

特例承認に係る報告書

平成 21 年 12 月 22 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品について、医薬品医療機器総合機構で作成した資料の概要及び専門協議の結果は、以下のとおりである。

記

[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
[一 般 名]	乳濁細胞培養 A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)
[申 請 者 名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 11 月 06 日 (製造販売承認申請)
[剤形・含量]	1 回接種分 0.25mL 中に不活化サブユニット A 型インフルエンザウイルス (A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)) を 3.75 μ g (HA 含量) 含有する懸濁性注射剤
[申請区分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[特記事項]	薬事法第十四条の三の規定による特例承認の検討対象 本申請は、平成 21 年 11 月 4 日にドイツで承認され、薬事法第十四条の三の規定による同法第十四条の承認が検討されているため、本報告は、時間等の制約の中で、提出された資料の概略をとりまとめ、専門協議を実施した結果をまとめたものであって、通常の審査報告とは異なる。
[審査担当部]	生物系審査第二部

特例承認に係る報告 (1)

平成 21 年 12 月 17 日

I. 申請品目

[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
[一 般 名]	乳濁細胞培養 A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)
[申 請 者]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 11 月 06 日 (製造販売承認申請)
[剤型・含量]	1 回接種分 0.25mL 中に不活化スプリット A 型インフルエンザウイルス (A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)) を 3.75 μ g (HA 含量) 含有する懸濁性注射剤
[申請時効能・効果]	新型インフルエンザ (H1N1) の予防
[申請時用法・用量]	通常、0.25ml をおよそ 3 週間の間隔において、筋肉内に 2 回注射する。
[特記事項]	薬事法第十四条の三の規定による特例承認の検討対象

II. 提出された資料の概略

本申請において、申請者から提出された資料の概略は、下記のとおり。なお、本申請は、薬事法第十四条の三に基づく申請として扱った。

1. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

インフルエンザは、オルソミクソウイルス科に属するインフルエンザウイルスの感染によって起こる急性呼吸器疾患である。インフルエンザウイルスは、血清型により、A、B 及び C 型に分類される。このうち A 型インフルエンザウイルスは、ウイルス表面に存在する赤血球凝集素 (ヘムアグルチニン (Hemagglutinin : HA) とノイラミニダーゼ (Neuraminidase : 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。例年、ヒト社会で流行を繰り返している A 型ウイルスは H1N1 型と H3N2 型であるが、同じ亜型の中でも抗原連続変異 (抗原ドリフト) による抗原性の変化により、ヒトが有するインフルエンザ特異的抗体によって完全に中和できず、流行を繰り返すとされている。

2009 年 4 月、WHO はメキシコにおいて A (H1N1) 2009 ウイルスに起因するブタ由来インフルエンザ (以下、新型インフルエンザ (A/H1N1)) の発生を発表した。A (H1N1) 2009 ウイルスは、従来の A 型 H1N1 ウイルスと異なり NA 及び HA がブタ由来であり、近年ヒ

ト社会で広範な感染を引き起こしていない新しいウイルスであった。その後の発生状況に鑑み、WHOにより警戒水準の引き上げが行われ、2009年6月11日には世界的大流行（パンデミック）を意味するフェーズ6が宣言された。

国内においては、H5N1型高病原性鳥インフルエンザを念頭に「新型インフルエンザ対策行動計画」（以下「行動計画」という。2009年2月改訂）が取りまとめられており、2009年5月16日には国内の発生段階は第二段階（国内発生早期）とされたが、新型インフルエンザ（A/H1N1）は季節性インフルエンザと症状等類似する点が多いことに鑑み、行動計画をそのまま適用するのではなく、「基本的対処方針」（平成21年5月22日発出、平成21年10月1日改定）（<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/dl/infu091002-07.pdf>）により柔軟な対応を行っていくこととされている。

インフルエンザの重症化防止等にはワクチン接種が有効と考えられており、新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチン接種の基本方針（平成21年10月1日発出）

（<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/dl/infu091002-11.pdf>）において優先接種対象者が定められ、該当する者は計約5400万人と想定されている。また、優先接種対象者への接種事業の状況等を踏まえ、それ以外の者にも対応することとされている。今後の感染の拡大やウイルスの変異等の可能性を踏まえると、優先的に接種する者以外における重症例の発生があり得るため、健康危機管理の観点から、国内産ワクチンに加えて、海外企業から緊急に輸入することを決定し、ワクチンを確保することが政府の基本方針として示されている。

本剤は、細胞基材としてメイディン・ダービー・イヌ腎臓細胞（Madin Darby Canine Kidney cell：MDCK細胞）、ウイルス株としてA/California/7/2009（H1N1）v-like strain（X-179A）を用いた細胞培養法により製造された抗原に、免疫賦活化剤としてMF59 C.1 アジュバント（以下、MF59）が添加されたスプリット化インフルエンザワクチンである。ノバルティス社製インフルエンザワクチンを表1に示すが、本剤に含まれる抗原は、EUを含む31ヶ国で承認されているOptafluと同じ製造方法により製造されると申請者は説明しており、また本剤に含まれるMF59は、EUを含む30ヶ国で承認されているFocetria（A/H5N1）及び欧州12ヶ国を含む29ヶ国で高齢者を対象として承認されているFluadに添加されている（表1参照）。本剤は、ドイツ及びスイスにおいて迅速に審査され¹、それぞれ2009年11月4日付け及び11月13日付けで「新型インフルエンザ（H1N1）の予防」を効能として承認され、承認後にも臨床試験成績等を順次提出することとされている。ドイツでの承認を受け、2009年11月6日付けでノバルティスファーマ株式会社より本邦への製造販売承認申請がなされた。

国内においては、2009年9月より健康成人を対象とした臨床試験が、■月からは小児を対象とした臨床試験が実施されている。本申請は薬事法第十四条の三の規定による特例承

¹ ドイツ：Emergency use procedure with rolling submission and review. Timely accelerated authorization procedure.

スイス：Rolling submission and review with timely accelerated authorization procedure.

認が検討されているため、ドイツに提出された申請データパッケージが国内申請資料として提出された。

表 1 本剤及びノバルティス社製インフルエンザワクチンの特徴

販売名等	ウイルス株	増殖用基材*1	抗原量/dose*2	アジュバント*3	海外承認年月日 (現時点の承認国/地域)
Fluad	3 価季節性ワクチン	鶏卵	各株 7.5µgHA	MF59 全量	1997 年 5 月 15 日イタリア (計 29 カ国)
Agrippal	3 価季節性ワクチン		各株 15µgHA	なし	1986 年 10 月 11 日イタリア (計 50 カ国)
Focetria/ Aflunov*4	パンデミックワクチン (A/H5N1)		7.5µgHA	MF59 全量	2007 年 5 月 2 日*5 EU (計 30 カ国)
Optaflu	3 価季節性ワクチン	MDCK 細胞	各株 15µgHA	なし	2007 年 6 月 1 日 EU (計 31 カ国)
FCC/MF59-H5N1	プレパンデミック/パンデ ミックワクチン (A/H5N1)		(未定)	MF59 (用量未 定)	開発中
本剤 (Celtura*6)	プレパンデミック/パンデ ミックワクチン (A/H1N1)		3.75µgHA	MF59 半量	2009 年 11 月 4 日ドイツ 2009 年 11 月 13 日スイス

*1 鶏卵培養ワクチンと細胞培養ワクチンとは、ウイルスの不活化方法等の基材以外の製造方法も異なっている。

*2 本剤は 0.25mL/dose、その他のワクチンは全て 0.5mL/dose

*3 MF59 全量の組成：スクワレン 9.75mg、ポリソルベート 80 1.175mg、トリオレイン酸ソルビタン 1.175mg
MF59 半量の組成：スクワレン 4.88mg、ポリソルベート 80 0.588mg、トリオレイン酸ソルビタン 0.588mg
クエン酸緩衝液を媒体として使用

*4 Aflunov は Focetria と同一製剤でありプレパンデミックワクチンとして開発中

*5 同商品名 (Focetria) で製造株として A/H1N1 を用いたワクチンが 2009 年 9 月 29 日 EU で承認された

*6 ドイツでの販売名

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

本剤は、インフルエンザウイルス A/H1N1 株：A/California/7/2009 (H1N1) v-like strain (X-179A) を MDCK 細胞で増殖させ、精製したウイルス粒子を不活化、スプリットした表面抗原を有効成分とするワクチンである。1 回接種量 0.25mL あたり、インフルエンザ HA 抗原量として 3.75µg (以下 3.75µg HA) を含有し、スクワレン、トリオレイン酸ソルビタン、ポリソルベート 80 及びクエン酸緩衝液からなる水中油滴型乳濁性アジュバント (免疫補助剤) の MF59 が添加されている。

原薬の製造方法は、欧州で承認されている季節性インフルエンザワクチン Optaflu の単価抗原バルクと同一の製造方法と説明されている。また、本剤に含まれる MF59 は、Fluad (鶏卵培養季節性インフルエンザワクチン) 及び Focetria (パンデミックインフルエンザワクチン) にも添加されている。

(1) 原薬

1) 製造方法

①シードウイルスの起源と管理 (シード/ロットシステム)

EMA のガイダンス (EMA/CHMP/BWP/340831/2009/Rev 1) に基づき、ワクチン株として選択された A/California/7/2009 (H1N1) v-like strain (X-179A) (以下、A/California/7/2009

株) は、A/California/7/2009 (H1N1) v (ドナー株) と X-157 (H3N2) を用いてニューヨーク医療センター (NYMC) で鶏卵培養により作製されたリアソータントウイルスである。この株の HA 及び NA 遺伝子は、血清学的検査及び RT-PCR の結果より、ドナー株由来であることが確認されている。

米国疾病予防管理センター (CDC) から入手した A/California/7/2009 株を、製造用の [] MDCK 細胞 (MDCK [] 細胞) ワーキング・セルにより [] 中で [] 代継代培養し、適切な増殖性を得たものがワーキング・シードウイルス (WSV) とされた。当該シードロットシステムは WSV のみから成り、[] ロットの WSV が [] 調製され、表 2 に示す管理試験が実施された。

表 2 WSV の管理試験

試験項目	規格
HA 価 (赤血球凝集試験)	陽性
確認試験 (HA、NA 塩基配列解析)	参照ウイルスと同一
ウイルス含量 ^{*1}	規格値内
無菌試験 (メンブレンフィルター法)	適合
外来性ウイルス否定試験 1 (単純ヘルペスウイルス、JC ウイルス、BK ウイルス、ヒトアデノウイルス、ヒトエンテロウイルス、ヒト RS ウイルス、パラインフルエンザウイルス : PCR 法)	検出されない
外来性ウイルス否定試験 2 (ほ乳類オルトレオウイルス : PCR 法)	検出されない
マイコプラズマ否定試験 (培養法及び指標細胞を用いた DNA 染色法)	検出されない

^{*1} 付着 MDCK 細胞への接種による 50%感染希釈率を測定

WSV は -60°C 以下で保存される。WSV は更新されない。保存期間中の安定性評価については、数ヶ月以内で使い切るため評価しないと説明されている。

②MDCK 細胞の起源と管理 (セルバンクシステム)

1958 年にカリフォルニア大学でイヌ腎臓細胞より樹立された MDCK 細胞は、19 [] 年にカイロン (現ノバルティス) 社に供与され、[] 回以上継代して、[] 培養、[] 地培養に馴化させた。その後さらに [] 地培養に馴化させた MDCK [] 細胞を用いて、マスターセルバンク (MCB) [] が作製された。MCB [] は、Optaflu の製造にも使用されている。MCB [] を [] 継代培養し、ワーキングセルバンク (WCB) が作製された。MCB 及び WCB は、液体窒素気相中 (-140°C 以下) で凍結保存される。MCB は更新されない。

MCB、WCB 及び WCB の解凍からの細胞倍加レベル (PDL) [] の実製造培養後条件のセルバンク (End of production cells: EoP) について表 3 に示す試験が実施されている。

表3 MDCK セルバンクに関する規格試験及び特性解析試験

試験項目	試験方法	試験対象セルバンク			
		MCB	WCB	EoP	
細胞の安定性	倍加時間と生存率	◎	△	—	
	継代数の異なる時点での細胞形態	◎	△	—	
	液体窒素保管後の倍加時間	◎	△	—	
細胞の増殖	細胞培養	—	—	○	
確認試験	アイソザイム分析	◎	◎	○	
	DNA フィンガープリント法	◎	◎	—	
	細胞遺伝学的解析	◎	—	○	
腫瘍原性	新生ラットへの細胞懸濁液の皮下投与による腫瘍形成の観察	—	—	○	
純度試験	無菌試験	直接法	◎	◎	○
		直接法による静菌性/静真菌性	◎	—	—
	マイコプラズマ否定試験	培養法及び指標細胞を用いた DNA 染色法	◎	◎	○
	<i>In vivo</i> 外来性ウイルス否定試験	成熟マウス、モルモット、乳飲みマウス及び発育鶏卵を用いた外来性ウイルスの否定試験	◎	◎ ^{*9}	○
	<i>In vitro</i> 外来性ウイルス否定試験	検出細胞 ^{*1} を用いた <i>in vitro</i> におけるウイルス検出	◎	◎ ^{*9}	○
	共培養試験	指標細胞と共培養後のライセート中の外来性ウイルスを <i>In vitro</i> 法にて検出	—	◎ ^{*9}	—
	ウシウイルス否定試験	<i>In vitro</i> 法 (ウシ鼻甲介細胞)	◎	—	—
		9CFR113.53 のウシウイルス検出試験	◎	—	○
		RT PCR 法 ^{*2}	○	—	○
	ブタウイルス否定試験	<i>In vitro</i> 法 (ブタ腎初代培養細胞 (PPK 細胞) (9CFR 変法))	◎	—	—
		ブタパルボウイルス <i>In vitro</i> 法 (ブタ精巣細胞)	◎	—	—
		<i>In vitro</i> 法 (PPK 細胞)	◎	—	○
	透過型電子顕微鏡観察	TEM による細胞の形態及びウイルス様粒子の観察	◎	—	○
	レトロウイルス否定試験	逆転写酵素活性高感度検出法 (PERT 法)	◎	—	○
	外来性ウイルス否定試験	縮重 PCR 法 ^{*3}	○	—	○
	好酸菌否定試験	培養法 (<i>Mycobacterium spp</i>)	○	—	○
	イヌウイルス否定試験	<i>In vitro</i> 法によるイヌ由来ウイルスの否定試験 ^{*4}	○	—	○
	ウマウイルス否定試験	<i>In vitro</i> 法によるウマ由来ウイルスの否定試験 ^{*5}	○	—	○
	ヒトウイルス否定試験	RT-PCR 法 ^{*6}	○	—	○
		RT-PCR 法 ^{*7}	○	—	○
げっ歯類ウイルス否定試験	マウス抗体産生試験 (MAP)	○	—	○	
	RT-PCR 法 ^{*8}	○	—	—	

◎：規格試験 (specification)、○：特性解析 (Extended Characterization)、△：工程内管理試験、—：試験実施せず

- *1：検出細胞；MRC-5 細胞、Vero 細胞、MDCK 細胞 (ATCC)、*2：ウシ/ブタサーコウイルス及びウシポリオマウイルス、
- *3：ヘルペスウイルス及びポリオマウイルス、*4：イヌ由来ウイルス (canine distemper, canine parvovirus, canine coronavirus)、
- *5：ウマ由来ウイルス (rabies virus, vesicular stomatitis virus, equine herpesvirus1,2,3,4, equine arteritis virus, equine infectious anemia virus 他)、*6：ボルナウイルス及び西ナイルウイルス、*7：以下に示す人病原性ウイルス等 (HCV, HBV, HIV-1,II, HTLV, HHV-6,7,8, EBV, hCMV, SV40, herpes simplex virus, HSRV-A,B, varicella zoster, adenovirus, measles, parainfluenza-1,2,3, enterovirus, influenza-C 等)、
- *8：リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (LCMV)、*9：EoP で試験を実施

WCB は残数が少なくなった場合に更新され、表3の規格試験及び工程内管理試験項が実施される。

MCB 及び WCB の安定性は、WCB 作製に用いる際に解凍した MCB の細胞の生存率及び原薬製造に用いる際に解凍した WCB の細胞の生存率と増殖速度 (倍加時間の測定) により、評価されている。

MDCK セルバンクについて、表3に示した品質管理試験及び特性解析試験の他、MCB、WCB 及び EoP のアイソザイム分析並びに MCB 及び WCB の DNA フィンガープリント法等の解析により、当該セルバンクがイヌ由来であり他種の混在は認められないこと、MCB 及び EoP の核型及び表現型分析により遺伝的安定性が確認された。また、MDCK 株樹立以前の初期の継代培養で使用された動物由来成分 (ウシ、ブタ、ウマ) の動物種由来ウイルス、細胞起源である犬由来ウイルス及び人由来の病原性ウイルス並びにマイコプ

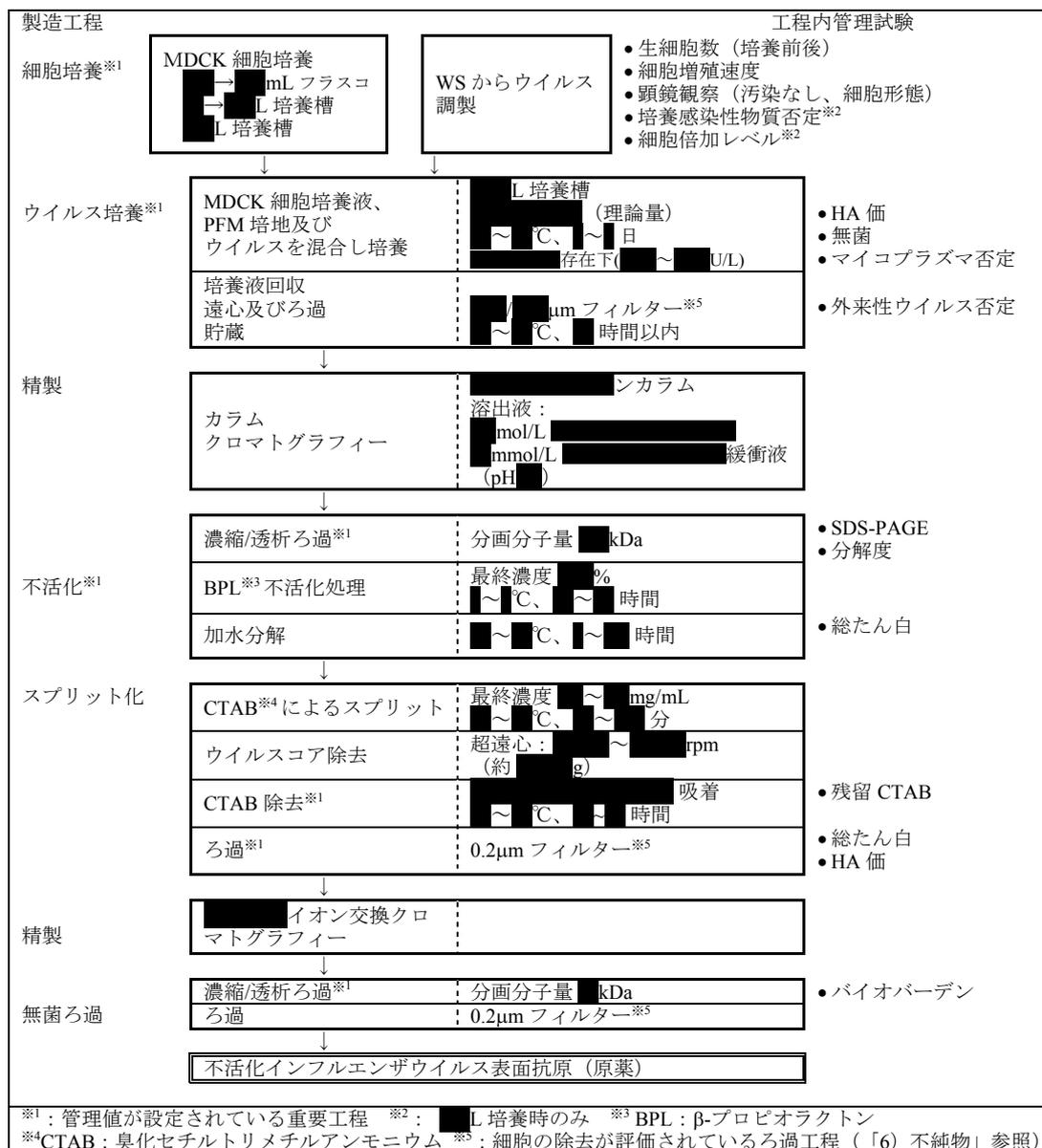
ラズマ等の否定試験が実施され、汚染は確認されなかった。TSE のリスクについては、欧州の TSE ガイドライン (EMEA/410/01/ver2) に準拠して評価されており、当該細胞は犬由来であり、██████培地で継代されていることから、当該セルバンクの樹立前に使用された反芻動物由来成分は十分に希釈されており、さらに、PrP^c の発現解析等詳細な解析により、MDCK █████ 細胞を媒体として TSE が伝播する可能性は非常に低いとする報告 (*Vaccine*, 26; 2601-2614, 2008) から、TSE のリスクは極めて低いとされている。

当該セルバンクの元となったオリジナルの MDCK 細胞 (██████培地で培養された █████ 細胞) は腫瘍原性を示さないが、いくつかの MDCK 細胞亜株は腫瘍原性を有することが知られている (*Cancer*, 26: 1022-1028. 1970)。MDCK █████ セルバンク由来の細胞も腫瘍原性を有すること並びに当該細胞抽出物及び DNA のがん原性はないこと等が確認されている (「3.非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要」参照)。しかし、製造工程で MDCK 細胞は除去できることから、最終製剤でのリスクは極めて低いとされている。(「6) 不純物の除去」参照)

2) 製造方法

原薬の製造方法の概略は以下の図1に示すとおりであり、Optafluと同じ製造方法と説明されている。

図1 原薬の製造方法の概略



3) プロセスバリデーション/評価

①重要工程・重要中間体

図1のフローにて※1を付した重要工程について、工程の管理値が設定されている。原薬の製造には、Line1 (Optafluの原薬製造時に使用されるライン) 又はLine2 (本剤等の生産量を増やすために増設された、Line1と同スケールの培養槽を3基備えるライン) が使用さ

れる。Line1 では、培養工程及びたん白質精製工程について、季節性インフルエンザウイルス株（██████株及び██████株）を用いたプロセスバリデーション/評価により、プロセスパラメータの妥当性及び品質の恒常性が確認された。Line2 では、培養工程及び精製工程について、A/California/7/2009 株を用いたバリデーションにより、培養工程の適切性及び不純物の除去等が評価され、工程内管理試験及び原薬の規格試験に適合し、A/California/7/2009 株を用いても一定した品質の原薬が製造されることが確認された。

BPL によるインフルエンザウイルス不活性化工程の評価については、A/California/7/2009 株の実製造スケール3 バッチについて、████℃で████時間続いて████℃で████時間処理によりウイルスが検出されなくなることが確認された。また、実製造スケールで製造された A/California/7/2009 株ウイルス液について、不活性化工程をスケールダウンした BPL 処理の経時的不活性化曲線（Inactivation Kinetics）を検討したところ、BPL 処理████分でウイルスが検出されなくなり、████時間の不活性化処理は十分であることが確認された。

その他、不純物の除去は、季節性インフルエンザウイルス株のバリデーション成績に基づき評価されている（「6）不純物の除去」参照）。

②製造方法開発の経緯（同等性／同質性）

本剤の製造方法について、Optaflu の製造方法からの変更の有無等が明確にされていないため、本剤の開発時における変更について現在確認中である。

③外来性感染性物質の安全性評価

製造工程にはウイルス不活性化あるいは除去の効果がある工程として、 β -プロピオラクトン（BPL）による不活性化、臭化セチルトリメチルアンモニウム（CTAB）処理によるスプリット化、クロマトグラフィーの3工程が含まれている。BPL 不活性化工程のウイルスクリアランス能の評価には、MDCK 細胞で増殖する可能性がある関連ウイルスやヒト由来のウイルス、2重鎖の核酸を保有する化学的処理に耐性なウイルスを含む、12種のDNAウイルス、18種のRNAウイルス、クラミジア及びマイコプラズマが用いられた。CTAB 処理工程については、CTAB 処理、████、████処理の各段階のクリアランス能力が測定され、最終的にそれらの合計が評価された（表4）。

