

<機構における審査の概略>

(1) 本剤の交叉感染防御効果について

機構は、効力を裏付ける試験に関して提出された資料について大きな問題はないと判断した。その上で、上記の攻撃試験以外に、他の H5N1 型流行株に対する本剤の交叉感染防御効果等の非臨床試験が実施されていれば、それらの成績を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。

国立感染症研究所において、本剤投与後のマウスについて、当該ワクチン株 (clade* 1 : NIBRG-14 株) と抗原性の異なる流行株 (clade 2) に対する交叉免疫応答、及び交叉感染防御効果について検討され、それらの結果は平成 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」) 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」として報告された (<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)。上記の報告によって、本剤投与後のマウス血清においては、clade 1 ウイルス (NIBRG-14 株の親株 A/Viet Nam/1194/2004 と同じく clade 1 強毒株である A/Viet Nam/JP1203/04) に対する中和抗体価に比して抗体価は低いものの、clade 2 に属する A/Indonesia/6/05 : subclade 1、及び A/Turkey/12/06 : subclade 2 ウイルスに対する中和活性も誘導され、本剤投与により誘導される抗体は、clade 2 ウイルスに対する交叉中和活性も示すことが明らかとなった。また、本剤投与後のマウスに各 clade 2 ウイルスを感染させ、感染後 6 日目に一部のマウスの肺及び鼻腔洗浄液中のウイルスの有無を調べたところ、コントロール群では全てのマウス (8 匹/8 匹) について鼻腔洗浄液と肺の両方、あるいはいずれかにウイルスが確認されたが、本剤投与群では、1 匹 (8 匹中) を除きウイルスは検出されなかった。さらに、個別別の経過観察から、強毒株感染後のコントロール群の全てのマウス (8 匹) においては、著しい体重減少が認められ、8 匹中 5 匹が死亡した。これに対して、ワクチン投与マウスでは、HI 抗体及び中和抗体が共に検出されなかった個体であっても、感染後の体重変化がほとんどないか、又は一時的な体重減少はあっても早期に回復し死亡には至らず、抗原性の異なるウイルス株に対しても交叉防御効果が確認された。この時、体重減少が見られなかったマウスでも、立毛等の軽度の臨床症状は認められたことから、ウイルス感染は成立していたと考えられる。従って、当該ワクチン効果は、ウイルス感染の初期段階 (細胞への侵入等) を阻止するというよりも、むしろ感染後早期にウイルス増殖を抑制し、除去することによると推測される。これらの結果から、ヒトにおいても、clade 1 ウイルス由来ワクチン (NIBRG-14) である本剤を投与することにより、抗原性の異なる clade 2 ウイルスの感染に対しても防御効果が得られる可能性が示唆された。

機構は、以上の回答を受け、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り、マウス実験モデルで得られた成績が全てヒトにあてはまるかどうかは確認できないが、ここで示された本剤の交叉感染防御能効果は、本剤

*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づ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。

の臨床における有効性を考慮する際、極めて重要な情報となると考える。また、回答中で、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。

(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 (臨床最大投与量 (30 μ gHA/mL 製剤を使用、HA たん白質量として 15 μ g/回 : 以下同じ) の 200 及び 1000 倍量に相当) が投与された。病理学的検査にて、全投与群で投与部位皮下の硬結が認められた。その他の全身諸臓器に異常は認められなかった。最小致死量は 10mL/kg 以上であり、各用量を投与したときの全身性の単回投与毒性はないと判断された。

イヌでは、1 及び 5mL/kg (臨床最大投与量の 100 及び 500 倍量に相当) が投与された。剖検所見にて、全投与群で投与部位皮下の硬結が認められた。5mL/kg 投与群の雌で脾臓のリンパ濾胞の腫大が認められたが、本剤の免疫反応に由来するものと考えられ、1mL/kg 投与群では認められなかったことから、臨床投与量では問題になる可能性は低いと考えられた。最小致死量は 5mL/kg 以上であり、各用量を投与したときの全身性の単回投与毒性はないと判断された。

(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 (臨床最大投与量の 25 及び 50 倍量に相当) が投与された。投与部位において、肉眼的に皮下の硬結が 0.5mL/kg 投与群の雌雄で、病理組織学的に肉芽腫性炎が全投与群の雌雄で認められた。また、腋窩リンパ節の胚中心過形成が全投与群の雌雄で認められたが、本剤の免疫反応に由来したものと考えられた。血液生化学的検査で、全投与群に γ グロブリンの高値及び A/G 比の低値が認められたが、これらの変化は本剤の免疫反応に関連する変化であると考えられた。以上により、本試験条件下における無毒性量は 0.5mL/kg 以上と考えられた。

(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。本試験条件下では、本剤の当該発生への影響はないと考えられた。

ラット胚・胎児発生への影響に関する試験では、0.25 及び 0.5mL/kg が (臨床最大投与量の 25 及び 50 倍量に相当)、妊娠 7 日、12 日及び 17 日の 3 回投与された。母動物の一般状態等に本剤に起因

する変化は認められなかった。以上の成績より、本試験条件下における母動物に対する生殖機能並びに胚・胎児に対する無毒性量はいずれも 0.5mL/kg 以上であると考えられた。

