

(4) 効能・効果について

機構は、NIBRG-14株を用いて製造された本剤のデータに基づき、「(3) 臨床的位置付けについて」の項の検討を踏まえ、本剤の効能・効果を「新型インフルエンザの予防」とすることで差し支えないと判断した。なお、20歳未満の若年層及び65歳以上の高齢者に関する有効性及び安全性の成績は、今回提出されていないことから、添付文書の接種上の注意において、「小児及び高齢者における免疫原性及び安全性は確立されていない」旨を記載することが適切と考える。また、後述（(6) 製造販売後の検討事項についての項参照）するように、小児及び高齢者に対する検討を、製造販売後に実施する必要があると考える。

機構は、本剤の接種が不相当と思われる症例があれば説明するよう求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

通年型インフルエンザ予防接種と同様に、予防接種法施行規則第二条二号～四号、六号（二号 明らかな発熱を呈している者、三号 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者、四号 当該疾病に係る予防接種の接種液の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者、六号 第2号から5号までに掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者）に該当する者は、本剤も含めワクチンの接種に対する不相当者と考えられるものの、対象疾患の重篤性を踏まえ、本剤の接種対象から除外するのではなく、「予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。」とすることが望ましいと考える。

機構は、以上の回答を了承した。

以上の機構の判断に関しては、専門協議において議論したい。

(5) 用法・用量について

申請された用法・用量は「本剤 0.5 mL を1回又はおよそ3週間の間隔をおいて筋肉内もしくは皮下に2回注射する。」である。

機構は、臨床試験の結果を踏まえ、「通常、0.5mLを2回、およそ3週間の間隔をおいて筋肉内もしくは皮下に2回注射する。」とし、1回接種量0.5mLあたりの抗原含量については、承認書の成分分量欄及び製造方法欄において「15 μ g (HA 抗原として)」と規定することが妥当と判断した。

この機構の判断に関しては、専門協議において、最終的に判断したい。

以下に議論の詳細を記載する。

1) 接種経路について

機構は、KIB-PIA02試験では筋肉内接種のみが実施されているのに対し、本剤の接種経路として、皮下あるいは筋肉内の両方を申請した理由について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

現在、本邦では、すべてのワクチンが皮下接種にて接種されていることより、本剤接種時の医療現場の混乱を避けるため、皮下接種も可能とすることが好ましいと考えた。KIB-PIA01試験において、筋肉内接種と比較して、皮下接種の方が副反応の発現頻度が高い傾向が認められているが、重

篤な副反応や特筆すべき副反応は認められておらず、また、皮下接種により抗体獲得が確認できていることから、高頻度の副反応発現よりも予防接種上の有益性が上回ると判断し、皮下及び筋肉内接種の両方の接種経路を申請した。

機構は以下のように考える。接種経路別の有害事象発現頻度は、KIB-PIA01 試験において、筋肉内接種より皮下接種の方が高い（「(2) 安全性について」参照）。しかしながら、申請者の回答にもあるように、重篤な有害事象発現例や有害事象を理由とした 2 回目接種中止及び治験中止は認められなかったこと、Grade 3 又は Grade C 以上の有害事象も軽快していることから、本疾患の重篤性及び使用される際の臨床現場での状況を鑑みた場合、皮下接種は否定されるものではない。したがって、機構は、皮下及び筋肉内接種の両接種経路が可能とした上で、筋肉内接種時の方が皮下接種時より抗体価が高いことの情報を提供した上で、添付文書の使用上の注意において、皮下接種の経験は少ない旨の記載を行うことが妥当と判断した。

表 24:H5N1 型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価の評価 (KIB-PIA01 試験、PPS)

| | 皮下接種% (例) | | | 筋肉内接種% (例) | | |
|----------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| | 1.7µg | 5µg | 15µg | 1.7µg | 5µg | 15µg |
| Seroprotection rate (事後検査) | 10.0 (2/20) | 42.1(8/19) | 52.6(10/19) | 35.0(7/20) | 65.0(13/20) | 88.9(16/18) |
| 変化率 4 倍以上 (事後検査) | 23.0(5/20) | 57.9(11/19) | 73.7(14/19) | 30.0(10/20) | 75.0(15/20) | 100.0(18/18) |

2) 1 回接種量あたりの抗原含量について

機構は、感染防御効果に関する抗体価の閾値が明らかではない現時点では、可能な限り高い抗体価上昇を期待して 1 回接種量あたりのワクチン抗原含量を 15µg とすることが望ましいと考えられる。また、「(2) 安全性について」の項で述べたように、KIB-PIA02 試験では、有害事象、副反応ともにその発現率は用量に依存していたが、対象疾患の重篤性を鑑みると忍容可能であると考えられ、安全性の観点からも、臨床試験で検討した最高用量である 15µg/回とすることで問題はないものと考えられる。

3) 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量を、「本剤 0.5mL を 1 回又はおよそ 3 週間の間隔をおいて筋肉内もしくは皮下に 2 回接種」とした上で、パンデミック発生時には、十分な量のワクチンを製造できない可能性が予想され、また、行動制限などにより医療機関への複数回の来院が難しいことも考えられることから、本剤を使用する際の新型インフルエンザのフェーズ、ワクチン供給量、行動計画（政策）等を鑑み、実際の本剤使用時においては、行政機関より勧告される用法・用量に従って接種すべきと説明した。

機構は、以下のように考える。

「(2) 1 回接種量あたりの抗原含量について」で述べたように、感染防御効果に関する抗体価の閾値が明らかではない現時点では、可能な限り高い抗体価上昇を期待して 1 回接種量あたりの抗原含量 15µg とし、2 回接種することが望ましいと考える。

ただし、申請者の主張するように、パンデミック発生時には、本剤を十分量製造できない可能性があり、また、パンデミック時には国民の社会活動も制限され（行動計画）、複数回接種が困難となる可能性はあると考えられる。そうした際には、香港インフルエンザの経験 (*J. Infect. Dis.*, 2005; 192: 233-248) から、1 回接種量あたりの抗原含量を少量としても、流行株による免疫は重症化を防ぐ可

能性を検討せざるを得ないような状況もあるものとする。したがって、機構としては、状況によっては、本剤 5～15 μ g の 1～2 回接種も、やむを得ないものとするが、低用量接種に関する検討を行うことが望ましいと考える（後述「(6) 製造販売後の検討事項について、3) 抗原節約のための検討事項について」参照）。

(6) 製造販売後の検討事項について

1) 臨床試験で対象とされなかった集団について

①小児について

WHO のレポート (*Weekly epidemiological record.*, No. 26, 2007, 82, 41–48) では、2003 年 11 月 25 日から 2006 年 11 月 24 日までに報告された H5N1 株インフルエンザに罹患した 256 例の年齢層別の解析により、10-19 歳での患者数が多く、また致死率が最も高いことが報告されている（表 25）。

