

機構は、安定剤添加原薬で問題が認められなかったこと及び製剤で異常毒性否定試験の毒性が軽減されることから、申請者の説明を了承した。しかし、今後、異なる株では毒性が異なる可能性もあることから、新たな株を用いて製造する場合には、異常毒性否定試験及び発熱試験等を実施し、慎重に検討する必要があると考える。

(4) 製剤の製造工程管理について、

申請時には、水酸化アルミニウムゲルの規格試験として、無菌試験、pH 試験及びアルミニウム含量試験の 3 項目のみが設定されていた。機構は、水酸化アルミニウムゲルはアジュバントとして添加しているため、製剤の有効性及び安全性を担保するために十分な試験項目であるか尋ねたところ、申請者は吸着試験及び異常毒性否定試験を追加し、粒子径についても早急に成績を取得し、規格として設定可能か検討すると回答した。機構はこれを了承した。

また本剤は懸濁性製剤であるため、充てん時等の攪拌条件や有効成分充てん量の均一性、アジュバントの吸着等も重要と考えられるが、アジュバントへの抗原たん白質吸着率及び充てん容量のバリデーションのみが実施されていた。機構は充てん量の均一性に関するバリデーションについて説明を求めたところ、申請者は、実生産スケールで水酸化アルミニウムゲルのみの模擬製剤を作製し、充てん量及び含量の均一性を確認し、原薬実液についてはパイロットスケールでの確認を実施すると回答した。機構はこの結果を確認することとする。

(5) 試験の分析バリデーションについて

原薬及び製剤の規格試験や工程内管理試験は、申請後に追加で設定された試験が多く、それらの試験の分析バリデーションも申請後に追加で実施されたのみならず、申請時に示された原薬及び製剤の各試験の分析バリデーションが不十分なものが多くみられたことから、再検討の必要は無いか確認するように求めたところ、申請者は、約 30 項目の試験について部分的に追加検討すると回答した。試験結果は随時提出されており、機構はそれらを今後確認することとする。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) 抗体価測定試験

不活化全粒子インフルエンザウイルス 30 μ gHA/mL を含む被験液、及びこれに水酸化アルミニウムゲルをアルミニウムとして 0.3mg/mL 添加した被験液を調製した。5 週齢の雌 BALB/c マウス (1 群 10 匹) に、両被験液を 1、5、25 及び 125 倍希釈して、1 匹あたり 100 μ L ずつ (HA 抗原量として 3 μ g、0.6 μ g、0.12 μ g 又は 0.024 μ g) 大腿部筋肉内又は背部皮下に 3 週間隔で 2 回投与した。対照液には、上記の水酸化アルミニウムゲル 0.03mg/100 μ L 及び生理食塩水 100 μ L を用い、同様に投与した。2 回目投与 2 週間後に全採血して血清 HI 抗体価及び中和抗体価を測定した。

筋肉内投与、皮下投与ともに HA 抗原量 0.024~3 μ g の範囲において、平均 HI 抗体価 (幾何平均値) 及び平均中和抗体価 (幾何平均値) は、概ね用量依存的に上昇した。いずれの HA 抗原量でも水酸化アルミニウムゲル添加群は非添加群よりも高い幾何平均値を示した。また、筋肉内投与にお

いては、皮下投与より高い HI 抗体価及び中和抗体価が誘導された。

(2) 安全性薬理試験成績の概要

1) 中枢神経系に及ぼす影響

5 週齢の雄 Cri:CD(SD)系ラット (1 群 6 匹) を用いて、本剤の臨床投与量の約 25 倍又は 50 倍に相当する 0.25mL/kg 又は 0.5mL/kg を背部皮下に単回投与した結果、いずれの投与量においても、ラットの一般症状及び行動に影響は及ぼさなかった。

2) 心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響 (テレメトリー法)

9~10 ヶ月齢の雄ビーグル犬 (1 群 4 匹) を用いて、本剤の臨床投与量の約 25 倍又は 50 倍に相当する 0.25mL/kg 又は 0.5mL/kg を、イヌの背部皮下に 2 週間隔で 2 回投与した。心血管系の評価項目として、心拍数、血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧)、PR 間隔、QRS 時間、QT 間隔及び QTc が評価された。また、呼吸器系の評価項目として呼吸数、動脈血中 pO₂、pCO₂、pH 及びヘモグロビン O₂ saturation (%) が評価された。

・心血管系

0.25mL/kg 1 回目投与後に一過性の QT 間隔の短縮、2 回目投与後に一過性の心拍数の増加、QRS 時間及び QT 間隔の短縮が認められた。しかし、QTc に影響は認められず、また、0.5mL/kg 投与では同様の変化は認められないことから、これらの変化は本剤投与による影響ではないと判断された。

・呼吸器系

0.25mL/kg 又は 0.5mL/kg の投与後に、血液ガス成分 (pO₂、pCO₂、pH 及びヘモグロビン O₂ saturation (%)) 測定値に散発的な変動は認められたものの、これらの変動は正常動物の生理的範囲内にあり、用量依存的な傾向も認められていないことから、この血液ガス成分の変動は本剤投与の影響によるものではないと判断された。また、一般状態については、いずれの投与においても影響は認められなかった。

以上のことから、本剤は中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対して影響を及ぼさないとされた。

<機構における審査の概略>

本剤の感染防御効果について

機構は、実施された本剤の免疫原性を検討する抗体価測定試験成績については大きな問題はないと判断した。しかしながら、当該試験成績は、本剤の効力を直接裏付ける試験成績ではないため、本剤又は類似ワクチンについて感染防御効果を検討した攻撃試験等の成績があれば、説明するよう求めたところ、申請者は以下の様に回答した。

本剤を用いた攻撃試験等は実施されていないため、本剤の感染防御効果を示す直接の成績は得られていない。しかしながら、国立感染症研究所の二宮らにより、本剤と同様に不活化全粒子インフルエンザウイルス (clade* 1 ウイルス由来の弱毒株: NIBRG-14 株) を有効成分とし、アルミニウムアジュバントを含有するワクチンを用いてマウス攻撃試験が実施された。このワクチン投与により

*clade とはギリシャ語の「枝」に由来した単語で、分類学では、系統樹上の枝を指す。H5N1 ウイルスの場合は、HA 遺伝子配列の系統樹上で相同性に基つき分類されるグループを意味している。2003 年以降の H5N1 分離株は、現在のところ clade 1 と clade 2 に区別され、これらは抗原的にもかなり異なっている。clade 2 はさらに subclade 1、2 及び 3 に細分類される。

血清 HI 抗体価及び中和抗体価の上昇が誘導され、また、強毒株 (A/Viet Nam/1203/04) の経鼻感染により、ワクチン非投与群のマウスでは 90%が死亡したのに対し、ワクチン投与群では 100%の生存率が認められ、ワクチン投与による感染防御効果が示されている (「NIBRG-14 ワクチンを用いたマウス免疫・攻撃試験とその結果について」平成 18 年 12 月 25 日、社団法人細菌製剤協会内部資料)。

さらに二宮らは、上記の NIBRG-14 株 (clade 1) 由来ワクチン投与により、抗原性の異なる clade 2 ウイルスに対する中和抗体も誘導されること、また、clade 2 強毒株感染に対する防御効果が得られることを報告している (平成 18 年度厚生労働省科学研究費補助金：医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「新型インフルエンザ用ワクチンの有効性・安全性確保に関する研究」の分担研究報告書「新型インフルエンザウイルスに対するワクチンのマウスにおける有効性の検討」 (<http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIST00.do>、第 54 回日本ウイルス学会学術集会 (平成 18 年：講演要旨 No.3B26))。

以上の報告から、本剤投与によっても clade 1 に属する強毒株 (A/Viet Nam/JP1203/04) に対する感染防御効果が期待され、さらに、抗原性の異なる clade 2 ウイルス感染に対しても交叉防御効果が得られることが期待される。

機構は、新型インフルエンザが発生していない現時点において、本剤の感染防御効果を指標とした臨床試験成績の取得は困難であることを踏まえると、本剤と同様に不活化全粒子インフルエンザウイルス (NIBRG-14 株) を有効成分とし、アルミニウムアジュバントを含有するワクチンで示された感染防御効果、及び交叉感染防御効果が、ヒトにおいても同様に得られるという確証はないものの、本剤の臨床における有効性を考慮するとき、非常に重要な情報であると考え。また、回答として提出された、厚生労働省科学研究分担研究報告書を引用して述べられている「ワクチン投与後のマウス血中抗体価が検出限界以下か、あるいはそれほど高い値ではなくとも、攻撃ウイルスから防御され得る」という現象は、フェレットを用いた攻撃試験について報告されており (*Nat. Rev. Microbiol.*, 2006; 4: 565-566)、ワクチン投与後の特異的抗体産生以外の免疫応答、細胞性免疫等も感染防御効果の発現に関与していることが示唆されると考える。

