

**2020年10月改訂(第12版)
*2017年4月改訂

細菌ワクチン類
生物学的製剤基準
乾燥ヘモフィルスb型ワクチン
(破傷風トキソイド結合体)

日本標準商品分類番号	
876311	
承認番号	21900AMY00007
薬価収載	適用外
販売開始	2008年12月
再審査結果	2016年9月
国際誕生	1992年2月

ActHIB®

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品**

アクトヒブ®

D0353609

貯法: シャ光して、2~8℃に保存

有効期間: 製造日から3年(最終有効年月日は外箱等に表示)

*注意—医師等の処方箋により使用すること

*本剤は、フランス産ウシの肝臓及び肺由来成分、米国産ウシの心臓及び骨格筋由来成分、ブラジル産ウシの心臓由来成分を製造工程に使用している。本剤接種による伝達性海綿状脳症(TSE)伝播のリスクは理論的に極めて低いものと考えられるが、本剤の使用にあたってはその必要性を考慮の上、接種すること(「重要な基本的注意」の項参照)。

【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) 本剤の成分又は破傷風トキソイド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、インフルエンザ菌b型(1482株)の培養液から抽出精製した荚膜多糖体(ポリリボシルリビトールリン酸:PRP)と、破傷風菌(Harvard株)の培養液から分離精製した毒素をホルマリンで無毒化した破傷風トキソイドを共有結合した破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌b型多糖の原液に、精製白糖、トロメタモールを含む緩衝液を加えて希釈した後、凍結乾燥したものである。

*なお、本剤は製造工程で、ウシの乳由来成分(カゼイン加水分解物、カゼインパンクレアチン消化物、トリプトンV、カゼインペプチドN3、スキムミルク)、ブタ由来成分(チャコールアガー、カゼインパンクレアチン消化物及びトリプトンV)、ウシの肝臓及び肺由来成分(肉エキス)、ウシの心臓(ウシ心臓浸出液及びチャコールアガー)及び骨格筋(チャコールアガー)由来成分、ウマの血液由来成分(脱線維ウマ血液)を使用している。

2. 組成

本剤は、1バイアル中に下記の成分・分量を含有する。

成分	分量
有効成分	破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌b型多糖 多糖の量として10µg
添加物	トロメタモール 0.6mg 精製白糖 42.5mg pH調節剤

添付溶剤: 0.4%塩化ナトリウム液 0.5mL

3. 性状

本剤は、白色の乾燥製剤である。添付溶剤0.5mLを加えると、速やかに溶解して無色澄明な液剤となる。

pH: 6.5~7.5

浸透圧比(生理食塩液に対する比): 0.7~1.6

【効能又は効果】

インフルエンザ菌b型による感染症の予防

効能又は効果に関連する接種上の注意

- 本剤では、b型以外のインフルエンザ菌による感染症あるいは他の起炎菌による髄膜炎を予防することはできない。
- 本剤に含まれる破傷風トキソイドを、予防接種法に基づく破傷風の予防接種に転用することはできない。
- 本剤は、インフルエンザ菌b型による感染症、特に侵襲性の感染症(髄膜炎、敗血症、蜂巣炎、関節炎、喉頭蓋炎、肺炎及び骨髄炎など)に対する予防効果が期待できる。

【用法及び用量】

本剤を添付溶剤0.5mLで溶解し、その全量を1回分とする。

初回免疫: 通常、3回、いずれも4~8週間の間隔で皮下に注射する。ただし、医師が必要と認めた場合には3週間の間隔で接種することができる。

追加免疫: 通常、初回免疫後おおむね1年の間隔において、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

- 接種対象者・接種時期
本剤の接種は2ヵ月齢以上5歳未満の間にある者に行うが、標準として2ヵ月齢以上7ヵ月齢未満で接種を開始すること。

また、接種もれ者に対しては下記のように接種回数を減らすことができる。

- 接種開始年齢が7ヵ月齢以上12ヵ月齢未満の場合
初回免疫: 通常、2回、4~8週間の間隔で皮下に注射する。ただし、医師が必要と認めた場合には3週間の間隔で接種することができる。
追加免疫: 通常、初回免疫後おおむね1年の間隔において、1回皮下に注射する。
- 接種開始年齢が1歳以上5歳未満の場合
通常、1回皮下に注射する。

