 200 万人である。第 1 期の定期接種に DPT-IPV が用いられるようになったため、現在は販売を休止している。

トリビックの追加接種のための開発の経緯を図 1.5 に示す。

資料区分	試験項目		20 年	20 年	作業分担
			(平成 年)	(平成 年)	
非臨床試験	毒性試験	生殖発生毒性試験			一般財団法人 阪大微生物病研究会
臨床試験	検証的試験（BKD1A 試験）				一般財団法人 阪大微生物病研究会 / 田辺三菱製薬株式会社

図 1.5 トリビックの開発の経緯図

数字は月

申請者は、トリビックを第1期定期接種以降の追加免疫に使用可能とするために、厚生労働科学研究費補助金の臨床研究¹²⁾における本剤0.2 mL、0.5 mL、又はDTトキソイドを接種された被験者の有効性及び安全性の集計結果を検討した。その結果、投与量は0.5 mLが妥当と考え、田辺三菱製薬株式会社と共同でDTトキソイドの第2期定期接種対象者を対象とした検証的試験(BKD1A試験)を実施した。また、接種対象年齢の拡大に伴い、非臨床試験として生殖発生毒性試験を実施した。

1) 非臨床試験（生殖発生毒性試験）

DPT-IPVである既承認のテトラビック皮下注シリンジは、トリビックにアルミニウム塩を添加した不活化ポリオワクチン原液を混合した製剤であるため、テトラビック皮下注シリンジを被験物質とした試験の成績によりトリビックの安全性が担保できると考えた。

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験については、感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン（薬食審査発0527第1号、平成22年5月27日）に従い、テトラビック皮下注シリンジを用いた反復投与毒性試験における病理組織学的検査において雌雄の生殖器に異常は認められなかった^{13)、14)、15)}ことからトリビックの接種による受胎能及び着床までの初期胚発生への影響はないと考え、実施しなかった。

以上をもとに、本開発においては、テトラビック皮下注シリンジを被験物質として、以下のとおり生殖発生毒性試験を実施した。

胚・胎児発生に関する試験については、テトラビック皮下注シリンジをラットの交配前から硬口蓋の閉鎖までの期間に5回皮下投与し、母動物及び胚・胎児の発生に及ぼす影響について検討した。投与量は臨床投与量と等量の0.5 mL/body及びその5分の1量の0.1 mL/bodyとした。

母動物では、各群の全例で観察期間を通して死亡の発生はなく、一般状態、体重及び摂餌量において、被験物質投与の影響は認められなかった。剖検では、投与部位皮下の変化として、0.1 mL/body及び0.5 mL/body群で暗赤色斑及び白色斑が認められた。投与部位の変化は異物投与による反応と考えられ、本変化の毒性学的意義はないと判断した。

胚・胎児では帝王切開時検査において被験物質投与による胚・胎児の死亡及び発育抑制は認められず、胎児の形態学的検査（外表、内臓及び骨格検査）においても、催奇形作用は認められなかった。

出生前及び出生後の発生ならびに母動物の機能に関する試験については、テトラビック皮下注シリンジをラットの交配前14日から離乳前の期間に約1週間の間隔で9回皮下投与し、母体の機能、胚及び出生時の発生、成長、行動、学習及び生殖機能に及ぼす影響を検討した。投与量は臨床投与量と等量の0.5 mL/body及びその5分の1量の0.1 mL/bodyとした。

F0母動物では、0.1 mL/body群及び0.5 mL/body群の全例で観察期間を通して死亡の発生はなく、一般状態、体重及び摂餌量において被験物質投与の影響は認められなかった。また、F0母動物の分娩及び哺育状況は、被験物質投与群で良好であり、妊娠期間、着床痕数及び出産率においても被験物質投与の影響は認められなかった。剖検では、投与部位の変化は異物投与による反応と考えられ、本変化の毒性学的意義はないと判断した。

F1出生児では、分娩時検査、哺育期検査、一般状態、体重、摂餌量、発育分化検査、機能検査、運動協調性検査、学習能力検査、情動性検査、生殖能力検査、剖検及び帝王切開

時検査において被験物質投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、トリビックをヒトに 0.5 mL 接種した場合、ヒトの生殖機能に影響を及ぼす可能性は低いと考えた。

2) 臨床試験

申請者は田辺三菱製薬株式会社と共同で、11 歳以上 13 歳未満の健康小児を対象に、DT トキソイドを対照とした検証的試験 (BKD1A 試験) を 2014 年 4 月より実施した。有効性の主要評価項目はブースター反応率とした。

ブースター反応率

ジフテリア毒素、破傷風毒素：

接種後抗体価が 0.4 IU (国際単位) /mL 以上かつ接種前の 4 倍以上上昇した被験者の割合

百日せき PT、百日せき FHA：

接種前抗体価が 20 EU (ELISA 単位) /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

223 名に本剤 0.5 mL が、222 名に DT トキソイド 0.1 mL が接種された。

ジフテリア毒素に対するブースター反応率 (95%信頼区間) は、本剤群で 100.0% (98.4~100.0%)、DT トキソイド群で 99.5% (97.5~100.0%) であり、本剤群と DT トキソイド群のブースター反応率の差は 0.5% (-0.4~1.3%) であった。破傷風毒素に対するブースター反応率 (95%信頼区間) は、本剤群で 98.7% (96.1~99.7%)、DT トキソイド群で 97.3% (94.2~99.0%) であり、本剤群と DT トキソイド群のブースター反応率の差は 1.4% (-1.3~4.0%) であった。本剤群の百日せき PT に対するブースター反応率 (95%信頼区間) は 91.0% (86.5~94.4%)、百日せき FHA に対するブースター反応率は 91.5% (87.0~94.8%) であった。