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。

筋肉内投与では、比較対照物質として BK-PIFP（水酸化アルミニウム非添加製剤）、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）、陰性対照物質として生理食塩液、陽性対照物質として酢酸溶液（0.75%、6%）が用いられた。投与液量は 0.5mL とされた。投与部位は後肢大腿部外側広筋とし、単回投与は左後肢に本剤、BK-PIFP、DPT ワクチン、右後肢に生理食塩液が投与された。また、陽性対照群では左後肢に 6%酢酸、右後肢に 0.75%酢酸が投与された。反復投与では、本剤、BK-PIFP、DPT ワクチンが第1回は左後肢、第2回（第1回投与後14日、第15日）は右後肢に投与された。単回投与は投与後2日（第3日）、7日（第8日）、反復投与は第2回投与後2日（第17日）、7日（第22日）に採材され、肉眼評価及び病理組織学的検査が実施された。単回投与について、本剤の肉眼評価は、軽微であった。病理組織学的検査では、本剤の第3日では、投与物質の貯留、炎症性細胞浸潤、筋線維の変性、出血、筋線維の鈣質沈着が軽微ないし軽度に認められた。第8日では、第3日に認められた変化が軽度ないし中等度で認められた他、軽度の筋線維の再生が認められた。単回投与における本剤の変化の程度は生理食塩液と比べて強いものの、0.75%酢酸溶液よりは弱く、DPT ワクチンと同等と考えられた。反復投与について、本剤の肉眼評価は、軽微又は軽度であった。病理組織学的検査では、本剤は炎症性細胞浸潤、筋線維の変性が認められ、加えて第2回投与部位では投与物質の貯留、出血も認められた。反復投与における本剤の変化は DPT ワクチンと同等であると考えられた。以上の結果から、本剤の筋肉刺激性は、DPT ワクチンと同等と考えられた。

皮下投与では、比較対照物質として BK-PIFP、DPT ワクチン、陰性対照物質として生理食塩液が用いられた。投与液量は 0.5mL とされた。単回投与は左側腹部に本剤、BK-PIFP、DPT ワクチン、右側腹部に生理食塩液を投与し、投与後2日（第3日）及び7日（第8日）に採材された。反復投与では本剤、BK-PIFP、DPT ワクチンを第1回が左腹側部に、その14日後（第15日）に第2回が右腹側部に投与された。第2回投与後2日（第17日）及び7日（第22日）に採材された。肉眼的観察にて、反復投与の第2回投与に本剤及びDPT 投与部位に浮腫が認められた。病理組織学的検査にて、単回投与の第8日に本剤及びDPT ワクチンで同程度の炎症性細胞浸潤が認められた。反復投与の第1回投与部位では、本剤は第17日に軽微な炎症性細胞浸潤が認められた。第2回投与部位では、第17日に DPT ワクチンより弱い変化ではあるが、本剤で浮腫及び壊死を伴った炎症性細胞浸潤が認められた。第22日では、DPT ワクチン及び本剤で同程度の炎症性細胞浸潤が認められ、DPT ワクチンでは繊維化及び壊死を、本剤では繊維化を伴っていた。以上の結果から、本剤の皮下刺激性に比して DPT ワクチンの刺激性はやや強いと考えられた。

<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 3 に示す。

表 3:臨床試験の概略及び主な有効性の結果 (BK-PIFA/001 試験、BK-PIFA/002 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	BK-PIFA/001	I	健康成人男性 (20 歳以上 40 歳以下)	1.7µg/5µg/15µg 21 日 (±1 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 105/120 例 (87.5%) 337 件、副反応 92/120 例 (76.7%) 246 件 抗体陽転率 (中和抗体価) 1.7µg 群 皮下注 47.4%/筋注 40.0% 5µg 群 75.0%/65.0% 15µg 群 78.9%/95.0%
	BK-PIFA/002	II / III	健康成人 (20 歳以上 65 歳未満)	5µg/15µg 21 日 (±7 日) 間隔で 2 回、皮下接種	5µg 群 150 例 15µg 群 150 例	免疫原性	抗体陽転率 (中和抗体価) 5µg 群 44.0% 15µg 群 70.9%

(1) 国内第 I 相試験 (試験番号 BK-PIFA/001、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 15µg を 21 日 (±1 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、1 回目接種 9 日後に治験を中止した 15µg 皮下接種群 1 例を除く 119 例が有効性の解析対象とされた。有効性の評価項目である抗体陽転率は、抗体価 10 倍未満は「5」として取り扱い、接種後中和抗体価が 40 倍以上と 80 倍以上並びに接種後 HI 抗体価が 20 倍以上と 40 倍以上のもののうち、1 回目接種前値から 4 倍以上の抗体価上昇が見られたものを陽転とし、陽転した症例の割合として算出された。事後検査 (2 回目接種後 21±2 日後の検査) の陽転率を表 4 に示す。なお、事後検査データの無い 1.7µg 皮下接種群 1 例は陽転率の算出から除かれた。

表 4:抗体陽転率 (BK-PIFA/001 試験、事後検査)

投与量	投与経路	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 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 80 倍以上かつ接種前値から 4 倍以上の上昇	
			例数	陽転率 (%)	例数	陽転率 (%)	例数	陽転率 (%)						
1.7µg 群	皮下投与	19	3	15.8	2	10.5	8	42.1	4	21.1	9	47.4	5	26.3
	筋肉内投与	20	3	15.0	0	0.0	7	35.0	3	15.0	8	40.0	4	20.0
5µg 群	皮下投与	20	7	35.0	3	15.0	13	65.0	9	45.0	15	75.0	13	65.0
	筋肉内投与	20	9	45.0	6	30.0	13	65.0	11	55.0	13	65.0	11	55.0
15µg 群	皮下投与	19	8	42.1	4	21.1	12	63.2	6	31.6	15	78.9	13	68.4
	筋肉内投与	20	11	55.0	9	45.0	17	85.0	12	60.0	19	95.0	13	65.0

