

表 34 Day0 における GMT、抗体保有率及び Day21、Day42 における GMT、抗体陽転率、抗体保有率、GMFR (ATP-I コホート)

群	対象	時期	N	GMT	抗体陽転率	GMFR	抗体保有率
				値	例数 (%)	値	例数 (%)
Half/Half	3~5 歳	Day0	49	5.0	-	-	0 (0.0)
		Day21	49	8.7	6 (12.2)	1.7	6 (12.2)
		Day42	49	392.7	47 (95.9)	78.5	47 (95.9)
	6~9 歳	Day0	43	5.0	-	-	0 (0.0)
		Day21	43	12.1	13 (30.2)	2.4	13 (30.2)
		Day42	43	540.3	43 (100)	108.1	43 (100)
Fluarix	3~5 歳	Day0	15	5.0	-	-	0 (0.0)
		Day21	15	5.0	0 (0.0)	1.0	0 (0.0)
		Day42	15	5.0	0 (0.0)	1.0	0 (0.0)
	6~9 歳	Day0	15	5.0	-	-	0 (0.0)
		Day21	15	5.0	0 (0.0)	1.0	0 (0.0)
		Day42	15	5.0	0 (0.0)	1.0	0 (0.0)

表 35 中和抗体陽性率、GMT (ATP-I コホート)

群	対象	時期	GMT		抗体陽転率	
			N	値	n/N	%
Half/Half	3-5 歳	Day0	47	31.0	-	-
		Day21	48	173.5	31/46	67.4
		Day42	47	1044.4	43/45	95.6
	6-9 歳	Day0	43	32.2	-	-
		Day21	43	177.5	28/43	65.1
		Day42	42	1155.1	42/42	100
Fluarix	3-5 歳	Day0	14	29.0	-	-
		Day21	15	98.2	6/14	42.9
		Day42	15	158.4	8/14	57.1
	6-9 歳	Day0	15	18.2	-	-
		Day21	14	97.2	10/14	71.4
		Day42	15	104.5	10/15	66.7

安全性について、1 回目及び 2 回目接種後 7 日間に認められた D-Pan(H5N1) 群及び Fluarix 群での有害事象は、3~5 歳で 38/51 例 (74.5%) 及び 13/18 例 (72.2%)、6~9 歳で 49/51 例 (96.1%) 及び 16/18 例 (88.9%) であった。局所、全身の特定有害事象及び特定外有害事象を以下に示す。

表 36 1 回目又は 2 回目接種後 7 日間における局所の特定有害事象 (TVC)

有害事象	接種回	Grade ¹⁴	Half/Half 群		Fluarix 群	
			3-5 歳	6-9 歳	3-5 歳	6-9 歳
			n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
斑状出血	1 回目	全て	4/51 (7.8)	3/51 (5.9)	3/18 (16.7)	1/18 (5.6)
		Grade 3	0/51 (0.0)	0/51 (0.0)	0/18 (0.0)	0/18 (0.0)
	2 回目	全て	6/50 (12.0)	0/49 (0.0)	0/17 (0.0)	1/18 (5.6)
		Grade 3	0/50 (0.0)	0/49 (0.0)	0/17 (0.0)	0/18 (0.0)
硬結	1 回目	全て	5/51 (9.8)	4/51 (7.8)	0/18 (0.0)	3/18 (16.7)
		Grade 3	1/51 (2.0)	0/51 (0.0)	0/18 (0.0)	0/18 (0.0)
	2 回目	全て	5/50 (10.0)	8/49 (16.3)	1/17 (5.9)	5/18 (27.8)
		Grade 3	1/50 (2.0)	0/49 (0.0)	0/17 (0.0)	1/18 (5.6)

¹⁴ 局所の特定有害事象は Grade 0~Grade 3 に分類された。Grade 3 の定義は以下のとおり。疼痛：四肢を動かすと泣く。あるいは自発的に痛がる (3~5 歳)、日常の活動を妨げる (6~9 歳)、斑状出血・硬結・発赤・腫脹：>50 mm (両年齢層共通)

有害事象	接種回	Grade	Half/Half 群		Fluarix 群	
			3-5 歳	6-9 歳	3-5 歳	6-9 歳
			n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
疼痛	1 回目	全て	26/51 (51.0)	39/51 (76.5)	6/18 (33.3)	11/18 (61.1)
		Grade 3	2/51 (3.9)	3/51 (5.9)	0/18 (0.0)	0/18 (0.0)
	2 回目	全て	23/50 (46.0)	29/49 (59.2)	4/17 (23.5)	10/18 (55.6)
		Grade 3	0/50 (0.0)	2/49 (4.1)	0/17 (0.0)	0/18 (0.0)
発赤	1 回目	全て	5/51 (9.8)	5/51 (9.8)	0/18 (0.0)	3/18 (16.7)
		Grade 3	0/51 (0.0)	0/51 (0.0)	0/18 (0.0)	0/18 (0.0)
	2 回目	全て	6/50 (12.0)	8/49 (16.3)	2/17 (11.8)	3/18 (16.7)
		Grade 3	0/50 (0.0)	0/49 (0.0)	0/17 (0.0)	0/18 (0.0)
腫脹	1 回目	全て	6/51 (11.8)	3/51 (5.9)	1/18 (5.6)	2/18 (11.1)
		Grade 3	0/51 (0.0)	0/51 (0.0)	0/18 (0.0)	0/18 (0.0)
	2 回目	全て	6/50 (12.0)	11/49 (22.4)	0/17 (0.0)	5/18 (27.8)
		Grade 3	1/50 (2.0)	1/49 (2.0)	0/17 (0.0)	0/18 (0.0)

表 37 1 回目又は 2 回目接種後 7 日間における全身の特定有害事象 (TVC)

有害事象	接種回	3~5 歳			6~9 歳			
		Grade ¹⁵	Half/Half 群	Fluarix 群	Grade*	Half/Half 群	Fluarix 群	
			n/N (%)	n/N (%)		n/N (%)	n/N (%)	
傾眠状態	1 回目	全て	5/51 (9.8)	1/18 (5.6)	1 回目	全て	4/51 (7.8)	1/18 (5.6)
		Grade 3	1/51 (2.0)	0/18 (0.0)		Grade 3	0/51 (0.0)	0/18 (0.0)
	2 回目	全て	5/50 (10.0)	0/17 (0.0)	2 回目	全て	4/49 (8.2)	2/18 (11.1)
		Grade 3	0/50 (0.0)	0/17 (0.0)		Grade 3	0/49 (0.0)	0/18 (0.0)
発熱	1 回目	全て	5/51 (9.8)	0/18 (0.0)	1 回目	全て	6/51 (11.8)	0/18 (0.0)
		Grade 3	2/51 (3.9)	0/18 (0.0)		Grade 3	0/51 (0.0)	0/18 (0.0)
	2 回目	全て	3/50 (6.0)	0/17 (0.0)	2 回目	全て	2/49 (4.1)	1/18 (5.6)
		Grade 3	0/50 (0.0)	0/17 (0.0)		Grade 3	0/49 (0.0)	0/18 (0.0)
易刺激性	1 回目	全て	8/51 (15.7)	0/18 (0.0)	1 回目	全て	3/51 (5.9)	0/18 (0.0)
		Grade 3	0/51 (0.0)	0/18 (0.0)		Grade 3	0/51 (0.0)	0/18 (0.0)
	2 回目	全て	3/50 (6.0)	1/17 (5.9)	2 回目	全て	5/49 (10.2)	3/18 (16.7)
		Grade 3	0/50 (0.0)	0/17 (0.0)		Grade 3	0/49 (0.0)	1/18 (5.6)
食欲減退	1 回目	全て	8/51 (15.7)	0/18 (0.0)	1 回目	全て	7/51 (13.7)	1/18 (5.6)
		Grade 3	2/51 (3.9)	0/18 (0.0)		Grade 3	1/51 (2.0)	0/18 (0.0)
	2 回目	全て	8/50 (16.0)	1/17 (5.9)	2 回目	全て	3/49 (6.1)	5/18 (27.8)
		Grade 3	1/50 (2.0)	0/17 (0.0)		Grade 3	0/49 (0.0)	0/18 (0.0)
戦慄	1 回目	全て	1/51 (2.0)	0/18 (0.0)	1 回目	全て	14/51 (27.5)	2/18 (11.1)
		Grade 3	0/51 (0.0)	0/18 (0.0)		Grade 3	1/51 (2.0)	0/18 (0.0)
	2 回目	全て	0/50 (0.0)	0/17 (0.0)	2 回目	全て	15/49 (30.6)	3/18 (16.7)
		Grade 3	0/50 (0.0)	0/17 (0.0)		Grade 3	1/49 (2.0)	0/18 (0.0)
発汗	1 回目	全て	3/51 (5.9)	0/18 (0.0)	1 回目	全て	6/51 (11.8)	2/18 (11.1)
		Grade 3	0/51 (0.0)	0/18 (0.0)		Grade 3	0/51 (0.0)	0/18 (0.0)
	2 回目	全て	1/50 (2.0)	0/17 (0.0)	2 回目	全て	7/49 (14.3)	3/18 (16.7)
		Grade 3	0/50 (0.0)	0/17 (0.0)		Grade 3	1/49 (2.0)	0/18 (0.0)
嘔吐/下痢	1 回目	全て	4/51 (7.8)	0/18 (0.0)	1 回目	全て	2/51 (3.9)	1/18 (5.6)
		Grade 3	0/51 (0.0)	0/18 (0.0)		Grade 3	0/51 (0.0)	0/18 (0.0)
	2 回目	全て	3/50 (6.0)	0/17 (0.0)	2 回目	全て	2/49 (4.1)	1/18 (5.6)
		Grade 3	0/50 (0.0)	0/17 (0.0)		Grade 3	0/49 (0.0)	0/18 (0.0)
関節痛	1 回目	全て	5/51 (9.8)	1/18 (5.6)	1 回目	全て	2/51 (3.9)	1/18 (5.6)
		Grade 3	1/51 (2.0)	0/18 (0.0)		Grade 3	0/51 (0.0)	0/18 (0.0)
	2 回目	全て	5/50 (10.0)	0/17 (0.0)	2 回目	全て	2/49 (4.1)	1/18 (5.6)
		Grade 3	0/50 (0.0)	0/17 (0.0)		Grade 3	0/49 (0.0)	0/18 (0.0)
疲労	1 回目	全て	6/51 (11.8)	0/18 (0.0)	1 回目	全て	7/51 (13.7)	1/18 (5.6)
		Grade 3	0/51 (0.0)	0/18 (0.0)		Grade 3	1/51 (2.0)	0/18 (0.0)
	2 回目	全て	2/49 (4.1)	1/18 (5.6)	2 回目	全て	3/49 (6.1)	5/18 (27.8)
		Grade 3	0/49 (0.0)	0/18 (0.0)		Grade 3	0/49 (0.0)	0/18 (0.0)
発熱	1 回目	全て	3/51 (5.9)	0/18 (0.0)	1 回目	全て	14/51 (27.5)	2/18 (11.1)
		Grade 3	0/51 (0.0)	0/18 (0.0)		Grade 3	1/51 (2.0)	0/18 (0.0)
	2 回目	全て	5/49 (10.2)	3/18 (16.7)	2 回目	全て	15/49 (30.6)	3/18 (16.7)
		Grade 3	0/49 (0.0)	1/18 (5.6)		Grade 3	1/49 (2.0)	0/18 (0.0)
消化管症状	1 回目	全て	7/51 (13.7)	1/18 (5.6)	1 回目	全て	6/51 (11.8)	2/18 (11.1)
		Grade 3	1/51 (2.0)	0/18 (0.0)		Grade 3	0/51 (0.0)	0/18 (0.0)
	2 回目	全て	3/49 (6.1)	5/18 (27.8)	2 回目	全て	7/49 (14.3)	3/18 (16.7)
		Grade 3	0/49 (0.0)	0/18 (0.0)		Grade 3	1/49 (2.0)	0/18 (0.0)
頭痛	1 回目	全て	14/51 (27.5)	2/18 (11.1)	1 回目	全て	2/51 (3.9)	1/18 (5.6)
		Grade 3	1/51 (2.0)	0/18 (0.0)		Grade 3	0/51 (0.0)	0/18 (0.0)
	2 回目	全て	15/49 (30.6)	3/18 (16.7)	2 回目	全て	2/49 (4.1)	1/18 (5.6)
		Grade 3	1/49 (2.0)	0/18 (0.0)		Grade 3	0/49 (0.0)	0/18 (0.0)
筋肉痛	1 回目	全て	6/51 (11.8)	2/18 (11.1)	1 回目	全て	2/51 (3.9)	1/18 (5.6)
		Grade 3	0/51 (0.0)	0/18 (0.0)		Grade 3	0/51 (0.0)	0/18 (0.0)
	2 回目	全て	7/49 (14.3)	3/18 (16.7)	2 回目	全て	2/49 (4.1)	1/18 (5.6)
		Grade 3	1/49 (2.0)	0/18 (0.0)		Grade 3	0/49 (0.0)	0/18 (0.0)
戦慄	1 回目	全て	2/51 (3.9)	1/18 (5.6)	1 回目	全て	2/51 (3.9)	2/18 (11.1)
		Grade 3	0/51 (0.0)	0/18 (0.0)		Grade 3	0/51 (0.0)	0/18 (0.0)
	2 回目	全て	2/49 (4.1)	1/18 (5.6)	2 回目	全て	2/49 (4.1)	1/18 (5.6)
		Grade 3	0/49 (0.0)	0/18 (0.0)		Grade 3	0/49 (0.0)	0/18 (0.0)
発汗	1 回目	全て	2/51 (3.9)	2/18 (11.1)	1 回目	全て	2/51 (3.9)	2/18 (11.1)
		Grade 3	0/51 (0.0)	0/18 (0.0)		Grade 3	0/51 (0.0)	0/18 (0.0)
	2 回目	全て	2/49 (4.1)	1/18 (5.6)	2 回目	全て	2/49 (4.1)	1/18 (5.6)
		Grade 3	0/49 (0.0)	0/18 (0.0)		Grade 3	0/49 (0.0)	0/18 (0.0)

