

KIB-H1N1

インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」

インフルエンザ HA ワクチン「S 北研」

インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」シリンジ

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北里第一三共ワクチン株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

北里第一三共ワクチン株式会社

KIB-H1N1

製造販売承認事項一部変更承認申請書添付資料

1.4 特許状況

学校法人 北里研究所

1.4 特許状況



KIB-H1N1

製造販売承認事項一部変更承認申請書添付資料

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

北里第一三共ワクチン株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 開発の背景

1.5.1.1 インフルエンザ

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。インフルエンザは流行規模の変動は見られるものの毎年流行している。この流行の原因は、ウイルス表面に存在する HA たん白質の抗原性が毎年少しずつ変化するために、ヒトが持っているインフルエンザ特異抗体が抗原性のずれたウイルスを完全に中和できないためである。

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、さらに赤血球凝集素（ヘムアグルチニン Hemagglutinin；HA）とノイラミニダーゼ（Neuraminidase；NA）のアミノ酸配列もしくは抗原性の違いにより、亜型（H1 から H16 及び N1 から N9）に分類される。

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 型のウイルスのみに認められるもので、ウイルスの 8 つの分節 RNA がウイルス間で自由に入れ替わる遺伝子再集合機構によって起こる。

これまでのパンデミックには、1918 年のスペインインフルエンザ（H1N1）、1957 年のアジアインフルエンザ（H2N2）、1968 年の香港インフルエンザ（H3N2）があり、数十年に一度の割合で新型インフルエンザウイルスがヒトの世界に出現して、パンデミックを起こしている。

2009 年 4 月、新型インフルエンザ（ブタ由来インフルエンザ A/H1N1、以下、新型インフルエンザ A（H1N1）と記載）が発生し、2009 年 6 月 12 日、WHO はフェーズ 6 を宣言し世界的流行（パンデミック）と認定した。

本邦では、2009/2010 年インフルエンザシーズンにおいて、従来用いられているインフルエンザ HA ワクチン（H1N1、H3N2、B 型の HA タンパクを各 15 μ g/0.5mL 以上含む混合ワクチン）に加え、インフルエンザ HA ワクチンと同様の方法で、新型インフルエンザ A（H1N1）対応ワクチン（A 型インフルエンザ HA ワクチン（H1N1 株））を国内 4 所社で製造した。なお、WHO は、北半球の来シーズンには現在の H1N1（ソ連型亜系）と新型インフルエンザ A（H1N1）を入れ替えることを決定している。

1.5.1.2 小児に対する開発の必要性

北里第一三共ワクチン株式会社（旧学校法人北里研究所）は、インフルエンザ HA ワクチンとして、インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」、インフルエンザ HA ワクチン「S 北研」並びにインフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」シリンジを既に製造（販売）している。

本邦におけるインフルエンザ HA ワクチンの接種量は、「0.5mL を皮下に、1 回又はおよそ 1～4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。ただし、6 歳から 13 歳未満のものには 0.3mL、1 歳から 6 歳未満のものには 0.2mL、1 歳未満のものには 0.1mL ずつ 2 回注射する」となっており、WHO における推奨用量（3 歳以上は 0.5mL、3 歳未満は 0.25mL 接種）¹⁾とは異なっている。

第 13 回日本ワクチン学会学術集会において、神谷ら²⁾はインフルエンザ HA ワクチンを現行用量に基づいた接種群（過去調査）と WHO 推奨用量に基づいた接種群間で比較した成績を発表しており、低年齢児に対して現在の承認用量が十分でない可能性を示唆している。

A 型 H1 抗原に対する HI 抗体価

年齢	現行用量 (mL/回)	接種前10倍以下かつ 接種後40倍以上の割合(%)	WHO推奨用量 (mL/回)	接種前10倍以下かつ 接種後40倍以上の割合(%)
0歳児	0.1	20.0	0.25	66.7
1歳～3歳未満	0.2	61.6	0.25	58.7
3歳～6歳未満	0.2	61.1	0.5	70.7
6歳～13歳未満	0.3	57.9	0.5	60.5

第13回日本ワクチン学会学術集会抄録より

そこで、2009 年、A 型インフルエンザ HA ワクチン（H1N1 株）も含めたインフルエンザ HA ワクチンの小児における用量を検討するために、A 型インフルエンザ HA ワクチン（H1N1 株）単独接種群、A 型インフルエンザ HA ワクチン（H1N1 株）とインフルエンザ HA ワクチンの同時接種群に対し、A/H1N1（新型）、A/H1N1（ソ連型亜系）、A/H3N2（香港型亜系）、B 型に対する免疫原性と安全性の検討を行うことにした。

小児を対象とした第 / 相臨床試験は、 を治験調整医師とした 2 医療機関（ ）で、医師主導治験として実施された。

当該第 / 相臨床試験成績を検討した結果、小児における用法・用量を新たに設定することが妥当と判断したため、2010 年 4 月に製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

しかしながら、審査の中で、「特に 1 歳未満の臨床試験成績の被験者数は極めて限られており、申請用量について有効性、安全性を評価することが困難」との見解を受けたため、2010 年 月 から、北里第一三共ワクチン株式会社（治験実施時は学校法人北里研究所）は、インフルエンザ HA ワクチンを用いた追加臨床試験（小児を対象とした第 / 相臨床試験）を 4 医療機関（ ）にて実施した。

1.5.2 開発の経緯

1) 製剤設計及び品質試験

小児を対象とした臨床試験に使用した治験薬は、すでに製造販売承認を取得している、インフルエンザ HA ワクチンの規格試験に適合したものを使用した。

2) 非臨床試験

(1) 薬理作用

小児を対象とした臨床試験を実施するにあたり、新たな薬理試験は実施していない。

(2) 薬物動態

小児を対象とした臨床試験を実施するにあたり、新たな薬物動態試験は実施していない。

(3) 毒性

小児を対象とした臨床試験を実施するにあたり、新たな毒性試験は実施していない。

3) 臨床試験

(1) 第 / 相臨床試験

健康小児（年齢 6 ヶ月以上 13 歳未満）を対象とした第 / 相臨床試験を 2009 年 月より実施した。

A 型インフルエンザ HA ワクチン（H1N1 株）単独接種（6 ヶ月以上 3 歳未満：0.25mL/回，3 歳以上 13 歳未満：0.5mL/回，上腕皮下）並びに A 型インフルエンザ HA ワクチン（H1N1 株）（6 ヶ月以上 3 歳未満：0.25mL/回，3 歳以上 13 歳未満：0.5mL/回，上腕皮下）とインフルエンザ HA ワクチン（6 ヶ月以上 3 歳未満：0.25mL/回，3 歳以上 13 歳未満：0.5mL/回，反対側上腕皮下）を同時接種した際の免疫原性及び安全性を検討した。

接種間隔は既承認のインフルエンザ HA ワクチンの用法に準じ，3 週間±7 日間の間隔で 2 回皮下接種した。

目標被験者数は，以下のとおりであった。

目標被験者数：80 例（年齢別に単独接種群と同時接種群の 2 群）

単独接種群：6 ヶ月以上 3 歳未満 20 例，3 歳以上 13 歳未満 20 例

同時接種群：6 ヶ月以上 3 歳未満 20 例，3 歳以上 13 歳未満 20 例

その結果，免疫原性については，本剤を小児に接種することにより，ワクチンに含まれるすべてのインフルエンザウイルス株に対する抗体価が上昇したことから，インフルエンザウイルスに対する免疫獲得が期待できると考えられた。

一方，安全性については，副反応として，注射部位紅斑，注射部位腫脹，注射部位癢痒感，注射部位熱感，注射部位疼痛が多く認められた。接種部位反応の発現頻度は 6 ヶ月以上 3 歳未満（0.25mL 接種）より 3 歳以上 13 歳未満（0.5mL 接種）のほうが多かったが，全身性反応の発現頻度は同程度であった。また，6 ヶ月以上 3 歳未満（0.25mL 接種）及び 3 歳以上 13 歳未満（0.5mL 接種）のいずれにおいても特筆すべき有害事象及び副反応は認められなかった。

以上より，6 ヶ月以上 13 歳未満の健康小児に本剤を WHO 推奨用量により 2 回皮下接種したとき，接種後の抗体産生が確認され，また，重篤な副反応及び臨床上重大な問題となる副反応は認められなかったことより，特に安全性に問題はないと考えられた。

(2) 第 / 相臨床試験(追加試験)

健康小児(年齢6ヵ月以上13歳未満)を対象とした第 / 相臨床試験(追加試験)を2010年 月より実施した。

インフルエンザ HA ワクチン(6ヵ月以上3歳未満:0.25mL/回,3歳以上13歳未満:0.5mL/回,上腕皮下)を接種した際の免疫原性及び安全性を検討した。治験薬の製造株は,A/H1N1(新型)とB型が,2009年に実施した臨床試験で用いた株と同じであった。

接種間隔は既承認のインフルエンザ HA ワクチンの用法に準じ,3週間±7日間の間隔で2回皮下接種した。

目標被験者数は,以下のとおりであった。

目標被験者数:40例(6ヵ月以上1歳未満10例,1歳以上3歳未満10例,3歳以上6歳未満10例,6歳以上13歳未満10例)

その結果,免疫原性については,本剤を小児に接種することにより,ワクチンに含まれるすべてのインフルエンザウイルス株に対する抗体価が上昇したことから,インフルエンザウイルスに対する免疫獲得が期待できると考えられた。

一方,安全性については,副反応として,注射部位紅斑,注射部位腫脹,注射部位疼痛,注射部位硬結,注射部位熱感,発熱,注射部位痒痒感が多く認められた。接種部位反応及び全身性反応の発現頻度は6ヵ月以上3歳未満(0.25mL接種)より3歳以上13歳未満(0.5mL接種)のほうが多かったが,6ヵ月以上3歳未満(0.25mL接種)及び3歳以上13歳未満(0.5mL接種)のいずれにおいても特筆すべき有害事象及び副反応は認められなかった。

以上より,6ヵ月以上13歳未満の健康小児に本剤をWHO推奨用量により2回皮下接種したとき,接種後の抗体産生が確認され,また,重篤な副反応及び臨床上重大な問題となる副反応は認められなかったことより,特に安全性に問題はないと考えられた。

