

再審査報告書

令和 6 年 1 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	トリビック
有 効 成 分 名	百日せき菌の防御抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド
申 請 者 名	一般財団法人阪大微生物病研究会
承 認 の 効 能 ・ 効 果	百日せき、ジフテリア及び破傷風の予防 ※1
承 認 の 用 法 ・ 用 量	初回免疫：通常、1 回 0.5 mL ずつを 3 回、いずれも 3～8 週間の間隔で皮下に注射する。 追加免疫：第 1 回の追加免疫には、通常、初回免疫後 6 か月以上の間隔をおいて、0.5 mL を 1 回皮下に注射する。 <u>以後の追加免疫には、通常、1 回 0.5 mL を皮下に注射する。</u>
承 認 年 月 日	① 平成 18 年 6 月 14 日 ② <u>平成 28 年 2 月 29 日（第 1 回の追加免疫後に実施される追加免疫に係る用法・用量の追加）</u>
再 審 査 期 間	② 4 年
承 認 条 件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u> ※2
備 考	※1 本剤の効能・効果は、平成 18 年 6 月 14 日に「本剤は、百日せき、ジフテリア及び破傷風の予防に使用する。」として承認されたが、平成 28 年 11 月 2 日に「百日せき、ジフテリア及び破傷風の予防」に整備された。 ※2 承認事項一部変更承認申請の承認時（平成 28 年 2 月 29 日）に承認条件が付された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の第 1 回の追加免疫後における追加免疫に係る用法・用量について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

なお、第 1 期定期予防接種¹⁾における第 1 回の追加免疫後に実施される追加免疫に係る用法・用量が承認された当時、第 2 期定期予防接種において沈降ジフテリア破傷風混合トキソイドに代わり沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンが導入されることが想定されていたが、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンの第 1 回の追加免疫後の定期接種としての使用については現時点で引き続き検討中とされている。したがって、第 2 期定期予防接種に本品目を使用される場合に実施予定であった追加の医薬品安全性監視活動は実施されていない。今後、本品目の第 1 期定期予防接種以降の定期予防接種としての使用が決定された場合には、当該活動を実施する必要があると考えることから、現在策定されている医薬品リスク管理計画については、承認条件として継続することが適切と判断した。

[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。

1) 百日せき、ジフテリア及び破傷風の予防を目的とした定期の予防接種として、生後 2 カ月以上 90 カ月未満の者に対して行われる。標準として、初回免疫については生後 2 カ月から 12 カ月までの者に 3 回接種、追加免疫については初回免疫終了後 12 カ月から 18 カ月を経過した者に 1 回接種することとされている。

(別紙)

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

トリビック（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。なお、追加の医薬品安全性監視活動として「本剤が第 2 期定期予防接種に使用されることとなった場合に実施する一般使用成績調査」が計画されていたが、再審査期間中に第 2 期定期予防接種における本剤の使用はなかったことから、実施されていない。当該調査については、今後、本剤の第 1 期定期予防接種以降の定期予防接種としての使用が決まった場合に実施すると申請者は説明している。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ ショック、アナフィラキシー ・ 血小板減少性紫斑病 ・ 脳症 ・ けいれん	・ 血管迷走神経反射による失神	・ 接種要注意者における安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・ 使用成績調査	該当なし	・ 医療従事者向け資材の作成と提供

