

調査結果報告書

平成 22 年 8 月 24 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

[販売名]	別添 1 のとおり
[一般名]	別添 1 のとおり
[承認取得者]	別添 1 のとおり
[効能・効果]	別添 1 のとおり
[用法・用量]	別添 1 のとおり
[調査担当部]	安全第二部

II. 国内におけるこれまでの経緯

新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチンについては、平成 21 年 10 月 13 日付けで厚生労働省より通知された「受託医療機関における新型インフルエンザ (A /H1N1) ワクチン接種実施要領 (以下、「実施要領」)」に基づき、平成 21 年 10 月 19 日より接種が開始された。副反応報告の取り扱いに関して、実施要領において、「副反応報告基準」に該当する副反応を診断した場合は、因果関係を問わず、厚生労働省に報告することとされた。

平成 22 年 3 月 31 日現在、受託医療機関等から新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチンに関しては、国産ワクチンについて 2435 例、輸入ワクチンについて 4 例の副反応が報告されている。また、製造販売業者からも薬事法施行規則第 253 条に基づき、副反応が報告されている。報告された副反応は、随時、医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) において因果関係評価等の検討を行い、死亡症例、重篤症例等については専門委員の意見を聴取した上で、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策調査会及び新型インフルエンザ予防接種後副反応検討会 (合同開催) (以下、「合同検討会」) で調査、審議を行い、安全対策の必要性について検討がなされてきた。

一方、季節性インフルエンザワクチンの副反応報告は、例年、機構において、薬事法施行規則第 253 条に基づき報告された前年度シーズンにおける集積状況等をまとめ、安全対策の必要性について検討している。

今般、平成 21 年 10 月 19 日より平成 22 年 3 月 31 日までに集積された新型インフルエンザワクチン、および平成 18 年 4 月 1 日より平成 22 年 3 月 31 日までに集積された季節性インフルエンザワクチンの副反応症例について評価を行い、添付文書の改訂の必要性について検討を行った結果を報告する。

III. 機構における調査

1. 新型並びに季節性インフルエンザワクチンの副反応報告の状況

平成 21 年 10 月 19 日の接種開始以降、平成 22 年 3 月 31 日までに厚生労働省に報告された国産新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチンの副反応のうち、重篤とされたものの報告状況、並びに平成 18 年 4 月 1 日以降平成 22 年 3 月 31 日までに薬事法施行規則第 253 条に基づき機構に報告された季節性インフルエンザワクチンの副反応の報告状況は表 1 及び 2 のとおりであった。なお、輸入新型インフルエンザワクチンによる重篤な副反応として報告された症例は、交通事故の 1 例 (乳濁 A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)) のみであった。

これらの副反応のうち、副反応報告集積状況及び因果関係評価の結果より注意喚起の検討が必要と機構が考えた事象は、血小板減少性紫斑病、血小板減少、アレルギー性紫斑病、間質性肺炎、ぶどう膜炎であり (表 3-1)、専門委員の評価により因果関係が否定できないと判断された症例は下表のとおりであった。

	新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン	季節性インフルエンザワクチン
血小板減少性紫斑病 血小板減少	0 例	21 例
アレルギー性紫斑病	1 例	9 例
間質性肺炎	5 例 (増悪例 4 例を含む)	4 例 (増悪例 2 例を含む)
ぶどう膜炎	2 例	0 例

間質性肺炎については、副反応として報告された症例に対し、投与前後の画像所見の収集等、十分な評価を行うための情報収集に努めたが、評価を行うに十分な情報が得られない症例が多かった。また、ワクチン接種に伴う発熱や偶発的な感染等が間質性肺炎増悪の契機となった可能性を否定できない症例も多く、インフルエンザワクチン接種と間質性肺炎 (増悪を含む) の関係を明らかにするためには、疫学的な調査が必要である旨が合同検討会においても指摘されている。さらに、海外添付文書においても間質性肺炎に関する注意喚起は記載されていない状況であるが、ワクチン接種と副反応の発現との時間的關係から因果関係が否定できない症例が集積していること、また増悪例も複数例認められていることから、ワクチン接種後に間質性肺炎の発症や増悪が起こる可能性を視野に入れた経過観察を行い、早期発見に努めることが重要である。したがって、重大な副反応の項における注意喚起を追記するのみならず、接種要注者の項においても注意喚起を行い、間質性肺炎の増悪についての情報提供が必要と機構は考えた。

血小板減少性紫斑病、血小板減少、アレルギー性紫斑病についても、因果関係の否定できない症例の集積があることから、機構は、添付文書に追記することが適切であると考えた。なお、ぶどう膜炎については、季節性インフルエンザワクチンでは因果関係が否定できない症例の報告はないものの、新型インフルエンザワクチンにおいて専門委員より因果関係が否定できないと評価された症例が 2 例報告されていることから、新型並びに季節

性インフルエンザワクチンの添付文書に追記することが適切であると考えた。

2. 海外における添付文書の記載状況

機構は、表1及び2に挙げた事象のうち、集積症例数は少ないものの、海外の不活化インフルエンザワクチンにおいて注意喚起されている事象については、海外の不活化ワクチンは国産ワクチンや輸入ワクチンとは製法・成分の異なるものがあるが、国内においても注意喚起の必要性を検討すべきと考え、米国で販売されている主な不活化インフルエンザワクチンの添付文書の記載状況について調査を行ったところ、下表の通りであり、脳炎・脳症、脊髄炎、顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチー、腹痛について検討が必要と考えた。

商品名	関連記載抜粋
新型インフルエンザワクチン	
Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine (ノバルティス社)	6 ADVERSE REACTIONS 6.2 Postmarketing Experience <i>Digestive disorders: abdominal pain</i> <i>Blood and lymphatic disorders: transient thrombocytopenia</i> <i>Nervous system disorders: myelitis (including encephalomyelitis and transverse myelitis); neuropathy (including neuritis); paralysis (including Bell's Palsy)</i>
Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine (サノフィ・パスツール社)	6 ADVERSE REACTIONS 6.2 Postmarketing Experience <i>Blood and Lymphatic System Disorders: Thrombocytopenia</i> <i>Nervous System Disorders: myelitis (including encephalomyelitis and transverse myelitis), facial palsy (Bell's palsy), optic neuritis/neuropathy</i>
季節性インフルエンザワクチン	
Fluvirin® (ノバルティス社)	6 ADVERSE REACTIONS 6.3 Postmarketing Experience <i>Blood and lymphatic disorders: transient thrombocytopenia.</i> <i>Digestive disorders: abdominal pain.</i> <i>Nervous system disorders: myelitis (including encephalomyelitis and transverse myelitis); neuropathy (including neuritis); paralysis (including Bell's Palsy).</i>
FLUARIX® (グラクソ・スミスクライン社)	6 ADVERSE REACTIONS 6.2 Postmarketing Experience <i>Gastrointestinal Disorders: Abdominal pain</i> <i>Nervous System Disorders: encephalomyelitis, facial palsy, facial paresis,</i>

	<p>myelitis, neuropathy</p> <p><i>Vascular Disorders:</i> Henoch-Schonlein purpura</p> <p>6.3 Adverse Events Associated With Influenza Vaccines</p> <p>Neurological disorders temporally associated with influenza vaccination such as encephalopathy, optic neuritis/neuropathy, partial facial paralysis, and brachial plexus neuropathy have been reported.</p>
--	--

国内で報告された副反応のうち、表 3-2 に示した通り、脳炎・脳症、脊髄炎、顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチー、腹痛については、報告数は少ないものの、専門委員により因果関係が否定できないと評価された症例があり、海外添付文書においても注意喚起がなされている状況であることから、機構は、国内添付文書においても注意喚起することが適切であると判断した。

以上より、機構は、別添 2 の通り、添付文書の使用上の注意を改訂することが適切と判断した。なお、事象の重篤性を考慮し、血小板減少性紫斑病、血小板減少、アレルギー性紫斑病、間質性肺炎、脳炎・脳症、脊髄炎については重大な副反応の項に、腹痛、顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチー、ぶどう膜炎についてはその他の副反応の項に記載することが妥当と考えた。

以上の見解について、専門委員に意見を伺ったところ、以下の意見が述べられた。不活化ワクチンにおいて、間質性肺炎等、今回の検討の俎上に載せた各々の副反応について、発現機序が明確とは言えないものの、症例の集積状況や米国でのインフルエンザワクチンの使用上の注意への記載状況を鑑みて、本邦においても、添付文書の使用上の注意への反映を否定する根拠は見当たらない。しかしながら、副反応の発現頻度についても情報を収集し、情報提供を行うべきである。

