インフルエンザ HA ワクチン“化血研”TF
インフルエンザ HA ワクチン“化血研”
インフル“化血研”シリンジ

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、一般財団法人化学及血清療法研究所に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

一般財団法人化学及血清療法研究所

1.4　特許状況

1.4　特許状況

[redacted]

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

(1)　起原又は発見の経緯

インフルエンザは、オルソミクソウイルス科に属するインフルエンザウイルスの感染によって起こる急性呼吸器疾患である。一般的には、咳や咽頭痛などの呼吸器症状を伴い、頭痛、発熱、悪寒、筋肉痛、倦怠感などの全身症状の急激な出現が特徴である。このような急性症状は2–5 日で改善し、1 週間でほとんどの患者が回復するが、重症患者ではウイルスが肺に侵入して一次性ウイルス肺炎を起こしたり、細菌の二次感染による肺炎を併発したりすることもある。小児では脳炎・脳症を起こすことがある。

インフルエンザに対する治療には、オセルタミビルやザナミビル及びペラミビルなどに代表されるノイラミニダーゼ阻害薬などの抗インフルエンザ薬が使用されている。オセルタミビルなどはインフルエンザ発症後 2 日以内に投与を開始することで、症状、徴候の持続期間を 1–1.5 日に短縮することができる。しかしながら、頻度は低いものの耐性ウイルス出現の可能性がある［文献 1］。

インフルエンザの予防の基本はワクチン接種である。オセルタミビルなどはインフルエンザの予防としての適応もあるが、その使用にはインフルエンザを発症している患者の同居家族であることなどの使用条件があり、限定的である。インフルエンザの伝播力は強く、そして速いため、その感染予防にはワクチン接種が極めて重要である。

現在、日本ではインフルエンザに対するワクチンとして、副反応を起こす原因であるウイルス中の脂質分画をエーテル処理で除去し、精製度をあげ副反応の軽減化を図ったインフルエンザ HA ワクチンが一般的に使用されている［文献 2］。2011 年時点で申請者を含め、国内では 4 社が製造している。

KD-FLU（一般的名称「インフルエンザ HA ワクチン」）はインフルエンザの予防を目的とした不活化インフルエンザワクチンであり、国立感染症研究所より交付される製造株を用いて製造される。KD-FLU の用法・用量は、「0.5 mL を皮下に、1 回又はおよそ 1–4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。ただし、6 歳から 13 歳未満のものには 0.3 mL、1 歳から 6 歳未満のものには 0.2 mL、1 歳未満のものには 0.1 mL ずつ 2 回注射する。」である。

現在の日本のインフルエンザ HA ワクチンの小児に対する接種量は、全粒子ワクチンが使用されていた時期に設定されており、その後インフルエンザ HA ワクチンに変更された時に、エビデンスに基づいた用量設定がなされておらず、全粒子インフルエンザワクチンの用量がそのまま踏襲されている。

インフルエンザ HA ワクチンの小児に対する接種量に関する問題は以前から指摘されており、公衆衛生審議会感染症部会のもとに設置された予防接種問題検討小委員会においてまとめられた報告書「予防接種問題検討小委員会報告書」（平成 11 年 7 月 5 日）［文献 3］の中で、「小児等のインフルエンザについては、有効性等についての調査研究が不十分であることから、今後、厚生省において小児等のインフルエンザに関する有効性等に関する調査研究を行い、その結果に基づいて対応に関して早急に検討すること」が提言された。その後、平成 12 年度から平成 14 年度にかけて厚生労働科学研究によって現行用量（既承認用量）での各種臨床研究がなされ、次のような結果が得られている。

1) 1 歳未満児については対象数が少なく、有効性を示す確証は認められなかった。
2) 1 歳以上 6 歳未満児については、発熱を指標とした有効率は 20%–30%となり、接種の意義は認められた。

また、第 1 回から第 7 回までの「予防接種に関する検討会」での議論、検討がまとめられている「予防接種に関する検討会　中間報告書」（平成 17 年 3 月）［文献 4］で、小児へのインフルエンザ予防接種に関して、「① ワクチン接種後の抗体応答は、低年齢ほど低く、小児の年齢があがるほど改善すること、② 乳児では免疫機能が未熟であること、免疫学的プライミングが未成立であることなどが理由として指摘されていること、③ 現行の方法によって小児に接種した場合の有効性には限界があることが示唆されていること」が報告されている。

その他、Kumagai ら［文献 5］はインフルエンザ HA ワクチンを 1 歳未満の小児に使用するならば接種量増加を考慮する必要があるとしている。また、田村ら［文献 6］は、1 歳児と 1 歳未満児での抗体反応の差は、年齢差ではなく、接種量の差と考えており、乳児に対する現行用量（既承認用量）では有効性に期待ができず、0.1 mL/回を 0.2 mL/回にする必要があるとしている。

以上のように、インフルエンザ HA ワクチンの小児での有効性をより向上させるためには、現行用量（既承認用量）から接種量を増やす必要があるという議論が進められてきた。

WHO は不活化インフルエンザワクチンの小児用量として、成人用量の半分量を推奨している［文献 7］。米国でも不活化インフルエンザワクチンの 1 回の用量は、3 歳未満は 0.25 mL、3 歳以上は 0.5 mL と設定されている［文献 8］。日本でのインフルエンザ HA ワクチンの現行用量（既承認用量）と WHO 推奨用量の接種対象年齢別の比較を表 1.5-1 に示す。1 歳未満及び 3 歳以上 6 歳未満での WHO 推奨用量はインフルエンザ HA ワクチンの現行用量（既承認用量）の 2.5 倍である。

表 1.5-1　不活化インフルエンザワクチンの用量

接種対象年齢	日本での インフルエンザ HA ワクチンの現行用量 （既承認用量）	WHO 推奨の 不活化インフルエンザ ワクチンの用量	WHO 推奨用量／ 日本での現行用量 （既承認用量）
1 歳未満	0.1 mL	0.25 mL	2.5
1 歳から 3 歳未満	0.2 mL	0.25 mL	1.25
3 歳から 6 歳未満	0.2 mL	0.5 mL	2.5
6 歳から 13 歳未満	0.3 mL	0.5 mL	1.7
13 歳以上	0.5 mL	0.5 mL	1.0

神谷ら［文献 9、10］及び廣田ら［文献 11］は小児での WHO 推奨用量による臨床研究を実施した。その結果、WHO 推奨用量は、現行用量（既承認用量）と比較して、特に低年齢層において良好な免疫を獲得することが示唆された。

以上のように、インフルエンザワクチンの小児に対する有効性については現行用量（既承認用量）から用量を増すことにより、より高い有効性が得られるとする日本の小児科医の意見が

多いことから、小児用量の変更には臨床現場の強い期待がある。よって、申請者はインフルエンザ HA ワクチンの小児用量を変更するための臨床試験を医師主導治験及び企業主導治験にて実施した。

(2) 開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。20[redacted] 年[redacted] 月から[redacted] 月まで医師主導治験で KD-PEDFLU-1 試験を、20[redacted] 年[redacted] 月から[redacted] 月まで企業主導治験で KD-PEDFLU-2 試験を実施した。

資料区分	試験項目		20[redacted] 年（H[redacted]）	20[redacted] 年（H[redacted]）
第5部	臨床試験	KD-PEDFLU-1 試験（医師主導治験）	[redacted]	
		KD-PEDFLU-2 試験（企業主導治験）		

図 1.5-1　開発の経緯図

1)　品質

医療用医薬品（6）新用量医薬品の申請区分での製造販売承認事項一部変更承認申請のため該当しない。

2)　非臨床試験

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請における用法・用量の変更では、製剤の成分・分量並びに成人用量についての変更はなく、現行の 13 歳未満の小児用量を WHO 推奨用量に変更（増量）するものである。

医療用医薬品（6）新用量医薬品の申請区分においては、効力を裏付ける試験と薬物動態試験に関する資料の提出が原則として求められている。しかし、今回の変更は既に世界各国で臨床使用されている WHO 推奨用量に増量するものであるため、本申請においてあらためて有効性を確認するために効力を裏付ける試験を実施する必要性は低いと考える。また、インフルエンザ HA ワクチンはインフルエンザウイルスのサブユニット（ヘムアグルチニン）を有効成分としたたん白質製剤であり、生体に投与された場合、外来性たん白質が異物として生体内の免疫機構を刺激することにより種々の免疫担当細胞が活性化され、特異的免疫応答が誘導されるものと推察される。そのため、生体内における有効成分の動態を通常の薬物動態試験で評価することは困難であると考えられ、本申請において薬物動態試験を実施する必要性は低いと考える。

以上の理由から、試験を実施しなかった。

3)　臨床試験

独立行政法人国立病院機構は 2009 年 4 月頃から発生した A/H1N1 亜型のインフルエンザウイルスによるインフルエンザに対するインフルエンザ HA ワクチンの免疫原性の評価も含め、インフルエンザ HA ワクチンの小児への用量が十分ではない可能性を考慮し、A/H1N1 亜型のイン

フルエンザに対する一価の KD-FLU（以下、「KD-FLU(H1)」という）を単独で WHO 推奨用量で皮下接種した場合、及び KD-FLU(H1)と季節性インフルエンザに対する三価の KD-FLU（以下、「KD-FLU(TIV)」という）を同時に WHO 推奨用量で皮下接種した場合の免疫原性及び安全性を検討する医師主導治験（治験実施計画書番号 KD-PEDFLU-1）を実施した。申請者は治験薬提供者として、KD-FLU(H1)及び KD-FLU(TIV)を独立行政法人国立病院機構に提供した。その結果、6 ヵ月以上 3 歳未満の 2 回接種後において、単独接種群、同時接種群いずれもすべての株で欧州医薬品庁（以下、「EMA」という）の季節性インフルエンザワクチンの免疫原性を評価するガイダンス［文献 12］（以下、「EMA ガイダンス」という）の基準（HI 抗体において、① 抗体陽転率（>40%）、② 幾何平均抗体価変化率（>2.5）、③ 抗体保有率（>70%）の 3 つの基準のうち 1 つ以上満たすこと）を満たした。また 3 歳以上 13 歳未満では 1 回接種後において、単独接種群、同時接種群いずれもすべての株で EMA ガイダンスの基準を満たした。安全性では、治験期間中に有害事象を認めた被験者数は 80 名中 65 名（81.3%）、副反応は 40 名（50.0%）であった。死亡した被験者、重篤な有害事象を発現した被験者、有害事象により接種を中止した被験者はいなかった。重要な有害事象と定義した重症度 Grade 3 以上の全身性反応の有害事象が 10 件発現した。その内訳は、発熱 7 件、倦怠感 2 件、頭痛 1 件であった。重要な副反応はなかった。

申請者は、KD-PEDFLU-1 試験の成績に基づいて、インフルエンザ HA ワクチンの小児用量変更に関する製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。その承認審査の過程で、1 歳未満の接種用量が既承認用量の 2.5 倍に増量されるにもかかわらず KD-PEDFLU-1 試験での被験者数が極めて限られており、申請用量について有効性、安全性を評価することが困難であるため、追加臨床試験を実施する必要性があること、KD-PEDFLU-1 試験と追加臨床試験実施時はワクチン株が異なることから 1 歳未満に加えて、1 歳以上 3 歳未満、3 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 13 歳未満についても同時に、有効性、安全性の情報を収集する必要があるとの見解が審査当局から出された。

この見解を受けて、申請者は、KD-FLU(TIV)を WHO 推奨用量で皮下接種した場合の免疫原性及び安全性を検討する企業主導治験（治験実施計画書番号 KD-PEDFLU-2）を実施した。その結果、6 ヵ月以上 3 歳未満は 2 回接種後において、3 歳以上 13 歳未満は 1 回接種後及び 2 回接種後において、すべての株で EMA ガイダンスの基準を満たした。安全性では、治験期間中に有害事象を認めた被験者数は 66 名中 56 名（84.8%）、副反応は 32 名（48.5%）であった。死亡した被験者、重篤な副反応を発現した被験者、有害事象により接種を中止した被験者はいなかった。重要な有害事象と定義した重症度 Grade 3 以上の全身性反応の有害事象が 1 件（挫傷）発現した。重要な副反応はなかった。

以上より、6 ヵ月以上 3 歳未満のものに 0.25 mL ずつ 2 回、3 歳以上 13 歳未満のものに 0.5 mL ずつ 2 回接種することにより、各ワクチン株に対して抗体産生が認められ、現行用量（既承認用量）よりもより高い免疫原性が得られることが期待できる。また、13 歳未満の用量を現行用量（既承認用量）から申請用量に増量しても、その際の副反応は許容できるものであり、安全性に問題はないと思われる。

(3) 特徴及び有用性

KD-FLU はインフルエンザの予防を目的としたワクチンであり、副反応を起こす原因であるウイルス中の脂質分画をエーテル処理で除去し、精製度をあげ、副反応の軽減化が図られている。製造株は国立感染症研究所より交付される。

6 ヵ月以上 3 歳未満のものに 0.25 mL ずつ 2 回、3 歳以上 13 歳未満のものに 0.5 mL ずつ 2 回接種することにより、各ワクチン株に対して抗体産生が認められ、現行用量（既承認用量）よりもより高い免疫原性が得られることが期待できる。また、年齢により接種量が 4 区分（0.1 mL、0.2 mL、0.3 mL、0.5 mL）されている現行用量（既承認用量）が 2 区分（0.25 mL、0.5 mL）になることにより、医療現場での接種過誤のリスクを低減できると考える。申請用量でワクチンを接種することによって副反応が認められるものの、発現率 5%以上の副反応は現行用量（既承認用量）でも認められている副反応であること、死亡、重篤な副反応、ワクチン接種中止に至るような有害事象、臨床上、重大な問題となるような有害事象は認められなかったことから、13 歳未満の用量を現行用量（既承認用量）から申請用量に増量しても、安全性に問題はないと思われる。

