タイフィム　ブイアイ注シリンジ
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、サノフィ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

サノフィ株式会社

サノフィ株式会社

SP093

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Total number of pages: 10

目　　次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 1

目　　次 2

表　目　次 3

図　目　次 4

略号と用語の定義 5

1　　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 6

1.1　　起原又は発見の経緯 6

1.2　　開発の経緯 7

1.2.1　　品質 7

1.2.2　　非臨床試験 7

1.2.3　　臨床試験 7

表　目　次

表 1 - 臨床データパッケージに用いた臨床試験一覧 7

図　目　次

図 1　SP093に係る開発の経緯図 10

略号と用語の定義

ICH:	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use／医薬品規制調和国際会議
MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities／ICH国際医薬用語集
S. typhi:	*Salmonella typhi*／チフス菌
TCV:	Typhoid conjugated vaccine／結合型腸チフスワクチン
WHO:	World Health Organization／世界保健機関

1　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.1　起原又は発見の経緯

腸チフス（Typhoid fever）は、非常に強毒かつ侵襲性の腸内細菌であるチフス菌（*Salmonella enterica* serovar *typhi*、一般的に *Salmonella typhi*［*S. typhi*］）が原因菌となる急性全身性感染症である。チフス菌は、腸内細菌科に属するグラム陰性の桿菌である。ヒトのみがチフス菌のリザーバーであり、急性期の腸チフス患者や胆嚢にチフス菌を慢性的に保菌している者の糞便中に排泄される。本菌の感染経路は糞口感染であり、不十分な衛生環境により、菌に汚染された飲料水又は食物を摂取することで伝染する。

生活状況の改善及び抗菌薬の導入で、先進工業国における腸チフスの罹患率及び死亡率は激減した。しかしながら、東南アジア、アフリカ、及び西太平洋地域では、それぞれの国・地域間及び同一国内での腸チフスの発症率はかなり異なるものの、この疾病は依然として公衆衛生上の問題である。2019 年に腸チフスの発症率が最も高かった地域は、南アジア、特にインドとパキスタンで、続いてアフリカのサハラ地域、特にケニア及びブルキナファソであった。日本における腸チフスの報告は毎年 100 人以下と稀な疾患であり、多くは海外の流行国から帰国した渡航者によって持ち込まれたものである。

腸チフスの臨床症状は、他の病的症状をほとんど伴わない発熱から、著しい毒血症及びそれに関連する多数の器官への合併症と、極めて多様である。腸チフスの典型的な臨床症状は、2 週間継続する無症状潜伏期間、並びに周期的発熱、倦怠感、食欲不振、頭痛及び筋肉痛といった非特異的症状を伴う侵襲期からなる。治療を受けた場合、腸チフスによる平均致死率は 1%～4%と推定されるが、未治療の場合や不適切な抗菌薬により治療された場合には、致死率は 10%～20%となる。抗菌薬治療が行われない場合、症状及び徴候は 3～4 週間で徐々に緩解するが、合併症リスクは高い。いくつかの国々では、多剤耐性菌及び広範囲薬剤耐性菌株が重要な健康問題となっている。

腸チフスの疫学的背景、及びワクチン接種により感染拡大を抑制する効果が認められていることから、世界保健機関（WHO）の戦略的諮問委員会は感染拡大に対する腸チフスワクチンの使用を推奨している。海外では現在 3 つのタイプの腸チフスワクチン（Ty21a 弱毒化生ワクチン、Vi 多糖体ワクチン及び結合型腸チフスワクチン［TCV］）が承認され使用されている。Ty21a 弱毒化生ワクチン及び Vi 多糖体ワクチンは、WHO により 2008 年以来、流行地域におけるチフス菌感染の予防策として推奨されてきた。TCV は、WHO により 2017 年に認定され、アジア及びアフリカのいくつかの流行国で接種可能であるが、先進工業国では利用できない。日本では腸チフスワクチンは承認されていないため、流行地域への渡航者がワクチン接種を受ける機会は限られており、ワクチン未接種のまま腸チフスの流行国・地域へ渡航した際に、日本人は本疾患に罹患する危険性がより高いと考えられている。

1934 年に Félix 及び Pitt は、莢膜抗原である Vi 抗原量によってチフス菌株の病原性が異なることを報告した。Vi 抗原陽性の *Salmonella* 菌株接種により抗 Vi 抗体を産生したマウス又は抗 Vi 抗体を投与したマウスでは、腸チフスによる死亡を回避できた。Levin は、チフス菌株の Vi 抗原がヒトにおいても免疫原性を示すことを確認した。Sanofi 社は、髄膜炎菌又は B 型インフルエンザ菌からの表面多糖体抗原を抽出した経験を基に、同様の方法でチフス菌（*S. typhi*）からの Vi 抗原の抽出及び精製を行い、この Vi 抗原（精製 Vi 多糖体）を有効成分とするワクチンの開発に着手した。

1.2 開発の経緯

今回の申請品目である SP093（精製 Vi 多糖体腸チフスワクチン、以下、「本剤」という）が腸チフスを予防することが、腸チフスが風土病となっているネパール及び南アフリカで 1980 年代に実施された 2 つの臨床試験（Study 3［Chapter 2］及び Study 4［Chapter 2］）の結果から示された。これらを含む試験結果を基に、本剤は 1988 年 11 月 28 日にフランスで初めて腸チフスの予防を適応として承認され、1994 年 11 月 28 日に米国で、さらに現在（2023 年 9 月時点）ではヨーロッパを含む 88 か国で承認され、2 歳以上の小児及び成人に対しての使用が認められている。

1.2.1 品質

品質に関する開発の経緯については Module 2.3 を参照されたい。

1.2.2 非臨床試験

非臨床試験に関する開発の経緯については Module 2.4 を参照されたい。

1.2.3 臨床試験

本剤の臨床データパッケージは、表 1に示した国内試験及び海外試験から構成される。

表 1 - 臨床データパッケージに用いた臨床試験一覧

試験番号 資料の種類	相	試験目的	試験デザイン	対象	組入れ被験者数	接種経路／用量	実施国 施設数
Study 30 (SFY12079/ TYP31) 評価資料	3	Vi ワクチンの免疫原性及び安全性	単群、非盲検、多施設共同試験	日本人被験者（2 歳以上）	200	筋肉内接種／0.5 mL	日本 4 施設
Study 14 (MTA11) 参考資料	2b	TetraMenD を同時接種した際の Vi ワクチンの免疫原性及び安全性	ランダム化、モディファイド二重盲検、比較対照、多施設共同試験	非日本人被験者（18 歳以上 55 歳以下）	945	Vi ワクチン：筋肉内接種／0.5 mL 併用ワクチン：TetraMenD/Menactra：筋肉内接種／0.5 mL	米国 12 施設

試験番号 資料の種類	相	試験目的	試験デザイン	対象	組入れ被験者数	接種経路／用量	実施国 施設数
Study 15 (CYD05) 参考資料	1	デング熱ワクチン及び Vi ワクチン（対照）の安全性及び免疫原性	ランダム化、盲検（初回接種時）及び非盲検（デング熱ワクチン 2 回目・3 回目接種時）、比較対照、単施設試験	非日本人被験者（2 歳以上 45 歳以下）	126	デング熱ワクチン（ChimeriVax）：皮下接種／0.5 mL 対照ワクチン： Vi ワクチン：皮下接種／0.5 mL	フィリピン 1 施設
Study 28 (VIA02396) 参考資料	3	HA-Vi ワクチンを接種した場合と HA ワクチン及び Vi ワクチンをそれぞれ単独で接種した場合の免疫原性及び安全性	ランダム化、二重盲検（安全性評価：単盲検）、比較対照、多施設共同試験	非日本人被験者（16 歳以上 50 歳以下）	873	HA-Vi ワクチン：筋肉内接種／0.5 mL 併用ワクチン： HA ワクチン：筋肉内接種／0.5 mL Vi ワクチン：筋肉内接種／0.5 mL	フランス 10 施設
Study 29 (CYD22) 参考資料	2	デング熱ワクチンの長期免疫原性及び安全性	ランダム化、評価者盲検、比較対照、単施設試験	非日本人被験者（2 歳以上 45 歳以下）	180	デング熱ワクチン（ChimeriVax）：皮下接種／0.5 mL 対照ワクチン： MenA+C：皮下接種／0.5 mL Vi ワクチン：皮下接種／0.5 mL	ベトナム 1 施設

HA ワクチン：A 型肝炎ワクチン、HA-Vi ワクチン：A 型肝炎及び腸チフス混合ワクチン、MenA+C：髄膜炎菌（血清群 A 及び C）多糖体ワクチン、TetraMenD：髄膜炎菌（血清群 A、C、Y 及び W-135）多糖体ジフテリア毒素結合体ワクチン、Vi ワクチン：精製 Vi 多糖体腸チフスワクチン

2010 年、厚生労働省は医薬品及びワクチンの中から、医療ニーズが高く日本に導入すべき製品を特定し、日本に導入する情報収集のために「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」を設立した。「一般社団法人日本渡航医学会」、「一般社団法人日本小児感染症学会」及び「一般社団法人日本感染症学会」は日本での「チフス菌 Vi 多糖体抗原ワクチン」の開発を要請し、その結果、厚生労働省は 2010 年 5 月にサノフィ社（当時サノフィ・アベンティス社）に対し、「成人及び 2 歳以上の小児の腸チフスの感染予防」のためのチフス菌 Vi 多糖体抗原ワクチン（本剤）の開発を要請した。サノフィ社は本要請を受け、2012 年 5 月より 2 歳以上の日本人被験者 200 名を対象に、本剤の筋肉内単独接種による免疫原性及び安全性を検討した国内第 3 相臨床試験（Study 30［SFY12079/TYP31］）を実施した。感染症ワクチンの有効性は発症予防効果を指標とした試験により評価することが推奨されているが、腸チフスの発生頻度が低い国内ではその実施が困難であること

から、本試験は免疫原性を指標として実施し、主要評価項目は Vi 抗体価が Day 0（接種前）と Day 28 の間で 4 倍以上の上昇を示した被験者の割合（抗体陽転率）とした。

本申請の臨床データパッケージには、評価資料として上述の 2 歳以上の日本人被験者を対象とした国内 1 試験（Study 30）、参考資料として海外で実施された本剤単独接種群を含む試験のうち、医薬品規制調和国際会議（ICH）E6 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）適用下で実施され、十分に品質が確保されたデータベースが利用可能であり、かつ有害事象名の ICH 国際医薬用語集（MedDRA）への再コード化ができる 4 試験（Study 14［MTA11］、Study 15［CYD05］、Study 28［VIA02396］及び Study 29［CYD22］）を含めた。また、Expert Report on the Clinical Documentation に記載されている抗原量設定及び有効性を評価した試験（Study 1、Study 3 及び Study 4）の結果を補完的に参照した。

2 歳以上の日本人被験者を対象とした国内試験（Study 30）では、本剤単回接種後に Vi 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合は高く、幾何平均抗体価の顕著な上昇が示され、本剤に対する良好な免疫応答が確認された。本剤を対照ワクチンとして用いた海外試験でも、腸チフス流行国（Study 15）及び非流行国（Study 14 及び Study 28）で実施した試験のいずれにおいても本剤の高い免疫原性が示されており、国内試験と海外試験の結果に大きな違いはみられなかった。以上より、本剤は日本人においても非日本人と同様の免疫応答を誘導すると考えられた。

また、国内試験（Study 30）及び海外試験（Study 14、Study 15、Study 28 及び Study 29）での本剤単回接種の忍容性は良好で、安全性に関する懸念は認められなかった。特定反応及び非特定有害事象の点からも、国内試験と海外試験の安全性プロファイルは大きく異ならなかった。

以上の試験成績に基づき、申請者は本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

本剤に係る開発の経緯図を図 1に示す。

図 1　SP093に係る開発の経緯図

資料区分	試験項目		[redacted]	2012 年	[redacted]
第三部	物理的化学的性質並びに規格及び試験方法				
	安定性	原薬			
		製剤			
第四部	毒性試験	反復投与毒性			
		局所刺激性			
		その他の毒性			
第五部	臨床試験	国内第 3 相試験		Study 30 (SFY12079/TYP31) 5 ■■■9	

サノフィ株式会社

SP093

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Total number of pages: 3

目　　次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 1

目　　次 2

1　　外国での承認(許可)及び使用状況 3

1　外国での承認(許可)及び使用状況

本剤は、1988 年 11 月 28 日にフランスで初めて承認され、1994 年 11 月 28 日に米国で、さらに現在（2023 年 9 月時点）では欧州経済領域（EEA）の 26 か国を含む 88 か国で承認されている。

主要な国における申請・承認状況を表 1 に示す。

表 1　主要な国における申請・承認状況

国名	販売名	承認年月日
米国	Typhim Vi	1994 年 11 月 28 日
英国	TYPHIM Vi Solution for Injection	1992 年 5 月 5 日
ドイツ	Typhim Vi	1994 年 8 月 8 日
フランス	TYPHIM Vi	1988 年 11 月 28 日
カナダ	TYPHIM Vi	1994 年 12 月 14 日
オーストラリア	Typhim VI	2000 年 10 月 9 日

本剤の米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ、オーストラリアの添付文書、並びに企業中核データシートを以下に添付する。

AHFS Category: 80:12 **Typh**

TYPHOID VI POLYSACCHARIDE VACCINE
TYPHIM VI®

Rx only

DESCRIPTION

Typhim Vi®, Typhoid Vi Polysaccharide Vaccine, produced by Sanofi Pasteur SA, for intramuscular use, is a sterile solution containing the cell surface Vi polysaccharide extracted from *Salmonella enterica* serovar *Typhi*, *S typhi* Ty2 strain. The organism is grown in a semi-synthetic medium. Casein derived raw materials are used early in manufacturing during the fermentation process. The capsular polysaccharide is precipitated from the concentrated culture supernatant by the addition of hexadecyltrimethylammonium bromide, and the product is purified by differential centrifugation and precipitation. Each 0.5 mL dose may contain residual amounts of formaldehyde (not more than 100 mcg) used for the inactivation of the bacterial culture. The potency of the purified polysaccharide is assessed by molecular size and O-acetyl content. Phenol, 0.25%, is added as a preservative. The vaccine contains residual polydimethylsiloxane or fatty-acid ester-based antifoam. The vaccine is a clear, colorless solution. Each dose of 0.5 mL is formulated to contain 25 mcg of purified Vi polysaccharide in a colorless isotonic phosphate buffered saline (pH 7 ± 0.3), 4.150 mg of Sodium Chloride, 0.065 mg of Disodium Phosphate, 0.023 mg of Monosodium Phosphate, and 0.5 mL of Sterile Water for Injection. The vial stopper and the plunger stopper of the syringe are not made with natural rubber latex.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Typhoid fever is an infectious disease caused by *S typhi*. Humans are the only natural host and reservoir for *S typhi*; infections result from the consumption of food or water that has been contaminated by the excretions of an acute case or a carrier. *S typhi* organisms efficiently invade the human intestinal mucosae ultimately leading to bacteremia; following a typical 10- to 14-day incubation period, a systemic illness occurs. The clinical presentation of typhoid fever exhibits a broad range of severity and can be debilitating. Classical cases have fever, myalgia, anorexia, abdominal discomfort and headaches; the fever increases step-wise over a period of days and then may remain at 102°F to 106°F over 10 to 14 days before decreasing in a step-wise manner. Skin lesions known as rose spots may be present. Constipation is common in older children and adults, while diarrhea may occur in younger children. Among the less common but most severe complications are intestinal perforation and hemorrhage, and death. The course is typically more severe without appropriate antimicrobial therapy. The case fatality rate was reported to be approximately 10% to 20% in the pre-antibiotic era. (1) (2) (3) During the period of 1983 to 1991 in the US, the case fatality rate reported to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) was 0.2% (9/4010). (4) Infection of the gallbladder can lead to the chronic carrier state.

Typhoid fever is still endemic in many countries of the world where it is predominantly a disease of school-age children and may be a major public health problem. Most cases of typhoid fever in the US are thought to be acquired during foreign travel. During the periods of 1975 to 1984 and 1983 to 1984, respectively, 62% and 70% of the cases of typhoid fever reported to the CDC were acquired during foreign travel; this compares to 33% of cases during 1967-1972. (5)

In 1992, 414 cases of typhoid fever were reported to the CDC. Of these 414 cases, 1 (0.2%) case occurred in an infant under one year of age; 77 (18.6%) cases occurred in persons one to nine years of age; 81 (19.6%) cases occurred in persons 10 to 19 years of age; 251 (60.6%) cases occurred in individuals ≥20 years of age; the age was not available for 4 (1%) cases. One death was reported in 1991. (4) Domestic surveillance could underestimate the risk of typhoid fever in travelers since the disease is unlikely to be reported for persons who received diagnosis and treatment overseas. (6)

Approximately 2% to 4% of acute typhoid fever cases develop into a chronic carrier state. The chronic carrier state occurs more frequently with advanced age, and among females than males. (2) (7) These non-symptomatic carriers are the natural reservoir for *S typhi* and can serve to maintain the disease in its endemic state or to directly infect new individuals. Outbreaks of typhoid fever are often traced to food handlers who are asymptomatic carriers. (8)

Two formulations were utilized in studies of the Typhoid Vi Polysaccharide Vaccine. These included the liquid formulation which is identical to Typhim Vi vaccine and a lyophilized formulation.

The protective efficacy of each of these formulations of the Typhoid Vi Polysaccharide Vaccine was assessed independently in two trials conducted in areas where typhoid fever is endemic. A single intramuscular dose of 25 mcg was used in these efficacy studies. A randomized double-blind controlled trial with Typhim Vi vaccine (liquid formulation) was conducted in five villages west of Katmandu, Nepal. There were 6,908 vaccinated subjects: 3,454 received Typhim Vi vaccine and 3,454 in the control group received a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Of the 6,908 subjects, 6,439 subjects were in the target population of 5 to 44 years of age. In addition, 165 children ages 2 to 4 years and 304 adults over 44 years of age were included in the study. The overall protective efficacy of Typhim Vi vaccine was 74% (95% confidence interval (CI): 49% to 87%) for blood culture confirmed cases of typhoid fever during 20 months of post-vaccination follow-up. (9) (10) (11)

The protective efficacy of the Typhoid Vi Polysaccharide Vaccine, lyophilized formulation, was evaluated in a randomized double-blind controlled trial conducted in South Africa. There were 11,384 vaccinated children 5 to 15 years of age; 5,692 children received the Vi capsular polysaccharide vaccine and 5,692 in the control group received Meningococcal Polysaccharide (Groups A+C) Vaccine. The protective efficacy for the Vi capsular polysaccharide (lyophilized formulation) group for blood culture confirmed cases of typhoid fever was 55% (95% CI: 30% to 70%) overall during 3 years of post-vaccination follow-up, and was 61%, 52% and 50%, respectively, for years 1, 2, and 3. Vaccination was associated with an increase in anti-Vi antibodies as measured by radioimmunoassay (RIA) and enzyme-linked immunosorbent assay. Antibody levels remained elevated at 6 and 12 months post-vaccination. (11) (12)

Because of the low incidence of typhoid fever, efficacy studies were not feasible in a US population.

Controlled comparative efficacy studies of Typhim Vi vaccine and other types of typhoid vaccines have not been performed.

An increase in serum anti-capsular antibodies is thought to be the basis of protection provided by Typhim Vi vaccine. However, a specific correlation of post-vaccination antibody levels with subsequent protection is not available, and the level of Vi antibody that will provide protection has not been determined. Also, limitations exist for comparing immunogenicity results from subjects in endemic areas, where some subjects have baseline serological evidence of prior *S typhi* exposure, to naive populations such as most American travelers.

In endemic regions (Nepal, South Africa, Indonesia) where trials were conducted, pre-vaccination geometric mean antibody levels suggest that infection with *S typhi* had previously occurred in a large percentage of the vaccinees. In these populations, specific antibody levels increased four-fold or greater in 68% to 87.5% of older children and adult subjects following vaccination. For 43 persons 15 to 44 years of age in the Nepal pilot study, geometric mean specific antibody levels pre- and 3 weeks post-vaccination were, respectively, 0.38 and 3.68 mcg antibody/mL by RIA; 79% had a four-fold or greater rise in Vi antibody levels. (9) (12)

Immunogenicity and safety trials were conducted in an adult US population. A single dose of Typhim Vi vaccine induced a four-fold or greater increase in antibody levels in 88% and 96% of this adult population for 2 studies, respectively, following vaccination (see Table 1). (10) (13)

Table 1 (10) (13): Vi ANTIBODY LEVELS IN US ADULTS 18 TO 40 YEARS OF AGE GIVEN TYPHIM Vi VACCINE

		GEOMETRIC MEAN ANTIBODY LEVELS (mcg antibody/mL by RIA)		
	N	Pre (95% CI)	Post (4 weeks) (95% CI)	% ≥4 FOLD INCREASE (95% CI)
Trial 1 **(1 lot)**	54	0.16 (0.13 to 0.21)	3.23 (2.59 to 4.03)	96% (52/54) (87% to 100%)
Trial 2 (2 lots combined)	97	0.17 (0.14 to 0.21)	2.86 (2.26 to 3.62)	88% (85/97) (81% to 94%)

No studies of safety and immunogenicity have been conducted in US children. A double-blind randomized controlled trial evaluating the safety and immunogenicity of Typhim Vi vaccine was performed in 175 Indonesian children. The percentage of 2- to 5-year-old children achieving a four-fold or greater increase in antibody levels at 4 weeks post-vaccination was 96.3% (52/54)

(95% CI: 87.3% to 99.6%), and in the study subset of 2-year-old children was 94.4% (17/18) (95% CI: 72.7% to 99.9%). The geometric mean antibody levels (mcg antibody/mL by RIA) for the 2-to 5-year-old children and the subset of 2-year-olds were, respectively, 5.81 (4.36 to 7.77) and 5.76 (3.48 to 9.53). (10) (11)

In the US Reimmunization Study, adults previously immunized with Typhim Vi vaccine in other studies were reimmunized with a 25 mcg dose at 27 or 34 months after the primary dose. Data on antibody response to primary immunization, decline following primary immunization, and response to reimmunization are presented in Table 2. Antibody levels attained following reimmunization at 27 or 34 months after the primary dose were similar to levels attained following the primary immunization. (10) (13) This response is typical for a T-cell independent polysaccharide vaccine in that reimmunization does not elicit higher antibody levels than primary immunization. The safety of reimmunization was also evaluated in this study (see ADVERSE REACTIONS section).

Table 2 (10) (13): US STUDIES IN 18- TO 40-YEAR-OLD ADULTS: KINETICS AND PERSISTENCE OF Vi ANTIBODY* RESPONSE TO PRIMARY IMMUNIZATION WITH TYPHIM Vi VACCINE, AND RESPONSE TO REIMMUNIZATION AT 27 OR 34 MONTHS

	PRE-DOSE 1	1 MONTH	11 MONTHS	18 MONTHS	27 MONTHS	34 MONTHS	1 MONTH POST-REIMMUNIZATION#
GROUP 1†				ND§		ND	
N	43	43	39		43		43
Level*	0.19	3.01	1.97		1.07¶		3.04
95% CI	(0.14-0.26)	(2.22-4.06)	(1.31-3.00)		(0.71-1.62)		(2.17-4.26)
GROUP 2‡			ND		ND		
N	12	12		10		12	12
Level	0.14	3.78		1.21		0.76¶	3.31
95% CI	(0.11-0.18)	(2.18-6.56)		(0.63-2.35)		(0.37-1.55)	(1.61-6.77)

* mcg antibody/mL by RIA
† Group 1: Reimmunized at 27 months following primary immunization.
‡ Group 2: Reimmunized at 34 months following primary immunization.
§ Not Done.
¶ Antibody levels pre-reimmunization.
# Includes available data from all reimmunized subjects (subjects initially randomized to Typhim Vi vaccine, and subjects initially randomized to placebo who received open label Typhim Vi vaccine two weeks later).

Concurrently Administered Vaccines

Concomitant Administration of Typhim Vi and Menactra®, Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine, Manufactured by Sanofi Pasteur SA

In a double-blind, randomized, controlled clinical trial, 945 participants aged 18 through 55 years received Typhim Vi and Menactra vaccines concomitantly (N=469), or Typhim Vi vaccine

followed one month later by Menactra vaccine (N=476). Sera were obtained approximately 28 days after each respective vaccination. The antibody response to Typhim Vi vaccine and to Menactra vaccine components were similar between groups.

INDICATIONS AND USAGE

Typhim Vi vaccine is indicated for active immunization for the prevention of typhoid fever caused by *S typhi* and is approved for use in persons two years of age or older.

Immunization with Typhim Vi vaccine should occur at least two weeks prior to expected exposure to *S typhi*.

Typhim Vi vaccine is not indicated for routine immunization of individuals in the United States (US). (14)

Selective immunization against typhoid fever is recommended under the following circumstances: 1) travelers to areas where a recognized risk of exposure to typhoid exists, particularly ones who will have prolonged exposure to potentially contaminated food and water, 2) persons with intimate exposure (ie, continued household contact) to a documented typhoid carrier, and 3) workers in microbiology laboratories who frequently work with *S typhi*. (14)

Typhoid vaccination is not required for international travel, but is recommended for travelers to such areas as Africa, Asia, and Central and South America where there is a recognized risk of exposure to *S typhi*. Current CDC advisories should be consulted with regard to specific locales. Vaccination is particularly recommended for travelers who will have prolonged exposure to potentially contaminated food and water. However, even travelers who have been vaccinated should use caution in selecting food and water. (15)

There is no evidence to support the use of typhoid vaccine to control common source outbreaks, disease following natural disaster or in persons attending rural summer camps. (14)

An optimal reimmunization schedule has not been established. Reimmunization every two years under conditions of repeated or continued exposure to the *S typhi* organism is recommended at this time.

For recommended primary immunization and reimmunization see DOSAGE AND ADMINISTRATION section.

Typhim Vi vaccine should not be used to treat a patient with typhoid fever or a chronic typhoid carrier.

CONTRAINDICATIONS

Typhim Vi vaccine is contraindicated in patients with a history of hypersensitivity to any component of this vaccine.

WARNINGS

Allergic reactions have been reported rarely in the post-marketing experience (see ADVERSE REACTIONS section).

The safety and immunogenicity of Typhim Vi vaccine in children under two years of age has not been established. As with other polysaccharide vaccines, the antibody response may be inadequate. The decision whether to vaccinate children under 2 years of age depends upon the risk incurred by the child on the basis of the epidemiological context.

Typhim Vi vaccine provides protection against the risk of infection related to *Salmonella typhi*, but gives no protection against *Salmonella paratyphi A* or *B*, non-*S typhi* species of *Salmonella enterica* serovar *Typhi*, or other bacteria that cause enteric disease.

If the vaccine is used in persons deficient in producing antibodies, whether due to genetic defect, immunodeficiency disease, or immunosuppressive therapy, the expected immune response may not be obtained. This includes patients with asymptomatic or symptomatic HIV-infection, severe combined immunodeficiency, hypogammaglobulinemia, or agammaglobulinemia; altered immune states due to diseases such as leukemia, lymphoma, or generalized malignancy; or an immune system compromised by treatment with corticosteroids, alkylating drugs, antimetabolites or radiation. (16)

As with any vaccine, vaccination with Typhim Vi vaccine may not protect 100% of individuals.

PRECAUTIONS

General

Care is to be taken by the health-care provider for the safe and effective use of Typhim Vi vaccine.

Epinephrine injection (1:1000) must be immediately available following immunization should an anaphylactic or other allergic reaction occur due to any component of the vaccine.

Prior to an injection of any vaccine, all known precautions should be taken to prevent adverse reactions. This includes a review of the patient's history with respect to possible hypersensitivity to the vaccine or similar vaccines.

Acute infection or febrile illness may be reason for delaying use of Typhim Vi vaccine except when, in the opinion of the physician, withholding the vaccine entails a greater risk.

Syncope (fainting) has been reported following vaccination with Typhim Vi. Procedures should be in place to prevent falling injury and manage syncopal reactions.

Safety and immunogenicity data from controlled trials are not available for Typhim Vi vaccine following previous immunization with whole-cell typhoid or live, oral typhoid vaccine (see ADVERSE REACTIONS section).

Information for Vaccine Recipients or Parents/Guardians

Before administration, healthcare providers should inform patients, parents or guardians of the benefits and risks of immunization with Typhim Vi vaccine.

Prior to administration of Typhim Vi vaccine, healthcare providers should ask patients, parents and guardians about the recent health status of the patient to be immunized.

Typhim Vi vaccine is indicated in persons traveling to endemic or epidemic areas. Current CDC advisories should be consulted with regard to specific locales.

Travelers should take all necessary precautions to avoid contact with or ingestion of contaminated food and water.

One dose of vaccine should be given at least 2 weeks prior to expected exposure.

Reimmunization consisting of a single-dose for US travelers every two years under conditions of repeated or continued exposure to the *S typhi* organism is recommended at this time. (14)

As part of the child's or adult's immunization record, the date, lot number, and manufacturer of the vaccine administered should be recorded. (17)

Drug Interactions

Concomitant Vaccine Administration

Typhim Vi was concomitantly administered with Menactra vaccine in individuals 18 through 55 years of age (see CLINICAL PHARMACOLOGY and ADVERSE REACTIONS).

No studies have been conducted in the US to evaluate interactions or immunological interference between the concurrent use of Typhim Vi vaccine and drugs (including antibiotics and antimalarial drugs), immune globulins or other vaccines (including common travelers vaccines such as tetanus, poliomyelitis, hepatitis A, and yellow fever).

Typhim Vi vaccine must not be mixed with any vaccine in the same syringe. Separate injection sites should be used in case of concomitant administration.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, IMPAIRMENT OF FERTILITY

Typhim Vi vaccine has not been evaluated for its carcinogenic potential, mutagenic potential or impairment of fertility.

PREGNANCY

Animal reproduction studies have not been conducted with Typhim Vi vaccine. It is not known whether Typhim Vi vaccine can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. Typhim Vi vaccine should be given to a pregnant woman only if clearly needed. (14)

When possible, delaying vaccination until the second or third trimester to minimize the possibility of teratogenicity is a reasonable precaution. (18)

NURSING MOTHERS

It is not known whether Typhim Vi vaccine is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when Typhim Vi vaccine is administered to a nursing woman.

There is no data on the use of this product in nursing mothers.

PEDIATRIC USE

Safety and effectiveness of Typhim Vi vaccine have been established in children 2 years of age and older. (10) (11) (See DOSAGE AND ADMINISTRATION section.)

For children below the age of 2 years, safety and effectiveness have not been established.

ADVERSE REACTIONS

Adverse event information is derived from clinical trials and worldwide post-marketing experience.

Data From Clinical Trials

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reactions rates observed in the clinical trials of a vaccine cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another vaccine and may not reflect the rates observed in practice. The adverse reaction information from clinical trials does, however, provide a basis for identifying the adverse events that appear to be related to vaccine use and for approximating rates.

Safety of Typhim Vi vaccine, the US licensed liquid formulation, has been assessed in clinical trials in more than 4,000 subjects both in countries of high and low endemicity. In addition, the safety of the lyophilized formulation has been assessed in more than 6,000 individuals. The adverse reactions were predominately minor and transient local reactions. Local reactions such as injection site pain, erythema, and induration almost always resolved within 48 hours of vaccination. Elevated oral temperature, above 38°C (100.4°F), was observed in approximately

1% of vaccinees in all studies. No serious or life-threatening systemic events were reported in these clinical trials. (10) (11)

Adverse reactions from two trials evaluating Typhim Vi vaccine lots in the US (18- to 40-year-old adults) are summarized in Table 3. No severe or unusual side effects were observed. Most subjects reported pain and/or tenderness (pain upon direct pressure). Local adverse experiences were generally limited to the first 48 hours. (10) (11)

Table 3 (10) (11): PERCENTAGE OF 18- TO 40-YEAR-OLD US ADULTS PRESENTING WITH LOCAL OR SYSTEMIC REACTIONS WITHIN 48 HOURS AFTER THE FIRST IMMUNIZATION WITH TYPHIM Vi VACCINE

REACTION	Trial 1 Placebo N = 54	Trial 1 Typhim Vi vaccine N = 54 (1 Lot)	Trial 2 Typhim Vi vaccine N = 98 (2 Lots combined)
Local			
Tenderness	7 (13.0%)	53 (98.0%)	95 (96.9%)
Pain	4 (7.4%)	22 (40.7%)	26 (26.5%)
Induration	0	8 (14.8%)	5 (5.1%)
Erythema	0	2 (3.7%)	5 (5.1%)
Systemic			
Malaise	8 (14.8%)	13 (24.0%)	4 (4.1%)
Headache	7 (13.0%)	11 (20.4%)	16 (16.3%)
Myalgia	0	4 (7.4%)	3 (3.1%)
Nausea	2 (3.7%)	1 (1.9%)	8 (8.2%)
Diarrhea	2 (3.7%)	0	3 (3.1%)
Feverish (subjective)	0	6 (11.1%)	3 (3.1%)
Fever ≥100°F	0	1 (1.9%)	0
Vomiting	0	1 (1.9%)	0

No studies were conducted in US children. Adverse reactions from a trial in Indonesia in children one to twelve years of age are summarized in Table 4. (10) (11) No severe or unusual side effects were observed.

Table 4 (10) (11): PERCENTAGE OF INDONESIAN CHILDREN ONE TO TWELVE YEARS OF AGE PRESENTING WITH LOCAL OR SYSTEMIC REACTIONS WITHIN 48 HOURS AFTER THE FIRST IMMUNIZATION WITH TYPHIM Vi VACCINE

REACTIONS	N = 175
Local	
Soreness	23 (13.0%)
Pain	25 (14.3%)
Erythema	12 (6.9%)
Induration	5 (2.9%)

REACTIONS	N = 175
Impaired Limb Use	0
Systemic	
Feverishness*	5 (2.9%)
Headache	0
Decreased Activity	3 (1.7%)

* Subjective feeling of fever.

In the US Reimmunization Study, subjects who had received Typhim Vi vaccine 27 or 34 months earlier, and subjects who had never previously received a typhoid vaccination, were randomized to placebo or Typhim Vi vaccine, in a double-blind study. Safety data from the US Reimmunization Study are presented in Table 5. (10) (11) (13) In this study 5/30 (17%) primary immunization subjects and 10/45 (22%) reimmunization subjects had a local reaction. No severe or unusual side effects were observed. Most subjects reported pain and/or tenderness (pain upon direct pressure). Local adverse experiences were generally limited to the first 48 hours. (10) (11) (13)

Table 5 (10) (11) (13): US REIMMUNIZATION STUDY, SUBJECTS PRESENTING WITH LOCAL AND SYSTEMIC REACTIONS WITHIN 48 HOURS AFTER IMMUNIZATION WITH TYPHIM Vi VACCINE

REACTION	PLACEBO (N = 32)	FIRST IMMUNIZATION (N = 30)	REIMMUNIZATION (N = 45*)
Local			
Tenderness	2 (6%)	28 (93%)	44 (98%)
Pain	1 (3%)	13 (43%)	25 (56%)
Induration	0	5 (17%)	8 (18%)
Erythema	0	1 (3%)	5 (11%)
Systemic			
Malaise	1 (3%)	11 (37%)	11 (24%)
Headache	5 (16%)	8 (27%)	5 (11%)
Myalgia	0	2 (7%)	1 (2%)
Nausea	0	1 (3%)	1 (2%)
Diarrhea	0	0	1 (2%)
Feverish (subjective)	0	3 (10%)	2 (4%)
Fever ≥100°F	1 (3%)	0	1 (2%)
Vomiting	0	0	0

* At 27 or 34 months following a previous dose given in different studies.