なお、機構は安全性薬理試験結果について、特段の問題はないと判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

該当する試験は実施されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 単回投与毒性

ラット及びブイヌを用いて皮下投与により検討された。

ラットでは、2 及び 10mL/kg (臨床最大用量 (30µgHA/mL 製剤を使用、HA たん白質量として 15µg/回：以下同じ) の 200 及び 1000 倍量に相当) が投与された。いずれの投与群にも死亡例はなく、一般状態に異常は認められなかった。剖検にて、全投与群の投与部皮下に水酸化アルミニウムゲルに起因すると考えられる硬結が認められた。その他の全身諸臓器には異常は認められなかった。以上の結果より、概略の致死量は 10mL/kg 以上と考えられた。

イヌでは、1 及び 5mL/kg（臨床最大用量の 100 及び 500 倍量に相当）が投与された。いずれの投与群にも死亡例は認められなかった。剖検にて、全投与群の投与部皮下に水酸化アルミニウムゲルに起因すると考えられる硬結が認められたが、その他の全身諸臓器には異常は認められなかった。以上の成績より、概略の致死量は 5mL/kg 以上と考えられた。

(2) 反復投与毒性

ラットを用いて 4 週間反復皮下投与（1 週間隔、5 回投与）により検討された。0.25 及び 0.5mL/kg（臨床最大用量の 25 及び 50 倍量に相当）が投与された。全投与群の雌雄の投与部位に肉眼的に皮下の硬結、病理組織学的に本剤の免疫反応によると考えられる肉芽腫性炎が認められた。また、腋窩リンパ節において、胚中心の過形成が 0.5mL/kg 投与群の雌雄に認められたが、本変化は肉芽腫性病変に反応した二次的変化と考えられた。血液生化学的検査にて、0.5mL/kg 投与群の雌で A/G 比の低値及びβグロブリンの高値が認められ、同群のγグロブリンも対照群と比較して高値であった。また、0.25mL/kg 投与群の雌でも同様の傾向が認められた。これらの変化は本剤投与による免疫グロブリンの増加に伴う変化と考えられた。その他、一般状態等に本剤投与に起因する異常は認められなかった。本試験条件下における無毒性量は、雌雄共に 0.5mL/kg を上回ると考えられた。

(3) 生殖発生毒性

受胎能及び着床までの初期胚発生については、ラット 4 週間反復皮下投与試験における雌雄生殖器官の病理組織学的検査等にて評価された。その結果、異常は認められなかったことから、本試験条件下では、本剤は当該発生に影響しないと考えられた。

ラット胚・胎児発生に関する試験では、0.25 及び 0.5mL/kg（臨床最大用量の 25 及び 50 倍量に相当）が、妊娠 7 日、12 日及び 17 日に皮下投与された。本剤によると考えられる変化は認められなかったことから、本試験条件下において、母動物の一般毒性、生殖機能及び胚・胎児発生に関する無毒性量は、いずれも 0.5mL/kg を上回ると考えられた。

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は、現在実施中である。

(4) 局所刺激性試験

ウサギを用いて、筋肉内及び皮下投与にて単回及び 2 回反復投与により検討された。

筋肉内投与について、単回投与では、片側の外側広筋に、反対側には生理食塩液が投与された。比較対照として、KIB-PI（水酸化アルミニウムゲル非添加製剤）、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（DPT ワクチン）投与群が、陽性対照として片側に 0.75% 酢酸、反対側に 6% 酢酸を投与する群が設けられた。投与量はいずれも 0.5mL とされた。投与後 2 日目及び 7 日目に剖検し、肉眼的及び病理組織学的観察が行われた。反復投与では、第 1 回は片側の外側広筋に、第 2 回は第 1 回投与後 14 日目に反対側に投与された。比較対照として、KIB-PI、DPT ワクチンを同様に投与する群が設けられた。投与量はいずれも 0.5mL とされた。2 回目投与後 2 日目（初回投与後 16 日目）及び 7 日目（初回投与後 21 日目）に剖検され、肉眼的及び病理組織学的観察が行われた。単回投与後の肉眼的観察にて、本剤は投与後 2 日目にごく軽度の刺激性が認められたが、投与後 7 日目には変化は認められなかった。反復投与後の肉眼的観察にて、2 回目投与部位では投与後 2 及び 7 日目に本剤及び DPT ワクチン投与群で、ごく軽度な刺激性が認められた。単回投与後の病理組織学的検査に

て、投与後 2 日目に投与物質の貯留、炎症性細胞浸潤、筋繊維の変性及び出血が軽微ないし軽度に認められ、投与後 7 日目には軽微な炎症性細胞浸潤が認められた。反復投与後の病理組織学的検査にて、本剤の 1 回目投与部位では炎症性細胞浸潤及び筋繊維の変性が認められ、2 回目投与部位では投与物質の貯留及び出血も認められた。本剤の筋肉刺激性は、DPT ワクチンとほぼ同等と考えられた。

皮下投与について、単回投与では、片側の腹部皮下に、反対側に生理食塩液が投与された。比較対照として、KIB-PI、DPT ワクチンを投与する群が設けられた。投与量はいずれも 0.5mL とされた。投与後 2 日目及び 7 日目に剖検された。反復投与では、第 1 回は片側の腹部皮下に、第 1 回投与後 14 日目に反対側に投与された。比較対照として、KIB-PI、DPT ワクチンを投与する群が設けられた。投与量はいずれも 0.5mL とされた。2 回目投与後 2 日目（初回投与後 16 日目）及び 7 日目（初回投与後 21 日目）に剖検された。病理組織学的検査にて、本剤は単回投与後 7 日目にやや強い炎症性細胞浸潤が認められた。反復投与の 2 回目投与部位では、投与後 2 日目に DPT ワクチンに比較的強い炎症性細胞浸潤が認められたが、本剤は軽微な炎症性細胞浸潤のみが認められた。投与後 7 日目では、いずれの群でも軽微な炎症性細胞浸潤が認められた。本剤の皮下刺激性は、DPT ワクチンよりもやや弱いと考えられた。

<機構における審査の概略>

毒性に関しては、申請者に対する申請前の十分な指導及び助言により、問題となる点は申請までに解決されていたことから、審査において論点となったものはない。

4. 臨床に関する資料

<提出された臨床試験結果の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 I 相試験 1 試験、国内第 II/III 相試験 1 試験が提出された。各臨床試験の概略及び主な有効性の結果を表 4 に示す。

表 4: 臨床試験の概略及び有効性の結果 (KIB-PIA01 試験、KIB-PIA02 試験)

地域	試験名	相	対象	用法・用量	症例数	主要評価項目	主な結果
国内	KIB-PIA01	I	健康成人男性 (20 歳以上 40 歳以下)	1.7 μ g/5 μ g/15 μ g 21 日 (\pm 2 日) 間隔で 2 回、皮下接種あるいは 筋肉内接種	各群 20 例	安全性・ 免疫原性	有害事象 113/120 例 (94.2%) 541 件、副反応 81/120 例 (67.5%) 279 件。 皮下接種における中和抗体価 の推移 (幾何平均) 1.7 μ g 群: 5.7 \rightarrow 10.7 \rightarrow 12.7、 5 μ g 群: 5.6 \rightarrow 17.9 \rightarrow 29.9、 15 μ g 群: 6.0 \rightarrow 27.8 \rightarrow 41.5
	KIB-PIA02	II / III	健康成人 (20 歳以上 65 歳未満)	5 μ g/15 μ g 21 日 (\pm 7 日) 間隔で 2 回、筋肉内接種	5 μ g 群 150 例 15 μ g 群 150 例	免疫原性	抗体陽転率 (中和抗体価) ; 5 μ g 群 65.1% 15 μ g 群 80.5%

(1) 国内第 I 相試験 (試験番号: KIB-PIA01、添付資料: 5.3.5.1-1、公表論文なし、実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月)

健康成人男性を対象に、本剤の安全性及び免疫原性を検討することを目的とした非盲検試験が、国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、HA 含量として 1.7、5 又は 15 μ g を 21 日 (\pm 2 日) の間隔をおいて 2 回、上腕部に