機構は、以下の通り考えた。これまでも新型インフルエンザワクチン及び季節性インフルエンザワクチンの接種者数や推定使用数量を把握し、副反応の発現頻度の検討を行っているが、得られている情報は限られているため、引き続き発現頻度に関する情報の収集、評価を行った上で、情報提供を行うこととしたい。

IV. 総合評価

以上のような評価の結果、新型並びに季節性インフルエンザワクチンの添付文書について、機構は、別添 2 の通り変更することが適切であると判断した。

なお、輸入ワクチンに関する改訂については、2 製品とも平成 22 年 1 月に承認されてから、現在まで、国産ワクチンと比較して極めて接種者数が少なく、重篤な副反応の報告も、うち 1 製品での 1 例のみであり、また、製法や添加物も国産ワクチンと異なっているため、副反応発生傾向が同等であるかどうか等は現時点では明らかではない。しかしながら、インフル

エンザウイルス由来の抗原を用いた不活化ワクチンであることは共通しており、国産ワクチンでみられた今回追記に係る副反応は、輸入ワクチンでは発生の危険性がないと考えるよりは、今後接種者数が増加すれば同様に生じ得るものとして、今回、併せて注意喚起を行うことが適切と機構は判断した。

ただし、機構は、いずれもこれまでに集積しているデータが限られていることから、今後も情報収集を継続することが必要であると考えます。

調査対象医薬品一覧

一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量	
インフルエンザ HA ワクチン	インフルエンザ HA ワクチン「北研」 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「S 北研」シリンジ	(学) 北里研究所	本剤は、インフルエンザの予防に使用する。	0.5mL を皮下に、1 回又はおよそ 1~4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。ただし、6 歳から 13 歳未満のものには 0.3mL、1 歳から 6 歳未満のものには 0.2mL、1 歳未満のものには 0.1mL ずつ 2 回注射する。	
	インフルエンザ HA ワクチン“化血研”TF	(財) 化学及血清療法研究所			
	フルービック HA フルービック HA シリンジ 「ビケン HA」	(財) 阪大微生物病研究会			
	インフルエンザ HA ワクチン「生研」 Flu-シリンジ「生研」	デンカ生研 (株)			
	A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)	A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1「北研」 A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1「S 北研」 シリンジ			(学) 北里研究所
		A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1「化血研」			(財) 化学及血清療法研究所
A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1「ビケン」		(財) 阪大微生物病研究会			
A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1「生研」		デンカ生研 (株)			
乳濁 A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)	アレパンリックス (H1N1) 筋注	グラクソ・スミスクライン (株)	新型インフルエンザ (H1N1) の予防	成人及び 10 歳以上の小児 抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、そ	

				<p>の0.5mLを1回、筋肉内に注射する。</p> <p>6ヵ月以上10歳未満の小児</p> <p>抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その0.25mLを1回、筋肉内に注射する。</p>
<p>乳濁細胞培養A型インフルエンザHAワクチン (H1N1株)</p>	<p>乳濁細胞培養A型インフルエンザHAワクチン H1N1「ノバルティス」筋注用</p>	<p>ノバルティスファーマ(株)</p>		<p>18歳以上50歳未満 0.25mLを筋肉内に1回注射する。</p> <p>3歳以上18歳未満及び50歳以上 0.25mLを少なくとも3週間の間隔をおいて筋肉内に2回注射する。</p>

インフルエンザ HA ワクチン/ A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)

下線部追記

現行	改訂案
<p>接種要注意者</p> <p>(6) 気管支喘息のある者</p> <p>重大な副反応</p> <p>関連記載なし</p>	<p>接種要注意者</p> <p>(6) <u>間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者</u></p> <p>重大な副反応</p> <p>7) <u>血小板減少性紫斑病、血小板減少</u> <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。</u></p> <p>8) <u>アレルギー性紫斑病</u> <u>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。</u></p> <p>9) <u>間質性肺炎</u> <u>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。</u></p> <p>10) <u>脳炎・脳症、脊髄炎</u> <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、</u></p>

その他の副反応

(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) 略

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。

その他の副反応

(2) 全身症状：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。

(3) 略

(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。

現行	改訂案
<p>接種要注意者</p> <p>(6) 気管支喘息のある者</p> <p>重大な副反応</p> <p>2) 脳脊髄炎、神経炎、ギラン・バレー症候群</p> <p>脳脊髄炎、神経炎、ギラン・バレー症候群等の神経疾患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>接種要注意者</p> <p>(6) <u>間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者</u></p> <p>重大な副反応</p> <p>2) 脳脊髄炎、神経炎、ギラン・バレー症候群</p> <p>脳脊髄炎、神経炎、ギラン・バレー症候群等の神経疾患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>7) <u>血小板減少性紫斑病、血小板減少</u></p> <p><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。</u></p> <p>8) <u>アレルギー性紫斑病</u></p> <p><u>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。</u></p> <p>9) <u>間質性肺炎</u></p> <p><u>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。</u></p>

その他の副反応

血液 血小板減少症

精神神経系

関連記載なし

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。

その他の副反応

血液 ~~血小板減少症~~

精神神経系 顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチー

眼障害 ぶどう膜炎

現行	改訂案
<p>接種要注意者</p> <p>(6) 気管支喘息のある者</p> <p>重大な副反応</p> <p>関連記載なし</p>	<p>接種要注意者</p> <p>(6) <u>間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者</u></p> <p>重大な副反応</p> <p>9)<u>血小板減少性紫斑病、血小板減少</u> <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。</u></p> <p>10)<u>アレルギー性紫斑病</u> <u>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。</u></p> <p>11)<u>間質性肺炎</u> <u>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。</u></p> <p>12)<u>脳炎・脳症、脊髄炎</u> <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。</u></p>

その他の副反応

精神神経系 脳脊髄炎

血液 一過性血小板減少症

その他の副反応

精神神経系 ~~脳脊髄炎~~

顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチー

血液 ~~一過性血小板減少症~~

眼障害 ぶどう膜炎

表1

新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチンの報告状況について (重篤症例)
(2010年3月31日までの報告分)

	新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン								A型インフルエンザ H1N1 ワクチン 合計
	接種日								
	20091019 20091101	20091102 20091119	20091120 20091126	20091127 20091210	20091211 20100105	20100106 20100208	20100209 20100309	20100310 20100331	
副反応症例数	52	112	50	84	58	48	9	2	415
副反応件数	88	175	76	108	80	74	9	2	612
出荷量(0.5mL)									
副反応の種類	副反応の種類別件数								
血液およびリンパ系障害									
* 貧血				1					1
* 播種性血管内凝固									
* 特発性血小板減少性紫斑病									
* 白血球減少症									
リンパ節症				1					1
* 好中球減少症									
* 汎血球減少症									
* 血小板減少性紫斑病					2	1			3
心臓障害									
徐脈									
* 心不全				1	2				3
* 心肺停止		1	1	3	3	2	1		11
心停止					1	1			2
心血管障害									
急性心筋梗塞					1		1		2
心室細動				1					1
心室性頻脈				1					1
上室性頻脈						1			1
動悸	3								3
プリンスメタル狭心症						1			1
頻脈	1								1
* 心筋梗塞		1	1	2					4
急性心不全		1	1	1	1	1			5
慢性心不全			1						1
心筋虚血		1							1
発作性頻脈		1							1
チアノーゼ				1					1
不整脈				1					1
* 心膜炎									
耳および迷路障害									
回転性めまい									
耳鳴		1				1			2
耳不快感						1			1
難聴						1			1
聴覚障害		1							1
片耳難聴						1			1
* 突発難聴						1			1
眼障害									
視力低下				1					1
眼充血					1				1
眼痛									
* 眼瞼浮腫	1								1
眼瞼紅斑	1								1
* ブドウ膜炎	2								2
* 両眼球運動障害									
霧視									
* 角膜落屑									
胃腸障害									
* 腹部不快感									
* 腹痛					3	1			4
* 肛門直腸障害									
* 腹水									
下痢	3	1				1			5
頬粘膜のあれ									
口の感覚鈍麻	1								1
口腔内潰瘍形成		1							1
* 血便排泄									
* 虚血性大腸炎									
出血性腸炎		1							1

