

審議結果報告書

平成 23 年 8 月 2 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 インフルエンザHAワクチン「生研」、Flu・シリンジ「生研」

〔一 般 名〕 インフルエンザHAワクチン

〔申 請 者〕 デンカ生研株式会社

〔申請年月日〕 平成22年4月28日

〔審 議 結 果〕

平成 23 年 8 月 1 日に開催された医薬品第二部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 4 年とされた。

審査報告書

平成 23 年 7 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	インフルエンザ HA ワクチン「生研」 Flu-シリンジ「生研」
[一 般 名]	インフルエンザ HA ワクチン
[申 請 者 名]	デンカ生研株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 4 月 28 日
[剤形・含量]	1 バイアルあたりインフルエンザウイルス（A 型・B 型）HA 画分を 生物学的製剤基準に合致する量を含有する水性注射剤である。た だし、インフルエンザウイルス（A 型・B 型）HA 画分は、必要に より A 型又は B 型単型の場合もある。
[申 請 区 分]	医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	迅速審査
[審査担当部]	生物系審査第二部

審査結果

平成 23 年 7 月 20 日

[販 売 名] インフルエンザ HA ワクチン「生研」
Flu-シリンジ「生研」

[一 般 名] インフルエンザ HA ワクチン

[申 請 者 名] デンカ生研株式会社

[申請年月日] 平成 22 年 4 月 28 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の「インフルエンザの予防」に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断した。なお、安全性情報については、提出された臨床試験における被験者数は限られていることから、製造販売後調査等において、さらに詳細な内容を確認することが必要と考える。

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

[効能・効果] インフルエンザの予防

[用法・用量] 6 ヶ月以上 3 歳未満のものには 0.25mL を皮下に、3 歳以上 13 歳未満のものには 0.5mL を皮下におよそ 2～4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。13 歳以上のものについては、0.5mL を皮下に、1 回又はおよそ 1～4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。

審査報告 (1)

平成 23 年 6 月 17 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	インフルエンザ HA ワクチン「生研」 Flu-シリンジ「生研」
〔一 般 名〕	インフルエンザ HA ワクチン
〔申 請 者〕	デンカ生研株式会社
〔申請年月日〕	平成 22 年 4 月 28 日
〔剤型・含量〕	1 バイアルあたりインフルエンザウイルス (A 型・B 型) HA 画分を生物学的製剤基準に合致する量を含有する水性注射剤である。ただし、インフルエンザウイルス (A 型・B 型) HA 画分は、必要により A 型又は B 型単型の場合もある。
〔申請時効能・効果〕	インフルエンザの予防
〔申請時用法・用量〕	0.5mL を皮下に、1 回又はおよそ 1～4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。ただし、 <u>3 歳から 13 歳未満のものには 0.5mL、3 歳未満のものには 0.25mL</u> ずつ 2 回注射する。

(下線部今回変更)

〔特記事項〕 迅速審査

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

インフルエンザは、オルソミクソウイルス科に属するインフルエンザウイルスの感染によって起こる急性呼吸器感染症であり、突然の発熱、頭痛、筋肉痛、倦怠感等の全身症状と鼻漏、咽頭痛、咳嗽等の呼吸器症状を呈し、他の感冒性疾患に比べて全身症状が強いことが特徴である。インフルエンザウイルスは、核たん白質及びマトリックスたん白質の抗原性により、A、B 及び C 型に分類され、さらに A 型は、ウイルス表面に存在する赤血球凝集素（ヘムアグルチニン（Hemagglutinin：HA））とノイラミニダーゼ（Neuraminidase：NA）の抗原性の違いにより、複数の亜型（H1 から H16 及び N1 から N9）に分類される。2011 年現在、ヒト社会で流行しているインフルエンザウイルスは、A（H1N1）2009 ウイル

ス¹、A (H3N2) 香港型及び B 型である。インフルエンザに対する予防対策の主軸は、小児も成人もインフルエンザワクチンの接種と考えられている (MMWR Recomm Rep, 58: 1-52, 2009、Wkly Epidemiol Rec, 80: 279-287, 2005、インフルエンザ, 5: 49-55, 2004)。小児の場合、インフルエンザ罹患はインフルエンザ脳症のような重篤かつ特異的な合併症を来たす場合もある (ウイルス, 59: 59-66, 2009)。現在、小児に使用可能な抗インフルエンザ薬は複数存在するが、小児ではインフルエンザ発症から短時間で重篤化をきたす症例もあり、また、抗インフルエンザ薬投与後もインフルエンザウイルスが残存するとの報告 (インフルエンザ, 10: 33-39, 2009) や、国内外で薬剤耐性のインフルエンザウイルスが分離されている (Influenza A(H1N1) virus resistance to oseltamivir- 2008/2009 influenza season, northern hemisphere、http://www.who.int/csr/disease/influenza/h1n1_table/en/index.html) 状況から耐性ウイルスによる流行も想定されており (IASR, 30: 101-106, 2009)、ワクチン接種による予防は重要と考えられる。

現在、本邦における 3 価季節性インフルエンザ HA ワクチン (以下、HA ワクチン) の小児接種用量 (以下、既承認用量) は、年齢に応じて 4 用量に区別されている (表 1)。既承認用量が規定された理由は、現行の HA ワクチン導入以前、全粒子インフルエンザワクチン (以下、全粒子ワクチン) が使用されていた当時、発熱等の副反応が多く、乳幼児に対しては接種用量を減じる必要があったためとされている (予防接種の手びき 第 12 版, p227, 近代出版, 2008)。しかしながら、全粒子ワクチンの当該用法及び用量設定に至る科学的根拠は不明で、1972 年に HA ワクチンが実用化された際にも、小児に対する予防効果あるいは免疫原性が確認されることなく当該用法及び用量がそのまま踏襲され、現在に至っている。

一方、海外においては、世界保健機関 (以下、WHO) が、小児に対する季節性不活化インフルエンザワクチン接種用量について、「6～36 ヶ月の小児には成人の半量を接種すべき」 (Wkly Epidemiol Rec, 80: 279-287, 2005) と勧告しており、2011 年現在、海外主要先進国では、6 ヶ月以上 36 ヶ月未満は 0.25mL/回、36 ヶ月以上は 0.5mL/回 (以下、WHO 推奨用量) が HA ワクチンの一般的な接種用量となっている (表 1)。

表 1 HA ワクチンの国内既承認及び WHO 推奨の用法・用量の比較

年齢層	既承認用法・用量		WHO 推奨用法・用量	
	用量 ^a	接種回数/経路	用量 ^a	接種回数/経路
1 歳未満	0.1mL	2 回/皮下	0.25mL	1～2 回 ^c /筋肉内
1 歳以上 3 歳未満	0.2mL	2 回/皮下		
3 歳以上 6 歳未満			0.5mL	1～2 回 ^c /筋肉内
6 歳以上 9 歳未満	0.3mL	2 回/皮下		
9 歳以上 13 歳未満			0.5mL	1 回/筋肉内
13 歳以上（成人・高齢者を含む）	0.5mL	1～2 回 ^b /皮下		

a) 1 回あたりの用量。0.5mL 中の各株の HA 含量 (相当量) は 1 株あたり 15 μ g 以上

b) 1 回又はおよそ 1～4 週間の間隔をおいて 2 回接種

c) 過去に接種歴のない者は少なくとも 1 ヶ月の間隔をおいて 2 回接種

¹ 2009 年 4 月、メキシコにおいて発生した A (H1N1) 2009 パンデミックインフルエンザの起因ウイルス。2011 年 3 月現在、1977 年以降毎年冬期になると流行を繰り返していた A (H1N1) ソ連型は消失し、A (H1N1) 2009 ウイルスが季節性となっている。

本邦では、低年齢層小児における既承認用量接種では抗体価上昇が不十分であり、WHO 推奨用量を基本とする欧米よりも接種用量が少ないことが問題視されており（*日児誌* 105: 990-991, 2001、*インフルエンザ* 6: 325-330, 2005、*Vaccine*, 22: 3404-3410, 2004、「第 5 回予防接種に関する検討会議事録」（厚生労働省 審議会・研究会等 平成 17 年 2 月 2 日：<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/02/txt/s0202-5.txt>））、現行の方法によって特に小児に接種した場合の HA ワクチンの有効性には限界があるとの考えが示されていた（「予防接種に関する検討会 中間報告書」（厚生労働省健康局結核感染症課 平成 17 年 3 月：<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2005/03/dl/h0331-7a.pdf>））。小児の HA ワクチンの接種用量は複数の臨床研究により検討され、後述するように、1 歳未満においては、WHO 推奨用量は既承認用量と比較して、より高い HI 抗体価が期待できる可能性が示唆されてきた（「2.臨床に関する資料<機構における審査の概略>（2）有効性（免疫原性）について 2）既承認用量と WHO 推奨用量の免疫原性の比較について」参照）。

以上の経緯から、インフルエンザ流行への危機管理対策の一つとして、厚生労働省から申請者に、申請者が承認を有する HA ワクチン（剤形のみが異なるインフルエンザ HA ワクチン「生研」及び Flu-シリンジ「生研」、以下、本剤）の既承認用量を WHO 推奨用量へと増量して接種した場合の免疫原性及び安全性を迅速かつ適切に確認するよう指導が行われ、DNK-PEDFLU-1 試験が実施された。当該試験は A（H1N1）2009 パンデミックインフルエンザの国内流行時期に実施されたため、被験者への倫理的配慮から申請品目の 1 つであるインフルエンザ HA ワクチン「生研」と同様の製法で製造された A（H1N1）2009 ウイルスに対する単価の A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1「生研」（以下、A（H1N1）2009 ワクチン）が、全ての被験者に本剤に加え同時又は単独接種された。当該臨床試験成績をもって 2010 年 4 月 28 日付けで製造販売承認事項一部変更承認申請されたが、接種用量の検討の必要性が大きいと思われる生後 6 ヶ月以上 1 歳未満の本剤を接種された被験者数が、9 例（うち、本剤接種は 4 例）と極めて少数であったことから、機構は評価困難と判断し、厚生労働省の指導のもと、主に当該年齢層の免疫原性及び安全性に関する情報を追加で早急に収集することが必要とされ、2010 年秋に DNK-PEDFLU-2 試験が実施され、その成績が評価資料として追加提出された。

なお、（社）日本小児科学会から、HA ワクチンの小児接種用量について、WHO 推奨接種用量を踏まえた既承認用量の増量の検討を要望する旨の要望書が厚生労働大臣宛に提出されている（「インフルエンザワクチン接種用量変更について」平成 23 年 6 月 16 日付）。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概要>

本申請にあたり、有効性及び安全性に関する評価資料として、DNK-PEDFLU-1 試験及び DNK-PEDFLU-2 試験の計 2 試験の国内試験成績が提出された。

(1) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験＜DNK-PEDFLU-1 試験、実施期間：2009 年 月 日～2009 年 月 日、公表論文：なし＞

生後 6 ヶ月以上 13 歳未満の日本人健康小児を対象（目標例数 80 例：各群 40 例）に、本剤及び A（H1N1）2009 ワクチンの WHO 推奨用量の皮下接種における免疫原性及び安全性の検討を目的とした無作為化非盲検試験が国内 2 施設で実施された。

DNK-PEDFLU-1 試験に用いられた本剤は、2009～2010 シーズンのワクチン製造株として、A（H1N1）ソ連型：A/Brisbane/59/2007（H1N1）、A（H3N2）香港型：A/Uruguay/716/2007（H3N2）及び B 型：B/Brisbane/60/2008 を用いて製造され、0.5mL 中の 1 株あたりの HA 含量は 15µg 以上とされた。また、A（H1N1）2009 ワクチンは、2009 年 4 月にメキシコで出現した HA 及び NA が共にブタに由来する新たなウイルスである A（H1N1）2009 ウイルスに属する株：A/California/7/2009（H1N1）v-like strain（X-179A）を用いて製造された単価ワクチンで、0.5mL 中の HA 含量は 15µg 以上とされた。WHO 同時群は本剤及び A（H1N1）2009 ワクチンの同時接種（接種部位は左右上腕）、WHO 単独群は A（H1N1）2009 ワクチンの単独接種とされた（表 2）。

表 2 試験群

年齢層	WHO 同時群		WHO 単独群	
	ワクチン	用法/用量	ワクチン	用法/用量
6 ヶ月以上 3 歳未満	本剤及び A（H1N1）2009 ワクチン	0.25mL/2 回/皮下	A（H1N1）2009 ワクチン	0.25mL/2 回/皮下
3 歳以上 13 歳未満		0.5mL/2 回/皮下		0.5mL/2 回/皮下

