

インフルエンザ HA ワクチン“化血研”TF アナフィラキシー副反応原因調査報告

1. アナフィラキシー発症症例におけるワクチンの接種歴調査.....	2
2. アナフィラキシー及びアナフィラキシー以外の副反応発生の分析（過去との比較）	4
3. アナフィラキシー発生の原因調査 ①.....	5
2010-2011年シーズンと2011-2012年シーズン製剤の不純物及び物理的・化学的性質の比較	
4. アナフィラキシー発生の原因調査 ②.....	7
化血研製剤と他社製剤との物理的・化学的性質の比較	
5. アナフィラキシー発生の原因調査 ③.....	8
PE含有の有無による化血研製剤の物理的・化学的性質の分析	
6. アナフィラキシー発生の原因調査 ④.....	9
生物活性の分析	
7. アナフィラキシー発生の原因調査 ⑤.....	10
国立病院機構三重病院の臨床研究におけるアナフィラキシー副反応の原因調査	
8. 結果のまとめ	11
9. 化血研の2012-2013年シーズンのインフルエンザ HA ワクチンの製造供給に関する方針	11

1. アナフィラキシー発生症例におけるワクチンの接種歴調査

1.1 調査目的

2011-2012年シーズンの「インフルエンザ HA ワクチン “化血研” TF」(以下、化血研製剤と略す)接種後にアナフィラキシーを発症した患者において、過去のワクチン接種歴との関連を明らかにすることを目的として調査を行った。

1.2 調査方法

国立病院機構三重病院臨床研究部による臨床研究「ワクチン接種後アナフィラキシーの原因究明に関する研究」において、2011-2012年シーズンに化血研製剤を接種しアナフィラキシーを発症した11症例について、過去のワクチン接種歴の調査が行われた。

1.3 調査結果

【アナフィラキシー患者のインフルエンザ HA ワクチン接種歴】

接種時期	接種回数	アナフィラキシー患者										
		IK12P04	IK12P05	IK12P06	IK12P07	IK12P08	IK12P11	IK12P19	IK12P31	IK12P32	IK12P36	IK12P44
年齢 (ワクチン接種時)		5	6	5	6	5	3	3	6	6	7	2
2011-12年	季節性 接種1回目	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	季節性 接種2回目								△			
2010-11年	季節性 接種1回目	○	○	●	△	○		○	△	●	△	○
	季節性 接種2回目	○	●	●	△	○		○	△	●	△	○
2009-10年	季節性 接種1回目	○	●	○	△	●		●	△		△	
	季節性 接種2回目	○	●	○	△	●		●	△		△	
	新型 接種1回目	○			△	●	○	○	△	●	不明	○
	新型 接種2回目	○			△	不明	●	○	△	●	不明	○
2008-09年	季節性 接種1回目	○	○	○	△	○			△	●	△	○
	季節性 接種2回目	○	○		△	○			△	●	△	○
2007-08年	季節性 接種1回目	○	●	○	△	○			△	○	△	
	季節性 接種2回目	○	●		△	○			△	○	△	
2006-07年	季節性 接種1回目	○		○	△	○			△		△	
	季節性 接種2回目	○			△	○			△		△	
2005-06年	季節性 接種1回目										△	
	季節性 接種2回目										△	
2004-05年	季節性 接種1回目											
	季節性 接種2回目											
2003-04年	季節性 接種1回目											
	季節性 接種2回目											
インフルエンザ HA ワクチン過去の接種回数 (回) (2011-12を除く)		12	8	7	12	11	2	6	12	8	12	6
PE含有インフルエンザ HA ワクチン過去の接種回数 (回) (2011-12を除く)		0	5	2	-	3	1	2	-	6	-	0

(フェノキシエタノール、以下 PE と略す)

- : PE を含有する化血研製インフルエンザ HA ワクチンの接種
- : PE を含有しないインフルエンザ HA ワクチンの接種

△：PE含有の有無が不明のインフルエンザ HA ワクチンの接種
 不明：接種の有無が不明

【アナフィラキシー患者の DPT ワクチン接種歴】

接種区分/回数		アナフィラキシー患者										
		IK12P04	IK12P05	IK12P06	IK12P07	IK12P08	IK12P11	IK12P19	IK12P31	IK12P32	IK12P36	IK12P44
年齢 (ワクチン接種時)		5	6	5	6	5	3	3	6	6	7	2
1期 初回	1回目	○	○	●	△	○	○	○	△	●	○	○
	2回目	○	○	●	△	○	○	○	△	●	○	○
	3回目	○	○	●	△	○		○	△	●	○	○
1期 追加		○	○	●	△	○	○	○	△	●	○	○
PE含有DPTワクチン 過去の接種回数 (回)		0	0	4	0	0	0	0	0	4	0	0

●：PEを含有するDPTワクチンの接種
 ○：PEを含有しないDPTワクチンの接種
 △：PE含有の有無が不明のDPTワクチンの接種

【他のワクチン接種歴】

ワクチン/接種回数		アナフィラキシー患者										
		IK12P04	IK12P05	IK12P06	IK12P07	IK12P08	IK12P11	IK12P19	IK12P31	IK12P32	IK12P36	IK12P44
年齢 (ワクチン接種時)		5	6	5	6	5	3	3	6	6	7	2
BCG		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Hib	1回目	○		○			○	○				○
	2回目											
	3回目											
	追加											
PCV7	1回目	○		○			○	○				○
	2回目											
	3回目											
	追加											
ポリオ	1回目	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	2回目	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
MR	1期	○	○	○	○	○	○	○	○			○
	2期		○	○	○	○			○		○	
麻疹									○	○		
風疹									○	○		
日脳	1回目	○	○	○		○		○	○	○		
	2回目	○	○	○		○		○	○	○		
	1期追加		○	○								
水痘		○	○	○		○	○		○			
ムンプス		○	○	○	○	○		○	○		○	
HB	1回目					○						
	2回目					○						
	3回目					○						

○：ワクチン接種有り

1.4 考察

PEを含むインフルエンザ HA ワクチンでアナフィラキシーを発症した患者の過去のワクチン接種歴を調査した結果、ワクチン接種歴からPEを含むインフルエンザ HA ワクチンによるアナフィラキシー発症との特徴的な接種歴は確認できなかった。

2. アナフィラキシー及びアナフィラキシー以外の副反応発生の分析（過去との比較）

2.1 調査目的

2011-2012年シーズンの化血研製剤において、過去に比較してアナフィラキシー発生件数が増加し、特に小児において高い発生傾向が見られたことから、アナフィラキシー及びアナフィラキシー以外の副反応（特にアレルギー性の全身反応等）について発生状況を分析した。

