

日本標準商品分類番号	8 7 6 3 1 3
------------	-------------

注意 — 特例承認医薬品

貯法：
遮光し、凍結を避け、
2～8℃に保存すること

ウイルスワクチン類
生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品
(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

承認番号	
薬価収載	適用外
販売開始	2010年xx月
国際誕生	2009年11月

有効期限：
包装に表示の最終有効
年月日内に使用すること

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



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。

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】
被接種者が以下に該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

1. 明らかな発熱を呈している者
2. 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
3. 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
4. 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

1. 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。

2. 組成

本剤は1ドーズ (0.25 mL) 中に次の成分を含有する。

成分		分量
有効成分	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) の表面抗原	3.75 µg (ヘムアグルチニン)
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ピタン	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

A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 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。

3. 性状

本剤は白色の均一な懸濁液である。
pH：6.5～7.7

【効能又は効果】
新型インフルエンザ (H1N1) の予防

【用法及び用量】

18歳以上50歳未満

0.25mL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

0.25mL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。

<用法及び用量に関連する接種上の注意>

- (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。

【接種上の注意】

1. 接種要患者 (接種の判断を行うに際し、注意を要する者)

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

- (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (3) 過去に痙攣の既往のある者
- (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (5) 気管支喘息のある者

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、「**予防接種実施規則**」及び「**受託医療機関における新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン接種実施要領**」に準拠して使用すること。
- (2) 被接種者について、**接種前に必ず問診、検温及び診察** (視診、聴診等) によって健康状態を調べること。

- (3) 本剤は添加物としてチメロサル（水銀化合物）を含有している。チメロサル含有製剤の投与（接種）により、過敏症（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。
- (4) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の**健康監視**に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の**異常な症状**を呈した場合には、速やかに**医師の診察**を受けるよう事前に知らせること。
- (5) 過去に抗生物質等の筋肉内注射により、筋拘縮症が発現したとの事例が報告されているので、投与に際しては、接種時の注意を守り、十分に注意すること。（「8.接種時の注意」の項参照）

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

免疫抑制剤との関係：免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

4. 副反応

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。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。

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。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）

(1) 重大な副反応

- ショック、アナフィラキシー様症状**（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。
- 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）**（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。
- ギラン・バレー症候群等の神経障害**（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。

- 痙攣**（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。
- 血管炎**（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。
- 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑**（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。
- 肝機能障害、黄疸**（頻度不明）：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -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。
- 喘息発作**（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。

(2) その他の副反応

	頻度不明	5%以上	1%~5%未満
局所症状（注射部位）^{注)}	—	疼痛、発赤、硬結、斑状出血、腫脹	—
過敏症	全身性皮膚反応、眼部腫脹	—	蕁麻疹、そう痒感
全身症状^{注)}	—	疲労、頭痛、けん怠感、発汗、悪心、戦慄	発熱
精神神経系	神経痛、感覚異常、神経炎、脳脊髄炎	—	—
血液	一過性血小板減少症	—	—
筋・骨格系	—	関節痛、筋肉痛	—

注) これらの反応は、通常、2~3日中に消失する。

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているので、接種にあたっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していない（使用経験がない）ので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ接種すること。

7. 小児等への接種

低出生体重児、新生児、乳児又は3歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が限られており、特に、低出生体重児、新生児又は6ヵ月未満の乳児では使用経験がない）。

8. 接種時の注意

(1) 接種時

- 本剤1バイアルには17回接種分が含まれる。

- 2) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスプレイザブル品を用いる。
 - 3) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作にあたっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
 - 4) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
 - 5) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて接種すること。
 - 6) 注射部位をもまないように被接種者に指示すること。
 - 7) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。
- (2) 配合禁忌
本剤を他の医薬品と混合しないこと（配合変化試験は実施していない）。
- (3) 接種部位
接種部位は、通常、三角筋とし、接種前にアルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

【臨床成績】

国内及び海外で臨床試験を実施中である。現在までに得られている国内及び海外臨床試験における抗体陽転率、抗体保有率、抗体変化率を以下に示す。

国内臨床試験

評価項目	20～49 歳		50～60 歳	
	3.75 µg+ 半量 MF59	7.5 µg+ 全量 MF59	3.75 µg+ 半量 MF59	7.5 µg+ 全量 MF59
1 回接種後	N = 79	N = 84	N = 20	N = 16
抗体陽転率	82%	93%	60%	69%
抗体保有率	85%	94%	60%	75%
抗体変化率	15	22	6.28	8.92
2 回接種後	N = 78	N = 83	N = 20	N = 16
抗体陽転率	95%	95%	100%	94%
抗体保有率	96%	96%	100%	94%
抗体変化率	34	39	33	22

評価項目	3～8 歳		9～19 歳	
	3.75 µg+ 半量 MF59	7.5 µg+ 全量 MF59	3.75 µg+ 半量 MF59	7.5 µg+ 全量 MF59
1 回接種後	N = 20	N = 20	N = 28	N = 30
抗体陽転率	55.0%	65.0%	64.3%	80.0%
抗体保有率	55.0%	65.0%	64.3%	80.0%
抗体変化率	5.73	9.23	6.78	11

外国臨床試験（3.75µg+半量MF59）

評価項目	3～8 歳	9～17 歳	18～60 歳	61 歳以上
1 回接種後	N = 77	N = 76	N = 173	N = 129
抗体陽転率	77%	78%	73%	35%
抗体保有率	78%	82%	77%	44%
抗体変化率	11	12	12	3.42
2 回接種後	N = 77	N = 76	N = 173	N = 129
抗体陽転率	99%	99%	93%	69%
抗体保有率	99%	100%	95%	76%
抗体変化率	83	54	23	8.97

抗体陽転率：治験開始時に HI 抗体価 10 未満の被験者に対しては 40 以上に、治験開始時に HI 抗体価 10 以上の被験者に対しては HI 抗体価が 4 倍以上に増加した被験者の割合。
抗体保有率：HI 抗体価が 40 以上になった被験者の割合。
抗体変化率：幾何平均 HI 抗体価の増加倍率。

【薬効薬理】

本剤とほぼ同等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、全例において有効予防水準を満たすHI抗体価が確認された。¹⁾ また細胞培養由来のアジュバント非添加3価（A/H1N1、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、有効予防水準を満たすHI抗体価が誘導され、同じ抗原性を持つウイルスの感染後の症状が軽減されることが報告されている。²⁾ 以上のことから、本剤を接種することにより、新型インフルエンザウイルス（A/H1N1/09）感染による発病・重症化及びそれによる死亡を防止する効果が期待できると考えられる。

【取扱い上の注意】

- (1) 本剤は室温に戻してから使用する。
- (2) 使用前には、穏やかに振り混ぜて、白色の懸濁液として使用する。異常が認められた場合は、廃棄すること。
- (3) 初回の薬液採取から6時間以内に使用すること。

【包装】

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 6 mL 1バイアル 10バイアル

【主要文献】

- 1) 社内資料：6-Week vaccine toxicity study with H5N1 FCC + MF59 + Thiomersal vaccine by 3 intramuscular injections in New Zealand White Rabbits. [FCCU00001]
- 2) 社内資料：Determining the efficacy of an Influenza vaccine in the ferret experimental challenge model. [FCCU00002]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報・コミュニケーション部

〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

「輸入品」

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区西麻布4-17-30

海外製造所において封入可能な添付文書サイズ

2009年12月15日

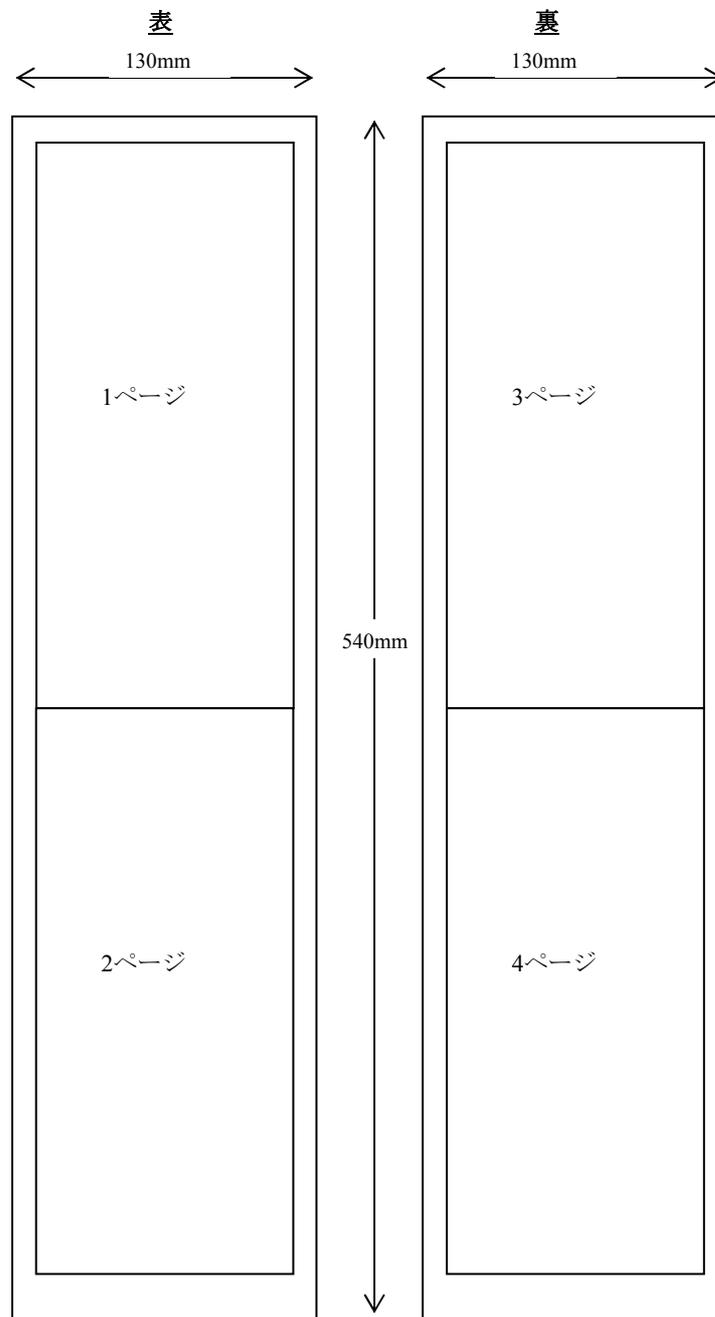
医療用医薬品の添付文書のサイズは、原則としてA4判（平成9年4月25日付薬安第59号）とされている。本ワクチンの承認後、当面はA4判の添付文書を国内で添付する。その後、製品供給に要する時間を短縮するために海外製造工場（ヨーロッパ）にて添付文書の封入を行う可能性がある。その場合、当該工場では設備上A4判添付文書の封入が不可能なため、ヨーロッパ仕様サイズの130mm×540mmに切り替える必要がある。

なお、ヨーロッパ仕様サイズの添付文書を使用する場合は、以下の対応を行う。

- 別途、国内規定のA4サイズの添付文書を弊社の情報提供ウェブサイトを通じて、情報・資料提供として行う。
- ヨーロッパ仕様サイズの添付文書の最後に、「本剤は特例承認品目であり、添付文書のサイズは海外製造工場で封入可能なヨーロッパ仕様サイズの130mm×540mmにて作成しております。なお、A4判添付文書をご入用の場合には下記にご請求ください。また、弊社ウェブサイト及び医薬品医療機器総合機構ウェブサイトにも掲載しております。」との記載を行い、弊社顧客窓口であるNovartis Directのフリーダイヤル及び弊社Webサイトアドレスを掲載する。

以上のことを踏まえ、ヨーロッパ仕様サイズの添付文書（案）も審査資料として添付する。

□印刷レイアウトは下記の通りであり、**130mm×540mm**のサイズに両面印刷されます。なお、余白は上下左右それぞれ**9mm**です。



注意 - 特例承認医薬品

承認番号	
薬価収載	適用外
販売開始	2010年xx月
国際誕生	2009年11月

貯法：

遮光し、凍結を
避け、2～8℃に
保存すること**ウイルスワクチン類**生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品
(注意 - 医師等の処方せんにより使用すること)

有効期限：

包装に表示の最終
有効年月日内に
使用すること**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

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。

【接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)】
被接種者が以下に該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

1. 明らかな発熱を呈している者
2. 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
3. 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
4. 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】**1. 製法の概要**

本剤は、A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 様株を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。

2. 組成

本剤は1ドーズ (0.25 mL) 中に次の成分を含有する。

成分	分量	
有効成分	3.75 µg (ヘムアグルチニン)	
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

成分	分量
塩化マグネシウム六水和物	0.025mg
塩化カルシウム二水和物	0.035mg
チメロサル	0.025mg

A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 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。

3. 性状

本剤は白色の均一な懸濁液である。
pH：6.5～7.7

【効能又は効果】

新型インフルエンザ (H1N1) の予防

【用法及び用量】

18歳以上50歳未満

0.25mL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

0.25mLを少なくとも3週間の間隔
において筋肉内に2回注射する。

<用法及び用量に関連する接種上の注意>

- (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對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。

【接種上の注意】

1. 接種要注者 (接種の判断を行うに際し、注意を要する者)

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

- (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (3) 過去に痙攣の既往のある者
- (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (5) 気管支喘息のある者

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、「**予防接種実施規則**」及び「**受託医療機関における新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチン接種実施要領**」に準拠して使用すること。
- (2) 被接種者について、**接種前に必ず問診、検温及び診察**（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- (3) 本剤は添加物としてチメロサル（水銀化合物）を含有している。チメロサル含有製剤の投与（接種）により、過敏症（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。
- (4) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の**健康監視**に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の**異常な症状**を呈した場合には、速やかに**医師の診察**を受けるよう事前に知らせること。
- (5) 過去に抗生物質等の筋肉内注射により、筋拘縮症が発現したとの事例が報告されているので、投与に際しては、接種時の注意を守り、十分に注意すること。
（「8.接種時の注意」の項参照）

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

免疫抑制剤との関係:免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

4. 副反応

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。

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。

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。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）

(1) 重大な副反応

- 1) **ショック、アナフィラキシー様症状**（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。
- 2) **急性散在性脳脊髄炎（ADEM）**（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。

- 3) **ギラン・バレー症候群等の神経障害**（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。
- 4) **痙攣**（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。
- 5) **血管炎**（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。
- 6) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑**（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。
- 7) **肝機能障害、黄疸**（頻度不明）：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -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。
- 8) **喘息発作**（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。

(2) その他の副反応

	頻度不明	5%以上	1%～5%未満
局所症状 注射部位注	—	疼痛、発赤、硬結、腫れ、出血、腫脹	—
過敏症	全身性皮膚反応、眼瞼腫脹	—	蕁麻疹、そう痒感
全身症状 注	—	疲労、頭痛、けん怠感、発汗、悪心、戦慄	発熱
精神神経系	神経痛、感覚異常、神経炎、脳脊髄炎	—	—
血液	一過性血小板減少症	—	—
筋・骨格系	—	関節痛、筋肉痛	—

注) これらの反応は、通常、2～3日中に消失する。

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種にあたっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していない（使用経験がない）ので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

7. 小児等への接種

低出生体重児、新生児、乳児又は3歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が限られており、特に、低出生体重児、新生児又は6ヵ月未満の乳児では使用経験がない）。

8. 接種時の注意

- (1) 接種時
- 1) 本剤1バイアルには17回接種分が含まれる。
 - 2) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用いる。
 - 3) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作にあたっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
 - 4) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
 - 5) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて接種すること。
 - 6) 注射部位をもまないように被接種者に指示すること。
 - 7) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。
- (2) 配合禁忌
- 本剤を他の医薬品と混合しないこと（配合変化試験は実施していない）。
- (3) 接種部位
- 接種部位は、通常、三角筋とし、接種前にアルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

【臨床成績】

国内及び海外で臨床試験を実施中である。現在までに得られている国内及び海外臨床試験における抗体陽転率、抗体保有率、抗体変化率を以下に示す。

国内臨床試験

評価項目	20～49歳		50～60歳	
	3.75 µg +半量 MF59	7.5 µg+ 全量 MF59	3.75 µg +半量 MF59	7.5 µg+ 全量 MF59
1回接種後	N = 79	N = 84	N = 20	N = 16
抗体陽転率	82%	93%	60%	69%
抗体保有率	85%	94%	60%	75%
抗体変化率	15	22	6.28	8.92
2回接種後	N = 78	N = 83	N = 20	N = 16
抗体陽転率	95%	95%	100%	94%
抗体保有率	96%	96%	100%	94%
抗体変化率	34	39	33	22