表 4-1 製造工程における外来性感感染性物質のクリアランス指数 (log₁₀) (DNA ウイルス他)

DNA 型 ¹⁾	ss	ss	ss	ds	ds	ds	ds	ds	ds	ds	ds	その他	
ENV ²⁾	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-		
ウイルス ³⁾	MVM	CPV	PCircoV	SV40	HPyV	APV	HHSV	PRV	HAdV	CAdV	C. trachomatis	M. hyorhinis	
BPL 不活化 ⁴⁾	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
CTAB 処理 ⁵⁾	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
合計	≥9.7 ~≥14.3	6.8 ~11.6	≥5.5 ~≥10.3	6.5~8.4	5.1~7.0	4.5~6.4	≥9.5 ~≥10.1	≥9.9	5.5~7.7	6.7~8.6	≥12.8	≥12.5	

¹⁾ ss: 一本鎖、ds: 二本鎖

²⁾ +: エンベロープ有り、-: エンベロープなし

³⁾ MVM: Minute Virus of Mice、CPV: Canine Parvovirus、PCircoV: Porcine Circovirus、SV40: Simian Polyomavirus、HPyV: Human Polyomavirus、APV: Avian Polyomavirus、HHSV: Human Herpesvirus、PRV: Pseudorabies Virus、HAdV: Human Adenovirus、CAdV: Canine Adenovirus 1、C. trachomatis: Chlamydia trachomatis、M. hyorhinis: Mycoplasma hyorhinis

⁴⁾ BPL 不活化: ■%、■℃ 時間、■℃ 時間

⁵⁾ CTAB 処理条件: ■%、■℃ (■mM ■、■mM ■、pH ■、■g/L ■)、■℃ ■分

表 4-2 製造工程における外来性感感染性物質のクリアランス指数 (log₁₀) (RNA ウイルス)

RNA 型 ¹⁾	ds	ds	ds	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+
ENV ²⁾	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+
ウイルス ³⁾	MReoV	AReoV	ABV	CoV	S-CoV	PV	EchV	CxA	CxB	RV	sPIV	RSV A	RSV B	ARV
BPL 不活化 ⁴⁾	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CTAB 処理 ⁵⁾	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
合計	8.7 ~≥9.9	≥12.8 ~≥14.0	8.3 ~≥9.5	≥13.5	≥14.9	≥7.3 ~≥12.1	≥8.4 ~≥13.2	7.3 ~12.1	5.5 ~10.3	≥7.7 ~≥13.0	≥10.5 ~≥15.6	≥12.4	≥12.3	≥11.2

¹⁾ ds: 二本鎖、+:-一本鎖プラス鎖、-:-一本鎖マイナス鎖

²⁾ +: エンベロープ有り、-: エンベロープなし

³⁾ MReoV: Mammalian Reovirus、AReoV: Avian Reovirus、ABV: Avian Birnavirus、CoV: Coronavirus、S-CoV: SARS- Coronavirus、PV: Poliovirus、EchV: Echovirus、CxA: Coxsackievirus A、CxB: Coxsackievirus B、RV: Rhinovirus、sPIV: Simian Parainfluenza/Parainfluenza virus 3、RSV A: Respiratory Syncytial virus A、RSV B: Respiratory Syncytial Virus B、ARV: Avian C-Type Retrovirus

⁴⁾ BPL 不活化: ■%、■℃ 時間、■℃ 時間

⁵⁾ CTAB 処理条件: ■%、■℃ (■mM ■、■mM ■、pH ■、■g/L ■)、■℃ ■分

その他、■及び■による各クロマトグラフィー工程についてもウイルスクリアランス能が評価されている。

4) 生物由来原料

原薬の製造には、MDCK ■細胞及びインフルエンザウイルス A/California/7/2009 株の他に表 5 に示す生物由来原料が使用されている。

MDCK ■細胞については、「1) 製造方法 ②MDCK 細胞の起源と管理 (セルバンクシステム)」の項に示すセルバンクの管理試験である純度試験により、外来性感感染因子が混入していないことが確認されている。

表 5 生物由来原料

原料	動物	部位	原産国	用途	処理条件
トリプシン	ブタ	膵臓	米国、カナダ	培養細胞にインフルエンザウイルスを感染 (HA を開裂) させるため、培養槽に添加される。なお、トリプシン (ブタ由来) に乳糖 (ウシ由来) が含まれる	製造時に酵素粉末はγ線照射処理 (25-40kGy) されている。また、トリプシン製造工程で溶液は一晩 pH1.0 とした後 pH7.5 に調整される。
	ウシ	乳	米国		
遺伝子組換えインスリン	ブタ	膵臓	欧州 米国 韓国	■MDCK 培地には遺伝子組換えインスリンが含まれる。遺伝子組換えインスリンの製造にブタ膵臓由来原料が使用される。	申請者に確認中

トリプシンについては、パルボウイルス等をモデルウイルスとして、トリプシン製造工程のウイルスクリアランスが評価されており、本剤の製造工程における BPL による不活化工程も含めるとレオウイルス 3 型で $\log_{10}8.45$ 以上のクリアランスが確認されている。その他、CTAB 除去の工程に使用されるカラムに用いられるゼラチン（ブタ、皮由来）は、申請資料では生物由来原料とされていたが、本邦においては高度精製品とされており、動物由来原料基準は適用されない。

5) 特性解析

A/California/7/2009 株及び Optaflu の原薬を用いた特性解析の詳細な成績は示されていないが、以下のように説明されている。

本剤の原薬について、一元放射免疫拡散試験（SRD）及び逆相 HPLC により、インフルエンザウイルスの HA であることが確認されている。また、HA 及び NA の構造について以下の検討がなされている。A/California/7/2009 株の原薬と同じ製造方法で製造される Optaflu の単価抗原バルク (H1N1 () 株) について、鶏卵培養法で製造される Agrippal と HA 及び NA たん白質を比較したところ、1 次及び 2 次元のゲル解析において Optaflu の HA 及び NA の分子量は Agrippal に比べ が、 では差異は認められなかったため、分子量の によると考えられた。Optaflu 又は Agrippal の原薬をマウスに免疫したところ、HI 抗体価は同様であったとされている（「3.非臨床に関する資料 (i)薬理試験成績の概要 (1) 効力を裏付ける試験 1) 免疫原性試験 ②細胞培養及び鶏卵由来ワクチンの比較」参照）。

6) 不純物

原薬中に残留する不純物については、Optaflu 製造時のバリデーション成績に基づいて説明されており、不純物の管理方法の概略は表 6 に示すとおりであるが、原薬の規格値は Optaflu と異なっている。

表 6 原薬の不純物の管理

不純物	管理
MDCK 細胞（生細胞）	規格値は設定されていないが、ろ過工程等により細胞が除去可能であることは、Optaflu 製造時にバリデートされている。
宿主細胞由来 DNA	残存 DNA 量は原薬の規格試験 (ng/HA μ g) で管理されている。
宿主細胞由来たん白質 (HCP)	原薬の規格試験 (μ gHCP/mL 以下) により管理されている。
β -プロピオラクトン (BPL)	ウイルス不活化工程に続く $^{\circ}$ C 時間の工程で速やかに β -ヒドロキシプロピオン酸に加水分解される。透析ろ過工程のバリデーションにより、除去可能であることが確認されている。残留濃度を管理する試験は設定されていない。
臭化セチルトリメチルアンモニウム (CTAB)	スプリット後、CTAB は重合体への吸着工程で除去される。本剤の製造においては残存量は吸着工程後の工程内管理及び原薬の規格試験 (\leq μ g/ μ gHA) で管理されている。
ポリソルベート 80	原薬の規格試験 (μ g/ μ gHA 以下) で管理されている。
組換えヒトインスリン	Optaflu 単価バルク及び製剤において、ELISA 法により測定したところ検出限界以下であった。残留濃度を管理する試験は設定されていない。
トリス (2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール)	クロマトグラフィーによる濃縮/透析ろ過工程で除去される。残留濃度を管理する試験は設定されていない。

MDCK 細胞はウイルス感染に伴う細胞溶解により破壊され、ろ過工程等により ■■■%以上除去される。ろ過工程については、培養後の清澄化工程に用いられる ■■■■■μm 及び無菌ろ過等に用いられる 0.22μm について、MDCK 細胞よりも小さい酵母及び細菌を用いてバリデーションが実施された ■ 回のろ過工程（原薬の製造工程における ■ 回のろ過（「1」製造方法 図 1」参照）及び最終バルク調製時の 1 回のろ過）により、35.6log のクリアランスが確認されており、走査電子顕微鏡でも細胞がろ過膜を通過しないことが確認されている。また、BPL 及び CTAB 処理の化学的な処理によっても 6log の生きた MDCK 細胞の減少が確認されている。

宿主細胞由来 DNA については、■■■■■株を用いてバリデーションが実施され、BPL 処理後は残存 DNA の 96%、原薬では 100%が 200bp 以下に断片化されていた。DNA の残存量は、BPL 処理後に 1.287μg/mL、原薬では 15ng/ml（製剤中の 1 価あたり 0.996ng/ドーズ相当量）であった。また、■■■■■株製造時の中間体に残留するゲノム DNA の生物活性について、PCR による複製の鋳型機能がほぼ消失していることが確認されている。さらに、■■μg（1 ドーズの製造に必要な細胞数 10^7 個分に相当）/200μl に調整した MDCK 細胞由来 DNA のがん原性は否定されている。（「3.非臨床に関する資料（iii）毒性試験成績の概要」参照）

宿主細胞由来たん白質（HCP）の残量は、Optaflu の単価バルク ■■ロットについて、製剤中の 1 価あたり ■■~■■μg/ドーズ相当量であった。

β-プロピオラクトン（BPL）は、変異誘導及び発がん物質であり、BPL 処理工程において ■■μg/mL 添加されるが、BPL の経時的分解曲線（BPL Kinetics）から、■■~■■°C ■■時間及び ■■°Cで ■■時間処理後に ■■μg/mL 以下まで加水分解されることが説明されている。また、Optaflu の BPL 加水分解工程のバリデーション結果（■■ロット）から、原薬においては、BPL 濃度は最初の ■■ロットでは ■■μg/mL 以下、他 ■■ロットでは ■■μg/mL 以下であったことから、Optaflu の規格試験項目には設定されていない。

7) 規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、HA 含量（SRD 又は HPLC）、NA 確認（酵素反応法）、無菌試験（メンブランフィルター法）、ウイルス不活化確認（MDCK 細胞培養法：欧州薬局方）、総たん白質（BCA 法）、抗原純度 I（HA 及び NA）（SDS-PAGE）、抗原純度 II（総たん白質含量（BCA 法）に対する HA 含量（SRD 又は HPLC）比）、ポリソルベート 80 含量（HPLC）、CTAB 含量（比色法）、残留 DNA（Threshold 法：DNA 結合活性の動的分析）、pH（電位差測定）及び HCP たん白質（ELISA）が設定されている。

8) 標準品又は標準物質

原薬の HA 含量試験の標準品として、英国国立生物学的製剤研究所 (NIBSC) から供給された参照抗原 (精製全粒子ウイルス) 及び参照抗血清 (ヒツジ抗 HA 抗体) が用いられる。

9) 安定性

本剤の原薬 7 ロット (A/California/ [] ロットを含む) について HA 含量、抗原純度 I (SDS-PAGE)、pH、総たん白質 (BCA 法) を試験項目とした 2~8°C の長期保存試験が 12 ヶ月間、また 23~27°C、相対湿度 55~65% での加速試験が 3 ヶ月間行われる計画であり、現在 0、1、2 及び 3 ヶ月時点の 3 ロットの成績が示されているが、長期保存試験の 3 ヶ月において HA 含量は 3 ロットでそれぞれ [] から [] µg/mL、[] から [] µg/mL、[] から [] µg/mL と約 20~40% の減少が認められている。原薬の有効期間は [] ~ [] °C にて [] ヶ月間とされており、[] ヶ月時点の成績が提出されるのは 20 [] 年 [] 月の予定である。

なお、参考として、Optaflu の季節性インフルエンザ H1N1 株 ([] 株) の単価バルク 3 ロットについて、HA 抗原含量、純度 (SDS-PAGE による HA の均一性)、pH (電位差測定法)、総たん白 (BCA 法) を試験項目とした 2~8°C の長期保存試験が [] ヶ月まで、23~27°C、相対湿度 55~65% での加速試験が [] ヶ月まで実施された成績から、Optaflu の単価バルクは [] ヶ月まで安定であると説明されている。

(2) 製剤

本剤は、1 回接種量 0.25mL 中に、A 型インフルエンザウイルス (A/California/7/2009 (H1N1)) 表面抗原 (HA 及び NA) を HA 抗原量として 3.75µg、水中油滴型エマルジョンからなるアジュバントの油相にスクワレン 4.875mg、乳化剤としてトリオレイン酸ソルビタン 0.588mg、水相にポリソルベート 80 0.588mg、緩衝剤としてクエン酸ナトリウム二水和物 0.331mg 及びクエン酸一水和物 0.021mg を含有する。他に、保存剤としてチメロサル 25µg、等張化剤、緩衝剤、安定化剤及び溶剤を含む。本申請の国内及び海外の臨床試験にはプレフィルドシリンジ製剤 (シングルドーズ製剤) が用いられたが、承認後に本邦に供給される製剤は [] mL マルチドーズバイアル製剤であり、チメロサルはバイアル製剤にのみ添加されている。

(機構注) MF59 のスクワレンは、本邦においては新添加物に該当するが、特例承認の範囲で使用を認めるものであり、使用前例としては取り扱わない。なお、MF59 に関する毒性試験が提出されている。(「3. 非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要」参照)

1) 製造方法

製剤の製造方法は、原薬と緩衝液、注射用水、保存剤及びアジュバントである MF59C.1 (以下 MF59) を混合する最終バルクの製造工程、充てん工程及び包装工程より構成される。最終バルク調製及び充てんは同一の製造所で実施される。本剤で使用されている MF59 は、既承認の MF59 添加ワクチン Flud、Focetria、Aflunov で使用している MF59 と製造所、製造方法及び組成は同じである。本剤は、17 回接種分 (接種量 0.25mL 及び注射シリンジ内デ

ッドボリューム ■ mL として) が ■ mL バイアル (目標充填量 6.0mL) に充てんされているマルチドーズバイアル製剤である。

①MF59

水中油滴型エマルジョンの MF59 バルクは、クエン酸緩衝液にポリソルベート 80 を希釈した水相に、トリオレイン酸ソルビタンを混合したスクワレン (サメ肝油由来) を添加、混合したのち、乳化され、ろ過 (0.2 μ m) を経て充てんされる。なお、混合後は窒素ガス下において製造される。MF59 バルクの重要工程である乳化、ろ過滅菌及び充てん工程では、平均粒子径、バイオバーデン及びエンドトキシン、pH 及び性状が工程内で管理されている。

MF59 バルクの規格及び試験方法として、性状、pH (電位差測定法)、平均粒子径 (動的光散乱法)、■～■ μ m の粒子数 (単一粒子光学検知法)、スクワレン含量 (HPLC)、スクワレン確認 (HPLC)、ポリソルベート 80 含量 (HPLC)、トリオレイン酸ソルビタン含量 (HPLC)、エンドトキシン (カイネティック比色法)、バイオバーデン及び純度試験 (ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、アセトン) (HPLC) の各試験が設定されている。

MF59 バルクについては光安定性試験、2～8 $^{\circ}$ C の長期保存試験及び 23～27 $^{\circ}$ C での加速試験が実施されている。長期安定性試験については、上記の MF59 バルクの規格及び試験方法からポリソルベート 80 含量、トリオレイン酸ソルビタン含量、エンドトキシンを除いた 8 項目の試験項目で評価され、ガラス容器及びエチレンビニルアセテートバック保存条件下、それぞれ 3 ロット以上の長期安定性試験成績から、保存期間は 2～8 $^{\circ}$ C、遮光下で製造日より ■ ヶ月とされている。

②製剤

HA 含量が最終濃度 ■ μ g/mL になるように、0.2 μ m フィルターでろ過された原薬、緩衝液 A (■緩衝液)、溶液 B (■溶液) 及び MF59 バルク (■) を混合攪拌し、次いで最終濃度 100 μ g/mL になるようにチメロサルを添加、混合攪拌して最終バルクが調製される。最終バルクは充てん施設で室温にてガラスバイアルに充てんされる。

最終バルク調製工程の■時間及び■速度 (■分■、■回転/分■)、充てん工程のバイアルの■が工程管理項目とされている。また、最終バルクの規格試験として無菌試験が設定されている。

2) 規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験 ((1) ヘムアグルチニン (HA)、(2) スクワレン)、pH、純度試験 (ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、アセトン) (HPLC)、スクワレン含量 (HPLC)、チメロサル (原子吸光光度法)、エンドトキシン (カイネティック比色法)、採取容量、平均粒子径 (動的光散乱法)、1.2～400 μ m の粒子数 (単一粒子

子光学検知法)、無菌試験(メンブランフィルター法)、異常毒性否定試験(マウス、モルモット(欧州薬局方 Abnormal toxicity))及び力価試験(SRD 又は HPLC)が設定されている。ロット分析結果として3ロット(プレフィルドシリンジ製剤)の結果が示されている。

3) 標準物質

力価試験には原薬の標準品と同一のものが使用される。

4) 安定性

無菌試験、HA 含量、性状、pH、平均粒子径、粒子数、カルボニル含量及びチメロサル含量を安定性の評価項目とする 2~8°Cで ■ヶ月の長期保存試験、及び 23~28°C、相対湿度 55~65%の加速試験が計画されている。製剤の長期保存試験については、試作用3ロットの6ヶ月時点の成績が2010年3月下旬に、バリデーション用3ロットの2ヶ月時点の成績が2010年3月下旬に提出される予定である。ドイツでの承認時には、4ヶ月及び6ヶ月時点の成績が取得されたら速やかに提出することを条件に、製剤の有効期間を暫定的に6ヶ月とすることが認められたと説明されている。

マルチドーズバイアル製剤である本剤に添加されているチメロサールの保存効力については、本剤を用いた欧州薬局方に準じた保存効力試験により、開封後の使用期限は初回の薬液採取から6時間以内とされた。

3. 非臨床に関する資料

非臨床試験においては、本剤を用いた試験は実施されておらず、FCC/MF59-H5N1、Optaflu、Aflunov、Agrippal 及び Fluad 等を用いた試験成績が提出されている。FCC/MF59-H5N1 及び Optaflu には、本剤と同じ細胞培養法で製造された抗原が含有されており、また FCC/MF59-H5N1、Aflunov 及び Fluad は本剤と同じく MF59 が添加されたインフルエンザワクチンであることから、これらの試験結果を本剤に外挿することが可能とされている。なお、各ワクチンのウイルス培養基材及び MF59 含有量については、表1を参照されたい。

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) 免疫原性試験

① MF59 添加培養細胞由来ワクチンを用いた免疫原性試験 (466122 試験、4.2.3.2-1)

本試験は反復投与毒性試験の一部として実施された。ウサギ(雌雄各8匹/群)に対し、15µgHA 及び MF59 (0.25mL、申請製剤含有量の2倍)を含有する FCC/MF59-H5N1 (A/Indonesia/5/2005 (H5N1)) が試験 1、15、29 日に筋肉内投与された。対照群としてリ

ン酸緩衝液 (PBS) 投与群、PBS+MF59 投与群が設定された。FCC/MF59-H5N1 投与群の全ての個体において、1 回目投与 2 週間後にはわずかな免疫応答しか認められなかったが、2 回目及び 3 回目投与 2 週間後ではヘテロウイルス株 (A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)) に対する HI 抗体価は 160 以上となった。一方、PBS 投与群又は PBS+MF59 投与群では、2 回目投与 2 週間後に抗体価が 20 であった PBS+MF59 投与群の雌 3 匹を除き、抗体価は 10 以下であった。ホモウイルス株に対する免疫原性については、試験開始後にインドネシア政府により A/Indonesia 株の使用が制限されたため、検討できなかったとされている。

② 細胞培養及び鶏卵由来抗原の免疫原性の比較 (KOE050601 試験、4.2.1.1-2)

NMRI マウス (雌 13 匹/群) に対し、Optaflu 単価バルク抗原又は Agrippal 単価バルク抗原 (A/New Caledonia/20/99 (H1N1)、A/Panama/2007/99 (H3N2)、B/Guadong/120/00) をそれぞれ 15 μ gHA、あるいは Optaflu の 3 価抗原 45 μ gHA (各株 15 μ gHA) が、試験 1、8、22 日に腹腔内投与された。2 回目投与 2 週間後 (21 日) に、全ての群でホモウイルス株に対して高い血中 HI 抗体価が認められ、抗原の製造基材の違いによる影響は認められなかった。

③ Optaflu を用いた免疫原性試験 (191-44 試験、4.2.3.2-2)

本試験は反復毒性試験の一部として実施された。ウサギ (雌雄各 6 匹/群) に対し、Optaflu (45 μ gHA : A/New Caledonia/20/99 (H1N1)、A/Panama/2007/99 (H3N2)、B/Guadong/120/00 から製造された抗原各 15 μ gHA)、対照群として Agrippal (45 μ gHA : Optaflu と同じ 3 株から製造された抗原各 15 μ gHA)、プラセボ群として PBS がそれぞれ試験 1、8 日に筋肉内投与された。Optaflu 及び Agrippal 投与群では 2 回目投与 2 週間後に A/New Caledonia/20/99 (H1N1) 株及び B/Guadong/120/00 株に対する HI 抗体価の上昇が認められたが、プラセボ群では認められなかった。一方、A/Panama/2007/99 (H3N2) 株に対し、投与前から全ての投与群で非特異的と考えられる高い HI 抗体価が認められたが、Optaflu 及び Agrippal 投与群においては 2 回目投与 2 週間後にプラセボ群よりも HI 抗体価が高い傾向が認められた。

2) 攻撃試験

① Optaflu を用いた攻撃試験 (CBI-PCS-007 試験、4.2.1.1-8)

フェレット (雄 8 匹/群) に対し、プライミング投与として A/Panama/2007/99 (H3N2) 株 5.12 HAU (hemagglutinin unit; 血球凝集を示す最大希釈倍数の逆数) が鼻腔内に投与された。プライミング投与 28 及び 49 日後に、Optaflu 又は Agrippal (45 μ gHA : A/New Caledonia/20/99 (H1N1)、A/New York/55/04 (H3N2)、B/Jiangsu/10/03 から製造された抗原各 15 μ gHA)、あるいは対照群として注射用水が 2 回筋肉内投与された。プライミング投与 56 日後、A/New Caledonia/20/99 (H1N1) 株 ($10^{5.12}$ TCID₅₀) が鼻腔内投与され、その後プライミング投与 61 日まで 5 日間観察された。プライミング投与による体重減少により、5 日目に安楽死処置が

なされた対照群の 1 匹を除き、全ての個体は試験終了日まで生存した。56 日から 61 日のチャレンジ感染期間中、個体の健康状態を示すスコア（鼻水、くしゃみ、活動性の減少等）は 3 群間で統計学的な有意差は認められなかったが、鼻腔洗浄液中のウイルス排出量は、対照群に比べて Agrippal 投与群では有意に減少し、Optaflu 群でも低い傾向が認められた。また、A/New Caledonia/20/99 (H1N1) ウイルス感染に伴いインフルエンザ様症状は認められたものの、Optaflu 投与群及び Agrippal 投与群では対照群と比較して鼻腔中の最大リンパ球数は有意に減少した。

血中抗体価については、HI 抗体価が 4 倍以上増加した個体の割合は、1 回目投与後に Optaflu 投与群では 75%、Agrippal 投与群では 63%であり、2 回目投与後では両群とも 100% となった。

② Aflunov を用いた攻撃試験 (NIH Mouse Study、4.2.1.1-7)

