

平成22年1月15日
大手町ファーストスクエアカンファレンス
イーストタワー2階「Room B+C」
午前10時から

薬事・食品衛生審議会
薬事分科会
議事次第

1. 開会

2. 審議事項

議題1 医薬品アレパンリックス（H1N1）筋注の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

議題2 医薬品乳濁細胞培養A型インフルエンザHAワクチンH1N1「ノバルティス」筋注用の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

3. 閉会

審議結果報告書

平成 21 年 12 月 26 日
医薬食品局審査管理課

[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] 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

[審 議 結 果]

「新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン接種の基本方針」(平成 21 年 10 月 1 日 (平成 21 年 12 月 15 日改定) 新型インフルエンザ対策本部決定)において、「今後の感染の拡大やウイルスの変異等の可能性を踏まえると、上記の優先的に接種する者以外における重症例の発生があり得るため、健康危機管理の観点から、国内産に加えて、海外企業から緊急に輸入することを決定し、ワクチンを確保する」こととされており、本品目は、その対象となるワクチンとして、承認申請があったものである。

本品目については、平成 21 年 12 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、薬事法第十四条の三の規定による特例承認の可否について審議された結果、下記の個別の論点に対する意見の内容について、適切に対応がなされ、承認条件が付されることを前提として、健康危機管理上の観点から承認して差し支えないものとされた。また、本品目の特例承認の可否については、社会的関心が極めて高いことから、主要資料を公表し、一般からの意見を収集し、これを添えて分科会における審議の参考とすることとされた。以上を踏まえて、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に上程するとされた。

なお、本剤の審議における主な論点とそれに対する同部会の意見は下記の通りである。

記

1 用法・用量の設定

6 ヶ月以上 10 歳未満の小児

抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その 0.25mL を 1 回、筋肉内に注射する。

成人及び 10 歳以上の小児

抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その 0.5mL を 1 回、筋肉内に注射する。

2 承認条件

本品目を特例承認する場合については、以下のような承認条件を付すことが適当である。

- 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るものであり、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、本剤被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安全性及び免疫原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安全性・有効性の情報及び更なる安全性・有効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。
- ⑤ 抗原バイアルで認められる凝集について、凝集との関連が疑われる安全性についての知見が新たに得られた場合は、可及的速やかに報告すること。
- ⑥ 本剤は国の接種事業のために特例承認されるものであることから、本剤の製造販売は国による買い上げ分に限定されること。

3 主な論点とそれに対する意見

(1) 安全性及び有効性について

本品目については、臨床試験結果によれば、国際的に使用されているインフルエンザワクチンの有効性の評価基準を満たす免疫原性が得られており、また、現時点では承認の可否にかかわる懸念される副反応の発生は認められていないが、副反応については情報収集に努めるべきである。

(2) 抗原製剤バイアル内の凝集物について

凝集物については、凝集物を管理するための規格設定の検討を要望する。また、現時点で安全性及び有効性への影響を及ぼす関連性は示されておらず、引き続き情報収集を行うとともに、添付文書等で適切に情報提供を行うこととすべきである。

(3) アナフィラキシーについて

2009年10月から本品目の接種が開始されたカナダにおいて、特定のロットでアナフィラキシーが高い頻度で確認されている。カナダ政府は、特定のロットの問題としているが、その原因究明は継続している。

・カナダ政府による調査結果や、本製剤のカナダでの使用実績や副反応等の情報を収集・評価するとともに、わが国においても、市販後の副反応情報を収集評価し、万一問題がみられた場合は、問題がみられたロットの使用を控えるなど適切な措置を講じることとすべきである。

(4) 異常毒性否定試験について

国立感染症研究所で実施された異常毒性否定試験の用量検討において、モルモット及びマウスで急性毒性（肝障害、出血を伴う循環不全、胸水貯留を伴う炎症反応）が発現したことが報告されているが、高用量の腹腔内投与における結果であり、臨床試験成績、EU（同じアジュバントを使用した鶏卵培養のH1N1ワクチンを使用）での使用実績、カナダでの使用実績等を踏まえ、承認にかかわる問題ではないと考えられる。なお、これらの情報や接種にあたっての留意点などをわかりやすくまとめ、医療関係者に対して情報提供すべきである。

(5) 情報提供及び接種対象者について

本品目は、既に承認されている国産のA型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）とは異なり、新しいアジュバントを含有しており、その性質によって、局所や全身の副反応が高い頻度でみられ、中には重度の副反応もみられること、筋肉注射により接種することから、その副反応や接種方法等の情報について、医療関係者や接種を受ける者に分かりやすく情報提供すべきである。また、妊婦への接種は推奨しない。基礎疾患を有する者及び小児への接種にあたっては、その妥当性を医師が慎重に判断すべきと考える。

特例承認に係る報告書

平成 21 年 11 月 25 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品について、医薬品医療機器総合機構で作成した資料の概要及び専門協議の結果は、以下のとおりである。

記

[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)
[剤形・含量]	本剤と免疫補助剤を含有する添付の溶解液を混合するとき、1 回接種分 0.5mL 中に不活化スプリット A 型インフルエンザウイルス (A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)) を 3.75 μ g (HA 含量) を含有する乳濁性注射剤
[申請区分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[特記事項]	薬事法第十四条の三の規定による特例承認の検討対象 本申請は、平成 21 年 10 月 21 日にカナダで承認され、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。
[審査担当部]	生物系審査第二部

特例承認に係る報告 (1)

平成 21 年 11 月 2 日

I. 申請品目

[販売名]	アレパンリックス (H1N1) 筋注
[一般名]	不活化スプリット A 型インフルエンザウイルス (A/California/7/2009 (H1N1))
[申請者]	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)
[剤型・含量]	本剤と免疫補助剤を含有する添付の溶解液を混合するとき、1 回接種分 0.5mL 中に不活化スプリット A 型インフルエンザウイルス (A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)) を 3.75 μ g (HA 含量) 含有する乳濁性注射剤
[申請時効能・効果]	新型インフルエンザ (H1N1) の予防
[申請時用法・用量]	通常、0.5mL を少なくとも 3 週間の間隔において、筋肉内に 2 回注射する
[特記事項]	薬事法第十四条の三の規定による特例承認の検討対象

II. 提出された資料の概略

本申請において、申請者から提出された資料の概略は、下記のとおり。なお、本申請は、薬事法第 14 条の 3 に基づく申請として扱った。

1. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

インフルエンザは、オルソミクソウイルス科に属するインフルエンザウイルスの感染によって起こる急性呼吸器疾患である。インフルエンザウイルスは、血清型により、A、B 及び C 型に分類される。このうち A 型インフルエンザウイルスは、ウイルス表面に存在する赤血球凝集素 (ヘムアグルチニン Hemagglutinin: HA) とノイラミニダーゼ (Neuraminidase: NA) の抗原性の違いにより亜型 (HI から HI6 及び NI から N9) に分類される。例年、ヒト社会で流行を繰り返している A 型ウイルスは H1N1 型と H3N2 型であるが、同じ亜型の中でも抗原連続変異 (抗原ドリフト) による抗原性の変化により、ヒトが有するインフルエンザ特異的抗体によって完全に中和できず、流行を繰り返すとされている。

2009 年 4 月、WHO はメキシコにおけるブタ由来新型インフルエンザ (以下、新型インフルエンザ (A/H1N1)) の発生を発表した。その後の発生状況に鑑み警戒水準の引き上げが

行われ、2009年6月11日には世界的大流行を意味するフェーズ6が宣言された。国内においては、H5N1型高病原性鳥インフルエンザを念頭に「新型インフルエンザ対策行動計画」（以下「行動計画」という。2009年2月改訂）が取りまとめられており、2009年5月16日には国内の発生段階は第二段階（国内発生早期）とされたが、新型インフルエンザ（A/H1N1）は季節性インフルエンザと症状等類似する点が多いことに鑑み、行動計画をそのまま適用するのではなく、「基本的対処方針」（平成21年5月22日発出、平成21年10月1日改定）（<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/dl/infu091002-07.pdf>）により柔軟な対応を行っていくこととされている。

インフルエンザの重症化防止等にはワクチン接種が有効と考えられており、新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチン接種の基本方針（平成21年10月1日発出）

（<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/dl/infu091002-11.pdf>）において優先接種対象者が定められ、該当する者は計約5400万人と想定されている。また、優先接種対象者への接種事業の状況等を踏まえ、それ以外の者にも対応することとされている。今後の感染の拡大やウイルスの変異等の可能性を踏まえると、優先的に接種する者以外における重症例の発生があり得るため、健康危機管理の観点から、国内産ワクチンに加えて、海外企業から緊急に輸入することを決定し、ワクチンを確保することが政府の基本方針として示された。今般、欧州医薬品庁（EMA）においてArepanrixTMH1N1が「新型インフルエンザ（H1N1）の予防」を効能として承認される見込みとして、グラクソ・スミスクライン社より、本邦への製造販売承認申請がなされた。なお、本剤はEMAにおいてパンデミックワクチンとして申請¹されており、現在実施中の臨床試験成績を随時提出することとされている。欧州以外の国では、カナダにおいても2009年10月21日付けで承認され

（http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/phase1-decision/drug-med/nd_ad_2009_arepanrix_h1n1_132070-eng.php）、承認後に臨床試験成績等を順次提出することとされている。国内においては2009年10月より、健康成人を対象とした臨床試験が実施されており、■月からは小児を対象とした臨床試験が実施される予定である。なお、同じ製造方法でH5N1株から製造した製剤を用いた国内臨床試験は終了している。

本申請は薬事法第十四条の三に基づいた申請を想定しているため、EMAに提出された申請データパッケージが国内申請資料として提出された。申請資料に示された各試験においては、表1のとおり、申請された製剤（カナダ ケベックの工場において A/California/7/2009（H1N1）v-like strain（X-179A）を用いて製造）と原薬の製造方法及び規格の異なる製剤が使用されている。

また、申請資料に示された試験では、製造方法は同じであるが、国内で販売される製剤とは異なるウイルス株（H5N1株）を用いて製造された製剤が使用されている。以下においては、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製剤を「Q-Pan（H1N1）」、H5N1株を用いて製造された製剤を「Q-Pan（H5N1）」、ドイツ ドレスデン

¹ Commission Regulation(EC) 1085/2003 Article 8に基づく措置。

の工場で H1N1 株、H5N1 株を用いて製造された製剤をそれぞれ「D-Pan (H1N1)」、「D-Pan (H5N1)」と表記する。なお、この報告書でいう製剤とは、添付溶解液 (AS03 アジュバント (以下、AS03)) と Q-Pan 抗原又は D-Pan 抗原を混合したものである。AS03 は、Q-Pan (H1N1)、Q-Pan (H5N1)、D-Pan (H1N1)、D-Pan (H5N1) のいずれの製剤においても同じものである。

表 1 申請データパッケージに含まれる製剤の主な違い

製造場所	カナダ ケベック (Q-Pan)	ドイツ ドレスデン (D-Pan)
製造工程の相違点	<p>一価全粒子バルク</p> <p>↓</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ウイルス不活化 (紫外線照射、ホルムアルデヒド処理) ・精製 (シヨ糖密度勾配遠心) <p>不活化全粒子インフルエンザウイルス</p> <p>↓</p> <ul style="list-style-type: none"> ・スプリット工程 (デオキシコール酸ナトリウム処理) ・均質化 (ホモジナイゼーション) <p>原薬</p>	<p>一価全粒子バルク</p> <p>↓</p> <ul style="list-style-type: none"> ・精製 (シヨ糖密度勾配遠心) <p>精製全粒子抗原中間体</p> <p>↓</p> <ul style="list-style-type: none"> ・スプリット工程 (デオキシコール酸ナトリウム処理) <p>精製スプリット抗原中間体</p> <p>↓</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ウイルス不活化 (デオキシコール酸ナトリウム処理、ホルムアルデヒド処理) <p>原薬</p>
Q-Pan と比較した D-Pan 製造の特徴	原薬製造工程使用成分	ホルムアルデヒド処理の間及びスプリット工程後のチメロサル添加がない。 [] が使用されている。
	規格及び試験方法	原薬 []、[]、[]、[] の規格なし 最終バルク及び小分け製品 ・ [] の規格なし ・ [] 等の規格値が異なる ・ []、[] 及び [] の規格あり
	添加剤	Q-Pan に使用されていない Tween-80、TritonX-100、塩化マグネシウムを使用

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

Q-Pan (H1N1) は、インフルエンザウイルス A/H1N1 株 : A/California/7/2009 (H1N1) v-like strain (X-179A) から精製したウイルス粒子を不活化、スプリットした Q-Pan (H1N1) 抗原を有効成分とするワクチンで、スクワレン、トコフェロール及びポリソルベート 80 からなる水中油滴乳濁性アジュバント (免疫補助剤) の AS03 が使用時に混合され、1 回接種量 0.5mL あたり、インフルエンザ HA 抗原量として 3.75µg 含有する。

Q-Pan (H1N1) 原薬の製造方法は、A/Indonesia/05/2005/PR8-IBCDC-RG2 (H5N1) 株 (以下、A/Indonesia/5/2005 株) をシードとする Q-Pan (H5N1) (国内及び海外開発中) と同一であり、米国及びカナダで承認されている季節性インフルエンザワクチン FluLaval/Fluviral²

² FluLaval/Fluviral はグラクソ・スミスクラインバイオロジカル社の 3 価の季節性不活化スプリットインフルエンザワクチン。抗原量として 45µg HA/dose を含み、AS03 は含まない。FluLaval は米国、Fluviral はカナダにおける販売名であり、両者は同一である

の製造方法に準拠している。原薬に関して、Q-Pan (H1N1) 原薬及びQ-Pan (H5N1) 原薬の製造成績が提出され、両原薬がFluLaval/Fluviralと同様に製造可能であることが示されている。なお、Q-Pan (H1N1) 原液の安定性を含め、製造時の成績の一部には、Q-Pan (H5N1) 原薬やFluLaval/Fluviral原薬の成績が提出された。製剤についても、Q-Pan (H1N1) 及びQ-Pan (H5N1) 両方の成績が提出されている。

(1) 原薬

1) 製造方法

① シードの調製及び管理

世界保健機構 (WHO) のガイダンス (<http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/H1N1Vaccinevirusrecommendation26May2009.pdf>) により A/California/7/2009 (H1N1) v-like virus がワクチン株とされ、製造に使用されるA/California/7/2009 (H1N1) v-like strain (X-179A) (以下、A/California/7/2009 株) が選択された。A/California/7/2009 株は、ニューヨーク医療センター (NYMC) で古典的遺伝子再集合法により作製された、A/California/7/2009 (H1N1) vのHA、NA及びPB1 遺伝子並びにそれ以外の遺伝子は [] の遺伝子を含むリアソータントウイルスである。米国疾病予防管理センター (CDC) より入手されたA/California/7/2009 株を、申請者により SPF 発育鶏卵で [] 代継代されたものが [] 次継代シードバンク (FPSB) とされ、適切な増殖性を得るようさらに [] 代継代したものがワーキングシードバンク (WSB) とされた。両シードについて、表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 FPSB 及び WSB の特性解析試験及び管理試験

試験項目	規格	試験の対象
[]	[]	FPSB / WSB
HA 確認試験 (一元放射免疫拡散試験)	[]	FPSB / WSB
[] ^{※1)}	[]	FPSB / WSB
バイオバーデン	[]	FPSB / WSB
HA 特性解析 ([] : [])	FPSB : [] WSB : []	FPSB / WSB
ノイラミニダーゼ確認試験 (酵素阻害法)	[]	WSB
マイコプラズマ否定試験 (PCR 法)	検出されない	WSB
マイコプラズマ否定試験 ^{※2)} (寒天培地による分離及び Vero 細胞培養)	いずれも陰性	WSB
無菌試験 (直接法)	発育を認めない	WSB

^{※1)} []、^{※2)} マイコプラズマ (PCR 法) 陽性の場合に実施

新たに WSB を調製した場合には、表 2 の規格に適合すること及び当該 WSB から製造した初めの 3 ロットの単価バルク (原薬) が規格に適合することが確認された上で、製造に使用される。

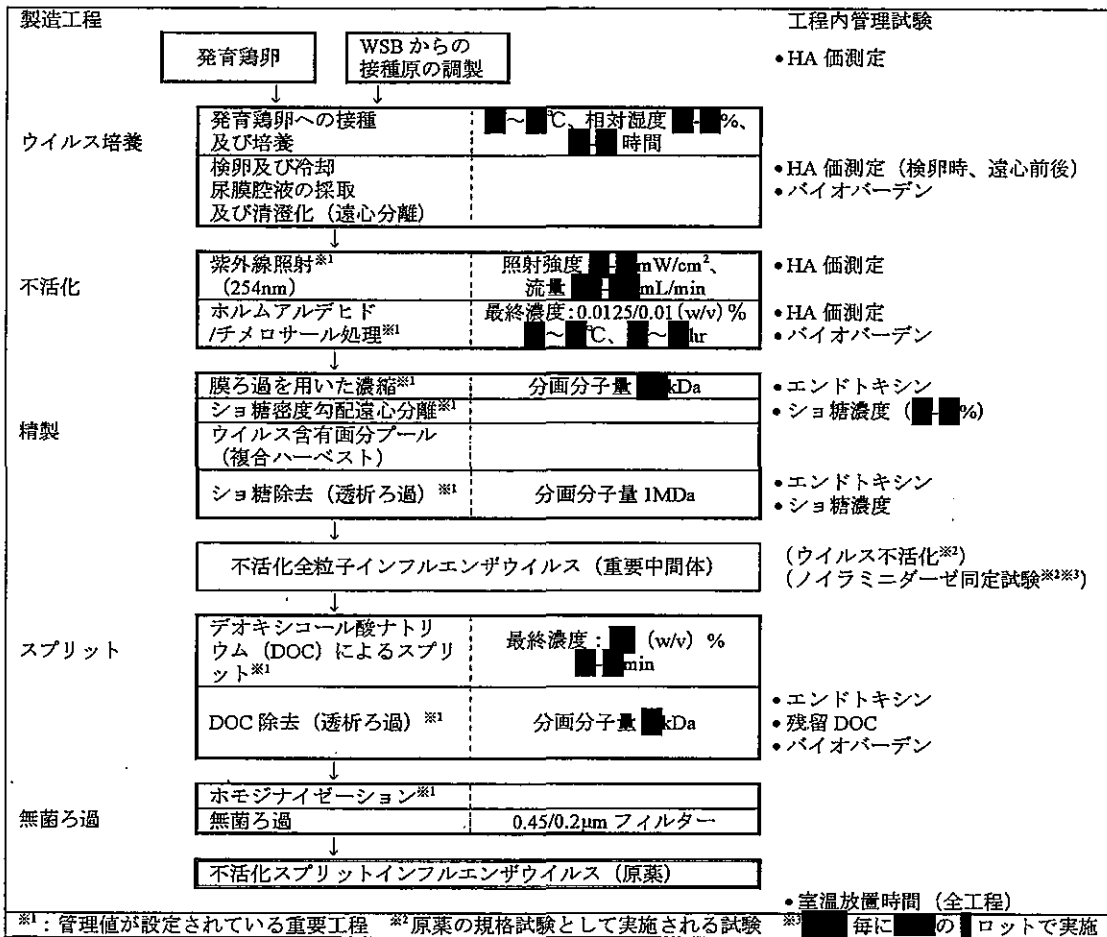
シードは -70℃以下で凍結保存され、製造より 24 ヶ月後までは 6 ヶ月毎、それ以降は 1 年毎に、FPSB 及び WSB では [] ([]) が実施される。また、FPSB には 3 年目と 5 年目にバイオバーデン、WSB には 2 年目と 5 年目に無菌試験が実施される。Q-Pan (H1N1) のシードバンクの安定性試験は実施中だが、現時点ではまだ成績が得られていな

い。Q-Pan (H5N1) のFPSB 及びWSB では、24ヶ月までウイルス含量の変化は認められていない。

② 製造方法

Q-Pan (H1N1) 原薬及び Q-Pan (H5N1) 原薬は、FluLaval/Fluviral 原薬と同一の方法で製造、管理されており、その概略は以下の図1に示すとおりである。

図1 原薬の製造方法の概略



2) プロセスバリデーション/評価

①重要工程、重要中間体

図1のフローにて※1を付した重要工程について、FluLaval/Fluviral 原薬製造時のプロセスバリデーションに基づき工程の管理値が設定された。Q-Pan (H1N1) については、2009年の3ロットの実製造(約 ~ 個の発育鶏卵の培養)における各工程パラメータ、工程内管理試験及び規格試験の成績に基づき、原薬の製造及び品質の恒常性が確認されている。また、Q-Pan (H1N1) 原薬製造において、紫外線照射及びホルムアルデヒド/チメロサル

処理による不活化工程並びにデオキシコール酸ナトリウム (DOC) による断片化 (スプリット) 工程の2つの工程によるウイルス感染価の減少は、少なくとも $\blacksquare \log_{10}$ と、季節性インフルエンザワクチン株の $\blacksquare \log_{10} \sim \blacksquare \log_{10}$ の範囲内であり、H5N1 (A/Indonesia/5/2005 株) の $\blacksquare \log_{10} \sim \blacksquare \log_{10}$ より高かった。また、3ロットについて $\blacksquare\%$ 以上のウイルス粒子のDOCによる断片化が確認され、その効率はA/Indonesia/5/2005及び季節性インフルエンザワクチン株と同程度であった。

限外ろ過工程においては、FluLaval/Fluviral 原薬製造時のショ糖及びDOC、エンドトキシン、バイオバーデン等不純物の除去効率の評価が実施されている。

②製造工程開発の経緯 (同等性/同質性)

Q-Pan (H5N1) の開発中に、WSB、ウイルス培養から不活化までの工程の製造施設及び製造スケールが変更されたが、工程内管理試験、中間体及び原薬の規格、各工程のバイオバーデン並びに安定性試験等により同等性/同質性が確認され、また、各製法で製造されたQ-Pan (H5N1) 製剤について、免疫原性成績はCPMP (Committee for proprietary medicinal products) の3つの基準 (CPMP/BWP/214/96) に適合することが確認されている。

Q-Pan (H1N1) 原薬の製造にあたり、精製、スプリット、無菌ろ過の各工程のスケールがQ-Pan (H5N1) 原薬の製造時の4倍にスケールアップされたが、3ロットのQ-Pan (H1N1) 原薬について、工程パラメータ、工程内管理試験、規格試験成績では、スケールアップによる品質への影響は認められなかった。

③外来性感染物質の安全性評価

外来性感染物質の不活化は、紫外線照射、ホルムアルデヒド/チメロサル処理及びDOC処理の3つの工程で検討された。各工程のクリアランス能は、2種のウイルス及び4種のマイコプラズマを用い、FluLaval/Fluviral 原薬の各工程において検討された (表3)。

表3 製造工程における外来性感染物質のクリアランス指数 (\log_{10})

工程	ウイルス		マイコプラズマ			
	XMuLV ^b	Adenovirus 2	<i>M. gallisepticum</i>	<i>M. pneumoniae</i>	<i>M. synoviae</i>	<i>M. orale</i>
UV 照射	$\geq \blacksquare \pm \blacksquare$	$\geq \blacksquare \pm \blacksquare$	$\geq \blacksquare \pm \blacksquare$	$\geq \blacksquare \pm \blacksquare$	$\geq \blacksquare \pm \blacksquare$	$\geq \blacksquare \pm \blacksquare$
ホルムアルデヒド処理	$\geq \blacksquare \pm \blacksquare$	$\geq \blacksquare \pm \blacksquare$	$\geq \blacksquare \pm \blacksquare$	$\geq \blacksquare \pm \blacksquare$	$\geq \blacksquare \pm \blacksquare$	$\geq \blacksquare \pm \blacksquare$
DOC 処理	$\geq \blacksquare \pm \blacksquare$	$\geq \blacksquare \pm \blacksquare$	$\geq \blacksquare \pm \blacksquare$	$\geq \blacksquare \pm \blacksquare$	$\geq \blacksquare \pm \blacksquare$	$\geq \blacksquare \pm \blacksquare$
合計 ^a	$\geq 10.69 \pm 0.75$	4.98 ± 0.52	$\geq 13.16 \pm 0.47$	$\geq 9.83 \pm 0.11$	$\geq 9.86 \pm 0.30$	$\geq 14.61 \pm 0.51$

a: クリアランス指数が1未満の場合は合計には含めていない

b: XMuLV = Xenotropic murine leukemia virus

各工程は、UV 照射: $\blacksquare \text{mW/cm}^2$ 、ホルムアルデヒド処理: \blacksquare 時間、DOC 処理: \blacksquare 分の条件の下で検討され、アデノウイルス2では \blacksquare 工程、それ以外の外来性感染物質では \blacksquare 以上の工程で不活化が確認された。以上より、上記の3工程によって、原薬の製造工程は

ウイルス性及び非ウイルス性外来性感染物質に対して十分な不活化能力を有するとされている。

3) 生物由来原料

原薬の製造には、A/California/7/2009 株の他、生物由来原料として発育鶏卵及びDOCが使用されている。

①発育鶏卵の管理

i) シード製造用発育鶏卵

シードバンクの調製には、Recommendations for the production and control of influenza vaccine (inactivated) (WHO Technical Report Series, No.927, 2005, Annex3) に規定されている病原体及びトリ貧血ウイルス (CAV) を含む 31 種類の病原体が陰性の鶏に由来する SPF 発育鶏卵が使用されている。鶏卵の受け入れ時には、外観、バイオバーデン (表面、内部)、生存率及び鶏胚齢について試験が実施される。

ii) 原薬製造に用いる発育鶏卵

孵化施設で培養した 10~12 日齢の発育鶏卵が用いられる。発育鶏卵の親鶏の衛生状態や健康状態について、産卵施設における鶏舎の水質管理、親鶏の産卵数と生存率のモニター、ワクチン接種及び D 群 *Salmonella enteritidis* の検査等が実施されている。

②その他の生物由来原料

スプリット工程で使用されるDOCは、米国農業庁 (USDA) が認めるBSE非発生国由来のウシ又はヒツジの胆汁から製造される。このDOCは、現在の欧州のTSEガイダンスに準拠しており、欧州医薬品品質理事会 (EDQM) 発行の適合証明書Certificate of Suitabilityが取得されている。DOC出荷時の試験として、供給業者により物理化学的性質及び含量、動物の原産国が確認されている。

(機構注) 本邦の生物由来原料基準への適合について、DOCは、半合成及び高度精製がされた原料又は材料であって、細菌及び真菌等の混入という観点からは過酷な精製工程を経ており、これらによる感染リスクが否定されていることが科学的に公知なものとして、動物由来原料基準は適用されない。他方、反芻動物由来原料基準は適用され、基準において使用が認められていない原産国 (カナダ、チリ、エクアドル、メキシコ、南アフリカ、米国、ベネズエラ) が含まれているが、申請者はこれらについて適切に情報提供すると説明している。

4) 特性解析

Q-Pan (H5N1) 原薬及びQ-Pan (H1N1) 原薬について、表4に示す特性解析が実施され、FluLaval/Fluviral 原薬と同様の結果であった。なお、Q-Pan (H1N1) 原薬については、たん白組成の定性的評価の成績は提出されていない。

表4 原薬の特性解析

特性	試験方法	結果
たん白組成の定性的評価	SDS-PAGE (還元、非還元)	H5N1: HA は想定した分子量を示し、NP 及び MI は再現性よく HA と同時精製されていた
DOC によるスプリット状態	電子顕微鏡	H5N1: 98.9%以上のウイルス粒子が断片化されていた H1N1: 99.2%以上のウイルス粒子が断片化されていた
粒子径	動的光散乱法	H5N1: \pm nm H1N1: \pm nm

5) 不純物

原薬中に残留する不純物の管理方法について以下に示す。

表5 原薬の不純物

不純物	管理
鶏卵由来たん白質	卵アルブミン含量が製剤の最終バルクの規格試験により管理される。
インフルエンザウイルス由来たん白質	原薬及び最終バルクの規格試験によりロット毎に総たん白質量が管理される (鶏卵由来たん白質も含まれる)。
ホルムアルデヒド	透析工程で除去され、原薬及び最終バルクの規格により残留量が管理される。
ショ糖	透析工程において除去される。最終バルクの規格試験により残留量が管理される。
DOC	スプリットに使用された DOC の多くは透析工程において除去される。その後、ホモジナイズ工程で添加されるが、原薬の規格試験により残留量が管理される。

6) 規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、総たん白質 (ケルダール法)、HA 含量 (一元放射免疫拡散試験、以下 SRID)、NA 確認 (酵素阻害法)、断片化評価 (電子顕微鏡)、残留 DOC (高速液体クロマトグラフィー)、残留ホルムアルデヒド (紫外可視吸光度測定法)、無菌 (メンブランフィルター法)、エンドトキシン (カイネティック-比濁法)、ウイルス不活化 (発育鶏卵継代法) 及び性状の各試験が設定されている。なお、NA 確認は [] 時の [] の [] ロット、断片化評価はウイルス株変更時の [] の [] ロットについて実施される。また、NA 確認及びウイルス不活化の 2 試験には、中間体である不活化全粒子インフルエンザウイルスが用いられる。

7) 標準品又は標準物質

Q-Pan (H1N1) 原薬の標準品として、英国国立生物学的製剤研究所 (NIBSC) 及び米国食品医薬品局生物学的製剤評価研究センター (CBER/FDA) から供給された参照抗原 (精製全粒子ウイルス) 及び NIBSC から供給された参照抗血清 (ヒツジ抗 HA 抗体) が用いられる。

8) 安定性

原薬は [] L ポリエチレンバッグ中で 2~8℃で保管される。Q-Pan (H1N1) 原薬 3 ロットについて、性状、無菌、エンドトキシン及び HA 含量を評価項目とする 60 ヶ月の長期保存試験が計画されており、20 [] 年 [] 月に [] ヶ月までの結果が得られる予定である。Q-Pan (H5N1) 原薬については、長期保存試験 (2~8℃、24 ヶ月) 及び加速試験 ([] ~ [] °C、4 週間) の成績が提出され、特段の問題は見られていない。これらの成績及び FluLaval/Fluviral