1.5.3 特徴及び有用性

1) 特徴

本剤は,インフルエンザウイルスのヘムアグルチニンを有効成分としたワクチンである。各株のHA含有量(相当値)は,1株当たり30µg/mL以上である。

2) 有用性

- (1) 臨床試験成績より,本剤(WHO推奨用量)を接種することによって,小児に対してインフルエンザに対する免疫を獲得することが期待できる。(資料番号5.3.5.1-1,5.3.5.2-1)
- (2) 臨床試験成績より,本剤(WHO推奨用量)を接種することによって,小児に発現した副反応に重篤な事象は認められなかった。(資料番号5.3.5.1-1,5.3.5.2-1)
- (3) 臨床試験成績より,本剤(WHO推奨用量)の1価インフルエンザ HA ワクチンと3価インフルエンザ HA ワクチンを小児に同時接種した際,免疫原性と安全性に影響は認められな

った。(資料番号 5.3.5.1-1)

1.5.4 一部変更承認申請内容

上記の成績から，以下の内容で製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

申請品目名（販売名）	インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」 インフルエンザ HA ワクチン「S 北研」 インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」シリンジ
用法・用量	0.5mL を皮下に，1 回又はおよそ 1～4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。ただし，3 歳から 13 歳未満のものには 0.5mL ，3 歳未満のものには 0.25mL ずつ 2 回注射する。

2011 年 4 月 1 日に販売名変更

なお，承認申請後，用法・用量を以下に変更した。

用法・用量	1 歳以上 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。
-------	--

1.5.5 参考文献

- 1) WHO. Influenza Vaccines. Weekly Epidemiological Record 2005; 80: 279-87.
- 2) 神谷齊他. 小児におけるインフルエンザワクチンの接種量と効果に関する研究(その2). 第 13 回日本ワクチン学会学術集会プログラム・抄録集. 札幌, 2009, p. 108.

KIB-H1N1

製造販売承認事項一部変更承認申請書添付資料

1.6 外国における使用状況等に関する資料

北里第一三共ワクチン株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

本剤は、本邦でのみ製造販売承認を取得しているため、外国において使用されていない。

KIB-H1N1

製造販売承認事項一部変更承認申請書添付資料

1.7 同種同効品一覧表

北里第一三共ワクチン株式会社

KIB-H1N1 同種同効品一覧

一般的名称	インフルエンザHAワクチン	インフルエンザHAワクチン	インフルエンザHAワクチン	インフルエンザHAワクチン
販売名	インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」	インフルエンザHAワクチン「S北研」	インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」シリンジ	インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」
会社名	北里第一三共ワクチン株式会社	北里第一三共ワクチン株式会社	北里第一三共ワクチン株式会社	北里第一三共ワクチン株式会社
承認年月日				1986年2月28日
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品
剤型	水性注射剤	水性注射剤	水性注射剤	水性注射剤
組成	<p>本剤は、1mL中に下記の成分・分量を含有する。</p> <p>有効成分（製造株）</p> <p>A型株</p> <p>B型株</p> <p>:各株のHA含有量(相当値)は、1株当たり30µg以上</p> <p>安定剤</p> <p>ホルマリン:0.1µL以下</p> <p>緩衝剤</p> <p>リン酸水素ナトリウム水和物: 2.51mg</p> <p>リン酸二水素カリウム: 0.408mg</p> <p>塩化ナトリウム: 8.3mg</p> <p>分散剤</p> <p>ポリソルベート80: 0.1µL以下</p> <p>保存剤</p> <p>チメロサル: 0.005mg</p>	<p>本剤は、0.5mL中に下記の成分・分量を含有する。</p> <p>有効成分（製造株）</p> <p>A型株</p> <p>B型株</p> <p>:各株のHA含有量(相当値)は、1株当たり15µg以上</p> <p>安定剤</p> <p>ホルマリン:0.05µL以下</p> <p>緩衝剤</p> <p>リン酸水素ナトリウム水和物: 1.255mg</p> <p>リン酸二水素カリウム: 0.204mg</p> <p>塩化ナトリウム: 4.15mg</p> <p>分散剤</p> <p>ポリソルベート80: 0.05µL以下</p>	<p>本剤は、0.5mL中に下記の成分・分量を含有する。</p> <p>有効成分（製造株）</p> <p>A型株</p> <p>B型株</p> <p>:各株のHA含有量(相当値)は、1株当たり15µg以上</p> <p>安定剤</p> <p>ホルマリン:0.05µL以下</p> <p>緩衝剤</p> <p>リン酸水素ナトリウム水和物:1.255mg</p> <p>リン酸二水素カリウム: 0.204mg</p> <p>塩化ナトリウム: 4.15mg</p> <p>分散剤</p> <p>ポリソルベート80: 0.05µL以下</p>	<p>本剤は、1mL中に下記の成分・分量を含有する。</p> <p>有効成分（製造株）</p> <p>A型株</p> <p>A / カリフォルニア / 7 / 2009 (H1N1)</p> <p>A / ビクトリア / 210 / 2009 (H3N2)</p> <p>B型株</p> <p>B / プリスペン / 60 / 2008</p> <p>:各株のHA含有量(相当値)は、1株当たり30µg以上</p> <p>安定剤</p> <p>ホルマリン:0.1µL以下</p> <p>緩衝剤</p> <p>リン酸水素ナトリウム水和物: 2.51mg</p> <p>リン酸二水素カリウム: 0.408mg</p> <p>塩化ナトリウム: 8.3mg</p> <p>分散剤</p> <p>ポリソルベート80: 0.1µL以下</p> <p>保存剤</p> <p>チメロサル: 0.005mg</p>

性状	本剤は、インフルエンザウイルスのヘムアググリン(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	本剤は、インフルエンザウイルスのヘムアググリン(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	本剤は、インフルエンザウイルスのヘムアググリン(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	本剤は、インフルエンザウイルスのヘムアググリン(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。	本剤は、インフルエンザの予防に使用する。	本剤は、インフルエンザの予防に使用する。	本剤は、インフルエンザの予防に使用する。
用法・用量	1歳以上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週間の間隔を置いて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週間の間隔を置いて2回注射する。	1歳以上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週間の間隔を置いて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週間の間隔を置いて2回注射する。	1歳以上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週間の間隔を置いて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週間の間隔を置いて2回注射する。	0.5mLを皮下に、1回又はおよそ1~4週間の間隔を置いて2回注射する。ただし、6歳から13歳未満のものには0.3mL、1歳から6歳未満のものには0.2mL、1歳未満のものには0.1mLずつ2回注射する。
接種上の注意	【接種不相当者(予防接種を受けることが適当でない者)】 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。 (1)明らかな発熱を呈している者 (2)重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者 (3)本剤の成分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	【接種不相当者(予防接種を受けることが適当でない者)】 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。 (1)明らかな発熱を呈している者 (2)重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者 (3)本剤の成分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	【接種不相当者(予防接種を受けることが適当でない者)】 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。 (1)明らかな発熱を呈している者 (2)重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者 (3)本剤の成分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	【接種不相当者(予防接種を受けることが適当でない者)】 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。 (1)明らかな発熱を呈している者 (2)重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者 (3)本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者 (4)上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者
	用法・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	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	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	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

<p>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>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>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>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>【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 (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</p> <p>2. 重要な基本的注意</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 (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</p> <p>2. 重要な基本的注意</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 (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</p> <p>2. 重要な基本的注意</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 (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</p> <p>2. 重要な基本的注意</p>

<p>(1)本剤は、「予防接種実施規則」その他予防接種実施要領に準拠して使用すること。</p> <p>(2)被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。</p> <p>(3)本剤は添加物としてチメロサル（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おそれがあるので、併用に注意すること。</p> <p>4. 副反応 1歳以上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、1歳以上3歳未満では24例中12例(50.0%)、3歳以上13歳未満では36例中22例(61.1%)であった。主な副反応は、1歳</p>	<p>(1)本剤は、「予防接種実施規則」その他予防接種実施要領に準拠して使用すること。</p> <p>(2)被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。</p> <p>(3)被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。</p> <p>3. 相互作用 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> <p>4. 副反応 1歳以上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、1歳以上3歳未満では24例中12例(50.0%)、3歳以上13歳未満では36例中22例(61.1%)であった。主な副反応は、1</p>	<p>(1)本剤は、「予防接種実施規則」その他予防接種実施要領に準拠して使用すること。</p> <p>(2)被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。</p> <p>(3)被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。</p> <p>3. 相互作用 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> <p>4. 副反応 1歳以上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、1歳以上3歳未満では24例中12例(50.0%)、3歳以上13歳未満では36例中22例(61.1%)であった。主な副反応は、1</p>	<p>(1)本剤は、「予防接種実施規則」その他予防接種実施要領に準拠して使用すること。</p> <p>(2)被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。</p> <p>(3)本剤は添加物としてチメロサル（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、副反応なし：5%以上又は頻度不明）</p>
---	---	---	---

<p>以上3歳未満で注射部位紅斑5例(20.8%)、注射部位腫脹3例(12.5%)、注射部位硬結2例(8.3%)、注射部位疼痛2例(8.3%)、注射部位熱感2例(8.3%)、発熱3例(12.5%)、3歳以上13歳未満で注射部位疼痛16例(44.4%)、注射部位腫脹13例(36.1%)、注射部位紅斑10例(27.8%)、注射部位熱感7例(19.4%)、注射部位硬結7例(19.4%)、注射部位痒痒感5例(13.9%)、発熱5例(13.9%)、倦怠感3例(8.3%)、頭痛3例(8.3%)、鼻漏3例(8.3%)であった。</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(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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>歳以上3歳未満で注射部位紅斑5例(20.8%)、注射部位腫脹3例(12.5%)、注射部位硬結2例(8.3%)、注射部位疼痛2例(8.3%)、注射部位熱感2例(8.3%)、発熱3例(12.5%)、3歳以上13歳未満で注射部位疼痛16例(44.4%)、注射部位腫脹13例(36.1%)、注射部位紅斑10例(27.8%)、注射部位熱感7例(19.4%)、注射部位硬結7例(19.4%)、注射部位痒痒感5例(13.9%)、発熱5例(13.9%)、倦怠感3例(8.3%)、頭痛3例(8.3%)、鼻漏3例(8.3%)であった。</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(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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>歳以上3歳未満で注射部位紅斑5例(20.8%)、注射部位腫脹3例(12.5%)、注射部位硬結2例(8.3%)、注射部位疼痛2例(8.3%)、注射部位熱感2例(8.3%)、発熱3例(12.5%)、3歳以上13歳未満で注射部位疼痛16例(44.4%)、注射部位腫脹13例(36.1%)、注射部位紅斑10例(27.8%)、注射部位熱感7例(19.4%)、注射部位硬結7例(19.4%)、注射部位痒痒感5例(13.9%)、発熱5例(13.9%)、倦怠感3例(8.3%)、頭痛3例(8.3%)、鼻漏3例(8.3%)であった。</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(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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</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</p>
---	--	--	--

