

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2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

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2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

#### 2.1. 第2部（モジュール2）から 第5部（モジュール5）の目次

グラクソ・スミスクライン株式会社

## 2.1. 第2部(モジュール2)から第5部(モジュール5)の目次

	巻
第2部(モジュール2)CTDの概要(サマリー) .....	1
2.1. 第2部(モジュール2)から第5部(モジュール5)の目次.....	1
2.2. 緒言 .....	1
2.3. 品質に関する概括資料 .....	1
2.4. 非臨床試験の .....	1
2.5. 臨床に関する概括評価 .....	1
2.5.1. 製品開発の根拠.....	1
2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価.....	1
2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価 .....	1
2.5.4. 有効性の概括評価 .....	1
2.5.5. 安全性の概括評価 .....	1
2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論.....	1
2.5.7. 参考文献.....	1
2.6. NONCLINICAL SUMMARY .....	1
2.6.1. Introduction.....	1
2.6.2. Pharmacology Written Summary.....	1
2.6.3. Pharmacology Tabulated Summary .....	1
2.6.4. Pharmacokinetics Written Summary .....	1
2.6.5. Pharmacokinetics Tabulated Summary.....	1
2.6.6. Toxicology Written Summary.....	1
2.6.7. Toxicology Tabulated Summary.....	1
2.7. 臨床概要.....	1
2.7.1. Summary of Biopharmaceutics and Associated Analytical Methods.....	1
2.7.1.1. Background and Overview .....	1
2.7.1.2. Summary of Results of Individual Studies.....	1
2.7.1.3. Comparison and Analyses of Results Across Studies.....	1
2.7.1.4. Appendix .....	1
2.7.2. Summary of Clinical Pharmacology Studies.....	1
2.7.2.1. Background and overview .....	1
2.7.2.2. Summary of Results of Individual Studies.....	1
2.7.2.3. Comparison and Analyses of Results Across Studies.....	1
2.7.2.4. Special Studies.....	1
2.7.2.5. Appendix .....	1

2.7.3. Summary of Clinical Efficacy .....	1
2.7.3.1. Background and Overview of Clinical Efficacy .....	1
2.7.3.2. Summary of Results of Individual Studies .....	1
2.7.3.3. Comparison and Analyses of Results across Studies .....	1
2.7.3.4. Analysis of Clinical Information Relevant to Dosing Recommendations .....	1
2.7.3.5. Persistence of Efficacy and/or Tolerance Effects .....	1
2.7.3.6. Appendix .....	1
2.7.4. Summary of Clinical Safety .....	1
2.7.4.1. Exposure to the Drug .....	1
2.7.4.2. Adverse Events .....	1
2.7.4.3. Clinical Laboratory Evaluations .....	1
2.7.4.4. Vital Signs, Physical Findings, and Other Observations Related to Safety .....	1
2.7.4.5. Safety in Special Groups and Situations .....	1
2.7.4.6. Postmarketing Data .....	1
2.7.4.7. Appendix .....	1
2.7.5. Literature References .....	1
2.7.6. 個々の試験のまとめ .....	1
 Module 3 Quality .....	 2
3.1. MODULE 3 TABLE OF CONTENTS .....	2
3.2. BODY OF DATA .....	2
3.2.S. Drug Substance (Quebec H5N1 Drug Substance, GSK Biologicals) .....	2
3.2.S.1. General Information (Quebec H5N1 Drug Substance, GSK Biologicals) .....	2
3.2.S.2. Manufacture (Quebec H5N1 Drug Substance, GSK Biologicals) .....	2
3.2.S.3. Characterisation (Quebec H5N1 Drug Substance, GSK Biologicals) .....	2
3.2.S.4. Control of Drug Substance (Quebec H5N1 Drug Substance, GSK Biologicals) .....	2
3.2.S.5. Reference Standards or Materials (Quebec H5N1 Drug Substance, GSK Biologicals) .....	2
3.2.S.6. Container Closure System (Quebec H5N1 Drug Substance, GSK Biologicals) .....	2
3.2.S.7. Stability (Quebec H5N1 Drug Substance, GSK Biologicals) .....	2

3.2.P. Drug Product (Quebec H5N1 Drug Product) .....	2
3.2.P.1. Description and Composition of the Drug Product (Quebec H5N1 Drug Product) .....	2
3.2.P.2. Pharmaceutical Development (Quebec H5N1 Drug Product) .....	2
3.2.P.3. Manufacture (Quebec H5N1 Drug Product) .....	2
3.2.P.4. Control of Excipients (Quebec H5N1 Drug Product) .....	2
3.2.P.5. Control of Drug Product (Quebec H5N1 Drug Product) .....	2
3.2.P.6. Reference Standards or Materials (Quebec H5N1 Drug Product) .....	2
3.2.P.7. Container Closure System (Quebec H5N1 Drug Product) .....	2
3.2.P.8. Stability (Quebec H5N1 Drug Product) .....	2
3.2.P. Drug Product (AS03, Adjuvant system) .....	2
3.2.P.1. Description and Composition of the Drug Product (AS03, Adjuvant system) .....	2
3.2.P.2. Pharmaceutical Development (AS03, Adjuvant system) .....	2
3.2.P.3. Manufacture (AS03, Adjuvant system) .....	2
3.2.P.4. Control of Excipients (AS03, Adjuvant system) .....	2
3.2.P.5. Control of Drug Product (AS03, Adjuvant system) .....	2
3.2.P.6. Reference Standards or Materials (AS03, Adjuvant system) .....	2
3.2.P.7. Container Closure System (AS03, Adjuvant system) .....	2
3.2.P.8. Stability (AS03, Adjuvant system) .....	2
3.2.P. Drug Product (AS03-Adjuvanted Quebec H5N1 Influenza Vaccine) .....	2
3.2.P.1. Description and Composition of the Drug Product_H5N1_AS03 (AS03-Adjuvanted Quebec H5N1 Influenza Vaccine) .....	2
3.2.P.2. Pharmaceutical Development_H5N1_AS03 (AS03-Adjuvanted Quebec H5N1 Influenza Vaccine) .....	2
3.2.P.3. Manufacture (AS03-Adjuvanted Quebec H5N1 Influenza Vaccine) .....	2
3.2.P.4. Control of Excipients_H5N1_AS03 (AS03-Adjuvanted Quebec H5N1 Influenza Vaccine) .....	2
3.2.P.5. Control of Drug Product_H5N1_AS03 (AS03-Adjuvanted Quebec H5N1 Influenza Vaccine) .....	2

3.2.P.6. Reference Standards or Materials_H5N1_AS03 (AS03-Adjuvanted Quebec H5N1 Influenza Vaccine).....	2
3.2.P.7. Container Closure System_H5N1_AS03 (AS03-Adjuvanted Quebec H5N1 Influenza Vaccine).....	2
3.2.P.8. Stability (AS03-Adjuvanted Quebec H5N1 Influenza Vaccine).....	2
3.2.A. APPENDICES .....	2
3.2.A.1. Facilities and Equipment .....	2
3.2.A.2. Adventitious Agents Safety Evaluation .....	2
3.2.A.3. Excipients .....	2
3.2.R. REGIONAL INFORMATION.....	2
3.3. Literature References.....	2
Module 4 Non-clinical study reports .....	3
m4-toc .....	3
42-stud-rep\421-pharmacol\4211-prim-pd .....	3
pc-mouse-study-rep-vietnam .....	3
preclinical-mouse-study-report-indonesia .....	3
pan-pc-homologous-challenge-stud-rpt .....	3
qpan-pc-heterologous-challenge .....	3
pc-heterologous-challenge-stud-rep .....	3
mode-of-action-of-as03.....	3
42-stud-rep\421-pharmacol\4213-safety-pharmacol .....	3
safety-pharmacology-study-report .....	3
42-stud-rep\423-tox\4231-single-dose-tox .....	3
single-dose-toxicity .....	3
single-dose-toxicity-and--local-tolerance-final-study-report .....	3
covance-single-dose-and-local-tolerance .....	3
42-stud-rep\423-tox\4232-repeat-dose-tox .....	3
repeat-dose-toxicity.....	3
repeat-dose-toxicology-study-final-report-covance-1990-956 .....	3
repeat-dose-tox-study-final-report.....	3
repeat-dose-toxicology-study-protocol-covance-2990-356 .....	3
repeat-dose-tox-study-tno8550-protocol-final .....	3
42-stud-rep\423-tox\4233-genotox.....	3
4-2-3-3-genotoxicity .....	3
42-stud-rep\423-tox\4233-genotox\42331-in-vitro .....	3
in-vitro-genotoxicity .....	3
toxstudy-inv-21354-genotox-sb62-adjuv.....	3
toxstudy-hlsbvr785.....	3
toxstudy-hlsgvb002 .....	3

42-stud-rep\423-tox\4233-genotox\42332-in-vivo .....	3
in-vivo-genotoxicity .....	3
42-stud-rep\423-tox\4235-repro-dev-tox\42353-pre-postnatal-dev .....	3
reproductive-and-developmental-toxicity-eu .....	3
reproductive-toxicology-study-protocol-1536-08129-.....	3
reproductive-and-developmental-study-report-fluval.....	3
reproductive-and-developmental-d-pan-hlsgbv0007 .....	3
43-lit-ref .....	3
Module 5 Clinical Study Reports .....	4
m5-toc .....	4
52-tab-list\tabular-listing .....	4
tabular-listing.....	4
53-clin-stud-rep\535-rep-effic-safety-stud\influenza\5351-stud-rep-contr\qpan-001 .....	4
q-pan-001-amendment-1-synopsis .....	4
q-pan-001-annex-synopsis .....	4
q-pan-001-annex-2-synopsis-.....	4
report-amendment-1 .....	4
report-amendment-1-summary-approval .....	4
amendment-1-investigator-approval .....	4
annex-report-day-182 .....	4
investigator-approval.....	5
annex-report-2 .....	5
annex-report-2-investigator-approval .....	5
protocol-amendment-2.....	5
53-clin-stud-rep\535-rep-effic-safety-stud\influenza\5351-stud-rep-contr\qpan-002 .....	5
flu-q-pan-002-amendment-1-synopsis .....	5
flu-q-pan-002-annex-1-synopsis .....	5
flu-q-pan-002--report-amendment-1 .....	5
flu-q-pan-002-amendment-1-summary-approval .....	6
flu-q-pan-002-amendment-1-investigator-approval.....	6
flu-q-pan-002-amendment-1-file-note .....	6
q-pan-002-annex-report-1-main .....	6
q-pan-002-cioms .....	6
q-pan-002-cioms-pregnancy .....	7
q-pan-002-annex-1-list-of-appendices .....	7
q-pan-002-protocol-agreement .....	7
q-pan-002-list-of-investigators .....	7
q-pan-002-investigator-cv .....	7
q-pan-002-listings-of-patients-receiving-test.....	7
q-pan-002-randomisation-list .....	7
q-pan-002-audit-certificate .....	7
q-pan-002-publications-referenced-in-the-report .....	7
q-pan-002-annex-1-individual-listings .....	7
flu-q-pan-002-crfs-for-saes .....	10
q-pan-002-annex-1-investigator-approval.....	17

53-clin-stud-rep\535-rep-effic-safety-stud\influenza\ 5353-rep-analys-data-more-one-stud .....	17
iss .....	17
53-clin-stud-rep\535-rep-effic-safety-stud\influenza\5354-other-stud-rep\ additional-clin-invest.....	18
a-reports-of-additional-clinical-investigations .....	18
flu-q-pan-001-protocol-amendment-2 .....	18
flu-q-pan-005-protocol-amendment-1 .....	18
flu-q-pan-009-protocol.....	18
flu-q-pan-010-protocol-amendment-1 .....	18
flu-q-pan-011-protocol-amendment-2 .....	18
53-clin-stud-rep\535-rep-effic-safety-stud\influenza\5354-other-stud-rep\ immune-response .....	18
characterisation-of-the-immune-response-in-man .....	18
sop-hi-pf-015-06-e .....	18
sop-hi-pf-015-06-e-appendix1.....	18
sop-hi-pf-015-06-e-appendix2.....	18
sop-hi-pf-015-06-e-appendix3.....	18
qualr-pf-015-04-e .....	18
qualr-pf-015-05-e .....	18
pf-044-03-e .....	18
pq-2006093.....	18
pq-2006093-appendixa .....	18
pq-2006093-appendixb .....	18
pq-2006093-appendixc .....	18
pq-2006093-2.....	18
53-clin-stud-rep\535-rep-effic-safety-stud\influenza\5354-other-stud-rep\ supportive-studies .....	18
a-reports-of-supportive-studies .....	18
h5n1-007-report-synopsis .....	18
h5n1-007-annex-synopsis.....	18
h5n1-007-annex-2-synopsis .....	18
h5n1-007--report.....	18
h5n1-007-report-investigator-approval.....	18
h5n1-007-annex-report-1 .....	18
h5n1-007-annex-report-1-investigator-approval .....	19
h5n1-007-annex-2.....	19
h5n1-007-annex-2-investigator-approval .....	19
h5n1-008-011-ext-008-synopsis .....	19
h5n1-011-ext-008-annex-synopsis .....	19
h5n1-008-011-ext-008-annex-2-synopsis .....	19
h5n1-008-011-report.....	19
h5n1-008-011-report-investigator-approval .....	22
h5n1-011-ext-008-annex.....	22
h5n1-011-ext-008-annex-investigator-approval .....	23
h5n1-008-011-annex-2 .....	23
h5n1-008-011-annex-2-investigator-approval.....	23
h5n1-002-synopsis.....	23
h5n1-002-report .....	23



h5n1-002-report-investigator-approval.....	24
h5n1-002-report-file-note .....	24
h5n1-010-amendment-1-synopsis .....	24
h5n1-010-annex-synopsis.....	24
h5n1-010-108251-report-amendment-1.....	24
h5n1-010-108251-report-amendment-1-summary-approval.....	24
h5n1-010-108251-report-amendment-1-investigator-approval .....	24
h5n1-010-annex-report .....	24
h5n1-010-annex-report-investigator-approval.....	24
h5n1-012-report-synopsis .....	24
h5n1-012-annex-1-synopsis .....	24
h5n1-012-annex-2-synopsis .....	24
h5n1-012-report .....	25
h5n1-012-report-investigator-approval.....	25
h5n1-012-annex-report-1 .....	25
h5n1-012-annex-report-1-investigator-approval .....	25
h5n1-012-annex-report-2 .....	25
h5n1-012-annex-report-2-investigator-approval .....	25
h5n1-015-report-synopsis-2008.....	25
h5n1-015-report-synopsis-2009.....	25
h5n1-015-109817-report.....	26
h5n1-015-report-investigator-approval.....	26
h5n1-015-annex-report .....	26
h5n1-015-annex-report-investigator-approval.....	27
53-clin-stud-rep\537-crf-ipl\crf-ipl .....	27
crf-ipl .....	27
54-lit-ref.....	27

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2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

2.2. 緒言

グラクソ・スミスクライン株式会社

## 2.2. 緒言

### 1. AS03 アジュバントを添加したケベック H5N1 型インフルエンザワクチンの概要

AS03 アジュバントを添加したケベック H5N1 型インフルエンザワクチンは、不活化スプリット A/H5N1 型インフルエンザウイルス抗原と AS03 アジュバントの2つのコンポーネントからなるワクチンである。混合時に10回の接種が可能な量のワクチンの各成分が、タイプ I ガラスバイアルにそれぞれ充填されている。2種類のコンポーネントを混和した後、得られたワクチン乳剤 0.5 mL を筋肉注射用シリンジに吸入する。

抗原成分は無菌の無色からわずかに白濁した懸濁液で、A/Indonesia/05/2005/ PR8-IBCDC-RG2 (H5N1)不活化スプリットウイルス粒子の精製抗原画分を含む。H5N1 抗原は、発育鶏卵の尿膜腔内で増殖させたウイルスから製造される。ウイルスを紫外線照射により不活化した後、ホルムアルデヒドによる処理を行い、遠心分離により精製し、デオキシコール酸ナトリウムを用いて分解する。不活化スプリット A/H5N1 型抗原は、チメロサルおよびリン酸緩衝生理食塩水を用いて製剤化する。

GSK 社独自の AS03 アジュバントシステムは、スクワレン、DL- $\alpha$ -トコフェロール、ポリソルベート 80 およびリン酸緩衝生理食塩水からなる無菌の均一な白色水中油滴乳剤である。非臨床試験および臨床試験のいずれにおいても、AS03 アジュバントを添加する根拠が裏付けられている。

ワクチン接種時には、アジュバントバイアルの内容物を容器からシリンジに吸入し、抗原バイアルに注入する。アジュバントを抗原に添加後、混合物を十分に振り混ぜなければならない。混合したワクチンは、そのまま注射可能な白色乳剤である。混合後、バイアルからワクチンの1回接種量 0.5 mL を10回分吸入できる。1回量の 0.5 mL 当たり H5N1 ヘムアグ ルチニン抗原 3.75  $\mu\text{g}$  を含有する。

チメロサルは、ワクチンの防腐剤として、最終濃度が 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (5  $\mu\text{g}/1$  回量) となるよう添加されている。本ワクチンは複数回用量製剤として提供されるため、この防腐剤が必要である。

各ワクチン成分は  $5\pm 3^{\circ}\text{C}$  で保存し、凍結してはならない。 $5\pm 3^{\circ}\text{C}$  で提案されている有効期間は、抗原成分で2年、AS03 アジュバント成分で3年である。2種類のコンポーネントを混合後は24時間以内にワクチンを使用しなければならない。

目標とするワクチンの適応症は、H5N1 亜型ウイルスに起因するインフルエンザに対する能動免疫化である。本ワクチンは、当局によるガイダンスに従って使用される予定である。18歳以上の成人には、AS03 アジュバントを添加したケベック H5N1 型インフルエンザワクチンを2回接種する。一次免疫は、1日目に1回量 0.5 mL を接種後、2回目の 0.5 mL を約21日後に接種して行う。ワクチン接種は筋肉注射により行う。

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2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

2.3. 品質に関する概括資料

グラクソ・スミスクライン株式会社

### 2.3.S. 原薬<sup>1</sup>

#### 1. 概要

原薬に含まれる有効成分は、A/California/7/2009 H1N1 株に由来する不活化スプリットインフルエンザウイルスである。

#### 2. 有効成分の安定性

これまでのところ、H1N1 株を用いた原薬の安定性試験結果については得られていないが、A/Indonesia/5/2005 (H5N1) 株を用いて H1N1 株と同じ製造工程で製造した抗原バルクにおいて以下の安定性試験結果が得られている。

試験	保存条件	結果
長期保存試験	2～8℃	24 箇月間安定であった。
加速試験	28～32℃	4 週間安定であった。

---

<sup>1</sup> 2.3.S. 原薬の項を要約して示した。

## 2.3.P. 製剤<sup>1</sup>

### 1. 組成および性状

#### 組成

抗原製剤を、専用溶解液と混合するとき、1回接種分（0.5 mL）に次の成分および分量を含有する。

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	チメロサール	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	0.05 mg
	等張化剤		

#### 専用溶解液

成分		分量	
添加物	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
	緩衝剤	無水リン酸一水素ナトリウム	0.25 mg
	緩衝剤	リン酸二水素カリウム	0.04 mg
	等張化剤、pH 調節剤		

#### 性状

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

### 2. 製剤の安定性

これまでのところ、H1N1 株を用いた抗原製剤 1 ロットにおいて以下の安定性試験結果が得られている。

試験	保存条件	結果
加速試験	28～32℃、倒立保存	2 週間安定であった。

また、A/Indonesia/5/2005 (H5N1) 株を用いて H1N1 株と同じ製造工程で製造した抗原製剤において以下の安定性試験結果が得られている。

試験	保存条件	結果
長期保存試験	2～8℃	24 箇月間安定であった。
加速試験	23～27℃	6 箇月間安定であった。
	28～32℃	4 週間安定であった。

また、専用溶解液について以下の安定性試験結果が得られている。

試験	保存条件	結果
長期保存試験	2～8℃	36 箇月間安定であった。

<sup>1</sup> 2.3.P. 製剤の項を要約して示した。

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2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

2.4. 非臨床試験の概括評価

グラクソ・スミスクライン株式会社

## 非臨床試験の概括評価の目次

	頁
2.4. 非臨床試験の概括評価.....	1
2.4.1. 非臨床試験計画の概要.....	1
2.4.2. 薬理試験.....	5
2.4.2.1. マウスの免疫原性に関する用量設定試験.....	6
2.4.2.2. 感染防御試験.....	8
2.4.2.3. AS03の作用機序.....	18
2.4.2.4. 安全性薬理試験.....	19
2.4.3. 薬物動態試験.....	19
2.4.4. 毒性試験.....	20
2.4.4.1. Q-Pan (H3N2) およびQ-Pan (H5N1) を用いた単回投与毒性試験.....	20
2.4.4.2. 反復投与毒性試験.....	21
2.4.4.3. Q-Pan (H3N2) およびQ-Pan (H5N1) を用いた局所刺激性試験.....	22
2.4.4.4. 遺伝毒性試験.....	23
2.4.4.5. 生殖発生毒性試験.....	23
2.4.5. 総括および結論.....	24



## 2.4. 非臨床試験の概括評価

### 2.4.1. 非臨床試験計画の概要

GSK Biologicals 社は、パンデミックインフルエンザウイルスの感染によって引き起こされる疾患予防を目的としたパンデミックワクチンを開発した。本ワクチンには、A/H5N1 株の一価不活化スプリットウイルス粒子の精製抗原分画が含まれる。ヒトはパンデミックインフルエンザウイルスに対し免疫学的に未感作であり、一般的にインフルエンザウイルスでは抗原ドリフトが発生しやすいため、ワクチンによって強力な免疫を誘導する必要がある。したがって、GSK Biologicals 社の H5N1 型パンデミックインフルエンザワクチンには AS03 水中油型乳濁アジュバントが添加されている。

GSK Biologicals 社が開発した Q-Pan (H5N1) は、ウイルス粒子を不活化し、スプリットした後、AS03 アジュバントを添加した一価のワクチンである。本ワクチンに含まれるインフルエンザ株は、ワクチン製造用の A/Indonesia/5/2005 (H5N1) 株である。Q-Pan (H5N1) 抗原は、GSK Biologicals 社の季節性インフルエンザワクチンである FluLaval で承認取得した一価不活化スプリットウイルスバルクの製造工程に従って製造される。FluLaval は、カナダにおいては 1992 年より、米国では 2006 年より現在と同じ組成で市販されており、長期にわたる製造および安全性データを有する。Q-Pan (H5N1) は、濃縮した不活化スプリットウイルス粒子 (H5N1 型) 抗原とアジュバントである AS03 の 2 成分からなるワクチンであり、これらの成分はそれぞれ接種 10 回分がガラス製バイアル (Type I) に充てんされて提供される。ワクチンを接種する際には、アジュバントバイアルの液を注射器でバイアルから抜き取り、抗原バイアルに注入し、バイアルを 5 回転倒混和させた後に抜き取って規定量を接種する。

本ワクチンの組成を表 1 に示す。本ワクチンには、原薬の製造工程に由来するホルムアルデヒド、卵白アルブミン、ショ糖およびデオキシコール酸ナトリウムが残留物として含まれる。本剤はマルチドーズ形態で供給されることから、保存剤としてチメロサールが抗原に添加されており、アジュバントと混合したワクチン中のチメロサール濃度は 10 µg/mL (1 回の接種量中に 5 µg) となる。

表 1 Q-Pan (H5N1) の組成

Component	Quantity per Dose	Analytical Reference
<b>Active ingredient: Inactivated Split-virions</b>		
A/H5N1/Indonesia/5/2005	3.75µg HA	GSK Monograph
<b>AS03 adjuvant</b>		
Squalene	10.69mg	GSK Monograph
DL-α-tocopherol	11.86mg	Ph. Eur. 0692
Polysorbate 80 (Tween 80)	4.86mg	Ph. Eur. 0428
<b>Excipients</b>		
Thimerosal	5µg	USP
Sodium Chloride	3.895mg	USP/Ph. Eur. 0193
Disodium Hydrogen Phosphate	0.613mg	USP/Ph. Eur. 0118
Potassium Dihydrogen Phosphate	0.09mg	NF/Ph. Eur. 0920
Potassium Chloride	0.09mg	USP/Ph. Eur. 0185
Water for Injections	ad 0.5mL	USP/Ph. Eur. 0169

Abbreviations: USP, United States Pharmacopeia; NF, United States National Formulary; Ph. Eur., European Pharmacopoeia.

Q-Pan (H5N1) の非臨床試験では、候補ワクチンの薬理学的および安全性プロファイルに焦点をあてた。

### 1. 薬理学的プロファイル

AS03 アジュバント添加ケベック製造 H5N1 型インフルエンザワクチンの薬理学的プロファイルを以下の異なる二つの側面から実施した。(a) 動物を用いた免疫原性および感染防御試験および (b) AS03 アジュバントシステムの作用機序。

- 無処置マウスにおける免疫原性試験および無処置フェレットモデルにおける免疫原性および効力試験を実施し、アジュバント添加ワクチンによる血清抗体反応、およびワクチン株およびヘテロウイルス株のチャレンジ感染後の死亡および罹患に対する感染防御効果を検討した。これら試験の要約を表 2 に示す。
- 抗原を AS03 と組み合わせることにより免疫系が刺激され強力で持続的な液性および細胞性免疫応答が誘導されるメカニズムに関する理解を深めるための非臨床試験も実施した。これら試験の要約を表 3 に示す。

表 2 インフルエンザ抗原および AS03 アジュバント添加インフルエンザ抗原投与動物において実施した免疫原性および感染防御試験

Study Type	Test System	Antigen	Adjuvant	Read Out
<b>Immunogenicity Studies</b>				
Dose Range H5N1 (A/Vietnam/1194/04) and AS03	C57Bl/6 mice: naïve	H5N1 5 $\mu$ g, 1 $\mu$ g, 0.2 $\mu$ g, 0.04 $\mu$ g	AS03	- HI titers - IgG concentrations
Dose Range H5N1 (A/Indonesia/5/2005) and AS03	C57Bl/6 mice: naïve	H5N1 5 $\mu$ g, 1 $\mu$ g, 0.2 $\mu$ g, 0.04 $\mu$ g	AS03, AS03 1/2	- HI titers - IgG concentrations
<b>Protection Studies</b>				
H5N1 Homologous Challenge  Vaccination and Challenge with A/Indonesia/5/2005	Naïve ferrets	H5N1: 7.5 $\mu$ g, 3.8 $\mu$ g, 1.9 $\mu$ g	AS03, AS03 1/2	- Virus titration - HI titers - NI titers - Clinical signs
H5N1 Heterologous Challenge  Vaccination: A/Indonesia/5/2005 Challenge: A/Hong Kong/156/97	Naïve ferrets	H5N1: 3.8 $\mu$ g, 1.5 $\mu$ g, 0.6 $\mu$ g, 0.24 $\mu$ g	AS03, AS03 1/2	- Virus titration - HI titers - NI titers - Clinical signs

Abbreviations: HI, Hemagglutinin inhibition; NI, Neutralizing antibodies.

表 3 AS03 の作用機序を検討するために実施した試験一覧

Aspect of Mode of Action	Antigen	Study Type
Association Between Antigen/AS03	Seasonal influenza and A/H5N1 strains	Physico-chemical analysis: isothermal titration calorimetry, sucrose gradient, zeta potential
		Immunogenicity study in naïve mice: humoral and CMI response
Biodistribution of Antigen and Emulsion	Ovalbumin (Ova-Alexa 647)	Fluorescence and confocal microscopy and flow cytometry analysis of mice tibialis and draining lymph nodes
Uptake of Antigen	Ovalbumin (Ova-Alexa 647)	Flow cytometry analysis of murine monocytic cell line (J774)
Antigen Presentation	Ovalbumin	Murine T cell proliferation <i>in vivo</i>
Necrosis and Apoptosis	Ovalbumin	Proliferation of murine T cell and cell death ( <i>in vitro</i> ) by flow cytometry
Costimulation	Ovalbumin	Cell death ( <i>in vivo</i> ) by flow cytometry
Production of Cytokines and Chemokines	No antigen	Proinflammatory cytokine secretion - by human PBMCs stimulated by CBA - by human monocytes by flow cytometry
	HBs	Proinflammatory response in mice by CBA
	Ovalbumin	Cytokine expression by APCs by intracellular staining
AS03-induced Adaptive Immune Response	Ovalbumin	Immunogenicity study in naïve mice: production of Th1 and Th2 cytokines
	A/H5N1	Immunogenicity study in naïve mice: production of Th1 and Th2 cytokines
Role of $\alpha$ -tocopherol	No antigen	Proinflammatory cytokine secretion by human PBMCs stimulated by CBA
	HBs	Immunogenicity study in naïve mice: production of Th1 and Th2 cytokines
	Seasonal influenza strains	Immunogenicity study in naïve mice: humoral immune response in term of HI titers

CMI, Cell-mediated immunity; PBMC, Peripheral blood mononuclear cell; CBA, Cytokine bead array; APC, Antigen-presenting cell; HBs, Hepatitis B surface antigen.

## 2. 安全性プロファイル

AS03 添加パンデミックワクチンについて、ウサギを用いた単回投与毒性、反復投与毒性および局所刺激性試験ならびにラットによる安全性薬理試験を実施して評価した。これらの試験にはおもに Flulaval の製造工程による AS03 添加または非添加の抗原 (Q-Pan (H3N2) 抗原および Q-Pan (H5N1) 抗原) を用いて実施したが、一部の試験では季節性インフルエンザである Fluarix (ドイツのドレスデン工場で製造) も利用した。

ケベック工場で製造された抗原 (AS03 添加) を用いた単回投与毒性試験を 2 試験実施した。最初に Q-Pan (H3N2) を実施し、引き続きアジュバント添加パンデミックワクチンである Q-Pan (H5N1) の試験を実施した。

ウサギを用いた反復投与毒性試験を 4 試験実施しているが、2 試験については試験が終了しており、その他の 2 試験については現在実施中である。最初に Fluarix の製造工程により製造された D-Pan (H5N1) の試験を実施した。その後 D-Pan (H3N2) または Q-Pan (H3N2) で初回免疫を行い、Q-Pan (H3N2) で追加免疫を行った試験を実施した。さらに、これらの 2 試験の結果を確認するために、異なる抗原量の Q-Pan (H5N1) を用いた反復投与毒性試験を新たに 2 試験開始した。また、ドレスデン工場で製造した 3 価ワクチンの FluLaval および D-Pan (H5N1) を用いた生殖発生毒性試験を実施したが、Q-Pan (H5N1) による生殖発生毒性試験については現在実施中である。

さらに、AS03 単独の遺伝毒性および生殖発生毒性も評価した。

これらの毒性試験の一覧を表 4 に示す。

表 4 毒性試験の一覧

Study Name	Route of Administration	Species or Substrate	Tested Material
<b>Single-dose Toxicity</b>			
████████ 1536-06196	IM	New Zealand White rabbits	Q-H3N2 + AS03
████████ 2990/355	IM	New Zealand White rabbits	Q-H5N1 (30µg) + AS03
<b>Repeat-dose Toxicity</b>			
████████ 1990/956	IM	New Zealand White rabbits	D-H5N1 + AS03
████████ 1536-06194	IM	New Zealand White rabbits	Q-H3N2 + AS03 D-H3N2 + AS03
████████ 2990/356 <sup>a</sup>	IM	New Zealand White rabbits	Q-H5N1 (30µg) + AS03
████████ 8550 <sup>a</sup>	IM	New Zealand White rabbits	Q-H5N1 (3.8µg) + AS03
<b>Genotoxicity</b>			
████████ 768632	<i>In vitro</i>	<i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Escherichia coli</i>	AS03
████████ /785	<i>In vitro</i>	L5178Y mouse lymphoma assay	AS03
████████ /0002	IV	Rat Crf:CD	AS03
<b>Reproductive and Developmental</b>			
████████ /0007/063710	IM	Crf:CD® (SD) IGS BR rats	D-H5N1 + AS03
████████ /0009/064374	IM	Crf:CD® (SD) IGS BR rats	Fluarix FluLaval
████████ 1536-08129 <sup>a</sup>	IM	Sprague Dawley rats (Crf:CD® (SD) IGS BR)	Q-H5N1 + AS03
<b>Local Tolerance</b>			
████████ 1536-06196	IM	New Zealand White rabbits	Q-H3N2 + AS03
████████ 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).

<sup>a</sup>Ongoing study.

Q-Pan (H5N1) の非臨床評価をサポートするために実施された薬理試験、薬物動態試験および毒性試験の結果について以下の項で考察する。

#### 2.4.2. 薬理試験

AS03 アジュバント添加ケベック製造 H5N1 型インフルエンザワクチンの薬理学的プロファイルを以下の側面について検討を行った。

- 動物に投与したワクチンの免疫応答誘導能  
無処置マウスにおける免疫原性試験ならびに無処置フェレットモデルにおける免疫原性および効力試験を実施し、アジュバント添加ワクチンの免疫原性ならびに、ホモウイルス株（ワクチン株）またはヘテロウイルス株のチャレンジ感染による死亡および罹患に対する有効性をそれぞれ検討した。
- AS03 アジュバントの作用機序  
*In vitro* および *in vivo* 試験で、スプリット抗原と組み合わせた AS03 アジュバントが強力かつ持続的な液性および細胞性免疫応答を誘導する機序を探索した。  
これらの試験に加えてラットにおける安全性薬理試験を実施し、心血管系および呼吸系に対するワクチンの影響を評価した。

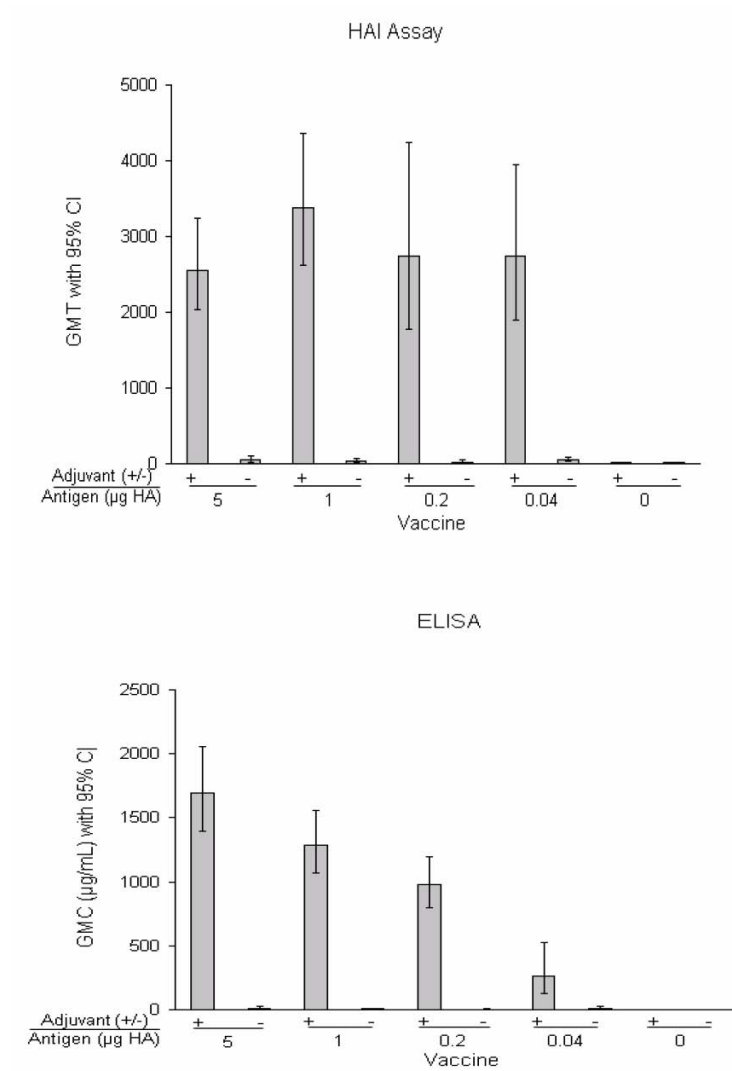
#### 2.4.2.1. マウスの免疫原性に関する用量設定試験

インフルエンザパンデミックが発生するときには、新たな流行を引き起こすパンデミックウイルス株に対し世界中の人々が免疫学的に未感作であることが予想されることから、感染防御免疫を誘導するために2回のワクチン投与が必要となることが考えられる。ヒトにおけるこのような免疫学的に未感作の状態を再現するため、未感作マウスにおける前臨床モデルを確立した。AS03 アジュバント添加ケベック製造 H5N1 型インフルエンザワクチンを投与した無処置マウス (C57 BL/6) で誘導される液性免疫応答に対する AS03 の影響を、二つの試験で評価した。これら試験の主目的は、ワクチン抗原として最大の免疫原性を得るために AS03 アジュバントが必要であるかどうかを判定し、これに要する抗原/アジュバントの比率を求めることであった。

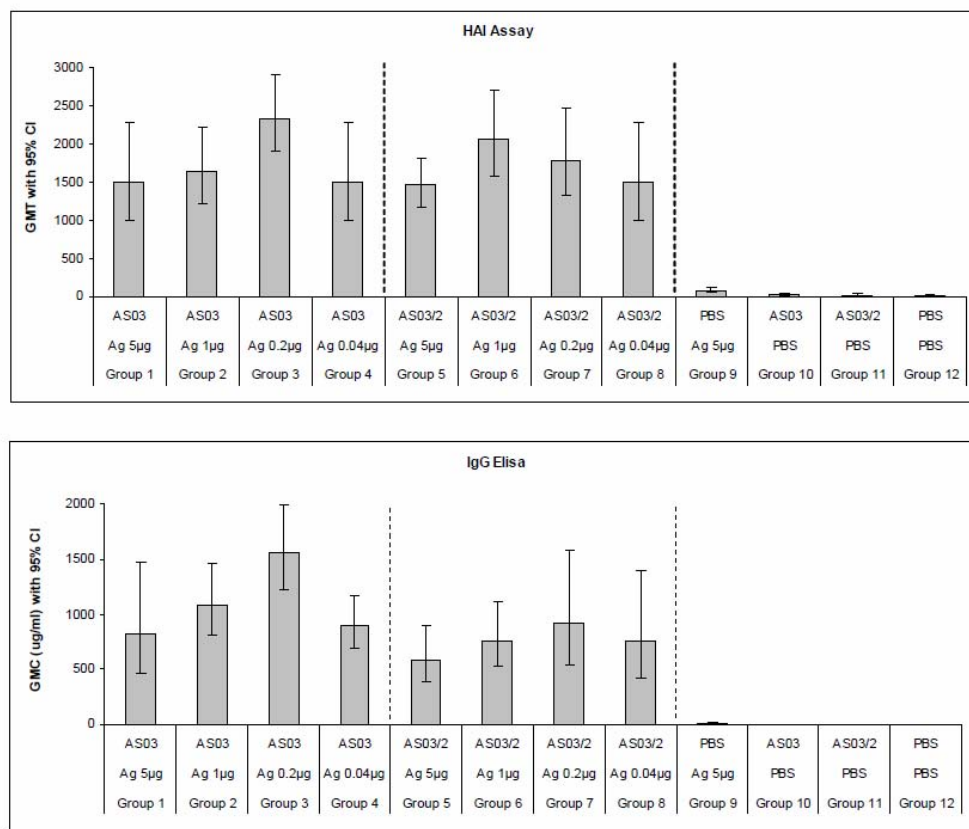
これらの試験では、無処置マウスに、標準量の AS03 アジュバント添加または非添加の異なる用量のケベック製造 H5N1 型抗原 (A/Vietnam/1194/2004 または A/Indonesia/5/2005 株、ヘムアグルチニン量として 0.04、0.2、1 または 5 µg) を、試験 0 および 21 日に筋肉内投与した。また、A/Indonesia/5/2005 株でマウスを免疫した試験では、半量の AS03 (AS03/2) アジュバントを H5N1 型抗原と併用で投与した。試験 35 日に採血を行い、赤血球凝集抑制 (HI) 法および IgG ELISA 法を用いて血清抗体反応を測定した。A/Vietnam/1194/2004 および A/Indonesia/5/2005 抗原で免疫したマウスにおける結果をそれぞれ図 1 および図 2 に示す。

両試験において、検討したすべての用量の抗原をヒト全量および半量に相当する AS03 と併用投与したときに、血清 IgG ELISA 法および HI 試験法のいずれにおいても強い抗体反応が検出された。一方、アジュバント非添加では抗原の最高用量においても抗体反応は検出されず、明らかな AS03 アジュバント効果が示された。AS03 アジュバント添加ケベック製造 H5N1 型インフルエンザワクチンを異なる用量 (HA 5~0.04 µg) で投与したマウス間での HI 液性免疫応答には抗原用量反応性は認められなかった。

全量および半量に相当する AS03 アジュバントの検討結果から、検討した各抗原用量間でヒト全量に相当するアジュバント添加抗原投与群での IgG 反応は半量相当のアジュバント群と比べてより強い傾向がわずかに認められた。このような傾向は HI 試験の結果では認められなかった (図 2)。



**図1 AS03 アジュバント添加および非添加での種々の用量の Quebec-H5N1 抗原 (A/Vietnam/1194/2004) で免疫したマウスにおける血清中 HI 抗体価 (幾何平均値±95%信頼区間) および IgG 濃度 (幾何平均値±95%信頼区間) (ELISA 法)**



AS03 = full dose AS03, AS03/2 = ½ dose of AS03, PBS = phosphate buffered saline, Ag = antigen H5N1.

**図2 AS03 アジュバント添加および非添加での種々の用量の Quebec-H5N1 抗原 (A/Indonesia/5/2005) で免疫したマウスにおける血清中 HI 抗体価 (幾何平均値±95%信頼区間) および IgG 濃度 (幾何平均値±95%信頼区間) (ELISA 法)**

#### 2.4.2.2. 感染防御試験

フェレットは現在、ヒトインフルエンザワクチンの前臨床評価における最適な動物モデルであると考えられている。実際にフェレットはインフルエンザウイルスの自然宿主であり、ヒトインフルエンザウイルス分離株に対して容易に感染する。インフルエンザウイルスに感染したフェレットは、発熱、鼻汁および咳などの全身および上気道症状を呈する。

AS03 アジュバント添加ケベック製造 H5N1 型 (A/Indonesia/5/2005) インフルエンザワクチンをフェレットモデルに投与し、ホモウイルス株 (A/Indonesia/5/2005) またはヘテロウイルス株 (A/Hong Kong/156/97) をチャレンジ感染させたフェレットの臨床徴候 (体温、体重減少および気道における組織病理学的変化) ならびに上気道 (咽頭) および下気道 (肺) におけるウイルス負荷を軽減させる作用を評価した。



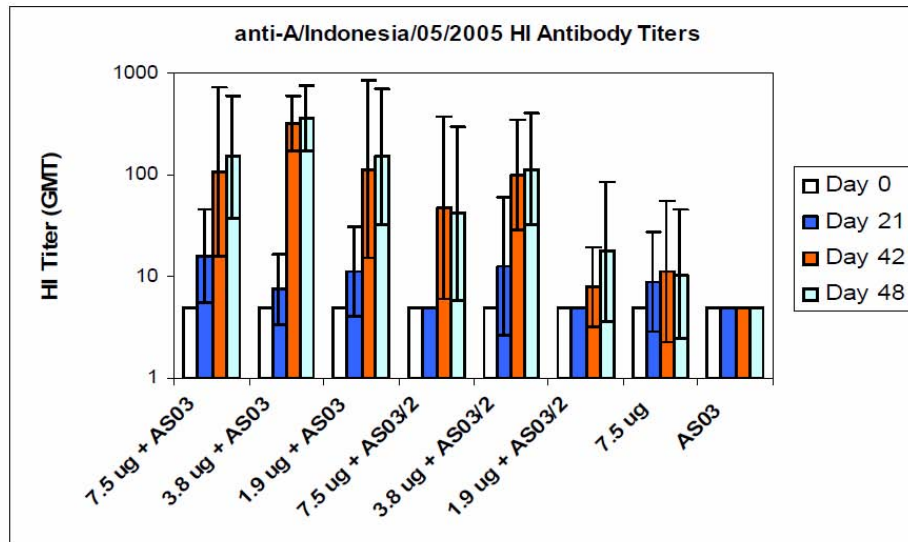
### A. H5N1 型ホモウイルス株 (A/Indonesia/5/2005) によるチャレンジ感染試験

本感染防御試験 (■■■■■2810117 試験) において、ヒト投与量の全量または半量の AS03 アジュバント (AS03/2) を添加した異なる 3 用量 (7.5、3.8 および 1.9  $\mu\text{g}$ ) のケベック製造 H5N1 型 (A/Indonesia/5/2005) スプリットウイルス抗原をフェレット (8 群のうち対照群 2 群、各群 6 例) に筋肉内投与した。対照群には、アジュバント非添加抗原 (HA 7.5  $\mu\text{g}$ ) またはヒト投与量の全量の AS03 を単独で投与した。

試験 0 日および 21 日にワクチンを投与し、試験 49 日にフェレット全例に、致死量である  $10^5$  TCID<sub>50</sub> (50%の培養細胞に感染するウイルス量) の野生型 H5N1 型 A/Indonesia/5/2005 ウイルスを気管内にチャレンジ感染させた。

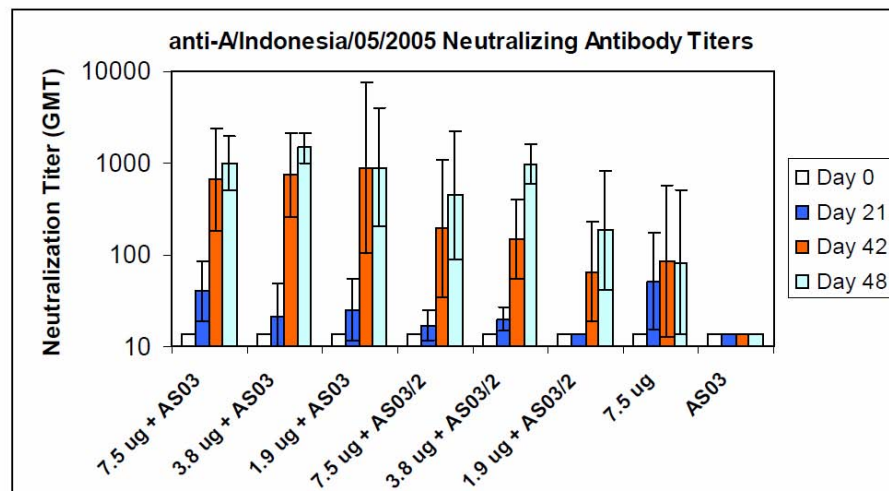
ホモウイルス株に対する感染防御効果は、生存率、病理検査所見、体温、体重ならびに咽頭スワブおよび肺組織中のウイルス力価を解析することで評価した。また、ワクチンによって誘導された免疫応答 (HI および中和抗体価) を評価するため、投与前 (試験 0 日) と試験 21、42 および 48 日 (チャレンジ感染の 1 日前) に全血を採取した。

ワクチン投与に対する液性免疫応答 (HI 抗体価および中和抗体価) の結果を図 3 (抗 A/Indonesia/5/2005、HI 抗体価)、図 4 (抗 A/Indonesia/5/2005 中和抗体価) および図 5 (抗 A/Vietnam/1194/2004、抗 A/turkey/Turkey/01/2005 および抗 A/Anhui/01/2005 株中和抗体価) に示す。AS03 アジュバント添加ケベック製造 H5N1 型インフルエンザワクチンは、アジュバント非添加インフルエンザワクチンと比較して有意に高い液性免疫応答 (HI および中和抗体価) を誘導した。免疫応答と抗原量間に用量反応性は認められなかったものの、ヒト投与量の全量の AS03 アジュバントを添加したワクチン投与群は、半量の AS03 アジュバントを添加したワクチン投与群よりも高い免疫応答を示す傾向が認められた。候補ワクチンはワクチン株のホモウイルスに対する中和抗体の誘導に加え、それぞれが異なるクレードに属する 3 種類の H5N1 型のドリフト変異株に対する交差中和抗体を誘導することが可能であった。これらの結果から、アジュバント添加 H5N1 型インフルエンザワクチンはフェレットにおいて、たとえ抗原量が低い場合であっても H5N1 型ホモウイルス株の致死量のチャレンジ感染に対し交差防御反応を誘導する可能性が明らかになり、交差防御反応の少なくとも一部が抗原によって誘導された液性免疫によって媒介される可能性が示された。



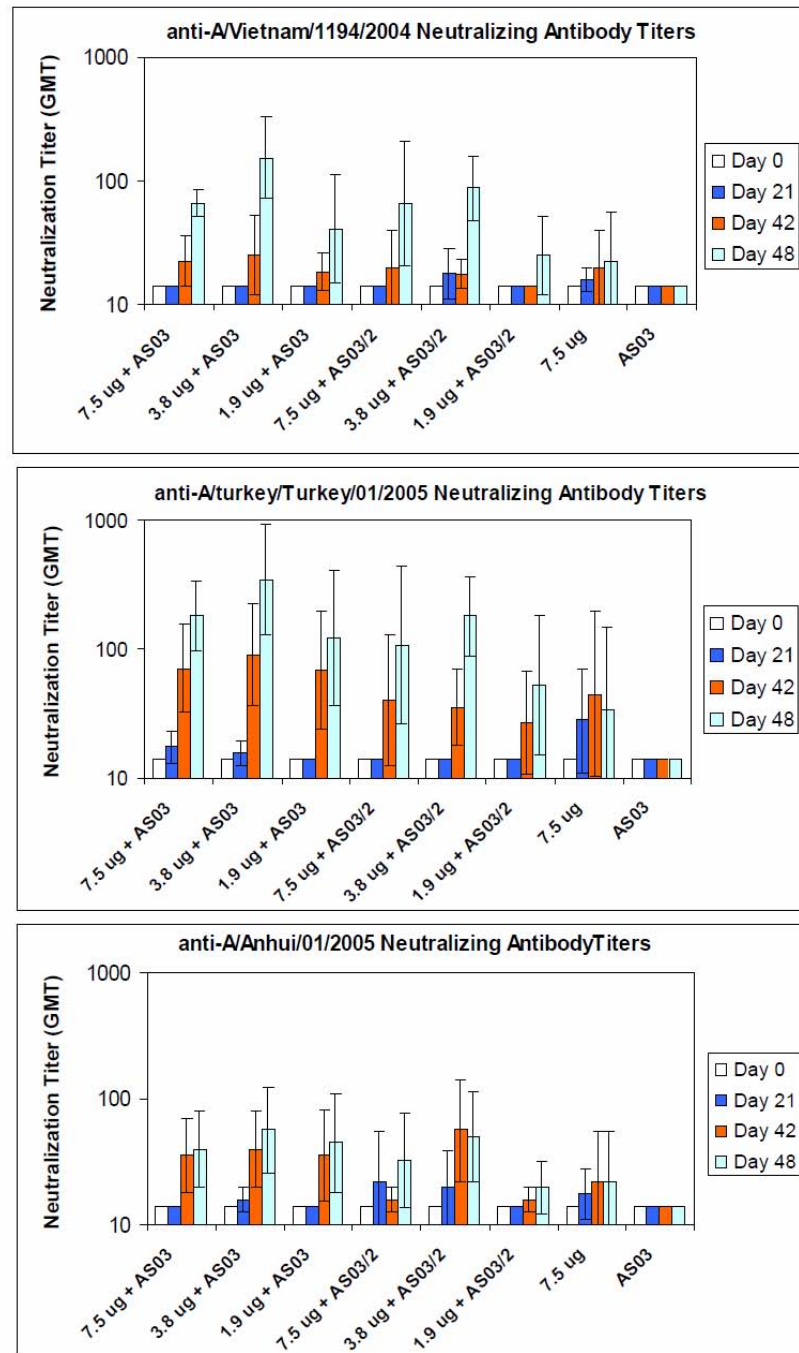
AS03 = full dose AS03, AS03/2 = 1/2 dose of AS03.

図3 ヒト投与量の全量または半量のAS03を添加した種々の用量のケベック製造H5N1抗原(A/Indonesia/5/2005)で免疫したフェレットにおけるホモウイルス株チャレンジ感染前の血清中HI抗体価(幾何平均値±95%信頼区間)



AS03 = full dose AS03, AS03/2 = 1/2 dose of AS03.

図4 ヒト投与量の全量または半量のAS03を添加した種々の用量のケベック製造H5N1抗原(A/Indonesia/5/2005)で免疫したフェレットにおけるホモウイルス株チャレンジ感染前の血清中中和抗体価(幾何平均値±95%信頼区間)



AS03 = full dose AS03, AS03/2 = ½ dose of AS03.

図5 ヒト投与量の全量または半量のAS03を添加した種々の用量のケベック製造H5N1抗原(A/Indonesia/5/2005)で免疫したフェレットにおけるホモウイルス株チャレンジ感染前のヘテロウイルス株(A/Vietnam/1194/2004、A/turkey/Turkey/01/2005またはA/Anhui/01/2005)に対する血清中中和抗体価(幾何平均値±95%信頼区間)

死亡およびウイルス検出に関する結果を表 5 に要約した。7.5 µg のアジュバント非添加抗原投与対照群ではチャレンジ感染 3 日後に 3 例の動物を状態悪化のため安楽死させた。アジュバント単独投与対照群ではチャレンジ感染 3 日後に 1 例が死亡し、3 例は状態悪化のため安楽死させ、4 日後にも 1 例が死亡した。残りの動物（アジュバント非添加抗原投与対照群 3 例、アジュバント単独投与対照群 1 例）は、感染 5 日後にプロトコールにしたがって安楽死させるまで生存した。対照的に、アジュバント添加 H5N1 型インフルエンザワクチンを 2 回投与したフェレット全例が、致死量のホモウイルス株のチャレンジ感染により死亡しなかった。したがって、全体では、AS03 アジュバント添加ケベック製造 H5N1 型インフルエンザワクチンで免疫した動物の 100%が、致死量の A/Indonesia/5/2005 ホモウイルス株のチャレンジ感染から防御され、感染 5 日後の感染期間終了時まで生存した。

肺組織および咽頭スワブを分析したところ、対照群のほとんどの動物（アジュバント単独または抗原単独で投与した）でウイルス力価測定法によるウイルス負荷は高かった。それに対して、ヒト投与量の全量の AS03 アジュバントを添加した H5N1 型ワクチンを投与したフェレットすべてにおいて、肺および咽頭のウイルス負荷は検出濃度未満であった。また、ヒト投与量の半量の AS03 アジュバントを添加した H5N1 型インフルエンザワクチンで免疫したフェレットで認められたウイルス負荷は低いものではあったが、ヒト投与量の全量の AS03 アジュバント添加ワクチンで免疫したフェレットのウイルス負荷よりは概して高く、したがって、ヒト投与量の全量の AS03 添加ワクチンで免疫することで半量の AS03 アジュバント添加ワクチンに比べてより強力に気道（肺および咽頭）におけるウイルス増殖に対して防御効果を誘導する可能性が示唆された。なお、全体的にアジュバント添加インフルエンザワクチンで免疫したフェレットにおいて、ウイルス負荷に対する防御効果に抗原量依存性は認められなかった。

アジュバント単独またはアジュバント非添加 H5N1 型スプリットワクチンで免疫したフェレットにおいて、肺でのウイルス増殖および上気道へのウイルス排出に対する防御効果が認められなかったことは液性免疫応答が低いことと相関しており、その結果として死亡率が高くなったと考えられる。

**表 5 AS03 アジュバント添加ケベック製造 H5N1 型 (A/Indonesia/05/2005) インフルエンザワクチン投与フェレットの H5N1 型ホモウイルス株チャレンジ感染による死亡およびウイルス検出に対する防御効果**

Vaccine Dose	Dead/Total	% Survival	Pharyngeal Viral Shedding (%)	Lung Viral Load* (%)
7.5 $\mu$ g HA + AS03	0/6	100	0	0
3.8 $\mu$ g HA + AS03	0/6	100	0	0
1.9 $\mu$ g HA + AS03	0/6	100	0	0
7.5 $\mu$ g HA + AS03/2	0/6	100	17	17
3.8 $\mu$ g HA + AS03/2	0/6	100	0	0
1.9 $\mu$ g HA + AS03/2	0/6	100	17	50
7.5 $\mu$ g HA	3/6	50	33	67
AS03 alone	5/6	17	83	100

\*Percentage of animals with viral load above detection level

AS03 = full dose AS03, AS03/2 = 1/2 dose of AS03.

肉眼的病理検査および組織病理学的検査結果から、対照群と比較して、AS03 アジュバント添加ケベック製造 H5N1 型インフルエンザワクチンの投与と H5N1 型ウイルス感染動物における死亡率および肺の病理学的変化の減少との間における関連性が示された。さらに、半量の AS03 アジュバントを添加した HA 3.8  $\mu$ g を投与した動物において、肺における病理学的変化全体の発生率およびその程度がもっとも低いことが示された。

臨床徴候に関しては、抗原またはアジュバント単独投与対照群と比べて、種々の異なる用量のアジュバント添加ワクチン投与群では、大多数の動物で体温上昇および体重減少は認められないか、認められてもより軽度であった。

結論として、検討した範囲の用量の AS03 アジュバント添加ケベック製造 H5N1 型抗原投与によって、野生型 H5N1 型ホモウイルス株の気管内チャレンジ感染によるフェレットの死亡が防御され、肺のウイルス負荷および気道へのウイルス排出量を減少させ、臨床徴候（発熱、体重および病理学的変化）を軽減させることが可能であった。また、AS03 アジュバント添加ケベック製造 H5N1 型インフルエンザワクチンは抗原用量が低い場合であっても、フェレットにおいてホモウイルスワクチン株およびそれぞれが異なる 3 種類のウイルスクレードに属する H5N1 型ドリフト変異株に対して有意な免疫応答を誘導することが可能であった。したがって、アジュバント添加 H5N1 型ワクチンは、ワクチン株ではないその他の H5N1 株の亜型に対しても交差防御反応を誘導する可能性がある。一方でアジュバント非添加ケベック製造 H5N1 型インフルエンザワクチンを投与したフェレットはチャレンジ感染によって死亡し、肺ウイルス負荷および上気道ウイルス排出量はアジュバント単独投与フェレットと同程度であった。すなわち、アジュバント非添加ワクチン投与または AS03 アジュバント単独投与動物では、良好な免疫応答が認められなかった。

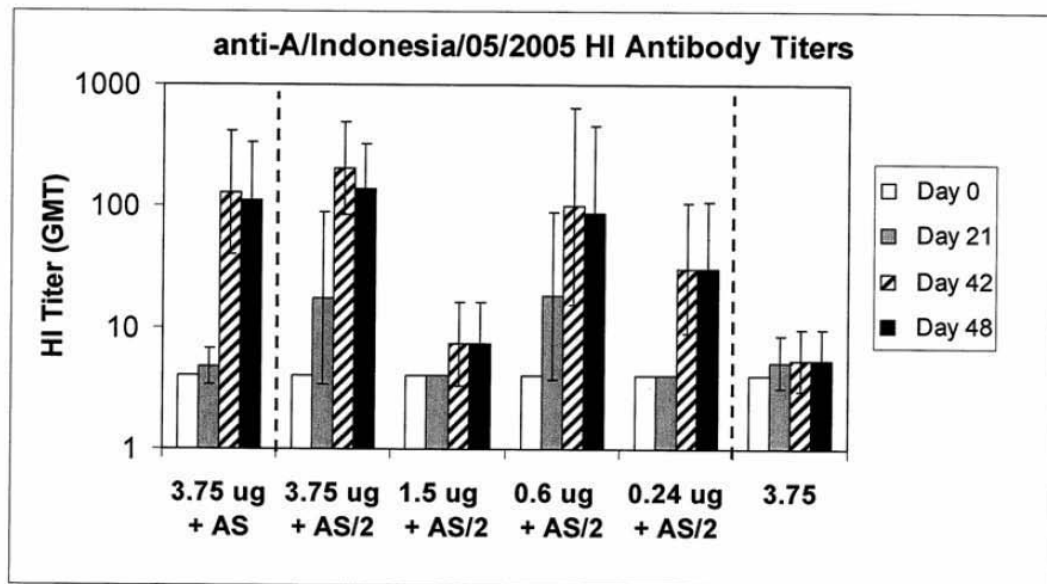
#### B. H5N1 型ヘテロウイルス株 (A/Hong Kong/156/97) によるチャレンジ感染試験

ホモウイルス株チャレンジ感染試験で有効な防御免疫が認められたので、AS03 アジュバント添加ケベック製造 H5N1 型 A/Indonesia/5/2005 株インフルエンザワクチンが A/Hong

Kong/156/97 ドリフト変異株に対して交差防御免疫を誘導するかどうかをフェレットで評価した。

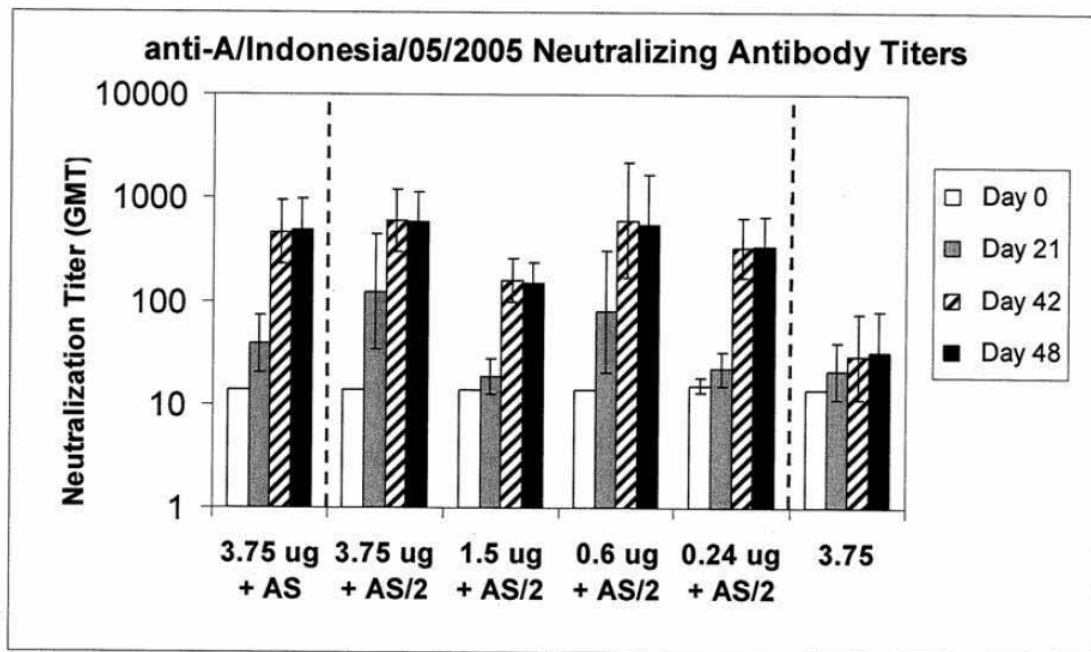
本ヘテロウイルス株チャレンジ感染試験（XXXXXXXXXX 試験番号 2810147）では、フェレット（4群、各群8例）にヒト投与量の半量の AS03 を添加した HA 3.75、1.5、0.6 または 0.24  $\mu\text{g}$  を含むケベック製造 H5N1 型（A/Indonesia/5/2005）ウイルス抗原を2回筋肉内投与した。さらに1群のフェレットにはヒト投与量全量の AS03 を添加した HA 3.75  $\mu\text{g}$  を2回投与した。対照群には HA 3.75  $\mu\text{g}$  を含むアジュバント非添加ワクチンを投与した。試験0日および21日にワクチンを投与し、試験49日に致死量である  $10^5$  TCID<sub>50</sub>（50%の培養細胞に感染するウイルス量）の野生型の H5N1 型 A/Hong Kong/156/97 株ウイルスを気管内にチャレンジ感染させた。ヘテロウイルス株に対する感染防御効果を生存率、病理検査所見、体温、体重ならびに咽頭スワブおよび肺組織のウイルス力価を解析することで評価した。

A/Indonesia ワクチン株に対する液性免疫応答（HI 抗体価および中和抗体価）を試験21（ワクチン投与後）、42 および 48 日（試験49日のウイルスチャレンジ感染の1日前）の各投与後に測定した。血清検体を赤血球凝集抑制（HI）法およびウイルス中和試験によって試験した。HI および中和抗体価の結果をそれぞれ図6および図7に示す。



AS = full dose AS03, AS/2 = 1/2 dose of AS03.

