

特例承認に係る報告（2）

平成 21 年 11 月 25 日

1. 申請品目

〔販売名〕	アレパンリックス（H1N1）筋注
〔一般名〕	乳濁 A 型インフルエンザ HA ワクチン（H1N1 株）
〔申請者名〕	グラクソ・スミスクライン株式会社
〔申請年月日〕	平成 21 年 10 月 16 日（製造販売承認申請）

2. 協議内容

機構は、特例承認に係る報告（1）及びその後得られた情報に基づき、専門協議を実施し、専門委員より以下の意見が出された。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

以下において、申請製剤であるカナダ ケベックの工場で H1N1 株を用いて製造された抗原を AS03 と混合して調製された製剤を「Q-Pan（H1N1）」と表記する。

米国では、カナダ ケベック工場で H1N1 株を用いて製造された抗原を含有し、AS03 を混合しない新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチンが 2009 年 11 月 10 日付けで承認されているが、当該ワクチンに関する凝集等の情報は得られていない。

（1）凝集について

1) 専門協議における議論

申請者から、2009 年 10 月 23 日に、Q-Pan（H1N1）抗原バイアルにおいて凝集が認められる旨、機構に連絡があった。カナダ規制当局が実施した出荷試験に使用されたサンプルの凝集物の量が異常に多いことから、申請者は、2009 年 10 月 9 日に、カナダ規制当局から凝集に関する解析の実施を求められ、2009 年 10 月 16 日にその結果をカナダ規制当局に報告していたが、凝集に関する具体的情報の機構への提出は、2009 年 10 月 26 日の当該報告書の提出が最初であった。当該報告書によると、凝集は HA 抗原及びたん白質から成り微生物の混入ではないこと、遠心上清及び沈殿の SDS-PAGE 及びウエスタンブロットによる分析では凝集物の量によりたん白質のプロファイルに差は認められなかったこと、凝集が発生した抗原バイアルでは一元放射免疫拡散試験（SRID）で測定される HA 抗原含量が 18% 減少することが確認されている。

当該報告書及び機構からの照会事項に対する回答等において、専門協議までに凝集に関して以下の①～③が説明された。

①凝集の程度及び頻度等

- (ア) Q-Pan (H1N1) 抗原バイアルの全ロット、さらに Q-Pan (H5N1) やケベック工場製の Fluviral/FluLaval (季節性インフルエンザワクチン) の抗原バイアルでも凝集は観察される。凝集の程度はウイルス株やロットにより異なり、特に H1N1 抗原は凝集が発生しやすい。
- (イ) Q-Pan (H1N1) 抗原バイアルの同一ロットでも、バイアル間の凝集の程度は異なる。凝集に関する規格試験又はモニタリング等を実施されていなかったため、製造時あるいは出荷時の凝集の程度及び頻度は不明。

②凝集の原因

- (ア) ケベック工場からベルギーまで往復輸送した Q-Pan (H1N1) 抗原バイアルには、輸送しなかった同ロットの抗原バイアルでは認められない凝集が確認されたことから、輸送による振動が凝集の原因と推察される。
- (イ) 界面活性剤が添加されている D-Pan (H1N1) 、D-Pan (H5N1) 及びドレスデン工場製の季節性インフルエンザワクチンのいずれでも凝集が認められない。Q-Pan 抗原バイアルには製造工程中も含めて界面活性剤が添加されていないことも凝集の原因と考えられる。

③凝集が免疫原性及び安全性に与える影響

- (ア) 国内臨床試験 (Q-Pan H1N1-016/029 試験) で使用したロット (DFLPA304A) にも凝集が認められたが、2009年11月10日時点で提出されている Q-Pan H1N1-016 試験の1回目接種後の安全性に関して、重大な問題は観察されていない。
- (イ) 北米で実施された Q-Pan-001 試験では、安全性について、D-Pan (H5N1) と Q-Pan (H5N1) に差異はないと考えられる。臨床試験に使用された抗原バイアルでの凝集発生頻度及び程度は不明であり、試験間の厳密な比較はできないが、Q-Pan (H1N1) を用いた国内臨床試験 (Q-Pan-H1N1-016 試験) 及び D-Pan (H1N1) を用いた海外臨床試験 (D-Pan-H1N1-007 試験、D-Pan-H1N1-008 試験、Q-Pan (H5N1) を用いた国内外の臨床試験 (Q-Pan-011 試験、Q-Pan-002 試験) においては、より長時間輸送され凝集が多く発生している可能性のある治験薬が使用された国内臨床試験の方が疲労や筋肉痛等の有害事象の発現率がやや高い傾向がある (「(3) 安全性について 1) 18歳以上の者における安全性」参照)。
- (ウ) 免疫原性について、Q-Pan-001 試験では、D-Pan (H5N1) と Q-Pan (H5N1) に差異はないと考えられる。D-Pan (H1N1) と Q-Pan (H1N1) の免疫原性の同等性を検討する試験 (D-Pan H1N1-017 試験) は現在実施中であり、2009年11月末に1回目接種後の結果が得られる予定である。
- (エ) 2004-5年シーズンの Fluviral/FluLaval 凝集の報告に対し、カナダ規制当局から

の指摘はなかった。Fluviral/FluLavalについて、2004-5年シーズンだけでなく、その前後の年も凝集が認められるが、米国（2006年11月承認）及びカナダの規制当局の実施する試験で凝集に関する指摘はこれまでになかった。

機構は、凝集に関して以下のリスクが想定されると考える。

- 一般論として、凝集することで、接種された抗原が局所により長い時間留まり、より強い免疫応答が惹起されて局所等の副反応発現率が高くなる可能性が否定できない。
- 抗原の沈殿や変性により免疫原性が低下する可能性が考えられる。
- 製造所からの輸送に長時間がかかる日本では、カナダよりバイアル中の凝集が多くなる可能性があり、また、カナダの施設から日本向けバイアルの充てん施設のある米国に最終バルクを輸送する際にも凝集が発生する可能性が考えられるが、提出された情報からは、日本で使用される抗原バイアルに発生する凝集の頻度及び程度の予測は難しい。

機構は、申請者に対して以下の情報を求めていることを専門委員に説明し、抗原バイアル（国内臨床試験で使用された凝集の認められるロットの抗原バイアルを含む）の実物を提示して専門委員に意見を求めた。

- 凝集の頻度及び程度
- 凝集が確認されたロットを使用した国内外の臨床試験成績
- 凝集に関するカナダ当局及びEMEAの対応
- 凝集により想定されるリスクへの対応案（国内での包装時の全数検査による凝集バイアルの廃棄、製造工程における外来性異物の混入リスクがないことの確認、医療従事者及び被接種者への凝集に関する情報提供等）

専門委員からは、追加で収集が必要な情報については支持されたが、以下の意見が出された。

- バイアル毎に凝集の程度が異なると説明されており、実際の凝集の程度及び頻度も把握されていないため、品質の恒常性の担保について判断できない。また、外来性異物の混入による白濁沈殿と凝集の区別ができないという懸念もある。
- 対策を講じるためには、凝集の発生する原因を詳しく検討する必要がある。
- 製造工程中における凝集の有無及び凝集が製造工程のウイルス不活化能等と与える影響を確認する必要がある。
（「3」今後の検討課題 ②」参照）
- 国内の包装時の全数検査により凝集が発生したバイアルを廃棄しても、国内での出荷後、医療機関までの輸送の間に新たな凝集が発生することが懸念される。
- 製剤はマルチドーズバイアル（1バイアルあたり10回接種分）であるが、凝集が存在

することで、毎回、均一なワクチンをシリンジに採取可能か不明である。

〔2〕凝集に関する海外規制当局の対応 ②〕参照)

- 凝集が発生しない D-Pan (H1N1) の成績を参考にできるとは限らないため、今後得られる Q-Pan (H1N1) を用いた臨床試験成績を主に評価する必要がある。しかし、各臨床試験に使用されたロット間の凝集の程度及び頻度並びに同一ロットの抗原バイアル間の凝集の程度が一定でない場合、現在実施されている臨床試験成績からは、今後、国内で使用される Q-Pan (H1N1) の免疫原性及び安全性並びに凝集の頻度や程度が免疫原性及び安全性に与える影響を正確に評価できないことが懸念される。
- 国産の A 型インフルエンザワクチン (H1N1) と比較し Q-Pan (H1N1) は副反応の発現率が高いと考えられること (「(3) 安全性について 1) 18 歳以上の者における安全性」参照) に加え、抗原バイアルに凝集が認められ、凝集の程度、凝集発生の原因や品質・有効性・安全性への影響が不明であることを考慮すると、現在の流行状況において、Q-Pan (H1N1) を使用した少人数の臨床試験での免疫原性及び安全性の結果を持って本剤の接種を開始することは不相当である。新型インフルエンザ (A/H1N1) の流行状況やトリインフルエンザ (H5N1) と同様の病原性への変化等、今後の状況によっては Q-Pan (H1N1) を接種する意味はあるが、リスク・ベネフィットを十分に比較考量したうえで接種する必要がある。
- 使用される場合には、製造販売後調査の際に Q-Pan (H1N1) 接種時の凝集物の有無を確認し、凝集の存在と安全性との関係について検討する必要がある。

2) 海外規制当局の対応

専門協議後に、EMEA が申請者に照会した内容及びその回答等が申請者から提出され、新たに以下の情報が示された。

① カナダにおける眼呼吸器症候群 (Oculo-Respiratory Syndrome : ORS)¹⁷ の発現及びその際の製造工程及び管理値等の変更

本邦への提出資料等には含まれていなかったが、2000 年にカナダにおいて、主に Fluviral (本剤の製造所であるケベック工場と同じ製法で製造する季節性インフルエンザワクチン、1992 年承認) の接種後に眼及び呼吸器症状を呈する副作用報告が増加し、これらは ORS として分類された。その原因として、2000 年シーズンの Fluviral は、残存全粒子ウイルスの割合及び凝集の発生が前年度までの Fluviral あるいは他社製の季節性インフルエンザワクチンよりも多かったことが報告されていた (*Can. Commun. Dis. Rep.*, 28: 2-8, 2002、*Vaccine*, 23: 3726-3732, 2005)。申請者は、本件発生の際の製造工程改良の経緯に関し、EMEA に以下のように回答している。電子顕微鏡による

¹⁷ 2000-2001 シーズンにおける ORS の定義: ワクチン接種 2~24 時間以内に、両側性の眼充血もしくは呼吸器症状 (咳嗽、胸部絞扼感、喘鳴、呼吸困難、咽頭痛、顔面浮腫) のいずれか 1 つ以上) が出現し、48 時間以内に改善する。

確認の結果、2000年に製造したA/Panama/2007/99株のスプリット化単抗原バルク及びFluviral/FluLavalにおいて、前年度には観察されなかった、スプリット化されていないウイルス粒子に由来する500nm以上の大きな凝集が観察され、スプリット化されたウイルスの割合は78%であった。翌2001-2002年シーズンのFluviral/FluLavalの製造時には、不活化処理時の溶液の希釈及びデオキシコール酸ナトリウムの濃度増加等のスプリット化工程の改良が行われ、スプリット化されたウイルスの規格値(■%)が設定された結果、ORSの報告数は減少した。Q-Pan(H1N1)においてもスプリット化されたウイルスは99%以上であることが確認されており、抗原バイアルで観察される凝集はスプリット化されていないウイルス粒子ではなく、ORSの発現率に影響を与えないと考えられる。

② 保存期間の経過に伴う凝集の増加及び抗原量減少、並びにAS03混合後の1回接種量採取への影響

申請者は、EMEAに対して以下のように回答している。現在、物理化学的手法による凝集のモニター並びに出荷規格及び安定性試験における規格設定を検討しており、2009年12月末までに終了する予定である。複数用量製剤で凝集が生じることの1回接種量採取への影響については、H1N1抗原1ロット(国内臨床試験で使用したロットNo.DFLPA304A)を用いて、AS03と混合した製剤で欧州薬局方の製剤均一性試験(Ph Eur monograph 2.9.40)を実施したところ、平均値4.3µg/doseと表示量3.75µg/doseよりもやや多かったが、相対標準偏差は2.12%であり各接種量あたりのばらつきは大きくなかった。

③ 輸送後の凝集が認められる抗原バイアルとAS03混合後(混合時間1分以内)の凝集の有無又はHA含量の減少

抗原バイアル中のSRD測定によるHA含量は、輸送(20時間までのトラック輸送)により輸送前の約90%に減少するが、アジュバント混合直後及び混合24時間後(30°Cで保存)ではHA抗原量の差は認められなくなった。レーザー光回析等の粒子径に関わる試験は、AS03の粒子が多数存在し、抗原たん白質の凝集物の粒子のみを測定するのは困難であるため、試験を実施していない。

その他、専門協議後にEMEAに追加提出された試験成績が示され、輸送(20時間までのトラック輸送)の有無による凝集発生(遠心により沈殿するもの)の差異を検討したところ、SDS-PAGE等による遠心の沈殿物のたんぱく質パターンには差異はなかったが、輸送の有無にかかわらず、沈殿物の画分に総たん白質量では約30%、HA含量では40~50%が存在していたことが明らかとなった。EMEAからは、この結果は有効性及び安全性に影響を与える品質上の重大な事項(serious quality observation)とされ、凝集は輸送でなく時間経過に伴い発生すると考えられ、上記試験実施時点で認められた凝集は、同一ロットの抗原バイアルが臨床試験に使用された時点で発生していた凝集よりも多い可能性がある

ため、上記試験実施時に、臨床試験時と同程度の凝集であったこと、または抗原バイアルと AS03 の混合により凝集が溶解することを明らかにすべきと指摘されている。本件についての追加情報は現時点で得られていない。

また、カナダ規制当局からは、凝集に関して、以下の点について対応するように求められていることが申請者により報告された。

- ① 凝集が認められる抗原バイアルを AS03 と混合した場合の SRID の結果及び輸送により凝集が増加する理由を含め説明すること。
- ② アジュバントを含まない H1N1 製剤 (30µg/mL) についても、輸送や 2~8℃での 2 ヶ月間の保存が SRID による HA 含量に与える影響等の結果を示すこと。
- ③ 沈殿を管理するバリデートされた物理化学的試験法を取り入れ、定量的な規格値を 2009 年 12 月末までに設定すること。その成績等を取得次第、速やかに報告すること。

3) 今後の検討課題

以上を踏まえ、機構は、凝集に関して以下の点を検討する必要があると考え、申請者に情報を求めているところである。①及び②については回答が一部得られており、以下に示す。

- ① 臨床試験に用いたロットも含め、ロット間の凝集の程度及び頻度の違い並びにバイアル間の凝集の程度の違い

国内臨床試験で用いられたロットの H1N1 抗原合計 20 バイアルを「凝集なし」、「わずかに認める」、「比較的多く認める」の 3 段階で凝集の程度を確認したところ、全て「比較的多く認める」となり、バイアル間の差は確認できなかった。また 2 個の H5N1 抗原バイアルを確認したところ「わずかに認める」で凝集の程度は H1N1 に比較して低かった。以上の回答を踏まえ、凝集バイアルの基準品を設定すること等により、バイアル間の凝集の程度の違いをより細かく検出すること及びそれに基づく目視検査の再実施を検討するよう求めているところである。

- ② 製造工程中の中間体及び最終バルクにおける凝集の有無、並びに製造工程中に凝集が発生している場合には、当該工程での凝集発生が品質に与える影響

無菌ろ過工程より前の中間体では、外観の規格が設定されていないため詳細は不明だが、原薬については、外観の規格「乳白色を示す黄白色～灰色の懸濁液であり、まれにわずかに沈殿を生じる」に適合することを確認している。また不活化工程においては、凝集しやすい H1N1 株を用いて不活化のバリデーションを実施し、不活化されることを確認している（「特例承認に係る報告 (1)、2.品質に関する資料 (1) 原薬 2) プロセスバリデーション/評価、①重要工程、重要中間体」参照)。以上の回答に加え、不活化工程後のスプリット化工程におけるウイルス不活化能等も含め、不活化されていないインフルエンザウイルス粒子が混入する可能性についてさらに説明するよう求

めているところである。

- ③ 凝集の発生の機序及び凝集の発生を最小限にするための方策の検討
- ④ アジュバント混合による凝集の程度の変化

4) その他の品質に関する問題点について

2009年10月26日からQ-Pan(H1N1)の接種が開始されたカナダにおける死亡例が、2009年11月11日に報告され、当該死亡例報告の速報によると、死亡例に接種されたロットのいくつかのバイアルで、黒い粒子様の異物が観察された旨が記載されていた。機構から、品質関連の他のクレームについて情報を求めたところ、2009年11月13日現在までに、灰色の異物の報告が1件、黒い粒子様の異物に関する報告が3件(いずれも別ロット)、複数のバイアルにおける漏れが1件報告されていた。上述の死亡例に接種されたロットで観察された黒い異物は、フーリエ変換赤外分光法によりバイアルのゴム栓の欠片であったことが確認されている。他のロットについては、詳細な解析結果は提出されていない。

なお、ケベック工場で充填されるカナダ向け製剤と異なり、日本向け製剤は米国の施設で充填されることから、同様の事象が日本向けのバイアルで発生するか否かは不明である。米国の充填施設における充填工程のバリデーション等の成績は、2009年12月に提出される予定であるが、それまでに約520万接種分に相当する52万バイアルが製造される予定である。

この件に関し、機構は以下の点について申請者に情報を求めているところである。

- ① 認められた異物の詳細な解析結果
- ② ケベック工場と米国の充填施設の充てん工程の差異
- ③ 充てん工程における工程管理、特に無菌性の担保並びに外来性の異物を否定する外観検査の方法及びその検出感度等
- ④ バイアルの漏れが認められた事例の詳細な説明及び容器施栓系の問題の有無

(2) 有効性について

現時点で、D-Pan(H1N1)を用いた臨床試験での免疫原性について、以下の結果が得られている。

表1 D-Pan (H1N1) の免疫原性 (1回目接種21日後)

試験名	用法・用量	年齢	例数	GMT	GMFR	抗体陽転率 n (%)	抗体保有率 n (%)
D-Pan-H1N1-007	0.5mL (抗原量 3.75µg HA) 、3週間隔で2回	18~60歳	61	384.0	43.3	59 (96.7)	61 (100)
D-Pan-H1N1-008	0.5mL (抗原量 3.75µg HA) 、3週間隔で1回又は2回	18~60歳	120	359.2	42.2	114 (95.0)	117 (97.5)
		>60歳	120	136.4	13.7	95 (79.2)	105 (87.5)
		>60歳 61-70歳	75	128.1	13.5	60 (80.0)	66 (88.0)
		>60歳 >70歳	45	151.6	13.9	35 (77.8)	39 (86.7)
D-Pan-H1N1-021	0.5mL (抗原量 5.25µg HA) 、3週間隔で2回	18~60歳	62	359.9	41.4	61 (98.4)	61 (98.4)
国産A型インフルエンザワクチン (H1N1)	0.5mL (抗原量 15µg HA) 、4週間隔で2回 皮下注	20~59歳 (1回目)	98	73.49	9.28	72 (73.5)	77 (78.6)
		20~59歳 (2回目)		68.47	8.65	70 (71.4)	76 (77.6)
	0.5mL (抗原量 30µg HA) 、4週間隔で2回 筋注	20~59歳 (1回目)	100	137.37	20.97	87 (87.0)	88 (88.0)
		20~59歳 (2回目)		116.32	17.75	88 (88.0)	88 (88.0)

国産ワクチンのデータは平成21年11月11日開催 新型インフルエンザワクチンに関する有識者との意見交換会資料より抜粋 (2回目接種後のデータは専門協議後に発表されたもの)。上段：1回接種後、下段：2回接種後

機構は、日本人における Q-Pan (H1N1) の免疫原性に関する以下の考え方について専門委員に意見を求めた。

海外臨床試験において、成人及び高齢者における D-Pan (H1N1) の1回接種後の結果は、CPMP 及び FDA の新型インフルエンザワクチンの免疫原性に関する基準を満たしており、成人及び高齢者に対する D-Pan (H1N1) の免疫原性は期待できる。

Q-Pan-001 試験の結果から、Q-Pan と D-Pan は同等の免疫原性が期待できる。

国内外の免疫原性の違いについては、Q-Pan (H5N1) を用いた国内臨床試験 (Q-Pan-011 試験) 及び海外臨床試験 (Q-Pan-002 試験) で18又は20歳から64歳までの年齢層で同様の結果が得られていることから、Q-Pan (H1N1) についても国内外で同様の結果が得られることが期待される。

以上を考慮すると、現在提出された資料の範囲においては、Q-Pan (H1N1) 接種による H1N1 株に対する免疫原性が期待できると考えるが、Q-Pan (H1N1) を用いて20~64歳の日本人を対象に実施中の Q-PanH1N1-016 試験 (1回目接種後の免疫原性の結果が11月末に得られる予定) における免疫原性の確認は必要である。

上記の考え方については、Q-PanH1N1-016 試験の成績を確認することを前提に専門委員より支持されたが、以下の意見も出された。

- Q-Pan と D-Pan は抗原の製造方法等が異なっており、同一製剤とみなすことはできない。また、Q-Pan には凝集が認められており、凝集の認められない D-Pan の臨床試験成績等に基づき Q-Pan を評価することには限界がある。したがって、日本で実施されている Q-Pan H1N1-016 試験をはじめ、Q-Pan (H1N1) を用いた臨床試験における免疫原性の結果の確認が必要である。ただし、凝集の頻度及び程度並びに凝集が免疫

AS03 無添加の抗原（15 μ g）を接種した場合よりも局所及び全身の有害事象が増加する傾向が認められている（「②国内外の有害事象発現率について」表 4 及び 5 参照）。

一方、Q-Pan-001 試験においては AS03 の添加により免疫原性の増強が示されており、D-Pan（H1N1）を用いた D-Pan H1N1-007 試験においては抗原量 3.75 μ g に AS03 を添加した製剤は、AS03 無添加の抗原量 15 μ g 製剤と同等の免疫原性が示されていることから、AS03 の添加は Q-Pan（H1N1）が免疫原性を示す上で必要と考えられる。

EMEAのD-Pan（H1N1）（商品名：Pandemrix）の評価においては、これまでに得られている情報から、AS03 の添加により局所反応及び全身反応の増加は認められるものの、自己免疫疾患の発症リスクの増加を示すシグナルは認められておらず、忍容性はあると評価されている¹⁸。また、カナダ当局では、AS03 を含むQ-Pan（H5N1）についてAS03 の安全性と免疫原性が評価され、許容可能と判断されている¹⁹。

②国内外の有害事象発現率について

国内外の Q-Pan 又は D-Pan を用いた臨床試験について、症例数等が異なるため厳密な比較はできないが、表 3～5 のとおり、国内臨床試験では海外臨床試験よりも疲労や筋肉痛等の特定有害事象の発現率がやや高い傾向がある。

表 4 及び 5 に示すように、D-Pan-H1N1-007 試験では AS03 無添加の抗原（15 μ g）を接種した群と比べ、AS03 を含む D-Pan（H1N1）の局所の有害事象及び頭痛や筋肉痛等の全身の有害事象の増加が認められている。国産の A 型インフルエンザワクチン（H1N1 株）（北里研究所製、15 μ g 又は 30 μ g の抗原を含む）を用いた臨床試験では表 6 に示す結果が得られており、また、季節性インフルエンザワクチンでは、成人男女（50 例）において局所反応として発赤（34%）、硬結（36%）、全身反応として発熱（8%）、頭痛（14%）とする報告（新薬と臨床, 57:1091-1097, 2008）があることから、有害事象の収集方法等が異なるため厳密な比較はできないが、アジュバント無添加の国産ワクチンよりも Q-Pan（H1N1）の方が有害事象の発現率が高い可能性が考えられる。

¹⁸ EMEA/608259/2009 rev.

¹⁹ Notice of Decision for Arepanrix™ H1N1

(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp/mps/alt_formats/pdf/prodpharma/sbd/smd/phase1-decision/drug-med/nd_ad_2009_arepanrix_h1n1_132070-eng.pdf)

表3 国内臨床試験 (Q-Pan-011) 及び海外臨床試験 (Q-Pan-002) における接種後7日間の特定有害事象 (HSN1株)

局所の有害事象	接種回	Q-Pan-011	Q-Pan-002	全身の有害事象	接種回	Q-Pan-011	Q-Pan-002
		20~64歳 N=100	18~64歳 N=2264(1回目) N=2189(2回目)			20~64歳 N=100	18~64歳 N=2261(1回目) N=2188(2回目)
		n (%)	n (%)			n (%)	n (%)
疼痛	1回目	98 (98.0)	1904 (84.1)	疲労	1回目	57 (57.0)	628 (27.8)
	2回目	93 (93.0)	1679 (76.7)		2回目	63 (63.0)	584 (26.7)
発赤	1回目	17 (17.0)	120 (5.3)	頭痛	1回目	30 (30.0)	679 (30.0)
	2回目	21 (21.0)	98 (4.5)		2回目	37 (37.0)	559 (25.5)
腫脹・硬結	1回目	29 (29.0)	166 (7.3)	関節痛	1回目	15 (15.0)	432 (19.1)
	2回目	30 (30.0)	148 (6.8)		2回目	28 (28.0)	403 (18.4)
				筋肉痛	1回目	55 (55.0)	937 (41.4)
					2回目	52 (52.0)	810 (37.0)
				戦慄	1回目	6 (6.0)	233 (10.3)
					2回目	16 (16.0)	300 (13.7)
				発汗増加	1回目	10 (10.0)	182 (8.0)
					2回目	14 (14.0)	184 (8.4)
				発熱	1回目	3 (3.0)	40 (1.8)
					2回目	10 (10.0)	85 (3.9)

表4 国内臨床試験 (Q-Pan-H1N1-016) 及び海外臨床試験 (D-Pan-H1N1-007、D-Pan-H1N1-008) における1回目接種後7日間の局所の特定有害事象 (H1N1株)

有害事象	Grade	Q-Pan-H1N1-016	D-Pan-H1N1-007	D-Pan-H1N1-008		D-Pan-H1N1-007
		20~64歳 N=100	18~60歳 N=62	18~60歳 N=120	>60歳 N=120	18~60歳 N=62 AS03無添加の抗原 15µgを投与した群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
疼痛	全て	98 (98.0)	56 (90.3)	105 (87.5)	78 (65.0)	23 (37.1)
	Grade 3	3 (3.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発赤	全て	7 (7.0)	1 (1.6)	1 (0.8)	9 (7.5)	0 (0.0)
	Grade 3	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫脹	全て	17 (17.0)	4 (6.5)	11 (9.2)	12 (10.0)	0 (0.0)
	Grade 3	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表5 国内臨床試験 (Q-Pan-H1N1-016) 及び海外臨床試験 (D-Pan-H1N1-007、D-Pan-H1N1-008) における1回目接種後7日間の全身の特定有害事象 (H1N1株)

有害事象	Grade	Q-Pan-H1N1-016	D-Pan-H1N1-007	D-Pan-H1N1-008		D-Pan-H1N1-007
		20~64歳 N=100	18~60歳 N=62	18~60歳 N=120	>60歳 N=120	18~60歳 N=62 AS03無添加の 抗原15µgを投 与した群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
疲労	全て	46 (46.0)	21 (33.9)	43 (35.8)	26 (21.7)	18 (29.0)
	Grade 3	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (1.6)
頭痛	全て	35 (35.0)	17 (27.4)	44 (36.7)	22 (18.3)	11 (17.7)
	Grade 3	1 (1.0)	1 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位 以外の関 節疼痛	全て	14 (14.0)	7 (11.3)	19 (15.8)	17 (14.2)	4 (6.5)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
筋肉痛	全て	44 (44.0)	21 (33.9)	29 (24.2)	25 (20.8)	7 (11.3)
	Grade 3	1 (1.0)	1 (1.6)	2 (1.7)	1 (0.8)	0 (0.0)
戦慄	全て	19 (19.0)	5 (8.1)	23 (19.2)	7 (5.8)	4 (6.5)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
発汗増加	全て	7 (7.0)	6 (9.7)	19 (15.8)	6 (5.0)	6 (9.7)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	全て	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.7)	0 (0.0)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表6 国産A型インフルエンザHAワクチン（H1N1株、アジュバント無添加）の各回接種後7日間の有害事象