2.2 調査方法

- 1) 各事象名で報告された症例数を抽出した。
 - 2) 同一症例で複数の副反応が報告されている症例は、それぞれの副反応としてカウントした。
 - 3) 2007/10/01～2012/03/31 入手分で集計し、年齢別および年度毎の状況を比較した。
- なお、アナフィラキシーとして報告された症例はアナフィラキシーのシートにまとめた。（実際には、アナフィラキシーとして報告された症例では他の副反応は報告されていない。）

2.3 調査結果

別表に示す。

2.4 まとめと考察

2011-2012年シーズンにおいてアナフィラキシーとして報告された症例42例のうち小児（12歳以下）が35例であった。各年齢における発生割合については、年齢毎の実際の被接種者数は分からないが、2010-2011年シーズン以前に比較して小児の症例の割合が多い傾向が見られた。アナフィラキシー以外の副反応については、蕁麻疹、咳嗽等でアナフィラキシーと同様に小児での報告が多い傾向が見られた（下表）。

症状	まとめと考察
蕁麻疹	アナフィラキシーと同様に、小児（12歳以下）での増加傾向が認められた。
全身性皮疹 全身紅斑 全身性そう痒症	
咳嗽	
喘鳴 喘息	
注射部位腫脹	全体の報告数が少なく、特段の傾向は認められなかった。
過敏症	
眼瞼紅斑 眼部腫脹 眼瞼浮腫 眼瞼そう痒症	
口唇浮腫 口唇腫脹 口腔浮腫	
顔面浮腫 全身性浮腫 アレルギー性浮腫 喉頭浮腫 咽頭浮腫 血管浮腫	
血圧低下 ショック	
呼吸困難	

3. アナフィラキシー発生の原因調査 ①

2010-2011 年シーズンと 2011-2012 年シーズン製剤の不純物及び物理的・化学的性質の比較

3.1 試験目的

2010-2011 年シーズンと 2011-2012 年シーズンの化血研製剤における不純物及び物理的・化学的性質を比較評価した。

3.2 試験項目及び方法

試験分類	試験対象	試験項目	試験方法
原材料及び製造工程由来の不純物	原液	超遠心分析	超遠心分析法
	製剤	卵アルブミン含量	ELISA 法
	製剤	オボムコイド含量	ウェスタンブロット法
	製剤	不純物分析	SDS-PAGE 法
	製剤	不純物分析	液体クロマトグラフ質量分析
	フェノキシエタノール (PE)	不純物分析	ガスクロマトグラフ質量分析
製剤の特性	製剤	電子顕微鏡観察	電子顕微鏡法
	製剤	粒度分布	動的光散乱法

3.3 試験結果

試験項目	試験結果
超遠心分析法	2010-2011 年シーズンと 2011-2012 年シーズンの型別の原液で差はなかった。
卵アルブミン含量	2010-2011 年シーズンと 2011-2012 年シーズンの化血研製剤では全てのロットが定量限界未満であり(定量限界: 0.8ng/mL)、WHO 基準 (10µg/mL 以下) よりはるかに少ないことが確認された。
オボムコイド含量	2010-2011 年シーズンと 2011-2012 年シーズンの化血研製剤で検出されなかった。
製剤の不純物分析 ～SDS-PAGE 法～	2010-2011 年シーズンと 2011-2012 年シーズンの化血研製剤でバンドパターンに差はなかった。
製剤の不純物分析 ～液体クロマトグラフ質量分析～	サイズ排除クロマトグラフィーは、2011-2012 年シーズン製剤で保持時間 23 分付近のピーク強度に差異が認められた。これを分取し、逆相クロマトグラフィーを用いた液体クロマトグラフ質量分析計でマスペクトル分析したところ、 $-C_2H_4O$ -基に相当する質量数が得られた。これは、エーテルスプリット化工程で用いるポリソルベート 80 に関連するピークと考えられた。
PE の不純物分析 ～ガスクロマトグラフ質量分析～	2010-2011 年シーズンに使用した PE と 2011-2012 年シーズンに使用した PE をガスクロマトグラフ質量分析で比較したところ、PE の純度は 2011-2012 年シーズンに使用した PE の方が高かった。

電子顕微鏡観察	2010-2011 年シーズンと 2011-2012 年シーズンの化血研製剤で差はなかった。
粒度分布	2010-2011 年シーズンと 2011-2012 年シーズンの化血研製剤で平均粒子径に差はなかった。

3.4 考察

2010-2011 年シーズンと 2011-2012 年シーズンの化血研製剤の不純物及び物理的・化学的性質を評価した結果、アナフィラキシーを発生すると考えられる不純物に差は認められなかった。また、有効成分の分子量やその分布等に差は認められなかった。

4. アナフィラキシー発生の原因調査 ②

化血研製剤と他社製剤との物理的・化学的性質の比較

4.1 試験目的

化血研製剤と他社製剤で不純物含量及び物理的・化学的性質を比較評価した。

4.2 試験方法

試験分類	試験対象	試験項目	試験方法
原材料及び製造工程由来の不純物	製剤	オボムコイド含量	ウェスタンブロット法
	製剤	DNA、RNA 含量	蛍光法
	製剤	重金属	ICP 発光分析
製剤の性状	製剤	粒度分布	動的光散乱法

4.3 試験結果

試験項目	試験結果
オボムコイド含量	全社の製剤で差はなかった。
DNA、RNA 含量	DNA については 1 社の製剤がやや低値であったが、他の 2 社の製剤とは差がなかった。RNA については全社の製剤で差はなかった。
重金属含量	アレルギー（IV型）の原因とされる重金属を含む 9 元素（Hg、Ni、Co、Cr、Sn、Pd、Al、Cu、Zn）を分析した。チメロサル含有製剤において Hg が検出されたが、それ以外の元素については全社の製剤で差はなかった。
粒度分布	化血研製剤の粒子径は、1 社の製剤と同程度であり、他の 2 社の製剤より大きい傾向にあった。

4.4 考察

他社製剤との不純物含量と物理的・化学的性質につき比較評価した結果、化血研製剤に特有の差異は確認されなかった。

5. アナフィラキシー発生の原因調査 ③

PE 含有の有無による化血研製剤の物理的・化学的性質の分析

5.1 試験目的

化血研製剤における PE 及びチメロサルと有効成分との相互作用及び安定性への影響を評価した。

5.2 試験方法

試験分類	試験対象	試験項目	試験方法
製剤の性状	製剤	円偏光二色性	CD スペクトル
	製剤	示差走査熱量分析	示差走査熱量分析法
	製剤	安定性試験	粒度分布、サイズ排除クロマトグラフィー、特異的 IgE 試験

