

2.1 第2部（モジュール2）から 第5部（モジュール5）の目次

目 次

目 次.....	2
第2部.....	3
第3部.....	4
第4部.....	6
第5部.....	15

2.1 第2部（モジュール2）から第5部（モジュール5）の目次

第2部

表 題	添付資料番号	巻番号
2.1 第2部（モジュール2）から第5部（モジュール5）の目次	2.1	2
2.2 緒言	2.2	2
2.3 品質に関する概括資料	2.3	2
2.3.S 原薬	2.3.S	2
2.3.P 製剤	2.3.P	2
2.3.A その他	2.3.A	2
2.3.R 各極の要求資料	2.3.R	2
2.4 非臨床試験の概括評価	2.4	2
2.5 臨床に関する概括評価	2.5	2
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表	2.6	2
2.6.1 緒言	2.6.1	2
2.6.2 薬理試験の概要文	2.6.2	2
FCC H1N1sw vaccine: 2.6.2 Pharmacology Written Summary	2.6.2	2
2.6.3 薬理試験概要表	2.6.3	2
FCC H1N1sw vaccine: 2.6.3 Pharmacology Tabulated Summary	2.6.3	2
2.6.4 薬物動態試験の概要文	2.6.4	2
FCC H1N1sw vaccine: 2.6.4 Pharmacokinetics Written Summary	2.6.4	2
2.6.5 薬物動態試験概要表	2.6.5	2
FCC H1N1sw vaccine: 2.6.5 Pharmacokinetics Tabulated Summary	2.6.5	2
2.6.6 毒性試験の概要文	2.6.6	2
FCC H1N1sw vaccine: 2.6.6 Toxicology Written Summary	2.6.6-1	2
Optaflu: 2.6.6 Toxicology Written Summary	2.6.6-2	2
MF59 Drug Master File: 2.6.6 Toxicology Written Summary	2.6.6-3	2
2.6.7 毒性試験概要表	2.6.7	2
FCC H1N1sw vaccine: 2.6.6 Toxicology Tabulated Summary	2.6.7-1	2
Optaflu: 2.6.6 Toxicology Tabulated Summary	2.6.7-2	2
MF59 Drug Master File: 2.6.6 Toxicology Tabulated Summary	2.6.7-3	2
2.7 臨床概要	2.7	2

2.1 第2部（モジュール2）から第5部（モジュール5）の目次

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

2.1 第2部（モジュール2）から第5部（モジュール5）の目次

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	—	—

2.1 第2部（モジュール2）から第5部（モジュール5）の目次

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
■ 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 Flud 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

2.1 第2部（モジュール2）から第5部（モジュール5）の目次

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	—	—

2.1 第2部（モジュール2）から第5部（モジュール5）の目次

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

2.1 第2部（モジュール2）から第5部（モジュール5）の目次

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

2.1 第2部（モジュール2）から第5部（モジュール5）の目次

表 題		添付資料番号	巻番号
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

2.1 第2部（モジュール2）から第5部（モジュール5）の目次

表 題		添付資料番号	巻番号
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

2.1 第2部（モジュール2）から第5部（モジュール5）の目次

表 題		添付資料番号	巻番号
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. J Immunol Methods. 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. AIDS Clinical Trial Group 230 Collaborators. J Infect Dis. 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., Clin Sci (Lond). 1995 Oct;89(4):389-96.		4.3-4	13
Corradine G, del Giudice G, Novel Adjuvants for Vaccines, Curr. Med. Chem. - Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents, 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. Cell Immunol. 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. Vaccine. 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. Eur J Immunol. 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., J Infect Dis. 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., J Infect Dis. 2006 Jul 15;194(2):143-5. Epub 2006 Jun 9.		4.3-11	13

2.1 第2部（モジュール2）から第5部（モジュール5）の目次

表 題	添付資料番号	巻番号
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

2.1 第2部（モジュール2）から第5部（モジュール5）の目次

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

2.1 第2部（モジュール2）から第5部（モジュール5）の目次

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 (SOP 101076)	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 [REDACTED] 20[REDACTED]) (Release date: [REDACTED] 20[REDACTED]) - Preliminary Clinical Study Report, Day 1 to Day 22 (First Vaccination) (Date of the Report: [REDACTED]) - 治験実施計画書（第 2.0 版, 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 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[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日作成）	5.3.5.1-2 評価資料	14

2.1 第2部（モジュール2）から第5部（モジュール5）の目次

<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>

2.1 第2部（モジュール2）から第5部（モジュール5）の目次

<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: ■■■■■ 20■■■</p> <p>- Addendum1 to 3-week follow up: Final Clinical Study Report, Date of the Report: ■■■■■ 20■■■</p> <p>- Final Clinical Study Report (Version2), Date of the Report: ■■■■■ 20■■■</p> <p>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: ■■■■■ 20■■■</p> <p>- Addendum1 to 3-week follow up: Final Clinical Study Report, Date of the Report: ■■■■■ 20■■■</p> <p>- Final Clinical Study Report (Version2), Date of the Report: ■■■■■ 20■■■</p> <p>- Addendum1 to Final Clinical Study Report (Version2), Date of the Report: ■■■■■ 20■■■</p> <p>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: ■■■■■ 20■■■</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

2.1 第2部（モジュール2）から第5部（モジュール5）の目次

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: █████ 20██ - Day 43 to Day 202 Safety Report, Date of the Report: █████ 20██ 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: █████ 20██ - Final Clinical Study Report (Version2): Date of the Report █████ 20██ 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 █████ 20██ to █████ 20██	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 █████ 20██	5.3.7-1 参考資料	31
V58P9 SAE line listing PV █████ 20██	5.3.7-2 参考資料	31
V58P5 SAE line listing PV █████ 20██	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

2.2 緒言

1 緒言

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

Novartis Vaccines & Diagnostics（以下、Novartis）は、既に欧米でプレパンデミックワクチン及びパンデミックワクチンの製造のためにイヌ腎由来の Madin Darby Canine Kidney (MDCK)細胞を用いた Cell-culture derived inactivated vaccine (CCIV)の開発を行っており、今般発生した新型インフルエンザ（ブタ由来インフルエンザ A/H1N1）への対応としてワクチンの供給体制の構築を急いでいる。この細胞培養法では、従来の鶏卵培養法と比較して、短期間により多くのワクチンの製造を確実に行うことが可能であり、プレパンデミックワクチンあるいはパンデミックワクチンの開発に適した方法である。Novartis は、既に 2007 年 6 月に CCIV を用いた季節性インフルエンザワクチン(Optaflu[®])の承認を欧州で得ている。

今回、本邦において承認申請を行う乳濁細胞培養 A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1「ノバルティス」筋注用（以下、本剤）は、A/H1N1/California/07/09 ウイルスのエンベロープ（膜）表面に存在する赤血球凝集素（ヘマグルチニン Hemagglutinin : HA）とノイラミニダーゼ（Neuraminidase : NA）の膜蛋白を含み、 β -プロピオラクトン（BPL）により不活化処理されている。また、より少量の抗原ないし、より少ない接種回数で十分な免疫を与え得るように免疫補助剤（アジュバント）として MF59 が添加されている。MF59 は、Novartis の開発した季節性インフルエンザワクチンのアジュバントとして欧州を中心とした各国で 10 年以上の使用実績があり、4000 万回分以上の接種に相当する製剤が出荷されている。

本剤の臨床試験は、欧州で 2009 年 7 月より開始されており、既にドイツ及びスイスでは 2009 年 11 月に承認を得ている。今後は欧州各国への供給拡大が計画されている。本邦においても、日本人での安全性、免疫原性を確認するために 2009 年 9 月より臨床試験を実施し、可及的速やかに供給体制を整えるべく作業を行っている。なお、国内での臨床試験にはプレフィルドシリンジを用いたが、上市の際には、分割して使用できるマルチドーズバイアルを予定している。

本剤は、細胞培養技術及び MF59 を組み合わせて製造された新型インフルエンザワクチンであり、今後予想される感染患者の増加と重症化を防止するために、有用な手段の 1 つとなると考えられる。

2.3 品質に関する概括資料

緒言

1 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

2 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)

2.3.S 原薬

1 本質

本剤の有効成分は、新型インフルエンザウイルス 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である。

2 確認試験法

紫外可視吸光度測定法による。

3 力価試験法

一元放射免疫拡散試験又は液体クロマトグラフィーによりヘムアグルチニン含量を測定する。

4 安定性

野生株を用いて製造した原薬について、以下の安定性試験結果を得ている。

試験	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	2~8°C	3 ヶ月 (継続中) *	ヘムアグルチニン含量の低下傾向が認められたが、規格の範囲内であった
加速試験	23~27°C	3 ヶ月	ヘムアグルチニン含量の低下を認めた

* 12 ヶ月まで実施

2.3.P 製剤

1 処方

本剤は、有効成分として新型インフルエンザウイルス A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 様株の表面抗原を 0.25 mL 中に 3.75 µg (ヘムアグルチニンとして) 含有し、免疫補助剤 (アジュバント) として MF59 を、保存剤としてチメロサルを添加した懸濁性注射剤である。

1 バイアル中に次の成分を含有する。

成分		分量
有効成分	新型インフルエンザウイルス A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 様株の表面抗原	90 µg (ヘムアグルチニンとして)
アジュバント (MF59)	スクワレン	117 mg
	ポリソルベート 80	14.112 mg
	トリオレイン酸ソルビタン	14.112 mg
	クエン酸ナトリウム二水和物	7.944 mg
	クエン酸一水和物	0.504 mg
添加剤	塩化ナトリウム	47.52 mg
	塩化カリウム	1.2 mg
	リン酸二水素カリウム	1.2 mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	7.92 mg
	塩化マグネシウム六水和物	0.6 mg
	塩化カルシウム二水和物	0.792 mg
	チメロサル	600 µg

2 性状

本品は、白色の均一な懸濁液である。

3 pH

6.5~7.7

4 確認試験法

一元放射免疫拡散試験又は液体クロマトグラフィーによる。

3 力価試験法

一元放射免疫拡散試験又は液体クロマトグラフィーによりヘムアグルチニン含量を測定する。

6 混入する可能性のある夾雑物

インフルエンザウイルス，宿主由来 DNA，宿主細胞由来たん白質，臭化セチルトリメチルアンモニウム，ホルムアルデヒド，アセトアルデヒド，アセトン

7 容器

ガラスバイアル

8 安定性

野生株を用いて製造した原薬より製造したプレフィルドシリンジ製剤（チメロサルを含まない）について，以下の安定性試験結果を得ている。

試験	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	2～8℃	3 ヶ月（継続中）*	3 ヶ月間安定であった
加速試験	23～27℃	2 ヶ月（継続中）**	ヘムアグルチニン含量の低下を認めた

* 18 ヶ月まで実施

** 3 ヶ月まで実施

2.4 非臨床に関する概括評価

用語及び略号解説

用語・略号	解説 (英)	解説 (日)
Aflunov [®]	Influenza vaccine, surface antigen, inactivated, egg-derived adjuvanted with MF59C.1 (pre-pandemic, monovalent)	インフルエンザワクチン, 表面抗原, 不活化, 鶏卵由来, MF59C.1 アジュバント添加 (プレパンデミック, 1 価) Aflunov [®] は, Flud H5N1 と同一製剤である。
Agrippal [®]	Influenza vaccine, surface antigen, inactivated, egg-derived (seasonal, non-adjuvanted, trivalent)	インフルエンザワクチン, 表面抗原, 不活化, 鶏卵由来 (季節性, アジュバント非添加, 3 価)
FCC-H5N1 + MF59	Influenza vaccine, surface antigen, inactivated, cell culture-derived, adjuvanted with MF59C.1 (pre-pandemic/pandemic, monovalent)	インフルエンザワクチン, 表面抗原, 不活化, 細胞培養由来, MF59C.1 アジュバント添加 (プレパンデミック/パンデミック, 1 価)
Flud [®]	Influenza vaccine, surface antigen, inactivated, egg-derived adjuvanted with MF59C.1 (seasonal, trivalent)	インフルエンザワクチン, 表面抗原, 不活化, 鶏卵由来, MF59C.1 アジュバント添加 (季節性, 3 価)
HA	Hemagglutinin	ヘマグルチニン
HI	Hemagglutination inhibition	赤血球凝集抑制
MF59C.1	Adjuvant (citrate buffer formulation)	アジュバント (クエン酸緩衝液製剤)
MF59W 又は MF59W.1	Adjuvant (water formulation)	アジュバント (水溶液製剤)
MF59-0	Equivalent to MF59W.1	MF59W.1 と同等
NA	Neuraminidase	ノイラミニダーゼ
Optaflu [®]	Influenza vaccine, surface antigen, inactivated, cell culture-derived (seasonal, non-adjuvanted, trivalent)	インフルエンザワクチン, 表面抗原, 不活化, 細胞培養由来 (季節性, アジュバント非添加, 3 価)
Pre-pandemic	Influenza vaccine derived from a strain with pandemic potential	パンデミックの可能性のあるウイルス株に由来するインフルエンザワクチン

2.4 非臨床試験の概括評価

乳濁細胞培養 A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 株「ノバルティス」筋注用（以下、本剤とする）は、インフルエンザウイルスの表面抗原を成分とし、MF59C.1 をアジュバントとして添加された 1 価の不活化ワクチンである。本剤は無菌の注射用懸濁液であり、マルチドーズバイアルとして供給される。有効成分は、H1N1 ウイルス（A/California/07/2009 に由来する遺伝子再集合体ウイルス X-179A）から精製したヘマグルチニン（HA）及びノイラミニダーゼ（NA）である。本剤に含まれる抗原は細胞培養由来であり、イヌ腎由来の Madin Darby Canine Kidney（MDCK）細胞中で培養したウイルスから精製される。

臨床用量は 0.25 mL を予定しており、3.75 µg の H1N1 インフルエンザ HA 抗原及び 0.125 mL の MF59C.1 アジュバントを含有している。MF59 アジュバントは水中油滴乳剤アジュバントであり、油相にスクアレン、水相に界面活性剤であるポリソルベート 80、トリオレイン酸ソルビタン及びクエン酸緩衝液などを含有する。

2.4.1 非臨床試験計画概略

本剤を評価するための非臨床試験は、下記のガイドラインに基づいて計画・実施した。

- ワクチンの非臨床評価に関する WHO ガイドライン
- パンデミックの可能性のあるウイルス株に由来するインフルエンザワクチンに関する EMEA ガイドライン（Doc. Ref. EMEA/CHMP/VWP/263499/2006）
- パンデミックインフルエンザワクチンに必要とされる非臨床試験の EMEA ガイドライン（CPMP/VEG/4717/03）
- ワクチン（CPMP/SWP/465/95）及びアジュバント（CPMP/VEG/17/03/2004）に必要とされる非臨床試験に関する EMEA ガイドライン
- ヒトに使用されるワクチンに含まれるアジュバントに関する EMEA ガイドライン（EMEA/CHMP/VEG/134716/2004）

本剤に関連したノバルティス社のワクチンを用いた試験より、本剤の使用を支持するデータが得られている。

Table 1 本剤に関連するノバルティス社のインフルエンザワクチン

ワクチン	概要*	状況
細胞培養インフルエンザワクチン		
Optaflu [®]	細胞培養由来, 3 価, 季節性インフルエンザ, アジュバント非添加	EU で登録されている, 本剤の原型となる季節性インフルエンザワクチン (EU/1/07/394/001-009)
乳濁細胞培養 A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)	細胞培養由来, 1 価, A/H1N1 MF59C.1 アジュバント添加	H1N1 (ブタ由来) ワクチン Optaflu [®] 用製造工程に基づいて生産
FCC-H5N1+MF59	細胞培養由来, 1 価, A/H5N1 MF59C.1 アジュバント添加	Optaflu [®] 用製造工程に基づいて生産
関連する鶏卵由来のインフルエンザワクチン (非臨床の補足的データ)		
Fluad [®]	鶏卵由来, 3 価, 季節性インフルエンザ, MF59C.1 アジュバント添加	季節性インフルエンザに使用するため EU (MRP 番号: IT/H/0104/001) 及びドイツ (PEL.H.01444.01.1) で登録し, また EU 外でも登録している
Aflunov [®]	鶏卵由来, 1 価, A/H5N1 MF59C.1 アジュバント添加	H5N1 感染の大流行に備えた使用を EMEA (CP 番号: EMEA/H/C/804) 及びスイス規制当局で評価中 Fluad [®] 用製造工程を用いて生産

*これらのワクチンは, 不活化されたウイルス表面抗原を含む

現在までに, 各種実験動物を用いた本剤の非臨床試験は実施していない。しかしながら, 類似ワクチンである MF59 アジュバントを添加した FCC-H5N1+MF59 及び細胞培養の基ワクチンとなる Optaflu[®]の試験において関連するデータが得られている。FCC-H5N1+MF59 及び Optaflu[®]は細胞培養工程を用いて生産されている。FCC-H5N1+MF59 及び本剤は MF59 アジュバントを添加した 1 価のインフルエンザワクチンであり, パンデミック時に使用される予定である。Optaflu[®]は, アジュバント非添加の 3 価の季節性インフルエンザ用ワクチンである。一方, MF59 アジュバントを添加した鶏卵由来インフルエンザワクチンを用いた非臨床試験においても, 効果を裏付けるデータが得られている。

本剤の臨床使用を支持する重要な試験は, 類似ワクチンである FCC-H5N1+MF59 を用いて実施した。抗原 15 µg 及び MF59 アジュバント 0.25 mL を含む FCC-H5N1+MF59 を計 3 回ウサギの筋肉内に投与し, 投与部位局所及び全身に及ぼす影響を評価する毒性試験を GLP 適用にて実施した。当該試験での抗原及びアジュバントの用量は, 予定されている本剤の臨床用量よりも高用量である。また, マルチドーズバイアルには保存剤としてチメロサル (100 µg/mL) が添加されている。当該試験では免疫原性についても評価した。試験の結果, FCC-H5N1+MF59 の免疫原性が認められ, 投与部位局所及び全身に対する良好な忍容性が確認された。

Optaflu[®]の投与部位局所及び全身に対する毒性を、ウサギを用いた反復投与毒性試験 (GLP 適用) により評価した。Optaflu[®]の臨床用量 (0.5 mL) を 2 回筋肉内投与した。病理組織学的検査において投与部位である筋肉内に軽度の反応がみられたが、ワクチンの投与部位局所における忍容性は良好であり、全身毒性もみられなかった。Optaflu[®]の毒性プロファイルは、Agrippal[®] (鶏卵由来インフルエンザワクチン) とほぼ同等であった。

ウサギを用いた GLP 適用の生殖発生毒性試験では、臨床用量の Optaflu[®]を計 5 回 (交配前 3 回、妊娠中 2 回) 筋肉内投与した。当該試験では、交配、受胎能、妊娠、授乳及び母動物の行動、並びに出生児に及ぼすワクチン又は産生された抗体の影響について評価した。試験の結果、当該試験条件下において、Optaflu[®]の生殖発生毒性はみられず、催奇形性も認められなかった。

非臨床試験において、鶏卵由来抗原及び細胞培養由来抗原の同等性が示されていることから、鶏卵由来ワクチンの非臨床試験成績は細胞培養由来ワクチンの使用を支持するものと考えられた。なお、臨床においても、鶏卵由来抗原及び細胞培養由来抗原の同等性が確認されている。MF59 アジュバント添加鶏卵由来抗原においては、免疫原性試験及び有効性試験 (Aflunov[®]及び Fluad[®])、反復投与毒性試験 (Fluad[®])、生殖発生毒性試験 (Aflunov[®]) 並びに皮膚感作性試験 (Fluad[®]) が実施されている。これらの試験において、免疫原性及び感染防御作用が確認され、安全性に対する懸念は認められなかった。

MF59 アジュバントについては一連の非臨床試験が実施されており、その安全性 (CTD2.6.6.8.2 及び Table 2.6.7.17.2) 及びアジュバントとしての有用性 (CTD2.6.2.2.1 及び 2.6.2.2.3) が確認されている。MF59 アジュバントの活性を示した非臨床試験の結果は、インフルエンザ抗原を含む多くの抗原を用いた臨床試験において確認されている。MF59 アジュバントに全身毒性はみられず、投与部位局所における反応性も低かった。ウサギを用いた反復投与毒性試験では、臨床検査においてフィブリノーゲンの増加が、病理組織学的検査において注射部位の軽度な炎症性変化及び変性が認められたが、免疫学的アジュバントの筋肉内投与によって生じた変化と一致するものであった。これらの変化は速やかに回復し、数日から 1~2 週間以内に消失した。MF59 アジュバントには、変異原性 (Ames 試験) 及び染色体異常誘発性 (マウス小核試験) はみられず、皮膚感作性 (モルモット)、胚・胎児毒性及び催奇形性 (ラット及びウサギ)、並びに生殖発生毒性 (ラット) も認められなかった。

MF59 アジュバントの開発初期には水性の処方 (MF59W 若しくは MF59-0) が用いられたが、その後、クエン酸緩衝液を添加することにより安定性を向上させた処方 (MF59C.1) に切り替えられた。両処方における試験成績は同等であり、クエン酸緩衝液添加による免疫原性及び安全性に対する影響はみられなかった。クエン酸は、汎用されている忍容性の良好な添加物であり、免疫原性試験及び毒性試験において両処方間に顕著な違いはみられなかった。最近の MF59 アジュバント添加ワクチンでは、いずれもクエン酸緩衝液を添加した MF59C.1 が用いられている。

MF59 アジュバントの作用機序を CTD2.4.2.3 に要約した。ノバルティス社では、アジュバントの作用機序に関する非臨床及び臨床研究を多く実施している。

本剤はワクチンであることから、その他の生物製剤及び低分子医薬品で要求される標準的な多くの試験は必須ではなく、また、これら試験はワクチンの評価において適切ではない。副次的薬理試験、安全性薬理試験、薬物動態（吸収、分布、代謝、排泄）試験及びトキシコキネティクス試験は必須ではなかった。しかしながら、MF59 アジュバントについては、副次的又は安全性薬理に関する適切な試験成績がある。MF59 アジュバントの開発初期に、本剤に関連性のない抗原を含むワクチン製剤の毒性を評価するため、イヌを用いた反復投与毒性試験を 2 試験実施した。いずれの試験においても、MF59 アジュバント投与群及び生理食塩液／緩衝液対照群を設定しており、心血管系及び神経系パラメータについての評価も行った。これらの試験では、心血管系及び中枢神経系における異常は認められなかった（CTD2.6.2.4）。

2.4.2 薬理試験

本剤の免疫原性を評価する試験又は感染実験を用いて効果を評価する試験は完了していない。しかし、FCC-H5N1+MF59 及び Optaflu[®]に関して、MF59 アジュバントの添加又は非添加の条件下で実施した試験において、効力を裏付けるデータが得られている。

2.4.2.1 細胞培養由来のワクチンを用いた主な効力を裏付ける薬理試験

本剤と類似するワクチン FCC-H5N1+MF59 の免疫原性は、ウサギを用いた反復投与毒性試験（GLP 適用）において評価した（CTD2.6.6.3, 試験番号：466122）。生理食塩液、MF59 アジュバント又は FCC-H5N1+MF59 を試験 1, 15 及び 29 日に計 3 回ウサギの筋肉内に投与した（各回投与の抗原量は 15 µg, MF59 アジュバントは 0.25 mL, 総液量は 0.5 mL）。すべての投与液は 100 µg/mL のチメロサルを保存剤として添加した。試験開始前、試験 15 日及び 29 日の投与前及び試験 31 日及び 43 日の剖検前に採血し、血清を分離採取した。FCC-H5N1+MF59 の免疫原性は、異なるウイルス株（Vietnam; Clade 1）を用いた赤血球凝集抑制（HI）検査によって検討した。なお、同種のウイルス株（Indonesia; Clade 2）を用いる HI 検査は、インドネシア政府により本目的へのこのウイルスの使用が制限されたため、実施できなかった。

生理食塩液対照群又は MF59 アジュバント単独投与群の HI 検査では、いずれの時点でも抗体は検出されなかった。FCC-H5N1+MF59 を投与したウサギでは、2 回目の投与後、全例において 160 倍を超える抗体価を示した。抗体価は、投与期間及び回復期間を通して持続した。これらの成績より、FCC-H5N1+MF59 はウサギに対して免疫原性を有し、40 倍以上の抗体価を得るためには 2 回の投与で十分であることが結論付けられた。

細胞培養由来の 3 価の季節性インフルエンザワクチン（Optaflu[®]）に対して MF59 アジュバントを添加した効果を評価するため、マウスを用いた試験を実施した。本試験では細胞培養由来の 3 種類の抗原（A/New Caledonia, A/Wyoming 及び B/Jiangsu 由来の抗原、各 0.2 µg）に種々の量の

MF59 アジュバントを添加し、8 週齢の BALB/c 系雌性マウスに 2 回筋肉内投与した。抗原を含む製剤と MF59 アジュバントの比率 (v/v) は 1 : 1, 1 : 0.75, 1 : 0.5, 1 : 0.25 又は 1 : 0.1 とした。アジュバントを含まない抗原も投与した。試験開始初日及び試験 29 日に投与し、血清を試験 28 日及び 43 日に採取した。投与液量は 100 µL とした。免疫原性は、ELISA 及び HI の両検査で評価した。予想された通り、MF59 アジュバントを添加することにより抗体価の上昇が認められた。MF59 アジュバントの量を 1/10 まで減少させても抗体価に影響はみられなかった。

