

審査報告書

平成 28 年 2 月 8 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]	沈降細胞培養インフルエンザワクチン H5N1 筋注 30 μ g/mL「北里第一三共」
[一 般 名]	沈降細胞培養インフルエンザワクチン（H5N1 株）
[申 請 者 名]	北里第一三共ワクチン株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 8 月 28 日
[剤形・含量]	1mL 中に、有効成分として不活化インフルエンザウイルス（H5N1 株）を 30 μ g（HA 含量）、免疫補助剤として水酸化アルミニウムゲル 0.3mg（アルミニウム換算）、保存剤としてチメロサル 0.001w/v%を含有する懸濁性注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品（平成 24 年 12 月 11 日付薬食審査発 1211 第 3 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 28 年 2 月 8 日

[販 売 名] 沈降細胞培養インフルエンザワクチン H5N1 筋注 30µg/mL「北里第一三共」
[一 般 名] 沈降細胞培養インフルエンザワクチン (H5N1 株)
[申 請 者 名] 北里第一三共ワクチン株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 8 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。

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、下記の承認条件を付した上で、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
(変更なし)
[用法・用量] 通常、6 か月以上 13 歳未満のものには 0.1mL 又は 0.25mL、13 歳以上 20 歳未満のものには 0.5mL、20 歳以上のものには 1mL を 2 週間以上の間隔をおいて、筋肉内に 2 回注射する。
(下線部追加)
[承 認 条 件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 28 年 1 月 15 日

I. 申請品目

[販 売 名]	沈降細胞培養インフルエンザワクチン H5N1 筋注 30 μ g/mL 「北里第一三共」
[一 般 名]	沈降細胞培養インフルエンザワクチン (H5N1 株)
[申 請 者 名]	北里第一三共ワクチン株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 8 月 28 日
[剤形・含量]	1mL 中に、有効成分として不活化インフルエンザウイルス (H5N1 株) を 30 μ g (HA 含量)、免疫補助剤として水酸化アルミニウムゲル 0.3mg (アルミニウム換算)、保存剤としてチメロサル 0.001w/v% を含有する懸濁性注射剤
[申請時効能・効果]	新型インフルエンザ (H5N1) の予防 (変更なし)
[申請時用法・用量]	通常、 <u>6 ヶ月以上 13 歳未満のものには 0.25mL を、13 歳以上 20 歳未満のものには 0.5mL を、20 歳以上のものには 1mL を 2 週間以上の間隔をおいて、筋肉内に 2 回注射する。</u> (下線部追加)

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独立行政法人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、本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

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) 又は抗原不連続変異 (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。

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 50% とされる (2015 年 12 月 14 日時点で感染 844 例中死亡

449 例、http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/H5N1_cumulative_table_archives/en/）。感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（平成 10 年法律第 114 号）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、当該感染症の全国的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。

沈降細胞培養インフルエンザワクチン H5N1 筋注 30µg/mL「北里第一三共」（以下、「本剤」）は、「新型インフルエンザ（H5N1）の予防」を効能・効果として、2014 年 3 月に本邦において製造販売承認されている。本剤は、培養細胞に感染させ、増殖させた弱毒株のインフルエンザウイルス（リバース・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によって不活化した不活化インフルエンザウイルス（H5N1 株）を有効成分とし、アジュバント（免疫補助剤）として水酸化アルミニウムゲルを添加した細胞培養インフルエンザワクチンである。

新型インフルエンザ（H5N1）によりパンデミックが発生した場合、その高い病原性のため、重篤な転帰となる可能性が想定される。当該疾病の状況を考慮すると、小児等にも本剤を投与する必要性が考えられる。一方で、本剤の初回の製造販売承認時には、20 歳未満の小児における臨床試験は実施されていなかったことから、小児の用法・用量は、成人における臨床試験結果をもとに設定した用法・用量を適用することとされた。今般、日本人小児を対象とした用法・用量を検討する臨床試験が実施され、当該結果に基づき、小児の用法・用量を追加することを目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、本剤は、2012 年 12 月 11 日付で、予定される効能・効果「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 296 号）を受けている。

2. 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、2 つの国内臨床試験成績が提出された。提出された資料の概略を表 1 に示す。なお、いずれの臨床試験においても、A/Indonesia/5/2005（H5N1）株をリバース・ジェネティクス法により弱毒化した株を用いて製造された治験薬が用いられた。