図6 ヒト投与量の全量または半量の AS03 アジュバントを添加した種々の用量の A/Indonesia/5/2005 抗原で免疫したフェレットにおけるチャレンジ感染前のホモウイルス株に対する血清中 HI 抗体価（幾何平均値±95%信頼区間）



AS = full dose AS03, AS/2 = 1/2 dose of AS03.

**図7 ヒト投与量の全量または半量のAS03アジュバントを添加した種々の用量のA/Indonesia/5/2005抗原で免疫したフェレットにおけるチャレンジ感染前のホモウイルス株に対する血清中中和抗体価（幾何平均値±95%信頼区間）**

ヒト投与量の全量または半量のAS03アジュバントを添加した抗原を投与したときに、検討した全抗原量でチャレンジ感染前に高い抗A/Indonesia抗体反応がHIおよび中和試験の両方で検出された。一方、それに比べてアジュバント非添加抗原を投与したときには、抗体反応は非常に低く、強力なアジュバント効果が示された。さらに、抗原量に関わらず、アジュバント添加抗原を投与した全群で2回目のワクチン投与（試験21日）後に明らかなブースター効果が認められた。

HI抗体価および中和抗体価は試験48日（チャレンジ感染の1日前）まで維持されたことから、ウイルスチャレンジ感染時に最高値またはそれに近い抗体価であったことが確認された。アジュバント添加A/Indonesia株ワクチンを投与したフェレットにおいて、HIおよび中和抗体価に明らかな抗原量依存性は認められなかった。

また、ヒト投与量の半量のAS03アジュバント添加抗原HA 1.5 µgの投与群では、すべてのアジュバント添加抗原投与群の中で、ホモウイルス株に対するHIおよび中和抗体価が最低値であったことは注意すべき点である。その他のアジュバント添加群はすべて、低抗原量群（HA 0.6 および 0.24 µg）を含めHA 1.5 µg投与群よりも数倍高いHIおよび中和抗体価が認められていることから、第3群での予想に反した結果は、1または2回目に投与したワクチンの処方になんらかの間違いがあり、それによって抗原もしくはAS03アジュバントまたはその両者の含有量が本来より低くなってしまったことが原因である可能性が考えられる。さらに、この群においては、チャレンジ感染後のウイルス排出量および肉眼的病理所見についても対

照群と類似しているという予想とは異なる結果（以下の項を参照）が認められており、このこともまた抗原または AS03 アジュバントの含有量が低かったのではないかという推測を支持している。しかし、残ったワクチン量が不十分であったため、この推論を実証するためにワクチン組成を分析することはできなかった。

チャレンジ感染による死亡およびウイルス検出に関する結果の要約を表 6 に示す。HA 0.6 µg + AS03/2 群および対照群（抗原単独投与）の各 1 例がチャレンジ感染前に死亡した。死因はワクチン投与との因果関係がないものであった。結果を要約すると、AS03 アジュバント添加ケベック製造 H5N1 型インフルエンザワクチンの投与により、95% の動物が A/Hong Kong/156/97 株の致死性チャレンジ感染から防御され、感染 5 日後の感染期間終了時まで生存したのに対し、アジュバント非添加の対照ワクチン投与動物での生存率は 43% であった。

肺組織および咽頭スワブを分析したところ、対照群の全例の両器官においてウイルス力価測定法によるウイルス負荷が高かった。同様の結果が第 3 群（HA 1.5 µg + AS03/2）の動物で認められた。その他の AS03 アジュバント添加群のすべてで肺および咽頭には、様々な量の複製可能なウイルスが排出され、第 3 群を除き、抗原投与量が低くなると両器官におけるウイルス負荷が増加するという全体的な傾向が認められた。第 2 群では 8 例中 2 例のみでウイルスが排出されたのに対し、他群では 4 例以上の動物において複製可能なウイルスが上気道内へ排出された。第 1 群では 8 例中 2 例のみで肺に複製可能なウイルスの力価が認められたのに対し、第 2、4 および 5 群では 3 例以上の肺でウイルス陽性であった。本試験において AS03 アジュバント添加ケベック製造 H5N1 型インフルエンザワクチンのウイルス複製に対する防御効果が弱かった理由として、使用した抗原量が低かったことが考えられる。また、十分な防御効果を発揮するのに必要な最低投与量はヒト投与量の全量に相当する AS03 アジュバントを添加した HA 3.8 µg であると考えられる。

前章に記載した通り、ヒト投与量の半量の AS03/2 を添加した HA 1.5 µg の投与群において、肺および上気道におけるウイルス負荷が全投与群中で最高値を示したことは注意する必要がある。本投与群において、これらのウイルス負荷の結果は HI および中和抗体価が低値を示したことと関連している。これら 2 種類の所見から、1 または 2 回目の投与ワクチンの処方になんらかの間違いがあった可能性を示唆している。



**表 6 AS03 アジュバント添加ケベック製造 H5N1 型 (A/Indonesia/05/2005) インフルエンザワクチン投与フェレットの H5N1 型 (A/Hong Kong/156/97) ヘテロウイルス株チャレンジ感染による死亡およびウイルス検出に対する防御効果**

Vaccine	Dead/Total	% Survival	Pharyngeal Viral Shedding	Lung Viral Shedding
3.75µg HA + AS03	1/8	87.5	50%	25%
3.75µg HA + AS03/2	0/8	100	25%	62.5%
1.5µg HA + AS03/2	1/8	87.5	100%	100%
0.6µg HA + AS03/2	0/7	100	71.5%	43%
0.24µg HA + AS03/2	0/8	100	75%	87.5%
3.75µg HA	4/7	43	100%	100%

肉眼的および組織病理学的検査結果から、H5N1 型ウイルス感染動物における死亡率および肺の病理学的変化を対照群の動物よりも減少させる上で、AS03 アジュバント添加ケベック製造 H5N1 型インフルエンザワクチンの投与と効果に関連性があり、HA 3.8 µg+半量の AS03 を投与した動物で肺における病理学的変化全体の発生率/グレードがもっとも低いことが示された。

臨床徴候に関しては、全量または半量の AS03 アジュバントを添加した用量 3.75 µg の A/Indonesia/5/2005 株ワクチンを投与した動物で、抗原単独を投与した動物と比較して明らかな臨床徴候（体重減少および体温上昇）の軽減が認められた。

以上の成績から、AS03 アジュバント添加 A/Indonesia/5/2005 H5N1 型抗原を投与したフェレットは、A/Hong Kong/156/97 H5N1 株によるヘテロウイルス株チャレンジ感染から防御されることが示された。具体的には、ヒト投与量の全量または半量の AS03 アジュバントを添加した抗原量 3.75 µg の A/Indonesia/5/2005 株を含むワクチン投与によりヘテロウイルス株のチャレンジ感染に対する交差防御効果が誘導されることが、死亡に対する防御、上下気道でのウイルス負荷の抑制、ならびに臨床徴候および顕微鏡的/肉眼的病理学的変化（有害な肺病変全般）の改善により示された。低抗原量（HA 0.6 および 0.24 µg/投与）でも AS03 アジュバント添加ワクチンの防御効果が誘導されることは、死亡に対する防御効果があり、顕微鏡的/肉眼的病理学的変化の改善されることから明らかであった。しかし、上下気道でのウイルス負荷についてはアジュバント非添加の対照ワクチンと同様に、抑制作用は認められないか、より限定されたものであった。このようなワクチンの防御効果は、チャレンジ感染前においてワクチンウイルス株に対する HI および中和抗体価が高値であることと関連性が認められる。

AS03 アジュバント添加 H5N1 型ワクチンのヘテロウイルス株チャレンジ感染に対する感染防御効果を示した上述の成績は、AS03 アジュバントを添加した類似のインフルエンザワクチンである Pandemrix/Prepandrix を用いて実施した、フェレットにおけるもう一つのヘテロウイルス株チャレンジ感染試験（XXXXXXXXXX 試験番号 2810087）において得られた成績と一致する。ドレスデン製造 H5N1 型抗原を用いて製造したこのワクチンは、臨床試験 Q-Pan-001 においてワクチンウイルス株およびドリフト変異株の両者に対して HI 抗体価の幾何平均値の成績からケベック製造ワクチンと同様の免疫原性を誘導することが実証されている（モジュール 2.7.3

「臨床的有効性の概要」を参照)。このチャレンジ感染試験において、AS03 アジュバント添加 H5N1 型インフルエンザワクチンをフェレットに投与することにより、ワクチン株とは異なる亜型ウイルス株の感染に対する交差防御効果が確認されている。この試験では、フェレットにヒト投与量の全量に相当する AS03 アジュバントを添加した A/Vietnam1194/2004 株 HA 抗原を 1.7~15 µg/投与の量で含有するドレスデン製造 H5N1 型ワクチン製剤を 2 回投与した後、フェレット全例に A/Indonesia/5/2005 H5N1 株をチャレンジ感染させた。対照群にはアジュバント非添加 A/Vietnam/1194/2004 株ワクチン (HA 15 µg/投与) または AS03 アジュバントのみを単独で投与した。対照群の 2 群では、全例において特異的抗体または交差反応性中和抗体は産生されず、ウイルスチャレンジ感染後 4 日以内に死亡したか、または安楽死処置を実施した。1.7 µg 以上の HA を含むアジュバント添加スプリット H5N1 型ワクチンの 2 回投与によって、大多数のフェレットにおいてクレード 1 ウイルス (レスポonder: 17/23 例、74%) およびクレード 2 ウイルス (レスポonder: 14/23 例、61%) に対する中和抗体が誘導され、ワクチンを投与したフェレットの 96% (22/23 例) が致死感染後も生存した。さらに、ワクチン群における肺のウイルス負荷および上気道へのウイルス排出量は対照群と比較して減少していることから、ワクチン投与によりウイルス伝播のリスクを低下させる可能性が示唆された。

結論として、このようにケベックおよびドレスデン製造の 2 種類の類似ワクチンで実施したフェレットのヘテロウイルス株チャレンジ感染試験の成績から、AS03 アジュバント添加 H5N1 型ワクチンがフェレットにおいてワクチン株に対する防御効果だけでなく、他の非ワクチン株に対する交差防御効果も示すことが示され、ヒトにおいてもこのような防御効果が得られる可能性が示唆される。

#### 2.4.2.3. AS03 の作用機序

スプリット抗原と組み合わせた AS03 が強力かつ持続的な液性および細胞性免疫応答を誘導する機序を、よりよく理解するために非臨床試験を実施した。

マウスを用いて作用機序に関する試験を実施し、エマルジョンおよび抗原の生体内分布および細胞局在から、自然免疫として知られている種々の側面 (共刺激性、炎症性反応およびケモカイン産生など) に対するエマルジョンの影響まで、いくつかの観点での検討を行った。並行して、AS03 と組み合わせた異なる抗原 (卵白アルブミン、B 型肝炎ウイルス表面抗原 (HBS)、スプリットインフルエンザ) の免疫後に誘導される適応免疫応答についての検討を行った。

得られた成績から、AS03 は単にインフルエンザスプリット抗原の「運搬システム」というよりも、むしろ免疫刺激剤として働くことが示された (図 8)。AS03 は抗原提示細胞 (APC) の成熟を促進し、共刺激性を増加させることで IL-6、TNFα および IFNγ などのサイトカインの産生を促進させる。APC から T および B 細胞に伝達されたこれらのシグナルは AS03 アジュバント添加ワクチンに対する獲得免疫応答を誘導する役割を果たすものと考えられ、長期持続型応答の誘導に関わる可能性もある。

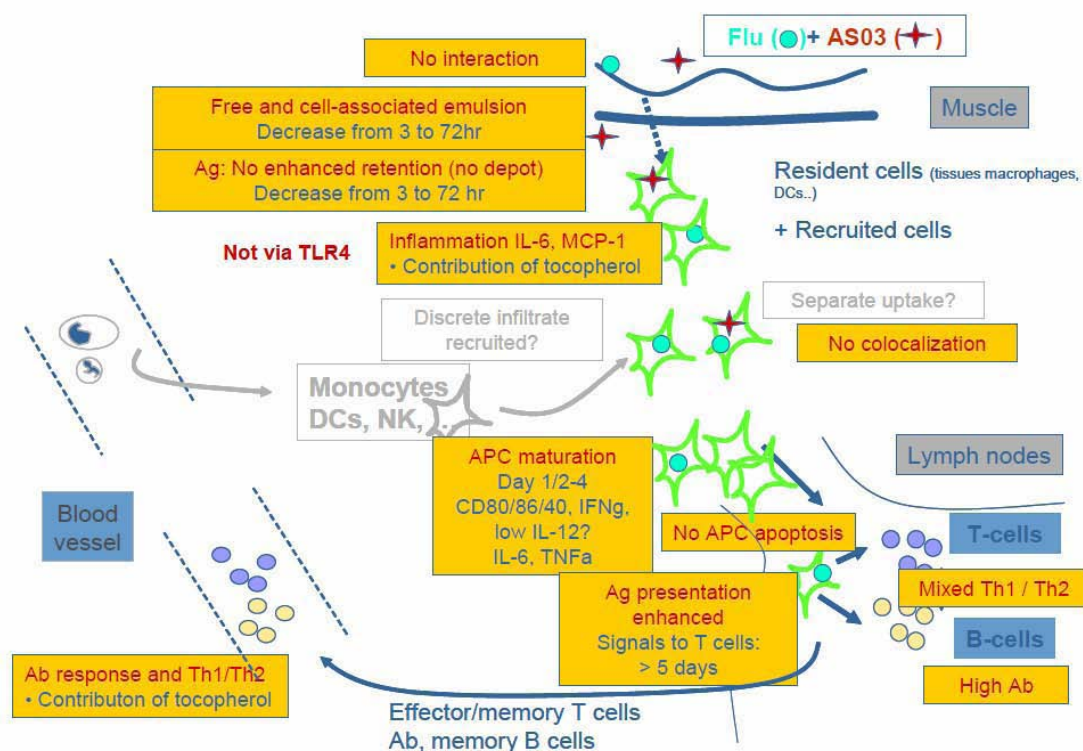


図8 AS03 アジュバント添加インフルエンザ抗原によって誘発される獲得免疫応答

#### 2.4.2.4. 安全性薬理試験

9週齢の雄 Wistar ラット 8 匹を用いて、安全性薬理試験（試験番号 0016/072148）を実施した。麻酔下で大腿動脈、頸静脈および気管にカニューレを挿入し、心電図電極を皮下に埋め込んだ。インフュージョンポンプによる持続麻酔下で、プラセボとしての生理食塩液（1 mL/kg、4 匹）または AS03 アジュバント添加ケベック製造 A/Wisconsin/67/2005 抗原（1 mL/kg、4 匹）を静脈内ボラス投与した。インフルエンザ抗原の最終濃度は 30 µg/mL であり、AS03 はヒト投与量の全量となるような濃度を設定した。また、1 mL/kg の抗原用量はラットの体重を 250 g とすると、50 kg のヒトに 0.5 mL を筋肉内投与したときの曝露量 (mL/kg 換算) の約 100 倍に相当する。本試験において、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、心拍数、心電図、呼吸数、1 回換気量および分時換気量をモニターした。静脈内投与後 120 分間にわたって、全例で分時換気量の増加傾向が見られた。また、本ワクチン投与群の 1 例において心電図に一過性の逆行性 P 波が認められた。いずれの所見も本試験系において頻繁に観察される非特異的な所見であり、心血管系および呼吸系において本ワクチンの投与に関連すると思われる影響は認められなかった。

#### 2.4.3. 薬物動態試験

薬物動態試験については、“Note for Guidance on Preclinical Pharmacological and Toxicological testing of vaccines” (CPMP/465/95) および “Guideline on Adjuvants in Vaccines for Human Use” (EMA/CHMP/VEG/134716/2004) に従い、AS03 アジュバントの生体内分布試験のみを実施

した。エマルジョン調製時に蛍光色素（chloromethyl-benzamidodialkylcarbocyanine：CM-dil）を用いて油滴を標識した。また、スプリットインフルエンザワクチンに標識できないことから、Ovalbumin-Alexa 647（OVA）を標識モデル抗原として使用した。マウスにおける標識エマルジョンの局在分布を蛍光顕微鏡および共焦点顕微鏡により解析し、抗原の局在分布を技術的理由により共焦点顕微鏡およびフローサイトメトリーにより解析した。これら生体内分布試験の結果、抗原（OVA）とエマルジョンは同様の細胞内コンパートメントで共局在性が弱かったことから、AS03の作用機序は抗原の貯蔵作用ではなく、抗原の直接的な封じ込め（entrapment）と関連しない機序で免疫応答に影響することが示唆された。

#### 2.4.4. 毒性試験

NZW ウサギを用いてケベック工場で製造されたインフルエンザワクチン（AS03 添加）の単回投与毒性、局所刺激性および反復投与毒性を評価した。

AS03 を添加したワクチンによる単回投与毒性試験を 2 試験実施した。最初に Q-Pan (H3N2) による試験を実施し、引き続き 30 µg の抗原を含む Q-Pan (H5N1) の試験を実施した。なお、これらのワクチンは同一の製造工程によるものである。両試験ともに NZW ウサギを用いて局所刺激性を含む毒性の評価を行った。

NZW ウサギを用いた AS03 添加ワクチンの反復投与毒性試験を 4 試験実施（一部実施中）した。最初にドレスデン工場で Fluarix の製造工程により製造された D-Pan (H5N1) による試験を実施し、その後 H5N1 抗原の代替として Fluarix または FluLaval の製造工程（ドレスデンまたはケベック工場）により製造された D-Pan (H3N2) 抗原または Q-Pan (H3N2) 抗原を用いた試験を実施した。Q-Pan (H3N2) 抗原は同じケベック工場で製造される Q-Pan (H5N1) 抗原と同じ工程で製造されるため、不純物および残留物のレベルは同じである。2 回目の試験では、プライム・ブースト法や毎年のワクチン接種法を考慮して、長期の間隔による 2 回の免疫期間を設定した。さらに、これらの 2 試験の結果を確認するために、Q-Pan (H5N1) を用いた 2 つの反復投与毒性試験を開始した。これらの試験では、高用量（HA として 30 µg）およびヒト一回接種量と同じ抗原量（HA として 3.8 µg）の Q-Pan (H5N1) の毒性を評価した。

三価季節性インフルエンザワクチンである FluLaval および D-Pan (H5N1) を用いた生殖発生毒性試験を実施した。Q-Pan (H5N1) の生殖発生毒性試験については現在実施中である。

さらに、AS03 単独の遺伝毒性および生殖発生毒性の評価も実施した。

すべての試験は医薬品の安全性試験の実施に関する基準（GLP）の要求事項に従って実施した。これらの試験の概要を以下に示す。

##### 2.4.4.1. Q-Pan (H3N2) および Q-Pan (H5N1) を用いた単回投与毒性試験

Q-Pan (H3N2) のウサギを用いた単回投与毒性は、局所刺激性試験（XXXXXXXXXX 試験番号 1536-06196）の一部として評価した。その結果、試験期間中死亡はみられず、一般状態にも変化は認められなかった。引き続き実施した Q-Pan (H5N1) の単回投与毒性／局所刺激性試験（XXXXXXXXXX 試験番号 2990/355）では、ウサギに生理食塩液、AS03（ヒト一回接種量の半量）添加または非添加の季節性インフルエンザ抗原およびヒト一回接種量の Q-Pan (H5N1) を投

与した。その結果、死亡はみられず、投与に関連する毒性は認められなかった。対照群を含む全群で投与部位に軽度の炎症が認められた。また、筋膜炎および蜂窩巣炎、雄では肉芽腫性の筋炎が認められたが、AS03を含む投与群（AS03 添加季節性インフルエンザ抗原投与群および Q-Pan 投与群）で炎症の程度に差はみられなかったことから、炎症の発現は抗原よりもアジュバントによるものと考えられる。

#### 2.4.4.2. 反復投与毒性試験

NZW ウサギを用いた反復投与毒性試験を 4 試験実施した。2 試験については試験が終了しており、その他の 2 試験については現在実施中である。

##### A. D-Pan (H5N1) を用いた反復投与毒性試験

D-Pan (H5N1) の局所および全身性の毒性を評価するために、ウサギを用いて 4 回投与による反復投与毒性試験を実施した（XXXXXXXXXX 試験番号 1990/956）。

各群雌雄各 10 匹のウサギ（4 群）に、0.5 mL の生理食塩液（対照）、AS03 単独、D-Pan (H5N1) 抗原単独（HA として 15 µg）および 1 mL の D-Pan (H5N1)（HA として 15 µg）を試験 1、15、29 および 43 日に筋肉内投与した。体重換算でヒト一回接種量の 20 倍を超える AS03、D-Pan (H5N1) 抗原および D-Pan (H5N1) を投与したが、投与による全身への影響は認められなかった。試験期間中、D-Pan (H5N1) 群の 1 例が死亡したが、本ワクチンまたは AS03 の局所または全身性の影響との関連性はないと判断された。AS03 単独および D-Pan (H5N1) 群の数例では、投与後 48 時間まで紅斑または浮腫が投与部位に認められた。D-Pan (H5N1) 抗原群では、これらの変化は顕著ではなかったことから、インフルエンザ抗原成分ではなく AS03 による影響であることが示唆された。AS03 単独群および D-Pan (H5N1) 群では、最終投与 3 日後（試験 46 日）に投与部位に多種の炎症細胞浸潤を特徴とした筋膜炎がみられ、対照群と比較して発現頻度が高く、程度も顕著であった。投与部位でみられたこれらの所見は、28 日間の休薬期間により一部回復した。

##### B. Q-Pan (H3N2) および Q-Pan (H5N1) を用いた反復投与毒性試験

ケベック工場で製造したインフルエンザ抗原に AS03 を添加して反復投与毒性試験を 3 試験実施（一部実施中）した。最初に Q-Pan (H5N1) と同じ工程で製造される季節性インフルエンザワクチンである Q-Pan (H3N2) による試験を実施した。Q-Pan (H5N1) の 2 試験については現在実施中である。これらの試験の詳細について以下に述べる。

Q-Pan (H3N2) の局所および全身性の毒性を評価するために、ウサギを用いて反復投与毒性試験を実施した（XXXXXXXXXX 試験番号 1536-06194）。この試験では、プライム・ブースト法や毎年のワクチン接種法を考慮して長期の間隔による 2 回の免疫期間を設定した。

Q-Pan (H3N2) 群に試験 1、15 および 29 日（ヒトでの接種回数+1 回）、D-Pan (H3N2) 群については試験 1 および 15 日のみ投与し、初回免疫を行った。さらに両群ともに試験 71 および 85 日に Q-Pan (H3N2) を投与し、追加免疫を行った。本試験では、PBS または AS03 単独群も設けて初回免疫と追加免疫を行った。体重換算でヒト一回接種量の 20 倍を超える AS03 および Q-Pan (H3N2) をウサギに筋肉内投与した。

いずれの投与群にも死亡はみられず、一般状態、体重および体重増加量に投与による影響はみられなかった。臨床検査では、AS03 単独、Q-Pan (H3N2) および D-Pan (H3N2) 群の剖検時（休薬期間前）に、血清グロブリン、フィブリノゲン、血小板数および白血球数の軽度ではあるが急激な増加が認められた。これらの変化は急性炎症を示すものと考えられ、一過性であった。中には脾臓重量の増加および投与部位近傍のリンパ節の肥大が認められる試験もあるが、本試験でみられた組織学的所見のほとんどは投与部位の軽度～中等度の亜急性炎症細胞浸潤、筋膜炎、血管周囲および神経周囲の炎症ならびに線維化であった。休薬によりこれらの所見の頻度および程度は軽減する傾向がみられ、他の器官には投与に関連した組織学的所見は認められなかった。初回免疫後には AS03 の存在が変化の程度において重要な決定要因となったが、追加免疫後にはアジュバントに加えて抗原の存在が局所性の炎症反応の発現率および程度のわずかな増加に関連した。

これら D-Pan (H5N1) および Q-Pan (H3N2) によるウサギの反復投与毒性試験の 2 試験では、毒性変化は認められなかった。さらに、これらの試験のフォローアップとして、2 試験の Q-Pan (H5N1) を用いた NZW ウサギの反復投与毒性試験を開始した。

最初の試験（          試験番号 2990/356）では、各群雌雄各 10 匹のウサギに 500  $\mu$ L の生理食塩液または Q-Pan (H5N1) (HA として 30  $\mu$ g) を試験 1、15 および 29 日に投与し、一般状態観察、体重・摂餌量・体温測定、眼科学的検査、血液および血液生化学的検査、剖検、器官重量測定ならびに組織学的検査を行った。各群雌雄各 5 例を試験 32 日（3 回目投与 3 日後）に、残りの動物については試験 57 日（3 回目投与 28 日後）に屠殺した。2 番目の試験（          試験番号           8550）では、各群雌雄各 10 匹のウサギに生理食塩液および Q-Pan (H5N1) (HA として 3.8  $\mu$ g) を試験 0、14 および 28 日に筋肉内投与し、最終投与 3 および 29 日後にそれぞれ半数例ずつを屠殺した。一般状態観察、体重・摂餌量・体温測定、眼科学的検査、投与部位の皮膚反応観察、血液および血液生化学的検査、剖検、器官重量測定、投与部位、投与部位近傍リンパ節およびおもな臓器の組織学的検査を実施する予定である。

#### 2.4.4.3. Q-Pan (H3N2) および Q-Pan (H5N1) を用いた局所刺激性試験

ウサギを用いてヒト一回接種量の AS03 単独および Q-Pan (H3N2) (HA として 15  $\mu$ g を含有、体重換算で予定臨床用量の約 20 倍) の局所刺激性を評価したところ、対照群を含む全群で皮膚反応に差はみられず、一般状態および剖検で悪影響は認められなかった（          試験番号 1536-06196）。Q-Pan (H3N2) 抗原の有無にかかわらず、AS03 を投与した動物では皮下組織または筋外膜組織に軽微～軽度の亜急性炎症が認められ、インフルエンザ抗原に起因する組織学的所見はみられなかった。以上のように、HA として 15  $\mu$ g を含有する Q-Pan (H3N2) および AS03（ヒト一回接種量）の単回筋肉内投与において NZW ウサギでの良好な忍容性がみられた。

Q-Pan (H5N1) を用いた局所刺激性試験で Q-Pan (H3N2) による試験の結果を確認した。本試験（          試験番号 2990/355）では、AS03（ヒト一回接種量の半量）添加および非添加のケベック工場で製造した季節性インフルエンザワクチン (HA として 60  $\mu$ g を含有)、(ヒ

ト一回接種量の AS03 を添加した Q-Pan (H5N1) (HA として 30 µg を含有) ならびに生理食塩液 (対照) を単回筋肉内投与した。投与部位の軽度な炎症が対照群を含め全群に認められたが、ワクチン成分によるものではなく、投与手法に関連する変化と考えられた。AS03 添加季節性インフルエンザワクチンおよび Q-Pan (H5N1) 群では筋膜炎および蜂窩巣炎、さらに雄では肉芽腫性の筋炎が認められた。しかし、これらの AS03 を含むワクチン投与群では炎症の程度に明らかな差はみられなかったことから、炎症の発現は抗原よりもアジュバントによるものと考えられる。

#### 2.4.4.4. 遺伝毒性試験

EMEA/CPMP ガイドラインの“Note for Guidance on Preclinical Pharmacological and Toxicological Testing of Vaccines” (CPMP/SWP/465/95) に記載されているように、ワクチンに対しては遺伝毒性試験は要求されていない。しかしながら、EMEA/CHMP ガイドライン “Guideline on Adjuvants in Vaccines for Human Use” (EMEA/CHMP/VEG/134716/2004) に従い、AS03 の *in vitro* および *in vivo* 遺伝毒性試験を 3 試験 (以下参照) 実施した。

- ・ AS03 の細菌を用いる *in vitro* 復帰突然変異試験 (Ames 試験)
- ・ AS03 のほ乳類培養細胞を用いる *in vitro* 遺伝子突然変異試験 (マウスリンフォーマ TK 試験)
- ・ AS03 のラットを用いる *in vivo* 小核試験

*In vitro* における復帰突然変異試験およびマウスリンフォーマ TK 試験において、AS03 に変異原性は認められず、ラットを用いる *in vivo* 小核試験においても AS03 は陰性を示した。

#### 2.4.4.5. 生殖発生毒性試験

Q-Pan (H5N1) の生殖発生毒性を、ワクチンに含まれる各構成物質を用いて実施した生殖発生毒性試験、すなわち FluLaval (■■■■ 試験番号 ■■■■ 0009/064374) および D-Pan (H5N1) (■■■■ 試験番号 ■■■■ 0007) の生殖発生毒性試験のデータにより評価した。これらの 2 つの試験では、(1) Fluarix および FluLaval の両季節性インフルエンザワクチン、(2) AS03 単独および Fluarix と同じ工程で製造した D-Pan (H5N1) を無処置または交配前に免疫投与した Crl:CD® (SD) IGS BR ラットに筋肉内投与したときの、胚・胎児発生および出生前・後の発生に対する影響を評価した。

季節性インフルエンザワクチンである Fluarix および FluLaval を用いた試験では、雌ラットおよび出生児に投与に関連する異常な剖検所見、ならびに母体毒性は認められなかった。さらに、D-Pan (H5N1) の試験では、交配前投与による初回免疫の有無にかかわらず妊娠 6、8、11 および 15 日に AS03 単独または D-Pan (H5N1) を投与しても、胚・胎児発生および出生児の出生前・後の発生に悪影響は認められなかった。また、D-Pan (H5N1) を交配前に投与したところ、雌の交尾行動または受胎能に対する悪影響はみられなかった。

以上のことから、AS03 の有無にかかわらずケベック工場で FluLaval 工程により製造されるインフルエンザ抗原投与により生殖発生毒性は認められなかった。なお、Q-Pan (H5N1) の

生殖発生に対する影響を確認するため、Q-Pan (H5N1) の生殖発生毒性試験 ( 試験番号 1536-08129) を開始した (最終報告書発行予定:20 年 ) 。

#### 2.4.5. 総括および結論

パンデミックインフルエンザワクチンの開発には、二つの大きな課題がある。第一点は、液性免疫応答および可能であれば細胞性免疫応答をも、十分に誘導することが可能なワクチンによって、流行中のパンデミック株の感染を防御することである。パンデミックインフルエンザ株に対して人類は免疫学的に感作されていないため、ワクチンの免疫原性が大いに重要となる。この状況は、ワクチン投与または流行性インフルエンザの感染により、あらかじめ存在する免疫が毎年強化される可能性がある季節性インフルエンザワクチンの予防接種とは大きく異なっている。第二点は、ほぼ全世界の人々がパンデミック株に対し感作されていないため、非常に広範囲にわたる予防接種が必要となるという点である。現在の季節性インフルエンザワクチンの製造能力は限られており、全世界人口をパンデミックの脅威から守るには不十分なものである。したがって、パンデミックワクチンは、いわゆる抗原量節約効果をも達成すべきである。すなわち、抗原量を減らすことにより、現在の生産力でより多くのワクチンを生産できるようにする必要がある。

アジュバント添加ワクチンは上記の両課題に対処できる簡便で有効な手段である。実際に、新規アジュバントは未感作者の免疫原性を通常のアジュバント非添加ワクチンよりも増強することができる。また、アジュバントの使用によってワクチンに必要な抗原量を低下させる (抗原量節約) 可能性があることから、それにより製造可能なワクチン量の大幅な増加につながる。初期の研究により、季節性ワクチンにアジュバントを添加することにより免疫原性が増強したという結果が得られており、この方法が実現可能で有効であることが示されている。

本ワクチンについては二種類の主要な構成成分、すなわち抗原原薬およびアジュバントを考慮して安全性評価を行った。原薬に相当する H5N1 型抗原は、精製不活化スプリットインフルエンザ抗原である。本抗原は、季節性インフルエンザワクチンである FluLaval に適用されている十分に確立された工程により製造される。FluLaval についてはこれまで 1 億回を超えてヒトに接種されていることから、不活化スプリットウイルス粒子の安全性は十分に確立されていると考えられる。さらに、本ワクチンの抗原量 (HA として 3.8  $\mu\text{g}$ ) は季節性インフルエンザワクチンの抗原量 (HA として 45  $\mu\text{g}$ ) よりも少ないため、抗原量による危惧される問題は少ないと考えられる。アジュバントである AS03 の成分は、ポリソルベート 80、スクワレンおよび d,l- $\alpha$ -トコフェロールである。これらの成分はいずれも、予定使用量では毒性を示さないことが明らかにされている。

AS03 を添加した不活化スプリットインフルエンザワクチンの毒性を種々の GLP 試験で検討した。

単回投与毒性は、ケベック工場で製造された抗原を用いたウサギの局所刺激性試験の一部として評価した。AS03 を添加したワクチンの試験として最初に Q-Pan (H3N2) 、引き続き Q-Pan (H5N1) の試験を実施した。両試験ともに NZW ウサギを用いて毒性ならびに局所刺激性の評価を行った。ヒト接種量以上の Q-Pan (H3N2) を単回筋肉内投与した最初の局所刺



激性試験では、皮膚反応（Draize スコア）に対照群（生理食塩液）との差はみられず、一般状態にも変化は認められなかった。AS03 が含まれる被験物質を投与したウサギでは、インフルエンザ抗原の有無にかかわらず、投与部位の皮下組織または筋外膜組織に軽微または軽度の亜急性炎症が認められ、インフルエンザ抗原に起因する組織学的所見はみられなかった。引き続き実施した局所刺激性試験では、体重換算でヒト一回接種量の 20 倍量の Q-Pan (H5N1) 抗原を AS03 とともに単回筋肉内投与した。本試験では、ケベック工場で製造された季節性インフルエンザ抗原および Q-Pan (H5N1) 抗原を用いた。その結果、死亡はみられず、投与に関連する毒性は認められなかった。対照群を含む全群で投与部位に軽度の炎症が認められた。また、筋膜炎および蜂窩巣炎、雄では肉芽腫性の筋炎が認められたが、AS03 を含むワクチン投与群間で炎症の程度に差はみられなかったことから、炎症の発現は抗原よりもアジュバントによるものと考えられる。

ウサギを用いた反復投与毒性試験を 2 試験実施した（インフルエンザ抗原の存在下または非存在下）。最初にドレスデン工場で Fluarix 工程により製造された D-Pan (H5N1) 抗原の試験を実施し、その後 Q-Pan (H5N1) 抗原の代替として Q-Pan (H3N2) 抗原を用いた試験を実施した。Q-Pan (H3N2) 抗原は Q-Pan (H5N1) 抗原と同じ工程で製造されるため、不純物および残留物のレベルが同じである。いずれの試験もヒト接種量を超える AS03 および抗原量で実施した。D-Pan (H5N1) 抗原の反復投与毒性試験では、AS03 単独、D-Pan (H5N1) 抗原および D-Pan (H5N1) を 4 回投与したところ、投与に関連する全身反応は認められなかった。局所反応については、AS03 単独および D-Pan (H5N1) 群の数例の投与部位に投与後 48 時間までに紅斑または浮腫が認められたのみであった。AS03 単独および D-Pan (H5N1) 群の投与部位では、最終投与 3 日後に多種の炎症細胞浸潤を特徴とした筋膜炎が認められ、対照群と比較して発現率が高く、より重度であった。しかしながら、本変化は 28 日間の休薬により一部回復した。これらの変化は D-Pan (H5N1) の体重換算（ヒト体重を 50 kg と仮定）でヒト一回接種量の 20 倍に相当した量を最大 4 回まで投与したウサギに発現したものである。Q-Pan (H3N2) 抗原を用いた反復投与毒性試験では、初回免疫として 3 または 4 回投与（予定されているヒト初回免疫投与回数+1 回または+2 回に相当）し、その毒性を評価した。また、この試験では初回免疫から 6 週間後に実施した追加免疫（2 回接種）の毒性も評価した。AS03 単独群および Q-Pan (H3N2) 群で投与部位に亜急性炎症反応が認められた。病変の程度は、初回免疫時には抗原の存在は重要な要因ではなかったが、追加免疫後は抗原の存在によりわずかに増強された。しかしながら、初回および追加免疫後のそれぞれの休薬期間終了時には組織学的所見の回復傾向が認められ、投与部位以外では投与に関連した影響は認められなかった。これらの 2 つの反復投与毒性試験結果から、臨床使用に際し懸念されるような明らかな悪影響は認められなかった。急性炎症を示す軽度で一過性の臨床検査パラメータの変化がみられたが、インフルエンザ抗原の有無による相違はなく、アジュバント投与に関連するものであった。ワクチンの免疫原性を高めることがアジュバントの役割であるが、その結果、アジュバント投与によりわずかに反応性の増加がみられたが、これらの局所炎症反応は予期された変化であった。さらに、これらの試験で得られた結果を確認するために新たに反復投与毒性試験を開始しており、これらの追加試験において Q-Pan (H5N1) の 3.8 および 30 µg の抗原量を反復投与したときの影響について検討する予定である。

安全性薬理学的プロファイルに関しては、AS03 アジュバント添加ケベック製造季節性インフルエンザ一価ワクチンはラットへの静脈内投与により、測定した心血管系または呼吸系パラメータに対しても投与に関連した影響を及ぼさなかった。

Q-Pan (H5N1) の生殖発生毒性試験については現在実施中であるが、ワクチンに含まれる各構成物質、すなわち FluLaval、AS03 および D-Pan (H5N1) のラットを用いた生殖発生毒性試験データで評価を行った。いずれの被験物質を雌ラットに投与しても一般状態、体重、摂餌量、交尾能、受胎能および出生児の生存性などへの影響はみられず、出生児の出生前・後の発生に対する悪影響も認められなかった。AS03 単独群では出生児における自由落下反射に散発的な影響が認められたが、同量の AS03 を含む D-Pan (H5N1) 群の出生児では本所見は認められず、再現性はみられなかった。

AS03 は *in vitro* および *in vivo* 遺伝毒性試験において陰性を示した。

以上のように、15 µg 以上の HA およびヒト一回接種量の AS03 を含むインフルエンザワクチン投与により局所および全身毒性ならびに生殖発生毒性を示唆する所見はみられず、良好な忍容性が示された。これらのデータおよび AS03 単独の遺伝毒性試験結果から、本ワクチンのヒト臨床使用において、危惧すべき毒性が発現する可能性はないものと考えられる。

上記のとおり、AS03 アジュバント添加ケベック製造 H5N1 型インフルエンザワクチンに関するもう一つの重要な疑問点は強い免疫応答の誘導能を有するか否かということであり、これは未感作者への免疫という点とともに抗原量節約という点でも重要であると考えられた。これに関しては一連の動物における免疫原性および感染防御試験によって強い免疫応答の誘導能を有することが検証された。

免疫的にナイーブな動物(すなわちパンデミックインフルエンザ株と同じ状況)において、AS03 アジュバントによる免疫応答を増強させる効果がマウスを用いた試験で示された。AS03 アジュバントの添加はケベック製造 H5N1 型抗原に対する検出可能な液性免疫を誘導するために必要であった。このマウスでの試験成績から、AS03 アジュバントを添加することにより、使用する抗原を非常に低い用量にする可能性が示された。その一方で、マウスの試験成績においては、免疫応答の強度に明らかな用量依存性は示されなかった。

AS03 アジュバント添加ケベック製造 H5N1 インフルエンザワクチンにより防御免疫が誘導されることは、フェレットのホモウイルスチャレンジ感染モデル (H5N1 型 Indonesia 株) において明らかになった。AS03 アジュバントを添加した種々の用量の H5N1 型抗原を投与した動物は、H5N1 型ホモウイルス株の感染後も生存した。用量反応性は認められなかったが、アジュバント添加ワクチンを投与した動物では抗原およびアジュバントの投与量にかかわらず、死亡に対する 100%の防御、上下気道でのウイルス負荷の減少、臨床徴候および症状の軽減ならびに肉眼的／組織病理学的影響の減少などの効果が認められた。対照群 (AS03 アジュバント単独投与) ではほぼ全例がウイルスチャレンジ感染により死亡し、肺および気管でのウイルス負荷は高値を示し、明らかな肉眼的／組織病理学的影響を伴う高体温および発熱を呈した。対照群よりも低値ではあったが、ヒト投与量の半量の AS03 アジュバント添加 H5N1 型インフルエンザワクチンを投与したフェレットで認められたウイルス負荷は、概してヒト投与量の全量の AS03 アジュバント添加ワクチンを投与したフェレットよりも高値であり、このことから、ヒト投与量の全量の AS03 は AS03/2 よりも強く気道 (肺および咽頭) におけ

るウイルス複製防御効果を誘導することが示された。血清検査によって、ワクチン投与群ではワクチンによって誘導されたHI抗体価と中和抗体価の間に抗原またはアジュバント単独投与の対照群よりも明らかな直接的相関性があることが示された。

最終的なパンデミックウイルス株の具体的性質を予測することは不可能であることから、それとは別のパンデミックウイルス株に対するワクチンの投与により、あらかじめパンデミックウイルスに対応できる免疫応答を誘導しておくことがプレパンデミックワクチンの必要条件であり、パンデミック時に単独で使用することを想定しても相当有用であると考えられる。フェレットにおけるホモウイルス株チャレンジ感染試験から得られた成績から、AS03 アジュバント添加ケベック製造 H5N1 型 A/Indonesia/5/05 ワクチンが特異的および交差反応性の液性免疫応答の誘導に有効であることが示された。

フェレットを致死量のヘテロインフルエンザウイルス株である A/Hong Kong/156/97(クレード 0) にチャレンジ感染させることにより、アジュバント添加 H5N1 型 A/Indonesia/5/2005 (クレード 2.1) ワクチン投与による交差防御効果が示された。すなわち、ヘテロウイルスドリフト変異株のチャレンジ感染後、AS03 アジュバント添加 H5N1 型スプリットワクチンを投与した動物のほとんどが H5N1/A/Indonesia/5/2005 株の致死感染から防御され、全体の 95%が感染 5 日後の感染期間終了時まで生存した。なお、ドレスデン製造 H5N1 型抗原から製造された別の AS03 アジュバント添加インフルエンザワクチン (Pandemrix/Prepandrix) を用いて実施したフェレットへのヘテロウイルス株チャレンジ感染試験において、AS03 アジュバント添加 H5N1 型ワクチンが特異的および交差反応性の液性免疫応答 (IgG ELISA 抗体価、HI 抗体価および中和抗体価) および細胞性免疫応答の誘導に有効であったという成績が得られており、ケベック製造の本ワクチンによるこれらの成績と一致するものである。また、ドレスデンおよびケベック製造 H5N1 型抗原で製造したそれぞれのワクチンは、臨床試験 Q-Pan-001 において、HI 抗体価の幾何平均値の指標により類似の免疫応答を誘導することが示された。

以上のことから、厳密なチャレンジ感染モデルから得られたこれらの防御効果に関する成績と臨床におけるリスク/ベネフィットのプロファイルにより、AS03 アジュバント添加ケベック製造 H5N1 型インフルエンザワクチンなどのワクチンが、パンデミック対策およびパンデミック時の使用を目的としたワクチンの備蓄における有効な手段を提供しうる可能性を有すると考えられる。

スプリット抗原 H5N1 と組み合わせた AS03 が、強力かつ持続的な液性および細胞性免疫応答を誘導する機序に関してより詳細に明らかにするために、非臨床試験を実施した。マウスを用いて、複数の側面から作用機序に関する試験を行い、エマルジョンおよび抗原の生体内分布および細胞局在、ならびに獲得免疫応答を定量的および定性的に調節する上で重要な役割を果たすことが知られている自然免疫に関する種々の因子 (共刺激、炎症性免疫応答およびケモカインなど) に対するエマルジョンの影響を検討した。得られたデータによって、AS03 はインフルエンザスプリット抗原の「運搬システム」の役割を担うものではなく、むしろ免疫刺激剤として働くことが示唆された。AS03 は APC を成熟させ共刺激性を増加させ、IL-6、TNF $\alpha$  および IFN $\gamma$  を含むサイトカインの産生を高める方向に作用する。

結論として、毒性試験ならびに免疫原性試験および感染防御試験成績から、AS03 水中油滴型エマルジョンを添加したケベック製造 H5N1 型インフルエンザワクチンの安全性および免

疫原性のプロファイルが明らかになった。特に、AS03 アジュバント添加 H5N1 型インフルエンザワクチンで免疫したフェレットにおいて、ホモウイルス株およびヘテロウイルス株によるチャレンジ感染に対する防御効果が認められたことから、このパンデミックワクチン候補がヒトにおいて感染防御効果を示す可能性が支持される。

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2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

2.5. 臨床に関する概括評価

グラクソ・スミスクライン株式会社

## 臨床に関する概括評価の目次

	頁
2.5. 臨床に関する概括評価.....	1
2.5.1. 製品開発の根拠.....	1
2.5.1.1. 全般的背景.....	1
2.5.1.2. A型トリインフルエンザのヒト感染症例.....	2
2.5.1.3. 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使用の 理論的根拠.....	4
2.5.1.4. 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の開発.....	5
2.5.1.4.1. パンデミックH5N1型インフルエンザワクチンの臨床開発に 関する文献.....	6
2.5.1.5. GSKのパンデミック/プレパンデミックインフルエンザワクチン.....	8
2.5.1.5.1. パンデミックを起こす恐れのあるウイルス株から製造する インフルエンザワクチンについての臨床的な承認申請要件.....	12
2.5.1.6. GSKのAS03添加トリインフルエンザワクチン（Q-Pan）の 臨床開発計画.....	15
2.5.1.6.1. 完了した試験.....	15
2.5.1.6.2. 実施中および計画中の臨床試験.....	18
2.5.1.6.3. 承認後のコミットメントおよびリスク管理計画.....	21
2.5.1.6.4. 接種対象集団.....	21
2.5.1.6.5. 倫理 - GCP.....	25
2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価.....	26
2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価.....	27
2.5.4. 有効性の概括評価.....	28
2.5.4.1. 免疫原性の評価方法.....	29
2.5.4.2. ワクチン株に対するパンデミック/プレパンデミック インフルエンザワクチンの免疫原性.....	32
2.5.4.2.1. 抗原量の選択.....	32
2.5.4.2.2. Q-Panによる試験におけるHI抗体反応.....	44
2.5.4.2.2.1. 記述的分析.....	44
2.5.4.2.2.2. アジュバント添加量の効果.....	50
2.5.4.2.2.3. Q-Pan-002試験におけるロット間一貫性.....	51
2.5.4.2.3. ワクチン株に対する中和抗体反応.....	52
2.5.4.3. 交差免疫.....	61
2.5.4.3.1. ヘテロウイルス株に対するHI反応.....	61
2.5.4.3.2. ヘテロウイルス株に対する中和抗体反応.....	63



## 2.5. 臨床に関する概括評価

### 2.5.1. 製品開発の根拠

#### 2.5.1.1. 全般的背景

ヒトが免疫を持たない新たなインフルエンザウイルスが出現し、かつそのウイルスがヒトからヒトへと効率的に感染する能力を獲得したとき、インフルエンザパンデミックが発生する。パンデミックが発生すると世界各地で流行が同時発生的に起こり、死亡者や罹患者はかなりの数にのぼる恐れがある。過去 100 年間には、1918～1919 年の「スペインかぜ」、1957 年の「アジアかぜ」、1968 年の「香港かぜ」という 3 回のインフルエンザパンデミックが発生している (Kilbourne, 2006)。

1918 年に発生したスペインインフルエンザは、感染力が強く、重度の病気を引き起こし世界中に甚大な被害をもたらした。実際に、この H1N1 インフルエンザウイルスに起因するパンデミックは有史以来もっとも致死性であったことが知られており、死亡者数は 1 年足らずで 4000 万人にのぼったと推定されている。1918 年のウイルスが出現するに至った経緯は未だに明らかになっていない。最近、1918 年のウイルスのタンパク質をコードする mRNA のクローニングが完了した。その塩基配列は、その当時のトリから分離された A 型インフルエンザウイルスの塩基配列と完全には一致していないものの、トリインフルエンザウイルスの特徴を幅広く有していた (Taubenberger et al., 2005)。このことは 1918 年のウイルス株が、ヒトに感染するようになった時点で比較的新しいトリ由来ウイルスであったことを示唆している。

1957 年および 1968 年に発生したパンデミックは、トリ由来のヘムアグルチニン (以下、HA) 遺伝子分節および NA 遺伝子分節が再集合したことによって発生した。

- 1957 年のパンデミックウイルスは、トリインフルエンザウイルス由来の HA (H2)、NA (N2) およびウイルス RNA ポリメラーゼ遺伝子セグメント PB1 (Polymerase Basic 1 [塩基性ポリメラーゼ 1]) を有しており、その他の遺伝子セグメントは過去に流行したヒトインフルエンザウイルスに由来する。したがって、H1N1 型ウイルスの流行から 39 年が経過した 1957 年の時点では、若年層はこの新たなインフルエンザウイルスに対する免疫防御能をほとんど有していないか、全く有していなかった。死亡者数は米国だけでも 7 万人に達したとみられ、世界中では死亡者が約 200 万人にのぼると見積もられている。
- 1968 年のパンデミックウイルスは、トリインフルエンザウイルスの HA (H3) セグメントと PB1 セグメントを持つが、その他の遺伝子はヒトのインフルエンザウイルス由来であった。この新型ウイルスによる死亡者は、英国で約 5 万 1 千人、フランスで 4 万 1 千人、米国で 3 万 4 千人と推定されており、世界中では約 100 万人にのぼると見積もられている。この新しいウイルスはヘムアグルチニン (HA) をコードする遺伝子が変化しただけであった。1968 年の H3N2 ウイルスではノイラミニダーゼが変化しなかったことから、過去に H2N2 に曝露された集団が、ある程度の防御能を有していた可



能性がある。このために1957年のパンデミックに比べ健康被害や死亡率が低く抑えられたとの説明ができるかもしれない。

一般に、トリインフルエンザウイルスはヒトには感染しない。トリインフルエンザウイルスが種の壁を超えてヒトに感染できるようになるには、ブタなどの中間宿主を介する必要があると通常考えられている。しかし、トリインフルエンザウイルスの感染環にそのような中間宿主が存在するのかどうかや必要性の有無については、専門家の間でも意見が分かれている。実際、これまでも数種のトリインフルエンザウイルスがヒトに直接感染している。

### 2.5.1.2. A型トリインフルエンザのヒト感染症例

1959年以降、トリインフルエンザのヒト感染例は10件しか報告されていなかった。100種類を超えるA型トリインフルエンザ株が存在し得る中、ヒトに感染することが知られているのはわずか4種類（H5N1型、H7N3型、H7N7型およびH9N2型）のみである。高病原性であるH5N1型を除けば、一般にこれらのウイルスによるヒト感染は症状が軽く、重度の病態に至ることは少ない。

1997年5月と11-12月に香港で合計18人がH5N1型ウイルス（A/Hong Kong/156/97）に感染し、6人が死亡した。このウイルス感染では、急激な発熱および上気道感染といった通常のインフルエンザで認められる典型的な臨床的特徴が確認された。また、一部の患者では重度の合併症がみられ、それらはおもに呼吸不全を伴うびまん性かつ進行性の肺炎、胃腸障害、肝酵素増加および腎不全であった。疫学調査の結果、トリのウイルスが直接伝播したことが示唆された。また、血清学的にヒト-ヒト感染が示唆されたのは数名のみであり、このウイルスがヒトに対して完全には適応していないことが示された。香港では全家禽の殺処分が実施され、H5N1型ウイルス感染の大規模なアウトブレイクの脅威を根絶することに成功した。

H5N1型インフルエンザウイルスのヒト感染者が再び認められたのは2003年初頭であった。2003年末および2004年初頭には、東アジア諸国および東南アジア諸国の家禽類に、かつてない規模でH5N1型トリインフルエンザのアウトブレイクが広がり、死亡または殺処分された鶏は1億羽を超えた。そして、H5N1型のヒト感染者が再び発生し、感染が確認された34人中24人（68%）が死亡した。H5N1型インフルエンザのヒト感染者は2004年の秋にも発生し、死亡率は前回と同様に高かった。2005年10月中旬、トルコは最初のH5N1型トリインフルエンザが家禽において発生したことを報告した。トルコの厚生当局は、現在までにH5N1型インフルエンザウイルスのヒト感染者が12名発生し4名が死亡したと報告している。2006年初頭には、H5N1型ウイルスは欧州のほぼ全域およびアフリカで野鳥への感染が確認された。現在までのところ、アフリカでは52例のヒト感染症例が報告されているが、欧州ではヒト感染症例の報告はない。

2009年6月現在、世界保健機関（WHO）にはヒトのH5N1型トリインフルエンザウイルス感染症例が計432例報告されており、うち262例（60%）が死亡した（表1）。

表 1 WHO に報告されたトリインフルエンザ A/H5N1 のヒト感染確定例数(1<sup>st</sup> June, 2009)

	2003		2004		2005		2006		2007		2008		2009		Total	
	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths
Azerbaijan	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	0	0	0	0	8	5
Bangladesh	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Cambodia	0	0	0	0	4	4	2	2	1	1	1	0	0	0	8	7
China	1	1	0	0	8	5	13	8	5	3	4	4	7	4	38	25
Djibouti	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Egypt	0	0	0	0	0	0	18	10	25	9	8	4	26	4	77	27
Indonesia	0	0	0	0	20	13	55	45	42	37	24	20	0	0	141	115
Iraq	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	0	0	3	2
Lao People's Democratic Republic	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	2	2
Myanmar	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
Nigeria	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
Pakistan	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	3	1
Thailand	0	0	17	12	5	2	3	3	0	0	0	0	0	0	25	17
Turkey	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0	0	0	0	0	12	4
Viet Nam	3	3	29	20	61	19	0	0	8	5	6	5	4	4	111	56
Total	4	4	46	32	98	43	115	79	88	59	44	33	37	12	432	262

Total number of cases includes number of deaths; WHO reports only laboratory-confirmed cases.