評価項目	3～8歳		9～19歳	
	3.75 µ g+ 半量 MF59	7.5 µg+ 全量 MF59	3.75 µg + 半量 MF59	7.5 µg+ 全量 MF59
1回接種後	N = 20	N = 20	N = 28	N = 30
抗体陽転率	55.0%	65.0%	64.3%	80.0%
抗体保有率	55.0%	65.0%	64.3%	80.0%
抗体変化率	5.73	9.23	6.78	11

外国臨床試験 (3.75µg+半量MF59)

評価項目	3～8歳	9～17歳	18～60歳	61歳以上
1回接種後	N = 77	N = 76	N = 173	N = 129
抗体陽転率	77%	78%	73%	35%
抗体保有率	78%	82%	77%	44%
抗体変化率	11	12	12	3.42
2回接種後	N = 77	N = 76	N = 173	N = 129
抗体陽転率	99%	99%	93%	69%
抗体保有率	99%	100%	95%	76%
抗体変化率	83	54	23	8.97

抗体陽転率：治験開始時にHI抗体価10未満の被験者に対しては40以上に、治験開始時にHI抗体価10以上の被験者に対してはHI抗体価が4倍以上に増加した被験者の割合。

抗体保有率：HI抗体価が40以上になった被験者の割合。

抗体変化率：幾何平均HI抗体価の増加倍率。

【薬効薬理】

本剤とほぼ同等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、全例において有効予防水準を満たすHI抗体価が確認された。¹⁾ また細胞培養由来のアジュバント非添加3価 (A/H1N1、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、有効予防

水準を満たすHI抗体価が誘導され、同じ抗原性を持つウイルスの感染後の症状が軽減されることが報告されている。²⁾ 以上のことから、本剤を接種することにより、新型インフルエンザウイルス (A/H1N1/09) 感染による発病・重症化及びそれによる死亡を防止する効果が期待できると考えられる。

【取扱い上の注意】

- 1) 本剤は室温に戻してから使用する。
- 2) 使用前には、穏やかに振り混ぜて、白色の懸濁液として使用する。異常が認められた場合は、廃棄すること。
- 3) 初回の薬液採取から 6 時間以内に使用する。

【包装】

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
6 mL 1バイアル 10バイアル

【主要文献】

- 1) 社内資料：6-Week vaccine toxicity study with H5N1 FCC + MF59 + Thiomersal vaccine by 3 intramuscular injections in New Zealand White Rabbits. [FCCU00001]
- 2) 社内資料：Determining the efficacy of an Influenza vaccine in the ferret experimental challenge model. [FCCU00002]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

本剤は特例承認品目であり、添付文書のサイズは海外製造工場で作成可能なヨーロッパ仕様サイズの130×540mmにて作成しております。なお、A4判添付文書がご入用の場合には下記にご請求ください。また、弊社ウェブサイト及び医薬品医療機器総合機構ウェブサイトにも掲載しております。

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報・コミュニケーション部
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

ノバルティスダイレクト ロゴが入ります。

「輸入品」

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

1.8.2 効能・効果及び用法・用量の案並びにその設定根拠

目 次

目 次	2
表 一 覧	2
略号一覧	4
用語の定義一覧	4
1 効能又は効果の案とその設定根拠	5
1.1 効能又は効果の案	5
1.2 効能又は効果の案の設定根拠	5
1.2.1 免疫原性の結果	5
1.2.2 安全性の結果	8
1.2.3 結論	9
2 用法及び用量の案とその設定根拠	10
2.1 用法及び用量の案	10
2.2 用法及び用量の案の設定根拠	10
2.2.1 免疫原性の結果	10
2.2.2 安全性の結果	18
2.2.3 海外の使用状況	24
2.2.4 結論	24
3 参考文献	26

表 一 覧

Table 1-1	本剤接種後の HI 抗体価についての抗体陽転率・抗体保有率・抗体変化率 (FAS 集団, 国内 V110_05 試験・国内 V110_08 試験)	6
Table 1-2	本剤 2 回接種後の抗体陽転率・抗体保有率・抗体変化率 (PPS 集団, 海外 V110_03 試験) (PPS 集団・FAS 集団, 海外 V110_04 試験)	7
Table 2-1	本剤 2 回接種後の HI 抗体価についての抗体陽転率・抗体保有率・抗体変化率 (FAS 集団, 国内 V110_05 試験)	11
Table 2-2	本剤 2 回接種後の抗体陽転率・抗体保有率・抗体変化率の年齢別 (50 歳未満及び 50 歳以上) サブグループ解析 (FAS 集団, 国内 V110_05 試験)	12
Table 2-3	本剤 2 回接種後の抗体陽転率・抗体保有率・抗体変化率の年齢別 (51 歳未満及び 51 歳以上) サブグループ解析 (FAS 集団, 国内 V110_05 試験)	13
Table 2-4	本剤 1 回接種後の HI 抗体価についての抗体陽転率・抗体保有率・抗体変化率 (FAS 集団, 国内 V110_08 試験)	14
Table 2-5	本剤 2 回接種後の抗体陽転率・抗体保有率・抗体変化率 (PPS 集団, 海外 V110_03 試験)	15

Table 2-6	本剤 2 回接種後の抗体陽転率・抗体保有率・抗体変化率の年齢別 (51 歳未満及び 51 歳以上) サブグループ解析 (PPS 集団, 海外 V110_03 試験)	16
Table 2-7	本剤 2 回接種後の抗体陽転率・抗体保有率・抗体変化率 (PPS 集団・ FAS 集団, 海外 V110_04 試験, 20■■年■■月■■日カットオフ)	17
Table 2-8	本剤接種後 7 日以内に発現した副反応 (SAF 集団, 国内 V110_05 試 験)	19
Table 2-9	その他の有害事象の発現率 (SAF 集団, 国内 V110_05 試験)	20
Table 2-10	本剤 1 回接種後 7 日以内に発現した副反応 (SAF 集団, 国内 V110_08 試験)	21
Table 2-11	本剤 1 回接種後 3 週以内に発現したその他の有害事象 (SAF 集団, 国内 V110_08 試験, いずれかの群で 5%以上)	22
Table 2-12	安全性の概要 (SAF 集団, 海外 V110_03 試験)	22
Table 2-13	安全性の概要 (SAF 集団, 海外 V110_04 試験, 20■■年■■月■■日カ ットオフ)	23
Table 2-14	ドイツ及びスイスにおける承認用法・用量 (20■■年■■月■■日現 在)	24

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）
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
HA	Hemagglutinin	ヘマグルチニン
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団

用語の定義一覧

用語	定義
抗体変化率 Geometric Mean Ratio	幾何平均 HI 抗体価の増加倍率。
抗体保有率 Seroprotection rate	HI 抗体価が 40 以上になった被験者の割合。
抗体陽転率 Seroresponse rate	治験開始時に HI 抗体価 10 未満の被験者に対しては 40 以上に、治験開始時に HI 抗体価 10 以上の被験者に対しては HI 抗体価が 4 倍以上に増加した被験者の割合。

1 効能又は効果の案とその設定根拠

1.1 効能又は効果の案

新型インフルエンザ（H1N1）の予防

1.2 効能又は効果の案の設定根拠

効能又は効果の案は、国内で実施中の成人を対象とした V110_05 試験[5.3.5.1-1]、及び小児・乳幼児を対象とした V110_08 試験[5.3.5.1-2]、並びに海外で実施中の成人・高齢者を対象とした V110_03 試験[5.3.5.1-3]、及び小児・乳幼児を対象とした V110_04 試験[5.3.5.1-4]の成績に基づいて設定した。ただし、国内 V110_05 試験を除いて、これらの臨床試験は実施中であるため、いずれも最終の成績がまだ得られていない。したがって、現時点では、国内 V110_05 試験（Day 43 CSR, 20■年■月■日作成）の治験総括報告書、海外 V110_03 試験（Day 43 CSR, 20■年■月■日作成）、V110_04 試験（Cohort 1 Day 43 CSR, 20■年■月■日作成, Cohort 2 Day 43 CSR, 20■年■月■日作成）の中間集計報告書、及び国内 V110_08 試験（Day 22 FIR, 20■年■月■日作成）、海外 V110_04 試験（FIR, 20■年■月■日作成）の中間集計の速報結果に基づいて以下に述べる。なお、本書に示した速報結果は、最終の報告書の完成までに修正される可能性がある。また、これら実施中の臨床試験の成績については、今後最新情報が得られ次第、更新する予定である。

1.2.1 免疫原性の結果

いずれの臨床試験でも、免疫原性の評価には、パンデミック時に使用されるインフルエンザワクチンが感染・発症の予防及び重症化の予防に対して有効であることの指標として設定されている EMEA の基準（EMEA/CPMP/VEG/4717/2003-Rev.1, EMEA/CHMP/VWP/263499/2006, 及び EMEA/CPMP/BWP/214/96）を評価基準として参照した。本基準を、以下に示す。

- 18～60 歳の成人では、以下の 3 つをすべて満たすこと
 - 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 つをすべて満たすこと
 - 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

なお、EMA の基準には、小児を対象とした基準値が設定されていないため、国内 V110_08 試験及び海外 V110_04 試験では、小児被験者に対して 60 歳以下の成人を対象とした基準を適用した。

国内 V110_05 試験, 国内 V110_08 試験

国内 V110_05 試験で、20~60 歳の成人（非高齢者）に本剤（3.75 µg + 半量 MF59）を 2 回接種したとき、及び国内 V110_08 試験で、6 ヶ月~19 歳の小児に本剤（3.75 µg + 半量 MF59）を 1 回接種したときの、HI 抗体価についての抗体陽転率、抗体保有率、抗体変化率を、Table 1-1 に示す。

20~60 歳の成人（非高齢者）で、本剤 1 回接種 3 週後の抗体保有率は 80.6%、2 回接種 3 週後の抗体保有率は 96.0% であり、本剤 1 回接種後から抗体陽転率、抗体保有率、抗体変化率のいずれも、EMA の基準を満たした。

6~35 ヶ月、3~8 歳、9~19 歳で、本剤 1 回接種 3 週後の抗体保有率は 50.0~64.3% であり、いずれの年齢層でも EMA の基準を満たさなかったが、抗体陽転率、抗体変化率はいずれも EMA の基準を満たした。

Table 1-1 本剤接種後の HI 抗体価についての抗体陽転率・抗体保有率・抗体変化率 (FAS 集団, 国内 V110_05 試験・国内 V110_08 試験)

試験 年齢層	V110_08 試験			V110_05 試験
	6~35 ヶ月	3~8 歳	9~19 歳	20~60 歳
1 回接種後	N = 10	N = 20	N = 28*	N = 98
抗体陽転率	50.0%	55.0%	64.3%	78.6%
抗体保有率	50.0%	55.0%	64.3%	80.6%
抗体変化率	5.23	5.73	6.78	13
2 回接種後	-	-	-	N = 99
抗体陽転率	-	-	-	94.9%
抗体保有率	-	-	-	96.0%
抗体変化率	-	-	-	33

Source: 5.3.5.1-1 Day 43 CSR Table 14.2.1.1, 14.2.1.2, 14.2.1.35.3.5.1-2 Day 22 FIR Table 14.2.1.1, 14.2.1.2, 14.2.1.3

* : FAS 集団の被験者数が解析帳票により異なっているが、その理由は現在確認中である。

抗体陽転率：治験開始時に HI 抗体価 10 未満の被験者に対しては 40 以上に、治験開始時に HI 抗体価 10 以上の被験者に対しては HI 抗体価が 4 倍以上に増加した被験者の割合。

抗体保有率：HI 抗体価が 40 以上になった被験者の割合。

抗体変化率：幾何平均 HI 抗体価の増加倍率。

EMA の評価基準（太字はこれを満たすことを示す）

60 歳以下では、以下の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

海外 V110_03 試験, 海外 V110_04 試験

海外V110_03 試験で 18～60 歳の成人及び 61 歳以上の高齢者に、海外V110_04 試験で 6 ヶ月～17 歳の小児に、本剤を 2 回接種したときの抗体陽転率、抗体保有率、抗体変化率を、Table 1-2 に示す。なお、12～35 ヶ月及び 6～11 ヶ月のコホートでは、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を評価した。

Table 1-2 本剤 2 回接種後の抗体陽転率・抗体保有率・抗体変化率（PPS 集団, 海外 V110_03 試験）（PPS 集団・FAS 集団, 海外 V110_04 試験）

試験	V110_04 試験				V110_03 試験	
	年齢層	6～11 ヶ月	12～35 ヶ月	3～8 歳	9～17 歳	18～60 歳
1 回接種後	N = 12	N = 46	N = 77	N = 76	N = 173	N = 129
抗体陽転率	42%	65%	77%	78%	73%	35%
抗体保有率	42%	65%	78%	82%	77%	44%
抗体変化率	4.12	4.65	11	12	12	3.42
2 回接種後	N = 10	N = 44	N = 77	N = 76	N = 173	N = 129
抗体陽転率	100%	95%	99%	99%	93%	69%
抗体保有率	100%	98%	99%	100%	95%	76%
抗体変化率	162	92	83	54	23	8.97

Source: 5.3.5.1-3 Day 43 CSR Table 14.2.1.1.1.1, 14.2.1.1.1.2, 14.2.1.1.2.1, 14.2.1.1.2.2, 14.2.1.1.3.1, 14.2.1.1.3.2
5.3.5.1-4 Cohort 1 Day 43 CSR Table 14.2.1.1.1.1, 14.2.1.1.2.1, 14.2.1.1.3.1, Cohort 2 Day 43 CSR Table
14.2.1.1.1.1, 14.2.1.1.2.1, 14.2.1.1.3.1, FIR () Table 14.2.1.3, 14.2.1.4, 14.2.1.5

V110_04 試験の解析対象集団は、9～17 歳及び 3～8 歳のコホートは PPS 集団、その他のコホートは FAS 集団とした。

抗体陽転率：治験開始時に HI 抗体価 10 未満の被験者に対しては 40 以上に、治験開始時に HI 抗体価 10 以上の被験者に対しては HI 抗体価が 4 倍以上に増加した被験者の割合。

抗体保有率：HI 抗体価が 40 以上になった被験者の割合。

抗体変化率：幾何平均 HI 抗体価の増加倍率。

EMA の評価基準（**太字**はこれを満たすことを示す）

60 歳以下では、以下の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 歳以上では、以下の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 倍を超える

12～35 ヶ月及び 6～11 ヶ月では、1 回接種後に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 の基準を満たし、2 回接種後には抗体陽転率、抗体保有率、抗体変化率のすべてが EMA の基準を満たした。9～17 歳及び 3～8 歳では、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 の基準を満たした。

18～60 歳の成人では、1 回接種後から抗体陽転率、抗体保有率、抗体変化率のいずれについても EMA の基準を満たした。また、61 歳以上の高齢者では、1 回接種後に抗体保有率は基準を満たさなかったが、抗体陽転率、抗体変化率が EMA の基準を満たし、2 回接種後には抗体陽転率、抗体保有率、抗体変化率のすべてが EMA の基準を満たした。

1.2.2 安全性の結果

国内 V110_05 試験

国内 V110_05 試験で、本剤 1 回接種後 7 日以内及び 2 回接種後 7 日以内にそれぞれ 76%、65% の被験者で何らかの局所及び全身反応、その他の反応（局所及び全身反応、その他の反応をまとめて「副反応」とした）がみられた。発現率は、局所反応がそれぞれ 72%、64%、全身反応がそれぞれ 26%、15%であった。局所反応で最も発現率が高かった事象は疼痛（それぞれ 68%、62%）、次いで紅斑（それぞれ 17%、14%）であり、その他の局所反応の発現率は 10%以下であった。全身反応で最も発現率が高かった事象は疲労（それぞれ 14%、10%）及び頭痛（それぞれ 14%、7%）であり、その他の全身反応の発現率は 10%以下であった。副反応のほとんどが軽度であった。