以下の i) ~ (iii) では、A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 株から鶏卵を用いて製造された、MF59 無添加又は 50 μ l (申請製剤の 1/2.5 量) 添加した抗原 (Aflunov) 0.2 μ gHA あるいは対照群として PBS が、BALB/c マウスに試験 1、29 日に筋肉内投与された。

i) Experiment 1 : 免疫原性の評価

本試験には BALB/c (雌 3 匹/群) が用いられた。ホモウイルス株 (A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)) に対する抗体価は、1 回目投与 28 日後では全ての群で血清中和抗体価の上昇は認められなかった。2 回目投与 14 日後では MF59 添加及び無添加群ともに血清中和抗体価が上昇し、MF59 添加群の平均抗体価は無添加群の約 16 倍であった。ヘテロウイルス株 (A/Indonesia/5/2005 (H5N1)) に対する血清中和抗体価の上昇も確認され、MF59 添加群の平均抗体価では無添加群の約 8 倍であった。2 回目投与 14 日後に脾細胞を採取し、抗原刺激によるサイトカイン産生細胞数を評価したところ、MF59 添加群では無添加群に比べ、抗原特異的な CD4+T 細胞数の上昇が認められ、MF59 は、T 細胞応答も誘導することが示唆された。

ii) Experiment 2 : 攻撃試験 (生存率)

本試験には BALB/c マウス (雌 16 匹/群) が用いられた。1 回目投与 46 日後に、致死量 (10^5 TCID₅₀) のホモウイルス株 (A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)) 又はヘテロウイルス株 (A/Indonesia/5/2005 (H5N1)) がマウス (8 匹/群、対照群は 6 匹) の鼻腔内に投与 (チャレンジ感染) され、その後 11 日間の体重や生存率について評価された。なお、マウスの体重がチャレンジ感染前の 20%を超えて減少した場合は安楽死させた。対照群では、ホモウイルス株感染により感染 4 日までに全個体が安楽死させられたが、抗原投与群では MF59 添加の有無に関わらず全個体が生存し、体重減少も認められなかった。ヘテロウイルス株感染に対しては、対照群では感染 4 日までに全個体が安楽死させられたが、MF59 無添加群

では5日後に4/8匹が軽度な立毛、体重減少等の症状を示し、7日後に1/8匹が死亡したが、MF59添加群では全個体が生存し体重減少も認められなかった。

iii) Experiment3：攻撃試験（チャレンジウイルスの増殖）

本試験にはBALB/cマウス（雌16匹/群）が用いられた。Experiment2と同様にホモウイルス株又はヘテロウイルス株が投与され、チャレンジ感染2日及び4日後に、それぞれ各群4匹から脳、肺及び脾臓を摘出し、各臓器中のウイルス力価（TCID₅₀/g）が測定された。ホモウイルス株感染に対して、対照群では感染2日及び4日後に脳、肺、脾臓の全ての臓器でウイルスが検出された。MF59無添加群では、2日後に1/4匹のマウスの肺にウイルスが検出されたが力価は低く、MF59添加群では2日及び4日後ともにいずれの臓器においてもウイルスは検出限界以下であった。ヘテロウイルス株感染に対して、対照群では4日後の脳を除き、2日及び4日後の全ての臓器でウイルスが検出され、MF59無添加群では2日後に1/4匹の肺にウイルスが検出されたが力価は低く、MF59添加群では2日及び4日後にウイルスは検出されなかった。

3) MF59の作用機序

FCC H1N1 sw、FCC/MF59-H5N1 及び Optaflu を用いた薬物動態試験は実施されていないが、MF59の構成成分であるスクワレンの分布及び消失が検討されている。

マウスに対し、MF59と2型HSV由来の可溶化抗原gD2が同時に大腿部に筋肉内投与され、4時間後には、MF59の投与量の36%が四頭筋に、約50%が鼠径部の筋肉周囲の脂肪に検出され、筋肉内のMF59の半減期は42時間であった。流入領域リンパ節では投与2日後に最大量となり、投与量の0.1±0.3%であった。gD2は、4時間後に投与量の12%が筋肉で検出された。MF59を同時に投与してもgD2の分布に大きな影響はなかった。以上の結果から、筋肉内投与後の分布及び消失について、MF59とgD2とは独立した挙動をとることが示された。

¹²⁵Iでスクワレンを標識したMF59をウサギに筋肉内投与した結果、投与6時間後の投与部位では、投与されたスクワレンの10%、120時間後には5%まで減少していた。

その他、公表文献（*Expert Rev Vaccines*, 6: 699-710, 2007等）を引用して以下のように説明されている。抗原投与1時間前のMF59投与によってアジュバント効果が認められたが、抗原投与1時間後のMF59投与ではアジュバント効果は大幅に減少したことから、MF59のアジュバント効果は抗原との直接的な結合によらず、MF59が免疫細胞を活性化させることにより得られることが示唆されている（*Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach*, 1995）。また、MF59が*in vivo*におけるサイトカインのレベルに影響を及ぼすことから、MF59のアジュバント効果は抗原のデリバリーシステムとしての作用では説明できないことが示唆されている（*J Immunol.*, 153: 4029-4039, 1994）。

(2) 安全性薬理試験 (4.2.1.3)

FCC H1N1 sw、FCC/MF59-H5N1、Optaflu を用いた安全性薬理試験は実施されていないが、MF59 の開発過程においてイヌを用いた局所刺激性試験が 2 試験 (89-6193 試験、90-6231 試験) 実施され、その中で安全性薬理試験としての評価が行われている。

イヌ(雌雄各 2 匹/群)に対し、MF59W(媒体としてクエン酸緩衝液でなく水を使用) 0.5mL (スクワレン 21.5mg、ポリソルベート 80 2.5mg、トリオレイン酸ソルビタン 2.4mg) が試験 1、16、29 日に筋肉内投与された試験 (89-6193 試験) 及び MF59W : 媒体 (1 : 1) 溶液 0.5mL (スクワレン 10.75mg、ポリソルベート 80 1.25mg、トリオレイン酸ソルビタン 1.2mg) が試験 1、15、29 日に筋肉内投与された試験 (90-6231 試験) において、心血管及び神経系に対する影響は認められなかった。また、両試験において、呼吸機能 (1 回換気量、ヘモグロビン酸素飽和度等) は評価されていないが、呼吸器系組織の肉眼的及び病理組織学検査において異常は認められなかった。

提出されたその他の薬理試験の概略を表 7 に示す。

表7 薬理試験の概要

試験番号	被験ワクチン [ウイルス株]	由来	MF59	試験条件*1	投与量	結果
MF59 添加細胞由来ワクチンを用いた免疫原性試験						
—	Optaflu [A/New Caledonia, A/Wyoming, B/Jiangsu]	MDCK	+ -	マウス 筋肉内投与 (2回、1、28日)	各株 0.2µgHA、 HA 抗原:MF59 = 1:1、1:0.75、 1:0.5、1:0.25、 1:0.1	MF59 添加により、各 HA 抗原に対する HI 抗 体価が高値を示した。 MF59 添加量が 1/10 に 減少しても抗体価の上 昇が認められた。
細胞培養及び鶏卵由来バルクを用いた免疫原性試験						
KOE090697 (4.2.1.1-1)	[A/Nanchang/933/95 (H3N2)]	MDCK	-	NMRI マウス 腹腔 内投与 (3回、1、8、 15日)	1000HAU	各株由来バルク投与群 で HI 抗体価が上昇し、 ワクチンの製造基材の 違いによる差はなかつ た。
	[B/Panama/45/90]	MDCK	-			
	[B/Harbin/7/94]	MDCK	-			
	[B/Panama/45/90]	鶏卵	-			
KOE90702 (4.2.1.1-3)	[A/New Caledonia/20/99(H1N1), A/Panama/2007/99(H3N2), B/Guadong/120/00]	MDCK	-	NMRI マウス 腹腔 内投与 (2回、1、8 日)	各株 15、1.5、 0.15µgHA	いずれのバルク投与 群でも HI 抗体価が上 昇。各株 15µg、1.5µg 投与群での投与後の HI 抗体価はほぼ同じ。
Optaflu を用いた免疫原性試験 (生殖発生毒性試験の一部として評価)						
UBA00037 (4.2.3.5-1)	Optaflu [A/New Caledonia/20/99(H1N1, IVR-116), A/New York/55/04(H3N2, X-157), B/Jiangsu/10/03]	MDCK	-	ウサギ 筋肉内投 与 (5回、交配前 1 日、15日、29日、 妊娠 7日、20日)	45µgHA (各株 15µgHA)	A/New Caledonia/20/99(H1N1) に対してのみ HI 抗体価 が測定され、HI 抗体価 の上昇が確認された。
Aflunov を用いた免疫原性試験 (生殖発生毒性試験の一部として評価)						
UBA00021 (4.2.3.5-2)	Aflunov [A/Vietnam/1194/2004(H5N 1 NIBRG-14)]	鶏卵	+	ウサギ 筋肉内投 与 (5回、交配前 1 日、15日、29日、 妊娠 7日、20日)	15µgHA +0.25mLMF59	母体及び胎児で HI 抗体 価が上昇。F1 世代にお いて抗体は 4 週にわた って認められた。
Aflunov を用いた攻撃試験						
765-N106857 (4.2.1.1-9)	Aflunov [A/Vietnam/1194/2004(H5N 1 NIBRG-14)又は A/Turkey/1/2005 (H5N1 NIBRG-23)]	鶏卵	+	フェレット 筋肉 内投与 (1回、22 日)若しくは(3回、 1日、22日、43日)	7.5µgHA +0.25mL MF59、3.75µg +0.125mL MF59	いずれのワクチン投与 群においても、 A/Vietnam/1203/2004(H 5N1)のチャレンジ感染 に対して防御効果があ った。
673-N106850 (4.2.1.1-10)	Aflunov [A/Vietnam/1194/2004(H5N 1 NIBRG-14)]	鶏卵	+	フェレット 筋肉 内投与 (1回、43 日)若しくは(2回、 22日、43日)若し くは(3回 1日、22 日、43日)	7.5µgHA MF59 添加量不明	A/Vietnam/1203/2004(H 5N1)のチャレンジ感 染に対してコントロール 群では生存率は 50%、Aflunov 投与群 では 100%であった。
CBI-PCS-008 & VIV-PCS-001 (4.2.1.1-11, 4.2.1.1-12, 4.2.1.1-13)	Aflunov [A/Vietnam/1194/2004 (H5N1 NIBRG-14)]	鶏卵	+	フェレット 筋肉 内投与 (2回、29 日、50日)プライミ ング: A/Panama/2007/99 (H3N2) 鼻腔内投 与	15、7.5µgHA MF59 添加量不 明	ホモウイルス株 (H5N1 A/NIBRG-14) のチャレ ンジ感染に対して防御 効果があった (CBI-PCS-008)。また、2 回目投与後 7 日にヘテ ロウイルス株 (H5N1 A/NIBRG-23) に対する 中和抗体価が上昇した (VIV-PCS-001)。

試験番号	被験ワクチン [ウイルス株]	由来	MF59	試験条件	投与量	結果
MF59 添加の影響						
94-0184 / 93-847 試験 (Experiment 1~3) (4.2.1.1-4)	Agrippal [A/Texas/36/91(H1N1), A/Beijing/32/92(H3N2), B/Panama/45/90]	鶏卵	+	マウス 皮下投与 (2回、1日、22日)	9µgHA/total MF59*2 添加量 不明	MF59 添加により、特に 老齢マウスにおいて抗体 応答及び、リンパ球 が増加した。
	-					
(4.2.1.1-4)	Agrippal [A/Beijing/353/89, A/Taiwan/1/86, B/Panama/45/90]	鶏卵	+	マウス 皮下投与 (2回、1日、22日)	9µgHA/total MF59*2 添加量 不明	特に老齢マウスにおい て抗体応答が増加し た。
	-					
94-0307/94- 0214, 94-0215 試 験 (Experiment 1~3) (4.2.1.1-5)	Agrippal [A/Texas/36/91(H1N1), A/Beijing/32/92(H3N2), B/Panama/18-19/93A(17/05/94)]	鶏卵	+	マウス 筋肉内投 与 (2回、1日、29 日)	0.4~ 0.002µgHA (各 株 0.133~ 0.0002µgHA) +0.025mL MF59*2	・MF59 添加により抗体 応答が増加した。 ・ A/Taiwan/86 株のチャ レンジ感染に対して、 MF59 添加により肺内 のウイルス量が減少 し、生存率が 100%を示 す抗原量が MF59 無添 加群に比べて 1/65~1/80 に抑えられた。
			-			
MF-1/MF-2 2003/04 (4.2.1.1-6)	(名称なし) [A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Panama/2007/99(H3N2), B/Shandong/7/97]	鶏卵	+	マウス 皮下投与 (2回、1日、22日)	0.4~ 0.001µgHA /total HA 抗原 : MF59=1:1	MF59 添加により、体液 性免疫応答が増加し た。
			-			
抗原量が異なる各種 Flud を用いた免疫原性試験 (毒性試験の一部として評価)						
488182 (4.2.3.7-1)	Flud [①A/Solomon Islands/3/06(H1N1), ② A/Wisconsin/67/05(H3N2), ③ B/Malasia/2506/04]	鶏卵	+	ウサギ 筋肉内投 与 (3回、1、15、 29日)	45µgHA (①、 ②)、③各株 15µgHA+MF59 0.25mL)、 60µgHA (①、 ②各株 15µgHA、③ 30µgHA+MF59 0.25mL)、 60µgHA (①、 ③各株 15µgHA、② 30µgHA+MF59 0.25mL)	1回目および2回目投 与後2週間で免疫原性 が認められた。

*1 回数は投与回数を意味する

*2 MF59W (水媒体) を使用

(ii) 薬物動態試験成績の概要

本剤及び関連ワクチンについての薬物動態試験は実施されていないが、MF59 の生体内分布に関して、(1) 効力を裏付ける試験、3) MF59 の作用機序に記載した検討がされている。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

1) FCC/MF59-H5N1 又は Optaflu を用いた毒性試験

① FCC/MF59-H5N1 を用いた反復投与毒性試験 (466122 試験、4.2.3.2-1)

ウサギ (雌雄各 8 匹/群) に対し、15µgHA の MF59 (0.25mL、申請製剤含有量の 2 倍) 添

加 FCC/MF59-H5N1 (A/Indonesia/5/2005 (H5N1)²) が試験 1、15、29 日に筋肉内投与された。対照群として PBS 投与群、PBS+MF59 投与群が設定され、単回投与毒性も評価された。本試験では、死亡例は認められず、全身毒性も認められなかった。投与 17 日及び 31 日に、MF59 に関連した免疫応答／炎症反応を反映したものと考えられるフィブリノーゲン値及びグロブリン値の上昇、並びに筋肉内投与による投与部位の軽微な炎症性変化が認められたが、いずれも回復性が認められ、良好な忍容性が確認された。

②Optaflu を用いた生殖発生毒性試験 (UBA00037 試験、4.2.3.5-1)

ウサギ (雌 24 匹/群) に対し、帝王切開と自然分娩の 2 群が設定され、それぞれについて、Optaflu (45µgHA : A/New Caledonia/20/99 (H1N1)、A/New York/55/2004、B/Jiangsu/10/2003 から製造された抗原各 15µgHA) 又は生理食塩液が交配前 1 日、15 日、29 日及び妊娠 7 日、20 日に筋肉内投与された。自然分娩の生理食塩液群で 4 匹、Optaflu 投与群で 2 匹の母動物の死亡又は安楽死例が認められたが、生存した個体では Optaflu 投与による母動物毒性及び発生毒性は認められず、交配や受胎能への影響も認められなかった。さらに Optaflu 投与群の母動物から生まれた胎児の外表、内臓又は骨格に変化はみられず、出生児の身体発達は主要な反射への影響も認められなかった。

③Aflunov を用いた生殖発生毒性試験 (UBA00021 試験、4.3.2.5-2)

ウサギ (雌 20 匹/群) に対し、帝王切開と自然分娩の 2 群が設定され、15µgHA の MF59 (0.25mL、申請製剤含有量の 2 倍) 添加 Aflunov (A/Vietnam/1194/2004-like) 又は生理食塩液が交配前 1、15、29 日及び妊娠 7 日、20 日に筋肉内投与された。Aflunov 投与による母動物の一般状態及び皮膚反応の異常は認められず、体重、子宮重量 (帝王切開群のみ) 又は交配前、妊娠期及び授乳期における摂餌量において Aflunov 投与による影響は認められなかった。また投与による交配及び受胎能に対する影響、胚・胎児毒性及び催奇形性並びに出生後の発達への影響も認められなかった。

2) MDCK 細胞の腫瘍原性及びがん原性試験

以下の試験では、MDCK 細胞として製造終了まで継代培養した細胞 (End of Production cells : WCB から細胞倍加数 40 の細胞) が使用された。

①MDCK 細胞の腫瘍原性試験 (48329 試験、4.2.3.7.7-1)

成熟ヌードマウス (雌雄各 13 匹/群) に対し、陰性対照の MRC-5 細胞 (ヒト胎児肺由来線維芽細胞株) : 1×10^7 細胞 (A 群)、MDCK 細胞 : 1×10^1 細胞 (B 群)、 1×10^3 細胞 (C 群)、 1×10^5 細胞 (D 群)、 1×10^7 細胞 (E 群)、陽性対照の HeLa 細胞 (ヒト子宮頸がん

²PCR の結果、A/Indonesia/5/2005 (H5N1) のみでなく、A/turkey/Turkey/1/2005 の混入が認められた。

由来細胞株) : 1×10^7 細胞 (F 群) を含む検体 0.2mL が皮下投与され、試験 150~151 日目に剖検が実施された。

A 群では 3/13 匹が剖検前に死亡した。B~E 群の生存率は 77~96%、F 群では雄 54%、雌 38%であった。A 群及び B 群では結節は認められなかったが、C、D、E、F 群では細胞投与部位に触診可能な結節が認められた。B~E 群で各群 1~3 匹に後肢の変形が観察され、そのほとんどは細胞投与部位における結節の形成によるものであった。B 群 3 匹、C 群 2 匹、D 群 10 匹、E 群 11 匹、F 群 4 匹において、病理組織学的に投与部位の腫瘍形成が確認され、B 群 1 匹、C 群 1 匹、D 群 3 匹、E 群 2 匹に投与部位以外への転移が認められた。

以上より、本剤の製造に用いられる MDCK 細胞は、ヌードマウスにおいて腫瘍原性を有することが示された。なお、B96YG21.001 試験 (表 8 参照) においても同様の結論が示されている。

②MDCK 細胞溶解液を用いたがん原性試験 (48330 試験、4.2.3.7.7-2)

新生児ヌードマウス (少なくとも雌雄各 15 匹/群) に対し、無処置 MDCK 細胞 (5×10^6 細胞)、BPL 処理 (0.05%v/v BPL、5~8°C、18 時間) MDCK 細胞 (5×10^6 細胞) の溶解液、もしくは対照群として BPL を含んだ Tris 緩衝液が単回皮下投与された。

いずれの群においても一般状態及び投与部位の変化はみられなかった。試験 150 日の剖検では、投与部位、脳、腎臓、肝臓、脾臓、肺及びリンパ節の異常はみられなかった。病理組織学的検査では、投与部位の筋肉及び肺における腫瘍形成はみられず、がん原性は認められなかった。

新生児ラットを用いた試験 (48332 試験) 及び新生児ハムスターを用いた試験 (48331 試験) (表 8 参照) においても MDCK 細胞溶解液のがん原性は認められなかった。

③MDCK 細胞の DNA を用いたがん原性試験 (48333 試験、4.2.3.7.7-5)

新生児ヌードマウス (少なくとも雌雄各 15 匹/群) に対し、無処置 MDCK 細胞、インフルエンザウイルス (A/Panama 2007/99 (H3N2) 株) 感染 MDCK 細胞又は同ウイルス感染後に BPL 処理された MDCK 細胞それぞれから抽出された DNA (1×10^7 細胞に相当する DNA 量 ; 55~70 μ g/200 μ L)、もしくは対照群としてマウス組織 (肝臓、脾臓、心臓、腎臓及び肺) 由来 DNA (70 μ g/200 μ L) 0.1mL が新生児ヌードマウスの右脇腹に単回皮下投与された。試験期間は 150 日間と設定された。

いずれの群においても一般症状の変化及び投与部位における結節、腫瘍形成は認められなかった。試験 150 日の剖検では脳、腎臓、肝臓、脾臓、肺及びリンパ節の異常はみられなかった。病理組織学的検査では、投与部位の筋肉及び肺における腫瘍形成はみられず、がん原性は認められなかった。

新生児ラットを用いた試験（48335 試験）及び新生児ハムスターを用いた試験（48334 試験）（表 8 参照）においても、MDCK 細胞から抽出した DNA にがん原性は認められなかった。

④MDCK 細胞の腫瘍原性に関する補足的試験（B012888/02 試験、4.2.3.7.7-8）

抗胸腺細胞ラット血清を投与した免疫不全状態にある新生児ラット（10 匹/群）に対し、MDCK 細胞（ 1×10^7 細胞）、MDCK 細胞溶解液又は BPL 処理 MDCK 細胞溶解液（ 1×10^7 細胞に相当する DNA 量）あるいは対照群として HeLa 細胞（ 1×10^7 細胞）が腹部に単回皮下投与され、抗胸腺細胞血清が試験 0、2、7、14 日に頸部に皮下投与された。対照群では試験 21 日に全個体、その他の群では試験 21 日及び 84 日に各 5 匹に対し剖検が行われた。

試験 21 日の剖検では、MDCK 細胞投与群で 5/5 匹、HeLa 細胞投与群で 10/10 匹に投与部位の腫瘍形成が認められたが、MDCK 細胞溶解液投与群及び BPL 処理 MDCK 細胞溶解液投与群では認められなかった。また、MDCK 細胞投与群で 4/5 匹、HeLa 細胞投与群で 7/10 匹に肺又はリンパ節への転移が認められたが、MDCK 細胞溶解液投与群及び BPL 処理 MDCK 細胞溶解液投与群では認められなかった。試験 84 日の剖検では、いずれの群にも投与部位における腫瘍形成並びに肺又はリンパ節への転移は認められなかった。

3) MF59 単独投与による毒性試験

① ラット生殖発生毒性試験（1303-002 試験、4.2.3.7.7-16）

ラット（雌 45 匹/群）に対し、MF59W（媒体としてクエン酸緩衝液でなく水を使用）0.5mL（申請製剤の 4 倍量）又は生理食塩液 1.0mL が試験 1 日（交配 3 週間前）及び妊娠 0、6、8、10 日に筋肉内投与され、さらに自然分娩群には妊娠 20 日にも筋肉内投与された。妊娠 20 日に 20 匹が帝王切開され、残り 25 匹が自然分娩群とされた。MF59 投与群において 2/45 匹、生理食塩液群において 1/45 匹の母動物に死亡が認められた。一方、MF59 投与の F1 児に骨格及び内臓の異常は認められなかったが、胸骨分節、恥骨又は坐骨の不完全骨化の発生頻度の増加が認められ、過剰量の MF59 投与（ラット 0.3kg、ヒト 60kg とした場合、ヒト投与量との体重換算比で約 200 倍）によるものと説明されている。以上、MF59 投与によるラット雌動物の受胎能及び母動物の分娩に対する影響はみられず、また催奇形性及び発生毒性も認められなかった。

② ウサギ胚胎発生試験（1303-001P 試験、4.2.3.7.7-18）

人工授精させたウサギ（5 匹/群）に対し、申請製剤に含まれる量の 1/2 量又は等量の MF59W、あるいは生理食塩液が妊娠 6 日から 28 日にかけて 1 日 1 回筋肉内投与された。死亡例はなく、胎児への影響も認められなかった。