局所の有害事象	接種回	20～59歳	全身の有害事象	接種用量	20～59歳
		n (%)			n (%)
15 μ g 皮下注 (N=100)			15 μ g 皮下注 (N=100)		
疼痛	1回目	36 (36.0)	倦怠感	1回目	20 (20.0)
	2回目	36 (36.0)		2回目	12 (12.0)
発赤	1回目	38 (38.0)	頭痛	1回目	12 (12.0)
	2回目	37 (37.0)		2回目	12 (12.0)
腫脹	1回目	18 (18.0)	発熱	1回目	1 (1.0)
	2回目	22 (22.0)		2回目	2 (2.0)
熱感	1回目	23 (23.0)	体調変化	1回目	27 (27.0)
	2回目	15 (15.0)		2回目	23 (23.0)
かゆみ	1回目	21 (21.0)	鼻水	1回目	11 (11.0)
	2回目	24 (24.0)		2回目	7 (7.0)
30 μ g 筋注 (N=100, 2回目 N=99)			30 μ g 筋注 (1回目 N=100, 2回目 N=99)		
疼痛	1回目	30 (30.0)	倦怠感	1回目	20 (20.0)
	2回目	29 (29.3)		2回目	11 (11.1)
発赤	1回目	6 (6.0)	頭痛	1回目	18 (18.0)
	2回目	3 (3.0)		2回目	12 (12.1)
腫脹	1回目	3 (3.0)	発熱	1回目	4 (4.0)
	2回目	2 (2.0)		2回目	4 (4.0)
熱感	1回目	8 (8.0)	体調変化	1回目	28 (28.0)
	2回目	6 (6.1)		2回目	23 (23.2)
かゆみ	1回目	7 (7.0)	鼻水	1回目	9 (9.0)
	2回目	3 (3.0)		2回目	7 (7.1)

平成21年11月11日開催 新型インフルエンザワクチンに関する有識者との意見交換会資料（2回目接種後のデータは専門協議後に発表されたもの）

国内で実施された Q-Pan-011 試験及び Q-Pan-H1N1-016 試験（Q-Pan-H1N1-016 試験は 1 回目接種 7 日後までの報告）において重篤な有害事象は認められておらず、海外臨床試験においては重篤な有害事象は認められているものの、因果関係は否定されている。特定外有害事象については、現時点で確認できた範囲では、特に問題とすべき有害事象の発生は認められていない。

③ 海外における使用実績について

2009年11月10日現在、D-Pan（H1N1）の海外における製造販売後の使用実績（2009年11月8日までに約3150万ドーズ）において、7例の死亡例が報告されている。また、D-Pan（H1N1）接種との因果関係が否定できない重篤な有害事象として、ギランバレー症候群 1例、感覚障害・上肢痛・しびれ感 1例、アナフィラキシー反応又は過敏症（アレルギー反応）4例が報告されている。

機構は、①～③の情報に基づき、製造販売後に可及的速やかに安全性の情報を収集し、医療関係者及び接種者に速やかに情報提供することを前提に、18歳以上の者についてQ-Pan

(H1N1) の国内での使用を可能とすることとして差し支えないとする考えについて、専門委員に意見を求めた。専門委員からは以下の意見が出された。

- アジュバントは、免疫に用いる抗原に暴露されたことがない集団の初期免疫に効果を発揮し、追加免疫には効果がないか、非常に低い。アジュバント自体はワクチン開発においては重要なものであり、その使用を否定するものではない。しかし、高病原性鳥インフルエンザ (H5N1) と異なり、新型インフルエンザ (A/H1N1) については、季節性インフルエンザに暴露されたことのある者に対しては、アジュバント無添加の抗原であっても 1 回の接種で十分な免疫原性を示すという知見が得られていることを考慮すると、Q-Pan (H1N1) の接種対象を高校生以上の健康な者とするのであれば²⁰、作用機序から考えてアジュバントを添加する必然性は低い。
- 国産の A 型インフルエンザワクチン (H1N1 株) に比べ Q-Pan (H1N1) は副反応が多いこと、凝集の存在が免疫原性及び安全性に及ぼす影響が明確でないこと、Q-Pan (H1N1) 接種開始時点における新型インフルエンザ (A/H1N1) 罹患によるリスク及びワクチン接種のベネフィットに鑑み、現時点で Q-Pan (H1N1) を接種する必要性は疑問である。アジュバント無添加の製品を使用する方が良いと考えられる。
- Q-Pan (H1N1) 以外に、新型インフルエンザワクチンが入手できないという状況においては、新型インフルエンザ対策の選択肢の一つとして Q-Pan (H1N1) を使用できるようにしておくことは意義があるかもしれない。なお、Q-Pan (H1N1) の接種開始に当たっては、新型インフルエンザ (A/H1N1) の流行状況や病原性の変化、Q-Pan (H1N1) 接種による副反応等、接種開始時におけるリスク・ベネフィットを勘案する必要がある。
- Q-Pan (H1N1) はアジュバントが添加されていない国産ワクチンよりも副反応の発現率が高いと考えられることについて、接種前に被接種者に情報提供することが必要である。
- Q-Pan (H1N1) は筋注であるが、国内ではワクチンは専ら皮下注射されているため、誤って Q-Pan (H1N1) が皮下注射され、局所反応が強く生じる危険性がある。
- 海外の製造販売後に報告された死亡例等については、現時点で Q-Pan (H1N1) の接種を不可とする必要のあるものではない。

なお、専門協議後に、Q-Pan (H1N1) の接種が唯一開始されているカナダにおいて、1 例の死亡例 (アナフィラキシー反応) が報告され、因果関係は否定できないとされている。アナフィラキシーに関し、2009 年 11 月 17 日までの治験薬に係る副作用・感染症症例報告のうち、カナダからの報告にアナフィラキシー反応又は過敏症 (アレルギー反応) が多いと考えられることについて、凝集との関連も含め申請者に情報を求めているところである。本件については、Q-Pan (H1N1) が販売されているカナダの規制当局より、特定の 1 ロッ

²⁰ 新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチンの標準的な接種スケジュール (10 月 20 日現在版) より

トでアナフィラキシーの発現率が多かったことが指摘され、当該ロットの接種を中止する措置が取られていることが 2009 年 11 月 22 日に報告されている。なお、カナダ国内の本剤出荷数は、11 月 22 日時点で 10,958,000 ドーズである (<http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/h1n1/vacc/vacc-archive/dist20091122-eng.php>)。

2) 妊婦に対する安全性について

① 生殖発生毒性試験成績について

生殖発生毒性試験において、AS03 のみが投与された 48 匹中 7 匹のマウスから生まれた 13 匹の児に立ち直り反射の獲得遅延が生後 21 日以前に観察された。この遅延現象については、抗原と AS03 を混合した製剤の D-Pan (H5N1) 投与群の児では観察されなかったこと、生理食塩水投与群 48 匹中 2 匹から生まれた児でも立ち直り反射の獲得遅延が生後 21 日以前には観察されたこと、AS03 のみが投与された群では正向反射、驚愕反射及び瞳孔反射には異常はみられなかったことから、毒性学的重要性は低いとされている。この申請者の考えは特段問題ないとするについて、専門委員から支持された。なお、立ち直り反射の獲得が遅延した児を有する母体の児の平均体重は、群の平均児体重を下回る傾向がみられ、児の成長遅延が立ち直り反射獲得遅延の原因となった可能性があるとの意見が出された。

② 妊婦への接種について

生殖発生毒性試験成績に特段の問題はないとされたものの、妊婦への Q-Pan (H1N1) の接種については、国産ワクチンが使用可能な状況であること、Q-Pan (H1N1) の妊婦への使用経験は限られていること、表 7 に示す国外での妊婦への接種の対応を踏まえ、現時点で Q-Pan (H1N1) の妊婦への接種を推奨しないことについて、専門委員より支持された。

表 7 妊婦への接種に関する海外当局の対応状況 (仮訳)

国名	日本	EU	カナダ	WHO
対応	妊婦には国産ワクチンを使用 (新型インフルエンザ(A/H1N1)ワクチンの標準的なスケジュール)	接種が必要と考えられたときには公的な推奨を踏まえ、接種を考慮する授乳中の女性への接種をしてもよい (Pandemrix の Product information)	アジュバント無添加のワクチンを接種する。感染率が高いか増加している地域において、アジュバント無添加ワクチンの入手ができない場合は、妊娠 20 週以降の妊婦に対してもアジュバント添加ワクチンを接種すべきである (Recommendations for the USE of the H1N1 Flu Vaccine) (Guidance Document on the Use of Pandemic Influenza A(H1N1)2009 Inactivated Vaccine)	非臨床試験では生ワクチンやアジュバント無添加/添加ワクチンが受胎能、妊娠、胚や胎児の発生、出産、出産後の発育に影響するとの証拠はない。妊婦へのインフルエンザ罹患が重症化するリスクを考慮すれば、規制当局により禁忌とされていないならば、アジュバント無添加/添加又は生ワクチン*に関わらず接種することができる (Experts advise WHO on pandemic vaccine policies and strategies Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 14)

2009 年 11 月 10 日現在の情報

※日本では、生ワクチンは承認されていない。

(4) 用法・用量について²¹

²¹ (4) 用法・用量について、(5) 製造販売後調査等について、(6) 情報提供については、特例承認が検討されているこ

本申請は、特例承認が検討されていることに鑑み、承認の可否とは別に、実際に使用される場合を想定して、用法・用量に関する検討を行った。

1) 接種対象年齢及び接種回数について

カナダでの Q-Pan (H1N1) の用法・用量及び欧州での D-Pan (H1N1) の用法・用量は表 8 のとおりである。17 歳以下の小児において、現時点で提出されている臨床試験成績は、D-Pan (H5N1) を用いた 3 歳～9 歳 (H5N1-009、H5N1-022/023) でのデータのみである。機構は、承認時においては、Q-Pan (H1N1) の臨床試験成績が得られている 18 歳以上のみを接種対象とすることとし、試験結果が報告された時点で 17 歳以下の用法の可否を検討することが適切とする考え方について、専門委員に意見を求めた。

表 8 EU 及びカナダにおける承認用法・用量

年齢層	用法・用量		H1N1 株を使った臨床試験成績の有無
	EU (D-Pan (H1N1) ※1)	カナダ (Q-Pan (H1N1))	
6ヶ月未満	推奨しない	推奨しない	<ul style="list-style-type: none"> D-Pan H1N1-009 試験結果に基づき、2・5 ヶ月を対象に試験実施予定
6-35ヶ月	ワクチン接種が必要と考えられるのであれば、3・9 歳に準じた用量が考えられる	3・9 歳に準じた用量が考えられる	<ul style="list-style-type: none"> D-Pan H1N1-009 実施中 (6・35 ヶ月、0.5mL 又は 0.25mL 接種) Q-Pan H1N1-029 実施中 (国内) (6 ヶ月・9 歳、0.25mL 接種) Q-Pan H1N1-003 実施中 (6 ヶ月・8 歳、0.5mL 又は 0.25mL 接種)
3-9 歳	ワクチン接種が必要な場合、現在得られているデータでは、0.25mL ※2 を 3 週間以上の間隔で 2 回接種で十分かもしれない	0.25mL を 3 週間以上の間隔 2 回接種で十分と考えられる	<ul style="list-style-type: none"> D-Pan H1N1-010 実施中 (3・17 歳、0.5mL 接種) D-Pan H1N1-023 実施中 (3・17 歳、0.25mL 接種) Q-Pan H1N1-029 実施中 (国内) Q-Pan H1N1-003 実施中
10-17 歳	ワクチン接種が必要な場合、成人に準じた用量が考えられる。用量の選択にあたり、3・9 歳及び成人データを考慮すべき	成人に準じた用量が考えられる	<ul style="list-style-type: none"> D-Pan H1N1-010 実施中 D-Pan H1N1-023 実施中 Q-Pan H1N1-029 実施中 (国内) (10・17 歳、0.5mL 接種)
18-60 歳※3	0.5mL ※2 2 回接種 (望ましくは 2 回目接種)	0.5mL 1 回接種	<ul style="list-style-type: none"> D-Pan H1N1-007 実施中 D-Pan H1N1-008 実施中 (18 歳以上、0.5mL 接種) Q-Pan H1N1-016 実施中 (国内) (20・64 歳、0.5mL) Q-Pan H1N1-001 実施中 (18 歳以上、0.5mL 又は 0.25mL 接種) D-Pan H1N1-017 (18・60 歳、0.5mL 接種)
>60 歳	0.5mL 2 回接種	0.5mL 1 回接種が考えられる	<ul style="list-style-type: none"> D-Pan H1N1-008 Q-Pan H1N1-001 実施中

※1 現時点で、欧州では D-Pan (H1N1) (商品名：Pandemrix) のみが承認されている。

※2 0.5mL には抗原量として 3.8 µg、0.25mL には 1.9 µg が含有される

※3 D-Pan H1N1-021 も実施されているが、抗原量が 5.25 µg と多い

また、表 8 のとおり、EU とカナダで成人及び高齢者に対する用法・用量が異なっているが、現時点で、D-Pan (H1N1) を用いた海外臨床試験では、1 回目接種後のデータ (「(2) 有効性について 表 2」参照) が得られており、国内でも同様の結果が得られると推測され

ると鑑み、承認の可否とは別に、実際に使用されることを想定した場合の対応を専門協議で検討したものである。

ることから、今後、国内臨床試験の結果を確認することを前提に、成人では 1 回接種とすること、また、成人に対する CPMP や FDA の基準を超える免疫応答が確認された高齢者においても 1 回接種とすることは可能かについて、機構は専門委員に意見を求めた。

専門委員から、上記の接種対象年齢及び接種回数に関する考え方は支持された。一方、中高生で新型インフルエンザ(A/H1N1)の感染者が多いこと、新型インフルエンザ(A/H1N1)が高病原性に変化した場合の対応を考慮し、18 歳以上に限定するよりも年齢幅を持たせた方が良いとの意見も出された。18 歳未満に Q-Pan (H1N1) を接種することの可否及び接種回数については、6 ヶ月から 17 歳を対象とした国内臨床試験の 1 回目接種後の結果が 2009 年 12 月中に得られる予定であり、その結果も踏まえて判断する必要があると考える。

2) 同時接種について

国内において Q-Pan (H1N1) と季節性インフルエンザワクチンを同時接種する臨床試験は実施されていない。海外では、D-Pan (H1N1) もしくは Q-Pan (H1N1) と 3 価季節性インフルエンザワクチンを同時接種する臨床試験が実施又は予定されており、61 歳以上を対象とした D-Pan H1N1-018 試験の 1 回目接種後までの結果では、同時接種による免疫原性及び安全性への特段の影響は認められていない。その他の海外臨床試験成績は 2010 年 2 月～4 月に提出される予定である。現時点での本邦、EU、カナダ、及び WHO における同時接種の取り扱いは表 9 のとおりである。

表 9 EU 及びカナダにおける同時接種の取り扱い（仮訳）

国名	EU (Pandemrix)	カナダ	日本	WHO
対応	同時接種が必要な場合には、別側の腕に接種する。同時接種により副反応が増強されるかもしれない。 (Pandemrix の Product information)	同時接種してもよい。同時接種する際には、アジュバント添加ワクチンは高頻度に局所反応が認められるため、それぞれ別の側の腕に接種すること。 (Guidance Document on the Use of Pandemic Influenza A(H1N1)2009 Inactivated Vaccine)	季節性インフルエンザワクチンとアジュバント入りの輸入ワクチンの同時接種については、海外等の情報を踏まえた別途の検討が必要であり、当面差し控えることが望ましい。 (新型インフルエンザワクチン Q&A)	季節性インフルエンザワクチンとパンデミックワクチンは、両方又はどちらか不活化ワクチンであれば、同時接種可能である。同時接種が副反応のリスクを増加させるという証拠はない (Experts advise WHO on pandemic vaccine policies and strategies Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 14)

2009 年 11 月 10 日現在の情報

現時点では海外においても同時接種した場合の臨床成績が十分には得られていないため、当面、国内においては、現時点の新型インフルエンザワクチン Q&A (表 9) の見解のとおり、同時接種を差し控えることが望ましいとすることについて、専門委員より支持された。一方、臨床試験等による確認は必要であるものの、通常は同一部位に接種しなければアジュバント効果は発揮されないため、理論的には同時接種による影響はないと考えられるとの意見も出された。

3) 国産ワクチンと Q-Pan (H1N1) を交互に接種することについて

仮に国内において2回接種を推奨することとなった場合、1回目接種は国産ワクチン、2回目接種はQ-Pan (H1N1) を接種すること又はその逆が考えられる。しかし、現時点では、国内外においてパンデミック又はプレパンデミック用のアジュバント無添加ワクチンと添加ワクチンを交互に接種した臨床試験成績は得られていない。専門協議においては、交互接種の安全性に関する非臨床又は臨床成績が全く得られていない現時点では、交互接種を可とすることは困難であるとの意見が出された。

(5) 製造販売後調査等について

1) 日本人高齢者における免疫原性の確認について

現在、国内では、Q-Pan (H1N1) を用いて、Q-Pan H1N1-029 試験 (対象: 6ヶ月~17歳までの乳幼児・小児) と Q-Pan H1N1-016 試験 (対象: 20歳~64歳) が実施されている。機構は、主な接種対象に予定されている日本人高齢者 (65歳以上) への Q-Pan (H1N1) の投与実績がなく、海外においても高齢者での Q-Pan (H1N1) を用いた臨床試験成績が得られていないことから、高齢者における Q-Pan (H1N1) の免疫原性を確認する製造販売後臨床試験の実施について、専門委員に意見を求めたところ、日本人高齢者における免疫原性の確認が必要との考えは支持された。なお、現時点では Q-Pan (H1N1) の免疫原性のみが評価され有効性 (予防効果) は確認されていないことから、製造販売後には有効性を検討することも重要との意見も出された。

製造販売後に、高齢者における免疫原性の検討を実施するよう申請者に求めたところ、以下の製造販売後臨床試験の骨子が提出されている。

<製造販売後臨床試験の骨子>

目 的 : Q-Pan (H1N1) の1回目接種又は2回目接種21日後における免疫応答について、抗体陽転率、抗体保有率及びGMFRがFDA/CBER及びEMEA/CHMPの規定する基準を満たすことの確認

対 象 : 65歳以上の健康成人

接 種 群 : Q-Pan (H1N1) 群

目標被験者数 : 100例

試験デザイン : 多施設共同非盲検非対照試験

試験期間 : 6ヶ月間

2) 安全性について

欧州においては、D-Pan (H1N1) について、CHMP Recommendations (EMEA/359381/2009) に基づき、3,000例に1件の頻度で発生する有害事象を95%以上の確率で検出できるよう、全9000例 (2ヶ月~23ヶ月: 500例、2歳~8歳: 500例、9歳~17歳: 3,000例、18歳~44歳: 1,500例、45歳~60歳: 1,500例、61歳以上: 2,000例) の製造販売後臨床試験が計

画されている。Q-Pan (H1N1) の国内使用経験は限られていること、また、特例承認であることを考慮し、国内においても欧州と同程度の規模の使用成績調査を実施し、国内における安全性を検討する必要があると考えられる。EU 及び日本における製造販売後調査等の計画の概要は表 10 のとおりである。実際に Q-Pan (H1N1) が接種される年齢層は現時点で不確定ではあるが、「新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチンの標準的なスケジュール」(10月20日現在)を踏まえ、仮に高校生以上～高齢者まで接種されるとし、計 6,000 例(高校生(15歳～17歳):1,000例、18歳～44歳:1,500例、45歳～60歳:1,500例、61歳以上:2,000例)とすることが、申請者により計画されている。なお、国産の A 型インフルエンザワクチン (H1N1) では、2 万人(複数の製造販売業者の合計)を対象に調査が実施された。

表 10 EU と日本における製造販売後調査等の計画

	EU (D-Pan (H1N1))	日本 (申請者案)
予定例数	計 9000 例	計 6000 例
評価項目又は調査項目	医療機関の受診を要した有害事象 (～30 日) 重篤な有害事象 (～180 日) 局所の特定有害事象 (7 日) ー 疼痛、発赤、腫脹/硬結 全身の特定有害事象 (5 歳以上用、7 日) ー 疲労、頭痛、関節痛、筋肉痛、戦慄、発汗増加、発熱、消化器症状 (悪心、嘔吐、下痢、腹痛) 注目すべき有害事象 (～180 日) ー 神経炎、ギランバレー症候群、けいれん、脱髄、アナフィラキシー、急性末梢性顔面神経麻痺、脳炎、血管炎、vaccine failure	局所の特定有害事象 ー 疼痛、発赤、腫脹/硬結 全身の特定有害事象 ー 疲労、頭痛、関節痛、筋肉痛、戦慄、発汗増加、発熱、消化器症状 (悪心、嘔吐、下痢、腹痛) 特定外有害事象 アレルギー反応、発現頻度の低いまれな有害事象 (ADEM、脳炎、けいれん等) は自発報告による収集で対応
観察期間	最大 6 ヶ月	第 1 回接種後 21 日間 (接種間隔: 3 週間) 第 2 回接種後 28 日間

機構は、製造販売後調査の規模については、仮に接種される年齢層がさらに絞り込まれた場合でも、国内での副反応の発現状況を把握するためには最低でも 3,000 例程度の情報を収集する必要性及び 1000 例毎に解析を行う等、臨床現場に迅速に情報提供することの必要性について専門委員に意見を求め、専門委員から支持された。また、自己免疫疾患等に関して長期的な安全性も検討すべきとの意見、予防接種後健康状況調査として実施されている項目を参考にできるのではないかと意見が出された。

機構は、観察期間を過ぎた後に発生した自己免疫疾患等の把握について検討するよう申請者に求めたところ、申請者は以下の様に回答した。通常の疾患治療とは異なり調査対象者が Q-Pan (H1N1) の 2 回目接種後に再来院することが想定しにくく、日常診療の範囲で 28 日間を大幅に超えた長期間の追跡調査を実施することは医療機関にも大きな負担を強いる状況になると考えられる。したがって、観察期間終了後の安全性情報は自発報告で収集

することとし、発生した有害事象を把握できるよう、接種後 6 ヶ月程度は自己免疫疾患又は EU の計画に含まれている注目すべき有害事象の発生等があれば、医療機関に必ず連絡するよう、調査担当医師から十分に指導して頂く予定である。

(6) 情報提供について

専門協議において、Q-Pan (H1N1) の抗原バイアルには凝集が存在し、その凝集が免疫原性及び安全性に与える影響は明らかになっていないこと、Q-Pan (H1N1) はアジュバント無添加の国産ワクチンよりも副反応発現率が高いと考えられること（「(3) 安全性について、1) 18 歳以上の健康な者における安全性」参照）、アジュバントが使用されていること及び AS03 アジュバントの使用経験は限られていることを情報提供する必要性が指摘された。

これを踏まえ、機構は、患者用説明文書（案）に上記の情報を記載するとともに、被接種者に情報提供されたことを確認できるような予診票を作成するよう申請者に求め、患者用説明文書（案）及び予診票（案）が提出された。なお、医療従事者への情報提供を行うための情報提供用資材の作成を求めているところである。

(7) 専門協議のまとめ

専門委員から出された意見を以下にまとめる。

提出された資料は、主に、申請製剤である Q-Pan とは製造方法等が異なる D-Pan を使用した試験成績から構成されており、D-Pan と Q-Pan の免疫原性及び安全性が同等であれば、Q-Pan (H1N1) の A/California/7/2009 (H1N1) v-like に対する免疫原性は期待されると考えられ、D-Pan 又は Q-Pan を用いた臨床試験において、現時点では特に懸念される副反応の発生は認められていない。しかし、D-Pan の抗原バイアルでは認められない凝集物が Q-Pan (H1N1) の抗原バイアルには存在し、当該凝集物の発生頻度及び程度が明らかではないことから、これまでに得られた D-Pan 及び Q-Pan を用いた臨床試験成績又は今後得られる Q-Pan (H1N1) を用いた臨床試験成績に基づき、免疫原性及び安全性に与える影響を類推するには限界がある。また、Q-Pan (H1N1) にはアジュバントが添加されており、国産の新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチンと比較し、副反応の発現率が高いと考えられる。以上の懸念があることから、Q-Pan (H1N1) の使用にあたってはリスク・ベネフィットを慎重に判断すべきであり、今後の感染の拡大による健康被害の状況又はインフルエンザウイルス (A/H1N1) の病原性の変化等の状況によっては、Q-Pan (H1N1) の接種が必要となることも想定されることを考慮すれば、健康危機管理の観点からは Q-Pan (H1N1) を特例承認し、有事に備えることも考えられる。その場合には、①凝集の発生原因等の検討を進めること、②今後提出される Q-Pan (H1N1) を用いた臨床試験の結果を確認すること、③ Q-Pan (H1N1) の主な接種対象者と考えられる高齢者における Q-Pan (H1N1) の免疫原性を確認する製造販売後臨床試験を実施すること、④安全性について製造販売後調査等にお

いてさらに検討すること、⑤被接種者に対し、Q-Pan (H1N1) にはアジュバントが添加されていること、アジュバント無添加の国産 A 型インフルエンザワクチン (H1N1) と比較した Q-Pan (H1N1) の安全性及び凝集に関する情報について十分に情報提供することが必要である。

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果

(1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

今後、実施される予定である。

(2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

今後、実施される予定である。

4. 特例承認に係る報告 (1) の訂正事項

特例承認に係る報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も特例承認に係る報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
6	12	紫外線照射及びホルムアルデヒド/チメロサルル処理による不活化工程並びにデオキシコール酸ナトリウム (DOC) による断片化 (スプリット) 工程	紫外線照射及びホルムアルデヒド/チメロサルル処理による不活化工程
17	14	また、 <u>胚胎児</u> 、出生前後の児における発達に対して有害な作用は認められなかった。	また、 <u>胚/胎児</u> 、出生後の児の発生に対して有害な作用は認められなかった。
17	16、18	自由落下反射の発達遅延	立ち直り反射の獲得遅延
17	25	胚胎児、出生前後の児における発達	胚/胎児、出生後の児の発生
18	19	Q-Pan (H5N1)	D-Pan (H5N1)
29	表 28 2 行目	妊娠報告時期 (2 回接種後からの月) 1	妊娠報告時期 (2 回接種後からの月) 10
29	表 28	2、4、5、6、8、9、10 行目の投与群 空欄	2、4、5、6、8、9、10 行目の投与群 Q-Pan (H5N1)
29	表 28	3、7、11 行目の投与群 空欄	3、7、11 行目の投与群 プラセボ
31	表 33 脚注	※申請者に確認中	※AS03 群：動物咬傷 1 例、咽頭浮腫 1 例 AS03 無添加群：リンパ節症 1 例、手骨折 1 例 (平成 21 年 11 月 20 日報告)。
39	表 44	Full/Half 群 (2 箇所とも)	Full/Full 群 (2 箇所とも)

5. 現時点におけるまとめ

現時点で確認された資料の内容及び専門協議を実施した結果を以下にまとめる。

提出された資料において、多くの試験で Q-Pan (H1N1) と製造方法等が異なる抗原あるいは異なる亜型のウイルス株から製造された抗原が使用されていること及び抗原バイアルに認められる凝集物の発生頻度及び程度が明らかではないことから、これまでに提出された資料に基づき、Q-Pan (H1N1) の免疫原性及び安全性を類推することには限界があると

考える。また、アジュバントが添加された Q-Pan (H1N1) は、国産の新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチンと比較し、副反応の発現率が高いと推察される。一方で、今後の感染の拡大による健康被害の状況又は新型インフルエンザウイルス (A/H1N1) の病原性の変化等によって新型インフルエンザ (A/H1N1) のリスクが変化する可能性が想定される。承認の可否の判断に当たっては、これらを含むリスク・ベネフィットバランスの評価が必要と考える。

本剤を承認する場合には、現時点において、下記の承認条件を付した上で、本剤の効能・効果及び用法・用量を以下のように設定することが考えられる。しかし、下記用法・用量には、現時点で本剤を使用した臨床試験成績が得られていない年齢層も含まれることから、具体的な接種対象、用法・用量、接種開始時期等については、最新の情報に基づき、その時点における本剤接種のリスク・ベネフィットバランスを比較考慮した上で、判断する必要がある。

なお、Q-Pan (H1N1) の接種開始に当たっては、①凝集の発生原因等の検討を進めること、②今後提出される Q-Pan (H1N1) を用いた臨床試験の結果を確認すること、③Q-Pan (H1N1) の主な接種対象者と考えられる高齢者における Q-Pan (H1N1) の免疫原性を確認する製造販売後臨床試験を実施すること、④安全性について製造販売後調査等においてさらに検討すること、⑤被接種者に対し、Q-Pan (H1N1) にはアジュバントが添加されていること、アジュバント無添加の国産 A 型インフルエンザワクチン (H1N1) と比較した Q-Pan (H1N1) の安全性及び凝集に関する情報について十分に情報提供することが必要である。

なお、本申請は、平成 21 年 10 月 21 日にカナダで承認され、薬事法第十四条の三の規定による同法第十四条の承認が検討されているため、本報告は、時間等の制約の中で、提出された資料の概略をとりまとめ、専門協議を実施した結果をまとめたものであつて、通常審査報告とは異なることに留意されたい。

[効能・効果]	新型インフルエンザ (H1N1) の予防
[用法・用量]	成人及び 10 歳以上の小児 抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その 0.5mL を筋肉内に注射する。2 回目の接種を行う場合は少なくとも 3 週間の間隔をおくこと。 生後 6 ヶ月～9 歳の小児 抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その 0.25mL を筋肉内に注射する。2 回目の接種を行う場合は少なくとも 3 週間の間隔をおくこと。
[承認条件]	1. 本剤は薬事法第十四条の三の規定により特例承認されたものであり、国内での使用経験が限られていることから、製造販売後調査を行い、本剤接種者の背景情報を把握するとともに、本剤の安

