

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領(1998年9月)に準拠して作成

生物由来製品
劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品

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

トリビック®

剤形	注射剤
規格・含量	0.5mL中に百日せき菌の防御抗原4単位以上の力価、ジフテリアトキソイド 15Lf以下(23.5単位以上の力価)、及び破傷風トキソイド 2.5Lf以下(13.5単位以上の力価)を含有する。
一般名	和名:沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン 洋名:Adsorbed Diphtheria-Purified Pertussis-Tetanus Combined Vaccine
製造承認年月日	製造承認年月日:2006年6月14日
薬価基準収載年月日	薬価基準適用外
発売年月日	発売年月日:2006年8月22日
製造販売元・販売元	製造販売元:財団法人阪大微生物病研究会 販売元:田辺製薬株式会社
担当者の連絡先 電話番号・FAX番号	

本IFは2006年6月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR と略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置づけと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF とは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日本病院薬剤師会が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成および提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報および薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

3. IF の様式・作成・発行

規格 A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷とする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査および再評価(臨床試験実施による)がなされた時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF の策定原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR 等へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目があげられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により、薬剤師等自らが加筆・整備する。そのための参考として、表紙下段に IF 作成の基となった添付文書の作成または改訂年月日を記載している。なお、適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取り扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目	1	VII. 薬物動態に関する項目	10
1. 開発の経緯	1	1. 血中濃度の推移・測定法	10
2. 製品の特徴および有用性	1	2. 薬物速度論的パラメータ	10
II. 名称に関する項目	2	3. 吸収	10
1. 販売名	2	4. 分布	10
2. 一般名	2	5. 代謝	10
3. 構造式または示性式	2	6. 排泄	10
4. 分子式および分子量	2	7. 透析等による除去率	10
5. 化学名（命名法）	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1. 警告内容とその理由	11
7. CAS登録番号	2	2. 禁忌内容とその理由	11
III. 有効成分に関する項目	3	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	11
1. 有効成分の規制区分	3	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	11
2. 物理化学的性質	3	5. 慎重接種内容とその理由	11, 12
3. 有効成分の各種条件下における安定性	3	6. 重要な基本的事項とその理由および処置方法	12, 13
4. 有効成分の確認試験法	3	7. 相互作用	13
5. 有効成分の定量法	3	8. 副反応	14, 15, 16
IV. 製剤に関する項目	4	9. 高齢者への接種	16
1. 剤形	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種	16
2. 製剤の組成	4	11. 小児等への接種	16
3. 注射剤の調製法	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	16
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	13. 過量接種	16
5. 製剤の各種条件下における安定性	4, 5	14. 接種時および薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	16
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	15. その他の注意	16
7. 電解質の濃度	6	16. その他	16
8. 混入する可能性のある夾雑物	6	IX. 非臨床試験に関する項目	17
9. 生物学的試験法	6	1. 一般薬理	17
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	2. 毒性	17
11. 製剤中の有効成分の定量法	6	X. 取扱い上の注意等に関する項目	18
12. 力価	6	1. 有効期間または使用期限	18
13. 容器の材質	6	2. 貯法・保存条件	18
14. その他	6	3. 薬剤取扱い上の注意点	18
V. 治療に関する項目	7	4. 承認条件	18
1. 効能または効果	7	5. 包装	18
2. 用法および用量	7	6. 同一成分・同効薬	18
3. 臨床成績（有効性）	7, 8	7. 国際誕生年月日	18
VI. 薬物薬理に関する項目	9	8. 製造・輸入承認年月日および承認番号	18
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	9		
2. 薬理作用	9		

9. 薬価基準収載年月日	18
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加 等の年月日およびその内容	18
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日 およびその内容	18
12. 再審査期間	18
13. 長期投与の可否	19
14. 厚生省薬価基準収載医薬品コード	19
15. 保険給付上の注意	19
X I. 文献	20
1. 引用文献	20
2. その他の参考文献	20
3. 文献請求先	20
X II. 参考資料	21
1. 主な外国での発売状況	21
X III. 備考	22
1. その他の関連資料	