表 1 臨床試験の概略

相	試験名	デザイン	対象	登録例数	接種経路／用量	接種スケジュール	試験目的
Ⅱ	KIBPCI-A-J201	非盲検 非対照	7 歳以上 20 歳未満の健康小児	7 歳以上 13 歳未満群：15 例 13 歳以上 20 歳未満群：15 例	筋肉内 7 歳以上 13 歳未満群：0.1mL（3µg HA） 13 歳以上 20 歳未満群：0.25mL（7.5µg HA）	21±7 日間隔で 2 回接種	安全性・ 免疫原性
Ⅱ/Ⅲ	KIBPCI-A-J303	非盲検 非対照	6 か月以上 20 歳未満の健康小児	<6 か月以上 13 歳未満> 3µg HA 群：63 例 7.5µg HA 群：63 例 <13 歳以上 20 歳未満> 15µg HA 群：58 例	筋肉内 3µg HA 群：0.1mL 7.5µg HA 群：0.25mL 15µg HA 群：0.5mL	21±7 日間隔で 2 回接種	免疫原性・ 安全性

(1) 国内第Ⅱ相臨床試験(5.3.5.2-1: KIBPCI-A-J201 試験、実施期間 20 年 月～20 年 月)

7 歳以上 20 歳未満の健康小児を対象(目標被験者数: 7 歳以上 13 歳未満(以下、「7～12 歳」)群、13 歳以上 20 歳未満(以下、「13～19 歳」)群、各 15 例)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、非盲検非対照試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、7～12 歳群は本剤 0.1mL (3μg HA)、13～19 歳群は本剤 0.25mL (7.5μg HA) を 21±7 日間の間隔において 2 回筋肉内に接種することとされた。

組み入れられた 30 例(各群 15 例)全例が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団(full analysis set、以下、「FAS」)とされ、FAS が免疫原性の主要な解析対象とされた。

免疫原性について、本剤 1 回目接種前、1 回目接種 21 日後及び 2 回目接種 21 日後に、一元放射溶血反応(single radial hemolysis、以下、「SRH」)抗体価、赤血球凝集抑制(hemagglutination inhibition、以下、「HI」)抗体価及び中和抗体価が測定された。

主要評価項目は、SRH 抗体陽転率、幾何平均抗体価(以下、「GMT」)変化率(SRH)及び SRH 抗体保有率とされ、参考として、「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)の免疫原性評価基準(以下、「プロトタイプ GL 基準」)への適合性が検討された。各主要評価項目の定義及びプロトタイプ GL 基準を表 2 に示す。

表 2 主要評価項目の定義及びプロトタイプ GL 基準

主要評価項目	定義	プロトタイプ GL 基準
SRH 抗体陽転率	「SRH 抗体価が治験薬接種前に 4mm ² 以下で治験薬接種後 25mm ² 以上」又は「SRH 抗体価が治験薬接種前に 4mm ² より大きく治験薬接種後 50% の面積増となった被験者の割合	>40%
GMT 変化率 (SRH)	治験薬接種前後の SRH 幾何平均抗体価の増加倍率	>2.5
SRH 抗体保有率	SRH 抗体価が治験薬接種後に 25mm ² より大きい被験者の割合	>70%

7～12 歳群の 2 回目接種後ではプロトタイプ GL 基準の 3 基準を満たし、13～19 歳群の 2 回目接種後では SRH 抗体陽転率及び GMT 変化率 (SRH) の 2 基準を満たした(表 3)。

表 3 1 回目及び 2 回目接種後における SRH 抗体陽転率、GMT 変化率 (SRH) 及び SRH 抗体保有率 (FAS)

	接種群	抗原量	SRH 抗体陽転率		GMT 変化率 (SRH)	SRH 抗体保有率	
			n	(%) [95%信頼区間]	値 [95%信頼区間]	n	(%) [95%信頼区間]
1 回目 接種後	7～12 歳群 (N=15)	3μg HA	2	13.33 [1.66, 40.46]	1.398 [0.907, 2.154]	2	13.33 [1.66, 40.46]
	13～19 歳群 (N=15)	7.5μg HA	1	6.67 [0.17, 31.95]	1.179 [0.739, 1.881]	1	6.67 [0.17, 31.95]
2 回目 接種後	7～12 歳群 (N=15)	3μg HA	12	80.00 [51.91, 95.67]	5.356 [3.456, 8.301]	12	80.00 [51.91, 95.67]
	13～19 歳群 (N=15)	7.5μg HA	7	46.67 [21.27, 73.41]	3.333 [1.941, 5.724]	7	46.67 [21.27, 73.41]