表 25:年齢別致死率 (*Weekly epidemiological record.*, No. 6, 2007, 82, 41–48 より抜粋)

| 年齢群 (歳) | <5 | 5-9 | 10-19 | 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50 \leq | 合計 |
|---------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|-------------------|
| 致死率 (%) | 44.4 (12/27) | 48.7 (19/39) | 75.8 (50/66) | 63.0 (34/54) | 65.9 (27/41) | 42.9 (6/14) | 40.0 (6/15) | 60.2 (154/256) |

このデータから、新型インフルエンザが発生した場合においても、若年者の感染性（発症率）及び致死率が高い可能性が懸念されることに加え、また、通年型インフルエンザにおいても、若年者で脳症による死亡・後遺症のリスクが高いこと、学童集団接種が実施されていた 1980 年代以前と比較し、集団接種の中止以降、特に高齢者の超過死亡が増加していること (*N. Engl. J. Med.*, 2001; 344: 889-896)、幼児のインフルエンザによる死亡が急増したこと (日本衛生学雑誌 2002; 57: 571-584)、ワクチン接種は脳症の予防に有効であること (日本小児感染症学会運営委員会 小児感染免疫 1999; 11: 429-431)、小児は健康被害を受けやすい集団であること (vulnerable population) (the clinical trial directive EU/2001/20 Official J. European Communities 1.5.2001 L 121/34)等の報告を鑑みても、本剤の 20 歳以下を対象とした開発は必須かつ可及的速やかに実施されるべきであると機構は考える。

機構は、本剤の小児における開発予定につき尋ねたところ、申請者は、有効性及び安全性を確認する必要性を認めつつも、非常に困難であると回答した。

機構は、本申請において、小児に対する特に安全性の情報は提出されていないため、小児への投与は推奨できないものの、本疾患の重篤性を鑑みて、小児を本剤の適用対象から除外するべきではなく、添付文書の「小児等への投与」の項において、十分な情報がない旨を明確に示すことが妥当であると判断した。しかしながら、製造販売後には、小児に対する免疫原性及び安全性についての情報を詳細に収集する必要があると、特に、安全性に関しては可及的速やかに検討する必要があると機構は考える。

②高齢者について

KIB-PIA02 試験において、年齢層別に抗体価を検討した結果、中和抗体価の上昇が 4 倍以上の症例数の割合は若年者層 (20～40 歳) の方が高齢者層 (40-65 歳) よりも高い傾向が認められている (表 26)。これを踏まえ、年齢が本剤の有効性に与える影響について説明するよう申請者に求めた

ところ、申請者は、二つの年齢層間の抗体陽転率*に明らかな違いは認められていないものの、一般的に若年者に比べ高齢者の抗体上昇が弱い (Vaccine, 2006; 24: 1159-1169) と言われていることから、本剤についても年齢により有効性が影響を受ける可能性はあると考えるかと回答した。

表 26: KIB-PIA02 試験の年齢層別の中和抗体価 20 以上かつ本剤接種前後の上昇が 4 倍以上の症例の割合

| 接種群 | 評価時期 | 20 歳以上 40 歳未満 | | | 40 歳以上 65 歳未満 | | |
|--------|---------|---------------|------------------------|------|---------------|------------------------|------|
| | | 解析対象 例数 | 20 以上かつ抗体 価上昇 4 倍以上 | | 解析対象 例数 | 20 以上かつ抗体 価上昇 4 倍以上 | |
| | | | 例数 | (%) | | 例数 | (%) |
| 5µg 群 | 2 回目接種前 | 95 | 16 | 16.8 | 55 | 9 | 16.4 |
| | 事後検査 | 94 | 66 | 70.2 | 55 | 31 | 56.4 |
| 15µg 群 | 2 回目接種前 | 88 | 22 | 25.0 | 62 | 18 | 29.0 |
| | 事後検査 | 88 | 73 | 83.0 | 61 | 47 | 77.0 |

機構は、申請者の回答を了承した。また、高齢者における安全性に関する情報も得られていない現時点では、高齢者への投与は推奨できないものの、新型インフルエンザの重篤性を鑑みて、高齢者を本剤の適用対象から除外せず、添付文書の「高齢者等への投与」項において、十分な情報が無い旨を明確に示すことが妥当と判断した。その上で、製造販売後には、高齢者に対する免疫原性及び安全性についての情報を迅速に収集する必要があると機構は考える。

③妊娠可能年齢の女性について

機構は、本剤に関する妊娠可能年齢の女性及び妊婦に対する安全性について、現在までに得られている臨床及び非臨床における情報を説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

KIB-PIA02 試験の治験中に、妊娠が判明した症例が 1 例あり、当該症例へは、治験薬が 2 回接種され、有害事象として、注射部位疼痛 (1 回目接種 1 日後、2 回目接種日)、発熱 (2 回目接種 14 日後) が認められた。なお、転帰は確認中である。本剤を用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験 (I 試験: 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験として外挿) 及び生殖発生毒性試験 (III 試験: 胚・胎児発生に関する試験) の成績より、生殖発生に関する毒性所見は認められず、また、現在実施中の生殖発生毒性試験 (II 試験: 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験) の中間報告より、本剤投与による影響を示唆する変化は認められていない。以上の非臨床試験成績から、妊娠可能年齢の女性及び妊婦に対する本剤の接種による母胎への影響は少ないと考えられるものの、本剤の臨床成績が蓄積されていないことから、妊娠可能年齢の女性及び妊婦への接種は、新型インフルエンザのフェーズに応じた本剤の有益性を判断し、接種することが好ましいと考える。なお、最終的には、現在実施中の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験結果も併せて判断したい。

機構は、以上の回答を了承した。

2) NIBRG-14 株以外のワクチン株で製造された本剤の有効性・安全性について

本申請においては、モックアップワクチンとして NIBRG-14 株を用いて製造された本剤の品質・有効性 (免疫原性)・安全性に関する成績が提出された。しかしながら、H5N1 型も含め、他の新型インフルエンザウイルス株に由来するワクチン株で製造された際の本剤の有効性・安全性は検討されておらず、NIBRG-14 株のそれと同等か、あるいは差異がある場合、それがどの程度かは判断でき

* 20 以上かつ接種前後で 4 倍以上の上昇。

ない。機構は、今後、異なるワクチン株を用いて製造される本剤について、有効性（免疫原性）・安全性を可及的速やかに確認することが必要と考える。

3) 抗原節約のための検討事項について

機構は、本剤の用法・用量は、臨床試験成績から1回接種量あたりの抗原含量を15 μ gHAとして2回接種することが妥当であると判断している（「(5) 用法・用量について」参照）。