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン(DPT ワクチン)の接種は、我が国の百日せき、ジフテリア及び破傷風の予防に効果を上げてきた。現行の予防接種制度のもとで接種率の維持、向上を図るためには、さらなる安全性と品質の向上を目指した製品開発を行わなければならない。

不活化ワクチンには保存剤が長年にわたって使用されてきており、DPT ワクチンにはチメロサルが添加されてきた。チメロサル(エチル水銀チオサリチル酸ナトリウム)はエチル水銀化合物であるが、非常に低濃度で高い防腐力効果があることから世界中で広く使用されてきており、ワクチン使用に際して取り扱い時の無菌性保持の観点からも有用な防腐剤である。また、エチル水銀化合物であるチメロサルは、メチル水銀化合物と比べ排泄速度が速く体内蓄積されにくいことが知られている。

しかしながらチメロサル含有製剤の投与(接種)による過敏症等の副反応が報告され、海外においてはチメロサルを含まないワクチンを使用すべきであるとの方針が出された。我が国においても厚生省医薬安全局審査管理課長内函(平成 11 年 9 月 8 日付)によりワクチンメーカーはチメロサルを減量または使用しない製品に改めるよう指導を受けた。当会ではこの指導に基づきチメロサル含量を $100 \mu\text{g/mL}$ から $5 \mu\text{g/mL}$ に減量し、2002 年(平成 14 年)10 月に製造承認事項一部変更承認を得た。

今回、防腐剤を使用しない製剤の製造に対応できる製造設備等を整えることにより、チメロサルを含まず、また他の代替防腐剤も使用しない沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンを開発した。

2. 製品の特徴および有用性

本剤は百日せき菌 I 相菌(東浜株)が産生する防御抗原を高純度に抽出精製し、ホルマリンで減毒した抗原(百日せき毒素トキソイド及び線維状赤血球凝集素)と、ジフテリア菌(Park-Williams No.8 株)の産生するジフテリア毒素及び破傷風菌(Harvard 株)の産生する破傷風毒素を各々高純度に精製し、ホルマリンで無毒化したジフテリアトキソイド、破傷風トキソイドを規定濃度に混合した液にアジュバントとしてアルミニウム塩を加えて不溶性とした液剤である。

このワクチンの接種によりあらかじめ百日せき、ジフテリア及び破傷風に対する免疫を賦与し発症を予防する事ができる。ジフテリア及び破傷風に罹患した場合、その治療薬としてジフテリアでは抗毒素製剤(乾燥ジフテリアウマ抗毒素)が、破傷風では人免疫グロブリン製剤(抗破傷風人免疫グロブリン(TIG))があるが、これら疾病は発症すると患者の苦しみは大きく危険を伴い致命率も高く、ワクチンによる予防は非常に有用である。

副反応として、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等の過敏症、発熱、不機嫌等の全身症状、発赤、腫脹、水疱、疼痛、硬結等の局所症状を認めることがある。また、重大な副反応として、ショック、蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等のアナフィラキシー様症状、急性血小板減少性紫斑病、脳症、けいれんがあらわれることがある。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名	(1) 和名:トリビック (2) 洋名:なし (3) 名称の由来:3種混合ワクチンであることからトリ(Tri)と <u>BIKEN</u> (商標)の頭韻による。
2. 一般名	(1) 和名:沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン (2) 洋名:Adsorbed Diphtheria-Purified Pertussis-Tetanus Combined Vaccine
3. 構造式または示性式	該当しない
4. 分子式および分子量	分子式:該当資料なし 分子量:百日せき毒素(Pertussis toxin, PT) 約 105,000 線維状赤血球凝集素(Filamentous hemagglutinin, FHA) 約 130,000 ジフテリア毒素(Diphtheria toxoid) 約 58,000 破傷風毒素(Tetanus toxoid) 約 150,000
5. 化学名 (命名法)	該当しない
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	慣用名、別名: DPT ワクチン
7. CAS 登録番号	該当しない

