

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

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)

アクトヒブ[®]

ActHIB[®] for S.C. Injection

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中に破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌b型多糖を多糖の量として10 µg含有する
一般名	和名：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) 洋名： <i>Haemophilus influenzae</i> type b conjugate vaccine
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2007年 1月26日 薬価基準収載年月日：2023年 8月30日 販売開始年月日：2008年12月19日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 サノフィワクチンコールセンター（平日9:00～17:00） TEL:0120-870-891 医療関係者向け製品情報サイト:サノフィ e-MR https://e-mr.sanofi.co.jp/

本IFは2023年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。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、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 2
 - (1) 承認条件…………… 2
 - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMPの概要…………… 3

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 4
 - (1) 和名…………… 4
 - (2) 洋名…………… 4
 - (3) 名称の由来…………… 4
2. 一般名…………… 4
 - (1) 和名 (命名法)…………… 4
 - (2) 洋名 (命名法)…………… 4
 - (3) ステム (stem)…………… 4
3. 構造式又は示性式…………… 4
4. 分子式及び分子量…………… 4
5. 化学名(命名法)又は本質…………… 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 6
 - (1) 外観・性状…………… 6
 - (2) 溶解性…………… 6
 - (3) 吸湿性…………… 6
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 6
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 6
 - (6) 分配係数…………… 6
 - (7) その他の主な示性値…………… 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 7
 - (1) 剤形の区別…………… 7
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 7
 - (3) 識別コード…………… 7
 - (4) 製剤の物性…………… 7
 - (5) その他…………… 7
2. 製剤の組成…………… 7
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 7
 - (2) 電解質等の濃度…………… 8
 - (3) 熱量…………… 8
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 8
4. 力価…………… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8

7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 9
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)…………… 9
9. 溶出性…………… 9
10. 容器・包装…………… 9
 - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 9
 - (2) 包装…………… 9
 - (3) 予備容量…………… 9
 - (4) 容器の材質…………… 9
11. 別途提供される資材類…………… 10
12. その他…………… 10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 11
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 11
3. 用法及び用量…………… 11
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 12
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 12
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 12
5. 臨床成績…………… 12
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 12
 - (2) 臨床薬理試験…………… 12
 - (3) 用量反応探索試験…………… 13
 - (4) 検証的試験…………… 13
 - 1) 有効性検証試験…………… 13
 - 2) 安全性試験…………… 13
 - (5) 患者・病態別試験…………… 16
 - (6) 治療的使用…………… 16
 - 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 16
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 19
 - (7) その他…………… 19

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 20
2. 薬理作用…………… 20
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 20
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 20
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 21

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 22
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 22
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 22
 - (3) 中毒域…………… 22
 - (4) 食事・併用薬の影響…………… 22
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 22
 - (1) 解析方法…………… 22

(2) 吸収速度定数	22
(3) 消失速度定数	22
(4) クリアランス	22
(5) 分布容積	22
(6) その他	22
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	22
(1) 解析方法	22
(2) パラメータ変動要因	22
4. 吸収	23
5. 分布	23
(1) 血液-脳関門通過性	23
(2) 血液-胎盤関門通過性	23
(3) 乳汁への移行性	23
(4) 髄液への移行性	23
(5) その他の組織への移行性	23
(6) 血漿蛋白結合率	23
6. 代謝	23
(1) 代謝部位及び代謝経路	23
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	23
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	23
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	23
7. 排泄	23
8. トランスポーターに関する情報	24
9. 透析等による除去率	24
10. 特定の背景を有する患者	24
11. その他	24

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	25
2. 禁忌内容とその理由	25
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	25
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	25
5. 重要な基本的注意とその理由	26
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	27
(1) 合併症・既往歴等のある患者	27
(2) 腎機能障害患者	28
(3) 肝機能障害患者	28
(4) 生殖能を有する者	29
(5) 妊婦	29
(6) 授乳婦	29
(7) 小児等	29
(8) 高齢者	29
7. 相互作用	29
(1) 併用禁忌とその理由	29
(2) 併用注意とその理由	29
8. 副反応	29
(1) 重大な副反応と初期症状	29
(2) その他の副反応	30
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
10. 過量投与	31

11. 適用上の注意	31
12. その他の注意	33
(1) 臨床使用に基づく情報	33
(2) 非臨床試験に基づく情報	33

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	34
(1) 薬効薬理試験	34
(2) 安全性薬理試験	34
(3) その他の薬理試験	34
2. 毒性試験	34
(1) 単回投与毒性試験	34
(2) 反復投与毒性試験	34
(3) 遺伝毒性試験	34
(4) がん原性試験	34
(5) 生殖発生毒性試験	35
(6) 局所刺激性試験	35
(7) その他の特殊毒性	35

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	36
2. 有効期間	36
3. 包装状態での貯法	36
4. 取扱い上の注意	36
5. 患者向け資材	36
6. 同一成分・同効薬	36
7. 国際誕生年月日	36
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	36
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	37
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	37
11. 再審査期間	37
12. 投薬期間制限に関する情報	37
13. 各種コード	37
14. 保険給付上の注意	37

XI. 文献

1. 引用文献	38
2. その他の参考文献	38

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	39
2. 海外における臨床支援情報	40

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	42
(1) 粉碎	42
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	42
2. その他の関連資料	42

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯*

アクトヒブ®は、米国の国立衛生研究所（NIH）により創製され、フランスのサノフィパスツール社で開発・製造されたインフルエンザ菌 b 型結合体ワクチンである。1992 年にフランスで、1993 年には米国でそれぞれ承認され、現在は世界 76 ヶ国以上で発売されている（2016 年 3 月現在）。インフルエンザ菌には莢膜の有無により莢膜株と無莢膜株があり、小児における髄膜炎、喉頭蓋炎、肺炎等の全身感染症の起炎菌は主に莢膜株であり、そのほとんどの血清型は b 型（*Haemophilus influenzae* type b ; Hib）である。Hib 全身感染症は特に 5 歳未満の乳幼児でみられ、疾患としては予後不良率が高い細菌性髄膜炎が最も多く、Hib 全身感染症は各国において重要な公衆衛生上の問題とされている。現在、海外では Hib 全身感染症に対し、Hib 結合体ワクチンの接種による予防が積極的に行われており、患者数は減少してきている。

日本においても日本小児感染症学会や、日本ワクチン学会では、小児に対する Hib 全身感染症の予防対策としてワクチンの早期導入が要望されていた。

サノフィ株式会社は、2000 年より本剤の国内第Ⅲ相試験（ブリッジング試験）を開始し、日本においても外国臨床試験成績と同様の高い免疫原性及び安全性が確認された。その結果、国内第Ⅲ相試験及びブリッジング対象であるフランス免疫原性試験（7 試験）に、フランス大規模安全性試験を追加した計 9 試験からなる臨床データにより、「インフルエンザ菌 b 型による感染症の予防」を効能又は効果として承認申請を行い、2007 年 1 月に承認を取得、第一三共株式会社より 2008 年 12 月に発売となった。2019 年 1 月よりサノフィ株式会社が単独で販売及び情報提供活動を行うことになり、2022 年 8 月には針なしシリンジ製品に係る製造販売承認事項一部変更承認を取得した。