本剤の基となるワクチンである Optaflu[®]においては、マウス、ウサギ及びフェレットで実施した試験でも免疫原性が確認された。マウスを用いた試験では、Optaflu[®]による用量反応性及び Optaflu[®]と鶏卵由来の対照ワクチン (Agrippal[®]) との間で免疫学的同等性が示された。ウサギにおける免疫原性は、GLP 適用の反復投与毒性試験 (試験番号 : 191-44) 及び GLP 適用の生殖発生毒性試験 (試験番号 : UBA00037) で確認された。生殖発生毒性試験では、母動物へのワクチンの投与により、赤血球凝集抑制抗体が胎児でも誘導され、これらの抗体は出生後 4 週間にわたって持続的に検出された。フェレットを用いた感染実験において、免疫原性及び有効性を評価した。Optaflu[®]は、フェレットにおいて免疫原性を有し、また、ワクチンを投与した動物でも病原体接種によって軽度のインフルエンザ様症状がみられたが、体重低下、体温上昇及び白血球数の全てが陰性対照群より抑制された。Optaflu[®]と陽性対照ワクチンでは、いずれの動物種においても同等の有効性が認められた。これらの非臨床試験の結果は、臨床試験における免疫原性及び同等性を評価する試験で再現性が確認されている。

2.4.2.2 関連するワクチンを用いた主な効力を裏付ける薬理試験

MF59 アジュバント添加インフルエンザ抗原の効力を裏付ける多くの非臨床試験データが得られている。以下に示した試験は、鶏卵由来抗原を用いて実施した。MF59 アジュバントを添加したインフルエンザ抗原は、マウス、ウサギ及びフェレットにおいて免疫原性を有し、また感染防御作用を有することが確認された。これらの試験については、CTD2.6.2.2.3 に簡潔に要約した。また報告書はモジュール 4 に添付した。

鶏卵由来のワクチンの免疫原性及び有効性を評価した補足的な試験

試験番号	試験の種類	動物種	ワクチン (ウイルス株)
■ マウス試験	同種及び異種の野生型ウイルスの感染	マウス	Aflunov [®] (ベトナム)
UBA00021	生殖発生毒性	ウサギ	Aflunov [®] (ベトナム)
780-N007104 (報告書作成中)	ワクチン投与約4ヵ月後にワクチンのウイルス株 と同種及び異種の野生型ウイルスの感染	フェレット	Aflunov [®] (ベトナム) Aflunov [®] (トルコ)
765-N106857	ワクチンのウイルス株と同種及び異種の野生型 ウイルスの感染	フェレット	Aflunov [®] (ベトナム) Aflunov [®] (トルコ)
673-N106850	同種の野生型ウイルスの接種	フェレット	Aflunov [®] (ベトナム)
CBI-PCS-008	同種の遺伝子組換えウイルスの接種	フェレット	Aflunov [®] (ベトナム)
488182	Fluad [®] 及びその製剤の反復投与毒性試験	ウサギ	Fluad [®]
94-0184, 93-847	若齢及び老齢マウスにおける抗体反応及びリン パ球増殖反応	マウス	Fluad [®] と同等
94-0307, 94-0214, 94-0215	抗原用量に対する抗体反応, 病原体接種後の肺 のウイルス量, 病原体接種に対する防御効果	マウス	Fluad [®] と同等
MF-1/MF-2 2003/04	8週齢及び18ヵ月齢の BALB/c マウスにおける インフルエンザ 3 価サブユニットワクチンに対 する MF59 アジュバントの有効性試験	マウス	Fluad [®]

2.4.2.3 MF59 アジュバントの作用メカニズム

MF59 アジュバントの作用メカニズムを解明するために実施された探索的な研究の要約を以下に示す。本要約は、Novartis Vaccines & Diagnostics, Vaccine Delivery Research の部門長である Derek O'Hagan によって作成され、2007 年に公表された論文 (O'Hagan 2007) から抜粋したものである。

『MF59 アジュバントの作用メカニズムを検討した初期の試験では、エマルジョンが抗原を注射部位に保持できる可能性が示唆されていたため、アジュバントと抗原を同時に投与し、抗原に対するアジュバントの「貯留」の検討が中心であった。しかし、注射部位への抗原の残留は確認されず、エマルジョンは速やかに消失した (Ott 1995)。MF59 アジュバントによって抗原が残留しないことがその後の試験で確認され、また MF59 アジュバントと抗原はそれぞれ独立して消失することも確認された (Dupuis 1999)。その後、エマルジョンは恐らく「デリバリーシステム」として作用し、抗原提示細胞 (APC) への抗原の取り込みを促進する可能性が考えられた。この仮説は、抗原がエマルジョンの微粒子に結合し、抗原の取り込みを促進させる可能を示唆したプルロニック型界面活性剤含有 SAF を用いた初期の試験結果と関連していた (Allison 1986)。しかし、遺伝子組換え抗原を用いた試験では、抗原が油層の微粒子に結合することを示す結果が得られなかったにも関わらず、MF59 アジュバントは効果的なアジュバント活性を示した。さらに、MF59 アジュバントは抗原投与 24 時間前まで又は 1 時間後までに投与してもアジュバント効果を示したことから、MF59 アジュバントの効果には抗原との直接的な相互作用を必要としないことが確

認められた (Ott 1995)。しかし、抗原投与 24 時間後に MF59 アジュバントを投与するとアジュバント効果は大幅に低下したことから、エマルジョンが免疫細胞を活性化することによって共に投与した抗原の処理・提示を改善する可能性が示唆された。別の試験では *in vivo* において MF59 アジュバントがサイトカイン濃度に直接的な影響を及ぼしたことから、MF59 アジュバントの作用は単純に薬物送達方法のみで説明できないことが示唆された (Valensi 1994)。したがって、MF59 アジュバントの作用の 1 つは、注射部位局所で免疫を活性化させる環境を作りだし、局所の免疫細胞を活性化させることが考えられた。この作用の結果として、局所に常在する樹状細胞 (DC) の成熟、注射部位への免疫細胞の更なる動員・活性化、抗原取り込みの促進、DC 成熟の促進及び所属リンパ節局所への APC 遊走の促進を引き起こす。MF59 アジュバントの作用メカニズムを十分に探索するため、更なる試験が進められている。最近、ノバルティス社はヒト免疫細胞に対する MF59 アジュバントの *in vitro* 作用を直接評価し、単球及び顆粒球が MF59 アジュバントによって活性化されることを見いだした。これらの標的細胞には、CCL2, CCL4 及び CXCL8 などのケモカイン分泌が誘導されるが、これらのケモカインはいずれも免疫細胞を血液から末梢組織に動員させるのに重要であると報告されている。また、MF59 アジュバントは単球でのエンドサイトーシスの増加、MHC クラス II 及び CD86 の表面発現の増強並びに単球系のマーカーである CD14 の発現抑制を誘導する。これらの表現型の変化は、免疫反応の誘導に重要な細胞である樹状細胞 (DC) へと単球分化したことを示す。MF59 アジュバントの存在下では成熟マーカーである CD83 及びケモカイン受容体の CCR7 がより速やかに、また全体としてより高度に発現する。CCR7 は DC の末梢組織からリンパ節へのホーミングにおいて中心的役割を果たしている。

以上、MF59 アジュバントは免疫後の一定範囲の時点内で免疫反応を増強する。その増強には、1) 免疫細胞を注射部位へ遊走させるケモカインの誘導、2) 注射部位での単球による抗原取り込みの増強、3) ナイーブ T 細胞のプライミングに最も適切な細胞である DC への単球分化の促進、などが考えられる。MF59 アジュバントの特に重要な特性は、ホーミング受容体である CCR7 を成熟 DC に強く誘導することによって所属リンパ節への遊走を促進し、ワクチンに特異的な獲得免疫反応を引き起こす可能性が考えられる。しかしながら、MF59 アジュバントの作用メカニズムをより明確にするための更なる試験が必要である。』

さらに、MF59 アジュバントの注射部位における遺伝子発現プロファイルに関する最近の研究においても、ケモカインが重要な役割を果たしていることが明らかになった (Mosca 2008)。また、マウスに MF59 アジュバントを筋肉内投与すると、CCL2 が血清中に検出された。MF59 アジュバントは、未成熟な DC への分化プロセスと一致した表現系の変化を単球に誘導する (Seubert 2008)。今までのところ、ヒト細胞で得られている *in vitro* データとマウスの *in vivo* データは一致していることが強く示唆されている。これらの成績から、MF59 アジュバントは筋肉内での局所環境を変化させることによって同時に投与した抗原に対する強い免疫応答の誘導を促進することが推察される。

2.4.2.4 副次的又は安全性薬理試験

本剤, FCC-H5N1+MF59 又は Optaflu[®] についての副次的薬理試験は実施していないが, このことはワクチンでは正当なこととして認められている。

MF59 アジュバントについては, 使用を支持する適切なデータが得られている。MF59 アジュバントの開発初期には, 本申請に関連しない抗原を含むワクチン製剤の毒性を評価するため, イヌを用いた反復投与毒性試験を 2 試験実施した。両試験ともに, MF59 アジュバント投与群及び生理食塩液/緩衝液投与群を設定し, 心血管系及び神経系パラメータについても評価した。これらの試験ではいずれの器官においても異常はみられなかった。

2.4.3 薬物動態試験

本剤, FCC-H5N1+MF59 又は Optaflu[®] の薬物動態試験を実施しなかったが, ワクチンであるためこれらの試験は必要ないと考えられている。

MF59 アジュバントをマウスに筋肉内投与したときの分布について評価した (Dupuis 1999)。本試験の目的は, MF59 アジュバントを 2 型単純ヘルペスウイルス (HSV) 由来の可溶性抗原である gD2 とともに投与して MF59 アジュバントの分布を検討すること, また MF59 アジュバント存在下もしくは非存在下で投与された gD2 の分布を比較することであった。投与 4 時間後では, 投与した標識 MF59 アジュバントの 36% が四頭筋に, 約 50% が筋肉周囲の単径部脂肪に分布していた。MF59 アジュバントの筋肉内での半減期は 42 時間であった。所属リンパ節での標識 MF59 アジュバント量は投与 2 日後に最高となり, 分布量は用量の $0.1 \pm 0.3\%$ であった。gD2 の分布に関しては, 投与 4 時間後には投与した標識 gD2 の 12% が筋肉内に検出された。MF59 アジュバントをともに投与しても gD2 の分布に対して有意な変化はみられなかった。この成績は, 筋肉内投与後の MF59 アジュバント及び gD2 の分布及び消失は, 独立した挙動をとることを示している。

[¹²⁵I]スクアレンで標識した MF59 アジュバントをウサギに筋肉内投与したときのクリアランス試験では, アジュバントは速やかに消失することが示された (Ott 1995)。投与 6 時間後に注射部位に残存しているスクアレンは用量のわずか 10% であり, 投与 120 時間後には 5% にまで減少した。

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 単回投与毒性試験

本剤の単回投与毒性試験は実施していない。

単回投与後に剖検を実施していないが, FCC-H5N1+MF59 を用いた反復投与毒性試験 (試験番号: 466122) により, 投与部位局所及び全身性の単回投与毒性について評価した。一般状態, 投与部位反応, 体重, 摂餌量, 心拍数, 呼吸数, 体温, 血液学的検査及び血液生化学的検査において, FCC-H5N1+MF59 ワクチンの単回投与による毒性徴候は認められなかった。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

本剤の反復投与毒性試験は実施していないが、関連するワクチンである FCC-H5N1+MF59 を用いて評価した。本試験の要約を以下に示す。

H5N1 FCC + MF59 + チメロサルワクチンの NZW ウサギを用いた 3 回筋肉内投与による 6 週間反復投与毒性試験 (試験番号 : 466122)

ウサギを用いた GLP 適用による反復投与毒性試験 (CTD2.6.7.7, 試験番号 : 466122) は、FCC-H5N1+MF59 の抗原量 15 µg を計 3 回筋肉内に投与し、免疫原性、並びに投与部位局所及び全身に対する影響を評価することを目的として実施した。

被験物質の調製には A/Indonesia 株由来の HA を使用したが、原薬からは A/Indonesia 及び A/turkey/Turkey の両株の DNA 配列が検出された。GMP 適用臨床用ロットと同様の製造工程により製造された MF59 アジュバント添加 HA 抗原 (15 µg) ワクチンであるため、GLP 適用による毒性試験では本ロットを使用することとした。被験物質中のウイルス抗原は、臨床試験で検討する代表的な抗原である。

マルチドーズバイアル若しくは保存が必要な製剤においてチメロサルを使用する可能性があるため、本試験の被験物質及び対照物質にはチメロサル 100 µg/mL (50 µg/用量) を添加した。試験デザインを以下に示す。

Table 2 試験番号 466122 – 試験デザイン

群	動物数	投与 (試験 1, 15 及び 29 日に 0.5 mL/回を筋肉内投与)	主試験の剖検	
			試験 31 日	回復性試験の剖検 試験 43 日
1	雄 8, 雌 8	リン酸緩衝生理食塩液 (PBS) (PBS 対照, 0.5 mL)	雄 4, 雌 4	雄 4, 雌 4
2	雄 8, 雌 8	MF59+PBS (アジュバント対照, MF59 0.25 mL)	雄 4, 雌 4	雄 4, 雌 4
3	雄 8, 雌 8	FCC-H5N1+MF59 (抗原 15 µg, MF59 0.25 mL)	雄 4, 雌 4	雄 4, 雌 4

注 : すべての被験物質及び対照物質はチメロサル 100 µg/mL を含有した。

ニュージーランドホワイト (NZW) ウサギに、右後肢から開始して左右の後肢筋肉内に交互に計 3 回投与した。投与期間中及び休薬期間中に、一般状態 (1 日 1 回以上、投与日は 2 回)、筋肉内投与部位の皮膚反応 (投与 24 及び 48 時間後)、体重 (週 1 回) 及び摂餌量 (週 2 回) について評価した。眼科学的検査は、投与開始前に全動物について、試験 30 日に主試験群について、試験 42 日に回復性試験群について実施した。心拍数、呼吸数及び直腸温は、投与開始前、投与直前及び投与約 2 時間後に測定した。血液学的検査及び血液生化学的検査は、試験前並びに試験 8, 17 及び 31 日に全動物について行い、回復性試験群については試験 43 日にも実施した。

抗体検査用の血液サンプルの採取は、投与開始前、並びに試験 15 及び 29 日の投与前には全動物について、試験 31 日には主試験群について、試験 43 日には回復性試験群について実施した。

試験期間終了時に剖検を実施した。特定の器官（副腎、脳幹を含む脳、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、精巣及び胸腺）の重量を測定し、WHO ガイドラインの採取組織リストに記載された全組織について病理組織学的検査を実施した。

第 1 群の回復性試験群の雄 1 例及び第 3 群の回復性試験群の雌 1 例に実験操作過誤が生じたため、試験 29 日以降の 2 例のデータを除外した。このため、休薬期間中に評価した第 1 群の雄及び第 3 群の雌の動物数は、計画した 1 群 4 例ではなく 1 群 3 例となった。得られたデータは毒性評価に十分なものと考えられた。

試験期間中に被験物質投与に関連した死亡はみられず、投与部位に異常な皮膚反応は認められなかった。一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査パラメータ、心拍数、呼吸数、血液生化学的検査、剖検又は器官重量において、毒性学的意義のある変化は認められなかった。

フィブリノーゲンの増加及びプロトロンビン時間の短縮が、試験 17 日及び試験 31 日に、MF59 アジュバント単独投与群及び FCC-H5N1+MF59 投与群の雌雄で認められた。いずれのパラメータも休薬期間終了後には回復した。フィブリノーゲンの増加（及び関連するプロトロンビン時間の変動）は、アジュバント及びワクチンに対する一過性の免疫応答/炎症反応を反映したものと考えられる。これらの変化は、MF59 アジュバントの単独投与又は他の抗原と併用投与した他の非臨床試験でも認められている。

直腸温の軽度の上昇（平均で+0.4°C）が、FCC-H5N1+MF59 の 3 回目投与の 2 時間後（試験 29 日）に雄で認められた。

グロブリンの増加（総たん白の増加、アルブミン/グロブリン比の減少を伴う）が、MF59 アジュバント単独投与群又は FCC-H5N1+MF59 投与群で、2 回目及び 3 回目の投与後に認められた。これは免疫応答に関連した予想し得る反応である。

FCC-H5N1+MF59 の免疫原性について、異種のウイルス株（Vietnam ; Clade 1）を用いた赤血球凝集抑制（HI）検査により検討した。なお、同種のウイルス株（Indonesia ; Clade 2）は、ウイルス株の使用許可が得られず入手することができなかった。FCC-H5N1+MF59 投与群では、初回投与 2 週間後の抗体価は一部の動物で低値を示したが、2 回目投与の 2 週間後には全例が 160 倍以上の抗体価を示した。投与期間及び休薬期間を通して、抗体価の持続が認められた。リン酸緩衝生理食塩液（PBS）対照群又は MF59 アジュバント単独投与群では、いずれの検査時において抗体は検出されなかった。免疫原性に関する成績を CTD2.6.2.2.1 に示す。

剖検所見及び器官重量には、本剤投与に関連した毒性変化はみられなかった。病理組織学的検査では、全身の器官に本剤投与に関連した異常は認められなかった。投与部位の組織学的変化として、筋肉内投与により予想される炎症性変化がみられ、すべての群において、炎症、細胞浸潤及び出血が認められた（CTD2.6.6.3, Table 3, Table 4）。1 回目及び 3 回目の投与は右後肢に、2

回目の投与は左後肢に行った。左後肢の投与部位における所見（単回投与時）を CTD2.6.6.3, Table 3 に要約する。

試験 31 日に剖検した動物の左後肢の投与部位（試験 15 日に 1 回投与）と、試験 43 日に剖検した回復性試験群の動物の投与部位と比較した結果、回復性が確認された。観察された変化の発現頻度及び重症度は、いずれも試験 43 日までに顕著に低下した。主試験群と回復性試験群の動物を比較した結果、右後肢の投与部位においても変化の部分的若しくは完全な回復が認められた。

以上のとおり、NZW ウサギに FCC-H5N1+MF59 の 0.5 mL を 3 回筋肉内投与した結果、免疫原性が確認され、良好な局所忍容性がみられ、全身毒性は認められなかった。本試験で検討した抗原とアジュバントの用量は、予定されている本剤の用量を上回るものであった。ウサギ（体重約 3.5 kg）に、1 回当たり抗原 15 µg 及びアジュバント 0.25 mL を 3 回投与したことから、累積用量は抗原 45 µg 及びアジュバント 0.75 mL であった。一方、本剤の予想臨床用法である 2 回投与では、1 回当たり抗原 3.75 µg 及びアジュバント 0.125 mL を投与することから、累積用量として抗原 7.5 µg 及びアジュバント 0.25 mL が予定されている。したがって、体重換算により比較すると、ウサギにおける用量は、体重 10 kg の小児における用量の約 17 倍の抗原量及び約 8.5 倍のアジュバント量に相当するものと考えられる。

細胞培養由来の季節性インフルエンザワクチンである Optaflu[®]の申請時に実施した GLP 適用による反復投与毒性試験（CTD2.6.7.7.1, 試験番号：191-44）において、本剤の使用を支持する結果が得られている。本試験では、Optaflu[®]の 0.5 mL を 1 週間間隔で 2 回筋肉内投与した。一般状態、皮膚反応、体重、体温、摂餌量、臨床検査（血液学的検査、凝固系検査及び血液生化学的検査）、器官重量及び剖検において投与に関連した有害な影響はみられなかった。病理組織学的検査では筋肉内投与に起因した予想し得る反応（壊死及び出血）がすべての投与群の投与部位にみられたが、休薬期間終了時まで部分的若しくは完全に消失した。本試験において、雌雄 NZW ウサギに Optaflu[®]を 2 回投与した結果、免疫原性が確認され、良好な忍容性が認められた。

さらに、MF59 アジュバント添加鶏卵由来インフルエンザワクチンである Flud[®]の反復投与毒性試験（CTD2.6.7.7.1, 試験番号 488182 及び 940292）においても、本剤の使用を支持する結果が得られている。Flud[®]は欧州などの国で市販されており、多くの臨床データが存在する。反復投与毒性試験において、Flud[®]又は Flud[®]製剤の 0.5 mL を 2 週間間隔で 2 回又は 3 回投与した結果、良好な忍容性がみられ、免疫原性が確認された。

2.4.4.3 遺伝毒性試験及びがん原性試験

ワクチンに関する現行の国際ガイドラインに基づき、本剤、FCC-H5N1+MF59 又は Optaflu[®]において、遺伝毒性試験及びがん原性試験は実施していない。

MF59 アジュバントについては、*in vitro* 試験 (Ames 試験) 及び *in vivo* 試験 (マウス小核試験) により遺伝毒性について評価しており、いずれの試験においても陰性の結果が得られている。これらの試験については、CTD2.6.6.8.2.1 に考察し、Table 2.6.7.17.2 に試験の要約を示した。

2.4.4.4 生殖発生毒性試験

本剤又は FCC-H5N1+MF59 の受胎能への影響、胚・胎児毒性又は発生毒性について検討した非臨床試験は実施していない。

Optaflu[®] 及び本剤に関連する MF59 アジュバント添加鶏卵由来 H5N1 ワクチンである Aflunov[®] を用いて、ウサギにおける生殖発生毒性試験を GLP 適用で実施した (Table 2.6.7.13 及び 2.6.7.14, 試験番号 UBA00037 及び UBA00021)。これらの試験において、細胞培養由来季節性インフルエンザ抗原 (45 µg/回, 5 回投与) 及び MF59 アジュバント添加鶏卵由来パンデミックインフルエンザ抗原 (15 µg/回, 5 回投与) の高用量を投与した結果、生殖発生毒性は認められなかった。また、MF59 アジュバントについてはラット及びウサギを用いて評価されており (Table 2.6.7.17.2, 試験番号 1303-002 及び 1303-001P), 催奇形性、胎児毒性及び発生毒性は認められなかった。

Optaflu[®], Agrippal[®] (アジュバントを添加しない Flud[®] に相当) 及び Aflunov[®] について、ウサギを用いた同様の試験デザインにより検討した。ヒトにおける総用量の 1~2 倍に相当する用量を臨床投与経路 (筋肉内投与) により、母動物に投与した。交配前及び妊娠中に約 2 週間間隔で計 5 回投与した。また、以下に示すとおり、MF59 アジュバントについては、ラット及びウサギを用いて頻回投与により検討した。

抗原	MF59 添加	動物種	投与回数
季節性ワクチン			
細胞由来: Optaflu [®] , 3 株 (H1N1, H3N2 及び B) 由来 HA 45 µg	なし	ウサギ	交配前に 3 回, 妊娠中に 2 回
鶏卵由来: Agrippal [®] , 3 株 (H1N1, H3N2 及び B) 由来 HA 45 µg	なし	ウサギ	交配前に 3 回, 妊娠中に 2 回
パンデミックワクチン			
鶏卵由来: Aflunov [®] , H5N1 株由来 HA 15 µg	0.25 mL	ウサギ	交配前に 3 回, 妊娠中に 2 回
MF59 単独			
抗原なし	0.5 mL	ラット	妊娠中に 5 又は 6 回
抗原なし	0.063 mL 及び 0.125 mL	ウサギ	妊娠中に 23 回

現在 Flud[®] は、65 歳以上の集団が接種対象であることから検討しなかった。

非臨床試験では、臨床用量を上回る用量の抗原及びアジュバントを用いて検討した。妊娠可能な女性 (体重 60 kg) とウサギ (体重 3.5 kg) の用量を体重換算により比較すると、Agrippal[®] 又

は Optaflu[®]の抗原のウサギにおける累積用量 (225 µg) は、臨床用量 (45 µg) の約 86 倍であった。Aflunov[®]の試験では、妊娠可能な女性に抗原を 15 µg (7.5 µg を 2 回投与) 投与するのに対し、ウサギの累積用量は計 75 µg であった。したがって、ウサギには臨床用量の約 86 倍の抗原及び約 43 倍の MF59 アジュバントを投与したものとする。

MF59 アジュバント単独投与試験 (抗原非投与) における累積用量は、予定臨床用法 (2 回投与) における用量の約 90 倍 (ウサギ) から約 1075 倍 (ラット) であった。累積用量は、ラット (体重 0.35 kg) では最大 8.6 mL/kg, ウサギ (体重 3.5 kg) では最大 0.82 mL/kg であった。それに対し、妊婦における接種量は 0.25 mL/回×2 回=0.008 mL/kg (60 kg の女性の場合) と算出された。

いずれの生殖発生毒性試験においても、ワクチン及びアジュバントの投与に関連した変化はみられなかった。抗原, MF59 アジュバント, 並びに抗原とアジュバントの併用において、母動物毒性, 胎児毒性及び催奇形性はみられず, 出生児の発生パラメータへの影響も認められなかった。Optaflu[®]及び Aflunov[®]を用いた試験の詳細を CTD2.6.6.6.1 に, MF59 アジュバントを用いた試験については CTD2.6.6.8.2.1 に示す。