参考文献

No.	参考文献	添付箇所
1	Raphael Dolin. Influenza. In: Fauci AS, Braunwald EB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed, New York: McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008. p.1127–32.	5.4-1
2	木村三生夫，平山宗宏，堺春美．インフルエンザ．予防接種の手びき．第 12 版，東京: 株式会社 近代出版; 2008. p.216–30.	5.4-2
3	予防接種問題検討小委員会．予防接種問題検討小委員会報告書.平成 11 年 7 月 5 日. Available at: http://www1.mhlw.go.jp/shingi/s9907/s0705-1_11.html Accessed Mar 8, 2011.	5.4-3
4	予防接種に関する検討会　中間報告書．平成 17 年 3 月.	5.4-4
5	Kumagai T, Nagai K, Okui T, Tsutsumi H, Nagata N, Yano S, et al. Poor immune responses to influenza vaccination in infants. Vaccine. 2004 Sep 3;22(25–26):3404–10.	5.4-5
6	田村大輔，三浦琢磨，上原里程，菅谷憲夫. 0 歳児及び 1 歳児におけるインフルエンザワクチン接種後の血清抗体価の推移と接種量に関する検討．感染症学雑誌. 2005;79(7):427–32.	5.4-6
7	World Health Organization. Influenza vaccines. Wkly Epidemiol Rec. 2005 Aug 19;80(33):279–87.	5.4-7
8	Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, Bresee JS, Cox NJ; Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. MMWR Recomm Rep. 2009 Jul 31;58(RR-8):1–52.	5.4-8
9	神谷齊，中野貴司，庵原俊昭，高橋裕明，矢野拓弥，大熊和行 他．小児におけるインフルエンザワクチンの接種量と効果に関する研究（その 2）．第 13 回日本ワクチン学会学術集会プログラム・抄録集. 2009. p.108.	5.4-9
10	神谷齊．新型インフルエンザ用の有効性・安全性確保に関する研究．平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業 : 政策創薬総合研究事業）分担研究 20 年度終了報告書. 2009. p.47–86.	5.4-10
11	廣田良夫，入江伸，大藤さとこ，伊藤一弥，石橋元規，高崎好生 他．乳幼児におけるインフルエンザワクチンの免疫原性に関する研究．厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）インフルエンザをはじめとした、各種の予防接種の政策評価に関する分析疫学研究　平成 19 年度総括・分担研究報告書. 2008. p.71–9.	5.4-11

No.	参考文献	添付箇所
12	European Medicines Agency. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. 1997 Mar 12:1–18. (CPMP/BWP/214/96)	5.4-12

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6　外国における使用状況等に関する資料

外国において、本剤の製造、販売実績はない。

1.7　同種同効品一覧表

1.7　同種同効品一覧表

以下の同種同効品の一覧表を表 1.7-1～表 1.7-4 に示した。

国内で承認を持つインフルエンザ HA ワクチンとしてフルービック HA®、A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 として A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1“化血研”、特例承認を持つ乳濁 A 型インフルエンザ HA ワクチン（H1N1 株）としてアレパンリックス（H1N1）筋注を同種同効品とした。

（1）インフルエンザ HA ワクチン“化血研”TF
　　インフルエンザ HA ワクチン“化血研”
　　インフル“化血研”シリンジ
（2）フルービック HA®
（3）A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1“化血研”
（4）アレパンリックス（H1N1）筋注

1.7　同種同効品一覧表

表 1.7-1　同種同効品一覧表

一般的名称	インフルエンザ HA ワクチン
販　売　名	インフルエンザ HA ワクチン“化血研”TF インフルエンザ HA ワクチン“化血研” インフル“化血研”シリンジ
会　社　名	一般財団法人化学及血清療法研究所
承認年月日	2007 年 6 月 19 日　（インフルエンザ HA ワクチン“化血研”TF） 1986 年 2 月 24 日　（インフルエンザ HA ワクチン“化血研”） 2005 年 9 月 1 日　（インフル“化血研”シリンジ）
規 制 区 分	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品
化学構造式	－
剤型・含量	注射剤 有効成分（製造株）：A/○○○○○○○○○○○（H1N1）株 A/○○○○○○○○○○○（H3N2）株 B/○○○○○○○○○○○株 各株の HA 含量（相当値）は、1 株当たり 30 μg/mL 以上
効能・効果	本剤は、インフルエンザの予防に使用する。
用法・用量	6 ヶ月以上 3 歳未満のものには 0.25 mL を皮下に、3 歳以上 13 歳未満のものには 0.5 mL を皮下におよそ 2～4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。13 歳以上のものについては、0.5 mL を皮下に、1 回又はおよそ 1～4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。
使用上の注意	**【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。** **⑴明らかな発熱を呈している者** **⑵重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者** **⑶本剤の成分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** **⑷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** **用法・用量に関連する接種上の注意** ⑴接種間隔 2 回接種を行う場合の接種間隔は免疫効果を考慮すると 4 週間おくことが望ましい。 ⑵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

一般的名称	インフルエンザ HA ワクチン
販　売　名	インフルエンザ HA ワクチン“化血研”TF インフルエンザ HA ワクチン“化血研” インフル“化血研”シリンジ
	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）。 **【インフル“化血研”シリンジ】** (1)本剤の使用 本剤は 0.25 mL 接種対象者には使用しないこと。 (2)接種間隔 2 回接種を行う場合の接種間隔は免疫効果を考慮すると 4 週間おくことが望ましい。 (3)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）。 **【接種上の注意】** **1．接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）** 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。 ⑴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 ⑵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 ⑶過去にけいれんの既往のある者 ⑷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 ⑸間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者 ⑹本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のもの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** ⑴本剤は、**「予防接種実施規則」その他予防接種実施要領**に準拠して使用すること。

一般的名称	インフルエンザ HA ワクチン
販　売　名	インフルエンザ HA ワクチン“化血研”TF インフルエンザ HA ワクチン“化血研” インフル“化血研”シリンジ
	⑵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。 ⑶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。 **【インフルエンザ HA ワクチン“化血研”、インフル“化血研”シリンジ】** ⑴本剤は、**「予防接種実施規則」その他予防接種実施要領**に準拠して使用すること。 ⑵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。 ⑶本剤は添加物としてチメロサール（水銀化合物）を含有している。チメロサール含有製剤の投与（接種）により、過敏症（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。 ⑷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。 **３．相互作用** **併用注意（併用に注意すること）** 免疫抑制剤（シクロスポリン製剤等）等との関係 免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者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ので、併用に注意すること。 **４．副反応** 6 ヶ月以上 13 歳未満の小児 66 例を対象とした臨床試験において皮下 2 回接種したときの副反応は、6 ヶ月以上 3 歳未満では 38 例中 14 例（36.8%）、3 歳以上 13 歳未満では 28 例中 18 例（64.3%）であった。主な副反応は、6 ヶ月以上 3 歳未満で注射部位紅斑 7 例（18.4%）、注射部位腫脹 5 例（13.2%）、3 歳以上 13 歳未満で注射部位紅斑 11 例（39.3%）、注射部位疼痛 9 例（32.1%）、注射部位腫脹 5 例（17.9%）、注射部位熱感 5 例（17.9%）であった。

一般的名称	インフルエンザ HA ワクチン
販　売　名	インフルエンザ HA ワクチン“化血研”TF インフルエンザ HA ワクチン“化血研” インフル“化血研”シリンジ
	⑴重大な副反応 **1)ショック、アナフィラキシー様症状**（0.1%未満）：ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）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)急性散在性脳脊髄炎（ADEM）**（0.1%未満）：急性散在性脳脊髄炎（ADEM）があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。 **3)ギラン・バレー症候群**（頻度不明）：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 **4)けいれん**（頻度不明）：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。 **5)肝機能障害、黄疸**（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ－GTP、Al－P の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 **6)喘息発作**（頻度不明）：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 **7)血小板減少性紫斑病、血小板減少**（頻度不明）：血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。 **8)血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等）**（頻度不明）：血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等）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適切な処置を行うこと。 **9)間質性肺炎**（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部Ｘ線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。 **10)脳炎・脳症、脊髄炎**（頻度不明）：脳炎・脳症、脊髄炎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、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。 **11)皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**（頻度不明）：皮膚粘膜眼

一般的名称	インフルエンザ HA ワクチン
販　売　名	インフルエンザ HA ワクチン“化血研”TF インフルエンザ HA ワクチン“化血研” インフル“化血研”シリンジ

症候群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、適切な処置を行うこと。

⑵その他の副反応

1)過敏症（頻度不明）：接種直後から数日中に、発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒等があらわれることがある。

2)全身症状（頻度不明）：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、食欲減退、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2～3 日中に消失する。

3)局所症状（頻度不明）：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等を認めることがあるが、通常、2～3 日中に消失する。

4)神経系障害（頻度不明）：顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチーがあらわれることがある。

5)眼障害（頻度不明）：ぶどう膜炎があらわれることがある。

小児対象臨床試験における副反応発現率（皮下 2 回接種）

<6 ヶ月以上 3 歳未満：0.25 mL>

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状 (注射部位)	紅斑、腫脹、そう痒感、熱感	硬結
精神神経系	泣き	気分変化
呼吸器		咳嗽、鼻閉、鼻漏
消化器	下痢	
その他	発熱	無力症

<3 歳以上 13 歳未満：0.5 mL>

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状 (注射部位)	紅斑、疼痛、腫脹、熱感、そう痒感	
精神神経系		頭痛
その他		発熱、倦怠感

５．高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているので、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

６．妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断され

一般的名称	インフルエンザ HA ワクチン
販　売　名	インフルエンザ HA ワクチン“化血研”TF インフルエンザ HA ワクチン“化血研” インフル“化血研”シリンジ
	る場合にのみ接種すること。 　なお、小規模ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くならないとする報告がある。 **7．小児等への接種** 　低出生体重児、新生児又は 6 ヶ月未満の乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 **8．接種時の注意** **⑴接種用器具** 1)接種用器具は、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る。 2)注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。 **⑵接種時** 1)容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当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。 2)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。 **⑶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。 **【インフル“化血研”シリンジ】** **8．接種時の注意** **⑴接種用器具** 1)【インフル“化血研”シリンジの使用方法】に従い接種準備を行うこと。 3 歳以上の者に接種する場合 　シリンジを手に取り、針のキャップを取り外した後、通常の注射の際の薬液入りシリンジから気泡を抜く操作と同じ要領で、シリンジの押子側のゴム栓の薬液面が 0.5 の青いラインに達するまでゆっくりと押し込み、シリンジ内の気泡と共に充填されている薬液の過量を排出する。 2)注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない（開封後の使用は 1 回限りとし、シリンジの再滅菌・再使用はしないこと）。 **⑵接種時** 3 歳以上の者に接種する場合

一般的名称	インフルエンザ HA ワクチン
販　売　名	インフルエンザ HA ワクチン“化血研”TF インフルエンザ HA ワクチン“化血研” インフル“化血研”シリンジ
	シリンジ内の気泡と共に充填されている薬液の過量を排出し、シリンジの押子側のゴム栓の薬液面が 0.5 の目盛に一致することを確認したのち、接種を行う。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。この時、薬液が規定量接種されるよう、押子を最後まで押し込む。 ⑶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。
添付文書 作成年月	―

表 1.7-2　同種同効品一覧表

一般的名称	インフルエンザ HA ワクチン
販　売　名	フルービック HA®
会　社　名	一般財団法人阪大微生物病研究会
承認年月日	2005 年 3 月 23 日
規 制 区 分	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品
化学構造式	―
剤型・含量	注射剤 0.5mL 有効成分（製造株）：A 型株　A/ブリスベン/59/2007（H1N1） A/ウルグアイ/716/2007（H3N2） B 型株　B/ブリスベン/60/2008 各株の HA 含量（相当値）は、1 株当たり 15 μg 以上
効能・効果	本剤は、インフルエンザの予防に使用する。
用法・用量	0.5 mL を皮下に、1 回又はおよそ 1～4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。ただし、6 歳から 13 歳未満のものには 0.3 mL、1 歳から 6 歳未満のものには 0.2 mL、1 歳未満のものには 0.1 mL ずつ 2 回注射する。
使用上の注意	**【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** **用法及び用量に関連する接種上の注意** 1. 接種間隔 2 回接種を行う場合の接種間隔は、免疫効果を考慮すると 4 週間おくことが望ましい。 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）。 **【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）**

一般的名称	インフルエンザ HA ワクチン
販　売　名	フルービック HA®
	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)気管支喘息のある者 (6)本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対して、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**」及び「**インフルエンザ予防接種実施要領**」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。 **3. 相互作用** **併用注意（併用に注意すること）** 免疫抑制剤（シクロスポリン製剤等）等との関係免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。 **4. 副反応（まれに：0.1%未満、 ときに：0.1～5%未満、副詞なし：5%以上又は頻度不明）** **(1) 重大な副反応** 1）**ショック、アナフィラキシー様症状**：まれに**ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）**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）**急性散在性脳脊髄炎（ADEM）**：まれに**急性散在性脳脊髄炎（ADEM）**

一般的名称	インフルエンザ HA ワクチン
販　売　名	フルービック HA®
	があらわれることがある。通常、接種後数日から 2 週間以内に**発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等**があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。 3）**ギラン・バレー症候群**：**ギラン・バレー症候群**があらわれることがあるので、**四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等**の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 4）**けいれん**：**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。 5）**肝機能障害、黄疸**：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-P の上昇等を伴う**肝機能障害、黄疸**があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 6）**喘息発作**：**喘息発作**を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 **(2)　その他の副反応** 1）**過敏症**：まれに接種直後から数日中に、**発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒等**があらわれることがある。 2）**全身症状**：**発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、下痢、関節痛、筋肉痛等**を認めることがあるが、通常、2～3 日中に消失する。 3）**局所症状**：**発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等**を認めることがあるが、通常、2～3 日中に消失する。 **5.　高齢者への接種** 一般に高齢者では、生理機能が低下しているので、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。 **6.　妊婦、産婦、授乳婦等への接種** 妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。 なお、小規模ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くならないとする報告がある。 **7.　接種時の注意** **(1)接種時** 1）接種用器具は、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る。 2）容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しない

一般的名称	インフルエンザ HA ワクチン
販　売　名	フルービック HA®
	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。 3）注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。 4）注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。 **(2)接種部位** 接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。
添付文書 作成年月	2010 年 4 月