本剤は、発育鶏卵を用いて増殖させたウイルスを精製・不活化したワクチンであるため、ワクチン抗原の生産量は入手できる鶏卵の数に依存するが、新型インフルエンザ発生時にはニワトリにおいても高病原性トリインフルエンザが蔓延している可能性があり、その場合はワクチンを製造するための十分量の鶏卵が確保できない状況も想定される。入手可能なワクチン抗原量に限りがある場合、公衆衛生的観点からは、新型インフルエンザによるパンデミック発生時に上記の用法・用量で限られた人数に接種するよりも、1回接種量あたりの抗原含量を減量してより多くの人数に接種した方が集団としての感染防御効果が高い場合もあり得る。実際の新型インフルエンザ発生時には、厚生労働省においてワクチン供給量の把握とともに優先接種対象者等が検討されることが計画されている（新型インフルエンザワクチン接種に関するガイドライン）。本剤は、5 μ g 2回接種においても15 μ g 2回接種に比べて抗体価の上昇は劣るものの抗体産生誘導は認められている。以上を鑑みると、パンデミック時に、1回接種量あたりの抗原含量を15 μ gより減量した場合でも、プライミング効果が期待される可能性もあり、一定期間を経過した後の再接種によるブースター効果を確認する臨床試験等、低用量接種に関してさらなる検討を行うことが望ましいと機構は考える。

4) 交叉感染防御（クロスプロテクション）効果について

前述したように、本剤と同様に、不活化全粒子インフルエンザウイルスを有効成分とするワクチンについては、マウスにおいてH5N1型インフルエンザウイルスに対する交叉感染防御効果が確認されており（「3. 非臨床に関する資料、機構における審査の概略、本剤の感染防御効果について」参照）、抗原変異のためにワクチン製造株と流行株が同一ではない場合でも、症状の軽減化と致死率の低下が期待されることから、機構は、ヒトにおいて本剤接種により誘導される抗体と、製造株以外のインフルエンザウイルスとの交叉反応性を検討することが望ましいと考える。

III. 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及び判断

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が実施され、その結果、特に大きな問題はなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないと機構は判断した。

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（ ）試験試験：5.3.5.1-1 及び 試験試験：5.3.5.1-2）に対してGCP実地調査が実施された。その結果、監査計画書を実施医療機関の長に提出していなかった事例、治験薬の品質及び管理に係る記録の不備、モニタリング業務の不備、総括報告書作成手続きに関する不備（以上、 ）、一部の治験実

施医療機関において監査報告書及びモニタリング報告書に係る IRB の運営に関する不備等が認められたが、大きな問題は認められなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

本剤の有効性に関しては、新型インフルエンザ感染防御効果を確認することは現時点では困難であるが、本剤15 μ gを2回接種することで得られるHI抗体価（ウマ血球）の上昇は、新型インフルエンザワクチンについてのEMEA/CPMP ガイドライン（CHMP/VWP/263499/2006）において全て満たすべきとされている3項目のうち1項目しか満たさないものの、中和抗体価については、臨床的意義が期待できる程度に上昇していたことから、機構は、本剤の接種により新型インフルエンザに対する免疫が獲得できると考える。また、本剤と同様の方法でNIBRG-14株から製造され、同じ製剤組成を有する全粒子型インフルエンザワクチンについて、マウス攻撃試験において、H5N1型インフルエンザ強毒株ウイルスによる感染防御効果が確認されている。以上から機構は、本剤により感染防御効果あるいは重症化予防効果が期待できるものと判断した。

本剤の安全性に関しては、副反応は高頻度に、特に局所位反応が1回目に多く認められるものの、重篤な副反応の発現は認められず、対象疾患が重篤であることを鑑み、忍容性に関して特段の問題はないものと判断した。

機構は、製造販売後には、小児に対する免疫原性及び安全性についての情報を詳細に収集する必要があり、特に、安全性に関しては可及的速やかに検討する必要があると考える。他に、高齢者での免疫原性及び安全性、今回提出された資料で評価されたNIBRG-14株以外の株で製造された本剤について、有効性（免疫原性）及び安全性を確認することが必要と考える。また、パンデミック時での使用を想定し、抗原の減量、交叉感染防御効果に関しても検討することが望ましいと考える。

審査報告 (2)

平成 19 年 8 月 15 日

I. 品目の概要

- [販 売 名] 沈降新型インフルエンザワクチン「北研」(申請時: 沈降インフルエンザワクチン「北研」)
- [一 般 名] 沈降新型インフルエンザワクチン
- [申 請 者] 社団法人北里研究所
- [申請年月日] 平成 19 年 1 月 30 日

II. 審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、機構)は、品質に関して、審査報告(1)作成時までに審査が終了していなかった事項及び専門協議後に提出された試験成績に関する事項について以下に記載する。

また、機構は、審査報告(1)をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査の概要及び専門協議後に提出された資料に関する審査の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本品について、「平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構の専門員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 品質について

審査報告(1)作成時までに審査が終了していなかった事項及び専門協議後に提出された試験成績に関する事項は以下の通りである。

(1) 製造方法変更の影響について

本剤の製造方法は、承認申請後に、原薬の安定剤としてホルマリンを添加する製法に変更されているが、申請者は、安定剤添加及び非添加で製造した原薬及び製剤についてそれぞれ 3 ロットを用い、規格試験の実測値の比較から、品質上の特段の差異は認められないとしている(p.7~8「審査報告(1) 2. 品質に関する資料<提出された資料の概略> (1) 原薬 1) 製造方法 ⑤製造工程の開発の経緯」)。その後、申請者は、薬理試験(免疫原性試験)の成績を提出し、以下のように説明した。

安定剤添加原薬及び非添加原薬から製造した製剤をマウスに接種し、接種 14 日後の血清中の抗体価を比較した結果、HI 抗体価及び中和抗体価は同様の推移を示したことから、安定剤添加原薬及び非添加原薬から製造した製剤は同等の免疫原性(薬理作用)を有すると考える。また、当該試験では、体重推移の変動を含めて一般状態観察における差異は認められなかった。

さらに申請者は、両製剤とも異常毒性否定試験及び発熱試験等に適合しており、発熱試験においては、安定剤添加原薬から製造した製剤の方が非添加原薬のそれよりも発熱が低い傾向が認められ(p.15「審査報告(1) 2. 品質に関する資料<機構における審査の概略> (3) 原薬の特性について」)、安全性の面からも、原薬に安定剤を添加することに問題は無いと考えられると説明した。

機構は、後述の安定性試験の成績も踏まえ、以上の説明を了承した。

(2) 安定性試験について

安定剤を添加して製造した原薬及び製剤の3ヶ月までの安定性試験成績が提出され、申請者は以下のように説明した。長期保存試験において、原薬についてはたん白質含量、HA含量試験（SRD試験）を、製剤についてはたん白質含量全体及び沈殿、力価試験（SRD試験）、pH試験を実施したところ、3ヶ月の時点で試験開始時からの変動は認められなかった。原薬の加速試験については、保存後0ヶ月、1ヶ月及び3ヶ月後のたん白質含量、HA含量、pH試験及び特性解析（電子顕微鏡観察及びショ糖密度勾配遠心分画試験）の成績が示されたが、試験開始時からの変動は認められなかった。