有害事象は 120 例中 105 例 (87.5%) 337 件が認められた。内訳は各群 20 例中、1.7µg 皮下接種群で 15 例 (75.0%) 42 件、1.7µg 筋肉内接種群で 13 例 (65.0%) 40 件、5µg 皮下接種群で 20 例 (100.0%) 61 件、5µg 筋肉内接種群で 18 例 (90.0%) 44 件、15µg 皮下接種群で 19 例 (95.0%) 86 件、15µg

筋肉内接種群で20例(100.0%)64件であった。主要な有害事象としては、各群20例において注射部位紅斑が1.7 μ g皮下接種群で4例(20.0%)5件、1.7 μ g筋肉内接種群で3例(15.0%)3件、5 μ g皮下接種群で5例(25.0%)7件、5 μ g筋肉内接種群で3例(15.0%)3件、15 μ g皮下接種群で11例(55.0%)12件、15 μ g筋肉内接種群で6例(30.0%)6件、注射部位疼痛が1.7 μ g皮下接種群で2例(10.0%)2件、1.7 μ g筋肉内接種群で5例(25.0%)6件、5 μ g皮下接種群で6例(30.0%)9件、5 μ g筋肉内接種群で5例(25.0%)8件、15 μ g皮下接種群で9例(45.0%)11件、15 μ g筋肉内接種群で13例(65.0%)18件、発熱が1.7 μ g筋肉内接種群で1例(5.0%)2件、5 μ g皮下接種群で3例(15.0%)3件、5 μ g筋肉内接種群で1例(5.0%)1件、15 μ g皮下接種群で4例(20.0%)4件、注射部位腫脹が1.7 μ g皮下接種群で2例(10.0%)2件、1.7 μ g筋肉内接種群で2例(10.0%)2件、5 μ g皮下接種群で2例(10.0%)2件、15 μ g皮下接種群で4例(20.0%)4件、15 μ g筋肉内接種群で4例(20.0%)4件に認められた。注射部位紅斑、注射部位疼痛及び注射部位腫脹は、いずれも副反応と判断され、発熱は1.7 μ g筋肉内接種群の1件を除き全て副反応と判断された。いずれも重篤ではなく、無処置又は併用薬の使用によって消失が確認された。

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であったのは5 μ g皮下接種群の注射部位紅斑及び15 μ g皮下接種群の注射部位腫脹の各1例1件で、ともに副反応とされた。

接種部位以外のGrade 3の有害事象は、1.7 μ g皮下接種群の鼻咽頭炎及び感染性腸炎の各1例1件、5 μ g皮下接種群の血管迷走神経性失神1例1件、5 μ g筋肉内接種群の血中リン減少1例1件、15 μ g皮下接種群の発熱1例1件、15 μ g筋肉内接種群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び血中リン減少の各1例1件であった。うち、15 μ g皮下接種群の発熱及び15 μ g筋肉内接種群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、副反応とされた。

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。

有害事象による中止例が1.7 μ g皮下接種群に1例認められた。本症例ではGrade 1の蕁麻疹が1回目接種15日後に出現し、21日後に治験が中止されたため、2回目の接種は実施されなかった。転帰については、1回目接種42日後に無処置にて消失が確認された。

2) 国内第II/III相試験(試験番号: BK-PIFA/002、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、上腕伸側に皮下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34例(5 μ g群14例、15 μ g群20例)を除く266例(5 μ g群136例、15 μ g群130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 倍未満は「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 倍以上と 40 倍以上のものうち、中和抗体価については接種後抗体価が 40 倍以上と 80 倍以上のものうち、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 5 に示す。なお、1 回目接種後に治験を中止した 15µg 群 2 例は、FAS における事後検査（2 回目接種後 21±7 日後の検査）の解析から除かれた。

表 5:抗体陽転率 (BK-PIFA/002 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 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 80 倍以上かつ接種前値から 4 倍以上の上昇
5µg 群 (抗体陽転率 (95%CI))	2 回目接種前	150	30.0% (22.8-38.0%)	18.7% (12.8-25.8%)	20.0% (13.9-27.3%)	3.3% (1.1-7.6%)	22.0% (15.7-29.5%)	10.7% (6.2-16.7%)
	事後検査	150	43.3% (35.3-51.7%)	22.7% (16.2-30.2%)	14.7% (9.4-21.4%)	2.7% (0.7-6.7%)	44.0% (35.9-52.3%)	25.3% (18.6-33.1%)
15µg 群 (抗体陽転率 (95%CI))	2 回目接種前	150	50.0% (41.7-58.3%)	32.7% (25.2-40.8%)	33.3% (25.9-41.5%)	18.7% (12.8-25.8%)	36.0% (28.3-44.2%)	24.7% (18.0-32.4%)
	事後検査	148	68.9% (60.8-76.3%)	41.9% (33.8-50.3%)	27.0% (20.1-34.9%)	10.8% (6.3-17.0%)	70.9% (62.9-78.1%)	53.4% (45.0-61.6%)

HI 抗体価 (ウマ血球) 及び中和抗体価については、5µg 群及び 15µg 群ともに、事後検査の抗体陽転率は 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、15µg 群の抗体陽転率は 5µg 群と比較して高値であった。PPS での抗体陽転率も、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、ウマ血球を用いた測定法では、いずれの接種群でも HI 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。中和抗体価の変化率は、用量にかかわらず接種回数に伴って上昇し、また、高用量ほど変化率は大きかった。

