

(地Ⅲ222F)

平成23年3月14日

都道府県医師会  
郡市区医師会  
感染症危機管理担当理事 殿

日本医師会感染症危機管理対策室長

保 坂 シゲリ

ヒブワクチン（商品名「アクトヒブ」）の自主回収およびQ&Aについて

サノフィパスツールが製造販売し、第一三共が販売しているヒブワクチン（商品名「アクトヒブ」）の一部に異物混入が報告されたのを受け、同企業が自主回収を決定したことについて、厚生労働省から別添のとおりプレスリリースが発出され、これに関連して同省結核感染症課においてQ&Aが作成されました。

つきましては、本件について貴会会員に対し周知いただきたく、よろしくお願ひ申し上げます。

報道関係各位

2011年3月11日

サノフィパスツール株式会社  
第一三共株式会社

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®」の自主回収について

サノフィパスツール株式会社(本社:東京都新宿区、代表取締役社長:フランク・ペロダン、以下「サノフィパスツール」)と第一三共株式会社(本社:東京都中央区、代表取締役社長兼 CEO:中山 讓治、以下「第一三共」)は、サノフィパスツールが製造販売し、第一三共が販売している「アクトヒブ®」(一般名:破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌 b 型多糖)の添付溶剤の一部に異物が混入していたとの報告を受け調査を行った結果、「アクトヒブ®」添付溶剤のシリンジ内への異物混入を 2 件確認したことから、同製品の一部の自主回収を行うことを決定しましたのでお知らせいたします。

現時点までのサノフィパスツールの分析の結果、異物混入がみられたシリンジ内における無菌性が維持されていることを確認しています。しかしながら、あらゆるリスクを排除するために、異物混入が認められたシリンジと同一工程で製造された製品について、本日より自主回収することを決定したものです。

両社は、今回の回収により、医療関係者の方々や、「アクトヒブ®」の接種対象のお子様のご家族の皆様をはじめ、多くの方々にご心配をおかけしますことを深くお詫びいたします。サノフィパスツールは原因究明に努めるとともに、生産段階での品質対策を見直し再発を防止してまいります。

回収対象となる製品のロット番号:

E0771	E1174	E0962	E1065	E1235	E1201	G1030
E0897	E1200	E1033	E1160	E1236	G1018	

以上

お問い合わせ先:

サノフィパスツール株式会社 (「アクトヒブ®」製造販売元) ワクチンアドボカシー・渉外担当  Tel: 03-6301-3089	第一三共株式会社 (「アクトヒブ®」販売元) コーポレートコミュニケーション部  Tel:03-6225-1126
---	--

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	
8 7 6 3 1 1	
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	再審査期間中
国際誕生	1992年2月

ActHIB®

生物由来製品  
劇薬  
処方せん医薬品\*

アクトヒブ®

貯 法：しゃ光して、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

### 〔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)、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(心臓浸出液)および骨格筋由来成分、羽毛由来成分(L-チロシン)、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10 µg
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、

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) 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日以上間隔をお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)。

### 〔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。
- (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<sup>注1)</sup>)  
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週間に紫斑、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 <sup>注2)</sup>	0.1~5%未満 <sup>注2)</sup>	不明 <sup>注1)</sup>
過敏症		じん麻疹, 発疹	過敏症反応, A 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 <sup>注3)</sup>	
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) 海外で報告が認められている。  
 注2) 承認時の国内臨床試験<sup>1)2)</sup>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<sup>1)2)</sup>

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 $\mu$ g/mL(感染予防レベル)以上の抗体保有率、1 $\mu$ 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 $\mu$ g/mL以上の抗体保有率(%)	13.4	99.2	90.5	100
1 $\mu$ g/mL以上の抗体保有率(%)	2.5	92.4	61.2	100
GMT( $\mu$ 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<sup>3)</sup>
- 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 <sup>#</sup>
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<sup>4)</sup>

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<sup>5)</sup>。

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<sup>6)7)</sup>。

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 $\mu$ 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 $\mu$ g/mLであることが明らかにされた<sup>8)</sup>。

〔取扱い上の注意〕

1. 接種前  
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)0.5mL: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)

〔主要文献〕

- 1) 富樫武弘: 臨床と微生物 2005;32(5):511-516
- 2) 社内資料: 国内臨床試験
- 3) 社内資料: フィンランド感染予防大規模介入試験
- 4) 社内資料: フランス大規模安全性試験
- 5) 社内資料: マウスにおける免疫原性の検討
- 6) 社内資料: イスラエル免疫原性の検討
- 7) 社内資料: フィンランド免疫原性の検討
- 8) Käyhty, H. et al.: J. Infect. Dis. 1983;147(6):1100