*会社名は、2016 年 9 月現在の標記

2. 製品の治療学的特性

1. 破傷風トキソイドをキャリア蛋白としたインフルエンザ菌 b 型（Hib）結合体ワクチンである。（「VI. 2. 薬理作用薬効薬理に関する項目」の項参照）
2. 2～6 ヶ月齢の乳児を対象とした国内第Ⅲ相試験（DF098-01）で、初回免疫により抗体上昇が認められ、感染予防レベル以上の抗体保有率及び長期感染予防レベル以上の抗体保有率は、接種後それぞれ 99.2%及び 92.4%であった。初回免疫終了 1 年後の追加免疫によりブースター効果が認められた。（「V. 5. 臨床成績」の項参照）
3. フィンランド感染予防大規模介入試験（初回免疫 2 回、追加免疫 1 回）においても試験開始後の 20 ヶ月間に発現した Hib 全身感染症は、1 回のみ接種した 2 例で発現したが、2 回の初回免疫を完了した 97,000 例で発現例はなく、Hib 全身感染症に対する高い感染予防効果が示された。（「V. 5. 臨床成績」の項参照）
4. 国内臨床試験では、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。主な副反応は、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%）、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

I. 概要に関する項目

後臨床試験では、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。主な副反応は、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%）、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）

特定使用成績調査では、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。主な副反応は、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）

なお、重大な副反応として、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）、けいれん（熱性けいれんを含む）（0.1%未満）、血小板減少性紫斑病（頻度不明）が認められた。（「V. 5. 臨床成績」「VIII. 8. 副反応」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	「薬価基準の一部改正に伴う留意事項について」（令和 5 年 8 月 29 日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発 0829 第 6 号） 「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アクトヒブ®

(2) 洋名

ActHIB®

(3) 名称の由来

インフルエンザ菌 b 型 (*Haemophilus influenzae* type b ; Hib) による感染症を予防する (Action against Hib) に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

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) (生物学的製剤基準)

(2) 洋名 (命名法)

Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine (WHO TRS No.897)

Haemophilus type b conjugate vaccine (European Pharmacopoeia)

(3) ステム (stem)

該当しない

3. 構造式又は示性式

原薬である破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌 b 型多糖 (PRP-T: *Haemophilus influenzae* type b conjugated to tetanus protein) は、*Haemophilus influenzae* type b [インフルエンザ菌 b 型 (1482 株)] から抽出精製した莢膜多糖体であるポリリボシルリビトールリン酸 (PRP : インフルエンザ菌 b 型多糖) と破傷風トキソイド (破傷風毒素をホルマリンで無毒化したもの) とをアジピン酸ジヒドラジド (ADH) を介して共有結合させた結合体である。

4. 分子式及び分子量

分子式 : PRP (ポリリボシルリビトールリン酸) は 3-β-D-ribofuranosyl-(1→1)-ribitol-5-phosphate の直鎖状共重合体であり、分子式は [(C₁₀H₁₉O₁₂P) n] で示される。

分子量 : (本原薬は分子量の代わりに分子サイズ分布を記載する。)

ゲルろ過カラム法 (サイズ排除クロマトグラフィー) により測定したとき、K_D 値 0.20 未満の多糖含量は 60%以上である。

Ⅱ. 名称に関する項目

5. 化学名(命名法)又は本質

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

DF-098 (開発コード)

PRP-T ワクチン (慣用名)

Hib ワクチン (慣用名)

ヒブワクチン (慣用名)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

該当資料なし

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

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）」の項の小分製品の試験による。

小分製品の安定性

状態	試験	温度	保存形態	結果
凍結乾燥品	長期保存試験	5±3℃	無色ガラスバイアル	36ヵ月間安定

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

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）」の項の小分製品の「表示確認試験」による。

定量法

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）」の項の小分製品の「多糖含量試験」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（凍結乾燥製剤）

(2) 製剤の外観及び性状

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。

<参考>

3.1 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莢膜多糖体（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（カゼイン酸加水分解物、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。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

添付溶剤（0.4%塩化ナトリウム液）0.5mL で溶かしたとき

pH：6.5～7.5

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：0.7～1.6

(5) その他

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アクトヒブ
有効成分	1 バイアル中に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
添加剤	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

IV. 製剤に関する項目

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

添付溶剤：0.4%塩化ナトリウム液 0.5mL（塩化ナトリウム：2mg/0.5mL シリンジ）

4. 力価

1 バイアル中に破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌 b 型多糖を多糖の量として 10 μ g 含有する。

5. 混入する可能性のある夾雑物

遊離多糖、遊離破傷風トキソイド、エチルジメチルアミノプロピルカルボジイミド、フェノール

6. 製剤の各種条件下における安定性

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）」の項の小分製品の試験による。

小分製品の安定性

状態	試験	温度	保存形態	保存期間	結果
凍結乾燥品	長期保存試験	5 \pm 3 $^{\circ}$ C	無色ガラスバイアル	36ヵ月間	規格内

IV. 製剤に関する項目

7. 調製法及び溶解後の安定性

本剤の溶解は接種直前に添付溶剤（0.4%塩化ナトリウム液）を用いて行う。溶解の際には、凍結乾燥製剤が完全に溶解するまで良く振り混ぜる。一度溶解したものは直ちに使用する。

外観、pH、分子サイズ分布試験、高分子結合体含量、マウスを用いた免疫原性試験、無菌試験の項目を測定し、溶解後の安定性を検討した。結果は下記の通りであった。

状態	温度	保存形態	結果
溶解後の安定性	5±3℃	無色ガラスバイアル	6時間安定
	25±2℃	無色ガラスバイアル	1時間安定
	37±2℃	無色ガラスバイアル	1時間安定

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1 バイアル

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

＜小分製品の1次包装＞

(1) ステンレス注射針のついたガラス製シリンジ：無色ホウケイ酸ガラス（タイプIガラス）

(2) バイアル用ゴム栓：塩化ブチル

(3) 緑色のフリップオフ型のアルミキャップ：アルミニウム、カバー部：ポリプロピレン

＜小分製品の2次包装＞

ブリスターパック：ブリスター　：ポリ塩化ビニル

ふたフィルム　：ポリエチレンーポリエチレンテレフタレート混合剤

IV. 製剤に関する項目

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 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。
- 5.3 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、肺炎及び骨髄炎など）に対する予防効果が期待できる。

(解説)

フィンランド及びアメリカで実施された感染予防試験 2 試験において、本剤が 2 回以上接種された被験者（それぞれ約 97,000 例、5,211 例）では Hib 全身感染症の発症は認められず、本剤の Hib に対する感染予防効果が確認された。

一方、国内では感染予防試験は実施されていないが、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、日本と海外において本剤の免疫原性は類似していることが明らかとなり、感染予防効果に関して海外データの外挿が可能であると判断したことから、海外と同様に国内においても、本剤は Hib 感染症の予防に有効であると考えられる。

したがって、本剤の効能又は効果を「インフルエンザ菌 b 型による感染症の予防」と設定した。

- 5.1 インフルエンザ菌は、莢膜の有無により莢膜型と無莢膜型があり、莢膜型はさらに多糖体の血清型により a～f の 6 種類に分けられる。小児における髄膜炎、敗血症、喉頭蓋炎、肺炎等の感染症の起炎菌は主に莢膜株であり、そのほとんどは b 型といわれている。
- 5.2 本剤は、インフルエンザ菌 b 型の莢膜多糖体と破傷風トキソイドが共有結合したものであるが、破傷風トキソイドとして、破傷風の予防接種に転用できるものではない。
- 5.3 インフルエンザ菌 b 型は、髄膜炎、敗血症、喉頭蓋炎、肺炎等の感染症の起炎菌となり、特に髄膜炎を発症した場合は、髄液中への抗生物質の移行が悪いこと、また病状の進行が早いことから、薬剤投与や集中治療を行っても予後不良となる場合があることが知られている。本剤の接種により、これらの疾患に対する予防効果が期待できる。