Solicited Injection Site and Systemic Reactions When Given With Menactra Vaccine

The majority (70%-77%) of solicited injection site reactions at the Typhim Vi and at the Menactra injection sites were reported as Grade 1 and resolved within 3 days post-vaccination. The most common systemic reactions were headache (41% when Menactra and Typhim Vi were given concomitantly; 42% when Typhim Vi was given with Placebo, and 33% when Menactra vaccine was given alone one month after Typhim Vi vaccination) and fatigue (38% when Menactra vaccine and Typhim Vi were given concomitantly; 35% when Typhim Vi was given with Placebo, and 27% when Menactra vaccine was given alone one month after Typhim Vi vaccination). Fever ≥40.0°C and seizures were not reported.

Data From Worldwide Post-marketing Experience

In addition to reports in clinical trials, worldwide voluntary adverse events reports received since market introduction of Typhim Vi vaccine are listed below. This list includes serious events and/or events which were included based on severity, frequency of reporting or a plausible causal connection to Typhim Vi vaccine. Because these events were reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to vaccination.

- Gastrointestinal disorders

  Nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain

- General disorders and administration site condition

  Injection site pain, inflammation, induration, and erythema; lymphadenopathy, fever, asthenia, malaise, flu-like episode

- Immune system disorders

  Anaphylaxis, allergic-type reactions such as pruritus, rash, urticaria, angioedema, difficulty breathing, hypotension; serum sickness

- Musculoskeletal and connective tissue disorders

  Myalgia, arthralgia, cervical pain

- Nervous system disorders

  Syncope with and without convulsions, headache, loss of consciousness, tremor

- Respiratory system disorders

  Asthma

Additional Adverse Events:

Post-marketing reports of glomerulonephritis, neutropenia, bilateral retinitis, and polyarthritis have been reported in patients who had also received other vaccines; however, a causal relationship has not been established.

Reporting of Adverse Events

Reporting by parents and patients of all adverse events occurring after vaccine administration should be encouraged. Adverse events following immunization with vaccine should be reported by the health-care provider to the US Department of Health and Human Services (DHHS) Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Reporting forms and information about reporting requirements or completion of the form can be obtained from VAERS through a toll-free number 1-800-822-7967 or visit the VAERS website at http//www.vaers.org. (17)

Health-care providers also should report these events to the Pharmocovigilance Department, Sanofi Pasteur Inc., Discovery Drive, Swiftwater, PA 18370, or call 1-800-822-2463.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intramuscular use only.

Dosage

The immunizing dose for adults and children is a single injection of 0.5 mL.

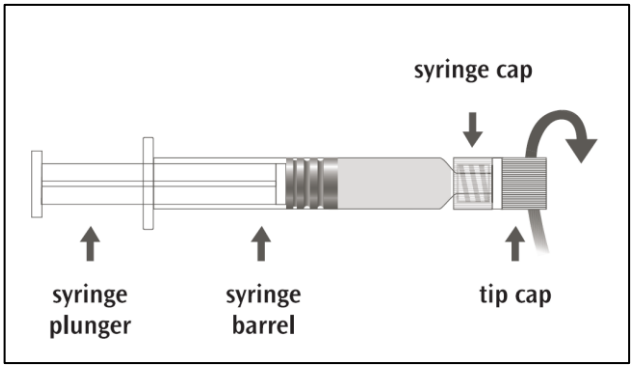
A reimmunizing dose is 0.5 mL. Reimmunization consisting of a single dose for US travelers every two years under conditions of repeated or continued exposure to the *S typhi* organism is recommended at this time. (14)

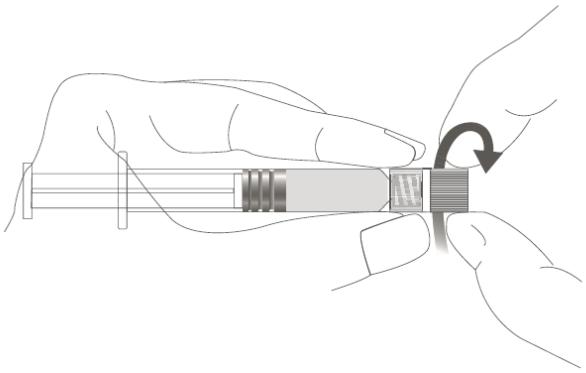
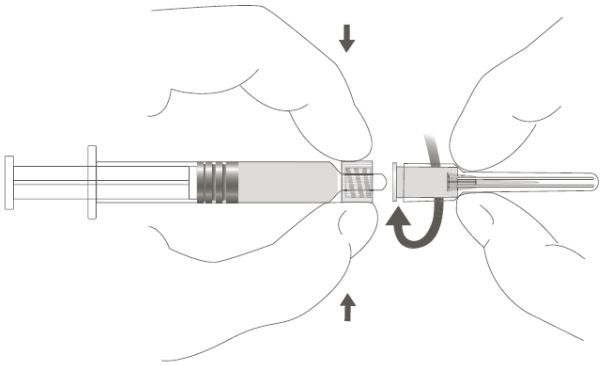
Preparation for Administration

The syringe or vial and its packaging should be inspected prior to use for evidence of leakage, premature activation of the plunger, or a faulty tip seal. If any of these conditions exists, do NOT administer the vaccine.

- Syringe

Picture A: Luer-Lok™ syringe



Step 1: Holding the syringe cap in one hand (avoid holding the syringe plunger or barrel), unscrew the tip cap by twisting it counterclockwise.	
Step 2: To attach the needle to the syringe, gently twist the needle clockwise into the syringe until slight resistance is felt.	

The syringe is intended for single use only, must not be reused, and must be disposed of properly and promptly following its use.

- Vial

Tear off upper seal of vial cap. Cleanse top of rubber stopper of the vial with a suitable antiseptic.

Use a separate sterile syringe and needle or a sterile disposable unit for each individual patient to prevent the transmission of infectious agents from person to person. Needles should not be recapped and should be properly disposed.

Administration

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. If any of this conditions exists, do NOT administer the vaccine.

In adults, the intramuscular injection is typically given in the deltoid. In children, the intramuscular injection is given either in the deltoid or the anterolateral thigh.

Do NOT inject this vaccine into the gluteal area or areas where there may be a nerve trunk.

Do NOT inject intravenously.

HOW SUPPLIED

Single-dose syringe, without needle, 0.5 mL, NDC 49281-790-88. Packaged as NDC 49281-790-51.

Multi-dose vial, 20 Dose, NDC 49281-790-38. Packaged as NDC 49281-790-20.

Storage

Store at 2° to 8°C (35° to 46°F). DO NOT FREEZE. Discard if the vaccine has been frozen.

REFERENCES

1 Levine MM, et al. New knowledge on pathogenesis of bacterial enteric infections as applied to vaccine development. Microbiol. Rev. 47: 510-550, 1983

2 Levine MM. Typhoid Fever Vaccines. p 333-361. In Vaccines, Plotkin SA, Mortimer EA, eds. W.B. Saunders, 1988

3 Levine MM, et al. Typhoid Fever Chapter 5, In: Vaccines and Immunotherapy. Stanley J. Cryz, Jr., Editor. pp 59-72, 1991

4 CDC. Summary of Notifiable Diseases, United States 1992. MMWR 41: No. 55, 1993

5 Ryan CA, et al. Salmonella typhi infections in the United States, 1975-1984: Increasing Role of Foreign Travel. Rev Infect Dis 11:1-8, 1989

6 Woodruff BA, et al. A new look at typhoid vaccination. Information for the practicing physician. JAMA 265: 756-759, 1991

7 Ames WR, et al. Age and sex as factors in the development of the typhoid carrier state, and a method for estimating carrier prevalence. Am J Public Health 33: 221-230, 1943

8 CDC. Typhoid fever - Skagit County, Washington. MMWR 39: 749-751, 1990

9 Acharya IL, et al. Prevention of typhoid fever in Nepal with the Vi capsular polysaccharide of Salmonella typhi. N Engl J Med 317: 1101-1104, 1987

10 Unpublished data available from Sanofi Pasteur Inc., compiled 1991

11 Unpublished data available from Sanofi Pasteur SA

12 Klugman KP, et al. Protective activity of Vi capsular polysaccharide vaccine against typhoid fever. The Lancet, 1165-1169, 1987

13 Keitel WA, et al. Clinical and serological responses following primary and booster immunization with Salmonella typhi Vi capsular polysaccharide vaccines. Vaccines 12: 195-199, 1994

14 Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). Typhoid Immunization. MMWR 43: No. RR-14, 1994

15 CDC. Health Information for International Travel 2001-2002. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2001

16 ACIP: Use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence. MMWR 42: No. RR-4, 1993

17 CDC. Vaccine Adverse Event Reporting System - United States. MMWR 39: 730-733, 1990

18 ACIP: Update on Adult Immunization. MMWR 40: No. RR-12, 1991

Product Information as of March 2020.

Manufactured by:

Sanofi Pasteur SA

Lyon, France

US Govt License #1724

Distributed by:

Sanofi Pasteur Inc.

Swiftwater, PA 18370 USA

1-800-VACCINE (1-800-822-2463)

XXXXXX-XXXXXX

米国添付文書（参考和訳）

AHFS カテゴリー：80:12 **Typh**

TYPHOID VI 多糖体ワクチン
TYPHIM VI®

処方箋医薬品

性状

Typhim Vi®は、サノフィパスツール SA により製造される筋肉内接種用の腸チフス Vi 多糖体ワクチンであり、チフス菌 Ty2 株から抽出した細胞表面の Vi 多糖体を含む無菌溶液である。細菌は半合成培地で増殖させる。カゼイン由来原材料は、発酵工程における製造初期に使用される。濃縮培養上清に臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウムを加えて莢膜多糖体を沈殿させ、微分遠心分離と沈殿により精製する。各 0.5 mL 用量には、細菌培養物の不活化に使用されるホルムアルデヒドの残留量（100 µg 以下）が含まれる場合がある。精製多糖体の力価を分子量及び O-アセチル含量で評価する。フェノール 0.25%を保存剤として添加する。本剤には残留ポリジメチルシロキサン又は脂肪酸エステルベースの消泡剤が含まれる。ワクチンは無色澄明の溶液である。各用量 0.5 mL は、精製 Vi 多糖体 25 µg を含む無色の等張リン酸緩衝生理食塩液（pH 7 ± 0.3）、塩化ナトリウム 4.150 mg、リン酸二ナトリウム 0.065 mg、リン酸一ナトリウム 0.023 mg 及び注射用滅菌水 0.5 mL を含有する。シリンジのバイアルストッパー及びプランジャーストッパーは天然ゴムラテックス製ではない。

臨床薬理

腸チフス熱はチフス菌による感染症である。ヒトはチフス菌の唯一の自然宿主であり、保有宿主である。感染は、急性症例又は保菌者の排泄物によって汚染された食物又は水の摂取に起因する。チフス菌はヒト腸粘膜に効率的に侵入し、最終的に菌血症を引き起こす。通常 10～14 日間の潜伏期間後、全身性疾患が発現する。腸チフス熱の臨床症状の重症度は広範囲にわたり、衰弱する可能性がある。標準的な症例では、発熱、筋肉痛、食欲不振、腹部不快感、頭痛がみられる。熱は数日間にわたって段階的に上昇し、その後は 10～14 日間 102°F～106°F に維持された後、段階的に低下する。バラ疹として知られる皮膚病変がみられることがある。便秘は年長の小児及び成人に多くみられ、下痢は年少の小児に起こることがある。頻度は低いが最も重度の合併症には、腸管穿孔及び出血、並びに死亡がある。一般に、適切な抗菌薬治療を行わないと経過はより重度になる。抗生物質投与前の期間の症例死亡率は約 10%～20%と報告された（1）（2） （3）。米国で 1983 年から 1991 年の間に米国疾病対策予防センター（CDC）に報告された症例死亡率は 0.2%（9/4010）であった（4）。胆嚢の感染は慢性的な保菌状態につながる可能性がある。

腸チフス熱は世界の多くの国で依然として流行しており、主に学童期の小児の疾患であり、公衆衛生上の大きな問題となる可能性がある。米国における腸チフス熱のほとんどの症例は、外国旅行中に感染したと考えられる。1975 年～1984 年及び 1983 年～1984 年の間に、CDC に報告された腸チフス熱の症例のそれぞれ 62%及び 70%が外国旅行中に感染した。これに対し、1967 年～1972 年では症例の 33%である（5）。

1992 年に 414 例の腸チフス熱が CDC に報告された。この 414 例の年齢の内訳は、1 例（0.2%）が 1 歳未満の乳児、77 例（18.6%）が 1 歳から 9 歳、81 例（19.6%）が 10 歳から 19 歳、251 例（60.6%）が 20 歳以上であった。4 例（1%）では年齢が不明であった。1991 年の死亡報告は 1 例である（4）。海外で診断・治療を受けた人については報告されない可能性が高いため、国内サーベイランスでは旅行者の腸チフス熱リスクを過小評価している可能性がある（6）。

急性腸チフス熱症例の約 2%～4%が慢性保菌状態となる。慢性保菌状態は、高齢になるほど、また男性より女性に多く発生する（2）（7）。これらの無症候性保菌者はチフス菌の自然宿主であり、その流行状態を維持する、又は他の人に新たに直接感染させる可能性がある。腸チフス熱の大流行は、無症候性の保菌者である食品取扱者に起因することが多い（8）。

腸チフス Vi 多糖体ワクチンの試験では 2 種類の製剤を使用した。これらには本剤と同一の液剤及び凍結乾燥製剤が含まれた。

腸チフス熱が流行する地域で実施された 2 つの試験では、腸チフス Vi 多糖体ワクチンの各製剤の予防効果が個別に評価された。これらの有効性試験では、25 μg を単回筋肉内接種した。ネパールのカトマンズ西部にある 5 つの村において、本剤（液剤）による無作為化二重盲検比較対照試験を実施した。6908 例がワクチン接種を受けた。内訳は 3454 例が本剤、対照群の 3454 例が 23 価肺炎球菌多糖体ワクチンの接種を受けた。6908 例中 6439 例が 5～44 歳の対象集団であった。さらに、2～4 歳の小児 165 例及び 44 歳超の成人 304 例を試験に組み入れた。ワクチン接種後 20 ヵ月間の追跡調査中の腸チフス熱の血液培養確定例における本剤の全体的な予防効果は、74%［95%信頼区間（CI）：49%～87%］であった（9）（10）（11）。

南アフリカで実施した無作為化二重盲検比較対照試験において、腸チフス Vi 多糖体ワクチンの凍結乾燥製剤の予防効果を評価した。ワクチン接種を受けた 5 歳～15 歳の小児は 11384 例であった。小児 5692 例に Vi 莢膜多糖体ワクチンを、対照群の 5692 例に髄膜炎菌多糖体（A+C 群）ワクチンを接種した。腸チフス熱の血液培養確定例に対する Vi 莢膜多糖体（凍結乾燥製剤）群の予防効果は、接種後 3 年間の追跡調査期間中では全体で 55%（95% CI：30%～70%）であり、1 年目、2 年目、3 年目ではそれぞれ 61%、52%、50%であった。ワクチン接種後、ラジオイムノアッセイ（RIA）及び酵素結合免疫吸着測定法で測定した抗 Vi 抗体の増加が認められた。抗体濃度はワクチン接種から 6 ヵ月後及び 12 ヵ月後も依然として高値であった（11）（12）。

腸チフス熱の発現率が低かったため、米国集団を対象とした有効性試験は実施できなかった。

本剤及びその他の腸チフスワクチンの比較対照有効性試験は実施されていない。

血清中抗莢膜抗体の増加が本剤による防御の基礎であると考えられる。しかし、ワクチン接種後の抗体濃度とその後の防御との具体的な相関関係は得られておらず、防御をもたらす Vi 抗体の濃度は特定されていない。また、一部の被験者でベースライン時に過去のチフス菌曝露の血清学的エビデンスが得られている流行地域の被験者から得られた免疫原性の結果を、ほとんどの米国人旅行者などの未接種集団と比較するには限界がある。

試験が実施された流行地域（ネパール、南アフリカ、インドネシア）では、ワクチン接種前の幾何平均抗体価から、ワクチン接種者の多くに、チフス菌による感染が過去に発生していたことが示唆される。これらの集団では、ワクチン接種後に年長の小児及び成人被験者の 68%～87.5%で特異抗体濃度が 4 倍以上に上昇した。ネパールのパイロット試験における 15 歳から 44 歳までの 43 例では、ワクチン接種前と接種 3 週間後の RIA 法による幾何平均特異抗体濃度は、それぞれ 0.38 及び 3.68 mcg 抗体/mL であった。79%に Vi 抗体濃度の 4 倍以上の上昇が認められた（9）（12）。

免疫原性試験及び安全性試験は、成人の米国人集団を対象に実施した。本剤の単回接種後、2 つの試験でこの成人集団の 88%及び 96%においてワクチン接種後の抗体濃度が 4 倍以上に上昇した（表 1 参照）（10）（13）。

表 1（10）（13）：本剤を接種した 18～40 歳の米国成人における Vi 抗体濃度

		幾何平均抗体濃度（RIA 法による抗体濃度 μg/mL）		
	N	接種前 （95% CI）	接種後（4 週間） （95% CI）	4 倍以上の上昇率（%） （95% CI）
試験 1 **（1 ロット）**	54	0.16 （0.13～0.21）	3.23 （2.59～4.03）	96% (52/54) （87%～100%）
試験 2 **（2 ロット合算）**	97	0.17 （0.14～0.21）	2.86 （2.26～3.62）	88% (85/97) （81%～94%）

米国の小児を対象とした安全性及び免疫原性試験は実施していない。本剤の安全性及び免疫原性を評価するため、インドネシア人の小児 175 例を対象とした二重盲検無作為化比較対照試験が実施された。ワクチン接種後 4 週目に抗体濃度が 4 倍以上に上昇した 2～5 歳の小児の割合は 96.3%（52/54 例）（95% CI：87.3%～99.6%）であり、2 歳の小児の試験部分集団では 94.4%（17/18 例）（95% CI：72.7%～99.9%）であった。2～5 歳の小児及び 2 歳の部分集団における幾何平均抗体濃度（RIA 法による μg 抗体/mL）は、それぞれ 5.81（4.36～7.77）及び 5.76（3.48～9.53）であった（10） （11）。

米国再接種試験では、他の試験で以前に本剤の予防接種を受けた成人に対し、初回接種後 27 又は 34 ヵ月に 25 μg の用量で再度予防接種した。初回接種に対する抗体反応、初回接種後の低下、及び再接種に対する反応に関するデータを表 2 に示す。初回接種 27 ヵ月後又は 34 ヵ月後の再接種後に得られた抗体濃度は、初回接種後に得られた濃度と同程度であった（10） （13）。この反応は T 細胞非依存性多糖体ワクチンでは典型的であり、再接種では初回接種より高い抗体濃度が誘導されない。この試験では再接種の安全性も評価した（副反応の項を参照）。

表 2 （10）（13）：18 歳から 40 歳の成人を対象とした米国の試験：本剤による初回接種に対する Vi 抗体*の反応の動態及び持続性、並びに 27 ヵ月又は 34 ヵ月時点の再接種に対する反応

	1 回目接種前	**1 ヵ月**	**11 ヵ月**	**18 ヵ月**	**27 ヵ月**	**34 ヵ月**	**再接種後 1 ヵ月#**
グループ 1†				ND§		ND	
N	43	43	39		43		43
濃度*	0.19	3.01	1.97		1.07¶		3.04
95% CI	(0.14-0.26)	(2.22-4.06)	(1.31-3.00)		(0.71-1.62)		(2.17-4.26)
グループ 2‡			ND		ND		
N	12	12		10		12	12
濃度	0.14	3.78		1.21		0.76¶	3.31
95% CI	(0.11-0.18)	(2.18-6.56)		(0.63-2.35)		(0.37-1.55)	(1.61-6.77)

* RIA 法による μg 抗体/mL

† グループ 1：初回接種から 27 ヵ月後に再接種

‡ グループ 2：初回接種から 34 ヵ月後に再接種

§ 未実施

¶ 再接種前の抗体濃度

再接種したすべての被験者（最初に本剤に無作為化された被験者、及び最初にプラセボに無作為化され、2 週間後に非盲検下で本剤の接種を受けた被験者）から得られたデータを含む。

ワクチンの同時接種

本剤とメナクトラ®、髄膜炎菌（A、C、Y 及び W-135 群）多糖体ジフテリアトキソイド結合型ワクチン（サノフィパスツール SA 製）の同時接種

二重盲検、無作為化、比較対照臨床試験において、18 歳から 55 歳の治験参加者 945 例が本剤とメナクトラワクチンの同時接種（469 例）、又は本剤の接種から 1 ヵ月後にメナクトラワクチンの接種を受けた（476 例）。各ワクチン接種の約 28 日後に血清を採取した。本剤及びメナクトラワクチン成分に対する抗体反応は群間で同程度であった。

効能・効果

本剤は、チフス菌に起因する腸チフス熱予防のための能動免疫を適応とし、2 歳以上での使用が承認されている。

本剤の接種は、予想されるチフス菌への曝露の 2 週間以上前に実施すること。

本剤は、米国では個人の定期予防接種に適応されない（14）。

次のような状況下では、腸チフス熱に対する選択的予防接種が推奨される：1）腸チフスへの曝露のリスクが認識されている地域、特に、汚染の可能性がある食品及び水への長期曝露が予想される地域への旅行者、2）チフス菌キャリアーへの濃厚接触（すなわち、家庭内接触の継続）が確認されている者、3）チフス菌を頻繁に扱う微生物検査室の労働者（14）。

腸チフス予防接種は海外旅行では不要であるが、アフリカ、アジア、中南米など、チフス菌に曝露するリスクが認められている地域の旅行者には推奨される。特定の地域に関しては、最新の CDC の勧告を参照すること。ワクチン接種は、汚染された可能性のある食品や水に長期間曝露される旅行者に特に推奨される。しかし、ワクチン接種を受けた旅行者であっても、食品や水の選択には注意が必要である（15）。

一般的な発生源、自然災害後の疾患、又は地方のサマーキャンプに参加している人を管理するために腸チフスワクチンの使用を支持するエビデンスは得られていない（14）。

最適な再接種スケジュールは確立されていない。現時点では、チフス菌への反復又は継続的曝露条件下での 2 年ごとの再接種が推奨されている。

推奨される初回接種及び再接種については、用法・用量の項を参照のこと。

本剤は、腸チフス熱患者又は慢性チフス菌キャリアーの治療に使用してはならない。

禁忌

本剤は、本ワクチンの成分に対し過敏症の既往歴のある患者には禁忌である。

警告

市販後の使用経験においてアレルギー反応がまれに報告されている（副反応の項参照）。

2 歳未満の小児における本剤の安全性及び免疫原性は確立されていない。他の多糖体ワクチンと同様に、抗体反応が不十分である可能性がある。2 歳未満の小児にワクチン接種を行うかどうかは、疫学的状況に基づいて小児が被るリスクによって決まる。

本剤は、チフス菌に関連する感染リスクを防御するが、パラチフス菌 A 型及び B 型、非チフス性サルモネラ属菌、又は腸疾患を引き起こすその他の細菌に対しては防御しない。

遺伝子欠損、免疫不全症、免疫抑制療法のいずれに起因するかを問わず、抗体産生が不十分な人に本剤を使用した場合、期待した免疫応答が得られない可能性がある。これには無症候性又は症候性の HIV 感染、重度の複合型免疫不全、低 γ グロブリン血症、又は無 γ グロブリン血症の患者、白血病、リンパ腫、又は全身性悪性腫瘍などの疾患による免疫状態の変化、又は、コルチコステロイド、アルキル化剤、代謝拮抗剤又は放射線療法による免疫不全が含まれる（16）。

他のワクチンと同様に、本剤の接種では 100%の人を防御できないと考えられる。

使用上の注意

一般事項

本剤を安全かつ有効に使用するため、医療従事者は注意を払うこと。

ワクチンの成分によってアナフィラキシー反応やその他のアレルギー反応が生じた場合、予防接種後直ちにエピネフリン注射（1:1000）を行うこと。

ワクチン接種前には、既知のすべての予防措置を講じて副反応を予防すること。これには、ワクチン又は類似ワクチンに対する過敏症の可能性に関する被験者の病歴のレビューが含まれる。

急性感染又は発熱性疾患は、ワクチン接種を保留することにより大きなリスクが生じると医師が判断する場合を除き、本剤の使用を遅らせる理由となる可能性がある。

本剤の接種後に失神が報告されている。転倒による傷害を予防し、失神反応を管理するための手順を整備する必要がある。

全細胞腸チフスワクチン又は生経口腸チフスワクチンの過去の接種後に、比較対照試験から本剤の安全性及び免疫原性データは得られていない（副反応の項を参照）。

ワクチン接種者又は両親／保護者向けの情報

医療従事者は、接種前に患者、両親又は保護者に本剤接種のベネフィット及びリスクについて説明すること。

医療従事者は、本剤の接種前に、患者、両親及び保護者に対し、予防接種を受ける患者の最近の健康状態について確認すること。

本剤は、流行地域又は蔓延地域に旅行する人に適応される。特定の地域に関しては、最新のCDC の勧告を参照すること。

旅行者は、汚染された食品や水との接触や摂取を避けるために、必要なあらゆる予防措置を講じる必要がある。

予想される曝露の 2 週間以上前にワクチンを 1 回接種すること。

現時点では、チフス菌への反復又は継続的曝露条件下で、米国旅行者を対象に 2 年ごとの単回接種による再接種が推奨されている（14）。

小児又は成人の予防接種記録の一部として、接種日、ロット番号、接種したワクチンの製造業者を記録すること（17）。

薬物相互作用

ワクチンの同時接種

18 歳から 55 歳までを対象に、本剤とメナクトラワクチンを同時接種した（臨床薬理及び副反応を参照）。

本剤と薬剤（抗生物質、抗マラリア薬を含む）、免疫グロブリン、又は他のワクチン（破傷風、灰白髄炎、A 型肝炎、黄熱などの一般的な旅行者用ワクチンを含む）との同時接種における相互作用又は免疫学的干渉を評価する試験は米国では実施されていない。

本剤は、同じシリンジ内でいかなるワクチンとも混合してはならない。同時接種の場合は、別々の注射部位を使用すること。

発がん性、変異原性、受胎能障害

本剤は、その発がん性、変異原性、又は受胎能障害について評価されていない。

妊娠

本剤を用いた動物生殖試験は実施されていない。本剤を妊婦に接種した場合に胎児に害を及ぼすか、生殖能力に影響するかは不明である。本剤の妊婦への接種は、明らかに必要な場合にのみ行うこと（14）。

可能であれば、催奇形性の可能性を最小限に抑えるために、妊娠中期又は後期までワクチン接種を遅らせることが合理的な予防措置である（18）。

授乳婦

本剤がヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。多くの薬剤がヒトの母乳中に移行するため、授乳中の女性に本剤を接種する場合は注意すること。

本剤の授乳婦への接種に関するデータはない。

小児への接種

本剤の安全性及び有効性は、2歳以上の小児において確立されている（10）（11）（用法・用量の項参照）。

2歳未満の小児に対する安全性及び有効性は確立されていない。

副反応

有害事象の情報は、臨床試験及び全世界の市販後経験から得られている。

臨床試験成績

臨床試験は多様な条件下で実施されるため、あるワクチンの臨床試験で認められた副反応の発現率を別のワクチンの臨床試験での発現率と直接比較することはできず、また臨床現場での発現率を反映していない可能性がある。しかし、臨床試験から得られた副反応情報は、ワクチンの使用と関連すると思われる有害事象を特定し、発現率を概算するための基礎となる。

本剤（米国で承認された液剤）の安全性は、高流行国及び低流行国の両方で 4000 例を超える被験者を対象とした臨床試験で評価されている。また、6000 例を超える被験者を対象として凍結乾燥製剤の安全性を評価している。副反応は主に軽微かつ一過性の局所反応であった。注射部位疼痛、紅斑、硬結などの局所反応は、ほとんどの場合、ワクチン接種から 48 時間以内に消失した。口腔温の 38°C（100.4°F）を超える上昇は、全試験でワクチン接種者の約 1%に認められた。これらの臨床試験では、重篤な又は生命を脅かす全身性の事象は報告されなかった（10）（11）。

米国で本剤のロットを評価した 2 試験（18～40 歳の成人）における副反応を表 3 に要約する。重度又は異常な副反応は認められなかった。ほとんどの被験者が疼痛及び／又は圧痛（直接圧迫時の疼痛）を報告した。局所的な有害事象はおおむね最初の 48 時間に限られていた（10）（11）。

表 3 （10）（11）：本剤の初回接種後 48 時間以内に局所又は全身反応を発現した米国の 18～40 歳の成人の割合

反応	試験 1 プラセボ N = 54	試験 1 本剤 N = 54 （1 ロット）	試験 2 本剤 N = 98 （2 ロット合算）
局所			
圧痛	7 (13.0%)	53 (98.0%)	95 (96.9%)
疼痛	4 (7.4%)	22 (40.7%)	26 (26.5%)
硬結	0	8 (14.8%)	5 (5.1%)
紅斑	0	2 (3.7%)	5 (5.1%)
全身			
倦怠感	8 (14.8%)	13 (24.0%)	4 (4.1%)
頭痛	7 (13.0%)	11 (20.4%)	16 (16.3%)
筋肉痛	0	4 (7.4%)	3 (3.1%)
悪心	2 (3.7%)	1 (1.9%)	8 (8.2%)
下痢	2 (3.7%)	0	3 (3.1%)
熱っぽい（主観的）	0	6 (11.1%)	3 (3.1%)
100°F 以上の発熱	0	1 (1.9%)	0
嘔吐	0	1 (1.9%)	0

米国の小児を対象とした試験は実施していない。1～12 歳の小児を対象としたインドネシアの試験で報告された副反応を表 4 に要約する（10）（11）。重度又は異常な副反応は認められなかった。

表 4 （10）（11）：本剤の初回接種後 48 時間以内に局所又は全身反応を発現したインドネシアの 1～12 歳の小児の割合

反応	N = 175
局所	
ヒリヒリする痛み	23 (13.0%)
疼痛	25 (14.3%)
紅斑	12 (6.9%)
硬結	5 (2.9%)
下肢の機能障害	0
全身	
熱っぽさ*	5 (2.9%)
頭痛	0
活動性低下	3 (1.7%)

* 発熱の主観的感覚。

米国の再接種試験では、27 又は 34 ヵ月前に本剤の接種を受けたことがある被験者と、腸チフスワクチンの接種を受けたことがない被験者が、二重盲検試験でプラセボ群又は本剤群に無作為に割り付けられた。米国の再接種試験の安全性データを表 5 に示す（10） （11） （13）。本試験では、初回接種を受けた被験者の 5/30 例（17%）及び再接種を受けた被験者の 10/45 例（22%）に局所反応が認められた。重度又は異常な副反応は認められなかった。ほとんどの被験者が疼痛及び／又は圧痛（直接圧迫時の疼痛）を報告した。局所的な有害事象はおおむね最初の 48 時間に限られていた（10） （11） （13）。

表 5（10）（11）（13）：米国再接種試験において本剤接種後 48 時間以内に局所及び全身反応を呈した被験者

反応	プラセボ (N = 32)	初回接種 (N = 30)	再接種 (N = 45*)
局所			
圧痛	2 (6%)	28 (93%)	44 (98%)
疼痛	1 (3%)	13 (43%)	25 (56%)
硬結	0	5 (17%)	8 (18%)
紅斑	0	1 (3%)	5 (11%)
全身			
倦怠感	1 (3%)	11 (37%)	11 (24%)
頭痛	5 (16%)	8 (27%)	5 (11%)
筋肉痛	0	2 (7%)	1 (2%)
悪心	0	1 (3%)	1 (2%)

反応	プラセボ (N = 32)	初回接種 (N = 30)	再接種 (N = 45*)
下痢	0	0	1 (2%)
熱っぽい（主観的）	0	3 (10%)	2 (4%)
100°F 以上の発熱	1 (3%)	0	1 (2%)
嘔吐	0	0	0

* 異なる試験での前回の接種から 27 又は 34 ヵ月後。

メナクトラワクチン接種時の非自発報告の注射部位反応及び全身反応

本剤及びメナクトラ注射部位での非自発報告による注射部位反応の大多数（70%～77%）はグレード 1 と報告され、ワクチン接種後 3 日以内に消失した。主な全身反応は頭痛（本剤をメナクトラと同時接種した場合は 41%、本剤をプラセボと同時接種した場合は 42%、本剤接種 1 ヵ月後にメナクトラワクチンを単独接種した場合は 33%）及び疲労（本剤をメナクトラと同時接種した場合は 38%、本剤をプラセボと同時接種した場合は 35%、本剤接種 1 ヵ月後にメナクトラワクチンを単独接種した場合は 27%）であった。40.0°C 以上の発熱及び痙攣発作は報告されなかった。

世界各国の市販後の使用経験から得られたデータ

臨床試験における報告に加え、本剤の上市以降に受領した全世界の自発的な有害事象報告を以下に示す。このリストには、重篤な事象及び／又は重症度、報告頻度又は本剤との妥当な因果関係に基づいて含めた事象が含まれる。これらの事象は規模不明の集団から自発的に報告されたものであるため、正確な発現頻度の推定やワクチン接種との因果関係の確立は不可能である。

- 胃腸障害

  悪心、嘔吐、下痢、腹痛

- 一般・全身障害および投与部位の状態

  注射部位疼痛、炎症、硬結、紅斑、リンパ節症、発熱、無力症、倦怠感、インフルエンザ様症状

- 免疫系障害

  アナフィラキシー、そう痒症、発疹、蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難、低血圧などのアレルギー反応、血清病

- 筋骨格系および結合組織障害

  筋肉痛、関節痛、頚部痛

- 神経系障害

  痙攣を伴う又は伴わない失神、頭痛、意識消失、振戦

- 呼吸器系障害
- 喘息

その他の有害事象：

製造販売後において、他のワクチンも接種した患者で、糸球体腎炎、好中球減少症、両側網膜炎、多発性関節炎が報告されているが、因果関係は確立されていない。

有害事象の報告

両親及び患者がワクチン接種後に発現したすべての有害事象を報告することが奨励される。医療従事者は、ワクチン接種後の有害事象を米国保健福祉省（DHHS）のワクチン有害事象報告システム（VAERS）に報告すること。報告書式及び報告要件又は書式の記入に関する情報は、フリーダイヤル 1-800-822-7967 を通じて VAERS から入手するか、http//www.vaers.org の VAERS ウェブサイトを閲覧することができる（17）。

また、医療従事者は、これらの事象をサノフィパスツール社（Discovery Drive, Swiftwater, PA 18370）のファーマコビジランス部門に報告するか、1-800-822-2463 に電話すること。

用法・用量

筋肉内接種に限る。

接種量

成人及び小児に対して、0.5 mL を 1 回注射する。

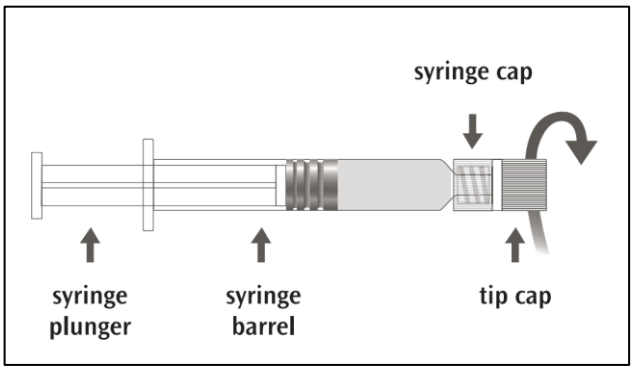
再接種量は 0.5 mL である。現時点では、チフス菌への反復又は継続的曝露条件下で、米国旅行者を対象に 2 年ごとの単回接種による再接種が推奨されている（14）。

