

平成21年12月24日

ノバルティス社製新型インフルエンザワクチンの輸入に関するスイス・ドイツ調査結果について

我が国が、輸入を予定しているノバルティス社の新型インフルエンザワクチン（以下、「Celtura」（スイスでの販売名）という。）が、スイスにて接種が開始されたことから、接種状況等について、我が国における特例承認の審査及び当該製剤の接種の参考とする目的で下記の日程にて調査を実施した。

1. 行程及び訪問先について

- 12月21日 スイス連邦医薬品庁（ベルン市）、ベルン市内のワクチン接種医療機関2カ所
- 12月22日 ノバルティス・ワクチン事業部（ドイツ・マールブルク市）

2. 出張者

- (1) 佐藤大作 医薬食品局安全対策課安全使用推進室長
- (2) 江浪武志 健康局結核感染症課課長補佐
- (3) 長谷川浩一 医薬品医療機器総合機構安全部薬剤疫学課長

3. 調査報告のポイント

- (1) スイスの医療機関での接種状況については、接種を行っている2カ所の医療機関を訪問し、Celturaを含む新型インフルエンザワクチンの接種が医療現場でも行われている状況を確認した。訪問した医療機関において、特にCelturaでの重大な安全性や供給の問題はなかった。なお、スイスではCelturaは単回投与用シリンジ製剤が供給されていた。
- (2) スイス連邦政府における承認審査及び安全対策を通じて得られたデータから、Celturaの安全性についても、季節性ワクチンでの副反応の内容、臨床試験での副反応の内容と同等であること、現時点において重篤な副反応のリスクは新型インフルエンザの合併症のリスクを上回らないというスイス政府の評価の内容について、スイス連邦医薬品庁及びスイス連邦公衆衛生局の職員から実地に確認した。
- (3) ノバルティス（マールブルク市）においては、市販後の副反応情報の収集・評価体制についての調査を行い、ノバルティスが必要な情報をスイス当局と変わらずに入手、評価していることを確認した。現時点では、安全性上問題となる情報は確認されていない。また、欧州で単回投与用シリンジ製剤が供給されていることについては、マルチドーズバイアルの充填工場における品質管理の確認のスケジュールが遅れていた状況（スイス承認時）によるものであることを確認した。

注）医薬品医療機器総合機構から充填工場を含む製造工程の品質管理等についての実地調査を実施したところであり、大きな問題は報告されていない。

(参考資料)

4. 報告内容概要

(1) スイスでの接種医療機関二カ所（ベルン市内）の訪問

- 訪問した医療機関では、実際に Celtura が接種されているのを確認した。
- スイスでは Celtura は、単回投与用シリンジ製剤が供給されていたが、訪問医療機関では、11月当初の接種開始時には接種希望者が多かったため、むしろ、広い年齢層で1回接種として承認されていた GSK 社製のマルチドーズバイアルの Pandemrix が好まれていた。スイスではこれまで季節性ワクチンでのマルチドーズバイアルの使用経験はないが、現場での混乱はなかった。
- 一方、接種者がこの2週間減少傾向にあり、このため、単回投与用シリンジ製剤が好まれる傾向があり、Celtura の接種も進んでいた。
- いずれの医療機関でも、あらかじめ、ワクチンの副反応を含む説明書を配布し、予診票に接種者に記入させ、状態に異常がない場合は、医師を介さず看護師が接種していた。
- 市内中心の医療機関では、予約を取らなくとも接種者が集まっている事例、個人開業医では通常の基礎疾患での受診者をリストアップし、彼らに電話をかけ接種を呼びかけている事例もあった。
- 接種者への対応は、医療機関において診療と接種の時間帯を分け、感染者の来院が多い診療中心の時間帯以外の時間帯に接種するような対応を行っていた。
- スイス国内の新型ワクチン3種類について接種した印象は季節性ワクチンと違いはないとの意見であり、副反応については、3つのワクチンで違いはないという意見と、印象として Celtura において局所反応が少ないのではないかとの意見もあった。
- アナフィラキシー等の接種後のケアを行うため、医療機関での10分間の休憩対応を行う施設があった。訪問した医療機関いずれも、アナフィラキシーの経験はなかった。

(2) スイス政府訪問

- スイス連邦医薬品庁 (Swissmedic) は、医薬品の承認審査、安全対策を実施。スイス連邦公衆衛生局 (FOPH) は予防接種施策を実施。Swissmedic と FOPH はそれぞれ独立した機関である。
- スイスにおいては、定点観測により、新型インフルエンザの流行のピークをちょうど超えたところと分析されている。季節性では9割以上が65歳以上の死亡であるが、H1N1においては、80%が65歳未満であり、全国民の15-35%が感染したと推定されている。また、新型ワクチンの接種率は、最大でも全国民の3割程度と分析されている。
- 新型インフルエンザワクチンの優先接種については、11月はじめより、以下の優先順位で接種事業をスタートしたが、11月23日に優先接種の限定を解除し、一般のすべての希望者が受けられる。接種費用は州と連邦の予算及び国民健康保険から払われ、国民及び住民は無料で接種が受けられる。
 - 1. 患者と接触する医療機関従業員及び6ヶ月以下の乳児のいる職員
 - 2. 妊婦（第二期からが望ましい）及び母親（分娩後最初の4週間）

