

インフルエンザ HA ワクチン

「ビケンHA」

フルービック HA

フルービック HA 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の責任は、一般財団法人阪
大微生物病研究会に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用
以外の営利目的に利用することは出来ません。

一般財団法人阪大微生物病研究会

目次

第1部

- 1.4 特許状況
- 1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯
- 1.6 外国における使用状況等に関する資料
- 1.7 同種同効品一覧表
- 1.8 添付文書（案）
- 1.9 一般的の名称に係る文書
- 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
- 1.12 添付資料一覧

第2部

- 2.1 第2部（モジュール2）から第5部（モジュール5）の目次
- 2.2 緒言
- 2.3 品質に関する概括資料
- 2.4 非臨床試験の概括評価
- 2.5 臨床に関する概括評価
- 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
- 2.7 臨床概要

1.4 特許状況

[REDACTED]

[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

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 インフルエンザ^{1) 2)}

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。インフルエンザウイルスは、核たん白質及びマトリックスたん白質の抗原性により A、B 及び C 型に分類される。このうち、B 型と C 型のウイルスは主にヒトに感染するが、A 型のウイルスは、ヒトの他、家禽、ブタ、ウマ、その他の哺乳類など多種多様な動物に感染することが知られている。A 型のウイルスはさらに、赤血球凝集素（ヘムアグルチニン Hemagglutinin ; HA）とノイラミニダーゼ（Neuraminidase ; NA）のアミノ酸配列もしくは抗原性の違いにより亜型（H1 から H16 及び N1 から N9）に分類される。インフルエンザは流行の規模に変動は見られるものの毎年流行している。この流行の原因は、ウイルス表面に存在する HA たん白質の抗原性が毎年少しづつ変化するために、ヒトが持っているインフルエンザ特異抗体が抗原性のずれたウイルスを完全に中和できないためである。

また、HA たん白質の抗原性が大きく異なる新型のインフルエンザウイルスが出現すると、それまでにヒトが獲得したインフルエンザ特異抗体では感染防御ができなくなり、ウイルスが次々にヒトに感染して世界的な大流行（パンデミック）をもたらす。これは、A 型のウイルスのみに認められるもので、ウイルスの 8 つの分節 RNA がウイルス間で自由に入れ替わる遺伝子再集合機構によって起こる。これまでのパンデミックには、1918 年のスペインインフルエンザ（H1N1）、1957 年のアジアインフルエンザ（H2N2）、1968 年の香港インフルエンザ（H3N2）があり、数十年に一度の割合で新型インフルエンザウイルスがヒトの世界に出現して、パンデミックを起こしている。

2009 年 4 月以降、新型インフルエンザ A（H1N1）（以下、新型 A（H1N1）という）のヒトでの感染が確認され、感染は世界的に広がり、その後 2010/2011 年シーズンにおいても流行した。

インフルエンザは鼻咽頭、気管支などを標的臓器とする。急に発症する 38℃以上の発熱、頭痛、関節痛、筋肉痛などに加えて、咽頭痛、鼻汁、咳などの症状も見られるが、大多数人では 1 週間程度で治癒する。しかしながら、乳幼児、高齢者、基礎疾患を持つ人では気管支炎、肺炎などの併発や、基礎疾患の悪化を招き、最悪の場合は死に至ることもあり、基礎疾患のない小児でも脳炎等で死亡することがある。

1.5.1.2 インフルエンザワクチンの小児用量の問題点^{3) 4) 5)}

インフルエンザに対する治療薬として、ノイラミニダーゼ阻害薬などの抗インフルエンザ薬が用いられている。しかし、インフルエンザに関しては、その感染予防や重症化予防が極めて重要である。

わが国におけるインフルエンザ HA ワクチンの用法・用量は「0.5mL 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 0.3mL、1 歳から 6 歳未満のものには 0.2mL、1 歳未満のものには 0.1mL ずつ 2 回注射する。」となっている。一方、WHO の推奨用量は「3 歳未満には成人の半量の接種」となっており、欧

米では「3歳以上は0.5mL、3歳未満は0.25mL接種」となっている。

現在の日本のインフルエンザワクチンの小児用量は、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、そのままの用量が踏襲されている。

公衆衛生審議会感染症部会の予防接種問題検討小委員会による報告書（平成11年7月5日）において、小児等に対するインフルエンザワクチンの有効性等に関する厚生労働省で調査研究を行い、その結果に基づいて小児用量等を早急に検討することが提言され、その後厚生労働科学研究による各種臨床研究がなされた。

小児科学会は平成16年10月31日に見解を公表しており、見解書「乳幼児（6歳未満）に対するインフルエンザワクチン接種について」の中で下記のように記載されている。

- 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、発熱をインフルエンザ罹患の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、平成17年2月には、第5回予防接種に関する検討会で、「インフルエンザの予防接種について」が議題として取り扱われ、12ヶ月未満児のインフルエンザワクチンに対する免疫応答が不十分である原因として、乳児の免疫獲得能が低いのではないかというデータがあることとともに、ワクチン接種量についても議論がされている。

予防接種に関する検討会の中間報告（平成17年3月）によると、小児へのインフルエンザ予防接種に関しては、それまでに得られた知見からは、「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。」との見解が示されている。

さらに、神谷及び入江らの臨床研究では0歳児に対しては既承認用量が十分でない可能性が示唆されている。

これらのことより、小児における適切な用量を確認する必要性があると考えられた。

1.5.2 開発の経緯

インフルエンザHAワクチンは、申請者においては1972年9月より販売をしている。

インフルエンザHAワクチンとして承認されている品目は、「ビケンHA」、フルービックHA及びフルービックHAシリソジである。2009年に新型A(H1N1)の流行がみられたため「ビケンHA」に対する承認の範囲で、2009年10月に、A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)株を用いた単価のA型インフルエンザHAワクチンH1N1「ビケン」(一般名; A型インフルエンザHAワクチン(H1N1株))を販売した。

しかしながら、A型インフルエンザHAワクチン(H1N1株)はヒトでの接種経験がないことから、種々の対象集団に対して免疫原性ならびに安全性を検討する臨床試験が計画された。小児を対象とした免疫原性ならびに安全性を検討する臨床試験も必要と判断され、併せてインフルエンザHAワクチンについての接種量も検討する必要があるとの考えから、BK-PEDFLU-2試験が実施された。BK-PEDFLU-2試験では、WHO推奨用量を基本として各ウイルス抗原に対する免疫原性の評価及び安全性の評価を行うこととし、併せて既承認用量を接種する群も設定して接種量の検討を行った。

BK-PEDFLU-2試験の成績をもとに医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を平成22年4月28日に行ったが、承認審査の段階で、BK-PEDFLU-2試験の被験者数では十分でなく、「特に1

歳未満の臨床試験成績の被験者数は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」との見解を受けた。

このため、新型A（H1N1）を含む3価ワクチンとなった2010/2011年シーズンのインフルエンザHAワクチンの単独接種による、各ウイルス抗原に対する免疫原性及び安全性の評価を目的とした追加試験としてBK-PEDFLU-3試験を実施した。なお、2010/2011年シーズンのワクチンは2009/2010年シーズンのワクチンよりウイルス株が変更になったこと等より、BK-PEDFLU-2試験で特に症例数の少なかった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免疫原性及び安全性の情報を収集することとした。

当該申請においては、新たな製剤開発及び非臨床試験は実施していない。実施された臨床試験一覧を表1.5.2に示す。

表 1.5.2 臨床試験一覧

資料区分	試験区分	試験の種類	試験番号	被験者数	試験期間
第5部	第II/III相試験	探索的試験/ 検証的試験	BK-PEDFLU-2	120	20■年■月～20■年■月
			BK-PEDFLU-3	68	20■年■月～20■年■月

1) BK-FLU の免疫原性に関する小児臨床試験 (BK-PEDFLU-2)

6カ月以上13歳未満の健康小児を対象に、本剤の免疫原性及び安全性に関する検討を目的とした第II/III相試験が国内2施設で20■年■月より医師主導（自ら治験を実施する者）として実施された（治験実施計画書番号：BK-PEDFLU-2）。当該試験においては、A型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）の単独あるいはインフルエンザHAワクチンとの同時接種で6カ月以上3歳未満には0.25mLを2回接種、3歳以上13歳未満には0.5mLを2回接種する群を設定した。また、既承認用量である3歳以上6歳未満には0.2mLを2回接種、6歳以上13歳未満には0.3mLを2回接種する群も設定した。本試験には120例が組入れられた。

その結果、6カ月以上3歳未満には0.25mLを2回接種、3歳以上13歳未満には0.5mLを2回接種することにより、接種後の良好な抗体産生が確認された。安全性については重篤な副反応はみられず、また既承認用量よりも低下しないことが推測された。

2) BK-FLU の健康小児を対象とした臨床試験 (BK-PEDFLU-3)

6カ月以上13歳未満の健康小児を対象に、本剤の免疫原性及び安全性に関する追加の検討を目的とした第II/III相試験（治験実施計画書番号：BK-PEDFLU-3）を国内4施設で20■年■月より実施した。当該試験においては、新型A（H1N1）を含むインフルエンザHAワクチンの単独接種で6カ月以上3歳未満には0.25mLを2回接種、3歳以上13歳未満には0.5mLを2回接種した。本試験には68例が組入れられた。

その結果、接種後の良好な抗体産生が確認され、安全性については重篤な副反応はみられず、臨床的に重大な副反応も認められなかった。

BK-PEDFLU-2試験及びBK-PEDFLU-3試験の結果から、以下の用法・用量で医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

【用法・用量】

0.5mL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、3歳から13歳未満のものには0.5mL、3歳未満のものには0.25mLずつ2回注射する。

(下線部今回の変更箇所)

