

インフルエンザHAワクチン「生研」  
Flu-シリンジ「生研」  
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  
デンカ生研株式会社に帰属するものであり、当該情報を  
適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

デンカ生研株式会社

インフルエンザHAワクチン「生研」  
Flu-シリンジ「生研」

第1部（モジュール1）：  
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.4 特許状況

デンカ生研株式会社



#### 1.4 特許状況



インフルエンザHAワクチン「生研」  
Flu-シリンジ「生研」

第1部（モジュール1）：  
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デンカ生研株式会社



## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 起原又発見の経緯

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。インフルエンザに関連する症状は、突然の発熱、頭痛、筋肉痛、全身倦怠感などの全身症状と鼻水、咽頭痛、咳などの呼吸器症状であり、他の感冒性疾患に比べて全身症状が強いことが特徴である。

インフルエンザは、規模の変動は見られるものの毎年流行しており、この流行の原因はウイルス表面に存在する HA (Hemagglutinin : ヘムアグルチニン) たん白質の抗原性が毎年少しずつ変化するために、人の持つインフルエンザ特異抗体が、抗原性が連続変異したウイルスを完全に中和が出来ないからであると考えられている。ワクチンに含まれる抗原のウイルス型が、流行ウイルス型と一致する限りは現行のインフルエンザ HA ワクチンで高い有効率が示され、例えば施設入所の高齢者では 82% でインフルエンザを契機とした死亡阻止効果が認められるなど、重症化を含め個人の感染防御に有効とされている<sup>1)</sup>。

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 型のウイルスはヒトだけに感染するが、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、HA と NA (Neuraminidase : ノイラミニダーゼ) 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。

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中和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とされている。これまで、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) など、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、パンデミックが引き起こされてきた。

1997 年には香港で高病原性鳥インフルエンザ (H5N1) のトリからヒトへの感染事例が認められ、2003 年以降高い死亡率を伴う感染報告がされ、高病原性鳥インフルエンザの流行がニワトリ等で起こったことから、ヒトでのパンデミックに備えてわが国でも沈降インフルエンザワクチン (H5N1 株) が開発された。

現在 H5N1 インフルエンザウイルスがヒトでのパンデミックに移行する様相はみられていないが、2009 年 4 月にはブタ由来と考えられる新型インフルエンザ A (H1N1) が突如メキシコで発生し、瞬く間に全世界に広まるところとなった。この新型インフルエンザ A (H1N1) については、WHO が 2009 年 6 月 12 日にフェーズ 6 を宣言して 21 世紀初のパンデミックとなり、わが国でも実際に WHO の称するところの「パンデミック (H1N1) 2009」が、2009～2010 年にかけてのインフルエンザ流行の主役をなすところとなった。

デンカ生研株式会社がインフルエンザワクチンの製造を始めたのは 1951 年にさかのぼり、当

初のワクチンはインフルエンザウイルスを発育鶏卵で増殖させて鶏赤血球で吸着後、遊出させて精製する全粒子ワクチンであった。

その後ワクチンの小児接種への必要性が高まると共に一層の安全性が要求されるようになり、Davenport ら<sup>2)</sup>によるインフルエンザウイルスの HA 画分を精製したワクチンの発表をきっかけに、全身性及び局所における副反応を減少させた現行のエーテル処理インフルエンザ HA ワクチンが開発されて、デンカ生研株式会社もこのワクチンに切り替えを行い 1972 年 4 月に新しく製造承認を得た。

現行ワクチンであるインフルエンザ HA ワクチン「生研」の製造承認取得後は、品質の向上を進め、ワクチンに安定剤として添加されていたゼラチンの除去（2000 年 4 月）、また、保存剤として添加されているチメロサールの減量（2002 年 7 月）のための製造承認事項一部変更承認を得て今日に至っている。また、接種の利便性向上のため、同一製剤をプレフィルドシリンジ入りとした追加剤型である Flu-シリンジ「生研」の製造承認を 2003 年 8 月に取得した。

インフルエンザ HA ワクチンは、毎年 WHO の推奨株を参考に厚生労働省より指定されるインフルエンザワクチン製造用ウイルス株を用いて製造され、その本質は、株別に発育鶏卵でウイルスを培養し、精製、不活化、エーテル処理して各株ウイルスの HA が規定量以上含まれるよう調製した水性注射剤である。

パンデミック（H1N1）2009 は H1 型であるが、2009～2010 年シーズン向けに用意されていた季節性インフルエンザワクチン（H1N1、H3N2、B 型の HA 抗原を各 15 µg/0.5 mL 以上含む 3 価ワクチン）では新型インフルエンザ A（H1N1）に対する免疫原性がないことが判明したことから、規制当局の指導により、デンカ生研株式会社を含む国内インフルエンザワクチン製造 4 所社（他に、財団法人化学及血清療法研究所、財団法人阪大微生物病研究会及び学校法人北里研究所の 3 社）では、急遽、パンデミック（H1N1）2009 に対する WHO の推奨株を用いて季節性インフルエンザ HA ワクチンの製造販売承認書に基づいて 1 価ワクチンの製造を行って対処した。

一方、パンデミック（H1N1）2009 はその発生の様子から過去に様々なインフルエンザウイルスに暴露されたことのない若い年代における感染例が多く報告され、しかも下気道から肺野を侵されて重篤化する病態が多く報告されたことから、特に小児における感染防御が喫緊の課題になることとなった。

わが国における季節性インフルエンザワクチンの接種量は「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。」となっている。しかし WHO 推奨及び欧米での接種量<sup>3, 4)</sup>は「3 歳以上は 0.5 mL、3 歳未満は 0.25 mL 接種」である。

過去しばしば、本邦で一線の医療に当たる医師からは、乳幼児におけるインフルエンザワクチンの有効性が不十分と感じられること、それはわが国で規定されているワクチン接種量が少ないからではないのかという疑問が提起されてきた<sup>5)</sup>。また最近、神谷ら<sup>6)</sup>は平成 20 年度厚

生労働科学研究費補助金分担研究において、季節性インフルエンザ HA ワクチンを用いて WHO 推奨用量に基づいて接種を行った群とわが国の承認用量に基づいた過去の接種群とを比較して、H1 に対する HI 抗体が接種前 10 倍以下で 2 回接種後 40 倍以上になった小児の割合が、0 歳児は過去の調査では 20.0%であったものが 0.25 mL 接種を行ったところ 66.7~81.8%であったとし、1~3 歳では過去 61.6%であったものが 0.25 mL 接種を行って 58.7~76.8%、3~5 歳では過去 61.1%であったものが 0.5 mL 接種を行って 70.7~71.4%、6~12 歳では過去 57.9%であったものが 0.5 mL 接種を行って 60.5~62.9%と、年齢の低い層では現在の承認用量が十分でないことを明らかにしている。

そこで、小児の現行の用法・用量について見直しを行うため、WHO 推奨用量を用いて、新型インフルエンザ A (H1N1) ワクチン単独接種又は新型 H1N1 と季節性インフルエンザ HA ワクチンの同時接種を行い免疫原性と安全性の評価を行うこととした。

### 1.5.2 開発の経緯

治験は当初、新型インフルエンザ A (H1N1) がパンデミックの様相を見せ始めており、なるべく自然感染の影響を受けずに評価できるよう早期に着手する必要があると考えられたことから、XXXXXXXXXXによる医師主導の治験として DNK-PEDFLU-1 の 1 試験が行われた。当該試験の実施時には、XXXXXXXXXXによる医師主導の治験として、インフルエンザワクチンを製造販売する国内 4 所社それぞれにおいて、各社の用意する治験薬を用いて、同一プロトコル（例外として、XXXXXXXXXXのみ従来の用法・用量を用いる比較群を設けた）で同時に試験が行われた。

臨床試験に先立つ小児の用法・用量に関する免疫原性と安全性の非臨床試験の実施は、得られる情報がワクチンの場合限られていると考えられること、既にインフルエンザ HA ワクチンは実地臨床の場において、治験の対象とする年齢層でも長らくの使用実績があること、また、新型インフルエンザ A (H1N1) のパンデミックを抑えての時間的な制約もあったことから検討は行わなかった。

DNK-PEDFLU-1 試験では、新型インフルエンザ A (H1N1) ワクチン単独接種群 40 例、及び新型インフルエンザ A (H1N1) ワクチンと季節性インフルエンザ HA ワクチンとの同時接種群 40 例の、6 ヶ月以上 13 歳未満の健康小児計 80 例の症例が得られた。この 80 例の解析では、神谷らが報告するとおり、6 ヶ月から 3 歳未満の乳幼児に 0.25 mL を 2 回接種したときと 3 歳以上 13 歳未満の小児に 0.5 mL を接種したときの免疫原性は同等であり、しかも安全性については両者に特段の差はみられず、ともに良好に忍容された。この成績により、用法用量を WHO 推奨及び欧米での接種量である「3 歳以上は 0.5 mL、3 歳未満は 0.25 mL 接種」に改めることは、本報においても小児のインフルエンザ感染防御の向上に有用であると考えられたことから、製造販売承認事項一部変更承認申請を 2010 年 4 月 28 日に行った。

しかしながら、特に 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、臨床試験の被験者数は極めて限られており、申請用量について免疫原性、安全性の情報を追加提出する必要があると考えられたことから、デンカ生研株式会社自らが治験依頼者となる DNK-PEDFLU-2 試験を追加して実施することとなった。

この追加試験の実施時は年度が替わり、パンデミック（H1N1）2009の収束と共に、当該年度は再び3価の季節性ワクチンのみの製造体制に移行しており、治験に用いるワクチン株の違い及び単価ワクチンとの同時接種群はないなど、DNK-PEDFLU-1試験時から試験条件に若干の違いが生じている。

このためDNK-PEDFLU-2試験では、1歳未満に加えて、接種用量が変更となる年齢層、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接種対象とし、各年齢群15例ずつの計60症例を収集して、有効性、安全性の解析を行った。

DNK-PEDFLU-2試験の結果においても、DNK-PEDFLU-1試験の結果を再現する成績が得られ、WHO推奨用量を皮下に2回接種することで、健康小児の1歳未満含めて4つの年齢群のいずれにおいてもインフルエンザウイルスに対する抗体産生が確かめられた。また、安全性の評価でもこれらの2つの試験の間で大きな違いはなく、神谷らの報告<sup>6)</sup>と比較しても、デンカ生研株式会社のインフルエンザHAワクチンを小児に対してWHO推奨用量により接種することで副反応や有害事象のリスクが特に増大することはないと考えられる結果であった。

以上の開発の経緯を図1.5-1に示した。

試験	2009年	2010年	2011年
品質	該当しない		
非臨床	実施していない		
臨床	■ ————— ■ 第Ⅱ/Ⅲ相試験 (DNK-PEDFLU-1)	△ 4 一変申請	8 ————— 3 第Ⅱ/Ⅲ相試験 (DNK-PEDFLU-2)

図 1.5-1 開発の経緯

### 1.5.3 申請製剤、申請効能以外の開発

該当するものはない。

### 1.5.4 参考文献

- 1) 神谷 齊ほか、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）
- 2) Davenport, F.M. et al.: J. Lab. clin. Med., 1964; 63:5

- 3) World Health Organization: Influenza vaccines. WHO Weekly Epid Record; 2005 80:279-287
- 4) CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. MMWR 2009; 58 (No. RR-8)
- 5) 田村 大輔ほか、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;79:427-432
- 6) 神谷 齊ほか、小児におけるインフルエンザワクチン接種量と効果に関する研究、第13回日本ワクチン学会学術集会、プログラム・抄録集; 2009:107-108

インフルエンザHAワクチン「生研」  
Flu-シリンジ「生研」

第1部（モジュール1）：  
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況

デンカ生研株式会社



## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

本剤は、海外に輸出されていない。

インフルエンザHAワクチン「生研」  
Flu-シリンジ「生研」

第1部（モジュール1）：  
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

デンカ生研株式会社



## 1.7 同種同効品一覧表

生物学的製剤基準インフルエンザ HA ワクチンは、本邦ではデンカ生研株式会社を含めて 4 所社から製造販売されている。0.5 mL、1.0 mL 及び 10 mL 容のバイアル入り、また 0.5 mL プレフィルドシリンジ入りの剤型があり、保存剤の種類ないし有無について違いがあるが、有効成分（製造株）、用法・用量、接種不適合者、接種上の注意等に関しては、基本的に統一されている。

インフルエンザ HA ワクチン「生研」（バイアル入り）と各社の代表的な製品を対比させた一覧表を表 1.7-1 及び表 1.7-2 に示した。また、Flu-シリンジ「生研」（プレフィルドシリンジ入り）と各社の代表的な製品を対比させた一覧表を表 1.7-3 及び表 1.7-4 に示した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表（バイアル製剤-1）

一般的名称	インフルエンザHAワクチン A型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）	インフルエンザHAワクチン A型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）
販売名	インフルエンザHAワクチン「生研」 A型インフルエンザHAワクチンH1N1「生研」	ビケンHA A型インフルエンザHAワクチンH1N1「ビケン」
会社名	デンカ生研株式会社	財団法人 阪大微生物病研究会
承認年月日	昭和61年3月10日	昭和57年3月26日
再評価年月日	—	—
再審査年月日	—	—
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
剤型	水性注射剤	水性注射剤
組成	<p>本剤は、1 mL中に次の成分・分量を含有する。</p> <p>有効成分（製造株） インフルエンザHAワクチン「生研」について、 A/ブリスベン/59/2007（H1N1）株（Aソ連型） A/ウルグアイ/716/2007（H3N2）株（A香港型） B/ブリスベン/60/2008株 各株のHA含量（相当値）は、1株あたり30 µg以上</p> <p>A型インフルエンザHAワクチンH1N1「生研」について、 A/カリフォルニア/7/2009（H1N1）株 HA含量（相当値）は、30 µg以上</p> <p>添加物 ホルマリン（ホルムアルデヒド換算）： 0.0026w/v%以下 チメロサール：0.004 mg 塩化ナトリウム：8.5 mg リン酸水素ナトリウム水和物：1.725 mg リン酸二水素カリウム：0.25 mg</p>	<p>本剤は、1 mL中に次の成分を含有する。</p> <p>有効成分（製造株） ビケンHAについて、 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株あたり30 µg以上</p> <p>※ Aソ連型 ※※ A香港型</p> <p>A型インフルエンザHAワクチンH1N1「ビケン」について、 A/カリフォルニア/7/2009（H1N1） HA含量（相当値）は、30 µg以上</p> <p>緩衝剤 リン酸水素ナトリウム水和物：3.53 mg リン酸二水素ナトリウム：0.54 mg 等張化剤 塩化ナトリウム：8.50 mg 保存剤 チメロサール：0.008 mg</p>
性状	<p>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</p>	<p>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</p>
効能・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。