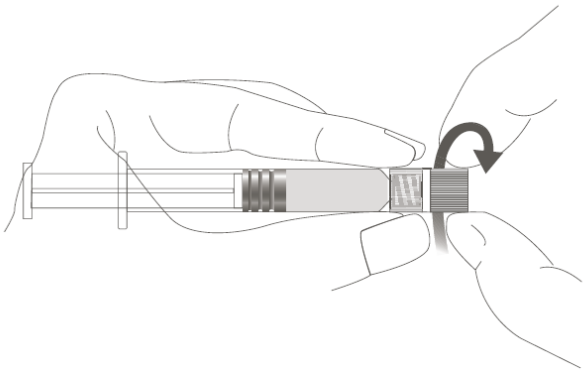
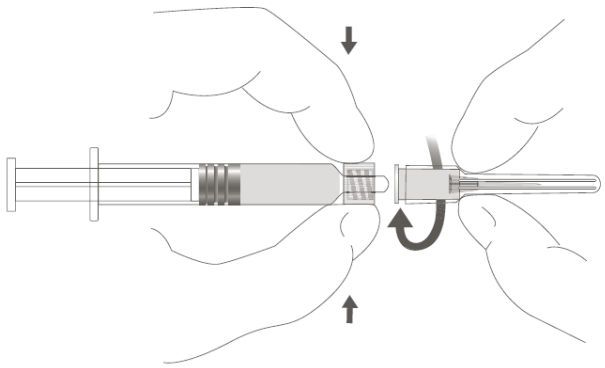
接種の準備

使用前にシリンジ又はバイアルとその包装を検査し、漏れ、プランジャーの早期作動、チップシールの欠陥の有無を確認する。これらの状態のいずれかが認められる場合、ワクチンを接種しないこと。

- シリンジ

図 A：ルアーロック™シリンジ



手順 1：片手でシリンジキャップを持ち（シリンジプランジャーやバレルを持たないように）、反時計回りに回して先端キャップを外す。	
手順 2：注射針をシリンジに取り付けるには、少し抵抗を感じるまで注射針を時計回りにゆっくりと回す。	

シリンジは使い捨てであり、再使用してはならず、使用後は適切かつ速やかに廃棄すること。

- バイアル

バイアルキャップの上のシールを破る。バイアルのゴム栓の上部を適切な消毒剤で洗浄する。

感染性物質の人から人への伝播を防止するため、個々の患者ごとに別の滅菌シリンジと注射針又は滅菌使い捨てユニットを使用すること。注射針のキャップは閉めず、適切に廃棄すること。

接種方法

非経口製剤は、溶液及び容器の状態が許す限り、接種前に粒子状物質及び変色がないか目視検査すること。これらの状態のいずれかが認められる場合、ワクチンを接種しないこと。

通常、成人では三角筋に筋肉内注射する。小児では、三角筋又は大腿前外側のいずれかに筋肉内注射する。

本剤を臀部や神経幹のある部位には注射しないこと。

静脈内に注射しないこと。

包装

単回接種用シリンジ、針なし、0.5 mL、NDC 49281-790-88。NDC 49281-790-51 として包装。

反復接種用バイアル、20 回分、NDC 49281-790-38。NDC 49281-790-20 として包装。

保管方法

2°C～8°C（35°F～46°F）で保存すること。凍結させないこと。凍結したワクチンは廃棄すること。

参考文献

1 Levine MM, et al. New knowledge on pathogenesis of bacterial enteric infections as applied to vaccine development. Microbiol. Rev. 47: 510-550, 1983

2 Levine MM. Typhoid Fever Vaccines. p 333-361. In Vaccines, Plotkin SA, Mortimer EA, eds. W.B. Saunders, 1988

3 Levine MM, et al. Typhoid Fever Chapter 5, In: Vaccines and Immunotherapy. Stanley J. Cryz, Jr., Editor. pp 59-72, 1991

4 CDC. Summary of Notifiable Diseases, United States 1992. MMWR 41: No. 55, 1993

5 Ryan CA, et al. Salmonella typhi infections in the United States, 1975-1984: Increasing Role of Foreign Travel. Rev Infect Dis 11:1-8, 1989

6 Woodruff BA, et al. A new look at typhoid vaccination. Information for the practicing physician. JAMA 265: 756-759, 1991

7 Ames WR, et al. Age and sex as factors in the development of the typhoid carrier state, and a method for estimating carrier prevalence. Am J Public Health 33: 221-230, 1943

8 CDC. Typhoid fever - Skagit County, Washington. MMWR 39: 749-751, 1990

9 Acharya IL, et al. Prevention of typhoid fever in Nepal with the Vi capsular polysaccharide of Salmonella typhi. N Engl J Med 317: 1101-1104, 1987

10 Unpublished data available from Sanofi Pasteur Inc., compiled 1991

11 Unpublished data available from Sanofi Pasteur SA

12 Klugman KP, et al. Protective activity of Vi capsular polysaccharide vaccine against typhoid fever. The Lancet, 1165-1169, 1987

13 Keitel WA, et al. Clinical and serological responses following primary and booster immunization with Salmonella typhi Vi capsular polysaccharide vaccines. Vaccines 12: 195-199, 1994

14 Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). Typhoid Immunization. MMWR 43: No. RR-14, 1994

15 CDC. Health Information for International Travel 2001-2002. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2001

16 ACIP: Use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence. MMWR 42: No. RR-4, 1993

17 CDC. Vaccine Adverse Event Reporting System - United States. MMWR 39: 730-733, 1990

18 ACIP: Update on Adult Immunization. MMWR 40: No. RR-12, 1991

2020 年 3 月時点の製品情報

製造元：

サノフィパスツール SA

Lyon, France

US Govt License #1724

販売元：

サノフィパスツール社

Swiftwater, PA 18370 USA

1-800-VACCINE（1-800-822-2463）

XXXXXX-XXXXXX

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

TYPHIM Vi Solution for Injection
Typhoid Polysaccharide Vaccine

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each dose of 0.5 ml contains:
Purified Vi capsular polysaccharide of *Salmonella typhi* (Ty2 strain) - 25 micrograms

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection

TYPHIM Vi is a clear, colourless solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

TYPHIM Vi is indicated for active immunisation against typhoid fever caused by *Salmonella enterica serovar typhi*, S.typhi in adults and children 2 years of age or older.

4.2 Posology and method of administration

Adults and Children over 2 years of age: A single dose of 0.5 millilitre.
The preferred route of administration for this vaccine is intramuscular although it may be given subcutaneously.

Do not administer by intravascular injection. Ensure that the vaccine does not penetrate a blood vessel.

Vaccination should occur at least 2 weeks prior to potential exposure to infection with *Salmonella typhi* (see section 5.1)

Children under 2 years of age: As with other polysaccharide vaccines, the antibody response may be inadequate in children under 2 years of age.

Elderly: As for adults and children over 2 years of age.

Revaccination: A single dose at 3 yearly intervals in subjects who remain at risk from typhoid fever.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance, to any of the excipients listed in section 6.1 or to any residual substances that may be present as traces such as formaldehyde or casein.

Vaccination must be postponed in case of febrile or acute disease.

4.4 Special warnings and precautions for use

This vaccine provides protection against the risk of infection related to *Salmonella typhi* but gives no protection against *Salmonella paratyphi A* or *B* or against *non-typhoidal Salmonellae.*

Prior to administration of TYPHIM Vi, the recipient or their guardian must be asked about the recipient's personal history, current health status and any adverse event after previous immunisations. In subjects who have a history of serious or severe reaction within 48 hours of a previous injection with a vaccine containing similar components, the need for the vaccination must be carefully considered, following a risk-benefit assessment.

As with all vaccines, facilities for the management of anaphylaxis should always be available during vaccination. As a precautionary measure, epinephrine injection (1:1000) must be immediately available in case of unexpected anaphylactic or serious allergic reactions.

Syncope (fainting) can occur following, or even before, any vaccination especially in adolescents as a psychogenic response to the needle injection. This can be accompanied by several neurological signs such as transient visual disturbance, paraesthesia and tonic-clonic limb movements during recovery. It is important that procedures are in place to avoid injury from faints.

As with all injectable vaccines, TYPHIM Vi must be administered with caution to subjects with thrombocytopenia or a bleeding disorder since bleeding may occur following intramuscular administration to these subjects.

As with any vaccine, vaccination with TYPHIM Vi may not result in protection in all vaccine recipients.

The immunogenicity of TYPHIM Vi may be reduced by immunosuppressive treatment or immunodeficiency. In such cases it is recommended to postpone vaccination until the end of the disease or treatment. Nevertheless, vaccination of subjects with chronic immunodeficiency such as HIV infection is recommended even if the antibody response might be limited.

TYPHIM Vi contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

Traceability
In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Separate injection sites must be used in case of concomitant vaccine administration.

TYPHIM Vi may be administered during the same vaccination session with other common vaccines (yellow fever, diphtheria, tetanus, poliomyelitis, rabies prepared on Vero cells, meningitis A+C, hepatitis A and hepatitis B).

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy
Animal reproduction studies have not been conducted with TYPHIM Vi.
Data on the use of this vaccine in pregnant women are limited. Therefore the administration of the vaccine during pregnancy is not recommended. TYPHIM Vi should be given to pregnant women only if clearly needed and following an assessment of the risks and benefits

Lactation
It is not known whether this vaccine is excreted in human milk. Caution must be exercised when TYPHIM Vi is administered to a nursing mother.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. Tiredness has been observed as a very rare reaction following administration of this vaccine (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

a. Summary of the safety profile

During clinical development, more than 15,000 people received TYPHIM Vi (first or second injection).

The most common adverse reactions, in all age groups, were injection site pain. In adults from 18 years of age, myalgia and fatigue were the most frequently reported systemic reactions. In children and adolescents (from 2 to 17 years of age), myalgia and headache were the most frequently reported systemic reactions.

Most adverse reactions appeared within 3 days after vaccination. Most reactions resolved spontaneously within 1 to 3 days after onset.

b. Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions come from clinical studies (pooled analysis) and worldwide post-marketing experience. The pooled analysis has been performed on 6 recent studies sharing the same safety standard integrating data from 1532 subjects (97 children and adolescents from 2 to 17 years of age and 1435 adults).

In each System Organ Class, the adverse reactions are ranked under headings of frequency, the most common reactions coming first, using the following convention:

Very common (≥1/10)
Common (≥1/100 to <1/10)
Uncommon (≥1/1000 to <1/100)
Rare (≥1/10 000 to <1/1000)
Very rare (<1/10 000) including isolated cases
Not known (cannot be estimated from the available data).

The table below summarizes the frequencies of the adverse reactions that were recorded after any dose of TYPHIM Vi in children and adolescents from 2 to 17 years of age and adults.

Adverse Reactions Experienced	**Children and Adolescents** 2-17 years	**Adults** ≥ 18 years
	Frequency	Frequency
Immune system disorders		
Anaphylactic, anaphylactoid reactions, including shock	Not known*	
Serum sickness disease	Not known*	
Nervous system disorders		
Vasovagal syncope in response to injection	Not known*	
Headache	Very common	Common
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Asthma	Not known*	
Gastrointestinal disorders		
Nausea	Not known*	

Adverse Reactions Experienced	Children and Adolescents 2-17 years	Adults ≥ 18 years
	Frequency	Frequency
Vomiting	Not known*	
Diarrhoea	Not known*	
Abdominal pain	Not known*	
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Allergic type reactions such as pruritus, rash, urticaria	Not known*	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Arthralgia	Not known*	
Myalgia	Very common	Very common
General disorders and administration site condition		
Injection site pain	Very common	
Injection site erythema	Very common	Common
Injection site pruritus	-	Uncommon
Injection site swelling/oedema/ induration	Very common	Common
Malaise	Common	Very common
Fever	Common	-
Fatigue/asthenia	Common	Very common

* reported during postmarketing surveillance

The most frequently reported adverse reactions in children and adolescents (from 2 to17 years of age) were injection site reactions: pain (52.6%), swelling/oedema/ induration (16.5%) and erythema (14.4%). The most frequently reported systemic reactions were myalgia (14.6%) and headache (13.5%).

In adults from 18 years of age, the most frequently reported adverse reaction were injection site pain (75.6%), myalgia (47.1%) and fatigue/asthenia (25.0%).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme at: www.mhra.gov.uk/yellowcard or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store.

4.9 Overdose

Not applicable.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Typhoid vaccines, ATC code: J07AP03
This vaccine contains purified Vi capsular polysaccharide of *Salmonella typhi* (Ty 2 strain). Immunity appears within 1-3 weeks after injection and lasts around 3 years.

A double-blind, randomized, controlled efficacy clinical trial was conducted in a highly endemic area in Nepal, in both paediatric and adult populations. A total of 3,457 subjects received TYPHIM Vi. The level of protection conferred by a single dose of the vaccine was 74% against blood culture-confirmed cases of typhoid fever throughout the 20 months of active surveillance when compared with the control group.

Seroconversion rate (defined as 4-fold rise of anti-Vi antibody levels) was collected in 19 clinical trials. These trials were conducted in endemic and non-endemic areas in both paediatric and adult populations representing a total of 2,137 evaluable subjects. In adult population, seroconversion rate ranged from 62.5% to 100% four weeks after a single injection, with similar magnitude of anti-Vi immune response in non-endemic areas compared to endemic areas.
Anti-Vi antibody persistence depends on endemicity, with a trend for better persistence in endemic areas (documented up to 10 years in 83 children at levels equal or above serological correlate of protection of 1 µg/mL). In non-endemic areas, anti-Vi antibodies persist for 2 to 3 years. Revaccination should be carried out with an interval of not more than 3 years in subjects who remain at risk of exposure to typhoid fever.

Paediatric population
In a double-blind, randomized, controlled efficacy clinical trial conducted in a highly endemic area in South Africa, a total of 5,692 paediatric subjects from 5 to 15 years of age received TYPHIM Vi. The level of protection conferred by a single dose of the vaccine was 55% against blood culture- confirmed cases of typhoid fever during the 3-year follow-up period when compared with the control group.

Immunogenicity was assessed in both endemic and non-endemic areas in paediatric population aged from 2 to 17 years. In 9 clinical trials representing a total of 733 evaluable children four weeks after a single injection of TYPHIM Vi, seroconversion rate ranged from 67% to 100%, demonstrating similar magnitude of anti-Vi immune response to what was documented with adult participants.

5.2 Pharmacokinetic properties

Not applicable.

5.3 Preclinical safety data

Not applicable.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Phenol (preservative)
Isotonic buffer solution*

*Composition of the isotonic buffer solution:
Sodium Chloride
Disodium phosphate dihydrate
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate
Water for Injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2ºC -8ºC). Do not freeze.
Keep the syringe in the outer carton in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

0.5 ml single dose prefilled syringe (type I glass) with plunger (chlorobutyl elastomer), attached needle and needle shield (natural rubber or polyisoprene elastomer).

0.5 ml single dose prefilled syringe (type I glass) with plunger (chlorobutyl elastomer) and tip cap (bromochlorobutyl or synthetic isoprene-bromobutyl elastomer), without needle.

0.5 ml single dose prefilled syringe (type I glass) with plunger (chlorobutyl elastomer) and tip cap (bromochlorobutyl or synthetic isoprene-bromobutyl elastomer), with 1 or 2 separate needles (for each syringe).

Packs of 1 or 10.

Not all pack sizes and presentations may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal <and other handling>

The vaccine should be visually inspected before administration for discolouration or any particulate matter.

Shake well immediately before use.

For needle free syringes, the needle should be pushed firmly on to the end of the pre-filled syringe and rotated through 90 degrees.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Sanofi Pasteur Europe
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
FRANCE

Distributed in the UK by:
Sanofi
410 Thames Valley Park Drive
Reading
Berkshire
RG6 1PT
UK

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 46602/0008

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 5th May 1992

Date of last renewal: 9th October 2009

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

26th October 2021

英国添付文書（参考和訳）

1. 医薬品の名称

TYPHIM Vi 注射液
腸チフス多糖体ワクチン

2. 定性的及び定量的組成

0.5 mL 中に以下を含有する：
チフス菌（Ty2 株）の精製 Vi 莢膜多糖体- 25 µg

添加剤の一覧については 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

注射液

本剤は無色透明な溶液である。

4. 臨床的特徴

4.1 効能・効果

本剤は、成人及び 2 歳以上の小児におけるチフス菌に起因する腸チフス熱に対する能動免疫を適応とする。

4.2 用法・用量

*成人及び2 歳超の小児：*0.5 mL の単回接種。
本剤の好ましい接種経路は筋肉内接種であるが、皮下接種も可能である。

血管内注射しないこと。ワクチンが血管を貫通していないことを確認すること。

ワクチン接種はチフス菌感染の可能性のある 2 週間以上前に行うこと（5.1 項参照）。

*2 歳未満の小児：*他の多糖体ワクチンと同様に、2 歳未満の小児では抗体反応が不十分である可能性がある。

*高齢者：*成人及び 2 歳を超える小児と同様。

*再接種：*腸チフス熱のリスクが残っている被験者を対象とした 3 年ごとの単回接種

4.3 禁忌

有効成分、6.1 項に記載された添加剤のいずれか、又はホルムアルデヒドやカゼインなどの微量に存在する可能性のある残留物質に対する過敏症。

発熱又は急性疾患の場合はワクチン接種を延期しなければならない。

4.4　特別な警告及び使用上の注意

本剤は、チフス菌関連の感染リスクを防御するが、パラチフス菌 A 型及び B 型あるいは非チフス性サルモネラ属菌に対しては防御しない。

本剤の接種前に、接種者又はその保護者に対し、接種者の既往歴、現在の健康状態、過去の予防接種後の有害事象について質問しなければならない。類似成分を含有するワクチンの前回接種から 48 時間以内に重篤又は重度の反応の既往歴がある被験者については、リスク-ベネフィット評価後にワクチン接種の必要性を慎重に検討しなければならない。

すべてのワクチンと同様に、ワクチン接種中はアナフィラキシー管理のための設備を常に利用できるようにしておく必要がある。予防措置として、予期せぬアナフィラキシー反応や重篤なアレルギー反応が生じた場合に備えて、エピネフリン注射液（1:1000）をすぐに利用できるようにしておかなければならない。

失神は、注射針に対する心因性の反応として、特に青年においてワクチン接種後又は接種前にも発現する可能性がある。これは、回復期間中に一過性の視覚障害、錯感覚、強直間代性四肢運動などのいくつかの神経学的徴候を伴う可能性がある。失神による負傷を避けるための手順を整備することが重要である。

すべての注射用ワクチンと同様に、血小板減少症又は出血性疾患を有する被験者にはワクチンを筋肉内接種した後に出血が生じる可能性があるため、これらの被験者には注意して本剤を接種しなければならない。

他のワクチンと同様に、すべてのワクチン接種者において本剤の接種による予防効果が得られるとは限らない。

本剤の免疫原性は、免疫抑制療法又は免疫不全症により低下する可能性がある。このような場合には、疾患が消失するまで又は治療が終了するまでワクチン接種を延期することが推奨される。しかし、抗体反応が限定的であっても、HIV 感染などの慢性免疫不全症の被験者へのワクチン接種が推奨される。

本剤に含まれるナトリウムは 1 回の接種あたり 1 mmol（23 mg）未満であり、実質的に「ナトリウムを含まない」。

トレーサビリティ
生物学的製剤のトレーサビリティを改善するために、接種した製品の名称及びバッチ番号を明確に記録すること。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

同時接種の場合は、別々の注射部位を使用しなければならない。

本剤は、他の一般的なワクチン（黄熱、ジフテリア、破傷風、灰白髄炎、Vero 細胞を用いて製造した狂犬病ワクチン、髄膜炎 A+C、A 型肝炎、B 型肝炎）と同時に接種してもよい。

4.6　妊娠及び授乳

<u>妊娠</u>
本剤を用いた動物生殖試験は実施されていない。
妊婦における本剤の使用に関するデータは限られている。したがって、妊娠中のワクチン接種は推奨されない。本剤の妊婦への接種は、明らかに必要な場合にのみ、リスク及びベネフィットの評価後に行うこと。

<u>授乳</u>
本剤がヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。本剤を授乳婦に接種する場合には注意すること。

4.7　自動車の運転及び機械操作能力に対する影響

自動車の運転及び機械操作能力に対する影響に関する試験は実施していない。本剤接種後の極めてまれな反応として疲労が認められている（4.8 項参照）。

4.8　副反応

a. 安全性プロファイルの要約

臨床開発中に、15000 人以上が本剤の接種を受けた（初回又は 2 回目の注射）。

すべての年齢群で最も多く認められた副反応は注射部位疼痛であった。18 歳以上の成人では、筋肉痛及び疲労が主な全身反応であった。小児及び青年（2 歳から 17 歳）では、筋肉痛及び頭痛が主な全身反応であった。

副反応の多くは接種後3日以内に発現した。ほとんどの反応は発現後1～3日以内に自然に回復した。

b. 副反応一覧表

副反応は臨床試験（併合解析）及び全世界の市販後経験から収集された。同じ安全性基準を共有する最近の 6 試験について併合解析を実施し、1532 例（2 歳から 17 歳までの小児及び青年 97 例、成人 1435 例）のデータを併合した。

各器官別大分類内で、以下の規則を用いて、発現頻度の高い順に、副反応を発現頻度の項目に分類する。

極めて高頻度（1/10 以上）
高頻度（1/100 以上 1/10 未満）
低頻度（1/1000 以上 1/100 未満）
まれ（1/10000 以上 1/1000 未満）
極めてまれ（1/10000 未満）（孤発例を含む）
不明（利用可能なデータからは推定できない）。

以下の表は、2～17歳の小児及び青年、並びに成人における本剤のいずれかの接種後に記録された副反応の発現頻度を要約したものである。

発現した副反応	**小児及び青年** 2～17 歳	**成人** 18 歳以上
	発現頻度	発現頻度
免疫系障害		
ショックを含むアナフィラキシー、アナフィラキシー様反応	不明*	
血清病	不明*	
神経系障害		
注射に反応した血管迷走神経性失神	不明*	
頭痛	極めて高頻度	高頻度
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
喘息	不明*	
胃腸障害		
悪心	不明*	
嘔吐	不明*	
下痢	不明*	
腹痛	不明*	

発現した副反応	小児及び青年 2～17 歳	成人 18 歳以上
	発現頻度	発現頻度
皮膚および皮下組織障害		
アレルギー型反応（そう痒症、発疹、蕁麻疹など）	不明*	
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	不明*	
筋肉痛	極めて高頻度	極めて高頻度
一般・全身障害および投与部位の状態		
注射部位疼痛	極めて高頻度	
注射部位紅斑	極めて高頻度	高頻度
注射部位そう痒感	-	低頻度
注射部位腫脹／浮腫／硬結	極めて高頻度	高頻度
倦怠感	高頻度	極めて高頻度
発熱	高頻度	-
疲労／無力症	高頻度	極めて高頻度

***** 市販後調査中に報告

小児及び青年（2～17 歳）で最も高頻度に報告された副反応は注射部位反応であり、疼痛（52.6%）、腫脹／浮腫／硬結（16.5%）及び紅斑（14.4%）であった。主な全身反応は筋肉痛（14.6%）及び頭痛（13.5%）であった。

18 歳以上の成人で最も高頻度に報告された副反応は注射部位疼痛（75.6%）、筋肉痛（47.1%）及び疲労／無力症（25.0%）であった。

副反応の疑いの報告
医薬品の承認後に副反応の疑いを報告することは重要である。これにより、医薬品のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は、Yellow Card Scheme（www.mhra.gov.uk/yellowcard）を用いて副反応の疑いを報告するか、Google Play 又は Apple App Store で MHRA Yellow Card を検索することが求められる。

4.9 過量接種

該当なし。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類名：腸チフスワクチン、ATC コード：J07AP03
本剤は、チフス菌（Ty2 株）の精製 Vi 莢膜多糖体を含有する。免疫は注射後 1～3 週間以内に発現し、約 3 年持続する。

ネパールの非常に流行している地域において、小児及び成人を対象に、二重盲検、無作為化、比較対照、有効性臨床試験を実施した。計 3457 例に本剤を接種した。20 ヵ月間の積極的サーベイランス期間中、ワクチンの単回接種によってもたらされる防御レベルは、対照群と比較した場合、腸チフス熱の血液培養確定例に対して 74%であった。

19 件の臨床試験において、抗体陽転率（抗 Vi 抗体濃度の 4 倍の上昇と定義）を収集した。これらの試験は、小児集団と成人集団の両方を対象に流行及び非流行地域で実施され、評価可能な被験者は合計 2137 例であった。成人集団では、単回接種から 4 週間後の抗体陽転率は 62.5%～100%であり、非流行地域と流行地域の抗 Vi 免疫応答は同程度であった。
抗 Vi 抗体の持続性は流行の程度に依存し、流行地域でより良好な持続性が得られる傾向がある（防御の血清学的相関を示す 1 μg/mL 以上の濃度で小児 83 例において最長 10 年間記録されている）。非流行地域における抗 Vi 抗体の持続期間は 2～3 年である。腸チフス熱に感染するおそれのある被験者については、3 年以内の間隔で再接種すること。

小児集団
南アフリカの非常に流行している地域で実施された二重盲検、無作為化、比較対照有効性臨床試験において、5～15 歳の小児被験者計 5692 例に本剤を接種した。3 年間の追跡調査期間中、ワクチンの単回接種によってもたらされる防御レベルは、対照群と比較した場合、腸チフス熱の血液培養確定例に対して 55%であった。

2 歳から 17 歳までの小児集団を対象に、流行地域と非流行地域の両方で免疫原性を評価した。本剤の単回接種から 4 週間後の評価可能な小児計 733 例を対象とした 9 件の臨床試験における抗体陽転率は 67%～100%であり、成人被験者で記録された抗 Vi 免疫応答と同程度であることが示された。

5.2　薬物動態学的特性

該当なし。

5.3　非臨床安全性データ

該当なし。

6.　製剤に関する項目

6.1　添加剤一覧

フェノール（保存剤）
等張緩衝液*

* 等張緩衝液の組成：
塩化ナトリウム
リン酸二ナトリウム二水和物
リン酸二水素ナトリウム二水和物
注射用水

6.2　配合禁忌

適合性試験が実施されていないため、本剤を他の医薬品と混合してはならない。

6.3　有効期間

3 年

6.4　保管上の特別な注意

冷蔵庫（2℃～8℃）で保存すること。凍結させないこと。
遮光のため、シリンジは外箱に入れて保存すること。

6.5　容器の性質及び内容物

プランジャー（クロロブチルエラストマー）、針とニードルシールド（天然ゴム又はポリイソプレンエラストマー）付きの 0.5 mL 単回接種用プレフィルドシリンジ（タイプ I ガラス）

針なしでプランジャー（クロロブチルエラストマー）及び先端キャップ（ブロモクロロブチル又は合成イソプレン・ブロモブチルエラストマー）付きの 0.5 mL 単回接種用プレフィルドシリンジ（タイプ I ガラス）

プランジャー（クロロブチルエラストマー）及び先端キャップ（ブロモクロロブチル又は合成イソプレン・ブロモブチルエラストマー）付きの 0.5 mL 単回接種用プレフィルドシリンジ（タイプ I ガラス）、別途（シリンジごとに）1 又は 2 本の針

1 又は 10 包装。

すべての包装サイズ及び包装形態が市販されるとは限らない。

6.6　廃棄上の特別な注意＜及びその他の取扱い＞

接種前にワクチンに変色や粒子状物質がないか目視検査すること。

使用直前によく振ること。

針のないシリンジの場合、針をプレフィルドシリンジの端までしっかりと押し込み、90 度回転させる。

未使用の製品又は廃棄物は、地域の要件に従って廃棄すること。

7.　製造販売業者

Sanofi Pasteur Europe
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
FRANCE

英国での販売者：
Sanofi
410 Thames Valley Park Drive
Reading
Berkshire
RG6 1PT
UK

8.　販売承認番号

PL 46602/0008

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：1992 年 5 月 5 日

最終更新日：2009 年 10 月 9 日

10. 本文改訂日

2021 年 10 月 26 日

FACHINFORMATION

Typhim Vi

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Typhim Vi
25 Mikrogramm
Injektionslösung in einer Fertigspritze
Typhus-Polysaccharid-Impfstoff

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Impfdosis (0,5 ml) enthält:

Gereinigtes Vi-Kapselpolysaccharid von *Salmonella typhi* (Stamm: Ty 2) 25 Mikrogramm

Dieser Impfstoff kann Spuren von Formaldehyd und Casein enthalten, die während des Herstellungsprozesses verwendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Der Impfstoff ist eine klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Typhim Vi wird zur aktiven Immunisierung gegen Typhus, ausgelöst durch *Salmonella typhi*, bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 2 Jahren angewendet.

Bitte beachten Sie auch die aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut, aktuell abrufbar über www.stiko.de.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Einzeldosis beträgt 0,5 ml. Kinder, Jugendliche und Erwachsene erhalten die gleiche Dosis.

Die Impfung sollte mindestens 2 Wochen vor einem möglichen Infektionsrisiko mit *Salmonella typhi* erfolgen.

Bei erneuten Reisen oder ständigem Aufenthalt in Typhus-Gebieten wird eine Wiederimpfung spätestens 3 Jahre nach der letzten Impfung empfohlen.

Art der Anwendung

Typhim Vi wird intramuskulär, vorzugsweise in den M. deltoideus, oder tief subkutan injiziert.

Typhim Vi darf nicht intravasal verabreicht werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels
Hinweise zur Vorbereitung des Impfstoffs vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder Formaldehyd (Produktionsrückstand).

Schwere unerwünschte Arzneimittelreaktionen auf eine frühere Impfung mit diesem Impfstoff oder mit einem Impfstoff gleicher Zusammensetzung.

Die Impfung sollte auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden, wenn die zu impfende Person an einer akuten oder fieberhaften Erkrankung leidet.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Herstellung wird Formaldehyd und Casein verwendet. Spuren dieses Stoffs können im Impfstoff enthalten sein. Typhim Vi sollte Personen mit einer Überempfindlichkeit gegen Formaldehyd oder Casein daher mit Vorsicht verabreicht werden.

Für den Fall anaphylaktischer Reaktionen nach Gabe des Impfstoffs sollten wie bei allen injizierbaren Impfstoffen geeignete medizinische Möglichkeiten zur Überwachung und Behandlung unmittelbar zur Verfügung stehen.

Synkopen (Ohnmachtsanfälle) können besonders bei Jugendlichen nach oder sogar vor einer Impfung als psychogene Reaktion auf den Einstich mit der Injektionsnadel auftreten. Diese können während der Erholungsphase von neurologischen Symptomen wie vorübergehender Sehstörung, Parästhesie und tonisch-klonischen Bewegungen der Gliedmaßen begleitet sein. Daher sollten geimpfte Personen nach der Impfung für ungefähr 15 Minuten beobachtet werden. Es ist wichtig, dass im Vorfeld Maßnahmen ergriffen werden, um Verletzungen durch die Ohnmacht zu verhindern.

Wie alle Impfstoffe zur Injektion darf Typhim Vi Personen mit Thrombozytopenie oder Blutgerinnungsstörungen nur mit Vorsicht intramuskulär verabreicht werden, da es bei diesen Personen zu Blutungen an der Injektionsstelle kommen kann. In diesen Fällen und entsprechend den offiziellen Empfehlungen kann der Impfstoff auch tief subkutan gegeben werden.

Die Immunogenität des Impfstoffs kann bei Patienten, die immunsuppressiv therapiert werden oder die an einer Immunschwäche leiden, eingeschränkt sein. Die Impfung sollte verschoben werden, bis die Therapie beendet oder die Krankheit überwunden ist. HIV-infizierte Personen oder Patienten, die an einer chronischen Immunschwächekrankheit leiden, wie z. B. AIDS, sollten dennoch geimpft werden, auch wenn die Antikörperbildung möglicherweise nur eingeschränkt erfolgt.

Wie bei anderen Impfstoffen auch sind nach Impfung mit Typhim Vi möglicherweise nicht alle geimpften Personen vollständig geschützt.

Bei Kindern unter 2 Jahren kann der Impferfolg eingeschränkt sein bzw. ganz ausbleiben. Das Immunsystem dieser Kinder reagiert auf reine B-Zell-Immunogene wie Polysaccharide nur unzureichend.

Typhim Vi bietet Impfschutz vor Erkrankungen, die durch *Salmonella typhi* verursacht werden. Es bietet keinen Schutz vor Paratyphus A und B oder anderen nicht typhoiden Salmonellosen.

Rückverfolgbarkeit
Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Impfdosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Während einer immunsuppressiven Therapie kann der Impferfolg eingeschränkt sein oder vollständig unterdrückt werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Zeitabstände zu anderen Impfungen sind nicht erforderlich. Bei zeitgleicher Anwendung sind die Injektionen an unterschiedlichen Körperstellen vorzunehmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Präklinische Studien zur Reproduktion wurden nicht durchgeführt.

Eine Impfung während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, da hierzu derzeit nur begrenzte Daten vorliegen. Die Impfung sollte daher während der Schwangerschaft nur nach strenger Indikationsstellung und sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

Es ist nicht bekannt, ob der Impfstoff in die Muttermilch übergeht. Die Impfung in der Stillzeit sollte nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Verträglichkeitsprofils

Während klinischen Studien wurde Typhim Vi an mehr als 15.000 Probanden entweder als Erst- oder als Wiederimpfung verabreicht. Am häufigsten wurde in allen Altersgruppen über Beschwerden an der Injektionsstelle berichtet. Bei Erwachsenen ab 18 Jahre waren Myalgie und Ermüdung die am häufigsten berichteten systemischen Reaktionen. Bei Kindern und Jugendlichen (von 2 bis 17 Jahre), waren Myalgie und Kopfschmerzen die am häufigsten berichteten systemischen Reaktionen.
Die meisten Nebenwirkungen traten in der Regel innerhalb von 3 Tagen nach der Impfung auf und klangen innerhalb von 1 bis 3 Tagen wieder ab.

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen wurden während der klinischen Studien (zusammengefasste Analysen) und seit der Markteinführung von Typhim Vi weltweit beobachtet. Die zusammengefasste Analyse umfasst 6 Studien mit gleichem Sicherheitsstandard, welche die Daten von 1.532 Probanden (97 Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 17 Jahren und 1.435 Erwachsenen) einschließt.

In jeder Organklasse werden die Nebenwirkungen entsprechend ihrer Häufigkeit aufgeführt, sehr häufig als erstes mit den folgenden Häufigkeitsangaben:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die nachstehende Tabelle fasst die Häufigkeit von Nebenwirkungen zusammen, die nach Impfung mit Typhim Vi bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 17 Jahren und Erwachsenen dokumentiert wurden.

Personen mit mindestens einer: Nebenwirkung	**Kinder und Jugendliche** 2-17 Jahre (N = 97)	**Erwachsene** ≥ 18 Jahre (N = 1.435)
	Häufigkeit	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems		
Anaphylaktische, anaphylaktoide Reaktionen, Schock eingeschlossen	Nicht bekannt*	
Serumkrankheit	Nicht bekannt*	
Erkrankungen des Nervensystems		
Vasovagale Synkope nach Injektion	Nicht bekannt*	
Kopfschmerz	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Asthma	Nicht bekannt*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Übelkeit	Nicht bekannt*	
Erbrechen	Nicht bekannt*	
Diarrhoe	Nicht bekannt*	
Abdominalschmerz	Nicht bekannt*	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Allergische Reaktionen wie Pruritus, Ausschlag, Urtikaria	Nicht bekannt*	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Arthralgie	Nicht bekannt*	
Myalgie	Sehr häufig	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Schmerzen an der Injektionsstelle	Sehr häufig	
Erythem an der Injektionsstelle	Sehr häufig	Häufig
Jucken an der Injektionsstelle	-	Gelegentlich
Schwellung an der Injektionsstelle/Ödem/Induration	Sehr häufig	Häufig
Unwohlsein	Häufig	Sehr häufig
Fieber	Häufig	-
Ermüdung/Asthenie	Häufig	Sehr häufig

* während Post-Marketing-Erhebungen berichtet

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen (zwischen 2 und 17 Jahren) waren Beschwerden am Injektionsort: Schmerz (52,6 %), Schwellung/ Ödem/ Induration (16,5 %) und Erythem (14,4 %). Die am häufigsten berichteten systemischen Reaktionen waren Myalgie (14,6 %) und Kopfschmerzen (13,5%).