本剤群と DT トキソイド群のブースター反応率の差の 95%信頼区間の下限値が、ジフテリア毒素及び破傷風毒素ともに下側同等限界である -10% を上回ることから、本剤群の DT トキソイド群に対する非劣性が検証された。また、百日せき PT 及び百日せき FHA に対するブースター反応率の 95%信頼区間の下限値が、それぞれ 80% を超えることが検証された。

治験薬接種部位の副反応の発現率は、本剤群 89.7%、DT トキソイド群 84.7% であった。発現率の高い副反応は、注射部位紅斑 (本剤群 74.9%、DT トキソイド群 72.1%)、注射部位腫脹 (本剤群 72.6%、DT トキソイド群 66.7%)、注射部位そう痒感 (本剤群 59.2%、DT トキソイド群 50.9%)、注射部位疼痛 (本剤群 56.1%、DT トキソイド群 38.3%)、注射部位熱感 (本剤群 51.6%、DT トキソイド群 39.2%)、注射部位硬結 (本剤群 42.6%、DT トキソイド群 37.8%) であったが、すべて回復した。数名に局所的な処置が行われたが、ほとんどは無処置であった。注射部位硬結は本剤群で 1 カ月以上残存するものもあったが、ほとんどの副反応は 7 日以内に回復した。

治験薬接種部位以外の副反応の発現率は、本剤群 10.8%、DT トキソイド群 5.0% であった。死亡、重篤な有害事象、有害事象による治験の中止はなかった。

以上の結果より、第1期定期接種以降の追加免疫として本剤 0.5 mL を接種した場合、ジフテリア、破傷風に対して DT トキソイドに劣らない追加免疫効果が期待でき、また百日せきに対しても十分な追加免疫効果が期待できる。また、発現した有害事象も臨床的に問題となるものではないと判断した。そこで、以下の用法・用量で医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

【用法・用量】（下線部が今回の変更箇所）

初回免疫：通常、1回 0.5 mL 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カ月以上の間隔をおいて、0.5 mL を1回皮下に注射する。以後の追加免疫には、通常、0.5 mL を1回皮下に注射する。

参考文献

- 1) 感染症発生動向調査 週報 IDWR. 感染症の話 百日咳. 2003; 36: 12-15.
- 2) 総務省統計局. 1998, 「平成10年・11年（1月～3月）伝染病統計調査第1表 法定伝染病患者数・り患率（人口10万対）、病類・年次別」, (2013年10月4日時点), http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_toGL08020103_&listID=000001047117&requestSender=dsearch
- 3) 総務省統計局. 1998, 「平成10年・11年（1月～3月）伝染病統計調査第2表 指定・届出伝染病患者数・り患率（人口10万対）、病類・年次別」, (2013年10月4日時点), http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_toGL08020103_&listID=000001047117&requestSender=dsearch
- 4) 病原微生物検出情報 IASR. 百日咳 2005～2007. 2008; 29(3): 65-66.
- 5) 病原微生物検出情報 IASR. 百日咳 2008～2011年. 2012; 33(12): 321-322.
- 6) WHO. Weekly epidemiological record. 2010; 85: 385-400.
- 7) Kathryn ME, Michael DD. Pertussis vaccines. Vaccines 6th edition 2013; 447-492.
- 8) Wei SC, Tatti K, Cushing K, Rosen J, Brown K, Cassidy P, et al. Effectiveness of adolescent and adult tetanus, reduced-dose diphtheria, and acellular pertussis vaccine against pertussis. Clin Infect Dis 2010; 51: 315-321.
- 9) Rank CR, Quinn HE, McIntyre PB. Pertussis vaccine effectiveness after mass immunization of high school students in Australia. Pediatr Infect Dis J 2009; 28: 152-153.
- 10) Kandola K, Lea A, White W, Santos M. A comparison of pertussis rates in the northwest territories: Pre- and postacellular pertussis vaccine introduction in children and adolescents. Can J Infect Dis Med Microbiol 2005; 16: 271-274.

- 11) 厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会 報告書（平成 23 年 3 月 11 日）
- 12) 中山哲夫. 沈降精製百日せきジフテリア破傷風ワクチン（DTaP）の追加接種臨床試験 - （DT）接種時期における DTaP 接種の安全性と免疫原性の検討 - . 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究（研究者代表者 神谷齊）平成 19 年度～21 年度 総合研究報告書. 平成 22 年; 106-131.
- 13) 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（BK-4SP）のラットにおける 4 週間反復皮下投与毒性試験（試験番号：FBM■■-2319）
- 14) 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（BK-4SP）のイヌにおける 4 週間反復皮下投与毒性試験（試験番号：FBM■■-4320）
- 15) 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（BK-4SP）のビーグル犬を用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験（試験番号：B■■1122）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

