

- 添付文書（案）
- 接種上の注意の案及びその設定根拠
- 医療従事者への説明文書（案）
- 被接種者への説明資料（案）
- 予診票（案）

日本標準商品分類番号	876313
------------	--------

注意 — 特例承認医薬品

貯法：
遮光し、凍結を避け、
2～8℃に保存すること

ウイルスワクチン類
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)

承認番号	
薬価収載	適用外
販売開始	2010年xx月
国際誕生	2009年11月

有効期限：
包装に表示の最終有効
年月日内に使用すること

乳濁細胞培養A型インフルエンザHAワクチン (H1N1株)

販売名：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



本剤は特例承認医薬品であり、国内における使用経験は限られているため、添付文書中の副反応、臨床成績等の情報については国内臨床成績に加え海外での臨床成績及び他のインフルエンザワクチン製剤のデータに基づき記載している。なお、国内における臨床成績等に関しては、最新の情報を随時参照すること。

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】
被接種者が以下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、A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) をMDCK細胞 (Madin Darbyイヌ腎臓由来株化細胞) で培養し、得られたウイルスを採取し、β-プロピオラクトンで不活化した後、臭化セチルトリメチルアンモニウムで処理し、超遠心分離法等で精製した表面抗原 (ヘムアグルチニン、ノイラミニダーゼ) を含む画分とアジュバントを規定濃度に混合調製した液剤である。

2. 組成

本剤は1ドーズ (0.25 mL) 中に次の成分を含有する。

成分		分量
有効成分	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) の表面抗原	3.75 µg (ヘムアグルチニン)
アジュバント (MF59)	スクワレン	4.875 mg
	ポリソルベート 80	0.588 mg
	トリオレイン酸ソルビタン	0.588 mg
	クエン酸ナトリウム二水和物	0.331 mg
	クエン酸一水和物	0.021 mg
添加剤	塩化ナトリウム	2.00 mg
	塩化カリウム	0.05 mg
	リン酸二水素カリウム	0.05 mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	0.33 mg
	塩化マグネシウム六水和物	0.025 mg
	塩化カルシウム二水和物	0.035 mg
	チメロサル	0.025 mg

A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) の表面抗原の製造工程において、ブタトリプシン (膵臓) を使用している。なお、ブタトリプシンはウシ乳糖 (乳) を含む。

3. 性状

本剤は白色の均一な懸濁液である。

pH : 6.5～7.7

【効能又は効果】
新型インフルエンザ (H1N1) の予防

【用法及び用量】

18歳以上50歳未満

0.25mLを筋肉内に1回注射する。

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。

<用法及び用量に関連する接種上の注意>

- (1) 接種経路
本剤は**筋肉内注射にのみ**使用し、皮下注射又は静脈内注射として使用しないこと (皮下注射での有効性、安全性は確立していない)。
- (2) 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、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) 小児 (「2.重要な基本的注意」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) 気管支喘息のある者
- (7) 本剤の成分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インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン接種実施要領**」に準拠して使用すること。

(2009年12月11日時点)

- (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) 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。
- (5) 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。
- (6) 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。
- (7) 本剤は、臨床試験で抗体価の上昇が確認されており（「臨床成績」の項参照）、新型インフルエンザに対する防御あるいは症状の軽減を期待できるが、本剤接種時の新型インフルエンザに対する感染防御効果あるいは重症化予防効果に関する臨床データは得られていない。
- (8) 他のワクチン製剤との同時接種に対する安全性は確立していない（使用経験がない）ので、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、副反応の発現が強まるおそれがあるので、異なる腕に接種すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

免疫抑制剤との関係：免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

4. 副反応

成人を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験において、199例中、本剤1回目又は2回目接種後7日以内に、局所反応が167例（84%）、全身反応が81例（41%）に認められた。主な症状は、局所反応では注射部位疼痛163例（82%）、注射部位紅斑33例（17%）、注射部位硬結19例（10%）、全身反応では疲労51例（26%）、頭痛47例（24%）、けん怠感23例（12%）であった。また、本剤1回目又は2回目接種後22日以内に、その他の副反応が24例（12%）に認められた。

（承認時までの集計）

6ヵ月から19歳以下を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験において、本剤1回目接種後7日以内に、3歳未満では、21例中局所反応が8例（38%）、全身反応が7例（33%）に、3歳以上では、101例中局所反応が83例（82%）、全身反応が43例（43%）に認められた。また、本剤1回目接種後22日以内に、全症例122例中その他の副反応が18例（15%）に認められた。

(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^{注1)}）：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）**（頻度不明^{注1)}）：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。
- 3) **ギラン・バレー症候群等の神経障害**（頻度不明^{注1)}）：ギラン・バレー症候群等の神経障害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) **痙攣**（頻度不明^{注1)}）：痙攣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) **血管炎**（頻度不明^{注1)}）：血管炎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。
- 6) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑**（頻度不明^{注1)}）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑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。
- 7) **肝機能障害、黄疸**（頻度不明^{注1)}）：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なうこと。
- 8) **喘息発作**（頻度不明^{注1)}）：喘息発作を誘発することがあるので、接種後は観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行なうこと。

(2) その他の副反応

	頻度不明 ^{注1)}	5%以上	1%~5%未満
局所症状（注射部位） ^{注2)}	—	疼痛、発赤、硬結、斑状出血、腫脹	—
過敏症	全身性皮膚反応、眼部腫脹	—	蕁麻疹、そう痒感
全身症状 ^{注2)}	—	疲労、頭痛、けん怠感、発汗、悪心、戦慄	発熱
精神神経系	神経痛、感覚異常、神経炎、脳脊髄炎	—	—
血液	一過性血小板減少症	—	—
筋・骨格系	—	関節痛、筋肉痛	—

注1) 海外のみで認められている副反応、本剤と同じアジュバントを添加したワクチンの海外における副反応および国産インフルエンザワクチン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) これらの反応は、通常、2~3日中に消失する。

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、接種にあたっては、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（使用経験がない）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、乳児又は3歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が限られており、特に、低出生体重児、新生児又は6ヵ月未満の乳児では使用経験がない）。

8. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 本剤1バイアルには17回接種分が含まれる。
- 2) 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製品を用いる。注射針は21ゲージ又はそれよりも細いものを用いること。なお、23-25ゲージを使用することが望ましい。
- 3) 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。この操作にあ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。
- 4) 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。
- 5) 注射針を刺入したとき、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、部位をかえて接種すること。
- 6) 注射部位をもまないように被接種者に指示すること。
- 7) 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) 配合禁忌

本剤を他の医薬品と混合しないこと（配合変化試験は実施していない）。

(3) 接種部位

- 1) 接種部位は、通常、三角筋とし、接種前に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) 神経走行部位を避けること。

【臨床成績】

国内及び海外で臨床試験を実施中である。現在までに得られている国内及び海外臨床試験における抗体陽転率、抗体保有率、抗体変化率を以下に示す。

国内臨床試験^{1), 2)}

評価項目	20～49 歳		50～60 歳	
	3.75 µg+ 半量 MF59	7.5 µg+ 全量 MF59	3.75 µg+ 半量 MF59	7.5 µg+ 全量 MF59
1 回接種後	N = 79	N = 84	N = 20	N = 16
抗体陽転率	82%	93%	60%	69%
抗体保有率	85%	94%	60%	75%
抗体変化率	15	22	6.28	8.92
2 回接種後	N = 78	N = 83	N = 20	N = 16
抗体陽転率	95%	95%	100%	94%