N: 解析対象例数、n: 表 2 の定義を満たす例数
網掛け: プロトタイプ GL 基準を満たす項目

安全性について、本剤 1 回目接種後から 2 回目接種 21 日後までの期間(以下、「観察期間」)における有害事象発現割合は、7～12 歳群 73.3% (11/15 例)、13～19 歳群 86.7% (13/15 例)であり、このうち副反応は、7～12 歳群 66.7% (10/15 例)、13～19 歳群 66.7% (10/15 例)に認められた。観察期間に発現した特定有害事象(注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結、注射部位疼痛、注射部位熱感、注射部位そう痒感、倦怠感、発熱、頭痛)をその副反応とともに表 4 に示す。また、特定有害事象を除き、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及びその副反応は、臨床検査値の異常のみであった(表 5)。

表 4 特定有害事象及びその副反応（安全性解析対象集団）

	7～12 歳群 (N=15)				13～19 歳群 (N=15)			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	n	%	n	%	n	%	n	%
注射部位疼痛	5	33.3	5	33.3	8	53.3	8	53.3
注射部位硬結	3	20.0	3	20.0	0	0	0	0
注射部位熱感	2	13.3	2	13.3	1	6.7	1	6.7
注射部位紅斑	2	13.3	2	13.3	0	0	0	0
倦怠感	1	6.7	1	6.7	3	20.0	2	13.3
注射部位腫脹	1	6.7	1	6.7	1	6.7	1	6.7
発熱 ^{a)}	1	6.7	1	6.7	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	2	13.3	2	13.3
注射部位そう痒感	0	0	0	0	0	0	0	0

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 37.5℃以上

表 5 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（特定有害事象を除く）及びその副反応（安全性解析対象集団）

		7～12 歳群 (N=15)				13 歳～19 歳群 (N=15)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		n	%	n	%	n	%	n	%
臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	13.3	2	13.3	2	13.3	2	13.3
	尿中蛋白陽性	2	13.3	0	0	2	13.3	0	0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	6.7	1	6.7	2	13.3	2	13.3

N：解析対象例数、n：発現例数

観察期間において、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象及び死亡例はいずれの群においても認められなかった。

(2) 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (5.3.5.1-1：KIBPCI-A-J303 試験、実施期間 20 年 月～20 年 月)

6 か月以上 20 歳未満の健康小児を対象（目標被験者数：3μg HA 群（6 か月～12 歳）、7.5μg HA 群（6 か月～12 歳）、15μg HA 群（13～19 歳）、各群 50 例）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 10 施設で実施された。

用法・用量は、3μg HA 群は本剤 0.1mL、7.5μg HA 群は本剤 0.25mL、15μg HA 群は本剤 0.5mL を 21±7 日間の間隔において 2 回筋肉内に接種することとされた。

組み入れられた 184 例（3μg HA 群 63 例、7.5μg HA 群 63 例、15μg HA 群 58 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が免疫原性の主要な解析対象とされた。なお、3μg HA 群の 1 例において、治験薬の用法・用量の不遵守（右上腕に筋肉内接種するところ、左上腕に皮下接種した）が認められた（「Ⅲ. 2. GCP 実地調査に対する機構の判断」の項参照）が、FAS の除外基準（治験薬未接種の被験者等）には抵触しなかったため、FAS から除外されなかった。

免疫原性について、本剤 1 回目接種前、1 回目接種 21 日後及び 2 回目接種 21 日後に、SRH 抗体価及び中和抗体価が測定された。

主要評価項目は、SRH 抗体陽転率、GMT 変化率（SRH）及び SRH 抗体保有率とされ、プロトタイプ GL 基準への適合性が検討された。いずれの群でも 2 回目接種後において、プロトタイプ GL 基準の 3 基準を満たした（表 6）。