本試験で、重篤な有害事象はみられなかった。

国内 V110_08 試験

国内 V110_08 試験の 3～8 歳及び 9～19 歳のコホート（併合）で、本剤 1 回接種後 7 日以内に 82%の被験者で何らかの副反応がみられた。発現率は、局所反応が 78%、全身反応が 42%であった。局所反応で最も発現率が高かった事象は疼痛（64%）、次いで紅斑（32%）、腫脹（28%）、硬結（18%）であり、斑状出血の発現率は 10%以下であった。全身反応で最も発現率が高かった事象は頭痛（22%）、次いで疲労（16%）、倦怠感（14%）であり、その他の全身反応の発現率は 10%以下であった。6～35 ヶ月のコホートでは、10 名中 6 名（60%）に何らかの副反応がみられた。当該コホートは、調査した事象名が異なるため併合しなかった。また、被験者数が少なかったため、個別の発現率は示さなかった。2009 年 12 月 11 日までに、重篤な有害事象はインフルエンザが 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治験薬との関連は否定されている。

海外 V110_03 試験

海外 V110_03 試験で、本剤 2 回接種後 7 日以内に、成人（非高齢者）と高齢者でそれぞれ 84%、61%の被験者で何らかの副反応がみられた。発現率は、局所反応がそれぞれ 73%、44%、全身反応がそれぞれ 59%、41%であった。最も発現率が高かった事象は局所反応の疼痛（それぞれ 68%、30%）であった。副反応の重症度は、ほとんどが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 回接種 3 週間までに 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はないと判断された。

海外 V110_04 試験

海外 V110_04 試験で、9～17 歳のコホートにおける本剤 1 回接種後 7 日以内及び 2 回接種後 7 日以内の副反応の発現率は、それぞれ 79%、70%であった。また、3～8 歳のコホートではそれぞれ 56%、40%、12～35 ヶ月のコホートではそれぞれ 45%、48%、6～11 ヶ月のコホートではそれ

ぞれ 22%, 67%であった。最も発現率が高かった事象は、3 歳以上のいずれのコホートでも局所反応の疼痛であった。12~35 ヶ月のコホートでは解熱鎮痛剤の使用が 22%, 下痢が 21%, 6~11 ヶ月のコホートではワクチンの局所反応・全身反応により外出できないことが 21%と多くみられた。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。

1.2.3 結論

国内 V110_05 試験, V110_08 試験, 海外 V110_03 試験, 及び V110_04 試験の成績から, 6 ヶ月以上に対して本剤 3.75 µg + 半量 MF59 を 2 回投与することで, EMEA の基準を満たす免疫原性が得られることが示された。また, 安全性については, 副反応の多くは軽度で, 短期間で消失していた。その他本剤投与に伴う有害事象の発現率について, アジュバント非添加の 15 µg 群に比べて特徴的に多くみられたものはなかった。これらのことから, 本剤の安全性が確認された。

したがって, これらの試験成績に基づき, 本剤を投与することによりブタ由来新型インフルエンザ (A/H1N1) に対して感染防御効果及び重症化予防効果が期待できると判断した。

2 用法及び用量の案とその設定根拠

2.1 用法及び用量の案

18 歳以上 50 歳未満

0.25mL 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

0.25mL 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。

2.2 用法及び用量の案の設定根拠

用法及び用量の案は、主に海外 2 試験 (V110_03 試験, V110_04 試験), 及び国内 2 試験 (V110_05 試験, V110_08 試験) の成績に基づいて設定した。しかし, 国内 V110_05 試験を除いて, これらの臨床試験が実施中であることから, 国内 V110_05 試験 (Day 43 CSR, 20 年 月 日作成) の治験総括報告書, 海外 V110_03 試験 (Day 43 CSR, 20 年 月 日作成), V110_04 試験 (Cohort 1 Day 43 CSR, 20 年 月 日作成, Cohort 2 Day 43 CSR, 20 年 月 日作成) の中間集計報告書, 及び国内 V110_08 試験 (Day 22 FIR, 20 年 月 日作成), 海外 V110_04 試験 (FIR, 20 年 月 日作成) の中間集計の速報結果を参照した。なお, 本書に示した速報結果は, 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。

2.2.1 免疫原性の結果

国内 V110_05 試験

国内 V110_05 試験で, 20~60 歳の成人 (非高齢者) に 2 用量 (3.75 µg + 半量 MF59, 7.5 µg + 全量 MF59) のいずれかを 2 回接種したときの, HI 抗体価についての抗体陽転率, 抗体保有率, 抗体変化率を, Table 2-1 に示す。

3.75 µg + 半量 MF59 及び 7.5 µg + 全量 MF59 の 1 回接種 3 週後の抗体保有率は, それぞれ 80.6%, 91.0%, 2 回接種 3 週後の抗体保有率は, 両群とも 96.0% であった。3.75 µg + 半量 MF59 群及び 7.5 µg + 全量 MF59 群ともに, 1 回接種 3 週間から, 抗体陽転率, 抗体保有率, 抗体変化率のいずれも EMEA の基準を満たした。

Table 2-1 本剤 2 回接種後の HI 抗体価についての抗体陽転率・抗体保有率・抗体変化率 (FAS 集団, 国内 V110_05 試験)

評価項目	1 回接種後		2 回接種後	
	3.75 μ g+半量 MF59	7.5 μ g+全量 MF59	3.75 μ g+半量 MF59	7.5 μ g+全量 MF59
	N = 98	N = 100	N = 99	N = 99
抗体陽転率	78.6%	89.0%	94.9%	94.9%
抗体保有率	80.6%	91.0%	96.0%	96.0%
抗体変化率	13	19	33	36

Source: 5.3.5.1-1 Day 43 CSR Table 14.2.1.1, 14.2.1.2, 14.2.1.3

抗体陽転率：治験開始時に HI 抗体価 10 未満の被験者に対しては 40 以上に、治験開始時に HI 抗体価 10 以上の被験者に対しては HI 抗体価が 4 倍以上に増加した被験者の割合。

抗体保有率：HI 抗体価が 40 以上になった被験者の割合。

抗体変化率：幾何平均 HI 抗体価の増加倍率。

EMEA の評価基準 (太字はこれを満たすことを示す)

60 歳以下では、以下の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

また、年齢別 (50 歳未満, 50 歳以上) にサブグループ解析を実施した (Table 2-2)。その結果, 50 歳未満のサブグループでは, 3.75 μ g + 半量MF59 及び 7.5 μ g + 全量MF59 とともに抗体陽転率, 抗体変化率, 抗体保有率のいずれも EMEA の基準を満たした。50 歳以上のサブグループでは, 3.75 μ g + 半量MF59 の 1 回接種後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 EMEA の基準を満たした。2 回接種後には, すべての基準を満たした。7.5 μ g + 全量MF59 では, 1 回接種後から抗体陽転率, 抗体変化率, 抗体保有率のいずれも EMEA の基準を満たした。

Table 2-2 本剤 2 回接種後の抗体陽転率・抗体保有率・抗体変化率の年齢別（50 歳未満及び 50 歳以上）サブグループ解析（FAS 集団，国内 V110_05 試験）

評価項目	20～49 歳		50～60 歳	
	3.75 µg+ 半量 MF59	7.5 µg+ 全量 MF59	3.75 µg+ 半量 MF59	7.5 µg+ 全量 MF59
1 回接種後	N = 79	N = 84	N = 20	N = 16
抗体陽転率	82.3%	92.9%	60.0%	68.8%
抗体保有率	84.8%	94.0%	60.0%	75.0%
抗体変化率	15	22	6.28	8.92
2 回接種後	N = 78	N = 83	N = 20	N = 16
抗体陽転率	94.9%	95.2%	100%	93.8%
抗体保有率	96.2%	96.4%	100%	93.8%
抗体変化率	34	39	33	22

Source: 5.3.5.1-1 Day 43 FIR Table 14.2.1.9.3, 14.2.1.10.3, 14.2.1.11.3

抗体陽転率：治験開始時に HI 抗体価 10 未満の被験者に対しては 40 以上に，治験開始時に HI 抗体価 10 以上の被験者に対しては HI 抗体価が 4 倍以上に増加した被験者の割合。

抗体保有率：HI 抗体価が 40 以上になった被験者の割合。

抗体変化率：幾何平均 HI 抗体価の増加倍率。

EMA の評価基準（**太字**はこれを満たすことを示す）

60 歳以下では，以下の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

年齢別（51 歳未満，51 歳以上）にサブグループ解析を実施した（Table 2-3）。その結果，51 歳未満のサブグループでは，3.75 µg + 半量MF59 及び 7.5 µg + 全量MF59 とともに抗体陽転率，抗体変化率，抗体保有率のいずれもEMAの基準を満たした。51 歳以上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基準を満たさなかったが，抗体陽転率，抗体変化率はEMAの基準を満たした。2 回接種後には，すべての基準を満たした。7.5 µg + 全量MF59 では，1 回接種後から抗体陽転率，抗体変化率，抗体保有率のいずれもEMAの基準を満たした。

Table 2-3 本剤 2 回接種後の抗体陽転率・抗体保有率・抗体変化率の年齢別（51 歳未満及び 51 歳以上）サブグループ解析（FAS 集団，国内 V110_05 試験）

評価項目	20～50 歳		51～60 歳	
	3.75 µg+ 半量 MF59	7.5 µg+ 全量 MF59	3.75 µg+ 半量 MF59	7.5 µg+ 全量 MF59
1 回接種後	N = 79	N = 86	N = 20	N = 14
抗体陽転率	82.3%	93.0%	60.0%	64.3%
抗体保有率	84.8%	94.2%	60.0%	71.4%
抗体変化率	15	22	6.28	7.25
2 回接種後	N = 78	N = 85	■	N = 14
抗体陽転率	94.9%	95.3%	100%	92.9%
抗体保有率	96.2%	96.5%	100%	92.9%
抗体変化率	34	39	33	20

Source: 5.3.5.1-1 Day 43 CSR Table 14.2.1.9.3, 14.2.1.10.3, 14.2.1.11.3

抗体陽転率：治験開始時に HI 抗体価 10 未満の被験者に対しては 40 以上に，治験開始時に HI 抗体価 10 以上の被験者に対しては HI 抗体価が 4 倍以上に増加した被験者の割合。

抗体保有率：HI 抗体価が 40 以上になった被験者の割合。

抗体変化率：幾何平均 HI 抗体価の増加倍率。

EMA の評価基準（太字はこれを満たすことを示す）

60 歳以下では，以下の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

国内 V110_08 試験

国内 V110_08 試験で，6 ヶ月～19 歳の小児に 2 用量（3.75 µg + 半量 MF59，7.5 µg + 全量 MF59）のいずれかを 1 回接種したときの，HI 抗体価についての抗体陽転率，抗体保有率，抗体変化率を，Table 2-4 に示す。

3.75 µg + 半量 MF59 群では抗体保有率が EMA 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 µg + 全量 MF59 群では，3～8 歳の抗体保有率を除いて 1 回接種 3 週後の時点から EMA の基準をすべて満たしていた。

Table 2-4 本剤 1 回接種後の HI 抗体価についての抗体陽転率・抗体保有率・抗体変化率（FAS 集団，国内 V110_08 試験）

評価項目	9～19 歳		3～8 歳		6～35 ヶ月	
	3.75µg+半量 MF59	7.5µg+全量 MF59	3.75µg+半量 MF59	7.5µg+全量 MF59	3.75µg+半量 MF59	7.5µg+全量 MF59
1 回接種後	N = 28*	N = 30	N = 20	N = 20	N = 10	N = 11
抗体陽転率	64.3%	80.0%	55.0%	65.0%	50.0%	90.9%
抗体保有率	64.3%	80.0%	55.0%	65.0%	50.0%	90.9%
抗体変化率	6.78	11	5.73	9.23	5.23	18

Source: 5.3.5.1-2 Day 22 FIR Table 14.2.1.1, 14.2.1.2, 14.2.1.3

* : FAS 集団の被験者数が解析帳票により異なっているが，その理由は現在確認中である。

抗体陽転率：治験開始時に HI 抗体価 10 未満の被験者に対しては 40 以上に，治験開始時に HI 抗体価 10 以上の被験者に対しては HI 抗体価が 4 倍以上に増加した被験者の割合。

抗体保有率：HI 抗体価が 40 以上になった被験者の割合。

抗体変化率：幾何平均 HI 抗体価の増加倍率。

EMA の評価基準（**太字**はこれを満たすことを示す）

60 歳以下では，以下の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

海外 V110_03 試験

海外 V110_03 試験で，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 2 回接種したときの，抗体陽転率，抗体保有率，抗体変化率を Table 2-5 に示す。15 µg 群は，アジュバント MF59 を含まない対照群として設定した。

Table 2-5 本剤 2 回接種後の抗体陽転率・抗体保有率・抗体変化率（PPS 集団，海外 V110_03 試験）

評価項目	18～60 歳			61 歳以上	
	3.75µg+ 半量 MF59	7.5µg+ 全量 MF59	15µg	3.75µg+ 半量 MF59	7.5µg+ 全量 MF59
1 回接種後	N = 173	N = 170	N = 167	N = 129	N = 126
抗体陽転率	73%	82%	70%	35%	52%
抗体保有率	77%	83%	73%	44%	60%
抗体変化率	12	19	13	3.42	5
2 回接種後	N = 173	N = 170	N = 167	N = 129	N = 126
抗体陽転率	93%	96%	81%	69%	79%
抗体保有率	95%	97%	85%	76%	87%
抗体変化率	23	41	20	8.97	13

Source: 5.3.5.1-3 Day 43 CSR Table 14.2.1.1.1.1, 14.2.1.1.1.2, 14.2.1.1.2.1, 14.2.1.1.2.2, 14.2.1.1.3.1, 14.2.1.1.3.2

抗体陽転率：治験開始時に HI 抗体価 10 未満の被験者に対しては 40 以上に、治験開始時に HI 抗体価 10 以上の被験者に対しては HI 抗体価が 4 倍以上に増加した被験者の割合。

抗体保有率：HI 抗体価が 40 以上になった被験者の割合。

抗体変化率：幾何平均 HI 抗体価の増加倍率。

EMA の評価基準（太字はこれを満たすことを示す）

60 歳以下では、以下の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 歳以上では、以下の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 倍を超える

18～60 歳の成人（非高齢者）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 回接種後から抗体陽転率、抗体保有率、抗体変化率のいずれも、EMA の基準を満たした。61 歳以上の高齢者では、3.75 µg + 半量 MF59 及び 7.5 µg + 全量 MF59 ともに、1 回接種後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 の基準を満たした。2 回接種後には、すべての基準を満たした。

また、成人（非高齢者）のコホートで年齢別（51 歳未満，51 歳以上）にサブグループ解析を実施した（Table 2-6）。

Table 2-6 本剤 2 回接種後の抗体陽転率・抗体保有率・抗体変化率の年齢別（51 歳未満及び 51 歳以上）サブグループ解析（PPS 集団，海外 V110_03 試験）

評価項目	18～50 歳			51～60 歳		
	3.75 µg+ 半量 MF59	7.5 µg+ 全量 MF59	15 µg	3.75 µg+ 半量 MF59	7.5 µg+ 全量 MF59	15 µg
1 回接種後	N = 141	N = 156	N = 140	N = 32	N = 14	N = 27
抗体陽転率	77%	85%	74%	56%	50%	52%
抗体保有率	81%	86%	77%	63%	50%	52%
抗体変化率	13	21	16	7.84	7.02	7.59
2 回接種後	N = 141	N = 156	N = 140	N = 32	N = 14	N = 27
抗体陽転率	92%	97%	82%	97%	79%	78%
抗体保有率	94%	98%	86%	100%	86%	78%
抗体変化率	24	42	21	19	21	15

Source: 5.3.5.1-3 Day 43 CSR Table 14.2.1.6.1.1, 14.2.1.6.2.1, 14.2.1.6.3.1

抗体陽転率：治験開始時に HI 抗体価 10 未満の被験者に対しては 40 以上に、治験開始時に HI 抗体価 10 以上の被験者に対しては HI 抗体価が 4 倍以上に増加した被験者の割合。

