

----- 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。-----

# 添付文書改訂のお知らせ

2011年8月

生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品<sup>注)</sup>

ウイルスワクチン類

日本薬局方 生物学的製剤基準

## インフルエンザHA ワクチン “化血研” TF

(一般名：インフルエンザHA ワクチン)

<sup>注)</sup> 注意－医師等の処方せんにより使用すること

謹啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社製品に格別のご愛顧を賜り、厚く御礼申し上げます。

このたび、標記の弊社製品につきまして、添付文書の【接種上の注意】等の一部を改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、新しい【接種上の注意】をご参照くださいますようお願い申し上げます。

また、承認事項一部変更承認により、小児における用法・用量が変更となりました。それに伴い、添付文書の一部を改訂致しましたので、併せてお知らせ申し上げます。

何卒ご了承賜りますと共に、今後とも倍旧のご愛顧を賜りますよう宜しくお願い申し上げます。

謹白

## 1. 改訂内容

改 訂 後 ( _____ 線部追記・改訂)	改 訂 前 ( _____ 線部削除)																		
(冒頭部分) (記載なし)	(冒頭部分) <u>本剤は、平成 22 年度のインフルエンザ HA ワクチン製造株に基づき、A 型 H1N1 (新型インフルエンザ)、A 型 H3N2 (香港型)、B 型の 3 株混合のインフルエンザ HA ワクチンとして製造されたものである。</u>																		
<b>【製法の概要及び組成・性状】</b> <b>2. 組成</b> 本剤は、1mL 中に次の成分を含有する。	<b>【製法の概要及び組成・性状】</b> <b>2. 組成</b> 本剤は、1mL 中に次の成分を含有する。																		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;"></th> <th style="width: 60%;">成 分</th> <th style="width: 30%;">分 量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有効成分 (製造株)</td> <td>A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) pdm09 株 A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) 株 B/プリズベン/60/2008 株</td> <td>各株の HA 含量 (相当値) は 1 株当たり 30 μg 以上</td> </tr> <tr> <td>添加物</td> <td colspan="2">(変更なし)</td> </tr> </tbody> </table>		成 分	分 量	有効成分 (製造株)	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) pdm09 株 A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) 株 B/プリズベン/60/2008 株	各株の HA 含量 (相当値) は 1 株当たり 30 μg 以上	添加物	(変更なし)		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;"></th> <th style="width: 60%;">成 分</th> <th style="width: 30%;">分 量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有効成分 (製造株)</td> <td>A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 株 A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) 株 B/プリズベン/60/2008 株</td> <td>各株の HA 含量 (相当値) は 1 株当たり 30 μg 以上</td> </tr> <tr> <td>添加物</td> <td colspan="2">(省略)</td> </tr> </tbody> </table>		成 分	分 量	有効成分 (製造株)	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 株 A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) 株 B/プリズベン/60/2008 株	各株の HA 含量 (相当値) は 1 株当たり 30 μg 以上	添加物	(省略)	
	成 分	分 量																	
有効成分 (製造株)	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) pdm09 株 A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) 株 B/プリズベン/60/2008 株	各株の HA 含量 (相当値) は 1 株当たり 30 μg 以上																	
添加物	(変更なし)																		
	成 分	分 量																	
有効成分 (製造株)	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 株 A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) 株 B/プリズベン/60/2008 株	各株の HA 含量 (相当値) は 1 株当たり 30 μg 以上																	
添加物	(省略)																		
<b>【用法・用量】</b> 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。	<b>【用法・用量】</b> 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。																		
<b>【接種上の注意】</b> <b>4. 副反応</b>  6 ヶ月以上 13 歳未満の小児 66 例を対象とした臨床試験において皮下 2 回接種したときの副反応は、6 ヶ月以上 3 歳未満では 38 例中 14 例 (36.8%)、3 歳以上 13 歳未満では 28 例中 18 例 (64.3%) であった。主な副反応は、6 ヶ月以上 3 歳未満で注射部位紅斑 7 例 (18.4%)、注射部位腫脹 5 例 (13.2%)、3 歳以上 13 歳未満で注射部位紅斑 11 例 (39.3%)、注射部位疼痛 9 例 (32.1%)、注射部位腫脹 5 例 (17.9%)、注射部位熱感 5 例 (17.9%) であった。	<b>【接種上の注意】</b> <b>4. 副反応</b> (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) (記載なし)																		
<b>(1) 重大な副反応</b> <b>1) ショック、アナフィラキシー様症状 (0.1%未満) :</b> 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。 <b>2) 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) (0.1%未満) :</b> 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。 <b>3) ギラン・バレー症候群 (頻度不明) :</b> 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。	<b>(1) 重大な副反応</b> <b>1) ショック、アナフィラキシー様症状 :</b> 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。 <b>2) 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) :</b> 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。 <b>3) ギラン・バレー症候群 :</b> 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。																		