5.3 試験結果

試験項目	試験結果
円偏光二色性 (CD)	PE を含む製剤と含まない製剤を調製し、CD スペクトルを測定した結果、PE の有無によるたん白質の高次構造の変化は認められず、PE が有効成分であるたん白質と相互作用がないことが確認された。
示差走査熱量分析 (DSC)	PE を含む製剤、チメロサルを含む製剤及び保存剤を含まない製剤を調製し、DSC を測定した結果、PE を含む製剤では変性温度が約 1℃低い値であったが、たん白質との相互作用はなく、この変化は可逆的であった。チメロサルを含む製剤は保存剤を含まない製剤と同じ変性温度であった。
安定性試験	PE を含む製剤、チメロサルを含む製剤及び保存剤を含まない製剤を調製し、30℃保存で安定性への影響を評価した。 粒度分布：PE を含む製剤では経時的に平均粒子径が大きくなる傾向が認められたが、チメロサルを含む製剤では認められなかった。 サイズ排除クロマトグラフィー：保存剤の違いによる変化及び経時的な変化は認められなかった。 特異的 IgE 抗体試験：アナフィラキシーを発症した患者血清を用いて特異的 IgE 抗体を測定したが、保存剤の違いによる変化及び経時的な変化は認められなかった。

5.4 考察

円偏光二色性 (CD) と示差走査熱量分析 (DSC) で添加剤と有効成分との特異的相互作用の有無を評価し、有効成分と PE に相互作用がないことが確認された。一方、安定性試験の結果、PE を含む製剤では平均粒子径が大きくなる傾向が認められたが、アナフィラキシーを発症した患者血清を用いた特異的 IgE 抗体測定では経時的な変化は認められなかった。

6. アナフィラキシー発生の原因調査 ④

生物活性の分析

6.1 試験目的

複数の評価系を用い、化血研製剤のアナフィラキシー誘導活性を評価した。

6.2 試験方法

試験対象	試験項目	試験方法
原液、製剤 (保存剤の有無)	マウス IgE 産生試験	マウスに各種抗原、製剤を投与し IgE 産生の有無を ELISA 法にて測定
原液、製剤 (PE の有無)	ヒト好塩基球活性化試験	2011-2012 年シーズンの化血研製剤を接種したボランティアの血液を用いた好塩基球活性化試験
製 剤	サイトカイン (IL-1 β) 誘導活性	培養細胞をインフルエンザ HA ワクチンで刺激し、 産生された IL-1 β を測定

6.3 試験結果

試験項目	試験結果
マウス IgE 産生試験	BALB/c マウス及び ICR マウスを化血研各種抗原 (型別の原液)、化血研製剤及び他社製剤を用いてアラム有無で感作し、血中の IgE 濃度を測定した。 ・アラム有無に関係なく、IgE が産生された。 ・型別の原液で感作しても、IgE 濃度に差はなかった。 ・PE を含有することで、IgE 濃度が増加する傾向は認められなかった。 ・保存剤 (PE、チメロサル) の違いによる IgE 濃度に差はなかった。 ・化血研製剤と他社製剤で IgE 濃度に差はなかった。
ボランティア血液を用いた好塩基球活性化試験	化血研所内健康成人ボランティア 96 名(年齢: 中央値 35 歳、23-62 歳)の血液を用いて、2011-2012 年シーズンの化血研製の型別原液及び化血研製剤に対する好塩基球の活性化能を測定した結果、PE の有無にかかわらず、96 名全てで好塩基球の活性化は認められなかった。
インターロイキン-1 β (IL-1 β) 誘導活性	2010-2011 年シーズンと 2011-2012 年シーズンの化血研製剤及び他社製剤で IL-1 β 産生活性は認められなかった。

6.4 考察

マウス及びヒトでのアナフィラキシー発症と関連する IgE や好塩基球活性化反応を化血研製の型別の原液、化血研製剤及び他社製剤につき評価した結果、化血研製剤特有の反応は確認されなかった。

7. アナフィラキシー発生の原因調査 ⑤

国立病院機構三重病院の臨床研究におけるアナフィラキシー副反応の原因調査

7.1 試験概要

国立病院機構三重病院では、臨床研究として、アナフィラキシー反応を起こした患者について、血清及び血液を用いた特異的 IgE 抗体産生試験や好塩基球活性化試験を行い、化血研製剤によるアナフィラキシー原因追求の研究が行われた。

3月25日時点での成績は以下の通り。

7.2 試験結果

試験分類	試験結果
アナフィラキシー患者血清を用いた特異的 IgE 抗体産生試験	<ul style="list-style-type: none">・ ブライトン分類でアナフィラキシーに該当するアナフィラキシー陽性者 11 例(年齢 2-7 歳)全例でワクチン抗原に対する特異的 IgE 抗体が検出された。・ アナフィラキシー陰性者 7 例(年齢 2-5 歳)では、陽性者と比較していずれも低値であった。・ ワクチン抗原(4 所社ワクチン及び化血研製単抗原 H1、H3、B)のいずれに対しても特異的 IgE 抗体は検出された。どの抗原に強く反応するかは個人差があり、一定の傾向は認められなかった。・ PE そのものに対する特異的 IgE 抗体は検出されなかった。
アナフィラキシー患者血液を用いた好塩基球活性化試験	<ul style="list-style-type: none">・ 特異的 IgE 抗体陰性患者血液ではワクチン刺激により CD203c の発現・増加は認められなかったが、陽性患者では全例増加した。・ PE が添加されることにより CD203c の発現量が増加する症例が認められた。・ インフルエンザワクチン低濃度での刺激では、PE 入りインフルエンザワクチンで刺激すると、インフルエンザワクチン単独よりも CD203c の発現量が増加する症例が認められた。・ PE を含まない化血研製剤と他社製剤による刺激での CD203c の発現では特に差は認められなかった。・ PE 単独刺激による CD203c の増加は認められなかった。・ 化血研製剤も他社製剤もチメロサル添加は、少なくとも CD203c の発現を増強する方向にはなかった。