<p>5) 肝機能障害、黄疸(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>5) 肝機能障害、黄疸(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>5) 肝機能障害、黄疸(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>(GPT)、γ-GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</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>7) 血小板減少性紫斑病、血小板減少：血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。</p> <p>8) アレルギー性紫斑病：アレルギー性紫斑病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、紫斑等があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 間質性肺炎：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。</p> <p>10) 脳炎・脳症、脊髄炎：脳炎・脳症、脊髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。</p>
--	--	--	---

(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、癢痒等があらわれることがある。
- 2)全身症状 :発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、下痢、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)

(1歳以上3歳未満)

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状(注射部位)	紅斑、腫脹、硬結、疼痛、熱感	癢痒感
消化器	-	下痢
呼吸器	-	鼻漏
皮膚	-	湿疹
その他	発熱	顔面浮腫

(3歳以上13歳未満)

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状(注射部位)	疼痛、腫脹、紅斑、熱感、硬結、癢痒感	-
消化器	-	嘔吐
精神神経系	頭痛	-
呼吸器	鼻漏	-
皮膚	-	癢痒症、皮膚腫脹

(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、癢痒等があらわれることがある。
- 2)全身症状 :発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、下痢、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)

(1歳以上3歳未満)

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状(注射部位)	紅斑、腫脹、硬結、疼痛、熱感	癢痒感
消化器	-	下痢
呼吸器	-	鼻漏
皮膚	-	湿疹
その他	発熱	顔面浮腫

(3歳以上13歳未満)

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状(注射部位)	疼痛、腫脹、紅斑、熱感、硬結、癢痒感	-
消化器	-	嘔吐
精神神経系	頭痛	-
呼吸器	鼻漏	-
皮膚	-	癢痒症、皮膚腫脹

(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、癢痒等があらわれることがある。
- 2)全身症状 :発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、下痢、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)

(1歳以上3歳未満)

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状(注射部位)	紅斑、腫脹、硬結、疼痛、熱感	癢痒感
消化器	-	下痢
呼吸器	-	鼻漏
皮膚	-	湿疹
その他	発熱	顔面浮腫

(3歳以上13歳未満)

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状(注射部位)	疼痛、腫脹、紅斑、熱感、硬結、癢痒感	-
消化器	-	嘔吐
精神神経系	頭痛	-
呼吸器	鼻漏	-
皮膚	-	癢痒症、皮膚腫脹

(2)その他の副反応

- 1)過敏症 :まれに接種直後から数日中に、発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、癢痒等があらわれることがある。
- 2)全身症状 :発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、下痢、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。
- 3)局所症状 :発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。
- 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。

その他	発熱、倦怠感	食欲減退	その他	発熱、倦怠感	食欲減退	その他	発熱、倦怠感	食欲減退	
<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>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>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>5. 高齢者への接種 一般に高齢者では、生理機能が低下しているの で、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被 接種者の健康状態を十分に観察すること。</p>						
<p>6. 妊婦 産婦 授乳婦等への接種 妊娠中の接種に関する安全性は確立していない ので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判 断される場合にのみ接種すること。なお、小規模 ながら、接種により先天異常の発生率は自然発 生率より高くないとする報告がある。</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いとする報告がある。</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いとする報告がある。</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 生率より高くないとする報告がある。</p>						
<p>7. 小児等への接種 低出生体重児 新生児又は乳児に対する安全性は 確立していない(使用経験が少ない)。</p>	<p>7. 小児等への接種 低出生体重児 新生児又は乳児に対する安全性は 確立していない(使用経験が少ない)。</p>	<p>7. 小児等への接種 低出生体重児 新生児又は乳児に対する安全性 は確立していない(使用経験が少ない)。</p>							
<p>8. 接種時の注意 (1)接種時 1)接種用器具は、ガンマ線等により滅菌された ディス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 ないように注意する。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>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。</p>	<p>8. 接種時の注意 (1)接種用器具 [インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」 シリンジの使用法]に従い接種準備を行うこ と。 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)注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換 えなければならない。(開封後の使用は1回限り とし、シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。) (2)接種時 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</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。</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。	(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。	てはならない。 2)注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。 (3)接種部位 接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。	(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。
参照した添付文書の作成年月日	2011年 月改訂	2011年 月改訂	2011年 月改訂	2011年4月作成(第1版)
備考				

KIB-H1N1

製造販売承認事項一部変更承認申請書添付資料

1.8 添付文書(案)

注意：最新の添付文書を参照してください。

北里第一三共ワクチン株式会社

1.8 添付文書(案)

1.8.1 添付文書案

添付文書案を「1.8.2 効能・効果，用法・用量，接種上の注意（案）及びその設定根拠」の項の後に示す（申請後の照会対応にて変更した添付文書を示す）。なお，変更箇所を下線で示した。

1.8.2 効能・効果，用法・用量，接種上の注意(案)及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果及びその設定根拠

1) 効能・効果

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

2) 設定根拠

すでに承認を得ている事項から変更はない。

1.8.2.2 用法・用量及びその設定根拠

1) 用法・用量

1 歳以上 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。

申請後に変更。

2) 設定根拠

小児を対象とした臨床試験（治験実施計画書番号：KIB- H1N1-PEDFLU-2）における，以下の有効性（免疫原性）及び安全性の結果より変更した。

当該臨床試験において，健康小児 90 例に，治験薬（6 ヶ月以上 3 歳未満に対し 0.25mL/回，3 歳以上 13 歳未満に対し 0.5mL/回）を皮下に 3 週間±7 日間の間隔をおいて 2 回接種した。

有効性の主要評価項目は，HI 抗体価について，抗体陽転率（「抗体価が接種前に 10 未満かつ接種後に 40 以上」または「抗体価が接種前に 10 以上かつ変化率が 4 倍以上」の症例の割合）が >40%，幾何平均抗体（GMT）変化率（幾何平均抗体価の接種前値からの増加倍率）が >2.5，抗体保有率（抗体価が 40 以上の症例の割合）が >70%，のいずれかの基準を 1 つ以上満たすこととした。これらの基準は，欧州医薬品庁（EMA）の基準（CPMP/BWP/214/96）と同じものである。

HI 抗体価及び中和抗体価の免疫原性成績を表 1.8.2.2-1 及び表 1.8.2.2-2 に示す。また，副反応の症状別集計を表 1.8.2.2-5 に，発現率 5%以上の副反応の重症度別集計を表 1.8.2.2-7 に示す。さらに年齢区分で層別した免疫原性成績を表 1.8.2.2-3 及び表 1.8.2.2-4 に，副反応の症状別集計を表 1.8.2.2-6 に示す。

なお、重症度の程度は治験実施計画書で4段階に規定し、治験責任/分担医師により判定された。接種部位反応はGradeA~D、全身性反応はGrade1~4とし、GradeD及びGrade4を最も重い分類とした。

- (1) 主要評価項目に対し、事後観察時において、6ヵ月以上3歳未満ではA/カリフォルニア/7/2009(H1N1)及びB/ブリスベン/60/2008の各HA抗原に対するHI抗体価のGMT変化率とA/ビクトリア/210/2009(H3N2)HA抗原に対するHI抗体価の抗体陽転率及びGMT変化率の基準に適合した。同様に事後観察時において、3歳以上13歳未満ではA/カリフォルニア/7/2009(H1N1)及びA/ビクトリア/210/2009(H3N2)のHA抗原に対するHI抗体価は3つの基準すべてに適合し、B/ブリスベン/60/2008のHA抗原に対するHI抗体価は抗体陽転率及びGMT変化率の基準に適合した。
事後観察時において、いずれの年齢区分でもすべての株に対し、主要評価項目を満たした。また、2回目接種前においても、3歳以上13歳未満ではすべての株に対し主要評価項目を満たした。
- (2) 中和抗体価では、主要評価項目の3つの基準を準用すると、事後観察時において、6ヵ月以上3歳未満では、A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)は抗体陽転率及びGMT変化率の基準に適合し、A/ビクトリア/210/2009(H3N2)はすべての基準に適合し、B/ブリスベン/60/2008はGMT変化率の基準に適合した。同様に事後観察時において、3歳以上13歳未満ではすべての株に対して3つの基準すべてに適合した。
中和抗体価についても、事後観察時において、いずれの年齢区分でもすべての株に対し主要評価項目の基準を満たした。また、2回目接種前においても、6ヵ月以上3歳未満ではA/ビクトリア/210/2009(H3N2)に対し、3歳以上13歳未満ではすべての株に対し主要評価項目の基準を満たした。
- (3) HI抗体及び中和抗体の幾何平均抗体価は、6ヵ月以上3歳未満では、いずれの株も接種回数に伴い上昇し、3歳以上13歳未満では、2回目接種前の上昇が顕著で、事後観察時は2回目接種前とほぼ同じであった。
- (4) 安全性については、副反応が3歳以上13歳未満において接種部位反応がやや多かったが、重篤な副反応は認められず、ほとんどがGradeA又はGradeBであり、臨床的に問題となる事象は認められなかった。
- (5) 「6ヵ月以上1歳未満(現行承認用量:0.1mL)」、「1歳以上3歳未満(現行承認用量:0.2mL)」、「3歳以上6歳未満(現行承認用量:0.2mL)」、「6歳以上13歳未満(現行承認用量:0.3mL)」の年齢区分で層別した場合、6ヵ月以上1歳未満において、A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)及びB/ブリスベン/60/2008のHI抗体価及び中和抗体価の幾何平均抗体価は接種前に比べ事後観察時に上昇したが、各HA抗原に対するHI抗体価は主要評価項目の基準を満たさなかった。他の年齢区分では、主要評価項目の基準を満たした。