外国におけるトリビックの製造、販売実績はない。

1.7 同種同効品一覧表

一覧表を表 1.7 に示す。

同種同効品として、臨床試験の対照薬として使用した DT ビック（一般的名称：沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド）及び非臨床試験で被験物質として使用したテトラビック皮下注シリンジ（一般的名称：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）を示した。また、現在販売を中止している一般財団法人化学及血清療法研究所の DPT[®] 化血研[®]シリンジ（一般的名称：沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン）を示した。

表 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド	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	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	DTビック	テトラビック皮下注シリンジ	DPT “化血研”シリンジ			
会社名	一般財団法人阪大微生物病研究会	一般財団法人阪大微生物病研究会	一般財団法人阪大微生物病研究会	一般財団法人化学及血清療法研究所			
承認年月日	平成 18 年 6 月 14 日	平成 18 年 7 月 27 日	平成 24 年 7 月 27 日	-			
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品			
剤型	懸濁性注射剤	懸濁性注射剤	懸濁性注射剤	懸濁性注射剤			
組成	本剤は、0.5mL 中に次の成分を含有する。		本剤は、0.1mL 中に次の成分を含有する。		本剤は、0.5mL (1 シリンジ) 中に次の成分を含有する。		
	成分	分量	成分	分量	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	4 単位以上 15Lf 以下 (14 国際単位以上) 2.5Lf 以下 (9 国際単位以上)	ジフテリアトキソイド 破傷風トキソイド	5Lf 以下 (7 国際単位以上) 1Lf 以下 (4 国際単位以上)	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	力価として 4 単位以上 15Lf 以下 (力価として 14 国際単位以上) 2.5Lf 以下 (力価として 9 国際単位以上)	
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	1.19mg 0.52mg	リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム	0.358mg 0.052mg	不活化ポリオウイルス 1 型 (Sabin 株) 不活化ポリオウイルス 2 型 (Sabin 株) 不活化ポリオウイルス 3 型 (Sabin 株)	1.5DU* 50DU 50DU	
等張化剤	塩化ナトリウム	4.25mg	塩化ナトリウム	0.95mg	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
pH 調節剤	塩酸、水酸化ナトリウム	適量	塩酸、水酸化ナトリウム	適量	等張化剤	塩化ナトリウム	4.25mg
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	塩化アルミニウム (Ⅲ) 六水和物 (アルミニウム換算)	0.02mg	pH 調節剤	塩酸、水酸化ナトリウム	適量
安定剤	ホルマリン (ホルムアルデヒド換算)	0.025mg	ホルマリン (ホルムアルデヒド換算)	0.0037mg	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) 水酸化アルミニウムゲル (アルミニウム換算)	0.08mg 0.02mg
					安定剤	ホルマリン (ホルムアルデヒド換算) エデト酸ナトリウム水和物	0.025mg 0.0175mg
					希釈剤	M199 培地	0.5mg

※DU : D 抗原単位

一般的名称	沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド	沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ(セーピン株)混合ワクチン	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	DTビック	テトラビック皮下注シリンジ	DPT“化血研”シリンジ
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	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	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	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）：約1
効能又は効果	本剤は、百日せき、ジフテリア及び破傷風の予防に使用する。	本剤は、ジフテリア及び破傷風の予防に使用する。	百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防	本剤は、百日せき、ジフテリア及び破傷風の予防に使用する。
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。	初回免疫：通常、1回0.5mLずつを2回、3～8週間の間隔で皮下に注射する。ただし、10歳以上の者には、第1回量を0.1mLとし、副反応の少ないときは、第2回以後適宜増量する。 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、（標準として初回免疫終了後12か月から18か月までの間に）0.5mLを1回皮下に注射する。ただし、初回免疫のとき副反応の強かった者には適宜減量し、以後の追加免疫のときの接種量もこれに準ずる。また、10歳以上の者には、0.1mL以下を皮下に注射する。	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か月以上の間隔をおいて、0.5mLを1回皮下に注射する。	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：通常、初回免疫後6箇月以上の間隔をおいて、（標準として初回免疫終了後12箇月から18箇月までの間に）0.5mLを1回皮下に注射する。
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	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	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	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
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。	1. 接種対象者・接種時期 定期接種の場合には、ジフテリア及び破傷風の第2期の予防接種については、11歳以上13歳未満の者（11歳に達した時から12歳に達するまでの期間を標準的な接種期間とする）に、通常、本剤0.1mLを1回皮下に注射する。	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	(1) 接種対象者・接種時期 本剤の接種は、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箇月から18箇月を経過した者に接種すること。 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。

一般的名称	沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド	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	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	DTビック	テトラビック皮下注シリンジ	DPT“化血研”シリンジ
	<p>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。</p> <p>また、成人への追加免疫は、通常、1回0.5mLを接種すること。</p> <p>2. 他のワクチン製剤との接種間隔</p> <p>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。</p> <p>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)。</p>	<p>2. 他のワクチン製剤との接種間隔</p> <p>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。</p> <p>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)。</p>	<p>合には、その前に接種を完了することが望ましい。</p> <p>2. 他のワクチン製剤との接種間隔</p> <p>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。</p> <p>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)。</p>	<p>(2) 他のワクチン製剤との接種間隔</p> <p>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。</p> <p>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)。</p>
接種上の注意	<p>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)</p> <p>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。</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>(3) 過去にけいれんの既往のある者</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>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)</p> <p>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。</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>(3) 過去にけいれんの既往のある者</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>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)</p> <p>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。</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>(3) 過去にけいれんの既往のある者</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>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)</p> <p>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。</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>(3) 過去にけいれんの既往のある者</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>