** (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(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。

- 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
- 本剤の成分又は破傷風トキソイドに対して、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

- 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。
- 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。
- 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

* (4) 本剤は、マスターシードロット製造時にフランス産ウシの肝臓及び肺由来成分、米国産ウシの心臓及び骨格筋由来成分、ワーキングシードロット製造時に米国産ウシの心臓及び骨格筋由来成分を使用している。また、培養工程で米国産及びブラジル産ウシの心臓由来成分を使用している。理論的なリスク評価により、本剤は一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。諸外国において本剤の接種によりTSEがヒトに伝播したとする報告はない。以上のことから、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、そのリスクに関して被接種者又はその保護者へ説明することを考慮すること。

(5) 本剤と他のワクチンを同時に同一の被接種者に対して接種する場合は、それぞれ単独接種することができる旨の説明を行うこと。特に、被接種者が重篤な基礎疾患に罹患している場合は、単独接種も考慮しつつ、被接種者の状態を確認して慎重に接種すること。(厚生労働省のホームページ²⁾を参照)。

3. 副反応

本剤を単独で接種した国内臨床試験²⁾において、延べ接種例数(回数)482例中294例(61.0%)に副反応が認められた。本剤接種7日後までに、局所(注射部位)の副反応は、240例(49.8%)に認められた。その内訳は、注射部位発赤213例(44.2%)、注射部位腫脹90例(18.7%)、注射部位硬結86例(17.8%)、注射部位疼痛27例(5.6%)であった。また、全身性の副反応は136例(28.2%)に認められた。主なものは、発熱(37.5℃以上)12例(2.5%)、不機嫌71例(14.7%)、異常号泣4例(0.8%)、食欲不振42例(8.7%)、嘔吐27例(5.6%)、下痢38例(7.9%)、不眠47例(9.8%)、傾眠20例(4.1%)であった。(承認時)

*本剤と沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン(DPT)を同時に接種した製造販売後臨床試験³⁾において、延べ接種例数(回数)756例中455例(60.2%)に副反応が認められた。本剤接種7日後までに、局所(アクトヒブ注射部位)の副反応は、316例(41.8%)に認められた。主なものは、注射部位発赤294例(38.9%)、注射部位腫脹124例(16.4%)、注射部位硬結102例(13.5%)、注射部位疼痛12例(1.6%)であった。また、全身性の副反応は、260例(34.4%)に認められた。主なものは、発熱(37.5℃以上)112例(14.8%)、不機嫌93例(12.3%)、異常号泣1例(0.1%)、食欲不振36例(4.8%)、嘔吐30例(4.0%)、下痢56例(7.4%)、不眠37例(4.9%)、傾眠16例(2.1%)であった。(再審査終了時)

*特定使用成績調査において、延べ接種例数(回数)3,504例中993例(28.3%)に副反応が認められた。主なものは、注射部位発赤726例(20.7%)、注射部位腫脹240例(6.8%)、注射部位硬結204例(5.8%)、注射部位疼痛17例(0.5%)、発熱139例(4.0%)、不機嫌95例(2.7%)、食欲不振64例(1.8%)、嘔吐19例(0.5%)、下痢39例(1.1%)、不眠41例(1.2%)、傾眠27例(0.8%)であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副反応

- 1) ショック、アナフィラキシー(じん麻疹、呼吸困難、血管浮腫、顔面浮腫、喉頭浮腫等)(0.1%未満)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) けいれん(熱性けいれんを含む)(0.1%未満^{注1)})があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 3) 血小板減少性紫斑病(頻度不明)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。