提出されたその他の毒性試験の概略を表 8 に示す。

表 8 毒性試験の概要

1) 関連ワクチン(MDCK 細胞及び/又は MF59 を使用)を用いた毒性試験

試験番号	被験ワクチン [ウイルス株]	由来	MF59	試験条件*	投与量	結果
反復投与毒性試験 (補足的試験)						
191-44 (4.2.3.2-2)	Optaflu [A/New Caledonia/20/99(H1N1), A/Panama/2007/99(H3N2), B/Guangdong/120/00(B)]	MDCK	-	ウサギ 筋肉 内投与 (2 回、 試験 1、8 日)	各株 15µgHA	対照群を含む全ての群で、筋 肉内投与による投与部位の軽 微な壊死及び出血がみられた が、回復性が認められた。
	Agrippal [A/New Caledonia/20/99(H1N1), A/Panama/2007/99(H3N2), B/Guangdong/120/00(B)]	鶏卵	-	ウサギ 筋肉 内投与 (2 回、 試験 1、8 日)	各株 15µgHA	
488182 (4.2.3.7-1)	Fluad [①A/Solomon Islands/3/2006 IVR-145, ② A/Wisconsin/67/2005 NYMCX-161-B, ③ B/Malasia/2506/2004]	鶏卵	+	ウサギ 筋肉 内投与 (3 回、 試験 1、15、29 日)	① 15µgHA +② 15µgHA +③ 15µgHA ① 15µgHA +② 30µgHA +③ 15µgHA ① 15µgHA +② 15µgHA +③ 30µgHA	いずれの群においても良好な 忍容性が認められ、抗原の配 合比率による毒性の変化は無 かった。
940292 (4.2.3.7-2)	MF59	-	+	ウサギ 筋肉 内投与 (2 回、 試験 1、15 日)	-	MF59 群に比較して、 Agrippal+MF59 群では出血 範囲の増加がみられたが、回 復性が認められた。
	Agrippal [A/Singapore/6/86-like (A/Texas/36/91), A/Shangdong/9/93-like, B/Panama/45/90]	鶏卵	-		各株 15µgHA	
	Agrippal+MF59 [A/Singapore/6/86-like (A/Texas/36/91), A/Shangdong/9/93-like, B/Panama/45/90]	鶏卵	+		各株 15µgHA	
皮膚感作性試験						
564110 (4.2.3.7-3)	Fluad [A/RESVIR9, X-113, B-HARBIN]	鶏卵	+	モルモット 皮内/経皮投与 (3 回、試験 1、 7、21 日)	0.1mL (皮内)、 0.5mL (経皮)	皮膚感作性を示唆する反応は 認められなかった。

2) MDCK 細胞に関する腫瘍原性試験及びがん原性試験

試験番号	投与	試験条件	投与量	結果
がん原性試験 (溶解液)				
48332 (4.2.3.7.7-3)	BPL 処理 MDCK 溶解液	ラット (新生児) 皮下投与 (単回)	10 ⁷ 細胞 相当	投与部位及びその他の器官における腫瘍形成は認められず、がん原性は認められなかった。
48331 (4.2.3.7.7-4)	BPL 処理 MDCK 溶解液	ハムスター (新生児) 皮下投与 (単回)	10 ⁷ 細胞 相当	投与部位及びその他の器官における腫瘍形成は認められず、がん原性は認められなかった。
がん原性試験 (DNA)				
48335 (4.2.3.7.7-6)	MDCK 細胞DNA、インフルエンザ感染MDCK細胞 (BPL 処理) DNA	ラット (新生児) 皮下投与 (単回)	55~70µg DNA	投与部位及びその他の器官における腫瘍形成は認められず、がん原性は認められなかった。
48334 (4.2.3.7.7-7)	MDCK 細胞DNA、インフルエンザ感染MDCK細胞 (BPL 処理) DNA	ハムスター (新生児) 皮下投与 (単回)	55 ~ 70µg DNA	投与部位及びその他の器官における腫瘍形成は認められず、がん原性は認められなかった。
MDCK細胞の腫瘍原性に関する補足的試験				
B96YG21.001 (4.2.3.7.7-9)	MDCK 細胞	ヌードマウス 皮下投与 (単回)	10 ⁷ 細胞	無処置MDCK 細胞の腫瘍原性が認められた。

3) MF59 投与による毒性試験

試験番号	投与	試験条件	投与量	結果
反復投与毒性試験				
90-6081 (4.2.3.7.7-10)	MF59W	ウサギ 筋肉内投与 (14 日間)	0.5mL、 MF59W : saline = 1:1	全身毒性は認められず、軽度の局所反応性がみられたが回復性が認められた。
単回投与毒性試験 (補足的試験)				
501464 (4.2.3.7.7-19)	MF59C.1	ウサギ 筋肉内投与 (単回)	0.5mL	投与48時間後にフィブリノーゲンの僅かな増加がみられたが、投与14日後には回復した。
00-2672 (4.2.3.7.7-20)	MF59C.1	ウサギ 筋肉内投与 (単回)	1.0mL MF59C.1 : saline = 1:1	投与48時間後にフィブリノーゲンの僅かな増加がみられたが、投与15日後には回復した。
反復投与毒性試験 (補足的試験)				
89-6280 (4.2.3.7.7-21)	MF59W	ウサギ 筋肉内投与 (2 回、試験 1、8 日)	0.25mL x 2	死亡例なし。投与部位における軽微な紅斑や痂皮以外、投与に関連する影響は認められなかった。
2777-102 (4.2.3.7.7-22)	MF59W	ウサギ 筋肉内投与 (2 回、試験 1、15 日)	0.5mL MF59W: saline=1:1	死亡例はみられなかった。投与 2~4 日目に投与部位における軽微な紅斑がみられた。炎症や出血が投与部位にみられたが回復した。
89-6192 (4.2.3.7.7-23)	MF59W	ウサギ 筋肉内投与 (3 回、試験 1、15、29 日)	0.25mL x 2	死亡例はみられなかった。投与部位における軽微な炎症が認められた。雌雄とも初回投与後にフィブリノーゲンの増加がみられたが回復性が認められた。
90-6230 (4.2.3.7.7-24)	MF59W	ウサギ 筋肉内投与 (3 回、試験 1、15、29 日)	0.25mL x 2 MF59W : vehicle=1:1	死亡例なし。投与部位における軽微な発赤や炎症が認められた。
2670-101 (4.2.3.7.7-25)	MF59W	ウサギ 筋肉内投与 (3 回、試験 1、15、29 日)	0.5mL MF59W : saline=1:1	死亡例はみられず、全身毒性も認められなかった。投与部位における軽微な出血や炎症が認められたが回復性が認められた。
759-002 (4.2.3.2.7.7-26)	MF59C.1	ウサギ 筋肉内投与 (3 回、試験 1、15、29 日)	0.5mL MF59C.1: saline=1:1	死亡例なし。投与部位における出血、炎症、筋線維の変性がみられたが、回復性が認められた。
950031 (4.2.3.7.7-27)	MF59C.1	ウサギ 筋肉内投与 (3 回、試験 1、15、29 日)	0.5mL MF59C.1: Tris buffer=1:1	死亡例なし。投与31 日にLDH 値およびクレアチンキナーゼ値が僅かに上昇したが、投与43 日までにその殆どが回復した。投与部位における炎症や筋線維変性に関しても回復が認められた。
656583	MF59C.1	ウサギ 筋肉内投与 (4 回、試験 1、	0.5mL	死亡例なし。若干の体温上昇が認められた。

(4.2.3.7.7-28)		15、29、43日)	MF59C.1: saline=1:1	投与45日に膝窩リンパ節の腫大がみられたが投与57日には回復が認められた。
501438 (4.2.3.7.7-29)	MF59C.1	ウサギ 筋肉内投与 (5回、試験1、8、15、29、43日)	0.5mL、MF59	死亡例なし。投与17日及び投与45日にグロブリン値の軽度の上昇がみられたが回復性が認められた。
00-2673 (4.2.3.7.7-30)	MF59C.1	ウサギ 筋肉内投与 (6回、試験0、14、28、42、56、70日)	1.0mL MF59C.1: saline=1:1	死亡例なし。投与部位に軽微な散発性の紅斑や浮腫が認められた。フィブリノーゲン値やクレアチンキナーゼ値の上昇が認められたが回復性が認められた。
2670-100 (4.2.3.7.7-31)	MF59W	ウサギ 筋肉内投与 (12回、232日間)	0.5mL MF59W: saline=1:1	死亡例なし。プロトロンビン時間の短縮とフィブリノーゲン値やクレアチンキナーゼ値の上昇が認められた。
89-6281 (4.2.3.7.7-32)	MF59W	イヌ 筋肉内投与 (2回、試験1、8日)	0.5mL、MF59W	死亡例なし。投与部位において注射針穿刺による軽度の発赤や炎症が認められた。
89-6193 (4.2.1.3-1)	MF59W	イヌ 筋肉内投与 (3回、試験1、16、29日)	0.5mL、MF59W	死亡例なし。投与部位においてわずかな炎症が認められた。循環器・中枢神経系への影響は認められなかった。
90-6231 (4.2.1.3-2)	MF59W	イヌ 筋肉内投与 (3回、試験1、15、29日)	0.5mL MF59W: vehicle=1:1	死亡例なし。投与部位のわずかな発赤が認められた。循環器・中枢神経系への影響は認められなかった。
遺伝毒性試験 (Ames 試験)				
G96AQ62.502 (4.2.3.7.7-11)	MF59W	<i>In vitro</i> NA (NA)	100~ 5000µg/plate	陰性
G96AQ61.502 (4.2.3.7.7-12)	MF59C.1	<i>In vitro</i> NA (NA)	100~ 5000µg/plate	陰性
遺伝毒性試験 (小核試験)				
G96AQ62.122 (4.2.3.7.7-14)	MF59W	マウス 腹腔内投与 (単回)	1250、2500、 5000mg/kg	陰性
G96AQ61.122 (4.2.3.7.7-13)	MF59C.1	マウス 腹腔内投与 (単回)	1250、2500、 5000mg/kg	陰性
皮膚感作性試験				
564278 (4.2.3.7.7-15)	MF59C.1 又は MF59W	モルモット 皮内・経皮 (3回、試験1、7、21日)	0.1 (皮内)、 0.5mL (経皮)	皮膚感作性は認められなかった。

*1 回数は投与回数を意味する。

MF59C.1: クエン酸緩衝液媒体、MF59W: 水媒体

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された資料の概略>

ドイツでは、海外で実施された成人を対象とした第I相試験 (V110_02 試験) の成績並びに海外で実施中の成人 (高齢者を含む) を対象とした第III相試験 (V110_03 試験) 及び小児を対象とした第III相試験 (V110_04 試験) の成績 (中間集計)、参考資料として成人を対象とした H5N1 株を用いた第I/II相試験 (V89P1 試験) が提出され、これらの試験成績に基づき承認された。国内では成人を対象とした V110_05 試験及び小児を対象とした V110_08 試験が実施中であり、本申請においてはドイツへの申請資料に加えて V110_05 試験の一部の成績 (中間集計) が提出された。なお、上記のいずれの試験においても A/California/7/2009 (H1N1) v-like strain (X-179A) 株から製造されたインフルエンザ HA 抗原が使用された。なお、本報告内に記載されている臨床試験の試験期間内における日数は、1 回目の接種日が Day1 とされた。また、Day22 は 1 回目接種 18~28 日後、Day43 は 2 回目接種 18~28 日後とされた。

(1) 海外第Ⅲ相臨床試験<5.3.5.1-3 : V110_03 試験、実施国：ドイツ、ベルギー、スイス、実施期間：20 年 月 日～20 年 月、公表文献：20 年 月現在、なし>

18 歳以上の健康成人を対象（目標症例数：600 例、3.75_half 群：18～60 歳 120 例、61 歳以上 120 例、7.5_full 群：18～60 歳 120 例、61 歳以上 120 例、15_no 群：18～60 歳 120 例）に、本剤の適切な組成（MF59 添加の有無）、抗原及びアジュバントの投与量、投与回数及び安全性の検討を目的とした多施設共同無作為化第Ⅲ相単盲検比較試験が実施され、20 年 月 日に Day43 までの免疫原性及び安全性が報告された。なお、本試験では Day22 の解析時に盲検を解除することとされた。

インフルエンザ HA 抗原含量として 3.75 μ g（以下、3.75 μ gHA）・MF59 半量（申請製剤と同量）（以下、3.75_half）、7.5 μ gHA・MF59 全量（以下、7.5_full）又は 15 μ gHA（以下、15_no）を含む製剤を 21 日間の間隔をおいて 2 回、さらに 1 回目接種 1 年後に 1 回上腕に筋肉内接種することとされた。投与群は、18～60 歳及び 61 歳以上それぞれにおいて 3.75_half 群及び 7.5_full 群、18～60 歳において 15_no 群が設けられ、投与量は 3.75_half 群 0.25mL、7.5_full 群及び 15_no 群 0.5mL とされた。被験者は年齢（18～60 歳、61 歳以上）によって層別割付された。

本試験には 812 例（18～60 歳の 3.75_half 群：183 例、7.5_full 群：179 例、15_no 群：182 例、61 歳以上の 3.75_half 群：135 例、7.5_full 群：133 例）が組み入れられ、治験薬が接種された 808 例（18～60 歳の 3.75_half 群：185 例、7.5_full 群：178 例、15_no 群：178 例、61 歳以上の 3.75_half 群：135 例、7.5_full 群：132 例）が 1 回接種後の安全性の解析対象とされ、795 例（18～60 歳の 3.75_half 群：180 例、7.5_full 群：176 例、15_no 群：174 例、61 歳以上の 3.75_half 群：135 例、7.5_full 群：130 例）が 2 回接種後の安全性の解析対象とされた³。組み入れられた 812 例のうち、治験実施計画からの逸脱などにより 47 例が除外され、765 例（18～60 歳の 3.75_half 群：173 例、7.5_full 群：170 例、15_no 群：167 例、61 歳以上の 3.75_half 群：129 例、7.5_full 群：126 例）が PPS（Per Protocol Set）とされた。

主要評価項目は、Day22、Day43、Day366、Day387 における、HI 抗体価の GMT（Geometric Mean Titer）、Day1（ベースライン）からの GMT の増加倍率（GMR：Geometric Mean Ratio）、抗体陽転率（HI 抗体価が接種前に 10 未満でワクチン接種後に 40 以上、または接種前に 10 以上でワクチン接種後に 4 倍以上に増加した被験者の割合）及び抗体保有率（HI 抗体価がワクチン接種後に 40 以上になった症例の割合）とされた。なお、GMR、抗体陽転率、抗体保有率は、CHMP の基準（EMA/CPMP/VEG/4717/2003-Rev.1、EMA/CHMP/VWP/263499/2006）に基づき、18～60 歳では GMR が「>2.5 倍」、抗体陽転率が「>40%」及び抗体保有率が

³ 7.5_full 群に割り付けられた被験者のうちの 1 例に 3.75_half 群の治験薬が接種され、また、15_no 群に割り付けられた被験者のうちの 2 例にそれぞれ 3.75_half 群と 7.5_full 群の治験薬が接種された。なお、3 例ともに接種された群において安全性の解析対象とされた。

「>70%」、61歳以上ではGMRが「>2倍」、抗体陽転率が「>30%」及び抗体保有率が「>60%」であることを評価することとされた。Day43までの結果を以下に示す。

表9 HI抗体価の抗体陽転率、抗体保有率、GMT及びGMR (PPS)

	3.75_half群		7.5_full群		15_no群	
	例数 (%) 又は値	95%信頼区間	例数 (%) 又は値	95%信頼区間	例数 (%) 又は値	95%信頼区間
18~60歳						
Day22	N=173		N=170		N=167	
抗体陽転率	126 (72.8)	[65.6, 79.3]	139 (81.8)	[75.1, 87.3]	117 (70.1)	[62.5, 76.9]
抗体保有率	134 (77.5)	[70.5, 83.5]	141 (82.9)	[76.4, 88.3]	122 (73.1)	[65.7, 79.6]
GMT**	89.7	[68.6, 117.3]	145.8	[111.5, 190.8]	106.8	[81.3, 140.4]
GMR**	12.1	[9.4, 15.5]	19.2	[14.9, 24.6]	13.3	[10.3, 17.2]
Day43	N=173		N=170		N=167	
抗体陽転率	161 (93.1)	[88.2, 96.4]	163 (95.9)	[91.7, 98.3]	136 (81.4)	[74.7, 87.0]
抗体保有率	165 (95.4)	[91.1, 98.0]	165 (97.1)	[93.3, 99.0]	142 (85.0)	[78.7, 90.1]
GMT**	169.5	[138.2, 208.0]	309.6	[252.3, 380.0]	157.8	[128.2, 194.3]
GMR**	22.8	[18.7, 27.9]	40.7	[33.3, 49.7]	19.7	[16.1, 24.1]
61歳以上						
Day22	N=129		N=126			
抗体陽転率	45 (34.9)	[26.7, 43.8]	66 (52.4)	[43.3, 61.3]		
抗体保有率	57 (44.2)	[35.5, 53.2]	76 (60.3)	[51.2, 68.9]		
GMT**	25.1	[19.5, 32.4]	41.0	[31.7, 52.9]		
GMR**	3.4	[2.7, 4.3]	5.0	[3.9, 6.4]		
Day43	N=129		N=126			
抗体陽転率	89 (69.0)	[60.3, 76.8]	100 (79.4)	[71.2, 86.1]		
抗体保有率	98 (76.0)	[67.7, 83.1]	110 (87.3)	[80.2, 92.6]		
GMT**	66.0	[53.0, 82.2]	107.0	[85.7, 133.7]		
GMR**	9.0	[7.1, 11.3]	13.1	[10.4, 16.4]		

※：投与群と施設を要因とする二元配置分散分析

Day22では、61歳以上の3.75_half群における抗体保有率を除き、CHMPの全ての基準を満たした。Day43では、両群で全てのCHMPの基準を満たした。

安全性について、18~60歳では1回目又は2回目接種後7日間に3.75_half群：156/185例(84.3%)、7.5_full群：164/178例(92.1%)、15_no群：144/178例(80.9%)、61歳以上では3.75_half群：83/135例(61.5%)、7.5_full群：89/132例(67.4%)に有害事象の発現が認められた。1回目又は2回目接種後7日間に認められた局所及び全身の有害事象⁴並びにDay43までにいずれかの群で2%以上に認められたその他の有害事象を以下に示す。

⁴ 局所(注射部位の出血斑、紅斑、硬結、腫脹及び疼痛)及び全身(頭痛、関節痛、悪寒、疲労、倦怠感、筋肉痛、悪心、発汗及び発熱)の有害事象の発現情報が所定の期間収集された。局所の有害事象のうち、注射部位の出血斑、紅斑、硬結及び腫脹の重症度は、なし、1~≤10mm、11~≤25mm、26~≤50mm、51~≤100mm、>100mmに分類され、>100mmが重度とされた。局所の疼痛及び発熱を除く全身の有害事象は、軽度(一過性で日常生活に影響なし)、中等度(日常生活に多少の影響あり)、重度(日常生活が困難)に分類された。発熱は、<38℃(発熱なし)、38-38.9℃、39-39.9℃、≥40℃(重度)に分類された。

表 10 1回目又は2回目接種後7日間における局所の有害事象（安全性解析対象）

局所反応	接種回	18～60歳			61歳以上	
		3.75 half群 n/N (%)	7.5 full群 n/N (%)	15 no群 n/N (%)	3.75 half群 n/N (%)	7.5 full群 n/N (%)
斑状出血	1回目	7/185 (3.8)	12/178 (6.7)	13/178 (7.3)	7/135 (5.2)	4/132 (3.0)
	2回目	5/180 (2.8)	6/176 (3.4)	11/174 (6.3)	5/135 (3.7)	3/130 (2.3)
紅斑	1回目	19/185 (10.3)	31/178 (17.4)	29/178 (16.3)	15/135 (11.1)	19/132 (14.4)
	2回目	11/180 (6.1)	24/176 (13.6)	18/174 (10.3)	10/135 (7.4)	15/130 (11.5)
硬結	1回目	17/185 (9.2)	32/178 (18.0)	15/178 (8.4)	8/135 (5.9)	18/132 (13.6)
	2回目	9/180 (5.0)	20/176 (11.4)	14/174 (8.0)	8/135 (5.9)	12/130 (9.2)
腫脹	1回目	11/185 (5.9)	22/178 (12.4)	12/178 (6.7)	7/135 (5.2)	11/132 (8.3)
	2回目	9/180 (5.0)	15/176 (8.5)	8/174 (4.6)	8/135 (5.9)	8/130 (6.2)
疼痛	1回目	110/185 (59.5)	128/178 (71.9)	64/178 (36.0)	29/135 (21.5)	39/132 (29.5)
	2回目	78/180 (43.3)	84/176 (47.7)	55/174 (31.6)	19/135 (14.1)	27/130 (20.8)

重度に分類される有害事象は、疼痛が18～60歳の7.5_full群の1回目接種後に2/178例（1.1%）、2回目接種後に2/176例（1.1%）であった。

表 11 1回目又は2回目接種後7日間における全身の有害事象（安全性解析対象）

局所反応	接種回	程度	18～60歳			61歳以上	
			3.75 half群 n/N (%)	7.5 full群 n/N (%)	15 no群 n/N (%)	3.75 half群 n/N (%)	7.5 full群 n/N (%)
悪寒	1回目	全て	6/185 (3.2)	5/178 (2.8)	3/178 (1.7)	1/135 (0.7)	0/132 (0.0)
		重度	0/185 (0.0)	0/178 (0.0)	0/178 (0.0)	0/135 (0.0)	0/132 (0.0)
	2回目	全て	1/180 (0.6)	4/176 (2.3)	5/174 (2.9)	3/135 (2.2)	1/130 (0.8)
		重度	0/180 (0.0)	0/176 (0.0)	0/174 (0.0)	0/135 (0.0)	0/130 (0.0)
倦怠感	1回目	全て	14/185 (7.6)	17/178 (9.6)	13/178 (7.3)	10/135 (7.4)	5/132 (3.8)
		重度	1/185 (0.5)	0/178 (0.0)	0/178 (0.0)	1/135 (0.7)	1/132 (0.8)
	2回目	全て	17/180 (9.4)	17/176 (9.7)	14/174 (8.0)	5/135 (3.7)	3/130 (2.3)
		重度	0/180 (0.0)	1/176 (0.6)	0/174 (0.0)	0/135 (0.0)	0/130 (0.0)
筋肉痛	1回目	全て	44/185 (23.8)	49/178 (27.5)	31/178 (17.4)	12/135 (8.9)	16/132 (12.1)
		重度	1/185 (0.5)	1/178 (0.6)	0/178 (0.0)	1/135 (0.7)	1/132 (0.8)
	2回目	全て	22/180 (12.2)	28/176 (15.9)	23/174 (13.2)	8/135 (5.9)	9/130 (6.9)
		重度	0/180 (0.0)	2/176 (1.1)	0/174 (0.0)	0/135 (0.0)	0/130 (0.0)
関節痛	1回目	全て	16/185 (8.6)	19/178 (10.7)	11/178 (6.2)	2/135 (1.5)	7/132 (5.3)
		重度	0/185 (0.0)	1/178 (0.6)	1/178 (0.6)	0/135 (0.0)	0/132 (0.0)
	2回目	全て	11/180 (6.1)	10/176 (5.7)	7/174 (4.0)	8/135 (5.9)	10/130 (7.7)
		重度	1/180 (0.6)	0/176 (0.0)	0/174 (0.0)	0/135 (0.0)	0/130 (0.0)
頭痛	1回目	全て	45/185 (24.3)	50/178 (28.1)	46/178 (25.8)	11/135 (8.1)	21/132 (15.9)
		重度	4/185 (2.2)	4/178 (2.2)	5/178 (2.8)	1/135 (0.7)	0/132 (0.0)
	2回目	全て	27/180 (15.0)	27/176 (15.3)	39/174 (22.4)	14/135 (10.4)	8/130 (6.2)
		重度	2/180 (1.1)	3/176 (1.7)	3/174 (1.7)	2/135 (1.5)	0/130 (0.0)
発汗	1回目	全て	18/185 (9.7)	15/178 (8.4)	17/178 (9.6)	19/135 (14.1)	18/132 (13.6)
		重度	1/185 (0.5)	0/178 (0.0)	1/178 (0.6)	3/135 (2.2)	2/132 (1.5)
	2回目	全て	4/180 (2.2)	7/176 (4.0)	10/174 (5.7)	5/135 (3.7)	3/130 (2.3)
		重度	1/180 (0.6)	0/176 (0.0)	0/174 (0.0)	0/135 (0.0)	0/130 (0.0)
疲労	1回目	全て	47/185 (25.4)	53/178 (29.8)	43/178 (24.2)	21/135 (15.6)	26/132 (19.7)
		重度	2/185 (1.1)	3/178 (1.7)	3/178 (1.7)	0/135 (0.0)	2/132 (1.5)
	2回目	全て	29/180 (16.1)	34/176 (19.3)	34/174 (19.5)	15/135 (11.1)	14/130 (10.8)
		重度	3/180 (1.7)	2/176 (1.1)	0/174 (0.0)	0/135 (0.0)	2/130 (1.5)
悪心	1回目	全て	11/185 (5.9)	16/178 (9.0)	11/178 (6.2)	6/135 (4.4)	3/132 (2.3)
		重度	0/185 (0.0)	1/178 (0.6)	1/178 (0.6)	1/135 (0.7)	1/132 (0.8)
	2回目	全て	12/180 (6.7)	13/176 (7.4)	9/174 (5.2)	4/135 (3.0)	0/130 (0.0)
		重度	0/180 (0.0)	2/176 (1.1)	0/174 (0.0)	0/135 (0.0)	0/130 (0.0)

