

## 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 回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



## 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国内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ていません。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。2007/2008 年シーズンには 2 万回接種分が出荷されました。
- 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、通常ほとんどの副反応が通常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。

## 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 = 99
抗体陽転率	55.0%	63.3%	77.8 %
抗体保有率	55.0%	63.3%	79.8%
抗体変化率	5.71	7.77	13
2 回接種後	-	-	N = 98
抗体陽転率	-	-	95.9%
抗体保有率	-	-	96.9%
抗体変化率	-	-	34

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。5%以上に認められた症状は、局所反応では注射部位疼痛 163 名 (82%)、注射部位紅斑 33 名 (17%)、注射部位硬結 19 名 (10%)、注射部位腫脹 15 名 (8%)、注射部位斑状出血 13 名 (7%)、全身反応では疲労 51 名 (26%)、頭痛 47 名 (24%)、けん怠感 23 名 (12%)、悪寒 17 名 (9%)、悪心 13 名 (7%)、筋肉痛 12 名 (6%)、関節痛 12 名 (6%)、発汗 11 名 (6%) 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。

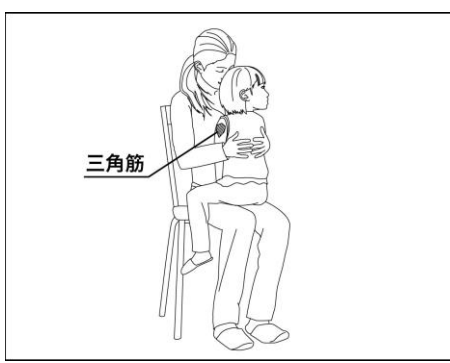
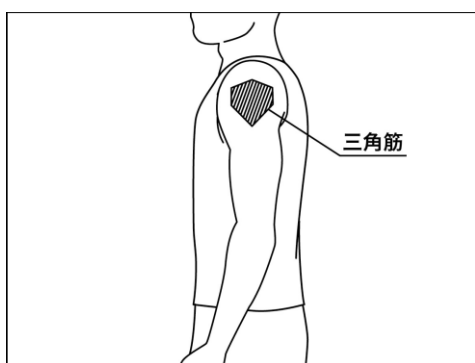
国内臨床試験に参加した 3～19 歳の 101 名中、本ワクチン 1 回接種後 7 日以内に、局所反応が 83 名 (82%)、全身反応が 42 名 (42%) に認められました。なお、本試験は、現在、試験結果の検討を行っているため、最終結果が得られ次第情報を更新します。

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。(副反応を除くその他の有害事象に関しては、3 歳～19 歳ではなく、6 ヶ月～19 歳のデータです。)

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 6mL バイアル製剤から **0.25mL** 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 回接種分の採取が可能です。24 回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します。
- 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。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。
  - 4) 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願います。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いたします。
  - 2) 神経走行部位への接種は避けていただくようお願いいたします。



- 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いたします。
- 被接種者が以下に該当すると認められる場合には、本ワクチンの接種を控えていただくようお願いいたします。
    - 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当な状態にある方
- 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、基礎疾患を有する方及び小児の方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) 過去に痙攣の既往のある方
  - 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
- 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くようお願いします。
  - 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。
  - 6) 自己免疫疾患を有する方への接種にあたっては、使用経験が少ないため、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ご検討ください。なお、重篤で急性な自己免疫疾患にかかっている方は接種を受けることが適当でない者とされ、自己免疫疾患にかかっている方のうち、ステロイドや免疫抑制剤、生物学的製剤を使用されている方は、接種の適否を慎重に判断するとされています。

## 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<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	—	—

	頻度不明 <sup>注1)</sup>	5%以上	1%～5%未満
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>

2009年12月時点、スイス及びドイツにおいて416万回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。



## 7. 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	2010 年 1 月 20 日
承認番号	22200AMX00249000
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以内に使用すること※
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。

## 8. 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 $\mu$ 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	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

## 9. 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	JANコード	RSSコード 販売包装単位	RSSコード 調剤包装単位
6mL × 10バイアル	 4 987443 336315	 (01)14987443336312	 (01)04987443336308
6mL × 1バイアル	 4 987443 337244	 (01)14987443337241	

包装	HOT 番号	YJコード	供給開始ロット	供給開始予定時期
6mL × 10バイアル	1820782010102	631340SA1022	501011A	2010年2月上旬
6mL × 1バイアル	1820782010101		504011A	2010年2月中旬

## 10. バイアル・個装ケースサイズ等一覧

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			
6mL × 10バイアル	42	21.25	45×45×113	250×242×162	20個
6mL × 1バイアル			42×32×50	386×185×184	80個 〔10個入無地 中函×8〕

医薬品医療機器情報提供ホームページ

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



FCC001AA (N004)  
2010年02月作成