

審議結果報告書

平成 26 年 3 月 4 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] 乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチンH5N1筋注用「化血研」
[一 般 名] 乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン（H5N1株）
[申 請 者 名] 一般財団法人化学及血清療法研究所
[申請年月日] 平成 25 年 3 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 2 月 28 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当するとされた。

審査報告書

平成 26 年 2 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン H5N1 筋注用「化血研」
[一 般 名]	乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン (H5N1 株)
[申 請 者 名]	一般財団法人化学及血清療法研究所
[申請年月日]	平成 25 年 3 月 28 日
[剤形・含量]	抗原製剤と免疫補助剤を含有する添付の専用混和液を混合するとき、1 回接種量 0.5mL 中にインフルエンザウイルス (H5N1 株) HA 画分を 3.75 μ g (HA 含量) 含有する乳濁性注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品 (平成 24 年 6 月 13 日付薬食審査発 0613 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[審査担当部]	ワクチン等審査部

審査結果

平成 26 年 2 月 17 日

[販 売 名] 乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン H5N1 筋注用「化血研」
[一 般 名] 乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン (H5N1 株)
[申 請 者 名] 一般財団法人化学及血清療法研究所
[申請年月日] 平成 25 年 3 月 28 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の新型インフルエンザ (H5N1) の予防に対する有効性は期待され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、H5N1 亜型によるパンデミック時に本剤が使用される際には、本剤の安全性情報を収集することが必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 新型インフルエンザ (H5N1) の予防
[用法・用量] 抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その 0.5mL を 2 週間以上の間隔をおいて、筋肉内に 2 回注射する。

審査報告 (1)

平成 25 年 11 月 19 日

I. 申請品目

- [販 売 名] 乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン H5N1 筋注用「化血研」
[一 般 名] 乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン (H5N1 株)
[申 請 者 名] 一般財団法人化学及血清療法研究所
[申請年月日] 平成 25 年 3 月 28 日
[剤形・含量] 抗原製剤と免疫補助剤を含有する添付の専用混和液を混合するとき、
1 回接種量 0.5mL 中にインフルエンザウイルス (H5N1 株) HA 画分
を 3.75 μ g (HA 含量) 含有する乳濁性注射剤
[申請時効能・効果] 新型インフルエンザ (H5N1) の予防
[申請時用法・用量] 抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その 0.5mL をおよそ
3 週間の間隔において、筋肉内に 2 回接種する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

インフルエンザは、オルソミクソウイルス科に属するインフルエンザウイルスの感染によって起こる急性呼吸器疾患である。インフルエンザウイルスは、血清型により、A、B 及び C 型に分類される。このうち A 型インフルエンザウイルスは、ウイルス表面に存在する赤血球凝集素 (Hemagglutinin : HA) とノイラミニダーゼ (Neuraminidase : NA) の抗原性の違いにより亜型 (H1 から H16 及び N1 から N9) に分類される。A 型インフルエンザウイルスはヒトの他、鳥類、ブタ、ウマ等、多様な動物を宿主としており、全ての亜型が分離されている鳥類以外は、亜型により宿主となる動物種が異なる。現在、ヒト社会で流行を繰り返している A 型インフルエンザウイルスは、H1N1 型と H3N2 型であるが、同じ亜型の中でも抗原連続変異 (抗原ドリフト) により抗原性が毎年少しずつ変化するために、ヒトが持っているインフルエンザ特異的抗体によって完全に中和できず、流行を繰り返すとされている。また、抗原不連続変異 (抗原シフト) により、抗原性及び種特異性が異なる新たな亜型の A 型ウイルスが出現することがあるが、それがヒトへの感染性を有する場合、現在の人類が獲得している免疫では感染又は発症の防御ができず、ウイルスが次々にヒトに感染して世界的な大流行 (パンデミック) を起こす可能性が懸念されている。

WHO によると、1997 年に香港で初めてヒトでの致死感染が確認された H5N1 型高病原性鳥インフルエンザは、ウイルスの全身感染、出血傾向、多臓器不全、サイトカインストーム等の極めて重篤な病態を示し、致死率は約 60%とされる (2013 年 10 月 8 日時点で感

染 641 例中死亡 380 例、http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/H5N1_cumulative_table_archives/en/)。本邦の感染症法第 6 条 7 項において、新型インフルエンザは、「新たに人から人に伝染する能力を有することとなったウイルスを病原体とするインフルエンザであって、一般に国民が当該感染症に対する免疫を獲得していないことから、当該感染症の全国かつ急速なまん延により国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがあると認められるもの」とされており、特に、H5N1 型高病原性鳥インフルエンザのウイルスが新たにヒトからヒトに感染する能力を獲得し、新型インフルエンザ (H5N1) が発生した場合、その高い致死率のため甚大な健康被害が引き起こされることが懸念されている。現時点における新型インフルエンザ (H5N1) の治療法として、オセルタミビルリン酸塩及びザナミビル水和物をはじめとした抗インフルエンザウイルス薬の投与が考えられる。しかしながら、オセルタミビルリン酸塩使用中の耐性ウイルス出現を示唆する報告もあり (*N Engl J Med*, 353:2667-2672, 2005)、抗インフルエンザウイルス薬の使用にあたっては、ウイルスの耐性化の可能性も考慮する必要がある。

加えて、2004 年 8 月には、厚生科学審議会感染症部会新型インフルエンザ対策に関する検討小委員会により新型インフルエンザ対策報告書が作成され、新型インフルエンザに対するワクチンが新型インフルエンザ対策の大きな柱として掲げられている。2013 年 11 月現在、国内においては、「新型インフルエンザ (H5N1) の予防」を効能・効果とするワクチンとして、鶏卵培養インフルエンザワクチンである 4 製剤 (販売名：沈降インフルエンザワクチン H5N1「ビケン」、同「北里第一三共」、同「化血研」及び同「生研」)、並びに細胞培養インフルエンザワクチンである 2 製剤 (販売名：細胞培養インフルエンザワクチン H5N1「バクスター」及び同「タケダ」5mL) が製造販売承認されている。

乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン H5N1 筋注用「化血研」(以下、本剤)は、培養細胞に感染、増殖させた弱毒株のインフルエンザウイルス (リバーズ・ジェネティクス法により作製)を、 β -プロピオラクトン処理及び紫外線照射処理によって不活化し、界面活性剤処理して得たインフルエンザウイルス (H5N1 株) HA 画分を有効成分とし、GSK Biologicals 社により開発されたアジュバント (免疫補助剤) である専用混和液 (AS03) と使用時に混合して用いるインフルエンザワクチンである。今般、日本人成人を対象とした第Ⅲ相臨床試験成績等に基づき製造販売承認申請された。なお、2014 年 12 月現在、本剤は海外では開発されていない。

また、本剤は、2006 年 3 月 31 日付薬食審査発第 0331007 号課長通知に基づき希少疾病用医薬品の指定申請がされ、2012 年 6 月 13 日付で、「新型インフルエンザ (H5N1) の予防」として希少疾病用医薬品の指定 (指定番号：(24 薬) 第 274 号) を受けている。

2. 品質に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本剤は、シードとなるインフルエンザウイルスをアヒル胚性幹細胞由来株化細胞（EB66細胞）で増殖させ、精製したウイルス粒子をβ-プロピオラクトン（以下、B-PL）及び紫外線照射により不活化し、界面活性剤による分解処理を行ったインフルエンザウイルス HA 画分を有効成分とするワクチンである。また、スクワレン、トコフェロール、ポリソルベート 80 及びリン酸塩緩衝塩化ナトリウム溶液からなる水中油滴乳濁性免疫補助剤である AS03 アジュバント（以下、AS03）を使用している。

（1）原薬

1) ウイルスバンクの調製及び管理

本剤の開発には、アメリカ疾病予防管理センター（CDC）において A/Indonesia/05/2005 (H5N1)株（以下、Indonesia 株）をリバース・ジェネティクス法により弱毒化したリアソータント株である Indo05/PR8-RG2 株が原株として使用された。なお、Indonesia 株以外の H5N1 亜型ウイルス株による新型インフルエンザ（H5N1）発生時に、ワクチン製造用のマスターウイルスシード（以下、MVS）を作製する際には、「新型インフルエンザ等対策ガイドライン」（http://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/keikaku/pdf/gl_guideline.pdf）に基づき、厚生労働省が定めた原株を用いる予定である。

入手した原株を EB66 細胞で継代し MVS が調製され、MVS から EB66 細胞で継代してワーキングウイルスシード（以下、WVS）が調製される。なお、ワクチン製造原株から MVS の調製時に、継代で適合基準を満たす感染価が得られない場合及び原薬の製造に十分な産生量が得られない場合には、継代まで継代数を増やす場合がある。また、ワクチン製造用には通常 WVS が用いられるが、パンデミック発生時等のワクチン製造開始の緊急性が高い場合には、MVS が用いられることもある。MVS 及び WVS の管理試験を表 1-1 に示す。なお、外来性ウイルス否定試験は審査の過程で設定されたものである。

表 1-1 ウイルスバンクの管理試験

試験項目	MVS	WVS
HA 試験	■	■
感染価測定（CCID ₅₀ /mL）	■	■
無菌試験	■	■
マイコプラズマ否定試験（培養法）	■	■
外来性ウイルス否定試験（PCR 法による、RSV-A、RSV-B、HPIV-1、HPIV-2、HPIV-3、HMPV、HAdV、HRV の検出）	■	■
抗原性確認試験	■	■
HA 遺伝子塩基配列確認試験	■	■
弱毒性確認試験 ^a （発育鶏卵を用いた試験及び培養細胞を用いたトリブシン依存性試験）	■	■

a：HA 遺伝子塩基配列確認試験に適合しない場合に実施する。

両ウイルスバンクについては適切な保存条件が定められている。Indo05/PR8-RG2 株での原薬製造時の継代数を超えて継代されたウイルス（以下、過継代ウイルス）を用いた抗原性確認試験において、過継代ウイルスは、抗原性に変化はなく、HA 遺伝子塩基配列解析によりアミノ酸配列に変異を認めず、弱毒性を示す塩基配列を維持していることが確認されている。Indo05/PR8-RG2 株の MVS 及び WVS について、感染価測定 (CCID₅₀ 測定) により、現在までに MVS は少なくとも 10 年間、WVS は少なくとも 10 年間安定であることが確認されており、今後、両ウイルスシード共に、10 年が経過するまで 10 年毎に安定性を確認する計画とされている。また、長期保存後にウイルスシードを使用する際には、感染価測定を行い、基準に適合していることを確認して使用される。現時点で MVS の更新予定はないが、WVS は必要に応じて MVS から更新され、表 1-1 の試験への適合性が確認される。

2) セルバンクの調製及び管理

Vivalis 社により確立された Pekin ducklings GL30 (*Anas platyrhynchos*) の発育鶏卵から樹立されたアヒル胚性幹細胞由来株化細胞である EB66 細胞のプレマスターセルバンク (継代数 [REDACTED]、製造番号 [REDACTED]) を継代培養し、継代数 [REDACTED] のマスターセルバンク (以下、MCB)、継代数 [REDACTED] のワーキングセルバンク (以下、WCB) が作製される。MCB、WCB 及び通常の製造条件を超えて培養された細胞 (CAL: 継代数 [REDACTED]) について表 1-2 の管理試験に適合することが確認されている。

表 1-2 セルバンクの管理試験

試 験 項 目		試験対象セルバンク			
		現行 MCB	現行 WCB	WCB 更新時	CAL
特性 解析 試験	形態観察	■	■	■	■
	テロメラーゼ活性測定	■	■	■	■
	アイソザイム分析	■	■	■	■
	透過型電子顕微鏡観察	■	■	■	■
	DNA フィンガープリント分析	■	■	■	■
	核型分析	■	■	■	■
	腫瘍原性試験	■	■	■	■
	がん原性試験	■	■	■	■
純度 試験	無菌試験	■	■	■	■
	結核菌否定試験	■	■	■	■
	マイコプラズマ否定試験	■	■	■	■
	クラミジア否定試験	■	■	■	■
	<i>In vitro</i> ウイルス否定試験 ^a	■	■	■	■
	<i>In vivo</i> ウイルス否定試験 ^b	■	■	■	■
	PCR 法による外来 性ウイルス否定試 験	アヒル由来ウイルス ^c 、鶏貧血ウイルス、 鶏白血病ウイルス及び細網内皮症ウイルス			
		マウス微小ウイルス			
		ベシウイルス及びマウス白血病ウイルス			
	逆転写酵素活性否定試験	■	■	■	■
	透過性電子顕微鏡試験	■	■	■	■
	感染性レトロウイルス否定試験	■	■	■	■
	マウス抗体産生試験 ^d	■	■	■	■
	ウシ由来ウイルス否定試験	■	■	■	■
	ブタ由来ウイルス否定試験	■	■	■	■
	マウス異種指向性レトロウイルス否定試験	■	■	■	■
	レトロウイルス誘導試験	■	■	■	■
	潜在性 DNA ウイルス否定試験 ^e	■	■	■	■
	マウス由来 DNA 否定試験	■	■	■	■

a : MRC-5、Vero 及び DEF 細胞を用いた細胞変性、血球吸着反応及び血球凝集反応の確認

b : 動物接種試験（乳のみマウス、成熟マウス、モルモット及びヒナ鳥）及び発育鶏卵接種試験

c : 11 種のウイルス

d : 細胞融解液をマウスに接種し、16 種のマウス由来ウイルスについて血清分析を実施

e : 化学物質で細胞を刺激後、電子顕微鏡観察及び 12 種のウイルスを PCR で検出

f : EB66 細胞と共培養する試験も実施した。

g : ヒナ鳥を用いた試験は実施しなかった。

MCB 及び WCB については適切な保存条件が定められている。MCB は保存開始から 1 年間、WCB は保存開始から 1 年間、細胞の生存率に変化がないことが確認されている。MCB は WCB 調製のための解凍時点で、WCB はワクチン製造に使用する際の解凍時点又は 1 年に 1 度の頻度で、細胞の生存率が確認される。MCB は現時点で更新の予定はないが、WCB は在庫が一定数まで減少した時点で MCB からの更新がされ、表 1-2 の試験への適合性が確認される。