	新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン								A型インフルエンザH1N1 ワクチン 合計
	接種日								
	20091019 - 20091101	20091102 - 20091119	20091120 - 20091126	20091127 - 20091210	20091211 - 20100105	20100106 - 20100208	20100209 - 20100309	20100310 - 20100331	
悪心	3	3							6
胃腸障害									
上腹部痛	1								1
吐血				1					1
嘔吐	2	3	1	2	2	1			11
腹腔内出血		1							1
全身障害および投与局所様態									
* 胸部不快感					1				1
* 胸痛									
悪寒									
* 死亡		10	7	7	5	1			30
多臓器不全				1					1
* 顔面浮腫									
異常感		1	1			4			6
熱感									
* 全身性浮腫									
高熱	1					1			2
局所腫脹						1			1
注射部位紅斑	1								1
注射部位硬結									
注射部位疼痛									
注射部位熱感									
倦怠感	3	1							4
* 末梢性浮腫									
末梢冷感									
無力症			1	1	1				3
低体温						0			
状態悪化		1							1
発熱	7	31	12	13	7	5	1	1	77
突然死		2	3	2	1	1			9
臍帯過捻転(胎児死亡)									
心臓死		1							1
心突然死		1		1					2
* 腫脹									
注射部位腫脹									
ワクチン接種部位そう痒感		1							1
ワクチン接種部位硬結	1								1
炎症			1						1
ワクチン接種部位腫脹		1							1
* 硬結									
肝胆道系障害									
* 急性胆嚢炎									
肝機能異常	5	4	2		2	2			15
肝炎									
急性肝炎									
黄疸									
肝障害					1	1			2
免疫系障害									
アナフィラキシー反応	13	14	5	6	9	5	2	1	55
アナフィラキシーショック	2	1							3
アナフィラキシー様反応	2								2
過敏症									
感染症および寄生虫症									
感染性腸炎		1							1
マイコプラズマ性肺炎				1					1
インフルエンザ	1		1	4					6
* 細気管支炎									
* 蜂巣炎						1			1
* 帯状疱疹									
* 注射部位膿瘍									
* 川崎病									
* 髄膜炎		1							1
* 無菌性髄膜炎		1							1
* 鼻咽頭炎									
喉頭蓋炎				1					1
肺膿瘍				1					1
* 肺炎		5	1	3	1	1			11
* 敗血症						1			1
* 皮下組織膿瘍									
脳幹脳炎									
* 細菌性肺炎				1					1

	新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン								A型インフルエンザH1N1 ワクチン 合計
	接種日								
	20091019 20091101	20091102 20091119	20091120 20091126	20091127 20091210	20091211 20100105	20100106 20100208	20100209 20100309	20100310 20100331	
傷害、中毒および処置合併症									
* 肺損傷									
臨床検査									
プロトロンビン時間延長		1							1
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加									
血中クレアチンホスホキナーゼ増加				1					1
* ゼ増加									
* 血中ブドウ糖減少									
* 血圧低下	1	3	1			1			6
酸素飽和度低下		3							3
* C-反応性蛋白増加									
肝機能検査異常									
心拍数増加									
* リンパ球数減少									
* 血小板数減少			2						2
* 白血球数減少			1						1
代謝および栄養障害									
* 低アルブミン血症									
低ナトリウム血症		1							1
高血糖				1					1
食欲減退					1				1
* 低血糖症			1						1
筋骨格系および結合組織障害									
関節痛	2								2
背部痛	1	1							2
筋力低下		1	1						2
筋肉痛(※筋痛として報告)			1		1				2
* 筋炎	1								1
頸部痛									
顎痛									
* 四肢痛	2					2			4
開口障害									
腋窩腫瘍		1							1
* 多発性関節炎									
* リウマチ性多発筋痛									
* 横紋筋融解									
* 脊椎炎									
良性、悪性および詳細不明の新									
* 癌性リンパ管症									
神経系障害									
急性散在性脳脊髄炎	1	1		4	1				7
顔面痙攣	1								1
意識変容状態		4	2		3				9
* 健忘						1			1
* 運動失調									
* 小脳性運動失調						1			1
小脳出血							1		1
* 脳出血		3					1		4
脳梗塞		1						1	2
痙攣		7	3	7	3	5			25
* 多発性脳神経麻痺									
意識レベルの低下					1				1
注意力障害									
浮動性めまい	1	2		1	2				6
* ジスキネジー			1						1
* ジストニー									
* 脳炎				2		1			3
* 脳脊髄炎									
* 脳症		1		4	1				6
* てんかん					1				1
* 顔面神経麻痺				1	1				2
熱性痙攣		1							1
ギラン・バレー症候群	2	1	1	2	1	3	1		11
筋緊張亢進						1			1
頭痛	4	2		2	1				9
高血圧性脳症									
感覚鈍麻	5	1							6
失神寸前の状態	1	2		1		3			7
失神									
* 片麻痺		1							1

	新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン								A型インフルエンザH1N1 ワクチン 合計
	接種日								
	20091019 - 20091101	20091102 - 20091119	20091120 - 20091126	20091127 - 20091210	20091211 - 20100105	20100106 - 20100208	20100209 - 20100309	20100310 - 20100331	
傾眠					1	1			2
上腕の神経根炎					1				1
錯感覚									
麻痺									
多発性硬化症再発		1							1
振戦				1					1
* 第3脳神経麻痺									
意識消失					1				1
とう骨神経麻痺		1							1
脊髄炎									
* 神経痛性筋萎縮症									
* 末梢性ニューロパチー	1				1				2
* 視神経炎				1					1
* 腕神経叢障害									
* 感覚障害									
* てんかん重積状態									
強直性痙攣									
一過性脳虚血発作									
* 脳血管炎									
* ミラー・フィッシャー症候群									
* 可逆性後白質脳症症候群									
小脳梗塞				1					1
* 複合性局所疼痛症候群									
精神障害									
* 錯乱状態									
激越				1					1
不安	1								1
* うつ病									
* 異常行動									
腎および尿路障害									
* ネフローゼ症候群		0	1	1					2
急性腎不全				1					1
慢性腎不全				1					1
* 腎不全									
* 尿閉									
* 尿細管間質性腎炎									
* 膀胱障害									
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
アレルギー性肉芽腫性血管		1		1					2
急性呼吸不全		4	4	1	2	1			12
喘息		3	3	1	2		1		10
咳嗽	1								1
呼吸困難	1	3	1			4			9
* 好酸球性肺炎									
* 間質性肺疾患	2	2	4	3	2				13
喉頭浮腫									
鼻閉									
鼻漏	1		1						2
鼻茸									
* 咽頭浮腫									
* 胸水									
* 胸膜炎									
* 肺臓炎									
* 湿性咳嗽									
* 肺水腫									
* 呼吸停止		1	1			1			3
呼吸不全		3	2	2					7
低酸素症				1		1			2
息詰まり感									
頻呼吸		1							1
* 喘鳴	1	1	1						3
過換気		1							1
低換気		1							1
肺胞出血						1			1
喀血			1						1
急性呼吸窮迫症候群				1					1
肺障害						1			1
* 上気道の炎症									
皮膚および皮下組織障害									
皮下出血				1					1
皮下血腫				1					1

	新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン								A型インフルエンザ H1N1 ワクチン 合計
	接種日								
	20091019 20091101	20091102 20091119	20091120 20091126	20091127 20091210	20091211 20100105	20100106 20100208	20100209 20100309	20100310 20100331	
冷汗				1					1
アレルギー性皮膚炎		1							1
薬疹									
湿疹									
紅斑		1							1
血管浮腫									
紅斑性皮膚疹									
多汗症									
脱毛症									
多形紅斑						1			1
全身紅斑									
* ヘノッホ・シェーンライン紫斑		1							1
* 白血球破砕性血管炎									
そう痒症					1				1
紫斑		1							1
発疹	1								1
全身性皮膚疹		5	1		1	1			8
* スティーブンス・ジョンソン症									
蕁麻疹	1	5		1	5	1			13
全身性そう痒症		1							1
* 血管性紫斑病									
* 急性汎発性発疹性膿疱症									
皮膚腫脹									
中毒性皮膚疹		1							1
* 顔面感覚鈍麻									
内分泌障害									
甲状腺機能亢進症	1								1
妊娠、産褥および周産期の状態									
子宮内胎児死亡		1			1				2
血管障害									
* 潮紅									
* 高血圧									
低血圧				1					1
ショック		3	1			2			6
循環虚脱			1			1			2
ほてり	1								1
川崎病						1			1
出血			1						1
大動脈瘤破裂				1					1
* 側頭動脈炎									
* 血管炎									
血行不全									
神経原性ショック									