1.5.3 申請製剤以外の開発

予定していない。

1.5.4 参考文献

- 1) 菅谷憲夫.インフルエンザの基礎知識. 診断と治療 2009;97(10):2022-26.
- 2) 板村繁之.インフルエンザワクチンの現状と課題. 診断と治療 2009;97(10):2073-77.
- 3) Influenza vaccines. WHO Weekly Epidemiological Record. 2005;80: 279-87.
- 4) 神谷齊、中野貴司、庵原俊昭他.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抄録集 2009;p.108
- 5) 入江伸、藤枝恵、伊藤一弥他.4歳未満児における不活化インフルエンザワクチンに対する免疫応答. 感染症学雑誌 2007;81(3):284-90.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

「ビケンHA」と同じ成分分量のインフルエンザ HA ワクチンの [REDACTED] を、1990 年より韓国へ出荷している。

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7 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	インフルエンザHAワクチン	インフルエンザHAワクチン	インフルエンザHAワクチン
販売名	「ビケンHA」	ブルーピック HA®	ブルーピック HAシリング	インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」
会社名	一般財団法人阪大微生物病研究会	一般財団法人阪大微生物病研究会	一般財団法人阪大微生物病研究会	北里第一三共ワクチン株式会社
承認年月日	昭和 57 年 3 月 26 日	平成 17 年 3 月 23 日	平成 20 年 11 月 17 日	昭和 61 年年 2 月 28 日
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品
剤型	水性注射剤	水性注射剤	水性注射剤	水性注射剤
組成	本剤は、1mL 中に次の成分を含有する。 有効成分（製造株） A 型株 ○○○○○○○○（H1N1） ○○○○○○○○（H3N2） B 型株 ○○○○○○○○ 各株の HA 含量（相当値）は、1 株当たり 30μg 以上 緩衝剤 リン酸水素ナトリウム水和物 : 3.53mg リン酸二水素ナトリウム : 0.54mg 等張化剤 塩化ナトリウム : 8.50mg 保存剤 チメロサーク : 0.008mg	本剤は、0.5mL 中に次の成分を含有する。 有効成分（製造株） A 型株 ○○○○○○○○（H1N1） ○○○○○○○○（H3N2） B 型株 ○○○○○○○○ 各株の HA 含量（相当値）は、1 株当たり 15μg 以上 緩衝剤 リン酸水素ナトリウム水和物 : 1.765mg リン酸二水素ナトリウム : 0.27mg 等張化剤 塩化ナトリウム : 4.25mg	本剤は、0.5mL 中に次の成分を含有する。 有効成分（製造株） A 型株 ○○○○○○○○（H1N1） ○○○○○○○○（H3N2） B 型株 ○○○○○○○○ 各株の HA 含量（相当値）は、1 株当たり 15μg 以上 緩衝剤 リン酸水素ナトリウム水和物 : 1.765mg リン酸二水素ナトリウム : 0.27mg 等張化剤 塩化ナトリウム : 4.25mg	本剤は、1mL 中に下記の成分及び分量を含有する。 有効成分（製造株） A 型株 A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) A/ピクトリア/210/2009 (H3N2) B 型株 B/ブリスベン/60/2008 各株の HA 含有量（相当値）は、1 株当たり 30 μg 以上 安定剤 ホルマリン : 0.1 μL 以下 緩衝剤 リン酸水素ナトリウム水和物 : 2.51mg リン酸二水素カリウム : 0.408mg 塩化ナトリウム : 8.3mg 分散剤 ポリソルベート 80 : 0.1 μL 以下 保存剤 チメロサーク : 0.005mg
性状	本剤は、インフルエンザウイルスのヘムアグルチニン（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） : 1.0±0.3	本剤は、インフルエンザウイルスのヘムアグルチニン（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） : 1.0±0.3	本剤は、インフルエンザウイルスのヘムアグルチニン（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） : 1.0±0.3	本剤は、インフルエンザウイルスのヘムアグルチニン（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
効能又は効果	本剤は、インフルエンザの予防に使用する。	本剤は、インフルエンザの予防に使用する。	本剤は、インフルエンザの予防に使用する。	本剤は、インフルエンザの予防に使用する。
用法及び用量	6 ヶ月以上 3 歳未満のものには 0.25mL を皮下に、3 歳以上 13 歳未満のものには 0.5mL 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、0.5mL 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。	6 ヶ月以上 3 歳未満のものには 0.25mL を皮下に、3 歳以上 13 歳未満のものには 0.5mL 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、0.5mL 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。	6 ヶ月以上 3 歳未満のものには 0.25mL を皮下に、3 歳以上 13 歳未満のものには 0.5mL 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、0.5mL 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。	0.5mL 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 0.3mL、1 歳から 6 歳未満のものには 0.2mL、1 歳未満のものには 0.1mL ずつ 2 回注射する。
接種不適当者 (予防接種を受けること)	被接種者が次のいざ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	被接種者が次のいざ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	被接種者が次のいざ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	被接種者が次のいざ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

一般的名称	インフルエンザHAワクチン	インフルエンザHAワクチン	インフルエンザHAワクチン	インフルエンザHAワクチン
販売名	「ビケンHA」	フルーピック HA*	フルーピック HAシリソジ	インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」
とが適当でない者)	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	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	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	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）。	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）。	1. 本剤の使用 本剤は0.25mL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）。	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） 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) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患有する者 (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	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) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患有する者 (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	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) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患有する者 (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	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) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患有する者 (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

一般的名称	インフルエンザHAワクチン	インフルエンザHAワクチン	インフルエンザHAワクチン	インフルエンザHAワクチン
販売名	「ビケンHA」	フルービック HA*	フルービック HAシリソジ	インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」
	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 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。</p> <p>(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。</p> <p>(3) 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、荨麻疹、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。</p> <p>(4) 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。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <p>免疫抑制剤（シクロスボリン製剤等）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。</p> <p>4. 副反応</p> <p>6ヶ月以上13歳未満の小児68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34例中10例(29.4%)、3歳以上13歳未満では34例中19例(55.9%)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9例(26.5%)、注射部位腫脹6例(17.6%)、注射部位硬結4例(11.8%)、3歳以上13歳未満で注射部位紅斑12例(35.3%)、注射部位疼痛10例(29.4%)、注射部位腫脹8例(23.5%)、注射部位そう痒感7例(20.6%)、注射部位熱感5例(14.7%)、注射部位硬結4例(11.8%)であった。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <p>免疫抑制剤（シクロスボリン製剤等）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。</p> <p>4. 副反応</p> <p>6ヶ月以上13歳未満の小児68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34例中10例(29.4%)、3歳以上13歳未満では34例中19例(55.9%)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9例(26.5%)、注射部位腫脹6例(17.6%)、注射部位硬結4例(11.8%)、3歳以上13歳未満で注射部位紅斑12例(35.3%)、注射部位疼痛10例(29.4%)、注射部位腫脹8例(23.5%)、注射部位そう痒感7例(20.6%)、注射部位熱感5例(14.7%)、注射部位硬結4例(11.8%)であった。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 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。</p> <p>(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。</p> <p>(3) 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、荨麻疹、紅斑、癢痒等）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。</p> <p>(4) 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。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <p>免疫抑制剤（シクロスボリン製剤等）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。</p> <p>4. 副反応</p> <p>まれに：0.1%未満、ときには：0.1～5%未満、副詞なし：5%以上又は頻度不明</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 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。</p> <p>(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。</p> <p>(3) 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、荨麻疹、紅斑、癢痒等）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。</p> <p>(4) 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。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <p>免疫抑制剤（シクロスボリン製剤等）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。</p> <p>4. 副反応</p> <p>まれに：0.1%未満、ときには：0.1～5%未満、副詞なし：5%以上又は頻度不明</p>

一般的な名称	インフルエンザHAワクチン	インフルエンザHAワクチン	インフルエンザHAワクチン	インフルエンザHAワクチン
販売名	「ビケンHA」	フルーピックHA*	フルーピックHAシリソル	インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」
(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(荨麻疹、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、AI-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できる、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)アレルギー性紫斑病(頻度不明):アレルギー性紫斑病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、紫斑等があらわ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。	(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(荨麻疹、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、AI-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できる、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)アレルギー性紫斑病(頻度不明):アレルギー性紫斑病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、紫斑等があらわ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。	(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(荨麻疹、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、AI-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できる、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: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)アレルギー性紫斑病:アレルギー性紫斑病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、紫斑等があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 9)間質性肺炎: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: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。	(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(荨麻疹、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。	

