

## 貯法：

遮光し、凍結を避け、  
2～8℃に保存すること

## 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  
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)

## 注意—特例承認医薬品

## ウイルスワクチン類

承認番号	22200AMX00249000
薬価収載	適用外
販売開始	2010年2月
国際誕生	2009年11月

## 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


**NOVARTIS**

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 (0.25mL) 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 3.75μg (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ピタン 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 1.98mg
	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 0.033mg
チメロサール 0.025mg	

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週間の間隔を置いて筋肉内に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。
- (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42例（42%）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。（本剤の承認された用法及び用量は、【用法及び用量】の項参照）（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<sup>(注1)</sup>）：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<sup>(注1)</sup>）：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<sup>(注1)</sup>）：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<sup>(注1)</sup>）：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<sup>(注1)</sup>）：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<sup>(注1)</sup>）：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<sup>(注1)</sup>）：AST（GOT）、ALT（GPT）、 $\gamma$ -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<sup>(注1)</sup>）：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 <sup>(注1)</sup>	5%以上	1%～5%未満
局所症状（注射部位） <sup>(注2)</sup>	—	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 <sup>(注2)</sup>	—	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及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用品を用いる。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。承認時までには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<sup>1), 2)</sup>

評価項目	20～49歳		50～60歳	
	3.75 $\mu$ g+ 半量MF59	7.5 $\mu$ g+ 全量MF59	3.75 $\mu$ g+ 半量MF59	7.5 $\mu$ g+ 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%
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 $\mu$ g+ 半量MF59	7.5 $\mu$ g+ 全量MF59	3.75 $\mu$ g+ 半量MF59	7.5 $\mu$ g+ 全量MF59
1 回接種後	N=20	N=20	N=30	N=31
抗体陽転率	55.0%	65.0%	63.3%	80.6%
抗体保有率	55.0%	65.0%	63.3%	80.6%
抗体変化率	5.71	9.25	7.77	13

### 外国臨床試験 (3.75 $\mu$ g+半量MF59)<sup>3), 4)</sup>

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】

本剤とは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。<sup>5)</sup> 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。<sup>6)</sup>

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。

## 【取り扱い上の注意】

- (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。
- (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



(01)

「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

93569-D00000