抗体保有率：HI 抗体価が 40 以上になった被験者の割合。

抗体変化率：幾何平均 HI 抗体価の増加倍率。

EMA の評価基準（太字はこれを満たすことを示す）

60 歳以下では、以下の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

その結果、51 歳未満のサブグループでは、3.75 µg + 半量 MF59 及び 7.5 µg + 全量 MF59 とともに抗体陽転率、抗体変化率、抗体保有率のいずれも EMA の基準を満たした。51 歳以上のサブグループでは、3.75 µg + 半量 MF59 及び 7.5 µg + 全量 MF59 とともに、1 回接種後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 の基準を満たした。2 回接種後には、すべての基準を満たした。

海外 V110_04 試験

海外 V110_04 試験では、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。2009 年 12 月 28 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。12～35 ヶ月及び 6～11 ヶ月のコホートでは全被験者の 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を評価した。6 ヶ月～17 歳の小児に 3 用量 (3.75 µg + 半量 MF59, 7.5 µg + 全量 MF59, 15 µg) のいずれかを 2 回接種したときの抗体陽転率, 抗体保有率, 抗体変化率を, Table 2-7 に示す。

Table 2-7 本剤 2 回接種後の抗体陽転率・抗体保有率・抗体変化率 (PPS 集団・FAS 集団, 海外 V110_04 試験, 20 年 月 日カットオフ)

評価項目	9～17 歳		3～8 歳			12～35 ヶ月			6～11 ヶ月	
	3.75µg +半量 MF59	7.5µg +全量 MF59	3.75µg +半量 MF59	7.5µg +全量 MF59	15µg	3.75µg +半量 MF59	7.5µg +全量 MF59	15µg	3.75µg +半量 MF59	7.5µg +全量 MF59
1 回接種後	N = 76	N = 74	N = 77	N = 74	N = 39	N = 46	N = 48	N = 24	N = 12	N = 13
抗体陽転率	78%	88%	77%	80%	56%	65%	77%	29%	42%	46%
抗体保有率	82%	89%	78%	80%	56%	65%	77%	29%	42%	46%
抗体変化率	12	22	11	13	6.15	4.65	7.36	2.11	4.12	6.44
2 回接種後	N = 76	N = 74	N = 77	N = 74	N = 39	N = 44	N = 46	N = 22	N = 10	N = 12
抗体陽転率	99%	100%	99%	100%	97%	95%	100%	91%	100%	92%
抗体保有率	100%	100%	99%	100%	97%	98%	100%	91%	100%	92%
抗体変化率	54	91	83	131	27	92	155	18	162	150

Source: 5.3.5.1-4 Cohort 1 Day 43 CSR Table 14.2.1.1.1.1, 14.2.1.1.2.1, 14.2.1.1.3.1, Cohort 2 Day 43 CSR Table 14.2.1.1.1.1, 14.2.1.1.2.1, 14.2.1.1.3.1, FIR () Table 14.2.1.3, 14.2.1.4, 14.2.1.5

V110_04 試験の解析対象集団は, 9～17 歳及び 3～8 歳のコホートは PPS 集団, その他のコホートは FAS 集団とした。

抗体陽転率: 治験開始時に HI 抗体価 10 未満の被験者に対しては 40 以上に, 治験開始時に HI 抗体価 10 以上の被験者に対しては HI 抗体価が 4 倍以上に増加した被験者の割合。

抗体保有率: HI 抗体価が 40 以上になった被験者の割合。

抗体変化率: 幾何平均 HI 抗体価の増加倍率。

EMA の評価基準 (太字はこれを満たすことを示す)

60 歳以下では, 以下の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

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 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 の基準を満たし, 3.75 µg + 半量 MF59 群は 1 回接種後で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 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 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。

2.2.2 安全性の結果

国内 V110_05 試験

国内V110_05 試験で、20～60 歳の成人（非高齢者）に本剤を接種した後 7 日以内に発現した副反応をTable 2-8に示す。

1 回接種後に 3.75 µg + 半量 MF59 群の 76%，7.5 µg + 全量 MF59 群の 86%の被験者で何らかの副反応がみられた。発現率は、局所反応が各群でそれぞれ 72%，86%，全身反応がそれぞれ 26%，39%であった。局所反応で最も発現率が高かった事象は疼痛（それぞれ 68%，86%），次いで紅斑（それぞれ 17%，9%）であり，その他の局所反応の発現率はいずれの群でも 10%以下であった。全身反応で最も発現率が高かった事象は疲労（それぞれ 14%，24%），次いで頭痛（それぞれ 14%，20%）であり，その他の全身反応の発現率は 10%以下であった。

2 回接種後に 3.75 µg + 半量 MF59 群の 65%，7.5 µg + 全量 MF59 群の 80%の被験者で何らかの副反応がみられた。発現率は、局所反応が各群でそれぞれ 64%，74%，全身反応がそれぞれ 15%，28%であった。局所反応で最も発現率が高かった事象は疼痛（それぞれ 62%，74%），次いで紅斑（それぞれ 14%，5%）であり，その他の局所反応の発現率はいずれの群でも 10%以下であった。全身反応で最も発現率が高かった事象は疲労（それぞれ 10%，15%），次いで頭痛（それぞれ 7%，17%），倦怠感（それぞれ 3%，12%）であり，その他の全身反応の発現率は両群ともに 10%以下であった。

これらより，1 回接種後，2 回接種後ともに，副反応の発現率は，3.75 µg + 半量 MF59 群より 7.5 µg + 全量 MF59 群の方が高い傾向がみられた。また，両群ともに，1 回接種後より 2 回接種後の方が副反応の発現率がやや低かった。

重症度については，局所反応で 50 mm を超える紅斑が 7.5 µg + 全量 MF59 群に 1 名（1%），50 mm を超える腫脹が 7.5 µg + 全量 MF59 群に 3 名（3%），重度の疼痛が 7.5 µg + 全量 MF59 群に 1 名（1%），全身反応で重度の悪心が 3.75 µg + 半量 MF59 群に 1 名（1%），重度の悪寒，倦怠感，疲労が 7.5 µg + 全量 MF59 群に 1 名（1%）ずつ，重度の頭痛が 3.75 µg + 半量 MF59 群に 1 名（1%）と 7.5 µg + 全量 MF59 群に 2 名（2%）にみられたほかは，すべて軽度又は中等度であった[5.3.5.1-1 Day 43 CSR Table 14.3.1.1.2.1]。いずれの投与群でも，重度の副反応は少なかった。

Table 2-8 本剤接種後 7 日以内に発現した副反応 (SAF 集団, 国内 V110_05 試験)

事象名	1 回接種後		2 回接種後	
	3.75µg+半量 MF59 N=99	7.5µg+全量 MF59 N=100	3.75µg+半量 MF59 N=98	7.5µg+全量 MF59 N=99
いずれかの副反応 の発現あり	75 (76)	86 (86)	64 (65)	79 (80)
局所反応	71 (72)	86 (86)	63 (64)	73 (74)
斑状出血	8 (8)	4 (4)	3 (3)	1 (1)
紅斑	17 (17)	9 (9)	14 (14)	5 (5)
硬結	7 (7)	6 (6)	7 (7)	7 (7)
腫脹	3 (3)	5 (5)	6 (6)	6 (6)
疼痛	67 (68)	86 (86)	61 (62)	73 (74)
全身反応	26 (26)	39 (39)	15 (15)	28 (28)
悪寒	3 (3)	1 (1)	6 (6)	8 (8)
倦怠感	3 (3)	9 (9)	3 (3)	12 (12)
筋肉痛	2 (2)	2 (2)	2 (2)	7 (7)
関節痛	2 (2)	3 (3)	2 (2)	5 (5)
頭痛	14 (14)	20 (20)	7 (7)	17 (17)
発汗	4 (4)	4 (4)	2 (2)	3 (3)
疲労	14 (14)	24 (24)	10 (10)	15 (15)
悪心	4 (4)	4 (4)	2 (2)	4 (4)
発熱 (≥38°C)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	3 (3)

Source: 5.3.5.1-1 Day 43 CSR Table 14.3.1.1.1.1, 14.3.1.1.2.1

単位 : n(%)

国内V110_05 試験で、2 回接種 3 週間までにみられた副反応を除くその他の有害事象の発現率を、Table 2-9に示す。

成人（非高齢者）で、その他の有害事象の発現率は 3.75 µg + 半量 MF59 群が 19%、7.5 µg + 全量 MF59 群が 21%であり（5.3.5.1-1 Day 43 CSR Table 14.3.1.1.10），いずれの投与群も同程度であった。いずれかの投与群で 3%以上にみられた PT は、鼻咽頭炎（3.75 µg + 半量 MF59 群で 6%、7.5 µg + 全量 MF59 群で 4%）のみであった。いずれの事象も発現率が低く、治験薬の用量との間に一定の傾向はみられなかった。

治験薬との関連を否定できないその他の有害事象（副作用）の発現率は、両群ともに 5%であり、差はみられなかった。

Table 2-9 その他の有害事象の発現率 (SAF 集団, 国内 V110_05 試験)

事象名	1 回接種後		2 回接種後	
	3.75µg+半量 MF59 N=99	7.5µg+全量 MF59 N=100	3.75µg+半量 MF59 N=99	7.5µg+全量 MF59 N=100
有害事象	10 (10%)	10 (10%)	11 (11%)	15 (15%)
副作用	6 (6%)	6 (6%)	7 (7%)	6 (6%)
重篤な有害事象	0	0	0	0
中止に至った有害事象	1 (1%)	1 (1%)	0	0

Source: 5.3.5.1-1 Day 43 CSR Table 14.3.1.1.10.1, 14.3.1.1.13.1, 14.3.2.2, 14.3.2.3

死亡、及び重篤な有害事象は報告されなかった。中止に至った有害事象として、3.75 µg + 半量 MF59 群に 1 名 (過換気)、7.5 µg + 全量 MF59 群に 1 名 (蕁麻疹) が報告された。いずれも、治験責任医師により治験薬との関連を否定されなかった。

国内 V110_08 試験

国内 V110_08 試験で、3~19 歳の小児に本剤を 1 回接種した後 7 日以内に発現した副反応を Table 2-10 に示す。

3~19 歳のコホート (併合) で、1 回接種後に、3.75 µg + 半量 MF59 群で 82%、7.5 µg + 全量 MF59 群で 92% の被験者で何らかの副反応がみられた。発現率は、局所反応がそれぞれ 78%、86%、全身反応がそれぞれ 42%、43% であった。局所反応で最も発現率が高かった事象は疼痛 (それぞれ 64%、82%)、次いで紅斑 (それぞれ 32%、41%)、腫脹 (それぞれ 28%、35%)、硬結 (それぞれ 18%、24%) であり、斑状出血の発現率は 10% 以下であった。全身反応で最も発現率が高かった事象は頭痛 (いずれも 22%)、次いで疲労 (それぞれ 16%、22%)、倦怠感 (それぞれ 14%、16%)、筋肉痛 (それぞれ 8%、18%) であり、その他の全身反応の発現率は 10% 以下であった。

これらより、副反応の発現率は、3.75 µg + 半量 MF59 群より 7.5 µg + 全量 MF59 群の方が高い傾向がみられた。

重症度については、3~19 歳のコホートで、局所反応で 50 mm を超える斑状出血が 7.5 µg + 全量 MF59 群に 1 名 (2%)、50 mm を超える紅斑が 3.75 µg + 半量 MF59 群、7.5 µg + 全量 MF59 群ともに 6 名 (12%)、50 mm を超える硬結が 3.75 µg + 半量 MF59 群に 2 名 (4%)、7.5 µg + 全量 MF59 群に 1 名 (2%)、50 mm を超える腫脹が 3.75 µg + 半量 MF59 群、7.5 µg + 全量 MF59 群ともに 3 名 (6%)、全身反応で重度の悪寒が 7.5 µg + 全量 MF59 群に 2 名 (4%)、重度の倦怠感が 3.75 µg + 半量 MF59 群に 1 名 (2%)、7.5 µg + 全量 MF59 群に 2 名 (4%)、重度の頭痛が 3.75 µg + 半量 MF59 群、7.5 µg + 全量 MF59 群ともに 1 名 (2%)、重度の疲労が 7.5 µg + 全量 MF59 群に 1 名 (2%)、重度の悪心が 3.75 µg + 半量 MF59 群に 1 名 (2%) みられたほかは、すべて軽度又は中等度であった[5.3.5.1-2 Day 22 FIR Table 14.3.1.1.2.1.1]。6~35 ヶ月のコホートでは、

全身症状について重症度を評価していないが、局所反応で 50 mm を超える紅斑が 7.5 µg + 全量 MF59 群に 1 名 (9%) にみられたほかは、すべて軽度又は中等度であった[5.3.5.1-2 Day 22 FIR Table 14.3.1.1.2.1]。

Table 2-10 本剤 1 回接種後 7 日以内に発現した副反応 (SAF 集団, 国内 V110_08 試験)

事象名	3~19 歳	
	3.75µg+半量 MF59 N=50	7.5µg+全量 MF59 N=51
いずれかの副反応の発現あり	41 (82)	47 (92)
局所反応	39 (78)	44 (86)
斑状出血	3 (6)	4 (8)
紅斑	16 (32)	21 (41)
硬結	9 (18)	12 (24)
腫脹	14 (28)	18 (35)
疼痛	32 (64)	42 (82)
全身反応	21 (42)	22 (43)
悪寒	2 (4)	4 (8)
倦怠感	7 (14)	8 (16)
筋肉痛	4 (8)	9 (18)
関節痛	1 (2)	4 (8)
頭痛	11 (22)	11 (22)
発汗	1 (2)	1 (2)
疲労	8 (16)	11 (22)
悪心	1 (2)	4 (8)
発熱 (≥38°C)	4 (8)	5 (10)

Source: 5.3.5.1-2 Day 22 FIR Table 14.3.1.1.1.1.1, 14.3.1.1.2.1.1

単位 : n(%)

国内V110_08 試験で、1 回接種 3 週間までにみられた副反応を除くその他の有害事象の発現率を、Table 2-11に示す。

6 ヶ月~19 歳の全コホート併合で、その他の有害事象の発現率は 3.75 µg + 半量 MF59 群が 35%、7.5 µg + 全量 MF59 群が 40%であり、いずれの投与群も同程度であった。最も多かったものは上気道の炎症であり、3.75 µg + 半量 MF59 群で 5%、7.5 µg + 全量 MF59 群で 10%であった。次いで、鼻咽頭炎が 3.75 µg + 半量 MF59 群で 3%、7.5 µg + 全量 MF59 群で 6%であった。このほか、いずれかの群で 5%以上にみられたその他の有害事象はなかった。いずれの事象も発現率が低く、治験薬の用量との間に一定の傾向はみられなかった。

治験薬との関連を否定できないその他の有害事象 (副作用) の発現率は、3.75 µg + 半量 MF59 群で 13%、7.5 µg + 全量 MF59 群で 16%であり、大きな差はみられなかった。

Table 2-11 本剤 1 回接種後 3 週以内に発現したその他の有害事象 (SAF 集団, 国内 V110_08 試験, いずれかの群で 5%以上)

事象名	3.75 μ g + 半量 MF59 N=60	7.5 μ g + 全量 MF59 N=62
1 つ以上のその他の有害事象	21 (35)	25 (40)
鼻咽頭炎	2 (3)	4 (6)
上気道の炎症	3 (5)	6 (10)

Source: 5.3.5.1-2 Day 22 FIR Table 14.3.1.1.10.1

単位: n(%)

2009 年 12 月 11 日までに、死亡はみられていない。また、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。

その他、1 回接種 3 週間までに発現した中止に至った有害事象として、発赤 (3.75 μ g + 半量 MF59 群)、発熱、気管支炎 (いずれも 7.5 μ g + 全量 MF59 群) が各 1 名ずつ報告された。気管支炎については、治験責任医師により治験薬との関連を否定された。また、発赤及び発熱については、治験薬との関連を否定されなかったが、薬物治療により回復した。

海外 V110_03 試験

海外 V110_03 試験で、18~60 歳の成人 (非高齢者) 及び 61 歳以上の高齢者に本剤を 2 回接種したときの安全性に関する結果の概要を Table 2-12 に示す。

Table 2-12 安全性の概要 (SAF 集団, 海外 V110_03 試験)