一般的名称	インフルエンザHAワクチン	インフルエンザHAワクチン	インフルエンザHAワクチン	インフルエンザHAワクチン																																																																																										
販売名	「ビケンHA」	フルーピックHA®	フルーピックHAシリンジ	インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」																																																																																										
	<p>(2)その他の副反応</p> <p>1)過敏症：接種直後から数日中に、発疹、荨麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒等があらわれることがある。</p> <p>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、腹痛、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。</p> <p>3)局所症状：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しひれ感等を認めることがあるが、通常、2~3日中に消失する。</p> <p>4)神経系障害：顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパシーがあらわれることがある。</p> <p>5)眼障害：ぶどう膜炎があらわれることがある。</p> <p>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></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>5%以上</th><th>0.1~5%未満</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>局所症状 (注射部位)</td><td>紅斑、腫脹、硬結、熱感、そう痒感</td><td>—</td></tr> <tr> <td>呼吸器</td><td>—</td><td>鼻漏</td></tr> <tr> <td>消化器</td><td>—</td><td>下痢</td></tr> <tr> <td>皮膚</td><td>—</td><td>湿疹</td></tr> <tr> <td>その他</td><td>—</td><td>発熱</td></tr> </tbody> </table> <p><3歳以上 13歳未満></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>5%以上</th><th>0.1~5%未満</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>局所症状 (注射部位)</td><td>紅斑、疼痛、腫脹、そう痒感、熱感、硬結</td><td>—</td></tr> <tr> <td>呼吸器</td><td>鼻漏</td><td>咳嗽</td></tr> <tr> <td>その他</td><td>—</td><td>発熱、倦怠感</td></tr> </tbody> </table>		5%以上	0.1~5%未満	局所症状 (注射部位)	紅斑、腫脹、硬結、熱感、そう痒感	—	呼吸器	—	鼻漏	消化器	—	下痢	皮膚	—	湿疹	その他	—	発熱		5%以上	0.1~5%未満	局所症状 (注射部位)	紅斑、疼痛、腫脹、そう痒感、熱感、硬結	—	呼吸器	鼻漏	咳嗽	その他	—	発熱、倦怠感	<p>(2)その他の副反応</p> <p>1)過敏症：接種直後から数日中に、発疹、荨麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒等があらわれることがある。</p> <p>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、リンパ節腫脅、嘔吐・嘔気、腹痛、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。</p> <p>3)局所症状：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しひれ感等を認めることがあるが、通常、2~3日中に消失する。</p> <p>4)神経系障害：顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパシーがあらわれることがある。</p> <p>5)眼障害：ぶどう膜炎があらわれることがある。</p> <p>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></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>5%以上</th><th>0.1~5%未満</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>局所症状 (注射部位)</td><td>紅斑、腫脹、硬結、熱感、そう痒感</td><td>—</td></tr> <tr> <td>呼吸器</td><td>—</td><td>鼻漏</td></tr> <tr> <td>消化器</td><td>—</td><td>下痢</td></tr> <tr> <td>皮膚</td><td>—</td><td>湿疹</td></tr> <tr> <td>その他</td><td>—</td><td>発熱</td></tr> </tbody> </table> <p><3歳以上 13歳未満></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>5%以上</th><th>0.1~5%未満</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>局所症状 (注射部位)</td><td>紅斑、疼痛、腫脹、そう痒感、熱感、硬結</td><td>—</td></tr> <tr> <td>呼吸器</td><td>鼻漏</td><td>咳嗽</td></tr> <tr> <td>その他</td><td>—</td><td>発熱、倦怠感</td></tr> </tbody> </table>		5%以上	0.1~5%未満	局所症状 (注射部位)	紅斑、腫脹、硬結、熱感、そう痒感	—	呼吸器	—	鼻漏	消化器	—	下痢	皮膚	—	湿疹	その他	—	発熱		5%以上	0.1~5%未満	局所症状 (注射部位)	紅斑、疼痛、腫脹、そう痒感、熱感、硬結	—	呼吸器	鼻漏	咳嗽	その他	—	発熱、倦怠感	<p>(2)その他の副反応</p> <p>1)過敏症：接種直後から数日中に、発疹、荨麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒等があらわれることがある。</p> <p>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、リンパ節腫脅、嘔吐・嘔気、腹痛、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。</p> <p>3)局所症状：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しひれ感等を認めることがあるが、通常、2~3日中に消失する。</p> <p>4)神経系障害：顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパシーがあらわれることがある。</p> <p>5)眼障害：ぶどう膜炎があらわれることがある。</p> <p>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></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>5%以上</th><th>0.1~5%未満</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>局所症状 (注射部位)</td><td>紅斑、腫脹、硬結、熱感、そう痒感</td><td>—</td></tr> <tr> <td>呼吸器</td><td>—</td><td>鼻漏</td></tr> <tr> <td>消化器</td><td>—</td><td>下痢</td></tr> <tr> <td>皮膚</td><td>—</td><td>湿疹</td></tr> <tr> <td>その他</td><td>—</td><td>発熱</td></tr> </tbody> </table> <p><3歳以上 13歳未満></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>5%以上</th><th>0.1~5%未満</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>局所症状 (注射部位)</td><td>紅斑、疼痛、腫脹、そう痒感、熱感、硬結</td><td>—</td></tr> <tr> <td>呼吸器</td><td>鼻漏</td><td>咳嗽</td></tr> <tr> <td>その他</td><td>—</td><td>発熱、倦怠感</td></tr> </tbody> </table>		5%以上	0.1~5%未満	局所症状 (注射部位)	紅斑、腫脹、硬結、熱感、そう痒感	—	呼吸器	—	鼻漏	消化器	—	下痢	皮膚	—	湿疹	その他	—	発熱		5%以上	0.1~5%未満	局所症状 (注射部位)	紅斑、疼痛、腫脹、そう痒感、熱感、硬結	—	呼吸器	鼻漏	咳嗽	その他	—	発熱、倦怠感	<p>(2)その他の副反応</p> <p>1)過敏症：まれに接種直後から数日中に、発疹、荨麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、瘙痒等があらわれることがある。</p> <p>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、リンパ節腫脅、嘔吐・嘔気、腹痛、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。</p> <p>3)局所症状：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しひれ感等を認めることがあるが、通常、2~3日中に消失する。</p> <p>4)神経系障害：顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパシーが現れることがある。</p> <p>5)眼障害：ぶどう膜炎があらわれることがある。</p>
	5%以上	0.1~5%未満																																																																																												
局所症状 (注射部位)	紅斑、腫脹、硬結、熱感、そう痒感	—																																																																																												
呼吸器	—	鼻漏																																																																																												
消化器	—	下痢																																																																																												
皮膚	—	湿疹																																																																																												
その他	—	発熱																																																																																												
	5%以上	0.1~5%未満																																																																																												
局所症状 (注射部位)	紅斑、疼痛、腫脹、そう痒感、熱感、硬結	—																																																																																												
呼吸器	鼻漏	咳嗽																																																																																												
その他	—	発熱、倦怠感																																																																																												
	5%以上	0.1~5%未満																																																																																												
局所症状 (注射部位)	紅斑、腫脹、硬結、熱感、そう痒感	—																																																																																												
呼吸器	—	鼻漏																																																																																												
消化器	—	下痢																																																																																												
皮膚	—	湿疹																																																																																												
その他	—	発熱																																																																																												
	5%以上	0.1~5%未満																																																																																												
局所症状 (注射部位)	紅斑、疼痛、腫脹、そう痒感、熱感、硬結	—																																																																																												
呼吸器	鼻漏	咳嗽																																																																																												
その他	—	発熱、倦怠感																																																																																												
	5%以上	0.1~5%未満																																																																																												
局所症状 (注射部位)	紅斑、腫脹、硬結、熱感、そう痒感	—																																																																																												
呼吸器	—	鼻漏																																																																																												
消化器	—	下痢																																																																																												
皮膚	—	湿疹																																																																																												
その他	—	発熱																																																																																												
	5%以上	0.1~5%未満																																																																																												
局所症状 (注射部位)	紅斑、疼痛、腫脹、そう痒感、熱感、硬結	—																																																																																												
呼吸器	鼻漏	咳嗽																																																																																												
その他	—	発熱、倦怠感																																																																																												

一般的名称	インフルエンザHAワクチン	インフルエンザHAワクチン	インフルエンザHAワクチン	インフルエンザHAワクチン
販売名	「ビケンHA」	フルーピック HA®	フルーピック HAシリソジ	インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」
	<p>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。</p> <p>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ないとする報告がある。</p> <p>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)。</p> <p>8. 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るなければならない。</p> <p>(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。</p>	<p>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。</p> <p>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ないとする報告がある。</p> <p>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)。</p> <p>8. 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)本剤は1人1回限りの使用とすること。</p> <p>(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。</p>	<p>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。</p> <p>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ないとする報告がある。</p> <p>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)。</p> <p>8. 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)本剤の使用に際しては、雑菌が迷入しないよう注意する。また、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)本剤は1人1回限りの使用とすること。</p> <p>(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。</p>	<p>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。</p> <p>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ないとする報告がある。</p> <p>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るなければならない。</p> <p>(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。</p>
参照した添付文書の作成年月	—	—	—	2011年4月

1.8 添付文書（案）

*最新の添付文書を参照すること

下線部は、本申請に係る変更を示す。

日本標準商品分類番号	876313
承認番号	15700EZ01004000
葉価収載	適用外
販売開始	1972年9月

生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品^(注)

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

販売名：「ビケン HA」

貯法：遮光して、10°C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）

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

【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

【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ゾーナル遠心機による蔗糖密度勾配遠心法により濃縮精製後、ウイルス粒子をエーテル等により処理して分解・不活化したHA画分に、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて規定濃度に混合調製した液剤である。

2. 組成

本剤は、1mL中に次の成分を含有する。

成 分	分 量	
有効成分 (製造株)	A型株 ○○○○○○○○(H1N1) ○○○○○○○○(H3N2) B型株 ○○○○○○○○	各株のHA含量 (相当値)は、 1株当たり30μg 以上
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム	3.53mg 0.54mg
等張化剤	塩化ナトリウム	8.50mg
保存剤	チメロサール	0.008mg

3. 性状

本剤は、インフルエンザウイルスのヘムアグルチニン(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）：1.0 ± 0.3

【効能又は効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

【用法及び用量】

6ヶ月以上3歳未満のものには0.25mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5mL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、0.5mL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。

用法及び用量に関する接種上の注意

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、同意を確實に得た上で、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)間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患有する者
- (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」その他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)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。
- (4)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(シクロスボリン製剤等)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68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34例中10例(29.4%)、3歳以上13歳未満では34例中19例(55.9%)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9例(26.5%)、注射部位腫脹6例(17.6%)、注射部位硬結4例(11.8%)、3歳以上13歳未満で注射部位紅斑12例(35.3%)、注射部位疼痛10例(29.4%)、注射部位腫脹8例(23.5%)、注射部位そう痒感7例(20.6%)、注射部位熱感5例(14.7%)、注射部位硬結4例(11.8%)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) アレルギー性紫斑病(頻度不明)：アレルギー性紫斑病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、紫斑等があらわ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。

(2) その他の副反応

- 1) 過敏症：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、腹痛、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。
- 4) 神経系障害：顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパシーがあらわれることがある。
- 5) 眼障害：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〉