3. 用法及び用量

6. 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年の間隔をおいて、1回皮下に注射する。

V. 治療に関する項目

(1) 用法及び用量の解説

「4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 接種対象者・接種時期

通常、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。

7.2 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。[14.2.1 参照]

(解説)

7.1 日本の乳児を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤の高い免疫原性と安全性が確認されたため、国内第Ⅲ相試験での用法及び用量を日本における標準の用法及び用量として設定した。生後2ヵ月未満の者は母親からの移行免疫の影響で、ワクチン接種による免疫が付与されない可能性がある。

7.2 同時接種については、「定期接種実施要領」改正に伴い、「異なるワクチンの接種間隔に係る添付文書の「使用上の注意」の改訂について」（令和2年2月28日付薬生安発0228第5号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知）に基づき、改訂した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

(1) 臨床効果

国内第Ⅲ相試験の結果、日本の乳児において本剤の初回免疫による高い免疫原性とその持続性、及び追加免疫によるブースター効果が確認された。また、日本と海外において、本剤の免疫原性は類似しており、免疫原性と相関する感染予防効果に関して海外データの外挿が可能であると判断した。海外における感染予防試験において本剤のHib感染症に対する予防効果が確認されていることから、同様に国内においても、本剤はHib髄膜炎をはじめとするHib感染症の予防に有効であると考えられた。

有効性（免疫原性）及び安全性

国内第Ⅲ相試験¹⁾

全国 19 施設が多施設オープン試験として本試験を実施した。登録された 122 例のうち、免疫原性解析対象は 119 例、安全性解析対象は 122 例であった。

2～6 ヶ月齢の健康乳児 122 例を対象に、本剤を初回免疫として 3～8 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 回皮下に接種したときの成績は以下の通りであった。

有効性（免疫原性）

血清の抗PRP抗体価をRIA法にて測定した結果、Hib予防に必要な抗体価レベル（感染予防レベル）として知られている 0.15µg/mL以上の抗体保有率並びに長期の感染予防に必要な抗体価レベル（長期感染予防レベル）として知られている 1µg/mL以上の抗体保有率¹⁾及び抗PRP抗体価のGMT（幾何平均値）はそれぞれ次表の通りであった。

採血時 (評価例数)	初回免疫		追加免疫	
	接種前 (119)	接種後* (119)	接種前 (116)	接種後** (116)
0.15µg/mL以上の 抗体保有率 (%)	13.4 (16/119)	99.2 (118/119)	90.5 (105/116)	100.0 (116/116)
1µg/mL以上の 抗体保有率 (%)	2.5 (3/119)	92.4 (110/119)	61.2 (71/116)	100.0 (116/116)
GMT (µg/mL)	0.06	9.68	1.84	117

*：初回免疫 3 回目接種 4 週後に抗体価を測定

**：追加免疫（4 回目）接種 4 週後に抗体価を測定

V. 治療に関する項目

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、接種を重ねても副反応発現率が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 (%) は下記の通りであった。

副反応は主に局所反応であった。局所反応 (発赤等) の90%以上は直径5cm未満であり、直径10cm以上の局所反応は認められなかった。

副反応症状別発現状況

局所反応

接種時 (評価例数)	発現率 (%) (発現例数)				総接種回数 (482) に対する発現率* (%)
	1回目 (122)	2回目 (121)	3回目 (121)	4回目 (追加免疫) (118)	
注射部位発赤	45.9 (56)	45.5 (55)	43.0 (52)	42.4 (50)	44.2 (213)
注射部位腫脹	20.5 (25)	9.9 (12)	23.1 (28)	21.2 (25)	18.7 (90)
注射部位硬結	13.9 (17)	16.5 (20)	21.5 (26)	19.5 (23)	17.8 (86)
注射部位疼痛	7.4 (9)	9.1 (11)	3.3 (4)	2.5 (3)	5.6 (27)

*: () 内は発現回数

全身反応

接種時 (評価例数)	発現率 (%) (発現例数*2)				総接種回数*1 (482) に対する発現率* (%)
	1回目 (122)	2回目 (121)	3回目 (121)	4回目 (追加免疫) (118)	
発熱 (腋窩温 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$)	1.6 (2)	2.5 (3)	4.1 (5)	1.7 (2)	2.5 (12)
不機嫌	23.0 (28)	16.5 (20)	10.7 (13)	8.5 (10)	14.7 (71)
異常号泣	0.0 (0)	2.5 (3)	0.0 (0)	0.8 (1)	0.8 (4)
食欲不振	10.7 (13)	13.2 (16)	4.1 (5)	6.8 (8)	8.7 (42)
嘔吐	7.4 (9)	8.3 (10)	5.8 (7)	0.8 (1)	5.6 (27)
下痢	7.4 (9)	10.7 (13)	6.6 (8)	6.8 (8)	7.9 (38)
不眠 (症)	14.8 (18)	15.7 (19)	4.1 (5)	4.2 (5)	9.8 (47)
傾眠	8.2 (10)	4.1 (5)	2.5 (3)	1.7 (2)	4.1 (20)
じん麻疹	0.0 (0)	0.0 (0)	0.8 (1)	0.0 (0)	0.2 (1)
発疹	0.0 (0)	0.0 (0)	0.8 (1)	0.0 (0)	0.2 (1)
皮膚肥厚	0.0 (0)	0.0 (0)	0.8 (1)	0.0 (0)	0.2 (1)
結膜炎	0.0 (0)	0.8 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.2 (1)
神経過敏 (症)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.8 (1)	0.2 (1)
口唇変色	0.8 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.2 (1)
咳	0.8 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.2 (1)
鼻炎	1.6 (2)	0.0 (0)	0.8 (1)	0.0 (0)	0.6 (3)
鼻出血	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.8 (1)	0.2 (1)
蒼白	0.8 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.2 (1)

*: () 内は発現回数

*1: 総接種回数: 延べ接種例数 (回数)

