

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

ウイルスワクチン類

生物学的製剤基準

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品

## インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」1mL

日本薬局方 インフルエンザHAワクチン

INFLUENZA HA VACCINE “KITASATO DAIICHI SANKYO” 1mL

剤形	水性注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1mL 中にインフルエンザウイルス（年度毎の厚生労働省指定ワクチン製造ウイルス株）を1株当たりHA含有量（相当値）として30 $\mu$ g以上含有する
一般名	和名：インフルエンザHAワクチン 洋名：Influenza HA Vaccine
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2012年5月31日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：適用外 発売年月日：1986年10月
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：北里第一三共ワクチン株式会社 販売元：第一三共株式会社 販売提携：ジャパンワクチン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ジャパンワクチン株式会社 お客様相談室 TEL：0120-289-373 医療関係者向けホームページ： <a href="http://japanvaccine.co.jp">http://japanvaccine.co.jp</a>

本 IF は 2017 年 8 月改訂（第 9 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	5
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	5
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	5
1. 販売名	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	5
(1) 和 名	2	14. その他	5
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	6
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	6
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	6
(1) 和 名 (命名法)	2	3. 臨床成績	6
(2) 洋 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	6
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	6
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験	8
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験	8
5. 化学名 (命名法)	2	(5) 検証的試験	8
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1) 無作為化並行用量反応試験	8
7. CAS 登録番号	2	2) 比較試験	8
III. 有効成分に関する項目	3	3) 安全性試験	8
1. 物理化学的性質	3	4) 患者・病態別試験	8
(1) 外観・性状	3	(6) 治療的使用	9
(2) 溶解性	3	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	9
(3) 吸湿性	3	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	10
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	VI. 薬効薬理に関する項目	11
(5) 酸塩基解離定数	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11
(6) 分配係数	3	2. 薬理作用	11
(7) その他の主な示性値	3	(1) 作用部位・作用機序	11
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	11
3. 有効成分の確認試験法	3	(3) 作用発現時間・持続時間	11
4. 有効成分の定量法	3	VII. 薬物動態に関する項目	12
IV. 製剤に関する項目	4	1. 血中濃度の推移・測定法	12
1. 剤 形	4	(1) 治療上有効な血中濃度	12
(1) 剤形の区別、外観及び性状	4	(2) 最高血中濃度到達時間	12
(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	12
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	4	(4) 中毒域	12
2. 製剤の組成	4	(5) 食事・併用薬の影響	12
(1) 有効成分(活性成分)の含量	4	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	12
(2) 添加物	4	2. 薬物速度論的パラメータ	12
(3) 電解質の濃度	4	(1) 解析方法	12
(4) 添付溶解液の組成及び容量	4	(2) 吸収速度定数	12
(5) その他	4	(3) バイオアベイラビリティ	12
3. 注射剤の調製法	5	(4) 消失速度定数	12
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	(5) クリアランス	12
5. 製剤の各種条件下における安定性	5	(6) 分布容積	12
6. 溶解後の安定性	5		
7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	5		
8. 生物学的試験法	5		

(7) 血漿蛋白結合率 .....	12	13. 過量接種 .....	22
3. 吸 収 .....	12	14. 接種時の注意 .....	23
4. 分 布 .....	12	15. その他の注意 .....	23
(1) 血液－脳関門通過性 .....	12	16. その他 .....	23
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	12		
(3) 乳汁への移行性 .....	13	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	24
(4) 髄液への移行性 .....	13	1. 薬理試験 .....	24
(5) その他の組織への移行性 .....	13	(1) 薬効薬理試験 .....	24
5. 代 謝 .....	13	(2) 副次的薬理試験 .....	24
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	13	(3) 安全性薬理試験 .....	24
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 .....	13	(4) その他の薬理試験 .....	24
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	13	2. 毒性試験 .....	24
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 .....	13	(1) 単回投与毒性試験 .....	24
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ .....	13	(2) 反復投与毒性試験 .....	24
6. 排 泄 .....	13	(3) 生殖発生毒性試験 .....	24
(1) 排泄部位及び経路 .....	13	(4) その他の特殊毒性 .....	24
(2) 排泄率 .....	13	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	25
(3) 排泄速度 .....	13	1. 規制区分 .....	25
7. トランスポーターに関する情報 .....	13	2. 有効期間又は使用期限 .....	25
8. 透析等による除去率 .....	13	3. 貯法・保存条件 .....	25
<b>VIII. 安全性（接種上の注意等）に関する項目</b> .....	14	4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	25
1. 警告内容とその理由 .....	14	5. 承認条件等 .....	25
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	14	6. 包 装 .....	25
3. 効能又は効果に関連する接種上の注意 とその理由 .....	14	7. 容器の材質 .....	25
4. 用法及び用量に関連する接種上の注意 とその理由 .....	14	8. 同一成分・同効薬 .....	26
5. 慎重接種内容とその理由 .....	15	9. 国際誕生年月日 .....	26
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	17	10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	26
7. 相互作用 .....	17	11. 薬価基準収載年月日 .....	26
(1) 併用禁忌とその理由 .....	17	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容 .....	26
(2) 併用注意とその理由 .....	18	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	26
8. 副反応 .....	19	14. 再審査期間 .....	26
(1) 副反応の概要 .....	19	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	26
(2) 重大な副反応と初期症状 .....	19	16. 各種コード .....	27
(3) その他の副反応 .....	20	17. 保険給付上の注意 .....	27
(4) 項目別副反応発現頻度及び 臨床検査値異常一覧 .....	21	<b>XI. 文 献</b> .....	28
(5) 基礎疾患、合併症、重症度 及び手術の有無等背景別の 副反応発現頻度 .....	21	1. 引用文献 .....	28
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法 .....	21	2. その他の参考文献 .....	28
9. 高齢者への接種 .....	22	<b>XII. 参考資料</b> .....	30
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種 .....	22	1. 主な外国での発売状況 .....	30
11. 小児等への接種 .....	22	2. 海外における臨床支援情報 .....	30
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	22	<b>XIII. 備 考</b> .....	31
		その他の関連資料 .....	31