以上の結果より、本剤(1歳以上3歳未満には0.25mL、3歳以上13歳未満には0.5mL)を3週間±7日間の間隔で2回皮下接種することにより、A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)、A/ビクトリア/210/2009(H3N2)、B/ブリスベン/60/2008に対し、主要評価項目、すなわち、欧州医薬品庁(EMA)の基準を満たす抗体産生が確認された。また、臨床的に問題となる副反応

は認められなかった。

なお、添付文書案における【臨床成績】の2.小児に対する臨床成績（承認事項一部変更承認時）に記載の免疫原性結果は、表 1.8.2.2-1～4 より作成した。

表 1.8.2.2-1 免疫原性成績(HI 抗体価)(FAS)(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

年齢区分	時期	解析対象例数	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)				A/ビクトリア/210/2009 (H3N2)				B/プリズベン/60/2008			
			HI				HI				HI			
			抗体陽転率	幾何平均抗体価(GMT)	幾何平均抗体変化率(GMT変化率)	抗体保有率	抗体陽転率	幾何平均抗体価(GMT)	幾何平均抗体変化率(GMT変化率)	抗体保有率	抗体陽転率	幾何平均抗体価(GMT)	幾何平均抗体変化率(GMT変化率)	抗体保有率
6ヵ月以上 3歳未満	1回目接種前	54	-	5.68	-	3.7	-	7.07	-	1.9	-	5.13	-	0.0
	2回目接種前	54	11.1	8.25	1.45	11.1	20.4	16.08	2.27	20.4	9.3	7.35	1.43	9.3
	事後観察	54	25.9	16.71	2.94	25.9	46.3	32.99	4.67	50.0	25.9	12.93	2.52	25.9
3歳以上 13歳未満	1回目接種前	36	-	9.44	-	19.4	-	22.02	-	30.6	-	7.49	-	8.3
	2回目接種前	36	66.7	74.07	7.85	72.2	63.9	151.02	6.86	86.1	66.7	56.57	7.55	72.2
	事後観察	36	72.2	88.08	9.33	77.8	75.0	163.11	7.41	91.7	63.9	49.44	6.60	69.4

評価基準： 抗体陽転率（「抗体価が接種前に10未満かつ接種後に40以上」または「抗体価が接種前に10以上かつ変化率が4倍以上」の症例の割合）が>40%， 幾何平均抗体（GMT）変化率（幾何平均抗体価の接種前値からの増加倍率）が>2.5， 抗体保有率（抗体価が40以上の症例の割合）が>70%

表 1.8.2.2-2 免疫原性成績(中和抗体価)(FAS)(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

年齢区分	時期	解析対象例数	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)				A/ビクトリア/210/2009 (H3N2)				B/プリズベン/60/2008			
			中和				中和				中和			
			抗体陽転率	幾何平均抗体価(GMT)	幾何平均抗体変化率(GMT変化率)	抗体保有率	抗体陽転率	幾何平均抗体価(GMT)	幾何平均抗体変化率(GMT変化率)	抗体保有率	抗体陽転率	幾何平均抗体価(GMT)	幾何平均抗体変化率(GMT変化率)	抗体保有率
6ヵ月以上 3歳未満	1回目接種前	54	-	7.07	-	5.6	-	5.33	-	0.0	-	5.47	-	0.0
	2回目接種前	54	20.4	14.32	2.03	20.4	24.1	13.43	2.52	25.9	11.1	8.46	1.55	11.1
	事後観察	54	61.1	49.12	6.95	61.1	70.4	48.49	9.10	72.2	37.0	17.59	3.22	37.0
3歳以上 13歳未満	1回目接種前	36	-	21.60	-	36.1	-	33.64	-	44.4	-	8.91	-	11.1
	2回目接種前	36	88.9	307.91	14.25	94.4	80.6	380.55	11.31	97.2	72.2	75.51	8.48	75.0
	事後観察	36	91.7	411.01	19.03	97.2	86.1	403.17	11.99	100.0	77.8	75.51	8.48	83.3

表 1.8.2.2-3 年齢区分別免疫原性成績(HI 抗体価)(FAS)

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2)

年齢区分	時期	解析対象例数	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)				A/ビクトリア/210/2009 (H3N2)				B/プリズペン/60/2008			
			HI				HI				HI			
			抗体陽転率	幾何平均抗体価(GMT)	幾何平均抗体変化率(GMT変化率)	抗体保有率	抗体陽転率	幾何平均抗体価(GMT)	幾何平均抗体変化率(GMT変化率)	抗体保有率	抗体陽転率	幾何平均抗体価(GMT)	幾何平均抗体変化率(GMT変化率)	抗体保有率
6ヵ月以上 1歳未満	1回目接種前	30	—	5.12	-	0.0	-	8.12	-	3.3	-	5.24	-	0.0
	2回目接種前	30	0.0	5.00	0.98	0.0	3.3	11.76	1.45	3.3	0.0	5.00	0.95	0.0
	事後観察	30	10.0	9.55	1.87	10.0	40.0	28.28	3.48	46.7	3.3	6.91	1.32	3.3
1歳以上 3歳未満	1回目接種前	24	—	6.48	-	8.3	-	5.95	-	0.0	-	5.00	-	0.0
	2回目接種前	24	25.0	15.42	2.38	25.0	41.7	23.78	4.00	41.7	20.8	11.89	2.38	20.8
	事後観察	24	45.8	33.64	5.19	45.8	54.2	40.00	6.73	54.2	54.2	28.28	5.66	54.2
3歳以上 6歳未満	1回目接種前	21	—	7.94	-	19.0	-	23.59	-	28.6	-	7.68	-	9.5
	2回目接種前	21	76.2	72.46	9.13	81.0	66.7	176.65	7.49	85.7	76.2	63.50	8.27	81.0
	事後観察	21	81.0	88.33	11.13	85.7	76.2	176.65	7.49	90.5	76.2	55.64	7.25	81.0
6歳以上 13歳未満	1回目接種前	15	—	12.03	-	20.0	-	20.00	-	33.3	-	7.24	-	6.7
	2回目接種前	15	53.3	76.39	6.35	60.0	60.0	121.26	6.06	86.7	53.3	48.12	6.65	60.0
	事後観察	15	60.0	87.75	7.29	66.7	73.3	145.88	7.29	93.3	46.7	41.89	5.79	53.3

評価基準： 抗体陽転率(「抗体価が接種前に10未満かつ接種後に40以上」または「抗体価が接種前に10以上かつ変化率が4倍以上」の症例の割合)が>40%， 幾何平均抗体(GMT)変化率(幾何平均抗体価の接種前値からの増加倍率)が>2.5， 抗体保有率(抗体価が40以上の症例の割合)が>70%

表 1.8.2.2-4 年齢区分別免疫原性成績(中和抗体価)(FAS)

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2)

年齢区分	時期	解析対象例数	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)				A/ビクトリア/210/2009 (H3N2)				B/プリズペン/60/2008			
			中和				中和				中和			
			抗体陽転率	幾何平均抗体価(GMT)	幾何平均抗体変化率(GMT変化率)	抗体保有率	抗体陽転率	幾何平均抗体価(GMT)	幾何平均抗体変化率(GMT変化率)	抗体保有率	抗体陽転率	幾何平均抗体価(GMT)	幾何平均抗体変化率(GMT変化率)	抗体保有率
6ヵ月以上 1歳未満	1回目接種前	30	—	5.88	-	0.0	-	5.61	-	0.0	-	5.36	-	0.0
	2回目接種前	30	3.3	6.02	1.02	3.3	6.7	7.76	1.38	10.0	0.0	5.36	1.00	0.0
	事後観察	30	43.3	25.20	4.29	43.3	56.7	35.64	6.35	60.0	6.7	8.12	1.52	6.7
1歳以上 3歳未満	1回目接種前	24	—	8.91	-	12.5	-	5.00	-	0.0	-	5.61	-	0.0
	2回目接種前	24	41.7	42.38	4.76	41.7	45.8	26.70	5.34	45.8	25.0	14.98	2.67	25.0
	事後観察	24	83.3	113.14	12.70	83.3	87.5	71.27	14.25	87.5	75.0	46.21	8.23	75.0
3歳以上 6歳未満	1回目接種前	21	—	18.72	-	23.8	-	30.72	-	38.1	-	9.06	-	14.3
	2回目接種前	21	90.5	320.00	17.09	100.0	85.7	430.69	14.02	95.2	81.0	91.29	10.08	81.0
	事後観察	21	90.5	390.08	20.84	100.0	90.5	445.14	14.49	100.0	85.7	94.35	10.42	85.7
6歳以上 13歳未満	1回目接種前	15	—	26.39	-	53.3	-	38.19	-	53.3	-	8.71	-	6.7
	2回目接種前	15	86.7	291.75	11.06	86.7	73.3	320.00	8.38	100.0	60.0	57.89	6.65	66.7
	事後観察	15	93.3	442.21	16.76	93.3	80.0	350.98	9.19	100.0	66.7	55.28	6.35	80.0

表 1.8.2.2-5 副反応の症状別集計(全期間)(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象：安全性解析対象集団

項目：副反応 接種回：全期間

発現部位	SOC	PT	0.25mL (6ヵ月以上 3歳未満)			0.5mL (3歳以上 13歳未満)		
			発現 例数	発現 率 (%)	件数	発現 例数	発現 率 (%)	件数
解析対象例数			54			36		
接種部位 + 全身			22	40.7	41	22	61.1	101
接種部位			18	33.3	33	19	52.8	83
一般・全身障害および投与部位の状態			18	33.3	33	19	52.8	83
注射部位紅斑			13	24.1	17	10	27.8	11
注射部位腫脹			6	11.1	7	13	36.1	21
注射部位疼痛			2	3.7	2	16	44.4	27
注射部位硬結			3	5.6	4	7	19.4	8
注射部位熱感			2	3.7	2	7	19.4	10
注射部位そう痒感			1	1.9	1	5	13.9	6
全身			5	9.3	8	9	25.0	18
胃腸障害			1	1.9	1	1	2.8	1
下痢			1	1.9	1	0	0.0	0
嘔吐			0	0.0	0	1	2.8	1
一般・全身障害および投与部位の状態			3	5.6	5	5	13.9	8
発熱			3	5.6	4	5	13.9	5
倦怠感			0	0.0	0	3	8.3	3
顔面浮腫			1	1.9	1	0	0.0	0
代謝および栄養障害			0	0.0	0	1	2.8	1
食欲減退			0	0.0	0	1	2.8	1
神経系障害			0	0.0	0	3	8.3	3
頭痛			0	0.0	0	3	8.3	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害			1	1.9	1	3	8.3	3
鼻漏			1	1.9	1	3	8.3	3
皮膚および皮下組織障害			1	1.9	1	1	2.8	2
湿疹			1	1.9	1	0	0.0	0
そう痒症			0	0.0	0	1	2.8	1
皮膚腫脹			0	0.0	0	1	2.8	1