表 1.7-1 同種同効品一覧表（バイアル製剤-1）（続き）

一般的名称	インフルエンザHAワクチン A型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）	インフルエンザHAワクチン A型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）
販売名	インフルエンザHAワクチン「生研」 A型インフルエンザHAワクチンH1N1「生研」	ビケンHA A型インフルエンザHAワクチンH1N1「ビケン」
用法・用量	<p>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、3歳から13歳未満の者には0.5 mL、3歳未満の者には0.25 mLずつ2回注射する。</p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>用法・用量に関連する接種上の注意</p> <p>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。</p> <p>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）。</p> </div> <p>_____：下線部は今回の一変申請に伴い変更した箇所を示す。</p>	<p>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。</p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>用法及び用量に関連する接種上の注意</p> <p>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。</p> <p>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）。</p> </div> <p style="text-align: center;">（脚註参照）</p>
接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）	<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 明らかな発熱を呈している者</li> <li>(2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者</li> <li>(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</li> <li>(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</li> </ol>	<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 明らかな発熱を呈している者</li> <li>2. 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者</li> <li>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</li> <li>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</li> </ol>
接種上の注意	<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(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</li> </ol>	<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(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</li> </ol>

註) 用法・用量について、本一変申請と同一内容で一変申請中。

表 1.7-1 同種同効品一覧表（バイアル製剤-1）（続き）

一般的名称	インフルエンザHA ワクチン A型インフルエンザHA ワクチン (H1N1 株)	インフルエンザHA ワクチン A型インフルエンザHA ワクチン (H1N1 株)
販売名	インフルエンザHA ワクチン「生研」 A型インフルエンザHA ワクチンH1N1「生研」	ビケンHA A型インフルエンザHA ワクチンH1N1「ビケン」
接種上の注意	<p>(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</p> <p>(3) 過去にけいれんの既往のある者</p> <p>(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</p> <p>(5) 気管支喘息のある者</p> <p>(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</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) インフルエンザHA ワクチン「生研」について、 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。</p> <p>A型インフルエンザHA ワクチンH1N1「生研」について、 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。</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ル（水銀化合物）を含有している。チメロサル含有製剤の投与（接種）により、過敏症（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、痒痒等）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 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</p>	<p>(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</p> <p>(3) 過去にけいれんの既往のある者</p> <p>(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</p> <p>(5) 気管支喘息のある者</p> <p>(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</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) ビケンHAについて、 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。</p> <p>A型インフルエンザHA ワクチンH1N1「ビケン」について、 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。</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ル（水銀化合物）を含有している。チメロサル含有製剤の投与（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。</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 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</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表（バイアル製剤-1）（続き）

一般的名称	インフルエンザHAワクチン A型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）	インフルエンザHAワクチン A型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）
販売名	インフルエンザHAワクチン「生研」 A型インフルエンザHAワクチンH1N1「生研」	ビケンHA A型インフルエンザHAワクチンH1N1「ビケン」
接種上の注意	<p>いおそれがあるので、併用に注意すること。</p> <p>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）</p> <p>(1) 重大な副反応</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>5) 肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）、<math>\gamma</math>-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。</p> <p>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。</p> <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、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、痒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、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>いおそれがあるので、併用に注意すること。</p> <p>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）</p> <p>(1) 重大な副反応</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>5) 肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）、<math>\gamma</math>-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。</p> <p>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。</p> <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、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、痒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、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>

表 1.7-1 同種同効品一覧表（バイアル製剤-1）（続き）

一般的名称	インフルエンザHAワクチン A型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）	インフルエンザHAワクチン A型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）
販売名	インフルエンザHAワクチン「生研」 A型インフルエンザHAワクチンH1N1「生研」	ビケンHA A型インフルエンザHAワクチンH1N1「ビケン」
接種上の注意	<p>3) 局所症状：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等を確認することがあるが、通常、2～3日中に消失する。</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ため、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るなら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。</p>	<p>3) 局所症状：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等を確認することがあるが、通常、2～3日中に消失する。</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ため、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るなら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。</p>
添付文書作成年月日	平成●年●月	平成 21 年 10 月

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (バイアル製剤-2)

一般的名称	インフルエンザHAワクチン A型インフルエンザHAワクチン(H1N1株)	インフルエンザHAワクチン A型インフルエンザHAワクチン(H1N1株)
販売名	インフルエンザHAワクチン「北研」 A型インフルエンザHAワクチンH1N1「北研」	インフルエンザHAワクチン“化血研”TF A型インフルエンザHAワクチンH1N1「化血研」
会社名	学校法人 北里研究所	財団法人 化学及血清療法研究所
承認年月日	昭和61年2月28日	平成19年6月19日
再評価年月日	—	—
再審査年月日	—	—
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
剤型	水性注射剤	水性注射剤
組成	<p>本剤は、1 mL中に次の成分・分量を含有する。</p> <p>有効成分（製造株）</p> <p>インフルエンザHAワクチン「北研」について、                  A型株                  A/プリズベン/59/2007 (H1N1) ※                  A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2) ※※                  B型株                  B/プリズベン/60/2008                  各株のHA含有量（相当値）は、1株あたり30 µg以上</p> <p style="text-align: center;">※ Aソ連型 ※※ A香港型</p> <p>A型インフルエンザHAワクチンH1N1「北研」について、                  A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)                  HA含有量（相当値）は、30 µg以上</p> <p>安定剤                  ホルマリン：0.1 µL以下</p> <p>緩衝剤                  リン酸水素ナトリウム水和物：2.51 mg                  リン酸二水素カリウム：0.408 mg                  塩化ナトリウム：8.3 mg</p> <p>分散剤                  ポリソルベート80：0.1 µL以下</p> <p>保存剤                  チメロサール：0.005 mg</p>	<p>本剤は、1 mL中に次の成分を含有する。</p> <p>有効成分（製造株）</p> <p>インフルエンザHAワクチン“化血研”TFについて、                  A/プリズベン/59/2007 (H1N1) 株 *                  A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2) 株 **                  B/プリズベン/60/2008 株                  各株のHA含有量（相当値）は1株あたり30 µg以上</p> <p style="text-align: center;">* Aソ連型 ** A香港型</p> <p>A型インフルエンザHAワクチンH1N1「化血研」について、                  A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)                  HA含有量（相当値）は30 µg以上</p> <p>添加物                  ホルマリン（ホルムアルデヒドとして）：                  0.01w/v%以下                  フェノキシエタノール：0.0045 mL                  塩化ナトリウム：8.1 mg                  リン酸水素ナトリウム水和物：2.5 mg                  リン酸二水素カリウム：0.4 mg</p>
性状	<p>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。</p> <p>pH：6.8～8.0                  浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約1</p>	<p>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。</p> <p>pH：6.8～8.0                  浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約1</p>
効能・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。

表 1.7-2 同種同効品一覧表（バイアル製剤-2）（続き）

<p>一般的名称</p>	<p>インフルエンザHAワクチン A型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）</p>	<p>インフルエンザHAワクチン A型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）</p>
<p>販売名</p>	<p>インフルエンザHAワクチン「北研」 A型インフルエンザHAワクチンH1N1「北研」</p>	<p>インフルエンザHAワクチン“化血研”TF A型インフルエンザHAワクチンH1N1「化血研」</p>
<p>用法・用量</p>	<p>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。</p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>用法・用量に関連する接種上の注意</p> <p>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。</p> <p>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）。</p> </div> <p style="text-align: center;">（脚註参照）</p>	<p>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。</p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>用法・用量に関連する接種上の注意</p> <p>(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。</p> <p>(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）。</p> </div> <p style="text-align: center;">（脚註参照）</p>
<p>接種不相当者（予防接種を受けることが適当でない者）</p>	<p>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。</p> <p>(1) 明らかな発熱を呈している者</p> <p>(2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者</p> <p>(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</p> <p>(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</p>	<p>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。</p> <p>(1) 明らかな発熱を呈している者</p> <p>(2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者</p> <p>(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</p> <p>(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</p>
<p>接種上の注意</p>	<p>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。</p> <p>(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</p>	<p>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。</p> <p>(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</p>

註) 用法・用量について、本一変申請と同一内容で一変申請中。

表 1.7-2 同種同効品一覧表（バイアル製剤-2）（続き）

一般的名称	インフルエンザHA ワクチン A型インフルエンザHA ワクチン (H1N1 株)	インフルエンザHA ワクチン A型インフルエンザHA ワクチン (H1N1 株)
販売名	インフルエンザHA ワクチン「北研」 A型インフルエンザHA ワクチンH1N1「北研」	インフルエンザHA ワクチン“化血研”TF A型インフルエンザHA ワクチンH1N1「化血研」
接種上の注意	<p>(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</p> <p>(3) 過去にけいれんの既往のある者</p> <p>(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</p> <p>(5) 気管支喘息のある者</p> <p>(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</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) インフルエンザHA ワクチン「北研」について、 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。 A型インフルエンザHA ワクチンH1N1「北研」について、 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。</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ル（水銀化合物）を含有している。チメロサル含有製剤の投与（接種）により、過敏症（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、痒痒等）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 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</p>	<p>(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</p> <p>(3) 過去にけいれんの既往のある者</p> <p>(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</p> <p>(5) 気管支喘息のある者</p> <p>(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</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) インフルエンザHA ワクチン“化血研”TFについて、 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。 A型インフルエンザHA ワクチンH1N1「化血研」について、 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。</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 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</p>

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (バイアル製剤-2) (続き)

一般的名称	インフルエンザHAワクチン A型インフルエンザHAワクチン (H1N1株)	インフルエンザHAワクチン A型インフルエンザHAワクチン (H1N1株)
販売名	インフルエンザHAワクチン「北研」 A型インフルエンザHAワクチンH1N1「北研」	インフルエンザHAワクチン「化血研」TF A型インフルエンザHAワクチンH1N1「化血研」
接種上の注意	<p>いおそれがあるので、併用に注意すること。</p> <p>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)</p> <p>(1) 重大な副反応</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>5) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、<math>\gamma</math>-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。</p> <p>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。</p> <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、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、痒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、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>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。</p> <p>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)</p> <p>(1) 重大な副反応</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>5) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、<math>\gamma</math>-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。</p> <p>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。</p> <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、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。</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、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>

表 1.7-2 同種同効品一覧表（バイアル製剤-2）（続き）

一般的名称	インフルエンザHAワクチン A型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）	インフルエンザHAワクチン A型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）
販売名	インフルエンザHAワクチン「北研」 A型インフルエンザHAワクチンH1N1「北研」	インフルエンザHAワクチン“化血研”TF A型インフルエンザHAワクチンH1N1「化血研」
接種上の注意	<p>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。</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ため、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>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。</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ため、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いとする報告がある。</p> <p>7. 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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>
添付文書作成年月日	平成 21 年 10 月	平成 21 年 10 月

表 1.7-3 同種同効品一覧表（シリンジ製剤-1）

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
販売名	Flu-シリンジ「生研」	フルービック HA シリンジ
会社名	デンカ生研株式会社	財団法人 阪大微生物病研究会
承認年月日	平成 15 年 8 月 1 日	平成 20 年 11 月 17 日
再評価年月日	—	—
再審査年月日	—	—
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
剤型	水性注射剤	水性注射剤
組成	<p>本剤は、0.5 mL 中に次の成分・分量を含有する。</p> <p>有効成分（製造株）</p> <p>A/ブリスベン/59/2007 (H1N1) 株 (A ソ連型) A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2) 株 (A 香港型) B/ブリスベン/60/2008 株 各株の HA 含量（相当値）は、1 株あたり 15 µg 以上</p> <p>添加物</p> <p>ホルマリン（ホルムアルデヒド換算）： 0.0026w/v%以下 チメロサル：0.002 mg 塩化ナトリウム：4.25 mg リン酸水素ナトリウム水和物：0.863 mg リン酸二水素カリウム：0.125 mg</p>	<p>本剤は、0.5 mL 中に次の成分を含有する。</p> <p>有効成分（製造株）</p> <p>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 株 各株の HA 含量（相当値）は、1 株あたり 15 µg 以上</p> <p>※ A ソ連型 ※※ A 香港型</p> <p>緩衝剤 リン酸水素ナトリウム水和物：1.765 mg リン酸二水素ナトリウム：0.27 mg 等張化剤 塩化ナトリウム：4.25 mg</p>
性状	<p>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。</p> <p>pH：6.8～8.0 浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1</p>	<p>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。</p> <p>pH：6.8～8.0 浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.0±0.3</p>
効能・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。

表 1.7-3 同種同効品一覧表（シリンジ製剤-1）（続き）

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
販売名	Flu-シリンジ「生研」	フルービック HA シリンジ
用法・用量	<p>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。<u>ただし、3 歳から 13 歳未満の者には 0.5 mL、3 歳未満の者には 0.25 mL ずつ 2 回注射する。</u></p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>用法・用量に関連する接種上の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の使用 本剤は 0.5 mL シリンジ製剤である。</li> <li>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。</li> <li>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）。</li> </ol> </div> <p>_____：下線部は今回の一変申請に伴い変更した箇所を示す。</p>	<p>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。</p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>用法及び用量に関連する接種上の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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）。</li> </ol> </div> <p style="text-align: center;">（脚註参照）</p>
接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）	<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 明らかな発熱を呈している者</li> <li>(2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者</li> <li>(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</li> <li>(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</li> </ol>	<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 明らかな発熱を呈している者</li> <li>2. 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者</li> <li>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</li> <li>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</li> </ol>
接種上の注意	<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(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</li> </ol>	<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(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</li> </ol>