3) 製造方法

原薬の製造工程は表 1-3 のとおりである。

表 1-3 原薬の製造工程の概略

製造工程・重要工程		中間体・重要中間体	工程内管理試験
種培養	種培養 1: mL °C、日間)		
	種培養 2: mL °C、日間)		
	種培養 3: L °C、日間)		
	前々培養: L °C、日間) → L °C、日間)		
	前培養: L °C、日間) → 培地添加、L °C、日間)		
本培養	攪拌培養: L °C、日間)	本培養液	培養細胞の試験
↓			
ウイルス培養	WVS ^a 接種 (m.o.i=10 ^a ~10 ^b)		
	培養 ±°C ^b 、~日間 ^b)	ウイルス培養液	無菌試験、マイコプラズマ否定試験
精製	細胞分離 (遠心分離、Q/Σ=)		
	清澄ろ過 μm)	MF 回収液	
	バッファー交換 (限外ろ過、分画分子量)	UF1 回収液	
	しょ糖密度勾配遠心 ~×g)	SDG pool	タンパク質含量試験
↓			
不活化 1	B-PL 処理 %, ±°C、~時間)	B-PL 処理液	
不活化 2	紫外線照射 nm、J/m ²)	UV 不活化液	
	バッファー交換 (限外ろ過、分画分子量)	UF2 回収液	タンパク質含量試験
↓			
界面活性剤処理	TritonX-100 処理 (w/v%, ±°C、~時間) 超遠心 ~×g、時間)	TritonX-100 処理液 超遠心上清	
クロマト 1	膜クロマト (膜)	液	
クロマト 2	クロマト カラム、cm/時以下)	2 回収液	
	バッファー交換 (限外ろ過、分画分子量)	UF3 回収液	
原薬調製	希釈 (HA 終濃度 μg/mL)		
	ポリソルベート 80 (終濃度 μg/mL)、コハク酸		
	d-α-トコフェロール (終濃度 μg/mL)、TritonX-100		
	(終濃度 μg/mL) 添加 ろ過滅菌 μm)	原薬	フィルター完全性試験

a: MVS が用いられる場合がある。

b: ウイルス株固有の値が設定される。

原薬の製造工程について、プロセスバリデーションが実施され、各工程が適切に管理されていることが示されている。

4) 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程において、宿主細胞である EB66 細胞以外の生物由来原料は使用されていない。

不活化工程におけるウイルスクリアランス能を評価した結果は表 1-4 のとおりであった。

表 1-4 ウイルス不活化工程のウイルスクリアランス試験結果* (LRV)

ウイルス	豚パルボウイルス	A 型肝炎ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	マウス白血病ウイルス
B-PL 処理 (■%、■℃、■時間)	4.72、≥5.76	≥3.70、≥3.53	≥5.23、≥4.97	4.69、4.60
紫外線照射 (■J/m ²)	6.22、6.09	≥4.36、≥4.01	5.19、4.01	2.36、2.45
TritonX-100 処理 (■%、■℃、■時間)	実施せず	実施せず	≥4.45、≥4.45	4.98、4.40

*各工程におけるクリアランス試験は 2 回実施されており、それぞれの試験結果を示す。

5) 製造工程の開発の経緯

Indo05/PR8-RG2 株を用いた原薬の製造工程の開発における主な変更点は表 1-5 のとおりである。変更前後の工程分析及び原薬の品質評価の結果、いずれの変更も原薬の品質に影響を及ぼさないと判断された。

表 1-5 原薬の製造方法における変更点

	製造方法 A	製造方法 B	製造方法 C
用途	■試験 ■試験	■試験 ■試験 ■試験	市販製剤
種培養に用いるセルバンク	MCB	WCB	
細胞培養スケール	■L	■L	■L
ウイルス培養に用いるウイルスシード	MVS	WVS	
ウイルス培養スケール	■L	■L	■L
ウイルス培養期間	■日間	■日間	
ウイルス不活化に係る行程	清澄ろ過→不活化 1→バッファ交換→不活化 2→しょ糖密度勾配遠心	清澄ろ過→バッファ交換→しょ糖密度勾配遠心→不活化 1→不活化 2	
紫外線照射強度 (不活化 2 工程)	■J/m ²	■J/m ²	

6) 特性解析

①構造及び特性

インフルエンザウイルスの主要なウイルス構造タンパク質はヘムアグルチニン (HA)、ノイラミニダーゼ (NA)、核タンパク質 (NP) 及びマトリックスタンパク質 (M1) である。Indo05/PR8-RG2 株を用いて製造された原薬について、SDS-PAGE 分析、一元放射免疫拡散分析、赤血球凝集活性測定及び免疫原性評価が実施された。SDS-PAGE 分析では、還元条件において HA1 の分子量に相当する約 ■kDa 及び HA2 の分子量に相当する約 ■kDa のバンドが検出され、非還元条件においては単量体 HA の分子量に相当する約 ■kDa のバンドに加え、多量体の分子量に相当すると考えられる約 ■kDa 及び ■kDa 以上のバンドが確認された。また、還元条件及び非還元条件下で NP の分子量に相当する約 ■kDa 及び約 ■kDa のバンドが確認された。入手可能であった HA、NP 及び M1 に対する抗体又は抗血清を用いたウェスタンブロット分析により、HA 及び NP に相当する分子量のバンドが染色されたが、超遠心の工程でその大部分が除去されることが確認されている M1 のバンドは検

出されなかった。一元放射免疫拡散分析では、原薬は抗原抗体複合体による明瞭な沈降輪が認められ、沈降輪のサイズはタンパク質濃度依存的に直線性を示した。

②不純物

製造工程由来不純物であるインスリン、IGF-1、[]、EB66 細胞由来タンパク質、EB66 細胞由来 DNA、B-PL 及びしょ糖について、製造工程における除去効果が [] L スケールで製造された原薬 [] ロットにおいて評価された。その結果、インスリン、IGF-1 及び [] の含量はそれぞれの測定法における定量限界（[] ng/mL、[] ng/mL 及び [] /mL¹）以下であり、それぞれ [] %、[] % 及び [] % 以上除去されることが示された。EB66 細胞由来タンパク質濃度は [] µg/mL 以下であり、EB66 細胞由来 DNA 含量は HA 含量 3.75µg あたり [] pg 未満（[] 法）及び [] pg 未満（定量 PCR 法）で定量限界未満の値を示した。また、B-PL 含量は [] ppm（定量限界）未満、しょ糖含量は [] µg/mL（定量限界）未満に、それぞれ減少することが示され、製造工程由来不純物が十分に低濃度に除去されることが確認された。

なお、原株として鶏卵による培養が行われたインフルエンザウイルス株を用いる場合には、鶏卵由来タンパク質が含まれるが、原薬製造までの間に $\times 10^4$ 倍以上（原株に含まれるタンパク質を全て鶏卵由来タンパク質としたワーストケースにおいて [] ～ [] ng/mL）に希釈され、十分に低濃度となる。

7) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、不活化試験、無菌試験、宿主細胞由来 DNA 含量試験、力価試験、pH 試験、エンドトキシン試験、分画試験、タンパク質含量試験及び宿主細胞由来タンパク質含量試験が設定されている。力価試験は、一元放射免疫拡散試験（以下、SRD 試験）により実施するとされている。しかし、SRD 試験の標準抗原又は参照抗インフルエンザ HA 抗血清が利用できない場合には、SDS-PAGE/デンストメトリー法による HA 含量試験が SRD 試験の代わりに実施される。なお、タンパク質含量試験及び宿主細胞由来タンパク質含量試験は審査の過程で設定されたものである。

8) 標準品又は標準物質

原薬の規格試験において使用する標準品は力価試験（SRD 試験）に用いる標準抗原であり、WHO より指定された Essential Regulatory Laboratories から入手され、-40～-20℃で保存される。

¹ 「[]」の定義：[] ～ [] °C かつ pH [] の条件下で、1 分間に 1nmol の [] を [] から遊離させる酵素活性量を 1 [] とする。

9) 安定性

Indo05/PR8-RG2 株を用い、パイロットスケールで製造された原薬の安定性試験は表 1-6 のとおりである。

表 1-6 原薬の安定性試験

試験名	ロット数	保管条件	保存容器	試験期間
長期保存試験	3	±℃、遮光	ポリエチレン製 シングルユースバッグ (mL)	か月 ^a
加速試験	3	±℃、遮光、±%RH		か月
苛酷試験（温度）	1	±℃、遮光		日
苛酷試験（振とう）	1	±℃、遮光、振とう（rpm）		時間

a：試験継続中 か月まで継続予定）

長期保存試験の結果は、申請時には か月まで、審査中に か月までの成績が提出され、全ての試験項目において保存に伴う明確な変化は認められなかった。加速試験では保存 か月時点で力価の低下及び（以下、）含量の減少が認められ、苛酷試験（温度）では力価の経時的な低下、SDS-PAGE 及び HA-Western Blot のバンドパターンの変化、並びにゲルろ過 HPLC のピーク比の変化が認められた。苛酷試験（振とう）では、実保存条件下において振とう 時間まで力価は安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、ポリエチレン製のシングルユースバッグに遮光して ～℃ に保存するとき、製造から か月と設定された。

(2) 製剤

製剤は、抗原を含む製剤（以下、抗原製剤）と、免疫補助剤（アジュバント）である AS03 を含む専用混和液からなり、使用時に等量混合して用いる注射剤である。抗原製剤と専用混和液はそれぞれ 10 回接種分（1 回接種分はそれぞれ 0.25mL）がバイアルに充てんされており、使用時に専用混和液全量を抗原製剤バイアル中に添加し混合して、10 回接種分の製剤を用時調製する。2 次包装は紙箱である。

1) 抗原製剤（小分製品）

抗原製剤は、1 回接種量 0.25mL 中に有効成分であるインフルエンザウイルス HA 画分を HA 含量として 3.75μg 含有し、ガラスバイアルに 10 回接種分が充てんされている。抗原製剤には、塩化ナトリウム、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素カリウム、コハク酸トコフェロール、ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル（以下、TritonX-100）、ポリソルベート 80 及びチメロサルが添加剤として含まれる。

①製造方法

抗原製剤の製造工程は、バルク調製工程及び充てん工程からなる。注射用水に濃リン酸塩緩衝塩化ナトリウム溶液、ポリソルベート 80、コハク酸トコフェロール、TritonX-100 及

びチメロサルを添加した後、HA の濃度が $\blacksquare \mu\text{g/mL}$ となるよう原薬を添加、無菌ろ過し、最終バルクとする。最終バルクをガラスバイアルに充てん、ゴム栓及びキャップで密栓し、小分製品とする。バルク調製工程及び充てん工程が重要工程とされ、バルク調製工程の工程内管理試験としてフィルター完全性試験が、充てん工程の工程内管理試験として密封性の確認が設定されている。

また、製造工程についてプロセスバリデーションが実施され、各工程は適切に管理されていることが示されている。

②製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、製造方法の変更（ $\blacksquare$ の削除、充てん量の変更）が行われた。品質に係る試験の結果より、製造方法の変更は抗原製剤の品質に影響を及ぼさないと判断された。

③抗原製剤の管理

抗原製剤の規格及び試験方法として、性状、無菌試験、異常毒性否定試験、力価試験、タンパク質含量試験、pH 試験、不溶性微粒子試験、チメロサル含量試験、エンドトキシン試験、不溶性異物検査及び採取容量試験が設定されている。力価試験は SRD 試験により実施するとされているが、SRD 試験用の標準抗原又は参照抗インフルエンザ HA 抗血清が利用できない場合には、SRD 試験の代わりに SDS-PAGE/デンストメトリー法による HA 含量試験が実施される。なお、エンドトキシン試験の規格設定、及び異常毒性否定試験では抗原製剤（小分製品）と専用混和液を等量混合した試料を試験に用いて実施することについては、審査の過程で設定されたものである。

④標準品及び標準物質

抗原製剤の規格試験に用いる標準品は、原薬の規格試験で使用される標準品と同一である。

⑤安定性

パイロットスケールで製造された抗原製剤の安定性試験は表 1-7 のとおりである。

表 1-7 抗原製剤の安定性試験

試験名	原薬の製造方法	ロット数	保管条件	保存容器	試験期間
長期保存試験	製造方法 $\blacksquare$	3 ^a	5±3℃、遮光、正立又は倒立	ガラスバイアル (5mL)	12 か月 ^b
加速試験		3 ^a	$\blacksquare \pm \blacksquare ^\circ\text{C}$ 、遮光、 $\blacksquare \pm \blacksquare \% \text{RH}$ 、正立又は倒立		$\blacksquare$ か月
苛酷試験（温度）		1	$\blacksquare \pm \blacksquare ^\circ\text{C}$ 、遮光		$\blacksquare$ 日
苛酷試験（光照射）		1	$\blacksquare \pm \blacksquare ^\circ\text{C}$ 、総照度 $\blacksquare \blacksquare \text{ lux}\cdot\text{h}$ 以上、総近紫外放射エネルギー $\blacksquare \blacksquare \text{ W}\cdot\text{h/m}^2$		

a: 倒立条件は 1 ロット

b: 試験継続中（ $\blacksquare$ か月まで継続予定）

長期保存試験の結果は、申請時■か月時点まで、審査中に12か月時点の成績が提出され、正立条件で実施された試験項目において経時的な変化は認められなかった。正立条件の加速試験において、平均粒子径、ポリソルベート80含量、コハク酸トコフェロール含量、不溶性微粒子、チメロサル含量及び力価に経時的な変化が認められた。苛酷試験（温度）において、力価の低下及び不溶性微粒子の増加傾向が認められた。苛酷試験（光）の結果、抗原製剤は光に不安定であった。また、倒立条件における長期保存試験では、安定化剤として添加している■及び■の含量がそれぞれ■%及び■%程度減少したものの、力価に変化は認められなかった。倒立条件における加速試験では、同条件の長期保存試験で認められた■及び■の含量の減少がより顕著であり、正立条件の加速試験で認められた力価の低下及びチメロサル含量の減少がより顕著であった。