表 1.7-3　同種同効品一覧表

一般的名称	A 型インフルエンザ HA ワクチン（H1N1 株）
販　売　名	A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1「化血研」
会　社　名	一般財団法人化学及血清療法研究所
承認年月日	2007 年 6 月 19 日
規 制 区 分	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品
化学構造式	―
剤型・含量	注射剤 1 mL 有効成分(製造株)：A/カリフォルニア/7/2009(H1N1) HA 含量(相当値)は、30 μg 以上
効能・効果	本剤は、インフルエンザの予防に使用する。
用法・用量	0.5 mL を皮下に、1 回又はおよそ 1～4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。ただし、6 歳から 13 歳未満のものには 0.3 mL、1 歳から 6 歳未満のものには 0.2 mL、1 歳未満のものには 0.1 mL ずつ 2 回注射する。
使用上の注意	**【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。** **⑴明らかな発熱を呈している者** **⑵重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者** **⑶本剤の成分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** **⑷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** **用法・用量に関連する接種上の注意** ⑴接種間隔 2 回接種を行う場合の接種間隔は免疫効果を考慮すると 4 週間おくことが望ましい。 ⑵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）。 **【接種上の注意】** **1．接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）** 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反

一般的名称	A 型インフルエンザ HA ワクチン（H1N1 株）
販　売　名	A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1「化血研」
	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。 ⑴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 ⑵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 ⑶過去にけいれんの既往のある者 ⑷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 ⑸気管支喘息のある者 ⑹本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のもの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** ⑴本剤は、**「予防接種実施規則」**及び**「受託医療機関における新型インフルエンザ（A／H1N1）ワクチン接種実施要領」**に準拠して使用すること。 ⑵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。 ⑶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。 **３．相互作用** **併用注意（併用に注意すること）** 免疫抑制剤（シクロスポリン製剤等）等との関係 免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者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ので、併用に注意すること。 **４．副反応**（まれに：0.1%未満、ときに：0.1～5%未満、副詞なし：5%以上又は頻度不明） **⑴重大な副反応** **1)ショック、アナフィラキシー様症状**：まれにショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）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)急性散在性脳脊髄炎（ADEM）**：まれに急性散在性脳脊髄炎（ADEM）があらわれることがある。通常、接種後数日から 2 週間以内に発熱、頭痛、け

一般的名称	A 型インフルエンザ HA ワクチン（H1N1 株）
販　売　名	A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1「化血研」

いれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。

3)ギラン・バレー症候群：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

4)けいれん：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。

5)肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ－GTP、Al－P の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

6)喘息発作：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

⑵その他の副反応

1)過敏症：まれに接種直後から数日中に、発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒等があらわれることがある。

2)全身症状：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、下痢、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2～3 日中に消失する。

3)局所症状：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等を認めることがあるが、通常、2～3 日中に消失する。

５．高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているので、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

６．妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

なお、小規模ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くならないとする報告がある。

７．接種時の注意

⑴接種用器具

1)接種用器具は、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る。

2)注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

⑵接種時

1)容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所

一般的名称	A 型インフルエンザ HA ワクチン（H1N1 株）
販　売　名	A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1「化血研」
	要量を注射器内に吸引する。この操作に当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。 2)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。 ⑶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。
添付文書作成年月	2009 年 10 月

表 1.7-4　同種同効品一覧表

一般的名称	乳濁 A 型インフルエンザ HA ワクチン（H1N1 株）
販　売　名	アレパンリックス（H1N1）筋注
会　社　名	グラクソ・スミスクライン株式会社
承認年月日	2010 年 1 月 20 日
規 制 区 分	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品
化学構造式	―
剤型・含量	懸濁性注射剤（専用混和液混合後は、乳濁性注射剤）0.5 mL 有効成分（製造株）：不活化スプリット A 型インフルエンザウイルス（A/California/7/2009（H1N1）） HA 含量（相当値）3.75 μg
効能・効果	新型インフルエンザ（H1N1）の予防
用法・用量	成人及び 10 歳以上の小児： 抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その 0.5 mL を 1 回、筋肉内に注射する。 6 ヵ月以上 10 歳未満の小児： 抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その 0.25 mL を 1 回、筋肉内に注射する。
使用上の注意	**【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）本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがある者 （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 **用法・用量に関連する接種上の注意** (1) **接種経路** 本剤は**筋肉内注射のみ**に使用し、皮下注射又は静脈内注射はしないこと（皮下注射での有効性、安全性は確立していない）。 (2) 接種回数 本剤は、1 回接種で国際的に使用されているインフルエンザワクチンの免疫原性の評価基準を満たすこと、2 回目接種後の副反応発現率が 1 回目接種後より高い傾向にあることから、**1 回接種**とすること。 (3) **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

一般的名称	乳濁 A 型インフルエンザ HA ワクチン（H1N1 株）
販　売　名	アレパンリックス（H1N1）筋注
	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。 **【接種上の注意】** **1．接種要注意者**（接種の判断を行うに際し、注意を要する者） 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。 (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［「重要な基本的注意」の項参照］ (2)小児［「重要な基本的注意」及び「小児等への接種」の項参照］ (3)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 (4)過去に痙攣の既往のある者 (5)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 (6)気管支喘息のある者 (7)本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のもの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」**及び**「受託医療機関における新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチン接種実施要領」**に準拠して使用すること。 (2)本剤は、新型インフルエンザに対する防御あるいは症状の低減が期待できるが、国内での臨床的な有効性データは得られていない（「臨床成績」の項参照）。 (3)被接種者に、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。 (4)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。 (5)本剤は添加物としてチメロサール（水銀化合物）を含有している。チメロサール含有製剤の投与（接種）により、過敏症（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、瘙痒等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。 (6)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

一般的名称	乳濁 A 型インフルエンザ HA ワクチン（H1N1 株）
販　売　名	アレパンリックス（H1N1）筋注

化、さらに高熱、痙攣等の**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。

(7)基礎疾患を有する者及び小児への接種に当たっては、危険性と有益性を評価した上で本剤接種の妥当性を慎重に検討すること。本剤の接種が必要と判断された場合は、接種後の観察を十分に行うこと。

(8)ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、接種に際しては、必ず救急処置のとれる準備をしておくこと。

(9)本剤と他のワクチンを同時に接種したデータは得られていないため、同時に他のワクチンを接種することは推奨されない。しかしながら、同時に接種しなければならない場合には、副反応が増強するおそれがあるため、本剤と反対側の腕に接種すること。

(10)抗原製剤バイアル内に認められるわずかな沈殿又は浮遊物は、抗原製剤に含まれるたん白質の凝集物であることが明らかになっている。なお、凝集物の有無による免疫原性及び安全性を直接比較した結果はないが、凝集物が免疫原性及び安全性に影響を与えるという知見は得られていない。

(11)本剤は、抗原製剤の製造工程で、ウシの胆汁由来成分（デオキシコール酸ナトリウム）を使用している。ウシの原産国としてカナダ、チリ、エクアドル、メキシコ、南アフリカ、米国又はベネズエラを含む可能性があるが、この成分は、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。また、抗原製剤の製造工程においてデオキシコール酸ナトリウムの除去処理を行っており、さらに、伝達性海綿状脳症（TSE）に関する理論的なリスク評価を行い、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。現在までに、本剤及び同じ製造工程で製造されたインフルエンザワクチンの投与により TSE がヒトに伝播したとの報告はない。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。

３．相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤	本剤を接種しても十分な抗体産生が得られない可能性がある。	免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者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。

４．副反応

成人：

一般的名称	乳濁 A 型インフルエンザ HA ワクチン（H1N1 株）
販　売　名	アレパンリックス（H1N1）筋注
	国内臨床試験において、接種症例 100 例中、接種後 7 日間に報告された主な局所（注射部位）の副反応は、疼痛 99 例（99.0%）、腫脹 24 例（24.0%）、発赤 13 例（13.0%）であった。また、接種後 7 日間に報告された主な全身性の副反応は、疲労 68 例（68.0%）、筋痛 59 例（59.0%）、頭痛 49 例（49.0%）、悪寒 37 例（37.0%）、関節痛 33 例（33.0%）、発汗 13 例（13.0%）、発熱 6 例（6.0%）であった。接種後 42 日間に報告された主な副反応は下痢 4 例（4.0%）、悪心 3 例（3.0%）、瘙痒症 3 例（3.0%）であった。（承認時） 小児： 国内臨床試験において、6 ヵ月齢～5 歳の接種症例 24 例中、接種後 7 日間に報告された主な局所（注射部位）の副反応は、疼痛 19 例（79.2%）、腫脹 5 例（20.8%）、主な全身性の副反応は、易刺激性 6 例（25.0%）、傾眠 5 例（20.8%）、食欲低下 4 例（16.7%）、発熱 3 例（12.5%）であった。 また、6～17 歳の接種症例 36 例中、接種後 7 日間に報告された主な局所（注射部位）の副反応は、疼痛 35 例（97.2%）、腫脹 16 例（44.4%）、発赤 8 例（22.2%）であった。また、接種後 7 日間に報告された主な全身性の副反応は、疲労 10 例（27.8%）、頭痛 11 例（30.6%）、筋痛 7 例（19.4%）、悪寒 7 例（19.4%）、関節痛 4 例（11.1%）、発熱 4 例（11.1%）であった。（承認時） **（1）　重大な副反応** 1）**ショック、アナフィラキシー様症状**（頻度不明[注)]）：ショック、アナフィラキシー様症状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）**脳脊髄炎、神経炎、ギラン・バレー症候群**（頻度不明[注)]）：脳脊髄炎、神経炎、ギラン・バレー症候群等の神経疾患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）**痙攣**（頻度不明[注)]）：痙攣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。 4）**急性散在性脳脊髄炎（ADEM）**：急性散在性脳脊髄炎（ADEM）があらわれることがある。通常、接種後数日から 2 週間以内に発熱、頭痛、痙攣、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。 5）**肝機能障害、黄疸**：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-P の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 6）**喘息発作**：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 **（2）　その他の副反応**

一般的名称	乳濁 A 型インフルエンザ HA ワクチン（H1N1 株）
販　売　名	アレパンリックス（H1N1）筋注

	5%以上	5%未満	頻度不明注)
過敏症		発疹、瘙痒症	全身性皮膚反応（蕁麻疹等）、血管炎、血管浮腫
局所症状（注射部位）	疼痛、腫脹、発赤	瘙痒感	硬結、熱感、斑状出血
消化器		食欲低下、下痢、悪心、胃腸症状、腹痛	嘔吐、消化不良、胃不快感
筋骨格	筋痛、関節痛	背部痛	筋骨格硬直、頚部痛、筋痙縮、四肢痛
精神神経系	頭痛	傾眠、めまい	不眠症、錯感覚、神経痛
血液			リンパ節症、血小板減少症
その他	疲労、悪寒、発汗、発熱	易刺激性、無力症	倦怠感、呼吸困難、胸痛、インフルエンザ様疾患

注）自発報告又は海外のみで認められている副反応、トリ H5N1 インフルエンザワクチン及びアジュバントを含まない 3 価不活化インフルエンザ HA ワクチンのみで報告されている副反応については頻度不明とした。

５．高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているので、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

６．妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への本剤の接種は推奨されない。

７．小児等への接種

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［6 ヵ月未満の小児に対しては使用経験がない。6 ヵ月以上の小児に対しては使用経験が少ない。］

８．臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の接種後、ELISA 法による血清学的検査で抗 HIV-1 抗体、抗 C 型肝炎ウイルス抗体及び抗 HTLV-1 抗体が偽陽性となる場合があるが、ウエスタンブロット法、免疫ブロット法で確認可能である。

９．接種時の注意

一般的名称	乳濁 A 型インフルエンザ HA ワクチン（H1N1 株）
販　売　名	アレパンリックス（H1N1）筋注
	(1)　調製時 本剤を他の薬剤と混合した場合の影響は検討していないので、他の薬剤とは混合しないこと。 **(2)　接種時** 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り替えなければならない。 **(3)　筋肉内注射時** 筋肉内注射に当たっては、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。 1）神経走行部位を避けること。 2）注射針を挿入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。 3) 1 歳未満の小児に接種する際の筋肉部位は、原則として大腿前外側部（上前腸骨棘と膝蓋骨を結ぶ線の中点付近で、線よりやや外側）とし、1 歳以上の小児及び成人には原則として上腕三角筋部とする。なお、臀部への筋肉内接種は合併症が多いことから極力避けること。 **＜注射液の調製法及び投与法＞** (1)抗原製剤及び専用混和液を混合する前に室温に戻し、よく振り混ぜ、外観に異常がないこと、またガラス片やゴム片等の明らかな異物を含まないことを確認する。なお、抗原製剤では直径 1 mm 以下の白色のわずかな沈殿又は浮遊物が観察されることがある。 (2)乳濁した専用混和液の内容物を注射器で吸引し、抗原製剤のバイアルに加える。 (3)この混合物をよく振り混ぜると、白濁する乳濁液となる。万一異常が見られた場合は廃棄する。 (4)得られた混合物は、5 mL のワクチン（成人及び 10 歳以上の小児での 10 回接種分）となる。なお、本剤の混合は接種直前に行い、一度調製したものは、凍結を避けて冷蔵又は常温にて保存して、24 時間以内に使用すること。 (5)ワクチンは使用前によく振り混ぜ、0.5 mL（成人及び 10 歳以上の小児での 1 回接種量）を注射器で吸引し、筋肉内に接種する。混合後、接種分を吸引する際には毎回異物が含まれないことを確認し、万一異常が見られた場合は廃棄する。なお、接種前に室温に戻すこと。 （「取扱い上の注意」の項参照）
添付文書作成年月	2010 年 1 月

1.8　添付文書（案）

注意：本添付文書（案）は審査段階のものである
　　ため、最新の添付文書を参照して下さい。

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

（1）インフルエンザ HA ワクチン“化血研”TF

（2）インフルエンザ HA ワクチン“化血研”

（3）インフル“化血研”シリンジ

○年○月改訂（第○版）

日本標準商品分類番号
876313

生物由来製品
劇　　薬
処方せん医薬品
注意-医師等の処方せんにより使用すること

ウイルスワクチン類
日本薬局方　生物学的製剤基準

インフルエンザHAワクチン

インフルエンザHAワクチン“化血研”TF
Influenza HA Vaccine“KAKETSUKEN”TF

承認番号	21900AMX00942
薬価収載	適用外
販売開始	2007年11月

貯　　法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存（【取扱い上の注意】参照）
有効期間：検定合格日から1年(最終有効年月日は外箱等に表示)