*2: 発現例数: 副反応が発現した例数

V. 治療に関する項目

<参考：海外データ>

フランス、フィンランド、アメリカにおいて、下記に示すように本剤の有効性（免疫原性、及び感染予防効果）が確認されている。

各試験における接種方法、接種経路、接種スケジュール

試験	登録例数	接種方法	接種経路	接種スケジュール
フランス免疫原性試験 (No.5)	39	単独	皮下又は筋肉内	初回：3ヵ月齢から1ヵ月間隔で計3回 DTP-IPVをアクトヒブ接種の1週間以上後に接種。
フランス免疫原性試験 (No.6)	230	併用又は混合 (DTP-IPV)	皮下又は筋肉内	初回：3ヵ月齢から1ヵ月間隔で計3回 追加：18ヵ月齢に1回
フランス免疫原性試験 (No.8)	32	混合 (DTP-IPV)	皮下又は筋肉内	初回：3ヵ月齢から1ヵ月間隔で計3回
フランス免疫原性試験 (No.9)	44	併用 (DTP-IPV)	皮下又は筋肉内	初回：3ヵ月齢から1ヵ月間隔で計3回
フランス免疫原性試験 (No.10)	39	混合 (DTP-IPV)	皮下又は筋肉内	初回：3ヵ月齢から1ヵ月間隔で計3回
フランス免疫原性試験* (No.11)	67	併用 (DTP-IPV)	皮下又は筋肉内	初回：3ヵ月齢から1ヵ月間隔で計3回
フランス免疫原性試験* (No.12)	46	併用 (DTP-IPV)	皮下又は筋肉内	初回：3ヵ月齢から1ヵ月間隔で計3回
フィンランド感染予防試験 (No.15)	107,000	併用又は混合 (初回：DTP、IPV) (追加：MMR)	筋肉内	初回：4ヵ月齢から2ヵ月間隔で計2回 追加：14又は18ヵ月齢に1回
アメリカ感染予防試験 (No.16)	5,211	併用 (DTP)	筋肉内	初回：2ヵ月齢から2ヵ月間隔で計3回

併用接種：複数のワクチンを異なる部位に同時に接種すること *アクトヒブは2年間保存後のロットを使用

混合接種：複数のワクチンを接種直前に混合して一つの部位に接種すること

DTP：ジフテリア・破傷風・全菌体百日せき3種混合ワクチン

IPV：不活化ポリオワクチン

DTP-IPV：ジフテリア・破傷風・全菌体百日せき・不活化ポリオ4種混合ワクチン

MMR：麻しん・おたふくかぜ・風しん3種混合ワクチン

注) 本剤の承認されている用法及び用量

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。

各試験における初回免疫、追加免疫の免疫原性の成績

試験 No	接種方法	初回免疫後 ^{※1}				追加免疫後			
		例数 ^{※2}	抗体保有率 (%)		GMT (μg/mL)	例数 ^{※3}	抗体保有率 (%)		GMT (μg/mL)
			≥0.15 μg/mL	≥1 μg/mL			≥0.15 μg/mL	≥1 μg/mL	
No.5	単独	36	100.0	91.7	9.16	—	—	—	—
No.6	併用	126	98.4	89.7	4.71	13	100.0	100.0	92.4
	混合	43	100.0	83.7	3.33	85	100.0	100.0	63.3
No.8	混合	28	100.0	96.4	6.89	—	—	—	—
No.9	併用	42	100.0	88.1	5.84	—	—	—	—
No.10	混合	25	100.0	80.0	3.49	—	—	—	—
No.11	併用	61	100.0	93.4	7.13	—	—	—	—
No.12	併用	41	97.6	92.7	6.10	—	—	—	—
No.15	混合/ 併用	116	99.1	93.1	8.97	38	100	100	29.3
No.16	併用	157	99	93	5.29	—	—	—	—

GMT：幾何平均抗体価 (geometric mean titer)

※1：1ヵ月間隔で3回接種

※2：初回免疫後に抗 PRP 抗体価のデータが得られた例数

※3：追加免疫後に抗 PRP 抗体価のデータが得られた例数

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

<参考：海外データ>

海外臨床試験

(1) フィンランド感染予防大規模介入研究²⁾

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

(2) フランス大規模安全性試験³⁾

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。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容^{4,5)}

(アクトヒブ®と沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンの同時接種における免疫原性及び安全性の検討)

生後3ヵ月齢以上7ヵ月齢未満の健康乳児を対象に実施された製造販売後臨床試験において、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン(DTP)との同時接種における有効性(免疫原性)と安全性を評価した試験の成績は以下のとおりであった。

V. 治療に関する項目

有効性（免疫原性）

血清の抗 PRP 抗体価を測定した結果、Hib 予防に必要な抗体価レベル（感染予防レベル）として知られている 0.15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の抗体保有率並びに長期の感染予防に必要な抗体価レベル（長期感染予防レベル）として知られている 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の抗体保有率及び抗 PRP 抗体価の GMT（幾何平均値）はそれぞれ次表の通りであった。

なお、同時接種とは別に実施された DTP 単独接種の試験成績との比較において、本剤と DTP との同時接種による DTP 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	
	接種前 (187)	接種後 (186)	接種前 (184)	接種後 (184)
0.15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の 抗体保有率 (%)	13.9 (26/187)	99.5 (185/186)	93.5 (172/184)	100 (184/184)
1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の 抗体保有率 (%)	1.6 (3/187)	95.7 (178/186)	62.5 (115/184)	100 (184/184)
GMT ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.05	9.47	1.68	101.12

安全性

本剤接種後 7 日間（本剤接種当日を含む）に、局所（アクトヒブ注射部位）の副反応は、1 回目接種から 4 回目までの接種でそれぞれ 62/191 例（32.5%）、78/190 例（41.1%）、90/189 例（47.6%）、86/186 例（46.2%）に認められた。主な副反応の発現率は下記の通りであった。

接種時 (評価例数)	発現率 (%)				総接種回数*1 (756) に対する 発現率 (%)
	初回免疫			追加免疫	
	1回目 (191)	2回目 (190)	3回目 (189)	4回目 (186)	
局所反応					
発赤(紅斑)	31.4	38.4	45.0	40.9	38.9
腫脹	9.9	11.6	19.6	24.7	16.4
硬結	2.1	10.5	20.1	21.5	13.5
疼痛	1.0	1.1	1.1	3.2	1.6
全身反応					
鼻炎	0.0	1.1	0.0	0.5	0.4
食欲不振	4.7	1.6	5.3	7.5	4.8
不眠症	7.3	6.8	1.6	3.8	4.9
気分変化	15.7	15.3	10.1	8.1	12.3
傾眠	3.1	2.6	1.6	1.1	2.1
咳嗽	0.0	0.5	0.0	1.1	0.4
鼻出血	0.0	0.5	0.5	0.5	0.4
鼻漏	0.0	0.0	0.0	2.2	0.5
上気道の炎症	0.0	0.0	0.5	1.6	0.5
下痢	9.4	7.9	4.2	8.1	7.4
排便回数増加	1.0	0.5	0.5	0.0	0.5
嘔吐	5.8	3.7	4.2	2.2	4.0
紅斑	0.0	0.5	0.5	0.5	0.4
発疹	0.5	0.5	0.5	0.0	0.4
発熱	12.0	17.4	15.9	14.0	14.8

MedDRA/JV.12.0 にて集計

*1：総接種回数：延べ接種例数（回数）

V. 治療に関する項目

特定使用成績調査⁶⁾

アクトヒブ®の安全性について、使用実態下における未知の副反応の把握ならびに既知の副反応の発生状況及び安全性に影響を与えると考えられる要因を把握する。

安全性

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。主な副反応の発現率は以下のとおりであった。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）