全性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。なお、製造販売後調査中に得られた情報を定期的に報告すること。

2. 国内において、可及的速やかに高齢者における本剤の免疫原性及び安全性を確認するための製造販売後臨床試験を国内で実施し、結果を速やかに報告すること。

3. 本剤の使用に当たっては、本剤は特例承認されたものであること、その時点で得られている本剤の有効性・安全性の情報及び更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等について被接種者に対して十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。

4. 実施予定及び実施中の臨床試験については、可及的速やかに成績及び解析結果を提出すること

5. 抗原バイアルで認められる凝集について、その発生機序及び品質管理等の対処方法について検討し、可及的速やかに検討結果を提出するとともに、製造方法又は品質管理の変更、輸送又は保管方法等について適切な措置を講じること。また、凝集との関連が疑われる安全性についての知見が新たに得られた場合は可及的速やかに報告すること。

特例承認に係る追加報告書

平成 21 年 12 月 22 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

特例承認に係る報告書作成時から新たに提出された資料の概略は以下のとおりであった。

I. 新たに提出された資料の概略

1. 品質について

(1) 凝集について

1) ロット間及びバイアル間の凝集の程度及び頻度の違い

国内又はカナダに保管されていたロットの凝集について、凝集物の量が 5 段階、大きさが Size Estimation Chart を用いて 4 名の判定者により 4 段階で目視により判定された。保管品がなかった海外臨床試験使用ロットは評価されていない。申請者は、以下の結果に基づき、Q-Pan (H1N1) 抗原製剤では各ロットのバイアルで凝集物の量及び大きさに顕著な差はなかったこと、ウイルス株により凝集の量及び大きさが異なること、外来性異物は認められなかったことを説明している。

表 1 Q-Pan 抗原製剤の凝集物の量及び大きさ

保管場所	抗原製剤の検体		抗原量 (µgHA/mL)	ロット	凝集物の量 (バイアル数)	凝集物の大きさ (4名の評価の平均)
日本	国内臨床試験用 (H1N1) * ¹	治験未使用の保管品	15	1 ロット 15 バイアル	2 (2)、3 (11)、4 (2)	1.25~2.25
		東京都の治験施設から回収	15	上記と同ロット 3 バイアル	3 (3)	1.25~2.25
		福岡の治験施設から回収	15	上記と同ロット 2 バイアル	3 (2)	2.00、2.50
	国内臨床試験用 (H5N1)		15	1 ロット 2 バイアル	1 (2)	1.00~1.25
カナダ	日本の臨床試験用 (H1N1) * ¹		15	1 ロット 3 バイアル	2 (1)、3 (2)	1.00、1.75
	日本向け市販用 (H1N1)		15	3 ロット 各 2 バイアル	4 (6)	1.00~2.50
	カナダ向け市販用 (H1N1)		15	3 ロット 各 3 バイアル	4 (9)	1.25~1.75
	カナダ向け市販用 (H1N1) * ²		15	1 ロット 3 バイアル	3 (3)	1.50~2.00
	米国向け市販用アジュバント非含有単価 H1N1 ワクチン		30	2 ロット 各 3 バイアル	3 (4)、4 (2)	1.00~2.50
	市販用季節性インフルエンザ ワクチン		90	1 ロット 3 バイアル	2 (3)	1.00
	H5N1 (インドネシア株)		15	3 ロット 各 3 バイアル	1 (3)、2 (6)	1.00~1.25
H5N1 (トルコ株)		15	1 ロット 3 バイアル	1 (1)、2 (2)	1.00~2.25	

白色の凝集物の量 0: 認めない、1: ごくわずか、2: わずか、3: やや多い、4: 多い、5: 非常に多い

白色の凝集物の大きさ 0: 認めない、1: 0.02~0.04mm²、2: 0.05~0.07mm²、3: 0.08~0.10mm²、4: 0.15mm²以上

*¹ 同一ロット *² 接種が保留されたロットに次いでアナフィラキシーの発現率が多かったロット A080CA009A。眼呼吸器症候群 (ORS) の発現率も多いとされている

2) 製造工程中の凝集発生が品質に与える影響

「特例承認に係る報告(2)、(1)凝集について3)今後の検討課題②」に記載した内容に加え、申請者は、各バッチで精製工程後に実施するウイルス不活化試験により不活化が確認されること、その後のデオキシコール酸ナトリウムによるスプリット化工程のバリデーションにより、インフルエンザウイルスと同じくエンベロープを有するRNAウイルスであるマウス白血病ウイルス(XMuLV)の不活化が確認されていることを説明している。

3) 凝集の発生の機序及び凝集の発生を最小限にするための方策の検討

検体遠心後の沈殿(凝集物)又は上清のHA含量(HPLC法)及び総たんぱく質量によりQ-Pan(H1N1)抗原製剤の凝集の程度が検討された。20時間までのトラック輸送の影響は認められず、また、治験薬が臨床試験に使用された時点の製造後日数(約30~60日)を含む製造22~61日後のQ-Pan(H1N1)抗原製剤は、凝集物中のHA含量が継続的にやや増加したが顕著な変化は認められなかった。なお、出荷時の規格試験の実施や輸送に要する時間から製造後20日以内の接種は想定されておらず、20日以内では検討されていない。

以上より、申請者は、凝集の発生はインフルエンザウイルスの中でもH1N1株が凝集しやすい性質を有することに起因し、外的な要因ではないため、凝集発生を防止する手段はないと説明している。

4) アジュバント混合による凝集の変化

0.22 μ mフィルターを用いた凝集の除去により、輸送(日本-カナダ間の空輸又は15時間までのトラック輸送の有無)又は製造後の時間(27~74日)に関わらず、HA含量(SRD)は、AS03混合前のQ-Pan(H1N1)抗原製剤で20~25%減少したが、AS03混合後の減少は10%未満であった。また、ケベック工場に返送した国内臨床試験用(H1N1)ロット及び他の1ロットについて、AS03混合後の製剤の均一性(Ph Eur monograph 2.9.40)は、それぞれ平均値で3.45 μ g/dose(相対標準偏差1.5%)及び4.8 μ g/dose(相対標準偏差5.2%)であった。

以上より、申請者は、Q-Pan(H1N1)抗原製剤とAS03の混合により、凝集した抗原が分散するため、凝集物が免疫原性に与える影響は少ないと説明している。

5) 凝集が免疫原性及び安全性に与える影響

申請者は、以下の事項から、免疫原性及び安全性について凝集物に起因する影響は示唆されなかったと説明している。

- ・凝集物は抗原粒子等の内因性の物質であり、凝集物はたんぱく質量の約20~30%と異種たんぱく成分としては微量であるため、筋肉に重篤な不可逆的な損傷を及ぼす可能性はないと考える。
- ・Q-Pan H1N1-016試験及びD-Pan H1N1-017試験(Q-Pan(H1N1)接種群)並びにD-Pan

H1N1-007 試験及び D-Pan H1N1-008 試験において、Q-Pan (H1N1) と凝集の生じない D-Pan (H1N1) について、1 回接種後の免疫原性は同様の結果が得られている。

- Day21 までの結果が得られている Q-Pan H1N1-016 試験、D-Pan H1N1-007 試験及び D-Pan H1N1-008 試験について、特定有害事象については、Q-Pan H1N1-016 試験で疼痛及び筋肉痛の発現率が高い可能性が示唆されたが、発現率の 95%信頼区間を考慮すると各試験間で明確な傾向があるわけではなかった。Q-Pan (H1N1) と D-Pan (H1N1) いずれかのみで多く発現する特定外有害事象や重篤な有害事象は認められなかった。

6) 凝集とアナフィラキシーの発現について

カナダで報告されているアナフィラキシーについて、シューボックス（出荷時に抗原製剤バイアル 50 本及びアジュバントバイアル 50 本を箱詰めしたもの）ロット毎の発現率を表 2 に示す。これまでに、ロット A80CA009A の接種 85 分後からアナフィラキシー、呼吸窮迫、呼吸不全、肺水腫を呈した 81 歳男性が、その後腎不全により死亡しており、Q-Pan 接種との因果関係は否定できないとされている。また、10 ヶ月齢の乳児がロット A80CA007A の接種 3 時間後に咳嗽、チアノーゼを呈し、死亡しており詳細情報を申請者に確認中である。

表 2 主なロットのアナフィラキシーの発現（データロック日：2009 年 11 月 13 日）

	推定出荷数	アナフィラキシーレベル 1-3 ^{※1} n(出荷数 10 万ドーズ当たりの 頻度)	アナフィラキシーレベル 1-5 ^{※2} n(出荷数 10 万ドーズ当たりの 頻度)
全てのロット	745 万ドーズ	22 (0.30)	55 (0.74)
A80CA003A	49 万ドーズ	0 (0.00)	3 (0.61)
A80CA005A	71 万ドーズ	3 (0.42)	15 (2.11)
A80CA007A ^{※3}	17 万ドーズ	6 (3.49)	11 (6.40)
A80CA009A	65 万ドーズ	7 (1.07)	9 (1.38)
A80CA0010A	19 万ドーズ	1 (0.52)	2 (1.03)
A80CA0011A	40 万ドーズ	1 (0.25)	1 (0.25)
A80CA0014A	44 万ドーズ	1 (0.23)	2 (0.45)

^{※1} レベル 1-3 : Brighton のアナフィラキシーの定義に合致するもののみ。

^{※2} レベル 4 : 根拠が不十分で、Brighton のアナフィラキシーの定義に合致するかどうか判断できないもの

レベル 5 : Brighton のアナフィラキシーの定義に合致しない

^{※3} 接種が保留されたロット

申請者は、ロット A80CA007A でアナフィラキシー発生頻度が高かった原因の検討を継続しているが、凝集の程度について、A80CA005A、A80CA007A、A80CA009A、A80CA013A（表 2 に未記載のロット）、A80CA014A の 5 ロットに使用された抗原製剤ロットでは、動的光散乱（検出可能サイズ；0.6～6000nm）により検出された凝集のサイズの平均値に大きな差異はなかったが、A80CA007A の抗原製剤ロットは他のロットよりも凝集のサイズがばらついており、フロー顕微鏡イメージング（検出サイズ；>2000nm）により検出された 50µm 以上の粒子数（カウント数）は約 3～7 倍多かったことが、予備的検討結果として示されて

いる。

7) 海外規制当局の対応

①カナダ

「特例承認に係る報告 (2)、(1) 凝集について 2) 海外規制当局の対応」に記載した、カナダ規制当局に対応を求められていた事項について、以下の資料等がカナダ規制当局に提出されている。

- ・ AS03 混合後の HA 含量等について、「4) アジュバント混合による凝集の変化」に示すデータ
- ・ アジュバントを含まない H1N1 製剤 (30µg/mL) を用い、遠心分離した凝集たん白質を SDS-PAGE 及び HA 含量等により解析した結果、輸送及び保存がアジュバントなしのワクチンの力価に与える影響はなかったとする報告書
- ・ 沈殿 (凝集) に対し物理化学的試験法による定量的な規格値設定について、以下の「② EMEA」に示す規格設定の対応状況

②EMEA

本剤は 2009 年 7 月 16 日に EMEA に申請されたが、2009 年 12 月 22 日時点において審査が継続されており、EMEA からは、the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) の positive opinion を出す前に、凝集の品質管理に関する以下の事項及び Q-Pan (H1N1) と D-Pan (H1N1) の免疫原性及び安全性を比較する D-Pan H1N1-017 試験の追加データの提出が求められていると申請者は説明している。

- ・ 2009 年 12 月末までに、物理化学的手法による凝集のモニタリング並びに出荷規格及び安定性試験における規格設定の検討
本件について、現在、比濁法による凝集の測定及び力価 (SRD) に影響を与えない範囲での規格設定が検討されている。
- ・ 有効期間中の凝集のモニタリング
- ・ 凝集の程度と関連しうる安全性情報のモニタリング

8) 凝集への対応について

現時点で得られている情報からは、製造方法あるいは製剤組成を大幅に変更することなく、凝集の発生を抑制することは困難である。臨床試験においては Q-Pan (H1N1) と凝集が生じない D-Pan (H1N1) について、発現率の高い特定有害事象等の発現率に大きな違いは認められていないが、「6) 凝集とアナフィラキシーの発現について」の結果からは、凝集とアナフィラキシーの発現の関連性を否定できないため、凝集の存在は本剤のリスクの一つとして扱わざるを得ないと考える。

また、「1) ロット間及びバイアル間の凝集の程度及び頻度の違い」表 1 において、カナダ

保管ロット間で凝集の程度に違いが認められていること、カナダに保管されていた国内臨床試験用（H1N1）ロットの検体数が少ないため、カナダから日本への輸送の影響について検討することに限界があること、また、74 日以上保存後の凝集の経時変化は確認されていないことから、本邦で市販される Q-Pan（H1N1）抗原製剤の中には、臨床試験で使用された抗原製剤よりも凝集が多いものが存在する可能性がある。したがって、本剤が承認される場合には凝集に関して以下の対応をとるよう、申請者に求めている。

- 目視検査（「1）ロット間及びバイアル間の凝集の程度及び頻度の違い」参照）、凝集サイズ及び 50 μ m 以上の凝集の数（「6）凝集とアナフィラキシーの発現について」参照）並びに比濁法等（「7）海外規制当局の対応 ②EMEA」参照）により、日本に輸入される各ロットについて、カナダ出荷時及び日本に輸送後の凝集の程度を確認し、臨床試験に使用されたロット以上の凝集が認められた場合は廃棄する等の措置をとる。また、カナダから日本への輸送による凝集の増加の有無について検討する。
- 国内出荷時から医療機関に納品するまでの輸送の影響については、2 又は 3 バイアルでしか確認されていないため、今後さらに検討を追加する。
- 国内出荷時に各ロットの凝集の程度を確認し、凝集と製造販売後の安全性情報との関連を検討する。
- 凝集とアナフィラキシーの関連を示唆する結果は一部得られている（「6）凝集とアナフィラキシーの発現について」参照）が、他のロットと比べ、抗原製剤の凝集の程度に明らかな差異は見られないものの、アナフィラキシー発現率は高い傾向のあるシューボックスロット A80CA009A のような例も認められる。したがって、凝集の程度によらず本剤接種後にはアナフィラキシーの発現に注意が必要であり、被接種者への説明文書及び医療従事者への説明文書にて注意喚起する。

（2）黒い粒子様の異物について

「特例承認に係る報告（2）、（1）凝集について 4）その他品質に関する問題点について」に記載したとおり、黒い粒子様の異物はバイアルのゴム栓に由来するとされており、Q-Pan（H1N1）抗原製剤と AS03 の混合に用いる注射針として 23G、接種用注射筒に吸引する針として 23～25G を推奨することにより、ゴム片の発生を抑制することとしている。混合に用いる注射針については、本剤の調製方法のリーフレット、医療従事者への説明文書により、注意喚起される予定である。

（3）ウシ由来成分について

スプリット工程等で添加されるデオキシコール酸ナトリウム（DOC）は、過酷な条件下（95～100℃における 12～24 時間加熱、5%以上の水酸化ナトリウム存在下 125℃における 5 時間以上のアルカリ処理及び有機溶媒中での煮沸による結晶化）での処理が施されているが、反芻動物由来原料基準で使用が認められていない原産国（カナダ、チリ、エクアドル、

メキシコ、南アフリカ、米国、ベネズエラ) のウシ胆汁に由来する。申請者は、以下に基づき、Q-Pan (H1N1) 接種の有益性は上記ウシ由来成分を使用することによる理論上の危険性を上回ると説明している。

- ・平成15年8月1日薬食審査発第0801001号・薬食安発第0801001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長連名通知の別添に基づく理論的リスク評価値は、一定の安全性を確保する目安と考えられる-3を下回る-7~-8であった
- ・公衆衛生上の重大な懸念事項として認識されている新型インフルエンザ (H1N1) の流行に対し、Q-Pan (H1N1) 接種による公衆衛生上の貢献は非常に大きいと考えられること
- ・Q-Pan (H1N1) の主な副反応は注射部位疼痛、疲労、頭痛および筋肉痛であり、カナダの1ロットで認められたアナフィラキシー発現率の上昇以外の予測されない安全性の問題は見出されていないこと

国産ワクチンのみでは65歳以上の高齢者及び一般の成人まで新型インフルエンザに対するワクチンの供給が行き渡らない現状に鑑み、DOCのTSE伝播のリスクの観点からは、反芻動物由来原料基準に適合しない原材料を用いて製造されるQ-Pan (H1N1) を使用することは問題ないとする機構の考えは、専門委員から支持された。反芻動物由来原料基準に適合しないウシ由来成分の使用については、添付文書等による情報提供が行われることとなっている。

2. 免疫原性及び安全性について

(1) 追加提出された臨床試験成績

特例承認に係る報告書作成時点から以下の情報が新たに得られている。

1) Q-Pan-H1N1-016 (成人を対象とする国内臨床試験)

表3 Day21におけるHI抗体価 (TVC)

解析対象例数	GMT		GMFR		抗体陽転率		抗体保有率	
	値	97.5%信頼区間	値	97.5%信頼区間	n (%)	97.5%信頼区間	n (%)	97.5%信頼区間
100	230.3	[177.7, 298.4]	26.3	[20.6, 33.5]	94 (94.0)	[86.4, 98.1]	95 (95.0)	[87.7, 98.6]

TVC: Total Vaccinated Cohort (全接種者対象)

GMT: 幾何平均抗体価、GMFR: geometric mean fold rise (同・被験者におけるDay0のHI抗体価と接種後のHI抗体価の比の幾何平均)

表4 1回目接種後7日間における局所及び全身の特定有害事象 (TVC)

有害事象 (局所)	Grade	20~64歳 N=100	有害事象 (全身)	Grade	20~64歳 N=100
		n (%)			n (%)
疼痛	全て	98 (98.0)	疲労	全て	46 (46.0)
	Grade 3	3 (3.0)		Grade 3	2 (2.0)
発赤	全て	7 (7.0)	頭痛	全て	35 (35.0)
	Grade 3	1 (1.0)		Grade 3	1 (1.0)
腫脹	全て	17 (17.0)	注射部位以外 の関節疼痛	全て	14 (14.0)
	Grade 3	2 (2.0)		Grade 3	0 (0.0)
			筋肉痛	全て	44 (44.0)
				Grade 3	1 (1.0)
			戦慄	全て	19 (19.0)
				Grade 3	0 (0.0)
			発汗増加	全て	7 (7.0)
				Grade 3	0 (0.0)
			発熱	全て	2 (2.0)
				Grade 3	0 (0.0)

表5 1回目接種後21日間に認められた特定外有害事象 (TVC)

事象名	20~64歳 N=100
	n (%)
1つ以上の特定外有害事象	26 (26.0)
腹痛	2 (2.0)
下痢	3 (3.0)
悪心	3 (3.0)
口内炎	2 (2.0)
異常感	1 (1.0)
末梢性浮腫	1 (1.0)
発熱	2 (2.0)
急性扁桃炎	1 (1.0)
アデノイド咽頭炎	1 (1.0)
毛包炎	1 (1.0)
鼻咽頭炎	2 (2.0)
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.0)
食欲減退	1 (1.0)
背部痛	1 (1.0)
浮動性めまい	1 (1.0)
頭痛	2 (2.0)
感覚鈍麻	1 (1.0)
咳嗽	1 (1.0)
発声障害	1 (1.0)
鼻閉	1 (1.0)
口腔咽頭痛	3 (3.0)
鼻漏	2 (2.0)
皮下出血	2 (2.0)
そう痒症	3 (3.0)
発疹	1 (1.0)

重篤な有害事象、免疫の関連が疑われる有害事象及び死亡例は現時点で報告されていない。

2) Q-Pan-H1N1-029 (6ヶ月~17歳を対象とする国内臨床試験)

表6 Day21におけるHI抗体価 (TVC)

年齢	GMT		GMFR		抗体陽転率		抗体保有率	
	値	95%信頼区間	値	95%信頼区間	n (%)	95%信頼区間	n (%)	95%信頼区間
6~35ヶ月 (N=10)	154.6	[96.2-248.3]	30.9	[19.2-49.7]	10 (100)	[69.2-100]	10 (100)	[69.2-100]
3~9歳 (N=19)	252.4	[188.9-337.2]	35.7	[24.5-52.1]	19 (100)	[82.4-100]	19 (100)	[82.4-100]
10~17歳 (N=30)	363.6	[261.9-504.8]	23.2	[14.7-36.6]	28 (93.3)	[77.9-99.2]	30 (100)	[88.4-100]

表7 1回目接種後7日間における局所の特定有害事象 (TVC)

有害事象	Grade	6~35ヶ月 N=10	3~5歳 N=14	6~9歳 N=6	10~17歳 N=30
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
疼痛	全て	6 (60.0)	13 (92.9)	5 (83.3)	30 (100)
	Grade 3	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	3 (10.0)
発赤	全て	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	7 (23.3)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫脹	全て	3 (30.0)	2 (14.3)	2 (33.3)	14 (46.7)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)

表8 1回目接種後7日間における全身の特定有害事象 (TVC)

有害事象	Grade	6~35ヶ月 N=10	3~5歳 N=14	有害事象	Grade	6~9歳 N=6	10~17歳 N=30
		n (%)	n (%)			n (%)	n (%)
傾眠状態	全て	1 (10.0)	4 (28.6)	疲労	全て	1 (16.7)	11 (36.7)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)		Grade 3	0 (0.0)	1 (3.3)
易刺激性	全て	3 (30.0)	3 (21.4)	消化器症状	全て	1 (16.7)	3 (10.0)
	Grade 3	1 (10.0)	0 (0.0)		Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	全て	1 (10.0)	4 (28.6)	頭痛	全て	2 (33.3)	12 (40.0)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)		Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	≥38.0℃	0 (0.0)	3 (21.4)	注射部位以外の 関節疼痛	全て	0 (0.0)	5 (16.7)
	≥39.0℃	0 (0.0)	0 (0.0)		Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)
				筋肉痛	全て	0 (0.0)	7 (23.3)
					Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)
				戦慄	全て	1 (16.7)	7 (23.3)
					Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)
				発汗増加	全て	0 (0.0)	2 (6.7)
					Grade 3	0 (0.0)	1 (3.3)
				発熱	≥38.0℃	2 (33.3)	4 (13.3)
					≥39.0℃	0 (0.0)	1 (3.3)

表9 1回目接種後21日間に合計2例以上に認められた特定外有害事象 (TVC)

事象名	6ヶ月~5歳 N=24	6~9歳 N=6	10~17歳 N=30
	n (%)	n (%)	n (%)
1つ以上の特定外有害事象	13 (54.2)	1 (16.7)	9 (30.0)
眼脂	2 (8.3)	0 (0)	0 (0)
下痢	2 (8.3)	0 (0)	0 (0)
発熱	1 (4.2)	1 (16.7)	0 (0)
腋窩痛	0 (0)	0 (0)	2 (6.7)
鼻咽頭炎	2 (8.3)	0 (0)	0 (0)
咳嗽	2 (8.3)	1 (16.7)	1 (3.3)
鼻漏	3 (12.5)	0 (0)	1 (3.3)

重篤な有害事象及び死亡例は現時点で報告されていない。

3) D-Pan-H1N1-007 (成人を対象とする海外臨床試験)

表 10 Day21、Day42 における GMT 及び GMFR (ATP-I コホート)

年齢	群	N	GMT		GMFR	
			値	95%信頼区間	値	95%信頼区間
Day21						
18～60歳	AS03群	60	335.2	[250.1,449.2]	38.1	[28.6,50.7]
	AS03無添加群	66	310.2	[218.8,439.7]	28.7	[20.0,41.2]
18～40歳	AS03群	28	561.2	[371.9,846.9]	61.7	[43.2,88.0]
	AS03無添加群	33	588.5	[385.7,897.8]	44.8	[26.6,75.6]
41～60歳	AS03群	32	255.0	[171.4,379.3]	25.0	[16.8,37.1]
	AS03無添加群	33	163.5	[101.2,264.1]	18.4	[11.4,29.7]
Day42						
18～60歳	AS03群	59	636.3	[520.9,777.3]	72.9	[55.4,95.9]
	AS03無添加群	66	341.0	[259.9,447.3]	31.5	[23.1,43.2]
18～40歳	AS03群	28	790.0	[589.2,1059.3]	106.3	[79.8,141.6]
	AS03無添加群	33	570.3	[408.1,797.0]	43.4	[26.8,70.3]
41～60歳	AS03群	31	523.4	[399.4,685.7]	51.8	[33.6,79.9]
	AS03無添加群	33	203.9	[142.0,292.6]	22.9	[15.4,34.0]

表 11 Day21、Day42 における抗体陽転率及び抗体保有率 (ATP-I コホート)

年齢	群	N	抗体陽転率			抗体保有率		
			n	%	95%信頼区間	n	%	95%信頼区間
Day21								
18～60歳	AS03群	60	59	98.3	[91.1,100]	60	100	[94.0,100]
	AS03無添加群	66	56	84.8	[73.9,92.5]	62	93.9	[85.2,98.3]
18～40歳	AS03群	28	28	100	[87.7,100]	28	100	[87.7,100]
	AS03無添加群	33	30	90.9	[75.7,98.1]	32	97.0	[84.2,99.9]
41～60歳	AS03群	32	31	96.9	[83.8,99.9]	32	100	[89.1,100]
	AS03無添加群	33	26	78.8	[61.1,91.0]	30	90.9	[75.7,98.1]
Day42								
18～60歳	AS03群	59	58	98.3	[90.9,100]	59	100	[93.9,100]
	AS03無添加群	66	61	92.4	[83.2,97.5]	66	100	[94.6,100]
18～40歳	AS03群	28	28	100	[87.7,100]	28	100	[87.7,100]
	AS03無添加群	33	31	93.9	[79.8,99.3]	33	100	[89.4,100]
41～60歳	AS03群	31	30	96.8	[83.8,99.9]	31	100	[88.8,100]
	AS03無添加群	33	30	90.9	[75.7,98.1]	33	100	[89.4,100]

表 12 1回目又は2回目接種後7日間における局所の特定有害事象 (TVC)

有害事象	接種回	Grade	AS03群	AS03無添加群
			n/N (%)	n/N (%)
疼痛	1回目	全て	57/63 (90.5)	23/65 (35.4)
		Grade 3	1/63 (1.6)	0/65 (0.0)
	2回目	全て	56/62 (90.3)	20/66 (30.3)
		Grade 3	2/62 (3.2)	0/66 (0.0)
発赤	1回目	全て	1/63 (1.6)	0/65 (0.0)
		Grade 3	0/63 (0.0)	0/65 (0.0)
	2回目	全て	3/62 (4.8)	0/66 (0.0)
		Grade 3	0/62 (0.0)	0/66 (0.0)
腫脹	1回目	全て	5/63 (7.9)	0/65 (0.0)
		Grade 3	0/63 (0.0)	0/65 (0.0)
	2回目	全て	9/62 (14.5)	0/66 (0.0)
		Grade 3	0/62 (0.0)	0/66 (0.0)

表 13 1回目又は2回目接種後7日間における全身の特定有害事象 (TVC)

有害事象	接種回	Grade	AS03 群	AS03 無添加群
			n/N (%)	n/N (%)
疲労	1回目	全て	22/63 (34.9)	18/65 (27.7)
		Grade 3	0/63 (0.0)	1/65 (1.5)
	2回目	全て	28/62 (45.2)	13/66 (19.7)
		Grade 3	2/62 (3.2)	2/66 (3.0)
頭痛	1回目	全て	17/63 (27.0)	11/65 (16.9)
		Grade 3	1/63 (1.6)	0/65 (0.0)
	2回目	全て	22/62 (35.5)	9/66 (13.6)
		Grade 3	2/62 (3.2)	0/66 (0.0)
注射部位以外の関節痛	1回目	全て	7/63 (11.1)	4/65 (6.2)
		Grade 3	0/63 (0.0)	0/65 (0.0)
	2回目	全て	13/62 (21.0)	4/66 (6.1)
		Grade 3	0/62 (0.0)	0/66 (0.0)
筋肉痛	1回目	全て	20/63 (31.7)	6/65 (9.2)
		Grade 3	1/63 (1.6)	0/65 (0.0)
	2回目	全て	23/62 (37.1)	7/66 (10.6)
		Grade 3	2/62 (3.2)	0/66 (0.0)
戦慄	1回目	全て	6/63 (9.5)	4/65 (6.2)
		Grade 3	0/63 (0.0)	1/65 (1.5)
	2回目	全て	11/62 (17.7)	3/66 (4.5)
		Grade 3	0/62 (0.0)	0/66 (0.0)
発汗増加	1回目	全て	6/63 (9.5)	7/65 (10.8)
		Grade 3	0/63 (0.0)	0/65 (0.0)
	2回目	全て	12/62 (19.4)	7/66 (10.6)
		Grade 3	1/62 (1.6)	0/66 (0.0)
発熱	1回目	全て	0/63 (0.0)	0/65 (0.0)
		Grade 3	0/63 (0.0)	0/65 (0.0)
	2回目	全て	2/62 (3.2)	0/66 (0.0)
		Grade 3	0/62 (0.0)	0/66 (0.0)