事象名	成人 (非高齢者)			高齢者	
	3.75 μ g+ 半量 MF59	7.5 μ g+ 全量 MF59	15 μ g	3.75 μ g+ 半量 MF59	7.5 μ g+ 全量 MF59
1 回接種後	N = 185	N = 178	N = 178	N = 135	N = 132
全副反応	79	88	70	51	58
局所反応	66	79	49	32	40
全身反応	51	57	52	33	37
その他	11	11	13	4	3
2 回接種後	N = 180	N = 176	N = 174	N = 135	N = 130
全副反応	56	65	56	36	38
局所反応	47	56	41	23	30
全身反応	29	38	37	22	20
その他	8	6	10	4	4

Source: 5.3.5.1-3 Day 43 CSR Table 14.3.1.1.2.2

単位: %

成人 (非高齢者) 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 μ g + 全量 MF59 群でそれぞれ 88%, 65% であり、3.75 μ g + 半量 MF59 群 (それぞれ 79%,

56%) 及び 15 µg 群 (それぞれ 70%, 56%) より高かった。発現率はいずれの群でも局所反応の疼痛が最も高く、この発現率全体を用量間で比較すると 7.5 µg + 全量 MF59 群が 72%と最も高く、次いで 3.75 µg + 半量 MF59 群が 59%, 15 µg 群が 36%であり、アジュバント量の増加に伴って発現率が増加する傾向がみられた。また、その他の有害事象全体の発現率については、3.75 µg + 半量 MF59 群が 44%, 7.5 µg + 全量 MF59 群が 42%, 15 µg 群が 43%であり、いずれの投与群も同程度であった。

高齢者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 群でそれぞれ 58%, 38%であり、3.75 µg + 半量 MF59 群 (それぞれ 51%, 36%) より高かった。その他の有害事象全体の発現率については、3.75 µg + 半量 MF59 群で 34%, 7.5 µg + 全量 MF59 群で 23%であり、3.75 µg + 半量 MF59 群の方が高い傾向がみられた。

V110_03 試験で、重篤な有害事象は 4 名に認められたが、いずれも治験薬との関連を否定された。

海外 V110_04 試験

海外V110_04 試験で、6 ヶ月～17 歳の小児に本剤を 2 回接種したときの安全性に関する結果の概要をTable 2-13に示す。

Table 2-13 安全性の概要 (SAF 集団, 海外 V110_04 試験, 20██年██月██日カットオフ)

評価項目	9～17 歳		3～8 歳			12～35 ヶ月			6～11 ヶ月	
	3.75µg+ 半量 MF59	7.5µg+ 全量 MF59	3.75µg+ 半量 MF59	7.5µg+ 全量 MF59	15µg	3.75µg+ 半量 MF59	7.5µg+ 全量 MF59	15µg	3.75µg+ 半量 MF59	7.5µg+ 全量 MF59
1 回接種後	N=82	N=82	N=88	N=88	N=46	N=76	N=84	N=37	N=51	N=51
全副反応	65(79)	69(84)	49(56)	50(57)	25(54)	34(45)	43(51)	20(54)	11(22)	7(14)
局所反応	55(67)	66(80)	38(43)	40(45)	22(48)	14(18)	34(40)	15(41)	6(12)	5(10)
全身反応	37(45)	38(46)	23(26)	25(28)	9(20)	29(38)	25(30)	13(35)	8(16)	4(8)
その他	8(10)	8(10)	12(14)	15(17)	4(9)	11(14)	14(17)	7(19)	5(10)	2(4)
2 回接種後	N=80	N=81	N=87	N=86	N=43	N=48	N=50	N=22	N=12	N=13
全副反応	56(70)	50(62)	35(40)	44(51)	17(40)	23(48)	29(58)	12(55)	8(67)	7(54)
局所反応	46(58)	46(57)	30(34)	38(44)	9(21)	6(13)	24(48)	9(41)	3(25)	4(31)
全身反応	29(36)	25(31)	14(16)	19(22)	12(28)	17(35)	16(32)	5(23)	6(50)	6(46)
その他	7(9)	6(7)	3(3)	10(12)	3(7)	11(23)	9(18)	7(32)	1(8)	2(15)

Source: 5.3.5.1-4 Cohort 1 Day 43 CSR Table 14.3.1.1.2.2, Cohort 2 Day 43 CSR Table 14.3.1.1.2.2, FIR (███ 20██) Table 14.3.1.1.1, 14.3.1.1.1.1

単位 : %

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 群でそれぞれ 84%, 62%であり、3.75 µg + 半量 MF59 群 (それぞれ 79%, 70%) と大きく異ならなかった。また、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、3.75 µg + 半量 MF59 群でそれぞれ 56%, 40%, 7.5 µg + 全量 MF59 群でそれぞれ 57%, 51%, 15 µg 群でそれぞれ 54%, 40%であり、1 回接種後は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、7.5 µg + 全量 MF59 群でそれぞれ 45%, 44%, 3.75 µg + 半量 MF59 群でそれぞれ 43%, 34%, 15 µg 群でそれぞれ 48%, 21%であり、2 回接種後で 7.5 µg + 全量 MF59 群での発現率が他の 2 群より高い傾向がみられた。

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、3.75 µg + 半量 MF59 群でそれぞれ 45%, 48%, 7.5 µg + 全量 MF59 群でそれぞれ 51%, 58%, 15 µg 群でそれぞれ 54%, 55%であり、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、3.75 µg + 半量 MF59 群でそれぞれ 22%, 67%, 7.5 µg + 全量 MF59 群でそれぞれ 14%, 54%であり、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。

2.2.3 海外の使用状況

すでに本剤の承認を取得しているドイツ及びスイスでの用法及び用量を、Table 2-14に示す。

Table 2-14 ドイツ及びスイスにおける承認用法・用量（2009年12月16日現在）

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	3 歳未満	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	0.25 mL を 3 週間以上の間隔をあけて 2 回接種	3~40 歳	0.25 mL を 1 回接種
9~50 歳	0.25 mL 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	40 歳以上	0.25 mL を 3 週間の間隔をあけて 2 回接種
50 歳以上	0.25 mL を 3 週間以上の間隔をあけて 2 回接種		

2009 年 12 月現在、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、本剤は接種されていない。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、合計 [REDACTED] ドーズが出荷予定である。2009 年 12 月 11 日時点で [REDACTED] ドーズが出荷され、 [REDACTED] ドーズが納品されている。

2.2.4 結論

用量間で免疫原性を比較したところ、いずれの年齢層でも 3.75 µg + 半量 MF59 で 7.5 µg + 全量 MF59 よりわずかに劣るが、15 µg アジュバント非添加と同程度かそれを上回る免疫原性が得られた。一方、用量間で安全性を比較したところ、7.5 µg + 全量 MF59 の副反応発現率は、

3.75 µg + 半量 MF59 と同程度かそれより高い傾向がみられた。したがって、3.75 µg + 半量 MF59 が臨床用量として適切であると判断した。

接種対象年齢については、専門協議で、国内 V110_08 試験の成績を基に 3 歳未満の免疫原性が確認可能か疑問であるとの意見、及びドイツ政府と Novartis 社との間で供給契約は現時点で締結されておらず、承認され接種が進んでいるスイスの用法・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との意見があった。したがって、現時点では 3 歳未満への投与を推奨しないこととした。

用法については、いずれの年齢層でも 1 回接種で抗体価の明らかな上昇が認められ、2 回接種後にはさらなる抗体価の上昇がみられた。1 回接種では 50 歳以上の成人（非高齢者）、61 歳以上の高齢者、及び小児で、EMEAの基準を満たさない項目がみられたことから、これらの集団では 1 回接種より 2 回接種の方がより確実に抗体価を上昇させられることが示唆された。また、米国では、6 ヶ月以上 9 歳未満を対象に、初めてインフルエンザワクチンを接種する年、及び初年に 1 回しかワクチンを接種しなかった場合の翌年に、2 回接種が推奨されている（[Fiore et al, 2008](#)）。さらに、専門協議で、国内 V110_05 試験及び海外 V110_03 試験成績より、18 歳以上 50 歳未満では、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との意見があった。これらのことから、投与回数は、18 歳以上 50 歳未満では 1 回、18 歳未満及び 50 歳以上では、原則として 2 回接種を推奨することが適切であると判断した。

投与間隔については、国内及び海外の新型インフルエンザワクチンで一般的に 3 週間としており、本剤の臨床試験でも国内、海外ともに投与間隔を 3 週間として十分な抗体価が得られている。そこで、2 回接種の場合には少なくとも 3 週間の間隔を空けるよう推奨することとした。

以上のことから、用法・用量を以下のとおり設定した。

【用法及び用量（案）】

18 歳以上 50 歳未満

0.25mL 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

0.25mL を少なくとも 3 週間の間隔において筋肉内に 2 回注射する。

3 参考文献

Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. (2008) Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*; 57 (RR07): 1-60.

1.8.3 接種上の注意の案及びその設定根拠

目 次

目 次	2
1 接種不適合者欄	3
1.1 接種不適合者の案	3
1.2 接種不適合者の案の設定根拠	3
2 効能又は効果に関連する接種上の注意欄	3
3 用法及び用量に関連する接種上の注意欄	3
3.1 用法及び用量に関連する接種上の注意の案	3
3.2 用法及び用量に関連する接種上の注意の案の設定根拠	3
4 接種要注意者欄	4
4.1 接種要注意者の案	4
4.2 接種要注意者の案の設定根拠	4
5 重要な基本的注意欄	4
5.1 重要な基本的注意の案	4
5.2 重要な基本的注意の案の設定根拠	4
6 相互作用欄	5
6.1 相互作用の案	5
6.2 相互作用の案の設定根拠	5
7 副反応欄	5
7.1 副反応の案	5
7.2 副反応の案の設定根拠	6
8 高齢者への接種欄	6
8.1 高齢者への接種の案	6
8.2 高齢者への接種の案の設定根拠	7
9 妊婦，産婦，授乳婦等への接種欄	7
9.1 妊婦，産婦，授乳婦等への接種の案	7
9.2 妊婦，産婦，授乳婦等への接種の案の設定根拠	7
10 小児等への接種欄	7
10.1 小児等への接種の案	7
10.2 小児等への接種の案の設定根拠	7
11 接種時の注意欄	7
11.1 接種時の注意の案	7
11.2 接種時の注意の案の設定根拠	8
12 参考文献	8

1 接種不適合者欄

1.1 接種不適合者の案

【接種不適合者（予防接種を受けることが適当でない者）】

被接種者が以下に該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

1. 明らかな発熱を呈している者
2. 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
3. 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
4. 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

(赤枠)

1.2 接種不適合者の案の設定根拠

インフルエンザ予防接種ガイドライン及び受託医療機関における新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン接種実施要領に基づき設定した。

2 効能又は効果に関連する接種上の注意欄

該当なし。

3 用法及び用量に関連する接種上の注意欄

3.1 用法及び用量に関連する接種上の注意の案

- (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。

3.2 用法及び用量に関連する接種上の注意の案の設定根拠

- (1) 本剤の臨床試験は、国内外ともにすべて筋肉内接種で実施しており、本剤を静脈内又は皮下に接種した経験はない。さらに、本剤はアジュバント MF59 を含有しており、米国小児科学会の勧告に基づくマニュアルでは、アジュバントを含む大部分のワクチンは、皮下及び皮内への接種では局所刺激、硬結、皮膚の脱色、炎症、及び肉芽腫を起こすことがあるため、筋肉内に接種すべきであるとされている（Colorado Department of Public Health and Environment 2009）。したがって、本剤の投与経路は筋肉内のみとし、静脈内又は皮下への接種は禁止すべきであると判断し、設定した。
- (2) 本剤と他のワクチン製剤との併用に関する安全性情報は得られていない。しかしながら、本剤と他のワクチンを同時接種する場合には、副反応の発現が強まる可能性が高くなることが推定されるため設定した。

4 接種要注意事項欄

4.1 接種要注意事項の案

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

- (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (3) 過去に痙攣の既往のある者
- (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (5) 気管支喘息のある者

4.2 接種要注意事項の案の設定根拠

インフルエンザ予防接種ガイドライン及び受託医療機関における新型インフルエンザ(A/H1N1) ワクチン接種実施要領に基づき設定した。

5 重要な基本的注意欄

5.1 重要な基本的注意の案

- (1) 本剤は、「**予防接種実施規則**」及び「**受託医療機関における新型インフルエンザ(A/H1N1) ワクチン接種実施要領**」に準拠して使用すること。
- (2) 被接種者について、**接種前に必ず問診、検温及び診察**（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- (3) 本剤は添加物としてチメロサル（水銀化合物）を含有している。チメロサル含有製剤の投与（接種）により、過敏症（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。
- (4) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の**健康監視**に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の**異常な症状**を呈した場合には、速やかに**医師の診察**を受けるよう事前に知らせること。
- (5) 過去に抗生物質等の筋肉内注射により、筋拘縮症が発現したとの事例が報告されているので、投与に際しては、接種時の注意を守り、十分に注意すること（「8.接種時の注意」の項参照）。

5.2 重要な基本的注意の案の設定根拠

(1)から(4)については、受託医療機関における新型インフルエンザ(A/H1N1) ワクチン接種実施要領に基づき、予防接種の際に留意すべき事項について設定した。(5)については、本剤は筋肉内に接種するため、過去の事例に基づいて設定した。

6 相互作用欄

6.1 相互作用の案

併用注意（併用に注意すること）

免疫抑制剤との関係：免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

6.2 相互作用の案の設定根拠

免疫機能が低下している場合には、本剤の効果が得られないおそれがあるため設定した。

7 副反応欄

7.1 副反応の案

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。

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。

6 ヶ月から 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。

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）

（1）重大な副反応

- 1) **ショック、アナフィラキシー様症状**（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。
- 2) **急性散在性脳脊髄炎（ADEM）**（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。
- 3) **ギラン・バレー症候群等の神経障害**（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。

CTD 1.8.3 接種上の注意の案及びその設定根拠

- 4) **痙攣**（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。
- 5) **血管炎**（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。
- 6) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑**（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。
- 7) **肝機能障害、黄疸**（頻度不明）：AST(GOT), ALT(GPT), γ -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。
- 8) **喘息発作**（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。

(2) その他の副反応

	頻度不明	5%以上	1%～5%未満
局所症状 (注射部位) ^{注)}	—	疼痛, 発赤, 硬結, 斑状出血, 腫脹	—
過敏症	全身性皮膚反応, 眼部腫脹	—	蕁麻疹, そう痒感
全身症状 ^{注)}	—	疲労, 頭痛, けん怠感, 発汗, 悪心, 戦慄	発熱
精神神経系	神経痛, 感覚異常, 神経炎, 脳脊髄炎	—	—
血液	一過性血小板減少症	—	—
筋・骨格系	—	関節痛, 筋肉痛	—

注) これらの反応は、通常、2～3 日中に消失する。

7.2 副反応の案の設定根拠

現在、本剤の臨床試験を実施中のため、現在までに得られている副反応情報及び本剤と同等の組成をもつワクチンの副反応情報に加え、国産の A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株) の添付文書に記載されている副反応情報に基づき記載した。今後、情報の更新を行う予定である。

8 高齢者への接種欄

8.1 高齢者への接種の案

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種にあたっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

8.2 高齢者への接種の案の設定根拠

一般に高齢者では腎機能、肝機能などの生理機能が低下していることから、高齢者へ投与する場合の一般的な注意として、慎重に投与するよう、設定した。

9 妊婦、産婦、授乳婦等への接種欄

9.1 妊婦、産婦、授乳婦等への接種の案

妊娠中の接種に関する安全性は確立していない（使用経験がない）ので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

9.2 妊婦、産婦、授乳婦等への接種の案の設定根拠

妊婦を対象とした臨床試験を実施しておらず、本剤の安全性は確認されていない。したがって、本剤を投与する際には、リスクとベネフィットを十分考慮する必要があると考え、設定した。

10 小児等への接種欄

10.1 小児等への接種の案

低出生体重児、新生児、乳児又は3歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が限られており、特に、低出生体重児、新生児又は6ヵ月未満の乳児では使用経験がない）。

10.2 小児等への接種の案の設定根拠

現在、国内では6ヵ月から19歳を対象（V110_08試験）、海外では6ヵ月から17歳を対象（V110_04試験）とした臨床試験を実施中である。現時点では、国内V110_08試験の最終結果は得られておらず、本項は、国内V110_08試験および海外V110_04試験の中間集計の速報に基づいて記載しているため、今後最新情報が得られ次第、更新する予定である。