用法・用量は、本剤及び A（H1N1）2009 ワクチン又は A（H1N1）2009 ワクチンを WHO 推奨用量にしたがって、いずれの群も 21 日±7 日間の間隔をおいて上腕に 2 回皮下接種することとされ、試験期間中他のワクチンの接種は禁止された。本試験に組み入れられた 80 例の内訳は、WHO 同時群 40 例（6 ヶ月以上 3 歳未満 20 例、3 歳以上 13 歳未満 20 例）、WHO 単独群 40 例（6 ヶ月以上 3 歳未満 20 例、3 歳以上 13 歳未満 20 例）であり、全例が試験を完了し安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団（FAS：Full analysis set）とされ、FAS が免疫原性の主要解析対象集団とされた。

主要評価項目は、治験薬（本剤及び A（H1N1）2009 ワクチン）接種前に対する 1 回目並びに 2 回目接種 21 日±7 日後の HI 抗体価及び中和抗体価の抗体陽転率とされ、HI 抗体価は本剤及び A（H1N1）2009 ワクチン並びに中和抗体価については A（H1N1）2009 ワクチンに含まれる各ウイルス株について測定された。抗体陽転率として以下の 2 つが定義された。

- i) 抗体陽転率①：接種後抗体価が 1：20 以上かつ 1 回目接種前値からの変化率が 4 倍以上の被験者の割合
- ii) 抗体陽転率②：接種後抗体価が 1：40 以上かつ 1 回目接種前値からの変化率が 4 倍以上の被験者の割合

主要評価項目の結果を表 3 及び表 4 に示す。

表3 WHO 同時群における本剤接種後の HI 抗体価の抗体陽転率（DNK-PEDFLU-1 試験、FAS）

		抗体陽転率①		抗体陽転率②	
		1 回目接種後	2 回目接種後	1 回目接種後	2 回目接種後
		例数 (%) [95%CI]	例数 (%) [95%CI]	例数 (%) [95%CI]	例数 (%) [95%CI]
A (H1N1) ソ連型	6 ヶ月以上 3 歳未満 (N=20)	14 (70.0) [45.7, 88.1]	18 (90.0) [68.3, 98.8]	11 (55.0) [31.5, 76.9]	16 (80.0) [56.3, 94.3]
	3 歳以上 13 歳未満 (N=20)	6 (30.0) [11.9, 54.3]	6 (30.0) [11.9, 54.3]	5 (25.0) [8.7, 49.1]	5 (25.0) [8.7, 49.1]
A (H3N2) 香港型	6 ヶ月以上 3 歳未満 (N=20)	9 (45.0) [23.1, 68.5]	19 (95.0) [75.1, 99.9]	7 (35.0) [15.4, 59.2]	16 (80.0) [56.3, 94.3]
	3 歳以上 13 歳未満 (N=20)	8 (40.0) [19.1, 63.9]	9 (45.0) [23.1, 68.5]	6 (30.0) [11.9, 54.3]	9 (45.0) [23.1, 68.5]
B 型	6 ヶ月以上 3 歳未満 (N=20)	8 (40.0) [19.1, 63.9]	13 (65.0) [40.8, 84.6]	7 (35.0) [15.4, 59.2]	12 (60.0) [36.1, 80.9]
	3 歳以上 13 歳未満 (N=20)	9 (45.0) [23.1, 68.5]	10 (50.0) [27.2, 72.8]	8 (40.0) [19.1, 63.9]	6 (30.0) [11.9, 54.3]

N：解析対象例数；95%CI：95%信頼区間、以下同様

表4 A (H1N1) 2009 ワクチン接種後の HI 抗体価及び中和抗体価の抗体陽転率（DNK-PEDFLU-1 試験、FAS）

	抗体陽転率①				抗体陽転率②			
	HI 抗体価		中和抗体価		HI 抗体価		中和抗体価	
	1 回目 接種後	2 回目 接種後	1 回目 接種後	2 回目 接種後	1 回目 接種後	2 回目 接種後	1 回目 接種後	2 回目 接種後
	例数 (%) [95%CI]	例数 (%) [95%CI]	例数 (%) [95%CI]	例数 (%) [95%CI]	例数 (%) [95%CI]	例数 (%) [95%CI]	例数 (%) [95%CI]	例数 (%) [95%CI]
6 ヶ月以上 3 歳未満								
WHO 同時群 (N=20)	9 (45.0) [23.1, 68.5]	17 (85.0) [62.1, 96.8]	9 (45.0) [23.1, 68.5]	20 (100.0) [83.2, 100.0]	6 (30.0) [11.9, 54.3]	17 (85.0) [62.1, 96.8]	6 (30.0) [11.9, 54.3]	17 (85.0) [62.1, 96.8]
WHO 単独群 (N=20)	9 (45.0) [23.1, 68.5]	18 (90.0) [68.3, 98.8]	11 (55.0) [31.5, 76.9]	19 (95.0) [75.1, 99.9]	5 (25.0) [8.7, 49.1]	15 (75.0) [50.9, 91.3]	7 (35.0) [15.4, 59.2]	18 (90.0) [68.3, 98.8]
3 歳以上 13 歳未満								
WHO 同時群 (N=20)	13 (65.0) [40.8, 84.6]	16 (80.0) [56.3, 94.3]	15 (75.0) [50.9, 91.3]	18 (90.0) [68.3, 98.8]	12 (60.0) [36.1, 80.9]	14 (70.0) [45.7, 88.1]	12 (60.0) [36.1, 80.9]	18 (90.0) [68.3, 98.8]
WHO 単独群 (N=20)	16 (80.0) [56.3, 94.3]	18 (90.0) [68.3, 98.8]	16 (80.0) [56.3, 94.3]	18 (90.0) [68.3, 98.8]	15 (75.0) [50.9, 91.3]	15 (75.0) [50.9, 91.3]	16 (80.0) [56.3, 94.3]	18 (90.0) [68.3, 98.8]

なお、参考評価として、HI 抗体価に対する欧州医薬品庁（European Medicines Agency、以下、EMA）のインフルエンザワクチン評価ガイダンス（Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. (CPMP/BWP/214/96)、以下、EMA ガイダンス）で定められた評価基準（以下、EMA 基準）のうち、成人（18 歳以上 60 歳以下）の基準である 3 項目についても評価された（表 5）。

- 抗体陽転率（抗体価が「1 回目接種前に 1：10 未満かつ接種後に 1：40 以上」又は「1 回目接種前に 1：10 以上かつ変化率が 4 倍以上」の被験者の割合（%））が 40%を超えること。
- 幾何平均抗体価変化率（接種後幾何平均抗体価（GMT）の 1 回目接種前値からの増加倍率、以下、GMT 変化率）が 2.5 を超えること。
- 抗体保有率（抗体価が 1：40 以上の被験者の割合（%））が 70%を超えること。

表5 接種用量別の HI 抗体価（EMA 基準）（DNK-PEDFLU-1 試験、FAS）

年齢層 ・ 用量	抗体 測定時	評価項目		WHO 同時群				WHO 単独群
				A (H1N1) 2009	A (H1N1) ソ連型	A (H3N2) 香港型	B 型	A (H1N1) 2009
6 ヶ月以上 3 歳未満 ・ 0.25mL	N		20				20	
	1 回目 接種後	HI 抗 体 価	抗体陽転率	6 (30.0)	11 (55.0)	7 (35.0)	7 (35.0)	5 (25.0)
			GMT 変化率	3.5	5.3	2.9	3.2	4.0
			抗体保有率	6 (30.0)	12 (60.0)	9 (45.0)	7 (35.0)	5 (25.0)
	2 回目 接種後		抗体陽転率	17 (85.0)	16 (80.0)	16 (80.0)	12 (60.0)	15 (75.0)
			GMT 変化率	14.4	7.7	10.9	5.7	12.1
抗体保有率			17 (85.0)	17 (85.0)	17 (85.0)	12 (60.0)	15 (75.0)	
3 歳以上 13 歳未満 ・ 0.5mL	N		20				20	
	1 回目 接種後	HI 抗 体 価	抗体陽転率	12 (60.0)	5 (25.0)	6 (30.0)	8 (40.0)	15 (75.0)
			GMT 変化率	8.0	2.1	2.5	3.7	17.1
			抗体保有率	13 (65.0)	19 (95.0)	17 (85.0)	16 (80.0)	16 (80.0)
	2 回目 接種後		抗体陽転率	14 (70.0)	5 (25.0)	9 (45.0)	6 (30.0)	15 (75.0)
			GMT 変化率	16.6	1.9	3.7	3.5	21.9
抗体保有率			16 (80.0)	19 (95.0)	19 (95.0)	14 (70.0)	16 (80.0)	

DNK-PEDFLU-1 試験では、EMA 基準について値を集計する計画ではあったが、当該基準への適否を判定することは定められておらず、事後の解析ではあるが、基準に適合した項目を表中に網掛け（例数（%））で示した。

1 回目接種後から、2 回目接種後 21 日±7 日の事後観察日までの安全性について、6 ヶ月以上 3 歳未満では、WHO 同時群における有害事象は 16/20 例（80.0%）、副反応は 11/20 例（55.0%）、WHO 単独群における有害事象は 17/20 例（85.0%）、副反応は 9/20 例（45.0%）に認められた。3 歳以上 13 歳未満では、WHO 同時群における有害事象は 19/20 例（95.0%）、副反応は 15/20 例（75.0%）、WHO 単独群における有害事象は 17/20 例（85.0%）、副反応は 17/20 例（85.0%）に認められた。

本剤及び A (H1N1) 2009 ワクチン接種後の安全性の主な結果を表 6 に示す。

全身性反応の有害事象は重症度によって Grade 1～Grade 4 に分類され、そのうち発熱については、Grade 3 は「39.0℃以上の体温が 1 日以下の持続」、Grade 4 は「39.0℃以上の体温が 2 日以上持続」と定義された。重要な有害事象（Grade 3 以上の全身性の有害事象）は、6 ヶ月以上 3 歳未満の WHO 同時群の 2/20 例（10.0%、いずれも発熱）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。Grade 3 以上の全身性反応の副反応はなかった。有害事象による試験中止例、重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

表6 いずれかの群で5%（1例）以上に認められた有害事象とそのうちの副反応
（DNK-PEDFLU-1 試験、安全性解析対象集団）

		WHO 同時群（N=20）				WHO 単独群（N=20）			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
6 ヶ月以上 3 歳未満									
接種部位 反応	注射部位紅斑	9	45.0	9	45.0	6	30.0	6	30.0
	注射部位腫脹	5	25.0	5	25.0	3	15.0	3	15.0
	注射部位そう痒感	4	20.0	4	20.0	2	10.0	2	10.0
	注射部位熱感	4	20.0	4	20.0	1	5.0	1	5.0
	注射部位疼痛	2	10.0	2	10.0	0	0.0	0	0.0
	注射部位硬結	1	5.0	1	5.0	0	0.0	0	0.0
全身性 反応	鼻漏	14	70.0	2	10.0	9	45.0	1	5.0
	発熱	7	35.0	1	5.0	8	40.0	1	5.0
	上気道の炎症	7	35.0	0	0.0	3	15.0	0	0.0
	鼻咽頭炎	4	20.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0
	インフルエンザ	2	10.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	気管支炎	1	5.0	0	0.0	4	20.0	0	0.0
	咳嗽	1	5.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0
	結膜炎	1	5.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	下痢	1	5.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	倦怠感	0	0.0	0	0.0	4	20.0	2	10.0
	嘔吐	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0
	突発性発疹	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0
	胃腸炎	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0
3 歳以上 13 歳未満									
接種部位 反応	注射部位紅斑	13	65.0	13	65.0	13	65.0	13	65.0
	注射部位腫脹	11	55.0	11	55.0	9	45.0	9	45.0
	注射部位そう痒感	10	50.0	10	50.0	9	45.0	9	45.0
	注射部位疼痛	10	50.0	10	50.0	8	40.0	8	40.0
	注射部位熱感	7	35.0	7	35.0	4	20.0	4	20.0
	注射部位硬結	1	5.0	1	5.0	0	0.0	0	0.0
全身性 反応	鼻漏	7	35.0	1	5.0	4	20.0	1	5.0
	頭痛	5	25.0	1	5.0	3	15.0	2	10.0
	倦怠感	3	15.0	1	5.0	5	25.0	4	20.0
	発熱	3	15.0	1	5.0	3	15.0	1	5.0
	インフルエンザ	2	10.0	0	0.0	3	15.0	0	0.0
	気管支炎	2	10.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0
	下痢	1	5.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	湿疹	1	5.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	咳嗽	0	0.0	0	0.0	1	5.0	1	5.0
	上気道の炎症	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0