【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。
⑴明らかな発熱を呈している者
⑵重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
⑶本剤の成分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
⑷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

用法・用量に関連する接種上の注意
⑴接種間隔
2回接種を行う場合の接種間隔は免疫効果を考慮すると4週間おくことが望ましい。
⑵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)。

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要
本剤は、インフルエンザウイルスのA型及びB型株をそれぞれ個別に発育鶏卵で培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をしょ糖密度勾配遠心法等により精製濃縮後、ウイルス粒子をエーテル等により処理してヘムアグルチニン(以下、HA)画分浮遊液とし、ホルマリンで不活化した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて各株ウイルスのHAが規定量含まれるよう希釈調製する。

2. 組成
本剤は、1 mL中に次の成分を含有する。

成分		分量
有効成分(製造株)	A/○○○○○○○○○○○○(H1N1)株 A/○○○○○○○○○○○○(H3N2)株 B/○○○○○○○○○○○○株	各株のHA含量(相当値)は1株当たり30 μg以上
添加物	ホルマリン(ホルムアルデヒドとして) フェノキシエタノール 塩化ナトリウム リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素カリウム	0.01w/v%以下 0.0045 mL 8.1 mg 2.5 mg 0.4 mg

3. 製剤の性状
本剤は、インフルエンザウイルスのHAを含む澄明又はわずかに白濁した液剤である。
pH：6.8～8.0
浸透圧比(生理食塩液に対する比)：約1

【効能・効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

【用法・用量】

6ヶ月以上3歳未満のものには0.25 mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5 mLを皮下におよそ2～4週間の間隔をおいて2回注射する。13歳以上のものについては、0.5 mLを皮下に、1回又はおよそ1～4週間の間隔をおいて2回注射する。

【接種上の注意】

1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
⑴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
⑵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
⑶過去にけいれんの既往のある者
⑷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
⑸間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
⑹本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のもの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
⑴本剤は、**「予防接種実施規則」その他予防接種実施要領**に準拠して使用すること。
⑵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。
⑶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。

3. 相互作用
併用注意(併用に注意すること)
免疫抑制剤(シクロスポリン製剤等)等との関係[1)]
免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者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ので、併用に注意すること。

4. 副反応
6ヶ月以上13歳未満の小児66例を対象とした臨床試験において皮下2回接種したときの副反応は、6ヶ月以上3歳未満では38例中14例（36.8%）、3歳以上13歳未満では28例中18例（64.3%）であった。主な副反応は、6ヶ月以上3歳未満で注射部位紅斑7例(18.4%)、注射部位腫脹5例(13.2%)、

3歳以上13歳未満で注射部位紅斑11例（39.3%）、注射部位疼痛9例（32.1%）、注射部位腫脹5例（17.9%）、注射部位熱感5例（17.9%）であった。[2)]

⑴重大な副反応

1)**ショック、アナフィラキシー様症状**（0.1%未満）：ショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等)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)**急性散在性脳脊髄炎（ADEM）**（0.1%未満）：急性散在性脳脊髄炎(ADEM）があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。

3)**ギラン・バレー症候群**（頻度不明）：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

4)**けいれん**（頻度不明）：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。

5)**肝機能障害、黄疸**（頻度不明）：AST（GOT)、ALT（GPT)、γ-GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

6)**喘息発作**（頻度不明）：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

7)**血小板減少性紫斑病、血小板減少**（頻度不明）：血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。

8)**血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等）**（頻度不明）：血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等）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適切な処置を行うこと。

9)**間質性肺炎**（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。

10)**脳炎・脳症、脊髄炎**（頻度不明）：脳炎・脳症、脊髄炎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、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。

11)**皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群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、適切な処置を行うこと。

⑵その他の副反応

1)**過敏症**（頻度不明）：接種直後から数日中に、発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒等があらわれることがある。

2)**全身症状**（頻度不明）：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、食欲減退、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。

3)**局所症状**（頻度不明）：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。

4)**神経系障害**（頻度不明）：顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチーがあらわれることがある。

5)**眼障害**（頻度不明）：ぶどう膜炎があらわれることがある。

小児対象臨床試験における副反応発現率（皮下2回接種）

〈6ヶ月以上3歳未満：0.25 mL〉

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状（注射部位）	紅斑、腫脹、そう痒感、熱感	硬結
精神神経系	泣き	気分変化
呼吸器		咳嗽、鼻閉、鼻漏
消化器	下痢	
その他	発熱	無力症

〈3歳以上13歳未満：0.5 mL〉

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状（注射部位）	紅斑、疼痛、腫脹、熱感、そう痒感	
精神神経系		頭痛
その他		発熱、倦怠感

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているので、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

なお、小規模ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くならないとする報告がある。[3)4)]

7. 小児等への接種

低出生体重児、新生児又は6ヶ月未満の乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 接種時の注意

⑴接種用器具

1)接種用器具は、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る。

2)注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

⑵接種時

1)容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当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。

2)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。

⑶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. 成人に対する臨床成績

20歳以上の健康成人100例を対象として、A型インフルエンザHAワクチン(A/カリフォルニア/7/2009(H1N1))0.5 mLを上腕に2回皮下接種したときの中和抗体価及びHI抗体価を測定した。1回目接種後及び2回目接種後の抗体陽転率は以下のとおりであった([参考] 他社製剤による成績)。[5)]

中和法およびHI法による抗体陽転率＊

採血時期	中和法	HI法
1回目接種21±7日後	87%(87例)	73%(73例)
2回目接種21±7日後	83%(83例)	71%(71例)

＊陽転判定基準：A型インフルエンザウイルス(H1N1) に対する抗体価が40倍以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇

1997～2000年において老人福祉施設・病院に入所(院) している高齢者(65歳以上) を対象にインフルエンザHAワク

チンを1回接種し有効性を評価した。有効性の正確な解析が可能であった98/99シーズンにおける結果から、発病阻止効果は34～55%、インフルエンザを契機とした死亡阻止効果は82%であり、インフルエンザHAワクチンは重症化を含め個人防衛に有効なワクチンと判断された。なお、解析対象者は同意が得られたワクチン接種者 1,198 人、非接種者(対照群)1,044人であった。[6)]

2. 小児に対する臨床成績[2)]

6ヶ月以上13歳未満の日本人健康小児66例を対象として、本剤を6ヶ月以上3歳未満には0.25 mL/回、3歳以上13歳未満には0.5 mL/回を、21日（±7日）間隔で2回皮下接種した。1回目接種後及び2回目接種後の免疫原性の結果は以下のとおりであった。

免疫原性結果

＜6ヶ月以上3歳未満：0.25 mL：38例＞

	測定時期	HI抗体※			中和抗体陽転率※※
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 株	1回目接種後	23.7% (9例)	2.3	23.7% (9例)	36.8% (14例)
	2回目接種後	60.5% (23例)	6.7	60.5% (23例)	81.6% (31例)
A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) 株	1回目接種後	34.2% (13例)	4.3	34.2% (13例)	47.4% (18例)
	2回目接種後	78.9% (30例)	11.1	78.9% (30例)	86.8% (33例)
B/ブリスベン/60/2008 株	1回目接種後	10.5% (4例)	1.5	10.5% (4例)	18.4% (7例)
	2回目接種後	31.6% (12例)	3.2	31.6% (12例)	47.4% (18例)

＜3歳以上13歳未満：0.5 mL：28例＞

	測定時期	HI抗体※			中和抗体陽転率※※
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 株	1回目接種後	75.0% (21例)	9.1	85.7% (24例)	85.7% (24例)
	2回目接種後	78.6% (22例)	8.4	89.3% (25例)	96.4% (27例)
A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) 株	1回目接種後	60.7% (17例)	5.8	71.4% (20例)	75.0% (21例)
	2回目接種後	78.6% (22例)	7.1	89.3% (25例)	82.1% (23例)
B/ブリスベン/60/2008 株	1回目接種後	25.0% (7例)	3.2	39.3% (11例)	39.3% (11例)
	2回目接種後	39.3% (11例)	4.2	53.6% (15例)	39.3% (11例)

※HI抗体については、EMAのガイダンス[7)]を参照

※※ 中和抗体陽転率は、各ワクチン株に対する抗体価が40以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇を示した被験者割合

欧州医薬品庁（EMA）の季節性不活化インフルエンザワクチンの毎年の製造株変更時の安全性及び有効性の評価に関するガイダンス（CPMP/BWP/214/96）[7)]において、有効性（予防効果）と相関する免疫原性の評価基準が定められており、この基準を用いて免疫原性の評価を行ったところ、いずれの接種用量においても2回接種後では3株全てで評価基準を3項目中1項目以上満たした。ただし、接種用量0.25 mLのうち、6ヶ月以上1歳未満(23例)のサブグループにおいては、B型株で評価基準を3項目とも満たさなかった（抗体陽転率17.4%（4例）、GMT変化率2.3、抗体保有率17.4%（4例））。

【薬効薬理】[8)]

インフルエンザHAワクチンを3週間隔で2回接種した場合、接種1ヶ月後に被接種者の77%が有効予防水準に達する。

接種後3ヶ月で有効抗体水準が78.8%であるが、5ヶ月では50.8%と減少する。効果の持続は、流行ウイルスとワクチンに含まれているウイルスの抗原型が一致したときにおいて3ヶ月続くことが明らかになっている。基礎免疫を持っている場合は、ワクチン接種群における有効な抗体水準は、3ヶ月を過ぎても維持されているが、基礎免疫のない場合には、効果の持続期間が1ヶ月近く短縮される。

【取扱い上の注意】

1. 保存時

誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。

2. 接種前

使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。

3. 接種時

⑴冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用する。

⑵一度針をさしたものは、貯法(遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存）に従って保存し、当日中に使用する。

【包　装】

瓶入1 mL：2本

【主要文献】

1)Versluis, D.J.et al.:Antiviral Res. suppl. 1 289,1985

2)化血研社内資料：臨床試験（小児対象試験）,2011

3)Birth Defects and Drugs in Pregnancy, 1977

4)山口晃史ほか：感染症学雑誌 84(4)449, 2010

5)庵原俊昭ほか：新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザHAワクチンの免疫原性に関する臨床試験総括報告書(社内資料)

6)神谷　齊ほか：厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)，総合研究報告書(平成9年～11年度),インフルエンザワクチンの効果に関する研究

7)The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for proprietary medicinal products(CPMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. 1-18, 1997 (CPMP/BWP/214/96)

8)根路銘国昭：ワクチンハンドブック(国立予防衛生研究所学友会編）p.130,1994

【文献請求先】

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。

一般財団法人　化学及血清療法研究所　営業管理部

〒860-8568　熊本市大窪一丁目6番1号

TEL 096(345)6500

製造販売 一般財団法人 化学及血清療法研究所 熊本市大窪一丁目6番1号

○年○月改訂（第○版）

日本標準商品分類番号
876313

生物由来製品
劇　　薬
処方せん医薬品
注意-医師等の処方せんにより使用すること

ウイルスワクチン類
日本薬局方　生物学的製剤基準

インフルエンザ HA ワクチン

インフルエンザ HA ワクチン“化血研”
Influenza HA Vaccine“KAKETSUKEN”

承認番号	16100EZZ01167
薬価収載	適用外
販売開始	1972 年 9 月

貯　　法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存（【取扱い上の注意】参照）
有効期間：検定合格日から 1 年(最終有効年月日は外箱等に表示)

【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。
⑴明らかな発熱を呈している者
⑵重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
⑶本剤の成分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
⑷上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、インフルエンザウイルスのA型及びB型株をそれぞれ個別に発育鶏卵で培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をしょ糖密度勾配遠心法等により精製濃縮後、ウイルス粒子をエーテル等により処理してヘムアグルチニン(以下、HA)画分浮遊液とし、ホルマリンで不活化した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて各株ウイルスのHAが規定量含まれるよう希釈調製する。

2. 組成

本剤は、1 mL 中に次の成分を含有する。

成分		分量
有効成分(製造株)	A/○○○○○○○○○○○○(H1N1)株 A/○○○○○○○○○○○○(H3N2)株 B/○○○○○○○○○○○○株	各株の HA 含量（相当値）は 1 株当たり 30 μg 以上
添加物	ホルマリン(ホルムアルデヒドとして) チメロサール 塩化ナトリウム リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素カリウム	0.01w/v%以下 0.005 mg 8.1 mg 2.5 mg 0.4 mg

3. 製剤の性状

本剤は、インフルエンザウイルスの HA を含む澄明又はわずかに白濁した液剤である。
pH：6.8～8.0
浸透圧比(生理食塩液に対する比)：約 1

【効能・効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

【用法・用量】

6 ヶ月以上 3 歳未満のものには 0.25 mL を皮下に、3 歳以上 13 歳未満のものには 0.5 mL を皮下におよそ 2～4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。13 歳以上のものについては、0.5 mL を皮下に、1 回又はおよそ 1～4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。

用法・用量に関連する接種上の注意

⑴接種間隔
2 回接種を行う場合の接種間隔は免疫効果を考慮すると 4 週間おくことが望ましい。

⑵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)。

【接種上の注意】

1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

⑴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
⑵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
⑶過去にけいれんの既往のある者
⑷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
⑸間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
⑹本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のもの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

⑴本剤は、**「予防接種実施規則」その他予防接種実施要領**に準拠して使用すること。
⑵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。
⑶本剤は添加物としてチメロサール（水銀化合物）を含有している。チメロサール含有製剤の投与（接種）により、過敏症（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。
⑷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。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

免疫抑制剤(シクロスポリン製剤等)等との関係[1)]
免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者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ので、併用に注意すること。

4. 副反応

6ヶ月以上13歳未満の小児66例を対象とした臨床試験において皮下2回接種したときの副反応は、6ヶ月以上3歳未満では38例中14例（36.8%）、3歳以上13歳未満では28例中18例（64.3%）であった。主な副反応は、6ヶ月以上3歳未満で注射部位紅斑7例(18.4%)、注射部位腫脹5例(13.2%)、3歳以上13歳未満で注射部位紅斑11例（39.3%）、注射部位疼痛9例（32.1%）、注射部位腫脹5例（17.9%）、注射部位熱感5例（17.9%）であった。[2)]