表 6 1回目及び2回目接種後におけるSRH抗体陽転率、GMT変化率（SRH）及びSRH抗体保有率（FAS）

	接種群	接種年齢	SRH抗体陽転率		GMT変化率（SRH） 値 [95%信頼区間]	SRH抗体保有率		
			n	(%) [95%信頼区間]		n	(%) [95%信頼区間]	
1回目接種後	3 μ g HA 群 (N=63)	6か月	4	6.35 [1.76, 15.47]	1.500 [1.270, 1.771]	3	4.76 [0.99, 13.29]	
	7.5 μ g HA 群 (N=63)	～12歳	14	22.22 [12.72, 34.46]	2.126 [1.705, 2.651]	11	17.46 [9.05, 29.10]	
	15 μ g HA 群 (N=58)	13～19歳	12	20.69 [11.17, 33.35]	1.916 [1.505, 2.439]	11	18.97 [9.87, 31.41]	
2回目接種後	3 μ g HA 群 (N=63)	6か月	46	73.02 [60.35, 83.43]	7.288 [5.838, 9.098]	47	74.60 [62.06, 84.73]	
	7.5 μ g HA 群 (N=63)	～12歳	59	93.65 [84.53, 98.24]	11.699 [10.206, 13.411]	58	92.06 [82.44, 97.37]	
	15 μ g HA 群 (N=57)	13～19歳	45	78.95 [66.11, 88.62]	9.375 [7.415, 11.852]	44	77.19 [64.16, 87.26]	

N：解析対象のうち、測定値のある例数、n：表2の定義を満たす例数

網掛け：プロトタイプGL基準を満たす項目

安全性について、観察期間における有害事象発現割合は、3 μ g HA 群 73.0%（46/63 例）、7.5 μ g HA 群 82.5%（52/63 例）、15 μ g HA 群 84.5%（49/58 例）であり、このうち副反応は、3 μ g HA 群 57.1%（36/63 例）、7.5 μ g HA 群 66.7%（42/63 例）、15 μ g HA 群 79.3%（46/58 例）に認められた。観察期間に発現した特定有害事象（注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位熱感、注射部位腫脹、倦怠感、発熱）をその副反応とともに表7に示す。また、特定有害事象を除き、いずれかの群で5%以上認められた有害事象及びその副反応を表8に示す。

表 7 特定有害事象及びその副反応（安全性解析対象集団）

	6か月～12歳								13～19歳			
	3 μ g HA 群 (N=63)				7.5 μ g HA 群 (N=63)				15 μ g HA 群 (N=58)			
	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	%
注射部位疼痛	23	36.5	23	36.5	32	50.8	32	50.8	42	72.4	42	72.4
注射部位紅斑	12	19.0	12	19.0	14	22.2	14	22.2	9	15.5	9	15.5
注射部位腫脹	11	17.5	11	17.5	9	14.3	9	14.3	10	17.2	10	17.2
注射部位硬結	9	14.3	9	14.3	9	14.3	9	14.3	6	10.3	6	10.3
発熱 ^{a)}	8	12.7	6	9.5	7	11.1	6	9.5	5	8.6	5	8.6
注射部位熱感	6	9.5	6	9.5	7	11.1	7	11.1	10	17.2	10	17.2
倦怠感	5	7.9	4	6.3	3	4.8	2	3.2	12	20.7	12	20.7
注射部位そう痒感	3	4.8	3	4.8	5	7.9	5	7.9	3	5.2	3	5.2

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 37.5℃以上

表 8 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象（特定有害事象を除く）及びその副反応（安全性解析対象集団）

		6か月～12歳								13～19歳			
		3 μ g HA 群 (N=63)				7.5 μ g HA 群 (N=63)				15 μ g HA 群 (N=58)			
		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	%
全身性	上気道の炎症	7	11.1	0	0	6	9.5	0	0	0	0	0	0
	鼻咽頭炎	5	7.9	0	0	6	9.5	0	0	5	8.6	0	0
	鼻漏	5	7.9	0	0	2	3.2	0	0	0	0	0	0
	腹痛	0	0	0	0	1	1.6	0	0	3	5.2	2	3.4

N：解析対象例数、n：発現例数

観察期間において、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象及び死亡例はいずれの群においても認められなかった。

<審査の概略>

(1) 臨床データパッケージ及び審査方針について

申請者は、本一部変更承認申請における本剤の臨床データパッケージの構成について、以下の旨を説明している。

本剤の小児の用法・用量の追加を目的として、表 1 に示す日本人小児を対象とした 2 つの臨床試験（国内第Ⅱ相臨床試験（以下、「J201 試験」）及び国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（以下、「J303 試験」））を実施した。

