

# 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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ノバルティス ファーマ株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ノバルティス ファーマ株式会社

## 1.4 特許状況

# 1 特許

[Redacted text block]

**Table 1-1 特許状況（国内）**

特許文書 (番号)	日付			発明の名称	特許期間 満了予定日
	(1) 出願日				
	(2) 公表日／公開日				
	(3) 登録日				
[Redacted]	(1)	[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日
[Redacted]	(2)	[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日	[Redacted]		
	(3)	[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日			
[Redacted]	(1)	[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日
[Redacted]	(2)	[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日	[Redacted]		
	(3)	—	[Redacted]		
[Redacted]	(1)	[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日
[Redacted]	(2)	[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日	[Redacted]		
	(3)	—			
[Redacted]	(1)	[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日
[Redacted]	(2)	[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日	[Redacted]		
	(3)	—			
[Redacted]	(1)	[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日
[Redacted]	(2)	[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日	[Redacted]		
	(3)	—	[Redacted]		

**Table 1-2 特許状況（国際）**

特許文書 (番号)	日付	発明の名称	特許期間 満了予定日
	(1) 出願日		
	(2) 公表日／公開日		
	(3) 登録日		
[REDACTED]	(1) [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	(2) [REDACTED]	[REDACTED]	
	(3) —		

## 2 商標

[REDACTED]

## **1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯**

## 目 次

目 次 .....	2
略号一覧 .....	3
1 起原又は発見の経緯 .....	4
2 新型インフルエンザについて .....	5
2.1 予防・治療の現状 .....	6
2.2 本剤の位置付け .....	9
3 本剤の開発及び承認状況 .....	9
3.1 海外における開発 .....	9
3.2 国内における開発 .....	11
4 本剤の品質に関する情報 .....	11
4.1 原薬の品質 .....	12
4.2 製剤の品質 .....	12
4.3 MF59（アジュバント）の品質 .....	12
4.4 本剤の品質面からの安全性について .....	12
4.4.1 生物由来原料 .....	12
4.4.2 不純物の管理 .....	13
4.5 外来性ウイルスに対する安全性について .....	13
5 本剤の非臨床試験に関する情報 .....	13
5.1 薬理試験 .....	13
5.2 毒性試験 .....	14
6 本剤の臨床試験に関する情報 .....	14
7 本剤の特徴及び有用性 .....	26
8 まとめ .....	26
9 参考文献 .....	28

## 略号一覧

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
BPL	$\beta$ -propiolactone	$\beta$ -プロピオラクトン
CCIV	Cell-culture derived inactivated vaccine	細胞培養由来不活化ワクチン
CTAB	Cetyltrimethylammonium bromide	臭化セチルトリメチルアンモニウム
FCC	Flu cell culture-derived	インフルエンザ感染細胞培養由来
HA	Hemagglutinin	ヘマグルチニン
MDCK	Madin Darby Canine Kidney	イヌ腎由来 MDCK 細胞
NA	Neuraminidase	ノイラミニダーゼ
sOIV	swine Origin Influenza Virus	ブタ由来インフルエンザウイルス
TSE	Transmissible Spongiform Encephalopathies	伝達性海綿状脳症
WHO	World Health Organization	世界保健機関

## 1 起原又は発見の経緯

インフルエンザワクチンは、50年以上にわたり発育鶏卵を用いた培養法によって製造されてきた。しかし、この製造方法は1回接種量のワクチンの製造に1つの鶏卵を必要とするため、製造に時間がかかり、また製造工程が煩雑であった。その上、鶏卵を使用したワクチンには、微量の鶏卵蛋白質が含まれるため、この蛋白質に感受性のある人ではアレルギー反応を生じる可能性がある。さらに、一部のインフルエンザウイルス株は、鶏卵での培養が不可能か又はニワトリに対する致死性を示す場合もある。すなわち、これらの問題点は、ウイルスが次々にヒトに感染して世界的な大流行（パンデミック）が起こった場合に、十分なワクチンの供給を行う上では大きな課題となっている。

Novartis Vaccines & Diagnostics（以下、Novartis）は、既に欧米でプレパンデミックワクチン及びパンデミックワクチンの製造のためにイヌ腎由来の Madin Darby Canine Kidney (MDCK)細胞を用いた Cell-culture derived inactivated vaccine (CCIV)の開発を行っており、今般発生した新型インフルエンザ（ブタ由来インフルエンザ A/H1N1）への対応としてワクチンの供給体制の構築を急いでいる。この細胞培養法では、従来の鶏卵培養法と比較して、短期間により多くのワクチンの製造を確実に行うことが可能であり、プレパンデミックワクチンあるいはパンデミックワクチンの開発に適した方法である。また今後、突然に変異株が出現した場合であっても、鶏卵培養法と比較して迅速な供給体制の整備に対応できる方法として期待できる。

今回、本邦において承認申請を行う乳濁細胞培養 A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1「ノバルティス」筋注用（以下、本剤）は、A/H1N1/California/07/09 ウイルスのエンベロープ（膜）表面に存在する赤血球凝集素（ヘマグルチニン Hemagglutinin : HA）とノイラミニダーゼ（Neuraminidase : NA）の膜蛋白を含み、 $\beta$ -プロピオラクトン（BPL）により不活化処理されている。不活化ウイルスワクチンは感染力を持たないことから、一般に安全であるとされている一方、生ウイルスワクチンのごく少量で得られる免疫応答に匹敵する効果をあげるには大量を注射しなくてはならない。そこで、より少量の抗原ないし、より少ない接種回数で十分な免疫を与え得るように免疫補助剤（アジュバント）をワクチンと混合する方法がとられる。本剤にもアジュバントとして MF59 が添加されている。MF59 は、Novartis の開発した季節性インフルエンザワクチンのアジュバントとして欧州を中心とした各国で 10 年以上の使用実績があり、4000 万回分以上の接種に相当する製剤が出荷されている。

本剤は、今回のパンデミック発生により得られたウイルス株を用いて作成されたワクチンである。欧州では 20 年 月より臨床試験が開始されており、既にドイツ及びスイスでは 2009 年 11 月に承認を得ている。今後は欧州各国への供給拡大が計画されている。本邦においても、日本人での安全性、免疫原性を確認するために 2009 年 9 月より臨床試験を実施し、可及的速やかに供給体制を整えるべく作業を行っている。因みに、国内外の臨床試験のいずれも、小児及び成人の両方を対象として実施している。

## 2 新型インフルエンザについて

A 型インフルエンザウイルスは、オルソミクソウイルス科 (Orthomyxoviridae) の A 型インフルエンザウイルス属の総称で、HA と NA の抗原性の違いにより亜型 (H1 から H16 及び N1 から N9) に分類される。ヒトのほか、鳥類、ブタ、ウマなどの哺乳類に感染し、すべての亜型が分離されている鳥類以外は、亜型により宿主となる動物が異なる。この A 型インフルエンザウイルスはこれまでに何度も流行を繰り返しており、時にはパンデミックを引き起こしている。

インフルエンザが流行を繰り返す原因は、HA や NA の抗原構造が次々に変化するためとされており、この抗原変異には、不連続変異 (抗原シフト) と連続変異 (抗原ドリフト) の 2 種類がある。不連続変異 (抗原シフト) とは、以前の流行ウイルスとは HA や NA 亜型が異なるウイルスが突如としてヒトの世界に登場する現象で、大部分のヒトはこれに対する免疫を欠くのでパンデミックが起こることとなる。20 世紀に人類が経験したパンデミックとして、1918 年のスペイン風邪 (H1N1) , 1957 年のアジア風邪 (H2N2) , 及び 1968 年の香港風邪 (H3N2) などが挙げられるが、これらはすべて不連続変異株の出現によるものとされている。このような不連続変異によって出現した新型ウイルスは、大流行を起こした後も、連続変異 (抗原ドリフト) によって抗原性を少しずつ変えながら小～中規模の流行を起こし続ける。実際に 1977 年以降、H1N1 型と H3N2 型の A 型インフルエンザが世界的に流行を繰り返し、インフルエンザワクチンの抗原とされてきた。

現在、2 つの新型ウイルスが、世界をプレパンデミックあるいはパンデミックの脅威にさらしている。1 つは、1997 年に初めてのヒトへの感染が香港で報告され、その後 2003 年以降に中国、ベトナム及びタイを始めとして次々とヒトへの感染が認められ、現在まで続いている高病原性鳥インフルエンザ (A/H5N1) である。現時点でヒトからヒトへの感染については明確にされていないが、感染者数は少しずつ増加し続けている (2009 年 9 月 24 日現在、感染者 442 例、死亡者 262 例 : [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/country/en/](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/en/), accessed on 30 Oct. 2009)。もう 1 つは、2009 年 4 月にメキシコで発生して以来、既にパンデミックを引き起こしているブタ由来インフルエンザ (A/H1N1) で、患者数は増加の一途をたどっている (2009 年 11 月 1 日現在、実験室診断で確定した世界的な報告数は感染者 48 万 2 千例以上、死亡者 6000 例以上 : [http://idsc.nih.gov/disease/swine\\_influenza/2009who/update73.html](http://idsc.nih.gov/disease/swine_influenza/2009who/update73.html), accessed on 27 Nov. 2009)。世界保健機関 (WHO) は、ブタ由来インフルエンザの国際的な感染拡大の状況及び WHO 専門家緊急委員会の検討結果を踏まえ、2009 年 6 月 11 日にインフルエンザパンデミック警戒レベルをフェーズ 5 からフェーズ 6 に引き上げることを決定した。

厚生労働省の「新型インフルエンザ対策報告書」によると、新型インフルエンザとは、「過去数十年間にヒトが経験したことがない HA または NA 亜型のウイルスがヒトの間で伝播して、インフルエンザの流行を起こした時、これを新型インフルエンザと呼ぶ。」と定義されている (新型インフルエンザ対策に関する検討小委員会 2004)。本定義によると、ヒト間での伝播が明らかになっていない H5N1 型インフルエンザは新型インフルエンザにはあたらないことになるが、

高齢者で最も高い死亡率が認められる通常期のインフルエンザとは異なり、若年感染者の死亡率が非常に高いとの調査結果が報告されており（WHO 2006）、新型インフルエンザとしてパンデミックが生じた場合のリスクは計り知れない。また、一方のブタ由来インフルエンザについては、既に新型インフルエンザとして各国の特に若年者を中心とした感染が報告されており、H5N1型インフルエンザと比較して致死率は低いものの世界的な感染の拡大は止まらず、今後の変異株の出現についても懸念される場所である。実際、一部のブタ由来インフルエンザウィルスについては、ヒトの細胞への接着を容易にする原因となる変異がウィルス表面のHAに認められたことが報告されており、このような変異が広がると感染はさらに拡大する可能性があることが指摘されている（Neumann et al. 2009）。

以上のような状況の中、本邦では既に2つのH5N1型インフルエンザワクチンが承認を受けている（医薬食品局審査管理課 2007a, 医薬食品局審査管理課 2007b）。またブタ由来インフルエンザワクチンについては、国内産ワクチンの優先接種対象者（医療従事者、妊婦、基礎疾患を有する者など）への接種が2009年10月後半より開始され、さらに具体的スケジュールは未定とされているものの、高齢者（65歳以上）及び優先接種対象者以外の者に対して海外メーカーの輸入ワクチンが接種される予定であることが厚生労働省より発表されている（厚生労働省 2009）。

さらに、東アジア地域に分布する鳥インフルエンザなどの解析から、今後はH2, H5, H6, H7, 及びH9亜型の新型インフルエンザの発生の可能性を示唆する報告もあり（新型インフルエンザ対策に関する検討小委員会 2004, Webby and Webster 2003）、今回のパンデミックに限らず引き続き新型インフルエンザに対する対策が必要になることは必至である。

## 2.1 予防・治療の現状

インフルエンザの医薬品による予防・治療は2つに大別される。すなわち、ワクチンの予防接種と抗インフルエンザウイルス薬の投与である。

特定の感染症に対する免疫を高めるために投与する抗原をワクチンと総称する。ワクチンには、弱毒化した生きた病原体を用いる生ワクチン、死滅させたウイルス又は病原体を用いる不活化又は死菌ワクチン、病原体が産生する毒素を不活化したトキソイドなどがある。ポリオや痘瘡の例からも明らかのように、ウイルス感染予防という意味でワクチンは非常に重要であるが、100%の効果は期待できず、また、少ないながら一定頻度の副反応（発赤、腫脹、疼痛、発熱、頭痛、悪寒、倦怠感など）があり、まれに重篤な副反応が発生する可能性もある。本邦では、これまでは伝染病の予防という見地から多くの予防接種が義務とされてきたが、予防接種法の改正により義務接種から勧奨接種、すなわち接種を積極的に勧めるということになった（水島 2009）。

「インフルエンザ予防接種ガイドライン」によると、インフルエンザワクチンの予防接種は努力義務が課せられておらず、65歳以上の高齢者及び省令で定めるハイリスク者（60歳以上65歳未満のものであって、心臓、腎臓、若しくは呼吸器の機能又はヒト免疫不全ウイルスによる免疫の機能に障害を有する者）のみ定期接種の対象（希望者のみ）となっている（インフルエンザ予防

接種ガイドライン等検討委員会 2003)。これまでに、インフルエンザワクチンとして以下の不活化ワクチンが販売されている (Table 2-1)。

**Table 2-1 本邦で販売されている不活化インフルエンザワクチン**

	インフルエンザ HA ワクチン				沈降新型インフルエンザ ワクチン (H5N1 株)	
販売名	インフルエンザ HA ワクチン	Flu-シリンジ	ビケン HA	フルービック HA	沈降新型インフルエンザ ワクチン H5N1 「北研」	沈降新型インフルエンザ ワクチン H5N1 「ビケン」
適応症	インフルエンザの予防				新型インフルエンザ (H5N1) の予防	
特徴	—				プレパンデミックワクチン	

(出典：今日の治療薬 2009)

「インフルエンザ予防接種ガイドライン」によると、インフルエンザの定期的予防接種は、シーズンごとにインフルエンザ HA ワクチンを 1 回皮下に注射するものとされており、病原ウイルスは少しずつ抗原性を変えることが多く、ワクチンも毎年これに対応する株が選定されていることが記載されている。また、季節性インフルエンザに加え、前述の A/H5N1 型インフルエンザに対応すべく、プレパンデミックワクチンとして 2007 年 10 月に沈降新型インフルエンザワクチン (H5N1 株) が承認されている (医薬食品局審査管理課 2007a, 医薬食品局審査管理課 2007b)。また、ブタ由来の新型インフルエンザワクチンについては、国内産ワクチンが、生物学的製剤基準に基づき「インフルエンザ HA ワクチン」の製造販売承認によって「A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)」として製造・販売されることになった。さらに厚生労働省は、国内産のワクチンだけでは十分な供給量とは言い難いとし、健康危機管理の観点から海外産を緊急に輸入し一定量のワクチンを確保することを決定した。海外産のワクチンが輸入できるようになるためには国内での薬事承認を得る必要があり、承認のためには海外臨床試験成績に加えて国内臨床試験成績の確認を行う方針が示されている。

一方で、ワクチン接種とともに化学療法も重要な予防・治療法である。現在、本邦で使用されている抗インフルエンザウイルス薬には以下の 3 剤がある (Table2-2)。因みに、海外ではこのほか、アマンタジンと同じ作用機序のリマンタジンも承認されている。

Table 2-2 本邦で市販されている抗インフルエンザウイルス薬

一般名	アマンタジン	ザナミビル	オセルタミビル
商品名	シンメトレル	リレンザ	タミフル
有効ウイルス	A 型	A 型及び B 型	
作用機序	M2 蛋白阻害：A 型インフルエンザウイルスの M2 蛋白と結合し、その機能を阻害することによりウイルスの増殖を抑制する。	ノイラミニダーゼ阻害：ノイラミニダーゼによりウイルスが感染細胞表面から遊離するのを阻害し、他の細胞への感染・増殖を抑制する。	
剤形	経口薬	吸入薬	経口薬
適用	成人	成人，小児	成人，小児
副作用	中枢神経系 消化器系	ほとんどない	消化器系 (風邪症状と類似)
耐性	発生しやすい	発生しにくい	注意が必要

(出典：今日の治療薬 2009)