註）用法・用量について、本一変申請と同一内容で一変申請中。

表 1.7-3 同種同効品一覧表（シリンジ製剤-1）（続き）

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
販売名	F I u-シリンジ「生研」	フルービック HA シリンジ
接種上の注意	<p>(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</p> <p>(3) 過去にけいれんの既往のある者</p> <p>(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</p> <p>(5) 気管支喘息のある者</p> <p>(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</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」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。</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ル（水銀化合物）を含有している。チメロサル含有製剤の投与（接種）により、過敏症（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、瘙癢等）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（シクロスポリン製剤等）等との関係</p> <p>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>(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</p> <p>(3) 過去にけいれんの既往のある者</p> <p>(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</p> <p>(5) 気管支喘息のある者</p> <p>(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</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」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。</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（シクロスポリン製剤等）等との関係</p> <p>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>

表 1.7-3 同種同効品一覧表（シリンジ製剤-1）（続き）

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
販売名	Flu-シリンジ「生研」	フルービック HA シリンジ
接種上の注意	<p>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）</p> <p>(1) 重大な副反応</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>5) 肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）、<math>\gamma</math>-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。</p> <p>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。</p> <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、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、痒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、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>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）</p> <p>(1) 重大な副反応</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>5) 肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）、<math>\gamma</math>-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。</p> <p>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。</p> <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、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。</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、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>

表 1.7-3 同種同効品一覧表（シリンジ製剤-1）（続き）

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
販売名	Flu-シリンジ「生研」	フルービック HA シリンジ
接種上の注意	<p>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。</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いとする報告がある。</p> <p>7. 接種時の注意 Flu-シリンジ「生研」の使用方法に従い接種準備を行うこと。 (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、本剤を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。</p>	<p>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。</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) 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。</p>
添付文書作成年月日	平成●年●月	平成21年10月

表 1.7-4 同種同効品一覧表（シリンジ製剤-2）

一般的名称	インフルエンザHAワクチン A型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）
販売名	インフルエンザHAワクチン「S北研」シリンジ A型インフルエンザHAワクチンH1N1「S北研」シリンジ
会社名	学校法人 北里研究所
承認年月日	平成20年7月11日
再評価年月日	—
再審査年月日	—
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品
剤型	水性注射剤
組成	<p>本剤は、0.5 mL 中に次の成分・分量を含有する。</p> <p>有効成分（製造株）</p> <p>インフルエンザHAワクチン「S北研」シリンジについて、 A型株 A/プリズベン/59/2007（H1N1） ※ A/ウルグアイ/716/2007（H3N2） ※※ B型株 B/プリズベン/60/2008 各株のHA含有量（相当値）は、1株あたり15 µg以上</p> <p>※ Aソ連型 ※※ A香港型</p> <p>A型インフルエンザHAワクチンH1N1「S北研」シリンジについて、 A/カリフォルニア/7/2009（H1N1） HA含量（相当値）は、15 µg以上</p> <p>安定剤 ホルマリン：0.05 µL以下</p> <p>緩衝剤 リン酸水素ナトリウム水和物：1.255 mg リン酸二水素カリウム：0.204 mg 塩化ナトリウム：4.15 mg</p> <p>分散剤 ポリソルベート 80：0.05 µL以下</p>
性状	<p>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。</p> <p>pH：6.8～8.0 浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約1</p>
効能・効果	本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

表 1.7-4 同種同効品一覧表（シリンジ製剤-2）（続き）

一般的名称	インフルエンザHAワクチン A型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）
販売名	インフルエンザHAワクチン「S北研」シリンジ A型インフルエンザHAワクチンH1N1「S北研」シリンジ
用法・用量	<p>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。</p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>用法・用量に関連する接種上の注意</p> <p>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。</p> <p>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）。</p> </div> <p style="text-align: center;">（脚註参照）</p>
接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）	<p>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。</p> <p>(1) 明らかな発熱を呈している者</p> <p>(2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者</p> <p>(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</p> <p>(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</p>
接種上の注意	<p>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）</p> <p>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。</p> <p>(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</p>

註) 用法・用量について、本一変申請と同一内容で一変申請中。

表 1.7-4 同種同効品一覧表（シリンジ製剤-2）（続き）

<p>一般的名称</p>	<p>インフルエンザHAワクチン                  A型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）</p>
<p>販売名</p>	<p>インフルエンザHAワクチン「S北研」シリンジ                  A型インフルエンザHAワクチンH1N1「S北研」シリンジ</p>
<p>接種上の注意</p>	<p>(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</p> <p>2. 重要な基本的注意                  (1)                  インフルエンザHAワクチン「S北研」シリンジについて、                  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。                  A型インフルエンザHAワクチンH1N1「S北研」シリンジについて、                  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。</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。                  (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                  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。</p>

表 1.7-4 同種同効品一覧表（シリンジ製剤-2）（続き）

一般的名称	インフルエンザHAワクチン A型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）
販売名	インフルエンザHAワクチン「S北研」シリンジ A型インフルエンザHAワクチンH1N1「S北研」シリンジ
接種上の注意	<p>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）</p> <p>(1) 重大な副反応</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>5) 肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）、<math>\gamma</math>-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。</p> <p>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。</p> <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、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、痒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、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>

表 1.7-4 同種同効品一覧表（シリンジ製剤-2）（続き）

一般的名称	インフルエンザ HA ワクチン A型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)
販売名	インフルエンザ HA ワクチン「S北研」シリンジ A型インフルエンザ HA ワクチン H1N1「S北研」シリンジ
接種上の注意	<p>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。</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ため、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いとする報告がある。</p> <p>7. 接種時の注意 (1) 接種用器具 インフルエンザ HA ワクチン「S北研」シリンジについて、 【インフルエンザ HA ワクチン「S北研」シリンジの使用法】に従い接種準備を行うこと。 A型インフルエンザ HA ワクチン H1N1「S北研」シリンジについて、 【A型インフルエンザ HA ワクチン H1N1「S北研」シリンジの使用法】に従い接種準備を行うこと。</p> <p>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。（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。）</p> <p>(2) 接種時 1) 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、本剤を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。</p> <p>(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。</p>
添付文書作成年月日	平成 21 年 10 月

インフルエンザHAワクチン「生研」  
Flu-シリンジ「生研」

第1部（モジュール1）：  
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

注）最新の添付文書を参照する。

デンカ生研株式会社



## 1.8 添付文書（案）

### 1.8.1 添付文書（案）

インフルエンザ HA ワクチン「生研」及びFlu-シリンジ「生研」の添付文書の改訂後の案を本項末に添付した。

### 1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

#### 1. 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。

（下線部：変更箇所）

#### 2. 用法・用量の設定根拠

季節性インフルエンザワクチンの用量は WHO 推奨及び欧米では「3歳以上は0.5 mL、3歳未満では0.25 mL接種」となっている<sup>1, 2)</sup>。これに対して本邦では「13才以上では成人と同じく0.5 mL、6歳から13歳未満の者には0.3 mL、1歳から6歳未満の者には0.2 mL、1歳未満の者には0.1 mL」と細分化されており、近年、特に年齢の低い層では投与量が少ないことに原因して十分な抗体産生が得られていないのではないかと指摘する報告<sup>3)</sup>が出されている。

そこで、2009年秋にデンカ生研株式会社のインフルエンザ HA ワクチン「生研」（以下、季節性インフルエンザ3価ワクチン）及び2009年のパンデミックに対処するために製造した A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1「生研」（以下、新型 A（H1N1）単価ワクチン）を用いて、WHO 推奨及び欧米での用量に準拠して、6ヵ月以上3歳未満の乳幼児に対して0.25 mLを2回接種、3歳以上13歳未満の小児に対して0.5 mLを2回接種して有効性（免疫原性）及び安全性について比較する試験（試験番号：DNK-PEDFLU-1）を行った。本試験は前述の2つの年齢群を更に2群に分け、新型 A（H1N1）単価ワクチンの単独接種群と、新型 A（H1N1）単価ワクチンと季節性インフルエンザ3価ワクチンの同時接種群を設ける非盲検無作為割付群間比較試験で実施した。また、2010年秋には、新型 A（H1N1）を含んだインフルエンザ3価ワクチンを用いて、6ヵ月以上3歳未満に0.25 mLを2回接種、3歳以上13歳未満に0.5 mLを2回接種して有効性（免疫原性）及び安全性について検討する試験（試験番号：DNK-PEDFLU-2）を実施した。

DNK-PEDFLU-1 試験及び DNK-PEDFLU-2 試験の抗体価（幾何平均値）の成績をそれぞれ表 1.8-1、表 1.8-2 に示した。

DNK-PEDFLU-1 試験では、単独接種群の新型 A 型株（H1N1）HA 抗原に対する HI 抗体価及び新型 A 型株（H1N1）に対する中和抗体価、同時接種群の新型 A 型株（H1N1）、季節性 A 型株（H1N1）、A 型株（H3N2）及び B 型株の各 HA 抗原に対する HI 抗体価及び新型 A 型株（H1N1）

に対する中和抗体価の幾何平均抗体価は、6ヵ月以上3歳未満、3歳以上13歳未満いずれも接種回数に応じて高くなる若しくは高値のままで推移した。

DNK-PEDFLU-2 試験では、新型A型株（H1N1）、A型株（H3N2）及びB型株の各HA抗原に対するHI抗体価及びこれら3株に対する中和抗体価の幾何平均抗体価は、6ヵ月以上3歳未満、3歳以上13歳未満いずれも接種回数に応じて高くなる若しくは高値のままで推移した。

表 1.8-1 6ヵ月以上3歳未満の年齢群に0.25 mL、3歳以上13歳未満の年齢群に0.5 mLを2回接種したときのHI抗体価並びに中和抗体価の幾何平均抗体価（DNK-PEDFLU-1）

年齢群	接種群	採血時期	解析対象例数	HI抗体価				中和抗体価
				新型A型株(H1N1)	A型株(H1N1)	A型株(H3N2)	B型株	新型A型株(H1N1)
6ヵ月以上 3歳未満	単独接種	接種前	20	5.0	10.0	5.0	5.0	5.0
		1回目接種後	20	20.0	13.2	5.4	8.1	25.5
		2回目接種後	20	60.6	10.0	5.7	6.8	113.1
	同時接種	接種前	20	5.0	13.7	8.7	6.2	5.4
		1回目接種後	20	17.4	72.1	25.5	20.0	20.0
		2回目接種後	20	72.1	105.6	95.1	34.8	144.2
3歳以上 13歳未満	単独接種	接種前	20	6.4	165.9	34.6	12.9	8.1
		1回目接種後	20	109.3	185.1	37.2	20.0	154.5
		2回目接種後	20	139.3	148.7	48.0	16.7	278.6
	同時接種	接種前	20	6.8	85.7	42.9	14.6	7.6
		1回目接種後	20	54.6	177.5	109.3	54.6	80.0
		2回目接種後	20	113.1	165.6	160.0	51.0	177.5

新型A型株（H1N1）：A/California/7/2009（H1N1）  
A型株（H1N1）：A/Brisbane/59/2007（H1N1）  
A型株（H3N2）：A/Uruguay/716/2007（H3N2）  
B型株：B/Brisbane/60/2008

表 1.8-2 6ヵ月以上3歳未満の年齢群に0.25 mL、3歳以上13歳未満の年齢群に0.5 mLを2回接種したときのHI抗体価並びに中和抗体価の幾何平均抗体価（DNK-PEDFLU-2）

年齢群	採血時期	解析対象例数	HI抗体価			中和抗体価		
			新型A型株(H1N1)	A型株(H3N2)	B型株	新型A型株(H1N1)	A型株(H3N2)	B型株
6ヵ月以上 3歳未満	接種前	30	11.0	7.8	5.1	14.8	5.4	5.2
	1回目接種後	30	24.6	37.3	9.5	40.0	18.7	7.2
	2回目接種後	30	66.5	124.1	20.0	139.3	76.4	12.0
3歳以上 13歳未満	接種前	30	34.8	36.5	19.5	94.0	23.5	20.0
	1回目接種後	30	206.3	149.3	62.0	485.0	139.3	52.8
	2回目接種後	29	258.1	203.2	78.1	721.2	203.2	63.0

新型A型株（H1N1）：A/California/7/2009（H1N1）  
A型株（H3N2）：A/Victoria/210/2009（H3N2）  
B型株：B/Brisbane/60/2008

神谷ら<sup>3)</sup>は平成20年度厚生労働科学研究費補助金分担研究において、季節性インフルエンザHAワクチン（フルービックHA、VAXGRIPの2種類）を用いてWHO推奨用量に基づいて接種を行った群とわが国の承認用量に基づいた過去の接種データとを比較している。

DNK-PEDFLU-1及びDNK-PEDFLU-2試験の結果は、神谷らが報告したWHO推奨用量スタディの結果と接種条件やワクチン株は異なるもののほぼ同様であったことから、年齢の低い層において、より確実な抗体価の上昇を得るためには、既存用量よりもWHO推奨用量を接種したほうがよいと考える。

本邦ではインフルエンザ HA ワクチンの有効性（免疫原性）を評価する指標の定めはないが、欧州医薬品庁（EMA）のガイドライン<sup>4)</sup>にある基準が現在最も参考になると考えられる。EMA ガイドラインでは有効性に関して次に挙げる 3 項目の成人の基準が設定され、うち 1 項目以上で基準が満たされるべきとされている。

- (1) 抗体陽転率について、「HI 抗体価が接種前に 10 倍未満かつ接種後 40 倍以上」又は「HI 抗体価が接種前に 10 倍以上かつ抗体価の変化率が 4 倍以上」の割合が 40%より大
- (2) 抗体価変化率について、幾何平均抗体価（GMT）の接種前後の増加倍率が 2.5 倍より大
- (3) 抗体保有率について、HI 抗体価 40 倍以上の割合が 70%より大

この基準に照らして、DNK-PEDFLU-1 試験を評価した結果を表 1.8-3（6 ヶ月以上 3 歳未満：0.25 mL、2 回接種）及び表 1.8-4（3 歳以上 13 歳未満：0.5 mL、2 回接種）に、DNK-PEDFLU-2 試験を評価した結果を表 1.8-5（6 ヶ月以上 3 歳未満：0.25 mL、2 回接種）及び表 1.8-6（3 歳以上 13 歳未満：0.5 mL、2 回接種）に示した。