表 1.8.2.2-6 年齢区分別副反応の症状別集計(全期間)

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象: 安全性解析対象集団

項目: 副反応 接種回: 全期間

発現部位	SOC	PT	全体			6ヵ月以上 1歳未満			1歳以上 3歳未満			3歳以上 6歳未満			6歳以上 13歳未満		
			発現 例数	発現 率 (%)	件数	発現 例数	発現 率 (%)	件数	発現 例数	発現 率 (%)	件数	発現 例数	発現 率 (%)	件数	発現 例数	発現 率 (%)	件数
解析対象例数			90			30			24			21			15		
接種部位 + 全身			44	48.9	142	10	33.3	15	12	50.0	26	12	57.1	51	10	66.7	50
接種部位			37	41.1	116	10	33.3	15	8	33.3	18	10	47.6	43	9	60.0	40
一般・全身障害および投与部位の状態			37	41.1	116	10	33.3	15	8	33.3	18	10	47.6	43	9	60.0	40
注射部位紅斑			23	25.6	28	8	26.7	10	5	20.8	7	4	19.0	4	6	40.0	7
注射部位腫脹			19	21.1	28	3	10.0	3	3	12.5	4	6	28.6	9	7	46.7	12
注射部位疼痛			18	20.0	29	0	0.0	0	2	8.3	2	8	38.1	15	8	53.3	12
注射部位硬結			10	11.1	12	1	3.3	2	2	8.3	2	5	23.8	5	2	13.3	3
注射部位熱感			9	10.0	12	0	0.0	0	2	8.3	2	4	19.0	6	3	20.0	4
注射部位そう痒感			6	6.7	7	0	0.0	0	1	4.2	1	3	14.3	4	2	13.3	2
全身			14	15.6	26	0	0.0	0	5	20.8	8	3	14.3	8	6	40.0	10
胃腸障害			2	2.2	2	0	0.0	0	1	4.2	1	1	4.8	1	0	0.0	0
下痢			1	1.1	1	0	0.0	0	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
嘔吐			1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			8	8.9	13	0	0.0	0	3	12.5	5	2	9.5	3	3	20.0	5
発熱			8	8.9	9	0	0.0	0	3	12.5	4	2	9.5	2	3	20.0	3
倦怠感			3	3.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	2	13.3	2
顔面浮腫			1	1.1	1	0	0.0	0	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
代謝および栄養障害			1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
食欲減退			1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
神経系障害			3	3.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	3	20.0	3
頭痛			3	3.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	3	20.0	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害			4	4.4	4	0	0.0	0	1	4.2	1	1	4.8	1	2	13.3	2
鼻漏			4	4.4	4	0	0.0	0	1	4.2	1	1	4.8	1	2	13.3	2
皮膚および皮下組織障害			2	2.2	3	0	0.0	0	1	4.2	1	1	4.8	2	0	0.0	0
湿疹			1	1.1	1	0	0.0	0	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
そう痒症			1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
皮膚腫脹			1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0

表 1.8.2.2-7 発現率 5%以上の副反応の重症度別集計(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象:安全性解析対象集団

項目:副反応

重症度:G=Grade

発現部位	SOC	PT	重症度	全体		
				発現例数	発現率(%)	件数
解析対象例数				90		
接種部位+全身			G1(A)	26	28.9	86
			G2(B)	17	18.9	54
			G3(C)	1	1.1	2
			G4(D)	0	0.0	0
接種部位			G1(A)	21	23.3	66
			G2(B)	15	16.7	48
			G3(C)	1	1.1	2
			G4(D)	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			G1(A)	21	23.3	66
			G2(B)	15	16.7	48
			G3(C)	1	1.1	2
			G4(D)	0	0.0	0
注射部位紅斑			G1(A)	15	16.7	20
			G2(B)	7	7.8	7
			G3(C)	1	1.1	1
			G4(D)	0	0.0	0
注射部位腫脹			G1(A)	8	8.9	11
			G2(B)	10	11.1	16
			G3(C)	1	1.1	1
			G4(D)	0	0.0	0
注射部位疼痛			G1(A)	18	20.0	29
			G2(B)	0	0.0	0
			G3(C)	0	0.0	0
			G4(D)	0	0.0	0
注射部位硬結			G1(A)	4	4.4	6
			G2(B)	6	6.7	6
			G3(C)	0	0.0	0
			G4(D)	0	0.0	0
注射部位熱感			G1(A)	0	0.0	0
			G2(B)	9	10.0	12
			G3(C)	0	0.0	0
			G4(D)	0	0.0	0
注射部位そう痒感			G1(A)	0	0.0	0
			G2(B)	6	6.7	7
			G3(C)	0	0.0	0
			G4(D)	0	0.0	0
全身			G1(A)	10	11.1	20
			G2(B)	4	4.4	6
			G3(C)	0	0.0	0
			G4(D)	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			G1(A)	4	4.4	8
			G2(B)	4	4.4	5
			G3(C)	0	0.0	0
			G4(D)	0	0.0	0
発熱			G1(A)	4	4.4	5
			G2(B)	4	4.4	4
			G3(C)	0	0.0	0
			G4(D)	0	0.0	0

1.8.2.3 接種不相当者(予防接種を受けることが適当でない者)及びその設定根拠

1) 接種不相当者(予防接種を受けることが適当でない者)

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

2) 設定根拠

すでに承認を得ている事項から変更はない。

1.8.2.4 接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)及びその設定根拠

1) 接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)

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

- (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (2) 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (3) 過去にけいれんの既往のある者
- (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (5) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
- (6) 本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者

2) 設定根拠

すでに承認を得ている事項から変更はない。

1.8.2.5 重要な基本的注意及びその設定根拠

1) 重要な基本的注意

- | |
|--|
| <p>(1) 本剤は、「予防接種実施規則」その他予防接種実施要領に準拠して使用すること。</p> <p>(2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。</p> <p>(3) *本剤は添加物としてチメロサル（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、掻痒等）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>*インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」のみに記載</p> |
|--|

2) 設定根拠

すでに承認を得ている事項から変更はない。

1.8.2.6 相互作用及びその設定根拠

1) 相互作用

<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>
--

2) 設定根拠

すでに承認を得ている事項から変更はない。

1.8.2.7 副反応及びその設定根拠

1) 副反応

1歳以上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、1歳以上3歳未満では24例中12例(50.0%)、3歳以上13歳未満では36例中22例(61.1%)であった。主な副反応は、1歳以上3歳未満で注射部位紅斑5例(20.8%)、注射部位腫脹3例(12.5%)、注射部位硬結2例(8.3%)、注射部位疼痛2例(8.3%)、注射部位熱感2例(8.3%)、発熱3例(12.5%)、3歳以上13歳未満で注射部位疼痛16例(44.4%)、注射部位腫脹13例(36.1%)、注射部位紅斑10例(27.8%)、注射部位熱感7例(19.4%)、注射部位硬結7例(19.4%)、注射部位痒痒感5例(13.9%)、発熱5例(13.9%)、倦怠感3例(8.3%)、頭痛3例(8.3%)、鼻漏3例(8.3%)であった。

(1) 重大な副反応

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(0.1%未満)：ショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等)があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)(0.1%未満)：急性散在性脳脊髄炎(ADEM)があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3) ギラン・バレー症候群(頻度不明)：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) けいれん(頻度不明)：けいれん(熱性けいれんを含む)があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害、黄疸(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 6) 喘息発作(頻度不明)：喘息発作を誘発することがあるので、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、白血球破碎性血管炎等)(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、白血球破碎性血管炎等)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、痒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)

(1 歳以上 3 歳未満)

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状 (注射部位)	紅斑、腫脹、硬結、疼痛、熱感	痒痒感
消化器	-	下痢
呼吸器	-	鼻漏
皮膚	-	湿疹
その他	発熱	顔面浮腫

(3 歳以上 13 歳未満)

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状 (注射部位)	疼痛、腫脹、紅斑、熱感、硬結、痒痒感	-
消化器	-	嘔吐
精神神経系	頭痛	-
呼吸器	鼻漏	-
皮膚	-	痒痒症、皮膚腫脹
その他	発熱、倦怠感	食欲減退

2) 設定根拠

小児を対象とした臨床試験の成績をもとに安全性情報を追記した。

1.8.2.8 高齢者への接種及びその設定根拠

1) 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、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。

2) 設定根拠

すでに承認を得ている事項から変更はない。

1.8.2.9 妊婦、産婦、授乳婦等への接種及びその設定根拠

1) 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊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。

2) 設定根拠

すでに承認を得ている事項から変更はない。

1.8.2.10 小児等への接種及びその設定根拠

1) 小児等への接種

低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

申請後に変更。

2) 設定根拠

小児を対象とした臨床試験より、小児に対する安全性情報が得られたため、「小児等への接種」に関する接種上の注意を追加した。

「ワクチン類等の接種（使用）上の注意記載要領」（平成 11 年 1 月 13 日 医薬発第 21 号）を参考に、本剤の乳児（1 歳未満）における免疫原性及び安全性は確立されていないため、「使用経験が少ない」旨を記載した。

1.8.2.11 接種時の注意及びその設定根拠

1) 接種時の注意

インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」、インフルエンザ HA ワクチン「S 北研」

(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。

インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」シリンジ

(1) 接種用器具

【インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」シリンジの使用方法】に従い接種準備を行うこと。

- 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。)

(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。

(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。

2) 設定根拠

すでに承認を得ている事項から変更はない。

1.8.2.12 用法・用量に関連する接種上の注意及びその設定根拠

1) 用法・用量に関連する接種上の注意

インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」、インフルエンザ HA ワクチン「S 北研」

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）。

インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」シリンジ

1. 本剤の使用

本剤は 0.25mL 接種対象者には使用しないこと。

2. 接種間隔

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

3. 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27 日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6 日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

2) 設定根拠

インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」及びインフルエンザ HA ワクチン「S 北研」については、すでに承認を得ている事項から変更はない。

インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」シリンジについては、適正使用の観点より、「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。」を追記した。

注意：最新の添付文書を参照してください。

* 2011年 月改訂（第2版）（_____：改訂箇所）
2011年4月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
876313

ウイルスワクチン類
生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品
日本薬局方 生物学的製剤基準

承認番号	16100EZZ01183
薬価収載	適用外
販売開始	1986年10月

インフルエンザHAワクチン

インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」

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）

注意 医師等の処方せんにより使用すること

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、
接種を行ってはならない。
(1) 明らかな発熱を呈している者
(2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
(3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
(4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

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）。

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、厚生労働省より指定されたインフルエンザウイルスをそれぞれ個別に発育鶏卵の尿膜腔内に接種して培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をとり、ゾーナル遠心機を用いたしよ糖密度勾配遠心法により精製濃縮後、エーテルを加えてウイルス粒子を分解してHA画分浮遊液を採取する。これをホルマリンにより不活化した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて各株ウイルスのHAが規定量含まれるよう希釈調整した液剤である。

2. 組成

本剤は、1mL中に下記の成分・分量を含有する。

成分		分量
有効成分 (製造株)	A型株	各株のHA含有量(相当値)は、1株当たり30µg以上
	B型株	
安定剤	ホルマリン	0.1µL以下
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物	2.51mg
	リン酸二水素カリウム	0.408mg
	塩化ナトリウム	8.3mg
分散剤	ポリソルベート80	0.1µL以下
保存剤	チメロサル	0.005mg

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】

1歳以上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週間の間隔を置いて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週間の間隔を置いて2回注射する。

【接種上の注意】

1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
(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、痒疹等）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¹⁾
免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

*4. 副反応

1歳以上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、1歳以上3歳未満では24例中12例(50.0%)、3歳以上13歳未満では36例中22例(61.1%)であった。主な副反応は、1歳以上3歳未満で注射部位紅斑5例(20.8%)、注射部位腫脹3例(12.5%)、注射部位硬結2例(8.3%)、注射部位疼痛2例(8.3%)、注射部位熱感2例(8.3%)、発熱3例(12.5%)、3歳以上13歳未満で注射部位疼痛16例(44.4%)、注射部位腫脹13例(36.1%)、注射部位紅斑10例(27.8%)、注射部位熱感7例(19.4%)、注射部位硬結7例(19.4%)、注射部位痒感5例(13.9%)、発熱5例(13.9%)、倦怠感3例(8.3%)、頭痛3例(8.3%)、鼻漏3例(8.3%)であった。²⁾

(1) 重大な副反応

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

(2) その他の副反応

- 1) 過敏症：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。
- 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)(1歳以上3歳未満)

	5%以上	0.1~5%未満
局所症状(注射部位)	紅斑、腫脹、硬結、疼痛、熱感	痒痒感
消化器	-	下痢
呼吸器	-	鼻漏
皮膚	-	湿疹
その他	発熱	顔面浮腫

(3歳以上13歳未満)

	5%以上	0.1~5%未満
局所症状(注射部位)	疼痛、腫脹、紅斑、熱感、硬結、痒痒感	-
消化器	-	嘔吐
精神神経系	頭痛	-
呼吸器	鼻漏	-
皮膚	-	痒痒症、皮膚腫脹
その他	発熱、倦怠感	食欲減退

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

*7. 小児等への接種

低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

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ガーブル品を用いる。
- 2) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 3) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 4) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2) 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

【臨床成績】

1. 成人に対する臨床成績

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

中和法およびHI法による抗体陽転率

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

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

1997～2000年において老人福祉施設・病院に入所（院）している高齢者（65歳以上）を対象にインフルエンザHAワクチンを1回接種し有効性を評価した。有効性の正確な解析が可能であった98/99シーズンにおける結果から、発病阻止効果は34～55%、インフルエンザを契機とした死亡阻止効果は82%であり、インフルエンザHAワクチンは重症化を含め個人防衛に有効なワクチンと判断された。なお、解析対象者は同意が得られたワクチン接種者1198人、非接種者（対照群）1044人であった。⁶⁾

*2.小児に対する臨床成績（承認事項一部変更承認時）²⁾

日本人健康小児に対する臨床試験において、本剤を1歳以上3歳未満（24例）には0.25mL/回、3歳以上13歳未満（36例）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

<1歳以上3歳未満:0.25mL:24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	25.0% (6例)	2.38	25.0% (6例)	41.7% (10例)
	2回目接種後	45.8% (11例)	5.19	45.8% (11例)	83.3% (20例)
A/ビクトリア/210/2009 (H3N2)株	1回目接種後	41.7% (10例)	4.00	41.7% (10例)	45.8% (11例)
	2回目接種後	54.2% (13例)	6.73	54.2% (13例)	87.5% (21例)
B/プリズベン/60/2008株	1回目接種後	20.8% (5例)	2.38	20.8% (5例)	25.0% (6例)
	2回目接種後	54.2% (13例)	5.66	54.2% (13例)	75.0% (18例)

<3歳以上13歳未満:0.5mL:36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	66.7% (24例)	7.85	72.2% (26例)	88.9% (32例)
	2回目接種後	72.2% (26例)	9.33	77.8% (28例)	91.7% (33例)
A/ビクトリア/210/2009 (H3N2)株	1回目接種後	63.9% (23例)	6.86	86.1% (31例)	80.6% (29例)
	2回目接種後	75.0% (27例)	7.41	91.7% (33例)	86.1% (31例)
B/プリズベン/60/2008株	1回目接種後	66.7% (24例)	7.55	72.2% (26例)	72.2% (26例)
	2回目接種後	63.9% (23例)	6.60	69.4% (25例)	77.8% (28例)

HI抗体価については、EMAのガイダンス⁷⁾を参照

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

欧州医薬品庁（EMA）の季節性不活化インフルエンザワクチンの毎年の製造株変更時の安全性及び有効性の評価に関するガイダンス⁷⁾において、有効性（予防効果）と関連する免疫原性の評価基準が定められており、この基準を用いて免疫原性の評価を行ったところ、いずれの接種用量においても2回接種後では3株全てで評価基準を3項目中1項目以上満たした。

【薬効・薬理】

インフルエンザHAワクチンを3週間間隔で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1ヶ月近く短縮される。⁸⁾

【取扱い上の注意】

1.接種前

- 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。
- 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

- 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。
- 一度針をさしたものは、当日中に使用する。

*【包装】

瓶入 1mL 2本

*【主要文献】

- Versluis DJ. et al .Antiviral Res; Suppl 1: 289 - 92 (1985)
- 小児を対象とした臨床試験（社内資料）
- Birth Defects and Drugs in Pregnancy (1977)
- 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 - 53 (2010)
- 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）
- 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年～11年度）
- 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）
- 根路銘国昭, 国立予防衛生研究所学友会編 . ワクチンハンドブック : 130 - 41 (1994)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

〒364-0026 埼玉県北本市荒井六丁目 111 番地

北里第一三共ワクチン株式会社
信頼性保証部 安全管理グループ

【製品情報お問い合わせ先】

製造販売元

北里第一三共ワクチン株式会社

埼玉県北本市荒井六丁目 111 番地

販売元

注意：最新の添付文書を参照してください。

*2011年 月改訂（第2版）（_____：改訂箇所）
2011年4月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
876313

ウイルスワクチン類

生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品
日本薬局方 生物学的製剤基準

承認番号	21400AMZ0002
薬価収載	適用外
販売開始	2003年9月

インフルエンザHAワクチン

インフルエンザHAワクチン「S北研」

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）

注意 医師等の処方せんにより使用すること

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、
接種を行ってはならない。
(1) 明らかな発熱を呈している者
(2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
(3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
(4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

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）。

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、厚生労働省より指定されたインフルエンザウイルスをそれぞれ個別に発育鶏卵の尿膜腔内に接種して培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をとり、ゾーナル遠心機を用いたしょ糖密度勾配遠心法により精製濃縮後、エーテルを加えてウイルス粒子を分解してHA画分浮遊液を採取する。これをホルマリンにより不活化した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて各株ウイルスのHAが規定量含まれるよう希釈調整した液剤である。

2. 組成

本剤は、0.5mL中に下記の成分・分量を含有する。

成分		分量
有効成分 (製造株)	A型株	各株のHA含有量(相当値)は、1株当たり15µg以上
	B型株	
安定剤	ホルマリン	0.05µL以下
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物	1.255mg
	リン酸二水素カリウム	0.204mg
	塩化ナトリウム	4.15mg
分散剤	ポリソルベート80	0.05µL以下

3. 性状

本剤は、インフルエンザウイルスのヘムアググチニン(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】

1歳以上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。

【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) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

免疫抑制剤（シクロスポリン製剤等）等との関係¹⁾

免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は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

1歳以上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、1歳以上3歳未満では24例中12例（50.0%）、3歳以上13歳未満では36例中22例（61.1%）であった。主な副反応は、1歳以上3歳未満で注射部位紅斑5例（20.8%）、注射部位腫脹3例（12.5%）、注射部位硬結2例（8.3%）、注射部位疼痛2例（8.3%）、

注射部位熱感 2 例 (8.3%)、発熱 3 例 (12.5%)、3 歳以上 13 歳未満で注射部位疼痛 16 例 (44.4%)、注射部位腫脹 13 例 (36.1%)、注射部位紅斑 10 例 (27.8%)、注射部位熱感 7 例 (19.4%)、注射部位硬結 7 例 (19.4%)、注射部位痒感 5 例 (13.9%)、発熱 5 例 (13.9%)、倦怠感 3 例 (8.3%)、頭痛 3 例 (8.3%)、鼻漏 3 例 (8.3%) であった。²⁾

(1) 重大な副反応

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

(2) その他の副反応

- 1) 過敏症：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。
- 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) (1 歳以上 3 歳未満)

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状 (注射部位)	紅斑、腫脹、硬結、疼痛、熱感	痒痒感
消化器	-	下痢
呼吸器	-	鼻漏
皮膚	-	湿疹
その他	発熱	顔面浮腫

(3 歳以上 13 歳未満)

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状 (注射部位)	疼痛、腫脹、紅斑、熱感、硬結、痒痒感	-
消化器	-	嘔吐
精神神経系	頭痛	-
呼吸器	鼻漏	-
皮膚	-	痒痒症、皮膚腫脹
その他	発熱、倦怠感	食欲減退