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

インフルエンザワクチンが北里研究所（現 北里第一三共ワクチン株式会社）で開発されたのは1951年で、当時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鶏赤血球に吸着、遊出させ精製しただけの赤色の全粒子ワクチンであった。その後、当時では高速の遠心機が導入され、これを用いてワクチンの精製度をあげる工夫がなされた。次いで、1972年、精製したインフルエンザウイルス粒子をエーテルで分解したHAワクチンと呼ばれるワクチンが開発され、現行の「インフルエンザHAワクチン」として使用されるようになった。また、1986年にはこれが日本薬局方に収載され、現在では「日本薬局方 インフルエンザHAワクチン」と呼ばれている。

本剤は、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ウイルス株をそれぞれ個別に発育鶏卵で培養し、ホルマリンにより不活化した後、各株ウイルスのHA (hemagglutinin 赤血球凝集素) が規定量含まれるよう希釈調整した液剤である。

2011年8月には、小児（1歳以上13歳未満）の接種用量をWHO接種推奨用量に増量変更する製造販売承認事項一部変更承認を取得した。

2012年5月には、医療事故防止対策として、『インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」』から『インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」1mL』に販売名変更の承認を取得した。

また、WHOは2013/14シーズンから4価ワクチンを推奨しており、米国では2013/14シーズンから4価ワクチンが供給され、世界の動向は4価ワクチンへと移行してきている。このことから日本でも2015/16シーズンから4価ワクチンを導入した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 毎年実施される流行予測によって選定されたウイルス株を含有している。（「IV. 製剤に関する項目」参照）
- (2) ワクチンを2回接種することで、77%の人が有効予防水準の抗体を獲得できる。（「V. 治療に関する項目」参照）

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1)和 名

インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」1mL

#### (2)洋 名

INFLUENZA HA VACCINE “KITASATO DAIICHI SANKYO” 1mL

#### (3)名称の由来

本剤は、発育鶏卵で増殖させたウイルス液を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、防御抗原である HA(hemagglutinin 赤血球凝集素)画分浮遊液を採取してこれにホルマリンを加え不活化したコンポーネントワクチンである。有効成分が HA であり、以前のウイルス全粒子を用いたインフルエンザワクチンと区別する為に、インフルエンザ HA ワクチンとした。

### 2. 一般名

#### (1)和 名 (命名法)

インフルエンザ HA ワクチン

#### (2)洋 名 (命名法)

Influenza HA Vaccine

#### (3)ステム

該当しない

### 3. 構造式又は示性式

該当しない

### 4. 分子式及び分子量

該当しない

### 5. 化学名 (命名法)

該当しない

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

### 7. CAS 登録番号

該当しない

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

該当資料なし

##### (2) 溶解性

該当資料なし

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

「Ⅳ.5.製剤の各種条件下における安定性」参照

#### 3. 有効成分の確認試験法

生物学的製剤基準 インフルエンザ HA ワクチンの項の「表示確認試験」による。

#### 4. 有効成分の定量法

生物学的製剤基準 インフルエンザ HA ワクチンの項の「力価試験」による。



## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形：水性注射剤

外観及び性状：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。

## (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：6.8～8.0

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1

## (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤は、1 mL 中に下記の成分・分量を含有する。

成分		分量
有効成分	インフルエンザウイルス (厚生労働省指定ワクチン製造ウイルス株)	各株の HA 含有量（相当値）は、 1 株当たり 30µg 以上

## (2) 添加物

本剤は、1 mL 中に下記の成分・分量を含有する。

成分		分量
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 以下
分散剤	ポリソルベート 80	0.1µL 以下
保存剤	チメロサール	0.005mg