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	第 1 期予防接種の対象年齢以上（生後 90 カ月以上）で本剤の接種を受けた者の使用実態下における、副反応の発現状況及び安全性に影響を与えと考えられる要因を把握する。
安全性検討事項	ショック、アナフィラキシー、血管迷走神経反射による失神、接種要注意者 ^{a)} における安全性
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	中央登録方式
対象患者	第 1 期予防接種の対象年齢以上（生後 90 カ月以上）で本剤の接種を受けた者
実施期間	平成 30 年 2 月～令和 2 年 2 月
目標例数	600 例 ^{b)}
観察期間	接種日を 0 日として 28 日目までの 29 日間
実施施設数	35 施設
収集例数	920 例
安全性解析対象例数	869 例
有効性解析対象例数	該当なし
備考	a) 次のいずれかに該当する者 ・ 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 ・ 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 ・ 過去にけいれんの既往のある者 ・ 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 ・ 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 b) 調査開始当初、11 歳以上 13 歳未満の小児 600 例を含む 1,200 例の収集を予定していたが、11 歳以上 13 歳未満を対象とした第 2 期定期予防接種における本剤の使用の見通しが立たないことから、第 2 期定期予防接種に関する調査は別途行う計画とし、本調査の計画内容を見直し、目標例数を 600 例に変更した（平成 31 年 3 月）。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材の作成と提供の概要

医療従事者向け資材の作成と提供	
目的	本剤接種により血管迷走神経反射による失神が発現する可能性がある。失神に伴う転倒による打撲や外傷等を防止するため、資材を作成して注意喚起を行う。
安全性検討事項	血管迷走神経反射による失神
具体的な方法	本剤接種により血管迷走神経反射による失神が発現する可能性及びそれに伴う転倒等の注意を記載した文書を医薬情報担当者が持参し、説明を行った。
実施期間	平成 30 年 1 月から継続中

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

使用成績調査（以下、「本調査」）において、安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副反応の発現は認められなかった（表 5）。

表 5 使用成績調査における副反応発現状況

安全性解析対象例数	869 例			
	重篤		非重篤	
	発現例数（例）	発現割合（%）	発現例数（例）	発現割合（%）
安全性検討事項 ^{a)}				
重要な特定されたリスク	—	—	—	—
ショック、アナフィラキシー	0	0	0	0
血小板減少性紫斑病	0	0	0	0
脳症	0	0	0	0
けいれん	0	0	0	0
重要な潜在的リスク	—	—	—	—
血管迷走神経反射による失神	0	0	0	0

a) 各安全性検討事項の評価におけるリスクの定義は以下のとおり。

MedDRA/J version 22.1

- ・ ショック、アナフィラキシー：MedDRA SMQ（標準検索式）（以下、「SMQ」）「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態（狭域）」に包含される MedDRA PT（基本語）（以下、「PT」）、PT に「アナフィラキシー」を含む事象、PT が「ショック」、「神経原性ショック」、「ショック症状」及び「失神寸前の状態」に該当する事象のいずれか
- ・ 血小板減少性紫斑病：PT に「血小板減少」又は「紫斑」を含む事象（PT「ヘノッホ・シェーンライン紫斑病」及び「ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎」に該当する事象を除く。）
- ・ 脳症：PT「脳症」に該当する事象
- ・ けいれん：SMQ「痙攣（狭域）」に包含される PT、PT に「痙攣」を含む事象（PT「非痙攣性全般てんかん」に該当する事象を除く）のいずれか
- ・ 血管迷走神経反射による失神：PT が「ショック」、「神経原性ショック」、「ショック症状」及び「失神寸前の状態」に該当する事象

重要な不足情報について、対象となる接種要注意者に該当する者及び背景因子ごとの副反応の発現状況は表 6 のとおりであった。接種要注意者に該当する者の例数が限られていることから評価に限界はあるものの、接種要注意者の各背景因子への該当性の有無による副反応の発現状況に大きな差異は認められなかった。

表6 重要な不足情報に関する副反応の発現状況の比較

重要な不足情報		使用成績調査		
接種要注者における安全性	該当性	解析対象例数 (例)	発現例数 (例)	発現割合 (%)
接種要注者に該当する者 ^{a)}	該当	25	12	48.0
	非該当	844	469	55.6
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	該当	19	8	42.1
	非該当	850	473	55.6
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	該当	0	0	0
	非該当	869	481	55.4
過去にけいれんの既往のある者	該当	5	3	60.0
	非該当	864	478	55.3
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	該当	2	1	50.0
	非該当	867	480	55.4
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	該当	0	0	0
	非該当	869	481	55.4