改訂後（ <u>          </u> 線部追記・改訂）	改訂前（ <u>          </u> 線部削除）
<p>4)けいれん（頻度不明）：<u>けいれん（熱性けいれんを含む）</u>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、<u>黄疸（頻度不明）</u>：AST（GOT）、ALT（GPT）、<math>\gamma</math>-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。</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、<u>血小板減少（頻度不明）</u>：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)<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）</u>：<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）</u>があらわれることがあるので、観察を十分に行い、<u>異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</u></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、<u>脊髄炎（頻度不明）</u>：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)<u>皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）</u>：<u>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></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、<u>黄疸</u>：AST（GOT）、ALT（GPT）、<math>\gamma</math>-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。</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、<u>血小板減少</u>：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、<u>脊髄炎</u>：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。 （記載なし）</p>
<p>(2)その他の副反応</p> <p>1)過敏症（頻度不明）：接種直後から数日中に、発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒等があらわれることがある。</p> <p>2)全身症状（頻度不明）：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、<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。</p> <p>3)局所症状（頻度不明）：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。</p> <p>4)神経系障害（頻度不明）：顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチーがあらわれることがある。</p> <p>5)眼障害（頻度不明）：ぶどう膜炎があらわれることがある。</p>	<p>(2)その他の副反応</p> <p>1)過敏症：<u>まれに</u>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、腹痛、下痢、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。</p> <p>3)局所症状：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、し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>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。</p> <p>5)眼障害：ぶどう膜炎があらわれることがある。</p>