*:未知の副反応

表2

過去3年間に報告された副反応の報告状況について
季節性インフルエンザワクチン

	2007年度	2008年度	2009年度	合計
副反応症例数	122	117	120	359
副反応件数	188	163	162	513
出荷量(0.5mL)	44,968,755	49,601,745	41,590,089	136,160,589
副反応の種類	副反応の種類別件数			
血液およびリンパ系障害				
* 貧血	2			2
* 播種性血管内凝固	1			1
* 特発性血小板減少性紫斑病		3	4	7
リンパ節症	2			2
* 好中球減少症	1			1
* 汎血球減少症	1			1
* 血小板減少性紫斑病			1	1
心臓障害				
徐脈		1		1
* 心不全			1	1
* 心肺停止			2	2
* 心筋炎			2	2
先天性、家族性および遺伝性障害				
* 脊髄小脳失調症			1	1
耳および迷路障害				
回転性めまい	1	1	1	3
* 突発難聴	1		1	2
内分泌障害				
* 亜急性甲状腺炎			1	1
眼障害				
* 複視			2	2
* 眼瞼浮腫	1		1	2
* ブドウ膜炎		2		2
* 両眼球運動障害	1			1
* 角膜落屑	2			2
胃腸障害				
* 腹部不快感	1			1
* 腹痛	2			2
* 上腹部痛			1	1
* 腹水	1			1
下痢	2			2
嚥下障害			1	1
悪心	1	1	2	4
嘔吐	2		3	5
全身障害および投与局所様態				
* 無力症			1	1
* 胸痛	1	1		2
悪寒	1		1	2
* 死亡	1		1	2
* 顔面浮腫		1		1
異常感	1			1
熱感			1	1
高熱			1	1
注射部位紅斑	2	3	1	6

副反応の種類	副反応の種類別件数			
注射部位疼痛	1	1		2
注射部位そう痒感			1	1
注射部位熱感	1			1
倦怠感	1	2	2	5
* 末梢性浮腫	2			2
末梢冷感	1			1
発熱	17	16	12	45
腫脹	1		2	3
注射部位腫脹	4	3	3	10
* 硬結	1			1
肝胆道系障害				
* 急性胆嚢炎		1		1
肝機能異常	6	3	5	14
肝炎	1			1
急性肝炎	1			1
黄疸	2			2
肝障害		2	1	3
免疫系障害				
アナフィラキシー反応	2	4	8	14
アナフィラキシーショック	8	5	5	18
アナフィラキシー様反応	2	2	2	6
過敏症	1			1
感染症および寄生虫症				
* 細気管支炎		2		2
* 気管支肺炎			1	1
* 蜂巣炎		4		4
* 帯状疱疹		1		1
* 注射部位膿瘍		1		1
* 川崎病		1		1
* 髄膜炎	1	1		2
* 無菌性髄膜炎		1	1	2
* 鼻咽頭炎	1			1
* 咽頭炎			1	1
* 肺炎	3	3	1	7
* 敗血症		1		1
* 皮下組織膿瘍		2		2
* 細菌性肺炎	1			1
傷害、中毒および処置合併症				
* 溺水			1	1
* 急性肺損傷	1			1
臨床検査				
* 血中クレアチンホスホキナーゼ増加			1	1
* 血中ブドウ糖減少	1			1
血圧低下	1	2	1	4
* C-反応性蛋白増加	2			2
肝機能検査異常		1		1
* リンパ球数減少	1			1
* 血小板数減少		1	2	3
* 白血球数減少	1	1		2
代謝および栄養障害				
* 低アルブミン血症	1			1
* 食欲減退			1	1
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛		1		1
* 筋力低下	1	1		2
筋肉痛	1			1
* 筋炎	1			1

副反応の種類	副反応の種類別件数			
* 四肢痛	1			1
* 多発性関節炎	1	1		2
* リウマチ性多発筋痛		1		1
* 横紋筋融解	1			1
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)				
* 癌性リンパ管症		1		1
神経系障害				
急性散在性脳脊髄炎	14	6	12	32
* 意識変容状態	1		1	2
* 運動失調	1			1
* 小脳性運動失調		2	2	4
* 脳出血	1		1	2
痙攣	8	3	4	15
* 多発性脳神経麻痺	3			3
* 脱髄			2	2
意識レベルの低下	1			1
浮動性めまい			1	1
* ジスキネジー		1		1
* 脳炎	1	3	1	5
* 脳脊髄炎		1		1
* 脳症	2	2		4
* てんかん		1		1
* 顔面神経麻痺		3	1	4
熱性痙攣		1		1
ギラン・バレー症候群	10	9	10	29
頭痛		2	1	3
* 片麻痺		1		1
* 過眠症			1	1
* 第3脳神経麻痺	1		1	2
意識消失	3	2	1	6
* 単麻痺			1	1
* 脊髄炎		2		2
* ミオクローヌス			1	1
* 神経系障害			1	1
* 神経痛性筋萎縮症	1			1
* 末梢性ニューロパチー		1		1
* 視神経炎		1	1	2
* 麻痺			3	3
* てんかん重積状態		1		1
強直性痙攣		1		1
一過性脳虚血発作	1			1
ミラー・フィッシャー症候群	1	1	1	3
* 複合性局所疼痛症候群		1		1
精神障害				
* 錯乱状態	1			1
* うつ病	1			1
* 異常行動	1	1		2
腎および尿路障害				
* 慢性糸球体腎炎			1	1
* ネフローゼ症候群		2	1	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
* 急性呼吸不全		1	1	2
喘息	2	1		3
咳嗽	1			1
* 呼吸困難		1	2	3
* 好酸球性肺炎	1			1
* 間質性肺疾患		4	1	5

副反応の種類	副反応の種類別件数			
* 喉頭浮腫		1		1
* 鼻茸	1			1
* 胸水	1	1		2
* 肺臓炎	1			1
* 胸膜炎		1		1
* 湿性咳嗽	1			1
* 呼吸停止	1			1
* 呼吸不全	1			1
* 喘鳴	1		1	2
* 上気道の炎症		1		1
* 口腔咽頭不快感			1	1
皮膚および皮下組織障害				
* 汎発性脱毛症			1	1
薬疹		2		2
湿疹	1			1
紅斑	2	3		5
多形紅斑	2		1	3
* ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	2		1	3
* 白血球破碎性血管炎		1	4	5
そう痒症	1			1
発疹	1	3	2	6
全身性皮疹	1		3	4
* スティーブンス・ジョンソン症候群	1			1
蕁麻疹		1	3	4
* 血管性紫斑病	2			2
* 急性汎発性発疹性膿疱症	1			1
皮膚腫脹		1		1
* 中毒性皮疹		2	1	3
* 顔面感覚鈍麻	1			1
血管障害				
循環虚脱	1	1		2
* 潮紅			2	2
* 高血圧	1			1
ショック	7	7	1	15
* 側頭動脈炎		2	2	4
* 血管炎		1	1	2
* 血行不全	1			1
神経原性ショック		1		1
* 顕微鏡的多発血管炎			4	4

MedDRA/J Version (12.1)

* : 未知の副反応

新型インフルエンザ(A/H1N1)ワクチン (平成21年10月19日～平成22年3月31日)

番号	報告年度	年齢 (代)	性別	副反応(PT)	転帰
1	2009	60	男	血小板減少症	軽快
2	2009	～10	男	血小板減少性紫斑病	軽快
3	2009	～10	男	血小板減少性紫斑病	軽快

季節性インフルエンザワクチン (平成18年4月1日～平成22年3月31日)

番号	報告年度	年齢 (代)	性別	副反応(PT)	転帰
1	2003	～10	男	血小板減少性紫斑病	軽快
2	2003	50	男	特発性血小板減少性紫斑病	未回復
3	2003	70	女	血小板数減少	回復
4	2004	70	女	血小板数減少	軽快
5	2004	～10	女	特発性血小板減少性紫斑病	軽快
6	2005	10	男	血小板数減少	軽快
7	2005	～10	女	特発性血小板減少性紫斑病	回復
8	2005	10	女	血小板減少症	回復
9	2005	20	女	血小板数減少	軽快
10	2006	～10	女	特発性血小板減少性紫斑病	回復
11	2006	60	女	血小板数減少	未回復
12	2006	～10	男	特発性血小板減少性紫斑病	回復
13	2006	～10	男	血小板減少性紫斑病	回復
14	2008	70	女	特発性血小板減少性紫斑病	軽快
15	2008	60	女	特発性血小板減少性紫斑病	不明
16	2008	60	女	特発性血小板減少性紫斑病	軽快
17	2008	80	男	血小板数減少	不明