皮下接種又は筋肉内接種することとされた。

本剤は120例（各群20例）に接種され、全例が安全性解析対象とされた。また、2回目接種が中止された2例（皮下接種の5 μ g群の1例、筋肉内接種の15 μ g群の1例）、2回目接種が1週間延期された2例（皮下接種の15 μ g群の1例、筋肉内接種の15 μ g群の1例）を除く116例が治験実施計画書に適合した解析対象集団（Per Protocol Set、以下PPS）とされ、HI抗体価（ウマ血球、ニワトリ血球）及び中和抗体価の幾何平均及び幾何標準偏差が算出された（表5）。

表5:HI抗体価の推移（KIB-PIA01試験、PPS）

投与群	解析対象例数	皮下接種						解析対象例数	筋肉内接種					
		HI抗体価（ウマ血球）							HI抗体価（ウマ血球）					
		1回目接種前		2回目接種前		事後検査			1回目接種前		2回目接種前		事後検査	
幾何平均	幾何標準偏差	幾何平均	幾何標準偏差	幾何平均	幾何標準偏差	幾何平均	幾何標準偏差	幾何平均	幾何標準偏差	幾何平均	幾何標準偏差	幾何平均	幾何標準偏差	
1.7 μ g群	20	5.0	1.00	5.5	1.59	6.2	1.74	20	5.0	1.00	7.3	2.07	8.4	2.31
5 μ g群	19	5.0	1.00	7.2	2.25	8.3	2.21	20	5.0	1.00	7.8	2.41	10.0	2.53
15 μ g群	19	5.0	1.00	10.0	2.88	12.9	2.83	18	5.4	1.39	10.4	2.70	15.9	2.28
投与群	解析対象例数	HI抗体価（ニワトリ血球）						解析対象例数	HI抗体価（ニワトリ血球）					
		1回目接種前		2回目接種前		事後検査			1回目接種前		2回目接種前		事後検査	
		幾何平均	幾何標準偏差	幾何平均	幾何標準偏差	幾何平均	幾何標準偏差		幾何平均	幾何標準偏差	幾何平均	幾何標準偏差	幾何平均	幾何標準偏差
1.7 μ g群	20	5.0	1.00	5.0	1.00	5.0	1.00	20	5.0	1.00	6.2	1.58	6.8	1.85
5 μ g群	19	5.0	1.00	6.2	1.68	6.7	1.87	20	5.0	1.00	6.2	1.58	6.8	1.77
15 μ g群	19	5.0	1.00	6.9	1.87	7.5	2.10	18	5.0	1.00	7.9	2.12	10.0	2.12
投与群	解析対象例数	中和抗体価						解析対象例数	中和抗体価					
		1回目接種前		2回目接種前		事後検査			1回目接種前		2回目接種前		事後検査	
		幾何平均	幾何標準偏差	幾何平均	幾何標準偏差	幾何平均	幾何標準偏差		幾何平均	幾何標準偏差	幾何平均	幾何標準偏差	幾何平均	幾何標準偏差
1.7 μ g群	20	5.7	1.33	10.7	1.24	12.7	1.59	20	6.2	1.49	18.0	2.62	23.0	2.84
5 μ g群	19	5.6	1.30	17.9	3.12	29.9	3.27	20	5.4	1.24	18.0	2.96	47.6	3.21
15 μ g群	19	6.0	1.48	27.8	3.42	41.5	2.99	18	5.4	1.25	38.5	3.32	58.8	2.06

有害事象は120例中113例（94.2%）に541件、因果関係の否定できない有害事象（以下、副反応）が、120例中81例（67.5%）に279件発現した。副反応の内訳は、各群20例中、1.7 μ g皮下接種群で16例（80.0%）60件、1.7 μ g筋肉内接種群で7例（35.0%）8件、5 μ g皮下接種群で18例（90.0%）72件、5 μ g筋肉内接種群で8例（40.0%）11件、15 μ g皮下接種群で20例（100.0%）110件、15 μ g筋肉内接種群で12例（60.0%）18件であった。10%以上の症例に発現した副反応を表6にまとめた。

表6:10%以上に認められた副反応の症状別集計（KIB-PIA01試験、安全性解析対象集団）

	皮下接種						筋肉内接種					
	1.7 μ g群		5 μ g群		15 μ g群		1.7 μ g群		5 μ g群		15 μ g群	
解析対象例数	20		20		20		20		20		20	
器官大分類/基本語	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率
局所反応												
注射部位紅斑	13	65.0%	14	70.0%	19	95.0%	0	0.0%	2	10.0%	0	0.0%
注射部位硬結	7	35.0%	6	30.0%	11	55.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
注射部位そう痒感	5	25.0%	3	15.0%	5	25.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
注射部位熱感	3	15.0%	3	15.0%	11	55.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
注射部位腫脹	4	20.0%	5	25.0%	16	80.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
全身性反応												
倦怠感	3	15.0%	3	15.0%	4	20.0%	3	15.0%	1	5.0%	4	20.0%
頭痛	3	15.0%	7	35.0%	6	30.0%	1	5.0%	0	0.0%	3	15.0%
臨床検査値												
単球百分率増加	2	10.0%	1	5.0%	6	30.0%	2	10.0%	2	10.0%	8	40.0%

有害事象の程度は4段階の重症度分類の基準を設けて判定され、局所反応（接種部位）の有害事象の重症度分類はGrade AからGrade Dまで、接種部位以外の有害事象の重症度分類はGrade 1からGrade 4までとし、Grade D及びGrade 4が最も重いものとされた。

接種部位の有害事象のうち、Grade Cであったものは、皮下接種で注射部位紅斑が11例に、注射部位腫脹が8例に、注射部位そう痒感が1例に認められた。

接種部位以外のGrade 3の有害事象は、発熱が2例2件発現したが、いずれも転帰は「消失」であり、因果関係は「関連なし」と判断された。

Grade 3以上の臨床検査値の有害事象は、血中ビリルビン増加が3例3件、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が3例3件発現したが、いずれも転帰は「消失」であり、因果関係は「関連なし」と判断された。

本治験において、死亡例及び重篤な有害事象発現例は認められなかった。

また、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。

(2) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（試験番号：KIB-PIA02、添付資料：5.3.5.1-2、公表論文なし、実施期間：20●●年●●月～20●●年●●月）

健康成人を対象に、本剤の免疫原性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同無作為化二重盲検2用量並行群間比較試験が、国内9施設で実施された。

用法・用量は、HA含量として5 μ gあるいは15 μ gのいずれかを、3週間±7日間の間隔をおいて2回、上腕三角筋に筋肉内接種することとされた。

本剤が接種された300例全例（5 μ g群150例、15 μ g群150例）が最大の解析対象集団（Full Analysis Set、以下FAS）及び安全性解析対象集団とされ、不適格例、処置違反例及びその他の逸脱例に該当した6例（5 μ g群4例、15 μ g群2例）を除く294例（5 μ g群146例、15 μ g群148例）が、治験実施計画書に適合した解析対象集団（Per Protocol Set、以下PPS）とされた。

免疫原性の主要評価項目は、H5抗原に対するHI抗体価及びH5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価とされ、抗体陽転率（陽転した症例の割合）が算出された。なお、抗体陽転は以下のように定義された。すなわち、抗体価10未満は「5」として取り扱い、HI抗体価については接種後抗体価が20以上と40以上のもののうち、中和抗体価については接種後抗体価が20以上と40以上のもののうち、それぞれ1回目接種前値から4倍以上の上昇がみられたものであり、FASでの解析結果を表7に示す。なお、1回目接種後に治験を中止した2例（5 μ g群1例、15 μ g群1例）は、事後検査（2回目接種後21±7日後の検査）の解析から除かれた。

表 7:抗体陽転率 (KIB-PIA02 試験、FAS)