改訂後 ( _____ 線部追記・改訂)	改訂前 ( _____ 線部削除)																																										
<p><u>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> <u>&lt;6ヶ月以上3歳未満: 0.25mL&gt;</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">5%以上</th> <th style="text-align: center;">0.1~5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><u>局所症状 (注射部位)</u></td> <td>紅斑、腫脹、<u>そう痒感、熱感</u></td> <td><u>硬結</u></td> </tr> <tr> <td><u>精神神経系</u></td> <td><u>泣き</u></td> <td><u>気分変化</u></td> </tr> <tr> <td><u>呼吸器</u></td> <td></td> <td><u>咳嗽、鼻閉、鼻漏</u></td> </tr> <tr> <td><u>消化器</u></td> <td><u>下痢</u></td> <td></td> </tr> <tr> <td><u>その他</u></td> <td><u>発熱</u></td> <td><u>無力症</u></td> </tr> </tbody> </table> <p><u>&lt;3歳以上13歳未満: 0.5mL&gt;</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">5%以上</th> <th style="text-align: center;">0.1~5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><u>局所症状 (注射部位)</u></td> <td>紅斑、疼痛、腫脹、<u>熱感、そう痒感</u></td> <td></td> </tr> <tr> <td><u>精神神経系</u></td> <td></td> <td><u>頭痛</u></td> </tr> <tr> <td><u>その他</u></td> <td></td> <td><u>発熱、倦怠感</u></td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	0.1~5%未満	<u>局所症状 (注射部位)</u>	紅斑、腫脹、 <u>そう痒感、熱感</u>	<u>硬結</u>	<u>精神神経系</u>	<u>泣き</u>	<u>気分変化</u>	<u>呼吸器</u>		<u>咳嗽、鼻閉、鼻漏</u>	<u>消化器</u>	<u>下痢</u>		<u>その他</u>	<u>発熱</u>	<u>無力症</u>		5%以上	0.1~5%未満	<u>局所症状 (注射部位)</u>	紅斑、疼痛、腫脹、 <u>熱感、そう痒感</u>		<u>精神神経系</u>		<u>頭痛</u>	<u>その他</u>		<u>発熱、倦怠感</u>	(記載なし)												
	5%以上	0.1~5%未満																																									
<u>局所症状 (注射部位)</u>	紅斑、腫脹、 <u>そう痒感、熱感</u>	<u>硬結</u>																																									
<u>精神神経系</u>	<u>泣き</u>	<u>気分変化</u>																																									
<u>呼吸器</u>		<u>咳嗽、鼻閉、鼻漏</u>																																									
<u>消化器</u>	<u>下痢</u>																																										
<u>その他</u>	<u>発熱</u>	<u>無力症</u>																																									
	5%以上	0.1~5%未満																																									
<u>局所症状 (注射部位)</u>	紅斑、疼痛、腫脹、 <u>熱感、そう痒感</u>																																										
<u>精神神経系</u>		<u>頭痛</u>																																									
<u>その他</u>		<u>発熱、倦怠感</u>																																									
<p><b>7.小児等への接種</b> <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>	(記載なし)																																										
<p style="text-align: center;"><b>【臨床成績】</b></p> <p>1. <u>成人に対する臨床成績</u> (項目を新設。内容は変更なし。)</p> <p>2. <u>小児に対する臨床成績</u> <u>6ヶ月以上13歳未満の日本人健康小児66例を対象として、本剤を6ヶ月以上3歳未満には0.25mL/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。</u></p> <p><u>免疫原性結果</u> <u>&lt;6ヶ月以上3歳未満: 0.25mL: 38例&gt;</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">測定時期</th> <th colspan="3">HI抗体<sup>**</sup></th> <th rowspan="2">中和抗体陽性率<sup>***</sup></th> </tr> <tr> <th>抗体陽性率</th> <th>GMT変化率</th> <th>抗体保有率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2"><u>A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)株</u></td> <td>1回目接種後</td> <td><u>23.7% (9例)</u></td> <td><u>2.3</u></td> <td><u>23.7% (9例)</u></td> <td><u>36.8% (14例)</u></td> </tr> <tr> <td>2回目接種後</td> <td><u>60.5% (23例)</u></td> <td><u>6.7</u></td> <td><u>60.5% (23例)</u></td> <td><u>81.6% (31例)</u></td> </tr> <tr> <td rowspan="2"><u>A/ビクトリア/210/2009 (H3N2)株</u></td> <td>1回目接種後</td> <td><u>34.2% (13例)</u></td> <td><u>4.3</u></td> <td><u>34.2% (13例)</u></td> <td><u>47.4% (18例)</u></td> </tr> <tr> <td>2回目接種後</td> <td><u>78.9% (30例)</u></td> <td><u>11.1</u></td> <td><u>78.9% (30例)</u></td> <td><u>86.8% (33例)</u></td> </tr> <tr> <td rowspan="2"><u>B/ブリスベン/60/2008株</u></td> <td>1回目接種後</td> <td><u>10.5% (4例)</u></td> <td><u>1.5</u></td> <td><u>10.5% (4例)</u></td> <td><u>18.4% (7例)</u></td> </tr> <tr> <td>2回目接種後</td> <td><u>31.6% (12例)</u></td> <td><u>3.2</u></td> <td><u>31.6% (12例)</u></td> <td><u>47.4% (18例)</u></td> </tr> </tbody> </table>		測定時期	HI抗体 <sup>**</sup>			中和抗体陽性率 <sup>***</sup>	抗体陽性率	GMT変化率	抗体保有率	<u>A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)株</u>	1回目接種後	<u>23.7% (9例)</u>	<u>2.3</u>	<u>23.7% (9例)</u>	<u>36.8% (14例)</u>	2回目接種後	<u>60.5% (23例)</u>	<u>6.7</u>	<u>60.5% (23例)</u>	<u>81.6% (31例)</u>	<u>A/ビクトリア/210/2009 (H3N2)株</u>	1回目接種後	<u>34.2% (13例)</u>	<u>4.3</u>	<u>34.2% (13例)</u>	<u>47.4% (18例)</u>	2回目接種後	<u>78.9% (30例)</u>	<u>11.1</u>	<u>78.9% (30例)</u>	<u>86.8% (33例)</u>	<u>B/ブリスベン/60/2008株</u>	1回目接種後	<u>10.5% (4例)</u>	<u>1.5</u>	<u>10.5% (4例)</u>	<u>18.4% (7例)</u>	2回目接種後	<u>31.6% (12例)</u>	<u>3.2</u>	<u>31.6% (12例)</u>	<u>47.4% (18例)</u>	<p style="text-align: center;"><b>【臨床成績】</b></p> <p>(省略)</p> <p>(記載なし)</p>
			測定時期	HI抗体 <sup>**</sup>			中和抗体陽性率 <sup>***</sup>																																				
	抗体陽性率	GMT変化率		抗体保有率																																							
<u>A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)株</u>	1回目接種後	<u>23.7% (9例)</u>	<u>2.3</u>	<u>23.7% (9例)</u>	<u>36.8% (14例)</u>																																						
	2回目接種後	<u>60.5% (23例)</u>	<u>6.7</u>	<u>60.5% (23例)</u>	<u>81.6% (31例)</u>																																						
<u>A/ビクトリア/210/2009 (H3N2)株</u>	1回目接種後	<u>34.2% (13例)</u>	<u>4.3</u>	<u>34.2% (13例)</u>	<u>47.4% (18例)</u>																																						
	2回目接種後	<u>78.9% (30例)</u>	<u>11.1</u>	<u>78.9% (30例)</u>	<u>86.8% (33例)</u>																																						
<u>B/ブリスベン/60/2008株</u>	1回目接種後	<u>10.5% (4例)</u>	<u>1.5</u>	<u>10.5% (4例)</u>	<u>18.4% (7例)</u>																																						
	2回目接種後	<u>31.6% (12例)</u>	<u>3.2</u>	<u>31.6% (12例)</u>	<u>47.4% (18例)</u>																																						