表3-1

血小板減少性紫斑病、血小板減少ラインリスト

18	2009	70	女	特発性血小板減少性紫斑病	回復
19	2009	70	男	特発性血小板減少性紫斑病	軽快
20	2009	80	女	血小板数減少	不明
21	2009	~10	男	血小板減少性紫斑病	回復
22	2009	30	男	血小板数減少	回復
23	2009	20	女	特発性血小板減少性紫斑病	未回復

表3-1

アレルギー性紫斑病ラインリスト

新型インフルエンザ(A/H1N1)ワクチン (平成21年10月19日～平成22年3月31日)

番号	報告年度	年齢 (代)	性別	副反応(PT)	転帰
1	2009	30	女	紫斑	軽快
2	2009	70	女	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	未回復

季節性インフルエンザワクチン (平成18年4月1日～平成22年3月31日)

番号	報告年度	年齢 (代)	性別	副反応(PT)	転帰
1	2004	～10	男	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	回復
2	2004	～10	男	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	回復
3	2005	80	男	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	軽快
4	2005	～10	男	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	軽快
5	2006	～10	女	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	軽快
6	2007	～10	女	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	軽快
7	2007	～10	女	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	回復
8	2007	～10	男	血管性紫斑病	軽快
9	2007	～10	女	血管性紫斑病	未回復
10	2009	～10	女	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	軽快

新型インフルエンザ(A/H1N1)ワクチン（平成21年10月19日～平成22年3月31日）

番号	報告年度	年齢 (代)	性別	副反応(PT)	増悪例	転帰
1	2009	70	男	間質性肺疾患	○	軽快
2	2009	70	男	間質性肺疾患		軽快
3	2009	70	女	間質性肺疾患		回復
4	2009	60	男	間質性肺疾患		軽快
5	2009	80	男	間質性肺疾患	○	死亡
6	2009	61	男	間質性肺疾患		軽快
7	2009	80	男	間質性肺疾患	○	死亡
8	2009	70	男	間質性肺疾患	○	死亡
9	2009	50	男	間質性肺疾患	○	軽快
10	2009	70	男	間質性肺疾患	○	死亡
11	2009	70	女	間質性肺疾患	○	死亡
12	2009	60	男	間質性肺疾患	○	軽快
13	2009	70	男	間質性肺疾患		不明
14	2009	70	男	間質性肺疾患	○	後遺症

表3-1

間質性肺疾患ラインリスト

季節性インフルエンザワクチン（平成18年4月1日～平成22年3月31日）

番号	報告年度	年齢 (代)	性別	副反応(PT)	増悪例	転帰
1	2004	70	男	間質性肺疾患		回復
2	2006	60	男	間質性肺疾患	○	未回復
3	2006	70	男	間質性肺疾患	○	軽快
4	2008	70	男	間質性肺疾患		死亡
5	2008	80	男	間質性肺疾患		軽快
6	2008	80	男	間質性肺疾患		未回復
7	2008	70	男	間質性肺疾患		軽快
8	2009	70	男	間質性肺疾患	○	死亡

新型インフルエンザ(A/H1N1)ワクチン (平成21年10月19日～平成22年3月31日)

No.	報告年度	年齢 (代)	性別	副反応(PT)	転帰
1	2009	50	女	ぶどう膜炎	軽快
2	2009	50	女	ぶどう膜炎	未回復

季節性インフルエンザワクチン (平成18年4月1日～平成22年3月31日)

No.	報告年度	年齢 (代)	性別	副反応(PT)	転帰
1	2005	～10	男	ぶどう膜炎	軽快
2	2008	10	男	ぶどう膜炎	回復

表3-2

脳炎・脳症、脊髄炎ラインリスト

季節性インフルエンザワクチン（平成18年4月1日～平成22年3月31日）

番号	報告年度	年齢 (代)	性別	副反応(PT)	転帰
1	2003	～10	女	脳症	回復
2	2005	80	女	脳炎	死亡
3	2005	～10	男	脳症	後遺症
4	2006	60	男	脳症	軽快
5	2006	～10	男	脳症	不明
6	2007	～10	女	脳炎	未回復
7	2007	～10	男	脳症	後遺症
8	2007	～10	女	脳症	回復
9	2008	～10	女	脳症	死亡
10	2008	～10	女	脳炎	軽快
11	2008	60	男	脳症	回復
12	2008	70	男	脳炎	不明
13	2008	70	男	脳炎	回復
14	2009	30	女	脳炎	回復
15	2004	60	女	脳幹脳炎	回復
16	2006	30	女	脳幹脳炎	回復
17	2003	～10	男	脊髄炎	軽快

表3-2

脳炎・脳症、脊髄炎ラインリスト

18	2003	60	女	脊髄炎	不明
19	2004	60	女	脊髄炎	後遺症
20	2005	70	女	脊髄炎	後遺症
21	2008	40	男	脊髄炎	不明
22	2008	~10	女	脊髄炎	軽快
23	2003	30	女	横断性脊髄炎	後遺症
24	2003	~10	男	横断性脊髄炎	未回復

季節性インフルエンザワクチン（平成18年4月1日～平成22年3月31日）

番号	報告年度	年齢	性別	副反応(PT)	転帰
1	2003	70	男	片麻痺	後遺症
2	2003	～10	女	顔面神経麻痺	未回復
3	2004	80	女	不全単麻痺	軽快
4	2004	30	女	単麻痺	回復
5	2004	30	男	弛緩性麻痺	回復
6	2005	～10	男	顔面神経麻痺	未回復
7	2006	～10	男	顔面神経麻痺	後遺症
8	2006	50	男	顔面神経麻痺	軽快
9	2006	～10	女	顔面神経麻痺	軽快
10	2006	～10	男	顔面神経麻痺	軽快
11	2006	～10	女	顔面神経麻痺	軽快
12	2007	60	男	多発性脳神経麻痺	回復
13	2007	～10	女	第3脳神経麻痺	軽快
14	2008	50	女	顔面神経麻痺	不明
15	2008			片麻痺	不明

表3-2

麻痺、末梢性ニューロパチーラインリスト

16	2008	60	女	顔面神経麻痺	回復
17	2008	~10	女	顔面神経麻痺	軽快
18	2009	80	男	麻痺	不明
19	2009	80	男	麻痺	不明
20	2009	80	男	麻痺	回復
21	2009	30	男	単麻痺	未回復
22	2009	40	男	第3脳神経麻痺	軽快
23	2009	70	男	顔面神経麻痺	後遺症
24	2003	60	女	末梢性ニューロパチー	軽快
25	2006	70	男	末梢性ニューロパチー	軽快
26	2006	10	男	末梢性ニューロパチー	不明
27	2008	~10	女	末梢性ニューロパチー	未回復

新型インフルエンザ(A/H1N1)ワクチン (平成21年10月19日～平成22年3月31日)

番号	報告年度	性別	年齢 (代)	副反応	転帰
1	2009	男	60	腹痛	回復
2	2009	男	～10	腹痛	回復
3	2009	男	～10	腹痛	回復

季節性インフルエンザワクチン (平成18年4月1日～平成22年3月31日)

番号	報告年度	性別	年齢 (代)	副反応(PT)	転帰
1	2007	女	10	腹痛	回復
2	2007	女	30	腹痛	回復

改訂後のインフルエンザワクチンの
添付文書（案）

生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品
注意:医師等の処方せんにより使用すること

ウイルスワクチン類
日本薬局方 生物学的製剤基準

A型インフルエンザHAワクチン(H1N1株)

販売名: A型インフルエンザHAワクチンH1N1「化血研」

承認番号	21900AMX00942
薬価収載	適用外
販売開始	2007年11月

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)

※※ 本剤は、3価インフルエンザワクチンと同じく生物学的製剤基準「インフルエンザHAワクチン」に準拠し、
新型インフルエンザA型(H1N1)ウイルスの単抗原HAワクチンとして製造されたものである。

【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型株を发育鶏卵で培養し、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)	HA含量(相当値)は 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	0.01w/v%以下 0.0015mL
塩化ナトリウム	8.1mg
リン酸水素ナトリウム水和物	2.5mg
リン酸二水素カリウム	0.4mg

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】

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。

用法・用量に関連する接種上の注意

- (1)接種間隔
2回接種を行う場合の接種間隔は免疫効果を考慮すると4週間おくことが望ましい。
- ※(2)他のワクチン製剤との接種間隔
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また、他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる(なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない)。