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分	該当しない
2. 物理化学的性質	<p>(1) 外観・性状 百日せき防御抗原:ボルデテラ属の百日せき菌が産生する以下の防御抗原を減毒したものである。</p> <p>1) 百日せき毒素(PT) 5種6個のサブユニット(S1,S2,S3,S4,S4,S5)から構成される直径6nmの球状の蛋白毒素。百日せきに対する防御活性の他、白血球数増加活性、ヒスタミン増感活性、インシュリン分泌促進活性、CHO細胞クラスタリング活性他多種にわたる生物活性を有している⁽¹⁾⁽²⁾。</p> <p>2) 百日せき線維状赤血球凝集素(FHA) 主として蛋白質から成る2nm×40nmの線維状の物質で各種赤血球凝集活性及び気管の粘膜上皮細胞に吸着する性質がある⁽²⁾。 ジフテリアトキソイド:コリネバクテリウム属のジフテリア菌が産生する細胞親和性の蛋白毒素をホルマリン等で抗原性を残したまま無毒化したものである⁽³⁾。 破傷風トキソイド:クロストリディウム属の破傷風菌が産生する神経親和性の蛋白毒素をホルマリン等で抗原性を残したまま無毒化したものである⁽⁴⁾。</p> <p>(2) 溶解性 該当しない</p> <p>(3) 吸湿性 該当しない</p> <p>(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 該当しない</p> <p>(5) 酸塩基解離定数 該当しない</p> <p>(6) 分配係数 該当しない</p> <p>(7) その他の主な示性値 該当しない</p>
3. 有効成分の各種条件下における安定性	該当資料なし
4. 有効成分の確認試験法	<p>百日せき菌の防御抗原:抗百日せき血清を用いゲル内沈降反応法により確認する。 ジフテリアトキソイド:抗ジフテリア血清を用いフロキュレーションテスト*により確認する。 破傷風トキソイド:抗破傷風血清を用いフロキュレーションテストにより確認する。</p> <p>*毒素或いはトキソイド(抗原)とジフテリア或いは破傷風のウマ抗毒素(抗体)との抗原抗体反応を指標にした毒素やトキソイドの定量法</p>
5. 有効成分の定量法	<p>百日せき菌の防御抗原:ポリアクリルアミドゲル電気泳動(PAGE)法⁽⁵⁾ ジフテリアトキソイド:蛋白窒素含量及びフロキュレーションテストによるLf値を測定する。(蛋白窒素当りのLf値即ちLf/mgPN) 破傷風トキソイド:ジフテリアと同様</p>

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	<p>(1) 剤形の区別、規格及び性状 剤形:注射剤 規格:0.5mL 中に百日せき菌の防御抗原 4 単位以上、ジフテリアトキソイド 15Lf 以下(23.5 単位以上)、及び破傷風トキソイド 2.5Lf 以下(13.5 単位以上)を含有する。 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。</p> <p>(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等 溶液の pH:5.4~7.4 浸透圧比(生理食塩液に対する比):約1</p> <p>(3) 酸化、ヨウ素価等 該当しない</p> <p>(4) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 なし</p>
2. 製剤の組成	<p>(1) 有効成分(活性成分)の含量 0.5mL 中に百日せき菌の防御抗原 4 単位以上、ジフテリアトキソイド 15Lf 以下(23.5 単位以上)、及び破傷風トキソイド 2.5Lf 以下(13.5 単位以上)を含有する。</p> <p>(2) 添加物 本剤 0.5mL 中に緩衝剤としてリン酸水素ナトリウム水和物 1.745mg、リン酸二水素ナトリウム 0.28mg、等張化剤として塩化ナトリウム 4.2mg、免疫補助剤としてリン酸アルミニウムをアルミニウム換算で 0.08mg、安定剤としてホルマリンをホルムアルデヒド換算で 0.025mg 含有する。 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)、血液及びウマの血液由来成分(血清)を使用している。</p> <p>(3) 添付溶解液の組成及び容量 該当しない。</p>
3. 注射剤の調製法	本剤はそのまま振盪し、均一な液剤として直ちに使用する。
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	本剤はアルミニウム塩を含む沈降型液剤であるため、注射器に吸引する直前によく振盪する。
5. 製剤の各種条件下における安定性	<p>(1) 長期保存試験⁽⁶⁾ 10℃(±2℃)の条件で保存された 3 ロットの試験品(D3S04、D3S05、D3S06)について 27 カ月間の長期保存試験を行った。 表 1. に示すように 3 ロットとも長期保存による力価への影響は認められなかった。 また、いずれの結果も生物学的製剤基準(百日せき菌の防御抗原:8 単位/mL 以上、ジフテリアトキソイド:47 単位/mL 以上、破傷風トキソイド:27 単位/mL 以上)に適合する。</p>