一般的名称	沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド	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	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	DTビック	テトラビック皮下注シリンジ	DPT “化血研” シリンジ
	<p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>3. 副反応</p> <p>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。</p> <p>・接種部位の副反応</p> <p>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%)</p> <p>・接種部位以外の副反応</p> <p>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%)</p>	<p>(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。</p> <p>3. 副反応</p>	<p>(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。</p> <p>3. 副反応</p> <p>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。</p> <p>・接種部位の副反応</p> <p>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%)</p> <p>・接種部位以外の副反応</p> <p>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%)</p>	<p>(3)本剤は添加物としてチメロサル (水銀化合物) を含有している。チメロサル含有製剤の投与 (接種) により、過敏性 (発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等) があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。</p> <p>(4) 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。</p> <p>3. 副反応</p>

一般的名称	沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド	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	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	DTビック	テトラビック皮下注シリンジ	DPT“化血研”シリンジ
	<p>11歳以上13歳未満の健康小児を対象とした臨床試験において、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。</p> <p>・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%)</p> <p>・接種部位以外の副反応 発熱13例(5.8%)、頭痛10例(4.5%)</p> <p>(1) 重大な副反応</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>(1) 重大な副反応</p> <p>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。</p>	<p>(1) 重大な副反応</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>(1) 重大な副反応</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

一般的名称	沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド	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	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	DTビック	テトラビック皮下注シリンジ	DPT“化血研”シリンジ																																																																
	<p>(2) その他の副反応 ＜乳幼児期＞</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1～5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明^{注1)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td>発疹</td> <td>紅斑(多形紅斑を含む)、蕁麻疹</td> <td>—</td> <td>そう痒</td> </tr> <tr> <td>局所症状^{注2)} (注射部位)</td> <td>紅斑(86.4%)、硬結(71.2%)、腫脹(60.0%)</td> <td>熱感</td> <td>—</td> <td>水疱、疼痛等の注射部位反応</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>下痢</td> <td>嘔吐</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>発熱(40.8%)、鼻漏</td> <td>咳嗽</td> <td>不機嫌</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>＜11歳以上13歳未満の小児・成人等＞</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1～5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>局所症状^{注2)}(注射部位)</td> <td>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%)</td> <td>発疹</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>発熱、頭痛、発疹^{注3)}、そう痒症^{注3)}</td> <td>倦怠感、腋窩痛</td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p>		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	—		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	<p>(2) その他の副反応</p> <p>1) 全身症状(頻度不明)：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、下痢、めまい、関節痛等を認めることがあるが、いずれも一過性で2～3日中に消失する。 2) 局所症状(頻度不明)：発赤、腫脹、疼痛、硬結等を認めることがあるが、いずれも一過性で2～3日中に消失する。ただし、硬結は1～2週間残存することがある。また、2回以上の被接種者には、ときに著しい局所反応を呈することがあるが、通常、数日中に消失する。</p>	<p>(2) その他の副反応</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1～5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明^{注2)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>局所症状(注射部位)</td> <td>紅斑、硬結、腫脹</td> <td>血腫、熱感</td> <td>湿疹、疼痛、発疹</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td>咳嗽、鼻漏</td> <td>上気道の炎症</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>下痢</td> <td>嘔吐</td> <td>便秘</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹</td> <td>—</td> <td>蕁麻疹、湿疹</td> <td>紅斑</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>発熱</td> <td>—</td> <td>倦怠感、眼そう痒症、気分変化、脱水、鼻咽頭炎</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>なお、頻度は国内臨床試験の集計結果による。 注1) 類薬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</p>		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	—	呼吸器	咳嗽、鼻漏	上気道の炎症	—	—	消化器	下痢	嘔吐	便秘	—	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	—	<p>(2) その他の副反応</p> <p>1) 過敏症(頻度不明)：接種直後から数日中に発疹、蕁麻疹、紅斑(多形紅斑を含む)、そう痒等があらわれることがある。 2) 全身症状(頻度不明)：発熱、不機嫌、下痢、嘔吐等を認めることがあるが、いずれも一過性で2～3日中に消失する。 3) 局所症状(頻度不明)：発赤、腫脹、水疱、疼痛、硬結、熱感等を認めることがあるが、いずれも一過性で2～3日中に消失する。ときに接種後数日を経過してから発赤、腫脹を認めることもある。また、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カ月ぐらい残存することがある。 2回以上の被接種者には、ときに著しい局所反応を呈することがあるが、通常、数日中に消失する。</p>
	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	—																																																																
	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																																																																		
	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	—																																																																
呼吸器	咳嗽、鼻漏	上気道の炎症	—	—																																																																
消化器	下痢	嘔吐	便秘	—																																																																
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	—																																																																