【接種上の注意】

1. 接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
(1)心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
(2)予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
(3)過去にけいれんの既往のある者
(4)過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
※※(5)間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
(6)本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者
2. 重要な基本的注意
※※(1)本剤は、「予防接種実施規則」その他予防接種実施要領に準拠して使用すること。
(2)被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察(視診、聴診等)によって健康状態を調べること。
(3)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(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)
(1)重大な副反応
1)ショック、アナフィラキシー様症状: まれにショック、

アナフィラキシー様症状(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) : まれに急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。

3) ギラン・バレー症候群 : ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

4) けいれん : けいれん(熱性けいれんを含む) があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

5) 肝機能障害、黄疸 : AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、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 : 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 : 血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。

※※8) アレルギー性紫斑病 : アレルギー性紫斑病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、紫斑等があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

※※9) 間質性肺炎 : 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部 X 線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。

※※10) 脳炎・脳症、脊髄炎 : 脳炎・脳症、脊髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。

(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、そう痒等があらわれることがある。

※※2) 全身症状 : 発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2~3 日中に消失する。

3) 局所症状 : 発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等を認めることがあるが、通常、2~3 日中に消失する。

※※4) 神経系障害 : 顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチーがあらわれることがある。

※※5) 眼障害 : ぶどう膜炎があらわれることがある。

5. 高齢者への接種

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

※※6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

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

なお、小規模ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くならないとする報告がある²⁾²⁾

7. 接種時の注意

(1) 接種用器具

1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスプレイ品を用いる。

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】

※※ 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)。⁴⁾

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⁵⁾。

※※ 【薬効薬理】⁶⁾

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 (避光して、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) Birth Defects and Drugs in Pregnancy, 1977
- ※※3) 山口晃史ほか: 感染症学雑誌 84(4) 449, 2010
- ※※4) 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 (所内資料)
- 5) 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 9~11 年度)、インフルエンザワクチンの効果に関する研究
- 6) 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】

<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

一般財団法人
※製造販売 化学及血清療法研究所
熊本市大窪一丁目6番1号

販売 アステラス製薬株式会社
東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品
注意-医師等の処方せんに
より使用すること

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

インフルエンザHAワクチン“化血研”TF
Influenza HA Vaccine “KAKETSUKEN” TF

承認番号	21900AMX00942
薬価収載	適用外
販売開始	2007年11月

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）

※※ **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。**

【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)株	各株のHA含量(相当値)は1株当たり
	A/ビクトリア/210/2009(H3N2)株	
	B/プリズベン/60/2008株	
添加物	ホルマリン (ホルムアルデヒドとして)	0.01w/v%以下
	フェノキシエタノール	0.0045mL
	塩化ナトリウム	8.1mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	2.5mg
	リン酸二水素カリウム	0.1mg

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】

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。

用法・用量に関連する接種上の注意

(1) 接種間隔

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

※ (2) 他のワクチン製剤との接種間隔

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

【接種上の注意】

1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

- 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
- (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
 - (2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
 - (3) 過去にけいれんの既往のある者
 - (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者

※※ (5) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者

(6) 本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者

2. 重要な基本的注意

※※(1) 本剤は、「予防接種実施規則」その他予防接種実施要領に準拠して使用すること。

(2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。

(3) 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（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）

(1) 重大な副反応

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状：まれにショック、アナフィラキシー様症状(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を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)：まれに急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3) ギラン・バレー症候群：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) けいれん：けいれん(熱性けいれんを含む) があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、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：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分にを行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

※※7) 血小板減少性紫斑病、血小板減少：血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。

※※8) アレルギー性紫斑病：アレルギー性紫斑病があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、紫斑等があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

※※9) 間質性肺炎：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。

※※10) 脳炎・脳症、脊髄炎：脳炎・脳症、脊髄炎があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

- 1) 過敏症：まれに接種直後から数日中に、発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒等があらわれることがある。
- ※※2) 全身症状：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2~3日中に消失する。
- 3) 局所症状：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等を認めることがあるが、通常、2~3日中に消失する。
- ※※4) 神経系障害：顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチーがあらわれることがある。
- ※※5) 眼障害：ぶどう膜炎があらわれることがある。

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いとする報告がある²³⁾

7. 接種時の注意

(1) 接種用器具

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用いる。
- 2) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(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】

※※ 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)。²⁾

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²⁾。

※※ 【薬効薬理】⁶⁾

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

【取扱い上の注意】

1. 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(避光して、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) Birth Defects and Drugs in Pregnancy, 1977
- ※※3) 山口晃史ほか：感染症学雑誌 84(4) 449, 2010
- ※※4) 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 (所内資料)
- 5) 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 9～11 年度)、インフルエンザワクチンの効果に関する研究
- 6) 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】

<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

一般財団法人
化学及血清療法研究所
※※ 製造販売
熊本市大窪一丁目 6 番 1 号

販売 アステラス製薬株式会社
東京都板橋区蓮根 3 丁目 17 番 1 号

規制区分：

生物由来製品、
劇薬、
処方せん医薬品
(注意—医師等の処方せん
により使用すること)

ウイルスワクチン類

アレパンリックス (H1N1) 筋注

Arepanrix (H1N1) Intramuscular Injection

乳濁 A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)

用時調製

貯 法：遮光して、2～8℃に保存（「取扱い上の注意」の項参照）

有効期間：製造日から18ヵ月（最終有効年月日は外箱等に表示）

承認番号	22200AMX00248
薬価収載	適用外
販売開始	2010年1月
国際誕生	2009年10月

本剤は特例承認であり、本剤の国内における使用経験は限られている。添付文書の情報は、これまでに得られている本剤の国内臨床試験及び海外臨床試験の成績を記載しているが、国内臨床試験成績等の最新情報を随時参照すること。本剤は、製造工程で、ウシの胆汁由来成分（デオキシコール酸ナトリウム）を使用しており、ウシの原産国としてカナダ、チリ、エクアドル、メキシコ、南アフリカ、米国又はベネズエラを含む可能性がある。本剤接種による伝達性海綿状脳症（TSE）伝播のリスクは理論的に極めて低いものと考えられるが、本剤の使用に当たってはその必要性を考慮の上、接種すること。（「重要な基本的注意」の項参照）

【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、抗原製剤を添付の専用混和液と混合した液剤である。A 型インフルエンザウイルス株を発育鶏卵で培養し、得られたウイルスを紫外線照射及びホルムアルデヒド処理により不活化し、シロ糖密度勾配遠心法等により精製濃縮する。その後、デオキシコール酸ナトリウムにより処理して HA 画分浮遊液を採取し、HA を規定量含むように希釈調製し、抗原製剤とする。なお、本剤は製造工程でウシ及びヒツジの胆汁由来成分（デオキシコール酸ナトリウム）を使用している。

2. 組成

アレパンリックス (H1N1) 筋注（抗原製剤）と専用混和液を混合後 0.5mL（成人及び10歳以上の小児での1回接種量）中に次の成分及び分量を含有する。

成分		分量	
有効成分(製造株)	不活化スプリット A 型インフルエンザウイルス (A/California/7/2009(H1N1))	HA 含量 (相当値) 3.75 µg	
	保存剤	チメロサール	5 µg
添加物	緩衝剤	リン酸一水素ナトリウム・七水和物	0.363 mg
	緩衝剤	リン酸二水素カリウム	0.09 mg
	緩衝剤	無水リン酸一水素ナトリウム	0.25 mg
	基剤	スクワレン	10.69 mg
	基剤及び 免疫補助剤	トコフェロール	11.86 mg
	乳化剤	ホリソルベート 80	4.86 mg
	等張化剤、pH 調節剤		

3. 性状

抗原製剤は、澄明～乳白色の懸濁液で、まれにわずかに沈殿を生じる。専用混和液は白色の均質な乳濁液である。抗原製剤に

添付の専用混和液を加えると、白色の均質な乳濁性注射剤となる。

pH（専用混和液と混合するとき）：6.8～7.5

浸透圧比（生理食塩液に対する比）

（専用混和液と混合するとき）：約 1.0

【効能・効果】

新型インフルエンザ (H1N1) の予防

【用法・用量】

成人及び10歳以上の小児：

抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その 0.5mL を1回、筋肉内に注射する。

6ヵ月以上10歳未満の小児：

抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その 0.25mL を1回、筋肉内に注射する。

用法・用量に関連する接種上の注意

(1) 接種経路

本剤は**筋肉内注射**のみに使用し、皮下注射又は静脈内注射はしないこと（皮下注射での有効性、安全性は確立していない）。

(2) 接種回数

本剤は、1回接種で国際的に使用されているインフルエンザワクチンの免疫原性の評価基準を満たすこと、2回目接種後の副反応発現率が1回目接種後より高い傾向にあることから、**1回接種**とすること。