（2）国内第Ⅱ/Ⅲ相試験＜DNK-PEDFLU-2 試験、実施期間：2010 年 9 月 11 日～2010 年 12 月 3 日、公表論文：なし＞

生後 6 ヶ月以上 13 歳未満の日本人健康小児を対象（目標例数 40 例：各年齢層 10 例）に、本剤の WHO 推奨用量の皮下接種における免疫原性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が国内 2 施設で実施された。

DNK-PEDFLU-2 試験に用いられた本剤は、2010～2011 シーズンのワクチン製造株として、A（H1N1）2009 ウイルス：A/California/7/2009（H1N1）pdm、A（H3N2）香港型：

A/Victoria/210/2009 (H3N2) 及び B 型：B/Brisbane/60/2008 を用いて製造され、0.5mL 中の 1 株あたりの HA 含量は 15µg 以上とされた。

用法・用量は、本剤を WHO 推奨用量にしたがって（表 1 参照）、21 日±7 日間の間隔をおいて上腕に 2 回皮下接種することとされ、試験期間中に他のワクチンの接種は禁止された。

本試験には 60 例（6 ヶ月以上 1 歳未満、1 歳以上 3 歳未満、3 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 13 歳未満、各 15 例）が組み入れられ、全例が安全性の解析対象集団及び最大の解析対象集団（FAS）とされ、FAS が免疫原性の主要な解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、本剤接種前に対する 1 回目及び 2 回日本剤接種 21 日±7 日後の HI 抗体価とされ、EMA 基準 3 項目（i～iii：再掲）のうち 1 つ以上満たすこととされた。

- i) 抗体陽転率（抗体価が「1 回目接種前に 1：10 未満かつ接種後に 1：40 以上」又は「1 回目接種前に 1：10 以上かつ変化率が 4 倍以上」の被験者の割合（%））が 40%を超えること。
- ii) GMT 変化率（接種後 GMT の 1 回目接種前値からの増加倍率）が 2.5 を超えること。
- iii) 抗体保有率（抗体価が 1：40 以上の被験者の割合（%））が 70%を超えること。

主要評価項目の結果及び副次評価項目とされた中和抗体陽転率の結果を表 7 に示す。

なお、DNK-PEDFLU-2 試験における中和抗体陽転の定義は、抗体価が「1 回目接種前に 1：10 未満かつ接種後に 1：40 以上」又は「1 回目接種前に 1：10 以上かつ変化率が 4 倍以上」とされたが、陽転率の基準値（%）は設定されなかった。

表 7 接種用量別の HI 抗体価（EMA 基準）及び中和抗体陽転率（DNK-PEDFLU-2 試験、FAS）

用量・年齢層・例数	抗体測定時	評価項目		A (H1N1) 2009		A (H3N2) 香港型		B 型	
				例数 (%)	[95%CI]	例数 (%)	[95%CI]	例数 (%)	[95%CI]
0.25mL・ 6ヶ月以上 3歳未満・ N=30	1回目 接種後	HI 抗体価	抗体陽転率	9 (30.0)	[14.7, 49.4]	15 (50.0)	[31.3, 68.7]	5 (16.7)	[5.6, 34.7]
			GMT 変化率	2.2	[0.8, 6.0]	4.8	[3.0, 7.8]	1.9	[1.4, 2.5]
			抗体保有率	9 (30.0)	[14.7, 49.4]	16 (53.3)	[34.3, 71.7]	5 (16.7)	[5.6, 34.7]
		中和抗体陽転率		10 (33.3)	[17.3, 52.8]	9 (30.0)	[14.7, 49.4]	4 (13.3)	[3.8, 30.7]
	2回目 接種後	HI 抗体価	抗体陽転率	20 (66.7)	[47.2, 82.7]	30 (100.0)	[88.4,100.0]	11 (36.7)	[19.9, 56.1]
			GMT 変化率	6.1	[2.5, 14.5]	16.0	[11.5, 22.3]	3.9	[2.8, 5.5]
			抗体保有率	20 (66.7)	[47.2, 82.7]	30 (100.0)	[88.4,100.0]	11 (36.7)	[19.9, 56.1]
		中和抗体陽転率		22 (73.3)	[54.1, 87.7]	27 (90.0)	[73.5, 97.9]	7 (23.3)	[9.9,42.3]
0.5mL・ 3歳以上 13歳未満・ N=30 ^a	1回目 接種後	HI 抗体価	抗体陽転率	22 (73.3)	[54.1, 87.7]	17 (56.7)	[37.4, 74.5]	13 (43.3)	[25.5, 62.6]
			GMT 変化率	5.9	[3.3, 10.6]	4.1	[2.3, 7.4]	3.2	[1.6, 6.3]
			抗体保有率	28 (93.3)	[77.9, 99.2]	29 (96.7)	[82.8, 99.9]	23 (76.7)	[57.7, 90.1]
		中和抗体陽転率		20 (66.7)	[47.2, 82.7]	22 (73.3)	[54.1, 87.7]	15 (50.0)	[31.3, 68.7]
	2回目 接種後	HI 抗体価	抗体陽転率	26 (89.7)	[72.6, 97.8]	20 (69.0)	[49.2, 84.7]	16 (55.2)	[35.7, 73.6]
			GMT 変化率	7.4	[4.3, 12.7]	5.6	[3.2, 9.6]	4.0	[2.1, 7.8]
			抗体保有率	29 (100.0)	[88.1,100.0]	28 (96.6)	[82.2, 99.9]	25 (86.2)	[68.3, 96.1]
		中和抗体陽転率		24 (82.8)	[64.2, 94.2]	24 (82.8)	[64.2, 94.2]	16 (55.2)	[35.7,73.6]

a) 0.5mL 接種において 2 回目接種時 1 名脱落。

EMA 基準に適合の項目は網掛け（例数（%））で示した。

6 ヶ月以上 1 歳未満及び 1 歳以上 3 歳未満を対象とした 0.25mL 接種では 1 回接種後の A (H1N1) 2009 及び B で EMA 基準を満たさなかったが、その他は全て EMA 基準を満たした。

安全性について、有害事象は 51/60 例（85.0％）に認められ、そのうち副反応は 44/60 例（73.3％）に認められた。全試験期間（1 回目接種後から、2 回目接種後 21 日±7 日の事後観察日まで）に、いずれかの接種用量で 5％以上に認められた有害事象とそのうちの副反応の発現頻度を表 8 に示す。

表 8 いずれかの接種用量で 5％以上に認められた有害事象とそのうちの副反応
(DNK-PEDFLU-2 試験、安全性解析対象集団)

		0.25mL (N=30)				0.5mL (N=30)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
全体	全体	23	76.7	16	53.3	28	93.3	28	93.3
	接種部位反応	11	36.7	11	36.7	28	93.3	28	93.3
	全身性反応	22	73.3	14	46.7	21	70.0	16	53.3
接種部位 反応	注射部位紅斑	11	36.7	11	36.7	25	83.3	25	83.3
	注射部位熱感	5	16.7	5	16.7	21	70.0	21	70.0
	注射部位硬結	5	16.7	5	16.7	11	36.7	11	36.7
	注射部位腫脹	4	13.3	4	13.3	19	63.3	19	63.3
	注射部位疼痛	4	13.3	4	13.3	18	60.0	18	60.0
	注射部位そう痒感	3	10.0	3	10.0	15	50.0	15	50.0
	注射部位小水疱	0	0.0	0	0.0	2	6.7	2	6.7
全身性 反応	鼻咽頭炎	13	43.3	5	16.7	11	36.7	4	13.3
	鼻漏	6	20.0	3	10.0	8	26.7	5	16.7
	上気道の炎症	4	13.3	2	6.7	0	0.0	0	0.0
	湿疹	4	13.3	1	3.3	0	0.0	0	0.0
	節足動物刺傷	4	13.3	0	0.0	1	3.3	0	0.0
	咽頭炎	3	10.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	下痢	2	6.7	2	6.7	1	3.3	1	3.3
	ウイルス性胃腸炎	2	6.7	2	6.7	1	3.3	0	0.0
	発熱	2	6.7	2	6.7	0	0.0	0	0.0
	気管支炎	2	6.7	1	3.3	2	6.7	0	0.0
	おむつ皮膚炎	2	6.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	倦怠感	1	3.3	1	3.3	3	10.0	3	10.0
	頭痛	0	0.0	0	0.0	3	10.0	3	10.0
	喘息	0	0.0	0	0.0	2	6.7	1	3.3

重要な有害事象（Grade 3 以上の全身性の有害事象）は、6 ヶ月以上 1 歳未満に 1 例（誤嚥性肺炎：2 回目接種後 11 日、随伴症状：発熱、嘔吐）、6 歳以上 13 歳未満に 1 例（ウイルス性胃腸炎）が認められたが、いずれもその後回復が確認され、治験薬との因果関係は否定され、誤嚥性肺炎の一例は重篤な有害事象とされた。有害事象による試験中止例及び死亡例は認められなかった。

<機構における審査の概略>

(1) 評価資料に対する機構の審査方針について

1) DNK-PEDFLU-1 試験及び DNK-PEDFLU-2 試験の位置付けについて

機構は、DNK-PEDFLU-1 試験は、特に接種用量の検討が重要と考えられる 6 ヶ月以上 1 歳未満の本剤を接種された被験者数が 4 例と極めて少数であることに加え、評価対象とな

る本剤は単価の A (H1N1) 2009 ワクチンと同時接種されており、本剤の通常使用の状態とは異なることから、HA ワクチンとしては通常の使用状態を反映し、6 ヶ月以上 1 歳未満の被験者を一定数含む DNK-PEDFLU-2 試験成績を主に用いて本剤の免疫原性及び安全性について評価することが妥当と考える。なお、臨床試験において本剤の WHO 推奨用量を小児に接種した情報は数少なく貴重であるため、DNK-PEDFLU-1 試験についても、同時接種群とあわせて本剤と同製法の A (H1N1) 2009 ワクチンの単独接種群の安全性に関する成績も確認することとした。

2) 提出された臨床試験における対照群の設定について

申請者は、DNK-PEDFLU-1 試験及び DNK-PEDFLU-2 試験において、WHO 推奨用量群のみを設定し、対照群として既承認用量群（表 1 参照）を設定しない試験デザインとした理由について以下の 5 点から説明した。

- i) 海外主要先進国では、一般に小児用量は WHO 推奨用量が採用されており、WHO 推奨用量はすでに確立された用量と考えられる（*Vaccines 5th ed.*, p271, Saunders, Philadelphia, 2008、*Current Topics In Microbiology and Immunology vol.333*, p50, Springer-Verlag, Heidelberg, 2009）。
- ii) インフルエンザワクチンの免疫原性の評価は通常 HI 抗体価でなされるため、本邦において過去に実施された臨床研究報告においても同様に、HI 抗体価により既承認用量や WHO 推奨用量の免疫原性が評価されている（表 10、表 11 参照）。したがって、比較対照群を設定しなくとも、これらの本邦の臨床研究における免疫原性の結果と比較可能と考える。
- iii) 安全性については、米国で HA ワクチンを接種された 18 歳未満の 251,600 例を対象に行われた市販後調査や欧州 CDC（European Centre for Disease Preventions and Control）の小児への WHO 推奨用量接種の調査で安全性に問題はないとされており、国内における WHO 推奨用量の検討においても海外社製と国内他社製のインフルエンザ HA ワクチンで副反応発現率に基本的な差はないと考えられる成績が得られている（「(3) 安全性について 3) 既承認用量と WHO 推奨用量への変更に伴う安全性上の問題について」参照）。
- iv) DNK-PEDFLU-1 試験が実施された時期は、本邦で既に A (H1N1) 2009 罹患者が発生している状況にあり、既承認用量の免疫原性が不十分である可能性を考慮し、WHO 推奨用量の免疫原性及び安全性の確認を最優先させることとした。
- v) 一般に HA ワクチンは、インフルエンザシーズン毎にワクチン製造株が変更される可能性が高く、接種時期もインフルエンザシーズン直前の数ヶ月間に集中することから、臨床試験の組入れ期間は短期間に限られる。特に、DNK-PEDFLU-1 試験及び DNK-PEDFLU-2 試験に関しては、出来る限り速やかに接種用量見直しの臨床試験成績を得る必要があったことから（「1.起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料」参照）、治験実施予定期間が限定され十分な準備期間を設けて、多くの医療機関を対象に臨床試験を実施することが困難な状況であり、低年齢層の小児の例数