¹⁵ 全身の特定有害事象は Grade 0~Grade 3 に分類された。Grade 3 の定義は次のとおり。発熱: >39.0℃ (両年齢層共通)、易刺激性・傾眠状態・発汗・戦慄・嘔吐/下痢 (3~5 歳) 及び関節痛・疲労・消化管症状・頭痛・筋肉痛・戦慄・発汗 (6~9 歳) : 日常生活の妨げとなる (両年齢層共通)、食欲減退: 全く食べない (3~5 歳)。これらの定義は、H5N1-022 試験 (Phase B)、H5N1-023 試験 (Phase C) にも用いられている。

表38 1回目接種後21日間または2回目接種後30日間に認められた特定外有害事象 (TVC)

基本語	3~5歳			
	Half/Half群		Fluarix群	
	N=51		N=18	
	n	%	n	%
1つ以上の症状	29	56.9	12	66.7
リンパ節症	2	3.9	0	0.0
耳痛	1	2.0	0	0.0
腹痛	0	0.0	1	5.6
下痢	1	2.0	0	0.0
胃炎	1	2.0	0	0.0
菌痛	1	2.0	0	0.0
嘔吐	1	2.0	1	5.6
注射部位そう痒感	1	2.0	0	0.0
注射部位の反応	0	0.0	1	5.6
注射部位熱感	1	2.0	0	0.0
気管支炎	2	3.9	2	11.1
毛包炎	0	0.0	1	5.6
胃腸炎	5	9.8	1	5.6
菌肉感染	1	2.0	0	0.0
膿痂疹	1	2.0	1	5.6
伝染性軟属腫	1	2.0	0	0.0
鼓膜炎	0	0.0	1	5.6
鼻咽頭炎	1	2.0	0	0.0
外耳炎	1	2.0	0	0.0
急性中耳炎	3	5.9	0	0.0
咽頭炎	3	5.9	0	0.0
咽頭扁桃炎	1	2.0	0	0.0
肺炎	1	2.0	0	0.0
鼻炎	1	2.0	0	0.0
扁桃炎	3	5.9	0	0.0
上気道感染	11	21.6	3	16.7
ウイルス感染	1	2.0	0	0.0
転倒・転落	1	2.0	0	0.0
血中クレアチニン ホスホキナーゼ値 上昇	1	2.0	0	0.0
血中乳酸デヒドロ ゲナーゼ値上昇	1	2.0	0	0.0
斜頸	0	0.0	1	5.6
頭痛	1	2.0	0	0.0
咳嗽	6	11.8	5	27.8
鼻漏	0	0.0	1	5.6
上気道の炎症	0	0.0	1	5.6
発疹	0	0.0	1	5.6

基本語	6~9歳			
	Half/Half群		Fluarix群	
	N=51		N=18	
	n	%	n	%
1つ以上の症状	10	19.6	5	27.8
腹痛	0	0.0	1	5.6
舌炎	1	2.0	0	0.0
嘔吐	1	2.0	0	0.0
注射部位反応	0	0.0	1	5.6
倦怠感	2	3.9	0	0.0
せつ	1	2.0	0	0.0
膿痂疹	1	2.0	0	0.0
鼻咽頭炎	1	2.0	0	0.0
中耳炎	1	2.0	0	0.0
咽頭炎	0	0.0	2	11.1
上気道感染	2	3.9	1	5.6
手骨折	1	2.0	0	0.0
失神	1	2.0	0	0.0
頻尿	1	2.0	0	0.0
咳嗽	1	2.0	0	0.0

1回目接種後21日間及び2回目接種後30日間までに、治験薬との因果関係を否定できない特定外有害事象は、3~5歳で8例、6~9歳で3例であった(別添表6参照)。

血液生化学検査(ALT、AST、BUN、CPK、CREA、LDH)において、臨床的に特段の問題となるような異常値は認められなかった。

Day51までに重篤な有害事象、試験の中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。

(5) 海外第Ⅱ相試験<H5N1-022 試験 (Phase B)、実施国：スペイン、実施期間：20 年 月 日～20 年 月 日、公表論文：なし、H5N1-023 試験 (Phase C)、実施国：スペイン、実施期間：20 年 月 日～20 年 月 日、公表論文：なし>

(4) の Phase A に引き続き、3～9 歳の健康小児を対象 (H5N1-022 試験 (以下、Phase B) の目標例数 134 例；D-Pan (H5N1) 群：3～5 歳 50 例、6～9 歳 50 例、Fluarix 群：3～5 歳 17 例、6～9 歳 17 例、H5N1-023 試験 (以下、Phase C) の目標例数 132 例；D-Pan (H5N1) 群：3～5 歳 50 例、6～9 歳 50 例、Fluarix 群：3～5 歳 16 例、6～9 歳 16 例) とした試験が実施された。

Phase B では、A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 株から製造された D-Pan (H5N1) 抗原 3.8µgHA・AS03 半量 (以下、Full/Half 群) を含む製剤 0.5mL、あるいは Fluarix (Fluarix 群) 0.5mL、Phase C では D-Pan (H5N1) 抗原 3.8µgHA・AS03 全量 (以下、Full/Full 群) 0.5mL、あるいは Fluarix (Fluarix 群) 0.5mL を、21 日間 (18～28 日間) の間隔をおいて 2 回、上腕三角筋部に筋肉内接種することとされた。本試験では、施設及び年齢 (3～5 歳、6～9 歳) を因子とした最小化法により割付けがなされた。

目標例数、組み入れ例数、安全性及び免疫原性の解析対象集団である TVC 及び ATP-I コホートの定義は、H5N1-009 試験 (Phase A) と同じとされた。Phase C の ATP コホート長期では、血液採取スケジュール不遵守及び採血日不明による除外が 23 例 (Fluarix 群 3～5 歳：5 例、Full/Full 群 3～5 歳：14 例、Full/Full 群 6～9 歳：4 例) に認められた。

表 39 TVC 及び ATP-I コホート (Day0～Day51)

	Phase B				Phase C			
	Full/Half 群		Fluarix 群		Full/Full 群		Fluarix 群	
	3-5 歳	6-9 歳	3-5 歳	6-9 歳	3-5 歳	6-9 歳	3-5 歳	6-9 歳
組み入れ例数	51	49	17	17	49	49	17	18
TVC (対象例数)	51	49	17	17	49	49	17	18
ATP-I コホート (対象例数)	42	45	16	17	44	43	15	13

有効性について、免疫原性の主要評価項目は、H5N1 型インフルエンザに対する血清 HI 抗体価の Day0、Day21、Day42 における GMT 及び抗体保有率、Day21、Day42 における抗体陽転率及び GMFR とされた。結果を以下に示す。

表 40 GMT、抗体陽転率、抗体保有率及び GMFR (ATP-I コホート)

群	対象	時期	N	GMT	抗体陽転率	抗体保有率	GMFR
					n (%)	n (%)	値
Phase B							
Full/Half 群	3～5 歳	Day0	42	5.1	-	0 (0.0)	-
		Day21	41	22.7	20 (48.8)	20 (48.8)	4.4
		Day42	42	678.1	41 (97.6)	41 (97.6)	132.3
	6～9 歳	Day0	45	5.0	-	0 (0.0)	-
		Day21	45	23.7	19 (42.2)	19 (42.2)	4.7
		Day42	45	615.8	44 (97.8)	44 (97.8)	123.2
Fluarix 群	3～5 歳	Day0	16	5.0	-	0 (0.0)	-
		Day21	16	5.0	0 (0.0)	0 (0.0)	1.0
		Day42	16	5.0	0 (0.0)	0 (0.0)	1.0
	6～9 歳	Day0	17	5.0	-	0 (0.0)	-
		Day21	17	5.0	0 (0.0)	0 (0.0)	1.0
		Day42	17	5.0	0 (0.0)	0 (0.0)	1.0

群	対象	時期	N	GMT	抗体陽転率	抗体保有率	GMFR
					n (%)	n (%)	値
Phase C							
Full/Full 群	3~5 歳	Day0	44	5.0	-	0 (0.0)	-
		Day21	43	25.0	20 (46.5)	20 (46.5)	5.0
		Day42	44	956.4	44 (100)	44 (100)	191.3
	6~9 歳	Day0	43	5.0	-	0 (0.0)	-
		Day21	30	27.3	17 (56.7)	17 (56.7)	5.5
		Day42	43	883.5	43 (100)	43 (100)	176.7
Fluarix 群	3~5 歳	Day0	15	5.0	-	0 (0.0)	-
		Day21	15	5.7	1 (6.7)	1 (6.7)	1.1
		Day42	15	5.0	0 (0.0)	0 (0.0)	1.0
	6~9 歳	Day0	13	5.0	-	0 (0.0)	-
		Day21	9	5.0	0 (0.0)	0 (0.0)	1.0
		Day42	13	5.0	0 (0.0)	0 (0.0)	1.0

安全性について、1回目及び2回目接種後7日間に、Phase B では3~5歳においてFull/Half群42/51例(82.4%)、Fluarix群7/17例(41.2%)、6~9歳においてFull/Half群38/49例(77.6%)、Fluarix群10/17例(58.8%)に有害事象の発現が認められた。Phase C では3~5歳においてFull/Full群41/49例(83.7%)、Fluarix群10/17例(58.8%)、6~9歳においてFull/Full群46/49例(93.9%)、Fluarix群17/18例(94.4%)に有害事象の発現が認められた。局所、全身の特定有害事象及び特定外有害事象を以下に示す。

表 41 1回目又は2回目接種後7日間に於ける局所の特定有害事象 (Phase B、TVC)

有害事象	接種回	Grade	Full/Half 群		Fluarix 群	
			3-5 歳	6-9 歳	3-5 歳	6-9 歳
			n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
斑状出血	1 回目	全て	2/51 (3.9)	0/49 (0.0)	0/17 (0.0)	0/17 (0.0)
		Grade 3	0/51 (0.0)	0/49 (0.0)	0/17 (0.0)	0/17 (0.0)
	2 回目	全て	2/49 (4.1)	4/47 (8.5)	0/17 (0.0)	1/17 (5.9)
		Grade 3	0/49 (0.0)	0/47 (0.0)	0/17 (0.0)	0/17 (0.0)
硬結	1 回目	全て	3/51 (5.9)	5/49 (10.2)	1/17 (5.9)	0/17 (0.0)
		Grade 3	0/51 (0.0)	0/49 (0.0)	0/17 (0.0)	0/17 (0.0)
	2 回目	全て	2/49 (4.1)	2/47 (4.3)	0/17 (0.0)	1/17 (5.9)
		Grade 3	0/49 (0.0)	1/47 (2.1)	0/17 (0.0)	0/17 (0.0)
疼痛	1 回目	全て	20/51 (39.2)	32/49 (65.3)	1/17 (5.9)	7/17 (41.2)
		Grade 3	3/51 (5.9)	2/49 (4.1)	0/17 (0.0)	0/17 (0.0)
	2 回目	全て	21/49 (42.9)	29/47 (61.7)	2/17 (11.8)	8/17 (47.1)
		Grade 3	3/49 (6.1)	1/47 (2.1)	0/17 (0.0)	0/17 (0.0)
発赤	1 回目	全て	3/51 (5.9)	4/49 (8.2)	4/17 (23.5)	3/17 (17.6)
		Grade 3	0/51 (0.0)	0/49 (0.0)	0/17 (0.0)	0/17 (0.0)
	2 回目	全て	6/49 (12.2)	4/47 (8.5)	0/17 (0.0)	1/17 (5.9)
		Grade 3	1/49 (2.0)	0/47 (0.0)	0/17 (0.0)	0/17 (0.0)
腫脹	1 回目	全て	4/51 (7.8)	7/49 (14.3)	2/17 (11.8)	2/17 (11.8)
		Grade 3	0/51 (0.0)	0/49 (0.0)	0/17 (0.0)	0/17 (0.0)
	2 回目	全て	7/49 (14.3)	5/47 (10.6)	0/17 (0.0)	1/17 (5.9)
		Grade 3	0/49 (0.0)	1/47 (2.1)	0/17 (0.0)	0/17 (0.0)

表 42 1回目又は2回目接種後7日間における局所の特定有害事象 (Phase C、TVC)

有害事象	接種回	Grade	Full/Full群		Fluarix群	
			3-5歳	6-9歳	3-5歳	6-9歳
			n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
斑状出血	1回目	全て	3/49 (6.1)	0/49 (0.0)	0/17 (0.0)	2/18 (11.1)
		Grade 3	0/49 (0.0)	0/49 (0.0)	0/17 (0.0)	0/18 (0.0)
	2回目	全て	1/48 (2.1)	0/49 (0.0)	0/17 (0.0)	0/18 (0.0)
		Grade 3	0/48 (0.0)	0/49 (0.0)	0/17 (0.0)	0/18 (0.0)
硬結	1回目	全て	6/49 (12.2)	5/49 (10.2)	0/17 (0.0)	1/18 (5.6)
		Grade 3	0/49 (0.0)	1/49 (2.0)	0/17 (0.0)	0/18 (0.0)
	2回目	全て	12/48 (25.0)	7/49 (14.3)	0/17 (0.0)	0/18 (0.0)
		Grade 3	1/48 (2.1)	0/49 (0.0)	0/17 (0.0)	0/18 (0.0)
疼痛	1回目	全て	34/49 (69.4)	37/49 (75.5)	5/17 (29.4)	12/18 (66.7)
		Grade 3	2/49 (4.1)	2/49 (4.1)	0/17 (0.0)	0/18 (0.0)
	2回目	全て	27/48 (56.3)	35/49 (71.4)	3/17 (17.6)	10/18 (55.6)
		Grade 3	3/48 (6.3)	3/49 (6.1)	0/17 (0.0)	0/18 (0.0)
発赤	1回目	全て	5/49 (10.2)	4/49 (8.2)	2/17 (11.8)	0/18 (0.0)
		Grade 3	0/49 (0.0)	2/49 (4.1)	0/17 (0.0)	0/18 (0.0)
	2回目	全て	14/48 (29.2)	2/49 (4.1)	1/17 (5.9)	1/18 (5.6)
		Grade 3	1/48 (2.1)	0/49 (0.0)	0/17 (0.0)	0/18 (0.0)
腫脹	1回目	全て	9/49 (18.4)	9/49 (18.4)	1/17 (5.9)	2/18 (11.1)
		Grade 3	0/49 (0.0)	2/49 (4.1)	0/17 (0.0)	0/18 (0.0)
	2回目	全て	15/48 (31.3)	11/49 (22.4)	1/17 (5.9)	1/18 (5.6)
		Grade 3	2/48 (4.2)	0/49 (0.0)	0/17 (0.0)	0/18 (0.0)

