

アレパンリックス (H1N1) 筋注 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はグラクソ・スミスクライン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

アレパンリックス(H1N1)筋注

製造販売承認申請書添付資料

第1部（モジュール1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

グラクソ・スミスクライン株式会社

1.4. 特許状況

[Redacted content]

1.5. 起原または発見の経緯および開発の経緯

1.5.1. 新型インフルエンザ

インフルエンザのパンデミックは、ヒトが免疫を獲得していない新しいインフルエンザウイルスが出現し、そのウイルスがヒトにおいて効率よく伝播できる場合に発生する。パンデミックが発生すると、世界中の多くの場所でインフルエンザが同時に流行し、多数の死者や患者が発生する恐れがある。20世紀には、1918年～1919年に“スペインかぜ”、1957年に“アジアかぜ”および1968年に“香港かぜ”と3回のパンデミックが発生した[Kilbourne, 2006]。

2009年4月、世界保健機関（WHO）はメキシコでブタ由来の新型インフルエンザが発生したと発表した。その後、WHOは2009年4月27日にパンデミックアラートフェーズ4、2009年4月29日にフェーズ5、2009年6月11日にフェーズ6を宣言した。このインフルエンザウイルスはH1N1亜型のウイルスであり、毎年多くのヒトが感染する従来のH1N1亜型ウイルスとは抗原性が異なることが明らかになった[Garten, 2009]。また、このインフルエンザウイルスは感染力が強いことが示唆されており[Fraser, 2009]、2009年11月22日現在、世界で207以上の国、自治領、地域から、7820症例以上の死亡例を含む、実験室診断により確定された新型H1N1インフルエンザの62万症例を超える感染症例が報告され[感染症情報センター, 2009]、本邦においても107例の死亡が確認されている（2009年12月8日時点）。

1918年～1919年に発生した“スペインかぜ”では、発生後にインフルエンザウイルスの病原性が変化し死亡率が上昇したことが報告されている[Taubenberger, 2006]。今後、今回の新型H1N1インフルエンザウイルスも遺伝子の変異を繰り返すものと考えられており、より病原性の高いウイルスの出現が懸念されている。

1.5.2. 新型インフルエンザワクチン

WHOや各国の規制当局は、ワクチン製造業者に対し早急にワクチンの開発を開始するよう勧告した。新型H1N1インフルエンザワクチンの開発においては、抗原の節減と交差防御能が特に重要であると考えられている。GSK Biologicals社はトリH5N1インフルエンザ[WHO, 2009]ワクチンの開発で培った技術を用いて新型H1N1インフルエンザワクチンを開発した。なお、GSK Biologicals社は2種類の新型H1N1インフルエンザワクチンを開発しており、ドイツのドレスデン工場で抗原が製造されるD-Pan（H1N1）は2009年9月29日に欧州で承認を取得している。カナダのケベック工場で抗原が製造されるQ-Pan（H1N1）は2009年10月21日カナダで承認を取得しており、欧州医薬品庁（EMA）等により審査中である。

各国の既承認の主な新型H1N1インフルエンザワクチンを表1.5-1に示す（2009年11月13日現在）。また、各国の新型H1N1インフルエンザワクチンの接種開始時期を表1.5-2に示す。

表 1.5-1 既承認の主な新型 H1N1 インフルエンザワクチン (2009 年 11 月 13 日現在)

	名称	製造	備考
日本	A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)	(学)北里研究所 (財)化学及血清療法研究所 (財)阪大微生物病研究会 デンカ生研(株)	生物学的製剤基準に基づき、インフルエンザ HA ワクチンの製造販売承認によって製造・販売される
欧州	Pandemrix *D-Pan (H1N1)	GSK Biologicals	2009 年 9 月 29 日承認 既承認のトリ H5N1 インフルエンザワクチンをモックアップとして使用
	Focetria	Novartis Vaccines and Diagnostics Limited	
	Celvapan	Baxter AG	2009 年 10 月 2 日承認 既承認のトリ H5N1 インフルエンザワクチンをモックアップとして使用
スイス	Pandemrix *D-Pan (H1N1)	GSK Biologicals	2009 年 10 月 30 日承認
	Focetria	Novartis Vaccines and Diagnostics Limited	2009 年 10 月 30 日承認
ドイツ	Celtura	Novartis Vaccines and Diagnostics Limited	2009 年 11 月 5 日承認
米国	Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine (CSL Limited)	CSL Limited	2009 年 9 月 15 日承認 既承認の季節性インフルエンザワクチンの variation
	Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine (MedImmune LLC)	MedImmune LLC	
	Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine (Novartis Vaccines and Diagnostics Limited)	Novartis Vaccines and Diagnostics Limited	
	Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine (Sanofi Pasteur, Inc.)	Sanofi Pasteur, Inc.	
	Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent vaccine (ID Biomedical)	ID Biomedical (GSK Biologicals)	2009 年 11 月 10 日承認 既承認の季節性インフルエンザワクチンの variation
カナダ	Arepanrix (H1N1) *Q-Pan (H1N1)	ID Biomedical (GSK Biologicals)	2009 年 10 月 21 日承認
	Influenza A (H1N1) 2009 Pandemic Monovalent Vaccine (Without Adjuvant)	ID Biomedical (GSK Biologicals)	2009 年 11 月 12 日承認

表 1.5-2 各国の新型 H1N1 インフルエンザワクチンの接種開始時期

国	ワクチンの接種開始時期	
日本	2009年10月19日	
中国	2009年9月21日	
オーストラリア	2009年9月30日	
米国	2009年10月5日	
欧州	スウェーデン	2009年10月12日
	フランス	2009年10月20日
	ベルギー	2009年10月20日
	ノルウェー	2009年10月21日
	英国	2009年10月21日
	フィンランド	2009年10月22日
	ドイツ	2009年10月26日
	デンマーク	2009年11月2日
カナダ	2009年10月26日	

1.5.2.1. 抗原の節減

現在、感染拡大を続けている新型 H1N1 インフルエンザウイルスは高齢者において感染例が少なく、高齢者の一部が感染防御能を有していることが示唆されている[Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2009]。しかしながら、新型 H1N1 インフルエンザウイルスに対する防御抗体を保有している人は多くないと推測される。したがって、人々を感染から防御しウイルスの蔓延を防ぐためには大量のワクチンを製造する必要がある。しかしながら、ワクチンの製造規模と供給量には限りがあることから、少ない抗原量で高い免疫原性を示すワクチンを開発することがきわめて重要であると考えられる。

1.5.2.2. 交差免疫応答

前述のとおり、新型 H1N1 インフルエンザウイルスは変異を繰り返すと予想されており、近い将来、抗原性の異なる新たなウイルスが出現するものと考えられる。しかしながら、現時点ではウイルスの変異を予測してワクチンを製造することは不可能であることから、抗原性の異なるウイルス株に対しても幅広い交差免疫応答が期待できるワクチンを開発することが重要である。

1.5.3. GSK Biologicals 社のトリ H5N1 インフルエンザワクチンおよび新型 H1N1 インフルエンザワクチン

GSK Biologicals 社は、全世界でヒトへの感染が 440 例以上（死亡は 260 例以上）報告されているトリ H5N1 インフルエンザ[WHO, 2009]のワクチンを開発済みである。トリ H5N1 インフルエンザワクチンの開発では「抗原の節減」と「交差免疫応答」がきわめて重要であり、

GSK Biologicals 社はすでにこれらの Unmet Medical Needs を解決するワクチン製造技術を確立している。新型 H1N1 インフルエンザワクチンの開発においても「抗原の節減」と「交差免疫応答」がきわめて重要であり、GSK Biological 社では、トリ H5N1 インフルエンザワクチンの開発で得られたエビデンスを最大限に活用して新型 H1N1 インフルエンザワクチンを開発した。先に述べたようにドイツのドレスデン工場で抗原が製造される D-Pan (H1N1) は 2009 年 9 月 29 日に欧州で承認を取得した。また、カナダのケベック工場で抗原が製造される Q-Pan (H1N1) は 2009 年 10 月 21 日にカナダで承認を取得し、現在 EMEA 等において審査中である。

グラクソ・スミスクライン社は、可能な限り早期に新型 H1N1 インフルエンザワクチンを日本で利用可能とすべく、トリ H5N1 インフルエンザワクチンの試験成績を基に承認申請し、新型 H1N1 インフルエンザワクチンの試験成績は追加提出することを計画した。なお、グラクソ・スミスクライン社は、トリ H5N1 インフルエンザワクチンについても日本での承認申請を準備中で、資料が準備出来次第、承認申請を行う予定である。

本承認申請の中核資料となる GSK Biologicals 社のトリ H5N1 インフルエンザワクチンの開発経緯を以下に示す。

1.5.3.1. GSK Biologicals 社のトリ H5N1 インフルエンザワクチン

GSK Biologicals 社は、以下に示す 2 種類のトリ H5N1 インフルエンザワクチンを開発した。

1.5.3.1.1. D-Pan (H5N1)

GSK Biologicals 社の最初の AS03 アジュバント添加トリ H5N1 インフルエンザワクチン（以下、D-Pan (H5N1)）は、欧州で開発された。このワクチンはトリ H5N1 インフルエンザウイルスの不活化スプリット抗原を 3.75 μ g 含有する一価のワクチンであり、本ワクチンの抗原は、三価季節性インフルエンザワクチンとして海外で市販されている不活化スプリットワクチン FluarixTMの製造方法により、GSK Biologicals 社のドイツのドレスデン工場で製造される。このワクチンには、GSK Biologicals 社が独自に開発した DL- α -トコフェノール、スクワレンおよび非イオン性界面活性剤ポリソルベート 80 (Tween80)からなる AS03 アジュバントが添加されている。D-Pan (H5N1) の臨床試験はクレード 1 の A/Vietnam/1194/2004 株を用いて実施された。

D-Pan (H5N1) は、2008 年 5 月に欧州において 2 つの適応で承認を取得している（パンデミックワクチン：PandemrixTM、プレパンデミックワクチン：PrepandrixTM）。

1.5.3.1.2. Q-Pan (H5N1)

GSK Biologicals 社は、トリ H5N1 インフルエンザワクチンの製造能力を増強するために、第 2 の AS03 アジュバント添加トリ H5N1 インフルエンザワクチンとして Q-Pan (H5N1) を開発した。Q-Pan (H5N1) は、トリ H5N1 インフルエンザウイルスの不活化スプリット抗原を 1 回接種量 (0.5mL) あたり 3.75 μ g を含有する一価のワクチンであり、D-Pan (H5N1) と

1.5.3.2.3. 日本における Q-Pan (H5N1) の開発計画

前述の助言に基づき、グラクソ・スミスクライン社はトリ H5N1 インフルエンザワクチンの国内臨床試験を実施し日本人における免疫原性および安全性を評価し、海外臨床試験成績と併せて承認申請することを決定した。なお、日本では、国際的なトリ H5N1 インフルエンザワクチンの需要拡大を踏まえ、カナダのケベック工場で製造する Q-Pan (H5N1) を開発製剤とすることを決定した。

グラクソ・スミスクライン社は 20 年 月より Q-Pan (H5N1) を用いた日本での臨床試験 (Q-Pan-011 試験) を開始し、20 年 月に 1 回目接種後 42 日までの試験成績に基づく、総括報告書を、20 年 月に 1 回目接種後 182 日までの試験成績に基づく、総括報告書をそれぞれ完成した。GSK Biologicals 社が 2009 年 2 月 25 日にカナダ当局に承認申請した Q-Pan (H5N1) の CTD (品質は 2009 年 4 月 28 日提出) および 2009 年 7 月 24 日に EMEA に承認申請した Q-Pan (H5N1) の CTD を基に Q-Pan (H5N1) の承認申請資料を作成中である。

1.5.4. 新型 H1N1 インフルエンザワクチン [Q-Pan (H1N1)] の開発経緯

GSK Biologicals 社は、トリ H5N1 インフルエンザワクチンの開発で得られた知見を基に新型 H1N1 インフルエンザワクチンを開発した。新型 H1N1 インフルエンザワクチンとして、ドイツのレスデン工場で抗原が製造される D-Pan (H1N1) およびカナダのケベック工場で抗原が製造される Q-Pan (H1N1) の 2 種類が開発された。抗原型の相違を除き、D-Pan (H5N1) および Q-Pan (H5N1) と抗原の製造方法 (製造プロセス) および処方 (アジュバント含む) は同一のものである。

新型 H1N1 インフルエンザワクチンの製造方法 (製造プロセス) および処方はトリ H5N1 インフルエンザワクチンと同一のものが予定されており、両ワクチン間で品質的に差はないと考えられる。新型 H1N1 インフルエンザワクチンの開発の緊急性および新型 H1N1 インフルエンザワクチンの臨床使用経験が現状ではわずかであることを勘案すると、トリ H5N1 インフルエンザワクチンの免疫原性および安全性のデータは重要な評価資料になりうると考えられる。

GSK Biologicals 社は、2009 年 7 月 16 日にトリ H5N1 インフルエンザワクチンの試験成績を基に、新型 H1N1 インフルエンザワクチン (Q-Pan (H1N1)) の EMEA への承認申請を行った。また、カナダに 2009 年 8 月 14 日に承認申請を行った。その後、Q-Pan (H1N1) の品質 (原薬) データを 2009 年 9 月 18 日に、品質 (製剤) データを 2009 年 10 月 16 日に EMEA にそれぞれ提出した。Q-Pan (H1N1) 品質データ (原薬・製剤) はカナダ当局にも提出された。また、D-Pan (H1N1) の臨床試験成績が 2009 年 9 月以降随時、EMEA 及びカナダに提出された。

グラクソ・スミスクライン社は、日本でも新型 H1N1 インフルエンザワクチンの早期利用を可能とすることが重要であると考え、海外の計画と同様にトリ H5N1 インフルエンザワク

チンの試験成績を基に承認申請し、新型 H1N1 インフルエンザワクチンの試験成績は得られ次第提出することとした。

本承認申請では、カナダのケベック工場で抗原を製造予定の Q-Pan (H1N1) (日本での販売名：アレパンリックス (H1N1) 筋注) の承認申請を行う。本承認申請に含まれるトリ H5N1 インフルエンザワクチンの非臨床試験成績及び臨床試験成績を 1.5.4.1 項および 1.5.4.2 項に、承認申請後に総合機構に提出した新型 H1N1 インフルエンザワクチンの臨床試験成績を 1.5.4.3 項にそれぞれ示す。なお、グラクソ・スミスクライン社は日本で Q-Pan (H1N1) を用いた臨床試験を実施中で、一部の臨床試験成績を総合機構に提出済みである。また、EMEA およびカナダに提出した Q-Pan (H1N1) の品質データ (原薬・製剤) を総合機構に提出済みである。

1.5.4.1. トリ H5N1 インフルエンザワクチンの非臨床試験 (モジュール 2.4、2.6 および 4)

薬理試験

マウスを用いて実施した免疫原性の試験では、トリ H5N1 インフルエンザワクチンが強い液性免疫応答を誘導することが確認された。また、フェレット感染モデルを用いて実施した感染防御効果の評価では、ワクチン接種によってワクチン株ウイルスおよびワクチン株とは抗原性の異なるウイルスへの感染が防御されることが示された。なお、AS03 アジュバントを添加したスプリットウイルス抗原が強力かつ持続的な液性免疫応答および細胞性免疫応答を誘導するメカニズムについて、*in vitro* および *in vivo* の試験において検討した。免疫原性および感染防御を評価した薬理試験の一覧を表 1.5-3 に示す。

表 1.5-3 免疫原性および感染防御試験一覧

Study type	Test System	Antigen	Adjuvant	Read out
Immunogenicity studies				
Dose range H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) and AS03	C57Bl/6 mice: naïve	H5N1 5µg, 1µg, 0.2µg, 0.04µg	AS03	- HI titers - IgG concentrations
Dose range H5N1 (A/Indonesia/5/2005) and AS03	C57Bl/6 mice: naïve	H5N1 5µg, 1µg, 0.2µg 0.04 µg	AS03, AS03 1/2	- HI titers - IgG concentrations
Protection studies				
H5N1 homologous challenge	Naïve ferrets	H5N1: 7.5µg, 3.8µg, 1.9µg	AS03, AS03 1/2	- Virus titration - HI titers - NI titers - Clinical signs
Vaccination and challenge with A/Indonesia/5/2005				
H5N1 heterologous challenge	Naïve ferrets	H5N1: 3.8µg, 1.5µg, 0.6µg, 0.24µg,	AS03, AS03 1/2	- Virus titration - HI titers - NI titers - Clinical signs
Vaccination: A/Indonesia/5/2005 Challenge: A/Hong Kong/156/97				

Abbreviations: HI = Hemagglutinin Inhibition, NI, Neutralizing Antibodies

毒性試験

AS03 アジュバント添加または非添加の数種類のインフルエンザウイルス抗原 (ケベックまたはドレスデン工場で製造) を用いてウサギの単回投与毒性、反復投与毒性、生殖発生または局所刺激性を評価した。また、AS03 アジュバント単独の遺伝毒性試験も実施した。

毒性試験一覧を表 1.5-4 に示す。

表 1.5-4 毒性試験一覧

Study name	Route of Administration	Species or substrate	tested material
Single-dose toxicity			
Bridge GPS 1536-06196	IM	New Zealand White rabbits	Q-H3N2 + AS03
Convance 2990/355	IM	New Zealand White rabbits	Q-H5N1(30µg) +AS03
Repeat-dose Toxicity			
Convance 1990/956	IM	New Zealand White rabbits	D-H5N1+AS03
Bridge GPS 1536-06194	IM	New Zealand White rabbits	Q-H3N2 + AS03 D-H3N2 + AS03
Convance 2990/356 ^a	IM	New Zealand White rabbits	Q-H5N1(30µg) +AS03
TNO 8550 ^a	IM	New Zealand White rabbits	Q-H5N1(3.8µg) +AS03
Genotoxicity			
Inveresk 768632	<i>In vitro</i>	<i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Escherichia coli</i>	AS03
HLS BVR/785	<i>In vitro</i>	L5178Y mouse lymphoma assay	AS03
HLS GVB/0002	IV	Rat CrI:CD	AS03
Reproductive and developmental			
HLS GVB/0007/063710	IM	CrI:CD® (SD) IGS BR rats	D-H5N1+ AS03
HLS GVB0009/064374	IM	CrI:CD® (SD) IGS BR rats	Fluarix FluLaval
Bridge GPS 1536-08129 ^a	IM	Sprague Dawley Rats [CrI:CD®(SD)IGS BR]	Q-H5N1+ AS03
Local tolerance			
Bridge GPS 1536-06196	IM	New Zealand white rabbits	Q-H3N2 + AS03
Convance 2990/355	IM	New Zealand white rabbits	Q-H5N1(30µg) +AS03

Q-H3N2 or Q-H5N1: influenza antigen prepared from the Quebec manufacturing facility (*FluLaval* process)

D-H5N1: influenza antigen prepared from the Dresden manufacturing facility (*Fluarix* process)

^aOngoing study

1.5.4.2. トリ H5N1 インフルエンザワクチンの臨床試験（モジュール 2.5、2.7 および 5）

1.5.4.2.1. 臨床開発計画

Q-Pan (H5N1) の臨床開発において最初に実施した臨床試験は Q-Pan-001 試験である。

本試験では、D-Pan (H5N1: A/Vietnam/1194/2004 株) を用いて実施した抗原量設定試験 (H5N1-007 試験) の成績を踏まえ、Q-Pan (H5N1: A/Indonesia/5/2005 株) の初期開発抗原量を 3.75µg に設定し、Q-Pan (H5N1: A/Indonesia/5/2005 株) と D-Pan (H5N1:

A/Indonesia/5/2005 株) の同等性ならびに AS03 アジュバントの添加量 (標準量: D-Pan (H5N1) と同一量、およびその半量) を検討した。本試験の結果、Q-Pan (H5N1:

A/Indonesia/5/2005 株) と D-Pan (H5N1: A/Indonesia/5/2005 株) の同等性が検証され、AS03 アジュバントを添加した HA 3.75µg が高い免疫原性と良好な忍容性を示すことが明らかとなった。また、AS03 アジュバントの添加量の検討では、AS03 アジュバントを標準量添加した Q-Pan (H5N1) 群のすべての年齢層においてワクチン株およびワクチン株と抗原性の異なる

ウイルス株に対する強力な免疫応答が確認されたが、その一方で AS03 アジュバントを標準量の半量添加した Q-Pan (H5N1) 群では 41～64 歳の年齢層における免疫原性が標準量添加群に比べやや低いことが確認された。

Q-Pan-002 試験（大規模試験）では、Q-Pan-001 試験の成績を踏まえ 3.75 μ g HA (H5N1: A/Indonesia/5/2005 株) に標準量の AS03 アジュバントを添加した Q-Pan (H5N1) の安全性を検討した。本試験では 18～64 歳における安全性に加え、65 歳以上の高齢者における免疫原性および安全性も検討した。さらに、ロットの異なる Q-Pan H5N1 抗原および AS03 アジュバントを使用し、ロット間一貫性も併せて検討した。本試験の結果、18 歳以上（高齢者を含む）の成人において 3.75 μ g HA + AS03 の安全性が臨床的に許容できることが確認され、CHMP 基準をすべて満たす高い免疫原性も検証された。併せて実施したロット間の一貫性の検討では、異なるロットの抗原とアジュバントを組み合わせたワクチンの一貫性が確認された。

前述のとおり、Q-Pan (H5N1) の初期開発抗原量は D-Pan (H5N1) を用いて実施した H5N1-007 試験の成績に基づき設定した。この試験では AS03 アジュバント添加または非添加で 4 種類の抗原量 (3.75 μ g、7.5 μ g、15 μ g および 30 μ g の HA) のワクチンの免疫原性および安全性を評価した。本試験の結果、AS03 アジュバントを添加しないワクチンでは抗原の節減が困難であることが示された。一方、AS03 アジュバントを添加したワクチンでは強力な免疫応答が誘導されることが確認され、3.75 μ g という少ない抗原量でも EMEA 基準を満たす高い免疫原性が確認された。

これらの海外臨床試験の成績を踏まえ、日本では海外の開発用量と同一量の Q-Pan (H5N1 3.75 μ g HA + AS03 アジュバント) を 20～64 歳の健康成人に接種して免疫原性および安全性を評価する単群、非盲検の Q-Pan-011 試験を実施した。本試験の結果、日本人においても 3.75 μ g という少ない抗原量で EMEA 基準を満たす高い免疫原性が確認された。また、本剤の安全性は日本人においても臨床的に許容できると考えられた。

また、Q-Pan (H5N1) と D-Pan (H5N1) の安全性が AS03 アジュバントの添加による影響を強く受けることを踏まえ、D-Pan (H5N1) の大規模試験の H5N1-008 試験およびアジアで実施したロット間一貫性試験の H5N1-002 試験を参考資料として提示した。Q-Pan (H5N1) と D-Pan (H5N1) には、同一量の AS03 アジュバントが添加されていることから D-Pan (H5N1) の安全性データは Q-Pan (H5N1) の安全性を補完するデータとして有用であると考えられる。

D-Pan (H5N1) の小児 (3～9 歳) における臨床試験成績は、Q-Pan (H5N1) の小児における免疫原性および安全性を評価する上で重要なデータであると考えられることから、D-Pan (H5N1) の小児 (3～9 歳) の小児試験である、H5N1-009 試験、H5N1-022 試験および H5N1-023 試験の臨床試験成績を評価資料として提出した。

なお、上記に加え本申請資料には D-Pan (H5N1) の臨床試験成績として、H5N1-010 試験、H5N1-012 試験および H5N1-015 試験の成績がモジュール 5 に含まれている。

これらの臨床試験成績から、Q-Pan (H5N1 3.75 μ g HA+AS03 アジュバント) が優れた免疫原性プロファイルおよび臨床的に容認可能な安全性プロファイルを有することが確認された。開発時点でトリ H5N1 インフルエンザウイルス由来のパンデミックウイルスは出現していないためヒトにおける有効性は未検討であるが、フェレットを用いて実施した H5N1 インフルエンザウイルスに対する感染防御効果の検討では、ワクチンを接種したフェレットが高病原性トリインフルエンザウイルスへの曝露による死亡を予防することが確認された (モジュール 2.4 および 2.6 を参照)。この非臨床試験成績および本申請資料に示した臨床試験成績を勘案すると、Q-Pan (3.75 μ g HA+AS03) はパンデミックインフルエンザウイルスに対する感染の予防 (あるいは症状の軽減) を期待しうる優れた免疫応答を誘導するワクチンであると考えられた。