Source: [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/country/cases\\_table\\_2009\\_06\\_01/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2009_06_01/en/index.html)

2003年12月から2006年4月までにWHOに報告されたH5N1型ウイルス感染確定例に基づき、ヒトのH5N1型ウイルス感染に関する疫学調査結果が示された（WHO, 2006b）。おもな知見は次のとおりである。

- 感染率をもっとも高い年齢層は10～29歳であった。この結果は感染発生国の年齢分布を反映しているかもしれないが、このような年齢層の行動パターンが曝露リスクの増大に影響していると考えられる。
- 致死率には年齢層間で統計学的な差が認められた。致死率は10～39歳がもっとも高く、51歳以上がもっとも低く、10歳未満の小児はその中間であった。このような年齢プロファイルは、季節性インフルエンザのものとは異なるが、過去（特に1918年）のインフルエンザパンデミックで観察された年齢プロファイル（若年成人層の致死率が高い）とはよく似ている。

WHOと世界中の感染症の専門家は、最近のH5N1型のアウトブレイクが新しいヒトインフルエンザパンデミックを引き起こすことを危惧している。現在のH5N1型株は、ヒトに重度の病態を惹き起こすことに加え、多くのRNAウイルスと同様に遺伝子が急速に変異する性質や他の動物種に感染するウイルスから遺伝子を獲得する性質を有していることから、特に問題視されている。さらに、感染後に生き残った鳥が少なくとも10日間にわたり口から、あるいは糞便に大量のウイルスを排泄することが、家禽類市場における感染拡大や渡り鳥による感染拡大につながっている。幸いなことに、H5N1型ウイルスは、通常のヒトインフルエンザウイルスが持っているような「ヒトからヒトへ効率よく感染する性質」を獲得していない。H5N1型ウイルスがこのような性質を獲得すると、1918-1919年のパンデミックを凌ぐほど深刻な壊滅的被害が発生する可能性がある。

### 2.5.1.3. 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使用の理論的根拠

パンデミック時にパンデミックワクチンが入手できるようになるのは、ワクチン製造に要する数ヵ月間が経過してからである。パンデミックウイルスの分離後にワクチン株が作製されると、ワクチン製造業者はワーキングシードと単一バルクロットを作製したのちにワクチンを製造し、規定の試薬を用いて品質管理を行う。このようにワクチン製造の工程は非常に長く、これらのすべての製造工程を合わせると数ヵ月もの時間がかかる。さらに、ワクチンは段階的にしか供給できないため、長い期間をかけてワクチンを必要とする人々に接種されることになると思われる。それとは対照的に、パンデミックは航空機による移動が広く普及した現代社会において、きわめて短期間に世界中に広がるものと推定されている。パンデミックに対する事前の備えを行う上で、将来発生が予想されるパンデミックウイルス株と抗原性が類似していると考えられるトリウイルス株を用いてワクチンを作り、それによるクロスプロテクションまたはクロスプライミングを期待するという考え方は、備蓄またはプライミングに関する公衆衛生対策の基礎を成している。現在、一部の国では、政府がプレパンデミックワクチンの備蓄（事前接種またはパンデミック発生直後の接種のための備蓄）を重要な

パンデミック対策行動計画の一つと考えている。備蓄されたワクチンは、各国当局の勧告に従い、パンデミックの発生直後、実際のパンデミック株を用いて製造したワクチンが供給される前、またはパンデミックアラート期に使用されることになる。そして、実際のパンデミック株のワクチンを1回だけ接種すれば十分な免疫応答が得られるように免疫系をプライミングすることが、ワクチンを備蓄する目的である。このような対策により、備蓄ワクチンを接種した集団では早期に強力な感染防御が期待できるであろう。

#### 2.5.1.4. 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の開発

WHOは、パンデミックを起こす恐れのあるウイルス株で作るインフルエンザワクチンを開発する場合のワクチンリファレンスウイルスの選定について勧告を発表している。また、WHO研究協力センターおよびリファレンス研究施設では、複数の主要国医薬品認可当局および国際医薬品認可当局が規定しているインフルエンザワクチン製造要件に従って、数種の遺伝子組換え H5N1 型プロトタイプワクチン株を作製している (WHO, 2006a)。ワクチン開発用に選定された各 H5N1 型ウイルスは、抗原性および遺伝的特徴の異なる各ウイルス群を代表するウイルスであり、H5N1 型に感染して発症または死亡したトリへの接触を介してヒトに感染したウイルスである。遺伝子再集合株は、パンデミックを起こす恐れのあるトリウイルス由来の H5 遺伝子分節および N1 遺伝子分節と PR8 株由来のその他の遺伝子分節を組み合わせて作製されており、トリウイルス株の幅広い組織への移行および高病原性の原因の一つである H5 遺伝子の HA 開裂部にある塩基性アミノ酸の連続配列は遺伝子操作により除去されている。

パンデミック対策として行うインフルエンザワクチンの認可および供給は、既承認の季節性インフルエンザワクチンと類似性の高い新規ワクチンを作ることによって大幅に簡素化できると考えられる。現在、インフルエンザワクチンのほとんどは三価の不活化スプリットワクチン（インフルエンザウイルスを界面活性剤で処理し高度に精製したワクチン）または表面抗原ワクチン（精製したヘムアグルチニンおよびノイラミニダーゼを含有するワクチン）である。そのため、不活化ワクチンの手法を用いたトリインフルエンザワクチン開発では、季節性インフルエンザワクチンに関する膨大な安全性データが蓄積されている実証済みの製造技術が利用できるという利点がある。

しかしながら、トリインフルエンザワクチンの開発においては、季節性インフルエンザワクチンの製造方法の一部を変更する必要がある。全世界のインフルエンザワクチンの製造能力は、毎年接種する季節性インフルエンザワクチンの需要に合わせて設計されていることから、トリインフルエンザ株に対する免疫獲得に必要なワクチン量に対して十分ではない。実際に全世界の人々がトリインフルエンザに対して免疫学的に未感作と考えられるため、パンデミック対策においてワクチン接種が推奨される集団が特定のリスク集団または年齢集団などに限定されることはないであろう。また、防御免疫を獲得するためには通常よりも抗原を多く含有するトリインフルエンザワクチンを2回接種する必要があるかもしれない（季節性インフルエンザの場合、感染防御効果を得るのに必要な接種回数は、ほとんどの成人および

小児において1回のみである)。想定される抗原不足という事態に対処するため、最小の抗原量で十分な免疫応答を誘導できる新たなワクチン組成が求められている。トリインフルエンザワクチンの免疫原性を向上させるために数々の方策が検討されており、その中で抗原を節減できる可能性があるアジュバントを抗原に添加する戦略も検討されてきた。

#### 2.5.1.4.1. パンデミック H5N1 型インフルエンザワクチンの臨床開発に関する文献

パンデミックインフルエンザに対する最適なワクチンを検討する目的で、複数の臨床試験が成人を対象として実施された。初期の試験では幅広い抗原濃度のワクチンが検討され (Treanor, 2001 ; Treanor, 2006)、十分な免疫応答を誘導するにはかなり高用量の抗原を投与する必要があることが明らかとなった。アジュバントとして MF59 (Stephenson, 2003)、アルミニウム塩 (Bresson, 2006 ; Lin, 2006)、AS03 (Leroux-Roels, 2008 ; Levie, 2008) を加えることで、欧州の季節性インフルエンザワクチンの評価基準を満たすための抗原量をかなり減らせることが示され、抗原の節減が可能となった。また、アジュバントの添加によって、ワクチン株とは抗原性が異なる H5N1 型株に対する抗体反応がある程度増強されることが明らかとなった (Stephenson, 2005, Leroux-Roels, 2007 ; Levie, 2008)。さらに、アジュバント添加ワクチンによるプライミングの6ヵ月後に「ワクチン株とは抗原性の異なるウイルス株のワクチン」をブースターとして1回投与したところ、十分な免疫応答が誘導されることが示された (Goji, 2008 ; Nolan, 2008)。この結果は、H5N1 型ワクチンをパンデミック前に接種しておけば、パンデミック発生時に変異株でブーストできる可能性があることを示している。フェレットを用いて実施した非臨床試験では、GSK Biologicals 社のアジュバントを添加した H5N1 型ワクチンが抗原特異的免疫または交差免疫を誘導することが確認された (Baras, 2008)。そして、大規模安全性試験では、GSK Biologicals 社のアジュバントを添加した H5N1 型ワクチン (15 $\mu$ g HA 含有) の忍容性が高いことが示された (Rümke, 2008)。上記の検討結果は、発生が予想されるパンデミックに対する対策に影響を与えるものと思われる。

GSK Biologicals 社の AS03 アジュバントを添加したスプリットウイルス H5N1 型ワクチンを含むパンデミックインフルエンザワクチンの開発に関する参考文献を表2に示す。これらの試験のうち、GSK Biologicals 社のワクチンを用いて実施したものは D-PAN と表記した。D-PAN は、ドレスデンにあるインフルエンザワクチン工場で製造した AS03 アジュバントを添加した H5N1 型ワクチンを指す (詳細については 2.5.1.5.項を参照のこと)。

表2 パンデミックインフルエンザワクチンの臨床試験の公表文献

Formulation	Age	Subjects (N°)	Reference
Recombinant H5 vaccine (Baculovirus-expressed) - 25, 45, 90 µg HA (2 doses, intervals 21,28 or 42 days) - H5 from A/Hong Kong/156/97 (H5N1) -no adjuvant	> 18 years	147	Treanor et al (2001) Vaccine; 19: 1732-1737
Surface antigen vaccine - 7.5, 15, 30 µg HA - Adjuvanted or not with MF59 (oil-in-water emulsion) - A/Duck/Singapore/97 (H5N3)	18-45 years	26	Stephenson et al (2003) Vaccine; 21: 1687-1693
Surface antigen vaccine - 7.5, 15, 30 µg HA - Adjuvanted or not with MF59 (oil-in-water emulsion) - A/Duck/Singapore/97 (H5N3)	18-45 years	26	Stephenson et al (2005) JID; 191: 1210-1215
Split (subvirion) virus vaccine (inactivated) - 7.5, 15, 45, 90 µg HA (2 doses) - A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) -no adjuvant	18-64 years	451	Treanor et al (2006) NEJM; 354 (13): 1343-1351
Split virus vaccine - 7.5, 15, 30 µg HA (2 doses) - Adjuvanted or not with aluminium hydroxide - A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	18-40 years	300	Bresson et al (2006) Lancet (367); 1657-1664
Whole virus vaccine - 1.25, 2.5, 5, 10 µg HA - Adjuvant : aluminium hydroxide (versus placebo) - A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	18-60 years	120	Lin et al (2006) Lancet (368); 991-997
Split virus vaccine / D-PAN - 3.8, 7.5, 15, 30 µg HA (2 doses) - Adjuvanted or not with AS03 - A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	18-60 years	400	Leroux-Roels et al, 2007 Lancet; 370: 580-589
Pre-clinical / D-PAN - Split virus H5N1 vaccine - Adjuvanted with AS03 - A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	-	-	Baras et al, 2008 PLoS ONE; 3(1);e1401
Split virus vaccine (inactivated) / D-PAN - 3.8 µg HA (2 doses) - Adjuvanted or not with AS03 - A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	18-60 years	400	Leroux-Roels et al (2008) PLoS ONE; 3(2);e1665
Split virus vaccine / D-PAN - 1.9, 3.8, 7.5, 15µg HA - Adjuvanted or not with AS03- (2 doses) - A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) - Phase I	18-40 years	50	Levie et al (2008) JID; 198: 642-649
Split (subvirion) virus vaccine (inactivated) - 90 µg HA (1 dose) - A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) -no adjuvant, primed subjects	18-60 years	37	Goji et al (2008) JID; 198: 635-41
Split virus vaccine / D-PAN - 15µg HA (2 doses)- (A/Vietnam/1194/2004- H5N1) - Adjuvanted with AS03 - Phase III	18-60 years	5071	Rumke et al (2008) Vaccine; 26: 2378-2388
Split virus vaccine - 30 or 45µg HA (2 doses) A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) - Adjuvanted with Aluminium -Phase II	18-45 years	400	Nolan et al (2008) Vaccine; 26: 4160-4167

### 2.5.1.5. GSK のパンデミック/プレパンデミックインフルエンザワクチン

GSK Biologicals 社はこれまでに 2 世代のトリインフルエンザワクチンを開発した。

第 1 世代は不活化全粒子ウイルスにアルミニウムアジュバントを添加したワクチンである。このワクチン（以下、Daronrix™）はパンデミックワクチンとして使用されるものである。Daronrix™は、EMA のガイドラインである CPMP/VEG/4717/03（“Guideline on dossier structure and content for pandemic influenza vaccine marketing authorisation application”）が示された後の 2005 年 12 月に承認申請を行った。このパンデミックワクチン（いわゆるモックアップワクチン）は 2007 年 2 月に欧州において承認された。Daronrix™は接種 1 回あたり 15µg の HA を含有しており、成人において 21 日間隔で 2 回接種することが推奨されている。

この 21 日の接種間隔は、季節性インフルエンザワクチンにおける通常の接種間隔および血清学的評価のための採血の間隔から設定されたものである。21 日は 2 回目の接種にもっとも都合のよい間隔であると考えられ、さらに 21 日後（すなわち 1 回目接種の 42 日後）には血液検体採取が実施される。H5N1 型ウイルスに対する免疫の獲得には新しいウイルスに対するプライミングが必要であることから、2 回目接種による最大の効果を得るために妥当な接種間隔を設けることが重要である。

GSK Biologicals 社は、アジュバントの添加によって変異株に対する交差免疫応答を誘導するとともにさらなる抗原の節減を達成するために、スプリット不活化ウイルスと新規アジュバント（AS03）を組み合わせた第 2 世代のパンデミックインフルエンザワクチンを開発した。第 2 世代のワクチンはスプリットウイルスに AS03 を添加したワクチンであり、プレパンデミック期およびパンデミック期に使用することを目的として開発した。AS03 は GSK Biologicals 社が開発したアジュバントであり水中油型乳剤である（油層には DL-α-トコフェロールおよびスクワレン、水層には非イオン性界面活性剤の Tween 80 を含有している）。

スプリットウイルスワクチンを使用する理由としては、このインフルエンザワクチン製造技術が実証済みかつバリデーション済みであることが挙げられる。実際に、第 2 世代のパンデミック/プレパンデミックインフルエンザワクチンを製造するのに使用したスプリットウイルス一価バルクは、GSK Biologicals 社の既承認の季節性インフルエンザワクチンである Fluarix™および FluLaval™と同じ製造工程を用いて市販用生産規模で製造した。

H5N1 型のアジュバントを添加したスプリットウイルスワクチンは 2 種類開発された。最初に開発したのは、本申請資料において D-Pan と表記するワクチンであり、GSK Biologicals 社のドレスデン（ドイツ）の工場において季節性インフルエンザワクチン「Fluarix™」と同じ製造工程を用いて製造したスプリット H5N1 型抗原を含有している。次に開発したのは、本申請資料において Q-Pan と表記するワクチンであり、GSK Biologicals 社のケベック（カナダ）にある工場において季節性インフルエンザワクチン「FluLaval™」と同じ製造工程を用いて製造したスプリット H5N1 型抗原を含有している。

Fluarix™は1992年から子供を含む数百万人に対する投与経験を有するワクチンであり、安全性に関する特別な問題は報告されていない。FluLaval™は1992年からカナダで市販されており、その他に南米、欧州（ルーマニア）およびアジアでも使用されている。米国では2006年から使用されている。現在までに1億回分を超えるFluLaval™が供給された。

この2つの抗原の製造工程にはいくつかの相違点があるが、D-PanとQ-Panはいずれもホルムアルデヒドによる不活化およびデオキシコール酸ナトリウムによるウイルスのスプリットの工程を経て製造されたスプリットH5N1型抗原を3.75μg含有（本申請資料においては端数を切り上げて3.8μgと表記した）しており、AS03アジュバントが添加されている。

第2世代ワクチンの開発の着手時に、次に示すさまざまな理由でAS03がパンデミック／プレパンデミックトリインフルエンザワクチンのアジュバントとして検討された。

- AS03アジュバントを添加することにより、トリインフルエンザワクチンの必要量が容易に供給できるようになる。
- AS03アジュバントシステムはGSK Biologicals社のマラリアワクチンの開発プログラムにおいて試験が実施されていた。H5N1型ワクチンの開発に着手した時点で、そのワクチンは成人被験者（マラリア未感染およびマラリア既感染の被験者）に対して2,000回以上投与されており、マラリア既感染の子供（生後6週の子供を含む）に対しておよそ5,000回投与されていた。これらの臨床試験の成績からAS03に含まれるアジュバントの忍容性が高いことが示唆されていた。
- AS03は不活化スプリット季節性インフルエンザワクチン（以下、Fluarix™）のアジュバントまたはアジュバント成分として、主として高齢者を対象として実施した複数の臨床試験で4,500回以上投与されていた。その結果、AS03を添加したワクチンの安全性と忍容性が確認され、Fluarix™と比較し細胞性免疫応答が増強されることが確認された。また、1年後にアジュバントを添加したワクチンを再接種した被験者ではFluarix™を接種した被験者に比べ、液性免疫応答（HI抗体価）の増強が認められた。

D-Panは、GSK Biologicals社で最初のAS03アジュバントを添加したH5N1型ワクチンとして2008年5月に欧州で承認された。D-Panのプレパンデミックワクチンとしての販売名はPrepandrix™、パンデミックワクチンとしての販売名はPandemrix™である。欧州にはパンデミックワクチンおよびプレパンデミックワクチンの認可のための規制ガイダンスがある。パンデミックワクチンまたはモックアップワクチンの認可に関する最初のガイダンスは、2004年に発行された（CPMP/VEG/4717/03, "Guideline on dossier structure and content for pandemic influenza vaccine marketing authorisation application"）。このガイダンスには、モックアップワクチンはプレパンデミック期に開発し、パンデミックワクチンはパンデミックが公式に宣言されたのちにモックアップワクチンのウイルス株をパンデミックウイルス株に変更した上で承認するとの方針が示されている。Daronrix™はこのガイダンスに則って承認された。しか



しながら、パンデミック宣言後にパンデミックウイルス株から製造したパンデミックワクチンが供給されるまでには早くても3ヵ月かかることから、一部の国では、政府がH5N1型インフルエンザワクチンを備蓄することを決定または検討している。そして、備蓄されたワクチンはパンデミック前またはパンデミック発生直後に使用されることになる。欧州ではこのようなワクチンはプレパンデミックワクチンと呼ばれ、2007年1月にプレパンデミックワクチンの認可のための規制ガイダンス（EMEA/CHMP/VWP/263499/2006）が発行されている。パンデミック/モックアップワクチンでは承認前に必要とされる臨床データベースは限られておりパンデミック期に大規模な試験を実施する必要があるのに対して、プレパンデミックワクチンの承認に必要な臨床データベースは他のワクチンと同様である点が両者のおもな相違点である。

GSK Biologicals社は、パンデミックワクチンおよびプレパンデミックワクチンとしての承認を取得するために、欧州においてパンデミックモックアップワクチン（Pandemrix™）とプレパンデミックワクチン（Prepandrix™）を同時に承認申請し、2008年5月に両ワクチンの承認を取得した。

パンデミックワクチンとして承認されたPandemrix™のEU Core SmPCに記載されている適応は次のとおりである。

正式に宣言されたパンデミック状況下での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、公式なガイダンスに従って使用すること。

プレパンデミックワクチンとして承認されたPrepandrix™の適応は次のとおりである。

Prepandrixは、A型インフルエンザウイルスH5N1亜型に対する能動免疫の獲得のために使用する。この適応は、A/VietNam/1194/2004 NIBRG-14株（H5N1型）ウイルス由来ワクチンを2回接種した18-60歳の健康成人より得られた免疫原性データに基づいている。Prepandrixは公式なガイダンスに従って使用すること。

なお、Pandemrix™とPrepandrix™は適応が異なるものの、両ワクチンの臨床開発方針は共通であり承認申請資料の内容は同一である。当初、D-Panは、18～60歳の成人に対して少なくとも21日間隔の2回接種スケジュールで使用することとされていた。しかし、最近EMEAによりいくつかの変更申請が承認されたことにより、対象年齢は61歳以上の高齢者にまで拡大され、2回接種の間隔は6ヵ月まで延長された。また、最近得られたブースター接種試験の成績が提出され、Prepandrixを2回接種（プライマリー接種）したのちPandemrixを1回だけ接種（ブースター接種）するという別の接種方法が認められた。

最初に承認されたワクチンには、クレード1のA/Vietnam/1194/2004株に由来するワクチン株が使用されていた。当初、ヒト感染をもっとも多く引き起こしたH5N1型ウイルスはクレード1に属するウイルスであったが、2007年3月に発行されたWHOのガイダンスでは2005年後期から主としてクレード2に属するウイルスがヒト感染を惹き起こすようになった

と指摘している。そのため、WHO は引き続きクレード 1 およびクレード 2 の両方でプレパ  
ンデミックワクチンを開発することを推奨している。現在、クレード 2.1 の  
A/Indonesia/05/2005 株由来のワクチン株（A/Indonesia/05/2005（H5N1 型）株/PR8-IBDCD-  
RG2）がワクチン製造業者に供給されている。そのため、Prepandrix™の承認が得られたの  
ち、Prepandrix™に当初含有されていたウイルス株をクレード 1 の A/Vietnam/1194/2004 株か  
らクレード 2.2 の A/Indonesia/05/2005 株に変更することを目的とした製品ライン拡大のため  
の申請を提出した。この申請は承認勧告を取得済みである。したがって、EU では、プレパ  
ンデミック用の D-Pan に関して A/Vietnam/1194/2004 株と A/Indonesia/05/2005 株の両方に対  
する 2 件の承認が得られることになる。

また、D-Pan はワクチン株に対して強力な免疫応答を誘導するとともに、プレパ  
ンデミック期にワクチンを使用することを検討する上で特に重要と考えられる「変異株に対する交差  
免疫応答」も誘導することが確認されている。さらに、フェレットを用いた検討では、  
AS03 アジュバントを添加したトリインフルエンザワクチンを 2 回接種したフェレットが、  
ワクチンと同一の H5N1 型ウイルスあるいは抗原性が変化した変異株に感染しても生存する  
ことが示されている。

GSK Biologicals 社が次に開発した AS03 アジュバントを添加した H5N1 型ワクチン（本申  
請資料で承認申請するワクチン）は、ケベックで製造される H5N1 型抗原を含有する Q-Pan  
である。Q-Pan は D-Pan と同量の抗原およびアジュバントを含有しており、前述の WHO が  
推奨するリファレンスウイルスに従ってクレード 2.1 の A/Indonesia/5/2005 株から作製された  
遺伝子組換え H5N1 型ワクチン株を用いて開発された。

AS03 アジュバントを添加した Q-Pan については、18 歳以上の成人に対して少なくとも 21  
日の間隔をおいて 2 回接種することが提案されている。

本ワクチンは抗原バイアルと AS03 アジュバントバイアルからなる 2 成分ワクチンである。  
本ワクチンを投与する時には、注射する前に両成分を混和し、混和後のワクチンを腕の三角  
筋に筋肉内投与する。

本ワクチンの組成を表 3 に示す。

表 3 調製済み AS03 アジュバント添加 H5N1 インフルエンザワクチンの組成

Component	Quantity per dose	Analytical Reference
Active ingredients		
Split-virion monovalent, A/Indonesia/5/2005 (rH5N1)	3.75 g HA	Ph. Eur. 0158
AS03 adjuvant		
Squalene	10.69mg	GSK 100346
DL--tocopherol	11.86mg	Ph. Eur. 0692
Polysorbate 80 (Tween 80)	4.86mg	Ph. Eur. 0428
Excipients		
Sodium Chloride	3.895 mg	USP/ Ph. Eur. 0193
Potassium Chloride	0.09 mg	USP/Ph. Eur. 0185
Sodium Phosphate Dibasic	0.613 mg	USP/ Ph. Eur. 0118
Potassium Phosphate Monobasic	0.09 mg	NF/ Ph. Eur. 0920
Thimerosal	5ug	USP
WFI	qs 0.5mL	USP/Ph. Eur. 0169

#### 2.5.1.5.1. パンデミックを起こす恐れのあるウイルス株から製造するインフルエンザワクチンについての臨床的な承認申請要件

現在、EMA および CBER のみがパンデミック／プレパンデミックワクチンの開発のための規制ガイダンスを示している。Q-Pan の開発では、EMA のプレパンデミックワクチンに関するガイドライン (“Guideline on influenza vaccines prepared from viruses with the potential to cause a pandemic and intended for use outside of the core dossier context”, EMA/CHMP/VWP/263499/2006) および 2007 年 5 月に発行された CBER ガイダンス“Clinical Data Needed to Support the Licensure of Pandemic Influenza Vaccines”の両者を考慮した。

EMA と CBER のガイダンスには、免疫学的評価に関する要件に重要な相違がみられる。CBER のガイダンスではワクチンに含まれるインフルエンザ亜型に対する HI 抗体反応（ワクチン株に対する免疫応答）の評価のみを要求しているのに対して、EMA のガイダンスではその他に中和抗体反応およびワクチンに含まれるウイルス株以外のウイルス株に対する中和抗体反応についても評価することを求めている。また、後述するようにワクチンが満たすべきワクチン株に対する HI 抗体反応の評価基準が異なっている。EMA ガイダンスでは、1000 人中 1 人以下の頻度で発現する副作用を検出できるような初期の安全性データベース（例えば、約 3,000 名規模のデータベース）を承認までに構築することを要求している。一方、CBER ガイダンスでは、新たな工程を用いて製造するワクチンまたは新規アジュバントを含有するワクチンの安全性データベースについて明記されておらず、安全性データベースの規模については CBER と個別に協議する必要がある。

本項「臨床に関する概括評価」および第 2.7.3 項「臨床的有効性の概要」では、すべての臨床試験において CHMP ガイダンスに記載されている要件に基づいて評価した成績を記載する。なお、Q-Pan の臨床試験で得られたデータは CBER ガイダンスも考慮して評価されており、第 5 項の個別臨床試験の総括報告書にはこのガイダンスに従って評価したデータも示している。

EMEA/CHMP/VWP/263499/2006には、「パンデミック対策として準備されるインフルエンザワクチンは免疫学的に未感作の人々に防御免疫を誘導できることが承認前に示されなければならない。免疫原性は抗HA抗体およびマイクロ中和抗体の測定結果に基づき包括的に評価されなければならない。」と規定されている。

抗HA抗体の評価に関して、EMEAガイダンスでは「HI（赤血球凝集抑制）またはSRH（シングルラジカル溶血）が抗HA抗体の適切な測定法である」と記載されている“Note for Guidance on Harmonisation of Requirements for Influenza Vaccines”

（EMEA/CPMP/BWP/214/96）を引用している。HI測定法は、多検体測定に適しており自動測定システムを構築しやすいため広く用いられている測定法である。GSK Biologicals社では、長年にわたりドレスデン製およびケベック製の季節性インフルエンザワクチンの臨床評価においてHI測定を実施してきた経験があるため、パンデミック／プレパンデミックワクチンの開発でもこの測定法で抗HA抗体を測定した。

“Note for Guidance on Harmonisation requirements for influenza vaccines”

（CPMP/BWP/214/96）には、通常期の季節性インフルエンザワクチンの評価に適用される次の3つのCHMP基準が示されている。

- 抗体価上昇の平均（抗体増加率）は、ワクチン接種後の幾何平均抗体価をワクチン接種前の幾何平均抗体価で除して求めた比率と定義されている
- 抗体陽転率は、「ワクチン接種前に血清抗体が陰性でワクチン接種後の抗体価が1:40以上」または「ワクチン接種前に血清抗体が陽性でワクチン接種後の抗体価が4倍以上に増加」のいずれかに該当する被験者の割合と定義されている
- 抗体保有率は、ワクチン接種後の抗体価が1:40以上の被験者の割合と定義されている。

これらのパラメータに適用される基準を以下に示す。

	年齢層	
	18-60歳	61歳以上
抗体増加率 (幾何平均抗体価の増加倍数)	> 2.5	> 2.0
抗体陽転率	> 40%	> 30%
抗体保有率	> 70%	> 60%

なお、これらの3つの基準はEMEAとCBERの両ガイダンスにおいて共通であるが、この基準はEMEAガイダンスでは各パラメータの点推定値に適用され、CBERガイダンスでは各パラメータの95%CIの下限值に適用される。また、若年者と高齢者の区分のための年齢がわずかに異なっており、EMEAガイダンスでは60歳に設定されているのに対しCBERガイダンスでは64歳に設定されている。

季節性インフルエンザに適用されているこれらの評価基準は、ワクチン接種集団の大部分がすでに季節性インフルエンザに対してある程度の免疫力を保持していることを考慮して設定されている。パンデミックワクチンにこれらの基準を組み合わせることは、接種対象者の大部分が免疫学的に未感作であることを考慮すると、非常に厳しい基準であると考えられる。現在、パンデミック対策として使用されるインフルエンザワクチンは、承認に際して CHMP の 3 つの基準をすべて満たすことが期待されている (CPMPb ; CPMPc)。

“Guideline on influenza vaccines prepared from viruses with the potential to cause a pandemic and intended for use outside of the core dossier context” (CPMPc) の勧告に従い、本項「臨床に関する概括評価」に記述したすべての臨床試験ではワクチン株およびヘテロウイルス株に対する中和抗体 (交差免疫) の評価を実施した。また、細胞性免疫応答やノイラミニダーゼ阻害といった他の免疫学的評価も考えられるが、CHMP は感染防御への関与については不明としている。しかしながら、免疫応答の特徴をより詳しく考察するために、これらのパラメータをワクチン接種集団の一部において評価することが推奨されている。細胞性免疫 (以下、CMI) の評価は Q-Pan では実施せず、D-Pan の開発の中で実施した (インフルエンザ特異的 CD4/CD8 T 細胞数および *in vitro* での再刺激によるサイトカイン産生)。この検討の結果、CD4 反応と液性免疫応答の類似性が高いという CMI の特徴が明らかとなった。AS03 添加 H5N1 型ワクチンは CD4 T 細胞を顕著に誘導したが、CD8 の免疫系に対しては実質的な影響は認められなかった。CD4 T 細胞反応が感染防御にどのように関与しているかは不明であり、このような評価はワクチンの免疫学的評価に必須ではないことから、現在のところ Q-Pan では実施していない。また、現時点で抗ノイラミニダーゼ抗体測定の方法がなく、ワクチン製造においてノイラミニダーゼ (以下、NA) の含量をコントロールしていないため、Q-Pan では抗ノイラミニダーゼ抗体反応の評価も実施しなかった。

そのため、前述のガイドラインにも記載されているように、Q-Pan の免疫原性は HI 抗体およびマイクロ中和抗体の成績に基づいて総合的に評価することとした。

### 2.5.1.6. GSK の AS03 添加トリインフルエンザワクチン (Q-Pan) の臨床開発計画

GSK Biologicals 社のケベック製抗原を含有する AS03 添加 H5N1 型ワクチンについて免疫原性および安全性のデータを収集するためにデザインされた Q-Pan の臨床開発計画では、ドレスデン製のワクチンである D-Pan の開発データを有効活用した。特に、抗原量は D-Pan を用いて実施した抗原量設定試験 (H5N1-007 試験) のデータに基づき選択した。

完了した試験、実施中の試験および計画中の試験の概観を以下に示す。

#### 2.5.1.6.1. 完了した試験

本申請資料では、Pivotal 試験として Q-Pan-001 試験および Q-Pan-002 試験の 2 試験を示し、海外 D-Pan 試験として 3 試験 (H5N1-007 試験、H5N1-008 試験および H5N1-002 試験) を示した。抗原量設定試験として実施した H5N1-007 試験は抗原の用量選択を裏付ける試験である。Q-Pan-001 試験を実施した目的の一つは、D-Pan と Q-Pan の開発の関連性を強固なものにするために免疫学的な同等性を示すことであり、D-Pan を用いて実施した試験が Q-Pan ワクチンの開発を支持するデータとなり得ることを示すことであった。同量の H5N1 型スプリットウイルス抗原と AS03 アジュバントを含有する両ワクチンの類似性が示されたことを踏まえ、H5N1-008 試験および H5N1-002 試験を Q-Pan の安全性プロファイルを強力に支持する試験として示した。この 2 試験の安全性の成績については 2.5.5 に記述した。

本申請資料に示したこの 5 つの臨床試験の内容、各試験の組入れ被験者数および使用したワクチン製剤を表 4 に示す。すべての試験は観察者盲検、無作為化試験であり、A/Indonesia/5/2005 株 (Q-Pan-001 試験および Q-Pan-002 試験) または A/Vietnam/1194/2004 株 (H5N1-007 試験、H5N1-008 試験および H5N1-002 試験) から製造した H5N1 型ワクチンを用いて実施した。

- Q-Pan-001 試験は、米国およびカナダで合計 680 名の 18-64 歳の被験者を対象として実施した。被験者の内訳は、標準量または標準の半量の AS03 を添加した Q-Pan (A/Indonesia/5/2005 株) を接種した被験者が 303 名、AS03 非添加の Q-Pan (A/Indonesia/5/2005 株) を接種した被験者が 78 名であった。また 299 名が標準量または標準の半量の AS03 を添加した D-Pan を接種した。ワクチンはすべて 2 回接種のスケジュールで接種した。本試験は完了しており、6 ヶ月 (182 日) の安全性評価も終了している。
- Q-Pan-002 試験は、18-60 歳、18-64 歳および 65 歳以上において Q-Pan の免疫原性および安全性を評価し Q-Pan のロット間の一貫性を評価する目的で、米国およびカナダで実施した。本試験には 18 歳以上の被験者を合計 4561 名無作為化し、Q-Pan (A/Indonesia/5/2005 株) の 3 つのロットのいずれか、または生理食塩水をプラセボ対照として接種した。すべてのワクチンは 2 回接種のスケジュールで接種した。本試験は 6 ヶ月 (182 日) の安全性評価が終了している。

- H5N1-007 試験はベルギーで実施した。本試験では一価スプリットウイルス（H5N1 型）インフルエンザワクチン D-Pan のさまざまな製剤（A/Vietnam/1194/2004 株、1 回接種あたり 30 $\mu$ g、15 $\mu$ g、7.5 $\mu$ g または 3.8 $\mu$ g の HA を含有する AS03 添加または非添加の製剤）が 2 回接種のスケジュールで 400 名（18-60 歳）に接種された。本試験は完了しており、6 ヶ月（180 日）の安全性評価も終了している。
- H5N1-008 試験はドイツ、フランス、スペイン、エストニア、ロシア、スウェーデンおよびオランダで合計 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（A/Vietnam 株）を 2 回接種のスケジュールで接種した。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。本試験は完了しており、6 ヶ月（180 日）の安全性評価も終了している。
- H5N1-002 試験は台湾、シンガポール、タイおよび香港で実施した。本試験には合計で 1206 名（18-60 歳）を組み入れた。そのうち 961 名には、D-Pan（HA 3.8  $\mu$ g、A/Vietnam 株）のロット間の一貫性を評価するために、「ロットの異なる 2 種類のワクチン」と「ロットの異なる 2 種類の AS03」を組み合わせる 2 回のスケジュールで接種した。2 つの対照群では、245 名がロットの異なる 2 種類のアジュバント非添加 H5N1 型ワクチン（HA 3.8  $\mu$ g）のうち一つを接種した。本試験は初期の検討（第 42 日まで、すなわち 2 回目接種の 21 日後まで）が完了している。

完了した臨床試験の総括報告書は 5.3.5 を参照のこと。

表 4 AS03 アジュバント添加パンデミック／プレパンデミックワクチンを用いて実施済みの臨床試験の概略

Study	Primary Objective(s)	Population/ age of subjects	Study vaccines	N safety	N immuno
Pivotal studies					
Q-Pan-001	Immunogenicity Reactogenicity/safety	Unprimed population 18-64 years	Monovalent split virus (H5N1) 3.8µg HA* – Quebec sourcing, A/Indo strain + full or half dose AS03	303	290
			Monovalent split virus (H5N1) 3.8µg HA* –Dresden sourcing, A/Indo strain + full or half dose AS03	299	283
			Monovalent split virus (H5N1) 3.8µg HA* – Quebec sourcing No adjuvant	78	75
Q-Pan-002	Immunogenicity Reactogenicity/safety	Unprimed population ≥18 years	Monovalent split virus (H5N1) 3.8µg HA* – Quebec sourcing, A/Indo strain – 3 lots +full AS03 dose– 3lots	3422	1967
			Placebo (saline)	1139	116
Supportive studies					
Immunogenicity					
H5N1-007	Immunogenicity Reactogenicity/safety	Unprimed population 18-60 years	Monovalent split vaccine (H5N1). 30 µg, 15 µg, 7.5 µg or 3.8 µg HA* - Dresden sourcing, A/Vietnam strain with or without AS03 2-dose schedule 21 days apart	400	394
Safety					
H5N1-008	Reactogenicity/safety	Unprimed population > 18 years	Monovalent split vaccine (H5N1) 15 µg HA with AS03 Fluarix (first dose), placebo (second dose) 2-dose schedule 21 days apart	3802 1269	455 154
H5N1-002	Immunogenicity Reactogenicity/safety	Unprimed population 18-60 years	Monovalent split virus (H5N1) 3.8 µg HA - 2 lots + full AS03 – 2 lots	961	933
			Monovalent split virus (H5N1) 3.8 µg HA - 2 lots + diluent	245	236

N safety = Total vaccinated cohort; N immuno = ATP cohort for immunogenicity

\*: As the vaccine doses were expressed using only one digit throughout the clinical documentation, 3.75 µg HA was rounded up to 3.8 µg HA in the Clinical Overview, Clinical Summaries and clinical study reports

臨床試験の来院日／連絡日は、第 0 日、第 7 日（Q-Pan-001 試験のみ）、第 21 日、第 42 日、第 84 日（D-Pan を用いて実施した H5N1-007 試験、H5N1-008 試験および H5N1-002 試験を除く。これらの試験では代わりに第 51 日を設定した。）および第 182 日（D-Pan の試験では第 180 日）に設定した。さらに、Q-Pan-002 試験では第 364 日の来院日／連絡日が設定されている。これらの試験では解析の時期に違いがある。まず、第 0 日から第 42 日まで（D-



Panでは第0日から第51日まで)に得られたすべてのデータを第42日の終了後(D-Panでは第51日の後)に解析し、次に実施する解析では第0日(D-Panでは第51日)から第182日(D-Panでは第180日)までに得られたデータを解析することとした。Q-Pan-002試験の安全性データについては、さらにもう1回、第0日から第364日までに報告された医療機関の受診を必要とする有害事象および重篤な有害事象についての解析を行う計画である。

Q-Pan-001試験、H5N1-007試験、H5N1-008試験およびH5N1-002試験の試験期間は約6ヵ月であった。また、Q-Pan-002試験の試験期間は約1年の予定である。

Q-Pan-002試験の第364日の解析結果は20■年■月に得られる予定である。

#### 2.5.1.6.2. 実施中および計画中の臨床試験

Q-Pan (AS03 アジュバントを添加した H5N1 型スプリットウイルスワクチン) の実施中および計画中の臨床試験の概要を表5に示す。

- Q-Pan-001試験のContingent群は、前述した第I相のQ-Pan-001試験の主要評価と同じ試験系にて追加検討される2群の小規模な探索的接種群を指す。この2つの接種群は、Q-Pan-001試験の主要な接種群で強力な免疫原性が確認された場合に実施することが予め計画されていた接種群であり、各群に50名の被験者が組み入れられた。この試験では、1.9 µgのA/Indonesia/5/05株由来のHAに標準量または標準の半量のAS03を添加したワクチン製剤の安全性および免疫原性が18-64歳の成人(18-40歳と41-64歳が同数になるように層別される)において検討される。
- Q-Pan-005試験は、抗原性の異なるA/turkey/Turkey/1/05(H5N1型)株由来の一価ワクチン抗原にAS03アジュバントを添加したワクチンをブースターとして接種した場合の安全性および免疫原性を評価する第II相、観察者盲検、無作為化、多施設共同試験である。本試験では、18歳以上の成人に対してAS03アジュバントを添加したA/Indonesia/5/05(H5N1型)株由来の一価ワクチン抗原がプライミングとして1回接種され、その6ヵ月後または12ヵ月後にブースターが接種される。また、抗原量(3.8µgまたは7.5µg)およびアジュバント量(標準量または標準の半量)の異なるワクチン製剤が評価される予定である。本試験は、パンデミック宣言後に「パンデミック株とは抗原性の異なる株で製造されたワクチン」を1回接種してプライミングされた集団に対して、パンデミック株のワクチンを接種する場面を想定して実施する試験である。
- Q-Pan-009試験は、プライマリー接種において2回のスケジュールを短縮して接種した場合の免疫原性を評価する試験である。本試験は、18-64歳の成人を対象としてA/Indonesia株のQ-Panを接種する第II相、無作為化、非盲検試験である。各群の1回目接種は第0日に実施し、2回目は第21日、第14日、第7日または第0日に接種する。免疫原性の評価は、2回目の接種の14日後に行う予定である。
- Q-Pan-010試験は、Q-Pan-001試験で2回接種によりプライミングされた被験者に対して、アジュバントを添加したQ-Pan(H5N1)(クレード2.2のA/turkey/Turkey1/2005株)

をプライミングワクチンとは抗原性の異なるブースターワクチンとして1回接種した場合の免疫原性を評価する試験である。Q-Pan-001 試験で評価した組成の異なるワクチンを用いたプライミング（すなわち、AS03 の標準量、標準の半量および AS03 非添加のワクチンによるプライミング）がウイルス株の異なるワクチンを用いたプライム-ブースト法でも評価される。ブースターはプライミングのおよそ 15 ヶ月後に接種する計画である。

- Q-Pan-011 試験は、20～64 歳の日本人成人を対象として、A/Indonesia/05/2005 株の HA 3.8 µg にアジュバントを添加した Q-Pan 製剤を 2 回接種した場合の免疫原性および安全性を評価する第Ⅱ相、非盲験、多施設共同試験である。2 回のワクチン接種は 21 日間隔で行った。免疫原性および安全性の評価をワクチン接種の最長 6 ヶ月後まで継続する予定である。

表 5 AS03 アジュバント添加パンデミック／プレパンデミックワクチンを用いて実施中および計画中の臨床試験の概略

Study	Primary Objective	Population	Vaccine	Study Report availability	N safety	N immuno
Q-Pan-001 contingent arms	Safety and Immunogenicity	18-64 years	Monovalent split virus (H5N1) – A/Indonesia strain 1.9 µg HA/ full AS03 1.9 µg HA/ half AS03 2-dose schedule	■ 20 ■	100	100
Q-Pan-005	Safety and Immunogenicity	≥18 years	Priming: Monovalent split virus (H5N1) – A/Indonesia strain 7.5 µg HA/ half AS03 3.8 µg HA/ half AS03 7.5 µg HA/ full AS03 3.8 µg HA/ full AS03 2-dose schedule Boost: Monovalent split virus (H5N1) – A/Turkey strain 7.5 µg HA/ half AS03 3.8 µg HA/ half AS03 7.5 µg HA/ full AS03 3.8 µg HA/ Full AS03 One dose schedule	■ 20 ■	840	840
Q-Pan-009	Immunogenicity	18-64 years	Monovalent split virus (H5N1) – A/Indonesia strain 3.8 µg HA/ full AS03 Two doses at: Day 0, Day 21 Day 0, Day 14 Day 0, Day 7 Day 0, Day 0	■ 20 ■	312	312
Q-Pan-010	Immunogenicity	18-64 years Primed population from study Q-Pan- 001	Monovalent split virus (H5N1) – A/Turkey strain 3.8 µg HA/ full AS03 One booster dose (M15)	■ 20 ■	650	650
Q-Pan-011	Safety and Immunogenicity	Japanese adults (20- 64 years)	Monovalent split virus (H5N1) – A/Indonesia strain 3.8 µg HA/ full AS03	■ 20 ■	100	100

N safety = Number of subjects evaluated for the safety/reactogenicity of the vaccine; N immuno = number of subjects evaluated for the immunogenicity of the vaccine.

### 2.5.1.6.3. 承認後のコミットメントおよびリスク管理計画

パンデミックワクチンの承認は2つの段階（モックアップワクチンの承認と、ワクチン株をパンデミック株に変更したワクチンの承認）を経て行われるので、パンデミックワクチンの臨床開発計画には以下に示すような特有の課題が存在する。

- モックアップワクチンを用いて得られた免疫原性データは、パンデミック株には適用できない可能性がある。
- 完了した臨床試験に基づく安全性データベースは、一部の集団に限局している可能性がある。
- パンデミックワクチンの感染防御能を評価する臨床試験を、パンデミック発生前に行うことはできない。
- パンデミック状況下で大規模な予防接種を行う場合、大規模な集団が新規パンデミックワクチンに曝露される可能性があるため短期間に多数の有害事象が報告される場合がある。

パンデミック期間中のファーマコビジランスは、通常通りの受動的サーベイランスによって行われ、CHMP が指定する「注目すべき有害事象」を注意深く監視するという強化策が追加される。また、GSK は、簡略化した定期的安全性最新報告を隔週で作成する。さらに、GSK は複数の欧州諸国の厚生当局や学識者、カナダ公衆衛生局（Public Health Agency of Canada）、米国保健福祉省（United States Department of Health and Human Services）とパンデミック期間中の安全性情報の収集方法について協議中である。承認後のコミットメントは、EMA と欧州のワクチン製造業者が協力して策定した中核リスク管理計画（core Risk Management Plan ; cRMP）に準拠したものとなる。

パンデミック状況下で実施されるファーマコビジランスおよび追加試験は、第1部に記載したリスク管理計画においてより具体的に説明している。

### 2.5.1.6.4. 接種対象集団

パンデミックが発生した場合、全年齢層のすべての集団がインフルエンザ感染の危険にさらされる。そして、インフルエンザ感染の重症度は各年齢集団のパンデミックウイルスに対する免疫力の強さおよびウイルス株の病原性によって決まる。ヒトにおける H5N1 型感染の疫学調査では、感染者における致死率は 10～39 歳でもっとも高く、50 歳超でもっとも低く、10 歳未満でその中間であることが確認されている。過去のパンデミック発生時には、若年成人は新たなウイルス株に対して免疫学的に未感作であったが、年齢の高い集団ではそれまでに流行した類縁株に対する感染経験によりプライミングされていた可能性やそれまでのインフルエンザウイルスへの曝露により何らかの最小限の交差防御が得られていた可能性があった。現時点で H5N1 型ウイルスのヒトからヒトへの感染が示唆される事例は数件確認されているものの、きわめて限定的である点に留意することが重要である。疫学調査の結果から、

現在までに確認されている H5N1 型ウイルス感染の病態は主として媒介動物であるトリ（特に家禽）への曝露強度を反映していることが示されている。

Q-Pan の臨床開発では 18 歳以上の成人を対象としてデータを収集した。Q-Pan-001 試験では 18～64 歳の被験者のみを組み入れたが、ロット間一貫性を検討した大規模臨床試験の Q-Pan-002 試験では計 3422 名の被接種者のうち 1118 名が 65 歳以上であった。なお、D-Pan の臨床開発では現在までに 1439 名の 60 歳以上の被験者にアジュバントを添加した H5N1 型ワクチンが接種されている。このうち、特に 60 歳以上の年齢層のみを対象に実施した H5N1-010 試験は、高齢者への適応拡大のための一変申請資料として EMEA に提出している（本承認申請では成績を示さない）。これらのことから、アジュバントを添加した H5N1 型ワクチンである Q-Pan の適応年齢は 18 歳以上の成人とすることが可能であると考えた。

Q-Pan は米国においても承認取得を計画している。このため FDA および CHMP がそれぞれパンデミックインフルエンザワクチンの承認基準として示しているガイダンスに基づいて試験の結果を解析する必要があることから、若年齢層と高年齢層を区切る年齢は 64 歳

（FDA’s Guidance for Industry: Clinical Data Needed to Support the Licensure of Pandemic Influenza Vaccines）または 60 歳（CHMP: Guidance for Industry Clinical Data Needed to Support the Licensure of Pandemic Influenza Vaccines）とした。Q-Pan の試験では主として FDA の年齢基準に従って解析したが、必要に応じて CHMP の年齢要件に適合するように追加解析を実施した。両ガイダンスの違いが評価に及ぼす影響については、2.5.4 項の有効性の概括評価および 2.5.5 項の安全性の概括評価にて考察する。

本項「臨床に関する概括評価」に提示した個々の試験では、18 歳未満、免疫抑制状態にある者、ワクチンの成分に対するアレルギーまたは過敏症の既往を有する者、組入れ時に急性疾患を有する者、授乳中または妊娠中あるいは妊娠可能な女性で適切な避妊法を使用していない者を試験の対象から除外した。基礎疾患が十分にコントロールされている被験者は組み入れた。Q-Pan-001 試験、Q-Pan-002 試験では、がん、神経疾患または精神疾患と診断された被験者あるいは薬物乱用または凝固障害を有する被験者も除外した。このような被験者の除外理由としては、有効な同意の取得、服薬遵守または正確な報告（神経精神疾患または薬物乱用者）が得られないこと、免疫抑制状態にあること（特に治療中の悪性腫瘍）または筋肉内接種に伴うリスクが高いこと（凝固障害または医原性抗凝固）が挙げられる。各試験の選択/除外基準のリストは 5.3.5 項の個々の総括報告書に記載した。

3 つの臨床試験 Q-Pan-001、Q-Pan-002 および H5N1-007 のプロトコールに準拠した（ATP）コホートの人口統計学的特性（年齢、性別および人種）をそれぞれ表 6、表 7 および表 8 に示す。試験に組み入れた被験者はすべて 18 歳以上であり、大部分が白人であった（86.2～99.2%）。5.3.5 項の個々の臨床総括報告書に示した接種群別の人口統計学的特性の集計では、すべての人口統計学的特性について接種群間の均衡が保たれていることが示され

た。安全性の成績のみを提示した追加試験 H5N1-008 および H5N1-002 の人口統計学的特性は 5.3.5 項に記載した。

**表 6 Q-Pan-001 試験(すべての接種群)の人口統計学的特性の要約—ATP 免疫原性コホート**

		Total N = 650	
Characteristics	Parameters or Categories	Value or n	%
Age (years)	Mean	38.7	-
	SD	12.14	-
	Median	39.0	-
	Minimum	18	-
	Maximum	64	-
Age Category	18-40	355	54.8
	41-64	293	45.2
Gender	Female	372	57.4
	Male	276	42.6
Ethnic	American hispanic or latino	97	15.0
	Not american hispanic or latino	551	85.0
Race	African heritage / african american	36	5.5
	American indian or alaskan native	1	0.2
	Asian - central/south asian heritage	1	0.2
	Asian - east asian heritage	5	0.8
	Asian - japanese heritage	0	0.0
	Asian - south east asian heritage	8	1.2
	Native hawaiian or other pacific island	3	0.5
	White - arabic / north african heritage	6	0.9
	White - caucasian / european heritage	562	86.7
Other	26	4.0	

N = total number of subjects; n/% = number / percentage of subjects in a given category

Value = value of the considered parameter; SD = standard deviation

表 7 Q-Pan-002 試験(すべての接種群)の人口統計学的特性の要約—ATP 免疫原性コホート

Age group		18-60 years N =1556		> 60 years N =527	
Characteristics	Parameters / Categories	Value or n	%	Value or n	%
Age (years)	Mean	37.1	-	70.3	-
	Sd	12.75	-	6.17	-
	Median	37.0	-	69.0	-
	Minimum	18	-	61	-
	Maximum	60	-	89	-
Gender	Male	891	57.3	302	57.3
	Female	665	42.7	225	42.7
Race	African heritage / african american	145	9.3	14	2.7
	American indian or alaskan native	11	0.7	1	0.2
	Asian - central/south asian heritage	2	0.1	1	0.2
	Asian - east asian heritage	1	0.1	2	0.4
	Asian - japanese heritage	2	0.1	0	0.0
	Asian - south east asian heritage	7	0.4	1	0.2
	Native hawaiian or other pacific islande	1	0.1	0	0.0
	White - arabic / north african heritage	20	1.3	7	1.3
	White - caucasian / european heritage	1341	86.2	500	94.9
	Other	26	1.7	1	0.2

N = total number of subjects

n = number of subjects in a given category

Value = value of the considered parameter

% = n / Number of subjects with available results x 100; SD= standard deviation

表 8 H5N1 -007 試験の人口統計学的特性の要約—ATP 免疫原性コホート

Study		H5N1-007	
Characteristics	Parameters/	N = 394	
	Categories	Value or n	%
Age (years)	Mean	34.3	-
	SD	12.79	-
	Median	30.5	-
	Minimum	18	-
	Maximum	60	-
Gender	Male	181	45.9
	Female	213	54.1
Race	African heritage / African American	0	0.0
	American Indian or Alaskan native	0	0.0
	Asian - Central/South Asian heritage	1	0.3
	Asian - East Asian heritage	0	0.0
	Asian - South East Asian heritage	0	0.0
	Native Hawaiian or other pacific islanders	0	0.0
	White - Arabic / North African heritage	0	0.0
	White - Caucasian / European heritage	393	99.7
	Other	0	0.0

\* Immunogenicity subset

N = total number of subjects

Value or n = value of the considered parameter or number of subjects in a given category

% = n / Number of subjects with available results x 100; SD= standard deviation

#### 2.5.1.6.5. 倫理 - GCP

本承認申請で成績を示す5つの臨床試験は、治験の経験が豊富な治験責任医師により実施され、モニタリングは適切なトレーニングを受けた GSK の臨床開発担当者によって実施された。各臨床試験は試験開始時から GCP を遵守して実施し、すべての治験実施計画書が治験審査委員会または倫理委員会にて承認を受けた。各試験はヘルシンキ宣言およびその改定版に則って実施した。治験への組入れに先立ち、各被験者またはその代諾者から書面による同意を取得した。臨床試験への組入れの適格性は、診察および罹患歴の記録に基づいて判定した。治験実施の手順は文書化し保管している。ATP 解析から除外した被験者については、その理由を特定し各試験の総括報告書に記載した。治験実施計画書からの逸脱については、各試験の総括報告書の所定の項目に記載した。本承認申請には 20■年から 20■年にかけて作成した 5 試験の総括報告書を添付した。総括報告書の作成業務は、すべて GSK の最新の標準業務手順に従って実施した。



### 2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価

“Note for Guidance on Clinical Evaluation of New vaccines（新規ワクチンの臨床評価に関するガイダンス・ノート）”（CPMPd）には、新規ワクチンの臨床開発の際に実施すべき試験の種類が具体的に記載されている。一般に生物薬剤学試験は医薬品製剤に対して実施される試験であり、上記のガイドラインには記載がない。したがって、GSK Biologicals社のプレパンデミックインフルエンザワクチンでは生物薬剤学試験を行っていない。

ヒトの免疫応答の特性解析に用いた血清学的分析方法については、5.3.5.4項「その他の総括報告書」に記載する。

### 2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価

“Note for Guidance on Clinical Evaluation of New vaccines” (CPMPE) に記載されており、“一般に、注射用ワクチンの場合は薬物動態試験を行う必要はない。妥当性のある推奨用量・用法を確立するうえで有用な情報を、ワクチンの動態特性から得ることはできない。”したがって、GSK Biologicals 社のプレパンデミックインフルエンザワクチンの臨床開発では薬物動態試験は実施しなかった。

薬力学的評価は、上記のガイドラインおよびプレパンデミックワクチンに関する EMEA のガイドライン (EMEA/CHMP/VWP/263499/2006) に従って実施した。臨床試験は、免疫応答の特性に関する下記の情報が取得可能な治験デザインとした。

- 産生された特異的抗体の評価
- 抗体価の持続性
- 用量反応相関および推奨用量・用法の根拠の評価

臨床試験では被験ワクチンの安全性および副反応も評価した。

試験の主要目的は治験ワクチンの免疫原性と安全性の一方または両方を評価することであったため、これらの試験成績については、それぞれ 2.5.4 項「有効性の概括評価」および 2.5.5 項「安全性の概括評価」で論じる。

すべての臨床総括報告書を第 5 部、5.3.5 項「有効性および安全性総括報告書」に添付する。

#### 2.5.4. 有効性の概括評価

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の開発においては、実際のパンデミックウイルスによる感染が発生していない状況であるため、ワクチンの有効性は評価できない。パンデミック/プレパンデミック用のインフルエンザワクチンの有効性は、パンデミック発生後に実施する大規模な市販後研究のみで検証できる。

しかし、免疫原性に基づいて有効性を推定することは可能である。本項では、本トリインフルエンザワクチンの臨床開発中に得られた免疫原性に関するデータについて概説する。

本項「有効性の概括評価」では、EMA/CHMP/VWP/263499/2006 で必要とされる下記の事項を扱う。

- 用量および接種スケジュール：申請した用量と接種方法に関する2つの試験を実施した。抗原量は、D-Pan を用いて実施した H5N1-007 試験の成績に基づいて選択した。Q-Pan-001 試験では、アジュバント添加量の妥当性をさらに確認するとともに、D-Pan と Q-Pan の免疫学的同等性の確認も行った。免疫応答は、1回目のワクチン接種後（第21日）および2回目のワクチン接種後（第42日）に、ワクチン株に対する HI 試験と中和抗体価測定法を用いて評価した。
- 大規模な用量検証試験：多症例を組み入れた Q-Pan-002 試験において、最終的に選択した抗原用量およびアジュバント添加量を用いて免疫原性を評価した。ワクチン株に対する免疫応答を1回目のワクチン接種後（第21日）および2回目のワクチン接種後（第42日）に評価した。また、この試験では Q-Pan のロット間一貫性も検討した。
- 他のインフルエンザウイルス株に対する免疫の誘導：Q-Pan-001 試験のすべての被験者において抗原性の異なるウイルス株に対する HI 反応および中和抗体反応を測定し、Q-Pan の交差免疫誘導能を評価した。また、Q-Pan-002 試験の部分集団において、抗原性の異なるウイルス株に対する中和抗体反応を評価した。クレード2に属する2種の変異株（A/turkey/Turkey/1/2005 株および A/Anhui/1/2005 株）とクレード1に属する1種の変異株（A/Vietnam/1194/2004 株）に対する交差反応性を評価した。
- 抗体の動態：Q-Pan の2回目接種から6ヵ月後の抗体反応の持続性を、Q-Pan-001 試験（ワクチン株および抗原性の異なるウイルス株に対する HI 抗体および中和抗体）および Q-Pan-002 試験（ワクチン株に対する HI 抗体）において評価した。

上記のすべての事項を下記の各項で論じる。

- ワクチン株に対するトリインフルエンザワクチンの免疫原性（2.5.4.2 項）

- 交差免疫 (2.5.4.3 項)
- 免疫応答の持続性 (2.5.4.4 項)

免疫原性に関する結論は 2.5.4.5 項を参照のこと。

#### 2.5.4.1. 免疫原性の評価方法

AS03 アジュバントを添加した H5N1 ワクチンにより誘導される免疫応答の特性を臨床開発中に詳細に検討した。最初の Pandemrix™ および Prepandrix™ の販売承認申請で記述したとおり、下記に示す試験および基準値はいずれも D-Pan の評価に用いたものと同一である。

HI 試験は、インフルエンザウイルス株に対して特異的な抗 HA 抗体を測定する方法としてもっともよく利用され、標準試験法として知られている。(2.5.1.5.1 項も参照)。抗体価の逆数がカットオフ値 (10) 以上の被験者を血清抗体陽性と判定する。幾何平均抗体価 (GMT) は、対数変換した抗体価の平均値の逆対数として算出する。幾何平均抗体価の算出のため、抗体価が試験のカットオフ値を下回る場合は一律にカットオフ値の 2 分の 1 (すなわち 5) を抗体価の逆数として使用した。

WHO 研究協力センター (WHO Collaborating Centres) の手法に従い、3 つの臨床試験においてワクチン株に対する液性免疫応答の評価を目的とする HI 試験を実施した。血清学的指標の評価は、インフルエンザワクチンの年次認可手続きに関連する臨床試験でのヒトへの使用に関する欧州医薬品審査庁 (EMA) の基準に準じて行った。

- 抗体陽転率 (SCR) は、ワクチン接種前は血清抗体陰性かつワクチン接種後に 1 : 40 以上の抗体価を獲得した被験者、またはワクチン接種前に血清抗体陽性であったがワクチン接種後に抗体価が 4 倍以上増加した被験者の割合と定義される。本パラメータの基準は、18~60 歳の被験者では 40% 超、61 歳以上の被験者では 30% 超である。
- 抗体保有率 (SPR) は、ワクチン接種後の抗体価が 1 : 40 以上の被験者の割合と定義される。このパラメータの基準は、18~60 歳の被験者では 70% 超、61 歳以上の被験者では 60% 超である。
- 抗体増加率 (SCF) は、ワクチン接種後の幾何平均抗体価 (GMT) をワクチン接種前の GMT で除した値と定義される。抗体増加率の基準は、18~60 歳では 2.5 倍超、61 歳以上の高齢者では 2.0 倍超である。

AS03 アジュバントを添加した H5N1 スプリットワクチンを接種することにより誘導されるワクチン株に対する免疫応答を、血清中和抗体を測定することにより詳細に解析した。また、本ワクチンがワクチン株以外のトリインフルエンザウイルス株に対する交差免疫の誘導

能を有するかどうかについても検討するため、抗 HI 抗体および中和抗体を指標として液性免疫応答を評価した（それぞれ HI 試験およびマイクロ中和試験により評価）。Q-Pan-001 試験および Q-Pan-002 試験では、A/Vietnam/1194/2004（H5N1 型）株に対する液性免疫応答を評価し、H5N1-007 試験では A/Indonesia/5/2005 株に対する液性免疫応答を評価した。また、H5N1-007 試験の被験者サブセット（HI 抗体および中和抗体）および Q-Pan-001 試験の被験者サブセット（中和抗体のみ）では、クレード 2 に属する別の 2 種のヘテロウイルス株に対する液性免疫応答も評価した。

血清学的試験（HI 試験および血清中和抗体測定）は、GSK Biologicals 社の中央研究所（ドレスデン、ドイツ）において、適切な対照を用い標準的手順により実施した。試験方法は、H5N1 ウイルス株に対する免疫応答の評価のために最適化されている。HI 試験では、より適切な結果が得られることから、ニワトリ赤血球の代わりにウマ赤血球を用いてトリインフルエンザウイルスに対する赤血球凝集抗体測定を行った [Stephenson, 2004]。

いずれの試験法も GSK Biologicals 社によりバリデート済みである。

ワクチンの免疫原性の評価に用いた血清学的分析方法（HI 試験および中和抗体価測定法）の詳細および標準業務手順（SOP）は、本文書の第 5 部、5.3.5.4 項を参照のこと。

表 9 に、上記の全試験の各時点で実施されたすべての評価の概要を示す。

表 9 Q-Pan-001 試験、Q-Pan-002 試験および D-Pan H5N1-007 試験における液性免疫評価（測定法、時期）

Study (Vaccine strain)	Tested strain	HI				Neutralising Abs			
		D0	D21	D42	D180/182	D0	D21	D42	D180/182
Q-Pan-001 (A/Indonesia)	A/Indonesia	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	A/Vietnam	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	A/Turkey	-	-	-	-	✓	-	✓	✓
	A/Anhui	-	-	-	-	✓	-	✓	✓
Q-Pan-002 (A/Indonesia)	A/Indonesia	✓	-	✓	✓	✓	-	✓	NA
	A/Vietnam	-	-	-	-	✓	-	✓	-
	A/Turkey	-	-	-	-	-	-	-	-
	A/Anhui	-	-	-	-	-	-	-	-
H5N1-007 (A/Vietnam)	A/Indonesia	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	A/Vietnam	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	A/Turkey	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	A/Anhui	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

NA: Not available yet.