Bei Erwachsenen ab 18 Jahre waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Schmerz an der Injektionsstelle (75,6 %), Myalgie (47,1 %) und Ermüdung/Asthenie (25,0 %).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51–59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bakterieller Impfstoff

ATC-Code: J07AP03

Dieser Impfstoff enthält gereinigtes Vi-Kapselpolysaccharid von *Salmonella typhi* (Stamm: Ty 2). Der Impfschutz bildet sich innerhalb von 1 bis 3 Wochen nach der Injektion aus und hält ungefähr 3 Jahre an.
Eine doppelt verblindete, randomisierte, kontrollierte klinische Wirksamkeitsstudie wurde in einem hoch endemischen Gebiet in Nepal mit Kindern und Erwachsenen durchgeführt. Insgesamt erhielten 3.457 Probanden Typhim Vi. Das Schutzniveau nach einer Dosis des Impfstoffes betrug 74 % gegen Blutkultur-bestätigte Typhus-Fälle im Vergleich zur Kontrollgruppe während einer Beobachtungszeit von 20 Monaten.
Die Serokonversionsrate (definiert durch 4-fache Erhöhung der anti-Vi Antikörpermenge) wurde in 19 klinischen Studien gesammelt. Diese Studien wurden in endemischen Gebieten und nicht-endemischen Gebieten mit insgesamt 2.137 bewertbaren Probanden, einschließlich Kindern und Erwachsenen durchgeführt. Bei Erwachsenen lag die Serokonversionsrate, vier Wochen nach einer einzigen Injektion, zwischen 62,5 % bis 100 % mit ähnlich starker anti-Vi Immunantwort in nicht-endemischen Gebieten im Vergleich zu endemischen Gebieten.

Anti-Vi Antikörper Persistenz ist abhängig von der endemischen Situation, mit einem Trend zu einer besseren Persistenz in endemischen Gebieten (dokumentiert für bis zu 10 Jahre bei 83 Kindern bei einem Niveau ähnlich oder höher als der serologisch korrelierte Schutz von 1 µg/ mL). In nicht-endemischen Gebieten besteht die anti-Vi Immunantwort für zwei bis drei Jahre. Eine erneute Impfung sollte nicht später als nach 3 Jahren durchgeführt werden, wenn die Person weiterhin dem Risiko ausgesetzt ist.

Kinder und Jugendliche
Eine doppelt verblindete, randomisierte, kontrollierte klinische Wirksamkeitsstudie wurde in einem hoch endemischen Gebiet in Südafrika durchgeführt. Insgesamt erhielten 5.692 Probanden zwischen 5 und 15 Jahren Typhim Vi. Während einer 3-jährigen Nachbeobachtungszeit betrug das Schutzniveau nach einer einzigen Dosis des Impfstoffes 55 % gegen Blutkultur-bestätigte Typhus-Fälle im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die Immunogenität wurde in endemischen und nicht-endemischen Gebieten bei Kindern zwischen 2 und 17 Jahren untersucht. In 9 klinischen Studien mit 733 bewertbaren Kindern, betrug die

Serokonversionsrate, in 4 Wochen nach einer Injektion mit Typhim Vi, zwischen 67 % und 100 %, mit ähnlich starker anti-Vi Immunantwort wie bei Erwachsenen dokumentiert wurde.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Für Impfstoffe nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Vorliegende Daten aus präklinischen Studien zeigten keine unerwarteten Befunde bzw. Hinweise auf eine spezifische Organtoxizität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Phenol
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf Typhim Vi nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Das Verfalldatum des Impfstoffs ist auf der Fertigspritze und auf der Faltschachtel mit Monat und Jahr aufgedruckt. Nach Ablauf des angegebenen Monats darf der Impfstoff nicht mehr verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren! Impfstoffe, die versehentlich falsch gelagert oder eingefroren wurden, sind zu verwerfen.

Die Fertigspritze in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Lösung in einer Fertigspritze (Glas) mit einem Kolbenstopfen (Chlorobutyl-Elastomer) und einer feststehenden Kanüle mit Nadelschutzkappe (Polyisopren-Elastomer) – Packungsgröße 1 x 1 Fertigspritze.

0,5 ml Lösung in einer Fertigspritze (Glas) mit einem Kolbenstopfen (Chlorobutyl-Elastomer) und einer Verschlusskappe (Synthetisches Isopren-Bromobutyl-Elastomer), ohne Kanüle – Packungsgröße 1 x 1 Fertigspritze.

0,5 ml Lösung in einer Fertigspritze (Glas) mit einem Kolbenstopfen (Chlorobutyl-Elastomer) und einer Verschlusskappe (Synthetisches Isopren-Bromobutyl-Elastomer), mit 1 oder 2 beigepackten Kanülen je Fertigspritze – Packungsgröße 1 x 1 Fertigspritze.

Nicht alle zugelassenen Packungsgrößen und Handelsformen müssen erhältlich sein.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung

Der Impfstoff ist klar und farblos. Vor der Verabreichung sollte der Impfstoff visuell auf Fremdpartikel und Veränderungen im Aussehen untersucht werden. Ist der Impfstoff trüb oder enthält er Partikel, darf er nicht verwendet werden.

Bei der Verabreichung sollte der Impfstoff Raumtemperatur haben.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Pasteur Europe
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

521a/91

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. August1994
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. August 2004

10. STAND DER INFORMATION

April 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. HINWEISE

Gemäß § 22 Infektionsschutzgesetz müssen alle Schutzimpfungen vom Impfarzt mit dem Impfdatum, Handelsnamen, der Chargen-Bezeichnung, der Angabe der Krankheit, gegen die geimpft wurde, sowie Name, Anschrift und Unterschrift des impfenden Arztes in einen Impfausweis eingetragen werden.

Häufig unterbleiben indizierte Impfungen, weil bestimmte Umstände irrtümlicherweise als Kontraindikationen angesehen werden. Einzelheiten hierzu und weitere Informationen finden Sie in

den jeweils aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut, aktuell abrufbar über www.stiko.de.

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 54 54 010
Telefax: 0800 54 54 011

ドイツ添付文書（参考和訳）

医療関係者向け添付文書

Typhim Vi

1. 薬剤の名称

Typhim Vi
25 マイクログラム
プレフィルドシリンジ入り注射液
チフス多糖ワクチン

2. 定性的・定量的組成

1 回の接種量（0.5ml）に以下を含有する：

Salmonella typhi（株：Ty 2）の精製された Vi 莢膜多糖体　　25 マイクログラム

本ワクチンは、製造工程で使用されるホルムアルデヒドとカゼインを微量含有する（第 4.3 項と第 4.4 項を参照）。

その他の成分の一覧は、第 6.1 項を参照。

3. 剤形

プレフィルドシリンジ入り注射液。

本ワクチンは無色透明の溶液である。

4. 臨床データ

4.1 適用範囲

Typhim Vi は、*Salmonella typhi* によって引き起こされるチフスを予防するための能動免疫の賦与を目的として、成人、青少年、2 歳以上の小児を対象として使用される。

ロベルト・コッホ研究所の予防接種常任委員会（STIKO）の最新の勧告に従うこと（www.stiko.de にて参照可能）。

4.2 用量および用法

用量

1 回の接種量は 0.5ml である。小児、青少年、成人においてはいずれも同じ用量を使用する。

本ワクチンの接種は、*Salmonella typhi* に感染する可能性のある 2 週間以上前に受ける必要がある。

チフス流行地域へ行く場合や、そうした地域に常時滞在する場合は、最後の予防接種から 3 年以内に再接種を受けることを推奨する。

使用方法

Typhim Vi は、筋肉注射（特に三角筋）または皮下深部に注射する。

Typhim Vi を血管内に注射しないこと。

本剤の取扱い前／取扱い時または使用前／使用時における注意事項
本ワクチンの使用前の準備に関する注意事項は、第 6.6 項を参照。

4.3　禁忌

有効成分または第 6.1 項に記載のその他の成分またはホルムアルデヒド（製造残渣）に対する過敏症。

過去に受けた本ワクチンまたは同様の組成のワクチンの接種による重篤な副反応。

接種対象の人物が急性または発熱性の疾患に罹患した場合は、接種を延期する必要がある。

4.4　特別な警告および使用上の注意

製造時にホルムアルデヒドとカゼインを使用する。本ワクチンは、これらの物質を微量含有している可能性がある。そのため、Typhim Vi は、ホルムアルデヒドまたはカゼインに対する過敏症のある人物に対しては慎重に投与する必要がある。

本ワクチン投与後にアナフィラキシー反応が生じた場合は、他のすべての予防注射と同様に、監視および治療のための適切な医療手段を直ちに利用できるようにしなければならない。

失神（意識消失発作）は、特に青少年において、接種後、あるいは接種前にも注射針を刺す際に心因反応として現れることがある。これらは、回復期に、一過性の視覚障害、知覚障害、四肢の強直間代運動などの神経症状を伴う場合がある。したがって、接種を受けた人物は、接種後約 15 分間にわたり観察下に置かれなければならない。失神による負傷を防ぐため、事前に対策を講じておくことが重要である。

血小板減少症や血液凝固障害の患者においては、注射部位に出血がみられる場合があるため、その他すべての予防注射と同様、Typhim Vi の筋肉注射は必ず慎重に行うこと。このような場合には、公式の勧告に従い、本ワクチンを皮下深部に投与することもできる。

本ワクチンの免疫原性は、免疫抑制療法を受けている患者や免疫不全の患者においては制限される場合がある。治療が終了するか、病気が治癒するまで、接種を延期する必要がある。HIV 感染者や、AIDS などの慢性免疫不全症の患者は、抗体の形成が制限される可能性があるとはいえ、接種を受けるべきである。

その他すべてのワクチンと同様に、Typhim Vi の接種後も、すべての接種者が完全に保護されているとは限らない。

2 歳未満の小児においては、接種の効果が限定的であるか、またはまったく効果が見られない可能性がある。これらの小児の免疫系は、多糖類などの純粋な B 細胞免疫原に対しては十分に反応しない。

Typhim Vi は、接種することで、*Salmonella typhi* によって引き起こされる疾患に対する保護効果を発揮する。パラチフス A および B またはその他の非チフス性サルモネラ症に対する予防効果はない。

トレーサビリティ
バイオ医薬品のトレーサビリティを向上するため、薬剤の名称と使用した薬剤のロット番号を明確に記録しなければならない。

本剤は、1 回の接種量におけるナトリウムの含有量は 1mmol 未満（23mg）であり、ほぼ「ナトリウムフリー」である。

4.5　他の薬剤との相互作用およびその他の相互作用

免疫抑制療法中は、予防接種の効果が制限されるか、または完全に抑制される可能性がある（第 4.4 項も参照）。

他のワクチンとの接種間隔をあける必要はない。同時接種する場合は、身体の異なる部位に接種すること。

4.6　妊産婦、妊娠、授乳期

生殖に関する臨床研究は実施されていない。

妊娠期間中の接種は、それに関するデータが現時点では限定的にしか存在しないため、推奨しない。したがって、妊娠期間中の接種は、必ず厳密な適応判断と慎重なリスク・ベネフィット評価を行った後に実施すること。

本ワクチンが母乳に移行するかは不明である。授乳期の接種は、必ず厳密なリスク・ベネフィット評価を行った後に実施すること。

4.7　自動車の運転能力および機械操作能力に与える影響

自動車の運転能力および機械操作能力に与える影響に関する研究は実施されていない。

4.8　副作用

a. 耐性プロファイルの要約

臨床研究において、15,000 名以上の被験者に対し、Typhim Vi を初回接種または再接種として投与した。すべての年齢グループにおいて、最も多く報告されたのは注射部位における症状であった。18 歳以上の成人では、最も多く報告された全身性反応は筋肉痛と疲労であった。小児と青少年（2～17 歳）では、最も多く報告された全身性反応は筋肉痛と頭痛であった。
ほとんどの副反応は、概して接種後 3 日以内に生じ、1～3 日以内に消失した。

b. 副作用頻度表

副反応については、臨床研究（プール解析）時および Typhim Vi の市販以降、世界各地で観察が行われた。プール解析には、1,532 名の被験者（2～17 歳の小児および青少年 97 名と成人 1,435 名）を対象に行われたデータによる、同じ安全基準を用いた 6 件の研究が含まれている。

各器官別大分類について、「非常に頻繁」をはじめとする以下の頻度情報とともに、副作用を頻度に従って一覧で記載する。

非常に頻繁（≧ 1/10）
頻繁（≧ 1/100、< 1/10）
ときに（≧ 1/1,000、 < 1/100）
まれ（≧ 1/10,000、 < 1/1,000）
非常にまれ（< 1/10,000）
不明（利用可能なデータでは頻度の評価が不可能）

以下の表は、Typhim Vi 接種後に 2～17 歳の小児および青少年と成人において報告された副作用の頻度をまとめたものである。

以下が 1 つ以上みられた人物：副作用	**小児および青少年** 2～17 歳 (N = 97)	**成人** ≧ 18 歳 (N = 1.435)
	頻度	頻度
免疫系障害		
アナフィラキシーおよびアナフィラキシー様反応、ショックを含む	不明*	
血清病	不明*	
神経系障害		
注射後の血管迷走神経性失神	不明*	
頭痛	非常に頻繁	頻繁
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
喘息	不明*	
消化器疾患		
悪心	不明*	
嘔吐	不明*	
下痢	不明*	
腹痛	不明*	
皮膚および皮下組織障害		
そう痒感、発疹、蕁麻疹などのアレルギー反応	不明*	
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	不明*	
筋肉痛	非常に頻繁	

以下が 1 つ以上みられた人物：副作用	小児および青少年 2～17 歳 (N = 97)	成人 ≧ 18 歳 (N = 1.435)
	頻度	頻度
一般・全身障害および投与部位の状態		
注射部位疼痛	非常に頻繁	
注射部位紅斑	非常に頻繁	頻繁
注射部位そう痒感	-	ときに
注射部位腫脹/浮腫/硬結	非常に頻繁	頻繁
倦怠感	頻繁	非常に頻繁
発熱	頻繁	-
疲労/無力症	頻繁	非常に頻繁

* 市販後調査中に報告

小児と青少年（2～17 歳）において最も多く報告された副反応は、注射部位における以下の症状であった。疼痛（52.6%）、腫脹/浮腫/硬結（16.5%）および紅斑（14.4%）。最も多く報告された全身性反応は、筋肉痛 (14.6%）と頭痛（13.5%）であった。

18 歳以上の成人において最も多く報告された副反応は、注射部位疼痛（75.6%)、筋肉痛（47.1%）および疲労/無力症（25.0%）であった。

副作用が疑われる症例報告
市販後の副作用が疑われる症例の報告は非常に重要であり、これによって薬剤のベネフィット・リスク比の継続的な監視が可能になる。医療関係者は、副作用の疑われるすべての症例を、
ワクチン・バイオ医薬品連邦研究所
パウル・エールリヒ研究所
Paul-Ehrlich-Str. 51–59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
URL：www.pei.de

に報告することが義務付けられている。

4.9 過量投与

過量投与の症例は報告されていない。

5. 薬理学的特性

5.1 薬効薬理

薬物療法的分類：細菌ワクチン

ATC コード：J07AP03

本ワクチンは、*Salmonella typhi*（株：Ty 2）の精製された Vi 莢膜多糖体を含有する。ワクチンによる保護効果は、注射後 1～3 週間以内に発現し、約 3 年間持続する。
ネパールの高度流行地域において、小児と成人に対し、二重盲検無作為化比較臨床試験を実施した。合計 3,457 名の被験者に対して Typhim Vi を投与した。20 ヵ月間の追跡調査期間

中、対照群と比較して、血液培養によって確認されたチフス症例に対するワクチン 1 回接種後の感染保護レベルは 74%であった。
19 件の臨床研究において、セロコンバージョン率（抗 Vi 抗体価の 4 倍の上昇として定義）のデータを収集した。これらの研究は、流行地域と非流行地域において、小児と成人を含む合計 2,137 名の評価可能な被験者を対象に行われた。成人では、1 回の注射から 4 週間後のセロコンバージョン率は 62.5%～100%で、流行地域と比較して非流行地域でも同様の強さの抗 Vi 免疫反応がみられた。

抗 Vi 抗体の持続期間は流行状況によって異なり、流行地域では持続期間が長い傾向があった（83 名の小児において、血清学的に相関する保護 1 µg/ mL と同等またはそれよりも高いレベルが最大 10 年間にわたって報告された）。非流行地域では、抗 Vi 免疫反応は 2～3 年持続した。引き続きリスクに曝されている場合は、再接種の実施は前回の接種の 3 年後よりも遅くならないこと。

小児および青少年
南アフリカの高度流行地域において、二重盲検無作為化比較臨床試験を実施した。5～15 歳の合計 5,692 名の被験者に Typhim Vi が投与された。3 年間の追跡調査期間中、対照群と比較して、血液培養によって確認されたチフス症例に対するワクチン 1 回接種後の感染保護レベルは 55%であった。

流行地域と非流行地域において、2～17 歳の小児に対してワクチンの免疫原性の調査を行った。733 名の評価可能な小児を対象に行われた 9 件の臨床研究において、Typhim Vi を 1 回注射してから 4 週間後のセロコンバージョン率は 67%～100%であり、成人と同等の強さの抗 Vi 免疫反応が報告された。

5.2 薬物動態

ワクチンには該当しない。

5.3 安全性に関する前臨床データ

前臨床研究から得られたデータは、特定の臓器毒性に対する予期せぬ所見や注意事項を示していない。

6. 製剤データ

6.1 その他の成分一覧

塩化ナトリウム
リン酸一水素ナトリウム二水和物
リン酸二水素ナトリウム二水和物
フェノール
注射用水

6.2 配合禁忌

配合に関する研究は実施されていないため、Typhim Vi は他の薬剤と混合してはならない。

6.3 使用期限

3 年

本ワクチンの有効期限は、プレフィルドシリンジと外箱に年月表示で記載。上記の年月を過ぎた本ワクチンは使用しないこと。

6.4 貯法上の留意点

冷蔵庫に保管すること（2 ℃ – 8 ℃）。

冷凍しないこと！誤った方法で保管された、または冷凍されたワクチンは廃棄すること。

内容物を光から保護するため、プレフィルドシリンジは元の包装に入れて保管すること。

6.5 容器の性質と内容物

プランジャー栓（クロロブチルエラストマー） および針保護キャップ（ポリイソプレンエラストマー） 付き固定式注射針を備えたプレフィルドシリンジ（ガラス）入り溶液 0.5ml – 包装サイズ 1 x 1 プレフィルドシリンジ。

プランジャー栓（クロロブチルエラストマー） およびシールキャップ（合成イソプレンブロモブチルエラストマー） を備えたプレフィルドシリンジ（ガラス）入り溶液 0.5ml – 包装サイズ 1 x 1 プレフィルドシリンジ。

プランジャー栓（クロロブチルエラストマー） およびシールキャップ（合成イソプレンブロモブチルエラストマー） を備えたプレフィルドシリンジ（ガラス）入り溶液 0.5ml、各プレフィルドシリンジに 1 個または 2 個の注射針を同梱 – 包装サイズ 1 x 1 プレフィルドシリンジ。

承認されたすべての包装サイズと市販形態が利用可能である必要はない。

6.6 廃棄に関する特別な注意と取扱いに関するその他の注意事項

本ワクチンは無色透明である。投与する前に、本ワクチンに異物混入や外観上の変化がみられないか目視で確認すること。本ワクチンに濁りや異物が含まれている場合は、使用してはならない。

投与の際は、本ワクチンを室温にする必要がある。

使用しなかった薬剤や廃棄物は、自治体の要求事項に従って廃棄すること。

7. 承認保有者

Sanofi Pasteur Europe
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankreich

8. 承認番号

521a/91

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：1994 年 8 月 8 日
承認更新日：2004 年 8 月 8 日

10. 最新情報作成年月

2022 年 4 月

11. 販売制限

要処方

12. 注意事項

感染症予防法第 22 条に基づき、すべての予防接種について接種医が予防証明書に、接種日、商品名、ロット番号、ワクチンで予防する対象の疾患の情報、接種医の名前、住所、署名を記載する必要がある。

特定の状況が誤って禁忌と見なされることで、適応となるワクチンの接種が省かれることがしばしばみられる。これに関する詳細情報やその他の情報は、ロベルト・コッホ研究所の予防接種常任委員会（STIKO）の最新の勧告を参照（ www.stiko.de にて参照可能）。

本剤に関する詳細な情報をご希望の場合は、製薬会社の現地担当者にお問い合わせください。

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

電話：0800 54 54 010
FAX：0800 54 54 011

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TYPHIM Vi, solution injectable en seringue préremplie

Vaccin typhoïdique polyosidique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une dose de 0,5 ml de vaccin contient:

Polyosides de *Salmonella typhi* (souche Ty2)..... 25 microgrammes

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

TYPHIM VI est un liquide limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Prévention de la fièvre typhoïde chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans, en particulier : voyageurs se rendant en zone d'endémie, migrants, personnel de santé, militaires.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

RESERVE A L'ADULTE ET L'ENFANT DE PLUS DE 2 ANS.

Une seule injection assure la protection. Si l'exposition au risque est maintenue, une revaccination sera pratiquée tous les 3 ans.

Le schéma de vaccination est le même chez l'enfant et chez l'adulte.

Mode d'administration

Voie intramusculaire (IM) ou sous-cutanée (SC).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients ou au formaldéhyde (qui peut être présent dans chaque dose à l'état de trace, dû à son utilisation lors de la fabrication).

La vaccination doit être différée en cas de maladie fébrile sévère aiguë.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ne pas injecter par voie intravasculaire : s'assurer que l'aiguille ne pénètre pas dans un vaisseau sanguin.

Ce vaccin protège contre le risque infectieux lié à *Salmonella typhi* mais il ne confère pas de protection vis-à-vis de *Salmonella paratyphi* A ou B ou des salmonelles non-typhoidiques.

Chez l'enfant de moins de 2 ans, ce vaccin n'est pas indiqué en raison d'un risque de réponse insuffisante en anticorps.

L'immunogénicité de TYPHIM Vi peut être réduite par un traitement immunosuppresseur ou un état d'immunodéficience. Il est alors recommandé d'attendre la fin du traitement ou de la maladie pour vacciner. Néanmoins, la vaccination des sujets présentant une immunodépression chronique, telle qu'une infection par le VIH, est recommandée même si la réponse immunitaire risque d'être limitée.

Chez les sujets atteints de thrombocytopénie ou de troubles de la coagulation, l'injection se fera par voie sous-cutanée.

Comme pour tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet dans l'éventualité, rare, d'une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Ce vaccin peut être associé au cours de la même séance de vaccination avec d'autres vaccins usuels (hépatite A, fièvre jaune, diphtérie, tétanos, poliomyélite, rage, méningite A+C et hépatite B) en utilisant des sites d'injection différents.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de ce vaccin lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En raison de la gravité de la maladie et en cas de fort risque d'exposition à la fièvre typhoïde, la grossesse ne constitue pas un obstacle au protocole vaccinal.

Allaitement

L'utilisation de ce vaccin est possible au cours de l'allaitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8. Effets indésirables

Les évènements indésirables sont issus des études cliniques et de l'expérience après commercialisation dans le monde.

Dans chaque classe de système d'organes, les évènements indésirables sont classés par fréquence, les réactions les plus fréquentes en premier, selon la convention suivante :

Très fréquent (≥1/10), Fréquent (≥1/100, <1/10), Peu fréquent (≥1/1000, <1/100), Rare (≥1/10 000, <1/1000), Très rare (<1/10 000) y compris des cas isolés.

Etudes cliniques

Au cours du développement clinique, plus de 10 000 personnes ont reçu TYPHIM Vi (première ou seconde injection). Les effets indésirables les plus fréquents étaient des réactions légères au site d'injection. Elles sont survenues généralement dans les 48 heures après vaccination et ont disparu dans les deux jours.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : douleur au point d'injection, induration au point d'injection, érythème au point d'injection.

Fréquent : fièvre

Expérience après commercialisation

Basé sur des déclarations spontanées, les évènements indésirables suivant ont également été rapportés pendant la commercialisation de TYPHIM Vi. Ces évènements ont été rapportés très rarement. Cependant l'incidence exacte n'est pas connue (elle ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Affections du système immunitaire

Réactions anaphylactiques, anaphylactoïdes, y compris le choc ; maladie sérique

Affections du système nerveux

Céphalées

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Asthme

Affections gastro-intestinales

Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Réactions de type allergique telles que prurit, éruption cutanée, urticaire

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Arthralgies, myalgies

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fatigue, malaise

4.9. Surdosage

Sans objet.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

VACCIN ANTI-TYPHOIDIQUE

Classe pharmacothérapeutique : vaccins bactériens, code ATC : J07AP03

Vaccin préparé à partir de polyoside capsulaire Vi purifié de *Salmonella typhi*. L'immunité apparaît environ 15 jours à 3 semaines après l'injection. La durée de la protection est d'environ 3 ans.

Au cours des études effectuées dans les zones de forte endémie, le taux de protection (vis à vis de la fièvre typhoïde) conféré par une injection vaccinale a été observé à 77 % au Népal, et à 55 % en Afrique du Sud. Dans les pays industrialisés, la séroconversion est constatée chez plus de 90 % des sujets après une seule injection.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie aiguë, toxicologie en administration répétée, tolérance locale et hypersensibilité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Phénol et solution tampon contenant du chlorure de sodium, du phosphate disodique dihydraté, du phosphate monosodique dihydraté et de l'eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,5 ml de solution en seringue préremplie (verre type I), munie d'un bouchon-piston (halobutyle) - Boîte de 1 ou 20.

0,5 ml de solution en seringue préremplie (verre type I), munie d'un bouchon-piston (halobutyle), d'un tip cap (halobutyle), sans aiguille - Boîte de 1.

0,5 ml de solution en seringue préremplie (verre type I), munie d'un bouchon-piston (halobutyle), d'un tip cap (halobutyle), avec 1 à 2 aiguilles séparées - Boîte de 1.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le vaccin doit être placé quelques minutes à température ambiante avant utilisation.

Pour les seringues sans aiguille attachée, l'aiguille séparée doit être montée fermement su la seringue en opérant une rotation d'un quart de tour.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SANOFI PASTEUR SA
2, avenue Pont Pasteur
69007 LYON
FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 339 841-1 : 0,5 ml de solution en seringue préremplie (verre type I), munie d'un bouchon-piston (halobutyle), boîte de 1
- 331 507-5: 0,5 ml de solution en seringue préremplie (verre type I), munie d'un bouchon-piston (halobutyle), boîte de 20
- 369 928-8 : 0,5 ml de solution en seringue préremplie (verre type I), munie d'un bouchon-piston (halobutyle), d'un tip-cap (halomobutyle), sans aiguille - Boîte de 1
- 369 929-4 : 0,5 ml de solution en seringue préremplie (verre type I), munie d'un bouchon-piston (halobutyle), d'un tip-cap (halobutyle), avec une aiguille séparée - Boîte de 1
- 369 930-2 : 0,5 ml de solution en seringue préremplie (verre type I), munie d'un bouchon-piston (halobutyle), d'un tip-cap (halobutyle), avec deux aiguilles séparées - Boîte de 1

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 28 novembre 1988

Date de renouvellement de l'autorisation: 27 juillet 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Janvier 2010

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.

フランス添付文書（参考和訳）

付録 I

製品特性概要

1. 医薬品名

TYPHIM Vi、プレフィルドシリンジ入り注射液

多糖体腸チフスワクチン

2. 定性的及び定量的組成

ワクチン 1 用量 0.5 mL 中に以下を含有する。

Salmonella typhi（チフス菌 Ty2 株）の多糖体..... 25 μg

賦形剤一覧については、6.1 項を参照。

3. 剤形

プレフィルドシリンジ入り注射液。

TYPHIM VI は無色透明の液体である。

4. 臨床データ

4.1. 適応症

成人及び 2 歳以上の小児で、特に以下に該当する者における腸チフスの予防：風土病のある地域への旅行者、移民、医療従事者、軍人。

4.2. 用法・用量

用法

成人及び 2 歳以上の小児への使用に限る。

1 回の接種で確実な防御が得られる。リスクへの曝露が持続する場合は、追加接種を 3 年毎に 1 回実施する。

ワクチン接種スキームは、小児と成人で同じである。

用量

筋肉内（IM）又は皮下（SC）に注射する。

4.3. 禁忌

有効成分、賦形剤のいずれか、又はホルムアルデヒド（本剤の製造時に使用されるため、各用量に微量含まれる可能性がある）に対する過敏症。

急性の重症発熱性疾患がある場合は、ワクチン接種を延期しなければならない。

4.4. 特別警告及び使用上の注意

血管内に投与しないこと。針が血管に入らないように確認すること。

このワクチンは *Salmonella typhi* による感染リスクから保護するが、*Salmonella paratyphi* A 又は B 或いは非チフス性サルモネラに対する防御は提供しない。

2 歳未満の小児においては抗体の応答が不十分であるリスクがあるため、本ワクチンは適応とならない。

免疫抑制剤による治療又は免疫不全状態により、TYPHIM Vi の免疫原性が低下する可能性がある。そのため、このような治療又は病気の終了を待ってからワクチンを接種することが推奨される。但し、慢性の免疫抑制患者（例えば、HIV 感染症）の場合は、免疫応答が限られる恐れはあるものの、ワクチンを接種することが推奨される。

血小板減少症又は血液凝固障害のある患者には、皮下注射により接種する。

あらゆる注射用ワクチンの場合と同様に、ワクチン投与後のアナフィラキシー反応がまれに起こることがあるため、適切な医学的治療を常に備え、被接種者を監視することが推奨される。

4.5. 他剤との相互作用及びその他の相互作用

1 回のワクチン接種の際に本ワクチンと併用して、他の通常のワクチン（A 型肝炎、黄熱病、ジフテリア、破傷風、ポリオ、狂犬病、髄膜炎 A+C 群及び B 型肝炎）を異なる注射部位に接種することもできる。

4.6. 妊娠及び授乳

妊娠

動物における催奇形性に関する信頼できるデータは存在しない。

臨床において、妊娠中に本ワクチンを投与したときの催奇形作用又は胎児毒性作用の有無を評価するために十分適切なデータは、現在のところ存在しない。

病気の重大性を理由として、 腸チフスへの曝露リスクが高い場合は、妊娠はワクチン接種プロトコルを妨げる理由とはならない。

授乳

本ワクチンを授乳中に使用することは可能である。

4.7. 車の運転及び機械の操作能力に与える影響

車の運転及び機械の操作能力に与える影響に関する研究はなされていない。

4.8. 副作用

有害事象は、臨床試験及び世界における市販後の経験から報告されている。

各器官別大分類内で、以下の定義に従って有害事象を頻度別に分類し、最も頻度の高い反応から順番に示す。

非常に高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上 1/1000 未満）、非常にまれ（1/10,000 未満、孤発例を含む）。

臨床試験

臨床開発中に、10,000 人超に TYPHIM Vi が投与された（1 回目又は 2 回目接種）。最も頻度の高かった副作用は、軽度の注射部位反応であった。それらは一般にワクチン接種後 48 時間以内に発現し、2 日以内に消失した。

一般・全身障害および投与部位の状態

非常に高頻度：注射部位疼痛、注射部位硬結、注射部位紅斑。

高頻度：発熱

市販後の経験

自発報告に基づき、TYPHIM Vi の販売中に以下の有害事象も報告された。これらの事象は非常にまれに報告されている。しかし、正確な発現率は不明である（入手可能なデータから推定することはできない）。

免疫系障害

アナフィラキシー／アナフィラキシー様反応（ショックを含む）、血清病

神経系障害

頭痛

呼吸器、胸郭および縦隔障害

喘息

胃腸障害

悪心、嘔吐、下痢、腹痛

皮膚および皮下組織障害

そう痒症、皮疹、蕁麻疹などのアレルギー性反応

筋骨格系および結合組織障害

関節痛、筋肉痛

一般・全身障害および投与部位の状態

疲労、倦怠感

4.9. 過量投与

該当なし。

5. 薬理学的特性

5.1. 薬力学的特性

腸チフスワクチン

薬効分類：細菌ワクチン、ATC コード：J07AP03

Salmonella typhi の精製 Vi 莢膜多糖体から調製されるワクチン。免疫性は注射後約 15 日～3 週間で現れる。防御期間は約 3 年である。

風土病の流行地域で実施された試験において観察された、ワクチン接種による（腸チフスに対する）防御率は、ネパールで 77%、南アフリカでは 55%であった。先進諸国では、単回注射後に 90%超の被験者でセロコンバージョンが確認されている。

5.2. 薬物動態特性

該当なし。

5.3. 前臨床安全性データ

従来の急性毒性試験、反復投与毒性試験、局所忍容性試験及び過敏症試験に由来する非臨床データは、ヒトに対する特別なリスクを示していない。

6. 製剤学的データ

6.1. 賦形剤一覧

フェノール、並びに塩化ナトリウム、リン酸二ナトリウム二水和物、リン酸一ナトリウム二水和物及び注射用水を含有する緩衝液。

6.2. 配合禁忌

適合性試験が実施されていないため、本剤を他剤と混合してはならない。

6.3. 保存期限

3 年間

6.4. 保存に関する特別な注意

冷蔵保存すること（2～8℃）。

冷凍しないこと。

6.5. 外包装の性質と内容

溶液 0.5 mL 入りプレフィルドシリンジ（タイプⅠガラス）、プランジャーストッパー（ハロブチル）付、1 箱 1 本又は 20 本入り。

溶液 0.5 mL 入りプレフィルドシリンジ（タイプⅠガラス）、プランジャーストッパー（ハロブチル）と先端キャップ（ハロブチル）付、針なし－1 箱 1 本入り。

溶液 0.5 mL 入りプレフィルドシリンジ（タイプⅠガラス）、プランジャーストッパー（ハロブチル）付と先端キャップ（ハロブチル）付、針 1～2 本が同梱されている－1 箱 1 本入り。

上記の包装単位がすべて販売されるとは限らない。

6.6. 廃棄及び取扱いに関する特別な注意

本ワクチンは、数分間室温に放置したのち使用すること。

針付きでないシリンジの場合は、別に用意した針を 4 分の 1 回転させてシリンジにしっかりと装着しなければならない。

未使用の製品又は廃棄物はすべて、現行の規則に従って廃棄しなければならない。

7. 医薬品市販承認取得者

SANOFI PASTEUR SA（サノフィパスツール社）
2, avenue Pont Pasteur
69007 LYON
FRANCE

8. 医薬品市販承認番号

- 339 841-1 :溶液 0.5 mL 入りプレフィルドシリンジ（タイプⅠガラス）、プランジャーストッパー（ハロブチル）付、1 箱 1 本入り
- 331 507-5:溶液 0.5 mL 入りプレフィルドシリンジ（タイプⅠガラス）、プランジャーストッパー（ハロブチル）付、1 箱 20 本入り
- 369 928-8 :溶液 0.5 mL 入りプレフィルドシリンジ（タイプⅠガラス）、プランジャーストッパー（ハロブチル）と先端キャップ（ハロブチル）付、針なし－1 箱 1 本入り
- 369 929-4 :溶液 0.5 mL 入りプレフィルドシリンジ（タイプⅠガラス）、プランジャーストッパー（ハロブチル）と先端キャップ（ハロブチル）付、針 1 本が同梱されている－1 箱 1 本入り
- 369 930-2 :溶液 0.5 mL 入りプレフィルドシリンジ（タイプⅠガラス）、プランジャーストッパー（ハロブチル）付と先端キャップ（ハロブチル）付、針 2 本が同梱されている－1 箱 1 本入り

9. 市販承認の初回取得日／更新日

市販承認の初回取得日：1988 年 11 月 28 日

市販承認の更新日：2007 年 7 月 27 日

10. 本書の改訂日

2010 年 1 月

11. 線量測定

該当なし。

12. 放射性医薬品の調製に関する指示

該当なし。

処方及び配布の条件

医師の処方箋を必要としない医薬品。

PRODUCT MONOGRAPH

INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION

TYPHIM Vi®

***Salmonella typhi* Vi Capsular Polysaccharide Vaccine**

Solution for Muscular Injection

A single dose of 0.5 mL contains 25 mcg of Purified Vi capsular polysaccharide of *Salmonella typhi* (Ty2 strain)

Active Immunizing Agent for the Prevention of Typhoid Fever

ATC: Code J07AP03

Sanofi Pasteur Limited

Toronto, ON Canada

www.sanofi.ca

Date of Initial Authorization:
December 14, 1994

Date of Revision:
June 15, 2021

Submission Control Number: 241511

RECENT MAJOR LABEL CHANGES

6 Dosage Forms, Strengths, Composition and Packaging	12/2018

TABLE OF CONTENTS

Sections or subsections that are not applicable at the time of authorization are not listed.