鶏卵培養の類薬である沈降インフルエンザワクチン H5N1「北里第一三共」（以下、「鶏卵培養ワクチン」）の小児対象臨床試験において、7 歳未満での発熱の発現割合が高かったことから、7 歳以上の小児を対象として、少人数で本剤の忍容性及び免疫原性を検討する J201 試験を実施した（「(4) 用法・用量について」の項参照）。J201 試験において、7～12 歳に抗原量 3 μ g HA の本剤を接種した際の結果を踏まえ、J303 試験では、対象年齢を 6 か月以上に拡大し、6 か月～12 歳に抗原量 3 μ g HA 又は 7.5 μ g HA の本剤を接種した際の免疫原性及び忍容性を検討した。また、J201 試験において、13～19 歳に抗原量 7.5 μ g HA の本剤を接種した際の結果を踏まえ、J303 試験では、13～19 歳に抗原量 15 μ g HA の本剤を接種した際の免疫原性及び忍容性を検討した。プロトタイプ GL では、1 群 50 例以上の被験者について、プロトタイプ GL 基準の 3 基準を満たすことが原則必要とされていることから、J303 試験においては、各群 50 例以上の被験者について免疫原性を検討した。

以上から、プロトタイプ GL に基づき、J303 試験の結果をもとに、本剤の小児の用法・用量を設定することとした。

機構は、臨床データパッケージについて申請者の説明を了承し、本剤の小児の用法・用量の追加について、J303 試験の結果を主に評価することとした。

(2) 有効性について

1) 主要評価項目の設定について

申請者は、J303 試験の主要評価項目（表 2）として、SRH 抗体陽転率、GMT 変化率（SRH）及び SRH 抗体保有率を設定したことについて、以下の旨を説明している。

本邦において、新型インフルエンザ（H5N1）に対するワクチンの免疫原性評価基準を規定したガイドライン等は現時点では存在していない。しかし、本邦では、ヒトの間で繰り返し流行していない新規インフルエンザウイルス株から製造したプロトタイプワクチンに係るガイドラインとしてプロトタイプ GL が公表されており、プロトタイプ GL 基準（表 2）を新型インフルエンザ（H5N1）に対するワクチンである本剤にも準用可能と考えた。プロトタイプ GL では、既存の季節性インフルエンザ HA ワクチンで発症予防効果との相関が指摘されている HI 抗体価又は SRH 抗体価に基づき免疫原性を評価することとされ、1 群 50 例以上の被験者について、抗体陽転率、GMT 変化率及び抗体保有率の 3 つの評価項目全てでプロトタイプ GL 基準を満たすことが原則必要とされている。また、プロトタイプ GL 基準は、20 歳未満の小児にも準用可能とされている。

以上から、J303 試験において、SRH 抗体価に基づいた免疫原性評価項目である SRH 抗体陽転率、GMT 変化率（SRH）及び SRH 抗体保有率を主要評価項目として設定し、プロトタイプ GL 基準への適合性を検討することとした。

機構は、申請者の説明を了承し、SRH 抗体陽転率、GMT 変化率（SRH）及び SRH 抗体保有率を J303 試験の主要評価項目として設定したことは、受入れ可能と判断した。

2) 本剤の小児における有効性について

申請者は、本剤の小児における免疫原性について、以下の旨を説明している。

J303 試験では、6 か月～12 歳を対象とした 3 μ g HA 群及び 7.5 μ g HA 群、並びに 13～19 歳を対象とした 15 μ g HA 群のいずれの群においても、2 回目接種後の SRH 抗体陽転率、GMT 変化率 (SRH) 及び SRH 抗体保有率の全ての項目において、プロトタイプ GL 基準を満たした (表 6)。

以上から、6 か月～12 歳については、成人の用量 (30 μ g HA を 2 回接種) の 1/10～1/4 の用量、13～19 歳については、成人の用量の半量を接種することで、新型インフルエンザ (H5N1) に対する予防効果が期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承し、各用量での小児における予防効果は期待できると判断した。