表 14 Day42 までにいずれかの群で2%以上に認められた特定外有害事象 (TVC)

有害事象名	AS03 群	AS03 無添加群
	N=64 n (%)	N=66 n (%)
1つ以上の特定外有害事象	34 (53.1)	32 (48.5)
リンパ節症	3 (4.7)	1 (1.5)
腹痛	0 (0.0)	2 (3.0)
上腹部痛	0 (0.0)	2 (3.0)
下痢	1 (1.6)	3 (4.5)
悪心	3 (4.7)	1 (1.5)
歯痛	0 (0.0)	2 (3.0)
疲労	1 (1.6)	2 (3.0)
熱感	2 (3.1)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	3 (4.7)	4 (6.1)
注射部位リンパ節腫脹	2 (3.1)	0 (0.0)
倦怠感	2 (3.1)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (1.6)	3 (4.5)
咽頭炎	2 (3.1)	1 (1.5)
鼻炎	10 (15.6)	2 (3.0)
副鼻腔炎	1 (1.6)	2 (3.0)
上気道感染	5 (7.8)	6 (9.1)
外陰部腭カンジダ症	2 (3.1)	0 (0.0)
節足動物咬傷	2 (3.1)	0 (0.0)
頭痛	4 (6.3)	3 (4.5)
咳嗽	2 (3.1)	1 (1.5)
口腔咽頭痛	4 (6.3)	2 (3.0)

AS03 群では、特定有害事象の発現率が1回目接種後より2回目接種後の方が高くなる傾

向があった。重篤な有害事象はAS03無添加群に1例(片頭痛)認められたが、死亡例は報告されていない。

4) D-Pan-H1N1-010 (3~17歳を対象とする海外臨床試験)

表 15 D-Pan-H1N1-010 試験の概要

試験名	試験デザイン	対象	用法・用量、登録例数	主な評価項目	主な結果
海外第Ⅲ相試験(実施国:スペイン)					
D-Pan H1N1-010	非盲検非対照	3~17歳の健康小児	3週間隔2回接種し、1回接種6ヶ月後にさらに1回、筋肉内接種3.8µgHA,AS03、計210例 3歳から5歳群53例 6歳から9歳群57例 10歳から17歳群100例	Day0、21、42、3回目接種7日後におけるHI抗体価のGMT、抗体陽転率、抗体保有率、GMFR	1回接種後CHIMPの成人用の基準を全年齢層で満たした

表 16 Day21におけるHI抗体価(TVC)

投与群	GMT		GMFR		抗体陽転率		抗体保有率	
	値	95%信頼区間	値	95%信頼区間	n (%)	95%信頼区間	n (%)	95%信頼区間
3~5歳(N=50)	249.3	[211.8, 293.4]	49.9	[42.4, 58.7]	50 (100)	[92.9, 100]	50 (100)	[92.9, 100]
6~9歳(N=54)	368.5	[287.4, 472.3]	55.9	[46.1, 67.9]	54 (100)	[93.4, 100]	54 (100)	[93.4, 100]
10~17歳(N=97)	699.7	[583.7, 838.8]	69.0	[54.9, 86.7]	94 (96.9)	[91.2, 99.4]	97 (100)	[96.3, 100]
全体(N=201)	455.6	[399.9, 519.1]	60.2	[52.9, 68.4]	198 (98.5)	[95.7, 99.7]	201 (100)	[98.2, 100]

表 17 1回目接種後7日間における局所の特定有害事象(TVC)

有害事象	Grade	3~5歳	6~9歳	10~17歳
		N=53	N=57	N=98
		n (%)	n (%)	n (%)
疼痛	全て	40 (75.5)	54 (94.7)	91 (92.9)
	Grade 3	2 (3.8)	3 (5.3)	8 (8.2)
発赤	全て	15 (28.3)	14 (24.6)	21 (21.4)
	Grade 3	0 (0.0)	2 (3.5)	6 (6.1)
腫脹	全て	18 (34.0)	16 (28.1)	41 (41.8)
	Grade 3	1 (1.9)	3 (5.3)	6 (6.1)

表 18 1回目接種後7日間における全身の特定有害事象(TVC)

有害事象	Grade	3~5歳	6~9歳	10~17歳
		N=53	N=57	N=98
		n (%)	n (%)	n (%)
戦慄	全て	5 (9.4)	7 (12.3)	19 (19.4)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発汗増加	全て	4 (7.5)	2 (3.5)	8 (8.2)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	全て	14 (26.4)	13 (22.8)	17 (17.3)
	>39.0	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	全て	2 (3.8)	-	-
	Grade 3	0 (0.0)	-	-
傾眠状態	全て	11 (20.8)	-	-
	Grade 3	0 (0.0)	-	-
易刺激性	全て	14 (26.4)	-	-
	Grade 3	0 (0.0)	-	-
食欲減退	全て	14 (26.4)	-	-
	Grade 3	0 (0.0)	-	-
筋肉痛	全て	-	15 (26.3)	35 (35.7)
	Grade 3	-	2 (3.5)	2 (2.0)
関節痛	全て	-	9 (15.8)	26 (26.5)
	Grade 3	-	0 (0.0)	1 (1.0)

有害事象	Grade	3~5歳	6~9歳	10~17歳
		N=53	N=57	N=98
		n (%)	n (%)	n (%)
疲労	全て	-	21 (36.8)	44 (44.9)
	Grade 3	-	1 (1.8)	4 (4.1)
消化器症状	全て	-	13 (22.8)	12 (12.2)
	Grade 3	-	2 (3.5)	1 (1.0)
頭痛	全て	-	25 (43.9)	48 (49.0)
	Grade 3	-	2 (3.5)	3 (3.1)

表 19 1回目接種後 21 日間に合計 2 例以上で認められた特定外有害事象 (TVC)

事象名	3~5歳	6~9歳	10~17歳
	N=53	N=57	N=100
		n (%)	n (%)
1つ以上の特定外有害事象	18 (34.0)	15 (26.3)	22 (22.0)
嘔吐	2 (3.8)	1 (1.8)	0 (0.0)
腋窩痛	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
発熱	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.0)
気管支炎	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.0)
喉頭炎	4 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	1 (1.9)	1 (1.8)	0 (0.0)
扁桃炎	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (2.0)
上気道感染	4 (7.5)	3 (5.3)	8 (8.0)
咳嗽	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.0)

局所の有害事象について、10~17歳ではグレード3の疼痛、発赤及び腫脹の発現率はそれぞれ 8/98 例 (8.2%)、6/98 例 (6.1%)、6/98 例 (6.1%) であった。重篤な有害事象、有害事象による中止例及び死亡例は報告されていない。

5) D-Pan-H1N1-009 (6~35ヶ月を対象とする海外臨床試験)

表 20 D-Pan H1N1-009 試験の概略

試験名	試験デザイン	対象	用法・用量、登録例数	主な評価項目	主な結果
海外第II相試験 (実施国: スペイン)					
D-Pan H1N1-009	無作為化、非盲検	6ヶ月~35ヶ月の健康小児	筋肉内2回接種 <ステップ1>、1.9µg HA, AS03 (成人用量の半量)、計51例 (6ヶ月~1歳未満: 17例、1歳~2歳未満: 17例、2歳~3歳未満: 17例) <ステップ2>ステップ1の接種7日後で安全性を確認後、計102例 1.9µg HA, AS03 (成人用量の半量) 群 51例 3.8µg HA, AS03 群 51例 (各群 6ヶ月~1歳未満: 17例、1歳~2歳未満: 17例、2歳~3歳未満: 17例) <ステップ3> 3.8µg HA, AS03 群 51例 (6ヶ月~1歳未満: 17例、1歳~2歳未満: 17例、2歳~3歳未満: 17例) ※現時点で、ステップ1に組み入れた患者の2回目接種後の試験結果が得られている。	- HI抗体価の GMT、抗体保有率、抗体陽転率、GMFR - 安全性	・ 1回目接種後の免疫原性、安全性ともに問題はなかった。 ・ 2回目接種後には特定有害事象、特に発熱の頻度が上昇する傾向があった。

本試験は、成人と同量又は半量のいずれかの D-Pan (H1N1) を 1 回接種 (1 回接種群) 又は 2 回接種 (2 回接種群) し、その 6 ヶ月後に追加接種する。

表 21 Day21、Day42 における GMT、GMFR (TVC)

	N	GMT		GMFR	
		値	95%信頼区間	値	95%信頼区間
Day21	50	340.64	[278.73, 416.31]	56.89	[44.68, 72.45]
Day42	50	1939.99	[1687.75, 2229.94]	324.01	[244.63, 429.15]

表 22 Day21、Day42 における抗体陽転率、抗体保有率 (TVC)

	N	抗体陽転率		抗体保有率	
		n (%)	95%信頼区間	n (%)	95%信頼区間
Day21	50	49 (98.0)	[89.4, 99.9]	50 (100)	[92.9, 100]
Day42	50	50 (100)	[92.9, 100]	50 (100)	[92.9, 100]

表 23 1回目又は2回目接種後7日間における局所の特定有害事象 (TVC)

有害事象	Grade	Day21	Day42
		N=51 n (%)	N=51 n (%)
疼痛	全て	16 (31.4)	21 (41.2)
	Grade 3	0 (0.0)	2 (3.9)
発赤	全て	10 (19.6)	15 (29.4)
	Grade 3	0 (0.0)	1 (2.0)
腫脹	全て	8 (15.7)	12 (23.5)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)

表 24 1回目又は2回目接種後7日間における全身の特定有害事象 (TVC)

有害事象	Grade	Day21	Day42
		N=51 n (%)	N=51 n (%)
傾眠状態	全て	8 (15.7)	19 (37.3)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)
易刺激性	全て	14 (27.5)	20 (39.2)
	Grade 3	1 (2.0)	1 (2.0)
食欲減退	全て	9 (17.6)	21 (41.2)
	Grade 3	0 (0.0)	2 (3.9)
発熱*	全て	8 (15.7)	35 (68.6)
	Grade 3	0 (0.0)	2 (3.9)

※全て：37.5℃以上、Grade3：39.1℃以上

表 25 Day42 までに3%以上に認められた特定外有害事象 (TVC)

有害事象名	N=51 n (%)
1つ以上の特定外有害事象	41 (80.4)
下痢	5 (9.8)
発熱	3 (5.9)
気管支炎	2 (3.9)
胃腸炎	3 (5.9)
喉頭炎	5 (9.8)
急性中耳炎	4 (7.8)
気道感染	3 (5.9)
上気道感染	24 (47.1)
咳嗽	2 (3.9)
鼻閉	3 (5.9)
発疹	3 (5.9)

重篤な有害事象、試験の中止に至った有害事象及び死亡例は現時点で報告されていない。

(2) カナダにおける製造販売後の安全性情報

カナダにおける製造販売後の安全性について、Q-Pan (H1N1) は、2009年10月21日から2009年11月17日までのカナダにおける報告から作成された最新のsPSUR (2009年12月2日付)、D-Pan (H1N1) は2009年10月12日から2009年11月8日までにカナダを除く複数の国から GSK 本社に寄せられた報告に基づき、以下の情報が得られている。ただし、これらの情報は、自発報告が主であり、被接種者からの報告が混在し、情報収集した地域等が異なることから、Q-Pan (H1N1) と D-Pan (H1N1) の有害事象発現頻度等の単純な比較は難しいと考えられる。当該期間の Q-Pan (H1N1) 及び D-Pan (H1N1) の累積出荷数はそれぞれ約 944 万ドーズ、約 3155 万ドーズとなっている。

表 26 Q-Pan 接種後に高頻度にみられた有害事象 (上位 5 位)

有害事象	10 万ドーズ 当たりの頻度*
四肢痛	0.30
過敏症	0.19
アナフィラキシー反応	0.19
紅斑	0.19
蕁麻疹	0.16
発熱	0.14

*医師に確認された事象のみ。

表 27 10 万ドーズあたりの頻度が 0.1 を超える Q-Pan 接種後の有害事象 (医師が確認したもの)

有害事象	全ての事象		死亡	
	例数	頻度	例数	頻度
発熱	13	0.14	0	0.00
過敏症	18	0.19	1	0.01
アナフィラキシー反応	18	0.19	1	0.01
四肢痛	28	0.30	0	0.00
薬剤使用過程における誤った技法	11	0.12	0	0.00
過量投与	10	0.11	0	0.00
紅斑	18	0.19	0	0.00
蕁麻疹	15	0.16	0	0.00

頻度：10 万ドーズ当たりの頻度

表 28 10 万ドーズあたりの頻度が 0.01 を超える Q-Pan 接種後の重篤な有害事象 (医師が確認したもの)

有害事象	例数	頻度	有害事象	例数	頻度
頻脈	2	0.02	呼吸困難	6	0.06
口腔浮腫	3	0.03	気管支痙攣	4	0.04
死亡 ^{*1}	2	0.02	喘鳴	4	0.04
不明確な障害	2	0.02	咳嗽	3	0.03
顔面浮腫	4	0.04	咽頭浮腫	5	0.05
全身性浮腫	3	0.03	呼吸障害	8	0.08
胸部不快感	2	0.02	咽喉絞扼感	4	0.04
製品品質の問題 ^{*2}	7	0.07	潮紅	2	0.02
心拍数不整	2	0.02	蒼白	3	0.03
意識レベルの低下	3	0.03			

頻度：10 万ドーズ当たりの頻度

*¹原因不明の死亡のみ。表 30 の原因不明の死亡例を参照。

*²バイアル中の黒い粒子に対する苦情

表 29 Q-Pan 及び D-Pan のアナフィラキシー発生頻度*

Q-pan				D-pan			
約 944 万ドーズ出荷				約 3155 万ドーズ出荷			
医師が確認したもの		医師未確認		医師が確認したもの		医師未確認	
例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度
53	0.56	10	0.11	57	0.18	2	0.01

頻度：10 万ドーズ当たりの頻度

*GSK 本社で医学的に症例内容を検討し、単純な蕁麻疹等は除外している。

表 30 因果関係が否定されていない Q-pan 接種後死亡例

Lot No.	性別	年齢 (歳)	副作用／有害事象名	接種から副作用 発現までの日数	合併症
A80CA009 ^{※1}	男性	81	アナフィラキシー、腎不全、嚥下性肺炎	1 日	肺新生物、静脈不全、慢性閉塞性肺疾患
不明	女性	39	原因不明の死亡、敗血症	3 日 ^{※2}	糖尿病
不明	不明	不明	原因不明の死亡	不明	不明

^{※1} 「1 品質について (1) 凝集について、6) 凝集とアナフィラキシーの発現について」参照

^{※2} 最新情報では 2 日に訂正されている。

原因不明の死亡の 2 例のうち、39 歳女性の症例は、本剤接種の 1 日後、詳細不明の諸症状が発現し、1 回目接種 5 日後に死亡した。発現時期が不明の細菌感染を有しており、理由は不明であるがタミフルを服用中であった。担当医の意見は得られていない。別の 1 例は、接種及び死亡の日時並びに剖検実施の有無は不明であるが、担当医は本剤との因果関係ありと報告している。

(3) 免疫原性及び安全性に関する現時点のまとめ

1) 免疫原性について

20～64 歳を対象とした国内臨床試験 (Q-Pan-H1N1-016 試験) では、1 回目接種後に CHMP 及び CBER の新型インフルエンザワクチンの免疫原性に関する基準¹を満たし (表 3)、D-Pan (H1N1) を用いた海外臨床試験 (D-Pan-H1N1-007: 18～60 歳 (表 10、11)、D-Pan-H1N1-008 試験: 18～64 歳) と同様の免疫原性であった。60 歳以下の成人の免疫原性は国内 (Q-Pan (H1N1) 接種) と海外 (D-Pan (H1N1) 接種) で同様だったこと、D-Pan (H1N1) を用いた海外臨床試験 (D-Pan-H1N1-008 試験) において 61 歳以上の高齢者も 1 回目接種後に CHMP 及び CBER の基準を満たしたことから、国内においても、高齢者に対する 1 回接種により免疫原性が期待される。

18 歳未満については、D-Pan (H1N1) が接種された海外臨床試験 (D-Pan-H1N1-009 試験 (表 21、22) 及び D-Pan-H1N1-010 試験 (表 16)) 並びに国内臨床試験 (Q-Pan-H1N1-029 試験) (表 6) では、1 回目接種後に CHMP 及び CBER の基準を満たしていた。

2) 安全性について

¹ CHMP の基準 (EMA) : CHMP/VWP/263499/2006、CBER の基準 (FDA) : Guidance for Industry: Clinical Data Needed to Support the Licensure of Pandemic Influenza Vaccines, May 2007

海外臨床試験（D-Pan-H1N1-007 試験、D-Pan-H1N1-009 試験）では、局所及び全身の特定有害事象の発現率が D-Pan（H1N1）の 1 回目接種後より 2 回目接種後の方が高くなる傾向が認められた（表 12、13）。Q-Pan（H5N1）を用いた国内臨床試験（Q-Pan-011 試験）でも同様の傾向が見られたことから、Q-Pan（H1N1）でも 2 回目接種後に有害事象の発現率が高くなる可能性が考えられる。また、Q-Pan（H1N1）のロットによっては、アナフィラキシーの発現頻度が高くなる可能性は否定できない。

18 歳未満の安全性について、国内臨床試験（Q-Pan-H1N1-029 試験）の例数が少なく比較は難しいが、小児を対象とする海外臨床試験（D-Pan-H1N1-009 試験及び D-Pan-H1N1-010 試験）と比べ、安全性に顕著な差は認められていない（表 7～9、17～19、23～25）。なお、臨床試験において重篤な有害事象、試験の中止に至った有害事象及び死亡例は報告されていないが、D-Pan-H1N1-009 試験では、接種後 7 日間の局所及び全身の特定有害事象の発現率が、2 回目接種後に 1 回目接種後より高くなる傾向があり（表 23、24）、特に 38 度以上の発熱が 3/51 例（5.9%）から 23/51 例（45.1%）に上昇したことから、2009 年 12 月 11 日、EU における D-Pan（H1N1）の 6 ヶ月から 9 歳の用法・用量は、0.25mL を 2 回接種から 1 回接種に変更された。

3) 用法・用量について

1) 及び 2) から、18 歳以上の用法・用量は「本剤 0.5mL を 1 回接種」とすることについて、改めて専門委員に意見を聞いたところ、異論は得られていない。

18 歳未満についても、1) 及び 2) から、1 回接種により CHMP 及び CBER の基準を満たしていたこと、2 回目接種後に有害事象の発現率が高くなる可能性があることから、10 歳以上 17 歳以下は 0.5mL を 1 回接種、6 ヶ月～9 歳は 0.25mL を 1 回接種とすることが考えられる。

II. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果

1. 適合性書面調査結果

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施し、その結果、問題は認められなかった。

2. GCP 実地調査結果

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.5）に対して GCP 調査が実施され、その結果、問題は認められなかった。

III. まとめ

以上から、機構は、以下のように考える。

特例承認に係る報告(2)のとおり、承認の可否及びQ-Pan(H1N1)接種開始の判断に当たっては、その時点における本剤のリスク・ベネフィットの評価が必要である。また、Q-Pan(H1N1)接種にあたっては、特にアナフィラキシーの発現に注意が必要であることの情報提供が必要である。

なお、本剤を承認する場合、用法・用量を以下のように設定することが考えられる。

[用法・用量] 6ヶ月～9歳の小児：

抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その0.25mLを1回、筋肉内に注射する。

成人及び10歳以上の小児：

抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その0.5mLを1回、筋肉内に注射する。

I. 異常毒性否定試験

(1) 国立感染症研究所で実施された異常毒性否定試験

2009年11月17日から11月24日に国立感染症研究所において実施された異常毒性否定試験（参考試験）に係る「GSK社 インフルエンザワクチンに関する試験報告書」の評価の妥当性に関する専門協議の開催を厚生労働省から依頼され、書面での専門協議を行った。その結果、専門委員からは国立感染症研究所の毒性学的評価は概ね妥当との意見が出されたが、以下の意見も出された。

- ・ 発現した毒性は、AS03に含有される成分により引き起こされたと考えられる。
- ・ 異常毒性否定試験での症状は、腹膜に対する強度の急性毒性、すなわち腹膜への刺激に起因する炎症反応の誘発、腸管機能の阻害、後期における穿孔の可能性も含むバリア機能の破壊による細菌性腹膜炎、本剤のサイトカイン誘導性又は細菌性腹膜炎に続発した播種性血管内凝固症候群を含む一連の全身性ショックの可能性もある。
- ・ 発現した所見は、細菌感染によるものであることを否定できない。投与した製剤に細菌の混入がなかったのであれば、消化管の穿孔が原因となり腸内細菌が腹腔に漏れ出し炎症を引き起こした可能性が考えられる。
- ・ 発現した所見の誘因を推定するためには、経時的な初期反応（解剖所見、病理組織検査、血清、血算、サイトカイン量）の解析の追加が必要である。

(2) 申請者により実施された異常毒性否定試験

申請者により実施された異常毒性否定試験の概要は以下のとおりである。

1) AS03を含まない検体の試験方法

Q-Pan抗原製剤及び季節性インフルエンザワクチンFluLaval/Fluviralを用いた異常毒性否定試験は、米国CFRに従った方法（マウスには0.5mLを腹腔内投与、モルモットには5.0mLをCFR610.11aに基づき皮下投与）で実施された。

2) AS03を含む検体の試験方法

AS03添加ワクチンについては、以下の結果から、欧州薬局方の方法をもとに改変した方法で実施された。

AS03のみを用いた初期の試験では、マウス1匹あたり0.25mL又はモルモット1匹あたり5mLを腹腔内投与した結果、マウス及びモルモットの両試験において、解剖したすべての被験動物において腹腔内病変（腹膜炎、腹部癒着、腸内鬱血）が認められ、試験は不適合となった。AS03添加ワクチンで行った試験でも同様の結果が得られた。したがって、投与量の検討をマウス：0.1、0.2、0.3、0.4又は0.5mL、モルモット：0.5、

1.0、2.0、3.0、4.0 又は 5.0mL で実施し、常に試験に適合する最大投与量であるマウス：0.2mL、モルモット：0.5mL の腹腔内投与を行うこととされた。

3) 試験成績について

特性解析試験として 1) の投与量及び投与経路で Q-Pan (H1N1) 抗原製剤 11 ロット、2) の投与量及び投与経路で Q-Pan (H1N1) 1 ロット、Q-Pan (H5N1) 5 ロット、D-Pan (H1N1) 9 ロット及び D-Pan (H5N1) 18 ロットについて試験が実施され、全てのロットが適合していたことから、Q-Pan (H1N1) 抗原製剤では異常毒性否定試験は規格試験に設定されていない。なお D-Pan (H1N1) 抗原製剤でも、Fluarix 及び D-Pan (H5N1) の適合実績に基づき、異常毒性否定試験は規格試験に設定されていない。

II. 新規添加物

AS03 に含まれるスクワレン及び α -トコフェロールは、本邦では新規添加物に該当することから、AS03 を用いた毒性試験成績に加え、以下の説明がなされている。

(1) スクワレン

スクワレンは筋肉内投与の使用前例がない。

マウスおよびラットに 10000mg/kg のスクワレンを腹腔内投与した結果、死亡は認められず LD₅₀は 10000mg/kg 超であった。また、マウスにおける静脈内投与時の LD₅₀は 1800mg/kg であった。

スクワレン 8mg/kg を含む賦形剤をラットに 4 週間皮下投与した結果、雄での体重増加抑制、局所の皮下に細胞浸潤および肉芽形成、線維化がみられたが、いずれも軽度、程度とも軽度であった。スクワレン 0.8mg/kg を含む賦形剤のイヌ 4 週間皮下投与では、約半数例で局所に軽度な皮下出血がみられたが、その他の異常所見は認められなかった。スクワレン 0.8mg/kg を含む賦形剤のイヌ週 1 回 53 週間皮下投与では、死亡例、悪影響は認められなかった。

スクワレン 0.8mg/kg を含む賦形剤をラットに皮下投与（雄は交配前 68 日間および交尾確認まで、雌は交配前 14 日間、交配期間および妊娠 7 日まで）した結果、投与部位の局所反応以外、母動物および胎児への影響はみられなかった。雌ラットまたは雌ウサギにスクワレン 0.8mg/kg を含む賦形剤を皮下投与（ラットは妊娠 6～17 日、ウサギは妊娠 6～18 日）し、器官形成期投与試験を実施したが、母動物および胎児への影響はみられず、次世代への影響も認められなかった。雌ラットにスクワレン 0.8mg/kg を含む賦形剤を皮下投与（妊娠 17 日～出産後 21 日）し、周産期および授乳期投与試験を実施したが、母動物および胎児への影響、次世代への悪影響も認められなかった。

スクワレン 50 μ g を 29 例の健康成人へ皮下投与したところ、紅斑、硬結および炎症反応は認められなかった。投与 24 および 48 時間後の投与部位の肉眼的観察においても異常は認められていない。

以上から、スクワレンの毒性はきわめて弱いと説明されている。

(2) DL- α -トコフェロール

α -トコフェロールについては、筋肉内投与での使用前例がない

α -トコフェロールを単回腹腔内投与したときの LD₅₀ はマウスで 2000mg/kg 超、ラットでは 1480mg/kg であった。またトコフェロール酢酸エステルを皮下、腹腔内および静脈内投与したときの LD₅₀ は、それぞれマウスで 20000mg/kg 超、10000mg/kg 超および 2000mg/kg 超、ラットで 10000mg/kg 超、5000mg/kg 超および 1000mg/kg 超であった。

α -トコフェロール及びトコフェロール酢酸エステルの筋肉内、静脈内、皮下または腹腔内投与による反復投与毒性が評価されている。 α -トコフェロールの 489、783 および 1253mg/kg/日をラットに 7 日間反復腹腔内投与した結果、一般状態観察において投与 2 日に 1253mg/kg/日群の数例で被毛粗剛がみられたが、死亡はみられず、全投薬群で体重に影響は認められなかった。血液凝固検査では、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間の用量相関的な短縮が認められ、剖検では 1253mg/kg/日群の 1 例で腹腔に出血がみられた。 α -トコフェロールの 16mg をマウスに週 1 回 10 ヶ月間反復皮下投与した結果、腫瘍の発現は認められていない。 α -トコフェロールおよびトコフェロール酢酸エステルの 100mg/kg/日を幼若ウサギに 6 または 7 日間反復静脈内投与した結果、組織学的検査で脂質沈着（おもに脾臓または肝臓）がみられた。トコフェロール酢酸エステルの 50IU/kg/日を幼若ブタに 13 日間静脈内、6 日間筋肉内または点滴静脈内投与した。病理組織学的検査では静脈内投与群で脾臓、肺および肝細胞の空胞化および脂肪沈着がみられたが、これらの変化は静脈内投与による組織内トコフェロール濃度の高値と関連していた。筋肉内および点滴静脈内投与群では同様の変化は認められなかった。

トコフェロール酢酸エステルの細菌を用いる復帰突然変異試験およびヒトリンパ球を用いた染色体異常試験では、いずれも S9mix の有無にかかわらず陰性であった。

100 および 300mg/kg のトコフェロール酢酸エステルをマウスに妊娠 7~12 日までの 6 日間連日皮下投与したところ、胎児に対する致死、発育抑制、催奇形作用および新生児の形態的、機能的分化、発育に及ぼす影響は認められなかった。

ビタミン E 欠乏患者に対するビタミン E による治療は、通常、経口投与により行われるが、ときに、その筋肉内あるいは静脈内投与も採用されている。

一連の試験結果から、 α -トコフェロールの毒性はきわめて弱いと説明されている。

以下の臨床試験成績は特例承認に係る報告書確定後に提出され、そのまとめを部会当日資料として提出した。

- Q-Pan-H1N1-016 試験 (20～64 歳を対象とする国内臨床試験)
- D-Pan-H1N1-017 試験 (Q-Pan と D-Pan の比較試験)

Q-Pan-H1N1-016 試験 (20~64 歳を対象とする国内臨床試験)

表 1 Day21 又は Day42 における HI 抗体価 (ATP-1 コホート)

時期	GMT		GMFR		抗体陽転率		抗体保有率	
	値	97.5%信頼区 間	値	97.5%信頼区 間	n (%)	97.5%信頼区 間	n (%)	97.5%信頼区 間
Day21(N=100)	230.3	[177.7, 298.4]	26.3	[20.6, 33.5]	94 (94.0)	[86.4, 98.1]	95 (95.0)	[87.7, 98.6]
Day42(N=100)	485.0	[420.3, 559.7]	55.4	[45.6, 67.2]	100(100)	[95.7, 100]	100 (100)	[95.7, 100]