表 1. 10℃における沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンの力価の推移

①百日せき菌の防御抗原

製造番号	保存期間(カ月)							
	0*	3	6	9	12	18	24	27*
D3S04	16.4	16.8	15.6	26.7	35.9	11.5	28.3	22.9
D3S05	31.3	13.7	22.5	35.7	68.2	14.6	18.8	11.9
D3S06	21.1	12.3	15.6	87.3	38.8	14.7	24.0	12.9

*3 回の試験の平均値(U/mL)

②ジフテリアトキソイド

製造番号	保存期間(カ月)							
	0*	3	6	9	12	18	24	27*
D3S04	87.1	155.0	63.8	66.8	119.1	119.4	124.7	100.3
D3S05	116.1	148.8	50.5	67.3	97.1	110.4	40.6 [#]	154.3
D3S06	118.4	115.4	54.5	87.2	77.5	102.7	43.0 ^{##}	120.3

*3 回の試験の平均値(U/mL)

[#] 95%信頼限界(0.74~130.5)の範囲であるため適合とする。

^{##} 95%信頼限界(2.67~123.1)の範囲であるため適合とする。

③破傷風トキソイド

製造番号	保存期間(カ月)							
	0*	3	6	9	12	18	24	27*
D3S04	174.4	122.0	155.5	162.3	234.1	158.4	87.6	108.8
D3S05	265.0	110.6	158.6	193.3	285.7	125.6	132.8	131.8
D3S06	213.1	100.2	149.0	119.3	299.6	297.6	97.9	104.0

*3 回の試験の平均値(U/mL)

(2) 安全性試験

1) マウスヒスタミン増感試験⁽⁶⁾

生物学的製剤基準の沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン、マウスヒスタミン増感試験に適合する(0.4HSU/mL 以下)。

表 2. 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンのヒスタミン増感活性

製造番号	処理条件	
	加温しない	37℃ 4週間加温
D3S04	0.07	0.09
D3S05	0.08	0.10
D3S06	0.06	0.08

3 回の試験の平均値(HSU/mL)

2) ジフテリア毒素無毒化試験⁽⁶⁾

生物学的製剤基準のジフテリア毒素無毒化試験に適合する。

3) 破傷風毒素無毒化試験⁽⁶⁾

生物学的製剤基準の破傷風毒素無毒化試験に適合する。

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当資料なし
7. 電解質の濃度	該当資料なし
8. 混入する可能性のある 夾雑物	該当資料なし
9. 生物学的試験法	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」による。
10. 製剤中の有効成分の確 認試験法	アルミニウム塩を溶解後、以下の試験で確認する。 (1) 百日せき菌の防御抗原:ゲル内沈降反応 (2) ジフテリアトキソイド:フロキュレーション反応 (3) 破傷風トキソイド:フロキュレーション反応
11. 製剤中の有効成分の定 量法	(1) 百日せき菌の防御抗原:蛋白窒素含量試験法 (2) ジフテリアトキソイド:蛋白窒素含量及びフロキュレーションテスト による Lf 値を測定する。(蛋白窒素あたりの Lf 値すなわち Lf/mgPN) (3) 破傷風トキソイド:ジフテリアと同様
12. カ価	生物学的製剤基準に準じて測定したとき 0.5mL 中: (1) 百日せき菌の防御抗原:4 単位以上 (2) ジフテリアトキソイド:23.5 単位以上 (3) 破傷風トキソイド:13.5 単位以上
13. 容器の材質	バイアル瓶(無色透明のガラス製) 容器は日本薬局方の注射剤用ガラス容器試験法の規格に適合する 無色の密封容器である。
14. その他	(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。