発熱	1回目	≥38℃	4/185 (2.2)	0/178 (0.0)	1/178 (0.6)	0/135 (0.0)	0/132 (0.0)
		≥40℃	0/185 (0.0)	0/178 (0.0)	0/178 (0.0)	0/135 (0.0)	0/132 (0.0)
	2回目	≥38℃	0/180 (0.0)	1/176 (0.6)	0/174 (0.0)	0/135 (0.0)	0/130 (0.0)
		≥40℃	0/180 (0.0)	0/176 (0.0)	0/174 (0.0)	0/135 (0.0)	0/130 (0.0)

表 12 Day43 までにいずれかの群で 2%以上に認められたその他の有害事象 (安全性解析対象)

有害事象	3.75_half群	7.5_full群	15_no群
18~60歳	N=185 n (%)	N=178 n (%)	N=178 n (%)
1つ以上の特定外有害事象	82 (44.3)	75 (42.1)	76 (42.7)
頭痛	12 (6.5)	10 (5.6)	12 (6.7)
下痢	7 (3.8)	10 (5.6)	7 (3.9)
鼻咽頭炎	9 (4.9)	8 (4.5)	6 (3.4)
口腔咽頭痛	9 (4.9)	7 (3.9)	3 (1.7)
疲労	7 (3.7)	1 (0.6)	2 (1.1)
61歳以上	N=135 n (%)	N=132 n (%)	-
1つ以上の特定外有害事象	46 (34.1)	31 (23.5)	-
頭痛	3 (2.2)	4 (3.0)	-
注射部位出血	4 (3.0)	2 (1.5)	-
関節痛	1 (0.7)	3 (2.3)	-
鼻咽頭痛	2 (1.5)	3 (2.3)	-
四肢痛	2 (1.5)	3 (2.3)	-

その他の有害事象として、7.5_full群の1例(54歳男性)に接種後40日に皮膚乳頭腫が認められたが、治療により消失し、治験薬接種との因果関係はないと判定された。

Day43までに重篤な有害事象は、18~60歳で2例(7.5_full群:虫垂炎、潜函病各1例)、61歳以上で2例(3.75_half群:歩行障害・意識消失1例、7.5_full群:左橈骨骨折1例)に認められ、潜函病の1例は報告時点で事象は継続し、左橈骨骨折の1例は後遺症を認めたが、全ての例で治験薬との因果関係は否定された。

有害事象による試験中止例は、18~60歳の1例(15_no群:関節痛)に認められ治験薬との因果関係は否定されなかった。当該症例は、接種後12日目に両膝に中等度の関節痛が認められ、事象は継続している。

Day43までに死亡例は報告されていない。

Day43までに、1回目接種後に妊娠が判明したことによる試験中止例が1例(3.75_half群)に認められているが、追加情報は得られていない。

(2) 海外第Ⅲ相臨床試験<5.3.5.1-4: V110_04試験、実施国:ベルギー、ドイツ、オランダ、実施期間:20██年██月██日~(20██年██月現在継続中)>

生後6ヶ月~17歳の健康小児を対象(目標例数720例、9~17歳:160例(3.75_50群:80例、7.5_100群:80例)、3~8歳:200例(3.75_50群:80例、7.5_100群:80例、15_0群:40例)、12~35ヶ月:200例(3.75_50群:80例、7.5_100群:80例、15_0群:40例)、6~11ヶ月:160例(3.75_50群:80例、7.5_100群:80例))に、本剤の適切な組成(MF59添加の有無)、抗原及びアジュバントの投与量、投与回数及び安全性の検討を目的とした多施設共同無作為化第Ⅲ相単盲検比較試験が実施されており、20██年██月██日までの免

疫原性及び安全性が報告された。なお、本試験では Day22 の解析時に盲検を解除することとされた。

本試験では、3.75 μ gHA・MF59 半量 (以下、3.75_50) 、7.5 μ gHA・MF59 全量 (以下、7.5_100) 及び 15 μ gHA・MF59 なし (以下、15_0) を 21 日間の間隔をおいて 2 回、さらに 1 回目接種 1 年後に 1 回筋肉内接種することとされた。投与量は 3.75_50 群 0.25mL、7.5_100 群及び 15_0 群 0.5mL とされた。被験者は年齢 (9~17 歳、3~8 歳、12~35 ヶ月、6~11 ヶ月) ごとに割り付けされ、9~17 歳では 3.75_50 群と 7.5_100 群に 1:1、3~8 歳及び 12~35 ヶ月では 3.75_50 群と 7.5_100 群と 15_0 群に 2:2:1、6~11 ヶ月では 3.75_50 群と 7.5_100 群に 1:1 で割り付けられた。なお、6~11 ヶ月の被験者の登録は、9~17 歳、3~8 歳、12~35 ヶ月において初めに登録された 120 例の 7 日目までの安全性が独立した Data Monitoring Committee により確認された後に開始された。

本試験には、生後 6~11 ヶ月の被験者を除き、データ固定日までに 508 例 (9~17 歳:3.75_50 群 83 例、7.5_100 群 82 例、3~8 歳:3.75_50 群 89 例、7.5_100 群 89 例、15_0 群 47 例、12~35 ヶ月:3.75_50 群 46 例、7.5_100 群 48 例、15_0 群 24 例) が組み入れられた。組み入れられた 508 例のうち、479 例 (9~17 歳:3.75_50 群 83 例、7.5_100 群 82 例、3~8 歳:3.75_50 群 82 例、7.5_100 群 82 例、15_0 群 45 例、12~35 ヶ月:3.75_50 群 41 例、7.5_100 群 45 例、15_0 群 19 例) が 1 回目接種後の局所及び全身の安全性解析対象とされ、435 例 (9~17 歳:3.75_50 群 81 例、7.5_100 群 81 例、3~8 歳:3.75_50 群 73 例、7.5_100 群 75 例、15_0 群 38 例、12~35 ヶ月:3.75_50 群 35 例、7.5_100 群 37 例、15_0 群 15 例) が 2 回目接種後の局所及び全身の安全性解析対象とされ、400 例 (9~17 歳:3.75_50 群 83 例、7.5_100 群 82 例、3~8 歳:3.75_50 群 73 例、7.5_100 群 73 例、15_0 群 37 例、12~35 ヶ月:3.75_50 群 18 例、7.5_100 群 23 例、15_0 群 11 例) がその他の有害事象の解析対象とされた。また、組み入れられた全例のうち、Day1 (ベースライン) 及び Day22 のデータが利用可能であった 445 例 (9~17 歳:3.75_50 群 81 例、7.5_100 群 81 例、3~8 歳:3.75_50 群 78 例、7.5_100 群 78 例、15_0 群 38 例、12~35 ヶ月:3.75_50 群 35 例、7.5_100 群 36 例、15_0 群 18 例) が Day22 の免疫原性 (HI 抗体価) の最大の解析対象集団 (Full Analysis Set、以下、FAS) とされ、Day1 及び Day43 のデータが利用可能であった 309 例 (9~17 歳:3.75_50 群 73 例、7.5_100 群 77 例、3~8 歳:3.75_50 群 45 例、7.5_100 群 44 例、15_0 群 20 例、12~35 ヶ月:3.75_50 群 21 例、7.5_100 群 20 例、15_0 群 9 例) が Day43 の免疫原性の FAS とされた。なお、本試験では PPS が主要な解析対象集団とされたが、本報告においては FAS での結果が示された。

免疫原性の主要評価項目は、Day22、Day43、Day366、Day387 における、HI 抗体価の GMT (Geometric Mean Titer) 、GMR (Geometric Mean Ratio) 、抗体陽転率及び抗体保有率 (定義はいずれも V110 03 試験と同一) とされた。なお、GMR、抗体陽転率、抗体保有率については、18~60 歳における CHMP の基準 (EMA/CPMP/VEG/4717/2003-Rev.1、

EMEA/CHMP/VWP/263499/2006) に基づき評価することとされた (EMEA/405779/2009) 。
以下に Day43 までの結果を示す。

表 13 HI 抗体価の抗体陽転率及び抗体保有率 (FAS)

		3.75_50 群		7.5_100 群		15_0 群	
		n/N (%)	95% 信頼区間	n/N (%)	95% 信頼区間	n/N (%)	95% 信頼区間
9~17 歳							
Day22	抗体陽転率	64/81 (79.0)	[68.5, 87.3]	72/81 (88.9)	[80.0, 94.8]	-	-
	抗体保有率	67/81 (82.7)	[72.7, 90.2]	73/81 (90.1)	[81.5, 95.6]	-	-
Day43	抗体陽転率	72/73 (98.6)	[92.6, 100]	77/77 (100)	[95.3, 100]	-	-
	抗体保有率	73/73 (100)	[95.1, 100]	77/77 (100)	[95.3, 100]	-	-
3~8 歳							
Day22	抗体陽転率	59/78 (75.6)	[64.6, 84.7]	62/78 (79.5)	[68.8, 87.8]	20/38 (52.6)	[35.8, 69.0]
	抗体保有率	60/78 (76.9)	[66.0, 85.7]	62/78 (79.5)	[68.8, 87.8]	20/38 (52.6)	[35.8, 69.0]
Day43	抗体陽転率	45/45 (100)	[92.1, 100]	44/44 (100)	[92.0, 100]	19/20 (95.0)	[75.1, 99.9]
	抗体保有率	45/45 (100)	[92.1, 100]	44/44 (100)	[92.0, 100]	19/20 (95.0)	[75.1, 99.9]
12~35 ヶ月							
Day22	抗体陽転率	22/35 (62.9)	[44.9, 78.5]	26/36 (72.2)	[54.8, 85.8]	5/18 (27.8)	[9.7, 53.5]
	抗体保有率	22/35 (62.9)	[44.9, 78.5]	26/36 (72.2)	[54.8, 85.8]	5/18 (27.8)	[9.7, 53.5]
Day43	抗体陽転率	21/21 (100)	[83.9, 100]	20/20 (100)	[83.2, 100]	9/9 (100)	[66.4, 100]
	抗体保有率	21/21 (100)	[83.9, 100]	20/20 (100)	[83.2, 100]	9/9 (100)	[66.4, 100]

N : 解析対象例数、n : 例数

表 14 HI 抗体価の GMT 及び GMR (FAS)

		3.75_50 群		7.5_100 群		15_0 群	
		値	95%信頼区間	値	95%信頼区間	値	95%信頼区間
9~17 歳							
Day22		N=81		N=81		-	
	GMT	79.4	[55.4, 114.0]	131.6	[92.4, 187.4]	-	-
	GMR	12.4	[8.7, 17.8]	22.3	[15.6, 31.7]	-	-
Day43		N=73		N=77		-	
	GMT	355.4	[288.0, 438.6]	524.6	[428.6, 642.1]	-	-
	GMR	55.6	[43.0, 71.8]	90.0	[70.4, 115.2]	-	-
3~8 歳							
Day22		N=78		N=78		N=38	
	GMT	44.0	[30.6, 63.3]	51.2	[35.5, 73.8]	21.0	[13.2, 33.2]
	GMR	7.9	[5.6, 11.3]	9.7	[6.8, 13.8]	4.0	[2.5, 6.3]
Day43		N=45		N=44		N=20	
	GMT	422.4	[319.0, 559.2]	495.1	[372.9, 657.3]	130.2	[87.9, 193.0]
	GMR	69.3	[51.3, 93.7]	85.7	[63.2, 116.1]	23.9	[15.7, 36.5]
12~35 ヶ月							
Day22		N=35		N=36		N=18	
	GMT	35.7	[18.9, 67.5]	43.4	[23.9, 78.6]	14.6	[7.0, 30.6]
	GMR	4.5	[2.4, 8.4]	7.1	[4.0, 12.8]	2.2	[1.1, 4.6]
Day43		N=21		N=20		N=9	
	GMT	809.4	[500.7, 1308.2]	904.2	[568.2, 1438.7]	123.4	[65.6, 232.1]
	GMR	139.1	[85.7, 225.6]	191.7	[120.0, 306.2]	26.1	[13.8, 49.3]

投与群と施設を要因とする二元配置分散分析

Day22 では、12~35 ヶ月における 3.75_50 群の抗体保有率を除き、3.75_50 群及び 7.5_100 群ともに CHMP の基準を満たした。また、15_0 群については、Day22 における 3~8 歳の

抗体保有率、12～35 ヶ月の抗体保有率、抗体陽転率及び GMR を除き、CHMP の基準を満たした。Day43 では、すべて CHMP の基準を満たした。

安全性について、1 回目又は 2 回目接種後に認められた局所、全身及びその他の有害事象の主な結果は以下のとおりである。

表 15 1 回目又は 2 回目接種後 7 日間における局所の有害事象（安全性解析対象、3～8 歳、9～17 歳）

局所反応	接種回	9～17 歳			3～8 歳		
		3.75_50 群	7.5_100 群	15_0 群	3.75_50 群	7.5_100 群	15_0 群
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
斑状出血	1 回目	3/83 (3.6)	5/82 (6.1)	-	4/82 (4.9)	6/82 (7.3)	7/45 (15.6)
	2 回目	4/81 (4.9)	1/81 (1.2)	-	2/73 (2.7)	5/75 (6.7)	3/38 (7.9)
紅斑	1 回目	6/83 (7.2)	7/82 (8.5)	-	10/82 (12.2)	13/82 (15.9)	4/45 (8.9)
	2 回目	4/81 (4.9)	9/81 (11.1)	-	6/73 (8.2)	11/75 (14.7)	3/38 (7.9)
硬結	1 回目	9/83 (10.8)	12/82 (14.6)	-	6/82 (7.3)	10/82 (12.2)	2/45 (4.4)
	2 回目	8/81 (9.9)	5/81 (6.2)	-	3/73 (4.1)	9/75 (12.0)	3/38 (7.9)
腫脹	1 回目	5/83 (6.0)	10/82 (12.2)	-	4/82 (4.9)	7/82 (8.5)	1/45 (2.2)
	2 回目	5/81 (6.2)	7/81 (8.6)	-	4/73 (5.5)	2/75 (2.7)	2/38 (5.3)
疼痛	1 回目	54/83 (65.1)	65/82 (79.3)	-	26/82 (31.7)	33/82 (40.2)	11/45 (24.4)
	2 回目	41/81 (50.6)	41/81 (50.6)	-	19/73 (26.0)	22/75 (29.3)	7/38 (18.4)

重度に分類される有害事象は、疼痛が 9～17 歳の 7.5_100 群の 1 回目接種後に 1/82 例 (1.2%)、2 回目接種後に 1/81 例 (1.2%)、3～8 歳の 3.75_50 群の 1 回目接種後 1/82 例 (1.2%)、2 回目接種後 1/73 例 (1.4%)、7.5_100 群の 1 回目接種後に 2/82 (2.4%) であった。

表 16 1 回目又は 2 回目接種後 7 日間における局所の有害事象（安全性解析対象、12～35 ヶ月）

局所反応	接種回	12～35 ヶ月		
		3.75_50 群	7.5_100 群	15_0 群
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
斑状出血	1 回目	1/41 (2.4)	6/45 (13.3)	4/19 (21.1)
	2 回目	1/35 (2.9)	1/37 (2.7)	0/15 (0.0)
紅斑	1 回目	5/41 (12.2)	6/45 (13.3)	4/19 (21.1)
	2 回目	4/35 (11.4)	5/37 (13.5)	3/15 (20.0)
硬結	1 回目	1/41 (2.4)	5/45 (11.1)	1/19 (5.3)
	2 回目	2/35 (5.7)	4/37 (10.8)	0/15 (0.0)
腫脹	1 回目	2/41 (4.9)	1/45 (2.2)	1/19 (5.3)
	2 回目	1/35 (2.9)	2/37 (5.4)	1/15 (6.7)
圧痛	1 回目	4/41 (9.8)	18/45 (40.0)	5/19 (26.3)
	2 回目	2/35 (5.7)	13/37 (35.1)	5/15 (33.3)

重度に分類される有害事象は、12～35 ヶ月の 7.5_100 群において、1 回目接種後の腫脹 1/45 例 (2.2%)、圧痛 2/45 例 (4.4%)、2 回目接種後の紅斑 1/37 例 (2.7%)、圧痛 1/37 例 (2.7%) であった。

表 17 1回目又は2回目接種後7日間における全身の有害事象（安全性解析対象、3～8歳、9～17歳）

局所反応	接種回	程度	9～17歳			3～8歳		
			3.75_50群	7.5_100群	15_0群	3.75_50群	7.5_100群	15_0群
			n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
悪寒	1回目	全て	1/83 (1.2)	3/82 (3.7)	-	3/82 (3.7)	3/82 (3.7)	0/45 (0.0)
	2回目	全て	2/81 (2.5)	5/81 (6.2)	-	1/72 (1.4)	3/75 (4.0)	0/38 (0.0)
倦怠感	1回目	全て	5/83 (6.0)	9/82 (11.0)	-	10/82 (12.2)	4/82 (4.9)	6/45 (13.3)
	2回目	全て	3/81 (3.7)	7/81 (8.6)	-	2/72 (2.8)	0/75 (0.0)	2/38 (5.3)
筋肉痛	1回目	全て	16/83 (19.3)	16/82 (19.5)	-	5/82 (6.1)	1/82 (1.2)	2/45 (4.4)
	2回目	全て	8/81 (9.9)	8/81 (9.9)	-	2/72 (2.8)	7/74 (9.5)	2/38 (5.3)
関節痛	1回目	全て	6/83 (7.2)	8/82 (9.8)	-	2/82 (2.4)	3/82 (3.7)	0/45 (0.0)
	2回目	全て	6/81 (7.4)	4/81 (4.9)	-	3/72 (4.2)	2/75 (2.7)	2/38 (5.3)
頭痛	1回目	全て	19/83 (22.9)	23/82 (28.0)	-	6/82 (7.3)	4/82 (4.9)	1/45 (2.2)
	2回目	全て	11/81 (13.6)	10/81 (12.3)	-	1/72 (1.4)	1/75 (1.3)	4/38 (10.5)
発汗	1回目	全て	4/83 (4.8)	3/82 (3.7)	-	1/82 (1.2)	1/82 (1.2)	0/45 (0.0)
	2回目	全て	1/81 (1.2)	0/81 (0.0)	-	0/72 (0.0)	0/74 (0.0)	0/38 (0.0)
疲労	1回目	全て	16/83 (19.3)	21/82 (25.6)	-	14/82 (17.1)	13/82 (15.9)	6/45 (13.3)
	2回目	全て	12/81 (14.8)	11/81 (13.6)	-	2/72 (2.8)	4/75 (5.3)	3/38 (7.9)
悪心	1回目	全て	5/83 (6.0)	6/82 (7.3)	-	2/82 (2.4)	4/82 (4.9)	2/45 (4.4)
	2回目	全て	4/81 (4.9)	2/81 (2.5)	-	1/72 (1.4)	0/74 (0.0)	2/38 (5.3)
発熱	1回目	≥38℃	1/83 (1.2)	0/82 (0.0)	-	10/82 (12.2)	9/82 (11.0)	1/45 (2.2)
	2回目	≥38℃	3/81 (3.7)	1/81 (1.2)	-	1/72 (1.4)	3/75 (4.0)	1/38 (2.6)

重度に分類される有害事象は、9～17歳の3.75_50群において、1回目接種後の筋肉痛1/83例(1.2%)、頭痛2/83例(2.4%)、悪心1/83例(1.2%)、2回目接種後の頭痛2/81例(2.5%)、疲労3/81例(3.7%)、7.5_100群において、1回目接種後の頭痛2/82例(2.4%)、疲労1/82例(1.2%)、2回目接種後の疲労1/81例(1.2%)、3～8歳の3.75_50群において、1回目接種後の倦怠感3/82例(3.7%)、頭痛1/82例(1.2%)、疲労2/82例(2.4%)、悪心1/82例(1.2%)、発熱1/82例(1.2%)、7.5_100群において、1回目接種後の倦怠感3/82例(3.7%)、疲労3/82例(3.7%)であった。

表 18 1回目又は2回目接種後7日間における全身の有害事象（安全性解析対象、12～35ヶ月）

局所反応	接種回	程度	12～35ヶ月		
			3.75_50群	7.5_100群	15_0群
			n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
眠気	1回目	全て	7/40 (17.5)	11/45 (24.4)	1/19 (5.3)
	2回目	全て	6/35 (17.1)	3/37 (8.1)	1/15 (6.7)
下痢	1回目	全て	10/40 (25.0)	9/45 (20.0)	5/19 (26.3)
	2回目	全て	5/35 (14.3)	5/37 (13.5)	2/15 (13.3)
嘔吐	1回目	全て	4/40 (10.0)	6/45 (13.3)	1/19 (5.3)
	2回目	全て	2/35 (5.7)	5/36 (13.9)	0/15 (0.0)
易刺激性	1回目	全て	8/40 (20.0)	9/45 (20.0)	3/19 (15.8)
	2回目	全て	4/35 (11.4)	3/37 (8.1)	1/15 (6.7)
食行動の変化	1回目	全て	6/40 (15.0)	7/45 (15.6)	2/19 (10.5)
	2回目	全て	5/35 (14.3)	4/37 (10.8)	2/15 (13.3)
戦慄	1回目	全て	1/40 (2.5)	0/45 (0.0)	0/19 (0.0)
	2回目	全て	1/35 (2.9)	1/37 (2.7)	1/15 (6.7)
泣き	1回目	全て	8/40 (20.0)	12/45 (26.7)	2/19 (10.5)
	2回目	全て	3/35 (8.6)	2/37 (5.4)	2/15 (13.3)

発熱	1回目	≥38℃	11/40 (27.5)	8/45 (17.8)	5/19 (26.3)
		≥40℃	0/40 (0.0)	0/45 (0.0)	0/19 (0.0)
	2回目	≥38℃	6/35 (17.1)	6/37 (16.2)	1/15 (6.7)
		≥40℃	0/35 (0.0)	1/37 (2.7)	0/15 (0.0)

表 19 1回目又は2回目接種後7日間にいずれかの群で5%以上(9~17歳、3~8歳)又は2例以上(12~35ヶ月)に認められたその他の有害事象(安全性解析対象)

有害事象	3.75 50群	7.5 100群	15 0群
9~17歳	N=83	N=82	N=0
	n (%)	n (%)	n (%)
1つ以上のその他の有害事象	27 (32.5)	22 (26.8)	-
鼻炎	5 (6.0)	6 (7.3)	-
下痢	6 (7.2)	1 (1.2)	-
3~8歳	N=73	N=73	N=37
1つ以上のその他の有害事象	26 (35.6)	23 (31.5)	13 (35.1)
咳嗽	5 (6.8)	1 (1.4)	1 (2.7)
鼻炎	5 (6.8)	5 (6.8)	1 (2.7)
下痢	3 (4.1)	4 (5.5)	2 (5.4)
口腔咽頭痛	4 (5.5)	2 (2.7)	2 (5.4)
発熱	4 (5.5)	3 (4.1)	0 (0.0)
斑状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
易刺激性	1 (1.4)	3 (4.1)	2 (5.4)
12~35ヶ月	N=18	N=23	N=11
1つ以上のその他の有害事象	8 (44.4)	5 (21.7)	4 (36.4)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (4.3)	2 (18.2)
胃腸炎	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	2 (11.1)	2 (8.7)	0 (0.0)

重篤な有害事象は12~35ヶ月で3例(3.75/half群:胃腸炎、7.5/full群:偶発的暴露(消食用アルコール誤飲)、15µg/no群:上気道の感染)、3~8歳で1例(7.5/full群:肺炎)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。試験の中止に至った有害事象は、9~17歳で1例(3.75/half群:皮膚刺激)に認められ、本剤接種との因果関係はありと判定されたがその後回復が確認された。データ固定日の段階で、死亡例は認められていない。