	5%以上	0.1~5%未満
局所症状 (注射部位)	紅斑、腫脹、硬結、熱感、 そう痒感	—
呼吸器	—	鼻漏
消化器	—	下痢
皮膚	—	湿疹
その他	—	発熱

〈3歳以上13歳未満〉

	5%以上	0.1~5%未満
局所症状 (注射部位)	紅斑、疼痛、腫脹、そう 痒感、熱感、硬結	—
呼吸器	鼻漏	咳嗽
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、妊娠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るなければならない。

(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. 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))0.5mL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68例を対象として、本剤を6ヶ月以上3歳未満には0.25mL/回、3歳以上13歳未満には0.5mL/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：0.25mL：34例）

	測定時期	HI抗体価※		中和抗体陽転率※※
		抗体陽転率	GMT変化率	
A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)株	1回目接種後	26.5% (9例)	2.9	29.4% (10例) 58.8% (20例)
	2回目接種後	58.8% (20例)	5.4	58.8% (20例) 85.3% (29例)
A/ビクトリア/210/2009(H3N2)株	1回目接種後	38.2% (13例)	4.4	38.2% (13例) 44.1% (15例)
	2回目接種後	76.5% (26例)	9.0	76.5% (26例) 73.5% (25例)
B/ブリスベン/60/2008株	1回目接種後	26.5% (9例)	2.1	26.5% (9例) 29.4% (10例)
	2回目接種後	44.1% (15例)	3.9	44.1% (15例) 44.1% (15例)

（3歳以上13歳未満：0.5mL：34例）

	測定時期	HI抗体価※		中和抗体陽転率※※
		抗体陽転率	GMT変化率	
A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)株	1回目接種後	73.5% (25例)	7.7	76.5% (26例) 88.2% (30例)
	2回目接種後	79.4% (27例)	8.0	79.4% (27例) 88.2% (30例)
A/ビクトリア/210/2009(H3N2)株	1回目接種後	85.3% (29例)	6.8	97.1% (33例) 82.4% (28例)
	2回目接種後	88.2% (30例)	7.4	97.1% (33例) 88.2% (30例)
B/ブリスベン/60/2008株	1回目接種後	44.1% (15例)	3.7	58.8% (20例) 50.0% (17例)
	2回目接種後	55.9% (19例)	4.5	67.6% (23例) 52.9% (18例)

※ HI抗体価については、EMAのガイダンス(CPMP/BWP/214/96)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

欧洲医薬品庁（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）において、有効性（予防効果）と相關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回目接種後では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0.25mLのうち、6ヶ月以上1歳未満（17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23.5%（4例）、GMT変化率2.4、抗体保有率23.5%（4例））。

*【薬効薬理】^⑤

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カ月後に被接種者の77%が有効予防水準に達する。

接種後3カ月で有効予防水準が78.8%であるが、5カ月では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時ににおいて3カ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予防水準は、3カ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カ月近く短縮される。

【取扱い上の注意】

1. 接種前

- (1)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)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。

2. 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)一度針をさしたものは、当日中に使用する。

*【包 裝】

瓶入 1mL 2本

* *【主要文献】

- 1) Versluis, D. J. et al.: Antiviral Res., (suppl. 1) : 289 (1985)
- 2) (財)阪大微生物病研究会：小児を対象とした臨床成績（社内資料）
- 3) Birth Defects and Drugs in Pregnancy, 1977
- 4) 山口 晃史 他：感染症学雑誌, 84(4) : 449(2010)
- 5) 麻原 俊昭 他：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 他：インフルエンザワクチンの効果に関する研究、厚生科学研究所費補助金(新興・再興感染症研究事業)、総合研究報告書(平成9~11年度)

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

8) 根路銘 国昭：インフルエンザワクチン、ワクチンハンドブック、国立予防衛生研究所学友会編：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下さい。

一般財団法人 阪大微生物病研究会 学術課
〒565-0871 吹田市山田丘3番1号
電話 0120-280-980

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区北浜2-6-18
電話 0120-753-280

下線部は、本申請に係る変更を示す。

日本標準商品分類番号	876313
承認番号	21700AMZ00589000
薬価収載	適用外
販売開始	2005年9月

生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品^(注)

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

販売名：フルービック HA®

貯法：遮光して、10°C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）

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

【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. 上記に掲げる者の方ほか、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ゾーナル遠心機による蔗糖密度勾配遠心法により濃縮精製後、ウイルス粒子をエーテル等により処理して分解・不活化したHA画分に、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて規定濃度に混合調製した液剤である。

2. 組成

本剤は、0.5mL中に次の成分を含有する。

成 分	分 量
有効成分 (製造株)	A型株 ○○○○○○○○○(H1N1) ○○○○○○○○○(H3N2) B型株 ○○○○○○○○
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム
等張化剤	塩化ナトリウム

3. 性状

本剤は、インフルエンザウイルスのヘムアグルチニン(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）: 1.0 ± 0.3

【効能又は効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

*【用法及び用量】

6ヶ月以上3歳未満のものには0.25mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5mL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、0.5mL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。

用法及び用量に関する接種上の注意

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）

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)間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患有する者

(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」その他予防接種実施要

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（シクロスボリン製剤等）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 68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 34例中 10例 (29.4%)、3歳以上 13歳未満では 34例中 19例 (55.9%) 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 9例 (26.5%)、注射部位腫脹 6例 (17.6%)、注射部位硬結 4例 (11.8%)、3歳以上 13歳未満で注射部位紅斑 12例 (35.3%)、注射部位疼痛 10例 (29.4%)、注射部位腫脹 8例 (23.5%)、注射部位そう痒感 7例 (20.6%)、注射部位熱感 5例 (14.7%)、注射部位硬結 4例 (11.8%) 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（尋麻疹、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) アレルギー性紫斑病(頻度不明)：アレルギー性紫斑病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、紫斑等があらわ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。

(2) その他の副反応

- 1) 過敏症：接種直後から数日中に、発疹、尋麻疹、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、腹痛、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。
- 4) 神経系障害：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：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〉

	5%以上	0.1~5%未満
局所症状 (注射部位)	紅斑、腫脹、硬結、熱感、そう痒感	—
呼吸器	—	鼻漏
消化器	—	下痢
皮膚	—	湿疹
その他	—	発熱

〈3歳以上 13歳未満〉

	5%以上	0.1~5%未満
局所症状 (注射部位)	紅斑、疼痛、腫脹、そう痒感、熱感、硬結	—
呼吸器	鼻漏	咳嗽
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、妊娠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。

**【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)）0.5mL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68例を対象として、

本剤を6ヶ月以上3歳未満には0.25mL/回、3歳以上13歳未満には0.5mL/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：0.25mL：34例)

	測定時期	HI抗体価※			中和抗体陽転率※※
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体陽性率	
A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)株	1回目接種後	26.5% (9例)	2.9	29.4% (10例)	58.8% (20例)
	2回目接種後	58.8% (20例)	5.4	58.8% (20例)	85.3% (29例)
A/ビクトリア/210/2009(H3N2)株	1回目接種後	38.2% (13例)	4.4	38.2% (13例)	44.1% (15例)
	2回目接種後	76.5% (26例)	9.0	76.5% (26例)	73.5% (25例)
B/ブリスベン/60/2008株	1回目接種後	26.5% (9例)	2.1	26.5% (9例)	29.4% (10例)
	2回目接種後	44.1% (15例)	3.9	44.1% (15例)	44.1% (15例)

(3歳以上13歳未満：0.5mL：34例)

	測定時期	HI抗体価※			中和抗体陽転率※※
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体陽性率	
A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)株	1回目接種後	73.5% (25例)	7.7	76.5% (26例)	88.2% (30例)
	2回目接種後	79.4% (27例)	8.0	79.4% (27例)	88.2% (30例)
A/ビクトリア/210/2009(H3N2)株	1回目接種後	85.3% (29例)	6.8	97.1% (33例)	82.4% (28例)
	2回目接種後	88.2% (30例)	7.4	97.1% (33例)	88.2% (30例)
B/ブリスベン/60/2008株	1回目接種後	44.1% (15例)	3.7	58.8% (20例)	50.0% (17例)
	2回目接種後	55.9% (19例)	4.5	67.6% (23例)	52.9% (18例)

※ HI抗体価については、EMAのガイダンス(CPMP/BWP/214/96)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

欧洲医薬品庁（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）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回目接種後では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0.25mLのうち、6ヶ月以上1歳未満（17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23.5%（4例）、GMT変化率2.4、抗体保有率23.5%（4例））。

*【葉効薬理】^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ヵ月後に被接種者の77%が有効予防水準に達する。

接種後3ヵ月で有効予防水準が78.8%であるが、5ヵ月では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時ににおいて3ヵ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予防水準は、3ヵ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ヵ月近く短縮される。

【取扱い上の注意】

1. 接種前

- (1)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)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。

2. 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)本剤は添加物としてチメロサール（保存剤）を含有していないので、1度注射針をさし込むと容器内の無菌性が保持できなくなる。所要量を吸引後、残液がある場合でもすみやかに残液は処分すること。

【包 装】

瓶入 0.5mL 2本

**【主要文献】

- 1) Versluis, D. J. et al.: Antiviral Res., (suppl. 1) : 289 (1985)
- 2) (財)阪大微生物病研究会：小児を対象とした臨床成績（社内資料）
- 3) Birth Defects and Drugs in Pregnancy, 1977
- 4) 山口 晃史 他：感染症学雑誌, 84(4) : 449 (2010)
- 5) 麻原 俊昭 他：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 他：インフルエンザワクチンの効果に関する研究、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9～11年度）
- 7) Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. London : The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 1997 : 1-18. (EMEA/CPMP/BWP/214/96)
- 8) 根路銘 国昭：インフルエンザワクチン、ワクチンハンドブック、国立予防衛生研究所学友会編：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下さい。