表 6:抗体変化率 (BK-PIFA/002 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)	5µg 群	2 回目接種前	150	1.97	2.441
		事後検査	150	2.45	2.459
	15µg 群	2 回目接種前	150	3.16	2.611
		事後検査	148	4.27	2.410
HI 抗体価 (ニワトリ血球)	5µg 群	2 回目接種前	150	1.58	1.842
		事後検査	150	1.38	1.751
	15µg 群	2 回目接種前	150	2.26	2.434
		事後検査	148	1.89	2.312
中和抗体価	5µg 群	2 回目接種前	150	1.70	2.245
		事後検査	150	2.64	2.419
	15µg 群	2 回目接種前	150	2.38	2.632
		事後検査	148	4.76	2.664

有害事象の程度は BK-PIFA/001 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 及び Grade 4 が最も重いものとされた。

有害事象は 300 例中 285 例 (95.0%) 1786 件に認められ、うち、5µg 群では 146 例 (97.3%) 871

件、15µg 群では 139 例 (92.7%) 915 件であった。副反応は、300 例中 280 例 (93.3%) 1664 件に認められ、うち 5µg 群では 142 例 (94.7%) 805 件、15µg 群では 138 例 (92.0%) 859 件であった。

Grade A～D を Grade 1～4 に読み替えた重症度別の集計では、Grade 3 以上の有害事象発現件数は 5µg 群で 40 件、15µg 群で 110 件であり、両群ともに Grade 4 の有害事象は発現しなかった。

また、Grade3 以上の副反応発現件数は 5µg 群で 39 件、15µg 群で 110 件であり、両群ともに Grade 4 の副反応は発現しなかった。

器官別大分類の有害事象、5%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 5 例以上に発現した臨床検査値異常を、接種群別に表 7、8、9 にまとめた。

表 7:器官別大分類及びいずれかの接種群において 5%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) (BK-PIFA/002 試験、安全性解析対象集団)

器官別大分類/基本語	5µg 群(有害事象発現例数、発現率)				15µg 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	69				60			
有害事象発現率	46.0%				40.0%			
感染症および寄生虫症	2	1.3%	17	11.3%	1	0.7%	14	9.3%
鼻咽喉炎	1	0.7%	11	7.3%	1	0.7%	10	6.7%
精神障害	0	0.0%	1	0.7%	0	0.0%	1	0.7%
神経系障害	14	9.3%	20	13.3%	11	7.3%	12	8.0%
頭痛	12	8.0%	17	11.3%	10	6.7%	10	6.7%
眼障害	0	0.0%	1	0.7%	0	0.0%	1	0.7%
耳および迷路障害	0	0.0%	0	0.0%	1	0.7%	1	0.7%
心臓障害	1	0.7%	1	0.7%	0	0.0%	0	0.0%
血管障害	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.7%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	3.3%	13	8.7%	5	3.3%	10	6.7%
胃腸障害	6	4.0%	12	8.0%	0	0.0%	6	4.0%
皮膚および皮下組織障害	3	2.0%	5	3.3%	0	0.0%	1	0.7%
筋骨格系および結合組織障害	6	4.0%	7	4.7%	2	1.3%	7	4.7%
生殖系および乳房障害	0	0.0%	1	0.7%	0	0.0%	1	0.7%
全身障害および投与局所様態	20	13.3%	23	15.3%	22	14.7%	25	16.7%
倦怠感	14	9.3%	16	10.7%	19	12.7%	19	12.7%
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	4	2.7%

表 8:器官別大分類及び基本語別有害事象及び副反応 (局所反応) (BK-PIFA/002 試験、安全性解析対象集団)

器官別大分類/基本語	5µg 群(有害事象発現例数、発現率)				15µg 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	141				137			
有害事象発現率	94.0%				91.3%			
筋骨格系および結合組織障害	2	1.3%	2	1.3%	4	2.7%	4	2.7%
筋力低下	2	1.3%	2	1.3%	4	2.7%	4	2.7%
全身障害および投与局所様態	141	94.0%	141	94.0%	137	91.3%	137	91.3%
注射部位内出血	4	2.7%	4	2.7%	4	2.7%	4	2.7%
注射部位紅斑	123	82.0%	123	82.0%	129	86.0%	129	86.0%
注射部位硬結	10	6.7%	10	6.7%	16	10.7%	16	10.7%
注射部位刺激感	1	0.7%	1	0.7%	1	0.7%	1	0.7%
注射部位疼痛	106	70.7%	106	70.7%	109	72.7%	109	72.7%
注射部位知覚異常	1	0.7%	1	0.7%	1	0.7%	1	0.7%
注射部位そう痒感	87	58.0%	87	58.0%	103	68.7%	103	68.7%
注射部位発疹	0	0.0%	0	0.0%	1	0.7%	1	0.7%
注射部位熱感	56	37.3%	56	37.3%	78	52.0%	78	52.0%
注射部位腫脹	84	56.0%	84	56.0%	87	58.0%	87	58.0%
注射部位関節運動障害	0	0.0%	0	0.0%	1	0.7%	1	0.7%
注射部位湿疹	0	0.0%	0	0.0%	1	0.7%	1	0.7%

表 9: いずれかの接種群において 5 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) (BK-PIFA/002 試験、安全性解析対象集団)

器官別大分類/基本語	5µg 群(有害事象発現例数、発現率)		15µg 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	19	26	7	14
有害事象発現率	12.7%	17.3%	4.7%	9.3%
臨床検査	19	26	7	14
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4	5	0	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	8	0	1
好中球数増加	3	5	1	2
白血球数増加	5	7	3	5