表 2 1 回目又は 2 回目接種後 7 日間における局所の特定有害事象 (TVC)

有害事象	接種回	Grade	20~64 歳 N=100
			n (%)
疼痛	1 回目	全て	98 (98.0)
		Grade 3	3 (3.0)
	2 回目	全て	93 (93.0)
		Grade 3	2 (2.0)
発赤	1 回目	全て	7 (7.0)
		Grade 3	1 (1.0)
	2 回目	全て	8 (8.0)
		Grade 3	0 (0.0)
腫脹	1 回目	全て	17 (17.0)
		Grade 3	2 (2.0)
	2 回目	全て	17 (17.0)
		Grade 3	1 (1.0)

表 3 1 回目又は 2 回目接種後 7 日間における全身の特定有害事象 (TVC)

有害事象	接種回	Grade	20~64 歳 N=100
			n (%)
疲労	1 回目	全て	46 (46.0)
		Grade 3	2 (2.0)
	2 回目	全て	54 (54.0)
		Grade 3	3 (3.0)
頭痛	1 回目	全て	35 (35.0)
		Grade 3	1 (1.0)
	2 回目	全て	39 (39.0)
		Grade 3	2 (2.0)
注射部位以外 の関節痛	1 回目	全て	14 (14.0)
		Grade 3	0 (0.0)
	2 回目	全て	30 (30.0)
		Grade 3	1 (1.0)
筋肉痛	1 回目	全て	44 (44.0)
		Grade 3	1 (1.0)
	2 回目	全て	51 (51.0)
		Grade 3	0 (0.0)
戦慄	1 回目	全て	19 (19.0)
		Grade 3	0 (0.0)
	2 回目	全て	29 (29.0)
		Grade 3	4 (4.0)
発汗増加	1 回目	全て	7 (7.0)
		Grade 3	0 (0.0)
	2 回目	全て	9 (9.0)
		Grade 3	0 (0.0)
発熱	1 回目	全て	2 (2.0)
		Grade 3	0 (0.0)
	2 回目	全て	7 (7.0)
		Grade 3	1 (1.0)

表4 Day42までに2%以上に認められた特定外有害事象 (TVC)

事象名	20~64歳
	N=100 n (%)
1つ以上の特定外有害事象	35 (35.0)
耳鳴	2 (2.0)
腹痛	2 (2.0)
下痢	4 (4.0)
悪心	3 (3.0)
口内炎	2 (2.0)
注射部位出血	3 (3.0)
発熱	3 (3.0)
鼻咽頭炎	3 (3.0)
上気道感染	2 (2.0)
食欲減退	2 (2.0)
浮動性めまい	2 (2.0)
頭痛	3 (3.0)
口腔咽頭痛	3 (3.0)
鼻漏	2 (2.0)
そう痒症	3 (3.0)
発疹	2 (2.0)

2回目接種後では、1回目接種後に比べ、GMT、GMFR、抗体陽転率、抗体保有率のHI抗体価全てについて増加が認められた (表1)。局所の特定有害事象の発現率は1回目接種後及び2回目接種後において顕著な差はみられなかったが、全身の特定有害事象の発現率は2回目接種後の方が高くなる傾向が認められた (表2、3)。重篤な有害事象、免疫の関連が疑われる有害事象及び死亡例は現時点で報告されていない。

D-Pan-H1N1-017 試験 (Q-Pan と D-Pan の比較試験)

表 1 臨床試験の概略

試験名	試験デザイン	対象	用法・用量、登録例数	主な評価項目
海外第Ⅲ相試験 (実施国：フランス、ドイツ)				
D-PAN H1N1-017	無作為化、評価者盲検	18～60 歳の健康男女	3 週間隔で 2 回、筋肉内接種 計 320 例 Q-Pan 群：160 例 D-Pan 群：160 例	・ HI 抗体価の GMT、抗体保有率、抗体陽転率、GMFR ・ 安全性

表 2 Day21 における HI 抗体価 (ATP-I コホート)

D-Pan 群 (N=164)		Q-Pan 群 (N=164)	
調整 GMT	調整 GMT	比	95%信頼区間
393.1	328.0	1.20	[0.96, 1.49]

ATP-I コホート：According-To-Protocol immunogenicity コホート (免疫原性の解析対象)
調整 GMT：抗体価のベースライン値で調整

表 3 Day21 における HI 抗体価 (ATP-I コホート)

群	GMT		GMFR		抗体陽転率		抗体保有率	
	値	95%信頼区間	値	95%信頼区間	n (%)	95%信頼区間	n (%)	95%信頼区間
Q-Pan(N=164)	333.8	[282.5, 394.4]	32.0	[26.5, 38.6]	154(93.9)	[89.1, 97.0]	160(97.6)	[93.9, 99.3]
D-Pan(N=164)	386.3	[330.0, 452.2]	41.5	[34.3, 50.2]	160(97.6)	[93.9, 99.3]	164(100)	[97.8, 100]

表 4 1 回目接種後 7 日間における局所の特定有害事象 (TVC)

有害事象	Grade	Q-Pan N=167	D-Pan N=167
		n (%)	n (%)
疼痛	全て	144 (86.2)	148 (88.6)
	Grade 3	4 (2.4)	6 (3.6)
発赤	全て	19 (11.4)	25 (15.0)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)
腫脹	全て	29 (17.4)	32 (19.2)
	Grade 3	0 (0.0)	2 (1.2)

TVC：Total vaccinated Cohort (全接種者対象)

表 5 1 回目接種後 7 日間における全身の特定有害事象 (TVC)

有害事象	Grade	Q-Pan N=167	D-Pan N=167
		n (%)	n (%)
疲労	全て	55 (32.9)	60 (35.9)
	Grade 3	2 (1.2)	3 (1.8)
頭痛	全て	48 (28.7)	55 (32.9)
	Grade 3	2 (1.2)	4 (2.4)
注射部位以外の関節痛	全て	38 (22.8)	37 (22.2)
	Grade 3	2 (1.2)	1 (0.6)
筋肉痛	全て	81 (48.5)	57 (34.1)
	Grade 3	4 (2.4)	3 (1.8)
戦慄	全て	24 (14.4)	34 (20.4)
	Grade 3	2 (1.2)	0 (0.0)
発汗増加	全て	14 (8.4)	13 (7.8)
	Grade 3	1 (0.6)	1 (0.6)
発熱	全て	5 (3.0)	2 (1.2)
	Grade 3	2 (1.2)	1 (0.6)

表6 Day21までにいずれかの群で1%以上に認められた特定外有害事象 (TVC)

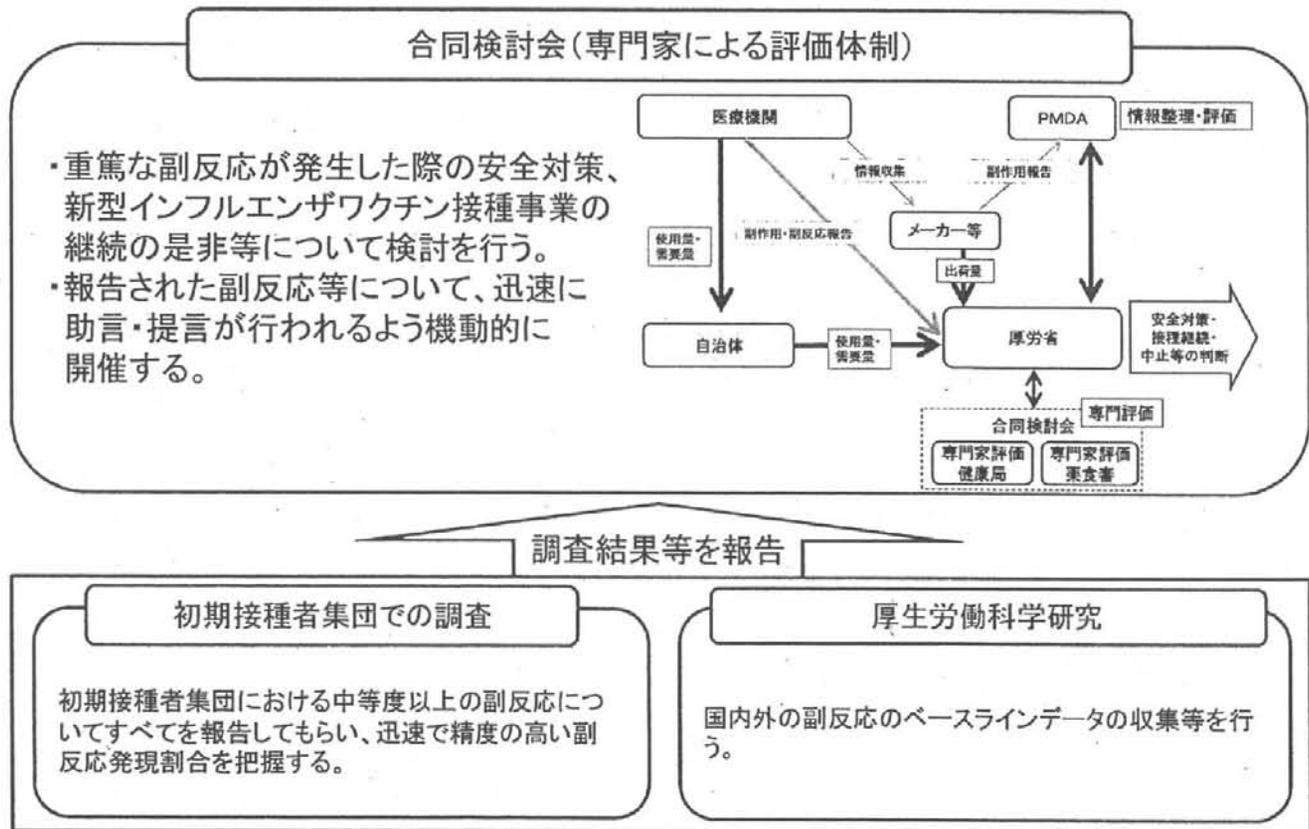
事象名	Q-Pan N=167	D-Pan N=167
	n (%)	n (%)
1つ以上の特定外有害事象	31 (18.6)	37 (22.2)
下痢	2 (1.2)	1 (0.6)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	3 (1.8)
注射部位疼痛	2 (1.2)	0 (0.0)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	5 (3.0)
気管支炎	2 (1.2)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	2 (1.2)
鼻咽頭炎	2 (1.2)	5 (3.0)
鼻炎	4 (2.4)	6 (3.6)
背部痛	2 (1.2)	1 (0.6)
頭痛	2 (1.2)	1 (0.6)
咳嗽	2 (1.2)	1 (0.6)
口腔咽頭痛	2 (1.2)	1 (0.6)

Q-Pan (H1N1)、D-Pan (H1N1) 両群における HI 抗体価に顕著な差はなかった (表 2、3)。D-Pan (H1N1) 接種後と比べ、Q-Pan (H1N1) では、筋肉痛の発現率に増加傾向が認められたものの、局所、全身の特定有害事象及び特定外有害事象の発現率に顕著な差はなかった (表 4~6)。重篤な有害事象、免疫の関連が疑われる有害事象及び死亡例は現時点で報告されていない。

新型インフルエンザワクチン接種後の副反応に対する対応体制について

1. 副反応発現割合(頻度)の情報を短期間で把握し、重大な副反応や発生頻度の変化に対応できる体制を構築。
 - 初期接種者集団での有害事象の迅速な把握。
 - 初期数十万供給段階の低頻度(ギランバレー等)の副反応の発現状況の確認。
 - 2週間毎に副反応報告/推定接種人数(供給量)による副反応報告割合の把握し、以降も数十、数百万人等の段階毎に発現状況を確認。
2. 副反応発現情報を公表し、合同検討会の専門家が定期及び適時に評価。
 - 1の反応報告割合と自然発生等のベースラインを比較して評価。
 - 安全対策(情報提供等)と接種事業の継続の可否の判断を行う。
3. 別途、研究班を設置し、外国のモニタリング体制の情報を含めた副反応の収集・評価体制のあり方の研究、副反応評価のためのベースラインデータを収集する

新型インフルエンザワクチン接種後の副反応に対する対応体制について(概要)



推定接種者数及び副反応報告頻度について

1. 新型インフルエンザワクチンの医療機関からの副反応報告及び医療機関納入数量から推定される推定接種者数に基づく報告頻度

① 報告全体

(単位：例(人))

接種日※	推定接種者数 (回分)	副反応報告数 (報告頻度)	うち重篤報告数	
			(報告頻度)	死亡報告数 (報告頻度)
10/19-10/25	864,862	318	25	1
		0.04%	0.003%	0.0001%
10/26-11/1	711,088	378	27	0
		0.05%	0.004%	0.0%
11/2-11/8	523,196	207	23	3
		0.04%	0.004%	0.0006%
11/9-11/15	2,502,707	146	22	9
		0.01%	0.0009%	0.0004%
11/16-11/29	1,416,579	488	124	57
		0.03%	0.09%	0.004%
11/30-12/6	3,304,098	137	32	14
		0.004%	0.001%	0.0004%
12/7-12/13	880,028	157	33	12
		0.02%	0.004%	0.001%
12/14-12/20	4,716,269	100	16	6
		0.002%	0.0003%	0.0001%
12/21-1/5	1,552,976	70	13	5
		0.005%	0.0008%	0.0003%
合計	16,471,803 H21.12.28 現在	2001	315	107
		0.01%	0.002%	0.0006%

※ 平成21年12月25日報告分まで

※ 今回の接種事業では、疑いの如何にかかわらず、「接種後の死亡、臨床症状の重篤なもの、後遺症を残す可能性のあるもの」に該当すると判断されるものは報告対象としている。

(注重点) 実際の接種者数は表の推定接種者数を下回る。

※ 10mL バイアルを 18 人に接種し、1mL バイアルを 2 人に接種したと仮定した場合の推定接種者数である。

※ 納入分が、全て接種されたとは限らないため、推定接種者数は最大数である。

※ 医療機関から報告される正確な接種者数については 1 ヶ月毎に集計し公表の予定

② 医療機関から「関連有り」として報告されたもの (単位：例 (人))

接種日※	推定接種者数 (回分)	副反応報告数 (報告頻度)	うち重篤報告数	
			(報告頻度)	死亡報告数 (報告頻度)
10/19-10/25	864,862	211	18	0
		0.02%	0.002%	0.0%
10/26-11/1	711,088	227	21	0
		0.03%	0.003%	0.0%
11/2-11/8	523,196	129	15	0
		0.02%	0.003%	0.0%
11/9-11/15	2,502,707	71	9	0
		0.003%	0.0004%	0.0%
11/16-11/29	1,416,579	224	32	0
		0.02%	0.002%	0.0%
11/30-12/6	3,304,098	62	8	0
		0.002%	0.0002%	0.0%
12/7-12/13	880,028	77	9	0
		0.009%	0.001%	0.0%
12/14-12/20	4,716,269	47	5	0
		0.001%	0.0001%	0.0%
12/21-1/5	1,552,976	36	4	0
		0.002%	0.0003%	0.0%
合計	16,471,803 H21.12.28 現在	1084	121	0
		0.007%	0.001%	0.0%

③ 医療機関から「関連無し」「評価不能」として報告されたもの (単位: 例(人))

接種日※	推定接種者数 (回分)	副反応報告数 (報告頻度)	うち重篤報告数	
			(報告頻度)	死亡報告数 (報告頻度)
10/19—10/25	864, 862	1 0 7	7	1
		0. 01%	0. 0008%	0. 0001%
10/26—11/1	711, 088	1 5 1	6	0
		0. 02%	0. 0008%	0. 0%
11/2—11/8	523, 196	7 8	8	3
		0. 01%	0. 002%	0. 0006%
11/9—11/15	2, 502, 707	7 5	1 3	9
		0. 03%	0. 0005%	0. 0004%
11/16—11/29	1, 416, 579	2 6 4	9 2	5 7
		0. 02%	0. 006%	0. 004%
11/30—12/ 6	3, 304, 098	7 5	2 4	1 4
		0. 002%	0. 0007%	0. 0004%
12/ 7—12/ 13	880, 028	8 0	2 4	1 2
		0. 009%	0. 003%	0. 001%
12/ 14—12/ 20	4, 716, 269	5 3	1 1	6
		0. 001%	0. 0002%	0. 0001%
12/21— 1/ 5	1, 552, 976	3 4	9	5
		0. 002%	0. 0006%	0. 0003%
合計	16, 471, 803	9 1 7	1 9 4	1 0 7
	H21. 12. 28 現在	0. 006%	0. 001%	0. 0006%

2. 新型インフルエンザワクチンの医療機関からの副反応報告及び医療機関接種者数から推定される推定接種者数に基づく報告頻度

① 11月接種分

(単位：例(人))

報告期間	11月1日～30日接種分		全報告 (報告頻度)	重篤 (報告頻度)
推定接種者数		単位：万接種		
医療従事者	65歳未満の者	78.6	367 ³⁾ (0.05%)	31 (0.004%)
基礎疾患を有する者	1歳～小学校3年生	34.6	54 (0.02%)	8 (0.002%)
	小学校4年生～6年生	5.2	14 ²⁾ (0.03%)	2 (0.004%)
	中学生及び高校生の年齢該当者	4.2	18 ²⁾ (0.04%)	1 (0.002%)
	高校卒業以上相当～65歳未満の者	50.0	100 (0.02%)	33 (死亡8) (0.007%)
	65歳以上の者	104.5	218 ²⁾ (0.02%)	91 (死亡60) (0.009%) (除死亡0.002%)
	計	198.5	345 (0.02%)	126 (0.006%)
妊婦		21.1	23 ⁴⁾ (0.01%)	3 ⁴⁾ (0.001%)
1歳～小学校3年生		24.0	93 (0.04%)	7 (死亡1) (0.003%)
その他		4.2		
合計		326.4	865 (0.03%)	173 (死亡69) (0.005%)

- 1) 接種者数が全体の1%に満たない対象群はまとめて「その他」として扱っている。
- 2) 65歳以上の医療従事者、小学校4年生～6年生及び中学生及び高校生の年齢該当者の各群は、基礎疾患を有する者として取りまとめて計算している。
- 3) 高校卒業以上相当～65歳未満の者のうち、基礎疾患を有しない者については、医療従事者として取りまとめて計算している。
- 4) 妊婦については、他の群に含まれている症例と重複して計算している。

※25道県の報告数をもとに、平成20年10月1日現在総務省都道府県別推計人口(総人口)により推計

(205.2% = 127,692千人(全国) ÷ 62,226千人(25道県))

※報告のあった都道府県においても、すべての受託医療機関からは報告を受けていない

② 10月接種分

報告期間	10月1日～31日接種分		全報告 (報告頻度)	重篤 (報告頻度)
接種者数	単位:万接種			
医療従事者	65歳未満の者	78.2	675 (0.09%)	46 (0.006%)
	65歳以上の者	3.7	20 (0.05%)	6 (死亡1) (0.002%)
	その他	0.4		
合計		82.3	696 (0.08%)	52 (死亡1) (0.006%)

※ 接種者数が全体の1%に満たない対象群はまとめて「その他」として扱っている。

※ ※44都道府県の報告数をもとに、平成20年10月1日現在総務省都道府県別推計人口(総人口)により推計

(107.2% = 127,692千人(全国) ÷ 119,161千人(44都道府県))

※ ※報告のあった都道府県においても、すべての受託医療機関からは報告を受けていない報告のあった都道府県においても、すべての受託医療機関からは報告を受けていない

3. 副反応症例の内訳（性別・年齢別）

(1) 性別

男	603 (30.1%)	
女	1392 (69.6%)	うち妊婦34
不明	6 (0.3%)	

(2) 年齢別

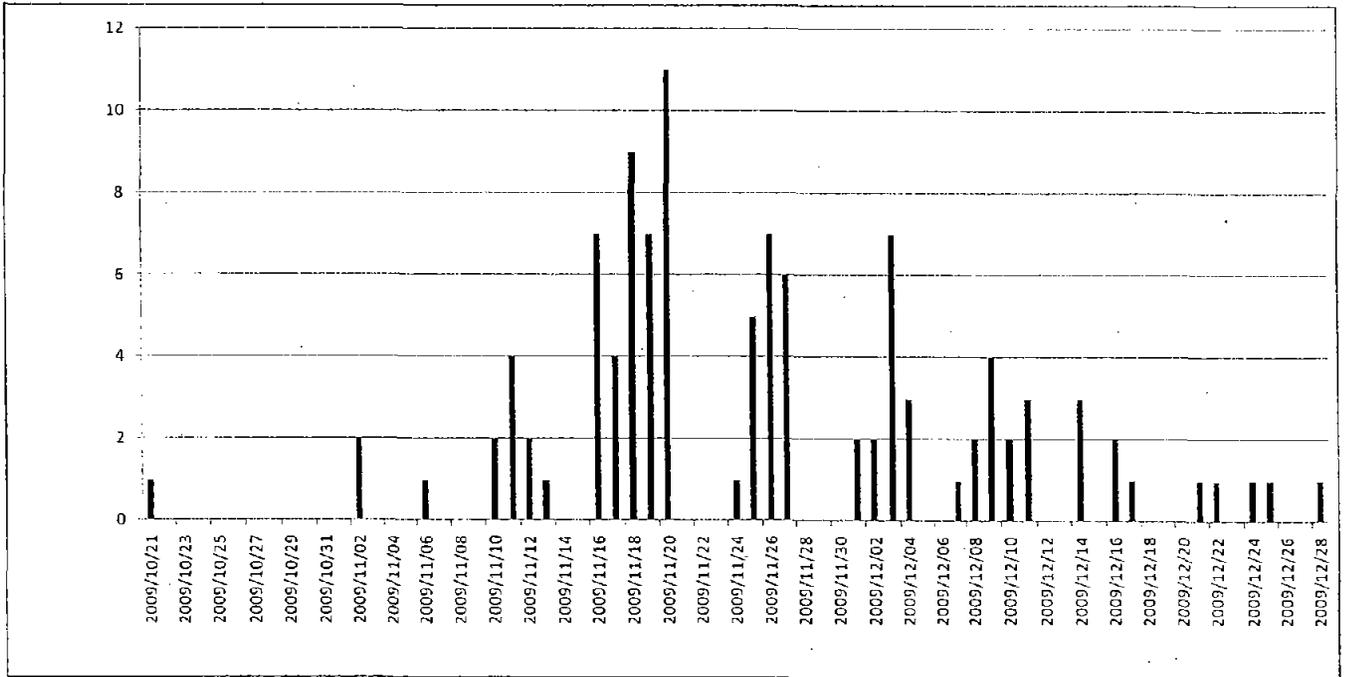
① 報告数

年齢	副反応報告数	重篤報告数	死亡報告数
0～9歳	338	31	1
10～19歳	58	7	1
20～29歳	263	21	0
30～39歳	385	33	3
40～49歳	304	30	1
50～59歳	221	24	3
60～69歳	144	36	15
70～79歳	161	64	32
80歳以上	124	69	51
不明	3	0	0
合計	2001	315	107

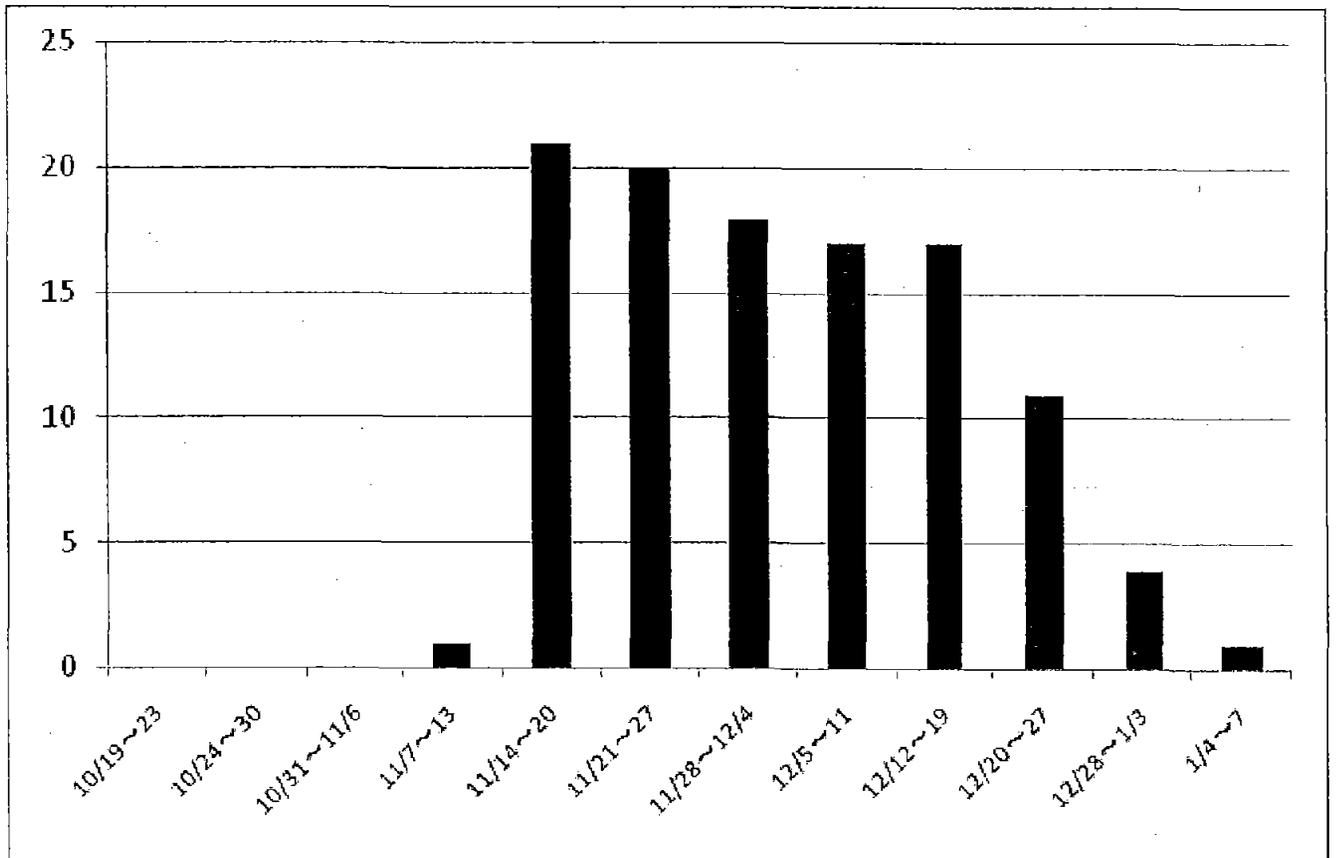
② 接種期間別報告数

接種日 ※	10歳 未満	10歳 代	20歳 代	30歳 代	40歳 代	50歳 代	60歳 代	70歳 代	80歳 以上	不明	合計
10/19 - 10/25	0	1	58	93	89	52	19	2	3	1	318
10/26 - 11/1	0	2	80	122	98	55	17	3	1	0	378
11/2 - 11/8	2	5	41	71	40	30	10	2	5	1	207
11/9 - 11/15	20	4	24	30	23	20	8	10	7	0	146
11/16 - 11/29	115	25	34	43	33	37	53	87	61	0	488
11/30 - 12/6	57	3	10	7	6	9	10	20	14	1	137
12/7 - 12/13	80	4	7	7	5	9	13	16	16	0	157
12/14 - 12/20	41	6	5	6	4	7	9	13	9	0	100
12/21 - 1/5	23	8	4	6	6	2	5	8	8	0	70
	338	58	263	385	304	221	144	161	124	3	2001
合計	16.9%	2.9%	13.1%	19.2%	15.2%	11.0%	7.2%	8.0%	6.2%	0.1%	