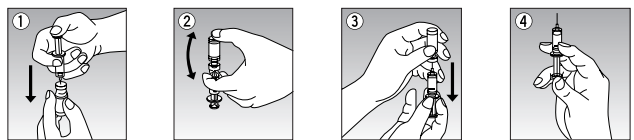
〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

**第一三共株式会社 製品情報部**  
 〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1  
 TEL: 0120-189-132

【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 (輸入)

**サノフィパスツール株式会社 sanofi pasteur**  
 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

販売元  
**第一三共株式会社**  
 東京都中央区日本橋本町3-5-1



登録商標  
 946353/956911  
 517494/347343

## ヒブワクチン（商品名「アクトヒブ」）自主回収に関する Q&A

<平成23年3月11日>

厚生労働省  
健康局結核感染症課  
医薬食品局安全対策課  
医薬食品局監視指導・麻薬対策課

問1 どうしてヒブワクチン（商品名「アクトヒブ」）の自主回収が行われたのですか。

「アクトヒブ」を接種する際に使用する溶液を入れた注射器内に、異物の混入が2件確認されたため、「アクトヒブ」を製造・販売する企業が自主的に回収を決定したものです。

今回の回収は重篤な健康被害のおそれはまず考えられないものとして、「クラスⅡ回収」に分類されております。

なお、異物の性質や、混入した原因等について調査が進められており、分かり次第、お知らせしてまいります。

### 自主回収のクラス分類について

クラス分類とは、回収される製品によりもたらされる健康への危険度の程度により、以下のとおり個別回収ごとに、Ⅰ、Ⅱ又はⅢの数字が割り当てられるものです。

**クラスⅠ:**クラスⅠとは、その製品の使用等が、重篤な健康被害又は死亡の原因となりうる状況をいう。

**クラスⅡ:**クラスⅡとは、その製品の使用等が、一時的な若しくは医学的に治癒可能な健康被害の原因となる可能性があるか又は重篤な健康被害のおそれはまず考えられない状況をいう。

**クラスⅢ:**クラスⅢとは、その製品の使用等が、健康被害の原因となるとはまず考えられない状況をいう。

問2 異物について、どのようなことが分かっていますか。

現時点までの企業の分析結果からは、雑菌など生体由来の汚染物ではなく、無菌性は維持されていたと聞いています。

異物の性質や、混入した原因等について調査が進められており、分かり次第、お知らせしてまいります。

問3 自主回収の対象となっているヒブワクチンは、既に接種に使われていますか。また、

いつ頃から使われていましたか。私の子どもが接種したワクチンは対象になっていますか。

自主回収の対象となっているワクチンは、平成22年10月からこれまでに出荷された「アクトヒブ」のうち、約130万本で、このうち、約100万本は既に使用済みと考えられます。

回収対象となっている製品のロット番号は、以下の通りです。

なお、異物の混入の報告のあった2件以外には、これまでのところ異物が入っていたとの報告はありません。

**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」**

（製造販売：サノフィパスツール社、販売：第一三共）

ロット番号（接種後に母子健康手帳等に記載されています。）

E0771	E0897	E0962	E1033	E1065
E1160	E1174	E1200	E1201	E1235
E1236	G1018	G1030		

※わが国で使われているヒブワクチンは「アクトヒブ」1種類です。

問4 回収の対象となっているワクチンの接種を受けたのですが、大丈夫でしょうか。

これまでのところ、異物の混入はこの2件以外では報告されていません。また、これまでに、異物に関連した健康被害の報告はありません。

報告されている異物の混入は、肉眼でははっきりと分かるものであり、医療機関が、この製品を接種する前に気付いて報告したものです。

このため、回収の対象となっている接種済ワクチンに異物は混入されていなかったものと考えています。

なお、異物の性質や、混入した原因等について調査が進められており、分かり次第お知らせしてまいります。

問5 異物の混入と、最近のワクチン接種後の死亡事例との間に関連はありますか。

接種した医療機関に確認したところ、ヒブワクチン接種後に死亡されたお子さまに接種したワクチンについては、異物の混入はみられなかったとの報告を受けています。

また、今回の回収は重篤な健康被害のおそれはまず考えられないものとして、「クラス

Ⅱ回収」に分類されております（問1参照）。

これまでのところ、異物の混入と死亡事例との間に関連があるとの情報はありません。

問6 「アクトヒブ」は安全なのでしょうか。

これまでのところ、異物の混入はこの2件以外では報告されていません。また、これまでに、異物に関連した健康被害の報告もありません。

また、報告されている異物の混入は、肉眼ではっきりと分かるものであり、医療機関が、この製品を接種する前に気付いて報告したものです。

更に、異物の性質や、混入した原因等について調査が進められており、分かり次第お知らせしてまいります。