本治験において、死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は 15µg 群の 1 例において、1 回目接種 20 日後に右上腕撓骨神経麻痺が出現したが、被験薬との因果関係は否定された。本症例の 2 回目の接種は実施され、有害事象は持続期間 23 日で消失した。

有害事象による中止例が 15µg 群に 1 例認められた。本症例では感冒（基本語：鼻咽頭炎）により 2 回目の接種は実施されなかった。

<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 (EMA) /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 10 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 EMA 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 10: EMA 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、BK-PIFA/002 試験において陽転判定基準を“ HI 抗体価については、接種後抗体価 20 倍又は 40 倍以上かつ 1 回目接種前値から 4 倍以上の上昇、中和抗体価については、接種後抗体価 40 倍又は 80 倍以上かつ 1 回目接種前値から 4 倍以上の上昇” と定義し、主要評価項目を抗体陽転率としている。機構は、このような抗体陽転率を主要評価項目と設定した理由について説明するよう求めた。申請者は、①BK-PIFA/001 において、1 回目接種前に HI 抗体価及び中和抗体価が 10 倍以上である被験者がみられ、これらの抗体が H5 インフルエンザウイルスに特異的かどうかは不明であったため、本剤による H5 インフルエンザウイルス特異的な抗体の獲得の指標としては、接種前の抗体陰性からの抗体陽転及び接種前より一定の（4 倍以上など）抗体上昇を含めた抗体陽転率を本剤の免疫原性の主要な評価とすることが適当であると考えたこと、及び②欧州医薬品庁（EMA）等の新型インフルエンザワクチンに関する海外ガイドラインを参考にしたことを理由として説明した。

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。しかしながら、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ことは理解できる。本剤の感染防御効果を論ずる際には、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通年型インフルエンザワクチンに関する EMA/CPMP のガイドラインを準用して、HI 抗体価を評価することは重要と考える。機構は、EMA/CPMP のガイドラインの 3 つの評価基準の中でも、抗体保有率は、既存の抗体保有者が一定の割合で存在することを前提とした評価基準であって、通年型インフルエンザウイルスと異なり、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の評価にあたっては、ワクチン接種前に抗体を保有していることは理論上存在しないため、抗体保有率は抗体陽転率とほぼ同様の値を呈するものとする。こうした状況で、抗体陽転率を主要評価項目とし、抗体変化率を副次的に評価したことは適切と考える。また、測定系に関しては、EMA/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、BK-PIFA/002 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、本剤の免疫原性をより正確に評価するために、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、BK-PIFA/002 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

BK-PIFA/002 試験における、申請者の定義した HI 抗体価（ニワトリ血球）陽転率は、事後検査においても 5 μ g 群で 2.7%、15 μ g 群で 10.8%であった。

機構は、EMA/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 以上かつ接種前値から 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て提出された結果から、HI 抗体価 (ニワトリ血球) 陽転率は、EMA/CPMP 基準 (40%超) を満たしていないことを確認した (表 11)。また機構は、HI 抗体価 (ニワトリ血球) の抗体変化率 (表 12) 及び抗体保有率 (表 13) も確認したが、ともに EMA/CPMP 基準を満たしていなかった。

表 11:抗体陽転率 (機構解釈) (BK-PIFA/002 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)	
			接種後抗体価 40 以上又は接種前値から 4 倍以上の上昇		接種後抗体価 40 以上又は接種前値から 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	5	3.3(1.1-7.6)	28	18.7(12.8-25.8)
	事後検査	150	4	2.7(0.7-6.7)	34	22.7(16.2-30.2)
15µg 群	2 回目接種前	150	28	18.7(12.8-25.8)	49	32.7(25.2-40.8)
	事後検査	148	16	10.8(6.3-17.0)	62	41.9(33.8-50.3)

表 12:抗体変化率 (BK-PIFA/002 試験、FAS) (再掲)

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)	5µg 群	2 回目接種前	150	1.97	2.441
		事後検査	150	2.45	2.459
	15µg 群	2 回目接種前	150	3.16	2.611
		事後検査	148	4.27	2.410
HI 抗体価 (ニワトリ血球)	5µg 群	2 回目接種前	150	1.58	1.842
		事後検査	150	1.38	1.751
	15µg 群	2 回目接種前	150	2.26	2.434
		事後検査	148	1.89	2.312
中和抗体価	5µg 群	2 回目接種前	150	1.7	2.245
		事後検査	150	2.64	2.419
	15µg 群	2 回目接種前	150	2.38	2.632
		事後検査	148	4.76	2.664

表 13:抗体保有率 (BK-PIFA/002 試験、FAS) (申請者回答、機構改訂)

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%CI)
HI 抗体価 (ニワトリ血球)	5µg 群	2 回目接種前	150	7	4.7(1.9-9.4)
		事後検査	150	6	4.0(1.5-8.5)
	15µg 群	2 回目接種前	150	28	18.7(12.8-25.8)
		事後検査	148	17	11.5(6.8-17.8)
HI 抗体価 (ウマ血球)	5µg 群	2 回目接種前	150	30	20.0(13.9-27.3)
		事後検査	150	36	24.0(17.4-31.6)
	15µg 群	2 回目接種前	150	52	34.7(27.1-42.9)
		事後検査	148	64	43.2(35.1-51.6)

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、トリ由来の H5 型インフルエンザウイルスの場合は、抗体の検出法として、トリ血球を用いた HI 測定法は感度が低いこと (*Virus Res.*, 2004; 103; 91-95)、また H5 型インフルエンザワクチンは、通年型のインフルエンザワクチンよりも、ヒトに投与した場合の免疫原性が弱いこと (*Lancet*, 2001; 357: 1937-1943) が報告されていると回答した。