DNK-PEDFLU-1 試験では、新型 A 型株（H1N1）の HA 抗原に対する HI 抗体価及び新型 A 型株（H1N1）に対する中和抗体価の抗体陽転率は、単独接種群、同時接種群の 6 ヶ月以上 3 歳未満、3 歳以上 13 歳未満いずれも 1 回目接種後より 2 回目接種後の方が高く、2 回目接種後においては 70%より高値を示した。一方、季節性インフルエンザに対する HI 抗体の抗体陽転率（同時接種群）は、2 回接種を行って、6 ヶ月以上 3 歳未満に比し、3 歳以上 13 歳未満では低値を示し、70%より高値であったのは 6 ヶ月以上 3 歳未満の A（H1N1）及び A（H3N2）だけで、3 歳以上 13 歳未満では該当するものはなかった。3 歳以上 13 歳未満では 1 回目接種前より季節性インフルエンザに対する各株の HI 抗体価の高い被験者が多く、薬剤接種前より基礎免疫を保有していた被験者では抗体応答の頭打ち現象のため、治験薬の 2 回接種による抗体価の更なる上昇がみられなかったものと考えられる。ちなみに、接種前抗体価 40 倍未満の部分集団では、2 回接種後の抗体陽転率は、6 ヶ月以上 3 歳未満と 3 歳以上 13 歳未満で同程度の高値が示され、少数例における検討ながら、治験薬接種による抗体産生を裏付ける結果が得られている。

EMA の季節性インフルエンザワクチンの評価基準では、新型インフルエンザ A（H1N1）に対する HI 抗体価は、2 回接種後においては 6 ヶ月以上 3 歳未満、3 歳以上 13 歳未満ともに、単独接種群、同時接種群いずれも 3 項目すべての基準を満たした。同時接種群における季節性インフルエンザ（A/ブリスベン/59/2007（H1N1）、A/ウルグアイ/716/2007（H3N2）、B/ブリスベン/60/2008）に対する HI 抗体価は、2 回接種後においては 6 ヶ月以上 3 歳未満でそれぞれ 3、3、2 項目を、3 歳以上 13 歳未満ではそれぞれ 1、3、1 項目を満たした。

DNK-PEDFLU-2 試験では、新型 A 型株（H1N1）、A 型株（H3N2）及び B 型株の各 HA 抗原に対する HI 抗体価の抗体陽転率は、6 ヶ月以上 3 歳未満、3 歳以上 13 歳未満いずれも 1 回目接種後よりも 2 回目接種後のほうが高く、抗体陽転率が 70%より高値を示したものは、1 回目接種後では、3 歳以上 13 歳未満の新型 A 型株（H1N1）、2 回目接種後では、6 ヶ月以上 3 歳未満の A 型株（H3N2）、3 歳以上 13 歳未満の新型 A 型株（H1N1）であった。

表 1.8-3 6 ヶ月以上 3 歳未満の年齢群に 0.25 mL を 2 回接種したときの、HI 抗体価でみる抗体陽転率、抗体変化率、抗体保有率、並びに中和抗体価でみる抗体陽転率 (DNK-PEDFLU-1)

(表 2.5.4.5.1-2 改変)

評価項目	判定基準	新型A (H1N1) 単価ワクチン のみ接種	新型A (H1N1) 単価ワクチンと季節性インフルエンザ3価ワクチン の同時接種 (両腕)			
		N=20	N=20			
HI 抗体価		新型 A (H1N1) 株	新型 A (H1N1) 株	季節性 A (H1N1) 株	季節性 A (H3N2) 株	季節性 B株
抗体陽転率	> 40%	75.0%	85.0%	80.0%	80.0%	60.0%
抗体変化率	> 2.5倍	12.1	14.4	7.7	10.9	5.7
抗体保有率	> 70%	75.0%	85.0%	85.0%	85.0%	60.0%
中和抗体価		新型 A (H1N1) 株	新型 A (H1N1) 株			
抗体陽転率		90.0%	85.0%			

表 1.8-4 3 歳以上 13 歳未満の年齢群に 0.5 mL を 2 回接種したときの、HI 抗体価でみる抗体陽転率、抗体変化率、抗体保有率、並びに中和抗体価でみる抗体陽転率 (DNK-PEDFLU-1)

(表 2.5.4.5.1-4 改変)

評価項目	判定基準	新型A (H1N1) 単価ワクチン のみ接種	新型A (H1N1) 単価ワクチンと季節性インフルエンザ3価ワクチン の同時接種 (両腕)			
		N=20	N=20			
HI 抗体価		新型 A (H1N1) 株	新型 A (H1N1) 株	季節性 A (H1N1) 株	季節性 A (H3N2) 株	季節性 B株
抗体陽転率	> 40%	75.0%	70.0%	25.0%	45.0%	30.0%
抗体変化率	> 2.5倍	21.9	16.6	1.9	3.7	3.5
抗体保有率	> 70%	80.0%	80.0%	95.0%	95.0%	70.0%
中和抗体価		新型 A (H1N1) 株	新型 A (H1N1) 株			
抗体陽転率		90.0%	90.0%			

表1.8-3及び表1.8-4における各株の詳細は次のとおり

新型 A (H1N1) 株 : A/California/7/2009 (H1N1)  
 季節性 A (H1N1) 株 : A/Brisbane/59/2007 (H1N1)  
 季節性 A (H3N2) 株 : A/Uruguay/716/2007 (H3N2)  
 季節性 B 株 : B/Brisbane/60/2008

EMA の季節性インフルエンザワクチンの評価基準では、新型インフルエンザ A (H1N1) に対する HI 抗体価は、2 回接種後においては 6 ヶ月以上 3 歳未満で 2 項目、3 歳以上 13 歳未満で 3 項目すべての基準を満たした。季節性インフルエンザ (A/ビクトリア/210/2009 (H3N2)、B/ブリスベン/60/2008) に対する HI 抗体価は、2 回接種後においては 6 ヶ月以上 3 歳未満でそれぞれ 3、1 項目を、3 歳以上 13 歳未満でいずれも 3 項目すべての基準を満たした。

表 1.8-5 6 ヶ月以上 3 歳未満の年齢群に 0.25 mL を 2 回接種したときの、HI 抗体価でみる抗体陽転率、抗体価変化率、抗体保有率、並びに中和抗体価でみる抗体陽転率 (DNK-PEDFLU-2) (表 2.5.4.5.1-17 改変)

評価項目	判定基準	新型A (H1N1) 株	季節性 A (H3N2) 株	季節性 B株
		N=30		
<b>HI 抗体価</b>				
抗体陽転率	>40%	66.7%	100.0%	36.7%
抗体価変化率	>2.5倍	6.1	16.0	3.9
抗体保有率	>70%	66.7%	100.0%	36.7%
<b>中和抗体価</b>				
抗体陽転率		73.3%	90.0%	23.3%

表 1.8-6 3 歳以上 13 歳未満の年齢群に 0.5 mL を 2 回接種したときの、HI 抗体価でみる抗体陽転率、抗体価変化率、抗体保有率、並びに中和抗体価でみる抗体陽転率 (DNK-PEDFLU-2) (表 2.5.4.5.1-17 改変)

評価項目	判定基準	新型A (H1N1) 株	季節性 A (H3N2) 株	季節性 B株
		N=29		
<b>HI 抗体価</b>				
抗体陽転率	>40%	89.7%	69.0%	55.2%
抗体価変化率	>2.5倍	7.4	5.6	4.0
抗体保有率	>70%	100.0%	96.6%	86.2%
<b>中和抗体価</b>				
抗体陽転率		82.8%	82.8%	55.2%

表1.8-5及び表1.8-6における各株の詳細は次のとおり

新型 A (H1N1) 株 : A/California/7/2009 (H1N1)  
 季節性 A (H3N2) 株 : A/Victoria/210/2009 (H3N2)  
 季節性 B 株 : B/ Brisbane/60/2008

以上より、6 ヶ月以上 3 歳未満には 0.25 mL を 2 回接種、3 歳以上 13 歳未満には 0.5 mL を 2 回接種することにより EMA ガイドラインに示される成人の免疫原性の基準を満たす抗体価の上昇が確認され、WHO 推奨用量の接種によりワクチンの免疫原性の目安となる抗体陽転率、幾何抗体価変化率、抗体保有率が得られることが明らかである。

また、接種回数について、DNK-PEDFLU-1 試験では、接種前抗体価が低い 6 ヶ月以上 3 歳未

満の場合は1回接種よりも2回接種の方が有用であるが、3歳以上13歳未満の場合は接種前抗体価が低い新型A(H1N1)インフルエンザについてみると1回接種よりも2回接種の方が有用であるのに対して、季節性インフルエンザとして毎年流行している各株に対して2回接種後は抗体応答の頭打ち現象がみられた。このため、季節性に限定すると、1回接種でも充分である可能性もあるが、新たに登場した新型A(H1N1)インフルエンザで見ると、抗原性の不連続変異を起こした新しいウイルス株に対して着実に抗体産生がなされていることから、3歳以上13歳未満の小児においても2回接種がより望ましいと考える。

DNK-PEDFLU-2試験では、新型A型株(H1N1)、A型株(H3N2)及びB型株の各HA抗原に対するHI抗体価及びこれら3株に対する中和抗体価の抗体陽転率、抗体価変化率及び抗体保有率は、6ヵ月以上3歳未満、3歳以上13歳未満いずれも接種回数に応じて高くなる若しくは高値での推移であり、いずれの株についても1回接種よりも2回接種の方がより有用であった。

接種間隔について、現行の用法用量は成人を含めて「およそ1~4週間」である。しかし、今回小児に対する用法用量の見直しで行ったDNK-PEDFLU-1及びDNK-PEDFLU-2試験は接種間隔を3週間±7日間で行った。今回の用法用量の評価のよりどころとした抗体産生に関する成績は、接種間隔を2~4週間とした場合のものであり、2週間未満の間隔で接種を行った場合の実際の成績は得られていないことから、小児における接種間隔については「およそ2~4週間」と改めた。

安全性について、DNK-PEDFLU-1及びDNK-PEDFLU-2試験で治験期間中に発現した副反応を年齢区分別（接種量別）で集計した結果を表1.8-7~表1.8-10に示した。

DNK-PEDFLU-1試験では、全接種群の副反応の発現例数は6ヵ月以上3歳未満（0.25 mL接種）では40例中20例（50.0%）、3歳以上13歳未満（0.5 mL接種）では40例中32例（80.0%）であった。接種部位反応の副反応は、6ヵ月以上3歳未満（0.25 mL接種）16例（40.0%）、3歳以上13歳未満（0.5 mL接種）29例（72.5%）、全身性反応の副反応は6ヵ月以上3歳未満（0.25 mL接種）5例（12.5%）、3歳以上13歳未満（0.5 mL接種）11例（27.5%）であった。

DNK-PEDFLU-2試験では副反応の発現例数は6ヵ月以上3歳未満（0.25 mL接種）では30例中16例（53.3%）、3歳以上13歳未満（0.5 mL接種）では30例中28例（93.3%）であった。接種部位反応の副反応は、6ヵ月以上3歳未満（0.25 mL接種）11例（36.7%）、3歳以上13歳未満（0.5 mL接種）28例（93.3%）、全身性反応の副反応は6ヵ月以上3歳未満（0.25 mL接種）14例（46.7%）、3歳以上13歳未満（0.5 mL接種）16例（53.3%）であった。

いずれの試験でも接種部位反応及び全身性反応の副反応はともに、6ヵ月以上3歳未満（0.25 mL接種）より3歳以上13歳未満（0.5 mL接種）の発現例数が多く、DNK-PEDFLU-1試験においては、単独接種群と同時接種群別に分けた場合でも同様の傾向であった。6ヵ月以上3歳未満（0.25 mL接種）及び3歳以上13歳未満（0.5 mL接種）のいずれにおいても特筆すべき副反応はなかった。

DNK-PEDFLU-1試験において、全接種群で発現頻度が高い有害事象は、接種部位反応では、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位そう痒感、注射部位疼痛、注射部位熱感、全身性反応

では、鼻漏、発熱、倦怠感、上気道の炎症、頭痛、気管支炎であった。

また、発現頻度が高い副反応は、接種部位反応では、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位そう痒感、注射部位疼痛、注射部位熱感であり、全身性反応では、倦怠感、鼻漏であった。

6ヵ月以上3歳未満で発現頻度が10%以上の副反応は、接種部位反応では、注射部位紅斑37.5%（15/40例）、注射部位腫脹20.0%（8/40例）、注射部位そう痒感15.0%（6/40例）、注射部位熱感12.5%（5/40例）であり、全身性反応ではなかった。3歳以上13歳未満で発現頻度が10%以上の副反応は、接種部位反応では、注射部位紅斑65.0%（26/40例）、注射部位腫脹50.0%（20/40例）、注射部位そう痒感47.5%（19/40例）、注射部位疼痛45.0%（18/40例）、注射部位熱感27.5%（11/40例）であり、全身性反応では、倦怠感12.5%（5/40例）であった。

DNK-PEDFLU-2試験において、全体で発現頻度が高い有害事象は、接種部位反応では、注射部位紅斑、注射部位熱感、注射部位腫脹、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位硬結であり、全身性反応では、鼻咽頭炎、鼻漏であった。

また、発現頻度が高い副反応は、有害事象と同様に接種部位反応では、注射部位紅斑、注射部位熱感、注射部位腫脹、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位硬結であり、全身性反応では、鼻咽頭炎、鼻漏であった。

6ヵ月以上3歳未満で発現頻度が高い副反応は、接種部位反応では、注射部位紅斑36.7%（11/30例）、注射部位熱感16.7%（5/30例）、注射部位硬結16.7%（5/30例）、注射部位腫脹13.3%（4/30例）、注射部位疼痛13.3%（4/30例）、注射部位そう痒感10.0%（3/30例）であり、全身性反応では、鼻咽頭炎16.7%（5/30例）、鼻漏10.0%（3/30例）であった。3歳以上13歳未満で発現頻度が高い副反応は、接種部位反応では、注射部位紅斑83.3%（25/30例）、注射部位熱感70.0%（21/30例）、注射部位腫脹63.3%（19/30例）、注射部位疼痛60.0%（18/30例）、注射部位そう痒感50.0%（15/30例）、注射部位硬結36.7%（11/30例）であり、全身性反応では、鼻漏16.7%（5/30例）、鼻咽頭炎13.3%（4/30例）、倦怠感10.0%（3/30例）、頭痛10.0%（3/30例）であった。