(3) 国内臨床試験<5.3.5.1: V110_05 試験、実施期間: 20■■年■■月■■日~>

20歳以上60歳以下の健康成人を対象(目標例数: 200例、3.75µg+半量群: 100例、7.5µg+全量群: 100例)に、免疫原性、安全性及び忍容性の検討を目的とした多施設共同無作為化単盲検用量設定試験が実施されており、盲検性が維持されたまま20■■年■■月■■日(データカットオフ日)に1回目接種後7日間の安全性の結果が報告された。また、本試験ではDay22の解析時に盲検を解除することとされ、20■■年■■月■■日にDay22のHI抗体価、局所の有害事象及び全身の有害事象の結果が報告された。

本試験では、3.75µgHA・MF59半量/0.25mL(以下、3.75µg+半量)、7.5µgHA・MF59全量/0.5mL(以下、7.5µg+全量)を21日間の間隔をおいて2回上腕に筋肉内接種することとされた。

本試験には 200 例が組み入れられ、1 回以上治験薬が接種された 199 例が安全性の解析対象とされた。また、198 例（3.75 μ g+半量群：98 例、7.5 μ g+全量群：100 例）が FAS とされた。

免疫原性の主要評価項目は、Day22、Day43 おける HI 抗体価の GMT (Geometric Mean Titer)、GMR (Geometric Mean Ratio)、抗体陽転率及び抗体保有率（定義はいずれも V110 03 試験と同一）とされた。なお、GMR、抗体陽転率、抗体保有率については、18~60 歳における CHMP の基準 (EMA/CPMP/VEG/4717/2003-Rev.1、EMA/CHMP/VWP/263499/2006) に基づき評価することとされた。以下に Day22 の HI 抗体価の GMR、抗体陽転率、抗体保有率の結果を示す。

表 20 Day22 の HI 抗体価の抗体陽転率、抗体保有率、GMT 及び GMR (FAS)

	3.75 μ g+半量群		7.5 μ g+全量群	
	N=98		N=100	
	例数 (%) または値	95%信頼区間	例数 (%) または値	95%信頼区間
抗体陽転率	77 (78.6)	[69.1, 86.2]	89 (89.0)	[81.2, 94.4]
抗体保有率	79 (80.6)	[71.4, 87.9]	91 (91.0)	[83.6, 95.8]
GMT	88.9	[64.8, 122.0]	161.7	[118.2, 221.2]
GMR	12.8	[9.6, 17.1]	19.2	[14.4, 25.5]

3.75 μ g+半量群及び 7.5 μ g+全量群ともに、Day22 の GMR、抗体陽性率、抗体保有率について CHMP の基準をすべて満たしていた。

安全性について、3.75 μ g+半量群では 75/99 例 (75.8%)、7.5 μ g+全量群では 86/100 例 (86.0%) に有害事象の発現が認められた。局所、全身及びその他の有害事象を以下に示す。

表 21 1 回目接種後 7 日間における局所の有害事象 (安全性解析対象)

有害事象	3.75 μ g+半量群	7.5 μ g+全量群
	n (%) N=99	n (%) N=100
斑状出血	8 (8.1)	4 (4.0)
紅斑	17 (17.2)	9 (9.0)
硬結	7 (7.1)	6 (6.0)
腫脹	3 (3.0)	5 (5.0)
疼痛	67 (67.7)	86 (86.0)

重度の有害事象は観察されていない

表 22 1 回目接種後 7 日間における全身の有害事象 (安全性解析対象)

有害事象	3.75 μ g+半量群	7.5 μ g+全量群
	n (%) N=99	n (%) N=100
悪寒	3 (3.0)	1 (1.0)
倦怠感	3 (3.0)	9 (9.0)
筋肉痛	2 (2.0)	2 (2.0)
関節痛	2 (2.0)	3 (3.0)
頭痛	14 (14.1)	20 (20.0)
発汗	4 (4.0)	4 (4.0)
疲労	14 (14.1)	24 (24.0)
悪心	4 (4.0)	4 (4.0)

37.5 度以上の発熱なし。

表 23 1 回目接種後 7 日間に認められたその他の有害事象⁵ (安全性解析対象)

有害事象	n (%)
1 つ以上のその他の有害事象	11 (5.5)
注射部位熱感	2 (1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)
背部痛	1 (0.5)
咳嗽	1 (0.5)
過換気	1 (0.5)
注射部位そう痒感	1 (0.5)
悪心	1 (0.5)
血小板減少	1 (0.5)
鼻漏	1 (0.5)
白血球増加	1 (0.5)

重篤な有害事象及び死亡例は報告されていない。治験薬との因果関係は否定されなかった有害事象による試験中止例が 2 例（過換気、蕁麻疹）認められたが、いずれも中等度でその後回復が確認された。

以上の試験の他に、本剤又は現在開発中の MDCK 由来 H5N1 株から製造された製剤（FCC/MF59-H5N1）が使用された臨床試験の概略は表 24 のとおりである。また、国内で本剤を用いて実施中の臨床試験の概略は表 25 のとおりである。

表 24 本剤又は H5N1 株を用いて製造された製剤が使用された臨床試験の概略

試験名	試験デザイン	対象	用法・用量、登録例数	主要評価項目	主な結果
海外第 I 相試験（実施国：イギリス）					
V110_02	無作為化、評価者盲検、医師主導	18～50 歳の健康成人	計 176 例 <21 日間隔で 2 回、筋肉内接種> 3.75µg HA, MF59 半量群 25 例 7.5µg HA, MF59 全量群 26 例 7.5µg HA 群 25 例 15µg HA 群 25 例 <2 回同時（左右の腕に 1 回ずつ）、筋肉内接種> 7.5µg HA, MF59 全量群 25 例 <7 日間隔で 2 回、筋肉内接種> 7.5µg HA, MF59 全量群 25 例 <14 日間隔で 2 回、筋肉内接種> 7.5µg HA, MF59 全量群 25 例	Day22 における HI 抗体価 (GMT)	<ul style="list-style-type: none"> 15µg HA 群以外の全ての群で、1 回目接種後 CHMP の全ての基準を満たした。 MF59 添加群で疼痛及び局所反応の頻度が高かったが、全ての群で忍容性が示された。
海外第 I / II 相試験（実施国：ドイツ、米国）					
V89P1 (参考資料)	無作為化、評価者盲検、医師主導	18～40 歳の健康男女	3 週間隔で 2 回、筋肉内接種（接種 52 週後にブースター） 計 753 例 3.75µg HA, MF59 全量群 62 例 3.75µg HA, MF59 半量群 63 例 3.75µg HA, MF59 1/4 量群 63 例 3.75µg HA 群 62 例 7.5µg HA, MF59 全量群 64 例 7.5µg HA, MF59 半量群 62 例 7.5µg HA, MF59 1/4 量群 62 例 7.5µg HA 群 64 例	Day22、Day 43、Day 366、Day 387 における HI 抗体価 (GMT、抗体保有率、抗体陽転率、GMR) 及び SRH 抗体価 (GMT、抗体陽転率、GMR)	<ul style="list-style-type: none"> 2 回接種後に、全てのアジュバント添加群で CHMP の基準を 2 つ以上満たした。 CHMP の基準を満たす最も低い用量は、3.75µg HA+ MF59 半量だった。 最初に解析された 120 例で特に安全性上の問題はなかった。

⁵ 2009 年 11 月 20 日の追加報告には新しい情報が含まれず、したがって群別の結果をここでは記載していない。

			15µg HA, MF59 全量群 63 例 15µg HA, MF59 半量群 63 例 15µg HA, MF59 1/4 量群 61 例 15µg HA 群 64 例		
--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

表 25 国内で実施中の臨床試験

試験名	試験デザイン	対象	用法・用量、目標例数	主要評価項目	報告予定時期
V110_08	無作為化、単盲検	6ヶ月～19歳の健康小児	計 120 例 3 週間隔で 2 回、筋肉内接種 3.75µg HA, MF59 半量群 60 例 7.5µg HA, MF59 全量群 60 例	Day22、Day43 における HI 抗体価 (GMT、抗体保有率、抗体陽転率、GMR)	1 回目接種後の中間報告：20■年■月■ 2 回目接種後の最終治験総括報告：20■年■月■

III. その他

本報告は、本品目について薬事法第十四条の三の規定による同法第十四条の承認が検討されているため、時間等の制約の中で、提出された資料の概略をとりまとめたものであって、通常の審査報告とは異なることに留意されたい。

特例承認に係る報告 (2)

平成 21 年 12 月 22 日

1. 申請品目

[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
 [一 般 名] 乳濁細胞培養 A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)
 [申 請 者 名] ノバルティス ファーマ株式会社
 [申請年月日] 平成 21 年 11 月 6 日 (製造販売承認申請)

2. 協議内容

機構は、特例承認に係る報告 (1) 及びその後得られた情報に基づき、専門協議を実施し、専門委員より以下の意見が出された。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

(1) 有効性について

現時点で、本剤を用いた臨床試験での免疫原性について、以下の結果が得られている。

表 1 1 回目又は 2 回目接種 21 日後における免疫原性

試験名	用法・用量	年齢	接種回	例数	GMT	GMR	抗体陽転率 n (%)	抗体保有率 n (%)
V110_05 (国内)	0.25mL、3 週間隔で 2 回	20~60 歳	1 回目	98	88.9	12.8	77 (78.6)	79 (80.6)
			2 回目	99	229	33	94 (94.9)	95 (96.0)
	0.5mL、3 週間隔で 2 回		1 回目	100	161.7	19.2	89 (89.0)	91 (91.0)
			2 回目	99	302	36	94 (94.9)	95 (96.0)
V110_03 (海外)	0.25mL、3 週間隔で 2 回	18~60 歳	1 回目	173	89.7	12.1	126 (72.8)	134 (77.5)
			2 回目	173	169.5	22.8	161 (93.1)	165 (95.4)
		≥61 歳	1 回目	129	25.1	3.4	45 (34.9)	57 (44.2)
			2 回目	129	66.0	9.0	89 (69.0)	98 (76.0)
	0.5mL、3 週間隔で 1 回又は 2 回	18~60 歳	1 回目	170	145.8	19.2	139 (81.8)	141 (82.9)
			2 回目	170	319.6	40.7	163 (95.9)	165 (97.1)
		≥61 歳	1 回目	126	41.0	5.0	66 (52.4)	76 (60.3)
			2 回目	126	107.0	13.1	100 (79.4)	10 (87.3)
15µgHA・MF59 無添加、 3 週間隔で 1 回又は 2 回	18~60 歳	1 回目	167	106.8	13.3	117 (70.1)	122 (73.1)	
		2 回目	167	157.8	19.7	136 (81.4)	142 (85.0)	
国産 A 型 インフルエンザ ワクチン	0.5mL (15µg HA)、4 週 間隔で 2 回 皮下注	20~59 歳	1 回目	98	73.49	9.28	72 (73.5)	77 (78.6)
			2 回目	98	68.47	8.65	70 (71.4)	76 (77.6)
	1.0mL (30µg HA)、4 週		1 回目	100	137.37	20.97	87 (87.0)	88 (88.0)

(H1N1)	間隔で2回筋注		2回目	100	116.32	17.75	88 (88.0)	88 (88.0)
--------	---------	--	-----	-----	--------	-------	-----------	-----------

本剤の接種量 0.5mL：抗原量 7.5 μ g HA・MF59 全量、0.25mL：抗原量 3.75 μ g HA・MF59 半量

GMT：Geometrical Mean Titer、GMR：Geometrical Mean Ratio

国産 A 型インフルエンザワクチン（H1N1）の値は、平成 21 年 11 月 11 日開催の新型インフルエンザワクチンに関する有識者との意見交換会資料より抜粋

V110_05 試験の 2 回目接種後の成績（中間集計の速報結果）は専門協議後に提出された。2 回目接種後の GMT 及び GMR は 2009 年 12 月 22 日時点で整数値のみが提出されている。

機構は、日本人における本剤の免疫原性に関する以下の考え方について専門委員に意見を求めた。

- 18～60 歳について、V110_05 試験（国内）の 1 回目接種後、並びに V110_03 試験（海外）の 1 回目及び 2 回目接種後の 0.25mL 群及び 0.5mL 群での HI 抗体価は、CHMP の新型インフルエンザワクチンの免疫原性に関する基準（GMR>2.5、抗体陽転率>40%、抗体保有率>70%）を満たした。また、これらの試験の 0.25mL 接種群の免疫原性は、V110_03 試験の MF59 無添加 15 μ gHA 製剤を接種した群及び国産 A 型インフルエンザワクチン（H1N1）の 0.5mL（15 μ gHA）皮下接種群と同様か、高い傾向があった。以上より、成人における本剤の免疫原性は期待できると考えられる。
- 高齢者（61 歳以上）について、V110_03 試験（海外）の 1 回目接種後では、0.25mL 接種群の抗体保有率のみ CHMP の基準（GMR>2.0、抗体陽転率>30%、抗体保有率>60%）を満たさなかったが、2 回目接種後は両接種群で CHMP の基準を全て満たした。本剤の日本人高齢者の免疫原性の成績は現時点では得られていないが、成人の 1 回目接種後の免疫原性は V110_05 試験（国内）と V110_03 試験（海外）で同様であったことから、日本人高齢者においても V110_03 試験（海外）と同様の結果が得られることが期待される。
- 12 ヶ月～17 歳について、現時点では V110_04 試験（海外）成績が得られており、12～35 ヶ月における 0.25mL 接種群（3.75_50 群）の 1 回目接種後抗体保有率以外は、CHMP の基準を全て満たした。

以上を考慮すると、現在提出された資料の範囲においては、18 歳以上を対象とした場合の申請用法・用量である本剤 0.25mL を 2 回接種した場合の免疫原性が期待できると考えるが、本剤を用いて 20～60 歳の日本人を対象に実施中の V110_05 試験の 2 回目接種後でも、V110_03 試験と同様の免疫原性が得られることを確認する必要がある。

上記の考え方については、V110_05 試験の成績を確認することを前提に専門委員より支持された。また、以上の判断は免疫原性に基づいており、現時点では重症化防止等の効果が実際に確認されていないことを明確にすべきとの意見が出された。

なお、6 ヶ月～19 歳を対象にした V110_08 試験（国内）の 1 回目接種後の免疫原性は 月 以降に得られる予定である。

(2) 安全性について

1) MF59 アジュバントについて

①生殖発生毒性試験

機構は、生殖発生毒性試験結果に関する以下の考え方について、専門委員に意見を求めた。

MF59 単独投与のラット生殖発生毒性試験（1303-002 試験、4.2.3.7.7-16）における MF59 投与群母動物の妊娠 4 日目及び出産 11 日後の死亡 2 例については、MF59 投与群の他の母動物（40/45 匹）と同様に、いずれも筋肉内投与に伴う後肢の腫脹が認められた。出産後に死亡した個体の分娩、出生児の発生及び F1 児の生育状態に対する影響は認められなかった。2 例の死因は不明とされているが、申請者は、公表文献（*Hum Exp Toxicol*; 14:305-7, 1995）から設定されたノバルティス社の動物倫理規定（ラット筋肉内投与の最大液量 0.1mL/site）を超える大容量（0.5mL）の複数回投与又は個体の特異的な感受性が原因と考察し、MF59 投与に起因した死亡ではないと判断している。しかしながら、非妊娠ラットに MF59 を筋肉内投与した試験、0.5mL の MF59 を当該倫理規定の範囲内（例えば 0.1mL/site を 5ヶ所）で筋肉内投与した試験等は実施されていないため、MF59 が妊娠動物に対して何らかの一般毒性を有する可能性を完全には否定できないと考える。

また、上記試験の F1 動物に、骨格あるいは内臓の奇形を含む催奇形性は認められていないが、帝王切開群のうち、MF59 投与群のみに胸骨分節（胎児数で 5/136 匹）、恥骨（同 12/136 匹）及び坐骨（同 4/136 匹）の不完全骨化が認められた。申請者は、これらの所見は一過性で成長に伴い消失するものであり、試験施設の背景データにおいても高頻度に認められていることから、MF59 の胎児毒性を示すものではないと説明しているが、上記の発生頻度からは申請者の主張を受け入れることは困難と考えられる。

専門委員より、生殖発生毒性試験の結果は、MF59 はラットにおいて発生毒性を示すが催奇形性は示さないことを示唆するとの意見が出され、上記の考えは支持された。

また、国内ではアジュバントを添加しない国産 A 型インフルエンザワクチン（H1N1）が使用可能な状況であること、本剤の妊婦への使用経験は限られていること、海外の妊婦への接種の対応を踏まえ、現時点で本剤の妊婦への接種を推奨しないことについて、専門委員より支持された。

表 2 妊婦への接種に関する海外当局の対応状況

国名	日本	ドイツ	スイス	WHO
対応	妊婦には A 型インフルエンザワクチン（H1N1）ワクチンを使用 （厚生労働省 新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチンの標準的なスケジュール）	臨床試験データなし。医師はワクチン接種のリスク・ベネフィットを評価する。授乳中に使用することができる (本剤の Package leaflet)	臨床試験データなしとされており、医師は妊婦及び授乳中の人に対して、ワクチン接種のリスク・ベネフィットを評価すること (本剤の Prescribing information)	非臨床試験では生ワクチン*やアジュバント無添加/添加ワクチンが受胎能、妊娠、胚や胎児の発生、出産、出産後の発育に影響するとの証拠はない。妊婦へのインフルエンザ罹患が重症化するリスクを考慮すれば、規制当局により禁忌とされていなければ、アジュバント無添加/添加に関わらず接種することができる (Experts advise WHO on pandemic vaccine policies and strategies Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 14)

②臨床試験における MF59 アジュバント添加の影響

ア) 18歳以上における安全性

- ・ V110_03 試験（海外、18歳以上の健康成人対象）の18～60歳では、申請製剤の3.75_half群（抗原量3.75μg HA・MF59半量）は、15_no群（抗原量15μg HA・MF59無添加）と比較して疼痛が多かった。また、7.5_full群（抗原量7.5μg HA・MF59全量）は3.75_half群と比較し、18～60歳及び61歳以上の両年齢層で局所の有害事象が多く、18～60歳で全身の有害事象がやや多い傾向が認められた。しかし、3.75_half群及び7.5_full群では、15_no群に比較して重度の有害事象の増加は認められず、局所及び全身の有害事象として定義された事象以外の有害事象（その他の有害事象）は各群で同様の発現率であった。
- ・ 成人を対象としたV110_05試験（国内）では、3.75μg+半量群と比較し、7.5μg+全量群で疼痛や疲労等の有害事象の発現が増加した。
- ・ V89P1試験（18～40歳の健康成人対象、H5N1株を用いMDCK細胞培養により製造されたFCC-H5N1+MF59使用）では、3.75μgHA・MF59無添加群及び3.75μg HA・MF59半量群について、局所の有害事象発現率は1回目接種後：8/63例（12.7%）及び34/62例（54.8%）、2回目接種後：5/59例（8.5%）及び24/59例（40.7%）、全身の有害事象は1回目接種後32/63例（50.8%）及び36/62例（58.1%）、2回目接種後：21/59例（35.6%）及び24/59例（40.7%）であり、MF59の添加により局所の有害事象発現率が高くなった。また、本試験において、同一抗原量に対してMF59の添加量を1/4量、半量及び全量とした場合、MF59の添加量に依存して局所の有害事象が増加する傾向が認められた。

イ) 18歳未満における安全性

本剤を用いたV110_04試験（海外）の3～8歳では、斑状出血を除き、15_0群（抗原量15μg HA・MF59無添加）と比較し、3.75_50群（抗原量3.75μg HA・MF59半量）の方が局所の有害事象の発現が多い傾向があった。12～35ヶ月では、15_0群と比較して、3.75_50群では局所の有害事象の発現は少ない傾向があったが、全身の有害事象は多かった。また、3.75_50群よりも7.5_100群（抗原量7.5μg HA・MF59全量）において、全年齢層で局所の有害事象の発現は多い傾向があった。

その他の有害事象の発現は、各群で大きな違いは認められていない。

ウ) 自己免疫疾患等について

- ・ 本剤を用いたパイロット試験V110_02試験では、7.5μg+MF59全量接種群において血管炎性皮疹（試験前からの再発、その後消失）が1例、7.5μg（MF59無添加）群において、ブドウ膜炎（未回復）が1例報告されている。その他、V110_03試験（海外）では、Day43までにリンパ節症に関連する有害事象が7例（3.75_50群：リンパ節症2例、7.5_100

群：リンパ節炎 2 例、リンパ節症 1 例、15_0 群：リンパ節症 2 例)、V110_04 試験（海外小児）では、9～17 歳で Day43 までに 2 例（3.75_50 群 リンパ節症、7.5_100 群 腋窩痛、各 1 例）認められている。

- インフルエンザワクチン及びそれ以外のワクチンについて、MF59 添加群（MF59+群）と MF59 非添加群（MF59-群）との安全性が、合計 109 の臨床試験の結果から検討され、接種 3 日後までの局所及び全身の有害事象の発現率は MF59+群で高かったが、重篤な有害事象、自己免疫疾患及び死亡の発現率に差は認められなかった。

表 3 合計 109 の臨床試験における試験期間内のいずれかの時点での有害事象発現状況

有害事象	MF59+群 N=25929	MF59-群 N=7798
	%	%
局所の有害事象*1	52	29
全身の有害事象*2	28	21
重篤な有害事象	4.8	6.9
自己免疫疾患 合計*3	0.1*2	0.2*3
死亡*4	0.7	1.1

*1 V7P35 試験を除く *2 発現被験者数は 23 例 *3 発現被験者数は 6 例

*4 死亡例数は 185 例（MF59+群）、88 例（MF59-群）

- 自己免疫疾患について、重篤又は接種 7 日後までに来院を要した有害事象が収集された 65 歳以上を対象とした季節性インフルエンザワクチンの製造販売後臨床試験 V7P35 試験（9175 例に MF59 添加製剤（Fluad）、4550 例に MF59 無添加製剤（influvac）を接種）では、MF59 添加製剤群でギランバレー症候群、関節リウマチ、I 型糖尿病、側頭動脈炎各 1 例、MF59 無添加製剤群ではギランバレー症候群 2 例、関節リウマチ 1 例が報告された。
- イタリアで実施中の 65 歳以上を対象とした季節性インフルエンザワクチンの第 IV 相非盲検試験（LIVE Study、MF59 添加の Fluad 群 23226 例、MF59 無添加の Agrippal 群 20640 例）の接種 6 ヶ月後までの予備解析結果では、神経炎、けいれん、血小板減少、アレルギー反応、血管炎、脳脊髄炎又は以上のいずれか一つによる入院並びに自己免疫疾患による入院（既往歴のある症例を除いた初回入院症例）について、両群に差異は認められなかった。

ア）～ウ）より、MF59 添加により局所及び全身の有害事象が増加する傾向があるが、重篤な有害事象や自己免疫疾患が増加する傾向は認められていないことを踏まえ、本剤を忍容可能と考えることについて専門委員に支持されたが、以下の意見も出された。

- V110_03 試験では、アジュバント無添加の製剤であっても 1 回の接種で十分な免疫原性を示したことに鑑みると、新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチンにアジュバントを添加する必然性は低い。アジュバントが添加された本剤の使用にあたっては、リスク・ベネフィットを慎重に判断する必要がある。
- アジュバント添加により疼痛等の有害事象が増加しているため、使用可能であれば、

アジュバント無添加の製剤を優先して使用したほうがよい

表3について、重篤な有害事象、自己免疫疾患及び死亡の発現率が、国産A型インフルエンザワクチン(H1N1)で報告されているよりも高いとの指摘がなされたが、申請者より、表3は臨床試験のデータあるため、主に医療機関又は被接種者からの自発報告に基づく通常の季節性インフルエンザワクチンの発現率とは異なると説明されている。

2) 培養基材のMDCK細胞について

①MDCK細胞の腫瘍原性及びがん原性について

MDCK細胞の溶解液又はDNAにはがん原性は認められなかったが、成熟ヌードマウスにおいて、10個のMDCK細胞の投与により腫瘍原性が認められた。なお、PCRにより結節腫瘍はMDCK細胞由来であることが確認されている。