一般的名称	沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド	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	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	DTビック	テトラビック皮下注シリンジ	DPT“化血研”シリンジ
	<p>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。</p> <p>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</p> <p>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ため、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。</p> <p>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のみ接種すること。</p> <p>6. 接種時の注意</p> <p>(1) 接種時</p> <ol style="list-style-type: none"> 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プレイ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。 	<p>4. 接種時の注意</p> <p>(1) 接種時</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスプレイザブル品を用いる。 2) 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。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。 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) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。 	<p>4. 接種時の注意</p> <p>(1) 接種時</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 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。 2) 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。 3) 本剤は、1 人 1 回限りの使用とすること。 	<p>4. 接種時の注意</p> <p>(1) 接種用器具</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 【DPT“化血研”シリンジの使用法】に従い接種準備を行うこと。 2) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない(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)。 <p>(2) 接種時</p> <p>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。</p>

一般的名称	沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド	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	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	DTビック	テトラビック皮下注シリンジ	DPT “化血研” シリンジ
	<p>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。</p> <p>(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。</p>	<p>(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。</p>	<p>(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。</p> <p>5. その他の注意 類薬（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。</p>	<p>(3)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。</p>
参照した添付文書の作成年月	—	2015年4月	2015年4月	2013年10月
再審査・再評価年月日	—	—	—	—
備考	—	対照薬	—	—

1.8 添付文書 (案)

最新の添付文書を参照すること。

＊ ＊ 20XX年X月改訂（第8版）

＊ 2014年6月改訂

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 ワクチン・トキソイド混合製剤
 劇薬 日本薬局方 生物学的製剤基準
 ＊処方箋医薬品^甲

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

【接種不相当者（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（ポリペプトン、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、ブタの膵臓由来成分（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 ジフテリアトキソイド 破傷風トキソイド
	4単位以上 15Lf以下 (14国際単位以上) 2.5Lf以下 (9国際単位以上)
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
	1.19mg 0.52mg
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
安定剤	ホルマリン (ホルムアルデヒド換算)
	0.025mg

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】

本剤は、百日せき、ジフテリア及び破傷風の予防に使用する。

＊ ＊ 【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. 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。
- (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^{1~6)}

<乳幼児期>

	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>

	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。

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(百日せきPT)及び百日せき線維状赤血球凝集素(百日せき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⁷⁾。

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^{7,8)}。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⁹⁾。

(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0.5 mL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)/mL以上が血中に存在すればよいとの報告がある⁶⁾。

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¹⁰⁾、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¹¹⁾。

**【取扱い上の注意】

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。

【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(サービン株)混合ワクチン臨床試験成績(社内資料)
- 2) (一財)阪大微生物病研究会：小児に対する臨床試験(社内資料)
- 3) 岡田賢司 他：小児感染免疫, 7(2) : 99(1995)
- 4) 岡部信彦：診断と治療, 84 (Suppl) : 850(1996)
- 5) 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(2014年3月改訂版) : 37(2014)
- 6) 加藤達夫：小児科診療, 53(10) : 2275(1990)

- 7) Sato, Y. et al. : Develop. Biol. Standard, 61 : 367 (1985)
- 8) Sato, Y. et al. : The Lancet, No.8369 : 122 (1984)
- 9) 堀内 清、佐藤勇治：予防接種制度に関する文献, 14 : 230(1985)
- 10) 平成15年度(2003年度)感染症流行予測調査報告書 p.162
- 11) 加藤達夫：小児科診療, 49(10) : 1691(1986)

**【文献請求先】

一般財団法人 阪大微生物病研究会 学術課
〒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

効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）設定の根拠

1. 効能・効果及びその設定の根拠

(1) 効能・効果

本剤は、百日せき、ジフテリア及び破傷風の予防に使用する。

(2) 設定の根拠

変更なし。

2. 用法・用量及びその設定の根拠

(1) 用法・用量

初回免疫：通常、1回 0.5 mL 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、0.5 mL を 1 回皮下に注射する。以後の追加免疫には、通常、1 回 0.5 mL を皮下に注射する。

(2) 設定の根拠

11 歳以上 13 歳未満の小児を主な対象に、国内で市販されている百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン、ジフテリア破傷風混合トキソイド（DT トキソイド）を用いた厚生労働科学研究費補助金の臨床研究が実施された。臨床研究は、本剤以外のワクチンを含めた評価であること等から、申請者において評価対象、評価方法を変更して集計した。本剤 0.2 mL、0.5 mL、又は DT トキソイドを接種された被験者の集計結果を表 1、表 2 に示す。

なお、抗体保有率、ブースター反応率は、以下のとおり定義した。

抗体保有率

ジフテリア毒素：

抗体価が 0.1 IU（国際単位）/mL 以上の被験者の割合

破傷風毒素：

抗体価が 0.01 IU/mL 以上の被験者の割合

百日せき毒素（百日せき PT）、百日せき線維状赤血球凝集素（百日せき FHA）：

抗体価が 10 EU（ELISA 単位）/mL 以上の被験者の割合

ブースター反応率

ジフテリア毒素、破傷風毒素：

接種後抗体価が 0.4 IU/mL 以上かつ接種前の 4 倍以上上昇した被験者の割合

百日せき PT、百日せき FHA：

接種前抗体価が 20 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

破傷風毒素に対する幾何平均抗体価は 0.5 mL 群、DT トキソイド群に比べて 0.2 mL 群で低かった。百日せき PT、百日せき FHA に対する幾何平均抗体価は、0.2 mL 群に比べて 0.5 mL 群で高い傾向であった。破傷風毒素に対するブースター反応率は 0.2 mL 群、DT トキソイド群と比べて 0.5 mL 群で高い傾向であり、百日せき PT は 0.2 mL 群と比べて 0.5 mL 群で高い傾向であった。

