

(注意)いずれも平成21年12月28日時点の状況であり、今後変更される可能性があります。

輸入ワクチンは、2社の製剤、計2製剤についての特例承認の申請がされています。

【A】「アレパンリックス(H1N1)筋注」 グラクソ・スミスクライン株式会社(以下、GSK社)

【B】「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」 ノバルティス ファーマ株式会社(以下、ノバルティス社)

1. 有効性・安全性

(1) 有効性

国際的に使用されているインフルエンザワクチンの有効性の評価基準※1)を満たす。

《国内臨床試験におけるHI抗体価の抗体陽転率、抗体保有率及びGMR(成人1回目接種後約3週間)》

	GSK社製ワクチン	ノバルティス社製 ワクチン	国産H1N1ワクチン
臨床試験の対象者数	N=100	N=98	N=100
対象年齢	20～64歳	20～60歳	20～59歳
抗原量/アジュバント	3.75μg/有(AS03)	3.75μg/有(MF59)	15μg/無
投与方法	筋肉内注射	筋肉内注射	皮下注射
抗体陽転率注2)	94.0%	78.6%	73.5%
抗体保有率注3)	95.0%	80.6%	78.6%
GMR	26.3	12.8	9.28

(注)臨床試験は、いずれも別の試験のため、厳密な比較はできない。

※1) 欧州医薬品庁(EMA)基準(18～60歳):抗体陽転率 >40%、抗体保有率 >70%、GMR >2.5

※2)抗体陽転率:HI抗体価が接種前に10未満でワクチン接種後に40以上、または接種前に10以上でワクチン接種後に4倍以上に増加した被験者の割合

※3)抗体保有率:HI抗体価がワクチン接種後に40以上になった被験者の割合

GMR: Geometric Mean Ratio。ベースラインからのHI抗体価の幾何平均抗体価(Geometric Mean Titer: GMT)の増加倍率

出典1:「特例承認に係る報告書」などパブリックコメント参考資料

出典2:平成21年11月11日新型インフルエンザワクチンに関する有識者との意見交換会 資料1より抜粋

(2) 安全性

一般的に、アジュバントを含むワクチンは、副反応の発生する確率が高くなることが指摘されている。今般の輸入ワクチンの臨床試験結果においても、注射部位の疼痛等の副反応が強く発現する傾向が見られた。

《国内臨床試験における1回目接種後7日間の主な有害事象(成人)》

		GSK社製ワクチン※3)	ノバルティス社製 ワクチン	国産H1N1ワクチン
抗原量		3.75μg	3.75μg	15μg
アジュバント		有(AS03)	有(MF59)	無
対象年齢		20～64歳	20～60歳	20～59歳
投与方法		筋注、N=100	筋注、N=98	皮下注、N=100
主な有害事象 ※1)	注射部位の疼痛	98%	68%	36%
	注射部位の発赤	7%	17%(紅斑)	38%
	注射部位の腫脹	17%	3%	18%
	全身倦怠感	46%	3%	20%
	頭痛	35%	14%	12%
	関節痛	14%	2%	-
	筋肉痛	44%	2%	-
重篤な有害事象※2)		重篤な有害事象なし	重篤な有害事象なし	3%

出典1:「特例承認に係る報告書」などパブリックコメント参考資料

出典2:平成21年11月11日新型インフルエンザワクチンに関する有識者との意見交換会 資料1より抜粋

注)臨床試験は、いずれも別の試験であるため、厳密な比較はできない。

※1)主な有害事象は、いずれかの臨床試験において10%以上発現し、かつ他の試験で発現した事象を抜粋。

※2)1回目接種後21日までの結果。

※3)臨床試験において、強い疼痛、倦怠感などが報告されている。

2. 特徴

(1) アジュバントを含む

海外産の新型インフルエンザワクチンは、ワクチンと混合して投与することにより、目的とする免疫応答を増強する物質であるアジュバント(免疫補助剤)を含む。国内産の新型インフルエンザワクチンには含まれない。

なお、GSK社製及びノバルティス社製のワクチンに含まれるアジュバントの成分は国内における使用経験はないものの、他のアジュバントを含むワクチンは国内で承認されている。

(2) 筋肉内注射にて接種 (国内産ワクチンは皮下注射)

(3) 乳濁製剤として接種

輸入ワクチンは、いずれも乳濁製剤(白色均質な懸濁液)を接種する(国内産は透明～わずかに白濁)。ノバルティス社製ワクチンは製剤の時点で白色の懸濁液である。GSK社製ワクチンは接種前に抗原製剤(透明～乳白色)とアジュバントを含む専用混和液(白色)と混和する必要がある。

(4) 特例承認

特例承認とは、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であり、海外産のインフルエンザワクチンは、この制度に基づき承認の検討がされている。

出典1:「特例承認に係る報告書」などパブリックコメント参考資料

出典2:平成21年11月11日新型インフルエンザワクチンに関する有識者との意見交換会 資料1より抜粋

出典3:「2009 ワクチンの基礎 ワクチン類の製造から流通まで」(社)細菌製剤協会

3. 2社製剤の比較(申請内容等)