なお、安定剤非添加で製造した原薬及び製剤の長期保存試験及び加速試験も同時に実施されており、現時点までに、安定剤添加及び非添加で製造した原薬及び製剤の安定性に特段の違いはみられていないことを、機構は確認した。

機構は、今後、高次構造も含めて安定性を評価するよう求め、申請者は、これを評価して得られた成績に基づいて保存期間の延長の承認事項一部変更承認申請を行うと回答した。

(3) 標準品について

原薬のHA含量試験（SRD試験）及び製剤の力価試験（SRD試験）に用いられる標準インフルエンザHA抗原（SRD試験用）の保存温度が、1ロットは●±●℃から●±●℃に変更され、次のロットは逆に●±●℃から●±●℃に変更された理由を尋ねたところ、申請者は以下のように回答した。

当初は冷凍保存（●±●℃）としていたが、標準品を管理及び配付している国立感染症研究所では冷蔵保存（●±●℃）されているという情報を得て●±●℃に変更した。その後、国立感染症研究所より、冷蔵保存では力価が低下する可能性があるため冷凍保存するよう指示があり、次のロットの標準品については、●±●℃で6ヶ月間保存した時点で、保存条件を●±●℃に変更した。申請時に提出した、安定剤非添加原薬及び当該原薬から製造した製剤の規格試験及び安定性試験には前者のロットの標準品を用いたが、安定剤添加原薬及び当該原薬から製造した製剤の規格試験及び安定性試験には、後者のロットの標準品を用いた。前者ロットは、申請時の安定性試験において保存6ヶ月目試料測定の前10日前までは凍結保存していたため、その時点までの標準品の力価低下の可能性は低いと考えられる。また、安定性試験開始後1年間の当該ロット標準品のSRD試験におけるリング径には変化は認められていない。以上から、申請時に提出した安定性試験成績により、6ヶ月までを保存期間とすることは可能である。

機構は、6ヶ月の安定性試験成績に影響はないとする申請者の説明は理解するが、現在実施中の原薬及び製剤の安定性試験に用いられた後者ロットの標準品については、1回の試験において5本の標準品をプールして使用していることから、その理由を申請者に尋ねた。申請者は以下のように説明した。後者ロットの標準品は、バイアル毎のたん白質含量及び重量のばらつきが大きい（CV=●%；たん白質含量、●%；重量）ことが明らかとなったが、新たな標準品ロットは作製されていなかったため、当面は●本をプールして使用することとされた。現在、新たな標準品が作製されているところである。

本剤の開発が急がれていたため、安定性評価、保存条件の適切化等を含めた標準品の品質管理体

制を確立する十分な時間がなかったという事情もあり、機構は、早急な標準品の品質管理体制確立を、厚生労働省を通じて国立感染症研究所に依頼した。また機構は、申請者に、標準品の品質が十分担保された時点で本剤の安定性並びに SRD 試験による HA 含量試験及び力価試験について再度評価し、必要に応じて規格値を見直す等の対応を求め、適切に対応する旨が回答された。

(4) 原薬の規格及び試験方法について

本剤は発育鶏卵から精製されるため、機構は、WHO の不活化インフルエンザワクチンのガイドライン (WHO TRSNo.927, 2005) で求められている卵アルブミン含量試験を規格試験に設定する必要性について尋ねたところ、申請者はこれを規格試験に追加し、機構は規格値も含めてこれを了承した。

原薬の規格試験のうち、pH 試験、エンドトキシン試験、チメロサル含量試験、ホルムアルデヒド含量試験、たん白質含量試験、HA 含量試験、発熱試験については規格値・判定基準の設定根拠が明確でないこと等から、機構は見直すように求めたところ、実測値に即して適切に修正された。HA 含量試験の規格値は、「(3) 標準品について」において述べたように、標準品の品質が確立された時点で見直すこととされた。

機構は以上について了承した。

原薬の規格試験において、SRD 試験用の試薬が使用できない場合には HA 含量試験が実施されるが、これは中間体の不活化前精製ウイルス浮遊液で実施される HA 含有率測定試験結果に基づいて算出される。この HA 含有率測定試験の数値は、同一試料を国立感染症研究所及び社団法人細菌製剤協会が測定した値に比べて非常に高いことから、機構は、測定法に問題がないか検討するよう求めたところ、国立感染症研究所の指導のもと解析方法が改善され、申請資料中のロット分析結果の HA 含有率試験結果も再測定により修正された。なお、p.14「審査報告 (1) 2. 品質に関する資料< 機構における審査の概略> (1) 原薬製造における工程管理 2) 精製工程について」に記載した回収率も、解析法改良後の測定値に基づいて修正され、HA 含有率及び卵あたりの HA 含量の回収率は約 2 割低い値となる。今後、承認時まで当該測定法の分析バリデーションを確認することを前提に、機構は以上について了承した。

(5) 製剤の規格及び試験方法について

本剤は懸濁性注射剤であることから、機構は、含量均一性試験を設定するよう申請者に求めた。また、緊急時等、必要な試薬が準備できず SRD 試験による力価試験が実施されない場合は、製剤に含まれる有効成分を確認する試験がないため、表示確認試験の実施も検討するよう申請者に求め、これらの試験が製剤の規格試験に設定された。また、第 15 改正日本薬局法製剤総則において懸濁性注射剤も不溶性微粒子試験の対象とされたことから、機構は、これを検討するよう求めたところ、申請者は、承認までに可溶化することで本試験が実施可能であることを確認し、不溶性微粒子試験を規格試験に追加する予定であると回答した。

また機構は、製剤の規格試験のうち、たん白質含量試験、力価試験、pH 試験、アルミニウム含量試験、チメロサル含量試験、ホルムアルデヒド含量試験について、実測値に基づいて規格値を見直すよう求めたところ、適切に修正された。力価試験の規格値は、「(3) 標準品について」において述べたように、標準品の品質が確立された時点で見直すこととされた。

機構は、以上について了承した。

(6) 添加物の規格について

機構は、水酸化アルミニウムゲルの規格試験項目を見直すよう求め、性状確認、確認試験、純度試験、吸着試験、異常毒性否定試験、エンドトキシン試験、粒度分布試験が追加され、pHの規格値については、製造時に洗浄工程を加えることで中性付近に修正されたことから、機構は、以上について了承した。

(7) 生物由来原料及びその管理について

機構は、本剤の製造工程における外来性ウイルス汚染への対処について説明を求めたところ、ウイルスクリアランス評価について情報が提出され、申請者は以下のように説明した。ホルマリン処理のような化学的処理に対する抵抗性が強いモデルウイルスとして、エンベロープを持たないRNAウイルスである[]を用いて不活化工程でのウイルスクリアランス評価を行った。不活化工程の処理期間が最長でも28日間と長いことから、ホルマリンを添加しなくても[]のクリアランス指数減少が認められるが、それを差し引いたホルマリンによる不活化のクリアランス指数は、[]であった。この数値は十分とは言えないが、卵への混入の可能性が高いウイルスの多くはエンベロープを有するウイルスであり、多くの外来性ウイルスがインフルエンザウイルスと同程度に不活化されると考えられ、NIBRG-14株インフルエンザウイルスの不活化工程でのクリアランス指数は[]を示し、外来性ウイルスも不活化工程で同程度に減少すると期待される。