Shaded cells indicate homologous response (against vaccine strain)

#### 2.5.4.2. ワクチン株に対するパンデミック/プレパンデミックインフルエンザワクチンの免疫原性

免疫原性に関する結果の要約は第2部、2.7.3項に示す。すべての総括報告書を、第5部、5.3.5項「有効性および安全性総括報告書」に添付する。

##### 2.5.4.2.1. 抗原量の選択

D-Pan を用いて抗原量を検討する試験を実施しているため、Q-Pan を用いた抗原量を検討する試験は実施しなかった。D-Pan 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 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 を用いた先行試験の結果が Q-Pan 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 と Q-Pan 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。

#### Q-Pan-001 試験における Q-Pan と D-Pan の同等性

Q-Pan-001 試験の副次目的として、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について、AS03 を添加した場合の同等性を検討した。本解析では、AS03 を標準量または標準の半量添加した Q-Pan を接種した群の被験者を併合し、アジュバントを添加した Q-Pan 群とした。同様に、AS03 を標準量または標準量の半量添加した D-Pan を接種した群の被験者を併合し、アジュバントを添加した D-Pan 群とした。各群の幾何平均抗体価 (GMT) を年齢およびワクチン接種前の抗体価について調整したのち、両群の幾何平均抗体価の比 (GMT 比) を算出した。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。

表 10 に、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に関して、HI 抗体の GMT の比較を示す。GMT 比は、ワクチン株に対する免疫応答が 0.94 (95%CI 0.75-1.17) であり、ヘテロウイルス株 (A/Vietnam/1194/2004 株) に対する免疫応答が 1.16 (95%CI 0.92-1.46) であった。ワクチン株に対する GMT 比もヘテロウイルス株に対する GMT 比も事前に規定した範囲内であったことより、ケベック工場で製造された抗原を含有するワクチンとドレスデン工場で製造された抗原を含有するワクチンは同等と考えられた。

Q-Pan と D-Pan の同等性が確認されたことにより、D-Pan を用いて実施した抗原量設定試験 (H5N1-007 試験) の成績に基づいて Q-Pan の抗原量を選択したことの妥当性が裏づけられた。

**表 10 Q-Pan-001 試験の第 42 日目における、アジュバント標準量またはその半量を添加したケベック工場で製造された抗原とアジュバント標準量またはその半量を添加したドレスデン工場で製造された抗原を接種した被験者における GMT 比（ATP 免疫原性コホート）**

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

### 抗原量の効果

“Guideline on influenza vaccines prepared from viruses with the potential to cause a pandemic and intended for use outside of the core dossier context” (EMA/CHMP/VWP/263499/2006) の推奨に従い、適切な血清学的応答を誘導することのできる HA 抗原量を H5N1-007 試験で検討した。この試験は D-Pan を用いて実施したが、D-Pan と Q-Pan の免疫学的同等性は Q-Pan-001 試験で確認されているため、選択した抗原量が Q-Pan へ外挿できると判断できる。H5N1-007 試験では、抗原量効果の確認のほかにアジュバント添加効果の確認も行った。アジュバント添加効果については Q-Pan-001 試験において Q-Pan を使用し確認した。

H5N1-007 試験は、アジュバント添加または非添加で 4 つの抗原量を評価する抗原量設定試験として実施した。H5N1-007 試験の ATP 免疫原性コホートの、H5N1 ワクチン株 (A/Vietnam/1194/2004 株) に対する HI 抗体反応（幾何平均抗体価（GMT）、抗体増加率（SCF）、抗体陽転率（SCR）および抗体保有率（SPR））を表 11 に示す。また、本試験では、ワクチン接種前に血清抗体陽性であった被験者が 0.0%～4.1%であったことから、ワクチン接種前に血清抗体陰性であった被験者についてワクチン接種により誘導された HI 抗体反応を評価する解析を行った（表 12）。接種に用いた各製剤の免疫原性の全体像を把握できるように得られた抗体陽転率、抗体保有率、抗体増加率および幾何平均抗体価を図 1～図 4 に示した。

H5N1-007 試験では、アジュバント添加ワクチンの接種後（第 42 日）、幾何平均抗体価は接種抗原量に応じて 149.3～306.7 に達したが、アジュバント非添加ワクチンを接種した場合の幾何平均抗体価は 6.2（3.8 μg HA 製剤接種群）～20.0（30 μg HA 製剤接種群）であった。



この差は、1回目のワクチン接種後（第21日）にすでに認められ、アジュバントを標準量添加したワクチンを接種した場合の幾何平均抗体価は12.9～36.7であった。

H5N1-007試験でワクチン接種前に血清抗体陰性であった被験者のみを対象として検討したところ、異なるアジュバントを添加したワクチンの2回接種後の幾何平均抗体価は、抗原量に応じて148.9～315.4であった。大部分の被験者はトリ H5N1 ウイルス株に対しナイーブと考えられるため、本ワクチンは血清抗体陰性の被験者に対しても高い幾何平均抗体価誘導能を示すことが確認された。

表11および図1に示すとおり、抗体陽転率は82.0%（3.8 µg HA/AS03接種群）～95.9%（15 µg HA/AS03接種群）であり、CHMP基準（>40%）を大きく上回っていた。これに対し、アジュバント非添加群の抗体陽転率は4.0%（HA 3.8 µg接種群）～40.8%（HA 30 µg接種群）であった。アジュバントを添加したワクチンは、もっとも少ない抗原量を除くすべての抗原量で、1回目のワクチン接種後（第21日）すでにCHMP基準（>40%）を満たしていた。

第2のCHMP基準である抗体保有率は、18～60歳の成人では70%を上回ることで規定されている。被験者の大部分はワクチン接種前にワクチン株に対して血清抗体陰性であったことから、ほとんどの群ではこのパラメータで得られる値が抗体陽転率の値と一致する。アジュバント添加ワクチンでは、2回目のワクチン接種後（第42日）にすべての抗原量で抗体保有率がCHMP基準を上回ったが、アジュバント非添加群ではいずれの抗原量でもCHMP基準に達しなかった。

H5N1-007試験の第42日の時点で、アジュバント添加ワクチンでは抗体増加率（SCF）がCHMP基準の2.5倍を大幅に上回り、抗原量に応じて27.9～60.5倍となったが、アジュバント非添加群では1.2～3.9倍にとどまった。これらのアジュバント非添加群では、抗体増加率が2.5倍を上回ったのはもっとも多い抗原量（30 µg）とその次に多い抗原量（15 µg）の2用量のみであった。アジュバント添加ワクチンでは、1つの抗原量（HA 3.8 µg）を除くすべての抗原量で、1回目のワクチン接種後（第21日）にすでに抗体増加率がCHMP基準を上回っていた。

H5N1-007試験の結果は、アジュバントを添加したこのH5N1インフルエンザワクチンを2回接種することにより、18～60歳の成人に適用される3つのCHMP基準を十分満たすことを示している。これらの基準の中には、1回目のワクチン接種後（第21日）にすでに満たしているものもあり、AS03アジュバントは3.8 µg HAという少ない抗原量でも強力なHI抗体反応を誘導することが確認された。パンデミック期には、想定される高いワクチン需要をまかなうためワクチン供給量の観点から抗原節減対策が不可欠となる。したがって、パンデミック期はもちろんプレパンデミック期のパンデミック対策の一環としても、上記の事実が持つ意義は大きい。

ワクチン株に対する抗体保有率の差（第 21 日および第 42 日における抗体保有率の差）を算出し、フィッシャーの直接確率法（両側）を用いて対応する P 値を求めることにより、抗原量の効果をさらに検討した。第 42 日の時点で、アジュバント添加群では HA 抗原量の間には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 抗原量と低 HA 抗原量の間には若干の差が認められた（表 13）。また、それぞれの HA 抗原量に関して、アジュバント添加ワクチンとアジュバント非添加ワクチンの間に統計学的に有意な差が認められた。

アジュバント添加効果を、調整後の GMT 比の評価でさらに確認した。表 14 の結果から、AS03 アジュバント添加による液性免疫応答（抗 HA 抗体産生）が増加を確認した。第 42 日の幾何平均抗体価をアジュバント添加群とアジュバント非添加群で比較すると（GMT 比の 95%CI の下限値）、HA 30  $\mu\text{g}$  での 4 倍を除き、その他の HA 量では最低でも 12 倍と大きく上回っていた（表 14）。

追加的に行った推測的分析では、「HA 抗原量」効果と「アジュバント添加」効果の間に有意な相互作用は認められていない。したがって、アジュバントを添加したワクチン群とアジュバント非添加群について個別に HA 抗原量効果を検定する手法や、各 HA 抗原量についてアジュバント添加の効果を比較する手法には一元配置分散分析を用いた。アジュバントを添加したワクチンを接種した 4 つの群では、ワクチン接種後の HI 抗体価に有意な群間差は認められず、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 つの群では、ワクチン接種後の HI 抗体価に有意な群間差が認められた。図 5 に HA 抗原量効果とアジュバント添加効果を示す。

これらの推測的分析結果の詳細は第 2 部、2.7.3 項を参照のこと。

上記の結果は、低い抗原濃度で得られる限られた免疫応答を、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、パンデミック下での抗原節減対策として 3.8  $\mu\text{g}$  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 3.8  $\mu\text{g}$ ）も適正と考えられる。

表 11 H5N1-007 試験の成人における 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 免疫原性コホート)

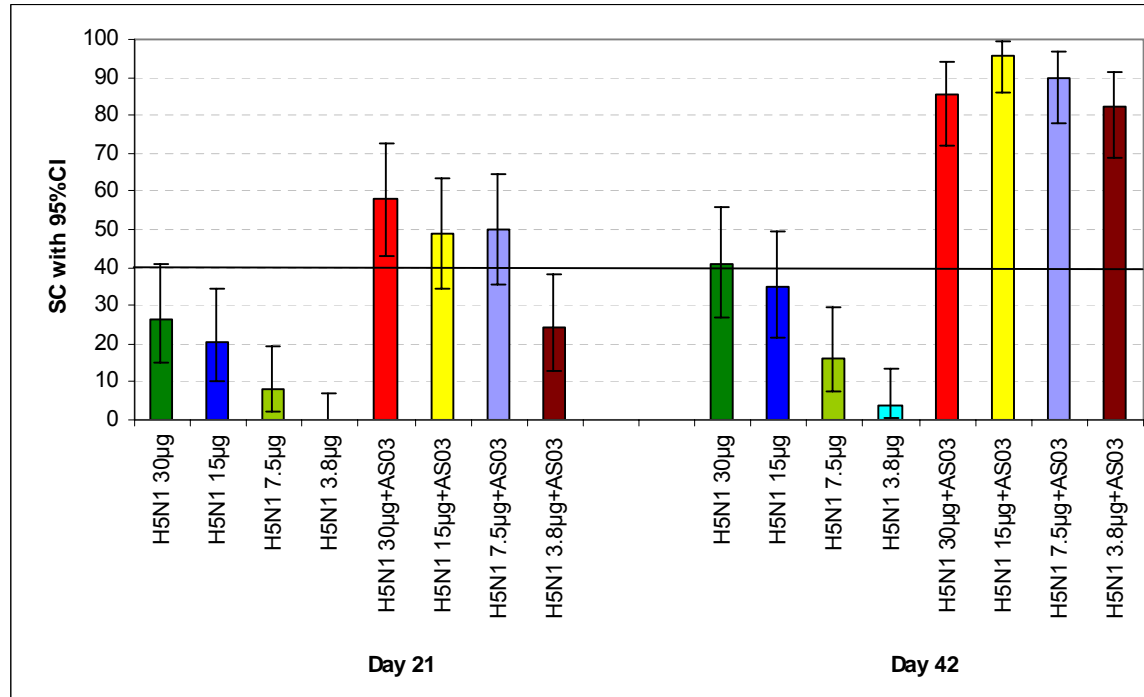
Study (Age of vaccination)	Timepoint	Strain	HA (µg per dose)	AS03	N	GMT			SCF			SCR			SPR		
						Value	95% CI		GMR	95% CI		%	95% CI		%	95% CI	
							LL	UL		LL	UL		LL	UL		LL	UL
H5N1-007 18-60 yrs	Pre	H5N1 split	30	-	49	5.2	4.8	5.6	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	7.3
		H5N1 split	15	-	49	5.3	4.8	5.9	-	-	-	-	-	-	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	3.8	-	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	3.8	-	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	3.8	-	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	3.8	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 12 H5N1-007 試験の成人における 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 免疫原性コホートで開始時に血清抗体陰性だった被験者)

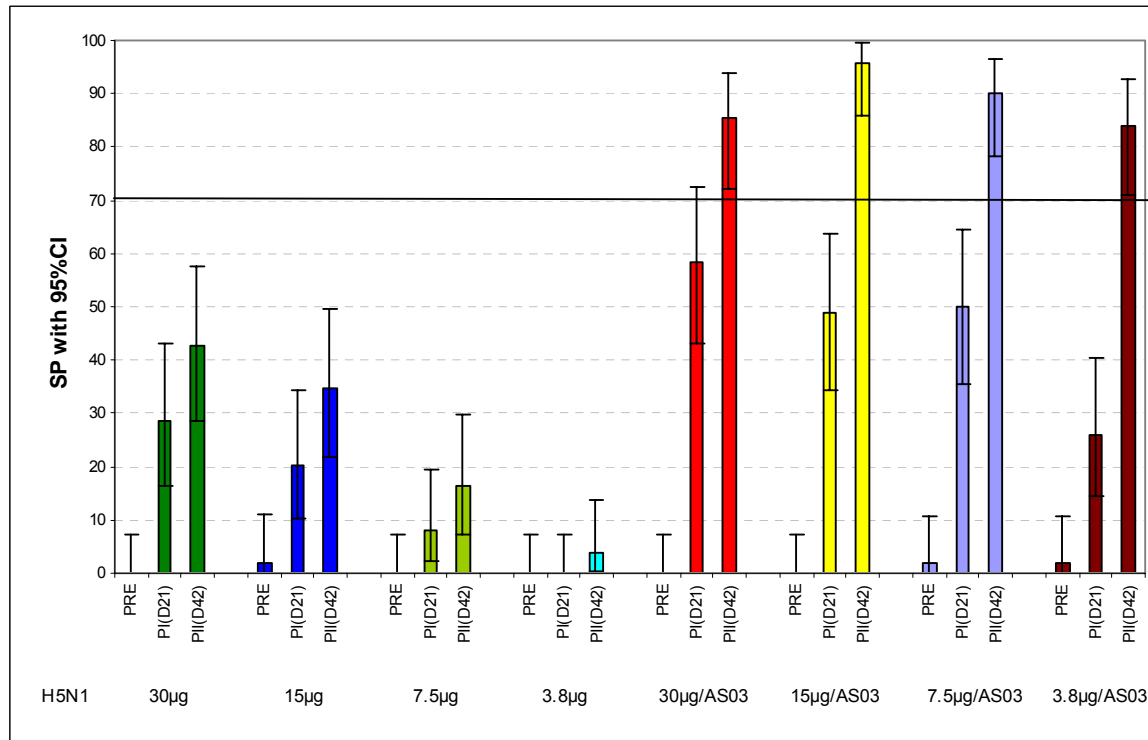
Study (Age of vaccination)	Timepoint	Strain	HA ( $\mu$ g per dose)	AS03	N	GMT			SCF			SCR			SPR		
						Value	95% CI		GMR	95% CI		%	95% CI		%	95% CI	
							LL	UL		LL	UL		LL	UL		LL	UL
H5N1-007 18-60 yrs	Pre	H5N1 split	30	-	48	5.0	5.0	5.0	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	7.4
		H5N1 split	15	-	47	5.0	5.0	5.0	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	7.5
		H5N1 split	7.5	-	49	5.0	5.0	5.0	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	7.2
		H5N1 split	3.8	-	50	5.0	5.0	5.0	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	7.1
		H5N1 split	30	AS03	47	5.0	5.0	5.0	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	7.5
		H5N1 split	15	AS03	48	5.0	5.0	5.0	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	7.4
		H5N1 split	7.5	AS03	48	5.0	5.0	5.0	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	7.4
	Post I (D21)	H5N1 split	30	-	48	13.6	8.5	21.9	2.7	1.7	4.4	27.1	15.3	41.8	27.1	15.3	41.8
		H5N1 split	15	-	47	9.2	6.3	13.4	1.8	1.3	2.7	17.0	7.6	30.8	17.0	7.6	30.8
		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	3.8	-	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	47	38.3	23.6	62.1	7.7	4.7	12.4	59.6	44.3	73.6	59.6	44.3	73.6
		H5N1 split	15	AS03	48	24.1	14.3	40.8	4.8	2.9	8.2	47.9	33.3	62.8	47.9	33.3	62.8
		H5N1 split	7.5	AS03	48	22.8	14.5	35.7	4.6	2.9	7.1	47.9	33.3	62.8	47.9	33.3	62.8
	Post II (D42)	H5N1 split	30	-	48	12.0	8.3	17.3	2.4	1.7	3.5	22.9	12.0	37.3	22.9	12.0	37.3
		H5N1 split	30	-	48	19.6	12.1	31.7	3.9	2.4	6.3	41.7	27.6	56.8	41.7	27.6	56.8
		H5N1 split	15	-	47	13.1	8.8	19.7	2.6	1.8	3.9	31.9	19.1	47.1	31.9	19.1	47.1
		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	3.8	-	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	47	181.3	111.7	294.4	36.3	22.3	58.9	85.1	71.7	93.8	85.1	71.7	93.8
		H5N1 split	15	AS03	48	315.4	224.0	444.2	63.1	44.8	88.8	95.8	85.7	99.5	95.8	85.7	99.5
	H5N1 split	7.5	AS03	48	203.0	131.3	314.0	40.6	26.3	62.8	89.6	77.3	96.5	89.6	77.3	96.5	
	H5N1 split	3.8	AS03	48	148.9	91.1	243.3	29.8	18.2	48.7	83.3	69.8	92.5	83.3	69.8	92.5	

SCF: seroconversion factor (i.e ratio of the post-vaccination GMT and the pre-vaccination GMT); SCR: seroconversion rate (i.e proportion of subjects who have a protective post-vaccination titre of  $\geq 1:40$ ); SPR: seroprotection rate (i.e proportion of subjects with HI titre  $\geq 1:40$ )



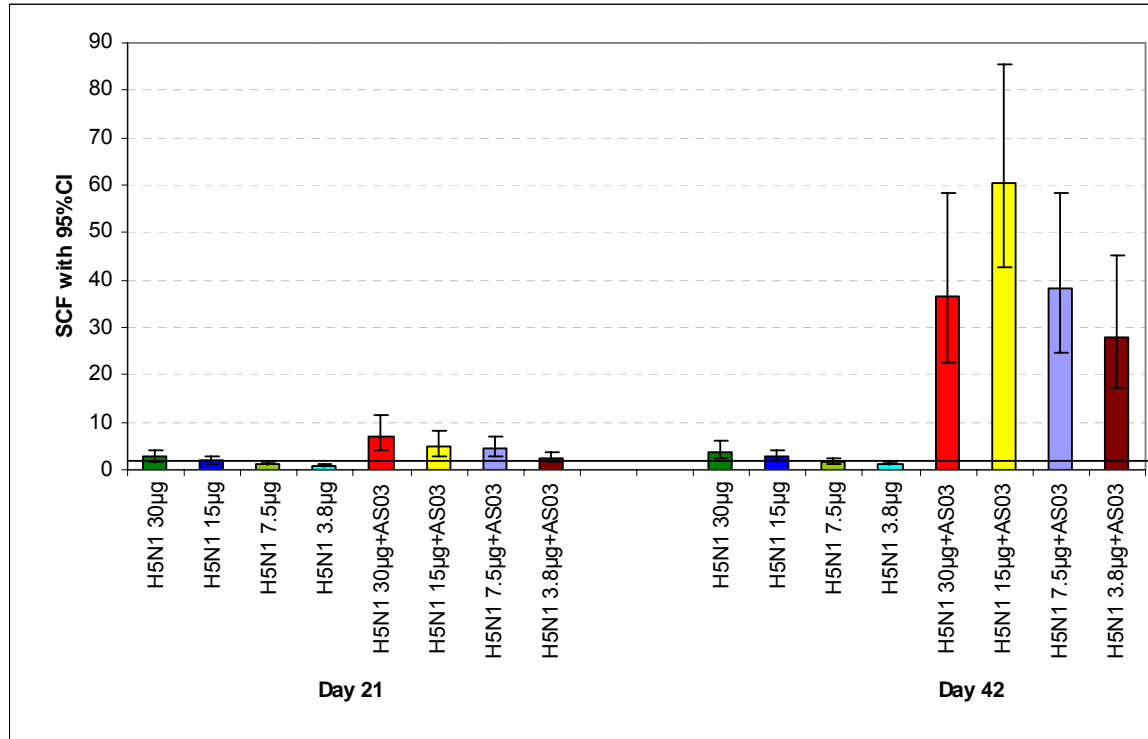
The horizontal line corresponds to the pre-defined CHMP criterion for seroconversion rates (>40%) in adults (18-60 years).

図1 H5N1-007 試験の第0日、第21日および第42日における血清抗HAの抗体陽転率（95%信頼区間）（ATP免疫原性コホート）



The horizontal line corresponds to the pre-defined CHMP criterion for seroprotection rates (>70%) in adults (18-60 years).

図2 H5N1-007 試験の第0日、第21日および第42日における血清抗HAの抗体保有率（95%信頼区間）（ATP免疫原性コホート）



The horizontal line corresponds to the pre-defined CHMP criterion for seroconversion factors (>2.5) in adults.

図3 H5N1-007 試験におけるワクチン接種後（第21日および第42日）の血清HAに対する抗体増加率（95%信頼区間）（ATP免疫原性コホート）

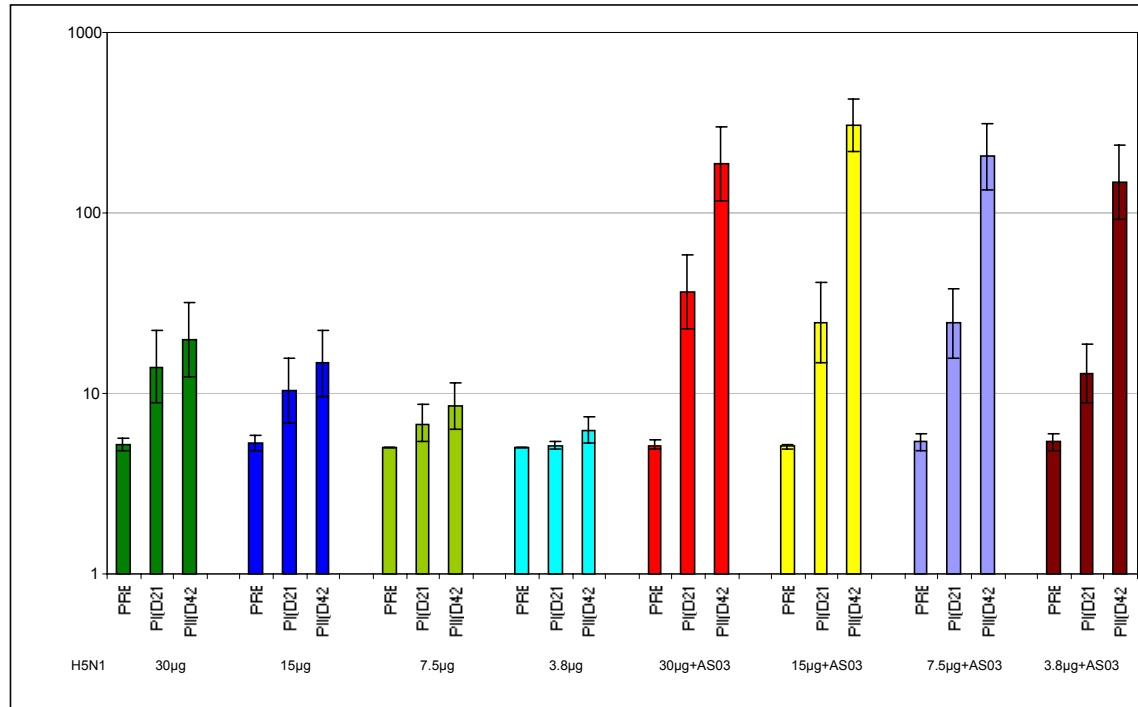


図 4 H5N1-007 試験の第 0 日、第 21 日および第 42 日における血清 HA の GMT (95%信頼区間) (ATP 免疫原性コホート)



表 13 ワクチン接種後第 42 日における 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 株に対する抗 HA 抗体価の抗体保有率に関する群間差 (ATP 免疫原性コホート) —H5N1-007 試験

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

Differences between adjuvanted groups have been highlighted in the table

HN4 = H5N1 3.8 $\mu$ g ; HN4AD = H5N1 3.8 $\mu$ g + AS03

HN8 = H5N1 7.5 $\mu$ g; HN8AD = H5N1 7.5 $\mu$ g + AS03

HN15 = H5N1 15 $\mu$ g; HN15AD = H5N1 15 $\mu$ g + AS03

HN30 = H5N1 30 $\mu$ g; HN30AD = H5N1 30 $\mu$ g + 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

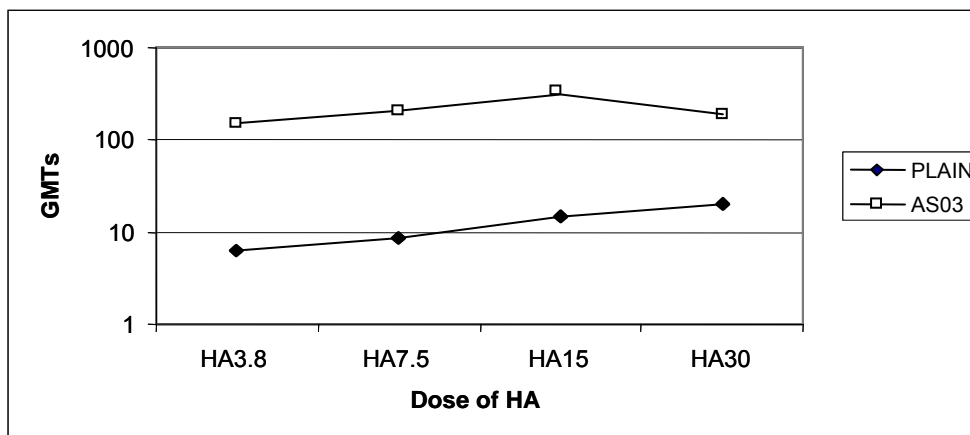


図 5 H5N1-007 試験における 2 回目接種後（第 42 日）の HA 量ごとのアジュバント添加効果(ATP 免疫原性コホート)

表 14 H5N1-007 試験における 2 回目接種後のアジュバント添加／非添加 HA に対する GMT 比（ATP 免疫原性コホート）

Dose	Adjuvant A	Adjuvant B	Adjusted GMT ratio (B/A)	95% CI		
				LL	UL	P-value
3.8 $\mu$ g	No adjuvant	AS03	23.92	14.60	39.18	<0.0001
7.5 $\mu$ g	No adjuvant	AS03	24.16	14.46	40.36	<0.0001
15 $\mu$ g	No adjuvant	AS03	20.93	12.23	35.80	<0.0001
30 $\mu$ g	No adjuvant	AS03	9.37	4.82	18.20	<0.0001

### 2.5.4.2.2. Q-Pan による試験における HI 抗体反応

Pivotal 試験である Q-Pan-001 試験および Q-Pan-002 試験の ATP 免疫原性コホートに基づき、H5N1 ワクチン株 (A/Indonesia/05/2005 株) に対する HI 抗体反応 (幾何平均抗体価、抗体増加率、抗体陽転率および抗体保有率) を評価した結果を、それぞれ表 16 および表 17 に示す。Q-Pan-001 試験は、Q-Pan を使用し最初に実施した試験である。この試験では、アジュバント添加効果を確認するため、アジュバント添加または非添加 Q-Pan ワクチンを被験者に接種した。さらに、アジュバント添加量の妥当性を確認するため、AS03 アジュバントを標準量添加する群と標準の半量添加する群を設定した。本試験の副次目的は Q-Pan と D-Pan の免疫学的同等性を確認することであったため、2 つの D-Pan 接種群 (AS03 アジュバントを標準量添加する群と標準の半量添加する群) を設けた。Q-Pan-002 試験では、成人 (18~60 歳または 18~64 歳) と高齢者 (61 歳以上または 65 歳以上) において Q-Pan の免疫原性を評価するとともに、Q-Pan のロット間一貫性についても検討した。なお、本試験では対照としてプラセボ (生理食塩水) を用いた。Q-Pan-001 試験および Q-Pan-002 試験で認められた免疫応答の記述的分析については、2.5.4.2.1.1 項に記載する。また、Q-Pan-001 試験で解析したアジュバント添加量の効果については、2.5.4.2.1.4 項に記述し、Q-Pan-002 試験で検討した Q-Pan のロット間一貫性については、2.5.4.2.1.5 項に記述する。

#### 2.5.4.2.2.1. 記述的分析

##### 幾何平均抗体価 (GMT)

アジュバント添加ワクチンとアジュバント非添加ワクチンを比較した Q-Pan-001 試験では、アジュバント添加ワクチンを接種した群の幾何平均抗体価の方が高かった。ワクチン接種前の幾何平均抗体価は 5.0 であったが、アジュバントを標準量添加したワクチンを 2 回接種後 (第 42 日) には Q-Pan および D-Pan のそれぞれで幾何平均抗体価は 464.7 および 480.3 に達した。アジュバントを標準の半量添加したワクチンを接種した群では、Q-Pan および D-Pan それぞれの幾何平均抗体価は 320.7 および 347.7 に達したが、アジュバント非添加の Q-Pan ワクチンを接種した群では幾何平均抗体価は 10.5 であった。この差は、1 回目のワクチン接種後 (第 21 日) すでに認められ、D-Pan および Q-Pan の 1 回目ワクチン接種後、アジュバントを標準量添加したワクチンでは 22.5~23.5 の幾何平均抗体価、アジュバントを標準の半量添加したワクチンでは 16.8~19.9 の幾何平均抗体価が誘導された。

上記のように、抗原の製造工場の違いには関係なく、アジュバントを添加することによる明確なベネフィットが得られることが Q-Pan-001 試験によって示された。Q-Pan-001 試験の目的のひとつはアジュバント添加効果を確認することであり、アジュバント効果の詳細は 2.5.4.2.1.5 項に記述した。

Q-Pan-002 試験はロット間の一貫性を評価する試験としてデザインされており、Q-Pan の異なるロットとプラセボを比較した。本試験によりロット間の一貫性が確認されたため (2.5.4.2.1.3 項参照)、ワクチンを接種した群を併合し解析した。18~60 歳の成人では、ワ

ワクチン接種前の幾何平均抗体価が 5.0（試験のカットオフ値の半分）であったにもかかわらず、ワクチン接種後に幾何平均抗体価は 239.7 に達した。61 歳以上の高齢者では、予想されたとおり、18～60 歳の成人を若干下回る抗体価（89.0）であった。文献には年齢に関係した免疫系の老化がしばしば報告されているが、これがワクチン接種に対する高齢者の反応に影響を及ぼした可能性がある（Weinberger et al., 2008）。注意すべき点として、高齢者群ではワクチン接種した被験者の 30%が 75 歳超の被験者であったことが挙げられる。

#### CHMP 基準：抗体陽転率（SCR）、抗体保有率（SPR）および抗体増加率（SCF）

各試験において第 42 日に認められたワクチン株に対する HI 抗体反応の結果のうち、CHMP 基準に適合しているかどうかを表 15 に、個々の試験結果の詳細は表 16 および表 17 に示す。

Q-Pan-001 試験では、2 回のワクチン接種後の抗体陽転率（SCR）は Q-Pan が 97.2% および 89.7%（それぞれアジュバントを標準量およびその半量添加）、D-Pan が 96.4% および 92.3%（それぞれアジュバントを標準量およびその半量添加）であったが、アジュバント非添加群では 17.3% であった。したがって、アジュバント添加ワクチン群ではいずれも抗体陽転率の CHMP 基準（>40%）を大きく上回っていたが、アジュバント非添加ワクチンを接種した群では CHMP 基準に達しなかった。

Q-Pan-001 試験では、アジュバント添加ワクチン接種のうち 1 つの群（アジュバントを標準の半量添加した D-Pan 接種群）を除く、すべての群で抗体陽転率が第 21 日に所定の基準値に達しており、1 回目のワクチン接種後（第 21 日）の時点で高い抗体陽転率が認められた。

Q-Pan-002 試験の 18～60 歳の成人では、2 回目のワクチン接種後（第 42 日）の抗体陽転率（SCR）が Q-Pan 接種群で 91.0% であったのに対し、プラセボ群では 1.5% であった。61 歳以上の高齢者では、Q-Pan 接種群の第 42 日の抗体陽転率は 76.4% であった（プラセボ群は 2.1%）。この年齢層に適用される抗体陽転率の CHMP 基準は >30% であることから、得られた結果は所定の基準値を十分に上回るものであった。

上記 2 試験で得られた抗体陽転率により、アジュバント添加ワクチンはいずれも当該パラメータに関する CHMP 基準を上回ったが、アジュバント非添加ワクチンはこの要件を満たさなかった。また、Q-Pan-001 試験で Q-Pan 接種群と D-Pan 接種群の 95%CI の大部分が重なっていたことから、Q-Pan を接種した被験者と D-Pan を接種した被験者では、同じアジュバント量を添加した場合は実質的に同じ抗体陽転率が得られた。大規模な同等性試験である Q-Pan-002 試験から得られた結果により、Q-Pan は、18～60 歳の成人と 61 歳以上の高齢者の双方において、ワクチン株に対する HI 抗体に関し、CHMP が規定した基準値を大きく上回る高い抗体陽転率を達成できることが確認された。

2番目の CHMP 基準である抗体保有率は、18～60歳の成人では70%を、61歳以上の高齢者では60%を上回ることと規定されている。被験者の大部分はワクチン接種前にワクチン株に対して血清抗体陰性であったことから、ほとんどの群ではこのパラメータで得られる値が抗体陽転率の値と一致することとなる。Q-Pan-001試験では、アジュバントを添加した群はいずれも CHMP の基準値を上回った。同様に、Q-Pan-002試験でも、Q-Pan の2回接種後の抗体保有率は成人被験者で91.0%、高齢被験者で76.8%であった。

3番目の CHMP 基準は抗体増加率（SCF）に関するものであり、成人の場合には2.5倍以上となることが求められており、61歳以上の高齢者では2.0倍以上とされている。Q-Pan-001試験では、アジュバントを標準量添加したワクチンを接種した群の抗体増加率は、Q-Pan 接種被験者および D-Pan 接種被験者でそれぞれ92.9倍および95.3倍であった。アジュバントを標準の半量添加した群では抗体増加率のわずかな低下が認められ、Q-Pan 群および D-Pan 群でそれぞれ64.1倍および69.0倍ではあったが、本パラメータの基準値である2.5倍を大きく上回っていた。注目すべき点として、アジュバント添加ワクチン接種群では、いずれの群でも1回目のワクチン接種後（第21日）にすでにこの基準を満たしていたことが挙げられる。上記で分析した他のパラメータと同様に、アジュバントの添加量が同じ場合には、Q-Pan 群と D-Pan 群の間に同等性が認められた。

Q-Pan-002試験では、成人の第42日の抗体増加率は、アジュバントを添加した H5N1 インフルエンザワクチン接種群で51.4倍であったのに対し、プラセボ接種群では1.0倍であった。高齢者でも抗体増加率は17.2倍に達しており（プラセボ接種群は1.1倍）、この年齢層の基準値である2.0倍を大幅に上回った。

以上のことから、Q-Pan-001試験により、ワクチン株に対する HI 抗体反応はアジュバント添加 H5N1 インフルエンザワクチン接種群の方がアジュバント非添加ワクチン接種群を著しく上回ることが示された。これは、D-Pan の開発中に得られた先行する結果とも一致する。アジュバント添加ワクチンは、高い幾何平均抗体価を示すだけでなく、3つの CHMP 基準のすべてを満たし、2回のワクチン接種後にはこれらの基準を上回った。すでに Q-Pan と D-Pan の同等性評価で示されているとおり（2.5.4.2.1項参照）、Q-Pan 接種で認められた免疫応答は、D-Pan 接種で認められた免疫応答と非常に近似していた。大規模な Q-Pan-002試験により、18～60歳の成人および61歳以上の高齢者に対して適用される3つの CHMP 基準を上回る高い免疫応答誘導能を、Q-Pan が有することが確認された。

表 15 CHMP 基準：第 42 日におけるワクチン株に対する HI 抗体反応の概要（Q-Pan-001、Q-Pan-002 および H5N1-007 試験）

Study/ Groups	Vaccine strain/ Age group	SCR			SPR			SCF		
		%	95% CI		%	95% CI		%	95% CI	
			LL	UL		LL	UL		LL	UL
Q-Pan-001	A/Indonesia/05/2005									
Q-Pan full AS03	18-64	97.2	93.0	99.2	97.2	93.0	99.2	92.9	76.7	112.7
Q-Pan half AS03		89.7	83.6	94.1	89.7	83.6	94.1	64.1	49.4	83.3
Q-Pan no AS03		17.3	9.6	27.8	17.3	9.6	27.8	2.1	1.6	2.7
D-Pan full AS03		96.4	91.9	98.8	96.4	91.9	98.8	95.3	77.3	117.5
D-Pan half AS03		92.3	86.6	96.1	92.3	86.6	96.1	69.0	54.0	88.3
Q-Pan-002	A/Indonesia/05/2005									
Q-Pan/AS03	18-60	91.0	89.4	92.4	91.0	89.4	92.4	51.4	47.8	55.3
Placebo		1.5	0.0	7.9	1.5	0.0	7.9	1.0	1.0	1.1
Q-Pan/AS03	>60	76.4	72.3	80.1	76.8	72.8	80.5	17.2	14.9	19.9
Placebo		2.1	0.1	11.1	2.1	0.1	11.1	1.1	0.9	1.3
H5N1-007	A/Vietnam/1194/04									
D-Pan 30 µg	18-60	40.8	27.0	55.8	42.9	28.8	57.8	3.9	2.4	6.2
D-Pan 15 µg		34.7	21.7	49.6	34.7	21.7	49.6	2.8	1.9	4.1
D-Pan 7.5 µg		16.3	7.3	29.7	16.3	7.3	29.7	1.7	1.3	2.3
D-Pan 3.8 µg		4.0	0.5	13.7	4.0	0.5	13.7	1.2	1.1	1.5
D-Pan 30 µg/AS03		85.4	72.2	93.9	85.4	72.2	93.9	36.4	22.7	58.5
D-Pan 15 µg/AS03		95.9	86.0	99.5	95.9	86.0	99.5	60.5	42.8	85.5
D-Pan 7.5 µg/AS03		90.0	78.2	96.7	90.0	78.2	96.7	38.1	24.8	58.4
D-Pan 3.8 µg/AS03		82.0	68.6	91.4	84.0	70.9	92.8	27.9	17.2	45.2

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  $\geq 1:40$ )

CHMP criteria for adults 18-60: SCR >40%; SPR >70%; SCF>2.5

CHMP criteria for elderly (>60): SCR >30%; SPR > 60%; SCF >2.0

Shaded cells highlights the groups/parameters meeting the CHMP requirements.

表 16 Q-Pan-001 試験における Q-Pan および 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/Indonesia/05/2005 ワクチン株に対する HI 反応 (ATP 免疫原性コホート)

Study (Age of vaccination)	Time- point	Strain	Manuf. site‡	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
Q-Pan-001 18-64 yrs	Pre	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	144	5.0	5.0	5.0	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	2.5
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	146	5.0	5.0	5.0	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	2.5
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	75	5.0	5.0	5.0	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	4.8
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	140	5.0	5.0	5.1	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	2.6
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	143	5.0	5.0	5.1	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	2.5
	Post I (D21)	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	144	22.5	17.8	28.6	4.5	3.6	5.7	41.7	33.5	50.2	41.7	33.5	50.2
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	146	19.9	15.7	25.3	4.0	3.1	5.1	41.1	33.0	49.5	41.1	33.0	49.5
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	75	6.1	5.2	7.1	1.2	1.0	1.4	6.7	2.2	14.9	6.7	2.2	14.9
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	140	23.5	18.3	30.3	4.7	3.6	6.0	45.7	37.3	54.3	45.7	37.3	54.3
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	142	16.8	13.5	20.9	3.3	2.7	4.1	38.0	30.0	46.5	38.0	30.0	46.5
	Post II (D42)	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	144	464.7	383.4	563.4	92.9	76.7	112.7	97.2	93.0	99.2	97.2	93.0	99.2
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	146	320.7	246.9	416.6	64.1	49.4	83.3	89.7	83.6	94.1	89.7	83.6	94.1
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	75	10.5	8.2	13.5	2.1	1.6	2.7	17.3	9.6	27.8	17.3	9.6	27.8
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	140	480.3	390.5	590.7	95.3	77.3	117.5	96.4	91.9	98.8	96.4	91.9	98.8
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	142	347.7	272.0	444.5	69.0	54.0	88.3	92.3	86.6	96.1	92.3	86.6	96.1

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  $\geq 1:40$ )

‡ Manufacturing site: Quebec = H5N1 Indonesia antigen produced at GSK Biologicals' manufacturing site in Quebec; Dresden = H5N1 Indonesia antigen produced at GSK Biologicals' manufacturing site in Dresden

表 17 Q-Pan-002 試験における AS03 アジュバント添加 Q-Pan H5N1 パンデミックインフルエンザワクチンの H5N1 A/Indonesia/05/2005 ワクチン株に対する HI 反応 (ATP 免疫原性コホート)

Study (Age of vaccination)	Age group	Time- point	Study group	N	GMT			SCF			SCR			SPR		
					Value	95% CI		GMR	95% CI		%	95% CI		%	95% CI	
						LL	UL		LL	UL		LL	UL		LL	UL
Q-Pan-002 >18 yrs	18-60 years	Pre	Q-Pan H5N1 (3.8µg) Indonesia + AS03	1488	5.0	5.0	5.0	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	0.2
			Placebo	68	5.0	5.0	5.0	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	5.3
		Post II (D42)	Q-Pan H5N1 (3.8µg) Indonesia + AS03	1488	258.0	239.7	277.7	51.4	47.8	55.3	91.0	89.4	92.4	91.0	89.4	92.4
			Placebo	68	5.2	4.9	5.5	1.0	1.0	1.1	1.5	0.0	7.9	1.5	0.0	7.9
	>60 years	Pre	Q-Pan H5N1 (3.8µg) Indonesia + AS03	479	5.2	5.0	5.3	-	-	-	-	-	-	0.4	0.1	1.5
			Placebo	48	5.0	5.0	5.0	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	7.4
		Post II (D42)	Q-Pan H5N1 (3.8µg) Indonesia + AS03	479	89.0	77.1	102.7	17.2	14.9	19.9	76.4	72.3	80.1	76.8	72.8	80.5
			Placebo	48	5.5	4.6	6.5	1.1	0.9	1.3	2.1	0.1	11.1	2.1	0.1	11.1

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  $\geq 1:40$ )



#### 2.5.4.2.2.2. アジュバント添加量の効果

AS03 アジュバント添加の効果については、上記で論じた H5N1-007 試験の推測的分析により明確に確認されているが、Pivotal 試験である Q-Pan-001 試験においてさらにアジュバント添加量の効果を検討した。実際に、Q-Pan-001 試験では、2 用量（標準量および標準の半量）の AS03 アジュバント添加と非添加ワクチンを比較した。この試験の主要目的の一部として、次の基準を用いて抗体陽転率および調整後の GMT 比の群間差を算出した。すなわち、優越性を主張する場合は、抗体陽転率の差が 95%CI の下限値を 15%上回り、かつ調整後の GMT 比の下限値が 2 を上回る必要がある。表 18 に、3 つの Q-Pan 接種群（AS03 アジュバント標準量添加ワクチン接種群、標準の半量添加ワクチン接種群、およびアジュバント非添加ワクチン接種群）のペアワイズ比較の結果を要約する。すべての基準と A/Indonesia/05/2005 株（ワクチン株）および A/Vietnam/1194/2004 株（ヘテロウイルス株）に対する免疫応答に関して、AS03 アジュバント標準量添加ワクチンおよび標準の半量添加ワクチンはどちらもアジュバント非添加ワクチンより優れていることが確認された。しかし、AS03 アジュバント標準量添加ワクチンと標準の半量添加ワクチンを比較した場合、やはり標準量添加ワクチンの方が標準の半量添加ワクチンよりも優れてはいたが、両者の間に統計学的な有意差は認められなかった。

しかしながら、最終的に Q-Pan ワクチンに標準量の AS03 アジュバントを添加することとした理由は 2 つの年齢層（18～40 歳および 41～64 歳）に対する免疫原性の検討の結果である。高年齢層では、AS03 の添加量を半量に減らすとワクチン株に対する抗体陽転率が 14% 低下したこと（低年齢層では 4%の低下）、高年齢層で得られた結果は低年齢層で得られた結果ほど明確なものではなかった。同様に、41～64 歳の年齢層で AS03 の添加量を半量に減らすと、ワクチン株に対する GMT が約 50%に低下した。これらの結果（第 2 部、2.7.3 項に提示）より、アジュバントの添加量を半量に減らしても低年齢層では有用な効果が得られるが、41～64 歳の年齢層では免疫応答が低下することが明確に示された。したがって、ワクチン接種によりすべての成人において強力な免疫応答を確実に誘導するために、アジュバントを標準量添加することが適切であることを現時点のデータは示している。

**表 18 アジュバント添加量の効果：第 42 日における Q-Pan 接種群の SCR および GMT 比の比較 (Q-Pan-001 試験)**

Antibody	Groups compared	Difference in SCR			Adjusted GMT ratios		
		%	95% CI		%	95% CI	
			LL	UL		LL	UL
A/indonesia/05/2005	Q-Pan AS03 full dose versus Q-Pan No AS03	79.89	69.36	87.27	43.40	29.93	62.94
	Q-Pan AS03 half dose versus Q-Pan No AS03	72.39	61.04	80.80	29.96	20.68	43.41
	Q-Pan AS03 full dose versus Q-Pan AS03 half dose	7.50	1.97	13.84	1.45	1.07	1.97
A/Vietnam/1194/2004	Q-Pan AS03 full dose versus Q-Pan No AS03	60.47	51.45	68.30	6.98	4.84	10.07
	Q-Pan AS03 half dose versus Q-Pan No AS03	57.57	48.57	65.52	5.83	4.04	8.84
	Q-Pan AS03 full dose versus Q-Pan AS03 half dose	2.90	-8.35	14.08	1.20	0.89	1.62

#### 2.5.4.2.2.3. Q-Pan-002 試験におけるロット間一貫性

Q-Pan-002 試験の主要目的は、連続する 3 ロットの AS03 (リクセンサー工場で製造) を添加した連続する 3 ロットの H5N1 抗原 (ケベック工場で製造) の免疫学的同等性を、ワクチン株に対する HI 抗体の幾何平均抗体価 (第 42 日) に基づいて、18~49 歳の被験者で確認することであった。同等であると判断する基準は、対応するすべての GMT 比の 95%CI 上限値および下限値が完全に [0.67 ; 1.5] の範囲内に収まることであった。18~49 歳の被験者群の A/Indonesia/05/2005 株に対する HI 抗体(第 42 日)の GMT 比を表 19 に示す。

**表 19 Q-Pan-002 試験の 18 歳~49 歳の被験者における Q-Pan ワクチン全ロットの第 42 日での A/Indonesia/05/2005 ワクチン株に対する HI 抗体の GMT 比**

Adjusted GMT	Q-Pan Lot A		Q-Pan Lot B		Q-Pan Lot C	
	N	GMT	N	GMT	N	GMT
	394	275.8	379	291.7	394	333.5
Adjusted GMT Ratio (95% CI)						
Q-Pan Lot A and Q-Pan Lot B	0.95 (0.78, 1.15)					
Q-Pan Lot A and Q-Pan Lot C	0.83 (0.68, 1.00)					
Q-Pan Lot B and Q-Pan Lot C	0.87 (0.72, 1.06)					

Adjusted GMT = geometric mean antibody titer adjusted for baseline titer

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 titer - pooled variance with the 3 lots groups); LL = lower limit, UL = upper limit

### 2.5.4.2.3. ワクチン株に対する中和抗体反応

一般に A 型および B 型インフルエンザに対する血清抗体価の検出方法としては HI 試験が用いられているが、抗体反応の検出法としては HI 試験よりも中和抗体価測定法の方がより感度が高い可能性があることや (Benne et al., 1994 ; Gross et al., 1979) 、HI 試験により血清抗体陰性とされた被験者において抗体反応が検出される可能性があること (Harmon et al., 1986) が報告されている。このことは、中和抗体価測定法が高い感度をもつのかどうかや、HI 試験で捉えられない補足的なエピトープを特異的に認識する抗体を広範に検出できることを反映しているのかどうかは不明である。特筆すべきは、中和抗体価測定法は免疫活性の機能的尺度である点、つまりインフルエンザウイルスの細胞への付着や侵入、細胞内複製を阻害する抗体を直接的に定量することができる方法であるという点である。

中和抗体価測定法では血清抗体保有に関する基準値が確立されていないため、ワクチンを接種された被験者がワクチン株に反応するかどうかを評価する尺度として、ワクチン接種後に中和抗体価が単純に 4 倍に増加 (血清抗体陽転または「vaccine response」) するかどうかを用いる。この測定法は感度が高いため、ワクチン接種前の血清抗体陽性率が比較的高いことから示されるように、ワクチン接種前のバックグラウンドが高く検出されてしまう可能性がある。

ワクチン接種後の血清抗体陽転または vaccine response (中和抗体価の逆数が 4 倍以上に増加することと定義) を算出することにより、ワクチン接種前の高い血清抗体陽性率の影響を軽減できる。

H5N1 ワクチン株 (A/Indonesia/05/2005 株) に対する中和抗体反応 (幾何平均抗体価が 1 : 28 以上、vaccine response 率が 1 : 40 以上、血清中和抗体価 [SNT] が 1 : 80 以上の被験者のそれぞれの割合) を、Q-Pan-001 試験については表 20 および表 21 に、Q-Pan-002 試験については表 22 および表 23 に示す。後者に関しては、結果を年齢層別に示す (18~60 歳および 61 歳以上) 。

両試験の逆累積曲線を図 6 (Q-Pan-001 試験) および図 7 (Q-Pan-002 試験) に示す。

両試験ともに、ワクチン接種前において、被験者の 4 分の 1 から 3 分の 1 という高い血清抗体陽性率が認められた。2 回のワクチン接種後、Q-Pan-001 試験および Q-Pan-002 試験のアジュバントを添加したワクチンを接種した群ではすべての被験者が血清抗体陽性 (100%) であった。また、これら 2 つの試験ではすべての被験者で血清中和抗体価が 1 : 80 以上であった。

幾何平均抗体価に関しては、Q-Pan-001 試験のアジュバント添加群で非常に高い値が得られ、アジュバントを標準量添加した Q-Pan 群および D-Pan 群の幾何平均抗体価はそれぞれ

1529.0 および 1497.2 に達した。アジュバントを標準の半量添加したワクチンではわずかな抗体価の低下が認められたものの、両者の 95%CI はその大部分が重なっていたが (Q-Pan および D-Pan を接種した被験者でそれぞれ 1242.1 および 1352.8)、アジュバント非添加ワクチン接種群の幾何平均抗体価は 183.8 にとどまった。これらのデータも、中和抗体反応の誘導に関して Q-Pan と D-Pan が類似していることを示すものである。Q-Pan-002 試験でも 18~60 歳の年齢層で同様に高い幾何平均抗体価が認められ、この群では Q-Pan を接種したすべての被験者で 2 回目のワクチン接種後 (第 42 日) に 1 : 80 のカットオフ値を超える抗体価が得られた。

61 歳以上の高齢者では、成人に比べてワクチン接種前の血清抗体陽性率が高かったが、2 回のワクチン接種後に得られる幾何平均抗体価は若干低かった (約 2 分の 1)。このような知見は、この年齢層で認められている HI 反応プロファイルと一致するものであり、高齢者で報告されている免疫系の老化やワクチン接種に対する反応の低下と関係している可能性が非常に高い。しかし、高齢者の 96.4% では、ワクチン株に対する中和抗体価が 1 : 80 のカットオフ値を上回っており、vaccine response 率は 80.4% に達した。このようなプロファイルは、高齢者がワクチン接種前の血清抗体陽性率が高いこと、高齢者が、交差反応性を示すインフルエンザウイルス株と過去に接触 (ワクチン接種または自然曝露により) している可能性があることを示唆することと、高齢者では免疫機能がわずかに低下していることの両方の結果である可能性がある。

H5N1-007 試験では中和抗体の測定も行った。しかし、Q-Pan および D-Pan の抗原量は H5N1-007 試験で測定した HI 反応に基づいて選択されたことから、これらの中和抗体の結果は Q-Pan の評価に不可欠であるとはみなされないため、この概括評価では詳述しない。これらの結果は、2.7.3.3.2 項 (臨床的有効性の概要) に提示する。データでは、アジュバントを添加したすべての群で中和抗体反応がアジュバント非添加群を顕著に上回ることが示されている。HI 反応と同様に、アジュバント添加ワクチンを接種した群では明確な群間差は認められなかった。高い血清抗体陽性率と、高い幾何平均抗体価や抗体陽転率 (85.7%~97.9%) は、AS03 アジュバントが 3.8  $\mu$ g という少ない抗原量でも免疫増強能を有することの裏づけとなるものである。

表 20 Q-Pan-001 試験における H5N1(A/Indonesia)インフルエンザワクチンの H5N1 A/Indonesia/05/2005 ワクチン株に対する中和抗体反応 (GMT、抗体価 1:28 以上、vaccine response) (ATP 免疫原性コホート、部分集団)

Study (Age of vaccination)	Timepoint	Strain	Manuf. site‡	HA (µg per dose)	AS03	N	GMT			≥1:28			Vaccine Response		
							Value	95% CI		%	95% CI		%	95% CI	
								LL	UL		LL	UL		LL	UL
Q-Pan-001 18-64 yrs	Pre	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	47	22.3	17.4	28.5	27.7	15.6	42.6	-	-	-
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	47	31.8	23.0	43.8	40.4	26.4	55.7	-	-	-
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	49	25.7	19.9	33.1	36.7	23.4	51.7	-	-	-
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	48	23.7	18.3	30.8	31.3	18.7	46.3	-	-	-
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	50	25.7	19.6	33.7	34.0	21.2	48.8	-	-	-
	Post I (D21)	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	47	199.0	148.9	266.1	100	92.5	100	76.6	62.0	87.7
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	50	240.1	191.4	301.3	96.0	86.3	99.5	68.1	52.9	80.9
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	49	78.6	57.7	107.1	81.6	68.0	91.2	42.9	28.8	57.8
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	49	260.5	208.1	326.0	100	92.7	100	79.2	65.0	89.5
	Post II (D42)	H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	49	248.7	202.0	306.3	100	92.7	100	71.4	56.7	83.4
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	47	1566.8	1227.3	2000.2	100	92.5	100	97.9	88.7	99.9
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	48	1242.1	902.2	1710.0	100	92.6	100	91.3	79.2	97.6
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	49	183.8	138.4	244.2	93.9	83.1	98.7	73.5	58.9	85.1
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	49	1497.2	1192.0	1880.5	100	92.7	100	95.8	85.7	99.5
	H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	50	1352.8	1075.5	1701.6	100	92.9	100	96.0	86.3	99.5	

N = number of subjects with available results

% = percentage of subjects with titre within the specified range

95% CI = 95% confidence interval; LL = Lower Limit, UL = Upper Limit

Vaccine response defined as antibody titer ≥ 4-fold the pre-vaccination titer (samples seronegative at pre-vaccination were assigned a reciprocal titer of 14)

‡ Manufacturing site: Quebec = H5N1 Indonesia antigen produced at GSK Biologicals' manufacturing site in Quebec; Dresden = H5N1 Indonesia antigen produced at GSK Biologicals' manufacturing site in Dresden

表 21 Q-Pan-001 試験における H5N1(A/Indonesia)インフルエンザワクチンの H5N1 A/Indonesia/05/2005 ワクチン株に対する中和抗体反応（抗体価 1:40 以上、1:80 以上）

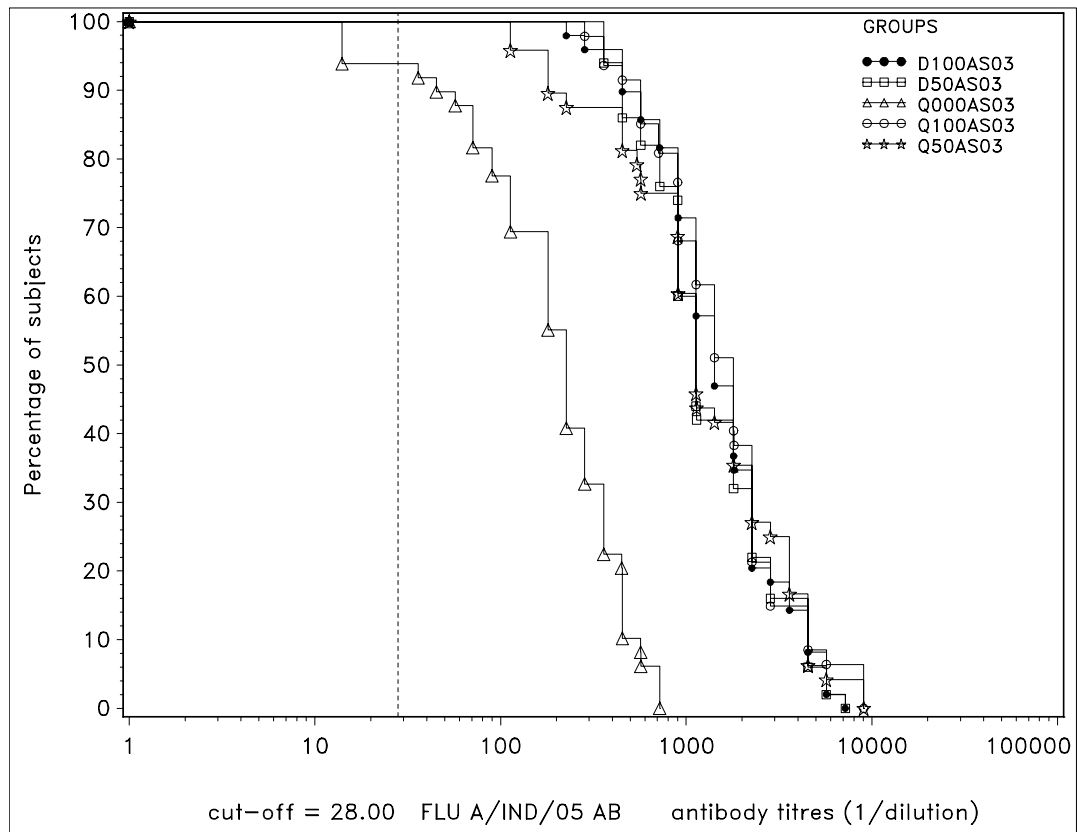
Study (Age of vaccination)	Timepoint	Strain	Manuf. site‡	HA (µg per dose)	AS03	N	≥1:40			≥1:80		
							%	95% CI		%	95% CI	
								LL	UL		LL	UL
Q-Pan-001 18-64 yrs	Pre	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	47	21.3	10.7	35.7	12.8	4.8	25.7
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	47	36.2	22.7	51.5	23.4	12.3	38.0
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	49	28.6	16.6	43.3	16.3	7.3	29.7
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	48	22.9	12.0	37.3	14.6	6.1	27.8
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	50	26.0	14.6	40.3	20.0	10.0	33.7
	Post I (D21)	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	47	93.6	82.5	98.7	80.9	66.7	90.9
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	50	96.0	86.3	99.5	96.0	86.3	99.5
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	49	75.5	61.1	86.7	53.1	38.3	67.5
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	49	98.0	89.1	99.9	93.9	83.1	98.7
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	49	98.0	89.1	99.9	95.9	86.0	99.5
	Post II (D42)	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	47	100	92.5	100	100	92.5	100
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	48	100	92.6	100	100	92.6	100
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	49	91.8	80.4	97.7	81.6	68.0	91.2
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	49	100	92.7	100	100	92.7	100
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	50	100	92.9	100	100	92.9	100

N = number of subjects with available results

% = percentage of subjects with titre within the specified range

95% CI = 95% confidence interval; LL = Lower Limit, UL = Upper Limit

‡ Manufacturing site: Quebec = H5N1 Indonesia antigen produced at GSK Biologicals' manufacturing site in Quebec; Dresden = H5N1 Indonesia antigen produced at GSK Biologicals' manufacturing site in Dresden