	アレパンリックス(H1N1)筋注	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	国産H1N1ワクチン
製造販売業者	グラクソ・スミスクライン株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社	(4社)
製造方法	鶏卵培養	細胞培養	鶏卵培養
性状	乳濁製剤(調製後※1)	乳濁製剤	透明～わずかに白濁
接種時の留意点	接種直前に抗原製剤と専用混和液の混合が必要	接種時の混合は不要	接種時の混合は不要
用法・用量※2	6カ月-9歳 0.25mL 1回 10歳以上 0.5mL 1回	3-17歳 0.25mL 2回 18-49歳 0.25mL 1回 50歳以上 0.25mL 2回	1歳未満 0.1mL 2回 1-6歳未満 0.2mL 2回 6-13歳未満 0.3mL 2回 13歳以上 0.5mL 1回
製剤の容量※3	5mL (10回分)	6mL (17回分)	1mL (成人2回分) 10mL (成人18回分)
包装単位	1箱 5バイアル (10歳以上 50回接種分)	1箱10バイアル※4 (170回接種分)	(メーカーにより異なる)
保存可能期間	調整後 24時間	初回の薬液吸引後 6時間※5	初回の薬液吸引後 24時間
他国での使用実績	有:カナダ	有:スイス※6	—

※1 接種直前に、抗原製剤を添付のアジュバントを含む専用混和液と混合して調整する。

※2 2回接種の場合の接種間隔は、いずれも少なくとも3週間の間隔をおくこととされる。

※3 回数は、成人1回量換算。

※4 一部、1箱1バイアルもあり。

※5 現在、延長に向け試験中。

※6 スイスで使用されている製剤は、単回使用のプレフィルドシリンジ製剤である。

出典1:「特例承認に係る報告書」などパブリックコメント参考資料

出典2:平成21年11月11日新型インフルエンザワクチンに関する有識者との意見交換会資料1より抜粋

4. GSK社製ワクチンに係る論点について

(薬事食品衛生審議会 医薬品第二部会(12月26日開催)における論点)

(1)凝集物

グラクソ・スミスクライン社の製剤で凝集がみられることが指摘された。凝集については、現時点で安全性及び有効性への影響を及ぼす関連性は示されておらず、引き続き情報収集を行うこととしている。

なお、抗原製剤の性状は、「本品は乳白光を示す黄白色～灰色の懸濁液であり、まれにわずかに沈殿を生じる」とされている。

(2)アナフィラキシー

カナダにおいて、特定のロットでアナフィラキシーが高い頻度で確認された。カナダ政府は、特定のロットの問題としているが、その原因究明を継続している。

(3)異常毒性否定試験

国立感染症研究所で実施された異常毒性否定試験(出荷の際に行われる国家検定用の試験)において、モルモット及びマウスで急性毒性が発現したことが報告されているが、検討されている用法・用量と比較して体重換算で1000倍を超える高用量を、本剤の投与方法とは異なる腹腔内投与した結果であり、臨床試験成績等や諸外国での使用実績を踏まえ、承認にかかわる問題ではないと考えられている。

(4)ウシ由来製剤

反芻動物由来原料基準で使用が認められていない原産国の、ウシ胆汁に由来する成分が添加されているが、伝達性海綿状脳症の伝播のリスクの観点からは使用することに問題はないとされている。

(5)黒色微粒子

カナダにおいて、20ゲージの注射針をバイアルに刺入した際に、バイアル中にバイアルのゴム栓に由来する黒色の微粒子が混入する事例が複数件あったため、混合用および接種用の注射針のサイズについては必ず推奨されたものを用いる。注射針のサイズについては、GSK社よりリーフレット等で注意喚起される予定である。

(6) 情報提供及び接種対象者について

本品目は、既に承認されている国産のA型インフルエンザHAワクチン(H1N1株)とは異なり、新しいアジュバントを含有しており、その性質によって、局所や全身の副反応が高い頻度でみられ、中には重度の副反応もみられること、筋肉内注射により接種することから、その副反応や接種方法等の情報について、医療関係者や接種を受ける者に分かりやすく情報提供すべきである。また、妊婦への接種は推奨しない。基礎疾患を有する者及び小児への接種にあたっては、その妥当性を医師が慎重に判断すべきと考える。

5. ノバルティス社製ワクチンに係る論点について

(薬事食品衛生審議会 医薬品第二部会(12月26日開催)における論点)

(1) MDCK細胞を用いた培養

イヌの腎臓に由来するMadin Darby イヌ腎臓細胞(MDCK細胞)を細胞培養して製造される。MDCK細胞には腫瘍原性が認められているが、製造工程で除去されること、MDCK細胞の溶解液又はDNAにはがん原性が認められなかったこと、鶏卵培養のインフルエンザワクチンと細胞培養のインフルエンザワクチンで副反応の発現頻度等に大きな違いはないことから、承認の可否にかかわるような問題ではないと考えられる。

また、MDCK細胞の細胞培養により製造されたワクチンの使用は国内の使用経験がないものの、他の細胞培養により製造されたワクチンは国内で承認されている。

(2) 情報提供及び接種対象者について

本品目は、既に承認されている国産のA型インフルエンザHAワクチン(H1N1株)とは異なり、細胞培養により製造されること、新しいアジュバントを含み、その性質によって比較的高い頻度で副反応がみられること、筋肉内注射により接種することから、その副反応や接種方法等の情報、開封後の有効期間の試験結果等について、医療関係の者や接種を受ける者に分かりやすく情報提供すべきである。また、妊婦への接種は推奨しない。基礎疾患を有する者及び小児への接種にあたっては、その妥当性を医師が慎重に判断すべきと考える。