接種時 (評価例数)	発現率 (%)				総接種回数*1 (3,504) に対する 発現率 (%)
	初回免疫			追加免疫	
	1 回目 (1,093)	2 回目 (975)	3 回目 (751)	4 回目 (673)	
局所反応					
発赤 (紅斑)	38.2	45.3	49.1	46.1	20.7
腫脹	14.0	12.2	13.5	19.2	6.8
硬結	11.3	12.4	12.6	13.5	5.8
疼痛	2.0	0.0	0.6	1.2	0.5
全身反応					
食欲減退	5.0	3.2	2.9	4.2	1.8
不眠症	2.7	3.0	2.8	1.2	1.2
気分変化	5.5	7.7	6.0	3.9	2.7
傾眠	3.5	0.9	0.3	0.6	0.8
咳嗽	0.5	0.5	0.6	0.0	0.2
鼻漏	0.5	0.7	0.9	0.6	0.3
下痢	3.4	2.5	1.6	1.2	1.1
嘔吐	1.1	2.0	1.3	0.0	0.5
湿疹	0.2	0.0	0.3	0.0	0.1
発疹	0.5	0.0	0.0	0.0	0.1
発熱	10.6	8.6	6.9	6.0	4.0

MedDRA/JV.15.1にて集計

*1：総接種回数：延べ接種例数（回数）

<参考>

海外における市販後の使用経験

本剤は 1992 年 2 月 6 日にフランスで最初に承認され、現在 76 ヶ国以上で発売されている。1992 年 2 月から 2006 年 2 月までの 14 年間に、本剤は全世界で約 1 億 5,000 万回接種されている。

近年の調査では世界各国で約 6,450 万 dose/5 年 が販売され、1,051 例の有害事象が報告された。そのうち、341 例の有害事象が ICH の定義に従い重篤と判断された。なお、本剤はほとんどの場合、DTP、DTP-IPV 等と同時接種又は混合接種されており、有害事象の原因となったワクチンを特定することは困難なため、上述の報告には同時に接種された他のワクチンに起因する有害事象が含まれるものと考えられる。

V. 治療に関する項目

また、「1回以上ワクチンが接種されたにも関わらず、当該ワクチンの予防対象の感染症が発現した症例」をワクチン無効例と定義すると、43例報告されている。ワクチン無効例はいかなるワクチンにおいても起こり得るものであり、この調査期間中の販売数量から考えると、本剤のワクチン無効例の頻度は非常に低く、本剤の感染予防効果は非常に高いと考えられる。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(7) その他
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又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤の薬理作用は、インフルエンザ菌 b 型莢膜多糖（ポリリボシルリビトールリン酸：PRP）に対する特異的 IgG 抗体産生を誘導するとともに免疫記憶を獲得させることにあり、反復接種により短期間に高い抗体価を誘導させる効果を発揮する。本剤は成熟マウスのみならず 3 週齢の幼若マウスにおいても反復接種による抗 PRP 抗体の産生増強効果を示すことが明らかにされている⁷⁾。このことは、T 細胞依存性抗原である本剤が B 細胞の未成熟な 18 ヶ月齢未満の乳幼児においても免疫原性を示すことを裏付けるものである。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. マウスにおける免疫原性試験⁷⁾

DF-098 単回皮下接種（2.5 μ g/マウス）は、血清中に抗 PRP 抗体を誘導し、2 あるいは 3 回接種によってより高い抗 PRP 抗体を誘導した。一方、インフルエンザ菌莢膜多糖 AH（アジピン酸ヒドラジド）誘導体と破傷風トキソイドの同時投与（PRP-AH+破傷風トキソイド群）ではその接種回数によらず抗 PRP 抗体は検出できなかった。本試験に用いたマウスは CD1 系の雌、約 6 週齢である。

DF-098 接種によるマウス抗 PRP 抗体産生誘導効果

実験群	接種日(日目)	抗 PRP 抗体価 (μ g/mL) [範囲]				
		0 日目	7 日目	21 日目	35 日目	
無処置対照		<0.1 [<0.1]	—	—	—	
PRP-AH +破傷風トキソイド	単回接種	0	—	<0.1 [<0.1]	<0.1 [<0.1]	<0.1 [<0.1]
	2 回接種	0+14	—	—	<0.1 [<0.1]	<0.1 [<0.1]
	3 回接種	0+14+28	—	—	—	<0.1 [<0.1]
DF-098	単回接種	0	—	0.09 \pm 2.9 [<0.1-1.0]	3.2 \pm 1.9** [1.3-8.0]	2.8 \pm 2.0** [0.6-6.5]
	2 回接種	0+14	—	—	3.7 \pm 1.9§§ [0.9-7.4]	5.8 \pm 1.8§§ ^(¶) [2.6-19.0]
	3 回接種	0+14+28	—	—	—	5.8 \pm 1.7‡‡ ^(¶) [2.8-14.7]

—：採血せず

成績は、各群8匹の幾何平均抗体価と標準偏差及び実測値の範囲を示した。

DF-098とPRP-AH+破傷風トキソイド（対照群）の同回数接種群間の有意差をWilcoxon順位検定により検討した（**：p=0.001 vs単回接種対照群、§§：p<0.001 vs 2回接種対照群、‡‡：p<0.001 vs 3回接種対照群）。

実験35日目におけるDF-098接種群内での接種回数間の有意差をDunnett typeの多重比較検定により検討した（^(¶)：p<0.05 vs DF-098単回接種群）。

VI. 薬効薬理に関する項目

2. 免疫原性

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)}。

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¹⁰⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

- (1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
- (2) 臨床試験で確認された血中濃度
該当資料なし
- (3) 中毒域
該当資料なし
- (4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当資料なし
- (3) 消失速度定数
該当資料なし
- (4) クリアランス
該当資料なし
- (5) 分布容積
該当資料なし
- (6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因
該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 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。

2.1 明らかな発熱を呈している者

2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者

2.3 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

2.4 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

（解説）

予防接種ガイドラインに規定されている項目であり、ワクチン製剤共通の注意である。

2.1 明らかな発熱とは、通常 37.5℃以上を指す。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。一般に発熱はいろいろな疾患の前駆症状である場合もあるので、このような場合には予防接種の中止を原則とする。

2.2 一般に急性疾患に罹患している場合には、以下の理由により回復するまで接種を延期する。

- ・もとの病気がどのように進展するか見極める必要がある。
- ・ワクチンの副反応やもとの疾患の症状が重くなることが懸念される。
- ・もとの疾患の症状をワクチンの副反応と間違われることを避ける。

但し、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。

2.3 本剤の成分又は破傷風トキソイド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本剤の接種は行わない。

2.4 2.1～2.3 までに掲げる者以外に予防接種を行うことが不適当と考えられるときは、個別ケース毎に接種医により判断する。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 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。
- 8.3 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。
- 8.4 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。
- 8.5 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¹⁾を参照。）

(解説)

- 8.2 本剤の接種前に、問診、検温、診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べることは必須条件とされており、「接種不相当者」「接種要注意者」等を識別するために重要であることから記載している。
- 8.3 本剤接種後、局所の異常反応や体調変化による異常な症状の出現による健康被害を未然に防止するため、その旨を、予防接種実施要領第 11 項の内容を参考に記載している。
接種後は、接種部位を清潔に保ち、また、過激な運動は、体調の変化をきたすおそれがあるため、ワクチン接種後 24 時間は避けるよう保護者に周知させ、特に接種後 1 週間は副反応の出現に注意し観察する必要がある。
- 8.4 本剤は、製造の初期段階に、ウシの成分（フランス産ウシの肝臓及び肺由来成分、米国産及びブラジル産ウシの心臓由来成分）が使用され、その後の精製工程を経て、製品化されている。また、本剤は既に海外 76 ヶ国以上で使用されており、発売開始からの 14 年間に約 1 億 5000 万回接種されているが、本剤の接種が原因で TSE（伝達性海綿状脳症）にかかったという報告はない。したがって、理論上のリスクは否定できないものの、本剤の接種により TSE にかかる危険性はほとんどないものと考えられている。しかし、接種にあたっては、そのリスクに関して被接種者の保護者に十分に説明し、予診票を用いて同意の確認を行った上で実施する。
- 8.5 本剤は他のワクチンと同様に、同時接種により少ない受診回数で多数の抗原に対する免疫の獲得が期待されるという利点があるが、短期間に効率的に予防効果を獲得できるメリットが期待されると同時に、それぞれ単独接種が可能であることを示した上で、同時接種を行う場合に