今回の新型インフルエンザウイルスについては、既に WHO にオセルタミビル耐性のウイルスの報告がある (WHO 2009)。本邦におけるオセルタミビル耐性インフルエンザウイルスについては、既に厚生労働省及び国立感染症研究所より報告されている (厚生労働省健康局結核感染症課 2009)。本報告書の中で厚生労働省は、日本の 2008 年から 2009 年のインフルエンザシーズンにおいて H1N1 亜型 (ソ連型) インフルエンザウイルスに高率にオセルタミビル耐性ウイルスが検出されたと報告している。またこの時点で、このウイルスにはザナミビルに対する耐性は確認されていない。

インフルエンザの予防においてワクチン接種は重要な予防法であるが、抗インフルエンザウイルス薬もインフルエンザの予防・治療において有効性を示し世界で汎用されている。また、抗インフルエンザウイルス薬は今回の新型インフルエンザに対してもその効果を期待されており、各国はこれらの薬剤の備蓄計画も策定している。しかし、これらの抗インフルエンザウイルス薬には耐性株の出現や、薬剤との因果関係は不明であるものの若年者の異常行動などの問題点もあり、使用にあたってはその必要性を慎重に検討しなければならない。抗インフルエンザウイルス薬はインフルエンザのコントロール及び予防においてワクチンの補助となるが、これらの薬剤はワクチン接種に置き換わるものではない。インフルエンザの予防又は治療のための抗インフルエンザウイルス薬の処方、ウイルスに確実に曝露された若しくは曝露される可能性が高い人又はインフルエンザと診断された人に対して行われるべきである。本邦における「新型インフルエンザ対策ガイドライン」では、「新型インフルエンザの病状についての予測は常に変わりうること、新型インフルエンザの予防・治療方針などについては随時最新の科学的知見を取り入れ見直す必要があること等から、今後とも国内で流通している抗インフルエンザウイルス薬の効果や薬剤耐性についての研究、情報収集を行うこととし、抗インフルエンザウイルス薬の投与方法や備蓄量については、適時適切に修正を行うこととする。」と記載されている。

## 2.2 本剤の位置付け

Novartis は、本剤を開発する以前に、既に CCIV の製造方法を確立しており、2007 年 6 月に CCIV を用いた季節性インフルエンザワクチン (Optaflu<sup>®</sup>) の承認を欧州で得ている。また、本剤でアジュバントとして使用している MF59 についても、MF59 を含有する季節性インフルエンザワクチン (Fluad<sup>®</sup>) が 1997 年 5 月にイタリアで初の承認を得ており、現在では欧州を含む 29 カ国で承認され、既に 4000 万回分以上の接種に相当する製剤が出荷されている。

今回申請を行う本剤は、CCIV の技術により A/H1N1/California/07/09 ウイルスを培養し MF59 を添加した新型インフルエンザワクチンであり、これまでの鶏卵培養で問題となっていたアレルギー反応に関するリスクを回避することができ、短期間で安定した製造による供給が可能である。また、アジュバントの MF59 を含有するために、必要な抗体価を得るための 1 回接種の抗原量を減らすことができるという利点を有している。したがって、本剤は、ブタ由来インフルエンザ患者の爆発的な増加や重症化を予防するための有効な手段の 1 つとして位置付けられるものである。

## 3 本剤の開発及び承認状況

### 3.1 海外における開発

Novartis はこれまでに、発育鶏卵あるいは細胞を用いて製造したインフルエンザワクチンの開発に着手しており、既に欧米において承認を取得した製品もある。Table3-1 に、承認済みあるいは開発中のインフルエンザワクチンの特徴を記す。

**Table 3-1 Novartis のインフルエンザワクチンの特徴**

ワクチン	ウイルス株; 適応症	増殖	ウイルス不活化	アジュバント	製造場所	承認状況
Fluad <sup>®</sup>	3 価 (2×A, B); 季節性	鶏卵	ホルムアルデヒド	MF59 <sup>TM</sup>	イタリア, シエナ	承認 (欧州 12 カ国を含む 29 カ国)
Aflunov <sup>®</sup> / Focetria <sup>®</sup>	A/H5N1; プレ パンデミック / パンデミック	鶏卵	ホルムアルデヒド	MF59 <sup>TM</sup>	イタリア, シエナ	開発中/ 承認 (欧州)
Optaflu <sup>®</sup>	3 価 (2×A, B); 季節性	MDCK 細胞	BPL	なし	ドイツ, マールブルク	承認 (欧州)
FCC- H5N1 +MF59	A/H5N1; プレ パンデミック / パンデミック	MDCK 細胞	BPL	MF59 <sup>TM</sup>	ドイツ, マールブルク	開発中
FCC- H1N1sw +MF59	sOIV A/H1N1; プレパンデミ ック/ パンデ ミック	MDCK 細胞	BPL	MF59 <sup>TM</sup>	ドイツ, マールブルク	承認 (本剤, ドイツ, スイ ス)
Influenza A(H1N1) 2009 Monovalent Vaccine	sOIV A/H1N1; パンデミック	鶏卵	BPL	なし	英国 リバプール	承認 (米国)

FCC; Flu cell culture-derived, sOIV; swine Origin Influenza Virus, MDCK; Madin Darby Canine Kidney, BPL;  $\beta$ -propiolactone

鶏卵培養で季節性インフルエンザワクチンの Fluad<sup>®</sup>は、65 歳以上の成人、特に合併症を有するハイリスクの成人への投与が認められており、1997 年 5 月にイタリアで初の承認を得て以来、10 年以上にわたって流通している製品である。Fluad<sup>®</sup>のパンデミック型である Focetria<sup>®</sup>は A/H5N1 インフルエンザワクチンとして 2007 年 5 月に欧州で承認を得ているが、さらに同商品名でウイルス株を変えたパンデミック型の A/H1N1 インフルエンザワクチンも 2009 年 9 月に欧州で承認を得ている。パンデミック型の A/H1N1 インフルエンザワクチンとしては、鶏卵培養でアジュバント非添加の Influenza A(H1N1) 2009 Monovalent Vaccine も 2009 年 9 月に米国で承認された。

MDCK 細胞を使用し、アジュバント非添加で製造する季節性インフルエンザワクチンの Optaflu<sup>®</sup>は 2007 年 6 月に欧州で承認されており、米国では第 III 相試験を実施中である。MF59 を添加した、プレパンデミックワクチン (FCC-H5N1 + MF59) は開発中である。パンデミックワクチン (FCC-H1N1sw + MF59 : 本剤) は、英国で医師主導型試験 (V110\_02) が実施され、その有効性と安全性が確認されている (Clark et al. 2009)。さらに、欧州にて健康成人及び健康高齢者を対象にした試験 (V110\_03) 並びに健康小児を対象とした試験 (V110\_04) の 2 試験を 2009 年 11 月より実施しており、2009 年 11 月にドイツ及びスイスで承認を得た。

### 3.2 国内における開発

WHO では、2005 年 5 月に新型インフルエンザ対策を迅速かつ確実に講じるため、「WHO global influenza preparedness plan (WHO 世界インフルエンザ事前対策計画)」を策定し、これに準じて各国での新型インフルエンザ発生時の行動計画が策定された。国内でも、WHO の計画を受けて 2005 年 12 月に「新型インフルエンザ対策行動計画」が厚生労働省を中心に取りまとめられ、関係各省庁が連携・協力することが確認された。(新型インフルエンザ及び鳥インフルエンザに関する関係省庁対策会議 2009)。厚生労働省によると、2009 年 10 月 21 日現在、国内の新型インフルエンザによる入院患者数は 2755 人、死亡者数は 26 人と報告されている (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/rireki/091022-02.html>, accessed on 30 Oct. 2009)。

このような状況下、新型インフルエンザに対する国内産ワクチンが製造・販売されることになったが、厚生労働省は国内産のワクチンだけでは十分な供給量とは言い難いとし、海外産を緊急に輸入し一定量のワクチンを確保することを決定した。このような緊急事態において Novartis は、既に海外で開発を開始していた新型インフルエンザワクチンを国内に供給することで国民の健康へ寄与できることを期待し、緊急に本剤の国内開発を行うことを決定した。20■年■月■日には健康成人 200 人を対象にした臨床試験 (V110\_05) 実施のために治験計画届を提出し、さらに同■月■日には健康小児を対象にした臨床試験 (V110\_08) 実施のために治験計画届を続けて提出した。これらの試験は、2009 年 9 月 16 日 (V110\_05) 及び同■月■日 (V110\_08) より被験者への投薬を開始し、V110\_05 試験は 20■年■月■日に、V110\_08 試験は同 12 月 10 日に、最終の被験者の観察期間を終了している。なお、国内での臨床試験にはプレフィルドシリンジを用いたが、上市の際には、分割して使用できるマルチドーズバイアルを予定している。

国内産のワクチンと異なり、本剤の投与方法は筋肉内投与である。一般に、国内のワクチンは皮下投与が用いられているが、海外では不活化ワクチンは筋肉内投与、生ワクチンは皮下投与が用いられている。また、米国小児科学会の勧告に基づくマニュアルによると、アジュバントを含む大部分のワクチンは、皮下投与及び皮内投与では局所刺激、硬結、皮膚の脱色、炎症及び肉芽腫形成を起こすことがあるため筋肉内投与をすべきであるとされている(Colorado Department of Public Health and Environment 2009)。このような背景の違いはあるが、いずれにせよ本剤は、海外のみならず国内においても同様の投与経路での臨床試験を実施しており、筋肉内投与として開発している。

## 4 本剤の品質に関する情報

本剤は、新型インフルエンザウイルス (H1N1) を細胞培養し、アジュバントとして MF59 を加えたワクチンである。培養細胞に、イヌの腎臓に由来する MDCK 細胞が用いられている。以下に、原薬、製剤及び MF59 の品質、品質面からの安全性及び外来性ウイルスに対する安全性に関する情報を記す。

## 4.1 原薬の品質

本薬の抗原は、A/H1N1/California/07/09 X-179A インフルエンザウイルス株（以下 H1N1 株）の表面抗原である。原薬はドイツのマールブルクにある Novartis で、無血清浮遊培養技術を利用し、MDCK 細胞に H1N1 株を感染させ、増殖したウイルスから原薬を製造する。増殖させたウイルスは、 $\beta$ -プロピオラクトン（BPL）で不活化した後、臭化セチルトリメチルアンモニウム（CTAB）でウイルス殻を脱殻して表面抗原 HA 及び NA を採取し、精製する（CTD3.2.S.2.2.3 及び 3.2.S.2.2.4）。

本薬の品質は、確認試験、pH、純度試験、ポリソルベート 80、無菌試験、力価試験（HA 含量）等を規格及び試験方法として設定し、管理している（CTD3.2.S.4.1）。国内で申請する規格及び試験方法は、Novartis が設定しドイツで申請したものに基づいて作成している。本薬の出荷試験は、Novartis で実施される。

## 4.2 製剤の品質

スロベニアのリュブリャナにある Lek Pharmaceuticals で製剤化される。HA 抗原を 0.25 mL 当たり 3.75  $\mu$ g 含有し、アジュバントとして MF59、及び保存剤としてチメロサルを含む白色の均一な懸濁液である。本剤は、マルチドーズバイアル（MDV）である。

本剤の品質は、無菌試験、エンドトキシン、異常毒性否定試験、力価試験（HA 含量）、チメロサル含有量及び MF59 関連試験等を、規格及び試験方法として設定し、管理している（CTD3.2.P.5.1）。国内で申請する規格及び試験方法は、Novartis が設定しドイツで申請したものに基づいて作成している。製剤の出荷試験は、原薬と同様に Novartis で実施される。

## 4.3 MF59（アジュバント）の品質

アジュバントとして用いる MF59 は、主成分がスクワレンの oil-in-water 型エマルジョンである。MF59 は、本邦においては新規添加剤にあたる。

MF59 の品質は、粒子サイズ、スクワレン含量、並びにエマルジョンの安定化に寄与するポリソルベート 80 及びトリオレイン酸ソルビタンの含有量等を、規格及び試験方法として設定することにより管理している（CTD3.2.R.2.S.4.1）。国内で申請する規格及び試験方法は、Novartis が設定したものに基づいて作成している。

## 4.4 本剤の品質面からの安全性について

### 4.4.1 生物由来原料

本剤の製造には細胞培養技術を利用しており、培養に使用する宿主細胞の MDCK 細胞はイヌの腎臓に由来する。製造には、生物由来原料として、培養工程で使用するトリプシン、培地成分のヒトインスリン（遺伝子組換え）の製造に使用する原材料が該当するが、いずれの原料に関しても、ウイルス感染リスク及び Transmissible Spongiform Encephalopathies（TSE）伝播のリスクは極めて低いと評価している（CTD3.2.A.2.3）。

#### 4.4.2 不純物の管理

不純物としては、宿主細胞に由来する不純物と製造工程に由来する不純物などが考えられる。原薬及び製剤の規格及び試験方法に不純物に関する試験を設定し管理している（CTD3.2.S.2.4, 3.2.S.4.1 及び 3.2.P.5.1）。

本ワクチンの製造のバリデーションにおいては、MDCK 細胞が確実に除去されることが確認されており、最終製剤に MDCK 細胞が残存する可能性は極めて低いと考えられる（CTD3.2.S.3.2.2） MDCK 細胞は製造工程でほぼ完全に除去されることから、最終製剤に MDCK 細胞が残存する可能性は極めて低い（CTD3.2.S.2.5.3.5）。したがって、MDCK 細胞によるリスクは、極めて低いと考えられる。

#### 4.5 外来性ウイルスに対する安全性について

セル・バンクの品質担保のために通常の外来性のウイルス試験に加えて、イヌ、ウシ、ウマ、げっ歯類、ブタのウイルスについてウイルス否定試験により管理している（CTD3.2.S.2.3.2）。

また、Working Seed（ウイルス）については、PCR 法で混入汚染の可能性のあるヒトのウイルス及び哺乳類オルトレオウイルスについて試験し管理している（CTD3.2.S.2.3.1）。

また、ICH ガイドライン Q5A に準じ、本薬の製造工程によりウイルスが十分に不活化及び除去されることを確認している（CTD3.2.A.2.5）。

### 5 本剤の非臨床試験に関する情報

#### 5.1 薬理試験

インフルエンザワクチンの主要な薬理作用はウイルス粒子表面抗原に対する抗体の誘導（免疫原性）であり、実験動物における免疫原性及び感染防御効果は、ヒトにおける有効性を評価する上で重要な情報であると考えられる。

本剤を用いた薬理試験は実施していないが、同様の組成を持つ細胞培養由来のアジュバント添加 1 価（A/H5N1）ワクチンをウサギに 2 回筋肉内接種した場合、全例において 40 倍以上の赤血球凝集抑制（Hemagglutination Inhibition: HI）抗体価が確認された。また、細胞培養由来のアジュバント非添加 3 価（A/H1N1, A/H3N2 及び B）ワクチンをフェレットに 2 回筋肉内接種することにより、全例に 40 倍以上の HI 抗体価が誘導された。また、これらの個体にワクチン成分と同じ 1 種類のインフルエンザウイルス（H1N1 株）を感染させると、ワクチンを接種していない個体と比較して、病状が軽減していた。

MF59 の心血管系及び中枢神経系への影響は、イヌを用いて検討されており、いずれの器官系においても、投与に関連した影響は認められなかった。

## 5.2 毒性試験

本剤を用いた毒性試験は実施していないため、安全性評価には関連する細胞培養由来ワクチン製剤（アジュバント非添加及びアジュバント添加）の毒性試験成績を用いた。安全性評価に用いた主な毒性試験は、FCC-H5N1+MF59 ワクチン（H5N1 株由来の HA 15 µg 及び MF59 0.25 mL を含有）のウサギを用いた反復投与毒性試験、Optaflu<sup>®</sup>（アジュバント非添加の細胞培養由来 3 価季節性インフルエンザワクチン）のウサギを用いた反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験であり、いずれの試験においても全身毒性はみられず、投与部位局所における良好な忍容性が認められた。生殖発生毒性試験において、母動物及び胚・胎児への影響はみられず、催奇形性も認められなかった。

ウイルスの細胞培養に用いる MDCK 細胞の腫瘍原性及びがん原性に関しては、高感受性動物である成熟ヌードマウス、並びにヌードマウス、ラット及びハムスターの新生児を用いて、無処置細胞、細胞溶解液及び精製 DNA について検討した。その結果、無処置 MDCK 細胞の成熟ヌードマウスへの投与においてのみ腫瘍原性が認められた。MDCK 細胞の溶解液及び DNA を新生児動物に投与した結果、がん原性を示唆する変化は認められなかった。ワクチンの製造過程において MDCK 細胞が確実に除去されること、感受性の高い動物種の新生児において MDCK 細胞溶解液及び DNA のがん原性が認められなかったことから、安全性上のリスクは極めて低いものと考えられた。