以上より、抗原製剤の有効期間は、ガラスバイアルに充てんし、遮光して2～8℃に保存するとき、製造から12か月と設定された。

2) 専用混和液（小分製品）

専用混和液は、1回接種量0.25mL中にスクワレン10.69mg、トコフェロール11.86mg、ポリソルベート80 4.86mgを含有する水中油滴乳濁型アジュバントAS03であり、ガラスバイアルに10回接種分が充てんされている。専用混和液には、塩化ナトリウム及び塩化カリウムが等張化剤として、無水リン酸一水素ナトリウム及びリン酸二水素カリウムが緩衝剤として含まれる。

①製造方法

ポリソルベート80を含む緩衝液からなる水相と、スクワレン及びトコフェロールを■：■の容量比で混合した油相を■：■の容量比で混合し、乳化させ、無菌ろ過を行い乳剤バルクとする。乳剤バルクをプールし無菌ろ過を行った最終乳剤バルクが2mLガラスバイアルに充てんされ、ゴム栓で密栓及びキャップで巻き締めされる。乳剤バルクの工程内管理試験として、性状、pH試験、トコフェロール確認試験、スクワレン確認試験、ポリソルベート80確認試験、エンドトキシン試験、無菌試験、粒子径試験、トコフェロール含量試験、スクワレン含量試験及びポリソルベート80含量試験が設定されている。また、無菌ろ過が行われる最終乳剤バルク調製工程の工程内管理試験としてフィルター完全性試験が、充てん工程の工程内管理試験として密封性の確認が設定されている。

②製造工程の開発の経緯

臨床試験に用いた専用混和液、品質評価に用いた専用混和液、及び市販用の専用混和液の製造方法及び処方は同一であり、製造所が変更されている。また、臨床試験では針付プレフィルシリンジに充てんされた専用混和液が用いられたが、市販用の専用混和液はガラ

スパイアルに充てんされる。臨床試験に用いた専用混和液 2 ロット、品質評価に用いた専用混和液 3 ロットを用いたロット分析の結果、臨床試験及び品質評価に用いた専用混和液の品質に差異が認められないことが確認されている。なお、市販用の専用混和液のロット分析結果については、提出を申請者に要求している。

③専用混和液の管理

専用混和液の規格及び試験方法として、性状、pH 試験、トコフェロール確認試験、スクワレン確認試験、ポリソルベート 80 確認試験、エンドトキシン試験、採取容量試験、無菌試験、粒子径試験、トコフェロール含量試験、スクワレン含量試験及びポリソルベート 80 含量試験が設定されている。

④不純物

専用混和液に含まれる可能性のある不純物は、トコフェロールの酸化生成物であるトコフェリルキノンである。品質試験及び安定性試験（ $\blacksquare$ か月）の結果、専用混和液中のトコフェリルキノンは $\blacksquare$ %未満であることが確認されている。

⑤安定性

専用混和液の安定性試験は表 1-8 のとおりである。

表 1-8 専用混和液の安定性試験

試験名	ロット数	充てん時 窒素置換	保存容器、栓	保管条件	試験期間
長期保存試験	3	なし	ガラスバイアル ^a (3mL)、ゴム栓 ^a	$\pm$ ℃、暗所、倒立	$\blacksquare$ か月
	3	あり／なし	ガラスバイアル ^a (3mL)、ゴム栓 ^a	$\pm$ ℃、暗所、倒立	$\blacksquare$ か月 ^c
	3	あり	ガラスバイアル ^b (3mL)、ゴム栓 ^a	$\pm$ ℃、暗所、倒立	$\blacksquare$ か月 ^c
加速試験	3	なし	ガラスバイアル ^a (3mL)、ゴム栓 ^a	℃、暗所、倒立	日間
	3	あり	ガラスバイアル ^b (3mL)、ゴム栓 ^a	℃、暗所、倒立	日間

a：シリコーン処理あり、b：シリコーン処理なし、c：試験継続中（ $\blacksquare$ か月まで継続予定）

長期保存試験及び加速試験の結果、実施された試験項目において経時的変化は認められなかった。

市販予定の専用混和液は、窒素下でシリコーン処理が施されていないガラスバイアル(2mL)に充てんされ、シリコーン処理が施されていないゴム栓が使用される。市販予定の製剤とは異なり、非窒素下でシリコーン処理ガラスバイアル (3mL) に充てんされたロットを用いた安定性試験成績が $\blacksquare$ か月まで得られている。窒素置換の有無が専用混和液の安定性に影響を及ぼさないことについては、シリコーン処理ガラスバイアル (3mL) に充てんされたロットを用いた $\blacksquare$ か月までの試験成績から確認されている。また、ガラスバイアルのシリコーン処理の有無が専用混和液の安定性に影響を及ぼさないことについては、窒素下でシリ

コーン処理なしガラスバイアル（3mL）に充てんされたロットを用いた試験成績から確認されている。

申請者は、バイアルと上部間隙の体積の関係から、ガラスバイアル（3mL）の安定性試験結果を市販予定の専用混和液に使用されるガラスバイアル（2mL）に外挿できると考える。また、ゴム栓のシリコーン処理は打栓時の滑りを良くするための処理に過ぎず、ガラスバイアルのシリコーン処理の有無が専用混和液の安定性に影響していないことを考慮すると、シリコーン処理なしのゴム栓を市販予定の専用混和液に使用することによる品質及び安定性への影響はないと考える旨を説明している。

以上より、専用混和液の有効期間は、2～8℃に保管するとき、■ か月と設定された。

3) 製剤

抗原製剤と専用混和液を等量混合した製剤について、混合直後及び室温（■～■℃）・室内灯（■lux）下で■時間保存後に、性状、力価、平均粒子径及び多分散指数が評価された。その結果、経時変化は認められず、混合後の製剤の力価は少なくとも24時間は安定であるとされた。

<審査の概略>

機構は、現時点までに提出された資料及び以下の検討から、非臨床試験・臨床試験成績の評価に影響を及ぼすような重大な品質上の問題はないと考える。申請者にデータの提出並びに本剤の製造方法及び管理方法等の詳細についての説明を求めている点については、申請者の回答内容を踏まえた審査結果を審査報告（2）に記載する。

(1) 発熱試験について

全粒子インフルエンザワクチンには、非エンドトキシン性のウイルス構成成分に由来する発熱性物質が報告されていること（*J Immunol*, 96: 596-605, 1966、*Jpn J Med Sci Biol*, 28: 37-52, 1975）から、機構は、残存する可能性のある全粒子ウイルスに由来する発熱活性の検出を目的として、原薬の規格試験に発熱試験を設定する必要性について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

本剤は全粒子ウイルスを不活化後、界面活性剤による分解処理を行った HA ワクチンであり、本剤にはウイルス構成成分による発熱の懸念はないと考える。また、原薬製造工程の発熱性物質が管理されていることを確認するため、臨床試験及び安定性試験に用いた原薬6ロットについて、生物学的製剤基準一般試験法の発熱試験を実施した結果、いずれも発熱試験に適合することが確認された。安定性試験に用いた3ロットにおいても、■ か月まで発熱試験に適合することが確認されている（試験は■ か月まで継続予定）。

以上より、設定された原薬の製造工程は適切に管理され、恒常的な製造が可能であると考えることから、発熱試験を原薬の規格試験に設定する必要はないと考える。

機構は、提示された発熱試験の結果、及び適切に製造工程の管理が行われていることを踏まえ、本剤の原薬での発熱性について、当該試験による規格設定の必要はないと判断し、申請者の回答を了承した。

(2) 抗原製剤の安定性について

抗原製剤の長期保存試験において、正立及び倒立のいずれの保存条件においても力価の変化は認められていないが、倒立保存条件下では、正立条件下では認められていない[]及び[]の含量の経時的な減少が認められていることから、これらの含量が減少した原因等の考察を申請者に求めている。

(3) 専用混和液の有効期間について

機構は、提出された安定性試験結果から、窒素置換の有無、及びガラスバイアルのシリコーン処理の有無は、いずれも安定性に影響を及ぼさないと判断することは可能と判断した。また、バイアルと上部間隙の体積の関係から、3mL ガラスバイアルの安定性試験結果を市販予定の専用混和液に使用されるガラスバイアル（2mL）に外挿できるとする申請者の考えは受入れ可能と判断した。

一方、シリコーン処理なしのゴム栓を使用した場合の専用混和液の安定性について、シリコーン処理ありのゴム栓における結果を、ガラスバイアルのシリコーン処理の有無の影響を検討した結果から説明することは適切ではないと考えることから、市販予定の専用混和液に用いられるゴム栓に係る対応について、申請者に検討するよう要求している。

(4) 新添加物について

製剤には、筋肉内注射において使用前例のない新添加物であるコハク酸 d- α -トコフェロール、スクワレン及びトコフェロールが使用されている。コハク酸 d- α -トコフェロールは日本薬局方外医薬品規格に、トコフェロールは日局に、それぞれ適合しており、品質上の問題はないと判断した。また、スクワレンについては、提出された資料より、新添加物としての品質上の問題はないと判断した。いずれの新添加物についても、今回の投与経路及び使用量においては、安全性上の問題が生じる可能性は極めて低いものと機構は判断した。

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>

効力を裏付ける試験として、マウス又はフェレットを用いて、本剤（抗原製剤に AS03 アジュバント（以下、AS03）を添加した製剤）の免疫原性、発症予防能及び交叉免疫原性が検討された（4.2.1.1-1～6）。免疫原性の指標として用いた血清中の HI 抗体価の測定にはウ

マ赤血球が用いられた。また、安全性薬理試験として、イヌを用いて、本剤及び AS03 の心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響が検討された（4.2.1.3-1 及び 2）。

（1）効力を裏付ける試験

1) マウス免疫原性試験（4.2.1.1-1：1 4 試験、4.2.1.1-2：60 試験）

マウス（雌 10 匹/群）に、異なる 4 用量（1.5、0.38、0.09 又は 0.02 μ g HA）の本剤、異なる 4 用量（6.0、1.5、0.38 又は 0.09 μ g HA）の抗原製剤、異なる 4 用量（1.5、0.38、0.09 又は 0.02 μ g HA）の国内既承認鶏卵由来ワクチン（アルミニウムアジュバント含有）（以下、既承認ワクチン）又はアジュバントの有無が異なる 3 種（アルミニウムアジュバント添加、AS03 添加又はアジュバント非添加）のリン酸緩衝液（以下、PBS）50 μ L が、3 週間間隔で 2 回筋肉内投与された（計 15 群、150 匹）。1 回目投与 20 日後（2 回目投与前日）及び 2 回目投与 14 日後に、血清中の HI 抗体価及び中和抗体価が測定された。

2 回目投与 14 日後の抗体価について、本剤投与群及び既承認ワクチン投与群ではいずれも用量依存的に HI 抗体及び中和抗体が誘導された。HI 抗体及び中和抗体の幾何平均抗体価は、本剤 0.38 μ g HA 投与群と既承認ワクチン 1.5 μ g HA 投与群で同程度であった。一方、抗原製剤投与群及び抗原を含まない PBS 投与群では、HI 抗体価及び中和抗体価の上昇はいずれも認められなかった。

以上から、本剤 0.38 μ g HA の 2 回接種により、既承認ワクチン 1.5 μ g HA の 2 回接種時と同程度の HI 抗体及び中和抗体の誘導ができることが示された。

2) フェレット発症予防能試験（4.2.1.1-3：n 試験）

フェレット（雌 6 匹/群）に、異なる 2 用量の本剤若しくは GSK Biologicals（以下、GSK）社製鶏卵由来 HA ワクチン（H5N1 株）（以下、GSK 社製剤）（3.8 μ g HA に 0.25mL の AS03 を添加又は 1.9 μ g HA に 0.125mL の AS03 を添加）、抗原製剤（15.0 μ g HA）又は生理食塩液 0.5mL が、3 週間間隔で 2 回筋肉内投与された（計 6 群、36 匹）。投与開始前、初回投与 21 日後、2 回目投与 21 日後及び 2 回目投与 27 日後に、血清中の HI 抗体価及び中和抗体価が測定された。また、2 回目投与 28 日後に致死量の野生株である A/Indonesia/05/2005(H5N1) 株（以下、Indonesia 株）が気管内投与され、ウイルス攻撃後 5 日間の体重変化及び生死の経過観察、並びに攻撃 5 日後又は死亡時の肺中ウイルス感染価が測定された。