評価項目	20～49 歳		50～60 歳	
	3.75 µg+ 半量 MF59	7.5 µg+ 全量 MF59	3.75 µg+ 半量 MF59	7.5 µg+ 全量 MF59
抗体保有率	96%	96%	100%	94%
抗体変化率	34	39	33	22

評価項目	3～8 歳		9～19 歳	
	3.75 µg+ 半量 MF59	7.5 µg+ 全量 MF59	3.75 µg+ 半量 MF59	7.5 µg+ 全量 MF59
1 回接種後	N = 20	N = 20	N = 28	N = 30
抗体陽転率	55.0%	65.0%	64.3%	80.0%
抗体保有率	55.0%	65.0%	64.3%	80.0%
抗体変化率	5.73	9.23	6.78	11

外国臨床試験 (3.75µg+半量MF59)^{3), 4)}

評価項目	3～8 歳	9～17 歳	18～60 歳	61 歳以上
1 回接種後	N = 77	N = 76	N = 173	N = 129
抗体陽転率	77%	78%	73%	35%
抗体保有率	78%	82%	77%	44%
抗体変化率	11	12	12	3.42
2 回接種後	N = 77	N = 76	N = 173	N = 129
抗体陽転率	99%	99%	93%	69%
抗体保有率	99%	100%	95%	76%
抗体変化率	83	54	23	8.97

抗体陽転率：治験開始時に HI 抗体価 10 未満の被験者に対しては 40 以上に、治験開始時に HI 抗体価 10 以上の被験者に対しては HI 抗体価が 4 倍以上に増加した被験者の割合。

抗体保有率：HI 抗体価が 40 以上になった被験者の割合。

抗体変化率：幾何平均 HI 抗体価の増加倍率。

【薬効薬理】

本剤とほぼ同等の組成を持つ細胞培養由来のアジュバント添加1価 (A/H5N1) ワクチンをウサギに2回筋肉内接種した場合、全例において有効予防水準を満たすHI抗体価が確認された。⁵⁾ また細胞培養由来のアジュバント非添加3価 (A/H1N1、H3N2及びB) ワクチンをフェレットに2回筋肉内接種することにより、有効予防水準を満たすHI抗体価が誘導され、同じ抗原性を持つウイルスの感染後の症状が軽減されることが報告されている。⁶⁾

以上のことから、本剤を接種することにより、新型インフルエンザウイルス (A/H1N1/09) 感染による発病・重症化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る。

【取扱い上の注意】

- (1) 本剤は室温に戻してから使用する。
- (2) 使用前には、穏やかに振り混ぜて、白色の懸濁液として使用する。異常が認められた場合は、廃棄すること。
- (3) 初回の薬液採取から6時間以内に使用すること。

【承認条件】

- (1) 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ずること。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。
- (2) 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。

- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) 細胞培養時のシードウイルスの同等性及び原薬に残留するBPL濃度について確認すること。
- (6) 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】

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 6mL 1バイアル 10バイアル

【主要文献】

- 1) 社内資料：日本人健康成人に対する免疫原性及び安全性・忍容性の検討
[FCCU00003]
- 2) 社内資料：日本人健康小児に対する免疫原性及び安全性・忍容性の検討
[FCCU00004]
- 3) 社内資料：外国人健康成人及び高齢者に対する免疫原性及び安全性・忍容性の検討
[FCCU00005]
- 4) 社内資料：外国人健康小児に対する免疫原性及び安全性・忍容性の検討
[FCCU00006]
- 5) 社内資料：6-Week vaccine toxicity study with H5N1 FCC + MF59 + Thiomersal vaccine by 3 intramuscular injections in New Zealand White Rabbits.
[FCCU00001]
- 6) 社内資料：Determining the efficacy of an Influenza vaccine in the ferret experimental challenge model.
[FCCU00002]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報・コミュニケーション部
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

「輸入品」

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

1.8.3 接種上の注意の案及びその設定根拠

目 次

目 次	2
1 接種不適合者欄	3
1.1 接種不適合者の案	3
1.2 接種不適合者の案の設定根拠	3
2 効能又は効果に関連する接種上の注意欄	3
3 用法及び用量に関連する接種上の注意欄	3
3.1 用法及び用量に関連する接種上の注意の案	3
3.2 用法及び用量に関連する接種上の注意の案の設定根拠	3
4 接種要注意者欄	4
4.1 接種要注意者の案	4
4.2 接種要注意者の案の設定根拠	4
5 重要な基本的注意欄	4
5.1 重要な基本的注意の案	4
5.2 重要な基本的注意の案の設定根拠	5
6 相互作用欄	5
6.1 相互作用の案	5
6.2 相互作用の案の設定根拠	5
7 副反応欄	5
7.1 副反応の案	5
7.2 副反応の案の設定根拠	7
8 高齢者への接種欄	7
8.1 高齢者への接種の案	7
8.2 高齢者への接種の案の設定根拠	7
9 妊婦，産婦，授乳婦等への接種欄	7
9.1 妊婦，産婦，授乳婦等への接種の案	7
9.2 妊婦，産婦，授乳婦等への接種の案の設定根拠	7
10 小児等への接種欄	8
10.1 小児等への接種の案	8
10.2 小児等への接種の案の設定根拠	8
11 接種時の注意欄	8
11.1 接種時の注意の案	8
11.2 接種時の注意の案の設定根拠	8
12 参考文献	9

1 接種不適合者欄

1.1 接種不適合者の案

【接種不適合者（予防接種を受けることが適当でない者）】

被接種者が以下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

(赤枠)

1.2 接種不適合者の案の設定根拠

インフルエンザ予防接種ガイドライン及び受託医療機関における新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン接種実施要領に基づき設定した。

2 効能又は効果に関連する接種上の注意欄

該当なし。

3 用法及び用量に関連する接種上の注意欄

3.1 用法及び用量に関連する接種上の注意の案

(1) 接種経路

本剤は筋肉内注射にのみ使用し、皮下注射又は静脈内注射として使用しないこと（皮下注での有効性、安全性は確立していない）。

(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。

3.2 用法及び用量に関連する接種上の注意の案の設定根拠

- (1) 本剤の臨床試験は、国内外ともにすべて筋肉内接種で実施しており、本剤を静脈内又は皮下に接種した経験はない。さらに、本剤はアジュバント MF59 を含有しており、米國小児科学会の勧告に基づくマニュアルでは、アジュバントを含む大部分のワクチンは、皮下及び皮内への接種では局所刺激、硬結、皮膚の脱色、炎症、及び肉芽腫を起こすことがあるため、筋肉内に接種すべきであるとされている（Colorado Department of Public Health and Environment 2009）。したがって、本剤の投与経路は筋肉内のみとし、静脈内又は皮下への接種は禁止すべきであると判断し、設定した。
- (2) インフルエンザ予防接種ガイドライン及び受託医療機関における新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン接種実施要領に基づき設定した。

4 接種要注意者欄

4.1 接種要注意者の案

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、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) 小児（「2.重要な基本的注意」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) 気管支喘息のある者
- (7) 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者