Q000AS03 = Q000AS03: 3.8 ug Quebec A/Indo No AS03  
 Q100AS03 = Q100AS03: 3.8 ug Quebec A/Indo Full AS03  
 Q50AS03 = Q50AS03: 3.8 ug Quebec A/Indo Half AS03  
 D100AS03 = D100AS03: 3.8 ug Dresden A/Indo Full AS03  
 D50AS03 = D50AS03: 3.8 ug Dresden A/Indo Half AS03

図6 Q-Pan-001 試験における第42日での A/Indonesia/05/2005 ワクチン株に対する中和抗体価の逆累積曲線 (ATP 免疫原性コホート)

表 22 Q-Pan-002 試験における AS03 アジュバント添加 Q-Pan H5N1 パンデミックインフルエンザワクチンの H5N1 A/Indonesia/05/2005 ワクチン株に対する中和抗体反応 (GMT、GMFR、抗体価 1:28 以上、vaccine response) (ATP 免疫原性コホート、部分集団)

Study (Age of vaccination)	Age group	Time- point	Study group	N	GMT			GMFR			≥1:28			Vaccine response		
					Value	95% CI		Value	95% CI		%	95% CI		%	95% CI	
						LL	UL		LL	UL		LL	UL		LL	UL
Q-Pan-002 >18 yrs	18-60 years	Pre	Q-Pan H5N1 (3.8µg) Indonesia + AS03	178	21.2	18.8	23.9	-	-	-	24.2	18.1	31.1	-	-	-
		Post II (D42)	Q-Pan H5N1 (3.8µg) Indonesia + AS03	178	1529.0	1332.0	1755.1	72.1	58.5	88.9	100	97.9	100	94.4	89.9	97.3
	>60 years	Pre	Q-Pan H5N1 (3.8µg) Indonesia + AS03	56	54.0	42.0	69.3	-	-	-	75.0	63.7	84.2	-	-	-
		Post II (D42)	Q-Pan H5N1 (3.8µg) Indonesia + AS03	56	619.4	462.7	829.1	11.5	8.1	16.3	98.2	91.8	99.9	80.4	67.6	89.8

N = number of subjects with available results

% = percentage of subjects with titre within the specified range

95% CI = 95% confidence interval; LL = Lower Limit, UL = Upper Limit

GMFR = Geometric mean fold rise

Vaccine response defined as antibody titer ≥ 4-fold the pre-vaccination titer (samples seronegative at pre-vaccination were assigned a reciprocal titer of 14)



表 23 Q-Pan-002 試験における AS03 アジュバント添加 Q-Pan H5N1 パンデミックインフルエンザワクチンの H5N1 A/Indonesia/05/2005 ワクチン株に対する中和抗体反応（抗体価 1:40 以上、1:80 以上）（ATP 免疫原性コホート、部分集団）

Study (Age of vaccination)	Age group	Time- point	Study group	N	≥1:40			≥1:80		
					%	95% CI		%	95% CI	
						LL	UL		LL	UL
Q-Pan-002 >18 yrs	18-60 years	Pre	Q-Pan H5N1 (3.8µg) Indonesia + AS03	178	18.5	13.9	24.0	11.8	8.0	16.5
		Post II (D42)	Q-Pan H5N1 (3.8µg) Indonesia + AS03	178	100	98.3	100	100	98.3	100
	>60 years	Pre	Q-Pan H5N1 (3.8µg) Indonesia + AS03	56	62.5	50.7	73.3	44.6	33.3	56.5
		Post II (D42)	Q-Pan H5N1 (3.8µg) Indonesia + AS03	56	98.2	91.8	99.9	96.4	89.2	99.4

N = number of subjects with available results

% = percentage of subjects with titre within the specified range

95% CI = 95% confidence interval; LL = Lower Limit, UL = Upper Limit

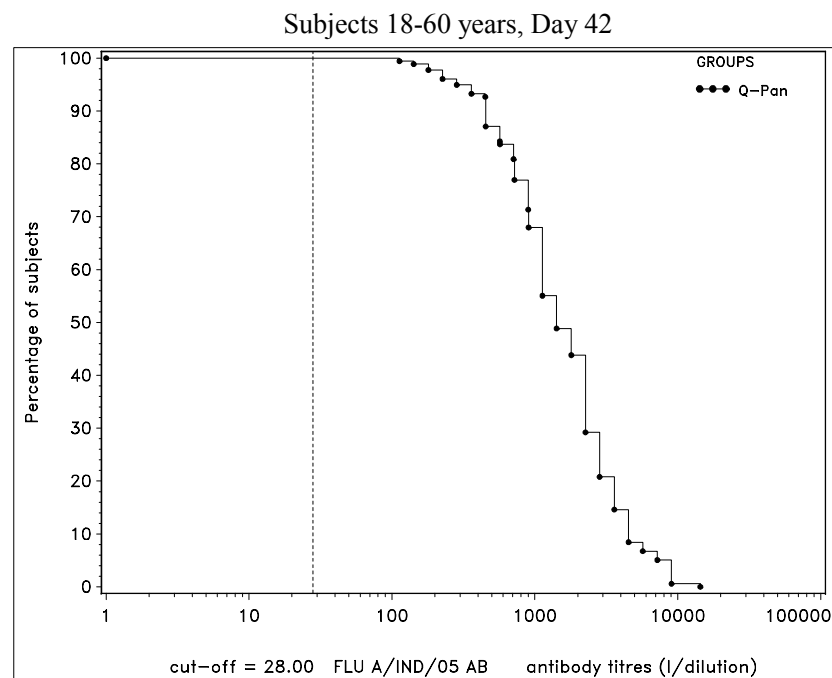
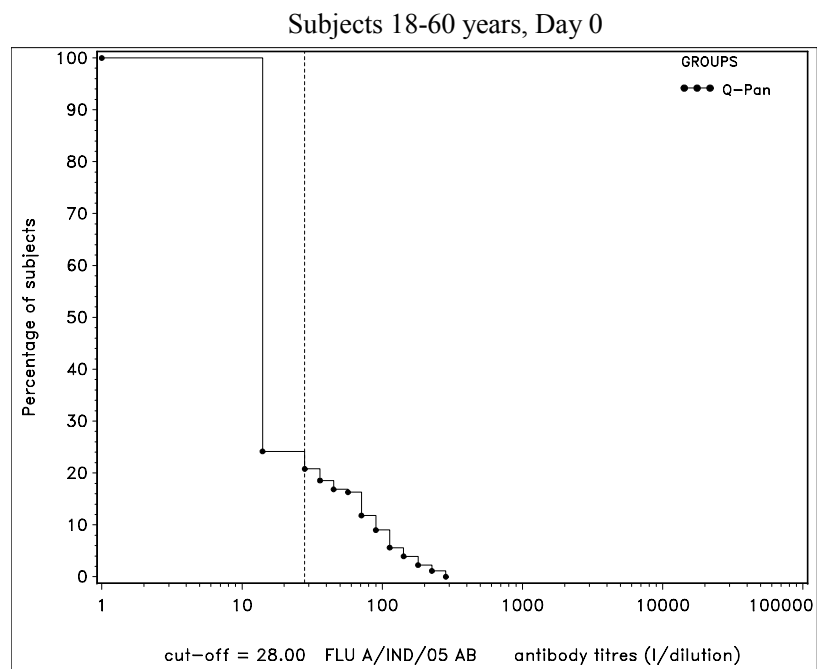


図7 Q-Pan-002 試験における AS03 アジュバント添加 Q-Pan H5N1 パンデミックインフルエンザワクチンの H5N1 A/Indonesia/05/2005 ワクチン株に対する中和抗体価の逆累積曲線 (ATP 免疫原性コホート、部分集団)

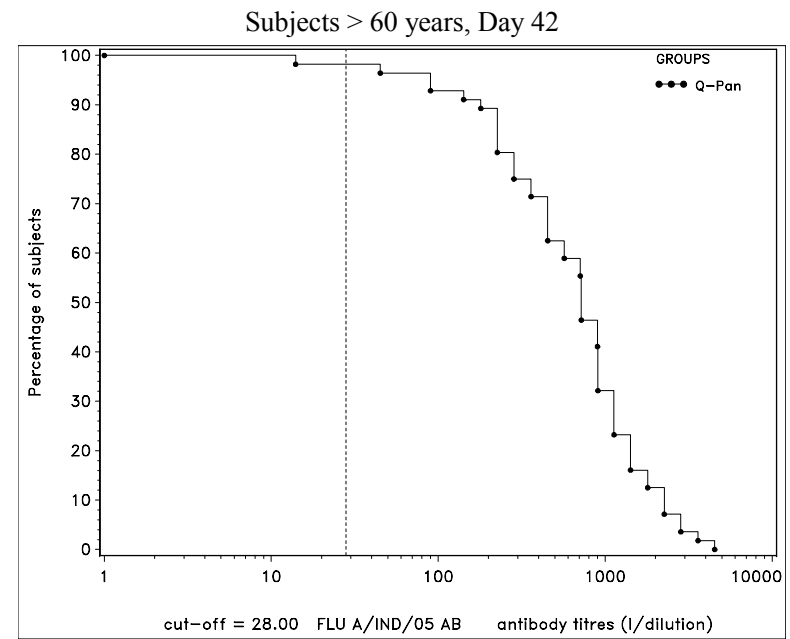
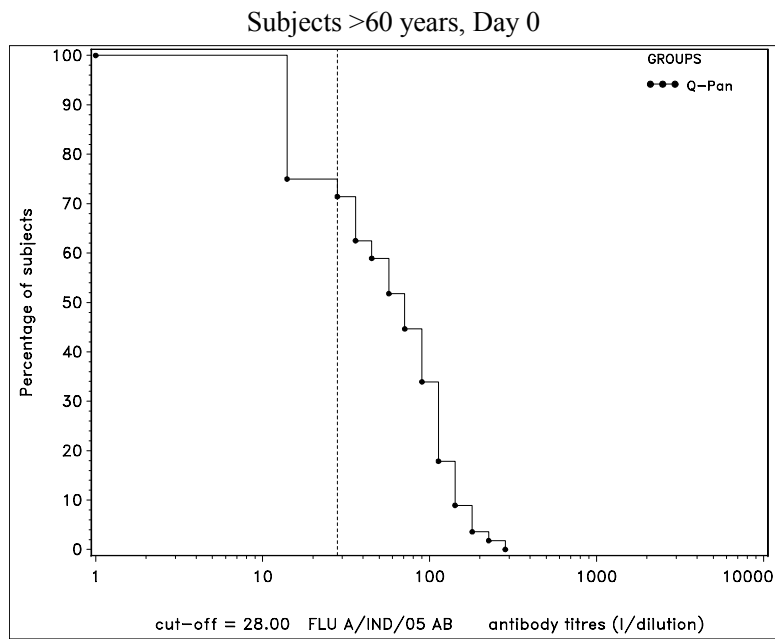


図7 Q-Pan-002 試験における AS03 アジュバント添加 Q-Pan H5N1 パンデミックインフルエンザワクチンの H5N1 A/Indonesia/05/2005 ワクチン株に対する中和抗体価の逆累積曲線 (ATP 免疫原性コホート、部分集団) (続き)

### 2.5.4.3. 交差免疫

#### 2.5.4.3.1. ヘテロウイルス株に対する HI 反応

パンデミック H5N1 インフルエンザワクチン (A/Indonesia/05/2005 株含有) の交差免疫誘導能を評価するため、Q-Pan-001 試験において、ヘテロウイルス株 (A/Vietnam/1194/2004 株) に対する抗 HA 抗体価を測定した。留意すべき点は、A/Indonesia/05/2005 株 (H5N1) はクレード2のサブクレード1に属し、2006年5月にWHOが発表した新規遺伝子グループの初のパンデミックワクチン開発用プロトタイプ株に該当し、本剤のワクチン株であるのに対して、A/Vietnam/1194/2004 株 (H5N1 型) はクレード1に属するという点である。

Q-Pan-001 試験の ATP 免疫原性コホートにおける H5N1 ヘテロウイルス株 (A/Vietnam/1194/2004 株) に対する免疫原性の結果 (HI 抗体の幾何平均抗体価、抗体増加率、抗体陽転率および抗体保有率) を表 24 に示す。

Q-Pan-001 試験では、アジュバントを添加した4つの群のすべてにおいて、第42日にヘテロウイルス株に対する幾何平均抗体価の顕著な増加が認められたが、アジュバント非添加群ではワクチン接種によりヘテロウイルス株に対する抗体価に大きな影響は認められなかった。(表 24)。ヘテロウイルス株に対する HI 反応に関しては、アジュバント添加ワクチンを接種した群ではワクチン接種後にすべての群で抗体陽転率および抗体増加率が顕著に上昇し、抗体陽転率は 53.5%~61.8%に達し、抗体増加率は 5.7~7.6 倍に達した。アジュバント非添加群では、これらのパラメータのワクチン接種前に近い値しか得られなかった。重要な点は、D-Pan 接種群で得られた結果と Q-Pan 接種群で得られた結果は、検討したすべてのパラメータに関して 95%CI がほとんど重複しており、これが両ワクチンの同等性を示している。

これらの結果は、Q-Pan ワクチン接種後に、ワクチン株に対する HI 反応に比べると抗体価は低いものの、ヘテロウイルス株に対する交差免疫応答が誘導されることを示している。

D-Pan パンデミックワクチン (A/Vietnam/1194/2004 株のワクチン) の交差免疫については、抗原量設定試験である H5N1-007 試験でもヘテロウイルス株 (A/Indonesia/05/2005 株) に対する抗 HA 抗体価を測定することにより評価した。これらのデータは、この概括評価の項には提示しないが、2.7.3.3.2 項 (臨床的有効性の概要) に示す。アジュバントを添加した群では、第0日から第42日までに抗体保有率および抗体陽転率の顕著な上昇が認められ、第42日の値は 20.0% (HA 3.8 µg/AS03 で得られた値) から 32.0%であった。アジュバント添加ワクチン接種群では、2回目のワクチン接種後 (第42日) の抗体増加率は 2.0~2.8 倍であった。アジュバント添加ワクチンを接種した場合、2回目のワクチン接種後に幾何平均抗体価の顕著な増加が認められ、3.75 µg および 15 µg の抗原量のワクチンを接種した場合の幾何平均抗体価は 9.9~13.9 であった。これらのデータは、選択した抗原量 (3.75 µg) が、交差反応性を示す HI 反応を誘導するうえで妥当な量であることを裏づけるものである。

表 24 Q-Pan-001 試験における Q-Pan および 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 へ  
テロウイルスワクチン株に対する HI 反応 (ATP 免疫原性コホート)

Study (Age of vaccination)	Time- point	Strain	Manuf. site‡	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
Q-Pan-001 18-64 yrs	Pre	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	144	5.3	5.0	5.6	-	-	-	-	-	-	2.1	0.4	6.0
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	146	5.3	5.0	5.6	-	-	-	-	-	-	1.4	0.2	4.9
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	75	5.4	5.0	5.8	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	4.8
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	140	5.5	5.1	5.9	-	-	-	-	-	-	2.1	0.4	6.1
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	143	5.4	5.1	5.7	-	-	-	-	-	-	1.4	0.2	5.0
	Post I (D21)	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	144	9.9	8.4	11.7	1.9	1.6	2.2	13.2	8.1	19.8	15.3	9.8	22.2
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	146	8.5	7.3	10.0	1.6	1.4	1.9	9.6	5.3	15.6	12.3	7.5	18.8
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	75	5.8	5.1	6.6	1.1	1.0	1.2	1.3	0.0	7.2	4.0	0.8	11.2
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	140	9.1	7.6	10.8	1.7	1.4	1.9	12.1	7.2	18.7	15.0	9.5	22.0
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	142	8.9	7.6	10.3	1.6	1.4	1.9	10.6	6.0	16.8	14.8	9.4	21.7
	Post II (D42)	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	144	39.9	32.2	49.5	7.6	6.1	9.4	61.8	53.3	69.8	63.9	55.5	71.7
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	146	33.4	26.6	41.9	6.3	5.0	7.9	58.9	50.5	67.0	60.3	51.9	68.3
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	75	5.8	5.1	6.5	1.1	1.0	1.2	1.3	0.0	7.2	4.0	0.8	11.2
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	140	33.3	26.0	42.7	6.1	4.7	7.8	56.4	47.8	64.8	59.3	50.7	67.5
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	142	30.6	24.3	38.5	5.7	4.5	7.1	53.5	45.0	61.9	56.3	47.8	64.6

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  $\geq 1:40$ )

‡ Manufacturing site: Quebec = H5N1 Indonesia antigen produced at GSK Biologicals' manufacturing site in Quebec; Dresden = H5N1 Indonesia antigen produced at GSK Biologicals' manufacturing site in Dresden

### 2.5.4.3.2. ヘテロウイルス株に対する中和抗体反応

AS03 アジュバントを添加した H5N1 インフルエンザワクチンによって誘導される交差免疫の特性をさらに解明するため、他の H5N1 株に対する中和抗体反応について評価した。

ワクチン株に対する中和抗体反応の場合と同様に、幾何平均抗体価が 1 : 28 以上、vaccine response (抗体価の 4 倍の増加と定義) が 1 : 40 以上、および血清中和抗体価が 1 : 80 以上を示す被験者のそれぞれの割合に関する結果を、試験ごとおよび被験ウイルス株ごとに示す。さらに、逆累積曲線も示す。

Pivotal 試験である Q-Pan-001 試験および Q-Pan-002 試験では、H5N1 ドリフト株 (A/Vietnam/1194/2004 株) に対する中和抗体価を被験者のサブセットで評価した。Q-Pan-002 試験はワクチンを接種した被験者のみで評価している点に留意されたい。結果を表 25 および表 26 (Q-Pan-001 試験) ならびに表 29 および表 30 (Q-Pan-002 試験) に示す。

また、ヘテロウイルス株に対する反応の不均一性について評価するため、クレード 2 のドリフト株である A/turkey/Turkey/1/05 株 (クレード 2.2 のウイルス) および A/Anhui/1/05 株 (クレード 2.3 のウイルス) に対する中和抗体の誘導を Q-Pan-001 試験 (Q-Pan 接種群のみ) において検討した。上記でも触れたとおり、これら 2 種のウイルス株は WHO によりクレード 2 に分類されてはいるが、両者は異なるサブクレードに属し、A/Indonesia/5/05 株と比較した場合に顕著な抗原ドリフトを認める。これらの結果を表 27 および表 28 に示す (Q-Pan-001 試験)。

ワクチン接種前の A/Vietnam/1194/2004 株に対する高い血清抗体陽性率が Q-Pan-001 試験および Q-Pan-002 試験の双方で認められ、各群の抗体陽性率は同等であった。しかし、アジュバント添加ワクチンの 2 回接種後、血清抗体陽性率の明確な上昇が認められ、同じ年齢層において Q-Pan-001 試験では 100%に、Q-Pan-002 試験では 96.5%に達した。Q-Pan-001 試験では、中和抗体価が 1 : 80 以上の被験者の割合は 94.0%~100%に達し、Q-Pan 接種群と D-Pan 接種群の間に顕著な差は認められず、アジュバント添加量による差も認められなかった。しかし、アジュバント非添加ワクチン群では、このパラメータは顕著に低い値であった (Q-Pan-001 試験)。Q-Pan-002 試験では、第 42 日に抗体価が 1 : 80 のカットオフ値に達した 18~60 歳の成人の割合は、ワクチン接種前の値の 4.6 倍以上に達した。

同様に、Q-Pan-001 試験におけるアジュバントを添加した各ワクチンの第 42 日の幾何平均抗体価は 254.0~327.1 であり、すべての群で 95%CI が重複した。これに対し、アジュバント非添加ワクチン接種群における 2 回のワクチン接種後の幾何平均抗体価は、アジュバント添加ワクチンを接種した群の約 2 分の 1 であった。Q-Pan-002 試験では、18~60 歳成人の第 42 日の幾何平均抗体価は、ワクチン接種前の幾何平均抗体価の 5.7 倍であった。

Vaccine response (VR ; 抗体価の4倍の増加と定義)は、Q-Pan-001試験の被験者の42.0%～67.3%に認められた。D-Pan接種群とQ-Pan接種群のVR率は近似していた。しかし、アジュバントを標準の半量添加したワクチンを接種した群ではわずかなVR率低下が認められた。Q-Pan-002試験で得られたVR率は、Q-Pan-001試験のアジュバントを標準量添加したワクチン接種群で得られた値(65.5%)と同等であった。

Q-Pan-002試験に組み入れた高齢者に注目すると、ワクチン接種前の血清抗体陽性率は成人の値を上回っていたが、2回のワクチン接種後の血清抗体陽性率は成人と同程度であった。この結果は、高齢者の方が免疫系の反応性が低いことを反映していると推測できる。また、Q-Panの2回接種後の幾何平均抗体価は2.2倍増加し、vaccine response率は24.1%であった。ワクチン接種前に認められた高い抗体価が大きく関係していると考えられるが、第42日に中和抗体価が1:80以上に達した被験者の割合は高齢者(92.6%)が成人(84.2%)を上回った。

Q-Pan-001試験において、クレード2の2種のヘテロウイルス株(A/Anhui/1/05株およびA/turkey/Turkey/1/05株)に対する中和抗体反応を検討したところ、評価したすべてのパラメータで、Q-Pan接種後にワクチン接種前を顕著に上回る上昇が認められた。

D-Panではすでに確認されているとおり、Q-Panでも、上記のデータから、ワクチン株以外のクレード/サブクレードに属するウイルス株に対する交差免疫応答誘導能を有することが認められた。これはパンデミックの状況下ではきわめて重要な特性である。プレパンデミック期であろうと、パンデミック発生時であろうと、H5N1インフルエンザワクチンがワクチン株以外のウイルス株に対してある程度の交差反応を誘導することができれば、パンデミックウイルス株が入手できる前に集団をプライミングすることが可能となるからである。本申請資料(第4部)に記載した非臨床試験では、Q-Panの接種によりヘテロウイルス株による致死感染に対する防御効果が得られることがフェレットモデルで示されている。現時点ではこのような知見の臨床的意義は明らかではないが、このような対策により、ワクチン接種で得られる防御効果に加え、実際のパンデミックウイルス株が入手できた際には迅速なブースター効果も得られる可能性がある。

抗原量設定試験であるH5N1-007試験では、すべてのワクチン接種群において、H5N1ヘテロウイルス株(A/Indonesia/05/2005株)に対する中和抗体価も測定されている。詳しい結果は2.7.3.3.2項(臨床的有効性の概要)に提示する。アジュバント添加ワクチン接種群では、抗原量にかかわらず血清抗体陽性率の顕著な上昇が認められ、2回のワクチン接種後に被験者の45.7%～58.3%が1:80以上の抗体価を獲得した。アジュバント添加ワクチン接種群では明確な抗原用量効果は認められず、ここでも当社による低抗原量選択の妥当性が裏づけられた。

表 25 Q-Pan-001 試験における H5N1(A/Indonesia)インフルエンザワクチンの H5N1 A/Vietnam/1194/2004 ワクチン株に対する中和抗体反応 (GMT、抗体価 1:28 以上、vaccine response) (ATP 免疫原性コホート、部分集団)

Study (Age of vaccination)	Timepoint	Strain	Manuf. site‡	HA (µg per dose)	AS03	N	GMT			≥1:28			Vaccine response		
							Value	95% CI		%	95% CI		%	95% CI	
								LL	UL		LL	UL		LL	UL
Q-Pan-001 18-64 yrs	Pre	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	47	57.0	41.3	78.6	70.2	55.1	82.7	-	-	-
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	46	82.3	59.0	114.7	80.4	66.1	90.6	-	-	-
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	49	55.7	38.7	80.2	67.3	52.5	80.1	-	-	-
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	49	51.3	34.6	76.2	55.1	40.2	69.3	-	-	-
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	50	59.6	44.2	80.5	72.0	57.5	83.8	-	-	-
	Post I (D21)	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	47	250.9	203.6	309.2	100	92.5	100	44.7	30.2	59.9
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	50	260.9	205.1	331.9	96.0	86.3	99.5	30.4	17.7	45.8
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	49	145.2	108.0	195.3	91.8	80.4	97.7	34.7	21.7	49.6
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	49	201.9	151.9	268.4	98.0	89.1	99.9	49.0	34.4	63.7
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	49	215.0	174.3	265.3	100	92.7	100	40.8	27.0	55.8
	Post II (D42)	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	47	264.8	216.7	323.6	100	92.5	100	53.2	38.1	67.9
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	47	327.1	269.8	396.6	100	92.5	100	45.5	30.4	61.2
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	49	143.9	111.2	186.2	98.0	89.1	99.9	30.6	18.3	45.4
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	49	319.2	261.6	389.4	100	92.7	100	67.3	52.5	80.1
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	50	254.0	213.0	302.9	100	92.9	100	42.0	28.2	56.8

N = number of subjects with available results

% = percentage of subjects with titre within the specified range

95% CI = 95% confidence interval; LL = Lower Limit, UL = Upper Limit

Vaccine response defined as antibody titer ≥ 4-fold the pre-vaccination titer (samples seronegative at pre-vaccination were assigned a reciprocal titer of 14)

‡ Manufacturing site: Quebec = H5N1 Indonesia antigen produced at GSK Biologicals' manufacturing site in Quebec; Dresden = H5N1 Indonesia antigen produced at GSK Biologicals' manufacturing site in Dresden



表 26 Q-Pan-001 試験における H5N1(A/Indonesia)インフルエンザワクチンの H5N1 A/Vietnam/1194/2004 ワクチン株に対する中和抗体反応 (抗体価 1:40 以上、1:80 以上) (ATP 免疫原性コホート)

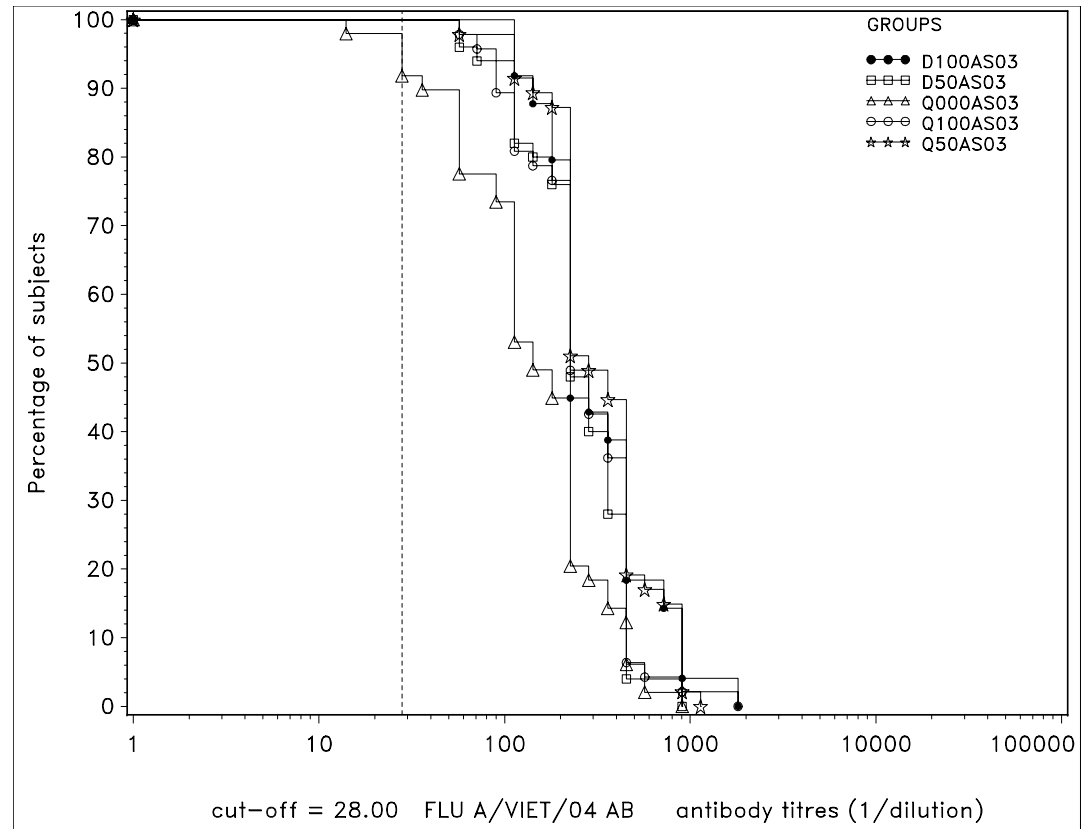
Study (Age of vaccination)	Timepoint	Strain	Manuf. site‡	HA (µg per dose)	AS03	N	≥1:40			≥1:80		
							%	95% CI		%	95% CI	
								LL	UL		LL	UL
Q-Pan-001 18-64 yrs	Pre	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	47	61.7	46.4	75.5	51.1	36.1	65.9
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	46	71.7	56.5	84.0	58.7	43.2	73.0
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	49	57.1	42.2	71.2	32.7	19.9	47.5
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	49	55.1	40.2	69.3	42.9	28.8	57.8
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	50	66.0	51.2	78.8	48.0	33.7	62.6
	Post I (D21)	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	47	97.9	88.7	99.9	95.7	85.5	99.5
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	50	96.0	86.3	99.5	96.0	86.3	99.5
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	49	91.8	80.4	97.7	77.6	63.4	88.2
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	49	93.9	83.1	98.7	85.7	72.8	94.1
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	49	98.0	89.1	99.9	89.8	77.8	96.6
	Post II (D42)	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	47	100	92.5	100	95.7	85.5	99.5
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	47	100	92.5	100	97.9	88.7	99.9
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	49	89.8	77.8	96.6	77.6	63.4	88.2
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	49	100	92.7	100	100	92.7	100
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	50	100	92.9	100	94.0	83.5	98.7

N = number of subjects with available results

% = percentage of subjects with titre within the specified range

95% CI = 95% confidence interval; LL = Lower Limit, UL = Upper Limit

‡ Manufacturing site: Quebec = H5N1 Indonesia antigen produced at GSK Biologicals' manufacturing site in Quebec; Dresden = H5N1 Indonesia antigen produced at GSK Biologicals' manufacturing site in Dresden



Q000AS03 = Q000AS03: 3.8 ug Quebec A/Indo No AS03  
 Q100AS03 = Q100AS03: 3.8 ug Quebec A/Indo Full AS03  
 Q50AS03 = Q50AS03: 3.8 ug Quebec A/Indo Half AS03  
 D100AS03 = D100AS03: 3.8 ug Dresden A/Indo Full AS03  
 D50AS03 = D50AS03: 3.8 ug Dresden A/Indo Half AS03

図 8 Q-Pan-001 試験における第 42 日での A/Vietnam/1194/2004 ワクチン株に対する中和抗体価の逆累積曲線 (ATP 免疫原性コホート)

**表 27 Q-Pan-001 試験における H5N1(A/Indonesia)インフルエンザワクチンの H5N1 A/Anhui/05 および A/Turkey/05 ワクチン株に対する中和抗体反応 (GMT、抗体価 1:28 以上、vaccine response) (ATP 免疫原性コホート、部分集団)**

Study (Age of vaccination)	Antibody	Vaccine strain and adjuvant	Timepoint	N	GMT			≥1:28			Vaccine Response		
					Value	95% CI		%	95% CI		%	95% CI	
						LL	UL		LL	UL		LL	UL
Q-Pan-001 18-64 yrs	A/Anhui/05	H5N1 3.8µg (Quebec)	Pre	143	14.0	14.0	14.0	0.0	0.0	2.5	-	-	-
		Indonesia + full AS03	Post II (D42)	142	91.3	78.4	106.4	95.1	90.1	98.0	78.9	71.2	85.3
	A/Turkey/05	H5N1 3.8µg (Quebec)	Pre	143	25.6	21.9	29.9	35.7	27.8	44.1	-	-	-
		Indonesia + full AS03	Post II (D42)	143	594.4	523.6	674.7	100.0	97.5	100.0	88.8	82.5	93.5

N = number of subjects with available results

% = percentage of subjects with titre within the specified range

95% CI = 95% confidence interval; LL = Lower Limit, UL = Upper Limit

Vaccine response defined as antibody titer ≥ 4-fold the pre-vaccination titer (samples seronegative at pre-vaccination were assigned a reciprocal titer of 14)

**表 28 Q-Pan-001 試験における H5N1(A/Indonesia)インフルエンザワクチンの H5N1 A/Anhui/05 および A/Turkey/05 ワクチン株に対する中和抗体反応 (抗体価 1:40 以上、1:80 以上) (ATP 免疫原性コホート、部分集団)**

Study (Age of vaccination)	Antibody	Vaccine strain and adjuvant	Timepoint	N	≥1:40			≥1:80		
					%	95% CI		%	95% CI	
						LL	UL		LL	UL
Q-Pan-001 18-64 yrs	A/Anhui/05	H5N1 3.8µg (Quebec)	Pre	143	0.0	0.0	2.5	0.0	0.0	2.5
		Indonesia + full AS03	Post II (D42)	142	80.3	72.8	86.5	60.6	52.0	68.7
	A/Turkey/05	H5N1 3.8µg (Quebec)	Pre	143	25.2	18.3	33.1	15.4	9.9	22.4
		Indonesia + full AS03	Post II (D42)	143	98.6	95.0	99.8	98.6	95.0	99.8

N = number of subjects with available results

% = percentage of subjects with titre within the specified range

95% CI = 95% confidence interval; LL = Lower Limit, UL = Upper Limit

表 29 Q-Pan-002 試験における AS03 アジュバント添加 Q-PAN H5N1 パンデミックインフルエンザワクチンの H5N1 A/Vietnam/1194/2004 ワクチン株に対する中和抗体反応 (GMT、GMFR、抗体価 1:28 以上、vaccine response) (ATP 免疫原性コホート、部分集団)

Study (Age of vaccination)	Age group	Time-point	Study group	N	GMT			GMFR			≥1:28			Vaccine response		
					Value	95% CI		Value	95% CI		%	95% CI		%	95% CI	
						LL	UL		LL	UL		LL	UL		LL	UL
Q-Pan-002 >18 yrs	18-60 years	Pre	Q-Pan H5N1 (3.8µg) Indonesia + AS03	171	27.8	23.9	32.4	-	-	-	37.4	30.2	45.1	-	-	-
		Post II (D42)	Q-Pan H5N1 (3.8µg) Indonesia + AS03	171	159.8	142.1	179.8	5.7	4.9	6.7	96.5	92.5	98.7	65.5	57.9	72.6
	>60 years	Pre	Q-Pan H5N1 (3.8µg) Indonesia + AS03	54	96.4	72.6	128.0	-	-	-	83.3	72.7	91.0	-	-	-
		Post II (D42)	Q-Pan H5N1 (3.8µg) Indonesia + AS03	54	216.6	174.1	269.4	2.2	1.7	2.9	96.3	88.8	99.3	24.1	13.5	37.6

N = number of subjects with available results

% = percentage of subjects with titre within the specified range

95% CI = 95% confidence interval; LL = Lower Limit, UL = Upper Limit

GMFR = Geometric mean fold rise

Vaccine response defined as antibody titer ≥ 4-fold the pre-vaccination titer (samples seronegative at pre-vaccination were assigned a reciprocal titer of 14)

表 30 Q-Pan-002 試験における AS03 アジュバント添加 Q-PAN パンデミックインフルエンザワクチンの H5N1 A/Vietnam/1194/2004 ワクチン株に対する中和抗体反応（抗体価 1:40 以上、1:80 以上）（ATP 免疫原性コホート、部分集団）

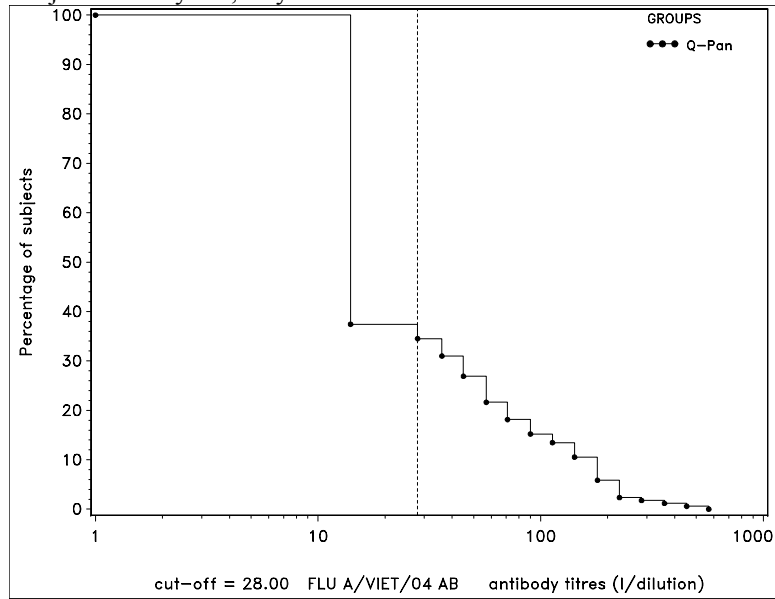
Study (Age of vaccination)	Age group	Time-point	Study group	N	≥1:40			≥1:80		
					%	95% CI		%	95% CI	
						LL	UL		LL	UL
Q-Pan-002 >18 yrs	18-60 years	Pre	Q-Pan H5N1 (3.8µg) Indonesia + AS03	171	31.0	25.2	37.3	18.1	13.4	23.7
		Post II (D42)	Q-Pan H5N1 (3.8µg) Indonesia + AS03	171	95.9	92.4	98.1	84.2	78.9	88.6
	>60 years	Pre	Q-Pan H5N1 (3.8µg) Indonesia + AS03	54	81.5	70.6	89.6	70.4	58.5	80.4
		Post II (D42)	Q-Pan H5N1 (3.8µg) Indonesia + AS03	54	96.3	88.8	99.3	92.6	83.8	97.4

N = number of subjects with available results

% = percentage of subjects with titre within the specified range

95% CI = 95% confidence interval; LL = Lower Limit, UL = Upper Limit

Subjects 18-60 years, Day 0



Subjects 18-60 years, Day 42

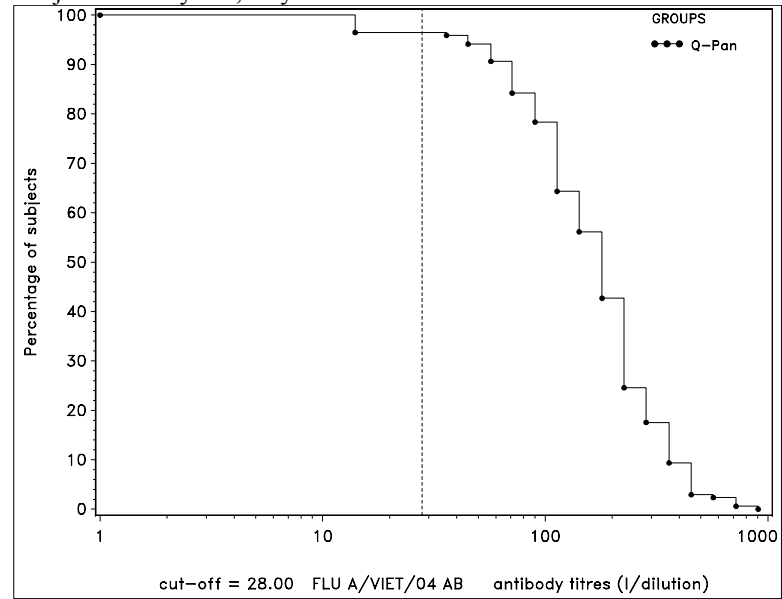
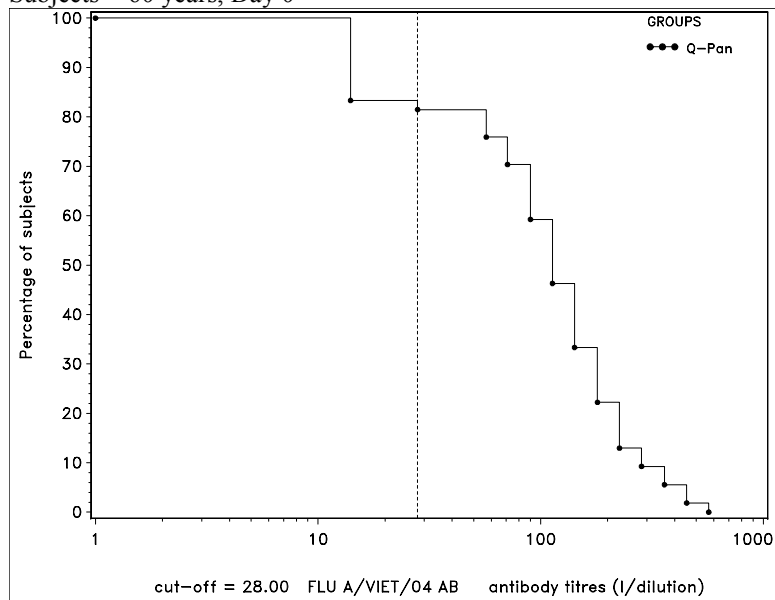


図9 Q-Pan-002 試験における AS03 アジュバント添加 Q-Pan H5N1 パンデミックインフルエンザワクチンの H5N1 A/Vietnam/1194/2004 ワクチン株に対する中和抗体価の逆累積曲線 (ATP 免疫原性コホート、部分集団)

Subjects &gt; 60 years, Day 0



Subjects &gt; 60 years, Day 42

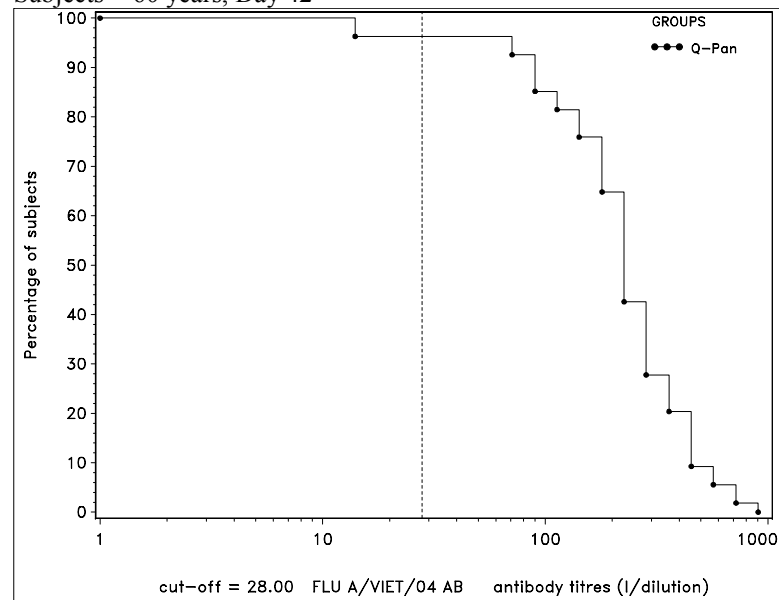


図9 Q-Pan-002 試験における AS03 アジュバント添加 Q-Pan H5N1 パンデミックインフルエンザワクチンの H5N1 A/Vietnam/1194/2004 ワクチン株に対する中和抗体価の逆累積曲線 (ATP 免疫原性コホート、部分集団) (続き)

#### 2.5.4.4. 免疫応答の持続性

Q-Pan-001 試験および Q-Pan-002 試験において、1 回目のワクチン接種 6 ヶ月後に液性免疫応答の持続性を評価した。Q-Pan-001 試験ではワクチン株に対する液性免疫応答の持続性と 1 種のヘテロウイルス株に対する液性免疫応答の持続性を、Q-Pan-002 試験ではワクチン株に対する液性免疫応答の持続性を評価した。ワクチン株およびヘテロウイルス株に対する抗体持続性の評価は、HI 試験と中和抗体価測定法の両方（Q-Pan-001 試験）または HI 試験のみ（Q-Pan-002 試験）により行った。

結果を第 2 部、2.7.3 項に詳述し、第 5 部に添付した両試験の総括報告書にも詳しく記載した。

Q-Pan-001 試験では計 680 名の被験者を登録しワクチンを接種した。ワクチン接種 6 ヶ月後（第 182 日）に ATP 免疫原性コホートで評価可能であった被験者は 648 名であった。

Q-Pan-002 試験では、HI 抗体持続性を被験者の部分集団で 1 回目ワクチン接種 6 ヶ月後に評価した。第 182 日の結果が得られた ATP 免疫原性コホートの被験者数は、18～60 歳の年齢層が 382 名、61 歳以上の年齢層が 131 名であった。

##### 2.5.4.4.1. ワクチン株に対する液性免疫応答の持続性

###### 2.5.4.4.1.1. HI 抗体反応

ワクチン株に対する HI 抗体反応（幾何平均抗体価、抗体陽転率、抗体保有率および抗体増加率）に関して第 182 日に得られた免疫原性の結果を、Q-Pan-001 試験については表 31 に、Q-Pan-002 試験については表 32 に示す。後者に関しては、結果を年齢層別に示す（18～60 歳および 61 歳以上）。

アジュバント添加ワクチン接種群の 6 ヶ月後の幾何平均抗体価は、第 42 日の値を下回るものの依然としてワクチン接種前の値を大きく上回っており、抗体増加率は 4.5～7.8 倍であった。Q-Pan-001 試験では、接種 6 ヶ月後の時点でも、対応する接種群の第 21 日の抗体価と同レベルの値が維持されており、アジュバント非添加ワクチン群の値を統計学的に有意に上回っていた。特に、両試験ともにアジュバント添加 H5N1 ワクチンのすべての接種群で抗体陽転率が依然として CHMP 基準 (>40%) を上回っていた。抗体陽転率は、アジュバント添加群では 44.9%～62.5%であったが、Q-Pan-001 試験のアジュバント非添加群では 2.7%にすぎず、Q-Pan-002 試験のプラセボ群でも 0.0%～3.4%にとどまった。18～64 歳または 18～60 歳の成人は、アジュバント添加 H5N1 ワクチンのいずれの接種群においても、該当する年齢カテゴリーの抗体保有率の CHMP 基準 (>70%) を 6 ヶ月後の時点で満たしていなかった。しかし、アジュバント添加ワクチンとアジュバント非添加ワクチンまたはプラセボとの間には依然として顕著な差が認められた。Q-Pan-002 試験の 61 歳以上の高齢者は抗体保有率が 63.5%であり、この年齢群の CHMP 基準 (>60%) を依然として満たしていた。



抗体の持続性については、抗原量設定試験である H5N1-007 試験でも検討し、その結果は 2.7.3.5 項（臨床的有効性の概要）に記載する。この試験でも、免疫応答に関する測定値は第 42 日の値を下回っていた。それでもなおアジュバント添加ワクチンとアジュバント非添加ワクチンの間には依然として顕著な差が認められた。また、より重要な点として、アジュバント添加群ではすべての群で非常に近似した反応が認められ、低抗原量を選択することの妥当性がさらに裏づけられた。たとえば、アジュバント添加群の抗体陽転率は、抗原含有量 3.75 µg のワクチンを接種した場合が 52.0%、30 µg のワクチンを接種した場合が 62.0%であった。

#### 2.5.4.4.1.2. 中和抗体反応

Q-Pan-001 試験におけるワクチン接種後 6 ヶ月までのワクチン株に対する中和抗体反応の持続性を、表 33 および表 34 に示す。

第 182 日の時点においては、すべての被験者がワクチン株に対して血清中和抗体陽性であった。1 名を除くすべての被験者が 1 : 80 のカットオフ値を上回る抗体価を維持しており、第 42 日の vaccine response レベルをわずかに下回ったものの 95%CI は重なっていた。これらは、接種 6 ヶ月後の時点でも良好な vaccine response 率が維持されることを示している。

Q-Pan-001 試験における接種 6 ヶ月後の中和抗体の幾何平均抗体価は、アジュバント非添加群の値の 4 倍であり、ワクチン接種前の値の 13~19 倍であった。

これらの結果は、Q-Pan 接種によって誘導されるワクチン株に対する液性免疫応答が少なくとも 6 ヶ月後までは良好に持続することを示している。これらの結果は、本ワクチン接種による防御効果が期待できるだけでなく、ワクチン再接種時には迅速なブースター効果が得られる可能性があることも示している。

抗体の持続性については、抗原量設定試験である H5N1-007 試験でも検討した。結果は 2.7.3.5 項（臨床的有効性の概要）に詳述する。アジュバント添加ワクチンを接種した群では、抗体陽転率と幾何平均抗体価がどちらもアジュバント非添加ワクチン接種群の値を統計学的に有意に上回った。第 180 日の免疫応答に関して、アジュバント添加ワクチン接種群に統計学的に有意な群間差は認められなかった。このことから抗原用量効果がないことが改めて確認され、抗原量の選択の妥当性がさらに裏づけられた。

#### 2.5.4.4.2. 交差免疫の持続性

##### 2.5.4.4.2.1. HI 抗体反応

Q-Pan-001 試験において、ヘテロウイルス株に対する HI 抗体反応の持続性を A/Vietnam/1194/2004 株を用いて検討した。

表 35 に示すとおり、Q-Pan-001 試験では A/Vietnam/1194/2004 株に対する HI 反応は低下した。ワクチン株に対する反応の場合と同様に、第 182 日には幾何平均抗体価は 1 回目ワクチン接種後（第 21 日）の値の近くまで低下した。しかし、アジュバント非添加ワクチン群の値に比べると依然として高値であった。アジュバント添加群の抗体保有率は 10.6%～13.1% であったのに対し、アジュバント非添加群の抗体保有率は 1.4% であり、アジュバント添加ワクチンの方が抗体反応の持続性に優れるという実質的な優位性がここでも認められた。

2.7.3.5 項（臨床的有効性の概要）に詳述するとおり、H5N1-007 試験では第 180 日の時点において、A/Indonesia/05/2005 株に対する HI 反応（幾何平均抗体価および抗体保有率）がすべての群で抗原量にかかわらずワクチン接種前値付近まで低下した。

#### 2.5.4.4.2.2. 中和抗体価

Q-Pan-001 試験において、ヘテロウイルス株である A/Vietnam/1194/2004 株（表 36 および表 37）、A/Anhui/1/2005 株および A/turkey/Turkey/1/2005 株（表 38 および表 39）に対する中和抗体価の持続性を評価した。

第 182 日の時点では、A/Vietnam/1194/2004 株に対する抗体価が 1 : 80 以上の被験者の割合は、第 42 日の 94.0%～100.0% から、6 ヶ月後には 77.1%～85.1% に若干減少していた。HI 抗体反応の場合と同様に、第 182 日の幾何平均抗体価および vaccine response 率は第 42 日に比べると減少したものの、ワクチン接種前に比べると依然として高値であった。

第 182 日については、クレード 2 の 2 種のヘテロウイルス株（A/Anhui/1/2005 株および A/turkey/Turkey/1/2005 株）に対する中和抗体反応について評価した。A/Anhui/1/2005 株に対する中和抗体反応は、第 42 日から第 182 日までの間にすべてのパラメータで実質的に低下したが、A/turkey/Turkey/1/2005 株に対する中和抗体反応では高い vaccine response 率（60.7%）が維持され、幾何平均抗体価もワクチン接種前の値の約 5 倍であった。

2.7.3.5 項（臨床的有効性の概要）に詳述するとおり、H5N1-007 試験での中和抗体反応持続性の検討では、アジュバント添加ワクチンを接種した被験者のかなりの割合が第 180 日にも依然として A/Indonesia 株に対する血清抗体陽性を維持することが示された。H5N1-007 試験でも、vaccine response 率と幾何平均抗体価の低下が認められたものの、アジュバント非添加ワクチン群の値に比べると依然として統計学的に有意に高値であった。アジュバント添加群では、抗原量が高い群と低い群の間に統計学的な差は認められず、ここでも低抗原量を選択することの妥当性が再確認された。

#### 2.5.4.4.3. 免疫応答の持続性に関する結論

D-Pan ではすでに確認されているとおり、Q-Pan でも、ワクチン株に対する抗体反応の誘導能が認められることや、誘導された抗体反応がワクチン接種後少なくとも 6 ヶ月間持続することが、上記の結果から HI 抗体と中和抗体の両方で確認された。幾何平均抗体価や関連

パラメータは経時的に低下すると考えられ、実際にそのような低下が観測されてもいるが、上記に示したさまざまな試験により、Q-Pan に対する AS03 アジュバントの添加がワクチンに対する免疫応答の持続に実質的な寄与しているというエビデンスも蓄積されてきている。また、ワクチン株に対する抗体反応ほどではないが、交差免疫もある程度は持続することが示された。一次免疫応答の誘導後に得られる交差反応性が弱いことを踏まえると、これは予想されたことである。しかしながら、ワクチン株や試験したヘテロウイルス株によってプロファイルは異なるものの、限られた残存抗体価でも同一または近似の H5N1 ウイルス株を用いてさらに免疫応答を誘導する際には大きく寄与することが期待できる。

表 31 Q-Pan-001 試験における第 182 日までの H5N1(A/Indonesia)インフルエンザワクチンの H5N1 A/Indonesia/05/2005 ワクチン株に対する HI 反応 (ATP 免疫原性コホート、部分集団)

Study (Age of vaccination)	Time- point	Strain	Manuf. site‡	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
Q-Pan-001 18-64 yrs	Pre	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	144	5.0	5.0	5.0	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	2.5
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	146	5.0	5.0	5.0	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	2.5
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	75	5.0	5.0	5.0	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	4.8
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	140	5.0	5.0	5.1	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	2.6
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	143	5.0	5.0	5.1	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	2.5
	Post I (D21)	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	144	22.5	17.8	28.6	-	-	-	-	-	-	41.7	33.5	50.2
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	146	19.9	15.7	25.3	-	-	-	-	-	-	41.1	33.0	49.5
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	75	6.1	5.2	7.1	-	-	-	-	-	-	6.7	2.2	14.9
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	140	23.5	18.3	30.3	-	-	-	-	-	-	45.7	37.3	54.3
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	142	16.8	13.5	20.9	-	-	-	-	-	-	38.0	30.0	46.5
	Post II (D42)	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	144	464.7	383.4	563.4	-	-	-	-	-	-	97.2	93.0	99.2
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	146	320.7	246.9	416.6	-	-	-	-	-	-	89.7	83.6	94.1
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	75	10.5	8.2	13.5	-	-	-	-	-	-	17.3	9.6	27.8
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	140	480.3	390.5	590.7	-	-	-	-	-	-	96.4	91.9	98.8
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	142	347.7	272.0	444.5	-	-	-	-	-	-	92.3	86.6	96.1
	Post II (D182)	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	141	27.8	22.8	33.8	5.6	4.6	6.8	54.6	46.0	63.0	54.6	46.0	63.0
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	145	22.6	18.4	27.9	4.5	3.7	5.6	45.5	37.2	54.0	45.5	37.2	54.0
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	74	5.6	5.1	6.2	1.1	1.0	1.2	2.7	0.3	9.4	2.7	0.3	9.4
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	138	26.1	20.7	32.8	5.2	4.1	6.5	48.6	40.0	57.2	49.3	40.7	57.9
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	138	22.6	18.3	28.0	4.5	3.6	5.6	44.9	36.5	53.6	45.7	37.2	54.3

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  $\geq 1:40$ )

‡ Manufacturing site: Quebec = H5N1 Indonesia antigen produced at GSK Biologicals' manufacturing site in Quebec; Dresden = H5N1 Indonesia antigen produced at GSK Biologicals' manufacturing site in Dresden

表 32 Q-Pan-002 試験における第 182 日までの H5N1(A/Indonesia)インフルエンザワクチンの H5N1 A/Indonesia/05/2005 ワクチン株に対する HI 反応 (ATP 免疫原性コホート、部分集団)

Study (Age of vaccination)	Age group	Time- point	Study group	N	GMT			SCF			SCR			SPR		
					Value	95% CI		GMR	95% CI		%	95% CI		%	95% CI	
						LL	UL		LL	UL		LL	UL		LL	UL
Q-Pan-002 >18 yrs	18-60 years	Pre	Q-Pan H5N1 (3.8µg) Indonesia + AS03	1488	5.0	5.0	5.0	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	0.2
			Placebo	68	5.0	5.0	5.0	-	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0
		Post II (D42)	Q-Pan H5N1 (3.8µg) Indonesia + AS03	1488	258.0	239.7	277.7	51.4	47.8	55.3	91.0	89.4	92.4	91.0	89.4	92.4
			Placebo	68	5.2	4.9	5.5	1.0	1.0	1.1	1.5	0.0	7.9	1.5	0.0	7.9
		Post II (D182)	Q-Pan H5N1 (3.8µg) Indonesia + AS03	353	37.2	31.8	43.6	7.4	6.3	8.7	62.0	56.8	67.1	62.0	56.8	67.1
			Placebo	29	5.7	4.7	6.9	1.1	0.9	1.4	3.4	0.1	17.8	3.4	0.1	17.8
	>60 years	Pre	Q-Pan H5N1 (3.8µg) Indonesia + AS03	479	5.2	5.0	5.3	-	-	-	-	-	-	0.4	0.1	1.5
			Placebo	48	5.0	5.0	5.0	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	7.4
		Post II (D42)	Q-Pan H5N1 (3.8µg) Indonesia + AS03	479	89.0	77.1	102.7	17.2	14.9	19.9	76.4	72.3	80.1	76.8	72.8	80.5
			Placebo	48	5.5	4.6	6.5	1.1	0.9	1.3	2.1	0.1	11.1	2.1	0.1	11.1
		Post II (D182)	Q-Pan H5N1 (3.8µg) Indonesia + AS03	104	39.6	29.9	52.5	7.8	5.9	10.4	62.5	52.5	71.8	63.5	53.4	72.7
			Placebo	27	5.3	4.7	5.8	1.1	0.9	1.2	0.0	0.0	12.8	0.0	0.0	12.8

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 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  $\geq 1:40$ )

Q-Pan: H5N1 Indonesia antigen produced at GSK Biologicals' manufacturing site in Quebec

Day 182 immunogenicity was assessed in a subset of subjects.

