

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: 0.02~0.04mm<sup>2</sup>、2: 0.05~0.07mm<sup>2</sup>、3: 0.08~0.10mm<sup>2</sup>、4: 0.15mm<sup>2</sup>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 $\mu$ 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 $\mu$ g/dose(相対標準偏差1.5%)及び4.8 $\mu$ 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 <sup>※1</sup> 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 <sup>※2</sup> 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 <sup>※3</sup>	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)
A80CA011A	40 万ドーズ	1 (0.25)	1 (0.25)
A80CA014A	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 (30 $\mu$ g/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る。

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 $\mu$ 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"> <li>HI 抗体価の GMT、抗体保有率、抗体陽転率、GMFR</li> <li>安全性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 回接種後の免疫原性、安全性ともに問題はなかった。</li> <li>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。</li> </ul>

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 <sup>*1</sup>	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 <sup>*2</sup>	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

\*<sup>1</sup>原因不明の死亡のみ。表 30 の原因不明の死亡例を参照。

\*<sup>2</sup>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** <sup>1</sup>	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** <sup>2</sup>	糖尿病
不明	不明	不明	原因不明の死亡	不明	不明

\*<sup>1</sup>「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

\*<sup>2</sup>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<sup>1</sup>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

<sup>1</sup> 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 $\alpha$ -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 LD<sub>50</sub>は 10000mg/kg 超であった。また、マウスにおける静脈内投与時の LD<sub>50</sub>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 $\mu$ 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- $\alpha$ -トコフェロール

$\alpha$ -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

$\alpha$ -トコフェロールを単回腹腔内投与したときの LD<sub>50</sub> 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 LD<sub>50</sub> 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。

$\alpha$ -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。 $\alpha$ -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。 $\alpha$ -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。 $\alpha$ -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、 $\alpha$ -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 N=167	D-Pan 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。