2.4.4.5 その他の試験

本剤及び FCC-H5N1+MF59 を用いたその他の試験は実施していない。

細胞培養由来抗原は, MDCK 細胞株を用いて製造する。MDCK 細胞株の腫瘍原性及び製造中間体 (細胞溶解液及び MDCK 細胞の精製 DNA) のがん原性に関する特徴を明らかにするため, 一連の *in vivo* 試験を実施した。これらの試験は Optaflu[®]の申請時に評価したため本 CTD には記載していない。要求に応じて報告書 (試験番号 48329~48335) は提供可能である。[訳注: 本剤の申請に際して, MDCK 細胞に関連する Optaflu[®]申請時の資料を添付した (CTD2.6.6-2 参照)。]

これらの試験は, 製造工程の中間物質 (無処置細胞, 細胞溶解液, 並びにインフルエンザウイルス感染若しくは非感染 MDCK 細胞の精製 DNA) の腫瘍原性及びがん原性について明らかにすることを目的としてデザインされた。腫瘍原性及びがん原性の原因となる非常にまれな事象を最大限に検出できるよう, 高感受性動物種である成熟ヌードマウス (免疫不全モデルとして種々の細胞株の腫瘍原性の検討に使用されている), 並びに新生児期 (生後 4 日未満, 投与時に免疫系が未成熟である) のげっ歯類 3 種 (ヌードマウス, ラット及びハムスター) を選択した。各試験の試験期間としては, 有害な影響が発現するのに十分な期間である 150 日間とした。

免疫不全成熟 (ヌード) マウスにおいて, 無処置 MDCK 細胞のみに腫瘍原性がみられた。新生児期のマウス, ラット及びハムスターにおいて, 細胞溶解液又は MDCK 細胞の精製 DNA のがん原性は認められなかった。無処置 MDCK 細胞は製造工程における複数の段階で完全に除去される。また, MDCK 細胞の溶解液及び DNA を用いた試験では, 非常に感受性の高い動物モデル

3 種においてもがん原性がないことが確認された。以上のことから、ノバルティス社は、理論的に安全性上のリスクは非常に低く、ヒトにおけるワクチンの使用は安全であると結論する。

Fluad[®]における遅延型接触過敏症について検討するため、モルモットを用いた GLP 適用試験 (Table 2.6.7.17.1, 試験番号 564110/14430) を実施した。その結果、本試験条件下において Fluad[®]の皮膚感作性は認められなかった。

非臨床安全性パッケージには MF59 アジュバントを用いた試験も含まれる。MF59 アジュバントの重要な毒性試験として、反復投与毒性試験 (局所刺激性を含む) , 遺伝毒性試験, 感作性試験及び胚・胎児の発生に関する毒性試験を実施した。これらの試験について以下に示す。MF59 アジュバントの重要な試験以外の試験については CTD2.6.6.8.2.2 (Table 2.6.7.17.3) に要約し, 試験報告書の入手は可能である。[訳注: 本剤の申請に際して, MF59 アジュバントの DMF 資料を添付した (CTD2.6.6-3 参照) 。]

MF59 アジュバントの重要な試験

ウサギを用いた 14 日間反復筋肉内投与毒性試験 (試験番号 90-6081)

本試験 (GLP 適用) では, NZW ウサギに生理食塩液又は MF59(water) の 0.5 mL を 14 日間反復筋肉内投与した (Table 2.6.7.17.2, 試験番号 90-6081) 。各群半数の動物を試験 15 日に剖検し, 残りの動物は 7 日間の休薬後, 試験 22 日に剖検した。試験デザインを以下に示す。

Table 3 試験デザイン (試験番号 90-6081)

群*	動物数	投与化合物	投与容量	投与日	剖検日	
					試験 15 日	試験 22 日
1	雌雄各 8	0.45%生理食塩液	0.5 mL	1~14	雌雄各 4	雌雄各 4
5	雌雄各 8	MF59	0.5 mL	1~14	雌雄各 4	雌雄各 4

*他の別のアジュバント+MF59 投与群も設けたが, 明確化のために該当する群のみを示す。

検査項目は, 一般状態, 体重, 摂餌量, 眼科学的検査, 血液生化学的検査, 血液学的検査, 尿検査及び体温とした。剖検及び器官重量測定を行った。組織リストに従って組織を採取し, 規定の組織について病理組織学的検査を実施した。

死亡及び毒性を示唆する一般状態の変化はみられなかった。体重, 摂餌量, 体温, 眼科学的検査, 血液生化学的検査及び尿検査において異常は認められなかった。MF59 アジュバント投与群の雌で, フィブリノーゲンの軽度の高値が投与期間終了時にみられたが, 休薬期間終了後には正常値を示した。

全身毒性を示唆する剖検所見はみられなかった。病理組織学的検査では, MF59 アジュバント投与群において, 胸腺の軽度の萎縮 (可逆性) , 赤脾髄で好中球及びその前駆細胞の軽度の増加 (雌で顕著) , 並びに骨髓細胞数の軽度の増加が認められた。

MF59 アジュバント投与部位の剖検所見として、筋膜下組織及び皮下組織の出血、浮腫及び変色がみられた。これらの所見は、投与期間の後半 4 回の投与において高頻度に認められた。休薬期間終了時には発生頻度及び重症度が低下したことから、回復性が示唆された。

各個体において、14 ヶ所の投与部位のうち 6 ヶ所について病理組織学的検査を行った。MF59 アジュバント投与群の所見は、投与 1 日後の変化は軽微から軽度であり、好中球及びマクロファージの浸潤、浮腫、出血並びに筋細胞の壊死がみられた。投与 7 日後の変化として炎症性細胞浸潤、筋細胞の壊死、再生及び石灰沈着を伴うマクロファージ及び線維芽細胞の浸潤がみられた。投与 12 日後までには、筋細胞の再生を伴うマクロファージ及び単核細胞の軽微な集簇が認められた。

ウサギに MF59 アジュバントを 14 日間反復筋肉内投与した結果、良好な忍容性が認められた。全身毒性はみられず、投与部位の局所反応は軽度で可逆性であった。本試験の投与スケジュールは、予想されるワクチンの臨床使用に比較して過酷な条件であった。

遺伝毒性試験：in vitro 試験及び in vivo 試験

MF59 アジュバントの水性の処方 (MF59W.1) 及びクエン酸緩衝液の処方 (MF59C.1) について、細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) 及びマウスを用いた小核試験を標準的な試験デザインで実施した。これらの試験の詳細を CTD2.6.6.8.2.1 (Table 2.6.7.17.2 ; 試験番号 G96AQ61.502, G96AQ62.502, G96AQ61.122 及び G96AQ62.122) に示す。

いずれの処方の MF59 アジュバントにおいても Ames 試験は陰性であり、マウスの多染性赤血球の統計学的有意な増加は認められなかった。MF59 アジュバントの変異原性リスクは、非常に低いものと結論された。

皮膚感作性 (モルモットを用いた Magnusson-Kligman Maximization 試験)

本試験の詳細は CTD2.6.6.8.2.1 (Table 2.6.7.17.2, 試験番号 564278/14465) に示す。本試験において、投与部位局所の反応以外に一般状態の変化はみられなかった。体重の推移に異常は認められなかった。モルモットにおいて、MF59C.1 及び MF59W.1 の皮膚感作性は認められなかった。

MF59 アジュバントの胚・胎児の発生に関する試験

ラット及びウサギを用いた試験を実施し、詳細を CTD2.6.6.8.2.1 (Table 2.6.7.17.2, 試験番号 1303-002 及び 1303-001P) に示す。

ラットを用いた試験 (試験番号 1303-002) では、MF59 アジュバントを計 5 回 (帝王切開群) 又は計 6 回 (自然分娩群) 投与した。母動物 2 例の死亡及び一過性の摂餌量の低下は、MF59 アジュバント投与に関連した変化である可能性が考えられた。胎児では、胸骨分節、恥骨及び坐骨の不完全骨化の発生頻度の増加がみられた。本試験における MF59 アジュバントの用量は、通常の臨床用量 (0.25 mL) の 2 倍であった。体重換算による比較では、体重 0.3 kg のラットに投与

した臨床用量の 2 倍量は、体重 60 kg のヒトに投与した場合の約 200 倍に相当するものと考えられた。本試験において、MF59 アジュバントに催奇形性及び胎児毒性は認められなかった。

ウサギを用いた試験（試験番号 1303-001P）では、一般状態、体重、摂餌量及び剖検において MF59 アジュバント投与に関連した影響はなかった。帝王切開及び生殖パラメータに対する影響はみられなかった。平均黄体数、着床数、胎児数、吸収胚数、性比及び吸収胚発現頻度に対照群との差は認められなかった。胎児死亡はみられず、全胚吸収を示した母動物は認められなかった。第 III 群（MF59 アジュバント臨床用量の 0.25 倍量投与群）の 1 例に後期胚吸収が 1 件認められた。胎児の外表検査において異常はみられなかった。当該試験は、本試験の用量設定を目的として実施した。本試験では MF59 アジュバント単独投与群を設けなかったため、本 CTD にはデータを示さない。しかしながら、同様の投与スケジュールで、ウサギに 0.5 及び 1.0 倍量の MF59 アジュバントと抗原を投与しても、生殖パラメータに対する影響はみられず、催奇形性は認められなかった。

MF59 アジュバントを用いた重要な試験以外の試験

MF59 アジュバントを添加した抗原を含むワクチン製剤を用いたその他の試験（ここでは示していない）が実施されており、これらの試験では MF59 アジュバント単独投与群を設定する場合と設定しない場合があった。これらの試験において、抗原+MF59 アジュバント投与群及び MF59 アジュバント単独投与群における忍容性は良好であった。これらの試験の結果から、MF59 アジュバント投与に関連した安全性上の問題は認められなかった。観察された変化は、ほとんどが投与部位の炎症反応のみであった。変化の程度は軽度であり、7 日間から 14 日間の休薬期間により部分的若しくは完全な回復が認められた。抗原+MF59 アジュバント投与群の個体における投与に関連した全身性の所見として、フィブリノーゲンの増加及びグロブリンの軽度の増加がみられた。これらの変動は、アジュバント添加ワクチン製剤を投与した場合にも認められた。以上の試験の要約を CTD2.6.6.8.2.2 及び Table 2.6.7.17.3 に示す。要求に応じて試験報告書を提供する。[訳注：本剤の申請に際して CTD M4 に添付し、既に提出済みである。]

細胞培養由来ワクチン中の添加物及び不純物

Optaflu[®]申請時に 3 種類の化合物、すなわち、臭化セチルトリメチルアンモニウム（cetyl trimethyl ammonium bromide, CTAB）、ポリソルベート 80 及び β-プロピオラクトン（beta-propiolactone, BPL）を評価した。評価の詳細を CTD4.2.3.7.6 に示す。評価の結果、ヒトに Optaflu[®]を年 1 回投与した場合、Optaflu[®]に含まれる CTAB、ポリソルベート 80 及び BPL の量では安全性上のリスクはないものと考えられた。

Optaflu[®]では、検査に用いた 1 価バルク中の BPL はいずれも定量限界未満であったことから、BPL は出荷試験により除去可能であることが確認された。BPL の規格に対して不適合品はなかった。BPL は容易に加水分解され、加水分解産物は無毒性と考えられている。

本剤では、H1N1 ウイルスの一次収率が低い可能性があるため、CTAB 及びポリソルベート 80 の相対含量の規格を Optaflu[®]の規格よりも広く設定した。製造工程の開発経験に基づき、CTAB の相対含量を 0.3 µg/µg HA 以下から 0.6 µg/µg HA 以下に変更し、ポリソルベート 80 の相対含量を 25 µg/µg HA 以下から 50 µg/µg HA 以下に変更した。これらの変更は HA 含量に関連するため (Optaflu[®]では 45 µg 抗原/回であり、本剤では 3.75 µg 抗原/回が予定されている)、変更後の規格においてもこれらの不純物の含量は非常に低く設定されている。Optaflu[®]における毒性評価は、本剤においても適用される。したがって、これらの不純物の含有量は低いことから、ワクチンに対するリスクはないものと考えられる。

MF59 アジュバント中の添加物及び不純物

トリオレイン酸ソルビタン及びポリソルベート 80

これらの化合物は、界面活性剤として一般に使用されている。トリオレイン酸ソルビタンは、経口投与による毒性が低いため、食品添加物として一般に使用されている (Yamamoto 1983)。ラットを用いた静脈内投与による試験において、低毒性であり、無作用量は約 50 mg/kg であることが示された。MF59 アジュバント中のトリオレイン酸ソルビタンは、薬物動態が測定不可能か又は安全性上の問題が生じない程度の含有量と考えられる。

ポリソルベート 80 (Varma 1985) は、薬物デリバリーシステムとして、立体的に安定なリポソームの形成に使用されている (Kronberg 1990)。これらのリポソームは、生分解性の内在性の脂質で構成されているため、無毒性と考えられる。また、ポリソルベート 80 は、非臨床毒性試験の投与液調製の際に、エマルジョン又は懸濁液の安定化を目的として一般に使われており (Lundberg 1994)、低濃度では毒性がないことが確認されている。ただし、イヌでは低濃度においても、ポリソルベート 80 の静脈内投与又は筋肉内投与に対する高感受性が認められている (Auletta 1996)。ビーグル犬では、顔面の腫脹、全身性の充血、多渴及び異常発声など、アレルギー反応に類似した反応が発現する。これらの反応はヒトでは発現しないため、ポリソルベート 80 のヒトにおける毒性評価モデルとして、イヌは適切ではないと考えられる。イヌはポリソルベート 80 に感受性を示すが、イヌに MF59 アジュバントを筋肉内投与した結果、同様の有害作用はみられなかった。

スクアレン

MF59 アジュバントに配合されるスクアレンは、市販されている魚由来の天然物質であり、微量のダイオキシン及びポリ塩化ビフェニル (polychlorinated biphenyls, PCB) を含むことがある。

ヒトへの長期曝露における最大許容量は確立している。食品科学委員会 (Scientific Committee for Food, SCF) は、食品中のダイオキシン及びダイオキシン様 PCB に起因する公衆衛生上のリスクについて評価している。この中には EU のヒト集団におけるダイオキシン及びダイオキシン様 PCB の食事摂取量に関する評価 (主に体内蓄積量として特定) が含まれる。これらの化合物が難分解性であることから、SCF は、ダイオキシン及びダイオキシン様 PCB の耐容週間摂取量 (tolerable weekly intake, TWI) を毒性等量 (toxic equivalents, TEQ) として 14 pg TEQ/kg と設定した。この TWI は、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA) の第 57 回会合 (ローマ, 2001 年 6 月 5~14 日; WHO 技術報告書第 909 号, 2002 年) で決定した暫定的な耐容月間摂取量 (provisional tolerable monthly intake, PTMI) である 70 pg/kg/月に一致する。またこの値は、1998 年の世界保健機関 (World Health Organization, WHO) 会議で決定した耐容 1 日摂取量 (Tolerable Daily Intake, TDI) である 1~4 pg WHO-TEQ/kg の下限と一致する (Europa 2001)。これらの規格は長期の総曝露量に関するものであり、非経口用医薬品に関するものではないが、また食品及び空気を介した日々の長期曝露と比べると予定されるワクチン投与における曝露は低濃度かつ低頻度であることから、安全性に関する推論は妥当と考える。

アジュバント添加ワクチンの標準臨床用量中の MF59 アジュバント容量は 0.25 mL である。MF59 アジュバント、0.25 mL 中のスクアレンは 9.75 mg である。スクアレンにおけるダイオキシン及び PCB の TEQ 規格は 6153 pg/g 以下に設定されていることから、最大 TEQ 値として 60 pg/回が算出される。予定される臨床における投与条件に従うと、被験者への理論的な用量は最高 60 pg/回となり、2~3 週間以内に最高 2 回投与される。上述の PTMI (70 pg/kg 体重/月) と比較すると、体重 60 kg の被験者においては PTMI の 3%未満の用量と考えられる。上述の耐容摂取量は生涯にわたる長期曝露に基づいている。設定に関わった専門家は、設定した限界値からの間欠的な短期間の逸脱では健康への影響はなく、長期間の平均摂取量が上回らなければよいと考えている (WHO, 1998)。

結論として、インフルエンザワクチンに添加される MF59 アジュバント中の濃度において、これらの添加物及び不純物が薬力学的又は毒性学的な影響を及ぼす可能性は非常に低いものと考えられた。

2.4.5 総括及び結論

本剤の非臨床試験は実施していないが、MF59 アジュバントを添加したワクチンである FCC-H5N1+MF59 (同一製造工程により生産) 及びそれらの原型ワクチン (Optaflu[®]; 季節性インフルエンザに対するアジュバント非添加の 3 価ワクチン) において、関連する非臨床試験成績が提供されている。更に、鶏卵由来 MF59 アジュバント添加ワクチンである Aflunov[®]及び Flud[®]における補足的データが提供されている。

細胞培養由来インフルエンザワクチンの免疫原性については、マウス、ウサギ及びフェレットを用いて確認した。Optaflu[®]製剤のマウスを用いた試験では、細胞培養由来抗原と鶏卵由来抗原の免疫原性は同等であること及び細胞培養由来抗原に MF59 アジュバントを添加することにより免疫原性が高まることが示された。ウサギにおいても FCC-H5N1+MF59 の免疫原性が確認され、160 倍以上の抗体価を得るには 2 回の投与で十分であった。Optaflu[®]についてもウサギにおける免疫原性が確認されている。生殖発生毒性試験において、母動物へのワクチンの投与により胎児において抗体が検出され、これらの抗体については出生後 4 週間は持続することが示された。

フェレットを用いた感染実験において、鶏卵及び細胞培養由来の抗原により有効性について検討した結果、これらのワクチンはいずれも免疫原性及び感染防御作用を有することが確認された。フェレットを用いた感染モデル及び MF59 アジュバント添加の鶏卵由来抗原 (Aflunov[®]) を用いた一連の試験において、免疫原性及び有効性をさらに支持する多くのデータが得られている。

FCC-H5N1+MF59 の免疫原性、局所刺激性及び全身毒性を評価する重要な毒性試験は、適切な動物種 (ウサギ) を用いて実施した。その試験は、免疫原性試験 (赤血球凝集抑制) を除いて GLP 適用により実施した。GLP 非適用試験においても、試験の品質又は完全性に問題はみられなかった。当該試験では、ワクチンをウサギに 3 回投与したが、予定臨床用法より 1 回多い投与回数であった。投与間隔は 2 週間としたが、この間隔は臨床より短い。投与経路 (筋肉内) には臨床と同一投与経路を選択とした。

FCC-H5N1+MF59 ワクチンを用いた非臨床試験における抗原及びアジュバントの用量は、本剤の予想臨床用量に比較して高用量を投与した。ウサギ (体重約 3.5 kg) に 1 回 15 µg の抗原及び 0.25 mL のアジュバントを含むワクチンを計 3 回投与すると、抗原及びアジュバントの累積用量はそれぞれ 45 µg 及び 0.75 mL である。一方、本剤の予定臨床用法・用量は 1 回当たり 3.75 µg の抗原及び 0.125 mL のアジュバントの 2 回投与であり、累積用量はそれぞれ 7.5 µg 及び 0.25 mL となる。したがって、体重換算により比較すると、ウサギにおける用量は体重 10 kg の小児における用量の、抗原で約 17 倍、アジュバントでは約 8.5 倍であることが推察された。

ワクチンに関する現行ガイドラインに従い、ノバルティス社のいずれのインフルエンザワクチンにおいても遺伝毒性及びがん原性試験は実施していない。MF59 アジュバントについては、Ames 試験及びマウスを用いた小核試験により評価した結果、いずれの試験においても陰性の結果が得られた。

本剤又は FCC-H5N1+MF59 では、受胎能、胚・胎児毒性又は発生毒性に及ぼす影響を検討する動物実験は実施していない。Optaflu[®]及び類似の鶏卵由来 MF59 アジュバント添加 H5N1 ワクチンである Aflunov[®]については、ウサギを用いた GLP 適用による生殖発生毒性試験を実施した。これらの試験では、細胞培養由来の季節性インフルエンザ用ワクチンの高用量 (各回抗原 45 µg を 5 回投与)、または鶏卵由来の MF59 アジュバント添加パンデミックインフルエンザ用ワクチン (各回抗原 15 µg を 5 回投与) を投与した結果、生殖発生に対する影響はないことが確認され

た。MF59 アジュバントについて、ラット及びウサギを用いて検討した結果、催奇形性、胎児毒性及び発生毒性は認められなかった。

MF59 アジュバントについては、臨床使用を評価するための一連の非臨床試験が実施されており、十分に正確な安全性評価結果が得られている。MF59 アジュバントは全身毒性を示さず、また投与部位局所における反応性も低かった。MF59 アジュバントには遺伝毒性、催奇形性、発生毒性及び皮膚感作性は認められなかった。

抗原+MF59 アジュバント又は MF59 アジュバント単独投与による試験において、アジュバント投与に起因した変化はみられたものの、抗原とアジュバントの併用投与による有害作用は認められなかった。一般に、MF59 アジュバントを添加したワクチンでは免疫原性は増強されるが、併用による毒性の発現は認められなかった。

添加物又は製造工程若しくは最終製品に混入する化学物質において、がん原性が懸念される物質はなかった。混入汚染物質又は不純物の曝露量は、本剤を 2 回投与しても極めて低いものであった。

本剤のヒトでの使用において、過敏性反応（ワクチンに配合する成分又は製造工程での残留物に対する反応）及び同時に実施する治療との相互作用（能動免疫に対する抗体産生の低下）など、その他の安全性に関して懸念される点がある。これらの懸念事項については添付文書に記載する。

2.4.6 引用文献

Allison AC, Byars NE. An adjuvant formulation that selectively elicits the formation of antibodies of protective isotypes and of cell-mediated immunity. *J Immunol Methods*. 1986 Dec 24;95(2):157-68.

Auletta CS, Reynolds DL, Kelly CM, Bolte HF, Presti PR, Whitehouse MJ, et al. Adverse Effects of Tween 80 in Dogs. *Toxicologist*. 1996(30):101-2.

Dupuis M, McDonald DM, Ott G. Distribution of adjuvant MF59 and antigen gD2 after intramuscular injection in mice. *Vaccine*. 1999 Oct 14;18(5-6):434-9.

Europa. Fact Sheet on dioxin in feed and food.

http://europaeuint/comm/food/dyna/press_rel/press_rel_fs_animalnutrition_encfm#dioxins. 2001.

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. *J Pharm Sci*. 1990 Aug;79(8):667-71.

Lundberg B. Preparation of drug-carrier emulsions stabilized with phosphatidylcholinesurfactant mixtures. *J Pharm Sci*. 1994 Jan;83(1):72-5.

Mosca F, Tritto E, Muzzi A, Monaci E, Bagnoli F, Iavarone C, et al. Molecular and cellular signatures of human vaccine adjuvants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Jul 29;105(30):10501-6.

O'Hagan DT. MF59 is a safe and potent vaccine adjuvant that enhances protection against influenza virus infection. *Expert Rev Vaccines*. 2007 Oct;6(5):699-710.

Ott G, Barchfeld G, Chernoff D, Radhakrishnan R, van Hoogevest P, Van Nest G. Design and Evaluation of a Safe and Potent Adjuvant for Human Vaccines. In: Powell M, Newman M, editors. Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach. New York: Plenum Press; 1995.

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. *J Immunol.* 2008 Apr 15;180(8):5402-12.

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. *J Immunol.* 1994 Nov 1;153(9):4029-39.

Varma RK, Kaushal R, Junnarkar AY, Thomas GP, Naidu MU, Singh PP, et al. Polysorbate 80: a pharmacological study. *Arzneimittelforschung.* 1985;35(5):804-8.

WHO. Assessment of the health risk of dioxins: re-evaluation of the Tolerable Daily Intake (TDI). Executive Summary. Geneva: World Health Organisation; 1998 May 25-29.

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.