原薬の安定性試験成績に基づき、Q-Pan (H1N1) 原薬の有効期間は、2～8℃で 〇 ヶ月とされている。

(2) 製剤

製剤 (Q-Pan (H1N1)) は、Q-Pan (H1N1) 抗原と AS03 を 1 : 1 (1 回接種分はそれぞれ 0.25mL) で混合した用時調製の乳濁性注射剤である。Q-Pan (H1N1) 抗原及び AS03 はそれぞれ別のバイアルに 10 回接種分が充てんされており、使用時に、AS03 を全量とり、Q-Pan (H1N1) 抗原バイアルに添加し混合する。なお、混合後の製剤 Q-Pan (H1N1) について特性解析及び安定性に関する評価が実施されている。

1) Q-Pan (H1N1) 抗原 (小分製品)

Q-Pan (H1N1) 抗原は、不活化スプリット A 型インフルエンザウイルス (A/California/7/2009 (H1N1)) を、1 回接種量の 0.25mL 中に HA 含量として 3.75 μ g (15 μ g/mL) 、保存剤としてチメロサル 5 μ g (20 μ g/mL) 、その他、等張化剤、緩衝剤及び溶剤を含む。

①製造方法

HA 含量が最終濃度 〇 μ g/mL 以上、チメロサルが最終濃度 20 μ g/mL になるように、Q-Pan (H1N1) 原薬にリン酸緩衝液 (PBS) 及び 〇 %チメロサル-PBS を順次添加、攪拌され、最終バルクが調製される。最終バルクは攪拌されながら 10mL ガラスバイアルに 〇 mL ずつ無菌的に充てんされ、ゴム栓で密封される。

最終バルクの調製工程では HA 含量 (SRID) 及びチメロサル含量試験が、充てん工程では充てん容量及び外観が工程内管理試験として設定されている。

最終バルクの規格及び試験方法として、総たん白質 (ケルダール法) 、HA 含量 (SRID) 、チメロサル含量 (原子吸光光度法) 、残留ホルムアルデヒド (紫外可視吸光度測定法) 、残留卵アルブミン (ELISA) 、残留ショ糖 (紫外可視吸光度測定法) 及び無菌 (メンブランフィルター法) の各試験が設定されている。

②規格及び試験方法

Q-Pan (H1N1) 抗原の規格試験として、HA 含量 (SRID) 、HA 確認 (SRID) 、無菌、エンドトキシン (カイネティック-比濁法) 、性状、pH (電位差滴定法) 、浸透圧 (凝固点降下法) 及びチメロサル含量 (原子吸光光度法) の各試験が設定されている。

なお、異常毒性否定試験 (General Safety Test) については、Q-Pan (H5N1) 抗原の A/Indonesia/5/2005 株 〇 ロット及び 〇 株 〇 ロットの計 〇 ロットが規格に適合していること並びに HA 含量及びたん白質含量が Q-Pan (H5N1) 抗原及び Q-Pan (H1N1) 抗原の 6 倍の FluLaval/Fluviral (0.5mL/dose) について 20 〇 -20 〇 年製造の全 〇 ロットで適合していることから、Q-Pan (H1N1) 抗原の規格試験から削除されている。

③標準品又は標準物質

Q-Pan (H1N1) 抗原の規格及び試験方法に用いる標準品は、原薬の規格及び試験方法で用いられる標準品と同じである。

④安定性

Q-Pan (H1N1) 抗原についての長期保存試験成績は提出されていないが、性状、pH、浸透圧、無菌、HA 含量、チメロサル含量、容器及び施栓系の完全性、保存効力及びエンドトキシンを安定性の評価項目として、2~8℃で60ヶ月の試験が計画されている。20■■年■■月現在、1ロットについて、■■~■■℃、倒立状態で保存した加速試験の2週間目までの成績が得られている。

Q-Pan (H5N1) 抗原について、1ロットで24ヶ月まで、4ロットで18ヶ月まで等の長期保存試験成績が得られており、1ロットで12ヶ月におけるHA含量が規格に適合しなかったが、顕著なHA含量の低下は認められず、他の試験項目は規格に適合していた。加速試験(■■~■■℃及び■■~■■℃)では、少なくとも4週間安定であった。

Q-Pan (H1N1) 抗原の安定性はQ-Pan (H5N1) 抗原と同等との推測に基づき、有効期間は2~8℃で18ヶ月間と設定されている。

2) AS03 (小分製品)

AS03 は水中油滴型エマルジョンからなるアジュバントである。1回接種量の0.25mL中の油相にスクワレン 10.69mg 及びD,L- α -トコフェロール 11.86mg を含有する。水相に乳化剤としてポリソルベート 80 4.86mg、等張化剤、緩衝剤及びpH調整剤を含む。

(機構注) AS03 に含まれるトコフェロール及びスクワレンは、本邦においては新添加物に該当するが、特例承認の範囲で使用を認めるものであり、使用前例としては取り扱わない。なお、AS03 に関する毒性試験が提出されている。(「3.非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要」参照)

①製造方法

スクワレン及びトコフェロールからなる油相に、ポリソルベート 80 を含む緩衝液からなる水相が混合され、■■種類のホモジナイゼーションにより乳化してSB62 バルクが調製される。当該バルクを滅菌ろ過後、3mL ガラスバイアルに過量の■■mL ずつ無菌充てんされ、AS03 として表示・保管される。

SB62 バルクの規格及び試験方法として、性状、ポリソルベート 80 確認 (紫外可視吸光度測定法)、ポリソルベート 80 含量 (紫外可視吸光度測定法)、トコフェロール確認 (HPLC)、トコフェロール含量 (HPLC)、スクワレン確認 (HPLC)、スクワレン含量 (HPLC)、pH (電位差測定)、無菌 (メンブランフィルター法)、エンドトキシン (カイネティック-比色法)、粒子径 (動的光散乱法) 及び■■■■■■■■■■ (動的光散乱法) の各試験が設定されている。

②規格及び試験方法

AS03 の規格及び試験方法として、SB62 バルクの規格試験項目と同じ試験項目に加え、採取容量（重量測定）が設定されている。

③不純物

トコフェロールの酸化により生じるトコフェリルキノンが工程由来不純物とされているが、逆相 HPLC を用いた SB62 バルク、AS03 の出荷時及び長期保存後の測定においてトコフェリルキノンは常に 1% 以下であった。

④安定性

SB62 バルクについては、トコフェリルキノン含量、性状、pH、トコフェロール含量、スクワレン含量、粒子径及び 等を主要なパラメータとして安定性が評価され、3 ロットのステンレスタンク及び 13 ロットの高密度ポリエチレン容器の安定性試験結果から、それぞれの条件における保存期間は 2~8℃ で 1 ヶ月及び 24 ヶ月とされている。またプラスチックバッグについては、2~8℃ 又は 15~25℃ で保存した際の 3 ロットについて 12 ヶ月までの成績が示され、これらの試験結果から、保存期間は 2~8℃ 又は 15~25℃ で 24 ヶ月とされている。なお、トコフェロールの酸化を防止するため、安定性試験は主に保存容器及びガラスバイアル内に窒素が充てんされたが、実製造時の窒素充てんの有無は現段階で決定されていない。

AS03 の有効期間は、規格試験項目とトコフェリルキノン含量の長期保存試験成績に基づき 2~8℃ で 24 ヶ月間とされている。

3) Q-Pan (H1N1) (製剤)

用時調製した Q-Pan (H5N1) 1 バイアルから 1 回接種量 (0.5mL) を 10 回吸引し、それぞれについて 0.5mL 当たりの HA 含量及び AS03 成分含量 (スクワレン、トコフェロール、ポリソルベート 80) が測定され、欧州薬局方モノグラフ 2.9.40 に規定されている製剤均一性の基準に適合することが示された。

Q-Pan (H5N1) について、SDS-PAGE、ウエスタンブロット、 遠心分離の結果から、混合や保管による抗原のペプチドサイズの変化や複合体形成は認められなかった。Q-Pan (H1N1) の SDS-PAGE、ウエスタンブロットでも、混合による抗原のペプチドサイズの変化や複合体形成は認められなかった。

また、Q-Pan (H1N1) 1 ロット及び Q-Pan (H5N1) 11 ロットについて、混合後、30℃ 24 時間保存の前後に、表 6 に示す特性解析試験が行われ、品質が一貫していること及び混合前後で品質が変わらないことが示された。さらに 2 ロットの Q-Pan (H1N1) について同様の検討が実施される予定である。

表6 製剤の特性解析試験

一般的な特性	抗原に関する特性	アジュバントに関する特性
性状	HA 含量 (SRID)	粒子径 (動的光散乱法)
pH	SDS-PAGE (CB 染色、銀染色)	（ ） (動的光散乱法)
異常毒性否定試験 ^{※1} (マウス、モルモット)	ウエスタンブロット	スクワレン含量 ^{※2}
ウサギ発熱性 ^{※1}	-	トコフェロール含量 ^{※2}
保存効力試験 ^{※2}	-	ポリソルベート 80 含量 ^{※2}

※1 Q-Pan (H1N1) については混合直後のみ実施する (24 時間インキュベート後の試験は実施しない)。

※2 Q-Pan (H5N1) の一部のロットについてのみ実施された。

Q-Pan (H5N1) に保存剤として含まれるチメロサル含量 (Q-Pan (H5N1) 中 10µg/mL) について、25℃、混合 24 時間後に Q-Pan (H5N1) で保存効力試験が実施され、チメロサールの保存効力が認められた。

これらの結果から、調製後の Q-Pan (H1N1) の保存期間は室温で 24 時間とされた。

3. 非臨床に関する資料

非臨床試験においては、Q-Pan (H1N1) ではなく、Q-Pan (H5N1) 及び Q-Pan (H3N2) が用いられているが、Q-Pan 原薬及び Q-Pan 抗原 (製剤) には、使用するウイルス株の種類に関係なく、全て同じ製造工程、規格及び試験方法が適用されること、また、使用したウイルス株の単回及び反復毒性、局所刺激性のいずれにおいても同様の毒性プロファイル (投与部位の炎症反応) が示されており、インフルエンザワクチンの毒性プロファイルは抗原の亜型によって異なるものではないと考えられることから、Q-Pan (H5N1) 及び Q-Pan (H3N2) を用いた試験結果を Q-Pan (H1N1) に外挿することが可能とされている。

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

提出された薬理試験の概略を表 7 に示す。

表7 薬理試験の概略

試験	接種	試験条件	投与量	結果
免疫原性試験	Q-Pan (H5N1) (A/Vietnam/1194/04 株)	マウス 筋肉内投与 (IM) (3 週間隔で 2 回)	5、1、0.2、0.04µg HA + 1/10 HD* AS03 又は AS03 無添加	HI 抗体価、IgG 抗体濃度とも AS03 添加の方が高値
	Q-Pan (H5N1) (A/Indonesia/5/2005 株)	マウス 筋肉内投与 (IM) (3 週間隔で 2 回)	5、1、0.2、0.04µg HA + 1/10HD 又は 1/20HD AS03	AS03 添加により、いずれの HA 量群でも抗体価は上昇
感染防御試験 (チャレンジ感染試験) ホモウイルス株	Q-Pan (H5N1) (A/Indonesia/5/2005 株)	フェレット IM (3 週間隔で 2 回)	7.5、3.8、1.9µg HA + full HD 又は 1/2HD AS03	ホモウイルス株のチャレンジ感染に対して防御効果あり
感染防御試験 (チャレンジ感染試験) ヘテロウイルス株	Q-Pan (H5N1) (A/Indonesia/5/2005 株)	フェレット IM (3 週間隔で 2 回)	3.75、1.5、0.6、0.24µg HA +1/2 HD AS03 及び 3.75µg HA+full HD AS03	ヘテロウイルス株 (A/Hong Kong/156/97) のチャレンジ感染に対して防御効果あり
安全性薬理試験	Q-Pan (H3N2) (A/Wisconsin/67/2005 株)	ラット静脈注射、 単回	1mL/kg (30 µg HA /mL) + full human dose AS03	心血管、呼吸器系パラメータに変化なし

※ HD : human dose ヒト投与量

(1) 効力を裏付ける試験

1) 免疫原性試験

AS03 (1/10HD) 添加もしくは無添加 Q-Pan (H5N1) 抗原 (A/Vietnam/1194/04 株) 又は AS03 (1/10HD 又は 1/20HD) 添加 Q-Pan (H5N1) 抗原 (A/Indonesia/5/2005 株) が、C57 BL/6 マウス (A/Vietnam/1194/04 株 : 10 匹/各投与群、A/Indonesia/5/2005 株 : 8 匹/各投与群) にそれぞれ HA 抗原として 5、1、0.2 又は 0.04 μ g HA/回、3 週間隔で 2 回筋肉内投与され、いずれのウイルス株、抗原用量とも AS03 添加により高い免疫原性 (2 回目接種から 14 日後の血清 HI 抗体価及び抗原特異的 IgG 抗体濃度) が認められた。HI 抗体価について、抗原又は AS03 に明確な用量反応は認められなかった。

2) 感染防御試験

① ワクチン株と同一株を用いた攻撃試験

フェレット (6 匹/各投与群) に対し、HA 抗原として、7.5、3.8、1.9 μ g HA/回の 3 用量それぞれにヒト投与量と等量 (full HD) 又は半量 (1/2HD) の AS03 が添加された Q-Pan (H5N1) (A/Indonesia/5/2005 株) が、3 週間隔で 2 回筋肉内投与された。また、対照群として AS03 無添加 Q-Pan (H5N1) 群 (7.5 μ g HA) 及び AS03 (full HD) 単独群が設定された。1 回目投与 49 日目に、フェレットの気道内に致死量 (10^5 TCID₅₀) の野生型 H5N1 A/Indonesia/5/2005 株を接種し、その 5 日後のフェレットの生存率について評価したところ、AS03 単独群では 83%、無添加 Q-Pan (H5N1) 群 (7.5 μ g HA) では 50% が死亡していたが、AS03 添加 Q-Pan (H5N1) 投与群では AS03 の量及び HA 抗原量に関わらず、全ての動物が生存しており、対照群に比べ発熱及び体重減少の症状緩和も観察された。また、対照群ではほとんどの動物で上気道及び肺にウイルスが検出されたが、AS03 添加 Q-Pan (H5N1) 群ではウイルスが検出された個体はわずかであった。野生型株感染前に測定された抗体価 (HI 抗体価及び中和抗体価) は、AS03 添加 Q-Pan (H5N1) 投与群では対照群と比較して顕著な上昇が認められた。以上より、AS03 を添加した Q-Pan (H5N1) によって、ワクチン株と同一株の気道感染による致死率を減少させ感染予防効果があることが示された。

② ワクチン株と異なる株を用いた攻撃試験

Q-Pan (H5N1) (A/Indonesia/5/2005 株) がフェレット (8 匹/各投与群) に 3 週間隔で 2 回筋肉内投与された。HA 抗原として、3.75、1.5、0.6、0.24 μ g HA/回の 4 用量にそれぞれ AS03 (1/2 HD) が添加された群、HA 抗原量 3.75 μ g に AS03 (full HD) が添加された群及び対照群として AS03 無添加 Q-Pan (H5N1) 群 (3.75 μ g HA) が設定された。AS03 添加 Q-Pan (H5N1) 投与群では、A/Indonesia/5/2005 株に対する血清 HI 抗体価及び中和抗体価の有意な上昇が認められた。1 回目投与 49 日目に、各群のフェレットに対して気道内に致死量 (10^5 TCID₅₀) のワクチン株とは異なる野生型 H5N1 A/Hong Kong/156/97 株を接種したところ、AS03 無添加 Q-Pan (H5N1) 群の 5 日後の生存率は 43% であったのに対し、AS03 添加 Q-Pan (H5N1)

投与群の生存率は87.5～100%であった。AS03 添加 Q-Pan (H5N1) 群 (3.75 μ g HA) において、上気道及び肺のウイルス増殖抑制、臨床症状 (発熱及び体重減少) 抑制並びに病理的な肺炎症状の緩和も認められた。一方、AS03 添加 Q-Pan (H5N1) 群 (0.6 及び 0.24 μ g HA) では、上気道及び肺におけるウイルス量は対照群と同程度であったものの、生存率と病理的な肺炎症状には明らかな緩和効果が認められた。以上より、AS03 を添加した Q-Pan (H5N1) 投与により、ワクチン株とは異なる株の気道感染による致死率を減少させることが示された。

3) AS03 の作用機序

AS03 の生体内分布について、スプリット工程後の HA 抗原を選択的に標識することは困難であるため、標識した卵白アルブミン抗原 (OVA) 及び標識した AS03 の混合物をマウスに免疫したところ、筋組織及び流入リンパ節のいずれにおいても、抗原と AS03 が同一箇所 に局在する像はほとんど観察されなかった。また、季節性インフルエンザウイルス抗原又は H5N1 抗原を AS03 と 1 時間の間隔をおいて同一部位に接種したところ、体液性免疫 (HI 抗体価) 及び細胞性免疫とも AS03 と抗原を混合して接種した場合と同程度の免疫原性が認められ、AS03 のアジュバント効果は、抗原と AS03 の物理的な結合によらないことが示唆された。さらに、AS03 により抗原提示細胞の副刺激分子 (CD80、CD86 及び CD40) の発現やサイトカインの産生が誘導されたことから、AS03 は抗原のデリバリーシステムとして作用するのではなく、免疫賦活化作用により、獲得免疫の誘導に寄与することが示唆された。

(2) 安全性薬理試験

AS03 (HD) 添加 Q-Pan (H3N2) (A/Wisconsin/67/2005 株) (30 μ g HA/mL) をラット (4 匹/各投与群) に 1mL/kg 単回静脈内投与した結果、心血管系及び呼吸系に対する影響は認められなかった。中枢神経系に関する記述はなされていない。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

Q-Pan 又は D-Pan について、該当する試験は実施されていない。AS03 の生体内分布に関して、(1) 効力を裏付ける試験、3) AS03 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>

提出された毒性試験の概略を表 8 に示す。なお、いずれの毒性試験においても、AS03 はヒト投与量と等量 (full HD) が投与されている。

表8 毒性試験の概略*

試験	接種	試験条件	投与量	結果
単回投与毒性試験 (局所刺激性試験の一部として実施)	Q-Pan (H3N2) (A/Wisconsin/67/2005 株)	ウサギ IM、単回	15µg HA + full HD AS03	死亡例なし
	Q-Pan (H5N1) (A/Indonesia/5/2005 株)	ウサギ IM、単回	30µg HA + full HD AS03	
反復投与毒性試験	Q-Pan (H3N2) (A/Wisconsin/67/2005 株)	ウサギ IM (1、15、71、84 日目に1回、計4 回)	15µg HA + full HD AS03	弱い紅斑、浮腫、弱い炎症反応も回復性あり
	D-Pan (H5N1) (A/Vietnam/1194/2004 株)	ウサギ IM (1、15、29、43 日目に1回、計4 回)	30µg HA + full HD AS03	紅斑、浮腫、脾臓肥大等も回復性。AS03 に起因する筋膜炎
遺伝毒性試験	AS03 のみ	i) Ames 試験	-	陰性
		ii) L5178Y MLA	-	
		iii) <i>in vivo</i> 小核試験	2mL/kg	
生殖発生毒性試験	Fluarix (Dresden 製造)、 FluLaval (Quebec 製造)	ラット IM 交配前 28 日及び 妊娠 6、8、11、 15 日目	9µg HA	受胎能影響、催奇形性、 周産期毒性ともなし
	AS03 のみ	ラット IM 交配 30 日前及び 妊娠 6、8、11、 15 日目	2/5 HD AS03	受胎能影響、催奇形性なし
	D-Pan (H5N1) (A/Vietnam/1194/2004 株)	ラット IM 交配 30 日前及び 妊娠 6、8、11、 15 日目	6µg HA + 2/5 HD AS03	AS03 のみ群の一部 F1 動物で、自由落下反射の 発達遅延
局所刺激性試験	Q-Pan (H3N2) (A/Wisconsin/67/2005 株)	ウサギ、単回 IM	15µg HA + full HD AS03	投与部位の皮下組織や 筋外膜組織に軽度の亜 急性炎症。AS03 に起因 する筋膜炎、蜂窩巣炎及 び肉芽腫性筋炎
	Q-Pan (H5N1) (A/Indonesia/5/2005 株)		30µg HA + full HD AS03	

* 本表の試験は全て GLP 準拠。がん原性試験は未実施。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は、局所刺激試験の一部として評価がなされた。Q-Pan (H3N2) (A/Wisconsin/67/2005 株) を HA 抗原として 15µg HA/回、AS03 単独又は PBS がウサギ (雌雄各 3 匹/各投与群) に単回筋肉内投与された。また、Q-Pan (H5N1) (A/Indonesia/5/2005 株) を HA 抗原として 30µg HA/回又は生理食塩水がウサギに単回筋肉内投与された。投与に関連した死亡例や急性症状は認められず、Q-Pan (H3N2) 及び Q-Pan (H5N1) の忍容性が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

Q-Pan (H3N2) (A/Wisconsin/67/2005 株) 又は AS03 無添加 Q-Pan (H3N2) を HA 抗原として 15µg HA/回、AS03 単独、PBS がウサギ (雌雄各 10 匹/各投与群) に 1、15、71 及び 85 日目に反復筋肉内投与された。また、D-Pan (H5N1) (A/Vietnam/1194/2004 株) 又は AS03 無添加 D-Pan (H5N1) を HA 抗原として 30µg HA/回、AS03 単独、生理食塩水がウサギ (雌雄各 10 匹/各投与群) に 1、15、29 及び 43 日目に反復筋肉内投与された。これらの試験の結果、AS03 を含む投与群では、フィブリノゲン及び白血球数の上昇等、一過性の炎症反応を示唆する所見以外は全身影響を示唆する所見は認められなかった。また、AS03 を含む投

与群では、局所影響として浮腫、紅斑、血管周囲炎、筋膜炎等が観察されたが、いずれも軽度かつ一過性のものであった。

(3) 遺伝毒性試験

AS03 単独での Ames 試験、L5178Y マウスリンフォーマアッセイ及び *in vivo* 小核試験が実施され、いずれも結果は陰性であった。

(4) がん原性試験

実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

D-Pan (H5N1) (A/Vietnam/1194/2004 株) 又は AS03 単独が雌ラット (48 匹/各投与群) に対し、交配 30 日前及び妊娠 6、8、11、15 日目に筋肉内投与された。D-Pan (H5N1) は 1 回あたり、HA 抗原の体重換算比でヒトにおける臨床投与量の約 316 倍が投与された。また AS03 単独は 1 回あたり、体重換算比でヒトにおける臨床投与量の 80 倍量相当が投与された。D-Pan (H5N1) は母体に対し、交尾行動や受胎能、妊娠期間、出生数において有害な作用は認められなかった。また、胚胎児、出生前後の児における発達に対して有害な作用は認められなかった。一方、AS03 単独が投与された 48 匹中 7 匹の母親 (7/22 腹) から生まれた 13 匹の児において自由落下反射の発達遅延が観察されたが、同量の AS03 を含有する D-Pan (H5N1) 投与群では観察されなかったことから、AS03 投与との関連性は乏しいと考えられた。また、自由落下反射の発達遅延は生理食塩水が投与された対照群の 48 匹中 2 匹の母親 (2/22 腹) から生まれた 2 匹の児においても生後 21 日までに観察されたこと、AS03 単独群では正向反射や驚愕反射、瞳孔反射には異常はみられなかったこと等から毒性学的重要性は低いとされている。

また、AS03 を含まない 3 価季節性インフルエンザワクチンの FluLaval 及び Fluarix が雌ラット (48 匹/各投与群) に対し、交配 28 日前及び妊娠 6、8、11、15 日目に筋肉内投与された。FluLaval 及び Fluarix は、母体に対して交尾行動や受胎能において有害な作用は認められなかった。また胚胎児、出生前後の児における発達に対して有害な作用は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

(1) 単回投与毒性に記載した Q-Pan (H3N2) を用いた試験において、Draize スコアを用いた評価方法では、生理食塩水を用いた対照群と他の投与群間で皮膚反応に差は認められなかった。また、AS03 を含む投与群において、投与部位の皮下組織や筋外膜組織に亜急性炎症が認められたが、軽微又は軽度であり忍容性が認められた。Q-Pan (H5N1) を用いた試験においては、AS03 を含む投与群において、筋膜炎、蜂窩巣炎又は肉芽腫性筋炎 (雄の

み) が AS03 無添加群よりも高頻度で認められた。

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>

本申請において各臨床試験では以下の製剤が使用された。

表9 各臨床試験で使用された製剤

製剤	臨床試験
Q-Pan (H5N1)	Q-Pan-001 試験、Q-Pan-002 試験、Q-Pan-011 試験、表 57 の試験 (D-Pan-H1N1-021 試験除く)
D-Pan (H5N1)	Q-Pan-001 試験、H5N1-009 試験 (Phase A)、H5N1-022 試験 (Phase B)、H5N1-023 試験 (Phase C)
D-Pan (H1N1)	D-Pan-H1N1-007 試験、D-Pan-H1N1-021 試験

EMEA 及びカナダへの申請にあたり、現時点では、海外で実施された、成人を対象とした第 I 相試験 (1 試験)、第 I/II 相試験 (1 試験)、第 II 相試験 (4 試験)、第 III 相試験 (5 試験)、小児を対象とした第 II 相試験 (3 試験) の計 14 試験の成績が提出されている。EMEA 及びカナダへの申請資料には含まれていないが、国内では Q-Pan (H5N1) を用いた Q-Pan-011 試験が終了しており、Q-Pan (H1N1) を用いた Q-Pan-H1N1-016 試験及び Q-Pan-H1N1-029 試験が現在実施中である。

申請者によると、EMEA では、Q-Pan-001 試験で確認された D-Pan (H5N1) 及び Q-Pan (H5N1) の免疫原性及び安全性の類似性に基づき、D-Pan (H1N1) を用いた臨床試験 9 試験 (現時点で一部の結果が D-Pan-H1N1-021 と D-Pan-H1N1-007 試験で得られている。他の D-Pan (H1N1) を用いた臨床試験成績は、今後、EMEA に提出される予定) の成績を利用して、Q-Pan (H1N1) の承認が検討されている。

カナダでは、D-Pan (H1N1) を用いた臨床試験 (D-Pan-H1N1-021 と D-Pan-H1N1-007 試験)、成人を対象とした Q-Pan (H5N1) を用いた臨床試験 (Q-Pan-002 試験等) 及び小児を対象とした Q-Pan (H5N1) を用いた臨床試験 (H5N1-009 試験 (Phase A)、H5N1-022 試験 (Phase B)、H5N1-023 試験 (Phase C) 等) の成績に基づき Q-Pan (H1N1) が承認された。

以下においては、(1) Q-Pan-001 試験、(2) Q-Pan-002 試験、(3) D-Pan-H1N1-007 試験、小児を対象とした試験として、D-Pan (H5N1) を用いて実施された (4) H5N1-009 試験 (Phase A)、(5) H5N1-022 (Phase B) 試験及び H5N1-023 (Phase C) 試験、さらに国内臨床試験として Q-Pan (H5N1) を用いて実施された (6) Q-Pan-011 試験について主に記載する。

なお、本報告は、CTD (Common Technical Document) Module5 の治験総括報告書等に基づき作成された。CTD Module2 では Module5 のデータの一部分が抽出されたり、横断的にま

とめられているため、Module 2 と Module 5 で表現が必ずしも一致しない箇所も見受けられる。

(1) 海外第 I/II 相臨床試験<Q-Pan-001 試験、実施国：米国・カナダ、実施期間：20 年 月～20 年 月、公表文献：なし>

18～64 歳の健康成人を対象（目標例数：675 例、AS03 添加群：各群 150 例、AS03 無添加群：75 例）とし、AS03 の免疫増強作用の確認及び AS03 を添加した Q-Pan (H5N1) の安全性の検討を目的とした多施設共同無作為化第 I/II 相評価者盲検³比較試験が米国、カナダの 10 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、HA 含量として 3.8µg の Q-Pan (H5N1) あるいは D-Pan (H5N1) 抗原に、AS03 全量⁴又はその半量（以下、AS03 半量）を含む製剤 0.5mL を 21±2 日間の間隔をおいて 2 回、上腕部に筋肉内接種することとされた。投与群は、A 群：Q-Pan (H5N1) 抗原・AS03 なし、B 群：Q-Pan (H5N1) 抗原・AS03 全量、C 群：Q-Pan (H5N1) 抗原・AS03 半量、D 群：D-Pan (H5N1) 抗原・AS03 全量、E 群：D-Pan (H5N1) 抗原・AS03 半量とされた。本試験では、施設及び年齢（18～40 歳、41～64 歳）を因子とした最小化法により割付けがなされた。

本試験には 680 例（A 群：78 例、B 群：152 例、C 群：151 例、D 群：151 例、E 群：148 例）が組み入れられ、全例に少なくとも 1 回の接種がなされ、安全性の解析対象（TVC：Total Vaccinated Cohort）とされた。32 例（接種スケジュール違反 22 例等）を除外した 648 例（A 群：75 例、B 群：144 例、C 群：146 例、D 群：140 例、E 群：143 例）が免疫原性の解析対象（ATP-I (According-To-Protocol immunogenicity) コホート）とされた。

免疫原性の主要評価項目は、1 回目接種 42 日後（以下、Day42⁵）のワクチン株に対する HI 抗体価の抗体陽転率及び幾何平均抗体価（以下、GMT）とされた。なお、抗体陽転率は「HI 抗体価が接種前（Day0）に <1:10 でワクチン接種後に ≥40」又は「HI 抗体価が接種前（Day0）に ≥1:10 でワクチン接種後に 4 倍以上」となった被験者の割合とされた。

抗体陽転率については投与群間の差の 95% 信頼区間の下限が 15% を超えた場合、GMT については投与群間の比の 95% 信頼区間の下限が 2 を超えた場合に、それぞれ A 群に対して優越性が示されたと判断することとされた。初めに、B 群と A 群の抗体陽転率及び GMT についての比較を行い、優越性が示された場合には、次に C 群と A 群の比較を行うこととされた。結果は表 10、表 11 に示すとおりで、B 群の A 群に対する優越性及び C 群の A 群に対する優越性が示された。

³ 2 種類の治験薬は外見が異なるため、接種の準備と接種は、安全性と免疫原性の評価に関与しない施設のスタッフにより行われた。

⁴ 2. 品質に関する資料、(2) 製剤、2) AS03（小分製品）に記載した、製造販売される製剤で用いられる量と等量

⁵ Day 表示は、1 回目接種日を起点（Day0）とし、1 回目接種の翌日から数えた日数を示す。Visit “Day21”（本試験では Day19～23 とされた）に 2 回目接種が実施されたため、以下の Day42、Day84 等は 2 回目接種が実施された被験者の情報となる。他の試験も同様である。