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。BK-PIFA/002 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 回目接種前に比べて 1/4 以下に低下した症例が 16 例 (5.4%) 認められた (表 14) 原因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。ワクチンの製造用種ウイルス及び HI 抗原として使用した NIBRG-14 株は、ニワトリ発育鶏卵での継代歴が浅くニワトリ血球との親和性が弱い（不安定である）こと、また、BK-PIFA/001 試験ではそのような症例は認められておらず、BK-PIFA/002 試験の HI 抗体価（ニワトリ血球）測定法の血球凝集抑制陽性の判定規準について、プレートを傾斜したときの沈降赤血球の流れ具合の程度が概ね 50%以上という項目を追加したことが原因と考えられる。

機構は、HI 抗体価（ウマ血球）及び中和抗体価については事後検査に低下が認められ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。

以上から、機構は、HI 抗体価（ニワトリ血球）が 1/4 以下に低下した症例が散見されること（表 14）は、ニワトリ血球を用いた HI 抗体価測定系が不安定であることを示唆するものと捉えており、これが有効性の評価に与える影響は看過出来ない問題であると考え。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 14:抗体価が 1/4 以下に低下した症例一覧及び抗体価推移
(BK-PIFA/002 試験)

症例番号*	接種群	HI 抗体価(ニワトリ血球)			中和抗体価			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	1回目接種前	2回目接種前	事後検査
B01-A	5µg 群	5	20	5	20	40	40	5	20	20
B01-B		5	20	5	20	10	20	5	10	10
B01-C		5	20	5	20	20	20	5	5	5
B03-D		5	20	5	20	10	20	5	5	5
B04-E		5	20	5	10	40	40	5	10	20
B08-F		5	20	5	10	20	40	5	5	10
B09-G		5	20	5	40	40	80	5	20	20
B01-H		5	40	10	10	80	40	5	40	40
B02-I		5	20	5	20	20	40	5	5	5
B02-J	15µg 群	5	20	5	40	40	40	5	80	80
B04-K		10	20	5	5	40	40	5	80	80
B06-L		5	20	5	20	20	20	5	5	5
B06-M		10	80	20	20	160	160	5	40	40
B07-N		5	20	5	40	40	80	20	40	40
B07-O		5	20	5	10	20	40	5	10	20
B09-Q		5	20	5	20	80	80	5	80	80

*新薬承認情報提供時に置き換え

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。これを踏まえると、ウマ血球による HI 抗体価が、15µg 接種群において抗体保有率（43.2%）は EMEA/CPMP 基準を下回っているものの、抗体陽転率（41.9%）、抗体変化率（4.27）は、同基準を満たしていることは、本剤による感染防御効果の可能性を示すものと機構は考える。

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おらず、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。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、今回提出された中和抗体価に関する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 *Principals 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、感染の成立により免疫系が活性化されたと推察され、臨床的には意義があると判断できると機構は考える。

本剤接種前後の中和抗体価の上昇が 4 倍以上認められる症例は、BK-PIFA/002 試験の事後検査においては、5 μ g 群で 44.7%、15 μ g 群で 70.9% (表 15) と 2 回接種により両群ともに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 15:抗体価変化率が 4 倍以上の症例数の割合 (BK-PIFA/002 試験、FAS)

評価項目	接種群	評価時期	解析対象例数	変化率が 4 倍以上の症例%	
				例数	%
HI 抗体価 (ウマ血球)	5 μ g 群	2 回目接種前	150	45	30.0
		事後検査	150	65	43.3
	15 μ g 群	2 回目接種前	150	75	50.0
		事後検査	148	102	68.9
HI 抗体価 (ニワトリ血球)	5 μ g 群	2 回目接種前	150	30	20.0
		事後検査	150	22	14.7
	15 μ g 群	2 回目接種前	150	50	33.3
		事後検査	148	40	27.0
中和抗体価	5 μ g 群	2 回目接種前	150	34	22.7
		事後検査	150	67	44.7
	15 μ g 群	2 回目接種前	150	55	36.7
		事後検査	148	105	70.9

変化率は、「接種後の抗体価/1 回目接種前の抗体価」、
 変化率 4 倍以上の比率(%)=(変化率 4 倍以上の例数/解析対象例数)×100

以上、ニワトリ血球を用いた HI 抗体価については、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、ウマ血球による HI 抗体価では感染防御効果の可能性が示唆されており、中和抗体価の結果からは本剤接種による明確な抗体産生が確認されており、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ことである。

(2) 安全性について

機構は、副反応は高頻度に認められ、特に局所反応が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、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。

BK-PIFA/002 試験では、用量別の有害事象発現率（5 μ g 群 146/150 例（97.3%）871 件、15 μ g 群 139/150 例（92.7%）915 件）及び副反応発現率（5 μ g 群 142/150 例（94.7%）805 件、15 μ g 群 138/150 例（92.0%）859 件）は、同程度か 5 μ g 群の方がむしろやや高頻度に発現しており、用量依存性は確認できなかった。有害事象の多くを占める局所反応の発現についても、用量依存性は認められなかった。重篤な有害事象（1回目接種20日後に右上腕橈骨神経麻痺（基本語：橈骨神経麻痺））が15 μ g 群に認められたが、本剤との因果関係は否定されている。また、接種時期別の有害事象の発現率を比較すると、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16）。