7.3 考察

アナフィラキシー患者ではインフルエンザワクチン抗原に特異的 IgE 抗体が産生されていたが、化血研製の原液や製剤と他社製剤との明確な差は認められなかった。

一方、好塩基球活性化試験では、PE 添加により CD203c 発現量が増加する患者が認められた。

チメロサル添加は CD203c 発現量を増加させる傾向は認められなかった。

8. 結果のまとめ

- 1) 不純物及び物理的・化学的分析では 2009-2010 年シーズンと 2010-2011 年シーズンの化血研製剤で、明確な差は認められず、他社製剤との比較においても明確な差は認められなかった。
- 2) PE 単独では、CD203c の発現量の増加はなく、また、特異的 IgE 抗体も検出されなかった。
- 3) PE を含む製剤は経時的に平均粒子径が大きくなる傾向が認められた。
- 4) マウスを用いた IgE 産生試験では PE を含有することの影響は確認されなかった。
- 5) アナフィラキシー発生患者の血清中にワクチン抗原に対する特異的 IgE 抗体が検出された。どの抗原に反応するかは個人差があり、明確な傾向は認められなかった。
- 6) アナフィラキシー発生患者の血液を用いた好塩基球活性化試験では、PE を含有することによって CD203c の発現量が増加する症例が認められた。また、化血研製剤も他社製剤もチメロサルを含むことに、少なくとも CD203c の発現の増強作用は認められなかった。

9. 化血研の 2012-2013 年シーズンのインフルエンザ HA ワクチンの製造供給に関する方針

PE 単独では、アナフィラキシーを惹起する作用は認められなかったが、

- 1) 現行の PE を含有する化血研製剤において、一部のアナフィラキシーを発症した患者の血液を用いた成績で、アナフィラキシーを惹起する可能性が示唆されたこと。
- 2) アナフィラキシーを発症した患者の血液を用いた成績で、チメロサルを低容量含有する製剤ではアナフィラキシーを増強する所見は認められなかったこと。
- 3) 化血研では、保存剤としてチメロサルを低容量含有するインフルエンザ HA ワクチンを 2007 年度まで供給した実績があること。

以上の理由から、PE を含有する化血研製剤におけるアナフィラキシーの発生には、PE とインフルエンザ HA ワクチン成分との相乗作用など不明の点があることから、化血研は、2012-2013 年シーズンのインフルエンザ HA ワクチンは、保存剤としてチメロサルを低容量含む製剤「インフルエンザ HA ワクチン“化血研”」に変更することとする。

CD203c と好塩基球活性化試験について

【CD203c】

- CD203c は、ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase (E-NPP) ファミリーに属する膜型酵素である。
- ヒトの末梢血好塩基球とマスト細胞の細胞膜上に発現し、高親和性 IgE 受容体の架橋により細胞膜上に発現増強する。
- ハチ毒や雑草花粉アレルギー患者では、抗原刺激により CD203c の発現が増強する。またラテックスアレルギーの診断では CD203c は感度 75%、特異度 100%であり、アレルギー性疾患の診断指標として注目されている。

【好塩基球活性化試験】

- 好塩基球はマスト細胞と同様に IgE 受容体を持ち、結合している特異的 IgE 抗体にアレルゲンが架橋することによって活性化する。
- 好塩基球特異的マーカーCD203c は、好塩基球の活性化によって細胞表面での発現増強を起こす。
- 好塩基球活性化試験は CD203c を指標として、アレルゲンによる好塩基球の活性化をフローサイトメーターで測定して解析するもので、アレルギー反応におけるエフェクター細胞としての好塩基球を直接的に評価する検査法である。

検索条件等

- ・各事象名で報告された症例数を抽出
- ・「アナフィラキシー」と報告された症例はアナフィラキシーのシートにまとめてあり、他の事象のシートには入っていない
- ・同一症例で複数の事象が報告されている症例は、それぞれの事象の表に重複してカウントされている（アナフィラキシー症例には複数の事象は報告されていない；アナフィラキシーのみ）
- ・2007～2010年は10月1日～翌年9月30日まで、2011年は2011年10月1日～2012年3月31日までの集計
- ・Thi:チメロサル含有、TF:フェノキシエタノール含有

アナフィラキシー(2007/10/01～2012/03/31)

旧接種量		2007 Thi 季節性	2008 TF 季節性	2009 TF 季節性	2010 TF 新型3価	2011 TF (新型3価)	新接種量
0.2mL	1歳					1(0)	0.25mL
	2歳		2(2)	1(0)		1(1)	
	3歳	2(2)		1(1)*		10(9)	0.5mL
	4歳	1(1)	2(0)	3(3)	2(1)	3(3)	
	5歳		1(1)			7(2)	
0.3mL	6歳			1(0)		5(2)	0.5mL
	7歳				1(1)	4(1)	
	8歳		1(1)			2(2)	
	9歳					3(2)	
	10歳						
	11歳				1(0)		
	12歳						
	12歳以下 小計	3(3)	6(4)	6(4)	4(2)	35(21)	
0.5mL	13歳～19歳		1(1)	1(1)	2(0)		0.5mL
	20代	1(1)	1(1)			2(1)	
	30代			1(0)		1(1)	
	40代				1(0)		
	50代				1(1)	1(1)#	
	60代	1(1)	1(0)		1(0)	1(1)	
	70代					1(0)	
	80代				1(1)		
	90代						
	不明			1(1)		1(0)	
	13歳以上 小計	2(2)	3(2)	3(2)	6(2)	7(4)	
	全年齢 合計	5(5)	9(6)	9(6)	10(4)	42(25)	

()内は重篤数

*季節性と新型の同時接種

#「ショック」で報告されたが、アナフィラキシー様であったためカウントした

蕁麻疹(2007/10/01~2012/03/31)

旧接種量		2007 Thi 季節性	2008 TF 季節性	2009 TF 季節性	2009 TF 新型1価	2010 TF 新型3価	2011 TF (新型3価)	新接種量
0.1mL	1歳未満	1			9		1	
	1歳	4		2	10		1	0.25mL
	2歳	1		2		2	5	
0.2mL	3歳	1	3	1	2	3	10	
	4歳		1	2	2		8	0.5mL
	5歳		1	1	8	1	8	
	6歳				3	4	4	
	7歳		5	1	1	1	3	
	8歳				2	1	2	
0.3mL	9歳			1	1	2	1	0.5mL
	10歳				3	1	1	
	11歳	1						
	12歳				1	2		
	12歳以下 小計	8	10	10	42	17	44	
	13歳~19歳	2		2	4		2	
	20代	2		2	24	5	1	
	30代				25	6		
	40代	1			20	6	2	
0.5mL	50代				8	3	1	0.5mL
	60代		2	1	7	5	1	
	70代	1			6	1	4	
	80代				4		2	
	90代				1	1		
	不明		2	1				
	13歳以上 小計	6	4	6	99	27	13	
全年齡 合計		14	14	16	141	44	57	