生存MDCK細胞は、本剤の製造工程において、ろ過膜による除去(35.6log)並びにβ-プロピオラクトン(BPL)処理及びCTAB処理による減少(6log)が確認されていることから、製剤に生存MDCK細胞が混入する可能性は極めて低いと考えられる。また、MDCK細胞由来DNAについては、BPL処理で96%、原薬では100%が200塩基以下に断片化され、製剤で0.996ng/dose相当にまで除去されることが確認されており、原薬に設定された規格(■ng/μgHA以下)によりDNA量が管理されている。

なお、アジュバント無添加季節性インフルエンザワクチンであるOptaflu(細胞培養)とAgrippal(鶏卵培養)を比較した海外臨床試験(V58P1、V58P2、V58P5、V58P4、V58P4E1、V58P9)において、MedDRAの器官別大分類「良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)」に属する有害事象名(基本語)等を中心に、増殖性疾患と考えられる有害事象については、全例でワクチンとの因果関係が否定されている。

表4 腫瘍に関連する有害事象

接種群	接種から発症までの日数	有害事象名	転帰	因果関係	備考
V58P4 試験					
Optaflu	168	子宮ポリープ	回復	なし	Optaflu 群 : 1330 例 Agrippal 群 : 1324 例 左記症例は 61 歳以上
	28	肺扁平上皮癌、病期不明	継続	なし	
	160	食道の良性新生物	回復	なし	
Agrippal	178	肺新生物	継続	なし	
	144	胆嚢癌	継続	なし	
	166	肺腺癌	死亡	なし	
V58P4E1 試験					
Optaflu	137	前立腺癌	回復	なし	Optaflu 群 : 1104 例 Agrippal 群 : 1131 例 左記の*を付した症例は 61 歳以上
	73	ホジキン病	継続	なし	
	152	皮膚の新生物*	回復	なし	
	165	乳癌*	後遺症	なし	
Agrippal	90	前立腺癌*	後遺症	なし	
	164	肺新生物	後遺症	なし	
V58P9 試験					
Optaflu	92	卵巣嚢胞	回復	なし	Optaflu 群 : 1028 例

	127	乳癌	回復	なし	Agrippal 群 : 171 例
	148	子宮ポリープ	回復	なし	

V58P1 試験、V58P2 試験 (Day22 まで)、V58P5 試験では腫瘍に関連する有害事象は認められていない。

②MDCK 細胞培養又は鶏卵培養ワクチンの安全性の比較

Optaflu の第Ⅲ相試験 (V58P4 試験) での健康成人における Optaflu 及び Agrippal の有害事象発現率について、局所の有害事象はそれぞれ 209/652 例 (32.1%) 及び 200/648 例 (30.9%)、全身の有害事象は 144/652 例 (22.1%) 及び 147/648 例 (22.7%)、その他の有害事象は 94/652 例 (14.4%) 及び 95/648 例 (14.7%) と両群で大きな差異はなかった。申請者は、V58P4 試験の他、V58P1、V58P2、V58P5、V58P4E1 及び V58P9 試験を併合解析した結果として、軽度の注射部位疼痛の発現率が Optaflu で高い傾向が認められたことを除き、局所及び全身の有害事象並びにその他の有害事象の発現率は Optaflu と Agrippal で大きな違いはないと説明している。

以上のように、MDCK 細胞は腫瘍原性を有するが、製造工程で除去されること、がん原性は認められないこと、さらに鶏卵培養インフルエンザワクチンと細胞培養インフルエンザワクチンの安全性プロファイルに大きな違いは見られないことから、本剤が MDCK 細胞を用いて製造されることについては忍容可能と考えることについて、専門委員より支持された。

3) 国内外の有害事象について

本剤を用いた V110_05 試験 (国内) 及び V110_03 試験 (海外) について、別の試験であるため厳密な比較はできないが、全身の有害事象の発現率、特に筋肉痛、関節痛は V110_03 試験の方が高いものの、局所の有害事象の発現率は 3.75µg + 半量群及び 7.5µg + 全量群で一定の傾向はなく国内外で大きな差はないと考えられる (表 5 及び 6)。

表 5 1 回目接種後 7 日間における局所の有害事象

有害事象	V110_05 (国内)		V110_03 (海外)	
	3.75µg + 半量群 n (%)	7.5µg + 全量群 n (%)	3.75µg + 半量群 n (%)	7.5µg + 全量群 n (%)
	N=99	N=100	N=185	N=178
斑状出血	8 (8.1)	4 (4.0)	7 (3.8)	12 (6.7)
紅斑	17 (17.2)	9 (9.0)	19 (10.3)	31 (17.4)
硬結	7 (7.1)	6 (6.0)	17 (9.2)	32 (18.0)
腫脹	3 (3.0)	5 (5.0)	11 (5.9)	22 (12.4)
疼痛	67 (67.7)	86 (86.0)	110 (59.5)	128 (71.9)

表 6 1 回目接種後 7 日間における全身の有害事象

有害事象	V110_05 (国内) 20~60 歳		V110_03 (海外) 18~60 歳	
	3.75µg + 半量群 n (%)	7.5µg + 全量群 n (%)	3.75µg + 半量群 n (%)	7.5µg + 全量群 n (%)
	N=99	N=100	N=185	N=178
悪寒	3 (3.0)	1 (1.0)	6 (3.2)	5 (2.8)
倦怠感	3 (3.0)	9 (9.0)	14 (7.6)	17 (9.6)
筋肉痛	2 (2.0)	2 (2.0)	44 (23.8)	49 (27.5)

関節痛	2 (2.0)	3 (3.0)	16 (8.6)	19 (10.7)
頭痛	14 (14.1)	20 (20.0)	45 (24.3)	50 (28.1)
発汗	4 (4.0)	4 (4.0)	18 (9.7)	15 (8.4)
疲労	14 (14.1)	24 (24.0)	47 (25.4)	53 (29.8)
悪心	4 (4.0)	4 (4.0)	11 (5.9)	16 (9.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	0 (0.0)

また、評価項目等が異なるため、厳密な比較はできないが、アジュバント無添加の国産 A 型インフルエンザワクチン (H1N1) (表 7) と比較して、V110_03 試験では疼痛及び頭痛の発現率が高く、V110_05 試験でも疼痛の発現率が高い傾向が認められた。

表 7 国産 A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株、アジュバント無添加) の有害事象

局所の有害事象	接種回	20~59 歳		全身の有害事象	接種回	20~59 歳	
		n (%)				n (%)	
15µg 皮下注 (N=100)				15µg 皮下注 (N=100)			
疼痛	1 回目	36 (36.0)		倦怠感	1 回目	20 (20.0)	
	2 回目	36 (36.0)			2 回目	12 (12.0)	
発赤	1 回目	38 (38.0)		頭痛	1 回目	12 (12.0)	
	2 回目	37 (37.0)			2 回目	12 (12.0)	
腫脹	1 回目	18 (18.0)		発熱	1 回目	1 (1.0)	
	2 回目	22 (22.0)			2 回目	2 (2.0)	
熱感	1 回目	23 (23.0)		体調変化	1 回目	27 (27.0)	
	2 回目	15 (15.0)			2 回目	23 (23.0)	
かゆみ	1 回目	21 (21.0)		鼻水	1 回目	11 (11.0)	
	2 回目	24 (24.0)			2 回目	7 (7.0)	
30µg 筋注 (1 回目 N=100、2 回目 N=99)				30µg 筋注 (1 回目 N=100、2 回目 N=99)			
疼痛	1 回目	30 (30.0)		倦怠感	1 回目	20 (20.0)	
	2 回目	29 (29.3)			2 回目	11 (11.1)	
発赤	1 回目	6 (6.0)		頭痛	1 回目	18 (18.0)	
	2 回目	3 (3.0)			2 回目	12 (12.1)	
腫脹	1 回目	3 (3.0)		発熱	1 回目	4 (4.0)	
	2 回目	2 (2.0)			2 回目	4 (4.0)	
熱感	1 回目	8 (8.0)		体調変化	1 回目	28 (28.0)	
	2 回目	6 (6.1)			2 回目	23 (23.2)	
かゆみ	1 回目	7 (7.0)		鼻水	1 回目	9 (9.0)	
	2 回目	3 (3.0)			2 回目	7 (7.1)	

平成 21 年 11 月 11 日開催 新型インフルエンザワクチンに関する有識者との意見交換会資料

以上より、本剤は国産 A 型インフルエンザワクチン (H1N1) より疼痛の発現率が高い可能性があるが、海外臨床試験と比較して国内臨床試験で有害事象の発現が高い傾向は認められず、本剤を本邦で使用するにあたり、安全性上の重大な懸念はないと考えることについて、専門委員より支持された。

4) 海外の使用実績

ドイツでは、他社のワクチンによりドイツ国内の需要を十分に満たすことが可能と判断され、ドイツ政府と申請者の間で供給契約は現時点で締結されておらず、本剤の接種は実施されていない。また、本剤 (プレフィルドシリンジ製剤) はスイスでも承認され、約

■ドーズ出荷予定とされており、20■年■月■日時点で約■■■■ドーズが出荷、約■■■■ドーズが納品されたとのことであるが、製造販売後の有害事象報告の詳細は得られていない。

(3) 用法・用量について

本剤が承認されたドイツ及びスイスにおける用法・用量は以下のとおりである。

表8 ドイツ及びスイスにおける用法・用量

ドイツ		スイス	
年齢層	用法・用量	年齢層	用法・用量
6ヶ月未満	接種は推奨されない	6ヶ月未満	臨床試験データなしとされており、推奨用法・用量は記載されていない
6ヶ月～8歳	0.25mLを3週間以上の間隔をあけて2回接種	6ヶ月～3歳	
9歳～50歳	0.25mLを1回接種。3週間以上の間隔をあけて2回目接種が推奨される	3～40歳	0.25mLを1回接種
50歳以上	0.25mLを3週間以上の間隔をあけて2回接種	40歳以上	0.25mLを3週間の間隔をあけて2回接種

2009年12月16日現在の情報

ドイツ及びスイスでは、成人の用法・用量が40歳又は50歳から異なっている。当該年齢層の1回目接種後の免疫原性について、抗体陽転率及びGMR（Geometric Mean Ratio）は各年齢層でCHMPの基準を満たしたが、V110_03試験では40～59歳及び51～60歳、V110_05試験では50～60歳において、抗体保有率はCHMPの基準を満たさなかった。いずれの臨床試験においても2回目接種後には、各年齢層でCHMPの基準を全て満たした。

表9 年齢層別の1回接種後の抗体保有率

	年齢層	3.75µg + 半量 n/N (%)	7.5µg + 全量 n/N (%)	15µg n/N (%)
V110_03 試験 (海外)	18～39	87/100 (87)	108/120 (90)	77/97 (79)
	40～60	47/73 (64)	33/50 (66)	45/70 (64)
	18～50	114/141 (80.9)	134/156 (85.9)	108/140 (77.1)
	51～60	20/32 (62.5)	7/14 (50.0)	14/27 (51.9)
V110_05 試験 (国内)	20～39	40/50 (80.0)	44/47 (93.6)	—
	40～60	39/49 (79.6)	47/53 (88.7)	—
	20～49	67/79 (84.8)	79/84 (94.0)	—
	50～60	12/20 (60.0)	12/16 (75.0)	—
国産 A 型インフルエンザ ワクチン (H1N1) ※	20～39	—	—	44/53 (83.0)
	40～60	—	—	33/45 (73.3)

※ 例数は平成21年11月11日開催の新型インフルエンザワクチンに関する有識者との意見交換会資料より抜粋。%は機構が算出した

年齢層毎の解析は事後的に行われたものであるが、本剤は特例承認が検討されていることから、ドイツでの用法・用量設定の考え方及びそれに沿った国内臨床試験の解析結果を提示し、専門協議で意見を求めた。

1) 接種対象年齢及び接種回数について

①専門協議における議論

接種用量及び接種回数について、申請者は以下のように説明している。申請用量の 3.75 μ g + MF59 半量は、免疫原性については、いずれの年齢層でも 7.5 μ g + MF59 全量よりわずかに劣るが 15 μ g MF59 非添加と同等以上であること、副反応発現率は 7.5 μ g + MF59 全量より低い傾向があることから、臨床用量として適切と考える。用法については、40 歳以上及び 12 ~ 35 ヶ月の小児で EMEA (CPMP 又は CHMP) の基準を満たさない項目が見られたこと、パンデミック時には、年齢集団毎に用法・用量が異なると医療現場で混乱が生じるおそれがあることから、全集団に対して原則として 2 回接種とすることが望ましい。

機構は、接種対象年齢及び接種回数に関する以下の考え方について専門委員に意見を求めた。2 回目接種後の国内及び海外臨床試験の成績が同様であることの確認は必要だが、これまでに提出された海外臨床試験及び 1 回目接種後の国内臨床試験の成績から、現時点での接種対象を 18 歳以上とし、接種回数は 2 回とすることは可能と考えられる。18 歳未満については海外臨床試験成績から接種対象とすることは可能と考えられるが、国内臨床試験成績も踏まえて用法・用量を検討する必要がある。

以上を踏まえ、国産 A 型インフルエンザワクチン (H1N1) 及び特例承認対象検討中のアレパンリックス (H1N1) 筋注と接種回数が異なるが、18 歳以上に対してはドイツと同様に、承認用法・用量としては「通常、0.25mL (3.75 μ g + MF59 半量) を少なくとも 3 週間の間隔をおいて 2 回筋肉注射」とすることが考えられる。また、国内で主な接種対象に含まれる可能性が高い高齢者については、海外臨床試験成績 (V110_03 試験) は得られているが日本人高齢者への使用経験がないことから、高齢者を対象とした製造販売後臨床試験を実施して免疫原性及び安全性を確認することが必要と考えられる。

専門協議では、用法・用量設定の基本的な考え方について以下の意見が出された。

- ・ 1 回接種後に国産 A 型インフルエンザワクチン (H1N1) と同程度の免疫原性が得られるか否かに基づき、接種回数を設定することが考えられる。一方で、2 回接種により 1 回接種よりも大幅な免疫応答の増加が期待できるのであれば、2 回接種も可能と考えられる。
- ・ 国産 A 型インフルエンザワクチン (H1N1) と接種回数が異なると、医療現場で混乱を招く要因となり得るため、臨床試験成績に基づき可能であれば、国産 A 型インフルエンザワクチン (H1N1) の接種回数に合わせることを望ましい。
- ・ 国内で実施されている V110_05 試験及び V110_08 試験の 2 回目接種までの結果を踏まえ、用法・用量の妥当性を確認する必要がある。

18 歳以上の用法・用量については、以下の意見が出された。

- ・ V110_05 試験において、50 歳未満の年齢層では 1 回接種後に CHMP の基準を満たして

いること、国産 A 型インフルエンザワクチン（H1N1）と同程度の免疫原性が得られていることから、18 歳以上 50 歳未満の用法・用量を 1 回接種とすることが可能である。

- ・ V110_05 試験の 50～60 歳の例数が少なく適切な評価が可能か疑問はあるが、GMT 等も 50 歳未満より低いこと、さらに海外臨床試験の結果から、50～60 歳及び 61 歳以上の高齢者では 2 回接種が必要である。

また、18 歳未満の用法・用量について以下の意見が出された。

- ・ 新型インフルエンザ（A/H1N1）の流行年齢を踏まえると、18 歳未満に対しても接種可能になるように用法・用量を設定することが必要である。
- ・ V110_04 試験の成績からは、スイスと同様に 3 歳以上では接種回数を 1 回にすることが可能と考えられる。
- ・ 3 歳未満については、以下の理由より承認について慎重にならざるを得ない。
 - － 当該年齢が国産 A 型インフルエンザワクチン（H1N1）の優先接種対象であること
 - － V110_08 試験における少人数（6～11 ヶ月：6 例、12～35 ヶ月：15 例）の成績を基に 6 ヶ月～3 歳の免疫原性が確認可能か疑問であること
 - － ドイツで本剤は接種されていないこと及びスイスの用法・用量に 3 歳未満が設定されていないことより、3 歳未満に投与するのは、特例承認した日本だけになりうること

日本人高齢者を対象とした製造販売後臨床試験の必要性については、専門委員から支持された（「（4）製造販売後調査等について」参照）。

②専門協議後に提出された臨床試験成績

専門協議後に、国内臨床試験（V110_05 試験）における 2 回目接種後の免疫原性及び安全性の成績が提出された。免疫原性については、「（1）有効性について」表 1 参照。

表 10 1 回目及び 2 回目接種後 7 日間の局所及び全身の有害事象

接種群	3.75µg+半量MF59		7.5µg+全量MF59	
	1回目 n (%)	2回目 n (%)	1回目 n (%)	2回目 n (%)
例数	N=99	N=98	N=100	N=99
いずれかの有害事象の発現あり	75 (75.8)	64 (65.3)	86 (86.0)	79 (79.8)
局所の有害事象	71 (71.7)	63 (64.3)	86 (86.0)	73 (73.7)
斑状出血	8 (8.1)	3 (3.1)	4 (4.0)	1 (1.0)
紅斑	17 (17.2)	14 (14.3)	9 (9.0)	5 (5.1)
硬結	7 (7.1)	7 (7.1)	6 (6.0)	7 (7.1)
腫脹	3 (3.0)	6 (6.1)	5 (5.0)	6 (6.1)
疼痛	67 (67.7)	61 (62.2)	86 (86.0)	73 (73.7)
全身の有害事象	26 (26.3)	15 (15.3)	39 (39.0)	28 (28.3)
悪寒	3 (3.0)	6 (6.1)	1 (1.0)	8 (8.1)
倦怠感	3 (3.0)	3 (3.1)	9 (9.0)	12 (12.1)
筋肉痛	2 (2.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	7 (7.1)
関節痛	2 (2.0)	2 (2.0)	3 (3.0)	5 (5.1)
頭痛	14 (14.1)	7 (7.1)	20 (20.0)	17 (17.2)

発汗	4 (4.0)	2 (2.0)	4 (4.0)	3 (3.0)
疲労	14 (14.1)	10 (10.2)	24 (24.0)	15 (15.2)
悪心	4 (4.0)	2 (2.0)	4 (4.0)	4 (4.0)
発熱 (≥38°C)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (3.0)
その他	0 (0.0)	2 (2.0)	3 (3.0)	3 (3.0)

その他：解熱剤服用、または有害事象発現による在宅

局所及び全身の有害事象並びにその他を除く、本剤2回目接種後3週間以内に発現したその他の有害事象の発現率は、3.75µg+半量MF59群で19/99例（19%）、7.5µg+全量MF59群で21/100例（21%）であった。最も多かったものは鼻咽頭炎であり、3.75µg+半量MF59群で6/99例（6%）、7.5µg+全量MF59群で4/100例（4%）であり、いずれかの群で3%以上にみられたその他の有害事象はなかった。

重篤な有害事象及び死亡例はみられなかった。

以上を踏まえ、9歳以上50歳未満は本剤の1回接種でCHMPの基準を満たし、かつ国産A型インフルエンザワクチン（H1N1）と同様の免疫原性が得られていることから、本剤を承認する場合は、現時点では以下の用法・用量を設定することが可能と考えられる。ただし、9歳以上50歳未満についても、2回目接種により、より高い免疫応答が期待されることから、2回目接種を選択することも考えられる。50歳以上は1回接種ではCHMPの基準を満たさず、1回接種では免疫応答が十分に惹起されない可能性があることから、2回接種が必要と考えられる。3歳以上8歳以下は、V110_04試験において、1回接種でCHMPの基準を満たすものの、年齢層が9～17歳から12～35ヶ月に下がるに従って1回目接種後の免疫原性は低くなる傾向があること、当該年齢層の国内臨床試験成績は得られていないことから、現時点ではドイツと同様に2回接種とすることが考えられるが、今後得られる国内臨床試験成績を確認し接種回数を決める必要がある。なお、9歳以上17歳以下の用法・用量についても海外で実施中のV110_04試験に基づくものであり、その妥当性については、国内で実施中のV110_08試験の成績を確認し、最終的に決定する必要がある。

【用法・用量】

9歳以上50歳未満

0.25mLを筋肉内に1回注射する。

3歳以上8歳以下及び50歳以上

0.25mL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

2) 同時接種について

同時接種について、海外においてアジュバント MF59 添加鶏卵培養インフルエンザワクチン（Focetria）と季節性インフルエンザワクチン（Agrippal）が成人に同時接種された臨床試験が実施中である。海外における同時接種の取り扱いは以下のとおりである。

表 11 ドイツ等における同時接種の取り扱い

国名	ドイツ	スイス	EU (Focetria の情報)	日本	WHO
対応	他のワクチンとの同時接種が必要な場合には、対側肢に接種する。同時接種により副反応が増強される可能性がある。 (本剤の Package leaflet)	他のワクチンとの同時接種が選択される場合には、対側肢に接種すべき。同時接種により副反応が増強されることがある。 (本剤 Prescribing information)	アジュバント無添加の季節性インフルエンザワクチンと Focetria (MF59 添加鶏卵培養ワクチン) 及び Pandemrix は、同時接種可能である。 (PRESS RELEASE European Medicines Agency reaffirms efficacy and safety of H1N1 pandemic vaccines Doc.Ref.EMA/748707/2009 20 November 2009)	季節性インフルエンザワクチンとアジュバント入りの輸入ワクチンの同時接種については、海外等の情報を踏まえた検討が必要であり、当面差し控えることが望ましい。 (厚生労働省 新型インフルエンザワクチン Q&A)	季節性インフルエンザワクチンとパンデミックワクチンは、両方又はどちらか不活化ワクチンであれば、同時接種可能である。同時接種が副反応のリスクを増加させるという証拠はない (Experts advise WHO on pandemic vaccine policies and strategies Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 14)

2009 年 12 月 16 日現在の情報

現時点では海外においても同時接種のデータが十分には得られていないため、新型インフルエンザワクチン Q&A の見解 (表 11) のとおり季節性インフルエンザワクチンとの同時接種は差し控えるとするについて、専門委員より支持された。

3) 国産 A 型インフルエンザワクチン (H1N1) と本剤を交互に接種することについて

本剤の用法・用量を 2 回接種とする場合、1 回目接種は本剤、2 回目接種は本剤が何らかの理由で接種できず国産 A 型インフルエンザワクチン (H1N1) が接種されることも想定される。しかし、現時点では、国内外においてパンデミック又はプレパンデミック用のアジュバント無添加ワクチンと添加ワクチンを交互に接種した臨床試験成績は得られていないため、国産 A 型インフルエンザワクチン (H1N1) と本剤の交接種は差し控えるとするについて、専門委員より支持された。

(4) 製造販売後調査等について

1) 有効性について

現在、国内では、本剤を用いて、V110_08 試験 (対象: 6 ヶ月～19 歳までの乳幼児・小児) と V110_05 試験 (対象: 20 歳～60 歳) が実施されている。海外では高齢者に接種した試験成績 (V110_03 試験) が得られているが、国内で主な接種対象に含まれる可能性が高い日本

人高齢者（65歳以上）への使用経験がないことから、高齢者を対象とした製造販売後臨床試験を実施し、免疫原性を確認する必要性について、専門協議で支持された。また、試験成績が得られるまでに数ヶ月を要するものの、専門委員からは、新型インフルエンザ（A/H1N1）の流行は冬期だけで終了するとは限らないため、高齢者の免疫原性を確認しておくことは有用であるとの意見、流行が継続した後での本剤の臨床試験成績は貴重な情報となるとの意見が出された。

現在、申請者に試験計画の提出を求めているところである。

2) 安全性について

ドイツにおいては、CHMP Recommendations (EMA/359381/2009) に基づき、3,000例に1件の頻度で発生する有害事象を95%以上の確率で検出できるよう、全9000例（2ヶ月～23ヶ月：500例、2歳～8歳：500例、9歳～17歳：3,000例、18歳～44歳：1,500例、45歳～60歳：1,500例、61歳以上：2,000例）の製造販売後臨床試験が計画されている。本剤の国内使用経験は限られていること、また、特例承認であることも考慮し、国内においてもドイツと同程度の製造販売後調査を実施し、国内における安全性を検討する必要があると考えられる。ドイツ及び日本における製造販売後調査等の計画の概要は表12のとおりである。実際に本剤が接種される年齢層は現時点で不確定ではあるが、仮に高校生以上～高齢者まで接種されるとし、計6,000例（15歳～17歳：1,000例、18歳～44歳：1,500例、45歳～60歳：1,500例、61歳以上：2,000例）とすることが申請者により計画されていた。なお、国産のA型インフルエンザワクチン（H1N1）では、2万人（複数の製造販売業者の合計）を対象に調査が実施された。