V. 治療に関する項目

1. 効能または効果

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。

2. 用法および用量

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) 一般的注意

予防接種法に基づく、ジフテリア、百日せき及び破傷風の第1期の予防接種は、本剤により同時に行うことを原則とする。

(2) 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。

(3) 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。

(補足説明)

あらかじめ混合されていない2種以上のワクチンを接種する場合、不活化ワクチン及びトキソイド接種では、1週間経てばワクチンによる反応がなくなるため6日以上の間隔をあけて、生ワクチン接種では、ウイルスの干渉を防止するため27日以上の間隔をあけて次のワクチンを接種する。ただし、あらかじめ混合されていない2種以上のワクチンについて、医師が必要と認めた場合には、同時に接種を行うことができる⁽⁷⁾。

3. 臨床成績（有効性）

(1) 臨床効果

健康小児を対象に、本剤接種前と第1期2回接種4週間後に採血を行い、抗PT抗体価及び抗FHA抗体価をELISA法により測定した。その結果、接種後の抗体価は両抗体共に接種前の約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⁽⁸⁾。(表1. 参照)

表1. 抗PT抗体価及び抗FHA抗体価

測定時期	例数	抗体価幾何平均	
		抗PT抗体	抗FHA抗体
接種前	220	<1.0	2.1 (1.6~2.7)
第1期2回接種 4週間後	210	55	100 (80~126)

()内は95%信頼限界

百日せき患者による家族内二次感染について調査した結果、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^{(8),(9)}。(表 2. 参照)

表 2. 家族内二次感染へのワクチンの有効性

ワクチン接種の有無	例数	罹患者数	罹患率(%)
無	58	48	82.8
有	36	4	11.1

第 1 期 4 週間隔 2 回接種、6 カ月後第 2 期接種(現在の第 1 期追加接種)を試みた 30 例について、接種前、2 回接種後 1 カ月、第 2 期接種前、第 2 期接種後 1 カ月に採血を行い、それぞれについて抗 FHA 抗体価、抗 PT 抗体価、及びジフテリア、破傷風の抗毒素価を測定した⁽¹⁰⁾。(表 3. 参照)その結果、ジフテリアでは接種前に抗毒素価幾何平均値が 0.02U/mL であったのに対し、接種後では 2.3U/mL であった。また、破傷風でも接種前に 0.02U/mL であったのに対し、接種後では 10U/mL と良好な抗体価の上昇が見られた。

表 3. ワクチン接種による抗体価及び抗毒素価の変動(30 例)

	幾何平均値(ELISA 法)			
	接種前	2 回接種後 1 カ月	第 2 期接種前	第 2 期接種後 1 カ月
抗 FHA 抗体価	0	84.0	39.0	311.0
抗 PT 抗体価	0	34.0	16.0	91.0
ジフテリア抗毒素価	0.02	0.75	0.25	2.30
破傷風抗毒素価	0.02	3.0	0.9	10

- (2) 臨床薬理試験: 忍容性試験
該当資料なし
- (3) 探索的試験: 用量反応探索試験
該当資料なし
- (4) 検証的試験
該当資料なし
- (5) 治療的使用
該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物または化合物群	該当しない
2. 薬理作用	<p>(1) 作用部位・作用機序</p> <p>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⁽¹¹⁾。</p> <p>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⁽¹²⁾。</p> <p>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ソイドであるため、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。</p> <p>(2) 薬効を裏付ける試験成績</p> <p>「Ⅴ.3. 臨床成績」を参照すること。</p>

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	該当資料なし
2. 薬物速度論的パラメータ	該当資料なし
3. 吸収	該当資料なし
4. 分布	該当資料なし
5. 代謝	該当資料なし
6. 排泄	該当資料なし
7. 透析等による除去率	該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

“警告”に該当する接種上の注意事項はない。

2. 禁忌内容とその理由

接種不相当者(予防接種を受けることが適当でない者)^{(13),(14)}
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