## (3) 電解質の濃度

該当しない

## (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## (5) その他

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。

## 3. 注射剤の調製法

本剤は分割使用可能であるが、1 度バイアルに針をさしたものは、当日中に使用する。

## 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

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。

## 5. 製剤の各種条件下における安定性

本剤の安定性は、以下のとおりである。

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
10℃以下、遮光 (凍結を避ける)	12 ヶ月	無色バイアル	変化なし

## 6. 溶解後の安定性

該当しない

## 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない（本剤は予防接種に用いられ、他剤とは配合しない。）

## 8. 生物学的試験法

生物学的製剤基準 インフルエンザ HA ワクチンによる。

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

生物学的製剤基準 インフルエンザ HA ワクチンの項の「表示確認試験」による。

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

生物学的製剤基準 インフルエンザ HA ワクチンの項の「力価試験」による。

## 11. 力 価

1mL 中にインフルエンザウイルス（年度毎の厚生労働省指定ワクチン製造ウイルス株）を 1 株当たり HA 含有量（相当値）として 30 $\mu$ g 以上含有する。

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

鶏卵由来成分

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

## 14. その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

インフルエンザの予防

### 2. 用法及び用量

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。

#### 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）。

#### 解 説：

##### 2. ワクチン接種における一般的注意事項である。

不活化ワクチン及びトキソイドの接種を受けた者は、1 週間経てばワクチンによる反応がほぼなくなるため、本剤を接種した日から次の接種を行う日までの間隔は、6 日以上置いて実施するようにする。他の生ワクチンの接種を受けた者は本剤の接種までに、通常、27 日以上間隔を置く必要がある<sup>1)</sup>。

ただし、医師が必要と認めた場合には、本剤と他のワクチンを同時に接種することができる<sup>1)</sup>。

### 3. 臨床成績

#### (1)臨床データパッケージ

該当しない

#### (2)臨床効果

##### 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<sup>2)</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

2)社内資料：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

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1998/99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>3)</sup>。

3) 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）

## 2) 小児に対する臨床成績（承認事項一部変更承認時）<sup>4)</sup>

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 <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	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 <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	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)

<sup>\*</sup>HI 抗体価については、EMA のガイダンス<sup>5)</sup>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

## 4) 社内資料：小児を対象とした臨床試験

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<sup>5)</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、3つの評価項目のうち1項目以上の基準<sup>\*</sup>を満たすこととしている。

本剤について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回接種後に3株全てで3項目中1項目以上の基準を満たした。

<sup>\*</sup>評価項目及び基準（抗体陽転率：>40%、GMT 変化率：>2.5、抗体保有率：>70.0%）

各年齢層における免疫原性の評価結果

<1歳以上3歳未満:0.25mL:24例> (2回接種後)

	例数	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	24	45.8% (11例)	5.19	45.8% (11例)	83.3% (20例)
A/ビクトリア/210/2009(H3N2)株	24	54.2% (13例)	6.73	54.2% (13例)	87.5% (21例)
B/ブリスベン/60/2008株	24	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> (2回接種後)

	例数	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	全例	36	72.2% (26例)	9.33	77.8% (28例)	91.7% (33例)
	3歳以上6歳未満	21	81.0% (17例)	11.13	85.7% (18例)	90.5% (19例)
	6歳以上13歳未満	15	60.0% (9例)	7.29	66.7% (10例)	93.3% (14例)
A/ビクトリア/210/2009(H3N2)株	全例	36	75.0% (27例)	7.41	91.7% (33例)	86.1% (31例)
	3歳以上6歳未満	21	76.2% (16例)	7.49	90.5% (19例)	90.5% (19例)
	6歳以上13歳未満	15	73.3% (11例)	7.29	93.3% (14例)	80.0% (12例)
B/ブリスベン/60/2008株	全例	36	63.9% (23例)	6.60	69.4% (25例)	77.8% (28例)
	3歳以上6歳未満	21	76.2% (16例)	7.25	81.0% (17例)	85.7% (18例)
	6歳以上13歳未満	15	46.7% (7例)	5.79	53.3% (8例)	66.7% (10例)

