

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領（1998年9月）に準拠して作成



剤形	注射剤
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 ・発売年月日	承認年月日：2007年（平成19年）1月26日 薬価基準収載年月日：適用外 発売年月日：2008年（平成20年）12月19日
開発・製造・ 輸入・発売・提携・ 販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
担当者の連絡先 ・電話番号・FAX番号	

本 I F は 2020 年 10 月 改 訂 （ 第 12 版 ） の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

I F 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、I F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付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I F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薬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。

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及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。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。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F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「I F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、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点なら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I Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

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

MR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挙げられる。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、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。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、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目			
1. 開発の経緯	1	6. 溶解後の安定性	8
2. 製品の特徴及び有用性	1	7. 混入する可能性のある夾雑物	8
		8. 力価試験	9
		9. 生物学的試験法	9
II. 名称に関する項目		10. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
1. 販売名	3	11. 製剤中の有効成分の定量法	9
(1) 和名	3	12. 力 価	9
(2) 洋名	3	13. 容器の材質	9
(3) 名称の由来	3	14. その他	9
2. 一般名	3		
(1) 和名(命名法)	3	V. 治療に関する項目	
(2) 洋名(命名法)	3	1. 効能又は効果	10
3. 構造式又は示性式	3	2. 用法及び用量	11
4. 分子式及び分子量	3	3. 臨床成績	11
5. 化学名(命名法)	3	(1) 臨床効果	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	14
7. CAS登録番号	4	(3) 探索的試験：用量反応探索試験	14
		(4) 検証的試験	14
		1) 無作為化並行用量反応試験	14
		2) 比較試験	14
		3) 安全性試験	14
		4) 患者・病態別試験	14
		(5) 治療的使用	15
		1) 使用成績調査・特別調査・市販 後臨床試験	15
		2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した試験の概要	18
III. 有効成分に関する項目			
1. 有効成分の規制区分	5	VI. 薬効薬理に関する項目	
2. 物理化学的性質	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合 物群	19
(1) 外観・性状	5	2. 薬理作用	19
(2) 溶解性	5	(1) 作用部位・作用機序	19
(3) 吸湿性	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	19
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5		
(5) 酸塩基解離定数	5	VII. 薬物動態に関する項目	
(6) 分配係数	5	1. 血中濃度の推移・測定法	21
(7) その他の主な示性値	5	(1) 治療上有効な血中濃度	21
3. 有効成分の各種条件下における安定 性	5	(2) 最高血中濃度到達時間	21
4. 有効成分の確認試験法	6	(3) 通常用量での血中濃度	21
5. 有効成分の定量法	6	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	21
		2. 薬物速度論的パラメータ	21
		(1) 吸収速度定数	21
		(2) バイオアベイラビリティ	21
		(3) 消失速度定数	21
		(4) クリアランス	21
		(5) 分布容積	21
IV. 製剤に関する項目			
1. 剤形	7		
(1) 剤形の区別、規格及び性状	7		
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、 粘度、比重、安定なpH域等	7		
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有 無及び種類	7		
2. 製剤の組成	7		
(1) 有効成分(活性成分)の含量	7		
(2) 添加物	7		
(3) 添付溶解液の組成及び容量	8		
3. 注射剤の調製法	8		
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8		
5. 製剤の各種条件下における安定性	8		

(6) 血漿蛋白結合率	21
3. 吸収	21
4. 分布	22
(1) 血液-脳関門通過性	22
(2) 胎児への移行性	22
(3) 乳汁中への移行性	22
(4) 髄液への移行性	22
(5) その他の組織への移行性	22
5. 代謝	22
(1) 代謝部位及び代謝経路	22
(2) 代謝に関する酵素(CYP450等)の分子種	22
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	22
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	22
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	22
6. 排泄	23
(1) 排泄部位	23
(2) 排泄率	23
(3) 排泄速度	23
7. 透析等による除去率	23
(1) 腹膜透析	23
(2) 血液透析	23
(3) 直接血液灌流	23

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	24
2. 禁忌内容とその理由	24
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	24
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	24
5. 慎重投与内容とその理由	25
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	26
7. 相互作用	27
(1) 併用禁忌とその理由	27
(2) 併用注意とその理由	27
8. 副作用	28
(1) 副反応の概要	28
1) 重大な副反応と初期症状	28
2) その他の副反応	29
(2) 項目別副反応発現頻度及び臨床検査値異常一覧	29
(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	30
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	30