4.2 接種要注意者の案の設定根拠

- (1), (3)～(7)

インフルエンザ予防接種ガイドライン及び受託医療機関における新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチン接種実施要領に基づき設定した。

- (2) 現在、国内では6ヵ月から19歳を対象とした臨床試験（V110_08試験）を実施し、海外では6ヵ月から17歳を対象とした臨床試験（V110_04試験）を実施中である。現時点では、3歳未満のデータが十分に得られておらず、有効性及び安全性が確立していないため接種要注意者として設定した。

5 重要な基本的注意欄

5.1 重要な基本的注意の案

- (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インフルエンザ（A/H1N1）ワクチン接種実施要領**」に準拠して使用すること。
- (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) 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。
- (5) 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。
- (6) 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。

CTD 1.8.3 接種上の注意の案及びその設定根拠

- (7) 本剤は、臨床試験で抗体価の上昇が確認されており（「臨床成績」の項参照）、新型インフルエンザに対する防御あるいは症状の軽減を期待できるが、本剤接種時の新型インフルエンザに対する感染防御効果あるいは重症化予防効果に関する臨床データは得られていない。
- (8) 他のワクチン製剤との同時接種に対する安全性は確立していない（使用経験がない）ので、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、副反応の発現が強まるおそれがあるので、異なる腕に接種すること。

5.2 重要な基本的注意の案の設定根拠

(1)(2)(3)(5)(6)

受託医療機関における新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチン接種実施要領に基づき、予防接種の際に留意すべき事項について設定した。

- (4) 本剤は特例承認医薬品であり、海外における承認後の情報が限られており、基礎疾患を有する症例での使用経験が少ないため、注意を促すため設定した。また、小児については、「接種要注意者」に準じて設定した。
- (7) 臨床試験により本剤接種による抗体価の上昇は確認されているものの、新型インフルエンザに対する感染防御効果あるいは重症化予防効果に関する臨床データは得られていないことから、その旨を明記した。
- (8) アジュバント添加ワクチンと非添加ワクチンとの同時接種については、安全性は確立していない。よって、厚生労働省での検討の結果、現時点では、同時接種は控えることが望ましいと考えられている（新型インフルエンザワクチンQ&A（平成21年12月4日）参照）。使用経験はないものの、同時接種しなければならない場合には、副反応の発現が強まる可能性が高くなることが推定されるため、注意を設定した。

6 相互作用欄**6.1 相互作用の案****併用注意（併用に注意すること）**

免疫抑制剤との関係：免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

6.2 相互作用の案の設定根拠

免疫機能が低下している場合には、本剤の効果が得られないおそれがあるため設定した。

7 副反応欄**7.1 副反応の案**

成人を対象とした国内第II/III相臨床試験において、199例中、本剤1回目又は2回目接種後7日以内に、局所反応が167例（84%）、全身反応が81例（41%）に認められた。主な症状は、局所反応では注射部位疼痛163例（82%）、注射部位紅斑33例（17%）、注射部位硬結19例（10%）、全身反応では疲労51例（26%）、頭痛47例（24%）、けん怠感23例（12%）であっ

た。また、本剤 1 回目又は 2 回目接種後 22 日以内に、その他の副反応が 24 例（12%）に認められた。

（承認時までの集計）

6 ヶ月から 19 歳以下を対象とした国内第 II/III 相臨床試験において、本剤 1 回目接種後 7 日以内に、3 歳未満では、21 例中局所反応が 8 例（38%）、全身反応が 7 例（33%）に、3 歳以上では、101 例中局所反応が 83 例（82%）、全身反応が 43 例（43%）に認められた。

また、本剤 1 回目接種後 22 日以内に、全症例 122 例中その他の副反応が 18 例（15%）に認められた。

（2009 年 12 月 11 日時点）

（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^{注1)}）：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）**（頻度不明^{注1)}）：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。
- 3) **ギラン・バレー症候群等の神経障害**（頻度不明^{注1)}）：ギラン・バレー症候群等の神経障害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) **痙攣**（頻度不明^{注1)}）：痙攣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) **血管炎**（頻度不明^{注1)}）：血管炎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。
- 6) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），多形紅斑**（頻度不明^{注1)}）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），多形紅斑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。
- 7) **肝機能障害，黄疸**（頻度不明^{注1)}）：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なうこと。
- 8) **喘息発作**（頻度不明^{注1)}）：喘息発作を誘発することがあるので，接種後は観察を十分に行い，症状があらわれた場合には適切な処置を行なうこと。

（2）その他の副反応

	頻度不明 ^{注1)}	5%以上	1%～5%未満
局所症状 (注射部位) ^{注2)}	—	疼痛，発赤，硬結，斑状出血，腫脹	—
過敏症	全身性皮膚反応，眼部腫脹	—	蕁麻疹，そう痒感
全身症状 ^{注2)}	—	疲労，頭痛，けん怠感，発汗，悪心，戦慄	発熱

	頻度不明 ^{注1)}	5%以上	1%~5%未満
精神神経系	神経痛, 感覚異常, 神経炎, 脳脊髄炎	—	—
血液	一過性血小板減少症	—	—
筋・骨格系	—	関節痛, 筋肉痛	—

注1) 海外のみで認められている副反応, 本剤と同じアジュバントを添加したワクチンの海外における副反応および国産インフルエンザワクチン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) これらの反応は, 通常, 2~3 日中に消失する。

7.2 副反応の案の設定根拠

現在, 本剤の臨床試験を実施中のため, 現在までに得られている副反応情報及び本剤と同じアジュバントを添加したワクチンの副反応情報に加え, 国産の A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株) の添付文書に記載されている副反応情報に基づき記載した。今後, 情報の更新を行う予定である。

8 高齢者への接種欄

8.1 高齢者への接種の案

一般に高齢者では, 生理機能が低下しているため, 接種にあたっては, 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。

8.2 高齢者への接種の案の設定根拠

一般に高齢者では腎機能, 肝機能などの生理機能が低下していることから, 高齢者へ投与する場合の一般的な注意として, 慎重に投与するよう, 設定した。

9 妊婦, 産婦, 授乳婦等への接種欄

9.1 妊婦, 産婦, 授乳婦等への接種の案

妊娠中の接種に関する安全性は確立していない (使用経験がない) ので, 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への本剤接種は推奨されない。

9.2 妊婦, 産婦, 授乳婦等への接種の案の設定根拠

本剤及び同じアジュバントを添加したワクチンにおける妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず, 本剤の妊婦に対する安全性は確認されていない。国産 A 型インフルエンザワクチン (H1N1) が使用可能な状況であることから, 原則, 他のワクチンを優先して接種することが望ましいと考えられるため設定した。

10 小児等への接種欄

10.1 小児等への接種の案

低出生体重児，新生児，乳児又は3歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が限られており，特に，低出生体重児，新生児又は6ヵ月未満の乳児では使用経験がない）。

10.2 小児等への接種の案の設定根拠

現在，国内では6ヵ月から19歳を対象（V110_08試験），海外では6ヵ月から17歳を対象とした臨床試験（V110_04試験）を実施中である。現時点では，国内V110_08試験の最終結果は得られておらず，本項は，国内V110_08試験及び海外V110_04試験の中間集計の速報に基づいて記載しているため，今後最新情報が得られ次第，更新する予定である。