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

は、その必要性を医師が判断し、保護者の同意を得て実施すること。特に重篤な基礎疾患、例えば重篤な心疾患のある乳幼児については、髄膜炎等の重症感染症予防のためにワクチン接種が望まれるものであり、状態を確認して慎重に接種すること。その際、単独接種も考慮しつつ、同時接種が必要な場合には、医師の判断により実施すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 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。

9.1.1 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

9.1.2 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

9.1.3 過去にけいれんの既往のある者

9.1.4 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

9.1.5 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

9.1.6 免疫抑制療法を受けている者など、免疫能が低下している者（本剤に対する免疫応答が低下している可能性がある。他の医薬品の電子添文に基づき本剤の接種を検討すること）

(解説)

予防接種ガイドラインに規定されている項目であり、ワクチン製剤共通の注意である。

9.1.1 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

主として慢性疾患を対象とした規定であり、これらの患者では感染症の罹患により重篤化することもあり予防接種が必要となる。基礎疾患の病状が急性期、増悪期又は活動期にある者には接種は行わないが、安定期にあれば医師の判断により接種可能である。接種に際しては、主治医の意見や保護者との相談により接種の可否を判断する。

9.1.2 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、高熱等の全身症状を示したことがある者に対しては、再接種後に再度症状が現れることがあるため、注意を要する。軽度の発熱の場合には、接種可能であるが、高熱や全身性発疹の場合には、対象者の年齢、疾病の流行状況等を勘案して接種の可否を決める。

9.1.3 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がある。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が、少なくとも、けいれんの既往のある者に対しては特に慎重にする必要がある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9.1.4 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

下記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ヵ月以内の者には接種をしない。

- 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が判明している者、近親者に先天性免疫不全症の者がいる場合

9.1.5 接種しようとする接種液の成分に対して、アレルギーを呈するおそれのある者

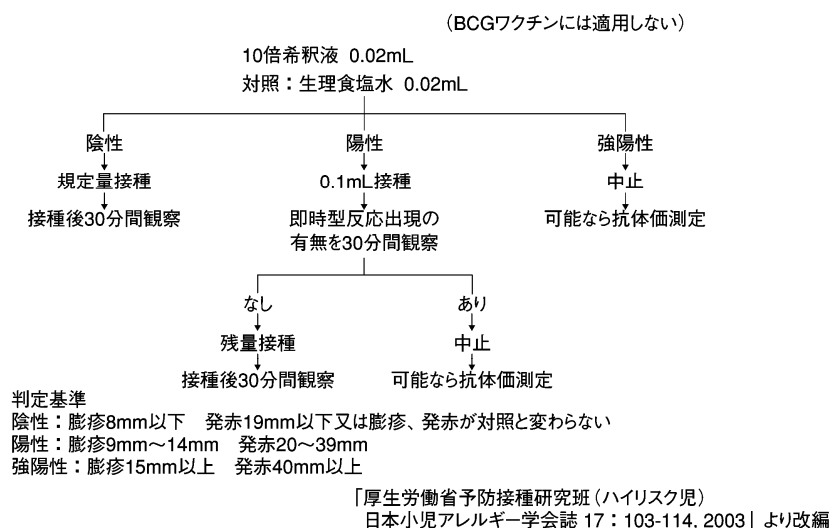
本剤の成分又は破傷風トキソイドにおいて過敏症の副反応が報告されているため、本剤の成分又は破傷風トキソイドに対してアレルギーを呈するおそれのある者には慎重に接種する。

なお、日本小児アレルギー学会（平成21年3月）による予防接種基準では、「気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、じん麻疹、アレルギー体質などといわれているだけでは、予防接種不適合者にはならない。」とされている。

9.1.6 免疫抑制療法を受けている者など、免疫能が低下している者

令和5年5月29日付け薬生薬審通知及び薬生安通知を踏まえ、免疫抑制療法を受けている者など、免疫能が低下している者に対する注意喚起を追加した。

現状では即時型副反応を予測できる有用な方法は見当たらず、いくつか行われている皮膚テストの一つの方法を以下の図に示す。



ワクチン液による皮内反応を行う場合

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されていない

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副反応

11. 副反応

次の副反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副反応と初期症状

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（0.1%未満^{注1)}）

蕁麻疹、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。

11.1.2 けいれん（熱性けいれんを含む）（0.1%未満^{注2)}）

11.1.3 血小板減少性紫斑病（頻度不明）

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。

注1) 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^{7,8)} [延べ接種例数（回数）756例] の結果を合算し、算出した。

注2) 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

11.1.1 ショック、アナフィラキシーは、抗原抗体反応、補体系の活性化、ケミカルメディエーターの放出等により、下表に示す症状が短時間内に現れる急性の全身アレルギー反応である。気道閉塞、循環虚脱を主徴とする。

アナフィラキシーショックの症状

皮 膚	かゆみ、むくみ、じん麻疹、冷汗、蒼白、潮紅
呼 吸 器 系	胸内苦悶、胸痛、喘鳴、痙咳、呼吸困難、肺水腫、血痰
心臓血管系	脈拍微弱、頻脈、低血圧、不整脈、心停止
神 経 系	不安、意識障害（混迷、傾眠、昏睡）
そ の 他	結膜充血、流涙、嘔気、嘔吐、腹痛、失禁等

（注）アナフィラキシーショックは通常30分以内に起こることが多いので、この間接種施設で接種を受けた者の状況を観察するか、又は被接種者が直ちに医師と連絡をとれるようにしておくことが望ましい。

11.1.2 国内外において発現した症例の報告があり、注意喚起のため設定した。

11.1.3 国内外において発現した症例の報告があり、注意喚起のため設定した。

(2) その他の副反応

11.2 その他の副反応			
種 類	5%以上 ^{注1)}	5%未満 ^{注1)}	頻度不明
過敏症		蕁麻疹、発疹、そう痒症 ^{注2)}	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) 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^{7, 8)} [延べ接種例数（回数）756例] の結果を合算し、算出した。
 注2) 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3) チアノーゼに起因する事象ではない。

副反応頻度一覧表等

局所反応

接種時 （評価例数）	臨床試験における発現率（%）（発現例数）		
	国内臨床試験 （482）	製造販売後臨床試験 （756）	合計 （1,238）
発赤	44.2 (213)	38.9 (294)	41.0 (507)
腫脹	18.7 (90)	16.4 (124)	17.3 (214)
硬結	17.8 (86)	13.5 (102)	15.2 (188)
疼痛	5.6 (27)	1.6 (12)	3.2 (39)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