臨床データパッケージを表 1.5-5 に示す。

表 1.5-5 臨床データパッケージ

実施地域	試験名 (年齢) および試験内容	製剤	ワクチンウイルス株
北米	Q-Pan-001 試験 (18-64 歳) ・ Q-Pan と D-Pan の製造工程の同等性の評価	Q-Pan (H5N1) D-Pan (H5N1)	Q-Pan: A/Indonesia/5/2005 株 D-Pan: A/Indonesia/5/2005 株
	Q-Pan-002 試験 (18 歳以上) ・ ロット間の同等性の評価 ・ 大規模な安全性の評価 ・ 高齢者における免疫原性と安全性の評価	Q-Pan (H5N1)	A/Indonesia/5/2005 株
日本	Q-Pan-011 試験 (20-64 歳) ・ 日本人における免疫原性と安全性の評価	Q-Pan (H5N1)	A/Indonesia/5/2005 株
欧州	H5N1-009 試験 (3-9 歳) ・ 小児における免疫原性と安全性の評価 (HA 抗原半量/AS03 半量群: フェーズ A)	D-Pan (H5N1)	A/Vietnam/1194/2004 株
	H5N1-022 試験 (3-9 歳) ・ 小児における免疫原性と安全性の評価 (HA 抗原標準量/AS03 半量群: フェーズ B)	D-Pan (H5N1)	A/Vietnam/1194/2004 株
	H5N1-023 試験 (3-9 歳) ・ 小児における免疫原性と安全性の評価 (HA 抗原標準量/AS03 標準量群: フェーズ C)	D-Pan (H5N1)	A/Vietnam/1194/2004 株
欧州およびロシア	H5N1-007 試験 (18-60 歳) ・ 抗原量設定	D-Pan (H5N1)	A/Vietnam/1194/2004 株
	H5N1-008 試験 (H5N1-011 Ext008 試験) (18 歳以上) ・ 大規模な安全性の評価	D-Pan (H5N1)	A/Vietnam/1194/2004 株
アジア	H5N1-002 試験 (H5N1-030 Ext002 試験) (18-60 歳) ・ ロット間の同等性の評価	D-Pan (H5N1)	A/Vietnam/1194/2004 株

■ : 評価資料、□ : 参考資料

1.5.4.2.2. GSK Biologicals 社のトリ H5N1 インフルエンザワクチンの臨床試験成績

1.5.4.2.2.1. 免疫原性の評価方法

GSK Biologicals 社のトリ H5N1 インフルエンザワクチンの臨床試験では、表 1.5-6 に示した CHMP 評価基準（表 1.5-6）あるいは CBER 基準（CBER 基準では高齢者は 65 歳以上、抗体陽転率および抗体保有率は EMEA と同一の判定基準であり、95%信頼区間下限値で判定される）に基づきワクチンの免疫原性を評価した。

表 1.5-6 CHMP 評価基準

評価指標		評価基準（点推定値）
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」または「HI 抗体価の変化率が 4 倍以上」の症例の割合（%）	18-60 >40% 61 歳以上 >30%
抗体増加率	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）	18-60 歳 >2.5 倍 61 歳以上 >2.0 倍
抗体保有率	HI 抗体価が 40 以上の症例の割合（%）	18-60 歳 >70% 61 歳以上 >60%

EMEA が CPMP/BWP/214/96 に規定している「季節性インフルエンザワクチンが満たすべき抗体陽転率、抗体増加率および抗体保有率」。EMEA の新型インフルエンザワクチンのガイドライン（CHMP/VWP/263499/2006）では、CPMP/BWP/214/96 の 3 つの規定をすべて満たさなければならないと記述されている。

1.5.4.2.2.2. 海外臨床試験成績

1.5.4.2.2.2.1. Q-Pan（H5N1）

Q-Pan-001 試験（試験の概要：モジュール 2.7.6.1.1、2.7.6.1.2 および 2.7.6.1.3、総括報告書：モジュール 5.3.5.1）

Q-Pan-001 試験は、Q-Pan（H5N1）を用いた最初の臨床試験である。

本試験では A/Indonesia/5/2005 株（H5N1）を用いて製造した Q-Pan および D-Pan を用いた。検討に用いる抗原量は、後述する H5N1-007 試験（D-Pan（H5N1））の成績を踏まえ、3.75 µg とした。本試験では、Q-Pan（H5N1）抗原に AS03 アジュバントを標準量（D-Pan（H5N1）の AS03 アジュバントと同量）添加する群と標準の半量添加する群を設定して、適切な AS03 アジュバントの添加量を検討するとともに、製造方法が若干異なる両抗原の免疫原性の同等性を検証した。

免疫原性の検討の結果、AS03 アジュバントを標準量添加した群ではすべての年齢層において十分な免疫応答が得られたが、AS03 アジュバントを標準の半量添加した群では 41～64 歳における免疫応答が 18～40 歳に比べ明らかに低く、ワクチン接種によりすべての成人で強い免疫応答を確実に誘導するためには、AS03 アジュバントを標準量添加することが適切であることが確認された。Q-Pan（H5N1）と D-Pan（H5N1）の同等性の検討では、両製剤の同等性が検証されたことから、D-Pan（H5N1）の抗原量（3.75 µg）を Q-Pan（H5N1）にも適用することの妥当性が確認された。本試験では、3.75 µg HA+AS03 が 18～64 歳において EMEA 基準および CBER 基準をすべて満たす免疫応答を誘導することが示された。また、Q-Pan（H5N1）が交差免疫応答を誘導することも併せて確認された。

安全性の検討では、Q-Pan (H5N1) および D-Pan (H5N1) の副反応プロファイルが類似しており、局所性および全身性の特定有害事象の発現率はいずれも臨床的に容認可能なものであることが示された。特定外有害事象の発現率はいずれの群でも比較的低く、AS03 アジュバントの添加および非添加を比較した場合にも統計学的な有意差は認められなかった。試験期間中 (6 ヶ月間、第 182 日までの期間を含む) に、死亡やワクチン接種と因果関係が否定できない重篤な有害事象は報告されなかった。

Q-Pan-002 試験 (試験の概要 : モジュール 2.7.1.6.4 および 2.7.6.1.5、総括報告書 : モジュール 5.3.5.1)

Q-Pan-002 試験の主要目的は、18~49 歳の被験者で 3 ロットの AS03 アジュバント (ベルギーのリクセンサール工場で製造した連続ロット) を添加した 3 ロットのトリ H5N1 ウイルス抗原 (ケベック工場で製造した連続ロット) のワクチン株に対する HI 抗体反応での幾何平均抗体価 (GMT) (第 42 日) に基づく免疫学的同等性を検証することであった。各ロットを比較した GMT 比の 95%信頼区間から、すべてのロット間で一貫性が検証された。ロット間一貫性と並行して実施した 65 歳以上における免疫原性の評価では、Q-Pan (H5N1) が高齢者においても EMEA 基準および CBER 基準を満たす強力な免疫応答を誘導することが示された。

また、本試験では 18 歳以上の成人を対象に Q-Pan (H5N1) の安全性を評価した。局所性および全身性の副反応の発現率は、AS03 アジュバント非添加ワクチンまたはプラセボよりも発現率が高いものの、グレード 3 の症状の発現率は低く、予想外の安全性リスクを示唆する有害事象も認められなかった。Q-Pan (H5N1) 接種後に報告されたほとんどの症状は、軽度または中等度であり数日以内に消失した。安全性の部分集団 (18~64 歳の成人と 65 歳以上の高齢者) の検討では、65 歳以上の高齢者で副反応の発現率がわずかに低いことが確認された。

1.5.4.2.2.2.2. D-Pan (H5N1)

H5N1-009 試験 (試験の概要 : モジュール 2.7.6.3.3、総括報告書 : モジュール 5.3.5.5)

HA 抗原 1.9 µg および成人の標準の半量の AS03 アジュバントを含有する D-Pan (H5N1) (フェーズ A) を 3~9 歳の小児に 21 日間隔で 2 回接種したところ、強い H5N1 型 HI 抗体反応および中和抗体反応が誘導された。また、年齢集団間 (6~9 歳と 3~5 歳) には検討したいずれの免疫学的パラメータでも顕著な差は認められなかった。

D-Pan (H5N1) (フェーズ A) の 2 回接種後、いずれの年齢集団もパンデミックインフルエンザワクチンに関する CBER ガイダンスで定められている基準をはるかに上回った。

特定副反応のデータおよびその他認められた有害事象から、HA 抗原 1.9 µg および成人の標準の半量の AS03 アジュバントを含有する D-Pan (H5N1) の小児被験者への使用に伴う重要な問題は検出されなかった。生化学的検査でも臨床的な異常パターンはみられなかった。

以上の結果、HA 抗原 1.9 µg および成人の標準の半量の AS03 アジュバントを添加した D-Pan (H5N1) (フェーズ A) は、小児用として免疫学的に強力なワクチンであることが確認され、3～9 歳の小児においても安全であり、全体的に忍容性が高いことが検証された。

H5N1-022 / H5N1-023 試験 (試験の概要 : モジュール 2.7.6.3.4 および 2.7.6.3.5、総括報告書 : モジュール 5.3.5.5)

HA 3.8 µg と AS03 アジュバントを標準量 (フェーズ C) または標準の半量 (フェーズ B) 含有する D-Pan (H5N1) を 2 回接種スケジュール (21 日間隔) で 3～9 歳の小児に接種すると、ワクチン株およびヘテロウイルス株に対する強い H5N1 型 HI 抗体反応ならびにワクチン株およびヘテロウイルス株に対する強い中和抗体反応が誘発された。また、年齢集団間 (6～9 歳と 3～5 歳) に顕著な差はみられなかった。D-Pan (H5N1) (フェーズ C および B) を 2 回接種後、両年齢集団ともインフルエンザワクチンに関する CBER ガイダンスの基準を大きく上回った。

すでに終了しているフェーズ A (HA 1.9 µg に AS03 を標準の半量添加したワクチン) と比べ副反応の発現率が高い傾向がみられ、フェーズ C での発現率をもっとも高かった。フェーズ C の発熱の発現率は、対照ワクチンだけでなくフェーズ A と比べても高い傾向がみられた。生化学的検査において臨床的な異常パターンはみられなかった。

以上の結果から、AS03 アジュバントを添加した D-Pan (H5N1) (HA 3.8 µg と AS03 アジュバントを標準の半量または標準量含有) は、小児に対し免疫学的に強力なワクチンであると検証された。また 3～9 歳の小児に対し安全であり、忍容性は良好であることが証明された。

H5N1-007 試験 (試験の概要 : モジュール 2.7.6.2.1、2.7.6.2.2 および 2.7.6.2.3、総括報告書 : モジュール 5.3.5.4/ref)

H5N1-007 試験は D-Pan (H5N1) を用いた臨床試験で、AS03 アジュバント添加または非添加で 4 種類の抗原量 (3.75 µg、7.5 µg、15 µg、30 µg の HA) を評価する抗原量設定試験として実施された。本試験の結果から、AS03 アジュバントを添加したトリ H5N1 インフルエンザワクチンの 2 回接種により、18～60 歳に対する EMEA 基準をすべて満たすことが示された。また、3.75 µg という少ない抗原量に AS03 アジュバントを添加したワクチンが、1 回目のワクチン接種後からすでに一部の EMEA 基準を満たしており、強い HI 抗体反応を誘導することが確認された。

AS03 アジュバント添加および非添加の D-Pan (H5N1) の局所性および全身性の特定有害事象の発現率は、臨床的に容認可能なものであった。いずれの群でも、主要な評価期間である第 51 日までに重篤な有害事象の報告はなかった。また、第 180 日までに、治験責任 (分担) 医師によってワクチン接種との因果関係が否定できないと判定された重篤な有害事象の報告はなかった。

本試験で得られた安全性および免疫原性の成績を踏まえ、D-Pan (H5N1) には AS03 アジュバントを添加することとし、D-Pan (H5N1) の抗原量として 3.75 µg を選択した。

H5N1-008 試験（試験の概要：モジュール 2.7.6.2.4、2.7.6.2.5 および 2.7.6.2.6、総括報告書：モジュール 5.3.5.4/ref）

H5N1-008 試験は合計 5071 名の被験者（18 歳以上）を対象として実施した。このうち、3802 名に D-Pan（H5N1）（抗原量は 15 µg）を 2 回接種した。また、1269 名の被験者には対照群として 1 回目に Fluarix™、2 回目にプラセボ（生理食塩水）が接種された。

D-Pan（H5N1）は臨床的に容認可能な副反応プロファイルであった。1 回目のワクチン接種後 180 日までの NOCD（新たに発現した慢性疾患）および医学的に重要な事象（救急救命室への収容または医師の診察を必要とするような状態で、一般的な疾患または通常を受診とは無関係なものと定義した）の発生はまれであり、発現率は両群で同程度であった。第 180 日までの期間中に、治験責任（分担）医師によりワクチン接種との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象はいずれのワクチン群でも認められなかった。

H5N1-002 試験（試験の概要：モジュール 2.7.6.2.7、総括報告書：モジュール 5.3.5.4ref）

H5N1-002 試験は台湾、シンガポール、タイおよび香港で実施され、1206 名の被験者を登録した。D-Pan（H5N1）の局所性および全身性の特定症状の発現率は臨床的に容認可能であった。いずれのワクチン群でも、治験責任（分担）医師によりワクチン接種との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象の発現は認められなかった。

1.5.4.2.2.3. 国内臨床試験成績**Q-Pan-011 試験（試験の概要：モジュール 2.7.6.3.1 および 2.7.6.3.2、総括報告書：モジュール 5.3.5.5）**

Q-Pan-011 試験は、20-64 歳の日本人成人を対象とする第 II 相、非盲検、多施設共同試験であり、A/Indonesia/5/2005 株由来の抗原を 3.75µg 含有する Q-Pan（H5N1）を 2 回のスケジュールで接種し免疫原性および安全性を評価した。本試験では 21 日の間隔をおいてワクチンを接種した。2 回のワクチン接種後、ワクチン株（A/Indonesia/5/2005 株、クレード 2.1）に対する免疫応答は、EMA 基準および CBER 基準を満たした。ワクチン株に対する血清抗体陽転率（SCR）と血清抗体保有率（SPR）は 91%であり、いずれの年齢集団でも差はみられなかった（20～40 歳で 90%、41～64 歳で 92%）。ワクチン株と同じクレード 2 の H5N1 型ヘテロウイルス株（A/turkey/Turkey/1/2005、クレード 2.1）に対する免疫原性で、高い交差反応性がみられた。クレード 1 のヘテロウイルス株（A/Vietnam/1194/2004 株）でも、2 回接種後に交差反応性が示された。副反応のプロファイルは、成人を対象とした他の試験と同様であり、もっともよくみられた局所性および全身性の特定有害事象は、いずれの年齢集団でも注射部位疼痛および疲労であった。発現率の高かった特定外有害事象は、注射部位関節熱感、注射部位そう痒感、鼻咽頭炎であった。死亡やその他の重篤な有害事象は報告されず、治験中止に至った有害事象の発現もなかった。血液学的検査、生化学的検査、尿検査のパラメータのベースラインからの変動は小さく、臨床的に重要で関連性のある変化はみられなかった。

1.5.4.2.2.4. 臨床試験成績のまとめ

免疫原性

HI 抗体と中和抗体の測定から、Q-Pan (H5N1) がワクチン株に対し強い抗体反応を誘導することが示された。3.75 µg という低い抗原量に AS03 アジュバントを添加することで 3.75 µg という低い抗原量で 3 つの EMEA 基準すべてを上回る免疫応答を獲得することができた。また、Q-Pan (H5N1) 接種による強い交差免疫応答が、HA 抗体および中和抗体の評価で認められた。接種後 6 ヶ月間にわたる免疫応答の評価の結果、ワクチン株に対する免疫応答は持続性を示した。

安全性

Q-Pan (H5N1) は、国内外の臨床試験で良好な忍容性が確認された。局所性および全身性の副反応の発現率は、AS03 アジュバント非添加ワクチンまたはプラセボよりも発現率が高いものの、グレード 3 の症状の発現率は低く、予想外の安全性リスクを示唆する有害事象も認められなかった。Q-Pan 接種後に報告されたほとんどの症状は、軽度または中等度であり数日以内に消失した。AS03 アジュバントの添加を標準の半量にすると副反応が減少する傾向がみられたが、この傾向はグレード 3 の症状では大きな影響があっても、ワクチン副反応の全体像からみるとそれほど重要ではなく統計学的にも有意ではなかった。しかし、Q-Pan の 2 回目のワクチン接種率は 96% を超えており対照群との間に大きな差はみられず、副反応による 2 回目接種のコンプライアンスの低下は認められなかった。海外では、18 歳以上の成人を対象に Q-Pan の安全性を評価した。安全性の部分集団 (18~64 歳の成人と 65 歳以上の高齢者) の検討では、65 歳以上の高齢者で副反応の発現率がわずかに低いことが確認された。この傾向は、多くの筋肉内接種ワクチンでよくみられている。6 ヶ月間の検討からも安全性のリスクを示唆する傾向はみられず、ワクチン接種と因果関係のある重篤な有害事象も認められなかった。

1.5.4.3. GSK Biologicals 社の新型 H1N1 インフルエンザワクチンの臨床試験 (モジュール 2.7.6 および 5)

1.5.4.3.1. 臨床開発計画

GSK Biologicals 社の新型 H1N1 インフルエンザワクチンの臨床開発計画を表 1.5-7 に示した (全て評価資料)。

表 1.5-7 新型 H1N1 インフルエンザワクチンの臨床計画

実施地域	試験名 (年齢) および試験内容	製剤	備考 (進捗状況)
日本	Q-Pan-H1N1-016 試験 (20-64 歳)	Q-Pan (H1N1)	D7 安全性解析結果 D21 安全性解析結果 D21 免疫原性解析結果 D21 簡略化報告書 試験実施中
	Q-Pan-H1N1-AS03-029 試験 (6 カ月-17 歳)	Q-Pan (H1N1)	D7 安全性解析結果 試験実施中
欧州	D-Pan-H1N1-021 試験 (18-64 歳) ・成人における免疫原性と安全性の評価	D-Pan (H1N1)	HPLC リリースロット D21 および D35 簡略化報告書
	D-Pan-H1N1-007 試験 (18-64 歳) ・成人における免疫原性と安全性の評価	D-Pan (H1N1)	D21 および D42 簡略化報告書 試験実施中
	D-Pan-H1N1-008 試験 (18 歳以上) ・成人および高齢者における免疫原性と安全性の評価	D-Pan (H1N1)	D21 簡略化報告書 試験実施中
	D-Pan-H1N1-009 試験 (6-35 カ月) ・小児における免疫原性と安全性の評価	D-Pan (H1N1)	D21 (Half 群のみ) 簡略化報告書 D42 (Half 群のみ) 簡略化報告書 試験実施中
	D-Pan-H1N1-010 試験 (3-17 歳) ・小児および青少年における免疫原性と安全性の評価	D-Pan (H1N1)	D21 簡略化報告書 試験実施中
	D-Pan-H1N1-012 試験 (2-5 カ月) ・乳児における免疫原性と安全性の評価	D-Pan (H1N1)	試験実施中
	D-Pan-H1N1-017 試験 (18-60 歳) ・Q-Pan と D-Pan の製造工程の同等性の評価	Q-Pan (H1N1) D-Pan (H1N1)	D21 (Q-Pan 群のみ) 簡略化報告書 試験実施中
	D-Pan-H1N1-018 試験 (61 歳以上) ・Fluarix 併用の影響評価	D-Pan (H1N1)	D21 簡略化報告書 試験実施中
	D-Pan-H1N1-020 試験 (61 歳以上) ・Fluarix との sequential 接種時の影響評価	D-Pan (H1N1)	D21 簡略化報告書 試験実施中
	D-Pan-H1N1-022 試験 (18 歳以上) ・HA 抗原 1.9 µg / AS03 標準量	D-Pan (H1N1)	試験実施中
	D-Pan-H1N1-023 試験 (3-17 歳) ・HA 抗原 1.9 µg / AS03 半量	D-Pan (H1N1)	試験実施中
北米	Q-Pan-H1N1-001 試験 (18 歳以上) ・成人および高齢者における免疫原性と安全性の評価	Q-Pan (H1N1)	試験実施中
	Q-Pan-H1N1-002 試験 (18 歳以上) ・成人および高齢者における免疫原性と大規模安全性の評価	Q-Pan (H1N1)	試験実施中
	Q-Pan-H1N1-003 試験 (6 カ月-<9 歳) ・小児における免疫原性と安全性の評価	Q-Pan (H1N1)	試験実施中
	Q-Pan-H1N1-019 試験 (19-40 歳) ・FluLaval 併用、sequential 接種時の影響評価	Q-Pan (H1N1)	試験実施中

下線で示した解析結果または簡略化報告書を総合機構に提出済み。1.5.4.3.2.2 項に臨床試験成績を記載した。

1.5.4.3.2. GSK Biologicals 社の新型 H1N1 インフルエンザワクチンの臨床試験成績 (2009 年 11 月 13 日現在)

1.5.4.3.2.1. 免疫原性の評価方法

GSK Biologicals 社の新型 H1N1 インフルエンザワクチンの臨床試験では、表 1.5-6 に示した CHMP 評価基準 (表 1.5-6) あるいは CBER 基準 (CBER 基準では高齢者は 65 歳以上、抗体陽転率および抗体保有率は EMEA と同一の判定基準であり、95%信頼区間下限値で判定される) に基づきワクチンの免疫原性を評価した。

1.5.4.3.2.2. 臨床試験成績

Q-Pan-H1N1-016 試験 (試験の概要: モジュール 2.7.6.3.15、解析結果および簡略化報告書: モジュール 5.3.5.5)

本試験は 20~64 歳の日本人の健康成人を対象にインフルエンザ A/California/7/2009 (H1N1)v 株の不活化スプリット抗原に AS03_A アジュバントを添加したパンデミックワクチンを第 0 日と第 21 日に 2 回接種し、その免疫原性と副反応を評価するデザインである。

3.75 µg HA 抗原に AS03 を添加した本ワクチンの 1 回目接種 21 日後の HI 免疫応答は CHMP 基準(SCR、GMFR および SPR)、より厳しい CBER の基準(SCR および SPR の 97.5%CI の下限)のすべてを満たした。

副反応のプロファイルは成人を対象とした他の試験結果と同程度であり、もっとも多い局所の特定有害事象は注射部位疼痛であり、全身性の特定有害事象は疲労であった。もっとも多く報告された特定外有害事象は下痢、悪心、口腔咽頭痛、そう痒症であった。臨床的に意味のある事象の偏りは認められなかった。死亡および他の重篤な有害事象は報告されなかった。また、有害事象による試験からの脱落は報告されていない。

以上の結果より、AS03 アジュバントを添加した H1N1 ワクチンは、日本人においてワクチン株である A/California/7/2009 (H1N1)v に対し強力な免疫応答を誘導し、副反応は忍容できるものであった。

Q-Pan-H1N1-AS03-029 試験 (試験の概要: モジュール 2.7.6.3.12、解析結果: モジュール 5.3.5.5)

本試験は、AS03 アジュバントを添加した新規 A 型インフルエンザウイルス (H1N1 型) 株を含む不活化スプリット H1N1 型インフルエンザワクチンの第 0 日および第 21 日の 2 回接種における免疫原性および副反応を 6 ヶ月~17 歳の日本人小児を対象に評価する目的でデザインされた試験である。

1 回目接種は 20■年 ■月 ■日から ■月 ■日に実施され、グループ A (AS03_B アジュバント添加パンデミックインフルエンザワクチン (HA 1.9 µg)) として 30 例(6 ヶ月~35 ヶ月: 10 例、3 歳~9 歳 20 例)、グループ B (AS03_A アジュバント添加パンデミックインフルエンザワクチン (HA 3.75 µg)) として 30 例(10 歳~17 歳: 30 例)の被験者がワクチン接種を受けた。被験者は全例が日本人であった。

局所の特定有害事象としては、注射部位疼痛がもっとも発現頻度が高く、次いで注射部位腫脹であった。グレード3は注射部位疼痛で4例、注射部位腫脹で1例から報告された。

全身の特定有害事象として発熱が9例で報告され、38.0度以上38.5度未満が8例、39.0以上40.0度以下が1例であった。しかしながら、38.0度以上38.5度未満および39.0以上40.0度以下の各1例の発熱については、ワクチン接種の因果関係は否定されている。なお、本報告時点までに重篤な有害事象は報告されていない。