表 10 Day42 における HI 抗体価 (ATP-I コホート)

抗体陽転率	B 群 (N=144)	A 群 (N=75)	差	95%信頼区間
	n (%)	n (%)		
	140 (97.2)	13 (17.3)	79.89	[69.36,87.27]
GMT*	調整 GMT	調整 GMT	比	95%信頼区間
	450.8	10.4	43.40	[29.93,62.94]

※投与群を要因、年齢 (18~40 歳、41~64 歳) 及び抗体価のベースライン値 (Day0) を共変量とした共分散分析

調整 GMT: 年齢及び抗体価のベースライン値で調整

表 11 Day42 における HI 抗体価 (ATP-I コホート)

抗体陽転率	C 群 (N=146)	A 群 (N=75)	差	95%信頼区間
	n (%)	n (%)		
	131 (89.7)	13 (17.3)	72.39	[61.04,80.80]
GMT*	調整 GMT	調整 GMT	比	95%信頼区間
	311.2	10.4	29.96	[20.68,43.41]

※投与群を要因、年齢 (18~40 歳、41~64 歳) 及び抗体価のベースライン値 (Day0) を共変量とした共分散分析

調整 GMT: 年齢及び抗体価のベースライン値で調整

副次評価項目として、Day42 における抗体陽転率、GMT、抗体保有率 (ワクチン接種後に HI 抗体価が ≥ 40 であった症例の割合) 及び GMFR (geometric mean fold rise: 同一被験者における Day0 の HI 抗体価と接種後の HI 抗体価の比の幾何平均⁶⁾) について、米国食品医薬品局 (FDA) のガイダンス (Guidance for Industry: Clinical Data Needed to Support the Licensure of Pandemic Influenza Vaccines, May 2007) に基づき、抗体陽転率は 95%信頼区間の下限が $\geq 40\%$ であること、抗体保有率は 95%信頼区間の下限が $\geq 70\%$ であることを評価することとされた。また、B 群+C 群 (B 群と C 群を併合) と D 群+E 群 (D 群と E 群を併合) の調整 GMT の比の 95%信頼区間が 0.67~1.5 の範囲内であった場合には、Q-Pan (H5N1) と D-Pan (H5N1) の免疫原性は同等であると判断することとされた。結果を以下に示す。

表 12 Day42 における HI 抗体価 (ATP-I コホート)

群	GMT	GMFR	抗体陽転率		抗体保有率	
			n (%)	95%信頼区間	n (%)	95%信頼区間
Day42						
A 群 (N=75)	10.5	2.1	13 (17.3)	[9.6,27.8]	13 (17.3)	[9.6,27.8]
B 群 (N=144)	464.7	92.9	140 (97.2)	[93.0,99.2]	140 (97.2)	[93.0,99.2]
C 群 (N=146)	320.7	64.1	131 (89.7)	[83.6,94.1]	131 (89.7)	[83.6,94.1]
D 群 (N=140)	480.3	95.3	135 (96.4)	[91.9,98.8]	135 (96.4)	[91.9,98.8]
E 群 (N=142 [※])	347.7	69.0	131 (92.3)	[86.6,96.1]	131 (92.3)	[86.6,96.1]

※ATP-I コホート (143 例) の 1 例は、Day21 に血液採取が行われず、Day42 は未受診のため解析には加えられなかった

⁶ CTD において、試験によっては seroconversion factor (SCF) と記載されているが、GMFR 及び SCF は同義であるため、本報告においては GMFR に統一した

表13 Day42におけるHI抗体価のGMT (ATP-I コホート)

B群+C群		D群+E群*		比	95%信頼区間
N	調整 GMT	N	調整 GMT		
290	371.2	282	396.9	0.94	[0.75,1.17]

投与群を要因、年齢 (18~40歳、41~64歳) 及び抗体価のベースライン値を共変量とした共分散分析

調整 GMT: 年齢及び抗体価のベースライン値で調整

※E群 (143例) のうち、1例はDay21に血液採取が行われず、Day42は未受診のため解析には加えられなかった

B群、C群、D群、E群ともに、抗体陽転率及び抗体保有率はFDAガイダンスの基準を満たしていた。また、調整 GMT の比の95%信頼区間は0.67~1.5に含まれており、Q-Pan (H5N1) と D-Pan (H5N1) の免疫原性は同等であると判断された。

安全性について、1回目又は2回目接種後7日間に、A群 45/78例 (57.7%)、B群 138/152例 (90.8%)、C群 133/151例 (88.1%)、D群 145/151例 (96.0%)、E群 133/148例 (89.9%) 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、全身の特定有害事象⁷及びDay42までにいずれかの群で2%以上に認められた特定外有害事象⁸を以下に示す。

表14 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 (TVC)

有害事象	接種回	Grade ⁹	A群	B群	C群	D群	E群
			n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
疼痛	1回目	全て	15/78 (19.2)	124/152 (81.6)	121/151 (80.1)	131/151 (86.8)	112/148 (75.7)
		Grade 3	1/78 (1.3)	7/152 (4.6)	2/151 (1.3)	6/151 (4.0)	1/148 (0.7)
	2回目	全て	8/77 (10.4)	122/149 (81.9)	103/148 (69.6)	123/147 (83.7)	101/144 (70.1)
		Grade 3	0/77 (0.0)	5/149 (3.4)	0/148 (0.0)	5/147 (3.4)	2/144 (1.4)
発赤	1回目	全て	0/78 (0.0)	4/152 (2.6)	2/151 (1.3)	7/151 (4.6)	2/148 (1.4)
		Grade 3	0/78 (0.0)	0/152 (0.0)	0/151 (0.0)	0/151 (0.0)	0/148 (0.0)
	2回目	全て	0/77 (0.0)	3/149 (2.0)	0/148 (0.0)	5/147 (3.4)	4/144 (2.8)
		Grade 3	0/77 (0.0)	0/149 (0.0)	0/148 (0.0)	0/147 (0.0)	0/144 (0.0)
腫脹/硬結	1回目	全て	0/78 (0.0)	11/152 (7.2)	6/151 (4.0)	15/151 (9.9)	6/148 (4.1)
		Grade 3	0/78 (0.0)	0/152 (0.0)	0/151 (0.0)	0/151 (0.0)	0/148 (0.0)
	2回目	全て	0/77 (0.0)	7/149 (4.7)	5/148 (3.4)	12/147 (8.2)	4/144 (2.8)
		Grade 3	0/77 (0.0)	0/149 (0.0)	0/148 (0.0)	0/147 (0.0)	0/144 (0.0)

⁷ "Note for Guidance on Harmonisation requirements for influenza vaccines" (CPMP/BWP/214/96) を参考にデータを集めることを決定した全身と局所の有害事象

⁸ 特定有害事象以外で発生した有害事象

⁹ 局所の特定有害事象は、Grade 0~Grade 3 に分類された。Grade 3 の定義は次のとおり。

疼痛: 安静時にひどく痛み、通勤や通学ができないなど日常の活動の妨げとなる、発赤・腫脹/硬結: 長径>100mm。この定義は、Q-Pan-002試験、D-Pan H1N1-007試験、Q-Pan-011試験でも用いられている。局所の特定有害事象は、全て治験薬接種との因果関係ありとされている。

表 15 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)

全身症状	接種回	Grade ¹⁰	A群	B群	C群	D群	E群
			n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
疲労	1回目	全て	12/78 (15.4)	46/152 (30.3)	38/151 (25.2)	42/151 (27.8)	45/148 (30.4)
		Grade 3	1/78 (1.3)	4/152 (2.6)	1/151 (0.7)	2/151 (1.3)	0/148 (0.0)
	2回目	全て	8/77 (10.4)	42/149 (28.2)	27/148 (18.2)	48/147 (32.7)	49/143 (34.3)
		Grade 3	1/77 (1.3)	4/149 (2.7)	2/148 (1.4)	2/147 (1.4)	2/143 (1.4)
発熱	1回目	全て	0/78 (0.0)	1/152 (0.7)	3/151 (2.0)	1/151 (0.7)	2/148 (1.4)
		Grade 3	0/78 (0.0)	0/152 (0.0)	0/151 (0.0)	0/151 (0.0)	0/148 (0.0)
	2回目	全て	0/77 (0.0)	4/149 (2.7)	2/148 (1.4)	11/147 (7.5)	9/143 (6.3)
		Grade 3	0/77 (0.0)	0/149 (0.0)	0/148 (0.0)	0/147 (0.0)	1/143 (0.7)
頭痛	1回目	全て	21/78 (26.9)	51/152 (33.6)	44/151 (29.1)	45/151 (29.8)	43/148 (29.1)
		Grade 3	0/78 (0.0)	5/152 (3.3)	0/151 (0.0)	3/151 (2.0)	1/148 (0.7)
	2回目	全て	11/77 (14.3)	43/149 (28.9)	35/148 (23.6)	45/147 (30.6)	41/143 (28.7)
		Grade 3	1/77 (1.3)	6/149 (4.0)	2/148 (1.4)	4/147 (2.7)	3/143 (2.1)
筋肉痛	1回目	全て	9/78 (11.5)	62/152 (40.8)	50/151 (33.1)	64/151 (42.4)	43/148 (29.1)
		Grade 3	1/78 (1.3)	6/152 (3.9)	2/151 (1.3)	0/151 (0.0)	3/148 (2.0)
	2回目	全て	8/77 (10.4)	48/149 (32.2)	39/148 (26.4)	60/147 (40.8)	47/143 (32.9)
		Grade 3	0/77 (0.0)	6/149 (4.0)	2/148 (1.4)	3/147 (2.0)	3/143 (2.1)
戦慄	1回目	全て	2/78 (2.6)	12/152 (7.9)	15/151 (9.9)	9/151 (6.0)	3/148 (2.0)
		Grade 3	0/78 (0.0)	2/152 (1.3)	0/151 (0.0)	1/151 (0.7)	0/148 (0.0)
	2回目	全て	3/77 (3.9)	13/149 (8.7)	8/148 (5.4)	22/147 (15.0)	15/143 (10.5)
		Grade 3	0/77 (0.0)	4/149 (2.7)	0/148 (0.0)	0/147 (0.0)	3/143 (2.1)
発汗増加	1回目	全て	4/78 (5.1)	15/152 (9.9)	9/151 (6.0)	9/151 (6.0)	7/148 (4.7)
		Grade 3	0/78 (0.0)	1/152 (0.7)	0/151 (0.0)	2/151 (1.3)	0/148 (0.0)
	2回目	全て	2/77 (2.6)	10/149 (6.7)	5/148 (3.4)	18/147 (12.2)	16/143 (11.2)
		Grade 3	0/77 (0.0)	2/149 (1.3)	0/148 (0.0)	1/147 (0.7)	3/143 (2.1)
関節痛	1回目	全て	11/78 (14.1)	31/152 (20.4)	23/151 (15.2)	29/151 (19.2)	24/148 (16.2)
		Grade 3	0/78 (0.0)	4/152 (2.6)	1/151 (0.7)	1/151 (0.7)	1/148 (0.7)
	2回目	全て	3/77 (3.9)	34/149 (22.8)	21/148 (14.2)	38/147 (25.9)	27/143 (18.9)
		Grade 3	1/77 (1.3)	4/149 (2.7)	1/148 (0.7)	2/147 (1.4)	3/143 (2.1)

表 16 1回目又は2回目接種後21日間にいずれかの群で2%以上に認められた特定外有害事象 (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	30 (38.5)	67 (44.1)	60 (39.7)	73 (48.3)	84 (56.8)
貧血	0 (0.0)	4 (2.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
リンパ節症 ¹¹	0 (0.0)	3 (2.0)	3 (2.0)	6 (4.0)	4 (2.7)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (2.0)	2 (1.4)
下痢	0 (0.0)	4 (2.6)	4 (2.6)	5 (3.3)	3 (2.0)
消化不良	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.7)
悪心	3 (3.8)	10 (6.6)	6 (4.0)	7 (4.6)	5 (3.4)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.6)	1 (0.7)
鼻咽頭炎	2 (2.6)	2 (1.3)	7 (4.6)	7 (4.6)	3 (2.0)
副鼻腔炎	0 (0.0)	4 (2.6)	4 (2.6)	2 (1.3)	2 (1.4)
上気道感染	0 (0.0)	3 (2.0)	2 (1.3)	5 (3.3)	7 (4.7)

¹⁰全身の特定有害事象は、発熱を除き Grade 0~Grade 3、発熱は Grade 0~Grade 4 に分類された。Grade 3 の定義は次のとおり。疲労・頭痛・筋肉痛・戦慄・発汗増加・関節痛：通勤や通学ができないなど日常の活動の妨げとなる又は医療関係者の介入を要する、発熱： $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ~ 40°C (Grade 4 の $>40^{\circ}\text{C}$ の発熱は重篤な有害事象として報告された)。この定義は、Q-Pan-002 試験、D-Pan H1N1-007 試験、Q-Pan-011 試験でも用いられている。7日を過ぎて報告された全身の特定有害事象は、特定外有害事象として報告された。

¹¹リンパ節症は、主に注射部位に対する所属リンパ節で生じるワクチン抗原の T 及び B 細胞への提示により、抗原特異的リンパ系細胞が局所的に増殖することにより生じるものとされている。リンパ節症の Grade 3 の定義：少なくとも1つのリンパ節が軽い接触で圧痛もしくは自発痛があり、かつ日常生活を大きく妨げる。いずれかのリンパ節に波動又は熱感を感じ、下部組織に固着する又は表面皮膚に発赤がある。潰瘍又は排膿は重篤な有害事象として報告。この定義は他の試験でも用いられている。なお、本試験では Grade 3 のリンパ節症は認められなかった。

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 (%)
背部痛	3 (3.8)	3 (2.0)	4 (2.6)	4 (2.6)	4 (2.7)
筋痙攣	0 (0.0)	3 (2.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
筋肉痛	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.3)	4 (2.6)	3 (2.0)
頸部痛	1 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (2.0)
四肢痛	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	5 (3.3)	2 (1.4)
浮動性めまい	0 (0.0)	4 (2.6)	2 (1.3)	3 (2.0)	3 (2.0)
頭痛	3 (3.8)	3 (2.0)	3 (2.0)	13 (8.6)	12 (8.1)
うつ病	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	3 (3.8)	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (2.0)
鼻閉	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (2.0)
咽喉頭疼痛	5 (6.4)	5 (3.3)	4 (2.6)	10 (6.6)	7 (4.7)
鼻漏	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (2.0)

1回目接種又は2回目接種後21日間に認められた、治験薬との因果関係を否定できない特定外有害事象はA群11/78例(14.1%)、B群35/152例(23.0%)、C群29/151例(19.2%)、D群36/151例(23.8%)、E群37/148例(25.0%)に認められた(別添表1参照)。

Day182までに重篤な有害事象は6例15件に認められたが、全ての事象で治験薬との因果関係は否定された。

本試験では、Day0、21及び42に、血液検査(全血球計算及び血液生化学:ALT、AST、CREA、BUN、LDH、CPK)が実施されたが、いずれかの測定回に血小板が10万/mm³未満となった例はなく、その他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。

有害事象による試験中止例及び本試験実施期間中の死亡例は認められなかった。

なお、Day182までに報告のあった妊娠例及びその転帰は以下のとおりである。

表17 Day182までの妊娠例及びその転帰

年齢(歳)	投与群	接種回数	Q-Pan (H5N1) の暴露時期*	妊娠の転帰、その他
21	E群	2	妊娠前～第1三半期	往歴:流産2回、喫煙歴あり 妊娠40週、帝王切開で健常男児を出産
24	D群	2	妊娠前～第1三半期	健常男児を出産
20	E群	2	妊娠前	妊娠40週、胎児仮死により帝王切開施行、健常男児を出産

※最終月経からの推定

(2) 海外第Ⅲ相臨床試験<Q-Pan-002試験、実施国:米国・カナダ、実施期間:20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日、公表文献:なし>

18歳以上の健康成人を対象(目標症例:4,440例、A～E群:各555例、F群:185例、G群:1,110例、H群:370例)とし、Q-Pan (H5N1)の免疫原性及び安全性、ロット間の一貫性の検討を目的とした多施設共同第Ⅲ相無作為化評価者盲検比較試験が、米国及びカナダの40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 HA及びAS03全量を含む製剤あるいはプラセボ(PBS)0.5 mLを21日間の間隔をおいて2回、

上腕部に筋肉内接種することとされた。被験者は、製剤Ⅰ（抗原：ロットA、AS03：ロット1）、製剤Ⅱ（抗原：ロットB、AS03：ロット2）、製剤Ⅲ（抗原：ロットC、AS03：ロット3）、製剤Ⅳ（プラセボ）に、施設及び年齢（18～30歳、31～49歳、50～64歳、65～75歳、75歳以上）を因子とした最小化法により割付けされた。なお、各製剤においては、18～30歳、31～49歳、50～64歳、65～75歳、75歳以上の症例数が1.5：1.5：1：1.5：0.5となるようにされた。結果は、A群（製剤Ⅰ、18～49歳）、B群（製剤Ⅱ、18～49歳）、C群（製剤Ⅲ、18～49歳）、D群（製剤Ⅳ、18～49歳）、E群（製剤Ⅰ～Ⅲ、50～64歳）、F群（製剤Ⅳ、50～64歳）、G群（製剤Ⅰ～Ⅲ、65歳以上）、H群（製剤Ⅳ、65歳以上）として評価された。

本試験には4,561例の被験者が組み入れられ、4,561例（A群：570例、B群：568例、C群：569例、D群：568例、E群：597例、F群：200例、G群：1,118例、H群：371例）に少なくとも1回の接種がなされてTVCとされ、そのうち、採血が計画されていなかった被験者及びプロトコル逸脱等2478例を除いた2,083例（A群：394例、B群：379例、C群：394例、D群：56例、E群：404例、F群：20例、G群：396例、H群：40例）が免疫原性の解析対象コホート（ATP-I）とされた。

有効性について、免疫原性の主要評価項目はDay42のワクチン株に対するHI抗体価のGMT、抗体陽転率、抗体保有率とされ、FDAのガイダンスに基づき、抗体陽転率の両側95%信頼区間の下限が18～64歳では $\geq 40\%$ 、65歳以上では $\geq 30\%$ であること、抗体保有率の両側95%信頼区間の下限が18～64歳では $\geq 70\%$ 、65歳以上では $\geq 60\%$ であることを評価することとされた。結果を表18に示す。18～64歳及び65歳以上の両年齢層でFDAガイダンスの基準を満たすことが示された。

また、ロット間の一貫性については、Day42におけるA群とB群、A群とC群、B群とC群の各々について、調整GMT比の両側95%信頼区間が0.67～1.5に含まれることを評価することとされ、表19に示すようにロット間の一貫性が確認された。

表18 Day42における抗体陽転率及び抗体保有率（ATP-Iコホート）

年齢	群	N	抗体陽転率			抗体保有率		
			n	%	95%信頼区間	n	%	95%信頼区間
18～64歳	Q-Pan (H5N1) (A群+B群+C群+E群)	1571	1427	90.8	[89.3,92.2]	1427	90.8	[89.3,92.2]
	プラセボ (D群+F群)	76	1	1.3	[0.0,7.1]	1	1.3	[0.0,7.1]
65歳以上	Q-Pan (H5N1) (G群)	396	293	74.0	[69.4,78.2]	295	74.5	[69.9,78.7]
	プラセボ (H群)	40	1	2.5	[0.1,13.2]	1	2.5	[0.1,13.2]

表 19 Day42 における調整 GMT (ATP-I コホート)

群	N	調整 GMT
A 群	394	275.8
B 群	379	291.7
C 群	394	333.5
	調整 GMT の比	95%信頼区間
A 群と B 群の比較	0.95	[0.78,1.15]
A 群と C 群の比較	0.83	[0.68,1.00]
B 群と C 群の比較	0.87	[0.72,1.06]

投与群を要因、抗体価のベースライン値を共変量とした共分散分析
調整 GMT : 抗体価のベースライン値で調整

副次評価項目は、Day42 におけるワクチン株に対する HI 価の GMFR、抗体陽転率、抗体保有率とされ、CHMP のガイダンス (CPMP/BWP/214/96) に基づき、GMFR が 18~60 歳で >2.5、>60 歳では >2.0 であること、抗体陽転率が 18~60 歳で >40%、>60 歳では >30% であること、抗体保有率が 18~60 歳で >70%、>60 歳では >60% であることを評価することとされた。以下に示すように、上記の基準を満たすことが確認された。

表 20 Day42 における GMFR (ATP-I コホート)

年齢	群	N	GMFR	95%信頼区間
18~60歳	Q-Pan (H5N1)	1488	51.4	[47.8,55.3]
	プラセボ	68	1.0	[1.0,1.1]
>60歳	Q-Pan (H5N1)	479	17.2	[14.9,19.9]
	プラセボ	48	1.1	[0.9,1.3]

表 21 Day42 における抗体陽転率及び抗体保有率 (ATP-I コホート)

年齢	群	抗体陽転率			抗体保有率		
		n/N	%	95%信頼区間	n/N	%	95%信頼区間
18~60歳	Q-Pan (H5N1)	1354/1488	91.0	[89.4,92.4]	1354/1488	91.0	[89.4,92.4]
	プラセボ	1/68	1.5	[0.0,7.9]	1/68	1.5	[0.0,7.9]
>60歳	Q-Pan (H5N1)	366/479	76.4	[72.3,80.1]	368/479	76.8	[72.8,80.5]
	プラセボ	1/48	2.1	[0.1,11.1]	1/48	2.1	[0.1,11.1]

安全性は、18~64 歳の Q-Pan (H5N1) 及びプラセボ (A 群+B 群+C 群+E 群及び D 群 +F 群)、65 歳以上の Q-Pan (H5N1) 及びプラセボ (G 群及び H 群) に分けて検討され、1 回目又は 2 回目接種後 7 日間に、それぞれ 2105/2304 例 (91.4%) 及び 430/768 例 (56.0%)、887/1118 例 (79.3%) 及び 161/371 例 (43.4%) に有害事象の発現が認められた。同期間の局所、全身の特定有害事象並びに Day42 までにいずれかの群で 2% 以上に認められた特定外有害事象及びリンパ節症に関連する特定外有害事象を以下に示す。

表 22 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	18~64 歳		65 歳以上	
			Q-Pan (H5N1)	プラセボ	Q-Pan (H5N1)	プラセボ
			n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
疼痛	1 回目	全て	1904/2264 (84.1)	125/751 (16.6)	666/1108 (60.1)	30/367 (8.2)
		Grade 3	87/2264 (3.8)	3/751 (0.4)	9/1108 (0.8)	0/367 (0.0)
	2 回目	全て	1679/2189 (76.7)	83/731 (11.4)	607/1086 (55.9)	28/360 (7.8)
		Grade 3	73/2189 (3.3)	3/731 (0.4)	8/1086 (0.7)	2/360 (0.6)
発赤	1 回目	全て	120/2264 (5.3)	4/751 (0.5)	60/1108 (5.4)	0/367 (0.0)
		Grade 3	1/2264 (0.0)	0/751 (0.0)	0/1108 (0.0)	0/367 (0.0)
	2 回目	全て	98/2189 (4.5)	3/731 (0.4)	65/1086 (6.0)	1/360 (0.3)
		Grade 3	3/2189 (0.1)	0/731 (0.0)	0/1086 (0.0)	0/360 (0.0)
腫脹/ 硬結	1 回目	全て	166/2264 (7.3)	4/751 (0.5)	72/1108 (6.5)	1/367 (0.3)
		Grade 3	1/2264 (0.0)	0/751 (0.0)	0/1108 (0.0)	0/367 (0.0)
	2 回目	全て	148/2189 (6.8)	3/731 (0.4)	62/1086 (5.7)	0/360 (0.0)
		Grade 3	2/2189 (0.1)	0/731 (0.0)	1/1086 (0.1)	0/360 (0.0)

表 23 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	Grade	18~64 歳		65 歳以上	
			Q-Pan (H5N1)	プラセボ	Q-Pan (H5N1)	プラセボ
			n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
疲労	1 回目	全て	628/2261 (27.8)	151/751 (20.1)	164/1106 (14.8)	47/367 (12.8)
		Grade 3	44/2261 (1.9)	15/751 (2.0)	8/1106 (0.7)	3/367 (0.8)
	2 回目	全て	584/2188 (26.7)	84/732 (11.5)	169/1084 (15.6)	30/360 (8.3)
		Grade 3	51/2188 (2.3)	6/732 (0.8)	10/1084 (0.9)	2/360 (0.6)
発熱	1 回目	全て	40/2261 (1.8)	20/751 (2.7)	15/1106 (1.4)	4/367 (1.1)
		Grade 3	9/2261 (0.4)	6/751 (0.8)	2/1106 (0.2)	0/367 (0.0)
	2 回目	全て	85/2188 (3.9)	15/732 (2.0)	20/1084 (1.8)	2/360 (0.6)
		Grade 3	19/2188 (0.9)	4/732 (0.5)	1/1084 (0.1)	0/360 (0.0)
頭痛	1 回目	全て	679/2261 (30.0)	198/751 (26.4)	164/1106 (14.8)	47/367 (12.8)
		Grade 3	36/2261 (1.6)	11/751 (1.5)	4/1106 (0.4)	1/367 (0.3)
	2 回目	全て	559/2188 (25.5)	118/732 (16.1)	151/1084 (13.9)	27/360 (7.5)
		Grade 3	57/2188 (2.6)	15/732 (2.0)	5/1084 (0.5)	2/360 (0.6)
筋肉痛	1 回目	全て	937/2261 (41.4)	123/751 (16.4)	239/1106 (21.6)	39/367 (10.6)
		Grade 3	46/2261 (2.0)	7/751 (0.9)	9/1106 (0.8)	3/367 (0.8)
	2 回目	全て	810/2188 (37.0)	74/732 (10.1)	222/1084 (20.5)	24/360 (6.7)
		Grade 3	56/2188 (2.6)	10/732 (1.4)	6/1084 (0.6)	1/360 (0.3)
戦慄	1 回目	全て	233/2261 (10.3)	66/751 (8.8)	47/1106 (4.2)	16/367 (4.4)
		Grade 3	15/2261 (0.7)	6/751 (0.8)	5/1106 (0.5)	2/367 (0.5)
	2 回目	全て	300/2188 (13.7)	39/732 (5.3)	73/1084 (6.7)	11/360 (3.1)
		Grade 3	44/2188 (2.0)	3/732 (0.4)	3/1084 (0.3)	1/360 (0.3)
発汗増加	1 回目	全て	182/2261 (8.0)	47/751 (6.3)	23/1106 (2.1)	10/367 (2.7)
		Grade 3	8/2261 (0.4)	4/751 (0.5)	2/1106 (0.2)	2/367 (0.5)
	2 回目	全て	184/2188 (8.4)	33/732 (4.5)	28/1084 (2.6)	7/360 (1.9)
		Grade 3	19/2188 (0.9)	7/732 (1.0)	0/1084 (0.0)	0/360 (0.0)
関節痛	1 回目	全て	432/2261 (19.1)	71/751 (9.5)	116/1106 (10.5)	27/367 (7.4)
		Grade 3	28/2261 (1.2)	5/751 (0.7)	3/1106 (0.3)	1/367 (0.3)
	2 回目	全て	403/2188 (18.4)	46/732 (6.3)	135/1084 (12.5)	19/360 (5.3)
		Grade 3	30/2188 (1.4)	3/732 (0.4)	5/1084 (0.5)	1/360 (0.3)

表24 1回目又は2回目接種後21日間にいずれかの群で2%以上に認められた特定外有害事象 (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つ以上の特定外有害事象	914 (39.7)	289 (37.6)	399 (35.7)	113 (30.5)
悪心	76 (3.3)	20 (2.6)	19 (1.7)	3 (0.8)
下痢	56 (2.4)	12 (1.6)	33 (3.0)	10 (2.7)
インフルエンザ様疾患	35 (1.5)	10 (1.3)	8 (0.7)	8 (2.2)
鼻咽頭炎	94 (4.1)	26 (3.4)	34 (3.0)	10 (2.7)
上気道感染症	61 (2.6)	21 (2.7)	21 (1.9)	8 (2.2)
背部痛	36 (1.6)	18 (2.3)	20 (1.8)	3 (0.8)
頭痛	67 (2.9)	25 (3.3)	24 (2.1)	7 (1.9)
咳嗽	63 (2.7)	27 (3.5)	26 (2.3)	6 (1.6)
鼻閉	57 (2.5)	19 (2.5)	11 (1.0)	2 (0.5)
咽頭喉頭痛	85 (3.7)	35 (4.6)	33 (3.0)	12 (3.2)

表25 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 (%)
リンパ節症	21 (0.9)	13 (1.7)	2 (0.2)	1 (0.3)
リンパ節痛	5 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)	0 (0.0)
腋窩痛	9 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腋窩部腫瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)

18～64歳及び65歳以上において、1回目又は2回目接種後21日間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、Q-Pan (H5N1) でそれぞれ402/2304例 (17.4%) 及び138/1118例 (12.3%)、プラセボで83/768例 (10.8%) 及び31/371例 (8.4%) に認められたが、Grade 3の有害事象は認められなかった (別添表2参照)。また、Day84までに認められた免疫の関連が疑われる有害事象¹²を以下に示す (因果関係が否定できない事象は別添表3参照)。

表26 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	Q-Pan (H5N1) (N=3422)	プラセボ (N=1139)
	n (%)	n (%)
1つ以上の免疫の関連が疑われる有害事象	84 (2.5)	18 (1.6)
甲状腺腫	2 (0.1)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	3 (0.1)	0 (0.0)
眼痛	4 (0.1)	0 (0.0)
眼筋無力症	0 (0.0)	1 (0.1)
霧視	1 (0.0)	1 (0.1)
直腸出血	2 (0.1)	0 (0.0)
浮腫	1 (0.0)	1 (0.1)
動物アレルギー	1 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシー反応	1 (0.0)	0 (0.0)
薬物過敏症	1 (0.0)	0 (0.0)
家塵アレルギー	1 (0.0)	0 (0.0)
過敏症	1 (0.0)	1 (0.1)