\*HI抗体価については、EMAのガイダンス<sup>3)</sup>を参照。網掛け部分はEMAのガイダンス基準適合項目。

\*\*中和抗体陽転率：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

5) 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. 1997:1-18(CPMP/BWP/214/96)

(3)臨床薬理試験

該当資料なし

(4)探索的試験

該当資料なし

(5)検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6)治療的使用

## 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

特定使用成績調査<sup>6)</sup>

インフルエンザ HA ワクチンについて、WHO 推奨用量への変更後の 1 歳以上 13 歳未満の小児に対する使用実態下における安全性検討を目的とした特定使用成績調査を 2011/12、2012/13 シーズンに実施した。

## 安全性

1 歳以上 13 歳未満の小児 1,151 例を対象とした特定使用成績調査において、1 歳以上 3 歳未満では 309 例中 67 例（21.7%）、3 歳以上 6 歳未満では 412 例中 156 例（37.9%）、6 歳以上 13 歳未満では 430 例中 168 例（39.1%）、9 歳以上 13 歳未満では 212 例中 70 例（33.0%）に副反応を認めた。主な副反応は、1 歳以上 3 歳未満で注射部位紅斑 44 例（14.2%）、注射部位腫脹 33 例（10.7%）、3 歳以上 6 歳未満で注射部位紅斑 119 例（28.9%）、注射部位腫脹 104 例（25.2%）、注射部位そう痒感 29 例（7.0%）、注射部位疼痛 26 例（6.3%）、6 歳以上 13 歳未満で注射部位紅斑 128 例（29.8%）、注射部位腫脹 110 例（25.6%）、注射部位疼痛 45 例（10.5%）、注射部位そう痒感 37 例（8.6%）、9 歳以上 13 歳未満で注射部位紅斑 51 例（24.1%）、注射部位腫脹 44 例（20.8%）、注射部位疼痛 18 例（8.5%）、注射部位そう痒感 15 例（7.1%）であった。

## &lt; 副反応発現状況 &gt;

	年齢層				
	全年齢	1 歳以上 3 歳未満	3 歳以上 6 歳未満	6 歳以上 13 歳未満	9 歳以上 13 歳未満
調査施設数	81	50	67	64	53
調査症例数	1,151	309	412	430	212
副反応の発現症例数（例）	391	67	156	168	70
副反応の発現件数（件）	733	95	297	341	134
副反応の発現率（%）	34.0	21.7	37.9	39.1	33.0
副反応の種類	副反応の種類別発現症例 件数（%）				
注射部位紅斑	291 (25.3)	44 (14.2)	119 (28.9)	128 (29.8)	51 (24.1)
注射部位腫脹	247 (21.5)	33 (10.7)	104 (25.2)	110 (25.6)	44 (20.8)
注射部位そう痒感	73 (6.3)	7 (2.3)	29 (7.0)	37 (8.6)	15 (7.1)
注射部位疼痛	72 (6.3)	1 (0.3)	26 (6.3)	45 (10.5)	18 (8.5)
注射部位熱感	21 (1.8)	—	8 (1.9)	13 (3.0)	4 (1.9)
注射部位硬結	2 (0.2)	—	1 (0.2)	1 (0.2)	—
発熱	18 (1.6)	8 (2.6)	6 (1.5)	4 (0.9)	1 (0.5)
頭痛	2 (0.2)	—	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)
下痢	2 (0.2)	—	2 (0.5)	—	—
蕁麻疹	2 (0.2)	1 (0.3)	—	1 (0.2)	—
発疹	1 (0.1)	—	1 (0.2)	—	—
鼻漏	1 (0.1)	1 (0.3)	—	—	—
四肢不快感*	1 (0.1)	—	—	1 (0.2)	—

\* 接種上の注意から予測できない副反応

MedDRA/J V.16.0 にて集計

6) 後藤佑樹 他：小児科臨床 2014;67(9):1503-1510

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要  
該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当資料なし