表 43 1回目又は2回目接種後7日間における全身の特定有害事象 (Phase B、TVC)

有害事象	接種回	Grade	3-5歳		有害事象	接種回	Grade	6-9歳	
			Full/Half群	Fluarix群				Full/Half群	Fluarix群
			n/N (%)	n/N (%)				n/N (%)	n/N (%)
傾眠状態	1回目	全て	4/51 (7.8)	0/17 (0.0)	関節痛	1回目	全て	3/49 (6.1)	0/17 (0.0)
		Grade 3	0/51 (0.0)	0/17 (0.0)			Grade 3	0/49 (0.0)	0/17 (0.0)
	2回目	全て	8/49 (16.3)	1/17 (5.9)		2回目	全て	6/47 (12.8)	0/17 (0.0)
		Grade 3	1/49 (2.0)	0/17 (0.0)			Grade 3	1/47 (2.1)	0/17 (0.0)
発熱	1回目	全て	4/51 (7.8)	2/17 (11.8)	疲労	1回目	全て	4/49 (8.2)	1/17 (5.9)
		Grade 3	0/51 (0.0)	0/17 (0.0)			Grade 3	0/49 (0.0)	0/17 (0.0)
	2回目	全て	7/49 (14.3)	1/17 (5.9)		2回目	全て	4/47 (8.5)	0/17 (0.0)
		Grade 3	0/49 (0.0)	1/17 (5.9)			Grade 3	0/47 (0.0)	0/17 (0.0)
易刺激性	1回目	全て	11/51 (21.6)	1/17 (5.9)	発熱	1回目	全て	1/49 (2.0)	0/17 (0.0)
		Grade 3	0/51 (0.0)	0/17 (0.0)			Grade 3	0/49 (0.0)	0/17 (0.0)
	2回目	全て	7/49 (14.3)	1/17 (5.9)		2回目	全て	3/47 (6.4)	0/17 (0.0)
		Grade 3	0/49 (0.0)	0/17 (5.9)			Grade 3	1/47 (2.1)	0/17 (0.0)
食欲減退	1回目	全て	5/51 (9.8)	1/17 (5.9)	消化器症状	1回目	全て	1/49 (2.0)	3/17 (17.6)
		Grade 3	0/51 (0.0)	0/17 (0.0)			Grade 3	0/49 (0.0)	0/17 (0.0)
	2回目	全て	5/49 (10.2)	1/17 (5.9)		2回目	全て	3/47 (6.4)	2/17 (11.8)
		Grade 3	1/49 (2.0)	0/17 (0.0)			Grade 3	1/47 (2.1)	0/17 (0.0)
戦慄	1回目	全て	4/51 (7.8)	0/17 (0.0)	頭痛	1回目	全て	8/49 (16.3)	1/17 (5.9)
		Grade 3	0/51 (0.0)	0/17 (0.0)			Grade 3	1/49 (2.0)	0/17 (0.0)
	2回目	全て	3/49 (6.1)	1/17 (5.9)		2回目	全て	9/47 (19.1)	1/17 (5.9)
		Grade 3	0/49 (0.0)	0/17 (0.0)			Grade 3	1/47 (2.1)	0/17 (0.0)
発汗	1回目	全て	1/51 (2.0)	0/17 (0.0)	筋肉痛	1回目	全て	8/49 (16.3)	1/17 (5.9)
		Grade 3	0/51 (0.0)	0/17 (0.0)			Grade 3	0/49 (0.0)	0/17 (0.0)
	2回目	全て	0/49 (0.0)	0/17 (0.0)		2回目	全て	8/47 (17.0)	1/17 (5.9)
		Grade 3	0/49 (0.0)	0/17 (0.0)			Grade 3	1/47 (2.1)	0/17 (0.0)
嘔吐/下痢	1回目	全て	3/51 (5.9)	0/17 (0.0)	戦慄	1回目	全て	5/49 (10.2)	0/17 (0.0)
		Grade 3	0/51 (0.0)	0/17 (0.0)			Grade 3	0/49 (0.0)	0/17 (0.0)
	2回目	全て	5/49 (10.2)	0/17 (0.0)		2回目	全て	3/47 (6.4)	0/17 (0.0)
		Grade 3	1/49 (2.0)	0/17 (0.0)			Grade 3	0/47 (0.0)	0/17 (0.0)

有害事象	接種回	Grade	6-9 歳	
			Full/Half 群	Fluarix 群
			n/N (%)	n/N (%)
発汗	1 回目	全て	1/49 (2.0)	2/17 (11.8)
		Grade 3	0/49 (0.0)	0/17 (0.0)
	2 回目	全て	2/47 (4.3)	0/17 (0.0)
		Grade 3	0/47 (0.0)	0/17 (0.0)

表 44 1 回又は 2 回目接種後 7 日間における全身の特定有害事象 (Phase C、TVC)

有害事象	接種回	Grade	3-5 歳	
			Full/Half 群	Fluarix 群
			n/N (%)	n/N (%)
傾眠状態	1 回目	全て	7/49 (14.3)	0/17 (0.0)
		Grade 3	0/49 (0.0)	0/17 (0.0)
	2 回目	全て	7/48 (14.6)	1/17 (5.9)
		Grade 3	2/48 (4.2)	0/17 (0.0)
発熱	1 回目	全て	4/49 (8.2)	0/17 (0.0)
		Grade 3	3/49 (6.1)	0/17 (0.0)
	2 回目	全て	15/48 (31.3)	0/17 (0.0)
		Grade 3	2/48 (4.2)	0/17 (0.0)
易刺激性	1 回目	全て	11/49 (22.4)	0/17 (0.0)
		Grade 3	0/49 (0.0)	0/17 (0.0)
	2 回目	全て	10/48 (20.8)	0/17 (0.0)
		Grade 3	1/48 (2.1)	0/17 (0.0)
食欲減退	1 回目	全て	9/49 (18.4)	0/17 (0.0)
		Grade 3	0/49 (0.0)	0/17 (0.0)
	2 回目	全て	11/48 (22.9)	1/17 (5.9)
		Grade 3	5/48 (10.4)	0/17 (0.0)
戦慄	1 回目	全て	7/49 (14.3)	0/17 (0.0)
		Grade 3	0/49 (0.0)	0/17 (0.0)
	2 回目	全て	8/48 (16.7)	1/17 (5.9)
		Grade 3	0/48 (0.0)	0/17 (0.0)
発汗	1 回目	全て	2/49 (4.1)	0/17 (0.0)
		Grade 3	0/49 (0.0)	0/17 (0.0)
	2 回目	全て	3/48 (6.3)	0/17 (0.0)
		Grade 3	1/48 (2.1)	0/17 (0.0)
嘔吐/下痢	1 回目	全て	1/49 (2.0)	0/17 (0.0)
		Grade 3	0/49 (0.0)	0/17 (0.0)
	2 回目	全て	5/48 (10.4)	1/17 (5.9)
		Grade 3	0/48 (0.0)	0/17 (0.0)

有害事象	接種回	Grade	6-9 歳	
			Full/Half 群	Fluarix 群
			n/N (%)	n/N (%)
関節痛	1 回目	全て	5/49 (10.2)	2/18 (11.1)
		Grade 3	0/49 (0.0)	0/18 (0.0)
	2 回目	全て	7/49 (14.3)	1/18 (5.6)
		Grade 3	0/49 (0.0)	0/18 (0.0)
疲労	1 回目	全て	8/49 (16.3)	2/18 (11.1)
		Grade 3	0/49 (0.0)	0/18 (0.0)
	2 回目	全て	8/49 (16.3)	0/18 (0.0)
		Grade 3	1/49 (2.0)	0/18 (0.0)
発熱	1 回目	全て	6/49 (12.2)	0/18 (0.0)
		Grade 3	1/49 (2.0)	0/18 (0.0)
	2 回目	全て	16/49 (32.7)	0/18 (0.0)
		Grade 3	6/49 (12.2)	0/18 (0.0)
消化器症状	1 回目	全て	8/49 (16.3)	1/18 (5.6)
		Grade 3	0/49 (0.0)	1/18 (5.6)
	2 回目	全て	9/49 (18.4)	5/18 (27.8)
		Grade 3	0/49 (0.0)	1/18 (5.6)
頭痛	1 回目	全て	12/49 (24.5)	3/18 (16.7)
		Grade 3	0/49 (0.0)	0/18 (0.0)
	2 回目	全て	18/49 (36.7)	2/18 (11.1)
		Grade 3	3/49 (6.1)	0/18 (0.0)
筋肉痛	1 回目	全て	5/49 (10.2)	2/18 (11.1)
		Grade 3	0/49 (0.0)	0/18 (0.0)
	2 回目	全て	11/49 (22.4)	1/18 (5.6)
		Grade 3	1/49 (2.0)	0/18 (0.0)
戦慄	1 回目	全て	4/49 (8.2)	2/18 (11.1)
		Grade 3	0/49 (0.0)	0/18 (0.0)
	2 回目	全て	10/49 (20.4)	3/18 (16.7)
		Grade 3	2/49 (4.1)	0/18 (0.0)
発汗	1 回目	全て	1/49 (2.0)	0/18 (0.0)
		Grade 3	0/49 (0.0)	0/18 (0.0)
	2 回目	全て	5/49 (10.2)	1/18 (5.6)
		Grade 3	0/49 (0.0)	0/18 (0.0)

表 45 1 回目接種後 21 日間又は 2 回目接種後 30 日間における特定外有害事象 (Phase B、TVC)

有害事象	3~5 歳	
	Full/Half 群	Fluarix 群
	N=51 n (%)	N=17 n (%)
1 つ以上の特定外有害事象	28 (54.9)	9 (52.9)
耳痛	1 (2.0)	0 (0.0)
結膜炎	2 (3.9)	0 (0.0)
アブタ性口内炎	1 (2.0)	0 (0.0)
下痢	1 (2.0)	0 (0.0)

有害事象	6~9 歳	
	Full/Half 群	Fluarix 群
	N=49 n (%)	N=17 n (%)
1 つ以上の特定外有害事象	19 (38.8)	6 (35.3)
リンパ節炎	1 (2.0)	0 (0.0)
耳痛	2 (4.1)	0 (0.0)
結膜炎	0 (0.0)	1 (5.9)
腹痛	1 (2.0)	0 (0.0)

3~5 歳		
有害事象	Full/Half 群	Fluarix 群
	N=51 n (%)	N=17 n (%)
注射部位知覚異常	1 (2.0)	0 (0.0)
発熱	1 (2.0)	0 (0.0)
口渇	1 (2.0)	0 (0.0)
気管支炎	1 (2.0)	0 (0.0)
耳感染	1 (2.0)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	3 (17.6)
ヘルパンギーナ	0 (0.0)	1 (5.9)
喉頭炎	3 (5.9)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	3 (5.9)	0 (0.0)
外耳炎	1 (2.0)	0 (0.0)
中耳炎	1 (2.0)	0 (0.0)
急性中耳炎	1 (2.0)	0 (0.0)
咽頭炎	6 (11.8)	2 (11.8)
猩紅熱	0 (0.0)	1 (5.9)
扁桃炎	2 (3.9)	3 (17.6)
上気道感染	4 (7.8)	1 (5.9)
水痘	1 (2.0)	1 (5.9)
創傷	1 (2.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (5.9)
酵素異常	1 (2.0)	0 (0.0)
インスリン抵抗性症候群	1 (2.0)	0 (0.0)
頭痛	2 (3.9)	0 (0.0)
不安	1 (2.0)	0 (0.0)
慢性気管支炎	0 (0.0)	1 (5.9)
咳嗽	1 (2.0)	0 (0.0)
咽喉頭疼痛	0 (0.0)	1 (5.9)
ざ瘡	0 (0.0)	1 (5.9)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	1 (5.9)
発疹	1 (2.0)	0 (0.0)

6~9 歳		
有害事象	Full/Half 群	Fluarix 群
	N=49 n (%)	N=17 n (%)
易刺激性	1 (2.0)	0 (0.0)
倦怠感	1 (2.0)	0 (0.0)
疼痛	2 (4.1)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	1 (5.9)
急性扁桃炎	0 (0.0)	1 (5.9)
胃腸炎	1 (2.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	1 (2.0)	0 (0.0)
外耳炎	1 (2.0)	0 (0.0)
急性中耳炎	1 (2.0)	0 (0.0)
咽頭炎	3 (6.1)	0 (0.0)
咽頭扁桃炎	1 (2.0)	0 (0.0)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (5.9)
上気道感染	3 (6.1)	0 (0.0)
尿路感染	1 (2.0)	0 (0.0)
挫傷	1 (2.0)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	1 (5.9)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (5.9)
頭痛	1 (2.0)	0 (0.0)
咳嗽	1 (2.0)	0 (0.0)
咽喉頭疼痛	2 (4.1)	0 (0.0)

表 46 1 回目接種後 21 日間又は 2 回目接種後 30 日間における特定外有害事象 (Phase C、TVC)

3~5 歳		
基本語	Full/Full 群	Fluarix 群
	N=49 n (%)	N=17 n (%)
1 つ以上の特定外有害事象	26 (53.1)	8 (47.1)
耳痛	1 (2.0)	0 (0.0)
ブドウ膜炎	1 (2.0)	0 (0.0)
腹痛	2 (4.1)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	1 (5.9)
口内炎	1 (2.0)	0 (0.0)
注射部位そう痒感	1 (2.0)	0 (0.0)
倦怠感	1 (2.0)	0 (0.0)
発熱	1 (2.0)	1 (5.9)
気管支炎	2 (4.1)	1 (5.9)
蟻虫症	1 (2.0)	0 (0.0)
胃腸炎	2 (4.1)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (2.0)	0 (0.0)
咽頭炎	3 (6.1)	0 (0.0)
肺炎	1 (2.0)	0 (0.0)
扁桃炎	4 (8.2)	2 (11.8)
上気道感染	10 (20.4)	2 (11.8)
熱傷	0 (0.0)	1 (5.9)
歯牙損傷	0 (0.0)	1 (5.9)
筋骨格痛	1 (2.0)	0 (0.0)
頸部痛	1 (2.0)	0 (0.0)