表 1 <厚生労働科学研究費補助金の臨床研究>有効性の集計結果

	抗原	0.2 mL 群 (26 名)	0.5 mL 群 (20 名)	DT トキソイド群 (29 名)
抗体保有率	ジフテリア毒素	100.0%	100.0%	100.0%
	破傷風毒素	100.0%	100.0%	100.0%
	百日せき PT	100.0%	100.0%	—
	百日せき FHA	100.0%	100.0%	—
幾何平均抗体価	ジフテリア毒素	47.08 IU/mL	47.90 IU/mL	40.14 IU/mL
	破傷風毒素	13.51 IU/mL	21.11 IU/mL	20.96 IU/mL
	百日せき PT	185.24 EU/mL	245.22 EU/mL	—
	百日せき FHA	359.04 EU/mL	454.16 EU/mL	—
ブースター反応率	ジフテリア毒素	100.0%	100.0%	96.6%
	破傷風毒素	92.3%	100.0%	93.1%
	百日せき PT	92.3%	100.0%	—
	百日せき FHA	92.3%	90.0%	—

発熱、接種部位反応の発現率は、3 群で差は認められなかった。接種部位の疼痛、熱感、及び 5 cm を超える腫脹の有害事象発現率は、0.2 mL 群及び DT トキソイド群より 0.5 mL 群で高かった。しかし、重篤な有害事象は認められず、発現した有害事象は臨床的に特に問題となるものではないと判断した。

表 2 <厚生労働科学研究費補助金の臨床研究>安全性の集計結果

	0.2 mL 群 (39 名)		0.5 mL 群 (32 名)		DT トキソイド群 (197 名)	
	発現者数	発現率(%)	発現者数	発現率(%)	発現者数	発現率(%)
発熱	0	0.0	2	6.3	8	4.1
接種部位反応	25	64.1	22	68.8	121	61.4
発赤	18	46.2	13	40.6	92	46.7
5cm を超える発赤	3	7.7	3	9.4	14	7.1
腫脹	18	46.2	13	40.6	76	38.6
5cm を超える腫脹	3	7.7	5	15.6	13	6.6
疼痛	13	33.3	18	56.3	80	40.6
熱感	9	23.1	14	43.8	52	26.4
かゆみ	17	43.6	12	37.5	75	38.1

以上より、十分な追加免疫効果が期待でき、現在の第 2 期の定期接種である DT トキソイドの有効性に劣らず、かつ安全性にも特に問題がない接種量は 0.5 mL と判断した。

そこで、11歳以上13歳未満の健康小児を対象に、本剤の接種量を0.5 mLとしてDTトキソイドを対照に第III相試験を実施した。ブースター反応率を表3に、発現率が2%以上の副反応を表4に示す。

本剤群とDTトキソイド群のブースター反応率の差の95%信頼区間の下限値が、ジフテリア毒素及び破傷風毒素ともに下側同等限界である-10%を上回ることから、本剤群のDTトキソイド群に対する非劣性が検証された。また、百日せきPT及び百日せきFHAに対するブースター反応率の95%信頼区間の下限値が、それぞれ80%を超えることが検証された。

表3 <第III相試験>ブースター反応率

抗原	本剤群 (223名)		DTトキソイド群 (222名)		ブースター 反応率の差(%) (95%CI)
	反応者数 ¹	反応率(%) (95%CI) ²	反応者数 ¹	反応率(%) (95%CI) ²	
ジフテリア毒素	223	100.0 (98.4~100.0)	221	99.5 (97.5~100.0)	0.5 (-0.4~1.3)
破傷風毒素	220	98.7 (96.1~99.7)	216	97.3 (94.2~99.0)	1.4 (-1.3~4.0)
百日せきPT	203	91.0 (86.5~94.4)	—	—	—
百日せきFHA	204	91.5 (87.0~94.8)	—	—	—

1: ブースター反応者数、2: ブースター反応率(%) (95%信頼区間)

注射部位の副反応の発現率は、本剤群 89.7%、DTトキソイド群 84.7%であった。注射部位疼痛、注射部位熱感の発現率は、DTトキソイド群より本剤群で10%以上高く、5 cmを超える注射部位紅斑(本剤群 34.5%、DTトキソイド群 16.7%)、注射部位腫脹(本剤群 26.5%、DTトキソイド群 14.9%)、注射部位硬結(本剤群 6.7%、DTトキソイド群 2.7%)も認められたが、すべて回復した。数名に局所的な処置が行われたが、ほとんどは無処置であった。注射部位硬結は本剤群で1か月以上残存するものもあったが、ほとんどの副反応は7日以内に回復した。

注射部位以外の副反応の発現率は、本剤群 10.8%、DTトキソイド群 5.0%であった。死亡や重篤な副反応はなかった。

表4 <第III相試験>発現率2%以上の副反応

	本剤群 (223名)		DTトキソイド群 (222名)	
	発現者数	発現率(%)	発現者数	発現率(%)
注射部位紅斑	167	74.9	160	72.1
注射部位腫脹	162	72.6	148	66.7
注射部位そう痒感	132	59.2	113	50.9
注射部位疼痛	125	56.1	85	38.3
注射部位熱感	115	51.6	87	39.2
注射部位硬結	95	42.6	84	37.8
頭痛	10	4.5	5	2.3
発熱	13	5.8	1	0.5

