

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。

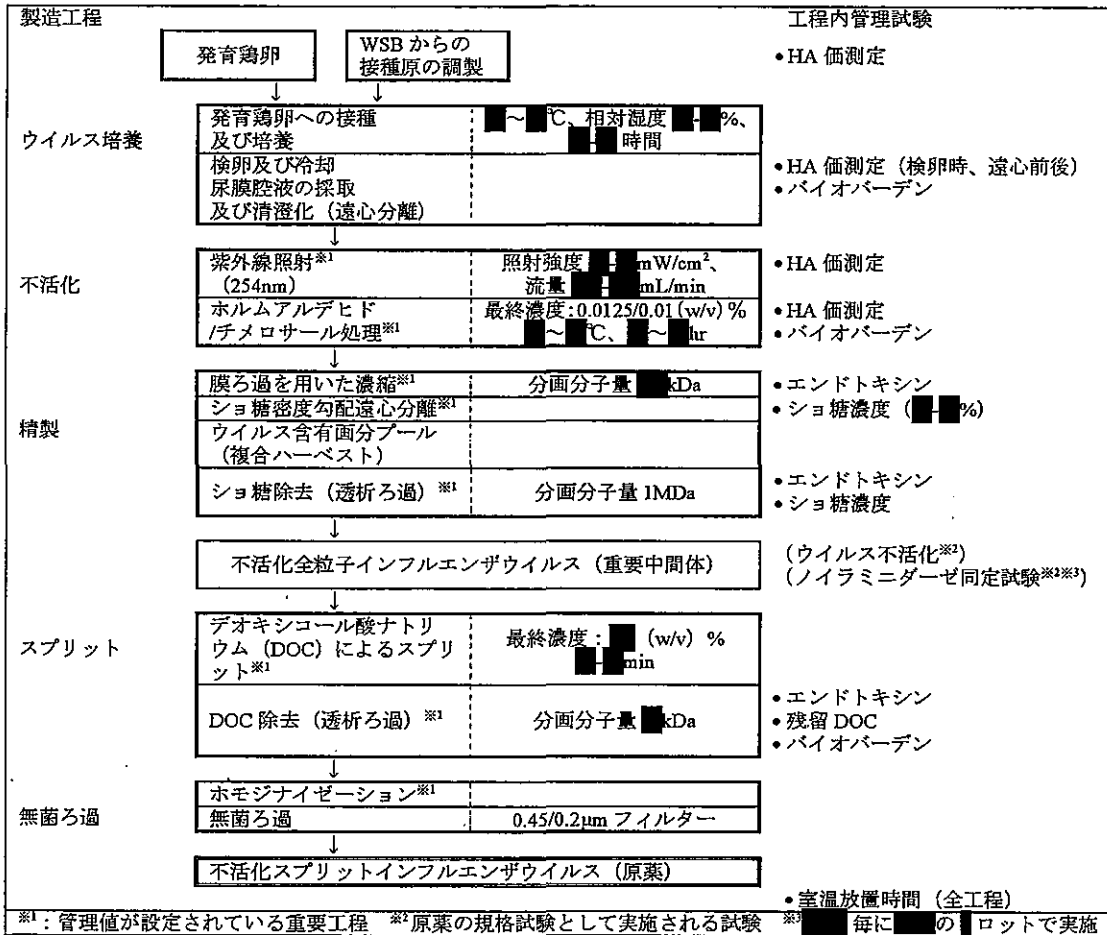
シードは -70℃ 以下で凍結保存され、製造より 24 ヶ月後までは 6 ヶ月毎、それ以降は 1 年毎に、FPSB 及び WSB では [] ([]) が実施される。また、FPSB には 3 年目と 5 年目にバイオバーデン、WSB には 2 年目と 5 年目に無菌試験が実施される。Q-Pan (H1N1) のシードバンクの安定性試験は実施中だが、現時点ではまだ成績が得られていな

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 ■ 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 3.75µg (15µg/mL) 、保存剤としてチメロサル 5µg (20µg/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 ■ µg/mL 以上、チメロサルが最終濃度 20µg/mL になるように、Q-Pan (H1N1) 原薬にリン酸緩衝液 (PBS) 及び ■ %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 ■ 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 ■ ロット及び ■ 株 ■ ロットの計 ■ 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 ■ -20 ■ 年製造の全 ■ 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 (3.75µg 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 0.24µg 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) (30µg 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	AS03無添加群
		N=62	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=62
		n (%)	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=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。