(2) その他の副反応

種類	副反応発現頻度		
	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症		じん麻疹、発疹、痒痒症 ^{注1)}	過敏症反応、浮腫(顔面、喉頭等)
局所症状(注射部位)	紅斑(発赤)、腫脹、硬結等	疼痛	注射部位の炎症症状
精神神経系	易刺激性(不機嫌)、不眠	傾眠、神経過敏、異常号泣	
消化器	食欲不振、下痢	嘔吐、口唇変色 ^{注2)}	
呼吸器		咳、鼻炎、鼻出血	
その他	発熱	血色不良、結膜炎、皮膚肥厚	下肢浮腫

副反応発現頻度は、承認時までの国内臨床試験²⁾[延べ接種例数(回数)482例]及び製造販売後臨床試験³⁾[延べ接種例数(回数)756例]の結果を合算し、算出した。また、海外における報告に基づき記載した副反応は頻度不明とした。

注1) 特定使用成績調査[延べ接種例数(回数)3,504例]の結果に基づく。

注2) チアノーゼに起因する事象ではない。

4. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 接種用器具は、通常、添付の注射器を用いる。また、添付の注射器を再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。
- 2) 【アクトヒブの使用法】に従い接種準備を行うこと。
- 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. 国内臨床試験

2～6ヵ月齢の健康乳児122例を対象に実施された臨床試験²⁾において、本剤を初回免疫として4週間隔で3回、初回免疫終了1年後の追加免疫として1回、合計4回の皮下接種における免疫原性が評価された。血清の抗PRP抗体価を測定した結果、0.15 µg/mL(感染予防レベル)以上の抗体保有率、1 µg/mL(長期感染予防レベル)以上の抗体保有率及びGMT(抗PRP抗体価の幾何平均)は下記のとおりであった。

採血時(評価例数)	初回免疫		追加免疫	
	前(119)	後(119)	前(116)	後(116)
0.15 µg/mL以上の抗体保有率(%)	13.4	99.2	90.5	100
1 µg/mL以上の抗体保有率(%)	2.5	92.4	61.2	100
GMT (µg/mL)	0.06	9.68	1.84	117

生後3ヵ月齢以上7ヵ月齢未満の健康乳児192例を対象に実施された製造販売後臨床試験³⁾において、DPTとの同時接種における免疫原性が評価された。血清の抗PRP抗体価を測定した結果は下記のとおりであった。

なお、同時接種とは別に実施されたDPT単独接種の試験成績との比較において、本剤とDPTとの同時接種によるDPTの免疫原性への影響は認められなかった。

採血時(評価例数)	初回免疫		追加免疫	
	前(187)	後(186)	前(184)	後(184)
0.15 µg/mL以上の抗体保有率(%)	13.9	99.5	93.5	100
1 µg/mL以上の抗体保有率(%)	1.6	95.7	62.5	100
GMT (µg/mL)	0.05	9.47	1.68	101.12

2. 外国臨床試験

(1) フィンランド感染予防大規模介入研究⁵⁾

フィンランド感染予防大規模介入研究では、国家主導による全国的予防接種プログラムとして本剤が接種され、接種率は97%であった。接種スケジュールは、初回免疫として4及び6ヵ月齢に2回、追加免疫として14又は18ヵ月齢に1回であった。試験開始後の20ヵ月間に発現したインフルエンザ菌b型(Hib)全身感染症は約107,000例中2例であり、いずれも本剤が1回目のみ接種された初回免疫途中の乳児であった。過去にフィンランドで行われた疫学調査データから推定したHibワクチン未接種児におけるHib全身感染症の予測発現例数は、初回免疫途中に相当する月齢層の乳児で14例、初回免疫完了に相当する月齢層の乳児で26例、追加免疫完了に相当する月齢層の幼児で2例(計42例)であったが、本試験で初回免疫(2回接種)を完了した約97,000例では発現例はなかった。

免疫状態	評価例数	20ヵ月間のHib全身感染症発現例数	
		発現例数	予測発現例数 [#]
初回免疫途中(1回目接種完了)	約107,000	2	14
初回免疫完了(2回目接種完了)	約97,000	0	26
追加免疫完了(3回目接種完了)	約47,000	0	2

