

表7 薬理試験の概要

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

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

\*1 回数は投与回数を意味する

\*2 MF59W (水媒体) を使用

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

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

## (iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

### 1) FCC/MF59-H5N1 又は Optaflu を用いた毒性試験

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

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

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

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

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

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

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

#### 2) MDCK 細胞の腫瘍原性及びがん原性試験

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 3) MF59 単独投与による毒性試験

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

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

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

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

提出されたその他の毒性試験の概略を表 8 に示す。

表 8 毒性試験の概要

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

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

## 2) MDCK 細胞に関する腫瘍原性試験及びがん原性試験

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

## 3) MF59 投与による毒性試験

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

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

\*1 回数は投与回数を意味する。

MF59C.1: クエン酸緩衝液媒体、MF59W: 水媒体

#### 4. 臨床に関する資料

##### (i) 臨床的有効性及び安全性の概要

###### <提出された資料の概略>

ドイツでは、海外で実施された成人を対象とした第I相試験 (V110\_02 試験) の成績並びに海外で実施中の成人 (高齢者を含む) を対象とした第III相試験 (V110\_03 試験) 及び小児を対象とした第III相試験 (V110\_04 試験) の成績 (中間集計)、参考資料として成人を対象とした H5N1 株を用いた第I/II相試験 (V89P1 試験) が提出され、これらの試験成績に基づき承認された。国内では成人を対象とした V110\_05 試験及び小児を対象とした V110\_08 試験が実施中であり、本申請においてはドイツへの申請資料に加えて V110\_05 試験の一部の成績 (中間集計) が提出された。なお、上記のいずれの試験においても A/California/7/2009 (H1N1) v-like strain (X-179A) 株から製造されたインフルエンザ HA 抗原が使用された。なお、本報告内に記載されている臨床試験の試験期間内における日数は、1 回目の接種日が Day1 とされた。また、Day22 は 1 回目接種 18~28 日後、Day43 は 2 回目接種 18~28 日後とされた。



(1) 海外第Ⅲ相臨床試験<5.3.5.1-3 : V110\_03 試験、実施国：ドイツ、ベルギー、スイス、実施期間：20 年 月 日～20 年 月、公表文献：20 年 月現在、なし>

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

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

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

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

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

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

表9 HI抗体価の抗体陽転率、抗体保有率、GMT及びGMR (PPS)

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

※：投与群と施設を要因とする二元配置分散分析

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Day43 までに死亡例は報告されていない。

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

(2) 海外第Ⅲ相臨床試験<5.3.5.1-4: V110\_04 試験、実施国: ベルギー、ドイツ、オランダ、実施期間: 20 年 月 日~ (20 年 月現在継続中) >

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

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

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

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

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

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

表 13 HI 抗体価の抗体陽転率及び抗体保有率 (FAS)

		3.75 50 群		7.5 100 群		15 0 群	
		n/N (%)	95% 信頼区間	n/N (%)	95% 信頼区間	n/N (%)	95% 信頼区間
9~17 歳							
Day22	抗体陽転率	64/81 (79.0)	[68.5, 87.3]	72/81 (88.9)	[80.0, 94.8]	-	-
	抗体保有率	67/81 (82.7)	[72.7, 90.2]	73/81 (90.1)	[81.5, 95.6]	-	-
Day43	抗体陽転率	72/73 (98.6)	[92.6, 100]	77/77 (100)	[95.3, 100]	-	-
	抗体保有率	73/73 (100)	[95.1, 100]	77/77 (100)	[95.3, 100]	-	-
3~8 歳							
Day22	抗体陽転率	59/78 (75.6)	[64.6, 84.7]	62/78 (79.5)	[68.8, 87.8]	20/38 (52.6)	[35.8, 69.0]
	抗体保有率	60/78 (76.9)	[66.0, 85.7]	62/78 (79.5)	[68.8, 87.8]	20/38 (52.6)	[35.8, 69.0]
Day43	抗体陽転率	45/45 (100)	[92.1, 100]	44/44 (100)	[92.0, 100]	19/20 (95.0)	[75.1, 99.9]
	抗体保有率	45/45 (100)	[92.1, 100]	44/44 (100)	[92.0, 100]	19/20 (95.0)	[75.1, 99.9]
12~35 ヶ月							
Day22	抗体陽転率	22/35 (62.9)	[44.9, 78.5]	26/36 (72.2)	[54.8, 85.8]	5/18 (27.8)	[9.7, 53.5]
	抗体保有率	22/35 (62.9)	[44.9, 78.5]	26/36 (72.2)	[54.8, 85.8]	5/18 (27.8)	[9.7, 53.5]
Day43	抗体陽転率	21/21 (100)	[83.9, 100]	20/20 (100)	[83.2, 100]	9/9 (100)	[66.4, 100]
	抗体保有率	21/21 (100)	[83.9, 100]	20/20 (100)	[83.2, 100]	9/9 (100)	[66.4, 100]

N: 解析対象例数、n: 例数

表 14 HI 抗体価の GMT 及び GMR (FAS)

		3.75 50 群		7.5 100 群		15 0 群	
		値	95%信頼区間	値	95%信頼区間	値	95%信頼区間
9~17 歳							
Day22		N=81		N=81		-	
	GMT	79.4	[55.4, 114.0]	131.6	[92.4, 187.4]	-	-
	GMR	12.4	[8.7, 17.8]	22.3	[15.6, 31.7]	-	-
Day43		N=73		N=77		-	
	GMT	355.4	[288.0, 438.6]	524.6	[428.6, 642.1]	-	-
	GMR	55.6	[43.0, 71.8]	90.0	[70.4, 115.2]	-	-
3~8 歳							
Day22		N=78		N=78		N=38	
	GMT	44.0	[30.6, 63.3]	51.2	[35.5, 73.8]	21.0	[13.2, 33.2]
	GMR	7.9	[5.6, 11.3]	9.7	[6.8, 13.8]	4.0	[2.5, 6.3]
Day43		N=45		N=44		N=20	
	GMT	422.4	[319.0, 559.2]	495.1	[372.9, 657.3]	130.2	[87.9, 193.0]
	GMR	69.3	[51.3, 93.7]	85.7	[63.2, 116.1]	23.9	[15.7, 36.5]
12~35 ヶ月							
Day22		N=35		N=36		N=18	
	GMT	35.7	[18.9, 67.5]	43.4	[23.9, 78.6]	14.6	[7.0, 30.6]
	GMR	4.5	[2.4, 8.4]	7.1	[4.0, 12.8]	2.2	[1.1, 4.6]
Day43		N=21		N=20		N=9	
	GMT	809.4	[500.7, 1308.2]	904.2	[568.2, 1438.7]	123.4	[65.6, 232.1]
	GMR	139.1	[85.7, 225.6]	191.7	[120.0, 306.2]	26.1	[13.8, 49.3]

投与群と施設を要因とする二元配置分散分析

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

(3) 国内臨床試験<5.3.5.1: V110\_05試験、実施期間: 20██年██月██日~>

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

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

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

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

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

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

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

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

表21 1回目接種後7日間における局所の有害事象 (安全性解析対象)

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

重度の有害事象は観察されていない

表22 1回目接種後7日間における全身の有害事象 (安全性解析対象)

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

37.5度以上の発熱なし。

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

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

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

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

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

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

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

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

表 25 国内で実施中の臨床試験

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

### III. その他

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