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らないとする報告がある。^{3) 4)}

* 7. 小児等への接種

低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)。

8. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用いる。
- 2) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 3) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 4) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2) 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

【臨床成績】

1. 成人に対する臨床成績

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

中和法および HI 法による抗体陽転率

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

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

1997～2000 年において老人福祉施設・病院に入所 (院) している高齢者 (65 歳以上) を対象にインフルエンザ HA ワクチンを 1 回接種し有効性を評価した。有効性の正確な解析が可能であった 98/99 シーズンにおける結果から、発病阻止効果は 34～55%、インフルエンザを契機とした死亡阻止効果は

82%であり、インフルエンザ HA ワクチンは重症化を含め個人防衛に有効なワクチンと判断された。なお、解析対象者は同意が得られたワクチン接種者 1198 人、非接種者（対照群）1044 人であった。⁶⁾

* 2. 小児に対する臨床成績（承認事項一部変更承認時）²⁾

日本人健康小児に対する臨床試験において、本剤を 1 歳以上 3 歳未満（24 例）には 0.25mL/回、3 歳以上 13 歳未満（36 例）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

<1 歳以上 3 歳未満:0.25mL:24 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	25.0% (6 例)	2.38	25.0% (6 例)	41.7% (10 例)
	2 回目接種後	45.8% (11 例)	5.19	45.8% (11 例)	83.3% (20 例)
A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) 株	1 回目接種後	41.7% (10 例)	4.00	41.7% (10 例)	45.8% (11 例)
	2 回目接種後	54.2% (13 例)	6.73	54.2% (13 例)	87.5% (21 例)
B/ブリスベン/60/2008 株	1 回目接種後	20.8% (5 例)	2.38	20.8% (5 例)	25.0% (6 例)
	2 回目接種後	54.2% (13 例)	5.66	54.2% (13 例)	75.0% (18 例)

<3 歳以上 13 歳未満:0.5mL:36 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	66.7% (24 例)	7.85	72.2% (26 例)	88.9% (32 例)
	2 回目接種後	72.2% (26 例)	9.33	77.8% (28 例)	91.7% (33 例)
A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) 株	1 回目接種後	63.9% (23 例)	6.86	86.1% (31 例)	80.6% (29 例)
	2 回目接種後	75.0% (27 例)	7.41	91.7% (33 例)	86.1% (31 例)
B/ブリスベン/60/2008 株	1 回目接種後	66.7% (24 例)	7.55	72.2% (26 例)	72.2% (26 例)
	2 回目接種後	63.9% (23 例)	6.60	69.4% (25 例)	77.8% (28 例)

HI 抗体価については、EMA のガイダンス⁷⁾を参照

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

欧州医薬品庁（EMA）の季節性不活化インフルエンザワクチンの毎年の製造株変更時の安全性及び有効性の評価に関するガイダンス⁷⁾において、有効性（予防効果）と関連する免疫原性の評価基準が定められており、この基準を用いて免疫原性の評価を行ったところ、いずれの接種用量においても 2 回接種後では 3 株全てで評価基準を 3 項目中 1 項目以上満たした。

【薬効・薬理】

インフルエンザ HA ワクチンを 3 週間間隔で 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 1 ヶ月近く短縮される。⁸⁾

【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

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使用する。

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

【包装】

瓶入 0.5mL 1 本

*【主要文献】

- 1) Versluis DJ. et al .Antiviral Res; Suppl 1:289 - 92 (1985)
- 2) 小児を対象とした臨床試験（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 - 53 (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年～11年度）
- 7) The European Agency for the Evaluation of 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, 国立予防衛生研究所学会編 . ワクチンハンドブック : 130 - 41 (1994)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求ください。

〒364-0026 埼玉県北本市荒井六丁目 111 番地

北里第一三共ワクチン株式会社
信頼性保証部 安全管理グループ

【製品情報お問い合わせ先】

製造販売元

北里第一三共ワクチン株式会社

埼玉県北本市荒井六丁目 111 番地

販売元

注意：最新の添付文書を参照してください。

*2011年 月改訂（第2版）（ _____：改訂箇所）
2011年4月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
876313

ウイルスワクチン類

生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品

日本薬局方 生物学的製剤基準

承認番号	22000AMX01668
薬価収載	適用外
販売開始	2008年10月

インフルエンザHAワクチン

インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」シリンジ

貯法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存（[取扱上の注意]参照）

有効期間：検定合格日から6箇月（最終有効年月日は外箱等に表示）

注意 医師等の処方せんにより使用すること

【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、厚生労働省より指定されたインフルエンザウイルスをそれぞれ個別に発育鶏卵の尿膜腔内に接種して培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をとり、ゾーナル遠心機を用いたしよ糖密度勾配遠心法により精製濃縮後、エーテルを加えてウイルス粒子を分解してHA画分浮遊液を採取する。これをホルマリンにより不活化した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて各株ウイルスのHAが規定量含まれるよう希釈調整した液剤である。

2. 組成

本剤は、0.5mL中に下記の成分・分量を含有する。

	成分	分量
有効成分 (製造株)	A型株	各株のHA含有量(相当値)は、1株当たり15µg以上
	B型株	
安定剤	ホルマリン	0.05µL以下
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物	1.255mg
	リン酸二水素カリウム 塩化ナトリウム	0.204mg 4.15mg
分散剤	ポリソルベート80	0.05µL以下

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】

1歳以上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

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週間の間隔を置いて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、免疫効果を考慮すると4週間おくことが望ましい。

3. 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

【接種上の注意】

1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

- 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
- (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
 - (2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
 - (3) 過去にけいれんの既往のある者
 - (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
 - (5) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
 - (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) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

免疫抑制剤(シクロスポリン製剤等)等との関係¹⁾

免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は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

1歳以上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、1歳以上3歳未満では

24 例中 12 例 (50.0%)、3 歳以上 13 歳未満では 36 例中 22 例 (61.1%) であった。主な副反応は、1 歳以上 3 歳未満で注射部位紅斑 5 例 (20.8%)、注射部位腫脹 3 例 (12.5%)、注射部位硬結 2 例 (8.3%)、注射部位疼痛 2 例 (8.3%)、注射部位熱感 2 例 (8.3%)、発熱 3 例 (12.5%)、3 歳以上 13 歳未満で注射部位疼痛 16 例 (44.4%)、注射部位腫脹 13 例 (36.1%)、注射部位紅斑 10 例 (27.8%)、注射部位熱感 7 例 (19.4%)、注射部位硬結 7 例 (19.4%)、注射部位癢痒感 5 例 (13.9%)、発熱 5 例 (13.9%)、倦怠感 3 例 (8.3%)、頭痛 3 例 (8.3%)、鼻漏 3 例 (8.3%) であった。²⁾

(1) 重大な副反応

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

(2) その他の副反応

- 1) 過敏症: 接種直後から数日中に、発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、癢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) (1 歳以上 3 歳未満)

	5%以上	0.1~5%未満
局所症状 (注射部位)	紅斑、腫脹、硬結、疼痛、熱感	癢痒感
消化器	-	下痢
呼吸器	-	鼻漏
皮膚	-	湿疹
その他	発熱	顔面浮腫

(3 歳以上 13 歳未満)

	5%以上	0.1~5%未満
局所症状 (注射部位)	疼痛、腫脹、紅斑、熱感、硬結、癢痒感	-
消化器	-	嘔吐
精神神経系	頭痛	-
呼吸器	鼻漏	-
皮膚	-	癢痒症、皮膚腫脹
その他	発熱、倦怠感	食欲減退

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。^{3) 4)}

*7. 小児等への接種

低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)。

8. 接種時の注意

- (1) 接種用器具

【インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」シリンジの使用法】に従い接種準備を行うこと。

 - 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌された消毒済製品を用いる。
 - 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。)
- (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。
- (3) 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

【臨床成績】

1. 成人に対する臨床成績

20 歳以上の健康成人 100 例を対象として、A 型インフルエンザ HA ワクチン (A / カリフォルニア / 7 / 2009 (H1N1)) 0.5mL 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。⁵⁾

中和法および HI 法による抗体陽転率

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

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

1997～2000 年において老人福祉施設・病院に入所(院)している高齢者(65 歳以上)を対象にインフルエンザ HA ワクチンを 1 回接種し有効性を評価した。有効性の正確な解析が可能であった 98/99 シーズンにおける結果から、発病阻止効果は 34～55%、インフルエンザを契機とした死亡阻止効果は 82% であり、インフルエンザ HA ワクチンは重症化を含め個人防衛に有効なワクチンと判断された。なお、解析対象者は同意が得られたワクチン接種者 1198 人、非接種者(対照群) 1044 人であった。⁶⁾

*2. 小児に対する臨床成績(承認事項一部変更承認時)²⁾

日本人健康小児に対する臨床試験において、本剤を 1 歳以上 3 歳未満(24 例)には 0.25mL/回、3 歳以上 13 歳未満(36 例)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

<1 歳以上 3 歳未満:0.25mL:24 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	25.0% (6 例)	2.38	25.0% (6 例)	41.7% (10 例)
	2 回目接種後	45.8% (11 例)	5.19	45.8% (11 例)	83.3% (20 例)
A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) 株	1 回目接種後	41.7% (10 例)	4.00	41.7% (10 例)	45.8% (11 例)
	2 回目接種後	54.2% (13 例)	6.73	54.2% (13 例)	87.5% (21 例)
B/ブリスベン/60/2008 株	1 回目接種後	20.8% (5 例)	2.38	20.8% (5 例)	25.0% (6 例)
	2 回目接種後	54.2% (13 例)	5.66	54.2% (13 例)	75.0% (18 例)

<3 歳以上 13 歳未満:0.5mL:36 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	66.7% (24 例)	7.85	72.2% (26 例)	88.9% (32 例)
	2 回目接種後	72.2% (26 例)	9.33	77.8% (28 例)	91.7% (33 例)
A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) 株	1 回目接種後	63.9% (23 例)	6.86	86.1% (31 例)	80.6% (29 例)
	2 回目接種後	75.0% (27 例)	7.41	91.7% (33 例)	86.1% (31 例)
B/ブリスベン/60/2008 株	1 回目接種後	66.7% (24 例)	7.55	72.2% (26 例)	72.2% (26 例)
	2 回目接種後	63.9% (23 例)	6.60	69.4% (25 例)	77.8% (28 例)