11 接種時の注意欄

11.1 接種時の注意の案

(1) 接種時

- 1) 本剤1バイアルには17回接種分が含まれる。
- 2) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用いる。
- 3) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作にあたっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 4) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

- 5) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて接種すること。
 - 6) 注射部位をもまないように被接種者に指示すること。
 - 7) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。
- (2) 配合禁忌
- 本剤を他の医薬品と混合しないこと（配合変化試験は実施していない）。
- (3) 接種部位
- 接種部位は、通常、三角筋とし、接種前にアルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

11.2 接種時の注意の案の設定根拠

本剤が適切に接種されるよう Summary of Product Characteristics の 6.6 Special precautions for disposal and other handling 及び受託医療機関における新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチン接種実施要領に準拠の上、治験時に設定した接種方法に基づき記載した。また、本剤はマルチドーズバイアルであるため、1 バイアルで採取可能な接種回数を明記した。

12 参考文献

[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/immunmanual.html> (Accessed 18 Oct 2009)

1.9 一般的名称に係る文書

本剤の一般的名称は以下のとおり。

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)

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名						
構造式						
効能・効果	新型インフルエンザ (H1N1) の予防					
用法・用量	0.25 mL を筋肉内に、1 回又はおよそ 3 週間の間隔をおいて 2 回注射する。ただし、6 ヶ月から 9 歳未満及び 50 歳を超える者には、原則として 2 回注射する。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	市販名：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 原体：新型インフルエンザウイルス A/カリフォルニア/07/09 (H1N1) 様株の表面抗原 製剤：0.25 mL あたり新型インフルエンザウイルス A/カリフォルニア/07/09 (H1N1) 様株の表面抗原をヘマグルチニンとして 3.75 µg 含有し、MF59 (アジュバント) を添加した懸濁液					
毒性	単回投与毒性試験 (HA 含量 (相当値) として 0.5 mL あたり 15 µg の FCC* H1N1/MF59 製剤における異常毒性試験の成績)					
	動物種 動物数/群	投与期間	投与経路	投与量 (mL/動物)	概略の致死量 (mL/動物)	主な所見
	マウス 5/群	単回	腹腔内	0.5	> 0.5	特記すべき所見なし
	モルモット 2/群	単回	腹腔内	0.5	> 0.5	特記すべき所見なし
毒性	反復投与毒性試験 本剤を用いた反復投与毒性試験は実施していない。安全性評価には関連する FCC* H5N1 ワクチン (HA 含量 (相当値) として 0.5 mL あたり 15 µg の FCC* H5N1/MF59+Thiomersal 製剤) における反復投与毒性試験の成績を使用した。					
	動物種 性別/数/群	投与期間	投与経路	投与量 (mL/動物)	無毒性量 (mL/動物)	主な所見
ウサギ 雄 8・雌 8/群	2 週間隔で 3 回	筋肉内	0.5	0.5	FCC* H5N1 ワクチン投与に起因した全身性及び投与部位局所の毒性を示唆する結果は認められなかった	
* FCC: インフルエンザ感染細胞培養由来 (Flu cell culture-derived)						

CTD 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

副作用 (副反応)	<p>成人を対象とした国内臨床試験 (V110_05 試験) のワクチン 1 回接種 3 週間後の中間集計より、本剤 1 回接種後 7 日以内に発現した副反応を以下に示す。</p> <table border="1" data-bbox="432 353 1358 1055"> <thead> <tr> <th>事象名</th> <th>3.75μg+半量 MF59 N=99</th> <th>7.5μg+全量 MF59 N=100</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>いずれかの副反応の発現あり</td> <td>75 (75.8)</td> <td>86 (86.0)</td> </tr> <tr> <td>局所反応</td> <td>71 (71.7)</td> <td>86 (86.0)</td> </tr> <tr> <td> 斑状出血</td> <td>8 (8.1)</td> <td>4 (4.0)</td> </tr> <tr> <td> 紅斑</td> <td>17 (17.2)</td> <td>9 (9.0)</td> </tr> <tr> <td> 硬結</td> <td>7 (7.1)</td> <td>6 (6.0)</td> </tr> <tr> <td> 腫脹</td> <td>3 (3.0)</td> <td>5 (5.0)</td> </tr> <tr> <td> 疼痛</td> <td>67 (67.7)</td> <td>86 (86.0)</td> </tr> <tr> <td>全身反応</td> <td>26 (26.3)</td> <td>39 (39.0)</td> </tr> <tr> <td> 悪寒</td> <td>3 (3.0)</td> <td>1 (1.0)</td> </tr> <tr> <td> 倦怠感</td> <td>3 (3.0)</td> <td>9 (9.0)</td> </tr> <tr> <td> 筋肉痛</td> <td>2 (2.0)</td> <td>2 (2.0)</td> </tr> <tr> <td> 関節痛</td> <td>2 (2.0)</td> <td>3 (3.0)</td> </tr> <tr> <td> 頭痛</td> <td>14 (14.1)</td> <td>20 (20.0)</td> </tr> <tr> <td> 発汗</td> <td>4 (4.0)</td> <td>4 (4.0)</td> </tr> <tr> <td> 疲労</td> <td>14 (14.1)</td> <td>24 (24.0)</td> </tr> <tr> <td> 悪心</td> <td>4 (4.0)</td> <td>4 (4.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>単位：n(%)</p>	事象名	3.75 μ g+半量 MF59 N=99	7.5 μ g+全量 MF59 N=100	いずれかの副反応の発現あり	75 (75.8)	86 (86.0)	局所反応	71 (71.7)	86 (86.0)	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)	全身反応	26 (26.3)	39 (39.0)	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)
事象名	3.75 μ g+半量 MF59 N=99	7.5 μ g+全量 MF59 N=100																																																		
いずれかの副反応の発現あり	75 (75.8)	86 (86.0)																																																		
局所反応	71 (71.7)	86 (86.0)																																																		
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)																																																		
全身反応	26 (26.3)	39 (39.0)																																																		
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)																																																		
会社	ノバルティス ファーマ株式会社 製剤：製造販売（輸入）																																																			

1.12 添付資料一覽

第 3 部

表 題	添付資料番号	巻番号
3.1 第 3 部 (モジュール 3) 目次	3.1	3
3.2 データ又は報告書	3.2	3
3.2.S Drug Substance	3.2.S	3
3.2.S.1 General Information	3.2.S.1	3
3.2.S.1.1 Nomenclature	3.2.S.1.1	3
3.2.S.1.2 Structure	3.2.S.1.2	3
3.2.S.1.3 General Properties	3.2.S.1.3	3
3.2.S.2 Manufacture	3.2.S.2	3
3.2.S.2.1 Manufacturer(s)	3.2.S.2.1	3
3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls	3.2.S.2.2	3
3.2.S.2.3 Control of materials	3.2.S.2.3	3
3.2.S.2.4 Control of critical steps and intermediates	3.2.S.2.4-1	3
3.2.S.2.5 Process validation and /or evaluation	3.2.S.2.5	3
3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development	3.2.S.2.6	3
3.2.S.3 Characterization	3.2.S.3	3
3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics	3.2.S.3.1	3
3.2.S.3.2 Impurities	3.2.S.3.2	3
3.2.S.4 Control of Drug Substance	3.2.S.4	3
3.2.S.4.1 Specifications of the monovalent bulk ()	3.2.S.4.1	3
3.2.S.4.2 Analytical Procedures	3.2.S.4.2	3
3.2.S.4.3 Validation of analytical procedures	3.2.S.4.3	3
3.2.S.4.4 Batch Analyses	3.2.S.4.4	3
3.2.S.4.5 Justification of Specifications	3.2.S.4.5	3
3.2.S.5 Reference Standards or Materials	3.2.S.5	3
3.2.S.6 Container Closure System	3.2.S.6-1	3
3.2.S.7 Stability	3.2.S.7	3
3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions	3.2.S.7.1	3
3.2.S.7.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	3.2.S.7.2	3
3.2.S.7.3 Stability Data	3.2.S.7.3	3
3.2.P Drug Product	3.2.P	3
3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product	3.2.P.1	3
3.2.P.2 Pharmaceutical Development	3.2.P.2	3
3.2.P.2.1 Components of the Drug Product	3.2.P.2.1	3
3.2.P.2.2 Drug Product	3.2.P.2.2	3
3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development	3.2.P.2.3	3
3.2.P.2.4 Container Closure System	3.2.P.2.4	3
3.2.P.2.5 Microbiological Attributes	3.2.P.2.5	3
3.2.P.2.6 Compatibility	3.2.P.2.6	3
3.2.P.3 Manufacture	3.2.P.3	3
3.2.P.3.1 Manufacturer(s)	3.2.P.3.1	3
3.2.P.3.2 Batch formula	3.2.P.3.2	3
3.2.P.3.3 Description of manufacturing process and process controls	3.2.P.3.3	3

表 題	添付資料番号	巻番号
3.2.P.3.4 Control of critical steps and intermediates	3.2.P.3.4	3
3.2.P.3.5 Process validation and/or evaluation	3.2.P.3.5	3
3.2.P.4 Control of excipients	3.2.P.4	3
3.2.P.4.1 Specifications	3.2.P.4.1	3
3.2.P.4.2 Analytical procedures	3.2.P.4.2	3
3.2.P.4.3 Validation of analytical procedures	3.2.P.4.3	3
3.2.P.4.4 Justification of specifications	3.2.P.4.4	3
3.2.P.4.5 Excipients of human or animal origin	3.2.P.4.5	3
3.2.P.4.6 Novel Excipients	3.2.P.4.6	3
3.2.P.5 Control of Drug Product	3.2.P.5	3
3.2.P.5.1 Specifications ()	3.2.P.5.1	3
3.2.P.5.2 Analytical procedures	3.2.P.5.2	3
3.2.P.5.3 Validation of analytical procedures	3.2.P.5.3	3
3.2.P.5.4 Batch analyses	3.2.P.5.4	3
3.2.P.5.5 Characterization of impurities	3.2.P.5.5	3
3.2.P.5.6 Justification of Specifications	3.2.P.5.6	3
3.2.P.6 Reference Standards or Materials	3.2.P.6	3
3.2.P.7 Container Closure System	3.2.P.7	3
3.2.P.8 Stability	3.2.P.8	3
3.2.A Appendices	3.2.A	4
3.2.A.1 Facilities and Equipment	3.2.A.1	4
3.2.A.2 Adventitious Agents	3.2.A.2	4
3.2.R Regional Information	3.2.R	4
3.2.R Regional Information	3.2.R-1	4
Batch analyses for Japanese clinical trial	3.2.R-2	4
3.3 参考文献	3.3	4
該当資料なし	—	—

第 4 部

表 題	添付資料番号	巻番号
4.1 第 4 部 (モジュール 4) 目次	4.1	5
4.2 試験報告書	4.2	5
4.2.1 薬理試験	4.2.1	5
4.2.1.1 効力を裏付ける試験	4.2.1.1	5
Immunogenicity Testing of Influenza Antigens in Mice Study KOE090697	4.2.1.1-1 評価資料	5
Immunogenicity Testing of Influenza Antigens in Mice Study KOE050601	4.2.1.1-2 評価資料	5
Immunogenicity Testing of Influenza Antigens in Mice Study KOE090702	4.2.1.1-3 評価資料	5
Preclinical Immunogenicity Experiments with Influenza Vaccines and MF59 Immune Responses in Young versus Old Mice Studies 94-0184 & 93-847	4.2.1.1-4 評価資料	5
Preclinical Immunogenicity Experiments with Biocine Influenza Vaccine with and without MF59-0 Studies 94-0307, 94-0214, 94-0215	4.2.1.1-5 評価資料	5
Potency study of the MF59 adjuvant for influenza trivalent subunit vaccine in Balb/c female mice of 8 weeks and 18 month of age Study MF-1/MF-2, 2003/04	4.2.1.1-6 評価資料	5
NIH Mouse Study - Immunogenicity, Challenge, and Viral Titers	4.2.1.1-7 評価資料	5
Determining the efficacy of an Influenza vaccine in the ferret experimental challenge model Study no. CBI-PCS-007	4.2.1.1-8 評価資料	5
Evaluation of the Protective and Cross-Protective Efficacy of Aflunov Turkey and Aflunov Vietnam Vaccines in Ferrets Challenged with HPAI Study no. 765-N106857	4.2.1.1-9 評価資料	5
Evaluation of the Protective Efficacy of Fluad H5N1 Vaccine in Ferrets Challenged with HPAI Study no. 673-N106850	4.2.1.1-10 評価資料	5
A study to determine the efficacy of an H5N1 Influenza vaccine adjuvanted with MF59 in the ferret experimental challenge model Study no. CBI-PCS-008	4.2.1.1-11 評価資料	5
A study to determine the efficacy of an H5N1 Influenza vaccine adjuvanted with MF59 in the ferret experimental challenge model Study no. CBI-PCS-008 Report Amendment	4.2.1.1-12 評価資料	5
A study to determine the neutralising antibody and HA specific antibody activity of ferret serum samples against Influenza A NIBRG-23 [H5N1] virus. Study no. CBI-PCS-008	4.2.1.1-13 評価資料	5

表 題	添付資料番号	巻番号
4.2.1.2 副次的薬理試験	4.2.1.2	5
該当資料なし	—	—
4.2.1.3 安全性薬理試験	4.2.1.3	5
BIOCINE™ herpes simplex virus type 2 (HSV gD2) vaccine intramuscular tolerability study in dogs Study no. 89-6193	4.2.1.3-1 評価資料	5
BIOCINE™ ENV 2-3 vaccine II with MTP-PE adjuvant emulsion (CGP 19 835A) comparative intramuscular tolerability study in beagle dogs Study no. 90-6231	4.2.1.3-2 評価資料	5
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験	4.2.1.4	5
該当資料なし	—	—
4.2.2 薬物動態試験	4.2.2	5
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書	4.2.2.1	5
Qualification of the Rabbit Hemagglutination Inhibition (HAI) Assay	4.2.2.1-1 評価資料	5
4.2.2.2 吸収	4.2.2.2	5
該当資料なし	—	—
4.2.2.3 分布	4.2.2.3	5
該当資料なし	—	—
4.2.2.4 代謝	4.2.2.4	5
該当資料なし	—	—
4.2.2.5 排泄	4.2.2.5	5
該当資料なし	—	—
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）	4.2.2.6	5
該当資料なし	—	—
4.2.2.7 その他の薬物動態試験	4.2.2.7	5
該当資料なし	—	—
4.2.3 毒性試験	4.2.3	5
4.2.3.1 単回投与毒性試験	4.2.3.1	5
該当資料なし	—	—
4.2.3.2 反復投与毒性試験	4.2.3.2	5
6-Week vaccine toxicity study with H5N1 FCC + MF59 + Thiomersal vaccine by 3 intramuscular injections in New Zealand White Rabbits Study no. 466122	4.2.3.2-1 評価資料	5
Two Dose Intramuscular Toxicity Study of Influenza Vaccine Formulations in New Zealand White Rabbits Study no. 191-44	4.2.3.2-2 評価資料	5
Rabbit Immunogenicity Data: Two Dose Intramuscular Toxicity Study of Influenza Vaccine Formulations in New Zealand White Rabbits Study no. 191-44	4.2.3.2-3 評価資料	5
4.2.3.3 遺伝毒性試験	4.2.3.3	6
4.2.3.3.1 <i>In Vitro</i> 試験	4.2.3.3.1	6
該当資料なし	—	—