(1)重大な副反応

1) **ショック、アナフィラキシー様症状**（0.1%未満）：ショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等)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) **急性散在性脳脊髄炎（ADEM）**（0.1%未満）：急性散在性脳脊髄炎(ADEM）があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。

3) **ギラン・バレー症候群**（頻度不明）：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

4) **けいれん**（頻度不明）：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。

5) **肝機能障害、黄疸**（頻度不明）：AST（GOT)、ALT（GPT)、γ-GTP、Al-P の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

6) **喘息発作**（頻度不明）：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

7) **血小板減少性紫斑病、血小板減少**（頻度不明）：血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。

8) **血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等）**（頻度不明）：血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等）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適切な処置を行うこと。

9) **間質性肺炎**（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。

10) **脳炎・脳症、脊髄炎**（頻度不明）：脳炎・脳症、脊髄炎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、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。

11) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群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、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副反応

1) **過敏症**（頻度不明）：接種直後から数日中に、発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒等があらわれることがある。

2) **全身症状**（頻度不明）：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、食欲減退、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。

3) **局所症状**（頻度不明）：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。

4) **神経系障害**（頻度不明）：顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチーがあらわれることがある。

5) **眼障害**（頻度不明）：ぶどう膜炎があらわれることがある。

小児対象臨床試験における副反応発現率（皮下2回接種）

〈6ヶ月以上3歳未満：0.25 mL〉

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状（注射部位）	紅斑、腫脹、そう痒感、熱感	硬結
精神神経系	泣き	気分変化
呼吸器		咳嗽、鼻閉、鼻漏
消化器	下痢	
その他	発熱	無力症

〈3歳以上13歳未満：0.5 mL〉

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状（注射部位）	紅斑、疼痛、腫脹、熱感、そう痒感	
精神神経系		頭痛
その他		発熱、倦怠感

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているので、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

なお、小規模ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くならないとする報告がある。[3)4)]

7. 小児等への接種

低出生体重児、新生児又は6ヶ月未満の乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 接種時の注意

(1)接種用器具

1) 接種用器具は、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る。

2) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2)接種時

1) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当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。

2) 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。

(3)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. 成人に対する臨床成績

20歳以上の健康成人100例を対象として、A型インフルエンザ HA ワクチン(A/カリフォルニア/7/2009(H1N1))0.5 mL を上腕に2回皮下接種したときの中和抗体価及び HI 抗体価を測定した。1回目接種後及び2回目接種後の抗体陽転率は以下のとおりであった([参考] 他社製剤による成績)。[5)]

中和法およびHI法による抗体陽転率＊

採血時期	中和法	HI法
1回目接種21±7日後	87%(87例)	73%(73例)
2回目接種21±7日後	83%(83例)	71%(71例)

＊陽転判定基準：A型インフルエンザウイルス(H1N1)に対する抗体価が40倍以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇

1997～2000年において老人福祉施設・病院に入所(院)している高齢者(65歳以上)を対象にインフルエンザHAワクチンを1回接種し有効性を評価した。有効性の正確な解析が可能であった98/99シーズンにおける結果から、発病阻止効果は34～55%、インフルエンザを契機とした死亡阻止効果は82%であり、インフルエンザHAワクチンは重症化を含め個人防衛に有効なワクチンと判断された。なお、解析対象者は同意が得られたワクチン接種者 1,198人、非接種者(対照群)1,044人であった。[6)]

2. 小児に対する臨床成績[2)]

6ヶ月以上13歳未満の日本人健康小児66例を対象として、本剤を6ヶ月以上3歳未満には0.25 mL/回、3歳以上13歳未満には0.5 mL/回を、21日（±7日）間隔で2回皮下接種した。1回目接種後及び2回目接種後の免疫原性の結果は以下のとおりであった。

免疫原性結果

＜6ヶ月以上3歳未満：0.25 mL：38例＞

	測定時期	HI抗体※			中和抗体陽転率※※
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)株	1回目接種後	23.7%(9例)	2.3	23.7%(9例)	36.8%(14例)
	2回目接種後	60.5%(23例)	6.7	60.5%(23例)	81.6%(31例)
A/ビクトリア/210/2009(H3N2)株	1回目接種後	34.2%(13例)	4.3	34.2%(13例)	47.4%(18例)
	2回目接種後	78.9%(30例)	11.1	78.9%(30例)	86.8%(33例)
B/ブリスベン/60/2008株	1回目接種後	10.5%(4例)	1.5	10.5%(4例)	18.4%(7例)
	2回目接種後	31.6%(12例)	3.2	31.6%(12例)	47.4%(18例)

＜3歳以上13歳未満：0.5 mL：28例＞

	測定時期	HI抗体※			中和抗体陽転率※※
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)株	1回目接種後	75.0%(21例)	9.1	85.7%(24例)	85.7%(24例)
	2回目接種後	78.6%(22例)	8.4	89.3%(25例)	96.4%(27例)
A/ビクトリア/210/2009(H3N2)株	1回目接種後	60.7%(17例)	5.8	71.4%(20例)	75.0%(21例)
	2回目接種後	78.6%(22例)	7.1	89.3%(25例)	82.1%(23例)
B/ブリスベン/60/2008株	1回目接種後	25.0%(7例)	3.2	39.3%(11例)	39.3%(11例)
	2回目接種後	39.3%(11例)	4.2	53.6%(15例)	39.3%(11例)

※ HI抗体については、EMAのガイダンス[7)]を参照

※※ 中和抗体陽転率は、各ワクチン株に対する抗体価が40以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇を示した被験者割合

欧州医薬品庁（EMA）の季節性不活化インフルエンザワクチンの毎年の製造株変更時の安全性及び有効性の評価に関するガイダンス（CPMP/BWP/214/96）[7)]において、有効性（予防効果）と相関する免疫原性の評価基準が定められており、この基準を用いて免疫原性の評価を行ったところ、いずれの接種用量においても2回接種後では3株全てで評価基準を3項目中1項目以上満たした。ただし、接種用量0.25 mLのうち、6ヶ月以上1歳未満(23例)のサブグループにおいては、B型株で評価基準を3項目とも満たさなかった（抗体陽転率17.4%（4例）、GMT変化率2.3、抗体保有率17.4%（4例））。

【薬効薬理】[8)]

インフルエンザHAワクチンを3週間隔で2回接種した場合、接種1ヶ月後に被接種者の77%が有効予防水準に達する。

接種後3ヶ月で有効抗体水準が78.8%であるが、5ヶ月では50.8%と減少する。効果の持続は、流行ウイルスとワクチンに含まれているウイルスの抗原型が一致したときにおいて3ヶ月続くことが明らかになっている。基礎免疫を持っている場合は、ワクチン接種群における有効な抗体水準は、3ヶ月を過ぎても維持されているが、基礎免疫のない場合には、効果の持続期間が1ヶ月近く短縮される。

【取扱い上の注意】

1. 保存時

誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。

2. 接種前

使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。

3. 接種時

⑴冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用する。

⑵一度針をさしたものは、貯法(遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存）に従って保存し、当日中に使用する。

【包　装】

瓶入1 mL：1本

【主要文献】

1)Versluis, D.J.et al.:Antiviral Res. suppl. 1 289,1985

2)化血研社内資料：臨床試験（小児対象試験）,2011

3)Birth Defects and Drugs in Pregnancy, 1977

4)山口晃史ほか：感染症学雑誌 **84**(4)449, 2010

5)庵原俊昭ほか：新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザHAワクチンの免疫原性に関する臨床試験総括報告書(社内資料)

6)神谷　齊ほか：厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)，総合研究報告書(平成9年～11年度)，インフルエンザワクチンの効果に関する研究

7)The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for proprietary medicinal products(CPMP). Note for guidance on harmoni s ation of requirements for influenza vaccines. 1-18, 1997 (CPMP/BWP/214/96)

8)根路銘国昭：ワクチンハンドブック(国立予防衛生研究所学友会編）p.130,1994

【文献請求先】

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。

一般財団法人　化学及血清療法研究所　営業管理部

〒860-8568　熊本市大窪一丁目6番1号

TEL 096(345)6500

製造販売　一般財団法人 化学及血清療法研究所

熊本市大窪一丁目6番1号

○年○月改訂（第○版）

日本標準商品分類番号
876313

生物由来製品
劇　　薬
処方せん医薬品
注意-医師等の処方せんにより使用すること

ウイルスワクチン類
日本薬局方　生物学的製剤基準

インフルエンザHAワクチン

インフル“化血研”シリンジ
Influ“KAKETSUKEN”Syringe

承認番号	21700AMZ00719
薬価収載	適用外
販売開始	2005年11月

貯　　法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存（【取扱い上の注意】参照）
有効期間：検定合格日から1年(最終有効年月日は外箱等に表示)

【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。
⑴明らかな発熱を呈している者
⑵重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
⑶本剤の成分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
⑷上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、インフルエンザウイルスのA型及びB型株をそれぞれ個別に発育鶏卵で培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をしょ糖密度勾配遠心法等により精製濃縮後、ウイルス粒子をエーテル等により処理してヘムアグルチニン(以下、HA)画分浮遊液とし、ホルマリンで不活化した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて各株ウイルスのHAが規定量含まれるよう希釈調製する。

2. 組成

本剤は、0.5 mL（1シリンジ）中に次の成分を含有する。

成分		分量
有効成分(製造株)	A/○○○○○○○○○○○○(H1N1)株 A/○○○○○○○○○○○○(H3N2)株 B/○○○○○○○○○○○○株	各株のHA含量（相当値）は1株当たり15 μg以上
添加物	ホルマリン(ホルムアルデヒドとして) チメロサール 塩化ナトリウム リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素カリウム	0.01w/v%以下 0.0015 mg 4.05 mg 1.25 mg 0.2 mg

3. 製剤の性状

本剤は、インフルエンザウイルスのHAを含む澄明又はわずかに白濁した液剤である。
pH：6.8～8.0
浸透圧比(生理食塩液に対する比)：約1

【効能・効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

【用法・用量】

6ヶ月以上3歳未満のものには0.25 mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5 mLを皮下におよそ2～4週間の間隔をおいて2回注射する。13歳以上のものについては、0.5 mLを皮下に、1回又はおよそ1～4週間の間隔をおいて2回注射する。

用法・用量に関連する接種上の注意

(1)本剤の使用
本剤は0.25 mL接種対象者には使用しないこと。

(2)接種間隔
2回接種を行う場合の接種間隔は免疫効果を考慮すると4週間おくことが望ましい。

(3)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)。

【接種上の注意】

1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
⑴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
⑵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
⑶過去にけいれんの既往のある者
⑷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
⑸間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
⑹本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のもの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

⑴本剤は、**「予防接種実施規則」その他予防接種実施要領**に準拠して使用すること。
⑵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。
⑶本剤は添加物としてチメロサール（水銀化合物）を含有している。チメロサール含有製剤の投与（接種）により、過敏症（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。
⑷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。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)
免疫抑制剤(シクロスポリン製剤等)等との関係[1)]
免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者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ので、併

用に注意すること。

4. 副反応

6ヶ月以上13歳未満の小児66例を対象とした臨床試験において皮下2回接種したときの副反応は、6ヶ月以上3歳未満では38例中14例（36.8%）、3歳以上13歳未満では28例中18例（64.3%）であった。主な副反応は、6ヶ月以上3歳未満で注射部位紅斑7例(18.4%)、注射部位腫脹5例(13.2%)、3歳以上13歳未満で注射部位紅斑11例（39.3%）、注射部位疼痛9例（32.1%）、注射部位腫脹5例（17.9%）、注射部位熱感5例（17.9%）であった。[2)]

(1)重大な副反応

1) **ショック、アナフィラキシー様症状**（0.1%未満）：ショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等)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) **急性散在性脳脊髄炎（ADEM）**（0.1%未満）：急性散在性脳脊髄炎(ADEM）があらわれることがある。通常、接種後数日から 2 週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。

3) **ギラン・バレー症候群**（頻度不明）：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

4) **けいれん**（頻度不明）：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。

5) **肝機能障害、黄疸**（頻度不明）：AST（GOT)、ALT（GPT)、γ-GTP、Al-P の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

6) **喘息発作**（頻度不明）：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

7) **血小板減少性紫斑病、血小板減少**（頻度不明）：血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。

8) **血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等）**（頻度不明）：血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等）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適切な処置を行うこと。

9) **間質性肺炎**（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。

10) **脳炎・脳症、脊髄炎**（頻度不明）：脳炎・脳症、脊髄炎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、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。

11) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群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、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副反応

1) **過敏症**（頻度不明）：接種直後から数日中に、発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒等があらわれることがある。

2) **全身症状**（頻度不明）：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、食欲減退、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2～3 日中に消失する。

3) **局所症状**（頻度不明）：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等を認めることがあるが、通常、2～3 日中に消失する。

4) **神経系障害**（頻度不明）：顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチーがあらわれることがある。

5) **眼障害**（頻度不明）：ぶどう膜炎があらわれることがある。

小児対象臨床試験における副反応発現率（皮下2回接種）
〈6ヶ月以上3歳未満：0.25 mL〉

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状（注射部位）	紅斑、腫脹、そう痒感、熱感	硬結
精神神経系	泣き	気分変化
呼吸器		咳嗽、鼻閉、鼻漏
消化器	下痢	
その他	発熱	無力症

〈3歳以上13歳未満：0.5 mL〉

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状（注射部位）	紅斑、疼痛、腫脹、熱感、そう痒感	
精神神経系		頭痛
その他		発熱、倦怠感

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているので、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

なお、小規模ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くならないとする報告がある。[3)4)]

7. 小児等への接種

低出生体重児、新生児又は 6 ヶ月未満の乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 接種時の注意

(1)接種用器具

1)【インフル“化血研”シリンジの使用方法】に従い接種準備を行うこと。

3歳以上の者に接種する場合

シリンジを手に取り、針のキャップを取り外した後、通常の注射の際の薬液入りシリンジから気泡を抜く操作と同じ要領で、シリンジの押子側のゴム栓の薬液面が 0.5 の青いラインに達するまでゆっくりと押し込み、シリンジ内の気泡と共に充填されている薬液の過量を排出する。