表 33 Q-Pan-001 試験における第 182 日までの Q-PAN H5N1(A/Indonesia)インフルエンザワクチンの H5N1 A/Indonesia/05/2005 ワクチン株に対する中和抗体反応 (GMT、抗体価 1:28 以上) (ATP 免疫原性コホート、部分集団)

Study (Age of vaccination)	Timepoint	Strain	Manuf. site‡	HA (µg per dose)	AS03	N	GMT			≥1:28			Vaccine response		
							Value	95% CI		%	95% CI		%	95% CI	
								LL	UL		LL	UL		LL	UL
Q-Pan-001 18-64 yrs	Pre	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	47	22.3	17.4	28.5	27.7	15.6	42.6	-	-	-
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	47	31.8	23.0	43.8	40.4	26.4	55.7	-	-	-
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	49	25.7	19.9	33.1	36.7	23.4	51.7	-	-	-
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	48	23.7	18.3	30.8	31.3	18.7	46.3	-	-	-
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	50	25.7	19.6	33.7	34.0	21.2	48.8	-	-	-
	Post I (D21)	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	47	199.0	148.9	266.1	100	92.5	100	76.6	62.0	87.7
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	50	240.1	191.4	301.3	96.0	86.3	99.5	68.1	52.9	80.9
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	49	78.6	57.7	107.1	81.6	68.0	91.2	42.9	28.8	57.8
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	49	260.5	208.1	326.0	100	92.7	100	79.2	65.0	89.5
	Post II (D42)	H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	49	248.7	202.0	306.3	100	92.7	100	71.4	56.7	83.4
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	47	1566.8	1227.3	2000.2	100	92.5	100	97.9	88.7	99.9
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	48	1242.1	902.2	1710.0	100	92.6	100	91.3	79.2	97.6
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	49	183.8	138.4	244.2	93.9	83.1	98.7	73.5	58.9	85.1
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	49	1497.2	1192.0	1880.5	100	92.7	100	95.8	85.7	99.5
	Post II (D182)	H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	50	1352.8	1075.5	1701.6	100	92.9	100	96.0	86.3	99.5
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	47	414.0	346.2	495.1	100	92.5	100	91.5	79.6	97.6
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	49	417.1	335.0	519.3	100	92.7	100	78.3	63.6	89.1
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	49	108.9	81.9	144.7	91.8	80.4	97.7	53.1	38.3	67.5
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	49	456.2	387.4	537.3	100	92.7	100	87.5	74.8	95.3
	H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	48	450.1	384.7	526.5	100	92.6	100	87.5	74.8	95.3	

‡ Manufacturing site: Quebec = H5N1 Indonesia antigen produced at GSK Biologicals' manufacturing site in Quebec; Dresden = H5N1 Indonesia antigen produced at GSK Biologicals' manufacturing site in Dresden

N = number of subjects with available results; % = percentage of subjects with titre within the specified range; 95% CI = 95% confidence interval; LL = Lower Limit, UL = Upper Limit

Vaccine response defined as antibody titer at Day 21, 42, or 182 ≥ 4-fold the pre-vaccination antibody titer

表 34 Q-Pan-001 試験における第 182 日までの H5N1(A/Indonesia)インフルエンザワクチンの H5N1 A/Indonesia/05/2005 ワクチン株に対する中和抗体反応（抗体価 1:40 以上、1:80 以上）（ATP 免疫原性コホート、部分集団）

Study (Age of vaccination)	Timepoint	Strain	Manuf. site‡	HA (µg per dose)	AS03	N	≥1:40			≥1:80		
							%	95% CI		%	95% CI	
								LL	UL		LL	UL
Q-Pan-001 18-64 yrs	Pre	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	47	21.3	10.7	35.7	12.8	4.8	25.7
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	47	36.2	22.7	51.5	23.4	12.3	38.0
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	49	28.6	16.6	43.3	16.3	7.3	29.7
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	48	22.9	12.0	37.3	14.6	6.1	27.8
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	50	26.0	14.6	40.3	20.0	10.0	33.7
	Post I (D21)	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	47	93.6	82.5	98.7	80.9	66.7	90.9
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	50	96.0	86.3	99.5	96.0	86.3	99.5
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	49	75.5	61.1	86.7	53.1	38.3	67.5
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	49	98.0	89.1	99.9	93.9	83.1	98.7
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	49	98.0	89.1	99.9	95.9	86.0	99.5
	Post II (D42)	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	47	100	92.5	100	100	92.5	100
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	48	100	92.6	100	100	92.6	100
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	49	91.8	80.4	97.7	81.6	68.0	91.2
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	49	100	92.7	100	100	92.7	100
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	50	100	92.9	100	100	92.9	100
	Post II (D182)	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	47	100	92.5	100	100	92.5	100
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	49	98.0	89.1	99.9	98.0	89.1	99.9
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	49	83.7	70.3	92.7	67.3	52.5	80.1
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	49	100	92.7	100	100	92.7	100
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	48	100	92.6	100	100	92.6	100

‡ Manufacturing site: Quebec = H5N1 Indonesia antigen produced at GSK Biologicals' manufacturing site in Quebec; Dresden = H5N1 Indonesia antigen produced at GSK Biologicals' manufacturing site in Dresden

N = number of subjects with available results; % = percentage of subjects with titre within the specified range; 95% CI = 95% confidence interval; LL = Lower Limit, UL = Upper Limit

表 35 Q-Pan-001 試験における第 182 日までの H5N1(A/Indonesia)インフルエンザワクチンの H5N1 A/Vietnam/1194/2004 ワクチン株に対する HI 反応 (ATP 免疫原性コホート、部分集団)

Study (Age of vaccination)	Time- point	Strain	Manuf. site‡	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
Q-Pan-001 18-64 yrs	Pre	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	144	5.3	5.0	5.6	-	-	-	-	-	-	2.1	0.4	6.0
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	146	5.3	5.0	5.6	-	-	-	-	-	-	1.4	0.2	4.9
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	75	5.4	5.0	5.8	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	4.8
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	140	5.5	5.1	5.9	-	-	-	-	-	-	2.1	0.4	6.1
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	143	5.4	5.1	5.7	-	-	-	-	-	-	1.4	0.2	5.0
	Post I (D21)	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	144	9.9	8.4	11.7	-	-	-	-	-	-	15.3	9.8	22.2
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	146	8.5	7.3	10.0	-	-	-	-	-	-	12.3	7.5	18.8
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	75	5.8	5.1	6.6	-	-	-	-	-	-	4.0	0.8	11.2
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	140	9.1	7.6	10.8	-	-	-	-	-	-	15.0	9.5	22.0
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	142	8.9	7.6	10.3	-	-	-	-	-	-	14.8	9.4	21.7
Post II (D42)	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	144	39.9	32.2	49.5	-	-	-	-	-	-	63.9	55.5	71.7	
	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	146	33.4	26.6	41.9	-	-	-	-	-	-	60.3	51.9	68.3	
	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	75	5.8	5.1	6.5	-	-	-	-	-	-	4.0	0.8	11.2	
	H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	140	33.3	26.0	42.7	-	-	-	-	-	-	59.3	50.7	67.5	
	H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	142	30.6	24.3	38.5	-	-	-	-	-	-	56.3	47.8	64.6	
Post II (D182)	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	141	8.9	7.8	10.2	1.7	1.5	1.9	9.2	5.0	15.3	10.6	6.1	16.9	
	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	145	7.9	6.8	9.1	1.5	1.3	1.7	10.3	5.9	16.5	13.1	8.1	19.7	
	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	74	5.4	4.9	5.9	1.0	0.9	1.1	0.0	0.0	4.9	1.4	0.0	7.3	
	H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	138	8.7	7.5	10.2	1.6	1.4	1.8	10.9	6.2	17.3	13.0	7.9	19.8	
	H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	138	8.6	7.4	9.9	1.6	1.4	1.8	8.7	4.6	14.7	10.9	6.2	17.3	

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 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  $\geq 1:40$ )

‡ Manufacturing site: Quebec = H5N1 Indonesia antigen produced at GSK Biologicals' manufacturing site in Quebec; Dresden = H5N1 Indonesia antigen produced at GSK Biologicals' manufacturing site in Dresden

N = number of subjects with available results; % = percentage of subjects with titre within the specified range; 95% CI = 95% confidence interval; LL = Lower Limit, UL = Upper Limit



表 36 Q-Pan-001 試験における第 182 日までの H5N1(A/Indonesia)インフルエンザワクチンの H5N1 A/Vietnam/1194/2004 ワクチン株に対する中和抗体反応 (GMT、抗体価 1:28 以上) (ATP 免疫原性コホート、部分集団)

Study (Age of vaccination)	Timepoint	Strain	Manuf. site‡	HA (µg per dose)	AS03	N	GMT			≥1:28			Vaccine response		
							Value	95% CI		%	95% CI		%	95% CI	
								LL	UL		LL	UL		LL	UL
Q-Pan-001 18-64 yrs	Pre	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	47	57.0	41.3	78.6	70.2	55.1	82.7	-	-	-
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	46	82.3	59.0	114.7	80.4	66.1	90.6	-	-	-
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	49	55.7	38.7	80.2	67.3	52.5	80.1	-	-	-
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	49	51.3	34.6	76.2	55.1	40.2	69.3	-	-	-
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	50	59.6	44.2	80.5	72.0	57.5	83.8	-	-	-
	Post I (D21)	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	47	250.9	203.6	309.2	100	92.5	100	44.7	30.2	59.9
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	50	260.9	205.1	331.9	96.0	86.3	99.5	30.4	17.7	45.8
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	49	145.2	108.0	195.3	91.8	80.4	97.7	34.7	21.7	49.6
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	49	201.9	151.9	268.4	98.0	89.1	99.9	49.0	34.4	63.7
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	49	215.0	174.3	265.3	100	92.7	100	40.8	27.0	55.8
	Post II (D42)	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	47	264.8	216.7	323.6	100	92.5	100	53.2	38.1	67.9
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	47	327.1	269.8	396.6	100	92.5	100	45.5	30.4	61.2
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	49	143.9	111.2	186.2	98.0	89.1	99.9	30.6	18.3	45.4
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	49	319.2	261.6	389.4	100	92.7	100	67.3	52.5	80.1
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	50	254.0	213.0	302.9	100	92.9	100	42.0	28.2	56.8
	Post II (D182)	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	47	159.5	128.1	198.5	97.9	88.7	99.9	38.3	24.5	53.6
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	49	169.6	130.9	219.8	100	92.7	100	13.3	5.1	26.8
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	49	102.9	79.5	133.1	95.9	86.0	99.5	20.4	10.2	34.3
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	49	169.0	131.5	217.0	100	92.7	100	44.9	30.7	59.8
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	48	151.0	121.4	187.9	100	92.6	100	27.1	15.3	41.8

N = number of subjects with available results

% = percentage of subjects with titre within the specified range

95% CI = 95% confidence interval; LL = Lower Limit, UL = Upper Limit

表 37 Q-Pan-001 試験における第 182 日までの H5N1(A/Indonesia)インフルエンザワクチンの H5N1 A/Vietnam/1194/2004 ワクチン株に対する中和抗体反応（抗体価 1:40 以上、1:80 以上）（ATP 免疫原性コホート、部分集団）

Study (Age of vaccination)	Timepoint	Strain	Manuf. site‡	HA (µg per dose)	AS03	N	≥1:40			≥1:80		
							%	95% CI		%	95% CI	
								LL	UL		LL	UL
Q-Pan-001 18-64 yrs	Pre	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	47	61.7	46.4	75.5	51.1	36.1	65.9
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	46	71.7	56.5	84.0	58.7	43.2	73.0
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	49	57.1	42.2	71.2	32.7	19.9	47.5
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	49	55.1	40.2	69.3	42.9	28.8	57.8
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	50	66.0	51.2	78.8	48.0	33.7	62.6
	Post I (D21)	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	47	97.9	88.7	99.9	95.7	85.5	99.5
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	50	96.0	86.3	99.5	96.0	86.3	99.5
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	49	91.8	80.4	97.7	77.6	63.4	88.2
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	49	93.9	83.1	98.7	85.7	72.8	94.1
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	49	98.0	89.1	99.9	89.8	77.8	96.6
	Post II (D42)	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	47	100	92.5	100	95.7	85.5	99.5
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	47	100	92.5	100	97.9	88.7	99.9
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	49	89.8	77.8	96.6	77.6	63.4	88.2
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	49	100	92.7	100	100	92.7	100
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	50	100	92.9	100	94.0	83.5	98.7
	Post II (D182)	H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03	47	95.7	85.5	99.5	85.1	71.7	93.8
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	AS03/2	49	91.8	80.4	97.7	81.6	68.0	91.2
		H5N1 Indonesia	Quebec	3.8	-	49	85.7	72.8	94.1	61.2	46.2	74.8
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03	49	95.9	86.0	99.5	83.7	70.3	92.7
		H5N1 Indonesia	Dresden	3.8	AS03/2	48	95.8	85.7	99.5	77.1	62.7	88.0

N = number of subjects with available results

% = percentage of subjects with titre within the specified range

95% CI = 95% confidence interval; LL = Lower Limit, UL = Upper Limit

表 38 Q-Pan-001 試験における第 182 日までの H5N1(A/Indonesia)インフルエンザワクチンの H5N1 A/Anhui/05 および A/Turkey/05 ワクチン株に対する中和抗体反応 (GMT、抗体価 1:28 以上、vaccine response) (ATP 免疫原性コホート、部分集団)

Study (Age of vaccination)	Antibody	Vaccine strain and adjuvant	Timepoint	N	GMT			≥1:28			Vaccine Response		
					Value	95% CI		%	95% CI		%	95% CI	
						LL	UL		LL	UL		LL	UL
Q-Pan-001 18-64 yrs	A/Anhui/05	H5N1 3.8μg (Quebec) Indonesia + full AS03	Pre	143	14.0	14.0	14.0	0.0	0.0	2.5	-	-	-
			Post II (D42)	142	91.3	78.4	106.4	95.1	90.1	98.0	78.9	71.2	85.3
			Post II (D182)	140	16.7	15.8	17.7	23.6	16.8	31.5	2.1	0.4	6.1
	A/Turkey/05	H5N1 3.8μg (Quebec) Indonesia + full AS03	Pre	143	25.6	21.9	29.9	35.7	27.8	44.1	-	-	-
			Post II (D42)	143	594.4	523.6	674.7	100	97.5	100	88.8	82.5	93.5
			Post II (D182)	140	121.6	106.3	139.2	97.9	93.9	99.6	60.7	52.1	68.9

N = number of subjects with available results

% = percentage of subjects with titre within the specified range

95% CI = 95% confidence interval; LL = Lower Limit, UL = Upper Limit

Vaccine response defined as antibody titer ≥ 4-fold the pre-vaccination titer (samples seronegative at pre-vaccination were assigned a reciprocal titer of 14)

表 39 Q-Pan-001 試験における第 182 日までの H5N1(A/Indonesia)インフルエンザワクチンの H5N1 A/Anhui/05 および A/Turkey/05 ワクチン株に対する中和抗体反応 (抗体価 1:40 以上、1:80 以上) (ATP 免疫原性コホート、部分集団)

Study (Age of vaccination)	Antibody	Vaccine strain and adjuvant	Timepoint	N	≥1:40			≥1:80		
					%	95% CI		%	95% CI	
						LL	UL		LL	UL
Q-Pan-001 18-64 yrs	A/Anhui/05	H5N1 3.8μg (Quebec) Indonesia + full AS03	Pre	143	0.0	0.0	2.5	0.0	0.0	2.5
			Post II (D42)	142	80.3	72.8	86.5	60.6	52.0	68.7
			Post II (D182)	140	2.1	0.4	6.1	0.0	0.0	2.6
	A/Turkey/05	H5N1 3.8μg (Quebec) Indonesia + full AS03	Pre	143	25.2	18.3	33.1	15.4	9.9	22.4
			Post II (D42)	143	98.6	95.0	99.8	98.6	95.0	99.8
			Post II (D182)	140	93.6	88.1	97.0	70.7	62.4	78.1

N = number of subjects with available results

% = percentage of subjects with titre within the specified range, 95% CI = 95% confidence interval; LL = Lower Limit, UL = Upper Limit

#### 2.5.4.5. 免疫原性に関する結論

Q-Pan がワクチン株に対する強力な抗体反応を誘導することが、HI 抗体と中和抗体の双方の測定によって示された。D-Pan ではすでに確認されているとおり、AS03 アジュバントを添加した場合には、3.8 µg という少ない抗原量で3つの CHMP 基準のすべてを上回る免疫応答を獲得することができたが、アジュバント非添加ワクチンを接種した場合には CHMP 基準を満たすことができなかった。抗原量は、欧州で承認取得済みである D-Pan を用いて行われた抗原量設定試験（H5N1-007 試験）の成績に基づき選択した。この試験では、3.8 µg という少ない抗原量でも AS03 アジュバントを添加すれば3つの CHMP 基準のすべてを満たすのに十分であることが確認された。ドレスデン工場で製造された抗原とケベック工場で製造された抗原の免疫学的同等性が Q-Pan-001 試験で確認されたことにより、D-Pan を用いて選択した抗原量を Q-Pan に外挿することの妥当性が裏づけられている。選択した抗原量を、本販売承認申請で提出した2つの Pivotal 試験（Q-Pan-001 試験および Q-Pan-002 試験）によって後ろ向きに確認した。これらの試験では、選択された組成の Q-Pan ワクチンによって適切な液性免疫応答が誘導されることが確認された。

Q-Pan-001 試験では、AS03 アジュバントを標準の半量添加したワクチンを標準量添加したワクチンと比較することによりアジュバント添加量の妥当性をさらに確認した。AS03 を標準の半量添加したワクチンと標準量添加したワクチンの間では、統計学的に有意な差は認められなかった。しかし、追加解析を行ったところ、高年齢層（41～64 歳）の被験者で優れた免疫原性プロファイルを得るには AS03 を標準量添加する必要があることが示された。

18～60 歳の成人 1500 名以上を対象として免疫原性を評価した Q-Pan-002 試験では、ロット間一貫性を確認するとともに、Q-Pan-001 試験で得られた本ワクチンの免疫原性プロファイルを確認した。この試験では、61 歳以上の高齢者 500 名以上を対象とした免疫原性の評価も行われた。この年齢層で認められた液性免疫応答は、61 歳以上の高齢者に適用される CHMP 基準を満たしているだけでなく、成人に適用される基準も満たしていた。

十分な交差免疫応答が HI 抗体および中和抗体で認められた。クレード 1（A/Vietnam/1194/2004 株）またはクレード 2（A/Anhui/1/2005 株および A/turkey/Turkey/1/2005 株）に属する3種のヘテロウイルス株に対する交差免疫を検討したところ、Q-Pan はワクチン株以外の H5N1 変異株に対する免疫応答を誘導することが確認された。このことは、パンデミックウイルス株がワクチン株と完全には一致しない可能性があるパンデミック状況下においては特に重要である。

もうひとつの重要な点として、免疫応答の持続性が挙げられる。64歳までの成人および61歳以上の高齢者約100名の集団において、ワクチン接種後6ヵ月までの結果が得られている。AS03アジュバントを添加したQ-Pan（H5N1）インフルエンザワクチンによって誘導されたワクチン株に対する免疫応答には持続性が認められ、これよりは若干は劣るもののヘテロウイルス株に対する免疫応答にも十分な持続性が認められた。

以上、Q-Panの免疫原性プロファイルはD-Panの免疫原性プロファイルと類似しており、18歳以上の成人に、H5N1ウイルスによるインフルエンザに対する十分な免疫を誘導することができることが明らかになった。

### 2.5.5. 安全性の概括評価

本概括評価では、GSK Biologicals 社のケベック工場で製造された H5N1 抗原を含有し、AS03 アジュバントを添加した H5N1 スプリットウイルスワクチン製剤（以下、Q-Pan と表記する）の成人を対象として実施した Pivotal な試験である Q-Pan-001 試験および Q-Pan-002 試験で得られた副反応および安全性に関するデータについて示す。さらに、D-Pan 試験、H5N1-007、H5N1-008 および H5N1-002 で得られた安全性の結果についても示す。この D-Pan 試験は D-Pan、すなわち、GSK Biologicals 社のドレスデン工場（ドイツ）で製造された H5N1 型抗原を含有し、AS03 アジュバントを添加した H5N1 型スプリットウイルスワクチン製剤を用いて実施されたものであり、これらの結果に基づき欧州における D-Pan の販売承認を取得した。これらの試験の目的および概要を 2.5.1.6.1 項に示す。

このほか、D-Pan および Q-Pan の成人を対象として実施した試験で得られたすべての関連データをまとめた統合総括安全性情報（ISS）に関する考察も記載した。

Q-Pan を用いた主要な 2 つの試験の安全性解析対象被験者数と接種回数を表 40 に示し、その他の D-Pan 試験の安全性解析対象被験者数と接種回数を表 41 に示す。加えて 18 歳を超える被験者 12917 名のデータを ISS 内に提示した。

Q-Pan-001 および Q-Pan-002 試験では、それぞれ第 0 日～第 42 日および第 0 日～第 84 日までに発現した特定および特定外症状を収集し、解析して記述した。さらに、Q-Pan-001 試験では、新たに発現した慢性疾患に関する調査も実施した。その他、両試験では、特定外症状が認められた個々の被験者に対し、何らかの理由による入院、救急外来の受診、またはその他予定外の受診や医療従事者（医師）の往診と定義される医療機関の受診の有無を質問した。全治験期間（Q-Pan-001 試験では第 182 日まで、Q-Pan-002 試験では第 364 日まで）を通じて発現した医療機関の受診を必要とする事象および重篤な有害事象を記録した。Q-Pan-001 試験では Q-Pan または D-Pan の複数のワクチン製剤を接種した計 680 名における試験成績が得られており、Q-Pan-002 試験では計 4484 名の 18 歳以上の被験者における第 180 日までのデータが得られている。

D-Pan 試験（H5N1-007、H5N1-008 および H5N1-002）の安全性データ（特定症状、特定外症状および重篤な有害事象）は、Q-Pan の安全性プロファイルを補完するものと考えられる。これまで記載したとおり、D-Pan の HA 抗原は Q-Pan と同様の製造工程に従って製造され（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を経て製造される）、AS03 アジュバントは Q-Pan に含まれるものと量的にも質的にも同じである。これら 3 つの試験において、61 歳以上の高齢者 405 名

(H5N1-008 試験) を含む計 4963 名の被験者に対し、アジュバントを添加した D-Pan が 9772 回接種された。

本概括評価では、Q-Pan 試験および D-Pan 試験で得られたおもな結果および ISS の内容を総括し、考察する。詳細については、第 2 部、2.7.4 項（臨床的安全性の概要）と第 5 部の個々の臨床総括報告書および ISS に記載した。

表 40 トリインフルエンザワクチンの AS03 アジュバント添加製剤に対する安全性を評価した被験者数：Q-Pan ワクチンを使用した評価試験

Study ID	Formulation	Population (years)	Number of subjects	Number of doses
Q-Pan-001	Q-Pan full dose AS03 (3.8µg HA)	18-64	680 in total	1345 in total
	Q-Pan half dose AS03 (3.8µg HA)		152	301
	Q-Pan without AS03 (3.8µg HA)		151	299
	D-Pan full dose AS03 (3.8µg HA)		78	155
	D-Pan half dose AS03 (3.8µg HA)		151	298
Q-Pan-002	Q-Pan AS03 -adjuvanted monovalent split vaccine (H5N1) 3.8 µg HA (3 lots) H5N1 A/ASO3 X H5N1 B/ASO3 Y H5N1 C/ASO3 Z Placebo	18-64	Q-Pan: 2304 Placebo: 768	Q-Pan: 4539 Placebo: 1507
		>60	Q-Pan: 1180 Placebo: 371	Q-Pan: 2208 Placebo: 733
Total	Total of Q-Pan vaccine recipients		3865	7502
	Total of H5N1 vaccine recipients – any formulation		4164	8092



表 41 トリインフルエンザワクチンの AS03 アジュバント添加製剤に対する安全性を評価した被験者数：D-Pan ワクチンを使用した参考試験

Study ID	Formulation	Population (years)	Number of subjects	Number of doses
H5N1-002	AS03 (2 lots)-adjuvanted monovalent split vaccine (H5N1) 3.8 µg HA (2 lots)	18-60	961 in total	1907 in total
	H5N1 A/AS03 X		240	478
	H5N1 A/AS03 Y		239	475
	H5N1 B/AS03 X		242	477
	H5N1 B/AS03 Y		240	477
H5N1-007	Monovalent AS03-adjuvanted split vaccine (H5N1) (HA 3.8 µg)	18-60	200 in total	400 in total
	Monovalent AS03-adjuvanted split vaccine (H5N1) (HA 7.5 µg)		50 for each formulation	100 for each formulation
	Monovalent AS03-adjuvanted split vaccine (H5N1) (HA 15 µg)			
	Monovalent AS03-adjuvanted split vaccine (H5N1) (HA 30 µg)			
H5N1-008	Monovalent AS03-adjuvanted split vaccine (H5N1) (HA 15 µg)	18-60	3397	6664
		>60	405	801
Total	D-Pan vaccine recipients	>18	4963	9772

### 2.5.5.1. 安全性評価方法

副反応を評価するための正式な基準は確立されていないが、“Note for Guidance on Harmonisation requirements for influenza vaccines” (CPMP/BWP/214/96) では、副反応の発現率、発現までの平均時間ならびに局所および全身症状の持続期間に関する収集データの提出が要求されている。

トリインフルエンザワクチンの安全性および副反応を評価するために、被験者に患者日誌への記入を依頼した。ワクチン接種後 7 日間の調査期間中に記録する局所性および全身性の特定症状およびその重症度を表 42 (局所性の特定症状) および表 43 (全身性の特定症状) に示す。その他のすべての症状は、Q-Pan-001 および Q-Pan-002 試験では各ワクチン接種後 21 日間の調査期間中 (すなわち、第 42 日まで) と第 84 日までの全治験期間中に記録することとした。D-Pan 試験では、1 回目のワクチン接種後 21 日間の調査期間中と 2 回目のワクチン接種後 30 日間の調査期間中 (すなわち、第 51 日まで) に記録することとした。

18 歳以上を対象とした Q-Pan-002 試験に関しては、18~64 歳の成人と 65 歳以上の高齢者で層別した安全性評価結果を示す。臨床総括報告書 (第 5 部、5.3.5 項) に記載されているとおり、18~64 歳と 65 歳以上の年齢層または CHMP により定義された年齢層 (18~60 歳の成人と 61 歳以上の高齢者) のいずれで解析しても、このような年齢層の人口統計学的プロファイルは近似していた。したがって、異なる年齢層区切りに基づき解析した場合の安全性の結論も近似することになると考えられる。また、60~64 歳のワクチン接種例 (132 名) は 18~64 歳の年齢層の 5.7% を占めているに過ぎないことを特に考慮すれば、18~60 歳の成人と 61 歳以上の高齢者で層別した解析でも同様の結論が得られる可能性はきわめて高い。最終的には、年齢の制限に関係なく、両者の年齢層を含む 18 歳以上の被験者を対象として本剤の適応を検討している点に留意が必要であり (2.7.3.4.1 項参照)、そのため、すべての成人での解析がもっとも適切である。

すべての試験では、7 日間の調査期間後に報告された特定症状は特定外症状として扱った。特定外症状は、報告された事象名を医師が確認し、その後、ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) に従って徴候および症状をコード化した。報告された事象名は、適切な基本語に読み替えた。

表 42 局所性の特定症状および重症度スケール

Adverse event	Intensity grade	Parameter	
		Studies Q-Pan-001 and Q-Pan-002	Studies H5N1-002, H5N1-007 and H5N1-008
Pain at injection site	0	Absent	
	1	Painful on touch	
	2	Painful when limb is moved (or requires repeated use of pain relievers*)	
	3	Pain that prevents normal activity	
Redness, swelling, ecchymosis, induration	0	≤20 mm	Absent
	1	>20 to 50 mm	Largest surface diameter ≤20mm
	2	>50 to 100 mm	Largest surface diameter >20 to ≤50mm
	3	>100 mm	Largest surface diameter >50mm

\* studies Q-Pan-001 and Q-Pan-002

表 43 全身性の特定症状および重症度スケール

Adverse event	Intensity grade	Parameter	
		Studies Q-Pan-001 and Q-Pan-002	Studies H5N1-002, H5N1-007 and H5N1-008
Fever	0	< 38.0° C	<37.5°C
	1	≥ 38.0 – 38.4° C	≥37.5°-≤38°C
	2	≥ 38.5 – 38.9° C	>38.0°-≤39°C
	3	≥ 39.0 - 40.0° C	>39°C
	4	> 40.0° C (reported as SAE)	-
Headache, fatigue, arthralgia, myalgia, shivering, sweating increase	0	Normal	
	1	Symptom that is easily tolerated/ no interference with normal activity	
	2	Symptom that interferes with normal activity (or requires repeated use of pain relievers*)	
	3	Symptom that prevents normal activity (or requires intervention of a physician/healthcare provider*)	

\* studies Q-Pan-001 and Q-Pan-002

すべての試験では、治験責任医師および被験者に対し、治験期間中のいかなる時点においても、重篤な有害事象が発生すれば、直ちに報告するよう指示した。重篤と判断される有害事象の定義は治験実施計画書に規定し、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に準拠して作成した。重篤な有害事象とは、被験者に生じた好ましくない医療上の出来事で、死亡に至るもの、生命を脅かすもの、障害/機能不全に陥るもの、入院または入院期間の延長が必要なもの、被験者の子の先天奇形/先天異常を来すものと定義した。さらに、被験者を危機にさらしたり、上記の定義のような結果に至らぬように内科的または外科的処置を必要とする医学的に重要な事象（例、浸潤癌または悪性癌、救急救命室または自宅において集中治療を必要とするアレルギー性気管支痙攣、血液疾患または入院には至らない痙攣などの事象）は重篤であると判断した。

本申請にかかわるすべての試験では、全治験期間中、すなわち、1回目のワクチン接種後約6ヵ月間（第180～182日）の重篤な有害事象を記録することとした。H5N1-002試験では、主要評価期間中（すなわち、第51日まで）の安全性調査が行われ、結果が報告されている。Q-Pan-001試験、Q-Pan-002試験、H5N1-007試験およびH5N1-008試験では、現在、第180日または第182日までの継続追跡調査の安全性データが得られている。

Q-Pan-001試験およびH5N1-008試験では、新たに発現した慢性疾患（New Onset of Chronic Disease：以下、NOCDと略す）であると考えられるすべての有害事象を特定するよう治験責任医師に要請した。以下のすべてに該当する場合、その有害事象をNOCDとみなした。

- ベースライン評価時に存在せず、既往がないもの
- 治験終了時点で未回復であり、回復が期待できないもの
- 疾患の活動期に対処するために長期におよぶ治療または観察が必要となる可能性が高いと治験責任医師が判断するもの

両試験では、重症度またはワクチン接種との因果関係の有無にかかわらず、全治験期間中（1回目のワクチン接種後180日まで）の新たに発現した慢性疾患（NOCD）に関連する有害事象を記録した。

H5N1-008試験では、治験責任医師の評価に基づきNOCD事象の解析を実施した。さらに、GSK Biologicals社がすべての特定外有害事象を独立して確認し、NOCDを誘発させた可能性のある慢性疾患または症状・徴候に関する事前に規定し承認されたリストを用いてNOCDとみなされる可能性のある有害事象を特定した。

H5N1-008試験では、全治験期間中に発生したその他の医学的に重要な事象で、一般的な疾患とは無関係なものについても記録した。救急救命室入室または医師の診察を必要とするような状態で、一般的な疾患あるいは診察またはワクチン接種のための通常の受診とは無関係なものとして定義される医学的に重要な事象を、まず治験責任医師の評価に基づき解析した。その後、GSK Biologicals社がこれらの事象を独立して確認し、事前に社内で規定した一般的な疾患リストを用いて一致した事象を解析から除外し、医学的に重要な定義に該当する有害事象を特定した。

Q-Pan-001およびQ-Pan-002試験では、個々の特定外症状について、何らかの理由による入院、救急救命室入室またはその他の予定外の受診や医療従事者（医師）の診察の定義にあてはまる医療機関の受診の有無を被験者に質問した。医療機関の受診を必要とする事象は、1回目のワクチン接種後約6ヵ月まで（Q-Pan-001試験）または1年まで（Q-Pan-002試験）の全治験期間中に記録することとした。

治験責任医師は、患者日誌に記録された非重篤な有害事象に関するデータを、患者ごとに作成する症例報告書（CRF）の症状調査票に転記した。重篤な有害事象の報告については、事象ごとに入手可能なすべての情報をできる限り詳細に専用の重篤な有害事象報告書に記載して治験責任医師（または被指名人）が署名したのち、24時間以内に GSK Biologicals 社に送付することとした。

### 重症度の評価

特定症状の重症度評価に用いられたグレードを表 42 および表 43 に示す。

治験期間中に報告された重篤な有害事象を含むすべての特定外症状の重症度は治験責任医師が評価し、次のカテゴリーのいずれかに分類した。

- 1（軽度）＝容易に我慢でき、不快さがわずかであり日常生活に支障がない程度の有害事象
- 2（中等度）＝日常生活に支障を来す程度の不快な有害事象
- 3（重度）＝通常の日常生活が営めない程度の有害事象（成人の場合、例えば、職場に行けず、治療を要する）

Q-Pan-001 試験および Q-Pan-002 試験では、表 44 に示す解剖学的分類による尺度に基づき両側の鎖骨上窩および腋窩リンパ節症の重症度を治験責任医師が評価した。

**表 44 Q-Pan-001 および Q-Pan-002 試験におけるリンパ節症の重症度の定義**

Grade	Definition
Grade 0 (none)	No palpable nodes, or all nodes < 1 cm (pea-sized), mobile, and non-tender
Grade 1 (mild)	At least one node > 1 cm (pea-sized) but less than 2.5 cm (cherry-sized), but mobile and non-tender or tender only with firm pressure
Grade 2 (moderate)	At least one node ≥ 2.5 cm (cherry-sized) or tender to light touch or spontaneously reported as painful, but not causing significant limitation of normal everyday activities.
Grade 3 (severe)	At least one node that is tender to light touch or spontaneously reported as painful AND causing significant limitation of normal everyday activities. Any one of palpable fluctuance or heat, fixation to underlying tissues, or visible erythema. If ulceration or drainage is present, must also report as SAE.

### 因果関係の判定

局所性の特定症状はすべてワクチン接種との因果関係があると判定された。全身性の特定症状および特定外症状のワクチン接種との因果関係の判定は以下の基準に従った。

因果関係なし＝ 有害事象は、治験ワクチン接種との因果関係がない。可能性の高い原因がその他にあり、治験ワクチン接種が有害事象の原因であるという疑いはない。

因果関係あり＝ 治験ワクチンが有害事象の原因になったという合理的な可能性がある。

### 統合総括安全性情報

2.7.4.1.1 項に記載のとおり、GSK Biologicals 社は AS03 アジュバントを添加した H5N1 型ワクチンである Q-Pan または D-Pan の成人を対象として実施した終了済みの試験で得られたすべての関連データをまとめた統合総括安全性情報 (ISS) を作成した。この ISS は pre-BLA ミーティングで CBER と協議し Q-Pan の米国承認申請に向けて作成されたものであり、EMA に 2009 年 4 月 15 日に提出後、AS03 アジュバントを添加した H5N1 型ワクチンの GSK 臨床開発計画で当社が 2 件の有害事象発現例を届け出たことを受けて、EMA から出された本件要望に対する回答書として EMA による審査を受けた。

ISS では、ワクチン接種後 6 ヶ月までに収集されたすべての特定有害事象および特定外有害事象とすべての重篤な有害事象を解析した。解析には、医療機関の受診を必要とする事象とリンパ節症に一致する有害事象を含めた。さらに、「新たに発現した慢性疾患」に関する規制当局の要請に対応するために、AS03 アジュバントを添加した H5N1 型ワクチン Q-Pan または D-Pan の試験の総合安全性データベースを用いて、医学的に重要な有害事象および免疫介在性疾患 (AESI/IMD) またはそのいずれかに相当し、以下のカテゴリーの診断と一致するものとして事前に規定した MedDRA 基本語の有無を検索した。

- 神経炎症障害 (視神経炎、多発性硬化症、脱髄性疾患、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症、脳炎、神経炎、ベル麻痺)
- 筋骨格障害 (全身性エリテマトーデス、皮膚の狼瘡、シェーグレン症候群、強皮症、皮膚筋炎、多発性筋炎、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、リウマチ性多発筋痛、反応性関節炎、乾癬性関節症、強直性脊椎炎、脊椎関節障害)
- 胃腸障害 (クローン病、潰瘍性大腸炎、セリアック病)
- 代謝疾患 (自己免疫性甲状腺炎、グレーブス病またはバセドウ病、橋本病、インスリン依存性糖尿病 [IDDM]、アジソン病)
- 皮膚障害 (乾癬、尋常性白斑、レイノー現象、結節性紅斑、自己免疫性水疱性皮膚疾患)
- その他 (自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、抗リン脂質抗体症候群、血管炎、側頭動脈炎、ベーチェット症候群、悪性貧血、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、自己免疫性糸球体腎炎、自己免疫性ブドウ膜炎、自己免疫性心筋症、サルコイドーシス、スティーブンス・ジョンソン症候群)

第 5 部、5.3.5.3 項の ISS については、2.7.4.2.3 項の「臨床的安全性の概要」に要約し、説明するとともに、以下の 2.5.5.4 項で考察する。

## 2.5.5.2. よく見られる非重篤な有害事象

### 2.5.5.2.1. 特定症状

#### 2.5.5.2.1.1. Pivotal 試験：Q-Pan-001 および Q-Pan-002

##### 局所症状

局所性の特定症状（全ての重症度または重度の事象）の1回接種あたりの発現率を表45（Q-Pan-001 試験）、表46（Q-Pan-002 試験、18～64歳の成人）および表47（Q-Pan-002 試験、65歳以上の高齢者）に示す。被験者あたりの解析は個々の臨床総括報告書（第5部、5.3.5項）に記載した。

18～64歳の年齢層を検討した結果、両試験とも注射部位疼痛がもっとも発現率の高い局所性の特定症状であった。Q-Pan-001 試験では、注射部位疼痛はAS03 アジュバントを添加した製剤を接種された被験者の72.9～85.2%に認められたが、アジュバント非添加製剤では有意に低い発現率（14.8%）を示した。しかし、重度の事象については、アジュバント添加製剤でも発現率は低かった（0.6～4.0%）。また、Q-Pan 接種と D-Pan 接種との間の有意差は認められなかった。このような結果から、報告された全ての注射部位疼痛に対してアジュバント添加量の減量効果はそれほど大きなものではなかったが、重度の注射部位疼痛は減少傾向にあった。Q-Pan-002 試験では、注射部位疼痛（全ての重症度および重度）の発現率は Q-Pan-001 試験における発現率と類似していた。

両試験では、注射部位発赤および注射部位腫脹の発現率は注射部位疼痛に比べてきわめて低く（アジュバントを標準量添加したワクチン群全体でそれぞれ2.3～4.9%および6.0～9.1%）、この事象区分で重度の症状の報告はなかった。Q-Pan-001 試験で得られた結果に示されるとおり、AS03 アジュバントの添加量を標準の半量にした場合、このような症状の発現率が低下する傾向がみられた。

Q-Pan-002 試験で高齢者について検討した結果、上記と同じ局所性副反応プロファイルが認められたが、成人に比べると注射部位疼痛の発現率が若干低かった（58%対80.5%）。

表 45 Q-Pan-001 試験における全ての重症度および重度の特定局所症状の発現率（総ワクチン接種コホート）

Study (schedule)	N	Intensity	Pain			Redness			Swelling		
			%	95%CI		%	95%CI		%	95%CI	
				LL	UL		LL	UL		LL	UL
Q-Pan-001 (2 dose schedule at 0, 21 days) in 18 to 64 years old											
H5N1 split Quebec (HA 3.8µg) AS03 full	301	Total	81.7	76.9	85.9	2.3	0.9	4.7	6.0	3.6	9.3
	301	Grade 3	4.0	2.1	6.9	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2
H5N1 split Quebec (HA 3.8µg) AS03 half	299	Total	74.9	69.6	79.7	0.7	0.1	2.4	3.7	1.9	6.5
	299	Grade 3	0.7	0.1	2.4	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2
H5N1 split Quebec (HA 3.8µg)	155	Total	14.8	9.6	21.4	0.0	0.0	2.4	0.0	0.0	2.4
	155	Grade 3	0.6	0.0	3.5	0.0	0.0	2.4	0.0	0.0	2.4
H5N1 split Dresden (HA 3.8µg) AS03 full	298	Total	85.2	80.7	89.1	4.0	2.1	6.9	9.1	6.1	12.9
	298	Grade 3	3.7	1.9	6.5	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2
H5N1 split Dresden (HA 30µg) AS03 half	292	Total	72.9	67.5	78.0	2.1	0.8	4.4	3.4	1.7	6.2
	292	Grade 3	1.0	0.2	3.0	0.0	0.0	1.3	0.0	0.0	1.3

N = number of doses followed by at least one solicited symptom sheet completed;

% = percentage of doses followed by a report of the specified symptom;

95% CI = exact 95% confidence interval; L.L. = lower limit, U.L. = upper limit

Grade 3 pain = severe pain that prevents normal activity; Grade 3 redness, swelling = largest surface diameter >100mm



表 46 Q-Pan-002 試験の 18 歳から 64 歳の被験者における全ての重症度および重度の特定局所症状の発現率（総ワクチン接種コホート）

Study (schedule)	N	Intensity	Pain			Redness			Swelling		
			%	95%CI		%	95%CI		%	95%CI	
Group				LL	UL		LL	UL		LL	UL
Q-Pan-002 (2 dose schedule at 0, 21 days) in 18 to 64 years old											
H5N1 Quebec (HA 3.8µg) + AS03	4453	Total	80.5	79.3	81.6	4.9	4.3	5.6	7.1	6.3	7.8
	4453	Grade 3	3.6	3.1	4.2	0.1	0.0	0.2	0.1	0.0	0.2
Placebo	1482	Total	14.0	12.3	15.9	0.5	0.2	1.0	0.5	0.2	1.0
	1482	Grade 3	0.4	0.1	0.9	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.2

N = number of doses followed by at least one solicited symptom sheet completed;

% = percentage of doses followed by a report of the specified symptom;

95% CI = exact 95% confidence interval; L.L. = lower limit, U.L. = upper limit

Grade 3 pain = severe pain that prevents normal activity; Grade 3 redness, swelling = largest surface diameter >100mm

表 47 Q-Pan-002 試験の 65 歳以上の被験者における全ての重症度および重度の特定局所症状の発現率（総ワクチン接種コホート）

Study (schedule)	N	Intensity	Pain			Redness			Swelling		
			%	95%CI		%	95%CI		%	95%CI	
Group				LL	UL		LL	UL		LL	UL
Q-Pan-002 (2 dose schedule at 0, 21 days) in >64 years old											
H5N1 Quebec (HA 3.8µg) + AS03	2194	Total	58.0	55.9	60.1	5.7	4.8	6.8	6.1	5.1	7.2
	2194	Grade 3	0.8	0.5	1.2	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.3
Placebo	727	Total	8.0	6.1	10.2	0.1	0.0	0.8	0.1	0.0	0.8
	727	Grade 3	0.3	0.0	1.0	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0	0.5

N = number of doses followed by at least one solicited symptom sheet completed;

% = percentage of doses followed by a report of the specified symptom;

95% CI = exact 95% confidence interval; L.L. = lower limit, U.L. = upper limit

Grade 3 pain = severe pain that prevents normal activity; Grade 3 redness, swelling = largest surface diameter >100mm

### 全身症状

全身性の特定症状（全ての重症度または重度）の1回接種あたりの発現率を表48（Q-Pan-001試験）、表49（Q-Pan-002試験、18～64歳の成人）および表50（Q-Pan-002試験、65歳以上の高齢者）に示す。

全体的には、両試験においてきわめて低い発現率を示した発熱以外では、すべての全身性の特定症状の発現率はアジュバントを添加したワクチンを接種した被験者のほうが高く、このような傾向は18～64歳の成人でもっとも顕著に認められた。具体的に、注射部位疼痛、筋肉痛および疲労などの症状はアジュバントの添加に伴って増加したように思われた。しかし、このような症状のほとんどは重度ではなかった。もっとも発現率の高い症状は筋肉痛であり（30.9～41.6%）、次いで頭痛および疲労であった。ただし、大半は軽度または中等度の事象であった。アジュバントの添加量を標準の半量にした場合の効果としては、有意ではないが、全ての重症度および重度の症状の発現率を低下させる傾向がみられる。しかし、標準量のアジュバントを添加した場合でも、重度の事象の発現率が低いことから、このような傾向は臨床的上意味のあるものでないと判断した。また、Q-Pan群およびD-Pan群においても発現率は同様であった。

Q-Pan-002試験では、全身性の特定症状の総発現率は高齢者（65歳以上）のほうが低かった。このことは、D-Pan開発でこれまでに得られている所見、すなわち、高齢被験者ではワクチン接種による副反応が少ない傾向にあることと一致していた。成人の場合、筋肉痛、頭痛および疲労が発現率の高いおもな症状であった。

表 48 Q-Pan-001 試験における全ての重症度および重度でワクチン接種と関連があると考えられる特定全身症状の発現率（総ワクチン接種  
コホート）

Study (schedule)	N	Relationship to Vaccination/ intensity	Fatigue			Fever			Headache			Muscle aches			Shivering		
			%	95%CI		%	95%CI		%	95%CI		%	95%CI		%	95%CI	
Group				LL	UL		LL	UL		LL	UL		LL	UL		LL	UL
Q-Pan-001 (2 dose schedule at 0, 21 days) in 18 to 64 years old																	
H5N1 split Quebec (HA 3.8µg) AS03 full	301	Total	29.2	24.2	34.7	1.7	0.5	3.8	31.2	26.0	36.8	36.5	31.1	42.3	8.3	5.4	12.0
	301	Grade 3	2.7	1.2	5.2	0.0	0.0	1.2	3.7	1.8	6.4	4.0	2.1	6.9	2.0	0.7	4.3
	301	Related	28.9	23.8	34.4	1.7	0.5	3.8	27.2	22.3	32.6	35.5	30.1	41.2	8.3	5.4	12.0
H5N1 split Quebec (HA 3.8µg) AS03 half	299	Total	21.7	17.2	26.9	1.7	0.5	3.9	26.4	21.5	31.8	39.8	24.6	35.3	7.7	4.9	11.3
	299	Grade 3	1.0	0.2	2.9	0.0	0.0	1.2	0.7	0.1	2.4	1.3	0.4	3.4	0.0	0.0	1.2
	299	Related	20.7	16.3	25.8	1.0	0.2	2.9	24.1	19.3	29.3	27.4	22.4	32.9	6.4	3.9	9.7
H5N1 split Quebec (HA 3.8µg)	155	Total	12.9	8.1	19.2	0.0	0.0	2.4	20.6	14.6	27.9	11.0	6.5	17.0	3.2	1.1	7.4
	155	Grade 3	1.3	0.2	4.6	0.0	0.0	2.4	0.6	0.0	3.5	0.6	0.0	3.5	0.0	0.0	2.4
	155	Related	12.3	7.5	18.5	0.0	0.0	2.4	16.8	11.3	23.6	10.3	6.0	16.2	3.2	1.1	7.4
H5N1 split Dresden (HA 3.8µg) AS03 full	298	Total	30.2	25.0	35.8	4.0	2.1	6.9	30.2	25.0	35.8	41.6	36.0	47.4	10.4	7.2	14.4
	298	Grade 3	1.3	0.4	3.4	0.0	0.0	1.2	2.3	0.9	4.8	1.0	0.2	2.9	0.3	0.0	1.9
	298	Related	27.5	22.5	33.0	3.7	1.9	6.5	28.2	23.2	33.7	38.6	33.0	44.4	8.7	5.8	12.5
H5N1 split Dresden (HA 30µg/ AS03 half)	291	Total	32.3	27.0	38.0	3.8	1.9	6.7	28.9	23.7	34.4	30.9	25.7	36.6	6.2	3.7	9.6
	291	Grade 3	0.7	0.1	2.5	0.3	0.0	1.9	1.4	0.4	3.5	2.1	0.8	4.4	1.0	0.2	3.0
	291	Related	31.3	26.0	36.9	3.8	1.9	6.7	27.1	22.1	32.6	30.2	25.0	35.9	6.2	3.7	9.6

N = number of doses followed by at least one solicited symptom sheet completed; % = percentage of doses followed by a report of the specified symptom;

95% CI = exact 95% confidence interval; L.L. = lower limit, U.L. = upper limit

Grade 3 = severe (symptom that prevents normal activity); Grade 3 fever = >39°C

表 48 Q-Pan-001 試験における全ての重症度および重度でワクチン接種と関連があると考えられる特定全身症状の発現率（総ワクチン接種  
コホート）（続き）

Study (schedule)	N	Relationship to vaccination/ intensity	Sweating			Joint pain at other location		
			%	95%CI		%	95%CI	
Group				LL	UL		LL	UL
Q-Pan-001 (2 dose schedule at 0, 21 days) in 18 to 64 years old								
H5N1 split Quebec (HA 3.8µg) AS03 full	301	Total	8.3	5.4	12.0	21.6	17.1	26.7
	301	Grade 3	1.0	0.2	2.9	2.7	1.2	5.2
	301	Related	8.3	5.4	12.0	20.9	16.5	26.0
H5N1 split Quebec (HA 3.8µg) AS03 half	299	Total	4.7	2.6	7.7	14.7	10.9	19.2
	299	Grade 3	0.0	0.0	1.2	0.7	0.1	2.4
	299	Related	4.3	2.3	7.3	12.4	8.9	16.7
H5N1 split Quebec (HA 3.8µg)	155	Total	3.9	1.4	8.2	9.0	5.0	14.7
	155	Grade 3	0.0	0.0	2.4	0.6	0.0	3.5
	155	Related	3.9	1.4	8.2	8.4	4.5	13.9
H5N1 split Dresden (HA 3.8µg) AS03 full	298	Total	9.1	6.1	12.9	22.5	17.9	27.7
	298	Grade 3	1.0	0.2	2.9	1.0	0.2	2.9
	298	Related	8.4	5.5	12.1	21.8	17.3	26.9
H5N1 split Dresden (HA 30µg/ AS03 half)	291	Total	7.9	5.1	11.6	17.5	13.3	22.4
	291	Grade 3	1.0	0.2	3.0	1.4	0.4	3.5
	291	Related	7.9	5.1	11.6	16.8	12.7	21.6

N = number of doses followed by at least one solicited symptom sheet completed; % = percentage of doses followed by a report of the specified symptom;  
95% CI = exact 95% confidence interval; L.L. = lower limit, U.L. = upper limit  
Grade 3 = severe (symptom that prevents normal activity)

表 49 Q-Pan-002 試験の 18 歳から 64 歳の被験者における全ての重症度および重度でワクチン接種と関連があると考えられる特定全身症状の発現率（総ワクチン接種コホート）

Study (schedule)	N	Relationship to Vaccination/ intensity	Fatigue			Fever			Headache			Muscle aches			Shivering		
			%	95%CI		%	95%CI		%	95%CI		%	95%CI		%	95%CI	
Group				LL	UL		LL	UL		LL	UL		LL	UL		LL	UL
Q-Pan-002 (2 dose schedule at 0, 21 days) in 18-64 years old																	
H5N1 Quebec (HA 3.8µg) + AS03	4449	Total	27.2	25.9	28.6	2.8	2.3	3.3	27.8	26.5	29.2	39.3	37.8	40.7	12.0	11.0	13.0
	4449	Grade 3	2.1	1.7	2.6	0.6	0.4	0.9	2.1	1.7	2.6	2.3	1.9	2.8	1.3	1.0	1.7
	4449	Related	25.2	24.0	26.5	2.3	1.9	2.8	25.1	23.9	26.4	37.2	35.8	38.6	11.1	10.2	12.1
Placebo	1483	Total	15.8	14.0	17.8	2.4	1.6	3.3	21.3	19.2	23.5	13.3	11.6	15.1	7.1	5.8	8.5
	1483	Grade 3	1.4	0.9	2.2	0.7	0.3	1.2	1.8	1.1	2.6	1.1	0.7	1.8	0.6	0.3	1.1
	1483	Related	13.6	11.9	15.4	1.3	0.8	2.0	17.1	15.2	19.1	11.5	9.9	13.3	5.7	4.6	7.0

Study (schedule)	N	Relationship to vaccination/ intensity	Sweating			Joint pain at other location		
			%	95%CI		%	95%CI	
Group				LL	UL		LL	UL
Q-Pan-002 (2 dose schedule at 0, 21 days) in 18-64 years old								
H5N1 Quebec (HA 3.8µg) + AS03	4449	Total	8.2	7.4	9.1	18.8	17.6	19.9
	4449	Grade 3	0.6	0.4	0.9	1.3	1.0	1.7
	4449	Related	7.5	6.7	8.3	17.7	16.6	18.8
Placebo	1483	Total	5.4	4.3	6.7	7.9	6.6	9.4
	1483	Grade 3	0.7	0.4	1.3	0.5	0.2	1.1
	1483	Related	4.2	3.2	5.3	6.7	5.5	8.1

N = number of doses followed by at least one solicited symptom sheet completed; % = percentage of doses followed by a report of the specified symptom; 95% CI = exact 95% confidence interval; L.L. = lower limit, U.L. = upper limit  
Grade 3 = severe (symptom that prevents normal activity); Grade 3 fever = >39°C

表 50 Q-Pan-002 試験の 65 歳以上の被験者における全ての重症度および重度でワクチン接種と関連があると考えられる特定全身症状の発現率（総ワクチン接種コホート）

Study (schedule)	N	Relationship to Vaccination/ intensity	Fatigue			Fever			Headache			Muscle aches			Shivering		
			%	95%CI		%	95%CI		%	95%CI		%	95%CI		%	95%CI	
Group				LL	UL		LL	UL		LL	UL		LL	UL		LL	UL
Q-Pan-002 (2 dose schedule at 0, 21 days) in >64 years old																	
H5N1 Quebec (HA 3.8µg) + AS03	2190	Total	15.2	13.7	16.8	1.6	1.1	2.2	14.4	12.9	15.9	21.1	19.4	22.8	5.5	4.6	6.5
	2190	Grade 3	0.8	0.5	1.3	0.1	0.0	0.4	0.4	0.2	0.8	0.7	0.4	1.1	0.4	0.2	0.7
	2190	Related	13.5	12.1	15.0	1.1	0.7	1.7	12.4	11.1	13.9	19.7	18.1	21.5	4.8	3.9	5.8
Placebo	727	Total	10.6	8.4	13.1	0.8	0.3	1.8	10.2	8.1	12.6	8.7	6.7	11.0	3.7	2.5	5.4
	727	Grade 3	0.7	0.2	1.6	0.0	0.0	0.5	0.4	0.1	1.2	0.6	0.2	1.4	0.4	0.1	1.2
	727	Related	9.2	7.2	11.6	0.6	0.2	1.4	8.1	6.2	10.3	7.4	5.6	9.6	2.2	1.3	3.5

Study (schedule)	N	Relationship to vaccination/ intensity	Sweating			Joint pain at other location		
			%	95%CI		%	95%CI	
Group				LL	UL		LL	UL
Q-Pan-002 (2 dose schedule at 0, 21 days) in >64 years old								
H5N1 Quebec (HA 3.8µg) + AS03	2190	Total	2.3	1.7	3.1	11.5	10.2	12.9
	2190	Grade 3	0.1	0.0	0.3	0.4	0.2	0.7
	2190	Related	2.1	1.6	2.8	10.3	9.0	11.6
Placebo	727	Total	2.3	1.4	3.7	6.3	4.7	8.3
	727	Grade 3	0.3	0.0	1.0	0.3	0.0	1.0
	727	Related	1.7	0.9	2.9	4.4	3.0	6.2

N = number of doses followed by at least one solicited symptom sheet completed; % = percentage of doses followed by a report of the specified symptom; 95% CI = exact 95% confidence interval; L.L. = lower limit, U.L. = upper limit  
Grade 3 = severe (symptom that prevents normal activity); Grade 3 fever = >39°C

### 2.5.5.2.1.2. 海外 D-Pan 試験 H5N1-007、H5N1-008 および H5N1-002

#### 局所および全身症状

H5N1-007、H5N1-008 および H5N1-002 試験のワクチン接種後 7 日間の調査期間中に局所性および全身性の特定症状を発現した接種回数の割合をそれぞれ表 51 および表 52 に示す。この 3 つの試験では、トリインフルエンザワクチン製剤の総接種回数は 21 日間隔での 2 回のワクチン接種の合計回数である。

Fluarix™ およびプラセボの総接種回数は、H5N1-008 試験の対照群の被験者にそれぞれ接種された 1 回目および 2 回目の接種の合計回数である。

H5N1-002 試験では、アジュバントを添加した治験ワクチンのすべてのロット間で類似した安全性および副反応プロファイルが示されたことから、すべてのアジュバント添加群を併合して副反応の結果を示した。ワクチンのロット別の結果については、個々の臨床総括報告書（第 5 部、5.3.5 項）に記載した。

AS03 アジュバントを添加したワクチン接種後に認められたおもな所見は以下に示す。

- 局所性および全身性の特定症状に関して、AS03 アジュバントを添加したトリインフルエンザワクチンの副反応プロファイルに抗原用量効果は認められなかった。
- 61 歳以上の高齢者では成人に比べて症状の発現率が低かった。
- ほとんどの症状が軽度ないし中等度であった。
- 注射部位疼痛は 18 歳以上の成人にもっとも多く認められた局所症状であった。製剤の種類により、注射部位疼痛は 3 つの試験に組み入れられた 18～60 歳の成人に対する H5N1-AS03 ワクチン全接種のうち 76.6～83.0% で報告され、H5N1-008 試験の高齢者では全接種の 54.1% に認められた。重度の注射部位疼痛の発現率は低く、18～60 歳の成人では総接種回数の 0～3.7%、H5N1-008 試験に登録された 61 歳以上の高齢者では全接種の 0.5% に認められた。
- いずれの年齢層とも、疲労、筋肉痛および頭痛がおもな全身症状であった。
- H5N1-002 試験と H5N1-007 試験の間で、HA 3.8 μg 含有の AS03 アジュバントを添加したワクチンによる局所性および全身性の特定症状の発現率に系統的な差は認められなかった。重度の症状の発現率が低いことから、試験間で認められた副反応の差は医学的に重要なものではないと判断した。

以上の結果から、アジュバントを添加したワクチンではアジュバント非添加製剤に比べて副反応が多く認められたが、重度の局所性および全身性の特定症状の発現率は低かった。AS03 アジュバントを添加した製剤のワクチン接種後に報告された症状はほとんどが軽度ないし中等度であり、数日以内に消失した。よって、いずれの製剤のプロファイルも臨床的に許容しうると考えられた。



表 51 H5N1-007、H5N1-008 および H5N1-002 試験における全ての重症度および重度の特定局所症状の発現率（総ワクチン接種コホート）

H5N1-007 18-60 years																					
		H5N1/30/AS03					H5N1/15/AS03					H5N1/7.5/AS03					H5N1/3.8/AS03				
					95 % CI					95 % CI					95 % CI					95 % CI	
Symptom	Type	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL
Ecchymosis (mm)	All	98	2	2.0	0.2	7.2	100	5	5.0	1.6	11.3	100	5	5.0	1.6	11.3	102	8	7.8	3.4	14.9
	Grade 3	98	0	0.0	0.0	3.7	100	0	0.0	0.0	3.6	100	0	0.0	0.0	3.6	102	0	0.0	0.0	3.6
Induration (mm)	All	98	25	25.5	17.2	35.3	100	19	19.0	11.8	28.1	100	19	19.0	11.8	28.1	102	18	17.6	10.8	26.4
	Grade 3	98	0	0.0	0.0	3.7	100	5	5.0	1.6	11.3	100	4	4.0	1.1	9.9	102	1	1.0	0.0	5.3
Pain	All	98	79	80.6	71.4	87.9	100	83	83.0	74.2	89.8	100	83	83.0	74.2	89.8	102	84	82.4	73.6	89.2
	Grade 3	98	2	2.0	0.2	7.2	100	2	2.0	0.2	7.0	100	0	0.0	0.0	3.6	102	0	0.0	0.0	3.6
Redness (mm)	All	98	11	11.2	5.7	19.2	100	13	13.0	7.1	21.2	100	17	17.0	10.2	25.8	102	14	13.7	7.7	22.0
	Grade 3	98	1	1.0	0.0	5.6	100	5	5.0	1.6	11.3	100	5	5.0	1.6	11.3	102	2	2.0	0.2	6.9
Swelling (mm)	All	98	10	10.2	5.0	18.0	100	15	15.0	8.6	23.5	100	13	13.0	7.1	21.2	102	12	11.8	6.2	19.6
	Grade 3	98	0	0.0	0.0	3.7	100	6	6.0	2.2	12.6	100	5	5.0	1.6	11.3	102	1	1.0	0.0	5.3

H5N1-002 18-60 years						
		H5N1-AS03 (pooled lot groups)				
					95 % CI	
Symptom	Type	N	n	%	LL	UL
Ecchymosis (mm)	All	1898	76	4.0	3.2	5.0
	Grade 3	1898	3	0.2	0.0	0.5
Induration (mm)	All	1898	334	17.6	15.9	19.4
	Grade 3	1898	20	1.1	0.6	1.6
Pain	All	1898	1453	76.6	74.6	78.4
	Grade 3	1898	52	2.7	2.1	3.6
Redness (mm)	All	1898	456	24.0	22.1	26.0
	Grade 3	1898	19	1.0	0.6	1.6
Swelling (mm)	All	1898	519	27.3	25.3	29.4
	Grade 3	1898	43	2.3	1.6	3.0

H5N1-008 18-60 years																
		H5N1/15/AS03					Fluarix					Placebo				
					95 % CI					95 % CI					95 % CI	
Symptom	Type	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL
Ecchymosis (mm)	All	6589	356	5.4	4.9	6.0	1123	39	3.5	2.5	4.7	1102	31	2.8	1.9	4.0
	Grade 3	6589	11	0.2	0.1	0.3	1123	0	0.0	0.0	0.3	1102	1	0.1	0.0	0.5
Induration (mm)	All	6589	1610	24.4	23.4	25.5	1123	199	17.7	15.5	20.1	1102	41	3.7	2.7	5.0
	Grade 3	6589	177	2.7	2.3	3.1	1123	10	0.9	0.4	1.6	1102	0	0.0	0.0	0.3
Pain	All	6589	5377	81.6	80.6	82.5	1123	724	64.5	61.6	67.3	1102	173	15.7	13.6	18.0
	Grade 3	6589	246	3.7	3.3	4.2	1123	6	0.5	0.2	1.2	1102	2	0.2	0.0	0.7
Redness (mm)	All	6589	1729	26.2	25.2	27.3	1123	281	25.0	22.5	27.7	1102	93	8.4	6.9	10.2
	Grade 3	6589	296	4.5	4.0	5.0	1123	17	1.5	0.9	2.4	1102	1	0.1	0.0	0.5
Swelling (mm)	All	6589	1531	23.2	22.2	24.3	1123	176	15.7	13.6	17.9	1102	42	3.8	2.8	5.1
	Grade 3	6589	230	3.5	3.1	4.0	1123	12	1.1	0.6	1.9	1102	0	0.0	0.0	0.3