9. 高齢者への投与	31
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	31
11. 小児等への投与	31
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
13. 過量投与	31
14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	31
15. その他の注意	32
16. その他	32

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	33
2. 毒性	33
(1) 単回投与毒性試験	33
(2) 反復投与毒性試験	33
(3) 生殖発生毒性試験	33
(4) その他の特殊毒性	34

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	35
2. 貯法・保存条件	35
3. 薬剤取扱い上の注意点	35
4. 承認条件	35
5. 包装	35
6. 同一成分・同効薬	35
7. 国際誕生年月日	35
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	35
9. 薬価基準収載年月日	35
10. 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	36
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	36
12. 再審査期間	36
13. 長期投与の可否	36
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	36
15. 保険給付上の注意	36

XI. 文献

1. 引用文献	37
2. その他の参考文献	37

XII. 参考資料

主な外国での発売状況	38
------------	----

XIII. 備考

その他の関連資料	39
----------	----

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ヵ国以上で発売されている。

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発売となった。

*会社名は、2016年9月現在の標記

2. 製品の特徴及び有用性

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。
2. 2～6ヵ月齢の乳児を対象とした試験で、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。
3. フィンランド感染予防大規模介入試験においてもHib全身感染症に対する高い感染予防効果が示された。
4. 1992年にフランスで承認後、世界76ヵ国以上で発売されている（2016年3月現在）。
日本では、2008年12月に発売された。
5. 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。

I. 概要に関する項目

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。

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. 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。

5. 化学名 (命名法)

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

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)

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

生物由来製品、劇薬

2. 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

3. 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。

表Ⅲ－1. 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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

4. 有効成分の確認試験法

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。

5. 有効成分の定量法

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、規格及び性状

1. 剤形の区別

注射剤（凍結乾燥製剤）

2. 剤形の規格、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>

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。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

添付溶剤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

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

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10µg 含有する。

(2) 添加物

1 バイアル中に下記の添加物を含有する。

トロメタモール 0.6mg

精製白糖 42.5mg

pH 調節剤

IV. 製剤に関する項目

(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）

3. 注射剤の調製法

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。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 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。

表IV－1. 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

6. 溶解後の安定性

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。

表IV－2

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

7. 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

IV. 製剤に関する項目

8. 力価試験

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）」の小分製品の「多糖含量試験」による。

9. 生物学的試験法

該当資料なし

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

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）」の小分製品の「表示確認試験」による。

11. 製剤中の有効成分の定量法

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）」の小分製品の「多糖含量試験」による。

12. 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。

13. 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-ポリエチレンテレフタレート混合剤

14. その他

該当しない

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

効能又は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、肺炎及び骨髄炎等）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。

- (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。
- (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。
- (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。

V. 治療に関する項目

2. 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。

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。

(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）。

<解説>

(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。

(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。

3. 臨床成績

(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施設の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ヵ月齢の健康乳児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

V. 治療に関する項目

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 $0.15 \mu\text{g/mL}$ 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 $1 \mu\text{g/mL}$ 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。

表V-1

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)
0.15 $\mu\text{g/mL}$ 以上の 抗体保有率 (%)	13.4 (16/119)	99.2 (118/119)	90.5 (105/116)	100.0 (116/116)
1 $\mu\text{g/mL}$ 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 ($\mu\text{g/mL}$)	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

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。

表V-2. 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

V. 治療に関する項目

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 ≥37.5℃)	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

<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。

表V-3. 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

V. 治療に関する項目

表 V-4. 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

(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

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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

V. 治療に関する項目

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。

表 V-5

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。

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験（製造販売後臨床試験）

製造販売後臨床試験^{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。

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 µg/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 µg/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。

V. 治療に関する項目

表V-6

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。

表V-7

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）

表V-8

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ヵ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試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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ヵ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 µg/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。

