

承認番号	22100AMX01834000
薬価収載	適用外
販売開始	

生物由来製品  
劇薬  
処方せん医薬品<sup>注)</sup>  
ウイルスワクチン類  
生物学的製剤基準

## 沈降インフルエンザワクチン(H5N1株) (エジプト株)

販売名：沈降インフルエンザワクチンH5N1「ビケン」

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：製造日から15箇月（最終有効年月日は外箱等に表示）

注)注意－医師等の処方せんにより使用すること

＊本剤は、「新型インフルエンザ等対策政府行動計画」上のプレパンデミックワクチンである。

### 【製法の概要及び組成・性状】

#### 1. 製法の概要

本剤は、厚生労働省より指定されたインフルエンザウイルス株をホスホマイシンナトリウム、ゲンタマイシン硫酸塩、ミノサイクリン塩酸塩及びジベカシン硫酸塩とともに発育鶏卵で増殖させ、得られたウイルスを採取し、ろ過法、超遠心法等で精製し、ホルマリンで不活化した後、免疫原性を高めるために水酸化アルミニウムゲルに吸着させ不溶性とした液剤である。なお、本剤における上記抗生物質の推定残存濃度は、いずれも12.5pg(力価)/mL未満である。

#### 2. 組成

本剤は、1mL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)	不活化インフルエンザウイルス A/Egypt/N03072/2010(H5N1) (IDCDC-RG29)	HA含量(相当値) 30μg
等張化剤	塩化ナトリウム	8.0mg
緩衝剤	リン酸二水素カリウム リン酸水素ナトリウム水和物	0.4mg 2.5mg
免疫補助剤	水酸化アルミニウムゲル(アルミニウム換算)	0.3mg
保存剤	チメロサール	0.008mg
安定剤	ホルマリン(ホルムアルデヒド換算)	0.0138mg 以下

#### 3. 性状

本剤は不溶性で、振り混ぜるとき均等に白濁する液剤である。

pH：6.8～8.0

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.0 ± 0.2

### 【効能又は効果】

本剤は、新型インフルエンザ(H5N1)の予防に使用する。

### 【用法及び用量】

通常、0.5mLをおよそ3週間の間隔をおいて、筋肉内もしくは皮下に2回注射する。

### 【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)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及び本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のもの、ホスホマイシンナトリウム、ゲンタマイシン硫酸塩、ミノサイクリン塩酸塩、ジベカシン硫酸塩に対して、アレルギーを呈するおそれのある者
- (4)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
- (5)予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (6)過去にけいれんの既往のある者
- (7)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
- (8)間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
- (9)上記に掲げる者のほか、予防接種を行うに際し、注意を要する状態にある者

#### ＊2. 重要な基本的注意

- (1)本剤は、「新型インフルエンザ等対策政府行動計画」上のプレパンデミックワクチンである。「新型インフルエンザ等対策ガイドライン（予防接種に関するガイドライン）」に準拠して使用すること。
- (2)本剤は、免疫原性は確認されており、新型インフルエンザに対する防御あるいは症状の低減が期待できるが、臨床的な有効性はまだ評価されていない。
- (3)小児では発熱の副反応発現率が高いことが報告されている。（臨床成績の項参照）
- (4)被接種者又はその保護者に、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。
- (5)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。
- (6)本剤は添加物としてチメロサール（水銀化合物）を含有

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)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<sup>1)</sup>

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

### \*4. 副反応

第I相試験において筋肉内2回接種による副反応は20例中19例（95.0%）54件であった。

主な副反応は、注射部位の局所症状では**疼痛**13例（65.0%）、**紅斑**6例（30.0%）、**腫脹**4例（20.0%）、全身症状では**倦怠感**3例（15.0%）、**頭痛**2例（10.0%）、臨床検査では**単球百分率増加**11例（55.0%）、**好酸球百分率増加**2例（10.0%）であった。

また、第I相試験及び第II/III相試験において皮下2回接種による副反応は170例中157例（92.4%）930件であった。

主な副反応は、注射部位の局所症状では、**紅斑**140例（82.4%）、**疼痛**118例（69.4%）、**そう痒感**104例（61.2%）、**腫脹**91例（53.5%）、**熱感**78例（45.9%）、全身症状では、**倦怠感**22例（12.9%）であった。

#### (1) 重大な副反応（類薬）

以下は、インフルエンザHAワクチンの添付文書に記載されている重大な副反応情報である。

1) **ショック、アナフィラキシー**（0.1%未満）：**ショック、アナフィラキシー**（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

2) **急性散在性脳脊髄炎（ADEM）**（0.1%未満）：**急性散在性脳脊髄炎（ADEM）**があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に**発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等**があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。

3) **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）、 $\gamma$ -GTP、Al-Pの上昇等を伴う**肝機能障害、黄疸**があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