過去のHibワクチン未接種児の疫学調査データを基に推定した発現例数

(2) フランス大規模安全性試験⁶⁾

初回免疫群2,195例及び追加免疫群1,144例に本剤を接種し、安全性を評価した。接種スケジュールは、初回免疫群では2, 3, 4ヵ月齢に3回、追加免疫群では16～24ヵ月齢に1回であり、いずれの接種においても、ジフテリア・破傷風・無菌体百日せき・不活化ポリオ4種混合ワクチンと同時に又は混合接種した。接種完了後4週間までに認められた重篤な副反応は、初回免疫群では7件であり、その内訳は肺炎(4件)、呼吸不全、中耳炎及び胃腸炎(各1件)であった。また、追加免疫群では血小板減少性紫斑病が1件認められた。

【薬効薬理】

Hibの感染防御抗原は、その莢膜多糖体のPRPである。PRPはマウスに反復接種しても抗PRP抗体産生を誘導しなかったが、PRPに破傷風トキシノイドを結合した本剤はマウスに対して抗PRP抗体産生を誘導し、その効果は反復接種によって増強された⁷⁾。乳幼児において本剤によって誘導される抗PRP抗体はIgG(主にIgG1)が主体であった。また、本剤接種後の血清には殺菌活性及びオプソニン活性が抗PRP抗体価に相関して認められた⁸⁾⁹⁾。なお、外国で行われたHib全身感染症の疫学研究等により、Hibの感染予防に必要な抗PRP抗体価(感染予防レベル)は0.15 µg/mL、長期の感染予防に必要な抗PRP抗体価(長期感染予防レベル)は1 µg/mLであることが明らかにされた¹⁰⁾。

【取扱い上の注意】

1. 接種前

溶解時に内容をよく調べ、沈殿及び異物の混入、その他異常を認めたものは使用しないこと。

2. 接種時

本剤の溶解は接種直前に行い、一度溶解したものは直ちに使用する。

【包装】

1バイアル1回分：1本
 溶剤(0.4%塩化ナトリウム液)0.5 mL：1本添付
 (容器：25G 5/8ステンレス注射針付きガラス製注射器)

【主要文献】

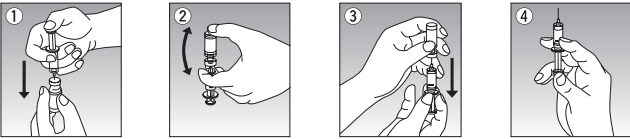
- *1) 小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチン接種の再開についてのQ&A(厚生労働省 健康局結核感染症課, 医薬食品局安全対策課)
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/pdf/110329-1.pdf>
- 2) 富樫武弘：臨床と微生物 2005;32(5):511-516
- 3) 仁科哲史他：臨床と微生物 2014;41(4):399-409
- 4) 吉岡和子他：日本小児科学会雑誌 2011;115(3):570-577
- 5) 社内資料：フィンランド感染予防大規模介入試験
- 6) 社内資料：フランス大規模安全性試験
- 7) 社内資料：マウスにおける免疫原性の検討
- 8) 社内資料：イスラエル免疫原性の検討
- 9) 社内資料：フィンランド免疫原性の検討
- 10) Käyhty, H. et al. : J. Infect. Dis. 1983;147(6):1100

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求ください。
サノフィ株式会社
サノフィバスターコールセンター
〒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

【アクトヒブの使用法】

この操作にあ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。



- ① バイアルの栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、添付の注射器の注射針をバイアルの栓の中央付近に刺し、注射器に充填された溶剤0.5mLを注入する。
- ② 注射針をバイアルに刺したまま、シリンジとバイアルをまっすぐの状態に保ちながら、本剤が均一に溶解するまでよく振り混ぜる。
- ③ 完全に溶解した後、注射針の先端がバイアル内に残っていることを確認し、**全量を再度注射器内にゆっくりと吸引する。**
- ④ 気泡を上部に集めてから押子をゆっくり押し、シリンジ内部の気泡を抜く。

製造販売

サノフィ株式会社

東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

SANOFI PASTEUR 