HI 抗体価については、EMA のガイダンス⁷⁾を参照

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

欧州医薬品庁(EMA)の季節性不活化インフルエンザワクチンの毎年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⁷⁾において、有効性(予防効果)と相関する免疫原性の評価基準が定められており、この基準を用いて免疫原性の評価を行ったところ、いずれの接種用量においても 2 回接種後では 3 株全てで評価基準を 3 項目中 1 項目以上満たした。

【薬効・薬理】

インフルエンザ HA ワクチンを 3 週間間隔で 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 1 ヶ月近く短縮される。⁸⁾

【取扱い上の注意】

1. 接種前

- 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。
- ピロー包装は開封口からゆっくり開けること。
- ピロー包装から取り出す際、押子を持って無理に引き出さないこと。
- シリンジなどに破損等の異常が認められるときには使用しないこと。
- 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

- 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使用する。
- シリンジのトップキャップをはずした後に、シリンジ先端部に触れないこと。
- 一度トップキャップをはずしたものは、速やかに使用すること。
- 注射針を接続する際は誤刺に注意し、しっかりと固定すること。

【包装】

シリンジ 0.5mL 5 本

*【主要文献】

- Versluis DJ. et al .Antiviral Res; Suppl 1:289 - 92 (1985)
- 小児を対象とした臨床試験(社内資料)
- Birth Defects and Drugs in Pregnancy (1977)
- 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 - 53 (2010)
- 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)
- 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年～11年度)
- 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)
- 根路銘国昭, 国立予防衛生研究所学友会編. ワクチンハンドブック: 130 - 41 (1994)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

〒364-0026 埼玉県北本市荒井六丁目 111 番地

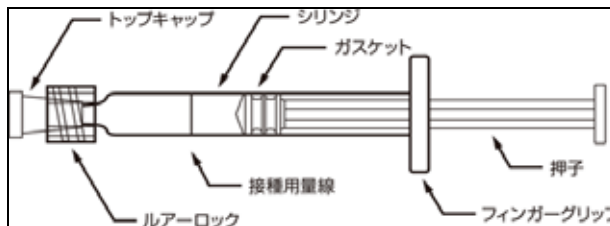
北里第一三共ワクチン株式会社
信頼性保証部 安全管理グループ

【製品情報お問い合わせ先】

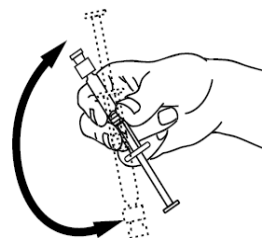
*【インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」シリンジの使用方法】「本剤は0.5mLシリンジ製剤である」

準備

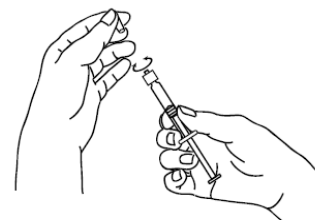
接種に使用する注射針を用意する。



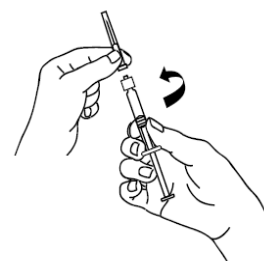
シリンジをピロー包装より取り出し、接種液を均等にする
接種液が泡立たないようにシリンジを上下に反転し均等にする。



トップキャップをはずす
気層を上部に集めてからシリンジとトップキャップを指でつまみ、トップキャップをゆっくり回転させながらシリンジからはずす。
(トップキャップをはずす際、接種液が漏れないように注意する)

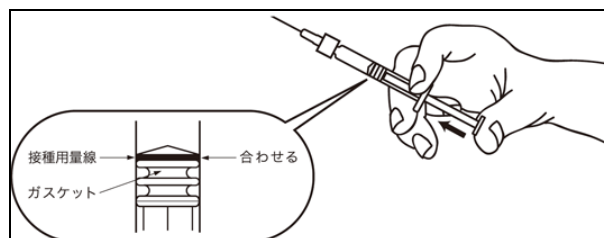


注射針を取り付ける
使用する注射針をルアーロックにねじ込みながら、速やかにしっかりと取り付ける。
(シリンジ先端に触れないように注意する)



気泡抜き、接種量合わせ

気泡を上部に集めてから押子をゆっくり押し、シリンジ内部の気泡を抜く。その後、ガasketの先端を接種用量線に合わせて使用する。



製造販売元

北里第一三共ワクチン株式会社

埼玉県北本市荒井六丁目 111 番地

販売元

KIB-H1N1

製造販売承認事項一部変更承認申請書添付資料

1.9 一般的名称に係る文書

北里第一三共ワクチン株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

本剤は、生物学的製剤基準収載品であり、一般的名称に係る文書はない。

なお、生物学的製剤基準における基準名は、「インフルエンザ HA ワクチン」である。

KIB-H1N1

製造販売承認事項一部変更承認申請書添付資料

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

北里第一三共ワクチン株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

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

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

[現行]

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	本剤は，インフルエンザの予防に使用する。
用法・用量	0.5mL を皮下に，1 回又はおよそ 1～4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。 ただし，6 歳から 13 未満のものには 0.3mL，1 歳から 6 歳未満のものには 0.2mL，1 歳未満のものには 0.1mL ずつ 2 回注射する。
劇薬等の指定	生物由来製品，劇薬，処方せん医薬品
市販名及び有効成分・分量	原体：インフルエンザ HA ワクチン用原液 製剤：インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」 インフルエンザ HA ワクチン「S 北研」 インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」シリンジ (インフルエンザウイルスのヘムアグルチニン：各株の HA 含有量(相当値)は，1 株当たり 30 μ g/mL 以上)
毒性	
副反応	
会社	北里第一三共ワクチン株式会社 原体：製造，製剤：製造

[変更]

化学名・別名																			
構 造 式																			
効 能 ・ 効 果																			
用 法 ・ 用 量	1 歳以上 3 歳未満のものには 0.25mL を皮下に，3 歳以上 13 歳未満のものには 0.5mL を皮下におよそ 2～4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。13 歳以上のものについては，0.5mL を皮下に，1 回又はおよそ 1～4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。																		
劇薬等の指定																			
市 販 名 及 び 有効成分・分量																			
毒 性																			
副 反 応	<p>副反応発現率 86 例 / 170 例 (50.6%)</p> <table> <thead> <tr> <th>副反応の種類</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>注射部位紅斑</td> <td>93</td> </tr> <tr> <td>注射部位腫脹</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>注射部位疼痛</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>注射部位熱感</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td>注射部位癢痒感</td> <td>44</td> </tr> <tr> <td>発熱</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>倦怠感</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>鼻漏</td> <td>7 等</td> </tr> </tbody> </table>	副反応の種類	件数	注射部位紅斑	93	注射部位腫脹	80	注射部位疼痛	70	注射部位熱感	51	注射部位癢痒感	44	発熱	15	倦怠感	8	鼻漏	7 等
副反応の種類	件数																		
注射部位紅斑	93																		
注射部位腫脹	80																		
注射部位疼痛	70																		
注射部位熱感	51																		
注射部位癢痒感	44																		
発熱	15																		
倦怠感	8																		
鼻漏	7 等																		
会 社																			

KIB-H1N1

製造販売承認事項一部変更承認申請書添付資料

1.12 添付資料一覧

北里第一三共ワクチン株式会社

1.12 添付資料一覧

第5部 臨床試験報告書

5.3 臨床試験報告書

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

資料番号	試験番号	表題及び著者	公表雑誌名等
5.3.5.1-1	KIB-H1N1-PEDFLU-1	KIB-H1N1の免疫原性に関する小児臨床試験 治験総括報告書 [施設名] [著者名] 治験調整医師	治験調整医師 保管資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	試験番号	表題及び著者	公表雑誌名等
5.3.5.2-1	KIB-H1N1-PEDFLU-2	KIB-H1N1の健康小児を対象とした臨床試験 治験総括報告書 [施設名] [著者名] 学校法人 北里研究所	社内資料

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
5.3.6-1	医薬品 副作用 症例報告書(国内)(2007~2009年度集計)

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	試験番号	資料名
5.3.7-1	KIB-H1N1-PEDFLU-1	KIB-H1N1 の免疫原性に関する小児臨床試験 症例一覧表
5.3.7-2	KIB-H1N1-PEDFLU-1	KIB-H1N1 の免疫原性に関する小児臨床試験 有害事象発現症例一覧表
5.3.7-3	KIB-H1N1-PEDFLU-2	KIB-H1N1 の健康小児を対象とした臨床試験 症例一覧表
5.3.7-4	KIB-H1N1-PEDFLU-2	KIB-H1N1 の健康小児を対象とした臨床試験 有害事象発現症例一覧表

5.4 参考文献

資料番号	資料名
5.4-1	WHO. Influenza Vaccines. Weekly Epidemiological Record 2005; 80: 279-87.
5.4-2	神谷齊他. 小児におけるインフルエンザワクチンの接種量と効果に関する研究(その2). 第13回日本ワクチン学会学術集会プログラム・抄録集. 札幌, 2009, p. 108.
5.4-3	神谷齊. 新型インフルエンザ用の有効性・安全性確保に関する研究. 平成20年度厚生労働科学研究費補助金(創薬基盤推進研究事業:政策創薬総合研究事業)分担研究20年度終了報告書. p. 47-86.
5.4-4	Neuzil KM, Jackson LA, Nelson J, Klimov A, Cox N, Bridges CB, et al. Immunogenicity and Reactogenicity of 1 versus 2 Doses of Trivalent Inactivated Influenza Vaccine in Vaccine-Naive 5-8-Year-Old children. JID 2006; 194: 1032-9.
5.4-5	Sugaya N, Nerome K, Ishida M, Matsumoto M, Mitamura K, Nirasawa M. Efficacy of Inactivated Vaccine in Preventing Antigenically Drifted Influenza Type A and Well-Matched Type B. JAMA 1994; 272: 1122-6.
5.4-6	Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for Guidance on Harmonization of Requirements for Influenza Vaccines, London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1997. (CPMP/BWP/214/96)
5.4-7	インフルエンザワクチンの有効性と安全性. 2009年版米国予防接種諮問委員会(ACIP)勧告「インフルエンザの予防と対策」. 小笹晃太郎他編. 財団法人日本公衆衛生協会, 2009, p. 25-49.