2.5 臨床に関する概括評価

目 次

目 次	2
表 一 覧	3
図 一 覧	5
略号一覧	6
用語の定義一覧	6
臨床試験一覧表	7
1 製品開発の根拠	11
1.1 目標適応症及び開発の根拠	11
1.2 臨床開発計画	14
1.2.1 臨床開発計画の概略	14
1.2.2 治験デザイン, 実施, 及び解析方法の妥当性	15
1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) の遵守	15
2 生物薬剤学に関する概括評価	16
2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ/生物学的同等性	16
2.2 食事の影響	16
3 臨床薬理に関する概括評価	17
3.1 薬物動態	17
3.2 薬力学	17
4 有効性の概括評価	18
4.1 有効性評価の計画	18
4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略	18
4.1.2 対象集団の特性	20
4.1.3 有効性の評価方法	23
4.2 目標適応症に対する有効性	26
4.3 特別な患者集団での有効性	30
4.3.1 部分集団での検討	30
4.3.2 特別な患者集団での検討	37
4.4 長期投与時の有効性及び耐薬性	37
4.5 有効性と用法・用量の関係	37
4.6 季節性インフルエンザワクチンとの併用時の免疫原性	37
4.7 有効性の結論	39
5 安全性の概括評価	41
5.1 安全性評価の計画	41
5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略	41
5.1.2 安全性の評価方法	41

5.2	曝露状況.....	43
5.3	有害事象.....	44
5.3.1	比較的良好とみられる有害事象.....	44
5.3.2	死亡, その他の重篤あるいは重要な有害事象.....	55
5.3.3	器官別又は症候群別有害事象の解析.....	58
5.4	臨床検査及びその他の検査.....	60
5.5	バイタルサイン, 体重, 心電図, 及び身体的検査.....	61
5.6	特別な患者集団での安全性.....	61
5.6.1	部分集団での検討.....	61
5.6.2	特別な患者集団での検討.....	61
5.7	中止した試験及び実施中の試験.....	61
5.8	市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性.....	61
5.8.1	市販後の使用経験.....	61
5.8.2	公表データ.....	62
5.9	安全性に関するその他の事項.....	63
5.9.1	過量投与.....	63
5.9.2	乱用を誘発する可能性.....	63
5.9.3	離脱症状及び反跳現象.....	63
5.9.4	妊娠, 出産, 及び授乳.....	63
5.9.5	季節性インフルエンザワクチンとの併用.....	63
5.10	安全性の結論.....	66
6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	68
6.1	ベネフィットの要約.....	68
6.2	リスクの要約, 並びにリスクに関する未解決の問題点.....	68
6.3	推奨する使用法.....	69
6.4	総合的なベネフィットとリスク.....	70
7	参考文献.....	72

表一覽

Table 1-1	本剤の国内での承認申請における臨床データパッケージ.....	14
Table 1-2	本剤の国内・海外臨床試験の報告書作成状況 (2009年12月28日現在).....	15
Table 2-1	治験薬の組成.....	16
Table 4-1	被験者背景 (All Randomized Set, 国内V110_05試験).....	21
Table 4-2	被験者背景 (All Randomized Set, 国内V110_08試験).....	21
Table 4-3	被験者背景 (Enrolled set, 海外V110_03試験).....	22

Table 4-4	被験者背景 (Enrolled set, 海外V110_04 試験, 2009年12月11日カットオフ)	23
Table 4-5	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)	26
Table 4-6	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)	27
Table 4-7	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 (PPS集団, 海外V110_03 試験)	28
Table 4-8	本剤2回接種後のMN抗体価 (PPS集団, 海外V110_03 試験)	29
Table 4-9	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 (PPS集団・FAS集団, 海外V110_04 試験, 2009年12月11日カットオフ)	30
Table 4-10	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)	31
Table 4-11	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)	32
Table 4-12	本剤2回接種後の抗体陽転率・抗体保有率・抗体変化率のBMI別サブグループ解析 (PPS集団, 海外V110_03 試験)	33
Table 4-13	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 (40歳未満及び40歳以上) サブグループ解析 (PPS集団, 海外V110_03 試験)	34
Table 4-14	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)	35
Table 4-15	本剤2回接種後の抗体陽転率・抗体保有率・抗体変化率の過去のインフルエンザワクチン接種歴の有無別サブグループ解析 (PPS集団, 海外V110_03 試験)	36
Table 4-16	18~60歳の成人 (非高齢者) におけるワクチン1回接種3週後の抗体陽転率, 抗体保有率, 抗体変化率 (FAS集団, 海外V111_04 試験)	38
Table 4-17	18~60歳の成人 (非高齢者) におけるTIV1回接種3週後の季節性インフルエンザウイルス株に対する抗体陽転率, 抗体保有率, 抗体変化率 (FAS集団, 海外V111_04 試験)	38
Table 4-18	61歳以上の高齢者におけるワクチン1回接種3週後の抗体陽転率, 抗体保有率, 抗体変化率 (FAS集団, 海外V111_04 試験)	39
Table 5-1	治験薬の投与状況 (All Randomized Set)	44
Table 5-2	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)	46
Table 5-3	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)	48
Table 5-4	副反応の発現率 (SAF集団, 海外V110_03 試験)	49

Table 5-5	副反応の発現率 (SAF集団, 海外V110_04 試験, 2009年12月11日カットオフ)	50
Table 5-6	その他の有害事象の発現率 (SAF集団, 国内V110_05 試験)	50
Table 5-7	1回接種3週間までのその他の有害事象の発現率 (SAF集団, 国内V110_08 試験)	51
Table 5-8	その他の有害事象の発現率 (SAF集団, 海外V110_03 試験, 2回接種3週間まで)	52
Table 5-9	その他の有害事象の発現率 (SAF集団, 海外V110_04 試験, 2009年12月11日カットオフ)	53
Table 5-10	細胞培養ワクチン (Optaflu) の鶏卵培養ワクチン (Agrippal) に対する副反応発現率の比	54
Table 5-11	細胞培養ワクチン (Optaflu) と鶏卵培養ワクチン (Agrippal) におけるその他の有害事象の発現率	54
Table 5-12	年齢層別及び基礎疾患を有する被験者数 (アジュバントMF59の臨床試験併合解析)	55
Table 5-13	有害事象発現状況一覧 (アジュバントMF59の臨床試験併合解析)	55
Table 5-14	重篤な有害事象一覧 (海外V110_03 試験, 2回接種3週間まで)	56
Table 5-15	重篤な有害事象一覧 (海外V110_04 試験, 2009年12月11日カットオフ)	57
Table 5-16	自己免疫疾患発現状況 (アジュバントMF59の臨床試験併合解析)	59
Table 5-17	Optafluの臨床試験でみられた腫瘍に関連する有害事象	60
Table 5-18	海外で市販後に報告された重篤な有害事象 (2009年12月25日現在)	62
Table 5-19	18~60歳の成人 (非高齢者) におけるワクチン1回接種後7日以内の副反応の発現率 (Safety Set, 海外V111_04 試験)	64
Table 5-20	18~60歳の成人 (非高齢者) におけるワクチン1回接種3週間までのその他の有害事象の発現率 (Safety Set, 海外V111_04 試験)	64
Table 5-21	61歳以上の高齢者におけるワクチン1回接種後7日以内の副反応の発現率 (Safety Set, 海外V111_04 試験)	65
Table 5-22	61歳以上の高齢者におけるワクチン1回接種3週間までのその他の有害事象の発現率 (Safety Set, 海外V111_04 試験)	65

図 一 覧

Figure 4-1	国内V110_05 試験, V110_08 試験のデザインの概略	19
Figure 4-2	海外V110_03 試験, V110_04 試験のデザインの概略	20

略号一覧

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT (GPT)	alanine aminotransferase/glutamic pyruvic transaminase	アラニンアミノトランスフェラーゼ/グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
AST (GOT)	aspartate aminotransferase/glutamic oxaloacetic transaminase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ/グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	ヒト用医薬品委員会
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HA	hemagglutinin	ヘマグルチニン
HI	hemagglutination inhibition	赤血球凝集抑制
ICD-9	International Classification of Diseases Ninth Edition	第9回修正国際疾病，傷害および死因統計分類
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MDCK	Madin-Darby Canine Kidney	イヌ（Madin Darby）腎臓由来細胞
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	国際医薬用語集
MF59	—	本治験薬に含まれるアジュバント
MN	microneutralization	マイクロ中和
NA	neuraminidase	ノイラミニダーゼ
PT	preferred term	基本語
SOC	system organ class	器官別大分類
TSE	Transmissible Spongiform Encephalopathies	伝達性海綿状脳症
WHO	World Health Organization	世界保健機構
γ-GTP	gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

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 Seroreponse 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。

臨床試験一覧表

試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	コホート	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数 (目標/登録/完了)	対象	投与時期	進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
有効性及び安全性試験											
申請する適応症に関する比較対照試験											
V110_05	国内	有効性(抗体価: HI 抗体価, MN 抗体価) 安全性(有害事象, 副反応)	単盲検 無作為化 用量設定	-	筋肉内注射 ・3.75 µg HA H1N1sw + half dose of MF59 vaccine (0.25 mL) ・7.5 µg HA H1N1sw + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL)	200/200/ 197	健康成人 (20-60 歳)	Day 1, Day 22	完了/ 完全な報告書	評価	[5.3.5.1-1]
V110_08	国内	有効性(抗体価: HI 抗体価, MN 抗体価) 安全性(有害事象, 副反応)	単盲検 無作為化 用量設定	-	筋肉内注射 ・3.75 µg HA H1N1sw + half dose of MF59 vaccine (0.25 mL) ・7.5 µg HA H1N1sw + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL)	120/123/1 22 ^{b)} (中間集計時)	健康小児 (6 ヶ月-19 歳)	Day 1, Day 22	実施中/ 中間集計の速報	評価	[5.3.5.1-2]
V110_03	外国	有効性(抗体価: HI 抗体価, MN 抗体価) 安全性(有害事象, 副反応)	単盲検 無作為化 用量設定	1	筋肉内注射 ・3.75 µg HA H1N1sw + half dose of MF59 vaccine (0.25 mL) ・7.5 µg HA H1N1sw + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL) ・15 µg HA H1N1sw vaccine (0.5 mL)	360/544/ 532 ^{a)} (Day 43 中間解析時)	健康成人 (18-60 歳)	Day 1, Day 22, Day 366	実施中/ 中間集計 (Day 43) の報告書	評価	[5.3.5.1-3]
				2	筋肉内注射 ・3.75 µg HA H1N1sw + half dose of MF59 vaccine (0.25 mL) ・7.5 µg HA H1N1sw + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL)	240/268/ 265 ^{a)} (Day 43 中間解析時)	健康高齢者 (61 歳以上)				
V110_04	外国	有効性(抗体価: HI 抗体価, MN 抗体価) 安全性(有害事象, 副反応)	単盲検 無作為化 用量設定	1	筋肉内注射 ・3.75 µg HA H1N1sw + half dose of MF59 vaccine (0.25 mL) ・7.5 µg HA H1N1sw + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL)	160/165/ 162 ^{a)b)} (Day 43 中間集計時)	健康青少年 (9-17 歳)	Day 1, Day 22, Day 366	実施中/ 中間集計 (Day 43) の報告書・速報	評価	[5.3.5.1-4]
				2	筋肉内注射 ・3.75 µg HA H1N1sw + half dose of MF59 vaccine (0.25 mL)	200/225/ 215 ^{a)b)} (Day 43 中間集計時)	健康児童 (3-8 歳)				
				3	・7.5 µg HA H1N1sw + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL) ・15 µg HA H1N1sw vaccine (0.5 mL)	200/200/ 197 ^{b)} (Day 43 中間集計時)	健康小児 (12-35 ヶ月)				
				4	筋肉内注射 ・3.75 µg HA H1N1sw + half dose of MF59 vaccine (0.25 mL) ・7.5 µg HA H1N1sw + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL)	160/105/ 102 ^{b)} (Day 43 中間集計時)	健康乳幼児 (6-11 ヶ月)				

CTD2.5 臨床に関する概括評価

試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	コホート	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数 (目標/登録/完了)	対象	投与時期	進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
V110_02	外国	有効性(抗体価: HI 抗体価, MN 抗体価) 安全性(有害事象, 副反応)	無作為化	-	筋肉内注射 7.5 µg HA H1N1sw + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL)	100/101/101 ^{e)}	健康成人 (18-50 歳)	Day 1, 2 回目投与は Day 1, 8, 15, 22 のいずれか	完了/ 完全な報告書	参考	[5.3.5.1-5]
					3.75 µg HA H1N1sw + half dose of MF59 vaccine (0.25 mL)	25/25/25 ^{e)}		Day 1, Day 22			
					7.5 µg HA H1N1sw vaccine (0.25 mL)	25/25/25 ^{e)}					
					15 µg HA H1N1sw vaccine (0.5 mL)	25/25/24 ^{e)}					
V58P1	外国	有効性(抗体価: HI 抗体価, SRH) 安全性(有害事象, 副反応)	単盲検 無作為化	第 I 相	筋肉内注射 ・細胞培養 15 µg HA (0.5 mL) ・鶏卵培養 15 µg HA (0.5 mL)	40/40/40	健康成人 (18-40 歳)	Day 1	完了/ 完全な報告書	参考	[5.3.5.1-6]
				第 II 相 1	筋肉内注射 ・細胞培養 15 µg HA (0.5 mL) ・鶏卵培養 15 µg HA (0.5 mL)	80/82/82	健康成人 (18-60 歳)	Day 1			
				2	筋肉内注射 ・細胞培養 15 µg HA (0.5 mL) ・鶏卵培養 15 µg HA (0.5 mL)	120/118/117	健康高齢者 (61 歳以上)	Day 1			
V58P2	外国	有効性(抗体価: HI 抗体価, SRH) 安全性(有害事象, 副反応)	単盲検 無作為化	1	筋肉内注射 ・細胞培養 15 µg HA (0.5 mL) ・鶏卵培養 15 µg HA (0.5 mL)	110/113/113	健康成人 (18-60 歳)	Day 1	完了/ 完全な報告書	参考	[5.3.5.1-7]
				2	筋肉内注射 ・細胞培養 15 µg HA (0.5 mL) ・鶏卵培養 15 µg HA (0.5 mL)	110/110/110	健康高齢者 (61 歳以上)	Day 1			
V58P4	外国	有効性(抗体価: HI 抗体価) 安全性(有害事象, 副反応)	単盲検 無作為化	1	筋肉内注射 ・細胞培養 15 µg HA (0.5 mL) ・鶏卵培養 15 µg HA (0.5 mL)	1300/1300/1276	健康成人 (18-60 歳)	Day 1	完了/ 完全な報告書	参考	[5.3.5.1-8]
				2	筋肉内注射 ・細胞培養 15 µg HA (0.5 mL) ・鶏卵培養 15 µg HA (0.5 mL)	1350/1354/1333	健康高齢者 (61 歳以上)				
V58P4E1	外国	有効性(抗体価: HI 抗体価) 安全性(有害事象, 副反応)	単盲検 無作為化	1	筋肉内注射 ・細胞培養 15 µg HA (0.5 mL) ・鶏卵培養 15 µg HA (0.5 mL)	1160/1067/1054	健康成人 (18-60 歳)	Day 1	完了/ 完全な報告書	参考	[5.3.5.1-9]
				2	筋肉内注射 ・細胞培養 15 µg HA (0.5 mL)	1200/1168/1157	健康高齢者 (61 歳以				

CTD2.5 臨床に関する概括評価

試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	コホート	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数 (目標/登録/完了)	対象	投与時期	進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
					・鶏卵培養 15 µg HA (0.5 mL)		上)				
V58P9	外国	有効性(抗体価: HI 抗体価) 安全性(有害事象, 副反応)	単盲検 無作為化	-	筋肉内注射 ・細胞培養 15 µg HA (0.5 mL) (ロット A,B,C) ・鶏卵培養 15 µg HA (0.5 mL)	1200/1200/1166	健康成人 (18-60 歳)	Day 1	完了/ 完全な報告書	参考	[5.3.5.1-10]
V111_04	外国	有効性(抗体価: HI 抗体価, MN 抗体価) 安全性(有害事象, 副反応)	非盲検 無作為化	1	筋肉内注射 ・季節性インフルエンザワクチン→ 7.5 µg HA H1N1sw + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL) ・7.5 µg HA H1N1sw + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL) ・7.5 µg HA H1N1sw + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL) と季節性インフルエンザワクチン併用 ・3.75 µg HA H1N1sw + half dose of MF59 vaccine (0.25 mL) と季節性インフルエンザワクチン併用	228/264/264 ^{b)}	健康成人 (18-60 歳)	Day 1, Day 22, Day 43	実施中/ 中間集計 (Day 43) の報告書	参考	[5.3.5.1-11]
				2	筋肉内注射 ・季節性インフルエンザワクチン→ 7.5 µg HA H1N1sw + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL) ・アジュバント添加季節性インフルエンザワクチン→7.5 µg HA H1N1sw + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL) ・7.5 µg HA H1N1sw + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL)	176/155/154 ^{b)}	健康高齢者 (61 歳以上)				
その他の試験											
V89P1	外国	有効性(抗体価: HI 抗体価, MN 抗体価) 安全性(有害事象, 副反応)	単盲検 無作為化 用量設定	-	筋肉内注射 ・3.75 µg HA H5N1 (0.5 mL) ・3.75 µg HA H5N1 + quarter dose of MF59 vaccine (0.5 mL) ・3.75 µg HA H5N1 + half dose of MF59 vaccine (0.5 mL) ・3.75 µg HA H5N1 + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL) ・7.5 µg HA H5N1	720/753/695 ^{c)} (中間集計時)	健康成人 (18-40 歳)	Day 1, Day 22, Day 366	実施中/ 中間集計の報告書	参考	[5.3.5.4-1]

CTD2.5 臨床に関する概括評価

試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	コホート	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数 (目標/登録/完了)	対象	投与時期	進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
					(0.5 mL) ・7.5 µg HA H5N1 + quater dose of MF59 vaccine (0.5 mL) ・7.5 µg HA H5N1 + half dose of MF59 vaccine (0.5 mL) ・7.5 µg HA H5N1 + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL) ・15 µg HA H5N1 (0.5 mL) ・15 µg HA H5N1 + quater dose of MF59 vaccine (0.5 mL) ・15 µg HA H5N1 + half dose of MF59 vaccine (0.5 mL) ・15 µg HA H5N1 + full dose of MF59 vaccine (0.5 mL)						
V58P 5	外国	有効性(抗体価: HI 抗体価) 安全性(有害事象, 副反応)	単盲検 無作為化	-	筋肉内注射 ・細胞培養 15 µg HA (0.5 mL) ・鶏卵培養 15 µg HA (0.5 mL)	613/613/ 611	健康成人 (18-49 歳)	Day 1	完了/ 完全な報告書	参考	[5.3.5. 4-2]

なお、ここには治験のみを示し、市販後臨床試験は含めなかった。

- a) Day 43 完了例数
- b) 1 回接種後の安全性解析対象集団の例数
- c) 2 回接種完了例数

1 製品開発の根拠

1.1 目標適応症及び開発の根拠

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、ウイルス粒子内の核蛋白複合体の抗原性の違いから、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、ウイルス粒子表面に存在する赤血球凝集素であるヘマグルチニン（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（HAの亜型としてH1からH16及びNAの亜型としてN1からN9）に分類される。A型ウイルスはヒトの他、鳥類、ブタ、ウマ等、多様な動物を宿主としており、すべての亜型が分離されている鳥類以外は、亜型により宿主となる動物種が異なる。現在ヒト社会で流行を繰り返している季節性インフルエンザA型ウイルスは、H1N1型とH3N2型であるが、同じ亜型の中でも点突然変異でもたらされる抗原連続変異（抗原ドリフト）により抗原性が毎年少しずつ変化するために、ヒトが持ってい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。また、抗原不連続変異（抗原シフト）により、抗原性及び種特異性が異なる新たな亜型のA型ウイルスが出現することがあるが、それがヒトへの感染性を有する場合、現在の人類が獲得している免疫では感染防御ができなくなり、ウイルスが次々にヒトに感染して世界的な大流行（パンデミック）を起こす可能性が懸念されている。

実際に、20世紀には、1918年のスペインインフルエンザ（H1N1型）、1957年のアジアインフルエンザ（H2N2型）、1968年の香港インフルエンザ（H3N2型）、すなわち新型のインフルエンザウイルスによる3回のパンデミックが発生しており、多大な健康被害とそれに伴う社会機能や経済活動の低下が記録されている。また、近年では、1997年の香港におけるH5N1型高病原性鳥インフルエンザのヒトへの感染報告以降、H5N1型高病原性鳥インフルエンザのヒトへの感染の報告が世界各地で相次いでおり、これまで確認された当該ウイルスのヒトへの感染例では、高死亡率に加え、全身感染、出血傾向、多臓器不全、サイトカインストームなど、従来のインフルエンザの概念を超えた病態を示すことも報告されている。

このような背景から、国内においては、1997年5月に厚生省（当時）に設置された「新型インフルエンザ対策検討会」により、同年10月24日に「新型インフルエンザ対策検討会報告書」がまとめられ、新型インフルエンザ対策の土台となる通年型のインフルエンザ対策整備の必要性、パンデミック時の緊急増産を見据えたワクチン製造体制の整備や製造技術の改良・開発の必要性が示された。

また、世界保健機関（WHO）では、2005年5月に新型インフルエンザ対策を迅速かつ確実に講じるため、「WHO Global Influenza Preparedness Plan」を策定し、これに準じて各国での新型インフルエンザ発生時の行動計画が策定された。国内では、これを受けて2005年11月に「新型イ

ンフルエンザ対策行動計画」(以下、行動計画)が厚生労働省を中心に取りまとめられ、関係府省庁が連携・協力することが確認された。行動計画は、2009年2月に最新の改定がなされており、ここでもワクチンの供給体制の整備などが示されている(新型インフルエンザ及び鳥インフルエンザに関する関係省庁対策会議 2009)。

このような状況の中、2009年4月には、米国及びメキシコでブタ由来の新型インフルエンザ(H1N1型)のヒトへの感染が初めて確認された。その後、ブタ由来新型インフルエンザの感染は世界的に拡大しており、2009年6月にWHOは、複数地域でコミュニティレベルの感染が認められる状態であると判断して、警戒レベルを最高の6に引き上げ世界的な警戒を呼びかけている。これらの状況を踏まえ、Novartisは、新型インフルエンザ(ブタ由来インフルエンザ A/H1N1)ウイルスワクチンを開発することとした。

WHOによると、報告数は実際の症例数よりもかなり少ないが、2009年11月1日現在、実験室診断で確定した世界的な報告数は482000名以上、死亡は6000名を超えるとしている(http://idsc.nih.gov/disease/swine_influenza/2009who/update73.html, accessed on 27 Nov 2009)。また、厚生労働省によると、国内で2009年12月22日までに13784名の新型インフルエンザによる入院(<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/rireki/091228-02.html>, accessed on 5 January 2010)、及び128名の死亡が確認されている(<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/rireki/091228-03.html>, accessed on 5 January 2010)。現在もなお感染者数は世界各地で急速に増加しており、特に、国内で小児の死亡例や、脳症や肺炎などを併発した小児重症例の増加が顕著であるとの報告もある(日本小児科学会 http://www.jpeds.or.jp/influenza/influenza_091027.pdf, accessed on 3 November 2009)。したがって、感染拡大に伴う健康被害のほか、社会機能や経済活動への悪影響を最小限にすべく、早急なワクチン供給が必要である。

本剤は A/California/07/2009(H1N1)v 株に由来する高い増殖能を持つウイルスを、細胞培養プラットフォームにより増殖させて作製された1価の不活化ワクチンであり、アジュバントとして MF59 を含有する。

本剤で用いられる細胞培養プラットフォームは、季節性インフルエンザに対する3価の不活化ワクチンの Optaflu[®] と同一である。Optaflu は、2007年にEUで18歳以上に対して承認され、2009年4月までにドイツでは32000ドーズが出荷されている。本剤製造の培養工程等で、Madin Darby イヌ腎臓(MDCK)細胞、ウシの乳及びブタの膵臓由来のトリプシン、ヒトインスリン(遺伝子組換え)等の生物由来原料を用いているが、これらはすべて、生物由来原料基準(平成15年5月20日厚生労働省告示第210号)に適合しており、いずれの原料に関しても、ウイルス感染リスク及びTSE伝播のリスクは極めて低いと評価している。また、免疫抑制状態にあるヌードマウスを用いた試験でMDCK細胞の腫瘍原性が示唆されたが、MDCK細胞断片やDNAは腫瘍原性を示さなかった。MDCK細胞は製造工程でほぼ完全に除去されることから、最終製剤に

MDCK 細胞が残存する可能性は極めて低い。さらに、外来性のウイルス試験として、ヒト及びイヌ等に感染の可能性があるウイルスについて MDCK 細胞の汚染を試験したが、いずれもウイルスは検出されなかった。誘導法による内在性腫瘍ウイルスの検出、PCR 法による未知のウイルス検出も実施したが、いずれの結果も陰性であった。

MF59 に関しては、国内には MF59 が添加された既承認の医薬品は存在しないが、外国では発育鶏卵で増殖させた A/H5N1 型に対する 1 価の不活化ワクチンである Aflunov[®]、Focetria[®]や、発育鶏卵で増殖させた季節性インフルエンザに対する 3 価の不活化ワクチンである Flud[®]に添加され、既に幅広く使用されている。Flud は、季節性インフルエンザワクチンであり、29 カ国で承認され、10 年以上にわたって使用されている。現在までに 4000 万ドーズ以上が出荷され、市販後の調査でアジュバントを含まない前パンデミック期の鶏卵培養インフルエンザワクチンと同様の良好な安全性プロファイルを示した。また、MF59 の安全性については、本剤に含まれる MF59 と同一組成の MF59 及びそれを含むワクチン製剤を用いた非臨床毒性試験においても評価されている。反復投与毒性試験でも全身毒性はみられず、投与局所における良好な忍容性が認められた。さらに、MF59 を用いた遺伝毒性試験及び皮膚感作性試験の結果は陰性であった。

また、本剤及び海外で用いられている上述のワクチンは、いずれも筋肉内注射によって投与される。一方で、国内では季節性及び新型インフルエンザワクチンを皮下注射によって投与されることが多い。これは、1970 年代に小児で大腿四頭筋拘縮症が比較的高頻度でみられたことに起因する。しかし、海外で筋短縮症などの重篤な有害事象が多くみられたとの報告はなく、米国小児科学会が推奨するように、三角筋又は大腿前外側部を注射部位とすることで、国内でも筋肉内注射により安全に本剤を投与できると考えている。