6~9 歳		
基本語	Full/Full 群	Fluarix 群
	N=49 n (%)	N=18 n (%)
1 つ以上の特定外有害事象	27 (55.1)	6 (33.3)
鉄欠乏性貧血	1 (2.0)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	1 (5.6)
インフルエンザ様疾患	3 (6.1)	0 (0.0)
注射部位蕁麻疹	1 (2.0)	0 (0.0)
易刺激性	1 (2.0)	0 (0.0)
気管支炎	1 (2.0)	0 (0.0)
胃腸炎	3 (6.1)	1 (5.6)
歯肉膿瘍	1 (2.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	1 (2.0)	0 (0.0)
喉頭炎	1 (2.0)	0 (0.0)
外耳炎	1 (2.0)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (2.0)	1 (5.6)
扁桃炎	3 (6.1)	1 (5.6)
歯膿瘍	1 (2.0)	1 (5.6)
上気道感染	6 (12.2)	1 (5.6)
ウイルス感染	1 (2.0)	0 (0.0)
節足動物咬傷	1 (2.0)	0 (0.0)
挫傷	0 (0.0)	1 (5.6)
腓骨骨折	0 (0.0)	1 (5.6)
関節捻挫	1 (2.0)	0 (0.0)

3～5歳		
基本語	Full/Full群	Fluarix群
	N=49	N=17
	n (%)	n (%)
頭痛	3 (6.1)	0 (0.0)
遺尿	1 (2.0)	0 (0.0)
頻尿	1 (2.0)	0 (0.0)
咳嗽	1 (2.0)	0 (0.0)
咽喉頭疼痛	1 (2.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	1 (5.9)
蕁麻疹	1 (2.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ上昇	1 (2.0)	0 (0.0)

6～9歳		
基本語	Full/Full群	Fluarix群
	N=49	N=18
	n (%)	n (%)
食欲不振	1 (2.0)	0 (0.0)
頸部痛	0 (0.0)	1 (5.6)
四肢痛	2 (4.1)	1 (5.6)
頭痛	2 (4.1)	0 (0.0)
チック	0 (0.0)	1 (5.6)
咳嗽	4 (8.2)	0 (0.0)
鼻出血	1 (2.0)	0 (0.0)
咽喉頭疼痛	1 (2.0)	0 (0.0)
アトピー性皮膚炎	1 (2.0)	0 (0.0)
ばら色批癩疹	0 (0.0)	1 (5.6)

1回目接種後21日間又は2回目接種後30日間までに認められた、治験薬との因果関係を否定できない特定外有害事象は、Phase Bにおいて、3～5歳ではFull/Half群3/51例3件(5.9%)、Fluarix群1/17例1件(5.9%)、6～9歳ではFull/Half群4/49例4件(8.2%)、Fluarix群1/17例1件(5.9%)であった。Phase Cにおいては、3～5歳ではFull/Full群9/49例10件(18.4%)、6～9歳ではFull/Full群3/49例4件(6.1%)、Fluarix群1/18例1件(5.6%)に認められた(別添表7、8参照)。Phase Bの6-9歳に1例認められたリンパ節炎の詳細は現在確認中である。

血液生化学検査(ALT、AST、BUN、CPK、CREA、LDH)において、Phase B及びPhase Cで臨床的に特段の問題となるような異常値は認められなかった。

Day51までにPhase B及びCにおいて死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はPhase Bでは認められず、Phase CではFull/Full群の3～5歳において1例(胃腸炎)認められたが、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、Phase BのFull/Half群の3～5歳1例(酵素異常)に認められ、当初治験薬との因果関係は否定された。本症例は1回目接種前(Day0)の血液検査にてALT 142 IU/L(正常値:0～45)、AST 92 IU/L(正常値:0～42)で、2回目接種は行われなかった。1回目接種10ヶ月後に肝生検により自己免疫性肝炎と診断され、担当医により治験薬投与前に存在した異常の悪化と判断され、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象として報告されたが、投薬治療により酵素異常は回復した¹⁶。本症例では、Day0の保存血清より抗DNA抗体が検出され、その後の追跡において一時的に抗核抗体の陽性も認められた。

(6) 国内第II相臨床試験<Q-Pan-011試験、実施期間:20■■年■■月～20■■年■■月、公表文献:なし>

¹⁶申請者は、本症例を社外の肝臓専門医(米国及び欧州)3名に提示し、専門医からは、本症例は自己免疫性肝炎であるが、初回ワクチン接種時点で既に存在していたものであるとの一致した見解を得たと報告している。

20～64歳の日本人健康成人を対象（目標例数：100例）に、本剤の安全性及び免疫原性の検討を目的とした多施設共同第Ⅱ相非盲検非対照試験が国内2施設で実施された。

本試験では、A/Indonesia/5/2005（H5N1）株から製造されたQ-Pan（H5N1）抗原3.8μgに、AS03全量を含む製剤0.5mLを21±2日間の間隔をおいて2回、三角筋に筋肉内接種することとされた。

本試験には100例（20～40歳：50例、41～64歳：50例）が組み入れられ、全例に2回の接種がなされ、安全性の解析対象（TVC）及び有効性の解析対象（ATP-Iコホート）とされた。

有効性について、免疫原性の主要評価項目は、ワクチン株に対するDay0、Day42のHI抗体価のGMT及びDay42のHI抗体価の抗体保有率、抗体陽転率及びGMFRとされた。結果を以下に示す。

表47 Day0、Day42におけるHI抗体価のGMT（ATP-Iコホート）

投与群	GMT		
		値	95%信頼区間
20～40歳（N=50）	Day0	5.0	[5.0,5.0]
	Day42	156.8	[105.8,232.3]
41～64歳（N=50）	Day0	5.4	[5.0,5.8]
	Day42	142.1	[104.0,194.3]
全体（N=100）	Day0	5.2	[5.0,5.4]
	Day42	149.3	[116.6,191.1]

表48 Day42におけるHI抗体価の抗体保有率、抗体陽転率及びGMFR（ATP-Iコホート）

投与群	抗体保有率			抗体陽転率			GMFR	
	n	%	95%信頼区間	n	%	95%信頼区間	値	95%信頼区間
20～40歳（N=50）	45	90.0	[78.2,96.7]	45	90.0	[78.2,96.7]	31.4	[21.2,46.5]
41～64歳（N=50）	46	92.0	[80.8,97.8]	46	92.0	[80.8,97.8]	26.2	[19.2,35.8]
全体（N=100）	91	91.0	[83.6,95.8]	91	91.0	[83.6,95.8]	28.6	[22.4,36.7]

副次評価項目はDay21のワクチン株に対するHI抗体価（GMT、抗体保有率、抗体陽転率及びGMFR）及びDay42の中和抗体価のGMT及び抗体陽転率とされた。結果を以下に示す。

表49 Day21におけるHI抗体価（ATP-Iコホート）

投与群	GMT		抗体保有率			抗体陽転率			GMFR	
	値	95%信頼区間	n	%	95%信頼区間	n	%	95%信頼区間	値	95%信頼区間
20～40歳（N=50）	15.8	[11.0,22.8]	19	38.0	[24.7,52.8]	19	38.0	[24.7,52.8]	3.2	[2.2,4.6]
41～64歳（N=50）	15.4	[10.7,22.0]	16	32.0	[19.5,46.7]	16	32.0	[19.5,46.7]	2.8	[2.0,4.0]
全体（N=100）	15.6	[12.1,20.0]	35	35.0	[25.7,45.2]	35	35.0	[25.7,45.2]	3.0	[2.3,3.8]

表50 Day42における中和抗体価（ATP-Iコホート）

投与群	GMT			抗体陽転率		
	N	値	95%信頼区間	n/N	%	95%信頼区間
20～40歳	50	579.6	[466.5,720.0]	49/50	98.0	[89.4,99.9]
41～64歳	50	473.8	[379.9,591.0]	47/49	95.9	[86.0,99.5]
全体	100	524.1	[449.5,611.0]	96/99	97.0	[91.4,99.4]

安全性について、1回目又は2回目接種後7日間に、100例全例に有害事象の発現が認められた。1回目及び2回目接種後7日間に認められた局所の有害事象、全身の有害事象及び全身の副反応を以下に示す。

表51 1回目又は2回目接種後7日間における局所の特定有害事象 (TVC)

有害事象	接種回	全体 N=100	20~40歳 N=50	41~64歳 N=50
		n (%)	n (%)	n (%)
疼痛	1回目	98 (98.0)	49 (98.0)	49 (98.0)
	2回目	93 (93.0)	46 (92.0)	47 (94.0)
発赤	1回目	17 (17.0)	9 (18.0)	8 (16.0)
	2回目	21 (21.0)	9 (18.0)	12 (24.0)
腫脹・硬結	1回目	29 (29.0)	14 (28.0)	15 (30.0)
	2回目	30 (30.0)	13 (26.0)	17 (34.0)

表52 1回目又は2回目接種後7日間における全身の特定有害事象 (TVC)

有害事象	接種回	有害事象			副反応		
		全体 N=100	20~40歳 N=50	41~64歳 N=50	全体 N=100	20~40歳 N=50	41~64歳 N=50
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
疲労	1回目	57 (57.0)	33 (66.0)	24 (48.0)	56 (56.0)	32 (64.0)	24 (48.0)
	2回目	63 (63.0)	34 (68.0)	29 (58.0)	63 (63.0)	34 (68.0)	29 (58.0)
頭痛	1回目	30 (30.0)	17 (34.0)	13 (26.0)	28 (28.0)	15 (30.0)	13 (26.0)
	2回目	37 (37.0)	22 (44.0)	15 (30.0)	36 (36.0)	21 (42.0)	15 (30.0)
関節痛	1回目	15 (15.0)	9 (18.0)	6 (12.0)	14 (14.0)	8 (16.0)	6 (12.0)
	2回目	28 (28.0)	13 (26.0)	15 (30.0)	27 (27.0)	13 (26.0)	14 (28.0)
筋肉痛	1回目	55 (55.0)	31 (62.0)	24 (48.0)	54 (54.0)	30 (60.0)	24 (48.0)
	2回目	52 (52.0)	29 (58.0)	23 (46.0)	51 (51.0)	29 (58.0)	22 (44.0)
戦慄	1回目	6 (6.0)	5 (10.0)	1 (2.0)	5 (5.0)	4 (8.0)	1 (2.0)
	2回目	16 (16.0)	10 (20.0)	6 (12.0)	15 (15.0)	9 (18.0)	6 (12.0)
発汗増加	1回目	10 (10.0)	7 (14.0)	3 (6.0)	9 (9.0)	6 (12.0)	3 (6.0)
	2回目	14 (14.0)	9 (18.0)	5 (10.0)	14 (14.0)	9 (18.0)	5 (10.0)
発熱	1回目	3 (3.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	2 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
	2回目	10 (10.0)	6 (12.0)	4 (8.0)	10 (10.0)	6 (12.0)	4 (8.0)

表53 1回目又は2回目接種後21日間にいずれかの年齢層で2%以上に認められた特定外有害事象 (TVC)

事象名	全体 N=100	20~40歳 N=50	41~64歳 N=50
	n (%)	n (%)	n (%)
1つ以上の特定外有害事象	51 (51.0)	27 (54.0)	24 (48.0)
眼瞼浮腫	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
腹部膨満	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
腹痛	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
上腹部痛	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)
便秘	2 (2.0)	2 (4.0)	0 (0.0)
下痢	3 (3.0)	3 (6.0)	0 (0.0)
胃炎	2 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
悪心	2 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
胃不快感	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
歯痛	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
熱感	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
注射部位そう痒感	14 (14.0)	5 (10.0)	9 (18.0)
注射部位熱感	14 (14.0)	6 (12.0)	8 (16.0)
口渇	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
気管支炎	2 (2.0)	2 (4.0)	0 (0.0)

事象名	全体 N=100	20~40歳 N=50	41~64歳 N=50
	n (%)	n (%)	n (%)
感染性腸炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
流行性耳下腺炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
鼻咽頭炎	8 (8.0)	7 (14.0)	1 (2.0)
爪囲炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
鼻炎	2 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
節足動物刺傷	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
関節捻挫	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
食欲不振	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
食欲減退	2 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
背部痛	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
筋力低下	3 (3.0)	1 (2.0)	2 (4.0)
筋骨格硬直	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
筋肉痛	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
頭痛	4 (4.0)	2 (4.0)	2 (4.0)
残尿	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
喘息	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
鼻出血	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
咽頭痛	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)
上気道の炎症	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)

1回目又は2回目接種後21日間までに認められた Grade 3 の特定外有害事象は3例（20～40歳：関節捻挫、蕁麻疹、喘息、各1例）であり、そのうち1例（蕁麻疹）は治験薬との因果関係が否定されなかったが、その後回復が確認された。1回目又は2回目接種後21日間に認められた因果関係の否定できない特定外有害事象は、28/100例46件（20～40歳：11/50例18件、41～64歳：17/50例28件）に認められた（別添表9参照）。

Day182までに認められた医療機関の受診を要した1つ以上の Grade 3 の特定外有害事象は6例で、うち蕁麻疹の1例で因果関係は否定されなかった。

Day84までに認められた免疫の関連が疑われる有害事象を以下に示す。

表 54 Day84までに認められた免疫の関連が疑われる有害事象 (TVC)

有害事象	20~40歳 (N=50)	41~64歳 (N=50)
	n (%)	n (%)
1つ以上の有害事象	5 (10.0)	3 (6.0)
背部痛	0 (0.0)	1 (2.0)
筋力低下	1 (2.0)	2 (4.0)
喘息	2 (4.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	2 (4.0)	0 (0.0)

20～40歳において蕁麻疹は2例3件に認められ、うち1例2件は1回目接種2日後（重症度：軽度）及び2回目接種1日後（重症度：重度）に発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、その後改善/回復が認められた。筋力低下の3例はそれぞれ1回目接種当日、2回目接種当日、1回目接種1日後に発現し、2例は軽度、1例は中等度で、全ての症例で治験薬との因果関係が否定されなかったが、その後回復/改善が確認された。

Day182までに有害事象による中止例、重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

以上の試験の他に提出された臨床試験の概略は表 55 のとおりである。また、国内で Q-Pan (H1N1) を用いて実施中の臨床試験の概略は表 56 のとおりである。

表 55 その他の臨床試験の概略 (D-Pan を用いて実施された臨床試験)