表 16: 接種時期別有害事象発現頻度（BK-PIFA/002 試験、安全性解析対象集団）

	有害事象		副反応	
	1回目接種時 症例数 (発現率、95%CI)	2回目接種時 症例数 (発現率、95%CI)	1回目接種時 症例数 (発現率、95%CI)	2回目接種時 症例数 (発現率、95%CI)
5 μ g 群	140/150 例 (93.3%、88.1-96.8%)	123/150 例 (82.0%、74.9-87.8%)	136/150 例 (90.7%、84.8-94.8%)	117/150 例 (78.0%、70.5-84.3%)
15 μ g 群	132/150 例 (88.0%、81.7-92.7%)	111/148 例 (75.0%、67.2-81.7%)	129/150 例 (86.0%、79.4-91.1%)	111/148 例 (75.0%、67.2-81.7%)
	有害事象（局所反応）		副反応（局所反応）	
	1回目接種時 症例数 (発現率、95%CI)	2回目接種時 症例数 (発現率、95%CI)	1回目接種時 症例数 (発現率、95%CI)	2回目接種時 症例数 (発現率、95%CI)
5 μ g 群	132/150 例 (88.0%、81.7-92.7%)	112/150 例 (74.7%、66.9-81.4%)	132/150 例 (88.0%、81.7-92.7%)	112/150 例 (74.7%、66.9-81.4%)
15 μ g 群	128/150 例 (85.3%、78.6-90.6%)	108/148 例 (73.0%、65.1-79.9%)	128/150 例 (85.3%、78.6-90.6%)	108/148 例 (73.0%、65.1-79.9%)

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説明した。

有害事象の内容を確認したところ、鼻咽頭炎以外のいずれの副反応も、1回目接種時の発現率は2回目接種時よりも高い値となり、特に、注射部位の反応である注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位熱感は10%以上の差がみられ、本剤による注射部位の炎症反応は1回目接種時の方が強いことが示唆されたが、その理由は明確ではない（表17）。治験の症例数の範囲では明確には確認できないが、接種部位のみならず、全身性の免疫に関連する炎症反応が2回目接種時よりも1回目接種時で強い可能性が考えられるが、重症度については1回目接種時と2回目接種時で大きな差はみられなかった。

表 17:接種回毎の主な有害事象（基本語）の発現率（BK-PIFA/002 試験、安全性解析対象集団）

症状（基本語）	1回目接種時（例数（%））		2回目接種時（例数（%））	
	5 μ g 群 (150 例)	15 μ g 群 (150 例)	5 μ g 群 (150 例)	15 μ g 群 (148 例)
鼻咽頭炎	4 (2.7)	4 (2.7)	8 (5.3)	6 (4.1)
頭痛	11 (7.3)	6 (4.0)	9 (6.0)	5 (3.4)
倦怠感	8 (5.3)	17 (11.3)	10 (6.7)	5 (3.4)
注射部位紅斑	108 (72.0)	114 (76.0)	92 (61.3)	94 (63.5)
注射部位硬結	7 (4.7)	13 (8.7)	3 (2.0)	4 (2.7)
注射部位疼痛	89 (59.3)	95 (63.3)	70 (46.7)	71 (48.0)
注射部位そう痒感	76 (50.7)	90 (60.0)	51 (34.0)	54 (36.5)
注射部位熱感	48 (32.0)	65 (43.3)	30 (20.0)	47 (31.8)
注射部位腫脹	65 (43.3)	68 (45.3)	56 (37.3)	62 (41.9)

表 18:接種回毎の主な副反応（基本語）の発現率（BK-PIFA/002 試験、安全性解析対象集団）

症状（基本語）	1回目接種時（例数（%））		2回目接種時（例数（%））	
	5 μ g 群 (150 例)	15 μ g 群 (150 例)	5 μ g 群 (150 例)	15 μ g 群 (148 例)
鼻咽頭炎	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
頭痛	9 (6.0)	6 (4.0)	4 (2.7)	4 (2.7)
倦怠感	7 (4.7)	17 (11.3)	9 (6.0)	5 (3.4)
注射部位紅斑	108 (72.0)	114 (76.0)	92 (61.3)	94 (63.5)
注射部位硬結	7 (4.7)	13 (8.7)	3 (2.0)	4 (2.7)
注射部位疼痛	89 (59.3)	95 (63.3)	70 (46.7)	71 (48.0)
注射部位そう痒感	76 (50.7)	90 (60.0)	51 (34.0)	54 (36.5)
注射部位熱感	48 (32.0)	65 (43.3)	30 (20.0)	47 (31.8)
注射部位腫脹	65 (43.3)	68 (45.3)	56 (37.3)	62 (41.9)

機構は、重篤な有害事象（1回目接種 20 日後に右上腕橈骨神経麻痺（基本語：橈骨神経麻痺）が 15 μ g 群に認められたが、本剤との因果関係は否定されていることを踏まえ、有害事象は高頻度に認められ、特に局所反応が 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ると、忍容性に関しては特段の問題はないものと判断した。

通年型インフルエンザワクチンの局所反応（11.4%（「ビケン HA」添付文書 2006 年 7 月改訂（第 10 版））と比較すると、本剤の局所反応は概して高頻度に発現（BK-PIFA/002 試験：5 μ g 群 94.0%（141/150 例）、15 μ g 群：91.3%（137/150 例））しており、その理由として、申請者は①全粒子ワクチンであること、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、③副反応の調査方法の違い、④製造したウイルス株によること、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 19；http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2007_06_25/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

り、現在のH5N1株がヒトで流行化した場合には、致死率は現在より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 19:WHO に報告された H5N1 型インフルエンザによる累積症例数 (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 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、以下のとおりである。