RECENT MAJOR LABEL CHANGES 2
PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION 4
1 INDICATIONS 4
1.1 Pediatrics 4
2 CONTRAINDICATIONS 4
4 DOSAGE AND ADMINISTRATION 5
4.1 Dosing Considerations 5
4.2 Recommended Dose and Dosage Adjustment 5
4.4 Administration 5
5 OVERDOSAGE 5
6 DOSAGE FORMS, STRENGTHS, COMPOSITION AND PACKAGING 6
7 WARNINGS AND PRECAUTIONS 7
7.1 Special Populations 8
8 ADVERSE REACTIONS 8
8.1 Adverse Reaction Overview 8
8.2 Clinical Trial Adverse Reactions 9
8.5 Post-Market Adverse Reactions 11
9 DRUG INTERACTIONS 12
9.2 Drug Interactions Overview 12
9.4 Drug-Drug Interactions 12
10 CLINICAL PHARMACOLOGY 12
10.1 Mechanism of Action 12
10.2 Pharmacodynamics 12
10.3 Pharmacokinetics 12
11 STORAGE, STABILITY AND DISPOSAL 12

12 SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS 12
PART II: SCIENTIFIC INFORMATION 13
13 PHARMACEUTICAL INFORMATION 13
14 CLINICAL TRIALS 13
14.1 Trial Design and Study Demographics 13
14.2 Study Results 14
15 MICROBIOLOGY 16
16 NON-CLINICAL TOXICOLOGY 16
PATIENT MEDICATION INFORMATION 17

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION

1 INDICATIONS

TYPHIM Vi® is indicated for active immunization against *S. typhi*, the organism which causes typhoid fever.

TYPHIM Vi® is recommended for active immunization in persons 2 years of age and older, in the following situations:

1. Travellers to endemic or epidemic areas or where sanitary conditions may be doubtful and where travellers may be exposed to potentially contaminated food and water, particularly when prolonged exposure is anticipated.
2. Travellers with reduced or absent gastric acid secretion.
3. People with ongoing household or intimate exposure to an *S. typhi* carrier.
4. Laboratory workers who frequently handle cultures of *S. typhi*.

1.1 Pediatrics

Pediatrics (≥2 years of age): TYPHIM Vi® is recommended for active immunization in persons 2 years of age and older.

Pediatrics (0 - <2 years of age): No data are available to Health Canada; therefore, TYPHIM Vi® has not been authorized for use in children below 2 years of age.

2 CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity

Known systemic hypersensitivity reaction to any component of TYPHIM Vi®, or its container, or a life-threatening reaction after previous administration of the vaccine or a vaccine containing one or more of the same components are contraindications to vaccination (See DOSAGE FORMS, STRENGTHS, COMPOSITION AND PACKAGING).

4 DOSAGE AND ADMINISTRATION

4.1 Dosing Considerations

See WARNINGS AND PRECAUTIONS for administration route-related precautions.

4.2 Recommended Dose and Dosage Adjustment

The recommended dose for adults and children is a single injection of 0.5 mL given intramuscularly.

Revaccination is recommended every three years under conditions of repeated or continuous exposure to *S. typhi*.

4.4 Administration

Inspect for extraneous particulate matter and/or discolouration before use. If these conditions exist, the product should not be administered. (See DOSAGE FORMS, STRENGTHS, COMPOSITION AND PACKAGING).

Shake the pre-filled syringe well to uniformly distribute the solution before use.

Remove the tip cap from the syringe and attach a sterile needle of appropriate length to ensure that the vaccine will be delivered intramuscularly.

If using the multi-dose vial, **shake the vial** well to uniformly distribute the solution. Do not remove either the stopper or the metal seal holding it in place. Cleanse the vial stopper with a suitable germicide. Aseptic technique must be used for withdrawal of each dose. Use a separate sterile needle and syringe, or a sterile disposable unit, for each individual recipient to prevent disease transmission.

Administer the dose **intramuscularly** (I.M.). The preferred site of injection is the deltoid muscle or the anterolateral aspect of the mid thigh (vastus lateralis muscle).

Needles should not be recapped and should be disposed of according to biohazard waste guidelines.

Give the patient a permanent personal immunization record. In addition, it is essential that the health professional record the immunization history in the permanent medical record of each patient. This permanent office record should contain the name of the vaccine, date given, dose, manufacturer and lot number.

5 OVERDOSAGE

For management of a suspected drug overdose, contact your regional poison control centre.

6 DOSAGE FORMS, STRENGTHS, COMPOSITION AND PACKAGING

To help ensure the traceability of vaccines for patient immunization record-keeping as well as safety monitoring, health professionals should record the time and date of administration, quantity of administered dose (if applicable), anatomical site and route of administration, brand name and generic name of the vaccine, the product lot number and expiry date.

Table 1: Dosage Forms, Strengths, Composition and Packaging

Route of Administration	Dosage Form / Strength/Composition	Non-medicinal Ingredients
Intramuscular injection	Each 0.5 mL dose is formulated to contain: **Active Ingredient:** *Salmonella typhi* (TY2 strain) purified Vi capsular polysaccharide: 25 mcg	Isotonic buffer solution, phenol (as preservative)

Description

TYPHIM Vi® is supplied as a sterile, clear, colourless solution ready for intramuscular injection.

Component	Quantity (per 0.5 mL dose)
Salmonella typhi (TY2 strain) purified Vi capsular polysaccharide	25 mcg
Phenol (as preservative)	1.100 mg
Isotonic buffer solution	Up to 0.5 mL

Packaging

Prefilled syringe	1 x 0.5 mL with a choice of two needles
	(1 x 25G x 16 mm and 1 x 25G x 25 mm)
Vial	1 x 10 mL (20 Doses)

The vial stopper and the plunger stopper of the syringe for this product do not contain dry natural latex rubber.

7 WARNINGS AND PRECAUTIONS

General

Before administration of TYPHIM Vi®, health-care providers should inform the recipient or their parent or guardian of the benefits and risks of immunization, inquire about the recent health status of the recipient, review the recipient's history concerning possible hypersensitivity to the vaccine or similar vaccine, previous immunization history, the presence of any contraindication to immunization and comply with any local requirements regarding information to be provided to the recipient, parent or guardian before immunization.

It is extremely important that the recipient, parent or guardian be questioned concerning any symptoms and/or signs of an adverse reaction after a previous dose of vaccine containing similar components. (See CONTRAINDICATIONS and ADVERSE REACTIONS.)

Syncope (fainting) has been reported following vaccination with TYPHIM Vi®. Procedures should be in place to prevent falling injury and manage syncopal reactions.

Administration Route-Related Precautions

Do not administer TYPHIM Vi® by intravascular injection: ensure that the needle does not penetrate a blood vessel.

TYPHIM Vi® should not be administered into the buttocks.

Febrile or Acute Disease

Vaccination must be postponed in case of febrile or acute disease. However, a disease with a low-grade fever should not usually be a reason to postpone vaccination.

Hematologic

As with all injectable vaccines, TYPHIM Vi® must be administered with caution to persons suffering from coagulation disorders or on anticoagulant therapy to avoid the risk of hematoma formation following an intramuscular administration.

Immune

The possibility of allergic reactions in persons sensitive to components of the vaccine should be evaluated. Epinephrine Hydrochloride Solution (1:1,000) and other appropriate agents should be available for immediate use in case an anaphylactic or acute hypersensitivity reaction occurs. Health professionals should be familiar with current recommendations for the initial management of anaphylaxis in non-hospital settings, including proper airway management.

As each dose may contain traces of formaldehyde and casein, which are used during vaccine production, caution should be exercised when the vaccine is administered to subjects with hypersensitivity to these substances.

Immunocompromised persons (whether from disease or treatment) may not obtain the expected immune response. If possible, consideration should be given to delaying vaccination until after the completion of any immunosuppressive treatment. Nevertheless, vaccination of persons with chronic

immunodeficiency such as HIV infection is recommended even if the antibody response might be limited.

No data are available on the response to TYPHIM Vi® in chronic *S. typhi* carriers.

Protection

As with any vaccine, immunization with TYPHIM Vi® may not protect 100% of susceptible individuals.

This vaccine will not provide protection against species of *Salmonella* other than *S. typhi* or against other bacteria that cause enteric disease. Immunity may be overwhelmed by a large inoculum of *S. typhi*. Vaccinees should be informed that immunization is only one preventative measure, and that care in the selection of food and water is of primary importance.

If the vaccine is administered to persons travelling to countries where typhoid fever is endemic less than 2 weeks prior to departure, optimum antibody protection may not yet be reached.

7.1 Special Populations

7.1.1 Pregnant Women

Animal reproduction studies have not been conducted with TYPHIM Vi®.

Data on the use of this vaccine in pregnant woman are limited. Therefore, the administration of the vaccine during pregnancy is not recommended. TYPHIM Vi® should be given to pregnant women only if clearly needed and following an assessment of the risks and benefits.

7.1.2 Breast-feeding

It is not known whether this vaccine is excreted in human milk. Caution must be exercised when TYPHIM Vi® is administered to a breast-feeding mother.

7.1.3 **Pediatrics** (≥ 2 years of age)

TYPHIM Vi® is not approved for use in children below 2 years of age.

8 ADVERSE REACTIONS

8.1 Adverse Reaction Overview

Adverse event information is derived from clinical trials and worldwide post-marketing experience

In clinical studies, children (aged ≥ 2 years) and adults received TYPHIM Vi® either in a single injection or as a second injection.

The most frequently reported adverse reaction in all age groups after administration of TYPHIM Vi® was injection site pain. In adults 18 years of age and older, myalgia and fatigue were the most frequently reported systemic reactions. In children and adolescents (from 2 through 17 years of age), myalgia and headache were the most frequently reported systemic reactions.

The adverse reactions observed during clinical trials were generally of mild to moderate intensity and appeared within 3 days after vaccination. Most reactions resolved spontaneously within 1 to 3 days after onset.

8.2 Clinical Trial Adverse Reactions

Because clinical trials are conducted under very specific conditions, the adverse reaction rates observed in the clinical trials may not reflect the rates observed in practice. The adverse reaction information from clinical trials does however, provide a basis for identifying the adverse events that appear to be related to vaccine use and for approximating rates of those events.

A pooled analysis has been performed on 6 studies sharing the same safety standard integrating data from 1,532 subjects (97 children and adolescents from 2 through 17 years of age and 1,435 adults).

Table 2 summarizes the frequencies of subjects experiencing at least one solicited adverse reaction that was recorded within 7 days following vaccination in 1,435 adults and 97 children and adolescents from 2 through 17 years of age.

Table 2: Solicited Adverse Reactions within 7 Days after Vaccination with TYPHIM Vi®

	Children and Adolescents 2 – 17 years (N=97)	**Adults** ≥ 18 years (N=1,435)
Adverse Reactions	**%† - Frequency**	**%† - Frequency**
General disorders and administration site conditions		
Injection site pain	52.6%	75.6%
Injection site erythema	14.4%	7.7%
Injection site swelling/oedema/induration	16.5%	6.0%
Malaise	6.3%	13.3%
Fever	1.0%	0%
Fatigue/asthenia	4.8%	25.0%
Nervous system disorders		
Headache	13.5%	7.8%
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Myalgia	14.6%	47.1%

N: Number of subjects analyzed according to safety analysis set.

†: For each reaction, the frequency has been defined by the number of subjects experiencing the reaction divided by the number of subjects with available data.

Injection site pruritus was an unsolicited adverse reaction recorded 28 days following vaccination with TYPHIM Vi®. The frequency of adult ≥ 18 years (N=1435) subjects experiencing this adverse reaction was observed to be 0.1%.

The percentage of adverse reactions reported from 2 other controlled clinical trials is presented in Table 3 and Table 4.

A controlled clinical trial was conducted in Indonesia in 268 children 1 to 12 years of age.

Table 3: Percentage of children 1 to 12 years presenting with injection site or systemic reactions after immunization with TYPHIM Vi®

	CHILDREN (AGE IN MONTHS)		
	12 - 24 (n = 21)	**24 - 60 (n = 66)**	**60 - 144 (n = 88)**
Injection Site Reactions (%)			
Soreness at the injection site	4.8	4.6	21
Pain at the injection site	9.6	9.1	19
Erythema at the injection site	0	4.6	10.2
Induration	4.8	3	2.3
Systemic Reactions (%)			
Fever	0	3	3.4
Headache	0	0	0
Decreased Activity	0	4.6	0
Rash	0	0	0

Two clinical trials were conducted in Houston, Texas on 154 adults 18-40 years old. No severe or unusual side effects were observed.

Table 4: Percentage of 18 to 40-year-old adults presenting with injection site or systemic reactions within the first 24 to 48 hours after immunization with TYPHIM Vi®

REACTION	TYPHIM Vi® Trial 1 (n = 54)	TYPHIM Vi® Trial 2 (n = 98)
Injection Site Reactions (%)		
Injection site tenderness	98	96.9
Injection site pain	40.7	26.5
Induration	14.8	5.1
Erythema at injection site	3.7	5.1
Systemic Reactions (%)		
Malaise	24	8.3
Fever	2	3.1
Headache	20.3	16.3
Myalgia	7.4	3.1

Table 4: Percentage of 18 to 40-year-old adults presenting with injection site or systemic reactions within the first 24 to 48 hours after immunization with TYPHIM Vi® (continued)

REACTION	TYPHIM Vi® Trial 1 (n = 54)	TYPHIM Vi® Trial 2 (n = 98)
Nausea	1.9	8.1
Vomiting	1.9	0
Diarrhea	0	3.0

Adults who received a booster dose of TYPHIM Vi® 27 to 34 months following the initial dose were more likely to develop erythema and/or induration (10/55) than those given a first dose (13/182), but the rate of systemic reactions was not increased.

8.5 Post-Market Adverse Reactions

The following additional adverse events have been reported during the marketing use of TYPHIM Vi®. Because these events are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to vaccine exposure.

- **Gastrointestinal Disorders**
  Nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain
- **General Disorders and Administration Site Conditions**
  Injection site inflammation, lymphadenopathy, flu-like episode
- **Immune System Disorders**
  Anaphylactic/anaphylactoid reactions, including shock, serum sickness
- **Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders**
  Arthralgia, cervical pain
- **Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders**
  Asthma
- **Nervous System Disorders**
  Headache, Vasovagal syncope with and without convulsions, loss of consciousness
- **Skin and Subcutaneous Tissue Disorders**
  Allergic type reactions such as pruritus, rash, urticaria

Health professionals should report any adverse occurrences temporally associated with the administration of the product in accordance with local requirements and to the Pharmacovigilance Department, Sanofi Canada, 2905 Place Louis-R-Renaud, Laval, QC, H7V 0A3, Canada. 1-888-621-1146 (phone).

9 DRUG INTERACTIONS

9.2 Drug Interactions Overview

Immunosuppressive treatments may interfere with the development of the expected immune response. (See WARNINGS AND PRECAUTIONS). No interaction with other medication is currently known.

9.4 Drug-Drug Interactions

Concomitant Vaccine Administration

TYPHIM Vi® may be administered simultaneously with other vaccines commonly administered to international travellers, including vaccines which protect against meningococcus (groups A and C), hepatitis A, and yellow fever. There is no known interaction between TYPHIM Vi® and other live or inactivated vaccines. As the vaccine is inactivated, concomitant administration of other vaccine(s) given at other injection sites is unlikely to interfere with immune responses. Vaccines administered simultaneously should be given at separate sites using separate syringes.

10 CLINICAL PHARMACOLOGY

10.1 Mechanism of Action

This vaccine contains purified Vi capsular polysaccharide of *Salmonella typhi* (Ty2 strain). TYPHIM Vi® confers significant protection against typhoid fever based on the production of measurable antibodies, predominantly of the IgG class. Immunity appears within 2 to 3 weeks after injection and lasts around 3 years.

10.2 Pharmacodynamics

In the two clinical efficacy trials performed in highly endemic areas, the level of protection conferred (versus typhoid fever) by a single dose of the vaccine has been observed as 77% in Nepal and 55% in South Africa. In non-endemic countries, seroconversion is obtained in more than 90% of subjects after a single injection.

10.3 Pharmacokinetics

Duration of Effect

The duration of protective immunity resulting from TYPHIM Vi® vaccination depends on the endemic area. Antibody titres fall with time after vaccination and immunity is thought to last around 3 years.

11 STORAGE, STABILITY AND DISPOSAL

Store at 2° to 8°C (35° to 46°F). **Do not freeze**. Discard product if exposed to freezing.

Protect from light.

12 SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS

Do not use the vaccine after the expiration date.

PART II: SCIENTIFIC INFORMATION

13 PHARMACEUTICAL INFORMATION

Drug Substance

Proper name: *Salmonella typhi* Vi Capsular Polysaccharide Vaccine

Product Characteristics

TYPHIM Vi® is a sterile, clear, colourless solution ready for intramuscular injection. The antigenic component is the cell surface Vi polysaccharide extracted from *Salmonella typhi* strain TY2. The organism is grown in a semi-synthetic medium. Casein-derived raw materials are used early in manufacturing during the fermentation process. The capsular polysaccharide is precipitated from the concentrated culture supernatant by the addition of hexadecyltrimethylammonium bromide and the product is purified by differential centrifugation and precipitation. Phenol, 1.100 mg per 0.5 mL dose, is added as a preservative. Each 0.5 mL dose of vaccine is formulated to contain 25 mcg of purified Vi capsular polysaccharide.

14 CLINICAL TRIALS

14.1 Trial Design and Study Demographics

Table 5: Summary of demographics and study design of the trials with TYPHIM Vi®

Study #	Trial Design	Dosage, Route of Administration and Duration	Study subjects receiving TYPHIM Vi®	Age Range
Nepal	double-blind, randomized, controlled trial	0.5 mL, I.M.	3457	5-44 years
South Africa	double-blind, randomized, controlled trial	0.5 mL, I.M.	5692	5-15 years
Houston 1	double-blind, randomized, controlled trial	0.5 mL, I.M.	54	20-40 years
Houston 2	double-blind, randomized trial (lot consistency study)	0.5 mL, I.M.	100	20-40 years
Indonesia	double-blind, randomized, controlled trial	0.5 mL, I.M.	268	1-12 years

14.2 Study Results

Efficacy

The protective efficacy against typhoid fever of a single intramuscular injection of 25 mcg of TYPHIM Vi® was assessed in clinical trials. A randomized, double-blind, controlled trial done in Nepal focused on a target population 5 - 44 years of age. There were 6,907 vaccinated subjects, of whom 6,438 were members of the target population; 3,457 received TYPHIM Vi® and 3,450 received the control vaccine. There were 165 children under 5 years of age and 304 adults over 44. The protective efficacy of TYPHIM Vi® is approximately 75% as shown in Table 6. The seroconversion rates (≥4-fold rise in serum antibodies), 76.9% in the 5 - 14 year age group, 79.1% in the 15 - 44 year age group and 62.5% in the over 45 - 55 year age group, were similar to the protective efficacy. This provides evidence that serum antibodies to the Vi antigen confer immunity to typhoid fever.

Table 6: Efficacy of TYPHIM Vi® against typhoid fever in Nepal

TYPHOID FEVER CASES	VACCINE		EFFICACY %
	TYPHIM Vi®	Control	
Culture Positive	9	32	72
Clinically Suspected	5	25	80
Combined	14	57	75

In a second double-blind, controlled efficacy trial conducted in South Africa 11,384 children ages 5 - 16 were immunized with TYPHIM Vi® or a control vaccine, while a total of 23,075 children were followed. A total of 239 cases of blood-culture proven *S. typhi* infection occurred during the 21 month follow-up period among the 23,075 children participating (5.9 cases per annum, per 1,000 children). There were 173 cases in the unvaccinated group (n = 11,691) (8.5 cases per annum, per 1,000 children), 47 cases in the children immunized with control vaccine (4.7 cases per annum, per 1,000 children) and 19 cases in children immunized with the TYPHIM Vi® vaccine (1.9 cases per annum, per 1,000 children). The incidence of typhoid in the TYPHIM Vi® immunized children was significantly lower than in the control vaccinated children ($p < 0.001$). Estimates of vaccine efficacy after 21 months ranged from 60% (comparison to control group, all cases from date of immunization) to 81% (comparison to untreated group, all cases 6 weeks post immunization). Serology in a random sample of 0.5% of vaccinees showed an increase in anti-Vi antibodies as measured by radioimmunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay. Antibody levels remained significantly elevated at 6 and 12 months post vaccination. Follow-up for 3 years following immunization showed a Vi vaccine efficacy of 50% in the third year.

A double-blind, controlled safety and immunogenicity trial of TYPHIM Vi® involving 268 Indonesian children was designed to include younger children. The overall seroconversion rate was 98.7% one month after vaccination. The seroconversion rates for the different age groups were: 100% for 12 – 24 months, 98% for 24 – 60 months and 99% for children 60 – 144 months. Although antibody levels to Vi antigen are generally correlated with the protective levels, there are no specific data available to

substantiate the efficacy in children 2 to 5 years old. No data are available on revaccination doses in children.

In the developed world, most individuals have not had previous exposure to *S. typhi*. Immunogenicity trials performed in Houston, Texas in a racially mixed adult American population (n = 182) showed seroconversion rates and antibody levels equal to, or greater than, those seen in South Africa or Nepal. A four-fold rise in antibody level occurred by 1 week in 60%, by 2 weeks in 80%, and by one month in 93% of those immunized with TYPHIM Vi®. In a sub-group followed for nearly three years post-immunization (n = 39), protective levels of antibody were still evident in 64% of individuals at 11 months and in 38% at 27 months. A second dose of TYPHIM Vi® given at 27 – 34 months following initial immunization elicited antibody levels similar to those observed following the first dose.

French military experience suggests a high level of effectiveness when travelers from the developed world have been vaccinated with TYPHIM Vi®. Between 1991 – 1995, more than 1.3 million members of the French military were vaccinated with TYPHIM Vi®. Epidemiological surveillance was conducted through hospitalization and laboratory registries. Although 225,000 individuals travelled to endemic areas with an estimated exposure to *S. typhi* of 16 million person days, no cases of typhoid fever were reported.

A clinical trial involving 400 Belgian adults compared the tolerability and immunogenicity of a commercially available Vi polysaccharide vaccine to TYPHIM Vi®. TYPHIM Vi® produced a more immediate immune response with 86.4% of individuals who received TYPHIM Vi® seroconverting by day 7 compared to only 65.6 – 76.7% of those receiving the other vaccine.

Safety

Adverse reactions reported after vaccination with TYPHIM Vi® were usually mild and short lasting. They consisted mainly of injection site reactions (pain, edema, redness) and mild systemic reactions such as headache or malaise (See ADVERSE REACTIONS). Tolerance has been studied in more than 10,000 subjects both in countries of high and low endemicity.

ADDITIONAL RELEVANT INFORMATION

Salmonella typhi (*Salmonella enterica* serovar Typhi) is the etiological agent of typhoid fever, an acute, febrile enteric disease transmitted by contaminated water and food. The incidence of typhoid fever is very low in industrialized countries, with an average of 70 cases reported each year in Canada. The greatest risk of typhoid infection for Canadians occurs while they are travelling in countries or regions of countries where sanitation is likely to be poor.

The fatality rate for untreated typhoid fever is approximately 16% but can be reduced to 1% with effective antibiotic therapy. Antibiotic resistance is increasing dramatically among *S. typhi* isolates complicating the treatment of this illness. Surveillance of US typhoid fever cases between 1999-2006 revealed that 43% of clinical isolates were resistant to at least one antimicrobial agent, 13% were multi-drug resistant, and 38% were resistant to nalidixic acid, an indicator of emerging resistance to fluoroquinolones. This compares to only 30% of clinical isolates showing resistance to at least one antimicrobial agent in the period between 1990-1994. Of the US cases of typhoid fever, only 5% of patients reported receiving the typhoid vaccine within 5 years. A Canadian study of samples isolated

from travellers returning from South Asia and their contacts showed that 22% of specimens were resistant to at least 4 antibiotics.

Typhoid vaccination is not required for international travel, but it is recommended for travellers to areas where there is a recognized risk of exposure to *S. typhi*. *S. typhi* is prevalent in many countries of Africa and Asia, as well as Central and South America. Vaccination is particularly recommended for travellers who will have prolonged exposure (>4 weeks) to potentially contaminated food and water in smaller cities, villages, or rural areas in countries with a high incidence of disease. However, even travellers who have been vaccinated should use caution in selecting and handling food and water.

15 MICROBIOLOGY

No microbiological information is required for this drug product.

16 NON-CLINICAL TOXICOLOGY

Literature based data in animals revealed no unexpected findings and no target organ toxicity

PATIENT MEDICATION INFORMATION

READ THIS FOR SAFE AND EFFECTIVE USE OF YOUR MEDICINE

TYPHIM Vi®

***Salmonella typhi* Vi Capsular Polysaccharide Vaccine**

Read this carefully before you start taking TYPHIM Vi®. This leaflet is a summary and will not tell you everything about TYPHIM Vi®. Talk to your doctor, nurse or pharmacist if you have any questions about this vaccine.

What is TYPHIM Vi® used for?

Typhoid fever is an infectious disease spread through food and drink contaminated with the bacteria (*Salmonella typhi*) that causes the illness. It is a serious illness that may be fatal, particularly if not treated promptly.

TYPHIM Vi® is a vaccine used to prevent typhoid fever. This vaccine may be given to persons 2 years of age and older.

How does TYPHIM Vi® work?

TYPHIM Vi® causes the body to produce its own natural protection against typhoid fever. After you receive the vaccine, your body begins to make substances called antibodies. Antibodies help the body to fight disease. If a vaccinated person comes into contact with the germ that causes this disease, the body is usually ready to destroy it.

The majority of persons who are vaccinated with TYPHIM Vi® will produce enough antibodies to provide protection against typhoid fever by 2 weeks after the first vaccination. Individuals travelling to typhoid fever risk areas should receive the vaccine at least 2 weeks prior to departure in order to have an adequate protective response.

However, as with all vaccines, 100% protection cannot be guaranteed.

The body does not develop long-term protection against typhoid fever. Hence repeat vaccination 2-3 years after previous vaccination is recommended for individuals at continued risk of exposure to typhoid fever causing bacteria.

What are the ingredients in TYPHIM Vi®?

Medicinal ingredient: purified component from the bacteria *Salmonella typhi*.

Non-medicinal ingredients: isotonic buffer solution and phenol.

TYPHIM Vi® comes in the following dosage forms:

TYPHIM Vi® is a liquid vaccine that is injected into a muscle. A single dose is 0.5 mL.

Do not use TYPHIM Vi® if:

TYPHIM Vi® should not be used by persons who are known to have a severe allergy to any ingredient in the vaccine or its container, or who have had a severe allergic reaction after receiving a vaccine that contained similar ingredients.

To help avoid side effects and ensure proper use, talk to your doctor or nurse BEFORE you or your child receives TYPHIM Vi®. Talk about any health conditions or problems you or your child may have, including if you or your child:

- **Have a high fever or serious illness**. Delay the vaccination until the person is better.
- **Have an allergy to any component of the vaccine or the container**, including formaldehyde and casein, which are used during vaccine manufacturing and may be present in the vaccine in trace amounts.
- **Have a weakened immune system.** The vaccine may provide you with a lower level of protection than it does for people with healthy immune systems. If possible, try to postpone the vaccination until after you have completed the treatment that affects your immune system.
- **Have a bleeding disorder or taking blood thinning medications.** Tell the person giving you the injection about your condition. The injection must be done carefully to prevent excessive bleeding.
- **Are pregnant or breast-feeding.** It is important that you understand the risks and benefits of vaccination. Tell the person giving you the injection if you are pregnant or breast-feeding. The health care professional will recommend whether or not you should receive TYPHIM Vi®.
- **Have fainted with a previous injection.** Fainting can occur following vaccination. Appropriate measures should be taken to prevent falling injury.

Tell your healthcare professional about all the medicines you take, including any drugs, vitamins, minerals, natural supplements or alternative medicines.

DO NOT mix TYPHIM Vi® with other vaccines or medicinal products in the same syringe. However, TYPHIM Vi® may be given with other vaccines such as for meningitis, hepatitis A, and yellow fever during the same visit as long as injected into separate sites.

How to take TYPHIM Vi®:

Usual Dose:

A single dose of 0.5 mL is recommended for immunization of persons 2 years of age and older.

The vaccine should be given in the muscle, preferably in the deltoid (shoulder) region.

Overdose:

If you think you, or a person you are caring for, have taken too much TYPHIM Vi®, contact a healthcare professional, hospital emergency department, or regional poison control centre immediately, even if there are no symptoms.

Missed Dose:

Not applicable to this vaccine.

What are the possible side effects from using TYPHIM Vi®?

These are not all the possible side effects you may feel when taking TYPHIM Vi®. If you experience any side effect not listed here, contact your healthcare professional.

A vaccine, like any medicine, may cause serious problems, such as severe allergic reactions. The risk of TYPHIM Vi® causing serious harm is extremely small. The small risks associated with TYPHIM Vi® are much less than the risks associated with getting the disease.

Tell your doctor, nurse or pharmacist as soon as possible if you do not feel well after receiving TYPHIM Vi®.

Serious side effects are rare.

Some people who receive TYPHIM Vi® may have mild side effects such as pain or tenderness at the injection site, associated with redness and swelling. Other possible side effects commonly reported may include fever, headache, general feeling of weakness and discomfort, and muscle pain. These side effects usually go away within a few days.

If you have a troublesome symptom or side effect that is not listed here or becomes bad enough to interfere with your daily activities, talk to your healthcare professional.

Reporting Suspected Side Effects for Vaccines

For the general public: Should you experience a side effect following immunization, please report it to your healthcare professional.

Should you require information related to the management of the side effect, please contact your healthcare professional. The Public Health Agency of Canada, Health Canada and Sanofi Pasteur cannot provide medical advice.

For healthcare professionals: If a patient experiences a side effect following immunization, please complete the Adverse Events Following Immunization (AEFI) Form appropriate for your province/territory (http://www.phac-aspc.gc.ca/im/aefi-essi-form-eng.php) and send it to your local Health Unit.

Storage:

Store the vaccine in a refrigerator at 2° to 8°C (35° to 46°F). **Do not freeze.** Throw the product away if it has been exposed to freezing.

Protect from light.

Do not use after the expiration date.

Keep out of reach and sight of children.

If you want more information about TYPHIM Vi®:

- Talk to your healthcare professional
- Find the full product monograph that is prepared for healthcare professionals and includes this Patient Medication Information by visiting the Health Canada website: (http://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database); the Sanofi Canada website (www.sanofi.ca) or by calling the vaccine producer, Sanofi Pasteur at 1-888-621-1146 (no charge)

This leaflet was prepared by Sanofi Pasteur Limited.

