

平成22年2月

新型インフルエンザワクチン
アレパンリックス(H1N1)筋注
医療従事者の皆様へ
ご説明資料

第2版

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

はじめに

本剤は「緊急措置」として薬事法第14条の3で規定する特例承認¹⁾の制度が適用された薬剤であり、有効性・安全性に関する情報(アジュバントの使用や凝集等)は引き続き収集中である。このため、使用前には添付文書並びに本文書の記載内容をよく読み、被接種者への十分な注意喚起を行う。

1. 名称

アレパンリックス (H1N1) 筋注 [海外の名称: Arepanrix (H1N1)]

2. 会社

グラクソ・スミスクライン株式会社

3. 特記事項

- 本剤は用時調製が必要な製剤であり、抗原製剤と専用混和液との2つのバイアルの内容物を混合した後に使用する。
- 専用混和液はAS03と呼ばれる免疫増強剤(アジュバント)を含有する製剤である。
- 抗原製剤と専用混和液を混合して得られた混合物(5mL)は、成人及び10歳以上の小児の場合には10回接種分、6ヵ月以上10歳未満の小児の場合には20回接種分のワクチンである。
- 本剤は筋肉内へ注射する製剤である。

4. 製法の概要

本剤は、ワクチン製造用A型インフルエンザウイルス株を発育鶏卵で増殖させ、得られたウイルスを精製し、紫外線照射及びホルムアルデヒド処理により不活化した後、ショ糖密度勾配遠心法等により精製濃縮する。さらにデオキシコール酸ナトリウムにより処理してHA画分浮遊液とした後、デオキシコール酸ナトリウムを除去し、チメロサルを添加し希釈調製した液剤である。

なお、本剤の製造工程でウシ(以下に示す日本の生物由来原料基準を満たさない原産国を含む)またはヒツジの胆汁由来のデオキシコール酸ナトリウムを使用している。TSE(伝達性海綿状脳症)を発症するリスクを完全に排除することはできないが、この成分は欧州医薬審査庁のガイドラインを遵守して製造されているため、理論的なリスク評価上はその可能性は極めて低いもの

¹⁾ 疾病のまん延等を防止するため緊急の使用が必要な医薬品について、日本と同等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について、通常の承認の手続きを簡素化して承認する制度

と考えられる。

本剤の製造で使用しているウシにつき日本の基準を満たさない原産国：カナダ、チリ、エクアドル、メキシコ、南アフリカ、米国及びベネズエラ

5. 用法・用量

成人及び10歳以上の小児：

抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その0.5mLを1回、筋肉内に注射する。

6ヵ月以上10歳未満の小児：

抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その0.25mLを1回、筋肉内に注射する。

なお、他の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日以上間隔をおいて本剤を接種する。

6. 有効性・安全性

国産の新型インフルエンザワクチンの効果については、現在、国内で使用されている季節性インフルエンザワクチンと同様、重症化や死亡の防止について一定の効果があると期待されるが、感染防止に対しては効果が保証されるものではない。また、極めてまれではあるが、重篤な副反応も起こり得る。海外で製造された本剤についても、国産の新型インフルエンザワクチンと同程度の効果が期待できるが、AS03と呼ばれる国内で初めて使用される免疫増強剤（アジュバント）が使われている。これは一日でも早く多くのワクチンを供給するために、1回の接種に必要なワクチンの主要成分（抗原）の量を減らすことと、ワクチンの効き目を高めるために使われている。

この免疫増強剤の主成分はトコフェロール（ビタミンE）、スクワレン（サメ肝油）及びポリソルベート80（乳化剤）である。免疫増強剤を含む本剤は、有効性と安全性を検討する国内外の臨床試験が実施されているものの、本剤を広く一般の人達に接種した場合の安全性には未知の部分がある。

なお、本剤の抗原製剤バイアル内に直径1mm以下の白色のわずかな沈殿または浮遊物が観察されることがあるが、これは本剤の抗原の性質に由来して生ずる内因性の凝集物である。国内外で実施された臨床試験に使用した本剤にもこのような凝集物は認められている。凝集物の有無によって本剤の有効性と安全性を直接比較した結果は得られていない。しかしながら、国外で実施された本剤及びPandemrixTM²⁾の臨床試験、並びに国内で実施された本剤の臨床試験成績から両剤の有効性と安全性は類似しており、凝集物が効果及び安全性に影響を与えるという知