事象名: MedDRA/J ver 17.0

本剤 0.5 mL を接種した場合、ジフテリア、破傷風に対して DT トキソイドに劣らない追加免疫効果が期待でき、百日せきに対しても十分な追加免疫効果が期待できる。また、発現した副反応も臨床的に問題となるものではないと判断した。したがって、第 1 期の予防接種以降の追加免疫においても、接種量は 0.5 mL が妥当であると考えた。

3. 用法及び用量に関連する接種上の注意及びその設定の根拠

(1) 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は、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. 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）。

(2) 設定の根拠

用法・用量の設定の根拠に基づき、小児への追加免疫として使用する場合の標準的接種年齢及び成人への接種について追記した。

4. 接種不相当者及びその設定の根拠

(1) 接種不相当者（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

(2) 設定の根拠

変更なし。

5. 接種要注意者及びその設定の根拠

(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) 設定の根拠

変更なし。

6. 重要な基本的注意及びその設定の根拠

(1) 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。

(2) 設定の根拠

本剤の主な接種対象となる10歳以上の被接種者は、血管迷走神経反射による失神及び失神に伴う二次的障害（転倒による骨折等）の発現について注意すべき対象と考えられているため、血管迷走神経反射に伴う失神に関する注意を追記した。

7. 副反応及びその設定の根拠

(1) 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>

	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）	—	そう痒

		を含む)、蕁麻疹		
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>

	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。

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

(2) 設定の根拠

概要に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)混合ワクチンの臨床試験、及び11歳以上13歳未満の健康小児を対象とした国内臨床試験(BKD1A試験)の結果を追記した。(CTD2.5.5部参照)

その他の副反応は、<乳幼児期>については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)混合ワクチンの臨床試験の結果に基づき、<11歳以上13歳未満の小児・成人等>についてはBKD1A試験及び健康成人を対象とした国内臨床試験(BKD2試験)の結果に基づき、表形式で記載した。

8. 高齢者への接種及びその設定の根拠

(1) 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ため、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。

(2) 設定の根拠

高齢者に接種する機会も想定されるため、ワクチン接種の際の一般的な注意事項を追記した。

9. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種及びその設定の根拠

(1) 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。

(2) 設定の根拠

妊婦、産婦、授乳婦等へは使用経験がないことから、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とした。

10. 接種時の注意及びその設定の根拠

(1) 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。

(2) 設定の根拠

ワクチン類等の接種における接種（使用）上の注意記載要領に基づき記載整備を行った。また、【取扱い上の注意】に記載していた室温に戻し振り混ぜること、所要量を吸引後の残液は廃棄すること、異物混入を確認することは調製時の確認事項であることから、接種時の注意に転記した。

1.9 一般的名称に係る文書

該当資料なし。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめを添付する。

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

〔現行〕

化学名・別名	一般的名称：沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン	
構造式	なし	
効能・効果	本剤は、百日せき、ジフテリア及び破傷風の予防に使用する。	
用法・用量	初回免疫：通常、1回 0.5 mL 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：通常、初回免疫後 6 カ月以上の間隔において、(標準として初回免疫終了後 12 カ月から 18 カ月までの間に)0.5 mL を 1 回皮下に注射する。	
劇薬等の指定	劇薬	
市販名及び有効成分・分量	市販名：トリビック 有効成分・分量：0.5mL に以下の成分を含有する。 百日せき菌の防御抗原を 4 単位以上 ジフテリアトキソイドを 15Lf 以下 (14 国際単位以上) 破傷風トキソイドを 2.5Lf 以下 (9 国際単位以上)	
毒性	該当資料なし	
副反応	該当資料なし	
会社	一般財団法人阪大微生物病研究会	原体：製造、製剤：製造

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

[変更]

化学名・別名																															
構造式																															
効能・効果																															
用法・用量	<p>初回免疫：通常、1回 0.5 mL ずつを 3 回、いずれも 3～8 週間の間隔で皮下に注射する。</p> <p>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、0.5 mL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。</p>																														
劇薬等の指定																															
市販名及び有効成分・分量																															
毒性																															
副反応	<p>健康小児を対象とした検証的試験（11歳以上13歳未満） 解析対象：223例</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副反応名</th> <th>発現例数</th> <th>発現率(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>注射部位紅斑</td> <td>167</td> <td>74.9</td> </tr> <tr> <td>注射部位腫脹</td> <td>162</td> <td>72.6</td> </tr> <tr> <td>注射部位そう痒感</td> <td>132</td> <td>59.2</td> </tr> <tr> <td>注射部位疼痛</td> <td>125</td> <td>56.1</td> </tr> <tr> <td>注射部位熱感</td> <td>115</td> <td>51.6</td> </tr> <tr> <td>注射部位硬結</td> <td>95</td> <td>42.6</td> </tr> <tr> <td>発熱</td> <td>13</td> <td>5.8</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>10</td> <td>4.5</td> </tr> <tr> <td>副反応の発現</td> <td>200</td> <td>89.7</td> </tr> </tbody> </table>	副反応名	発現例数	発現率(%)	注射部位紅斑	167	74.9	注射部位腫脹	162	72.6	注射部位そう痒感	132	59.2	注射部位疼痛	125	56.1	注射部位熱感	115	51.6	注射部位硬結	95	42.6	発熱	13	5.8	頭痛	10	4.5	副反応の発現	200	89.7
副反応名	発現例数	発現率(%)																													
注射部位紅斑	167	74.9																													
注射部位腫脹	162	72.6																													
注射部位そう痒感	132	59.2																													
注射部位疼痛	125	56.1																													
注射部位熱感	115	51.6																													
注射部位硬結	95	42.6																													
発熱	13	5.8																													
頭痛	10	4.5																													
副反応の発現	200	89.7																													
会社	<p>一般財団法人阪大微生物病研究会</p> <p>原体：製造、製剤：製造</p>																														