改訂後 ( <u>          </u> 線部追記・改訂)					改訂前 ( <u>          </u> 線部削除)				
<3歳以上13歳未満：0.5mL：28例>									
	測定時期	HI抗体*			中和抗体陽転率***				
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率					
A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)株	1回目接種後	75.0% (21例)	9.1	85.7% (24例)	85.7% (24例)				
	2回目接種後	78.6% (22例)	8.4	89.3% (25例)	96.4% (27例)				
A/ビクトリア/210/2009 (H3N2)株	1回目接種後	60.7% (17例)	5.8	71.4% (20例)	75.0% (21例)				
	2回目接種後	78.6% (22例)	7.1	89.3% (25例)	82.1% (23例)				
B/ブリスベン/60/2008株	1回目接種後	25.0% (7例)	3.2	39.3% (11例)	39.3% (11例)				
	2回目接種後	39.3% (11例)	4.2	53.6% (15例)	39.3% (11例)				
* HI抗体については、EMAのガイダンスを参照									
*** 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									
<p>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0.25mLのうち、6ヶ月以上1歳未満 (23例) のサブグループにおいては、B型株で評価基準を3項目とも満たさなかった (抗体陽転率17.4% (4例)、GMT変化率2.3、抗体保有率17.4% (4例))。</p>									

参考 (EMAのガイダンス)

EMAのガイダンスにおけるインフルエンザワクチンの免疫原性に関する要件は、赤血球凝集抑制試験 (HI試験法) で得られるHI抗体価の3つの評価基準 (下記) のうち、1つ以上を満たすこととなっています。