DNK-PEDFLU-1試験において、いずれかの群で発現率5%以上の接種部位の副反応の発現までの日数の平均は、1回目接種後、2回目接種後のいずれでもほとんどが接種1日後までであり、持続日数の平均は、全て3日以内であった。DNK-PEDFLU-2試験において、いずれかの群で発現率5%以上の接種部位の副反応の発現までの日数の平均は、1回目接種後、2回目接種後のいずれも接種1日後までであり、持続日数の平均は、1回目接種後のそう痒感が4.4日であったがそれ以外は4日以内であった。

DNK-PEDFLU-1及びDNK-PEDFLU-2試験において、発現した有害事象に対して無処置あるいは併用薬の使用もみられたが、安全性に関して臨床的に重大な問題のある有害事象はみられなかった。重篤な有害事象はDNK-PEDFLU-2試験において、誤嚥性肺炎を発現した被験者が1.7%（1/60例、1件）認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。

表 1.8-7 有害事象・副反応の年齢区分別発現率（DNK-PEDFLU-1）

（表 2.5.5.5.5-1 引用）

解析対象：安全性解析対象集団

接種回：全期間

接種群	年齢区分	発現部位	解析対象 例数	有害事象				副反応			
				例数			件数	例数			件数
				発現 例数	発現率 (%)	95%信頼区間		発現 例数	発現率 (%)	95%信頼区間	
単独+同時	全体	接種部位+全身	80	69	86.3	76.7~92.9	399	52	65.0	53.5~75.3	287
		接種部位		45	56.3	44.7~67.3	265	45	56.3	44.7~67.3	265
		全身		52	65.0	53.5~75.3	134	16	20.0	11.9~30.4	22
	6ヵ月以上3歳未満	接種部位+全身	40	33	82.5	67.2~92.7	147	20	50.0	33.8~66.2	71
		接種部位		16	40.0	24.9~56.7	64	16	40.0	24.9~56.7	64
		全身		29	72.5	56.1~85.4	83	5	12.5	4.2~26.8	7
	3歳以上13歳未満	接種部位+全身	40	36	90.0	76.3~97.2	252	32	80.0	64.4~90.9	216
		接種部位		29	72.5	56.1~85.4	201	29	72.5	56.1~85.4	201
		全身		23	57.5	40.9~73.0	51	11	27.5	14.6~43.9	15
単独接種群	全体	接種部位+全身	40	34	85.0	70.2~94.3	139	26	65.0	48.3~79.4	94
		接種部位		22	55.0	38.5~70.7	79	22	55.0	38.5~70.7	79
		全身		25	62.5	45.8~77.3	60	10	25.0	12.7~41.2	15
	6ヵ月以上3歳未満	接種部位+全身	20	17	85.0	62.1~96.8	48	9	45.0	23.1~68.5	16
		接種部位		7	35.0	15.4~59.2	12	7	35.0	15.4~59.2	12
		全身		14	70.0	45.7~88.1	36	3	15.0	3.2~37.9	4
	3歳以上13歳未満	接種部位+全身	20	17	85.0	62.1~96.8	91	17	85.0	62.1~96.8	78
		接種部位		15	75.0	50.9~91.3	67	15	75.0	50.9~91.3	67
		全身		11	55.0	31.5~76.9	24	7	35.0	15.4~59.2	11
同時接種群	全体	接種部位+全身	40	35	87.5	73.2~95.8	260	26	65.0	48.3~79.4	193
		接種部位		23	57.5	40.9~73.0	186	23	57.5	40.9~73.0	186
		全身		27	67.5	50.9~81.4	74	6	15.0	5.7~29.8	7
	6ヵ月以上3歳未満	接種部位+全身	20	16	80.0	56.3~94.3	99	11	55.0	31.5~76.9	55
		接種部位		9	45.0	23.1~68.5	52	9	45.0	23.1~68.5	52
		全身		15	75.0	50.9~91.3	47	2	10.0	1.2~31.7	3
	3歳以上13歳未満	接種部位+全身	20	19	95.0	75.1~99.9	161	15	75.0	50.9~91.3	138
		接種部位		14	70.0	45.7~88.1	134	14	70.0	45.7~88.1	134
		全身		12	60.0	36.1~80.9	27	4	20.0	5.7~43.7	4

表 1.8-8 症状別に分類した副反応発現率（DNK-PEDFLU-1）

6 箇月以上 3 歳未満

	5%以上	0.1~5%未満
局所反応 (注射部位)	紅斑、腫脹、そう痒感、 熱感、疼痛	硬結
全身症状	倦怠感、発熱	—
呼吸器	鼻漏	—

3 歳以上 13 歳未満

	5%以上	0.1~5%未満
局所反応 (注射部位)	紅斑、腫脹、そう痒感、 疼痛、熱感	硬結
全身症状	倦怠感、発熱	—
呼吸器	鼻漏	咳嗽
精神神経系	頭痛	—

表 1.8-9 有害事象・副反応の年齢区分別発現率（DNK-PEDFLU-2）

（表 2.5.5.5.5-5 引用）

解析対象：安全性解析対象集団

接種回：全期間

用量	発現部位	解析対象例数	有害事象				副反応			
			例数			件数	例数			件数
			発現例数	発現率 (%)	F分布による正確な95%信頼区間		発現例数	発現率 (%)	F分布による正確な95%信頼区間	
全体	接種部位＋全身 接種部位 全身	60	51 39 43	85.0 65.0 71.7	73.4～92.9 51.6～76.9 58.6～82.5	327 226 101	44 39 30	73.3 65.0 50.0	60.3～83.9 51.6～76.9 36.8～63.2	268 226 42
0.25mL (6ヵ月以上 3歳未満)	接種部位＋全身 接種部位 全身	30	23 11 22	76.7 36.7 73.3	57.7～90.1 19.9～56.1 54.1～87.7	108 49 59	16 11 14	53.3 36.7 46.7	34.3～71.7 19.9～56.1 28.3～65.7	71 49 22
0.5mL (3歳以上 13歳未満)	接種部位＋全身 接種部位 全身	30	28 28 21	93.3 93.3 70.0	77.9～99.2 77.9～99.2 50.6～85.3	219 177 42	28 28 16	93.3 93.3 53.3	77.9～99.2 77.9～99.2 34.3～71.7	197 177 20

表 1.8-10 症状別に分類した副反応発現率（DNK-PEDFLU-2）

6 箇月以上 3 歳未満

	5%以上	0.1～5%未満
過敏症	—	蕁麻疹
全身症状	発熱	倦怠感
局所反応 (注射部位)	紅斑、熱感、硬結、腫脹、 疼痛、そう痒感	蒼白
消化器	下痢、ウイルス性胃腸炎	—
呼吸器	鼻咽頭炎、鼻漏、 上気道の炎症	気管支炎
皮膚	—	湿疹
その他	—	ヘルパンギーナ、 膿痂疹

3 歳以上 13 歳未満

	5%以上	0.1～5%未満
全身症状	倦怠感	—
局所反応 (注射部位)	紅斑、熱感、腫脹、 疼痛、そう痒感、硬 結、小水疱	—
消化器	—	下痢、腹痛、嘔吐、 食欲減退
呼吸器	鼻漏、鼻咽頭炎	喘息
精神神経系	頭痛	—

神谷<sup>5)</sup>及び加地<sup>6)</sup>は、6歳未満の乳幼児を対象として季節性インフルエンザワクチンを既承認の用量で接種したときの安全性研究を行って報告している。神谷の報告では1604名にインフルエンザHAワクチン(A/New Caledonia/20/99(H1N1)、A/Panama/2007/99(H3N2)、B/山梨/166/98)を1歳未満には0.1mL、1歳以上6歳未満には0.2mLを接種し、加地の報告では1569名にA/New Caledonia/20/99(H1N1)、A/Panama/2007/99(H3N2)、B/山東/7/97を含むワクチンを同様に接種した際の安全性を接種回数ごとに検討を行った。これらの既承認用量での結果とDNK-PEDFLU-1及びDNK-PEDFLU-2試験の副反応発現率を比較すると表1.8-11のようであり、DNK-PEDFLU-1及びDNK-PEDFLU-2試験の6ヵ月以上3歳未満(0.25mL接種)で発現した副反応発現率は既承認用量での結果とほぼ同様であると考えられた。DNK-PEDFLU-1及び

DNK-PEDFLU-2 試験の3歳以上13歳未満（0.5mL接種）で発現した副反応発現率は、全身性反応の発熱、発疹は既承認用量接種時とほぼ同様な結果であったが、接種部位反応の発赤、腫脹、そう痒感、疼痛は多く集計された。

表 1.8-11 既承認用量の試験と DNK-PEDFLU-1 及び DNK-PEDFLU-2 試験の副反応発現率の比較

(表 2.5.5.5.6-2 及び表 2.5.5.5.6-3 改変)

試 験	DNK-PEDFLU-1 試験 (WHO 推奨用量)				DNK-PEDFLU-2 試験 (WHO 推奨用量)			
	6 ヶ月以上 3 歳未満		3 歳以上 13 歳未満		6 ヶ月以上 3 歳未満		3 歳以上 13 歳未満	
発現時期	1 回目	2 回目	1 回目	2 回目	1 回目	2 回目	1 回目	2 回目
解析対象例数	40	40	40	40	30	30	30	30
発熱	2.5%	2.5%	5.0%	0.0%	6.7%	0.0%	0.0%	0.0%
発疹	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	3.3%	3.3%	0.0%	0.0%
発赤	17.5%	30.0%	52.5%	50.0%	33.3%	16.7%	73.3%	62.1%
腫脹	7.5%	20.0%	45.0%	40.0%	10.0%	13.3%	60.0%	55.2%
硬結	2.5%	2.5%	0.0%	2.5%	13.3%	10.0%	23.3%	24.1%
そう痒感	7.5%	15.0%	45.0%	25.0%	6.7%	6.7%	43.3%	31.0%
疼痛	0.0%	5.0%	42.5%	27.5%	10.0%	10.0%	60.0%	41.4%

試 験	神谷報告 (2000) (既承認用量)		加地報告 (2002) (既承認用量)	
	6 歳未満		6 歳未満	
発現時期	1 回目	2 回目	1 回目	2 回目
解析対象例数	1209	1180	1507	1499
発熱	3.8%	3.7%	2.7%	3.3%
発疹	1.6%	1.4%	1.5%	0.8%
発赤	11.4%	10.6%	18.9%	16.6%
腫脹	7.2%	6.6%	11.4%	10.5%
硬結	7.8%	7.6%	12.0%	11.6%
そう痒感	(集計せず)		8.3%	8.2%
疼痛	5.9%	5.5%	6.3%	6.0%

以上、免疫原性については本剤を6ヵ月以上3歳未満には0.25 mLを2回接種、3歳以上13歳未満には0.5 mLを2回接種することによりEMAガイドラインに示される有効性の基準を満たす抗体価の上昇が得られ、安全性の面においても特段の問題はないと考えられることから、

インフルエンザ HA ワクチン「生研」及び同一成分・組成である Flu-シリンジ「生研」の小児における用法・用量を、WHO 推奨及び欧米での用量に準拠して、「3 歳から 13 歳未満の者には 0.5 mL、3 歳未満の者には 0.25 mL ずつ 2 回注射する。」に変更することが小児のインフルエンザの予防に対して有用である。

### 1.8.3 接種上の注意及びその設定根拠

今回の小児に対する用法用量見直しで行った臨床試験の成績について、これまでの添付文書における「接種上の注意」欄の次の箇所に追加して情報提供を行うこととした。

#### 1. 接種上の注意 4. 副反応 について

6 ヶ月以上 13 歳未満の小児 60 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 30 例中 16 例（53.3%）、3 歳以上 13 歳未満では 30 例中 28 例（93.3%）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 11 例（36.7%）、注射部位熱感 5 例（16.7%）、注射部位硬結 5 例（16.7%）、鼻咽頭炎 5 例（16.7%）、注射部位腫脹 4 例（13.3%）、注射部位疼痛 4 例（13.3%）、注射部位そう痒感 3 例（10.0%）、鼻漏 3 例（10.0%）、3 歳以上 13 歳未満で注射部位紅斑 25 例（83.3%）、注射部位熱感 21 例（70.0%）、注射部位腫脹 19 例（63.3%）、注射部位疼痛 18 例（60.0%）、注射部位そう痒感 15 例（50.0%）、注射部位硬結 11 例（36.7%）、鼻漏 5 例（16.7%）、鼻咽頭炎 4 例（13.3%）、倦怠感 3 例（10.0%）、頭痛 3 例（10.0%）であった。

通常期（非パンデミック期）のインフルエンザ予防を目的とした、3 価のインフルエンザ HA ワクチンを用いて行った DNK-PEDFLU-2 試験の成績（1.8.2 参照）に基づき、副反応の成績を集約して 4. 副反応の項の冒頭に上記を記載した。

また、同じく DNK-PEDFLU-2 試験の副反応の全体についての発現率の表を 6 ヶ月以上 3 歳未満及び 3 歳以上 13 歳未満に分けて、4. 副反応の項の末尾に次の通り記載した。

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
過敏症	—	蕁麻疹
全身症状	発熱	倦怠感
局所反応 （注射部位）	紅斑、熱感、硬結、 腫脹、疼痛、そう痒感	蒼白
消化器	下痢、 ウイルス性胃腸炎	—
呼吸器	鼻咽頭炎、鼻漏、 上気道の炎症	気管支炎
皮膚	—	湿疹
その他	—	ヘルパンギーナ、 膿痂疹

小児対象臨床試験における副反応発現率（皮下2回接種）  
 <3歳以上13歳未満>

	5%以上	0.1~5%未満
全身症状	倦怠感	—
局所反応 （注射部位）	紅斑、熱感、腫脹、疼痛、 そう痒感、硬結、小水疱	—
消化器	—	下痢、腹痛、 嘔吐、食欲減退
呼吸器	鼻漏、鼻咽頭炎	喘息
精神神経系	頭痛	—