(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。

【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〔「重要な基本的注意」の項参照〕

- (2)小児〔「重要な基本的注意」及び「小児等への接種」の項参照〕
- (3)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
- (4)過去に痙攣の既往のある者
- (5)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
- (6)間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
- (7)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**」及び「**受託医療機関における新型コロナウイルス(A/H1N1)ワクチン接種実施要領**」に準拠して使用すること。
- (2)本剤は、新型コロナウイルスに対する防御あるいは症状の軽減が期待できるが、国内での臨床的な有効性データは得られていない(「臨床成績」の項参照)。
- (3)被接種者に、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。
- (4)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。
- (5)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。
- (6)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、痙攣等の**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。
- (7)基礎疾患を有する者及び小児への接種に当たっては、危険性と有益性を評価した上で本剤接種の妥当性を慎重に検討すること。本剤の接種が必要と判断された場合は、接種後の観察を十分に行うこと。
- (8)ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、接種に際しては、必ず救急処置のとれる準備をしておくこと。
- (9)本剤と他のワクチンを同時に接種したデータは得られていないため、同時に他のワクチンを接種することは推奨されない。しかしながら、同時に接種しなければならない場合には、副反応が増強するおそれがあるため、本剤と反対側の腕に接種すること。
- (10)抗原製剤バイアル内に認められるわずかな沈殿又は浮遊物は、抗原製剤に含まれるたん白質の凝集物であることが明らかになっている。なお、凝集物の有無による免疫原性及び安全性を直接比較した結果はないが、凝集物が免疫原性及び安全性に影響を与えるという知見は得られていない。
- (11)本剤は、抗原製剤の製造工程で、ウシの胆汁由来成分(デオキシコール酸ナトリウム)を使用している。ウシの原産国としてカナダ、チリ、エクアドル、メキシコ、南アフリカ、米国又はベネズエラを含む可能性があるが、この成分は、欧州医薬品審査庁のガイドラインを遵守して製造されている。また、抗原製剤の製造工程においてデオキシコール酸ナトリウムの除去処理を行っており、さらに、伝達性海綿状脳症(TSE)に関する理論的なリスク評価を行い、一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。現在までに、本剤及び同じ製造工程で製造されたインフルエンザワクチンの投与によりTSEがヒトに伝播したとの報告はない。以上のことから、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、そのリスクに関して被接種者又はその保護者へ説明することを考慮すること。

3.相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤	本剤を接種しても十分な抗体産生が得られない可能性がある。	免疫抑制的な作用を持つ製剤の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。

4.副反応

成人:

国内臨床試験において、接種症例100例中、接種後7日間に報告された主な局所(注射部位)の副反応は、疼痛99例(99.0%)、腫脹24例(24.0%)、発赤13例(13.0%)であった。また、接種後7日間に報告された主な全身性の副反応は、疲労68例(68.0%)、筋痛59例(59.0%)、頭痛49例(49.0%)、悪寒37例(37.0%)、関節痛33例(33.0%)、発汗13例(13.0%)、発熱6例(6.0%)であった。接種後42日間に報告された主な副反応は下痢4例(4.0%)、悪心3例(3.0%)、そう痒症3例(3.0%)であった。(承認時)

小児:

国内臨床試験において、6ヵ月齢～5歳の接種症例24例中、接種後7日間に報告された主な局所(注射部位)の副反応は、疼痛19例(79.2%)、腫脹5例(20.8%)、主な全身性の副反応は、易刺激性6例(25.0%)、傾眠5例(20.8%)、食欲低下4例(16.7%)、発熱3例(12.5%)であった。

また、6～17歳の接種症例36例中、接種後7日間に報告された主な局所(注射部位)の副反応は、疼痛35例(97.2%)、腫脹16例(44.4%)、発赤8例(22.2%)であった。また、接種後7日間に報告された主な全身性の副反応は、疲労10例(27.8%)、頭痛11例(30.6%)、筋痛7例(19.4%)、悪寒7例(19.4%)、関節痛4例(11.1%)、発熱4例(11.1%)であった。(承認時)

(1)重大な副反応

- 1) **ショック、アナフィラキシー様症状**(頻度不明^(*)): ショック、アナフィラキシー様症状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) **神経炎、ギラン・バレー症候群**(頻度不明^(*)): 神経炎、ギラン・バレー症候群等の神経疾患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。
- 3) **痙攣**(頻度不明^(*)): 痙攣(熱性痙攣を含む)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。
- 4) **急性散在性脳脊髄炎(ADEM)**(頻度不明^(*)): 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、痙攣、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。
- 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**(頻度不明^(*))、**血小板減少**(頻度不明^(*)): **血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。**
- 8) **アレルギー性紫斑病**(頻度不明^(*)): **アレルギー性紫斑病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、紫斑等があらわれた場合には適切な処置を行うこと。**

9) **間質性肺炎** (頻度不明^{注1)}) : 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^{注2)}) : 脳炎・脳症、脊髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、そう痒症	全身性皮膚反応 (蕁麻疹等) ^{注1)} 、血管炎 ^{注1)} 、血管浮腫 ^{注1)}
局所症状 (注射部位)	疼痛、腫脹、発赤	そう痒感	硬結 ^{注1)} 、熱感 ^{注1)} 、斑状出血 ^{注1)}
消化器		食欲低下、下痢、悪心、胃腸症状、腹痛	嘔吐 ^{注1)} 、消化不良 ^{注1)} 、胃不快感 ^{注1)}
筋骨格	筋痛、関節痛	背部痛	筋骨格硬直 ^{注1)} 、頸部痛 ^{注1)} 、筋痙攣 ^{注1)} 、四肢痛 ^{注1)}
精神神経系	頭痛	傾眠、めまい	不眠症 ^{注1)} 、錯感覚 ^{注1)} 、神経痛 ^{注1)} 、顔面神経麻痺等の麻痺 ^{注2)} 、末梢性ニューロパチー ^{注2)}
血液			リンパ節症 ^{注1)}
眼障害			ぶどう膜炎 ^{注2)}
その他	疲労、悪寒、発汗、発熱	易刺激性、無力症	倦怠感 ^{注1)} 、呼吸困難 ^{注1)} 、胸痛 ^{注1)} 、インフルエンザ様疾患 ^{注1)}

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副反応、トリ H5N1 インフルエンザワクチン及びアジュバントを含まない3価不活化インフルエンザ HA ワクチンのみで報告されている副反応については頻度不明とした。

注2) 国産ワクチン (H1N1) で認められている副反応については頻度不明とした。

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への本剤の接種は推奨されない。

7. 小児等への接種

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔6 ヶ月未満の小児に対しては使用経験がない。6 ヶ月以上の小児に対しては使用経験が少ない。〕

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の接種後、ELISA 法による血清学的検査で抗 HIV-1 抗体、抗 C 型肝炎ウイルス抗体及び抗 HTLV-1 抗体が偽陽性となる場合があるが、ウエスタンブロット法、免疫ブロット法で確認可能である。

9. 接種時の注意

(1) 調製時

本剤を他の薬剤と混合した場合の影響は検討していないので、他の薬剤とは混合しないこと。

(2) 接種時

注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り替えなければならない。

(3) 筋肉内注射時

筋肉内注射に当たっては、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。

- 1) 神経走行部位を避けること。
- 2) 注射針を挿入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- 3) 1 歳未満の小児に接種する際の筋肉部位は、原則として大腿前外側部 (上前腸骨棘と膝蓋骨を結ぶ線の中点付近で、線よりやや外側) とし、1 歳以上の小児及び成人には原則として上腕三角筋部とする。なお、臀部への筋肉内接種は合併症が多いことから極力避けること。

<注射液の調製法及び投与法>

- (1) 抗原製剤及び専用混和液を混合する前に室温に戻し、よく振り混ぜ、外観に異常がないこと、またガラス片やゴム片等の明らかな異物を含まないことを確認する。なお、抗原製剤では直径 1mm 以下の白色のわずかな沈殿又は浮遊物が観察されることがある。
- (2) 乳濁した専用混和液の内容物を注射器で吸引し、抗原製剤のバイアルに加える。
- (3) この混合物をよく振り混ぜると、白濁する乳濁液となる。万一異常が見られた場合は廃棄する。
- (4) 得られた混合物は、5mL のワクチン (成人及び 10 歳以上の小児での 10 回接種分) となる。なお、本剤の混合は接種直前に行い、一度調製したものは、凍結を避けて冷蔵又は常温にて保存して、24 時間以内に使用すること。
- (5) ワクチンは使用前によく振り混ぜ、0.5mL (成人及び 10 歳以上の小児での 1 回接種量) を注射器で吸引し、筋肉内に接種する。混合後、接種分を吸引する際には毎回異物が含まれないことを確認し、万一異常が見られた場合は廃棄する。なお、接種前に室温に戻すこと。