¹² 免疫の関連が疑われる有害事象名を MedRA から 146 項目同定して検索された有害事象

有害事象	Q-Pan (H5N1) (N=3422)	プラセボ (N=1139)
	n (%)	n (%)
複合アレルギー	1 (0.0)	2 (0.2)
季節性アレルギー	4 (0.1)	1 (0.1)
糖尿病	2 (0.1)	1 (0.1)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	1 (0.0)	0 (0.0)
低血糖	1 (0.0)	0 (0.0)
空腹時血中ブドウ糖不良	1 (0.0)	0 (0.0)
2型糖尿病	2 (0.1)	0 (0.0)
関節炎	5 (0.1)	0 (0.0)
背部痛	20 (0.6)	3 (0.3)
筋力低下	3 (0.1)	1 (0.1)
リウマチ性多発筋痛	2 (0.1)	0 (0.0)
灼熱感	1 (0.0)	0 (0.0)
異常感覚	1 (0.0)	0 (0.0)
知覚過敏	1 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	11 (0.3)	2 (0.2)
血尿	1 (0.0)	0 (0.0)
喘息	5 (0.1)	2 (0.2)
乾癬	2 (0.1)	0 (0.0)
蕁麻疹	2 (0.1)	2 (0.2)

免疫の関連が疑われる重篤な有害事象はQ-Pan (H5N1) 1回目接種6日後の1例(アナフィラキシー反応)に認められ、重症度は重度であったがQ-Pan (H5N1)との因果関係は否定され、その後改善/回復が確認された。

Day182までに、88例119件(Q-Pan (H5N1) : 67/3422例91件、プラセボ : 21/1139例28件)(死亡を含む)に重篤な有害事象が認められた。Q-Pan (H5N1)では、18~64歳において24例26件、65歳以上において43例65件、プラセボでは18~64歳において7例11件、65歳以上において14例17件が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

Day182までの有害事象による試験の中止は14例(Q-Pan (H5N1) 7例 : 18~64歳4例、65歳以上3例、プラセボ7例 : 18~64歳4例、65歳以上3例)に認められ、うち9例(Q-Pan (H5N1) : 18~64歳2例、65歳以上2例、プラセボ : 18~64歳3例、65歳以上2例)は重篤な有害事象であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された(別添 表4参照)。

死亡例について、Day182までにQ-Pan (H5N1)で4例(18~64歳2例、65歳以上2例)、プラセボで2例(18~64歳1例、65歳以上1例)の被験者が死亡したが、全例で治験薬との因果関係は否定された(別添 表5参照)。

なお、Day364までに報告のあった妊娠例及びその転帰は以下のとおりである。

表 27 Day182 までに報告のあった妊娠例及びその転帰

年齢 (歳)	投与群	接種回数	接種時期*	妊娠の転帰、その他
26	プラセボ	2	不明	41 週にて 3.2kg の児を出産。アプガスコア不明。日令 1 (1 回目接種後 6 ヶ月)、児は細菌性肺炎、新生児呼吸障害及び心房中隔欠損症のため入院。転帰は心房中隔欠損症のみ継続 (報告時点)。
26	Q-Pan (H5N1)	1	妊娠前	1 回目接種後 37 日に社会経済的理由により人工妊娠中絶。病理所見は胎児組織。
30	Q-Pan (H5N1)	1	第 1 三半期	個人的理由により、1 回目接種 30 日後人工妊娠中絶。
34	Q-Pan (H5N1)	2	妊娠前	38 週で 2.7kg の健康な女兒を出産。アプガスコア 8-9。
20	Q-Pan (H5N1)	2	妊娠前	妊娠 39 週、正常経膈分娩にて健康な女兒を出産。
25	Q-Pan (H5N1)	2	妊娠前	39 週で 2.8kg の健康な女兒を出産。アプガスコア 9-10。
23	Q-Pan (H5N1)	2	妊娠前	妊娠 37 週、健康男児を出産。
30	Q-Pan (H5N1)	2	妊娠前	2009 年 10 月現在追跡不能。
28	Q-Pan (H5N1)	1	妊娠前	妊娠 40 週、帝王切開にて健康男児を出産。
22	Q-Pan (H5N1)	2	妊娠前	2 回目接種後 5 ヶ月 (妊娠 10 週) で社会経済的理由により人工妊娠中絶。
22	Q-Pan (H5N1)	2	妊娠前	(2009 年 4 月出産予定) 2009 年 10 月現在追跡情報要請中
19	プラセボ	2	妊娠前	妊娠 37 週で健康な女兒を出産。

※最終月経からの推定

表 28 Day182~364 までに報告のあった妊娠例及びその転帰

年齢 (歳)	投与群*	接種回数	妊娠報告時期 (2 回 接種後からの月) **2	妊娠の転帰、その他
20		2	1	2009 年 1 月自然流産。詳細情報不明。
33		2	10	妊娠 39 週、帝王切開にて健康な女兒を出産。
32		2	12	妊娠 37 週、正常経膈分娩にて健康男児を出産。
21		2	11	2009 年 9 月 11 日出産予定。
32		2	11	妊娠 39 週、帝王切開にて健康男児を出産。
20		2	12	妊娠週数不明、帝王切開にて健康な女兒を出産。
23		2	11	2009 年 9 月 22 日出産予定。
20		2	不明	妊娠 12 週、個人的理由により人工妊娠中絶。
38		2	不明	妊娠 8 週で流産。流産の原因は特定されていない。
21		2	11	妊娠 37 週、帝王切開にて健康男児を出産。

※1 申請者に確認中

※2 接種時期と妊娠時期の関係が必ずしも明確でないため、妊娠報告時期を記載した。なお、各症例とも接種は 2008 年 1~3 月に実施されている。

(3) 海外第Ⅲ相臨床試験<D-Pan H1N1-007 試験、実施国：ベルギー、実施期間：20 年 月 日~ (2009 年 10 月現在継続中)、データ固定日：20 年 月 日、公表論文：なし>

18~60 歳の健康成人を対象 (目標例数 128 例：AS03 群 64 例、AS03 無添加群 64 例) に、D-Pan (H1N1) の 2 回接種の免疫原性及び安全性の検討を目的とした無作為化第Ⅲ相評価者盲検比較試験が実施中であり、2009 年 10 月に、被験者及び評価者の盲検性を維持したまま、1 回目接種 21 日後までの免疫原性及び安全性が報告された。

本試験では、A/California/7/2009 (H1N1) v-like strain (X-179A) 株から製造された D-Pan (H1N1) 抗原 3.75µg HA を含む AS03 全量添加あるいは抗原 15µg HA を含む AS03 非添加製剤 0.5mL を、21±2 日間の間隔をおいて 2 回、上腕部に筋肉内接種することとされた。被

験者は、施設及び年齢（18～40歳、41～50歳、51～60歳）を因子とした最小化法により割付けされた。なお、各群においては、18～40歳、41～50歳、51～60歳の症例数が2：1：1となるようにされた。

本試験には130例（AS03群64例：18～40歳32例、41～50歳16例、51～60歳16例、AS03無添加群66例：18～40歳33例、41～50歳16例、51～60歳17例）が組み入れられた。

免疫原性の主要評価項目は、ワクチン株に対するDay42でのHI抗体価（抗体陽転率、GMFR、抗体保有率）とされたが、本報告の作成時点では、副次評価項目の1つである、Day21の免疫原性（HI抗体価のGMT、抗体陽転率、GMFR及び抗体保有率）及び有害事象のみが報告された。免疫原性及び安全性の解析は組み入れられた全ての被験者に対して行われた。免疫原性の結果を以下に示す。

表29 Day21におけるGMT及びGMFR（組み入れられた全ての被験者）

年齢	群	N	GMT		GMFR	
			値	95%信頼区間	値	95%信頼区間
18～60歳	AS03群	61	384.0	[285.1,517.1]	43.3	[31.8,59.0]
	AS03無添加群	66	331.9	[232.4,474.2]	31.0	[21.5,44.7]
18～40歳	AS03群	29	561.2	[371.9,846.9]	75.7	[52.1,110.0]
	AS03無添加群	33	640.0	[423.8,966.5]	49.2	[29.1,83.4]
41～60歳	AS03群	32	272.2	[180.5,410.6]	26.1	[17.1,39.8]
	AS03無添加群	33	172.2	[103.8,285.5]	19.5	[12.1,31.6]

表30 Day21における抗体陽転率及び抗体保有率（組み入れられた全ての被験者）

年齢	群	N	抗体陽転率			抗体保有率		
			n	%	95%信頼区間	n	%	95%信頼区間
18～60歳	AS03群	61	59	96.7	[88.7,99.6]	61	100	[94.1,100]
	AS03無添加群	66	56	84.8	[73.9,92.5]	62	93.9	[85.2,98.3]
18～40歳	AS03群	29	29	100	[88.1,100]	29	100	[88.1,100]
	AS03無添加群	33	29	87.9	[71.8,96.6]	32	97.0	[84.2,99.9]
41～60歳	AS03群	32	30	93.8	[79.2,99.2]	32	100	[89.1,100]
	AS03無添加群	33	27	81.8	[64.5,93.0]	30	90.9	[75.7,98.1]

安全性について、主な結果を以下に示す。

表31 1回目接種後7日間における局所の特定有害事象（組み入れられた全ての被験者）

有害事象	Grade	AS03群 N=62	AS03無添加群 N=62
		n (%)	n (%)
疼痛	全て	56 (90.3)	23 (37.1)
	Grade 3	1 (1.6)	0 (0.0)
発赤	全て	1 (1.6)	0 (0.0)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)
腫脹	全て	4 (6.5)	0 (0.0)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)

表 32 1回目接種後7日間における全身の特定有害事象 (組み入れられた全ての被験者)

有害事象	Grade	AS03 群	AS03 無添加群
		N=62 n (%)	N=62 n (%)
疲労	全て	21 (33.9)	18 (29.0)
	Grade 3	0 (0.0)	1 (1.6)
発熱	全て	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	全て	17 (27.4)	11 (17.7)
	Grade 3	1 (1.6)	0 (0.0)
筋肉痛	全て	21 (33.9)	7 (11.3)
	Grade 3	1 (1.6)	0 (0.0)
戦慄	全て	5 (8.1)	4 (6.5)
	Grade 3	0 (0.0)	1 (1.6)
発汗増加	全て	6 (9.7)	6 (9.7)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位以外の関節痛	全て	7 (11.3)	4 (6.5)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)

表 33 1回目接種後21日間に認められた特定外有害事象 (組み入れられた全ての被験者)

有害事象名	AS03 群	AS03 無添加群
	N=64 n (%)	N=66 n (%)
1つ以上の特定外有害事象	23 (35.9)	23 (34.8)
(事象名が不明) ※	2 (3.1)	2 (3.0)
リンパ節症	2 (3.1)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	1 (1.5)
下痢	1 (1.6)	3 (4.5)
痔核	1 (1.6)	0 (0.0)
悪心	2 (3.1)	1 (1.5)
歯痛	0 (0.0)	1 (1.5)
嘔吐	1 (1.6)	0 (0.0)
疲労	1 (1.6)	2 (3.0)
熱感	1 (1.6)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	1 (1.6)	2 (3.0)
末梢性浮腫	1 (1.6)	0 (0.0)
発熱	1 (1.6)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (1.6)	1 (1.5)
咽頭炎	1 (1.6)	0 (0.0)
鼻炎	3 (4.7)	1 (1.5)
副鼻腔炎	0 (0.0)	2 (3.0)
上気道感染	3 (4.7)	5 (7.6)
動物咬傷	0 (0.0)	1 (1.5)
筋挫傷	1 (1.6)	0 (0.0)
関節痛	0 (0.0)	1 (1.5)
筋骨格硬直	1 (1.6)	0 (0.0)
頭痛	4 (6.3)	1 (1.5)
片頭痛	0 (0.0)	1 (1.5)
月経困難症	0 (0.0)	1 (1.5)
口腔咽頭痛	2 (3.1)	2 (3.0)

※申請者に確認中

1回目接種後21日間に認められた特定外有害事象のうち、AS03 群 5例7件(リンパ節症、熱感、末梢性浮腫、筋骨格硬直、口腔咽頭痛各1件、悪心2件)、AS03 無添加群 5例5件

(事象不明(申請者に確認中)、腹痛、悪心各1例、下痢2例)は治験薬との因果関係ありとされた。

重篤な有害事象はAS03無添加群に1例(片頭痛)認められたが、その後回復/改善し、治験薬との因果関係は否定された。本報告作成時点で、有害事象による試験中止例、死亡例及び妊娠例は報告されていない。

(4) 海外第Ⅱ相試験<H5N1-009試験(Phase A)、実施国:スペイン、実施期間:20 年 月 日~20 年 月 日、公表論文:ESPID, Graz, Austria. 13-17 May 2008、International Congress on Infectious Disease, Kuala Lumpur, Malaysia. 19-22 June 2008>
3~9歳の健康小児を対象(目標例数:134例、D-Pan(H5N1)群:3~5歳50例、6~9歳50例、Fluarix¹³群:3~5歳17例、6~9歳17例)に、D-Pan(H5N1)の安全性及び免疫原性の検討を目的とした無作為化第Ⅱ相非盲検比較試験が、投与する抗原量及びアジュバント量が低い順に3つの相(Phase A(H5N1-009試験)、Phase B(H5N1-022試験)、Phase C(H5N1-023試験))に分け、スペインの7施設において実施された。本項のPhase A(H5N1-009試験)では、6~9歳を対象に1回目接種が行われ、IDMC(Independent Data Monitoring Committee)により安全性が確認された後に3~5歳の接種を開始すること、Day28にIDMCで次Phaseの開始を判断することとされた。

本試験では、A/Vietnam/1194/2004(H5N1)株から製造されたD-Pan(H5N1)抗原1.9µgHAにAS03半量を含む製剤(以下、Half/Half群という)0.5mL、あるいはFluarix(Fluarix群)0.5mLを21日間(18~28日間)の間隔において2回、上腕三角筋部に筋肉内接種することとされ、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。

本試験には138例(Half/Half(3~5歳)群:51例、Half/Half(6~9歳)群:51例、Fluarix(3~5歳)群:18例、Fluarix(6~9歳)群:18例)の被験者が組み入れられ、全例に少なくとも1回の接種がなされ、安全性解析対象集団(TVC)とされた。16例(治験薬投与前の抗体価が不明:8例、ワクチン接種スケジュール不遵守:4例等)を除外した122例(Half/Half(3~5歳)群:49例、Half/Half(6~9歳)群:43例、Fluarix(3~5歳)群:15例、Fluarix(6~9歳)群:15例)がDay51までの免疫原性の解析対象集団(ATP-Iコホート)とされた。

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及びDay42における抗体陽転率及びGMFRとされた。結果を表34に示す。

副次評価項目は、中和抗体価について、Day0、Day21、Day42におけるGMT及びDay21、Day42における抗体陽転率とされた。結果を表35に示す。

¹³ Fluarixはグラクソ・スミスクラインバイオロジカル社の3価の季節性不活化スプリットインフルエンザワクチン。抗原量として45µg HA/doseを含み、AS03は含まない。ドイツのドレスデンで製造されている製剤。

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	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)
発熱	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)
消化管症状	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)
頭痛	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)
筋肉痛	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)
戦慄	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)
発汗	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)

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)
アプタ性口内炎	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	<ul style="list-style-type: none"> HI 抗体価の GMT、抗体保有率、抗体陽転率、GMFR 安全性 	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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違い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。また不活性化工程においては、凝集しやすい H1N1 株を用いて不活性化のバリデーションを実施し、不活性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、不活性化工程後のスプリット化工程におけるウイルス不活性化能等も含め、不活性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。

EMA 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 EMA/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_arepanrix_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	全身の有害事象	接種用量	20～59歳
		n (%)			n (%)
15 μ g 皮下注 (N=100)			15 μ g 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)
30 μ g 筋注 (N=100, 2回目 N=99)			30 μ g 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（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。

ることから、今後、国内臨床試験の結果を確認することを前提に、成人では1回接種とすること、また、成人に対するCPMPやFDAの基準を超える免疫応答が確認された高齢者においても1回接種とすることは可能かについて、機構は専門委員に意見を求めた。

専門委員から、上記の接種対象年齢及び接種回数に関する考え方は支持された。一方、中高生で新型インフルエンザ(A/H1N1)の感染者が多いこと、新型インフルエンザ(A/H1N1)が高病原性に変化した場合の対応を考慮し、18歳以上に限定するよりも年齢幅を持たせた方が良いとの意見も出された。18歳未満にQ-Pan(H1N1)を接種することの可否及び接種回数については、6ヶ月から17歳を対象とした国内臨床試験の1回目接種後の結果が2009年12月中に得られる予定であり、その結果も踏まえて判断する必要があると考える。

2) 同時接種について

国内においてQ-Pan(H1N1)と季節性インフルエンザワクチンを同時接種する臨床試験は実施されていない。海外では、D-Pan(H1N1)もしくはQ-Pan(H1N1)と3価季節性インフルエンザワクチンを同時接種する臨床試験が実施又は予定されており、61歳以上を対象としたD-Pan H1N1-018試験の1回目接種後までの結果では、同時接種による免疫原性及び安全性への特段の影響は認められていない。その他の海外臨床試験成績は2010年2月～4月に提出される予定である。現時点での本邦、EU、カナダ、及びWHOにおける同時接種の取り扱いは表9のとおりである。

表9 EU及びカナダにおける同時接種の取り扱い(仮訳)

国名	EU (Pandemrix)	カナダ	日本	WHO
対応	同時接種が必要な場合には、別側の腕に接種する。同時接種により副反応が増強されるかもしれない。 (PandemrixのProduct information)	同時接種してもよい。同時接種する際には、アジュバント添加ワクチンは高頻度に局所反応が認められるため、それぞれ別の側の腕に接種すること。 (Guidance Document on the Use of Pandemic Influenza A(H1N1)2009 Inactivated Vaccine)	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別途の検討が必要であり、当面差し控えることが望ましい。 (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11月10日現在の情報

現時点では海外においても同時接種した場合の臨床成績が十分には得られていないため、当面、国内においては、現時点の新型インフルエンザワクチンQ&A(表9)の見解のとおり、同時接種を差し控えることが望ましいとすることについて、専門委員より支持された。一方、臨床試験等による確認は必要であるものの、通常は同一部位に接種しなければアジュバント効果は発揮されないため、理論的には同時接種による影響はないと考えられるとの意見も出された。

3) 国産ワクチンとQ-Pan(H1N1)を交互に接種することについて

仮に国内において2回接種を推奨することとなった場合、1回目接種は国産ワクチン、2回目接種はQ-Pan (H1N1) を接種すること又はその逆が考えられる。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。専門協議においては、交互接種の安全性に関する非臨床又は臨床成績が全く得られていない現時点では、交互接種を可とすることは困難であるとの意見が出された。

(5) 製造販売後調査等について

1) 日本人高齢者における免疫原性の確認について

現在、国内では、Q-Pan (H1N1) を用いて、Q-Pan H1N1-029 試験 (対象：6ヶ月～17歳までの乳幼児・小児) と Q-Pan H1N1-016 試験 (対象：20歳～64歳) が実施されている。機構は、主な接種対象に予定されている日本人高齢者 (65歳以上) への Q-Pan (H1N1) の投与実績がなく、海外においても高齢者での Q-Pan (H1N1) を用いた臨床試験成績が得られていないことから、高齢者における Q-Pan (H1N1) の免疫原性を確認する製造販売後臨床試験の実施について、専門委員に意見を求めたところ、日本人高齢者における免疫原性の確認が必要との考えは支持された。なお、現時点では Q-Pan (H1N1) の免疫原性のみが評価され有効性 (予防効果) は確認されていないことから、製造販売後には有効性を検討することも重要との意見も出された。

製造販売後に、高齢者における免疫原性の検討を実施するよう申請者に求めたところ、以下の製造販売後臨床試験の骨子が提出されている。

<製造販売後臨床試験の骨子>

目 的：Q-Pan (H1N1) の1回目接種又は2回目接種21日後における免疫応答について、抗体陽転率、抗体保有率及びGMFRがFDA/CBER及びEMEA/CHMPの規定する基準を満たすことの確認

対 象：65歳以上の健康成人

接 種 群：Q-Pan (H1N1) 群

目標被験者数：100例

試験デザイン：多施設共同非盲検非対照試験

試験期間：6ヶ月間

2) 安全性について

欧州においては、D-Pan (H1N1) について、CHMP Recommendations (EMA/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9000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。Q-Pan (H1N1) 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を考慮し、国内においても欧州と同程度の規模の使用成績調査を実施し、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。EU 及び日本における製造販売後調査等の計画の概要は表 10 のとおりである。実際に Q-Pan (H1N1) が接種される年齢層は現時点で不確定ではあるが、「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」(10月20日現在)を踏まえ、仮に高校生以上～高齢者まで接種されるとし、計 6,000 例(高校生(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る。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 10 EU と日本における製造販売後調査等の計画

	EU (D-Pan (H1N1))	日本 (申請者案)
予定例数	計 9000 例	計 6000 例
評価項目又は調査項目	医療機関の受診を要した有害事象 (～30 日) 重篤な有害事象 (～180 日) 局所の特定有害事象 (7 日) ー疼痛、発赤、腫脹/硬結 全身の特定有害事象 (5 歳以上用、7 日) ー疲労、頭痛、関節痛、筋肉痛、戦慄、発汗増加、発熱、消化器症状 (悪心、嘔吐、下痢、腹痛) 注目すべき有害事象 (～180 日) ー神経炎、ギランバレー症候群、けいれん、脱髄、アナフィラキシー、急性末梢性顔面神経麻痺、脳炎、血管炎、vaccine failure	局所の特定有害事象 ー疼痛、発赤、腫脹/硬結 全身の特定有害事象 ー疲労、頭痛、関節痛、筋肉痛、戦慄、発汗増加、発熱、消化器症状 (悪心、嘔吐、下痢、腹痛) 特定外有害事象 アレルギー反応、発現頻度の低いまれな有害事象 (ADEM、脳炎、けいれん等)は自発報告による収集で対応
観察期間	最大 6 ヶ月	第 1 回接種後 21 日間 (接種間隔: 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、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。また、自己免疫疾患等に関して長期的な安全性も検討すべきとの意見、予防接種後健康状況調査として実施されている項目を参考にできるのではないかとの意見が出された。

機構は、観察期間を過ぎた後に発生した自己免疫疾患等の把握について検討するよう申請者に求めたところ、申請者は以下の様に回答した。通常の疾患治療とは異なり調査対象者が Q-Pan (H1N1) の 2 回目接種後に再来院することが想定しにくく、日常診療の範囲で 28 日間を大幅に超えた長期間の追跡調査を実施することは医療機関にも大きな負担を強いる状況になると考えられる。したがって、観察期間終了後の安全性情報は自発報告で収集

することとし、発生した有害事象を把握できるよう、接種後 6 ヶ月程度は自己免疫疾患又は EU の計画に含まれている注目すべき有害事象の発生等があれば、医療機関に必ず連絡するよう、調査担当医師から十分に指導して頂く予定である。

(6) 情報提供について

専門協議において、Q-Pan (H1N1) の抗原バイアルには凝集が存在し、その凝集が免疫原性及び安全性に与える影響は明らかになっていないこと、Q-Pan (H1N1) はアジュバント無添加の国産ワクチンよりも副反応発現率が高いと考えられること（「(3) 安全性について、1) 18 歳以上の健康な者における安全性」参照）、アジュバントが使用されていること及び AS03 アジュバントの使用経験は限られていることを情報提供の必要性が指摘された。

これを踏まえ、機構は、患者用説明文書（案）に上記の情報を記載するとともに、被接種者に情報提供されたことを確認できるような予診票を作成するよう申請者に求め、患者用説明文書（案）及び予診票（案）が提出された。なお、医療従事者への情報提供を行うための情報提供用資材の作成を求めているところである。

(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。

提出された資料は、主に、申請製剤である Q-Pan とは製造方法等が異なる D-Pan を使用した試験成績から構成されており、D-Pan と Q-Pan の免疫原性及び安全性が同等であれば、Q-Pan (H1N1) 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、D-Pan 又は Q-Pan 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、D-Pan の抗原バイアルでは認められない凝集物が Q-Pan (H1N1) の抗原バイアルには存在し、当該凝集物の発生頻度及び程度が明らかではないことから、これまでに得られた D-Pan 及び Q-Pan を用いた臨床試験成績又は今後得られる Q-Pan (H1N1) を用いた臨床試験成績に基づき、免疫原性及び安全性に与える影響を類推するには限界がある。また、Q-Pan (H1N1) にはアジュバントが添加されており、国産の新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチンと比較し、副反応の発現率が高いと考えられる。以上の懸念があることから、Q-Pan (H1N1) 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り、今後の感染の拡大による健康被害の状況又はインフルエンザウイルス (A/H1N1) の病原性の変化等の状況によっては、Q-Pan (H1N1) の接種が必要となることも想定されることを考慮すれば、健康危機管理の観点からは Q-Pan (H1N1) を特例承認し、有事に備えることも考えられる。その場合には、①凝集の発生原因等の検討を進めること、②今後提出される Q-Pan (H1N1) を用いた臨床試験の結果を確認すること、③ Q-Pan (H1N1) の主な接種対象者と考えられる高齢者における Q-Pan (H1N1) 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、④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、⑤被接種者に対し、Q-Pan (H1N1) にはアジュバントが添加されていること、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) と比較した Q-Pan (H1N1) の安全性及び凝集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

今後、実施される予定である。

(2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

今後、実施される予定である。

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
6	12	紫外線照射及びホルムアルデヒド/チメロサル処理による不活化工程並びにデオキシコール酸ナトリウム (DOC) による断片化 (スプリット) 工程	紫外線照射及びホルムアルデヒド/チメロサル処理による不活化工程
17	14	また、 <u>胚胎児、出生前後の児における発達</u> に対して有害な作用は認められなかった。	また、 <u>胚胎児、出生後の児の発生</u> に対して有害な作用は認められなかった。
17	16、18	自由落下反射の発達遅延	立ち直り反射の獲得遅延
17	25	胚胎児、出生前後の児における発達	胚胎児、出生後の児の発生
18	19	Q-Pan (H5N1)	D-Pan (H5N1)
29	表 28 2 行目	妊娠報告時期 (2 回接種後からの月) 1	妊娠報告時期 (2 回接種後からの月) 10
29	表 28	2、4、5、6、8、9、10 行目の投与群 空欄	2、4、5、6、8、9、10 行目の投与群 Q-Pan (H5N1)
29	表 28	3、7、11 行目の投与群 空欄	3、7、11 行目の投与群 プラセボ
31	表 33 脚注	※申請者に確認中	※AS03 群：動物咬傷 1 例、咽頭浮腫 1 例 AS03 無添加群：リンパ節症 1 例、手骨折 1 例 (平成 21 年 11 月 20 日報告)。
39	表 44	Full/Half群(2 箇所とも)	Full/Full群(2 箇所とも)

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、多くの試験で Q-Pan (H1N1) と製造方法等が異なる抗原あるいは異なる亜型のウイルス株から製造された抗原が使用されていること及び抗原バイアルに認められる凝集物の発生頻度及び程度が明らかではないことから、これまでに提出された資料に基づき、Q-Pan (H1N1) の免疫原性及び安全性を類推することには限界があると

考える。また、アジュバントが添加された Q-Pan (H1N1) は、国産の新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチンと比較し、副反応の発現率が高いと推察される。一方で、今後の感染の拡大による健康被害の状況又は新型インフルエンザウイルス (A/H1N1) の病原性の変化等によって新型インフルエンザ (A/H1N1) のリスクが変化する可能性が想定される。承認の可否の判断に当たっては、これらを含むリスク・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、Q-Pan (H1N1) の接種開始に当たっては、①凝集の発生原因等の検討を進めること、②今後提出される Q-Pan (H1N1) を用いた臨床試験の結果を確認すること、③Q-Pan (H1N1) の主な接種対象者と考えられる高齢者における Q-Pan (H1N1) 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、④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、⑤被接種者に対し、Q-Pan (H1N1) にはアジュバントが添加されていること、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) と比較した Q-Pan (H1N1) の安全性及び凝集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 10 月 21 日にカナダで承認され、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]	成人及び 10 歳以上の小児 抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その 0.5mL を筋肉内に注射する。2 回目の接種を行う場合は少なくとも 3 週間の間隔をおくこと。 生後 6 ヶ月～9 歳の小児 抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その 0.25mL を筋肉内に注射する。2 回目の接種を行う場合は少なくとも 3 週間の間隔をおくこと。
[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

5. 抗原バイアルで認められる凝集について、その発生機序及び品質管理等の対処方法について検討し、可及的速やかに検討結果を提出するとともに、製造方法又は品質管理の変更、輸送又は保管方法等について適切な措置を講じること。また、凝集との関連が疑われる安全性についての知見が新たに得られた場合は可及的速やかに報告すること。

特例承認に係る追加報告書

平成 21 年 12 月 22 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

特例承認に係る報告書作成時から新たに提出された資料の概略は以下のとおりであった。

I. 新たに提出された資料の概略

1. 品質について

(1) 凝集について

1) ロット間及びバイアル間の凝集の程度及び頻度の違い

国内又はカナダに保管されていたロットの凝集について、凝集物の量が 5 段階、大きさが Size Estimation Chart を用いて 4 名の判定者により 4 段階で目視により判定された。保管品がなかった海外臨床試験使用ロットは評価されていない。申請者は、以下の結果に基づき、Q-Pan (H1N1) 抗原製剤では各ロットのバイアルで凝集物の量及び大きさに顕著な差はなかったこと、ウイルス株により凝集の量及び大きさが異なること、外来性異物は認められなかったことを説明している。

表 1 Q-Pan 抗原製剤の凝集物の量及び大きさ

保管場所	抗原製剤の検体	抗原量 (µgHA/mL)	ロット	凝集物の量 (バイアル数)	凝集物の大きさ (4名の評価の平均)
日本	治験未使用の保管品	15	1 ロット 15 バイアル	2 (2)、3 (11)、4 (2)	1.25~2.25
	国内臨床試験用 (H1N1) ※1	15	上記と同ロット 3 バイアル	3 (3)	1.25~2.25
	福岡の治験施設から回収	15	上記と同ロット 2 バイアル	3 (2)	2.00、2.50
	国内臨床試験用 (H5N1)	15	1 ロット 2 バイアル	1 (2)	1.00~1.25
カナダ	日本の臨床試験用 (H1N1) ※1	15	1 ロット 3 バイアル	2 (1)、3 (2)	1.00、1.75
	日本向け市販用 (H1N1)	15	3 ロット 各 2 バイアル	4 (6)	1.00~2.50
	カナダ向け市販用 (H1N1)	15	3 ロット 各 3 バイアル	4 (9)	1.25~1.75
	カナダ向け市販用 (H1N1) ※2	15	1 ロット 3 バイアル	3 (3)	1.50~2.00
	米国向け市販用アジュバント非含有単価 H1N1 ワクチン	30	2 ロット 各 3 バイアル	3 (4)、4 (2)	1.00~2.50
	市販用季節性インフルエンザ ワクチン	90	1 ロット 3 バイアル	2 (3)	1.00
	H5N1 (インドネシア株)	15	3 ロット 各 3 バイアル	1 (3)、2 (6)	1.00~1.25
H5N1 (トルコ株)	15	1 ロット 3 バイアル	1 (1)、2 (2)	1.00~2.25	