## 2. 接種上の注意 7. 小児等への接種 について

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）。

評価資料とした2つの臨床試験（DNK-PEDFLU-1及びDNK-PEDFLU-2試験）においても、低出生体重児はじめ新生児又は6ヶ月未満の乳児に対する有効性及び安全性に対する評価は行っておらず、また、他にこれらの年齢層に対する適切な使用経験等の文献や報告もみられていないことから、記載を追加した。

## 3. シリンジ製剤の「用法・用量に関連する接種上の注意」の1. 本剤の使用 について

本剤は0.25 mL 接種対象者には使用しないこと。

今回の小児に対する用法用量見直しにあたり、F1u-シリンジ「生研」の添付文書において、従来記載されていた「本剤は0.5 mL シリンジ製剤である。」を削除して上記を設定した。

これは、本プレフィルドシリンジ製剤は内容量を1回で全量注射するときに正しく0.5 mLが投与されるように製剤設計がなされているが、0.25 mL接種対象者では正確な接種量について担保できないことから、適正使用の観点から本欄で医療関係者に周知することとしたものである。

#### 4. 接種不相当者、用法・用量に関連する接種上の注意、接種上の注意

前述の1から3を含め、インフルエンザHAワクチン「生研」及びFlu-シリンジ「生研」の接種上の注意及び表題の関連記載事項について表1.8-12に一覧し、本申請に伴う変更の有無と根拠をまとめた。

表 1.8-12 接種上の注意及び関連記載事項（接種不相当者、用法・用量に関連する接種上の注意）

<p><b>【接種不相当者(予防接種を受けることが適当でない者)】</b>  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。</p> <p>(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</p>	<p>本申請に係る変更なし</p>
<p style="text-align: center;">(インフルエンザHAワクチン「生研」について)</p> <p>用法・用量に関連する接種上の注意</p> <p>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。</p> <p>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）。</p>	<p>本申請に係る変更なし</p>
<p style="text-align: center;">(Flu-シリンジ「生研」について)</p> <p>用法・用量に関連する接種上の注意</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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）。</p>	<p>申請する用法用量に鑑み、シリンジ製剤の適正使用の観点から変更</p>

<p><b>【接種上の注意】</b></p> <p><b>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）</b>  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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(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</li> <li>(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</li> <li>(3) 過去にけいれんの既往のある者</li> <li>(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</li> <li>(5) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者</li> <li>(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</li> </ol> <p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 本剤は、「<b>予防接種実施規則</b>」その他<b>予防接種実施要領</b>に準拠して使用すること。</li> <li>(2) 被接種者について、<b>接種前に必ず問診、検温及び診察</b>（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。</li> <li>(3) 本剤は添加物としてチメロサル（水銀化合物）を含有している。チメロサル含有製剤の投与（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。</li> <li>(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<b>健康監視</b>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<b>異常な症状</b>を呈した場合には、速やかに<b>医師の診察</b>を受けるよう事前に知らせること。</li> </ol> <p><b>3. 相互作用</b></p> <p><b>併用注意（併用に注意すること）</b>  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。</p>	<p>本申請に係る変更なし</p>
<p><b>4. 副反応</b></p> <p><u>6ヶ月以上13歳未満の小児60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30例中16例（53.3%）、3歳以上13歳未満では30例中28例（93.3%）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11例（36.7%）、注射部位熱感5例（16.7%）、注射部位硬結5例（16.7%）、鼻咽頭炎5例（16.7%）、注射部位腫脹4例（13.3%）、注射部位疼痛4例（13.3%）、注射部位そう痒感3例（10.0%）、鼻漏3例（10.0%）、3歳以上13歳未満で注射部位紅斑25例（83.3%）、注射部位熱感21例（70.0%）、注射部位腫脹19例（63.3%）、注射部位疼痛18例（60.0%）、注射部位そう痒感15例（50.0%）、注射部位硬結11例（36.7%）、鼻漏5例（16.7%）、鼻咽頭炎4例（13.3%）、倦怠感3例（10.0%）、頭痛3例（10.0%）であった。</u></p>	<p>本申請に係る小児国内臨床試験成績を参考に追加</p>

<p>(1) 重大な副反応</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>5) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明) : AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、A1-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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>8) <u>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、異常がみとめられた場合には適切な処置を行うこと。</u></li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>11) <u>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。</u></li> </ol> <p>(2) その他の副反応</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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、<u>食欲減退</u>、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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>5) 眼障害 : ぶどう膜炎があらわれることがある。</li> </ol>	<p>本申請に係る変更なし</p> <p>○ 内、頻度は記載方法の変更</p> <p>8) 及び11)は薬食安通知による改訂</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）  <u>&lt;6ヶ月以上3歳未満&gt;</u></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>過敏症</td> <td>二</td> <td>蕁麻疹</td> </tr> <tr> <td>全身症状</td> <td>発熱</td> <td>倦怠感</td> </tr> <tr> <td>局所反応 (注射部位)</td> <td>紅斑、熱感、硬結、 腫脹、疼痛、そう痒感</td> <td>蒼白</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>下痢、 ウイルス性胃腸炎</td> <td>二</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td>鼻咽頭炎、鼻漏、 上気道の炎症</td> <td>気管支炎</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>二</td> <td>湿疹</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>二</td> <td>ヘルパンギーナ、 膿痂疹</td> </tr> </tbody> </table> <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）  <u>&lt;3歳以上13歳未満&gt;</u></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>全身症状</td> <td>倦怠感</td> <td>二</td> </tr> <tr> <td>局所反応 (注射部位)</td> <td>紅斑、熱感、腫脹、疼痛、 そう痒感、硬結、小水疱</td> <td>二</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>二</td> <td>下痢、腹痛、 嘔吐、食欲減退</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td>鼻漏、鼻咽頭炎</td> <td>喘息</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛</td> <td>二</td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	0.1~5%未満	過敏症	二	蕁麻疹	全身症状	発熱	倦怠感	局所反応 (注射部位)	紅斑、熱感、硬結、 腫脹、疼痛、そう痒感	蒼白	消化器	下痢、 ウイルス性胃腸炎	二	呼吸器	鼻咽頭炎、鼻漏、 上気道の炎症	気管支炎	皮膚	二	湿疹	その他	二	ヘルパンギーナ、 膿痂疹		5%以上	0.1~5%未満	全身症状	倦怠感	二	局所反応 (注射部位)	紅斑、熱感、腫脹、疼痛、 そう痒感、硬結、小水疱	二	消化器	二	下痢、腹痛、 嘔吐、食欲減退	呼吸器	鼻漏、鼻咽頭炎	喘息	精神神経系	頭痛	二	<p>本申請に係る小児国内臨床試験成績を参考に追加</p>
	5%以上	0.1~5%未満																																									
過敏症	二	蕁麻疹																																									
全身症状	発熱	倦怠感																																									
局所反応 (注射部位)	紅斑、熱感、硬結、 腫脹、疼痛、そう痒感	蒼白																																									
消化器	下痢、 ウイルス性胃腸炎	二																																									
呼吸器	鼻咽頭炎、鼻漏、 上気道の炎症	気管支炎																																									
皮膚	二	湿疹																																									
その他	二	ヘルパンギーナ、 膿痂疹																																									
	5%以上	0.1~5%未満																																									
全身症状	倦怠感	二																																									
局所反応 (注射部位)	紅斑、熱感、腫脹、疼痛、 そう痒感、硬結、小水疱	二																																									
消化器	二	下痢、腹痛、 嘔吐、食欲減退																																									
呼吸器	鼻漏、鼻咽頭炎	喘息																																									
精神神経系	頭痛	二																																									
<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ため、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るとする報告がある。</p>	<p>本申請に係る変更なし</p>																																										
<p>7. 小児等への接種  <u>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）。</u></p>	<p>国内臨床試験等による知見がないことから追加</p>																																										
<p>(インフルエンザHAワクチン「生研」について)</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。</p>	<p>本申請に係る変更なし</p>																																										

<p>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。</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 style="text-align: center;">(Flu-シリンジ「生研」について)</p> <p>8. 接種時の注意 Flu-シリンジ「生研」の使用方法に従い接種準備を行うこと。</p> <p>(1) 接種時</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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、本剤を他の容器に移し使用してはならない。</li> <li>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。</li> <li>4) 本剤は1人1回限りの使用とすること。</li> </ol> <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>	本申請に係る変更なし
---	------------

#### 1.8.4 臨床成績及びその設定根拠

DNK-PEDFLU-2 試験の成績（1.8.2 参照）に基づき、臨床成績欄に「2. 小児に対する臨床成績」として新たに項を設けて、本剤の有効性に関する指標となる免疫原性の成績一覧を、6ヶ月以上3歳未満及び3歳以上13歳未満に分けて表を掲載し次の通り情報提供を行うこととした。

##### 2. 小児に対する臨床成績（承認事項一部変更承認時）

6ヶ月以上13歳未満の日本人健康小児60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：30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	抗体保有率	
A/カリフォルニア /7/2009 (H1N1) 株	1回目 接種後	30.0% (9例)	2.2	30.0% (9例)	33.3% (10例)
	2回目 接種後	66.7% (20例)	6.1	66.7% (20例)	73.3% (22例)
A/ビクトリア /210/2009 (H3N2) 株	1回目 接種後	50.0% (15例)	4.8	53.3% (16例)	30.0% (9例)
	2回目 接種後	100.0% (30例)	16.0	100.0% (30例)	90.0% (27例)
B/ブリスベン /60/2008 株	1回目 接種後	16.7% (5例)	1.9	16.7% (5例)	13.3% (4例)
	2回目 接種後	36.7% (11例)	3.9	36.7% (11例)	23.3% (7例)

<3歳以上13歳未満：0.5 mL：30例<sup>\*\*\*</sup>>

	測定 時期	HI抗体価 <sup>*</sup>			中和抗体 陽転率 <sup>**</sup>
		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	73.3% (22例)	5.9	93.3% (28例)	66.7% (20例)
	2回目 接種後	89.7% (26例)	7.4	100.0% (29例)	82.8% (24例)
A/ビクトリア /210/2009 (H3N2) 株	1回目 接種後	56.7% (17例)	4.1	96.7% (29例)	73.3% (22例)
	2回目 接種後	69.0% (20例)	5.6	96.6% (28例)	82.8% (24例)
B/ブリスベン /60/2008 株	1回目 接種後	43.3% (13例)	3.2	76.7% (23例)	50.0% (15例)
	2回目 接種後	55.2% (16例)	4.0	86.2% (25例)	55.2% (16例)

<sup>\*</sup>HI抗体価についてはEMAのガイダンスを参照

<sup>\*\*</sup>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

<sup>\*\*\*</sup>1回目接種後30例、2回目接種後29例

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（15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6.7%（1例）、GMT変化率2.1、抗体保有率6.7%（1例））。

本剤の有効性（免疫原性）の評価は、1.8.2で述べるとおり、欧州医薬品庁（EMA）のガイドラインにある基準により行ったことから、後段には本剤における当該ガイドラインに照らした成績について記載した。

接種用量群別に年齢層を6ヶ月以上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歳未満に層別した免疫原性成績を表1.8-12に示す。1歳以上13歳未満の年齢層では本剤2回の接種により、いずれのA型及びB型に対するHI抗体価のうち少なくとも1つの指標はEMA基準を満たし、中和抗体陽転率もHI抗体陽転率と同程度で、すなわちインフルエンザ発症予防効果が期待できる免疫原性結果であった。しかし、6ヶ月以上1歳未満の年齢層については、A型の2つの株ではHI抗体価はEMA基準を満たし、中和抗体陽転率も同程度以上であったが、B型株ではEMA基準を満たすに至らなかった。しかし、B型でも本剤を2回接種することで免

疫原性指標は明らかに上昇することが認められた。このため、本項の記載では、特に6ヶ月以上1歳未満の年齢層ではB型株の発症予防効果には限界がある可能性について記載し、医療関係者に対する周知を行うこととした。

表 1.8-12 年齢層別の免疫原性成績（DNK-PEDFLU-2 試験）

<0.25 mL 接種対象群：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	抗体保有率	
A/カリフォルニア /7/2009(H1N1)	全例	30	66.7% (20 例)	6.1	66.7% (20 例)	73.3% (22 例)
	6ヶ月以上 1歳未満	15	40.0% (6 例)	4.2	40.0% (6 例)	53.3% (8 例)
	1歳以上 3歳未満	15	93.3% (14 例)	8.8	93.3% (14 例)	93.3% (14 例)
A/ビクトリア /210/2009(H3N2)	全例	30	100.0% (30 例)	16.0	100.0% (30 例)	90.0% (27 例)
	6ヶ月以上 1歳未満	15	100.0% (15 例)	12.7	100.0% (15 例)	86.7% (13 例)
	1歳以上 3歳未満	15	100.0% (15 例)	20.2	100.0% (15 例)	93.3% (14 例)
B/ブリスベン /60/2008	全例	30	36.7% (11 例)	3.9	36.7% (11 例)	23.3% (7 例)
	6ヶ月以上 1歳未満	15	6.7% (1 例)	2.1	6.7% (1 例)	6.7% (1 例)
	1歳以上 3歳未満	15	66.7% (10 例)	7.3	66.7% (10 例)	40.0% (6 例)

<0.5 mL 接種対象群：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	抗体保有率	
A/カリフォルニア /7/2009(H1N1)	全例	29	89.7% (26 例)	7.4	100.0% (29 例)	82.8% (24 例)
	3歳以上 6歳未満	14	92.9% (13 例)	6.6	100.0% (14 例)	85.7% (12 例)
	6歳以上 13歳未満	15	86.7% (13 例)	8.4	100.0% (15 例)	80.0% (12 例)
A/ビクトリア /210/2009(H3N2)	全例	29	69.0% (20 例)	5.6	96.6% (28 例)	82.8% (24 例)
	3歳以上 6歳未満	14	78.6% (11 例)	8.2	92.9% (13 例)	85.7% (12 例)
	6歳以上 13歳未満	15	60.0% (9 例)	3.8	100.0% (15 例)	80.0% (12 例)
B/ブリスベン /60/2008	全例	29	55.2% (16 例)	4.0	86.2% (25 例)	55.2% (16 例)
	3歳以上 6歳未満	14	71.4% (10 例)	5.8	85.7% (12 例)	64.3% (9 例)
	6歳以上 13歳未満	15	40.0% (6 例)	2.8	86.7% (13 例)	46.7% (7 例)