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。

#### (2) その他の副反応

第I相試験の筋肉内接種における全観察期間中の副反応

	5%以上	
局所症状（注射部位）	疼痛、紅斑、腫脹、熱感	
精神神経系	頭痛	
血液	単球百分率増加、好酸球百分率増加	
肝臓	AST(GOT)増加、LDH増加	
腎臓	BUN増加	
消化器	血中アミラーゼ増加	
その他	倦怠感、CRP増加、筋骨格硬直、CK(CPK)増加	

第I相試験及び第II/III相試験の皮下接種における全観察期間中の副反応

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状（注射部位）	紅斑、疼痛、そう痒感、腫脹、熱感、硬結	筋力低下、内出血、無力症、刺激感、知覚異常、発疹、関節運動障害、湿疹
精神神経系	頭痛	傾眠
血液	単球百分率増加	白血球数増加、好酸球数増加、白血球数減少、好中球数増加、好中球百分率増加
呼吸器	—	鼻漏、咽喉頭疼痛、鼻閉、鼻咽頭炎、咽頭扁桃炎、咽頭紅斑
肝臓	—	T-BIL増加
腎臓	—	尿中血陽性
過敏症	—	そう痒症
その他	倦怠感、CRP増加*、CK(CPK)増加*	発熱、悪寒、熱感、耳鳴、関節痛、筋骨格硬直

※第I相試験のみの検査項目

## 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接種しないことを原則とし、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。

## 7. 小児等への接種

小児への接種に関する安全性は確立していない。

また、3歳未満の小児については、本剤 0.5mL の接種経験がない。

## 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プレイ製品を用いる。
- 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

- 1) 接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。
- 2) 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。
  - (a) 神経走行部位を避けること。
  - (b) 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、部位を変えて注射すること。

## 【臨床成績】

### 1. 成人に対する臨床試験成績

第Ⅰ相試験では、健康成人男性志願者（各群 20 例、計 40 例）を対象に、本剤を、3 週間±1 日間の間隔で 2 回、皮下接種あるいは筋肉内接種した。また、第Ⅱ/Ⅲ相試験では、健康成人志願者（150 例）を対象に、本剤を、3 週間±7 日間の間隔で 2 回、皮下接種した。本剤接種前後の抗体価を中和法により測定し、抗体陽転率を算出した。抗体陽転の判定基準は、インフルエンザ A 型ウイルス（H5N1）に対する中和抗体価が 40 倍以上かつ接種前の抗体価からの 4 倍以上の上昇とした。免疫原性の概要は以下のとおりである。

第Ⅰ相試験及び第Ⅱ/Ⅲ相試験における抗体陽転率

評価時期	第Ⅰ相試験		第Ⅱ/Ⅲ相試験
	皮下接種	筋肉内接種	皮下接種
1回接種後	68.4% (13/19)	75.0% (15/20)	36.0% (54/150)
2回接種後	78.9% (15/19)	95.0% (19/20)	70.9% (105/148)

### 2. 小児に対する臨床試験成績<sup>2),3)</sup>

健康小児（6ヶ月以上 20歳未満）を対象として、沈降インフルエンザワクチン（H5N1 株）0.1、0.25 または 0.5mL を 3 週間間隔で 2 回、皮下接種または筋肉内接種した。接種後の免疫原性及び安全性の概要は以下のとおりであった。

#### (1)免疫原性

用法用量群（14 群）全体での 2 回目接種後の中和抗体陽転率（中和抗体価が 40 倍以上かつ接種前の抗体価から 4 倍以上の上昇）は 66.7%～100.0% であった。

#### (2)安全性

本臨床試験では本剤及び他社製品の 2 つの異なる製剤が用いられ、接種後の主な副反応の発現率は、局所反応（注射部位）が 62.0%（116 例/187 例）及び 59.9%（112 例/187 例）であり、発熱（37.5℃以上）が 59.4%（111 例/187 例）及び 46.0%（86 例/187 例）であり、重篤な副反応はみられなかった。発熱の年齢及び接種量別の発現率は下表のとおりであり、1 回目接種後の発現率が高かった。

また、39.0℃以上の発熱は 1 回目接種後が 24.1%（45 例/187 例）及び 13.4%（25 例/187 例）、2 回目接種後が 0.0%（0 例/184 例）及び 0.5%（1 例/183 例）であった。全期間における 13 歳未満の小児の発熱（39.0℃以上）の発現率は、28.0%（45 例/161 例）及び 16.3%（26 例/160 例）であり、13 歳以上の小児では 0.0%（0 例/26 例）及び 0.0%（0 例/27 例）であった。