試験名	試験デザイン	対象	用法・用量、登録例数	主な評価項目	主な結果
海外第Ⅰ相試験 (実施国：ベルギー)					
H5N1-007	無作為化、評価者盲検	18～60歳の健康男女	3週間隔で2回、筋肉内接種 計400例 3.8μg HA 群 50例 7.5μg HA 群 50例 15μg HA 群 50例 30μg HA 群 50例 3.8μgHA, AS03 群 51例 7.5μgHA, AS03 群 50例 15μg HA, AS03 群 50例 30μgHA, AS03 群 49例	・HI抗体価のGMT、抗体保有率、抗体陽転率、GMFR ・安全性	・2回目接種後のAS03添加群でのみCHMPの3つの基準を満たした ・AS03添加3.8μgHAが適切と判断された ・AS03添加群で有害事象の発現率が高かったが、忍容性は認められた
海外第Ⅲ相試験 (実施国：台湾、シンガポール、タイ、香港)					
H5N1-002	無作為化、評価者盲検	18～60歳の健康男女	3週間隔で2回、筋肉内接種 計1206例 A-X 群 240例 A-Y 群 239例 B-X 群 242例 B-Y 群 240例 A-D 群 122例 B-D 群 123例 各群の製剤は3.8μg HAを含む。A、B及びX、Yはそれぞれ抗原及びAS03のロットの違い、Dは希釈液を示す	2回目接種後のHI抗体価のGMTによるロット間の同等性	ロット間の同等性が示された
海外第Ⅲ相試験 (実施国：ドイツ、フランス、スペイン、エストニア、ロシア、スウェーデン、オランダ)					
H5N1-008	無作為化、評価者盲検	18歳以上の健康男女	3週間隔で2回、筋肉内接種 計5075例 (4例は接種前に中止) 3.8μg HA, AS03 群 3802例 Fluarix 群 1269例	安全性	Fluarix 群に比べて有害事象の発現率は高かったが、忍容性は示された
海外第Ⅱ相試験 (実施国：ベルギー、イタリア)					
H5N1-010	無作為化、非盲検	61歳以上の健康男女	3週間隔で2回、筋肉内接種 計437例 3.8μgHA, AS03 群 165例 7.6μgHA, AS03 群 159例 3.8μgHA 群 61例 7.6μgHA 群 52例	・HI抗体価のGMT、抗体保有率、抗体陽転率、GMFR ・AS03添加群の中和抗体価のGMT、抗体陽転率	AS03を添加した両群で、2回目接種後、CHMPの3つの基準を満たした
海外第Ⅲ相試験 (実施国：ドイツ、フランス、スペイン、エストニア、オランダ、ロシア、スウェーデン)					
H5N1-011	無作為化、評価者盲検	18歳以上の健康男女	3週間隔で2回、筋肉内接種 計4874例 15μgHA, AS03 2回目接種群 3643例 Fluarix (1回目)・生理食塩水 (2回目) 接種群 1231例	安全性	15μgHA, AS03 群についてDay180までの忍容性が示された
海外第Ⅱ相試験 (実施国：ドイツ)					
H5N1-012	無作為化、非盲検	18～60歳の健康男女	筋肉内接種、Day0の1回 (VT) 又はDay0と21の2回 (2VT) 接種後、6 (6Mo) 又は12ヶ月後 (12Mo) に接種 計512例 VT/VT/6Mo 群 66例	・VT/IN/6Mo 群におけるA/Indonesia/5/2005株に対する免疫原性 (HI抗体価のGMT、抗体陽転率、GMFR、抗体保有率)、プースター効果 (抗体陽	・6ヶ月後にプースター接種した全ての群で、1回目接種時及びプースター時の両株に対し、CHMP及びCBERの全ての基

			VT/VT/12Mo 群 64 例 VT/IN/6Mo 群 63 例 VT/IN/12Mo 群 64 例 2VT/VT/6Mo 群 63 例 2VT/VT/12Mo 群 63 例 2VT/IN/6Mo 群 64 例 2VT/IN/12Mo 群 65 例 (1 回目接種用量: 3.8µgHA, AS03、 VT: A/Vietnam/1194/2004 株 1 回目 接種、IN: A/Indonesia/5/2005 株 1 回目接種、2VT: A/Vietnam/1194/2004 株 2 回目接種)	転率、GMFR) ・安全性	準を満たした
海外第Ⅱ相試験 (実施国: ベルギー)					
H5N1-015	非無作為 化、非盲 検	19~61 歳 の健康男 女	H5N1-007 試験の 2 回目接種 14 ヶ 月後に 1 回、もしくは 3 週間隔で 2 回、筋肉内接種によりブースター をかける 計 350 例 3.8µg HA 群 36 例 7.5µg HA 群 40 例 15µg HA 群 37 例 30µg HA 群 36 例 コントロール群 50 例 (H5N1-007 試験の上記 5 群に A/Indonesia/5/2005 株を 2 回目接種 してブースター) 3.8µgHA, AS03 群 40 例 7.5µgHA, AS03 群 35 例 15µg HA, AS03 群 41 例 30µgHA, AS03 群 35 例 (H5N1-007 試験の上記 4 群に A/Indonesia/5/2005 株を 1 回目接種 してブースター)	・ AS03 添加ブースター 群における A/Indonesia/5/2005 株 に対する HI 抗体価 の GMT 及び抗体陽 転率、GMFR、抗体 保有率 ・安全性	・ブースター接種 7 日後に全ての AS03 添加ブー スター群で、 A/Indonesia/5/2005 株に対し、CHMP 及び CBER の全て の基準を満たした ・ AS03 無添加群で はブースター効果 が認められなかつ た
海外第Ⅱ相試験 (実施国: ドイツ)					
D-Pan-HI N1-021	無作為 化、評価 者盲検	18~60 歳 の健康男 女	3 週間隔で 2 回、筋肉内接種 計 130 例 5.25µgHA, AS03 群 64 例 21µgHA 群 66 例	・ HI 抗体価の GMT、 抗体陽転率、GMFR、 抗体保有率 ・安全性	・試験実施中

特に記述がない場合、株は A/Vietnam/1194/2004 株

表 56 国内で実施中の Q-Pan (H1N1) を用いた臨床試験

試験名	試験デザイン	対象	用法・用量、登録例数	主な評価項目
国内第Ⅱ相試験				
Q-Pan-HI N1-016	無作為 化、非盲 検	20~64 歳 の健康男 女	3 週間隔 2 回、筋肉内接種 3.8µg HA, AS03 群 100 例	Day42 の HI 抗体価の抗体陽転率、抗体保有率、 GMFR
国内第Ⅱ相試験				
Q-Pan-HI N1-029	無作為 化、非盲 検	生後 6 ヶ月 ~17 歳の 健康小児	3 週間隔 2 回、筋肉内接種 計 60 例 (予定) 生後 6 ヶ月から 35 ヶ月群 (1.9µg HA, AS03) 10 例 3 歳から 9 歳群 (1.9µg HA, AS03) 20 例 10 歳から 17 歳群 (3.8µg HA, AS03) 30 例	Day42 の HI 抗体価の GMT、抗体陽転率、抗体 保有率、GMFR

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。

(1) Q-Pan-001 試験

表1 1回目接種又は2回目接種後21日間に2%以上に認められた因果関係を否定できない特定外有害事象 (TVC)

有害事象	A群 (N=78)	B群 (N=152)	C群 (N=151)	D群 (N=151)	E群 (N=148)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1つ以上の特定外有害事象	11 (14.1)	35 (23.0)	29 (19.2)	36 (23.8)	37 (25.0)
リンパ節症	0 (0.0)	3 (2.0)	2 (1.3)	5 (3.3)	3 (2.0)
下痢	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (2.0)	3 (2.0)	1 (0.7)
悪心	1 (1.3)	9 (5.9)	4 (2.6)	6 (4.0)	3 (2.0)
四肢痛	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	3 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (1.4)
頭痛	2 (2.6)	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (2.0)	4 (2.7)
咽喉頭痛	1 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (2.0)	1 (0.7)

(2) Q-Pan-002 試験

表2 1回目又は2回目接種後21日間に1%以上に認められた因果関係を否定できない特定外有害事象及び因果関係を否定できないリンパ節症に関連する特定外有害事象 (TVC)

有害事象	18~64歳		65歳以上	
	Q-Pan (H5N1) N=2304	プラセボ N=768	Q-Pan (H5N1) N=1118	プラセボ N=371
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1%以上に認められた因果関係を否定できない特定外有害事象				
下痢	17 (0.7)	4 (0.5)	13 (1.2)	7 (1.9)
悪心	49 (2.1)	12 (1.6)	11 (1.0)	2 (0.5)
注射部位内出血	22 (1.0)	5 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位そう痒感	35 (1.5)	3 (0.4)	19 (1.7)	1 (0.3)
注射部位熱感	34 (1.5)	1 (0.1)	9 (0.8)	1 (0.3)
咽頭喉頭痛	23 (1.0)	7 (0.9)	7 (0.6)	1 (0.3)
因果関係を否定できないリンパ節症に関連する特定外有害事象				
リンパ節症	19 (0.8)	9 (1.2)	2 (0.2)	1 (0.3)
リンパ節痛	5 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
腋窩痛	5 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腋窩腫瘍	1 (0.0)	9 (1.2)	2 (0.2)	0 (0.0)

表3 Q-Pan (H5N1) 群においてDay84までに認められた因果関係を否定できない免疫の関連が疑われる有害事象 (TVC)

有害事象	例数	転帰
筋力低下	1	改善/回復
背部痛	6	改善/回復

表4 Day182までに認められた重篤な有害事象による中止例 (TVC)

群	年齢	例 (件)	有害事象
Q-Pan (H5N1)	18~64歳	2 (3)	心筋梗塞、糖尿病、肝障害 (各1件)
	65歳以上	2 (5)	細菌性関節炎、肺塞栓症、脊髄圧迫、皮下組織膿瘍、悪性新生物 (各1件)
プラセボ	18~64歳	3 (4)	肺炎球菌性肺炎、心拡大、頸動脈解離、脳血管発作 (各1件)
	65歳以上	2 (2)	筋骨格痛、脳の悪性新生物 (各1件)

表5 Day182までに認められた死亡例 (TVC)

群	年齢	有害事象の認められた日	有害事象
Q-Pan (HSN1)	59	Day17	心筋梗塞
	53	Day154	糖尿病、肝疾患悪化
	69	Day155	悪性新生物
	78	Day168	卵巣癌肝転移
プラセボ	60	Day25	心拡大
	73	Day42	脳の悪性新生物

(3) H5N1-009 試験

表6 1回目接種後21日間及び2回目接種後30日間に認められた因果関係を否定できない特定外有害事象 (TVC)

3~5歳		6~9歳	
Half/Half 群	Fluarix 群	Half/Half 群	Fluarix 群
6/51 例7件 (11.8%)	2/18 例2件 (11.1%)	2/51 例3件 (3.9%)	1/18 例1件 (5.6%)
リンパ節症、注射部位そう痒感、注射部位熱感、胃腸炎、上気道感染、血中クレアチニンホスホキナーゼ上昇、血中乳酸デヒドロゲナーゼ上昇 (各1件)	注射部位反応、発疹 (各1件)	舌炎、疲労、失神 (各1件)	注射部位反応 (1件)

(4) H5N1-022 試験、H5N1-023 試験

表7 1回目接種後21日間及び2回目接種後30日間に認められた因果関係を否定できない特定外有害事象 (Phase B、TVC)

3~5歳		6~9歳	
Full/Half 群	Fluarix 群	Full/Half 群	Fluarix 群
3/51 例3件 (5.9%)	1/17 例1件 (5.9%)	4/49 例4件 (8.2%)	1/17 例1件 (5.9%)
注射部位知覚異常 (1件)、頭痛 (2件)	肝酵素上昇 (1件)	易刺激性、倦怠感 (各1件)、疼痛 (2件)	浮動性めまい (1件)

表8 1回目接種後21日間及び2回目接種後30日間に認められた因果関係を否定できない特定外有害事象 (Phase C、TVC)

3~5歳		6~9歳	
Full/Full 群	Fluarix 群	Full/Full 群	Fluarix 群
9/49 例10件 (18.4%)	0/17 例 (0.0%)	3/49 例4件 (6.1%)	1/18 例1件 (5.6%)
ブドウ膜炎、腹痛、注射部位そう痒感、倦怠感、気管支炎、口腔ヘルペス、血中クレアチニンホスホキナーゼ上昇、頭痛、遺尿、蕁麻疹 (各1件)	なし	インフルエンザ様疾患、注射部位蕁麻疹、咳嗽、鼻出血 (各1件)	頸部痛 (1件)

(5) Q-Pan-011 試験

表9 1回目又は2回目接種後21日間に認められた因果関係を否定できない特定外有害事象 (TVC)

年齢	n/N例 (件)	有害事象
20~40歳	11/50 (18)	下痢、悪心、熱感、食欲減退、筋力低下、頭痛、蕁麻疹 (各1件)、注射部位そう痒感 (5件)、注射部位熱感 (6件)
41~64歳	17/50 (28)	腹部膨満、腹痛、上腹部痛、悪心、口渇、食欲不振、食欲減退、筋骨格硬直、咽喉頭疼痛 (各1件)、筋力低下 (2件) 注射部位そう痒感 (9件)、注射部位熱感 (8件)

特例承認に係る報告 (2)

平成 21 年 11 月 25 日

1. 申請品目

〔販売名〕	アレパンリックス (H1N1) 筋注
〔一般名〕	乳濁 A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)
〔申請者名〕	グラクソ・スミスクライン株式会社
〔申請年月日〕	平成 21 年 10 月 16 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。

以下において、申請製剤であるカナダ ケベックの工場で H1N1 株を用いて製造された抗原を AS03 と混合して調製された製剤を「Q-Pan (H1N1)」と表記する。

米国では、カナダ ケベック工場で H1N1 株を用いて製造された抗原を含有し、AS03 を混合しない新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチンが 2009 年 11 月 10 日付けで承認されているが、当該ワクチンに関する凝集等の情報は得られていない。

