

特例承認に係る報告 (2)

平成 21 年 12 月 22 日

1. 申請品目

- 〔販売名〕 乳濁細胞培養 A 型インフルエンザ HA ワクチン HINI「ノバルティス」筋注用
- 〔一般名〕 乳濁細胞培養 A 型インフルエンザ HA ワクチン (HINI 株)
- 〔申請者名〕 ノバルティス ファーマ株式会社
- 〔申請年月日〕 平成 21 年 11 月 6 日 (製造販売承認申請)

2. 協議内容

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

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

(1) 有効性について

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

表 1 1 回目又は 2 回目接種 21 日後における免疫原性

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

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

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

GMT：Geometrical Mean Titer、GMR：Geometrical Mean Ratio

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

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

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

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

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

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

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

(2) 安全性について

1) MF59 アジュバントについて

①生殖発生毒性試験

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

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

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

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

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

表 2 妊婦への接種に関する海外当局の対応状況

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

②臨床試験における MF59 アジュバント添加の影響

ア) 18歳以上における安全性

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

イ) 18歳未満における安全性

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

その他の有害事象の発現は、各群で大きな違いは認められていない。

ウ) 自己免疫疾患等について

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

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

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

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

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

*¹ V7P35 試験を除く *² 発現被験者数は 23 例 *³ 発現被験者数は 6 例
*⁴ 死亡例数は 185 例 (MF59+群)、88 例 (MF59-群)

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

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

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

アジュバント無添加の製剤を優先して使用したほうがよい

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

2) 培養基材のMDCK細胞について

①MDCK細胞の腫瘍原性及びがん原性について

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

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

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

表4 腫瘍に関連する有害事象

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

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

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

②MDCK 細胞培養又は鶏卵培養ワクチンの安全性の比較

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

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

3) 国内外の有害事象について

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

表 5 1 回目接種後 7 日間における局所の有害事象

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

表 6 1 回目接種後 7 日間における全身の有害事象

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

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

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

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

局所の有害事象	接種回	20~59 歳		全身の有害事象	接種回	20~59 歳	
		n (%)				n (%)	
15µg 皮下注 (N=100)				15µg 皮下注 (N=100)			
疼痛	1 回目	36 (36.0)		倦怠感	1 回目	20 (20.0)	
	2 回目	36 (36.0)			2 回目	12 (12.0)	
発赤	1 回目	38 (38.0)		頭痛	1 回目	12 (12.0)	
	2 回目	37 (37.0)			2 回目	12 (12.0)	
腫脹	1 回目	18 (18.0)		発熱	1 回目	1 (1.0)	
	2 回目	22 (22.0)			2 回目	2 (2.0)	
熱感	1 回目	23 (23.0)		体調変化	1 回目	27 (27.0)	
	2 回目	15 (15.0)			2 回目	23 (23.0)	
かゆみ	1 回目	21 (21.0)		鼻水	1 回目	11 (11.0)	
	2 回目	24 (24.0)			2 回目	7 (7.0)	

局所の有害事象	接種回	20~59 歳		全身の有害事象	接種回	20~59 歳	
		n (%)				n (%)	
30µg 筋注 (1 回目 N=100、2 回目 N=99)				30µg 筋注 (1 回目 N=100、2 回目 N=99)			
疼痛	1 回目	30 (30.0)		倦怠感	1 回目	20 (20.0)	
	2 回目	29 (29.3)			2 回目	11 (11.1)	
発赤	1 回目	6 (6.0)		頭痛	1 回目	18 (18.0)	
	2 回目	3 (3.0)			2 回目	12 (12.1)	
腫脹	1 回目	3 (3.0)		発熱	1 回目	4 (4.0)	
	2 回目	2 (2.0)			2 回目	4 (4.0)	
熱感	1 回目	8 (8.0)		体調変化	1 回目	28 (28.0)	
	2 回目	6 (6.1)			2 回目	23 (23.2)	
かゆみ	1 回目	7 (7.0)		鼻水	1 回目	9 (9.0)	
	2 回目	3 (3.0)			2 回目	7 (7.1)	