### 2. 薬理作用

#### (1)作用部位・作用機序

該当資料なし

#### (2)薬効を裏付ける試験成績<sup>7)</sup>

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。

#### (3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし



## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2)最高血中濃度到達時間

該当資料なし

#### (3)臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

#### (4)中毒域

該当資料なし

#### (5)食事・併用薬の影響

該当資料なし

#### (6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1)解析方法

該当資料なし

#### (2)吸収速度定数

該当資料なし

#### (3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

#### (4)消失速度定数

該当資料なし

#### (5)クリアランス

該当資料なし

#### (6)分布容積

該当資料なし

#### (7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

### 3. 吸 収

該当資料なし

### 4. 分 布

#### (1)血液—脳関門通過性

該当資料なし

#### (2)血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

## (3)乳汁への移行性

該当資料なし

## (4)髄液への移行性

該当資料なし

## (5)その他の組織への移行性

該当資料なし

## 5. 代謝

## (1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

## (2)代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

該当資料なし

## (3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## (4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

## (5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

## (1)排泄部位及び経路

該当資料なし

## (2)排泄率

該当資料なし

## (3)排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

該当資料なし

## VIII. 安全性（接種上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【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

#### 解 説：

(1)～(4)に掲げる者は、予防接種実施規則に規定する「予防接種を受けることが適当でない者」に該当し、本剤の接種を行ってはならないとされている。

インフルエンザ・肺炎球菌感染症（B 類疾病）予防接種ガイドライン<sup>8)</sup> 及び予防接種ガイドライン<sup>1)</sup> では各項目に対しての考え方を示している。

- (1) 明らかな発熱とは、通常 37.5℃以上を指す。検温は、接種を行う医療機関（施設）で行い、接種前の対象者の健康状態を把握することが必要である。一般に発熱はいろいろな疾患の前駆症状である場合もあるので、このような場合には予防接種の中止を原則とする。
- (2) 「重篤かつ急性」の疾患に罹患している場合には、病気の進展状況が不明であり、このような状態において予防接種を行ってはならない。「重篤でない急性」の疾患や「急性でない重篤」の疾患に罹患している場合には、予防接種により症状の悪化等を想定しないと判断できる者には、慎重に判断し、予防接種による効果と副反応について十分にインフォームド・コンセントを取った上で、接種を行うことができる。
- (3) インフルエンザワクチンにより、アナフィラキシーショックを呈した場合には、本剤を接種することにより同様の症状を起こす可能性があるため接種を行わない。また、本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものによりアナフィラキシーを呈したことがある場合にも、本剤の接種を行わない。
- (4) 上記(1)～(3)までに掲げる者以外の予防接種を行うことが不適当な状態にある者について、個別に接種医により判断される。

### 3. 効能又は効果に関連する接種上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する接種上の注意とその理由

「V.2.用法及び用量」参照

## 5. 慎重接種内容とその理由

## 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

## 解 説：

インフルエンザ・肺炎球菌感染症（B 類疾病）予防接種ガイドライン<sup>8)</sup>では次のように各項目に対する考え方を示している。

接種を行う際には被接種者に対して、改めて十分に効果や副反応などについて説明し、被接種者が十分に理解した上で接種希望であることを確認し、注意して接種を行う必要がある。

継続して治療を受けている場合には、原則として主治医が判断して接種する。病気の内容によっては主治医が予防接種に関する専門医・予防接種センター等を紹介し、接種可能と判断された場合は本人の十分な理解と同意の上で主治医以外の予防接種に関する専門医が接種、もしくは予防接種センター等にて接種することができる。

予防接種ガイドラインではワクチン製剤共通の注意として次のように各項目に対する考え方を示している（一部抜粋）<sup>1)</sup>。

## (1) ① 心臓血管系疾患を有する者

日本小児循環器学会の見解（平成 27 年 11 月）によれば、次に述べる状況、病態においては接種前、接種後に十分な観察を行い、注意を払うこととする。

- 重篤な心不全がある者
- 低酸素発作を有する者
- 心筋炎、心膜炎、川崎病、心内膜炎、リウマチ熱の急性期にある者

## ② 腎臓疾患を有する者

日本小児腎臓病学会の見解（平成 27 年 11 月）によれば、以下の状況では接種を控える。

- プレドニゾロン 2mg/kg/日以上内服中のワクチン接種
- 急性期のワクチン接種
- その他、医師が不相当と判断したとき

## ③ 重症心身障害児（者）

日本小児神経学会の推薦する予防接種基準は以下の通りである。

- 原則として主治医又は予防接種担当医が個別に接種する。
- 発育障害が明らかであっても、全身状態が落ち着いており、接種の有用性が大きければ、現行の予防接種は接種して差し支えない。
- 接種対象年齢を過ぎていても、接種の有用性が大きければ、接種して差し支えない。
- てんかん発作が認められても、その発作状況が安定していることが確認されていれば、主治医（接種医）の判断で接種して差し支えない。