D-Pan-H1N1-021 試験（試験の概要：モジュール 2.7.6.3.6 および 2.7.6.3.7、簡略化報告書：モジュール 5.3.5.5）

本試験は、AS03_Aアジュバントを添加した新規A型インフルエンザウイルス（H1N1型）株を含む不活化スプリットH1N1型インフルエンザワクチンの第0日および第21日の2回接種における免疫原性および副反応を18～60歳の成人を対象に評価する目的でデザインされた試験である。

<D21（1回目接種後）の結果>

AS03 添加パンデミックインフルエンザワクチンの抗原節減用量（HA 5.25 μg）での1回目接種後21日におけるHI液性免疫応答は、CHMP基準（SCR、SCF、SPR）およびCBER基準（SCRおよびSPRの95%CIの下限）をとともにはるかに上回った。

いずれの年齢集団（18～40歳および41～60歳）においても、これらの基準を満たしていることが確認された。アジュバント非添加群（HA 21 μg）においても同様に、これら基準を満たしており、第21日に観察されたHI液性免疫応答は両群で同程度で、AS03_Aアジュバント添加ワクチンの抗原用量節減能が示された。

死亡例は報告されなかった。SAE（過敏症）が1例に報告され、本被験者は試験を中止した。

以上の結果より、成人においてAS03_Aアジュバント添加H1N1型ワクチンはワクチン株に対する強い免疫応答を誘導することが示された。

<D35（2回目接種後）の結果>

HA 5.25 μgにAS03_Aを添加したパンデミックインフルエンザワクチンを21日間隔で2回接種し、2回目接種後14日に認められたHI液性免疫応答は、各年齢集団（18～40歳および41～60歳）においてすべてのCHMP基準（SCR、SCF、およびSPR）を満たし、さらにより厳格であるCBER基準（SCRおよびSPRの95%CIの下限）をも満たしていた。アジュバント非添加群（HA 21 μg）においても、これら規制当局の承認基準に対する同様の結果が認められた。

この段階で得られた免疫原性データより、本治験で評価した免疫原性評価項目において各年齢集団で臨床的に著明な差は認められなかった。

副反応の発現率は、H1N1型抗原+AS03_A群の方が高かった。しかし、グレード3の局所性または全身性の特定有害事象の報告は少なかった。被験者3名に各1件ずつSAEが報告

され、その内1件はワクチン接種と関連ありと判断された。2回目接種による副反応の増加は認められなかった。

結論として、成人においてAS03アジュバントを添加したH1N1型ワクチンはワクチン株に対して強い免疫応答を誘導し、あわせて良好な副反応プロファイルが確認された。安全性上の懸念は認められなかった。

D-Pan-H1N1-007 試験（試験の概要：モジュール 2.7.6.3.8 および 2.7.6.3.13、簡略化報告書：モジュール 5.3.5.5）

<D21（1回目接種後）の結果>

3.75 µg の HA 抗原に AS03_A アジュバントを添加した(H1N1)v インフルエンザワクチンを18～60歳の健康成人に接種したところ、1回目の接種から21日後の時点で、ワクチン株に対するHI抗体反応に関するすべてのCHMPおよびCBERの承認基準が満たされた。

アジュバント非添加のHA抗原15 µgを1回接種した場合においても基準を満たす免疫応答が誘導されたが、免疫応答パラメータ（GMT、SCR、SCFおよびSPR）は、アジュバントを添加したワクチンを接種した場合に比べて全般的に下回る傾向が認められ、特に高齢層ではこの傾向が強かった。抗体陽転率（SCR）の点推定値で観測された約12%という差（96.7%対84.8%）は、臨床的に意義がある差と考えられる。

副反応の発現率はH1N1型抗原+AS03_A群の方が高かった。しかし、グレード3の局所または全身性の特定症状の発現率は低かった。1名の被験者が重篤な有害事象を報告したが、ワクチン接種との因果関係はないと判断された。

<D42（2回目接種後）の結果>

3.75 µg の HA 抗原に AS03_A アジュバントを添加した(H1N1)v インフルエンザワクチンを18～60歳の健康成人に接種したところ、全ての群および年齢層で2回目の接種から21日後の時点で、ワクチン株に対するHI抗体反応に関するすべてのCHMPの承認基準が満たされた。また、H1N1型抗原+AS03_A群において1回目接種から2回目接種でGMTは顕著に増大した（第21日のGMT：335.2、第42日のGMT：636.3）。

H1N1型抗原単独群では、第42日にCHMPの基準は満たしていたが、1回目接種から2回目接種でGMTの大きな増加は認められなかった（第21日のGMT：310.2、第42日のGMT：341.0）。また、H1N1型抗原単独群は、アジュバント添加群と比較しGMT、SCRおよびSCFが低い傾向であった。

ワクチン2回目接種の21日後のCD4 T細胞は、H1N1型抗原単独群と比較しH1N1型抗原+AS03_A群において高い増加が認められた。

H1N1型抗原単独群と比較しH1N1型抗原+AS03_A群において高い副反応が認められた。H1N1型抗原+AS03_A群においては、1回目接種より2回目接種後に全身性の副反応が高い傾向が見られた。しかしながら、グレード3の局所および全身性の副反応の報告数は少なかった。第21日から第42日の間にはSAEは認められなかった。

D-Pan-H1N1-008 試験（試験の概要：モジュール 2.7.6.3.9、簡略化報告書：モジュール 5.3.5.5）

本試験は、ドレスデンで製造された AS03_A アジュバントを添加した A/California/7/2009 (H1N1)v-like ワクチンの 1 回または 2 回接種における安全性と免疫原性を 18 歳以上の成人を対象に評価する目的でデザインされた試験である。

AS03_A アジュバントを添加した HA 抗体 3.75 µg を含む (H1N1) インフルエンザワクチンの 18 歳以上の健康成人への 1 回目接種後 21 日目において、試験対象である両年齢集団でワクチン株に対する HI 免疫応答は CHMP および CBER の承認基準すべてを満たした。

副反応プロファイルは成人を対象に実施された他の試験で認められたものと同様であった。本試験期間に死亡または SAE の報告はなく、また中止に至った有害事象の発現もなかった。

D-Pan-H1N1-009 試験（Half 群のみ）（試験の概要：モジュール 2.7.6.3.10 および 2.7.3.6.16、簡略化報告書：モジュール 5.3.5.5）

本簡略型試験報告書では、生後 6～35 ヶ月の小児を対象とした AS03_B を添加した 1.9 µg HA 抗原のパンデミック (H1N1) インフルエンザワクチン 2 回目接種後の、安全性および免疫原性の中間成績を記載した。これら統計解析は、51 名の被験者の予備データで行った。

生後 6～11 ヶ月の 3 例でワクチン接種前に抗体陽性が認められ、母体由来抗体の存在が示唆された。小児用インフルエンザワクチンの免疫応答に関する CHMP の基準は示されていない。また、HI 抗体価のみが感染防御効果を完全に反映しているとは考えられておらず、成人での基準をそのまま小児に適用することができるかどうかも明確にはなっていない。このような不明確な点はあるものの、A/California/7/2009 (H1N1) 株 HA 抗原 1.9 µg に AS03_B を添加したワクチンの 1 回目接種後におけるワクチン株に対する免疫応答は、成人（18～60 歳）および高齢者（60 歳超）に適用される CHMP 基準を大きく上回ることが認められた。AS03_B を添加した 1.9 µg HA 抗原のパンデミック (H1N1) インフルエンザワクチンの 2 回接種によって、2 回目接種後の GMT および SCF の明確な上昇によって証明されたとおり、強力な免疫応答が認められた。

中和抗体では、免疫応答は全般的に高く、年齢層別の 3 群間（注：各群の限られた被験者数において）に顕著な差は認められなかった。

1 回目接種後の特定および特定外有害事象の発現率はおおむね低く（31.4%（疼痛）以下）、ワクチン接種と因果関係あり判断されたグレード 3 の有害事象は 1 件（易刺激性）のみが認められた。

2 回目接種後、特定有害事象に増加の傾向が認められ、特に発熱が 68.8% の被験者から報告された。ワクチン接種に関連ありと判断されたグレード 3 の発熱が、1 例に認められた。

本試験の対象集団から予想されたとおり、もっとも発現率が高かった特定外有害事象は上気道感染であったが、いずれもワクチン接種と因果関係はなしと判断された。本簡略型 CSR の試験期間（第 0 日～第 42 日）において死亡およびその他の SAE の報告はなく、また中止に至った有害事象の発現もなかった。

D-Pan-H1N1-018 試験（試験の概要：モジュール 2.7.6.3.11、簡略化報告書：モジュール 5.3.5.5）

本試験は、1回目接種（F-PAN群）時または2回目接種（PAN-F群）時にFluarix™を併用接種した際（第0日および第21日）の、AS03_Aアジュバント添加 A/California/7/2009 (H1N1)v-like ワクチン2回接種による免疫原性および副反応を61歳以上の高齢者を対象に評価する目的でデザインされた試験である。

AS03_Aアジュバントを添加したHA抗原3.75 μgを含有するH1N1型インフルエンザワクチンの1回目接種後21日において、ワクチン株のHI抗体応答はCHMPおよびCBERの基準を両接種群（Fluarix™併用群および非併用群）とも満たした。

さらに、H1N1ワクチンと併用接種したときのFluarix™の接種後21日の免疫応答は、3種の季節性ウイルスすべての株に対して61歳以上の被験者での季節性インフルエンザワクチンに関するCHMPの基準を満たした。

副反応プロファイルは、両年齢集団に局所性および全身性の有害事象として注射部位疼痛と注射部位疲労がもっとも多く認められたものの、他の成人における試験でのプロファイルと同様であった。死亡例はなく、ワクチン接種と因果関係なしと判断された重篤な有害事象が1件報告されたが、本試験期間中に中止に至る有害事象はなかった。

以上の結果より、AS03アジュバント添加H1N1ワクチンは、高齢者においてワクチン株（A/California/7/2009）に対する強い免疫応答を誘導した。季節性インフルエンザワクチンとの併用接種による相互作用も認められなかった。承認されている季節性インフルエンザワクチンとの併用接種は、全体の副反応プロファイルに影響を与えなかった。

D-Pan-H1N1-010 試験（試験の概要：モジュール 2.7.6.3.14、簡略化報告書：モジュール 5.3.5.5）

本簡略報告書には、3～17歳の小児に本パンデミックH1N1インフルエンザワクチン（HA 3.75 μg+AS03_A）の1回目接種後の安全性および免疫原性に関する限定的な結果を記載した。本報告書に提示した解析は、総ワクチン接種コホートから得られた限定的なデータを対象としたものである。

小児でのインフルエンザワクチンに対する免疫応答を判断するためのCHMP基準はない。HI抗体価だけでは認められる防御能の程度を完全に説明できるとは思えず、また成人に関する基準をそのまま小児にあてはめることが可能であるとは立証されていない。このように不明な点はあるものの、HA抗原3.75 μgとAS03_Aを含有する本A/California/7/2009 (H1N1)v-like ワクチンを3～17歳の小児に1回目接種した後のワクチン株に対する免疫応答は、成人（18～60歳）に関するCHMPの基準を十分満たす結果であった。

ワクチン接種前の時点では、10～17歳では3～5歳に比べて血清抗体陽性率が有意に高かった。1回目接種21日後には、SCR、SCFおよびSPRについては年齢層間で有意差がなかったものの、GMTは年齢が上がるほど高かった。

局所性特定有害事象の発現率はどの年齢層でも高かった。年齢層別でグレード3の局所症状の発現率がもっとも高かったのは10～17歳であった（疼痛が8.2%、腫脹および発赤がそ

れぞれ 6.1%)。全身性特定有害事象の発現率は局所性特定有害事象に比べるとかなり低かった(症状別の最高が 3~5 歳で 26.4%、6~17 歳で 49%)。3~5 歳の 1 例でグレード 3 の発熱が報告された。

特定外有害事象でもっとも発現頻度が高かったのは上気道感染である。ワクチン接種と関係ありと治験責任医師が判断した事象の発現率は低かった(全年齢層で 2.9%)。死亡またはその他の重篤な有害事象の報告はなく、本試験期間中(第 0 日から第 21 日まで)に有害事象による中止例もなかった。

以上の結果より、AS03_A アジュバントを添加した本 H1N1 ワクチンは、小児においてワクチン株(A/California/7/2009)に対する強力な免疫応答を誘導し、副反応プロファイルも容認しうるものであった。なお、安全上の問題は認められなかった。

D-Pan-H1N1-017 試験 (Q-Pan 群のみ) (試験の概要: モジュール 2.7.6.3.17、簡略化報告書: モジュール 5.3.5.5)

インフルエンザ A/California/7/2009 (H1N1)株を含有し、AS03_A アジュバントを添加したスプリット不活性化 H1N1 ウイルスパンデミックワクチンを 18~60 歳の成人に第 0 日と第 21 日の 2 回接種し、免疫原性および副反応を評価する試験をデザインした。

AS03_A を添加した HA 抗原 3.75 µg 含有 Q-Pan ワクチンの 1 回目接種 21 日後に認められた HI 液性免疫応答は、すべての CHMP/CBER 基準を満たした (SCR、SCF および SPR)。この簡略型臨床試験報告書作成時点では安全性解析を実施しなかった。

結論として、AS03_A をアジュバントとして添加した H1N1 Q-Pan ワクチンの 1 回目接種は成人においてワクチンウイルス A/California/7/2009 (H1N1)株に対する強い免疫応答を誘導した。

D-Pan-H1N1-020 試験 (試験の概要: モジュール 2.7.6.3.18、簡略化報告書: モジュール 5.3.5.5)

61 歳以上の成人において季節性インフルエンザワクチン Fluarix[™]接種の 3 週間以上前 (A 群) または 3 週間以上後 (B 群) に AS03_A アジュバントを添加した A/California/7/2009 (H1N1)株ワクチンを第 0 日と第 21 日の 2 回接種し、免疫原性と副反応を評価する試験をデザインした。

AS03_A アジュバントシステムを添加した HA 抗原 3.75 µg 含有(H1N1)インフルエンザワクチンの 1 回目接種 (第 0 日) から 21 日後における両群 (すなわち Fluarix[™]またはプラセボに続き接種した群) のワクチン株 HI 抗体反応は CHMP および CBER のすべての基準を満たした。

先行する Fluarix[™]接種によって H1N1 株に対する免疫応答が減弱することはなかった。しかし、B 群の全般的な免疫応答は A 群よりも低い傾向が認められた。

副反応プロファイルは成人を対象にした他の試験のプロファイルに類似しており、最も発現率が高い局所性および全身性の特定有害事象はそれぞれ注射部位疼痛および筋肉痛であった。3 件の SAE (Fluarix 接種後、プラセボ接種後、H1N1 ワクチン接種後各 1) が治験責任

医師によって因果関係なしと判定され、1件のSAEがFluarix接種と因果関係ありと判定された。本報告対象期間中、試験中止に至るAEおよび死亡報告はなかった。

結論として、AS03を添加したH1N1ワクチンは高齢被験者においてワクチン株（A/California/7/2009）に対する強い免疫応答を誘導し、季節性インフルエンザワクチンと順次接種した場合、重大な干渉はなかった。市販されている季節性インフルエンザワクチンとの順次接種は全般的に副反応プロファイルに影響を与えなかった。

本申請資料に含まれるトリH5N1インフルエンザワクチンおよび新型H1N1インフルエンザワクチンの臨床試験成績について、CTDモジュール2.7.6および5の番号を表1.5-8にまとめる。

表 1.5-8 臨床試験成績のCTD モジュール 2.7.6 および 5 番号

種類	試験番号	モジュール 2.7.6	モジュール 5
H5N1	Q-Pan-001	2.7.6.1.1	5.3.5.1
		2.7.6.1.2	
		2.7.6.1.3	
	Q-Pan-002	2.7.6.1.4	5.3.5.1
		2.7.6.1.5	
	Q-Pan-011	2.7.6.3.1	5.3.5.5
		2.7.6.3.2	
	H5N1-009	2.7.6.3.3	5.3.5.5
	H5N1-022 / H5N1-023	2.7.6.3.4	5.3.5.5
2.7.6.3.5			
H5N1-007	2.7.6.2.1	5.3.5.4/ref	
	2.7.6.2.2		
	2.7.6.2.3		
H5N1-008	2.7.6.2.4	5.3.5.4/ref	
	2.7.6.2.5		
	2.7.6.2.6		
H5N1-002	2.7.6.2.7	5.3.5.4/ref	
H1N1	Q-Pan-H1N1-016	2.7.6.3.15	5.3.5.5
	Q-Pan-H1N1-AS03-029	2.7.6.3.12	5.3.5.5
	D-Pan-H1N1-021	2.7.6.3.6	5.3.5.5
		2.7.6.3.7	
	D-Pan-H1N1-007	2.7.6.3.8	5.3.5.5
		2.7.6.3.13	
	D-Pan-H1N1-008	2.7.6.3.9	5.3.5.5
	D-Pan-H1N1-009	2.7.6.3.10	5.3.5.5
		2.7.6.3.16	
	D-Pan-H1N1-018	2.7.6.3.11	5.3.5.5
D-Pan-H1N1-010	2.7.6.3.14	5.3.5.5	
D-Pan-H1N1-017	2.7.6.3.17	5.3.5.5	
D-Pan-H1N1-020	2.7.6.3.18	5.3.5.5	

1.5.4.4. 新型 H1N1 インフルエンザワクチン（Q-Pan（H1N1））の開発の経緯図

本承認申請の中核資料となるトリ H5N1 インフルエンザワクチン（Q-Pan（H5N1））の開発の経緯図を表 1.5-9 に示す。

表 1.5-9 トリ H5N1 インフルエンザワクチン（Q-Pan（H5N1））の開発の経緯図

試験項目		国内	海外	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
品質に関する試験 ¹			○								
薬理	効力を裏付ける試験		○								
	安全性薬理試験		○								
毒性	単回投与毒性試験		○								
	反復投与毒性試験 ²		○								
	遺伝毒性試験		○								
	生殖発生毒性試験 ²		○								
臨床試験	Q-Pan-001 試験		○								
	Q-Pan-002 試験		○								
	Q-Pan-011 試験	○									
	H5N1-009 試験		○								
	H5N1-022 / H5N1-023 試験		○								
	H5N1-007 試験		○								
	H5N1-008 試験		○								
	H5N1-002 試験		○								

1：20 年 月報告。安定性試験継続中 2：試験継続中

1.5.5. 申請内容

本剤（アレパンリックス（H1N1）筋注）を、新有効成分含有医薬品として、以下の効能・効果および用法・用量にて製造販売承認申請する。

効能・効果

新型インフルエンザ（H1N1）の予防

用法・用量

成人および10歳以上の小児：

抗原製剤を添付の専用溶解液と混合し、通常、その0.5mLを筋肉内に注射する。2回目の接種を行う場合は少なくとも3週間の間隔をおくこと。

生後6ヵ月～9歳の小児：

抗原製剤を添付の専用溶解液と混合し、通常、その0.25mLを筋肉内に注射する。2回目の接種を行う場合は少なくとも3週間の間隔をおくこと。

参考

Pandemrix（D-Pan（H1N1））のEUでの用法・用量（2009年12月16日現在推奨、近日中に承認される見込み）およびArepanrix（H1N1）（Q-Pan（H1N1））のカナダでの用法・用量を下表に示す。

	Pandemrix（D-Pan（H1N1））（EU）	Arepanrix（H1N1）（Q-Pan（H1N1））（カナダ）
適応	公式に宣言されたパンデミック時におけるインフルエンザの予防 （パンデミックインフルエンザワクチンは公的なガイドランスに基づき使用されるものとする）	公式に宣言されたパンデミック時におけるH1N1インフルエンザ株に対する能動免疫化
用法・用量	接種回数の推奨は、Pandemrix（H1N1）を1回接種された健康な被験者の現在実施中の臨床試験から得られたデータおよびA/Vietnam/1194/2004（H5N1）由来HA抗原を含有するPandemrixを2回接種された健康な被験者の臨床試験から得られたデータから、定められている。 いくつかの年齢集団では、2種類のPandemrix（H1N1, H5N1）に関する臨床データは限定的（60才～79才）または極めて限定的（80才以上、6ヵ月～9才の小児）であるか、存在しない（6ヵ月未満または10才～17才の小児）。	アレパンリックスH1N1については、現時点で限定的な臨床経験しかない。また、A/California/7/2009（H1N1）抗原量を同量又は若干増やしたAS03アジュバント添加の他の治験用製剤（Pandemrix）についても18才～60才の成人における限定的な臨床経験はななく、高齢者、小児、青少年についての臨床経験はまだない。以下に示す各年齢層において、アレパンリックスH1N1を使用する判断については、H5N1抗原含有の同製剤の臨床データ量と現状のパンデミックインフルエンザの疾病特性を勘案した上でなされるべきである。 接種の推奨については以下を元としている。 <ul style="list-style-type: none"> • A/Indonesia/5/2005（H5N1）由来HAを3.75 µg含有したAS03添加ワクチン（アレパンリックスH5N1）を、高齢者を含む成人に0日目及び21日目に接種することにより得られた安全性及び免疫原性データ。 • A/Vietnam/1194/2004（H5N1）由来HAを3.75 µg含

1.5. 起原または発見の経緯および開発の経緯

		<p>有した別の AS03 添加ワクチンを、3～9 才の小児に対して成人量及びその半分量を 0 日目及び 21 日目に接種することにより得られた安全性及び免疫原性データ。</p> <p>• A/California/7/2009 (H1N1) 由来 HA を 5.25µg 又は 3.75 µg 含有した別の AS03 添加ワクチン (Pandemrix) を、18～60 才の健康成人に対して一度接種することにより得られた、2つの臨床試験の 3 週後の限定的免疫原性データ。</p>
18～60 才の成人	<p>選択した日に 0.5 mL を 1 回接種</p> <p>臨床試験において、Pandemrix (H1N1) の接種後 3 週後に得られた免疫原性データにおいては、1 回の接種が十分である可能性を示唆している。</p> <p>2 回目接種を行う場合は、最低 3 週間の間隔において接種するべきである。</p>	<p>選択した日に 0.5 mL を 1 回接種</p> <p>2 回目接種の必要性については現時点では不明である。但し A/California/7/2009 (H1N1) 由来 HA を 5.25µg 又は 3.75 µg 含有した別の AS03 添加ワクチン (Pandemrix) を、18～60 才の限定された数の健康成人に対して接種することにより得られた、3 週後の予備的免疫原性データからは、この年齢集団においては 1 回の接種が十分である可能性を示唆している。</p> <p>2 回目接種が必要な場合は、最低 3 週間の間隔において接種するべきである。</p>
高齢者 (>60 才)		<p>アレパンリックス H1N1 は、この年齢集団での臨床データはない。選択した日に 0.5 mL を 1 回接種することを考慮する。</p> <p>2 回目接種の必要性については不明である。2 回目接種が必要な場合は、最低 3 週間の間隔において接種するべきである。</p>
10～17 才の小児及び青少年	<p>接種は、成人への推奨に従うことを考慮する。ただし、この年齢集団においては、成人及び 3～9 才の小児に対して得られている安全性及び免疫原性データを考慮しながら接種量を選ぶ必要がある。</p>	<p>この年齢集団においては、AS03 を含むインフルエンザワクチンの臨床データはない。成人への推奨に従い、接種を考慮する。</p>
3～9 才の小児	<p>選択した日に 0.25mL を 1 回接種</p> <p>6 ヶ月～35 ヶ月の限られた人数の小児から得られた予備免疫原性データでは、3 週間後に 0.25mL を 2 回目接種することで更なる免疫応答が得られることが示されている。</p>	<p>A/ Vietnam/1194/2004 (H5N1) 由来 HA を 3.75 µg 含有した別の AS03 添加ワクチンをこの年齢集団に接種することにより得られた限定的な臨床データを元に、このワクチンを 0.25 mL (すなわち成人量の半分) 選択した日に接種し、最低 3 週間後に 2 回目接種を行うことが十分であると考えられる。</p>
6～35 ヶ月の小児		<p>この年齢集団においては、AS03 を含むインフルエンザワクチンの臨床データはない。3～9 才の小児への推奨に従い、接種を考慮する。</p>
6 ヶ月未満の小児	<p>現時点では、この年齢集団においてワクチン接種は推奨されない。</p>	<p>現時点では、この年齢集団においてワクチン接種は推奨されない。</p>
接種方法	<p>接種は、望ましくは三角筋、筋肉量により大腿部の前外側に対し、筋肉内注射により行う。</p>	<p>接種は、望ましくは三角筋、筋肉量により大腿部の前外側に対し、筋肉内注射により行う。</p>

1.5.6. 参考文献

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:521-4.

Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S. et al. Pandemic Potential of a Strain of Influenza A (H1N1) : Early Findings. *Science.* 2009;Published Online:May 11, 2009.