白色の凝集物の量 0: 認めない、1: ごくわずか、2: わずか、3: やや多い、4: 多い、5: 非常に多い

白色の凝集物の大きさ 0: 認めない、1: 0.02~0.04mm²、2: 0.05~0.07mm²、3: 0.08~0.10mm²、4: 0.15mm²以上

※1 同一ロット ※2 接種が保留されたロットに次いでアナフィラキシーの発現率が多かったロット A080CA009A。眼呼吸器症候群 (ORS) の発現率も多いとされている

2) 製造工程中の凝集発生が品質に与える影響

「特例承認に係る報告 (2)、(1) 凝集について 3) 今後の検討課題②」に記載した内容に加え、申請者は、各バッチで精製工程後に実施するウイルス不活化試験により不活化が確認されること、その後のデオキシコール酸ナトリウムによるスプリット化工程のバリデーションにより、インフルエンザウイルスと同じくエンベロープを有する RNA ウイルスであるマウス白血病ウイルス (XMuLV) の不活化が確認されていることを説明している。

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

検体遠心後の沈殿 (凝集物) 又は上清の HA 含量 (HPLC 法) 及び総たんぱく質量により Q-Pan (H1N1) 抗原製剤の凝集の程度が検討された。20 時間までのトラック輸送の影響は認められず、また、治験薬が臨床試験に使用された時点の製造後日数 (約 30~60 日) を含む製造 22~61 日後の Q-Pan (H1N1) 抗原製剤は、凝集物中の HA 含量が継続的にやや増加したが顕著な変化は認められなかった。なお、出荷時の規格試験の実施や輸送に要する時間から製造後 20 日以内の接種は想定されておらず、20 日以内では検討されていない。

以上より、申請者は、凝集の発生はインフルエンザウイルスの中でも H1N1 株が凝集しやすい性質を有することに起因し、外的な要因ではないため、凝集発生を防止する手段はないと説明している。

4) アジュバント混合による凝集の変化

0.22 μ m フィルターを用いた凝集の除去により、輸送 (日本-カナダ間の空輸又は 15 時間までのトラック輸送の有無) 又は製造後の時間 (27~74 日) に関わらず、HA 含量 (SRD) は、AS03 混合前の Q-Pan (H1N1) 抗原製剤で 20~25%減少したが、AS03 混合後の減少は 10%未満であった。また、ケベック工場に返送した国内臨床試験用 (H1N1) ロット及び他の 1 ロットについて、AS03 混合後の製剤の均一性 (Ph Eur monograph 2.9.40) は、それぞれ平均値で 3.45 μ g/dose (相対標準偏差 1.5%) 及び 4.8 μ g/dose (相対標準偏差 5.2%) であった。

以上より、申請者は、Q-Pan (H1N1) 抗原製剤と AS03 の混合により、凝集した抗原が分散するため、凝集物が免疫原性に与える影響は少ないと説明している。

5) 凝集が免疫原性及び安全性に与える影響

申請者は、以下の事項から、免疫原性及び安全性について凝集物に起因する影響は示唆されなかったと説明している。

- ・ 凝集物は抗原粒子等の内因性の物質であり、凝集物はたんぱく質量の約 20~30%と異種たんぱく成分としては微量であるため、筋肉に重篤な不可逆的な損傷を及ぼす可能性はないと考える。
- ・ Q-Pan H1N1-016 試験及び D-Pan H1N1-017 試験 (Q-Pan (H1N1) 接種群) 並びに D-Pan

H1N1-007 試験及び D-Pan H1N1-008 試験において、Q-Pan (H1N1) と凝集の生じない D-Pan (H1N1) について、1 回接種後の免疫原性は同様の結果が得られている。

Day21 までの結果が得られている Q-Pan H1N1-016 試験、D-Pan H1N1-007 試験及び D-Pan H1N1-008 試験について、特定有害事象については、Q-Pan H1N1-016 試験で疼痛及び筋肉痛の発現率が高い可能性が示唆されたが、発現率の 95%信頼区間を考慮すると各試験間で明確な傾向があるわけではなかった。Q-Pan (H1N1) と D-Pan (H1N1) いずれかのみで多く発現する特定外有害事象や重篤な有害事象は認められなかった。

6) 凝集とアナフィラキシーの発現について

カナダで報告されているアナフィラキシーについて、シューボックス（出荷時に抗原製剤バイアル 50 本及びアジュバントバイアル 50 本を箱詰めしたもの）ロット毎の発現率を表 2 に示す。これまでに、ロット A80CA009A の接種 85 分後からアナフィラキシー、呼吸窮迫、呼吸不全、肺水腫を呈した 81 歳男性が、その後腎不全により死亡しており、Q-Pan 接種との因果関係は否定できないとされている。また、10 ヶ月齢の乳児がロット A80CA007A の接種 3 時間後に咳嗽、チアノーゼを呈し、死亡しており詳細情報を申請者に確認中である。

表 2 主なロットのアナフィラキシーの発現（データロック日：2009 年 11 月 13 日）

	推定出荷数	アナフィラキシーレベル 1-3 ^{※1} n (出荷数 10 万ドーズ当たりの 頻度)	アナフィラキシーレベル 1-5 ^{※2} n (出荷数 10 万ドーズ当たりの 頻度)
全てのロット	745 万ドーズ	22 (0.30)	55 (0.74)
A80CA003A	49 万ドーズ	0 (0.00)	3 (0.61)
A80CA005A	71 万ドーズ	3 (0.42)	15 (2.11)
A80CA007A ^{※3}	17 万ドーズ	6 (3.49)	11 (6.40)
A80CA009A	65 万ドーズ	7 (1.07)	9 (1.38)
A80CA010A	19 万ドーズ	1 (0.52)	2 (1.03)
A80CA0011A	40 万ドーズ	1 (0.25)	1 (0.25)
A80CA0014A	44 万ドーズ	1 (0.23)	2 (0.45)

^{※1} レベル 1-3 : Brighton のアナフィラキシーの定義に合致するもののみ。

^{※2} レベル 4 : 根拠が不十分で、Brighton のアナフィラキシーの定義に合致するかどうか判断できないもの
レベル 5 : Brighton のアナフィラキシーの定義に合致しない

^{※3} 接種が保留されたロット

申請者は、ロット A80CA007A でアナフィラキシー発生頻度が高かった原因の検討を継続しているが、凝集の程度について、A80CA005A、A80CA007A、A80CA009A、A80CA013A（表 2 に未記載のロット）、A80CA014A の 5 ロットに使用された抗原製剤ロットでは、動的光散乱（検出可能サイズ；0.6~6000nm）により検出された凝集のサイズの平均値に大きな差異はなかったが、A80CA007A の抗原製剤ロットは他のロットよりも凝集のサイズがばらついており、フロー顕微鏡イメージング（検出サイズ；>2000nm）により検出された 50µm 以上の粒子数（カウント数）は約 3~7 倍多かったことが、予備的検討結果として示されて

いる。

7) 海外規制当局の対応

①カナダ

「特例承認に係る報告 (2)、(1) 凝集について 2) 海外規制当局の対応」に記載した、カナダ規制当局に対応を求められていた事項について、以下の資料等がカナダ規制当局に提出されている。

- ・ AS03 混合後の HA 含量等について、「4) アジュバント混合による凝集の変化」に示すデータ
- ・ アジュバントを含まない H1N1 製剤 (30µg/mL) を用い、遠心分離した凝集たん白質を SDS-PAGE 及び HA 含量等により解析した結果、輸送及び保存がアジュバントなしのワクチンの力価に与える影響はなかったとする報告書
- ・ 沈殿 (凝集) に対し物理化学的試験法による定量的な規格値設定について、以下の「② EMEA」に示す規格設定の対応状況

②EMEA

本剤は 2009 年 7 月 16 日に EMEA に申請されたが、2009 年 12 月 22 日時点において審査が継続されており、EMEA からは、the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) の positive opinion を出す前に、凝集の品質管理に関する以下の事項及び Q-Pan (H1N1) と D-Pan (H1N1) の免疫原性及び安全性を比較する D-Pan H1N1-017 試験の追加データの提出が求められていると申請者は説明している。

- ・ 2009 年 12 月末までに、物理化学的手法による凝集のモニタリング並びに出荷規格及び安定性試験における規格設定の検討
本件について、現在、比濁法による凝集の測定及び力価 (SRD) に影響を与えない範囲での規格設定が検討されている。
- ・ 有効期間中の凝集のモニタリング
- ・ 凝集の程度と関連する安全性情報のモニタリング

8) 凝集への対応について

現時点で得られている情報からは、製造方法あるいは製剤組成を大幅に変更することなく、凝集の発生を抑制することは困難である。臨床試験においては Q-Pan (H1N1) と凝集が生じない D-Pan (H1N1) について、発現率の高い特定有害事象等の発現率に大きな違いは認められていないが、「6) 凝集とアナフィラキシーの発現について」の結果からは、凝集とアナフィラキシーの発現の関連性を否定できないため、凝集の存在は本剤のリスクの一つとして扱わざるを得ないと考え。

また、「1) ロット間及びバイアル間の凝集の程度及び頻度の違い」表 1 において、カナダ

保管ロット間で凝集の程度に違いが認められていること、カナダに保管されていた国内臨床試験用（H1N1）ロットの検体数が少ないため、カナダから日本への輸送の影響について検討することに限界があること、また、74 日以上保存後の凝集の経時変化は確認されていないことから、本邦で市販される Q-Pan（H1N1）抗原製剤の中には、臨床試験で使用された抗原製剤よりも凝集が多いものが存在する可能性がある。したがって、本剤が承認される場合には凝集に関して以下の対応をとるよう、申請者に求めている。

- 目視検査（「1）ロット間及びバイアル間の凝集の程度及び頻度の違い」参照）、凝集サイズ及び 50 μ m 以上の凝集の数（「6）凝集とアナフィラキシーの発現について」参照）並びに比濁法等（「7）海外規制当局の対応 ②EMEA」参照）により、日本に輸入される各ロットについて、カナダ出荷時及び日本に輸送後の凝集の程度を確認し、臨床試験に使用されたロット以上の凝集が認められた場合は廃棄する等の措置をとる。また、カナダから日本への輸送による凝集の増加の有無について検討する。
- 国内出荷時から医療機関に納品するまでの輸送の影響については、2 又は 3 バイアルでしか確認されていないため、今後さらに検討を追加する。
- 国内出荷時に各ロットの凝集の程度を確認し、凝集と製造販売後の安全性情報との関連を検討する。
- 凝集とアナフィラキシーの関連を示唆する結果は一部得られている（「6）凝集とアナフィラキシーの発現について」参照）が、他のロットと比べ、抗原製剤の凝集の程度に明らかな差異は見られないものの、アナフィラキシー発現率は高い傾向のあるシューボックスロット A80CA009A のような例も認められる。したがって、凝集の程度によらず本剤接種後にはアナフィラキシーの発現に注意が必要であり、被接種者への説明文書及び医療従事者への説明文書にて注意喚起する。

（2）黒い粒子様の異物について

「特例承認に係る報告（2）、（1）凝集について 4）その他品質に関する問題点について」に記載したとおり、黒い粒子様の異物はバイアルのゴム栓に由来するとされており、Q-Pan（H1N1）抗原製剤と AS03 の混合に用いる注射針として 23G、接種用注射筒に吸引する針として 23～25G を推奨することにより、ゴム片の発生を抑制することとしている。混合に用いる注射針については、本剤の調製方法のリーフレット、医療従事者への説明文書により、注意喚起される予定である。

（3）ウシ由来成分について

スプリット工程等で添加されるデオキシコール酸ナトリウム（DOC）は、過酷な条件下（95～100℃における 12～24 時間加熱、5%以上の水酸化ナトリウム存在下 125℃における 5 時間以上のアルカリ処理及び有機溶媒中での煮沸による結晶化）での処理が施されているが、反芻動物由来原料基準で使用が認められていない原産国（カナダ、チリ、エクアドル、

メキシコ、南アフリカ、米国、ベネズエラ) のウシ胆汁に由来する。申請者は、以下に基づき、Q-Pan (H1N1) 接種の有益性は上記ウシ由来成分を使用することによる理論上の危険性を上回ると説明している。

- ・平成15年8月1日薬食審査発第0801001号・薬食安発第0801001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長連名通知の別添に基づく理論的リスク評価値は、一定の安全性を確保する目安と考えられる-3を下回る-7~-8であった
- ・公衆衛生上の重大な懸念事項として認識されている新型インフルエンザ(H1N1)の流行に対し、Q-Pan(H1N1)接種による公衆衛生上の貢献は非常に大きいと考えられること
- ・Q-Pan(H1N1)の主な副反応は注射部位疼痛、疲労、頭痛および筋肉痛であり、カナダの1ロットで認められたアナフィラキシー発現率の上昇以外の予測されない安全性の問題は見出されていないこと

国産ワクチンのみでは65歳以上の高齢者及び一般の成人まで新型インフルエンザに対するワクチンの供給が行き渡らない現状に鑑み、DOCのTSE伝播のリスクの観点からは、反芻動物由来原料基準に適合しない原材料を用いて製造されるQ-Pan(H1N1)を使用することは問題ないとする機構の考えは、専門委員から支持された。反芻動物由来原料基準に適合しないウシ由来成分の使用については、添付文書等による情報提供が行われることとなっている。

2. 免疫原性及び安全性について

(1) 追加提出された臨床試験成績

特例承認に係る報告書作成時点から以下の情報が新たに得られている。

1) Q-Pan-H1N1-016 (成人を対象とする国内臨床試験)

表3 Day21におけるHI抗体価(TVC)

解析対象例数	GMT		GMFR		抗体陽転率		抗体保有率	
	値	97.5%信頼区間	値	97.5%信頼区間	n (%)	97.5%信頼区間	n (%)	97.5%信頼区間
100	230.3	[177.7, 298.4]	26.3	[20.6, 33.5]	94 (94.0)	[86.4, 98.1]	95 (95.0)	[87.7, 98.6]

TVC: Total Vaccinated Cohort (全接種者対象)

GMT: 幾何平均抗体価、GMFR: geometric mean fold rise (同一被験者におけるDay0のHI抗体価と接種後のHI抗体価の比の幾何平均)

表4 1回目接種後7日間における局所及び全身の特定有害事象 (TVC)

有害事象 (局所)	Grade	20~64歳 N=100	有害事象 (全身)	Grade	20~64歳 N=100
		n (%)			n (%)
疼痛	全て	98 (98.0)	疲労	全て	46 (46.0)
	Grade 3	3 (3.0)		Grade 3	2 (2.0)
発赤	全て	7 (7.0)	頭痛	全て	35 (35.0)
	Grade 3	1 (1.0)		Grade 3	1 (1.0)
腫脹	全て	17 (17.0)	注射部位以外 の関節疼痛	全て	14 (14.0)
	Grade 3	2 (2.0)		Grade 3	0 (0.0)
			筋肉痛	全て	44 (44.0)
				Grade 3	1 (1.0)
			戦慄	全て	19 (19.0)
				Grade 3	0 (0.0)
			発汗増加	全て	7 (7.0)
				Grade 3	0 (0.0)
			発熱	全て	2 (2.0)
				Grade 3	0 (0.0)

表5 1回目接種後21日間に認められた特定外有害事象 (TVC)

事象名	20~64歳 N=100
	n (%)
1つ以上の特定外有害事象	26 (26.0)
腹痛	2 (2.0)
下痢	3 (3.0)
悪心	3 (3.0)
口内炎	2 (2.0)
異常感	1 (1.0)
末梢性浮腫	1 (1.0)
発熱	2 (2.0)
急性扁桃炎	1 (1.0)
アデノイド咽頭炎	1 (1.0)
毛包炎	1 (1.0)
鼻咽頭炎	2 (2.0)
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.0)
食欲減退	1 (1.0)
背部痛	1 (1.0)
浮動性めまい	1 (1.0)
頭痛	2 (2.0)
感覚鈍麻	1 (1.0)
咳嗽	1 (1.0)
発声障害	1 (1.0)
鼻閉	1 (1.0)
口腔咽頭痛	3 (3.0)
鼻漏	2 (2.0)
皮下出血	2 (2.0)
そう痒症	3 (3.0)
発疹	1 (1.0)

重篤な有害事象、免疫の関連が疑われる有害事象及び死亡例は現時点で報告されていない。

2) Q-Pan-H1N1-029 (6ヶ月~17歳を対象とする国内臨床試験)

表6 Day21におけるHI抗体価 (TVC)

年齢	GMT		GMFR		抗体陽転率		抗体保有率	
	値	95%信頼区間	値	95%信頼区間	n (%)	95%信頼区間	n (%)	95%信頼区間
6~35ヶ月 (N=10)	154.6	[96.2-248.3]	30.9	[19.2-49.7]	10 (100)	[69.2-100]	10 (100)	[69.2-100]
3~9歳 (N=19)	252.4	[188.9-337.2]	35.7	[24.5-52.1]	19 (100)	[82.4-100]	19 (100)	[82.4-100]
10~17歳 (N=30)	363.6	[261.9-504.8]	23.2	[14.7-36.6]	28 (93.3)	[77.9-99.2]	30 (100)	[88.4-100]

表7 1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	Grade	6~35ヶ月 N=10	3~5歳 N=14	6~9歳 N=6	10~17歳 N=30
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
疼痛	全て	6 (60.0)	13 (92.9)	5 (83.3)	30 (100)
	Grade 3	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	3 (10.0)
発赤	全て	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	7 (23.3)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫脹	全て	3 (30.0)	2 (14.3)	2 (33.3)	14 (46.7)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)

表8 1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	Grade	6~35ヶ月 N=10	3~5歳 N=14	有害事象	Grade	6~9歳 N=6	10~17歳 N=30
		n (%)	n (%)			n (%)	n (%)
傾眠状態	全て	1 (10.0)	4 (28.6)	疲労	全て	1 (16.7)	11 (36.7)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)		Grade 3	0 (0.0)	1 (3.3)
易刺激性	全て	3 (30.0)	3 (21.4)	消化器症状	全て	1 (16.7)	3 (10.0)
	Grade 3	1 (10.0)	0 (0.0)		Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	全て	1 (10.0)	4 (28.6)	頭痛	全て	2 (33.3)	12 (40.0)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)		Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	≥38.0℃	0 (0.0)	3 (21.4)	注射部位以外の 関節疼痛	全て	0 (0.0)	5 (16.7)
	≥39.0℃	0 (0.0)	0 (0.0)		Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)
				筋肉痛	全て	0 (0.0)	7 (23.3)
					Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)
				戦慄	全て	1 (16.7)	7 (23.3)
					Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)
				発汗増加	全て	0 (0.0)	2 (6.7)
					Grade 3	0 (0.0)	1 (3.3)
				発熱	≥38.0℃	2 (33.3)	4 (13.3)
					≥39.0℃	0 (0.0)	1 (3.3)

表9 1回目接種後21日間に合計2例以上に認められた特定外有害事象 (TVC)

事象名	6ヶ月~5歳 N=24	6~9歳 N=6	10~17歳 N=30
	n (%)	n (%)	n (%)
1つ以上の特定外有害事象	13 (54.2)	1 (16.7)	9 (30.0)
眼脂	2 (8.3)	0 (0)	0 (0)
下痢	2 (8.3)	0 (0)	0 (0)
発熱	1 (4.2)	1 (16.7)	0 (0)
腋窩痛	0 (0)	0 (0)	2 (6.7)
鼻咽頭炎	2 (8.3)	0 (0)	0 (0)
咳嗽	2 (8.3)	1 (16.7)	1 (3.3)
鼻漏	3 (12.5)	0 (0)	1 (3.3)

重篤な有害事象及び死亡例は現時点で報告されていない。

3) D-Pan-HINI-007 (成人を対象とする海外臨床試験)

表 10 Day21、Day42 における GMT 及び GMFR (ATP-I コホート)

年齢	群	N	GMT		GMFR	
			値	95%信頼区間	値	95%信頼区間
Day21						
18~60歳	AS03群	60	335.2	[250.1,449.2]	38.1	[28.6,50.7]
	AS03無添加群	66	310.2	[218.8,439.7]	28.7	[20.0,41.2]
18~40歳	AS03群	28	561.2	[371.9,846.9]	61.7	[43.2,88.0]
	AS03無添加群	33	588.5	[385.7,897.8]	44.8	[26.6,75.6]
41~60歳	AS03群	32	255.0	[171.4,379.3]	25.0	[16.8,37.1]
	AS03無添加群	33	163.5	[101.2,264.1]	18.4	[11.4,29.7]
Day42						
18~60歳	AS03群	59	636.3	[520.9,777.3]	72.9	[55.4,95.9]
	AS03無添加群	66	341.0	[259.9,447.3]	31.5	[23.1,43.2]
18~40歳	AS03群	28	790.0	[589.2,1059.3]	106.3	[79.8,141.6]
	AS03無添加群	33	570.3	[408.1,797.0]	43.4	[26.8,70.3]
41~60歳	AS03群	31	523.4	[399.4,685.7]	51.8	[33.6,79.9]
	AS03無添加群	33	203.9	[142.0,292.6]	22.9	[15.4,34.0]

表 11 Day21、Day42 における抗体陽転率及び抗体保有率 (ATP-I コホート)

年齢	群	N	抗体陽転率			抗体保有率		
			n	%	95%信頼区間	n	%	95%信頼区間
Day21								
18~60歳	AS03群	60	59	98.3	[91.1,100]	60	100	[94.0,100]
	AS03無添加群	66	56	84.8	[73.9,92.5]	62	93.9	[85.2,98.3]
18~40歳	AS03群	28	28	100	[87.7,100]	28	100	[87.7,100]
	AS03無添加群	33	30	90.9	[75.7,98.1]	32	97.0	[84.2,99.9]
41~60歳	AS03群	32	31	96.9	[83.8,99.9]	32	100	[89.1,100]
	AS03無添加群	33	26	78.8	[61.1,91.0]	30	90.9	[75.7,98.1]
Day42								
18~60歳	AS03群	59	58	98.3	[90.9,100]	59	100	[93.9,100]
	AS03無添加群	66	61	92.4	[83.2,97.5]	66	100	[94.6,100]
18~40歳	AS03群	28	28	100	[87.7,100]	28	100	[87.7,100]
	AS03無添加群	33	31	93.9	[79.8,99.3]	33	100	[89.4,100]
41~60歳	AS03群	31	30	96.8	[83.8,99.9]	31	100	[88.8,100]
	AS03無添加群	33	30	90.9	[75.7,98.1]	33	100	[89.4,100]

表 12 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	AS03群	AS03無添加群
			n/N (%)	n/N (%)
疼痛	1回目	全て	57/63 (90.5)	23/65 (35.4)
		Grade 3	1/63 (1.6)	0/65 (0.0)
	2回目	全て	56/62 (90.3)	20/66 (30.3)
		Grade 3	2/62 (3.2)	0/66 (0.0)
発赤	1回目	全て	1/63 (1.6)	0/65 (0.0)
		Grade 3	0/63 (0.0)	0/65 (0.0)
	2回目	全て	3/62 (4.8)	0/66 (0.0)
		Grade 3	0/62 (0.0)	0/66 (0.0)
腫脹	1回目	全て	5/63 (7.9)	0/65 (0.0)
		Grade 3	0/63 (0.0)	0/65 (0.0)
	2回目	全て	9/62 (14.5)	0/66 (0.0)
		Grade 3	0/62 (0.0)	0/66 (0.0)

表 13 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	Grade	AS03 群	AS03 無添加群
			n/N (%)	n/N (%)
疲労	1回目	全て	22/63 (34.9)	18/65 (27.7)
		Grade 3	0/63 (0.0)	1/65 (1.5)
	2回目	全て	28/62 (45.2)	13/66 (19.7)
		Grade 3	2/62 (3.2)	2/66 (3.0)
頭痛	1回目	全て	17/63 (27.0)	11/65 (16.9)
		Grade 3	1/63 (1.6)	0/65 (0.0)
	2回目	全て	22/62 (35.5)	9/66 (13.6)
		Grade 3	2/62 (3.2)	0/66 (0.0)
注射部位以外の関節痛	1回目	全て	7/63 (11.1)	4/65 (6.2)
		Grade 3	0/63 (0.0)	0/65 (0.0)
	2回目	全て	13/62 (21.0)	4/66 (6.1)
		Grade 3	0/62 (0.0)	0/66 (0.0)
筋肉痛	1回目	全て	20/63 (31.7)	6/65 (9.2)
		Grade 3	1/63 (1.6)	0/65 (0.0)
	2回目	全て	23/62 (37.1)	7/66 (10.6)
		Grade 3	2/62 (3.2)	0/66 (0.0)
戦慄	1回目	全て	6/63 (9.5)	4/65 (6.2)
		Grade 3	0/63 (0.0)	1/65 (1.5)
	2回目	全て	11/62 (17.7)	3/66 (4.5)
		Grade 3	0/62 (0.0)	0/66 (0.0)
発汗増加	1回目	全て	6/63 (9.5)	7/65 (10.8)
		Grade 3	0/63 (0.0)	0/65 (0.0)
	2回目	全て	12/62 (19.4)	7/66 (10.6)
		Grade 3	1/62 (1.6)	0/66 (0.0)
発熱	1回目	全て	0/63 (0.0)	0/65 (0.0)
		Grade 3	0/63 (0.0)	0/65 (0.0)
	2回目	全て	2/62 (3.2)	0/66 (0.0)
		Grade 3	0/62 (0.0)	0/66 (0.0)

表 14 Day42 までにいずれかの群で2%以上に認められた特定外有害事象 (TVC)

有害事象名	AS03 群	AS03 無添加群
	N=64 n (%)	N=66 n (%)
1つ以上の特定外有害事象	34 (53.1)	32 (48.5)
リンパ節症	3 (4.7)	1 (1.5)
腹痛	0 (0.0)	2 (3.0)
上腹部痛	0 (0.0)	2 (3.0)
下痢	1 (1.6)	3 (4.5)
悪心	3 (4.7)	1 (1.5)
歯痛	0 (0.0)	2 (3.0)
疲労	1 (1.6)	2 (3.0)
熱感	2 (3.1)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	3 (4.7)	4 (6.1)
注射部位リンパ節腫脹	2 (3.1)	0 (0.0)
倦怠感	2 (3.1)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (1.6)	3 (4.5)
咽頭炎	2 (3.1)	1 (1.5)
鼻炎	10 (15.6)	2 (3.0)
副鼻腔炎	1 (1.6)	2 (3.0)
上気道感染	5 (7.8)	6 (9.1)
外陰部腫カンジダ症	2 (3.1)	0 (0.0)
節足動物咬傷	2 (3.1)	0 (0.0)
頭痛	4 (6.3)	3 (4.5)
咳嗽	2 (3.1)	1 (1.5)
口腔咽頭痛	4 (6.3)	2 (3.0)

AS03 群では、特定有害事象の発現率が1回目接種後より2回目接種後の方が高くなる傾

向があった。重篤な有害事象はAS03無添加群に1例(片頭痛)認められたが、死亡例は報告されていない。

4) D-Pan-H1N1-010 (3~17歳を対象とする海外臨床試験)

表 15 D-Pan-H1N1-010 試験の概要

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Ⅲ相試験(実施国:スペイン)					
D-Pan H1N1-010	非盲検非対照	3~17歳の健康小児	3週間隔2回接種し、1回接種6ヶ月後にさらに1回、筋肉内接種3.8µgHA,AS03、計210例 3歳から5歳群53例 6歳から9歳群57例 10歳から17歳群100例	Day0、21、42、3回目接種7日後におけるHI抗体価のGMT、抗体陽転率、抗体保有率、GMFR	1回接種後CHMPの成人用の基準を全年齢層で満たした

表 16 Day21におけるHI抗体価(TVC)

投与群	GMT		GMFR		抗体陽転率		抗体保有率	
	値	95%信頼区間	値	95%信頼区間	n (%)	95%信頼区間	n (%)	95%信頼区間
3~5歳(N=50)	249.3	[211.8, 293.4]	49.9	[42.4, 58.7]	50 (100)	[92.9, 100]	50 (100)	[92.9, 100]
6~9歳(N=54)	368.5	[287.4, 472.3]	55.9	[46.1, 67.9]	54 (100)	[93.4, 100]	54 (100)	[93.4, 100]
10~17歳(N=97)	699.7	[583.7, 838.8]	69.0	[54.9, 86.7]	94 (96.9)	[91.2, 99.4]	97 (100)	[96.3, 100]
全体(N=201)	455.6	[399.9, 519.1]	60.2	[52.9, 68.4]	198 (98.5)	[95.7, 99.7]	201 (100)	[98.2, 100]

表 17 1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	Grade	3~5歳	6~9歳	10~17歳
		N=53	N=57	N=98
		n (%)	n (%)	n (%)
疼痛	全て	40 (75.5)	54 (94.7)	91 (92.9)
	Grade 3	2 (3.8)	3 (5.3)	8 (8.2)
発赤	全て	15 (28.3)	14 (24.6)	21 (21.4)
	Grade 3	0 (0.0)	2 (3.5)	6 (6.1)
腫脹	全て	18 (34.0)	16 (28.1)	41 (41.8)
	Grade 3	1 (1.9)	3 (5.3)	6 (6.1)