○乳幼児期の障害児で、原疾患が特定されていない例では、事前に保護者への十分な説明と予診票で同意が必要である。

④ 低出生体重児

日本新生児育成医学会の見解（平成 27 年 12 月）によれば、明らかな先天性免疫不全など接種不適合者に該当しない限り、以下の要領で接種を行う。

○予防接種の原則は一般乳児と同様に適用する。

○ワクチンの投与時期は歴月齢に従い、ワクチン接種量は添付文書通りに行う。

⑤ その他基礎疾患がある者

日本小児感染症学会によれば、以下の項目を基本条件として主治医と接種医が可能と認めれば接種する。

○基礎疾患の診断がついていること

○免疫機能に異常が考えられないこと

○基礎疾患が疾病として安定期にあること

(2) このような場合には、本剤を再接種することにより再度同様の症状が現れる可能性があるため注意をして接種する。

(3) ① 熱性けいれんの既往のある者

日本小児神経学会の見解（平成 27 年 12 月）によれば、熱性けいれんをもつ小児への予防接種基準は以下の通りとされている。

1) 保護者に対し、予防接種の有用性、副反応などについての十分な説明と同意に加え、具体的な発熱時の対策や、万一けいれんが出現した時の対策を指導する。

2) ワクチンによる発熱で熱性けいれんが誘発される可能性がある場合の予防基準は、発熱時の熱性けいれん予防に準じて行う。すなわち、熱性けいれんの既往のある小児において、以下の基準 a または b を満たす場合にジアゼパムを投与する。

a. 遷延性発作（持続時間 15 分以上）

b. 次の i~vi のうち 2 つ以上を満たした熱性けいれんが 2 回以上反復した場合

i. 焦点性発作（部分発作）または 24 時間以内に反復する

ii. 熱性けいれん出現前より存在する神経学的異常、発達遅延

iii. 熱性けいれんまたはてんかんの家族歴

iv. 12 か月未満

v. 発熱後 1 時間未満での発作

vi. 38℃未満での発作

② てんかんの既往のある者

日本小児神経学会の推薦する予防接種基準は以下の通りとされている。

1) コントロールが良好なてんかんをもつ小児では、最終発作から 2~3 ヶ月程度経過し、体調が安定していれば接種しても差し支えない。

2) 1) 以外のでんかんをもつ小児においてもその発作状況がよく確認されており、病状と体調が安定していれば主治医（接種医）が適切と判断した時期に接種して差し支えない。

3) 発熱によってけいれん発作が誘発されやすくてんかん患児では、発熱が生じた場合の発作予防策と万一発作時の対策を指導しておく。

4) ACTH 療法後の予防接種は 6 ヶ月以上あけて接種する。

5) いずれの場合も保護者への十分な説明と同意が必要である。

(4) 日本小児感染症学会の見解（平成 27 年 11 月）による予防接種基準は以下の通りである。

① 免疫不全をきたすおそれのある疾病を有する者

予防接種の対象疾患罹患のおそれ大きいときは、免疫抑制の程度を考慮しながら、接種を検討する。

②免疫不全をきたすおそれのある治療を受けている患者

放射線治療を受けている患者及び免疫抑制性の抗腫瘍薬等を使用中の患者の場合は、日本小児血液・がん学会の見解を参照する。この見解によれば、原則として、完全寛解期に入って、細胞性免疫能が回復した時点で接種を行う。造血細胞移植を受けた患者に対する接種は造血細胞移植学会の予防接種ガイドラインを参照する。副腎皮質ステロイド療法を受けている患児は免疫不全状態となりうる可能性があるため、患児の状況に応じて接種を検討する。

(6) 日本小児アレルギー学会の見解（平成 27 年 11 月）によれば、以下の通りとされている。

接種後に全身性発疹などのアレルギーを疑う症状を呈したことがある者、接種液の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者が接種要注意者となる。ワクチンによる副反応歴、ワクチンに含まれている成分に対するアレルギー歴とこの成分と交差反応する物質に対するアレルギー歴を問診することによって接種要注意者かどうか判定する。要注意者は過敏症状を起こし得るので、接種後約 30 分の院内観察や緊急時薬の準備など、発症時に速やかに対応できる体制を整えておく。

ワクチン接種による即時型アレルギー症状誘発を予知する確実な手段はない。保護者や接種医が強い不安を抱く場合には、要注意者への対応に準じ、慎重な観察と緊急時の体制を整える。接種の可否判定に困る際は、専門施設へ紹介する。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、「**予防接種実施規則**」及び「**定期接種実施要領**」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。

### 解説：

- (1) 本剤の使用にあたっては、定期接種実施要領に準拠して使用するよう「接種上の注意」に本項を設定した。
- (2) 本剤の接種前に、問診、検温、診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べることは必須条件とされており、「接種不適合者」「接種要注意者」等を識別するために重要であることから記載している。
- (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投与後に過敏症があらわれたとの報告があったので、注意喚起のため記載した。