初回投与 21 日後、2 回目投与 21 日後及び 2 回目投与 27 日後において、本剤投与群と GSK 社製剤投与群の HI 抗体価及び中和抗体価は、いずれの用量でも同程度に上昇したが、抗原製剤投与群では HI 抗体価及び中和抗体価のいずれも上昇が認められなかった。本剤 3.8 及び 1.9 μ g HA 投与群、並びに GSK 社製剤 3.8 μ g HA 投与群では生存率は 100%（6/6 匹）、GSK 社製剤 1.9 μ g HA 投与群では生存率は 80%（4/5 匹）であり、各群の平均体重減少率は 3.0～6.4%であった。一方、抗原製剤投与群では生存率は 50%（3/6 匹）、生理食塩液投与群では生存率は 0%（0/6 匹）であり、各群の平均体重減少率は 11.1%、14.6%であった。

攻撃 5 日後又は死亡時の肺中ウイルス感染価は、本剤投与群及び GSK 社製剤投与群ではいずれも定量限界未満であったのに対し、抗原製剤投与群及び生理食塩液投与群では高いウイルス感染価が認められた。

以上から、本剤の 2 回接種により、フェレットが本剤製造株（Indonesia 株）と同種の野生株の致死感染から防御されることが示された。

3) マウス及びフェレット血清による交叉反応性試験（4.2.1.1-4 : 89 試験、4.2.1.1-5 : L 試験）

89 試験では、「1) マウス免疫原性試験」において被験物質を 2 回投与して得られたマウス血清について、本剤製造株（Indonesia 株（clade 2.1））と異なる H5N1 株（A/Vietnam/1194/2004(H5N1)株（以下、Vietnam 株）（clade 1）、A/Anhui/1/2005(H5N1)株（clade 2.3）及び A/bar-headed goose/Qinghai/1A/2005(H5N1)株（clade 2.2））に対する HI 抗体価が測定された。その結果、既承認ワクチンと同様に、本剤製造株である Indonesia 株に対する HI 抗体価に比べて低いものの、3 つの本剤製造株とは異なる H5N1 株に対していずれも交叉反応性が認められた。

また、L 試験では、「2) フェレット発症予防能試験」において被験物質を 2 回投与して得られた血清について、本剤製造株（Indonesia 株（clade 2.1））と異なる H5N1 株（Vietnam 株（clade 1）及び A/turkey/Turkey/1/2005(H5N1)株（clade 2.2））に対する HI 抗体価及び中和抗体価が測定され、2 つの株に対していずれも交叉反応性が認められた。

以上から、本剤はその製造株と異なる clade の H5N1 株に対しても交叉反応性を示すと考えられた。

4) AS03 の作用機序（4.2.1.1-6 及び 4.2.2.7-1）

HA 抗原と組み合わせた AS03 が液性免疫応答及び細胞性免疫応答を誘導する機序が検討された。マウスに AS03 と H3N2 亜型又は H5N1 亜型の HA 抗原を筋肉内投与したところ、同一部位に投与した場合のみ免疫原性の増強が認められ、AS03 投与後に 1 時間の間隔において抗原を投与した場合にも免疫原性は増強された。AS03 投与による免疫増強（NF- κ B の誘導）は投与部位と所属リンパ節に局限していた。また、AS03 投与により、投与部位におけるサイトカイン及びケモカインの産生増加、抗原提示細胞である単球及び樹状細胞の動員、並びに抗原提示細胞上で T 細胞及び B 細胞の増殖や分化を促進する共刺激因子である CD80、CD86 及び CD40 の発現誘導が、それぞれ認められた。

AS03 の生体内分布について、標識卵白アルブミン抗原及び標識 AS03 の混合物をマウスの筋肉内に投与することにより検討された。その結果、筋組織及び流入リンパ節のいずれにおいても、抗原と AS03 の共局在はほとんど観察されなかった。したがって、AS03 の作用は、抗原との直接的な結合を介するものではないことが示唆された。

以上から、AS03 は、抗原の局在制御ではなく、サイトカイン誘導を介した免疫賦活作用によって獲得免疫の誘導に寄与することが示唆された。

(2) 安全性薬理試験

1) 本剤及び AS03 のイヌテレメトリー試験 (4.2.1.3-1 : ■■■■ 63 試験、4.2.1.3-2 : ■■■■ 20 試験)

■■■■ 63 試験においては、ビーグル犬 (雄 4 匹) に、生理食塩液 0.5mL が単回筋肉内投与され、その 7 日後に、本剤 0.5mL (体重換算で臨床投与量の約 5 倍) が単回筋肉内投与された (計 4 匹)。投与 1.5 及び 1 時間前並びに投与 1、3、6、24、48 及び 168 時間後に、血圧、心拍数、心電図及び呼吸数が無麻酔下で測定された。また、動脈血中のヘモグロビン酸素飽和度が投与前並びに投与 4、24、48 及び 168 時間後に測定された。生理食塩液投与時と本剤投与時の各測定項目を比較した結果、投与 168 時間後まで本剤の影響は認められなかった。

また、■■■■ 20 試験においては、ビーグル犬 (雄 4 匹) に、生理食塩液 0.5mL が単回筋肉内投与され、その 7 日後に、AS03 の 0.5mL (体重換算で臨床投与量の約 10 倍) が単回筋肉内投与された (計 4 匹)。投与 1 及び 0.5 時間前並びに投与 1、3、6、24、48 及び 72 時間後に、血圧、心拍数、心電図、呼吸数、一回換気量及び分時換気量が無麻酔下で測定された。生理食塩液投与時と AS03 投与時の各測定項目を比較した結果、投与 72 時間後まで AS03 の影響は認められなかった。

なお、中枢神経系への影響に関しては、イヌテレメトリー試験及びウサギ反復投与毒性試験 (4.2.3.2-1 : ■■■■ 26 試験及び 4.2.3.7.7-1 : ■■■■ 56 試験) の一般状態観察から評価がなされ、本剤及び AS03 に起因する中枢神経系への影響は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、本剤の免疫学的な交叉反応性について検討が行われているが、本剤の交叉発症予防能について考察するよう申請者に求めたところ、申請者は以下の旨を説明した。

申請者自身は、本剤を用いた交叉発症予防能の検討はしていないものの、本剤と同様にインフルエンザウイルス HA 画分を有効成分とし、アジュバントとして AS03 が添加された、類似の製剤である GSK 社製剤を用いて、H5N1 亜型内の異なるウイルス株に対するフェレット交叉発症予防能試験が、AS03 の開発元である GSK 社により 3 試験実施されている。ワクチン株として Vietnam 株、攻撃ウイルス株として Indonesia 株を用いた試験では、対照群である抗原製剤群及び AS03 単独群の生存率がいずれも 0%であったのに対し、GSK 社製剤群 (抗原量の異なる 4 群) の生存率は 83~100%であった。ワクチン株として Indonesia 株、攻撃ウイルス株として A/Hong Kong/156/97(H5N1)株を用いた試験では、対照群である抗原製剤群では生存率が 43%であったのに対し、GSK 社製剤群 (抗原量及び AS03 量の異なる 5 群) では生存率が 87.5~100%であった。また、ワクチン株として Indonesia 株、攻撃

ウイルス株として Vietnam 株を用いた試験では、対照群である抗原製剤群及び PBS 群の生存率はいずれも 100%であり、GSK 社製剤群（抗原量の異なる 4 群）の生存率は 88~100%であったが、攻撃後 5 日後に肺中ウイルス力価が検出された個体の割合は、抗原製剤群及び PBS 群では 100%であったのに対し、GSK 社製剤群では抗原量に依存して減少した（14~88%）。以上の 3 試験の結果から、AS03 の高いアジュバント活性が示され、さらに AS03 を含有する GSK 社製剤が H5N1 亜型内の異なるウイルス株に対して交叉発症予防能を持つことが示された。

マウス及びフェレット血清による交叉反応性試験（「＜提出された資料の概略＞（1）効力を裏付ける試験 3）」参照）において、本剤は GSK 社製剤と同様に高い中和抗体価と交叉反応性が認められている。交叉発症予防能は攻撃株に対する中和抗体価が高値であることと関連性があると考えられることから、本剤は GSK 社製剤と同様に、H5N1 亜型内の異なるウイルス株に対して交叉発症予防能を示すと考えられる。

機構は、申請者の示した本剤の発症予防能試験成績及び交叉反応性試験成績、並びに GSK 社製剤における交叉発症予防能試験成績から、H5N1 亜型のインフルエンザに対する発症予防効果及びワクチン製造株とは異なる H5N1 株に対する交叉発症予防効果が期待できると判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

本剤については該当する試験は実施されていない。AS03 の生体内分布に関して、「(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 4) AS03 の作用機序」に記載した検討が行われている。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤（7.5µg HA/0.5mL）の毒性試験として、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及び局所刺激性試験が実施された。その他の毒性試験として、AS03 の反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験が実施された。

(1) 単回投与毒性試験（4.2.3.2-1 : ████████ 26 試験）

本剤単回投与時の急性毒性は、ウサギ反復筋肉内投与毒性試験（4.2.3.2-1 : ████████ 26 試験）の初回投与後に評価された。死亡例は認められず、概略の致死量は 0.5mL（7.5µg HA、体重換算で予定臨床用量の約 17 倍量）超と考えられた。

(2) 反復投与毒性試験（4.2.3.2-1 : ████████ 26 試験）

ウサギ（雌雄、各 10 匹）に、生理食塩液又は本剤 0.5mL が 2 週間間隔で 3 回大腿部筋肉内に投与された。各群 10 匹は最終投与 3 日後に、残りの 10 匹は 28 日間の回復期間後にそ

れぞれ評価された。本剤投与群において、最終投与 3 日後の血液学的検査で白血球数及びフィブリノゲンの高値が、血液生化学的検査でグロブリン量の高値及び A/G 比の低下が、病理組織学的検査で投与部位の筋膜炎、血管周囲性リンパ球浸潤及び脾臓リンパ濾胞の増生が認められた。以上の変化については、いずれも回復傾向が確認され、投与部位以外の変化は、投与局所反応に起因する変化又は本剤に対する免疫反応と考えられた。無毒性量は 0.5mL（体重換算で予定臨床用量の約 17 倍量）と考えられた。

(3) 遺伝毒性試験

該当する試験は実施されていない。

(4) がん原性試験

該当する試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験（4.2.3.5.1-1 : ████████029 試験）

ラット（雌 44 匹/群）に生理食塩液又は本剤 0.2mL が交配前 28、14 日、妊娠 3、8、11、15 日及び分娩後 7 日に筋肉内に投与された。妊娠 20 日目に半数の母動物を帝王切開して胎児を検査した結果、いずれの群でも催奇形性は認められなかった。残りの母動物を分娩後 25 日目に剖検した結果、いずれの群でも母体機能への影響は認められず、出生児の発達への影響も認められなかった。母動物の一般毒性学的無毒性量、母動物の機能に対する無毒性量、胚・胎児に対する無毒性量、及び出生児に対する無毒性量は、いずれも 0.2mL（体重換算で予定臨床用量の約 60 倍量）と考えられた。

(6) 局所刺激性試験（4.2.3.6-1 : ████████27 試験、4.2.3.6-2 : ████████30 試験）

本剤の筋肉内投与時の刺激性は、単回投与及び反復投与により評価された。

単回投与による評価では、ウサギ（雄 6 匹/群）に生理食塩液、本剤又は抗原製剤（15µg HA/0.5 mL）0.5mL（臨床での 1 回投与容量）が外側広筋に投与された。本剤投与群及び抗原製剤投与群ともに、投与後 3 日目に投与局所における筋膜炎が認められたが、投与後 7 日目には本剤投与群では回復傾向が、また抗原製剤投与群では回復が確認された。

反復投与による評価では、ウサギ（雄 6 匹/群）に生理食塩液、本剤又は抗原製剤 0.5mL が外側広筋の同一部位に 3 週間間隔で 2 回投与された。本剤投与群及び抗原製剤投与群ともに 2 回目投与 3 日後に投与局所における筋膜炎が認められ、その程度は抗原製剤投与群と比べ本剤群でやや強かった。当該所見については 2 回目投与後 28 日目に本剤群で回復傾向が、また抗原製剤投与群では回復が確認された。

以上の試験において、抗原製剤投与群では筋膜炎の程度は本剤より軽微であったことから、筋膜において認められた所見は主に AS03 による影響と考えられた。

(7) その他の毒性試験 (AS03 の試験)

1) 反復投与毒性試験 (4.2.3.7.7-1 : ■■■■ 56 試験、4.2.3.7.7-2 : ■■■■ 33 試験)

AS03 の反復投与毒性試験として、ウサギ(雌雄、各 10 匹/群)に生理食塩液又は AS03 0.5mL が 2 週間間隔で 4 回、大腿部筋肉内に投与された。初回投与及び 4 回目投与後における血液学的検査から好中球数及びフィブリノゲンの高値が認められ、最終投与後 3 日目における病理組織学的検査から脾臓リンパ濾胞の増生及び投与部位における筋膜炎、坐骨神経周膜炎、及び血管周囲性細胞浸潤が認められた。いずれの所見も回復傾向が確認され、また投与部位以外の変化は投与局所反応に起因する変化と考えられた。無毒性量は 0.5mL (体重換算で予定臨床用量の約 34 倍量) と考えられた。

2) 遺伝毒性試験 (4.2.3.7.7-3 : ■■■■ 4 試験、4.2.3.7.7-4 : ■■■■ 87 試験、4.2.3.7.7-5 : ■■■■ 69 試験)

AS03 の遺伝毒性について、細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びラット小核試験が実施され、いずれの試験においても陰性であった。