機構は以下のように考える。不活化工程のウイルスバリデーションは[]のみにして実施されておらず、そのクリアランス指数も十分とは言えない。また、[]よりも不活化処理の感受性が高いとされているその他のウイルスについて、適切に除去されているのかも確認できていない。機構は、WHO (WHO TRS No.927, 2005) が卵由来不活化インフルエンザワクチンの不活化工程の評価用のモデルウイルスとして推奨する鶏白血病ウイルス (エンベロープ有り)、鶏アデノウイルス (エンベロープ無し) 等を用いて不活化工程でのクリアランスを確認するように申請者に求め、また、それらのウイルスバリデーション成績が確認されるまでの間、中間体 (原薬等) についてウイルス否定試験の実施も検討するように求めた。さらに、機構は、マイコプラズマについてはウイルスシードにおいて管理されているものの、他の原料や中間体では管理されておらず、クリアランス評価もされていないことから、マイコプラズマの混入についても管理するように求めた。また発育鶏卵の管理状況については、親鶏はワクチン接種等で管理されているが、ワクチン接種後抗体価が判定基準を逸脱した親鶏由来の卵を使用する場合がある等、管理体制が十分とは言えないため、管理体制を見直すよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。親鶏については、ワクチン接種後の抗体検査の管理の改善等により管理体制を適切に見直す。不活化工程の感染性物質のクリアランスについては、ヒトに感染する可能性があるニューカッスル病ウイルス (エンベロープ有り) を用いた不活化バリデーションを20[]年[]月頃までに、鶏白血病ウイルス及び鶏アデノウイルスを用いた不活化バリデーションを20[]年[]月頃までに、マイコプラズマのクリアランス評価を20[]年[]月までに実施し、その試験成

* バリデーション成績ではなく、1ロット1回の成績。

績を提出する。当該試験成績により外来性感染物質の安全性が担保されるまでは、原薬において、外来性ウイルス否定試験及びマイコプラズマ否定試験を実施する。なお、介卵感染により混入の可能性があるウイルスを対象としたウイルス否定試験の検出感度については、20●●年●●月頃を目処に確認する。

機構は、以上について了承した。

(8) その他

審査報告 (1) において追加で確認するとされていた事項については、以下のように回答された。

・「(2) 原薬製造における工程管理 1) 不活化工程について」

不活化試験の特異性に関するバリデーション成績が追加で提出され、申請者は以下のように説明した。不活化された NIBRG-14 株及びインドネシア株の試料を用い、HA 凝集 (HA 価) が認められる卵での継代数を確認したところ、NIBRG-14 株では、試料のたん白質濃度が●●～●●ug/mL の範囲であれば、継代●●代目で HA 価が検出されるが●●代目以降では検出限界以下であった。一方、インドネシア株では、たん白質濃度●●～●●ug/mL の試料では、継代●●代目まで HA 価の凝集が確認されたが、高濃度であっても継代●●代目では全ては検出限界以下となった。以上の結果から、感染性をもたない試料であっても株によっては継代●●代目までは HA 価が検出されることがあるが、●●代目では接種材料由来の持ち込みの HA 価は検出されないことが確認された。●●代目では感染性ウイルスの増殖によるものが検出されることから、本試験により残存感染性ウイルスを特異的に検出される。

機構は以上の説明を了承した。

・「(4) 製剤の製造工程管理について」

充てんの均一性に関するバリデーションについて、申請者は、水酸化アルミニウムゲルのみの模擬製剤を用いた実製造スケールでの検討、及び製剤実液を用いた 1●●のパイロットスケールでの検討を追加で実施し、懸濁性の本剤でも均一に充てんされることを示し、機構はこれを了承した。

・「(5) 試験法の分析バリデーションについて」

試験法の分析バリデーションの成績が追加で提出された。申請者は、上記の不活化試験を含め、主に特異性及び室内再現性、検出限界等の追加検討の結果を示して試験法の妥当性を説明し、解析法が変更された HA 含有率測定試験 (工程内管理試験) については承認時までにバリデーション成績を提出するとしている。機構は、以上について了承した。

2. 毒性について

審査報告 (1) にて実施中であったラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験の結果が提出された。0.25 及び 0.5mL/kg (臨床投与量の 25 及び 50 倍量に相当) が、妊娠 7 日、12 日、17 日の 3 回及び分娩後 0 日、7 日、14 日、21 日の 4 回、計 7 回皮下投与された。母動物の一般状態等及び F1 出生児の発生等に本剤に起因する変化は認められないと考えられた。以上の成績より、本試験条件下における母動物及び F1 出生児に関する無毒性量はいずれも 0.5 mL/kg 以上であると考

えられた。

機構は、本試験を含め今回提出された毒性に関する資料に関し、専門協議における検討も踏まえた上で、特段の問題はないと考える。

3. 有効性について

機構は、ニワトリ血球を用いた HI 抗体価については、本剤接種により感染防御効果が得られると判断できる結果は得られていないものの、①中和抗体価の結果からは本剤接種による抗体産生誘導が確認されていること、②H5 型に対する HI 抗体価測定法は感度が低いとされている中でも、抗体価上昇が得られた症例が少なからず存在していることから、本剤接種により新型インフルエンザに対する免疫を獲得することが期待でき、新型インフルエンザの症状の軽減化と致死率の低下が期待できると判断した。

専門委員からは、以下の意見が出された。一般に、ワクチンの有効性としては感染防御効果を確認することが必要であるが、新型インフルエンザの感染防御を予め検討することは困難である。また、新型インフルエンザワクチンについては HI 抗体価及び中和抗体価と感染防御との関係が十分明らかにされていないため、本剤の有効性をこれらの抗体価に基づいて判断することに限界はあるものの、他の指標が見いだされていない現時点では本剤の有効性は免疫原性を指標として評価せざるを得ない。本剤と同様の不活化全粒子インフルエンザワクチンを用いたマウスにおける感染防御試験の成績も踏まえ、本剤による感染防御は期待できるとする機構の判断は妥当であると、専門委員から支持された。また、抗体価の測定法に関しても議論され、国内の所社間においても、国際的にも標準化がなされていないため、国内外の類薬との免疫原性の比較は困難であるとする機構の考えも、専門委員により同意された。

また、専門委員より、本剤接種後の長期の抗体価の推移について確認する必要があるとの意見が出された。これについては、本剤開発時の治験相談を踏まえ、接種 90 日後及び 180 日後の抗体価を測定することが計画されており、機構はそれらの結果を至急提示するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