このように、本剤と同じ細胞培養プラットフォームで作製されたワクチンの安全性、及び本剤で用いられているアジュバント MF59 の安全性が既に確認されている。また、本剤は筋肉内注射であり、国内の一般的なインフルエンザワクチンと異なる投与経路であっても、安全に投与することができると考えている。

1.2 臨床開発計画

1.2.1 臨床開発計画の概略

本剤の国内での承認申請における臨床データパッケージを、Table 1-1に示す。

Table 1-1 本剤の国内での承認申請における臨床データパッケージ

対象疾患	増殖	アジュバント	投与経路	試験番号
A/H1N1 ブタ由来 新型インフルエンザ	細胞培養	MF59 添加	筋肉内 注射	国内：V110_05, V110_08 海外：V110_02, V110_03, V110_04
A/H1N1 ブタ由来 新型インフルエンザ (Focetria)	鶏卵培養	MF59 添加	筋肉内 注射	海外：V111_04
季節性インフルエンザ (Optaflu)	細胞培養	非添加	筋肉内 注射	海外：V58P1, V58P2, V58P4, V58P4E1, V58P9, V58P5
A/H5N1 鳥由来 新型インフルエンザ	細胞培養	MF59 添加	筋肉内 注射	海外：V89P1
インフルエンザ, その他	鶏卵培養	MF59 添加	筋肉内 注射	(MF59 Drug Master File に掲載されて いる 109 試験の併合データ)

本剤の臨床試験として、海外で 1 試験 (V110_02) が終了し、2 試験 (V110_03, V110_04) を実施中である。また国内では 2 試験 (V110_05, V110_08) を実施し、すべての被験者の観察を終了している。これら 5 試験のうち、海外 2 試験 (V110_03, V110_04) 及び国内 2 試験 (V110_05, V110_08) を評価資料とし、海外で実施した V110_02 試験は医師主導のパイロット試験であるため参考資料とした。このほか、アジュバント (MF59) 添加鶏卵培養新型インフルエンザワクチン (Focetria) の臨床試験 1 試験 (V111_04) の 1 回接種 3 週間までの成績、本剤と同様の細胞培養技術により製造されるアジュバント非添加季節性インフルエンザワクチン (Optaflu) の臨床試験 6 試験 (V58P1, V58P2, V58P4, V58P4E1, V58P9, V58P5) の成績、MF59 添加鳥由来インフルエンザ (A/H5N1) ワクチンの臨床試験 1 試験 (V89P1) の成績、及び鶏卵培養により作製された MF59 添加ワクチンの 109 の臨床試験から安全性データが得られており、これらの個々の試験成績及びこれらの臨床試験の併合解析結果を参考資料とした。Optaflu は 2007 年 6 月に EMEA (中央審査方式) より承認取得し、Focetria A/H1N1 新型インフルエンザワクチンは、2009 年 9 月に欧州で承認を得ている。鳥由来インフルエンザ (A/H5N1) ワクチンは海外で開発中である。

海外 V110_02 試験は、健康成人を対象とした第 I 相のパイロット試験として実施した医師主導試験であり、本剤を投与したときの免疫原性及び安全性・忍容性の検討を目的としている。本試験結果は既に公表されており、本剤 1 回接種後から、HI 抗体価の上昇が確認された。

海外 V110_03 試験は、健康成人及び健康高齢者を対象とした第 II/III 相の単盲検、無作為化、用量設定試験であり、18 歳以上の健康被験者に対して本剤を投与したときの免疫原性及び安全性・忍容性の検討を目的としている。また、海外 V110_04 試験は、6 ヶ月～17 歳の健康小児を対象とした第 II/III 相の単盲検、無作為化、用量設定試験であり、免疫原性及び安全性・忍容性の検討を目的としている。両試験ともに、2 回のワクチン接種後、追加接種として 1 年後に 3 回目を投与し、その 6 ヶ月後までを観察する計画である。これらの試験成績（中間集計）に基づき、2009 年 11 月にドイツ及びスイスで承認を得た。

国内では、健康成人を対象にした V110_05 試験を実施し、すでに終了している。また、健康小児を対象にした V110_08 試験は、すべての被験者の観察を終了し、現在報告書を作成している。

国内臨床試験 2 試験及び海外臨床試験 3 試験の進捗状況は、Table 1-2のとおりである。

Table 1-2 本剤の国内・海外臨床試験の報告書作成状況（2009 年 12 月 28 日現在）

区分	試験番号	コホート	1 回接種 1 週間後	1 回接種 3 週間後	2 回接種 3 週間後	追加接種 (1 年後)	最終接種 6 ヶ月後
国内	V110_05		○	○	○	—	—
	V110_08		—	△	×	—	—
海外	V110_02		—	○	○	—	—
	V110_03		—	○	○	×	×
	V110_04	9～17 歳	—	○	○	×	×
		3～8 歳	—	○	○	×	×
		12～35 ヶ月	—	△	△	×	×
6～11 ヶ月		—	△	△	×	×	

○：報告書完成済，△：一部の速報結果のみ，×：未作成又は作成中，—：該当なし

一部の臨床試験が実施中であることから、本書では現時点で得られている最新のデータを参照する。

1.2.2 治験デザイン、実施、及び解析方法の妥当性

国内及び海外で実施中の臨床試験は、臨床用量及び投与回数（1 回投与又は 2 回投与）を設定するために、健康被験者を対象として、細胞培養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 2 用量のいずれかを、被験者に対する単盲検下でランダムに 3 週間隔で 2 回投与し、免疫原性及び安全性・忍容性を評価することとした。

1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言の精神に基づき、各国の規制要件及び各臨床試験実施時点における GCP を遵守し実施している。

2 生物薬剤学に関する概括評価

2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性

国内及び海外の臨床試験では、1本に0.5 mLを含有するプレフィルドシリンジの注射用製剤を使用した。治験薬（7.5 µg + 全量MF59）の組成を、Table 2-1に示す。治験薬は、高用量群（7.5 µg + 全量MF59 群）に割当てられた被験者には全量（0.5 mL）を、低用量群（3.75 µg + 半量MF59 群）に割当てられた被験者には、0.25 mLを捨てた後、残りの0.25 mLを投与した。

Table 2-1 治験薬の組成

成分	プレフィルドシリンジ1本あたりの含量 (容量0.5 mL)	機能
有効成分		
インフルエンザウイルス表面抗原 (HA 及び NA) , H1N1	7.5 µg	有効成分
アジュバント		
スクワレン	9.75 mg	油相
ポリソルベート 80	1.175 mg	界面活性剤
トリオレイン酸ソルビタン	1.175 mg	界面活性剤
クエン酸ナトリウム二水和物	0.66 mg	緩衝剤
クエン酸一水和物	0.04 mg	緩衝剤
その他の成分		
塩化ナトリウム	4.00 mg	等張化剤
塩化カリウム	0.10 mg	緩衝剤
リン酸二水素カリウム	0.10 mg	緩衝剤
リン酸水素二ナトリウム二水和物	0.66 mg	緩衝剤
塩化マグネシウム六水和物	0.05 mg	安定剤
塩化カルシウム二水和物	0.07 mg	安定剤
注射用水	0.50 mL 以下	溶剤

市販予定製剤は、マルチドースバイアルであり、Table 2-1に示した内容に加え、保存剤としてチメロサル 0.01 % w/vを添加する予定である。

本剤は筋肉内注射用のワクチン製剤であるため、バイオアベイラビリティに関する試験は実施していない。

2.2 食事の影響

本剤は注射剤であるため、食事の影響はないと考える。

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態

本剤は生物学的製剤であり、一回の接種に含まれる本剤中のタンパク質量は非常に少なく、しかも体内で迅速に分解されるため、薬物動態及び薬物代謝を評価することは困難である。すなわち、体内の薬物動態から本剤の有効性及び安全性を推測することは困難である。したがって、薬物動態学的試験は実施しなかった。

3.2 薬力学

本剤の薬力（薬効）は、免疫原性をもって評価する。免疫原性の試験については、「2.5.4 有効性の概括評価」の項に示した。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の計画

国内・海外臨床試験では、有効性（感染予防効果及び重症化予防効果）に代わり免疫原性を評価していることから、本項では免疫原性の成績を示す。

免疫原性の評価は、主に国内 V110_05, V110_08 試験, 海外 V110_03, V110_04 試験の成績に基づいた。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, 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、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。

4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

国内 V110_05 試験, 国内 V110_08 試験

国内 V110_05 試験, V110_08 試験のデザインの概略を、Figure 4-1 に示す。

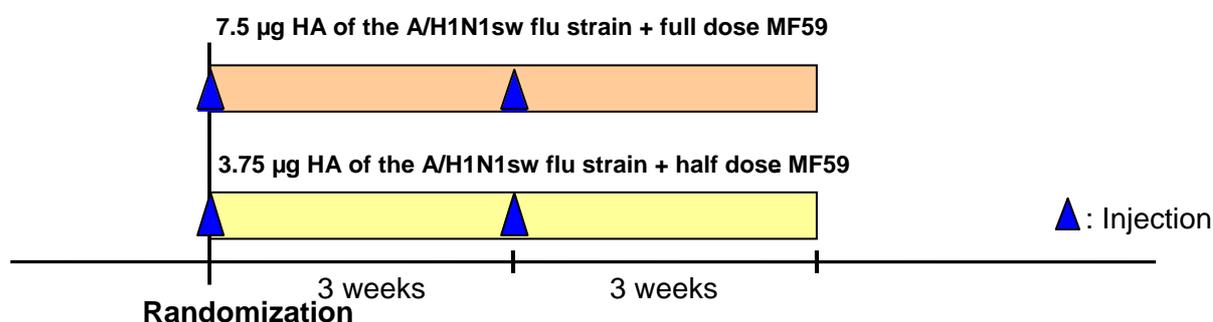
いずれの試験も、多施設共同、ランダム化、単盲検、用量設定試験である。国内 V110_05 試験では 20~60 歳, V110_08 試験では 6 ヶ月~19 歳を対象とした。

被験者を、低用量群（HA タンパク質 3.75 µg を含む細胞培養新型インフルエンザウイルスワクチン+半量のアジュバント MF59）, 又は高用量群（HA タンパク質 7.5 µg を含む細胞培養新型インフルエンザウイルスワクチン+全量のアジュバント MF59）のいずれかに 1:1 の比でランダム化して割当てた。被験者及び保護者は、割当てられた治験薬に対して盲検とした。

治験薬は、3 週間隔で 2 回、筋肉内注射により投与した。注射部位は、1 歳以上では三角筋、1 歳未満では大腿前外側部とした。

観察期間は 6 週間（2 回目の治験薬投与 3 週間後まで）とした。

Figure 4-1 国内 V110_05 試験, V110_08 試験のデザインの概略



海外 V110_03 試験, 海外 110_04 試験

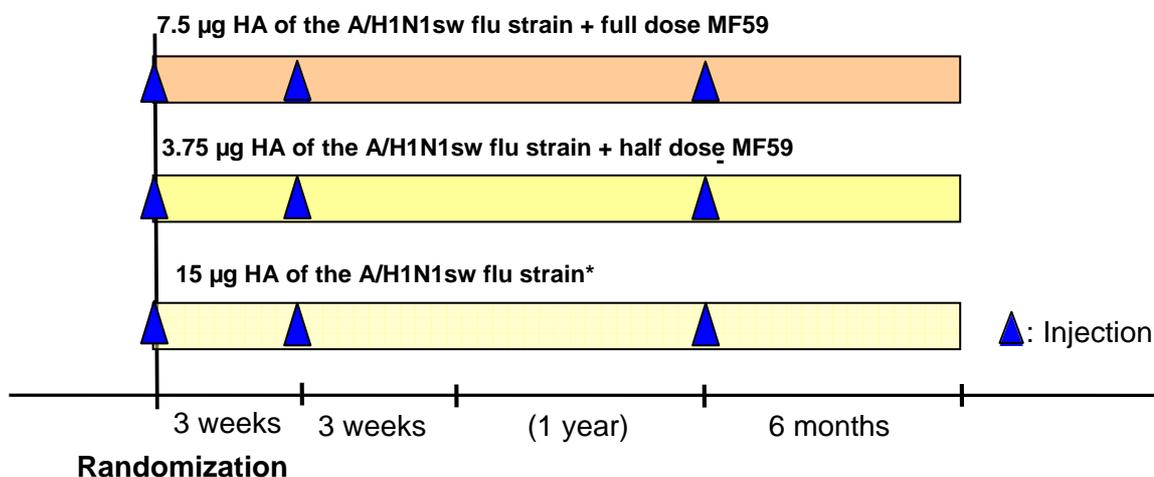
海外 V110_03 試験, V110_04 試験のデザインの概略を, Figure 4-2 に示す。

いずれの試験も, 多施設共同, ランダム化, 単盲検, 用量設定試験である。海外 110_03 試験は 18 歳以上を対象とし, 年齢により 18~60 歳の「成人 (非高齢者)」と 61 歳以上の「高齢者」の 2 つのコホートを設定した。また, V110_04 試験は 6 ヶ月~17 歳を対象とし, 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た。

被験者を, 低用量群 (HA タンパク質 3.75 µg を含む細胞培養新型インフルエンザウイルスワクチン+半量のアジュバント MF59), 又は高用量群 (HA タンパク質 7.5 µg を含む細胞培養新型インフルエンザウイルスワクチン+全量のアジュバント MF59) のいずれかに 1:1 の比でランダム化して割当てた。さらに, 海外 V110_03 試験の 18~60 歳のコホート, 及び海外 V110_04 試験の 3~8 歳, 12~35 ヶ月のコホートでは, 対照群 (HA タンパク質 15 µg を含む細胞培養新型インフルエンザウイルスワクチン, アジュバント非添加) を設定し, 成人では 1:1:1 の比で, 小児では 2:2:1 の比でランダム化して割当てた。被験者及び保護者は, 割当てられた治験薬に対して盲検とした。

治験薬は, 3 週間隔で 2 回, 筋肉内注射により投与した。被験者ごとの治験参加期間は約 1 年半であり, 6 週間 (2 回目の治験薬投与 3 週間後まで) の観察に加え, 1 年後に追加接種 (booster) を実施し, さらにその 6 ヶ月後に最終観察を実施することとした。

Figure 4-2 海外 V110_03 試験, V110_04 試験のデザインの概略



* 15 µg 群は、海外 V110_03 試験の 18~60 歳、海外 V110_04 試験の 3~8 歳、12~35 ヶ月のコホートのみ

4.1.2 対象集団の特性

国内 V110_05 試験, V110_08 試験, 海外 V110_03, V110_04 試験は、いずれも健康被験者を対象とし、妊婦、重篤な合併症（悪性腫瘍、インスリン依存性糖尿病、心・肝・腎疾患等）を有する者、免疫機能の不全や異常が認められる者等は除外とした。

国内 V110_05 試験

国内 V110_05 試験の被験者背景を、Table 4-1 に示す。

3.75 µg + 半量 MF59 群及び 7.5 µg + 全量 MF59 群における年齢（平均値）はそれぞれ 39.3 歳、39.6 歳、男性の割合はそれぞれ 47%、53% であった。すべての被験者背景について、投与群間で大きな差はみられなかった。国内 V110_05 試験の被験者集団は、本剤の製造販売後に想定される成人（非高齢者）の被接種者集団を反映していると考えた。

Table 4-1 被験者背景 (All Randomized Set, 国内 V110_05 試験)

項目	3.75 µg+半量 MF59 N = 100	7.5 µg+全量 MF59 N = 100
年齢 (歳) (平均値±標準偏差)	39.3±10.6	39.6±9.5
中央値	39.0	40.0
最小～最大	21～59	21～59
性別 (男性 %)	47	53
体重 (kg) (平均値±標準偏差)	58.36±9.78	61.54±10.61
身長 (cm) (平均値±標準偏差)	163.1±8.6	164.3±8.3
BMI (平均値±標準偏差)	21.82±2.46	22.69±2.63
インフルエンザワクチン接種歴 (あり %)	67 (67)	69 (69)

Source: 5.3.5.1-1 Day 43 CSR Table 14.1.1.3

国内 V110_08 試験

国内V110_08 試験の被験者背景 (全コホート併合) を, Table 4-2に示す。

3.75 µg + 半量 MF59 群及び 7.5 µg + 全量 MF59 群における年齢 (平均値) はそれぞれ 8.0 歳, 8.6 歳, 男性の割合はそれぞれ 48%, 55%であった。すべての被験者背景について, 投与群間で大きな差はみられなかった。

Table 4-2 被験者背景 (All Randomized Set, 国内 V110_08 試験)

項目	3.75 µg+半量 MF59 N = 61	7.5 µg+全量 MF59 N = 62
年齢 (歳) (平均値±標準偏差)	8.0±4.6	8.6±5.4
中央値	8.0	8.5
最小～最大	0～17	0～19
性別 (男性 %)	48	55
体重 (kg) (平均値±標準偏差)	29.36±14.83	30.82±16.46
身長 (cm) (平均値±標準偏差)	124.9±28.4	126.2±30.3
BMI (平均値±標準偏差)	17.47±2.62	17.65±2.37
インフルエンザワクチン接種歴 (あり %)	46 (75)	46 (74)

Source: 5.3.5.1-2 Day 22 FIR Table 14.1.1.3

海外 V110_03 試験

海外V110_03 試験の被験者背景を, Table 4-3に示す。

成人 (非高齢者) のコホートで, 年齢 (平均値) は 33.7～37.3 歳, 男性の割合は 41～47%であった。高齢者のコホートで, 年齢 (平均値) は 66.4～67.9 歳, 男性の割合は 54～56%であった。すべての被験者背景について, いずれのコホートでも投与群間で大きな差はみられなかった。被

験者集団は、本剤の製造販売後に想定される成人（非高齢者）及び高齢者の被接種者集団を反映していると考えた。

Table 4-3 被験者背景（Enrolled set, 海外 V110_03 試験）

項目	成人（非高齢者）			高齢者	
	3.75 µg+ 半量 MF59 N=183	7.5 µg+ 全量 MF59 N=179	15µg N=182	3.75 µg+ 半量 MF59 N=135	7.5 µg+ 全量 MF59 N=133
年齢（歳）	37.3±11.8	33.7±11.2	36.8±12.3	66.4±3.9	67.9±5.4
性別（男性 %）	45	47	41	56	54
人種					
アジア人	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
黒人	1 (<1%)	0	2 (1%)	0	0
白人	178 (97%)	178 (99%)	179 (98%)	135(100%)	133(100%)
ヒスパニック	1 (<1%)	0	0	0	0
その他	2 (1%)	0	1 (<1%)	0	0
体重（kg）	74.87±17.81	73.54±16.09	72.53±14.97	78.29±15.95	76.66±14.65
身長（cm）	173.7±9.3	173.7±9.9	172.3±9.1	170.3±8.8	170.3±8.4
BMI	24.72±5.22	24.25±4.20	24.34±4.35	26.86±4.38	26.38±4.53
インフルエンザワクチン接種歴（あり %）	93 (51)	76 (42)	92 (51) ^{a)}	114 (84)	117 (88) ^{a)}

Source : 5.3.5.1-3 Day 43 CSR Table 14.1.1.3

年齢，体重，身長，BMI：平均値±標準偏差

a) 成人（非高齢者）のコホートの 15 µg 群 2 名（1%），高齢者のコホートの 7.5 µg + 全量 MF59 群 2 名（2%）で、インフルエンザワクチン接種歴が不明であった。

海外 V110_04 試験

海外V110_04 試験の被験者背景を、Table 4-4に示す。

9～17 歳のコホートで、年齢（平均値）は 13.0～13.1 歳，男性の割合は 47～52%，3～8 歳のコホートで、年齢（平均値）は 5.2～5.3 歳，男性の割合は 38～57%，12～35 ヲ月のコホートで、年齢（平均値）は 1.5～1.6 歳，男性の割合は 46～67%，6～11 ヲ月のコホートで、年齢（平均値）は 8.8～9.2 ヲ月，男性の割合は 40～42%であった。性別のばらつきがやや大きいが，その他の被験者背景については，いずれのコホートでも投与群間で大きな差はみられなかった。被験者集団は，本剤の製造販売後に想定される小児の被接種者集団を反映していると考えた。

Table 4-4 被験者背景 (Enrolled set, 海外 V110_04 試験, 2009 年 12 月 11 日カットオフ)

項目	9~17 歳		3~8 歳			12~35 ヲ月			6~11 ヲ月	
	3.75μg+	7.5μg+	3.75μg+	7.5μg+	15μg	3.75μg+	7.5μg+	15μg	3.75μg+	7.5μg+
	半量	全量	半量	全量		半量	全量		半量	全量
	MF59	MF59	MF59	MF59		MF59	MF59		MF59	MF59
	N=83	N=82	N=89	N=89	N=47	N=76	N=85	N=39	N=52	N=53
年齢 (歳)	13.0±2.7	13.1±2.6	5.3±1.8	5.2±1.7	5.3±1.5	1.5±0.5	1.6±0.5	1.5±0.6	9.2±1.5 ^{a)}	8.8±1.6 ^{a)}
性別 (男性 %)	47	52	38	57	40	46	67	54	40	42
人種										
アジア人	3 (4%)	1 (1%)	1 (1%)	3 (3%)	2 (4%)	2 (3%)	2 (2%)	2 (5%)	0	0
黒人	0	0	6 (7%)	3 (3%)	0	2 (3%)	1 (1%)	1 (3%)	0	3 (6%)
白人	79 (95%)	81 (99%)	77 (87%)	83 (93%)	41 (87%)	47 (62%)	53 (62%)	24 (62%)	15 (29%)	13 (25%)
ヒスパニック	0	0	2 (2%)	0	0	24 (32%)	28 (33%)	12 (31%)	37 (71%)	36 (68%)
その他	1 (1%)	0	3 (3%)	0	4 (9%)	1 (1%)	1 (1%)	0	0	0
体重 (kg)	51.21 ±15.66	52.60 ±15.89	21.74 ±6.67	21.39 ±5.27	21.87 ±6.57	12.39 ±2.40	12.81 ±2.43	12.01 ±2.09	9.18 ±1.27	9.09 ±1.39
身長 (cm)	158.1 ±16.1	159.9 ±15.3	116.1 ±13.5	114.5 ±11.8	114.0 ±11.6	84.2 ±6.9	85.8 ±8.0	85.3 ±7.0	72.4 ±4.9	71.7 ±4.2
BMI	19.98 ±3.33	20.22 ±4.55	15.90 ±2.98	16.09 ±1.67	16.49 ±2.51	17.45 ±2.45	17.50 ±3.02	16.52 ±2.05	17.53 ±2.03	17.74 ±2.71
インフルエンザ ワクチン接種歴 (あり %)	15 (18)	22 (27)	20 (22)	16 (18)	8 (17)	6 (8)	7 (8)	3 (8)	0	0

Source : 5.3.5.1-4 Cohort 1 Day 43 CSR Table 14.1.1.3, Cohort 2 Day 43 CSR Table 14.1.1.3, FIR () Table 14.1.1.1

年齢, 体重, 身長, BMI : 平均値±標準偏差

a) 単位はヵ月とした。

4.1.3 有効性の評価方法

4.1.3.1 評価項目

主要目的としての HI 抗体価に基づく免疫原性の評価変数は, EMEA/CPMP/VEG/4717/2003-Rev.1, EMEA/CHMP/VWP/263499/2006, 及び EMEA/CPMP/BWP/214/96 を参照し, 以下のとおりとした。

- 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

HI 抗体価についての評価項目は、以下のとおりとした。

- 開始時、3 週後、6 週後における幾何平均 HI 抗体価
- 3 週後/開始時、6 週後/開始時、6 週後/3 週後での、抗体変化率
- 3 週後、6 週後における抗体陽転率
- 開始時、3 週後、6 週後における抗体保有率

MN 抗体価についての評価項目は、以下のとおりとした。

- 開始時、3 週後、6 週後における幾何平均 MN 抗体価
- 3 週後/開始時、6 週後/開始時、6 週後/3 週後での、抗体変化率
- 開始時、3 週後、6 週後における MN 抗体価が 40 以上、80 以上、160 以上を示した被験者の割合
- 3 週後、6 週後における MN 抗体価が 4 倍以上に増加した被験者の割合

4.1.3.2 解析方法

免疫原性の評価については記述統計量を提示し、帰無仮説は設定しなかった。評価基準に合致するか否かは、抗体陽転率、抗体保有率、抗体変化率の点推定値に基づいて判定した。

用量については、各投与群の抗体陽転率、抗体保有率、抗体変化率の点推定値及び 95%信頼区間に基づいて比較した。

投与回数（1 回投与又は 2 回投与）については、抗体陽転率、抗体保有率、抗体変化率の点推定値及び 95%信頼区間に基づいて両群間を比較した。

解析対象集団

以下の解析対象集団を設定した。

a. All Randomized set

治験薬投与の有無にかかわらず、本治験に参加し、ランダム化された全被験者からなる。

b. Full Analysis Set (FAS)

All Randomized set に含まれる被験者のうち、治験薬の投与を 1 回以上受け、治験開始時及び治験開始時以降に 1 回以上免疫原性を測定できた全被験者からなる。割当てられた投与群と異なる投与群の治験薬を投与した場合には、割当てられた投与群として取り扱う。

c. Per Protocol Set (PPS)