11 接種時の注意欄

11.1 接種時の注意の案

(1) 接種時

- 1) 本剤1バイアルには17回接種分が含まれる。
- 2) 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。注射針は21ゲージ又はそれよりも細いものを用いること。なお，23-25ゲージを使用することが望ましい。
- 3) 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。この操作にあ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。
- 4) 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。
- 5) 注射針を刺入したとき，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，部位をかえて接種すること。
- 6) 注射部位をもまないように被接種者に指示すること。
- 7) 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) 配合禁忌

本剤を他の医薬品と混合しないこと（配合変化試験は実施していない）。

(3) 接種部位

- 1) 接種部位は，通常，三角筋とし，接種前に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) 神経走行部位を避けること。

11.2 接種時の注意の案の設定根拠

本剤が適切に接種されるよう Summary of Product Characteristics の 6.6 Special precautions for disposal and other handling 及び受託医療機関における新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン接種実施要領に準拠の上、治験時に設定した接種方法に基づき記載した。本剤はマルチドーズバイアルであるため、1 バイアルで採取可能な接種回数を明記した。また、注射針の太さについては、21 ゲージの注射針を用いた本剤のコアリング試験の結果、European Pharmacopoeia の 3.2.9 Rubber closures for containers for aqueous parenteral preparations, for powders and for freeze-dried powders の判定基準に適合することが確認されており、21 ゲージより細いものを用いることとした。なお、一般的に、注射針は細い方が注射部位疼痛の発現率が低く被接種者の負担が軽いことから、推奨ゲージは、21 ゲージより細い 23 ゲージから臨床試験で使用した 25 ゲージまでとした。

12 参考文献

[Colorado Department of Public Health and Environment (2009)] Colorado Immunization Manual, Section 9 Administration Techniques (Internet) Available from:
<http://www.cdphe.state.co.us/dc/Immunization/immunmanual/immunmanual.html> (Accessed 18 Oct 2009)

新型インフルエンザワクチンに関するお知らせ

ウイルスワクチン類

特例承認医薬品 薬価基準適用外

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

謹啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社ならびに弊社製品に格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、このたび『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』を供給させていただくことになりましたので、ご案内申し上げます。

本ワクチンは、接種量等、国産の A 型インフルエンザ (H1N1) ワクチンと異なる点がございます。ご使用の際は特に以下の点にご留意いただくようお願い申し上げます。

1 回接種量は 0.25mL です。

筋肉内注射にのみ使用してください。

6 mL バイアル製剤から、17 接種分の採取が可能です。

初回の薬液採取から 6 時間以内にご使用ください。

なお、最新の添付文書につきましては末頁の医薬品医療機器総合機構のホームページおよび弊社ホームページに掲載させていただいておりますので、ご確認のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

謹白

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区西麻布 4-17-30

(写真)

供給開始予定月： 2010 年 2 月

供給開始ロット：

はじめに：

本ワクチンは特例承認制度により、国内での使用が承認されています。特例承認制度とは、疾病の蔓延等を防止するための緊急の使用が必要な医薬品について、日本と同様の水準の承認制度を有すると認められる外国において承認されている医薬品を、通常の承認の手続きを簡素化して承認する制度です。本ワクチンはドイツでの承認に基づき、国内での承認が認可されています。

また、使用前には添付文書及び本資料をよく読み、指示に従うとともに、被接種者に十分な説明を行っていただくようお願いします。

1. 製法の概要

本ワクチンにはイヌの腎臓に由来する Madin Darby イヌ腎臓細胞（MDCK 細胞）を使用した、細胞培養による製造法が用いられています。MDCK 細胞培養により製造されたワクチンの日本での使用は本ワクチンが初めてとなります。

- MDCK 細胞については、DNA フィンガープリント法やアイソザイム分析などにより、マスターセルバンクと製造終了時の細胞間における同一性が評価されており、遺伝的及び生物学的な安定性が確認されたものが使用されています。
- MDCK 細胞の安全性に関しては、WHO（世界保健機関）等のガイドラインの規定に従って確認されています。MDCK 細胞には腫瘍原性があり、ヌードマウスの皮下に接種するとこの細胞の増殖が認められます。しかしながら、MDCK 細胞の溶解液や精製 DNA を高感受性動物に接種しても、これらが原因となる腫瘍の発生は認められませんでした。また、PCR による遺伝子解析の結果、ワクチンの最終製造バルク内にイヌの遺伝子は検出されません。さらに、MDCK 細胞への感染が予想される潜在性の腫瘍ウイルスについても検出されませんでした。これらのことから、MDCK 細胞ががん原性を示す可能性は非常に低いものと考えられています。
- MDCK 細胞内の迷入ウイルス等について検討した結果、イヌ、ブタ、ウシ及びウマなどの動物、並びにヒト由来の病原性ウイルスやマイコプラズマ等の迷入は確認されませんでした。また、この細胞を介して、伝達性海綿状脳症が伝播する可能性は非常に低いと考えられています。
- ワクチンの製造段階における繰返しの遠心、ろ過、ベータプロピオラクトン（BPL）処理による不活化及び破壊により、徹底した MDCK 細胞の除去処理が行われています。さらに、本ワクチンに含まれる MDCK 細胞由来の総 DNA 量は、WHO の基準値を大きく下回っています。一回のワクチン接種で、一つの MDCK 細胞がヒトの体内に入る確率は $1:10^{34}$ 以下であると計算されています。MDCK 細胞を用いて製造したノバルティス社の季節性インフルエンザワクチン OPTAFLU® は、その安全性及び免疫原性に関する成績が EMEA（欧州医薬品審査庁）において評価され、2007 年に EU で承認されています。現在 OPTAFLU® は 42000 接種分が出荷されています。
- 本ワクチンと同じ細胞培養技術を用いて製造された季節性インフルエンザワクチン接種群と、鶏卵由来のワクチン接種群とを比較した結果、イヌ及びその他の動物アレルギーの病歴のある被験者において、即時型過敏反応を含むアレルギー反応が増加する傾向は

観察されませんでした。

- 本ワクチンと同じ細胞培養技術を用いて製造したワクチンである OPTAFLU®では、注射部位での疼痛の発現頻度が高くなることが確認されています。しかし、本ワクチン接種時の副反応のほとんどが軽い症状のもので、通常2～3日で消失します。

2. 接種量および接種回数について：

本ワクチンの用法用量は以下のとおりです。

18 歳以上 50 歳未満

0.25mL を筋肉内に1回注射する。

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。

1回接種量は、すべての被接種者において**0.25mL**です。国産のA型インフルエンザ(H1N1)ワクチンの接種量とは異なりますのでご留意願います。

接種回数は18歳以上50歳未満の被接種者は1回、3歳以上18歳未満及び50歳以上の被接種者は2回です。国産のA型インフルエンザ(H1N1)ワクチンの接種回数と異なりますのでご留意願います。

また、本ワクチンと他のワクチン製剤との同時接種に関する安全性は確立していないため、他のワクチンと同時に接種することは控えてください。なお、同時に接種しなければならない場合は、副反応の発現が強まるおそれがあるので、異なる腕に接種してください。