²⁾ 製造場所、製造方法及び処方本剤と異なり、また、凝集物が認められなかった新型インフルエンザワクチン（H1N1のHA抗原3.75µg+アジュバントAS03）

見は得られていない。なお、臨床試験では例数が限られていることから、発生頻度の低い有害事象についての影響は明確ではなく、調査を継続的に実施している。また、国内に供給される抗原製剤の凝集物について定量的に評価を行う方法を、現在検討している。

もし1mmを超える白色の沈殿または浮遊物が抗原製剤に認められた場合、またはガラス片・ゴム片などの明らかな異物がどちらかのバイアル内に認められる場合には、バイアルは使用せずにグラクソ・スミスクライン株式会社 (GSK 社) に連絡する。

本剤に関する異常毒性否定試験の用量検討において、モルモット及びマウスで急性毒性 (死亡、肝障害、出血を伴う循環不全、胸水貯留を伴う炎症反応) が発現したことが報告されているが、これは過剰な用量 (体重換算した場合、ヒトへの接種量の1000倍以上に相当) の腹腔内投与における試験系の結果であり、本剤の毒性評価としては適切ではない試験系である。また、臨床試験成績、EUでの使用実績 (類似製剤 [Pandemrix™] を使用)、カナダでの使用実績等を踏まえると薬事食品衛生審議会では承認にかかわる問題ではないと評価されている。

7. 接種

調製方法

調製は以下の手順で行う。

- ① 混合する抗原製剤及び専用混和液は同じカートンに入っているバイアルを使用し、別カートンの抗原製剤または専用混和液と混合しない。
- ② ゴム栓の破損を防ぐため、抗原製剤及び専用混和液を混合前に室温に戻し (少なくとも15分間以上室温に置いておくことが推奨される)、よく振り混ぜ、外観に異常がないこと、またガラス片やゴム片等の明らかな異物を含まないことを確認する。
- ③ 抗原製剤バイアルの側面に最初に吸引する日時を記載する。その後、キャップを外し、混合用注射筒・注射針で白濁した専用混和液を吸引して、抗原製剤の入ったバイアルに加える。
- ④ この混合物を泡立てない程度に振り混ぜると、白濁する乳白色となる。
- ⑤ 得られた混合物は、10回接種分 (成人及び10歳以上の小児の場合)、または20回接種分 (6ヵ月以上10歳未満の小児の場合) のワクチンとなる (5mL)。本剤の混合は接種直前に行い、一度調製したものは、凍結を避けて冷蔵または常温にて保存して、24時間以内に使用する。
- ⑥ 使用前によく振り混ぜ、接種用注射筒・注射針で1回接種分0.5mL (成人及び10歳以上の小児の場合)、または0.25mL (6ヵ月以上10歳未満の小児の場合) を吸引する。接種分を吸引する際には毎回異物が含まれないことを確認する。なお、混合液は接種前に室温に戻す (少なくとも15分間以上室温に置いておくことが推奨される)。
- ⑦ 接種後、注射筒、注射針は医療廃棄物として廃棄する。

接種方法

接種は以下の部位に対する筋肉内注射により行う。

- ① 1歳以上は原則として上腕三角筋部とする。
- ② 1歳未満の小児に接種する際の筋肉部位は、原則として大腿前外側部（上前腸骨棘と膝蓋骨を結ぶ中点付近で、線よりやや外側）とする。
- ③ 臀部への筋肉内接種は一般的に合併症が多いことから、臀部への接種は極力避ける。

なお、使用する注射針の推奨ゲージは以下の通りである。

混合用注射針	23G
接種用注射針	23-25G

*20ゲージの注射針をバイアルに刺入した際に、ゴム栓が破損しバイアル内に混入したとの報告が海外であったため、注射液の調製には必ず推奨されたゲージの注射針を用いる。

また、注射針の長さについては、米国Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)の推奨等を参考に、被接種者の年齢や体重に応じて筋肉注射に適したものを使用する。

接種後、接種したワクチンとそのロットナンバーの記録を残しておくため、製品に同封されているロットシールを、予診票（被接種者用）、予診票（医療機関控え）及びカルテに貼付する。

接種を控えるべき方

次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種が受けられない。

- ① 明らかに発熱がある。
- ② 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかである。
- ③ 過去にインフルエンザワクチンの接種を受けて、アナフィラキシーを起したことがある。
なお、他の医薬品投与を受けてアナフィラキシーを起したことがある方は、接種を受ける前に医師が判断する。
- ④ 上記に掲げる方の他、予防接種を行うことが不適切な状態であると判断した場合。