全身性皮疹、全身紅斑、全身性そう痒症(2007/10/01~2012/03/31)

旧接種量		2007	2008	2009		2010	2011	新接種量
		Thi 季節性	TF 季節性	TF 季節性	TF 新型1価	TF 新型3価	TF (新型3価)	
0.1mL	1歳未満						1	0.25mL
	1歳			1			2	
0.2mL	2歳				3		4	0.5mL
	3歳						1	
	4歳							
0.3mL	5歳					1	1	0.5mL
	6歳							
	7歳				1			
	8歳			1				
	9歳						1	
	10歳							
	11歳						1	
	12歳							
	12歳以下 小計	0	0	2	4	1	11	
0.5mL	13歳~19歳							0.5mL
	20代				7			
	30代				6		1	
	40代				1			
	50代				1	2	1	
	60代				3		1	
	70代				4	3		
	80代						1	
	90代							
	13歳以上 小計	0	0	0	22	5	4	
全年齢 合計		0	0	2	26	6	15	

咳嗽(2007/10/01~2012/03/31)

旧接種量		2007 Thi 季節性	2008 TF 季節性	2009 TF 季節性	2009 TF 新型1価	2010 TF 新型3価	2011 TF (新型3価)	新接種量
0.1mL	1歳未満						2	
	1歳						2	0.25mL
	2歳						1	
0.2mL	3歳				1		4	
	4歳				1		3	0.5mL
	5歳						3	
	6歳				1		2	
	7歳							
	8歳							
0.3mL	9歳						2	0.5mL
	10歳						1	
	11歳							
	12歳							
	12歳以下 小計	0	0	0	3	0	20	
	13歳~19歳							
	20代				3	1		
	30代				4			
	40代				6			
0.5mL	50代				1			
	60代				2			0.5mL
	70代							
	80代						1	
	90代							
	不明			1				
	13歳以上 小計	0	0	1	16	1	1	
	全年齡 合計	0	0	1	19	1	21	

喘鳴、喘息(2007/10/01~2012/03/31)

旧接種量		2007 Thi 季節性	2008 TF 季節性	2009 TF 季節性	2009 TF 新型1価	2010 TF 新型3価	2011 TF (新型3価)	新接種量
0.1mL	1歳未満							
	1歳							0.25mL
	2歳				2		2	
0.2mL	3歳						2	
	4歳						3	0.5mL
	5歳					1		
	6歳						2	
	7歳							
0.3mL	8歳			1				
	9歳							0.5mL
	10歳							
	11歳							
	12歳							
	不明		1					
	12歳以下 小計	0	1	1	2	1	9	
	13歳~19歳							
	20代				3	1		
	30代				5			
	40代				7			
0.5mL	50代				4			0.5mL
	60代				4	1		
	70代				1			
	80代					1		
	90代							
	13歳以上 小計	0	0	0	24	3	0	
	全年齡 合計	0	1	1	26	4	9	

注射部位腫脹(2007/10/01~2012/03/31)

旧接種量		2007	2008	2009		2010	2011	新接種量
		Thi 季節性	TF 季節性	TF 季節性	TF 新型1価	TF 新型3価	TF (新型3価)	
0.1mL	1歳未満		1(1)				5(4)	0.25mL
0.2mL	1歳	2	2	2	2(2)	9(4)	9(5)	0.5mL
	2歳	2(1)	3	4(1)	2	4(2)	14(6)	
	3歳	3(1)	7(1)	1	6(1)	9(6)	13(5)	
	4歳	1	1	2(1)	2(2)	6(3)	31(11)	
	5歳	2(2)	1	1	3(1)	7(3)	17(11)	
0.3mL	6歳	1	1		2(1)	2(2)	11(4)	0.5mL
	7歳	1	2(2)	1	2	2(1)	6(3)	
	8歳		2		1(1)	2(1)	3(1)	
	9歳		1		1(1)	2(2)	2(1)	
	10歳	1	1	1	1	1	3(2)	
	11歳				1(1)			
	12歳							
	12歳以下 小計	13(4)	22(4)	12(2)	23(10)	44(24)	114(53)	
0.5mL	13歳~19歳				1		1	0.5mL
	20代	6(1)	1	1	10	3	2	
	30代	1	2	1	13(1)	12(1)	2	
	40代	3			7	5(1)	5	
	50代	1	3	2	4	10(2)	3	
	60代	1			1		2	
	70代				3	1(1)	4(2)	
	80代						2	
	90代			1				
	不明	12		3(1)	1	8	4(1)	
	13歳以上 小計	24(1)	6	8(1)	40(1)	39(5)	25(3)	
全年齢 合計		37(5)	28(4)	20(3)	63(11)	83(29)	139(56)	

()内は「肘を超える異常腫脹」

過敏症(2007/10/01~2012/03/31)

旧接種量		2007 Thi 季節性	2008 TF 季節性	2009 TF 季節性	2009 TF 新型1価	2010 TF 新型3価	2011 TF (新型3価)	新接種量
0.1mL	1歳未満							
0.2mL	1歳							0.25mL
	2歳							
	3歳							
	4歳							0.5mL
	5歳							
0.3mL	6歳							
	7歳							
	8歳							
	9歳							
	10歳							
	11歳							
	12歳							
	12歳以下 小計	0	0	0	0	0	0	
0.5mL	13歳~19歳							
	20代				3		1	
	30代				1	2		
	40代				1			
	50代							
	60代					1		
	70代				1			
	80代							
	90代							
		13歳以上 小計	0	0	0	6	3	1
全年齡 合計		0	0	0	6	3	1	

眼瞼紅斑、眼部腫脹、眼瞼浮腫、眼そう痒症(2007/10/01～2012/03/31)

旧接種量		2007 Thi 季節性	2008 TF 季節性	2009 TF 季節性	2009 TF 新型1価	2010 TF 新型3価	2011 TF (新型3価)	新接種量
0.1mL	1歳未満							
0.2mL	1歳				4			0.25mL
	2歳				3			
	3歳				2			0.5mL
	4歳							
	5歳							
0.3mL	6歳							0.5mL
	7歳							
	8歳				1			
	9歳							
	10歳				3			
	11歳							
	12歳							
	12歳以下 小計	0	0	0	13	0	0	
0.5mL	13歳～19歳				1			0.5mL
	20代					1		
	30代							
	40代						1	
	50代							
	60代							
	70代							
	80代							
	90代							
		13歳以上 小計	9	0	0	1	1	
全年齢 合計		0	0	0	14	1	1	