3. 有効性および安全性：

本ワクチンの国内及び海外で実施している臨床試験では、国産ワクチンでの検討と同様に抗体価の変化を評価基準としており、新型インフルエンザに対する有効性（感染防止効果及び重症化防止効果）は検討していません。また、いずれの新型インフルエンザワクチンについても接種後の抗体価の上昇と有効性との関連を検討したデータはありません。したがって、本ワクチンを接種した場合の感染防止効果及び重症化防止効果は確認されていませんが、抗体価の上昇が確認されていますので、本ワクチン接種により感染防止効果及び重症化防止効果が期待できると考えられています。

また、ワクチンの効果を高めるために、MF59と呼ばれる新しいアジュバント（免疫賦活剤）を混合しています。MF59の主成分として、スクワレン、界面活性剤であるポリソルベート80、トリオレイン酸ソルビタンが含まれています。アジュバントが入っているワクチンでは注射部位での局所反応の発現する頻度が高くなります。これは、アジュバントにより免疫反応が活発化しているために起こるものと考えられます。

国内臨床試験で、本ワクチン接種により、抗体価の上昇が認められました（Table 1）。

Table 1 本ワクチン接種後の抗体陽転率・抗体保有率・抗体変化率

年齢	3～8 歳	9～19 歳	20～60 歳
1回接種後	N = 20	N = 30	N = 98
抗体陽転率	55.0%	63.3%	78.6%
抗体保有率	55.0%	63.3%	80.6%

抗体変化率	5.71	7.77	13
2回接種後	-	-	N = 99
抗体陽転率	-	-	94.9%
抗体保有率	-	-	96.0%
抗体変化率	-	-	33

抗体陽転率：治験開始時に HI 抗体価 10 未満の被験者に対しては 40 以上に、治験開始時に HI 抗体価 10 以上の被験者に対しては HI 抗体価が 4 倍以上に増加した被験者の割合。

抗体保有率：HI 抗体価が 40 以上になった被験者の割合。

抗体変化率：幾何平均 HI 抗体価の増加倍率。

国内臨床試験に参加した 20～60 歳の 199 名中、本ワクチン 1 回又は 2 回接種後 7 日以内に、局所反応が 167 名（84%）、全身反応が 81 名（41%）に認められました。主な症状は、局所反応では疼痛 163 名（82%）、紅斑 33 名（17%）、硬結 19 名（10%）、全身反応では疲労 51 名（26%）、頭痛 47 名（24%）、けん怠感 23 名（12%）でした。また、本ワクチン 1 回又は 2 回接種後 3 週以内に、その他の副反応が 24 名（12%）に認められました。

本ワクチン 1 回接種後 7 日以内に、3 歳未満では、21 名中局所反応が 8 名（38%）、全身反応が 7 名（33%）に、3 歳以上では、101 名中局所反応が 83 名（82%）、全身反応が 43 名（43%）に認められました。また、本ワクチン 1 回接種後 3 週以内に、6 ヶ月～19 歳の全 122 名で、その他の副反応が 18 名（15%）に認められました。

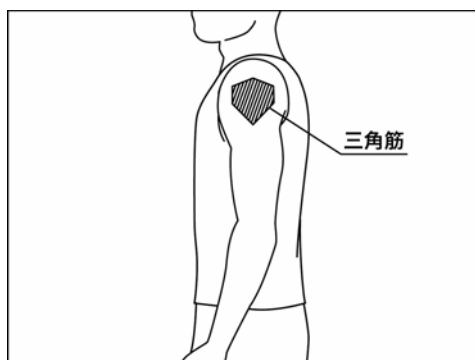
局所反応・全身反応などの副反応を除くその他の有害事象は、20～60 歳で本ワクチン 2 回接種 3 週間までに 19%、6 ヶ月～19 歳で本ワクチン 1 回接種 3 週間までに 35%にみられました。5%以上にみられたその他の有害事象は、20～60 歳で鼻咽頭炎（6%）、6 ヶ月～19 歳で上気道の炎症（5%）のみでした。

本ワクチン接種後にみられた重篤な有害事象は、6 ヶ月～19 歳で、インフルエンザ 6 名、左上腕骨顆上骨折 1 名にみられました。（臨床試験では、インフルエンザをすべて重篤な有害事象として扱いました。） いずれも、本ワクチンとの関連は否定されました。また、中止に至った有害事象として、20～60 歳で過換気及び蕁麻疹がそれぞれ 1 名ずつに、6 ヶ月～19 歳で発熱、発疹、気管支炎がそれぞれ 1 名ずつにみられました。なお、重篤な有害事象、中止に至った有害事象ともに、本ワクチンの承認用量を投与した群とその 2 倍量を投与した群の発現状況を合算した結果を示しています。

4. 接種について：

- 本ワクチンを 6 mL バイアル製剤から **0.25 mL** の薬液を採取する場合、1mL シリンジ使用及び慎重な手技（専門的手技）で、17 接種分の採取が可能です。24 接種分採取することはできませんのでご注意ください。これはエア抜き時に薬液ロスが発生するため、採取できない薬液がバイアルに残るため及び接種後の注射筒に薬液が残るためです。
- チメロサールの保存効力を検討した結果、本ワクチンのバイアル開封後の使用期限を、6 時間と設定しております。接種は初回の薬液採取から 6 時間以内に完了していただくとともに、6 時間以上経過した場合は使用せず、適切に廃棄していただくようお願い申し上げます。
- バイアルからの薬液採取時は以下の点にご留意ください。

- 1) 本ワクチンは室温に戻してからご使用ください。
 - 2) 使用前には、穏やかに振り混ぜて、白色の懸濁液としてご使用ください。異常が認められた場合は、速やかに廃棄願います。
 - 3) 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てください。
 - 4) 注射針は 21 ゲージ又はそれよりも細いものを用いてください。なお、23-25 ゲージを使用することが推奨されます。
 - 5) 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してください。この操作にあたっては雑菌が迷入しないようご注意ください。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用なさないようお願いいたします。
- 本ワクチンは**筋肉内注射にのみ**使用し、皮下注射又は静脈内注射として使用しないでください。接種部位、方法につきましては以下の点にご留意ください。
 - 1) 通常、三角筋を接種部位とし、接種前にアルコールで消毒します。なお、本ワクチンを 2 回接種する場合には、同一接種部位に反復して接種することは避けていただくようお願いします。
 - 2) 神経走行部位への接種は避けていただくようお願いします。



- 3) 接種時は、注射針を皮膚に対して垂直（90°）に刺してください。
 - 4) 注射針を刺入したとき、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、部位をかえて接種してください。
 - 5) 接種後は、接種部位をもまないように指示していただくようお願い申し上げます。
- 予診の結果、被接種者が以下に該当すると判断した場合には、本ワクチンの接種を控えていただきますようお願いします。
 - 1) 明らかな発熱を呈している人
 - 2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな人
 - 3) 本ワクチン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人
 - 4) 上記に掲げる人のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある人
 - 妊婦または妊娠している可能性のある婦人への本ワクチンの接種は推奨されていません。また、基礎疾患を有する人及び小児への接種にあたっては、危険性と有益性を評価したうえで本ワクチン接種の妥当性を慎重にご検討ください。