発熱はいろいろな疾患の前駆症状である場合がある。この様な場合には、予防接種を行うことはできない。

明らかな発熱とは、通常 37.5℃以上をさし、検温は、接種を行う医療機関(施設)で行い、接種前の対象者の健康状態を把握することが必要である。

(2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者

重篤な急性疾患に罹患している場合には、病気の進行状況が不明であり、このような状態において予防接種を行うことはできない。接種を受けることができない者は、「重篤な」急性疾患にかかっている者であるため、急性疾患であっても、軽症と判断できる場合には接種を行うことができる。

(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

本剤の成分でアナフィラキシーを起こしたことがある者は、本剤を接種することにより同様の症状を起こす可能性があるため予防接種を行うことはできない。

アナフィラキシー様反応とは、蕁麻疹、口腔や咽頭のアレルギー性腫脹、喘鳴、呼吸障害、血圧低下、ショックなどの一連の症状を認めるものである。

(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

予診の結果、上記 1～3 以外の接種を行うことが不適当な状態にある者については、個別に接種医により判断されることとなる。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当する接種上の注意事項はない。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重接種内容とその理由

接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)^{(15),(16)}
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。

接種医と被接種者、又は保護者との間でインフォームドコンセントが成立したうえで接種を行う。

(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

これらの患者は、感染症罹患により重篤になることも多く、予防接種を必要とする。安定期にあれば、主治医の意見や保護者との相談により接種を行うことができる。

(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

ワクチン接種によって、アレルギー性反応、高度の局所反応、高熱などの全身症状を示したことがある者に対しては、以後の同じ種類のワクチンの接種を中止するか、減量接種、予防的薬剤使用などの配慮が必要となる。

(3) 過去にけいれんの既往のある者

接種後にけいれんが起こった場合、それが後にてんかんとなったり、発達の遅れが明らかになったりすることがあり、何年も後の心身障害と接種との因果関係が問題となることもある。このような場合、接種前にけいれんの既往のないことも多いのであるが、少なくとも、けいれん既往のある者に対しては特に慎重である必要がある。

(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

以下のような過去に免疫不全の診断がなされている者への接種については、免疫機能が低下しているため本剤の効果が得られないおそれがある。

- 1) 免疫不全をきたすおそれのある疾病を有する者
- 2) 免疫不全をきたすおそれのある治療を受けている者
放射線治療を受けている患者、長期又は大量の副腎皮質ステロイド剤、抗腫瘍剤等を使用中の患者及びこれらの治療中止後 6 カ月以内の者には、予防接種を行わない。
- 3) 無ガンマグロブリン血症、先天性胸腺形成不全など先天性免疫不全症が判明している者

また、遺伝性の場合も少なくないので近親者に先天性免疫不全症のものがある場合は、接種の際に注意が必要である。

(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

本剤又は本剤配合成分において過敏症の副反応が報告されているため、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には慎重に投与する必要がある。

日本小児アレルギー学会の見解(平成 18 年 3 月)では、「気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、アレルギー体質などといわれているだけでは予防接種不相当者とならない」とされている。

6. 重要な基本的事項とその理由および処置方法

(1) 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。

予防接種実施規則

(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/hourei/4.html>)

定期の予防接種実施要領

(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/tuuchi/2.html>)

(厚生労働省ホームページ)

(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。

予防接種を行ってはならない者を的確に識別するため、問診、診察、検温は必ず行う。検温は接種の前に、接種を行う医療機関(施設)で行う。

(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。

予防接種による健康被害又はその疑いのある患者を診察した場合、医師は次の事項に注意する⁽¹⁷⁾。

- 1) 患者又は家族から詳しく問診し、既往疾患を確実に記載する。
- 2) 主要症状について確実に把握し、詳細に記載する。また、接種局所の変化(発赤・腫脹、化膿等)の有無及び程度について必ず観察し、記載をする。
- 3) 予防接種法及び結核予防法に基づく予防接種による副反応で「予防接種後副反応報告基準」に該当する臨床症状のあった場合は、直ちに「予防接種後副反応報告書」を用い、市町村長へ報告する。夜間の対応については、事前に市町村と調整する。なお、健康被害者の個人情報の取扱いには十分配慮すること。