### 1.8.6 参考文献

- 1) World Health Organization: Influenza vaccines. WHO Weekly Epid Record 2005; 80 :279-287
- 2) CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. MMWR 2009; 58 (No. RR-8).
- 3) 神谷 齊、中野 貴司、庵原 俊昭、高橋 裕明、矢野 拓弥、大熊 和行 ほか、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、第 13 回日本ワクチン学会学術集会プログラム・抄録集 2009:107-108
- 4) 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)
- 5) 神谷 齊、乳幼児に対するインフルエンザワクチンの効果に関する研究、平成 12 年度厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）研究報告書 :1-40
- 6) 加地 正郎、乳幼児に対するインフルエンザワクチンの効果に関する研究、平成 14 年度厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）研究報告書 :1-55

生物由来製品 ウイルスワクチン類  
劇 薬 日本薬局方 生物学的製剤基準  
処方せん医薬品<sup>(注)</sup>

## 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「生研」**  
Influenza HA Vaccine “SEIKEN”

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）  
注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	16100EZZ01207000
薬価収載	適用外
販売開始	1972年9月

【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・分量を含有する。

成 分		分 量
有効成分 (製造株)	A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)pdm09 株	各株のHA含量 (相当値)は、1株 当たり30 $\mu$ g以上
	A/ビクトリア/210/2009(H3N2) 株	
	B/ブリスベン/60/2008 株	
添加物	ホルマリン (ホルムアルデヒド換算)	0.0026w/v%以下
	チメロサル	0.004mg
	塩化ナトリウム	8.5mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	1.725mg
	リン酸二水素カリウム	0.25mg

#### 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）：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0.25mL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・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）

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. 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ル（水銀化合物）を含有している。チメロサル含有製剤の投与（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（シクロスポリン製剤等）等との関係<sup>1)</sup>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60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30例中16例（53.3%）、3歳以上13歳未満では30例中28例（93.3%）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11例（36.7%）、注射部位熱感5例（16.7%）、注射部位硬結5例（16.7%）、鼻咽頭炎5例（16.7%）、注射部位腫脹4例（13.3%）、注射部位疼痛4例（13.3%）、注射部位そう痒感3例（10.0%）、鼻漏3例（10.0%）、3歳以上13歳未満で注射部位紅斑25例（83.3%）、注射部位熱感21例（70.0%）、注射部位腫脹19例（63.3%）、注射部位疼痛18例（60.0%）、注射部位そう痒感15例（50.0%）、注射部位硬結11例（36.7%）、鼻漏5例（16.7%）、鼻咽頭炎4例（13.3%）、倦怠感3例（10.0%）、頭痛3例（10.0%）であった<sup>2)</sup>。

#### (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）、 $\gamma$ -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：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、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：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
過敏症	—	蕁麻疹
全身症状	発熱	倦怠感
局所反応 (注射部位)	紅斑、熱感、硬結、 腫脹、疼痛、そう痒感	蒼白
消化器	下痢、 ウイルス性胃腸炎	—
呼吸器	鼻咽頭炎、鼻漏、 上気道の炎症	気管支炎
皮膚	—	湿疹
その他	—	ヘルパンギーナ、 膿痂疹

小児対象臨床試験における副反応発現率（皮下2回接種）  
 < 3歳以上13歳未満 >

	5%以上	0.1~5%未満
全身症状	倦怠感	二
局所反応 (注射部位)	紅斑、熱感、腫脹、疼痛、 そう痒感、硬結、小水疱	二
消化器	二	下痢、腹痛、 嘔吐、食欲減退
呼吸器	鼻漏、鼻咽頭炎	喘息
精神神経系	頭痛	二

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いとする報告がある<sup>3),4)</sup>。

\*\*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プレイ用品を用いる。
- 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H A 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<sup>5)</sup>）。

中和法及び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H A 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H A 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1198人、非接種者（対照群）1044人であった<sup>6)</sup>。

2. 小児に対する臨床成績（承認事項一部変更承認時<sup>2)</sup>）

6ヶ月以上13歳未満の日本人健康小児60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：30例 >

	測定時期	HI抗体価*			中和抗体
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	陽転率**
A/カリフォルニア /7/2009 (H1N1)株	1回目 接種後	30.0% (9例)	2.2	30.0% (9例)	33.3% (10例)
	2回目 接種後	66.7% (20例)	6.1	66.7% (20例)	73.3% (22例)
A/ビクトリア /210/2009 (H3N2)株	1回目 接種後	50.0% (15例)	4.8	53.3% (16例)	30.0% (9例)
	2回目 接種後	100.0% (30例)	16.0	100.0% (30例)	90.0% (27例)
B/プリズベン /60/2008株	1回目 接種後	16.7% (5例)	1.9	16.7% (5例)	13.3% (4例)
	2回目 接種後	36.7% (11例)	3.9	36.7% (11例)	23.3% (7例)

< 3歳以上13歳未満：0.5mL：30例\*\*\* >

	測定時期	HI抗体価*			中和抗体
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	陽転率**
A/カリフォルニア /7/2009 (H1N1)株	1回目 接種後	73.3% (22例)	5.9	93.3% (28例)	66.7% (20例)
	2回目 接種後	89.7% (26例)	7.4	100.0% (29例)	82.8% (24例)
A/ビクトリア /210/2009 (H3N2)株	1回目 接種後	56.7% (17例)	4.1	96.7% (29例)	73.3% (22例)
	2回目 接種後	69.0% (20例)	5.6	96.6% (28例)	82.8% (24例)
B/プリズベン /60/2008株	1回目 接種後	43.3% (13例)	3.2	76.7% (23例)	50.0% (15例)
	2回目 接種後	55.2% (16例)	4.0	86.2% (25例)	55.2% (16例)

※HI抗体価についてはEMAのガイダンス<sup>7)</sup>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  
 ※※※1回目接種後30例、2回目接種後29例

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)<sup>7)</sup>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 0.25mL のうち、6 ヶ月以上 1 歳未満 (15 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 6.7% (1 例)、GMT 変化率 2.1、抗体保有率 6.7% (1 例))。

### 【薬効薬理】

インフルエンザ H A 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 ヶ月で有効予防水準が 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時において 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予防水準は、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、効果の持続期間がさらに 1 ヶ月近く短縮される<sup>8)</sup>。

### 【取り扱い上の注意】

#### 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。

### 【包装】

瓶入 1 mL 1 本

### ※※【主要文献】

- 1) Versluis, D. J. et al. : Antiviral Res., suppl. 1, 289-292 (1985).
- 2) 社内資料
- 3) Birth Defects and Drugs in Pregnancy, 1977
- 4) 山口晃史 他：妊娠中のインフルエンザワクチン接種の安全性，感染症学雑誌 84(4)449-453(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 H A 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) 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：インフルエンザワクチン，ワクチンハンドブック，130-141 (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。

デンカ生研株式会社 学術営業推進部

〒103-0025 東京都中央区日本橋茅場町三丁目4番2号

TEL 03-3669-9091

FAX 03-3664-1023

製造販売元

 **デンカ生研株式会社**  
新潟県五泉市南本町一丁目2番2号

生物由来製品 ウイルスワクチン類  
劇薬 日本薬局方 生物学的製剤基準  
処方せん医薬品<sup>(注)</sup>

# インフルエンザHAワクチン

販売名：**Flu- シリンジ「生研」**  
Flu-Syringe “SEIKEN”

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）  
注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	21500AMZ00472000
薬価収載	適用外
販売開始	2003年10月

**【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

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）。

### 【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・分量を含有する。

	成 分	分 量
有効成分 (製造株)	A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)pdm09 株	各株のHA含量 (相当値)は、1株 当たり15 $\mu$ g以上
	A/ビクトリア/210/2009(H3N2) 株	
	B/ブリスベン/60/2008 株	
添加物	ホルマリン (ホルムアルデヒド換算)	0.0026w/v%以下
	チメロサル	0.002mg
	塩化ナトリウム	4.25mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	0.863mg
	リン酸二水素カリウム	0.125mg

#### 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）：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0.25mL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・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

### 【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. 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ル（水銀化合物）を含有している。チメロサル含有製剤の投与（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（シクロスポリン製剤等）等との関係<sup>1)</sup>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60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30例中16例(53.3%)、3歳以上13歳未満では30例中28例(93.3%)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11例(36.7%)、注射部位熱感5例(16.7%)、注射部位硬結5例(16.7%)、鼻咽頭炎5例(16.7%)、注射部位腫脹4例(13.3%)、注射部位疼痛4例(13.3%)、注射部位そう痒感3例(10.0%)、鼻漏3例(10.0%)、3歳以上13歳未満で注射部位紅斑25例(83.3%)、注射部位熱感21例(70.0%)、注射部位腫脹19例(63.3%)、注射部位疼痛18例(60.0%)、注射部位そう痒感15例(50.0%)、注射部位硬結11例(36.7%)、鼻漏5例(16.7%)、鼻咽頭炎4例(13.3%)、倦怠感3例(10.0%)、頭痛3例(10.0%)であった<sup>2)</sup>。

(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、ALP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：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、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：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
過敏症	—	蕁麻疹
全身症状	発熱	倦怠感
局所反応(注射部位)	紅斑、熱感、硬結、腫脹、疼痛、そう痒感	蒼白
消化器	下痢、ウイルス性胃腸炎	—
呼吸器	鼻咽頭炎、鼻漏、上気道の炎症	気管支炎
皮膚	—	湿疹
その他	—	ヘルパンギーナ、膿痂疹

小児対象臨床試験における副反応発現率(皮下2回接種)<3歳以上13歳未満>

	5%以上	0.1～5%未満
全身症状	倦怠感	—
局所反応(注射部位)	紅斑、熱感、腫脹、疼痛、そう痒感、硬結、小水疱	—
消化器	—	下痢、腹痛、嘔吐、食欲減退
呼吸器	鼻漏、鼻咽頭炎	喘息
精神神経系	頭痛	—

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ため、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るかもしれないとする報告がある<sup>3),4)</sup>。

\*\*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

Flu-シリンジ「生研」の使用方法に従い接種準備を行うこと。

(1) 接種時

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌された使い捨て製品を用いる。
- 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、本剤を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H A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)<sup>5)</sup>。

中和法及び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1198人、非接種者(対照群)1044人であった<sup>6)</sup>。

2. 小児に対する臨床成績(承認事項一部変更承認時)<sup>2)</sup>  
6ヶ月以上13歳未満の日本人健康小児60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：30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	抗体保有率	
A/カリフォルニア /7/2009 (H1N1)株	1回目 接種後	30.0% (9例)	2.2	30.0% (9例)	33.3% (10例)
	2回目 接種後	66.7% (20例)	6.1	66.7% (20例)	73.3% (22例)
A/ビクトリア /210/2009 (H3N2)株	1回目 接種後	50.0% (15例)	4.8	53.3% (16例)	30.0% (9例)
	2回目 接種後	100.0% (30例)	16.0	100.0% (30例)	90.0% (27例)
B/ブリスベン /60/2008株	1回目 接種後	16.7% (5例)	1.9	16.7% (5例)	13.3% (4例)
	2回目 接種後	36.7% (11例)	3.9	36.7% (11例)	23.3% (7例)

<3歳以上13歳未満：0.5mL：30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	抗体保有率	
A/カリフォルニア /7/2009 (H1N1)株	1回目 接種後	73.3% (22例)	5.9	93.3% (28例)	66.7% (20例)
	2回目 接種後	89.7% (26例)	7.4	100.0% (29例)	82.8% (24例)
A/ビクトリア /210/2009 (H3N2)株	1回目 接種後	56.7% (17例)	4.1	96.7% (29例)	73.3% (22例)
	2回目 接種後	69.0% (20例)	5.6	96.6% (28例)	82.8% (24例)
B/ブリスベン /60/2008株	1回目 接種後	43.3% (13例)	3.2	76.7% (23例)	50.0% (15例)
	2回目 接種後	55.2% (16例)	4.0	86.2% (25例)	55.2% (16例)

※HI抗体価についてはEMAのガイダンス<sup>7)</sup>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  
 ※※※1回目接種後30例、2回目接種後29例

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)<sup>7)</sup>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0.25mL

のうち、6ヶ月以上1歳未満(15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6.7%(1例)、GMT変化率2.1、抗体保有率6.7%(1例))。

【薬効薬理】

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ヶ月で有効予防水準が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時において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予防水準は、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、効果の持続期間がさらに1ヶ月近く短縮される<sup>8)</sup>。

【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。
- 3) 本品には、接種用注射針が付属されていないので、予防接種用の注射針を使用すること。

2. 接種時

- 1) 冷蔵庫から取り出し室温になってからシリンジ(注射器)を2～3回反転し、泡立たないようにして接種液を均等にする。
- 2) トップキャップを上に向けて、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。
- 3) シュリンクの開封口をミシン目に沿って矢印方向に破断し、シュリンク部を取り外す。
- 4) トップキャップをねじり(30～45°)、真つすぐ上に外す。注射針を誤刺に注意し、速やかにしっかりと装着する。注射針のキャップは回さずに引いて外す。
- 5) 注射針を少し傾けて(20～30°)、プランジャーロッド(押し)をゆっくり押し気泡を抜きエンドストッパー(ゴム栓)の前端をシリンジの液量線(青色線)に合わせた後使用する。
- 6) 一度トップキャップのシュリンクを取り外したものは直ちに使用する。

【包装】

シリンジ入 0.5mL 2本

\*\*【主要文献】

- 1) Versluis, D. J. et al. : Antiviral Res., suppl. 1, 289-292 (1985).
- 2) 社内資料
- 3) Birth Defects and Drugs in Pregnancy, 1977
- 4) 山口晃史 他：妊娠中のインフルエンザワクチン接種の安全性, 感染症学雑誌 84(4)449-453(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) 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：インフルエンザワクチン, ワクチンハンドブック, 130-141 (1994).