口唇浮腫、口唇腫脹、口腔浮腫(2007/10/01~2012/03/31)

旧接種量		2007 Thi 季節性	2008 TF 季節性	2009 TF 季節性	2009 TF 新型1価	2010 TF 新型3価	2011 TF (新型3価)	新接種量
0.1mL	1歳未満						1	0.25mL
0.2mL	1歳							0.5mL
	2歳							
	3歳							
	4歳							
	5歳							
0.3mL	6歳							0.5mL
	7歳							
	8歳							
	9歳							
	10歳						1	
	11歳							
	12歳							
	12歳以下 小計	0	0	0	0	0	2	
0.5mL	13歳~19歳							0.5mL
	20代							
	30代				1			
	40代					1		
	50代							
	60代			1				
	70代							
	80代							
	90代							
	13歳以上 小計	0	0	1	1	1	0	
全年齡 合計		0	0	1	1	1	2	

顔面浮腫、全身性浮腫、アレルギー性浮腫、喉頭浮腫、咽頭浮腫、血管浮腫(2007/10/01～2012/03/31)

旧接種量		2007	2008	2009		2010	2011	新接種量
		Thi 季節性	TF 季節性	TF 季節性	TF 新型1価	TF 新型3価	TF (新型3価)	
0.1mL	1歳未満							0.25mL
	1歳							
0.2mL	2歳		1					0.5mL
	3歳							
	4歳						1	
0.3mL	5歳							0.5mL
	6歳							
	7歳							
	8歳							
	9歳							
	10歳							
	11歳							
	12歳							
	12歳以下 小計	0	1	0	0	0	1	
0.5mL	13歳～19歳							0.5mL
	20代			1	2		1	
	30代				2			
	40代				2	2		
	50代							
	60代							
	70代							
	80代							
	90代							
	13歳以上 小計	0	0	1	6	2	1	
全年齢 合計		0	1	1	6	2	2	

血圧低下、ショック(2007/10/01～2012/03/31)

旧接種量		2007 Thi 季節性	2008 TF 季節性	2009 TF 季節性	2009 TF 新型1価	2010 TF 新型3価	2011 TF (新型3価)	新接種量
0.1mL	1歳未満							0.25mL
	1歳		1					
0.2mL	2歳							0.5mL
	3歳							
	4歳							
	5歳							
	6歳							
0.3mL	7歳							0.5mL
	8歳							
	9歳							
	10歳							
	11歳							
	12歳				1		1	
	12歳以下 小計		1		1		1	
0.5mL	13歳～19歳		1					0.5mL
	20代				2			
	30代				1	1		
	40代				1	1		
	50代				1	1	1	
	60代				1	1		
	70代			1	3	1		
	80代		1					
	90代							
	13歳以上 小計		2	1	9	5	1	
全年齢 合計		0	3	1	10	5	2	

呼吸困難(2007/10/01~2012/03/31)

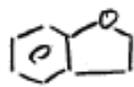
旧接種量		2007 Thi 季節性	2008 TF 季節性	2009 TF 季節性	2009 TF 新型1価	2010 TF 新型3価	2011 TF (新型3価)	新接種量
0.1mL	1歳未満							0.25mL
0.2mL	1歳							0.5mL
	2歳						1	
	3歳						1	
	4歳						1	
	5歳				1		1	
0.3mL	6歳							0.5mL
	7歳							
	8歳							
	9歳				1			
	10歳							
	11歳							
	12歳							
	12歳以下 小計				2		3	
0.5mL	13歳~19歳							0.5mL
	20代				2			
	30代				4	1	1	
	40代				1			
	50代				4			
	60代		1		3			
	70代				1			
	80代				1	1	1	
	90代				1			
		13歳以上 小計		1		17	2	
全年齡 合計		0	1	0	19	2	5	

GC/MSによる2-フェノキシエタノールの分析結果

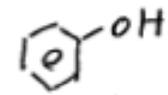
ピーク No.	保持時間 min.	化合物名	ピーク面積 百分率%	
			2010-2011ロット	2011-2012ロット
			Lot No.CDK3453	Lot No.STE4097
フェノキシエタノール	10.97	フェノキシエタノール	99.93	99.99
1	8.03	2,3-ジヒドロベンゾフラン	0.004	—
2	8.23	イソプレノール	0.016	—
3	10.13	ジイソプレノール	0.005	0.002
4	10.26	フェノール	0.037	—
5	10.69	フェノキシエチルアセート	0.004	—
6	11.10	トリオキシエタノール (置換位置不明)	—	0.005
7	12.58	フェノキシトキシエタノール	—	0.006
合計			100.0	100.0

分析した2ロットの純度は99.93%および99.99%であり、いずれも規格(99.0%以上)を満たしていた。2010-2011年シーズンと2011-2012年シーズンの比較では、後者で用いたロットの方が純度は高かった。検出される不純物のプロファイルは同等であった(7種類の不純物が検出された)が、含量は異なっていた。表中の“—”は、定量限界(0.002%)未満であることを示す。