Garten RJ, Davis CT, Russell CA. et al. Antigenic and Genetic Characteristics of Swine-Origin 2009 A(H1N1) Influenza Viruses Circulating in Humans. *Science.* 2009;Published Online:May 22, 2009.

Kilbourne Edwin D. Influenza Pandemics of the 20th Century. *Emerging Infectious Diseases.* 2006;12:9-14.

Taubenberger Jeffery K., David M. Morens. 1918 Influenza: the Mother of All Pandemics. *Emerging Infectious Diseases.* 2006;12:15-22.

WHO. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1) Reported to WHO,
http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2009_12_11/en/index.html. . 2009:.

感染症情報センター. http://idsc.nih.go.jp/disease/swine_influenza/index.html. . 2009:.

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

新型 H1N1 インフルエンザワクチン（Q-Pan（H1N1））は GlaxoSmithKline Biologicals 社（GSK Biological 社）において開発された。

GSK Biologicals 社は、カナダ ケベック工場で製造したトリ H5N1 インフルエンザワクチン（Q-Pan（H5N1））をカナダに 2009 年 2 月 25 日承認申請した（非臨床および臨床に関する資料を提出。2009 年 4 月 28 日に品質に関する資料を追加提出）。また、欧州（EMEA）に 2009 年 7 月 24 日に承認申請を行った。

また、GSK Biologicals 社は、Q-Pan（H5N1）の資料を基に新型インフルエンザワクチン（Q-Pan（H1N1））を欧州（EMEA）に 2009 年 7 月 16 日、カナダに 2009 年 8 月 14 日に承認申請を行った。その他 30 ヶ国以上で承認申請を行っている（2009 年 11 月 25 日現在）。カナダ（2009 年 10 月 21 日承認）を含む 6 ヶ国で承認が得られている（2009 年 11 月 25 日現在）。また、2009 年 11 月 25 日に世界保健機関（WHO）において事前認定（pre-qualification）を取得している。

Q-Pan（H5N1）の企業中核データシート（CCDS）の原文を 1.6.1 に示す。

Active Name: Influenza Virus Vaccine H5N1 (Quebec sourcing)

Version Number: ■■■

Version Date: ■■■■■■

GLOBAL DATASHEET

Influenza Virus Vaccine H5N1

(Quebec sourcing)

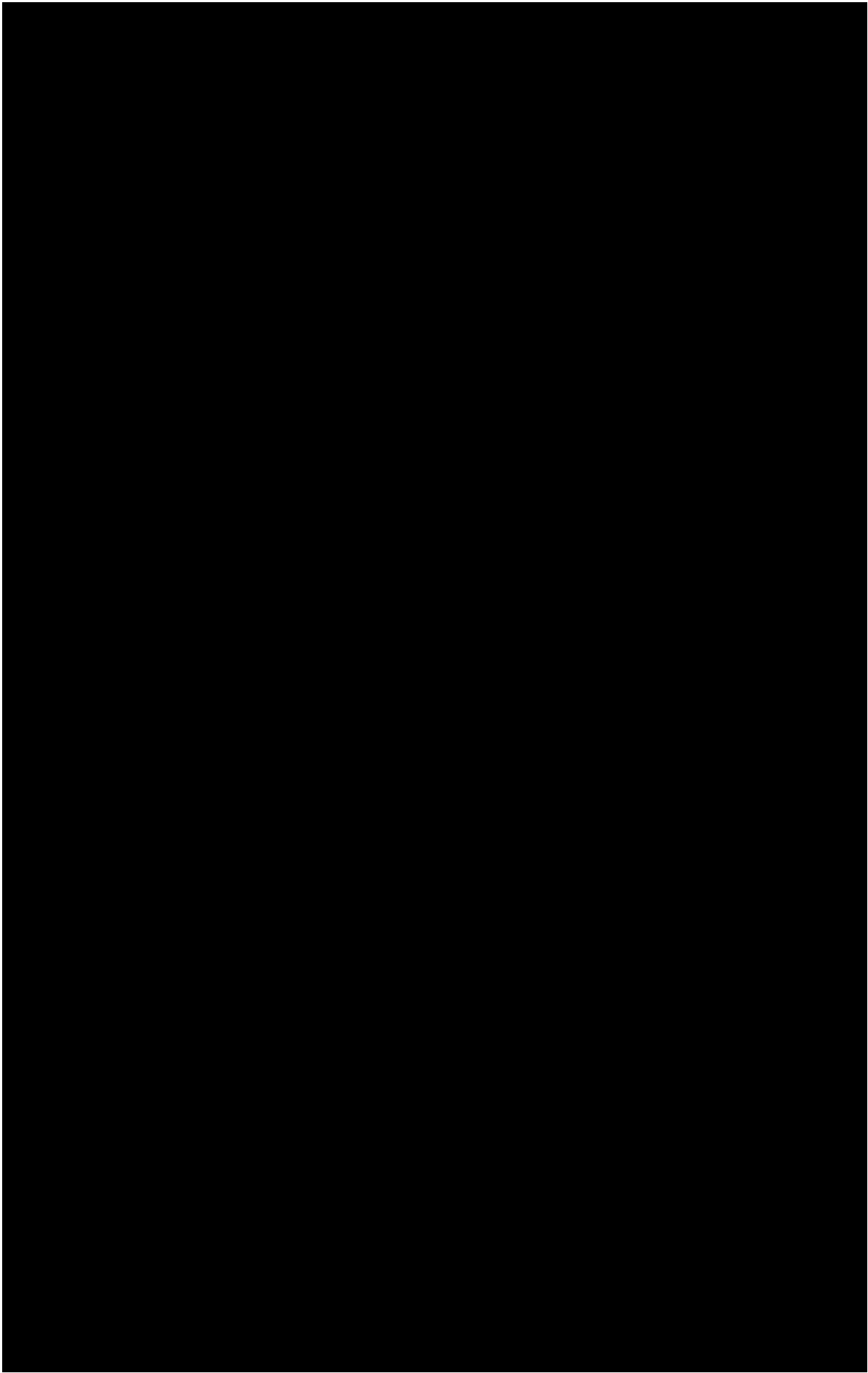


表 1.7-1 同種同効品との効能・効果、用法・用量、使用上の注意の比較表

一般名	乳濁 A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)	A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)																																									
販売名 (会社名)	アレパンリックス (H1N1) 筋注 (グラクソ・スミスクライン株式会社)																																										
承認年月日	—																																										
再審査年月日	—																																										
再評価年月日	—																																										
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品																																										
剤型及び含量	懸濁性注射剤 (専用混和液混合後は、乳濁性注射剤)																																										
組成	<p>抗原製剤 1 バイアル (2.5mL) を、専用混和液 1 バイアル (2.5mL) と混合するとき、次の成分及び分量を含有する。 アレパンリックス (H1N1) 筋注 (抗原製剤)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">成分</th> <th>分量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">有効成分(製造株)</td> <td>不活化スプリット A 型インフルエンザウイルス (A/California/7/2009 (H1N1))</td> <td>HA 含量 (相当値) 37.5 µg</td> </tr> <tr> <td>保存剤</td> <td>チメロサル</td> <td>50 µg</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">添加物</td> <td>緩衝剤</td> <td>リン酸一水素ナトリウム・七水和物</td> <td>3.63 mg</td> </tr> <tr> <td>緩衝剤</td> <td>リン酸二水素カリウム</td> <td>0.5 mg</td> </tr> <tr> <td>等張化剤</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>専用混和液</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">成分</th> <th>分量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="6">添加物</td> <td>基剤</td> <td>スクワレン</td> <td>106.9 mg</td> </tr> <tr> <td>基剤及び免疫補助剤</td> <td>トコフェロール</td> <td>118.6 mg</td> </tr> <tr> <td>乳化剤</td> <td>ポリソルベート 80</td> <td>48.6 mg</td> </tr> <tr> <td>緩衝剤</td> <td>無水リン酸一水素ナトリウム</td> <td>2.5 mg</td> </tr> <tr> <td>緩衝剤</td> <td>リン酸二水素カリウム</td> <td>0.4 mg</td> </tr> <tr> <td>等張化剤、pH 調節剤</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	成分		分量	有効成分(製造株)	不活化スプリット A 型インフルエンザウイルス (A/California/7/2009 (H1N1))	HA 含量 (相当値) 37.5 µg	保存剤	チメロサル	50 µg	添加物	緩衝剤	リン酸一水素ナトリウム・七水和物	3.63 mg	緩衝剤	リン酸二水素カリウム	0.5 mg	等張化剤			成分		分量	添加物	基剤	スクワレン	106.9 mg	基剤及び免疫補助剤	トコフェロール	118.6 mg	乳化剤	ポリソルベート 80	48.6 mg	緩衝剤	無水リン酸一水素ナトリウム	2.5 mg	緩衝剤	リン酸二水素カリウム	0.4 mg	等張化剤、pH 調節剤			
成分		分量																																									
有効成分(製造株)	不活化スプリット A 型インフルエンザウイルス (A/California/7/2009 (H1N1))	HA 含量 (相当値) 37.5 µg																																									
	保存剤	チメロサル	50 µg																																								
添加物	緩衝剤	リン酸一水素ナトリウム・七水和物	3.63 mg																																								
	緩衝剤	リン酸二水素カリウム	0.5 mg																																								
	等張化剤																																										
成分		分量																																									
添加物	基剤	スクワレン	106.9 mg																																								
	基剤及び免疫補助剤	トコフェロール	118.6 mg																																								
	乳化剤	ポリソルベート 80	48.6 mg																																								
	緩衝剤	無水リン酸一水素ナトリウム	2.5 mg																																								
	緩衝剤	リン酸二水素カリウム	0.4 mg																																								
	等張化剤、pH 調節剤																																										

(続く)

一般名	乳濁 A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)	A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)
性状	<p>抗原製剤は、澄明～乳白色の懸濁液で、まれにわずかに沈殿を生じる。専用混和液は白色の均質な乳濁液である。抗原製剤に添付の専用混和液を加えると、白色の均質な乳濁性注射剤となる。</p> <p>pH (専用混和液と混合するとき) : 6.8 ~ 7.5 浸透圧比 (生理食塩液に対する比) (専用混和液と混合するとき) : 約 1.0</p>	
効能・効果	新型インフルエンザ (H1N1) の予防	
用法・用量	<p>成人及び 10 歳以上の小児： 抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その 0.5mL を筋肉内に注射する。2 回目の接種を行う場合は少なくとも 3 週間の間隔をおくこと。</p> <p>生後 6 ヶ月～9 歳の小児： 抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その 0.25mL を筋肉内に注射する。2 回目の接種を行う場合は少なくとも 3 週間の間隔をおくこと。</p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px;"> <p>用法・用量に関連する接種上の注意 他のワクチン製剤との接種間隔： 生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27 日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6 日以上間隔を置いて本剤を接種すること。</p> </div>	
接種不相当者	<p>(予防接種を受けることが適当でない者) 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。</p> <p>(1) 明らかな発熱を呈している者 (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者 (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがある者 (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者</p>	

(続く)

一般名	乳濁 A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)	A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)
接種上の注意	<p>1. 接種要注意事項 (接種の判断を行うに際し、注意を要する者) 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、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、注意して接種すること。</p> <p>(1)心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者 (2)予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者 (3)過去に痙攣の既往のある者 (4)過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者 (5)気管支喘息のある者 (6)本剤の成分又は鶏卵、その他鶏由来のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)本剤は、「予防接種実施規則」及び「受託医療機関における新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン接種実施要領」に準拠して使用すること。 (2)本剤は、新型インフルエンザに対する防御あるいは症状の低減が期待できるが、臨床的な有効性はまだ評価されていない。 (3)被接種者に、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。 (4)被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察 (視診、聴診等) によって健康状態を調べること。 (5)本剤は添加物としてチメロサル (水銀化合物) を含有している。チメロサル含有製剤の投与 (接種) により、過敏症 (発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等) があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。 (6)被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。</p>	

(続く)

一般名	乳濁 A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)	A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)						
接種上の注意	<p>(7)ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、接種に際しては、必ず救急処置のとれる準備をしておくこと。</p> <p>(8)本剤と他のワクチンを同時に接種したデータは得られていないため、同時に他のワクチンを接種することは推奨されない。しかしながら、同時に接種しなければならない場合には、副反応が増強するおそれがあるため、本剤と反対側の腕に接種すること。</p> <p>(9)抗原製剤バイアル内に認められるわずかな沈殿又は浮遊物は、抗原製剤に含まれるたん白質の凝集物であることが明らかになっている。なお、それらが品質、免疫原性及び安全性に与える影響を示したデータは得られていない。</p> <p>(10)本剤は、抗原製剤の製造工程で、ウシの胆汁由来成分(デオキシコール酸ナトリウム)を使用している。ウシの原産国としてカナダ、チリ、エクアドル、メキシコ、南アフリカ、米国又はベネズエラを含む可能性があるが、この成分は、欧州医薬品審査庁のガイドラインを遵守して製造されている。また、抗原製剤の製造工程においてデオキシコール酸ナトリウムの除去処理を行っており、さらに、伝達性海綿状脳症 (TSE) に関する理論的なリスク評価を行い、一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。現在までに、本剤及び同じ製造工程で製造されたインフルエンザワクチンの投与により TSE がヒトに伝播したとの報告はない。以上のことから、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、そのリスクに関して被接種者又はその保護者へ説明することを考慮すること。</p> <p>3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="401 1052 1121 1224"> <thead> <tr> <th data-bbox="401 1052 554 1084">薬剤名等</th> <th data-bbox="554 1052 842 1084">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="842 1052 1121 1084">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="401 1084 554 1224">免疫抑制剤</td> <td data-bbox="554 1084 842 1224">本剤を接種しても十分な抗体産生が得られない可能性がある。</td> <td data-bbox="842 1084 1121 1224">免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者は免疫機能が低下しているため本剤の効果が得られないおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	免疫抑制剤	本剤を接種しても十分な抗体産生が得られない可能性がある。	免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者は免疫機能が低下しているため本剤の効果が得られないおそれがある。	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
免疫抑制剤	本剤を接種しても十分な抗体産生が得られない可能性がある。	免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者は免疫機能が低下しているため本剤の効果が得られないおそれがある。						

(続く)

一般名	乳濁 A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)	A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)
	<p>4. 副反応 トリ H5N1 インフルエンザワクチンの国内臨床試験において、接種症例 100 例中、接種後 7 日間に報告された主な局所（注射部位）の副反応は、疼痛 98 例（98.0%）、腫脹/硬結 40 例（40.0%）、発赤 28 例（28.0%）であった。また、接種後 7 日間に報告された主な全身性の副反応は、疲労 71 例（71.0%）、筋痛 69 例（69.0%）、頭痛 48 例（48.0%）、関節痛 33 例（33.0%）、発汗 20 例（20.0%）、悪寒 18 例（18.0%）、発熱 11 例（11.0%）であった。（承認時）</p> <p>(1) 重大な副反応</p> <p>1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明^注）：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 脳脊髄炎、神経炎、ギラン・バレー症候群（頻度不明^注）：脳脊髄炎、神経炎、ギラン・バレー症候群等の神経疾患があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 痙攣（頻度不明^注）：痙攣があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）：急性散在性脳脊髄炎（ADEM）があらわれることがある。通常、接種後数日から 2 週間以内に発熱、頭痛、痙攣、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、AI-P の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 喘息発作：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</p>	

(続く)

一般名	乳濁 A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)			A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)
接種上の注意	(2) その他の副反応			
		10%以上	1~10%未満	頻度不明 ^{注)}
	過敏症		全身性皮膚反応 (蕁麻疹等)	発疹、そう痒症、血管炎、血管浮腫
	局所症状 (注射部位)	疼痛、発赤、 腫脹、硬結、 熱感、そう 痒感	斑状出血	
	消化器		悪心、腹痛、下痢	嘔吐、消化不良、胃不快感
	筋骨格	筋痛、関節 痛	筋骨格硬直	背部痛、頸部痛、筋痙縮、四肢痛
	精神神経系	頭痛		不眠症、傾眠、めまい、錯感覚、神経痛
	血液		リンパ節症、 血小板減少症	
	その他	疲労、発熱、 悪寒、発汗	インフルエンザ様 疾患	無力症、倦怠感、呼吸困難、胸痛
<p>注) 自発報告又は海外のみで認められている副反応及びアジュバントを含まない 3 価不活化インフルエンザ HA ワクチンのみで報告されている副反応については頻度不明とした。</p> <p>5. 高齢者への接種 一般に高齢者では、生理機能が低下しているので、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種 妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に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接種すること。</p> <p>7. 小児等への接種 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>8. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤の接種後、ELISA 法による血清学的検査で抗 HIV-1 抗体、抗 C 型肝炎ウイルス抗体及び抗 HTLV-1 抗体が偽陽性となる場合があるが、ウエスタンブロット法、免疫ブロット法で確認可能である。</p>				

(続く)

一般名	乳濁 A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)	A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)
接種上の注意	<p>9. 接種時の注意</p> <p>(1)接種経路 本剤は筋肉内注射のみに使用し、皮下注射又は静脈内注射はしないこと。</p> <p>(2)調製時 本剤を他の薬剤と混合した場合の影響は検討していないので、他の薬剤とは混合しないこと。</p> <p>(3)接種時 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り替えなければならない。</p> <p>(4)筋肉内注射時 筋肉内注射に当っては、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。</p> <p>1)神経走行部位を避けること。</p> <p>2)注射針を挿入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。</p> <p>3)1 歳未満の小児に接種する際の筋肉部位は、原則として大腿前外側部（上前腸骨棘と膝蓋骨を結ぶ線の中点付近で、線よりやや外側）とし、1 歳以上の小児及び成人には原則として上腕三角筋部とする。 なお、臀部への筋肉内接種は合併症が多いことから極力避けること。</p> <p><注射液の調製法及び投与方法></p> <p>(1)抗原製剤及び専用混和液を混合する前に室温に戻し、よく振り混ぜ、外観に異常がないこと、またガラス片やゴム片等の明らかな異物を含まないことを確認する。なお、抗原製剤では直径 1mm 以下の白色のわずかな沈殿又は浮遊物が観察されることがある。</p> <p>(2)乳濁した専用混和液の内容物を注射器で吸引し抗原製剤のバイアルに加える。</p> <p>(3)この混合物をよく振り混ぜると、白濁する乳濁液となる。万一異常が見られた場合は廃棄する。</p> <p>(4)得られた混合物は、10 回接種分のワクチン(5mL)となる。なお、本剤の混合は接種直前に行ない、一度調製したものは、凍結を避けて冷蔵又は常温にて保存して、24 時間以内に使用すること。</p>	

(続く)

一般名	乳濁 A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)	A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)
接種上の注意	<p>(5)ワクチンは使用前によく振り混ぜ、0.5mL を注射器で吸引し、筋肉内に接種する。混合後、接種分を吸引する際には毎回異物が含まれないことを確認し、万一異常が見られた場合は廃棄する。なお、接種前に室温に戻すこと。</p> <p>(6)筋肉内注射用の針は、吸引に用いた針とは別の最適なものに交換すること。</p> <p style="text-align: right;">(「取扱い上の注意」の項参照)</p>	
参照した添付文書	—	
備考	—	

1.8. 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

1.8.2 効能・効果およびその設定根拠

1.8.3 用法・用量およびその設定根拠

1.8.4 接種上の注意（案）およびその設定根拠

年 月作成（第1版）

注意－特例承認医薬品

日本標準商品分類番号

876313

規制区分：

生物由来製品、
劇薬、
処方せん医薬品
（注意－医師等の処方せん
により使用すること）

ウイルスワクチン類

アレパンリックス（H1N1）筋注

Arepanrix (H1N1) Intramuscular Injection
乳濁 A 型インフルエンザ HA ワクチン（H1N1 株）

用時調製

貯 法：遮光して、2～8℃に保存（「取扱い上の注意」参照）

有効期間：製造日から 18 ヶ月（最終有効年月日は外箱等に表示）

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2009 年 10 月

本剤は特例承認であり、本剤の国内における使用経験は限られている。添付文書の情報は、これまでに得られている本剤の国内臨床試験及び海外臨床試験の成績を記載しているが、国内臨床試験成績等の最新情報を随時参照すること。本剤は、製造工程で、ウシの胆汁由来成分（デオキシコール酸ナトリウム）を使用しており、ウシの原産国としてカナダ、チリ、エクアドル、メキシコ、南アフリカ、米国又はベネズエラを含む可能性がある。本剤接種による伝達性海綿状脳症（TSE）伝播のリスクは理論的に極めて低いものと考えられるが、本剤の使用にあたってはその必要性を考慮の上、接種すること。（「重要な基本的注意」の項参照）

【接種不相当者】（予防接種を受けることが適当でない者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがある者
- (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、抗原製剤を添付の専用混和液と混合した後に使用する製剤である。抗原製剤は、ワクチン製造用 A 型インフルエンザウイルス株を発育鶏卵で増殖させ、得られたウイルスを精製し、紫外線照射及びホルムアルデヒド処理により不活化した後、シヨ糖密度勾配遠心法等により精製濃縮する。さらにデオキシコール酸ナトリウムにより処理して HA 画分浮遊液とした後、デオキシコール酸ナトリウムを除去し、チメロサルを添加し希釈調製した液剤である。なお、本剤は抗原製剤の製造工程で、ウシ及びヒツジの胆汁由来成分（デオキシコール酸ナトリウム）を使用している。

2. 組成

アレパンリックス（H1N1）筋注（抗原製剤）と専用混和液を混合後 0.5mL（成人及び 10 歳以上の小児での 1 回接種量）中に次の成分及び分量を含有する。

成分		分量
有効成分(製造株)	不活化スプリット A 型インフルエンザウイルス (A/California/7/2009(H1N1))	HA 含量 (相当値) 3.75 µg
添加物	保存剤	チメロサル 5 µg
	緩衝剤	リン酸一水素ナトリウム・七水和物 0.363 mg
	緩衝剤	リン酸二水素カリウム 0.09 mg
	緩衝剤	無水リン酸一水素ナトリウム 0.25 mg
	基剤	スクワレン 10.69 mg
	基剤及び免疫補助剤	トコフェロール 11.86 mg
	乳化剤	ポリソルベート 80 4.86 mg
等張化剤、pH 調節剤		

3. 性状

抗原製剤は、澄明～乳白色の懸濁液で、まれにわずかに沈殿を生じる。専用混和液は白色の均質な乳濁液である。抗原製剤に添付の専用混和液を加えると、白色の均質な乳濁性注射剤となる。

pH（専用混和液と混合するとき）：6.8 ～ 7.5

浸透圧比（生理食塩液に対する比）

（専用混和液と混合するとき）：約 1.0

【効能・効果】

新型インフルエンザ（H1N1）の予防

【用法・用量】

成人及び 10 歳以上の小児：

抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その 0.5mL を筋肉内に注射する。2 回目の接種を行う場合は少なくとも 3 週間の間隔をおくこと。

生後 6 ヶ月～9 歳の小児：

抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その 0.25mL を筋肉内に注射する。2 回目の接種を行う場合は少なくとも 3 週間の間隔をおくこと。

用法・用量に関連する接種上の注意

(1) 接種経路

本剤は**筋肉内注射のみ**に使用し、皮下注射又は静脈内注射はしないこと。

(2) 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27 日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6 日以上間隔を置いて本剤を接種すること。

【接種上の注意】

1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、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、注意して接種すること。

- (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (2) 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者

- (3)過去に痙攣の既往のある者
 (4)過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
 (5)気管支喘息のある者
 (6)本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者

2.重要な基本的注意

- (1)本剤は、「**予防接種実施規則**」及び「**受託医療機関における新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチン接種実施要領**」に準拠して使用すること。
 (2)本剤は、新型インフルエンザに対する防御あるいは症状の低減が期待できるが、臨床的な有効性はまだ評価されていない。
 (3)被接種者に、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。
 (4)被接種者について、**接種前に必ず問診、検温及び診察**（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
 (5)本剤は添加物としてチメロサル（水銀化合物）を含有している。チメロサル含有製剤の投与（接種）により、過敏症（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。
 (6)被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の**健康監視**に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の**異常な症状**を呈した場合には、速やかに**医師の診察**を受けるよう事前に知らせること。
 (7)ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、接種に際しては、必ず救急処置のとれる準備をしておくこと。
 (8)本剤と他のワクチンを同時に接種したデータは得られていないため、同時に他のワクチンを接種することは推奨されない。しかしながら、同時に接種しなければならない場合には、副反応が増強するおそれがあるため、本剤と反対側の腕に接種すること。
 (9)抗原製剤バイアル内に認められるわずかな沈殿又は浮遊物は、抗原製剤に含まれるたん白質の凝集物であることが明らかにしている。なお、それらが品質、免疫原性及び安全性に与える影響を示したデータは得られていない。
 (10)本剤は、抗原製剤の製造工程で、ウシの胆汁由来成分（デオキシコール酸ナトリウム）を使用している。ウシの原産国としてカナダ、チリ、エクアドル、メキシコ、南アフリカ、米国又はベネズエラを含む可能性があるが、この成分は、欧州医薬品審査庁のガイドラインを遵守して製造されている。また、抗原製剤の製造工程においてデオキシコール酸ナトリウムの除去処理を行っており、さらに、伝達性海綿状脳症（TSE）に関する理論的なリスク評価を行い、一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。現在までに、本剤及び同じ製造工程で製造されたインフルエンザワクチンの投与により TSE がヒトに伝播したとの報告はない。以上のことから、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、そのリスクに関して被接種者又はその保護者へ説明することを考慮すること。