H5N1-008 >60 years																
		H5N1/15/AS03					Fluarix					Placebo				
					95 % CI					95 % CI					95 % CI	
Symptom	Type	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL
Ecchymosis (mm)	All	798	32	4.0	2.8	5.6	133	3	2.3	0.5	6.5	132	3	2.3	0.5	6.5
	Grade 3	798	2	0.3	0.0	0.9	133	0	0.0	0.0	2.7	132	0	0.0	0.0	2.8
Induration (mm)	All	798	148	18.5	15.9	21.4	133	17	12.8	7.6	19.7	132	5	3.8	1.2	8.6
	Grade 3	798	13	1.6	0.9	2.8	133	0	0.0	0.0	2.7	132	0	0.0	0.0	2.8
Pain	All	798	432	54.1	50.6	57.6	133	36	27.1	19.7	35.5	132	8	6.1	2.7	11.6
	Grade 3	798	4	0.5	0.1	1.3	133	0	0.0	0.0	2.7	132	0	0.0	0.0	2.8
Redness (mm)	All	798	217	27.2	24.1	30.4	133	34	25.6	18.4	33.8	132	16	12.1	7.1	18.9
	Grade 3	798	37	4.6	3.3	6.3	133	0	0.0	0.0	2.7	132	0	0.0	0.0	2.8
Swelling (mm)	All	798	177	22.2	19.3	25.2	133	15	11.3	6.5	17.9	132	4	3.0	0.8	7.6
	Grade 3	798	23	2.9	1.8	4.3	133	1	0.8	0.0	4.1	132	0	0.0	0.0	2.8

N= number of documented doses

n/%= number/percentage of doses followed by at least one type of symptom

95%CI= Exact 95% confidence interval

LL = lower limit, UL = upper limit

表 52 H5N1-007、H5N1-008 および H5N1-002 試験における全ての重症度および重度の特定全身症状を発現率（総ワクチン接種コホート）

H5N1-007 18-60 years																					
		H5N1/30/AS03					H5N1/15/AS03					H5N1/7.5/AS03					H5N1/3.8/AS03				
					95 % CI					95 % CI					95 % CI					95 % CI	
Symptom	Type	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL
Arthralgia	Rel	98	8	8.2	3.6	15.5	100	17	17.0	10.2	25.8	100	14	14.0	7.9	22.4	102	15	14.7	8.5	23.1
	Grade 3 Rel	98	0	0.0	0.0	3.7	100	1	1.0	0.0	5.4	100	0	0.0	0.0	3.6	102	0	0.0	0.0	3.6
Fatigue	Rel	98	31	31.6	22.6	41.8	100	46	46.0	36.0	56.3	100	32	32.0	23.0	42.1	102	33	32.4	23.4	42.3
	Grade 3 Rel	98	0	0.0	0.0	3.7	100	3	3.0	0.6	8.5	100	1	1.0	0.0	5.4	102	1	1.0	0.0	5.3
Fever/(Axillary) (°C)	Rel	98	2	2.0	0.2	7.2	100	5	5.0	1.6	11.3	100	3	3.0	0.6	8.5	102	2	2.0	0.2	6.9
	Grade 3 Rel	98	0	0.0	0.0	3.7	100	0	0.0	0.0	3.6	100	0	0.0	0.0	3.6	102	0	0.0	0.0	3.6
Headache	Rel	98	27	27.6	19.0	37.5	100	36	36.0	26.6	46.2	100	28	28.0	19.5	37.9	102	31	30.4	21.7	40.3
	Grade 3 Rel	98	0	0.0	0.0	3.7	100	0	0.0	0.0	3.6	100	0	0.0	0.0	3.6	102	0	0.0	0.0	3.6
Myalgia	Rel	98	30	30.6	21.7	40.7	100	29	29.0	20.4	38.9	100	22	22.0	14.3	31.4	102	26	25.5	17.4	35.1
	Grade 3 Rel	98	0	0.0	0.0	3.7	100	1	1.0	0.0	5.4	100	0	0.0	0.0	3.6	102	1	1.0	0.0	5.3
Shivering	Rel	98	9	9.2	4.3	16.7	100	17	17.0	10.2	25.8	100	11	11.0	5.6	18.8	102	12	11.8	6.2	19.6
	Grade 3 Rel	98	0	0.0	0.0	3.7	100	0	0.0	0.0	3.6	100	1	1.0	0.0	5.4	102	2	2.0	0.2	6.9
Sweating	Rel	98	10	10.2	5.0	18.0	100	15	15.0	8.6	23.5	100	17	17.0	10.2	25.8	102	11	10.8	5.5	18.5
	Grade 3 Rel	98	0	0.0	0.0	3.7	100	0	0.0	0.0	3.6	100	0	0.0	0.0	3.6	102	0	0.0	0.0	3.6

H5N1-002 18-60 years						
		H5N1-AS03 (pooled groups)				
					95 % CI	
Symptom	Type	N	n	%	LL	UL
Arthralgia	Rel	1898	256	13.5	12.0	15.1
	Grade 3*Rel	1898	9	0.5	0.2	0.9
Fatigue	Rel	1898	827	43.6	41.3	45.8
	Grade 3*Rel	1898	43	2.3	1.6	3.0
Fever/(Axillary) (°C)	Rel	1898	205	10.8	9.4	12.3
	> 39.0*Rel	1898	7	0.4	0.1	0.8
Headache	Rel	1898	480	25.3	23.3	27.3
	Grade 3*Rel	1898	27	1.4	0.9	2.1
Myalgia	Rel	1898	889	46.8	44.6	49.1
	Grade 3*Rel	1898	31	1.6	1.1	2.3
Shivering	Rel	1898	116	6.1	5.1	7.3
	Grade 3*Rel	1898	6	0.3	0.1	0.7
Sweating	Rel	1898	165	8.7	7.5	10.1
	Grade 3*Rel	1898	4	0.2	0.1	0.5

N= number of documented doses

n/= number/percentage of doses followed by at least one type of symptom

95%CI= Exact 95% confidence interval

LL = lower limit, UL = upper limit

H5N1-008 18-60 years																		
Symptom		Type		H5N1/15/AS03				Fluarix				Placebo						
				N	n	%	95 % CI		N	n	%	95 % CI		N	n	%	95 % CI	
							LL	UL				LL	UL				LL	UL
Arthralgia	Rel	6587	1076	16.3	15.4	17.3	1123	86	7.7	6.2	9.4	1102	34	3.1	2.1	4.3		
	Grade 3 Rel	6587	85	1.3	1.0	1.6	1123	2	0.2	0.0	0.6	1102	0	0.0	0.0	0.3		
Fatigue	Rel	6587	2234	33.9	32.8	35.1	1123	235	20.9	18.6	23.4	1102	119	10.8	9.0	12.8		
	Grade 3 Rel	6587	159	2.4	2.1	2.8	1123	3	0.3	0.1	0.8	1102	3	0.3	0.1	0.8		
Fever/(Axillary) (°C)	Rel	6587	509	7.7	7.1	8.4	1123	20	1.8	1.1	2.7	1102	10	0.9	0.4	1.7		
	Grade 3 Rel	6587	17	0.3	0.2	0.4	1123	0	0.0	0.0	0.3	1102	0	0.0	0.0	0.3		
Headache	Rel	6587	1760	26.7	25.7	27.8	1123	203	18.1	15.9	20.5	1102	111	10.1	8.4	12.0		
	Grade 3 Rel	6587	111	1.7	1.4	2.0	1123	4	0.4	0.1	0.9	1102	4	0.4	0.1	0.9		
Myalgia	Rel	6587	2248	34.1	33.0	35.3	1123	220	19.6	17.3	22.0	1102	53	4.8	3.6	6.2		
	Grade 3 Rel	6587	131	2.0	1.7	2.4	1123	4	0.4	0.1	0.9	1102	2	0.2	0.0	0.7		
Shivering	Rel	6587	826	12.5	11.7	13.4	1123	55	4.9	3.7	6.3	1102	19	1.7	1.0	2.7		
	Grade 3 Rel	6587	62	0.9	0.7	1.2	1123	1	0.1	0.0	0.5	1102	0	0.0	0.0	0.3		
Sweating	Rel	6587	812	12.3	11.5	13.1	1123	71	6.3	5.0	7.9	1102	42	3.8	2.8	5.1		
	Grade 3 Rel	6587	45	0.7	0.5	0.9	1123	1	0.1	0.0	0.5	1102	1	0.1	0.0	0.5		

H5N1-008 >60 years																		
Symptom		Type		H5N1/15/AS03				Fluarix				Placebo						
				N	n	%	95 % CI		N	n	%	95 % CI		N	n	%	95 % CI	
							LL	UL				LL	UL				LL	UL
Arthralgia	Rel	798	85	10.7	8.6	13.0	133	11	8.3	4.2	14.3	132	4	3.0	0.8	7.6		
	Grade 3 Rel	798	3	0.4	0.1	1.1	133	1	0.8	0.0	4.1	132	0	0.0	0.0	2.8		
Fatigue	Rel	798	133	16.7	14.1	19.4	133	15	11.3	6.5	17.9	132	12	9.1	4.8	15.3		
	Grade 3 Rel	798	4	0.5	0.1	1.3	133	2	1.5	0.2	5.3	132	0	0.0	0.0	2.8		
Fever/(Axillary) (°C)	Rel	798	22	2.8	1.7	4.1	133	5	3.8	1.2	8.6	132	4	3.0	0.8	7.6		
	Grade 3 Rel	798	0	0.0	0.0	0.5	133	0	0.0	0.0	2.7	132	0	0.0	0.0	2.8		
Headache	Rel	798	119	14.9	12.5	17.6	133	15	11.3	6.5	17.9	132	8	6.1	2.7	11.6		
	Grade 3 Rel	798	3	0.4	0.1	1.1	133	2	1.5	0.2	5.3	132	0	0.0	0.0	2.8		
Myalgia	Rel	798	145	18.2	15.6	21.0	133	11	8.3	4.2	14.3	132	7	5.3	2.2	10.6		
	Grade 3 Rel	798	4	0.5	0.1	1.3	133	2	1.5	0.2	5.3	132	0	0.0	0.0	2.8		
Shivering	Rel	798	24	3.0	1.9	4.4	133	3	2.3	0.5	6.5	132	5	3.8	1.2	8.6		
	Grade 3 Rel	798	1	0.1	0.0	0.7	133	0	0.0	0.0	2.7	132	0	0.0	0.0	2.8		
Sweating	Rel	798	64	8.0	6.2	10.1	133	15	11.3	6.5	17.9	132	9	6.8	3.2	12.5		
	Grade 3 Rel	798	8	1.0	0.4	2.0	133	0	0.0	0.0	2.7	132	0	0.0	0.0	2.8		

N= number of documented doses; n/%= number/percentage of doses followed by at least one type of symptom; Rel= Related to vaccination

### 2.5.5.2.1.3. ワクチンの副反応に関する結論

以上をまとめると、Q-Pan 接種例ではプラセボまたはアジュバント非添加製剤接種例に比べて局所性および全身性の特定症状の発現率が高かった。具体的に、Q-Pan を接種した被験者では、注射部位疼痛、筋肉痛、頭痛および疲労などの症状の発現率が上昇したが、このような症状のほとんどは重度ではなかった。

D-Pan ワクチンを用いた 3 つの海外 D-Pan 試験でも、同様の副反応プロファイルが認められ、アジュバントを添加したワクチンではアジュバント非添加製剤に比べて副反応が多く出現したが、重度の局所性および全身性の特定症状の発現率は低かった。抗原量の異なるワクチン接種群間に顕著な差は認められず (H5N1-007 試験)、副反応の増加は、アジュバントの添加に起因することが示唆された。このことは Q-Pan-001 試験でも確認されており、標準の半量のアジュバントを添加したワクチンを接種した被験者では副反応が少ない傾向がみられた。

総合的に判断すると、Q-Pan の安全性プロファイルは検討したすべての年齢層において臨床的に許容しうるものであり、上記の Q-Pan 試験および D-Pan 試験を通じて類似していた。また、D-Pan および Q-Pan ワクチンはきわめて類似していることが示された。

### 2.5.5.2.2. 特定外有害事象

#### 2.5.5.2.2.1. Q-Pan 試験

Q-Pan-001 試験において 18～64 歳の被験者を対象に収集された特定外症状（すべての重症度、因果関係あり、重度）の 1 回接種あたりの発現率を表 53（第 0 日～第 42 日）および表 54（第 0 日～第 84 日）に示す。Q-Pan-002 試験で収集された 18～64 歳の成人および 65 歳以上の高齢者における特定外症状（すべての重症度、因果関係あり、重度）の 1 回接種あたりの発現率をそれぞれ表 55 および表 56（第 0 日～第 42 日）、表 57 および表 58（第 0 日～第 84 日）に示す。

詳細については、第 2 部、2.7.4 項（臨床的安全性の概要）に記載した。

著しく高い発現率の特定外有害事象は認められず、未知の徴候または症状の発現もみられなかった。Q-Pan-001 試験では、調査時点（第 42 日または第 84 日）に関係なく、いずれの工場で製造された抗原（D-Pan または Q-Pan）でも、AS03 アジュバントを標準量またはその半量添加した製剤のワクチン接種後の特定外症状の発現率は類似しており、アジュバント非添加製剤接種群とも類似していた。Q-Pan-002 試験では、特定外症状の発現率とワクチン製剤の接種との間に明らかな関連性は認められなかった。両試験とも重度の症状は低頻度で報告され、各接種群で発現率は類似していた。

Q-Pan-001 試験で報告された発現率の高いおもな特定外有害事象は、頭痛、悪心、咽喉頭疼痛および鼻咽頭炎であった。ワクチン接種との因果関係があると判定された症状のうち、発現率が 2.5%を超えたのは悪心のみであった（アジュバントを添加したワクチン群で第 84 日目に発現率 1.0～3.0%であった）。その他のワクチン接種に因果関係がある発現率が 1.0%を超える症状は、リンパ節症、頭痛および浮動性めまいであった。

Q-Pan-002 試験でも、両調査時点において同様のプロファイルが 18～64 歳の成人で認められた。プラセボと比較した場合、特定外有害事象の発現率とワクチン製剤接種との間に明らかな関連は示されなかった。第 42 日の時点で報告された発現率の高いおもな症状は、鼻咽頭炎、咽喉頭疼痛、悪心、頭痛、咳嗽、上気道感染および鼻閉であり、いずれも各接種群 2.5%未満の発現率で報告された。1 回接種あたり 0.5%を超える発現率で報告されたワクチン接種との因果関係があると判定された特定外有害事象は、悪心、注射部位そう痒感、注射部位熱感およびリンパ節症のみであり、接種群間の発現率は類似していた。重度の特定外有害事象の報告はきわめて少なく、ワクチン接種群とプラセボ接種群との間に差は認められなかった。

第 84 日までに記録されたデータを検討した結果、発現率の高いおもな症状は、鼻咽頭炎、口腔咽頭痛、悪心、頭痛、上気道感染、咳嗽および鼻閉などの非特異的な併発的症状であり、2.7%以上の発現率で報告されたものはなく、Q-Pan 接種との明らかな関連も示されなかった。1.0%以上の発現率で、ワクチン接種との因果関係があると判定された事象は、悪心と注射部位そう痒感のみであり、発現率は対照群と同等であった。重度の事象についても発現率は低く、0.3%を超える高い発現率で報告されたものはなかった。

Q-Pan-002 試験で高齢者により報告された特定外症状の発現率を検討した場合にも、同様の結果が得られた。ワクチン接種例とプラセボ接種例との間に差は認められなかった。第 42 日の時点で記録された発現率の高いおもな症状は、咽喉頭疼痛、鼻咽頭炎、下痢、咳嗽、頭痛および上気道感染であり、すべて 1.7%未満の発現率であった。いずれの接種群においても 0.5%を超える発現率を示した重度の症状は認められなかった。ワクチン接種との因果関係があると判定された事象は、下痢、注射部位そう痒感、悪心、注射部位内出血および注射部位熱感であり、いずれの事象についてもワクチン接種群とプラセボ接種群の 95% CI に重なりが認められた。

第 84 日の時点で発現率の高いおもな症状は、鼻咽頭炎、下痢、口腔咽頭痛、頭痛、咳嗽および上気道感染であり、いずれも 1.8%以下の発現率であった。ワクチン接種との因果関係があると判定された事象は、ワクチン群およびプラセボ群において同等の頻度で報告され、重度の事象の発現率は低かった（0.2%以下）。

以上の結果は、アジュバントを添加した H5N1 型 Q-Pan 接種が予期外の安全性のリスクを引き起こす懸念がないことを裏付ける結果であった。Q-Pan の安全性プロファイルは D-Pan

に類似していることが確認され、AS03 アジュバント（標準量またはその半量）を添加した製剤と対照ワクチンまたはプラセボとの間に顕著な差は認められなかった。



表 53 Q-Pan-001 試験におけるワクチン接種後 21 日間（第 0 日から第 20 日）の特定外症状の発現率（総ワクチン接種コホート）

	3.8 µg H5N1 Quebec full AS03 N = 301				3.8 µg H5N1 Quebec half AS03 N = 299				3.8 µg H5N1 Quebec no AS03 N = 155				3.8 µg H5N1 Dresden full AS03 N = 298				3.8 µg H5N1 Dresden half AS03 N = 292			
	n	%	95% CI		n	%	95% CI		n	%	95% CI		n	%	95% CI		n	%	95% CI	
			LL	UL			LL	UL			LL	UL			LL	UL			LL	UL
At least one symptom	82	27.2	22.3	32.6	75	25.1	20.3	30.4	38	24.5	18.0	32.1	90	30.2	25.0	35.8	106	36.3	30.8	42.1
Related	38	12.6	9.1	16.9	30	10.0	6.9	14.0	11	7.1	3.6	12.3	43	14.4	10.6	18.9	40	13.7	10.0	18.2
Grade 3	5	1.7	0.5	3.8	7	2.3	0.9	4.8	4	2.6	0.7	6.5	8	2.7	1.2	5.2	16	5.5	3.2	8.7

At least one symptom = at least one symptom experienced (regardless of the MedDRA Preferred Term)

N = number of subjects with at least one administered dose

n/% = number/percentage of subjects reporting at least once the symptom

95% CI= exact 95% confidence interval; LL = Lower Limit, UL = Upper Limit

表 54 Q-Pan-001 試験における第 84 日までの特定外症状の発現率（総ワクチン接種コホート）

	3.8 µg H5N1 Quebec full AS03 N = 301				3.8 µg H5N1 Quebec half AS03 N = 299				3.8 µg H5N1 Quebec No AS03 N = 155				3.8 µg H5N1 Dresden full AS03 N = 298				3.8 µg H5N1 Dresden half AS03 N = 292			
	n	%	95% CI		n	%	95% CI		n	%	95% CI		n	%	95% CI		n	%	95% CI	
			LL	UL			LL	UL			LL	UL			LL	UL			LL	UL
At least one symptom	97	32.2	27.0	37.8	90	30.1	25.0	35.6	44	28.4	21.4	36.2	103	34.6	29.2	40.3	118	40.4	34.7	46.3
Related	39	13.0	9.4	17.3	31	10.4	7.2	14.4	11	7.1	3.6	12.3	43	14.4	10.6	18.9	41	14.0	10.3	18.6
Grade 3	7	2.3	0.9	4.7	8	2.7	1.2	5.2	5	3.2	1.1	7.4	11	3.7	1.9	6.5	23	7.9	5.1	11.6

At least one symptom = at least one symptom experienced (regardless of the MedDRA Preferred Term)

N = number of subjects with at least one administered dose

n/% = number/percentage of subjects reporting at least once the symptom

95% CI= exact 95% confidence interval; LL = Lower Limit, UL = Upper Limit

表 55 Q-Pan-002 試験の 18 歳から 64 歳の被験者におけるワクチン接種後 21 日間（第 0 日から第 20 日）の特定外症状の発現率（総ワクチン接種コホート）

	Q-Pan N = 4539				Placebo N = 1507			
	n	%	95% CI		n	%	95% CI	
			LL	UL			LL	UL
At least one symptom	1113	24.5	23.3	25.8	353	23.4	21.3	25.6
Related	456	10.0	9.2	11.0	94	6.2	5.1	7.6
Grade 3	139	3.1	2.6	3.6	49	3.3	2.4	4.3

At least one symptom = at least one symptom experienced (regardless of the MedDRA Preferred Term)

N = number of administered doses

n/% = number/percentage of doses with the symptom

95% CI= exact 95% confidence interval; LL = Lower Limit, UL = Upper Limit

表 56 Q-Pan-002 試験の 65 歳以上の被験者におけるワクチン接種後 21 日間（第 0 日から第 20 日）の特定外症状の発現率（総ワクチン接種コホート）

	Q-Pan N = 2208				Placebo N = 733			
	n	%	95% CI		n	%	95% CI	
			LL	UL			LL	UL
At least one symptom	481	21.8	20.1	23.6	133	18.1	15.4	21.1
Related	153	6.9	5.9	8.1	33	4.5	3.1	6.3
Grade 3	48	2.2	1.6	2.9	19	2.6	1.6	4.0

表 57 Q-Pan-002 試験の 18 歳から 64 歳の被験者におけるワクチン接種後第 0 日から第 84 日までの特定外症状の発現率（総ワクチン接種  
コホート）

	Q-Pan N = 4539				Placebo N = 1507			
			95% CI				95% CI	
	n	%	LL	UL	n	%	LL	UL
At least one symptom	1261	27.8	26.5	29.1	402	26.7	24.5	29.0
Related	456	10.0	9.2	11.0	97	6.4	5.3	7.8
Grade 3	165	3.6	3.1	4.2	57	3.8	2.9	4.9

表 58 Q-Pan-002 試験の 65 歳以上の被験者におけるワクチン接種後第 0 日から第 84 日までの特定外症状の発現率（総ワクチン接種コ  
ート）

	Q-Pan N = 2208				Placebo N = 733			
			95% CI				95% CI	
	n	%	LL	UL	n	%	LL	UL
At least one symptom	568	25.7	23.9	27.6	157	21.4	18.5	24.6
Related	157	7.1	6.1	8.3	34	4.6	3.2	6.4
Grade 3	75	3.4	2.7	4.2	24	3.3	2.1	4.8

#### 2.5.5.2.2.2. 海外 D-Pan 試験

H5N1-007 および H5N1-008 試験で認められた特定外症状〔器官別大分類 (SOC)〕および重度の特定外症状の 1 回接種あたりの発現率を表 59 に示す。この 2 つの試験で、18～60 歳の被験者に AS03 アジュバントを添加したワクチン製剤の各接種後に報告されたすべての特定外有害事象を併合した。H5N1-008 試験の対照群の総接種回数は、1 回目および 2 回目のワクチン接種（それぞれ Fluarix およびプラセボ）の合計回数である。

HA 3.8 µg を含有する AS03 アジュバントを添加した H5N1 型ワクチンの最終製剤を用いた大規模試験である H5N1-002 試験で、AS03 アジュバントを添加したワクチンの各回接種後に 18～60 歳の成人に発現した特定外有害事象を表 60 に示す。

すべての詳細については、臨床的安全性の概要（第 2 部、2.7.4.7 項）に記載した。

顕著に高い発現率を示す特定外有害事象は認められず、未知の症状・徴候の発現もみられなかった。H5N1-007 試験と H5N1-008 試験の併合データでは、両年齢層における AS03 アジュバントを添加した製剤によるワクチン接種後の特定外有害事象の発現率は Fluarix またはプラセボワクチン接種後の発現率と類似していた。重度の症状はきわめて低い頻度で報告され、各接種群で発現率は類似していた。

よくみられた特定外有害事象は、注射部位の症状（そう痒感および熱感など）、インフルエンザ様疾患および関連疾患（咳嗽、咽喉頭疼痛、鼻漏、鼻咽頭炎）、消化管症状（下痢、悪心）、上気道感染および浮動性めまいであった。このような有害事象の発現率は、アジュバントを添加した H5N1 型ワクチンでおもに認められた局所性の有害事象を除き、両群で類似していた。

注射部位の症状はいずれもワクチン接種との因果関係があると判定された。上記の事象のうち、ワクチン接種との因果関係があると判定された事象の発現率はそれぞれ 1%以下であった。

過敏症反応の可能性が考えられる有害事象については、AS03 アジュバントを添加したワクチンと対照ワクチンとの間に差は認められなかった。

リンパ節症はアジュバントを添加した H5N1 型ワクチンにより多く認められた事象であり、以下に詳細に検討した。

表 59 H5N1-007 および H5N1-008 試験におけるワクチン初回接種後 21 日間（第 0 日から第 20 日）および 2 回目接種後 30 日間（第 0 日から第 29 日）の特定外有害事象の発現率（総ワクチン接種コホート）

18-60 years															
	H5N1					Fluarix					Placebo				
	N	n	%	95% CI		N	n	%	95% CI		N	n	%	95% CI	
				LL	UL				LL	UL				LL	UL
At least one symptom	7064	1723	24.4	23.4	25.4	1136	244	21.5	19.1	24.0	1111	180	16.2	14.1	18.5
At least one grade 3 symptom	7064	178	2.5	2.2	2.9	1136	22	1.9	1.2	2.9	1111	28	2.5	1.7	3.6

N = number of administered doses; n/% = number/percentage of doses with the symptom; 95% CI = exact 95% confidence interval; LL = Lower Limit, UL = Upper Limit

>60 years															
	H5N1					Fluarix					Placebo				
	N	n	%	95% CI		N	n	%	95% CI		N	n	%	95% CI	
				LL	UL				LL	UL				LL	UL
At least one symptom	801	151	18.9	16.2	21.7	133	19	14.3	8.8	21.4	133	23	17.3	11.3	24.8
At least one grade 3 symptom	801	14	1.7	1.0	2.9	133	1	0.8	0.0	4.1	133	3	2.3	0.5	6.5

N = number of documented doses; n/% = number/percentage of doses followed by at least one type of symptom; 95%CI = Exact 95% confidence interval; LL = lower limit, UL = upper limit

表 60 H5N1-002 試験におけるワクチン初回接種後 21 日間（第 0 日から第 20 日）および 2 回目接種後 30 日間（第 0 日から第 29 日）の特定外有害事象の発現率（総ワクチン接種コホート）

	H5N1-AS03 pooled group					H5N1 non-adjuvanted pooled group				
	N	n	%	95% CI		N	n	%	95% CI	
				LL	UL				LL	UL
At least one symptom	1907	361	18.9	17.2	20.8	486	87	17.9	14.6	21.6
At least one grade 3 symptom	1907	27	1.4	0.9	2.1	486	4	0.8	0.2	2.1

N = number of administered doses; n/% = number/percentage of doses with the symptom; 95% CI = exact 95% confidence interval; LL = Lower Limit, UL = Upper Limit

### 2.5.5.2.3. 医学的に重要な有害事象

#### 2.5.5.2.3.1. リンパ節症

D-Pan 開発で実施された H5N1-008 試験と、これよりも発現率は低いが、H5N1-007 試験に基づき、リンパ節症をとくに注目すべき有害事象として評価することとした。実際に、以下のとおり、リンパ節症（注射部位のリンパ排膿を認める局所リンパ節）はアジュバントを添加した H5N1 型ワクチンにより多く認められたが、重度と判定された事象はきわめてまれであった。

GSK Biologicals 社は、このような局所リンパ節の有害事象を AS03 のアジュバント効果の結果として発現したものと判断し、実際に、リンパ球の遊走増加と所属リンパ節への抗原の局所での取り込み促進を示す傾向が認められた。In vivo 試験では、AS03 は所属リンパ節の抗原提示細胞を介して炎症性サイトカインの分泌を誘導することが確認された。なお、このリンパ節症が長期間持続し、許容できない臨床的疾患を伴う事実は認められなかった。

しかし、その後の D-Pan 試験のほか、この概括評価で検討した Q-Pan-001 試験では、このようなリンパ節症の発現率の差は認められなかった。アジュバントを添加した標準用量（HA 3.8 µg/AS03）の H5N1 型ワクチンを 961 名に接種した H5N1-002 試験の結果では、アジュバントを添加したワクチン接種群でのリンパ節症の発現例はわずか 3 件であり、いずれも重度ではなかった。アジュバント非添加群 245 名では、リンパ節症の報告はなかった。

Q-Pan-001 試験では、スクリーニング時、第 0 日、第 7 日、第 21 日および第 28 日に腋窩リンパ節および鎖骨上リンパ節の腫大、圧痛、熱感、広範な紅斑または波動（液状部分）の有無を評価をした。第 28 日に中等度以上の所見を示した部位は、第 42 日に再検査した（第 5 部、5.3.5 項の総括報告書を参照）。接種群全体を通じてリンパ節症の発現に一貫した傾向は認められず、用量累積性も示されなかった。全体的には、客観的リンパ節症の発現率は低く、アジュバントの添加またはその添加量はリンパ節症の発現に影響していないと考えられた。

Q-Pan-002 試験では、スクリーニング時、第 21 日および第 42 日に腋窩リンパ節および鎖骨上リンパ節の評価を実施するとともに、治験責任医師またはその代理人により必要であると判断される場合には、第 182 日および第 364 日にも実施した。第 182 日までに報告された客観的リンパ節症の発現率は明らかな時間的傾向を示さず、一連の接種に伴う増加はみられず、Q-Pan 群とプラセボ群との間に顕著な差も認められなかった。グレード 0 以外の報告は 65 歳以上の高齢者では 18～64 歳の成人よりも若干少なかったが、時間的パターンまたは重症度の差は認められなかった。全体的には、客観的に観察されたリンパ節症の発現率は低く（0.7～1.3%）、中等度が 0.3%未満であり、重度の報告はなかった。

さらに、Q-Pan-002 試験で第 84 日までに記録された特定外有害事象のうち、リンパ節症との関連があるかもしれないと判定された事象は、ワクチン接種例およびプラセボ接種例の両者に発現し、ほとんどが一過性であり、重度のものは見られなかった。第 182 日までに報告された医療機関の受診を必要とする事象 (MAE) では、リンパ節症 9 件 (Q-Pan 群 5 件およびプラセボ群 4 件) および腋窩腫瘍 1 件 (プラセボ群) が報告された。

詳細については、第 2 部、2.7.4 項 (臨床的安全性の概要) および個々の臨床総括報告書 (第 5 部、5.3.5 項) に記載した。

#### 2.5.5.2.3.2. 新たに発現した慢性疾患およびその他の医学的に重要な事象

Q-Pan-001 試験および Q-Pan-002 試験では、全治験期間中 (Q-Pan-001 および Q-Pan-002 試験のそれぞれワクチン接種後 6 ヶ月および 12 ヶ月まで) に医療機関の受診を必要とする事象 (入院、救急救命室入室またはその他の予定外の受診や医療従事者の往診を要する事象と定義) を記録することとした。Q-Pan-001 試験では、医療機関の受診を必要とする事象は第 182 日までに被験者の 18.5~23.0%により報告され、群間差は認められなかった。Q-Pan-002 試験では、第 182 日までに記録された医療機関の受診を必要とする事象は両群とも同様の頻度で報告された (Q-Pan 群 22.7%、プラセボ群 21.6%)。

さらに、Q-Pan-001 試験では、新たに発現した慢性疾患 (NOCD) であると考えられるすべての有害事象を特定するよう治験責任医師に要請した。治験責任医師により NOCD の特性を満たしていると判定された特定外有害事象は、1 名 (AS03 を標準量添加した Q-Pan 群の乳房腫瘍) に認められたが、接種との因果関係はないと判断された。

治験実施計画書には NOCD に関する具体的な規定はなかったが、Q-Pan-002 試験の安全性データベースについて、医学的に重要な有害事象および免疫介在性疾患 (AESI/IMD) またはそのいずれかに相当するものとしてあらかじめ選択された MedDRA 基本語の有無を検索した。計 8 件の報告が確認され (Q-Pan 群 7 件、プラセボ群 1 件)、いずれも接種との因果関係はないと判定され、重篤な有害事象は見られなかった。このうち 2 件 (各群 1 件ずつ) は第 182 日にデータベースを固定したのちに治験責任医師によって診断が変更されたこと、3:1 の割付比、これらの事象に共通する病態生理がないことのほか、個々の症例のさらなる分析を踏まえた結果、2 つの試験群間に明らかな差があるとの結論は得られなかった。

H5N1-008 試験では、治験開始にあたり、被験者への 1 回目のワクチン接種施行後に慢性疾患 (急性でないもの) と診断されたものを新たに発現した慢性疾患 (NOCD) とみなすことを治験責任医師に説明した。確定診断された疾患だけではなく、診断を強く示唆する一連の症状を検討するようにした。救急救命室入室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、あるいは身体所見の確認またはワクチン接種のための通常受診とは無関係なものと定義される医学的に重要な事象を、まず治験責任医師の評価に基づき解析した。そ

の後、GSK Biologicals 社がこれらの事象を独立して判定し、上記の事象の定義に該当する有害事象を特定した。

注目すべきことに、治験責任医師により NOCD または医学的に重要な事象であると評価された事象の一覧表をみると、必ずしも所定の指針が考慮されていなかったことが明らかである。治験責任医師および GSK Biologicals 社両者の判定内容を以下に要約し、詳細を第 2 部、2.7.4 項に記載した。

主要評価期間中（第 51 日まで）、治験責任医師の判定の方が NOCD とされた報告率が高かった」（0.3～1.5%の発現率）。しかし、いずれの年齢層においても群間差は認められなかった。GSK Biologicals 社の判定では、アジュバントを添加した H5N1 型ワクチン接種群で発現し、ワクチン接種との因果関係はないと判定された糖尿病発症例 1 名のみが NOCD の定義を満たしていると判定された。

同じく、継続追跡調査期間中の NOCD の報告件数も GSK Biologicals 社より治験責任医師による評価のほうが多かった。この場合も同様に、すべての接種群および年齢層で報告率は類似していた。GSK Biologicals 社の判定によれば、第 180 日までに 18～60 歳の成人においてアジュバントを添加した H5N1 型ワクチンと対照（Fluarix™）ワクチンの両者とも 0.1% で NOCD が報告された。61 歳以上の高齢者の場合、対照群では NOCD の報告はなかったが、H5N1 型ワクチン群では 7 名（0.9%）の報告があった。しかし、2 群のワクチン接種例数の差（H5N1 型ワクチンと対照群の割付比 3:1）、報告数の少なさ、および事象の多様性を踏まえると、NOCD では臨床上意味のある差があるという結論は得られなかった。また、総体的な症状の傾向は認められなかった。

医学的に重要な事象の報告率を検討した結果、治験責任医師の評価では GSK Biologicals 社の評価に比べてやや高かった。しかし、結論としては、どちらの評価でも、両報告期間では（第 51 日または第 180 日まで）各年齢層において総合発現率は両群で類似していた。第 180 日までの発現率は、治験責任医師の評価では 2.8～3.9%であり、GSK Biologicals 社の評価では 0.5～1.2%であった。

詳細な結果は第 2 部、2.7.4 項（臨床的安全性の概要）および第 5 部、5.3.5.項の個々の臨床総括報告書に記載した。

### 2.5.5.3. 重篤な有害事象および死亡

すべての臨床試験において、治験期間中のいかなる時点においても重篤な有害事象(SAE)の発生を直ちに報告するよう治験責任医師およびワクチン接種を受けた被験者に依頼した。SAE とは、あらゆる好ましくない医療上の出来事で、死亡に至るもの、生命を脅かすもの、永続的または重大な障害/機能不全に陥るもの、入院または入院期間の延長が必要なもの、



被験者の子の先天異常を来すものと定義した。治験責任医師がワクチン接種との因果関係を判定した。

### 2.5.5.3.1. 死亡

本要約に記載する試験では、7例の死亡が報告された。

- Q-Pan-002 試験では、継続追跡調査期間中（第0日～第182日）に6例が死亡した。
  - 被験者番号 04253（Case ID R0000238A）：59歳男性が、1回目の治験ワクチン（Q-Pan）接種の17日後に心筋梗塞を発症し死亡した。この被験者には糖尿病および高コレステロール血症の既往があり、メトホルミンおよび低用量アスピリンによる治療を受けていた。剖検は行われなかった。本事象は、治験責任医師によりワクチン接種との因果関係はないと判断された。
  - 被験者番号 1663（Case ID R0000581A）：78歳女性が、1回目の治験ワクチン（Q-Pan）接種の168日後に肝転移および推定転移性卵巣癌を発症し、その後死亡した。この被験者は、1988年に卵巣癌の既往があった。肝転移は、組織学的には卵巣癌と同じものではあるが確定診断はされていない。
  - 被験者 4308（症例 ID R0000614A）、69歳女性は2回目の治験ワクチン（Q-Pan）接種後155日に型不明の悪性新生物を発症し、死亡した。
  - 被験者 6568（症例 ID R0000604A）、53歳男性は2回目の治験ワクチン（Q-Pan）接種後154日に糖尿病の悪化と肝疾患の増悪を来し、死亡した。この被験者には高血圧と2型糖尿病の既往があった他、死後、アルコール乱用、肝硬変および直接の死因として胃腸出血が確認された。
  - 被験者 6120（症例 ID R0000435A）、73歳男性は高血圧と慢性閉塞性肺疾患を有し、2回目の治験ワクチン（プラセボ）接種の42日後の2008年4月9日に型詳細不明の脳の悪性新生物と診断された。外来で緩和治療を受けたが、死亡した。
  - 被験者 6567（Case ID R0000520A）：60歳男性が、2回目の治験ワクチン（プラセボ）接種の25日後に心拡大を発症し死亡した。検視報告書には死因として心拡大が記載された。この被験者は肥満の既往をもち、のちに慢性閉塞性肺疾患および睡眠時無呼吸症候群の既往も確認された。
- 海外 D-Pan 試験 H5N1-002 では、1例の死亡（被験者番号 204）が報告された。この被験者は消防士であり、職務遂行中の火災事故で死亡した。本死亡例は治験責任医師によりワクチン接種との因果関係はないと判定された。

本申請に含まれるその他の試験では、死亡の報告はなかった。

### 2.5.5.3.2. その他の重篤な有害事象

#### 2.5.5.3.2.1. Pivotal 試験 (Q-Pan-001 試験および Q-Pan-002 試験)

第 42 日までに報告された SAE を表 61 (Q-Pan-001 試験) および表 62 (Q-Pan-002 試験) に示す。Q-Pan-001 試験および Q-Pan-002 試験で第 180 日までに報告された SAE をそれぞれ表 65 および表 66 に示す。SAE の詳細を個々の臨床総括報告書 (第 5 部、5.3.5 項) に記載した。

Q-Pan-001 試験では、第 42 日までに 2 例に 4 件の SAE が報告され、いずれも AS03 アジュバントを標準量添加した Q-Pan 群の被験者であった。すべての事象はワクチン接種との因果関係はないと判断され、回復が確認された。第 180 日までには、6 例に 15 件の SAE が報告された。このうち 4 件はアジュバントを添加した Q-Pan 群の 3 例 (1%) (AS03 アジュバントを標準量添加したワクチン群 2 例および AS03 アジュバントを標準の半量添加したワクチン群 1 例) に認められた。さらに、AS03 アジュバントを添加した D-Pan 接種を受けた 299 名中 3 例 (1%) に 11 件の SAE が報告され、AS03 アジュバントを標準量添加した群で 2 例に 3 件、標準の半量添加した群で 1 例に 8 件 (ほとんどが骨盤手術の複数の合併症) であった。いずれの事象もワクチン接種との因果関係はないと判断された。

Q-Pan-002 試験では、主要評価期間 (第 42 日まで) に 19 例 21 件の重篤な有害事象が報告された (表 62)。いずれの事象もワクチン接種との因果関係はないと判定された。18~64 歳の成人では、Q-Pan 群の 8 例 (0.3%) とプラセボ群の 1 例 (0.1%) にそれぞれ 1 件の SAE が認められた。65 歳以上では、Q-Pan 群の 8 例 (0.7%) に 10 件の重篤な有害事象が認められ、プラセボ群の 2 名 (0.5%) にそれぞれ 1 件の SAE が認められた。なお、第 42 日までに発現した SAE のうち 2 件は第 42 日の総括報告書の作成以降に報告されたものであった。

Q-Pan-002 試験の安全性に関する 6 ヶ月間の追跡調査期間を含む全治験期間中 (第 0 日~第 182 日)、計 88 例 (1.9%) に 1 件以上の SAE が認められた (表 66 参照)。このうち、67 例は Q-Pan 群であり (3422 名中 67 例 (1.9%)、18~64 歳 : 24 名および 65 歳以上 : 43 例)、残る 21 例はプラセボ接種群であった (1139 例中 21 例 (1.8%)、18~64 歳 : 7 例および 65 歳以上 : 14 例)。いずれの重篤な有害事象も治験責任医師によりワクチン接種との因果関係はないと判定された。

#### 2.5.5.3.2.2. 海外 D-Pan 試験 H5N1-008、H5N1-007 および H5N1-002

H5N1-002 試験では、第 51 日までにアジュバントを添加した H5N1 型ワクチンを接種した被験者 961 名中 7 名 (0.73%) に SAE が発現し、いずれの事象もワクチン接種との因果関係はないと判断された (表 63)。このうち 1 件は死亡に至った SAE であった (27 歳男性で職務中の火災事故により死亡)。持続または軽快の 2 件 (子宮平滑筋腫、頭部損傷) を除きすべての SAE は回復が確認された。対照のアジュバント非添加の H5N1 型ワクチン群では、SAE の発現は認められなかった。

H5N1-007 試験の主要な評価期間中に、SAE の発現は認められなかった。第 180 日までの調査期間中に、アジュバントを添加したいずれかの H5N1 型ワクチン接種を受けた 6 例 (3.0%) に各 1 件の SAE が認められた (表 67)。さらに、アジュバント非添加群でも 1 件の SAE が報告された。いずれの事象もワクチン接種との因果関係はないと判断され、アジュバントを添加した HA 30 µg 群の 1 名 (自動車事故による頭部損傷例) を除き、すべて後遺症なく回復した。

H5N1-008 試験 (第 0 日～第 51 日) では、HA 15 µg を含有する AS03 アジュバントを添加したワクチン接種を受けた 11 例 (0.3%) に SAE が報告された (表 64)。対照群では、6 例の SAE が報告された。いずれの事象も、ワクチン接種との因果関係はないと判断された。第 180 日までに 57 名の SAE が報告され、このうち 42 名が AS03 アジュバントを添加した H5N1 型ワクチン群、15 名が Fluarix™群であり、両群とも発現率は 1.2%であった (表 68)。いずれの事象も治験責任医師によりワクチン接種との因果関係はないと判断された。予想されるとおり、61 歳以上では SAE の発現率が高かった。

SAE の詳細を、個々の総括報告書に示す。

表 61 Q-Pan-001 試験における AS03 アジュバント添加 Q-Pan または D-Pan 一価パンデミックインフルエンザ (H5N1) ワクチン接種後の  
治験期間中に報告された重篤な有害事象 (SAE) (第 42 日まで)

Vaccine	PID No.	Case ID	Gender	Age (years)	Onset of SAE after vaccination	Description	Outcome	Relationship to vaccination
Study Q-Pan-001 - 18-64 years								
H5N1 A/Indonesia, Quebec (HA 3.8µg /AS03 full dose)	1744	B0484847A	female	22	13 days after Dose 1	Cholelithiasis	Recovered/ Resolved	Not related
					13 days after Dose 1	Pancreatitis	Not recovered/ Resolving	Not related
H5N1 A/Indonesia, Dresden (HA 3.8µg /AS03 full dose)	567	R0000170A	female	53	9 days after Dose 2	Ovarian cyst	Recovered/ Resolved	Not related
					9 days after Dose 2	Uterine leiomyoma	Recovered/ Resolved	Not related

H5N1 Dresden: H5N1 antigen produced at GSK Biologicals' manufacturing site in Dresden

H5N1 Quebec: H5N1 antigen produced at GSK Biologicals' manufacturing site in Quebec

表 62 Q-Pan-002 試験における AS03 アジュバント添加 Q-PAN パンデミック H5N1 インフルエンザワクチン接種後第 42 日までに報告された年齢層別の重篤な有害事象 (SAE)

Vaccine Group	Subject Nr	Case Id	Gender	Age at onset (Year)	Preferred term	Onset of SAE after vaccination	Causality	Outcome
Study Q-Pan-002 - Subjects aged 18-64 years								
Q-Pan	1284	R0000195A	male	45	Anaphylactic reaction	6 days after Dose 1	Not related	Recovered/resolved
	3441	R0000255A	male	24	Affective disorder	17 days after Dose 1	Not related	Recovered/resolved
	4060	R0000256A	male	59	Pulmonary embolism	21 days after Dose 1	Not related	Not recovered/not resolved
	4253	R0000238A	male	59	Myocardial infarction	17 days after Dose 1	Not related	Fatal
	4629	R0000227A	male	25	Chest pain	0 days after Dose 2	Not related	Recovered/resolved
	6032	R0000267A	male	36	Abdominal hernia	20 days after Dose 2	Not related	Not recovered/not resolved
	6712	R0000257A	male	64	Ischaemic stroke	2 days after Dose 2	Not related	Recovered/resolved
	6850	R0000260A	male	59	Colon cancer	17 days after Dose 1	Not related	Recovered/resolved
Placebo	3701	R0000226A	female	39	Pneumonia pneumococcal	18days after Dose 1	Not related	Recovered/resolved
Study Q-Pan-002 - Subjects aged >64 years								
Q-Pan	3521	R0000285A	female	65	Cerebrovascular accident	1 days after Dose 2	Not related	Recovered/resolved with sequelae
		R0000285B	female	65	Cerebrovascular accident	9 days after Dose 2	Not related	Recovered/resolved with sequelae
	5230	R0000247A	male	72	Bronchitis	1 days after Dose 2	Not related	Recovered/resolved
		R0000247B**	male	72	Lung neoplasm malignant	2 days after Dose 2	Not related	Recovered/resolved
	5352	R0000346A	female	75	Diastolic dysfunction	1 days after Dose 2	Not related	Recovered/resolved
				75	Left atrial dilatation	1 days after Dose 2	Not related	Recovered/resolved
				75	Pneumonia	1 days after Dose 2	Not related	Recovered/resolved
	6231	R0000268A	female	70	Chest pain	13 days after Dose 2	Not related	Recovered/resolved
	6349	R0000303A	male	68	Intestinal obstruction	19 days after Dose 2	Not related	Recovered/resolved
	6582	R0000239A	male	75	Colitis	15 days after Dose 1	Not related	Recovered/resolved
				75	Hypotension	15 days after Dose 1	Not related	Recovered/resolved
				75	Ileus	15 days after Dose 1	Not related	Recovered/resolved
				75	Renal tubular acidosis	15 days after Dose 1	Not related	Recovered/resolved
	6623	R0000436A	male	78	Cellulitis	16 days after Dose 2	Not related	Recovered/resolved
7831	R0000404A**	male	71	Myocardial infarction	14 days after Dose 2	Not related	Recovered/resolved	
Placebo	4328	R0000245A	male	77	Nasal septum deviation	15 days after Dose 1	Not related	Recovered/resolved
	6307	R0000196A	male	68	Dehydration	3 days after Dose 1	Not related	Recovered/resolved

\* Recovered/resolved after the Day 42 Clinical Study Report

\*\* SAE occurring within the Day 0-Day 42 study period but not reported to the Sponsor before the Day 42 Clinical Study report

表 63 H5N1-008 および H5N1-002 試験における AS03 アジュバント添加 D-PAN 一価パンデミックインフルエンザ (H5N1) ワクチン接種後の治験期間中に報告された SAE (第 51 日まで)

Vaccine	PID No.	Case ID	Gender	Age (years)	Onset of SAE after vaccination	Description	Outcome	Relationship to vaccination
Study H5N1-008 - 18-60 years								
H5N1 split (HA 15µg /AS03)	230	B0432722A	Male	28 years	16 days after Dose 2	Cholecystitis acute	Resolved	Not related
	1829	B0429242A	Female	30 years	1 day after Dose 1	Meniscus lesion	Resolved with sequelae	Not related
	2215	B0432128A	Male	26 years	approx. 15 days after Dose 2 #	Genital injury	Resolved	Not related
	2370	B0437116A	Male	38 years	21 days after Dose 1	Salmonellosis, scarlet fever	Resolved	Not related
	2431	B0429635A	Female	56 years	18 days after Dose 2	Ankle fracture	Resolved	Not related
	3507	B0426472A	Female	49 years	16 days after Dose 1	Cellulitis	Resolved	Not related
	6291	B0432850A	Female	57 years	21 days after Dose 2	Angina pectoris	Resolved	Not related
Study H5N1-008 - >60 years								
H5N1 split (HA 15µg /AS03)	869	B0430741A	Female	67 years	16 days after Dose 1	Inguinal hernia	Resolved	Not related
	6456	B0431223A	Male	68 years	3 days after Dose 2	Necrotising fasciitis	Resolved with sequelae	Not related
	6473	B0431420A	Female	79 years	21 days after Dose 1 3 days after Dose 2	Cardiac arrhythmia	Resolved	Not related
	7451	B0434714A	Male	75 years	49 days after Dose 1	Spinal fracture	Resolved	Not related
Study H5N1-002 18-60 years								
H5N1 lot A (HA 3.8µg) AS03 lot X	91	B0474836A	Male	51 years	17 days after Dose 2	Appendicitis	Recovered/resolved	Not related
	204	B0472851A	Male	27 years	14 days after Dose 1	Accidental death	Fatal	Not related
	2221	B0468810A	Male	26 years	5 days after Dose 1	Appendicitis	Recovered/resolved	Not related
	3124	B0474975A	Female	57 years	19 days after Dose 1	Cervical polyp	Recovered/resolved	Not related
				57 years	19 days after Dose 1	Vaginal haemorrhage	Recovered/resolved	Not related
	3331	B0472234A	Female	42 years	1 days after Dose 1	Head injury	Recovering/resolving	Not related
				42 years	1 days after Dose 1	Skin laceration	Recovered/resolved	Not related
H5N1 lot B (HA 3.8µg) AS03 lot X H5N1 lot B (HA 3.8µg) AS03 lot Y	2072	B0467493A	Female	27 years	4 days after Dose 2	Radius fracture	Recovered/resolved	Not related
	2578	B0476212A	Female	35 years	7 days after Dose 1	Uterine leiomyoma	Recovering/resolving	Not related

No SAEs were reported up to Day 51 in study H5N1-007;

#: exact start date unknown; onset of SAE was before June 26, 2006 (second dose was administered on June 9th, 2006)

表 64 H5N1-008 試験における季節性インフルエンザワクチン Fluarix 接種後の治験期間中に報告された重篤な有害事象 (SAE) (第 51 日まで)

Vaccine	PID No.	Case ID	Gender	Age (years)	Onset of SAE after vaccination	Description	Outcome	Relationship to vaccination
Study H5N1-008 – 18-60 years								
Fluarix™ (total HA 45µg)	972	B0431542A	Female	22	46 days after Dose 1 (25 days after placebo)	Staphylococcal sepsis	Resolved	Not related
	1671	B0428978A	Female	34	40 days after Dose 1 (19 days after placebo)	Migraine	Resolved	Not related
	6602	B0431444A	Male	49	10 days after Dose 1	Cardiac arrhythmia	Resolved	Not related
	6719	B0433250A	Female	40	33 days after Dose 1 (12 days after placebo)	Pneumonia	Resolved	Not related
Study H5N1-008 - >60 years								
Fluarix™ (total HA 45µg)	1183	B0429567A	Male	62	13 days after Dose 1	Paraesthesia, Vitamin B12 deficiency	Resolved	Not related
	6114	B0432183A	Male	68	50 days after Dose 1 (29 days after placebo)	Heat stroke	Resolved	Not related

No SAEs were reported up to Day 51 in study H5N1-007

表 65 Q-Pan-001 試験における AS03 アジュバント添加一価パンデミックインフルエンザ (H5N1 A/Indonesia/05/2005) ワクチン (Q-Pan または D-Pan) 接種後全治験期間 (第 182 日までの長期安全性フォローアップ期間も含む) に報告された重篤な有害事象 (SAE)

Vaccine	PID No.	Case ID	Gender	Age (years)	Onset of SAE after vaccination	Description	Outcome	Relationship to vaccination
Study Q-Pan-001 - 18-64 years								
Q-Pan full AS03	1425	R0000126A	female	45	94 days post dose 1	Chest pain	Recovered/resolved	Not related
	1744	B0484847A	female	22	13 days post dose 1	Cholelithiasis	Recovered/resolved	Not related
				22	13 days post dose 1	Pancreatitis	Not recovered/not resolved	Not related
Q-Pan half AS03	1119	R0000190A	female	48	32 days after Dose 2	Basal cell carcinoma	Recovered/resolved	Not related
D-Pan full AS03	567	R0000170A	female	53	9 days after Dose 2	Ovarian cyst	Recovered/resolved	Not related
				53	9 days after Dose 2	Uterine leiomyoma	Recovered/resolved	Not related
	2024	R0000151A	female	34	146 days after Dose 2	Pulmonary embolism	Recovered/resolved	Not related
D-Pan half AS03	1422	R0000208A R0000208B	female	44	27 days after Dose 2	Cervix carcinoma	Recovered/resolved	Not related
			female	44	75 days after Dose 2	Ascites	Not recovered/not resolved	Not related
				44	75 days after Dose 2	Gastroenteritis clostridial	Not recovered/not resolved	Not related
				44	75 days after Dose 2	Haematoma	Not recovered/not resolved	Not related
				44	75 days after Dose 2	Hydronephrosis	Not recovered/not resolved	Not related
				44	75 days after Dose 2	Pelvic abscess	Not recovered/not resolved	Not related
				44	75 days after Dose 2	Pleural effusion	Recovered/resolved	Not related
	44	75 days after Dose 2	Rectal perforation	Not recovered/not resolved	Not related			



表 66 Q-Pan-002 試験における AS03 アジュバント添加 Q-Pan H5N1 (A/Indonesia/05/2005) ワクチン接種後全治験期間（第 182 日までの長期安全性フォローアップ期間も含む）に報告された年齢層別の重篤な有害事象（SAE）

Group	PID. No.	Case Id	Gender	Age (Years)	Onset of SAE after vaccination	Description	Outcome	Causality
Study Q-Pan-002 – Subjects aged 18-64 years								
Q-Pan	210	R0000449A	female	21	56 days post dose 2	Adjustment disorder with mixed anxiety and depressed mood	Recovering/resolving	Not related
	885	R0000589A	male	60	157 days post dose 2	Syncope	Recovered/resolved	Not related
	1284	R0000195A	male	45	6 days post dose 1	Anaphylactic reaction	Recovered/resolved	Not related
	3440	R0000413A	female	47	43 days post dose 2	Cellulitis	Recovered/resolved	Not related
	3441	R0000255A	male	24	17 days post dose 1	Affective disorder	Recovered/resolved	Not related
	3442	R0000390A	male	23	53 days post dose 2	Mental disorder	Not recovered/not resolved	Not related
	4060	R0000256A	male	59	21 days post dose 1	Pulmonary embolism	Not recovered/not resolved	Not related
	4070	R0000551A	male	46	127 days post dose 2	Pneumonia	Recovered/resolved	Not related
	4253	R0000238A	male	59	17 days post dose 1	Myocardial infarction	Fatal	Not related
	4629	R0000227A	male	25	0 days post dose 2	Chest pain	Recovered/resolved	Not related
	4707	R0000553A	female	53	132 days post dose 2	Small intestinal obstruction	Recovered/resolved	Not related
	4868	R0000590A	male	35	87 days post dose 2	Intervertebral disc protrusion	Recovered/resolved	Not related
	6032	R0000267A	male	36	20 days post dose 2	Abdominal hernia	Not recovered/not resolved	Not related
	6093	R0000391A	female	56	61 days post dose 2	Chest pain	Recovered/resolved	Not related
	6568	R0000604A	male	53	154 days post dose 2	Diabetes mellitus	Fatal	Not related
				53	154 days post dose 2	Liver disorder	Fatal	Not related
	6621	R0000502A	female	56	41 days post dose 2	Hypertrophic cardiomyopathy	Recovered/resolved	Not related
	6712	R0000257A	male	64	2 days post dose 2	Ischaemic stroke	Recovered/resolved	Not related
		R0000257B	male	64	39 days post dose 2	Atrial fibrillation	Recovered/resolved	Not related
	6729	R0000605A	female	56	52 days post dose 2	Breast cancer recurrent	Not recovered/not resolved	Not related
6835	R0000556A	female	52	103 days post dose 2	Transplant rejection	Recovered/resolved	Not related	
6850	R0000260A	male	59	17 days post dose 1	Colon cancer	Recovered/resolved	Not related	
6907	R0000595A	male	63	143 days post dose 2	Caecitis	Recovered/resolved	Not related	
7228	R0000293A	female	25	35 days post dose 2	Convulsion	Recovered/resolved	Not related	

Group	PID. No.	Case Id	Gender	Age (Years)	Onset of SAE after vaccination	Description	Outcome	Causality
Placebo	7256	R0000542A	female	63	134 days post dose 2	Dyspepsia	Not recovered/not resolved	Not related
	7895	R0000405A	male	60	42 days post dose 2	Mania	Recovered/resolved	Not related
	2240	B0507023B	female	26	170 days post dose 1	Atrial septal defect	Not recovered/not resolved	Not related
				26	170 days post dose 1	Neonatal respiratory failure	Recovered/resolved	Not related
				26	170 days post dose 1	Pneumonia bacterial	Recovered/resolved	Not related
	2653	R0000380A	female	62	141 days post dose 2	Diarrhoea infectious	Recovered/resolved	Not related
				62	38 days post dose 2	Spinal column stenosis	Recovering/resolving	Not related
	3448	R0000602A	male	55	130 days post dose 1	Coronary artery disease	Recovered/resolved	Not related
	3701	R0000226A	female	39	18 days post dose 1	Pneumonia pneumococcal	Recovered/resolved	Not related
	5068	R0000615A	male	63	111 days post dose 2	Osteoarthritis	Recovered/resolved	Not related
	6567	R0000520A	male	60	25 days post dose 2	Cardiomegaly	Fatal	Not related
	7937	R0000422A	male	58	51 days post dose 2	Carotid artery dissection	Recovered/resolved	Not related
				58	51 days post dose 2	Cerebrovascular accident	Recovered/resolved	Not related
Study Q-Pan-002 – Subjects aged >64 years								
Q-Pan	604	R0000309A	male	78	30 days post dose 2	Cholangitis suppurative	Recovered/resolved	Not related
	1041	R0000601B	male	76	133 days post dose 2	Arthritis bacterial	Not recovered/not resolved	Not related
				76	142 days post dose 2	Pulmonary embolism	Not recovered/not resolved	Not related
				76	158 days post dose 2	Spinal cord compression	Not recovered/not resolved	Not related
				76	158 days post dose 2	Subcutaneous abscess	Not recovered/not resolved	Not related
	1102	R0000379A	male	67	25 days post dose 2	Urinary retention postoperative	Recovered/resolved	Not related
	1212	R0000373A	male	72	29 days post dose 2	Thyroid cancer	Recovered/resolved	Not related
	1633	R0000662A	male	66	172 days post dose 1	Sepsis	Recovered/resolved	Not related
	1663	R0000581A	female	78	168 days post dose 1	Metastases to liver	Fatal	Not related
				78	168 days post dose 1	Ovarian cancer metastatic	Fatal	Not related
	2927	R0000582A	female	71	124 days post dose 2	Hamartoma	Recovered/resolved	Not related
				71	124 days post dose 2	Small intestinal obstruction	Recovered/resolved	Not related
	3511	R0000646A	female	81	94 days post dose 2	Lymphoma	Recovering/resolving	Not related
	3521	R0000285A	female	65	1 days post dose 2	Cerebrovascular accident	Recovered/resolved with sequelae	Not related
		R0000285B	female	65	9 days post dose 2	Cerebrovascular accident	Recovered/resolved with	Not related