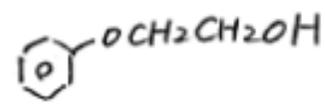
ピーク①
2,3-ジヒドロベンゾフラン $MW=120$



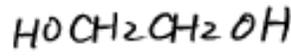
ピーク④
フェノール $MW=94$



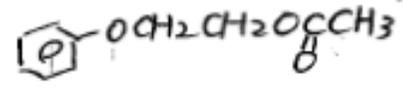
$MW=138$



ピーク②
エチレングリコール $MW=62$

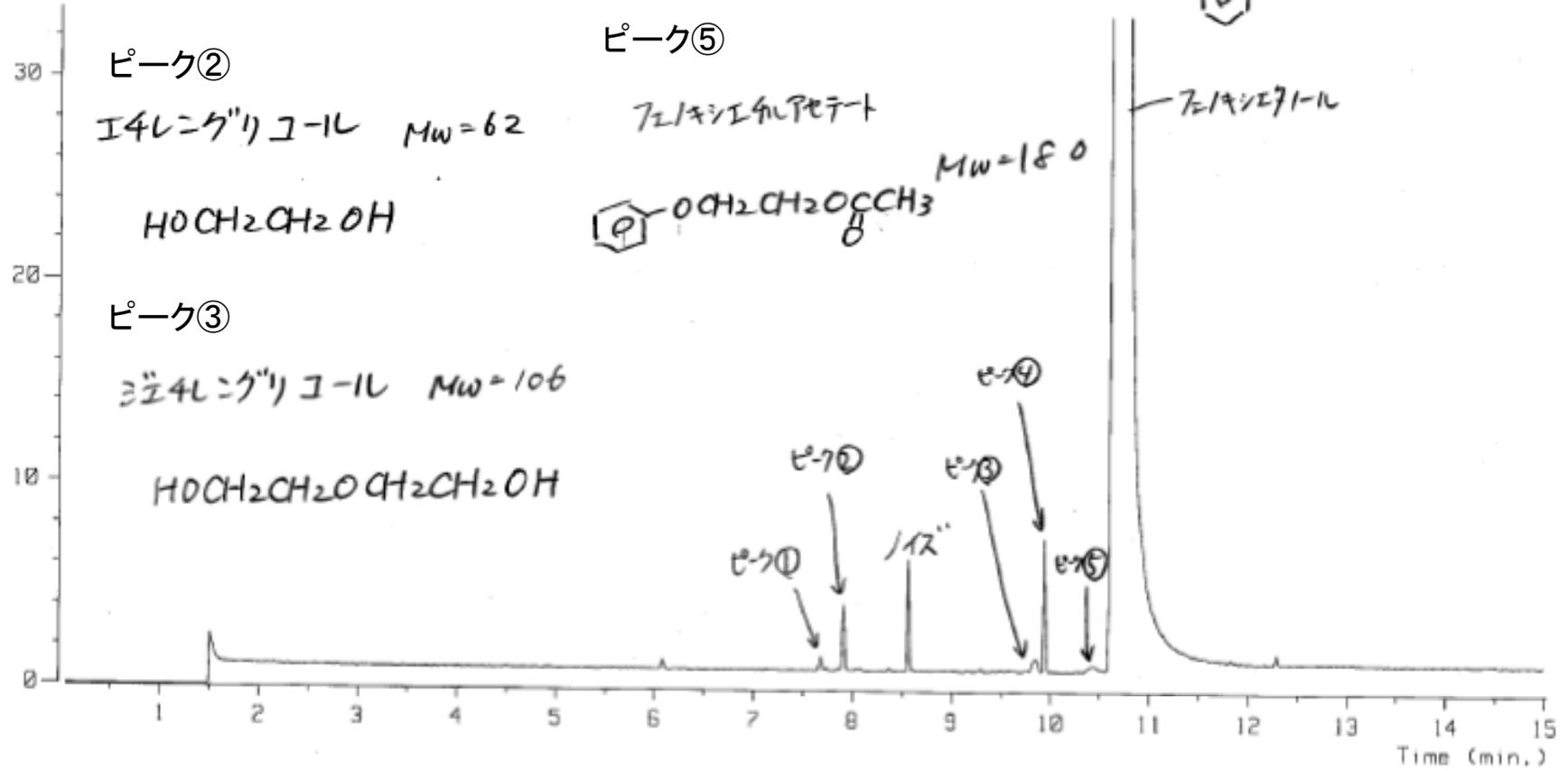


ピーク⑤
フェニルエチルエーテル $MW=180$



フェニルエチル

ピーク③
トリエチレングリコール $MW=106$



Lot No.CDK3453(2010-2011シーズン用ロット)

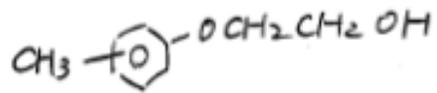
ピーク③

ジエチレングリコール $MW=106$



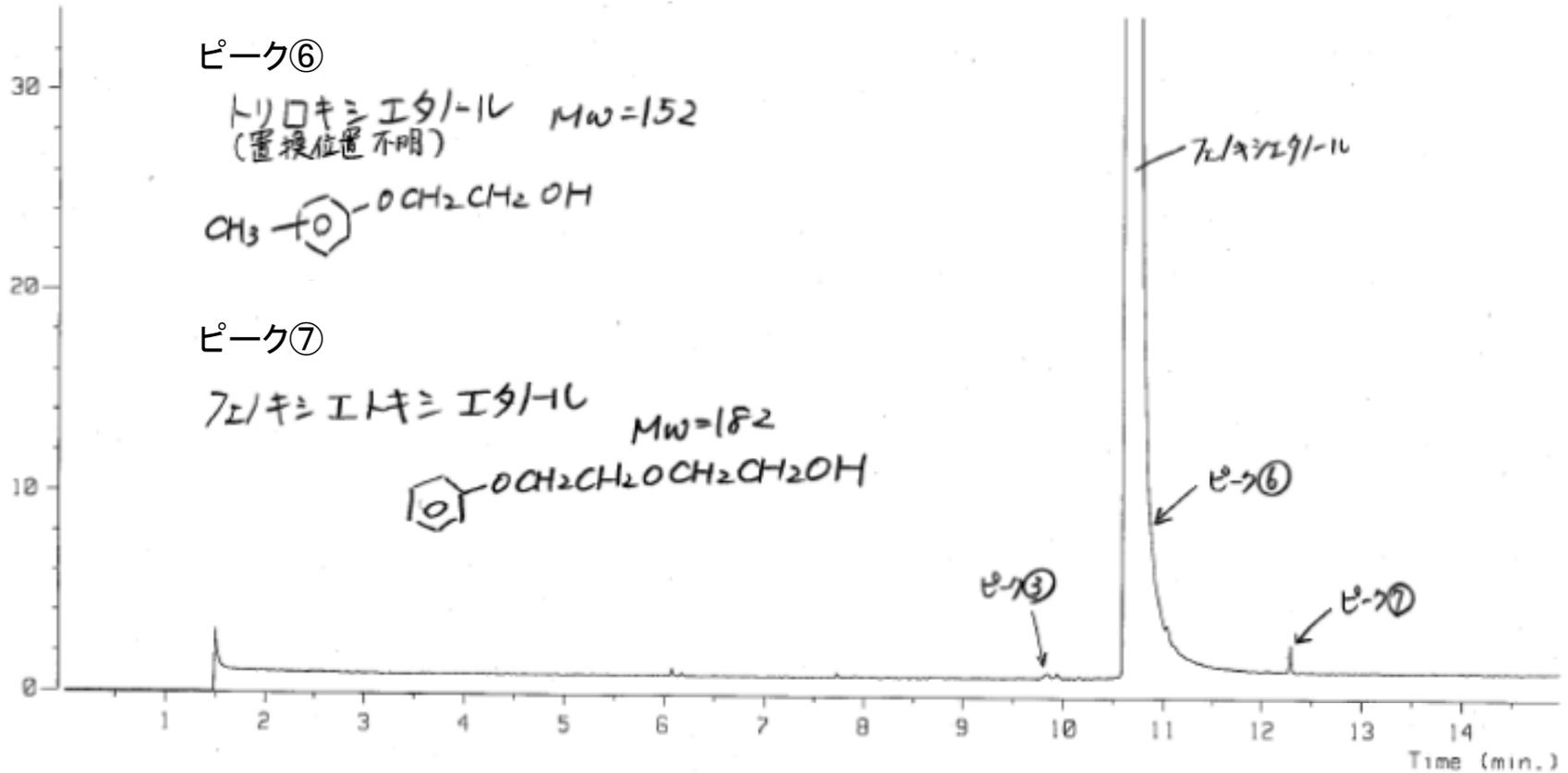
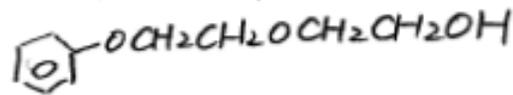
ピーク⑥