3.相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤	本剤を接種しても十分な抗体産生が得られない可能性がある。	免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者は免疫機能が低下しているため本剤の効果が得られないおそれがある。

4.副反応

成人：

国内臨床試験において、接種症例 100 例中、接種後 7 日間に報告された主な局所（注射部位）の副反応は、疼痛 98 例（98.0%）、腫脹 17 例（17.0%）、発赤 7 例（7.0%）であった。また、接種後 7 日間に報告された主な全身性の副反応は、疲労 42 例（42.0%）、筋痛 42 例（42.0%）、頭痛 31 例（31.0%）、悪寒 17 例（17.0%）、関節痛 13 例（13.0%）、発汗 5 例（5.0%）、発熱 2 例（2.0%）であった。接種後 21 日間に報告された主な副反応はそう痒症 3 例（3.0%）、悪心 3 例（3.0%）下痢 3 例（3.0%）であった。（承認時）

小児：

国内臨床試験において、6 ヶ月齢～5 歳の接種症例 23 例中、接種後 7 日間に報告された主な局所（注射部位）の副反応は、疼痛 18 例（78.3%）、腫脹 4 例（17.4%）、主な全身性の副反応は、易刺激性 6 例（26.1%）、傾眠 5 例（21.7%）、食欲低下 4 例（17.4%）、発熱 3 例（13.0%）であった。
 また、6～17 歳の接種症例 34 例中、接種後 7 日間に報告された主な局所（注射部位）の副反応は、疼痛 33 例（97.1%）、腫脹 14 例（41.2%）、発赤 7 例（20.6%）であった。6～17 歳の接種症例 33 例中、接種後 7 日間に報告された主な全身性の副反応は、疲労 10 例（30.3%）、頭痛 10 例（30.3%）、筋痛 7 例（21.2%）、悪寒 6 例（18.2%）、関節痛 4 例（12.1%）、発熱 4 例（12.1%）であった。（承認時）

(1)重大な副反応

- 1) **ショック、アナフィラキシー様症状**（頻度不明^{注1)}：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
 2) **脳脊髄炎、神経炎、ギラン・バレー症候群**（頻度不明^{注1)}：脳脊髄炎、神経炎、ギラン・バレー症候群等の神経疾患があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
 3) **痙攣**（頻度不明^{注1)}：痙攣があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
 4) **急性散在性脳脊髄炎（ADEM）**：急性散在性脳脊髄炎（ADEM）があらわれることがある。通常、接種後数日から 2 週間以内に発熱、頭痛、痙攣、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。
 5) **肝機能障害、黄疸**：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Al-P の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
 6) **喘息発作**：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

(2)その他の副反応

	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症		発疹、そう痒症	全身性皮膚反応（蕁麻疹等）、血管炎、血管浮腫
局所症状（注射部位）	疼痛、腫脹	発赤	硬結、熱感、そう痒感、斑状出血
消化器		悪心、腹痛、下痢、胃腸症状、食欲低下	嘔吐、消化不良、胃不快感
筋骨格	筋痛、関節痛	背部痛	筋骨格硬直、頸部痛、筋痙攣、四肢痛
精神神経系	頭痛	傾眠、めまい	不眠症、錯覚、神経痛
血液			リンパ節症、血小板減少症

	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注)}
その他	疲労、悪寒	発熱、発汗、易刺激性	無力症、倦怠感、呼吸困難、胸痛、インフルエンザ様疾患

注) 自発報告又は海外のみで認められている副反応、トリ H5N1 インフルエンザワクチン及びアジュバントを含まない3価不活化インフルエンザ HA ワクチンのみで報告されている副反応については頻度不明とした。

5.高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているので、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に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接種すること。

7.小児等への接種

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8.臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の接種後、ELISA 法による血清学的検査で抗 HIV-1 抗体、抗 C 型肝炎ウイルス抗体及び抗 HTLV-1 抗体が偽陽性となる場合があるが、ウエスタンブロット法、免疫ブロット法で確認可能である。

9.接種時の注意

(1)調製時

本剤を他の薬剤と混合した場合の影響は検討していないので、他の薬剤とは混合しないこと。

(2)接種時

注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り替えなければならない。

(3)筋肉内注射時

筋肉内注射に当っては、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。

- 1)神経走行部位を避けること。
- 2)注射針を挿入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- 3)1 歳未満の小児に接種する際の筋肉部位は、原則として大腿前外側部（上前腸骨棘と膝蓋骨を結ぶ線の中点付近で、線よりやや外側）とし、1 歳以上の小児及び成人には原則として上腕三角筋部とする。なお、臀部への筋肉内接種は合併症が多いことから極力避けること。

<注射液の調製法及び投与方法>

- (1)抗原製剤及び専用混和液を混合する前に室温に戻し、よく振り混ぜ、外観に異常がないこと、またガラス片やゴム片等の明らかな異物を含まないことを確認する。なお、抗原製剤では直径 1mm 以下の白色のわずかな沈殿又は浮遊物が観察されることがある。
- (2)乳濁した専用混和液の内容物を注射器で吸引し、抗原製剤のバイアルに加える。
- (3)この混合物をよく振り混ぜると、白濁する乳濁液となる。万一異常が見られた場合は廃棄する。
- (4)得られた混合物は、10 回接種分のワクチン(5mL)となる。なお、本剤の混合は接種直前に行ない、一度調製したものは、凍結を避けて冷蔵又は常温にて保存して、24 時間以内に使用すること。
- (5)ワクチンは使用前によく振り混ぜ、0.5mL を注射器で吸引し、筋肉内に接種する。混合後、接種分を吸引する際には毎回異

物が含まれないことを確認し、万一異常が見られた場合は廃棄する。なお、接種前に室温に戻すこと。

（「取扱い上の注意」の項参照）

【臨床成績】

国内で実施された新型インフルエンザ (H1N1) ワクチンの臨床成績及び海外で実施された製法が異なる新型インフルエンザ (H1N1) ワクチンの臨床成績を以下に示す。

【国内臨床試験成績】

国内で実施された Q-Pan H1N1-016 試験において、20-64 歳の健康成人 100 例にワクチンが接種され免疫原性が評価された。

1 回目接種 21 日後のワクチン株ウイルス (A/California/7/2009 (H1N1)) に対する赤血球凝集抑制(HI)抗体の評価において、抗体保有率、抗体陽転率及び抗体増加率は以下のとおりであった。

表-1 A/California/7/2009 (H1N1) に対する HI 抗体反応 (Q-Pan H1N1-016 試験)

	1 回目接種 21 日後
抗体保有率 ^{注1)}	95.0%
抗体陽転率 ^{注2)}	94.0%
抗体増加率 ^{注3)}	26.3 倍

【海外臨床試験成績】

3 つの臨床試験において、18-60 歳の健康成人、高齢者を含む 18 歳以上の健康成人及び 3-17 歳の健康小児を対象として、本剤とは製法が異なるワクチンの免疫原性がそれぞれ評価された。

D-Pan H1N1-007 試験において、18-60 歳の健康成人 64 例にワクチンが接種された。1 回目及び 2 回目接種 21 日後のワクチン株ウイルス (A/California/7/2009 (H1N1)) に対する HI 抗体の評価において、抗体保有率、抗体陽転率及び抗体増加率は以下のとおりであった。

表-2 A/California/7/2009 (H1N1) に対する HI 抗体反応 (D-Pan H1N1-007 試験)

	1 回目接種 21 日後	2 回目接種 21 日後
抗体保有率 ^{注1)}	100%	100%
抗体陽転率 ^{注2)}	98.3%	98.3%
抗体増加率 ^{注3)}	38.1 倍	72.9 倍

D-Pan H1N1-008 試験において 240 例にワクチンが接種された。1 回目接種 21 日後のワクチン株ウイルス (A/California/7/2009 (H1N1)) に対する HI 抗体の評価において、抗体保有率、抗体陽転率及び抗体増加率は以下のとおりであった。

表-3 A/California/7/2009 (H1N1) に対する HI 抗体反応 (D-Pan H1N1-008 試験)

	1 回目接種 21 日後	
	18~60 歳	61 歳以上
抗体保有率 ^{注1)}	97.5%	87.5%
抗体陽転率 ^{注2)}	95.0%	79.2%
抗体増加率 ^{注3)}	42.2 倍	13.7 倍

D-Pan H1N1-010 試験において 210 例にワクチンが接種された。1 回目接種 21 日後のワクチン株ウイルス (A/California/7/2009 (H1N1)) に対する HI 抗体の評価において、抗体保有率、抗体陽転率及び抗体増加率は以下のとおりであった。

FAX : 0120-561-047 (24 時間受付)

表-4 A/California/7/2009 (H1N1) に対する HI 抗体反応
(D-Pan H1N1-010 試験)

	1 回目接種 21 日後		
	3～5 歳	6～9 歳	10～17 歳
抗体保有率 ^{注1)}	100%	100%	100%
抗体陽転率 ^{注2)}	100%	100%	96.9%
抗体増加率 ^{注3)}	49.9 倍	55.9 倍	69.0 倍

注1) HI 抗体価が 1:40 以上の被接種者の割合

注2) 接種前血清反応が陰性かつ接種後 HI 抗体価が 1:40 以上の被接種者、あるいは接種前血清反応が陽性かつ接種後抗体価が 4 倍以上上昇した被接種者の割合

注3) 接種後幾何平均抗体価 (GMT) と接種前 GMT の比

【薬効薬理】

フェレットへの接種 28 日後に、ワクチン株であるトリ H5N1 インフルエンザウイルス株 A/Indonesia/5/2005 又はヘテロ株である A/Hong Kong/156/1997 をチャレンジ感染したときの、感染死亡に対する防御率はそれぞれ 100%又は 80.7～100%であった。また、国内・海外の臨床試験において、ワクチン株あるいはヘテロウイルス株に対する高い免疫原性が示された。以上のことから、H5N1 由来の新型インフルエンザウイルスによる発病防止、重症化防止及びそれによる死亡を防止する効果が期待できると考えられた。

【取扱い上の注意】

- (1)誤って凍結させたものは、使用してはならない。
- (2)本剤の混合は接種直前に行ない、一度調製したものは 24 時間以内に使用する。

【承認条件】

- (1)本剤は薬事法第十四条の三の規定により特例承認されたものであり、国内での使用経験が限られていることから、製造販売後調査を行い、本剤接種者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。なお、製造販売後調査中に得られた情報を定期的に報告すること。
- (2)国内において、可及的速やかに高齢者における本剤の免疫原性及び安全性を確認するための製造販売後臨床試験を国内で実施し、結果を速やかに報告すること。
- (3)本剤の使用に当たっては、本剤は特例承認されたものであること、その時点で得られている本剤の有効性・安全性の情報及び更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等について被接種者に対して十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得よう医師に対して要請すること。
- (4)実施予定及び実施中の臨床試験については、可及的速やかに成績及び解析結果を提出すること。
- (5)抗原バイアルで認められる凝集について、その発生機序及び品質管理等の対処方法について検討し、可及的速やかに検討結果を提出するとともに、製造方法又は品質管理の変更、輸送又は保管方法等について適切な措置を講じること。また、凝集との関連が疑われる安全性についての知見が新たに得られた場合は可及的速やかに報告すること。

【包装】

アレパンリックス (H1N1) 筋注 (抗原製剤) 1 バイアル
2.5mL : 5 バイアル
(専用混和液 1 バイアル 2.5mL : 5 バイアル 添付)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
カスタマー・ケア・センター
TEL : 0120-561-007 (9:00～18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)

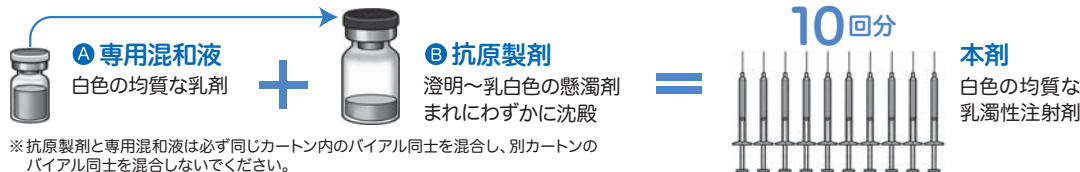
グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

アレパンリックス(H1N1)筋注の使用法

本剤は筋注用です

用時調製

抗原製剤1バイアルを下記の手順に従い、専用混和液1バイアルと混合することにより、10回接種分のワクチンが調製できます。



皮下注射はしないでください。

調製前に行うこと

1. **【準備するもの】**
 - A 専用混和液(小さいバイアル)……1本
 - B アレパンリックス(H1N1)筋注用抗原製剤(大きいバイアル)……1本
 - C 混合用注射器・注射針(23G)……1本
 - D 接種用注射器……必要人数分
 - E 接種用注射針(23～25G)必要人数分
 - F 消毒用アルコール……適宜

2. 混合前にバイアルを室温に戻します。抗原製剤※および専用混和液を混合前によく振り混ぜ、外観に異常がないこと、また、ガラス片やゴム片等の明らかな異物を含まないことを確認します。異常が見られた場合は使用せずに、グラクソ・スミスクライン社に連絡してください。

3. バイアルの側面に最初に吸引する日付および時間を記載してください。バイアルのキャップおよびその周囲をアルコールで消毒し、乾燥させてから、バイアルのキャップをはずします。

※抗原製剤 B 中には直径1mm以下の白色のわずかな沈殿又は浮遊物が観察されることがあります。

調製方法

1. バイアルに注射針を刺す前に、バイアルの栓をアルコールで消毒し、乾燥させてください。乳濁した専用混和液の入った小さいバイアルの内容物を注射器で吸引します。

2. 吸引した専用混和液を抗原製剤の入った大きいバイアルに加えます。加えた後、混合用注射器・注射針は医療用廃棄物として廃棄してください。

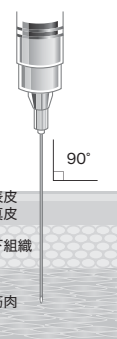
3. 混合物をよく振り混ぜます。(泡立てないでください)

 - ・調製した接種液は白色の均質な乳濁性注射剤です。
 - ・異常がみられた場合は使用せずに、グラクソ・スミスクライン社に連絡してください。

筋肉内接種の仕方

1. **● 接種部位**
三角筋：肩峰先端から3横指下の三角筋中央。ただし、1歳未満は大腿前外側部(上前腸骨棘と膝蓋骨を結ぶ中点付近で、線よりやや外側)。

2. **● 注射針**
筋肉内接種では、注射針は長いものを使用した方が深く筋肉内に刺せるため、発赤や腫脹をきたすことが少ないとされています。針の長さは皮下組織にワクチンが漏れないよう、筋肉内に十分に達する長さのものを選びますが、長すぎて筋肉組織下の神経や血管、骨に達することのないようにします。

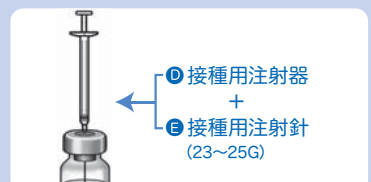


3. **● 接種法**
 - ① シリンジを持つ反対の手で皮膚ごと大きくつまむようにして、皮膚面に対して90度の角度で25Gであれば2/3程度、針を刺します。
 - ② 指先のしびれ、放散痛がないことを確認して、薬液を注入します。
 - ③ 刺入部と同じ角度ですばやく抜針します。

接種に際しての留意事項



- 1 吸引する前に以下の点を確認してください。
 - ・異物等の外観確認
 - ・開封日時から24時間以内であること
 - ・バイアルの栓をアルコール綿で拭き取り、乾燥させること



- 2 吸引用注射針をつけた接種用注射器で、1回接種分に相当する0.5mLを吸引します。吸引した接種液に異物が含まれていないことを確認してください。また、本剤は接種前に室温に戻してください。



- 3 接種用の注射器・注射針は、接種患者ごとに取り替えてください。
 - ※接種が終わったら、バイアル、シリンジ、注射針は医療廃棄物として廃棄してください。

※接種したワクチンの記録を残すため、ロットシールを予診票・カルテに貼布してください。

【取り扱い上の注意】

1. 誤って凍結させたものは使用しないでください。
2. 本剤の混合は接種直前に行ってください。
3. 混合した後のバイアルは凍結を避けて冷蔵又は常温にて保存して、24時間以内に使用してください。

1.8.2. 効能・効果およびその設定根拠

1.8.2.1. 効能・効果

新型インフルエンザ (H1N1) の予防

1.8.2.2. 設定根拠

効能・効果は以下に示す GSK Biologicals 社の新型インフルエンザ(H1N1)ウイルスおよびトリ H5N1 インフルエンザウイルスのスプリット不活化抗原に AS03 アジュバントを添加したワクチンの国内および海外臨床試験成績、ならびにフェレットで実施したトリ H5N1 インフルエンザウイルスに対する感染防御試験成績に基づき設定した。

1.8.2.2.1. 免疫原性

新型インフルエンザ(H1N1)ワクチン株に対する免疫応答

GSK Biologicals 社のケバック工場で製造された新型 H1N1 インフルエンザウイルスのスプリット不活化抗原に AS03 アジュバントを添加したワクチン[Q-Pan (H1N1)]およびドレスデン工場で製造されたインフルエンザ(H1N1)ワクチン[D-Pan (H1N1)]が臨床試験においてワクチン株 (A/California/7/2009(H1N1)株) に対して強い赤血球凝集阻害 (HI) 抗体を誘導することが示された。

- 国内 Q-Pan H1N1-016 試験では、20～64 歳の日本人健康成人 100 名を対象として免疫原性を評価し、1 回目のワクチン接種後に、欧州および米国における季節性インフルエンザワクチンの年次承認に求められる CHMP 基準/CBER 基準 (血清抗体陽転率 (SCR)、血清抗体保有率 (SPR)および血清抗体増加率 (SCF)、2.5.1.5.1 を参照) のすべてを日本人において満たすことが示された (2.7.6 を参照) (表 1.8.2-1)。

表 1.8.2-1 1 回目接種 21 日後の A/California/7/2009 (H1N1)に対する HI 抗体反応 (FLU Q-Pan H1N1-016)

		≥10 1/DIL			GMT			SPR			SCR			SCF		
		97.5% CI			97.5% CI			97.5% CI			97.5% CI			97.5% CI		
Timing	N	%	LL	UL	value	LL	UL	%	LL	UL	%	LL	UL	value	LL	UL
Overall																
PRE	100	43.0	31.9	54.7	8.8	7.3	10.5	6.0	1.9	13.6	-	-	-	-	-	-
PI(D21)	100	100	95.7	100	230.3	177.7	298.4	95.0	87.7	98.6	94.0	86.4	98.1	26.3	20.6	33.5

GMT = geometric mean antibody titre calculated on all subjects; N = number of subjects with available results; n/% = number/percentage of subjects with titre within the specified range; 97.5% CI = 97.5% confidence interval; LL = Lower Limit, UL = Upper Limit; PRE= Day 0 (Visit 1); PI(D21)= Day 21 (Visit 3); SCR: Seroconversion rate (Seroconversion defined as: For initially seronegative subjects, antibody titre ≥ 40 1/DIL after vaccination, For initially seropositive subjects, antibody titre after vaccination ≥ 4 fold the pre-vaccination antibody titre, SPR: seroprotection rate (defined as the percentage of vaccinees with a serum HI titer); SCF = Seroconversion Factor(defined the fold increase in serum HI GMTs post-vaccination compared to pre-vaccination)

- 海外 D-Pan H1N1-007 試験では、18～60 歳の健康成人 64 例を対象として免疫原性を評価し、1 回目および 2 回目のワクチン接種後に、CHMP 基準のすべてを満たすことが示された (2.7.6 を参照)。

- 海外 D-Pan H1N1-008 試験では、高齢者を含む 18 歳以上の健康成人 240 例を対象として免疫原性を評価し、1 回目のワクチン接種後に、61 歳以上の高齢者も 18～60 歳の成人と同様に CHMP 基準のすべてを満たすことが示された (2.7.6 を参照)。
- 海外 D-Pan H1N1-010 試験では、3～17 歳の健康小児 210 例を対象として免疫原性を評価し、1 回目のワクチン接種後に、3～5 歳、6～9 歳および 10～17 歳のすべての年齢層において CHMP 基準のすべてを満たすことが示された (2.7.6 を参照)。

トリ H5N1 インフルエンザワクチン株に対する免疫応答

GSK Biologicals 社のケベック工場で製造されたトリ H5N1 インフルエンザウイルスのスプリット不活化抗原に AS03 アジュバントを添加したワクチン[Q-Pan (H5N1)]が、臨床試験においてワクチン株 (A/Indonesia/5/2005 株) に対し強い抗体反応を誘導することが、HI 抗体と中和抗体(SNT)の両方の測定結果から示された。

- 国内 Q-Pan-011 試験では、20 歳～64 歳の日本人健康成人 100 名を対象として免疫原性を評価し、Q-Pan (H5N1)が日本人においても海外 Q-Pan 試験と類似した高い液性免疫応答を誘導することが確認された(2.7.6.を参照)。
- 海外 Q-Pan-001 試験では、Q-Pan (H5N1)とドレスデン工場で製造された抗原[D-Pan (H5N1)]の免疫学的同等性が検証され、D-Pan (H5N1)で選択した抗原量を Q-Pan (H5N1)に外挿することの妥当性が確認された(2.5.4.を参照)。
- 海外 Q-Pan-002 試験では、18～60 歳の被験者 1500 名以上を対象に、Q-Pan-001 試験での免疫原性プロファイルが再確認された。また、61 歳以上の高齢者 500 名以上における、Q-Pan (H5N1)の免疫原性も評価され、この高齢者集団で認められた HI 抗体反応は CHMP が示している高齢者対象の基準だけでなく、18～60 歳の成人対象の基準も満たしていた(2.5.4.を参照)。

免疫応答の持続

AS03 アジュバントを添加した Q-Pan (H5N1)接種 6 ヶ月後の免疫応答を評価した結果、ワクチン株に対する持続的な免疫応答が示された(2.5.4.4 を参照)。

以上の結果より、Q-Pan (H1N1)は新型 H1N1 インフルエンザウイルスに対する良好な免疫応答を誘導できる免疫原性プロファイルをもつワクチンであることが確認された。

1.8.2.2.2. 安全性

国内の臨床試験でQ-Pan (H1N1)の日本人における良好な忍容性が確認された。

- 20 歳～64 歳の成人 100 例を対象に Q-Pan H1N1-016 試験が実施され 1 回目接種 21 日後までの安全性が評価された。その結果、もっとも多い有害事象は注射部位疼痛であり、ついで疲労および筋肉痛が多かった。これらの症状のほとんどは軽度または中等度であり数日以内に消失した。なお、当該期間に重篤な有害事象は認められなかった (2.7.6 を参照)。

- 生後6ヵ月～17歳の小児60例を対象にQ-Pan H1N1-029試験が実施され1回目接種7日後までの安全性が評価された。生後6ヵ月～5歳の小児に多い有害事象は注射部位疼痛、易刺激性、傾眠および食欲低下であり、6歳～9歳では注射部位疼痛、頭痛および発熱、10歳～17歳では注射部位疼痛、注射部位腫脹、疲労および頭痛であった。これらの症状のほとんどは軽度または中等度であり数日以内に消失した。なお、当該期間に重篤な有害事象は認められなかった（2.7.6を参照）。