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

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

4) 海外の使用実績

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

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

(3) 用法・用量について

本剤が承認されたドイツ及びスイスにおける用法・用量は以下のとおりである。

表8 ドイツ及びスイスにおける用法・用量

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

2009年12月16日現在の情報

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

表9 年齢層別の1回接種後の抗体保有率

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

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

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

1) 接種対象年齢及び接種回数について

①専門協議における議論

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

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

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

専門協議では、用法・用量設定の基本的な考え方について以下の意見が出された。

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

18歳以上の用法・用量については、以下の意見が出された。

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

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

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

また、18 歳未満の用法・用量について以下の意見が出された。

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

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

② 専門協議後に提出された臨床試験成績

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

表 10 1 回目及び 2 回目接種後 7 日間の局所及び全身の有害事象

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

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

その他：解熱剤服用、または有害事象発現による在宅

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

重篤な有害事象及び死亡例はみられなかった。

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

【用法・用量】

9歳以上50歳未満

0.25mLを筋肉内に1回注射する。

3歳以上8歳以下及び50歳以上

0.25mLを少なくとも3週間の間隔をおいて筋肉内に2回注射する

2) 同時接種について

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

表 11 ドイツ等における同時接種の取り扱い

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

2009年12月16日現在の情報

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

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

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

(4) 製造販売後調査等について

1) 有効性について

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

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

現在、申請者に試験計画の提出を求めているところである。

2) 安全性について

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

表12 ドイツ及び日本における調査計画

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

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

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

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

(5) 情報提供について

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

(6) 品質について

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

1) ウイルスシードについて、

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

2) 原薬における不純物管理について

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

3) 原薬の安定性について

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

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

4) マルチドーズバイアルについて、

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

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

(7) 専門協議のまとめ

専門委員から出された意見を以下にまとめる。

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

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果

(1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

(2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

4. 特例承認に係る報告 (1) の訂正事項

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

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

5. 現時点におけるまとめ

現時点で確認された資料の内容及び専門協議を実施した結果を以下にまとめる。

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

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

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

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

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

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

別添

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

(1) V110-05 試験 (2009年11月26日報告分の結果)

表1 Day22までに認められたその他の有害事象 (安全性解析対象)

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

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

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

(2) V110-04 試験 (2009年11月26日報告分の結果)

表2 HI抗体価の抗体陽転率及び抗体保有率 (PPS)

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

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

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

表3 HI抗体価のGMT及びGMR (PPS)

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

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

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

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

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

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

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

	2回目	全て	8/80 (10.0)	8/81 (9.9)	-	-	-	-
		重度	0/80 (0.0)	0/81 (0.0)	-	-	-	-
関節痛	1回目	全て	6/82 (7.3)	8/82 (9.8)	-	2/88 (2.3)	3/87 (3.4)	0/46 (0.0)
		重度	0/82 (0.0)	0/82 (0.0)	-	0/88 (0.0)	0/87 (0.0)	0/46 (0.0)
	2回目	全て	6/80 (7.5)	4/81 (4.9)	-	-	-	-
		重度	0/80 (0.0)	0/81 (0.0)	-	-	-	-
頭痛	1回目	全て	18/82 (22.0)	23/82 (28.0)	-	7/88 (8.0)	4/87 (4.6)	1/46 (2.1)
		重度	2/82 (2.4)	2/82 (2.4)	-	2/88 (2.3)	0/87 (0.0)	0/46 (0.0)
	2回目	全て	11/80 (13.8)	10/81 (12.3)	-	-	-	-
		重度	2/80 (2.5)	0/81 (0.0)	-	-	-	-
発汗	1回目	全て	4/82 (4.9)	3/82 (3.7)	-	1/88 (1.1)	1/87 (1.1)	0/46 (0.0)
		重度	0/82 (0.0)	0/82 (0.0)	-	0/88 (0.0)	0/87 (0.0)	0/47 (0.0)
	2回目	全て	1/80 (1.3)	0/81 (0.0)	-	-	-	-
		重度	0/80 (0.0)	0/81 (0.0)	-	-	-	-
疲労	1回目	全て	16/82 (19.5)	21/82 (25.6)	-	17/88 (19.3)	15/87 (17.2)	7/46 (14.9)
		重度	1/82 (1.2)	1/82 (1.2)	-	2/88 (2.3)	3/87 (3.4)	0/47 (0.0)
	2回目	全て	12/80 (15.0)	11/81 (13.6)	-	-	-	-
		重度	3/80 (3.8)	1/81 (1.2)	-	-	-	-
悪心	1回目	全て	5/82 (6.1)	6/82 (7.3)	-	2/88 (2.3)	45/87 (5.7)	2/47 (4.3)
		重度	1/82 (1.2)	0/82 (0.0)	-	1/88 (1.1)	1/87 (1.1)	0/47 (0.0)
	2回目	全て	4/80 (5.0)	3/81 (3.7)	-	-	-	-
		重度	0/80 (0.0)	0/81 (0.0)	-	-	-	-
発熱	1回目	≥38℃	1/82 (1.2)	0/82 (0.0)	-	10/88 (11.4)	11/87 (12.6)	1/47 (2.1)
		≥40℃	0/82 (0.0)	0/82 (0.0)	-	1/88 (1.1)	0/87 (0.0)	0/47 (0.0)
	2回目	≥38℃	3/80 (3.8)	1/81 (1.2)	-	-	-	-
		≥40℃	0/80 (0.0)	0/81 (0.0)	-	-	-	-