Last Revised: June 15, 2021

R7 0521 Canada

カナダ添付文書（参考和訳）

製品概要

患者向け医薬品情報を含む

TYPHIM Vi®

チフス菌 Vi 莢膜多糖体ワクチン

筋注用溶液

0.5 mL の単回接種には、チフス菌（Ty2 株）の精製 Vi 莢膜多糖体 25 µg が含まれる。

腸チフス熱予防のための能動免疫剤

ATC：コード J07AP03

Sanofi Pasteur Limited
Toronto, ON Canada
www.sanofi.ca

初回承認日：
1994 年 12 月 14 日

改訂年月日：
2021 年 6 月 15 日

提出管理番号：241511

最近の主なラベル変更

6 剤形、含量、組成及び包装	2018 年 12 月

目次

承認時に該当しない項目は記載しない。

最近の主なラベル変更 2
パート I： 医療従事者向け情報 4
1 効能又は効果 4
1.1 小児 4
2 禁忌 4
4 用法・用量 5
4.1 接種に関する考慮事項 5
4.2 推奨用量及び用量調節 5
4.4 接種方法 5
5 過量接種 5
6 剤形、含量、組成及び包装 6
7 警告及び使用上の注意 7
7.1 特別な集団 8
8 副反応 8
8.1 副反応の概要 8
8.2 臨床試験における副反応 9
8.5 市販後の副反応 11
9 薬物相互作用 12
9.2 薬物相互作用の概要 12
9.4 薬物相互作用 12
10 臨床薬理 12
10.1 作用機序 12
10.2 薬力学 12

10.3 薬物動態 12
11 保管、安定性及び廃棄 12
12 取扱い上の特別な注意 12
パート II： 科学的情報 13
13 製剤情報 13
14 臨床試験 13
14.1 治験デザイン及び治験の人口統計学的特性 13
14.2 試験結果 14
15 微生物学 16
16 非臨床毒性 16
患者向け医薬品情報 17

パートⅠ：　医療従事者向け情報

1　効能又は効果

TYPHIM Vi®は、腸チフス熱を引き起こす細菌であるチフス菌に対する能動免疫を適応とする。

本剤は、以下の状況において、2 歳以上の人への能動免疫として推奨される：

1. 流行地域又は蔓延地域への旅行者、あるいは衛生状態が疑わしい地域への旅行者、及び特に汚染された可能性のある食品や水への長期間の曝露が予想される旅行者。
2. 胃酸分泌が低下又は欠如している旅行者。
3. チフス菌キャリアーへの家庭内又は濃厚接触が継続している者。
4. チフス菌の培養菌を頻繁に取り扱う検査作業者。

1.1　小児

小児（2 歳以上）：本剤は 2 歳以上の人への能動免疫として推奨される。

小児（0～2 歳未満）：カナダ保健省にはデータがないため、本剤は 2 歳未満の小児への使用は承認されていない。

2　禁忌

過敏症

本剤のいずれかの成分又はその容器に対する既知の全身性過敏症反応、又は本剤若しくは 1 つ以上の同一成分を含有するワクチンの接種後に生命を脅かす反応が発現したことがある者へのワクチン接種は禁忌である（用法・用量の項参照）。

4　用法・用量

4.1　接種に関する考慮事項

接種経路に関連する注意事項については警告及び使用上の注意の項を参照のこと。

4.2　推奨用量及び用量調節

成人及び小児に対する推奨用量は、0.5 mL の単回筋肉内注射である。

チフス菌への反復又は継続的な曝露条件下では、3 年ごとの再接種が推奨される。

4.4　接種方法

使用前に粒子状物質や変色がないか点検する。これらの状態が認められる場合は、本剤を接種しないこと。（用法・用量、剤形、含量、組成及び包装の項参照）。

接種前に、**プレフィルドシリンジをよく振り**、溶液を均一に分散させる。

シリンジから先端キャップを取り外し、適切な長さの滅菌針を取り付け、ワクチンを筋肉内注射する。

反復接種バイアルを使用する場合は、溶液を均一に分散させるために**バイアルをよく振ること**。ストッパー又は金属製シールを所定の位置のまま取り外さないこと。適切な殺菌剤でバイアルストッパーを洗浄する。各接種分の抜き取りには無菌法を使用しなければならない。疾患の伝播を防ぐため、接種者ごとに別の滅菌針及びシリンジ、又は滅菌使い捨てユニットを使用する。

筋肉内に接種する。望ましい注射部位は三角筋又は大腿中央部の前外側（外側広筋）である。

注射針のキャップは閉めず、バイオハザード廃棄物ガイドラインに従って廃棄すること。

永久的な個人予防接種記録を患者に渡す。さらに、医療従事者は、各患者の永久的な医療記録に予防接種歴を記録することが不可欠である。この永久的な診療記録には、ワクチンの名称、接種日、用量、製造者、ロット番号を記載する。

5　過量接種

薬剤の過量接種が疑われる場合は、地域の中毒事故管理センターに連絡すること。

6　剤形、含量、組成及び包装

患者のワクチン接種の記録管理と安全性モニタリングのためのワクチンのトレーサビリティを確保するために、医療従事者は、接種の日時、接種量（該当する場合）、接種部位及び接種経路、ワクチンの商標名及び一般名、製品ロット番号、使用期限を記録する必要がある。

表 1:　剤形、含量、組成及び包装

接種経路	剤形／含量／組成	非医薬品成分
筋肉内注射	各 0.5 mL 用量は以下を含有するよう処方されている： **有効成分：** チフス菌（Ty2 株）の精製 Vi 莢膜多糖体：　25 µg	等張緩衝液、フェノール（保存剤として）

性状

本剤は、筋肉内注射用の無色透明の無菌溶液として供給される。

成分	量 （接種量 0.5 mL あたり）
チフス菌（Ty2 株）の精製 Vi 莢膜多糖体	25 mcg
フェノール（保存剤として）	1.100 mg
等張緩衝液	最高 0.5 mL

包装

プレフィルドシリンジ　0.5 mL x 1 本、2 本の針から選択
（1 x 25G x 16 mm 及び 1 x 25G x 25 mm）

バイアル　1 x 10 mL（20 回分）

本剤のシリンジのバイアルストッパー及びプランジャーストッパーには乾燥天然ラテックスゴムは含まれていない。

7　警告及び使用上の注意

一般事項

医療従事者は、本剤の接種前に、ワクチン接種のベネフィット及びリスクを接種者、その親又は保護者に説明するとともに、接種者の最近の健康状態について尋ね、本剤又は類似のワクチンに対する過敏症の可能性に関する接種者の病歴、過去のワクチン接種歴、予防接種に対する禁忌の有無を確認し、予防接種前に接種者、親又は保護者に提供すべき情報に関する地域の要件を遵守する必要がある。

類似成分を含有するワクチンの過去の接種後の副反応の症状及び／又は徴候の有無について接種者、親又は保護者に質問することが極めて重要である。（禁忌及び副反応の項参照）。

本剤の接種後に失神が報告されている。転倒による傷害を予防し、失神反応を管理するための手順を整備する必要がある。

接種経路に関連する注意事項

本剤を血管内注射しないこと：注射針が血管を貫通しないようにすること。

本剤を臀部に接種しないこと。

発熱性疾患又は急性疾患

発熱又は急性疾患の場合はワクチン接種を延期しなければならない。しかし、低グレードの発熱を伴う疾患は、通常、ワクチン接種を延期する理由とはならない。

血液

すべての注射用ワクチンと同様に、血液凝固障害を有する者又は抗凝固療法を受けている者には、筋肉内接種後の血腫形成リスクを回避するため、本剤を慎重に接種すること。

免疫

本剤の成分に過敏な人においてはアレルギー反応の可能性を評価すること。アナフィラキシー反応又は急性過敏症反応が生じた場合に備えて、エピネフリン塩酸塩溶液（1:1000）及び他の適切な薬剤を直ちに使用できるようにしておくこと。医療従事者は、適切な気道管理を含め、病院以外の環境におけるアナフィラキシーの初期管理に関する最新の推奨事項に精通しておくこと。

各接種量には、ワクチン製造中に使用される微量のホルムアルデヒド及びカゼインが含まれる可能性があるため、これらの物質に対する過敏症を有する被験者に本剤を接種する場合は注意が必要である。

免疫不全者（疾患又は治療によるものかを問わない）は、期待された免疫応答が得られない可能性がある。可能であれば、免疫抑制療法の完了後までワクチン接種を延期することを検討すべきである。しかし、抗体反応が限定的であっても、HIV 感染などの慢性免疫不全症の被験者へのワクチン接種が推奨される。

慢性チフス菌キャリアーにおける本剤への反応に関するデータは得られていない。

防御

他のワクチンと同様に、本剤の予防接種では感受性者の 100%を防御できないと考えられる。

本剤は、チフス菌以外のサルモネラ属菌又は腸内疾患を引き起こすその他の細菌に対する防御効果を発揮しない。チフス菌の大量接種により、免疫が抑制されることがある。予防接種は 1 つの予防措置に過ぎず、食品及び水の選択に注意することが最重要である旨をワクチン接種者に説明する必要がある。

腸チフス熱が流行している国へ旅行する旅行者が出発前 2 週間以内にワクチンを接種した場合、最適な抗体防御レベルに達していない可能性がある。

7.1 特別な集団

7.1.1 妊婦

本剤を用いた動物生殖試験は実施されていない。

妊婦における本剤の使用に関するデータは限られている。したがって、妊娠中のワクチン接種は推奨されない。本剤の妊婦への接種は、明らかに必要な場合にのみ、リスク及びベネフィットの評価後に行うこと。

7.1.2 授乳

本剤がヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。本剤を授乳婦に接種する場合には注意すること。

7.1.3 小児（2 歳以上）

本剤の 2 歳未満の小児への使用は承認されていない。

8 副反応

8.1 副反応の概要

有害事象の情報は、臨床試験及び全世界の市販後経験から得られている。

臨床試験では、小児（2 歳以上）及び成人が、単回注射又は 2 回目の注射のいずれかで本剤の接種を受けた。

全年齢群で本剤接種後に最も高頻度に報告された副反応は、注射部位疼痛であった。18 歳以上の成人では、筋肉痛及び疲労が主な全身反応であった。小児及び青年（2 歳から 17 歳）では、筋肉痛及び頭痛が主な全身反応であった。

臨床試験中に認められた副反応は、概して軽度から中等度であり、接種 3 日後に発現した。ほとんどの反応は発現後 1～3 日以内に自然に回復した。

8.2 臨床試験における副反応

臨床試験は非常に特殊な条件下で実施されるため、臨床試験で観察された副反応の発現率は、実際に観察される発現率を反映していない可能性がある。しかし、臨床試験から得られた副反応情報は、ワクチンの使用と関連すると思われる有害事象を特定し、これらの事象の発現率を概算するための基礎となる。

同じ安全性基準を共有する 6 試験について併合解析を実施し、1532 例（2 歳から 17 歳までの小児及び青年 97 例、成人 1435 例）のデータを併合した。

表 2 に、成人 1435 例及び 2 歳から 17 歳の小児及び青年 97 例においてワクチン接種後 7 日以内に記録され、1 件以上発現した非自発報告の副反応の発現頻度を要約する。

表 2： 本剤接種後 7 日以内に発現した非自発報告の副反応

	小児及び青年 2～17 歳 (N=97)	**成人** 18 歳以上 (N=1435)
副反応	**%† - 発現頻度**	**%† - 発現頻度**
一般・全身障害および投与部位の状態		
注射部位疼痛	52.6%	75.6%
注射部位紅斑	14.4%	7.7%
注射部位腫脹／浮腫／硬結	16.5%	6.0%
倦怠感	6.3%	13.3%
発熱	1.0%	0%
疲労／無力症	4.8%	25.0%
神経系障害		
頭痛	13.5%	7.8%
筋骨格系および結合組織障害		
筋肉痛	14.6%	47.1%

N: 安全性解析対象集団に基づく被験者数

†： 各副反応の発現頻度は、副反応が発現した被験者数をデータが得られた被験者数で除して求めた。

注射部位そう痒感は、本剤接種 28 日後に自発報告された副反応である。この副反応が発現した 18 歳以上の成人被験者（1435 例）の発現頻度は 0.1%であった。

他の 2 つの比較対照臨床試験で報告された副反応の割合を表 3 及び表 4 に示す。

1 歳から 12 歳までの小児 268 例を対象に、インドネシアで比較対照臨床試験が実施された。

表 3： 本剤接種後に注射部位反応又は全身反応を発現した 1～12 歳の小児の割合

	小児（月齢）		
	12 - 24 (n = 21)	**24 - 60 (n = 66)**	**60 - 144 (n = 88)**
注射部位反応（%）			
注射部位のヒリヒリする痛み	4.8	4.6	21
注射部位疼痛	9.6	9.1	19
注射部位紅斑	0	4.6	10.2
硬結	4.8	3	2.3
全身反応（%）			
発熱	0	3	3.4
頭痛	0	0	0
活動性低下	0	4.6	0
発疹	0	0	0

2 件の臨床試験がテキサス州ヒューストンの 18～40 歳の成人 154 例を対象に実施された。重度又は異常な副反応は認められなかった。

表 4： 本剤の接種後 24～48 時間以内に注射部位又は全身反応を発現した 18～40 歳の成人の割合

反応	**TYPHIM Vi® 試験 1 (n = 54)**	**TYPHIM Vi® 試験 2 (n = 98)**
注射部位反応（%）		
注射部位圧痛	98	96.9
注射部位疼痛	40.7	26.5
硬結	14.8	5.1
注射部位紅斑	3.7	5.1
全身反応（%）		
倦怠感	24	8.3
発熱	2	3.1
頭痛	20.3	16.3
筋肉痛	7.4	3.1

表 4： 本剤の接種後 24～48 時間以内に注射部位又は全身反応を発現した 18～40 歳の成人の割合（続き）

反応	TYPHIM Vi® 試験 1 (n = 54)	TYPHIM Vi® 試験 2 (n = 98)
悪心	1.9	8.1
嘔吐	1.9	0
下痢	0	3.0

初回接種の 27～34 ヵ月後に本剤の追加接種を受けた成人では、初回接種を受けた成人（13/182 例）と比較して紅斑及び／又は硬結の発現率が高かった（10/55 例）が、全身反応の発現率は上昇しなかった。

8.5 市販後の副反応

本剤の市販後の使用中に以下の有害事象が報告された。これらの事象は規模不明の集団から自発的に報告されたものであるため、正確な発現頻度の推定やワクチン接種との因果関係の確立は不可能である。

- **胃腸障害**
  悪心、嘔吐、下痢、腹痛
- **一般・全身障害および投与部位の状態**
  注射部位炎症、リンパ節症、インフルエンザ様症状
- **免疫系障害**
  ショックを含むアナフィラキシー／アナフィラキシー様反応、血清病
- **筋骨格系および結合組織障害**
  関節痛、頚部痛
- **呼吸器、胸郭および縦隔障害**
  喘息
- **神経系障害**
  頭痛、痙攣を伴う又は伴わない血管迷走神経性失神、頭痛、意識消失
- **皮膚および皮下組織障害**
  アレルギー型反応（そう痒症、発疹、蕁麻疹など）

医療従事者は、本剤の接種と時間的に関連のある有害事象が発現した場合は、各国の要件に従って、Sanofi Canada のファーマコビジランス部門（2905 Place Louis-R-Renaud, Laval, QC, H7V 0A3, Canada）（電話番号：1-888-621-1146）に報告すること。

9　薬物相互作用

9.2　薬物相互作用の概要

免疫抑制治療は、期待される免疫応答の発現を妨げる可能性がある。（警告及び使用上の注意の項参照）。現在、他の薬剤との相互作用は知られていない。

9.4　薬物相互作用

ワクチンの同時接種

本剤は、髄膜炎菌（A 群及び C 群）、A 型肝炎、黄熱など、海外渡航者に一般的に接種される他のワクチンと同時接種してもよい。本剤と他の生ワクチン又は不活化ワクチンとの相互作用は知られていない。本剤は不活化されているため、他のワクチンの他の注射部位への同時接種が免疫応答を妨げる可能性は低い。同時接種するワクチンは、別のシリンジを用いて別の部位で接種すること。

10　臨床薬理

10.1　作用機序

本剤は、チフス菌（Ty2 株）の精製 Vi 莢膜多糖体を含有する。本剤は、主に IgG クラスの測定可能な抗体の産生に基づき、腸チフス熱に対する顕著な予防効果を発揮する。免疫は注射後 2～3 週間以内に発現し、約 3 年持続する。

10.2　薬力学

高流行地域で実施された 2 件の臨床有効性試験では、ワクチン単回接種によって得られる防御レベル（腸チフス熱との比較）が、ネパールでは 77%、南アフリカでは 55%で観察された。非流行国では、単回接種後に 90%を超える被験者で抗体陽転が得られる。

10.3　薬物動態

効果持続期間

本剤接種による防御免疫の持続期間は流行地域によって異なる。抗体価はワクチン接種後に経時的に低下し、免疫は約 3 年持続すると考えられている。

11　保管、安定性及び廃棄

2°C～8°C（35°F～46°F）で保存すること。**凍結させないこと。**凍結した製品は廃棄すること。

遮光すること。

12　取扱い上の特別な注意

使用期限を過ぎたワクチンは使用しないこと。

パート II： 科学的情報

13 製剤情報

原薬

正式名称：チフス菌 Vi 莢膜多糖体ワクチン

製品特性

本剤は、筋肉内注射用の無色透明の無菌溶液である。抗原成分は、チフス菌 TY2 株から抽出した細胞表面の Vi 多糖体である。細菌は半合成培地で増殖させる。カゼイン由来原材料は、発酵工程における製造初期に使用される。濃縮培養上清に臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウムを加えて莢膜多糖体を沈殿させ、微分遠心分離と沈殿により精製する。フェノール 1.100 mg/0.5 mL を保存剤として添加する。各 0.5 mL 用量のワクチンは、精製 Vi 莢膜多糖体 25 µg を含有するよう処方されている。

14 臨床試験

14.1 治験デザイン及び治験の人口統計学的特性

表 1： 本剤を用いた試験の人口統計学的特性及び試験デザインの要約

試験番号	試験デザイン	接種量、接種経路及び接種期間	本剤接種例数	年齢範囲
ネパール	二重盲検、無作為化、比較対照試験	0.5 mL、筋肉内	3457	5～44 歳
南アフリカ	二重盲検、無作為化、比較対照試験	0.5 mL、筋肉内	5692	5～15 歳
ヒューストン 1	二重盲検、無作為化、比較対照試験	0.5 mL、筋肉内	54	20～40 歳
ヒューストン 2	二重盲検、無作為化試験（ロット一貫性試験）	0.5 mL、筋肉内	100	20～40 歳
インドネシア	二重盲検、無作為化、比較対照試験	0.5 mL、筋肉内	268	1～12 歳

14.2 試験結果

有効性

臨床試験において、本剤 25 μg の単回筋肉内注射の腸チフス熱に対する予防効果が評価された。ネパールで実施された無作為化、二重盲検、比較対照試験では、5～44 歳以上の対象集団に焦点を当てた。ワクチン接種を受けた被験者は 6907 例であり、このうち 6438 例が対象集団に含まれていた。3457 例に本剤を、3450 例に対照ワクチンを接種した。5 歳未満の小児は 165 例、44 歳超の成人は 304 例であった。表 6 に示すように、本剤の予防効果は約 75%である。抗体陽転率（血清抗体の 4 倍以上の上昇）は 5～14 歳群で 76.9%、15～44 歳群で 79.1%、45～55 歳超群で 62.5%であり、予防効果と同程度であった。これは、Vi 抗原に対する血清抗体が腸チフス熱に対する免疫を付与するというエビデンスを提供する。

表 6： ネパールにおける腸チフス熱に対する本剤の有効性

腸チフス熱症例	ワクチン		有効性（%）
	TYPHIM Vi®	対照	
培養陽性	9	32	72
臨床的に疑われる	5	25	80
合算	14	57	75

南アフリカで実施された別の二重盲検、比較対照有効性試験では、5～16 歳の小児 11384 例に本剤又は対照ワクチンを接種し、合計 23075 例の小児を追跡した。
参加した小児 23075 例のうち、21 ヵ月間の追跡調査期間中に、血液培養で証明されたチフス菌感染が計 239 例発現した（小児 1000 例あたり年間 5.9 例）。非ワクチン接種群（11691 例）の症例は 173 例（小児 1000 例あたり年間 8.5 例）、対照ワクチン接種群の小児では 47 例（小児 1000 例あたり年間 4.7 例）、本剤接種群の小児では 19 例（小児 1000 例あたり年間 1.9 例）であった。本剤を接種した小児における腸チフスの発現率は、対照ワクチンを接種した小児よりも有意に低かった（p <0.001）。21 ヵ月後のワクチンの有効性の推定値は、60%（対照群との比較、全例で接種日から）から 81%（非接種群との比較、全例で接種後 6 週間）の範囲であった。接種者の 0.5%から無作為に抽出した検体を用いた血清学的検査では、ラジオイムノアッセイ及び酵素結合免疫吸着測定法で測定した抗 Vi 抗体の増加が認められた。抗体濃度はワクチン接種から 6 ヵ月後及び 12 ヵ月後も依然として有意に高値であった。予防接種後 3 年間の追跡調査では、3 年目の Vi ワクチンの有効性は 50%であった。

インドネシア人の小児 268 例を対象とした本剤の安全性及び免疫原性を検討する二重盲検、対照試験は、年少の小児を組み入れるようデザインされた。全体の抗体陽転率は接種 1 ヵ月後で 98.7%であった。異なる年齢群の抗体陽転率は、生後 12 ヵ月～24 ヵ月の小児で 100%、24 ヵ月

～60 ヵ月の小児で 98%、生後 60 ヵ月～144 ヵ月の小児で 99%であった。Vi 抗原に対する抗体レベルは一般に防御レベルと相関しているが、2～5 歳の小児における有効性を実証する特定のデータはない。小児における再接種量に関するデータは得られていない。

先進国では、ほとんどの人はこれまでにチフス菌に曝露されたことがない。様々な人種の成人米国人集団（182 例）を対象にテキサス州ヒューストンで実施された免疫原性試験は、抗体陽転率及び抗体レベルが南アフリカ又はネパールで認められたレベルと同等以上であることを示した。本剤接種者の 60%では 1 週間後までに、80%では 2 週間後までに、93%では 1 ヵ月後までに抗体レベルが 4 倍に上昇した。接種後約 3 年間追跡した部分集団（39 例）では、抗体の防御レベルは 11 ヵ月目には 64%、27 ヵ月目には 38%で依然として明らかであった。初回接種の 27～34 ヵ月後に本剤を 2 回目に接種したところ、初回接種後と同程度の抗体レベルが誘導された。

フランス軍のデータは、先進国の旅行者が本剤の接種を受けたときの高い有効性を示唆している。1991～1995 年に、フランス軍の 130 万人以上が本剤の接種を受けた。入院及び臨床検査レジストリを通じて疫学的調査を実施した。225000 人が流行地域に渡航し、1600 万人/日のチフス菌曝露が推定されたが、腸チフス熱の症例は報告されなかった。

ベルギーの成人 400 例を対象とした臨床試験で、市販の Vi 多糖体ワクチンの忍容性及び免疫原性を本剤と比較した。接種後 7 日目までの抗体陽転率は、本剤接種群では 86.4%であったのに対し、他のワクチン接種群では 65.6%～76.7%にとどまり、本剤でより迅速な免疫応答が認められた。

安全性

本剤接種後に報告された副反応は通常軽度であり、持続期間は短かった。主な副反応は注射部位反応（疼痛、浮腫、発赤）及び頭痛や倦怠感などの軽度の全身反応であった（副反応参照）。忍容性は、高流行国及び低流行国のいずれの国においても 10000 例を超える被験者で検討されている。

その他の関連情報

チフス菌（*Salmonella enterica* serovar Typhi）は、汚染された水及び食物によって伝染する急性熱性腸疾患である腸チフス熱の病原体である。先進工業国における腸チフスの発現率は極めて低く、カナダでは毎年平均 70 例が報告されている。カナダ人における腸チフス感染の最大のリスクは、衛生状態が不十分である可能性が高い国又は地域への旅行中に発生する。

未治療の腸チフス熱の致死率は約 16%であるが、有効な抗生物質療法により 1%まで低下させることができる。この疾患の治療を複雑にするチフス菌分離株では抗生物質耐性が劇的に増加している。1999～2006 年の米国腸チフス熱症例のサーベイランスでは、臨床分離株の 43%が 1 種類以上の抗菌薬に耐性であり、13%が多剤耐性、38%がフルオロキノロン系薬に対する耐性出現の指標であるナリジクス酸に耐性であることが明らかになった。これに対し、1990～1994 年に 1 種類以上の抗菌薬に対して耐性を示した臨床分離株はわずか 30%であった。腸チフス熱

の米国症例では、5年以内に腸チフスワクチンの接種を受けたと報告された患者はわずか5%であった。南アジアから帰国した旅行者及びその接触者から分離された検体に関するカナダの研究では、検体の22%が4種類以上の抗生物質に耐性を示した。

腸チフス予防接種は海外旅行では不要であるが、チフス菌に曝露するリスクが認められている地域の旅行者には推奨される。チフス菌は、アフリカ及びアジア、並びに中南米の多くの国で蔓延している。ワクチン接種は、疾患発現率の高い国の小規模な都市、村、又は農村地域において、汚染された可能性のある食品や水に長期間（4 週間超）曝露される旅行者に特に推奨される。しかし、ワクチン接種を受けた旅行者であっても、食品や水の選択及び取扱いには注意が必要である。

15 微生物学

本製剤について微生物学的情報は必要ない。

16 非臨床毒性

動物の文献に基づくデータでは、予期せぬ所見は認められず、標的臓器毒性も認められなかった。

患者向け医薬品情報

薬を安全かつ効果的に使用するために本文書をお読みください

TYPHIM Vi®

チフス菌 Vi 莢膜多糖体ワクチン

本剤の接種を開始する前に本文書をよくお読みください。本文書は要約であり、本剤に関するすべての情報を提供するものではありません。このワクチンについて質問がある場合は、医師、看護師、薬剤師に相談してください。

本剤の用途

腸チフス熱は、その原因となる細菌（チフス菌）に汚染された飲食物を通じて発生する感染症です。特に速やかに治療しなければ死に至る可能性のある重篤な疾患です。

本剤は腸チフス熱を予防するワクチンです。2 歳以上の人に接種することができます。

本剤の作用

本剤により腸チフス熱に対する自然防御作用が得られます。ワクチンの接種を受けると、あなたの体は抗体と呼ばれる物質を作り始めます。抗体は体が病気と闘うのを助けます。ワクチン接種を受けた人がこの病気の原因となる細菌に接触すると、通常、体はそれを破壊する準備が整います。

本剤の接種を受けた人の大半は、初回ワクチン接種から 2 週間後までに、腸チフス熱の予防に十分な抗体を作ります。腸チフス熱のリスクがある地域への旅行者は、適切な防御反応を得るため、出発の 2 週間以上前にワクチンの接種を受ける必要があります。

しかし、すべてのワクチンと同様に、100%の予防を保証することはできません。

体内では、腸チフス熱に対して長期間防御することはできません。したがって、細菌を引き起こす腸チフス熱にかかるリスクが継続している人に対しては、前回のワクチン接種から 2〜3 年後にワクチンの再接種が推奨されます。

本剤の成分

医薬品成分：チフス菌から精製された成分。

医薬品以外の成分：等張緩衝液及びフェノール。

本剤には以下の剤形があります：

本剤は筋肉内に注射する液状ワクチンです。1 回量は 0.5 mL です。

以下の場合本剤を使用しないでください：

ワクチン又はその容器の成分に対して重度のアレルギーがあることがわかっている方、もしくは同様の成分を含むワクチンを接種した後に重度のアレルギー反応を起こしたことがある方は本剤を使用しないでください。

副反応を避け、正しく使用するために、あなたやあなたのお子さんが本剤を接種する前に医師や看護師に相談してください。あなた又はあなたのお子さんが抱えている健康状態又は問題について、あなた又はあなたのお子さんが以下に該当するかどうかを含めて相談してください：

- **高熱や重い病気にかかっている。**体調が良くなるまで接種を延期します。
- ワクチン製造中に使用され、ワクチン中に微量で存在する可能性があるホルムアルデヒド及びカゼインを含む、**ワクチン又は容器のいずれかの成分に対するアレルギーがある。**
- **免疫系が弱まっている。**健康な免疫系を持つ人よりも、ワクチンによって得られる防御レベルが低い可能性があります。可能であれば、免疫系に影響を及ぼす治療が終了するまで、接種を延期するようにしてください。
- **出血障害がある、又は血液をサラサラにするお薬を服用している。**注射をする人にあなたの状態を伝えてください。過度の出血を避けるため、慎重に注射しなければなりません。
- **妊娠中又は授乳中である。**ワクチン接種のリスクとベネフィットを理解することが重要です。妊娠中又は授乳中の場合は、注射をする人に伝えてください。医療従事者が本剤を接種すべきかどうかお伝えします。
- **過去の注射で失神したことがある。**ワクチン接種後に失神が生じることがあります。転倒による負傷を防止するための適切な措置を講じる必要があります。

薬、ビタミン剤、ミネラル、天然サプリメント又は代替医療を含め、使用しているすべての薬を医療従事者に伝えてください。

本剤を同じシリンジ内で他のワクチン又は医薬品と混合しないでください。しかし、別の部位に注射するのであれば、同じ来院時に髄膜炎、A 型肝炎、黄熱など他のワクチンと本剤を同時接種できます。

本剤の接種方法：

通常の接種量：

2 歳以上の方への接種には、0.5 mL の単回接種が推奨されます。

ワクチンは筋肉内、できれば三角筋（肩）に接種します。

過量接種：

あなた、又はあなたが介護している人が本剤を過剰に接種したと思われる場合は、症状がなくても、直ちに医療従事者、病院の救急部門、又は地域の中毒管理センターに連絡してください。

接種忘れ：

本ワクチンには該当しません。

本剤の使用により予想される副反応

これらは本剤を接種したときに感じるかもしれない副反応のすべてではありません。ここに記載されていない副反応が生じた場合は、担当の医療従事者に連絡してください。

どのようなお薬でもそうであるように、ワクチンは重度のアレルギー反応など、重大な問題を引き起こす可能性があります。本剤が重篤な危害を引き起こすリスクは極めて少ないです。本剤に伴うわずかなリスクは、発症に伴うリスクよりもはるかに少ないです。

本剤の接種後、気分がすぐれない場合は、できるだけ早く担当の医師、看護師、薬剤師に伝えてください。

重篤な副反応はまれです。

本剤の接種を受けた方の一部で、注射部位の痛みや圧痛など、赤みや腫れを伴う軽度の副反応が生じる可能性があります。その他によくみられる副反応としては、発熱、頭痛、全身の脱力感や不快感、筋肉痛などがあります。これらの副反応は通常、数日以内に消失します。

ここに記載されていない厄介な症状や副反応が生じた場合、又は日常生活に支障を来すほど重症化した場合は、医療従事者にご相談ください。

ワクチンの副反応の疑いの報告

一般の方へ：予防接種後に副反応がみられた場合は、医療従事者にお知らせください。

副反応の管理に関する情報が必要な場合は、担当の医療従事者に連絡してください。カナダ公衆衛生庁、カナダ保健省及びサノフィパスツールは、医学的助言を提供できません。

医療従事者の方へ：予防接種後に患者さんに副反応が発現した場合は、あなたの州／地域に適切な「予防接種後の有害事象（AEFI）フォーム」（http://www.phac-aspc.gc.ca/im/aefi-essi-form-eng.php）に記入し、地域の保健部に送信してください。

保管方法：

ワクチンを 2°C～8°C （35°F～46°F）の冷蔵庫で保存してください。**凍結させないこと。** 凍結した場合は廃棄してください。

遮光すること。

使用期限を過ぎた場合は使用しないでください。

子供の手の届かない、目につかない場所に保管してください。

本剤についてさらに情報が必要な場合：

- 医療従事者に相談してください
- 次のウェブサイトを訪問し、医療従事者向けに作成された、この患者向け医薬品情報を含む完全な製品概要を入手してください：カナダ保健省（http://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database ） 、 Sanofi Canada（www.sanofi.ca）又はワクチン製造業者であるサノフィパスツール社に電話してください（1-888-621-1146、無料）

本文書はサノフィパスツール社が作成したものです。

最終改訂日：2021 年 6 月 15 日

R7 0521 Canada

AUSTRALIAN PRODUCT INFORMATION – TYPHIM VI™, SALMONELLA TYPHI VI POLYSACCHARIDE

1 NAME OF THE MEDICINE

Typhim VI ™ *Salmonella typhi* VI polysaccharide vaccine

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each 0.5 mL dose contains:

Salmonella typhi Vi polysaccharide …….25 micrograms

Typhim Vi is a sterile solution, prepared from the purified Vi capsular polysaccharide of *Salmonella typhi* (Ty 2 strain). The purified Vi capsular polysaccharide is diluted in isotonic buffer solution which contains phenol as preservative.

For the full list of excipients, see Section 6.1 List of excipients.

The manufacture of this product includes exposure to bovine materials. No evidence exists that any case of vCJD (considered to be the human form of bovine spongiform encephalopathy) has resulted from the administration of any vaccine product.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 THERAPEUTIC INDICATIONS

Typhim Vi is indicated for active immunisation against typhoid fever caused by *Salmonella typhi* in individuals 2 years of age and over.

4.2 DOSE AND METHOD OF ADMINISTRATION

A single dose of 0.5 mL for adults is given intramuscularly in the deltoid, and the dose for children is given intramuscularly either in the deltoid or the vastus lateralis. The vaccine should not be injected into the gluteal area or areas where there may be a nerve trunk.

The vaccination dose is the same for adults and children.

TyphimVi should be administered at least 14 days prior to potential exposure to infection with *Salmonella typhi*.

An optimal revaccination schedule has not been established. Revaccination consisting of a single dose every three years for individuals under conditions of repeated or continued exposure to the *Salmonella typhi* organism is recommended at this time.

Product is for single use only and must not be used in more than one individual. Discard any remaining unused contents.

4.3 CONTRAINDICATIONS

Known systemic hypersensitivity reaction to any component of Typhim Vi or a life-threatening reaction after previous administration of the vaccine or vaccine containing the same substance.

Vaccination must be postponed in case of febrile or acute disease.

4.4 SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE

As each dose may contain traces of formaldehyde and casein, which are used during vaccine production, caution should be exercised when the vaccine is administered to individuals with hypersensitivity to these substances.

This vaccine provides protection against the risk of infection related to *Salmonella typhi,* but gives no protection against *Salmonella paratyphi* A or B or against *non-typhoidal Salmonellae*.

The immunogenicity of Typhim Vi could be reduced by immunosuppressive treatment or immunodeficiency. In such cases it is recommended to postpone the vaccination until the end of the treatment or resolution of the disease. Nevertheless, vaccination of individuals with chronic immunodeficiency such as HIV infection is recommended even if the antibody response might be limited.

Do not administer by intravascular injection: ensure that the needle does not penetrate a blood vessel.

As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of rare anaphylactic reactions following the administration of the vaccine.

Syncope (fainting) can occur following, or even before, any vaccination as a psychogenic response to needle injection. Procedures should be in place to prevent falling injury and manage syncopal reactions.

As with all injectable vaccines, the vaccine must be administered with caution to individuals with thrombocytopenia or bleeding disorders since bleeding may occur following an intramuscular administration to these individuals.

Vaccination should occur at least 2 weeks prior to potential exposure to infection with *Salmonella typhi*.

As with other vaccines, vaccination may not be expected to protect 100% of susceptible individuals.

Use in the elderly

Immunogenicity and clinical experience with Typhim Vi in the elderly is limited.

Paediatric use

As with other polysaccharide vaccines, the antibody response may be inadequate in children under 2 years of age.

Effects on laboratory tests

Interference of Typhim Vi with laboratory and/or diagnostic tests has not been studied.

4.5 INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES AND OTHER FORMS OF INTERACTIONS

Available data support concomitant use of Typhim Vi with yellow fever vaccine in separate syringes at separate sites. Data concerning use with other vaccines are limited. However, no interaction is anticipated when vaccines are given at separate sites using separate syringes.

Separate injection sites must be used in case of concomitant administration.

4.6 FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION

Effects on fertility

Typhim Vi has not been evaluated for the effects on fertility.

Use in pregnancy

Category B2

Animal reproduction studies have not been conducted with Typhim Vi.

Data on the use of this vaccine in pregnant woman are limited. Therefore, the administration of the vaccine during pregnancy is not recommended. Typhim Vi should be given to pregnant women only if clearly needed, and following an assessment of the risks and benefits.

Use in lactation

It is not known whether this vaccine is excreted in human milk. Caution must be exercised when Typhim Vi is administered to a nursing mother.

4.7 EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 ADVERSE EFFECTS (UNDESIRABLE EFFECTS)

Adverse event information is derived from clinical trials and worldwide post-marketing experience.

Within each system organ class, the adverse events are ranked under headings of frequency, using the following convention:

Very common:	≥ 1/10 (≥10%)
Common (frequent):	≥ 1/100 and < 1/10 (≥ 1% and < 10%)
Uncommon (infrequent):	≥ 1/1000 and < 1/100 (≥ 0.1% and < 1%)
Rare:	≥ 1/10.000 and < 1/1000 (≥ 0.01% and < 0.1%)
Very rare:	< 1/10.000 (< 0.01%)
Not known	(cannot be estimated from the available data).

Data from clinical studies

In clinical studies, more than 15,000 subjects (all ages) received Typhim Vi either in a single injection or as a second injection.

The most frequently reported adverse events reactions, in all age groups, after administration Typhim Vi were mild injection site pain

In adults from 18 years of age, myalgia and fatigue were the most frequently reported systemic reactions.

In children and adolescents (from 2 to 17 of age), myalgia and headache were the most frequently reported systemic reactions.

The adverse reactions observed during clinical trials were generally of mild to moderate intensity, and appeared with 3 days after vaccination. Most reactions resolved spontaneously within 1 to 3 days after onset.

The table 1 below summarises the frequencies of subjects experiencing at least one solicited adverse reactions that were recorded within 7 days following vaccination in 1435 adults and 97 children and adolescents from 2 to 17 years of age.

Table 1- Frequencies of subjects experiencing at least one solicited adverse reactions that were recorded within 7 days following vaccination

Subjects experiencing at least one:	Children and Adolescents 2-17 years (N=97)	Adults ≥ 18 years (N =1435)
Adverse Reactions	%	%
General disorders and administration site condition		
Injection site pain	52.6%	75.6%
Injection sire erythema	14.4%	7.7%

Subjects experiencing at least one:	Children and Adolescents 2-17 years (N=97)	Adults ≥ 18 years (N =1435)
Injection site swelling/oedema/induration	16.5%	6.0%
Malaise	6.3%	13.3%
Fever	1.0%	0%
Fatigue/asthenia	4.8%	25.0%
Nervous system disorders		
Headache	13.5%	7.8%
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Myalgia	14.6%	47.1%

N: Number of subject analysed according to safety analyses set.

The table below summarises the frequencies of subjects experiencing at least one unsolicited adverse reactions that were recorded within 28 days following vaccination in 1435 adults and 97 children and adolescents from 2 to 17 years of age.

Table 2- Frequencies of subjects experiencing at least one unsolicited adverse reactions that were recorded within 28 days following vaccination

Subjects experiencing at least one:	Children and Adolescents 2-17 years (N=97)	Adults ≥ 18 years (N =1435)
Adverse Reactions	% [+] - Frequency	% [+] - Frequency
General disorders and administration site condition		
Injection site pain	0%	0.1%

N: Number of subject analysed according to safety analyses set.
[+]: For each reaction, the frequency has been defined by the number of subject experiencing the reaction divided by the number of subjects with available data.