海外の臨床試験でD-Pan (H1N1)の良好な忍容性が確認された。

- 18歳～60歳の成人64例を対象にD-Pan H1N1-007試験が実施され、1回目接種42日後（2回目接種21日後）までの安全性が評価された。発現頻度の高い有害事象は注射部位疼痛、疲労および頭痛であった（2.7.6を参照）。
- 高齢者を含む18歳以上の成人240例を対象にD-Pan H1N1-008試験が実施され、1回目接種21日後までの安全性が評価された。発現頻度の高い有害事象は、18歳～60歳の成人では注射部位疼痛、頭痛および疲労であり、61歳以上では注射部位疼痛、疲労および筋肉痛であった。61歳以上の高齢者における有害事象の発現頻度は成人と同程度または低い傾向が認められた（2.7.6を参照）。
- 3歳～17歳の小児210例を対象にD-Pan H1N1-010試験が実施され、1回目接種21日後までの安全性が評価された。各年齢層でもっとも多い有害事象は注射部位疼痛であったが、そのほとんどは軽度または中等度であり数日以内に消失した。つぎに多い有害事象は3～5歳の集団では注射部位腫脹および注射部位発赤であり、6～9歳および10～17歳の集団では頭痛および疲労であった（2.7.6を参照）。

また、国内外の臨床試験でQ-Pan (H5N1)の良好な忍容性が確認された。

局所および全身副反応の発現率はアジュバント非添加ワクチンまたはプラセボとの比較では高いが、重度の症状の発現率は低く（2.5.5.2.1を参照）、予測できない安全性の問題が示唆される有害事象も認められなかった（2.5.5.5を参照）。Q-Pan (H5N1)接種後に報告された症状のほとんどは、軽度または中等度であり数日以内に消失した。Q-Pan (H5N1)の2回目のワクチン接種率は96%超であり対照群との間に顕著な差は認められず、副反応による2回目接種のコンプライアンスの低下は認められなかった（2.5.5.5を参照）。6ヵ月間の検討からも安全性のリスクを示唆する傾向はみられず、ワクチン接種と因果関係のあるSAEも認められなかった（2.5.5.3を参照）。

国内において20歳～64歳の日本人を対象にQ-Pan-011試験（100名）を実施し、海外と同様に良好な忍容性が示された（2.7.6を参照）。

これらの安全性プロファイルは、国内100名、海外3865名のQ-Pan (H5N1)接種者のデータから確認され、補強データではあるがGSK Biologicals社のAS03アジュバントを添加したD-Pan (H5N1)（ドレスデン工場で製造されたH5N1抗原を用いたワクチン）の安全性データからも同様のプロファイルが確認された。海外9873名のAS03アジュバントを添加したH5N1ワクチン（Q-PanおよびD-Pan）接種者で構築された安全性データベースは、発現率0.05%以上の有害事象を99.3%の信頼度で検出可能なものであった（2.5.5.5を参照）。

1.8.2.2.3. フェレットにおける感染防御試験

AS03 アジュバントを添加した Q-Pan (H5N1)をフェレットに接種後、ワクチン株を気管内感染させても、動物の死亡を防ぎ、肺におけるウイルス負荷および気道へのウイルス排出量も減少させることが可能であった（2.6.2.2.2 を参照）。

1.8.2.2.4. まとめ

上記の免疫原性および安全性に関する臨床試験成績ならびにフェレットを用いたワクチン株に対するチャレンジ試験における感染防御の成績を勘案し、添付文書の効能・効果には「新型インフルエンザ（H1N1）の予防」と記述した。

1.8.3. 用法・用量およびその設定根拠

1.8.3.1. 用法・用量

成人及び 10 歳以上の小児：

抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その 0.5mL を筋肉内に注射する。2 回目の接種を行う場合は少なくとも 3 週間の間隔をおくこと。

生後 6 ヶ月～9 歳の小児：

抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その 0.25mL を筋肉内に注射する。2 回目の接種を行う場合は少なくとも 3 週間の間隔をおくこと。

1.8.3.2. 設定根拠

本ワクチンの用法・用量は、2009 年に新型 H1N1 インフルエンザウイルスが出現する前に開発が進められていたトリ H5N1 インフルエンザウイルスのスプリット不活化抗原に AS03 アジュバントを添加したワクチン(D-Pan (H5N1))および Q-Pan (H5N1))の成人および小児の臨床試験成績に基づき設定した。なお、新型 H1N1 インフルエンザワクチンである Q-Pan (H1N1)を用い、日本人を対象に当該用法および用量で臨床試験を行い、その免疫原性および安全性を確認している。

1.8.3.2.1. 抗原量の選択

D-Pan (H5N1)を用い抗原量を検討する試験を実施しているため、Q-Pan を用いて抗原量を検討する試験は実施しなかった。D-Pan (H5N1)の臨床試験において、3つの CHMP 基準のすべてを満たす HI 反応を誘導するには、AS03 を添加し接種 1 回あたり 3.75 µg の抗原量を用いるのが適切であることが確認された。したがって、Q-Pan (H5N1)の最初の試験 (Q-Pan-001 試験) では、3.75 µg の抗原量を含むワクチンを用いて実施した。D-Pan (H5N1)を用いた先行試験の結果が Q-Pan (H5N1)に外挿できることを確認するため、Q-Pan-001 試験では、副次目的のひとつとして AS03 アジュバントを添加した D-Pan (H5N1)と Q-Pan (H5N1)の同等性を評価した。次項では、まずこの同等性の検証結果について述べ、次いで抗原量設定試験である H5N1-007 試験の結果を示す。

1.8.3.2.1.1. Q-Pan と D-Pan の同等性

Q-Pan-001 試験の副次目的であるケベック工場で製造されたワクチン抗原とドレスデン工場で製造されたワクチン抗原の同等性を検討するため、各群の GMT を年齢およびワクチン接種前の抗体価で調整し、両群の GMT 比を算出した。なお、GMT 比の 95%CI が 0.67～1.5 の範囲内の場合、両群が同等であると判断した。

ケベック工場で製造されたワクチンとドレスデン工場で製造されたワクチンの HI 抗体の GMT の比較を、表 1.8.3-1 に示す。ワクチン株 (A/Indonesia/5/2005 株) に対する GMT 比は 0.94 (95%CI 0.75-1.17) であり事前に規定した範囲内であった。以上の結果から、ケベック工場で製造されたワクチンとドレスデン工場で製造されたワクチンは同等と考えられた (2.5.4.2.1 を参照)。

表 1.8.3-1 Q-Pan-001 試験におけるアジュバント標準量添加または半量添加したケベック抗原のワクチン接種を受けた被験者とアジュバント標準量添加または半量添加したドレズデン抗原のワクチン接種を受けた被験者の GMT 比の比較(ATP 免疫原性集団)

Antibody	Treatment Group				Adjusted GMT ratio (Q-Pan / D-Pan)		
	Q-Pan with adjuvant		D-Pan with adjuvant		Value	95% CI	
	N	Adjusted GMT	N	Adjusted GMT		LL	UL
HI antibody against A/Indonesia/05/2005	290	371.2	282	396.9	0.94	0.75	1.17
HI antibody against A/Vietnam/1194/2004	290	36.6	282	31.6	1.16	0.92	1.46

D-Pan with adjuvant = D-Pan with full dose and half dose AS03

Q-Pan with adjuvant = Q-Pan with full dose and half dose AS03

Adjusted GMT = geometric mean antibody titre adjusted for age strata, baseline titre

N = Number of subjects with both pre- and post-vaccination results available

95% CI = 95% confidence interval for the adjusted GMT ratio (Ancova model: adjustment for baseline titre - pooled variance);

LL = lower limit, UL = upper limit

1.8.3.2.1.2. 免疫原性に基づく抗原量の検討

成人

海外 D-Pan 試験である H5N1-007 試験は、アジュバント添加または非添加で 4 種類の抗原量を評価する用量設定試験として実施した。H5N1-007 試験のプロトコルを遵守した

(ATP) 免疫原性集団でのワクチン株 (H5N1 A/Vietnam 株) に対する HI 抗体反応 (GMT、SCF、SCR、SPR) を、表 1.8.3-2 に示す。本結果から、アジュバント添加 H5N1 インフルエンザワクチンを 2 回接種することで、18~60 歳の成人に適用される 3 つの CHMP 基準を十分に満たすことが示された。1 回目のワクチン接種後すでに一部の CHMP 基準を満たすことから、AS03 アジュバントは 3.75 µg という少ない抗原量でも強い HI 抗体反応を誘導することが確認された(2.5.4.2.1 を参照)。さらに、ワクチン株に対する SPR の差 (第 21 日および第 42 日) を算出し、Fisher の直接確率法 (両側) を用いて P 値を求め、抗原量の効果について検討した。第 42 日に、アジュバント添加群では、異なる HA 抗原量の群間で免疫原性に統計学的有意差は認められなかったが、アジュバント非添加群では高 HA 抗原量群と低 HA 抗原量群の間に若干の差が認められた (表 1.8.3-3)。また、HA 抗原量ごとにアジュバント添加および非添加ワクチンを比較すると、統計学的に有意な SPR の差が認められた(2.5.4.2.1 を参照)。

表 1.8.3-2 H5N1-007 試験の成人被験者における D-Pan 一価パンデミックインフルエンザ A ワクチン(H5N1)の H5N1 A/Vietnam/1194/2004 株に対する HI 反応(ATP 免疫原性集団)

Study (Age of vaccination)	Timepoint	Strain	HA (µg / dose)	AS03	N	GMT			SCF			SCR			SPR		
						Value	95% CI		GMR	95% CI		%	95% CI		%	95% CI	
							LL	UL		LL	UL		LL	UL		LL	UL
H5N1-007 18-60 yrs	Pre	H5N1 split	30	-	49	5.2	4.8	5.6	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	7.3
		H5N1 split	15	-	49	5.3	4.8	5.9	-	-	-	-	-	-	2.0	0.1	10.9
		H5N1 split	7.5	-	49	5.0	5.0	5.0	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	7.3
		H5N1 split	3.75	-	50	5.0	5.0	5.0	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	7.1
		H5N1 split	30	AS03	48	5.1	4.9	5.5	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	7.4
		H5N1 split	15	AS03	49	5.1	4.9	5.2	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	7.3
		H5N1 split	7.5	AS03	50	5.4	4.8	6.0	-	-	-	-	-	-	2.0	0.1	10.7
	Post I (D21)	H5N1 split	30	-	49	14.1	8.9	22.6	2.7	1.7	4.3	26.5	14.9	41.1	28.6	16.6	43.3
		H5N1 split	15	-	49	10.4	6.9	15.6	1.9	1.3	2.8	20.4	10.2	34.3	20.4	10.2	34.3
		H5N1 split	7.5	-	49	6.8	5.4	8.7	1.4	1.1	1.7	8.2	2.3	19.6	8.2	2.3	19.6
		H5N1 split	3.75	-	50	5.1	4.9	5.4	1.0	1.0	1.1	0.0	0.0	7.1	0.0	0.0	7.1
		H5N1 split	30	AS03	48	36.7	22.7	59.3	7.1	4.3	11.7	58.3	43.2	72.4	58.3	43.2	72.4
		H5N1 split	15	AS03	49	24.7	14.8	41.4	4.9	2.9	8.1	49.0	34.4	63.7	49.0	34.4	63.7
		H5N1 split	7.5	AS03	50	24.6	15.8	38.4	4.6	3.0	7.0	50.0	35.5	64.5	50.0	35.5	64.5
	Post II (D42)	H5N1 split	30	-	49	20.0	12.5	32.1	3.9	2.4	6.2	40.8	27.0	55.8	42.9	28.8	57.8
		H5N1 split	15	-	49	14.7	9.6	22.4	2.8	1.9	4.1	34.7	21.7	49.6	34.7	21.7	49.6
		H5N1 split	7.5	-	49	8.5	6.3	11.5	1.7	1.3	2.3	16.3	7.3	29.7	16.3	7.3	29.7
		H5N1 split	3.75	-	50	6.2	5.3	7.4	1.2	1.1	1.5	4.0	0.5	13.7	4.0	0.5	13.7
		H5N1 split	30	AS03	48	187.5	116.2	302.7	36.4	22.7	58.5	85.4	72.2	93.9	85.4	72.2	93.9
		H5N1 split	15	AS03	49	306.7	218.4	430.8	60.5	42.8	85.5	95.9	86.0	99.5	95.9	86.0	99.5
		H5N1 split	7.5	AS03	50	205.3	135.1	312.0	38.1	24.8	58.4	90.0	78.2	96.7	90.0	78.2	96.7
H5N1 split	3.75	AS03	50	149.3	93.2	239.1	27.9	17.2	45.2	82.0	68.6	91.4	84.0	70.9	92.8		

SCF: seroconversion factor (i.e ratio of the post-vaccination GMT and the pre-vaccination GMT); GMR = Geometric Mean Ratio; SCR: seroconversion rate (i.e proportion of subjects who were either seronegative at pre-vaccination and have a protective post-vaccination titre of $\geq 1:40$, or who were seropositive at pre-vaccination and have a 4-fold increase in titre); SPR: seroprotection rate (i.e proportion of subjects with HI titre $\geq 1:40$)

表 1.8.3-3 H5N1-007 試験におけるワクチン接種後第 42 日目の D-Pan 一価パンデミック
インフルエンザ A ワクチン(H5N1)の H5N1 A/Vietnam/1194/2004 株に対する抗体
保有率の各群間の相違(ATP 免疫原性集団)

Group 1	N	%	Group 2	N	%	Difference in seroprotection rate (Group 2 minus Group 1)				P-value
						Difference	%	95 % CI		
								LL	UL	
HN4	50	4.0	HN4AD	50	84.0	HN4AD - HN4	80.0	65.7	88.9	<0.001
HN4	50	4.0	HN8	49	16.3	HN8 - HN4	12.3	0.5	25.7	0.051
HN4	50	4.0	HN8AD	50	90.0	HN8AD - HN4	86.0	72.7	93.1	<0.001
HN4	50	4.0	HN15	49	34.7	HN15 - HN4	30.7	16.5	45.4	<0.001
HN4	50	4.0	HN15AD	49	95.9	HN15AD - HN4	91.9	80.1	96.8	<0.001
HN4	50	4.0	HN30	49	42.9	HN30 - HN4	38.9	23.9	53.5	<0.001
HN4	50	4.0	HN30AD	48	85.4	HN30AD - HN4	81.4	67.1	90.0	<0.001
HN8	49	16.3	HN4AD	50	84.0	HN4AD - HN8	67.7	50.7	79.6	<0.001
HN4AD	50	84.0	HN8AD	50	90.0	HN8AD - HN4AD	6.0	-7.7	20.1	0.554
HN15	49	34.7	HN4AD	50	84.0	HN4AD - HN15	49.3	31.1	64.2	<0.001
HN4AD	50	84.0	HN15AD	49	95.9	HN15AD - HN4AD	11.9	0.1	25.1	0.092
HN30	49	42.9	HN4AD	50	84.0	HN4AD - HN30	41.1	22.9	56.9	<0.001
HN4AD	50	84.0	HN30AD	48	85.4	HN30AD - HN4AD	1.4	-13.5	16.2	1.000
HN8	49	16.3	HN8AD	50	90.0	HN8AD - HN8	73.7	57.7	84.3	<0.001
HN8	49	16.3	HN15	49	34.7	HN15 - HN8	18.4	1.2	35.0	0.063
HN8	49	16.3	HN15AD	49	95.9	HN15AD - HN8	79.6	65.0	88.7	<0.001
HN8	49	16.3	HN30	49	42.9	HN30 - HN8	26.5	8.7	43.1	0.007
HN8	49	16.3	HN30AD	48	85.4	HN30AD - HN8	69.1	52.1	80.8	<0.001
HN15	49	34.7	HN8AD	50	90.0	HN8AD - HN15	55.3	38.1	69.1	<0.001
HN8AD	50	90.0	HN15AD	49	95.9	HN15AD - HN8AD	5.9	-5.1	17.9	0.436
HN30	49	42.9	HN8AD	50	90.0	HN8AD - HN30	47.1	29.9	61.9	<0.001
HN30AD	48	85.4	HN8AD	50	90.0	HN8AD - HN30AD	4.6	-9.0	18.7	0.549
HN15	49	34.7	HN15AD	49	95.9	HN15AD - HN15	61.2	45.4	73.9	<0.001
HN15	49	34.7	HN30	49	42.9	HN30 - HN15	8.2	-11.1	26.8	0.534
HN15	49	34.7	HN30AD	48	85.4	HN30AD - HN15	50.7	32.5	65.4	<0.001
HN30	49	42.9	HN15AD	49	95.9	HN15AD - HN30	53.1	37.3	66.7	<0.001
HN30AD	48	85.4	HN15AD	49	95.9	HN15AD - HN30AD	10.5	-1.2	23.7	0.091
HN30	49	42.9	HN30AD	48	85.4	HN30AD - HN30	42.6	24.3	58.1	<0.001

HN4 = H5N1 3.75 µg ; HN4AD = H5N1 3.75 µg + AS03

HN8 = H5N1 7.5 µg ; HN8AD = H5N1 7.5 µg + AS03

HN15 = H5N1 15 µg ; HN15AD = H5N1 15 µg + AS03

HN30 = H5N1 30 µg ; HN30AD = H5N1 30 µg + AS03

N = number of subjects with available results

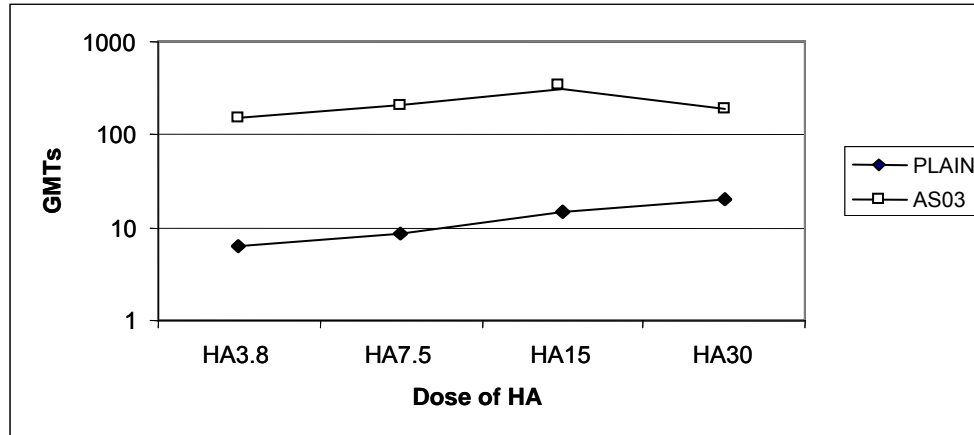
% = percentage of subjects with titre \geq 40 I/DIL

95% CI = 95% Standardized asymptotic confidence interval; LL = lower limit, UL = upper limit

P-value = 2-sided Fisher Exact Test

アジュバント添加群とアジュバント非添加群の HA 抗原量効果を個別に検定し、アジュバント添加効果を HA 抗原量ごとと比較するため、一元配置分散分析を行った。アジュバント添加ワクチンを接種した 4 群では、ワクチン接種後の抗 HA 抗体価に有意な群間差は認められず、アジュバントを添加した際には HA 抗原量が免疫応答に影響を及ぼさないことが示された。アジュバント非添加ワクチンを接種した 4 群では、ワクチン接種後の抗 HA 抗体価に有意な群間差が認められた (2.5.4.2.1 を参照)。HA 抗原量効果とアジュバント添加効果を、図 1.8.3-1 に示す。

上記の結果は、抗原濃度が低いことによる影響を、本アジュバントの免疫賦活効果が補うことを示しており、パンデミック時の抗原節減対策として 3.75 µg という少ない抗原量で D-Pan を開発するという判断の根拠となるものである。Q-Pan-001 試験の成績に基づき、D-Pan と Q-Pan が免疫学的に同等であると判断できることから、H5N1-007 試験の結果より Q-Pan の抗原量 (HA 3.75 µg) も適正と考えられる。



3.75 μ g of split H5N1 antigen rounded up to 3.8 μ g in the Figure

図 1.8.3-1 H5N1-007 試験における 2 回目のワクチン接種後(Day 42)の HA 抗原量効果を上回るアジュバント添加効果(ATP 免疫原性集団)

小児

小児における抗原量は、海外で実施した H5N1-009 試験および H5N1-022/023 試験において検討した。HA 抗原 1.9 μ g および成人の標準の半量の AS03 アジュバントを含有するワクチンを 3 歳～9 歳の小児に 2 回接種したところ、強い HI 抗体反応および中和抗体反応が誘導され、CBER 基準を十分に満たすことが示された(2.7.6 参照)。

1.8.3.2.2. Q-Pan (H5N1)、Q-Pan (H1N1)および D-Pan (H1N1)の免疫原性

HA 抗原 3.75 μ g に AS03 アジュバントを添加した Q-Pan (H1N1)、D-Pan (H1N1)および Q-Pan (H5N1)ワクチンに対する免疫応答ならびに Q-Pan (H5N1)ワクチンに対する免疫応答の持続に関しては、1.8.2.2.1 を参照のこと。

1.8.3.2.3. Q-Pan (H5N1)、Q-Pan (H1N1)および D-Pan (H1N1)の安全性

HA 抗原 3.75 μ g に AS03 アジュバントを添加した Q-Pan (H1N1)、D-Pan (H1N1)および Q-Pan (H5N1)の安全性に関しては、1.8.2.2.2 を参照のこと。

1.8.3.2.4. まとめ

GSK Biologicals 社のケベック工場とドレスデン工場で製造されるパンデミック/プレパンデミックインフルエンザワクチン(それぞれ Q-Pan と D-Pan)に含まれる抗原量はまったく同じであり、AS03 アジュバントの添加量も同一である。Q-Pan と D-Pan の抗原の製造工程は若干異なるが、両ワクチンの抗原はいずれもウイルスをホルムアルデヒドで不活化する工程とデオキシコール酸ナトリウムでスプリットする工程は同じであり、両製剤の同等性を示した臨床試験の成績からも両ワクチンの免疫原性と安全性はほぼ同程度と考えられる。

上記の Q-Pan および D-Pan を用いた免疫原性および安全性に関する臨床試験成績および海外承認用法・用量を考慮し、添付文書の用法・用量には「成人及び 10 歳以上の小児：抗原

製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その0.5mLを筋肉内に注射する。2回目の接種を行う場合は少なくとも3週間の間隔をおくこと。生後6ヵ月～9歳の小児：抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その0.25mLを筋肉内に注射する。2回目の接種を行う場合は少なくとも3週間の間隔をおくこと。」と記述した。

1.8.4 接種上の注意（案）およびその設定根拠

接種上の注意（案）	設定根拠
<p><本文冒頭></p> <p>本剤は特例承認であり、本剤の国内における使用経験は限られている。添付文書の情報は、これまでに得られている本剤の国内臨床試験及び海外臨床試験の成績を記載しているが、国内臨床試験成績等の最新情報を随時参照すること。</p> <p>本剤は、製造工程で、ウシの胆汁由来成分（デオキシコール酸ナトリウム）を使用しており、ウシの原産国としてカナダ、チリ、エクアドル、メキシコ、南アフリカ、米国又はベネズエラを含む可能性がある。本剤接種による伝達性海綿状脳症（TSE）伝播のリスクは理論的に極めて低いものと考えられるが、本剤の使用にあたってはその必要性を考慮の上、接種すること。（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>【接種不適当者】（予防接種を受けることが適当でない者） 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。</p> <p>(1) 明らかな発熱を呈している者 (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者 (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがある者 (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者</p> <p>用法・用量に関連する接種上の注意 他のワクチン製剤との接種間隔： 生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27 日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6 日以上間隔を置いて本剤を接種すること。</p>	<p>本剤の接種上の注意の設定にあたっては、CCSI（企業中核安全性情報）、予防接種法施行規則、予防接種実施規則、定期の予防接種実施要領、国内 A/H1N1 ワクチンの添付文書および海外本剤添付文書を参考に設定した。</p> <p>本剤は特例承認であること、およびウシ由来成分を使用しているため設定した。</p> <p>予防接種法施行規則に基づき設定した。</p> <p>定期の予防接種実施要領に基づき設定した。</p>