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

局所反応	接種回数	程度	12~35ヶ月			6~11ヶ月		
			3.75 50群	7.5 100群	15 0群	3.75 50群	7.5 100群	15 0群
			n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
眠気	1回目	あり	10/47 (21.3)	12/51 (23.5)	2/22 (9.1)	4/13 (30.8)	2/12 (16.7)	0/1 (0.0)
	2回目	あり	7/44 (15.9)	4/45 (8.9)	2/19 (10.5)	4/11 (36.4)	3/12 (25.0)	0/1 (0.0)
下痢	1回目	あり	10/47 (21.3)	9/51 (17.6)	5/22 (22.7)	3/13 (23.1)	3/12 (25.0)	0/1 (0.0)
	2回目	あり	5/44 (11.4)	4/45 (8.9)	2/19 (10.5)	3/11 (27.3)	2/12 (16.7)	0/1 (0.0)
嘔吐	1回目	あり	5/47 (10.6)	6/51 (11.8)	1/22 (4.5)	3/13 (23.1)	2/12 (16.7)	0/1 (0.0)
	2回目	あり	2/44 (4.5)	6/45 (13.3)	0/19 (0.0)	2/11 (18.2)	1/12 (8.3)	0/1 (0.0)
易刺激性	1回目	あり	12/47 (25.5)	11/51 (21.6)	3/22 (13.6)	2/13 (15.4)	2/12 (16.7)	0/1 (0.0)
	2回目	あり	6/44 (13.6)	2/45 (4.4)	2/19 (10.5)	2/11 (18.2)	2/12 (16.7)	0/1 (0.0)
食行動の変化	1回目	あり	9/47 (19.1)	10/51 (19.6)	3/22 (13.6)	2/13 (15.4)	2/12 (16.7)	0/1 (0.0)
	2回目	あり	6/44 (13.6)	4/45 (8.9)	2/19 (10.5)	1/11 (9.1)	1/12 (8.3)	0/1 (0.0)
戦慄	1回目	あり	1/47 (2.1)	1/51 (2.0)	0/22 (0.0)	1/13 (7.7)	0/12 (0.0)	0/1 (0.0)
	2回目	あり	1/44 (2.3)	1/45 (2.2)	1/19 (5.3)	1/11 (9.1)	0/12 (0.0)	0/1 (0.0)
泣き	1回目	あり	9/47 (19.1)	13/51 (25.5)	5/22 (22.7)	3/13 (23.1)	3/12 (25.0)	0/1 (0.0)
	2回目	あり	6/44 (13.6)	3/45 (6.7)	2/19 (10.5)	2/11 (18.2)	2/12 (16.7)	0/1 (0.0)
発熱	1回目	≥38℃	14/47 (29.8)	10/51 (19.6)	5/22 (22.7)	2/13 (15.4)	1/12 (8.3)	0/1 (0.0)
		≥40℃	1/47 (2.1)	0/51 (0.0)	0/22 (0.0)	0/13 (0.0)	0/12 (0.0)	0/1 (0.0)
	2回目	≥38℃	10/44 (22.7)	9/45 (20.0)	3/19 (15.8)	2/11 (18.2)	2/12 (16.7)	1/1 (100.0)
		≥40℃	0/43 (0.0)	1/45 (2.2)	0/19 (0.0)	0/11 (0.0)	0/12 (0.0)	0/1 (0.0)

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

有害事象	3.75 50 群 n (%)	7.5 100 群 n (%)	15.0 群 n (%)
9~17 歳 (Day22 まで)	N=82	N=82	-
1つ以上のその他の有害事象	18 (22)	17 (21)	-
下痢	4 (5)	0 (0)	-
鼻炎	3 (4)	4 (5)	-
9~17 歳 (Day43 まで)	N=80	N=81	-
1つ以上のその他の有害事象	19 (24)	16 (20)	-
頭痛	5 (6)	0 (0)	-
下痢	4 (5)	1 (1)	-
3~8 歳 (Day22 まで)	N=88	N=88	N=46
1つ以上のその他の有害事象	21 (24)	22 (25)	13 (28)
下痢	5 (6)	5 (6)	2 (4)
発熱	4 (5)	4 (5)	1 (2)
鼻炎	3 (3)	4 (5)	1 (2)