a) 接種要注者に該当する背景因子を複数有する重複例あり

接種要注者に該当する者への接種も含めた使用実態下における安全性の検討として、本調査における観察期間中に認められた副反応の発現割合は、55.4%（481/869 例）であり、主な副反応の発現割合は表 7 のとおりで、いずれも非重篤の事象であった。承認時の 11 歳以上 13 歳未満の健康小児を対象に本剤の第 2 期の追加接種としての検討を行った国内第Ⅲ相試験（BKD1A 試験）における副反応発現割合 89.7%（200/223 例）及び 20 歳以上 65 歳未満の健康成人を対象とした国内第Ⅱ相試験（BKD2 試験）における副反応発現割合 60.0%（12/20 例）を上回ることとはなく、安全性プロファイルとして臨床試験の結果と特に異なる傾向は認められなかった。接種要注者 25 例のうち 12 例に発現した副反応は 30 件であり、主な副反応（3 件以上）は、注射部位紅斑及び注射部位硬結各 7 件、注射部位腫脹 5 件、注射部位そう痒感 3 件であった。いずれも非重篤で転帰は回復又は軽快であり、接種要注者に対する本剤の追加免疫において、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

表 7 副反応（基本語で 1.0%以上）の発現状況

副反応（基本語）	発現例数（例）	発現割合（%） ^{a)}
神経系障害	30	3.5
頭痛	27	3.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15	1.7
咳嗽	10	1.2
鼻漏	9	1.0
皮膚および皮下組織障害	12	1.4
発疹	12	1.4
一般・全身障害および投与部位の状態	463	53.3
注射部位紅斑	271	31.2
注射部位腫脹	227	26.1
注射部位硬結	210	24.2
注射部位疼痛	162	18.6
注射部位そう痒感	161	18.5
注射部位熱感	52	6.0
発熱	27	3.1
倦怠感	16	1.8

a) 発現例数／安全性解析対象例数（869 例）

MedDRA/J version 22.1

以上、安全性検討事項に関する検討及び本調査で認められた副反応の発現状況から、本剤の「使用上の注意」の改訂等の新たな対応を要する事項はないと考えた。

4.2 副反応及び感染症

再審査期間中に入手した副反応報告のうち、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副反応は、61 例 88 件であり、このうち、重篤症例は 3 例 3 件で、既知²⁾の事象は 1 例 1 件（下痢）³⁾、未知⁴⁾の事象は 2 例 2 件であった。未知・重篤の副反応として報告されたエヴァンズ症候群 1 例は、接種から発現までの時間も含めて情報が不足しており、本剤との関連性については評価不能であった。もう 1 例は肺炎であり、症例経過からウイルスや細菌等の感染による症状であった可能性が考えられた。いずれの副反応も本剤接種との因果関係が明確ではないことから、現時点では特段の対応は不要と考えた。

未知の副反応 60 例 87 件のうち、発現総数として 3 件以上認められた事象は、表 8 のとおりであった。咳嗽及び鼻漏については同時に発現している症例が多く、要因として感染症による可能性が高いと考えられた。いずれの副反応も非重篤で、転帰は不明の 5 件⁵⁾を除き、回復（73 件）又は軽快（9 件）が認められており、現時点で新たな安全性確保措置は不要と判断した。感染症報告はなかった。

表 8 使用上の注意から予測できない主な副反応（基本語で 3 件以上）

副反応等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	60	87	2	2	58	85
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15	24	0	0	15	24
咳嗽	10	10	0	0	10	10
鼻漏	9	9	0	0	9	9
口腔咽頭痛	3	3	0	0	3	3
胃腸障害	8	8	0	0	8	8
下痢	4	4	0	0	4	4
悪心	3	3	0	0	3	3
筋骨格系および結合組織障害	9	12	0	0	9	12
関節痛	3	3	0	0	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	22	27	0	0	22	27
注射部位内出血	6	6	0	0	6	6
注射部位知覚低下	4	4	0	0	4	4