確保の困難さもあり、実施可能性の側面から、既承認用量群を設定するに足る被験者数の組み入れは困難であった。

機構は以下のように考える。本申請の目的は本剤の既承認用量から WHO 推奨用量への変更であることから、本来であれば、同一試験内に WHO 推奨用量群と既承認用量群を設定し、免疫原性及び安全性について比較検討する必要があると考える。しかしながら、本邦において、特に低年齢層小児に対する HA ワクチンの既承認用量接種は、有効なインフルエンザ予防策として必ずしも受け入れられていない現状があり、新型インフルエンザ対策の一環として、HA ワクチンの既承認用量を免疫原性及び安全性が確認された用量へと早急に変更する必要性が議論されている（新型インフルエンザワクチンに関する意見交換会、平成 21 年 10 月 16 日 http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/pdf/091016_01.pdf）。厚生労働省においても、平成 19 年に低年齢層でのワクチン効果について十分でない可能性について示し（平成 19 年 12 月「インフルエンザの基礎知識」厚生労働省：http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/file/dl/File01_0001.pdf）、平成 22 年には 2010～2011 シーズンにおいても、1 歳未満はワクチンで免疫原性をつけることが難しく、1 歳未満小児への接種を積極的には勧めない（「新型インフルエンザワクチン接種事業（平成 22 年度）のお知らせ」厚生労働省：http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/inful_vaccine22.html）としている。このような状況の中、接種期間が 1 シーズンと限られ、シーズン毎にワクチン製造株が変更される季節性インフルエンザワクチンの小児臨床試験の実施可能性を考慮すると、DNK-PEDFLU-1 試験及び DNK-PEDFLU-2 試験において、既承認用量群を設定することが困難であったことは一定程度理解できる。WHO 推奨用量が許容可能であるか否かを判断することについては、免疫原性の観点からは原則 EMA 基準を用いること、安全性の観点からは提出された当該試験の結果の評価に加え、類薬も含めた国内外における WHO 推奨用量の安全性情報も参考とすることで可能と考える。

以上から、申請者が DNK-PEDFLU-1 試験及び DNK-PEDFLU-2 試験の結果を用いて WHO 推奨用量の免疫原性及び安全性を検討するとともに、既承認用量については過去の臨床研究等の成績を参考にすることで、既承認用量から WHO 推奨用量への変更の妥当性を説明することはやむを得ないと判断した。

3) 免疫原性の評価方法について

DNK-PEDFLU-2 試験で得られた免疫原性成績の評価に EMA 基準を用いた理由について、申請者は以下のように説明した。

現在、季節性不活化インフルエンザワクチンの免疫原性の評価基準としては、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）の季節性不活化インフルエンザワクチン評価ガイダンス（Guidance for Industry：Clinical data needed to support the licensure of seasonal inactivated influenza vaccines. May 2007）に示された評価基準及び EMA 基準が広く用いられている。EMA ガイダンスの適応範囲に小児は含まれていないものの、EMA ではパンデミックインフルエンザワクチンの小児に対する免疫原性の評価にも、当該 EMA 基準を用いて評

価することとしている（Standard pediatric investigation plan for non-adjuvanted or adjuvanted pandemic influenza vaccines during a pandemic（EMA/185099/2010））。また、EMA ガイダンスには、少なくとも 1 群 50 例の被験者とする旨が記載されているが、臨床試験実施可能性の側面から、評価資料の 2 試験とも接種用量別の被験者数は 50 例に満たなかったものの、DNK-PEDFLU-2 試験においては両接種用量とも 30 例であり、一群 30 例程度あれば EMA 基準を準用し、一定の評価は可能と判断した。

機構は、以下のように考える。申請者の説明にあるように、EMA 基準は、小児対象の臨床試験における免疫原性評価にも利用することは可能と考える。また、DNK-PEDFLU-2 試験に組み入れられた WHO 接種用量別（0.25mL 接種及び 0.5mL 接種）の被験者数が、EMA ガイダンスに記載される 50 例を満たしていないことについて、速やかに実施する必要があった臨床試験であり、臨床試験の実施可能性の側面から致し方ないとする（「(1) 評価資料に対する機構の審査方針について 2) 提出された臨床試験における対照群の設定について」参照）。したがって、HI 抗体価については EMA 基準を用いた厳密な評価は困難であるが、DNK-PEDFLU-2 試験に組み入れられた被験者数であっても、当該基準を満たしているか否かを確認することで予防効果との関連についてある程度の評価は可能と考えた。

一方、中和抗体価は、ウイルス吸着・増殖阻止活性を測定していることから、中和抗体価の上昇によりヒトにおける発症予防効果は期待でき、機能的抗体価として重要な免疫学的指標であると考えられる。一般に、ウイルス感染における血清学的診断法は急性期及び回復期のペア血清における抗体価の差異が 4 倍以上（*Harrison's Principal of Internal Medicine 17th ed.*, p1085, McGraw Hill Professional, New York, 2008）とされている。申請者が定義する中和抗体陽転率も「本剤接種前後の抗体価の上昇が 4 倍以上認められた被験者の割合」とされていることから、インフルエンザウイルスの感染成立による免疫系の活性化と同程度の免疫が獲得された被験者の割合と推察される。これまでに、中和抗体陽転率と発症予防効果との関連については明らかにされていないが、6 ヶ月以上 9 歳までの小児に対して A（H1N1）ソ連型の 3 株（A/Brisbane/59/2007、A/New Caledonia/20/1999 及び A/Solomon Islands/3/2006）の HI 抗体価 1：40 は中和抗体価 1：40 に相当するとの解析結果も報告されている（*MMWR*, 58: 521-524, 2009）。報告とは亜型や株が異なった場合でも、機能的抗体価である中和抗体価が本剤接種前に比べて 4 倍以上上昇した被験者の割合（陽転率）を参照することは、本剤接種後の HI 抗体陽転率から発症予防効果を推定する際、ある程度の裏付けとなりうると考えた。

以上から、DNK-PEDFLU-2 試験の免疫原性については HI 抗体価（EMA 基準）及び中和抗体陽転率から総合的に評価する方針とした。

（2）有効性（免疫原性）について

申請者は WHO 推奨用量 2 回目接種後の免疫原性について、以下のように説明した。

WHO 推奨用量別の 2 つの年齢層に関し、DNK-PEDFLU-2 試験の結果から（表 7 参照）、主要評価項目の 1 つである 6 ヶ月以上 3 歳未満の小児に本剤 1 回 0.25mL を 2 回接種、3 歳

以上 13 歳未満の小児に本剤 1 回 0.5mL を 2 回接種し、その後、21 日±7 日時点での HI 抗体価は、各ワクチン含有ウイルス株について、EMA 基準の少なくとも 1 つを満たすことが確認され、また、中和抗体陽転率も良好な値が示され、本剤の WHO 推奨用量皮下接種の免疫原性が確認できたと説明した。

機構は、以下のように考える。DNK-PEDFLU-2 試験の免疫原性の主要評価項目の 1 つである WHO 推奨用量別 (0.25mL 接種又は 0.5mL 接種) の 2 回目接種後の HI 抗体価については、3 株全てに対して EMA 基準を満たしており (表 7 参照)、発症予防効果が期待できる免疫が賦与されると考えられる。本邦では、低年齢層小児における既承認用量接種では抗体価上昇が不十分であり、WHO 推奨用量を基本とする欧米よりも接種用量が少ないことが問題視され (「1.起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料」参照)、接種用量に焦点を絞り、現行用量から WHO 推奨用量へと増量変更することの妥当性を検討する目的で DNK-PEDFLU-1 試験及び DNK-PEDFLU-2 試験が実施された。

接種回数に関しては、表 1 に示したように WHO では 9 歳以上で 1 回が推奨されているが、国内現行の 13 歳未満小児への接種回数は 2 回とされていることから、DNK-PEDFLU-1 試験及び DNK-PEDFLU-2 試験ではいずれも 9 歳以上を含め全被験者に対して 2 回接種された。

「(4) 用法・用量について 2) 接種回数について」において後述するが、機構は、DNK-PEDFLU-1 試験及び DNK-PEDFLU-2 試験とともに、9 歳以上 13 歳未満の被験者数は限られているが、国内臨床研究において一般財団法人阪大微生物病研究会製 HA ワクチン 0.5mL を 2 回接種した場合の 3 歳以上 13 歳未満の小児 96 人に対する免疫原性及び忍容性が確認されていること (表 11 参照)、さらに海外 HA ワクチンに関しては、より低年齢の 3 歳以上 9 歳未満の小児に対して 0.5mL を 2 回接種した場合の免疫原性及び忍容性が確認されている (European Centre for Disease Prevention and Control, Technical report of the scientific panel on vaccines and immunisation. Stockholm, 2007, *MMWR Recomm Rep*, 58: 1-52, 2009) ことも考慮し、9 歳以上 13 歳未満の小児に対しても 6 ヶ月以上 9 歳未満と同様に現行の 2 回目接種後の免疫原性について確認し、本剤の WHO 推奨用量への変更の妥当性について評価することとし、さらに以下の項目について申請者に説明を求めた。

1) 年齢層別の免疫原性について

既承認用量から WHO 推奨用量への接種用量の増量に伴い、増加量がそれぞれ異なる 4 つの年齢層 (6 ヶ月以上 1 歳未満、1 歳以上 3 歳未満、3 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 13 歳未満、表 1 参照) の免疫原性について、申請者は以下のように説明した。

DNK-PEDFLU-2 試験の 1 歳以上 13 歳未満の年齢層においては、本剤の 2 回目接種後の HI 抗体価は少なくとも EMA 基準を 1 項目以上満たしており、WHO 推奨用量を 2 回接種することで予防効果が期待できる免疫が賦与されると考える。一方、既承認用量接種後の免疫原性に特に懸念が持たれている 6 ヶ月以上 1 歳未満の年齢層では、本剤 WHO 推奨用量 2 回目接種後の HI 抗体価は A (H1N1) 2009 ウイルス及び A (H3N2) 香港型で EMA 基準を満たし、中和抗体陽転率も良好であったが、B 型については 2 回目接種後においても HI 抗