(3) 安全性について

申請者は、小児を対象とした臨床試験における安全性について、以下の旨を説明している。

J201 試験及び J303 試験において認められた有害事象 (表 4～5、表 7～8) は、本剤の成人対象の臨床試験 (平成 26 年 2 月 7 日付 審査報告書 沈降細胞培養インフルエンザワクチン H5N1 筋注 30 μ g/mL 「北里第一三共」、同 60 μ g/mL) 並びに本邦既承認の鶏卵培養ワクチン及び季節性インフルエンザ HA ワクチンでも認められる事象である。また、J201 試験及び J303 試験において、いずれの対象年齢、用量群においても、死亡及び重篤な有害事象の発現はなかった。

J201 試験及び J303 試験において認められた重度の有害事象は、表 9 のとおりであった。6 か月～12 歳で認められた発熱及び蕁麻疹各 1 例は投薬により、その他の事象は処置なく、いずれも回復した。

表 9 J201 試験及び J303 試験において認められた重度^{a)}の有害事象

年齢層	事象名	試験名	抗原量	直近の治験薬接種から有害事象発現までの日数	有害事象の持続期間	治験薬との因果関係	処置	転帰
6 か月～12 歳	発熱	J303 試験	3 μ g HA	1 日	3 日	あり	なし	回復
	発熱	J303 試験	3 μ g HA	17 日	3 日	なし	投薬	回復
	注射部位紅斑	J303 試験	7.5 μ g HA	0 日	5 日	あり	なし	回復
	注射部位腫脹	J303 試験	7.5 μ g HA	0 日	5 日	あり	なし	回復
	注射部位硬結	J303 試験	7.5 μ g HA	0 日	22 日	あり	なし	回復
	蕁麻疹	J303 試験	7.5 μ g HA	9 日	5 日	なし	投薬	回復
13 歳～19 歳	注射部位腫脹	J201 試験	7.5 μ g HA	0 日	3 日	あり	なし	回復
	注射部位腫脹	J303 試験	15 μ g HA	1 日	6 日	あり	なし	回復
	注射部位硬結	J303 試験	15 μ g HA	1 日	6 日	あり	なし	回復

a) 発熱：39.0℃以上、注射部位紅斑、注射部位腫脹及び注射部位硬結：長径>5.0cm、蕁麻疹：2 日以上の治療を要する

以上から、本剤の小児における安全性は忍容可能と考える。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤の小児における安全性は忍容可能と判断した。

(4) 用法・用量について

小児の用法・用量について、申請者は以下の旨を説明している。

1) 6 か月以上 13 歳未満における用法・用量について

類薬の鶏卵培養ワクチンの小児対象臨床試験（KIB-PIA03 試験、厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究 治験推進研究事業）「沈降不活化インフルエンザワクチン（H5N1 株）」平成 21 年度 総括研究報告書、2010）において、発熱の発現割合が高く、特に 7 歳未満での発現割合が高かった（37.5℃以上の発熱が 6 か月～6 歳で 65.3%（62/95 例）、7～19 歳で 29.3%（27/92 例））ことから、J201 試験を実施し、7 歳以上における本剤の忍容性を検討した。その結果、J201 試験では、37.5℃以上の発熱は、7～12 歳の 15 例のうち 1 例（6.7%）であり、13～19 歳では認められず（表 4）、39℃以上の発熱も認められなかった（表 9）。また、注意を要する有害事象も認められなかった。当該結果を踏まえ、7 歳未満を含めた 6 か月～19 歳を対象として、J303 試験を実施することとした。

J201 試験において、7～12 歳の 15 例に抗原量 3μg HA の本剤を 2 回接種したところ、プロトタイプ GL 基準の 3 基準を全て満たし（表 3）、当該用量における忍容性も確認された。しかし、当該用量では、SRH 抗体価が陽転した 12 例のうち半数で、SRH 抗体価の陽転基準である「25 mm²」に近い 25～30mm²の SRH 抗体価を示したことから、J303 試験では、抗原量 3μg HA に加えて、抗原量 7.5μg HA の本剤でも検討することとした。J303 試験において、6 か月～12 歳を対象とした 3μg HA 群及び 7.5μg HA 群で、2 回目接種後の SRH 抗体陽転率、GMT 変化率（SRH）及び SRH 抗体保有率の全ての項目において、プロトタイプ GL 基準を満たし、7.5μg HA 群は 3μg HA 群に比較し、いずれの項目でも高値を示した（表 6）。一方、3μg HA 群及び 7.5μg HA 群の安全性については、7.5μg HA 群で重度の注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結及び蕁麻疹が各 1 例、3μg HA 群で重度の発熱が 2 例認められたが（表 9）、いずれも回復しており、いずれの群も忍容可能と考える。

