

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

生物由来製品
劇薬
** 処方箋医薬品^(注)

ワクチン・トキソイド混合製剤
日本薬局方 生物学的製剤基準

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン

販売名：トリビック

貯法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存（【取扱い上の注意】参照）

有効期間：検定合格日から2年（最終有効年月日は外箱等に表示）

** 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

1. 明らかな発熱を呈している者
2. 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
3. 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
4. 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

** 1. 製法の概要

本剤は、百日せき菌 I 相菌（東浜株）の培養ろ液を塩析法及び超遠心法等で精製後、ホルマリンで減毒した感染防御抗原画分と、ジフテリア菌（Park-Williams No.8 株）及び破傷風菌（Harvard 株）の培養ろ液中の毒素を、それぞれ塩析法及びイオン交換体法等によって精製後、ホルマリンで無毒化したトキソイド液を、規定濃度に混合し、免疫原性を高めるためにアルミニウム塩に吸着させ不溶性とした液剤である。

なお、本剤は製造工程でウシの乳由来成分（ポリペプトン、カザミノ酸、スキムミルク、ペプトン）、心臓由来成分（ビーフハートインフュージョン）、肝臓、肉、肉由来成分（牛肉消化液）、血液、ブタの膵臓由来成分（パンクレアチン）、ブタの十二指腸由来成分（パンクレアチン）及びウマの血液由来成分（血清）を使用している。

** 2. 組成

本剤は、0.5mL 中に次の成分を含有する。

成分	分量
有効成分	百日せき菌の防御抗原 ジフテリアトキソイド 破傷風トキソイド
	4単位以上 15Lf以下 (14国際単位以上) 2.5Lf以下 (9国際単位以上)
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム
	1.19mg 0.52mg
等張化剤	塩化ナトリウム
	4.25mg
pH調節剤	塩酸、水酸化ナトリウム
	適量
免疫補助剤	塩化アルミニウム(Ⅲ)六水和物 (アルミニウム換算)
	0.08mg
安定剤	ホルマリン (ホルムアルデヒド換算)
	0.025mg

3. 性状

本剤は不溶性で、振り混ぜるとき均等に白濁する液剤である。

pH：5.4～7.4

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.0±0.3

【効能又は効果】

本剤は、百日せき、ジフテリア及び破傷風の予防に使用する。

【用法及び用量】

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

追加免疫：通常、初回免疫後6カ月以上の間隔をおいて、（標準として初回免疫終了後12カ月から18カ月までの間に）0.5mLを1回皮下に注射する。

* 用法及び用量に関連する接種上の注意

1. 接種対象者・接種時期

本剤の接種は、生後3月から90月までの間にある者に行うが、初回免疫については、標準として生後3月から12月までの者に、追加免疫については、

標準として初回免疫終了後12カ月から18カ月を経過した者に接種する。

なお、被接種者が保育所、幼稚園等の集団生活に入る場合には、その前に接種を完了することが望ましい。

2. 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

【接種上の注意】

1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

- (1)心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (2)予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (3)過去にけいれんの既往のある者
- (4)過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (5)本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者

* 2. 重要な基本的注意

- (1)本剤は、「**予防接種実施規則**」及び「**定期接種実施要領**」に準拠して使用すること。
- (2)被接種者について、**接種前に必ず問診、検温及び診察**（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- (3)被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の**健康監視**に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の**異常な症状**を呈した場合には速やかに**医師の診察**を受けるよう事前に知らせること。

* 3. 副反応

(1)重大な副反応

- 1)ショック、アナフィラキシー（0.1%未満）：ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認めら

れた場合には適切な処置を行うこと。

- 2)血小板減少性紫斑病（0.1%未満）：血小板減少性紫斑病があらわれることがある。通常、接種後数日から3週ごろに紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等があらわれる。本症が疑われる場合には、血液検査等の観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

- 3)脳症（頻度不明）：脳症があらわれることがある。接種後、発熱、四肢麻痺、けいれん、意識障害等の症状があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。

- 4)けいれん（頻度不明）：けいれんがあらわれることがある。通常、接種直後から数日ごろまでにけいれん症状があらわれる。本症が疑われる場合には、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副反応^{1~4)}

- 1)過敏症（頻度不明）：接種直後から数日中に発疹、蕁麻疹、紅斑（多形紅斑を含む）、そう痒等があらわれることがある。
- 2)全身症状（頻度不明）：発熱、不機嫌、下痢、嘔吐等を認めることがあるが、いずれも一過性で2~3日中に消失する。
- 3)局所症状（頻度不明）：発赤、腫脹、水疱、疼痛、硬結、熱感等を認めることがあるが、いずれも一過性で2~3日中に消失する。ときに接種後数日を経過してから発赤、腫脹を認めることもある。また、本剤はアルミニウムを含む沈降ワクチンであるので、小さい硬結が1カ月ぐらい残存することがある。2回以上の被接種者には、ときに著しい局所反応を呈することがあるが、通常、数日中に消失する。