In a U.S. Reimmunisation study, subjects who had received Typhim Vi 27 or 34 months earlier, and subjects who had never previously received a typhoid vaccination, were randomised to placebo or Typhim Vi, in a double blind study. In this study 5/30 (17%) primary immunisation subjects and 10/45 (22%) reimmunisation subjects had an objective local reaction (erythema and/or induration at the site of injection). No severe or unusual side effects were observed. Most subjects reported pain and/or tenderness (pain upon direct pressure). Local adverse experiences were generally limited to the first 48 hours. Results are summarised in Table 3.

Table 3 –U.S reimmunisation study, subjects presenting with local and systemic reactions within 48 hours after immunization with Typhim Vi.

REACTIONS	Number with Adverse Reactions (%)		
	Placebo (N=32)	First Immunisation (N=30)	Reimmunisation (N=45*)
Local			
Tenderness	2 (6%)	28 (93%)	44 (98%)
Pain (upon direct pressure)	1 (3%)	13 (43%)	25 (56%)
Induration	0	5 (17%)	8 (18%)
Erythema	0	1 (3%)	5 (11%)
Systemic			
Malaise	1 (3%)	11 (37%)	11 (24%)
Headache	5 (16%)	8 (27%)	5 (11%)
Myalgia	0	2 (7%)	1 (2%)
Nausea	0	1 (3%)	1 (2%)
Diarrhoea	0	0	1 (2%)
Feverish (subjective)	0	3 (10%)	2 (4%)
Fever ≥ 38oC	1 (3%)	0	1 (2%)
Vomiting	0	0	0

**At 27 or 34 months following a previous dose given in different studies.*

Data from Post-Marketing Surveillance

Based on spontaneous reporting, the following additional adverse events have been reported during the commercial use of Typhim Vi. These events have been very rarely reported, however exact incidence rates cannot be calculated precisely.

Immune System Disorder

- Anaphylactic/anaphylactoid reactions, including shock; serum sickness

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders:

- Allergic type reactions such as rash, pruritus, urticaria

Gastrointestinal Disorders:

- Nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders:

- Arthralgia

Respiratory Thoracic and Mediastinal Disorders

- Asthma

Nervous System Disorders:

- Vasovagal syncope

Reporting suspected adverse effects

Reporting suspected adverse reactions after registration of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit-risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions at http://www.tga.gov.au/reporting-problems (Australia) or https://nzphvc.otago.ac.nz/reporting/ (New Zealand).

4.9 OVERDOSE

For general advice on overdose management, contact the Poisons Information Centre, telephone number 13 11 26 (Australia) or the National Poisons Centre, 0800 POISON or 0800 764 766 (New Zealand).

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 PHARMACODYNAMIC PROPERTIES

Pharmacotherapeutic group: Typhoid Vaccine, ATC code: J07AP03

Mechanism of action

This vaccine contains purified Vi capsular polysaccharide of *Salmonella typhi* (Ty 2 strain). Antibody sero-conversion is observed in over 90% of recipients 28 days after a single dose. Antibodies appear after approximately 7 to 15 days and reach peak values around 28 to 35 days after the injection. Persistence of the antibody response is at least 3 years. Protection is achieved in 60-80% of vaccinees during the first year and in 50-77% during the next 2 years.

Clinical trials

Two formulations were utilized in studies of the typhoid Vi polysaccharide vaccine. These included the liquid formulation which is identical to Typhim Vi and lyophilised formulation. The protective efficacy of each of these formulations of the typhoid Vi polysaccharide vaccine was assessed independently in two trials conducted in areas where typhoid fever is endemic. A single intramuscular dose of 25 micrograms was used in these efficacy studies.

A randomised double-blind controlled trial with Typhim Vi (liquid formulation) was conducted in five villages west of Katmandu, Nepal. There were 6,908 vaccinated subjects: 3,454 received Typhim Vi and 3,454 in the control group received a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Of the 6,908subjects, 6,439 subjects were in the target population of 5 to 44 years of age. In addition, 165 children ages 2 to 4 years and 304 adults over 44 years of age were included in the study. The overall protective efficacy of Typhim Vi was 74% (95% confidence interval (CI): 49% to 87%) for blood culture confirmed cases of typhoid fever during 20 months of post-vaccination follow-up.

The protective efficacy of the typhoid Vi polysaccharide vaccine, lyophilised formulation, was evaluated in a randomised double-blind controlled trial conducted in South Africa. There were 11,384 vaccinated children 5 to 15 years of age; 5,692 children received the Vi capsular polysaccharide vaccine and 5,692 in the control group received meningococcal polysaccharide (Groups A+C) vaccine. The protective efficacy for the Vi capsular polysaccharide (lyophilised formulation) group for blood culture confirmed cases of typhoid fever was 55% (95% CI: 30% to 70%) overall during 3 years of post-vaccination follow-up, and was 61%, 52% and 50%, respectively, for years 1, 2, and 3. Vaccination was associated with an increase in anti-Vi antibodies as measured by radioimmunoassay (RIA) and enzyme-linked immunosorbent assay. Antibody levels remained elevated at 6 and 12 months post-vaccination.

An increase in serum anti-capsular antibodies is thought to be the basis of protection provided by Typhim Vi. However, a specific correlation of post-vaccination antibody levels with subsequent protection is not available and the level of Vi antibody that will provide protection has not been determined. Also, limitations exist for comparing immunogenicity. In endemic regions (Nepal, South Africa, Indonesia) where trials were conducted, pre-vaccination geometric mean antibody levels suggest that infection with *S. typhi* has previously occurred in a large percentage of the vaccinees. In these populations, specific antibody levels increased four-fold or greater in 68% to 87.5% of older children and adult subjects following vaccination. For 43 persons 15 to 44 years of age in the Nepal pilot study, geometric mean specific antibody levels pre- and 3 weeks post-vaccination were, respectively, 0.38 and 3.68 μg antibody/mL by RIA; 79% had a four-fold or greater rise in Vi antibody levels.

Immunogenicity and safety trials were conducted in a racially mixed US population. A single dose of Typhim Vi vaccine induced a four-fold or greater increase in antibody levels in 88% and 96% of this adult population for 2 studies, respectively, following vaccination.

A double-blind randomised controlled trial testing the safety and immunogenicity of Typhim Vi was performed in 175 Indonesian children. The percentage of 2- to 5-year-old children achieving a four-fold or greater increase in antibody levels at 4 weeks post-vaccination was 96.3% (52/54) (95% CI: 87.3% to 99.6%), and in the study subset of 2-year-old children was 94.4% (17/18) (95% CI: 72.7% to 99.9%). The geometric mean levels (μg antibody/mL, by RIA) for the 2-to 5-year-old children and the subset of 2-year-olds were, respectively, 5.81 (4.36 to 7.77) and 5.76 (3.48 to 9.53).

In an U.S. Reimmunisation Study, adults previously immunised with TYPHIM Vi in other studies were reimmunised with a 25 micrograms dose at 27 or 34 months after the primary dose. Data on antibody response to primary immunisation, decline following primary immunisation, and response to reimmunisation are presented in Table 1. Antibody levels attained following reimmunisation at 27 or 34 months after the primary dose were similar to levels attained following the primary immunisation. This response is typical for a T-cell independent polysaccharide vaccine in that reimmunisation does not elicit higher antibody levels than primary immunisation.

Table 4- US studies in 18 to 40 years old adults: kinetics and persistence of Vi antibody * response to primary immunization with Typhim Vi, and response to reimmunisation at 27 or 34 months.

	Pre DOSE 1	1 Month	11 Months	18 Months	27 Months	34 Months	1 Month POST-REIMMUNISATION
GROUP 1 [a]							
N	43	43	39	ND[c]	43	ND	43
Level*	0.19	3.01	1.97		1.07 [d]		3.04
95% CI	(0.14-0.26)	(2.22-4.06)	(1.31-3.00)		(0.71-1.62)		(2.17-4.26)
GROUP 2[b]							
N	12	12	ND	10	ND	12	12
Level	0.14	3.78		1.21		0.76 [d]	3.31
95% CI	(0.11-0.18)	(2.18-6.56)		(0.63-2.35)		(0.37-1.55)	(1.61-6.77)

**µg antibody/mL by RIA.*
[a]Group 1: Reimmunised at 27 months following primary immunisation.
[b]Group 2: Reimmunised at 34 months following primary immunisation.
[c]Not Done.
[d]Antibody levels pre-reimmunization.
[e]Includes available data from all reimmunized subjects (subjects initially randomized to TYPHIM Vi, and subjects initially randomized to placebo who received open label TYPHIM Vi two weeks later).

5.2 PHARMACOKINETIC PROPERTIES

No data available.

5.3 PRECLINICAL SAFETY DATA

5.3.1 Genotoxicity

Typhim Vi has not been evaluated for the genotoxic potential.

5.3.2 Carcinogenicity

Typhim Vi has not been evaluated for the carcinogenic potential.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 LIST OF EXCIPIENTS

- Phenol as preservative
- Sodium chloride
- Dibasic sodium phosphate dihydrate
- Monobasic sodium phosphate dihydrate
- Water for injection

6.2 INCOMPATIBILITIES

This vaccine must not be mixed with other vaccine or medicinal products.

6.3 SHELF LIFE

36 months

6.4 SPECIAL PRECAUTIONS FOR STORAGE

Store at 2ºC to 8ºC. Refrigerate. Do not freeze. Product that has been exposed to freezing should not be used. Protect from light.

6.5 NATURE AND CONTENTS OF CONTAINER

Single dose pre-filled syringe (0.5ml).

6.6 SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL

After use, any remaining vaccine and container must be disposed of safely, preferably by heat inactivation or incineration, according to locally agreed procedures.

7 MEDICINE SCHEDULE (POISONS STANDARD)

S4 – Prescription Only Medicine

8 SPONSOR

Australia:
sanofi-aventis australia pty ltd
Talavera Corporate Centre - Building D
12 - 24 Talavera Road
Macquarie Park NSW 2113
Australia
Tel: 1800 818 806

New Zealand:

sanofi-aventis new zealand limited
Level 8, 56 Cawley St
Ellerslie
Auckland
New Zealand
Tel: 0800 283 684

9 DATE OF FIRST APPROVAL

09 October 2000

10 DATE OF REVISION

20 July 2020

SUMMARY TABLE OF CHANGES

Section Changed	Summary of new information
All	Reformat in line with approved form
Section 4.4, 4.8, 6.1, 6.4	Updates to safety profile, excipient names, storage conditions, sponsor contact number

オーストラリア添付文書（参考和訳）

オーストラリア製品情報–TYPHIM VI™、チフス菌 VI 多糖体

1　医薬品の名称

Typhim VI ™ チフス菌 VI 多糖体ワクチン

2　定性的及び定量的組成

0.5 mL 中に以下を含有する：

チフス菌 Vi 多糖体　25 µg

本剤は、チフス菌の精製 Vi 莢膜多糖体（Ty 2 株）から調製された無菌溶液である。精製 Vi 莢膜多糖体を保存剤としてフェノールを含む等張緩衝液で希釈する。

添加剤一覧については、6.1 項の添加剤一覧を参照のこと。

本剤の製造にはウシ材料への曝露が含まれる。vCJD（牛海綿状脳症のヒト型と考えられる）の症例がワクチン製剤の接種により発生したというエビデンスは存在しない。

3　剤形

注射液

4　臨床的特徴

4.1　効能・効果

本剤は、2歳以上におけるチフス菌に起因する腸チフス熱に対する能動免疫を適応とする。

4.2　用法・用量

成人には 1 回 0.5 mL を三角筋に、小児には 1 回量を三角筋又は外側広筋に筋肉内注射する。本剤を臀部や神経幹のある部位には注射しないこと。

接種量は成人と小児で同じである。

本剤はチフス菌感染の可能性のある 14 日以上前に接種する必要がある。

最適な再接種スケジュールは確立されていない。現時点では、チフス菌への反復又は継続曝露条件下で 3 年ごとに単回接種を行う再接種が推奨されている。

本剤は単回接種であり、複数の人に使用してはならない。残液は廃棄すること。

4.3　禁忌

本剤のいずれかの成分に対する既知の全身性過敏症反応、又は本剤若しくは同一物質を含有するワクチンの接種後に生命を脅かす反応が発現したことがある者。

発熱又は急性疾患の場合はワクチン接種を延期しなければならない。

4.4　特別な警告及び使用上の注意

各接種量には、ワクチン製造中に使用される微量のホルムアルデヒド及びカゼインが含まれる可能性があるため、これらの物質に対する過敏症を有する人に本剤を接種する場合は注意が必要である。

本剤は、チフス菌関連の感染リスクを防御するが、パラチフス菌A型及びB型あるいは非チフス性サルモネラ属菌に対しては防御しない。

本剤の免疫原性は、免疫抑制療法又は免疫不全症により低下する可能性がある。このような場合には、治療が終了するまで又は疾患が消失するまでワクチン接種を延期することが推奨される。しかし、抗体反応が限定的であっても、HIV 感染などの慢性免疫不全症患者へのワクチン接種が推奨される。

血管内注射しないこと：注射針が血管を貫通しないようにすること。

すべての注射用ワクチンと同様に、ワクチン接種後まれにアナフィラキシー反応が発現した場合に備えて、適切な医学的処置と監視を常に準備しておく必要がある。

失神は、注射針に対する心因性の反応として、ワクチン接種後又は接種前にも発現する可能性がある。転倒による傷害を予防し、失神反応を管理するための手順を整備する必要がある。

すべての注射用ワクチンと同様に、血小板減少症又は出血性疾患を有する人にはワクチンを筋肉内接種した後に出血が生じる可能性があるため、これらの人には注意して接種しなければならない。

ワクチン接種はチフス菌感染の可能性のある 2 週間以上前に行うこと。

他のワクチンと同様に、ワクチン接種では感受性者の 100%を防御できないと考えられる。

高齢者への接種

高齢者における本剤の免疫原性及び臨床経験は限られている。

小児への接種

他の多糖体ワクチンと同様に、2 歳未満の小児では抗体反応が不十分である可能性がある。

臨床検査への影響

本剤と臨床検査及び／又は診断検査との干渉については検討されていない。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

データにより、別の施設で別のシリンジに入った黄熱病ワクチンと本剤の併用が支持されている。他のワクチンとの併用に関するデータは限られている。しかし、ワクチンを別の施設で別のシリンジを用いて接種する場合、相互作用は予想されない。

同時接種の場合は、別々の注射部位を使用しなければならない。

4.6　受胎能、妊娠及び授乳

受胎能への影響

本剤の受胎能への影響は評価されていない。

妊娠中の使用

分類 B2

本剤を用いた動物生殖試験は実施されていない。

妊婦における本剤の使用に関するデータは限られている。したがって、妊娠中のワクチン接種は推奨されない。本剤の妊婦への接種は、明らかに必要な場合にのみ、リスク及びベネフィットの評価後に行うこと。

授乳中の使用

本剤がヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。本剤を授乳婦に接種する場合には注意すること。

4.7　自動車の運転及び機械操作能力に対する影響

自動車の運転及び機械操作能力に対する影響に関する試験は実施していない。

4.8　副反応（好ましくない作用）

有害事象の情報は、臨床試験及び全世界の市販後経験から得られている。

各器官別大分類内で、以下の規則を用いて有害事象を発現頻度の項目に分類する。

極めて高頻度：　1/10 以上（10%以上）
高頻度：　1/100 以上 1/10 未満（1%以上 10%未満）
低頻度：　1/1000 以上 1/100 未満（0.1%以上 1%未満）
まれ：　1/10,000 以上 1/1000 未満（0.01%以上 0.1%未満）
極めてまれ：　1/10,000 未満（0.01%未満）
不明　（利用可能なデータからは推定できない）。

臨床試験成績

臨床試験では、15,000例を超える被験者（すべての年齢）が、単回注射又は2回目の注射のいずれかで本剤の接種を受けた。

全年齢群で本剤接種後に最も高頻度に報告された有害事象反応は、軽度の注射部位疼痛であった。

18歳以上の成人では、筋肉痛及び疲労が主な全身反応であった。

小児及び青年（2歳から17歳）では、筋肉痛及び頭痛が主な全身反応であった。

臨床試験中に認められた副反応は、概して軽度から中等度であり、接種3日後に発現した。ほとんどの反応は発現後1～3日以内に自然に回復した。

以下の表1に、成人1435例及び2歳から17歳の小児及び青年97例においてワクチン接種後7日以内に記録され、1件以上発現した非自発報告の副反応の発現頻度を要約する。

表 1 - ワクチン接種後 7 日以内に記録され、1 件以上発現した非自発報告の副反応の発現頻度

以下の事象が 1 件以上発現した被験者：	2～17 歳の小児及び青年 (N = 97)	成人 18 歳以上 (N = 1435)
副反応	%	%
一般・全身障害および投与部位の状態		
注射部位疼痛	52.6%	75.6%
注射部位紅斑	14.4%	7.7%
注射部位腫脹／浮腫／硬結	16.5%	6.0%
倦怠感	6.3%	13.3%
発熱	1.0%	0%

以下の事象が 1 件以上発現した被験者：	2～17 歳の小児及び青年 (N = 97)	成人 18 歳以上 (N = 1435)
疲労／無力症	4.8%	25.0%
神経系障害		
頭痛	13.5%	7.8%
筋骨格系および結合組織障害		
筋肉痛	14.6%	47.1%

N: 安全性解析対象集団に基づく被験者数

以下の表に、成人1435例及び2歳から17歳の小児及び青年97例においてワクチン接種後28日以内に記録され、1件以上発現した自発報告の副反応の発現頻度を要約する。

表 2 - ワクチン接種後 28 日以内に記録され、1 件以上発現した自発報告の副反応の発現頻度

以下の事象が 1 件以上発現した被験者：	2～17 歳の小児及び青年 (N = 97)	18 歳以上の成人 (N = 1435)
副反応	%[+]-発現頻度	%[+]-発現頻度
一般・全身障害および投与部位の状態		
注射部位疼痛	0%	0.1%

N: 安全性解析対象集団に基づく被験者数
[+]: 各副反応の発現頻度は、副反応が発現した被験者数をデータが得られた被験者数で除して求めた。

米国の再接種試験では、27 又は 34 ヵ月前に本剤の接種を受けたことがある被験者と、腸チフスワクチンの接種を受けたことがない被験者が、二重盲検試験でプラセボ群又は本剤群に無作為に割り付けられた。この試験では、初回接種被験者の 5/30 例（17%）及び再接種被験者の 10/45 例（22%）に客観的な局所反応（注射部位の紅斑及び／又は硬結）が認められた。重度又は異常な副反応は認められなかった。ほとんどの被験者が疼痛及び／又は圧痛（直接圧迫時の疼痛）を報告した。局所的な有害事象はおおむね最初の 48 時間に限られていた。結果を表 3 に要約する。

表 3 - 米国再接種試験において本剤接種後 48 時間以内に局所及び全身反応を発現した被験者

反応	副反応発現例数（%）		
	プラセボ (N = 32)	初回接種 (N = 30)	再接種 (N = 45*)
局所			
圧痛	2 (6%)	28 (93%)	44 (98%)
疼痛（直接圧迫時）	1 (3%)	13 (43%)	25 (56%)
硬結	0	5 (17%)	8 (18%)
紅斑	0	1 (3%)	5 (11%)
全身			
倦怠感	1 (3%)	11 (37%)	11 (24%)
頭痛	5 (16%)	8 (27%)	5 (11%)
筋肉痛	0	2 (7%)	1 (2%)
悪心	0	1 (3%)	1 (2%)
下痢	0	0	1 (2%)
熱っぽい（主観的）	0	3 (10%)	2 (4%)
発熱 38℃以上	1 (3%)	0	1 (2%)
嘔吐	0	0	0

**異なる試験での前回の接種から27又は34ヵ月後。*

製造販売後調査のデータ

自発報告によると、本剤の市販後の使用中に以下の有害事象が報告された。これらの事象はほとんど報告されていないが、正確な発現率を厳密に算出することはできない。

免疫系障害

- ショックを含むアナフィラキシー／アナフィラキシー様反応、血清病

皮膚および皮下組織障害：

- アレルギー型反応（発疹、そう痒症、蕁麻疹など）

胃腸障害：

- 悪心、嘔吐、下痢、腹痛

筋骨格系および結合組織障害：

- 関節痛

呼吸器、胸郭および縦隔障害

- 喘息

神経系障害：

- 血管迷走神経性失神

副反応の疑いの報告

医薬品の承認後に副反応の疑いを報告することは重要である。これにより、医薬品のベネフィット-リスクバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は、副反応が疑われるすべての事象を http://www.tga.gov.au/reporting-problems（オーストラリア）又は https://nzphvc.otago.ac.nz/reporting/（ニュージーランド）で報告することが求められる。

4.9 過量接種

過量接種の管理に関する一般的な助言については、Poisons Information Centre（電話番号 13 11 26［オーストラリア］）又は National Poisons Centre（0800 POISON 又は 0800 764 766［ニュージーランド］）に連絡すること。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類名：腸チフスワクチン、ATC コード：J07AP03

作用機序

本剤は、*チフス菌*（Ty 2 株）の精製 Vi 莢膜多糖体を含有する。単回接種後 28 日目に 90%以上の接種者で抗体陽転が認められた。抗体は約 7～15 日後に出現し、注射後 28～35 日でピーク値に達する。抗体反応の持続期間は 3 年以上である。最初の 1 年間にワクチン接種者の 60%～80%で防御が達成され、その後 2 年間に 50%～77%で防御が達成される。

臨床試験

腸チフス Vi 多糖体ワクチンの試験では 2 種類の製剤を使用した。これらには本剤と同一の液剤及び凍結乾燥製剤が含まれた。腸チフス熱が流行する地域で実施された 2 つの試験では、腸チフス Vi 多糖体ワクチンの各製剤の予防効果が個別に評価された。これらの有効性試験では、25 µg を単回筋肉内接種した。

ネパールのカトマンズ西部にある 5 つの村において、本剤（液剤）による無作為化二重盲検比較対照試験を実施した。6908 例がワクチン接種を受けた。内訳は 3454 例が本剤、対照群の 3454 例が 23 価肺炎球菌多糖体ワクチンの接種を受けた。6908 例中 6439 例が 5～44 歳の対象集団であった。さらに、2～4 歳の小児 165 例及び 44 歳超の成人 304 例を試験に組み入

れた。ワクチン接種後 20 ヵ月間の追跡調査中の腸チフス熱の血液培養確定例における本剤の全体的な予防効果は、74%［95%信頼区間（CI）：49%～87%］であった。

南アフリカで実施した無作為化二重盲検比較対照試験において、腸チフス Vi 多糖体ワクチンの凍結乾燥製剤の予防効果を評価した。ワクチン接種を受けた 5 歳～15 歳の小児は 11,384 例であった。小児 5692 例に Vi 莢膜多糖体ワクチンを、対照群の 5692 例に髄膜炎菌多糖体（A+C 群）ワクチンを接種した。腸チフス熱の血液培養確定例に対する Vi 莢膜多糖体（凍結乾燥製剤）群の予防効果は、接種後 3 年間の追跡調査期間中では全体で 55%（95% CI：30%～70%）であり、1 年目、2 年目、3 年目ではそれぞれ 61%、52%、50%であった。ワクチン接種後、ラジオイムノアッセイ（RIA）及び酵素結合免疫吸着測定法で測定した抗 Vi 抗体の増加が認められた。抗体濃度はワクチン接種から 6 ヵ月後及び 12 ヵ月後も依然として高値であった。

血清中抗莢膜抗体の増加が本剤による防御の基礎であると考えられる。しかし、ワクチン接種後の抗体濃度とその後の防御との具体的な相関関係は得られておらず、防御をもたらす Vi 抗体の濃度は特定されていない。また、免疫原性の比較には限界がある。試験が実施された流行地域（ネパール、南アフリカ、インドネシア）では、ワクチン接種前の幾何平均抗体価から、ワクチン接種者の多くに、チフス菌による感染が過去に発生していたことが示唆される。これらの集団では、ワクチン接種後に年長の小児及び成人被験者の 68%～87.5%で特異抗体濃度が 4 倍以上に上昇した。ネパールのパイロット試験における 15 歳から 44 歳までの 43 例では、ワクチン接種前と接種 3 週間後の RIA 法による幾何平均特異抗体濃度は、それぞれ 0.38 及び 3.68 μg 抗体/mL であった。79%に Vi 抗体濃度の 4 倍以上の上昇が認められた。

免疫原性試験及び安全性試験は、様々な人種の米国人集団を対象に実施した。本剤の単回接種後、2 つの試験でこの成人集団の 88%及び 96%においてワクチン接種後の抗体濃度が 4 倍以上に上昇した。

本剤の安全性及び免疫原性を検証するため、インドネシア人の小児 175 例を対象とした二重盲検無作為化比較対照試験が実施された。ワクチン接種後 4 週目に抗体濃度が 4 倍以上に上昇した 2～5 歳の小児の割合は 96.3%（52/54 例）（95% CI：87.3%～99.6%）であり、2 歳の小児の試験部分集団では 94.4%（17/18 例）（95% CI：72.7%～99.9%）であった。2～5 歳の小児及び 2 歳の部分集団における幾何平均値（RIA 法によるμg 抗体/mL）は、それぞれ 5.81（4.36～7.77）及び 5.76（3.48～9.53）であった。

米国再接種試験では、他の試験で以前に本剤の予防接種を受けた成人に対し、初回接種後 27 又は 34 ヵ月に 25 μg の用量で再度予防接種した。初回接種に対する抗体反応、初回接種後の低下、及び再接種に対する反応に関するデータを表 4 に示す。初回接種 27 ヵ月後又は 34 ヵ月後の再接種後に得られた抗体濃度は、初回接種後に得られたレベルと同程度であった。この反応は、再接種によって初回接種よりも高い抗体濃度が誘導されないという点で、T 細胞非依存性多糖体ワクチンに典型的である。

表 4 - 18 歳から 40 歳の成人を対象とした米国の試験：本剤による初回接種に対する Vi 抗体*の反応の動態及び持続性、並びに 27 ヵ月又は 34 ヵ月時点の再接種に対する反応

	1 回目接種前	1 ヵ月	11 ヵ月	18 ヵ月	27 ヵ月	34 ヵ月	再接種後 1 ヵ月
グループ 1[a]							
N	43	43	39	ND[c]	43	ND	43
濃度*	0.19	3.01	1.97		1.07[d]		3.04
95% CI	(0.14-0.26)	(2.22-4.06)	(1.31-3.00)		(0.71-1.62)		(2.17-4.26)
グループ 2[b]							
N	12	12	ND	10	ND	12	12
濃度	0.14	3.78		1.21		0.76[d]	3.31
95% CI	(0.11-0.18)	(2.18-6.56)		(0.63-2.35)		(0.37-1.55)	(1.61-6.77)

* *RIA 法によるμg 抗体/mL*

[a] *グループ 1：初回接種から 27 ヵ月後に再接種*

[b] *グループ 2：初回接種から 34 ヵ月後に再接種*

[c] *未実施*

[d] *再接種前の抗体濃度*

[e] *再接種したすべての被験者（最初に本剤に無作為化された被験者、及び最初にプラセボに無作為化され、2 週間後に非盲検下で本剤の接種を受けた被験者）から得られたデータを含む。*

5.2 薬物動態学的特性

データなし。

5.3 非臨床安全性データ

5.3.1 遺伝毒性

本剤の遺伝毒性は評価されていない。

5.3.2 がん原性

本剤のがん原性は評価されていない。

6 製剤に関する項目

6.1 添加剤一覧

- フェノール（保存剤として）
- 塩化ナトリウム
- リン酸水素ナトリウム二水和物
- リン酸二水素ナトリウム二水和物
- 注射用水

6.2 配合禁忌

本剤を他のワクチンや医薬品と混合してはならない。

6.3 有効期間

36ヵ月

6.4 保管上の特別な注意

2℃～8℃で保存すること。冷蔵保存すること。凍結させないこと。凍結した製剤は使用しないこと。遮光すること。

6.5 容器の性質及び内容物

単回接種用プレフィルドシリンジ（0.5 mL）

6.6 廃棄上の特別な注意

使用後に残ったワクチン及び容器は、現地で合意された手順に従って、できれば熱不活化又は焼却によって安全に廃棄しなければならない。

7 接種スケジュール（POISONS STANDARD）

S4–処方箋医薬品

8　治験依頼者

オーストラリア：
sanofi-aventis australia pty ltd
Talavera Corporate Centre - Building D
12 - 24 Talavera Road
Macquarie Park NSW 2113
Australia
電話：1800 818 806

ニュージーランド：
sanofi-aventis new zealand limited
Level 8, 56 Cawley St
Ellerslie
Auckland
New Zealand
電話：0800 283 684

9　初回承認日

2000 年 10 月 9 日

10　改訂年月日

2020 年 7 月 20 日

変更箇所の要約表

変更箇所	新たな情報の要約
全体	承認された書式に合わせて書式変更
4.4、4.8、6.1、6.4 項	安全性プロファイル、添加剤の名称、保存条件、治験依頼者の連絡先番号の更新

Regulatory Affairs – Global Reg Labeling

CCDS

Company Core Data Sheet (Vaccines)

Proper Name :	**093_Typhim Vi – CCDS – Version** [redacted]
Commonly used name(s)	Typhoid Vi Polysaccharide Vaccine – TYPHIM Vi
[redacted]	

以下、2～18頁を省略（削除）。

サノフィ株式会社

SP093

1.7 同種同効品一覧

Total number of pages: 2

本剤は、「腸チフスの予防」を予定する効能及び効果として申請する新有効成分含有の薬剤であり、同効能を有する既承認医薬品は存在しないため、同種同効品は該当なしと判断した。

※　最新の添付文書を参照すること。

添付文書（案）

20XX 年 XX 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
876311

承認番号	XXXXXXXXX
販売開始	20XX 年 XX 月

貯　　法：2～8℃
有効期間：製造日から 36 箇月

細菌ワクチン類
生物学的製剤基準
精製 Vi 多糖体腸チフスワクチン
処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

タイフィム　ブイアイ®注シリンジ
TYPHIM Vi Syringe for Injection

生物由来製品

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 本剤の成分に対し重度又は全身性の過敏症の既往歴のある者
［8.5、9.1.6、11.1.1 参照］
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、チフス菌を培養し、ホルムアルデヒドで処理した後、単離精製した Vi 多糖体及び添加剤を混合して製剤化したものである。なお、本剤は製造工程でウシ乳由来成分（酸加水分解カゼイン、スキムミルク及びカゼイン製ペプトン）、ブタ由来パンクレアチン、ブタ及びウシ由来成分を使用している。

3.2 組成

成　分		1 シリンジ（0.5 mL）中の分量
有効成分	精製チフス菌 Vi 多糖体	25 μg
添加剤	フェノール	1.1 mg
	塩化ナトリウム	4.15 mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	0.065 mg
	リン酸二水素ナトリウム水和物	0.023 mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量

3.3 製剤の性状

性状	無色澄明の液
pH	6.5～7.5
浸透圧比	約 1　（0.9%生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

腸チフスの予防

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は、チフス菌以外のパラチフス A 菌及び B 菌、または非チフス性サルモネラに起因する感染症を予防することはできない。

6. 用法及び用量

1 回、0.5 mL を注射する。通常、筋肉内に接種するが、皮下にも接種することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 2 歳未満の小児への接種に対する有効性と安全性は確立していない。［9.7 参照］

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、14.1.2 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対す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。失神による転倒及び外傷を避けるため、接種後一定時間は座らせるなどした上で接種者の状態を観察することが望ましい。

8.5 ワクチン接種後にショック、アナフィラキシーがあらわれる場合に備え、本剤の接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分に行うこと。また、接種後には適切な観察及び処置が直ちに行えるようにしておくこと。［2.3、9.1.6、11.1.1 参照］

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、同意を確実に得た上で、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を有する者［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 免疫抑制療法を受けている者など、免疫能が低下している者

免疫抑制療法又は免疫不全によって本剤に対する免疫応答が低下する可能性がある。

9.1.6 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［2.3、8.5、11.1.1 参照］

9.1.7 血小板減少症あるいは出血障害を有する者

筋注後に出血するおそれがある。

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

本剤では生殖発生毒性試験が実施されていない。妊婦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。

9.6 授乳婦

予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

2 歳未満の小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

接種にあたっては、問診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。一般に、生理機能が低下している。

11. 副反応

次の副作用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）［2.3、8.5、9.1.6 参照］

11.2 その他の副反応

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位疼痛（74.0%）、倦怠感（11.5%）	注射部位紅斑、発熱	注射部位腫脹、注射部位そう痒感、注射部位出血	注射部位浮腫、注射部位硬結、疲労、無力症
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛（49.0%）			関節痛
神経系障害		頭痛		血管迷走神経性失神
呼吸器、胸郭および縦隔障害				喘息
胃腸障害				悪心、嘔吐、下痢、腹痛
皮膚および皮下組織障害				アレルギー性反応（そう痒、皮疹、蕁麻疹等）

14. 適用上の注意

14.1 薬剤接種時の注意

14.1.1 接種時

(1) 本剤を使用する前に冷蔵庫から取り出して静置し、室温に戻してから使用すること。

(2) 使用前にシリンジ内を目視により確認し、変色、異物の混入その他の異常がないかを目視により確認し、異常を認めたものは使用しないこと。

(3) 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。［7.2、14.1.2 参照］

14.1.2 接種部位

(1) 通常、筋肉内接種の場合は左右どちらかの腕の三角筋又は大腿前外側部、皮下接種の場合は上腕伸側とする。他の注射ワクチンと同時に接種する必要がある場合は、異なる接種部位に接種すること。［7.2、14.1.1 参照］

(2) 筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。

・針長は筋肉内接種に足る長さで、神経、血管、骨等の筋肉下組織に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定すること。

・神経走行部位を避けるよう注意すること。

・注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

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（Study 30 [SFY12079/TYP31]）

2 歳以上の健康な日本人被験者を対象に、本剤 0.5 mL を筋肉内に単回接種したときの免疫原性及び安全性を検討した。

200 例を対象に、主要な免疫原性評価項目である本剤接種 28 日後の抗体陽転率（抗 Vi 抗体価が接種前の時点と比較し 4 倍以上の上昇を示した被験者の割合）を評価した結果、表1のとおりであった。

表 1 接種 28 日後の抗 Vi 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者数と割合（免疫原性解析対象集団）

18 歳以上 (N=188)		12～17 歳 (N=7)		2～11 歳 (N=5)		全体集団 (N＝200)	
n	割合 [95%CI]（%）	n	割合 [95%CI]（%）	n	割合 [95%CI]（%）	n	割合 [95%CI]（%）
173	92.0 [87.2, 95.5]	6	85.7 [42.1, 99.6]	5	100 [47.8, 100.0]	184	92.0 [87.3, 95.4]

N：免疫原性解析対象集団、n：抗 Vi 抗体価が 4 倍以上上昇した例数

95%信頼区間（CI）は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

主要な免疫原性評価項目の達成基準は、抗体陽転率の 95%CI の下限が 75%を上回ることと規定した。

安全性は、200 例を対象に、本剤接種後 7 日間の事前に規定した特定注射部位反応及び特定全身反応を収集し評価した結果、表 2 のとおりであった。収集された事象の重症度は、ほとんどが軽度であった。[1)]