（平成 13 年 1 月 12 日付 厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡）

- (4) 本剤接種後、局所の異常反応や体調の変化による異常な症状の出現による健康被害を未然に防止するため、その旨の注意を、定期接種実施要領の内容を参考に記載している。

## 7. 相互作用

### (1)併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

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>9)</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。

## 8. 副反応

## (1)副反応の概要

## 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%）、注射部位そう痒感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。<sup>4)</sup>（1歳以上13歳未満の小児に係る用法・用量一部変更承認時）

1歳以上13歳未満の小児1,151例を対象とした特定使用成績調査において、1歳以上3歳未満では309例中67例（21.7%）、3歳以上6歳未満では412例中156例（37.9%）、6歳以上13歳未満では430例中168例（39.1%）、9歳以上13歳未満では212例中70例（33.0%）に副反応を認めた。主な副反応は、1歳以上3歳未満で注射部位紅斑44例（14.2%）、注射部位腫脹33例（10.7%）、3歳以上6歳未満で注射部位紅斑119例（28.9%）、注射部位腫脹104例（25.2%）、注射部位そう痒感29例（7.0%）、注射部位疼痛26例（6.3%）、6歳以上13歳未満で注射部位紅斑128例（29.8%）、注射部位腫脹110例（25.6%）、注射部位疼痛45例（10.5%）、注射部位そう痒感37例（8.6%）、9歳以上13歳未満で注射部位紅斑51例（24.1%）、注射部位腫脹44例（20.8%）、注射部位疼痛18例（8.5%）、注射部位そう痒感15例（7.1%）であった。<sup>6)</sup>（再審査終了時）

## (2)重大な副反応と初期症状

## 4. 副反応

## (1) 重大な副反応

- 1) ショック、アナフィラキシー（0.1%未満）：ショック、アナフィラキシー（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) 脳炎・脳症、脊髄炎、視神経炎（頻度不明）：脳炎・脳症、脊髄炎、視神経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。
- 4) 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。



- 5) 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。
- 6) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -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。
- 7) 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。
- 8) 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。
- 9) 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。
- 10) 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。
- 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。
- 12) ネフローゼ症候群（頻度不明）：ネフローゼ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。

(3) その他の副反応

(2) その他の副反応

	頻度不明
過敏症	発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒、血管浮腫
局所症状 (注射部位)	発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感、小水疱、蜂巣炎
精神神経系	頭痛、一過性の意識消失、めまい、顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチー、失神・血管迷走神経反応、しびれ感、振戦
消化器	嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、食欲減退
筋・骨格系	関節痛、筋肉痛、筋力低下
その他	発熱、悪寒、倦怠感、リンパ節腫脹、咳嗽、動悸、ぶどう膜炎

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	そう痒感
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、そう痒感	—
消化器	—	嘔吐
精神神経系	頭痛	—
呼吸器	鼻漏	—
皮膚	—	そう痒症、皮膚腫脹
その他	発熱、倦怠感	食欲減退

## &lt;参考&gt;7

インフルエンザ HA ワクチン接種後の主な副反応は、発赤等の局所反応（11.4%）及び発熱等の全身反応であった。

## (4)項目別副反応発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

## (5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副反応発現頻度

該当資料なし

## (6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

## 【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。

(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

## 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。

(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

(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

(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. 副反応

(1) 重大な副反応

- 1) ショック、アナフィラキシー（0.1%未満）：ショック、アナフィラキシー（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) その他の副反応

	頻度不明
過敏症	発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒、血管浮腫

9. 高齢者への接種

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。

<参考><sup>10)</sup>

高齢者（65歳以上）に対するインフルエンザ HA ワクチンの安全性を国内 5 社のワクチンを用いて 1204 例を対象にのべ 2306 回の接種による副反応の発現頻度を調査した結果、発熱等の全身反応が 11.3%、発赤等の局所反応が 11.6%であった。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

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>11) 12)</sup>

11. 小児等への接種

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）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量接種

該当資料なし

## 14. 接種時の注意

## 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。

## 2. 重要な基本的注意

- (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。

## 解 説：

本剤接種後、局所の異常反応や体調の変化による異常な症状の出現による健康被害を未然に防止するため、その旨の注意を、定期接種実施要領の内容を参考に記載している。

## 15. その他の注意

該当しない

## 16. その他

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

該当資料なし

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

該当資料なし

(2)反復投与毒性試験

該当資料なし

(3)生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4)その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：生物由来製品、劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