表 18 1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	Grade	3~5歳	6~9歳	10~17歳
		N=53	N=57	N=98
		n (%)	n (%)	n (%)
戦慄	全て	5 (9.4)	7 (12.3)	19 (19.4)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発汗増加	全て	4 (7.5)	2 (3.5)	8 (8.2)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	全て	14 (26.4)	13 (22.8)	17 (17.3)
	>39.0	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	全て	2 (3.8)	-	-
	Grade 3	0 (0.0)	-	-
傾眠状態	全て	11 (20.8)	-	-
	Grade 3	0 (0.0)	-	-
易刺激性	全て	14 (26.4)	-	-
	Grade 3	0 (0.0)	-	-
食欲減退	全て	14 (26.4)	-	-
	Grade 3	0 (0.0)	-	-
筋肉痛	全て	-	15 (26.3)	35 (35.7)
	Grade 3	-	2 (3.5)	2 (2.0)
関節痛	全て	-	9 (15.8)	26 (26.5)
	Grade 3	-	0 (0.0)	1 (1.0)

有害事象	Grade	3～5歳	6～9歳	10～17歳
		N=53 n (%)	N=57 n (%)	N=98 n (%)
疲労	全て	-	21 (36.8)	44 (44.9)
	Grade 3	-	1 (1.8)	4 (4.1)
消化器症状	全て	-	13 (22.8)	12 (12.2)
	Grade 3	-	2 (3.5)	1 (1.0)
頭痛	全て	-	25 (43.9)	48 (49.0)
	Grade 3	-	2 (3.5)	3 (3.1)

表 19 1回目接種後 21 日間に合計 2 例以上で認められた特定外有害事象 (TVC)

事象名	3～5歳	6～9歳	10～17歳
	N=53 n (%)	N=57 n (%)	N=100 n (%)
1つ以上の特定外有害事象	18 (34.0)	15 (26.3)	22 (22.0)
嘔吐	2 (3.8)	1 (1.8)	0 (0.0)
腋窩痛	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
発熱	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.0)
気管支炎	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.0)
喉頭炎	4 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	1 (1.9)	1 (1.8)	0 (0.0)
扁桃炎	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (2.0)
上気道感染	4 (7.5)	3 (5.3)	8 (8.0)
咳嗽	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.0)

局所の有害事象について、10～17歳ではグレード3の疼痛、発赤及び腫脹の発現率はそれぞれ 8/98 例 (8.2%)、6/98 例 (6.1%)、6/98 例 (6.1%) であった。重篤な有害事象、有害事象による中止例及び死亡例は報告されていない。

5) D-Pan-H1N1-009 (6～35ヶ月を対象とする海外臨床試験)

表 20 D-Pan H1N1-009 試験の概略

試験名	試験デザイン	対象	用法・用量、登録例数	主な評価項目	主な結果
海外第Ⅱ相試験 (実施国: スペイン)					
D-Pan H1N1-009	無作為化、非盲検	6ヶ月～35ヶ月の健康小児	筋肉内 2 回接種 <ステップ 1>、1.9µg HA, AS03 (成人用量の半量)、計 51 例 (6ヶ月～1歳未満: 17例、1歳～2歳未満: 17例、2歳～3歳未満: 17例) <ステップ 2>ステップ 1 の接種 7 日後で安全性を確認後、計 102 例 1.9µg HA, AS03 (成人用量の半量) 群 51 例 3.8µg HA, AS03 群 51 例 (各群 6ヶ月～1歳未満: 17例、1歳～2歳未満: 17例、2歳～3歳未満: 17例) <ステップ 3> 3.8µg HA, AS03 群 51 例 (6ヶ月～1歳未満: 17例、1歳～2歳未満: 17例、2歳～3歳未満: 17例) ※現時点で、ステップ 1 に組み入れた患者の 2 回目接種後の試験結果が得られている。	<ul style="list-style-type: none"> HI 抗体価の GMT、抗体保有率、抗体陽転率、GMFR 安全性 	<ul style="list-style-type: none"> 1 回接種後の免疫原性、安全性ともに問題はなかった。 2 回接種後には特定有害事象、特に発熱の頻度が上昇する傾向があった。

本試験は、成人と同量又は半量のいずれかの D-Pan (H1N1) を 1 回接種 (1 回接種群) 又は 2 回接種 (2 回接種群) し、その 6 ヶ月後に追加接種する。

表 21 Day21、Day42 における GMT、GMFR (TVC)

	N	GMT		GMFR	
		値	95%信頼区間	値	95%信頼区間
Day21	50	340.64	[278.73, 416.31]	56.89	[44.68, 72.45]
Day42	50	1939.99	[1687.75, 2229.94]	324.01	[244.63, 429.15]

表 22 Day21、Day42 における抗体陽転率、抗体保有率 (TVC)

	N	抗体陽転率		抗体保有率	
		n (%)	95%信頼区間	n (%)	95%信頼区間
Day21	50	49 (98.0)	[89.4, 99.9]	50 (100)	[92.9, 100]
Day42	50	50 (100)	[92.9, 100]	50 (100)	[92.9, 100]

表 23 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	Grade	Day21	Day42
		N=51 n (%)	N=51 n (%)
疼痛	全て	16 (31.4)	21 (41.2)
	Grade 3	0 (0.0)	2 (3.9)
発赤	全て	10 (19.6)	15 (29.4)
	Grade 3	0 (0.0)	1 (2.0)
腫脹	全て	8 (15.7)	12 (23.5)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)

表 24 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	Grade	Day21	Day42
		N=51 n (%)	N=51 n (%)
傾眠状態	全て	8 (15.7)	19 (37.3)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)
易刺激性	全て	14 (27.5)	20 (39.2)
	Grade 3	1 (2.0)	1 (2.0)
食欲減退	全て	9 (17.6)	21 (41.2)
	Grade 3	0 (0.0)	2 (3.9)
発熱*	全て	8 (15.7)	35 (68.6)
	Grade 3	0 (0.0)	2 (3.9)

※全て：37.5℃以上、Grade3：39.1℃以上

表 25 Day42 までに 3% 以上に認められた特定外有害事象 (TVC)

有害事象名	N=51
	n (%)
1 つ以上の特定外有害事象	41 (80.4)
下痢	5 (9.8)
発熱	3 (5.9)
気管支炎	2 (3.9)
胃腸炎	3 (5.9)
喉頭炎	5 (9.8)
急性中耳炎	4 (7.8)
気道感染	3 (5.9)
上気道感染	24 (47.1)
咳嗽	2 (3.9)
鼻閉	3 (5.9)
発疹	3 (5.9)

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現時点で報告されていない。

(2) カナダにおける製造販売後の安全性情報

カナダにおける製造販売後の安全性について、Q-Pan (H1N1) は、2009年10月21日から2009年11月17日までのカナダにおける報告から作成された最新のsPSUR (2009年12月2日付)、D-Pan (H1N1) は2009年10月12日から2009年11月8日までにカナダを除く複数の国から GSK 本社に寄せられた報告に基づき、以下の情報が得られている。ただし、これらの情報は、自発報告が主であり、被接種者からの報告が混在し、情報収集した地域等が異なることから、Q-Pan (H1N1) と D-Pan (H1N1) の有害事象発現頻度等の単純な比較は難しいと考えられる。当該期間の Q-Pan (H1N1) 及び D-Pan (H1N1) の累積出荷数はそれぞれ約 944 万ドーズ、約 3155 万ドーズとなっている。

表 26 Q-Pan 接種後に高頻度にみられた有害事象 (上位 5 位)

有害事象	10 万ドーズ 当たりの頻度*
四肢痛	0.30
過敏症	0.19
アナフィラキシー反応	0.19
紅斑	0.19
蕁麻疹	0.16
発熱	0.14

*医師に確認された事象のみ。

表 27 10 万ドーズあたりの頻度が 0.1 を超える Q-Pan 接種後の有害事象 (医師が確認したもの)

有害事象	全ての事象		死亡	
	例数	頻度	例数	頻度
発熱	13	0.14	0	0.00
過敏症	18	0.19	1	0.01
アナフィラキシー反応	18	0.19	1	0.01
四肢痛	28	0.30	0	0.00
薬剤使用過程における誤った技法	11	0.12	0	0.00
過量投与	10	0.11	0	0.00
紅斑	18	0.19	0	0.00
蕁麻疹	15	0.16	0	0.00

頻度：10 万ドーズ当たりの頻度

表 28 10 万ドーズあたりの頻度が 0.01 を超える Q-Pan 接種後の重篤な有害事象 (医師が確認したもの)

有害事象	例数	頻度	有害事象	例数	頻度
頻脈	2	0.02	呼吸困難	6	0.06
口腔浮腫	3	0.03	気管支痙攣	4	0.04
死亡 ^{※1}	2	0.02	喘鳴	4	0.04
不明確な障害	2	0.02	咳嗽	3	0.03
顔面浮腫	4	0.04	咽頭浮腫	5	0.05
全身性浮腫	3	0.03	呼吸障害	8	0.08
胸部不快感	2	0.02	咽喉絞扼感	4	0.04
製品品質の問題 ^{※2}	7	0.07	潮紅	2	0.02
心拍数不整	2	0.02	蒼白	3	0.03
意識レベルの低下	3	0.03			

頻度：10 万ドーズ当たりの頻度

※1 原因不明の死亡のみ。表 30 の原因不明の死亡例を参照。

※2 バイアル中の黒い粒子に対する苦情

表 29 Q-Pan 及び D-Pan のアナフィラキシー発生頻度*

Q-pan				D-pan			
約 944 万ドーズ出荷				約 3155 万ドーズ出荷			
医師が確認したもの		医師未確認		医師が確認したもの		医師未確認	
例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度
53	0.56	10	0.11	57	0.18	2	0.01

頻度：10 万ドーズ当たりの頻度

*GSK 本社で医学的に症例内容を検討し、単純な蕁麻疹等は除外している。

表 30 因果関係が否定されていない Q-pan 接種後死亡例

Lot No.	性別	年齢 (歳)	副作用/有害事象名	接種から副作用発現までの日数	合併症
A80CA009 ^{*1}	男性	81	アナフィラキシー、腎不全、嚥下性肺炎	1 日	肺新生物、静脈不全、慢性閉塞性肺疾患
不明	女性	39	原因不明の死亡、敗血症	3 日 ^{*2}	糖尿病
不明	不明	不明	原因不明の死亡	不明	不明

^{*1}「1.品質について (1)凝集について、6)凝集とアナフィラキシーの発現について」参照

^{*2}最新情報では 2 日に訂正されている。

原因不明の死亡の 2 例のうち、39 歳女性の症例は、本剤接種の 1 日後、詳細不明の諸症状が発現し、1 回目接種 5 日後に死亡した。発現時期が不明の細菌感染を有しており、理由は不明であるがタミフルを服用中であった。担当医の意見は得られていない。別の 1 例は、接種及び死亡の日時並びに剖検実施の有無は不明であるが、担当医は本剤との因果関係ありと報告している。

(3) 免疫原性及び安全性に関する現時点のまとめ

1) 免疫原性について

20～64 歳を対象とした国内臨床試験 (Q-Pan-H1N1-016 試験) では、1 回目接種後に CHMP 及び CBER 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¹を満たし (表 3)、D-Pan (H1N1) を用いた海外臨床試験 (D-Pan-H1N1-007: 18～60 歳 (表 10、11)、D-Pan-H1N1-008 試験: 18～64 歳) と同様の免疫原性であった。60 歳以下の成人の免疫原性は国内 (Q-Pan (H1N1) 接種) と海外 (D-Pan (H1N1) 接種) で同様だったこと、D-Pan (H1N1) を用いた海外臨床試験 (D-Pan-H1N1-008 試験) において 61 歳以上の高齢者も 1 回目接種後に CHMP 及び CBER の基準を満たしたことから、国内においても、高齢者に対する 1 回接種により免疫原性が期待される。

18 歳未満については、D-Pan (H1N1) が接種された海外臨床試験 (D-Pan-H1N1-009 試験 (表 21、22) 及び D-Pan-H1N1-010 試験 (表 16)) 並びに国内臨床試験 (Q-Pan-H1N1-029 試験) (表 6) では、1 回目接種後に CHMP 及び CBER の基準を満たしていた。

2) 安全性について

¹ CHMP の基準(EMEA) : CHMP/VWP/263499/2006、CBER の基準(FDA) : Guidance for Industry: Clinical Data Needed to Support the Licensure of Pandemic Influenza Vaccines, May 2007

海外臨床試験（D-Pan-H1N1-007 試験、D-Pan-H1N1-009 試験）では、局所及び全身の特定有害事象の発現率が D-Pan（H1N1）の 1 回目接種後より 2 回目接種後の方が高くなる傾向が認められた（表 12、13）。Q-Pan（H5N1）を用いた国内臨床試験（Q-Pan-011 試験）でも同様の傾向が見られたことから、Q-Pan（H1N1）でも 2 回目接種後に有害事象の発現率が高くなる可能性が考えられる。また、Q-Pan（H1N1）のロットによっては、アナフィラキシーの発現頻度が高くなる可能性は否定できない。

18 歳未満の安全性について、国内臨床試験（Q-Pan-H1N1-029 試験）の例数が少なく比較は難しいが、小児を対象とする海外臨床試験（D-Pan-H1N1-009 試験及び D-Pan-H1N1-010 試験）と比べ、安全性に顕著な差は認められていない（表 7～9、17～19、23～25）。なお、臨床試験において重篤な有害事象、試験の中止に至った有害事象及び死亡例は報告されていないが、D-Pan-H1N1-009 試験では、接種後 7 日間の局所及び全身の特定有害事象の発現率が、2 回目接種後に 1 回目接種後より高くなる傾向があり（表 23、24）、特に 38 度以上の発熱が 3/51 例（5.9%）から 23/51 例（45.1%）に上昇したことから、2009 年 12 月 11 日、EU における D-Pan（H1N1）の 6 ヶ月から 9 歳の用法・用量は、0.25mL を 2 回接種から 1 回接種に変更された。

3) 用法・用量について

1) 及び 2) から、18 歳以上の用法・用量は「本剤 0.5mL を 1 回接種」とすることについて、改めて専門委員に意見を聞いたところ、異論は得られていない。

18 歳未満についても、1) 及び 2) から、1 回接種により CHMP 及び CBER の基準を満たしていたこと、2 回目接種後に有害事象の発現率が高くなる可能性があることから、10 歳以上 17 歳以下は 0.5mL を 1 回接種、6 ヶ月～9 歳は 0.25mL を 1 回接種とすることが考えられる。

II. 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

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

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.5）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。

III. まとめ

以上から、機構は、以下のように考える。

特例承認に係る報告(2)のとおり、承認の可否及びQ-Pan(H1N1)接種開始の判断に当たっては、その時点における本剤のリスク・ベネフィットの評価が必要である。また、Q-Pan(H1N1)接種にあたっては、特にアナフィラキシーの発現に注意が必要であることの情報提供が必要である。

なお、本剤を承認する場合、用法・用量を以下のように設定することが考えられる。

[用法・用量] 6ヶ月～9歳の小児：

抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その0.25mLを1回、筋肉内に注射する。

成人及び10歳以上の小児：

抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その0.5mLを1回、筋肉内に注射する。

I. 異常毒性否定試験

(1) 国立感染症研究所で実施された異常毒性否定試験

2009年11月17日から11月24日に国立感染症研究所において実施された異常毒性否定試験（参考試験）に係る「GSK社 インフルエンザワクチンに関する試験報告書」の評価の妥当性に関する専門協議の開催を厚生労働省から依頼され、書面での専門協議を行った。その結果、専門委員からは国立感染症研究所の毒性学的評価は概ね妥当との意見が出されたが、以下の意見も出された。

- ・ 発現した毒性は、AS03に含有される成分により引き起こされたと考えられる。
- ・ 異常毒性否定試験での症状は、腹膜に対する強度の急性毒性、すなわち腹膜への刺激に起因する炎症反応の誘発、腸管機能の阻害、後期における穿孔の可能性も含むバリア機能の破壊による細菌性腹膜炎、本剤のサイトカイン誘導性又は細菌性腹膜炎に続発した播種性血管内凝固症候群を含む一連の全身性ショックの可能性がある。
- ・ 発現した所見は、細菌感染によるものであることを否定できない。投与した製剤に細菌の混入がなかったのであれば、消化管の穿孔が原因となり腸内細菌が腹腔に漏れ出し炎症を引き起こした可能性が考えられる。
- ・ 発現した所見の誘因を推定するためには、経時的な初期反応（解剖所見、病理組織検査、血清、血算、サイトカイン量）の解析の追加が必要である。

(2) 申請者により実施された異常毒性否定試験

申請者により実施された異常毒性否定試験の概要は以下のとおりである。

1) AS03を含まない検体の試験方法

Q-Pan抗原製剤及び季節性インフルエンザワクチンFluLaval/Fluviralを用いた異常毒性否定試験は、米国CFRに従った方法（マウスには0.5mLを腹腔内投与、モルモットには5.0mLをCFR610.11aに基づき皮下投与）で実施された。

2) AS03を含む検体の試験方法

AS03添加ワクチンについては、以下の結果から、欧州薬局方の方法をもとに改変した方法で実施された。

AS03のみを用いた初期の試験では、マウス1匹あたり0.25mL又はモルモット1匹あたり5mLを腹腔内投与した結果、マウス及びモルモットの両試験において、解剖したすべての被験動物において腹腔内病変（腹膜炎、腹部癒着、腸内鬱血）が認められ、試験は不適合となった。AS03添加ワクチンで行った試験でも同様の結果が得られた。したがって、投与量の検討をマウス：0.1、0.2、0.3、0.4又は0.5mL、モルモット：0.5、

1.0、2.0、3.0、4.0 又は 5.0mL で実施し、常に試験に適合する最大投与量であるマウス：0.2mL、モルモット：0.5mL の腹腔内投与を行うこととされた。

3) 試験成績について

特性解析試験として 1) の投与量及び投与経路で Q-Pan (H1N1) 抗原製剤 11 ロット、2) の投与量及び投与経路で Q-Pan (H1N1) 1 ロット、Q-Pan (H5N1) 5 ロット、D-Pan (H1N1) 9 ロット及び D-Pan (H5N1) 18 ロットについて試験が実施され、全てのロットが適合していたことから、Q-Pan (H1N1) 抗原製剤では異常毒性否定試験は規格試験に設定されていない。なお D-Pan (H1N1) 抗原製剤でも、Fluarix 及び D-Pan (H5N1) の適合実績に基づき、異常毒性否定試験は規格試験に設定されていない。

II. 新規添加物

AS03 に含まれるスクワレン及び α -トコフェロールは、本邦では新規添加物に該当することから、AS03 を用いた毒性試験成績に加え、以下の説明がなされている。

(1) スクワレン

スクワレンは筋肉内投与の使用前例がない。

マウスおよびラットに 10000mg/kg のスクワレンを腹腔内投与した結果、死亡は認められず LD₅₀ は 10000mg/kg 超であった。また、マウスにおける静脈内投与時の LD₅₀ は 1800mg/kg であった。

スクワレン 8mg/kg を含む賦形剤をラットに 4 週間皮下投与した結果、雄での体重増加抑制、局所の皮下に細胞浸潤および肉芽形成、線維化がみられたが、いずれも頻度、程度とも軽度であった。スクワレン 0.8mg/kg を含む賦形剤のイヌ 4 週間皮下投与では、約半数例で局所に軽度な皮下出血がみられたが、その他の異常所見は認められなかった。スクワレン 0.8mg/kg を含む賦形剤のイヌ週 1 回 53 週間皮下投与では、死亡例、悪影響は認められなかった。

スクワレン 0.8mg/kg を含む賦形剤をラットに皮下投与（雄は交配前 68 日間および交尾確認まで、雌は交配前 14 日間、交配期間および妊娠 7 日まで）した結果、投与部位の局所反応以外、母動物および胎児への影響はみられなかった。雌ラットまたは雌ウサギにスクワレン 0.8mg/kg を含む賦形剤を皮下投与（ラットは妊娠 6～17 日、ウサギは妊娠 6～18 日）し、器官形成期投与試験を実施したが、母動物および胎児への影響はみられず、次世代への影響も認められなかった。雌ラットにスクワレン 0.8mg/kg を含む賦形剤を皮下投与（妊娠 17 日～出産後 21 日）し、周産期および授乳期投与試験を実施したが、母動物および胎児への影響、次世代への悪影響も認められなかった。

スクワレン 50 μ g を 29 例の健康成人へ皮下投与したところ、紅斑、硬結および炎症反応は認められなかった。投与 24 および 48 時間後の投与部位の肉眼的観察においても異常は認められていない。

以上から、スクワレンの毒性はきわめて弱いと説明されている。

(2) DL- α -トコフェロール

α -トコフェロールについては、筋肉内投与での使用前例がない

α -トコフェロールを単回腹腔内投与したときの LD₅₀ はマウスで 2000mg/kg 超、ラットでは 1480mg/kg であった。またトコフェロール酢酸エステルを皮下、腹腔内および静脈内投与したときの LD₅₀ は、それぞれマウスで 20000mg/kg 超、10000mg/kg 超および 2000mg/kg 超、ラットで 10000mg/kg 超、5000mg/kg 超および 1000mg/kg 超であった。

α -トコフェロール及びトコフェロール酢酸エステルの筋肉内、静脈内、皮下または腹腔内投与による反復投与毒性が評価されている。 α -トコフェロールの 489、783 および 1253mg/kg/日をラットに 7 日間反復腹腔内投与した結果、一般状態観察において投与 2 日に 1253mg/kg/日群の数例で被毛粗剛がみられたが、死亡はみられず、全投薬群で体重に影響は認められなかった。血液凝固検査では、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間の用量相関的な短縮が認められ、剖検では 1253mg/kg/日群の 1 例で腹腔に出血がみられた。 α -トコフェロールの 16mg をマウスに週 1 回 10 ヶ月間反復皮下投与した結果、腫瘍の発現は認められていない。 α -トコフェロールおよびトコフェロール酢酸エステルの 100mg/kg/日を幼若ウサギに 6 または 7 日間反復静脈内投与した結果、組織学的検査で脂質沈着（おもに脾臓または肝臓）がみられた。トコフェロール酢酸エステルの 50IU/kg/日を幼若ブタに 13 日間静脈内、6 日間筋肉内または点滴静脈内投与した。病理組織学的検査では静脈内投与群で脾臓、肺および肝細胞の空胞化および脂肪沈着がみられたが、これらの変化は静脈内投与による組織内トコフェロール濃度の高値と関連していた。筋肉内および点滴静脈内投与群では同様の変化は認められなかった。

トコフェロール酢酸エステルの細菌を用いる復帰突然変異試験およびヒトリンパ球を用いた染色体異常試験では、いずれも S9mix の有無にかかわらず陰性であった。

100 および 300mg/kg のトコフェロール酢酸エステルをマウスに妊娠 7~12 日までの 6 日間連日皮下投与したところ、胎児に対する致死、発育抑制、催奇形作用および新生児の形態的、機能的分化、発育に及ぼす影響は認められなかった。

ビタミン E 欠乏患者に対するビタミン E による治療は、通常、経口投与により行われるが、ときに、その筋肉内あるいは静脈内投与も採用されている。

一連の試験結果から、 α -トコフェロールの毒性はきわめて弱いと説明されている。

以下の臨床試験成績は特例承認に係る報告書確定後に提出され、そのまとめを部会当日資料として提出した。

- Q-Pan-H1N1-016 試験 (20～64 歳を対象とする国内臨床試験)
- D-Pan-H1N1-017 試験 (Q-Pan と D-Pan の比較試験)

Q-Pan-H1N1-016 試験 (20~64 歳を対象とする国内臨床試験)

表 1 Day21 又は Day42 における HI 抗体価 (ATP-I コホート)

時期	GMT		GMFR		抗体陽転率		抗体保有率	
	値	97.5%信頼区 間	値	97.5%信頼区 間	n (%)	97.5%信頼区 間	n (%)	97.5%信頼区 間
Day21(N=100)	230.3	[177.7, 298.4]	26.3	[20.6, 33.5]	94(94.0)	[86.4, 98.1]	95 (95.0)	[87.7, 98.6]
Day42(N=100)	485.0	[420.3, 559.7]	55.4	[45.6, 67.2]	100(100)	[95.7, 100]	100 (100)	[95.7, 100]

表 2 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	20~64 歳 N=100
			n (%)
疼痛	1 回目	全て	98 (98.0)
		Grade 3	3 (3.0)
	2 回目	全て	93 (93.0)
		Grade 3	2 (2.0)
発赤	1 回目	全て	7 (7.0)
		Grade 3	1 (1.0)
	2 回目	全て	8 (8.0)
		Grade 3	0 (0.0)
腫脹	1 回目	全て	17 (17.0)
		Grade 3	2 (2.0)
	2 回目	全て	17 (17.0)
		Grade 3	1 (1.0)

表 3 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	Grade	20~64 歳 N=100
			n (%)
疲労	1 回目	全て	46 (46.0)
		Grade 3	2 (2.0)
	2 回目	全て	54 (54.0)
		Grade 3	3 (3.0)
頭痛	1 回目	全て	35 (35.0)
		Grade 3	1 (1.0)
	2 回目	全て	39 (39.0)
		Grade 3	2 (2.0)
注射部位以外 の関節痛	1 回目	全て	14 (14.0)
		Grade 3	0 (0.0)
	2 回目	全て	30 (30.0)
		Grade 3	1 (1.0)
筋肉痛	1 回目	全て	44 (44.0)
		Grade 3	1 (1.0)
	2 回目	全て	51 (51.0)
		Grade 3	0 (0.0)
戦慄	1 回目	全て	19 (19.0)
		Grade 3	0 (0.0)
	2 回目	全て	29 (29.0)
		Grade 3	4 (4.0)
発汗増加	1 回目	全て	7 (7.0)
		Grade 3	0 (0.0)
	2 回目	全て	9 (9.0)
		Grade 3	0 (0.0)
発熱	1 回目	全て	2 (2.0)
		Grade 3	0 (0.0)
	2 回目	全て	7 (7.0)
		Grade 3	1 (1.0)

表 4 Day42 までに 2%以上に認められた特定外有害事象 (TVC)

事象名	20~64 歳
	N=100 n (%)
1 つ以上の特定外有害事象	35 (35.0)
耳鳴	2 (2.0)
腹痛	2 (2.0)
下痢	4 (4.0)
悪心	3 (3.0)
口内炎	2 (2.0)
注射部位出血	3 (3.0)
発熱	3 (3.0)
鼻咽頭炎	3 (3.0)
上気道感染	2 (2.0)
食欲減退	2 (2.0)
浮動性めまい	2 (2.0)
頭痛	3 (3.0)
口腔咽頭痛	3 (3.0)
鼻漏	2 (2.0)
そう痒症	3 (3.0)
発疹	2 (2.0)

2 回目接種後では、1 回目接種後に比べ、GMT、GMFR、抗体陽転率、抗体保有率の HI 抗体価全てについて増加が認められた (表 1)。局所の特定有害事象の発現率は 1 回目接種後及び 2 回目接種後において顕著な差はみられなかったが、全身の特定有害事象の発現率は 2 回目接種後の方が高くなる傾向が認められた (表 2、3)。重篤な有害事象、免疫の関連が疑われる有害事象及び死亡例は現時点で報告されていない。

D-Pan-H1N1-017 試験 (Q-Pan と D-Pan の比較試験)

表1 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	主な評価項目
海外第Ⅲ相試験 (実施国：フランス、ドイツ)				
D-PAN H1N1-017	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320例 Q-Pan群：160例 D-Pan群：160例	・HI抗体価のGMT、抗体保有率、抗体陽転率、GMFR ・安全性

表2 Day21におけるHI抗体価 (ATP-Iコホート)

D-Pan群 (N=164)	Q-Pan群 (N=164)	比	95%信頼区間
調整 GMT	調整 GMT		
393.1	328.0	1.20	[0.96, 1.49]

ATP-Iコホート：According-To-Protocol immunogenicity コホート (免疫原性の解析対象)
調整 GMT：抗体価のベースライン値で調整

表3 Day21におけるHI抗体価 (ATP-Iコホート)

群	GMT		GMFR		抗体陽転率		抗体保有率	
	値	95%信頼区間	値	95%信頼区間	n (%)	95%信頼区間	n (%)	95%信頼区間
Q-Pan(N=164)	333.8	[282.5, 394.4]	32.0	[26.5, 38.6]	154(93.9)	[89.1, 97.0]	160(97.6)	[93.9, 99.3]
D-Pan(N=164)	386.3	[330.0, 452.2]	41.5	[34.3, 50.2]	160(97.6)	[93.9, 99.3]	164(100)	[97.8, 100]

表4 1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	Grade	Q-Pan N=167	D-Pan N=167
		n (%)	n (%)
疼痛	全て	144 (86.2)	148 (88.6)
	Grade 3	4 (2.4)	6 (3.6)
発赤	全て	19 (11.4)	25 (15.0)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)
腫脹	全て	29 (17.4)	32 (19.2)
	Grade 3	0 (0.0)	2 (1.2)

TVC：Total vaccinated Cohort (全接種者対象)

表5 1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	Grade	Q-Pan N=167	D-Pan N=167
		n (%)	n (%)
疲労	全て	55 (32.9)	60 (35.9)
	Grade 3	2 (1.2)	3 (1.8)
頭痛	全て	48 (28.7)	55 (32.9)
	Grade 3	2 (1.2)	4 (2.4)
注射部位以外の関節痛	全て	38 (22.8)	37 (22.2)
	Grade 3	2 (1.2)	1 (0.6)
筋肉痛	全て	81 (48.5)	57 (34.1)
	Grade 3	4 (2.4)	3 (1.8)
戦慄	全て	24 (14.4)	34 (20.4)
	Grade 3	2 (1.2)	0 (0.0)
発汗増加	全て	14 (8.4)	13 (7.8)
	Grade 3	1 (0.6)	1 (0.6)
発熱	全て	5 (3.0)	2 (1.2)
	Grade 3	2 (1.2)	1 (0.6)

表6 Day21までにいずれかの群で1%以上に認められた特定外有害事象 (TVC)

事象名	Q-Pan	D-Pan
	N=167	N=167
	n (%)	n (%)
1つ以上の特定外有害事象	31 (18.6)	37 (22.2)
下痢	2 (1.2)	1 (0.6)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	3 (1.8)
注射部位疼痛	2 (1.2)	0 (0.0)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	5 (3.0)
気管支炎	2 (1.2)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	2 (1.2)
鼻咽頭炎	2 (1.2)	5 (3.0)
鼻炎	4 (2.4)	6 (3.6)
背部痛	2 (1.2)	1 (0.6)
頭痛	2 (1.2)	1 (0.6)
咳嗽	2 (1.2)	1 (0.6)
口腔咽頭痛	2 (1.2)	1 (0.6)