一般財団法人 阪大微生物病研究会 学術課
〒565-0871 吹田市山田丘3番1号
電話 0120-280-980

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区北浜2-6-18
電話 0120-753-280

製造販売元
一般財団法人 阪大微生物病研究会
香川県観音寺市八幡町二丁目9番41号
M-8112A

販売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区北浜2-6-18

添付文書案

下線部は、本申請に係る変更を示す。

生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品^(注)

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

日本標準商品分類番号 876313

承認番号 22000AMX02415000

葉価収載 適用外

販売開始 2008年12月

販売名：フルービック HA シリンジ

貯法：遮光して、10°C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）

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

【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

【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ゾーナル遠心機による蔗糖密度勾配遠心法により濃縮精製後、ウイルス粒子をエーテル等により処理して分解・不活化したHA画分に、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて規定濃度に混合調製した液剤である。

2. 組成

本剤は、0.5mL中に次の成分を含有する。

成 分	分 量
有効成分 (製造株)	
A型株 ○○○○○○○○(H1N1)	各株のHA含量 (相当値) は、 1株当たり15μg 以上
○○○○○○○○(H3N2)	
B型株 ○○○○○○○○	
緩衝剤 リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム	1.765mg 0.27mg
等張化剤 塩化ナトリウム	4.25mg

3. 性状

本剤は、インフルエンザウイルスのヘムアグルチニン(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）: 1.0 ± 0.3

【効能又は効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

**【用法及び用量】

6ヶ月以上3歳未満のものには0.25mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5mL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、0.5mL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。

** 用法及び用量に関連する接種上の注意

1. 本剤の使用

本剤は0.25mL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。

(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) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患有する者

(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」その他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（シクロスボリン製剤等）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68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34例中10例(29.4%)、3歳以上13歳未満では34例中19例(55.9%)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9例(26.5%)、注射部位腫脹6例(17.6%)、注射部位硬結4例(11.8%)、3歳以上13歳未満で注射部位紅斑12例(35.3%)、注射部位疼痛10例(29.4%)、注射部位腫脹8例(23.5%)、注射部位そう痒感7例(20.6%)、注射部位熱感5例(14.7%)、注射部位硬結4例(11.8%)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(尋麻疹、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)があらわされることがある。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さ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)があらわさ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、AI-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわさ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があるで、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さ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) アレルギー性紫斑病(頻度不明): アレルギー性紫斑病があらわされるがあるので、観察を十分に行い、紫斑等があらわ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さ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、脊髄炎があらわされるがあるので、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。
- (2) 他の副反応
- 1) 過敏症: 接種直後から数日中に、発疹、尋麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒等があらわされることがある。
 - 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・嘔氣、腹痛、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、しづ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: 顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパシーがあらわされることがある。

5) 眼障害: ぶどう膜炎があらわされることがある。

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)

	5%以上	0.1~5%未満
局所症状 (注射部位)	紅斑、腫脹、硬結、熱感、 そう痒感	—
呼吸器	—	鼻漏
消化器	—	下痢
皮膚	—	湿疹
その他	—	発熱

(3歳以上13歳未満)

	5%以上	0.1~5%未満
局所症状 (注射部位)	紅斑、疼痛、腫脹、そう 痒感、熱感、硬結	—
呼吸器	鼻漏	咳嗽
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、妊娠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) 本剤の使用に際しては、雑菌が迷入しないよう注意する。また、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) 本剤は1人1回限りの使用とすること。

(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. 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H1N1ワクチン(A/カリフォルニア/7/2009(H1N1))0.5mL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68例を対象として、本剤を6ヶ月以上3歳未満には0.25mL/回、3歳以上13歳未満には0.5mL/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：0.25mL：34例〉

測定時期	HI抗体価※			中和抗体陽転率※※
	抗体陽転率	GMT変化率	抗体陽性率	
A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 株	1回目接種後 26.5% (9例)	2.9	29.4% (10例)	58.8% (20例)
	2回目接種後 58.8% (20例)	5.4	58.8% (20例)	85.3% (29例)
A/ピクトリア/210/2009 (H3N2) 株	1回目接種後 38.2% (13例)	4.4	38.2% (13例)	44.1% (15例)
	2回目接種後 76.5% (26例)	9.0	76.5% (26例)	73.5% (25例)
B/ブリスベン/60/2008 株	1回目接種後 26.5% (9例)	2.1	26.5% (9例)	29.4% (10例)
	2回目接種後 44.1% (15例)	3.9	44.1% (15例)	44.1% (15例)

〈3歳以上13歳未満：0.5mL：34例〉

測定時期	HI抗体価※			中和抗体陽転率※※
	抗体陽転率	GMT変化率	抗体陽性率	
A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 株	1回目接種後 73.5% (25例)	7.7	76.5% (26例)	88.2% (30例)
	2回目接種後 79.4% (27例)	8.0	79.4% (27例)	88.2% (30例)
A/ピクトリア/210/2009 (H3N2) 株	1回目接種後 85.3% (29例)	6.8	97.1% (33例)	82.4% (28例)
	2回目接種後 88.2% (30例)	7.4	97.1% (33例)	88.2% (30例)
B/ブリスベン/60/2008 株	1回目接種後 44.1% (15例)	3.7	58.8% (20例)	50.0% (17例)
	2回目接種後 55.9% (19例)	4.5	67.6% (23例)	52.9% (18例)

※ HI抗体価については、EMAのガイダンス（CPMP/BWP/214/96）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）において、有効性（予防効果）と関連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回目接種後では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0.25mLのうち、6ヶ月以上1歳未満（17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23.5%（4例）、GMT変化率2.4、抗体保有率23.5%（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カ月後に被接種者の77%が有効予防水準に達する。接種後3カ月で有効予防水準が78.8%であるが、5カ月では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時において3カ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予防水準は、3カ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カ月近く短縮される。

【取扱い上の注意】

1. 接種前

- (1)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)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。

2. 接種時

- (1)【フルービックHAシリンジの使用方法】に従い接種準備を行う。
- (2)冷蔵庫から取り出し室温になってから、シリンジ（注射器）内の液剤を泡立てないように2～3回反転し、均等にして使用する。
- (3)本剤は添加物としてチメロサール（保存剤）を含有していないので、チップキャップを取り外した後は速やかに使用する。

【包装】

シリンジ入 0.5mL 2本（注射針 2本添付）

**【主要文献】

- 1) Versluis, D. J. et al.: Antiviral Res., (suppl. 1):289 (1985)
- 2) (財)阪大微生物病研究会：小児を対象とした臨床成績（社内資料）
- 3) Birth Defects and Drugs in Pregnancy, 1977
- 4) 山口 晃史 他：感染症学雑誌, 84(4):449 (2010)
- 5) 庵原 俊昭 他：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 他：インフルエンザワクチンの効果に関する研究、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9～11年度）
- 7) Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. London : The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 1997 : 1-18. (EMEA/CPMP/BWP/214/96)
- 8) 根路銘 国昭：インフルエンザワクチン、ワクチンハンドブック、国立予防衛生研究所学友会編：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下さい。

一般財団法人 阪大微生物病研究会 学術課

〒565-0871 吹田市山田丘3番1号

電話 0120-280-980

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター

〒541-8505 大阪市中央区北浜2-6-18

電話 0120-753-280

フルービックHAシリンジの使用方法

「本剤は0.5mLシリンジ製剤である」

①ワクチン名、識別色（水色）、製造番号、最終有効年月日を確認し、証紙が貼付されている開封口からケースを開封する。

②プリスター容器にシリンジ（注射器）2本と注射針2本が入っていることを確認し、プリスター蓋フィルムを開封する。

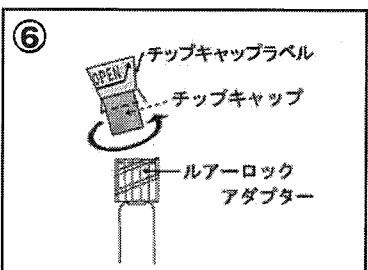
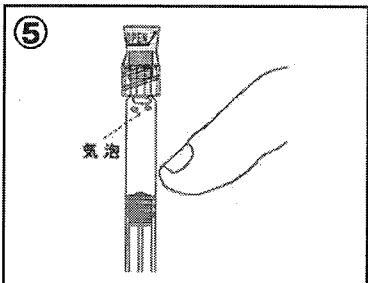
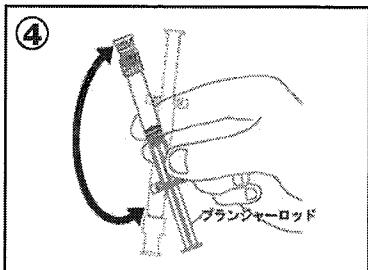
③シリンジのプランジャーロッド（押し子）に注意しながら、容器からシリンジと注射針を取り出す。

※異常な混濁、着色、異物の混入、その他の異常が認められた場合は使用しないこと。

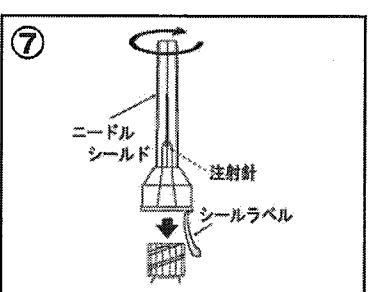
④室温になってからシリンジ内の液剤を泡立てないようにしづかに2~3回反転し、均等にする。

⑤シリンジ先端を上に向け、シリンジ胴体を指ではじき、シリンジ内の気泡を上部に集める。

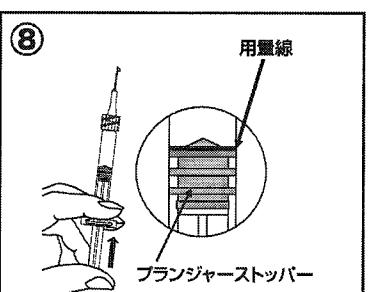
⑥シリンジ先端に包装してあるチップキャップラベルとその下に装着されているチップキャップをミシン目に沿ってひねりとる。
※チップキャップを取り外した後は、直ちに使用すること。