MF59 アジュバントの安全性は、アジュバント単剤若しくはアジュバント添加ワクチンにおける単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及び感作性試験の成績を用いて評価した。その結果、いずれの試験においても臨床使用における安全性上のリスクを示唆する結果は認められなかった。

なお、本剤に配合されるチメロサルについて、筋肉内投与における使用前例：12 mg を下回ることから、安全性に問題はないものとする。

## 6 本剤の臨床試験に関する情報

臨床試験の申請データパッケージを、Table 6-1～6-4 に示す。

本剤の臨床試験として、海外で 1 試験（V110\_02）が終了し、2 試験（V110\_03, V110\_04）を実施中である。また国内では 2 試験（V110\_05, V110\_08）を実施し、すべての被験者の観察を終了している。これら 5 試験のうち、海外 2 試験（V110\_03, V110\_04）及び国内 2 試験（V110\_05, V110\_08）を評価資料とし、海外で実施した V110\_02 試験は医師主導のパイロット試験であるため参考資料とした。このほか、本剤と同様の細胞培養技術により製造されるアジュバント非添加季節性インフルエンザワクチン（Optaflu<sup>®</sup>）の臨床試験 6 試験（V58P1, V58P2, V58P4, V58P4E1, V58P9, V58P5）の成績、アジュバント（MF59）添加鳥由来インフルエンザ（A/H5N1）ワクチンの臨床試験 1 試験（V89P1）の成績、アジュバント（MF59）添加鶏卵培養新型インフルエンザワクチン（Focetria<sup>®</sup>）の臨床試験 1 試験（V111\_04）の 1 回目接種 3 週間後

での成績、及びアジュバント（MF59）添加ワクチンを用いた 109 の臨床試験から安全性データが得られており、これらの個々の試験成績及びこれらの臨床試験の併合解析結果を参考資料とした。Optaflu<sup>®</sup>は 2007 年 6 月に EMEA（中央審査方式）より承認取得し、Focetria<sup>®</sup> A/H1N1 新型インフルエンザワクチンは、2009 年 9 月に欧州で承認を得ている。鳥由来インフルエンザ（A/H5N1）ワクチンは海外で開発中である。

海外 V110\_02 試験は、2009 年 7 月～9 月に英国において医師主導治験として実施された、健康成人を対象とした第 I 相のパイロット試験であり、本剤を投与したときの免疫原性及び安全性・忍容性の検討を目的とした。免疫原性については、3.75 µg（HA 抗原タンパクの量として、以下同様）+半量 MF59、7.5 µg+全量 MF59 のいずれも 1 回接種後から、HI 抗体価の上昇が確認され、本剤投与群の抗体陽転率、抗体変化率、抗体保有率はいずれもアジュバント（MF59）非添加ワクチン 15 µg 群と比べて高かった。安全性については、局所反応として疼痛が最も多くみられたが、他の局所及び全身反応を含めてほとんどが軽度であり、本剤の忍容性が確認された。

海外 V110\_03 試験は、2010 年 1 月より実施中の健康成人及び健康高齢者を対象とした第 II/III 相の単盲検、無作為化、用量設定試験であり、18 歳以上の健康被験者に対して本剤を投与したときの免疫原性及び安全性・忍容性の検討を目的としている。18～60 歳の成人（非高齢者）に 3 用量（3.75 µg+半量 MF59、7.5 µg+全量 MF59、15 µg）のいずれか、及び 61 歳以上の高齢者に 2 用量（3.75 µg+半量 MF59、7.5 µg+全量 MF59）のいずれかを接種した。本試験では、1 回目接種の 1 年後に追加接種（booster）を実施し、その際の免疫原性及び安全性を評価する計画であり、国内での承認申請時まで全被験者が 2 回の接種を完了し、その中間集計の総括報告書が完成している。

本試験では、免疫原性の評価指標として、EMEA/CHMP の基準を参照している。本基準を、以下に示す。

- 18～60 歳の成人では、以下の 3 つすべてを満たすこと
  - 抗体陽転率が 40%を超える
  - 抗体保有率が 70%を超える
  - 抗体変化率が 2.5 倍を超える
- 61 歳以上の高齢者では、以下の 3 つすべてを満たすこと
  - 抗体陽転率が 30%を超える
  - 抗体保有率が 60%を超える
  - 抗体変化率が 2.0 倍を超える

18～60 歳の成人（非高齢者）では、3.75 µg+半量 MF59 群及び 7.5 µg+全量 MF59 群ともに、1 回接種後及び 2 回接種後での抗体陽転率、抗体変化率、抗体保有率のいずれも、EMEA/CHMP の基準を満たした。61 歳以上の高齢者では、3.75 µg+半量 MF59 群及び 7.5 µg+全量 MF59 群ともに 1 回接種後での抗体陽転率、抗体変化率は EMEA/CHMP の基準を満たしたが、抗体保有率は基準を満たさなかった。2 回接種後ではすべてが評価基準を満たした。さらに、成人（非高齢

者)の年齢別にサブグループ解析を実施したところ、50歳超のサブグループでは、1回接種後に3.75 µg + 半量 MF59 及び 7.5 µg + 全量 MF59 とともに抗体保有率は基準を満たさなかったが、抗体陽転率及び抗体変化率は評価基準を満たした。2回接種後にはすべての評価基準を満たした。

安全性については、3.75 µg + 半量 MF59 群及び 7.5 µg + 全量 MF59 群において局所反応の発現率が 15 µg 群と比べて高く、最も発現率が高かったのは局所反応としての疼痛であった。また、7.5 µg + 全量 MF59 群での局所及び全身反応の発現率は、3.75 µg + 半量 MF59 群より高かった。その他の有害事象については、投与群間で発現率に大きな差は見られなかった。局所及び全身反応の重症度は、主に軽度及び中等度であり、短期間(ほとんどの場合 7 日以内)で消失した。2回目接種 3 週間までの時点で 4 名に 5 件の重篤な有害事象が報告されているが、いずれも治験薬との関連を否定された。

海外 V110\_04 試験は 6 ヶ月～17 歳の健康小児を対象とした第 II/III 相の単盲検、無作為化、用量設定試験であり、免疫原性及び安全性・忍容性の検討を目的としている。年齢により 9～17 歳、3～8 歳、12～35 ヶ月、6～11 ヶ月の 4 つのコホートを設定し、3～8 歳及び 12～35 ヶ月のコホートには 3 用量 (3.75 µg + 半量 MF59, 7.5 µg + 全量 MF59, 15 µg) のいずれか、及び 9～17 歳及び 6～11 ヶ月のコホートには 2 用量 (3.75 µg + 半量 MF59, 7.5 µg + 全量 MF59) のいずれかを接種した。20██年██月██日時点では、9～17 歳及び 3～8 歳のコホートで全被験者の 2 回接種が完了し、12～35 ヶ月のコホートで被験者登録が完了しているが、6～11 ヶ月のコホートでは被験者登録中である。本試験結果については、全被験者の 2 回接種後のデータが得られていないが、2009 年 12 月 11 日時点のデータに基づき中間集計を実施し、その速報結果に基づいて免疫原性及び安全性を評価した。

本試験でも、免疫原性の評価指標として、EMA/CHMP の基準を参照しているが、小児を対象とした基準値が設定されていないため、60 歳以下の成人を対象とした基準を小児に適用した。

9～17 歳及び 3～8 歳のコホートでは、3.75 µg + 半量 MF59 群及び 7.5 µg + 全量 MF59 群ともに、1 回及び 2 回接種後での抗体陽転率、抗体変化率、抗体保有率のいずれも、EMA/CHMP の基準を満たした。12～35 ヶ月のコホートでは、7.5 µg + 全量 MF59 群は 1 回及び 2 回接種後での抗体陽転率、抗体変化率、抗体保有率のいずれも EMA/CHMP の基準を満たした。3.75 µg + 半量 MF59 群では 1 回接種後での抗体保有率は基準を満たさなかったが、抗体陽転率、抗体変化率は EMA/CHMP の基準を満たした。2 回接種後ではすべての評価基準を満たした。6～11 ヶ月のコホートでは、3.75 µg + 半量 MF59 群及び 7.5 µg + 全量 MF59 群ともに 1 回接種後での抗体保有率は基準を満たさなかったが、抗体陽転率、抗体変化率は EMA/CHMP の基準を満たした。2 回接種後ではすべての評価基準を満たした。

安全性については、9～17 歳のコホートにおける 1 回接種後及び 2 回接種後の副反応の発現率は、7.5 µg + 全量 MF59 群と 3.75 µg + 半量 MF59 群で大きく異ならなかった。1 回接種後の局所反応の発現率は、7.5 µg + 全量 MF59 群で 3.75 µg + 半量 MF59 群に比べ大きかったが、2 回接種後の発現率は大きく異ならなかった。全身反応及びその他の有害事象の発現率は、投与群間で大

きな差はみられなかった。3～8 歳のコホートにおける 1 回接種後及び 2 回接種後の副反応の発現率は、1 回接種後は投与群間で大きく異ならなかったが、2 回接種後は 7.5 µg + 全量 MF59 群が他の 2 群より高かった。3～8 歳のコホートで 1 回接種後及び 2 回接種後の局所反応の発現率を比較すると、2 回接種後で 7.5 µg + 全量 MF59 群での発現率が 3.75 µg + 半量 MF59 群より高かった。12～35 ヶ月のコホートにおける 1 回接種後及び 2 回接種後の副反応の発現率は、1 回接種後、2 回接種後ともに 3.75 µg + 半量 MF59 群が他の 2 群より低かった。6～11 ヶ月のコホートでは、1 回接種後及び 2 回接種後の副反応の発現率はともに 3.75 µg + 半量 MF59 群の方が高かったが、被験者数が少なく結果の解釈には限界がある。2009 年 12 月 11 日時点で、未知の重篤な有害事象はみられていない。

国内では健康成人を対象にした臨床試験 (V110\_05) 及び健康小児を対象にした臨床試験 (V110\_08) を実施し、成人を対象にした V110\_05 試験の 2 回目接種 3 週間までの速報結果が得られている。

V110\_05 試験は、健康成人を対象とした第 II/III 相の単盲検、無作為化、用量設定試験であり、20 歳以上の健康被験者に対して本剤を投与したときの免疫原性及び安全性・忍容性の検討を目的としている。本剤 2 用量 (3.75 µg + 半量 MF59, 7.5 µg + 全量 MF59) のいずれかを 2 回接種した。2 回目接種 3 週間までのデータを元に集計した結果を以下に提示する。

免疫原性については、1 回接種後及び 2 回接種後ともに、抗体陽転率、抗体変化率、抗体保有率のいずれも、EMA/CHMP の基準を満たした。なお、年齢別にサブグループ解析を実施した結果、50 歳超のサブグループでは、3.75 µg + 半量 MF59 の 1 回接種後の抗体保有率は評価基準を満たさなかったが、抗体陽転率、抗体変化率は評価基準を満たした。2 回接種後には、すべての基準を満たした。

安全性について、1 回接種後及び 2 回接種後 7 日以内の副反応の発現率は、3.75 µg + 半量 MF59 群でそれぞれ 76%, 65%, 7.5 µg + 全量 MF59 群でそれぞれ 86%, 80%であった。局所反応は 3.75 µg + 半量 MF59 群でそれぞれ 72%, 64%, 7.5 µg + 全量 MF59 群でそれぞれ 86%, 74%であった。全身反応は 3.75 µg + 半量 MF59 群でそれぞれ 26%, 15%であり、7.5 µg + 全量 MF59 群でそれぞれ 39%, 28%であった。いずれも 3.75 µg + 半量 MF59 群の方が 7.5 µg + 全量 MF59 群より発現率は低かった。また、2 回接種後で 1 回接種後に比べて副反応の発現率が増加する傾向はみられなかった。局所反応で最も発現率が高かったものは疼痛であり、次いで紅斑であった。これらのほとんどが軽度であった。その他の局所反応の発現率は 10%以下であった。全身反応のうち、疲労、頭痛、及び倦怠感以外の反応の発現率は 10%以下であった。重症度については、ほとんどが軽度あるいは中等度であった。40°C 以上の発熱はみられなかった。2009 年 12 月 11 日までに、重篤な有害事象は報告されていない。

V110\_08 試験は、6 ヶ月～19 歳の健康小児を対象とした第 II/III 相の単盲検、無作為化、用量設定試験であり、免疫原性及び安全性・忍容性の検討を目的としている。2 用量 (3.75 µg + 半量 MF59, 7.5 µg + 全量 MF59) のいずれかを 2 回接種する計画である。本試験には計 123 名の被験

者が登録され、各年齢層ごとの被験者数は、9～19 歳が 61 名、3～8 歳が 41 名、12～35 ヲ月が 15 名、6～11 ヲ月が 6 名であった。

免疫原性については、3.75  $\mu\text{g}$  + 半量 MF59 群ではいずれの年齢層においても抗体保有率が EMEA の基準を満たさなかったが、抗体陽転率及び抗体変化率は基準を満たした。7.5  $\mu\text{g}$  + 全量 MF59 群では、3～8 歳のコホートを除いて 1 回接種 3 週後の時点から EMEA の基準をすべて満たしていた。

3～19 歳のコホート（併合）で、本剤 1 回接種後 7 日以内の副反応の発現率は、3.75  $\mu\text{g}$  + 半量 MF59 群で 82%、7.5  $\mu\text{g}$  + 全量 MF59 群で 92%であった。局所反応、全身反応ともに、3.75  $\mu\text{g}$  + 半量 MF59 群の方が 7.5  $\mu\text{g}$  + 全量 MF59 群より少ない傾向がみられた。最も多かった事象は局所反応としての疼痛であった。6～35 ヲ月のコホートでは、3.75  $\mu\text{g}$  + 半量 MF59 群で 60%、7.5  $\mu\text{g}$  + 全量 MF59 群で 55%に、何らかの副反応がみられた。

2009 年 12 月 11 日までに、重篤な有害事象としてインフルエンザが 6 名、左上腕骨顆上骨折が 1 名に報告されているが、いずれも治験責任医師により本剤との関連は否定されている。

本書に示した海外 V110\_04 試験、国内 V110\_08 試験の結果は速報に基づくものであるため、最終の中間集計報告書の完成までに修正される可能性がある。また、海外及び国内で実施中の臨床試験成績については、今後最新情報が得られ次第、更新する予定である。

**Table 6-1 海外での本剤の臨床試験一覧**

試験番号	試験デザイン	試験目的 (評価項目)	コホート	対象	治験薬 投与方法・投与量	目標被験者数 (名)	投与時期	実施期間 / 実施国	記載箇所
V110_02	無作為化	有効性(抗体価 : HI 抗体価, MN 抗体価)  安全性(有害事 象, 副反応)	-	健康成人 (18-50 歳)	筋肉内注射	計 175		2009 年 7 月~2009 年 9 月 / 英国	5.3.5.1
					・ 7.5 µg HA H1N1sw + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL)	100	Day 1, 2 回目投与 は, Day 1, 8, 15, 22 の いずれか		
					・ 3.75 µg HA H1N1sw + half dose of MF59 vaccine (0.25 mL)	25	Day 1, Day 22		
					・ 7.5 µg HA H1N1sw vaccine (0.25 mL)	25			
				・ 15 µg HA H1N1sw vaccine (0.5 mL)	25				
V110_03	単盲検 無作為化 用量設定	有効性(抗体価 : HI 抗体価, MN 抗体価)  安全性(有害事 象, 副反応)	1	健康成人 (18-60 歳)	筋肉内注射	360	Day 1, Day 22, Day 366	20■■年■■ 月~ / ベ ルギー, ドイツ, スイス	5.3.5.1
					・ 3.75 µg HA H1N1sw + half dose of MF59 vaccine (0.25 mL)				
					・ 7.5 µg HA H1N1sw + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL)				
			2	健康高齢者 (61 歳以上)	筋肉内注射	240			
					・ 3.75 µg HA H1N1sw + half dose of MF59 vaccine (0.25 mL)				
					・ 7.5 µg HA H1N1sw + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL)				

(Table 6-1 つづき)