Q-Pan (H1N1)、D-Pan (H1N1) 両群における HI 抗体価に顕著な差はなかった (表 2、3)。D-Pan (H1N1) 接種後と比べ、Q-Pan (H1N1) では、筋肉痛の発現率に増加傾向が認められたものの、局所、全身の特定有害事象及び特定外有害事象の発現率に顕著な差はなかった (表 4~6)。重篤な有害事象、免疫の関連が疑われる有害事象及び死亡例は現時点で報告されていない。

審議結果報告書

平成 21 年 12 月 26 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] 乳濁細胞培養 A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1「ノバルティス」筋注用

[一 般 名] 乳濁細胞培養 A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)

[申 請 者] 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

[審 議 結 果]

「新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン接種の基本方針」(平成 21 年 10 月 1 日(平成 21 年 12 月 15 日改定)新型インフルエンザ対策本部決定)において、「今後の(新型インフルエンザ (A/H1N1) の)感染の拡大やウイルスの変異等の可能性を踏まえると、上記の優先的に接種する者以外における重症例の発生があり得るため、健康危機管理の観点から、国内産に加えて、海外企業から緊急に輸入することを決定し、ワクチンを確保する」こととされており、本品目は、その対象となるワクチンとして、承認申請があったものである。

本品目については、平成 21 年 12 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、薬事法第十四条の三の規定による特例承認の可否について審議された結果、下記の個別の論点に対する意見の内容について、適切に対応がなされ、承認条件が付されることを前提として、健康危機管理上の観点から承認して差し支えないものとされた。また、本品目の特例承認の可否については、社会的関心が極めて高いことから、主要資料を公表し、一般からの意見を収集し、これを添えて分科会における審議の参考とすることとされた。以上を踏まえて、薬事・食品衛生審議会薬事分科会上程するとされた。

なお、本剤の審議における主な論点とそれに対する同部会の意見は下記の通りである。

記

1 用法・用量の設定

18 歳以上 50 歳未満

0.25mL を筋肉内に 1 回注射する。

3 歳以上 18 歳未満及び 50 歳以上

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

2 承認条件

本品目を特例承認する場合については、以下のような承認条件を付すことが適当である。

- 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るものであり、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、本剤被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安全性及び免疫原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安全性・有効性の情報及び更なる安全性・有効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。
- ⑤ 細胞培養時のシードウイルスの同等性及び原薬に残留する BPL 濃度について確認すること。
- ⑥ 本剤は国の接種事業のために特例承認されるものであることから、本剤の製造販売は国による買い上げ分に限定されること。

3 主な論点とそれに対する意見

(1) 安全性及び有効性について

本品目については、臨床試験結果によれば、国際的に使用されているインフルエンザワクチンの有効性の評価基準を満たす免疫原性が得られており、また、現時点では承認の可否にかかわる懸念される副反応の発生は認められていないが、副反応については情報収集に努めるべきである。

(2) MDCK 細胞を用いた培養について

MDCK 細胞には腫瘍原性が認められているが、製造工程で除去されること、MDCK 細胞の溶解液又は DNA にはがん原性が認められなかったこと、鶏卵培養のインフルエンザワクチンと細胞培養のインフルエンザワクチンで副反応の発現頻度等に大きな違いはないことから、承認の可否にかかわるような問題ではないと考えられる。

(3) 情報提供及び接種対象者について

本品目は、既に承認されている国産の A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株) とは異なり、細胞培養により製造されること、新しいアジュバントを含み、その性質によって比較的高い頻度で副反応がみられること、筋肉注射により接種することから、その副反応や接種方法等の情報、開封後の有効期間の試験結果等について、医療関係の者や接種を受ける者に分かりやすく情報提供すべきである。また、妊婦への接種は推奨しない。基礎疾患を有する者及び小児への接種にあたっては、その妥当性を医師が慎重に判断すべきと考える。

特例承認に係る報告書

平成 21 年 12 月 22 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品について、医薬品医療機器総合機構で作成した資料の概要及び専門協議の結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	乳濁細胞培養 A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1「ノバルティス」筋注用
[一 般 名]	乳濁細胞培養 A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)
[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 06 日 (製造販売承認申請)
[剤 形 ・ 含 量]	1 回接種分 0.25mL 中に不活化サブユニット A 型インフルエンザウイルス (A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)) を 3.75 μ g (HA 含量) 含有する懸濁性注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[特 記 事 項]	薬事法第十四条の三の規定による特例承認の検討対象 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。
[審査担当部]	生物系審査第二部

特例承認に係る報告 (1)

平成 21 年 12 月 17 日

I. 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 H1N1「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 (H1N1 株)
〔申請者〕	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 06 日 (製造販売承認申請)
〔剤型・含量〕	1 回接種分 0.25mL 中に不活化スプリット A 型インフルエンザウイルス (A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)) を 3.75 μ g (HA 含量) 含有する懸濁性注射剤
〔申請時効能・効果〕	新型インフルエンザ (H1N1) の予防
〔申請時用法・用量〕	通常、0.25ml をおおよそ 3 週間の間隔をおいて、筋肉内に 2 回注射する。
〔特記事項〕	薬事法第十四条の三の規定による特例承認の検討対象

II. 提出された資料の概略

本申請において、申請者から提出された資料の概略は、下記のとおり。なお、本申請は、薬事法第十四条の三に基づく申請として扱った。

1. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

インフルエンザは、オルソミクソウイルス科に属するインフルエンザウイルスの感染によって起こる急性呼吸器疾患である。インフルエンザウイルスは、血清型により、A、B 及び C 型に分類される。このうち A 型インフルエンザウイルスは、ウイルス表面に存在する赤血球凝集素 (ヘムアグルチニン (Hemagglutinin: HA) とノイラミニダーゼ (Neuraminidase: NA)) の抗原性の違いにより亜型 (H1 から H16 及び N1 から N9) に分類される。例年、ヒト社会で流行を繰り返している A 型ウイルスは H1N1 型と H3N2 型であるが、同じ亜型の中でも抗原連続変異 (抗原ドリフト) による抗原性の変化により、ヒトが有するインフルエンザ特異的抗体によって完全に中和できず、流行を繰り返すとされている。

2009 年 4 月、WHO はメキシコにおいて A (H1N1) 2009 ウイルスに起因するブタ由来インフルエンザ (以下、新型インフルエンザ (A/H1N1)) の発生を発表した。A (H1N1) 2009 ウイルスは、従来の A 型 H1N1 ウイルスと異なり NA 及び HA がブタ由来であり、近年ヒ

ト社会で広範な感染を引き起こしていない新しいウイルスであった。その後の発生状況に鑑み、WHOにより警戒水準の引き上げが行われ、2009年6月11日には世界的大流行（パンデミック）を意味するフェーズ6が宣言された。

国内においては、H5N1型高病原性鳥インフルエンザを念頭に「新型インフルエンザ対策行動計画」（以下「行動計画」という。2009年2月改訂）が取りまとめられており、2009年5月16日には国内の発生段階は第二段階（国内発生早期）とされたが、新型インフルエンザ（A/H1N1）は季節性インフルエンザと症状等類似する点が多いことに鑑み、行動計画をそのまま適用するのではなく、「基本的対処方針」（平成21年5月22日発出、平成21年10月1日改定）（<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/dl/infu091002-07.pdf>）により柔軟な対応を行っていくこととされている。

インフルエンザの重症化防止等にはワクチン接種が有効と考えられており、新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチン接種の基本方針（平成21年10月1日発出）

（<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/dl/infu091002-11.pdf>）において優先接種対象者が定められ、該当する者は計約5400万人と想定されている。また、優先接種対象者への接種事業の状況等を踏まえ、それ以外の者にも対応することとされている。今後の感染の拡大やウイルスの変異等の可能性を踏まえると、優先的に接種する者以外における重症例の発生があり得るため、健康危機管理の観点から、国内産ワクチンに加えて、海外企業から緊急に輸入することを決定し、ワクチンを確保することが政府の基本方針として示されている。

本剤は、細胞基材としてメイディン・ダービー・イヌ腎臓細胞（Madin Darby Canine Kidney cell：MDCK細胞）、ウイルス株としてA/California/7/2009（H1N1）γ-like strain（X-179A）を用いた細胞培養法により製造された抗原に、免疫賦活化剤としてMF59 C.1 アジュバント（以下、MF59）が添加されたスプリット化インフルエンザワクチンである。ノバルティス社製インフルエンザワクチンを表1に示すが、本剤に含まれる抗原は、EUを含む31ヶ国で承認されているOptafluと同じ製造方法により製造されると申請者は説明しており、また本剤に含まれるMF59は、EUを含む30ヶ国で承認されているFocetria（A/H5N1）及び欧州12ヶ国を含む29ヶ国で高齢者を対象として承認されているFluadに添加されている（表1参照）。本剤は、ドイツ及びスイスにおいて迅速に審査され¹、それぞれ2009年11月4日付け及び11月13日付けで「新型インフルエンザ（H1N1）の予防」を効能として承認され、承認後にも臨床試験成績等を順次提出することとされている。ドイツでの承認を受け、2009年11月6日付けでノバルティスファーマ株式会社より本邦への製造販売承認申請がなされた。

国内においては、2009年9月より健康成人を対象とした臨床試験が、■月からは小児を対象とした臨床試験が実施されている。本申請は薬事法第十四条の三の規定による特例承

¹ ドイツ：Emergency use procedure with rolling submission and review. Timely accelerated authorization procedure.

スイス：Rolling submission and review with timely accelerated authorization procedure.

認が検討されているため、ドイツに提出された申請データパッケージが国内申請資料として提出された。

表1 本剤及びノバルティス社製インフルエンザワクチンの特徴

販売名等	ウイルス株	増殖用基材*1	抗原量/dose*2	アジュバント*3	海外承認年月日 (現時点の承認国/地域)
Fluad	3価季節性ワクチン	鶏卵	各株 7.5µgHA	MF59 全量	1997年5月15日イタリア (計29カ国)
Agrippal	3価季節性ワクチン		各株 15µgHA	なし	1986年10月11日イタリア (計30カ国)
Focetria/ Aflunov*4	パンデミックワクチン (A/H5N1)		7.5µgHA	MF59 全量	2007年5月2日*5 EU (計30カ国)
Optaflu	3価季節性ワクチン	MDCK 細胞	各株 15µgHA	なし	2007年6月1日 EU (計31カ国)
FCC/MF59-H5N1	プレパンデミック/パンデ ミックワクチン (A/H5N1)		(未定)	MF59 (用量未 定)	開発中
本剤 (Celtura*6)	プレパンデミック/パンデ ミックワクチン (A/H1N1)		3.75µgHA	MF59 半量	2009年11月4日ドイツ 2009年11月13日スイス

*1 鶏卵培養ワクチンと細胞培養ワクチンとは、ウイルスの不活化方法等の基材以外の製造方法も異なっている。

*2 本剤は 0.25mL/dose、その他のワクチンは全て 0.5mL/dose

*3 MF59 全量の組成：スクワレン 9.75mg、ポリソルベート 80 1.175mg、トリオレイン酸ソルビタン 1.175mg
MF59 半量の組成：スクワレン 4.88mg、ポリソルベート 80 0.588mg、トリオレイン酸ソルビタン 0.588mg
クエン酸緩衝液を媒体として使用

*4 Aflunov は Focetria と同一製剤でありプレパンデミックワクチンとして開発中

*5 同商品名 (Focetria) で製造株として A/H1N1 を用いたワクチンが 2009年9月29日 EU で承認された

*6 ドイツでの販売名

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

本剤は、インフルエンザウイルス A/H1N1 株：A/California/7/2009 (H1N1) v-like strain (X-179A) を MDCK 細胞で増殖させ、精製したウイルス粒子を不活化、スプリットした表面抗原を有効成分とするワクチンである。1回接種量 0.25mL あたり、インフルエンザ HA 抗原量として 3.75µg (以下 3.75µg HA) を含有し、スクワレン、トリオレイン酸ソルビタン、ポリソルベート 80 及びクエン酸緩衝液からなる水中油滴型乳濁性アジュバント (免疫補助剤) の MF59 が添加されている。

原薬の製造方法は、欧州で承認されている季節性インフルエンザワクチン Optaflu の単価抗原バルクと同一の製造方法と説明されている。また、本剤に含まれる MF59 は、Fluad (鶏卵培養季節性インフルエンザワクチン) 及び Focetria (パンデミックインフルエンザワクチン) にも添加されている。

(1) 原薬

1) 製造方法

① シードウイルスの起源と管理 (シード/ロットシステム)

EMEA のガイダンス (EMEA/CHMP/BWP/340831/2009/Rev 1) に基づき、ワクチン株として選択された A/California/7/2009 (H1N1) v-like strain (X-179A) (以下、A/California/7/2009

株) は、A/California/7/2009 (H1N1) v (ドナー株) と X-157 (H3N2) を用いてニューヨーク医療センター (NYMC) で鶏卵培養により作製されたリアソータントウイルスである。この株の HA 及び NA 遺伝子は、血清学的検査及び RT-PCR の結果より、ドナー株由来であることが確認されている。

米国疾病予防管理センター (CDC) から入手した A/California/7/2009 株を、製造用の MDCK 細胞 (MDCK 細胞) ワーキング・セルにより 中で 代継代培養し、適切な増殖性を得たものがワーキング・シードウイルス (WSV) とされた。当該シードロットシステムは WSV のみから成り、ロットの WSV が調製され、表 2 に示す管理試験が実施された。

表 2 WSV の管理試験

試験項目	規格
HA 価 (赤血球凝集試験)	陽性
確認試験 (HA、NA 塩基配列解析)	参照ウイルスと同一
ウイルス含量 ^{※1}	規格値内
無菌試験 (メンブレンフィルター法)	適合
外来性ウイルス否定試験 I (単純ヘルペスウイルス、JC ウイルス、BK ウイルス、ヒトアデノウイルス、ヒトエンテロウイルス、ヒト RS ウイルス、パラインフルエンザウイルス: PCR 法)	検出されない
外来性ウイルス否定試験 2 (ほ乳類オルトレオウイルス: PCR 法)	検出されない
マイコプラズマ否定試験 (培養法及び指標細胞を用いた DNA 染色法)	検出されない

^{※1} 付着 MDCK 細胞への接種による 50% 感染希釈率を測定

WSV は -60°C 以下で保存される。WSV は更新されない。保存期間中の安定性評価については、数ヶ月以内で使い切るため評価しないと説明されている。

② MDCK 細胞の起源と管理 (セルバンクシステム)

1958 年にカリフォルニア大学でイヌ腎臓細胞より樹立された MDCK 細胞は、19 年にカイロン (現ノバルティス) 社に供与され、回以上継代して、培養、地培養に馴化させた。その後さらに地培養に馴化させた MDCK 細胞を用いて、マスターセルバンク (MCB) が作製された。MCB は、Optaflu の製造にも使用されている。MCB を継代培養し、ワーキングセルバンク (WCB) が作製された。MCB 及び WCB は、液体窒素気相中 (-140°C 以下) で凍結保存される。MCB は更新されない。

MCB、WCB 及び WCB の解凍からの細胞倍加レベル (PDL) の実製造培養後条件のセルバンク (End of production cells: EoP) について表 3 に示す試験が実施されている。

表3 MDCK セルバンクに関する規格試験及び特性解析試験

試験項目	試験方法	試験対象セルバンク			
		MCB	WCB	EoP	
細胞の安定性	倍加時間と生存率	◎	△	—	
	継代数の異なる時点での細胞形態	◎	△	—	
	液体窒素保管後の倍加時間	◎	△	—	
細胞の増殖	細胞培養	—	—	○	
確認試験	アイソザイム分析	◎	◎	○	
	DNA フィンガープリント法	◎	◎	—	
	細胞遺伝学的解析	◎	—	○	
腫瘍原性	新生ラットへの細胞懸濁液の皮下投与による腫瘍形成の観察	—	—	○	
純度試験	無菌試験	直接法	◎	◎	○
		直接法による静菌性/静真菌性	◎	—	—
	マイコプラズマ否定試験	培養法及び指標細胞を用いた DNA 染色法	◎	◎	○
	<i>In vivo</i> 外来性ウイルス否定試験	成熟マウス、モルモット、乳飲みマウス及び発育鶏卵を用いた外来性ウイルスの否定試験	◎	◎ ^{*9}	○
	<i>In vitro</i> 外来性ウイルス否定試験	検出細胞 ^{*1} を用いた <i>in vitro</i> におけるウイルス検出	◎	◎ ^{*9}	○
	共培養試験	指標細胞と共培養後のライセート中の外来性ウイルスを <i>In vitro</i> 法にて検出	—	◎ ^{*9}	—
	ウシウイルス否定試験	<i>In vitro</i> 法 (ウシ鼻甲介細胞)	◎	—	—
		9CFR113.53 のウシウイルス検出試験	◎	—	○
		RT-PCR 法 ^{*2}	○	—	○
	ブタウイルス否定試験	<i>In vitro</i> 法 (ブタ腎初代培養細胞 (PPK 細胞) (9CFR 変法))	◎	—	—
		ブタパルボウイルス <i>In vitro</i> 法 (ブタ精巣細胞)	◎	—	—
		<i>In vitro</i> 法 (PPK 細胞)	◎	—	○
	透過型電子顕微鏡観察	TEM による細胞の形態及びウイルス様粒子の観察	◎	—	○
	レトロウイルス否定試験	逆転写酵素活性高感度検出法 (PERT 法)	◎	—	○
	外来性ウイルス否定試験	縮重 PCR 法 ^{*3}	○	—	○
	好酸菌否定試験	培養法 (<i>Mycobacterium spp</i>)	○	—	○
	イヌウイルス否定試験	<i>In vitro</i> 法によるイヌ由来ウイルスの否定試験 ^{*4}	○	—	○
	ウマウイルス否定試験	<i>In vitro</i> 法によるウマ由来ウイルスの否定試験 ^{*5}	○	—	○
		RT-PCR 法 ^{*6}	○	—	○
	ヒトウイルス否定試験	RT-PCR 法 ^{*7}	○	—	○
げっ歯類ウイルス否定試験	マウス抗体産生試験 (MAP)	○	—	○	
	RT-PCR 法 ^{*8}	○	—	—	

◎：規格試験 (specification)、○：特性解析 (Extended Characterization)、△：工程内管理試験、—：試験実施せず

*1: 検出細胞; MRC-5細胞、Vero細胞、MDCK細胞 (ATCC)、*2: ウシ/ブタサーコウイルス及びウシポリオマウイルス、*3: ヘルペスウイルス及びポリオマウイルス、*4: イヌ由来ウイルス (canine distemper, canine parvovirus, canine coronavirus)、*5: ウマ由来ウイルス (rabies virus, vesicular stomatitis virus, equine herpesvirus 1,2,3,4, equine arteritis virus, equine infectious anemia virus 他)、*6: ポルナウイルス及び西ナイルウイルス、*7: 以下に示す人病原性ウイルス等 (HCV, HBV, HIV-I,II, HTLV, HHV-6,7,8, EBV, hCMV, SV40, herpes simplex virus, HSRV-A,B, varicella zoster, adenovirus, measles, parainfluenza-1,2,3, enterovirus, influenza-C 等)、*8: リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (LCMV)、*9: EoP で試験を実施

WCB は残数が少なくなった場合に更新され、表3の規格試験及び工程内管理試験項が実施される。

MCB 及び WCB の安定性は、WCB 作製に用いる際に解凍した MCB の細胞の生存率及び原薬製造に用いる際に解凍した WCB の細胞の生存率と増殖速度 (倍加時間の測定) により、評価されている。

MDCK セルバンクについて、表3に示した品質管理試験及び特性解析試験の他、MCB、WCB 及び EoP のアイソザイム分析並びに MCB 及び WCB の DNA フィンガープリント法等の解析により、当該セルバンクがイヌ由来であり他種の混在は認められないこと、MCB 及び EoP の核型及び表現型分析により遺伝的安定性が確認された。また、MDCK 株樹立以前の初期の継代培養で使用された動物由来成分 (ウシ、ブタ、ウマ) の動物種由来ウイルス、細胞起源である犬由来ウイルス及び人由来の病原性ウイルス並びにマイコ

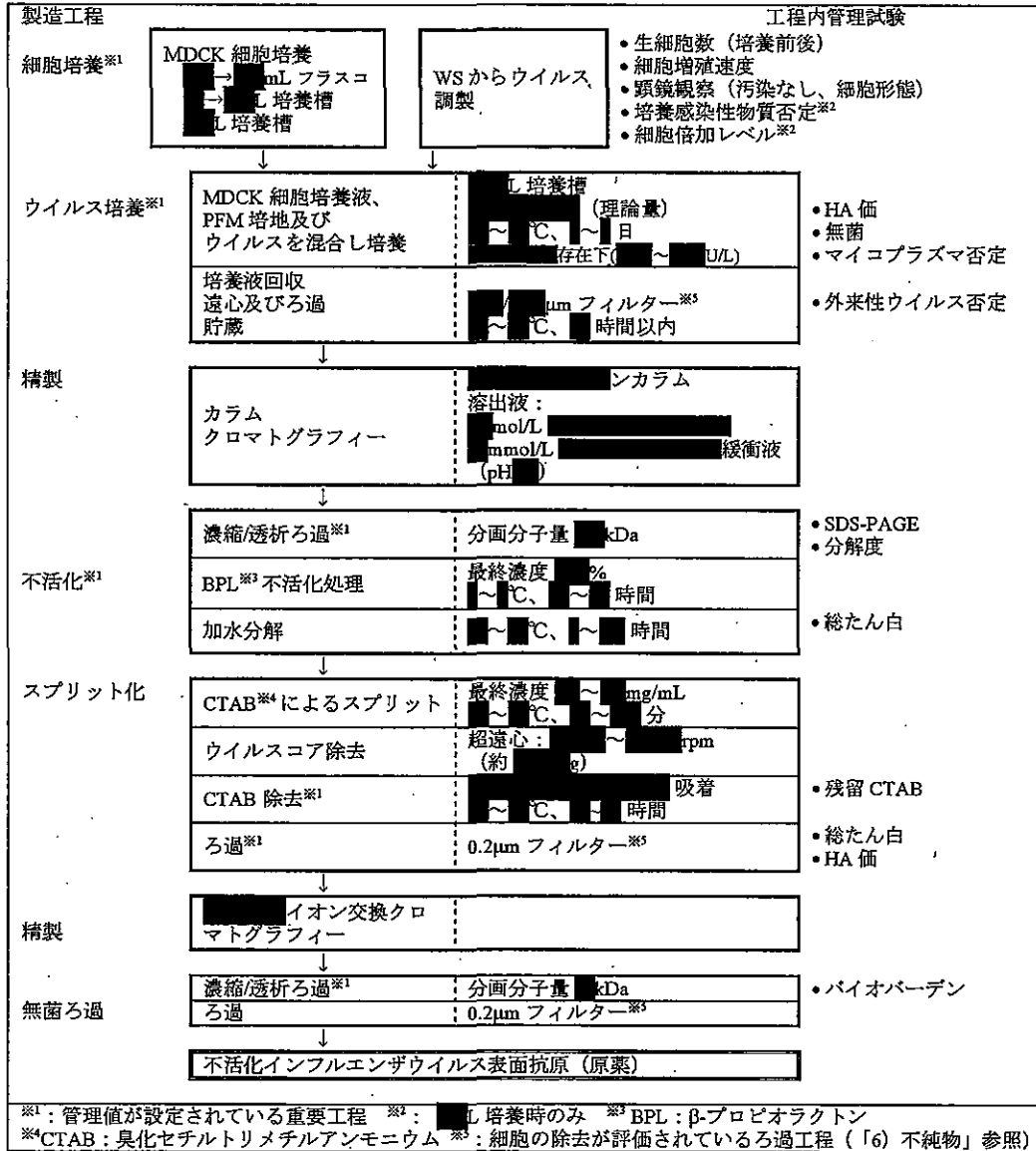
ラズマ等の否定試験が実施され、汚染は確認されなかった。TSE のリスクについては、欧州の TSE ガイドライン (EMEA/410/01/ver2) に準拠して評価されており、当該細胞は犬由来であり、██████培地で継代されていることから、当該セルバンクの樹立前に使用された反芻動物由来成分は十分に希釈されており、さらに、PrP^o の発現解析等詳細な解析により、MDCK ██████ 細胞を媒体として TSE が伝播する可能性は非常に低いとする報告 (*Vaccine*, 26: 2601-2614, 2008) から、TSE のリスクは極めて低いとされている。

当該セルバンクの元となったオリジナルの MDCK 細胞 (██████培地で培養された ██████細胞) は腫瘍原性を示さないが、いくつかの MDCK 細胞亜株は腫瘍原性を有することが知られている (*Cancer*, 26: 1022-1028, 1970)。MDCK ██████セルバンク由来の細胞も腫瘍原性を有すること並びに当該細胞抽出物及び DNA のがん原性はないこと等が確認されている (「3.非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要」参照)。しかし、製造工程で MDCK 細胞は除去できることから、最終製剤でのリスクは極めて低いとされている。(「6) 不純物の除去」参照)

2) 製造方法

原薬の製造方法の概略は以下の図1に示すとおりであり、Optafluと同じ製造方法と説明されている。

図1 原薬の製造方法の概略



3) プロセスバリデーション/評価

①重要工程・重要中間体

図1のフローにて※1を付した重要工程について、工程の管理値が設定されている。原薬の製造には、Line1 (Optafluの原薬製造時に使用されるライン) 又はLine2 (本剤等の生産量を増やすために増設された、Line1と同スケールの培養槽を3基備えるライン) が使用さ

れる。Line1では、培養工程及びたん白質精製工程について、季節性インフルエンザウイルス株（ 株及び 株）を用いたプロセスバリデーション/評価により、プロセスパラメータの妥当性及び品質の恒常性が確認された。Line2では、培養工程及び精製工程について、A/California/7/2009株を用いたバリデーションにより、培養工程の適切性及び不純物の除去等が評価され、工程内管理試験及び原薬の規格試験に適合し、A/California/7/2009株を用いても一定した品質の原薬が製造されることが確認された。

BPLによるインフルエンザウイルス不活性化工程の評価については、A/California/7/2009株の実製造スケール3バッチについて、 ~ °Cで 時間続いて ~ °Cで 時間処理によりウイルスが検出されなくなることが確認された。また、実製造スケールで製造されたA/California/7/2009株ウイルス液について、不活性化工程をスケールダウンしたBPL処理の経時的不活化曲線（Inactivation Kinetics）を検討したところ、BPL処理 分でウイルスが検出されなくなり、 時間の不活化処理は十分であることが確認された。

その他、不純物の除去は、季節性インフルエンザウイルス株のバリデーション成績に基づき評価されている（「6）不純物の除去」参照）。

②製造方法開発の経緯（同等性/同質性）

本剤の製造方法について、Optaflyの製造方法からの変更の有無等が明確にされていないため、本剤の開発時における変更について現在確認中である。

③外来性感染性物質の安全性評価

製造工程にはウイルス不活性化あるいは除去の効果がある工程として、β-プロピオラクトン（BPL）による不活化、臭化セチルトリメチルアンモニウム（CTAB）処理によるスプリット化、クロマトグラフィーの3工程が含まれている。BPL不活性化工程のウイルスクリアランス能の評価には、MDCK細胞で増殖する可能性がある関連ウイルスやヒト由来のウイルス、2重鎖の核酸を保有する化学的処理に耐性なウイルスを含む、12種のDNAウイルス、18種のRNAウイルス、クラミジア及びマイコプラズマが用いられた。CTAB処理工程については、CTAB処理、 、 処理の各段階のクリアランス能力が測定され、最終的にそれらの合計が評価された（表4）。

表 4-1 製造工程における外来性感感染性物質のクリアランス指数 (log₁₀) (DNA ウィルス他)

DNA 型 ¹⁾	ss	ss	ss	ds	ds	ds	ds	ds	ds	ds	その他	
ENV ²⁾	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
ウィルス ³⁾	MVM	CPV	PCircov	SV40	HPyV	APV	HHSV	PRV	HAdV	CAAdV	C. trachomatis	M. hyorhinis
BPL 不活化 ⁴⁾	≧	≧	≧	≧	≧	≧	≧	≧	≧	≧	≧	≧
CTAB 処理 ⁵⁾	≧	≧	≧	≧	≧	≧	≧	≧	≧	≧	≧	≧
合計	≧9.7 ~≧14.3	6.8 ~11.6	≧5.5 ~≧10.3	6.5~8.4	5.1~7.0	4.5~6.4	≧9.5 ~≧10.1	≧9.9	5.5~7.7	6.7~8.6	≧12.8	≧12.5

¹⁾ ss: 一本鎖, ds: 二本鎖

²⁾ +: エンベロープ有り, -: エンベロープなし

³⁾ MVM: Minute Virus of Mice, CPV: Canine Parvovirus, PCircov: Porcine Circovirus, SV40: Simian Polyomavirus, HPyV: Human Polyomavirus, APV: Avian Polyomavirus, HHSV: Human Herpesvirus, PRV: Pseudorabies Virus, HAdV: Human Adenovirus, CAAdV: Canine Adenovirus 1, C. trachomatis: Chlamydia trachomatis, M. hyorhinis: Mycoplasma hyorhinis

⁴⁾ BPL 不活化: %、℃ 時間、℃ 時間

⁵⁾ CTAB 処理条件: %、℃ (mM、 mM、 pH、 g/L)、℃ 分

表 4-2 製造工程における外来性感感染性物質のクリアランス指数 (log₁₀) (RNA ウィルス)

RNA 型 ¹⁾	ds	ds	ds	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+
ENV ²⁾	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+
ウィルス ³⁾	MReoV	AReoV	ABV	CoV	S-CoV	PV	EchV	CxA	CxB	RV	sPIV	RSV A	RSV B	ARV
BPL 不活化 ⁴⁾	≧	≧	≧	≧	≧	≧	≧	≧	≧	≧	≧	≧	≧	≧
CTAB 処理 ⁵⁾	≧	≧	≧	≧	≧	≧	≧	≧	≧	≧	≧	≧	≧	≧
合計	8.7 ~≧9.9	≧12.8 ~≧14.0	8.3 ~≧9.5	≧13.5	≧14.9	≧7.3 ~≧12.1	≧8.4 ~≧13.2	7.3 ~12.1	5.5 ~10.3	≧7.7 ~≧13.0	≧10.5 ~≧15.6	≧12.4	≧12.3	≧11.2