投与群	評価時期	対象例数	HI 抗体価 (ウマ血球)				HI 抗体価 (ニワトリ血球)				中和抗体価			
			接種後抗体価 20 倍以上かつ接種前値から 4 倍以上の上昇		接種後抗体価 40 倍以上かつ接種前値から 4 倍以上の上昇		接種後抗体価 20 倍以上かつ接種前値から 4 倍以上の上昇		接種後抗体価 40 倍以上かつ接種前値から 4 倍以上の上昇		接種後抗体価が 20 倍以上かつ接種前値から 4 倍以上の上昇		接種後抗体価が 40 倍以上かつ接種前値から 4 倍以上の上昇	
			例数	陽転率 (95%CI)	例数	陽転率 (95%CI)	例数	陽転率 (95%CI)	例数	陽転率 (95%CI)	例数	陽転率 (95%CI)	例数	陽転率 (95%CI)
5 μ g 群	2 回目接種前	150	13	8.7% (4.7-14.4%)	5	3.3% (1.1-7.6%)	14	9.3% (5.2-15.2%)	3	2.0% (0.4-5.7%)	25	16.7% (11.1-23.6%)	11	7.3% (3.7-12.7%)
	事後検査	149	43	28.9% (21.7-36.8%)	11	7.4% (3.7-12.8%)	7	4.7% (1.9-9.4%)	1	0.7% (0.0-3.7%)	97	65.1% (56.9-72.7%)	38	25.5% (18.7-33.3%)
15 μ g 群	2 回目接種前	150	22	14.7% (9.4-21.4%)	6	4.0% (1.5-8.5%)	24	16.0% (10.5-22.9%)	11	7.3% (3.7-12.7%)	40	26.7% (19.8-34.5%)	18	12.0% (7.3-18.3%)
	事後検査	149	76	51.0% (42.7-59.3%)	23	15.4% (10.0-22.3%)	17	11.4% (6.8-17.6%)	5	3.4% (1.1-7.7%)	120	80.5% (73.3-86.6%)	78	52.3% (44.0-60.6%)

HI 抗体価 (ウマ血球) 及び中和抗体価については、5 μ g 群及び 15 μ g 群ともに、事後検査時の抗体陽転率は 2 回目接種前と比較して高値であった。また、HI 抗体価 (ウマ血球)、HI 抗体価 (ニワトリ血球) 及び中和抗体価はいずれも、評価時期 (接種回数) にかかわらず、15 μ g 群の抗体陽転率は 5 μ g 群と比較して高値であった。一方、PPS での抗体陽転率については、2 回目接種前の HI 抗体価 (ウマ血球、接種後抗体価 40 倍以上かつ接種前値から 4 倍以上の上昇) が 2 用量群で同様の値を示したが、特段大きな差異ではなく、その他は FAS と同様の結果であった。

有効性の副次的評価項目であった抗体変化率は、HI 抗体価 (ウマ血球) 及び中和抗体価については、いずれの接種群でも、抗体価の変化率は接種回数に伴って上昇し、また、高用量ほど HI 抗体価の変化率は大きかったが、ニワトリ血球を用いた測定法では、評価時期 (接種回数) 及び用量による HI 抗体価の変化率の差はみられなかった。

表 8:抗体変化率 (KIB-PIA02 試験、FAS)

評価項目	接種群	評価時期	例数	変化率 (倍)	
				幾何平均	幾何標準偏差
HI 抗体価 (ウマ血球)	5 μ g 群	2 回目接種前	150	1.27	1.660
		事後検査	149	1.72	2.091
	15 μ g 群	2 回目接種前	150	1.40	1.831
		事後検査	149	2.56	2.203
HI 抗体価 (ニワトリ血球)	5 μ g 群	2 回目接種前	150	1.21	1.642
		事後検査	149	1.10	1.472
	15 μ g 群	2 回目接種前	150	1.48	1.886
		事後検査	149	1.39	1.702
中和抗体価	5 μ g 群	2 回目接種前	150	2.13	1.847
		事後検査	149	3.71	2.029
	15 μ g 群	2 回目接種前	150	2.47	1.948
		事後検査	149	5.09	2.046

有害事象の程度は KIB-PIA01 試験と同様に、4 段階の重症度分類の基準を設けて判定され、局所反応 (接種部位) の有害事象の重症度分類は Grade A から Grade D まで、接種部位以外の有害事象の重症度分類は Grade 1 から Grade 4 までとし、Grade D および Grade 4 が最も重いものとされた。

有害事象は 300 例中 214 例 (71.3%) 585 件に認められ、うち、5 μ g 群では 94 例 (62.7%) 244 件、15 μ g 群では 120 例 (80.0%) 341 件であった。副反応は、300 例中 196 例 (65.3%) 523 件に認められ、うち 5 μ g 群では 83 例 (55.3%) 214 件、15 μ g 群では 113 例 (75.3%) 309 件であった。

Grade 3以上の有害事象発現件数は5 μ g群で0件、15 μ g群で6件（うち5件は副反応）であり、両群ともにGrade 4の有害事象は発現しなかった。

器官別大分類別有害事象と、3%以上に発現した基本語別自他覚所見有害事象、局所反応及び2例以上に発現した臨床検査値異常を、接種群別に表9、10、11にまとめた。

表9:器官別大分類別及びいずれかの接種群において3%以上に発現した基本語別有害事象及び副反応（自覚症状・他覚所見）（KIB-PIA02試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類/基本語	5 μ g群有害事象発現例数, (発現率)				15 μ g群有害事象発現例数, (発現率)			
	副反応		有害事象		副反応		有害事象	
解析対象例数	150				150			
有害事象発現例数	27		45		33		49	
有害事象発現率	18.0%		30.0%		22.0%		32.7%	
感染症および寄生虫症	1	0.7%	6	4.0%	3	2.0%	9	6.0%
鼻咽喉頭炎	1	0.7%	3	2.0%	3	2.0%	8	5.3%
神経系障害	6	4.0%	10	6.7%	8	5.3%	10	6.7%
頭痛	6	4.0%	9	6.0%	5	3.3%	7	4.7%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	0.1%	10	6.7%	3	2.0%	11	7.3%
咽喉頭疼痛	2	0.2%	4	2.7%	1	0.7%	5	3.3%
胃腸障害	1	0.7%	2	1.3%	3	2.0%	5	3.3%
皮膚および皮下組織障害	2	0.3%	3	2.0%	5	3.3%	7	4.7%
全身障害および投与局所様態	18	12.0%	21	14.0%	22	14.7%	23	15.3%
倦怠感	12	8.0%	14	9.3%	19	12.7%	20	13.3%
発熱	4	2.7%	6	4.0%	1	0.7%	1	0.7%

表10:器官別大分類別及び基本語別有害事象及び副反応（局所反応）（KIB-PIA02試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類/基本語	5 μ g群有害事象発現例数, (発現率)				15 μ g群有害事象発現例数, (発現率)			
	副反応		有害事象		副反応		有害事象	
解析対象例数	150				150			
有害事象発現例数	76		76		108		108	
有害事象発現率	50.7%		50.7%		72.0%		72.0%	
筋骨格系および結合組織障害	6	4.0%	6	4.0%	3	2.0%	3	2.0%
筋力低下	6	4.0%	6	4.0%	3	2.0%	3	2.0%
全身障害および投与局所様態	75	50.0%	75	50.0%	107	71.3%	107	71.3%
注射部位内出血	0	0.0%	0	0.0%	1	0.7%	1	0.7%
注射部位紅斑	15	10.0%	15	10.0%	21	14.0%	21	14.0%
注射部位硬結	0	0.0%	0	0.0%	1	0.7%	1	0.7%
注射部位疼痛	72	48.0%	72	48.0%	107	71.3%	107	71.3%
注射部位そっ痒感	9	6.0%	9	6.0%	12	8.0%	12	8.0%
注射部位熱感	8	5.3%	8	5.3%	17	11.3%	17	11.3%
注射部位腫脹	8	5.3%	8	5.3%	19	12.7%	19	12.7%

表11:いずれかの接種群において2例以上に発現した基本語別有害事象及び副反応（臨床検査値異常変動）（KIB-PIA02試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類/基本語	5 μ g群有害事象発現例数, (発現率)				15 μ g群有害事象発現例数, (発現率)			
	副反応		有害事象		副反応		有害事象	
解析対象例数	150				150			
有害事象発現例数	1		5		3		6	
有害事象発現率	0.7%		3.3%		2.0%		4.0%	
臨床検査	1	0.7%	5	3.3%	3	2.0%	6	4.0%
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.0%	1	0.7%	0	0.0%	2	1.3%
白血球数増加	0	0.0%	2	1.3%	0	0.0%	1	0.7%

本治験において、死亡例、重篤な有害事象例及び有害事象による中止例は認められなかった。

<機構における審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、本剤のNIBRG-14株に対する免疫原性は十分に示されているものと判断した。

以上の機構の判断については、専門協議にて議論したい。

以下に、有効性に関して行なった審査の詳細を記載する。

1) 有効性の評価項目について

通年型インフルエンザワクチンに関する欧州医薬品庁 (EMEA) /医薬品委員会 (CPMP) のガイドライン (CPMP/BWP/214/96 ; <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/021496en.pdf>) では、使用する株が異なるシーズン毎の各ワクチンの有効性を評価するにあたり、HI 抗体価を用いる場合には、表 12 の 3 つの評価項目のうち 1 項目以上が基準を満たすことを義務づけている。また、新型インフルエンザワクチンについての EMEA の 2007 年のガイドライン (CHMP/VWP/263499/2006 ; www.emea.europa.eu/pdfs/human/vwp/26349906enfin.pdf) では、CPMP/BWP/214/96 で定めた 3 つの評価基準を全て満たすべきとされている。