接種時 (評価例数)	全身反応		
	臨床試験における発現率(%) (発現例数)		
	国内臨床試験 (482)	製造販売後臨床試験 (756)	合計 (1,238)
じん麻疹	0.2 (1)	0.1 (1)	0.2 (2)
発疹	0.2 (1)	0.4 (3)	0.3 (4)
そう痒症	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
易刺激性(不機嫌)	14.7 (71)	12.3 (93)	13.2 (164)
不眠	9.8 (47)	4.9 (37)	6.8 (84)
傾眠	4.1 (20)	2.1 (16)	2.9 (36)
神経過敏	0.2 (1)	—	0.08 (1)
異常号泣	0.8 (4)	0.1 (1)	0.4 (5)
食欲不振	8.7 (42)	4.8 (36)	6.3 (78)
下痢	7.9 (38)	7.4 (56)	7.6 (94)
嘔吐	5.6 (27)	4.0 (30)	4.6 (59)
口唇変色	0.2 (1)	0.1 (1)	0.2 (2)
咳	0.2 (1)	0.4 (3)	0.3 (4)
鼻炎	0.6 (3)	0.4 (3)	0.5 (6)
鼻出血	0.2 (1)	0.4 (3)	0.3 (4)
発熱	2.5 (12)	14.8 (112)	10.0 (124)
血色不良	0.2 (1)	—	0.08 (1)
結膜炎	0.2 (1)	—	0.08 (1)
皮膚肥厚	0.2 (1)	—	0.08 (1)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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こと。

14.1.2 【アクトヒブの使用法】に従い接種準備を行うこと。

14.2 薬剤接種時の注意

14.2.1 接種時

(1) 接種用器具は、通常、添付のシリンジを用いる。また、添付のシリンジを再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。

(2) 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。 [7.2 参照]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (3) 針なしシリンジの場合、接種に使用する注射針を用意する。注射針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、接種用器具は被接種者ごとに取り換えること。
- (4) 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。

14.2.2 接種部位

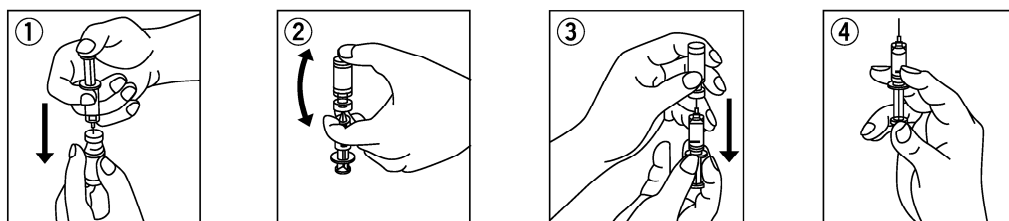
接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。
なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

【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. 針付シリンジの場合

- 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、溶剤が充填された添付のシリンジ（以下、シリンジ）の注射針をバイアルの栓の中央付近に刺し、シリンジに充填された溶剤全量を注入する。
- 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、**全量を再度シリンジ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。

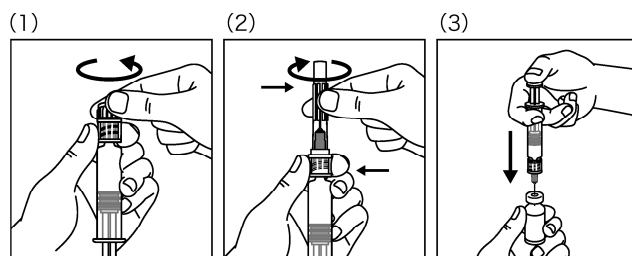


2. 針なしシリンジの場合

・準備

接種に使用する注射針を用意する。注射針は、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、接種用器具は被接種者ごとに取り換えること。

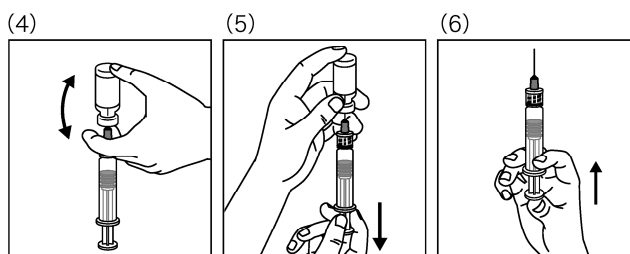
・使用方法



- (1) 溶剤が充填された添付のシリンジ（以下、シリンジ）のルアーロックアダプター（透明）を指で固定した状態で、シリンジの先端に装着してあるスクリューキャップ（表面：半透明、内部：グレー）を反時計回りにねじって取り外す。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (2) シリンジのルアーロックアダプターを指で固定した状態で、注射針をルアーロックアダプターに時計回りにねじ込み装着する。その際、注射針がまっすぐ固定されていることを確認する。
- (3) バイアルのゴム栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、シリンジに取り付けた注射針をバイアルの栓の中央付近に刺し、シリンジに充填された溶剤全量を注入する。



- (4) 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。
- (5) 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、**全量を再度シリンジ内にゆっくりと吸引する。**
- (6) 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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験（マウス、ラット）

DF-098 (40 μ g/mL) をマウス及びラットに、それぞれ 1,000 μ g/kg (25mL/kg)、400 μ g/kg (10mL/kg) を静脈内単回投与して毒性を検討した。その結果、いずれの投与量でも死亡は認められなかった。また一般状態、剖検とも特記すべき所見はなかった。

動物種	投与経路	概略の致死量 (μ g/kg)	
		雄 (n=10)	雌 (n=10)
マウス	静脈内	> 1,000	> 1,000
ラット	静脈内	> 400	> 400

(2) 反復投与毒性試験（ラット、カニクイザル）

1. ラット

DF-098 (40 μ g/mL) を 1 週間に 2 回、13 週間、雌雄各群 10 匹に皮下投与 (80 μ g/kg) した試験において、雄で軽度の体重増加抑制、雌雄で脾臓のリンパ過形成及び注射部位における線維化をともなう炎症の発現率又は程度の増加が認められた。

2. カニクイザル

DF-098 (40 μ g/mL) を 1 週間に 2 回、13 週間、雌雄各群 3 匹に筋肉内投与 (40 μ g/kg) した試験において、雌雄いずれにおいても末梢血中の好酸球の軽度増加及び注射部位における炎症が認められた。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性試験（ウサギ）

DF-098（20 μ g/mL）を雌雄各群 2 匹の NZW ウサギに皮下单回投与（10 μ g/動物）し、局所刺激性を検討した。その結果、特に所見はなく、局所刺激性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1. アルサス反応惹起試験（ウサギ）

DF-098（20 μ g/mL）を雌雄各群 3 匹の NZW ウサギの皮下に 2 週間に 1 回、10 週間、合計 6 回投与（10 μ g/動物）し、アルサス反応誘発性を検討した。その結果、アルサス反応は認められなかった。

2. 抗原性試験（モルモット遅延型及び即時型過敏反応試験）

DF-098（20 μ g/mL）を雄 Hartly 系モルモットの皮内に投与（4 μ g/動物）して感作し、21 日後に 1 μ g/動物の皮内投与又は 20 μ g/動物の静脈内投与により誘発を行い、抗原性を検討した。その結果、抗原性は認められなかった。