4. 接種時の注意

(1)接種時

- 1)接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用いる。
- 2)容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 3)注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 4)注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2)接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

【臨床成績】

1. 有効性

健康小児における百日せきの抗体価について、本剤接種前と第1期2回接種4週間後に採血が行われ、抗PT抗体及び抗FHA抗体量の測定がELISA法により行われた。その結果、接種後の抗体価は両抗体において接種前の約50倍であり、接種によって感染防御抗体レベル以上の抗体を獲得していた⁵⁾。

また、百日せき患者の家族内二次感染についての調査が行われ、その結果、本剤接種児の罹患率は11.1% (4/36例)、非接種児の罹患率は82.8% (48/58例)となり、本剤の接種による百日せき感染防御効果率は88.9%であった^{5), 6)}。

本剤接種前と第2期接種（現在の第1期追加接種）1カ月後に採血（30例）が行われ、ジフテリア及び破傷風について抗毒素価の測定が行われた。その結果、ジフテリアでは接種前に抗毒素価幾可平均値が0.02U/mLであったのに対し、接種後では2.3U/mLであった。また、破傷風でも接種前に0.02U/mLであったのに対し、接種後では10U/mLと良好な抗体価の上昇が見られた⁷⁾。

2. 安全性

本剤接種後の局所反応として、接種24時間後及び7日後の発赤（ $\geq 10\text{mm}$ ）、及び硬結について調査が行われた。第1期1回目の接種では24時間後よりも7日後に局所反応が強くなる傾向があり、発赤では「直径5cm以上」が1.8%、「直径5cm未満」が15.9%、「少し赤い」が21.6%、「なし」が60.7%観察されており、硬結では「はっきりふくれる」が10.0%、「少し硬くなっている」が19.7%、「なし」が70.3%観察された（例数1419）⁸⁾。

【薬効薬理】

百日せき、ジフテリア及び破傷風を予防するためには、生体内にあらかじめ各々の感染防御抗原に対する血中抗体が一定（感染防御レベル）以上産生されている必要がある。

百日せきは罹患小児の回復期血清で、抗PT抗体及び抗FHA抗体量をELISA法により測定した結果から、両抗体共少なくとも10EU（ELISA単位）以上が血中に存在すればよいと考えられている⁴⁾。

ジフテリアに対する感染防御は、0.01IU（国際単位）/mLの抗毒素（抗体）が、また破傷風に対する感染防御は、0.01IU/mLの抗毒素がそれぞれ血中に存在すればよいと考えられている⁹⁾。

本剤を2回接種後4週間すると、一時的に百日せき、ジフテリア、及び破傷風いずれも前述の防御レベル以上の抗体価が得られるが、含まれる抗原成分が不活化されたトキシイドであるため、漸次各々の抗体

価は低下する。したがって、それ以後少なくとも数年にわたり、感染防御効果を持続（抗体価レベルの維持）するためには、初回免疫及び追加免疫が必要である。

【取扱い上の注意】

1. 接種前

- (1)誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。
- (2)使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入、その他の異常がないかを確認すること。

2. 接種時

- (1)冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用する。特に本剤は沈降しやすいので、吸引に際してはそのつどよく振り混ぜること。
- (2)本剤は添加物として保存剤を含有していないので、一度注射針をさし込むと容器内の無菌性が保持できなくなる。所要量を吸引後、残液がある場合でもすみやかに残液は処分すること。

【包装】

瓶入 0.5mL 1本

【主要文献】

- 1) 岡田賢司 他：小児感染免疫，7(2)：99(1995)
- 2) 岡部信彦：診断と治療，84(Suppl.)：850(1996)
- 3) 予防接種ガイドライン等検討委員会：予防接種ガイドライン(2006年3月改訂版)：28(2006)
- 4) 加藤達夫：小児科診療，53(10)：2275(1990)
- 5) Sato, Y. et al. : Develop. Biol. Standard, 61 : 367 (1985)
- 6) Sato, Y. et al. : The Lancet, No. 8369 : 122(1984)
- 7) 堀内 清、佐藤勇治：予防接種制度に関する文献，14 : 230(1985)
- 8) 浦和市医師会報，458 : 33(1998)
- 9) 加藤達夫：小児科診療，49(10)：1691(1986)

【文献請求先】

一般財団法人 阪大微生物病研究会 学術課
〒 565-0871 吹田市山田丘3番1号
電話 0120-280-980

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒 541-8505 大阪市中央区北浜2-6-18
電話 0120-753-280