¹⁾ ds: 二本鎖, +: 一本鎖プラス鎖, -: 一本鎖マイナス鎖

²⁾ +: エンベロープ有り, -: エンベロープなし

³⁾ MReoV: Mammalian Reovirus, AReoV: Avian Reovirus, ABV: Avian Birnavirus, CoV: Coronavirus, S-CoV: SARS- Coronavirus, PV: Poliovirus, EchV: Echovirus, CxA: Coxsackievirus A, CxB: Coxsackievirus B, RV: Rhinovirus, sPIV: Simian Parainfluenza/Parainfluenza virus 3, RSV A: Respiratory Syncytial virus A, RSV B: Respiratory Syncytial Virus B, ARV: Avian C-Type Retrovirus

⁴⁾ BPL 不活化: %、℃ 時間、℃ 時間

⁵⁾ CTAB 処理条件: %、℃ (mM、 mM、 pH、 g/L)、℃ 分

その他、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX による各クロマトグラフィー工程についてもウィルスクリアランス能が評価されている。

4) 生物由来原料

原薬の製造には、MDCK XXXXXXXXXX 細胞及びインフルエンザウィルス A/California/7/2009 株の他に表 5 に示す生物由来原料が使用されている。

MDCK XXXXXXXXXX 細胞については、「1) 製造方法 ②MDCK 細胞の起源と管理 (セルバンクシステム)」の項に示すセルバンクの管理試験である純度試験により、外来性感感染因子が混入していないことが確認されている。

表 5 生物由来原料

原料	動物	部位	原産国	用途	処理条件
トリプシン	ブタ	膵臓	米国、カナダ	培養細胞にインフルエンザウィルスを感染 (HA を開裂) させるため、培養槽に添加される。なお、トリプシン (ブタ由来) に乳糖 (ウシ由来) が含まれる	製造時に酵素粉末はγ線照射処理 (25-40kGy) されている。また、トリプシン製造工程で溶液は一晚 pH1.0 とした後 pH7.5 に調整される。
	ウシ	乳	米国		
遺伝子組換えインスリン	ブタ	膵臓	欧州、米国、韓国	MDCK 培地には遺伝子組換えインスリンが含まれる。遺伝子組換えインスリンの製造にブタ膵臓由来原料が使用される。	申請者に確認中

トリブシンについては、パルボウイルス等をモデルウイルスとして、トリブシン製造工程のウイルスクリアランスが評価されており、本剤の製造工程におけるBPLによる不活化工程も含めるとレオウイルス3型で $\log_{10}8.45$ 以上のクリアランスが確認されている。その他、CTAB除去の工程に使用されるカラムに用いられるゼラチン(ブタ、皮由来)は、申請資料では生物由来原料とされていたが、本邦においては高度精製品とされており、動物由来原料基準は適用されない。

5) 特性解析

A/California/7/2009株及びOptafluの原薬を用いた特性解析の詳細な成績は示されていないが、以下のように説明されている。

本剤の原薬について、一元放射免疫拡散試験(SRD)及び逆相HPLCにより、インフルエンザウイルスのHAであることが確認されている。また、HA及びNAの構造について以下の検討がなされている。A/California/7/2009株の原薬と同じ製造方法で製造されるOptafluの単価抗原バルク(HINI()株)について、鶏卵培養法で製造されるAgrippalとHA及びNAたん白質を比較したところ、1次及び2次元のゲル解析においてOptafluのHA及びNAの分子量はAgrippalに比べ()が、()では差異は認められなかったため、分子量の()によると考えられた。Optaflu又はAgrippalの原薬をマウスに免疫したところ、HI抗体価は同様であったとされている(「3.非臨床に関する資料 (i)薬理試験成績の概要 (1)効力を裏付ける試験 1)免疫原性試験 ②細胞培養及び鶏卵由来ワクチンの比較」参照)。

6) 不純物

原薬中に残留する不純物については、Optaflu製造時のバリデーション成績に基づいて説明されており、不純物の管理方法の概略は表6に示すとおりであるが、原薬の規格値はOptafluと異なっている。

表6 原薬の不純物の管理

不純物	管理
MDCK細胞(生細胞)	規格値は設定されていないが、ろ過工程等により細胞が除去可能であることは、Optaflu製造時にバリデーションされている。
宿主細胞由来DNA	残存DNA量は原薬の規格試験()で管理されている。
宿主細胞由来たん白質(HCP)	原薬の規格試験()により管理されている。
β -プロピオラクトン(BPL)	ウイルス不活化工程に続く()時間の工程で速やかに β -ヒドロキシプロピオン酸に加水分解される。透析ろ過工程のバリデーションにより、除去可能であることが確認されている。残留濃度を管理する試験は設定されていない。
臭化セチルトリメチルアンモニウム(CTAB)	スプリット後、CTABは重合体への吸着工程で除去される。本剤の製造においては残存量は吸着工程後の工程内管理及び原薬の規格試験(\leq)で管理されている。
ポリソルベート80	原薬の規格試験()で管理されている。
組換えヒトインスリン	Optaflu単価バルク及び製剤において、ELISA法により測定したところ検出限界以下であった。残留濃度を管理する試験は設定されていない。
トリス(2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール)	()クロマトグラフィーによる濃縮/透析ろ過工程で除去される。残留濃度を管理する試験は設定されていない。

MDCK 細胞はウイルス感染に伴う細胞溶解により破壊され、ろ過工程等により [] %以上除去される。ろ過工程については、培養後の清澄化工程に用いられる [] μm 及び無菌ろ過等に用いられる $0.22\mu\text{m}$ について、MDCK 細胞よりも小さい酵母及び細菌を用いてバリデーションが実施された [] 回のろ過工程（原薬の製造工程における [] 回のろ過（「1」製造方法 図 1」参照）及び最終バルク調製時の 1 回のろ過）により、 $35.6\log$ のクリアランスが確認されており、走査電子顕微鏡でも細胞がろ過膜を通過しないことが確認されている。また、BPL 及び CTAB 処理の化学的な処理によっても $6\log$ の生きた MDCK 細胞の減少が確認されている。

宿主細胞由来 DNA については、[] 株を用いてバリデーションが実施され、BPL 処理後は残存 DNA の 96%、原薬では 100% が 200bp 以下に断片化されていた。DNA の残存量は、BPL 処理後に $1.287\mu\text{g}/\text{mL}$ 、原薬では $15\text{ng}/\text{ml}$ （製剤中の 1 価あたり $0.996\text{ng}/\text{ドーズ相当量}$ ）であった。また、[] 株製造時の中間体に残留するゲノム DNA の生物活性について、PCR による複製の鋳型機能がほぼ消失していることが確認されている。さらに、[] μg （1 ドーズの製造に必要な細胞数 10^7 個分に相当）/ $200\mu\text{l}$ に調整した MDCK 細胞由来 DNA のがん原性は否定されている。（「3.非臨床に関する資料（iii）毒性試験成績の概要」参照）

宿主細胞由来たん白質（HCP）の残量は、Optaflu の単価バルク [] ロットについて、製剤中の 1 価あたり [] ~ [] $\mu\text{g}/\text{ドーズ相当量}$ であった。

β -プロピオラクトン（BPL）は、変異誘導及び発がん物質であり、BPL 処理工程において [] $\mu\text{g}/\text{mL}$ 添加されるが、BPL の経時的分解曲線（BPL Kinetics）から、[] ~ [] $^{\circ}\text{C}$ 時間及び [] $^{\circ}\text{C}$ で [] 時間処理後に [] $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下まで加水分解されることが説明されている。また、Optaflu の BPL 加水分解工程のバリデーション結果（[] ロット）から、原薬においては、BPL 濃度は最初の [] ロットでは [] $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下、他 [] ロットでは [] $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であったことから、Optaflu の規格試験項目には設定されていない。

7) 規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、HA 含量（SRD 又は HPLC）、NA 確認（酵素反応法）、無菌試験（メンブランフィルター法）、ウイルス不活化確認（MDCK 細胞培養法：欧州薬局方）、総たん白質（BCA 法）、抗原純度 I（HA 及び NA）（SDS-PAGE）、抗原純度 II（総たん白質含量（BCA 法）に対する HA 含量（SRD 又は HPLC）比）、ポリソルベート 80 含量（HPLC）、CTAB 含量（比色法）、残留 DNA（Threshold 法：DNA 結合活性の動的解析）、pH（電位差測定）及び HCP たん白質（ELISA）が設定されている。

8) 標準品又は標準物質

原薬の HA 含量試験の標準品として、英国国立生物学的製剤研究所 (NIBSC) から供給された参照抗原 (精製全粒子ウイルス) 及び参照抗血清 (ヒツジ抗 HA 抗体) が用いられる。

9) 安定性

本剤の原薬 7 ロット (A/California/ [] ロットを含む) について HA 含量、抗原純度 I (SDS-PAGE)、pH、総たん白質 (BCA 法) を試験項目とした 2~8°C の長期保存試験が 12 ヶ月間、また 23~27°C、相対湿度 55~65% での加速試験が 3 ヶ月間行われる計画であり、現在 0、1、2 及び 3 ヶ月時点の 3 ロットの成績が示されているが、長期保存試験の 3 ヶ月において HA 含量は 3 ロットでそれぞれ [] から [] µg/mL、[] から [] µg/mL、[] から [] µg/mL と約 20~40% の減少が認められている。原薬の有効期間は [] ~ [] °C にて [] ヶ月間とされており、[] ヶ月時点の成績が提出されるのは 20 [] 年 [] 月の予定である。

なお、参考として、Optafu の季節性インフルエンザ H1N1 株 ([] 株) の単価バルク 3 ロットについて、HA 抗原含量、純度 (SDS-PAGE による HA の均一性)、pH (電位差測定法)、総たん白 (BCA 法) を試験項目とした 2~8°C の長期保存試験が [] ヶ月まで、23~27°C、相対湿度 55~65% での加速試験が [] ヶ月まで実施された成績から、Optafu の単価バルクは [] ヶ月まで安定であると説明されている。

(2) 製剤

本剤は、1 回接種量 0.25mL 中に、A 型インフルエンザウイルス (A/California/7/2009 (H1N1)) 表面抗原 (HA 及び NA) を HA 抗原量として 3.75µg、水中油滴型エマルジョンからなるアジュバントの油相にスクワレン 4.875mg、乳化剤としてトリオレイン酸ソルビタン 0.588mg、水相にポリソルベート 80 0.588mg、緩衝剤としてクエン酸ナトリウム二水和物 0.331mg 及びクエン酸一水和物 0.021mg を含有する。他に、保存剤としてチメロサル 25µg、等張化剤、緩衝剤、安定化剤及び溶剤を含む。本申請の国内及び海外の臨床試験にはプレフィルドシリンジ製剤 (シングルドーズ製剤) が用いられたが、承認後に本邦に供給される製剤は [] mL マルチドーズバイアル製剤であり、チメロサルはバイアル製剤にのみ添加されている。

(機構注) MF59 のスクワレンは、本邦においては新添加物に該当するが、特例承認の範囲で使用を認めるものであり、使用前例としては取り扱わない。なお、MF59 に関する毒性試験が提出されている。(「3. 非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要」参照)

1) 製造方法

製剤の製造方法は、原薬と緩衝液、注射用水、保存剤及びアジュバントである MF59C.1 (以下 MF59) を混合する最終バルクの製造工程、充てん工程及び包装工程より構成される。最終バルク調製及び充てんは同一の製造所で実施される。本剤で使用されている MF59 は、既承認の MF59 添加ワクチン Flud、Focetria、Aflunov で使用している MF59 と製造所、製造方法及び組成は同じである。本剤は、17 回接種分 (接種量 0.25mL 及び注射シリンジ内デ

ッドボリューム ■ mL として) が ■ mL バイアル (目標充填量 6.0 mL) に充てんされているマルチドーズバイアル製剤である。

① MF59

水中油滴型エマルジョンの MF59 バルクは、クエン酸緩衝液にポリソルベート 80 を希釈した水相に、トリオレイン酸ソルビタンを混合したスクワレン (サメ肝油由来) を添加、混合したのち、乳化され、ろ過 (0.2 μm) を経て充てんされる。なお、混合後は窒素ガス下において製造される。MF59 バルクの重要工程である乳化、ろ過滅菌及び充てん工程では、平均粒子径、バイオバーデン及びエンドトキシン、pH 及び性状が工程内で管理されている。

MF59 バルクの規格及び試験方法として、性状、pH (電位差測定法)、平均粒子径 (動的光散乱法)、■ ~ ■ μm の粒子数 (単一粒子光学検知法)、スクワレン含量 (HPLC)、スクワレン確認 (HPLC)、ポリソルベート 80 含量 (HPLC)、トリオレイン酸ソルビタン含量 (HPLC)、エンドトキシン (カイネティック比色法)、バイオバーデン及び純度試験 (ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、アセトン) (HPLC) の各試験が設定されている。

MF59 バルクについては光安定性試験、2~8°C の長期保存試験及び 23~27°C での加速試験が実施されている。長期安定性試験については、上記の MF59 バルクの規格及び試験方法からポリソルベート 80 含量、トリオレイン酸ソルビタン含量、エンドトキシンを除いた 8 項目の試験項目で評価され、ガラス容器及びエチレンビニルアセテートバック保存条件下、それぞれ 3 ロット以上の長期安定性試験成績から、保存期間は 2~8°C、遮光下で製造日より ■ ヶ月とされている。

② 製剤

HA 含量が最終濃度 ■ μg/mL になるように、0.2 μm フィルターでろ過された原薬、緩衝液 A (■ 緩衝液)、溶液 B (■ 溶液) 及び MF59 バルク (■) を混合攪拌し、次いで最終濃度 100 μg/mL になるようにチメロサールを添加、混合攪拌して最終バルクが調製される。最終バルクは充てん施設で室温にてガラスバイアルに充てんされる。

最終バルク調製工程の ■ 時間及び ■ 速度 (■ 分、■ 回転/分)、充てん工程のバイアルの ■ が工程管理項目とされている。また、最終バルクの規格試験として無菌試験が設定されている。

2) 規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験 ((1) ヘムアグルチニン (HA)、(2) スクワレン)、pH、純度試験 (ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、アセトン) (HPLC)、スクワレン含量 (HPLC)、チメロサール (原子吸光光度法)、エンドトキシン (カイネティック比色法)、採取容量、平均粒子径 (動的光散乱法)、1.2~400 μm の粒子数 (単一粒

子光学検知法)、無菌試験(メンブランフィルター法)、異常毒性否定試験(マウス、モルモット(欧州薬局方 Abnormal toxicity))及び力価試験(SRD 又は HPLC)が設定されている。ロット分析結果として3ロット(プレフィルドシリンジ製剤)の結果が示されている。

3) 標準物質

力価試験には原薬の標準品と同一のものが使用される。

4) 安定性

無菌試験、HA 含量、性状、pH、平均粒子径、粒子数、カルボニル含量及びチメロサル含量を安定性の評価項目とする2~8℃で■ヶ月の長期保存試験、及び23~28℃、相対湿度55~65%の加速試験が計画されている。製剤の長期保存試験については、試作用3ロットの6ヶ月時点の成績が2010年3月下旬に、バリデーション用3ロットの2ヶ月時点の成績が2010年3月下旬に提出される予定である。ドイツでの承認時には、4ヶ月及び6ヶ月時点の成績が取得されたら速やかに提出することを条件に、製剤の有効期間を暫定的に6ヶ月とすることが認められたと説明されている。

マルチドーズバイアル製剤である本剤に添加されているチメロサールの保存効力については、本剤を用いた欧州薬局方に準じた保存効力試験により、開封後の使用期限は初回の薬液採取から6時間以内とされた。

3. 非臨床に関する資料

非臨床試験においては、本剤を用いた試験は実施されておらず、FCC/MF59-H5N1、Optaflu、Aflunov、Agrippal及びFluad等を用いた試験成績が提出されている。FCC/MF59-H5N1及びOptafluには、本剤と同じ細胞培養法で製造された抗原が含有されており、またFCC/MF59-H5N1、Aflunov及びFluadは本剤と同じくMF59が添加されたインフルエンザワクチンであることから、これらの試験結果を本剤に外挿することが可能とされている。なお、各ワクチンのウイルス培養基材及びMF59含有量については、表1を参照されたい。

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) 免疫原性試験

① MF59 添加培養細胞由来ワクチンを用いた免疫原性試験 (466122 試験、4.2.3.2-1)

本試験は反復投与毒性試験の一部として実施された。ウサギ(雌雄各8匹/群)に対し、15µgHA及びMF59(0.25mL、申請製剤含有量の2倍)を含有するFCC/MF59-H5N1(A/Indonesia/5/2005(H5N1))が試験1、15、29日に筋肉内投与された。対照群としてリ

ン酸緩衝液 (PBS) 投与群、PBS+MF59 投与群が設定された。FCC/MF59-H5N1 投与群の全ての個体において、1 回目投与 2 週間後にはわずかな免疫応答しか認められなかったが、2 回目及び 3 回目投与 2 週間後ではベテロウイルス株 (A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)) に対する HI 抗体価は 160 以上となった。一方、PBS 投与群又は PBS+MF59 投与群では、2 回目投与 2 週間後に抗体価が 20 であった PBS+MF59 投与群の雌 3 匹を除き、抗体価は 10 以下であった。ホモウイルス株に対する免疫原性については、試験開始後にインドネシア政府により A/Indonesia 株の使用が制限されたため、検討できなかったとされている。

② 細胞培養及び鶏卵由来抗原の免疫原性の比較 (KOE050601 試験、4.2.1.1-2)

NMRI マウス (雌 13 匹/群) に対し、Optaflu 単価バルク抗原又は Agrippal 単価バルク抗原 (A/New Caledonia/20/99 (H1N1)、A/Panama/2007/99 (H3N2)、B/Guadong/120/00) をそれぞれ 15 μ gHA、あるいは Optaflu の 3 価抗原 45 μ gHA (各株 15 μ gHA) が、試験 1、8、22 日に腹腔内投与された。2 回目投与 2 週間後 (21 日) に、全ての群でホモウイルス株に対して高い血中 HI 抗体価が認められ、抗原の製造基材の違いによる影響は認められなかった。

③ Optaflu を用いた免疫原性試験 (191-44 試験、4.2.3.2-2)

本試験は反復毒性試験の一部として実施された。ウサギ (雌雄各 6 匹/群) に対し、Optaflu (45 μ gHA : A/New Caledonia/20/99 (H1N1)、A/Panama/2007/99 (H3N2)、B/Guadong/120/00 から製造された抗原各 15 μ gHA)、対照群として Agrippal (45 μ gHA : Optaflu と同じ 3 株から製造された抗原各 15 μ gHA)、プラセボ群として PBS がそれぞれ試験 1、8 日に筋肉内投与された。Optaflu 及び Agrippal 投与群では 2 回目投与 2 週間後に A/New Caledonia/20/99 (H1N1) 株及び B/Guadong/120/00 株に対する HI 抗体価の上昇が認められたが、プラセボ群では認められなかった。一方、A/Panama/2007/99 (H3N2) 株に対し、投与前から全ての投与群で非特異的と考えられる高い HI 抗体価が認められたが、Optaflu 及び Agrippal 投与群においては 2 回目投与 2 週間後にプラセボ群よりも HI 抗体価が高い傾向が認められた。

2) 攻撃試験

① Optaflu を用いた攻撃試験 (CBI-PCS-007 試験、4.2.1.1-8)

フェレット (雄 8 匹/群) に対し、プライミング投与として A/Panama/2007/99 (H3N2) 株 5.12 HAU (hemagglutinin unit; 血球凝集を示す最大希釈倍数の逆数) が鼻腔内に投与された。プライミング投与 28 及び 49 日後に、Optaflu 又は Agrippal (45 μ gHA : A/New Caledonia/20/99 (H1N1)、A/New York/55/04 (H3N2)、B/Jiangsu/10/03 から製造された抗原各 15 μ gHA)、あるいは対照群として注射用水が 2 回筋肉内投与された。プライミング投与 56 日後、A/New Caledonia/20/99 (H1N1) 株 ($10^{5.12}$ TCID₅₀) が鼻腔内投与され、その後プライミング投与 61 日まで 5 日間観察された。プライミング投与による体重減少により、5 日目に安楽死処置が

なされた対照群の1匹を除き、全ての個体は試験終了日まで生存した。56日から61日のチャレンジ感染期間中、個体の健康状態を示すスコア（鼻水、くしゃみ、活動性の減少等）は3群間で統計学的な有意差は認められなかったが、鼻腔洗浄液中のウイルス排出量は、対照群に比べてAgrippal投与群では有意に減少し、Optaflu群でも低い傾向が認められた。また、A/New Caledonia/20/99 (H1N1) ウイルス感染に伴いインフルエンザ様症状は認められたものの、Optaflu投与群及びAgrippal投与群では対照群と比較して鼻腔中の最大リンパ球数は有意に減少した。

血中抗体価については、HI抗体価が4倍以上増加した個体の割合は、1回目投与後にOptaflu投与群では75%、Agrippal投与群では63%であり、2回目投与後では両群とも100%となった。

② Aflunov を用いた攻撃試験 (NIH Mouse Study, 4.2.1.1-7)

以下のi)～(iii)では、A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 株から鶏卵を用いて製造された、MF59無添加又は50 μ l (申請製剤の1/2.5量) 添加した抗原 (Aflunov) 0.2 μ gHAあるいは対照群としてPBSが、BALB/cマウスに試験1、29日に筋肉内投与された。

i) Experiment 1: 免疫原性の評価

本試験にはBALB/c (雌3匹/群) が用いられた。ホモウイルス株 (A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)) に対する抗体価は、1回目投与28日後では全ての群で血清中和抗体価の上昇は認められなかった。2回目投与14日後ではMF59添加及び無添加群ともに血清中和抗体価が上昇し、MF59添加群の平均抗体価は無添加群の約16倍であった。ヘテロウイルス株 (A/Indonesia/5/2005 (H5N1)) に対する血清中和抗体価の上昇も確認され、MF59添加群の平均抗体価では無添加群の約8倍であった。2回目投与14日後に脾細胞を採取し、抗原刺激によるサイトカイン産生細胞数を評価したところ、MF59添加群では無添加群に比べ、抗原特異的なCD4+T細胞数の上昇が認められ、MF59は、T細胞応答も誘導することが示唆された。

ii) Experiment 2: 攻撃試験 (生存率)

本試験にはBALB/cマウス (雌16匹/群) が用いられた。1回目投与46日後に、致死量 (10^5 TCID₅₀) のホモウイルス株 (A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)) 又はヘテロウイルス株 (A/Indonesia/5/2005 (H5N1)) がマウス (8匹/群、対照群は6匹) の鼻腔内に投与 (チャレンジ感染) され、その後11日間の体重や生存率について評価された。なお、マウスの体重がチャレンジ感染前の20%を超えて減少した場合は安楽死させた。対照群では、ホモウイルス株感染により感染4日までに全個体が安楽死させられたが、抗原投与群ではMF59添加の有無に関わらず全個体が生存し、体重減少も認められなかった。ヘテロウイルス株感染に対しては、対照群では感染4日までに全個体が安楽死させられたが、MF59無添加群

では5日後に4/8匹が軽度な立毛、体重減少等の症状を示し、7日後に1/8匹が死亡したが、MF59添加群では全個体が生存し体重減少も認められなかった。

iii) Experiment3：攻撃試験（チャレンジウイルスの増殖）

本試験にはBALB/cマウス（雌16匹/群）が用いられた。Experiment2と同様にホモウイルス株又はヘテロウイルス株が投与され、チャレンジ感染2日及び4日後に、それぞれ各群4匹から脳、肺及び脾臓を摘出し、各臓器中のウイルス力価（TCID₅₀/g）が測定された。ホモウイルス株感染に対して、対照群では感染2日及び4日後に脳、肺、脾臓の全ての臓器でウイルスが検出された。MF59無添加群では、2日後に1/4匹のマウスの肺にウイルスが検出されたが力価は低く、MF59添加群では2日及び4日後ともにいずれの臓器においてもウイルスは検出限界以下であった。ヘテロウイルス株感染に対して、対照群では4日後の脳を除き、2日及び4日後の全ての臓器でウイルスが検出され、MF59無添加群では2日後に1/4匹の肺にウイルスが検出されたが力価は低く、MF59添加群では2日及び4日後にウイルスは検出されなかった。

3) MF59の作用機序

FCC H1N1 sw、FCC/MF59-H5N1及びOptafluを用いた薬物動態試験は実施されていないが、MF59の構成成分であるスクワレンの分布及び消失が検討されている。

マウスに対し、MF59と2型HSV由来の可溶化抗原gD2が同時に大腿部に筋肉内投与され、4時間後には、MF59の投与量の36%が四頭筋に、約50%が鼠径部の筋肉周囲の脂肪に検出され、筋肉内のMF59の半減期は42時間であった。流入領域リンパ節では投与2日後に最大量となり、投与量の0.1±0.3%であった。gD2は、4時間後に投与量の12%が筋肉で検出された。MF59を同時に投与してもgD2の分布に大きな影響はなかった。以上の結果から、筋肉内投与後の分布及び消失について、MF59とgD2とは独立した挙動をとることが示された。

¹²⁵Iでスクワレンを標識したMF59をウサギに筋肉内投与した結果、投与6時間後の投与部位では、投与されたスクワレンの10%、120時間後には5%まで減少していた。

その他、公表文献（*Expert Rev Vaccines*, 6: 699-710, 2007等）を引用して以下のように説明されている。抗原投与1時間前のMF59投与によってアジュバント効果が認められたが、抗原投与1時間後のMF59投与ではアジュバント効果は大幅に減少したことから、MF59のアジュバント効果は抗原との直接的な結合によらず、MF59が免疫細胞を活性化させることにより得られることが示唆されている（*Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach*, 1995）。また、MF59が*in vivo*におけるサイトカインのレベルに影響を及ぼすことから、MF59のアジュバント効果は抗原のデリバリーシステムとしての作用では説明できないことが示唆されている（*J Immunol.*, 153: 4029-4039, 1994）。

(2) 安全性薬理試験 (4.2.1.3)

FCC H1N1 sw、FCC/MF59-H5N1、Optaflu を用いた安全性薬理試験は実施されていないが、MF59 の開発過程においてイヌを用いた局所刺激性試験が 2 試験 (89-6193 試験、90-6231 試験) 実施され、その中で安全性薬理試験としての評価が行われている。

イヌ(雌雄各 2 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 (スクワレン 21.5mg、ポリソルベート 80 2.5mg、トリオレイン酸ソルビタン 2.4mg) が試験 1、16、29 日に筋肉内投与された試験 (89-6193 試験) 及び MF59W : 媒体 (1 : 1) 溶液 0.5mL (スクワレン 10.75mg、ポリソルベート 80 1.25mg、トリオレイン酸ソルビタン 1.2mg) が試験 1、15、29 日に筋肉内投与された試験 (90-6231 試験) において、心血管及び神経系に対する影響は認められなかった。また、両試験において、呼吸機能 (1 回換気量、ヘモグロビン酸素飽和度等) は評価されていないが、呼吸器系組織の肉眼的及び病理組織学検査において異常は認められなかった。

提出されたその他の薬理試験の概略を表 7 に示す。

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)²) 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) : 1×10^7 細胞 (A 群)、MDCK 細胞 : 1×10^1 細胞 (B 群)、 1×10^3 細胞 (C 群)、 1×10^5 細胞 (D 群)、 1×10^7 細胞 (E 群)、陽性対照の HeLa 細胞 (ヒト子宮頸がん

²PCR 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) : 1×10^7 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 (5×10^6 細胞)、BPL 処理 (0.05% v/v BPL、5~8°C、18 時間) MDCK 細胞 (5×10^6 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 (1×10^7 細胞に相当する DNA 量; 55~70 μ g/200 μ 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 μ g/200 μ 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（ 1×10^7 細胞）、MDCK 細胞溶解液又は BPL 処理 MDCK 細胞溶解液（ 1×10^7 細胞に相当する DNA 量）あるいは対照群として HeLa 細胞（ 1×10^7 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 ⁷ 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 ⁷ 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 ⁷ 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日までに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3.75µg（以下、3.75µgHA）・MF59半量（申請製剤と同量）（以下、3.75_half）、7.5µgHA・MF59全量（以下、7.5_full）又は15µgHA（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³。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

³ 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
18~60歳						
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 ^{**}	89.7	[68.6, 117.3]	145.8	[111.5, 190.8]	106.8	[81.3, 140.4]
GMR ^{**}	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 ^{**}	169.5	[138.2, 208.0]	309.6	[252.3, 380.0]	157.8	[128.2, 194.3]
GMR ^{**}	22.8	[18.7, 27.9]	40.7	[33.3, 49.7]	19.7	[16.1, 24.1]
61歳以上						
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 ^{**}	25.1	[19.5, 32.4]	41.0	[31.7, 52.9]		
GMR ^{**}	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 ^{**}	66.0	[53.0, 82.2]	107.0	[85.7, 133.7]		
GMR ^{**}	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⁴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。

⁴ 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 μ gHA・MF59 半量 (以下、3.75_50)、7.5 μ gHA・MF59 全量 (以下、7.5_100) 及び 15 μ 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 (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 (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 μ g+半量群：98例、7.5 μ 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 μ g+半量群		7.5 μ 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 μ g+半量群及び7.5 μ 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 μ g+半量群では75/99例(75.8%)、7.5 μ 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 μ g+半量群	7.5 μ 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 μ g+半量群	7.5 μ 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⁵ (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"> 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。 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。
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"> 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。 CHMP の基準を満たす最も低い用量は、3.75µg HA+ MF59 半量だった。 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。

⁵ 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。

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 H1N1「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 (H1N1 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3.75 μ g+MF59半量は、免疫原性については、いずれの年齢層でも7.5 μ g+MF59全量よりわずかに劣るが15 μ g MF59非添加と同等以上であること、副反応発現率は7.5 μ g+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（3.75 μ g+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 n/N (%)	7.5 100群 n/N (%)	15 0群 n/N (%)	3.75 50群 n/N (%)	7.5 100群 n/N (%)	15 0群 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 n/N (%)	7.5 100群 n/N (%)	15 0群 n/N (%)	3.75 50群 n/N (%)	7.5 100群 n/N (%)	15 0群 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 n/N (%)	7.5 100群 n/N (%)	15 0群 n/N (%)	3.75 50群 n/N (%)	7.5 100群 n/N (%)	15 0群 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)