1.12 添付資料一覧

第3部 品質に関する文書

該当資料なし。

第4部 非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

項目	資料番号	報告書タイトル
4.2.3.5.2	資料1	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）混合ワクチンのラットを用いた間歇皮下投与による胚・胎児発生に関する試験
4.2.3.5.3	資料2	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）混合ワクチンのラットを用いた間歇皮下投与による出生前および出生後の発生ならびに母体機能に関する試験

4.3 参考文献

項目	資料番号	報告書タイトル
4.3	1	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（BK-4SP）のラットにおける4週間反復皮下投与毒性試験（試験番号：FBM-2319）
4.3	2	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（BK-4SP）のイヌにおける4週間反復皮下投与毒性試験（試験番号：FBM-4320）
4.3	3	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（BK-4SP）のビーグル犬を用いた4週間反復皮下投与毒性試験（試験番号：B-1122）
4.3	4	Baylor N.W., Egan W., and Richman P. Aluminum salts in vaccines--US perspective. Vaccine. 20, S18-23. Erratum in: Vaccine. 2002, Sep 10; 20 (27-28): 3428
4.3	5	Goto N., Kato H., Maeyama J., Shibano M., Saito T., Yamaguchi J., and Yoshihara S. Local tissue irritating effects and adjuvant activities of calcium phosphate and aluminium hydroxide with different physical properties. Vaccine. 1997; 15 (12-13): 1364-71

第5部 臨床試験報告書

5.3 試験報告書

項目	資料番号	報告書タイトル
5.3.5.1	5.3.5.1-1	BK1301の2期追加接種における検証的試験（BKD1A試験）治験総括報告書
5.3.6	5.3.6-1	市販後の使用経験に関する報告書
5.3.7	5.3.7-1	BK1301の2期追加接種における検証的試験（BKD1A試験）被験者データ一覧表

5.4 参考文献

項目	文献番号	文献
5.4	1	感染症発生動向調査 週報 IDWR. 感染症の話 百日咳. 2003; 36: 12-15.
5.4	2	病原微生物検出情報 IASR. 百日咳 2008～2011年. 2012; 33(12): 321-322.
5.4	3	感染症発生動向調査 週報 IDWR. 感染症の話 ジフテリア. 2002; 14: 10-12.
5.4	4	予防接種ガイドライン等検討委員会, 編. ジフテリア・百日せき・急性灰白髄炎・破傷風. 予防接種ガイドライン. 2014年度版. 公益財団法人予防接種リサーチセンター.
5.4	5	感染症発生動向調査 週報 IDWR. 感染症の話 破傷風. 2002; 15: 8-13.
5.4	6	厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会報告書（平成23年3月11日）
5.4	7	中山哲夫. 沈降精製百日せきジフテリア破傷風ワクチン（DTaP）の追加接種臨床試験 - （DT）接種時期におけるDTaP接種の安全性と免疫原性の検討 -. 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究（研究者代表者 神谷齊）平成19年度～21年度 総合研究報告書. 平成22年; 106-131.
5.4	8	Pichichero ME, Rennels MB, Edwards KM, Blatter MM, Marshall GS, et al. Combined tetanus, diphtheria, and 5-component pertussis vaccine for use in adolescents and adults. JAMA. 2005; 293(24): 3003-11.
5.4	9	Pichichero ME, Blatter MM, Kennedy WA, Hedrick J, Descamps D, et al. Acellular pertussis vaccine booster combined with diphtheria and tetanus toxoids for adolescents. Pediatrics. 2006; 117(4): 1084-93.

5.4	10	WHO. Weekly epidemiological record. 2006; 81: 24-32.
5.4	11	予防接種ガイドライン等検討委員会, 編. 副反応 (健康被害) と対策. 予防接種ガイドライン. 2014 年度版. 公益財団法人予防接種リサーチセンター.
5.4	12	Tiwari TSP, Wharton M. Diphtheria toxoid. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines 6th ed. Elsevier, 2013; 155-166.
5.4	13	Roper MH, Wassilak SGF, Tiwari TSP, Orenstein WA. Tetanus toxoid. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines 6th ed. Elsevier, 2013; 746-772.
5.4	14	木村三生夫、堺春美. ワクチン別の注意 百日咳、ジフテリア、破傷風、ポリオ. 予防接種の手びき 第 14 版. 近代出版, 2014; 166-191.