試験番号	試験デザイン	試験目的 (評価項目)	コホート	対象	治験薬 投与方法・投与量	目標被験者数 (名)	投与時期	実施期間 / 実施国	記載箇所
V110_04	単盲検 無作為化 用量設定	有効性(抗体価： HI 抗体価, MN 抗体価) 安全性(有害事 象, 副反応)	1	健康青少年 (9-17 歳)	筋肉内注射 ・ 3.75 µg HA H1N1sw + half dose of MF59 vaccine (0.25 mL) ・ 7.5 µg HA H1N1sw + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL)	160	Day 1, Day 22, Day 366	20██年██ 月～ / ベ ルギー, オラン ダ, ドイ ツ	5.3.5.1
			2	健康児童 (3-8 歳)	筋肉内注射 ・ 3.75 µg HA H1N1sw + half dose of MF59 vaccine (0.25 mL)	200			
			3	健康小児 (12-35 カ月)	・ 7.5 µg HA H1N1sw + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL) ・ 15 µg HA H1N1sw vaccine (0.5 mL)	200			
			4	健康乳幼児 (6-11 カ月)	筋肉内注射 ・ 3.75 µg HA H1N1sw + half dose of MF59 vaccine (0.25 mL) ・ 7.5 µg HA H1N1sw + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL)	160			

**Table 6-2 国内での本剤の臨床試験一覧**

試験番号	試験デザイン	試験目的 (評価項目)	コホート	対象	治験薬 投与方法・投与量	目標被験者数 (名)	投与時期	実施予定 期間	記載箇所
V110_05	単盲検 無作為化 用量設定	有効性(抗体 価：HI 抗体価, MN 抗体価)  安全性(有害事 象, 副反応)	-	健康成人 (20-60 歳)	筋肉内注射  ・ 3.75 µg HA H1N1sw + half dose of MF59 vaccine (0.25 mL)  ・ 7.5 µg HA H1N1sw + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL)	200 (1 群 100)	Day 1, Day 22	20■年■ 月~20■ 年■月	5.3.5.1
V110_08	単盲検 無作為化 用量設定	有効性(抗体 価：HI 抗体価, MN 抗体価)  安全性(有害事 象, 副反応)	-	健康小児 (6 ヶ月-19 歳)	筋肉内注射  ・ 3.75 µg HA H1N1sw + half dose of MF59 vaccine (0.25 mL)  ・ 7.5 µg HA H1N1sw + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL)	120 (1 群 60)	Day 1, Day 22	20■年■ 月~20■ 年■月	5.3.5.1

**Table 6-3 アジュバント非添加季節性インフルエンザワクチン（Optaflu®）の臨床試験一覧**

試験番号	試験デザイン	試験目的 (評価項目)	コホート	対象	治験薬 投与方法・投与量	被験者数 (名)	投与時期	実施期間/ 実施国	記載箇所
V58P1	単盲検 無作為化	有効性(抗体価； HI 抗体価, SRH) 安全性(有害事 象, 副反応)	第 I 相	健康成人 (18-40 歳)	筋肉内注射 ・細胞培養 15 µg HA (0.5 mL) ・鶏卵培養 15 µg HA (0.5 mL)	40	Day 1	20■年■ 月～20■ 年■月 / ドイツ	5.3.5.1, 5.3.5.3
			第 II 相 1	健康成人 (18-60 歳)	筋肉内注射 ・細胞培養 15 µg HA (0.5 mL) ・鶏卵培養 15 µg HA (0.5 mL)	82	Day 1		
			2	健康高齢者 (61 歳以上)	筋肉内注射 ・細胞培養 15 µg HA (0.5 mL) ・鶏卵培養 15 µg HA (0.5 mL)	118	Day 1		
V58P2	単盲検 無作為化	有効性(抗体価； HI 抗体価, SRH) 安全性(有害事 象, 副反応)	1	健康成人 (18-60 歳)	筋肉内注射 ・細胞培養 15 µg HA (0.5 mL) ・鶏卵培養 15 µg HA (0.5 mL)	113	Day 1	20■年■ 月～20■ 年■月 / ニュージー ーランド	5.3.5.1, 5.3.5.3
			2	健康高齢者 (61 歳以上)	筋肉内注射 ・細胞培養 15 µg HA (0.5 mL) ・鶏卵培養 15 µg HA (0.5 mL)	110	Day 1		

## CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

(Table 6-3 つづき)

試験番号	試験デザイン	試験目的 (評価項目)	コホート	対象	治験薬 投与方法・投与量	被験者数 (名)	投与時期	実施期間/ 実施国	記載箇所
V58P4	単盲検 無作為化	有効性(抗体価： HI 抗体価) 安全性(有害事 象, 副反応)	1	健康成人 (18-60 歳)	筋肉内注射 ・細胞培養 15 µg HA (0.5 mL) ・鶏卵培養 15 µg HA (0.5 mL)	1300	Day 1	2004 年 9 月～2005 年 5 月 / ポーラン ド	5.3.5.1, 5.3.5.3
			2	健康高齢者 (61 歳以上)	筋肉内注射 ・細胞培養 15 µg HA (0.5 mL) ・鶏卵培養 15 µg HA (0.5 mL)	1354	Day 1		
V58P4E1	単盲検 無作為化	有効性(抗体価： HI 抗体価) 安全性(有害事 象, 副反応)	1	健康成人 (18-60 歳)	筋肉内注射 ・細胞培養 15 µg HA (0.5 mL) ・鶏卵培養 15 µg HA (0.5 mL)	1067	Day 1	20■■年■■ 月～20■■ 年■■月 (3 週間 Follow up) / ポーラン ド	5.3.5.1, 5.3.5.3
			2	健康高齢者 (61 歳以上)	筋肉内注射 ・細胞培養 15 µg HA (0.5 mL) ・鶏卵培養 15 µg HA (0.5 mL)	1168	Day 1		
V58P9	単盲検 無作為化	有効性(抗体価： HI 抗体価) 安全性(有害事 象, 副反応)	-	健康成人 (18-60 歳)	筋肉内注射 ・細胞培養 15 µg HA (0.5 mL) (ロット A, B, C) ・鶏卵培養 15 µg HA (0.5 mL)	1200	Day 1	20■■年■■ 月～20■■ 年■■月 (3 週間 Follow up) / リトアニ ア	5.3.5.1, 5.3.5.3
V58P5	単盲検 無作為化	有効性(抗体価： HI 抗体価) 安全性(有害事 象, 副反応)	-	健康成人 (18-49 歳)	筋肉内注射 ・細胞培養 15 µg HA (0.5 mL) ・鶏卵培養 15 µg HA (0.5 mL)	613	Day 1	20■■年■■ 月～20■■ 年■■月 / 米国	5.3.5.3, 5.3.5.4

**Table 6-4 アジュバント（MF59）添加鳥由来インフルエンザ（A/H5N1）ワクチンの臨床試験一覧**

試験番号	試験デザイン	試験目的 (評価項目)	コホート	対象	治験薬 投与方法・投与量	被験者数 (名)	投与時期	実施期間/ 実施国	記載箇所
V89P1	単盲検 無作為化 用量設定	有効性(抗体価： HI 抗体価, MN 抗体価) 安全性(有害事 象, 副反応)	-	健康成人 (18-40 歳)	筋肉内注射 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3.75 µg HA H5N1 (0.5 mL)</li> <li>• 3.75 µg HA H5N1 + quater dose of MF59 vaccine (0.5 mL)</li> <li>• 3.75 µg HA H5N1 + half dose of MF59 vaccine (0.5 mL)</li> <li>• 3.75 µg HA H5N1 + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL)</li> <li>• 7.5 µg HA H5N1 (0.5 mL)</li> <li>• 7.5 µg HA H5N1 + quater dose of MF59 vaccine (0.5 mL)</li> <li>• 7.5 µg HA H5N1 + half dose of MF59 vaccine (0.5 mL)</li> <li>• 7.5 µg HA H5N1 + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL)</li> <li>• 15 µg HA H5N1 (0.5 mL)</li> <li>• 15 µg HA H5N1 + quater dose of MF59 vaccine (0.5 mL)</li> <li>• 15 µg HA H5N1 + half dose of MF59 vaccine (0.5 mL)</li> <li>• 15 µg HA H5N1 + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL)</li> </ul>	720	Day 1, Day 22, Day 366	20■年■ 月～ / ド イツ, 米 国	FCC 5.3.5.4

**Table 6-5 アジュバント（MF59）添加鶏卵培養新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチン（Focetria®）の臨床試験一覧**

試験番号	試験デザイン	試験目的 (評価項目)	コホート	対象	治験薬 投与方法・投与量	被験者数 (名)	投与時期	実施期間/ 実施国	記載箇所
V111_04	非盲検 無作為化	有効性(抗体価： HI 抗体価, MN 抗体価) 安全性(有害事 象, 副反応)	1	健康成人 (18-60 歳)	筋肉内注射 ・ 季節性インフルエンザワクチン→ 7.5 µg HA H1N1sw + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL) ・ 7.5 µg HA H1N1sw + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL) ・ 7.5 µg HA H1N1sw + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL) と季節性インフルエン ザワクチン併用 ・ 3.75 µg HA H1N1sw + half dose of MF59 vaccine (0.25 mL) と季節性インフルエン ザワクチン併用	264	Day 1, Day 22, Day 43	20■年■ 月～ / イ タリア	5.3.5.1-11
			2	健康高齢者 (61 歳以上)	筋肉内注射 ・ 季節性インフルエンザワクチン→ 7.5 µg HA H1N1sw + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL) ・ アジュバント添加季節性インフルエン ザワクチン→7.5 µg HA H1N1sw + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL) ・ 7.5 µg HA H1N1sw + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL)	155			

## 7 本剤の特徴及び有用性

本剤は、以下のような特徴を有する A/H1N1 型インフルエンザワクチンである。

- Novartis 独自の細胞培養技術を使用したワクチンであり、本技術を用いた季節性インフルエンザワクチン (Optaflu<sup>®</sup>) は既に欧州で承認を得ている。
- 従来の鶏卵培養法と比較して、短期間により多くのワクチンの製造を確実に行うことが可能である。
- 鶏卵培養によるアレルギー反応に関するリスクを回避することが可能である。
- アジュバントを含有するために、必要な抗体価を得るための 1 回接種の抗原量を減らすことが可能である。
- アジュバントの MF59 は、既に欧州で 10 年以上の使用実績があり、その安全性が確立されている。

## 8 まとめ

Novartis は独自の細胞培養技術を用いることで、インフルエンザワクチンの大量生産を可能にした。本製造方法により、季節性インフルエンザ発生時のみならずパンデミック発生時においても適切なワクチンをタイムリーに提供することが可能である。本剤は、この技術及び MF59 を組み合わせて製造された新型インフルエンザワクチンであり、今後予想される感染患者の増加と重症化を防止するために、有用な手段の 1 つとなると考えられる。

以上、国内外で実施した臨床試験での安全性及び免疫原性の成績に基づき、以下の効能又は効果、用法及び用量を予定している。

【一般的名称】 乳濁細胞培養 A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)

【販売名】 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

【効能又は効果 (案)】 新型インフルエンザ (H1N1) の予防

【用法及び用量 (案)】

18 歳以上 50 歳未満

0.25 mL 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

0.25 mL 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。

【用法及び用量に関連する使用上の注意 (案)】

(1) 本剤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こと (皮下注射での有効性、安全性は確立していない)。

(2) 他のワクチン製剤との併用に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。併用する場合には、異なる腕に接種すること。また、副反応の発現が強まるおそれがあるので、併用に注意すること。

## 9 参考文献

- [Clark TW, Pareek M, Hoschler K, et al. (2009)] Trial of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent MF59 – Adjuvanted Vaccine – Preliminary Report. N Engl J Med; 361 (Published online September 10, 2009, DOI: 10.1056/NEJMoa0907650) (Internet) Available from:  
<[http://content.nejm.org/early\\_release/#group09-10](http://content.nejm.org/early_release/#group09-10)> (Accessed 21 Oct 2009)
- [Colorado Department of Public Health and Environment (2009)] Colorado Immunization Manual, Section 9 Administration Techniques (Internet) Available from:  
<<http://www.cdph.state.co.us/dc/Immunization/immunmanual/sec09.pdf>> (Accessed 21 Oct 2009)
- [Neumann G, Noda T, Kawaoka Y (2009)] Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. Nature; 459:931-9. (available upon request)
- [Webby RJ and Webster RG (2003)] Are We Ready for Pandemic Influenza? Science; 302:1519-22. (available upon request)
- [WHO (2006)] Weekly epidemiological record; 26(81):249-60. (Internet) Available from:  
<[http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/wer8126/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/wer8126/en/index.html)> (Accessed 21 Oct 2009)
- [WHO (2009)] Antiviral drug and pandemic (H1N1) 2009 (Internet) Available from:  
<[http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently\\_asked\\_questions/swineflu\\_faq\\_antivirals/en/](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/swineflu_faq_antivirals/en/)> (Accessed 21 Oct 2009)
- [医薬食品局審査管理課 (2007a)] 沈降新型インフルエンザワクチン「ビケン」 審議結果報告書:平成 19 年 9 月 18 日 (available upon request)
- [医薬食品局審査管理課 (2007b)] 沈降新型インフルエンザワクチン「北研」 審議結果報告書:平成 19 年 9 月 18 日 (available upon request)
- [インフルエンザ予防接種ガイドライン等検討委員会 (2003)] インフルエンザ予防接種ガイドライン:平成 15 年 9 月改編 (Internet) Available from:  
<<http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/tp1107-1e.html>>(Accessed 21 Oct 2009)
- [厚生労働省 (2009)] 現時点での標準的接種スケジュール (目安) 平成 21 年 12 月 16 日現在 (平成 21 年 12 月 18 日改) (Internet) Available from:  
<<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/dl/infu091217-01.pdf>> (Accessed 5 Jan 2010) [厚生労働省健康局結核感染症課 (2009)] オセルタミビル (商品名:タミフル) 耐性のインフルエンザウイルスについて (中間報告):平成 21 年 1 月 16 日 (Internet) Available from:  
<<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2009/01/h0116-10.html>> (Accessed 21 Oct 2009)
- [新型インフルエンザ及び鳥インフルエンザに関する関係省庁対策会議 (2009)] 新型インフルエンザ対策ガイドライン:平成 21 年 2 月 17 日改訂 (Internet) Available from:  
<<http://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/kettei/090217keikaku.pdf>> (Accessed 21 Oct 2009)

---

[新型インフルエンザ対策に関する検討小委員会 (2004)] 新型インフルエンザ対策報告書:平成 16 年 8 月 (Internet) Available from:

<<http://www.mhlw.go.jp/topics/2004/09/tp0903-1.html>> (Accessed 26 Oct 2009)

[水島裕 (編) (2009)] 今日の治療薬 2009:145-56. (available upon request)

## **1.6 外国における使用状況等に関する資料**

## 目 次

目 次 .....	2
表 一 覧 .....	2
1 外国における使用状況等.....	3
2 外国の添付文書等の概要.....	3

## 表 一 覧

Table 2-1	ドイツの添付文書の概略 .....	3
-----------	-------------------	---

## 1 外国における使用状況等

MF59 アジュバントを添加した細胞培養不活化インフルエンザ（ブタ由来 A/H1N1）ワクチンは、ドイツで CELTURA として 2009 年 11 月に承認されている。

## 2 外国の添付文書等の概要

ドイツ規制当局と合意されている添付文書（Summary of Product Characteristics）の概略を Table 2-1 に示す。

**Table 2-1 ドイツの添付文書の概略**

販売名	CELTURA 注射用懸濁液
剤型・含量	0.25 mL プレフィルドシリンジ製剤, 5 mL パイアル製剤
効能・効果	パンデミックが公式に宣言された状況下におけるインフルエンザの予防
用法・用量	<p><b>4.2 用法・用量</b></p> <p>臨床に関する項の情報は、今後新たに得られる追加成績が得られ次第改訂する。</p> <p>健康成人、高齢者、小児、青年における CELTURA (H1N1)を用いた臨床試験成績は限られたものしかない。各年齢層における CELTURA (H1N1)の使用の決定の際には、臨床試験成績の範囲及び現在のインフルエンザパンデミックの疾患特性を考慮すること。</p> <p>推奨用量は以下に基づく</p> <p>高齢者を含む限られた人数の健康成人に対して CELTURA (H1N1)を 3 週間の間隔で 2 回接種した試験から、現在得られている免疫原性及び安全性に関する成績</p> <p>12 ヶ月から 17 歳までの限られた人数の健康小児及び青年に対して CELTURA (H1N1)を 3 週間の間隔で 1 回接種した試験から、現在得られている免疫原性及び安全性に関する成績</p> <p>セクション 4.8 及び 5.1 参照のこと</p> <p>用量</p> <p><u>成人 (18 歳から 50 歳)</u></p> <p>接種当日には 0.25mL を 1 回接種する。</p> <p>2 回の接種が推奨される。1 回目の接種から 2 回目の接種までの期間は最短 3 週間とする。</p> <p>しかしながら、CELTURA (H1N1) を用いて 18 歳から 50 歳までの限られた人数の健康成人を対象とした臨床試験の接種 3 週間までの免疫学的成績から、この年齢層における接種は 1 回で十分であることが推定される。</p> <p><u>成人及び高齢者 (50 歳超)</u></p> <p>接種当日に 0.25mL を 1 回接種する。</p> <p>2 回の接種を行うものとし、1 回目の接種から 2 回目の接種までの期間は最短 3 週間とする。</p> <p><u>小児及び青年 (9 歳から 17 歳)</u></p> <p>接種当日に 0.25mL を 1 回接種する。</p> <p>2 回の接種が推奨される。1 回目の接種から 2 回目の接種までの期間は最短 3 週間とする。</p> <p>しかしながら、用法用量の選択にあたっては、CELTURA (H1N1) を用いて限られた人数の健康成人を対象とした臨床試験の接種 3 週間までの免疫学的成績を考慮すること。</p>