臨床試験において認められた発熱（37.5℃以上）の副反応発現率（小児）

本剤

接種経路	0.1mL		0.25mL		0.5mL		小計
	筋肉内	皮下	筋肉内	皮下	筋肉内	皮下	
1 回目接種量	0.1mL	0.1mL	0.25mL	0.25mL	0.5mL	0.5mL	
2 回目接種量	0.1mL	0.25mL	0.25mL	0.5mL	0.5mL	0.5mL	
6ヶ月～3歳未満	66.7% (2/3)	88.9% (8/9)	60.0% (3/5)	70.6% (12/17)	-	-	73.5% (25/34)
3歳～7歳未満	0.0% (0/3)	22.2% (2/9)	0.0% (0/5)	41.2% (7/17)	-	-	26.5% (9/34)
7歳～13歳未満	-	22.2% (2/9)	-	60.0% (6/10)	10.0% (1/10)	75.0% (30/40)	69.0% (40/58)
13歳～20歳未満	-	0.0% (0/9)	-	0.0% (0/9)	22.2% (2/9)	20.8% (5/24)	12.3% (7/57)
	-	0.0% (0/9)	-	10.0% (1/10)	0.0% (0/10)	7.9% (3/38)	6.0% (4/67)
	-	-	-	-	-	19.2% (5/26)	19.2% (5/26)
	-	-	-	-	-	0.0% (0/26)	0.0% (0/26)

枠中上段：1 回目接種後、枠中下段：2 回目接種後

他社製品

1回目 接種量	0.1mL	0.1mL	0.25mL		0.25mL		0.5mL		小計
2回目 接種量	0.1mL	0.25mL	0.25mL		0.5mL		0.5mL		
接種経路	筋肉内	筋肉内	皮下	筋肉内	筋肉内	皮下	筋肉内		
6ヶ月～ 3歳未満	75.0% (3/4)	64.3% (9/14)	80.0% (4/5)	75.0% (12/16)	-	-	-	71.8% (28/39)	
	0.0% (0/4)	15.4% (2/13)	0.0% (0/5)	18.8% (3/16)	-	-	-	13.2% (5/38)	
3歳～ 7歳未満	-	40.0% (4/10)	-	55.6% (5/9)	50.0% (5/10)	40.0% (2/5)	68.2% (15/22)	55.4% (31/56)	
	-	20.0% (2/10)	-	11.1% (1/9)	10.0% (1/10)	25.0% (1/4)	5.0% (1/20)	11.3% (6/53)	
7歳～ 13歳未満	-	27.3% (3/11)	-	30.0% (3/10)	0.0% (0/10)	-	47.1% (16/34)	33.8% (22/65)	
	-	9.1% (1/11)	-	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)	-	0.0% (0/34)	1.5% (1/65)	
13歳～ 20歳未満	-	-	-	-	-	-	7.4% (2/27)	7.4% (2/27)	
	-	-	-	-	-	-	3.7% (1/27)	3.7% (1/27)	

枠中上段：1回目接種後、枠中下段：2回目接種後

【薬効薬理】

臨床試験において、本剤を2～4週間間隔で2回接種することにより、インフルエンザウイルス(H5N1)に対する中和抗体の上昇が70.9%～95.0%で認められた。

本剤をマウスに2回接種することにより、本剤と同じ抗原性の強毒株インフルエンザウイルス(H5N1)の感染に対して発症防御することが報告されている<sup>4)</sup>。また、同様の試験において、本剤と異なる抗原性の強毒株インフルエンザウイルス(H5N1)に対する中和抗体価も誘導し、感染に対してもウイルス増殖を抑制するとともに発症防御することが報告されている<sup>5)</sup>。

以上のことから、本剤を接種することにより感染したウイルスの増殖が抑制され、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る。

【取り扱い上の注意】

1. 接種前

- (1)誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。
- (2)使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入、その他の異常がないかを確認すること。

2. 接種時

- (1)冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用する。特に本剤は沈降しやすいので、吸引に際してはそのつどよく振り混ぜること。
- (2)一度針をさしたものは、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) 神谷 齊 沈降不活化プレパンデミック全粒子インフルエンザワクチンの健康小児を対象とした臨床試験。厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究 治験推進研究事業「沈降不活化インフルエンザワクチン(H5N1株)」)平成21年度総括研究報告書
- 3) Kamiya H. Immunogenicity and Safety Evaluation of H5N1 Influenza Vaccines in Japanese Healthy Children. Poster session presented at: 49th ICAAC; 2009 Sep 12-15; San Francisco, USA
- 4) 国立感染症研究所ウイルス第3部 NIBRG-14 ワクチンを用いたマウス免疫・攻撃試験とその結果 平成18年12月22日 細菌製剤協会内部資料
- 5) 二宮 愛 新型インフルエンザウイルスに対するワクチンのマウスにおける有用性の検討。厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「新型インフルエンザ用ワクチンの有効性・安全性確保に関する研究」)平成18年度分担研究報告書

【文献請求先】

一般財団法人 阪大微生物病研究会 学術課  
〒565-0871 吹田市山田丘3番1号  
電話 0120-280-980

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター  
〒541-8505 大阪市中央区北浜2-6-18  
電話 0120-753-280