FAS に含まれる被験者のうち、2 回とも正しい用量の治験薬を投与され、すべての評価時点で免疫原性を測定でき、解析計画書で事前に規定した治験実施計画書からの重大な逸脱に該当しないことがデータベース固定前に確認された全被験者からなる。治験実施計画書からの重大な逸脱は、当該被験者の免疫原性の結果に重大な影響を及ぼす可能性のある逸脱を指す。

d. Exposed set

All Randomized set に含まれる被験者のうち、実際に治験薬を投与された全被験者からなる。

e. Safety Set

Exposed setに含まれる被験者のうち、治験開始時以降の安全性データがある全被験者からなる。

国内 V110_05 試験及び V110_08 試験では、FAS 集団を主要な解析対象集団とし、海外 V110_03 試験及び V110_04 試験では、PPS 集団を主要な解析対象集団とした。ただし、海外臨床試験で、中間集計時点までに PPS 集団を規定していない場合には、FAS 集団を解析対象集団とした結果を提示した。

免疫原性の評価変数に対する解析手法

推奨される抗原及びアジュバントの用量を決定するために、2 回接種 3 週間におけるインフルエンザウイルス株特異的な HI 抗体価を用いた。

免疫原性については、6 週後の HI 抗体価について、EMEA/CPMP/VEG/4717/2003-Rev.1、EMEA/CHMP/VWP/263499/2006、及び EMEA/CPMP/BWP/214/96 の基準を参照して評価した。EMEA の基準を、以下に示す。

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

EMEA 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。

1 回目の治験薬投与 3 週間についても、上記の基準を参照して評価した。

バイナリデータ（抗体陽転率、抗体保有率等）は、各評価時期において頻度、被験者の割合、及び Clopper-Pearson 法による両側 95%信頼区間を、投与群ごとに算出した。

幾何平均値及び 95%信頼区間は、最小二乗平均及び 95%信頼区間の常用対数として算出した。幾何平均 HI 抗体価に関する解析では、対数変換した値が正規分布を示すという仮定に従い、外れ値の影響を減少させ、分散を安定化させるために、対数変換を行った。これらを、各評価時期において、投与群及び医療機関を要因とする二元配置分散分析により算出した。同様に、抗体変化率の治験開始時からの変化を算出した。

MN 抗体価及び他の抗体価に基づく評価基準

MN 抗体価や他の抗体価に基づく免疫原性の評価は、探索的な評価として、HI 抗体価と同様の解析を行った。

4.2 目標適応症に対する有効性

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 4-5 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 週間後から、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 4-5 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	
	3.75µg+半量 MF59	7.5µg+全量 MF59	3.75µg+半量 MF59	7.5µg+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

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 4-6 に示す。

3.75 µg + 半量 MF59 群では抗体保有率が 50.0～64.3% であり、EMEA の基準を満たさなかったが、抗体陽転率及び抗体変化率は基準を満たした。7.5 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 週間後の時点から EMEA の基準をすべて満たしていた。

Table 4-6 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
	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，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 4-7 に示す。

18～60 歳の成人（非高齢者）では，3.75 µg + 半量 MF59 の 1 回接種 3 週後の抗体保有率は 77%，2 回接種 3 週後の抗体保有率は 95% であった。3.75 µg + 半量 MF59 群及び 7.5 µg + 全量 MF59 群ともに抗体陽転率，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 の 1 回接種 3 週後の抗体保有率は 44%，2 回接種 3 週後の抗体保有率は 76% であった。3.75 µg + 半量 MF59 及び 7.5 µg + 全量 MF59 とともに 1 回接種 3 週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。

Table 4-7 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（PPS 集団，海外 V110_03 試験）

評価項目	成人（非高齢者）			高齢者	
	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, 14.1.1.3.2

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

同様に，本剤 2 回接種後の MN 抗体価の上昇を，Table 4-8 に示す。MN 抗体価について，いずれの評価指標も HI 抗体価と同様の結果であった。

Table 4-8 本剤 2 回接種後の MN 抗体価 (PPS 集団, 海外 V110_03 試験)

評価項目	成人 (非高齢者)			高齢者	
	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 = 115	N = 115	N = 113	N = 115	N = 116
4 倍以上	80%	85%	73%	37%	53%
40 以上	70%	78%	70%	43%	58%
抗体変化率	13	22	12	3.18	4.81
2 回接種後	N = 115	N = 115	N = 113	N = 115	N = 116
4 倍以上	93%	96%	81%	51%	66%
40 以上	87%	96%	73%	60%	76%
抗体変化率	19	33	15	5.07	7.24

Source: 5.3.5.1-3 Day 43 CSR Table 14.2.1.1.7.1, 14.2.1.1.7.2, 14.2.1.1.10.1, 14.2.1.1.10.2, 14.2.1.1.11.1, 14.2.1.1.11.3

4 倍以上 : MN 抗体価が 4 倍以上に増加した被験者の割合。

40 以上 : MN 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 MN 抗体価の増加倍率。

海外 V110_04 試験

海外 V110_04 試験では、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 4-9 に示す。

9~17 歳及び 3~8 歳の各コホートでの 3.75 µg + 半量 MF59 の 1 回接種 3 週後の抗体保有率はそれぞれ 82%, 78%, 2 回接種 3 週後の抗体保有率はそれぞれ 100%, 99% であった。3.75 µg + 半量 MF59 群及び 7.5 µg + 全量 MF59 群ともに、1 回及び 2 回接種後での抗体陽転率、抗体変化率、抗体保有率のいずれも EMEA の基準を満たした。

12~35 ヶ月のコホートでの 3.75 µg + 半量 MF59 の 1 回接種 3 週後の抗体保有率は 65%, 2 回接種 3 週後の抗体保有率は 98% であった。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 EMEA 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。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 EMEA の基準を満たした。

6～11 ヶ月のコホートでの 3.75 µg + 半量 MF59 の 1 回接種 3 週後の抗体保有率は 42%，2 回接種 3 週後の抗体保有率は 100%であった。3.75 µg + 半量 MF59 群，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 EMEA 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。

Table 4-9 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（PPS 集団・FAS 集団，海外 V110_04 試験，2009 年 12 月 11 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 歳のコホートはのみ 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。

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

4.3 特別な患者集団での有効性

4.3.1 部分集団での検討

国内 V110_05 試験

国内 V110_05 試験で，年齢別にサブグループ解析を実施した（Table 4-10）。その結果，50 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 EMEA の基準を満たした。50 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 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 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 EMEA の基準を満たした。

Table 4-10 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。

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、海外 V110_03 試験と同様に、51 歳未満及び 51 歳以上でのサブグループ解析を実施した（Table 4-11）。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 EMEA 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 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 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 EMEA の基準を満たした。

Table 4-11 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 = 20	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_05 試験で、過去のインフルエンザワクチン接種歴の有無別にサブグループ解析を実施した。その結果、過去のインフルエンザワクチン接種歴の有無と抗体陽転率、抗体変化率、抗体保有率との間に一定の傾向はみられず、3.75 µg + 半量 MF59 及び 7.5 µg + 全量 MF59 とともに、1 回接種後から抗体陽転率、抗体変化率、抗体保有率のすべてが EMA の基準を満たした（5.3.5.1-1 Day 43 CSR 11.4.2.8）。

国内 V110_08 試験

2009 年 12 月 28 日時点で、免疫原性のサブグループ解析結果は得られていない。

海外 V110_03 試験

海外 V110_03 試験での、BMI 別、年齢別、過去のインフルエンザワクチン接種歴の有無別のサブグループ解析結果を以下に示す。

i) BMI 別

海外V110_03 試験で、成人（非高齢者）及び高齢者のコホートでBMI別にサブグループ解析を実施した（Table 4-12）。

その結果、BMI と抗体陽転率、抗体変化率、抗体保有率との間に一定の傾向はみられなかった。

Table 4-12 本剤 2 回接種後の抗体陽転率・抗体保有率・抗体変化率の BMI 別サブグループ解析（PPS 集団，海外 V110_03 試験）

評価項目	成人（非高齢者）								
	BMI 20 未満			BMI 20~29			BMI 30 以上		
	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	3.75 µg+ 半量 MF59	7.5 µg+ 全量 MF59	15 µg
1 回接種後	N = 16	N = 19	N = 28	N = 137	N = 137	N = 122	N = 20	N = 14	N = 17
抗体陽転率	75%	79%	71%	72%	82%	70%	80%	79%	71%
抗体保有率	81%	79%	71%	76%	84%	74%	85%	79%	71%
抗体変化率	14	14	19	11	20	13	20	24	11
2 回接種後	N = 16	N = 19	N = 28	N = 137	N = 137	N = 122	N = 20	N = 14	N = 17
抗体陽転率	88%	100%	89%	93%	96%	79%	100%	93%	88%
抗体保有率	94%	100%	89%	95%	97%	84%	100%	93%	88%
抗体変化率	31	49	26	23	41	19	30	59	26
評価項目	高齢者								
	BMI 20 未満		BMI 20~29		BMI 30 以上				
	3.75 µg+ 半量 MF59	7.5 µg+ 全量 MF59	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 = 4	N = 10	N = 95	N = 93	N = 30	N = 23			
抗体陽転率	25%	80%	32%	53%	47%	39%			
抗体保有率	50%	90%	43%	61%	47%	43%			
抗体変化率	2.83	11	2.96	4.58	4.49	3.66			
2 回接種後	N = 4	N = 10	N = 95	N = 93	N = 30	N = 23			
抗体陽転率	50%	90%	67%	77%	77%	83%			
抗体保有率	50%	100%	77%	86%	77%	87%			
抗体変化率	3.36	21	8.15	12	11	11			

Source: 5.3.5.1-3 Day 43 CSR Table 14.2.1.7.1.1, 14.2.1.7.1.2, 14.2.1.7.2.1, 14.2.1.7.2.2, 14.2.1.7.3.1, 14.2.1.7.3.2

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

ii) 年齢別

海外V110_03 試験で、成人（非高齢者）のコホートで年齢別にサブグループ解析を実施した（Table 4-13, Table 4-14）。

40 歳未満と 40 歳以上のサブグループで解析したところ、40 歳未満のサブグループでは、1 回接種後から 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 EMEA の基準を満たした。

40 歳以上のサブグループでは、1 回接種後に 3.75 µg + 半量 MF59 及び 7.5 µg + 全量 MF59 とともに抗体保有率は基準を満たさなかったが、抗体陽転率、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評価基準を満たした。

Table 4-13 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（40 歳未満及び 40 歳以上）サブグループ解析（PPS 集団，海外 V110_03 試験）

評価項目	18～39 歳			40～60 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 = 100	N = 120	N = 97	N = 73	N = 50	N = 70
抗体陽転率	85%	89%	76%	56%	64%	61%
抗体保有率	87%	90%	79%	64%	66%	64%
抗体変化率	20	29	21	6.66	8.92	8.75
2 回接種後	N = 100	N = 120	N = 97	N = 73	N = 50	N = 70
抗体陽転率	95%	98%	87%	90%	92%	74%
抗体保有率	96%	98%	90%	95%	94%	79%
抗体変化率	32	50	25	15	27	15

Source: 5.3.5.1-3 Day 43 CSR Table 14.2.1.5.1.1, 14.2.1.5.2.1, 14.2.1.5.3.1

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。

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

51 歳未満と 51 歳以上のサブグループで解析したところ、51 歳未満のサブグループでは、1 回接種後から 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 EMEA の基準を満たした。

51 歳以上のサブグループでは、1 回接種後に 3.75 µg + 半量 MF59 及び 7.5 µg + 全量 MF59 とともに抗体保有率は基準を満たさなかったが、抗体陽転率、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評価基準を満たした。

Table 4-14 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

iii) 過去のインフルエンザワクチン接種歴の有無別

海外 V110_03 試験で，過去のインフルエンザワクチン接種歴の有無別にサブグループ解析を実施した（Table 4-15）。

その結果，過去のインフルエンザワクチン接種歴の有無と抗体陽転率，抗体変化率，抗体保有率との間に一定の傾向はみられなかった。

Table 4-15 本剤 2 回接種後の抗体陽転率・抗体保有率・抗体変化率の過去のインフルエンザワクチン接種歴の有無別サブグループ解析（PPS 集団，海外 V110_03 試験）

評価項目	成人（非高齢者）					
	接種歴なし			接種歴あり		
	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 = 86	N = 98	N = 81	N = 87	N = 72	N = 86
抗体陽転率	80%	82%	75%	66%	82%	65%
抗体保有率	84%	84%	77%	71%	82%	70%
抗体変化率	18	25	22	8.81	15	8.85
2 回接種後	N = 86	N = 98	N = 81	N = 87	N = 72	N = 86
抗体陽転率	97%	97%	90%	90%	94%	73%
抗体保有率	99%	99%	91%	92%	94%	79%
抗体変化率	34	54	35	17	31	13

評価項目	高齢者			
	接種歴なし		接種歴あり	
	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 = 19	N = 16	N = 110	N = 110
抗体陽転率	37%	56%	35%	52%
抗体保有率	42%	63%	45%	60%
抗体変化率	4.19	4.8	3.48	4.99
2 回接種後	N = 19	N = 16	N = 110	N = 110
抗体陽転率	84%	75%	66%	80%
抗体保有率	84%	75%	75%	89%
抗体変化率	17	16	8.5	13

Source: 5.3.5.1-3 Day 43 CSR Table 14.2.1.2.1.1, 14.2.1.2.1.2, 14.2.1.2.2.1, 14.2.1.2.2.2, 14.2.1.2.3.1, 14.2.1.2.3.2

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

海外 V110_04 試験

海外 V110_04 試験の 9～17 歳及び 3～8 歳のコホートで、過去のインフルエンザワクチン接種歴の有無別にサブグループ解析を実施した。その結果、いずれのコホートでも、過去のインフル

エンザワクチン接種歴の有無と抗体陽転率、抗体変化率、抗体保有率との間に一定の傾向はみられず、3.75 µg + 半量 MF59 及び 7.5 µg + 全量 MF59 とともに、1 回接種後から抗体陽転率、抗体変化率、抗体保有率のすべてが EMEA の基準を満たした (5.3.5.1-4 Cohort 1 Day 43 CSR 11.4.2.8, 5.3.5.1-4 Cohort 2 Day 43 CSR 11.4.2.8)。

4.3.2 特別な患者集団での検討

国内及び海外で、特別な患者集団を対象とした臨床試験は実施していない。

4.4 長期投与時の有効性及び耐薬性

海外 V110_03 試験, V110_04 試験で、ワクチン 2 回接種後 1 年後に追加接種 (booster) し、追加接種 6 ヶ月後までの安全性を検討する計画である。現在実施中であり、追加接種時のデータは得られていない。

4.5 有効性と用法・用量の関係

国内 V110_05 試験, V110_08 試験, 海外 V110_03 試験, V110_04 試験における免疫原性と用法・用量の関係については、「4.2 目標適応症に対する有効性」の項、及び CTD M1.8.2 に示した。

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。

4.6 季節性インフルエンザワクチンとの併用時の免疫原性

本剤では季節性インフルエンザワクチンとの併用時のデータはないが、アジュバント MF59 添加鶏卵培養新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチンを、北半球 2009/10 年シーズンの季節性インフルエンザワクチン (TIV) と併用したときの免疫原性について、V111_04 試験の 1 回接種 3 週間後までの成績を以下に示す。

V111_04 試験は、18~60 歳の成人 (非高齢者) 及び 61 歳以上の高齢者で、MF59 添加または非添加の TIV を接種した者、及び TIV を接種していない者を対象とした。

3.75µg の鶏卵培養新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン+半量のアジュバント MF59 (3.75_half MF59) , または 7.5µg の鶏卵培養新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン+全量のアジュバント MF59 (7.5_full MF59) を 3 週間隔で 3 回接種した。

18~60 歳の成人 (非高齢者)

ワクチンを 1 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 4-16 に示す。

H1N1 株に対し、全投与群において 1 回接種 3 週後の抗体陽転率、抗体保有率、抗体変化率はいずれも EMEA の基準を満たした。

TIV の併用投与の有無、及び過去の TIV 投与の有無による抗体陽転率、抗体保有率、抗体変化率の差は認めなかった。

Table 4-16 18～60 歳の成人（非高齢者）におけるワクチン 1 回接種 3 週後の抗体陽転率、抗体保有率、抗体変化率（FAS 集団、海外 V111_04 試験）

評価項目	TIV→7.5_fullMF59 N=50	7.5_fullMF59 N=71	7.5_Full MF59+TIV N=70	3.75_halfMF59+TIV N=69
抗体陽転率	47 (94%) (83-99)	63 (89%) (79-95)	69 (99%) (92-100)	63 (91%) (82-97)
抗体保有率	48 (96%) (86-100)	68 (96%) (88-99)	70 (100%) (95-100)	66 (96%) (88-99)
抗体変化率	39 (21-70)	52 (36-77)	48 (33-71)	31 (21-45)

Source: 5.3.5.1-11 Day 22 CSR Table 14.2.1.1.2.1, 14.2.1.1.1.1, 14.2.1.1.3.1
n (%), 95%信頼区間

TIV の併用投与群（7.5_fullMF59+TIV, 3.75_half MF59+TIV）では、3 種の季節性インフルエンザウイルス株に対して、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 4-17）。

Table 4-17 18～60 歳の成人（非高齢者）における TIV 1 回接種 3 週後の季節性インフルエンザウイルス株に対する抗体陽転率、抗体保有率、抗体変化率（FAS 集団、海外 V111_04 試験）

評価項目	B_BRISBANE08		H1N1_BRISBANE07		H3N2_URUGUAY07	
	7.5_fullMF59 +TIV N=70	3.75_halfMF59+ TIV N=69	7.5_fullMF59 +TIV N=70	3.75_halfMF59 +TIV N=69	7.5_fullMF59 +TIV N=70	3.75_halfMF59 +TIV N=69
	抗体保有率	56 (80%) (69-89)	56 (81%) (70-90)	65 (93%) (84-98)	66 (96%) (88-99)	59 (84%) (74-92)
抗体陽転率	40 (57%) (45-69)	40 (58%) (45-70)	40 (57%) (45-69)	44 (64%) (51-75)	39 (56%) (43-68)	35 (51%) (38-63)
抗体変化率	4.44 (3.35-5.88)	4.6 (3.47-6.12)	5.77 (4.17-7.99)	5.83 (4.2-8.09)	6 (4.18-8.62)	4.54 (3.15-6.53)

Source: 5.3.5.1-11 Day 22 CSR Table 14.2.1.6.1.1, 14.2.1.6.2.1, 14.2.1.6.3.1
n (%), 95%信頼区間

61 歳以上の高齢者

ワクチンを 1 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 4-18 に示す。

TIV の併用投与、過去の TIV, adjTIV 投与の有無に係わらず、1 回接種 3 週後の H1N1 株に対する抗体陽転率、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 4-18 61 歳以上の高齢者におけるワクチン 1 回接種 3 週後の抗体陽転率, 抗体保有率, 抗体変化率 (FAS 集団, 海外 V111_04 試験)

評価項目	TIV→7.5_full MF59 N=49	AdjTIV→7.5_full MF59 N=46	7.5_full MF59 N=59
抗体陽転率	35 (71%) (57-83)	32 (70%) (54-82)	45 (76%) (63-86)
抗体保有率	44 (90%) (78-97)	41 (89%) (76-96)	50 (85%) (73-93)
抗体変化率	10 (4.52-24)	7.94 (3.54-18)	9.29 (5.34-16)

Source: 5.3.5.1-11 Day 22 CSR Table14.2.1.1.2.2, 14.2.1.1.1.2, 14.2.1.1.3.2
n (%), 95%信頼区間

4.7 有効性の結論

2009 年 12 月 28 日までに得られている国内・海外臨床試験成績より、免疫原性に関して以下の結論を得た。

- 国内臨床試験で、20～60 歳の成人（非高齢者）では、3.75 µg + 半量 MF59 群及び 7.5 µg + 全量 MF59 群ともに、1 回接種後及び 2 回接種後での抗体陽転率、抗体変化率、抗体保有率のいずれも、EMA の基準を満たした。3.75 µg + 半量 MF59 の 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%であった。
- 国内臨床試験で、6 ヶ月～19 歳の小児では、1 回接種後に 3.75 µg + 半量 MF59 群で抗体保有率が 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。3.75 µg + 半量 MF59 の 1 回接種 3 週後の抗体保有率は 50.0～64.3%であった。
- 海外臨床試験で、18～60 歳の成人（非高齢者）では、3.75 µg + 半量 MF59 群及び 7.5 µg + 全量 MF59 群ともに、1 回接種後及び 2 回接種後での抗体陽転率、抗体変化率、抗体保有率のいずれも、EMA の基準を満たした。3.75 µg + 半量 MF59 の 1 回接種 3 週後の抗体保有率は 77%、2 回接種 3 週後の抗体保有率は 95%であった。
- 海外臨床試験で、61 歳以上の高齢者では、3.75 µg + 半量 MF59 群及び 7.5 µg + 全量 MF59 群ともに 1 回接種後での抗体保有率は EMA の基準を満たさなかったが、抗体陽転率、抗体変化率は基準を満たした。2 回接種後では全てが評価基準を満たした。3.75 µg + 半量 MF59 の 1 回接種 3 週後の抗体保有率は 44%、2 回接種 3 週後の抗体保有率は 76%であった。
- 海外臨床試験（中間集計）で、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。9～17 歳及び 3～8 歳の各コホートでの 3.75 µg + 半量 MF59 の 1 回接種 3 週後の抗体保有率はそれぞれ 82%、78%、2 回接種 3 週後の抗体保有率はそれぞれ 100%、99%であった。12～35 ヶ月のコホートでは、7.5 µg + 全量

MF59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 EMEA の基準を満たした。3.75 µg + 半量 MF59 群では1回接種後での抗体保有率は基準を満たさなかったが、抗体陽転率、抗体変化率は EMEA の基準を満たした。2回接種後では全ての評価基準を満たした。3.75 µg + 半量 MF59 の1回接種3週後の抗体保有率は65%、2回接種3週後の抗体保有率は98%であった。6~11カ月のコホートでは、3.75 µg + 半量 MF59 群、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 EMEA 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。3.75 µg + 半量 MF59 の1回接種3週後の抗体保有率は42%、2回接種3週後の抗体保有率は100%であった。

- 海外臨床試験で、成人（非高齢者）及び高齢者で BMI 別、過去のインフルエンザワクチン接種歴の有無別にサブグループ解析を実施したところ、BMI、過去のインフルエンザワクチン接種歴の有無と抗体陽転率、抗体変化率、抗体保有率との間に一定の傾向はみられなかった。
- 国内及び海外臨床試験で、成人（非高齢者）の年齢別にサブグループ解析を実施したところ、51歳以上のサブグループでは、1回接種後に3.75 µg + 半量 MF59 及び7.5 µg + 全量 MF59 とともに抗体保有率は基準を満たさなかったが、抗体陽転率、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評価基準を満たした。
- 18~60歳の成人（非高齢者）及び61歳以上の高齢者における MF59 添加鶏卵培養 H1N1 ワクチン1回接種3週後までの結果について、MF59 添加鶏卵培養 H1N1 ワクチン単独投与、季節性3価インフルエンザワクチンとの併用投与及び TIV 投与後の MF59 添加鶏卵培養 H1N1 ワクチン投与とともに、EMEA の基準を満たした。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略

安全性の評価は、主に国内 V110_05 試験、V110_08 試験、海外 V110_03 試験、V110_04 試験の成績に基づいた。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, 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、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。

5.1.2 安全性の評価方法

以下に、国内 V110_05、V110_08 試験、海外 V110_03、V110_04 試験での安全性の評価方法の概略を示す。

5.1.2.1 安全性の評価指標

副反応

副反応については、評価指標として以下に列記した事象の発現を、治験薬投与 7 日後まで調査した。

局所反応

（3 歳以上）注射部位における斑状出血、紅斑、硬結、腫脹、疼痛

（3 歳未満）注射部位における斑状出血、紅斑、硬結、腫脹、圧痛

全身反応

（3 歳以上）頭痛、関節痛、悪寒、疲労、倦怠感、筋肉痛、悪心、発汗

（3 歳未満）眠気、下痢、嘔吐、痲癩、食習慣の変化、震え、異常な泣き

さらに、可能であれば、以下の副反応に関する指標

- 体温（可能な限り腋窩、又は口腔内体温あるいは直腸温）
- ワクチンの局所反応・全身反応により外出できないこと

その他の有害事象

治験薬投与開始後に起こるあらゆる望ましくない徴候及び症状の発現，及び臨床状態の悪化を有害事象とし，そのうち副反応に該当しないものを「その他の有害事象」として評価した。

その他の有害事象の重症度は，治験責任医師又は治験分担医師が以下に従って決定することとした。

重症度	基準
軽 度/Mild	一過性で，日常活動に支障がない有害事象
中等度/Moderate	いくらか日常活動に支障を来す有害事象
重 度/Severe	日常活動を不能にする有害事象