接種上の注意について

次のいずれかに該当する者は、健康状態や体質等をよく確認した上で接種を行う。

- ① 心臓病、腎臓病、肝臓病や血液の病気などの方。
- ② 発育が遅く、医師、保健師の指導を受けている方。

- ③ カゼなどのひきはじめと思われる方。
- ④ 予防接種を受けたときに、2日以内に発熱、発しん、じん麻疹などのアレルギーを疑う異常が見られた方。
- ⑤ 薬の投与または食事(鶏卵、鶏肉など)で皮膚に発しんが出たり、体に異常をきたしたことがある方。
- ⑥ 今までに痙攣を起したことがある方。
- ⑦ 過去に本人や近親者で検査によって免疫状態の異常を指摘されたことがある方。
- ⑧ 気管支喘息のある方。

妊婦、基礎疾患を有する者及び小児について

- ① 妊婦または妊娠している可能性のある婦人への本剤の接種は推奨されない。
- ② 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。

自己免疫疾患を有する者について

自己免疫疾患を有する者への接種にあたっては、使用経験が少ないので、危険性と有益性を評価したうえで本剤接種の妥当性を検討する。なお、重篤で急性な自己免疫疾患にかかっている者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者のうち、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者は、基礎疾患を有する者として接種の適否を慎重に判断するとされている。

ワクチンの接種を受けたあと30分間は、急な副反応が起きることがある。アナフィラキシーなどまれだが重篤かつ緊急的対応が必要な副反応は、接種後30分以内に生じることが多く、また、血管迷走神経反射が起こることがある。接種に対しては、その時間は医療機関にとどまるなど指導し、医師とすぐに連絡をとれるようにさせる。また、ワクチン接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、接種後の体調管理をしっかり行い、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指導する。

8. 副反応

本剤の接種後には、副反応として、注射部位が一時的に赤くなる、腫れる、硬くなる、熱をもつ、痛くなる、かゆくなる、出血することがあるが、これらの症状は一般的に軽微であり、日常生活に支障をきたすほどの強さになる頻度は、臨床試験の結果では0-3%程度である。また、一時的に頭痛、疲れ、筋肉痛、関節痛、多汗、悪寒、発熱、リンパ節の腫れ、手足のしびれ、めまい、

胃腸症状(下痢、嘔吐・嘔気、腹痛、悪心など)、皮膚症状(発しん、じん麻疹、かゆみなど)、不眠症、なども起こることがある。一部の副反応の頻度は、国産ワクチンのようにアジュバントを含まないものと比較して高くなることが予想される。海外の類似製剤のデータでは、痛くなる、腫れる、頭痛、関節痛、筋肉痛などは、より高い頻度で起こるとされている。

類似製剤(Pandemrix™: H1N1のHA抗原3.75 µg+アジュバントAS03)を単回投与した場合とアジュバントなしのH1N1のHA抗原15 µgを単回投与した場合の因果関係の否定されない副反応の頻度は以下の通りである。

有害事象	Grade 3 ³⁾	AS03群	AS03無添加群
		n/N (%)	n/N (%)
疼痛	全て	57/63 (90.5)	23/65 (35.4)
	Grade 3	1/63 (1.6)	0/65 (0.0)
発赤	全て	1/63 (1.6)	0/65 (0.0)
	Grade 3	0/63 (0.0)	0/65 (0.0)
腫脹	全て	5/63 (7.9)	0/65 (0.0)
	Grade 3	0/63 (0.0)	0/65 (0.0)
疲労	全て	22/63 (34.9)	18/65 (27.7)
	Grade 3	0/63 (0.0)	1/65 (1.5)
頭痛	全て	17/63 (27.0)	11/65 (16.9)
	Grade 3	1/63 (1.6)	0/65 (0.0)
注射部位以外の関節痛	全て	7/63 (11.1)	4/65 (6.2)
	Grade 3	0/63 (0.0)	0/65 (0.0)
筋肉痛	全て	20/63 (31.7)	6/65 (9.2)
	Grade 3	1/63 (1.6)	0/65 (0.0)
戦慄	全て	6/63 (9.5)	4/65 (6.2)
	Grade 3	0/63 (0.0)	1/65 (1.5)
発汗増加	全て	6/63 (9.5)	7/65 (10.8)
	Grade 3	0/63 (0.0)	0/65 (0.0)
発熱	全て	0/63 (0.0)	0/65 (0.0)
	Grade 3	0/63 (0.0)	0/65 (0.0)