販売名	CELTURA 注射用懸濁液
	<p><u>小児及び青年（6 ヶ月から 8 歳）</u>  接種当日に 0.25mL を 1 回接種する。  2 回の接種を行うものとし、1 回目の接種から 2 回目の接種までの期間は最短 3 週間とする。  6 ヶ月から 12 ヶ月の小児に対する用法用量の選択にあたっては、CELTURA（H1N1）を用いて限られた人数の 12 ヶ月から 8 歳の健康小児を対象とした臨床試験の接種 3 週間までの免疫学的成績を考慮すること。</p> <p><u>6 ヶ月未満の乳児</u>  この年齢層へのワクチン接種は推奨されない。  詳細は 4.8 項、5.1 項を参照のこと。</p> <p>CELTURA が 1 回目に接種された場合は、2 回目の接種も同じく CELTURA が投与されることが推奨される（4.4 項参照）</p> <p>投与方法  三角筋あるいは大腿前外側部（筋肉量による）への筋肉内接種とすること。</p>
使用上の注意	<p>（以下は 5 mL バイアル製剤の SmPC の記載）</p> <p><b>4.3 禁忌</b></p> <p>本ワクチンに含まれる臭化セチルトリメチルアンモニウム（CTAB）の成分又は微量残留物に対するアナフィラキシー（すなわち生命を脅かす）反応の既往。ただしパンデミックの状況下では、直ちに救急蘇生設備が使用できる場合に限り、ワクチンを接種してもよい。</p> <p>4.4 特別な警告及び使用上の注意の項を参照のこと。</p> <p><b>4.4 特別な警告及び使用上の注意</b></p> <p>有効成分、添加剤、チメロサル、及び臭化セチルトリメチルアンモニウム（CTAB）に対する過敏症（アナフィラキシー反応以外）の既往がある者に本ワクチンを接種する場合には注意が必要である。</p> <p>全ての注射用ワクチンと同じく、ワクチン接種後、まれにアナフィラキシーイベントが発生する場合に備えて、常に適切な治療及び監視が直ちに行えるように準備しておくこと。</p> <p>パンデミックの状況下でも重篤な発熱性疾患又は急性感染症の患者に対する予防接種は可能な限り延期すること。</p> <p>いかなる場合もワクチンを血管内又は皮下に投与しないこと。</p> <p>内因性又は医原性の免疫抑制患者における抗体反応は不十分な場合がある。</p> <p><b>4.5 薬物相互作用及びその他の相互作用</b></p> <p>CELTURA と別のワクチンとの併用に関する成績は得られていない。ただし別のワクチンとの同時接種が必要な場合は別の肢に接種すること。副反応が増強するおそれがあることに留意すること。</p> <p>免疫抑制療法を受けている患者の場合、免疫反応が減弱することがある。インフルエンザワクチンの接種後に ELISA 法による血清検査を行ったところ、HIV1、C 型肝炎、とりわけ HTLV1 に対する抗体の検出結果が偽陽性であった。これらの偽陽性の結果は Western Blot 法により誤りであることを確認することができる。一時的な偽陽性反応はワクチンによる IgM 反応に起因するものであった可能性がある。</p>

販売名	CELTURA 注射用懸濁液
	<p><b>4.6 妊婦及び授乳婦</b></p> <p>妊婦に対し CELTURA 及びアジュバント MF59C.1 を含んだワクチンを接種したデータはない。医師は妊婦に対するワクチン接種の有益性と危険性について評価する必要がある。本ワクチンは授乳中に使用することができる。</p> <p><b>4.7 運転能及び機械操作能に及ぼす影響</b></p> <p>CELTURA が運転能及び機械操作能に影響を与える可能性は低い。</p> <p><b>4.8 有害事象</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床試験</li> </ul> <p><u>成人及び高齢者</u></p> <p>現在進行中の臨床試験において、185名の成人（18歳から60歳）及び135名の高齢者（61歳以上）が、少なくとも1回の CELTURA パンデミックワクチンの接種（0.25mL中に3.75µg HA H1N1株 + MF59を含む）を受けた。1回目及び2回目の接種後に、18歳以上の被験者にきわめて高頻度に認められた副反応としては、疼痛、紅斑、疲労、頭痛、筋肉痛、発汗であった。ほとんどの副反応は軽度であり短期間で消失した。接種2回目にこれらの副反応がみられた被験者の割合は、接種1回目よりも低かった。60歳以上の被験者で観察された症状の発現率は18歳～60歳の群と比較して概して低かった。</p> <p>CELTURA を用いた臨床試験で認められた副反応を以下に示す。</p> <p>報告された副反応は以下の頻度別に記載している。</p> <p>きわめて高頻度（≥ 1/10）  高頻度（≥ 1/100 から &lt; 1/10）  低頻度（≥ 1/1,000 から &lt; 1/100）  まれ（≥ 1/10,000 から &lt; 1/1,000）  きわめてまれ（&lt; 1/10,000）</p> <p>同じ頻度のグループでは、副反応は重篤度の重いものから順に記載されている。</p> <p><u>神経系障害</u></p> <p>きわめて高頻度：頭痛  まれ：痙攣</p> <p><u>皮膚及び皮下組織障害</u></p> <p>高頻度：発汗  まれ：蕁麻疹，眼部腫脹</p> <p><u>筋骨格系，結合組織及び骨障害</u></p> <p>きわめて高頻度：筋肉痛  高頻度：関節痛</p> <p><u>消化器障害</u></p> <p>高頻度：悪心</p>

販売名	CELTURA 注射用懸濁液
	<p><u>全身障害及び投与局所様態</u></p> <p>きわめて高頻度：接種部位腫脹，接種部位疼痛，接種部位硬結，接種部位発赤，疲労 高頻度：接種部位斑状出血，発熱，倦怠感，戦慄 まれ：アナフィラシシー</p> <p>ほとんどの副反応は通常処置を要することなく1～2日で消失する。</p> <p>9歳から17歳の小児（165名），3歳から8歳までの小児（164名）及び12ヵ月35ヵ月までの乳児（86名）を対象とし，Celtura H1N1の2用量（3.75 µg+MF59あるいは7.5 µg+MF59）を用いた臨床試験から得られた限られた予備的な試験成績から，副反応の種類は成人のものと類似していることが示唆された。</p> <p>パンデミック A/H5N1 株の CELTURA モックアップワクチンを用いた別の臨床試験において，18歳から40歳の62名の成人に3.75 µg+MF59を2回接種したところ，類似した安全性プロファイルであることが示された。発現率が高かった副反応は疼痛，戦慄，倦怠感，疲労，頭痛，筋肉痛，関節痛及び発汗であった。</p> <p>モックアップ申請を利用して承認された鶏卵培養の異なるウイルス株（H5N3，H9N2及びH5N1）の臨床試験において，約3400名がワクチンを接種された。ほとんどの副反応は軽度であり短期間で消失し，既存の季節性インフルエンザワクチン接種時に認められるものと類似していた。アジュバントの効果である免疫原性誘導のため，局所の副反応（ほとんどが軽度の疼痛）が，既存のアジュバント非添加季節性インフルエンザワクチンと比較して，やや高い頻度で認められることは許容されている。副反応の発現頻度は，1回目の接種時よりも2回目の接種時のほうが低かった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>市販後調査 <p>すべての年齢層を対象とした3価の季節性インフルエンザワクチン及び65歳以上の高齢者への投与が承認されているMF59アジュバント添加3価季節性インフルエンザワクチン（Fluad）の市販後調査結果より，以下の副反応が報告されている。</p> <p><u>発現頻度が低い（0.1%以上1%未満）</u>：</p> <p>そう痒症，蕁麻疹，非特異性発疹を含む全身性皮膚反応。</p> <p><u>まれ（0.01%以上0.1%未満）</u>：</p> <p>神経痛，錯感覚，痙攣，一過性血小板減少症。</p> <p>まれにショックに至るアレルギー反応が報告されている。</p> <p><u>非常にまれ（0.01%未満）</u>：</p> <p>一過性の腎障害及び多形滲出性紅斑を伴う血管炎。</p> <p>脳脊髄炎，神経炎，ギラン・バレー症候群などの神経学的障害。</p> <p>本パンデミックワクチンに関する市販後調査の結果，報告された有害事象：データなし。</p> </li> </ul> <p><b>4.9 過量投与</b></p> <p>過量投与例は報告されていない。</p>
作成年月日	2009年10月

**ANNEX I**  
**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CELTURA suspension for injection in pre-filled syringe  
Pandemic H1N1 influenza vaccine (surface antigen, inactivated, prepared in cell cultures, adjuvanted)

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Influenza virus surface antigens (haemagglutinin and neuraminidase)\* of strain:

A/California/7/2009 (H1N1)v-like strain used (X-179A) 3.75 micrograms\*\* per 0.25 ml dose

\* propagated in Madin Darby Canine Kidney (MDCK) cells

\*\* expressed in microgram haemagglutinin

Adjuvant MF59C.1 containing:

squalene	4.875 milligrams
polysorbate 80	0.588 milligrams
sorbitan trioleate	0.588 milligrams

This vaccine complies with the WHO recommendations and EU decision for the pandemic.

For a full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Suspension for injection in pre-filled syringe.  
Milky-white liquid.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Prophylaxis of influenza in an officially declared pandemic situation.

Pandemic influenza vaccine should be used in accordance with Official Guidance (see sections 4.2 and 5.1).

### 4.2 Posology and method of administration

The Clinical Particulars section will be updated in accordance with emerging additional data.

There is currently limited clinical experience with CELTURA (H1N1) in healthy adults, elderly, children or in adolescents (see section 5.1). The decision to use CELTURA (H1N1) in each age group defined below should take into account the extent of the clinical data available and the disease characteristics of the current influenza pandemic.

The dose recommendations are based on the:

- currently available immunogenicity and safety data obtained three weeks after administration of two doses of CELTURA (H1N1) to a limited number of healthy adults, including the elderly.
- currently available immunogenicity and safety data obtained three weeks after administration of a single dose of CELTURA (H1N1) to a limited number of healthy children and adolescent aged 12 months to 17 years.

See sections 4.8 and 5.1.

Posology:

Adults (18-50 years):

One dose of 0.25 ml at an elected date.

A second dose of vaccine should preferably be given. There should be an interval of at least three weeks between the first and second dose.

However, the currently available immunogenicity data obtained at three weeks after administration of CELTURA (H1N1) to a limited number of healthy adults aged 18-50 years suggest that a single dose may be sufficient in this age group.

Adults and Elderly (>50 years):

One dose of 0.25 ml at an elected date.

A second dose of vaccine should be given after an interval of at least three weeks.

Children and adolescents aged 9-17 years:

One dose of 0.25 ml at an elected date.

A second dose of vaccine should preferably be given. There should be an interval of at least three weeks between the first and second dose.

However in selecting the dosing regimen, consideration may also be given to the currently available immunogenicity data obtained at three weeks after administration of CELTURA (H1N1) to a limited number of healthy adults.

Children and adolescents 6 months to 8 years of age:

One dose of 0.25 ml at an elected date.

A second dose of vaccine should be given after an interval of at least three weeks.

In selecting the dosing regimen for children from 6 to 12 months of age, consideration may be given to the currently available immunogenicity data obtained at three weeks after administration of CELTURA (H1N1) to a limited number of healthy children aged 12 months to 8 years.

Children aged less than 6 months:

Vaccination is not currently recommended in this age group.

For further information, see sections 4.8 and 5.1.

It is recommended that subjects, who receive a first dose of CELTURA, complete the vaccination course with CELTURA (see section 4.4).

Method of administration

Immunisation should be carried out by intramuscular injection preferably into the deltoid muscle or anterolateral thigh (depending on the muscle mass).

### **4.3 Contraindications**

History of an anaphylactic (i.e. life-threatening) reaction to any of the constituents or trace residues of cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) of this vaccine. However, in a pandemic situation, it may be appropriate to give the vaccine, provided that facilities for resuscitation are immediately available in case of need.

See section 4.4. for Special warnings and special precautions for use.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

Caution is needed when administering this vaccine to persons with a known hypersensitivity (other than anaphylactic reaction) to the active substance, to any of the excipients and cetyltrimethylammonium bromide (CTAB).

As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of a rare anaphylactic event following the administration of the vaccine. If the pandemic situation allows, immunisation shall be postponed in patients with severe febrile illness or acute infection. The vaccine should under no circumstances be administered intravascularly or subcutaneously. Antibody response in patients with endogenous or iatrogenic immunosuppression may be insufficient.

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

There are no data on co-administration of CELTURA with other vaccines. However, if co-administration with another vaccine is indicated, immunisation should be carried out on separate limbs. It should be noted that the adverse reactions may be intensified.

The immunological response may be diminished if the patient is undergoing immunosuppressant treatment. Following influenza vaccination, false positive results in serology tests using the ELISA method to detect antibodies against HIV1, Hepatitis C and especially HTLV1 have been observed. The Western Blot technique may disprove the false positive results and confirm the true results. The transient false positive reactions could be due to the IgM response by the vaccine.

#### **4.6 Pregnancy and lactation**

No data have been generated in pregnant women with CELTURA or with any other vaccine containing Adjuvant MF59C.1 (see section 5.3 Preclinical safety data).

Healthcare providers need to assess the benefit and potential risks of administering the vaccine to pregnant women.

The vaccine may be used during lactation.

#### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

CELTURA is unlikely to produce any effect on the ability to drive and use machines.

#### **4.8 Undesirable effects**

- Clinical trials

##### Adult and Elderly

In an ongoing clinical trial 185 adults aged 18-60 years and 135 elderly aged 61 years and older were exposed to at least one dose (3.75 µg HA H1N1 strain + MF59, in 0.25 mL) of the CELTURA pandemic vaccine. After the first and second vaccination, very commonly reported reactions in adults  $\geq 18$  years were: pain, erythema; fatigue, headache, myalgia, and sweating. Lower percentage of subjects reported these reactions after the second than after the first vaccination. Most of the reactions were mild in nature and of short duration. The incidence of symptoms observed in subjects over 60 years of age was generally lower as compared to the 18-60 year old population.

Adverse reactions from clinical trials with CELTURA are listed below.

Adverse reactions reported are listed according to the following frequency:

Very common ( $\geq 1/10$ ),

Common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ),

Uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ),

Rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ),

Very rare ( $< 1/10,000$ ).

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness:

##### Nervous system disorders

Very common: headache

Rare: convulsions

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: sweating

Rare: urticaria and eye swelling

Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders

Very common: myalgia

Common: arthralgia

Gastrointestinal disorders

Common: nausea

General disorders and administration site conditions

Very common: injection site swelling, injection site pain, injection site induration, injection site redness, and fatigue

Common: injection site ecchymosis, fever, malaise and shivering

Rare: anaphylaxis

Most reactions usually disappear within 1-2 days without treatment.

Limited preliminary data from clinical studies in children aged 9-17 years (N=165), 3-8 years (N=164) and 12-35 months (N=86), in which two different doses of Celtura H1N1 (3.75 µg with MF59 or 7.5 µg with MF59) were investigated, indicate that the side effect spectrum is similar to that observed in adults.