治験薬との関連性については，治験責任医師又は治験分担医師が以下に従って決定することとした。

関連性	基準
関連なし/ Not Related	治験薬以外の明確な根拠がある場合，有害事象は関連なしとする。被験者が治験薬を投与されていない場合，治験薬曝露と有害事象発現の時期が論理的に関連していない，その他事実として他の原因を示唆する根拠がある場合，有害事象は関連なしとする。
やや関連あり/ Possibly Related	治験薬投与と有害事象発現の時期が論理的に関連していると考えられる場合で，有害事象が治験薬の曝露又は他の原因により説明可能な場合。
関連あり/ Probably Related	治験薬の曝露と有害事象が論理的に時期的にも関連している場合で，他の原因が特定できない場合。

臨床検査

国内 V110_05 及び V110_08 試験で，臨床検査を評価した。1 回目及び 2 回目の治験薬投与直前，及び 2 回目の治験薬投与 3 週後に，以下の検査を実施した。

- 血液学的検査：白血球数，白血球分画，赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，血小板数
- 血液生化学的検査：AST (GOT)，ALT (GPT)， γ -GTP，ALP，LDH，総ビリルビン，BUN，総コレステロール，総タンパク，アルブミン，尿酸，クレアチニン，グルコース，クレアチンホスホキナーゼ，Na，K，Cl
- 尿検査：定性（ウロビリノーゲン，潜血，糖，タンパク）

併合解析

添付文書で情報を提供する目的で，国内 2 試験（V110_05 試験，V110_08 試験）の副反応及びその他の有害事象の発現率を併合する予定である。

5.1.2.2 安全性の解析

安全性の解析については、記述的に提示し、帰無仮説を設定しなかった。すべての安全性の解析は、投与群ごとに集計した。

副反応

各事象について、発現頻度及び発現した被験者の割合を、重症度とともに提示した。1 件以上の局所反応・全身反応を発現した被験者の割合を、評価時期ごとに集計表として提示した。

1 回目の治験薬投与後 7 日間及び 2 回目の治験薬投与後 7 日間に報告された副反応は、最も高い重症度の評価を採用して投与群ごとに集計した。

その他の有害事象

有害事象名は、MedDRA 辞書を用いて基本語 (PT) に変換し、器官別大分類 (SOC) により発現頻度の集計表にまとめた。全有害事象、及び副作用 (「やや関連あり」又は「関連あり」の有害事象) について、SOC 及び PT ごとに集計した。1 名の被験者に同一の有害事象が 2 回以上発現した場合は、最も高い重症度、最も強い関連性の評価を採用して集計した。さらに、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象を集計した。また、全有害事象に関する被験者ごとのデータの一覧表、及び有害事象により治験中止に至った被験者の一覧表を作成した。

臨床検査

血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査 (定性) の集計表を、投与群ごとに提示した。各臨床検査項目について、治験開始時からの変化量に関する記述統計量、及び基準範囲を超えた値への変化の発現頻度を集計した。

5.2 曝露状況

国内 V110_05 試験

国内 V110_05 試験での治験薬投与状況を Table 5-1 に示す。1 名の被験者が治験薬投与前に治験を中止した。

Table 5-1 治験薬の投与状況 (All Randomized Set)

	1 回目接種		2 回目接種	
	3.75µg+半量 MF59 N=100	7.5µg+全量 MF59 N=100	3.75µg+半量 MF59 N=99	7.5µg+全量 MF59 N=100
治験薬の投与				
No	1 (1%)	0	1 (1%)	1 (1%)
Yes	99 (99%)	100 (100%)	98 (99%)	99 (99%)
治験薬投与部位				
左腕	94 (95%)	92 (92%)	5 (5%)	8 (8%)
右腕	5 (5%)	8 (8%)	93 (95%)	91 (92%)

Source: 5.3.5.1-1 Day 43 CSR Table 14.1.1.5

国内 V110_08 試験

国内 V110_08 試験では、123 名が登録され、122 名が治験薬を投与された。

海外 V110_03 試験

海外 V110_03 試験では、成人（非高齢者）541 名、高齢者 267 名の計 808 名が治験薬を投与された。

海外 V110_04 試験

海外 V110_04 試験では、2009 年 12 月 11 日時点のデータベースで、9~17 歳で 165 名、3~8 歳で 225 名、12~35 ヶ月の 200 名、6~11 ヶ月の 105 名が登録されている。

5.3 有害事象

5.3.1 比較的好くみられる有害事象

5.3.1.1 本剤を用いた臨床試験のデータ

5.3.1.1.1 副反応

国内 V110_05 試験

国内 V110_05 試験において、20~60 歳の成人（非高齢者）に本剤を 2 回接種したとき、接種後 7 日以内に発現した局所反応及び全身反応、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）を Table 5-2 に示す。

国内 V110_05 試験では、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 5-2 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_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 5-3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。

6～35 ヶ月のコホートでは、3.75 µg + 半量 MF59 群で 10 名中 6 名 (60%)、7.5 µg + 全量 MF59 群で 11 名中 6 名 (55%) 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他のコホートと異なるため、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。

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 5-3 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	
	3.75 μ g+半量 MF59 N=50	7.5 μ g+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 ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	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(%)

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、副反応の発現率を Table 5-4に示す。

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 μ g 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、1 回接種後の発現率を用量間で比較すると 7.5 μ g + 全量 MF59 群が 72%と最も高く、次いで 3.75 μ g + 半量 MF59 群が 59%, 15 μ g 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。

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 58%, 38%であり、3.75 μ g + 半量 MF59 群（それぞれ 51%, 36%）より高かった。

Table 5-4 副反応の発現率 (SAF 集団, 海外 V110_03 試験)

事象名	成人 (非高齢者)			高齢者	
	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
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：%

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、副反応の発現率を Table 5-5に示す。

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%、3.75 µg + 半量 MF59 群でそれぞれ 79%、70%であり、副反応の発現率と用量との間に一定の傾向はみられなかった。

3～8 歳のコホートにおける 1 回接種後及び 2 回接種後の副反応の発現率は、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 46%、44%、3.75 µg + 半量 MF59 群でそれぞれ 43%、34%、15 µg 群でそれぞれ 49%、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。

Table 5-5 副反応の発現率 (SAF 集団, 海外 V110_04 試験, 2009 年 12 月 11 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
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 : n(%)

5.3.1.1.2 その他の有害事象

国内 V110_05 試験

国内V110_05 試験で、1 回接種 3 週後及び 2 回接種 3 週後までにみられたその他の有害事象の発現率を、Table 5-6に示す。

成人（非高齢者）で、6 週間の観察期間を通じての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%であった。2 回接種後で 1 回接種後に比べて発現率が増加する傾向はみられなかった。

Table 5-6 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%)

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

国内 V110_08 試験

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 5-7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 5-7 1 回接種 3 週間までのその他の有害事象の発現率（SAF 集団、国内 V110_08 試験）

事象名	3.75µg + 半量 MF59 N=60	7.5µg + 全量 MF59 N=62
有害事象	21 (35)	25 (40)
副作用	8 (13)	10 (16)

Source: 5.3.5.1-2 Day 22 FIR Table 14.3.1.1.10.1, 14.3.1.1.13.1

単位：n(%)

海外 V110_03 試験

海外V110_03 試験で、2 回接種 3 週間までにみられたその他の有害事象の発現率を、Table 5-8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 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。いずれかの投与群で 10%以上にみられた PT はなく、5%以上にみられた PT は、頭痛（3.75 µg + 半量 MF59 群：6%、7.5 µg + 全量 MF59 群：6%、15 µg 群：7%、以下同順）、下痢（4%、6%、4%）、鼻咽頭炎（5%、4%、3%）、口腔咽頭痛（5%、4%、2%）であった（CTD 5.3.5.1-3 Day 43 CSR Table 14.3.1.1.12.1）。いずれの事象も、発現率と用量との関連はみられなかった。

高齢者で、その他の有害事象の発現率は、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。いずれの投与群も成人（非高齢者）に比べて有害事象の発現率が低かった。いずれかの投与群で 5%以上にみられた PT はなく、3%以上にみられた PT は、頭痛（3.75 µg + 半量 MF59 群：2%、7.5 µg + 全量 MF59 群：3%、以下同順）、注射部位出血（3%、2%）であった（CTD 5.3.5.1-3 Day 43 CSR Table 14.3.1.1.12.1）。いずれの事象も、発現率と用量との関連はみられなかった。

また、重症度別にみると、成人（非高齢者）で重度と判断されたその他の有害事象は、3.75 µg + 半量 MF59 群が 7%、7.5 µg + 全量 MF59 群が 8%、15 µg 群が 5%、高齢者で重度と判断されたその他の有害事象は、3.75 µg + 半量 MF59 群で 4%、7.5 µg + 全量 MF59 群で 2%であり、いずれのコホート、いずれの投与群でも少なかった。また、特定の PT で重度の事象の発現率が高くなる傾向はみられなかった（CTD 5.3.5.1-3 Day 43 CSR Table 14.3.1.1.13.1）。

Table 5-8 **その他の有害事象の発現率（SAF 集団、海外 V110_03 試験、2 回接種 3 週後まで）**

	成人（非高齢者）			高齢者	
	3.75µg+ 半量 MF59	7.5µg+ 全量 MF59	15µg	3.75µg+ 半量 MF59	7.5µg+ 全量 MF59
被験者数	N=185	N=178	N=178	N=135	N=132
有害事象	82 (44)	75 (42)	76 (43)	46 (34)	31 (23)
副作用	36 (19)	40 (22)	40 (22)	16 (12)	15 (11)

Source: 5.3.5.1-3 Day 43 CSR Table 14.3.1.1.12.1, 14.3.1.1.15.1

単位：n(%)

海外 V110_04 試験

海外V110_04 試験でみられたその他の有害事象の発現率を、Table 5-9に示す。

各コホートの各投与群で、有害事象の発現率は 28～58%であり、発現率について年齢や用量による一定の傾向はみられなかった。9～17 歳のコホートのいずれかの投与群で 5%以上にみられた PT は、下痢（3.75 µg + 半量 MF59 群：8%、7.5 µg + 全量 MF59 群：1%、以下同順）、鼻炎（7%、7%）、頭痛（6%、0%）、3～8 歳のコホートのいずれかの投与群で 5%以上にみられた PT は、腹痛（3.75 µg + 半量 MF59 群：34%、7.5 µg + 全量 MF59 群：2%、15 µg 群：7%、以下同順）、下痢（6%、7%、7%）、嘔吐（2%、5%、4%）、易刺激性（1%、5%、4%）、発熱（5%、7%、2%）、鼻炎（6%、8%、2%）、上気道感染（5%、2%、4%）、咳嗽（7%、5%、4%）、口腔咽頭痛（5%、2%、7%）であった（CTD 5.3.5.1-4 FIR () Table 14.3.1.1.2.4.1, 14.3.1.1.2.4.2）。12～35 ヲ月のコホートのいずれかの投与群で 3 名以上にみられた PT は、気管支炎（0%、4%、14%）、胃腸炎（10%、4%、0%）、鼻咽頭炎（13%、7%、24%）、鼻炎（10%、4%、5%）、咳嗽（5%、11%、14%）であった（CTD 5.3.5.1-4 FIR () Table 14.3.1.1.2.4.3）。6～11 ヲ月のコホートのいずれかの投与群で 2 名以上にみられた PT はなかった（CTD 5.3.5.1-4 FIR () Table 14.3.1.1.2.4.4）。

また、重症度別にみると、重度のその他の有害事象の発現率は、いずれのコホート、いずれの投与群でも 10%未満であり、また、特定の PT で重度の事象の発現率が高くなる傾向はみられなかった（CTD 5.3.5.1-4 FIR () Table 14.3.1.1.2.5.1, 14.3.1.1.2.5.2, 14.3.1.1.2.5.3, 14.3.1.1.2.5.4）。

Table 5-9 その他の有害事象の発現率 (SAF 集団, 海外 V110_04 試験, 2009 年 12 月 11 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
被験者数	N=83	N=82	N=87	N=88	N=46	N=39	N=46	N=21	N=11	N=11
有害事象	28(34)	26(32)	31(36)	31(35)	17(37)	18(46)	15(33)	11(52)	3(27)	4(36)
副作用	15(18)	17(21)	14(16)	18(20)	11(24)	2(5)	2(4)	3(14)	1(9)	1(9)

Source: 5.3.5.1-4 FIR () Table 14.3.1.1.2.4.1, 14.3.1.1.2.4.2, 14.3.1.1.2.4.3, 14.3.1.1.2.4.4, 14.3.1.1.2.6.1, 14.3.1.1.2.6.2, 14.3.1.1.2.6.3, 14.3.1.1.2.6.4
単位 : n(%)

5.3.1.2 細胞培養ワクチン (Optaflu) のデータ

細胞培養ワクチンを投与したときの安全性として、細胞培養により作製された季節性インフルエンザワクチンである Optaflu の臨床試験成績を参照した。

成人及び高齢者の安全性については、注射部位疼痛の発現率が Optaflu で高い傾向がみられたが、その他の副反応 (Table 5-10) , 副反応を除くその他の有害事象 (Table 5-11) とともに、Optaflu での発現率は対照とした鶏卵培養による季節性インフルエンザワクチン (Agrippal) での発現率と大きく異ならなかった。また、重症度については、多くが軽度又は中等度であった。

注射部位疼痛の発現率が Optaflu で高かったことから、より詳細に検討したところ、以下のとおりであった。

- 中等度又は重度の注射部位疼痛の発現率は両群間で同程度であり、両群間の発現率の差は軽度の注射部位疼痛の発現率の差に起因するものであった。
- 硬結、腫脹、紅斑などの急性の炎症反応の発現率は同程度であった。
- 注射部位疼痛の発現後の持続期間は、両群間で同程度であった (成人 - Optaflu : 1.92 日, Agrippal : 1.95 日 ; 高齢者 - Optaflu : 2.04 日, Agrippal : 2.14 日) (5.3.5.3-7 Table 2.5.5.1.1-1) 。
- 注射部位疼痛の発現時期は、治験薬投与後 1~3 日以内であり、7 日後までに多くが消失していた。注射部位疼痛の発現時期に、両群間に大きな差はみられなかった。
- 個々の試験での両群間の注射部位疼痛の発現率の差は、試験間での発現率の差より小さかった。

Table 5-10 細胞培養ワクチン（Optaflu）の鶏卵培養ワクチン（Arippal）に対する副反応発現率の比

事象名	補正リスク比（95%信頼区間）			
	成人（非高齢者）		高齢者	
投与部位疼痛	1.28	(1.11, 1.47)	1.42	(1.09, 1.84)
斑状出血	0.96	(0.69, 1.32)	0.91	(0.63, 1.31)
紅斑	0.93	(0.79, 1.09)	1.04	(0.82, 1.30)
硬結	0.93	(0.75, 1.16)	1.15	(0.83, 1.60)
腫脹	0.91	(0.68, 1.22)	1.02	(0.68, 1.53)
悪寒	0.99	(0.70, 1.40)	1.08	(0.71, 1.64)
倦怠感	1.01	(0.82, 1.23)	1.04	(0.82, 1.31)
筋肉痛	0.92	(0.71, 1.19)	1.06	(0.78, 1.43)
関節痛	1.19	(0.84, 1.70)	1.05	(0.76, 1.44)
頭痛	1.11	(0.92, 1.33)	1.01	(0.80, 1.29)
発汗	1.08	(0.77, 1.52)	1.07	(0.79, 1.46)
疲労	1.02	(0.84, 1.25)	1.01	(0.81, 1.27)
発熱	0.52	(0.23, 1.17)	0.90	(0.35, 2.35)

Source: 5.3.5.3-7 Table 2.5.5.1-1

5 試験（V58P1, V58P2, V58P4, V58P4E1, V58P9）併合データ

Table 5-11 細胞培養ワクチン（Optaflu）と鶏卵培養ワクチン（Arippal）におけるその他の有害事象の発現率

試験コード	V58P1		V58P2		V58P4		V58P4E1		V58P9	
	Opt	Agr	Opt	Agr	Opt	Agr	Opt	Agr	Opt	Agr
投与群										
成人（非高齢者）(N)	60	62	56	57	652	648	533	534	1028	171
全ての有害事象	17%	31%	25%	28%	14%	15%	9%	7%	10%	9%
やや関連あり／関連ありの有害事象	12%	16%	7%	11%	2%	4%	1%	1%	7%	7%
全ての重篤な有害事象	0	0	0	0	1%	1%	<1%	0	<1%	0
やや関連あり／関連ありの重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高齢者 (N)	60	58	54	56	678	676	571	597	-	-
全ての有害事象	28%	19%	15%	30%	15%	13%	8%	6%	-	-
やや関連あり／関連ありの有害事象	22%	17%	4%	5%	2%	2%	1%	1%	-	-
全ての重篤な有害事象	2%	0	0	0	3%	3%	1%	1%	-	-
やや関連あり／関連ありの重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-
死亡	0	0	0	0	<1%	<1%	0	0	-	-

Source: 5.3.5.3-7 Table 2.5.5.2-1

Opt : 細胞培養ワクチン（Optaflu）, Agr : 鶏卵培養ワクチン（Arippal）

5.3.1.3 アジュバント MF59 のデータ

安全性については、MF59 を添加したワクチンを用いて実施した臨床試験 109 試験の成績に基づき、33727 名を対象に(+)MF59 群と(-)MF59 群での有害事象発現率を比較した (Table 5-12, Table 5-13)。接種 3 日後までの局所及び全身性の副反応の発現率は(+)MF59 群の方が(-)MF59 群より高かったが、重篤な有害事象などのその他の有害事象の発現率に差はなかった。

Table 5-12 年齢層別及び基礎疾患を有する被験者数 (アジュバント MF59 の臨床試験併合解析)

年齢層	インフルエンザ試験		非インフルエンザ試験		併合	
	(+)MF59	(-)MF59	(+)MF59	(-)MF59	(+)MF59	(-)MF59
全被験者	20447	7526	5482	272	25929	7798
小児 ^a	729	242	19	4	738	246
18~64 歳	6140	746	5442 ^b	268	11582	1014
65 歳以上	13287	6303	18	0	13305	6303
基礎疾患を有する被験者	291	235	N/A	N/A	291	235

Source: 5.3.5.3-2 Table 2.5.5.1-2

^a インフルエンザ試験では、6 ヶ月から 18 歳未満の被験者を含む。非インフルエンザ試験では、1~2 歳 15 名及び 18 歳未満 4 名を(+)MF59 群に含む。

^b 3 名 (V42P2 試験 2 名, V5P10 試験 1 名) は年齢不明のため、年齢層毎の解析には含めず、全被験者の併合解析にのみ含めた。

Table 5-13 有害事象発現状況一覧 (アジュバント MF59 の臨床試験併合解析)

項目	(+)MF59 N=12716	(-)MF59 N=3233	補正リスク比 (+MF59/-MF59) 95%CI
局所の副反応 (0-3 日) *	52%	29%	1.70 (1.61-1.80)
全身の副反応 (0-3 日) *	28%	21%	1.28 (1.18-1.40)
その他の有害事象*	43%	43%	0.75 (0.71-0.80)
自己免疫疾患*	<1%	<1%	0.59 (0.23-1.55)
新たに発生した慢性疾患	3%	2%	0.88 (0.74-1.06)
心血管系イベント*	2%	5%	0.46 (0.38-0.56)
重篤な有害事象	5%	7%	0.86 (0.78-0.96)
入院	4%	6%	0.86 (0.77-0.96)
死亡	1%	1%	0.69 (0.59-0.90)

Source: 5.3.5.3-2 Table 2.5.6-1

* : Phase IV である V7P35 試験を除く

5.3.2 死亡, その他の重篤あるいは重要な有害事象

5.3.2.1 死亡

国内及び海外の臨床試験で、死亡はみられていない。

5.3.2.2 その他の重篤な有害事象

国内 V110_05 試験

本試験では、重篤な有害事象は報告されていない。

国内 V110_08 試験

2009年12月11日までに、重篤な有害事象として、インフルエンザ6名、左上腕骨顆上骨折1名の計7名が報告されているが、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た。なお、本試験の観察期間中にインフルエンザに罹患した場合、A型とB型、季節性と新型の区分を問わず、すべてのインフルエンザを医学的に重要な事象であるとし、重篤な有害事象として取扱っている。

海外 V110_03 試験

海外V110_03試験で報告された重篤な有害事象を、Table 5-14に示す。

重篤な有害事象は、4名で5件報告されたが、いずれも本剤との関連はなしと判定された。

Table 5-14 重篤な有害事象一覧（海外 V110_03 試験，2回接種3週後まで）

年齢層	投与群	基本語	発現日（試験開始後の日数）	持続期間（日）	転帰	治験薬との関連性
成人 (非高齢者)	7.5µg+全量 MF59	虫垂炎	40	<1	回復	関連なし
	7.5µg+全量 MF59	潜函病	36	継続中	継続中	関連なし
高齢者	3.75µg+半量 MF59	歩行障害	18	<1	回復	関連なし
		意識消失	18	<1	回復	関連なし
	7.5µg+全量 MF59	橈骨骨折	3	10	後遺症あり	関連なし

Source: 5.3.5.1-3 Day 43 CSR Table 14.3.2.2

海外 V110_04 試験

海外V110_04試験で報告された重篤な有害事象を、Table 5-15に示す。

重篤な有害事象は、5名で6件報告されたが、いずれも本剤との関連はなしと判定された。

Table 5-15 重篤な有害事象一覧（海外 V110_04 試験, 2009 年 12 月 11 日カットオフ）

年齢層	投与群	基本語	発現日（試験開始後の日数）	持続期間（日）	転帰	治験薬との関連性
3～8 歳	7.5µg+全量 MF59	肺炎	27	18	回復	関連なし
	3.75µg+半量 MF59	胃腸炎	34	?	?	関連なし
12～35 ヶ月	7.5µg+全量 MF59	偶発的曝露	12	?	?	関連なし
	15µg	上気道感染	3	?	?	関連なし
6～11 ヶ月	3.75µg+半量 MF59	胃腸炎	38	?	?	関連なし
		胃炎	47	?	?	関連なし

Source: 5.3.5.1-4 FIR () 5.2, 5.3.5.1-4 Cohort 2 Day 43 CSR Table 14.3.2.2

海外 V110_02 試験

海外 V110_02 試験では、ワクチンとの関連を否定できない、かつ予測できない重篤な有害事象として、血管炎性皮疹及びブドウ膜炎が報告された。

血管炎性皮疹は、7.5 µg + 全量 MF59 を同時に 2 回接種された被験者で接種 17 日後に発現し、72 時間以内に自然消失した。ブドウ膜炎は 7.5 µg（MF59 非添加）を 3 週間隔で 2 回接種された被験者で、2 回目接種 30 日後に発現し、ステロイド剤及びアトロピンによる治療を受けた。2009 年 12 月 11 日までに回復は確認されていない。

5.3.2.3 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、治験中止に至った有害事象を以下に述べる。

国内 V110_05 試験

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

中止に至った有害事象として、発熱（3.75 µg + 半量 MF59 群）、発赤、気管支炎（いずれも 7.5 µg + 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 110_03 試験では、成人（非高齢者）の 15 µg 群の 1 名で 1 回目接種後 13 日目に有害事象（関節痛）が発現し、本剤との関連ありと評価され、治験を中止した。

海外 V110_04 試験

海外 V110_04 試験で、中止に至った有害事象として、9～17 歳のコホートの 3.75 µg + 半量 MF59 群 1 名（皮膚刺激）、3～8 歳のコホートの 7.5 µg + 全量 MF59 群 1 名（発熱）、15 µg 群 1 名（発熱）、12～35 ヶ月のコホートの 3.75 µg + 半量 MF59 群 1 名（泣き）、15 µg 群 1 名（気管支炎）が報告された（5.3.5.1-4 FIR () Table 14.3.1.1.2.2.1, 14.3.1.1.2.2.2, 14.3.1.1.2.2.3, 14.3.1.1.2.2.4）。

5.3.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

ワクチンで一般的に多くみられる副反応については、「5.4.1 比較的好くみられる有害事象」の項に示した。その他、器官別又は症候群別有害事象の解析は実施していない。

5.3.3.1 アジュバント MF59 での自己免疫疾患の発現率

アジュバントは、免疫応答反応を賦活化することから、自己免疫疾患の発現リスクが増大する可能性が考えられる。そこで、自己免疫疾患へのリスクを詳しく検討する目的で、臨床試験 109 試験の成績に基づいてワクチン接種後に発現した自己免疫疾患に該当する各有害事象の発現状況を、MF59 添加ワクチン接種（+）MF59 群）と MF59 非添加ワクチン接種（-）MF59 群）で比較した。

その結果、（+）MF59 群での自己免疫疾患の発現率は、（-）MF59 群と比べて同程度であった（Table 5-16）。このことから、MF59 が自己免疫疾患の発現率を高める傾向は認められなかった。

Table 5-16 自己免疫疾患発現状況（アジュバント MF59 の臨床試験併合解析）

有害事象（MedDRA 基本語）	(+)MF59 N=16,725	(-)MF59 N=3,241
自己免疫疾患 合計	<1% (23)	<1% (6)
白血球数減少	<1% (6)	<1% (3)
血小板減少症	<1% (3)	0
クローン病	<1% (3)	0
大球性貧血	<1% (1)	0
溶血性貧血	<1% (1)	0
白血球減少症	<1% (1)	0
好中球減少症	<1% (1)	0
バセドウ病	<1% (1)	0
卵巣炎	<1% (1)	0
輸血反応	<1% (1)	0
血小板数減少	<1% (1)	0
1型糖尿病	<1% (1)	0
関節リウマチ	<1% (1)	<1% (2)
脳炎	<1% (1)	0
多発性硬化症	<1% (1)	0
視神経炎	<1% (1)	0
側頭動脈炎	0	<1% (1)