体価は EMA 基準を満たさず、中和抗体陽転率も低い値を示した（表 9）。

表 9 年齢層別の HI 抗体価（EMA 基準）及び中和抗体陽転率（DNK-PEDFLU-2 試験、FAS）

	抗体 測定時	評価項目		A（H1N1）2009		A（H3N2）香港型		B 型	
				例数（%）	[95%CI]	例数（%）	[95%CI]	例数（%）	[95%CI]
6 ヶ月以上 1 歳未満 N=15	1 回目 接種後	HI 抗体価	抗体陽転率	0（0.0）	[0.0, 21.8]	4（26.7）	[7.8, 55.1]	0（0.0）	[0.0, 21.8]
			GMT 変化率	1.1	[0.9, 1.5]	2.8	[1.6, 4.8]	1.2	[1.0, 1.4]
			抗体保有率	0（0.0）	[0.0, 21.8]	5（33.3）	[11.8, 61.6]	0（0.0）	[0.0, 21.8]
		中和抗体陽転率		0（0.0）	[0.0, 21.8]	0（0.0）	[0.0, 21.8]	0（0.0）	[0.0, 21.8]
	2 回目 接種後	HI 抗体価	抗体陽転率	6（40.0）	[16.3, 67.7]	15（100.0）	[78.2, 100.0]	1（6.7）	[0.2, 31.9]
			GMT 変化率	4.2	[2.5, 6.9]	12.7	[8.5, 18.9]	2.1	[1.4, 3.2]
			抗体保有率	6（40.0）	[16.3, 67.7]	15（100.0）	[78.2, 100.0]	1（6.7）	[0.2, 31.9]
		中和抗体陽転率		8（53.3）	[26.6, 78.7]	13（86.7）	[59.5, 98.3]	1（6.7）	[0.2, 31.9]
1 歳以上 3 歳未満 N=15	1 回目 接種後	HI 抗体価	抗体陽転率	9（60.0）	[32.3, 83.7]	11（73.3）	[44.9, 92.2]	5（33.3）	[11.8, 61.6]
			GMT 変化率	4.4	[0.9, 22.1]	8.4	[4.0, 17.5]	2.9	[1.7, 4.8]
			抗体保有率	9（60.0）	[32.3, 83.7]	11（73.3）	[44.9, 92.2]	5（33.3）	[11.8, 61.6]
		中和抗体陽転率		10（66.7）	[38.4, 88.2]	9（60.0）	[32.3, 83.7]	4（26.7）	[7.8, 55.1]
	2 回目 接種後	HI 抗体価	抗体陽転率	14（93.3）	[68.1, 99.8]	15（100.0）	[78.2, 100.0]	10（66.7）	[38.4, 88.2]
			GMT 変化率	8.8	[2.1, 36.0]	20.2	[11.7, 34.6]	7.3	[5.4, 9.9]
			抗体保有率	14（93.3）	[68.1, 99.8]	15（100.0）	[78.2, 100.0]	10（66.7）	[38.4, 88.2]
		中和抗体陽転率		14（93.3）	[68.1, 99.8]	14（93.3）	[68.1, 99.8]	6（40.0）	[16.3, 67.7]
3 歳以上 6 歳未満 N=15 ^a	1 回目 接種後	HI 抗体価	抗体陽転率	10（66.7）	[38.4, 88.2]	9（60.0）	[32.3, 83.7]	8（53.3）	[26.6, 78.7]
			GMT 変化率	4.8	[1.8, 13.1]	4.6	[1.8, 11.7]	3.8	[1.3, 11.4]
			抗体保有率	13（86.7）	[59.5, 98.3]	14（93.3）	[68.1, 99.8]	11（73.3）	[44.9, 92.2]
		中和抗体陽転率		10（66.7）	[38.4, 88.2]	12（80.0）	[51.9, 95.7]	8（53.3）	[26.6, 78.7]
	2 回目 接種後	HI 抗体価	抗体陽転率	13（92.9）	[66.1, 99.8]	11（78.6）	[49.2, 95.3]	10（71.4）	[41.9, 91.6]
			GMT 変化率	6.6	[2.6, 16.7]	8.2	[3.3, 20.2]	5.8	[2.0, 16.8]
			抗体保有率	14（100.0）	[76.8, 100.0]	13（92.9）	[66.1, 99.8]	12（85.7）	[57.2, 98.2]
		中和抗体陽転率		12（85.7）	[57.2, 98.2]	12（85.7）	[57.2, 98.2]	9（64.3）	[35.1, 87.2]
6 歳以上 13 歳未満 N=15	1 回目 接種後	HI 抗体価	抗体陽転率	12（80.0）	[51.9, 95.7]	8（53.3）	[26.6, 78.7]	5（33.3）	[11.8, 61.6]
			GMT 変化率	7.3	[3.7, 14.3]	3.6	[1.7, 7.7]	2.6	[1.1, 6.3]
			抗体保有率	15（100.0）	[78.2, 100.0]	15（100.0）	[78.2, 100.0]	12（80.0）	[51.9, 95.7]
		中和抗体陽転率		10（66.7）	[38.4, 88.2]	10（66.7）	[38.4, 88.2]	7（46.7）	[21.3, 73.4]
	2 回目 接種後	HI 抗体価	抗体陽転率	13（86.7）	[59.5, 98.3]	9（60.0）	[32.3, 83.7]	6（40.0）	[16.3, 67.7]
			GMT 変化率	8.4	[4.5, 15.7]	3.8	[2.0, 7.3]	2.8	[1.2, 6.5]
			抗体保有率	15（100.0）	[78.2, 100.0]	15（100.0）	[78.2, 100.0]	13（86.7）	[59.5, 98.3]
		中和抗体陽転率		12（80.0）	[51.9, 95.7]	12（80.0）	[51.9, 95.7]	7（46.7）	[21.3, 73.4]

a) 2 回目接種時 1 名脱落

EMA 基準に適合の項目は網掛け（例数（%））で示した。

申請者は、6 ヶ月以上 1 歳未満で B 型に対する HI 抗体価が EMA 基準を満たさなかったことについて、以下のように説明している。

小児への HA ワクチン接種後の HI 抗体価は A 型と比較して B 型ではより低いとの複数の報告があることや（*J Infect Dis*, 194: 1032-1039, 2006、*Pediatr Infect Dis J*, 29: 105-110, 2010）、インフルエンザ B ウイルスに自然感染した場合でも A 型に対する抗体誘導能よりも低いことが報告がされていると指摘されている（*J Infect Dis*, 194: 1032-1039, 2006、*Pediatrics*, 115: 1039-1047, 2005）。また、B 型は HI 抗体価 1 : 40 未満であっても感染防御に働く可能性があるとの考察もあり（*J Infect Dis*, 194: 1032-1039, 2006、*Am J Dis Child*, 144: 595-600, 1990）、これらの報告から、B 型に対する HI 抗体価が A 型に比べて低くてもワクチン効果が期待され

と考える。DNK-PEDFLU-2 試験の 6 ヶ月以上 1 歳未満において、B 型に対する HI 抗体 GMT 変化率は、EMA 基準は満たさなかったものの 1 回目接種後（1.2）よりも 2 回目接種後（2.1）に高い抗体産生が認められており、本剤は B 型についてもワクチン効果を期待できると考える。

以上から、6 ヶ月以上 3 歳未満に対しては 0.25mL の 2 回接種、3 歳以上 13 歳未満に対しては 0.5mL の 2 回接種で感染防御が期待できる免疫が賦与され则认为。

機構は、以下のように考える。WHO 推奨用量ごとにさらに 2 つの年齢層をサブグループとして区分した 4 つの年齢層についての免疫原性について検討した結果（表 9 参照）、1 歳以上 13 歳未満の年齢層においては、いずれの A 型及び B 型に対する HI 抗体価のうち少なくとも 1 つの指標は、EMA 基準を満たすことが確認でき、中和抗体陽転率も HI 抗体陽転率と同程度以上であり、本剤 WHO 推奨用量 2 回接種により発症予防効果が期待できる免疫が賦与され则认为。6 ヶ月以上 1 歳未満の年齢層についても、WHO 推奨用量 2 回接種による A 型 2 株に対する HI 抗体価は EMA 基準を満たすことが確認され、中和抗体陽転率も HI 抗体陽転率と同程度以上であり、発症予防効果が期待できる免疫応答が得られると考えられる。一方、B 型については、EMA 基準を満たさなかったが、9 ヶ月から 3 歳までの幼児に HA ワクチン 0.5mL を接種しても B 型に対する予防効果が認められず（*Lancet Infect Dis*, 11: 23-29, 2011）、また、HA ワクチン接種後の B 型に対する抗体価上昇の程度は、同量の A 型 HA 抗原を接種した場合と比較して低いとの複数の報告（*J Infect Dis*, 197: 1448-1454, 2008、*Pediatrics*, 118: 579-585, 2006、*Pediatrics*, 118: 570-578, 2006、*Vaccine*, 25: 7656-7663, 2007）がある。これらの報告を踏まえると、6 ヶ月以上 1 歳未満の年齢層に対して本剤接種後に、EMA 基準を満たすほどには B 型に対する抗体価上昇が得られなかったこともやむを得ないところとも考えられるが、当該年齢層においては、A 型は EMA 基準を満たしており、B 型についても本剤を 2 回接種することでいずれの免疫原性指標も明らかに上昇していることから、WHO 推奨用量を導入する臨床的意義はあると考える。ただし、B 型については添付文書上で年齢層毎の抗体陽転率等を記載し、6 ヶ月以上 1 歳未満は B 型に対する発症予防効果が期待できる抗体価の上昇が得られない可能性を、情報提供する必要があると考える。

2) 既承認用量と WHO 推奨用量の免疫原性の比較について

申請者は、既承認用量から WHO 推奨用量への用量変更の妥当性について以下のように説明した。

廣田らによる臨床研究（平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）インフルエンザをはじめとした、各種の予防接種の政策評価に関する分析疫学研究 平成 19 年度総括・分担研究報告書, 71-79, 2008、以下、平成 19 年度廣田班報告書）及び神谷らによる臨床研究（平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業：政策創薬総合研究事業）新型インフルエンザ用ワクチンの有効性・安全性確保に関する研究 分担研究 20 年度終了報告書, 47-86, 2009、以下、平成 20 年度神谷班報告書及び平成 20 年度神谷班報告書内容を詳細に解析した第 13 回日本ワクチン学会学術集会、プログラム・抄録

集：107-108, 2009、以下、第 13 回ワクチン学会抄録）のいずれの報告においても、HI 抗体価の評価項目を用いた結果から、1 歳以上の小児については、既承認用量と WHO 推奨用量間で免疫応答に大きな違いはないが、1 歳未満においては既承認用量に比べて WHO 推奨用量接種後の免疫応答が高くなる傾向が示されている（表 10、11）。また、DNK-PEDFLU-2 試験で得られた WHO 推奨用量接種後の A 型株の HI 抗体陽転率の成績（表 9 参照）は、接種条件やワクチン株は異なるものの、表 11 で示される第 13 回ワクチン学会抄録で定義された WHO 推奨用量接種後の抗体陽転率と比べてほぼ同様であったことから、本剤 WHO 推奨用量を 6 ヶ月以上 13 歳未満の小児に接種することで、既承認用量に比べてより高い免疫応答が期待できると考える。

表 10 既承認用量と WHO 推奨用量の A (H1N1) ソ連型の免疫原性結果^a（平成 19 年度廣田班報告書）

年齢層	抗体陽転率 ^d 例数 (%)		抗体保有率 ^e 例数 (%)	
	既承認用量 ^b	WHO 推奨用量 ^c	既承認用量 ^b	WHO 推奨用量 ^c
1 歳未満	37/64 (57.8)	44/61 (72.1)	24/64 (37.5)	37/61 (60.7)
1 歳以上 2 歳未満	50/65 (76.9)	56/72 (77.8)	38/65 (58.5)	56/72 (77.8)
2 歳以上 3 歳未満	59/64 (92.2)	57/69 (82.6)	57/64 (89.1)	64/69 (92.8)
3 歳以上 4 歳未満	54/66 (81.8)	57/65 (87.7)	56/66 (84.8)	64/65 (98.5)

- a) 両シーズンで A (H1N1) ソ連型がニューカレドニア株で共通だったことに着目して H1N1 株の HI 抗体価について比較された。
b) 2005～2006 シーズンの既承認用量を接種した疫学調査成績。接種した HA ワクチンの製造元は不明。
c) 2006～2007 シーズンの一般財団法人阪大微生物病研究会製 HA ワクチンの WHO 推奨用量を接種した成績。
d) 2 回目接種後の HI 抗体価が接種前に比べて 4 倍以上上昇した被験者数及びその割合。平成 19 年度廣田班報告書では、「応答率」と記載。
e) 平成 19 年度廣田班報告書では、「達成率」と記載。

表 11 既承認用量と WHO 推奨用量の A (H1N1) ソ連型の抗体陽転率^c（平成 20 年度神谷班報告書）

研究報告	第 13 回ワクチン学会抄録		平成 20 年度神谷班報告書
年齢層	既承認用量 ^a 例数 (%)	WHO 推奨用量 ^b 例数 (%)	
1 歳未満	2/10 (20.0)	6/9 (66.7)	60/101 (59.4)
1 歳	19/34 (55.9)	32/52 (61.5)	
2 歳	26/39 (66.7)	22/40 (55.0)	
3 歳以上～6 歳未満	66/108 (61.1)	41/58 (70.7)	64/96 (66.7)
6 歳以上～8 歳	9/15 (60.0)	15/26 (57.7)	
9 歳以上～13 歳未満	2/4 (50.0)	8/12 (66.7)	

- a) 1999～2005 の各シーズンに既承認用量を接種した疫学調査成績。接種した HA ワクチンの製造元は不明。
b) 2007～2008 シーズンに一般財団法人阪大微生物病研究会製 HA ワクチンの WHO 推奨用量を接種した成績。
c) 接種前 HI 抗体価 1：10 以下で 2 回目接種後 1：40 以上に上昇した被験者数及びその割合