In another clinical study with the pandemic A/H5N1 strain of the CELTURA mock-up vaccine, the administration of two doses of 3.75 µg H5N1 + MF59 in 62 adults aged 18-40 years showed a comparable safety profile. Very commonly reported adverse reactions were pain, shivering, malaise, fatigue, headache, myalgia, arthralgia and sweating.

In clinical trials with different formulations (H5N3, H9N2 and H5N1) of the egg-derived vaccines authorised through mock-up procedure, approximately 3400 subjects were exposed. Most of the reactions were mild in nature, of short duration and qualitatively similar to those induced by conventional seasonal influenza vaccines. It is widely accepted that the adjuvant effect leading to increased immunogenicity is associated with a slightly higher frequency of local reactions (mostly mild pain) compared with conventional, nonadjuvanted influenza vaccines. There were fewer reactions after the second vaccination compared with the first.

- Post-marketing surveillance

From Post-marketing surveillance with seasonal trivalent vaccines in all age groups and with the MF59 adjuvanted seasonal trivalent vaccine (surface antigen, inactivated, adjuvanted with MF59C.1), licensed for use in elderly subjects above 65 years of age, the following adverse events have been reported:

Uncommon (>1/1,000 to <1/100):

Generalised skin reactions including pruritus, urticaria or non-specific rash.

Rare (>1/10,000 to <1/1,000):

Neuralgia, paraesthesia, convulsions, transient thrombocytopenia.

Allergic reactions, in rare cases leading to shock, have been reported.

Very rare (<1/10,000):

Vasculitis with transient renal involvement and exudative erythema multiforme.

Neurological disorders, such as encephalomyelitis, neuritis and Guillain Barré syndrome.

Adverse event(s) from post-marketing surveillance with the pandemic vaccine: not applicable.

## 4.9 Overdose

No case of overdose has been reported.

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Influenza vaccine, ATC Code: J07BB02

Immunogenicity results for one or two doses of the 3.75µg CELTURA (H1N1) pandemic vaccine from the ongoing clinical trial for adults and elderly are shown below. The seroprotection rate\*, seroconversion rate\* and the seroconversion factor\*\* for anti-HA antibody in the adults measured by HI were as follows:

anti-HA antibody	Adults (18-60 years) N=183	Elderly (>60 years) N=135
Immune response 21 days after the first dose		
Seroprotection rate*	77% (95% CI: 70 - 83)	44% (95% CI: 35 - 53)
Seroconversion rate*	73% (95% CI: 66 - 79)	35% (95% CI: 27 - 43)
Seroconversion factor**	12 (95% CI: 9.4 - 15)	3.42 (95% CI: 2.78 - 4.4)
Immune response 21 days after the second dose		
Seroprotection rate	95% (95% CI: 91 - 98)	76% (95% CI: 68 - 83)
Seroconversion rate	93% (95% CI: 88 - 96)	69% (95% CI: 60 - 77)
Seroconversion factor	23 (95% CI: 19 - 28)	8.97 (95% CI: 7.14 - 11)

\* measured by HI assay, HI titer  $\geq 1:40$

\*\* geometric mean ratios of HI titer

A further post-hoc subgroup analysis of the available immunogenicity data showed a seroprotection rate of 63%, a seroconversion rate of 56% and a seroconversion factor of 7.84 measured by HI assay following the administration of one dose of the vaccine in patients 51-60 years of age. After the second dose the seroprotection rate was 100%, the seroconversion rate 97%, and the seroconversion factor was 19.

### 5.2 Pharmacokinetic properties

Not applicable.

### 5.3 Preclinical safety data

No preclinical studies were done with CELTURA. No local or systemic toxicity was identified in a toxicology study in rabbits with an A/H5N1 cell culture vaccine with MF59.

There are no reproductive and developmental toxicity data in animals with CELTURA. There were no effects on reproduction or development in studies with MF59 adjuvant alone (rats, rabbits), seasonal cell culture vaccine (rabbits) or an egg-derived A/H5N1 vaccine with MF59 (rabbits).

## 6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

### 6.1 List of excipients

Sodium chloride,  
Potassium chloride,  
Potassium dihydrogen phosphate,  
Disodium phosphate dihydrate,  
Magnesium chloride hexahydrate,

Calcium chloride dihydrate,  
Sodium citrate,  
Citric acid,  
Water for injections.

For the adjuvant, see section 2.

## **6.2 Incompatibilities**

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

## **6.3 Shelf life**

6 months.

## **6.4 Special precautions for storage**

Store in a refrigerator (2°C - 8°C). Do not freeze. Store in the original package in order to protect from light.

## **6.5 Nature and contents of container**

0.25 ml in pre-filled syringe (type I glass) with plunger-stopper (bromo-butyl rubber). Packs of 10.

## **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

The vaccine should be allowed to reach room temperature before use. Gently shake before use.  
Any unused vaccine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH & Co. KG  
Emil-von-Behring-Strasse 76  
D-35041 Marburg  
GERMANY.

## **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

PEI.H.11428.01.1

## **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

3. November 2009

## **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

October 2009

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CELTURA suspension for injection in multidose container  
Pandemic H1N1 influenza vaccine (surface antigen, inactivated, prepared in cell cultures, adjuvanted)

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Influenza virus surface antigens (haemagglutinin and neuraminidase)\* of strain:

A/California/7/2009 (H1N1)v-like strain used (X-179A) 3.75 micrograms\*\* per 0.25 ml dose

\* propagated in Madin Darby Canine Kidney (MDCK) cells

\*\* expressed in microgram haemagglutinin

Adjuvant MF59C.1 containing:

squalene	4.875 milligrams
polysorbate 80	0.588 milligrams
sorbitan trioleate	0.588 milligrams

Excipients:

thiomersal	0.025 milligrams
------------	------------------

This vaccine complies with the WHO recommendations and EU decision for the pandemic.

For a full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Suspension for injection.  
Milky-white liquid.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Prophylaxis of influenza in an officially declared pandemic situation.  
Pandemic influenza vaccine should be used in accordance with Official Guidance (see sections 4.2 and 5.1).

### 4.2 Posology and method of administration

The Clinical Particulars section will be updated in accordance with emerging additional data.

There is currently limited clinical experience with CELTURA (H1N1) in healthy adults, elderly, children or in adolescents (see section 5.1). The decision to use CELTURA (H1N1) in each age group defined below should take into account the extent of the clinical data available and the disease characteristics of the current influenza pandemic.

The dose recommendations are based on the:

- currently available immunogenicity and safety data obtained three weeks after administration of two doses of CELTURA (H1N1) to a limited number of healthy adults, including the elderly.
- currently available immunogenicity and safety data obtained three weeks after administration of a single dose of CELTURA (H1N1) to a limited number of healthy children and adolescent aged 12 months to 17 years.

See sections 4.8 and 5.1.

Posology:

Adults (18-50 years):

One dose of 0.25 ml at an elected date.

A second dose of vaccine should preferably be given. There should be an interval of at least three weeks between the first and second dose.

However, the currently available immunogenicity data obtained at three weeks after administration of CELTURA (H1N1) to a limited number of healthy adults aged 18-50 years suggest that a single dose may be sufficient in this age group.

Adults and Elderly (>50 years):

One dose of 0.25 ml at an elected date.

A second dose of vaccine should be given after an interval of at least three weeks.

Children and adolescents aged 9-17 years:

One dose of 0.25 ml at an elected date.

A second dose of vaccine should preferably be given. There should be an interval of at least three weeks between the first and second dose.

However in selecting the dosing regimen, consideration may also be given to the currently available immunogenicity data obtained at three weeks after administration of CELTURA (H1N1) to a limited number of healthy adults.

Children and adolescents 6 months to 8 years of age:

One dose of 0.25 ml at an elected date.

A second dose of vaccine should be given after an interval of at least three weeks.

In selecting the dosing regimen for children from 6 to 12 months of age, consideration may be given to the currently available immunogenicity data obtained at three weeks after administration of CELTURA (H1N1) to a limited number of healthy children aged 12 months to 8 years.

Children aged less than 6 months:

Vaccination is not currently recommended in this age group.

For further information, see sections 4.8 and 5.1.

It is recommended that subjects who receive a first dose of CELTURA, complete the vaccination course with CELTURA (see section 4.4).

Method of administration

Immunisation should be carried out by intramuscular injection preferably into the deltoid muscle or anterolateral thigh (depending on the muscle mass).

### **4.3 Contraindications**

History of an anaphylactic (i.e. life-threatening) reaction to any of the constituents or trace residues of cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) of this vaccine. However, in a pandemic situation, it may be appropriate to give the vaccine, provided that facilities for resuscitation are immediately available in case of need.

See section 4.4. for Special warnings and special precautions for use.

#### **4.4 Special warnings and precautions for use**

Caution is needed when administering this vaccine to persons with a known hypersensitivity (other than anaphylactic reaction) to the active substance, to any of the excipients, to thiomersal and to cetyltrimethylammonium bromide (CTAB).

As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of a rare anaphylactic event following the administration of the vaccine.

If the pandemic situation allows, immunisation shall be postponed in patients with severe febrile illness or acute infection.

The vaccine should under no circumstances be administered intravascularly or subcutaneously.

Antibody response in patients with endogenous or iatrogenic immunosuppression may be insufficient.

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

There are no data on co-administration of CELTURA with other vaccines. However, if co-administration with another vaccine is indicated, immunisation should be carried out on separate limbs. It should be noted that the adverse reactions may be intensified.

The immunological response may be diminished if the patient is undergoing immunosuppressant treatment. Following influenza vaccination, false positive results in serology tests using the ELISA method to detect antibodies against HIV1, Hepatitis C and especially HTLV1 have been observed. The Western Blot technique may disprove the false positive results and confirm the true results. The transient false positive reactions could be due to the IgM response by the vaccine.

#### **4.6 Pregnancy and lactation**

No data have been generated in pregnant women with CELTURA or with any other vaccine containing Adjuvant MF59C.1 (see section 5.3 Preclinical safety data).

Healthcare providers need to assess the benefit and potential risks of administering the vaccine to pregnant women.

The vaccine may be used during lactation.

#### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

CELTURA is unlikely to produce any effect on the ability to drive and use machines.

#### **4.8 Undesirable effects**

- Clinical trials

##### Adult and Elderly

In an ongoing clinical trial 185 adults aged 18-60 years and 135 elderly aged 61 years and older were exposed to at least one dose (3.75 µg HA H1N1 strain + MF59, in 0.25 mL) of the CELTURA pandemic vaccine. After the first and second vaccination, very commonly reported reactions in adults  $\geq 18$  years were: pain, erythema; fatigue, headache, myalgia, and sweating. Lower percentage of subjects reported these reactions after the second than after the first vaccination. Most of the reactions were mild in nature and of short duration. The incidence of symptoms observed in subjects over 60 years of age was generally lower as compared to the 18-60 year old population.

Adverse reactions from clinical trials with CELTURA are listed below.

Adverse reactions reported are listed according to the following frequency:

Very common ( $\geq 1/10$ ),

Common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ),

Uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ),

Rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ),  
Very rare ( $< 1/10,000$ ).

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness:

Nervous system disorders

Very common: headache  
Rare: convulsions

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: sweating  
Rare: urticaria and eye swelling

Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders

Very common: myalgia  
Common: arthralgia

Gastrointestinal disorders

Common: nausea

General disorders and administration site conditions

Very common: injection site swelling, injection site pain, injection site induration, injection site redness, and fatigue  
Common: injection site ecchymosis, fever, malaise and shivering  
Rare: anaphylaxis

Most reactions usually disappear within 1-2 days without treatment.

Limited preliminary data from clinical studies in children aged 9-17 years (N=165), 3-8 years (N=164) and 12-35 months (N=86), in which two different doses of Celtura H1N1 (3.75  $\mu\text{g}$  with MF59 or 7.5  $\mu\text{g}$  with MF59) were investigated, indicate that the side effect spectrum is similar to that observed in adults.

In another clinical study with the pandemic A/H5N1 strain of the CELTURA mock-up vaccine, the administration of two doses of 3.75  $\mu\text{g}$  H5N1 + MF59 in 62 adults aged 18-40 years showed a comparable safety profile. Very commonly reported adverse reactions were pain, shivering, malaise, fatigue, headache, myalgia, arthralgia and sweating.

In clinical trials with different formulations (H5N3, H9N2 and H5N1) of the egg-derived vaccines authorised through mock-up procedure, approximately 3400 subjects were exposed. Most of the reactions were mild in nature, of short duration and qualitatively similar to those induced by conventional seasonal influenza vaccines. It is widely accepted that the adjuvant effect leading to increased immunogenicity is associated with a slightly higher frequency of local reactions (mostly mild pain) compared with conventional, nonadjuvanted influenza vaccines. There were fewer reactions after the second vaccination compared with the first.

- Post-marketing surveillance

From Post-marketing surveillance with seasonal trivalent vaccines in all age groups and with the MF59 adjuvanted seasonal trivalent vaccine (surface antigen, inactivated, adjuvanted with MF59C.1), licensed for use in elderly subjects above 65 years of age, the following adverse events have been reported:

Uncommon ( $> 1/1,000$  to  $< 1/100$ ):

Generalised skin reactions including pruritus, urticaria or non-specific rash.

Rare ( $> 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ):

Neuralgia, paraesthesia, convulsions, transient thrombocytopenia.  
Allergic reactions, in rare cases leading to shock, have been reported.

Very rare (<1/10,000):

Vasculitis with transient renal involvement and exudative erythema multiforme.

Neurological disorders, such as encephalomyelitis, neuritis and Guillain Barré syndrome.

Adverse event(s) from post-marketing surveillance with the pandemic vaccine: not applicable.

#### 4.9 Overdose

No case of overdose has been reported.

### 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

#### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Influenza vaccine, ATC Code: J07BB02

Immunogenicity results for one or two doses of the 3.75µg CELTURA (H1N1) pandemic vaccine from the ongoing clinical trial for adults and elderly are shown below. The seroprotection rate\*, seroconversion rate\* and the seroconversion factor\*\* for anti-HA antibody in the adults measured by HI were as follows:

anti-HA antibody	Adults (18-60 years) N=183	Elderly (>60 years) N=135
Immune response 21 days after the first dose		
Seroprotection rate*	77% (95% CI: 70 - 83)	44% (95% CI: 35 - 53)
Seroconversion rate*	73% (95% CI: 66 - 79)	35% (95% CI: 27 - 43)
Seroconversion factor**	12 (95% CI: 9.4 - 15)	3.42 (95% CI: 2.78 - 4.4)
Immune response 21 days after the second dose		
Seroprotection rate	95% (95% CI: 91 - 98)	76% (95% CI: 68 - 83)
Seroconversion rate	93% (95% CI: 88 - 96)	69% (95% CI: 60 - 77)
Seroconversion factor	23 (95% CI: 19 - 28)	8.97 (95% CI: 7.14 - 11)

\* measured by HI assay, HI titer  $\geq 1:40$

\*\* geometric mean ratios of HI titer

A further post-hoc subgroup analysis of the available immunogenicity data showed a seroprotection rate of 63%, a seroconversion rate of 56% and a seroconversion factor of 7.84 measured by HI assay following the administration of one dose of the vaccine in patients 51-60 years of age. After the second dose the seroprotection rate was 100%, the seroconversion rate 97%, and the seroconversion factor was 19.

#### 5.2 Pharmacokinetic properties

Not applicable.

#### 5.3 Preclinical safety data

No preclinical studies were done with CELTURA. No local or systemic toxicity was identified in a toxicology study in rabbits with an A/H5N1 cell culture vaccine with MF59.

There are no reproductive and developmental toxicity data in animals with CELTURA. There were no effects on reproduction or development in studies with MF59 adjuvant alone (rats, rabbits), seasonal cell culture vaccine (rabbits) or an egg-derived A/H5N1 vaccine with MF59 (rabbits).

### 6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

## **6.1 List of excipients**

Sodium chloride,  
Potassium chloride,  
Potassium dihydrogen phosphate,  
Disodium phosphate dihydrate,  
Magnesium chloride hexahydrate,  
Calcium chloride dihydrate,  
Sodium citrate,  
Citric acid,  
Thiomersal,  
Water for injections.

For the adjuvant, see section 2.

## **6.2 Incompatibilities**

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

## **6.3 Shelf life**

6 months.

## **6.4 Special precautions for storage**

Store in a refrigerator (2°C - 8°C). Do not freeze. Store in the original package in order to protect from light.

## **6.5 Nature and contents of container**

5.0 ml in 17-dose vials (type I glass) with stopper (halo-butyl rubber). Packs of 10.