3) 生殖発生毒性試験 (4.2.3.7.7-6 : ■■■■ 129 試験、4.2.3.7.7-7 : ■■■■ 1 試験)

AS03 の生殖発生毒性試験として、着床までの初期胚発生を評価する試験並びに雌受胎能、胚・胎児発生及び出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に対する AS03 投与による影響を評価する試験が実施された。

■■■■ 1 試験において、着床までの初期胚発生の評価が行われた。ラット (雌 20 匹/群) に生理食塩液又は AS03 の 0.1mL が妊娠 0 から 6 日まで連日で計 7 回筋肉内投与された。妊娠 14 日まで一般状態及び投与局所反応の観察、体重及び摂餌量の測定が行われ、妊娠 14 日の剖検により、黄体数、着床数、生存胚数及び死亡胚数等が評価された。その結果、妊娠初期の胚発生に異常はみられなかった。体重増加量及び摂餌量の低値が認められたものの、それ以外の異常は認められず、雌ラットの生殖能に対する無毒性量は 0.1mL (体重換算で予定臨床用量の約 60 倍量) と考えられた。

また、■■■■ 129 試験において、雌受胎能、胚・胎児発生及び出生前及び出生後の発生並びに母体の機能への影響の評価が行われた。ラット (雌 48 匹/群) に交配前 28 日に AS03 0.2mL が、また、妊娠 6、8、11、15 日及び分娩後 7 日に AS03 と PBS の混合液 0.2mL (AS03 として 0.1mL) が筋肉内投与された。陰性対照群には、交配前 28 日、妊娠 6、8、11、15 日及び分娩後 7 日に PBS 0.2mL が筋肉内投与された。妊娠 20 日目に半数の母動物を帝王切開して胎児を検査した結果、いずれの群でも催奇形性は認められなかった。残りの母動物を分娩後 25 日目に剖検した結果、いずれも母体機能への影響は認められず、出生児の発達への影響も認められなかった。母動物の一般毒性学的無毒性量、母動物の機能に対する無毒性量、胚・胎児に対する無毒性量、及び出生児に対する無毒性量は、いずれも 0.1mL (体重換算で予定臨床用量の約 60 倍量) と考えられた。

<審査の概略>

機構は、提出された資料より、本剤の毒性に関して特段の問題はないと判断した。

4. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

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、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験が提出された。各臨床試験の概要を表 4-1 に、臨床試験で用いられた製剤について表 4-2 に示す。

表 4-1 臨床試験の概要

相	試験名	デザイン	評価項目	対象	治験薬接種例数		用法・用量
I	295P1	非無作為化 非盲検 用量漸増	安全性 免疫原性	健康成人男性 (20 歳以上 40 歳以下)	1/2MA 剤群 ^a : 20 例 MA 剤群: 20 例 HA 剤群: 20 例	計 60 例	1 回接種あたり 0.5mL (ただし、1/2MA 剤群のみ 0.25mL) 21±2 日間隔で 2 回筋肉内接種
II	295P2	無作為化 二重盲検	安全性 免疫原性	健康成人 (20 歳以上 65 歳未満)	MA 剤群: 62 例 HA 剤群: 62 例 MB 剤群: 63 例 HB 剤群: 61 例	計 248 例	1 回接種あたり 0.5mL 21±7 日間隔で 2 回筋肉内接種
III	295P3	非対照	安全性 免疫原性	健康成人 (20 歳以上 65 歳未満)	MA 剤群: 369 例	369 例	1 回接種あたり 0.5mL 21±7 日間隔で 2 回筋肉内接種

a: MA 剤を 1 回接種あたり 0.25 mL 接種する群

表 4-2 臨床試験で用いられた製剤

治験薬名	製剤の内容
MA 剤	HA 抗原含量として 3.75µg の抗原を含む抗原製剤をアジュバントである AS03A ^a と用時に等量混合する製剤
HA 剤	HA 抗原含量として 7.5µg の抗原を含む抗原製剤をアジュバントである AS03A と用時に等量混合する製剤
MB 剤	HA 抗原含量として 3.75µg の抗原を含む抗原製剤をアジュバントである AS03B ^b と用時に等量混合する製剤
HB 剤	HA 抗原含量として 7.5µg の抗原を含む抗原製剤をアジュバントである AS03B と用時に等量混合する製剤

a: 0.25mL 中に 10.69mg のスクワレン、11.86mg のトコフェロール及び 4.86mg のポリソルベート 80 を含有する AS03 アジュバント

b: 0.25mL 中に 5.35mg のスクワレン、5.93mg のトコフェロール及び 2.43mg のポリソルベート 80 を含有する AS03 アジュバント

(1) 第Ⅰ相試験 (5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2 : 295P1 試験、実施期間: 20 年 月～20 年 月)

20 歳以上 40 歳以下の日本人健康成人男性 (目標被験者数 60 例: 各群 20 例) 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無作為化非盲検用量漸増試験が国内 1 施設で実施された。用法・用量は、MA 剤 0.25mL (1/2MA 剤群) 又は 0.5mL (MA 剤群)、若しくは HA 剤 0.5mL (HA 剤群) を、21±2 日の間隔をおいて 2 回、上腕伸側部に筋肉内接種することとされた。

本試験に登録された 60 例（各群 20 例）全例に少なくとも 1 回治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団及び FAS（Full analysis set）とされた。FAS が免疫原性の主要な解析対象集団とされた。

免疫原性の評価項目として、ワクチン株（A/Indonesia/05/2005(H5N1)株、以下、Indonesia 株）の HA 抗原に対する HI 抗体価（ウマ血球及びニワトリ血球による測定）が評価された。2 回目接種 21 日後における抗体陽転率（HI 抗体価が、接種前に 1 : 10 未満で接種後 1 : 40 以上、又は接種前に 1 : 10 以上で HI 抗体価の増加倍率が 4 倍以上となった被験者の割合）、抗体保有率（HI 抗体価が 1 : 40 以上の被験者の割合）及び幾何平均抗体価変化率（接種前後の幾何平均 HI 抗体価の増加倍率）の結果を表 4-3 に示す。

表 4-3 2 回目接種 21 日後のワクチン株に対する HI 抗体反応^a（FAS）

測定赤血球 動物種	接種群	N	陽転者数	抗体陽転率（%） [95%信頼区間]	保有者数	抗体保有率（%） [95%信頼区間]	幾何平均抗体価 変化率 [95%信頼区間]
ウマ	1/2MA 剤群	20	20	100.0 [83.2, 100.0]	20	100.0 [83.2, 100.0]	21.11 [15.89, 28.05]
	MA 剤群	20	20	100.0 [83.2, 100.0]	20	100.0 [83.2, 100.0]	25.99 [20.12, 33.58]
	HA 剤群	20	20	100.0 [83.2, 100.0]	20	100.0 [83.2, 100.0]	18.38 [13.38, 25.25]
ニワトリ	1/2MA 剤群	20	9	45.0 [23.1, 68.5]	9	45.0 [23.1, 68.5]	5.66 [4.29, 7.46]
	MA 剤群	20	18	90.0 [68.3, 98.8]	19	95.0 [75.1, 99.9]	8.57 [6.27, 11.73]
	HA 剤群	20	15	75.0 [50.9, 91.3]	17	85.0 [62.1, 96.8]	7.46 [5.54, 10.06]

N：解析対象例数

a：抗体価が定量限界（抗体価 10）未満の場合は、5 として取扱うこととされた。

安全性について、観察期間（1 回目接種から 2 回目接種 21 日後まで）中に 1 回以上の有害事象が認められた被験者の割合は、1/2MA 剤群で 95.0%（19/20 例）、MA 剤群で 90.0%（18/20 例）、HA 剤群で 85.0%（17/20 例）であった。また、観察期間中に 1 回以上の副反応が認められた被験者の割合は、1/2MA 剤群で 85.0%（17/20 例）、MA 剤群で 90.0%（18/20 例）、HA 剤群で 85.0%（17/20 例）であった。Grade 3 の有害事象は全体で 3 例 4 件（1/2MA 剤群 2 例 3 件：関節痛 2 件、疲労 1 件、HA 剤群 1 例 1 件：発熱）認められ、いずれも因果関係は否定されなかったが、転帰は全て回復であった。

観察期間中にいずれかの群で 10%以上に認められた有害事象及び副反応を表 4-4 に示す。

表 4-4 観察期間中にいずれかの群で 10%以上に認められた有害事象及び副反応（安全性解析対象集団）

事象名		1/2MA 剤群				MA 剤群				HA 剤群			
		N=20				N=20				N=20			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
局所反応	注射部位疼痛	16	80.0	16	80.0	15	75.0	15	75.0	15	75.0	15	75.0
	注射部位紅斑	4	20.0	4	20.0	1	5.0	1	5.0	0	0	0	0
	注射部位硬結	3	15.0	3	15.0	1	5.0	1	5.0	0	0	0	0
	注射部位腫脹	2	10.0	2	10.0	1	5.0	1	5.0	1	5.0	1	5.0
全身性反応	筋肉痛	2	10.0	2	10.0	9	45.0	9	45.0	2	10.0	2	10.0
	疲労	6	30.0	6	30.0	6	30.0	6	30.0	4	20.0	4	20.0
	発熱	1	5.0	1	5.0	4	20.0	4	20.0	5	25.0	5	25.0
	頭痛	4	20.0	4	20.0	3	15.0	3	15.0	1	5.0	1	5.0
	悪寒	0	0	0	0	3	15.0	3	15.0	2	10.0	2	10.0
	多汗症	1	5.0	1	5.0	2	10.0	2	10.0	3	15.0	3	15.0
	関節痛	2	10.0	2	10.0	1	5.0	1	5.0	2	10.0	2	10.0
	白血球数増加	2	10.0	2	10.0	2	10.0	1	5.0	2	10.0	2	10.0
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	5.0	0	0	2	10.0	0	0	2	10.0	0	0

N：解析対象例数、n：発現例数

事後観察期間（2 回目接種 22 日後から 6 か月後まで）を含む全観察期間を通して、死亡、試験の中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び潜在的免疫介在性疾患はいずれの群においても認められなかった。

(2) 第Ⅱ相試験（5.3.5.1.1 及び 5.3.5.1.2：295P2 試験、実施期間：20 年 月～20 年 月）

20 歳以上 65 歳未満の日本人健康成人（目標被験者数 224 例：各群 56 例）を対象に、本剤の免疫原性、安全性及び用量の妥当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並行群間比較試験が国内 4 施設で実施された。

用法・用量は、MA 剤、HA 剤、MB 剤又は HB 剤 0.5mL を、21±7 日の間隔において 2 回、上腕伸側部に筋肉内接種することとされた。

本試験に組み入れられた 248 例（MA 剤群 62 例、HA 剤群 62 例、MB 剤群 63 例、HB 剤群 61 例）全例に少なくとも 1 回治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、1 回目接種後の採血が行われなかった 2 例（HA 剤群及び HB 剤群より各 1 例）を除く 246 例が FAS とされ、免疫原性の主要な解析対象集団とされた。

免疫原性の主要評価項目は、2 回目接種 21 日後のワクチン株（Indonesia 株）の HA 抗原に対する HI 抗体価（ウマ血球による測定）とされ、「パンデミックインフルエンザに備えたプロトタイプワクチンの開発等に関するガイドライン」（平成 23 年 10 月 31 日付薬食審査発 1031 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知、以下、プロトタイプワクチンガイドライン）における 3 つの評価基準（抗体陽転率 >40%、抗体保有率 >70%、幾何平均抗体価変化率 >2.5）との適合性が評価された。当該評価結果を表 4-5 に示す。

表 4-5 2 回目接種 21 日後のワクチン株に対する HI 抗体反応^a（ウマ血球による測定）（FAS）

接種群	N	陽転者数	抗体陽転率（%） [95%信頼区間]	保有者数	抗体保有率（%） [95%信頼区間]	幾何平均抗体価変化率 [95%信頼区間]	基準適合性 ^b
MA 剤群	60	60	100.0 [94.0, 100.0]	60	100.0 [94.0, 100.0]	33.90 [28.82, 39.88]	適合
HA 剤群	59	59	100.0 [93.9, 100.0]	59	100.0 [93.9, 100.0]	40.48 [34.39, 47.64]	適合
MB 剤群	61	61	100.0 [94.1, 100.0]	61	100.0 [94.1, 100.0]	28.56 [24.69, 33.04]	適合
HB 剤群	60	59	98.3 [91.1, 100.0]	59	98.3 [91.1, 100.0]	30.55 [25.44, 36.70]	適合

N：解析対象例数（2 回目接種後の抗体価データが欠測の被験者を除く）

a：抗体価が定量限界（抗体価 10）未満の場合は、5 として取扱うこととされた。

b：プロトタイプワクチンガイドラインの 3 つの評価基準を全て満たした場合を適合とした。

安全性について、観察期間（1 回目接種から 2 回目接種 21 日後まで）中に 1 回以上の有害事象が認められた被験者の割合は、MA 剤群で 91.9%（57/62 例）、HA 剤群で 88.7%（55/62 例）、MB 剤群で 95.2%（60/63 例）及び HB 剤群で 90.2%（55/61 例）であった。また、観察期間中に 1 回以上の副反応が認められた被験者の割合は、MA 剤群で 90.3%（56/62 例）、HA 剤群で 87.1%（54/62 例）、MB 剤群で 95.2%（60/63 例）及び HB 剤群で 88.5%（54/61 例）であった。Grade 3 の有害事象は全体で 8 例 14 件（MA 剤群 5 例 11 件：発熱 4 件、注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位腫脹、頭痛、悪寒、疲労、脱水各 1 件、HA 剤群 2 例 2 件：発熱、インフルエンザ、MB 剤群 1 例 1 件：注射部位紅斑）認められ、HA 剤群のインフルエンザを除き因果関係は否定されなかったが、いずれも転帰は回復であった。