表 12:EMEA 評価基準 (HI 抗体価)

	18-60 歳	60 歳以上
抗体陽転率	>40%	>30%
抗体変化率	>2.5	>2.0
抗体保有率	>70%	>60%

- ・抗体陽転率：「HI 抗体価が接種前に 10 未満かつ接種後に 40 以上」又は「HI 抗体価の変化率が 4 倍以上」の症例の割合 (%)
- ・抗体変化率：幾何平均抗体価 (Geometric Mean Titers : GMT) の接種前値からの増加倍率 (検出感度以下の HI 抗体価 (10 未満) は“ 5” として、算出する)
- ・抗体保有率：40 以上の HI 抗体価の症例の割合 (%)

申請者は、KIB-PIA02 試験において陽転判定基準を“ 接種後抗体価が 20 以上かつ 1 回目接種前値から 4 倍以上の上昇、あるいは 40 以上かつ 1 回目接種前値から 4 倍以上の上昇” と 2 つの基準を定義し、主要評価項目を HI 抗体価及び中和抗体価の抗体陽転率として評価している。また KIB-PIA02 試験成績を考察する際に、通年型インフルエンザワクチンに関する EMEA/CPMP ガイドラインにおいて HI 抗体価の評価基準の一つである「number of seroconversions or significant increase in antihaemagglutinin antibody titre > 40%」を、本剤の評価においては「中和抗体価の 1 回目接種前値から 4 倍以上の上昇の割合 > 40%」と扱うことができるとし、KIB-PIA02 試験において 5µg 群で 97/149 例 (65.1%)、15µg 群で 120/149 例 (80.5%) であったことから、1 回目接種前値から 4 倍以上の中和抗体価上昇が確認されたと主張している*。機構は、このような評価及び考察を行った理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

KIB-PIA02 試験では、EMEA/CPMP ガイドラインを参考に上記の抗体陽転率を定義し、主要評価項目とした。その上で、EMEA/CPMP ガイドラインに示された基準は、通年型のインフルエンザワクチンに対する HI 抗体価における基準であること、また、H5N1 型インフルエンザウイルスの感染により産生される抗体の測定法として、HI 抗体価測定法は感度が低いため、中和抗体価測定法、H5 を特異的に検出する ELISA 法あるいはウエスタンブロット法による測定の方が適切であるとの報告 (J. Clin. Microbiol., 1999; 37: 937-943) を踏まえて、KIB-PIA02 試験の結果については、測定感度の高い中和抗体価の値を中心に、追加で考察した。EMEA/CPMP ガイドラインにおける“ number of seroconversions or significant increase in antihaemagglutinin antibody titre” を“ 中和抗体価の 1 回目接種前値から 4 倍以上に上昇した症例数” と読み替えた理由は、一般的に「中和抗体価の 1 回目接種前値から 4 倍以上上昇」が抗体価の有意な上昇であると考えられていることによる。「WHO case definitions for human infections with influenza A(H5N1) virus」(29 August 2006)において、インフルエン

*申請者は、1 回目接種前の中和抗体価が 10 未満 (検出感度未満) の症例の抗体価を便宜的に 5 として扱い、接種後に 4 倍以上 (20 以上) に上昇した被験者の割合を算出している。

ザ (H5N1 型) のヒト感染確定例 (Confirmed case) の診断基準の一つとして、「急性期の血清 (発症から 7 日以内に採血) と回復期の血清検体を用いた中和試験において H5N1 型インフルエンザウイルスに対して 4 倍以上の抗体価の上昇。回復期血清の中和抗体価は 1:80 以上であること。」と定義されたことから、「中和抗体価の 1 回目接種前値から 4 倍以上の上昇」は、本剤接種により産生される抗体価の評価基準の一つとして妥当と考える。

機構は、以下のように考える。新型インフルエンザについて、抗体価等の免疫学的指標と感染・発症防御との関連性は明らかではないが、新型インフルエンザが発生していない現時点では、感染あるいは発症防御は評価できないため、本剤の免疫原性を評価せざるを得ない。また、H5 型インフルエンザワクチンは、ヒトに投与した場合の免疫原性が低い (<http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIST00.do>, H5N1 型全粒子不活化インフルエンザワクチンの安全性・有効性に関する研究、研究年度；平成 14 年度) とされていることもあり、HI 抗体価測定法よりも感度が高いとされる中和抗体価を中心に考察したという申請者の主張は理解できる。しかしながら、中和抗体価については、通年型インフルエンザワクチンにおいても感染防御効果に関する閾値は不明であり、現時点では、感染防御効果に関連性のある有効性の評価指標は、臨床での検討 (*J. Hyg., Camb.*, 1984; 92, 301-312) 及び経験的な有効性 (感染防御) との関連性を踏まえた上記の EMEA/CPMP ガイドラインに示された HI 抗体価による評価指標のみである。本剤は、通年型インフルエンザワクチンとは異なり、新型インフルエンザウイルスに対して免疫学的にナイーブな集団への一次免疫として使用するワクチンであり、当該ガイドラインの評価指標が必ずしも当てはまるとは限らないものの、本剤の感染防御効果を論ずる際には、まず、EMEA/CPMP ガイドラインの評価基準を準用して KIB-PIA02 試験の結果を評価することは重要と考える。また、測定系に関しては、EMEA/CPMP 評価基準は、トリ (ニワトリ又はターキー) 血球を用いた HI 抗体価を採用している (*Develop. Boil. Standard.*, 1977; 39: 273-281) ため、ニワトリ血球を用いた HI 抗体価の評価が重要と考える。

なお、KIB-PIA02 試験における有効性の評価に関しては、治験実施計画書では、KIB-PIA01 試験と同様に免疫原性を評価するために、PPS が免疫原性の主要な解析対象集団と設定されていた。しかしながら、申請者は、KIB-PIA02 試験は検証的試験であるため、「最大の解析対象集団」(FAS)を主要な解析対象集団とすることが妥当であると考え、また、解析対象集団を PPS から FAS へ変更することが免疫原性の評価に有利に働かないと判断し、症例固定前に、統計解析計画書に FAS を免疫原性の主要な解析対象集団とすることを記載した。しかしながら、治験実施計画書は改訂されておらず、主要な解析対象集団は PPS とされている。PPS と FAS での抗体陽転率は同様の結果であったことも踏まえ、機構は、上記の点が当該試験における有効性評価に大きな影響を与えるとは判断していないが、主要な解析対象は試験計画における重要な事項の一つであり、本来は治験実施計画書の改訂がなされるべきであったと考える。

2) 有効性について

機構は、EMEA/CPMP ガイドライン (CPMP/BWP/214/96) の評価基準における「陽転」の定義は、「HI 抗体価が接種前に 10 未満かつ接種後に 40 以上」、あるいは「接種前に 10 以上かつ 1 回目接種前値の 4 倍以上の抗体価上昇」がみられたもの」と解釈し、この定義に沿って HI 抗体価の抗体陽転率を再集計するよう申請者に指示し、提出された表 13 の結果から、事後検査時の HI 抗体価 (ニワ

トリ血球)陽転率は、EMEA/CPMP 基準 (40%超)を満たしていないことを確認した。また、機構は、HI 抗体価 (ニワトリ血球)の抗体変化率(表 8)及び抗体保有率 (表 14)も確認したが、ともに EMEA/CPMP 基準を満たしていなかった。

表 13:抗体陽転率 (機構解釈) (KIB-PIA02 試験、FAS)

投与群	評価時期	対象例数	HI 抗体価 (ニワトリ血球)		HI 抗体価 (ウマ血球)	
			「HI 抗体価が接種前に 10 未満かつ 接種後抗体価 40 以上」 あるいは、「接種前に 10 以上かつ 接種前値から 4 倍以上の上昇」		「HI 抗体価が接種前に 10 未満かつ 接種後抗体価 40 以上」 あるいは、「接種前に 10 以上かつ 接種前値から 4 倍以上の上昇」	
			例数	陽転率(%) (95%CI)	例数	陽転率(%) (95%CI)
5µg 群	2 回目接種前	150	3	2.0(0.4-5.7)	5	3.3(1.1-7.6)
	事後検査	149	1	0.7(0.0-3.7)	11	7.4(3.7-12.8)
15µg 群	2 回目接種前	150	11	7.3(3.7-12.7)	6	4.0(1.5-8.5)
	事後検査	149	5	3.4(1.1-7.7)	23	15.4(10.0-22.3)