以上から、6 か月以上 13 歳未満における本剤の用法・用量は、より高い免疫を賦与することが期待され、忍容性が確認された抗原量 7.5μg HA に相当する 0.25mL を 2 回接種とすることが適切と考える。

2) 13 歳以上 20 歳未満における用法・用量について

J201 試験において、13～19 歳の 15 例に抗原量 7.5μg HA の本剤を 2 回接種したところ、SRH 抗体保有率は 46.67%であり（表 3）、プロトタイプ GL 基準（表 2）とされる「70%」を超えなかった。当該結果を踏まえ、J303 試験ではより高用量を検討する必要があると考え、抗原量 15μg HA を検討することとした。J303 試験における 15μg HA 群では、2 回目接種後の SRH 抗体陽転率、GMT 変化率（SRH）及び SRH 抗体保有率の全ての項目において、プロトタイプ GL 基準を満たした（表 6）。また、15μg HA 群の安全性については、15μg HA 群で重度の注射部位腫脹及び注射部位硬結が各 1 例認められた（表 9）が、いずれも回復しており、忍容可能と考える。

以上から、13 歳以上 20 歳未満における本剤の用法・用量は、プロトタイプ GL 基準を満たし、忍容性が確認された抗原量 15μg HA に相当する 0.5mL を 2 回接種とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

1) 6 か月以上 13 歳未満における用法・用量について、J303 試験では、3μg HA 群及び 7.5μg HA 群のいずれにおいても、2 回目接種後にはプロトタイプ GL 基準の 3 基準の全てを満たし、忍容性が確認された。したがって、申請者が提案する抗原量 7.5μg HA に相当する 0.25mL を用法・用量に設定することは可能である。一方で、一般的に、低用量の方が局所反応等の有害事象の発現が

少なくなり、安全性が高いと考えられることを考慮すると、抗原量 3 μ g HA に相当する 0.1mL を用法・用量に設定するという考え方も成立し、用法・用量に設定することも可能である。本剤は、新型インフルエンザ（H5N1）の予防を目的とするワクチンであることから、実際に発生した新型インフルエンザ（H5N1）の致死率や重篤性等に応じて、0.1mL 又は 0.25mL のいずれかを選択する考え方も変わりうることから、6 か月以上 13 歳未満の用法・用量においては、0.1mL 及び 0.25mL のいずれも設定することが適切と判断した。

2) 13 歳以上 20 歳未満における用法・用量について、申請者の説明を了承した。

以上から、機構は、以下のとおり用法・用量を設定することが適切と判断した。

【用法・用量】

通常、6 か月以上 13 歳未満のものには 0.1mL 又は 0.25mL、13 歳以上 20 歳未満のものには 0.5mL、20 歳以上のものには 1mL を 2 週間以上の間隔をおいて、筋肉内に 2 回注射する。

(下線部追加)

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、プロトタイプ GL を参考に、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）を計画している（平成 26 年 2 月 7 日付 審査報告書 沈降細胞培養インフルエンザワクチン H5N1 筋注 30 μ g/mL「北里第一三共」、同 60 μ g/mL）。当該調査の対象者は、新型インフルエンザ等対策政府行動計画（<http://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/keikaku.html>）に準拠した本剤の被接種者とされており、本剤が 6 か月以上 20 歳未満の小児に接種された場合には、小児も対象となる。

機構は、既に計画されている使用成績調査において、小児における安全性情報の収集が可能なことから、新たな使用成績調査の計画は必要ないと判断した。

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

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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 実地調査に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（治験薬の用法・用量の不遵守）

IV. 総合評価

機構は、本剤について、「Ⅱ. 2. 臨床に関する資料 <審査の概略> (2) 有効性について」及び「同 (3) 安全性について」の項で述べたとおり、本剤の小児における効能・効果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 28 年 2 月 5 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	沈降細胞培養インフルエンザワクチン H5N1 筋注 30 μ g/mL「北里第一三共」
〔一 般 名〕	沈降細胞培養インフルエンザワクチン (H5N1 株)
〔申 請 者 名〕	北里第一三共ワクチン株式会社
〔申請年月日〕	平成 27 年 8 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し出等に基づき、「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) 有効性について