DF-098（濃度 40 μ g/mL の検体を 4 又は 8 μ g/動物）を雄 Hartly 系モルモットに皮内投与して感作し、20 日後に 1 又は 2 μ g/動物の皮内投与、10、20 又は 40 μ g/動物 の静脈内投与により第 1 回誘発を、36 日後に 10、20 又は 40 μ g/動物の静脈内投与により第 2 回誘発を行い、抗原性を検討した。その結果、遅延型過敏反応は認められなかったが、8 μ g/動物で感作し、36 日後に 40 μ g/動物で誘発した 9 匹中 2 匹で軽度のアナフィラキシー反応（鼻なめ、後肢による鼻の引掻き、くしゃみもしくは 3 回以上の咳）が認められた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：生物由来製品

劇薬

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：生物由来成分

破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌 b 型多糖

2. 有効期間

製造日から3年

3. 包装状態での貯法

2～8℃に保存

4. 取扱い上の注意

特になし

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

ワクチン接種を受ける人へのガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：アクトヒブ予診票

医療関係者向け情報サイト：サノフィ e-MR：<https://e-mr.sanofi.co.jp/> 参照

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

1992年2月6日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アクトヒブ	2007年1月26日	21900AMY00007	2023年8月30日	2008年12月19日

X. 管理的事項に関する項目

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2016年（平成28年）9月30日

再審査結果の内容：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（昭和35年法律第145号）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。

11. 再審査期間

8年間：2007年1月26日～2015年1月25日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
アクトヒブ	6311403D1029	6311403D1029	1820638020101	628206302

14. 保険給付上の注意

本剤はペグセタコプラシド投与患者に保険給付が限定される

<参考>

4 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

(5)アクトヒブ

本製剤は、ペグセタコプラシド投与患者に使用した場合に限り算定できるものであるため、ペグセタコプラシドの投与を行った又は行う予定の年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記入すること（同一の診療報酬明細書においてペグセタコプラシドの投与が確認できる場合を除く。）。

（令和5年8月29日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発0829第6号）

XI. 文献

1. 引用文献

- [資料請求番号]
- 1) 富樫武弘：臨床と微生物 2005 ; 32(5) : 511-516 [HIB0014]
 - 2) 社内資料：フィンランド感染予防大規模介入試験（2007年1月26日承認、CTD2.7.3.2）
[HIB-01]
 - 3) 社内資料：フランス大規模安全性試験（2007年1月26日承認、CTD2.7.3.2） [HIB-02]
 - 4) 仁科哲史 他：臨床と微生物 2014 ; 41(4) : 399-409 [HIB0264]
 - 5) 吉岡和子 他：日本小児科学会雑誌 2011 ; 115(3) : 570-577 [HIB0150]
 - 6) 長尾輝哉 他：新薬と臨牀 2016 ; 65(2) : 162-172 [HIB0372]
 - 7) 社内資料：マウスにおける免疫原性の検討（2007年1月26日承認、CTD2.6.2.2）
[HIB-03]
 - 8) 社内資料：イスラエル免疫原性の検討（2007年1月26日承認、CTD2.7.6） [HIB-04]
 - 9) 社内資料：フィンランド免疫原性の検討（2007年1月26日承認、CTD2.7.6） [HIB-05]
 - 10) Käyhty H., et al. : J. Infect. Dis. 1983 ; 147(6) : 1100 (PMID : 6602191) [HIB0059]

2. その他の参考文献

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/kekaku-kansenshou28/pdf/110329-1.pdf>

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）」

木村三生夫ほか：予防接種の手引き〈第13版〉（2011）

予防接種リサーチセンター編：予防接種ガイドライン：（2021年度版）

岡部信彦、多屋馨子編：予防接種に関する Q&A 集（第21版）2021 一般社団法人日本ワクチン産業協会

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2016年3月現在、アメリカ、イギリス、フランス、ドイツをはじめ76カ国以上で発売されている。海外は日本と投与方法が異なる。

米国における添付文書の概要

販売名	ActHIB [Haemophilus b Conjugate Vaccine (Tetanus Toxoid Conjugate)]
効能又は効果	ActHIB is a vaccine indicated for the prevention of invasive disease caused by <i>Haemophilus influenzae</i> (<i>H. influenzae</i>) type b. ActHIB is approved for use in children 2 months through 5 years of age.
用法及び用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION For intramuscular use only</p> <p>2.1 Immunization Series ActHIB vaccine is administered as a four-dose series (0.5 mL per dose) as: <ul style="list-style-type: none"> • A primary three-dose series of a single dose at 2, 4, and 6 months of age. • A single booster dose at 15 through 18 months of age. </p> <p>2.2 Reconstitution ActHIB vaccine is a solution for injection supplied as single-dose vials of lyophilized vaccine to be reconstituted only with the accompanying saline diluent (0.4% Sodium Chloride). To reconstitute ActHIB vaccine, withdraw 0.6 mL of saline diluent and inject into the vial of lyophilized ActHIB vaccine. Agitate the vial to ensure complete reconstitution. The reconstituted ActHIB vaccine will appear clear and colorless. Withdraw a 0.5-mL dose of the reconstituted vaccine and inject intramuscularly. After reconstitution, if ActHIB vaccine is not administered promptly store at 2° to 8°C (35° to 46°F) and administer within 24 hours. Stored vaccine should be re-agitated prior to injection.</p> <p>2.3 Administration Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and/or discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. If either of these conditions exist, the vaccine should not be administered. ActHIB vaccine is administered as a single dose (0.5 mL) by intramuscular injection into the anterolateral aspect of the thigh or deltoid. Do not administer this product intravenously, intradermally, or subcutaneously. ActHIB vaccine should not be mixed in the same syringe with other parenteral products.</p>

(2019年5月)

本邦における効能又は効果、用法及び用量

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
用法及び用量	<p>本剤を添付溶剤 0.5mL で溶解し、その全量を 1 回分とする。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

オーストラリア分類 An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B2（2022年2月 添付文書）
--	------------------

<参考>

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

B2 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

米国及び欧州の添付文書における妊婦への投与に関する内容は以下のとおりである。

米国添付文書（2019年5月）

ActHIB is not approved for use in individuals 6 years of age and older. No human or animal data are available to assess vaccine-associated risks in pregnancy.

欧州添付文書（2020年9月）

Fertility, pregnancy and lactation:
Not applicable.

本邦における妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。
設定されていない

(2) 小児等への投与に関する情報

米国及び欧州の添付文書における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

添付文書	内容
米国添付文書 (2019年5月)	ActHIB is a vaccine indicated for the prevention of invasive disease caused by Haemophilus influenzae type b. ActHIB vaccine is approved for use as a four dose series in infants and children 2 months through 5 years of age. Safety and effectiveness of ActHIB have not been established in infants below the age of 6 weeks 7 and children and adolescents 6 years of age and older.
欧州添付文書 (2020年9月)	This vaccine is indicated for the prevention of invasive Haemophilus influenzae type b infections. (meningitis, sepsis, cellulitis, arthritis, epiglottitis, etc.) in children from 2 months.

XII. 参考資料

本邦における小児等への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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、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。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。

・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。

7.2 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。[14.2.1 参照]

XII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

「X 5. 患者向け資材」の項参照

医療従事者向け資材：

- ・医療関係者向け情報サイト：サノフィ e-MR：<https://e-mr.sanofi.co.jp/>
- ・サノフィ製品に関するよくある Q&A・問合せ：SANOFI MEDICAL INFORMATION

下記の QR コードよりアクセス可能。