機構は、DNK-PEDFLU-1 試験及び DNK-PEDFLU-2 試験はともに十分な被験者数の確保が困難であった（「(1) 評価資料に対する機構の審査方針について 2) 提出された臨床試験における対照群の設定について」参照）ことは一定程度理解するが、既承認用量から WHO 推奨用量への接種用量増量変更による免疫原性への影響について検討するためには、本来であれば同一試験内で比較する必要があったと考える。異なる時期、異なる地域で実施された試験では試験デザインが異なる可能性に加え、インフルエンザワクチンの臨床試験では、用いられたワクチン製造株の違いや被験者のワクチン接種前抗体保有率が大きく異なる等の可能性も考えられ、得られた成績を単純に比較することは困難であると考え。したが

って、本剤の既承認用量から WHO 推奨用量への用量変更の妥当性が示されたとする本剤とは異なる国内 HA ワクチンを用いた臨床研究報告（表 10、11）は、参考情報に留まると考えるが、いずれの報告内容とも WHO 推奨用量は既承認用量よりも免疫原性が高まる可能性を示唆しており、既承認用量から WHO 推奨用量への用量変更が日本人においても妥当であることの説明を補完する情報であると考え。また、国内小児における既承認用量は十分な科学的根拠に基づいて設定されたものではないことに加え（「1.起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料」参照）、インフルエンザワクチンの免疫原性の評価基準として世界的に用いられている EMA 基準により本剤 WHO 推奨用量接種における免疫原性を評価した結果（表 7、9 参照）、主要評価項目の 1 つである WHO 推奨用量別の 2 回目接種後の HI 抗体価は 3 株全てに対して EMA 基準を満たしたこと、さらに 4 つの年齢層にサブグループ化したときには A 型は全年齢で、B 型についても 1 歳以上の年齢層では 2 回目接種後に予防効果が期待しうる免疫が賦与されたと考えられたことから（「1）年齢層別の免疫原性について」参照）、WHO 推奨用量へと本剤の接種用量を変更することは受け入れ可能と判断した。

3) 解熱鎮痛剤の使用がワクチンの免疫原性に与える影響について

解熱鎮痛剤については、DNK-PEDFLU-2 試験及び DNK-PEDFLU-1 試験計画では特に使用についての規定はされず、医師又は保護者の判断で使用された。なお、本剤又は A (H1N1) 2009 ワクチン接種後の発熱の予防目的に使用された例は認められなかった。

機構は、解熱鎮痛剤の使用がワクチン接種後の抗体価の上昇を減弱させるとの報告（*Lancet*, 374: 1339-1350, 2009）があることから、試験実施中に解熱鎮痛剤を使用された被験者の抗体価について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

DNK-PEDFLU-2 試験期間中の解熱鎮痛剤の使用例は 4/60 例（使用薬剤は全例アセトアミノフェン）、未使用例は 56/60 例で、使用例、未使用例のいずれかで HI 抗体価又は中和抗体価が著しく高くなる傾向は認められなかった。また、DNK-PEDFLU-1 試験でも 9/80 例（使用薬剤は全例アセトアミノフェン、うち 1 例麻黄湯併用）に解熱剤が使用され、使用例で抗体価が低い傾向は特に認められなかった。以上から、解熱鎮痛剤の使用は本剤の免疫原性に影響するとは言えないと考える。なお、DNK-PEDFLU-2 試験の解熱鎮痛剤使用例で発現率が高かった全身性の有害事象は鼻咽頭炎、鼻漏等で、DNK-PEDFLU-1 試験ではインフルエンザ、発熱、鼻漏等であった。

機構は、解熱鎮痛剤使用例数が少なく十分な評価がなされたとはいえないが、解熱鎮痛剤使用による抗体価の低下傾向は特に認められず、安全性についても特段の問題は認められないことから、現時点では解熱鎮痛剤の使用に特に制限等を加える必要はないと考える。

以上から、表 7 に示した DNK-PEDFLU-2 試験の結果より、本剤の WHO 推奨用量 2 回目接種後の HI 抗体価は、WHO 推奨用量別の年齢層（6 ヶ月以上 3 歳未満及び 3 歳以上 13 歳

未満)の小児において、EMA 基準を満たすことが確認され、中和抗体陽転率も HI 抗体陽転率と同程度であった。また、既承認用量接種における免疫原性が低いとの懸念が持たれている 6 ヶ月以上 1 歳未満の年齢層においても、2 回目接種後の A 型の HI 抗体価は EMA 基準を満たすことが確認され、B 型についても免疫原性の増強が認められた。機構は、被験者数が EMA ガイダンスに規定された被験者数に満たず評価に限界はあるが、中和抗体価の上昇も含めて総合的に評価し、13 歳未満の小児に対して本剤の WHO 推奨用量を接種することにより、発症予防効果が期待できる免疫が賦与されると判断した。また、過去の臨床研究から、WHO 推奨用量の免疫原性は既承認用量と比較して同程度以上であることが期待できるとの報告も含め、免疫原性の観点から、本剤の既承認用量から WHO 推奨用量への用量変更は可能であるとの機構の判断の妥当性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(3) 安全性について

1) 年齢層別の安全性について

年齢層別の安全性について、申請者は以下のように説明した。

申請者は、DNK-PEDFLU-2 試験において、発現した副反応は HA ワクチンの副反応として知られている接種部位及び全身性反応であり、特筆すべきものではなく、各年齢区分において安全性の面で問題はないと考えたと説明した(表 12)。既承認用量から WHO 推奨用量への変更によって、接種用量が 2.5 倍へと大きく増量される年齢層、6 ヶ月以上 1 歳未満では全身性の副反応は 5 例(ウイルス性胃腸炎 2 例、下痢・発熱、湿疹・鼻咽頭炎、ヘルパンギーナ・膿疱疹各 1 例)、3 歳以上 6 歳未満では全身性の副反応は 8 例(頭痛 2 例、鼻漏、嘔吐、倦怠感、鼻咽頭炎、食欲減退、鼻漏・下痢各 1 例)と特に問題となるような副反応は認められなかった。DNK-PEDFLU-1 試験の当該年齢層では、全身性の副反応は 6 ヶ月以上 1 歳未満(9 例中)で 2 例(WHO 同時群 1 例、WHO 単独群 1 例、いずれも鼻漏)、3 歳以上 6 歳未満(15 例中)で 2 例(WHO 単独群 2 例、発熱、鼻漏各 1 例)であった。

接種増量幅の大きい 6 ヶ月以上 1 歳未満及び 3 歳以上 6 歳未満では、特に発熱の発現率上昇及びそれに伴う熱性痙攣の発現が懸念される。発熱については、DNK-PEDFLU-2 試験の 6 ヶ月以上 1 歳未満では 1/15 例(6.7%、副反応)、3 歳以上 6 歳未満では認められず、全体をととして Grade 3 以上の発熱及び熱性痙攣の併発症例は認められなかった。また、DNK-PEDFLU-1 試験においては Grade 3 以上の発熱が 2/80 例(いずれも WHO 同時群)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、熱性痙攣の併発症例は認められなかった。本剤の副反応として発熱は発現するが、臨床上許容できる範囲であると考ええる。

以上から、6 ヶ月以上 1 歳未満及び 3 歳以上 6 歳未満についても、重篤な副反応は認められず、いずれの年齢層においても、発現した副反応については季節性インフルエンザワクチンの副反応として知られている一過性の反応であり、臨床的に問題となる症状は認められていないことから、13 歳未満の小児に対して WHO 推奨用量を接種することは忍容可能と考える。

表 12 年齢層別の有害事象及び副反応の発現頻度（DNK-PEDFLU-2 試験、安全性解析対象集団）

年齢層	発現部位	解析対象 例数	有害事象		副反応	
			例数	%	例数	%
全体	全体	60	51	85.0	44	73.3
	接種部位反応		39	65.0	39	65.0
	全身性反応		43	71.7	30	50.0
	発熱		2	3.3	2	3.3
6 ヶ月以上 1 歳未満	全体	15	10	66.7	6	40.0
	接種部位反応		2	13.3	2	13.3
	全身性反応		10	66.7	5	33.3
	発熱		1	6.7	1	6.7
1 歳以上 3 歳未満	全体	15	13	86.7	10	66.7
	接種部位反応		9	60.0	9	60.0
	全身性反応		12	80.0	9	60.0
	発熱		1	6.7	1	6.7
3 歳以上 6 歳未満	全体	15	14	93.3	14	93.3
	接種部位反応		14	93.3	14	93.3
	全身性反応		11	73.3	8	53.3
	発熱		0	0.0	0	0.0
6 歳以上 13 歳未満	全体	15	14	93.3	14	93.3
	接種部位反応		14	93.3	14	93.3
	全身性反応		10	66.7	8	53.3
	発熱		0	0.0	0	0.0

機構は、DNK-PEDFLU-2 試験及び DNK-PEDFLU-1 試験の結果から、本剤を WHO 推奨用量で使用する際の安全性について、2.5 倍の接種用量増量となる年齢層も含めて特段懸念される情報は含まれていないと考える。ただし、既承認用量から変更される 4 つの年齢層それぞれにおいて被験者数が限られていることから、使用成績調査において引き続き情報収集が必要であると考ええる。

なお、発熱の重症度の評価については、解熱鎮痛剤の使用が影響を及ぼした可能性を否定できないが、提出された 2 つの臨床試験における解熱鎮痛剤使用例における発熱の頻度及び重症度は忍容可能な範囲であったことから、製造販売後においても同様に通常使用下であれば、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えられる。

2) 接種要注意者の安全性について

接種要注意者に対する本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

DNK-PEDFLU-2 試験及び DNK-PEDFLU-1 試験に組み入れられた添付文書に規定されている接種要注意者は、合計 140 例中 22 例であった。このうち、「治験薬の成分又は鶏由来成分に対するアレルギーのおそれのある者」は 9 例で、1 例に蕁麻疹（DNK-PEDFLU-2 試験の 0.25mL 接種、1 回目接種当日、非重篤、転帰：回復）を認め、本剤との因果関係は否定されなかった。また、「気管支喘息等呼吸器疾患を有する者」は 8 例で、2 例に喘息（DNK-PEDFLU-2 試験の 0.5mL 接種、2 回目接種当日、非重篤、転帰：回復、因果関係：可能性あり及び 0.5mL 接種、1 回目接種後 9 日、非重篤、転帰：軽快、因果関係：なし）が認められた。

DNK-PEDFLU-2 試験に組み入れられた接種要注意者 10 例（0.25mL 接種 3 例、0.5mL 接種 7 例）のうち、全身性反応の有害事象は、0.25mL 接種 3/3 例（100.0%）、0.5mL 接種 5/7

例 (71.4%)、全身性の副反応は、0.25mL 接種 1/3 例 (33.3%、蕁麻疹・倦怠感・鼻咽頭炎、転帰：回復)、0.5mL 接種 3/7 例 (42.9%、鼻漏、鼻咽頭炎・喘息、鼻咽頭炎、転帰：全て回復)であった。また、接種要注意者に該当しない被験者（以下、非該当者）では、全身性の有害事象は、0.25mL 接種で 19/27 例 (70.4%)、0.5mL 接種で 16/23 例 (69.6%)、全身性の副反応は、0.25mL 接種で 13/27 例 (48.1%)、0.5mL 接種で 13/23 例 (56.5%) であり、特に該当者で有害事象及び副反応発現率が顕著に高くなる傾向は認められなかった。同じく DNK-PEDFLU-1 試験に組み入れられた接種要注意者 12 例 (0.25mL 接種 6 例、0.5mL 接種 6 例)のうち、全身性反応の有害事象は全体で 7/12 例 (58.3% ; 0.25mL 接種 2/6 (33.3%)、0.5mL 接種 5/6 (83.3%))、全身性の副反応は全体で 2/12 例 (16.7% ; 0.5mL 接種、頭痛、倦怠感、転帰：全て回復)であった。また非該当者 68 例については、全身性反応の有害事象は全体で 45/68 例 (66.2%)、全身性の副反応は全体で 14/68 例 (20.6%) であり、DNK-PEDFLU-2 試験と同様に接種要注意者の該当の有無で有害事象及び副反応発現率に差は見られなかった。

機構は、申請者の説明を了解し、用量増量幅の大きい年齢層の接種要注意者も含めて特段問題となるような有害事象及び副反応は認められず、現時点では新たな注意喚起の必要はないと考えるが、DNK-PEDFLU-1 試験及び DNK-PEDFLU-2 試験ともに被験者数が限られ、さらに接種要注意者の被験者数は限定されることから、使用成績調査の中で接種要注意者への接種例があれば安全性情報を収集し、慎重に確認することが必要であるとする。