MedDRA/J version 22.1

再審査期間中に入手した医薬品リスク管理計画における重要な特定されたリスクに関連した副反応報告はなかった。重要な潜在的リスク「血管迷走神経反射による失神」に関連した副反応報告として、血管迷走神経反射の認められた症例が 3 例報告され、このうち 1 例で失神による転倒を認めた。当該情報を踏まえ、「血管迷走神経反射による失神」については、重要な特定されたリスクに変更する。なお、血管迷走神経反射による失神に関して実施している医療従事者向け資料の作成と提供については、追加のリスク最小化活動としては終了するものの、本剤の添付文書における注意喚起に基づき引き続き情報提供及び注意喚起を行う。

以上、再審査期間中に報告された副反応症例情報から、新たな安全性上の懸念は認められなかったが、本剤が第 2 期定期予防接種に使用されることとなった場合に実施予定の一般使用成績調査から得られる情報、自発報告等の情報に基づき、引き続き安全性検討事項として検討することが適切と考える。

2) 使用上の注意の記載から予測できる副反応

3) 本剤又は他社の沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンの接種を受けた乳幼児における発現事象であり、「下痢」については乳幼児期における副反応として本剤の使用上の注意に記載済みである。

4) 使用上の注意の記載から予測できない副反応

5) 本剤接種との関連性は認められない又は情報不足のため評価できない。

5. 有効性

5.1 使用成績調査

本調査では有効性に関する評価は行われていない。

6. 措置報告及び研究報告

再審査期間中の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した本剤に関連する外国の措置報告はなく、研究報告は2件であった(表9)。本剤と同一成分を含む沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ(セービン株)混合ワクチン(販売名:テトラビック皮下注シリンジ)に関して報告した研究報告1件も含めて評価した。いずれも本剤と同様の有効成分を含有する海外製剤における研究報告であった。報告された製剤と認められたリスクとの関連性が明確であると判断することが困難であることに加え、報告された製剤と本剤との相違、本剤の添付文書における注意喚起の状況等を踏まえ、これらの研究報告に係る対応は不要と判断しており、現時点で新たな対応が必要となる事案はない。

表9 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	該当なし
研究報告	① ギニアビサウにおける百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン(DPT)接種児と非接種児の死亡率を比較した結果、接種児の死亡率が高かったことを報告した研究報告(平成29年4月) ② 妊娠中の百日せき低用量ジフテリア破傷風混合ワクチン(Tdap)接種は、絨毛膜羊膜炎及び分娩後異常出血の相対リスクをわずかに上昇させることを示唆した研究報告(平成29年7月)
備考	本剤と同一成分を含む沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ(セービン株)混合ワクチンに関する研究報告は以下のとおり。 ① 在胎32週未満で生まれた乳児に対する百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ、インフルエンザ菌b型混合ワクチン(DPT-IPV-Hib)、10価肺炎球菌ワクチン接種によるC反応性タンパク質(CRP)上昇と心肺の有害事象との関連性に関する研究報告(平成29年10月)

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、本剤の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性に関する検討、追加の医薬品安全性監視活動である使用成績調査及び追加のリスク最小化活動である医療従事者向け資材の作成と提供については適切に実施されたものと判断した。一方、本剤の第1回の追加免疫後に実施される追加免疫に係る用法・用量が承認された当時の想定とは異なり、再審査期間中に第2期定期予防接種として本剤は使用されておらず、計画されていた一般使用成績調査は実施されなかった。当該調査については、申請者は、今後の国の予防接種施策において本剤が第2期定期予防接種に使用されることとなった場合に実施する予定であるとの方針を示しており、この対応は適切と考える。したがって、医薬品リスク管理計画を表10及び表11のとおりとした上で、本承認条件は継続することが適切と判断した。

表 10 安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ ショック、アナフィラキシー ・ 血小板減少性紫斑病 ・ 脳症 ・ けいれん ・ 血管迷走神経反射による失神	該当なし	・ 接種要注意者における安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 11 追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・ 本剤が第 2 期定期予防接種に使用されることとなった場合に実施する一般使用成績調査	該当なし	該当なし

[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。

以上