2)注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない（開封後の使用は 1 回限りとし、シリンジの再滅菌・再使用はしないこと)。

(2)接種時

3歳以上の者に接種する場合

シリンジ内の気泡と共に充填されている薬液の過量を排出し、シリンジの押子側のゴム栓の薬液面が 0.5 の目盛に一致することを確認したのち、接種を行う。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。この時、薬液が規定量接種されるよう、押子を最後まで押し込む。

(3)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. 成人に対する臨床成績

20歳以上の健康成人100例を対象として、A型インフルエンザ HA ワクチン(A/カリフォルニア/7/2009(H1N1))0.5 mLを上腕に2回皮下接種したときの中和抗体価及びHI抗体価を測定した。1回目接種後及び2回目接種後の抗体陽転率は以下のとおりであった([参考] 他社製剤による成績)。[5]

中和法およびHI法による抗体陽転率＊

採血時期	中和法	HI法
1回目接種21±7日後	87%(87例)	73%(73例)
2回目接種21±7日後	83%(83例)	71%(71例)

＊陽転判定基準：A型インフルエンザウイルス(H1N1)に対する抗体価が40倍以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇

1997～2000年において老人福祉施設・病院に入所(院)している高齢者(65歳以上)を対象にインフルエンザ HA ワクチンを1回接種し有効性を評価した。有効性の正確な解析が可能であった98/99シーズンにおける結果から、発病阻止効果は34～55%、インフルエンザを契機とした死亡阻止効果は82%であり、インフルエンザ HA ワクチンは重症化を含め個人防衛に有効なワクチンと判断された。なお、解析対象者は同意が得られたワクチン接種者 1,198 人、非接種者(対照群)1,044人であった。[6]

2. 小児に対する臨床成績[2]

6ヶ月以上13歳未満の日本人健康小児66例を対象として、本剤を6ヶ月以上3歳未満には0.25 mL/回、3歳以上13歳未満には0.5 mL/回を、21日(±7日)間隔で2回皮下接種した。1回目接種後及び2回目接種後の免疫原性の結果は以下のとおりであった。

免疫原性結果

<6ヶ月以上3歳未満：0.25 mL：38例>

	測定時期	HI抗体※			中和抗体陽転率※※
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)株	1回目接種後	23.7%(9例)	2.3	23.7%(9例)	36.8%(14例)
	2回目接種後	60.5%(23例)	6.7	60.5%(23例)	81.6%(31例)
A/ビクトリア/210/2009(H3N2)株	1回目接種後	34.2%(13例)	4.3	34.2%(13例)	47.4%(18例)
	2回目接種後	78.9%(30例)	11.1	78.9%(30例)	86.8%(33例)
B/ブリスベン/60/2008株	1回目接種後	10.5%(4例)	1.5	10.5%(4例)	18.4%(7例)
	2回目接種後	31.6%(12例)	3.2	31.6%(12例)	47.4%(18例)

<3歳以上13歳未満：0.5 mL：28例>

	測定時期	HI抗体※			中和抗体陽転率※※
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)株	1回目接種後	75.0%(21例)	9.1	85.7%(24例)	85.7%(24例)
	2回目接種後	78.6%(22例)	8.4	89.3%(25例)	96.4%(27例)
A/ビクトリア/210/2009(H3N2)株	1回目接種後	60.7%(17例)	5.8	71.4%(20例)	75.0%(21例)
	2回目接種後	78.6%(22例)	7.1	89.3%(25例)	82.1%(23例)
B/ブリスベン/60/2008株	1回目接種後	25.0%(7例)	3.2	39.3%(11例)	39.3%(11例)
	2回目接種後	39.3%(11例)	4.2	53.6%(15例)	39.3%(11例)

※ HI抗体については、EMAのガイダンス[7]を参照

※※ 中和抗体陽転率は、各ワクチン株に対する抗体価が40以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇を示した被験者割合

欧州医薬品庁(EMA)の季節性不活化インフルエンザワクチンの毎年の製造株変更時の安全性及び有効性の評価に関するガイダンス(CPMP/BWP/214/96)[7]において、有効性(予防効果)と相関する免疫原性の評価基準が定められており、この基準を用いて免疫原性の評価を行ったところ、いずれの接種用量においても2回接種後では3株全てで評価基準を3項目中1項目以上満たした。ただし、接種用量0.25 mLのうち、6ヶ月以上1歳未満(23例)のサブグループにおいては、B型株で評価基準を3項目とも満たさなかった(抗体陽転率17.4%(4例)、GMT変化率2.3、抗体保有率17.4%(4例))。

【薬効薬理】[8]

インフルエンザHAワクチンを3週間隔で2回接種した場合、接種1ヶ月後に被接種者の77%が有効予防水準に達する。

接種後3ヶ月で有効抗体水準が78.8%であるが、5ヶ月では50.8%と減少する。効果の持続は、流行ウイルスとワクチンに含まれているウイルスの抗原型が一致したときにおいて3ヶ月続くことが明らかになっている。基礎免疫を持っている場合は、ワクチン接種群における有効な抗体水準は、3ヶ月を過ぎても維持されているが、基礎免疫のない場合には、効果の持続期間が1ヶ月近く短縮される。

【取扱い上の注意】

1. 保存時

誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。

2. 接種前

(1)ブリスター包装は開封口から静かに開けること。
(2)ブリスター包装から取り出す際、押子を持って無理に引き出さないこと。
(3)使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。
(4)シリンジに破損等の異常が認められるときには使用しないこと。
(5)注射針のキャップが外れているときには使用しないこと。

3. 接種時

(1)冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用する。
(2)シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。

4. 使用後

注射針等は誤刺や感染防止に留意し、安全な方法で廃棄すること。

【包　装】

0.5 mL：1本

【主要文献】

1)Versluis, D.J.et al.:Antiviral Res. suppl. 1 289,1985
2)化血研社内資料：臨床試験(小児対象試験),2011
3)Birth Defects and Drugs in Pregnancy, 1977
4)山口晃史ほか：感染症学雑誌 84(4)449, 2010
5)庵原俊昭ほか：新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザ HA ワクチンの免疫原性に関する臨床試験総括報告書(社内資料)
6)神谷　齊ほか：厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業), 総合研究報告書(平成9年～11年度), インフルエンザワクチンの効果に関する研究
7)The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for proprietary medicinal products(CPMP). Note for guidance on harmoni s ation of requirements for influenza vaccines. 1-18, 1997 (CPMP/BWP/214/96)

8) 根路銘国昭：ワクチンハンドブック（国立予防衛生研究所学
友会編）p. 130, 1994

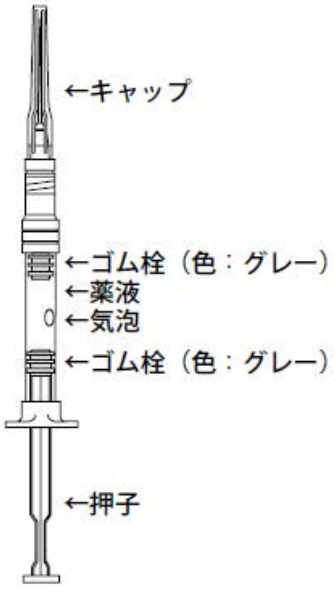
【文献請求先】

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。

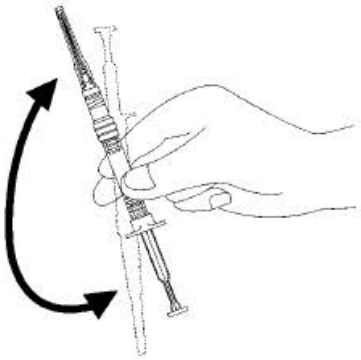
一般財団法人　化学及血清療法研究所　営業管理部
〒860-8568　熊本市大窪一丁目 6 番 1 号
TEL 096(345)6500

【インフル“化血研”シリンジの使用方法】

①このシリンジは２つのゴム栓で薬液が密封されている。また、注射針を包むキャップがロックされている状態で無菌性が保たれている。

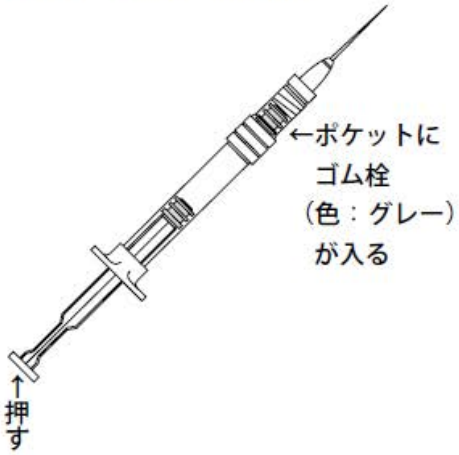


②シリンジをゆっくり２～３回反転し、シリンジ内の薬液を泡立たせないように分散させ、必ず均等にする。

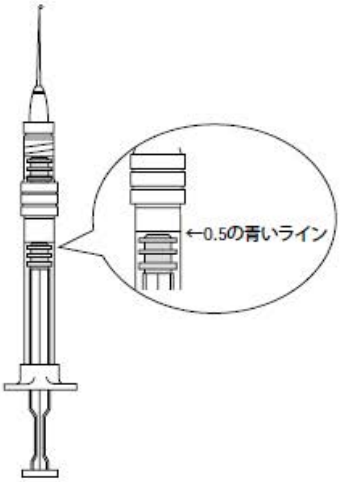


③注射針を上に向けて、シリンジを指ではじき、シリンジ内の気泡を上部に集める。

④注射針がきちんと装着されていることを確認して、キャップを外す。
注射針のキャップを外す時は、真上へまっすぐ引き抜くこと。キャップを時計方向と逆向きに回すと、注射針がはずれることがある。
シリンジを傾けて、押子をゆっくりと押すと、針側のゴム栓がポケットに入り、同時にシリンジ内の気泡が抜ける。



⑤ 以下の要領で接種を行う。
3歳以上の者に接種する場合
シリンジ内の気泡が完全に抜け、さらに、押子側のゴム栓の薬液面が 0.5 の青いラインに達するまでゆっくり押し込む。これを確認したのち、押子を最後まで押し込み、接種を行う。



製造販売 一般財団法人 化学及血清療法研究所
熊本市大窪一丁目６番１号

1.8.2　効能･効果及び用法･用量（案）並びにその設定根拠

1. 用法･用量及びその設定根拠

（1）用法・用量

（下線部変更）

6ヶ月以上3歳未満のものには0.25 mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5 mLを皮下におよそ2～4週間の間隔をおいて2回注射する。13歳以上のものについては、0.5 mLを皮下に、1回又はおよそ1～4週間の間隔をおいて2回注射する。

（2）設定根拠

1）KD-PEDFLU-2試験の結果、インフルエンザHAワクチンを6ヵ月以上3歳未満のものに0.25 mLずつ2回、3歳以上13歳未満のものに0.5 mLずつ2回接種することにより、各インフルエンザワクチン株に対して抗体産生が認められた。また、季節性インフルエンザワクチンの免疫原性を評価するための欧州医薬品庁（EMA）ガイダンスの18–60歳の年齢区分での評価基準に準じて評価した結果、6ヵ月以上3歳未満、3歳以上13歳未満のいずれでも各インフルエンザワクチン株に対して評価基準を満たしていた（表1.8-1）。ただし、接種用量0.25 mLのうち、6ヵ月以上1歳未満の年齢層においてはB型で評価基準を満たさなかった（表1.8-2～5）。

6ヵ月以上1歳未満の年齢層においてはB型で評価基準を満たさなかったものの、A型に比べてB型に対する抗体価の上昇が低い傾向にあるとの複数の報告がなされていること、A型はEMA基準を満たしていること、B型についても本剤2回目接種後には明らかに抗体産生が誘導されていることから、現行用量（既承認用量）から申請用量に変更する臨床的意義はあると考えた。

なお、6ヵ月以上1歳未満の年齢層については、B型に対する発症予防効果が期待できる抗体価の上昇が得られない可能性について、添付文書の「臨床試験」の項に記載し、情報提供することとした。

表 1.8-1　KD-PEDFLU-2 試験の免疫原性の主要評価結果

＊：判定基準を満たしていることを示す
解析対象：FAS 測定項目：HI抗体価　　＊＊：3項目の判定基準のうち一つ以上を満たすことを示す

用量	時期	評価項目	判定基準	新型A(H1N1)		A(H3N2)		B	
全体	2回目接種前	解析対象例数		66		66		66	
		抗体陽転率	>40%	45.5%	＊	45.5%	＊	16.7%	
		GMT変化率	>2.5	4.13	＊	4.88	＊	2.09	
		抗体保有率	>70%	50.0%		50.0%		22.7%	
		適合結果		＊＊		＊＊			
	事後観察	解析対象例数		66		66		66	
		抗体陽転率	>40%	68.2%	＊	78.8%	＊	34.8%	
		GMT変化率	>2.5	7.36	＊	9.17	＊	3.56	＊
		抗体保有率	>70%	72.7%	＊	83.3%	＊	40.9%	
		適合結果		＊＊		＊＊		＊＊	
0.25mL (6ヵ月以上3歳未満)	2回目接種前	解析対象例数		38		38		38	
		抗体陽転率	>40%	23.7%		34.2%		10.5%	
		GMT変化率	>2.5	2.31		4.30	＊	1.52	
		抗体保有率	>70%	23.7%		34.2%		10.5%	
		適合結果				＊＊			
	事後観察	解析対象例数		38		38		38	
		抗体陽転率	>40%	60.5%	＊	78.9%	＊	31.6%	
		GMT変化率	>2.5	6.67	＊	11.11	＊	3.16	＊
		抗体保有率	>70%	60.5%		78.9%	＊	31.6%	
		適合結果		＊＊		＊＊		＊＊	
0.5mL (3歳以上13歳未満)	2回目接種前	解析対象例数		28		28		28	
		抗体陽転率	>40%	75.0%	＊	60.7%	＊	25.0%	
		GMT変化率	>2.5	9.05	＊	5.80	＊	3.20	＊
		抗体保有率	>70%	85.7%	＊	71.4%	＊	39.3%	
		適合結果		＊＊		＊＊		＊＊	
	事後観察	解析対象例数		28		28		28	
		抗体陽転率	>40%	78.6%	＊	78.6%	＊	39.3%	
		GMT変化率	>2.5	8.41	＊	7.07	＊	4.20	＊
		抗体保有率	>70%	89.3%	＊	89.3%	＊	53.6%	
		適合結果		＊＊		＊＊		＊＊	