表 14:抗体保有率 (KIB-PIA02 試験、FAS)

評価項目	接種群	評価時期	解析対象例数	抗体保有率	
				例数	%(95%信頼区間)
HI 抗体価 (ニワトリ血球)	5µg 群	2 回目接種前	150	4	2.7(0.7-6.7)
		事後検査	149	2	1.3(0.2-4.8)
	15µg 群	2 回目接種前	150	11	7.3(3.7-12.7)
		事後検査	149	5	3.4(1.1-7.7)
HI 抗体価 (ウマ血球)	5µg 群	2 回目接種前	150	6	4.0(1.5-8.5)
		事後検査	149	12	8.1(4.2-13.6)
	15µg 群	2 回目接種前	150	8	5.3(2.3-10.2)
		事後検査	149	26	17.4(11.7-24.5)

機構は、本剤が従来の通年型インフルエンザワクチンと比較して HI 抗体価 (ニワトリ血球)の上昇が弱いという結果が出ている理由について説明するように求めた。申請者は、前述のように、トリインフルエンザウイルス (H5N1 型)の感染により産生される抗体の測定法として、HI 抗体価測定法は感度が低いため、中和抗体価測定法、H5 を特異的に検出する ELISA 法あるいはウエスタンブロット法による測定の方が適切であるとの報告 (*J. Clin. Microbiol.*, 1999; 37: 937-943)があり、HI 抗体価 (ニワトリ血球)の上昇が見かけ上弱くなったものと考えたと回答した。

さらに機構は、HI 抗体価測定系の適切性について、以下のように検討した。KIB-PIA02 試験において、2 回目接種を行った 298 例のうち、事後検査の HI 抗体価 (ニワトリ血球)が 2 回目接種前と比較して 1/4 以下に低下した症例が 8 例認められた(表 15)原因について説明するように求めたところ、申請者は以下のように回答した。これらの症例の中和抗体価は、全症例で低下が認められていないことから、HI 抗体価測定法 (ニワトリ血球)は、検査感度が不安定であるため、前回検査時よりも抗体価が 1/4 以下に低下した症例が認められたものと考える。機構は、HI 抗体価 (ウマ血球)及び中和抗体価については、そのような低下が認められた症例は存在しなかったことも踏まえると、HI 抗体価 (ニワトリ血球)の測定系に原因があるとする理由は妥当と考える。

以上のように、通年型インフルエンザワクチンで従来使用されてきたニワトリ血球を用いた HI 抗体価を指標として、本剤の有効性を評価することには限界があると機構は考える。

表 15:抗体価が 1/4 以下に低下している症例一覧及び抗体価推移
(KIB-PIA02 試験)

症例番号	接種群	HI 抗体価 (ニワトリ血球)			中和抗体価		
		1 回目接種前	2 回目接種前	事後検査	1 回目接種前	2 回目接種前	事後検査
02-01*	5 μ g 群	5	20	5	5	20	20
02-02*		5	20	5	10	20	20
02-03*		5	20	5	5	10	10
02-04*	15 μ g 群	5	20	5	5	10	20
02-05*		5	20	5	5	10	10
02-06*		5	40	10	5	40	80
02-07*		5	40	10	5	20	80
02-08*		5	40	10	5	10	20

* : 新薬情報提供時に置き換えた。

一方、通年型インフルエンザに対する EMEA/CPMP 評価基準は、一貫してトリ（ニワトリ又はターキー）血球を用いた HI 抗体価を採用している (*Develop. Boil. Standard.*, 1977; 39: 273-281) が、2007 年 5 月の FDA のガイダンス (<http://www.fda.gov/cber/gdlns/panfluvac.pdf>) では、新型インフルエンザワクチンの抗体価評価法としては、トリ血球にこだわらず、他の動物種由来の血球型の使用も受け入れられると記載されている。機構は、ウマ血球とトリ血球による HI 抗体価の関係が十分に検討されていない現時点では、seroprotection level に関連する評価指標であるトリ血球での HI 抗体価 40 以上という値をウマ血球での HI 抗体価に読み替えることに不確実性を伴う可能性はあるが、HI 抗体価の測定原理からは、ウマ血球による HI 抗体価についても、トリ血球と同様に扱うことが可能と考える。これを踏まえ、ウマ血球による HI 抗体価をみると、15 μ g 接種群において抗体変化率 (2.56) (表 8) は、EMEA/CPMP 基準を満たしているが、抗体陽転率 (15.4%) (表 13)、抗体保有率 (17.4%) (表 14) は、いずれも EMEA/CPMP ガイドラインの基準を大きく下回っていることから、HI 抗体価の結果のみからは本剤による感染防御効果が期待できるとは判断できないと機構は考える。

なお、通年型インフルエンザワクチンの評価基準は、ワクチン製造に用いたインフルエンザウイルス株に対して既存の免疫がある程度存在していることが前提となっている。免疫学的にナイーブな集団への一次免疫として使用する新型インフルエンザウイルスワクチンの評価にあたっては、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) では EMEA/CPMP 基準 3 項目を全て満たさなければならないとされているが、現時点では 3 項目全てを満たすことと感染防御効果との関連性が確認されてはならず、3 項目全てを満たすものではないことが、通年型インフルエンザとは病態が異なる新型インフルエンザに対して防御効果がないということの意味するものではないと機構は考える。

また、本剤は、ウイルス粒子を破壊したインフルエンザ HA ワクチンではなく、ウイルス粒子構造を保持した全粒子型ワクチンであることから、抗体価の評価に当たっては、HA たん白質を介した赤血球凝集反応の阻害を指標とする HI 抗体価のみならず、ウイルス吸着・増殖阻止を指標とする中和抗体価で評価することも重要と考えられる。また、新型インフルエンザワクチンについての EMEA/CPMP のガイドライン (CHMP/VWP/263499/2006) においても、CPMP/BWP/214/96 で定められた 3 つの評価基準を全て満たすべきであるとされていると同時に、中和抗体価の評価が非常に重要と記載されている。

中和抗体価と HI 抗体価 (ニワトリ血球) との関係、あるいはインフルエンザウイルス感染防御効果との関係は現時点では不明であり、今回提出された試験成績に基づいて本剤の感染防御効果は判断できない。しかし、①中和抗体価はウイルスの吸着・増殖阻止活性を測定していることから、本剤のヒトにおける感染防御効果は十分に期待できる。また、②一般に、ウイルス感染における血清

学的診断法は急性期及び回復期におけるペア血清による 4 倍以上の抗体価の相違 (*Harrison's Principal of Internal Medicine* 16th ed) とされていること、③「WHO case definitions for human infections with influenza A(H5N1) virus」(29 August 2006)では、インフルエンザ (H5N1 型) のヒト感染確定例 (Confirmed case) の診断基準の一つとして、「急性期の血清 (発症から 7 日以内に採血) と回復期の血清検体を用いた中和試験において H5N1 に対して 4 倍以上の抗体価の上昇。回復期血清の中和抗体価は 1:80 以上であること。」と定義されていることから、接種前後の中和抗体価の上昇が 4 倍以上認められれば、感染同様に抗原刺激により免疫系が活性化され、中和というウイルス増殖抑制能を有する抗体が上昇したと推察され、臨床的には意義があると判断できると機構は考える。

申請者は、本剤接種後の中和抗体価の上昇が 4 倍以上認められる症例は、KIB-PIA02 試験の事後検査においては、5 μ g 群で 97/149 例 (65.1%)、15 μ g 群で 120/149 例 (80.5%) と主張している (表 16)。申請者は、本剤接種前の中和抗体価が 10 未満 (検出感度未満) の症例の抗体価を便宜的に 5 とし、そのうち接種後に 20 以上に上昇した症例も「4 倍以上の抗体価上昇例」として含めているため、「4 倍以上の抗体価上昇例」が一概に本剤接種によって中和抗体価が 4 倍以上に上昇した症例であると判断はできないと機構は考える。しかしながら、本剤接種前に 10 以上 (検出感度以上) の中和抗体価であった被験者においても、5 μ g 群で 12/29 例 (41.4%)、15 μ g 群で 25/34 例 (73.5%) が接種後に中和抗体価が 4 倍以上に上昇している。以上から、本剤接種により抗体産生誘導がなされており、免疫原性はあるものと機構は判断した。

表 16:本剤接種後の中和抗体価の上昇が 4 倍以上認められる症例数の割合 (KIB-PIA02 試験、FAS)