## **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

The vaccine should be allowed to reach room temperature before use. The volume of CELTURA (5 ml) corresponds to 17 vaccine doses. Before use the vial should be gently shaken. After shaking this results a milky-white liquid. In the event of variation being observed, discard the vaccine. Each vaccine dose of 0,25 ml is withdrawn into a syringe for injection. The needle used for withdrawal must be replaced by a needle suitable for injection.

Any unused vaccine or waste material should be disposed off accordance with local requirements.

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH & Co. KG  
Emil-von-Behring-Strasse 76  
D-35041 Marburg  
GERMANY.

## **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

PEI.H.11428.01.1

## **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

3. November 2009

**10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

October 2009

## **ANNEX II**

- A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE  
SUBSTANCE AND MANUFACTURING AUTHORISATION  
HOLDER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
  
- B. CONDITIONS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
  
- C. SPECIFIC OBLIGATIONS TO BE FULFILLED BY THE  
MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

**A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND  
MANUFACTURING AUTHORISATION HOLDER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**

Manufacturer responsible for monovalent pooled harvest:

Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH & Co. KG  
Emil-von-Behring-Strasse 76  
D-35041 Marburg  
Germany

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH & Co. KG  
Emil-von-Behring-Strasse 76  
D-35041 Marburg  
Germany

**B. CONDITIONS OF THE MARKETING AUTHORISATION**

• **CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE IMPOSED ON THE  
MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Medicinal product subject to medical prescription.

CELTURA can only be marketed when there is an official WHO/EU declaration of an influenza pandemic, on the condition that the Marketing Authorisation Holder for CELTURA takes due account of the officially declared pandemic strain.

• **CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND  
EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Not applicable

• **OTHER CONDITIONS**

*Official batch release:* in accordance with Article 114 Directive 2001/83/EC as amended, the official batch release will be undertaken by a state laboratory or a laboratory designated for that purpose.

**C. SPECIFIC OBLIGATIONS TO BE FULFILLED BY THE MARKETING AUTHORISATION  
HOLDER**

The Marketing Authorisation Holder shall complete the following programme of studies within the specified time frame, the results of which shall form the basis of the annual reassessment of the benefit/risk profile.

**ANNEX III**  
**LABELLING AND PACKAGE LEAFLET**

## **A. LABELLING**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**

**CARDBOARD BOX FOR SYRINGE**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

CELTURA suspension for injection in pre-filled syringe  
Pandemic H1N1 influenza vaccine (surface antigen, inactivated, prepared in cell cultures, adjuvanted)

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

One dose (0.25 ml) contains: Active Ingredients: Influenza virus surface antigens (haemagglutinin and neuraminidase), propagated in MDCK cells\*, and adjuvanted with MF59C.1, of strain:

A/California/7/2009 (H1N1)v-like strain used (X-179A)                      3.75 micrograms haemagglutinin

Adjuvant: MF59C.1 oil in water emulsion containing squalene, as the oil phase, stabilised with polysorbate 80 and sorbitan trioleate in a citrate buffer.

\* Madin Darby Canine Kindey cells (MDCK)

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Sodium chloride, potassium chloride, potassium dihydrogen phosphate, disodium phosphate dihydrate, magnesium chloride hexahydrate, calcium chloride dihydrate, sodium citrate, citric acid, water for injections.

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Suspension for injection.

10 x single dose (0.25 ml) pre-filled syringes

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

To be administered intramuscularly into the deltoid muscle.

**Warning:** Do not inject intravascularly or subcutaneously.

Read the package leaflet before use.

The vaccine should be allowed to reach room temperature before use. Gently shake before use.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN**

Keep out of the reach and sight of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

EXP.:

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Store in a refrigerator. Do not freeze. Store in the original package in order to protect from light.

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

Dispose of in accordance with local regulations.

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH & Co. KG  
Emil-von-Behring-Strasse 76  
D-35041 Marburg  
Germany

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

PEI.H.11428.01.1

**13. BATCH NUMBER**

Lot:

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

Medicinal product subject to medical prescription.

**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Justification for not including Braille accepted

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**

**CARDBOARD BOX FOR 17-DOSE VIAL**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

CELTURA suspension for injection in multidose container  
Pandemic H1N1 influenza vaccine (surface antigen, inactivated, prepared in cell cultures, adjuvanted)

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

One dose (0.25 ml) contains: Active Ingredients: Influenza virus surface antigens (haemagglutinin and neuraminidase), propagated in MDCK cells\*, and adjuvanted with MF59C.1, of strain:

A/California/7/2009 (H1N1)v-like strain used (X-179A)                      3.75 micrograms haemagglutinin

Adjuvant: MF59C.1 oil in water emulsion containing squalene, as the oil phase, stabilised with polysorbate 80 and sorbitan trioleate in a citrate buffer.

\* Madin Darby Canine Kidney cells (MDCK)

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Sodium chloride, potassium chloride, potassium dihydrogen phosphate, disodium phosphate dihydrate, magnesium chloride hexahydrate, calcium chloride dihydrate, sodium citrate, citric acid, thiomersal, water for injections.

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Suspension for injection.  
Vial  
10 x 17 doses  
1 dose (0.25 ml )

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

To be administered intramuscularly into the deltoid muscle.

**Warning:** Do not inject intravascularly or subcutaneously.

Read the package leaflet before use.

The vaccine should be allowed to reach room temperature before use. Gently shake before use.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN**

Keep out of the reach and sight of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

EXP.:

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Store in a refrigerator. Do not freeze. Store in the original package in order to protect from light.

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

Dispose of in accordance with local requirements

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH & Co. KG  
Emil-von-Behring-Strasse 76  
D-35041 Marburg  
Germany

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

PEI.H.11428.01.1

**13. BATCH NUMBER**

Lot:

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

Medicinal product subject to medical prescription.

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Justification for not including Braille accepted

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS**

**LABEL FOR SYRINGE**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

CELTURA  
Pandemic H1N1 influenza vaccine  
Intramuscular injection

**2. METHOD OF ADMINISTRATION**

Gently shake before use.

**3. EXPIRY DATE**

EXP.:

**4. BATCH NUMBER**

Lot:

**5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT**

1 dose (0,25 ml)

**6. OTHER**

Store in a refrigerator.

Novartis V&D GmbH & Co. KG

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS**

**LABEL FOR 17-DOSE VIAL**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

CELTURA  
Pandemic H1N1 influenza vaccine  
Intramuscular injection

**2. METHOD OF ADMINISTRATION**

Gently shake before use.

**3. EXPIRY DATE**

EXP.:

**4. BATCH NUMBER**

Lot:

**5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT**

Multidose container (5 ml)

**6. OTHER**

Store in a refrigerator.

Novartis V&D GmbH & Co. KG

**B. PACKAGE LEAFLET**

## PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

### CELTURA suspension for injection in pre-filled syringe

Pandemic H1N1 Influenza Vaccine (surface antigen, inactivated, prepared in cell cultures, adjuvanted)

All information included in this package leaflet and in the labelling material accompanying this product has been printed in advance of its approval to facilitate the availability of the vaccine. For the most up-to-date information please consult the website of Paul-Ehrlich-Institut (PEI): <http://www.pei.de>

#### **Read all of this leaflet carefully before you start receiving this medicine.**

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor.
- If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor.

#### **In this leaflet:**

1. What CELTURA is and what it is used for
2. Before you receive CELTURA
3. How to receive CELTURA
4. Possible side effects
5. How to store CELTURA
6. Further information

### **1. WHAT CELTURA IS AND WHAT IT IS USED FOR**

Celtura is a vaccine used to prevent influenza (flu) in an officially declared pandemic.

Pandemic flu is a type of influenza that occurs every few decades and which spreads rapidly to affect most countries and regions around the world. The symptoms (signs) of pandemic flu are similar to those of an “ordinary” flu but are usually more severe.

The vaccine works by causing the body to produce its own protection (antibodies) against the disease. As with all vaccines, CELTURA may not fully protect all persons who are vaccinated.

### **2. BEFORE YOU RECEIVE CELTURA**

#### **Do not take CELTURA if you:**

- have experienced serious allergic reaction (i.e. life-threatening) to any of the constituents of CELTURA,
- are allergic (hypersensitive) to influenza vaccines or any of the ingredients of CELTURA,
- are allergic to cetyltrimethylammonium bromide (CTAB).

#### **Take special care with CELTURA if you:**

- feel feverish,
- have any illness or infection,
- are having immunosuppressive therapy, e.g. corticosteroid treatment or chemotherapy for cancer, or if you have any condition which makes you prone to infections (immunodeficiency conditions).

In any of these cases, TELL YOUR DOCTOR, as vaccination may not be recommended, or may need to be delayed.

#### **Taking other medicines**

Please tell your doctor if you are taking or have recently taken any other medicines, including medicines

obtained without a prescription. There is no data on administration of CELTURA at the same time with other vaccines. If another vaccine is required at the same time, then the injection should be carried out on a different limb. In such cases, the side effects may be more intense.

### **Pregnancy and breast-feeding**

There is no information on the use of CELTURA in pregnant women. Your doctor needs to assess the benefits and potential risks of giving you the vaccine if you are pregnant. Please tell your doctor if you are/may be pregnant or intend to become pregnant.

The vaccine may be used during lactation.

### **Driving and using machines**

The vaccine is unlikely to produce any effect on the ability to drive and use machines.

## **3. HOW TO RECEIVE CELTURA**

Your doctor or nurse will administer the vaccine in accordance with official recommendations. The vaccine will be injected into a muscle (usually in the upper arm).

### Adults (18-50):

A dose (0.25 ml) of the vaccine will be given.

A second dose of 0.25 ml vaccine may be given after an interval of at least three weeks.

### Elderly (>50):

A dose (0.25 ml) of the vaccine will be given.

A second dose of 0.25 ml vaccine should be given after an interval of at least three weeks.

### Children and adolescents 9-17 years of age:

You or your child will receive one dose of 0.25 ml vaccine.

A second dose of 0.25 ml vaccine may be given after an interval of at least three weeks.

### Children 6 months to 8 years of age:

Your child will receive one dose of 0.25 ml vaccine and a second dose of 0.25 ml at least three weeks later.

### Children aged less than 6 months of age:

Vaccination is currently not recommended in this age group.

When CELTURA is given for the first dose, it is recommended that CELTURA (and not another vaccine against H1N1) be given for the complete vaccination course.

## **4. POSSIBLE SIDE EFFECTS**

Like all medicines, CELTURA can cause side effects, although not everybody gets them.

### Common (in more than 1 out of 100 people, but less than 1 in 10).

Common side effects include: redness, swelling, or pain at the site of injection, and bruising or hardening of the skin at the injection site. In some cases the effects may also include raised temperature (fever), malaise (generally feeling unwell), shivering, tiredness, headache, sweating, pain in muscles and joints. These reactions usually disappear within 1-2 days without treatment. If they persist, CONSULT YOUR DOCTOR.

### Uncommon: (in more than 1 out of 1,000 people, but less than 1 in 100).

Uncommon side effects may include: generalised skin reactions including itching, bumps on the skin or a non-specific rash.

**Rare** (in more than 1 out of 10,000 people, but less than 1 in 1,000). Rare side effects include: neuralgia (pain along a nerve), numbness or tingling sensations, convulsions (fits) or transient thrombocytopenia (a low platelet count in the blood which can result in bleeding or bruising).

Allergic reactions may occur following vaccination, in rare cases leading to shock. Doctors are aware of this possibility and have emergency treatment available for use in such cases.

**Very rare** (in less than 1 in 10,000). Very rare side effects include: vasculitis (inflammation of the blood vessels which can cause skin rashes, joint pain and kidney problems) and exudative Stevens-Johnson syndrome (erythema multiforme). Neurological disorders such as encephalomyelitis (inflammation of the central nervous system), neuritis (inflammation of nerves) and a type of paralysis known as Guillain-Barré Syndrome.

If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor.

## 5. HOW TO STORE CELTURA

Keep out of the reach and sight of children.

Do not use CELTURA after the expiry date which is stated on the carton and the label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C - 8°C). Do not freeze. Store in the original package in order to protect from light. Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

## 6. FURTHER INFORMATION

### What CELTURA contains

- **Active Substance:**

CELTURA does not contain live virus particles and so it cannot cause Pandemic influenza. The active ingredients of the vaccine are purified viral proteins (called haemagglutinin and neuraminidase). They are isolated from the surface of influenza virus particles, which are grown in Madin Darby Canine Kidney (MDCK) cells (this is the special cell culture in which the influenza virus is grown). These viral proteins are prepared from the strain of influenza virus that complies with the WHO recommendations and EU decision in an officially declared Pandemic situation.

One dose (0.25 ml) of the vaccine contains at least 3.75 micrograms of haemagglutinin from the following recommended influenza virus strain:

A/California/7/2009 (H1N1)v-like strain used (X-179A)

- **Adjuvant:**

The vaccine contains an 'adjuvant' (a compound containing squalene) to stimulate a better response. The adjuvant includes also polysorbate 80 and sorbitan trioleate in a citrate buffer.

- **Other Ingredients:**

The other ingredients are: sodium chloride, potassium chloride, potassium dihydrogen phosphate, disodium phosphate dihydrate, magnesium chloride hexahydrate, calcium chloride dihydrate, sodium citrate, citric acid and water for injections.

### What CELTURA looks like and contents of the pack

CELTURA is a milky-white liquid.

It is provided in:

- ready-to-use syringe, containing a single dose (0.25 ml) for injection.

**Marketing Authorisation Holder and Manufacturer**  
Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH & Co. KG  
Emil-von-Behring-Strasse 76  
D-35041 Marburg  
GERMANY

**This leaflet was approved in 10/2009.**

## PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

### CELTURA suspension for injection in multidose container

Pandemic H1N1 Influenza Vaccine (surface antigen, inactivated, prepared in cell cultures, adjuvanted)

All information included in this package leaflet and in the labelling material accompanying this product has been printed in advance of its approval to facilitate the availability of the vaccine. For the most up-to-date information please consult the website of Paul-Ehrlich-Institut (PEI): <http://www.pei.de>

#### **Read all of this leaflet carefully before you start receiving this medicine.**

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor.
- If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor.

#### **In this leaflet:**

1. What CELTURA is and what it is used for
2. Before you receive CELTURA
3. How to receive CELTURA
4. Possible side effects
5. How to store CELTURA
6. Further information

### **1. WHAT CELTURA IS AND WHAT IT IS USED FOR**

CELTURA is a vaccine used to prevent influenza (flu) in an officially declared pandemic.

Pandemic flu is a type of influenza that occurs every few decades and which spreads rapidly to affect most countries and regions around the world. The symptoms (signs) of pandemic flu are similar to those of an “ordinary” flu but are usually more severe.

The vaccine works by causing the body to produce its own protection (antibodies) against the disease. As with all vaccines, CELTURA may not fully protect all persons who are vaccinated.

### **2. BEFORE YOU RECEIVE CELTURA**

#### **Do not take CELTURA if you:**

- have experienced serious allergic reaction (i.e. life-threatening) to any of the constituents of CELTURA,
- are allergic (hypersensitive) to influenza vaccines or any of the ingredients of CELTURA,
- are allergic to cetyltrimethylammonium bromide (CTAB).

#### **Take special care with CELTURA if you:**

- feel feverish,
- have any illness or infection,
- are having immunosuppressive therapy, e.g. corticosteroid treatment or chemotherapy for cancer, or if you have any condition which makes you prone to infections (immunodeficiency conditions),

In any of these cases, TELL YOUR DOCTOR, as vaccination may not be recommended, or may need to be delayed.

#### **Taking other medicines**

Please tell your doctor if you are taking or have recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription. There is no data on administration of CELTURA at the same time with other vaccines. If another vaccine is required at the same time, then the injection should be carried out on a different limb. In such cases, the side effects may be more intense.

### **Pregnancy and breast-feeding**

There is no information on the use of CELTURA in pregnant women. Your doctor needs to assess the benefits and potential risks of giving you the vaccine if you are pregnant. Please tell your doctor if you are/may be pregnant or intend to become pregnant.

The vaccine may be used during lactation.

### **Driving and using machines**

The vaccine is unlikely to produce any effect on the ability to drive and use machines.

### **Important information about some of the ingredients of CELTURA**

This medicinal product in multidose vial contains thiomersal as a preservative and it is possible that you may experience an allergic reaction. Tell your doctor if you have any known allergies.