(「取扱い上の注意」の項参照)

【臨床成績】

国内及び海外で実施された新型インフルエンザ (H1N1) ワクチン (Q-Pan) の臨床成績及び海外で実施された製法が異なる新型インフルエンザ (H1N1) ワクチン (D-Pan) の臨床成績を以下に示す。

【国内臨床試験成績】

Q-Pan H1N1-016 試験において、20~64 歳の健康成人 100 例にワクチンが接種され免疫原性が評価された。
1 回目接種及び 2 回目接種 21 日後のワクチン株ウイルス (A/California/7/2009 (H1N1)) に対する赤血球凝集抑制 (HI) 抗体の評価において、抗体保有率、抗体陽転率及び抗体増加率は以下のとおりであった。

表-1 A/California/7/2009 (H1N1) に対する HI 抗体反応 (Q-Pan H1N1-016 試験)

	1 回目接種 21 日後	2 回目接種 21 日後
抗体保有率 ^{注1)}	95.0%	100%
抗体陽転率 ^{注2)}	94.0%	100%
抗体増加率 ^{注3)}	26.3 倍	55.4 倍

Q-Pan H1N1-029 試験において、6 ヶ月~17 歳の健康小児 60 例にワクチンが接種 (6 ヶ月~9 歳が 0.25mL、10~17 歳が 0.5mL) され免疫原性が評価された。

1 回目接種 21 日後のワクチン株ウイルス (A/California/7/2009 (H1N1)) に対する HI 抗体の評価において、抗体保有率、抗体陽転率及び抗体増加率は以下のとおりであった。

表-2 A/California/7/2009 (H1N1) に対する HI 抗体反応 (Q-Pan H1N1-029 試験)

	1 回目接種 21 日後		
	6 ヶ月～2 歳	3～9 歳	10～17 歳
抗体保有率 ^{注1)}	100%	100%	100%
抗体陽転率 ^{注2)}	100%	100%	93.3%
抗体増加率 ^{注3)}	30.9 倍	35.7 倍	23.2 倍

〔海外臨床試験成績〕

3 つの臨床試験において、18～60 歳の健康成人、高齢者を含む 18 歳以上の健康成人及び 3～17 歳の健康小児を対象として、D-Pan の免疫原性がそれぞれ評価された。また D-Pan H1N1-017 試験においては、18～60 歳の健康成人を対象として、D-Pan と Q-Pan の免疫学的同等性も評価された。

D-Pan H1N1-007 試験において、18～60 歳の健康成人 64 例にワクチンが接種された。1 回目及び 2 回目接種 21 日後のワクチン株ウイルス (A/California/7/2009 (H1N1)) に対する HI 抗体の評価において、抗体保有率、抗体陽転率及び抗体増加率は以下のとおりであった。

表-3 A/California/7/2009 (H1N1) に対する HI 抗体反応 (D-Pan H1N1-007 試験)

	1 回目接種 21 日後	2 回目接種 21 日後
抗体保有率 ^{注1)}	100%	100%
抗体陽転率 ^{注2)}	98.3%	98.3%
抗体増加率 ^{注3)}	38.1 倍	72.9 倍

D-Pan H1N1-008 試験において 240 例にワクチンが接種された。1 回目接種 21 日後のワクチン株ウイルス (A/California/7/2009 (H1N1)) に対する HI 抗体の評価において、抗体保有率、抗体陽転率及び抗体増加率は以下のとおりであった。

表-4 A/California/7/2009 (H1N1) に対する HI 抗体反応 (D-Pan H1N1-008 試験)

	1 回目接種 21 日後	
	18～60 歳	61 歳以上
抗体保有率 ^{注1)}	97.5%	87.5%
抗体陽転率 ^{注2)}	95.0%	79.2%
抗体増加率 ^{注3)}	42.2 倍	13.7 倍

D-Pan H1N1-010 試験において 210 例にワクチンが接種された。1 回目接種 21 日後のワクチン株ウイルス (A/California/7/2009 (H1N1)) に対する HI 抗体の評価において、抗体保有率、抗体陽転率及び抗体増加率は以下のとおりであった。

表-5 A/California/7/2009 (H1N1) に対する HI 抗体反応 (D-Pan H1N1-010 試験)

	1 回目接種 21 日後		
	3～5 歳	6～9 歳	10～17 歳
抗体保有率 ^{注1)}	100%	100%	100%
抗体陽転率 ^{注2)}	100%	100%	96.9%
抗体増加率 ^{注3)}	49.9 倍	55.9 倍	69.0 倍

D-Pan H1N1-017 試験において各々 167 例に D-Pan 又は Q-Pan が接種された。1 回目接種 21 日後のワクチン株ウイルス (A/California/7/2009 (H1N1)) に対する HI 抗体の評価において、調整済み幾何平均抗体価 (調整済み GMT)、抗体保有率、抗体陽転率及び抗体増加率は以下のとおりであった。HI 抗体の調整済み GMT の比 (D-Pan/Q-Pan) の 95% 信頼区間 (CI) が、事前に規定した範囲であったことから D-Pan と Q-Pan の免疫学的同等性が検証された。

表-6 A/California/7/2009 (H1N1) に対する HI 抗体反応 (D-Pan H1N1-017 試験)

	D-Pan	Q-Pan
調整済み GMT	393.1	328.0
GMT 比 (95%CI)	1.20 (0.96-1.49)	
抗体保有率 ^{注1)}	100%	97.6%
抗体陽転率 ^{注2)}	97.6%	93.9%
抗体増加率 ^{注3)}	41.5 倍	32.0 倍

注1) HI 抗体価が 1.40 以上の被接種者の割合

注2) 接種前血清反応が陰性かつ接種後 HI 抗体価が 1.40 以上の被接種者、あるいは

接種前血清反応が陽性かつ接種後抗体価が 4 倍以上上昇した被接種者の割合

注3) 接種後幾何平均抗体価 (GMT) と接種前 GMT の比

【薬効薬理】

フェレットへの接種 28 日後に、ワクチン株であるトリ H5N1 インフルエンザウイルス株 A/Indonesia/5/2005 又はヘテロ株である A/Hong Kong/156/1997 をチャレンジ感染したときの、感染死亡に対する防御率はそれぞれ 100%又は 80.7～100%であった。また、国内・海外の臨床試験において、ワクチン株あるいはヘテロウイルス株に対する高い免疫原性が示された。以上のことから、H5N1 由来の新型インフルエンザウイルスによる発病防止、重症化防止及びそれによる死亡を防止する効果が期待できると考えられた。

【取扱い上の注意】

- 誤って凍結させたものは、使用してはならない。
- 本剤の混合は接種直前に行い、一度調製したものは 24 時間以内に使用すること。

【承認条件】

- 本剤は薬事法第十四条の三の規定により特例承認されるものであり、国内での使用経験が限られていることから、製造販売後調査を行い、本剤被接種者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。なお、製造販売後調査中に得られた情報を定期的に報告すること。
- 国内において、可及的速やかに高齢者における本剤の安全性及び免疫原性を確認するための製造販売後臨床試験を国内で実施し、結果を速やかに報告すること。
- 本剤の使用に当たっては、本剤は特例承認されたものであること、その時点で得られている本剤の安全性・有効性の情報及び更なる安全性・有効性のデータを引き続き収集中であること等について被接種者に対して十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得よう医師に対して要請すること。
- 実施予定及び実施中の臨床試験については、可及的速やかに成績及び解析結果を提出すること。
- 抗原バイアルで認められる凝集について、凝集との関連が疑われる安全性についての知見が新たに得られた場合は、可及的速やかに報告すること。
- 本剤は国の接種事業のために特例承認されるものであることから、本剤の製造販売は国による買い上げ分に限定されること。

【包装】

アレパンリックス (H1N1) 筋注 (抗原製剤) 1 バイアル
2.5mL : 5 バイアル
(専用混和液 1 バイアル 2.5mL : 5 バイアル 添付)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
カスタマー・ケア・センター
TEL : 0120-561-007 (9:00~18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX : 0120-561-047 (24 時間受付)

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