(1) 凝集について

1) 専門協議における議論

申請者から、2009 年 10 月 23 日に、Q-Pan (H1N1) 抗原バイアルにおいて凝集が認められる旨、機構に連絡があった。カナダ規制当局が実施した出荷試験に使用されたサンプルの凝集物の量が異常に多いことから、申請者は、2009 年 10 月 9 日に、カナダ規制当局から凝集に関する解析の実施を求められ、2009 年 10 月 16 日にその結果をカナダ規制当局に報告していたが、凝集に関する具体的情報の機構への提出は、2009 年 10 月 26 日の当該報告書の提出が最初であった。当該報告書によると、凝集は HA 抗原及びたん白質から成り微生物の混入ではないこと、遠心上清及び沈殿の SDS-PAGE 及びウエスタンブロットによる分析では凝集物の量によりたん白質のプロファイルに差は認められなかったこと、凝集が発生した抗原バイアルでは一元放射免疫拡散試験 (SRID) で測定される HA 抗原含量が 18% 減少することが確認されている。

当該報告書及び機構からの照会事項に対する回答等において、専門協議までに凝集に関して以下の①～③が説明された。

①凝集の程度及び頻度等

- (ア) Q-Pan (H1N1) 抗原バイアルの全ロット、さらに Q-Pan (H5N1) やケベック工場製の Fluviral/FluLaval (季節性インフルエンザワクチン) の抗原バイアルでも凝集は観察される。凝集の程度はウイルス株やロットにより異なり、特に H1N1 抗原は凝集が発生しやすい。
- (イ) Q-Pan (H1N1) 抗原バイアルの同一ロットでも、バイアル間の凝集の程度は異なる。凝集に関する規格試験又はモニタリング等は実施されていなかったため、製造時あるいは出荷時の凝集の程度及び頻度は不明。

②凝集の原因

- (ア) ケベック工場からベルギーまで往復輸送した Q-Pan (H1N1) 抗原バイアルには、輸送しなかった同ロットの抗原バイアルでは認められない凝集が確認されたことから、輸送による振動が凝集の原因と推察される。
- (イ) 界面活性剤が添加されている D-Pan (H1N1) 、D-Pan (H5N1) 及びドレスデン工場製の季節性インフルエンザワクチンのいずれでも凝集が認められない。Q-Pan 抗原バイアルには製造工程中も含めて界面活性剤が添加されていないことも凝集の原因と考えられる。

③凝集が免疫原性及び安全性に与える影響

- (ア) 国内臨床試験 (Q-Pan H1N1-016/029 試験) で使用したロット (DFLPA304A) にも凝集が認められたが、2009年11月10日時点で提出されている Q-Pan H1N1-016 試験の1回目接種後の安全性に関して、重大な問題は観察されていない。
- (イ) 北米で実施された Q-Pan-001 試験では、安全性について、D-Pan (H5N1) と Q-Pan (H5N1) に差異はないと考えられる。臨床試験に使用された抗原バイアルでの凝集発生頻度及び程度は不明であり、試験間の厳密な比較はできないが、Q-Pan (H1N1) を用いた国内臨床試験 (Q-Pan-H1N1-016 試験) 及び D-Pan (H1N1) を用いた海外臨床試験 (D-Pan-H1N1-007 試験、D-Pan-H1N1-008 試験、Q-Pan (H5N1) を用いた国内外の臨床試験 (Q-Pan-011 試験、Q-Pan-002 試験) においては、より長時間輸送され凝集が多く発生している可能性のある治験薬が使用された国内臨床試験の方が疲労や筋肉痛等の有害事象の発現率がやや高い傾向がある (「(3) 安全性について 1) 18歳以上の者における安全性」参照)。
- (ウ) 免疫原性について、Q-Pan-001 試験では、D-Pan (H5N1) と Q-Pan (H5N1) に差異はないと考えられる。D-Pan (H1N1) と Q-Pan (H1N1) の免疫原性の同等性を検討する試験 (D-Pan H1N1-017 試験) は現在実施中であり、2009年11月末に1回目接種後の結果が得られる予定である。
- (エ) 2004-5年シーズンの Fluviral/FluLaval 凝集の報告に対し、カナダ規制当局から

の指摘はなかった。Fluviral/FluLaval について、2004-5 年シーズンだけでなく、その前後の年も凝集が認められるが、米国（2006 年 11 月承認）及びカナダの規制当局の実施する試験で凝集に関する指摘はこれまでになかった。

機構は、凝集に関して以下のリスクが想定されると考える。

- 一般論として、凝集することで、接種された抗原が局所により長い時間留まり、より強い免疫応答が惹起されて局所等の副反応発現率が高くなる可能性が否定できない。
- 抗原の沈殿や変性により免疫原性が低下する可能性が考えられる。
- 製造所からの輸送に長時間がかかる日本では、カナダよりバイアル中の凝集が多くなる可能性があり、また、カナダの施設から日本向けバイアルの充てん施設のある米国に最終バルクを輸送する際にも凝集が発生する可能性が考えられるが、提出された情報からは、日本で使用される抗原バイアルに発生する凝集の頻度及び程度の予測は難しい。

機構は、申請者に対して以下の情報を求めていることを専門委員に説明し、抗原バイアル（国内臨床試験で使用された凝集の認められるロットの抗原バイアルを含む）の実物を提示して専門委員に意見を求めた。

- 凝集の頻度及び程度
- 凝集が確認されたロットを使用した国内外の臨床試験成績
- 凝集に関するカナダ当局及び EMEA の対応
- 凝集により想定されるリスクへの対応案（国内での包装時の全数検査による凝集バイアルの廃棄、製造工程における外来性異物の混入リスクがないことの確認、医療従事者及び被接種者への凝集に関する情報提供等）

専門委員からは、追加で収集が必要な情報については支持されたが、以下の意見が出された。

- バイアル毎に凝集の程度が異なると説明されており、実際の凝集の程度及び頻度も把握されていないため、品質の恒常性の担保について判断できない。また、外来性異物の混入による白濁沈殿と凝集の区別ができないという懸念もある。
- 対策を講じるためには、凝集の発生する原因を詳しく検討する必要がある。
- 製造工程中における凝集の有無及び凝集が製造工程のウイルス不活化能等に与える影響を確認する必要がある。
（「3）今後の検討課題 ②」参照）
- 国内の包装時の全数検査により凝集が発生したバイアルを廃棄しても、国内での出荷後、医療機関までの輸送の間に新たな凝集が発生することが懸念される。
- 製剤はマルチドーズバイアル（1 バイアルあたり 10 回接種分）であるが、凝集が存在

することで、毎回、均一なワクチンをシリンジに採取可能か不明である。

(「2) 凝集に関する海外規制当局の対応 ②」参照)

- 凝集が発生しない D-Pan (H1N1) の成績を参考にできるとは限らないため、今後得られる Q-Pan (H1N1) を用いた臨床試験成績を主に評価する必要がある。しかし、各臨床試験に使用されたロット間の凝集の程度及び頻度並びに同一ロットの抗原バイアル間の凝集の程度が一定でない場合、現在実施されている臨床試験成績からは、今後、国内で使用される Q-Pan (H1N1) の免疫原性及び安全性並びに凝集の頻度や程度が免疫原性及び安全性に与える影響を正確に評価できないことが懸念される。
- 国産の A 型インフルエンザワクチン (H1N1) と比較し Q-Pan (H1N1) は副反応の発現率が高いと考えられること (「(3) 安全性について 1) 18 歳以上の者における安全性」参照) に加え、抗原バイアルに凝集が認められ、凝集の程度、凝集発生の原因や品質・有効性・安全性への影響が不明であることを考慮すると、現在の流行状況において、Q-Pan (H1N1) を使用した少人数の臨床試験での免疫原性及び安全性の結果を持って本剤の接種を開始することは不相当である。新型インフルエンザ (A/H1N1) の流行状況やトリインフルエンザ (H5N1) と同様の病原性への変化等、今後の状況によっては Q-Pan (H1N1) を接種する意味はあるが、リスク・ベネフィットを十分に比較考量したうえで接種する必要がある。
- 使用される場合には、製造販売後調査の際に Q-Pan (H1N1) 接種時の凝集物の有無を確認し、凝集の存在と安全性との関係について検討する必要がある。

2) 海外規制当局の対応

専門協議後に、EMEA が申請者に照会した内容及びその回答等が申請者から提出され、新たに以下の情報が示された。

① カナダにおける眼呼吸器症候群 (Oculo-Respiratory Syndrome : ORS)¹⁷の発現及びその際の製造工程及び管理値等の変更

本邦への提出資料等には含まれていなかったが、2000 年にカナダにおいて、主に Fluviral (本剤の製造所であるケベック工場と同じ製法で製造する季節性インフルエンザワクチン、1992 年承認) の接種後に眼及び呼吸器症状を呈する副作用報告が増加し、これらは ORS として分類された。その原因として、2000 年シーズンの Fluviral は、残存全粒子ウイルスの割合及び凝集の発生が前年度までの Fluviral あるいは他社製の季節性インフルエンザワクチンよりも多かったことが報告されていた (*Can. Commun. Dis. Rep.*, 28: 2-8, 2002、*Vaccine*, 23: 3726-3732, 2005)。申請者は、本件発生の際の製造工程改良の経緯に関し、EMEA に以下のように回答している。電子顕微鏡による

¹⁷ 2000-2001 シーズンにおける ORS の定義: ワクチン接種 2~24 時間以内に、両側性の眼充血もしくは呼吸器症状 (咳嗽、胸部絞扼感、喘鳴、呼吸困難、咽頭痛、顔面浮腫) のいずれか 1 つ以上) が出現し、48 時間以内に改善する。

確認の結果、2000年に製造したA/Panama/2007/99株のスプリット化単抗原バルク及びFluviral/FluLavalにおいて、前年度には観察されなかった、スプリット化されていないウイルス粒子に由来する500nm以上の大きな凝集が観察され、スプリット化されたウイルスの割合は78%であった。翌2001-2002年シーズンのFluviral/FluLavalの製造時には、不活化処理時の溶液の希釈及びデオキシコール酸ナトリウムの濃度増加等のスプリット化工程の改良が行われ、スプリット化されたウイルスの規格値(■%)が設定された結果、ORSの報告数は減少した。Q-Pan(H1N1)においてもスプリット化されたウイルスは99%以上であることが確認されており、抗原バイアルで観察される凝集はスプリット化されていないウイルス粒子ではなく、ORSの発現率に影響を与えないと考えられる。

② 保存期間の経過に伴う凝集の増加及び抗原量減少、並びにAS03混合後の1回接種量採取への影響

申請者は、EMEAに対して以下のように回答している。現在、物理化学的手法による凝集のモニター並びに出荷規格及び安定性試験における規格設定を検討しており、2009年12月末までに終了する予定である。複数用量製剤で凝集が生じることの1回接種量採取への影響については、H1N1抗原1ロット(国内臨床試験で使用したロットNo.DFLPA304A)を用いて、AS03と混合した製剤で欧州薬局方の製剤均一性試験(Ph Eur monograph 2.9.40)を実施したところ、平均値4.3µg/doseと表示量3.75µg/doseよりもやや多かったが、相対標準偏差は2.12%であり各接種量あたりのばらつきは大きくなかった。

③ 輸送後の凝集が認められる抗原バイアルとAS03混合後(混合時間1分以内)の凝集の有無又はHA含量の減少

抗原バイアル中のSRD測定によるHA含量は、輸送(20時間までのトラック輸送)により輸送前の約90%に減少するが、アジュバント混合直後及び混合24時間後(30℃で保存)ではHA抗原量の差は認められなくなった。レーザー光回析等の粒子径に関する試験は、AS03の粒子が多数存在し、抗原たん白質の凝集物の粒子のみを測定するのは困難であるため、試験を実施していない。

その他、専門協議後にEMEAに追加提出された試験成績が示され、輸送(20時間までのトラック輸送)の有無による凝集発生(遠心により沈殿するもの)の差異を検討したところ、SDS-PAGE等による遠心の沈殿物のたんぱく質パターンには差異はなかったが、輸送の有無にかかわらず、沈殿物の画分に総たん白質量では約30%、HA含量では40~50%が存在していたことが明らかとなった。EMEAからは、この結果は有効性及び安全性に影響を与える品質上の重大な事項(serious quality observation)とされ、凝集は輸送でなく時間経過に伴い発生すると考えられ、上記試験実施時点で認められた凝集は、同一ロットの抗原バイアルが臨床試験に使用された時点で発生していた凝集よりも多い可能性がある

ため、上記試験実施時に、臨床試験時と同程度の凝集であったこと、または抗原バイアルと AS03 の混合により凝集が溶解することを明らかにすべきと指摘されている。本件についての追加情報は現時点で得られていない。

また、カナダ規制当局からは、凝集に関して、以下の点について対応するように求められていることが申請者により報告された。

- ① 凝集が認められる抗原バイアルを AS03 と混合した場合の SRID の結果及び輸送により凝集が増加する理由を含め説明すること。
- ② アジュバントを含まない H1N1 製剤 (30µg/mL) についても、輸送や 2~8℃での 2ヶ月間の保存が SRID による HA 含量に与える影響等の結果を示すこと。
- ③ 沈殿を管理するバリデートされた物理化学的試験法を取り入れ、定量的な規格値を 2009 年 12 月末までに設定すること。その成績等を取得次第、速やかに報告すること。

3) 今後の検討課題

以上を踏まえ、機構は、凝集に関して以下の点を検討する必要があると考え、申請者に情報を求めているところである。①及び②については回答が一部得られており、以下に示す。

- ① 臨床試験に用いたロットも含め、ロット間の凝集の程度及び頻度の違い並びにバイアル間の凝集の程度の違い
国内臨床試験で用いられたロットの H1N1 抗原合計 20 バイアルを「凝集なし」、「わずかに認める」、「比較的多く認める」の 3 段階で凝集の程度を確認したところ、全て「比較的多く認める」となり、バイアル間の差は確認できなかった。また 2 個の H5N1 抗原バイアルを確認したところ「わずかに認める」で凝集の程度は H1N1 に比較して低かった。以上の回答を踏まえ、凝集バイアルの基準品を設定すること等により、バイアル間の凝集の程度の差をより細かく検出すること及びそれに基づく目視検査の再実施を検討するよう求めているところである。
- ② 製造工程中の中間体及び最終バルクにおける凝集の有無、並びに製造工程中に凝集が発生している場合には、当該工程での凝集発生が品質に与える影響
無菌ろ過工程より前の中間体では、外観の規格が設定されていないため詳細は不明だが、原薬については、外観の規格「乳白色を示す黄白色～灰色の懸濁液であり、まれにわずかに沈殿を生じる」に適合することを確認している。また不活化工程においては、凝集しやすい H1N1 株を用いて不活化のバリデーションを実施し、不活化されることを確認している（「特例承認に係る報告 (1)、2.品質に関する資料 (1) 原薬 2) プロセスバリデーション/評価、①重要工程、重要中間体」参照）。以上の回答に加え、不活化工程後のスプリット化工程におけるウイルス不活化能等も含め、不活化されていないインフルエンザウイルス粒子が混入する可能性についてさらに説明するよう求