表 題	添付資料番号	巻番号	
4.2.3.3.2 <i>In Vivo</i> 試験	4.2.3.3.2	6	
該当資料なし	—	—	
4.2.3.4 がん原性試験	4.2.3.4	6	
該当資料なし	—	—	
4.2.3.5 生殖発生毒性試験	4.2.3.5	6	
Intramuscular Reproductive and Developmental Toxicity Study of FCC Vaccine in Rabbits, Including a Postnatal Evaluation Study no. UBA00037	4.2.3.5-1 評価資料	6	
Intramuscular Reproductive and Developmental Toxicity Study of Flud H5N1 in Rabbits, Including a Postnatal Evaluation Study no. UBA00021	4.2.3.5-2 評価資料	6	
4.2.3.6 局所刺激性試験	4.2.3.6	6	
該当資料なし	—	—	
4.2.3.7 その他の毒性試験	4.2.3.7	6	
4-week vaccine toxicity study with Flud [®] , Flud High B, and Flud High H3+IC31 [®] Influenza vaccine formulations by three intramuscular injections in New Zealand White Rabbits followed by a 2-week recovery period Study no. 488182	4.2.3.7-1 評価資料	6	
AGRIPPAL S1 and AGRIPPAL S1 + MF59, 30-day subacute toxicity study in rabbits by intramuscular route Study no. 940292	4.2.3.7-2 評価資料	6	
BIOCINE [®] FLU/MF59C.1, Magnusson-Kligman maximisation test in guinea pigs Study no. 14430	4.2.3.7-3 評価資料	6	
4.2.3.7.7 その他の試験	4.2.3.7.7	6	
Tumorigenicity/oncogenicity studies			
Custom <i>in vivo</i> Tumorigenicity Assay of The Sponsor's intact MDCK Cells using Adult Nude Mice. Study no. 48329	Optaful CTD4.2.3.7.7-1	4.2.3.7.7-1 評価資料	6
Custom <i>in vivo</i> Oncogenicity Assay of the Sponsor's MDCK Cell free Lysate and BPL Treated MDCK Cell Lysate using New Born Nude Mice less than four days old. Study no. 48330	Optaful CTD4.2.3.7.7-2	4.2.3.7.7-2 評価資料	6
Custom <i>in vivo</i> Oncogenicity Assay of the Sponsor's MDCK Cell free Lysate and BPL Treated MDCK Cell Lysate using New Born Rats Less Than Four Days Old. Study no. 48332	Optaful CTD4.2.3.7.7-3	4.2.3.7.7-3 評価資料	6
Custom <i>in vivo</i> Oncogenicity Assay of the Sponsor's MDCK Cell free Lysate and BPL Treated MDCK Cell Lysate using New Born Hamsters less than four days old. Study no. 48331	Optaful CTD4.2.3.7.7-4	4.2.3.7.7-4 評価資料	6
Custom <i>in vivo</i> Oncogenicity Assay of the Sponsor's MDCK Cell DNA using New Born Nude Mice less than four days old. Study no. 48333	Optaful CTD4.2.3.7.7-5	4.2.3.7.7-5 評価資料	6

表 題		添付資料番号	巻番号
Custom <i>in vivo</i> Oncogenicity Assay of the Sponsor's MDCK Cell DNA using New Born Rats less than four days old. Study no. 48335	Optaful CTD4.2.3.7.7-6	4.2.3.7.7-6 評価資料	7
Custom <i>in vivo</i> Oncogenicity Assay of the Sponsor's MDCK Cell DNA using New Born Hamsters less than four days old. Study no. 48334	Optaful CTD4.2.3.7.7-7	4.2.3.7.7-7 評価資料	7
Tumorigenicity/oncogenicity studies - Supportive studies			
MDCK Cells Test For Tumorigenicity Study no. B012888/02	Optaful CTD4.2.3.7.7-8	4.2.3.7.7-8 評価資料	7
Evaluation of Tumor Formation in Nude (Nu/Nu) Athymic Mice following Subcutaneous Inoculation of Cell Suspension Study no. B96YG21.001	Optaful CTD4.2.3.7.7-9	4.2.3.7.7-9 評価資料	7
MF59 studies			
CGP 19 835 A in BIOCINE® MF59 Emulsion 14-day Intramuscular Toxicity Study in Rabbits Study No. 90-6081		4.2.3.7.7-10 評価資料	7
MF59W.1: Bacterial Reverse Mutation Assay Study no. G96AQ62.502		4.2.3.7.7-11 評価資料	7
MF59C.1: Bacterial Reverse Mutation Assay Study no. G96AQ61.502		4.2.3.7.7-12 評価資料	7
MF59C.1: Micronucleus Cytogenetic Assay in Mice Study no. G96AQ61.122		4.2.3.7.7-13 評価資料	7
MF59W.1: Micronucleus Cytogenetic Assay in Mice Study no. G96AQ62.122		4.2.3.7.7-14 評価資料	7
BIOCINE® MF59C.1 and BIOCINE® MF59W.1: Magnusson-Kligman Maximisation Test in Guinea Pigs Project no. 564278		4.2.3.7.7-15 評価資料	7
Developmental Toxicity (Embryo-Fetal Toxicity and Teratogenic Potential) Study of a Vaccine (Antigen and Adjuvant Components) Administered Intramuscularly to CrI:CD®BR VAF/Plus® Female Rats Study no. 1303-002		4.2.3.7.7-16 評価資料	7
Consultant's Report Developmental Toxicity (Embryo-Fetal Toxicity and Teratogenic Potential) Study of a Vaccine (Antigen and Adjuvant Components) Administered Intramuscularly to CrI:CD®BR VAF/Plus® Female Rats Study no. 1303-002		4.2.3.7.7-17 評価資料	7
Developmental Toxicity (Embryo-Fetal Toxicity and Teratogenic Potential) Study of Vaccine (Antigen and Adjuvant Components) Administered Intramuscularly to New Zealand White Rabbits Study no. 1303-001		4.2.3.7.7-18 評価資料	7
Nonpivotal MF59 Studies			
Single Dose Intramuscular Toxicity Study of Rabies Vaccine Formulations in New Zealand White Rabbits Study no. 501464	MF59 DMF 4.2.3.1	4.2.3.7.7-19 評価資料	7

表 題		添付資料番号	卷番号
A Single Dose Safety and Tolerability Study of Recombinant HCV Proteins and MF59 in Rabbits with a 15-Day Recovery Period Study no. 00-2672	MF59 DMF 4.2.3.1	4.2.3.7.7-20 評価資料	8
Comparative Intramuscular Tolerability Study in Rabbits Study no. 89-6280	MF59 DMF 4.2.3.6	4.2.3.7.7-21 評価資料	8
14-Day Intramuscular Toxicity Study of Connaught Fluzone®/MF59 Vaccine in Rabbits Study no. CHV 2777-102	MF59 DMF 4.2.3.2	4.2.3.7.7-22 評価資料	8
Intramuscular tolerability study in rabbits Study no. 89-6192	MF59 DMF 4.2.3.2	4.2.3.7.7-23 評価資料	8
Comparative Intramuscular Tolerability Study in Rabbits Study no. 90-6230	MF59 DMF 4.2.3.6	4.2.3.7.7-24 評価資料	8
28-Day Intramuscular Toxicity Study of CMV gB antigen in Rabbits Study no. 2670-101	MF59 DMF 4.2.3.2	4.2.3.7.7-25 評価資料	8
Subchronic Intramuscular Toxicity Study of Biocine® HPV-6 Vaccines in Rabbits (HPV-6 E7, HPV-6 L1 Antigens and MF59C.1 Adjuvant) Study no. 759-002	MF59 DMF 4.2.3.2	4.2.3.7.7-26 評価資料	8
Hepa Bio Vax B 6-Week Subacute Toxicity Study in Rabbits by Intramuscular Route Study no. 950031	MF59 DMF 4.2.3.2	4.2.3.7.7-27 評価資料	8
Subchronic Intramuscular Toxicity Study of Biocine® HIVp24 Vaccine in Rabbits Study no. 656583	MF59 DMF 4.2.3.2	4.2.3.7.7-28 評価資料	9
Intramuscular Toxicity and Local Tolerability Study of Rabies Vaccine Formulations in New Zealand White Rabbits Study no. 501438	MF59 DMF 4.2.3.2	4.2.3.7.7-29 評価資料	9
A Multiple Dose Safety and Tolerability Study of Recombinant HCV Proteins and MF59 in Rabbits with a 14-Day Recovery Period Study no. 00-2673	MF59 DMF 4.2.3.2	4.2.3.7.7-30 評価資料	9
8-Month Intramuscular Toxicity Study of BIOCINE® HIV gp120 antigen and BIOCINE® HIV Env 2-3 antigen in Rabbits Study no. HWA 2670-100	MF59 DMF 4.2.3.2	4.2.3.7.7-31 評価資料	10
Comparative Intramuscular Tolerability Study in Beagle Dogs Report no. 89-6281	MF59 DMF 4.2.3.6	4.2.3.7.7-32 評価資料	10
Intramuscular Tolerability Study in Dogs Report no. 89-6193		4.2.1.3-1 参照	5
Comparative Intramuscular Tolerability in Beagle Dogs Study no. 90-6231		4.2.1.3-2 参照	5
MF59 supportive studies			
Immunogenicity Study of a Vaccine (Antigen and Adjuvant Components) in Rabbits Study no. 1303-003	MF59 DMF 4.2.3.7.7	4.2.3.7.7-33 参考資料	10

表 題		添付資料番号	卷番号
Intramuscular Dosage-Range Developmental Toxicity Study of Biocine [®] Vaccine (HSV gD2 and gB2dTM Antigens) in Rabbits Study no. 1303-004P	MF59 DMF 4.2.3.7.7	4.2.3.7.7-34 参考資料	10
A 10-Week Intramuscular Vaccine Safety Study in New Zealand White Rabbits with HCVE ₁ E ₂ Antigen, CpG and MF59 Adjuvant Study no. 500757	MF59 DMF 4.2.3.7.7	4.2.3.7.7-35 参考資料	10
Intramuscular Toxicity Study of HCV (E2+Core) Vaccine in Rabbits Study no. 3-K84	MF59 DMF 4.2.3.7.7	4.2.3.7.7-36 参考資料	11
Intramuscular Toxicity Study in Rabbits with HCV E2 Vaccine Study no. N002833A	MF59 DMF 4.2.3.7.7	4.2.3.7.7-37 参考資料	11
Subchronic Intramuscular Toxicity Study of BIOCINE [®] HIV Thai E gp120/SF2 gp120 Vaccine in Rabbits Study no. 759-001	MF59 DMF 4.2.3.7.7	4.2.3.7.7-38 参考資料	11
12-Week Vaccine Toxicity Study in Female New Zealand White Rabbits with Intranasal gp140 and LT-K63 Adjuvant Priming and Intramuscular gp140 and MF59 Adjuvant Boosting Study no. 433665	MF59 DMF 4.2.3.2	4.2.3.7.7-39 参考資料	11
Administration of Woodchuck Hepatitis Virus Surface Antigen (WHsAg) to Woodchucks with and without Chronic Woodchuck Hepatitis Virus (WHV) Infection Study no. 98-07-263	MF59 DMF 4.2.3.7.7	4.2.3.7.7-40 参考資料	11
HCV E2 and E2/Core Vaccines Adjuvanted with MF59-0 and Iscomatrix [™] in Baboons Study no. ARC 381-PC-0	MF59 DMF 4.2.3.7.7	4.2.3.7.7-41 参考資料	11
Safety and Efficacy of Chiron HBV PreS2+S/MF59C.1 Vaccine in an Adult Chimpanzee with Chronic Hepatitis B Infection Study no. 420-PT-0	MF59 DMF 4.2.3.7.7	4.2.3.7.7-42 参考資料	11
AGRIPPAL S1 and AGRIPPAL S1 + MF59, 30-day subacute toxicity study in rabbits by intramuscular route Study no. 940292	MF59 DMF 4.2.3.2	4.2.3.7-2 参照	6
28-Day Intramuscular Toxicity Study of BIOCINE [®] HSV Vaccine (30/30) in Rabbits (HSVgD2/gB2d [™] Vaccine) Study no. HWA 2670-102	MF59 DMF 4.2.3.2	4.2.3.7.7-43 参考資料	11
Multiple-Dose Intramuscular Injection Toxicity Study with HIV DNA Vaccine Formulation in New Zealand White Rabbits Study no. 6549-166	MF59 DMF 4.2.3.2	4.2.3.7.7-44 参考資料	12
Intramuscular Reproductive and Developmental Toxicity Study of Fluad H5N1 in Rabbits, Including a Postnatal Evaluation Study no. UBA00021		4.2.3.5-2 参照	12
Potential of Intratracheally-Administered MF59 or LTK63 to Induce Hypersensitivity Pneumonitis or Lipoid Pneumonia in the Lungs of Male Sprague-Dawley Rats Study no. L08682	MF59 DMF 4.2.3.7.7	4.2.3.7.7-45 参考資料	12

表 題		添付資料番号	卷番号
2-Dose Intramuscular Injection Toxicity Study with MF59-Adjuvanted Influenza Vaccine with and without CpG 7909 in Rabbits Study no. 6560-106	MF59 DMF 4.2.3.7.7	4.2.3.7.7-46 参考資料	12
Rabbit / Intranasal Adjuvant-HA Toxicology Study no. #93-05-025R	MF59 DMF 4.2.3.7.7	4.2.3.7.7-47 参考資料	12
BIOCINE™ HIV Vaccine, CGP52 121: gp120 Antigen Combined With BIOCINE™ MF59 Emulsion Containing MTP-PE Intramuscular Tolerability Study In Rabbits Study no. 91-6009	MF59 DMF 4.2.3.7.7	4.2.3.7.7-48 参考資料	12
BIOCINE™ HSV Vaccine, CGP52 120: HSV gD2/gB2 Antigen Combined with BIOCINE™ MF59 Emulsion Containing MTP-PE Intramuscular Tolerability Study in Rabbits Study no. 90-6306	MF59 DMF 4.2.3.7.7	4.2.3.7.7-49 参考資料	12
Biocine® Flu/MF59C.1: Magnusson-Kligman Maximisation Test in Guinea Pigs Study no. 564110	MF59 DMF 4.2.3.7.7	4.2.3.7.7-50 参考資料	12
4.3 参考文献		4.3	13
Allison AC, Byars NE. An adjuvant formulation that selectively elicits the formation of antibodies of protective isotypes and of cell-mediated immunity. <i>J Immunol Methods</i> . 1986 Dec 24;95(2):157-68.		4.3-1	13
ADVERSE EFFECTS OF TWEEN 80 IN DOGS		4.3-2	13
Borkowsky W, Wara D, Fenton T, McNamara J, Kang M, Mofenson L, McFarland E, Cunningham C, Duliege AM, Francis D, Bryson Y, Burchett S, Spector SA, Frenkel LM, Starr S, Van Dyke R, Jimenez E. Lymphoproliferative responses to recombinant HIV-1 envelope antigens in neonates and infants receiving gp120 vaccines. <i>AIDS Clinical Trial Group 230 Collaborators. J Infect Dis</i> . 2000 Mar;181(3):890-6.		4.3-3	13
Whole-body protein turnover and hepatic protein synthesis are increased by vaccination in man. Cayol M, Tauveron I, Rambourdin F, Prugnaud J, Gachon P, Thieblot P, Grizard J, Obléd C., <i>Clin Sci (Lond)</i> . 1995 Oct;89(4):389-96.		4.3-4	13
Corradine G, del Giudice G, Novel Adjuvants for Vaccines, <i>Curr. Med. Chem. - Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents</i> , Volume 4, Number 2, April 2005 , pp. 185-191(7)		4.3-5	13
Dupuis M, Murphy TJ, Higgins D, Ugozzoli M, van Nest G, Ott G, McDonald DM. Dendritic cells internalize vaccine adjuvant after intramuscular injection. <i>Cell Immunol</i> . 1998 May 25;186(1):18-27		4.3-6	13
Dupuis M, McDonald DM, Ott G. Distribution of adjuvant MF59 and antigen gD2 after intramuscular injection in mice. <i>Vaccine</i> . 1999 Oct 14;18(5-6):434-9.		4.3-7	13
Dupuis M, Denis-Mize K, LaBarbara A, Peters W, Charo IF, McDonald DM, Ott G. Immunization with the adjuvant MF59 induces macrophage trafficking and apoptosis. <i>Eur J Immunol</i> . 2001 Oct;31(10):2910-8.		4.3-8	13
Europa, Fact Sheet on dioxin in feed and food, http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/library/press/press170_en.pdf		4.3-9	13
Govorkova EA, Webby RJ, Humberd J, Seiler JP, Webster RG., Immunization with reverse-genetics-produced H5N1 influenza vaccine protects ferrets against homologous and heterologous challenge., <i>J Infect Dis</i> . 2006 Jul 15;194(2):159-67. Epub 2006 Jun 9.		4.3-10	13
Hampson AW., Ferrets and the challenges of H5N1 vaccine formulation., <i>J Infect Dis</i> . 2006 Jul 15;194(2):143-5. Epub 2006 Jun 9.		4.3-11	13

