

沈降新型インフルエンザワクチンの ブースター効果に関する臨床試験

結果報告

研究代表者 庵原俊昭(国立病院機構三重病院)
研究分担者 小林史明(日本医師会治験促進センター)

2009年4月20日

安徽株

インドネシア株

試験の概要

研究名: 沈降新型インフルエンザワクチンのブースター効果に関する臨床試験

研究の目的:

沈降新型インフルエンザワクチン(ベトナム株)接種者を対象として、沈降新型インフルエンザワクチン(安徽株又はインドネシア株)の筋肉内1回接種による免疫原性及び安全性を検討する。

試験薬: 沈降新型インフルエンザワクチンH5N1「北研」(安徽株)、同「ビケン」(インドネシア株)

用法・用量: 試験薬0.5 mLを上腕三角筋に1回筋肉内接種する。

評価項目:

1. 免疫原性評価項目

- 1) H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価
- 2) H5抗原に対するHI抗体価

2. 安全性評価項目

試験薬接種(Day 0)後からVisit③(事後観察)までに発現した有害事象及び副反応の種類、程度、持続期間及び発現率を検討する。

目標被験者数: 200名(試験薬毎に100名)、10医療機関で実施

実施期間: 2008年8月～2009年3月

試験の概要

研究デザイン: 非盲検試験

スケジュール:

| | | Visit① 試験薬接種 | | | 観察 | Visit② 事後観察 | Visit③ 事後観察 |
|-----------|---------------------|-----------------|----|---|-----|----------------|----------------|
| 経過日 (Day) | | Day0 | | | 1~7 | 7 | 21 |
| | | 前 | 接種 | 後 | | | |
| 医療 機関 | 診察 | ○ | | ○ | | ○ | ○ |
| | 体温測定 | ○ | | | | | |
| | 採血 (抗体価測定) | ○ | | | | ○ | ○ |
| | 試験薬接種 | | ○ | | | | |
| 自宅 | 有害事象の観察 (健康観察日誌) | | | ○ | ○ | △ | △ |

○: 必須、△: 有害事象が生じた場合 網掛け: 被験者来院日

被験者の内訳

| 試験薬 | 安徽株 | | | インドネシア株 | | | |
|------|--------------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|-------|
| | 成人治験時 用量群 | H群+L群 | H群 | L群 | H群+L群 | H群 | L群 |
| | | 例数(%) | 例数(%) | 例数(%) | 例数(%) | 例数(%) | 例数(%) |
| 総数 | 108 | 53 | 55 | 102 | 49 | 53 | |
| 完了例数 | 108(100.0) | 53(100.0) | 55(100.0) | 102(100.0) | 49(100.0) | 53(100.0) | |
| 中止例数 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | |

人口統計学的特性

| 項目 | 分類 | 試験薬 | |
|----------------------|----------|--------------------|--------------------|
| | | 安徽株 例数(%) | インドネシア株 例数(%) |
| 解析対象例数 | — | 108 | 102 |
| 成人治験時接種状況 | H群(接種1回) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| | H群(接種2回) | 53(49.1) | 49(48.0) |
| | L群(接種1回) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| | L群(接種2回) | 55(50.9) | 53(52.0) |
| 性別 | 男 | 64(59.3) | 46(45.1) |
| | 女 | 44(40.7) | 56(54.9) |
| 年齢 | 20歳未満 | 0(0.0) | 0(0.0) |
| | 20～30歳未満 | 17(15.7) | 28(27.5) |
| | 30～40歳未満 | 32(29.6) | 25(24.5) |
| | 40～50歳未満 | 32(29.6) | 32(31.4) |
| | 50～60歳未満 | 25(23.1) | 17(16.7) |
| | 60歳以上 | 2(1.9) | 0(0.0) |
| 成人治験時1回目接種からの経過日数[日] | 平均値 | 713.8 (約23.8ヶ月) | 724.4 (約24.1ヶ月) |