J303 試験では、6 か月～12 歳を対象とした 3 μ g HA 群及び 7.5 μ g HA 群、並びに 13～19 歳を対象とした 15 μ g HA 群のいずれの群においても、「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 GL」）の免疫原性の 3 基準（審査報告 (1)、表 2）を全て満たした（審査報告 (1)、表 6）。以上から、6 か月～12 歳に対して 3 μ g HA (0.1mL) 又は 7.5 μ g HA (0.25mL) を、また、13～19 歳に対して 15 μ g HA (0.5mL) を、それぞれ 2 回接種することで、新型インフルエンザ (H5N1) の予防に対する有効性は期待できるとの機構の判断は、専門委員から支持された。

(2) 安全性について

提出された全ての臨床試験において認められた重度の有害事象は、いずれも回復が確認され、死亡及び重篤な有害事象の発現は認められなかったことを踏まえ、本剤の小児における安全性は忍容可能とする機構の判断は、専門委員から支持された。

(3) 用法・用量について

J303 試験の 6 か月～12 歳においては、3 μ g HA (0.1mL) 群及び 7.5 μ g HA (0.25mL) 群のいずれにおいても、2 回目接種後にはプロトタイプ GL の 3 基準を全て満たし、忍容性が確認された。本剤は、新型インフルエンザ (H5N1) の予防を目的とするワクチンであることから、実際に発生した新型インフルエンザ (H5N1) の致死率や重篤性等に応じて、0.1mL 又は 0.25mL のいずれかを選択する考え方も変わりうることから、6 か月以上 13 歳未満の用法・用量においては、0.1mL 及び 0.25mL のいずれも設定することが適切との機構の判断は、専門委員から支持さ

れた。また、13 歳以上 20 歳未満の用法・用量については、プロトタイプ GL の 3 基準を全て満たし、忍容性が確認された抗原量 15 μ g HA に相当する 0.5mL を 2 回接種することが適切との機構の判断は、専門委員から支持された。

以上から、本剤の用法・用量を以下のとおり設定することが適切との機構の判断は、専門委員から支持された。

【用法・用量】

通常、6 か月以上 13 歳未満のものには 0.1mL 又は 0.25mL、13 歳以上 20 歳未満のものには 0.5mL、20 歳以上のものには 1mL を 2 週間以上の間隔をおいて、筋肉内に 2 回注射する。

(下線部追記)

また、専門委員からは、誤って本剤が皮下接種されることを避けるため、本剤が筋肉内接種であることを適切に情報提供する必要がある旨の意見が出された。機構は、申請者に当該情報提供について指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

(4) 医薬品リスク管理計画（案）について

本剤の初回の製造販売承認時に、プロトタイプ GL を参考に、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）が計画されている。当該調査の対象者は、新型インフルエンザ等対策政府行動計画（<http://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/keikaku.html>）に準拠した本剤の被接種者とされており、本剤が 6 か月以上 20 歳未満の小児に接種された場合には、小児も対象となる。当該調査において、小児における安全性情報の収集が可能なことから、新たな調査を別途計画する必要はないとの機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、現時点における医薬品リスク管理計画（案）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、並びに表 2 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。

表 1 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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、視神経炎 ・ 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群） ・ ネフローゼ症候群 ・ 顔面神経麻痺	・ 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		
・ 高齢者における免疫原性		

表 2 医薬品リスク管理計画（案）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 ・ 使用成績調査（表 3 参照） ・ 高齢者を対象とした製造販売後臨床試験	・ 市販直後調査

表 3 使用成績調査計画（案）の骨子

目 的	H5N1 亜型によるパンデミック時における本剤の安全性の確認
調査方法	H5N1 亜型によるパンデミック時の接種体制に応じて検討
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	各接種回において、接種後 14 日目まで
予定例数	3,000 例
主な調査項目	接種部位反応（疼痛、紅斑、熱感、腫脹、硬結、そう痒感）及び全身反応（頭痛、倦怠感、発熱）

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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。なお、再審査期間は、初回の製造販売承認に係る再審査期間の残余期間（平成 36 年 3 月 23 日まで）である。

[効能・効果]	新型インフルエンザ（H5N1）の予防 （変更なし）
[用法・用量]	通常、6 か月以上 13 歳未満のものには 0.1mL 又は 0.25mL、13 歳以上 20 歳未満のものには 0.5mL、20 歳以上のものには 1mL を 2 週間以上の間隔において、筋肉内に 2 回注射する。
[承認条件]	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。