接種群	評価時期	解析対象例数	接種前後の中和抗体価の上昇が 4 倍以上	
			例数	% (95%信頼区間)
5 μ g 群	2 回目接種前	150	25	16.7% (11.1-23.6)
	事後検査	149	97	65.1% (56.9-72.7)
15 μ g 群	2 回目接種前	150	40	26.7% (19.8-34.5)
	事後検査	149	120	80.5% (73.3-86.6)

以上、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おり、また、H5 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、HI 抗体価上昇が確認できている症例が存在していることから、本剤接種によって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ると機構は考える。なお、現時点で、高病原性トリインフルエンザ (H5N1 型) は、東南アジアを中心に流行しており、さらに、ヨーロッパでも発生が確認されるなど、依然として流行が拡大・継続しており、ヒトからヒトへ感染し、広く拡散する懸念のある現状においては、本剤による免疫獲得は一層期待される場所である。

(2) 安全性について

機構は、提出された臨床試験では重篤な有害事象は発現しておらず、疾患の重篤性を鑑みると、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。

以上の機構の判断に関しては、専門協議にて最終的に判断したい。

以下に、安全性についての議論の詳細を記載する。

KIB-PIA02 試験では、用量別の有害事象発現率 (5 μ g 群 94/150 例 (62.7%) 244 件、15 μ g 群 120/150 例 (80.0%) 341 件) 及び副反応発現率 (5 μ g 群 83/150 例 (55.3%) 214 件、15 μ g 群 133/150 例 (75.3%) 309 件) は 15 μ g 群で高く、有害事象の多くを占める局所反応 (5 μ g 群 76/150 例 (50.7%) 175 件、15 μ g 群 108/150 例 (72.0%) 249 件) だけでなく、全身性反応の有害事象 (5 μ g 群 45/150 例 (30.0%) 64 件、15 μ g 群 49/150 例 (32.7%) 84 件) 及び副反応 (5 μ g 群 27/150 例 (18.0%) 38 件、15 μ g 群 33/150 例 (22.0%) 57 件) についても用量依存的に増加している。また、Grade C の局所反応は、15 μ g 群でのみ (3 例 5 件) 発現している。

接種経路別の有害事象発現頻度は、KIB-PIA01 試験における局所反応の有害事象は、筋肉内接種 (6/60 例、10%) に対し、皮下接種 (48/60 例、80%) で発現率が高い。また、全身性反応の有害事象についても、皮下接種における頭痛 (31.7%、19/60 例)、倦怠感 (30.0%、18/60 例) の発現率は筋肉内接種 (16.7%、10/60 例及び 21.7%、13/60 例) に比べて高い傾向が認められた。以上から、皮下接種の方が筋肉内接種に比較し、副反応発現頻度が高い傾向が認められた (表 17) ため、KIB-PIA02 試験では筋肉内接種のみが施行された。

表 17: 接種経路別有害事象発現頻度 (KIB-PIA01/02 試験併合、安全性解析対象集団)

	症例数	有害事象		副反応	
		例数(%)	件数	例数(%)	件数
皮下接種	60	58(96.7)	362	54(90.0)	242
筋肉内接種	360	269(74.7)	764	223(61.9)	560
全体	420	327(77.9)	1126	277(66.0)	802

KIB-PIA02 試験において、1 回目接種時に 5 μ g 群と 15 μ g 群で発現例数に 5 例以上の差が認められた有害事象は、自覚症状・他覚所見では倦怠感 (5 μ g 群で 6/150 例 (4.0%)、15 μ g 群で 15/150 例 (10.0%)) で、局所反応では注射部位疼痛 (5 μ g 群 64/150 例 (42.7%)、15 μ g 群 92/150 例 (61.3%))、注射部位熱感 (5 μ g 群 5/150 例 (3.3%)、15 μ g 群 12/150 例 (8.0%)) であった。

2 回目接種時については、局所反応でのみ 5 例以上差のある有害事象が認められ (注射部位疼痛 (5 μ g 群 51/149 例 (34.2%)、15 μ g 群 72/149 例 (48.3%))、注射部位紅斑 (5 μ g 群 6/149 例 (4.0%)、15 μ g 群 12/149 例 (8.1%))、注射部位熱感 (5 μ g 群 3/149 例 (2.0%)、15 μ g 群 8/149 例 (5.4%))、注射部位腫脹 (5 μ g 群 4/149 例 (2.7%)、15 μ g 群 11/149 例 (7.4%))、全て 15 μ g 群の発現率が高かった。

また、接種時期別の有害事象の発現率を比較すると、自覚症状・他覚所見及び局所反応について、5 μ g 群及び 15 μ g 群ともに 1 回目接種時の発現率が高い傾向にあった (表 18)。

表 18:KIB-PIA02 試験接種時期別有害事象発現頻度 (安全性解析対象集団、申請者資料から機構改変)

接種群		1回目接種時			2回目接種時		
		解析対象例数	発現例数	発現率	解析対象例数	発現例数	発現率
5μg 群	全体	150	82	54.7%	149	72	48.3%
	自覚症状・他覚所見		27	18.0%		25	16.8%
	局所反応		69	46.0%		55	36.9%
15μg 群	全体	150	103	68.7%	149	82	55.0%
	自覚症状・他覚所見		36	24.0%		29	19.5%
	局所反応		93	62.0%		73	49.0%
副反応							
接種群		1回目接種時			2回目接種時		
		解析対象例数	発現例数	発現率	解析対象例数	発現例数	発現率
5μg 群	全体	150	75	50.0%	149	64	43.0%
	自覚症状・他覚所見		15	10.0%		17	11.4%
	局所反応		69	46.0%		55	36.9%
15μg 群	全体	150	96	64.0%	149	77	51.7%
	自覚症状・他覚所見		23	15.3%		20	13.4%
	局所反応		93	62.0%		73	49.0%

同一被験者で同一有害事象が複数回発現した場合は、因果関係が最も強いものを採用、
 発現率(%)=(有害事象発現例数/解析対象例数)×100

1回目接種時に有害事象が多く発現する理由について申請者は以下のように回答した。

1回目接種時に発現した有害事象において、特筆すべき事象は認められておらず、また、重篤な有害事象も認められていない。重症度においても、1回目接種時の有害事象が重症化している傾向は認められていない。したがって、1回目接種後の有害事象は、発現率が高いものの、特別に対応すべき処置等の必要性はないと考える。

機構は、有害事象の内容を確認したところ、5μg 群の倦怠感を除いて、1回目接種時に有害事象が多く発現していることを確認した(表 19、20、21、22)。ただし、有害事象は高頻度に認められるものの、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、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機構は判断した。

表 19:KIB-PIA02 試験における主な有害事象の接種時期別発現率(5μg 群、安全性解析対象集団)

分類	SOC/PT	1回目接種時			2回目接種時		
		解析対象例数	発現例数	発現率(%)	解析対象例数	発現例数	発現率(%)
自覚症状・他覚所見	神経系障害	150			149		
	頭痛		7	4.7		3	2.0
	全身障害および投与局所様態						
倦怠感	6		4.0	8		5.4	
局所反応	全身障害および投与局所様態						
	注射部位紅斑		15	10.0		6	4.0
	注射部位疼痛		64	42.7		51	34.2
	注射部位痒感		7	4.7		5	3.4
	注射部位熱感		5	3.3		3	2.0
	注射部位腫脹	7	4.7	4	2.7		

表 20:KIB-PIA02 試験における主な有害事象の接種時期別発現率 (15 µg 群、安全性解析対象集団)

分類	SOC/PT	1回目接種時			2回目接種時		
		解析対象例数	発現例数	発現率 (%)	解析対象例数	発現例数	発現率 (%)
自覚症状・他覚所見	神経系障害	150			149		
	頭痛		5	3.3		2	1.3
	全身障害および投与局所様態						
倦怠感	15		10.0	9		6.0	
局所反応	全身障害および投与局所様態						
	注射部位紅斑		13	8.7		12	8.1
	注射部位疼痛		92	61.3		72	48.3
	注射部位掻痒感		10	6.7		3	2.0
	注射部位熱感		12	8.0		8	5.4
	注射部位腫脹	11	7.3	11	7.4		

表 21:KIB-PIA02 試験における主な副反応の接種時期別発現率 (5µg 群、安全性解析対象集団)

分類	SOC/PT	1回目接種時			2回目接種時		
		解析対象例数	発現例数	発現率 (%)	解析対象例数	発現例数	発現率 (%)
自覚症状・他覚所見	神経系障害	150			149		
	頭痛		4	2.7		3	2.0
	全身障害および投与局所様態						
倦怠感	5		3.3	7		4.7	
局所反応	全身障害および投与局所様態						
	注射部位紅斑		15	10.0		6	4.0
	注射部位疼痛		64	42.7		51	34.2
	注射部位掻痒感		7	4.7		5	3.4
	注射部位熱感		5	3.3		3	2.0
	注射部位腫脹	7	4.7	4	2.7		