4. 接種日毎の死亡報告数



5. 報告集毎の死亡報告数



6. 重篤・死亡報告の頻度（ロット毎）

メーカー	ロット	出荷数量 (万回分)	出荷開始 日	重篤		死亡		アナフィラキシー	
				報告数	頻度 (10万接種 あたり)	報告数	頻度 (10万接種 あたり)	報告数	頻度 (10万接種 あたり)
微研会	HP01	27.4	10月9日	8	2.9	3	1.1	2	0.7
	HP02	111.9	11月6日	17	1.5	13	1.2	1	0.1
	HP03	112.8	11月24日	3	0.3	2	0.2		
	HP04	111.8	11月24日	3	0.3	7	0.6	2	0.2
	HP05	112.9	12月7日	2	0.2	1	0.1	1	0.1
	HP06	111.2	12月7日		0.0		0.0		
	HP07	112	12月17日		0.0		0.0		
小計		700		33	0.5	26	0.4		
北里	NB001	18.8	10月9日	10	5.3		0.0	3	1.6
	NB002	49	12月7日		0.0		0.0		
	NB003	109.8	12月17日	1	0.1		0.0		
	NB004	80.9	12月28日		0.0		0.0		
小計		258.5		11	0.4	0	0.0		
北里	NM001	25	11月5日	3	1.2		0.0		
	NM002	53.1	11月30日	2	0.4		0.0	1	0.2
	NM003	56.7	12月17日		0.0		0.0		
小計		134.8		5	0.4	0	0.0		
デンカ	S1	54.9	10月9日	14	2.6	4	0.7	6	1.1
	S2	54.6	10月9日	13	2.4	7	1.3	4	0.8
	S3	16.0	11月6日		0.0	2	1.3	1	0.6
	S4	50.5	12月7日		0.0		0.0		
	S5	37.8	12月18日		0.0		0.0		
	S6	37.8	12月18日		0.0		0.0		
小計		251.6		27	1.1	13	0.5		
化血	SL01	45.0	10月13日	24	5.3	3	0.7	8	1.8
	SL02	91.6	10月22日	45	4.9	24	2.6	7	0.8
	SL03	92.7	11月9日	22	2.4	10	1.1	4	0.4
	SL04	92.5	11月9日	23	2.5	19	2.1	1	0.1
	SL05	76.5	11月25日	4	0.5	4	0.5	3	0.4
	SL06	84.6	11月25日	3	0.4	4	0.5		
	SL07	84.6	12月9日	3	0.4	2	0.2		

	SL08	84.7	12月9日	3	0.4		0.0	1	0.1
	SL09	84.6	12月9日		0.0	1	0.1		
	SL10	85.1	12月22日		0.0		0.0		
	SL11	84.7	12月22日		0.0		0.0		
小計		906.6		127	1.4	67	0.7		

7. 新型インフルエンザワクチンの副反応として報告されている「アナフィラキシー」についてのブライトン分類評価(暫定版)

	ロット番号	出荷数量(万回(接種回数))	報告数[重篤]	レベル3以上の報告数[重篤] (専門委員評価を加えたもの)	レベル3以上の報告頻度[重篤] (報告数/10万回)
北里研	NB001	18.8	4 [4]	3 [3]	1.6 [1.6]
	NM002C	13.0	2 [2]	1 [1]	0.8 [0.8]
微研会	HP01A	27.4	4 [4]	2 [2]	0.7 [0.7]
	HP02D	28.3	3 [0]	1 [0]	0.4 [0.0]
	HP04B	28.2	1 [0]	1 [0]	0.4 [0.0]
	HP04D	27.2	1 [0]	1 [0]	0.4 [0.0]
	HP05B	28.2	1 [0]	1 [0]	0.4 [0.0]
	不明		1 [1]	0 [0]	[]
デンカ生研	S1-A	27.4	7 [2]	4 [1]	1.5 [0.4]
	S1-B	27.0	3 [2]	2 [1]	0.7 [0.4]
	S2-A	27.2	12 [2]	4 [2]	1.5 [0.7]
	S2-B	27.2	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]
	S3	16.0	2 [0]	1 [0]	0.6 [0.0]
化血研	SL01A	45.0	20 [7]	8 [4]	1.8 [0.9]
	SL02A	47.8	9 [3]	5 [1]	1.0 [0.2]
	SL02B	43.8	9 [4]	2 [0]	0.5 [0.0]
	SL03A	47.7	4 [2]	4 [2]	0.8 [0.4]
	SL03B	45.0	3 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]
	SL04A	47.8	2 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]
	SL04B	44.7	3 [2]	1 [1]	0.2 [0.2]
	SL05A	39.5	4 [1]	3 [0]	0.8 [0.0]
	SL06A	43.8	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]
	SL06B	40.8	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]
	SL08A	43.8	1 [1]	1 [1]	0.2 [0.2]
	SL09A	43.3	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]
不明	-	1 [1]	1 [1]	[]	
合計		828.9	101 [41]	46 [20]	0.6 [0.2]

・12月28日までに入手した情報について、ブライトン分類に基づき企業評価を実施、専門家の評価を加えたもの。

・追加情報の入手や症状の評価及び解釈などにより変更される可能性がある。

(参考1) 季節性インフルエンザワクチンの実績 (薬事法に基づく副作用報告)

	推定接種者数	副反応報告数		
		非重篤 (下段報告頻度)	重篤 (下段報告頻度)	うち死亡例 (下段報告頻度)
平成20年度	4740万人	—	121人	2人 (明らかな関連なし)
		—	0.0002% 100万人に2人	0.000004% 1億人に4人
平成19年度	4164万人	—	121人	4人 (明らかな関連なし)
		—	0.0003% 100万人に3人	0.00001% 1000万人に1人

(参考 2)

新型インフルエンザ予防接種事業における副反応報告と例年の薬事法における報告の違い

新型インフルエンザ予防接種事業

	重篤	非重篤
未知	◎	◎
既知	◎	◎

ワクチン接種との因果関係に関わらず報告

参考(薬事法の報告要件)

	重篤	非重篤
未知	○	△
既知	○	

副反応によると疑われる場合に報告

報告する対象が◎又は○

◎は、契約により医師に報告義務があるもの

○は、自主的な報告による。ただし、企業が知った場合は報告義務。

「重篤」とは、死亡、障害及びそれらに繋がる恐れ、入院並びにそれに相当する疾病の程度（日本とカナダと同じ基準）

「既知」とは、副反応として知られているものであり、添付文書等に記載があるもの

△ 非重篤・未知は定期的に報告。

参考資料 2

H1N1 ワクチンの国内治験成績における安全性データの比較

空欄はデータ無し

	GSK 社製造ワクチン	Novartis 社製造ワクチン				国産ワクチン ^(注)		
投与対象年齢	20～64 歳	20～60 歳				20～59 歳		
投与方法	筋注	筋注				筋注	皮下注	
投与製剤	1 回接種後 7 日以内	1 回接種後 7 日以内		2 回接種後 7 日以内		H1N1 30µg 抗原/ アジュバント無 N=100	H1N1 15µg 抗原/ アジュバント無 N=100	
	H1N1(Q-Pan) 3.75µg 抗原/アジュバント有 N=100	3.75µg 抗原 +半量アジュバント N=98	7.5µg 抗原 +全量アジュバント N=99	3.75µg 抗原 +半量アジュバント N=98	7.5µg 抗原 +全量アジュバント N=99			
注射部位疼痛	98%	68%	86%	62%	74%	30.0%	36.0%	
注射部位発赤	7%	17% c	9% c	14% c	5% c	6.0%	38.0%	
注射部位腫脹	17%	3%	5%	6%	6%	3.0%	18.0%	
局所反応		72%	86%	64%	74%	33.0%	57.0%	
全身倦怠感	46%	3%	9%	3%	12%	20.0%	20.0%	
頭痛	35%	14%	20%	7%	17%	18.0%	12.0%	
関節痛	14%	2%	3%	2%	5%			
筋肉痛	44%	2%	2%	2%	7%			
戦慄	19%	3% d	1% d	6% d	8% d			
発汗	7%	4%	4%	2%	3%			
発熱(38℃以上)	2%	0%	0%	1%	3%	4.0%	1.0%	
熱感	0% b	1% b	1% b	1% e	1% e	8.0%	23.0%	
かゆみ	3% b	1% b	1% b	0% e	1% e	7.0%	21.0%	
体調変化	1% a,b					28.0%	27.0%	
鼻水	2% b	0% b	1% b	0% e	1% e	9.0%	11.0%	
特記すべき有害事象	1 回目接種後 21 日まで重篤な有害事象及びアナフィラキシーなし	重篤な有害事象およびアナフィラキシーなし、7.5µg 抗原+全量 MF59 群において蕁麻疹 1 例 (1 回接種後 21 日まで)				5.0% (アナフィラキシー 1 例、全身発赤 1 例を含む)		3.0%

それぞれ別の試験のため、有害事象収集基準は同一ではない。

(注) 出典：平成 21 年 11 月 11 日新型インフルエンザワクチンに関する有識者との意見交換会資料 1「国産ワクチン臨床試験の中間報告 (第 2 報)」

a: 異常感 b: 1 回接種後 21 日までのデータ c: 紅斑 d: 悪寒 e: 2 回接種後 21 日までのデータ

2009年9月～12月にドイツ・スイス・カナダで承認された
 新型インフルエンザワクチンについて

参考資料 3

	ドイツ ノバルティス	スイス ノバルティス	カナダ GSK(Q-Pan)	(参考) EU GSK(D-Pan)
性状/ 培養方法	不活化ワクチン 細胞培養法	不活化ワクチン 細胞培養法	不活化ワクチン 鶏卵法	不活化ワクチン 鶏卵法
抗原量	3.75 μ g/dose (0.25ml)	3.75 μ g/dose (0.25ml)	3.75 μ g/dose (0.5ml)	3.75 μ g/dose (0.5ml)
アジュバ ントの有 無	有 MF59 6.051mg/0.25ml	有 MF59 6.051mg/0.25ml	有 AS03 27.41mg/0.5ml	有 AS03 27.41mg/0.5ml
投与経路	筋肉注射	筋肉注射	筋肉注射	筋肉注射
用量・用法 (成人)	○18-50才:0.25ml 1回* ○>50才:0.25ml 2回	○3-40才:0.25ml 1回 ○ \geq 40才:0.25ml 2回	0.5ml 1回	○18-60才:0.5ml 1回 ○>60才:0.5ml 1回
用量・用法 (小児)	○6ヶ月未満: 推奨されない ○6ヶ月-8才: 0.25ml 2回 ○9才-17才: 0.25ml 1回*	○3才未満の設定なし	○6ヶ月未満: 推奨されない ○6ヶ月-35ヶ月: 0.25ml 2回 ○3才-9才: 0.25ml 1回 ○10才-17才: 0.5ml 1回	○6ヶ月未満: 推奨されない ○6ヶ月-9才: 0.25ml 2回 ○10才-17才: 0.5ml 1回
仕様	○0.25ml7'レフィル・シリンジ (保存剤なし) ○5mlバイアル(チメロ サル添加25 μ g/0.25ml) ○有効期間:6ヶ月	○0.25ml7'レフィル・シリンジ (保存剤なし) ○有効期間:6ヶ月	○チメロサル添加 (5 μ g/0.5ml) ○有効期間:1.5年	○チメロサル添加 (5 μ g/0.5ml) ○有効期間:2年

*2回接種が望ましい(A second dose of vaccine should preferably be given.)

出典: Health Canadaホームページ
 EMEAホームページ

各国で承認されたH1N1ワクチンの副反応報告の状況

種類 (下段 メーカー)	米国	カナダ	フランス		英国		EU			ドイツ	
	アジュバント 無	アジュバント 有・無	アジュバント 有・無		アジュバント 有・無		アジュバント有・無			アジュバント 有・無	
	CSL ノバルティス サノフィ バイオメディカル	GSK(Q-PAN、 アジュバント無) CSL	GSK (D- PAN) (有)	サノ フィ (無)	GSK (D- PAN) (有)	バク スター (無)	GSK (D- PAN) (有)	ノバル ティス (有)	バクス ター (無)	GSK (D- PAN) (有)	バクス ター (無)
推定接種数 (万人)	9,260 (供給数)	2,514 (供給数)	370	140	340		2,160	750	601 (供給数)	460	不明
副反応(件) (下段%)	6,945 0.008%	5,407 0.022%	2,596 0.070%	296 0.021%	2,534 0.075%		8,129 0.038%	2,641 0.035%	356 0.006%	1,091 0.024%	3
死亡(人) (下段10万人対)	29 0.031	7 0.028	3 0.081	3 0.214	12 0.353		107 0.495	19 0.253	2 0.033	38 0.827	不明
情報(現在)	12月23日	12月19日	1月3日		12月29日		12月27日			12月10日	

種類 (下段 メーカー)	オーストラリア	スウェーデン	ノルウェー	アイルランド	スイス			中国	
	アジュバント 無	アジュバント 有	アジュバント有	アジュバント 有・無	アジュバント有			アジュバント無	
	CSL	GSK(D-PAN)	GSK(D-PAN)	GSK (D- PAN) (有)	バク スター (無)	ノバル ティス (細胞培 養)	ノバル ティス (鶏卵)	GSK(D- PAN)	シノバック等
推定接種数 (万人)	375 (供給数)	400	335 (供給数)	70		99 (供給数)	29 (供給数)	170 (供給数)	2,618
副反応(件) (下段%)	654 0.017%	3,000 0.075%	800 0.024%	944 0.135%		24 0.002%	43 0.015%	396 0.023%	2,867 0.011%
死亡(人) (下段10万人対)	不明	18 0.450	10 0.299	1 0.143		1 0.101	0	9 0.529	4 0.015
情報(現在)	10月29日	12月4日	1月8日	1月5日		12月25日			11月30日

(注)本表は各国規制当局HPIにおける情報をとりまとめた。なお、報告対象は各国により異なるので単純比較できるものでは必ずしもないことに留意。

参考資料 4

議題 1、資料 1

「アレパンリックス(H1N1)筋注」の概要説明にあたっての引用箇所(メモ)

特例承認に係る報告書の主な引用箇所

【Q-Pan と D-Pan】

申請資料に示された各試験においては、表 1 のとおり、申請された製剤（カナダ ケベックの工場において A/California/7/2009 (H1N1) v-like strain (X-179A) を用いて製造）と原薬の製造方法及び規格の異なる製剤が使用されている。AS03 は、Q-Pan (H1N1)、Q-Pan (H5N1)、D-Pan (H1N1)、D-Pan (H5N1) のいずれの製剤においても同じものである。

報告書でいう製剤とは、添付溶解液（AS03 アジュバント（以下、AS03））と Q-Pan 抗原又は D-Pan 抗原を混合したものである。

表 1 申請データパッケージに含まれる製剤の主な違い

製造場所	カナダ ケベック (Q-Pan)	ドイツ ドレスデン (D-Pan)
製造工程の相違点	<p>一価全粒子バルク</p> <p>↓</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ウイルス不活化 (紫外線照射、ホルムアルデヒド処理) ・精製 (シヨ糖密度勾配遠心) <p>↓</p> <p>不活化全粒子インフルエンザウイルス</p> <p>↓</p> <ul style="list-style-type: none"> ・スプリット工程 (デオキシコール酸ナトリウム処理) ・均質化 (ホモジナイゼーション) <p>↓</p> <p>原薬</p>	<p>一価全粒子バルク</p> <p>↓</p> <ul style="list-style-type: none"> ・精製 (シヨ糖密度勾配遠心) <p>↓</p> <p>精製全粒子抗原中間体</p> <p>↓</p> <ul style="list-style-type: none"> ・スプリット工程 (デオキシコール酸ナトリウム処理) <p>↓</p> <p>精製スプリット抗原中間体</p> <p>↓</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ウイルス不活化 (デオキシコール酸ナトリウム処理、ホルムアルデヒド処理) <p>↓</p> <p>原薬</p>
Q-Pan と比較した D-Pan 製造の特徴	原薬製造工程使用成分	ホルムアルデヒド処理の間及びスプリット工程後のチメロサル添加がない。 [] が使用されている。
	規格及び試験方法	原薬 []、[]、[]、[] の規格なし 最終バルク及び小分け製品 [] の規格なし [] 等の規格値が異なる []、[] 及び [] の規格あり
	添加剤	Q-Pan に使用されていない Tween-80、TritonX-100、塩化マグネシウムを使用

【免疫原性】

成人を対象とした国内臨床試験 (Q-Pan-H1N1-016)

表2 Day21 又は Day42 における HI 抗体価 (ATP-I コホート)

時期	GMT		GMFR		抗体陽転率		抗体保有率	
	値	97.5%信頼区間	値	97.5%信頼区間	n (%)	97.5%信頼区間	n (%)	97.5%信頼区間
Day21(N=100)	230.3	[177.7, 298.4]	26.3	[20.6, 33.5]	94 (94.0)	[86.4, 98.1]	95 (95.0)	[87.7, 98.6]
Day42(N=100)	485.0	[420.3, 559.7]	55.4	[45.6, 67.2]	100(100)	[95.7, 100]	100 (100)	[95.7, 100]

小児を対象とした国内臨床試験 (Q-Pan-H1N1-029)

表3 Day21 における HI 抗体価 (TVC)

年齢	GMT		GMFR		抗体陽転率		抗体保有率	
	値	95%信頼区間	値	95%信頼区間	n (%)	95%信頼区間	n (%)	95%信頼区間
6~35ヶ月 (N=10)	154.6	[96.2-248.3]	30.9	[19.2-49.7]	10 (100)	[69.2-100]	10 (100)	[69.2-100]
3~9歳 (N=19)	252.4	[188.9-337.2]	35.7	[24.5-52.1]	19 (100)	[82.4-100]	19 (100)	[82.4-100]
10~17歳 (N=30)	363.6	[261.9-504.8]	23.2	[14.7-36.6]	28 (93.3)	[77.9-99.2]	30 (100)	[88.4-100]

国産ワクチンの免疫原性

表4 D-Pan (H1N1) 及び国産 A 型インフルエンザワクチン (H1N1) の免疫原性 (1回目接種後)

試験名	用法・用量	年齢	例数	GMT	GMFR	抗体陽転率 n (%)	抗体保有率 n (%)
D-Pan-H1N1-007	0.5mL (抗原量 3.75µg HA)、3週間隔で2回	18~60歳	61	384.0	43.3	59 (96.7)	61 (100)
D-Pan-H1N1-008	0.5mL (抗原量 3.75µg HA)、3週間隔で1回又は2回	18~60歳	120	359.2	42.2	114 (95.0)	117 (97.5)
		>60歳	120	136.4	13.7	95 (79.2)	105 (87.5)
		>60歳	75	128.1	13.5	60 (80.0)	66 (88.0)
		>70歳	45	151.6	13.9	35 (77.8)	39 (86.7)
D-Pan-H1N1-021	0.5mL (抗原量 5.25µg HA)、3週間隔で2回	18~60歳	62	359.9	41.4	61 (98.4)	61 (98.4)
国産 A 型インフルエンザワクチン (H1N1)	0.5mL (抗原量 15µg HA)、4週間隔で2回 皮下注	20~59歳 (1回目)	98	73.49	9.28	72 (73.5)	77 (78.6)
		20~59歳 (2回目)		68.47	8.65	70 (71.4)	76 (77.6)
	0.5mL (抗原量 30µg HA)、4週間隔で2回 筋注	20~59歳 (1回目)	100	137.37	20.97	87 (87.0)	88 (88.0)
		20~59歳 (2回目)		116.32	17.75	88 (88.0)	88 (88.0)

国産ワクチンのデータは平成 21 年 11 月 11 日開催 新型インフルエンザワクチンに関する有識者との意見交換会資料より抜粋 (2回目接種後のデータは専門協議後に発表されたもの)。上段：1回接種後、下段：2回接種後

【安全性】

<AS03 アジュバント添加の影響> および <国内臨床試験と海外臨床試験の比較>

表5 国内臨床試験 (Q-Pan-H1N1-016) 及び海外臨床試験 (D-Pan-H1N1-007、D-Pan-H1N1-008) における1回目接種後7日間の局所の特定有害事象 (H1N1株)

有害事象	Grade	Q-Pan-H1N1-016	D-Pan-H1N1-007	D-Pan-H1N1-008		D-Pan-H1N1-007
		20~64歳 N=100	18~60歳 N=62	18~60歳 N=120	>60歳 N=120	18~60歳 N=62 AS03無添加の抗原 15µgを投与した群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
疼痛	全て	98 (98.0)	56 (90.3)	105 (87.5)	78 (65.0)	23 (37.1)
	Grade 3	3 (3.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発赤	全て	7 (7.0)	1 (1.6)	1 (0.8)	9 (7.5)	0 (0.0)
	Grade 3	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫脹	全て	17 (17.0)	4 (6.5)	11 (9.2)	12 (10.0)	0 (0.0)
	Grade 3	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表6 国内臨床試験 (Q-Pan-H1N1-016) 及び海外臨床試験 (D-Pan-H1N1-007、D-Pan-H1N1-008) における1回目接種後7日間の全身の特定有害事象 (H1N1株)

有害事象	Grade	Q-Pan-H1N1-016	D-Pan-H1N1-007	D-Pan-H1N1-008		D-Pan-H1N1-007
		20~64歳 N=100	18~60歳 N=62	18~60歳 N=120	>60歳 N=120	18~60歳 N=62 AS03無添加の抗原 15µgを投与した群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
疲労	全て	46 (46.0)	21 (33.9)	43 (35.8)	26 (21.7)	18 (29.0)
	Grade 3	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (1.6)
頭痛	全て	35 (35.0)	17 (27.4)	44 (36.7)	22 (18.3)	11 (17.7)
	Grade 3	1 (1.0)	1 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位 以外の関節 疼痛	全て	14 (14.0)	7 (11.3)	19 (15.8)	17 (14.2)	4 (6.5)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
筋肉痛	全て	44 (44.0)	21 (33.9)	29 (24.2)	25 (20.8)	7 (11.3)
	Grade 3	1 (1.0)	1 (1.6)	2 (1.7)	1 (0.8)	0 (0.0)
戦慄	全て	19 (19.0)	5 (8.1)	23 (19.2)	7 (5.8)	4 (6.5)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
発汗増加	全て	7 (7.0)	6 (9.7)	19 (15.8)	6 (5.0)	6 (9.7)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	全て	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.7)	0 (0.0)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

<国産ワクチンの安全性>

表7 国産A型インフルエンザHAワクチン (H1N1株、アジュバント無添加) の各回接種後7日間の有害事象

局所の 有害事象	接種回	20~59歳	全身の 有害事象	接種用量	20~59歳
		n (%)			n (%)
15µg 皮下注 (N=100)					
疼痛	1回目	36 (36.0)	倦怠感	1回目	20 (20.0)
	2回目	36 (36.0)		2回目	12 (12.0)
発赤	1回目	38 (38.0)	頭痛	1回目	12 (12.0)
	2回目	37 (37.0)		2回目	12 (12.0)
腫脹	1回目	18 (18.0)	発熱	1回目	1 (1.0)
	2回目	22 (22.0)		2回目	2 (2.0)
熱感	1回目	23 (23.0)	体調変化	1回目	27 (27.0)

	2回目	15 (15.0)
かゆみ	1回目	21 (21.0)
	2回目	24 (24.0)

	2回目	23 (23.0)
鼻水	1回目	11 (11.0)
	2回目	7 (7.0)

局所の有害事象	接種回	20~59歳
		n (%)
30µg 筋注 (N=100, 2回目 N=99)		
疼痛	1回目	30 (30.0)
	2回目	29 (29.3)
発赤	1回目	6 (6.0)
	2回目	3 (3.0)
腫脹	1回目	3 (3.0)
	2回目	2 (2.0)
熱感	1回目	8 (8.0)
	2回目	6 (6.1)
かゆみ	1回目	7 (7.0)
	2回目	3 (3.0)

全身の有害事象	接種用量	20~59歳
		n (%)
30µg 筋注 (1回目 N=100, 2回目 N=99)		
倦怠感	1回目	20 (20.0)
	2回目	11 (11.1)
頭痛	1回目	18 (18.0)
	2回目	12 (12.1)
発熱	1回目	4 (4.0)
	2回目	4 (4.0)
体調変化	1回目	28 (28.0)
	2回目	23 (23.2)
鼻水	1回目	9 (9.0)
	2回目	7 (7.1)

平成 21 年 11 月 11 日開催 新型インフルエンザワクチンに関する有識者との意見交換会資料 (2 回目接種後のデータは専門協議後に発表されたもの)

<1 回目接種後と 2 回目接種後の有害事象発現率>

成人を対象とした国内臨床試験 (Q-Pan-H1N1-016)

表 8 1 回目又は 2 回目接種後 7 日間における局所の特定有害事象 (TVC)

有害事象	接種回	Grade	20~64 歳
			N=100 n (%)
疼痛	1 回目	全て	98 (98.0)
		Grade 3	3 (3.0)
	2 回目	全て	93 (93.0)
		Grade 3	2 (2.0)
発赤	1 回目	全て	7 (7.0)
		Grade 3	1 (1.0)
	2 回目	全て	8 (8.0)
		Grade 3	0 (0.0)
腫脹	1 回目	全て	17 (17.0)
		Grade 3	2 (2.0)
	2 回目	全て	17 (17.0)
		Grade 3	1 (1.0)

表 9 1 回目又は 2 回目接種後 7 日間における全身の特定有害事象 (TVC)

有害事象	接種回	Grade	20~64 歳
			N=100 n (%)
疲労	1 回目	全て	46 (46.0)
		Grade 3	2 (2.0)
	2 回目	全て	54 (54.0)
		Grade 3	3 (3.0)
頭痛	1 回目	全て	35 (35.0)
		Grade 3	1 (1.0)
	2 回目	全て	39 (39.0)
		Grade 3	2 (2.0)
注射部位以外の関節痛	1 回目	全て	14 (14.0)
		Grade 3	0 (0.0)
	2 回目	全て	30 (30.0)
		Grade 3	1 (1.0)
筋肉痛	1 回目	全て	44 (44.0)

	2回目	Grade 3	1 (1.0)
		全て	51 (51.0)
		Grade 3	0 (0.0)
戦慄	1回目	全て	19 (19.0)
		Grade 3	0 (0.0)
	2回目	全て	29 (29.0)
		Grade 3	4 (4.0)
発汗増加	1回目	全て	7 (7.0)
		Grade 3	0 (0.0)
	2回目	全て	9 (9.0)
		Grade 3	0 (0.0)
発熱	1回目	全て	2 (2.0)
		Grade 3	0 (0.0)
	2回目	全て	7 (7.0)
		Grade 3	1 (1.0)

<海外における製造販売後の安全性情報>

表 10 主なロットのアナフィラキシーの発現（データロック日：2009年11月13日）

	推定出荷数	アナフィラキシーレベル 1-3 ^{*1} n(出荷数 10万ドーズ当たりの 頻度)	アナフィラキシーレベル 1-5 ^{*2} n(出荷数 10万ドーズ当たりの 頻度)
全てのロット	745万ドーズ	22 (0.30)	55 (0.74)
A80CA003A	49万ドーズ	0 (0.00)	3 (0.61)
A80CA005A	71万ドーズ	3 (0.42)	15 (2.11)
A80CA007A ^{*3}	17万ドーズ	6 (3.49)	11 (6.40)
A80CA009A	65万ドーズ	7 (1.07)	9 (1.38)
A80CA0010A	19万ドーズ	1 (0.52)	2 (1.03)
A80CA0011A	40万ドーズ	1 (0.25)	1 (0.25)
A80CA0014A	44万ドーズ	1 (0.23)	2 (0.45)

^{*1} レベル 1-3：Brighton のアナフィラキシーの定義に合致するもののみ。

^{*2} レベル 4：根拠が不十分で、Brighton のアナフィラキシーの定義に合致するかどうか判断できないもの
レベル 5：Brighton のアナフィラキシーの定義に合致しない

^{*3} 接種が保留されたロット

【品質関連事項】

表 11 Q-Pan 抗原製剤の凝集物の量及び大きさ

保管場所	抗原製剤の検体		抗原量 ($\mu\text{gHA/mL}$)	ロット	凝集物の量 (バイアル数)	凝集物の大きさ (4名の評価の平均)
日本	国内臨床試験用 (H1N1) ^{※1}	治験未使用の保管品	15	1ロット 15バイアル	2 (2)、3 (11)、4 (2)	1.25~2.25
		東京都の治験施設から回収	15	上記と同ロット 3バイアル	3 (3)	1.25~2.25
		福岡の治験施設から回収	15	上記と同ロット 2バイアル	3 (2)	2.00、2.50
	国内臨床試験用 (H5N1)		15	1ロット 2バイアル	1 (2)	1.00~1.25
カナダ	日本の臨床試験用 (H1N1) ^{※1}		15	1ロット 3バイアル	2 (1)、3 (2)	1.00、1.75
	日本向け市販用 (H1N1)		15	3ロット 各2バイアル	4 (6)	1.00~2.50
	カナダ向け市販用 (H1N1)		15	3ロット 各3バイアル	4 (9)	1.25~1.75
	カナダ向け市販用 (H1N1) ^{※2}		15	1ロット 3バイアル	3 (3)	1.50~2.00
	米国向け市販用アジュバント非含有単価 H1N1 ワクチン		30	2ロット 各3バイアル	3 (4)、4 (2)	1.00~2.50
	市販用季節性インフルエンザ ワクチン		90	1ロット 3バイアル	2 (3)	1.00
	H5N1 (インドネシア株)		15	3ロット 各3バイアル	1 (3)、2 (6)	1.00~1.25
H5N1 (トルコ株)		15	1ロット 3バイアル	1 (1)、2 (2)	1.00~2.25	

白色の凝集物の量 0: 認めない、1: ごくわずか、2: わずか、3: やや多い、4: 多い、5: 非常に多い

白色の凝集物の大きさ 0: 認めない、1: $0.02\sim 0.04\text{mm}^2$ 、2: $0.05\sim 0.07\text{mm}^2$ 、3: $0.08\sim 0.10\text{mm}^2$ 、4: 0.15mm^2 以上