接種上の注意（案）	設定根拠
<p>【接種上の注意】</p> <p>1.接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者） 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、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、注意して接種すること。</p> <p>(1)心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者</p> <p>(2)予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者</p> <p>(3)過去に痙攣の既往のある者</p> <p>(4)過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者</p> <p>(5)気管支喘息のある者</p> <p>(6)本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者</p> <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1)本剤は、「予防接種実施規則」及び「受託医療機関等における新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチン接種実施要領」に準拠して使用すること。</p> <p>(2)本剤は、新型インフルエンザに対する防御あるいは症状の低減が期待できるが、臨床的な有効性はまだ評価されていない。</p> <p>(3)被接種者に、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。</p> <p>(4)被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。</p> <p>(5)本剤は添加物としてチメロサル（水銀化合物）を含有している。チメロサル含有製剤の投与（接種）により、過敏症（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。</p> <p>(6)被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。</p> <p>(7)ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、接種に際しては、必ず救急処置のとれる準備をしておくこと。</p>	<p>定期の予防接種実施要領および国内 A/H1N1 ワクチンの添付文書に基づき設定した。</p> <p>(1)～(2) 本剤は「予防接種実施規則」および「受託医療機関等における新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチン接種実施要領」に準拠して使用するため設定した。</p> <p>(3)～(4) 予防接種における一般的注意として設定した。</p> <p>(5)チメロサルとの関連性が疑われるアレルギー反応が報告されているため設定した。</p> <p>(6)予防接種後の一般的注意として設定した。</p> <p>(7)他の注射用ワクチンと同様、アナフィラキシーの発現に注意することが重要であることから設定した。</p>

接種上の注意（案）	設定根拠						
<p>(8)本剤と他のワクチンを同時に接種したデータは得られていないため、同時に他のワクチンを接種することは推奨されない。しかしながら、同時に接種しなければならない場合には、副反応が増強するおそれがあるため、本剤と反対側の腕に接種すること。</p> <p>(9)抗原製剤バイアル内に認められるわずかな沈殿又は浮遊物は、抗原製剤に含まれるたん白質の凝集物であることが明らかになっている。なお、それらが品質、免疫原性及び安全性に与える影響を示したデータは得られていない。</p> <p>(10)本剤は、抗原製剤の製造工程で、ウシの胆汁由来成分（デオキシコール酸ナトリウム）を使用している。ウシの原産国としてカナダ、チリ、エクアドル、メキシコ、南アフリカ、米国又はベネズエラを含む可能性があるが、この成分は、欧州医薬品審査庁のガイドラインを遵守して製造されている。また、抗原製剤の製造工程においてデオキシコール酸ナトリウムの除去処理を行っており、さらに、伝達性海綿状脳症（TSE）に関する理論的なリスク評価を行い、一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。現在までに、本剤及び同じ製造工程で製造されたインフルエンザワクチンの投与により TSE がヒトに伝播したとの報告はない。以上のことから、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、そのリスクに関して被接種者又はその保護者へ説明することを考慮すること。</p>	<p>(8)データは得られていないが、本剤と他のワクチンを同時に接種した際の注意喚起として設定した。</p> <p>(9)品質、免疫原性及び安全性に与える影響は明らかになっていないが、抗原製剤バイアルの性状に関する注意喚起として設定した。</p> <p>(10)本剤は製造工程でウシ由来成分を使用していることから、TSE 伝播に関するリスクについて注意喚起するため設定した。</p>						
<p>3.相互作用</p>							
<p>併用注意（併用に注意すること）</p>							
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="225 1328 395 1361">薬剤名等</th> <th data-bbox="395 1328 687 1361">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="687 1328 975 1361">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="225 1361 395 1588"> <p>免疫抑制剤</p> </td> <td data-bbox="395 1361 687 1588"> <p>本剤を接種しても十分な抗体産生が得られない可能性がある。</p> </td> <td data-bbox="687 1361 975 1588"> <p>免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者は免疫機能が低下しているため本剤の効果が得られないおそれがある。</p> </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<p>免疫抑制剤</p>	<p>本剤を接種しても十分な抗体産生が得られない可能性がある。</p>	<p>免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者は免疫機能が低下しているため本剤の効果が得られないおそれがある。</p>	<p>免疫抑制剤の投与を受けている者では、十分な抗体産生が得られない可能性があるため設定した。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
<p>免疫抑制剤</p>	<p>本剤を接種しても十分な抗体産生が得られない可能性がある。</p>	<p>免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者は免疫機能が低下しているため本剤の効果が得られないおそれがある。</p>					
<p>4.副反応</p>							
<p>トリ H5N1 インフルエンザワクチンの国内臨床試験において、接種症例 100 例中、接種後 7 日間に報告された主な局所（注射部位）の副反応は、疼痛 98 例（98.0%）、腫脹/硬結 40 例（40.0%）、発赤 28 例（28.0%）であった。また、接種後 7 日間に報告された主な全身性の副反応は、疲労 71 例（71.0%）、筋痛 69 例（69.0%）、頭痛 48 例（48.0%）、関節痛 33 例（33.0%）、発汗 20 例（20.0%）、悪寒 18 例（18.0%）、発熱 11 例（11.0%）であった。（承認時）</p>	<p>本剤における臨床試験結果は現時点では得られていないため、トリ H5N1 インフルエンザワクチンの国内における臨床試験成績に基づき記載した。</p>						

接種上の注意（案）				設定根拠																																
<p>(1)重大な副反応</p> <p>1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明^{注)}：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 脳脊髄炎、神経炎、ギラン・バレー症候群（頻度不明^{注)}：脳脊髄炎、神経炎、ギラン・バレー症候群等の神経疾患があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 痙攣（頻度不明^{注)}：痙攣があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)：急性散在性脳脊髄炎(ADEM)があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、痙攣、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 喘息発作：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</p>				<p>1)～3) トリ H5N1 インフルエンザワクチンの国内および海外における臨床試験成績、あるいは3価不活化インフルエンザ HA ワクチンの市販後使用経験に基づき記載した。</p> <p>4)～6) 国内 A/H1N1 ワクチンの添付文書を参考に設定した。</p>																																
<p>(2)その他の副反応</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1～10%未満</th> <th>頻度不明^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>全身性皮膚反応(蕁麻疹等)</td> <td>発疹、そう痒症、血管炎、血管浮腫</td> </tr> <tr> <td>局所症状(注射部位)</td> <td>疼痛、発赤、腫脹、硬結、熱感、そう痒感</td> <td>斑状出血</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>悪心、腹痛、下痢</td> <td>嘔吐、消化不良、胃不快感</td> </tr> <tr> <td>筋骨格</td> <td>筋痛、関節痛</td> <td>筋骨格硬直</td> <td>背部痛、頸部痛、筋痙攣、四肢痛</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛</td> <td></td> <td>不眠症、傾眠、めまい、錯感覚、神経痛</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>リンパ節症、血小板減少症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>疲労、発熱、悪寒、発汗</td> <td>インフルエンザ様疾患</td> <td>無力症、倦怠感、呼吸困難、胸痛</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 自発報告又は海外のみで認められている副反応及びアジュバントを含まない3価不活化インフルエンザ HA ワクチンのみで報告されている副反応については頻度不明とした。</p>					10%以上	1～10%未満	頻度不明 ^{注)}	過敏症		全身性皮膚反応(蕁麻疹等)	発疹、そう痒症、血管炎、血管浮腫	局所症状(注射部位)	疼痛、発赤、腫脹、硬結、熱感、そう痒感	斑状出血		消化器		悪心、腹痛、下痢	嘔吐、消化不良、胃不快感	筋骨格	筋痛、関節痛	筋骨格硬直	背部痛、頸部痛、筋痙攣、四肢痛	精神神経系	頭痛		不眠症、傾眠、めまい、錯感覚、神経痛	血液		リンパ節症、血小板減少症		その他	疲労、発熱、悪寒、発汗	インフルエンザ様疾患	無力症、倦怠感、呼吸困難、胸痛	<p>(2)トリ H5N1 インフルエンザワクチンの国内および海外における臨床試験成績、あるいは3価不活化インフルエンザ HA ワクチンの市販後使用経験に基づき記載した。</p>
	10%以上	1～10%未満	頻度不明 ^{注)}																																	
過敏症		全身性皮膚反応(蕁麻疹等)	発疹、そう痒症、血管炎、血管浮腫																																	
局所症状(注射部位)	疼痛、発赤、腫脹、硬結、熱感、そう痒感	斑状出血																																		
消化器		悪心、腹痛、下痢	嘔吐、消化不良、胃不快感																																	
筋骨格	筋痛、関節痛	筋骨格硬直	背部痛、頸部痛、筋痙攣、四肢痛																																	
精神神経系	頭痛		不眠症、傾眠、めまい、錯感覚、神経痛																																	
血液		リンパ節症、血小板減少症																																		
その他	疲労、発熱、悪寒、発汗	インフルエンザ様疾患	無力症、倦怠感、呼吸困難、胸痛																																	

接種上の注意（案）	設定根拠
<p>5.高齢者への接種 一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。</p> <p>6.妊婦、産婦、授乳婦等への接種 妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に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にのみ接種すること。</p> <p>7.小児等への接種 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>8.臨床検査結果に及ぼす影響 本剤の接種後、ELISA 法による血清学的検査で抗 HIV-1 抗体、抗 C 型肝炎ウイルス抗体及び抗 HTLV-1 抗体が偽陽性となる場合があるが、ウエスタンブロット法、免疫ブロット法で確認可能である。</p> <p>9.接種時の注意</p> <p>(1)接種経路 本剤は筋肉内注射のみに使用し、皮下注射又は静脈内注射はしないこと。</p> <p>(2)調製時 本剤を他の薬剤と混合した場合の影響は検討していないので、他の薬剤とは混合しないこと。</p> <p>(3)接種時 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り替えなければならない。</p> <p>(4)筋肉内注射時 筋肉内注射に当たっては、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。 1)神経走行部位を避けること。 2)注射針を挿入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。 3)1 歳未満の小児に接種する際の筋肉部位は、原則として大腿前外側部（上前腸骨棘と膝蓋骨を結ぶ線の中点付近で、線よりやや外側）とし、1 歳以上の小児及び成人には原則として上腕三角筋部とする。なお、臀部への筋肉内接種は合併症が多いことから極力避けること。</p>	<p>トリ H5N1 インフルエンザワクチンの国内外における臨床試験成績を参考に設定した。</p> <p>妊婦等での使用経験がないことから設定した。</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児および小児での使用経験がないことから設定した。</p> <p>インフルエンザワクチンの接種後、ELISA 法による血清学的検査で抗 HIV-1 抗体、抗 C 型肝炎ウイルス抗体および抗 HTLV-1 抗体が偽陽性となる場合があるため設定した。</p> <p>(1)本剤は筋肉内注射のみで使用するため設定した。</p> <p>(2)本剤を他の薬剤と混合した場合の影響は検討していないため設定した。</p> <p>(3)被接種者間の感染症伝播を避けるための一般的注意として設定した。</p> <p>(4)筋肉内注射に当たっての注意事項について記載した。</p>

1.8.4. 接種上の注意（案）およびその設定根拠

接種上の注意（案）	設定根拠
<p>＜注射液の調製法及び投与方法＞</p> <p>(1)抗原製剤及び専用混和液を混合する前に室温に戻し、よく振り混ぜ、外観に異常がないこと、またガラス片やゴム片等の明らかな異物を含まないことを確認する。なお、抗原製剤では直径 1mm 以下の白色のわずかな沈殿又は浮遊物が観察されることがある。</p> <p>(2)乳濁した専用混和液の内容物を注射器で吸引し、抗原製剤のバイアルに加える。</p> <p>(3)この混合物をよく振り混ぜると、白濁する乳濁液となる。万一異常が見られた場合は廃棄する。</p> <p>(4)得られた混合物は、10 回接種分のワクチン(5mL)となる。なお、本剤の混合は接種直前に行ない、一度調製したものは、凍結を避けて冷蔵又は常温にて保存して、24 時間以内に使用すること。</p> <p>(5)ワクチンは使用前によく振り混ぜ、0.5mL を注射器で吸引し、筋肉内に接種する。混合後、接種分を吸引する際には毎回異物が含まれないことを確認し、万一異常が見られた場合は廃棄する。なお、接種前に室温に戻すこと。</p> <p>(6)筋肉内注射用の針は、吸引に用いた針とは別の最適なものに交換すること。</p> <p style="text-align: center;">（「取扱い上の注意」の項参照）</p>	<p>本剤の調製法および投与方法について記載した。</p>

1.9. 一般的名称に係る文書

本剤の一般的名称を「乳濁 A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)」とする。

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	該当せず						
構造式	該当せず						
効能・効果	新型インフルエンザ(H1N1)の予防						
用法・用量	<p>成人及び10歳以上の小児： 抗原製剤を添付の専用溶解液と混合し、通常、その0.5mLを筋肉内に注射する。2回目の接種を行う場合は少なくとも3週間の間隔をおくこと。</p> <p>生後6ヵ月～9歳の小児： 抗原製剤を添付の専用溶解液と混合し、通常、その0.25mLを筋肉内に注射する。2回目の接種を行う場合は少なくとも3週間の間隔をおくこと。</p>						
劇薬等の指定							
市販名及び有効成分・分量	<p>原体：不活化スプリットA型インフルエンザウイルス（A/California/7/2009 (H1N1)） 製剤：アレパンリックス（H1N1）筋注 （乳濁性注射剤1回接種分（0.5 mL）にA/California/7/2009 (H1N1)3.75 µg HA相当含有）</p>						
毒性	トリ H5N1 インフルエンザワクチン（Q-Pan（H5N1））または季節性インフルエンザワクチン（Q-Pan（H3N2））による試験結果						
	被験物質	動物種	投与経路	投与回数	投与量（HA抗原量）	無毒性量	備考
	単回投与毒性						
	Q-Pan（H5N1）	ウサギ	筋肉内	1回	0.5 mL（30 µg）	該当せず	概略の致死量：>0.5 mL
	Q-Pan（H3N2）	ウサギ	筋肉内	1回	0.5 mL（15 µg）	該当せず	概略の致死量：>0.5 mL
反復投与毒性							
Q-Pan（H3N2）	ウサギ	筋肉内	3回（1, 15, 29日）	0.5 mL（15 µg）	該当せず	主な所見：投与部位の炎症性変化（亜急性の炎症細胞浸潤、限局性の出血、軽微～軽度の筋細胞壊死および坐骨神経周囲の線維化と炎症）、血清グロブリンの増加およびアルブミン/グロブリン比の低下、一過性の軽微な血小板数増加	

(続く)

副作用 (副反応)	<p>新型 H1N1 インフルエンザワクチンの成人における国内臨床試験において、接種後 7 日間に報告された主な特定症状を表 1 に、小児における国内臨床試験において、接種後 7 日間に報告された主な特定症状を表 2~4 に示す。</p> <p>表 1 接種後 7 日間に報告された主な特定症状</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">副反応の種類</th> <th>例数 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">局所の特定症状</td> <td>疼痛</td> <td>98/100 (98.0%)</td> </tr> <tr> <td>腫脹</td> <td>17/100 (17.0%) 等</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">全身の特定症状</td> <td>疲労</td> <td>42/100 (42.0%)</td> </tr> <tr> <td>筋痛</td> <td>42/100 (42.0%)</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>31/100 (31.0%)</td> </tr> <tr> <td>悪寒</td> <td>17/100 (17.0%)</td> </tr> <tr> <td>関節痛</td> <td>13/100 (13.0%) 等</td> </tr> </tbody> </table> <p>表 2 接種後 7 日間に報告された主な特定症状 (6 ヶ月齢~5 歳)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">副反応の種類</th> <th>例数 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">局所の特定症状</td> <td>疼痛</td> <td>18/23 (78.3%)</td> </tr> <tr> <td>腫脹</td> <td>4/23 (17.4%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">全身の特定症状</td> <td>傾眠</td> <td>5/23 (21.7%)</td> </tr> <tr> <td>いらつき/ぐずり</td> <td>6/23 (26.1%)</td> </tr> <tr> <td>食欲低下</td> <td>4/23 (17.4%)</td> </tr> <tr> <td>発熱</td> <td>3/23 (13.0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>表 3 接種後 7 日間に報告された主な特定症状 (6~9 歳)</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td rowspan="3">局所の特定症状</td> <td>疼痛</td> <td>5/6 (83.3%)</td> </tr> <tr> <td>腫脹</td> <td>2/6 (33.3%)</td> </tr> <tr> <td>発赤</td> <td>1/6 (16.7%)</td> </tr> <tr> <td>全身の特定症状</td> <td>発熱</td> <td>1/5 (20.0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>表 4 接種後 7 日間に報告された主な特定症状 (10~17 歳)</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td rowspan="3">局所の特定症状</td> <td>疼痛</td> <td>28/28 (100.0%)</td> </tr> <tr> <td>腫脹</td> <td>12/28 (42.9%)</td> </tr> <tr> <td>発赤</td> <td>6/28 (21.4%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="8">全身の特定症状</td> <td>疲労</td> <td>10/28 (35.7%)</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>10/28 (35.7%)</td> </tr> <tr> <td>筋肉痛</td> <td>7/28 (25.0%)</td> </tr> <tr> <td>戦慄 (悪寒)</td> <td>6/28 (21.4%)</td> </tr> <tr> <td>関節痛</td> <td>4/28 (14.3%)</td> </tr> <tr> <td>発熱</td> <td>3/28 (10.7%)</td> </tr> <tr> <td>胃腸症状</td> <td>2/28 (7.1%)</td> </tr> </tbody> </table>		副反応の種類		例数 (%)	局所の特定症状	疼痛	98/100 (98.0%)	腫脹	17/100 (17.0%) 等	全身の特定症状	疲労	42/100 (42.0%)	筋痛	42/100 (42.0%)	頭痛	31/100 (31.0%)	悪寒	17/100 (17.0%)	関節痛	13/100 (13.0%) 等	副反応の種類		例数 (%)	局所の特定症状	疼痛	18/23 (78.3%)	腫脹	4/23 (17.4%)	全身の特定症状	傾眠	5/23 (21.7%)	いらつき/ぐずり	6/23 (26.1%)	食欲低下	4/23 (17.4%)	発熱	3/23 (13.0%)	局所の特定症状	疼痛	5/6 (83.3%)	腫脹	2/6 (33.3%)	発赤	1/6 (16.7%)	全身の特定症状	発熱	1/5 (20.0%)	局所の特定症状	疼痛	28/28 (100.0%)	腫脹	12/28 (42.9%)	発赤	6/28 (21.4%)	全身の特定症状	疲労	10/28 (35.7%)	頭痛	10/28 (35.7%)	筋肉痛	7/28 (25.0%)	戦慄 (悪寒)	6/28 (21.4%)	関節痛	4/28 (14.3%)	発熱	3/28 (10.7%)	胃腸症状	2/28 (7.1%)
	副反応の種類		例数 (%)																																																																			
	局所の特定症状	疼痛	98/100 (98.0%)																																																																			
		腫脹	17/100 (17.0%) 等																																																																			
	全身の特定症状	疲労	42/100 (42.0%)																																																																			
筋痛		42/100 (42.0%)																																																																				
頭痛		31/100 (31.0%)																																																																				
悪寒		17/100 (17.0%)																																																																				
関節痛		13/100 (13.0%) 等																																																																				
副反応の種類		例数 (%)																																																																				
局所の特定症状	疼痛	18/23 (78.3%)																																																																				
	腫脹	4/23 (17.4%)																																																																				
全身の特定症状	傾眠	5/23 (21.7%)																																																																				
	いらつき/ぐずり	6/23 (26.1%)																																																																				
	食欲低下	4/23 (17.4%)																																																																				
	発熱	3/23 (13.0%)																																																																				
局所の特定症状	疼痛	5/6 (83.3%)																																																																				
	腫脹	2/6 (33.3%)																																																																				
	発赤	1/6 (16.7%)																																																																				
全身の特定症状	発熱	1/5 (20.0%)																																																																				
局所の特定症状	疼痛	28/28 (100.0%)																																																																				
	腫脹	12/28 (42.9%)																																																																				
	発赤	6/28 (21.4%)																																																																				
全身の特定症状	疲労	10/28 (35.7%)																																																																				
	頭痛	10/28 (35.7%)																																																																				
	筋肉痛	7/28 (25.0%)																																																																				
	戦慄 (悪寒)	6/28 (21.4%)																																																																				
	関節痛	4/28 (14.3%)																																																																				
	発熱	3/28 (10.7%)																																																																				
	胃腸症状	2/28 (7.1%)																																																																				
	会社	グラクソ・スミスクライン株式会社、製剤：輸入																																																																				

別紙様式1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ

一般名:	乳濁 A 型インフルエンザ HA ワクチン(H1N1 株)
販売名:	アレパンリックス(H1N1)筋注
申請者:	グラクソ・スミスクライン株式会社
効能・効果:	新型インフルエンザ(H1N1)の予防
用法・用量:	成人及び10歳以上の小児: 本剤を添付の専用溶解液と混合し、通常、その0.5mLを筋肉内に注射する。2回目の接種を行う場合は少なくとも3週間の間隔をおくこと。 生後6ヵ月～9歳の小児: 本剤を添付の専用溶解液と混合し、通常、その0.25mLを筋肉内に注射する。2回目の接種を行う場合は少なくとも3週間の間隔をおくこと。
生物由来原料又は材料の使用の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 使用 <input type="checkbox"/> 不使用
指定の案*	<input type="checkbox"/> 該当せず・ <input type="checkbox"/> 生物由来製品・ <input type="checkbox"/> 特定生物由来製品
備考欄*	

* 事務局記入欄

別紙様式2

使用した生物由来原料又は材料の名称	SPF 発育鶏卵(ニワトリ)
使用した生物由来原料又は材料の分類	<input type="checkbox"/> 人血液由来成分、 <input type="checkbox"/> 人細胞組織、 <input type="checkbox"/> 人尿由来成分、 <input type="checkbox"/> 人由来成分(血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他()
生物由来原料又は材料の使用目的	<input type="checkbox"/> 製剤有効成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料又は材料()、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他()
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	本鶏卵は、受け入れ時に、入荷毎に納入元の成績書により、以下のSPF 鶏群の検査項目を確認する他、外観、生存率、胚年齢、卵表面及び卵内のバイオバーデンについて確認する。 SPF 鶏群の検査項目： トリアデノウイルス(Group I、II、III)、鶏脳脊髄炎ウイルス、A型トリインフルエンザウイルス、鶏腎炎ウイルス、2型トリパラミキソウイルス、トリレオウイルス、鶏鼻気管炎ウイルス、トリロタウイルス、鶏結核菌、鶏貧血ウイルス、鶏痘ウイルス、鶏伝染性コリザ病原菌、鶏伝染性気管支炎ウイルス、伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス(1型、2型)、伝染性咽頭気管炎ウイルス、鶏白血病ウイルス、マレック病ウイルス(1型、2型、3型)、マイコプラズマ・ガリセプチカム、マイコプラズマ・シノビエ、ニューカッスル病ウイルス、細網内皮症ウイルス、ひな白痢菌、トリチフス菌及びサルモネラ属について陰性であること。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス培養後のハーベスト液について、遠心分離後、紫外線照射、ホルムアルデヒド/チメロサル処理及びデオキシコール酸ナトリウム処理によりウイルス等の不活化を行う。
製造工程の概要(フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別添1参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別添2参照