⑦③で取り出した注射針のシールラベルに記載されている有効年月日(EXP.)を確認した後、シールラベルをめくり、注射針をニードルシールドに入れたままルアーロックアダプターに時計回りでねじ込み、注射針を装着する。注射針がルアーロックアダプターにきちんと装着されていることを確認し、ニードルシールドを真っ直ぐ引き抜く。



⑧注射針を少し傾けて、プランジャーロッドをゆっくり押してシリンジ内の気泡を完全に抜き、プランジャーストッパー（押し子先端のゴム栓）を右図のとおり用量線に合わせ接種を行う。



効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）設定の根拠

1. 効能・効果及びその設定の根拠

(1) 効能・効果

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

(2) 設定の根拠

変更なし。

2. 用法・用量及びその設定の根拠

(1) 用法・用量

6ヶ月以上3歳未満のものには0.25mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5mL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、0.5mL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) 設定の根拠

BK-PEDFLU-2 試験において、A型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株) を単独で 2 回皮下接種する単独接種群及び既存用量群を設定した。単独接種群では 6 ヶ月以上 3 歳未満の被験者には 1 回当たり 0.25mL 及び 3 歳以上 13 歳未満の被験者には 0.5mL 接種とし、既存用量群では 3 歳以上 6 歳未満の被験者には 0.2mL 及び 6 歳以上 13 歳未満の被験者には 0.3mL 接種とし比較を行った。

その結果、3 歳以上 13 歳未満の被験者における HI 抗体陽転率は、2 回接種後では 0.5mL 接種が既存用量 (0.2 mL 又は 0.3 mL) 接種より高値であった。接種回数についてはいずれの接種群でも 1 回接種後よりも 2 回接種後が高値であった。

また、BK-PEDFLU-3 試験において、インフルエンザ HA ワクチンを 6 ヶ月以上 3 歳未満の被験者には 0.25mL 及び 3 歳以上 13 歳未満の被験者には 0.5mL を 2 回皮下接種した結果、2 回接種により、いずれの接種量でも良好な抗体産生がみられた。

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) において、有効性（予防効果）と相關する免疫原性の評価基準が定められている*。この基準を用いて免疫原性の評価を行った結果を表 1.8-1 に示した。いずれの接種用量においても 2 回目接種後では 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 0.25mL のうち、6 ヶ月以上 1 歳未満 (17 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 23.5% (4 例)、GMT変化率 2.4、抗体陽性率 23.5% (4 例))。しかし、A型については、当該年齢層においても EMA 基準を満たしており、B型については、本剤を 2 回接種することにより、EMA 基準は満たさないまでも、いずれの免疫原性指標も上昇が認められた。従って、6 ヶ月以上 1 歳未満において 0.25mL を 2 回接種する臨床的意義はあると考えた。ただし、B型については、添付文書上で 6 ヶ月以上 1 歳未満は B 型に対する発症予防効果を期待できる抗体価の上昇が得られない可能性について情報提供することとした。

表 1.8-1 抗体価の年齢区分別総合評価

(上段) : 1回目接種後、(下段) : 2回目接種後の免疫原性の結果を示す
 <0.25mL : 6ヶ月以上3歳未満>

		例数	HI抗体価			中和抗体陽転率
			抗体陽転率	GMT変化率	抗体陽性率	
A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)株	全例	34	26.5% (9例)	2.9	29.4% (10例)	58.8% (20例)
			58.8% (20例)	5.4	58.8% (20例)	85.3% (29例)
	6ヶ月以上 1歳未満	17	5.9% (1例)	1.6	5.9% (1例)	35.3% (6例)
			41.2% (7例)	3.8	41.2% (7例)	76.5% (13例)
	1歳以上 3歳未満	17	47.1% (8例)	5.3	52.9% (9例)	82.4% (14例)
			76.5% (13例)	7.7	76.5% (13例)	94.1% (16例)
	全例	34	38.2% (13例)	4.4	38.2% (13例)	44.1% (15例)
			76.5% (26例)	9.0	76.5% (26例)	73.5% (25例)
A/ピクトリア/210/2009(H3N2)株	6ヶ月以上 1歳未満	17	11.8% (2例)	2.1	11.8% (2例)	11.8% (2例)
			58.8% (10例)	6.0	58.8% (10例)	52.9% (9例)
	1歳以上 3歳未満	17	64.7% (11例)	9.4	64.7% (11例)	76.5% (13例)
			94.1% (16例)	13.6	94.1% (16例)	94.1% (16例)
	全例	34	26.5% (9例)	2.1	26.5% (9例)	29.4% (10例)
			44.1% (15例)	3.9	44.1% (15例)	44.1% (15例)
	6ヶ月以上 1歳未満	17	0.0% (0例)	1.0	0.0% (0例)	0.0% (0例)
			23.5% (4例)	2.4	23.5% (4例)	23.5% (4例)
	1歳以上 3歳未満	17	52.9% (9例)	4.3	52.9% (9例)	58.8% (10例)
			64.7% (11例)	6.5	64.7% (11例)	64.7% (11例)

<0.5mL : 3歳以上13歳未満>

		例数	HI抗体価			中和抗体陽転率
			抗体陽転率	GMT変化率	抗体陽性率	
A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)株	全例	34	73.5% (25例)	7.7	76.5% (26例)	88.2% (30例)
			79.4% (27例)	8.0	79.4% (27例)	88.2% (30例)
	3歳以上 6歳未満	18	61.1% (11例)	6.6	66.7% (12例)	77.8% (14例)
			72.2% (13例)	7.1	72.2% (13例)	77.8% (14例)
	6歳以上 13歳未満	16	87.5% (14例)	9.1	87.5% (14例)	100.0% (16例)
			87.5% (14例)	9.1	87.5% (14例)	100.0% (16例)
	全例	34	85.3% (29例)	6.8	97.1% (33例)	82.4% (28例)
			88.2% (30例)	7.4	97.1% (33例)	88.2% (30例)
A/ピクトリア/210/2009(H3N2)株	3歳以上 6歳未満	18	88.9% (16例)	6.3	94.4% (17例)	94.4% (17例)
			94.4% (17例)	7.4	94.4% (17例)	100.0% (18例)
	6歳以上 13歳未満	16	81.3% (13例)	7.3	100.0% (16例)	68.8% (11例)
			81.3% (13例)	7.3	100.0% (16例)	75.0% (12例)
	全例	34	44.1% (15例)	3.7	58.8% (20例)	50.0% (17例)
			55.9% (19例)	4.5	67.6% (23例)	52.9% (18例)
	3歳以上 6歳未満	18	66.7% (12例)	5.2	77.8% (14例)	72.2% (13例)
			77.8% (14例)	5.9	83.3% (15例)	77.8% (14例)
	6歳以上 13歳未満	16	18.8% (3例)	2.5	37.5% (6例)	25.0% (4例)
			31.3% (5例)	3.4	50.0% (8例)	25.0% (4例)

■ : 評価基準を満たさなかった数値を示す

* EMA の免疫原性の評価基準 :

HI 抗体価について、以下の基準を 1 つ以上満たすこと

- ①抗体陽転率（抗体価が「1回目接種前に1：10未満かつ接種後に1：40以上」又は「1回目接種前に1：10以上かつ変化率が4倍以上」の被験者の割合 (%)) が40%を超えること。
- ②幾何平均抗体価変化率 (GMT変化率 : 接種後幾何平均抗体価 (GMT) の1回目接種前値からの増加倍率) が2.5を超えること。
- ③抗体陽性率（抗体価が1：40以上の被験者の割合 (%)) が70%を超えること。

安全性については、いずれの接種量でも重篤な有害事象及び臨床上問題となる副反応は認められなかつた（表 1.8-2）。BK-PEDFLU-3 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 34 例中 10 例（29.4%）、3 歳以上 13 歳未満では 34 例中 19 例（55.9%）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 9 例（26.5%）、注射部位腫脹 6 例（17.6%）、注射部位硬結 4 例（11.8%）、3 歳以上 13 歳未満で注射部位紅斑 12 例（35.3%）、注射部位疼痛 10 例（29.4%）、注射部位腫脹 8 例（23.5%）、注射部位そう痒感 7 例（20.6%）、注射部位熱感 5 例（14.7%）、注射部位硬結 4 例（11.8%）であった。

表 1.8-2 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 >

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状（注射部位）	紅斑、腫脹、硬結、熱感、そう痒感	—
呼吸器	—	鼻漏
消化器	—	下痢
皮膚	—	湿疹
その他	—	発熱

<3 歳以上 13 歳未満 >

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状（注射部位）	紅斑、疼痛、腫脹、そう痒感、熱感、硬結	—
呼吸器	鼻漏	咳嗽
その他	—	発熱、倦怠感

以上の結果より、13 歳未満の小児への用法・用量は、「6 ヶ月以上 3 歳未満のものには 0.25mL を皮下に、3 歳以上 13 歳未満のものには 0.5mL を皮下におよそ 2～4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。」と変更する。

3. 接種不適当者及びその設定の根拠

(1) 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

(2) 設定の根拠

変更なし。

4. 接種要注意者及びその設定の根拠

(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) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
- (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) 設定の根拠

変更なし。

5. 用法及び用量に関する接種上の注意及びその設定の根拠

(1) 用法及び用量に関する接種上の注意

「ビケンHA」、フルービック HA

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）。

フルービック HA シリンジ

1. 本剤の使用

本剤は0.25mL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）。

(2) 設定の根拠

「ビケンHA」、フルービック HA : 変更なし。

フルービック HA シリンジ：0.25mL 接種は過量投与の可能性があるため、適正使用の観点からシ

リンジ製剤については、0.5mLのみの接種とし、「本剤は0.25mL接種対象者には使用しないこと。」の旨を注意喚起することとした。さらに「フルービックHAシリソルの使用方法」において「本剤は0.5mL 製剤である」と記載した。

