

【接種上の注意】改訂のお知らせ

生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品

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

平成24年7月
デンカ生研株式会社
アステラス製薬株式会社

この度、標記添付文書の「接種上の注意」に関する記載を下記のとおり改訂致しましたので、ご案内申し上げます。

ご使用に際しては、添付文書の各項を十分ご覧頂きますようお願い申し上げます。

なお、今後とも弊社製品のご使用にあたって副作用・感染症等をご経験の際には、弊社MRまでご連絡下さいますようお願い申し上げます。

◆ 改訂箇所（改訂内容の詳細は下記をご参照願います。）

【接種上の注意】を改訂しました。

「4. 副反応 (1) 重大な副反応」の項にネフローゼ症候群を追記しました。

◆ 改訂理由

平成24年7月10日付薬食安発0710第1号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知に従い、【接種上の注意】「4. 副反応 (1) 重大な副反応」の改訂を行いました。

本剤接種後に「ネフローゼ症候群」を発現した症例が集積され、報告症例の中には因果関係が否定できない重篤な症例があったことから、「重大な副反応」の項にネフローゼ症候群を記載し、注意喚起することとしました。

◆ 改訂内容（下線部追加改訂箇所）

改訂後（ <u>追記</u> ）	改訂前
<p>【接種上の注意】</p> <p>4. 副反応 (1) 重大な副反応 1)～11) 省略（変更なし） 12) <u>ネフローゼ症候群（頻度不明）：ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</u></p>	<p>【接種上の注意】</p> <p>4. 副反応 (1) 重大な副反応 1)～11) 省略</p>

改訂添付文書を封入した製品は、下記の製造番号以降となります。
インフルエンザHAワクチン「生研」[製造番号450-A, B]

◆症例の概要
【ネフローゼ症候群】

患者		1日投与量 投与期間	副作用	備考
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男 10代	インフルエンザ 免疫 (なし)	0.5mL 1回	<p>ネフローゼ症候群</p> <p>接種日 インフルエンザHAワクチン接種。 接種約2週間後 全身倦怠感、むくみが出現し徐々に悪化。 接種23日後 近医受診、著明なタンパク尿と体重増加あり。 当院に入院、入院時10kgの体重増加と全身浮腫。 タンパク尿8~13g/日、総コレステロール 566mg/dL、血清タンパク3.6g/dL、血清アルブ ミン1.37g/dLにて、ネフローゼ症候群と診断。</p> <p>接種24日後 経皮腎生検。 接種30日後 プレドニゾロン40mg/日にて開始。 その後徐々にタンパク尿減少。</p> <p>接種38日後 プレドニゾロンの使用に若干の改善を認めて いるが、タンパク尿4~6g/日にて治療中である。</p> <p>接種53日後 タンパク尿陰性化。 接種76日後 プレドニゾロン漸減の上、タンパク尿陰性の まま退院。</p> <p>接種175日後 プレドニゾロン10mg/日の時点で再燃。 接種178日後 第2回入院。タンパク尿3~6g/日、プレドニゾ ロン20mg/日に増量の上、メチルプレドニゾ ロンによるパルス療法。</p> <p>接種185日後 退院。 接種193日後 タンパク尿改善せず、第3回入院。メチルプレ ドニゾロンによるパルス療法の上、プレドニ ゾロン40mg/日に増量。</p> <p>接種205日後 タンパク尿陰性化。 接種224日後 退院外来加療とする。 接種237日後 プレドニゾロン35mg/日にてタンパク尿陰性。</p>	不明

臨床検査値

検査値 (単位)	接種23日後	接種29日後	接種36日後	接種178日後	接種233日後
赤血球数 (×10 ⁴ /mm ³)	530	509	514	482	508
ヘモグロビン量 (g/dL)	16.7	15.9	16.3	15.6	16.4
ヘマトクリット値 (%)	46.4	44.8	45.1	45.8	47.5
白血球数 (/mm ³)	8490	5760	12940	6130	9770
好中球 (%)	80.1	66.5	70.3	65.3	67.4
好酸球 (%)	1.4	1.0	0.3	1.5	0.2
好塩基球 (%)	1.1	2.6	0.5	0.7	0.5
単球 (%)	2.4	4.0	4.9	1.8	4.8
リンパ球 (%)	15.0	25.9	24.0	30.7	27.1
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	34.6	37.7	43.1	28.5	26.5
AST(GOT) (IU/L)	64	25	34	15	25
ALT(GPT) (IU/L)	79	24	49	13	64
ALP (IU/L)	370	316	332	227	264
総ビリルビン (mg/dL)	0.36	0.33	0.41	0.40	0.60
BUN (mg/dL)	14.6	12.9	14.1	14.9	13.8
血清クレアチニン (mg/dL)	0.89	1.05	1.03	0.88	0.90
総コレステロール (mg/dL)	566	568	564	228	227
尿蛋白 (g/日)	9.0	7.6	0.9	6.5	0

併用薬：なし

【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）。

【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) 本剤は添加物としてチメロサル（水銀化合物）を含有している。チメロサル含有製剤の投与（接種）により、過敏症（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。
- (4) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

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60例を対象とした臨床試験において皮下2回接種したときの副反応は、6ヶ月以上3歳未満では30例

中16例（53.3%）、3歳以上13歳未満では30例中28例（93.3%）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11例（36.7%）、注射部位熱感5例（16.7%）、注射部位硬結5例（16.7%）、鼻咽頭炎5例（16.7%）、注射部位腫脹4例（13.3%）、注射部位疼痛4例（13.3%）、注射部位そう痒感3例（10.0%）、鼻漏3例（10.0%）、3歳以上13歳未満で注射部位紅斑25例（83.3%）、注射部位熱感21例（70.0%）、注射部位腫脹19例（63.3%）、注射部位疼痛18例（60.0%）、注射部位そう痒感15例（50.0%）、注射部位硬結11例（36.7%）、鼻漏5例（16.7%）、鼻咽頭炎4例（13.3%）、倦怠感3例（10.0%）、頭痛3例（10.0%）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、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(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。
- 12) ネフロローゼ症候群（頻度不明）：ネフロローゼ症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

- 1) 過敏症：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、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：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。

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>

	5%以上	0.1～5%未満
過 敏 症	－	蕁麻疹
全身症状	発熱	倦怠感
局所反応 (注射部位)	紅斑、熱感、硬結、 腫脹、疼痛、そう痒感	蒼白
消 化 器	下痢、ウイルス性胃腸炎	－
呼 吸 器	鼻咽頭炎、鼻漏、 上気道の炎症	気管支炎
皮 膚	－	湿疹
そ の 他	－	ヘルパンギーナ、膿痂疹

小児対象臨床試験における副反応発現率（皮下2回接種）
 <3歳以上13歳未満>

	5%以上	0.1～5%未満
全身症状	倦怠感	－
局所反応 (注射部位)	紅斑、熱感、腫脹、疼痛、 そう痒感、硬結、小水疱	－
消 化 器	－	下痢、腹痛、 嘔吐、食欲減退
呼 吸 器	鼻漏、鼻咽頭炎	喘息
精神神経系	頭痛	－

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^{3)、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) 接種時

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用いる。
- 2) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 3) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 4) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2) 接種部位

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

医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) に医療用医薬品の添付文書情報が掲載されますので、あわせてご参照下さい。

お問い合わせ先 **デンカ生研株式会社 薬事部 安全管理課**
 T E L 0250-42-7202 (ダイヤルイン) F A X 0250-43-3789

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

製造販売元
 **デンカ生研株式会社**
 新潟県五泉市南本町一丁目2番2号