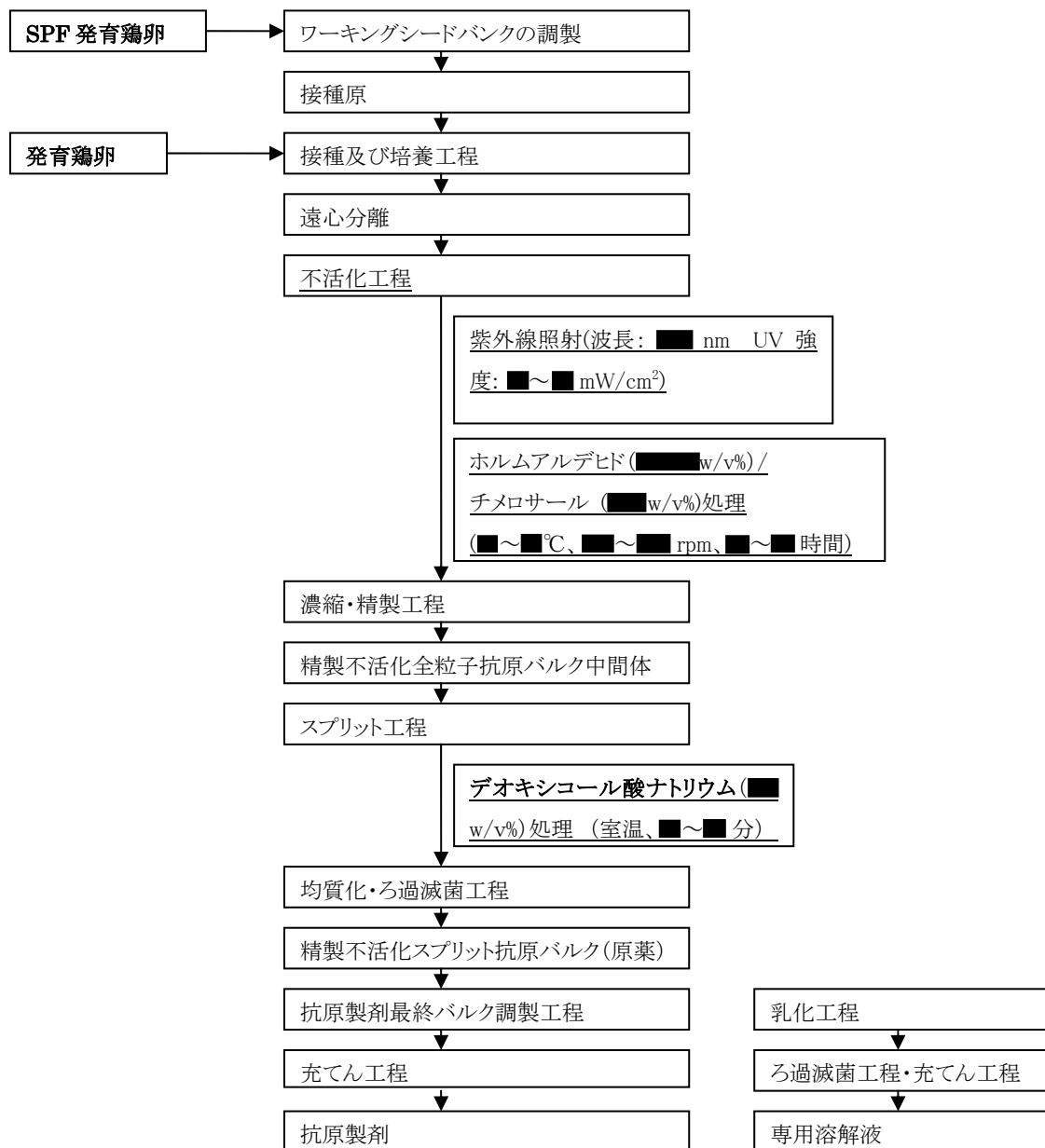
別紙様式2

使用した生物由来原料又は材料の名称	発育鶏卵(ニワトリ)
使用した生物由来原料又は材料の分類	<input type="checkbox"/> 人血液由来成分、 <input type="checkbox"/> 人細胞組織、 <input type="checkbox"/> 人尿由来成分、 <input type="checkbox"/> 人由来成分(血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他()
生物由来原料又は材料の使用目的	<input type="checkbox"/> 製剤有効成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料又は材料()、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他()
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	発育鶏卵を採取する鶏は、規定したワクチンプログラムによりワクチンを接種し、生存率、体重及び産卵量を確認して健康状態をモニターする。 発育鶏卵の採取は、鶏が入舎する 14 日前までに消毒・殺菌されたワクチン製造専用の産卵施設で実施する。鶏の飲用水について、微生物の有無、pH 及び残留塩素を試験する。 発育鶏卵は、納入元により、卵の質量確認を行う他、受け入れ時に、入荷毎に生存率、質量、胚年齢、卵表面及び卵内のバイオバーデンについて確認する。接種まで 33～38.4℃、相対湿度 50～70%で保管する。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス培養後のハーベスト液について、遠心分離後、紫外線照射及びホルムアルデヒド/チメロサール処理によりウイルス等の不活化処理を行う。
製造工程の概要(フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別添 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別添 2 参照

別紙様式2

使用した生物由来原料又は材料の名称	デオキシコール酸ナトリウム(ウシ及びヒツジ、胆汁)
使用した生物由来原料又は材料の分類	<input type="checkbox"/> 人血液由来成分、 <input type="checkbox"/> 人細胞組織、 <input type="checkbox"/> 人尿由来成分、 <input type="checkbox"/> 人由来成分(血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 <input checked="" type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他()
生物由来原料又は材料の使用目的	<input type="checkbox"/> 製剤有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input checked="" type="checkbox"/> その他の製造原料又は材料(精製不活化全粒子抗原バルクのスピリット)、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他()
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	別添 3 参照
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	別添 3 参照
製造工程の概要(フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別添 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	

別添1 製造フローチャート



太字: 生物由来原料

下線: ウイルス等の不活化及び除去処理工程

別添 2 ウイルスクリアランス試験の概要

製造工程の中で、次の 3 つの工程がウイルス性および非ウイルス性の外来性感染性物質の不活化に貢献することが確認されている。

- UV 照射
- ホルムアルデヒド／チメロサル処理
- デオキシコール酸ナトリウムによるスプリット処理

実際の製造条件を実験室レベルで再現した試験モデルにおいて、適当な工程検体とモデル感染性物質 (2 種類のモデルウイルス及び 4 種のマイコプラズマ) を添加して試験を実施し、各工程の不活化能力を個別に評価している。

各モデル微生物に対して算出された低減係数は $5 \sim \geq 14.6 \log_{10}$ であり、本品の製造工程の不活化能力は十分であることが確認されている。

別添 3 デオキシコール酸ナトリウムの管理

界面活性剤であるデオキシコール酸ナトリウム(DOC)は、原薬の製造工程において精製不活化全粒子抗原バルクをスプリットするために使用されている。DOC はニュージーランドの製造業者(NZ Pharmaceuticals 社)において、下表に示す国から調達したウシ又はヒツジ由来の胆汁から製造されている。なお、NZ Pharmaceuticals 社には、欧州医薬品品質部門(EDQM)から欧州薬局方の基準への適合証明書(No. R1-CEP 2000-383-rev 00、2006年4月17日付)が交付されている。

表 デオキシコール酸ナトリウムの製造原料の動物原産国

動物種	原産国
ウシ	アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チリ、コロンビア、デンマーク、エクアドル、フランス、ドイツ、インド、アイルランド、イタリア、メキシコ、オランダ、ニュージーランド、パナマ、パラグアイ、南アフリカ、スペイン、ウルグアイ、米国、ベネズエラ
ヒツジ	ニュージーランド

また、受け入れ時に原産国証明書と米国農務省(USDA)が指定する BSE リスク国のリストを照合して動物の原産国の確認を実施しており、リストに記載された国を原産国として含む DOC は使用していない。

なお、DOC は強力な界面活性剤であり、また、過酷な処理条件(95～100℃における長時間(12～24時間)加熱、5%の水酸化ナトリウム存在下 110℃以上における5時間以上のアルカリ処理及び有機溶媒中での煮沸による結晶化)において精製・製造されていることから、あらゆる外来性感染性物質は不活化されており、DOC への外来性感染性物質混入のリスクは限定されると考えられる。

1.11. 製造販売後調査等基本計画書（案）

本ワクチンの製造販売後調査計画の概要を表 1.11-1、使用成績調査の概略を表 1.11-2 に示す。

表 1.11-1 製造販売後調査計画

製造販売後調査の種類	概要
使用成績調査	本ワクチン被接種者における重篤な副反応情報の収集を主目的として使用成績調査を実施する（表 1.11-2）
特定使用成績調査	実施しない
製造販売後臨床試験	高齢者を対象にした製造販売後臨床試験として実施予定である

表 1.11-2 使用成績調査の概略

目的	本ワクチン被接種者における重篤な副反応情報の収集を主目的とする
対象者	本ワクチンの被接種者
調査予定症例数	3,000 例以上； 以下を目安として情報収集する予定であるが、接種状況等により各年齢層から予定通り収集することが困難な場合は、調査可能な年齢層で合計 3,000 例以上の情報を確保する。（15 歳～17 歳：1,000 例、18 歳～44 歳：1,500 例、45 歳～64 歳：1,500 例、65 歳以上：2,000 例） 設定根拠； 日本での臨床試験の成績、ならびに海外での有害事象の発生頻度を考慮し、0.1%の頻度で発現する副反応を 95%の信頼度で検出できるよう 3,000 例以上とした。
調査方法	医師による聞き取り調査および接種後状態記入シートによる情報収集； 電子症例報告書による医療機関からの直接回収（有害事象の情報収集を含む）
調査項目	1. 施設情報：施設名、科名、医師名 2. 被接種者背景：生年月日あるいは年齢、被接種者識別番号、被接種者略名、性別、妊娠の有無、既往歴、基礎疾患、基礎疾患に対する治療、6 ヶ月以内の他のワクチン接種状況（有無、接種時期および種類） 3. 接種の状況：接種日、接種量、接種回数、接種前の体温 4. 観察期間中に使用した薬剤、他のワクチン接種および実施した療法 5. 本ワクチン接種後に報告された有害事象の有無 ・局所の特定有害事象：疼痛、発赤、腫脹、硬結 ・全身の特定有害事象：疲労、頭痛、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、関節痛、筋肉痛、戦慄、発汗増加、発熱 ・特定外有害事象：特定有害事象以外の全ての有害事象 6. 本ワクチン接種後に報告された有害事象の詳細情報（事象名、発現日、重症度、本ワクチンとの関連性等）
登録期間	調査予定症例数に到達するまで登録を行う
観察期間	第 1 回接種後 21 日間 第 2 回接種後 28 日間
安全性評価	副反応の発現状況（種類、程度および発現率）について評価することとし、必要に応じて詳細調査を行う。また、安全性に影響を与える要因について考察するために、可能であれば患者背景別に層別解析を行う。

1.12. 添付資料一覧

1.12.1. 添付資料一覧

資料番号の末尾に「/ref」が付記されている場合は「参考資料」を意味する。

同一資料を複数の項目で引用する場合には、添付資料番号欄にその他引用する資料番号を全て併記し、実際に資料を添付する資料番号に下線を付している。

また、添付資料はすべて社内資料を用いているため、著者欄は削除した。

なお、第3部（品質に関する文書）はH5N1ワクチンに関する資料とH1N1ワクチンに関する資料から構成される。

第3部（品質に関する文書）							
添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 ／参考
3 (H5N1)	—	Quality, Quebec H5N1	20■年■月報告 (試験継続中)	GlaxoSmithKline ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	海外	社内資料	評価
3 (H1N1)	—	Quality, Quebec H1N1	20■年■月報告 (試験継続中)	GlaxoSmithKline ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	海外	社内資料	評価

第4部（非臨床試験報告書）							
添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.1.1	5690-01	Non-clinical Immunogenicity of an AS03-Adjuvanted Egg-Derived, Formalin-Inactivated, Detergent-Split Pandemic (H5N1) Influenza Candidate Vaccine Prepared from A/Vietnam/1194/2004 According to the Quebec Manufacturing Process Study Number 5690-01	20■■年■月～ 20■■年■月	GSK Biologicals North America / ■■■■■■■■■■, オランダ	海外	社内資料	評価
	20070787	Non-clinical Immunogenicity of an AS03- and AS03/2-Adjuvanted Egg-Derived, Formalin-Inactivated, Detergent-Split Pandemic (H5N1) Influenza Candidate Vaccine Prepared from A/Indonesia/5/2005 According to the Quebec Manufacturing Process Study No. 20070787					
	2810117	GlaxoSmithkline Biologicals Q-Pan Homologous (strain-specific) Protection in Unprimed Ferret Challenge Model (Indonesia » Indonesia)					
	2810147	Part I: Challenge dose titration Hong Kong Part II: GlaxoSmithkline Biologicals Q-Pan Heterologous Protection in Unprimed Ferret Challenge Model (Indonesia » Hong Kong)					
	2810087	GlaxoSmithkline Biologicals H5N1 vaccination in ferrets (Mustela putorius furo) followed by heterologous challenge Mode of action of AS03					
4.2.1.3	■■■■ 0016/072148	Pan2 (Q-Flu/AS03B) CARDIOVASCULAR AND RESPIRATORY EVALUATION IN THE ANAESTHETISED RAT	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■■■■■■ ■■, 英国	海外	社内資料	評価
4.2.3.1.1	1536-06196	Pandemic Influenza Candidate Vaccine with AS03B Adjuvant [Pan2 (Q-Flu/AS03B)]: A Local Tolerance Study in New Zealand White Rabbits	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■	海外	社内資料	評価
4.2.3.1.2	2990/355	Quebec Seasonal and Pandemic Influenza Candidate Vaccines: Intramuscular Single Dose Toxicity and Local Tolerance Study in the Rabbit	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■■■■■■ ■■	海外	社内資料	評価

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 /参考
4.2.3.2.1	1990/956	Pandemic Influenza candidate vaccines (split H5N1 and split H5N1/AS03): Repeated (4 Occasions) Intramuscular Administration Toxicity Study in the Rabbit with a 4 week Recovery Period	20■年■月～ 20■年■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.2	1536-06194	Pandemic Influenza Vaccines with AS03B Adjuvant: A 115-Day Repeat Dose Intramuscular Toxicity Study in New Zealand White Rabbits	20■年■月～ 20■年■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.3	2990/356	Repeated-dose toxicity study with a Quebec Pandemic Influenza Candidate Vaccine (Flu Q-pan3.8/AS03A) administered intramuscularly (three times) to male and female rabbits (protocol)	20■年■月～ (試験継続中)	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.4	8550	Repeated-dose toxicity study with a Quebec Pandemic Influenza Candidate Vaccine (Flu Q-pan3.8/AS03A) administered intramuscularly (three times) to male and female rabbits (protocol)	20■年■月～ (試験継続中)	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1	768632	1: SB62 Batches SB621011 and SB621017 Cupac1 Testing for Mutagenic Activity with Salmonella typhimurium TA 1535, TA 1537, TA 98 and TA 100 and Escherichia coli WP2uvrA	20■年■月～ 20■年■月	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	評価
	■■■■/785	2: SB62 NEW SB62 OLD SB62/ALPHA TOCOPHERYL QUINONE IN VITRO MUTATION TEST USING MOUSE LYMPHOMA L5178Y CELLS	20■年■月～ 20■年■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■			
4.2.3.3.2	■■■■/0002	SB62 NEW SB62 OLD SB62 ALPHA-TOCOPHERYL QUINONE RAT MICRONUCLEUS TEST	20■年■月～ 20■年■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	海外	社内資料	評価

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 /参考
5.3.5.4/ref (Reports of Additional Clinical Investigations)	—	A phase I/II, observer-blind, randomized, activecontrolled trial to evaluate the safety and immunogenicity of a two-dose series of monovalent H5N1 vaccine antigens without adjuvant and with two different strengths of AS03 (FLU Q-PAN-001 (110028) protocol)	試験継続中	GSK Biologicals/ グラクソ・スミスクライン 株式会社	海外/ 国内	社内資料	参考
		A trial to evaluate the safety and immunogenicity of monovalent A/turkey/Turkey/1/05 (H5N1) vaccine antigen with AS03 adjuvant following a single priming dose of monovalent A/Indonesia/5/05 (H5N1) vaccine antigen with AS03 adjuvant in adults 18 years of age or older (FLU Q-PAN-005 (110624) protocol)	試験継続中				
		A trial to evaluate the immunogenicity of accelerated primary vaccination with monovalent A/Indonesia/5/05 (H5N1) vaccine antigen in association with AS03 adjuvant in adults aged 18-64(FLU Q-PAN-009 (111626) protocol)	試験継続中				
		A trial to compare immunologic priming induced by a two-dose series of monovalent H5N1 antigen, administered alone or in combination with two different doses of AS03(FLU Q-PAN-010 (111729) protocol)	試験継続中				
		A phase II, open, multicentre study in healthy Japanese adults aged between 20 and 64 years designed to evaluate the immunogenicity and safety of two doses of adjuvanted (pre-) pandemic (H5N1) influenza candidate vaccine (FLU Q-PAN-011 (111756) protocol)	20■年■月■日～ 20■年■月■日				

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 /参考
5.3.5.4/ref (Characterisation of the Immune Response in Man)	—	<p>METHOD SPECIFICATION Haemagglutination inhibition assay to test human sera for influenza antibodies using the Tecan apparatus</p> <p>Validation Report: Determination of Influenza H5N1 antibodies in human sera with Haemagglutination Inhibition Test (H.I.T.) - Test with horse blood cells</p> <p>Validation Report: Determination of Influenza H5N1 antibodies in human sera with Haemagglutination Inhibition Test (H.I.T.) - revalidation for A/Indonesia/05/2005 x PR8-IBCDC-RG2</p> <p>Assay Determination of the ND50 of sera against Influenza using the SNT</p> <p>PQ-Report #2006093: Validation of serum neutralisation assay for H5N1</p> <p>PQ-Report #2006093/2: Validation of serum neutralisation assay for H5N1 Revalidation for A/Indonesia/05/2005 x PR8-IBCDC-RG2</p>	—	—	海外	社内資料	参考

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 /参考
5.3.5.4/ref (Reports of Supportive Studies)	-	<p>A phase I observer-blind randomized monocentric study in adults aged between 18 and 60 years designed to evaluate the reactogenicity and immunogenicity of one and two administrations of pandemic monovalent (H5N1) influenza vaccines (split virus formulation) administered at different antigen doses (3.8 µg, 7.5 µg, 15 µg and 30 µg HA) adjuvanted or not with AS03 Clinical Study Report for Study 106750 (H5N1-007)</p> <p>A phase III, observer-blind, randomised study to evaluate the safety and immunogenicity of one and two administrations of pandemic monovalent (H5N1) influenza vaccine (split virus formulation containing 15 µg HA and adjuvanted with AS03) in adults aged 18 years and older Clinical Study Report for Study H5N1-008 (107064), H5N1-011 EXT 008 Day 180 (107217)</p> <p>A phase III, observer-blind, randomised controlled study in adults aged between 18 and 60 years to assess the lot-to-lot consistency of the immunogenicity of a GlaxoSmithKline Biologicals' pandemic influenza vaccine (split virus formulation adjuvanted with AS03). Clinical Study Report for Study H5N1-002 (109630)</p> <p>A phase II, randomised, open study evaluate the immunogenicity and safety of a single or double-dose of the pandemic influenza candidate vaccine (split virus formulation adjuvanted with AS03) given following a two-administration schedule (21 days apart) in adults over 60 years of age. Clinical Study Report for Study H5N1-010 (108251)</p> <p>A phase II, open, randomized study in adults aged between 18 and 60 years designed to evaluate the reactogenicity and immunogenicity of a 1-and 2-dose prime-boost concept of pandemic monovalent (H5N1) influenza vaccine (split virus formulation) adjuvanted with AS03, administered according to different vaccination schedules. Clinical Study Report for Study H5N1-012 (107495)</p> <p>A phase II, open, non-randomized study designed designed to evaluate the reactogenicity and immunogenicity of one or two booster administrations of an influenza pandemic candidate vaccine (GSK 1562902A) in adults aged between 19 and 61 years, previously vaccinated with 2 dose of a pandemic candidate vaccine H5N1 A/Vietnam/1194/2004 containing 3.8, 7.5, 15 or 30 µg HA, adjuvanted or not Clinical Study Report for Study H5N1-015 (109817)</p>	<p>20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日</p> <p>20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日</p> <p>20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日</p> <p>20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日</p> <p>20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日</p> <p>20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日</p>	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.5.5 (Reports of Additional Studies)	—	<p>A phase II, open, multicenter study in healthy Japanese adults aged between 20 and 64 years designed to evaluate the immunogenicity and safety of two doses of adjuvanted (pre-) pandemic (H5N1) influenza candidate vaccine. Clinical Study Report for Study 111756 (FLU Q-PAN-011 PRI):(Day 0 - Day 42) (Q-Pan-011) Clinical Study Report for Study 111756 (FLU Q-PAN-011 PRI):(Day 42 - Day 182) (Q-Pan-011)</p> <p>A phase II, randomised, open, controlled study to evaluate the safety and immunogenicity of different formulations of a pandemic influenza vaccine candidate (split virus formulation adjuvanted with AS03) given following a two-administration schedule (21 days apart) in children between 3 and 9 years of age. Clinical Study Report for Study 107066 (H5N1-009), Phase A (Days 0-51) Annex to the Clinical Study Report for Study 107066 (H5N1-009), Phase A (Days 0-51)</p> <p>A phase II, randomised, open, controlled study to evaluate the safety and immunogenicity of different formulations of a pandemic influenza vaccine candidate (split virus formulation adjuvanted with AS03) given following a two-administration schedule (21 days apart) in children between 3 and 9 years of age. Clinical Study Report for Studies 108498 (H5N1-022 STG 009 cohort 2), Phase B (Days 0-51) and 108500 (H5N1-023 STG 009 cohort 3), Phase C Annex to the Clinical Study Reports for Studies 107066 (H5N1-009), Phase A; 108498 (H5N1-022 STG 009 cohort 2), Phase B;108500 (H5N1-023 STG 009 cohort 3), Phase C (Days 51-180)</p> <p>A phase II, open, multicenter trial in healthy Japanese adults aged between 20 and 64 years designed to evaluate the immunogenicity and safety of two doses of monovalent A/California/7/2009 (H1N1)v-like candidate vaccine adjuvanted with AS03A. Q-PAN H1N1-016 (113519) D7 safety summary Q-PAN H1N1-016 (113519) D21 safety summary Q-PAN H1N1-016 (113519) D21 immunogenicity summary</p>	<p>20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日</p> <p>20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日</p> <p>20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日</p> <p>20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日</p>	GSK Biologicals/ グラクソ・スミスクライン 株式会社	海外/ 国内	社内資料	評価

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.5.5 (Reports of Additional Studies)	—	A phase II, observer-blind, randomized trial to evaluate the safety and immunogenicity of a two-dose schedule of the A/California/7/2009 (H1N1)v-like candidate vaccine manufactured in Dresden adjuvanted with AS03A in adults aged 18 to 60 years. Abridged Clinical Study Report for Study 113574 (FLU D-PAN H1N1-021): Day 0 - Day 21 Abridged Clinical Study Report for Study 113574 (FLU D-PAN H1N1-021): Day 21 - Day 35	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	GSK Biologicals	海外	社内資料	評価
		A phase III, observer-blind, randomized trial to evaluate the safety and immunogenicity of a two-dose schedule of the A/California/7/2009 (H1N1)v-like candidate vaccine manufactured in Dresden adjuvanted with AS03A in adults aged 18 to 60 years. Abridged Clinical Study Report for Study 113456 (FLU D-PAN H1N1-007): Day 0 - Day 21, post-dose 1 interim results. Abridged Clinical Study Report for Study 113456 (FLU D-PAN H1N1-007): Day 21 - Day 42, post-dose 2 results.	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日				
		A phase III, open, randomized, trial to evaluate the immunogenicity and safety of a single or two-dose schedule of the A/California/7/2009 (H1N1)v-like candidate vaccine manufactured in Dresden adjuvanted with AS03A, in adults aged 18 years and above Abridged Clinical Study Report for Study 113459 (FLU D-PAN H1N1- 008): (Day 0 - Day 21), post-dose 1 interim results.	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日				
		A phase II, randomised, open-label, multicentre study to evaluate the safety and immunogenicity of the adjuvanted pandemic H1N1 influenza candidate vaccine following a homologous prime-boost schedule in children aged 6 to 35 months. Abridged Clinical Study Report for Study 113462. (FLU D-PAN H1N1-009): (Day 0 - Day 21; 51 subjects, 1.9 microgramme+AS03B)	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日				
		A phase II, observer-blind, randomized study to assess the immunogenicity, safety and reactogenicity of a two-dose schedule with GSK Biologicals' A/California/7/2009(H1N1)v-like vaccine containing the AS03 adjuvant when co-administered with GSK Biologicals' seasonal 2009-2010 influenza vaccine Fluarix™ either at the time of first or second vaccination in elderly subjects aged 61 years and older. Abridged Clinical Study Report for Study 113525 (FLU D-PAN H1N1-018): (Day 0 - Day 21), post dose 1 interim results	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日				

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.5.5 (Reports of Additional Studies)	—	Phase II, open-label study to evaluate the safety and immunogenicity of two doses of monovalent A/California/7/2009 (H1N1)v-like candidate vaccine adjuvanted with AS03 in Japanese children aged 6 months to 17 years. Q-PAN H1N1-029 (113847) D7 safety summary Phase III, non-randomized, open-label study to evaluate the safety and immunogenicity of a prime-boost schedule of the H1N1 candidate vaccine adjuvanted with AS03A administered subjects aged 3 to 17 years. Abridged Clinical Study Report for Study 113528 (FLU D-PAN H1N1-010): interim post-dose 1 (Day 0 - Day 21)	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日 20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	GSK Biologicals/ グラクソ・スミスクライン 株式会社	海外/ 国内	社内資料	評価

1.12.2. 提出すべき資料がない項目一覧

第4部のうち、以下の項目

- 4.2.1.2 副次的薬理試験
- 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
- 4.2.2 薬物動態試験
- 4.2.3.4 がん原性試験
- 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
- 4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験
- 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
- 4.2.3.6 局所刺激性試験
- 4.2.3.7 その他の毒性試験

第5部のうち、以下の項目

- 5.3.1 生物薬剤学試験報告書
- 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
- 5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書
- 5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書
- 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書