6. 重要な基本的注意及びその設定の根拠

(1) 重要な基本的注意

「ビケンHA」

- (1)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。
- (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)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。
- (4)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。

フルービックHA、フルービックHAシリソル

- (1)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。
- (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。

(2) 設定の根拠

変更なし。

7. 相互作用及びその設定の根拠

(1) 併用注意（併用に注意すること）

免疫抑制剤（シクロスボリン製剤等）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。

(2) 設定の根拠

変更なし。

8. 副反応及びその設定の根拠

(1) 副反応

6ヶ月以上13歳未満の小児68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34例中10例(29.4%)、3歳以上13歳未満では34例中19例(55.9%)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9例(26.5%)、注射部位腫脹6例(17.6%)、注射部位硬結4例(11.8%)、3歳以上13歳未満で注射部位紅斑12例(35.3%)、注射部位疼痛10例(29.4%)、注射部位腫脹8例(23.5%)、注射部位そう痒感7例(20.6%)、注射部位熱感5例(14.7%)、注射部位硬結4例(11.8%)であった。

(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) アレルギー性紫斑病(頻度不明)：アレルギー性紫斑病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、紫斑等があらわ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。

(2)他の副反応

- 1) 過敏症：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

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・嘔氣、腹痛、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。
- 4) 神経系障害：顔面神經麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパシーがあらわれることがある。
- 5) 眼障害：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>

	<u>5%以上</u>	<u>0.1～5%未満</u>
<u>局所症状（注射部位）</u>	<u>紅斑、腫脹、硬結、熱感、そう痒感</u>	—
<u>呼吸器</u>	—	<u>鼻漏</u>
<u>消化器</u>	—	<u>下痢</u>
<u>皮膚</u>	—	<u>湿疹</u>
<u>その他</u>	—	<u>発熱</u>

<3歳以上13歳未満>

	<u>5%以上</u>	<u>0.1～5%未満</u>
<u>局所症状（注射部位）</u>	<u>紅斑、疼痛、腫脹、そう痒感、熱感、硬結</u>	—
<u>呼吸器</u>	<u>鼻漏</u>	<u>咳嗽</u>
<u>その他</u>	—	<u>発熱、倦怠感</u>

(2) 設定の根拠

本剤の小児を対象とした第II/III相試験の成績に基づいて記載した。

9. 高齢者への接種及びその設定の根拠

(1) 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。

(2) 設定の根拠

変更なし。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種及びその設定の根拠

(1) 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、妊娠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ないとする報告がある。

(2) 設定の根拠

変更なし。

11. 小児等への接種及びその設定の根拠

(1) 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）。

(2) 設定の根拠

本剤の小児を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験においては、6ヶ月未満の児は対象としなかったため、小児等への接種の記載を追加した。

12. 接種時の注意及びその設定の根拠

(1) 接種時の注意

「ビケンHA」、フルービック HA

(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。

フルービック HAシリソジ

(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) 本剤の使用に際しては、雑菌が迷入しないよう注意する。また、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) 本剤は1人1回限りの使用とすること。

(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。

(2) 設定の根拠

変更なし。

1.9 一般的名称に係る文書

生物学的製剤基準「インフルエンザ HA ワクチン」を添付する。

生物学的製剤基準

	平成 16 年 3 月 30 日	厚生労働省告示 第 155 号
改正	平成 17 年 7 月 25 日	厚生労働省告示 第 346 号
改正	平成 18 年 9 月 1 日	厚生労働省告示 第 479 号
改正	平成 18 年 10 月 12 日	厚生労働省告示 第 617 号
改正	平成 18 年 12 月 18 日	厚生労働省告示 第 655 号
改正	平成 19 年 1 月 26 日	厚生労働省告示 第 13 号
改正	平成 19 年 10 月 19 日	厚生労働省告示 第 341 号
改正	平成 20 年 3 月 25 日	厚生労働省告示 第 109 号
改正	平成 21 年 2 月 23 日	厚生労働省告示 第 35 号
改正	平成 21 年 3 月 31 日	厚生労働省告示 第 187 号
改正	平成 21 年 7 月 7 日	厚生労働省告示 第 353 号
改正	平成 21 年 10 月 16 日	厚生労働省告示 第 446 号

インフルエンザ HA ワクチン

1 本質及び性状

本剤は、インフルエンザウイルス（以下「ウイルス」という。）のヘムアグルチニン（以下「HA」という。）を含む澄明又はわずかに白濁した液剤である。

2 製 法

2. 1 原 材 料

2. 1. 1 製造用株

別に定めるA型及びB型株を用いる。

2. 1. 2 発育鶏卵

鶏卵を10～12日間ふ卵したもの（以下「卵」という。）を用いる。

2. 2 原 液

2. 2. 1 ウィルス浮遊液

製造用ウイルス株をそれぞれ別個に卵の尿膜腔内に接種して培養し、ウイルスの増殖したとき尿膜腔液を採り、これをそれぞれの株のウイルス浮遊液とする。

2. 2. 2 ウィルスの精製及び分画

ウイルス浮遊液を適当な方法で処理してウイルスを精製濃縮する。更にエーテル等でウイルスを分解後、速やかに脂溶剤を除去し、HA画分浮遊液を探り安定性を保持するためにホルムアルデヒド又はこれと同等な作用を有する物質を加え、それぞれの株の原液とする。

原液について、3. 1の試験を行う。

2. 3 最終バルク

原液を緩衝性の生理食塩液等で希釈混合し、3. 2. 10力価試験に適合するようにして作る。適當な保存剤及び安定剤を用いることができる。

3 試 験

3. 1 原液の試験

3. 1. 1 分画試験

3. 2. 2を準用する。

3. 1. 2 無菌試験

一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 1. 3 発熱試験

検体を生理食塩液を用いて希釈し、1mL中のウイルス含量を最終バルク1mL中の各株ウイルス合計量の1/3以上としたものを試料とする。動物の体重1kgにつき1mLを接種して、一般試験法の発熱試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 1. 4 マウス白血球数減少試験

検体を生理食塩液を用いて希釈して、最終バルクと相当濃度にしたものと試料とする。3. 2. 9を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 2 小分製品の試験

小分製品について、次の試験を行う。

3. 2. 1 pH 試験

一般試験法の pH 測定法を準用して試験するとき、6.8 ~ 8.0 でなければならない。

3. 2. 2 分画試験

密度勾配用遠心管（規格は直径 1/2、長さ 2 インチ）に、20 % 及び 50 % 分画用白糖試液を用いて全量 4.8 mL の 20 ~ 50 % しょ糖直線濃度勾配を作る。

検体を 20 % 分画用白糖試液で約 300 CCA/mL（ミラー・スタンレー変法による）又は HA の含量が約 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となるよう希釈したもの 0.2 mL を遠心管に重層し、スインギングバケット型ローターを用い、4 ± 1 °C、最大径における加重約 100000g で 90 分間遠心する。遠心直後、遠心管内容を 0.25 mL ずつに分画し、各画分の赤血球凝集価としょ糖濃度を測定し、そのときの遠心分画像からウイルス粒子の分解を確認する。遠心管内容の上層 2.5 mL と下層 2.5 mL 中の画分に分布する赤血球凝集価をそれぞれ合計したとき、又は上層及び下層のそれを合わせたものについて赤血球凝集価を測定したとき、上層分画中の赤血球凝集価が下層よりも高くなればならない。以上の成績からウイルス粒子の分解度に疑問がある場合は、電子顕微鏡により観察し、ウイルス粒子の分解が確認された場合、試験に適合するものとする。

3. 2. 3 エーテル否定試験

脂溶剤としてエーテルを用いた場合、エーテル臭を残存してはならない。

3. 2. 4 たん白質含量試験

一般試験法のたん白質定量法を準用して試験するとき、1 mL 中 240 μg 以下でなければならない。

3. 2. 5 チメロサール含量試験

保存剤としてチメロサールを用いる場合は、一般試験法のチメロサール定量法を準用して試験するとき、0.012 w/v% 以下でなければならない。

3. 2. 6 ホルムアルデヒド含量試験

一般試験法のホルムアルデヒド定量法を準用して試験するとき、0.01 w/v% 以下でなければならない。

3. 2. 7 無菌試験

一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 2. 8 異常毒性否定試験

一般試験法の異常毒性否定試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 2. 9 マウス白血球数減少試験

3. 2. 9. 1 材料

検体及びマウス白血球数減少試験用参照インフルエンザワクチン（以下「毒性参照品」という。）を用いる。毒性参照品の希生理食塩液による。

3. 2. 9. 2 試験

毒性参照品を適当な対数的等間隔で合計 3 段階以上の希釈を作る。4 週齢のマウス 5 匹以上を 1 群とし、検体及び毒性参照品の各希釈に 1 群ずつを用いる。1 匹当たり 0.5 mL ずつを 1 回腹腔内に注射する。別に対照としてマウス 10 匹以上に生理食塩液 0.5 mL を 1 回腹腔内に注射する。注射の 12 ~ 18 時間後に動物の末梢白血球数を測定する。

3. 2. 9. 3 判定

試験の成績を統計学的に処理して毒性参照品に対して相対比較するとき、検体のマウスの白血球数減少活性は、対照マウスの白血球数の 80 % に相当する活性以下でなければならない。

3. 2. 10 力価試験

一元放射免疫拡散試験又は卵中和試験を行う。

3. 2. 10. 1 一元放射免疫拡散試験

標準抗原及び参照抗インフルエンザ HA 抗血清を用いて HA の含量（相当値）を測定する。

3. 2. 10. 1. 1 材料

検体、標準インフルエンザ HA 抗原（一元放射免疫拡散試験用）（以下「標準抗原」という。）及び本剤に含まれるそれぞれのウイルス株に対応する特定量の参照抗インフルエンザ HA 抗血清を含むアガロースゲル（以下「SRD プレート」という。）を用いる。