観察期間中にいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副反応を表 4-6 に示す。

表 4-6 観察期間中にいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副反応（安全性解析対象集団）

事象名		MA 剤群				HA 剤群				MB 剤群				HB 剤群			
		N=62				N=62				N=63				N=61			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
局所反応	注射部位疼痛	53	85.5	53	85.5	52	83.9	52	83.9	49	77.8	49	77.8	45	73.8	45	73.8
	注射部位紅斑	19	30.6	19	30.6	19	30.6	19	30.6	10	15.9	10	15.9	12	19.7	12	19.7
	注射部位硬結	17	27.4	17	27.4	15	24.2	15	24.2	9	14.3	9	14.3	11	18.0	11	18.0
	注射部位腫脹	17	27.4	17	27.4	15	24.2	15	24.2	8	12.7	8	12.7	10	16.4	10	16.4
	注射部位そう痒感	8	12.9	8	12.9	3	4.8	3	4.8	8	12.7	8	12.7	2	3.3	2	3.3
	注射部位熱感	4	6.5	4	6.5	2	3.2	2	3.2	0	0	0	0	1	1.6	1	1.6
全身性反応	疲労	36	58.1	36	58.1	36	58.1	34	54.8	27	42.9	27	42.9	27	44.3	25	41.0
	筋肉痛	23	37.1	22	35.5	23	37.1	23	37.1	21	33.3	21	33.3	22	36.1	21	34.4
	頭痛	21	33.9	20	32.3	26	41.9	25	40.3	28	44.4	25	39.7	20	32.8	20	32.8
	関節痛	18	29.0	18	29.0	17	27.4	17	27.4	11	17.5	11	17.5	8	13.1	7	11.5
	悪寒	13	21.0	12	19.4	17	27.4	17	27.4	7	11.1	7	11.1	5	8.2	4	6.6
	発熱	8	12.9	8	12.9	18	29.0	18	29.0	5	7.9	4	6.3	3	4.9	3	4.9
	多汗症	4	6.5	4	6.5	7	11.3	7	11.3	13	20.6	13	20.6	5	8.2	5	8.2
	鼻咽頭炎	0	0	0	0	1	1.6	0	0	2	3.2	0	0	5	8.2	1	1.6
	悪心	4	6.5	2	3.2	2	3.2	2	3.2	0	0	0	0	3	4.9	2	3.3

N：解析対象例数、n：発現例数

観察期間及びそれ以降の非盲検での追跡期間（2 回目接種 22 日後から 6 か月後まで）中に、死亡、試験の中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び潜在的免疫介在性疾患はいずれの群においても認められなかった。

(3) 第Ⅲ相試験（5.3.5.2.3 及び 5.3.5.2.4 : 295P3 試験、実施期間：20 年 月～20 年 月）

20 歳以上 65 歳未満の日本人健康成人（目標被験者数 333 例）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非盲検非対照試験が国内 5 施設で実施された。用法・用量は、MA 剤 0.5mL を、21±7 日間の間隔において 2 回、上腕伸側部に筋肉内接種することとされた。

登録された 369 例全例に少なくとも 1 回治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち 1 回目接種後の採血が行われなかった 5 例を除く 364 例が FAS とされ、免疫原性の主要な解析対象集団とされた。

免疫原性の主要評価項目は、2 回目接種 21 日後のワクチン株（Indonesia 株）の HA 抗原に対する HI 抗体価（ウマ血球による測定）とされ、プロトタイプワクチンガイドラインにおける 3 つの評価基準（抗体陽転率 >40%、抗体保有率 >70%、幾何平均抗体価変化率 >2.5）との適合性が評価された。当該評価結果を表 4-7 に示す。

表 4-7 2 回目接種 21 日後のワクチン株に対する HI 抗体反応^a（ウマ血球による測定）（FAS）

N	陽転者数	抗体陽転率（%） [95%信頼区間]	保有者数	抗体保有率（%） [95%信頼区間]	幾何平均抗体価変化率 [95%信頼区間]	基準適合性 ^b
364	364	100.0 [99.0, 100.0]	364	100.0 [99.0, 100.0]	43.73 [41.15, 46.47]	適合

N：解析対象例数

a：抗体価が定量限界（抗体価 10）未満の場合は、5 として取扱うこととされた。

b：プロトタイプワクチンガイドラインの 3 つの評価基準を全て満たした場合を適合とした。

安全性について、観察期間（1 回目接種から 2 回目接種 21 日後まで）中に 1 回以上の有害事象が認められた被験者の割合は、93.5%（345/369 例）であった。また、観察期間中に 1 回以上の副反応が認められた被験者の割合は 93.5%（345/369 例）であった。Grade 3 の有害事象は 20 例 25 件（注射部位紅斑 8 件、発熱 6 件、注射部位腫脹 4 件、頭位性回転性めまい、齲歯、歯周炎、悪寒、倦怠感、関節痛及び頭痛各 1 件）認められ、齲歯と歯周炎を除き因果関係は否定されなかったが、いずれも転帰は回復であった。

観察期間中に 5%以上に認められた有害事象及び副反応を表 4-8 に示す。

表 4-8 観察期間中に 5%以上に認められた有害事象及び副反応（安全性解析対象集団）

解析対象者数		N=369			
事象名		有害事象		副反応	
		n	%	n	%
局所反応	注射部位疼痛	320	86.7	320	86.7
	注射部位紅斑	126	34.1	126	34.1
	注射部位腫脹	107	29.0	107	29.0
	注射部位硬結	85	23.0	85	23.0
	注射部位そう痒感	42	11.4	41	11.1
	注射部位熱感	26	7.0	26	7.0
全身性反応	疲労	157	42.5	156	42.3
	頭痛	132	35.8	130	35.2
	筋肉痛	123	33.3	121	32.8
	関節痛	97	26.3	96	26.0
	悪寒	91	24.7	91	24.7
	発熱	86	23.3	85	23.0
	多汗症	42	11.4	42	11.4
	倦怠感	22	6.0	21	5.7

N：解析対象例数、n：発現例数

観察期間中に、死亡、試験の中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び潜在的免疫介在性疾患は認められなかった。追跡期間（2 回目接種 22 日後から 6 か月後まで）中に、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 2 例 2 件（急性腹症 1 例 1 件及び甲状腺癌 1 例 1 件）認められたが、いずれも因果関係は否定された。また、潜在的免疫介在性疾患として非重篤なバセドウ病が 1 例 1 件認められたが、因果関係は否定された。

<審査の概略>

(1) 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

本来であれば本剤の有効性を評価するためには、本剤によるインフルエンザ（H5N1）の発症予防効果を評価する必要があると考えるものの、インフルエンザ（H5N1）が流行していない現時点において、本剤によるインフルエンザ（H5N1）の発症予防効果を検討することは困難である。したがって、プロトタイプワクチンガイドラインを参考に、ワクチン株に対する HI 抗体価に基づき免疫原性を評価することとした。H5N1 亜型などの鳥インフルエンザウイルス由来のウイルス株を抗原とする場合、トリ血球を用いた HI 抗体価測定と比較してウマ血球を用いた HI 抗体価測定の感度が高いとされていること（*Virus Res*, 103: 91-95, 2004）から、295P2 試験及び 295P3 試験ではウマ血球を用いて測定した HI 抗体価を主要な評価に用いた。

295P3 試験の結果、MA 剤 2 回目接種 21 日後の抗体陽転率、抗体保有率及び幾何平均抗体価変化率の全てがプロトタイプワクチンガイドラインに示された評価基準に適合していた。

295P3 試験では、一部の被験者を対象に、MA 剤 2 回目接種 21 日後から 2 回目接種 180 日後までの抗体価の持続を検討した。2 回目接種 21 日後と比較すると、2 回目接種 180 日後では抗体反応の低下が認められた（表 4-9）。

表 4-9 2 回目接種 21、90 及び 180 日後のワクチン株に対する HI 抗体反応^a の推移
(ウマ血球による測定) (295P3 試験、FAS)

測定時期 (2 回目接種)	N	陽転 者数	抗体陽転率 (%) [95%信頼区間]	保有 者数	抗体保有率 (%) [95%信頼区間]	幾何平均抗体価変化率 [95%信頼区間]
21 日後	99	99	100.0 [96.3, 100.0]	99	100.0 [96.3, 100.0]	47.36 [42.13, 53.25]
90 日後	99	98	99.0 [94.5, 100.0]	98	99.0 [94.5, 100.0]	24.35 [21.79, 27.22]
180 日後	96	74	77.1 [67.4, 85.0]	74	77.1 [67.4, 85.0]	10.91 [9.35, 12.74]

N : 解析対象例数 (抗体価データが欠測の被験者を除く)

a : 抗体価が定量限界 (抗体価 10) 未満の場合は、5 として取扱うこととされた。

295P1 試験において、MA 剤 2 回目接種後 21 日目に、ワクチン株 (Indonesia 株) とは異なる clade の株に対する免疫原性を検討した結果、A/Vietnam/1194/2004(H5N1)株 (clade1)、A/bar-headed goose/Qinghai/1A/2005(H5N1) 株 (clade2.2) 及び A/Anhui/1/2005(H5N1) 株 (clade2.3) のいずれのウイルス株に対する HI 抗体価についてもプロトタイプワクチンガイドラインに示された評価基準への適合性が確認され (表 4-10)、異なる clade のウイルス株に対する交叉免疫反応が認められた。

表 4-10 MA 剤 2 回目接種後 (Day 42) の異なる clade のウイルス株に対する HI 抗体の交叉免疫反応^a
(ウマ血球による測定) (295P1 試験、FAS)

測定用ウイルス株	N	陽転 者数	抗体陽転率 (%) [95%信頼区間]	保有 者数	抗体保有率 (%) [95%信頼区間]	幾何平均抗体価変化率 [95%信頼区間]
Vietnam 株	20	19	95.0 [75.1, 99.9]	20	100.0 [83.2, 100.0]	8.57 [6.50, 11.30]
Qinghai 株	20	20	100.0 [83.2, 100.0]	20	100.0 [83.2, 100.0]	21.11 [14.57, 30.58]
Anhui 株	20	20	100.0 [83.2, 100.0]	20	100.0 [83.2, 100.0]	17.15 [13.28, 22.14]

N : 解析対象例数

a : 抗体価が定量限界 (抗体価 10) 未満の場合は、5 として取扱うこととされた。

機構は、以下のように考える。

本剤の免疫原性について、295P3 試験における本剤 (MA 剤) 2 回目接種 21 日後の免疫原性は、主要評価項目である HI 抗体価の抗体保有率、抗体陽転率及び幾何平均抗体価変化率の全てがプロトタイプワクチンガイドラインに示された評価基準に適合していた。また、2 回目接種 180 日後においてもプロトタイプワクチンガイドラインに示された評価基準への適合が認められた。以上より、本剤の 2 回接種による新型インフルエンザ (H5N1) に対する予防効果は期待できるものと判断した。

また、評価された例数は限られているものの、異なる clade のウイルス株に対する交叉免疫反応が誘導されていることが示唆されたことから、ワクチンのウイルス株とは異なる clade の新型インフルエンザ (H5N1) の発症予防に寄与する可能性はあると考える。

(2) 安全性について

1) 臨床試験成績について

申請者は、本剤の安全性について、臨床試験成績から以下のように説明している。

295P3 試験、295P2 試験及び 295P1 試験の治験薬 2 回目接種 21 日後までに、特に臨床上問題となるような有害事象はいずれの用量群においても認められず、本剤の忍容性は良好であると考ええる。

295P3 試験において、追跡期間（2 回目接種 22 日後から 6 か月後まで）中に重篤な有害事象が 2 例 2 件（急性腹症及び甲状腺癌）、及び潜在的免疫介在性疾患が 1 例 1 件（バセドウ病）報告された。3 件ともに本剤との因果関係は否定されており、長期の安全性について懸念はないと考える。

機構は、本剤の安全性は忍容可能と判断した。

2) ナルコレプシーについて

機構は、海外において、AS03 を含有する A/H1N1 2009 インフルエンザワクチンの接種後にナルコレプシーを発症した例が報告（*BMJ* 346 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f794>, 2013）されていることから、当該リスクについて説明を求めたところ、申請者は以下のように説明した。

GSK Biologicals（以下、GSK）社の製造する AS03 含有インフルエンザワクチン（Pandemrix™ H1N1、Arepanrix™ H1N1）接種後のナルコレプシーに関する複数の疫学研究が行われている。フランス及びフィンランドの研究では成人、スウェーデンの研究では若年成人（年齢 21～30 歳）におけるナルコレプシーのリスク増加が報告された（<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Vaccins-pandemiques-grippe-A-H1N1-et-narcolepsie-Resultats-de-l-etude-europeenne-et-de-l-etude-cas-temoins-francaise-Point-d-information>、*PLoS One*. 7: e33536, 2012、http://www.lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2011/Fallinventerin_gsrappport_pandemrix_110630.pdf）。Pandemrix™ H1N1 が使用された欧州 8 か国（イギリス、イタリア、オランダ、スウェーデン、デンマーク、ノルウェー、フィンランド及びフランス）の研究機関及び公衆衛生機関のネットワークを通じたコンソーシアム Vaccine Adverse Event Surveillance and Communication (VAESCO) が実施した大規模な研究の結果、フィンランド及びスウェーデンではナルコレプシーのシグナルが検出されたが、その他の参加各国においてはナルコレプシー発症について統計的に有意なリスクは認められていない（http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/vaesco_report_final_with_cover.pdf）。また、カナダ・ケベック州の研究において認められたナルコレプシー 24 症例のうち 8 症例はワクチン接種後の発症であったが、この結果は 20 歳未満の子供／青年におけるリスクとしては非常に低いものであり（接種 1,000,000 人に対して 1 症例以上）、Arepanrix™ H1N1 とナルコレプシーとの因果関係を示すものではないとされている。なお、GSK 社は欧州医薬品庁（EMA）と協力し、Pandemrix™ H1N1 とナルコレプシーとの関連性を更に検討するために、非臨床試験及び疫学的研究を実施している。