- 被接種者が以下に該当すると認められる場合には、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、注意して接種してください。
 - 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人
 - 2) 小児
 - 3) 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた人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人
 - 4) 過去に痙攣の既往のある人
 - 5) 過去に免疫不全の診断がなされている人及び近親者に先天性免疫不全症の方がいる人
 - 6) 気管支喘息のある人
 - 7) 本ワクチンの成分に対してアレルギーを呈するおそれのある人
- 一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種にあたっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察していただくようお願いします。
- 本ワクチン接種の際に特に以下の点にご注意いただくようお願いします。
 - 1) 本ワクチンは、「**予防接種実施規則**」及び「**受託医療機関における新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン接種実施要領**」に準拠して使用いただきますようお願いいたします。
 - 2) **接種前に必ず問診、検温及び診察**（視診、聴診等）によって被接種者の健康状態をご確認ください。
 - 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、注意して接種してください。
 - 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、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**を受けるよう事前の説明をお願いします。
 - 5) 本ワクチンは添加物としてチメロサル（水銀化合物）を含有しています。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ってください。

5. 副反応：

本ワクチンまたは類薬において、以下の副反応が報告されておりますので、本ワクチンをご使用いただく際にはご留意の上、適宜、被接種者に対して説明をお願いします（以下添付文書より抜粋）。

(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^{注1)}）：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)** (頻度不明^{注1)}) : 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。
- 3) **ギラン・バレー症候群等の神経障害** (頻度不明^{注1)}) : ギラン・バレー症候群等の神経障害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) **痙攣** (頻度不明^{注1)}) : 痙攣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) **血管炎** (頻度不明^{注1)}) : 血管炎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。
- 6) **皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑** (頻度不明^{注1)}) : 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑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。
- 7) **肝機能障害、黄疸** (頻度不明^{注1)}) : 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。
- 8) **喘息発作** (頻度不明^{注1)}) : 喘息発作を誘発することがあるので、接種後は観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

	頻度不明 ^{注1)}	5%以上	1%~5%未満
局所症状 (注射部位) ^{注2)}	—	疼痛、発赤、硬結、斑状出血、腫脹	—
過敏症	全身性皮膚反応、眼部腫脹	—	蕁麻疹、そう痒感
全身症状 ^{注2)}	—	疲労、頭痛、けん怠感、発汗、悪心、戦慄	発熱
精神神経系	神経痛、感覚異常、神経炎、脳脊髄炎	—	—
血液	一過性血小板減少症	—	—
筋・骨格系	—	関節痛、筋肉痛	—

注1) 海外のみで認められている副反応、本ワクチンと同じアジュバントを添加したワクチンの海外における副反応および国産インフルエンザワクチン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) これらの反応は、通常、2~3日中に消失する。

<海外での使用状況と副反応報告>

12月時点、スイス及びドイツにおいて428万接種分が出荷されておりますが、本ワクチンの安全性のプロファイルに影響を及ぼすような副反応の報告はございません。

6. 重篤な副反応発生時の救済制度について:

今回の新型インフルエンザワクチン接種を受けた方に、ワクチン接種によって重篤な副反応が発現した場合は医療費及び医療手当等、予防接種法の定期予防接種に準じた一定の給付を行う制度があります。副反応の発現が認められた被接種者又はその家族等から相談を受けられた場合には、本制度についてご紹介をお願いします。詳細については、「新型インフルエンザ予防接種による健康被害の救済等に関する特別措置法等の施行について（平成 21 年 12 月 4 日付健発 1204 第 6 号）」をご参照ください。

■ 製品の概要：

製品名	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
包装	6mL×1 バイアル、10 バイアル
承認年月日	
承認番号	
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
有効期間	包装に表示の最終有効年月日内に使用すること※
貯法	遮光し、凍結を避け、2～8℃に保存すること

※ バイアル開封後の使用期限は、初回の薬液採取から6 時間以内となります。

■ 組成

本ワクチンは 1 ドーズ (0.25mL) 中に次の成分を含有します。

	成分	分量
有効成分	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) の表面抗原	3.75 μ g (ヘムアグルチニン)
アジュバント (MF59)	スクワレン	4.875mg
	ポリソルベート 80	0.588mg
	トリオレイン酸ソルビタン	0.588mg
	クエン酸ナトリウム二水和物	0.331mg
	クエン酸一水和物	0.021mg
添加剤	塩化ナトリウム	2.00mg
	塩化カリウム	0.05mg
	リン酸二水素カリウム	0.05mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	0.33mg
	塩化マグネシウム六水和物	0.025mg
	塩化カルシウム二水和物	0.035mg
	チメロサール	0.025mg

■ JAN コード等一覧

製品名： 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

包装 : 6mL × 10バイアル

JAN コード	RSS コード 上段：販売包装単位 下段：調剤包装単位	GSI-128 コード 元梱包装単位
統一商品コード	HOT 番号	YJ コード

■ バイアル・個装ケースサイズ等一覧

製品名	包装	バイアルサイズ (mm)		個装ケースサイズ (mm)	段ボールケースサイズ (mm)	詰数
		高さ	胴径			
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	6mL × 1 バイアル					
	6mL × 10 バイアル					

医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/>



別紙

新型インフルエンザワクチンの接種に当たって

接種前に必ずお読みください、また、ご不明な点がございましたら接種前に医師にお尋ねください。

1. 新型インフルエンザワクチンについて

新型インフルエンザウイルス（A/H1N1）はこれまでの季節性インフルエンザウイルスと異なり、国民の大多数が免疫を持っておりません。新型インフルエンザワクチンは、季節性インフルエンザワクチンで期待されている効果と同様に新型インフルエンザウイルスに対する免疫をつけ、死亡者や重症者の発生をできる限り減らすことを目的に接種するものです。

本ワクチンは特例承認制度により、国内での使用が承認されています。特例承認制度とは、疾病の蔓延等を防止するための緊急の使用が必要な医薬品について、日本と同じ水準の承認制度を有すると認められる外国において承認されている医薬品を、手続きを簡素化して日本で承認する制度です。本ワクチンはドイツでの承認に基づき、国内で承認されています。

本ワクチンにはイヌの腎臓細胞を使用した、細胞培養による製造法が用いられています。また、ワクチンの効果を高めるために、MF59 と呼ばれる新しいアジュバント（免疫賦活剤）を混合しています。MF59 の主成分として、スクワレン、ポリソルベート 80、トリオレイン酸ソルビタンが含まれています。MF59 のより詳細な情報については必要に応じてノバルティスファーマ株式会社ホームページ（<http://www.novartis.co.jp>）をご参照ください。

2. 有効性・安全性について

現在、使用されている新型インフルエンザワクチンについては、国内産・輸入品にかかわらず、投与により新型インフルエンザウイルスに対する抗体が作られることが臨床試験で確認されていますが、新型インフルエンザに対する有効性（感染防止効果及び重症化防止効果）は検討されていません。また、いずれの新型インフルエンザワクチンについても接種後に抗体が作られることと有効性との関連を検討したデータはありません。したがって、本ワクチンを接種した場合の感染防止効果及び重症化防止効果は確認されていませんが、抗体が作られることが確認されていますので、本ワクチン接種により感染防止効果及び重症化防止効果が期待できると考えられます。