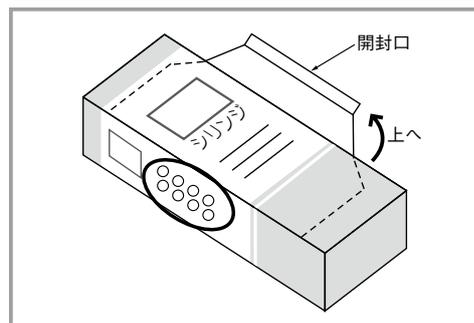
\*\*【文献請求先】

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。  
 デンカ生研株式会社 学術営業推進部  
 〒103-0025 東京都中央区日本橋茅場町三丁目4番2号  
 TEL 03-3669-9091  
 FAX 03-3664-1023

# Flu-シリンジ「生研」の使用方法

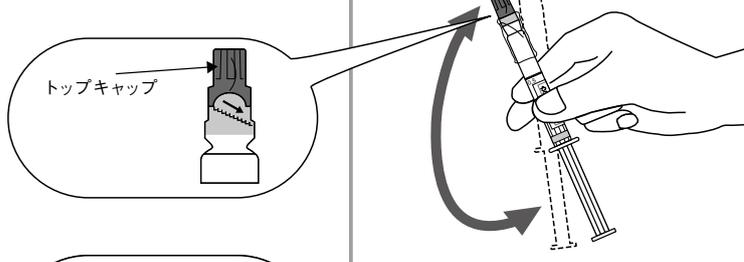
「本剤は0.5mLシリンジ製剤である」

- 1 予防接種用の注射針を用意する。
- 2 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、包装箱を開封する。
  - ・シリンジが2本入っていることを確認する。
  - ・最終有効年月日が過ぎたものは使用しない。

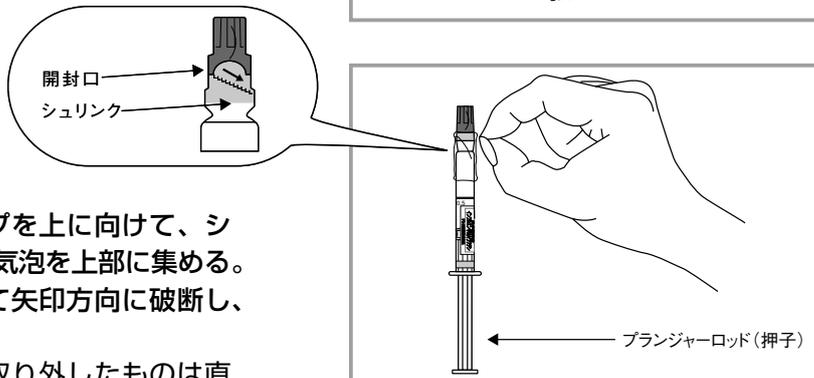


- 3 シリンジを取り出し、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認し、異常が認められた場合は使用しないこと。

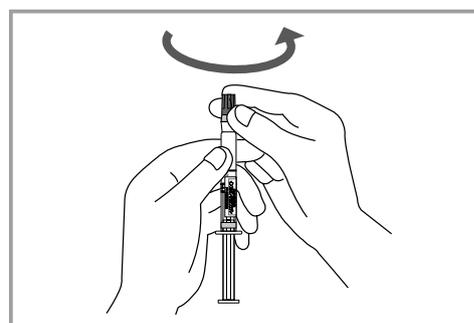
- 4 シリンジ（注射器）を2～3回反転し、泡立ないようにして接種液を均等にする。
  - ・冷蔵庫から取り出し室温になってから反転させ、接種液を均等にする。



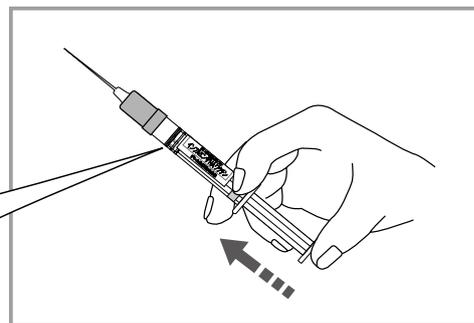
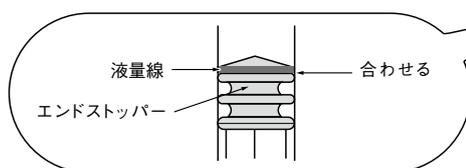
- 5 シュリンク包装してあるトップキャップを上に向けて、シリンジ胴体を指ではじき、シリンジ内の気泡を上部に集める。シュリンクの開封口をミシン目に沿って矢印方向に破断し、シュリンク部を取り外す。
  - ・一度トップキャップのシュリンクを取り外したものは直ちに使用する。



- 6 トップキャップをねじり（30～45°）、そのまま真っすぐ上に外し、あらかじめ用意しておいた注射針を誤刺に注意し、速やかにしっかりと装着する。注射針のキャップは回さずに引いて外す。
  - ・シリンジと注射針との接続後、針先の切面の方向を確認すること。



- 7 注射針を少し傾けて（20～30°）、プランジャーロッド（押し）をゆっくり押し込んで気泡を抜き、エンドストッパー（ゴム栓）の前端をシリンジの液量線（青色線）に合わせた後使用する。
  - ・用量（1回0.5mL）を確認し直ちに使用すること。



製造販売元

 **デンカ生研株式会社**  
新潟県五泉市南本町一丁目2番2号

インフルエンザHAワクチン「生研」  
Flu-シリンジ「生研」

第1部（モジュール1）：  
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

デンカ生研株式会社



## 1.9 一般的名称に係る文書

本剤は、平成 16 年厚生労働省告示第 155 号にて定められた生物学的製剤基準に記載されている生物学的製剤基準名（一般的名称）「インフルエンザ HA ワクチン」である。

インフルエンザHAワクチン「生研」  
Flu-シリンジ「生研」

第1部（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

デンカ生研株式会社



### 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

本剤は、劇薬及び生物由来製品として指定されており、今回の用法・用量の一部変更承認申請に伴う変更はないことから資料は添付していない。

インフルエンザHAワクチン「生研」  
Flu-シリンジ「生研」

第1部（モジュール1）：  
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

デンカ生研株式会社



## 1.12 添付資料一覧

### (1) 添付資料一覧

#### 第5部 臨床試験報告書

##### 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

資料番号	試験番号	論文名他	試験期間
5.3.5.1-1	DNK-PEDFLU-1	DNK-FLU の免疫原性に関する小児臨床試験	2009年■月 ～2010年■月
5.3.5.1-2	DNK-PEDFLU-2	DNK-FLU の健康小児を対象とした臨床試験	2010年8月 ～2011年3月

##### 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	資料名
5.3.6 (参考資料)	市販後の使用経験に関する報告書

##### 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	資料名
5.3.7-1	DNK-FLU の免疫原性に関する小児臨床試験
5.3.7-2	DNK-FLU の健康小児を対象とした臨床試験

#### 5.4 参考文献

資料番号	論文名 他
5.4-1	デンカ生研株式会社:インフルエンザHA ワクチン「生研」添付文書 第14版(2009年10月改訂)
5.4-2	デンカ生研株式会社:Flu-シリンジ「生研」添付文書 第9版(2009年10月改訂)
5.4-3	デンカ生研株式会社:A型インフルエンザHA ワクチンH1N1「生研」添付文書 第2版(2009年10月改訂)
5.4-4	World Health Organization: Influenza vaccines. WHO Weekly Epid Record 2005; 80:279-287.
5.4-5	定期のインフルエンザ予防接種の実施について:厚生労働省健康局長通知 健発第0616002号 平成17年6月16日

資料番号	論文名 他
5.4-6	国立感染症研究所 感染症情報センター：インフルエンザ・パンデミックに関するQ&A (2006.12 改訂版) 2006:1-17.
5.4-7	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. (EMA/CPMP/BWP/214/96)
5.4-8	神谷 齊、中野 貴司、庵原 俊昭、高橋 裕明、矢野 拓弥、大熊 和行 ほか、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、第13回日本ワクチン学会学術集会 プログラム・抄録集 2009:107-108.
5.4-9	神谷 齊、鈴木 幹三、鈴木 宏、廣田 良夫、田代 真人、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）:1-10.
5.4-10	神谷 齊、新型インフルエンザ用ワクチンの有効性・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 :47-86.
5.4-11	神谷 齊、乳幼児に対するインフルエンザワクチンの効果に関する研究、平成12年度厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）研究報告書 :1-40.
5.4-12	加地 正郎、乳幼児に対するインフルエンザワクチンの効果に関する研究、平成14年度厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）研究報告書 :1-55.
5.4-13	鈴木 英太郎、小学生のインフルエンザワクチン1回接種と2回接種のHI抗体価比較について、厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）ワクチンの安全性向上のための品質確保の方策に関する研究 平成18年度研究報告書 :272-273.
5.4-14	入江 伸、藤枝 恵、伊藤 一弥、石橋 元規、高見沢 昭久、石川 豊数 ほか、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;81:284-290.
5.4-15	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;79:427-432.
5.4-16	World Health Organization: Characteristics of the emergent influenza A(H1N1) viruses and recommendations for vaccine development. 26 May, 2009
5.4-17	国立感染症研究所、赤血球凝集阻止試験（HI test）によるインフルエンザ分離株の同定、病原体検出マニュアル 平成15年12月9日
5.4-18	CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. MMWR 2009; 58 (No. RR-8).
5.4-19	Englund JA, Walter EB, Fairchok MP, Monto AS, Neuzil KM. A comparison of 2 influenza vaccine schedules in 6- to 23-month-old children. Pediatrics 2005;115: 1039-1047.

資料番号	論文名 他
5.4-20	第5回予防接種に関する検討会（平成17年2月2日）、資料8 インフルエンザの予防接種に関する論点
5.4-21	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-naïve 5-8-year-old children. <i>J Infectious Dis</i> 2006;194:1032-1039.
5.4-22	Rosenberg M, Sparks R, McMahon A, Iskander J, Campbell JD, Edwards KM. Serious adverse events rarely reported after trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in children 6-23 months of age. <i>Vaccine</i> 2009; 27:4278-4283.
5.4-23	Schmidt-Ott R, Schwarz T, Haase R, Sander H, Walther U, Fourneau M et al. Immunogenicity and reactogenicity of a trivalent influenza split vaccine in previously unvaccinated children aged 6-9 and 10-13 years. <i>Vaccine</i> 2007; 26: 32-40.
5.4-24	日本小児科学会ホームページ <a href="http://www.jpeds.or.jp/saisin-j.html">http://www.jpeds.or.jp/saisin-j.html</a> 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－日本小児科学会見解－平成16年10月31日
5.4-25	National Advisory Committee on Immunization (NACI), Statement on seasonal trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) for 2009-2010. <i>Canada Communicable Disease Report</i> 2009; 35: 21-22.
5.4-26	The Australian Immunisation Handbook 9th Edition 2008: 189-190.
5.4-27	Bridges CB, Katz JM, Levandowski RA, Cox NJ. Inactivated influenza vaccines. In Plotkin S, Orenstein W and Offit P (Eds). <i>Vaccines</i> 5th Edition, Saunders. 2008 : 271.
5.4-28	Gruber WC. Children as a Target for Immunization. In Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (Eds) . <i>Textbook of Influenza</i> , Blackwell Science Ltd. 1998 : 435-444.
5.4-29	Fiore AE, Bridges CB, Cox NJ. Seasonal Influenza Vaccines. In Compans RW, Orenstein WA (Eds). <i>Current Topics In Microbiology and Immunology, Vaccines for Pandemic Influenza</i> , Springer. 2009 ; 333 : 50.
5.4-30	宮津 光伸、任意で行う予防接種の是非。加藤 達夫（編）、予防接種マニュアル（改訂版）、新興医学出版社 2006 : 174-181.
5.4-31	牛島 廣治、渡辺 博、インフルエンザ。予防接種ノート（改訂第2版）、診断と治療社 2007 : 112-123.
5.4-32	菅谷 憲夫、インフルエンザワクチンの接種法。五十嵐 隆（編）、小児科臨床ピクシス④ 予防接種、中山書店 2009 : 173.
5.4-33	Human Medicines Development and Evaluation. Standard Paediatric Investigation Plan for non-adjuvanted or adjuvanted pandemic influenza vaccines during a pandemic. <i>European Medicines Agency</i> 2010:1-8. (EMA/185099/2010)
5.4-34	European Centre for Disease Prevention and Control. Safety of split or subunit trivalent inactivated influenza vaccines (TIV) among children. In <i>Technical report of the scientific panel on vaccines and immunisation. Infant and children seasonal immunisation against influenza on a routine basis during inter-pandemic period.</i> 2007; 14-15.

資料番号	論文名 他
5.4-35	廣田 良夫、入江 伸、大藤 さとこ、伊藤 一弥、石橋 元規、高橋 好生ほか、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 :71-79.
5.4-36	園口 忠男、土井 節生、道家 直、秋吉 正幸、坂井 末男、渡辺 邦昭 ほか、園口班の報告、インフルエンザワクチン研究会（1977 年度）第 17 回討論会記録 社団法人細菌製剤協会 : 86-93.
5.4-37	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 ;24:2395-2402.
5.4-38	インフルエンザワクチン. 国立予防衛生研究所学友会（編）、ワクチンハンドブック、丸善 1994:130-131.
5.4-39	Katz J, Hancock K, Veguilla V, Zhong W, Lu XH, Sun H et al. Serum Cross-Reactive Antibody Response to a Novel Influenza A (H1N1) Virus After Vaccination with Seasonal Influenza Vaccine. Morbidity and Mortality Weekly Report 2009:58;521-524.

## (2) 提出すべき資料がない項目一覧

CTD 項目	資料の有無
第2部 (モジュール2) : CTDの概要 (サマリー)	
2.1 CTDの目次 (第2部から第5部)	○
2.2 緒言	○
2.3 品質に関する概括資料	該当なし
2.4 非臨床試験の概括評価	該当なし
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	該当なし
2.7 臨床概要	○
第3部 (モジュール3) : 品質に関する文書	該当なし
第4部 (モジュール4) : 非臨床試験報告書	該当なし
第5部 (モジュール5) : 臨床試験報告書	
5.1 目次	○
5.2 全臨床試験一覧表	○
5.3 試験報告書及び関連情報	○
5.3.1 生物薬剤学的試験報告書	該当なし
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	該当なし
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書	該当なし
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書	該当なし
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書	○
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書	○
5.3.5.2 非対照試験報告書	該当なし
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書	該当なし
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書	該当なし
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書	○
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録	○
5.4 参考文献	○