表 22:KIB-PIA02 試験における主な副反応の接種時期別発現率 (15 µg 群、安全性解析対象集団)

分類	SOC/PT	1回目接種時			2回目接種時		
		解析対象例数	発現例数	発現率 (%)	解析対象例数	発現例数	発現率 (%)
自覚症状・他覚所見	神経系障害	150			149		
	頭痛		3	2.0		2	1.3
	全身障害および投与局所様態						
倦怠感	14		9.3	9		6.0	
局所反応	全身障害および投与局所様態						
	注射部位紅斑		13	8.7		12	8.1
	注射部位疼痛		92	61.3		72	48.3
	注射部位掻痒感		10	6.7		3	2.0
	注射部位熱感		12	8.0		8	5.4
	注射部位腫脹	11	7.3	11	7.4		

通年型インフルエンザワクチンの局所反応 (11.4%「インフルエンザ HA ワクチン「S 北研」」添付文書 2006 年 7 月改訂 (第 5 版)) と比較すると、本剤の局所反応は概して高頻度に発現 (KIB-PIA02 試験: 5µg 群 50.7% (76/150 例)、15µg 群 72.0% (108/150 例)) しており、その理由として、申請者は①有害事象情報収集方法の違い、②アジュバントとして水酸化アルミニウムを含有していること、を挙げた。機構は、申請者の説明は了承できるものとする。

なお、通年型インフルエンザワクチンでは、重大な副反応としてショック・アナフィラキシー様症状、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)、ギラン・バレー症候群、けいれん(熱性けいれんを含む)、肝機能障害、黄疸、喘息発作があげられており、機構は、製造販売後には慎重に注意して情報を収集

する必要があると考える。

(3) 臨床的位置付けについて

ヒトからヒトへの感染が疑われるH1N1型及びH3N2型以外の亜型のインフルエンザ症例の報告は現時点では極めて稀であるが (*N. Engl. J. Med.*, 2005; 352: 333-340, *J. Infect. Dis.* 2000; 181: 344-348)、H5N1型インフルエンザウイルスの感染が確認された症例数に関する情報はWHOウェブサイトに掲載されており、2007年6月25日現在で、合計315例、うち死亡は191例で、高い致死率を維持したまま、年々罹患者数及び死亡者数は増加している (表23 ; http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2007_06_15/en/index.html)。1918～1919年のスペインインフルエンザ (H1N1型) では、致死率は2.5%以上 (Marks, G. & Beatty, W. K. *Epidemics.*, 1976; New York: Scribner.) とされており、現在のH5N1株がヒトで流行化した場合には、致死率は低下する可能性はあるものの、最近のベトナム及びタイでの血清学的サーベイランスからは無症候例が存在する確証はない (*N. Engl. J. Med.*, 2005; 353: 1374-1385) と報告されており、現時点ではA/H5N1株が新型インフルエンザに発展した場合の感染例は重症化することが予測される。

表 23:WHO に報告された A/H5N1 による累積症例数 (2007 年 6 月 25 日現在)

	2003 年	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年	合計
罹患者数	4	46	98	115	52	315
死亡者数	4	32	43	79	33	191
致死率(%)	100.0	69.6	43.9	68.7	63.5	60.6

審査時点において、H5N1 株による新型インフルエンザの治療法及びその有効性について得られている情報は、以下の通りである。

オセルタミビル及びザナミビルは、H5N1 型インフルエンザウイルス感染動物モデルで等での有効性が報告されている (*J. Infect. Dis.*, 1998; 178: 1592-1596, *Antimicrob Agents Chemother*, 2001; 45: 1216-1224, *Nature*, 2005; 437: 1108) 他、ヒトから分離された H5N1 型インフルエンザウイルス株の増殖を抑制し、予防及び治療に有効であることを示唆する報告 (*J. Infect. Dis.*, 1998; 178: 1592-1596, *Antimicrob. Agents Chemother*, 2001; 45: 1216-1224, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2001; 45: 743-748, *J. Infect. Dis.*, 2005; 192: 665-672) がなされているが、その NA 阻害活性及び抗ウイルス活性自体は、特段に優れた値とは言い難い。また、ベトナム及びタイで分離された H5N1 型インフルエンザウイルスの 95% 以上はアマンタジン及びリマンタジンに耐性との報告もある (*J. Infect. Dis.*, 2006; 193: 1626-1629)。

オセルタミビルの臨床使用に関しては以下の報告がある。オセルタミビルが投与された H5N1 型インフルエンザ患者 8 例中 4 例が死亡し、うち 2 例にオセルタミビル耐性株が分離された (*N. Engl. J. Med.*, 2005; 353: 2667-2672)。また、2004 年にベトナムで発生した H5N1 型インフルエンザでは、生存例では、オセルタミビル投与開始から 2～3 日以内に臨床検体からウイルスが検出されなくなったが、死亡例では、早期に投与を開始しても症状が進行し、咽頭のウイルス量が十分低下しなかった (*Emerg. Infect. Dis.*, 2005; 11: 201-209, *N. Engl. J. Med.*, 2004; 350: 1179-1188)。

これまでに得られている以上の情報を踏まえると、治療前例のある H5N1 型であっても、治療法は極めて不確定かつ確立されておらず、高い致死率が予想される新型インフルエンザに関しては、その感染予防が極めて重要と機構は考える。本剤は、「(1) 有効性について」の項で議論したように、ヒトにおける免疫原性が示され、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

とするワクチンは、マウスにおいて感染防御効果が確認されていること（「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）からも、本剤の接種により、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機構は考える。

新型インフルエンザ対策行動計画（以下、「行動計画」という。）では、ヒトからヒトへの新しい亜型のインフルエンザウイルス感染が確認されたフェーズ 4 の段階から、WHO、国際獣疫事務局（OIE）、国連食糧農業機関（FAO）のリファレンスラボラトリー等と協力してウイルス株の同定・解析を行い、新型インフルエンザウイルス株を入手するとともに、ワクチン製造用候補株を開発し、国内でパンデミックワクチンの生産を開始することが計画されている。機構は、申請者がシード株を入手してから、最初のワクチンロットを作成するまでに、およそどのくらいの期間がかかるか説明するよう求めたところ、申請者は、最短でおよそ 3 ヶ月（シード作製：●日間、原液製造：●週間、製剤化：●日間、規格試験：●ヶ月）であると回答した。

スペインインフルエンザ（1918～1919 年）では、第一波は感染性が高かったものの致死性は高くなかったが、第二波は 10 倍の致死率になったことが確認されている。また、1957～1958 年のアジアインフルエンザにおいても、第一波の終息 2～3 ヶ月後に、より高い致死率の第二波が発生したとされている。機構は、上記の製造期間であれば、過去のパンデミックインフルエンザの経験から、第一波で流行株を採取し、より致死率の高いと懸念される第二波の感染予防に役立つことが期待できると考える。

歴史的には、香港インフルエンザ（1968～1969 年）が、スペインインフルエンザ（1918～1919 年）やアジアインフルエンザ（1957～1958 年）と比較し、臨床症状が軽く、致死率が低かった理由として、直前のパンデミック（アジアインフルエンザ）が H2N2 株で、香港インフルエンザと N2 を共有していたため、これに対する免疫が防衛的に働いた（*J. Infect. Dis.*, 2005; 192: 233-248）との報告がある。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）、ワクチン製造株と流行株が同一ではない場合であっても、症状の軽減化と致死率の低下が期待できるものと機構は考える。

行動計画では、ヒトに対する感染が確認されるフェーズ 3 の段階から、新型インフルエンザが発生する危険性が高いと考えられる高病原性トリインフルエンザウイルス臨床分離株の入手状況に応じて厚生労働省がプレパンデミックワクチン製造用候補株を逐次検討し、製造・備蓄を行うこととされている。抗原変異のため実際に新型インフルエンザが発生した際の本剤の有効性に不確実性はあるものの、プレパンデミック時（パンデミック第一波前：フェーズ 4 及び 5）及びパンデミック第一波に対する緊急対応策としては、現時点では本剤の接種による感染予防が、現時点では期待し得る。

機構は、以上のように非臨床試験成績及び臨床試験成績並びに歴史的経験から、本剤による新型インフルエンザワクチンは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予防ワクチンとして位置付けられるものと判断した。

以上の機構の判断に関しては、専門協議の議論をもって、最終的に判断したい。