## **3. HOW TO RECEIVE CELTURA**

Your doctor or nurse will administer the vaccine in accordance with official recommendations. The vaccine will be injected into a muscle (usually in the upper arm).

### Adults (18-50):

A dose (0.25 ml) of the vaccine will be given.

A second dose of 0.25 ml vaccine may be given after an interval of at least three weeks.

### Elderly (>50):

A dose (0.25 ml) of the vaccine will be given.

A second dose of 0.25 ml vaccine should be given after an interval of at least three weeks.

### Children and adolescents 9-17 years of age:

You or your child will receive one dose of 0.25 ml vaccine.

A second dose of 0.25 ml vaccine may be given after an interval of at least three weeks.

### Children 6 months to 8 years of age:

Your child will receive one dose of 0.25 ml vaccine and a second dose of 0.25 ml at least three weeks later.

### Children aged less than 6 months of age:

Vaccination is currently not recommended in this age group.

When Celtura is given for the first dose, it is recommended that CELTURA (and not another vaccine against H1N1) be given for the complete vaccination course.

## **4. POSSIBLE SIDE EFFECTS**

Like all medicines, CELTURA can cause side effects, although not everybody gets them.

### Common (in more than 1 out of 100 people, but less than 1 in 10).

Common side effects include: redness, swelling, or pain at the site of injection, and bruising or hardening of the skin at the injection site. In some cases the effects may also include raised temperature (fever), malaise (generally feeling unwell), shivering, tiredness, headache, sweating, pain in muscles and joints. These reactions usually disappear within 1-2 days without treatment. If they persist, CONSULT YOUR DOCTOR.

### Uncommon: (in more than 1 out of 1,000 people, but less than 1 in 100).

Uncommon side effects may include: generalised skin reactions including itching, bumps on the skin or a non-specific rash.

Rare (in more than 1 out of 10,000 people, but less than 1 in 1,000). Rare side effects include: neuralgia (pain along a nerve), numbness or tingling sensations, convulsions (fits) or transient thrombocytopenia (a low platelet count in the blood which can result in bleeding or bruising).

Allergic reactions may occur following vaccination, in rare cases leading to shock. Doctors are aware of this possibility and have emergency treatment available for use in such cases.

Very rare (in less than 1 in 10,000). Very rare side effects include: vasculitis (inflammation of the blood vessels which can cause skin rashes, joint pain and kidney problems) and exudative Stevens-Johnson syndrome (erythema multiforme). Neurological disorders such as encephalomyelitis (inflammation of the central nervous system), neuritis (inflammation of nerves) and a type of paralysis known as Guillain-Barré Syndrome.

If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor.

## 5. HOW TO STORE CELTURA

Keep out of the reach and sight of children.

Do not use CELTURA after the expiry date which is stated on the carton and the label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C - 8°C). Do not freeze. Store in the original package in order to protect from light. Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

## 6. FURTHER INFORMATION

### What CELTURA contains

#### - Active Substance:

CELTURA does not contain live virus particles and so it cannot cause Pandemic influenza. The active ingredients of the vaccine are purified viral proteins (called haemagglutinin and neuraminidase). They are isolated from the surface of influenza virus particles, which are grown in Madin Darby Canine Kidney (MDCK) cells (this is the special cell culture in which the influenza virus is grown). These viral proteins are prepared from the strain of influenza virus that complies with the WHO recommendations and EU decision in an officially declared Pandemic situation.

One dose (0.25 ml) of the vaccine contains at least 3.75 micrograms of haemagglutinin from the following recommended influenza virus strain:

A/California/7/2009 (H1N1)v-like strain used (X-179A)

#### - Adjuvant:

The vaccine contains an 'adjuvant' (a compound containing squalene) to stimulate a better response. The adjuvant includes also polysorbate 80 and sorbitan trioleate in a citrate buffer.

#### - Other Ingredients:

The other ingredients are: sodium chloride, potassium chloride, potassium dihydrogen phosphate, disodium phosphate dihydrate, magnesium chloride hexahydrate, calcium chloride dihydrate, sodium citrate, citric acid, thiomersal and water for injections.

### What CELTURA looks like and contents of the pack

CELTURA is a milky-white liquid.

It is provided in:

- vials containing seventeen doses (0.25 ml each) for injection.

**Marketing Authorisation Holder and Manufacturer**

Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH & Co. KG

Emil-von-Behring-Strasse 76

D-35041 Marburg

GERMANY

**This leaflet was approved in 10/2009.**

-----  
-----

**The following information is intended for medical or healthcare professionals only:**

The vaccine should be allowed to reach room temperature before use. The volume of CELTURA (5 ml) corresponds to 17 vaccine doses. Before use the vial should be gently shaken. Shaking results in a milky-white liquid. In the event of variation being observed, discard the vaccine. Each vaccine dose of 0.25 ml is withdrawn into a syringe for injection. The needle used for withdrawal must be replaced by a needle suitable for injection.

## 1.7 同種同効品一覽表

## 目 次

目 次 .....	2
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.....	3
A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 「ビケン」 .....	3
A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 「北研」 .....	12
A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 「化血研」 .....	12
A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 「生研」 .....	18

販売名	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	[REDACTED]
一般的名称/日本薬局方等の名称	乳濁細胞培養 A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)	A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)
会社名	ノバルティス ファーマ株式会社	[REDACTED] [REDACTED]
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品	[REDACTED]
本文冒頭	本剤は特例承認医薬品であり、国内における使用経験は限られているため、添付文書中の副反応、臨床成績等の情報については国内臨床成績に加え海外での臨床成績及び他のワクチン製剤のデータに基づき記載している。なお、国内における臨床成績等に関しては、最新の情報を随時参照すること。	[REDACTED]
製法の概要	本剤は、A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) を MDCK 細胞 (Madin Darby イヌ腎臓由来株化細胞) で培養し、得られたウイルスを採取し、β-プロピオラクトンで不活化した後、臭化セチルトリメチルアンモニウムで処理し、超遠心分離法等で精製した表面抗原 (ヘムアグルチニン、ノイラミニダーゼ) を含む画分とアジュバントを規定濃度に混合調製した液剤である。	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

販売名	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	[REDACTED]																																																									
組成	<p>本剤は 1 ドーズ (0.25 mL) 中に次の成分を含有する。</p> <table border="1" data-bbox="506 448 1227 1038"> <thead> <tr> <th>成分</th> <th colspan="2">分量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有効成分</td> <td>インフルエンザウイルス A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 様株の表面抗原</td> <td>3.75 µg (ヘマグルチニン)</td> </tr> <tr> <td>アジュバント (MF59)</td> <td>スクワレン</td> <td>4.875 mg</td> </tr> <tr> <td></td> <td>ポリソルベート 80</td> <td>0.588 mg</td> </tr> <tr> <td></td> <td>トリオレイン酸ソルビタン</td> <td>0.588 mg</td> </tr> <tr> <td></td> <td>クエン酸ナトリウム二水和物</td> <td>0.331 mg</td> </tr> <tr> <td></td> <td>クエン酸一水和物</td> <td>0.021 mg</td> </tr> <tr> <td>添加剤</td> <td>塩化ナトリウム</td> <td>2.00 mg</td> </tr> <tr> <td></td> <td>塩化カリウム</td> <td>0.05 mg</td> </tr> <tr> <td></td> <td>リン酸二水素カリウム</td> <td>0.05 mg</td> </tr> <tr> <td></td> <td>リン酸水素二ナトリウム二水和物</td> <td>0.33 mg</td> </tr> <tr> <td></td> <td>塩化マグネシウム六水和物</td> <td>0.025 mg</td> </tr> <tr> <td></td> <td>塩化カルシウム二水和物</td> <td>0.035 mg</td> </tr> <tr> <td></td> <td>チメロサール</td> <td>0.025 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 様株の表面抗原の製造工程において、ブタトリプシン (膵臓) を使用している。なお、ブタトリプシンはウシ乳糖 (乳) を含む。</p>	成分	分量		有効成分	インフルエンザウイルス A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 様株の表面抗原	3.75 µg (ヘマグルチニン)	アジュバント (MF59)	スクワレン	4.875 mg		ポリソルベート 80	0.588 mg		トリオレイン酸ソルビタン	0.588 mg		クエン酸ナトリウム二水和物	0.331 mg		クエン酸一水和物	0.021 mg	添加剤	塩化ナトリウム	2.00 mg		塩化カリウム	0.05 mg		リン酸二水素カリウム	0.05 mg		リン酸水素二ナトリウム二水和物	0.33 mg		塩化マグネシウム六水和物	0.025 mg		塩化カルシウム二水和物	0.035 mg		チメロサール	0.025 mg	<table border="1" data-bbox="1261 408 1995 699"> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> </table>	[REDACTED]														
成分	分量																																																										
有効成分	インフルエンザウイルス A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 様株の表面抗原	3.75 µg (ヘマグルチニン)																																																									
アジュバント (MF59)	スクワレン	4.875 mg																																																									
	ポリソルベート 80	0.588 mg																																																									
	トリオレイン酸ソルビタン	0.588 mg																																																									
	クエン酸ナトリウム二水和物	0.331 mg																																																									
	クエン酸一水和物	0.021 mg																																																									
添加剤	塩化ナトリウム	2.00 mg																																																									
	塩化カリウム	0.05 mg																																																									
	リン酸二水素カリウム	0.05 mg																																																									
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	0.33 mg																																																									
	塩化マグネシウム六水和物	0.025 mg																																																									
	塩化カルシウム二水和物	0.035 mg																																																									
	チメロサール	0.025 mg																																																									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																																																									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																																																									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																																																									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																																																									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																																																									
性状	<p>本剤は白色の均一な懸濁液である。</p> <p>pH : 6.5~7.7</p>	[REDACTED]																																																									







販売名	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	[REDACTED]
接種上の注意 (続き)	<p><b>4. 副反応</b></p> <p>国内及び海外で臨床試験を実施中であるため、現在までに得られている副反応情報を以下に示す。</p> <p>成人を対象とした国内第II/III相臨床試験において、199例中、本剤1回目又は2回目接種後7日以内に、局所反応が167例（84%）、全身反応が81例（41%）に認められた。主な症状は、局所反応では注射部位疼痛163例（82%）、注射部位紅斑33例（17%）、注射部位硬結19例（10%）、全身反応では疲労51例（26%）、頭痛47例（24%）、けん怠感23例（12%）であった。また、本剤1回目又は2回目接種後22日以内に、その他の副反応が24例（12%）に認められた。</p> <p>6ヵ月から19歳以下を対象とした国内第II/III相臨床試験において、本剤1回目接種後7日以内に、3歳未満では、21例中局所反応が8例（38%）、全身反応が7例（33%）に、3歳以上では、101例中局所反応が83例（82%）、全身反応が43例（43%）に認められた。</p> <p>また、本剤1回目接種後22日以内に、全症例122例中その他の副反応が18例（15%）に認められた。 (2009年12月11日時点)</p> <p><b>(1) 重大な副反応</b></p> <p>1) <b>ショック、アナフィラキシー様症状</b>（頻度不明）：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。</p> <p>2) <b>急性散在性脳脊髄炎（ADEM）</b>（頻度不明）：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。</p> <p>3) <b>ギラン・バレー症候群等の神経障害</b>（頻度不明）：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。</p>	[REDACTED]

販売名	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	[REDACTED]																												
接種上の注意 (続き)	<p>4) <b>痙攣</b> (頻度不明) : 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。</p> <p>5) <b>血管炎</b> (頻度不明) : 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。</p> <p>6) <b>皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑</b> (頻度不明) : 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。</p> <p>7) <b>肝機能障害、黄疸</b> (頻度不明) : AST(GOT)、ALT(GPT)、<math>\gamma</math>-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なうこと。</p> <p>8) <b>喘息発作</b> (頻度不明) : 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なうこと。</p> <p><b>(2) その他の副反応</b></p> <table border="1" data-bbox="506 962 1216 1378"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明</th> <th>5%以上</th> <th>1%~5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>局所症状 (注射部位)</b> <small>注)</small></td> <td>—</td> <td>疼痛、発赤、硬結、斑状出血、腫脹</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td><b>過敏症</b></td> <td>全身性皮膚反応、眼部腫脹</td> <td>—</td> <td>蕁麻疹、そう痒感</td> </tr> <tr> <td><b>全身症状</b> <small>注)</small></td> <td>—</td> <td>疲労、頭痛、けん怠感、発汗、悪心、戦慄</td> <td>発熱</td> </tr> <tr> <td><b>精神神経系</b></td> <td>神経痛、感覚異常、神経炎、脳脊髄炎</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td><b>血液</b></td> <td>一過性血小板減少症</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td><b>筋・骨格系</b></td> <td>—</td> <td>関節痛、筋肉痛</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>注) これらの反応は、通常、2~3 日中に消失する。</small></p>		頻度不明	5%以上	1%~5%未満	<b>局所症状 (注射部位)</b> <small>注)</small>	—	疼痛、発赤、硬結、斑状出血、腫脹	—	<b>過敏症</b>	全身性皮膚反応、眼部腫脹	—	蕁麻疹、そう痒感	<b>全身症状</b> <small>注)</small>	—	疲労、頭痛、けん怠感、発汗、悪心、戦慄	発熱	<b>精神神経系</b>	神経痛、感覚異常、神経炎、脳脊髄炎	—	—	<b>血液</b>	一過性血小板減少症	—	—	<b>筋・骨格系</b>	—	関節痛、筋肉痛	—	[REDACTED]
	頻度不明	5%以上	1%~5%未満																											
<b>局所症状 (注射部位)</b> <small>注)</small>	—	疼痛、発赤、硬結、斑状出血、腫脹	—																											
<b>過敏症</b>	全身性皮膚反応、眼部腫脹	—	蕁麻疹、そう痒感																											
<b>全身症状</b> <small>注)</small>	—	疲労、頭痛、けん怠感、発汗、悪心、戦慄	発熱																											
<b>精神神経系</b>	神経痛、感覚異常、神経炎、脳脊髄炎	—	—																											
<b>血液</b>	一過性血小板減少症	—	—																											
<b>筋・骨格系</b>	—	関節痛、筋肉痛	—																											





<b>販売名</b>	[REDACTED]	[REDACTED]
一般的名称/日本薬局方等の名称	A型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)	A型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)
会社名	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
規制区分	[REDACTED]	[REDACTED]
本文冒頭	[REDACTED]	[REDACTED]
製法の概要	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]





販売名		
接種上の注意 (続き)	[Redacted]	[Redacted]

販売名		
接種上の注意 (続き)	[Redacted]	[Redacted]

販売名	[REDACTED]	[REDACTED]
接種上の注意 (続き)	[REDACTED]	[REDACTED]
添付文書の 作成年月日	[REDACTED]	[REDACTED]
備考		

販売名	[REDACTED]																					
一般的名称/日本薬局方等の名称	A型インフルエンザHAワクチン (H1N1株)																					
会社名	[REDACTED]																					
規制区分	[REDACTED]																					
本文冒頭	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> </div>																					
製法の概要	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>																					
組成	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td style="width: 33%;"></td> <td style="width: 33%;"></td> <td style="width: 33%;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">[REDACTED]</td> <td style="text-align: center;">[REDACTED]</td> <td style="text-align: center;">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">[REDACTED]</td> <td style="text-align: center;">[REDACTED]</td> <td style="text-align: center;">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">[REDACTED]</td> <td style="text-align: center;">[REDACTED]</td> <td style="text-align: center;">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">[REDACTED]</td> <td style="text-align: center;">[REDACTED]</td> <td style="text-align: center;">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">[REDACTED]</td> <td style="text-align: center;">[REDACTED]</td> <td style="text-align: center;">[REDACTED]</td> </tr> </table>	[REDACTED]						[REDACTED]														
[REDACTED]																						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																				

販売名	[REDACTED]
組成 (つづき)	[REDACTED]
性状	[REDACTED]
効能又は効果	[REDACTED]
用法及び用量	[REDACTED] <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; margin-top: 10px;">[REDACTED]</div>

販売名	[Redacted]
接種不适当者（予防接種を受けることが適当でない者）	<div data-bbox="510 405 1232 730" style="border: 1px solid black; padding: 5px;">[Redacted]</div> <p data-bbox="1137 738 1232 762">[Redacted]</p>
接種上の注意	[Redacted]

販売名	[Redacted]
接種上の注意 (続き)	[Redacted]

販売名	[Redacted]
接種上の注意 (続き)	[Redacted]

販売名	[REDACTED]
接種上の注意 (続き)	[REDACTED]
添付文書の 作成年月日	[REDACTED]
備考	