7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由
該当しない
- (2) 併用注意とその理由
該当しない

8. 副反応

(1) 副反応の概要(まれに:0.1%未満、ときに:0.1~5%未満、
副詞なし:5%以上又は頻度不明)^{(11),(18)~(19)}

1) 重大な副反応

① ショック、アナフィラキシー様症状

まれにショック、アナフィラキシー様症状(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 急性血小板減少性紫斑病

まれに(1000 万人接種あたり 1 人程度)急性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

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

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 過敏症

まれに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

接種後、発熱、不機嫌等を認めることがあるが、通常、いずれも一過性で 2~3 日中に消失する。

③ 局所症状

接種局所の発赤、腫脹、水疱、疼痛、硬結等を認めることがあるが、通常、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局所の発赤、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。なお、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。

(2) 項目別副反応発現頻度及び臨床検査値異常一覧

本剤接種後の局所反応として、発赤(≥10mm)、及び硬結について第 1 期各 3 回と追加接種の接種 24 時間後の調査を行った結果を表 1 に示した。また第 1 期 1 回目においては発赤、硬結共に 24 時間後よりも 5~7 日後に局所反応が強くなることから接種 7 日後の調査も行った(表 2)⁽²⁰⁾。その結果、発赤では「直径 5cm 以上」が 1.8%(平均値)、「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。

表 1.アンケート調査による接種 24 時間後の発赤及び硬結

Lot.No.	発 赤			硬 結		
	微研 0035	微研 0040	微研 0043	微研 0035	微研 0040	微研 0043
第 1 期 1 回目 (例数)	482	256	666	477	257	656
++	0.2	0.4	0.0	-	-	-
+	2.9	2.0	0.8	1.7	1.6	0.3
+-	22.6	17.2	12.5	9.6	6.2	6.1
-	74.3	80.5	86.8	88.7	92.2	93.6
第 1 期 2 回目 (例数)	317	308	334	313	305	332
++	21.1	16.9	14.1	-	-	-
+	47.0	34.7	32.0	31.0	17.7	17.2
+-	23.3	23.4	26.0	42.5	39.7	38.3
-	8.5	25.0	27.8	26.5	42.6	44.6
第 1 期 3 回目 (例数)	180	219	280	181	220	276
++	25.6	8.7	9.6	-	-	-
+	37.8	32.4	19.3	26.0	12.7	9.4
+-	20.0	27.9	28.6	42.5	40.0	31.2
-	16.7	31.1	42.5	31.5	47.3	59.4
追加接種 第 1 期 1 回目 (例数)	420	166	391	406	160	390
++	41.0	27.1	20.7	-	-	-
+	36.7	33.7	30.7	45.1	30.6	26.2
+-	11.7	21.7	23.5	36.7	32.5	38.2
-	10.7	17.5	25.1	18.2	36.9	35.6

単位：(%)

表 2.アンケート調査による接種 7 日後の発赤及び硬結

Lot. No.	発 赤			硬 結		
	微研 0035	微研 0040	微研 0043	微研 0035	微研 0040	微研 0043
第 1 期 1 回 目(例数)	486	262	671	482	262	665
++	3.5	0.4	1.5	-	-	-
+	26.5	11.5	9.8	17.0	7.6	5.4
+-	25.1	21.0	18.8	26.8	14.5	17.9
-	44.9	67.2	69.9	56.2	77.9	76.7

単位：(%)

発赤…++ 直径 5cm 以上 硬結…+ はっきりふくれる
 + 直径 5cm 未満 +- 少し硬くなっている
 +- 少し赤い - なし
 - なし

	(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副反応発現頻度 該当資料なし
	(4) 薬物アレルギーに対する注意 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、注意して接種すること。
9. 高齢者への接種	該当資料なし
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種	該当資料なし
11. 小児等への接種	未熟児、新生児に対する使用経験はない。
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当資料なし
13. 過量接種	該当資料なし
14. 接種時および薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>(1) 接種時</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディス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。 <p>(2) 接種部位</p> <p>接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。</p> </div>
15. その他の注意	なし
16. その他	なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

