

## アレパンリックス（H1N1）筋注の異常毒性否定試験結果 （2009年12月14日付）に対する見解

グラクソ・スミスクライン株式会社

### 1. 異常毒性否定試験の位置付け

GlaxoSmithKline Biologicals 社（以下、GSK Biologicals 社）においても、AS03 アジュバント単独および AS03 アジュバント添加ワクチンをモルモットに 5mL 腹腔内接種した際に、異常毒性否定試験が不適合となる事例を確認しております。5mL は本ワクチンのヒトへの接種量の 10 倍（AS03 アジュバント単独では 20 倍）に当たり、さらに体重換算では 1250 倍（ヒト体重 50kg、モルモット体重 400g として）に相当します。また、臨床適用は筋肉内投与で、投与局所への曝露が中心で、全身への曝露は緩徐となりますが、異常毒性否定試験に用いられた投与経路は腹腔内投与であり、急激な全身曝露となります。これらのことから、みられた変化は AS03 アジュバントそのものの極めて高用量の曝露により毒性が発現したものと考えられ、本結果を毒性評価としてヒトに当てはめることは適切ではないと考えます。

異常毒性否定試験は、ワクチンとしての安全性を評価する試験ではなく、ロット毎に外来性の毒性物質混入の有無を検出するための試験（The U.S. Code of Federal Regulations, section 21CFR610.11 参照）であり、AS03 アジュバントのように製品そのものが異常毒性否定試験の通常の接種量で毒性を示す場合、試験方法を修正する必要があると考えます。実際、GSK Biologicals 社においても、1994 年に CBER（Center for Biologics Evaluation and Research）から受領した「製品そのものが毒性を示す場合の異常毒性否定試験の修正に関する Memorandum」の推薦に基づき、AS03 アジュバント添加後ワクチンについて接種量の検討を実施しております。モルモットにおいては 5.0、4.0、3.0、2.0、1.0 および 0.5mL を接種量として検討した結果、0.5mL を最適接種量と決定し、バリデーションを完了しています。なお、欧州薬局方に規定する異常毒性否定試験（Abnormal Toxicity Test）では、モルモットへの接種量はヒトへの 1 回接種量であり、本ワクチンの場合は 0.5 mL となることから、この接種量は欧州薬局方の規定には適合しております。また、本接種量に関して、GSK Biologicals 社はドイツ規制当局（Paul-Ehrlich-Institut）から妥当性についてのレターを受領しておりますので、別添として提出いたします。

### 2. 非臨床安全性（毒性）試験からの見解

また、AS03 アジュバント単独および AS03 アジュバント添加ワクチンの詳細な非臨床安全性（毒性）評価は、ヒト 1 回接種量と同じ量の AS03 アジュバント単独および AS03 アジュバント添加ワクチンを用いてウサギに単回または反復筋肉内投与した幾つかの毒性試験によって実施されています。その結果、AS03 単独およびワクチン投与群ともに投与による死亡はみられず、一般状態および体重にも悪影響は認められませんでした。また、組織学的検査では

投与部位の皮下組織または筋外膜組織に軽微～軽度の亜急性炎症が認められましたが、休薬により回復傾向がみられる変化でした。このように、AS03 アジュバントおよび AS03 アジュバント添加ワクチンの詳細な毒性については適切な試験系で既に評価されており、臨床使用において危惧されるような問題はないことが確認されています。

### **3. 臨床試験からの見解**

AS03 アジュバント添加 H1N1 および H5N1 ワクチンの欧米アジアにおける臨床試験において 18000 例を超える使用実績があり、アジュバント非添加ワクチンに比べ注射部位疼痛、頭痛、疲労および筋肉痛などの副作用が多くみられましたが、重度なものの報告数は少なく、ワクチン接種に起因する予想外の安全性の問題は示唆されておりません。また、AS03 アジュバント添加 H5N1 ワクチンを用いて国内で実施した成人の臨床試験 (N=100) ならびに AS03 アジュバント添加 H1N1 を用いて国内で実施中の成人 (N=100) および小児 (N=60) の臨床試験においても、新たな安全性の問題点はみられておりません。

### **4. 海外の使用実績からの見解**

弊社の AS03 アジュバント添加 H1N1 ワクチン (Pandemrix および Arepanrix 等) については、2009 年 12 月 16 日までに海外において約 1 億 800 万回接種分が出荷され、少なくとも 4,480 万回接種分が使用されたと推定されます。この使用経験を踏まえ、死亡例を含む集積された副反応の把握・検討を定期的実施しておりますが、現時点において、本剤のリスク・ベネフィットは良好であり、臨床使用においても危惧されるような問題は発生していないと考えています。



Paul-Ehrlich-Institut · Postfach · D-63207 Langen

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.  
Site Wavre Nord  
Noir Epine  
Avenue Fleming, 20  
1300 Wavre – Belgium

Ihr Zeichen/Ihre Nachricht

AZ (bitte angeben)

2/1:1-2/1-4-1/1/3

Telefon-Durchwahl

06103 77- 2115

Telefax-Durchwahl

06103 77- 1234

Datum

14.12.2009

## *TO WHOM IT MAY CONCERN*

The PEI has been approached by GSK Biologicals to give an advice on the Abnormal Toxicity test (ATT) based on the PEI experience as an Official Medicines Control Laboratory (OMCL) responsible for lot release of vaccines for human use including seasonal and pandemic Flu vaccines.

We understand that the Abnormal Toxicity Test (ATT) is performed by some National Control Authorities outside Europe on GSK Biologicals Pandemic vaccines by following the European Pharmacopoeia method of analysis, the US code of federal Regulations (General Safety Test), or the World Health Organization guidelines (Innocuity test). The application of these methods resulted in the observation of signs of ill health or death of some of the animals.

It has to be noted that the ATT is not required before releasing a lot onto the European market. The ATT is therefore not part of the testing program performed by the PEI or other EU OMCLs for Official Control Authority Batch Release (OCABR) of vaccines. This is in accordance to the Ph. Eur. position and to the relevant European Directorate for the Quality of Medicines guidelines including the Flu pandemic OCABR guidelines. Indeed, once a manufacturer has demonstrated that the production method for a specific vaccine is validated to demonstrate that the product when tested during development comply with the test for abnormal toxicity, the ATT may be omitted for batch to batch routine release. Under this specific condition, the European Authorities do not require the ATT to be part of the registered release specifications.

Based on the ATT validation report provided by GSK Biologicals on its Pandemic vaccine, based on the nature of GSK Biologicals H1N1 pandemic vaccine (presence of an adjuvant recruiting antigen presenting cells such as macrophages and monocytes) and based on our experience in animal testing, the intraperitoneal inoculation of 1 HD into mice and of more than 1 HD into guinea pigs might lead to the observation of signs of ill health or death of animals. These

..2



observations should not be considered as abnormal observations linked to an abnormal toxicity of the vaccine but rather to the application of a method not adapted to the nature of the product as demonstrated by the manufacturer in its validation report.

Finally, it has to be highlighted that a modification of the ATT method of analysis for a specific vaccine is allowed if the method has been fully validated by the manufacturer and if the method has been deemed acceptable by the Competent Authorities through the registration process.

It is the PEI opinion that if the PEI had to perform ATT on GSK Biologicals Pandemic vaccines, the method that would be applied by the PEI would be the method validated by the manufacturer and registered in the relevant Marketing Authorization i.e.:

- Intraperitoneal injection of 0.2 ml into mice
- Intraperitoneal injection of 0.5 ml into guinea-pigs

Signature:



Name:



Section: Viral Vaccines