^{※1}同一ロット ^{※2}接種が保留されたロットに次いでアナフィラキシーの発現率が多かったロット A080CA009A。眼呼吸器症候群 (ORS) の発現率も多いとされている

【承認条件】

- ① 本剤は薬事法第十四条の三の規定により特例承認されるものであり、国内での使用経験が限られていることから、製造販売後調査を行い、本剤被接種者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。なお、製造販売後調査中に得られた情報を定期的に報告すること。
- ② 国内において、可及的速やかに高齢者における本剤の安全性及び免疫原性を確認するための製造販売後臨床試験を国内で実施し、結果を速やかに報告すること。
- ③ 本剤の使用に当たっては、本剤は特例承認されたものであること、その時点で得られている本剤の安全性・有効性の情報及び更なる安全性・有効性のデータを引き続き収集中であること等について被接種者に対して十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。
- ④ 実施予定及び実施中の臨床試験については、可及的速やかに成績及び解析結果を提出すること。
- ⑤ 抗原バイアルで認められる凝集について、凝集との関連が疑われる安全性についての知見が新たに得られた場合は、可及的速やかに報告すること。
- ⑥ 本剤は国の接種事業のために特例承認されるものであることから、本剤の製造販売は国による買い上げ分に限定されること。

参考資料 5

議題 2、資料 2

「乳濁細胞培養 A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1「ノバルティス」筋注用」の概要説明にあたっての引用箇所(メモ)

特例承認に係る報告書の主な引用箇所

【免疫原性】

成人を対象とした国内及び海外臨床試験

表 1 1回目又は2回目接種21日後における免疫原性

試験名	用法・用量	年齢	接種回	例数	GMT	GMR	抗体陽転率 n (%)	抗体保有率 n (%)
V110_05 (国内)	0.25mL、3週間隔で2回	20~60歳	1回目	98	88.9	12.8	77 (78.6)	79 (80.6)
			2回目	99	229	33	94 (94.9)	95 (96.0)
	0.5mL、3週間隔で2回		1回目	100	161.7	19.2	89 (89.0)	91 (91.0)
			2回目	99	302	36	94 (94.9)	95 (96.0)
V110_03 (海外)	0.25mL、3週間隔で2回	18~60歳	1回目	173	89.7	12.1	126 (72.8)	134 (77.5)
			2回目	173	169.5	22.8	161 (93.1)	165 (95.4)
		≥61歳	1回目	129	25.1	3.4	45 (34.9)	57 (44.2)
			2回目	129	66.0	9.0	89 (69.0)	98 (76.0)
	0.5mL、3週間隔で1回又は2回	18~60歳	1回目	170	145.8	19.2	139 (81.8)	141 (82.9)
			2回目	170	319.6	40.7	163 (95.9)	165 (97.1)
		≥61歳	1回目	126	41.0	5.0	66 (52.4)	76 (60.3)
			2回目	126	107.0	13.1	100 (79.4)	10 (87.3)
15µgHA・MF59無添加、3週間隔で1回又は2回	18~60歳	1回目	167	106.8	13.3	117 (70.1)	122 (73.1)	
		2回目	167	157.8	19.7	136 (81.4)	142 (85.0)	
国産 A 型 インフルエンザ ワクチン (H1N1)	0.5mL (15µg HA)、4週間隔で2回 皮下注	20~59歳	1回目	98	73.49	9.28	72 (73.5)	77 (78.6)
			2回目	98	68.47	8.65	70 (71.4)	76 (77.6)
	1.0mL (30µg HA)、4週間隔で2回 筋注		1回目	100	137.37	20.97	87 (87.0)	88 (88.0)
			2回目	100	116.32	17.75	88 (88.0)	88 (88.0)

本剤の接種量 0.5mL：抗原量 7.5µg HA・MF59 全量、0.25mL：抗原量 3.75µg HA・MF59 半量

GMT：Geometrical Mean Titer、GMR：Geometrical Mean Ratio

国産 A 型インフルエンザワクチン (H1N1) の値は、平成 21 年 11 月 11 日開催の新型インフルエンザワクチンに関する有識者との意見交換会資料より抜粋

表 2 年齢層別の 1 回接種後の抗体保有率

	年齢層	3.75µg + 半量 n/N (%)	7.5µg + 全量 n/N (%)	15µg n/N (%)
V110_03 試験 (海外)	18~39	87/100 (87)	108/120 (90)	77/97 (79)
	40~60	47/73 (64)	33/50 (66)	45/70 (64)
	18~50	114/141 (80.9)	134/156 (85.9)	108/140 (77.1)
	51~60	20/32 (62.5)	7/14 (50.0)	14/27 (51.9)
V110_05 試験 (国内)	20~39	40/50 (80.0)	44/47 (93.6)	—
	40~60	39/49 (79.6)	47/53 (88.7)	—
	20~49	67/79 (84.8)	79/84 (94.0)	—
	50~60	12/20 (60.0)	12/16 (75.0)	—
国産 A 型インフルエンザ ワクチン (H1N1) *	20~39	—	—	44/53 (83.0)
	40~60	—	—	33/45 (73.3)

※ 例数は平成 21 年 11 月 11 日開催の新型インフルエンザワクチンに関する有識者との意見交換会資料より抜粋。%は機構が算出した

小児を対象とした国内臨床試験 (V110 08)

表3 Day21におけるHI抗体価 (TVC)

年齢	用量	N	GMR (値)	抗体陽転率 (%)	抗体保有率 (%)
6~35ヶ月	3.75 μ g+半量MF59	10	5.23	50.0	50.0
	7.5 μ g+全量MF59	11	18	90.9	90.9
3~8歳	3.75 μ g+半量MF59	20	5.73	55.0	55.0
	7.5 μ g+全量MF59	20	9.23	65.0	65.0
9~19歳	3.75 μ g+半量MF59	28	6.78	64.3	64.3
	7.5 μ g+全量MF59	30	11	80.0	80.0

【安全性】

<MF59 アジュバント添加の影響>

海外臨床試験 (V110 03 試験)

表4 1回目又は2回目接種後7日間における局所の有害事象 (安全性解析対象)

局所反応	接種回	18~60歳			61歳以上	
		3.75 half群	7.5 full群	15 no群	3.75 half群	7.5 full群
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
斑状出血	1回目	7/185 (3.8)	12/178 (6.7)	13/178 (7.3)	7/135 (5.2)	4/132 (3.0)
	2回目	5/180 (2.8)	6/176 (3.4)	11/174 (6.3)	5/135 (3.7)	3/130 (2.3)
紅斑	1回目	19/185 (10.3)	31/178 (17.4)	29/178 (16.3)	15/135 (11.1)	19/132 (14.4)
	2回目	11/180 (6.1)	24/176 (13.6)	18/174 (10.3)	10/135 (7.4)	15/130 (11.5)
硬結	1回目	17/185 (9.2)	32/178 (18.0)	15/178 (8.4)	8/135 (5.9)	18/132 (13.6)
	2回目	9/180 (5.0)	20/176 (11.4)	14/174 (8.0)	8/135 (5.9)	12/130 (9.2)
腫脹	1回目	11/185 (5.9)	22/178 (12.4)	12/178 (6.7)	7/135 (5.2)	11/132 (8.3)
	2回目	9/180 (5.0)	15/176 (8.5)	8/174 (4.6)	8/135 (5.9)	8/130 (6.2)
疼痛	1回目	110/185 (59.5)	128/178 (71.9)	64/178 (36.0)	29/135 (21.5)	39/132 (29.5)
	2回目	78/180 (43.3)	84/176 (47.7)	55/174 (31.6)	19/135 (14.1)	27/130 (20.8)

表5 1回目又は2回目接種後7日間における全身の有害事象 (安全性解析対象)

局所反応	接種回	程度	18~60歳			61歳以上	
			3.75 half群	7.5 full群	15 no群	3.75 half群	7.5 full群
			n/N (%)				
悪寒	1回目	全て	6/185 (3.2)	5/178 (2.8)	3/178 (1.7)	1/135 (0.7)	0/132 (0.0)
		重度	0/185 (0.0)	0/178 (0.0)	0/178 (0.0)	0/135 (0.0)	0/132 (0.0)
	2回目	全て	1/180 (0.6)	4/176 (2.3)	5/174 (2.9)	3/135 (2.2)	1/130 (0.8)
		重度	0/180 (0.0)	0/176 (0.0)	0/174 (0.0)	0/135 (0.0)	0/130 (0.0)
倦怠感	1回目	全て	14/185 (7.6)	17/178 (9.6)	13/178 (7.3)	10/135 (7.4)	5/132 (3.8)
		重度	1/185 (0.5)	0/178 (0.0)	0/178 (0.0)	1/135 (0.7)	1/132 (0.8)
	2回目	全て	17/180 (9.4)	17/176 (9.7)	14/174 (8.0)	5/135 (3.7)	3/130 (2.3)
		重度	0/180 (0.0)	1/176 (0.6)	0/174 (0.0)	0/135 (0.0)	0/130 (0.0)
筋肉痛	1回目	全て	44/185 (23.8)	49/178 (27.5)	31/178 (17.4)	12/135 (8.9)	16/132 (12.1)
		重度	1/185 (0.5)	1/178 (0.6)	0/178 (0.0)	1/135 (0.7)	1/132 (0.8)
	2回目	全て	22/180 (12.2)	28/176 (15.9)	23/174 (13.2)	8/135 (5.9)	9/130 (6.9)
		重度	0/180 (0.0)	2/176 (1.1)	0/174 (0.0)	0/135 (0.0)	0/130 (0.0)
関節痛	1回目	全て	16/185 (8.6)	19/178 (10.7)	11/178 (6.2)	2/135 (1.5)	7/132 (5.3)
		重度	0/185 (0.0)	1/178 (0.6)	1/178 (0.6)	0/135 (0.0)	0/132 (0.0)
	2回目	全て	11/180 (6.1)	10/176 (5.7)	7/174 (4.0)	8/135 (5.9)	10/130 (7.7)
		重度	1/180 (0.6)	0/176 (0.0)	0/174 (0.0)	0/135 (0.0)	0/130 (0.0)
頭痛	1回目	全て	45/185 (24.3)	50/178 (28.1)	46/178 (25.8)	11/135 (8.1)	21/132 (15.9)
		重度	4/185 (2.2)	4/178 (2.2)	5/178 (2.8)	1/135 (0.7)	0/132 (0.0)
	2回目	全て	27/180 (15.0)	27/176 (15.3)	39/174 (22.4)	14/135 (10.4)	8/130 (6.2)
		重度	2/180 (1.1)	3/176 (1.7)	3/174 (1.7)	2/135 (1.5)	0/130 (0.0)

発汗	1回目	全て	18/185 (9.7)	15/178 (8.4)	17/178 (9.6)	19/135 (14.1)	18/132 (13.6)
		重度	1/185 (0.5)	0/178 (0.0)	1/178 (0.6)	3/135 (2.2)	2/132 (1.5)
	2回目	全て	4/180 (2.2)	7/176 (4.0)	10/174 (5.7)	5/135 (3.7)	3/130 (2.3)
		重度	1/180 (0.6)	0/176 (0.0)	0/174 (0.0)	0/135 (0.0)	0/130 (0.0)
疲労	1回目	全て	47/185 (25.4)	53/178 (29.8)	43/178 (24.2)	21/135 (15.6)	26/132 (19.7)
		重度	2/185 (1.1)	3/178 (1.7)	3/178 (1.7)	0/135 (0.0)	2/132 (1.5)
	2回目	全て	29/180 (16.1)	34/176 (19.3)	34/174 (19.5)	15/135 (11.1)	14/130 (10.8)
		重度	3/180 (1.7)	2/176 (1.1)	0/174 (0.0)	0/135 (0.0)	2/130 (1.5)
悪心	1回目	全て	11/185 (5.9)	16/178 (9.0)	11/178 (6.2)	6/135 (4.4)	3/132 (2.3)
		重度	0/185 (0.0)	1/178 (0.6)	1/178 (0.6)	1/135 (0.7)	1/132 (0.8)
	2回目	全て	12/180 (6.7)	13/176 (7.4)	9/174 (5.2)	4/135 (3.0)	0/130 (0.0)
		重度	0/180 (0.0)	2/176 (1.1)	0/174 (0.0)	0/135 (0.0)	0/130 (0.0)
発熱	1回目	≥38℃	4/185 (2.2)	0/178 (0.0)	1/178 (0.6)	0/135 (0.0)	0/132 (0.0)
		≥40℃	0/185 (0.0)	0/178 (0.0)	0/178 (0.0)	0/135 (0.0)	0/132 (0.0)
	2回目	≥38℃	0/180 (0.0)	1/176 (0.6)	0/174 (0.0)	0/135 (0.0)	0/130 (0.0)
		≥40℃	0/180 (0.0)	0/176 (0.0)	0/174 (0.0)	0/135 (0.0)	0/130 (0.0)

<国産ワクチンの安全性>

表6 国産A型インフルエンザHAワクチン (H1N1株、アジュバント無添加) の有害事象

局所の有害事象	接種回	20~59歳		全身の有害事象	接種回	20~59歳	
		n	(%)			n	(%)
15µg 皮下注 (N=100)				15µg 皮下注 (N=100)			
疼痛	1回目	36	(36.0)	倦怠感	1回目	20	(20.0)
	2回目	36	(36.0)		2回目	12	(12.0)
発赤	1回目	38	(38.0)	頭痛	1回目	12	(12.0)
	2回目	37	(37.0)		2回目	12	(12.0)
腫脹	1回目	18	(18.0)	発熱	1回目	1	(1.0)
	2回目	22	(22.0)		2回目	2	(2.0)
熱感	1回目	23	(23.0)	体調変化	1回目	27	(27.0)
	2回目	15	(15.0)		2回目	23	(23.0)
かゆみ	1回目	21	(21.0)	鼻水	1回目	11	(11.0)
	2回目	24	(24.0)		2回目	7	(7.0)
30µg 筋注 (1回目 N=100、2回目 N=99)				30µg 筋注 (1回目 N=100、2回目 N=99)			
疼痛	1回目	30	(30.0)	倦怠感	1回目	20	(20.0)
	2回目	29	(29.3)		2回目	11	(11.1)
発赤	1回目	6	(6.0)	頭痛	1回目	18	(18.0)
	2回目	3	(3.0)		2回目	12	(12.1)
腫脹	1回目	3	(3.0)	発熱	1回目	4	(4.0)
	2回目	2	(2.0)		2回目	4	(4.0)
熱感	1回目	8	(8.0)	体調変化	1回目	28	(28.0)
	2回目	6	(6.1)		2回目	23	(23.2)
かゆみ	1回目	7	(7.0)	鼻水	1回目	9	(9.0)
	2回目	3	(3.0)		2回目	7	(7.1)

平成21年11月11日開催 新型インフルエンザワクチンに関する有識者との意見交換会資料

<1回目接種後と2回目接種後の有害事象発現率>

成人を対象とした国内臨床試験 (V110 05)

表7 1回目及び2回目接種後7日間の局所及び全身の有害事象

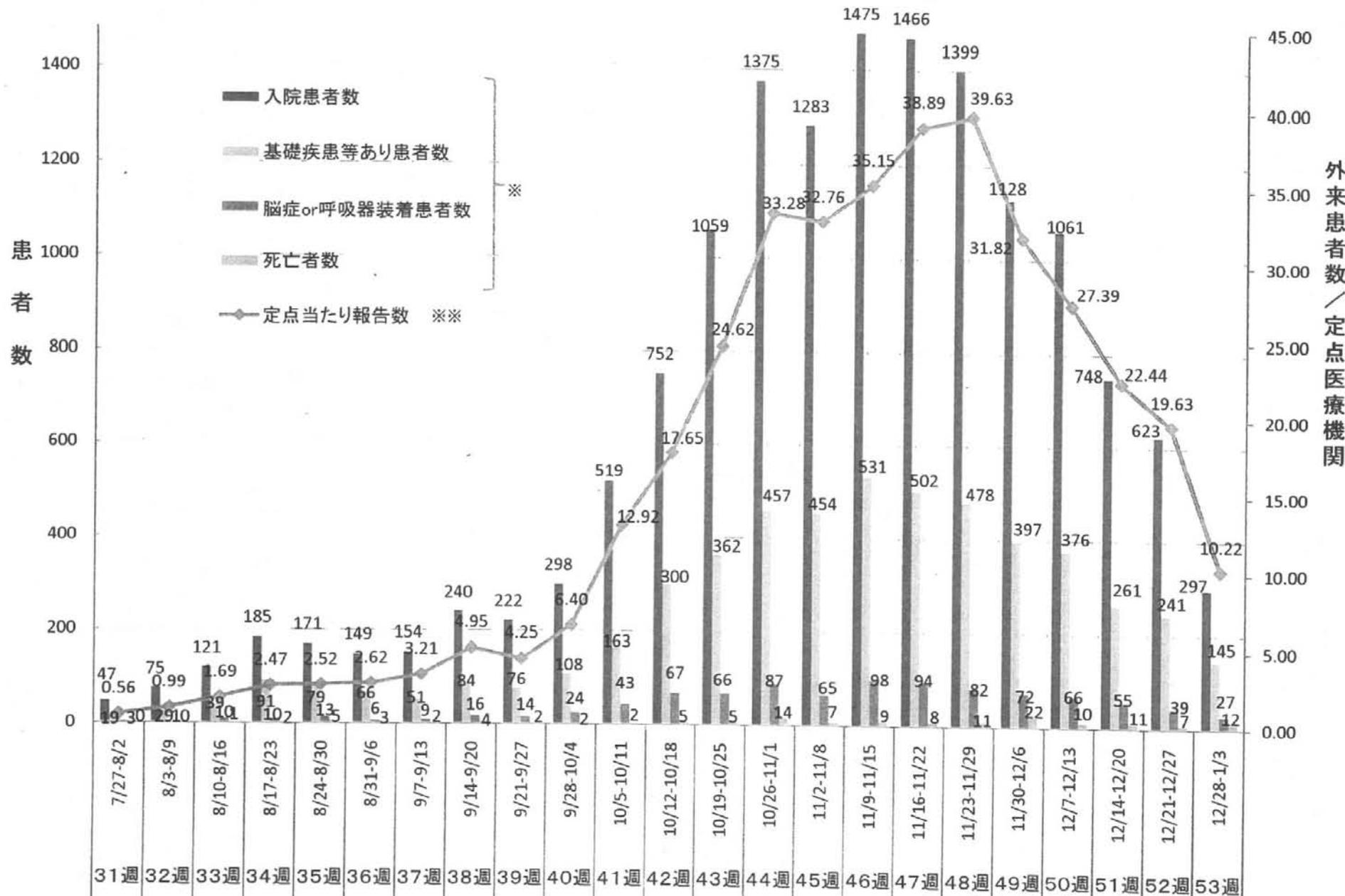
接種群	3.75 μ g+半量MF59		7.5 μ g+全量MF59	
	1回目 n (%)	2回目 n (%)	1回目 n (%)	2回目 n (%)
例数	N=99	N=98	N=100	N=99
いずれかの有害事象 の発現あり	75 (75.8)	64 (65.3)	86 (86.0)	79 (79.8)
局所の有害事象	71 (71.7)	63 (64.3)	86 (86.0)	73 (73.7)
斑状出血	8 (8.1)	3 (3.1)	4 (4.0)	1 (1.0)
紅斑	17 (17.2)	14 (14.3)	9 (9.0)	5 (5.1)
硬結	7 (7.1)	7 (7.1)	6 (6.0)	7 (7.1)
腫脹	3 (3.0)	6 (6.1)	5 (5.0)	6 (6.1)
疼痛	67 (67.7)	61 (62.2)	86 (86.0)	73 (73.7)
全身の有害事象	26 (26.3)	15 (15.3)	39 (39.0)	28 (28.3)
悪寒	3 (3.0)	6 (6.1)	1 (1.0)	8 (8.1)
倦怠感	3 (3.0)	3 (3.1)	9 (9.0)	12 (12.1)
筋肉痛	2 (2.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	7 (7.1)
関節痛	2 (2.0)	2 (2.0)	3 (3.0)	5 (5.1)
頭痛	14 (14.1)	7 (7.1)	20 (20.0)	17 (17.2)
発汗	4 (4.0)	2 (2.0)	4 (4.0)	3 (3.0)
疲労	14 (14.1)	10 (10.2)	24 (24.0)	15 (15.2)
悪心	4 (4.0)	2 (2.0)	4 (4.0)	4 (4.0)
発熱 ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (3.0)
その他	0 (0.0)	2 (2.0)	3 (3.0)	3 (3.0)

その他：解熱剤服用、または有害事象発現による在宅

【承認条件】

- ① 本剤は薬事法第十四条の三の規定により特例承認されるものであり、国内での使用経験が限られていることから、製造販売後調査を行い、本剤被接種者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。なお、製造販売後調査中に得られた情報を定期的に報告すること。
- ② 国内において、可及的速やかに高齢者における本剤の安全性及び免疫原性を確認するための製造販売後臨床試験を国内で実施し、結果を速やかに報告すること。
- ③ 本剤の使用に当たっては、本剤は特例承認されたものであること、その時点で得られている本剤の安全性・有効性の情報及び更なる安全性・有効性のデータを引き続き収集中であること等について被接種者に対して十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。
- ④ 実施予定及び実施中の臨床試験については、可及的速やかに成績及び解析結果を提出すること。
- ⑤ 細胞培養時のシードウイルスの同等性及び原薬に残留する BPL 濃度について確認すること。
- ⑥ 本剤は国の接種事業のために特例承認されるものであることから、本剤の製造販売は国による買い上げ分に限定されること。

新型インフルエンザ発生状況の推移



※ 厚生労働省 新型インフルエンザ入院サーベイランスによる週あたりの報告数 平成22年1月6日時点
 ※※ 厚生労働省 感染症発生動向調査インフルエンザ定点医療機関における週あたりの外来患者報告数

インフルエンザ定点当たり報告数推移

区分	49週	50週	51週	52週	53週
	定点当たり	定点当たり	定点当たり	定点当たり	定点当たり
総数	31.82	27.39	22.44	19.63	10.22
北海道	16.52	14.18	11.07	9.19	4.98
青森県	46.63	38.43	28.75	20.31	7.74
岩手県	28.38	30.39	24.91	20.50	10.77
宮城県	30.71	30.13	22.55	16.02	5.02
秋田県	37.20	28.38	23.40	16.73	8.29
山形県	34.60	32.46	26.77	20.10	6.56
福島県	38.26	38.05	38.99	33.99	15.00
茨城県	27.28	23.02	21.03	20.92	13.75
栃木県	28.61	25.05	20.99	18.26	10.34
群馬県	27.73	23.69	20.56	15.92	6.76
埼玉県	26.97	22.16	18.72	15.68	7.64
千葉県	31.95	27.08	23.31	19.71	7.03
東京都	16.39	13.75	12.26	10.01	4.16
神奈川県	24.23	19.76	16.53	12.04	4.52
新潟県	34.22	30.93	27.75	21.35	8.18
富山県	37.38	31.94	23.08	21.21	7.25
石川県	44.60	35.50	28.98	18.06	7.42
福井県	60.66	53.78	43.22	33.94	22.69
山梨県	22.38	19.33	19.78	26.30	12.10
長野県	36.09	38.56	31.72	26.94	14.50
岐阜県	32.08	36.41	32.90	27.75	23.43
静岡県	35.03	34.74	28.57	32.84	15.87
愛知県	33.37	30.61	24.77	20.82	11.29
三重県	38.21	32.57	25.69	20.35	9.54
滋賀県	36.23	30.92	24.75	22.90	18.52
京都府	25.59	23.15	18.11	16.47	9.31
大阪府	21.37	20.34	16.26	14.99	6.81
兵庫県	26.75	23.08	19.22	18.20	7.88
奈良県	27.91	26.49	21.18	15.53	5.27
和歌山県	25.80	25.50	22.92	24.16	8.28
鳥取県	33.17	34.93	26.90	32.90	14.93
島根県	36.97	27.45	20.26	22.92	16.76
岡山県	38.76	27.48	19.00	16.49	7.31
広島県	41.84	29.53	23.86	16.78	7.86
山口県	54.46	38.35	29.66	19.87	7.25
徳島県	51.03	39.59	28.85	19.29	8.94
香川県	40.38	28.15	19.36	17.17	9.19
愛媛県	45.07	37.26	33.51	27.90	14.07
高知県	32.31	28.06	25.33	22.23	19.21
福岡県	41.99	32.25	22.31	17.83	12.62
佐賀県	50.85	36.44	27.00	26.10	10.51
長崎県	48.24	38.51	31.00	24.39	11.54
熊本県	40.38	32.83	25.46	27.36	15.44
大分県	54.69	37.83	30.07	24.36	13.36
宮崎県	52.83	55.51	41.81	44.54	20.92
鹿児島県	42.63	35.86	30.06	33.65	16.33
沖縄県	22.91	25.34	26.07	43.40	54.88

平成21年10月1日
平成21年12月15日改定
新型インフルエンザ対策本部

新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチン接種の基本方針

1. 目的

死亡者や重症者の発生をできる限り減らすこと及びそのために必要な医療を確保することを目的とする。

2. 各事業実施主体の役割

- (1) 国は、新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチン（以下「ワクチン」という。）の生産量に限りがある中で、臨時応急的かつ一元的にワクチンを確保するとともに、接種の優先順位を設定する。また、ワクチン接種を行う医療機関と委託契約を締結し、希望者に対してワクチンの接種を実施する。このように、今回の事業は、地方自治体との役割分担のもと、国が主体となって行うものである。
- (2) 都道府県は、国が示す標準的な実施時期等を参酌し、具体的な接種スケジュールを設定するとともに、医療機関の在庫状況等を把握して、ワクチンの円滑な流通を確保する。
- (3) 市町村は、ワクチン接種を行う医療機関（受託医療機関）を確保するとともに、住民に対し、接種時期、受託医療機関等を周知する。また、ワクチン接種に係る費用負担について、国及び都道府県による財政支援のもと、必要に応じ低所得者の負担軽減措置を講じる。
- (4) 受託医療機関は、国と委託契約を締結し、窓口で対象者の確認を行い、優先順位に従って希望者に対してワクチンを接種するとともに、市町村及び都道府県を通じて、必要な報告を行う。

3. 優先的に接種する対象者

(1) 当面、確保できるワクチンの量に限りがあり、その供給も順次行われていく見通しであることから、死亡者や重症者の発生をできる限り減らすこと及びそのために必要な医療を確保することという目的に照らし、

- ① インフルエンザ患者の診療に直接従事する医療従事者（救急隊員を含む）
 - ② 妊婦及び基礎疾患を有する者（この中でも、1歳～小学校低学年に相当する年齢の者の接種を優先）
 - ③ 1歳～小学校低学年に相当する年齢の者
 - ④ 1歳未満の小児の保護者及び優先接種対象者のうち身体上の理由により予防接種が受けられない者の保護者等
- の順に優先的に接種を行う。

(2) さらに、小学校高学年、中学生、高校生に相当する年齢の者及び65歳以上の高齢者についても、優先的に接種する。

(3) 優先的に接種する者以外の者に対する接種については、優先的に接種する者への接種事業の状況等を踏まえ、接種を進める。

4. ワクチンの確保

(1) 今後の感染の拡大やウイルスの変異等の可能性を踏まえると、上記の優先的に接種する者以外における重症例の発生があり得るため、健康危機管理の観点から、国内産に加えて、海外企業から緊急に輸入することを決定し、ワクチンを確保する。

(2) 国は、3. の接種対象者に順次必要なワクチンを供給できるようにするため、今年度末までに、国内産ワクチン5,400万回分（成人量換算）程度を確保するとともに、海外企業から9,900万回分（成人量換算）程度を輸入することとし、既存の新型インフルエンザ対策予算を活用した上で予備費を使用し、これらのワクチンを購入する。

(3) 輸入ワクチンの確保のため、今回の輸入ワクチンの使用等に伴い生じる健康被害等に関して製造販売業者に生じた損失等について、新型インフルエンザ予防接種による健康被害の救済等に関する特別措置法に基づき、国が補償できることとする。

5. 接種の実施

- (1) 国は、受託医療機関との間で、予防接種に関する委託契約を締結する。
- (2) 受託医療機関は、国との委託契約に基づき、卸売業者からワクチンを購入し、優先接種順位に従い、優先接種対象者であることを確認のうえ、原則として予約制により接種を実施する。
- (3) 市町村は、都道府県と連携し、地域の実情に応じて、受託医療機関に要請し、保健センター、保健所等を活用して接種の機会を確保する。