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か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、動物モデルにおける免疫/チャレンジ試験の良好なデータ (「3. 非臨床に関する資料 (i) 薬理試験成績の概要」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、国家検定期間を含めて 19.7~22.2 週間、国家検定不要であれば 13.7~16.2 週間と回答した。

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。本剤についても、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を検討する非臨床試験の結果（「3. 非臨床に関する資料、＜機構における審査の概略＞、(i) 薬理試験成績の概要（1）本剤の交叉感染防御効果について」参照）から、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、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、専門協議の議論を踏まえて、最終的に判断したい。

（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、本剤の接種が不適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、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号までに揚げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者)に該当する者を接種不適当者とするのが妥当であると回答した。機構は、「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。」と添付文書に記載することが妥当であると判断した。

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「通常、HA含量(相当値)として15 μ gを2回皮下あるいは筋肉内に接種する。必要に応じて、5~15 μ gを1回又は2回、皮下あるいは筋肉内に接種することもできる。」である。

機構は、臨床試験の結果を踏まえ、「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「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

BK-PIFA/001 試験において、接種経路別の有害事象発現頻度には大きな差異は認めなかった(表20)。

表 20:BF-PIFA/001 試験接種経路別有害事象発現頻度

		1回目接種から2回目接種まで				2回目接種から事後検査まで				全期間			
		対象例数	発現例数	発現件数	発現率(%)	対象例数	発現例数	発現件数	発現率(%)	対象例数	発現例数	発現件数	発現率(%)
皮下接種群	有害事象	60	46	112	76.7	58	35	77	60.3	60	54	189	90.0
	副反応	60	40	85	66.7	60	30	56	50.0	60	51	141	85.0
筋肉内接種群	有害事象	60	41	73	68.3	58	36	75	62.1	60	51	148	85.0
	副反応	60	34	55	56.7	60	24	50	40.0	60	41	105	68.3

また、接種経路別の免疫原性に関しても、皮下接種と筋肉内接種の抗体価については、全体的には筋肉内接種群の方が高い傾向が見られたが、その差異は大きいものではないため、皮下及び筋肉内接種の両接種経路が可能と機構は考える。しかしながら、筋肉内接種の経験は、BK-PIFA/001 試験の限定的な情報としてしか得られていないため、添付文書の使用上の注意において、筋肉内接種の経験は少ない旨の記載を行うことが妥当と機構は判断した。

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15 μ g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、BK-PIFA/002 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なかった(5 μ g群 97.3%、15 μ g群 92.7%)ことから、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15 μ g/回とすることで問題はないものと機構は考える。

ただし、本剤を適正使用する上で、臨床現場に提供すべき用量に関する情報は、1回接種量あたりの抗原含量ではなく、接種すべき液量であることから、用量は1回0.5mL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であると機構は判断した。

3) 用法・用量について

BK-PIFA/001 試験では2回接種の間隔は21 \pm 1日、BK-PIFA/002 試験では21 \pm 7日とされ、実際、接種された間隔は前者で20~22日、後者で14~27日であった。機構は、接種間隔の差異(最大13日)が有効性及び安全性に与える影響について説明するように求めたところ、申請者は、BK-PIFA/002 試験の結果からは、抗体産生及び副反応の発現率に接種間隔による違いは見られないことから、大きな影響はないと回答し、機構はこれを了承した。

「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15 μ gとし、2回接種することが望ましいと考える。

ただし、パンデミック用のワクチンは、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)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が考えられる。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。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。

(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型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21)。

表 21: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 例)	48.7 (19/39 例)	75.8 (50/66 例)	63.0 (34/54 例)	65.9 (27/41 例)	42.9 (6/14 例)	40.0 (6/15 例)	60.2 (154/256 例)

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考ええる。

機構は、本剤の小児における開発予定について尋ねたところ、申請者は、実施計画はない、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、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

BK-PIFA/002 試験において、年齢層別に抗体価を検討した結果、5 μ g 群の2回目接種前を除いて、若年者層(20~39歳)の方が高齢者層(40~65歳)よりも抗体陽転率が高い傾向が認められている。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、本剤については高齢者への接種成績はないものの、40歳以上での抗体陽転率が39歳以下より低かったことより、高齢者において免疫応答の低下の可能性が考えられると回答した。

通年型インフルエンザワクチン接種後の抗体価は、高齢者では上昇しにくい傾向が認められており(Vaccine, 2006; 24: 1159-1169)、本剤についても同様の懸念があると機構は考える。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、十分な情報がない旨を明確に示すことが妥当と機構は判断した。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。

本剤は発育鶏卵で増殖させた新型インフルエンザウイルスを不活化したたん白質製剤であり、生殖発生に影響を与える可能性は低いと考えられる。また、現時点で得られている非臨床試験成績においても、受胎能、妊娠維持への影響、胚致死作用、胎児発育抑制及び催奇形作用は認められていない。しかしながら、本剤を妊婦へ接種した際の安全性についての十分なデータはなく、現時点では現行インフルエンザ HA ワクチンと同様に、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には接種しないことを原則とし、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にのみ接種することが妥当と考える。また、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が得られ次第報告する。

機構は、これらの回答を了承した。

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 回接種後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

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を検討する非臨床試験の結果（「3. 非臨床に関する資料、〈機構における審査の概略〉、(1) 本剤の交叉感染防御効果について」参照）から、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、ヒトにおいても、本剤接種により誘導される抗体と、製造株以外の新型インフルエンザウイルスとの交叉反応性について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。