Source: 5.3.5.3-2 Table 2.5.5.3.3-1

5.3.3.2 小児に対する筋肉内注射

過去に国内で小児に筋肉内注射を反復した場合に、大腿四頭筋拘縮症が比較的高頻度でみられた。そこで、小児を対象とした国内 V110_08 試験及び海外 V110_04 試験で、SOC「筋骨格系および結合組織障害」に分類される有害事象を確認したが、現在までに筋拘縮症に関連した重篤な有害事象は報告されていない。

季節性インフルエンザワクチンである Flud の使用経験を、公表論文 (Schultze, et al 2008) で評価した。Flud は海外で 65 歳以上の高齢者を中心に使用され、1997 年 9 月～2006 年 8 月の間に 2700 万人以上に使用されている。筋に関連する事象としては Parsonage-Turner syndrome が 3 件報告されているが、この頻度は接種 10 万回あたり 0.01 件の発現頻度であり、通常の発症率（1 年間で 10 万人のうち 1～2 件）を超えないものであった。その他、筋に関連する事象は、論文の中に報告されていない。

5.3.3.3 Optaflu における腫瘍に関連する有害事象

本剤の作製に用いた MDCK 細胞について、免疫抑制状態にあるヌードマウスを用いた試験で腫瘍原性が示唆された。一方、MDCK 細胞は製造工程ではほぼ完全に除去されることから、最終製剤に MDCK 細胞が残存する可能性は極めて低い。また、MDCK 細胞断片や DNA は腫瘍原性を示さなかった。以上より、本剤をヒトに投与した場合に腫瘍の発現が促進されるとは考えられないが、臨床試験での腫瘍の発現状況を検討するために、細胞培養ワクチンである Optaflu と鶏卵培養ワクチンである Agrippal の比較試験を対象に、腫瘍に関連する有害事象を抽出した。

その結果、いずれも治験責任医師等によりワクチンとの関連はなしと判断された。また、Optaflu と Agrippal を比較して、腫瘍の発現頻度や種類等に一定の傾向はみられなかった。

Table 5-17 Optaflu の臨床試験でみられた腫瘍に関連する有害事象

試験	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	Optaflu	168	子宮ポリープ	回復	なし	Optaflu 群：1330 名 Agrippal 群：1324 名 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	Optaflu	137	前立腺癌	回復	なし	Optaflu 群：1104 名 Agrippal 群：1131 名 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	Optaflu	92	卵巣嚢胞	回復	なし	Optaflu 群：1028 名 Agrippal 群：171 名
		127	乳癌	回復	なし	
		148	子宮ポリープ	回復	なし	

Source: 5.3.5.1-8-1 Table 14.3.2.2, 5.3.5.1-9-3 Table 14.3.2.2.1, 5.3.5.1-10-3 Table 14.3.2.2.1

5.4 臨床検査及びその他の検査

国内 V110_05 試験

国内 V110_05 試験では、臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）の異常値はみられたが、基準値の 3 倍を超える異常値はみられず、治験薬との関連が否定できない異常変動はなかった。

国内 V110_08 試験

国内 V110_08 試験では、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）の異常値はみられたが、特定の項目で異常値が多くみられる傾向はなかった（5.3.5.1-2 Day 22 FIR Table 14.3.4.1.4）。

海外 V110_03 試験, V110_04 試験

海外臨床試験では、臨床検査を実施していないため、データはない。

5.5 バイタルサイン, 体重, 心電図, 及び身体的検査

血圧, 脈拍数, 体温については、副反応及びその他の有害事象に含めて集計した。

5.6 特別な患者集団での安全性

5.6.1 部分集団での検討

安全性に関するサブグループ解析は、実施していない。

5.6.2 特別な患者集団での検討

国内及び海外で、特別な患者集団を対象とした臨床試験は実施していない。

5.7 中止した試験及び実施中の試験

2009年12月28日までに、国内及び海外で中止した臨床試験はない。

5.8 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

5.8.1 市販後の使用経験

海外では、2009年11月にドイツ及びスイスで本剤の承認を取得している。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。一方、スイスでは政府との供給契約を締結し、本剤のプレフィルドシリンジ製剤約 [REDACTED] ドーズを出荷予定である。2009年12月11日時点で約 [REDACTED] ドーズが出荷され、約 [REDACTED] ドーズが納品されている。

2009年12月25日までに、海外での市販後に報告された重篤な有害事象を、Table 5-18に示す。8名に重篤な有害事象が発現し、そのうち1名が死亡に至った。死亡例について、死亡を確認した医師によると、アレルギー反応の兆候、浮腫、その他の皮膚症状は認められていない。また、

被接種者は多発性の一過性脳虚血発作の後、動脈性高血圧及び頸動脈狭窄の治療を行っていた。担当医等の意見として、併用薬（硫酸クロピドグレル、metoprolol succinate）から、被接種者は心血管リスクがあったと推察される、と報告されている。

Table 5-18 海外で市販後に報告された重篤な有害事象（2009年12月25日現在）

性別	年齢 (歳)	副反応名	転帰	接種日	副作用 発現日	接種から発現 までの時間	関連性 (医師記載)
女性	6	多発性硬化症	軽快	2009-11-25	2009-11-26	不明	未記載
男性	不明	末梢性ニューロパチー 錯感覚	軽快 軽快	2009-11-25	2009-11-25	不明	未記載
女性	不明	血清病	軽快	2009-11-25	2009-11-26	5時間後	未記載
男性	1	視力障害 酸素飽和度低下	回復 回復	2009-11-21	2009-11-21	15分後	未記載
女性	不明	インフルエンザ様疾患 発熱	軽快 不明	2009-11-25	2009-11-25	5時間後	未記載
男性	8	心肺停止	死亡	2009-11-30	2009-11-30	2時間後	未記載
女性	不明	末梢性ニューロパチー	未回復	2009-11-27	2009-11-27	12時間後	未記載
女性	不明	過敏症	不明	2009-11-26	2009-11-27	不明	未記載

細胞培養ワクチン（Optaflu）のデータ

本剤と同じ細胞培養プラットフォームにより作製された3価の季節性インフルエンザワクチンであるOptafluが、欧州で2007年より市販され、2009年4月までにドイツで32000ドーズが出荷されている。

小児に対するOptafluの安全性を検討するために、3～17歳の小児3604名を対象にV58P12試験を実施した。安全性について、副反応の発現率は、Optafluと鶏卵培養のワクチンで同程度であった。基礎疾患患者については、市販後に接種されているが、添付文書に記載すべき新たな安全性に関する懸念事項は得られていない。また、現在ドイツでV58P14試験を実施中であり、基礎疾患の有無別に安全性を比較する予定である。

アジュバントMF59のデータ

アジュバントMF59は、市販後に4000万回以上の接種経験がある。市販後臨床試験の成績は、併合解析として本書に示した。

5.8.2 公表データ

2009年12月11日までに、本剤及びアジュバントMF59に関して、以下のデータがすでに公表されている。

- アジュバントMF59の安全性（併合解析）（Schultze, et al 2008）
- 海外V110_02試験（Clark, et al 2009a, Clark, et al 2009b）

5.9 安全性に関するその他の事項

5.9.1 過量投与

現在までに、過量投与の報告はない。

5.9.2 乱用を誘発する可能性

現在までに、乱用を誘発する可能性を示唆する報告はない。

5.9.3 離脱症状及び反跳現象

現在までに、離脱症状及び反跳現象を示唆する報告はない。

5.9.4 妊娠、出産、及び授乳

海外 V110_03 試験では、本剤 1 回接種後、1 名が妊娠により治験を中止した。

細胞培養ワクチン（Optaflu）のデータ

Optaflu の臨床試験で 34 名、市販後安全性報告では、2008 年 9 月 1 日から 2009 年 4 月 30 日の間に妊娠中に Optaflu を投与された事例が 2 名報告されているが、妊婦に Optaflu を投与したときにリスクが増加するとは考えられなかった[5.3.6-1]。

アジュバント MF59 のデータ

妊婦に対して MF59 を投与した場合の安全性について、集計したデータはないが、新たな安全性に関する懸念は報告されていない。

5.9.5 季節性インフルエンザワクチンとの併用

本剤と季節性インフルエンザワクチンを併用したときの安全性に関するデータは得られていないが、アジュバント MF59 添加鶏卵培養新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチンを、北半球 2009/10 年シーズンの季節性インフルエンザワクチン（TIV）を、TIV と併用したときの安全性について、海外 V111_04 試験の 1 回接種 3 週間までの成績を以下に示す。

18～60 歳の成人（非高齢者）

ワクチン 1 回接種 7 日後までの副反応の発現率を Table 5-19 に示す。いずれかの副反応の発現率は、64～77%であった。

Table 5-19 18～60 歳の成人（非高齢者）におけるワクチン 1 回接種後 7 日以内の副反応の発現率（Safety Set, 海外 V111_04 試験）

評価項目	TIV→7.5_fullMF59 N=50	7.5_fullMF59 N=71	7.5_fullMF59+TIV N=71	3.75_halfMF59+TIV N=72
全副反応	32 (64%)	55 (77%)	52 (73%)	51 (71%)
局所反応	25 (50%)	45 (63%)	45 (63%)	41 (57%)
全身反応	23 (46%)	45 (63%)	36 (51%)	36 (50%)
その他	2 (4%)	11 (15%)	6 (8%)	9 (13%)

Source: 5.3.5.1-11 Day 22 CSR Table 14.3.1.1.2.1

MF59 添加 H1N1 ワクチン及び季節性 3 価インフルエンザワクチン（TIV）による副反応の発現率は、投与部位疼痛を除き同程度であった（投与部位疼痛の発現率：MF59 添加 H1N1 ワクチン投与後 50～61%，TIV 投与後 39～44%）。最も発現率が高かった副反応は、局所反応では疼痛であり、全身反応では頭痛及び疲労であった。副反応の多くが軽度または中等度と判定され、短期間で消失した。重度の局所反応はほとんどなく、1%の被験者でのみ重度の疼痛が報告された。38°C以上の発熱は報告されなかった。

ワクチン 1 回接種 3 週間までのその他の有害事象の発現率を Table 5-20に示す。その他の有害事象の発現率は、6～35%であった。このうち最も発現率が高かった有害事象は、口腔咽頭痛であり、発現率は 1～7%であった。治験薬との関連がやや関連あり、または関連ありと判断された有害事象は 0～6%であった。このうち最も発現率が高かった有害事象は、投与部位出血であり、発現率は 0～3%であった。

重篤な有害事象は、3.75_half MF59+TIV 投与群の 1 名でインフルエンザが報告された。この事象は 1 回接種後 5 日目に発現し、治験を中止した。治験薬との関連はなしと判断された。その他に中止に至った有害事象及び死亡は報告されなかった。

Table 5-20 18～60 歳の成人（非高齢者）におけるワクチン 1 回接種 3 週間までのその他の有害事象の発現率（Safety Set, 海外 V111_04 試験）

評価項目	TIV→7.5_fullMF59 N=50	7.5_fullMF59 N=71	7.5_fullMF59+TIV N=71	3.75_halfMF59+TIV N=72
全ての有害事象	3 (6%)	14 (20%)	15 (21%)	25 (35%)
やや関連あり／関連ありの有害事象	0	2 (3%)	4 (6%)	3 (4%)
全ての重篤な有害事象	0	0	0	1 (1%)
やや関連あり／関連ありの重篤な有害事象	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	1 (1%)

Source: 5.3.5.1-11 Day 22 CSR Table 14.3.1.1.12, 14.3.1.1.15, 14.3.1.1.7.1, 14.3.1.1.7.2, 14.3.1.1.8

61 歳以上の高齢者

ワクチン 1 回接種 7 日後までの副反応の発現率を Table 5-21 に示す。いずれかの副反応の発現率は、22~47%であった。

Table 5-21 61 歳以上の高齢者におけるワクチン 1 回接種後 7 日以内の副反応の発現率 (Safety Set, 海外 V111_04 試験)

評価項目	TIV→7.5_fullMF59 N=49	adjTIV→7.5_fullMF59 N=46	7.5_fullMF59 N=59
全副反応	21 (43%)	10 (22%)	28 (47%)
局所反応	12 (24%)	5 (11%)	17 (29%)
全身反応	15 (31%)	8 (17%)	20 (34%)
その他	3 (6%)	1 (2%)	3 (5%)

Source: 5.3.5.1-11 Day 22 CSR Table 14.3.1.1.2.1

最も発現率が高かった副反応は、局所反応では疼痛であり、全身反応では頭痛及び疲労であった。副反応の多くが軽度または中等度と判定され、短期間で消失した。重度の疼痛及び 38°C 以上の発熱は報告されなかった。

ワクチン 1 回接種 3 週間までのその他の有害事象の発現率を Table 5-22 に示す。その他の有害事象の発現率は 4~17%であった。このうち最も発現率が高かった有害事象は、関節痛であり、発現率は 0~4%であった。治験薬との関連がやや関連あり、または関連ありと判断された有害事象は 2~6%であった。このうち最も発現率が高かった有害事象は、頭痛であり、発現率は 0~4%であった。

61 歳以上の高齢者で有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。また、重篤な有害事象及び死亡は報告されなかった。

Table 5-22 61 歳以上の高齢者におけるワクチン 1 回接種 3 週間までのその他の有害事象の発現率 (Safety Set, 海外 V111_04 試験)

評価項目	TIV→7.5_fullMF59 N=49	adjTIV→7.5_fullMF59 N=46	7.5_fullMF59 N=59
全ての有害事象	6 (12%)	2 (4%)	10 (17%)
やや関連あり/関連ありの有害事象	3 (6%)	1 (2%)	3 (5%)
全ての重篤な有害事象	0	0	0
やや関連あり/関連ありの重篤な有害事象	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0

Source: 5.3.5.1-11 Day 22 CSR Table 14.3.1.1.12, 14.3.1.1.15, 14.3.1.1.7.2

5.10 安全性の結論

2009年12月28日までに得られている国内・海外臨床試験成績より、安全性に関して以下の結論を得た。

- 国内 V110_05 試験において、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、2回接種後にそれぞれ 65%、80%の被験者で、何らかの副反応がみられた。局所反応で最も発現率が高かった事象は疼痛、次いで紅斑であった。全身反応で最も発現率が高かった事象は疲労、次いで頭痛であった。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、いずれの投与群でも、重度の副反応は少なかった。
- 国内 V110_05 試験で、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、いずれの投与群も同程度であった。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。また、2回接種後で1回接種後に比べて発現率が増加する傾向はみられなかった。
- 国内 V110_08 試験において、3～19歳で、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。局所反応で最も発現率が高かった事象は疼痛、次いで紅斑であった。全身反応で最も発現率が高かった事象は頭痛、次いで疲労であった。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、いずれの投与群でも、重度の副反応は少なかった。
- 国内 V110_08 試験において、6ヵ月～19歳で、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。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。
- 海外 V110_03 試験、V110_04 試験で、いずれの年齢層においても、局所反応の発現率は 3.75 µg + 半量 MF59 群より 7.5 µg + 全量 MF59 群の方が高い傾向が認められた。最も多くみられた局所反応は、疼痛であった。主に成人で、局所反応の発現率は 15 µg 群で最も少なく、次いで 3.75 µg + 半量 MF59 群、7.5 µg + 全量 MF59 群の順に、アジュバントの量に伴って発現率が増加する傾向がみられた。しかし、いずれの局所反応も、ほとんどが軽度又は中等度であった。全身反応の発現率については、いずれの年齢層においても用量との明らかな関連はみられなかった。
- 小児の被接種者に対しても投与経路を筋肉内注射としているが、現在までに筋拘縮症及び筋に関連した重篤な有害事象は報告されていない。
- 国内・海外臨床試験で、死亡は報告されなかった。国内・海外臨床試験4試験で、重篤な有害事象は計16名より報告されたが、いずれも治験薬との関連を否定された。スイスでの市販後に、8名に重篤な有害事象が報告され、そのうち1名が死亡に至った。

CTD2.5 臨床に関する概括評価

- 本剤と同じ細胞培養の季節性インフルエンザワクチンの海外臨床試験成績に基づき、副反応の発現率を鶏卵培養による季節性インフルエンザワクチンと比較したところ、注射部位疼痛を除いていずれの事象の発現率も両者で同程度であった。また、注射部位疼痛は、多くが軽度又は中等度であった。Optaflu は、海外ですでに市販され、ドイツで 32000 ドーズが出荷されているが、現在までに新たな安全性上の懸念は認められていない。
- 本剤に添加されているアジュバント MF59 の安全性を評価するため、臨床試験 109 試験の成績に基づいて、アジュバント MF59 添加ワクチンと MF59 非添加ワクチンで有害事象の発現率を比較した。局所及び全身の副反応の発現率が、アジュバント MF59 添加ワクチンの方が非添加ワクチンより高かった。しかし、重篤な有害事象や自己免疫疾患の発現率は両者間で同程度であった。MF59 を添加したワクチンは、海外ですでに 4000 万ドーズ以上が出荷されているが、現在までに新たな安全性上の懸念は認められていない。
- 18～60 歳の成人（非高齢者）及び 61 歳以上の高齢者における MF59 添加 H1N1 ワクチン 1 回投与後 3 週間後までの結果について、MF59 添加 H1N1 ワクチン単独投与、季節性 3 価インフルエンザワクチンとの併用投与及び TIV 投与後の MF59 添加 H1N1 ワクチン投与ともに、安全性に問題を認めなかった。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 ベネフィットの要約

本剤 0.25 mL (HA タンパク質 3.75 µg を含む細胞培養新型インフルエンザウイルスワクチン+半量のアジュバント MF59) を 1 回又は 2 回接種することで、6 ヶ月以上のすべての集団で EMEA の基準をすべて満たす免疫原性が得られた。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。

1 回接種では小児及び高齢者で十分な免疫原性を得られていないこと、及び小児での免疫原性に関するデータが十分でないことから、これらのデータを得た上で最終的に判断する必要があるが、本剤はブタ由来新型インフルエンザ (A/H1N1 型) に対して、発症予防効果及び重症化予防効果を有することが示唆された。

したがって、以下の効能又は効果 (案) で、本剤を製造販売する予定である。

【効能又は効果 (案)】

新型インフルエンザ (H1N1) の予防

6.2 リスクの要約, 並びにリスクに関する未解決の問題点

日本人健康被験者に 3.75 µg + 半量MF59 又は 7.5 µg + 全量MF59 を接種した後 7 日以内にみられた副反応の発現率は、成人 (非高齢者) で 82%であった。国内ですでに承認されている A/H5N1 型インフルエンザワクチン 15 µg (抗原量として) を成人に接種した後の全副反応発現率は、65.3% (社団法人 北里研究所 2007) , 91.3% (財団法人 阪大微生物病研究会 2007) であり、ワクチンによりばらつきが大きい。本剤での副反応発現率はこの範囲内であった。また、高齢者に 3.75 µg + 半量MF59 を接種した後 7 日以内にみられた副反応の発現率は、61%であった。副反応として報告された事象は、いずれも予測されていたものであり、本剤に特異的な副反応は認められなかった。したがって、本剤投与時の副反応の発現リスクは、国内の既存の鳥由来新型インフルエンザワクチンと同様であると考えた。

欧州で実施した健康被験者を対象とした臨床試験で、3.75 µg + 半量 MF59 又は 7.5 µg + 全量 MF59 を投与したときの局所反応発現率は、最も発現率が高かった年齢層である成人 (非高齢者) で 66~79%, 次いで高かった年齢層である 9~17 歳で 66~80%であった。これらの値は、日本人での局所反応の発現率と大きく異ならなかった。

国内・海外臨床試験でみられた副反応の程度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。また、その他の有害事象についても、ほとんどが軽度又は中等度であった。

これらのことから、本剤の臨床試験から得られた情報より、新たな安全性上の懸念は見当たらなかった。

本剤と同様の細胞培養プラットフォームにより作製されたワクチンは、国内では本剤の臨床試験で使用されたのみであり、使用経験は少ないが、海外で同様の細胞培養プラットフォームにより作製された季節性インフルエンザワクチンである Optaflu がすでに市販され、ドイツで 32000 ドーズが出荷されている。Optaflu の臨床試験成績から、鶏卵培養ワクチンと比べて局所反応として疼痛の発現率がやや高かったほかは、副反応の発現率は同程度であった。また、疼痛の発現率について、中等度及び重度の疼痛の発現率に、鶏卵培養ワクチンとの差はみられず、臨床問題になるものとは考えられなかった。

本剤に添加しているアジュバント MF59 は、国内では本剤の臨床試験で使用されたのみであり、使用経験が少ない。海外臨床試験では、MF59 を添加したワクチンの方が局所及び全身における副反応の発現率が高い傾向が示されている。しかし、これらの多くは軽度の副反応である。また、海外で 4000 万回以上の投与経験があり、未知の副反応が起きる可能性は小さいと考える。

以上、日本人に対して細胞培養ワクチン及び MF59 を添加したワクチンを投与した経験が臨床試験のみであり少ないことから、本剤の製造販売後に国内で安全性情報を適切に収集する必要があると考えている。あわせて、国内での副反応の発現状況を把握するために 3000~6000 名を対象に製造販売後調査を実施し、迅速に医療現場に情報提供するとともに、日本人で評価されていない 61 歳以上の高齢者に対する免疫原性及び安全性を、製造販売後臨床試験で評価する予定である。

6.3 推奨する使用法

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 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、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、EMA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ヵ月以上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。

また、投与経路について、本剤の臨床試験はすべて筋肉内注射で実施しており、本剤を静脈内又は皮下に投与した経験はない。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、皮下投与及び皮内投与では局所刺激、硬結、皮膚の脱色、炎症、及び肉芽腫を起こすことがあるため、筋肉内投与をすべきであるとされている (Colorado Department of Public Health and Environment 2009)。したがって、本剤の投与経路は筋肉内注射のみとし、静脈内又は皮下への注射は禁止すべきであると判断した。

以上を総合し、以下の用法及び用量 (案) で、本剤を製造販売する予定である。

【用法及び用量 (案)】

18歳以上50歳未満

0.25 mL を筋肉内に1回注射する。

3歳以上18歳未満及び50歳以上

0.25 mL を少なくとも3週間の間隔をおいて筋肉内に2回注射する。

6.4 総合的なベネフィットとリスク

本剤については、すでに6ヵ月～17歳の小児、61歳以上の高齢者を含めた幅広い年齢層での免疫原性及び安全性に関するデータが得られている。その結果から、発症予防及び重症化予防に十分な有効性が期待できることが示唆され、安全性については海外臨床試験成績及び国内の他のインフルエンザワクチンと比較して新たな懸念はみられていない。本剤作製に用いた細胞培養技

術及び本剤に添加されたアジュバント MF59 の国内での使用経験は治験に限定されており非常に少ないが、海外での豊富な使用経験より特異的なリスクはみられていない。日本人に対して細胞培養ワクチン及び MF59 を添加したワクチンを投与した経験が臨床試験のみであり少ないことから、本剤の製造販売後に国内で安全性情報を適切に収集する必要があると考えている。あわせて、国内での副反応の発現状況を把握するために製造販売後調査を実施し、迅速に医療現場に情報提供するとともに、日本人で評価されていない 61 歳以上の高齢者に対する免疫原性及び安全性を、製造販売後臨床試験で評価する予定である。

これらのことから、本剤は新型インフルエンザの発症及び重症化を防止するために有用な手段の一つとなると考えられる。

7 参考文献

Clark TW, Pareek M, Hoschler K, et al. (2009a) Trial of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent MF59 – Adjuvanted Vaccine – Preliminary Report. *N Engl J Med*; 361 (Published online September 10, 2009, DOI: 10.1056/NEJMoa0907650) (Internet) Available from: <http://content.nejm.org/early_release/#group09-10> (accessed on 21 October 2009)

Clark TW, Pareek M, Hoschler K, et al. (2009b) Trial of 2009 Influenza A (H1N1) Monovalent MF59-Adjuvanted Vaccine. *N Engl J Med* 2009; 361: 2424-35.

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 on 18 Oct 2009)

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.

Schultze V, D'Agosto V, Wack A, et al. (2008) Safety of MF59TM adjuvant. *Vaccine*; 26: 3209-22.

新型インフルエンザ及び鳥インフルエンザに関する関係省庁対策会議 (2009) (Internet) Available from: <<http://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/kettei/090217keikaku.pdf>> (accessed on 27 October 2009)

財団法人 阪大微生物病研究会 (2007) 沈降新型インフルエンザワクチン H5N1 「ビケン」 CTD M2.5 表 2.5.5-3 (Internet) Available from: <<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g071017/index.html?>> (accessed on 27 October 2009)

社団法人 北里研究所 (2007) 沈降新型インフルエンザワクチン H5N1 「北研」 CTD M2.5 表 2.5.5.9-6 (Internet) Available from: <<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g071016/index.html?>> (accessed on 27 October 2009)