KIB-PIA02 試験に参加した被験者を対象として、治験薬 1 回目接種 90 日後及び 180 日後の HI 抗体価（ウマ血球）及び中和抗体価を測定する臨床研究が実施されている。本研究の統計解析計画書に基づく追跡調査報告書は●月●旬～●旬に完成予定であるが、現在までに以下の結果が得られている。HI 抗体価（ウマ血球）は、5 μ g 群及び 15 μ g 群ともに、事後検査時に比べ、90 日後及び 180 日後において減少傾向は認められなかったが、中和抗体価では、減少傾向が認められている。特に、180 日後では、2 回目接種前と同程度のレベルまで低下している。

抗体価の推移

| 評価時期 | 接種群 | 例数* | 中和抗体価 (倍) | | HI 抗体価 (倍) | |
|-------------|--------------|-----|-----------|------|------------|------|
| | | | 幾何平均 | 標準偏差 | 幾何平均 | 標準偏差 |
| 1 回目 接種前 | 5 μ g 群 | 150 | 5.8 | 1.33 | 5.1 | 1.29 |
| | 15 μ g 群 | 150 | 5.9 | 1.34 | 5.3 | 1.38 |
| 2 回目 接種前 | 5 μ g 群 | 150 | 12.3 | 1.77 | 6.5 | 1.74 |
| | 15 μ g 群 | 150 | 14.5 | 1.89 | 7.4 | 1.92 |
| 事後検査 | 5 μ g 群 | 149 | 21.3 | 1.97 | 8.8 | 2.14 |
| | 15 μ g 群 | 149 | 29.8 | 2.04 | 13.5 | 2.27 |
| 90 日後 | 5 μ g 群 | 140 | 19.4 | 2.26 | 11.8 | 1.50 |
| | 15 μ g 群 | 146 | 24.4 | 2.31 | 13.3 | 1.66 |
| 180 日後 | 5 μ g 群 | 130 | 13.8 | 1.66 | 13.0 | 1.67 |
| | 15 μ g 群 | 129 | 17.3 | 1.77 | 15.6 | 1.89 |

*1 回目接種前、2 回目接種前及び事後検査は KIB-PIA02 試験における FAS、90 日後及び 180 日後は KIB-PIA02 試験の被験者のうち、同意が得られた者を対象とした。

また、この結果を踏まえ、本剤がプレパンデミックワクチン、パンデミックワクチンとして使用される際に留意すべきことについて、申請者は以下のように説明した。

プレパンデミックワクチンとしては、初回接種 180 日後では、2 回目接種前（初回接種 3 週間後）と同程度のレベルまで低下しており、より確実な感染予防効果を期待した場合、この時点でプレパンデミックワクチンを追加接種することが望ましいと考える。パンデミック時においても、初回接種 180 日後にパンデミックワクチンを追加接種することが望ましいと考える。しかしながら、初回接種 180 日後においても 2 回目接種前（初回接種 3 週間後）と同程度の抗体価が維持されていることから、ある程度の感染予防効果は期待できると推測し、また多くの人数に接種した方が集団としての感染防御効果が期待できるため、ワクチン供給量に制限がある場合は未接種者に優先接種されるべきであると考えます。

機構は、以下のように考える。新型インフルエンザ対策行動計画及び新型インフルエンザワクチン接種に関するガイドラインでは、ヒト-ヒト感染が発生したフェーズ 4 からプレパンデミックワクチンの接種を開始し、また、新型インフルエンザワクチン製造株を入手次第、パンデミックワクチンを製造し、接種開始することが計画されている。上記のように、中和抗体価が経時的に低下する傾向が見られることから、プレパンデミックワクチン又はパンデミックワクチン接種後、フェーズ 6 のパンデミック第一波が発生するまでに長期間経過した場合、あるいは、パンデミック時に、パンデミックワクチン接種後、第二波、第三波までの間隔が長期間となった場合の再接種の必要性について、一定期間を経過した後の再接種によるブースター接種の有効性及び安全性を確認する臨床試験の実施も含め、上記臨床研究の最終報告書を踏まえて検討することが必要と考える。

4. 安全性について

機構は、副反応は高頻度に認められ、特に接種部位反応が 1 回目接種時に多く認められるが、本剤は通年型インフルエンザワクチンのようなスプリットワクチン（ウイルス粒子構造を保持しないウイルス構成成分の混合物から成るワクチン）でなく、より高い免疫原性が期待される不活化ウイルス全粒子を有効成分とし、かつアルミニウムアジュバンドを添加していることから、強い局所（接種部位）反応の高頻度な発現は十分予測されるものである。一方で接種部位以外の重篤な副反応の発現は認められておらず、対象疾患が重篤であることを鑑み、今回提出された安全性の成績からは忍

容性に関して特段の問題はないものと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。その上で、専門委員より以下の意見が出された。本剤の副反応は忍容可能ではあるが、その発現頻度は国内で既承認の他のワクチンと比較して高いことから、被接種者に対しては、臨床試験において認められた副反応の内容、頻度等の安全性情報を提供するとともに、本剤接種により獲得される新型インフルエンザに対する免疫がどの程度の感染防御効果を発揮するのかが確認されていないことから、リスク・ベネフィットについても、接種前の十分な情報提供が必要である。さらに、本剤の実際の使用時には短期間に非常に多数の者に接種されることから、迅速かつ詳細な安全性情報の収集がきわめて重要であるとの意見が出された（p.38「審査報告（1）4. 臨床に関する資料＜機構における審査の概略＞（6）製造販売後の検討事項について」の項参照）。

5. 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、NIBRG-14 株を用いて製造されたモックアップワクチンの免疫原性及び安全性の検討の結果、本剤は H5N1 型インフルエンザに対するワクチンとしての有用性が期待できるものと判断した。また、本剤と同様の不活化全粒子インフルエンザワクチンを用いたマウスによる感染防御試験の成績及びスペインインフルエンザ、アジアインフルエンザ、香港インフルエンザ等の歴史的経験（p.35「審査報告（1）4.臨床に関する資料＜機構における審査の概略＞（3）臨床的位置付けについて」）も併せ考えて、本剤は新型インフルエンザに対する感染防御効果あるいは重症化予防効果が期待できるものと判断し、新型インフルエンザウイルス感染に対するワクチンとして位置付けられるものと判断した。以上から、本剤の効能・効果を「新型インフルエンザの予防」とすることで差し支えないと判断した。

この機構の判断は、専門委員から支持されたが、本剤の対象とする新型インフルエンザの亜型の定義をより明確にすべきではないかとの意見が出された。

実際に本剤によって新型インフルエンザワクチンが製造される際には、厚生労働省及び関連機関は世界保健機関（WHO）、国際獣疫事務局（OIE）、国連食糧農業機関（FAO）等のリファレンスラボラトリーと協力して新型インフルエンザウイルス株の同定・解析を行うとともに、弱毒化されたワクチン製造用候補株を開発し、厚生労働省が指定したワクチン製造株を用いて申請者がワクチンを製造することとされているため、効能・効果において新型インフルエンザの亜型を規定しなくとも実際上の支障はないと考えられるが、一方で、H5N1 型インフルエンザ以外の亜型の新型インフルエンザでは、その疾患の重篤性が現時点では全く予想できないため、リスクベネフィットバランスの検討が困難となることから、本剤は H5N1 型インフルエンザに限定するべきであるとの意見が専門委員より出された。