3. 2. 10. 1. 2 試験

検体及び標準抗原は、適当な界面活性剤により前処理を行う。

0.05w/v% アジ化ナトリウム加 Dulbecco リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液（pH7.4）を用いて、検体及び標準抗原についてそれぞれ適当な希釈を作り、SRD プレート上に調製されたウエルに適当な一定量ずつ分注して SRD プレートが乾燥しないように湿った容器中に 20 ~ 25 °C で 18 時間以上置く。次いで、SRD プレートを水洗し、乾燥させた後染色処理をし、染色された拡散円の直径を調べる。

3. 2. 10. 1. 3 判定

試験の成績を統計学的に処理して検体中の HA の含量（相当値）を求めるとき、1 株当たり $15 \mu\text{g}/0.5\text{mL}$ 以上でなければならない。

3. 2. 10. 2 卵中和試験

マウスを免疫し、産生された中和抗体価を卵を用いて測定する。

3. 2. 10. 2. 1 材料

検体、参照インフルエンザ HA ワクチン（卵中和試験用）（以下「参考品」という。）及び本剤に含まれるそれぞれのウイルス株感染卵の尿膜腔液（以下「攻撃用ウイルス浮遊液」という。）を用いる。

攻撃用ウイルス浮遊液は、その 0.1mL 中に $10^3 \sim 10^6 \text{ EID}_{50}$ のウイルスを含むものとする。

検体及び参考品の希釈は、ブイヨンによる。

3. 2. 10. 2. 2 試験

検体及び参考品をそれぞれ 5 を底とする対数等間隔で適当な段階希釈を作る。

4 週齢のマウス 10 匹以上を 1 群とし、各希釈に 1 群ずつを用いる。1 匹当たり 0.5mL を 1 回腹腔内に注射する。

免疫注射の 21 日後に、すべての動物からほぼ等量ずつ採血し、各群ごとに集めて血清を探る。各群の血清をブイヨンで 2 倍に希釈する。血清希釈と各攻撃用ウイルス浮遊液との等量を採り、よく混ぜて 34 ± 1 °C に 60 分間置いた後、各混合をそれぞれ 5 個以上の卵に 1 個当たり 0.2mL を尿膜腔内に注射して 34 ± 1 °C に 2 日間置く。次いで 2 ~ 5 °C に一夜置き、それぞれの卵の尿膜腔液を個別に採り、ニワトリ赤血球を用いて血球凝集を調べる。

また、各攻撃用ウイルス浮遊液を適当に段階希釈して卵に接種し、それぞれの EID_{50} が所定の範囲内にあることを確かめる。

3. 2. 10. 2. 3 判定

試験の成績を統計学的に処理して比較するとき、検体の中和抗体産生能は参考品と同等かそれ以上でなければならぬ。

3. 2. 11 不活化試験

卵 6 個以上を用い、1 個当たり検体 0.2mL を尿膜腔内に注射して 34 ± 1 °C に 3 日間置いた後、それぞれの卵の尿膜腔液を集め、これを試料として再び同様に操作する。

試料を注射した卵の尿膜腔液についてニワトリ赤血球凝集試験を行うとき、いずれも陰性でなければならない。ただし、陽性の卵のある場合には、その尿膜腔液を等量ずつ混合し、その 0.2mL ずつを卵 6 個以上の尿膜腔内に注射して 34 ± 1 °C に

3 日間置いた後、その尿膜腔液についてニワトリ赤血球凝集試験を行うとき、いずれも陰性でなければならない。

3. 2. 12 マウス体重減少試験

4 週齢のマウス 5 匹以上を用い、1 匹当たり検体 0.5mL を腹腔内に注射して約 24 時間後の体重を測定する。測定値を統計学的に処理して比較するとき、その平均値は、注射前の値と同等かそれ以上でなければならない。

3. 2. 13 表示確認試験

ニワトリ赤血球凝集反応によって行う。

4 貯法及び有効期間

有効期間は、1 年とする。

5 その 他

5. 1 名称の変更

必要により A 型又は B 型の単味ワクチンとした場合は、例えば『A 型インフルエンザ HA ワクチン』のように、その型名を本剤の名称に付け、更に特定の株のみを含む場合には、その型と株名を付ける。

5. 2 表示事項

含有する HA の由来するウイルス株名及び 1mL 中の含有量。

5. 3 添付文書等記載事項

1. ウィルスの分解法

2. 次の用法及び用量。ただし、承認された用法及び用量がこれと異なる場合には、当該用法及び用量とする。

0.5mL 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 0.3mL、1 歳から 6 歳未満のものには 0.2mL、1 歳未満のものには 0.1mL ずつ 2 回注射する。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめを添付する。

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

[現行]

化 学 名 ・ 別 名	一般的名称：インフルエンザHAワクチン
構 造 式	なし
効 能 ・ 効 果	インフルエンザの予防
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	劇薬
市 販 名 及 び 有効成分・分量	市販名：「ビケンHA」 フルービックHA フルービックHAシリソジ 有効成分・分量：1 mL にインフルエンザウイルスを HA 含量(相当値)として 1 株当たり 30 µg 以上
毒 性	該当資料なし
副 反 応	該当資料なし
会 社 名	一般財団法人阪大微生物病研究会 原体：製造、製剤：製造

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

[追加]

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0.25mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5mL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、0.5mL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 反 応	<p>小児（第II/III相試験）（治験実施計画書番号：BK-PEDFLU-2 及び BK-PEDFLU-3）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>3歳以上 13歳未満</th> <th>6ヶ月以上 3歳未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>安全性評価例数</td> <td>74</td> <td>74</td> </tr> <tr> <td>発現例数（発現率）</td> <td>49 (66.2%)</td> <td>30 (40.5%)</td> </tr> <tr> <td>注射部位紅斑</td> <td>37 (50.0%)</td> <td>24 (32.4%)</td> </tr> <tr> <td>注射部位腫脹</td> <td>30 (40.5%)</td> <td>18 (24.3%)</td> </tr> <tr> <td>注射部位疼痛</td> <td>23 (31.1%)</td> <td>5 (6.8%)</td> </tr> <tr> <td>注射部位そう痒感</td> <td>20 (27.0%)</td> <td>4 (5.4%)</td> </tr> <tr> <td>注射部位熱感</td> <td>16 (21.6%)</td> <td>6 (8.1%)</td> </tr> <tr> <td>注射部位硬結</td> <td>6 (8.1%)</td> <td>6 (8.1%)</td> </tr> <tr> <td>発熱</td> <td>6 (8.1%)</td> <td>5 (6.8%)</td> </tr> <tr> <td>鼻漏</td> <td>5 (6.8%)</td> <td>4 (5.4%)</td> </tr> <tr> <td>倦怠感</td> <td>4 (5.4%)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>4 (5.4%)</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>—；発現なし</p>		3歳以上 13歳未満	6ヶ月以上 3歳未満	安全性評価例数	74	74	発現例数（発現率）	49 (66.2%)	30 (40.5%)	注射部位紅斑	37 (50.0%)	24 (32.4%)	注射部位腫脹	30 (40.5%)	18 (24.3%)	注射部位疼痛	23 (31.1%)	5 (6.8%)	注射部位そう痒感	20 (27.0%)	4 (5.4%)	注射部位熱感	16 (21.6%)	6 (8.1%)	注射部位硬結	6 (8.1%)	6 (8.1%)	発熱	6 (8.1%)	5 (6.8%)	鼻漏	5 (6.8%)	4 (5.4%)	倦怠感	4 (5.4%)	—	頭痛	4 (5.4%)	—
	3歳以上 13歳未満	6ヶ月以上 3歳未満																																						
安全性評価例数	74	74																																						
発現例数（発現率）	49 (66.2%)	30 (40.5%)																																						
注射部位紅斑	37 (50.0%)	24 (32.4%)																																						
注射部位腫脹	30 (40.5%)	18 (24.3%)																																						
注射部位疼痛	23 (31.1%)	5 (6.8%)																																						
注射部位そう痒感	20 (27.0%)	4 (5.4%)																																						
注射部位熱感	16 (21.6%)	6 (8.1%)																																						
注射部位硬結	6 (8.1%)	6 (8.1%)																																						
発熱	6 (8.1%)	5 (6.8%)																																						
鼻漏	5 (6.8%)	4 (5.4%)																																						
倦怠感	4 (5.4%)	—																																						
頭痛	4 (5.4%)	—																																						
会 社 名	一般財団法人阪大微生物病研究会 原体：製造、製剤：製造																																							

1.12 添付資料一覧

モジュール	項目		報告書タイトル
第 5 部	臨床試験報告書		
	5.3.5.1.1	別添 1	BK-FLU の免疫原性に関する小児臨床試験 (治験実施計画書番号 : BK-PEDFLU-2) 治験総括報告書
	5.3.5.1.2	別添 3	BK-FLU の健康小児を対象とした臨床試験 (治験実施計画書番号 : BK-PEDFLU-3) 治験総括報告書
	5.3.6	別添 2	過去 3 年間に報告された副反応の発生状況について インフルエンザ HA ワクチン (2007~2009 年度) A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株) (2009 年度)
	5.3.6	別添 4	過去 3 年間に報告された副反応の発生状況について インフルエンザ HA ワクチン (2008~2010 年度 (1 月末まで)) A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株) (2009~2010 年度 (1 月末まで))
	5.3.7	別冊	症例一覧 (BK-PEDFLU-2 及び BK-PEDFLU-3)
	5.3.7	別冊	有害事象一覧 (BK-PEDFLU-2 及び BK-PEDFLU-3)