現在までに行われた疫学研究には、調査の限界があると考えられ、AS03 含有インフルエンザワクチンとナルコレプシーとの関連性について、現時点で結論を出すことは困難であ

と考える。しかしながら、AS03 を含有する本剤とナルコレプシーの関連性を完全には否定できないため、本剤の医薬品リスク管理計画書において、本剤の「重要な潜在的リスク」としてナルコレプシーを記載する。

機構は、現時点までの疫学調査結果から AS03 含有インフルエンザワクチンとナルコレプシーとの関連性について結論付けることが困難であることは理解する。しかしながら、本剤の潜在的リスクとしてナルコレプシーを完全に否定することはできないため、AS03 含有インフルエンザワクチンを接種後にナルコレプシーを発症した例が海外で報告されている旨を情報提供する等、リスクコミュニケーションを適切に行う必要があると考える。また、今後も海外における状況を注視し、新たな知見が得られた場合には、適切に対応する必要があると考える。

(3) 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように考える。

現時点において新型インフルエンザ（H5N1）に対する治療法は確立しておらず、抗インフルエンザウイルス薬の使用においてはウイルスの薬剤耐性の可能性も報告されていることから（「1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料」参照）、新型インフルエンザに対しては、ワクチン接種による発症予防又は重症化予防は、公衆衛生上はもとより、臨床的にも極めて重要な位置付けであると考ええる。本剤は、臨床試験成績から、ヒトにおいてプロトタイプワクチンガイドラインに求められているような高い免疫原性が示されており、また、フェレットにおける発症予防効果が確認されていること（「3. 非臨床に関する資料（i）薬理試験成績の概要」参照）から、本剤接種による新型インフルエンザ（H5N1）の発症予防又は重症化予防は期待でき、新型インフルエンザ（H5N1）の流行に際しては重要な選択肢であると考ええる。

また、本剤の製造方法には細胞培養技術が用いられていることから、鶏卵培養で製造するワクチンと比較してより短期間でのワクチン製造が期待できること、鶏卵の供給状況に左右されないこと及び鶏卵アレルギーの者にも接種可能であることといった点は、H5N1 亜型インフルエンザによるパンデミック時の早急で広範な対応が必要な場合に適していると考ええる。

(4) 効能・効果について

機構は、本剤の臨床試験成績及び臨床的位置付けを踏まえ、本剤の効能・効果を「新型インフルエンザ（H5N1）の予防」とすることは適切と判断した。

(5) 用法・用量について

1) 接種用量について

申請者は、本剤の抗原量及びアジュバント量の選択理由について、以下のように説明している。

295P2 試験において、治験薬 2 回目接種 21 日後の免疫原性は、いずれの用量群もプロトタイプワクチンガイドラインに示された評価基準に適合した。抗体陽転率及び抗体保有率は、MA 剤群、HA 剤群及び MB 剤群ではいずれも 100%、HB 剤群ではいずれも 98.3%であったことから、各用量群の幾何平均抗体価変化率を比較した（表 4-11）。AS03A を含む用量群では、MA 剤群と比べ HA 剤群で高い傾向を示した。一方、AS03B を含む用量群では、MB 剤群と HB 剤群の幾何平均抗体価に大きな差はなかった。また、同量の抗原を含む用量群の比較では、MB 剤群と比べ MA 剤群で高い傾向、HB 剤群と比べ HA 剤群で高い傾向が認められた。以上の結果から、本剤の免疫原性に対する抗原量の影響は大きなものではないこと、免疫原性はアジュバント量に依存して増強されることが示唆されたため、免疫原性の観点からは、MA 剤又は HA 剤を選択することが望ましいと考えた。

安全性については、AS03A を含む用量群（HA 剤群及び MA 剤群）では、AS03B を含む用量群（HB 剤群及び MB 剤群）よりも副反応の発現率が高い傾向が認められたが、4 つの用量群のいずれも忍容可能と考えられた。また、免疫原性の観点から推奨される HA 剤群と MA 剤群を比較した結果、MA 剤群と比べ HA 剤群で発熱（MA 剤群 12.9%（8/62 例）、HA 剤群 27.4%（17/62 例））、頭痛（MA 剤群 33.9%（21/62 例）、HA 剤群 41.9%（26/62 例））及び悪寒（MA 剤群 21.0%（13/62 例）、HA 剤群 27.4%（17/62 例））の特定有害事象（各治験薬接種後から各治験薬接種 6 日後まで（Day 0～6、Day 21～27）に発現した有害事象）発現率が高い傾向が認められた。

表 4-11 抗原量の違いによる幾何平均抗体価変化率^aの比較（295P2 試験）

アジュバント	AS03A		AS03B	
接種群	MA 剤群（N=60）	HA 剤群（N=59）	MB 剤群（N=61）	HB 剤群（N=60）
幾何平均抗体価変化率 [95%信頼区間]	33.90 [28.82, 39.88]	40.48 [34.39, 47.64]	28.56[24.69, 33.04]	30.55[25.44, 36.70]

N：解析対象例数（2 回目接種後の抗体価データが欠測の被験者を除く）

a：抗体価が定量限界（抗体価 10）未満の場合は、5 として取扱うこととされた。

以上の検討から、より高い免疫原性が期待され、安全性の問題がより少ないと考えられた MA 剤を臨床推奨用量として選択した。

また、新型インフルエンザ（H5N1）によるパンデミック発生時においては、限られた期間により多くのワクチン製造が必要となると考えられる。HA 剤より抗原量の少ない MA 剤であれば、限られた抗原量でより多くのワクチン製造が可能となることから、有用であるとする。

機構は、295P3 試験において MA 剤の免疫原性が示され、安全性は忍容可能であったことから、パンデミック発生時に製造されるワクチンとしての有用性も考慮し、臨床推奨用量として MA 剤を選択したことは受入れ可能と判断した。

2) 接種間隔について

295P3 試験における接種間隔は、21 日±7 日と設定されており、申請用法・用量では、接種間隔は「およそ 3 週間」とされている。機構は、接種間隔の差異が本剤の免疫原性に与える影響を考察するよう求め、申請者は以下のように説明した。

295P3 試験において、接種間隔 21～28 日では、接種間隔 14～20 日と比較して、幾何平均抗体価変化率が高かったものの、接種間隔が 14～20 日の被験者集団と 21～28 日の被験者集団のいずれもプロトタイプワクチンガイドラインに示された評価基準に適合していた(表 4-12) ことから、接種間隔を臨床試験で検討された 14～28 日の範囲から制限する必要はなく、接種間隔を「およそ 3 週間」とすることに問題はないと考える。また、接種間隔が 28 日を超えた被験者はいなかったが、当該部分集団解析結果を踏まえると、28 日を超えた場合でも十分な免疫原性が得られると考える。

表 4-12 2 回目接種後 (Day 42) のワクチン株に対する HI 抗体反応^aの接種間隔別の部分集団解析
(ウマ血球による測定) (295P3 試験)

接種間隔	N	陽転者数	抗体陽転率 (%) [95%信頼区間]	保有者数	抗体保有率 (%) [95%信頼区間]	幾何平均抗体価変化率 [95%信頼区間]
14～20 日	91	91	100.0 [96.0, 100.0]	91	100.0 [96.0, 100.0]	35.06 [31.21, 39.39]
21～28 日	273	273	100.0 [98.7, 100.0]	273	100.0 [98.7, 100.0]	47.07 [43.92, 50.45]

N：解析対象例数

a：抗体価が定量限界（抗体価 10）未満の場合は、5 として取扱うこととされた。

機構は、以下のように考える。

部分集団解析の結果であるものの、接種間隔 14～20 日では、接種間隔 21～28 日と比較して、幾何平均抗体価変化率が低い傾向が認められている。しかし、接種間隔 14～20 日でも一定の幾何平均抗体価変化率が確認されており、当該値はプロトタイプワクチンガイドラインに示された評価基準に適合していた。接種間隔が 14～28 日の範囲で、接種間隔の差異により、本剤の免疫原性が著しく低下することではなく、接種間隔を 14～20 日間隔とすることについても可能と考える。接種間隔について、世界的に利用されているワクチンに関する臨床の教科書 (*Plotkin Vaccines, 6th ed., Elsevier, 2013*) では、最適な抗原特異的初回免疫反応のためには、各接種間に少なくとも 21～28 日の間隔が適切であるとされており、また、初回の接種により免疫記憶が獲得されるため、推奨される追加免疫の接種が遅れた場合においても、その接種に対する抗体反応に悪影響が生ずることはないともされている。当該事項及び臨床試験の結果も踏まえ、用法・用量における接種間隔を「およそ 3 週間」ではなく「2 週間以上」とし、接種間隔の上限は規定しないこと、また、本剤の臨床試験では基本的な接種間隔は 21 日と設定されていたことから、用法・用量に関する接種上の注意において、接種間隔の目安として、「接種間隔は 3 週間」である旨を情報提供することが適切と判断した。

3) 接種対象者について

本剤の臨床試験において、20歳未満の小児及び65歳以上の高齢者における検討はなされていないが、6か月齢以上20歳未満の小児を対象とした臨床試験及び65歳以上の高齢者を対象とした臨床試験を製造販売承認後に実施予定である。

また、妊娠している女性に本剤を含むAS03含有インフルエンザワクチンを接種した際の安全性について、現在までに以下の情報が得られている。

本剤を用いた臨床試験において、妊娠した女性に対する本剤の接種は行われていない。295P2試験では、治験薬接種2か月後に妊娠が1例に認められたが、妊娠転帰に問題は認められなかった。GSK社製AS03含有インフルエンザワクチン（Pandemrix™ H1N1）の製造販売後調査において、先天異常、流産、低体重等の発現率の上昇は認められていない。また、Pandemrix™ H1N1に係るデンマークの大規模コホート研究（*BMJ*, 344: e2794, 2012）、スウェーデンのヒストリカルコホート研究（*Eur J Epidemiol.*, 28: 579-588, 2013）において、AS03含有インフルエンザワクチンの接種と妊婦に対する有害反応との関連性は示唆されていない。

機構は、以下のように考える。

H5N1型高病原性鳥インフルエンザのウイルスが新たにヒトからヒトに感染する能力を獲得し、新型インフルエンザ（H5N1）が発生した場合には、重篤な転帰となることが想定されることから、インフルエンザの感染報告の多い小児（*WHO Weekly epidemiological record*, 88:137-144, 2013）、ハイリスク群とされる乳幼児、妊婦、高齢者については、本剤の臨床試験において情報が得られていないものの、本剤の適用対象から除外せず、用法・用量において年齢等の接種対象を限定する記載をしないことが適切と判断した。

妊婦に対しては、妊娠中にAS03含有インフルエンザワクチンが接種された症例に関する現時点での情報からは、安全性上の懸念となる事象は認められていないと考えるものの、本剤の妊婦への接種経験はないため、添付文書において、「妊婦における有効性及び安全性は確立していないため、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」旨の注意喚起を、加えて小児及び高齢者に対しては、添付文書において、「小児及び高齢者における安全性は確立していない」旨の注意喚起を、それぞれ行うことが適切と考える。さらに、現在計画中小児及び高齢者を対象とした臨床試験から得られた免疫原性成績や、小児又は高齢者に特有の副反応等の安全性情報は、添付文書等による情報提供をする等、リスクコミュニケーションを適切に行うことが必要と考える。

以上を踏まえ、機構は、本剤の用法・用量を以下のように記載整備することが適切と考える。

【用法・用量】

抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その 0.5mL を 2 週間以上の間隔をおいて、筋肉内に 2 回注射する。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者が提示している製造販売後調査計画においては、プロトタイプワクチンガイドラインを参考に、H5N1 亜型によるパンデミック時における本剤の安全性を検討することを目的とした使用成績調査（予定例数 3,000 例）が実施される予定である。予定観察期間は本剤接種後各 3 週間とされているが、ナルコレプシーに関する観察期間が別途設定される予定である。また、申請者は、H5N1 亜型によるパンデミック時に医療機関への訪問規制などの製造販売後調査に関する実施上の問題が生じた場合も想定し、医療機関との契約締結後にレトロスペクティブ調査を行う等の対策を検討している。ただし、現時点での問題点の予測及びその対策立案には限界があるため、調査の実施が困難な状況となった場合は、行政機関と連携してその施策・事業に全面的に協力し、H5N1 亜型によるパンデミック時における本剤の安全性情報を収集すると説明した。

機構は、以下のように考える。

H5N1 亜型インフルエンザによるパンデミック発生時における本剤の接種体制等については、一般の医薬品と異なり、国の新型インフルエンザ対策に基づいて使用されるものと考えられる。そのため、実際に本剤が使用される状況により調査方法に制限が生じること等が想定される。したがって、国が策定する「新型インフルエンザ等対策ガイドライン」（http://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/keikaku/pdf/gl_guideline.pdf）等の動向を注視し、製造販売後調査計画の修正により、適切に対応していく必要もあると考える。