アジュバントが入っているワクチンの安全性に関しては、注射部位での局所反応（発赤、腫れ、疼痛等）の発生する頻度が高いことが、一般に指摘されています。また、極めてまれではありますが、他のワクチンと同様に重篤な副反応が起こる可能性もあります（「7. 副反応について」参照）。

本ワクチンの製造に使用されるイヌ腎臓細胞の安全性は、WHO（世界保健機関）等が定めた手引きに従って確認されています。この細胞には動物の体内でその細胞自体が増殖

する性質（これは腫瘍原性と呼ばれます）がありますが、がんを引き起こす作用（がん原性）はもっていませんので、この細胞を用いて製造されたワクチンが、がんを引き起こすということはありません。また、製造に使用された細胞は、その後の製造工程で徹底した除去処理が行われています。

3. 用法・用量・接種間隔について

18歳以上50歳未満の方は0.25 mLを筋肉内に1回、3歳以上18歳未満及び50歳以上の方は0.25 mLを少なくとも3週間の間隔をおいて筋肉内に2回注射します。2回接種する場合には、接種間隔は免疫効果を考慮すると少なくとも3週間おくことが望ましいと考えられています。国内及び海外で実施した臨床試験で、50歳を超える方では、1回注射後の新型インフルエンザウイルスに対する抗体価が国際的な基準（EMA/CHMPの基準）を満たさず、2回注射後の抗体価はその基準を満たしました。このことから、50歳を超える方に対しては、3週間間隔で2回注射します。

生ワクチンの接種を受けた方は、通常、27日以上、また、他の不活化ワクチンの接種を受けた方は、通常6日以上間隔をおいて本ワクチンを接種してください。

4. 接種を控えるべき方について

次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種が受けられないことになっています。

- (1) 明らかな発熱を呈している方
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな方
- (3) 本ワクチン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方
- (4) 上記に掲げる方のほか、予防接種を行うことが不適切な状態であると医師に判断された方

5. 妊婦、基礎疾患のある方、小児について

妊婦または妊娠している可能性のある方への本ワクチンの接種は推奨されていません。また、基礎疾患のある方および小児については、医師とよく相談した上で接種を行ってください。

6. 接種上の注意について

次のいずれかに該当する方は、健康状態や体質等を担当の医師にしっかり伝え、よく相談したうえで接種を行ってください。

- (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方
- (2) 小児の方
- (3) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた方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方
- (4) 過去にけいれんの既往のある方
 - (5) 過去に免疫不全の診断がなされている方及び近親者に先天性免疫不全症の方がいる方
 - (6) 気管支喘息のある方
 - (7) 本ワクチンの成分に対してアレルギーを呈するおそれのある方

本ワクチン接種後に、^{じんましん}蕁麻疹、^{こうはん}紅斑・皮膚の発赤、呼吸困難等のアナフィラキシー反応が発現する可能性がありますので、ワクチン接種後 30 分程度は医療機関にとどまる等、医師とすぐに連絡をとれるようにしてください。また、本ワクチン接種前もしくは直後に、注射に対する恐怖心等による血圧低下、徐脈、顔面蒼白、悪心、失神等を引き起こす血管迷走神経反射^{注1}が発現する可能性がありますのでご注意ください。

なお、ワクチン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、接種後の体調管理をしっかり行い、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てください。

本ワクチンには、国内の一部のワクチンと同様、保存剤としてチメロサル^{注2}が使用されています。過去にチメロサルを含む薬剤の投与により過敏症（発熱、発疹、^{じんましん}蕁麻疹、^{こうはん}紅斑、^{よう}そう痒等）があらわれたことがある場合には、医師に必ず伝えてください。

注1：強い痛み、恐怖等の精神的ショック、過労等が原因で、急激に末梢の血管が拡張することにより発現します。

注2：エチル水銀由来の防腐剤。過去に自閉症等の発達障害との関連性が指摘されていましたが、最近の疫学研究では関連性は示されておらず、接種による利益がチメロサールのリスクを上回るとの評価が主流です。

7. 副反応について

ワクチン接種に伴い、ワクチン接種の目的である「免疫の付与」以外の反応が発生した場合、これを副反応と呼びます。本ワクチンでは副反応として、注射部位での局所反応（発赤、腫れ、^{とうつう}疼痛等）、全身反応（発熱、悪寒、頭痛、けん怠感、^{たいかん}嘔吐等）があります。

国内臨床試験に参加した 20～60 歳の 199 名のうち、本ワクチン 1 回又は 2 回接種後 7 日以内に、局所の副反応が 167 名（84%）、全身の副反応が 81 名（41%）に認められました。主な症状は、局所の副反応では疼痛 163 名（82%）、発赤 33 名（17%）、硬結（硬くなる）19 名（10%）、全身の副反応では疲労 51 名（26%）、頭痛 47 名（24%）、けん怠感 23 名（12%）でした。

また、本ワクチン 1 回接種後 7 日以内に、3 歳未満では、21 名のうち局所の副反応が 8 名（38%）、全身の副反応が 7 名（33%）に、3 歳以上では、101 名のうち局所の副反応が 83 名（82%）、全身の副反応が 43 名（43%）に認められました。

アジュバントが入っているワクチンでは注射部位での局所反応の発現する頻度が高くなります。これは、アジュバントにより抗体を作るための反応が活発化しているために起こるものと考えられます。このほか、細胞培養により製造したワクチンでは注射部位での疼痛^{とうつう}の発現頻度が高くなることが確認されています。しかし、本ワクチン接種時の

副反応のほとんどが軽い症状のもので、通常ほとんどの副反応が2-3日で消失します。

また、どのワクチンでも、ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、紅斑・皮膚の発赤、呼吸困難等）、急性散在性脳脊髄炎（発熱、頭痛、悪心、けいれん、意識障害、運動障害等を主症状とする）、ギランバレー症候群（下肢のしびれ、脱力、歩行障害、呼吸困難等を主症状とする）等も重大な副反応としてまれに報告されています。

局所の異常反応や体調の変化、さらに、高熱、けいれん等の副反応を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けてください。

8. 重篤な副反応発生時の救済制度について

今回の新型インフルエンザワクチン接種を受けた方に、ワクチン接種によって重篤な副反応が発生した場合は医療費及び医療手当等、予防接種法の定期予防接種に準じた一定の給付を行う制度があります。

新型インフルエンザ予防接種予診票
 〈3歳から就学前の小児・小学生対象〉

診察前の体温 度 分

住所			
受ける人の氏名	男 女	生年 月日	平成 年 月 日
保護者の氏名			(満 歳 カ月)