[表 2.7.3.2-2]

表 1.8-2　KD-PEDFLU-2 試験の 6 ヵ月以上 1 歳未満の HI 抗体の抗体陽転率、幾何平均抗体価変化率、抗体保有率並びに中和抗体の抗体陽転率

解析対象：FAS　　1)判定基準に適合した数値に＊

6ヵ月以上1歳未満			新型A(H1N1)		A(H3N2)		B	
評価項目	解析対象例数		23		23		23	
HI抗体価	判定基準	採血時期		1)		1)		1)
抗体陽転率	>40%	1回接種後	0.0%		30.4%		0.0%	
GMT変化率	>2.5	1回接種後	1.23		4.12	＊	1.00	
抗体保有率	>70%	1回接種後	0.0%		30.4%		0.0%	
抗体陽転率	>40%	2回接種後	47.8%	＊	91.3%	＊	17.4%	
GMT変化率	>2.5	2回接種後	5.25	＊	13.76	＊	2.26	
抗体保有率	>70%	2回接種後	47.8%		91.3%	＊	17.4%	
評価項目	解析対象例数		23		23		23	
中和抗体価	判定基準	採血時期						
抗体陽転率	―	1回接種後	13.0%	―	43.5%	―	0.0%	―
		2回接種後	73.9%	―	91.3%	―	26.1%	―

[表 2.7.3.3.3.1-1]

表 1.8-3　KD-PEDFLU-2 試験の 1 歳以上 3 歳未満の HI 抗体の抗体陽転率、幾何平均抗体価変化率、抗体保有率並びに中和抗体の抗体陽転率

解析対象：FAS　　1)判定基準に適合した数値に＊

1歳以上3歳未満			新型A(H1N1)		A(H3N2)		B	
評価項目	解析対象例数		15		15		15	
HI抗体価	判定基準	採血時期		1)		1)		1)
抗体陽転率	>40%	1回接種後	60.0%	＊	40.0%		26.7%	
GMT変化率	>2.5	1回接種後	6.06	＊	4.59	＊	2.89	＊
抗体保有率	>70%	1回接種後	60.0%		40.0%		26.7%	
抗体陽転率	>40%	2回接種後	80.0%	＊	60.0%	＊	53.3%	＊
GMT変化率	>2.5	2回接種後	9.62	＊	8.00	＊	5.28	＊
抗体保有率	>70%	2回接種後	80.0%	＊	60.0%		53.3%	
評価項目	解析対象例数		15		15		15	
中和抗体価	判定基準	採血時期						
抗体陽転率	－	1回接種後	73.3%	－	53.3%	－	46.7%	－
		2回接種後	93.3%	－	80.0%	－	80.0%	－

[表 2.7.3.3.3.1-2]

表 1.8-4　KD-PEDFLU-2 試験の 3 歳以上 6 歳未満の HI 抗体の抗体陽転率、幾何平均抗体価変化率、抗体保有率並びに中和抗体の抗体陽転率

解析対象：FAS　　1)判定基準に適合した数値に＊

3歳以上6歳未満			新型A(H1N1)		A(H3N2)		B	
評価項目	解析対象例数		18		18		18	
HI抗体価	判定基準			1)		1)		1)
抗体陽転率	>40%	1回接種後	72.2%	＊	55.6%	＊	22.2%	
GMT変化率	>2.5	1回接種後	10.08	＊	5.66	＊	3.56	＊
抗体保有率	>70%	1回接種後	83.3%	＊	61.1%		22.2%	
抗体陽転率	>40%	2回接種後	77.8%	＊	77.8%	＊	44.4%	＊
GMT変化率	>2.5	2回接種後	10.08	＊	7.41	＊	5.24	＊
抗体保有率	>70%	2回接種後	88.9%	＊	83.3%	＊	44.4%	
評価項目	解析対象例数		18		18		18	
中和抗体価	判定基準							
抗体陽転率	－	1回接種後	83.3%	－	72.2%	－	33.3%	－
		2回接種後	94.4%	－	83.3%	－	38.9%	－

[表 2.7.3.3.3.1-3]

表 1.8-5　KD-PEDFLU-2 試験の 6 歳以上 13 歳未満の HI 抗体の抗体陽転率、幾何平均抗体価変化率、抗体保有率並びに中和抗体の抗体陽転率

解析対象：FAS　　1)判定基準に適合した数値に＊

6歳以上13歳未満			新型A(H1N1)		A(H3N2)		B	
評価項目	解析対象例数		10		10		10	
HI抗体価	判定基準			1)		1)		1)
抗体陽転率	>40%	1回接種後	80.0%	＊	70.0%	＊	30.0%	
GMT変化率	>2.5	1回接種後	7.46	＊	6.06	＊	2.64	＊
抗体保有率	>70%	1回接種後	90.0%	＊	90.0%	＊	70.0%	
抗体陽転率	>40%	2回接種後	80.0%	＊	80.0%	＊	30.0%	
GMT変化率	>2.5	2回接種後	6.06	＊	6.50	＊	2.83	＊
抗体保有率	>70%	2回接種後	90.0%	＊	100.0%	＊	70.0%	
評価項目	解析対象例数		10		10		10	
中和抗体価	判定基準							
抗体陽転率	－	1回接種後	90.0%	－	80.0%	－	50.0%	－
		2回接種後	100.0%	－	80.0%	－	40.0%	－

[表 2.7.3.3.3.1-4]

2）13 歳未満の小児に対する接種量は、現行用量（既承認用量）と比較して、WHO 推奨用量ではどの年齢においても増量しているため、現行用量（既承認用量）よりも高い免疫原性が期待される。

3）KD-PEDFLU-2 試験の結果、死亡、重篤な副反応、ワクチン接種中止に至るような有害事象など、臨床上、重大な問題となるような有害事象は認められなかった（表 1.8-6、表 1.8-7）。これらの結果から、インフルエンザ HA ワクチンを 6 ヵ月以上 3 歳未満に 0.25 mL ずつ 2 回、3 歳以上 13 歳未満に 0.5 mL ずつ 2 回接種した場合の副反応は、臨床的に許容できるものであり、13 歳未満の用量を現行用量（既承認用量）から申請用量に変更した場合も、安全性に問題はないと思われる。

表 1.8-6　KD-PEDFLU-2 試験の副反応の症状別集計（全期間）

解析対象：安全性解析対象集団
項目：副反応 接種回：全期間

発現部位	SOC	PT	全体			0.25mL（6ヵ月以上3歳未満）			0.5mL（3歳以上13歳未満）		
			発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数
解析対象例数			66			38			28		
接種部位＋全身			32	48.5	87	14	36.8	40	18	64.3	47
接種部位			25	37.9	69	8	21.1	27	17	60.7	42
	一般・全身障害および投与部位の状態		25	37.9	69	8	21.1	27	17	60.7	42
		注射部位紅斑	18	27.3	27	7	18.4	12	11	39.3	15
		注射部位腫脹	10	15.2	13	5	13.2	7	5	17.9	6
		注射部位疼痛	9	13.6	13	0	0.0	0	9	32.1	13
		注射部位熱感	7	10.6	9	2	5.3	3	5	17.9	6
		注射部位そう痒感	5	7.6	6	3	7.9	4	2	7.1	2
		注射部位硬結	1	1.5	1	1	2.6	1	0	0.0	0
全身			8	12.1	18	6	15.8	13	2	7.1	5
	胃腸障害		3	4.5	3	3	7.9	3	0	0.0	0
		下痢	3	4.5	3	3	7.9	3	0	0.0	0
	一般・全身障害および投与部位の状態		5	7.6	7	3	7.9	4	2	7.1	3
		発熱	4	6.1	4	3	7.9	3	1	3.6	1
		無力症	1	1.5	1	1	2.6	1	0	0.0	0
		倦怠感	1	1.5	2	0	0.0	0	1	3.6	2
	神経系障害		3	4.5	4	2	5.3	2	1	3.6	2
		泣き	2	3.0	2	2	5.3	2	0	0.0	0
		頭痛	1	1.5	2	0	0.0	0	1	3.6	2
	精神障害		1	1.5	1	1	2.6	1	0	0.0	0
		気分変化	1	1.5	1	1	2.6	1	0	0.0	0
	呼吸器、胸郭および縦隔障害		1	1.5	3	1	2.6	3	0	0.0	0
		咳嗽	1	1.5	1	1	2.6	1	0	0.0	0
		鼻閉	1	1.5	1	1	2.6	1	0	0.0	0
		鼻漏	1	1.5	1	1	2.6	1	0	0.0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 13.1
[表 2.7.4.2.1.1-2]

表 1.8-7　KD-PEDFLU-2 試験の副反応の症状別集計（年齢区分別）（全期間）

解析対象：安全性解析対象集団
項目：副反応 接種回：全期間

発現部位	SOC	PT	全体			6ヵ月以上 1歳未満			1歳以上 3歳未満			3歳以上 6歳未満			6歳以上 13歳未満		
			発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数
解析対象例数			66			23			15			18			10		
接種部位＋全身			32	48.5	87	6	26.1	13	8	53.3	27	9	50.0	27	9	90.0	20
接種部位			25	37.9	69	0	0.0	0	8	53.3	27	8	44.4	26	9	90.0	16
	一般・全身障害および投与部位の状態		25	37.9	69	0	0.0	0	8	53.3	27	8	44.4	26	9	90.0	16
		注射部位紅斑	18	27.3	27	0	0.0	0	7	46.7	12	7	38.9	10	4	40.0	5
		注射部位腫脹	10	15.2	13	0	0.0	0	5	33.3	7	4	22.2	5	1	10.0	1
		注射部位疼痛	9	13.6	13	0	0.0	0	0	0.0	0	3	16.7	5	6	60.0	8
		注射部位熱感	7	10.6	9	0	0.0	0	2	13.3	3	3	16.7	4	2	20.0	2
		注射部位そう痒感	5	7.6	6	0	0.0	0	3	20.0	4	2	11.1	2	0	0.0	0
		注射部位硬結	1	1.5	1	0	0.0	0	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
全身			8	12.1	18	6	26.1	13	0	0.0	0	1	5.6	1	1	10.0	4
	胃腸障害		3	4.5	3	3	13.0	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
		下痢	3	4.5	3	3	13.0	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
	一般・全身障害および投与部位の状態		5	7.6	7	3	13.0	4	0	0.0	0	1	5.6	1	1	10.0	2
		発熱	4	6.1	4	3	13.0	3	0	0.0	0	1	5.6	1	0	0.0	0
		無力症	1	1.5	1	1	4.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
		倦怠感	1	1.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	10.0	2
	神経系障害		3	4.5	4	2	8.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	10.0	2
		泣き	2	3.0	2	2	8.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
		頭痛	1	1.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	10.0	2
	精神障害		1	1.5	1	1	4.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
		気分変化	1	1.5	1	1	4.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
	呼吸器、胸郭および縦隔障害		1	1.5	3	1	4.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
		咳嗽	1	1.5	1	1	4.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
		鼻閉	1	1.5	1	1	4.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
		鼻漏	1	1.5	1	1	4.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 13.1
［5.3.5.1.2 表 12.2.3.6.2-2］

4）接種間隔及び接種経路に関する検討はしていない。しかしながら、審査の過程で、審査当局より、今回得られた実際の臨床試験成績に基づき、本剤の接種間隔を設定することが適切であるとの指示があった。

以上より、本剤の用法・用量を「6 ヶ月以上 3 歳未満のものには 0.25 mL を皮下に、3 歳以上 13 歳未満のものには 0.5 mL を皮下におよそ 2～4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。13 歳以上のものについては、0.5 mL を皮下に、1 回又はおよそ 1～4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。」に変更した。

2. 用法･用量に関連する接種上の注意及びその設定根拠

（1）用法･用量に関連する接種上の注意

＜インフル“化血研”シリンジ＞

(1)本剤の使用
本剤は 0.25 mL 接種対象者には使用しないこと。

（2）設定根拠

0.5 mL 接種可能な現行シリンジ製剤を用いて接種する場合、適正使用の観点から 0.5 mL 接種対象者にのみ使用することとし、0.25 mL 接種対象者には使用しないこととした。

3. 接種上の注意（案）及びその設定根拠

接種上の注意（案）及びその設定根拠を下表に示した。なお、本案は本剤の臨床試験成績及び市販品の情報に基づき、「ワクチン類等の添付文書の記載要領について」（医薬発第 20 号、平成 11 年 1 月 13 日）、「ワクチン類等の接種（使用）上の注意記載要領について」（医薬発第 21 号、平成 11 年 1 月 13 日）等に準拠して設定した。　（下線部変更）

接種上の注意（案）	設定根拠
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。 ⑴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 ⑵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 ⑶過去にけいれんの既往のある者 ⑷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 ⑸間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者 ⑹本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のもの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 ⑴本剤は、**「予防接種実施規則」その他予防接種実施要領**に準拠して使用すること。 ⑵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。 ⑶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。	
3. 相互作用 **併用注意（併用に注意すること）** 免疫抑制剤（シクロスポリン製剤等）等との関係 免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者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ので、併用に注意すること。	