- 3. 6ヶ月～64歳で、慢性心・肺疾患（特に先天性心異常、心不全、喘息、膿疱性線維症）、肺・心臓や腎臓に影響のある慢性代謝性疾患（糖尿病等）、腎不全、血液又は免疫不全疾患
 - 4. 未熟児（妊娠第33週前又は1,500g以下で出産）、流行期に6-24ヶ月の乳児
 - 5. 2-4人の集団で（同一家屋で）6ヶ月以下の乳児と密接な接触のある者
 - 6. 65歳以上で慢性疾患を有する者。免疫を獲得することで利益を受ける者。
- ノバルティス社のCelturaは、スイス連邦医薬品庁（Swissmedic）により承認されたが、承認は、成人での臨床試験のみならず、H5N1 ワクチンでの臨床試験を含む他のワクチンでの経験等に基づくものである。

	承認	審査方式
Pandemrix (D-PAN) (GSK)	H21. 10. 30	優先審査
Focetria (Novartis) 鶏卵由来・アジュバント	H21. 10. 27	EMEAの審査結果を受け入れ
Celtura (Novartis) 日本輸入と同一の内容 (細胞培養・アジュバント)	H21. 11. 13	優先審査

- 年間のワクチンの副反応報告は、昨年が260件であるが、H1N1 ワクチンについては、接種開始1ヶ月で既に通常の報告の2倍近い件数となっている。毎週100件近い増となっている。

12/11 現在	供給量	副反応報告	死亡例
Pandemrix	157万ドーズ	312例	9例
Focetria	29万ドーズ	33例	
Celtura	98.5万ドーズ	15例	1例

- 新型インフルエンザワクチンの副反応報告制度では、通常の州を介した報告制度とは異なり、医療関係者は直接Web（「Paniflu」システム）でSwissmedicに報告する仕組みとされている。また、新型インフルエンザにおいて、薬事法に基づく、医療従事者の報告義務をかけたこと、マスコミの取り上げ方による関心の高さなどにより、例年よりも副反応報告の件数が多い状況となっているとのことである。（実際の接種者数は現時点でデータがないことに留意。Pandemrixは供給が先行したことにより、副反応報告数が多いと分析されている。）

スイス (新型インフルエンザ対策)			日本 (新型インフルエンザ事業)		
	重篤	非重篤		重篤	非重篤
未知	◎	◎	未知	◎	◎
既知	◎		既知	◎	◎

- これまでの市販後の副反応に関する医療機関からの報告では、スイスで流通する3つのワクチンについて、臨床試験での副反応や季節性ワクチンで見られた副反応と同様の内容のものが得られていることが確認されている。死亡については、いずれも重篤な基礎疾患を有する

者であり、Swissmedic は、ワクチンとの直接の因果関係はないとされている。

- スイスにおけるこれまでの副反応データからみて、Swissmedic 及び連邦公衆衛生局（FOPH）は、H1N1 ワクチンによる重篤な副反応のリスクは、H1N1 インフルエンザによる合併症のリスクよりも小さいと分析している。
- 厚生労働省及びPMDAの調査団は、Celtura の安全性に関し、承認審査及び市販後安全対策が適切にスイスにおいて行われていることを、スイス政府の担当職員から実地に確認した。

（3）ノバルティス社・ワクチン事業部訪問

- 市販後の副反応報告体制について
 - 副反応報告については、世界中の当局、医療機関その他からの報告が一括してデータベースで管理されており、ノバルティスの日本法人との連携体制も構築されていた。
 - Celtura については、スイス当局やドイツ国内でノバルティス社員に対して接種した後に発生した副反応報告について処理されており、定期的な評価が行われていることを確認した。ノバルティス社が有するスイスの情報は、スイス当局で把握されている情報と異なっていないことが示された。
- 製品の品質管理について
 - Celtura は、ドイツの一部及びスイスでは、現在、単回接種用シリンジ製剤が供給されている。マルチドーズバイアルの供給の遅れは、スイスでの承認時には、マルチドーズバイアルの充填等に関する品質管理の確認が計画どおり進まなかったこと等によるものであった。

（参考）PMDAから、マルチドーズバイアルの充填工程を含む製造の品質管理等の実地調査を実施したところであり、大きな問題は報告されていない。