表VI-1. 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(µg/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±2.9 [<0.1-1.0]	3.2±1.9** [1.3-8.0]	2.8±2.0** [0.6-6.5]
	2回接種	0+14	—	—	3.7±1.9§§ [0.9-7.4]	5.8±1.8§§ (¶) [2.6-19.0]
	3回接種	0+14+28	—	—	—	5.8±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順位和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 $0.15 \mu\text{g/mL}$ 、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 $1 \mu\text{g/mL}$ であることが明らかにされた¹⁰⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
- (2) 最高血中濃度到達時間
該当資料なし
- (3) 通常用量での血中濃度
該当資料なし
- (4) 中毒症状を発現する血中濃度
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 吸収速度定数
該当資料なし
- (2) バイオアベイラビリティ
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) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性

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

5. 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(CYP450等)の分子種

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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

- (1) 排泄部位
該当資料なし

- (2) 排泄率
該当資料なし

- (3) 排泄速度
該当資料なし

7. 透析等による除去率

- (1) 腹膜透析
該当資料なし

- (2) 血液透析
該当資料なし

- (3) 直接血液灌流
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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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) 上記に掲げる者の他、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。

- (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) 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。
- (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。
- (4) (1)～(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使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照

4. 用法及び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」参照

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由

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

<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。

(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。

(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。

(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。

(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。

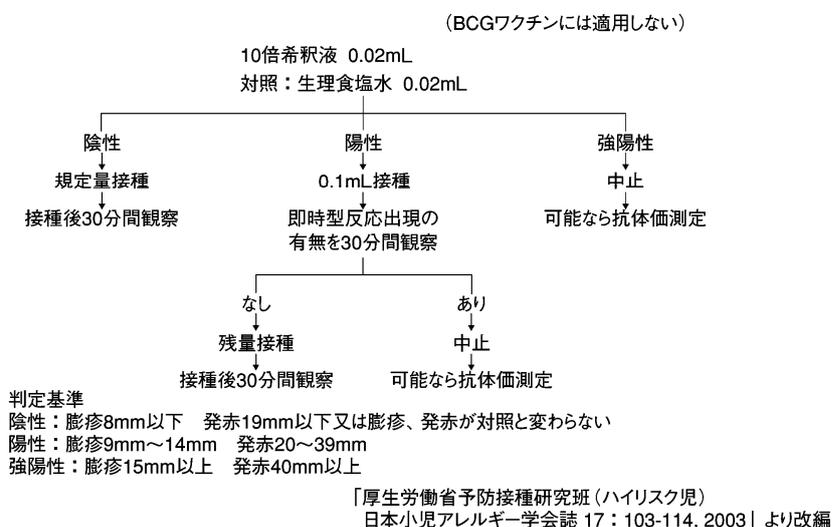
- 1) 免疫不全をきたすおそれのある疾病を有する者
- 2) 免疫不全をきたすおそれのある治療を受けている者
放射線治療を受けている患者、長期又は大量の副腎皮質ステロイド剤、抗腫瘍剤等を使用中の患者及びこれらの治療中止後6ヵ月以内の者には接種をしない。
- 3) 無ガンマグロブリン血症、先天性胸腺形成不全など先天性免疫不全が判明している者、近親者に先天性免疫不全症の者がいる場合

(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、予防接種不適當者にはならない。」とされている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。



図Ⅷー1. ワクチン液による皮内反応を行う場合

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。
- (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を参照。)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<解説>

- (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、「接種不適合者」「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。
- (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。
- (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カ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。
- (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。

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

本剤を単独で接種した国内臨床試験¹⁾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²⁾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) 副反応の概要

1) 重大な副反応と初期症状

3. 副反応

(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。

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。

<解説>

- 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－１. 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。

- 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。
- 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

3. 副反応

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、そ う痒症 ^{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¹⁾ [延べ接種例数（回数）482例] 及び製造販売後臨床試験²⁾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。

(2) 項目別副反応発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 局所反応

表Ⅷ－２

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

2) 全身反応

表Ⅷ－3

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)
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)

(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及び試験法

【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。

- (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

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。

- (3) 過去にけいれんの既往のある者

- (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

3. 副反応

(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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3. 副反応			
(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、そう痒症 ^{注1)}	過敏症反応、浮腫（顔面、喉頭等）

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。

9. 高齢者への投与

該当資料なし

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当資料なし

11. 小児等への投与

「V. 2. 用法及び用量」参照

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

2. 重要な基本的注意

- (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。

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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 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、被接種者毎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。