³⁾局所の特定有害事象は、Grade 0~Grade 3に分類された。Grade 3の定義は次のとおり。疼痛:安静時にひどく痛み、通勤や通学ができないなど日常の活動の妨げとなる、発赤・腫脹/硬結:長径>100mm。

全身の特定有害事象は、発熱を除きGrade 0~Grade 3、発熱はGrade 0~Grade 4に分類された。Grade 3の定義は次のとおり。疲労・頭痛・筋肉痛・戦慄・発汗増加・関節痛:通勤や通学ができないなど日常の活動の妨げとなる又は医療関係者の介入を要する、発熱:≥39℃~40℃(Grade 4の>40℃の発熱は重篤な有害事象として報告された)。

また、成人を対象とした国内臨床試験の単回接種後に見られた主な副反応の頻度は以下の通りである(承認時)。

有害事象	Grade 3 ³⁾	AS03群
		n/N (%)
疼痛	全て	98 (98.0)
	Grade 3	3 (3.0)
発赤	全て	7 (7.0)
	Grade 3	1 (1.0)
腫脹	全て	17 (17.0)
	Grade 3	2 (2.0)
疲労	全て	46 (46.0)
	Grade 3	2 (2.0)
頭痛	全て	35 (35.0)
	Grade 3	1 (1.0)
注射部位以外の関節疼痛	全て	14 (14.0)
	Grade 3	0 (0.0)
筋肉痛	全て	44 (44.0)
	Grade 3	1 (1.0)
戦慄	全て	19 (19.0)
	Grade 3	0 (0.0)
発汗増加	全て	7 (7.0)
	Grade 3	0 (0.0)
発熱	全て	2 (2.0)
	Grade 3	0 (0.0)

強い卵アレルギーのある方は強い副反応を生じる可能性があるため必ず医師に申し出るよう指導する。また、一部の国産の季節性インフルエンザワクチンと同様、保存剤としてチメロサル(水銀化合物)が少量含まれている。

なお、国産の季節性インフルエンザワクチンでは、次のような副反応がまれに起こることがあるとされている。(1) ショック、アナフィラキシー様症状(じん麻疹、呼吸困難など)、(2) 急性散在性脳脊髄炎(接種後数日から2週間以内の発熱、頭痛、痙攣、運動障害、意識障害など)、(3) ギラン・バレー症候群(両手足のしびれ、歩行障害など)、(4) 痙攣(熱性痙攣を含む)、(5) 肝機能障害、黄疸、(6) 喘息発作。本剤でこのような副反応が起こるかは明らかではないが、このような症状が認められたり、疑われた場合は、すぐに医師に申し出るよう接種者に指導する。

カナダにおける有害事象について

2009年10月21日に本剤が承認されたカナダにおける有害事象は以下の通りである。

2009年10月21日～2009年12月15日までに本剤は25,063,060接種分がカナダにおいて出荷された。2009年10月21日～2009年12月15日までにカナダから報告された特定の副反応についてのまとめを下表に示す。なお、この表はグラクソ・スミスクライン本社(GSK本社)が入手した情報を基に作成している。カナダ当局では独自に入手した情報を随時GSK本社に提供しているが、時間的なずれのため、GSK本社が入手した総数とカナダ当局から公表されている総数とでは相違がある。集計に関しては、副反応名としてアナフィラキシーが報告された症例だけでなく、医学用語集においてアナフィラキシーと同義語と分類される副反応名で報告された症例も含めて行っている。痙攣及びギラン・バレー症候群についても同様である。

特定の副反応	医療従事者の確認あり	医療従事者の確認なし
顔面神経麻痺	2	0
アナフィラキシー及び関連症状	122	15
痙攣及び関連症状	5	4
ギラン・バレー症候群及び関連症状	4	0
合計	133	19