機構は、以上の意見を申請者に伝え、効能・効果を「本剤は、新型インフルエンザ（H5N1）の予防に使用する。」とする、との回答を得たため、これを了承した。

6. 用法・用量について

KIB-PIA01 試験において、皮下接種と比較して筋肉内接種の方が副反応の発現頻度が低い傾向が認められ、また、筋肉内接種の方が抗体価上昇が高い可能性が示唆されたため、KIB-PIA02 試験では筋肉内接種のみが実施されている。機構は、KIB-PIA01 試験の皮下接種群において、重篤な有害事

象発現例や有害事象を理由とした2回目接種中止及び治験中止は認められなかったこと、Grade 3又はGrade C以上の有害事象も軽快していることから、国内でのワクチン接種は基本的に皮下接種が用いられていることも踏まえ、皮下接種は否定されるものではないものと判断した。また、感染防御効果に関する抗体価の閾値が明らかではない現時点では、可能な限り高い抗体価上昇が望ましいことから、「通常、0.5mLをおよそ3週間の間隔において、筋肉内もしくは皮下に2回注射する。」とし、1回接種量0.5mLあたりの抗原含量については、承認書の成分分量欄及び製造方法欄において「15µg (HA抗原として)」と規定することが妥当と機構は判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持されたが、有効性及び安全性に関する情報も含めて接種経路別の情報が臨床現場に伝わるよう、添付文書の記載の工夫が必要との意見が出された。

機構は、これらの議論を踏まえて添付文書の記載を修正するよう申請者に求めたところ、適切に対応された。

7. 製造販売後の検討事項について

機構は、臨床試験で対象とされなかった集団や、新型インフルエンザ対策における本剤の有用性の更なる検討のため、以下の事項について、製造販売後に情報収集を行なう必要があるものと考えた。

- ①小児について
- ②高齢者について
- ③NIBRG-14株以外のワクチン株で製造された本剤の有効性・安全性について
- ④交叉感染防御（クロスプロテクション）効果について
- ⑤抗原節約について

以上の5点については、専門委員より、新型インフルエンザ行動計画に従って使用される本剤の製造販売後調査として実施可能であるのか、また、臨床試験の実施が必要であるかについて早急に検討する必要があると、とりわけ高い致死率が懸念される小児や高齢者については、迅速な情報収集が急務であるとの意見が出された。以上の意見を申請者に伝えたところ、申請者より、以下のような回答がなされた。

- ①H5N1型新型インフルエンザでは小児の感染性（発症率）及び致死率は高いことが懸念されるため、本剤の小児に対する免疫原性及び安全性を検討する臨床試験を実施する必要があると考える。実際に臨床試験を行うにあたっては、被験者の年齢区分や接種量について、現行のインフルエンザHAワクチンや過去の全粒子インフルエンザワクチンの小児における用法・用量に関する情報、安全性に関する情報等を踏まえて詳細に検討する必要があるため、今後、具体的な臨床試験の実施方法について関係専門家等と協議した上で実施する。
- ②健康成人に比べて65歳以上の者では抗体価の上昇が弱い可能性はあるものの、通年型インフルエンザワクチンの使用状況を考慮すると、本剤の接種を躊躇するような安全性上の懸念はないと考える。高齢者における免疫原性及び安全性については、プレパンデミックワクチン接種の際に、情報を収集したいと考える。しかし、プレパンデミックワクチンの具体的な接種対象者及びその接種の優先順位は厚生労働省により決定され、また、接種は原則として集団接種であり、地方自治体が主体となって実施され、実施場所も保健所や保健センター等地方自治体により決定される。さらに、一部の接種者については、健康状況調査票を用いた安全性情報の収集

や接種後抗体価の測定が計画されていることから、具体的な実施時期や実施方法（情報収集方法等）については、今後行政機関等も含めた関連機関と協議・検討した上で、情報収集を行いたいと考える。

- ③通年型インフルエンザワクチン（インフルエンザ HA ワクチン）の製造株は毎年変更されているが、その安全性に製造株の違いによる大きな乖離は認められていない。また、製造株の異なる本剤で、異常毒性否定試験や発熱試験等の品質試験に異常が認められ、規格に適合しない場合には出荷されないこと、免疫原性は、HA 含量試験により製造時に品質管理されることから、異なる製造株を用いても、同じ製造方法によって製造された本剤の免疫原性及び安全性は同程度であると考えられる。しかしながら、NIBRG-14 以外の株を用いた臨床試験成績は存在しないことから、異なる株を用いて製造された本剤の免疫原性及び安全性について確認することは重要であると考えられる。ただし、備蓄用に製造され、現在国家買い上げされている原液を製剤化し、ヒトにおける免疫原性及び安全性を検討するには、行政機関との協議が必要である。また、備蓄用原液株、プレパンデミック時やパンデミック時の製造に用いるワクチン株を決定し、臨床使用を判断するのも厚生労働省であり、申請者のみでは NIBRG-14 以外で検討すべき製造株を決定できない状況にある。従って、対象株や実施時期も含め、NIBRG-14 以外の株で製造された製剤を用いた有効性及び安全性の検討方法については、今後行政機関等も含めた関連機関と協議・検討したいと考える。
- ④KIB-PIA02 試験の治験実施計画書では、製造株以外の H5N1 ウイルスに対する交叉中和能について、必要に応じ██████████にて測定する旨を記載しており、既に、KIB-PIA01 試験で同意が得られた被験者の血清を██████████に供与している。今後、どのような株を用いて交叉中和能を検討するのか等、具体的な実施方法等について行政機関も含めた関連機関と協議・検討していきたいと考える。
- ⑤少ない抗原含量の製剤（低用量接種）の有用性について検討することの重要性は理解しており、プライミング効果等も含めた低用量接種の有用性検討は必要であると考えられる。しかしながら、申請者における新型インフルエンザワクチンの製造限界及び国による原液買い上げ等もあり、少ない抗原含量の製剤を作製し早急に臨床試験等を実施することは困難な状況である。また、本件については、国の新型インフルエンザ対策におけるワクチン政策自体にも関わるものであり、今後行政機関なども含めた関連機関と十分協議した上で検討することが望ましいと考える。

機構は、以上の回答を了承するとともに、小児対象の試験については可及的速やかに実施すること、高齢者対象の情報収集については、本剤の使用時において遅滞なく実施すること、③～⑤については、関連機関と協議の上、積極的に実施方法を検討するよう指示し、申請者は了解した。

