

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)
アクトヒブ®

1.7 同種同効品一覧表

サノフィパスツール第一ワクチン株式会社

1.7 同種同効品一覧表

該当せず。

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)
アクトヒブ®

1.8 添付文書 (案)

サノフィパスツール第一ワクチン株式会社

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	●●●
薬価収載	適用外
販売開始	●●年●月
再審査結果	●●●
国際誕生	1992年2月

ActHIB®

生物由来製品
劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品※

アクトヒブ®

貯 法：しゃ光して、2～8℃に保存（「取扱い上の注意」参照）
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—医師等の処方せんにより使用すること

本剤は、ウシ成分（フランス産ウシの肝臓および肺由来成分，ヨーロッパ産ウシの乳由来成分，米国産ウシの血液および心臓由来成分）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）。

〔接種不相当者（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) 本剤の成分また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

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。
追加免疫：通常、初回免疫後おおむね1年の間隔をおいて、1回皮下に注射する。
○接種開始齢が1歳以上5歳未満の場合
通常、1回皮下に注射する。
(2) 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）。

〔製法の概要および組成・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炭膜多糖体(ポリリポ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)、ウシの血液由来成分(ヘミン)、ブタの皮由来成分(ペプトン)、ウシの肝臓および肺由来成分(肉エキス)、ウシの心臓および骨格筋由来成分(心臓浸出液)、羽毛由来成分(L-チロシン、L-シスチン)、ウマの血液由来成分(脱線維血液)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・効果〕

インフルエンザ菌b型による感染症の予防

効能・効果に関連する接種上の注意

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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、肺炎および骨髄炎など)に対する予防効果が期待できる。

〔用法・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年の間隔をおいて、1回皮下に注射する。

用法・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2ヵ月齢以上5歳未満の間にある者に行うが、

〔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、健康状態および体質を勘案し、診察およ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およ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および近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (5) 本剤の成分また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

- (1) 本剤は、「予防接種実施規則」および「定期の予防接種実施要領」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、検温および診察(視診、聴診等)によって健康状態を調べること。
- (3) 被接種者またはその保護者に、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および肺由来成分、ヨーロッパ産ウシの乳由来成分を使用している。また、培養工程で米国産ウシの血液および心臓由来成分を用いて製造されている。これらの米国産ウシ由来成分は米国農務省により健康であることが確認されたウシに由来し、欧州医薬品審査庁のガイドラインを遵守して製造されている。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またはその保護者へ説明することを考慮すること。

3. 副反応

(1) 重大な副反応(頻度不明^{注1)})

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(じん麻疹、呼吸困難、血管浮腫、顔面浮腫、喉頭浮腫等)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) けいれん(熱性けいれんを含む)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 ^{注2)}	0.1~5%未満 ^{注2)}	不明 ^{注1)}
過敏症		じん麻疹, 発疹	過敏症反応, 痒痒症, 浮腫(顔面, 喉頭等)
局所症状(注射部位)	紅斑(発赤), 腫脹, 硬結, 疼痛等		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3)}	
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

注1) 海外の自発報告のみで報告が認められている。
 注2) 承認時の国内臨床試験¹⁾²⁾の成績(122例合計482回接種における発現頻度)に基づく。
 注3) 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) 注射針および注射筒は、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¹⁾²⁾

国内19施設で2~6ヵ月齢の健康乳児122例を対象に、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回皮下に接種した。

(1) 有効性(免疫原性)

血清の抗PRP抗体価を測定した結果、0.15 μ g/mL(感染予防レベル)以上の抗体保有率、1 μ g/mL(長期感染予防レベル)以上の抗体保有率および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 μ g/mL以上の抗体保有率(%)	13.4	99.2	90.5	100
1 μ g/mL以上の抗体保有率(%)	2.5	92.4	61.2	100
GMT(μ g/mL)	0.06	9.68	1.84	117

(2) 安全性

各接種7日後までの副反応発現率は、1回目接種では70.5%(86/122例)、2回目接種では61.2%(74/121例)、3回目接種では57.0%(69/121例)、4回目接種では55.1%(65/118例)であり、接種を重ねても上昇することはなかった。副反応のほとんどは、接種2日後までに発現し、持続期間は3日以下で、処置を必要としなかった。また、接種中止となった副反応や重篤な副反応はなかった。主な副反応の発現率(%)は下記のとおりであった。