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）

### 3. 貯法・保存条件

貯法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存（「X.4.薬剤取扱い上の注意点」参照）

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1)薬局での取扱い上の留意点について

#### 【取扱い上の注意】

##### 1. 接種前

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

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

##### 2. 接種時

(1)冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用する。

(2)一度針をさしたものは、当日中に使用する。

#### (2)薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法(4)」参照

ワクチン接種を受ける人へのガイド：有り

#### (3)調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包 装

瓶入 1mL 2本

### 7. 容器の材質

バイアル：ホウケイ酸ガラス

ゴ ム 栓：ブチルゴム

内キャップ：アルミニウム

外キャップ：ポリプロピレン

## X. 管理的事項に関する項目

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分を含有するインフルエンザワクチン類として、次の薬剤がある。

インフルエンザ HA ワクチン「生研」：デンカ生研株式会社

「ビケン HA」：一般財団法人 阪大微生物病研究会

インフルエンザ HA ワクチン“化血研”：一般財団法人 化学及血清療法研究所

### 9. 国際誕生年月日

不明

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	製造販売承認年月日	承認番号
インフルエンザ HA ワクチン 「北里第一三共」1mL	2012年5月31日 (販売名変更による)	22400AMX00691

注) 旧販売名：インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」

承認年月日：1986年2月28日（2011年4月1日製造販売承継に伴い屋号のみ変更）

旧販売名：インフルエンザ HA ワクチン「北研」

承認年月日：1986年2月28日

### 11. 薬価基準収載年月日

薬価基準収載適用外

### 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

用法・用量の一部変更承認年月日：2011年8月8日

内容：小児（1歳以上13歳未満）における用法・用量を下記に変更。

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. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2017年3月30日

再審査結果の内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

### 14. 再審査期間

小児（1歳以上13歳未満）における用法・用量の一部変更：4年間（2011年8月8日～2015年8月7日）

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

## 16.各種コード

販売名	HOT(13桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
インフルエンザ HA ワクチン 「北里第一三共」 1mL	1820201030104	—	—

## 17.保険給付上の注意

該当しない



## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 予防接種ガイドライン等検討委員会 監修:予防接種ガイドライン 2017年度版 2017:22-104, 公益財団法人  
予防接種リサーチセンター
- 2) 社内資料: 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
- 3) 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)
- 4) 社内資料: 小児を対象とした臨床試験
- 5) 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.  
1997:1-18(CPMP/BWP/214/96)
- 6) 後藤佑樹他: 小児科臨床 2014;67(9):1503-1510
- 7) 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 1994:130-141
- 8) 予防接種ガイドライン等検討委員会 監修: インフルエンザ・肺炎球菌感染症(B類疾病) 予防接種ガイド  
ライン 2016年度版 公益財団法人予防接種リサーチセンター
- 9) Versluis DJ, et al. : Antiviral Res 1985;Suppl 1:289-292
- 10) 堀内清他: 予防接種制度に関する文献集 予防接種リサーチセンター編 2000:30:113-118
- 11) Heinonen OP, et al. : Birth Defects and Drugs in Pregnancy 1977;9(Suppl):314-321
- 12) 山口晃史他: 感染症学雑誌 2010;84(4):449-453

注: 本 IF は作成時点の予防接種法その他関連法規等に基づいておりますので、ご利用にあたっては最新の関連  
法規をご確認願います。

また、定期の予防接種に関連する具体的案件のご判断にあたっては、必要に応じて管轄行政機関にご確認願  
います。

### 2. その他の参考文献

生物学的製剤基準

○喘息児に対する本剤接種の安全性について

河原秀俊他: アレルギー 1998;47(7): 679-686

○高齢者に対する本剤接種の有効性及び安全性について

CDC: MMWR 1997;46(RR-9):1-25

木村三生夫他: 臨床とウイルス 1999;27(3):138-153

池松秀之他: 感染症学雑誌 1999;73(10):1042-1047

池松秀之他: 感染症学雑誌 2000;74(1):17-23

村山直也他: 感染症学雑誌 2000;74(1):30-36

稲松孝思: 感染防止 2000;10(3):1-8

○腎不全患者及び透析患者に対する本剤接種の有効性及び安全性について

加地正伸他：感染症学雑誌 1986;60(1):51-63

前田貞亮他：臨床透析 1999;15(5):643-648

○接種回数と有効性について

堀江正知他：感染症学雑誌 1998;72(5):482-486

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

その他の関連資料

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕

ジャパンワクチン株式会社

お客様相談室

〒102-0081 東京都千代田区四番町 6

TEL: 0120-289-373