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

## 2. 改訂理由

### 1) 添付文書の冒頭部分

平成 23 年 3 月 31 日をもって、感染症法第 44 条の 2 第 3 項の規定により A 型 H1N1（新型インフルエンザ）は「新型インフルエンザ等感染症」に該当しなくなったため削除しました。

### 2) 【製法の概要及び組成・性状】

平成 23 年 5 月 2 日付 薬食発 0502 第 4 号、薬食血発 0502 第 2 号により通知された平成 23 年度のインフルエンザ HA ワクチンの製造株の表記に基づき記載しました。

### 3) 【用法・用量】

小児の用法・用量に関する承認事項一部変更申請が承認されたため、小児への接種量と接種間隔を変更しました。

### 4) 「副反応」の項の冒頭部分（自主改訂）

小児の用法・用量変更に関する臨床試験における副反応発生状況の概要を追記しました。

### 5) 「重大な副反応」（薬食安指示）

「アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破碎性血管炎」等の「血管炎」及び「皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）」を発現した症例が集積されたため、注意喚起することとしました。

### 6) 「その他の副反応」（自主改訂）

- ・「食欲減退」を発現した症例が集積されたため、注意喚起することとしました。
- ・小児の用法・用量変更に関する臨床試験において認められた副反応を表として記載しました。

### 7) 副反応の発現頻度（自主改訂）

「重大な副反応」、「その他の副反応」の項の副反応の発現頻度を記載整備しました。

### 8) 「小児等への接種」（自主改訂）

小児の用法・用量変更に関する臨床試験において、低出生体重児、新生児又は 6 ヶ月未満の乳児に対する使用経験がなく安全性は確立していないことから、本項を新設し、注意喚起することとしました。

### 9) 【臨床成績】

小児の用法・用量変更に関する臨床試験で得られた有効性の結果を追記しました。

### 3. 報告症例の概要

患者		1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考
性・ 年齢	使用理由 (合併症)			
女 ・ 60代	予防接種 (なし)	0.5mL 1回	<p>アレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg-Strauss症候群) 気管支喘息あり。気管支喘息に対し吸入ステロイドを使用。 慢性好酸球性肺炎、慢性副鼻腔炎の既往あり。好酸球性肺炎は接種9年前から再発なし。 接種7ヶ月前より好酸球増多(10-20%)があったが症状はなかった。 花粉アレルギーあり。</p> <p>接種18日前 季節性インフルエンザワクチン接種。 接種9日前 食欲不振あり。他の症状なし。 接種日 新型インフルエンザワクチン接種。 接種3日後 両下肢に紫斑、発赤出現。 接種4日後 両下肢の痺れ、疼痛、歩行困難。 好酸球は 50%以上に増加。Churg-Strauss 症候群の疑いあり。</p> <p>接種5日後 精査加療目的で入院。 接種9日後 注射用メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1000mg/日×3日間。 接種12日後 プレドニゾロン60mg内服開始。 接種41日後 プレドニゾロン55mgへ減量。 接種48日後 プレドニゾロン50mgへ減量。 接種62日後 プレドニゾロン45mgへ減量。 接種76日後 プレドニゾロン40mgへ減量。</p> <p>Churg-Strauss 症候群の転帰は後遺症あり (症状：末梢神経障害、多発性単神経炎)。</p>	後遺症

#### 臨床検査値

	接種 5 日後	接種 7 日後	接種 12 日後	接種 20 日後	接種 46 日後
好酸球 (%)	54.5	56.0	0.0	0.5	0.0
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	16170	15770	9960	7750	6910
血小板数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	21.3	19.6	29.4	34.5	20.6
CRP (mg/dL)	1.8	4.2	0.2	0.1	0.1

併用薬：ブデソニド、モンテルカストナトリウム

この改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報 No. 202 (2011年9月発行予定)」に掲載されます。

# インフルエンザ HA ワクチン “化血研” TF

## 改訂後の添付文書全文（下線部 改訂箇所）

**【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しょ糖密度勾配遠心法等により精製濃縮後、ウイルス粒子をエーテル等により処理してヘムアグルチニン（以下、HA）画分浮遊液とし、ホルマリンで不活化した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて各株ウイルスのHAが規定量含まれるよう希釈調製する。