めているところである。

- ③ 凝集の発生の機序及び凝集の発生を最小限にするための方策の検討
- ④ アジュバント混合による凝集の程度の変化

4) その他の品質に関する問題点について

2009年10月26日からQ-Pan(H1N1)の接種が開始されたカナダにおける死亡例が、2009年11月11日に報告され、当該死亡例報告の速報によると、死亡例に接種されたロットのいくつかのバイアルで、黒い粒子様の異物が観察された旨が記載されていた。機構から、品質関連の他のクレームについて情報を求めたところ、2009年11月13日現在までに、灰色の異物の報告が1件、黒い粒子様の異物に関する報告が3件(いずれも別ロット)、複数のバイアルにおける漏れが1件報告されていた。上述の死亡例に接種されたロットで観察された黒い異物は、フーリエ変換赤外分光法によりバイアルのゴム栓の欠片であったことが確認されている。他のロットについては、詳細な解析結果は提出されていない。

なお、ケベック工場で充填されるカナダ向け製剤と異なり、日本向け製剤は米国の施設で充填されることから、同様の事象が日本向けのバイアルで発生するか否かは不明である。米国の充填施設における充填工程のバリデーション等の成績は、2009年12月に提出される予定であるが、それまでに約520万接種分に相当する52万バイアルが製造される予定である。

この件に関し、機構は以下の点について申請者に情報を求めているところである。

- ① 認められた異物の詳細な解析結果
- ② ケベック工場と米国の充填施設の充てん工程の差異
- ③ 充てん工程における工程管理、特に無菌性の担保並びに外来性の異物を否定する外観検査の方法及びその検出感度等
- ④ バイアルの漏れが認められた事例の詳細な説明及び容器施栓系の問題の有無

(2) 有効性について

現時点で、D-Pan(H1N1)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 D-Pan (H1N1) の免疫原性 (1回目接種21日後)

試験名	用法・用量	年齢	例数	GMT	GMFR	抗体陽転率 n (%)	抗体保有率 n (%)
D-Pan-H1N1-007	0.5mL (抗原量 3.75µg HA)、3週間隔で2回	18~60歳	61	384.0	43.3	59 (96.7)	61 (100)
D-Pan-H1N1-008	0.5mL (抗原量 3.75µg HA)、3週間隔で1回又は2回	18~60歳	120	359.2	42.2	114 (95.0)	117 (97.5)
		>60歳	120	136.4	13.7	95 (79.2)	105 (87.5)
		>60歳 61-70歳	75	128.1	13.5	60 (80.0)	66 (88.0)
		>60歳 >70歳	45	151.6	13.9	35 (77.8)	39 (86.7)
D-Pan-H1N1-021	0.5mL (抗原量 5.25µg HA)、3週間隔で2回	18~60歳	62	359.9	41.4	61 (98.4)	61 (98.4)
国産A型インフルエンザワクチン (H1N1)	0.5mL (抗原量 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)
		20~59歳 (2回目)		68.47	8.65	70 (71.4)	76 (77.6)
	0.5mL (抗原量 30µg HA)、4週間隔で2回 筋注	20~59歳 (1回目)	100	137.37	20.97	87 (87.0)	88 (88.0)
		20~59歳 (2回目)		116.32	17.75	88 (88.0)	88 (88.0)

国産ワクチンのデータは平成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より抜粋 (2回目接種後のデータは専門協議後に発表されたもの)。上段：1回接種後、下段：2回接種後

機構は、日本人における Q-Pan (H1N1) 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。

海外臨床試験において、成人及び高齢者における D-Pan (H1N1) の1回接種後の結果は、CPMP 及び FDA 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を満たしており、成人及び高齢者に対する D-Pan (H1N1) の免疫原性は期待できる。

Q-Pan-001 試験の結果から、Q-Pan と D-Pan は同等の免疫原性が期待できる。

国内外の免疫原性の違いについては、Q-Pan (H5N1) を用いた国内臨床試験 (Q-Pan-011 試験) 及び海外臨床試験 (Q-Pan-002 試験) で18又は20歳から64歳までの年齢層で同様の結果が得られていることから、Q-Pan (H1N1) についても国内外で同様の結果が得られることが期待される。

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、Q-Pan (H1N1) 接種による H1N1 株に対する免疫原性が期待できると考えるが、Q-Pan (H1N1) を用いて20~64歳の日本人を対象に実施中の Q-PanH1N1-016 試験 (1回目接種後の免疫原性の結果が11月末に得られる予定) における免疫原性の確認は必要である。

上記の考え方については、Q-PanH1N1-016 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が、以下の意見も出された。

- Q-Pan と D-Pan は抗原の製造方法等が異なっており、同一製剤とみなすことはできない。また、Q-Pan には凝集が認められており、凝集の認められない D-Pan の臨床試験成績等に基づき Q-Pan を評価することには限界がある。したがって、日本で実施されている Q-Pan H1N1-016 試験をはじめ、Q-Pan (H1N1) を用いた臨床試験における免疫原性の結果の確認が必要である。ただし、凝集の頻度及び程度並びに凝集が免疫

原性及び安全性に与える影響が不明なため、Q-Pan (H1N1) を用いた臨床試験から、臨床現場で使用された場合の免疫原性及び安全性を適切に評価できない可能性が懸念される。

- 臨床試験では免疫原性のみが確認されており、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は明確にしておくべきである。

なお、今後、提出される予定の Q-Pan (H1N1) 又は D-Pan (H1N1) を用いた臨床試験は以下のとおりである。これまでに一部の成績が報告済みの臨床試験も記載している。

表2 Q-Pan (H1N1) 又は D-Pan (H1N1) を用いた臨床試験成績

場所	試験番号	製剤	対象年齢	備考(用量等)
国内	Q-Pan-H1N1-016	Q-Pan	20~64歳	3.75µg HA+AS03full
	Q-Pan-H1N1-029	Q-Pan	6ヶ月~17歳	3.75µg HA+AS03full 又は 1.9µg+AS03half
海外 (EU)	D-Pan-H1N1-021	D-Pan	18~60歳	5.25µg HA+AS03full 又は 21µg
	D-Pan-H1N1-007	D-Pan	18~60歳	3.75µg HA+AS03full 又は 15µg
	D-Pan-H1N1-008	D-Pan	18歳以上	3.75µg HA+AS03full
	D-Pan-H1N1-010	D-Pan	3~17歳	3.75µg HA+AS03full
	D-Pan-H1N1-009	D-Pan	6~35ヶ月	3.75µg HA+AS03full 又は 1.9µg+AS03half
	D-Pan-H1N1-012	D-Pan	2~5ヶ月	009試験で決まった用量で試験を行う予定
	D-Pan-H1N1-017	D-Pan/Q-Pan	18~60歳	3.75µg HA+AS03full
	D-Pan-H1N1-018	D-Pan	61歳以上	季節性インフルエンザワクチンとの同時接種 3.75µg HA+AS03full
	D-Pan-H1N1-020	D-Pan	61歳以上	季節性インフルエンザワクチンとの同時・交互接種 3.75µg HA+AS03full
	D-Pan-H1N1-022	D-Pan	18歳以上	1.9µg HA+AS03full
	D-Pan-H1N1-023	D-Pan	3~17歳	1.9µg HA+AS03half
海外 (北米)	Q-Pan-H1N1-001	Q-Pan	18歳以上	
	Q-Pan-H1N1-003	Q-Pan	6ヶ月~9歳	
	Q-Pan-H1N1-019	Q-Pan	19~40歳	季節性インフルエンザワクチンとの同時・交互接種

国内臨床試験の結果報告予定

Q-Pan-H1N1-016試験 20[] [] 旬: 1回接種後21日間までの安全性、20[] [] 旬: 1回接種後抗体価
Q-Pan-H1N1-029試験 20[] [] 旬: 1回接種後21日間までの安全性、20[] [] 旬: 1回接種後抗体価

(3) 安全性について

1) 18歳以上の健康な者における安全性

Q-Pan (H1N1) の安全性について、専門協議までに以下の①~③の情報が得られている。

①臨床試験における AS03 アジュバント添加の影響

Q-Pan (H5N1) を用いた Q-Pan-001 試験において、抗原に AS03 を添加することにより、局所及び全身の有害事象の増加が認められている。特定外有害事象のうち、ワクチン接種により生じる事象としてリンパ節症に関連する有害事象が挙げられており、Q-Pan-001 試験では AS03 を添加した群のみに認められ、Q-Pan-002 試験ではプラセボ群に比し Q-Pan 群でリンパ節痛及び腋窩痛の発現が多い傾向があるが、いずれも重篤ではなく回復が認められた。その他、AS03 の使用により、特に問題とすべき事象の発生は、現時点で確認できた範囲では認められていない。また、D-Pan-H1N1-007 試験では D-Pan (H1N1) の接種により、

AS03 無添加の抗原 (15 μ g) を接種した場合よりも局所及び全身の有害事象が増加する傾向が認められている (「②国内外の有害事象発現率について」表 4 及び 5 参照)。

一方、Q-Pan-001 試験においては AS03 の添加により免疫原性の増強が示されており、D-Pan (H1N1) を用いた D-Pan H1N1-007 試験においては抗原量 3.75 μ g に AS03 を添加した製剤は、AS03 無添加の抗原量 15 μ g 製剤と同等の免疫原性が示されていることから、AS03 の添加は Q-Pan (H1N1) が免疫原性を示す上で必要と考えられる。

EMEAのD-Pan (H1N1) (商品名: Pandemrix) の評価においては、これまでに得られている情報から、AS03 の添加により局所反応及び全身反応の増加は認められるものの、自己免疫疾患の発症リスクの増加を示すシグナルは認められておらず、忍容性はあると評価されている¹⁸。また、カナダ当局では、AS03 を含むQ-Pan (H5N1) についてAS03 の安全性と免疫原性が評価され、許容可能と判断されている¹⁹。

②国内外の有害事象発現率について

国内外の Q-Pan 又は D-Pan を用いた臨床試験について、症例数等が異なるため厳密な比較はできないが、表 3～5 のとおり、国内臨床試験では海外臨床試験よりも疲労や筋肉痛等の特定有害事象の発現率がやや高い傾向がある。

表 4 及び 5 に示すように、D-Pan-H1N1-007 試験では AS03 無添加の抗原 (15 μ g) を接種した群と比べ、AS03 を含む D-Pan (H1N1) の局所の有害事象及び頭痛や筋肉痛等の全身の有害事象の増加が認められている。国産の A 型インフルエンザワクチン (H1N1 株) (北里研究所製、15 μ g 又は 30 μ g の抗原を含む) を用いた臨床試験では表 6 に示す結果が得られており、また、季節性インフルエンザワクチンでは、成人男女 (50 例) において局所反応として発赤 (34%)、硬結 (36%)、全身反応として発熱 (8%)、頭痛 (14%) とする報告 (新薬と臨床, 57:1091-1097, 2008) があることから、有害事象の収集方法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ワクチンよりも Q-Pan (H1N1) の方が有害事象の発現率が高い可能性が考えられる。

¹⁸ EMEA/608259/2009 rev.

¹⁹ Notice of Decision for Arepanrix™ H1N1

(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/sbd-smd/phase1-decision/drug-med/nd_ad_2009_panrix_h1n1_132070-eng.pdf)

表3 国内臨床試験 (Q-Pan-011) 及び海外臨床試験 (Q-Pan-002) における接種後7日間の特定有害事象 (H5N1株)

局所の有害事象	接種回数	Q-Pan-011	Q-Pan-002	全身の有害事象	接種回数	Q-Pan-011	Q-Pan-002
		20~64歳 N=100	18~64歳 N=2264(1回目) N=2189(2回目)			20~64歳 N=100	18~64歳 N=2261(1回目) N=2188(2回目)
		n (%)	n (%)			n (%)	n (%)
疼痛	1回目	98 (98.0)	1904 (84.1)	疲労	1回目	57 (57.0)	628 (27.8)
	2回目	93 (93.0)	1679 (76.7)		2回目	63 (63.0)	584 (26.7)
発赤	1回目	17 (17.0)	120 (5.3)	頭痛	1回目	30 (30.0)	679 (30.0)
	2回目	21 (21.0)	98 (4.5)		2回目	37 (37.0)	559 (25.5)
腫脹・硬結	1回目	29 (29.0)	166 (7.3)	関節痛	1回目	15 (15.0)	432 (19.1)
	2回目	30 (30.0)	148 (6.8)		2回目	28 (28.0)	403 (18.4)
				筋肉痛	1回目	55 (55.0)	937 (41.4)
					2回目	52 (52.0)	810 (37.0)
				戦慄	1回目	6 (6.0)	233 (10.3)
					2回目	16 (16.0)	300 (13.7)
				発汗増加	1回目	10 (10.0)	182 (8.0)
					2回目	14 (14.0)	184 (8.4)
				発熱	1回目	3 (3.0)	40 (1.8)
					2回目	10 (10.0)	85 (3.9)

表4 国内臨床試験 (Q-Pan-H1N1-016) 及び海外臨床試験 (D-Pan-H1N1-007、D-Pan-H1N1-008) における1回目接種後7日間の局所の特定有害事象 (H1N1株)

有害事象	Grade	Q-Pan-H1N1-016	D-Pan-H1N1-007	D-Pan-H1N1-008		D-Pan-H1N1-007
		20~64歳 N=100	18~60歳 N=62	18~60歳 N=120	>60歳 N=120	18~60歳 N=62 AS03無添加の抗原 15µgを投与した群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
疼痛	全て	98 (98.0)	56 (90.3)	105 (87.5)	78 (65.0)	23 (37.1)
	Grade 3	3 (3.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発赤	全て	7 (7.0)	1 (1.6)	1 (0.8)	9 (7.5)	0 (0.0)
	Grade 3	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫脹	全て	17 (17.0)	4 (6.5)	11 (9.2)	12 (10.0)	0 (0.0)
	Grade 3	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表5 国内臨床試験 (Q-Pan-H1N1-016) 及び海外臨床試験 (D-Pan-H1N1-007、D-Pan-H1N1-008) における1回目接種後7日間の全身の特定有害事象 (H1N1株)