表 2 本剤接種後 7 日間における特定注射部位反応及び特定全身反応（安全性解析対象集団）

		18 歳以上 (N=188)	12～17 歳 (N=7)	2～11 歳 (N=5)	全体集団 (N＝200)
		n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
特定注射部位反応	全体	139（73.9）	6（85.7）	3（60.0）	148（74.0）
	注射部位疼痛	139（73.9）	6（85.7）	3（60.0）	148（74.0）
	注射部位紅斑	0	0	2（40.0）	2（1.0）
	注射部位腫脹	1（0.5）	0	0	1（0.5）
特定全身反応	全体	104（55.3）	4（57.1）	2（40.0）	110（55.0）
	発熱 [a)]	2（1.1）	0	1（20.0）	3（1.5）
	頭痛	14（7.4）	0	0	14（7.0）
	倦怠感	23（12.2）	0	0	23（11.5）
	筋肉痛	93（49.5）	4（57.1）	1（20.0）	98（49.0）

N：安全性解析対象集団、n：発現例数

a）37.5℃以上を発熱と判定する。治験責任医師は体温の測定部位を eCRF に記録することとされ、望ましい測定部位は腋窩とされた。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、Salmonella typhi（Ty2 株）の培養菌から得た Vi 莢膜多糖体抗原を含有し、Vi 莢膜多糖抗原に対する抗体を誘導することで、腸チフスの発症の予防に寄与する。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けて保存すること。

20.2 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

0.5 mL×1 シリンジ

23. 主要文献

1）社内資料：国内第Ⅲ相試験（Study 30）[202●年●月●日承認、CTD2.7.6]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
サノフィワクチンコールセンター
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号
フリーダイヤル 0120-870-891

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

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号

添付文書（案）の「効能又は効果」、「用法及び用量」の設定根拠

4　「効能又は効果」（案）

腸チフスの予防

[設定根拠]

SP093（精製 Vi 多糖体腸チフスワクチン、以下、「本剤」という）の腸チフスに対する予防効果は、腸チフスが風土病となっているネパール及び南アフリカで 1980 年代に実施したランダム化、二重盲検、比較対照、有効性試験（Study 3［Chapter 2］及び Study 4［Chapter 2］）で評価された。Study 3（Chapter 2）での本剤の対照ワクチン（肺炎球菌ワクチン）接種群に対する有効率は 77%、Study 4（Chapter 2）での本剤の対照ワクチン（髄膜炎菌ワクチン）接種群及びワクチン未接種群に対する有効率はそれぞれ 55%及び 77%であり、腸チフスの年間発生率が約 1%という非常に困難な疫学的環境下で、本剤は腸チフスの発症を防ぐことが示された（Module 2.7.3 [3.4.1 項]）。これら Study 3 及び Study 4 を含む初期の臨床試験のデータに基づき、本剤は 1988 年 11 月にフランスで初めて承認され、その後これまでに米国及びヨーロッパを含む 88 か国で承認されている。また、本剤は 2011 年に腸チフスに対する世界保健機関（WHO）事前認定ワクチンの 1 つとなり世界中で使用されている。

日本人における本剤の有効性は、2 歳以上の日本人被験者を対象とした国内試験（Study 30［SFY12079/TYP31］）の成績により評価した。感染症ワクチンの有効性は発症予防効果を指標とした試験により評価することが推奨されているが、腸チフスの発生頻度が低い国内ではその実施が困難であることから、本試験は免疫原性を指標とし、主要評価項目を Vi 抗体価が本剤接種前（Day 0）と接種後 28 日（Day 28）の間で 4 倍以上の上昇を示した被験者の割合（抗体陽転率）とした。その結果、全体集団での Vi 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合は 92.0%（両側 95%信頼区間：87.3%～95.4%）で、両側 95%信頼区間の下限値は事前に設定していた閾値 75%を上回った。年齢区分別の Vi 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合は、成人被験者で 92.0%、思春期未成年被験者で 85.7%、小児被験者で 100%と全ての年齢区分で高く、日本人で本剤接種による高い免疫応答が得られることが確認された（Module 2.7.3 [2.1 項]）。また、海外 3 試験（Study 14［MTA11］、Study 15［CYD05］及び Study 28［VIA02396］）で本剤を単独接種した非日本人被験者（流行国及び非流行国を含む）においても、Vi 抗体価が本剤接種前（Day 0）と接種後 28 日（Day 28）の間で 4 倍以上上昇した被験者の割合は高かった。これらの試験では異なる測定法（放射免疫測定法［RIA］及び酵素結合免疫測定法［ELISA］）を用いて Vi 抗体濃度を測定していることから幾何平均抗体価（GMT）の高さを直接比較することは困難であるが、日本人及び非日本人集団ともに Vi 抗体価（GMT）の顕著な上昇が本剤接種後に認められた（Module 2.7.3 [3.2 項]）。

以上より、本剤は日本人においても腸チフスに対する予防効果が期待できると考えられた。したがって、本申請における本剤の効能・効果を「腸チフスの予防」と設定した。

6　「用法及び用量」（案）

1 回、0.5 mL を注射する。通常、筋肉内に接種するが、皮下にも接種することができる。

[設定根拠]

本剤は、1 シリンジ（0.5 mL）にチフス菌（*Salmonella typhi* Ty2 菌株）の精製 Vi 多糖体を 1 回接種量として 25 μg 含有する多糖体ワクチンである。以下に用法及び用量（案）の設定根拠を示す。

用量

用量探索試験として実施した Study 1（皮下接種）並びに Study 3（Chapter 1）及び Study 4（Chapter 1）（いずれも筋肉内接種）において、Vi 多糖体 25 μg 及び 50 μg の 2 用量間で免疫原性及び安全性に差が認められなかったことから、本剤の 1 回用量として Vi 多糖体 25 μg が以降の臨床試験の用量として選択された（Module 2.7.2 [1.2 項]）。次いで実施された Study 3（Chapter 2）及び Study 4（Chapter 2）で本剤の有効性を評価した結果、1 回用量として Vi 多糖体 25 μg を含有する本剤は、腸チフスに対して十分な予防効果を有することが示された（Module 2.7.3 [3.4.1 項]）。

国内試験（Study 30）では、日本人被験者に対し Vi 多糖体 25 μg を含有する本剤 0.5 mL を単回接種し、良好な免疫原性が認められた。また、本剤の日本人に対する忍容性が示されるとともに、良好な安全性プロファイルが示された。同様に、海外 3 試験（Study 14、Study 15 及び Study 28）で Vi 多糖体 25 μg を含有する本剤 0.5 mL を単独接種した被験者において高い免疫原性が示され、国内試験と海外試験の結果に大きな違いはみられなかった。また、海外 4 試験（Study 14、Study 15、Study 28 及び Study 29）で Vi 多糖体 25 μg を含有する本剤 0.5 mL を単独接種した被験者における忍容性は良好で、安全性に関する懸念は認められず、特定反応及び非特定有害事象の点からも国内試験と海外試験の安全性プロファイルは大きく異ならなかった。以上から、Vi 多糖体 25 μg を含有する本剤 0.5 mL の接種は日本人にも安全かつ腸チフスに対する予防効果が期待できると考えられた。

接種経路

多くの海外試験で本剤は筋肉内接種され、良好な免疫原性が得られている。

国内試験（Study 30）では接種経路を筋肉内として日本人被験者に本剤を接種し、良好な免疫原性及び忍容性が認められた。

本剤の皮下接種が実施された臨床試験の数は限られるが、海外 2 試験（Study 15 及び Study 29）において本剤を皮下接種した際のデータが得られており、皮下接種時の免疫原性及び安全性は、本剤の筋肉内接種時と遜色ないことが示されている（Module 2.7.3 の 2.3 項及び 3.2 項、Module 2.7.4 の 2.1.1.2 項、2.1.1.3 項及び 2.1.1.4 項）。また、海外のほとんどの国の添付文書では、本剤の筋肉内接種に加え、皮下接種も許容されている。

以上の結果から、本剤 0.5 mL 接種のベネフィット・リスクプロファイルは日本人に対しても適切であると考えられ、本申請における本剤の用法・用量を「1 回、0.5 mL を注射する。通常、筋肉内に接種するが、皮下にも接種することができる。」と設定した。

添付文書（案）の「使用上の注意」（案）の設定根拠

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　本剤の成分に対し重度又は全身性の過敏症の既往歴のある者［8.5、9.1.6、11.1.1 参照］

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

[設定根拠]

2.1、2.2、2.4：「予防接種法」及び「予防接種法施行規則」に基づき設定した。

2.3：「予防接種法」「予防接種法施行規則」及び本剤の企業中核データシート（Company Core Data Sheet、以下、CCDS）に基づき設定した。

5　効能又は効果に関連する注意

5.1　本剤は、チフス菌以外のパラチフス A 菌及び B 菌、または非チフス性サルモネラに起因する感染症を予防することはできない。

[設定根拠]

本剤の CCDS に基づき設定した。

7　用法及び用量に関連する注意

7.1　2 歳未満の小児への接種に対する有効性と安全性は確立していない。［9.7 参照］

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、14.1.2 参照］

[設定根拠]

7.1：2歳未満の小児では多糖体ワクチンの抗体反応が不十分となる可能性があることが知られていることから、本剤の CCDS での推奨に合わせて設定した。

7.2：「定期接種実施要領」及び本剤の CCDS に基づき設定した。

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対す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。失神による転倒及び外傷を避けるため、接種後一定時間は座らせるなどした上で接種者の状態を観察することが望ましい。

8.5　ワクチン接種後にショック、アナフィラキシーがあらわれる場合に備え、本剤の接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分に行うこと。また、接種後には適切な観察及び処置が直ちに行えるようにしておくこと。［2.3、9.1.6、11.1.1 参照］

[設定根拠]

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から設定した。

8.2～8.3：「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に基づき設定した。

8.4：本剤の CCDS を基に、本邦における他の筋注ワクチンの添付文書に記載された注意事項を参考にして設定した。

8.5：本剤の CCDS に基づき設定した。

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、同意を確実に得た上で、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を有する者［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 免疫抑制療法を受けている者など、免疫能が低下している者

免疫抑制療法又は免疫不全によって本剤に対する免疫応答が低下する可能性がある。

9.1.6 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［2.3、8.5、11.1.1 参照］

9.1.7 血小板減少症あるいは出血障害を有する者

筋注後に出血するおそれがある。

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

本剤では生殖発生毒性試験が実施されていない。妊婦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。

9.6 授乳婦

予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

2 歳未満の小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

接種にあたっては、問診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。一般に、生理機能が低下している。

[設定根拠]

9.1.1～9.1.4：「定期接種実施要領」に基づき設定した。

9.1.5～9.1.7：本剤の CCDS に基づき設定した。

9.2～9.3：「定期接種実施要領」に基づき設定した。

9.5～9.6：本剤では生殖発生毒性試験が実施されていない事実を鑑み、本剤の CCDS における推奨及び添付文書記載要領に基づき設定した。

9.7：2 歳未満の小児では莢膜多糖体ワクチンの抗体反応が不十分となる可能性があることが知られており、有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験を実施していないことを鑑みて設定した。

9.8：本剤の接種対象には高齢者も含まれることから、他のワクチンの添付文書に記載された注意事項を参考にして設定した。

11　副反応

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）［2.3、8.5、9.1.6 参照］

[設定根拠]

本剤の接種によって重篤な症状をきたす可能性がある事象であることから設定した。

11.2 その他の副反応

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位疼痛（74.0%）、倦怠感（11.5%）	注射部位紅斑、発熱	注射部位腫脹、注射部位そう痒感、注射部位出血	注射部位浮腫、注射部位硬結、疲労、無力症
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛（49.0%）			関節痛
神経系障害		頭痛		血管迷走神経性失神
呼吸器、胸郭および縦隔障害				喘息
胃腸障害				悪心、嘔吐、下痢、腹痛
皮膚および皮下組織障害				アレルギー性反応（そう痒、皮疹、蕁麻疹等）

[設定根拠]

国内第3相試験（Study 30［SFY12079/TYP31］）で認められた本剤との因果関係が否定できない有害事象及び本剤のCCDSに基づいて設定した。

14 適用上の注意

14.1 薬剤接種時の注意

14.1.1 接種時

（1） 本剤を使用する前に冷蔵庫から取り出して静置し、室温に戻してから使用すること。
（2） 本剤のシリンジ内を目視により確認し、変色、異物の混入その他の異常がないかを目視により確認し、異常を認めたものは使用しないこと。
（3） 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。［7.2、14.1.2参照］

14.1.2 接種部位

（1） 通常、筋肉内接種の場合は左右どちらかの腕の三角筋又は大腿前外側部、皮下接種の場合は上腕伸側とする。他の注射ワクチンと同時に接種する必要がある場合は、異なる接種部位に接種すること。［7.2、14.1.1 参照］
（2） 筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。
- 針長は筋肉内接種に足る長さであるが、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定すること。
- 神経走行部位を避けるよう注意すること。
- 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

[設定根拠]

14.1.1

（1）～（3）：本剤の CCDS 及び本邦における他のワクチンの添付文書に記載された注意事項を参考にして設定した。

14.1.2

（1）：本剤の CCDS 及び本邦における他のワクチンの添付文書に記載された注意事項を参考にして設定した。

（2）：本邦における他の筋注ワクチンの添付文書に記載された注意事項を参考に、一般的事項として設定した。

サノフィ株式会社

SP093

1.9 一般的名称に係る文書

Total number of pages: 2

生物学的製剤基準案における「基準名」を「精製 Vi 多糖体腸チフスワクチン」とする。

サノフィ株式会社

SP093

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

Total number of pages: 3

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>－</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>－</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>腸チフスの予防</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>1 回、0.5 mL を注射する。通常、筋肉内に接種するが、皮下にも接種することができる。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原薬：精製チフス菌 Vi 多糖体
製剤：タイフィム　ブイアイ注シリンジ
1 シリンジ 0.5 mL あたり、チフス菌（Ty2 菌株）の精製 Vi 多糖体を 1 回接種量として 25 μg 含有する。</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性毒性：
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量 (μg/kg)*</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>静脈内</td><td>♂,♀：＞6667</td><td>特記すべき所見なし</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>静脈内</td><td>♂,♀：＞1667</td><td>特記すべき所見なし</td></tr>
<tr><td>モルモット</td><td>腹腔内</td><td>♂,♀：＞1250</td><td>特記すべき所見なし</td></tr>
</table>
* 体重はマウスは 0.03 kg、ラットは 0.3 kg、モルモットは 0.4 kg として計算した。

亜急性毒性：
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与用量（μg/kg/日）*</th><th>無毒性量 (μg/kg/日) *</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>15 日間</td><td>皮下</td><td>0、83.3</td><td>♂,♀：＞83.3</td><td>注射部位における中等度の炎症性反応を伴う軽度の皮膚肥厚</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>14 日間</td><td>皮下</td><td>8.3</td><td>♂,♀：＞8.3</td><td>特記すべき所見なし</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>14 日間</td><td>静脈内</td><td>8.3</td><td>♂,♀：＞8.3</td><td>注射部位において軽度の硬結</td></tr>
</table>
* ラット、サルともに 1 ヒト用量（25 μg/body）を投与。体重はラットは 0.3 kg、サル（カニクイ）は 3.0 kg として計算した。</td></tr>
</table>

副作用	国内第Ⅲ相試験（Study 30［SFY12079/TYP31］）において、本剤接種後 7 日までに認められた特定注射部位反応は、疼痛 74.0%（148/200 例）、紅斑 1.0%（2/200 例）、腫脹 0.5%（1/200 例）であった。特定全身反応は、筋肉痛 49.0%（98/200 例）、倦怠感 11.5%（23/200 例）、頭痛 7.0%（14/200 例）及び発熱 1.5%（3/200 例）であった。
会社	サノフィ株式会社

別紙様式１

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	精製Ｖｉ多糖体腸チフスワクチン
販売名：	タイフィム ブイアイ注シリンジ
申請者：	サノフィ株式会社
効能・効果：	腸チフスの予防
用法・用量：	1回、0.5mLを注射する。通常、筋肉内に接種するが、皮下にも接種することができる。
生物由来原料等の使用の有無	☒使用 ☐不使用
使用した生物由来原料等	☐ヒト由来細胞・組織、☐ヒト由来成分（血液、尿、その他）、☐動物由来細胞・組織、☒動物由来成分（血液、その他）、☒その他（細菌） 原材料名；チフス菌、酸加水分解カゼイン、スキムミルク、カゼイン製ペプトン、ブタ由来パンクレアチン、ウシ由来成分、ブタ由来成分
生物由来原料等の使用目的	☐宿主細胞、☒培地添加物、☒その他の製造原材料、☐製剤添加剤、☐その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	合致する基準の告示・通知等があれば引用（生物由来原料基準）
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式２のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	実施していない。
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙のとおり

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	チフス菌
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの)、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、 □動物由来成分、☒その他（細菌）
生物由来原料等の使用目的	☒有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等（　　)、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	該当なし
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	原薬の製造工程において不活化処理が行われている（別紙のとおり)。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	実施していない。

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	酸加水分解カゼイン（ウシ、乳）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、☒反芻動物由来成分、□動物細胞組織、 ☒動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、☒培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	健康なウシの乳に由来する。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	本原料は使用前に ■℃で ■ 分間蒸気滅菌処理されている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	実施していない。

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	スキムミルク（ウシ、乳）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、☒反芻動物由来成分、□動物細胞組織、 ☒動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、 ☒その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	健康なウシの乳に由来する。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	本原料は使用前に ■■℃で ■ 分間の加熱処理又は ■■℃で ■ 分間蒸気滅菌処理されている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	実施していない。

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	カゼイン製ペプトン（ウシ、乳）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、☒反芻動物由来成分、□動物細胞組織、 ☒動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、☒培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	健康なウシの乳に由来する。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	本原料は [redacted]℃で [redacted] 分間の加熱処理、[redacted]℃で[redacted]、又は F_0 値が [redacted] から [redacted] となるように [redacted] から [redacted] 分間滅菌、又は使用前に [redacted]℃で [redacted] 分間滅菌、又は使用前に [redacted]℃で [redacted] 分間滅菌処理されている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	実施していない。

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	ブタ由来パンクレアチン
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、 ☒動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、 ☒その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	ブタに由来する。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	本原料は [redacted]℃で [redacted] 分間の加熱処理、[redacted]℃で[redacted]、又は F_0 値が [redacted] から [redacted] となるように [redacted] から [redacted] 分間滅菌、又は使用前に [redacted]℃で [redacted] 分間滅菌、又は使用前に [redacted]℃で [redacted] 分間滅菌処理されている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	実施していない。

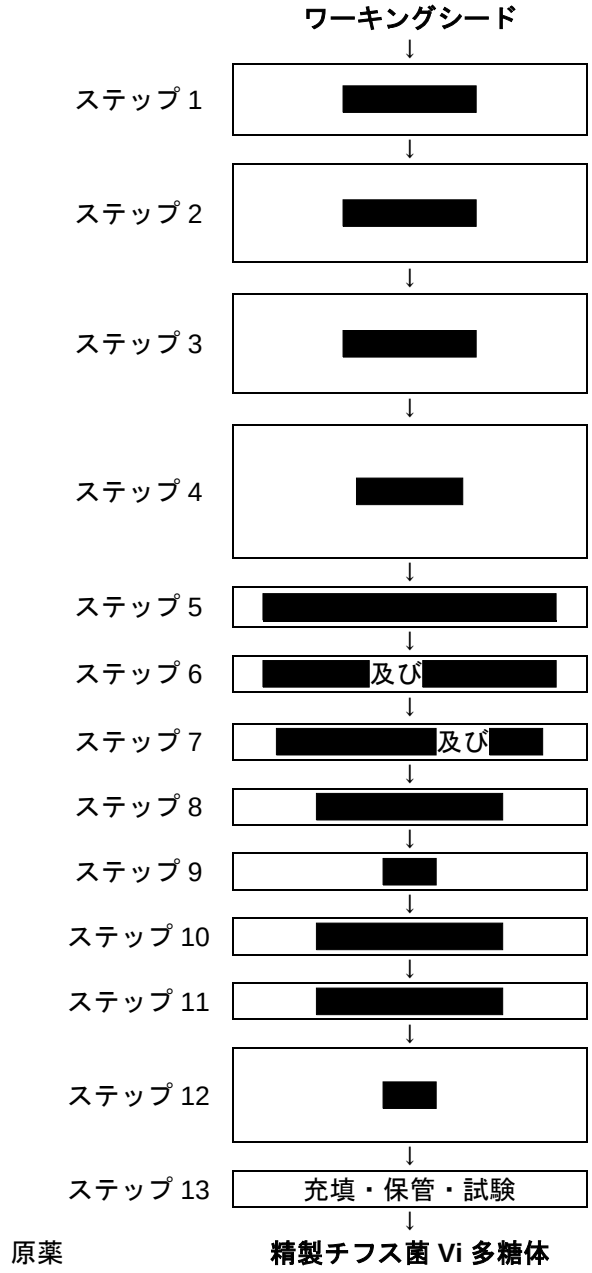
別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	ウシ由来成分
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、☒反芻動物由来成分、□動物細胞組織、 ☒動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、☒培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	健康なウシに由来する。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	本原料は使用前に ■℃で ■ 分間蒸気滅菌処理されている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	実施していない。

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	ブタ由来成分
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの)、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、 ☒動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、☒培地添加物、 □その他の製造原料等（　　)、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	健康なブタに由来する。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	本原料は使用前に ■℃で ■ 分間蒸気滅菌処理されている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	実施していない。

別紙　　原薬の製造工程の流れ図



下線部　：不活化処理

サノフィ株式会社

SP093

1.12　添付資料一覧

第3部の添付資料

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（精製チフス菌Vi多糖体）

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.1	General Information	－	－	評価資料
3.2.S.2	Manufacture	－	－	評価資料
3.2.S.3	Characterisation	－	－	評価資料
3.2.S.4	Control of Drug Substance	19[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	SANOFI PASTEUR	評価資料
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	－	－	評価資料
3.2.S.6	Container Closure System	－	－	評価資料
3.2.S.7	Stability	20[redacted]年[redacted]月 ～ 継続中	SANOFI PASTEUR	評価資料

3.2.P 製剤（タイフィム　ブイアイ注シリンジ）

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	－	－	評価資料
3.2.P.2	Pharmaceutical Development	－	－	評価資料
3.2.P.3	Manufacture	－	－	評価資料
3.2.P.4	Control of Excipients	－	－	評価資料
3.2.P.5	Control of Drug Product	19[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	SANOFI PASTEUR又は SANOFI WINTHROP INDUSTRIE	評価資料
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	－	－	評価資料
3.2.P.7	Container Closure System	－	－	評価資料
3.2.P.8	Stability	20[redacted]年[redacted]月 ～ 継続中	SANOFI PASTEUR	評価資料

3.2.A その他

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.A.1	Facilities and Equipment	－	－	評価資料
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	－	－	評価資料
3.2.A.3	Excipients	－	－	評価資料

3.2.R 各極の要求資料（該当資料なし）

3.3 参考文献（該当資料なし）

第4部の添付資料

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.1.1-1	EXPERT REPORT ON THE PHARMACO-TOXICOLOGICAL DOCUMENTATION（薬効薬理部分抜粋）	[redacted]	19[redacted]年 ～ 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Institue Merieux	社内資料	参考資料

4.2.1.2 副次的薬理試験（該当資料なし）

4.2.1.3 安全性薬理試験（該当資料なし）

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験（該当資料なし）

4.2.2 薬物動態試験（該当資料なし）

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.1-1	ACUTE TOXICITY AFTER SINGLE INJECTION	不明	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Sanofi-Pasteur, France	社内資料	参考資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.2-1	2 weeks toxicity in the rat (Study 709764)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted], France	社内資料	評価資料
4.2.3.2-2	2 weeks toxicity in the Cynomolgus macaque monkey (Study 703626)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted], France	社内資料	評価資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験（該当資料なし）

4.2.3.4 がん原性試験（該当資料なし）

4.2.3.5 生殖発生毒性試験（該当資料なし）

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.6-1	INTRAMUSCULAR AND SUBCUTANEOUS TOLERANCE TEST IN THE RABBIT	[redacted]	不明 ～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Sanofi-Pasteur, France	社内資料	参考資料

4.2.3.6-2	TEST FOR ASSESSMENT OF LOCAL CUTANEOUS TOLERANCE IN THE RABBIT (Study 712371)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted], France	社内資料	評価資料

4.2.3.7 その他の毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.7.1-1	SEARCH FOR IMMEDIATE AND DELAYED HYPERSENSITIVITY PHENOMENA	不明	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Sanofi-Pasteur, France	社内資料	参考資料
4.2.3.7.1-2	TEST FOR ASSESSMENT OF HYPERSENSITIVITY IN THE GUINEA-PIG (Study 801385)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted], France	社内資料	評価資料
4.2.3.7.1-3	SEARCH FOR SHWARTZMAN TYPE HYPERSENSITIVITY PHENOMENA	不明	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Sanofi-Pasteur, France	社内資料	参考資料

4.3 参考文献

資料番号	第四部参考文献
4.3-1	Ajana F, Sana C, Caulin E. Are there differences in immunogenicity and safety of vaccines according to the injection method? Medecine et maladies infectieuses 2008;(38): 648-57.
4.3-2	Petousis-Harris H. Vaccine injection technique and reactogenicity- Evidence for practice. Vaccine 2008; (26): 6299-304.
4.3-3	Robbins JD, Robbins JB. Reexamination of the Protective Role of the Capsular Polysaccharide (Vi antigen) of Salmonella typhi. J Infect Dis 1984;150(3):436-49.
4.3-4	Tacket CO, Ferreccio C, Robbins JB, Tsai CM, Schulz D, Cadoz M, et al. Safety and immunogenicity of two *Salmonella typhi* Vi capsular polysaccharide vaccines. J Infect Dis 1986;154(2):342-5.

第5部の添付資料

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.2	臨床試験一覧表	－	－	－

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書（該当資料なし）

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書（該当資料なし）

5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書（該当資料なし）

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.1.4-1	Retesting of MTA11 samples with The Binding Site [redacted] ELISA kit and comparison to original results obtained with Typhim Vi RIA	－	無	参考資料

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書（該当資料なし）

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書（該当資料なし）

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書(該当資料なし)

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書（該当資料なし）

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.1-1	Immunogenicity and Safety of Typhoid Vi Vaccine when Administered Concomitantly with an Experimental Tetravalent (A, C, Y, and W-135) Meningococcal Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine (TetraMenD) in Adults in the U.S. (Study 14/MTA11)	2002年7月31日 ～ 2003年1月7日	無	参考資料
5.3.5.1-2	Safety of ChimeriVax™ Dengue Tetravalent Vaccine in Subjects Aged 2 to 45 Years in the Philippines (Study 15/CYD05)	2006年3月2日 ～ 2007年10月9日	無	参考資料
5.3.5.1-3	Comparison of the Immunogenicity and Safety of a Combined Vaccine for the Prevention of Hepatitis A and Typhoid Fever with the Separate Administration of the Monovalent Hepatitis A and Typhoid Fever Vaccines (Study 28/VIA02396)	1996年8月7日 ～ 1997年6月4日	無	参考資料
5.3.5.1-4	Immunogenicity and Safety of Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Subjects Aged 2 to 45 Years in Viet Nam (Study 29/CYD22)	2009年3月14日 ～ 2014年7月12日	無	参考資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

5.3.5.2-1	Immunogenicity and Safety of a Single Dose of SP093 Typhoid Vi polysaccharide Vaccine Given in Japanese Subjects (Study 30/SFY12079/TYP31)	2012年5月26日 ～ 2012年9月28日	有	評価資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書（該当資料なし）

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.4-1	Typhim Vi: Expert Report on the Clinical Documentation	－	無	参考資料
5.3.5.4-2	CTD 2.7.4 Appendix	－	無	参考資料

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.6-1	PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT Typhoid Vi Polysaccharide Vaccine （VV-PV-0488041）	2021年■月■日 ～ 2022年■月■日	無	参考資料

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	症例一覧表
5.3.7-1	試験症例一覧表
5.3.7-2	副作用発現症例一覧表
5.3.7-3	重篤な有害事象発現症例一覧表
5.3.7-4	臨床検査値異常変動症例一覧表

5.4 参考文献

資料番号	第五部参考文献
5.4-1	Basnyat B, Maskey AP, Zimmerman MD, Murdoch DR. Enteric (typhoid) fever in travelers. Clin Infect Dis 2005 Nov 15;41:1467-72.
5.4-2	Bhan MK, Bahl R, Bhatnagar S. Typhoid and paratyphoid fever. Lancet. 2005;366:749-62.
5.4-3	Bhutta ZA. Impact of age and drug resistance on mortality in typhoid fever. Arch Dis Child. 1996;75:214-7.
5.4-4	Brignole M, Alboni P, Benditt D, Bergfeldt L, Blanc JJ, Thomsen PE, et al; Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. Eur Heart J. 2001 Aug;22(15):1256-306.
5.4-5	Chen L, Chen MH, Larson MG, Evans J, Benjamin EJ, Levy D. Risk factors for syncope in a community-based sample (the Framingham Heart Study). Am J Cardiol. 2000 May 15;85(10):1189-93.
5.4-6	Erffmeyer JE. Serum sickness. Ann Allergy. 1986 Feb;56(2):105-9.
5.4-7	Heckbert SR, Stryker WS, Coltin KL, Manson JE, Platt R. Serum sickness in children after antibiotic exposure: estimates of occurrence and morbidity in a health maintenance organization population. Am J Epidemiol. 1990 Aug;132(2):336-42.
5.4-8	Karliner JS, Belaval GS. Incidence of reactions following administration of antirabies serum; Study of 526 cases. JAMA. 1965 Aug 2;193:359-62.
5.4-9	King BA, Geelhoed GC. Adverse skin and joint reactions associated with oral antibiotics in children: the role of cefaclor in serum sickness-like reactions. J Paediatr Child Health. 2003 Dec;39(9):677-81.
5.4-10	Klugman KP, Koornhof HJ, Robbins JB, Le Cam NN. Immunogenicity, efficacy and serological correlate of protection of Salmonella typhi Vi capsular polysaccharide vaccine three years after immunization. Vaccine. 1996;14(5):435-8.
5.4-11	Lawley TJ, Bielory L, Gascon P, Yancey KB, Young NS, Frank MM. A prospective clinical and immunologic analysis of patients with serum sickness. N Engl J Med. 1984 Nov 29;311(22):1407-13.
5.4-12	Michel R, Garnotel E, Spiegel A, Morillon M, Saliou P, Boutin JP. Outbreak of typhoid fever in vaccinated members of the French Armed Forces in the Ivory Coast. Eur J Epidemiol. 2005;20:635-42.
5.4-13	宮城啓、中野貴司、石崎有澄美、市村宏、庵原俊昭、岩田敏、他. 本邦における腸チフスワクチンと髄膜炎菌ワクチンの安全性と有効性. 日本渡航医学会誌. 2008;1(2):19-23.

5.4-14	Muyembe-Tamfum JJ, Veyi J, Kaswa M, Lunguya O, Verhaegen J, Boelaert M. An outbreak of peritonitis caused by multidrug-resistant Salmonella Typhi in Kinshasa, Democratic Republic of Congo. Travel Med Infect Dis. 2009;7:40-3.
5.4-15	Neil KP, Sodha SV, Lukwago L, O-Tipo S, Mikoleit M, Simington SD, et al. A large outbreak of typhoid fever associated with a high rate of intestinal perforation in Kasese District, Uganda, 2008-2009. Clin Infect Dis. 2012;54:1091-9.
5.4-16	Infectious Agents Surveillance Report Vol.30 No.4 (No.350) [Internet] 2009 Apr [cited 2023 Mar 9] Available from: http://idsc.nih.go.jp/iasr/30/350/inx350.html
5.4-17	Ogawa T, Hirai N, Imakita N, Fujikura H, Kajita A, Imai Y, et al. Travelers' vaccines and their adverse events in Nara, Japan. Open Med (Wars). 2021;16(1):978-85.
5.4-18	Savage DD, Corwin L, McGee DL, Kannel WB, Wolf PA. Epidemiologic features of isolated syncope: the Framingham Study. Stroke. 1985 Jul-Aug;16(4):626-9.
5.4-19	Tacket CO, Ferreccio C, Robbins JB, Tsai CM, Schulz D, Cadoz M, et al. Safety and immunogenicity of two Salmonella typhi Vi capsular polysaccharide vaccines. J Infect Dis 1986;154(2):342-5.
5.4-20	Tejedor-Alonso MA, Moro-Moro M, Mugica-Garcia MV. Epidemiology of Anaphylaxis: Contributions From the Last 10 Years. J Investig Allergol Clin Immunol. 2015;25(3):163-75.
5.4-21	Thapa R, Banskota N, Pokharel J, Subedi BH, Basnyat B. Another typhoid patient from Japan. J Travel Med. 2010;17(3):199-200.
5.4-22	Typhoid Vaccine Acceleration Consortium. Typhoid: A preventable global health threat. Typhoid Fact Sheet. [Internet] 2022 May [cited: 2023 Jan 23]. Available from: https://www.coalitionagainsttyphoid.org/wp-content/uploads/2022/05/Typhoid-Fact-Sheet_May2022.pdf
5.4-23	Whitaker JA, Franco-Paredes C, Rio C, Edupuganti S. Rethinking typhoid fever vaccines: implications for travelers and people living in highly endemic areas. J Travel Med 2009;16:46-52.
5.4-24	World Health Organization. Typhoid vaccines: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2008 Feb 8;83(6):49-60.
5.4-25	Strategic Advisory Group of Experts Working Group on Typhoid Vaccines and the World Health Organization Secretariat. Background paper to SAGE on Typhoid Vaccine Policy Recommendations. [Internet] 2017 Oct [cited: 2023 Jan 23] Available https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/typhoid/1-typhoid-sage-background-paper-final-v3b.pdf?sfvrsn=ddf418c3_2
5.4-26	World Health Organization. Typhoid vaccines: WHO position paper - March 2018. Wkly Epidemiol Rec. 2018 Mar 30; 93(13): 153-72.
5.4-27	World Health Organization. Typhoid vaccine prequalified. [Internet]. [updated 2018 Jan 3; cited 2023 Jan 31]. Available from: https://www.who.int/news/item/03-01-2018-typhoid-vaccine-prequalified
5.4-28	World Health Organization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, April 2022: conclusions and recommendations. Wkly Epidemiol Rec. 2022 Jun 17; 97(24): 261-76
5.4-29	World Health Organization. Prequalified vaccines. Prequalification of Medical Products. [Internet]. [cited 2023 Jan 31]. Available from: https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/prequalified-vaccines?field_vaccines_effective_date%5Bdate%5D=&field_vaccines_effective_date_1%5Bdate%5D=&field_vaccines_type%5B%5D=Typhoid+%28Conjugate%29&field_vaccines_type%5B%5D=Typhoid+%28Polysaccharide%29
5.4-30	Yaita K, Yahara K, Hamada N, Sakai Y, Iwahashi J, Masunaga K, et al. Typhoid Vaccination among Japanese Travelers to South Asia and the Factors Associated with Compliance. Intern Med. 2018;57(8):1071-4.
5.4-31	Yang HH, Wu CG, Xie GZ, Gu QW, Wang BR, Wang LY, et al. Efficacy trial of Vi polysaccharide vaccine against typhoid fever in south-western China. Bull World Health Organ. 2001;79(7):625-31.
5.4-32	Yang J. Enteric fever in South China: Guangxi Province. J Infect Developing Countries. 2008;2(4):283-8.

添付すべき資料がない項目リスト

第2部　CTDの概要（サマリー）

CTD番号・項目名
2.3.R 各極の要求資料
2.6.4 薬物動態試験の概要文
2.6.5 薬物動態試験概要表

第3部　品質に関する文書

CTD番号・項目名
3.2.R 各極の要求資料
3.3 参考文献

第4部　非臨床試験報告書

CTD番号・項目名
4.2.1.2 副次的薬理試験
4.2.1.3 安全性薬理試験
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2 薬物動態試験
4.2.3.3 遺伝毒性試験
4.2.3.4 がん原性試験
4.2.3.5 生殖発生毒性試験

第5部　臨床試験報告書

CTD番号・項目名
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書