3) 既承認用量から WHO 推奨用量への変更に伴う安全性上の問題について

申請者は、以下の 3 点を挙げて WHO 推奨用量の安全性について説明した。

- i) 本剤は国内導入されてから約 40 年間の使用実績があり、申請者が収集・蓄積したデータベース²によれば、本剤の出荷数量 (0.5mL/本換算、以下同様) に対する副反応報告頻度は、直近 10 年間で最高であった 2000 年度においても 0.0079% (出荷数量 [] 本)、2009 年度の単価 A (H1N1) 2009 ワクチンでは 0.0171% (出荷数量 [] 本) であった。直近 10 年間 (出荷数量 [] 本、小児の被接種者数不明) に医療機関から報告のあった本剤の副反応報告数は 1752 例 3132 件 (年齢不明が 1752 例中 847 例) のうち、3 歳未満は 37 例 62 件 (脳症、ショック各 1 件を含む)、3 歳以上 6 歳未満は 71 例 111 件 (アナフィラキシー反応 2 件、特発性血小板減少性紫斑病、急性散在性脳脊髄炎、ギランバレー症候群、ショック各 1 件を含む) 及び 6 歳以上 13 歳未満は 62 例 90 件 (ギランバレー症候群、ショック各 1 件を含む) であったが、特異な副反応として注目すべきものはなかったと考える。
- ii) 6 歳未満の小児への既承認用量接種後の安全性情報 (平成 12 年度厚生科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業) 乳幼児に対するインフルエンザワクチンの効果に関する研究 研究報告書：1-40, 2000、平成 14 年度厚生科学研究費補助金 (新興・再興感染症

² 主に医療機関等から申請者に寄せられる自発報告を中心に、学会報告、文献報告、行政機関からの情報などから申請者自らが調査した安全性情報を含めて収集・解析している。

研究事業) 乳幼児に対するインフルエンザワクチンの効果に関する研究 研究報告書: 1-55, 2002) と比較して、本剤 WHO 推奨用量接種では 3 歳以上 13 歳未満で接種部位反応がより強くなる傾向が認められ、この傾向は、一般財団法人阪大微生物病研究会の HA ワクチンの WHO 推奨用量接種後の安全性情報(平成 20 年度神谷班報告書)においても認められている。しかしながら、DNK-PEDFLU-2 試験及び DNK-PEDFLU-1 試験では特に臨床上問題となるような接種部位反応は認められておらず、本剤 WHO 推奨用量の忍容性は認められ、既承認用量から WHO 推奨用量への変更に伴う安全性上の懸念は特に見あたらないと考える。

- iii) WHO 推奨用量での HA ワクチンの接種が幅広く実施されている複数の海外先進国において、ワクチン接種後の安全性情報に特段の問題はないことが示されている(MMWR Recomm Rep, 58: 1-52, 2009、European Centre for Disease Prevention and Control, Technical report of the scientific panel on vaccines and immunisation. Stockholm, 2007)。

以上から、HA ワクチンの WHO 推奨用量と本剤の既承認用量の安全性は各々確立しており、本邦における他社の HA ワクチンの WHO 推奨用量に関する安全性の研究報告からも臨床上に問題となるような大きな安全性上の問題は認められないと考える。

機構は、以下のように考える。本来であれば同一試験内で得られた成績から、既承認用量から WHO 推奨用量への接種用量増量変更によっても安全性が大きく劣らないことの説明が必要であり、これまでに得られている本剤の国内既承認用量での安全性情報と、海外 HA ワクチンの WHO 推奨用量に関する安全性情報をもって、本剤の既承認用量と WHO 推奨用量の安全性が同様であるとの申請者の結論はあくまで推論の域をでないものとする。しかしながら、長年にわたって使用された本剤の既承認用量での安全性は確立されていると考えられ、また製造方法の差異、接種経路及び接種回数等の違いを考慮すると、参考とするには限界はあるものの、海外 HA ワクチンの WHO 推奨用量の安全性について大きな問題は指摘されておらず、さらに、DNK-PEDFLU-2 試験及び DNK-PEDFLU-1 試験において観察された有害事象・副反応は、添付文書上に記載のある本剤の既承認用量接種時の安全性情報や、小児の安全性情報も含まれていると推測される自発報告においても認められている事項であり、発現頻度や重症度についても特に問題となるような有害事象・副反応も認められていない。

以上から総合的に考えて、WHO 推奨用量は既承認用量と同様に忍容可能であると考えられ、既承認用量から WHO 推奨用量への変更は可能と考えられる。

機構は、以上の安全性に関する検討を踏まえて、WHO 推奨用量は日本人小児において忍容可能であり、既承認用量から WHO 推奨用量への変更は可能と考える。ただし、本剤の臨床試験で得られた安全性情報には限界があり、上市後に、接種要注意者やインフルエンザ罹患及び重症化のハイリスク児等にも接種される場合も推測されることから使用成績調査による安全性の確認が必要と考える。機構の判断の妥当性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(4) 用法・用量について

申請された用法・用量は、「0.5mL を皮下に、1 回又はおよそ 1～4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。ただし、3 歳から 13 歳未満のものには 0.5mL、3 歳未満のものには 0.25mL ずつ 2 回注射する。」である。

機構は、以下の検討を行った結果、用法・用量は「6 ヶ月以上 3 歳未満のものには 0.25mL を皮下に、3 歳以上 13 歳未満のものには 0.5mL を皮下におよそ 2～4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。13 歳以上のものについては、0.5mL を皮下に、1 回又はおよそ 1～4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。」と設定することが適切と判断した。

1) 接種経路について

WHO 推奨用量における接種経路は筋肉内接種とされているが（表 1 参照）、

- ・WHO 推奨用量に準拠している海外において、米国では筋肉内接種、オーストラリアでは筋肉内接種又は皮下接種と、規制当局によって採用される経路に違いがあること（*Vaccines 5th ed.*, p271, Saunders, Philadelphia, 2008、*The Australian Immunisation Handbook 9th ed.*, 189-190, 2008）。
- ・ワクチンの代表的な成書（*Vaccines 5th ed.*, p271, Saunders, Philadelphia, 2008）や EMA 基準が示されたガイドライン（Note for Guidance on Harmonisation of Requirements for Influenza Vaccines, CPMP/BWP/214/96）においても、HA ワクチンの接種経路として筋肉内接種又は皮下接種とされていること。
- ・本邦においては、HA ワクチンは皮下接種で使用されてきたことも考慮し、本申請は、接種用量に焦点を絞り、皮下接種のみの臨床試験が実施されたこと。

機構は、以上から、HA ワクチンの接種経路として、皮下接種も受け入れられていると考えられることから、現時点で皮下接種を変更するまでの必要性はないと判断した。

2) 接種回数について

申請者は、13 歳未満の小児に対して 2 回接種が適切である理由を以下のように説明した。

DNK-PEDFLU-2 試験では 2 つの WHO 推奨用量である 0.25mL 接種及び 0.5mL 接種、又は 4 つの年齢層のそれぞれにおいて、A 型 2 株及び B 型のいずれに対する抗体価も接種回数に応じて高くなるか又は高値で推移しており、1 回接種よりも 2 回接種の方がより望ましいと考える（表 7、表 9 参照）。

一方、WHO は三価の季節性不活化インフルエンザワクチンについて、「9 歳以上の小児及び成人は 1 回接種が適切」（*Wkly Epidemiol Rec*, 80: 279-287, 2005）としている。9 歳以上 13 歳未満の被験者は 7 例と少なく、接種回数の検討は困難であるものの、1 回目接種後に EMA 基準を満たしたことから 1 回接種でもよい可能性はあると考える。しかしながら、HI 抗体の GMT 変化率（倍）が 1 回目接種後及び 2 回目接種後の順に、A（H1N1）2009 ウイルスは 6.6 及び 8.0、A（H3N2）型は 2.7 及び 3.3、B 型は 2.2 及び 2.0 であり、同じく中和抗体の GMT 変化率については、A（H1N1）2009 ウイルスは 4.9 及び 8.0、A（H3N2）型は 3.3

及び 4.4、B 型は 1.6 及び 1.8 と、概ね 2 回接種後の方がより高い値を示したことから 9 歳以上 13 歳未満についても 2 回接種が望ましいと考える。

機構は、接種回数について、以下のように考える。HA ワクチンに関して WHO が推奨する接種回数は、6 ヶ月以上 9 歳未満では 1～2 回（インフルエンザワクチン未接種者に対しては 2 回接種）とされ、9 歳以上 13 歳未満に対しては 1 回接種が推奨されている（表 1 参照、*Wkly Epidemiol Rec*, 80: 279-287, 2005）。また、これまでの多くの臨床試験成績から、小児・成人を問わず、インフルエンザワクチン接種歴やインフルエンザ罹患歴のないナイーブな者に対しては 2 回接種が、インフルエンザウイルスに対して一定の血清抗体価を有する者には 1 回接種が必要とされている（*Vaccines 5th ed.*, p271, Saunders, Philadelphia, 2008）。通常 HA ワクチンは、シーズン毎に製造株が変更される可能性があることやワクチン接種前に抗体価を確認することは一般的ではないこと等を考慮すると、6 ヶ月以上 9 歳未満に対しても確実に免疫を賦与するためには 2 回接種が望ましく、本邦の当該年齢層に対して 2 回接種が実施されてきたものとする。DNK-PEDFLU-2 試験においても、6 ヶ月以上 3 歳未満の 1 回目接種後の A (H1N1) 2009 ウイルス及び B 型に関する HI 抗体価は EMA 基準を満たしていないが、2 回目接種後では 3 株とも EMA 基準の項目の少なくとも 1 つを満たすことが確認された（表 7 参照）。また、EMA 基準の各項目及び中和抗体陽転率は 1 回目接種後よりも 2 回目接種後で同程度から高い傾向が認められること、安全性についても 2 回接種の忍容性が確認されていることから（「(3) 安全性について 1) 年齢層別の安全性について」参照）、6 ヶ月以上 9 歳未満に対する接種回数については、現行のまま 2 回とすることは妥当であると機構は考える。

9 歳以上 13 歳未満の年齢層については、DNK-PEDFLU-2 試験における被験者数は 7 例と極めて限られ、当該年齢層の接種回数を WHO 推奨接種回数へと変更することの妥当性について評価することは困難と考えるが、より高い抗体価を獲得するためには 2 回接種が望ましいとする申請者の見解は理解できる。参考情報ではあるが、平成 20 年度神谷班報告書では、一般財団法人阪大微生物病研究会製 HA ワクチン 0.5mL を 3 歳以上 13 歳未満の小児 96 人（うち、9 歳以上 13 歳未満は 12 例）に対して 2 回接種した場合の免疫原性及び忍容性が確認されている（表 11 及び「(3) 安全性について 3) 既承認用量から WHO 推奨用量への変更に伴う安全性上の問題について」参照）。また海外 HA ワクチンに関しても、9 歳以上 13 歳未満よりも低年齢の 3 歳以上 9 歳未満の小児に対して 0.5mL で 2 回接種時の免疫原性及び忍容性が確認されている（European Centre for Disease Prevention and Control, Technical report of the scientific panel on vaccines and immunisation. Stockholm, 2007、*MMWR Recomm Rep*, 58: 1-52, 2009）。これらの参考情報から、9 歳以上 13 歳未満の小児に関して 2 回目接種後の免疫原性については一定程度確認され、忍容性に関してもより低年齢の 3 歳以上 9 歳未満の小児における情報から概ね受入れ可能と考えられる。以上から、9 歳以上 13 歳未満についても接種回数については、現行のまま 2 回とすることは否定するものではないと機構は考える。

ただし、海外 HA ワクチンについても 9 歳以上 13 歳未満の小児に 0.5mL を 2 回接種した

経験は限られており、当該年齢層の安全性に関しては使用成績調査において十分確認する必要があると考える。

3) 接種間隔について

申請時の接種間隔は、「およそ 1～4 週間の間隔」であるが、DNK-PEDFLU-2 試験及び DNK-PEDFLU-1 試験では、接種間隔は 21 ± 7 日とされ、実際に DNK-PEDFLU-2 試験における接種間隔の分布は 14～18 日：16 例、19～23 日 33 例、24～28 日 10 例であり、逸脱した被験者は認められなかった。