#### 2. 組成

本剤は、1mL中に次の成分を含有する。

成分	分量	
有効成分 (製造株)	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) pdm09株 A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) 株 B/プリズベン/60/2008株	各株のHA含量 (相当値) は1株 当たり 30µg 以上
添加物	ホルマリン(ホルムアルデヒドとして) フェノキシエタノール 塩化ナトリウム リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素カリウム	0.01w/v%以下 0.0045mL 8.1 mg 2.5 mg 0.4 mg

#### 3. 製剤の性状

本剤は、インフルエンザウイルスのHAを含む澄明又はわずかに白濁した液剤である。

pH：6.8～8.0

浸透圧比(生理食塩液に対する比)：約1

#### 【効能・効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

#### 【用法・用量】

6ヶ月以上3歳未満のものには0.25mL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。

#### 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<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免疫機能が低下しているため本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

#### 4. 副反応

6ヶ月以上13歳未満の小児66例を対象とした臨床試験において皮下2回接種したときの副反応は、6ヶ月以上3歳未満では38例中14例(36.8%)、3歳以上13歳未満では28例中18例(64.3%)であった。主な副反応は、6ヶ月以上3歳未満で注射部位紅斑7例(18.4%)、注射部位腫脹5例(13.2%)、3歳以上13歳未満で注射部位紅斑11例(39.3%)、注射部位疼痛9例(32.1%)、注射部位腫脹5例(17.9%)、注射部位熱感5例(17.9%)であった。<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（頻度不明）：接種直後から数日中に、発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒等があらわれることがある。
- 2) 全身症状（頻度不明）：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、食欲減退、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。
- 3) 局所症状（頻度不明）：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。
- 4) 神経系障害（頻度不明）：顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチーがあらわれることがある。
- 5) 眼障害（頻度不明）：ぶどう膜炎があらわれることがある。

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

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

<3歳以上13歳未満：0.5mL>

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

## 5. 高齢者への接種

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

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

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

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。

### (2) 接種時

- 1) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 2) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

### (3) 接種部位

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

## 【臨床成績】

### 1. 成人に対する臨床成績

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

中和法およびHI法による抗体陽転率\*

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

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

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

### 2. 小児に対する臨床成績

6ヶ月以上13歳未満の日本人健康小児66例を対象として、本剤を6ヶ月以上3歳未満には0.25mL/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：38例>

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

<3歳以上13歳未満：0.5mL：28例>

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

※ HI 抗体については、EMA のガイダンス<sup>7)</sup>を参照

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

欧州医薬品庁 (EMA) の季節性不活化インフルエンザワクチンの毎年の製造株変更時の安全性及び有効性の評価に関するガイダンス (CPMP/BWP/214/96)<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ヵ月以上1歳未満 (23例) のサブグループにおいては、B型株で評価基準を3項目とも満たさなかった (抗体陽性率17.4% (4例)、GMT 変化率2.3、抗体保有率17.4% (4例))。

#### 【薬効薬理】<sup>8)</sup>

インフルエンザ HA ワクチンを3週間隔で2回接種した場合、接種1ヶ月後に被接種者の77%が有効予防水準に達する。接種後3ヶ月で有効抗体水準が78.8%であるが、5ヶ月では50.8%と減少する。効果の持続は、流行ウイルスとワクチンに含まれているウイルスの抗原型が一致したときにおいて3ヶ月続くことが明らかになっている。基礎免疫を持っている場合は、ワクチン接種群における有効な抗体水準は、3ヶ月を過ぎても維持されているが、基礎免疫のない場合には、効果の持続期間が1ヶ月近く短縮される。

#### 【取扱い上の注意】

##### 1. 保存時

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

##### 2. 接種前

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

##### 3. 接種時

- (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、貯法 (遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存) に従って保存し、当日中に使用する。

#### 【包装】

瓶入 1mL：2本

#### 【主要文献】

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

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

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

#### 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉  
 アステラス製薬株式会社 営業本部 D I センター  
 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号  
 ☎ 0120-189-371