表 題	添付資料番号	卷番号
Higgins DA, Carlson JR, Van Nest G., MF59 adjuvant enhances the immunogenicity of influenza vaccine in both young and old mice., <i>Vaccine</i> . 1996 Apr;14(6):478-84.	4.3-12	13
Kronberg B, Dahlman A, Carlfors J, Karlsson J, Artursson P., Preparation and evaluation of sterically stabilized liposomes: colloidal stability, serum stability, macrophage uptake, and toxicity., <i>J Pharm Sci</i> . 1990 Aug;79(8):667-71.	4.3-13	13
Lehninger A (1975), <i>Biochemistry</i> pp679-686	4.3-14	13
Lundberg B., Preparation of drug-carrier emulsions stabilized with phosphatidylcholine-surfactant mixtures., <i>J Pharm Sci</i> . 1994 Jan;83(1):72-5.Links	4.3-15	13
Mosca F, Tritto E, Muzzi A, Monaci E, Bagnoli F, Iavarone C, O'Hagan D, Rappuoli R, De Gregorio E., Molecular and cellular signatures of human vaccine adjuvants., <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 2008 Jul 29;105(30):10501-6. Epub 2008 Jul 23.	4.3-16	13
O'Hagan DT., MF59 is a safe and potent vaccine adjuvant that enhances protection against influenza virus infection., <i>Expert Rev Vaccines</i> . 2007 Oct;6(5):699-710.	4.3-17	13
MF59: Design and Evaluation of a Safe and Potent Adjuvant for Human Vaccines, Ott G, Barchfeld GL, Chernoff D, Radhakrishnan R, van Hoogevest P, Van Nest G, Chapter10, <i>Pharm Biotechnol</i> . 1995;6:277-96.	4.3-18	13
Pashine A, Valiante NM, Ulmer JB., Targeting the innate immune response with improved vaccine adjuvants., <i>Nat Med</i> . 2005 Apr;11(4 Suppl):S63-8.	4.3-19	13
Potter CW, McLaren C, Jennings R., Assessment of resistance to influenza virus infection in animal models., <i>Dev Biol Stand</i> . 1975;28:307-18.	4.3-20	13
What is Squalene and Squalane? Biological Role and Practical Uses of Squalene and Squalane Certificate of Full Analysis Cosmetic Ingredient Review Further References	4.3-21	13
Seubert A, Monaci E, Pizza M, O'Hagan DT, Wack A., The adjuvants aluminum hydroxide and MF59 induce monocyte and granulocyte chemoattractants and enhance monocyte differentiation toward dendritic cells., <i>J Immunol</i> . 2008 Apr 15;180(8):5402-12.	4.3-22	13
Singh M, Carlson JR, Briones M, Ugozzoli M, Kazzaz J, Barackman J, Ott G, O'Hagan D., A comparison of biodegradable microparticles and MF59 as systemic adjuvants for recombinant gD from HSV-2., <i>Vaccine</i> . 1998 Nov;16(19):1822-7.	4.3-23	13
Singh M, O'Hagan D., Advances in vaccine adjuvants., <i>Nat Biotechnol</i> . 1999 Nov;17(11):1075-81.	4.3-24	13
Sweet, C., R. J. Fenton, and G. E. Price. 1999. The ferret as an animal model of influenza virus infection, p. 989-998. In O. Zak and M. Sande (ed.), <i>Handbook of animal models of infection. Experimental models of antimicrobial chemotherapy</i> . Academic Press, London, United Kingdom.	4.3-25	13
Valensi JP, Carlson JR, Van Nest GA. Systemic cytokine profiles in BALB/c mice immunized with trivalent influenza vaccine containing MF59 oil emulsion and other advanced adjuvants., <i>J Immunol</i> . 1994 Nov 1;153(9):4029-39.	4.3-26	13
Varma RK, Kaushal R, Junnarkar AY, Thomas GP, Naidu MU, Singh PP, Tripathi RM, Shridhar DR., Polysorbate 80: a pharmacological study., <i>Arzneimittelforschung</i> . 1985;35(5):804-8.	4.3-27	13
Verschoor EJ, Mooij P, Oostermeijer H, van der Kolk M, ten Haaf P, Verstrepen B, Sun Y, Morein B, Akerblom L, Fuller DH, Barnett SW, Heeney JL., Comparison of immunity generated by nucleic acid-, MF59-, and ISCOM-formulated human immunodeficiency virus type 1 vaccines in Rhesus macaques: evidence for viral clearance., <i>J Virol</i> . 1999 Apr;73(4):3292-300.	4.3-28	13
WHO Consultation, Assessment of the health risk of dioxins: re-evaluation of the tolerable daily intake (TDI). Geneva, Switzerland, 25-29 May 1998.	4.3-29	13

表 題	添付資料番号	巻番号
Yamamoto H, Tsutsui K, Shimada K, Yamanishi Y, Imai S., Study on subacute toxicity of intravenous sorbitan trioleate (STO) in Wistar rats., J Toxicol Sci. 1983 Nov;8(4):301-10.	4.3-30	13

第 5 部

表 題	添付資料番号	巻番号
5.1 第 5 部 (モジュール 5) 目次	5.1	14
5.2 臨床試験一覧表	5.2	14
5.3 試験報告書及び関連情報	5.3	14
5.3.1 生物薬剤学試験報告書	5.3.1	14
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書	5.3.1.1	14
該当資料なし	—	—
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書	5.3.1.2	14
該当資料なし	—	—
5.3.1.3 <i>In Vitro</i> – <i>In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書	5.3.1.3	14
該当資料なし	—	—
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書	5.3.1.4	14
Haemagglutination inhibition test ()	5.3.1.4-1 評価資料	14
Single Radial Hemolysis (SRH)	5.3.1.4-2 評価資料	14
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	5.3.2	14
該当資料なし	—	—
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書	5.3.3	14
該当資料なし	—	—
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書	5.3.4	14
該当資料なし	—	—
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書	5.3.5	14
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書	5.3.5.1	14
培養細胞による新型インフルエンザ (ブタ由来インフルエンザ A/H1N1) ウイルス不活化ワクチンの免疫原性及び安全性・忍容性を検討するための日本人成人健康被験者を対象とした多施設共同ランダム化単盲検用量設定試験 V110_05 - First Interpretable Results – Interim Analysis (DBL date () 20) (Release date: () 20) - Preliminary Clinical Study Report, Day 1 to Day 22 (First Vaccination) (Date of the Report: ()) - 治験実施計画書 (第 2.0 版, 20 年 月 日作成)	5.3.5.1-1 評価資料	14
培養細胞による新型インフルエンザ (ブタ由来インフルエンザ A/H1N1) ウイルス不活化ワクチンの免疫原性及び安全性・忍容性を検討するための日本人小児健康被験者を対象とした多施設共同ランダム化単盲検用量設定試験 V110_08 - 治験実施計画書 (第 2.0 版, 20 年 月 日作成)	5.3.5.1-2 評価資料	14

1.12 添付資料一覧

<p>A Randomized, Single-blind, Dose-Ranging, Study to Evaluate Immunogenicity, Safety and Tolerability of Different Formulations of Adjuvanted and non-Adjuvanted Cell Culture-Derived, Inactivated Novel Swine Origin A/H1N1 Monovalent Subunit Influenza Virus Vaccine in Healthy Subjects 18 or More Years of Age</p> <p>V110_03</p> <p>- Preliminary Clinical Study Report – Day1 to Day22 (First Vaccination) (Date of Report: ██████████)</p> <p>- Final Clinical Study Report - Day1 to Day43 (3 weeks after second vaccination) (Date of the Report: ██████████ 20██)</p>	<p>5.3.5.1-3 評価資料</p>	<p>(1/3) 14 (2/3) 15 (3/3) 16</p>
<p>A Randomized, Single-blind, Dose-Ranging Study to Evaluate Immunogenicity, Safety and Tolerability of Different Formulations of Adjuvanted and non Adjuvanted Cell-derived, Inactivated Novel Swine Origin A/H1N1 Monovalent Subunit Influenza Virus Vaccine in Healthy Subjects from 6 Months to 17 Years of Age</p> <p>V110_04</p> <p>- Final Clinical Study Report - Day 1 to 43 (3 weeks after second vaccination, ages 9 to 17 years [COHORT 1], Date of the Report: ██████████ 20██)</p> <p>- Preliminary Clinical Study Report - Synopsis Report (Day 1 to 22; ages 3 to 8 years, COHORT-2, Date of the Report: ██████████ 20██)</p> <p>- First Interpretable Results – Interim Analysis (cut-off date ██████████ 20██) (Release Date: ██████████ 20██)</p>	<p>5.3.5.1-4 評価資料</p>	<p>16</p>
<p>A randomized Phase I study to evaluate the safety, tolerability and immunogenicity of cell-culture non-adjuvanted and MF59-adjuvanted influenza A/California/2009 (H1N1) surface antigen vaccines containing 3.75, 7.5 and 15 µg of H1 haemagglutinin in healthy adult subjects. (英国 University Hospitals of Leicester NHS Trust による医師主導臨床試験)</p> <p>V110_02TP</p> <p>- Pandemic MF59-adjuvanted cell culture influenza A/California/7/2009 (H1N1v) Vaccine Trial: study report</p> <p>- Preliminary Report – HI Immunogenicity and Reactogenicity (Date of Report: ██████████)</p>	<p>5.3.5.1-5 参考資料</p>	<p>17</p>
<p>A Phase I/II, Observer-Blind, Randomized, Single-Center, Sequential Cohort Study to Evaluate Safety, Tolerability and Immunogenicity of a Single Intramuscular Dose of Trivalent Subunit Influenza Vaccine produced either in Mammalian Cell Culture or in Embryonated Hen Eggs, in Healthy Adult Subjects.</p> <p>V58P1</p>	<p>5.3.5.1-6 参考資料</p>	<p>17</p>
<p>A Phase II, Observer-Blind, Randomized, Single-Center Study to Evaluate Safety, Tolerability and Immunogenicity of a Single Intramuscular Dose of Trivalent Subunit Influenza Vaccine produced either in Mammalian Cell Culture or in Embryonated Hen Eggs, in Healthy Adult Subjects.</p> <p>V58P2</p>	<p>5.3.5.1-7 参考資料</p>	<p>17</p>
<p>A Phase III, Observer-Blind, Randomized, Multi-Center Study to Evaluate Safety, Tolerability and Immunogenicity of a Single Intramuscular Dose of a Trivalent Subunit Influenza Vaccine Produced in Mammalian Cell Culture and of a Trivalent Subunit Influenza Vaccine Produced in Embryonated Hen Eggs, in Healthy Adult and Elderly Subjects</p> <p>V58P4</p>	<p>5.3.5.1-8 参考資料</p>	<p>(1/3) 18 (2/3) 19 (3/3) 20</p>

1.12 添付資料一覧

<p>A Phase III, Observer-Blind, Randomized, Multi-Center Study to Evaluate Safety, Tolerability and Immunogenicity (in a Subset) Following a Single Intramuscular Dose of a Trivalent Subunit Influenza Vaccine Produced Either in Mammalian Cell Culture or in Embryonated Hen Eggs, in Healthy Adult and Elderly Subjects Who Received Either One or the Other Vaccine one Year Before in the V58P4 Study</p> <p>- 3-week follow up: Final Clinical Study Report, Date of the Report: [REDACTED] 20[REDACTED]</p> <p>- Addendum1 to 3-week follow up: Final Clinical Study Report, Date of the Report: [REDACTED] 20[REDACTED]</p> <p>- Final Clinical Study Report (Version2), Date of the Report: [REDACTED] 20[REDACTED] V58P4E1</p>		5.3.5.1-9 参考資料	(1/2) 21 (2/2) 22
<p>A Phase III, Randomized, Controlled, Observer-Blind, Multi-Center Study to Evaluate Safety, Tolerability and Immunogenicity of a Single Intramuscular Dose of Three Lots of a Trivalent Subunit Influenza Vaccine Produced in Mammalian Cell Culture Or of a Trivalent Subunit Influenza Vaccine Produced in Embryonated Hen Eggs, in Healthy Adult Subjects Aged 18 to < 61 Years</p> <p>- 3-week follow up: Final Clinical Study Report, Date of the Report: [REDACTED] 20[REDACTED]</p> <p>- Addendum1 to 3-week follow up: Final Clinical Study Report, Date of the Report: [REDACTED] 20[REDACTED]</p> <p>- Final Clinical Study Report (Version2), Date of the Report: [REDACTED] 20[REDACTED]</p> <p>- Addendum1 to Final Clinical Study Report (Version2), Date of the Report: [REDACTED] 20[REDACTED] V58P9</p>		5.3.5.1-10 参考資料	(1/3) 23 (2/3) 24 (3/3) 25
<p>A Phase II, Open Label Study to Evaluate the Immunogenicity, Tolerability and Safety of a MF59-Adjuvanted, Inactivated Novel Swine Origin A/H1N1 Monovalent Subunit Influenza Virus Vaccine in Healthy Subjects Aged 18 Years and Above</p> <p>V111_04</p> <p>- Preliminary Report - Day 1 to Day 22 (First Vaccination), Date of the Report: [REDACTED] 20[REDACTED]</p>		5.3.5.1-11 参考資料	—
5.3.5.2 非対照試験報告書		5.3.5.2	25
該当資料なし		—	—
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書		5.3.5.3	26
Extensive Exploratory Analysis of Efficacy / Immunogenicity Data Across Studies		5.3.5.3-1 参考資料	26
MF59 Drug Master File: Clinical Overview	MF59 DMF 2.5	5.3.5.3-2 参考資料	26
MF59 Drug Master File: Integrated Summary of Safety – Influenza Studies	MF59 DMF 5.3.5.3	5.3.5.3-3 参考資料	26
MF59 Drug Master File: Integrated Summary of Safety – Appendix 7.4	MF59 DMF 5.3.5.3	5.3.5.3-4 参考資料	26
MF59 Drug Master File: Integrated Summary of Safety – Non-Influenza Studies	MF59 DMF 5.3.5.3	5.3.5.3-5 参考資料	26
MF59 Drug Master File: Integrated Summary of Safety Tables	MF59 DMF 5.3.5.3	5.3.5.3-6 参考資料	(1/4-2/4) 26 (3/4-4/4) 27
Optaflu CTD2.5 Clinical Overview	Optaflu 2.5	5.3.5.3-7 参考資料	27

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書	5.3.5.4	28
A Phase I/II, Randomized, Observer-blind, Multicenter, Dose Ranging Study to Evaluate the Immunogenicity, Safety and Tolerability of Different Formulations of an Adjuvanted or Non-Adjuvanted Cell Culture-Derived H5N1 Subunit Influenza Virus Vaccine in Healthy Subjects 18 – 40 Years of Age - DAY 43 Full Report, Date of the Report: [REDACTED] 20[REDACTED] - Day 43 to Day 202 Safety Report, Date of the Report: [REDACTED] 20[REDACTED] V89P1	5.3.5.4-1 参考資料	(1/3) 28 (2/3) 29 (3/3) 30
A Phase 2, Observer-Blinded, Randomized, Multicenter Study in Healthy Adults to Evaluate Safety and Tolerability and to Compare Immunogenicity of a Single Dose of Either an Investigational Trivalent Inactivated Influenza Vaccine Produced in Mammalian Cell Culture or a Licensed Trivalent Inactivated Influenza Vaccine (Fluvirin®) Produced in Embryonated Hen Eggs - Synopsis of Immunogenicity: Date of the Report: [REDACTED] 20[REDACTED] - Final Clinical Study Report (Version2): Date of the Report [REDACTED] 20[REDACTED] V58P5	5.3.5.4-2 参考資料	31
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書	5.3.6	31
Optaflu - Periodic Safety Update Report #03 From [REDACTED] 20[REDACTED] to [REDACTED], 20[REDACTED]	5.3.6-1 参考資料	31
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録	5.3.7	31
V58P4E1 SAE line listing PV [REDACTED] 20[REDACTED]	5.3.7-1 参考資料	31
V58P9 SAE line listing PV [REDACTED] 20[REDACTED]	5.3.7-2 参考資料	31
V58P5 SAE line listing PV [REDACTED] 20[REDACTED]	5.3.7-3 参考資料	31
5.4 参考文献	5.4	31
Schultze V, D'Agosto V, Wack A, et al. (2008) Safety of MF59™ adjuvant. Vaccine; 26:3209-22.	5.4-1 参考資料	31