申請者は、本剤の接種間隔を「およそ 1～4 週間」とした理由について、以下のように説明した。

通常 WHO 推奨用量では 1 回目と 2 回目の接種間隔は「少なくとも 1 ヶ月あける」とされている（*Wkly Epidemiol Rec*, 80: 279-287, 2005）。また、本剤の既承認用法・用量における接種間隔は「およそ 1～4 週間の間隔において」であるが、用法・用量に関連する接種上の注意には「2 回接種を行う場合の接種間隔は免疫効果を考慮すると 4 週間おくことが望ましい」との WHO 推奨用量と同様の記載もされており、本剤の既承認用法・用量における接種間隔についての設定を変更する必要はないと考える。

機構は以下のように考える。用法・用量については、科学的根拠に基づいて設定することが適切であると考え。今回得られた臨床試験成績は接種間隔を 21 ± 7 日とした結果であり、接種間隔を 2 週間未満とした場合の結果は示されていない。また、これまでも、本剤の接種間隔について 1 週間とする科学的根拠は示されておらず、接種間隔は十分な免疫獲得のための重要な要素であることから、今回得られた実際の臨床試験成績に基づき、本剤の接種間隔は「およそ 2～4 週間の間隔において」と設定することが適切と考える。

以上の機構の判断の妥当性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(5) 製造販売後調査等について

申請者は、DNK-PEDFLU-1 試験及び DNK-PEDFLU-2 試験の被験者数が限られていたことから、製造販売後調査等により、本剤の接種用量増加に伴う安全性を確認する必要があると考えると説明し、以下のような製造販売後調査計画を提出した。

使用実態下において、本剤の小児に対する WHO 推奨用量の安全性を迅速に把握することを目的に、小児科等 30 施設程度で調査を実施する。調査予定例数は 300 例（6 ヶ月以上 1 歳未満、1 歳以上 3 歳未満、3 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 13 歳未満の 4 つの各年齢層について目標例数 75 例）と設定した。例数の設定根拠については、既承認用量では既に十分な安全性情報の集積があること、本調査の目的は未知の副反応を把握するものではなく、臨床試験で確認された副反応の発現率を確認するものと考え、4 つの年齢層全体で 1% の発現頻度の副反応を 95% 以上の確率で少なくとも 1 例把握できる例数として調査例数を 300 例とした。なお、13 歳未満の小児は安全性評価において脆弱性の観点から単一の集団とは考えにくく、

また年齢によって用量が1.25倍から2.5倍に増量されることから、4つの年齢層について区分し、各年齢層において以下に示す理由から5%程度以上の発現が想定される副反応を把握できる例数として75例とした。現行の既承認用量接種並びにDNK-PEDFLU-1試験及びDNK-PEDFLU-2試験で観察された副反応の多くは、発熱及び接種部位反応であり、5%程度以上の発現が想定される。重点調査項目として年齢層別に発熱、接種部位反応を設定し、これらの発現状況を1週間観察する計画とし、調査実施予定期間は平成23年から平成24年の1シーズンとする。

機構は、4つの年齢層毎に同数の調査例数とし、1シーズンで調査を実施し、得られた安全性情報を迅速に医療現場に情報提供する計画について異論はない。

重点調査項目の1つとされた発熱に関する4つの年齢層別の副反応発現率及び重症度について、DNK-PEDFLU-2試験では、6ヶ月以上1歳未満でGrade1（37.5℃以上38.0℃未満）が1/15例（1回目接種後）、1歳以上3歳未満でGrade1が1/15例（1回目接種後）認められた。被験者数が限られ発現率の正確な把握は困難であるが、重症度が解熱剤投与の対象となり得るGrade2以上について把握することが臨床上重要と考えられる。参考ではあるが、6ヶ月以上13歳未満小児282例（3歳未満127例、3歳以上13歳未満155例）を対象とし、一般財団法人阪大微生物病研究会のHAワクチンをWHO推奨用量で接種した国内臨床研究では、Grade2以上の発熱の副反応発現頻度は6ヶ月以上3歳未満では1回目接種後1/126（0.8%）、2回目接種後6/128（4.7%）、3歳以上13歳未満では1回目接種後3/157（1.9%）、2回目接種後では1/155（0.6%）であったと報告されている（平成20年度神谷班報告書）。

機構は、申請用量における安全性情報は、現時点では限られており、実際の臨床使用においては、接種要注意者等にも必要に応じて接種される場合等も推測されることから、4つの各年齢層について申請者が設定した重点調査項目に加えてGrade2以上の発熱に関しても十分確認可能な調査例数となるよう調査計画の再検討が必要と考える。

また、「(4) 用法・用量について2) 接種回数について」に記載したとおり、9歳以上13歳未満の小児の接種回数は現行の2回接種のままとしたことから、当該年齢層の用法・用量は本剤0.5mLを2回接種となり、WHO用法推奨回数よりも多いことから、当該年齢層の安全性に関しては使用成績調査において十分確認する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、特に問題は認められなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1：DNK-PEDFLU-1 試験）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、自ら治験を実施しようとする者が、監査計画書をあらかじめ実施医療機関の長へ提出しておらず、治験審査委員会に当該資料が提出されないまま、治験の実施について審査していた事例、治験実施計画書からの逸脱（有害事象の重症度判定規定の不遵守）及び原資料と症例報告書の不整合（有害事象の未記載等）が認められた。また、上記の実施医療機関の長及び治験審査委員会への監査計画書の未提出、治験審査委員会における審査の不備並びに原資料と症例報告書との不整合に関し、モニタリング等で適切に把握していない事例が認められた。

また、追加提出された資料（5.3.5.1-2：DNK-PEDFLU-2 試験）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（抗体価測定用検体の保存に係る規定の不遵守）が認められた。

以上の改善すべき事項は認められたものの、いずれの調査においても全体としては治験が GCP に従って行われたと判断されたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の「インフルエンザの予防」に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤の既承認用量から WHO 推奨用量への変更に伴い、インフルエンザの発症予防が期待できる免疫が獲得でき、臨床的意義はあると考える。また、機構は、本剤の WHO 推奨用量接種に関する安全性情報については、提出された情報からでは被験者数が非常に限られていたことから、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえ、承認の可否に関わる重大な問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 7 月 20 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	インフルエンザ HA ワクチン「生研」 Flu-シリンジ「生研」
〔一 般 名〕	インフルエンザ HA ワクチン
〔申 請 者 名〕	デンカ生研株式会社
〔申請年月日〕	平成 22 年 4 月 28 日

II. 審査内容

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

(1) 有効性（免疫原性）

機構は、追加臨床試験（DNK-PEDFLU-2 試験）において、いずれの接種用量（0.25mL 接種：6 ヶ月以上 3 歳未満、0.5mL 接種：3 歳以上 13 歳未満）においても、本剤を 2 回接種することで、本剤に含有される 3 つのウイルス株に対して、主要評価項目である「少なくとも 1 つ以上の HI 抗体価が EMA 基準を満たすこと」については適合したこと及び中和抗体陽転率も HI 抗体陽転率と同程度以上であったことから、当該接種用量で本剤を 2 回接種することでインフルエンザ発症予防効果が期待できる免疫が賦与されると判断した。また、既承認用量から接種用量が変更される 4 つの年齢層のうち、1 歳以上の年齢層は、3 つのウイルス株いずれも、本剤 2 回目接種後には少なくとも 1 つ以上の HI 抗体価が EMA 基準を満たしたが、6 ヶ月以上 1 歳未満で、B 型に対する HI 抗体価は EMA 基準を満たさなかった。しかしながら、一般に HA ワクチン接種後の B 型に対する HI 抗体価上昇の程度は、同量の A 型 HA 抗原を接種した場合と比較して低いとされており、HI 抗体価の上昇が確認されていることも考慮し、B 型インフルエンザに対する予防効果も期待できると考えた。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員から支持された。また、機構の指摘にもあるが（「審査報告書（1）2.臨床に関する資料＜機構における審査の概略＞（2）有効性（免疫原性）について 1）年齢層別の免疫原性について」参照）、6 ヶ月以上 1 歳未満に対する予防効果は既承認用量を上回ることが期待されるものの、その効果は限定的であることを接種者及び被接種者の保護者に情報提供することは重要であるとの意見が出された。

機構は、専門協議における意見も踏まえ、添付文書の「臨床成績」の項に「ただし、接種用量 0.25mL のうち、6 ヶ月以上 1 歳未満（15 例）のサブグループにおいては、B 型株で評価基準を 3 項目とも満たさなかった。（抗体陽転率 6.7%（1 例）、GMT 変化率 2.1、抗体

保有率 6.7% (1 例))」と記載すること、さらに 4 つの年齢層 (6 ヶ月以上 1 歳未満、1 歳以上 3 歳未満、3 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 13 歳未満) それぞれの臨床試験成績については、情報提供資材において情報提供することを申請者に指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

(2) 安全性

機構は、既承認用量から WHO 推奨用量への変更について、評価資料とされた 2 つの臨床試験 (DNK-PEDFLU-1 試験及び DNK-PEDFLU-2 試験) で観察された有害事象、国内既承認用量での安全性情報及び海外 HA ワクチンの WHO 推奨用量での安全性情報から、WHO 推奨用量は既承認用量と同様に忍容可能と判断した。ただし、提出された臨床試験成績では 4 つの年齢層のいずれも被験者数は限られており、製造販売後に情報収集を図る必要があると判断し、この機構の判断は、専門委員から支持された。

(3) 用法・用量

機構は、いずれの接種用量ともに臨床試験における接種間隔は 21 ± 7 日間で、接種回数は 2 回接種として、本剤の免疫原性及び安全性の検討がなされたことから、6 ヶ月以上 13 歳未満の接種回数は 2 回で、接種間隔はおよそ 2~4 週間とすることが適切であると判断し、この機構の判断は、専門委員から支持された。

(4) 製造販売後の検討事項

機構は、使用成績調査の対象年齢区分として、4 つの年齢層でそれぞれ既承認用量からの接種用量増量の程度が異なることから、各年齢層に対する調査が必要と考えた。調査例数に関しては、重点調査項目に設定されている発熱について、解熱剤投与の対象となり得る Grade 2 (38.0°C 以上 39.0°C 未満) 以上の発現頻度を把握することが临床上重要と考え、国内臨床研究で観察された Grade 2 以上の発熱の副反応発現頻度は 0.6~4.7%であること(「審査報告書 (1) 2.臨床に関する資料<機構における審査の概略> (5) 製造販売後調査等について」参照) 等も参考に、少なくとも接種回毎に 1%程度の発現頻度の副反応を 95%以上の確率で少なくとも 1 件検出できるよう、各年齢層 300 例程度とする必要があると考えた。また、調査の実施がやむを得ず複数シーズンにわたる場合には、シーズン毎に得られた安全性情報を臨床現場に情報提供する必要があると考えた。さらに、6 歳以上 13 歳未満のうち、9 歳以上 13 歳未満については、当該年齢層の接種回数 (2 回) が WHO 推奨 (1 回) よりも多いことから、使用成績調査において安全性を確認できるよう、一定以上の調査例数を確保する調査計画とすることが望ましいと考えた。以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、申請者に使用成績調査計画の再検討を求め、申請者は以下のように回答した。

接種用量が変更される年齢層 (6 ヶ月以上 1 歳未満、1 歳以上 3 歳未満、3 歳以上 6 歳未

満及び 6 歳以上 13 歳未満)それぞれを対象とした安全性に関する使用成績調査を実施する。それぞれの年齢層において、接種回数毎に発現頻度が 1%以上の副反応を 95%以上の確率で少なくとも 1 件以上検出できるよう、各年齢層 300 例、計 1200 例を調査予定例数とし、9 歳以上 13 歳未満に関しては、目標症例数は 150 例と設定する。調査期間については、6 ヶ月以上 1 歳未満の情報収集に困難が予想されるため、調査実施予定期間は平成 23 年～平成 25 年(2 シーズン)とするが、シーズン毎に得られる安全性情報をまとめ、臨床現場への情報提供を行う。

機構は、申請者の回答を了承した。シーズン毎に得られた安全性情報は可能な限り速やかに情報提供する必要があると考える。

III. 総合評価

以上の機構の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は 4 年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]	インフルエンザの予防
[用法・用量]	6 ヶ月以上 3 歳未満のものには 0.25mL を皮下に、3 歳以上 13 歳未満のものには 0.5mL を皮下におよそ 2～4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。13 歳以上のものについては、0.5mL を皮下に、1 回又はおよそ 1～4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。