質問事項	回答欄		医師記入欄
あなたのお子さんの発育歴についておたずねします 出生体重 ()g 分娩時に異常がありましたか 出生後に異常がありましたか 乳幼児検診で異常があるとされたことがありますか	あった あった ある	なかった なかった ない	
生まれてから今までに先天性異常、心臓、腎臓、肝臓、脳神経、免疫不全症、その他の病気にかかり、医師の治療(投薬など)を受けていますか 病名()	はい	いいえ	
その病気の主治医には、今日の予防接種を受けてよいといわれましたか	はい	いいえ	
今日体に具合の悪いところがありますか 具体的な症状を書いてください ()	はい	いいえ	
最近1ヶ月以内に、家族や遊び仲間に、インフルエンザ、麻疹、風しん、水痘、おたふくかぜなどの病気の方がいましたか (病名)	はい	いいえ	
最近1ヶ月以内に予防接種を受けましたか 予防接種の種類()	はい	いいえ	
新型インフルエンザ又は季節性インフルエンザの予防接種を受けたことがありますか その際に具合が悪くなったことはありますか	はい はい	いいえ いいえ	
これまでにインフルエンザ以外の予防接種を受けて具合が悪くなったことはありますか 予防接種の種類()	はい	いいえ	
薬、食品及び化粧品で皮膚に発疹やじんましんが出たり、体の具合が悪くなったことがありますか	はい	いいえ	
ひきつけ(けいれん)をおこしたことがありますか ()歳頃	はい	いいえ	
そのとき熱がでましたか	はい	いいえ	
近親者に予防接種を受けて具合が悪くなった方はいますか	はい	いいえ	
近親者に先天性免疫不全と診断されている方はいますか	はい	いいえ	
本日の説明で以下の点を理解できましたか - 本ワクチンが特例承認により承認されていること - 本ワクチンにはアジュバンドが添加されていること	はい	いいえ	
今日の予防接種について質問がありますか	はい	いいえ	

医師の記入欄
 以上の問診及び診察の結果、今日の予防接種は (可能 ・ 見合わせる)
 保護者に対して、予防接種の効果、副反応及び予防接種健康被害救済制度について、説明をした
 医師署名又は記名押印

医師の診察・説明を受け、予防接種の効果や目的、重篤な副反応の可能性などについて理解した上で、
 接種を希望しますか (接種を希望します ・ 接種を希望しません)
 平成 年 月 日 保護者自署

ワクチンメーカー名、ロット番号	接種量	実施場所、医師名、接種年月日
メーカー名	ml	実施場所
Lot No.		医師名
		接種年月日 平成 年 月 日

新型インフルエンザ予防接種予診票
(中学生対象)

保護者の方がご記入ください

診察前の体温	度	分
--------	---	---

住所						
受ける人の氏名	男 女	生年 月日	平成	年	月	日
保護者の氏名			(満 歳 カ月)			

質 問 事 項	回答欄		医師記入欄
接種を受ける方の発育歴についておたずねします 生まれたときの体重が少なかったり、出産時、出生後、乳幼児検診などで異常があると いわれたことがありましたか	あった	なかった	
生まれてから今までに先天性異常、心臓、腎臓、肝臓、脳神経、免疫不全症、その他の病気 にかかり、医師の治療(投薬など)を受けていますか 病名()	はい	いいえ	
その病気の主治医には、今日の予防接種を受けてよいといわれましたか	はい	いいえ	
今日体に具合の悪いところがありますか 具体的な症状を書いてください()	はい	いいえ	
最近1ヶ月以内に、家族や遊び仲間に、インフルエンザ、麻疹、風しん、水痘、おたふくかぜ などの病気の方がいましたか (病名)	はい	いいえ	
最近1ヶ月以内に予防接種を受けましたか 予防接種の種類()	はい	いいえ	
新型インフルエンザ又は季節性インフルエンザの予防接種を受けたことがありますか その際に具合が悪くなったことはありますか	はい	いいえ	
これまでにインフルエンザ以外の予防接種を受けて具合が悪くなったことはありますか 予防接種の種類()	はい	いいえ	
薬、食品及び化粧品で皮膚に発疹やじんましんが出たり、体の具合が悪くなったことがありますか	はい	いいえ	
ひきつけ(けいれん)をおこしたことがありますか ()歳頃	はい	いいえ	
そのとき熱がでましたか	はい	いいえ	
近親者に予防接種を受けて具合が悪くなった方はいますか	はい	いいえ	
近親者に先天性免疫不全と診断されている方はいますか	はい	いいえ	
本日の説明で以下の点を理解できましたか - 本ワクチンが特例承認により承認されていること - 本ワクチンにはアジュバントが添加されていること	はい	いいえ	
今日の予防接種について質問がありますか	はい	いいえ	

<p>医師の記入欄</p> <p>以上の問診及び診察の結果、今日の予防接種は (可能 ・ 見合わせる)</p> <p>保護者に対して、予防接種の効果、副反応及び予防接種健康被害救済制度について、説明をした</p> <p style="text-align: center;">医師署名又は記名押印</p>
--

<p>医師の診察・説明を受け、予防接種の効果や目的、重篤な副反応の可能性などについて理解した上で、 接種を希望しますか (接種を希望します ・ 接種を希望しません)</p> <p style="text-align: center;">平成 年 月 日 保護者自署</p>
--

ワクチンメーカー名、ロット番号	接種量	実施場所、医師名、接種年月日				
メーカー名	ml	実施場所				
Lot No.		医師名				
		接種年月日	平成	年	月	日

新型インフルエンザ予防接種予診票
 〈高校生に相当する年齢以上の者対象〉

	診察前の体温	度	分
住所			
受ける人の氏名	男女	生年月日	明治・大正 昭和・平成 年 月 日
保護者の氏名			(満 歳 カ月)

質 問 事 項	回答欄	医師記入欄
現在、何か病気にかかっていますか 病名()	はい いいえ	
治療(投薬など)を受けていますか	はい いいえ	
その病気の主治医には、今日の予防接種を受けてよいといわれましたか	はい いいえ	
今日体に具合の悪いところがありますか 具体的な症状を書いてください ()	はい いいえ	
最近1ヶ月以内に、家族や遊び仲間に、インフルエンザ、麻疹、風しん、水痘、おたふくかぜなどの病気の方がいましたか (病名)	はい いいえ	
最近1ヶ月以内に予防接種を受けましたか 予防接種の種類()	はい いいえ	
新型インフルエンザ又は季節性インフルエンザの予防接種を受けたことがありますか その際に具合が悪くなったことはありますか	はい いいえ はい いいえ	
これまでにインフルエンザ以外の予防接種を受けて具合が悪くなったことはありますか 予防接種の種類()	はい いいえ	
薬、食品及び化粧品で皮膚に発疹やじんましんが出たり、体の具合が悪くなったことがありますか	はい いいえ	
ひきつけ(けいれん)をおこしたことがありますか ()歳頃	はい いいえ	
そのとき熱が出ましたか	はい いいえ	
近親者に予防接種を受けて具合が悪くなった方はいますか	はい いいえ	
(ご婦人の方に) 現在妊娠していますか	はい いいえ	
本日の説明で以下の点を理解できましたか - 本ワクチンが特例承認により承認されていること - 本ワクチンにはアジュバントが添加されていること	はい いいえ	
今日の予防接種について質問がありますか	はい いいえ	

医師の記入欄 以上の問診及び診察の結果、今日の予防接種は (可能 ・ 見合わせる) 本人に対して、予防接種の効果、副反応及び予防接種健康被害救済制度について、説明をした <p style="text-align: center;">医師署名又は記名押印</p>

医師の診察・説明を受け、予防接種の効果や目的、重篤な副反応の可能性などについて理解した上で、 接種を希望しますか (接種を希望します ・ 接種を希望しません) <p style="text-align: center;">平成 年 月 日 本人自署</p>
--

ワクチンメーカー名、ロット番号	接種量	実施場所. 医師名. 接種年月日
メーカー名	ml	実施場所
Lot No.		医師名
		接種年月日 平成 年 月 日