【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。

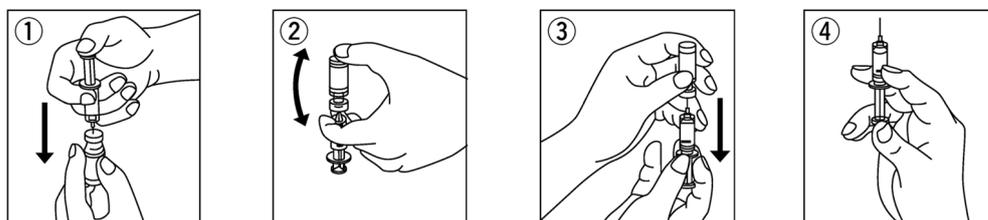
15. その他の注意

本剤は、フランス産ウシの肝臓及び肺由来成分、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）。

16. その他

【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。

Ⅹ. 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

(1) 単回投与毒性試験（マウス、ラット）

DF-098（40 µg/mL）をマウス及びラットに、それぞれ1,000 µg/kg（25mL/kg）、400 µg/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。

表Ⅹ-1

動物種	投与経路	概略の致死量（µg/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 µg/mL）を1週間に2回、13週間、雌雄各群10匹に皮下投与（80 µg/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 µg/mL）を1週間に2回、13週間、雌雄各群3匹に筋肉内投与（40 µg/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) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性

1. 局所刺激性試験（ウサギ）

DF-098（20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を雌雄各群2匹のNZWウサギに皮下单回投与（10 $\mu\text{g}/\text{動物}$ ）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。

2. アルサス反応惹起試験（ウサギ）

DF-098（20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）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 $\mu\text{g}/\text{動物}$ ）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。

3. 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を雄Hartly系モルモットの皮内に投与（4 $\mu\text{g}/\text{動物}$ ）して感作し、21日後に1 $\mu\text{g}/\text{動物}$ の皮内投与又は20 $\mu\text{g}/\text{動物}$ 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の検体を4又は8 $\mu\text{g}/\text{動物}$ ）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 $\mu\text{g}/\text{動物}$ の皮内投与、10、20又は40 $\mu\text{g}/\text{動物}$ の静脈内投与により第1回誘発を、36日後に10、20又は40 $\mu\text{g}/\text{動物}$ 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 $\mu\text{g}/\text{動物}$ で感作し、36日後に40 $\mu\text{g}/\text{動物}$ 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. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

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）

2. 貯法・保存条件

しゃ光して、2～8℃に保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

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

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

1バイアル1回分：1本

溶剤（0.4%塩化ナトリウム液）0.5mL：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）

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

製造販売承認年月日：2007年1月26日

承認番号：21900AMY00007

9. 薬価基準収載年月日

薬価基準収載適用外

X. 取扱い上の注意等に関する項目

10. 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

11. 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。

12. 再審査期間

8年（2007年1月26日～2015年1月25日）

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

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 富樫武弘：臨床と微生物 **32(5)**:511-516, 2005 [HIB0014]
- 2) 社内資料：フィンランド感染予防大規模介入試験 [HIB-01]
- 3) 社内資料：フランス大規模安全性試験 [HIB-02]
- 4) 仁科哲史他：臨床と微生物 **41(4)**：399-409, 2014 [HIB0264]
- 5) 吉岡和子他：日本小児科学会雑誌 **115(3)**：570-577, 2011 [HIB0150]
- 6) 長尾輝哉 他：新薬と臨床 **65(2)**：162-172, 2016 [HIB0372]
- 7) 社内資料：マウスにおける免疫原性の検討 [HIB-03]
- 8) 社内資料：イスラエル免疫原性の検討 [HIB-04]
- 9) 社内資料：フィンランド免疫原性の検討 [HIB-05]
- 10) Käyhty H., et al. : J. Infect. Dis. **147(6)** : 1100, 1983 [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：（2019年度版）

岡部信彦、多屋馨子編：予防接種に関する Q&A 集（第19版）2019 一般社団法人日本ワクチン産業協会

XII. 参考資料

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ヵ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	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION For intramuscular use only 2.1 Immunization Series ActHIB vaccine is administered as a four-dose series (0.5 mL per dose) as: • 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. 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. 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.

(2019年5月)

XII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
サノフィ株式会社
サノフィパストツールコールセンター
〒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