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機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

Ⅳ. 総合評価

機構は、本剤について「Ⅱ. 4. 臨床に関する資料 <審査の概略>（1）有効性について」及び「同（2）安全性について」の項で述べたとおり、本剤の新型インフルエンザ（H5N1）の予防に対する有効性は期待され、安全性は許容可能と判断した。以上の判断について、専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 2 月 17 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン H5N1 筋注用「化血研」
〔一 般 名〕	乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン (H5N1 株)
〔申 請 者 名〕	一般財団法人化学及血清療法研究所
〔申請年月日〕	平成 25 年 3 月 28 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性及び効能・効果について

新型インフルエンザ（H5N1）に対する発症予防効果の検討は困難であることから、HI 抗体価に基づき免疫原性を検討すること、及び 295P3 試験における免疫原性の評価基準として、「パンデミックインフルエンザに備えたプロトタイプワクチンの開発等に関するガイドライン」（平成 23 年 10 月 31 日付薬食審査発 1031 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知、以下、プロトタイプワクチンガイドライン）における 3 つの評価基準（抗体陽転率 >40%、抗体保有率 >70%、幾何平均抗体価変化率 >2.5 倍）を参考に、同一の評価基準を設定したことについては受入れ可能と判断した。

当該基準を設定した 295P3 試験の検討から、本剤（MA 剤：HA 抗原 3.75μg 及び AS03A アジュバントを含む）2 回目接種 21 日後の免疫原性は、評価基準に適合していた。また、本剤 2 回目接種 180 日後においても、評価基準への適合が認められた。以上より、本剤の 2 回接種による新型インフルエンザ（H5N1）に対する予防効果は期待できるものと判断し、効能・効果を「新型インフルエンザ（H5N1）の予防」とすることは適切と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

(2) 安全性について

機構は、295P3 試験、295P2 試験及び 295P1 試験の成績から、本剤の安全性は忍容可能と判断した。

海外において、本剤と同じアジュバント（AS03）を用いている A/H1N1 2009 インフルエンザワクチンの接種後に、ナルコレプシーを発症した例が報告（*BMJ* 346 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f794>, 2013）されている。AS03 含有インフルエンザワクチンとナルコレプシーとの関連性については、GSK Biologicals（以下、GSK）社の製造する AS03 含有インフルエンザワクチン（Pandemrix™ H1N1、Arepanrix™ H1N1）接種後のナルコレプシーに関する複数の疫学研究があるものの、現時点で結論を出すことは困難であると申請者は説明している。

機構は、申請者の当該説明は理解できるものの、本剤の医薬品リスク管理計画書に「重要な潜在的リスク」として「ナルコレプシー」を記載することや、AS03 含有インフルエンザワクチンを接種後にナルコレプシーを発症した例が海外で報告されている旨を資材により情報提供すること等、リスクコミュニケーションを適切に行う必要があると判断した。

加えて、欧州医薬品庁（EMA）との協力のもと、GSK 社による非臨床試験及び疫学研究が実施中であることから、今後も海外における状況を注視し、新たな知見が得られた場合には、適切に対応する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

専門協議の中で以下の旨の意見が出された。

- アジュバントとして AS03 を含有することにより、高い免疫原性が期待できることは、本剤の大きな特徴と考える。本剤の臨床試験で認められた局所反応や発熱等の有害事象は忍容可能である。また、潜在的なリスクとしてのナルコレプシーについては、適切に情報提供することが重要であり、海外での報告は添付文書等においても情報提供すべきと考える。
- AS03 含有インフルエンザワクチンについては、臨床試験における検討も限られており、接種経験が豊富とはいえないため、AS03 に関する潜在的なリスクを申請者は今後も引き続き評価していく必要がある。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、ナルコレプシーに関する情報収集及び添付文書や資材での対応を申請者に求め、申請者は適切に対応する旨回答した。

(3) 用法・用量について

用法・用量について、

- 抗原量及びアジュバント量については、295P3 試験において MA 剤（HA 抗原 3.75µg 及び AS03A アジュバントを含む）の免疫原性が示され、安全性は忍容可能であったことから、パンデミック発生時に製造されるワクチンとしての有用性も考慮し、臨床推奨用量として MA 剤を選択したことは受入れ可能。

- 接種間隔については、世界的に利用されているワクチンに関する臨床の教科書 (*Plotkin Vaccines, 6th ed., Elsevier, 2013*) における記載、及び接種間隔を 21 日±7 日と設定して実施された 295P3 試験の結果も踏まえ、用法・用量における接種間隔を「およそ 3 週間」ではなく「2 週間以上」とし、接種間隔の上限は規定しないこと、また、添付文書の「用法・用量に関する接種上の注意」の項において、接種間隔の目安として、「接種間隔は 3 週間」である旨を情報提供することが適切。
- 接種対象者については、新型インフルエンザでは重篤な転帰となることが想定されることから、インフルエンザの感染報告の多い小児、ハイリスク群とされる乳幼児、妊婦、高齢者については、本剤の適応対象から除外せず、添付文書において、妊婦に対しては、「妊婦における有効性及び安全性は確立していないため、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」旨の注意喚起を、また、小児及び高齢者に対しては「小児及び高齢者における安全性は確立していない」旨の注意喚起を、それぞれ行うことが適切。

と考へ、用法・用量、及び添付文書の「用法・用量に関連する接種上の注意」の項の記載を以下のように設定することが適切との機構の判断は、専門委員より支持された。

【用法・用量】

抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その 0.5mL を 2 週間以上の間隔において、筋肉内に 2 回注射する。

【用法・用量に関連する接種上の注意】

標準として 1 回目の接種から 3 週間後に 2 回目の接種を行うこと。

機構は、用法・用量に関する添付文書での対応を申請者に求め、申請者は適切に対応した。

(4) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、申請者がプロトタイプワクチンガイドラインを参考に、H5N1 亜型によるパンデミック時に本剤の安全性を検討とすることを目的とした使用成績調査（予定例数 3,000 例）を計画していることについては適切と判断した。また、審査報告（1）の「Ⅱ. 4. 臨床に関する資料 <審査の概略>（6）製造販売後の検討事項について」の項における検討を踏まえ、H5N1 亜型インフルエンザによるパンデミック発生時における本剤の実使用に際しては、国が策定する「新型インフルエンザ等対策ガイドライン」（http://www.cas.go.jp/jp/seisaku/fuul/keikaku/pdf/gl_guideline.pdf）等の動向を注視し、製造販売後調査計画の修正により、適切に対応していく必要もあると考へる。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

機構は、専門協議の議論も踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画について、表 1 に示す安全性及び有効性検討事項を設定すること、表 2 及び表 3 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

なお、小児を対象とした臨床試験は、[REDACTED]を想定して治験として実施される予定とされている。

表 1 医薬品リスク管理計画における安全性及び有効性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
なし	・ショック・アナフィラキシー ・急性散在性脳脊髄炎（ADEM） ・ギラン・バレー症候群 ・けいれん ・肝機能障害・黄疸 ・喘息発作 ・血小板減少性紫斑病・血小板減少 ・血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等） ・間質性肺炎 ・脳炎・脳症、脊髄炎 ・皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群） ・ネフローゼ症候群 ・ナルコレプシー	・小児における安全性 ・高齢者における安全性 ・妊婦・産婦・授乳婦等における安全性 ・接種要注意者における安全性
有効性検討事項		
・高齢者に対する免疫原性		

表 2 医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・高齢者を対象とした製造販売後臨床試験 ・パンデミック時における本剤の安全性を検討する使用成績調査（予定例数 3,000 例）	・市販直後調査

表 3 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	H5N1 亜型インフルエンザウイルスによるパンデミック時における本剤の安全性の検討
調査方法	パンデミックワクチンの接種体制に応じて調整
対象者	本剤の被接種者（新型インフルエンザ等対策政府行動計画に準拠）
観察期間	本剤の 1 回目及び 2 回目接種日から 21 日間
予定例数	3,000 例
主な調査項目	被接種者登録情報、被接種者背景（性別、年齢、既往歴、免疫不全等を含む合併症他）、本剤の接種状況、他のワクチンの接種状況、併用薬の投与状況、有害事象（発熱、接種部位反応、ナルコレプシー及びその関連事象、その他）

(5) 品質について

機構は、申請者に提出を求めているデータの確認及び申請者に説明を求めている事項について検討を行った結果、原薬、抗原製剤及び専用混和液（アジュバントである AS03 を含む液剤）の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、審査の過程において、ウイルスバンクの管理試験として、培養細胞を用いた外来性ウイルス否定試験が追加された。

1) 抗原製剤の安定性について

抗原製剤の倒立保存条件下での長期保存試験において、[] 及び [] の含量の経時的減少が認められていることについて、原因を含めた考察を申請者に求め、申請者は以下のように回答した。

倒立保存条件下において認められた [] 及び [] の減少は、長期保存試験及び加速試験における検体の分析結果から、各成分の分解によるものではなく、倒立保存によるゴム栓への吸着による影響が大きいと考えられた。倒立保存条件下での長期保存試験における12か月時点の [] 及び [] の濃度は、HAタンパク質の安定化剤としての目標値の範囲内であり、力価の低下も認められていない。以上より、抗原製剤は少なくとも12か月間の安定性が確認されていると考える。今後、実施中の抗原製剤の長期保存試験及びコミットメントロットの安定性試験において [] 及び [] 含量の低下に伴う力価の経時的変化が認められた場合には、抗原製剤の有効期間や容器施栓系等の変更の検討を行う必要があると考えている。

機構は、以上の説明を了承した。

2) 専用混和液の有効期間について

市販予定の専用混和液には、「シリコーン処理なし」のゴム栓が用いられる。一方、「シリコーン処理あり」のゴム栓を用いた専用混和液の長期保存試験成績を利用して専用混和液の有効期間を申請者は設定しており、当該設定の適切性について機構は説明を求め、申請者は以下のように回答した。

専用混和液に使用するゴム栓の「シリコーン処理」は、ゴム栓の製造元又は専用混和液の製造所において実施される、シリコーンによるゴム栓の表面処理を意味している。申請者は、市販予定の専用混和液のゴム栓について、製造所においてシリコーン処理を行わないことから、「シリコーン処理なし」と説明していたが、機構からの指摘後に、ゴム栓の製造元において、シリコーンが離型剤として使用されていることが判明した。そこで、市販予定の専用混和液のゴム栓及び安定性試験に用いられた専用混和液のゴム栓のシリコーン付着量を測定したところ、いずれのゴム栓においてもシリコーンが検出され、ゴム栓の表面積あたりの付着量はほぼ同じであることが確認された。以上より、安定性試験に用いた専用混和液と市販予定の専用混和液とで、用いているゴム栓の質的な差はないと考えられることから、これまでに得られている長期保存試験成績から市販予定の専用混和液の安定性を説明可能と考える。なお、市販予定の専用混和液の長期保存試験は既に開始しており、[] か月まで実施予定である。

機構は、以上の申請者の回答を了承し、専用混和液の有効期間を申請者の提示する「2～8℃に保管するとき、[] か月」と設定することは可能と判断した。

(6) その他

本剤は、希少疾病用医薬品指定を受けた品目である一方、「細胞培養法ワクチン実生産施設整備等推進事業」による開発品目である。当該事業において開発期間が定められた中で本承認申請がなされ、申請者の GMP 適合性調査の受入れ体制の整備、品質に係る追加データの提出に時間を要したため、本剤の円滑な審査が困難となり、希少疾病用医薬品で目標とされる審査期間を延長することとなった。

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機構の判断

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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実施調査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（5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.2.3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、原資料と症例報告書との不整合（有害事象の未記載等）が認められた。また、治験依頼者において、上記の原資料と症例報告書との不整合をモニタリングで適切に確認していない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 審査報告（1）の訂正事項

GCP実地調査結果を踏まえ、申請者により原資料と症例報告書との整合性について再調査が実施された。当該再調査結果を受け、機構は、審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前						訂正後					
26	表 4-6	事象名		MB 剤群				事象名		MB 剤群			
				有害事象		副反応				有害事象		副反応	
				n	%	n	%			n	%	n	%
		注射部位硬結		9	14.3	9	14.3	注射部位硬結		10	15.9	10	15.9
26	表 4-6	事象名		HB 剤群				事象名		HB 剤群			
				有害事象		副反応				有害事象		副反応	
				n	%	n	%			n	%	n	%
		悪寒		5	8.2	4	6.6	悪寒		5	8.2	5	8.2
28	表 4-8	事象名		有害事象		副反応		事象名		有害事象		副反応	
				n	%	n	%			n	%	n	%
		局 所 反 応	注射部位腫脹	107	29.0	107	29.0	局 所 反 応	注射部位腫脹	106	28.7	106	28.7
			注射部位硬結	85	23.0	85	23.0		注射部位硬結	86	23.3	86	23.3
			注射部位熱感	26	7.0	26	7.0		注射部位熱感	27	7.3	27	7.3
		全 身 性 反 応	頭痛	132	35.8	130	35.2	全 身 性 反 応	頭痛	133	36.0	131	35.5
			筋肉痛	123	33.3	121	32.8		筋肉痛	124	33.6	122	33.1
			悪寒	91	24.7	91	24.7		悪寒	93	25.2	93	25.2
			多汗症	42	11.4	42	11.4		多汗症	44	11.9	44	11.9

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤は希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

[効能・効果] 新型インフルエンザ（H5N1）の予防

[用法・用量] 抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その 0.5mL を 2 週間以上の間隔をおいて、筋肉内に 2 回注射する。