6. 費用負担

- (1) 今回のワクチンの接種については、その目的に照らし、国は、予防接種法の定期接種に準じて、受託医療機関を通じてワクチンの接種を受けた者又はその保護者から、実費相当額（ワクチン代、輸送費及び接種に要する費用。原則として全国一律の額）を徴収する。
- (2) 低所得者の費用負担については、予防接種法の定期接種に準じて、市町村民税非課税世帯を念頭に、市町村がその費用を助成する措置を講じる。その際、当該措置に要する財源の1/2を国が、1/4を都道府県が補助する。

7. ワクチンの安全性及び有効性の確保と健康被害の救済

- (1) 今回、接種に用いようとするワクチンについては、今回の新型インフルエンザに対して初めて製造されたものであり、安全性や有効性に関しては十分に検証されていないことから、今後もデータの収集、分析を行うなど、十分に安全性や有効性の確保に努めるとともに、その安全性や有効性について、医療関係者、国民等に幅広く情報提供する。
- (2) ワクチンによる重篤な副反応について、受託医療機関等からの報告など国が迅速に情報を把握するとともに、当該情報を専門家により評価する仕組みを構築し、速やかに対応する。

- (3) 今回のワクチン接種に伴い健康被害が生じた場合の救済については、新型インフルエンザ予防接種による健康被害の救済等に関する特別措置法に基づき、現行の予防接種法に基づく季節性インフルエンザの定期接種に関する措置に準じて必要な救済措置を講じる。

8. 広報

- (1) 国は、接種事業の趣旨、内容、ワクチンの安全性や有効性に関する知見等について周知する。
- (2) 都道府県は、新型インフルエンザについて既に設置している相談窓口等の充実を図る。
- (3) 市町村は、都道府県と連携し、住民に対し、接種が受けられる時期、受託医療機関等を周知する。

9. 今後の検討等

- (1) 今回の新型インフルエンザワクチンに関しては、今後、新たな知見等が得られた段階で、適宜、これを見直していくものとする。
- (2) 国は、今回の臨時応急の対策を踏まえ、新型インフルエンザの予防接種の位置づけ等について専門的見地から検討を行い、その結果に基づき、必要に応じ立法措置を講ずる。
- (3) 国は、今後、国産ワクチンによりインフルエンザワクチンの供給が確保されるよう、国内生産体制の充実等を図るものとする。

新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチンの接種について

平成21年10月2日
厚生労働省

1. 新型インフルエンザ対策における予防接種の位置づけ

(1) 新型インフルエンザワクチン接種の目的

新型インフルエンザ（A/H1N1）については、① 感染力は強いが、多くの感染者は軽症のまま回復しており、② 抗インフルエンザウイルス薬の治療が有効であるなど、季節性インフルエンザと類似する点が多い。しかしながら、基礎疾患を有する者等において重症化する可能性が高いこと、国民の大多数に免疫がないことから今後秋冬に向けて、季節性のインフルエンザの感染者を大きく上回る感染者が発生し、医療をはじめ、我が国の社会経済に深刻な影響を与えること、などのおそれがある。

このため、今回のウイルスの特徴等も踏まえ、政府の基本的対処方針において、新型インフルエンザ対策の目標を①国民生活や経済への影響を最小限に抑えつつ、感染拡大を防ぐとともに、②基礎疾患を有する者等を守る、とし、様々な対策を講じている。この「基礎疾患を有する者等を守る」とは、すなわち直接的、間接的に死亡や重症化を防ぐことを意味する。

インフルエンザワクチンは、一般的には、重症化予防、死亡数減少を主な目的として使用されており、今回の新型インフルエンザに対する予防接種も、死亡者や重症者の発生をできる限り減らすこと及びそのために必要な医療を確保することをその目的とする。

(2) 予防接種の限界

現在、国内で使用されている季節性インフルエンザワクチンは、重症化や死亡の防止について一定の効果はあるが、感染防止、流行の阻

止等に対しては、効果が保証されるものではない。また、極めて稀ではあるが、重篤な副反応も起こりうるものである。

新型インフルエンザワクチンも基本的に同様と考えられるが、今回の新型インフルエンザは、新しいウイルスによる感染症であり、それを用いて作製されたワクチンは、有効性や安全性、今後の製造見通しなどについて、現時点では不確実な面がある。

そのため、新型インフルエンザワクチンに係る対策は、当初は季節性インフルエンザワクチンに係る知見に基づき構築するが、新たな知見が得られた段階で、これを適宜見直していく。

新型インフルエンザ対策は、予防接種のみに特化したものとするのではなく、学校の休業などの公衆衛生対策や抗インフルエンザウイルス薬の投与などの複数の対策を総合的・効果的に組み合わせて、バランスのとれた戦略を構築すべきであり、予防接種は、他の戦略と補完しながら進める。

2. ワクチンの接種について

(1) 優先接種対象者を定めることの必要性と基本的な考え方

ワクチンの接種については、当面確保できるワクチンの総量が限られており、またその中から一定量が順次供給されることから、死亡者や重症者の発生をできる限り減らすこと及びそのために必要な医療を確保すること、という目的に照らし、優先的に接種する対象者を決めるべきである。具体的には、以下に示すような死亡や重症化のリスクが高い者を優先すること、また、それらの、死亡や重症化のリスクが高い者への治療に従事する者を優先することを基本的な方針とする。

(2) 優先接種対象者についての考え方

新型インフルエンザの感染拡大による急激な患者数の増大等に伴い、インフルエンザ患者の診療を行う医療機関等では、業務量負荷の

増大が懸念される。また、インフルエンザ患者の診療に直接従事する医療従事者（救急隊員を含む。以下同じ。）については、インフルエンザ患者から感染を受けるリスクが高く、重症化する医療従事者が増えた場合、医療体制を維持することが困難となることが想定される。

その結果、新型インフルエンザの重症患者や重症化するリスクが高い患者、その他一般の患者に対する医療に支障を来すおそれがある。

死亡者や重症者を減らすためには、流行のピーク時であっても、これらの患者に対する医療体制を維持する必要があることから、インフルエンザ患者の診療に直接従事する医療従事者については、第一優先の接種対象者とする。なお、WHOの勧告によると、必要な医療体制を維持するため、第一優先として医療従事者に接種すべきであるとされている。

妊婦及び基礎疾患を有する者^(*)については、国内外の事例（妊婦については海外の事例）において、入院数や重症化率、死亡率が高いことが報告されており、新型インフルエンザのリスクが高いことが示唆されていることから、これらの者については、優先接種の対象とする。

なお、基礎疾患を有する者の中でも、1歳～小学校低学年に相当する年齢の小児の接種を優先する。

※ 基礎疾患：慢性呼吸器疾患、慢性心疾患、慢性腎疾患、慢性肝疾患、神経疾患・神経筋疾患、血液疾患、糖尿病、疾患や治療に伴う免疫抑制状態、小児科領域の慢性疾患

※ 「ワクチンの優先接種の対象とする基礎疾患の定義」については別途示す。

また、海外事例において乳児の入院率が高いこと、国内事例において10歳未満の小児の罹患率が高いこと、重症例が多くみられていることなどが示唆されている。そのため、小学校低学年に相当する年齢までの小児については、優先接種の対象とする。ただし、1歳未満の小児については、予防接種によって免疫をつけることが難しいため、次善の策としてその保護者に接種し、感染を防ぐことが必要となる。そのため、1歳未満の小児の保護者については、優先接種の対象とす

る。

同様に、上記の優先接種対象者のうち、以下の者の保護者又は常時直接世話をしている同居家族（以下、予防接種が受けられない者の保護者等という。）も、次善の策として、優先接種の対象とする。

- ① 過去に本剤と同様の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあり予防接種ができない者
- ② 高度の免疫不全のため予防接種により免疫をつけることができない者

なお、高病原性鳥インフルエンザ（H5N1）由来の新型インフルエンザを最重症の場合と想定して策定した「新型インフルエンザ対策行動計画（平成21年2月改定）」等において、パンデミックワクチンを先行的に接種する者とされていた社会機能の維持に関わる者については、今回の新型インフルエンザの特徴及びワクチン接種の目的に鑑み、優先接種の対象とはしない。

以上より、インフルエンザ患者の診療に直接従事する医療従事者、妊婦及び基礎疾患を有する者（この中でも、1歳～就学前の小児の接種を優先）、1歳～小学校低学年に相当する年齢の小児、1歳未満の小児の保護者及び優先接種対象者のうち身体上の理由により予防接種が受けられない者の保護者等の順に、優先的に接種を開始する。なお、一つのカテゴリーの接種が終了してから、次のカテゴリーの接種を開始するものではなく、出荷の状況に応じて、各カテゴリーの接種を開始する。

（3） その他の者についての考え方

今回の新型インフルエンザについては、現在の国内の事例において、発生初期における発症者の約半数、現在までの入院患者の約2割が10歳代の若年層となっており、その多くは普段健康な若年者である。今後こうした年代で感染者が増加し、その中から、重症者が一定程度生じる可能性が高い。

また、高齢者（65歳以上の者をいう。以下同じ。）については、季節性インフルエンザにおいて重症化リスクが高い集団である。現時点では、新型インフルエンザの感染者数が相対的に少ないため、基礎疾患を持たない高齢者の重症化事例が多く報告されているわけではないが、今般の新型インフルエンザが、季節性インフルエンザと類似した性質を多く持っていることに鑑みると、基礎疾患を持たない高齢者も、重症化のリスクが高い可能性がある。

こうした観点から、小学校高学年、中学生、高校生に相当する年齢の者及び高齢者についても、優先的に接種することが望ましい。（なお、基礎疾患を有する小学校高学年、中学生、高校生に相当する年齢の者及び高齢者は、優先接種対象者に含まれている）。あわせて、高齢者に対しては、季節性インフルエンザワクチンの接種を促進する必要がある。

なお、優先的に接種する者以外の者に対する接種については、優先的に接種する者への接種事業の状況等を踏まえ、対応することとする。

3. ワクチンの確保について

(1) 国内産ワクチンの確保

国内産ワクチンについては、優先接種対象者に対して、できる限り早期に接種機会を提供するために、早急に必要量を確保する。

国内産ワクチンについては、7月中旬以降、各メーカーが製造を開始しており、10月下旬以降順次出荷することとされている。できる限り多くの者が国内産ワクチンを接種できるように、ワクチンの効率的な確保と接種の際の利便性等を考慮しながら、10mLバイアルと1mLバイアルのバランスをとって製造をすすめることとしており、現時点では、平成22年3月までに約2,700万人分^(※)のワクチンが利用可能となると考えられる。今後、引き続き、各メーカー等関係者と協力し、出荷時期の前倒し等に努力していく。

(※) 製造株の増殖性の改良、各企業の増産努力等により出荷量は変更される場合がある。一方、実際の接種状況を踏まえ、1mLバイアルと10mLバイアルの製造比率の調整を行うことになれば、出荷量が変更される可能性がある。

(2) 輸入ワクチンの確保

今後の感染の拡大やウイルスの変異等の可能性を踏まえると、上記の優先的に接種する者以外における重症例の発生があり得るため、健康危機管理の観点から、これらの者に対するワクチン接種を行うため、海外企業から緊急に輸入することを決定し、約5,000万人分のワクチンを確保する。

輸入ワクチンについては、早くとも12月下旬以降に使用開始となる可能性もあるため、優先接種対象者以外の者への接種に用いることを想定する。

ただし、輸入ワクチンを実際に使用するためには、事前に有効性及び安全性等について手順を踏んだ確認を行う。

4. 留意事項

今回、接種に用いようとするワクチンについては、今回の新型インフルエンザに対して初めて製造されたものであり、有効性及び安全性、今後の見通しなどについて現時点では不確実な面がある。ことに新たな製造法、新たな添加剤等によるものは、実施にあたり慎重に行う必要がある。そのため、これらについて十分に安全性の確保に努めるとともに、医療関係者、国民等に幅広く情報提供を行う。

(1) 安全性の確認について

ア. 国内産ワクチンについて

今回使用される国内産の新型インフルエンザワクチンは、季節性インフルエンザワクチン(HAワクチン)と同様の方法で製造されるものである。したがって、安全性については、季節性インフルエン

ザワクチンとほぼ同程度であると考えられる。なお、有効性についても、ある程度期待されると判断される。

イ. 輸入ワクチンの承認時の安全性、有効性の確保について

輸入ワクチンについては、

- ① 現時点では国内外での使用経験・実績（臨床試験を除く。）がないこと
- ② 国内では使用経験のないアジュバント（免疫補助剤）^(※)が使用されていること
- ③ 国内では使用経験のない細胞株を用いた細胞培養^(※)による製造法が用いられているものがあること
- ④ 投与経路が筋肉内であること
- ⑤ 小児に対しては用量が異なること

など、国内産ワクチンとは異なる。有効性については、ある程度期待されると判断される。一方、我が国で大規模に接種した場合の安全性に関しては、国内産ワクチンよりも未知の要素が大きく、その使用等に当たっては、より慎重を期すべきとの懸念も専門家から示されている。

※アジュバント（免疫補助剤）：ワクチンと混合して投与することにより、目的とする免疫応答を増強する物質。これにより、同じワクチン量でもより多くの者への接種が可能となる。一般的に、副反応の発生する確率が高いことが指摘されている。

※細胞培養：ワクチンの製造方法の一種。鶏卵による培養よりも、生産効率は高いとされるが、インフルエンザワクチンではこれまで世界で広く使用されるには至っていない。また、一部の海外のワクチンについては、製造に使用される細胞に、がん原性は認められないものの、腫瘍原性があるとされており、使用等に当たっては、特に慎重を期すべきとの懸念も専門家から示されている。

したがって、健康危機管理の目的から、特例的に、通常の承認の要件を緩和して、緊急に承認を与える場合であっても、薬事食品衛生審議会において、

- ① 承認申請の際に添付される海外臨床試験成績等の資料に

より、その安全性及び有効性について確認する、
② 国内での臨床試験中に、中間的に安全性について確認する

とともに特例的な承認後も、国内及び海外で実施されている臨床試験における安全性及び有効性を引き続き確認していく。万が一、安全性に問題があるおそれがある場合には、使用しないこと、使用中止もあり得る。

ウ. 安全性情報の収集、評価等について

国内産ワクチンを含め、ワクチンについては、短期間に多数の接種が行われることとなるため、

- ①薬事法に規定する製造販売業者及び医薬関係者による副作用報告
- ②接種事業による医療機関等から国への副反応報告
- ③欧米等の規制当局、WHOからの安全性情報の入手

等により安全性情報の速やかな収集に努める。

また、その評価については、いわゆる紛れ込み事故(※)に留意し、ワクチン接種との関連性や接種規模を踏まえた発生状況などについて専門家による評価を行い、迅速な安全対策を講ずることとする。副反応を科学的に評価するための基礎的データを収集するシステムについて、専門家の意見を聞きながら検討する。

※ 紛れ込み事故：予防接種後に身体に異常反応を疑う症状がみられた場合、ワクチンの副反応が疑われるが、ワクチン接種によるもののほか、多数の接種を行った場合、偶発的に感染した疾病により引き起こされる等のワクチン接種と関連ない場合も考えられ、そのようなものを指して紛れ込み事故と呼ぶことがある。

エ. 健康被害の救済

以上の措置を講じたとしても、万が一、副反応による健康被害が生じた場合の救済については、現行の予防接種法に基づく季節性インフルエンザの定期接種に関する措置を踏まえて必要な救済措置を講じることができるよう検討を行い、速やかに立法措置を講じる。

(2) 積極的な情報開示、情報提供

新型インフルエンザワクチンについては、有効性や安全性に関する知見について、不明確な面があるため、現時点の知見を明確にするとともに、ワクチン接種事業、ワクチンの優先順位、接種実施方法などに関する政府の方針、責任所在などについて、国民の理解が得られるよう、積極的に情報開示や説明を行う。特に輸入ワクチンについては、性状、安全性および有効性に関する情報を国民に対して開示、説明する。

ワクチン接種はあくまでも個人の意思を尊重する。ワクチン接種事業の実施主体者である国は、国民に対して、ワクチンの効果や限界、リスク、製品特性（製造法、アジュバント、チメロサル等防腐剤等）について十分に説明し、理解を得た上で実施することとし、個人の意思を軽視し、強制的に接種することなどが無いよう留意する。そのため、接種の段階において、接種担当医等が被接種者又はその保護者に対して、ワクチンの効果、リスク、製品特性について十分に説明し、理解、同意を得た上で接種することができるよう、国は接種担当医等に対して、情報や資料の提供等の支援を行う。

(3) その他

現在、新型インフルエンザワクチンの接種回数は2回を前提としてワクチン確保を進めている。国産ワクチンについては、10月中旬に1回接種後の有効性・安全性に係る臨床試験の中間結果が判明する予定である。また、海外ワクチンについては海外の臨床試験において、健康成人については1回でも十分な効果が得られるとの結果が順次報告されている。

接種回数については、当面、2回接種の方針に基づき、接種体制の整備を進める。あわせて海外の状況等についての情報収集を進め、また国内における臨床試験の結果等を勘案して、適宜、1回接種の有効性について専門家による評価を行い、必要に応じてワクチン接種計画の見直しを行う。その際には、国民や関係者への周知を速やかに行う。

なお、国際的なワクチン需給についても配慮し、途上国におけるワクチンアクセスの改善のための支援をする。

(参考)

(優先接種対象者)	
・インフルエンザ患者の診療に直接従事する医療従事者（救急隊員を含む）	約100万人
・妊婦	約100万人
・基礎疾患を有する者	約900万人
・1歳～小学校低学年に相当する年齢の小児	約1,000万人
・1歳未満の小児の保護者及び優先接種対象者のうち、身体上の理由により予防接種が受けられない者の保護者等	約200万人
<hr/>	
(その他の者)	
・小学校高学年、中学生、高校生に相当する年齢の者	約1,000万人
・高齢者（65歳以上）	約2,100万人（重複除く）
合計	約5,400万人

※対象者数については、精査の段階で変更があり得る。

【現時点での標準的接種スケジュール(目安)】

(別紙2)

平成21年12月16日現在(平成21年12月18日改)

※「接種回数」は、成人への接種回数に換算している。
 【換算の前提】1～6歳未満：0.2ml×2回接種、6～13歳未満：0.3ml×2回接種、中学生、高校生に相当する年齢の者(13歳未満を除く)：0.5ml×1回接種、それ以外の者：0.5ml×1回接種

 ..可能であれば前倒し(今回依頼)
 ..可能であれば前倒し(11/6)
 ...スケジュール未定部分(輸入ワクチン、国産ワクチン)

	単位 (成人換算)	10月		11月		12月			1月		2月		3月	年度内合計		
		前半	後半	前半	後半	上旬	中旬	下旬	前半	後半	前半	後半				
(予 定 数 量)	国産(10mLバイアル)	万回分	45	90	173	173	248	166	378					1,273		
	国産(1mLバイアル)	万回分	73	44	166	224	324	294	81	659	580	488	349		3,842	
	国産(0.5mlシリンジ)	万本(万回分)			25	55		55			69	69				273
		万回分	118	134	364	452	572	515	459	659	649	557	349			

(供給 量)	国産(月別)	万回分	—	118	134	364	452	572	515	459	659	649	557	349	560	5,388
	国産(累計)	万回分		118	252	616	1,068	1,640	2,155	2,614	3,273	3,922	4,478	4,827	5,388	

No.	対象者	A:対象人数		B:推計患者数(%)		推計接種対象者数(A-B)		接種スケジュール											
		人数	割合	人数	割合														
1	インフルエンザ患者の診療に直接従事する医療従事者	100万人	—	—	—	100万人	100%	100万人【1回目】											
2	妊婦	100万人	—	—	—	65万人	65%	65万人【1回目】 10～15万程度/月(接種時期を限定しない)											
3	基礎疾患を有する者(最優先)	600万人	—	—	—	600万人	100%	600万人【1回目】 200万人【2回目】											
	基礎疾患を有する者(その他)	300万人	15万人	5%	285万人	285万人	95%	285万人【1回目】											
4	幼児(1歳～就学前)	600万人	210万人	35%	390万人	390万人	65%	390万人【1回目】 【2回目】											
	小学校低学年に相当する年齢の者	350万人	230万人	65%	120万人	120万人	35%	120万人【1回目】 【2回目】											
5	1歳未満の小児の保護者及び優先接種対象者のうち、身体上の理由により予防接種できない者の保護者等	200万人	10万人	5%	190万人	190万人	95%	190万人【1回目】											
6	小学校高学年に相当する年齢の者	350万人	230万人	65%	120万人	120万人	35%	120万人【1回目】 【2回目】											
7	中学生に相当する年齢の者	350万人	160万人	45%	190万人	190万人	55%	190万人【1回目】											
8	高校生に相当する年齢の者	350万人	120万人	35%	230万人	230万人	65%	230万人【1回目】											
9	高齢者(65歳以上)	2100万人	0万人	0%	2,100万人	2,100万人	100%	2,100万人【1回目】											
10	優先接種対象者以外の者	7250万人	—	—	—	—	—	※輸入ワクチン(未定)が接種可能な状態であれば、選択可能とする 国産ワクチン + 輸入ワクチン(未定)											

※製造計画や出荷数量等については、変動の可能性があります。※1月以降は従来10mlで製造予定としていたワクチンを1mlに切り替える予定です。
 ※輸入ワクチンについては、現在承認申請中であり、今後、具体的なスケジュールを示す予定です。
 ※本スケジュールは各カテゴリーの接種率が100%であることを前提としているため、前倒しとなる可能性があります。

特例承認について(薬事法第14条の3)

(特例承認)

第14条の3 第14条の承認の申請者が製造販売をしようとする物が、次の各号のいずれにも該当する医薬品又は医療機器として政令で定めるものである場合には、厚生労働大臣は、同条第2項、第5項、第6項及び第8項の規定にかかわらず、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その品目に係る同条の承認を与えることができる。

- 一 国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがある疾病のまん延その他の健康被害の拡大を防止するため緊急に使用されることが必要な医薬品又は医療機器であり、かつ、当該医薬品又は医療機器の使用以外に適当な方法がないこと。
 - 二 その用途に関し、外国(医薬品又は医療機器の品質、有効性及び安全性を確保する上で本邦と同等の水準にあると認められる医薬品又は医療機器の製造販売の承認の制度又はこれに相当する制度を有している国として政令で定めるものに限る。)において、販売し、授与し、並びに販売又は授与の目的で貯蔵し、及び陳列することが認められている医薬品又は医療機器であること。
- 2 厚生労働大臣は、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、前項の規定により第14条の承認を受けた者に対して、当該承認に係る品目について、当該品目の使用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生を厚生労働大臣に報告することその他の政令で定める措置を講ずる義務を課することができる。

(参考)薬事法第14条第2項、第5項、第6項及び第8項の規定

第2項:製造販売業許可の取得、製造業許可の取得、有効性・安全性等に係る審査の結果及び製造管理又は品質管理の基準(GMP)への適合

第5項:申請資料の信頼性調査の実施

第6項:承認取得時及び承認後定期的に行うGMP適合性調査の実施

第8項:一部の医薬品について、薬事・食品衛生審議会への意見聴取

政

令

薬事法第十四条の三第一項の政令で定める医薬品等を定める政令をここに公布する。

御名 御璽

平成二十一年十一月十一日

内閣総理大臣 鳩山由紀夫

政令第二百六十二号

薬事法第十四条の三第一項の政令で定める医薬品等を定める政令

内閣は、薬事法（昭和三十五年法律第四百十五号）第十四条の三第一項の規定に基づき、この政令を制定する。

1 薬事法（以下「法」という。）第十四条の三第一項の政令で定める医薬品は、インフルエンザ（感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（平成十年法律第百十四号）第六条第七項第一号に掲げる新型インフルエンザに該当するものとして同法第四十四条の二第一項の規定により厚生労働大臣が平成二十一年四月二十八日にその発生に係る情報を公表したものに限り。）に係るワクチンとする。

2 法第十四条の三第二項第二号の政令で定める国は、前項の医薬品については英国、カナダ、ドイツ及びフランスとする。

附則

この政令は、公布の日から施行する。

厚生労働大臣 長妻 昭
内閣総理大臣 鳩山由紀夫

医薬品の開発と特例承認までの流れ

医薬品の基礎研究から市販後までのプロセス

- ① 医薬品のもととなる新規物質の合成・発見
- ② 動物試験による有効性と安全性の研究
- ③ ヒトを対象とした有効性と安全性のテスト
- ④ 企業の体制(製造販売業許可)、
製造所の構造設備(製造業許可)
- ⑤ 企業から厚生労働省への承認申請
- ⑥ 医薬品医療機器総合機構による審査、
GMP適合性調査、申請資料の信頼性調査
- ⑦ 薬事・食品衛生審議会からの意見聴取
- ⑧ 厚生労働大臣による承認
- ⑨ 発売後の安全性や使用法のチェック



前提条件:

日本と同等の製造販売承認制度を有する国において承認を有していること

臨床試験成績は提出が必須。
その他の資料については、申請資料に添付できない場合、提出を猶予することができる。

品質・有効性・安全性に関する審査及び調査にかかわらず承認可能。

審議会への諮問は必須。

* 許可の有無にかかわらず承認可能だが、製造販売時には必須。

当日配付資料 5

「新型インフルエンザワクチン(アレパンリックス(H1N1)筋注、グラクソ・スミスクライン株式会社)の医薬品製造販売承認について」(案)、「新型インフルエンザワクチン(乳濁細胞培養A型インフルエンザHAワクチンH1N1「ノバルティス」筋注用、ノバルティス ファーマ株式会社)の医薬品製造販売承認について」(案)に関する意見募集の結果概要

平成22年1月15日

以下、「アレパンリックス(H1N1)筋注」を「GSK社製ワクチン」、「乳濁細胞培養A型インフルエンザHAワクチンH1N1「ノバルティス」筋注用」を「ノバルティス社製ワクチン」、これらのワクチンの総称を「輸入ワクチン」と記載いたします。

○実施期間

平成21年12月28日～平成22年1月11日

○意見提出数

GSK社製ワクチン	:	32 件
ノバルティス社製ワクチン	:	8 件
(参考:両意見募集に意見を投稿いただいた方	:	5 人)

○意見提出者の性別

男性	:	30 人
女性	:	5 人
無記入	:	5 人

○意見提出者の年齢

30代	:	3 人
40代	:	9 人
50代	:	13 人
60代	:	0 人
70代	:	1 人
無記入	:	14 人

○意見提出者の職業

医療関係者	:	25 人
会社員・公務員	:	9 人
教育関係者	:	4 人
主婦又は主夫	:	1 人
無記入	:	1 人

(数字は延べ数)

○主なご意見及び意見数

国産の新型インフルエンザワクチンの流通状況を考えると、輸入ワクチンについては、不要、又は数量の再検討すべき。	GSK	19 件	22 件
	ノバルティス	3 件	
輸入ワクチンの安全性について懸念を感じる。	GSK	10 件	11 件
	ノバルティス	1 件	
輸入ワクチンの安全性に関する情報については、積極的に開示すべき。	GSK	7 件	7 件
	ノバルティス	0 件	
接種するワクチンの種類については、被接種者、医師又は医療機関に選択できるようにすべき。	GSK	4 件	5 件
	ノバルティス	1 件	
新型インフルエンザのリスクについて、季節性インフルエンザのリスクと大きな違いが感じられず、海外ワクチン(又は新型インフルエンザワクチン)の必要性に疑問を感じる。	GSK	5 件	5 件
	ノバルティス	0 件	
ワクチン接種の重要性について、より国民に啓発すべき。	GSK	4 件	4 件
	ノバルティス	0 件	
使用されないワクチンについては、発展途上国等への転売、供与、寄付等を検討すべき。	GSK	2 件	3 件
	ノバルティス	1 件	

(数字は延べ数、重複回答あり)

(参考)

○承認等の賛否に関するご意見及び意見数

輸入ワクチンを承認すべきである。	GSK	3件	4件
	ノバル ティス	1件	
輸入ワクチンを承認すべきであるが、輸入量等について再検討が必要な点がある。	GSK	3件	3件
	ノバル ティス	0件	
輸入ワクチンを承認することを前提としたご意見	GSK	3件	6件
	ノバル ティス	3件	
(いただきましたご意見等) ・マルチドーズバイアルであり、集団接種が必要となることから医療機関での負担を考慮すべき。 ・インフォームドコンセントにより、被接種者が接種の選択をできるようにする必要がある。 ・危機管理上必要であり、国民全員に接種すべき。 ・海外ワクチンの利点を学ぶ契機とし、国内メーカーに改善を求めるべき。 ・海外ワクチンを嫌うムードに対して、対応を検討すべき。 ・免疫反応が亢進した病態の患者における安全性について十分な開示を求める。 等			

輸入ワクチンを輸入又は承認すべきではない。	GSK	11件	12件
	ノバル ティス	1件	
国産品のみで十分な流通量があると考えため。	GSK	7件	8件
	ノバル ティス	1件	
安全性に懸念があると考えため。	GSK	4件	4件
	ノバル ティス	0件	
(いただきましたその他の理由) ・他のワクチンと比較して議論が拙速であると考えため。 等			

(数字は延べ数、理由については重複回答あり)