トリロキシエタール $MW=152$
(置換位置不明)



ピーク⑦

テトラキソキニエタール $MW=182$



Lot No. STE4097 (2011-2012シーズン用ロット)

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”
Influenza HA Vaccine “KAKETSUKEN”

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）

承認番号	16100EZZ01167
薬価収載	適用外
販売開始	1972年9月

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】

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

用法・用量に関連する接種上の注意

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

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、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、1 mL中に次の成分を含有する。

成分	分量
有効成分 (製造株)	各株のHA含量 (相当値)は 1株当たり 30 µg以上
添加物	0.01w/v%以下
	0.005 mg
	8.1 mg
	2.5 mg
	0.4 mg

3. 製剤の性状

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

pH：6.8～8.0

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約1

【効能・効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

【用法・用量】

6ヶ月以上3歳未満のものには0.25 mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5 mL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、0.5 mLを皮下に、1回又はおよそ1～4週間の間隔をおいて2回注射する。

【接種上の注意】

1. 接種要注者（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。
- 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
 - 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
 - 過去にけいれんの既往のある者
 - 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
 - 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
 - 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

- 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。
- 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。
- 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。
- 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

6ヶ月以上13歳未満の小児66例を対象とした臨床試験において皮下2回接種したときの副反応は、6ヶ月以上3歳未満では38例中14例(36.8%)、3歳以上13歳未満では28例中18例(64.3%)であった。主な副反応は、6ヶ月以上3歳未満で注射部位紅斑7例(18.4%)、注射部位腫脹5例(13.2%)、3歳以上13歳未満で注射部位紅斑11例(39.3%)、注射部位疼痛9例(32.1%)、注射部位腫脹5例(17.9%)、注射部位熱感5例(17.9%)であった。²⁾

(1) 重大な副反応

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

(2) その他の副反応

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

びれ感等を認めることがあるが、通常、2~3日中に消失する。

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

5) **眼障害** (頻度不明) : ぶどう膜炎があらわれることがある。

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

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

<3歳以上13歳未満: 0.5 mL>

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

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、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。²⁾⁴⁾

7. 小児等への接種

低出生体重児、新生児又は6ヶ月未満の乳児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 接種時の注意

(1) 接種用器具

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディス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】

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))0.5 mL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。⁶⁾

2. 小児に対する臨床成績²⁾

6ヶ月以上13歳未満の日本人健康小児66例を対象として、本剤を6ヶ月以上3歳未満には0.25 mL/回、3歳以上13歳未満には0.5 mL/回を、21日(±7日)間隔で2回皮下接種した。1回目接種後及び2回目接種後の免疫原性の結果は以下のとおりであった。

免疫原性結果

<6ヶ月以上3歳未満:0.25 mL:38例>

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

<3歳以上13歳未満:0.5 mL:28例>

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

※ HI抗体については、EMAのガイダンス²⁾を参照

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

欧州医薬品庁(EMA)の季節性不活化インフルエンザワクチンの毎年の製造株変更時の安全性及び有効性の評価に関するガイダンス(CPMP/BWP/214/96)²⁾において、有効性(予防効果)と相関する免疫原性の評価基準が定められており、この基準を用いて免疫原性の評価を行ったところ、いずれの接種用量においても2回接種後では3株全てで評価基準を3

項目中1項目以上満たした。ただし、接種用量0.25 mLのうち、6ヶ月以上1歳未満(23例)のサブグループにおいては、B型株で評価基準を3項目とも満たさなかった(抗体陽転率17.4%(4例)、GMT変化率2.3、抗体保有率17.4%(4例))。

【薬効薬理】⁸⁾

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3ヶ月続くことが明らかになっている。基礎免疫を持っている場合は、ワクチン接種群における有効な抗体水準は、3ヶ月を過ぎても維持されているが、基礎免疫のない場合には、効果の持続期間が1ヶ月近く短縮される。

【取扱い上の注意】

1. 保存時

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

2. 接種前

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

3. 接種時

(1)冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用する。

(2)一度針をさしたものは、貯法(遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存)に従って保存し、当日中に使用する。

【包装】

瓶入1 mL:1本

【主要文献】

- 1)Versluis, D.J.et al.:Antiviral Res. suppl. 1 289,1985
- 2)化血研社内資料:臨床試験(小児対象試験),2011
- 3)Birth Defects and Drugs in Pregnancy, 1977
- 4)山口晃史ほか:感染症学雑誌 84(4)449, 2010
- 5)庵原俊昭ほか:新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザHAワクチンの免疫原性に関する臨床試験総括報告書(社内資料)
- 6)神谷 齊ほか:厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業),総合研究報告書(平成9年~11年度),インフルエンザワクチンの効果に関する研究
- 7)The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for proprietary medicinal products(CPMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. 1-18, 1997 (CPMP/BWP/214/96)
- 8)根路銘国昭:ワクチンハンドブック(国立予防衛生研究所学友会編) p.130,1994

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

一般財団法人 化学及血清療法研究所 営業管理部
〒860-8568 熊本市大窪一丁目6番1号
TEL 096(345)6500

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