また、専門委員から、本剤の接種に際しては、本剤接種により獲得される新型インフルエンザに対する免疫がどの程度の感染防御効果を発揮するのかは確認されていないことも含め、本剤の有効性及び安全性情報について接種前の十分な情報提供が必要であるという意見とともに、短期間に非常に多数の者に接種されることから、迅速かつ詳細な安全性情報の収集がきわめて重要であるとの意見が出された。新型インフルエンザワクチン接種のガイドラインでは、都道府県（プレパンデミックワクチン）又は市町村（パンデミックワクチン）が主体となって、原則として集団接種を行うことが計画されている。その際、接種対象者にはワクチンの有効性、副反応等に関する説明文を

配布し、必要に応じて説明会を開催すること等、その時点で把握している情報について十分に被接種者に情報提供することが計画されている。また、接種後少なくとも30分はアナフィラキシー・ショック等の重篤な副反応に備えて待機させ、一部の接種者については、定期の予防接種に対する予防接種後健康状況調査に準じた方法で、健康状況調査票を用いて安全性情報を収集することが計画されている。さらに、被接種者が新型インフルエンザワクチン接種による副反応と思われる症状を自覚した場合、医師が副反応が疑われる被接種者を診察した場合、速やかに接種を行った都道府県又は市町村に連絡し、当該情報を受け取った都道府県又は市町村は、緊急を要する場合には、NESIDシステム（症候群サーベイランスシステム）等を用いて迅速に厚生労働省に報告することが計画されている。機構は、行政機関が接種対象者を選定し、集団接種を行う新型インフルエンザワクチンについては、上記のように行政機関が主導的に情報提供及び安全性情報の収集を行うことが必要と考える。これらを踏まえ、機構は申請者に対し、国の新型インフルエンザ対策の中で実際に本剤が使用される際に、製造販売業者の責務として実施すべき事項について、行政機関と積極的に協議し、検討するよう求め、申請者は了解した。

一方、有効性に関しては、専門委員より、実際のパンデミック発生状況において、どこまで詳細な調査が可能かは今後具体的な検討を行う必要があるものの、感染防御効果に関する情報については、可能な限りの収集が必要であるという意見が出された。これについては、新型インフルエンザワクチン接種を行う各医療機関、自治体等の協力の下、ワクチン接種者の一部について、同意を得た上で採血を行い、国立感染症研究所が抗体価を測定することが新型インフルエンザワクチン接種のガイドラインにおいて計画されているが、今後、実際の感染防御効果を評価する方法についても検討されることが望ましいと機構は考える。

8. 販売名について

専門委員から、本剤は新型インフルエンザが発生した際のみ緊急使用されるワクチンであることを明確に示す必要があるとの意見が出された。これを踏まえ、機構は、一般名のみならず販売名についても「新型」を明記するよう申請者に求め、本剤の販売名は「沈降新型インフルエンザワクチン」に変更された。

9. その他

(1) 接種前の抗体価陽性例について

専門委員より、本剤接種前に抗体価が陽性であった症例の臨床的意義についての検討を要するとの意見が出された。

機構は、本剤接種前にH5に対する抗体価が陽性であることの意味についての説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

①これらの被験者の渡航歴や生活環境（感染の可能性）について、本試験において調査しておらず、外的要因により本剤接種前に抗体を獲得していたか否かについては判断できないこと、②HI抗体価測定法は感度が低い（*J Clin Microbiol.*, 1999; 37: 937-943）と考えられている一方で、感度が良好とされている中和抗体価では、これらの症例の接種前値は、すべて10倍以下を示していたこと、から、本剤の臨床試験における情報のみで分析することは難しい旨を回答した。また、機構は、本剤接種前にH5に対する抗体価（ニワトリ血球）が陽性であった12例について、陰性であった症例と

の安全性の相違につき説明するよう求めたところ、申請者は、安全性に大きな相違はない、と回答した。

機構は、申請者の回答は概ね妥当と考えるが、抗体価測定に関する所社間及び国際的な標準化に関しては、製造販売後には更なる検討を行うことが望ましいと考える。

(2) 治験中に判明した妊娠例の転帰について

審査報告書(1)で照会中であった、KIB-PIA02試験の治験中に、妊娠が判明した症例の転帰については、妊娠後期に切迫早産が認められたものの、40週6日に自然分娩にて出産し、母子ともに治験薬接種による影響を示す所見は認められていないことを機構は確認した。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果、用法・用量を以下のように整備した上で、本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は生物由来製品、原体・製剤ともに劇薬に該当し、希少疾病用医薬品であることから再審査期間は10年とすることが適当であると判断する。

[効能・効果] 本剤は、新型インフルエンザ(H5N1)の予防に使用する。

[用法・用量] 通常、0.5mLをおよそ3週間の間隔をおいて筋肉内もしくは皮下に2回注射する。

IV. 審査報告(1)の訂正

審査報告(1)を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない。

| | 訂正前 | 訂正後 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|--|-----------------------|----|-----|---------------|---|------|-------|---|------|-------------|---|------|--|--|----|-----|---------------|---|------|-------|---|------|-------------|---|------|
| p.23 (2) 2行目 | 国内9施設で実施された。 | 国内9施設で医師主導治験として実施された。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| p.25 表9 | 5µg群 副反応 <table style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>例数</th> <th>発現率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>呼吸器、胸部および縦隔障害</td> <td>4</td> <td>0.1%</td> </tr> <tr> <td>咽喉頭疼痛</td> <td>2</td> <td>0.2%</td> </tr> <tr> <td>皮膚および皮下組織障害</td> <td>2</td> <td>0.3%</td> </tr> </tbody> </table> | | 例数 | 発現率 | 呼吸器、胸部および縦隔障害 | 4 | 0.1% | 咽喉頭疼痛 | 2 | 0.2% | 皮膚および皮下組織障害 | 2 | 0.3% | 5µg群 副反応 <table style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>例数</th> <th>発現率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>呼吸器、胸部および縦隔障害</td> <td>4</td> <td>2.7%</td> </tr> <tr> <td>咽喉頭疼痛</td> <td>2</td> <td>1.3%</td> </tr> <tr> <td>皮膚および皮下組織障害</td> <td>2</td> <td>1.3%</td> </tr> </tbody> </table> | | 例数 | 発現率 | 呼吸器、胸部および縦隔障害 | 4 | 2.7% | 咽喉頭疼痛 | 2 | 1.3% | 皮膚および皮下組織障害 | 2 | 1.3% |
| | 例数 | 発現率 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 呼吸器、胸部および縦隔障害 | 4 | 0.1% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 咽喉頭疼痛 | 2 | 0.2% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 | 0.3% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 例数 | 発現率 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 呼吸器、胸部および縦隔障害 | 4 | 2.7% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 咽喉頭疼痛 | 2 | 1.3% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 | 1.3% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| p.27 26行目 | 申請者は、 | 「自ら治験を実施する者*」は、 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| p.30 15行目 | 5µg群で12/29例(41.4%) | 5µg群で12/30例(40.0%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

*: 医師主導治験を実施した者を指す。