2009年10月21日から2009年12月15日までにGSK本社データベースに登録された副反応

上記の他、カナダにおける重篤な有害事象については、以下のウェブサイト参照

<http://gsk-influ.jp>

また、カナダにおいて流通していたロット番号A80CA007Aにおいて重篤なアレルギー反応(アナフィラキシー及びその関連事象)が、本剤の他のロットに比べて高い頻度で発現したと報告された。この結果を受けて、GSK社は被接種者に対する安全確保の観点から、カナダ保健省、カナダ公衆衛生局及びGSK本社による調査が終了するまで、予防的措置としてロット番号A80CA007AのArepanrix(H1N1)ワクチンの使用を保留するように、各地の保健当局に対して要請した。その他のロットを用いた本剤接種は継続されている。また、カナダにおける接種開始以降2009年11月13日までの期間において、本剤がカナダで流通した7,445,500接種に対する重篤なアレルギー反応の発現頻度は0.30例/10万回接種と、他のワクチンで一般に報告される発現頻度(0.1～1例/10万回接種)⁴⁾を超えていない。

GSK社は今後も継続的に情報を収集し、安全確保のために必要な情報をウェブサイトで公開する等、情報提供に努める。なお、本剤も他のワクチンと同様に、まれにアナフィラキシーが発現するため、接種の際にはアナフィラキシーの処置に必要な医薬品や機器等を備え、接種後は観察を十分に行う。

⁴⁾ "Anaphylaxis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data", Vaccine. 2007 Aug 1;25(31):5675-84

小児における副反応について

類似製剤〔Pandemrix™〕を使用した6 ヶ月～ 35 ヶ月の少数例の小児 (51 例) を対象とした海外臨床試験 (3 週間の間隔をおき 0.25mL を 2 回接種^{注)}) において、2 回目接種後の発熱 (38℃ 以上) の副反応発現頻度が高いとの結果が得られた。低年齢の小児では、ワクチン接種後の発熱について観察を行うことが望ましい。

なお、この低年齢の小児に関する安全性情報については、EMEA (European Medicines Agency Press office) よりプレスリリースが発出されている。

(<http://www.ema.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/78440409en.pdf>)。

注) 本剤の承認用量は、6 ヶ月以上 10 歳未満の小児において 0.25mL を 1 回、筋肉内に注射であり、2 回接種は承認されていない。

副反応の報告について

〔受託医療機関等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基づき、本剤の接種後、死亡、入院または重篤な副反応については、厚生労働省に報告する (フリーダイヤル FAX 番号 0120-510-355)〕。

また、GSK 社へ副反応の報告を行う場合には、GSK 社のインフルエンザ情報 ポータルサイト [GSK-influ.jp] からインターネットを介して報告することが可能である。

<http://gsk-influ.jp>

なお、ASO3 アジュバントは国内で初めて使用される免疫増強剤であり、また本剤に認められる凝集が安全性に及ぼす影響が明確になっていないこと等から、接種後にアナフィラキシー等重症の異常が認められた場合は適切に自発報告を行う。また、本剤に関する安全性情報に注意する。

9. 重篤な副反応発生時の救済制度

今回の新型インフルエンザワクチン接種を受けた方が、ワクチン接種によって重篤な副反応が発生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る。

10. 組成

アレパンリックス (H1N1) 筋注 (抗原製剤) と専用混和液を混合後 0.5mL (成人及び 10 歳以上の小児での 1 回接種量) 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)		不活化スプリット A 型インフルエンザウイルス (A/California/7/2009(H1N1))	HA 含量 (相当値) 3.75 μ g
添加物	保存剤	チメロサル	5 μ g
	緩衝剤	リン酸一水素ナトリウム・七水和物	0.363 mg
	緩衝剤	リン酸二水素カリウム	0.09 mg
	緩衝剤	無水リン酸一水素ナトリウム	0.25 mg
	基剤	スクワレン	10.69 mg
	基剤及び免疫補助剤	トコフェロール	11.86 mg
	乳化剤	ポリソルベート 80	4.86 mg
	等張化剤、pH 調節剤		

11. 海外の状況

<承認>

- カナダ (2009 年 10 月 21 日承認)

<申請中>

- 欧州 27 カ国 (2009 年 7 月 16 日申請)
- その他 30 カ国以上で申請中

<WHO の事前認定>

- 2009 年 11 月 25 日

12. 臨床試験成績

臨床試験の成績については添付文書を参照。

問い合わせ先

インフルエンザ・レスポンス・センター

TEL : 0120-126-993 (9:00 ~ 18:00/ 土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-126-115 (24 時間受付)

<http://gsk-influ.jp>

メールによるお問い合わせは gsk-influ.jp 内のお問い合わせフォームをご利用ください。