該当資料なし

2. 毒性

生物学的製剤基準により試験し、適合している。

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他特殊毒性

本剤は、生物学的製剤基準、一般試験法の異常毒性否定試験に適合している。

X. 取り扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間または使用期限	検定合格日から2年。(最終有効年月日は外箱等に表示)
2. 貯法・保存条件	遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存する。
3. 薬剤取扱い上の注意点	<p>規制区分:生物由来製品、劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品*</p> <p>* 医師等の処方せんにより使用すること</p> <p>(1) 接種前</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(2) 接種時</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
4. 承認条件	該当なし
5. 包装	瓶入 0.5mL 1本
6. 同一成分・同効薬	<p>沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン「ビケン」 (財団法人 阪大微生物病研究会)</p> <p>沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンキット「タケダ」 (武田薬品工業株式会社)</p> <p>沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン「S北研」 (社団法人 北里研究所)</p> <p>沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン (デンカ生研株式会社)</p> <p>沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン (財団法人 化学及血清療法研究所)</p> <p>沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンDPT“化血研”シリンジ(財団法人 化学及血清療法研究所)</p>
7. 国際誕生年月日	該当なし
8. 製造・輸入承認年月日および承認番号	<p>製造承認年月日:2006年6月14日</p> <p>製造承認番号:21800AMZ10361000</p>
9. 薬価基準収載年月日	薬価基準適用外
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日およびその内容	該当しない
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日およびその内容	該当しない

12. 再審査期間	該当しない
13. 長期投与の可否	該当しない
14. 厚生労働省薬価基準収載 の医薬品コード	該当しない
15. 保険給付上の注意	該当しない

1. 引用文献

- (1) 佐藤勇治、佐藤博子:ワクチンハンドブック(国立予防衛生研究所学友会編):61(1994)
- (2) Munoz, J.J. and Bergman, R.K. : Bordetella Pertussis immunological and other biological activities, **4**:47 (1977)
- (3) 松田 守弘:タンパク毒素, 上巻(講談社):145(1972)
- (4) 加藤 巖:タンパク毒素, 上巻(講談社):203(1972)
- (5) Sato, Y. et al.:The Tokai Journal of EXPERIMENTAL and CLINICAL MEDICINE. 5th International Symposium on Pertussis, **13**:79(1988)
- (6) (財)阪大微生物病研究会内部資料(厚生労働省提出)
- (7) 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):22
- (8) Sato, Y. et al.:Develop. Biol. Standard, **61**:367(1985)
- (9) Sato, Y., Kimura, M. and Fukumi, H.:The Lancet, No.8369:122(1984)
- (10) 堀内 清、佐藤 勇治:予防接種制度に関する文献, **14**:230(1985)
- (11) 加藤達夫:小児科診療, **53**(10):2275(1990)
- (12) 加藤達夫:小児科診療, **49**(10):1691(1986)
- (13) 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):24
- (14) 木村三生夫、平山宗宏 他:予防接種の手びき 第11版:(株)近代出版 43(2006)
- (15) 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):50
- (16) 木村三生夫、平山宗宏 他:予防接種の手びき 第11版:(株)近代出版 45(2006)
- (17) 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):36
- (18) 岡田賢司 他:小児感染免疫, **7**(2):99(1995)
- (19) 岡部信彦:診断と治療, **84**(Suppl.):850(1996)
- (20) 浦和医師会報, **458**:33(1998)

2. その他の参考文献

なし

3. 文献請求先

〒565-0862
 大阪府吹田市津雲台5-16 D56
 財団法人阪大微生物病研究会
 営業学術課
 TEL 06-6871-7182
 FAX 06-6871-7183

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

1992年、無細胞百日せきワクチン原液について、米国FDAのライセンスを取得。この原液を用いて、米国サノフィパスツール社で沈降DPTワクチンが製造され販売されている。また、ドイツにおいてもサノフィパスツール社を通じ、ライセンスを取得している。

1. その他の関連資料