表12 ドイツ及び日本における調査計画

	ドイツ	日本（申請者案）
予定例数	計9000例	計6000例（予定）
評価項目又は調査項目	安全性：1回目接種時から最終接種後6ヵ月までの安全性に関する情報の収集 注目すべき有害事象（～180日） 神経炎、ギランバレー症候群、けいれん、脱髄（demyelination）、アナフィラキシー、急性末梢性顔面神経麻痺（Bell palsy）、脳炎、血管炎、vaccine failure	局所の有害事象：注射部位における斑状出血、紅斑、硬結、腫脹、疼痛 全身の有害事象：頭痛、関節痛、悪寒、疲労、倦怠感、筋肉痛、悪心、発汗
観察期間	6ヵ月	第1回接種後21日間 （接種間隔が3週間） 第2回接種後28日間

機構は、製造販売後調査の規模については、6000例を対象に実施すること、仮に接種される年齢層がさらに絞り込まれた場合でも、国内での副反応の発現状況を把握するためには最低でも3,000例程度の情報を収集する必要性及び1000例毎に解析を行う等、臨床現場

に迅速に情報提供することの必要性について専門委員に意見を求め、専門委員から支持された。

しかしながら、現在、接種体制等を考慮した具体的な調査計画が検討されているところである。

(5) 情報提供について

専門協議において、医療従事者向け及び被接種者向け情報提供資材において、接種回数、妊婦及び小児への本剤の接種に関する情報を明確にすべき等の指摘がなされた。機構は、専門協議で指摘された事項に対応するよう申請者に求めているところである。

(6) 品質について

特例承認に関わる報告(1)作成時から、品質に関して得られた以下の情報に基づき、1)～4)の対応を求めることについて、専門委員より支持された。

1) ウイルスシードについて、

治験薬及び市販用製剤の製造には異なるシードロットが使用されることとされており、NA及びHAの確認試験(塩基配列解析)の結果等では数カ所にアミノ酸配列の差が認められたため、シードウイルスの抗原性の同等性評価を申請者に求めており、現在試験計画中与回答されている。

2) 原薬における不純物管理について

本剤の原薬について、HA含量あたりの不純物量は、同じ製造工程で製造されるOptafluよりも高い規格値が設定されている。ロット分析の結果、本剤の原薬のポリソルベート80残量や抗原純度IIはOptafluの規格に適合しなかったことから、本剤の原薬製造工程での不純物除去効率はOptafluと同等以上とは判断できない。したがって、残存量が管理されないBPLについては、Optafluでの製造工程バリデーションに基づき十分に除去されるとする申請者の説明は受け入れ難い。BPLは動物での発がん性が報告されていることもあり、本邦で用いる製剤の製造に使用される原薬少なくとも10ロットの残留濃度の確認を申請者に求めたが、申請者はこれを実施しないと回答している。また、他の不純物残存量が治験薬と少なくとも同等であることを確認するため、申請者に本邦で用いる製剤の製造に用いる原薬のロット分析結果の提出を求めているが、現在提出されていない。

3) 原薬の安定性について

原薬の保存期間は、申請時には1ヶ月とされていたが、ドイツにおける承認時には6ヶ月とされたと申請者は説明している。しかし、原薬の長期保存試験では、HA含量が3ヶ月

までに 20~40%減少することを踏まえ、安定性試験成績が得られており、治験薬で保存実績がある 3 ヶ月に設定する必要があると機構は考えている。

4) マルチドーズバイアルについて、

本剤は、ドイツでは接種されておらず、スイスでは 1 回接種分が充填されたプレフィルドシリンジが承認されているため、本邦で使用予定のマルチドーズバイアルの使用実績はない。マルチドーズバイアル使用時にコアリングの発生が懸念されるため、本邦で使われる可能性のある注射針を用いた場合のコアリング発生の有無について確認するとともに、その予防策について（推奨する針の太さ、ゴム栓への差し方等）、必要に応じ医療現場へ情報提供する予定である。

また、欧州薬局方の保存効力試験（Ph Eur monograph 5.1.3）において、チメロサルル ■ ~100 μ g/mL のいずれでも基準（菌の添加 6 時間以降における菌数の減少）を満たさなかったことから、マルチドーズバイアルの使用期限は、初回の薬液採取から 6 時間とされている。専門委員からは、集団接種ならば問題ないが、通常の医療機関では、6 時間以内に 17 人接種することは困難である場合が多いとの意見が出された。日本薬局方による保存効力試験を実施し、開封後の安定性について再度検討することが専門委員より支持され、申請者に保存効力試験の実施を求め、平成 22 年 2 月上旬に試験成績が提出される予定である。

(7) 専門協議のまとめ

専門委員から出された意見を以下にまとめる。

提出された資料からは、本剤の A/California/7/2009 (H1N1) v-like に対する免疫原性は期待されると考えられ、本剤を用いた臨床試験において、現時点では特に懸念される副反応の発生は認められていない。しかし、本剤にはアジュバントが添加されており、国産 A 型インフルエンザワクチン (H1N1) と比較し、疼痛等局所の副反応の発現率は高いと考えられる。アジュバント無添加の国産 A 型インフルエンザワクチン (H1N1) でも、十分な免疫原性が得られることを考慮すると、本剤の使用にあたってはリスク・ベネフィットを慎重に判断すべきである。その場合には、①今後提出される国内臨床試験の結果を確認すること、②本剤の主な接種対象者と考えられる高齢者における本剤の免疫原性を確認する製造販売後臨床試験を実施すること、③安全性について製造販売後調査等においてさらに検討すること、④被接種者に対し、本剤の接種回数、筋肉内注射等の接種方法及び安全性等に関する情報について十分に情報提供することが必要である。

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果

(1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施し、その結果、問題は認められなかった。

(2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2）に対して GCP 調査が実施され、その結果、問題は認められなかった。

4. 特例承認に係る報告 (1) の訂正事項

特例承認に係る報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も特例承認に係る報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
8	図 1	ウイルス培養工程の貯蔵の時間：■ スプリット化工程の CTAB 濃度：■～■mg/mL 工程内管理試験 総たん白の試験工程：不活化 の加水分解	ウイルス培養工程の貯蔵の時間：■ スプリット化工程の CTAB 濃度：■～■mg/mL 工程内管理試験 総たん白の試験工程：不活化の 濃縮/透析ろ過

5. 現時点におけるまとめ

現時点で確認された資料の内容及び専門協議を実施した結果を以下にまとめる。

提出された資料において、本剤の接種により免疫原性は期待できると考えられるが、安全性については、国産の新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチンと比較し、疼痛等の局所の副反応の発現率は高い傾向があると推察される。したがって、承認の可否の判断に当たっては、リスク・ベネフィットバランスの評価が必要と考える。

本剤を承認する場合には、現時点において、下記の承認条件を付した上で、本剤の効能・効果及び用法・用量を以下のように設定することが考えられる。しかし、下記用法・用量には、現時点で本剤を使用した臨床試験成績が得られていない年齢層も含まれることから、具体的な接種対象、用法・用量、接種開始時期等については、最新の情報に基づき、その時点における本剤接種のリスク・ベネフィットバランスを比較考慮した上で、判断する必要がある。

なお、本剤の接種開始に当たっては、①今後提出される本剤を用いた臨床試験の結果を確認すること、②本剤の主な接種対象者と考えられる高齢者における本剤の免疫原性を確認する製造販売後臨床試験を実施すること、③安全性について製造販売後調査等においてさらに検討すること、④被接種者に対し、本剤の接種回数、筋肉内注射等の接種方法及び安全性等に関する情報について十分に情報提供することが必要である。

なお、本申請は、平成 21 年 11 月 4 日にドイツで承認され、薬事法第十四条の三の規定による同法第十四条の承認が検討されているため、本報告は、時間等の制約の中で、提出

された資料の概略をとりまとめ、専門協議を実施した結果をまとめたものであって、通常の審査報告とは異なることに留意されたい。

[効能・効果]	新型インフルエンザ（H1N1）の予防
[用法・用量]	9 歳以上 50 歳未満 0.25mL を筋肉内に 1 回注射する 3 歳以上 8 歳以下及び 50 歳以上 0.25mL 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
[承認条件]	1. 本剤は薬事法第十四条の三の規定により特例承認されたものであり、国内での使用経験が限られていることから、製造販売後調査を行い、本剤接種者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。なお、製造販売後調査中に得られた情報を定期的に報告すること。 2. 国内において、可及的速やかに高齢者における本剤の免疫原性及び安全性を確認するための製造販売後臨床試験を国内で実施し、結果を速やかに報告すること。 3. 本剤の使用に当たっては、本剤は特例承認されたものであること、その時点で得られている本剤の有効性・安全性の情報及び更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等について被接種者に対して十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。 4. 実施予定及び実施中の臨床試験については、可及的速やかに成績及び解析結果を提出すること

別添

特例承認に係る報告（1）においては、国内で成人を対象に実施中の V110-05 試験及び海外で 6 ヶ月～17 歳を対象に実施中の V110-04 試験について、それぞれ 20 年 月 日及び 20 年 月 日までの免疫原性及び安全性が報告されていたが、本報告作成時点までに 2009 年 11 月 26 日までの免疫原性及び安全性が報告された。

(1) V110-05 試験（2009 年 11 月 26 日報告分の結果）

表 1 Day22 までに認められたその他の有害事象（安全性解析対象）

有害事象	3.75 μ g + 半量群	7.5 μ g + 全量群
	n (%)	n (%)
	N=99	N=100
1 つ以上のその他の有害事象*	10 (10.1)	9 (9.0)
上腹部痛	1 (1.0)	0 (0.0)
悪心	1 (1.0)	0 (0.0)
歯痛	0 (0.0)	1 (1.0)
注射部位そう痒感	1 (1.0)	0 (0.0)
注射部位熱感	1 (1.0)	1 (1.0)
鼻咽頭炎	2 (2.0)	2 (2.0)
扁桃炎	0 (0.0)	2 (2.0)
背部痛	0 (0.0)	1 (1.0)
筋肉痛	1 (1.0)	0 (0.0)
頭痛	2 (2.0)	0 (0.0)
咳嗽	1 (1.0)	0 (0.0)
過換気	1 (1.0)	0 (0.0)
鼻漏	0 (0.0)	1 (1.0)
そう痒症	0 (0.0)	1 (1.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (1.0)

*1 例に 2 件発現したものを含む (3.75 μ g + 半量群: 鼻咽頭炎と頭痛、7.5 μ g + 全量群: 鼻咽頭炎と歯痛)。

重篤な有害事象及び死亡例は報告されていない。有害事象による試験中止例が 2 例（過換気、蕁麻疹）認められ、いずれも中等度で治験薬との因果関係は否定されなかったが、その後回復が確認された。

(2) V110-04 試験（2009 年 11 月 26 日報告分の結果）

表 2 HI 抗体価の抗体陽転率及び抗体保有率（PPS）

		3.75 50 群		7.5 100 群	
		n/N (%)	95% 信頼区間	n/N (%)	95% 信頼区間
9～17 歳					
Day22	抗体陽転率	59/76 (78)	[67, 86]	65/74 (88)	[78, 94]
	抗体保有率	62/76 (82)	[71, 90]	66/74 (89)	[80, 95]
Day43	抗体陽転率	75/76 (99)	[93, 100]	74/74 (100)	[95, 100]

	抗体保有率	76/76 (100)	[95, 100]	74/74 (100)	[95, 100]
--	-------	-------------	-----------	-------------	-----------

N : 解析対象例数、n : 例数、PPS : Per Protcol Set

表3 HI抗体価のGMT及びGMR (PPS)

		3.75 50群		7.5 100群	
		値	95%信頼区間	値	95%信頼区間
9~17歳		N=76		N=74	
Day22	GMT	80	[55, 116]	128	[88, 185]
	GMR	12	[8.33, 18]	22	[15, 32]
Day43	GMT	352	[286, 434]	521	[425, 639]
	GMR	54	[41, 70]	91	[70, 118]

表4 1回目又は2回目接種後7日間における局所の有害事象 (安全性解析対象, 3~8歳, 9~17歳)

局所反応	接種回	9~17歳			3~8歳		
		3.75 50群 n/N (%)	7.5 100群 n/N (%)	15 0群 n/N (%)	3.75 50群 n/N (%)	7.5 100群 n/N (%)	15 0群 n/N (%)
斑状出血	1回目	3/82 (3.7)	5/82 (6.1)	-	4/88 (4.5)	6/87 (6.9)	7/46 (14.9)
	2回目	3/80 (3.8)	2/81 (2.5)	-	-	-	-
紅斑	1回目	6/82 (7.3)	7/82 (8.5)	-	11/88 (12.5)	14/87 (16.1)	6/46 (14.9)
	2回目	4/80 (5.0)	10/81 (12.3)	-	-	-	-
硬結	1回目	9/82 (11.0)	12/82 (14.6)	-	6/88 (6.8)	11/87 (12.6)	3/46 (46.4)
	2回目	7/80 (8.8)	5/81 (6.2)	-	-	-	-
腫脹	1回目	5/82 (6.1)	10/82 (12.2)	-	5/88 (5.7)	7/87 (8.0)	2/46 (4.3)
	2回目	4/80 (5.0)	7/81 (8.6)	-	-	-	-
疼痛	1回目	54/82 (65.9)	65/82 (79.3)	-	30/88 (34.1)	33/87 (37.9)	13/46 (29.8)
	2回目	42/80 (52.5)	43/81 (53.1)	-	-	-	-

表5 1回目又は2回目接種後7日間における局所の有害事象 (安全性解析対象, 6~11ヶ月, 12~35ヶ月)

局所反応	接種回	12~35ヶ月			6~11ヶ月		
		3.75 50群 n/N (%)	7.5 100群 n/N (%)	15 0群 n/N (%)	3.75 50群 n/N (%)	7.5 100群 n/N (%)	15 0群 n/N (%)
斑状出血	1回目	2/48 (4.2)	7/51 (13.7)	4/22 (18.2)	1/13 (7.7)	0/12 (0.0)	0/1 (0.0)
	2回目	1/44 (2.3)	2/45 (4.4)	1/19 (5.3)	1/11 (9.1)	0/12 (0.0)	0/1 (0.0)
紅斑	1回目	5/48 (10.4)	10/51 (19.6)	4/22 (18.2)	1/13 (7.7)	2/12 (16.7)	1/1 (100.0)
	2回目	4/44 (9.1)	8/45 (17.8)	3/19 (15.8)	1/11 (9.1)	2/12 (16.7)	1/1 (100.0)
硬結	1回目	3/48 (6.3)	9/51 (17.6)	1/22 (4.5)	3/13 (23.1)	3/12 (25.0)	0/1 (0.0)
	2回目	2/44 (4.5)	5/45 (11.1)	2/19 (10.5)	1/11 (9.1)	4/12 (33.3)	0/1 (0.0)
腫脹	1回目	1/48 (2.1)	5/51 (9.8)	1/22 (4.5)	0/13 (0.0)	0/12 (0.0)	0/1 (0.0)
	2回目	1/44 (2.3)	3/45 (6.7)	1/19 (5.3)	1/11 (9.1)	0/12 (0.0)	0/1 (0.0)
圧痛	1回目	4/48 (8.3)	24/51 (47.1)	7/22 (31.8)	2/13 (15.4)	2/12 (16.7)	0/1 (0.0)
	2回目	2/44 (4.5)	15/45 (33.3)	6/19 (31.6)	0/11 (0.0)	2/12 (16.7)	0/1 (0.0)

表6 1回目又は2回目接種後7日間における全身の有害事象 (安全性解析対象, 3~8歳, 9~17歳)

局所反応	接種回	程度	9~17歳			3~8歳		
			3.75 50群 n/N (%)	7.5 100群 n/N (%)	15 0群 n/N (%)	3.75 50群 n/N (%)	7.5 100群 n/N (%)	15 0群 n/N (%)
悪寒	1回目	全て	1/82 (1.2)	3/82 (3.7)	-	3/88 (3.4)	3/87 (3.4)	0/46 (0.0)
		重度	0/82 (0.0)	0/82 (0.0)	-	0/88 (0.0)	0/87 (0.0)	0/46 (0.0)
	2回目	全て	2/80 (2.5)	7/81 (8.6)	-	-	-	-
		重度	0/80 (0.0)	0/81 (0.0)	-	-	-	-
倦怠感	1回目	全て	6/82 (7.3)	9/82 (11.0)	-	9/88 (10.2)	43/87 (3.4)	6/46 (12.8)
		重度	1/82 (1.2)	0/82 (0.0)	-	2/88 (2.3)	2/87 (2.3)	0/46 (0.0)
	2回目	全て	6/80 (7.5)	8/81 (9.9)	-	-	-	-
		重度	0/80 (0.0)	0/81 (0.0)	-	-	-	-
筋肉痛	1回目	全て	16/82 (19.5)	16/82 (19.5)	-	5/88 (5.7)	3/87 (3.4)	2/46 (4.3)
		重度	1/82 (1.2)	0/82 (0.0)	-	0/88 (0.0)	0/87 (0.0)	0/46 (0.0)

関節痛	2回目	全て	8/80 (10.0)	8/81 (9.9)	-	-	-	-
		重度	0/80 (0.0)	0/81 (0.0)	-	-	-	-
	1回目	全て	6/82 (7.3)	8/82 (9.8)	-	2/88 (2.3)	3/87 (3.4)	0/46 (0.0)
		重度	0/82 (0.0)	0/82 (0.0)	-	0/88 (0.0)	0/87 (0.0)	0/46 (0.0)
頭痛	1回目	全て	18/82 (22.0)	23/82 (28.0)	-	7/88 (8.0)	4/87 (4.6)	1/46 (2.1)
		重度	2/82 (2.4)	2/82 (2.4)	-	2/88 (2.3)	0/87 (0.0)	0/46 (0.0)
	2回目	全て	11/80 (13.8)	10/81 (12.3)	-	-	-	-
		重度	2/80 (2.5)	0/81 (0.0)	-	-	-	-
発汗	1回目	全て	4/82 (4.9)	3/82 (3.7)	-	1/88 (1.1)	1/87 (1.1)	0/46 (0.0)
		重度	0/82 (0.0)	0/82 (0.0)	-	0/88 (0.0)	0/87 (0.0)	0/47 (0.0)
	2回目	全て	1/80 (1.3)	0/81 (0.0)	-	-	-	-
		重度	0/80 (0.0)	0/81 (0.0)	-	-	-	-
疲労	1回目	全て	16/82 (19.5)	21/82 (25.6)	-	17/88 (19.3)	15/87 (17.2)	7/46 (14.9)
		重度	1/82 (1.2)	1/82 (1.2)	-	2/88 (2.3)	3/87 (3.4)	0/47 (0.0)
	2回目	全て	12/80 (15.0)	11/81 (13.6)	-	-	-	-
		重度	3/80 (3.8)	1/81 (1.2)	-	-	-	-
悪心	1回目	全て	5/82 (6.1)	6/82 (7.3)	-	2/88 (2.3)	45/87 (5.7)	2/47 (4.3)
		重度	1/82 (1.2)	0/82 (0.0)	-	1/88 (1.1)	1/87 (1.1)	0/47 (0.0)
	2回目	全て	4/80 (5.0)	3/81 (3.7)	-	-	-	-
		重度	0/80 (0.0)	0/81 (0.0)	-	-	-	-
発熱	1回目	≥38℃	1/82 (1.2)	0/82 (0.0)	-	10/88 (11.4)	11/87 (12.6)	1/47 (2.1)
		≥40℃	0/82 (0.0)	0/82 (0.0)	-	1/88 (1.1)	0/87 (0.0)	0/47 (0.0)
	2回目	≥38℃	3/80 (3.8)	1/81 (1.2)	-	-	-	-
		≥40℃	0/80 (0.0)	0/81 (0.0)	-	-	-	-

表7 1回目又は2回目接種後7日間における全身の有害事象(安全性解析対象, 6~11ヶ月, 12~35ヶ月)

局所反応	接種回数	程度	12~35ヶ月			6~11ヶ月		
			3.75_50群	7.5_100群	15_0群	3.75_50群	7.5_100群	15_0群
			n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
眠気	1回目	あり	10/47 (21.3)	12/51 (23.5)	2/22 (9.1)	4/13 (30.8)	2/12 (16.7)	0/1 (0.0)
	2回目	あり	7/44 (15.9)	4/45 (8.9)	2/19 (10.5)	4/11 (36.4)	3/12 (25.0)	0/1 (0.0)
下痢	1回目	あり	10/47 (21.3)	9/51 (17.6)	5/22 (22.7)	3/13 (23.1)	3/12 (25.0)	0/1 (0.0)
	2回目	あり	5/44 (11.4)	4/45 (8.9)	2/19 (10.5)	3/11 (27.3)	2/12 (16.7)	0/1 (0.0)
嘔吐	1回目	あり	5/47 (10.6)	6/51 (11.8)	1/22 (4.5)	3/13 (23.1)	2/12 (16.7)	0/1 (0.0)
	2回目	あり	2/44 (4.5)	6/45 (13.3)	0/19 (0.0)	2/11 (18.2)	1/12 (8.3)	0/1 (0.0)
易刺激性	1回目	あり	12/47 (25.5)	11/51 (21.6)	3/22 (13.6)	2/13 (15.4)	2/12 (16.7)	0/1 (0.0)
	2回目	あり	6/44 (13.6)	2/45 (4.4)	2/19 (10.5)	2/11 (18.2)	2/12 (16.7)	0/1 (0.0)
食行動の変化	1回目	あり	9/47 (19.1)	10/51 (19.6)	3/22 (13.6)	2/13 (15.4)	2/12 (16.7)	0/1 (0.0)
	2回目	あり	6/44 (13.6)	4/45 (8.9)	2/19 (10.5)	1/11 (9.1)	1/12 (8.3)	0/1 (0.0)
戦慄	1回目	あり	1/47 (2.1)	1/51 (2.0)	0/22 (0.0)	1/13 (7.7)	0/12 (0.0)	0/1 (0.0)
	2回目	あり	1/44 (2.3)	1/45 (2.2)	1/19 (5.3)	1/11 (9.1)	0/12 (0.0)	0/1 (0.0)
泣き	1回目	あり	9/47 (19.1)	13/51 (25.5)	5/22 (22.7)	3/13 (23.1)	3/12 (25.0)	0/1 (0.0)
	2回目	あり	6/44 (13.6)	3/45 (6.7)	2/19 (10.5)	2/11 (18.2)	2/12 (16.7)	0/1 (0.0)
発熱	1回目	≥38℃	14/47 (29.8)	10/51 (19.6)	5/22 (22.7)	2/13 (15.4)	1/12 (8.3)	0/1 (0.0)
		≥40℃	1/47 (2.1)	0/51 (0.0)	0/22 (0.0)	0/13 (0.0)	0/12 (0.0)	0/1 (0.0)
	2回目	≥38℃	10/44 (22.7)	9/45 (20.0)	3/19 (15.8)	2/11 (18.2)	2/12 (16.7)	1/1 (100.0)
		≥40℃	0/43 (0.0)	1/45 (2.2)	0/19 (0.0)	0/11 (0.0)	0/12 (0.0)	0/1 (0.0)

表8 1回目接種後（Day22まで）及び2回目接種後（Day43まで）までにいずれかの群で5%以上に認められたその他の有害事象（安全性解析対象）

有害事象	3.75_50 群 n (%)	7.5_100 群 n (%)	15_0 群 n (%)
9~17 歳（Day22 まで）	N=82	N=82	-
1 つ以上のその他の有害事象	18 (22)	17 (21)	-
下痢	4 (5)	0 (0)	-
鼻炎	3 (4)	4 (5)	-
9~17 歳（Day43 まで）	N=80	N=81	-
1 つ以上のその他の有害事象	19 (24)	16 (20)	-
頭痛	5 (6)	0 (0)	-
下痢	4 (5)	1 (1)	-
3~8 歳（Day22 まで）	N=88	N=88	N=46
1 つ以上のその他の有害事象	21 (24)	22 (25)	13 (28)
下痢	5 (6)	5 (6)	2 (4)
発熱	4 (5)	4 (5)	1 (2)
鼻炎	3 (3)	4 (5)	1 (2)