有害事象	Grade	Q-Pan-H1N1-016	D-Pan-H1N1-007	D-Pan-H1N1-008		D-Pan-H1N1-007
		20~64歳 N=100	18~60歳 N=62	18~60歳 N=120	>60歳 N=120	18~60歳 N=62 AS03無添加の 抗原15µgを投 与した群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
疲労	全て	46 (46.0)	21 (33.9)	43 (35.8)	26 (21.7)	18 (29.0)
	Grade 3	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (1.6)
頭痛	全て	35 (35.0)	17 (27.4)	44 (36.7)	22 (18.3)	11 (17.7)
	Grade 3	1 (1.0)	1 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位 以外の関 節疼痛	全て	14 (14.0)	7 (11.3)	19 (15.8)	17 (14.2)	4 (6.5)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
筋肉痛	全て	44 (44.0)	21 (33.9)	29 (24.2)	25 (20.8)	7 (11.3)
	Grade 3	1 (1.0)	1 (1.6)	2 (1.7)	1 (0.8)	0 (0.0)
戦慄	全て	19 (19.0)	5 (8.1)	23 (19.2)	7 (5.8)	4 (6.5)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
発汗増加	全て	7 (7.0)	6 (9.7)	19 (15.8)	6 (5.0)	6 (9.7)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	全て	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.7)	0 (0.0)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表6 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）の各回接種後7日間の有害事象

局所の有害事象	接種回	20～59歳	
		n	(%)
15μg 皮下注 (N=100)			
疼痛	1回目	36	(36.0)
	2回目	36	(36.0)
発赤	1回目	38	(38.0)
	2回目	37	(37.0)
腫脹	1回目	18	(18.0)
	2回目	22	(22.0)
熱感	1回目	23	(23.0)
	2回目	15	(15.0)
かゆみ	1回目	21	(21.0)
	2回目	24	(24.0)

全身の有害事象	接種用量	20～59歳	
		n	(%)
15μg 皮下注 (N=100)			
倦怠感	1回目	20	(20.0)
	2回目	12	(12.0)
頭痛	1回目	12	(12.0)
	2回目	12	(12.0)
発熱	1回目	1	(1.0)
	2回目	2	(2.0)
体調変化	1回目	27	(27.0)
	2回目	23	(23.0)
鼻水	1回目	11	(11.0)
	2回目	7	(7.0)

局所の有害事象	接種回	20～59歳	
		n	(%)
30μg 筋注 (N=100, 2回目 N=99)			
疼痛	1回目	30	(30.0)
	2回目	29	(29.3)
発赤	1回目	6	(6.0)
	2回目	3	(3.0)
腫脹	1回目	3	(3.0)
	2回目	2	(2.0)
熱感	1回目	8	(8.0)
	2回目	6	(6.1)
かゆみ	1回目	7	(7.0)
	2回目	3	(3.0)

全身の有害事象	接種用量	20～59歳	
		n	(%)
30μg 筋注 (1回目 N=100, 2回目 N=99)			
倦怠感	1回目	20	(20.0)
	2回目	11	(11.1)
頭痛	1回目	18	(18.0)
	2回目	12	(12.1)
発熱	1回目	4	(4.0)
	2回目	4	(4.0)
体調変化	1回目	28	(28.0)
	2回目	23	(23.2)
鼻水	1回目	9	(9.0)
	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（2回目接種後のデータは専門協議後に発表されたもの）

国内で実施された Q-Pan-011 試験及び Q-Pan-H1N1-016 試験（Q-Pan-H1N1-016 試験は 1 回目接種 7 日後までの報告）において重篤な有害事象は認められておらず、海外臨床試験においては重篤な有害事象は認められているものの、因果関係は否定されている。特定外有害事象については、現時点で確認できた範囲では、特に問題とすべき有害事象の発生は認められていない。

③ 海外における使用実績について

2009年11月10日現在、D-Pan（H1N1）の海外における製造販売後の使用実績（2009年11月8日までに約3150万ドーズ）において、7例の死亡例が報告されている。また、D-Pan（H1N1）接種との因果関係が否定できない重篤な有害事象として、ギランバレー症候群 1 例、感覚障害・上肢痛・しびれ感 1 例、アナフィラキシー反応又は過敏症（アレルギー反応）4 例が報告されている。

機構は、①～③の情報に基づき、製造販売後に可及的速やかに安全性の情報を収集し、医療関係者及び接種者に速やかに情報提供することを前提に、18歳以上の者について Q-Pan

(H1N1) の国内での使用を可能とすることとして差し支えないとする考えについて、専門委員に意見を求めた。専門委員からは以下の意見が出された。

- アジュバントは、免疫に用いる抗原に暴露されたことがない集団の初期免疫に効果を発揮し、追加免疫には効果がないか、非常に低い。アジュバント自体はワクチン開発においては重要なものであり、その使用を否定するものではない。しかし、高病原性鳥インフルエンザ (H5N1) と異なり、新型インフルエンザ (A/H1N1) については、季節性インフルエンザに暴露されたことのある者に対しては、アジュバント無添加の抗原であっても 1 回の接種で十分な免疫原性を示すという知見が得られていることを考慮すると、Q-Pan (H1N1) の接種対象を高校生以上の健康な者とするのであれば²⁰、作用機序から考えてアジュバントを添加する必然性は低い。
- 国産の A 型インフルエンザワクチン (H1N1 株) に比べ Q-Pan (H1N1) は副反応が多いこと、凝集の存在が免疫原性及び安全性に及ぼす影響が明確でないこと、Q-Pan (H1N1) 接種開始時点における新型インフルエンザ (A/H1N1) 罹患によるリスク及びワクチン接種のベネフィットに鑑み、現時点で Q-Pan (H1N1) を接種する必要性は疑問である。アジュバント無添加の製品を使用する方が良いと考えられる。
- Q-Pan (H1N1) 以外に、新型インフルエンザワクチンが入手できないという状況においては、新型インフルエンザ対策の選択肢の一つとして Q-Pan (H1N1) を使用できるようにしておくことは意義があるかもしれない。なお、Q-Pan (H1N1) の接種開始に当たっては、新型インフルエンザ (A/H1N1) の流行状況や病原性の変化、Q-Pan (H1N1) 接種による副反応等、接種開始時におけるリスク・ベネフィットを勘案する必要がある。
- Q-Pan (H1N1) はアジュバントが添加されていない国産ワクチンよりも副反応の発現率が高いと考えられることについて、接種前に被接種者に情報提供することが必要である。
- Q-Pan (H1N1) は筋注であるが、国内ではワクチンは専ら皮下注射されているため、誤って Q-Pan (H1N1) が皮下注射され、局所反応が強く生じる危険性がある。
- 海外の製造販売後に報告された死亡例等については、現時点で Q-Pan (H1N1) の接種を不可とする必要のあるものではない。

なお、専門協議後に、Q-Pan (H1N1) の接種が唯一開始されているカナダにおいて、1 例の死亡例 (アナフィラキシー反応) が報告され、因果関係は否定できないとされている。アナフィラキシーに関し、2009 年 11 月 17 日までの治験薬に係る副作用・感染症症例報告のうち、カナダからの報告にアナフィラキシー反応又は過敏症 (アレルギー反応) が多く考えられることについて、凝集との関連も含め申請者に情報を求めているところである。本件については、Q-Pan (H1N1) が販売されているカナダの規制当局より、特定の 1 ロッ

²⁰ 新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチンの標準的な接種スケジュール (10 月 20 日現在版) より

トでアナフィラキシーの発現率が多かったことが指摘され、当該ロットの接種を中止する措置が取られていることが2009年11月22日に報告されている。なお、カナダ国内の本剤出荷数は、11月22日時点で10,958,000ドーズである (<http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerter/h1n1/vacc/vacc-archive/dist20091122-eng.php>)。

2) 妊婦に対する安全性について

① 生殖発生毒性試験成績について

生殖発生毒性試験において、AS03のみが投与された48匹中7匹のマウスから生まれた13匹の児に立ち直り反射の獲得遅延が生後21日以前に観察された。この遅延現象については、抗原とAS03を混合した製剤のD-Pan (H5N1) 投与群の児では観察されなかったこと、生理食塩水投与群48匹中2匹から生まれた児でも立ち直り反射の獲得遅延が生後21日以前には観察されたこと、AS03のみが投与された群では正向反射、驚愕反射及び瞳孔反射には異常はみられなかったことから、毒性学的重要性は低いとされている。この申請者の考えは特段問題ないとする事について、専門委員から支持された。なお、立ち直り反射の獲得が遅延した児を有する母体の児の平均体重は、群の平均児体重を下回る傾向がみられ、児の成長遅延が立ち直り反射獲得遅延の原因となった可能性があるとの意見が出された。

② 妊婦への接種について

生殖発生毒性試験成績に特段の問題はないとされたものの、妊婦へのQ-Pan (H1N1) の接種については、国産ワクチンが使用可能な状況であること、Q-Pan (H1N1) の妊婦への使用経験は限られていること、表7に示す国外での妊婦への接種の対応を踏まえ、現時点でQ-Pan (H1N1) 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7 妊婦への接種に関する海外当局の対応状況 (仮訳)

国名	日本	EU	カナダ	WHO
対応	妊婦には国産ワクチンを使用 (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)	接種が必要と考えられたときには公的な推奨を踏まえ、接種を考慮する授乳中の女性への接種をしてもよい (Pandemrix の Product information)	アジュバント無添加のワクチンを接種する。感染率が高いか増加している地域において、アジュバント無添加ワクチンの入手ができない場合は、妊娠20週以降の妊婦に対してもアジュバント添加ワクチンを接種すべきである (Recommendations for the USE of the H1N1 Flu Vaccine) (Guidance Document on the Use of Pandemic Influenza A(H1N1)2009 Inactivated Vaccine)	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いならば、アジュバント無添加/添加又は生ワクチン*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)

2009年11月10日現在の情報

※日本では、生ワクチンは承認されていない。

(4) 用法・用量について²¹

²¹ (4) 用法・用量について、(5) 製造販売後調査等について、(6) 情報提供については、特例承認が検討されているこ

本申請は、特例承認が検討されていることに鑑み、承認の可否とは別に、実際に使用される場合を想定して、用法・用量に関する検討を行った。

1) 接種対象年齢及び接種回数について

カナダでの Q-Pan (H1N1) の用法・用量及び欧州での D-Pan (H1N1) の用法・用量は表 8 のとおりである。17 歳以下の小児において、現時点で提出されている臨床試験成績は、D-Pan (H5N1) を用いた 3 歳～9 歳 (HSN1-009、HSN1-022/023) でのデータのみである。機構は、承認時においては、Q-Pan (H1N1) の臨床試験成績が得られている 18 歳以上のみを接種対象とすることとし、試験結果が報告された時点で 17 歳以下の用法の可否を検討することが適切とする考え方について、専門委員に意見を求めた。

表 8 EU 及びカナダにおける承認用法・用量

年齢層	用法・用量		H1N1 株を使った臨床試験成績の有無
	EU (D-Pan (H1N1) ※1)	カナダ (Q-Pan (H1N1))	
6ヶ月未満	推奨しない	推奨しない	<ul style="list-style-type: none"> D-Pan H1N1-009 試験結果に基づき、2-5 ヶ月を対象に試験実施予定
6-35ヶ月	ワクチン接種が必要と考えられるのであれば、3-9 歳に準じた用量が考えられる	3-9 歳に準じた用量が考えられる	<ul style="list-style-type: none"> D-Pan H1N1-009 実施中 (6-35 ヶ月、0.5mL 又は 0.25mL 接種) Q-Pan H1N1-029 実施中 (国内) (6 ヶ月-9 歳、0.25mL 接種) Q-Pan H1N1-003 実施中 (6 ヶ月-8 歳、0.5mL 又は 0.25mL 接種)
3-9 歳	ワクチン接種が必要な場合、現在得られているデータでは、0.25mL ※2 を 3 週間以上の間隔で 2 回接種で十分かもしれない	0.25mL を 3 週間以上の間隔 2 回接種で十分と考えられる	<ul style="list-style-type: none"> D-Pan H1N1-010 実施中 (3-17 歳、0.5mL 接種) D-Pan H1N1-023 実施中 (3-17 歳、0.25mL 接種) Q-Pan H1N1-029 実施中 (国内) Q-Pan H1N1-003 実施中
10-17 歳	ワクチン接種が必要な場合、成人に準じた用量が考えられる。用量の選択にあたり、3-9 歳及び成人データを考慮すべき	成人に準じた用量が考えられる	<ul style="list-style-type: none"> D-Pan H1N1-010 実施中 D-Pan H1N1-023 実施中 Q-Pan H1N1-029 実施中 (国内) (10-17 歳、0.5mL 接種)
18-60 歳 ※3	0.5mL ※2 2 回接種 (望ましくは 2 回目接種)	0.5mL 1 回接種	<ul style="list-style-type: none"> D-Pan H1N1-007 実施中 D-Pan H1N1-008 実施中 (18 歳以上、0.5mL 接種) Q-Pan H1N1-016 実施中 (国内) (20-64 歳、0.5mL) Q-Pan H1N1-001 実施中 (18 歳以上、0.5mL 又は 0.25mL 接種) D-Pan H1N1-017 (18-60 歳、0.5mL 接種)
>60 歳	0.5mL 2 回接種	0.5mL 1 回接種が考えられる	<ul style="list-style-type: none"> D-Pan H1N1-008 Q-Pan H1N1-001 実施中

※1 現時点で、欧州では D-Pan (H1N1) (商品名: Pandemrix) のみが承認されている。

※2 0.5mL には抗原量として 3.8 µg、0.25mL には 1.9 µg が含有される

※3 D-Pan H1N1-021 も実施されているが、抗原量が 5.25 µg と多い

また、表 8 のとおり、EU とカナダで成人及び高齢者に対する用法・用量が異なっているが、現時点で、D-Pan (H1N1) を用いた海外臨床試験では、1 回目接種後のデータ (「(2) 有効性について 表 2」参照) が得られており、国内でも同様の結果が得られると推測され

ると鑑み、承認の可否とは別に、実際に使用されることを想定した場合の対応を専門協議で検討したものである。