接種上の注意（案）	設定根拠
4.　副反応 6ヶ月以上13歳未満の小児66例を対象とした臨床試験において皮下2回接種したときの副反応は、6ヶ月以上3歳未満では38例中14例（36.8%）、3歳以上13歳未満では28例中18例（64.3%）であった。主な副反応は、6ヶ月以上3歳未満で注射部位紅斑7例（18.4%）、注射部位腫脹5例（13.2%）、3歳以上13歳未満で注射部位紅斑11例（39.3%）、注射部位疼痛9例（32.1%）、注射部位腫脹5例（17.9%）、注射部位熱感5例（17.9%）であった。 **⑴重大な副反応** **1)ショック、アナフィラキシー様症状**（0.1%未満）：ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）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)急性散在性脳脊髄炎（ADEM）**（0.1%未満）：急性散在性脳脊髄炎（ADEM）があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。 **3)ギラン・バレー症候群**（頻度不明）：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 **4)けいれん**（頻度不明）：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。 **5)肝機能障害、黄疸**（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 **6)喘息発作**（頻度不明）：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 **7)血小板減少性紫斑病、血小板減少**（頻度不明）：血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。 **8)血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等）**（頻度不明）：血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等）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適切な処置を行うこと。 **9)間質性肺炎**（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。	小児を対象とした臨床試験成績（KD-PEDFLU-2試験）に基づいて記載した。 副反応を発現した症例が集積されたため記載した。

<table>
<tr><th>接種上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
10)脳炎・脳症、脊髄炎（頻度不明）：脳炎・脳症、脊髄炎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、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
11)皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群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適切な処置を行うこと。
⑵その他の副反応
1)過敏症（頻度不明）：接種直後から数日中に、発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒等があらわれることがある。
2)全身症状（頻度不明）：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、食欲減退、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2～3 日中に消失する。
3)局所症状（頻度不明）：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等を認めることがあるが、通常、2～3 日中に消失する。
4)神経系障害（頻度不明）：顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチーがあらわれることがある。
5)眼障害（頻度不明）：ぶどう膜炎があらわれることがある。

小児対象臨床試験における副反応発現率（皮下 2 回接種）
<6 ヶ月以上 3 歳未満：0.25 mL>
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>0.1～5%未満</th></tr>
<tr><td>局所症状
(注射部位)</td><td>紅斑、腫脹、そう痒感、熱感</td><td>硬結</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>泣き</td><td>気分変化</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>咳嗽、鼻閉、鼻漏</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>下痢</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>発熱</td><td>無力症</td></tr>
</table>
<3 歳以上 13 歳未満：0.5 mL>
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>0.1～5%未満</th></tr>
<tr><td>局所症状
(注射部位)</td><td>紅斑、疼痛、腫脹、熱感、そう痒感</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>発熱、倦怠感</td></tr>
</table>
</td><td>副反応を発現した症例が集積されたため記載した。

小児を対象とした臨床試験成績（KD-PEDFLU-2 試験）に基づいて記載した。</td></tr>
<tr><td>
5. 高齢者への接種
一般に高齢者では、生理機能が低下しているので、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。
</td><td></td></tr>
</table>

接種上の注意（案）	設定根拠
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種 妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。 なお､小規模ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くならないとする報告がある。	
7. 小児等への接種 低出生体重児、新生児又は 6 ヶ月未満の乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	低出生体重児、新生児又は 6 ヵ月未満の乳児での使用経験がないことから設定した。
8. 接種時の注意 **⑴接種用器具** 1)接種用器具は、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る。 2)注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。 **⑵接種時** 1)容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当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。 2)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。 **⑶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。	

1.9　一般的名称に係る文書

1.9　一般的名称に係る文書

一般的名称（日本薬局方　生物学的製剤基準）：インフルエンザ HA ワクチン

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審査第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

現行

化学名・別名	インフルエンザ HA ワクチン
構　造　式	なし
効能・効果	本剤は、インフルエンザの予防に使用する。
用法・用量	0.5 mL を皮下に、1 回又はおよそ 1～4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。ただし、6 歳から 13 歳未満のものには 0.3 mL、1 歳から 6 歳未満のものには 0.2 mL、1 歳未満のものには 0.1 mL ずつ 2 回注射する。
劇薬等の指定	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品
市販名及び有効成分・分量	原体（原液）：インフルエンザ HA ワクチン原液 製剤：インフルエンザ HA ワクチン“化血研”TF インフルエンザ HA ワクチン“化血研” インフル“化血研”シリンジ （本剤 1 mL 中に、特定のインフルエンザウイルスのヘムアグチニン（HA）を 1 株当たり 30 μg 以上（相当値）含有。）
毒　　性	
副　作　用	
会　　社	一般財団法人化学及血清療法研究所　原体［原液］：製造、製剤：製造

追加（下線部分が今回の追加・修正部分）

化学名・別名	
構　造　式	
効能・効果	
用法・用量	6ヶ月以上3歳未満のものには0.25 mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5 mLを皮下におよそ2～4週間の間隔をおいて2回注射する。13歳以上のものについては、0.5 mLを皮下に、1回又はおよそ1～4週間の間隔をおいて2回注射する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒　　性	
副　作　用	【小児に対する臨床試験】 副作用発現率　32例／66例（48.5%） 副作用の種類　例数 注射部位紅斑　18 注射部位腫脹　10 注射部位疼痛　9 注射部位熱感　7 注射部位そう痒感　5 発熱　4　等
会　　社	

1.12　添付資料一覧

1.12　添付資料一覧

（1）第 3 部　品質に関する文書　（該当資料なし）

（2）第 4 部　非臨床試験報告書　（該当資料なし）

（3）第 5 部　臨床試験報告書

5.2　全臨床試験一覧表

5.3　臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書　（該当資料なし）

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書　（該当資料なし）

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書　（該当資料なし）

5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書　（該当資料なし）

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

資料番号	試験番号	表題	公表雑誌名等
5.3.5.1.1	KD-PEDFLU-1	KD-FLU の免疫原性に関する小児臨床試験 総括報告書	所内資料
5.3.5.1.1 添付資料	KD-PEDFLU-1	治験実施計画書	
5.3.5.1.1 添付資料	KD-PEDFLU-1	症例報告書	
5.3.5.1.1 添付資料	KD-PEDFLU-1	同意説明文書	
5.3.5.1.2	KD-PEDFLU-2	KD-FLU の健康小児を対象とした臨床試験 治験総括報告書	所内資料
5.3.5.1.2 添付資料	KD-PEDFLU-2	治験実施計画書	
5.3.5.1.2 添付資料	KD-PEDFLU-2	症例報告書	
5.3.5.1.2 添付資料	KD-PEDFLU-2	同意説明文書	

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書　（該当資料なし）

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	試験番号	資料名
5.3.7.1(1)	KD-PEDFLU-1	KD-FLU の免疫原性に関する小児臨床試験　症例一覧表
5.3.7.1(2)	KD-PEDFLU-1	KD-FLU の免疫原性に関する小児臨床試験　被験者データ一覧
5.3.7.2(1)	KD-PEDFLU-2	KD-FLU の健康小児を対象とした臨床試験　症例一覧表
5.3.7.2(2)	KD-PEDFLU-2	KD-FLU の健康小児を対象とした臨床試験　被験者データ一覧
5.3.7.2(3)	KD-PEDFLU-2	KD-FLU の健康小児を対象とした臨床試験　症例記録

5.4　参考文献

資料番号	資料名	CTD 掲載箇所
5.4-1	Raphael Dolin. Influenza. In: Fauci AS, Braunwald EB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed, New York: McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008. p.1127–32.	1.5 文献 1 2.2 文献 1 2.5 文献 1 2.7 文献 1
5.4-2	木村三生夫，平山宗宏，堺春美．インフルエンザ．予防接種の手びき．第 12 版，東京: 株式会社 近代出版; 2008. p.216–30.	1.5 文献 2 2.2 文献 2 2.5 文献 2 2.7 文献 2

1.12　添付資料一覧

資料番号	資料名	CTD 掲載箇所
5.4-3	予防接種問題検討小委員会．予防接種問題検討小委員会報告書．平成 11 年 7 月 5 日. Available at: http://www1.mhlw.go.jp/shingi/s9907/s0705-1_11.html Accessed Mar 8, 2011.	1.5 文献 3 2.2 文献 3 2.5 文献 3 2.7 文献 3
5.4-4	予防接種に関する検討会　中間報告書．平成 17 年 3 月.	1.5 文献 4 2.2 文献 4 2.5 文献 4 2.7 文献 4
5.4-5	Kumagai T, Nagai K, Okui T, Tsutsumi H, Nagata N, Yano S, et al. Poor immune responses to influenza vaccination in infants. Vaccine. 2004 Sep 3;22(25–26):3404–10.	1.5 文献 5 2.5 文献 5 2.7 文献 5
5.4-6	田村大輔，三浦琢磨，上原里程，菅谷憲夫. 0 歳児及び 1 歳児におけるインフルエンザワクチン接種後の血清抗体価の推移と接種量に関する検討．感染症学雑誌. 2005;79(7):427–32.	1.5 文献 6 2.5 文献 6 2.7 文献 6
5.4-7	World Health Organization. Influenza vaccines. Wkly Epidemiol Rec. 2005 Aug 19;80(33):279–87.	1.5 文献 7 2.2 文献 5 2.5 文献 7 2.7 文献 7
5.4-8	Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, Bresee JS, Cox NJ; Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. MMWR Recomm Rep. 2009 Jul 31;58(RR-8):1–52.	1.5 文献 8 2.2 文献 6 2.5 文献 8 2.7 文献 8
5.4-9	神谷齊，中野貴司，庵原俊昭，高橋裕明，矢野拓弥，大熊和行　他. 小児におけるインフルエンザワクチンの接種量と効果に関する研究（その 2）．第 13 回日本ワクチン学会学術集会プログラム・抄録集. 2009. p.108.	1.5 文献 9 2.5 文献 9 2.7 文献 9
5.4-10	神谷齊．新型インフルエンザ用の有効性・安全性確保に関する研究．平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業：政策創薬総合研究事業）分担研究 20 年度終了報告書. 2009. p.47–86.	1.5 文献 10 2.5 文献 10 2.7 文献 10
5.4-11	廣田良夫，入江伸，大藤さとこ，伊藤一弥，石橋元規，高崎好生他．乳幼児におけるインフルエンザワクチンの免疫原性に関する研究．厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）インフルエンザをはじめとした、各種の予防接種の政策評価に関する分析疫学研究　平成 19 年度総括・分担研究報告書. 2008. p.71–9.	1.5 文献 11 2.5 文献 11 2.7 文献 11
5.4-12	European Medicines Agency. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. 1997 Mar 12:1–18. (CPMP/BWP/214/96)	1.5 文献 12 2.5 文献 12 2.7 文献 12
5.4-13	U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry clinical data needed to support the licensure of seasonal inactivated influenza vaccines. 2007 May:1–16.	2.5 文献 13 2.7 文献 13
5.4-14	European Medicinal Agency. Human Medicines Development and Evaluation. Standard Paediatric Investigation Plan for non-adjuvantedor adjuvanted pandemic influenza vaccines during a pandemic. 2010 Mar 19:1-8. (EMA/185099/2010)	2.5 文献 14 2.7 文献 14
5.4-15	高橋裕明，大熊和行，寺本佳宏，福田美和，矢野拓弥，杉山明　他. 1999/2000 年の三重県における乳幼児に対するインフルエンザワクチンの有効性．日本公衛誌. 2003 May;50(5):389–99.	2.5 文献 15
5.4-16	大熊和行，寺本佳宏，福田美和，高橋裕明，矢野拓弥，杉山明　他. 2000/2001 年シーズンの三重県における乳幼児に対するインフルエンザ HA ワクチンの有効性と安全性．三重保環研年報. 2002;47:86–93.	2.5 文献 16

資料番号	資料名	CTD 掲載箇所
5.4-17	大熊和行，松村義晴，矢野拓弥，杉山明，中山治，中野貴司 他. 2001/2002 年の三重県における乳幼児に対するインフルエンザ HA ワクチンの有効性と安全性．小児感染免疫. 2004;16(1):11–20.	2.5 文献 17
5.4-18	Bridges CB, Katz JM, Levandowski RA, Cox NJ. Inactivated influenza vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines. 5th ed, Philadelphia: Saunders; 2008. p.272.	2.5 文献 18
5.4-19	Neuzil KM, Jackson LA, Nelson J, Klimov A, Cox N, Bridges CB, et al. Immunogenicity and reactogenicity of 1 versus 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in vaccine-naive 5-8-year-old children. J Infect Dis. 2006 Oct 15;194(8):1032–9.	2.5 文献 19
5.4-20	Englund JA, Walter E, Black S, Blatter M, Nyberg J, Ruben FL, et al. Safety and immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccine in infants: a randomized double-blind placebo-controlled study. Pediatr Infect Dis J. 2010 Feb;29(2):105–10.	2.5 文献 20
5.4-21	Monto AS, Maassab HF. Ether treatment of type B influenza virus antigen for the hemagglutination inhibition test. J Clin Microbiol. 1981 Jan;13(1):54–7.	2.5 文献 21
5.4-22	Kendal AP, Cate TR. Increased sensitivity and reduced specificity of hemagglutination inhibition tests with ether-treated influenza B/Singapore/222/79. J Clin Microbiol. 1983 Oct;18(4):930–4.	2.5 文献 22
5.4-23	Hobson D, Curry RL, Beare AS, Ward-Gardner A. The role of serum haemagglutination-inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. J Hyg (Lond). 1972 Dec;70(4):767–77.	2.5 文献 23
5.4-24	Cook IF, Barr I, Hartel G, Pond D, Hampson AW. Reactogenicity and immunogenicity of an inactivated influenza vaccine administered by intramuscular or subcutaneous injection in elderly adults. Vaccine. 2006 Mar 20;24(13):2395–402.	2.5 文献 24
5.4-25	Influenza. In: The Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). The Australian Immunisation Handbook. 9th ed, 2008.p.184–94.	2.5 文献 25
5.4-26	副反応（健康被害）と対策　副反応対策．予防接種ガイドライン等検討委員会監修．予防接種ガイドライン 2009 年度版．東京: 財団法人 予防接種リサーチセンター; 2009. p.42–5.	2.5 文献 26
5.4-27	日比野聡，阿部祥英，北林耐，板橋家頭夫．小児におけるチメロサール無添加インフルエンザワクチンの安全性に関する検討．小児感染免疫. 2006;18(2):103–8.	2.5 文献 27
5.4-28	大熊和行，松村義晴，矢野拓弥，杉山明，中山治，中野貴司，他. 2002/2003 年の三重県における乳幼児に対するインフルエンザ HA ワクチンの有効性と安全性．小児感染免疫. 2005;17(1):3–16.	2.5 文献 28