Group	PID. No.	Case Id	Gender	Age (Years)	Onset of SAE after vaccination	Description	Outcome	Causality
							sequelae	
	3554	R0000450A	male	75	55 days post dose 2	Pneumonia	Recovered/resolved	Not related
	3856	R0000583A	male	85	78 days post dose 2	Pneumonia	Recovered/resolved	Not related
	4308	R0000614A	female	69	155 days post dose 2	Neoplasm malignant	Fatal	Not related
	4694	R0000552A	male	72	98 days post dose 2	Carotid artery stenosis	Recovered/resolved	Not related
	4718	R0000635A	female	66	29 days post dose 2	Osteoarthritis	Recovered/resolved	Not related
Q-Pan	4864	R0000554A	female	68	21 days post dose 2	Thyroid cancer	Recovering/resolving	Not related
	5041	R0000591A	male	67	30 days post dose 2	Rotator cuff syndrome	Recovered/resolved	Not related
	5074	R0000345A	female	66	25 days post dose 2	Deep vein thrombosis	Recovered/resolved	Not related
		R0000345B	female	66	34 days post dose 2	Biopsy liver normal	Recovered/resolved	Not related
	5230	R0000247A	male	72	1 days post dose 2	Bronchitis	Recovered/resolved	Not related
		R0000247B	male	72	2 days post dose 2	Lung neoplasm malignant	Recovered/resolved	Not related
	5238	R0000584A	female	78	113 days post dose 2	Deep vein thrombosis	Recovered/resolved	Not related
				78	113 days post dose 2	Pulmonary embolism	Recovered/resolved	Not related
	5259	R0000609A	female	78	65 days post dose 2	Aneurysm	Recovered/resolved	Not related
				78	120 days post dose 2	Transient ischaemic attack	Recovered/resolved	Not related
	5346	R0000519A	male	76	70 days post dose 2	Viral infection	Not recovered/not resolved	Not related
	5352	R0000346A	female	75	1 days post dose 2	Diastolic dysfunction	Recovered/resolved	Not related
				75	1 days post dose 2	Left atrial dilatation	Recovered/resolved	Not related
				75	1 days post dose 2	Pneumonia	Recovered/resolved	Not related
		R0000346B	female	75	22 days post dose 2	Arthralgia	Recovered/resolved	Not related
	5425	R0000610A	male	79	101 days post dose 2	Gout	Recovered/resolved	Not related
	5687	R0000585A	male	81	68 days post dose 2	Sick sinus syndrome	Recovered/resolved	Not related
	5738	R0000421A	female	73	52 days post dose 1	Pneumonia	Recovered/resolved	Not related
	6024	R0000611A	female	73	48 days post dose 2	Myocardial infarction	Recovered/resolved	Not related
	6231	R0000268A	female	70	13 days post dose 2	Chest pain	Recovered/resolved	Not related
	6240	R0000593A	male	65	133 days post dose 2	Cerebrovascular accident	Recovered/resolved	Not related
	6241	R0000603A	male	69	160 days post dose 2	Myocardial infarction	Not recovered/not resolved	Not related
	6305	R0000392A	female	66	23 days post dose 2	Rib fracture	Recovered/resolved	Not related
	6320	R0000307B	male	66	22 days post dose 2	Intestinal obstruction	Recovered/resolved	Not related
				66	22 days post dose 2	Nephrolithiasis	Recovered/resolved	Not related

Group	PID. No.	Case Id	Gender	Age (Years)	Onset of SAE after vaccination	Description	Outcome	Causality
				66	22 days post dose 2	Renal vessel disorder	Recovered/resolved	Not related
		R0000307C	male	66	79 days post dose 2	Large intestine perforation	Recovered/resolved	Not related
		R0000307D	male	66	23 days post dose 2	Aortic aneurysm	Recovered/resolved	Not related
	6349	R0000303A	male	68	19 days post dose 2	Intestinal obstruction	Recovered/resolved	Not related
	6498	R0000631A	female	86	126 days post dose 2	Breast cancer	Recovered/resolved	Not related
Q-Pan	6582	R0000239A	male	75	15 days post dose 1	Colitis	Recovered/resolved	Not related
				75	15 days post dose 1	Hypotension	Recovered/resolved	Not related
				75	15 days post dose 1	Ileus	Recovered/resolved	Not related
				75	15 days post dose 1	Renal tubular acidosis	Recovered/resolved	Not related
	6583	R0000586A	female	66	131 days post dose 2	Herpes zoster	Recovered/resolved	Not related
	6623	R0000436A	male	78	16 days post dose 2	Cellulitis	Recovered/resolved	Not related
	6678	R0000470A	female	74	77 days post dose 2	Diverticulitis	Recovered/resolved	Not related
	6923	R0000596A	female	73	68 days post dose 2	Atrial fibrillation	Recovered/resolved	Not related
	7081	R0000383A	male	66	47 days post dose 2	Atrial fibrillation	Recovered/resolved	Not related
				66	48 days post dose 2	Gastritis	Recovered/resolved	Not related
				66	48 days post dose 2	Melaena	Recovered/resolved	Not related
	7251	R0000597A	male	70	73 days post dose 2	Appendicitis	Recovered/resolved	Not related
	7512	R0000384A	female	65	40 days post dose 2	Spondylolisthesis	Recovered/resolved	Not related
	7552	R0000491A	male	70	89 days post dose 2	Lower gastrointestinal haemorrhage	Recovered/resolved	Not related
7831	R0000404A	male	71	14 days post dose 2	Myocardial infarction	Recovered/resolved	Not related	
Placebo	451	R0000541A	male	79	124 days post dose 2	Acute coronary syndrome	Recovered/resolved	Not related
	2706	R0000660A	female	77	127 days post dose 2	Hip fracture	Recovered/resolved	Not related
	2937	R0000420A	female	74	27 days post dose 2	Angina unstable	Recovered/resolved	Not related
				74	43 days post dose 2	Gastrointestinal haemorrhage	Recovered/resolved	Not related
	3538	R0000647A	female	73	84 days post dose 2	Atrial fibrillation	Recovered/resolved	Not related
				73	84 days post dose 2	Cardiac failure congestive	Recovered/resolved	Not related
				73	84 days post dose 2	Diastolic dysfunction	Recovered/resolved	Not related
	4328	R0000245A	male	77	15 days post dose 1	Nasal septum deviation	Recovered/resolved	Not related
	5246	R0000490A	female	75	23 days post dose 2	Mental status changes	Recovered/resolved	Not related
5314	R0000555A	female	78	143 days post dose 2	Transient ischaemic attack	Recovered/resolved	Not related	

Group	PID. No.	Case Id	Gender	Age (Years)	Onset of SAE after vaccination	Description	Outcome	Causality
	6052	R0000592A	female	79	102 days post dose 2	Pneumonia	Recovered/resolved	Not related
	6120	R0000435A	male	73	42 days post dose 2	Brain neoplasm malignant	Fatal	Not related
	6307	R0000196A	male	68	3 days post dose 1	Musculoskeletal pain	Recovered/resolved	Not related
	6714	R0000594A	male	81	99 days post dose 2	Coronary artery stenosis	Recovered/resolved	Not related
	6715	R0000612A	female	72	94 days post dose 2	Colitis ischaemic	Recovered/resolved	Not related
	8060	R0000568A	male	75	83 days post dose 2	Renal cancer	Not recovered/not resolved	Not related
	8140	R0000598A	male	69	72 days post dose 2	Enteritis	Recovered/resolved	Not related

表 67 H5N1-007 試験における AS03 アジュバント添加/非添加 D-Pan 一価パンデミックインフルエンザ (H5N1) ワクチン接種後第 180 日までの全治験期間中に報告された重篤な有害事象 (SAE) (総ワクチン接種コホート)

Group	Sub. No.	Case Id	Age at onset (years)	Gender	Preferred term	Day of onset SAE	Duration	Causality	Outcome
H5N1 30 µg	390	B0436725A	34	M	Anaphylactic reaction	112 days post dose 2	2	N	Recovered/ resolved
H5N1 30 µg/ AS03	317	B0442726B	23	F	Head injury	118 days post dose 2	.	N	Recovered/ resolved with sequelae
H5N1 15 µg/ AS03	71	B0439491A	24	F	Gastroenteritis	96 days post dose 2	9	N	Recovered/ resolved
	292	B0441280A	19	M	Meningitis	110 days post dose 2	18	N	Recovered/ resolved
H5N1 7.5 µg /AS03	247	B0442467A	26	F	Migraine	154 days post dose 2	3	N	Recovered/ resolved
H5N1 3.8 µg/ AS03	28	B0440123A	53	M	Peritonitis	99 days post dose 2	13	N	Recovered/ resolved
	258	B0441888A	46	F	Ovarian cyst	92 days post dose 2	76	N	Recovered/ resolved

M = male, F = female

表 68 H5N1-008 試験における AS03 アジュバント添加 D-Pan 一価パンデミックインフルエンザ (H5N1) ワクチンまたは季節性インフルエンザワクチン Fluarix 接種後第 180 日までの全治験期間に報告された重篤な有害事象 (SAE) (総ワクチン接種コホート)

Group	Age group	Sub. No.	Case Id	Age at onset (Year)	Gender	Preferred term	Day of onset SAE	Duration	Causality	Outcome
H5N1 15µg HA/AS03	18-60 years	230	B0432722A	28	M	Cholecystitis acute	40 days post dose 1	6	N	Recovered/resolved
		843	B0451614A	52	F	Anal fissure	93 days post dose 1	1	N	Recovered/resolved
		1305	B0449622A	42	F	Cellulitis	81 days post dose 1	4	N	Recovered/resolved
		1530	B0446770A	33	F	Appendicitis	128 days post dose 1	8	N	Recovered/resolved
		1560	B0447041A	47	F	Cholelithiasis	130 days post dose 1	6	N	Recovered/resolved
		1661	B0436850A	38	F	Bartholin's cyst	31 days post dose 1	37	N	Recovered/resolved
		1829	B0429242A	30	F	Meniscus lesion	1 days post dose 1	33	N	Recovered/resolved with sequelae
		1862	B0446313A	29	F	Endometriosis	83 days post dose 1	128	N	Recovered/resolved
		1981	B0440417A	25	M	Suicide attempt	135 days post dose 1	1	N	Recovered/resolved
		2009	B0447259A	20	F	Convulsion	151 days post dose 1	1	N	Recovered/resolved
		2215	B0432128A	.	M	Genital injury	28 days post dose 1	12	N	Recovered/resolved
		2340	B0445901A	39	F	Dermal cyst	60 days post dose 1	1	N	Recovered/resolved
		2352	B0446078A	45	F	Intervertebral disc degeneration	124 days post dose 1	11	N	Recovered/resolved
		2395	B0446478A	26	M	Ankle fracture	162 days post dose 1	172	N	Recovered/resolved
		2431	B0429635A	56	F	Ankle fracture	38 days post dose 1	4	N	Recovered/resolved
		2561	B0446634A	44	M	Cholelithiasis	142 days post dose 1	9	N	Recovered/resolved
		2646	B0450262A	30	F	Groin abscess	80 days post dose 1	22	N	Recovered/resolved
		2831	B0445812A	33	F	Gastroenteritis	98 days post dose 1	6	N	Recovered/resolved
		3738	B0449521A	59	M	Prostate cancer	113 days post dose 1	43	N	Recovered/resolved
		3743	B0448559A	43	F	Pyelonephritis acute	118 days post dose 1	9	N	Recovered/resolved
		4009	B0456541A	53	M	Intervertebral disc protrusion	120 days post dose 1	149	N	Recovered/resolved
		4025	B0451265A	28	F	Intra-uterine death	223 days post dose 1	1	N	Recovered/resolved
				28		Premature rupture of membranes	164 days post dose 1	60	N	Recovered/resolved
		4059	B0449114A	47	F	Breast cancer	148 days post dose 1	.	N	Recovering/resolving
		5073	B0453873A	38	F	Erysipelas	116 days post dose 1	53	N	Recovered/resolved
		6232	B0440434A	46	F	Cerebral infarction	106 days post dose 1	8	N	Recovered/resolved
		6291	B0432850A	57	F	Angina pectoris	42 days post dose 1	.	N	Not recovered/not resolved
		6310	B0449966A	19	F	Anaphylactic reaction	74 days post dose 1	2	N	Recovered/resolved

Group	Age group	Sub. No.	Case Id	Age at onset (Year)	Gender	Preferred term	Day of onset SAE	Duration	Causality	Outcome
	>60 years	1055	B0448773A	61	M	Angina pectoris	87 days post dose 1	6	N	Recovered/resolved
		1060	B0448707A	73	F	Varicose vein	133 days post dose 1	3	N	Recovered/resolved
		1079	B0445670A	77	M	Pneumonia	130 days post dose 1	12	N	Recovered/resolved
		1920	B0449603A	63	M	Diabetes mellitus non-insulin-dependent	101 days post dose 1	.	N	Not recovered/not resolved
				63		Intestinal haemorrhage	106 days post dose 1	2	N	Recovered/resolved
				63		Myocardial infarction	101 days post dose 1	11	N	Recovered/resolved with sequelae
		2739	B0450131A	62	M	Hip fracture	177 days post dose 1	192	N	Recovered/resolved
		4420	B0447852A	64	M	Atrial fibrillation	126 days post dose 1	1	N	Recovered/resolved
				64		Mediastinitis	126 days post dose 1	31	N	Recovered/resolved
				64		Oesophageal perforation	126 days post dose 1	23	N	Recovered/resolved
		6236	B0449636A	82	M	Cerebrovascular accident	104 days post dose 1	1	N	Recovered/resolved with sequelae
		6320	B0436821A	62	M	Anaphylactic shock	59 days post dose 1	8	N	Recovered/resolved
		6422	B0451090A	78	F	Arrhythmia	126 days post dose 1	2	N	Recovered/resolved
		6473	B0431420A	79	F	Arrhythmia	21 days post dose 1	3	N	Recovered/resolved
				79		Arrhythmia	26 days post dose 1	2	N	Recovered/resolved
				79	F	Arrhythmia	168 days post dose 1	4	N	Recovered/resolved
		6816	B0452467A	65	M	Cholelithiasis	103 days post dose 1	27	N	Recovered/resolved
		6826	B0452083A	71	F	Hyperventilation	153 days post dose 1	2	N	Recovered/resolved
		6849	B0451605A	62	F	Epilepsy	157 days post dose 1	42	N	Recovered/resolved
		6871	B0448755A	65	F	Ovarian cancer	109 days post dose 1	81	N	Fatal
7451	B0434714A	75	M	Spinal fracture	49 days post dose 1	4	N	Recovered/resolved		
Fluarix™	18-60 years	972	B0431542A	22	F	Staphylococcal sepsis	46 days post dose 1	41	N	Recovered/resolved
			B0454164A	22	F	Cardiac valve disease	132 days post dose 1	45	N	Recovered/resolved
		1288	B0449796A	24	F	Appendicitis	156 days post dose 1	7	N	Recovered/resolved
		1671	B0428978A	34	F	Migraine	40 days post dose 1	3	N	Recovered/resolved
		2389	B0447794A	22	M	Ligament injury	105 days post dose 1	3	N	Recovered/resolved
		3724	B0449556A	61	M	Sinus bradycardia	96 days post dose 1	27	N	Recovered/resolved
		3880	B0451633A	44	M	Intervertebral disc protrusion	71 days post dose 1	51	N	Recovered/resolved
		4157	B0436038A	60	F	Urosepsis	71 days post dose 1	14	N	Recovered/resolved
		6231	B0449632A	57	F	Umbilical hernia	103 days post dose 1	3	N	Recovered/resolved

Group	Age group	Sub. No.	Case Id	Age at onset (Year)	Gender	Preferred term	Day of onset SAE	Duration	Causality	Outcome
		6377	B0434710A	46	M	Generalised anxiety disorder	56 days post dose 1	3	N	Recovered/resolved
		6602	B0431444A	49	M	Arrhythmia	10 days post dose 1	3	N	Recovered/resolved
	>60 years	754	B0450571A	69	F	Cataract	52 days post dose 1	38	N	Recovered/resolved
				69		Macular hole	52 days post dose 1	38	N	Recovered/resolved
		830	B0450231A	64	M	Lymphoma	115 days post dose 1	.	N	Recovering/resolving
		1183	B0429567A	62	M	Paraesthesia	13 days post dose 1	33	N	Recovered/resolved
				62		Vitamin B12 deficiency	13 days post dose 1	10	N	Recovered/resolved
		1274	B0450281A	66	M	Tendon rupture	103 days post dose 1	6	N	Recovered/resolved
		6114	B0432183A	68	M	Heat stroke	50 days post dose 1	2	N	Recovered/resolved

M = male, F = female



#### 2.5.5.4. AS03 アジュバントを添加した H5N1 ワクチン Q-Pan または D-Pan で報告された有害事象の統合安全性解析

本項では、AS03 アジュバントを添加した H5N1 抗原を接種した成人において得られたすべての関連データに関する統合総括安全性情報（Integrated Summary of Safety : ISS）の解析結果を示す。本解析は米国食品医薬品局（FDA）生物学的製剤評価研究センターの要請を受けて実施された。

##### 2.5.5.4.1. ISS で検討した臨床試験の概要

本 ISS で検討した総合安全性データベースには、AS03 アジュバントを添加した H5N1 ワクチン Q-Pan または D-Pan を用いて成人を対象として実施された 8 つの終了した臨床試験が登録され、中には本概括評価に詳細を記載した 5 つの試験（Q-Pan 試験の Q-Pan-001 および Q-Pan-002 と D-Pan 試験の H5N1-002、H5N1-007 および H5N1-008）が含まれている。残る 3 つの試験（H5N1-010、H5N1-012 および H5N1-015）は D-Pan を用いて実施されたものである。

この 3 試験については本概括評価に記載されていないため、試験デザインの概要を表 69 に示した。個々の試験の簡単な説明を 2.7.4 項（臨床的安全性の概要）に記載した。

表 69 Q-Pan および D-Pan の統合総括安全性情報(ISS)を含む AS03 アジュバント添加 D-Pan H5N1 ワクチンに関する追加 3 試験の概要

Study number(s) (Country)	Study period (FSFV- LSLV)	Age range	Majority race	Blinding	H5N1 strain	Control Agent(s)	N per formulation	Number of doses (interval)
H5N1-010/-021 (Belgium, Italy)	02MAR2007-06MAR2008	61-89 years	White/Caucasian	open	A/Vietnam/1194/2004	H5N1 antigen	7.5+diluent = 52 3.8+diluent = 61 7.5+2/1 AS03 = 159 3.8+1/1 AS03 = 165	2 (21 days)
H5N1-012 (Germany)	05FEB2007-08NOV2007	18-60 years	White/Caucasian	open	A/Vietnam/1194/2004 or A/Indonesia/5/2005	Non-controlled	3.8+1/1AS03 = 512 (2 doses/21 day interval = 255)	2 (6 months) <sup>†</sup> 2 (12 months) <sup>†</sup> 3 (21 days/6 months) <sup>†</sup> 3 (21 days/12 months) <sup>†</sup>
H5N1-015 (Belgium)	02AUG2007-29NOV2007	19-61 years	White/Caucasian	open	A/Indonesia/5/2005	Non-controlled	3.8+1/1 AS03 = 350 (300 primed subjects + 50 unprimed subjects <sup>††</sup> )	1 or 2 (21 days)

FSFV = first subject, first visit; LSLV = last subject, last visit; N= number of subjects enrolled and vaccinated

Formulations: vaccine formulations are indicated in quantity of HA (µg) administered; 2/1 indicates double dose AS03 adjuvant, 1/1 indicates full dose AS03 adjuvant, 1/2 indicates half dose AS03 adjuvant; diluent = saline solution

<sup>†</sup> Third dose data and second dose data (when this dose is administered at an interval of 6 months), were not included in the integrated analysis, which considers only primary dosing series.

<sup>† †</sup> Only unprimed subjects will be included in the integrated analysis

ISS で検討した 8 つの終了した試験を含む初回免疫に関する総合安全性データベースは 18 歳以上の被験者 12,917 名で構成される。このうち、9873 名の被験者が AS03 アジュバントを添加した H5N1 抗原の初回接種を受け、636 名が生理食塩水（AS03 の添加量の代わり）を添加した H5N1 抗原の接種を受け、2408 名が対照（生理食塩水または GSK Biologicals 社のドイツ、ドレスデン工場で製造された季節性インフルエンザワクチンである Fluarix™）の接種を受けた。

ISS の目的は H5N1/A03 ワクチンと対照を比較検討することであったため、アジュバント非添加の H5N1 抗原を接種した 636 名については、本解析においてこれ以上検討せず、アジュバントを添加した H5N1 ワクチンまたは対照を接種した 12281 名を解析の対象とした。300 名は AS03 アジュバントを添加した H5N1 抗原のブースター接種を別途受けており、これについても解析の対象から除外した。

#### 2.5.5.4.2. ISS 解析の実施方法

安全性の総合解析を行うために、以下の 2 種類の解析を実施した。

- 解析 1 は、H5N1 型以外の対照として既に承認されている三価インフルエンザワクチン（Fluarix）またはプラセボを設定した 2 つの盲検試験（H5N1-008/011 試験および Q-Pan-002 試験）で得られたデータに対して解析を実施した。H5N1/AS03 ワクチンの初回接種（1 回または 2 回接種）を受けた群（H5N1/AS03 群）のデータを、対照処置、すなわち Fluarix の 1 回接種＋生理食塩水の 1 回接種（H5N1-008/011 試験）またはプラセボ（生理食塩水）の 2 回接種（Q-Pan-002 試験）を受けた被験者の併合群（対照群）のデータと比較した。なお、もっとも規模の大きい試験の割付比が 3:1 であったことから、本解析では H5N1/AS03 群と小規模な対照群との間でまれな事象の発現率の差を検出するには十分な検出力がなかった点に留意する必要がある。
- 解析 2 は、終了済み試験、すなわち Q-Pan-001 試験、Q-Pan-002 試験、H5N1-002 試験、H5N1-007 試験、H5N1-008/011 試験、H5N1-010/021 試験、H5N1-012 試験および H5N1-015 試験を含むデータベース全体を対象として実施した。本解析の目的は、解析 1 で特定されなかったまれな有害事象を検出する能力をさらに高めることであった。しかし、解析 2 でも対照群に対する同様の限界があり、したがって、実質的に大きな検出力は得られなかった。

ISS 報告書を第 5 部、5.3.5.3 項に添付した。

#### 2.5.5.4.3. ISS の結果

##### 特定症状

解析 1 のデータを用いてすべての特定有害事象を解析した。

特定症状の解析については、詳細を ISS 報告書の 4.3.1 項に記載し、5.1 項で考察した。

全体的そして、ISS では、接種後 7 日間に報告された特定有害事象のパターンの点から、個々の試験に関連して新たな情報は明らかにされなかった。症状は注射部位における自然治癒性の局所性炎症反応の発現と一致していた。

注射部位疼痛がもっとも頻度の高い特定有害事象であったが、H5N1/AS03 接種後の発現率はプラセボ接種後の約 5.6～5.8 倍であるのに対し、実薬対照（Fluarix）接種後との比較ではわずか 1.3 倍であった。さらに、グレード 3（重度）の注射部位疼痛も H5N1/AS03 接種後により多く報告されたが、H5N1/AS03 接種例の 5.3%に発現したのみであった。注射部位紅斑および注射部位腫脹は H5N1/AS03 接種例で増加したが、注射部位疼痛より頻度は低く、重度のものはまれであった。

疲労、倦怠感、筋肉痛および関節痛などの全身性の有害事象は、H5N1/AS03 群では対照群と比較して発現率が高いが、重度の症状はまれである。ワクチン接種後 7 日間における低グレードの体温上昇は、H5N1/A03 群では対照群の約 2 倍の頻度で発現しているが、39°C 以上の発熱の頻度は対照群と比べ高いものではなかった。

H5N1/AS03 の 2 回目のワクチン接種後に、短期間における局所性および全身性の副反応の頻度または重症度が増加することはなかった。

以上をまとめると、H5N1/AS03 接種後の局所性および全身性の特定有害事象の発現率は対照に比べて明らかに高いが、連続接種で症状が悪化するようなことはなく、重症度もおもに軽度ないし中等度であり、2 回目のワクチン接種率が 95%以上であることから忍容性は良好であると考えられる。

### リンパ節症

非経口ワクチンでは、主に注射部位の所属リンパ節で T 細胞および B 細胞の両者に対する効果的なワクチン抗原の提示が行われる。抗原提示細胞の移入と、さらに重要な機序として、抗原特異的リンパ系細胞の限局性増殖が起こるため、ワクチン接種後の事象として、所属リンパ節の腫大と一過性の不快感が当然予期される。本解析の目的は、このような症状を伴うリンパ節腫大が H5N1/AS03 接種例にきわめて高頻度かつ重度に生じる事象であるのか、それとも持続的な事象であるのかを判定することである。

リンパ節症の発現例の評価は解析 1 で実施した。リンパ節症は、Q-Pan-002 試験では規定された治験責任医師による検査に基づき客観的に評価し、両試験の解析 1 では特定外有害事象の報告に基づき評価した。

リンパ節症の解析については、詳細を ISS 報告書の 4.2.2 項に記載し、5.2 項で考察した。

客観的に観察されたリンパ節腫大の発現率は、プラセボ群では第 182 日以外のすべての調査時点において 1.1～2.0%であり、軽度のリンパ節腫大は被験者の 4.9%で報告された。H5N1/AS03 群では対照群に比べ、腋窩リンパ節腫大、鎖骨上リンパ節腫大またはすべての客観的リンパ節腫大の発現率の増加は認められなかった。H5N1/AS03 群では腋窩痛またはリンパ節痛がより高頻度に発現する傾向がみられたが、いずれも重度ではなく、やがて消失した。

特定外有害事象に関する併合データをリンパ節症と一致する MedDRA 基本語についてスクリーニングし、基本語のリンパ節痛、リンパ節炎、リンパ節症、腋窩痛、注射部位リンパ節腫脹および腋窩腫瘍を解析に含めることとした。総合データとしての基本語または個々の基本語の相対リスクの 95% CI は 1 を超えていないものの、H5N1/AS03 群では腋窩痛が高頻度に発現する傾向がみられた。本解析では、基本語のリンパ節症がもっとも高頻度に認められた有害事象であった。基本語のリンパ節痛、腋窩痛およびリンパ節症については、発現までの期間の中央値および持続期間は AH5N1/AS03 群と対照群との間でおおむね近似していた。

総合データにおけるリンパ節症の特定外有害事象は重篤なものではなく、またいずれも重度のものではなく、第 50 日までに医療機関の受診を必要とした有害事象を発現した被験者の割合は低く、対照群（2408 名中 3 名、0.1%）と H5N1/AS03 群（7224 名中 8 名、0.1%）の間で差も認められなかった。

H5N1/AS03 の接種は、免疫直後に発現する非重篤および重度でない腋窩不快感のリスクが若干増大したことに関連する可能性があると考えられる。しかし、これは限定された期間に発現するものであるように思われ、客観的に観察されるリンパ節症または後に認められるリンパ節に関連する所見または症状の発現率の上昇を招くものではない。このような状況は局所二次リンパ器官のワクチン抗原に対する活発かつ一過性の応答と一致し、アジュバントを添加したワクチンに対する通常の反応である。

### 特定外症状

解析 1 および 2 において、すべての有害事象を含む共通のデータセットがすべての試験で利用可能となる期間として、1 回目のワクチン接種後第 0 日から第 50 日と 2 回目のワクチン接種後第 0 日から第 29 日までの期間に記録されたすべての特定外有害事象を評価した。

特定外症状の解析については、詳細を ISS 報告書の 4.3.1 項に記載し、5.3 項で考察した。

すべての有害事象の発現率を MedDRA 基本語を用い H5N1/AS03 群と対照群の間で比較し、RR（相対リスク）と 95% CI を算出した。全般的には、両解析において、H5N1/AS03 群の有害事象の RR は 1.13～1.14 であり、95% CI の下限値は 1.05 であった。

特定外有害事象のうち 8 件の MedDRA 基本語は、H5N1/AS03 群では対照群に比べて RR が高かった（RR の 95% CI 下限値 1.0 以上）。解析 1、2 の両方において、注射部位反応、注射部位熱感、注射部位そう痒感、倦怠感、悪心および不眠症の RR が高いことが示されている。いずれもワクチン接種と密接な時間的関連を持って出現する一過性の事象であり、H5N1/AS03 群と対照群の発現例を比較した場合、持続期間の大きな差は認められない。GSK Biologicals 社では、このような事象を短期間に発生する副反応とみなす。

解析 2 においてのみ、浮動性めまいが同様に副反応に似た傾向を示し、H5N1/AS03 接種との間でごく弱い関連性が認められた。その他の神経精神系（または心血管系）の基本語と H5N1/AS03 接種との間に有意な関連性はない。解析 1 においてのみ、膀胱炎と H5N1/AS03 接種との間に有意な関連性が認められる。膀胱炎とワクチン接種との時間的関連性はみられ

ない。いずれの発現例も女性であり、25%に尿路感染の既往があった。すべての発現例が回復に至り、いずれも重篤ではなかった。H5N1/AS03 接種では尿路感染に関する基本語以外に発現率の高い事象はないと考えられる。短時間に発生する副反応とみなされる可能性があるかどうか明確ではない膀胱炎、浮動性めまいなどの基本語を検討する場合、大量の基本語を検討すると、接種との見かけ上の関連が偶然に生じる可能性があることに留意する必要がある。

#### 医療機関の受診を必要とする事象 (MAE) および重篤な有害事象 (SAE)

解析 1 では、MAE および SAE を検討した。MAE および SAE の解析については、詳細をそれぞれ ISS 報告書の 4.2.3 項および 4.2.4 項に記載し、5.4 項で考察した。

器官別大分類では、H5N1/AS03 群と対照群との間に MAE 発現率の差はなく、重度の MAE、ワクチン接種との因果関係のある MAE または重度でワクチン接種との因果関係がある MAE などのサブセットでも群間差は認められない。H5N1/AS03 群で 0.1%を超える発現率を示した MAE 基本語はいずれも対照群とおおむね同等（またはそれ以上）の頻度で認められ、95% CI はほぼ重なっていた。

同様の結果は SAE データセットでも認められる。H5N1/AS03 群では 2 つの SAE（基本語）の割合が多いように思われ、心筋梗塞が H5N1/AS03 群 5 名に対して対照群 0 名であり、肺炎が H5N1/AS03 群 6 名に対して対照群 1 名であった。しかし、冠動脈疾患（急性冠動脈症候群、狭心症、不安定狭心症、冠動脈疾患および冠動脈狭窄を含む）を示す SAE（基本語）の発現率は、H5N1/AS03 群 7224 名中 7 名（0.1%）に対して対照群 2408 名中 4 名（0.2%）であり、ほぼ一致している。同じように、基本語の「細菌性肺炎」および「肺炎球菌性肺炎」を「肺炎」に加えると、H5N1/AS03 群 7224 名中 6 名（0.1%）に対して対照群 2408 名中 3 名（0.1%）という発現率が示され、群間差は認められない。

総括すると、H5N1/AS03 群では MAE または SAE の発現率に明らかな増加傾向は認められず、特定の主要器官別大分類による MAE または SAE の明らかな集積もみられない。

#### 注目すべき有害事象/潜在性免疫介在性疾患 (AESI/pIMD)

解析 1 および 2 では、AESI/pIMD を検討した。AESI/pIMD の解析については、詳細を ISS 報告書の 4.3.2 項に記載し、考察および結論をそれぞれ 5.5 項および 6 項に記載した。

H5N1/AS03 群で発現した AESI/pIMD は、解析 1 では 14 件、解析 2 では 16 件であったが、対照群は 1 件であった。

報告された計 17 例中 16 例が女性であった。このように女性に多く認められたことには、いくつかの要因が寄与していると考えられる。H5N1/AS03 群では、男性に比べて女性の割合がわずかに多く、解析 1 では 57.5%、解析 2 では 56.4%であった。さらに、女性では中程度ないし著明に頻度が高い AESI/pIMD の診断がいくつかあるのに対し、男性では明らかに頻度の高いものはない。年齢に関しては、いずれの年齢層においても明らかな発現の集積は

認められず（AESI/pIMDを発現した被験者の年齢は35～77歳であった）、診断に特有のものである傾向がみられた。さらに、抗原の供給源に関しては、いずれの抗原においても明らかな発現の集積は認められず、ドレスデン工場で製造された抗原を含有するワクチンを接種した被験者で9例、ケベック工場で製造された抗原を含有するワクチンを接種した被験者で7例であった。被験者に接種された抗原用量は15 µg（7名）、7.5 µg（1名）または3.75 µg（8名）であり、異常な集積を示した抗原量群はない（データベースに収録されている被験者の割合に対して）。H5N1/AS03群ではすべての被験者に標準量のAS03を添加したワクチンが接種されたが、H5N1-010試験の1例のみがその倍量のAS03および抗原が接種された。

ISS解析の限界として3:1の割付比がある。H5N1/AS03群とのさらに有意義な比較を可能にするために、GSK biologicals社は生理食塩水プラセボまたは既承認の季節性三価不活化インフルエンザワクチンを接種した被験者11,721名で構成される5件の臨床試験で得られたデータを併合してAESI/pIMDの評価も行った。この詳細はISS報告書の5.5項に記載した。選択された試験には、観察者盲検比較対照デザインにおいてGSK Biologicals社の既承認の季節性三価不活化インフルエンザワクチンおよびプラセボ対照またはそのいずれかを使用した2004年以降のすべての臨床試験が含まれ、少なくとも医療機関の受診が必要であった有害事象について約6ヵ月間の安全性追跡調査も含まれている。ISSでは、対照群とH5N1/AS03群の人口統計学的特性、被験物質の接種内容および安全性追跡調査期間はほぼ一致していた。この対照データセットにおけるAESI/pIMDの被験者あたりの発現率は11,721名中18名であり、解析1または解析2のデータセットのH5N1/AS03群で認められた発現率ときわめて近似している。実際に、解析1または解析2でH5N1/AS03群および対照群におけるAESI/pIMD発現例数の割合を比較したところ、以下のに示すとおり、有意差は認められなかった。

**表 70 種々の対象データセットと比較した注目すべき有害事象（AESI）／免疫の関与が疑われる疾患を発現した H5N1/AS03 接種者の割合**

	H5N1/AS03 Group	Control Group	p value*
Analysis 1 Data Only	N = 7224	N = 2408	
Subjects with Any AESI/pIMD	14	1	0.137
Analysis 2 Data Only	N = 9873	N = 2408	
Subjects with Any AESI/pIMD	16	1	0.223
Analysis 1 H5N1/AS03 vs. Recent Trials Dataset	N = 7224	N = 11721	
Subjects with Any AESI/pIMD	14	18	0.585
Analysis 2 H5N1/AS03 vs. Recent Trials Dataset	N = 9873	N = 11721	
Subjects with Any AESI/pIMD	16	18	1.00
Analysis 1 H5N1/AS03 vs. All Control Data	N = 7224	N = 14129	
Subjects with Any AESI/pIMD	14	19	0.357
Analysis 2 H5N1/AS03 vs. All Control Data	N = 9873	N = 14129	
Subjects with Any AESI/pIMD	16	19	0.609

\* Fisher's exact test

したがって、統合総括安全性情報データ内での比較、および既存臨床試験データベースとの比較においても、H5N1/AS03 ワクチンと AESI/pIMD に関する統計学的に有意な関連の強固性を裏づけることはできなかった。

全体的には、2001年に公表された Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) [Causality assessment of adverse events following immunization. Wkly Epidemiol Rec 2001; 76:85-92] の基準を用いて実施した解析に基づき、以下の結論に達した (ISS、第6項参照)。

**一貫性：** 現在、AS03 アジュバントを添加したインフルエンザワクチンの大規模データセット以外には一貫性の評価に利用可能なデータはない (ただし、近い将来、追加情報が入手できる予定である)。この統合安全性概要における2つの MedDRA 基本語 (顔面神経麻痺およびリウマチ性多発筋痛) の事象は2つの大規模試験 (H5N1-008/-011 試験および Q-Pan-002 試験) で発現したものであるが、その他の2つの試験では報告されていない。結局、各試験の事象数が少ないため一貫性を評価することはできない。現在入手されているデータは一貫性を確認または否定するのに十分なものでない。

**関連の強固性：** AESI/pIMD 事象のデータは関連の強固性の基準を満たさず、H5N1/AS03 接種のリスクは統合安全性概要データセット中の対照発現率または最近の他の臨床試験成績から予測される背景発現率よりも有意に大きなものではない。

**時間的関連：** 2名以上に発現した基本語のなかで時間的集積を示すものはない。いずれの AESI/pIMD についてもわずかなデータしかなく、いかなる結論も裏づけることはできないが、少なくとも明らかなパターンは認められない。



**特異性：** 発現した事象は特異性の基準を満たさず、すなわち、H5N1/AS03 非接種で自然に発生し、背景発現率と本統合安全性概要で観察された発現率はおおむね同等である。

**生物学的妥当性：** 生物学的妥当性に関する有力なデータはない。注目すべきことに、報告された AESI/pIMD 事象は既知の共通の病態生理を共有するものではなく、場合によっては、全く免疫介在性でない可能性もある。

AS03 の作用機序に関して得られている現在の非臨床試験データは、AS03 が自己免疫応答を誘導するという結論の根拠を与えるものではない。

#### 2.5.5.5. 副反応および安全性に関する結論

GSK Biologicals 社のケベック工場で製造された抗原 A/Indonesia/05/2005 株を含有し AS03 アジュバントを添加した H5N1 型ワクチン (Q-Pan) は、良好な忍容性を有することが示されている。局所性および全身性の副反応は、アジュバント非添加ワクチンまたはプラセボと比べ発現率は高いが重度の症状の発現は少なく、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症状の多くが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、この傾向は重度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のプロファイルではそれほど重要ではなく統計学的にも有意ではなかった。また、免疫原性の点でアジュバントを標準量添加した製剤により得られる利益 (2.5.4.2.1.5 項) と副反応による 2 回目のワクチン接種に対するコンプライアンスの低下が認められなかったこと (2 回目のワクチン接種率は 96% を超え、Q-Pan 群と対照群との間に顕著な差は認められなかった) を考慮すると、AS03 を標準量添加した Q-Pan を用いた臨床開発は妥当と判断した。

Q-Pan の安全性は、海外では 18 歳以上の成人を対象に評価した。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、高齢者で副反応の発現率が低い傾向が確認された。これは、多数の筋肉内接種用ワクチンで比較的良好にみられる結果である。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 SAE も認められなかった。

これら Q-Pan の安全性プロファイルは、海外 3865 名の Q-Pan 接種者のデータから確認された。本概括評価では、さらに GSK Biologicals 社の AS03 アジュバントを添加した D-Pan (ドレスデン工場で製造された抗原を用いたワクチン) の安全性も Q-Pan の安全性を補強するデータとして検討した。D-Pan の安全性評価には、AS03 アジュバントを添加した H5N1 型ワクチン (A/Vietnam/1194/2004) 接種者 4963 名の海外データが含まれている。これまでに収集した安全性の結果から、D-Pan の安全性プロファイルは、抗原量ではなくおもにアジュバント添加の有無の影響を受けることがわかっている。Q-Pan および D-Pan に含まれるアジュバントの品質は定性的かつ定量的に同一であり、抗原の製造工程も類似していることから、

Q-Pan の安全性プロファイルは D-Pan の安全性データで補強できると考える。さらに、D-Pan と Q-Pan の両方（同一の A/Indonesia/05/2005 株から製造）を用いた Q-Pan-001 試験から、2つのワクチンの安全性プロファイルの類似性も確認されている。

ワクチンの安全性プロファイルをさらに確認するため、成人を対象としてアジュバントを添加した Q-Pan または D-Pan を検討した 8 件の終了した試験に対して安全性データの統合解析を実施した。本解析では、可能な限り最大の被験者数に基づき頻度の高い有害事象の発現率を推定し、発現率の低い事象またはまれな事象を検出する可能性を高めることを目標としてワクチンの副反応および安全性プロファイルを確認した。その結果、予期せぬ所見は認められなかった。特に、AESI/IMD の解析では、AS03 アジュバントを添加した H5N1 型ワクチン接種との因果関係を示す証拠は得られなかった。

全体として、Q-Pan と D-Pan を合わせた海外の AS03 H5N1 型ワクチンの安全性データベースは、合計 9873 名のワクチン接種例で構成されており、0.05%以上の頻度で発現する有害事象を 99.3%の信頼度で検出することが可能な規模である。

## 2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論

### GSK 社のアジュバントを添加した H5N1 型ワクチンの開発の根拠

トリインフルエンザパンデミックの発生のリスクは公衆衛生上の重大な脅威である。数理モデルツールを用いて実施した大規模な流行のシミュレーション（英国で発生した場合のシミュレーション）では、新たなインフルエンザパンデミックは1例目が確認されてから2ヵ月程度でピークに達し、感染率は最大で28-34%に達することが示された。これらのツールでは、新たなインフルエンザパンデミックの深刻度を軽減するためのさまざまな対策の効果も評価できる[Ferguson, 2006]。それによると、パンデミック発生直後のワクチン接種、または、より望ましいと考えられるパンデミック発生前のワクチン接種により感染率が大幅に低下し、世界中の犠牲者が数百万人減ると試算されている。

各国政府は、WHO の勧告を踏まえ、プレパンデミックワクチンの備蓄、パンデミックワクチンの購入計画などのパンデミック対策計画を策定している。

GSK Biologicals 社はこのような Unmet Medical Needs を解決するため、H5N1 型スプリットウイルスに独自に開発した新規アジュバント（AS03）を添加するトリインフルエンザワクチンを開発した。この開発には2つの大きな目的があった。ワクチンの製造規模と供給量には限りがあるため、パンデミックが発生した際に人々を感染から防御しウイルスの蔓延を防ぐのに必要なワクチンを確保できない恐れがある。そのため、GSK Biologicals 社は大量のワクチンに必要な抗原を短期間で製造すべく抗原の節減に注力した。一方、プレパンデミックワクチンの戦略では、ワクチンが H5N1 型のドリフト変異株に対して少なくとも一定の交差防御を誘導する能力を有していることが前提となる。交差防御能を有するワクチンを接種しておけば、実際のパンデミック株の同定後に製造するワクチンを接種した際に強力かつ迅速な免疫応答が得られるものと想定される。

AS03 アジュバントを添加した H5N1 型スプリットワクチンは、まず EU で開発され 2008 年 5 月に承認された。このワクチンは A/Vietnam/1194/2004 株（クレード 1）または A/Indonesia/05/2005 株由来の H5N1 型抗原を用いた製剤であり、GSK Biologicals 社のドレスデン工場で製造されている。現在、このワクチンは EU で3つの販売承認申請に基づく承認を取得しており、1つがモックアップワクチンとして承認されたパンデミックワクチンの Pandemrix™であり、残る2つがプレパンデミックワクチンの Prepandrix™

（A/Indonesia/05/2005 株）と Duplicate License（A/Vietnam/1194/04 株）である。本承認申請ではこの承認の適用を受けているワクチンを D-Pan と表記した。

パンデミック/プレパンデミックワクチンの製造能力をさらに高めるために、GSK Biologicals 社は第2の AS03 添加 H5N1 型スプリットワクチンとして、ケベック工場で製造する H5N1 型抗原のワクチン（Q-Pan）を開発した。Q-Pan と D-Pan に含まれる抗原量は全く同じであり（接種1回あたり HA 3.75 µg）、AS03 アジュバントの添加量も同一である。Q-Pan と D-Pan の H5N1 型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

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を経て製造される。

ヒトにおいて感染がもっとも多く報告された H5N1 型ウイルスは、最初はクレード 1 のウイルスであったが、2005 年末以降はクレード 2 の H5N1 型ウイルスがヒト感染の主たる原因となった。そのため、現在、WHO はクレード 1 とクレード 2 のウイルスの両方についてプレパンデミックワクチンの開発を継続すべきであると勧告している。WHO が公表している最新のワクチン製造と備蓄に使用できるウイルス株の一覧表には、クレード 2.1 の A/Indonesia/05/2005 株を含むワクチンウイルスが記載されている。このような疫学的な状況の変化を踏まえ、Q-Pan の開発ではクレード 2.1 の A/Indonesia/05/2005 株を用いた。なお、Prepandrix™に含まれるウイルス株を A/Vietnam/1194/2004 株から A/Indonesia/05/2005 株に変更するための製造ライン拡大については、先日、CHMP が肯定的見解を示したことに留意する必要がある。

### Q-Pan の臨床開発

AS03 アジュバントを添加した Q-Pan は D-Pan の臨床開発に基づいて開発した。実際に、Q-Pan の抗原量は D-Pan の抗原量設定試験 (H5N1-007 試験) の成績に基づいて設定した。H5N1-007 試験は A/Vietnam/1194/2004 株のワクチンを用いて実施した。本試験ではアジュバントを添加したワクチンが HA 3.8 µg と少ない抗原量で強力な液性免疫応答を誘導し、CHMP のガイドライン (CHMP/BWP/214/96) “Note for guidance on harmonization of requirements for influenza vaccines” に規定されている 3 つの基準をすべて満たすことが確認された。そのため、Q-Pan ではこのときに選択された抗原量を用いることとした。

本承認申請で提出する 2 つの Q-Pan の海外試験 (Q-Pan-001 および Q-Pan-002 試験) では計 5241 名の 18 歳以上の被験者を対象として安全性および免疫原性データを収集した。ワクチン株および 3 種のヘテロウイルス株に対する液性免疫応答は、HI および中和抗体反応を指標として評価した。また、Q-Pan-001、Q-Pan-002 の両試験で検討した 6 ヶ月間の免疫応答の持続性データも提示した。

Q-Pan の試験として最初に実施した Q-Pan-001 試験では A/Indonesia 株を用いた。本試験は 680 名の 18~64 歳の成人を対象として実施した。D-Pan の試験成績に基づいて設定した抗原量の妥当性を確認するため、本試験では同じ H5N1 型株 (すなわち、A/Indonesia 株) を用いて製造した D-Pan を接種する群を設定した。また、AS03 の添加量として標準の半量のアジュバントについても検討した。さらに、アジュバント非添加の対照群も設定した。本試験の結果、アジュバントを添加したワクチンを接種した被験者ではワクチン株に対して CHMP 基準をはるかに上回る高い HI 抗体反応が認められ、Q-Pan の免疫原性プロファイルがきわめて良好であることが確認された。同様にワクチン株に対する中和抗体反応の上昇も認めら

れた。さらに、ワクチン株に対する HI 反応の評価では Q-Pan と D-Pan の同等性も確認された。

ワクチン株に対する HI 反応の追加解析の結果、Q-Pan の最終製剤の AS03 添加量を標準量とすることが確定した。アジュバントの標準量製剤と半量製剤に関して、18～40 歳の被験者では差がほとんど認められなかったが、高年齢層（41～64 歳）ではより大きな差が認められ、AS03 の標準量添加を支持する成績が得られた。このため、本剤の適応年齢として設定した 18 歳以上の全年齢層において高い免疫応答を確実に誘導するために、Q-Pan の最終製剤には AS03 を標準量添加することとした。

本ワクチンの交差反応性は 3 つの H5N1 型ヘテロウイルス株に対して示された。HI 反応および中和反応は、2 種類のクレード 2（サブクレード 2 の A/turkey/Turkey/1/2005 株およびサブクレード 3 の A/Anhui/1/2005 株）、ならびに抗原性の違いが大きく交差反応性を評価する上で重要と考えられるクレード 1（A/Vietnam/1194/2004 株）で認められた。アジュバントを添加したワクチンで優れた交差免疫応答が認められたことは、前述したように、本ワクチンをプレパンデミックワクチンとして使用することが妥当であることを示しており、プレパンデミック接種の概念を強力に裏づけるものである。

次に実施した大規模第Ⅲ相試験（Q-Pan-002）は 18 歳以上の成人被験者 4561 名を対象として実施した。本試験は Q-Pan の 3 ロットの一貫性を評価する試験として計画し、対照としてプラセボ群を設定した。本試験ではロット間の一貫性が確認されたことに加え、61 歳以上の被験者に対する免疫原性が示され、Q-Pan の強力な免疫原性が裏づけられた。高齢者における免疫応答は若干弱かったが、得られた HI 抗体価はその年齢層に対して適用される 3 つの CHMP 基準をすべて満たすとともに、若年成人層に対する基準も満たしていた。両年齢層で得られた中和抗体反応および交差免疫応答は、Q-Pan-001 試験の成績を裏づけるものであった。

さらにプレパンデミック接種の概念を裏づける事実として、Q-Pan-001 試験および Q-Pan-002 試験では交差反応性プロファイルとともに評価される重要なパラメータである免疫応答の持続性が最大 6 ヶ月間にわたり確認された。このことは、Q-Pan を接種することで免疫記憶が誘導されることを示唆しており、パンデミック宣言時にパンデミック株を再接種する場合またはパンデミックの恐れのある別の株のワクチンを再接種する場合に迅速かつ強力なブースター反応が惹起されることも示唆している。このような仮説を裏づけるデータは既に D-Pan で得られており、近い将来、Q-Pan においても確認されるものと思われる（プライムブースト法を検討する現在計画中の Q-Pan-005 試験）。

Q-Pan を接種した約 2300 名の被験者において得られたこれらの成績によって、検討した 18 歳以上の全年齢層において Q-Pan が高い免疫原性を示すことが確認された。パンデミック宣言前にヒトにおける有効性データを入手することは不可能であるが、フェレットを用い

たワクチン株へのチャレンジ試験では動物モデルに誘導された免疫が死亡を効果的に抑制することを示すエビデンスが得られている。さらに、同モデルを用いた交差防御試験では、ワクチンを接種した動物がワクチン株とは抗原性が異なるヘテロウイルス株への致死感染に対して防御免疫を獲得することが示された。以上のことから、Q-Pan の開発における最初の目標は達成された。すなわち、免疫原性および感染防御能に関して十分に満足できるベネフィットが示され、最初の目標であった高い免疫原性、交差反応性および抗原の節減を実現する製剤の開発に成功した。

総括すると、以上の試験成績から Q-Pan および D-Pan の免疫原性プロファイルは近似したものであることが示され、統計学的検討の結果、ワクチン株に対する HI 抗体反応の点からも両ワクチンの免疫学的同等性がさらに裏づけられている。

Q-Pan の安全性は、海外で実施した Q-Pan-001 試験および Q-Pan-002 試験において計 3865 名の被験者を対象として評価した。7 日間の調査期間中に局所性および全身性の特定症状を収集するとともに、特定外症状を第 84 日まで (Q-Pan-001 試験) または第 42 日まで (Q-Pan-002 試験) 記録した。重篤な有害事象は、両試験においてワクチン接種の 6 ヶ月後まで記録され、それらの事象について記述し解析した。

ワクチンの副反応は許容できることが示された。アジュバントを添加したワクチンを接種した被験者においては副反応が多く認められたが、ほとんどの症状は軽度ないし中等度であり、数日以内に消失した。Q-Pan-002 試験の高齢者 (65 歳以上) では、副反応の発現率が低い傾向が認められた。有害事象の解析ではアジュバントを添加したワクチンの接種に関連した安全性の懸念は特定されず、症状の発現率に大きな群間差は認められなかった。また、重篤な有害事象はいずれもワクチン接種との因果関係はないと判定された。

Q-Pan の安全性プロファイルは、D-Pan (A/Vientam/1194/2004 株) の 3 試験 (H5N1-007 試験、H5N1-008 試験および H5N1-002 試験) で得られたデータからも裏づけられている。合計 4963 名の被験者を対象とする評価の結果、AS03 アジュバントを添加した D-Pan が安全で良好な忍容性を示すことが確認されている。抗原量設定試験 (H5N1-007 試験) で示されているように、アジュバントを添加したワクチン群に認められた副反応プロファイルは抗原量とは無関係であり、アジュバントの添加によってワクチンの副反応が増加することが示唆された。このことは、Q-Pan と量的にも質的にも同じアジュバントを含有する D-Pan で得られた安全性データが参考資料として有用であることを裏付けている。

ワクチンの安全性プロファイルをさらに確認するために、成人を対象としてアジュバントを添加した Q-Pan または D-Pan を検討した 8 件の終了した試験に対して安全性データの統合解析を実施した。本解析では、可能な限り最大の被験者数に基づき頻度の高い有害事象の発現率を推定し、発現率の低い事象またはまれな事象を検出する可能性を高めることを目標としてワクチンの副反応および安全性プロファイルを確認した。その結果、予期せぬ所見は認

められなかった。特に、AESI/IMD の解析では、AS03 アジュバントを添加した H5N1 型ワクチン接種との因果関係を示す証拠は示されなかった。CHMP はこの解析結果を審査した結果、2009 年 4 月 24 日付 (EMA/256331/2009) で“現時点では、ドレスデンまたはケベック工場で製造される AS03 アジュバントを添加した H5N1 型ワクチンが自己免疫疾患のリスクを伴うものであることを示す明確なエビデンスはない”という見解を示した。

なお、Q-Pan と D-Pan を合わせた海外の AS03 H5N1 型ワクチンの安全性データベースは、合計 9873 名のワクチン接種例で構成されており、0.05%以上の頻度で発現する有害事象を 99.3%の信頼度で検出することが可能な規模である。

臨床開発プログラムを通じた安全性および有効性データの集積に加えて、ファーマコビジランスプランでは、リスクマネジメントプランに基づく安全性および有効性に関する追加研究を実施する予定である。承認後の活動については、EMA と欧州ワクチン協会が共同策定するコアリスクマネジメントプランに基づき調整し、実施する。

以上のことから、Q-Pan の安全性プロファイルは D-Pan と近似しており、臨床的に許容しうると考えられ、アジュバントを添加したワクチンの接種後に高頻度に発現する短期にみられる副反応以外にはリスクの増加は認められなかった。この副反応はアジュバントを添加したワクチンの接種によって免疫細胞が活性化されることを反映しているものと考えられた。

**ベネフィットとリスクに関する結論**

多くの厚生当局が、パンデミックの脅威を公衆衛生上の重大な懸念事項として認識しており、考えられるさまざまな対策のうちワクチン接種をトリインフルエンザの感染から人々を守るための手段として位置づけている。このような疫学的背景を踏まえて、GSK Biologicals社は現実的かつ効率的なワクチン接種戦略の基準を満たすワクチンを開発した。Q-Panは高い免疫原性を有し、H5N1型ウイルスのワクチン株およびヘテロウイルス株に対する強力かつ持続的な液性免疫応答を誘導することが確認されている。今回開発した製剤では、AS03アジュバントの添加によってワクチン接種1回分の抗原が少量（3.8 µg）で済むとともに、その抗原量は季節性ワクチンの接種1回分に含まれる総抗原量の10%未満であることから、限られた時間枠で大量のワクチンを製造することができる。また、非臨床試験の感染モデルでは抗体価と感染防御能との間の相関が明らかとなっており、このような知見からも本剤を用いたワクチン接種の有益性が間接的に裏づけられている。本剤の安全性プロファイルに関しては、一般に推奨されている3000名を上回る十分な規模の被験者数から得られたデータに基づき、忍容性が確認されている。

以上のことから、本剤のリスク-ベネフィット比は検討した全集団において良好であり、またD-Panの評価結果と近似していることから、プロファイルを総合的に判断した結果、パンデミックワクチンまたはプレパンデミックワクチンとしての成人での使用を強く支持する。



## 2.5.7. 参考文献

- Benne CA, Harmsen M, De Jong JC, Kraaijeveld CA. Neutralization Enzyme Immunoassay for Influenza Virus. *J. Clin. Microbiol.* 1994; 32: 987-990
- Bresson J-L, Perronne C, Launay O, Gerdil C, Saville M, Wood J, Höschler K, Zambon MC. Safety and immunogenicity of an inactivated split-virion influenza A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)vaccine: phase I randomised trial. *Lancet* 2006; 367:1657-1664
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Smallpox Vaccination Program Status by State*. <http://www.cdc.gov/od/oc/media/spvaccin.htm>, accessed 20 October 2006.
- CPMP(Committee for Proprietary Medicinal Products). *Note for guidance on harmonization of requirements for influenza vaccines*. 1997. CHMP/BWP/214/96 circular N°96-0666:1-22.
- CPMPb (Committee for Proprietary Medicinal Products). *Guideline on dossier structure and content for pandemic influenza vaccine marketing authorisation application*. 2004. CPMP/VEG/4717/03.
- CPMPc (Committee for Proprietary Medicinal Products). *Guideline on influenza vaccines prepared from viruses with the potential to cause a pandemic and intended for use outside the core dossier context*. 2006. EMEA/CHMP/VWP/263499/2006.
- CPMPd(Committee for Proprietary Medicinal Products). *Note for Guidance on Clinical Evaluation of New vaccines*. 2005. EMEA/CHMP/164653/2005
- CPMPe (Committee for Proprietary Medicinal Products). *Note for Guidance on Clinical Evaluation of New vaccines*. 1999. EMEA/EWP/643/97
- Ferguson NM, Cummings DA, Fraser C. Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature*. 2006;442(7101):448-52
- Goji NA, Nolan C, Hill H et al. Immune responses of healthy subjects to a single dose of intramuscular inactivated influenza A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) vaccine after priming with an antigenic variant. *J Infect Dis*. 2008;198:635-41.
- Gross PA, Davis AE. Neutralization test in influenza: Use in individuals without hemagglutination inhibition antibody. *J. Clin. Microbiol.* 1979; 10: 382-384
- HarmonMW, Rota PA, Walls HH, Kendal AP. Antibody Response in Humans to Influenza Virus Type B Host-Cell-Derived Variants after Vaccination with Standard (Egg-Derived) Vaccine or Natural Infection. *J. Clin. Microbiol.* 1988; 26:333-337
- Kilbourne ED. Influenza Pandemics of the 20th Century. *Emerging Infectious Diseases*. 2006; 12: 9-14.
- Leroux-Roels I, Borkowski A, Vanwollegem T, Dramé M, Clement F, Hons E, Devaster J-M, Leroux-Roels G. Antigen sparing and cross-reactive immunity with an

adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:580-589.

Leroux-Roels I, Bernhard R, Gérard P et al. Broad clade 2 cross-reactive immunity induced by an adjuvanted clade 1 rH5N1 pandemic influenza vaccine. *Plos One*. 2008;3(2):e1665.

Levie K, Leroux-Roels I, Hoppenbrouwers K et al. An adjuvanted, low-dose, pandemic influenza A (H5N1) vaccine candidate is safe, immunogenic, and induces cross-reactive immune responses in healthy adults. *J Infect Dis*. 2008;198:642-9.

Lin J, Zhang J, Dong X, Fang H, Chen J, Su N, Gao Q, Zhang Z, Liu Y, Wang Z, Yang M, Sun R, Li C, Lin S, Ji M, Liu Y, Wang X, Wood J, Feng Z, Wang Y, Yin W. Safety and immunogenicity of an inactivated adjuvanted whole-virion influenza A (H5N1)vaccine: a phase I randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 97: 368:991.

Nolan TM, Richmond PC, Skeljo MV et al. Phase I and II randomised trials of the safety and immunogenicity of a prototype adjuvanted inactivated split-virus influenza A (H5N1) vaccine in health adults. *Vaccine*. 2008;26:4160-67.

Stephenson I, Nicholson KG, Colegate A, Podda A, John Wood J, Ypma E, Zambon M. Boosting immunity to influenza H5N1 with MF59-adjuvanted H5N3 A/Duck/Singapore/97 vaccine in a primed human population. *Vaccine* 2003; 21: 1687–1693.

Stephenson I, Bugarini R, Nicholson KG, Podda A, Wood JM, Zambon MC, Katz JM. Cross-Reactivity to Highly Pathogenic Avian Influenza H5N1 Viruses after Vaccination with Nonadjuvanted and MF59-Adjuvanted Influenza A/Duck/Singapore/97 (H5N3) Vaccine: A Potential Priming Strategy. *J. Infect. Dis*. 2005; 191:1210–1215.

Stephenson I, Wood J M, Nicholson KG, Charlett A and Zambon MC. Detection of anti-H5 responses in human sera by HI using horse erythrocytes following MF59-adjuvanted influenza A/Duck/Singapore/97 vaccine. *Virus Research*. 2004;103 (1-2):91-95.

Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, Wang R, Jin G, Fanning TG. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature* 2005; 437: 889-893.

Treanor JJ, Wilkinson BE, Maseoud, Hu-Primmer J, Battaglia R, O'Brien D, Wolff M, Rabinovich G, Blackwelder W, Katz JM. Safety and immunogenicity of a recombinant hemagglutinin vaccine for H5 influenza in humans. *Vaccine* 2001; 19: 1732-1737.

Treanor JJ, Campbell JD, Zangwill KM, Rowe T, Wolff M. Safety and Immunogenicity of an Inactivated Subvirion Influenza A (H5N1) Vaccine. *N. Eng. J. Med*. 2006; 354:1343-1351.

Rümke HC, Bayas JM, de Juanes JR et al. Safety and reactogenicity profile of an adjuvanted H5N1 pandemic candidate vaccine in adults within a phase III safety trial. *Vaccine*. 2008;26:2378-88.

Weinberger B, Herndler-Brantstetter D, Schwanninger A, Weiskopf D and Grubeck-Loebenstien B: Biology of Immune Responses in Elderly Persons. *Clinical Infectious Diseases*, 2008;46:1078-84.

World Health Organization (WHO). *Epidemic and pandemic alert and response (EPR)*. , Geneva, Switzerland; 2006a. Availability of new H5N1 prototype strain for influenza vaccine development.

World Health Organization (WHO). *Epidemiology of WHO-confirmed human cases of avian influenza A (H5N1) infection*. , Geneva, Switzerland; 2006b. Weekly Epidemiological Report, 81, 237-240.