接種時(評価例数)	初回免疫			追加免疫	合計(482)
	1回目(122)	2回目(121)	3回目(121)	4回目(118)	
局所反応					
発赤	45.9	45.5	43.0	42.4	44.2
腫脹	20.5	9.9	23.1	21.2	18.7
硬結	13.9	16.5	21.5	19.5	17.8
疼痛	7.4	9.1	3.3	2.5	5.6
全身反応					
発熱	1.6	2.5	4.1	1.7	2.5
不機嫌	23.0	16.5	10.7	8.5	14.7
異常号泣	0.0	2.5	0.0	0.8	0.8
食欲不振	10.7	13.2	4.1	6.8	8.7
嘔吐	7.4	8.3	5.8	0.8	5.6
下痢	7.4	10.7	6.6	6.8	7.9
不眠	14.8	15.7	4.1	4.2	9.8
傾眠	8.2	4.1	2.5	1.7	4.1

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³⁾

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および6ヵ月齢に2回、追加免疫として14または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幼児で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
 フランス大規模安全性試験⁴⁾
 (2) 初回免疫群2,195例および追加免疫群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または混合接種した。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、中耳炎および胃腸炎(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、その荚膜多糖体の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に破傷風トキソ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⁵⁾⁶⁾。
 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およびオプソニン活性が抗PRP抗体価に相関して認められた⁷⁾⁸⁾。
 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 μ g/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 μ g/mLであることが明らかにされた⁹⁾。

〔取扱い上の注意〕

1. 接種前

- (1) 誤って凍結させたものは使用してはならない。
- (2) 溶解時に内容をよく調べ、沈殿および異物の混入、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) 富樫武弘:臨床と微生物 32(5) 511(2005)
- 2) 藤井辰明:社内資料
- 3) Eskola, J.:社内資料
- 4) Leroux, M. C. et al.:社内資料
- 5) Christ, M.:社内資料
- 6) 難波憲司:社内資料
- 7) Dagan, R.:社内資料
- 8) Eskola, J.:社内資料
- 9) Käyhty, H. et al.:J. Infect. Dis. 147(6) 1100(1983)

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕

第一製薬株式会社

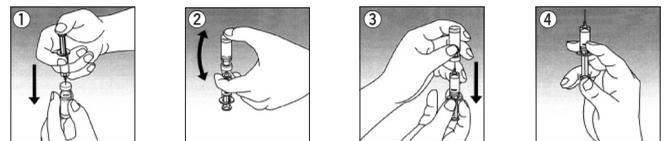
製品情報センター

〒103-8541 東京都中央区日本橋小網町1番8号
 本社別館

電話:0120-189-861

【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 バイアルの栓およ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。

製造販売元

サノフィパストール第一ワクチン株式会社

東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号

製造元

サノフィパストール社 sanofi pasteur

(フランス)

販売元

第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋三丁目14番10号



「効能・効果」、「用法・用量」および「接種上の注意」の設定根拠

項目	設定根拠の概略	設定根拠の記載場所
効能・効果	外国で実施された感染予防試験において、本剤のインフルエンザ菌 b 型に対する感染予防効果が確認された。 ブリッジング試験として実施した国内第Ⅲ相試験の結果、感染予防効果に関して外国データの外挿が可能であると判断し、本剤の申請効能・効果を設定した。	第 2 部 2.5.6《1》項
用法・用量	国内第Ⅲ相試験での用法・用量および企業中核データシート (CCDS) での推奨用法・用量に基づき、本剤の申請用法・用量を設定した。	第 2 部 2.5.6《2》項
接種上の注意	本剤の臨床試験で得られた安全性の成績、企業中核データシート (CCDS)、予防接種実施規則および定期的予防接種実施要領に基づき、本剤の接種上の注意を設定した。	第 2 部 2.7.4.2.1.1 《1.1》項

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)
アクトヒブ[®]

1.9 一般的名称に係る文書

サノフィパスツール第一ワクチン株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

生物学的製剤基準（案）における「基準名」を「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）」とする。