5

抗体陽転率(中和抗体価)

| 陽転定義 | 測定したウイルスタイプ | 評価時期 ^{*1} | 解析対象例数 | 抗体陽転例数 | 抗体陽転率[%] | 95%信頼区間 ^{*2} |
|----------------------------|-------------|--------------------|--------|--------|----------|-----------------------|
| 20倍以上 かつ 変化率 4倍以上 | ベトナム株 | 7日後 | 108 | 49 | 45.4 | 35.8 ~ 55.2 |
| | | 21日後 | 108 | 80 | 74.1 | 64.8 ~ 82.0 |
| | 安徽株 | 7日後 | 108 | 76 | 70.4 | 60.8 ~ 78.8 |
| | | 21日後 | 108 | 88 | 81.5 | 72.9 ~ 88.3 |
| | インドネシア株 | 7日後 | 108 | 47 | 43.5 | 34.0 ~ 53.4 |
| | | 21日後 | 108 | 72 | 66.7 | 56.9 ~ 75.4 |
| 40倍以上 かつ 変化率 4倍以上 | ベトナム株 | 7日後 | 108 | 33 | 30.6 | 22.1 ~ 40.2 |
| | | 21日後 | 108 | 63 | 58.3 | 48.5 ~ 67.7 |
| | 安徽株 | 7日後 | 108 | 65 | 60.2 | 50.3 ~ 69.5 |
| | | 21日後 | 108 | 81 | 75.0 | 65.7 ~ 82.8 |
| | インドネシア株 | 7日後 | 108 | 25 | 23.1 | 15.6 ~ 32.2 |
| | | 21日後 | 108 | 56 | 51.9 | 42.0 ~ 61.6 |

*1 評価時期は試験薬接種日から起算

*2 F分布に基づいた正確な両側95%信頼区間

6

抗体陽転率(HI抗体価(ウマ血球))

| 陽転定義 | 測定したウイルスタイプ | 評価時期 ^{*1} | 解析対象例数 | 抗体陽転例数 | 抗体陽転率[%] | 95%信頼区間 ^{*2} |
|----------------------------|-------------|--------------------|--------|--------|----------|-----------------------|
| 20倍以上 かつ 変化率 4倍以上 | ベトナム株 | 7日後 | 108 | 30 | 27.8 | 19.6 ~ 37.2 |
| | | 21日後 | 108 | 66 | 61.1 | 51.3 ~ 70.3 |
| | 安徽株 | 7日後 | 108 | 47 | 43.5 | 34.0 ~ 53.4 |
| | | 21日後 | 108 | 72 | 66.7 | 56.9 ~ 75.4 |
| | インドネシア株 | 7日後 | 108 | 23 | 21.3 | 14.0 ~ 30.2 |
| | | 21日後 | 108 | 59 | 54.6 | 44.8 ~ 64.2 |
| 40倍以上 かつ 変化率 4倍以上 | ベトナム株 | 7日後 | 108 | 13 | 12.0 | 6.6 ~ 19.7 |
| | | 21日後 | 108 | 43 | 39.8 | 30.5 ~ 49.7 |
| | 安徽株 | 7日後 | 108 | 21 | 19.4 | 12.5 ~ 28.2 |
| | | 21日後 | 108 | 58 | 53.7 | 43.8 ~ 63.3 |
| | インドネシア株 | 7日後 | 108 | 10 | 9.3 | 4.5 ~ 16.4 |
| | | 21日後 | 108 | 36 | 33.3 | 24.6 ~ 43.1 |

*1 評価時期は試験薬接種日から起算

*2 F分布に基づいた正確な両側95%信頼区間 7

抗体陽転率(中和抗体価)

| 陽転定義 | 測定したウイルスタイプ | 評価時期 ^{*1} | 解析対象例数 | 抗体陽転例数 | 抗体陽転率[%] | 95%信頼区間 ^{*2} |
|----------------------------|-------------|--------------------|--------|--------|----------|-----------------------|
| 20倍以上 かつ 変化率 4倍以上 | ベトナム株 | 7日後 | 102 | 61 | 59.8 | 49.6 ~ 69.4 |
| | | 21日後 | 102 | 96 | 94.1 | 87.6 ~ 97.8 |
| | 安徽株 | 7日後 | 102 | 78 | 76.5 | 67.0 ~ 84.3 |
| | | 21日後 | 102 | 98 | 96.1 | 90.3 ~ 98.9 |
| | インドネシア株 | 7日後 | 102 | 77 | 75.5 | 66.0 ~ 83.5 |
| | | 21日後 | 102 | 98 | 96.1 | 90.3 ~ 98.9 |
| 40倍以上 かつ 変化率 4倍以上 | ベトナム株 | 7日後 | 102 | 58 | 56.9 | 46.7 ~ 66.6 |
| | | 21日後 | 102 | 95 | 93.1 | 86.4 ~ 97.2 |
| | 安徽株 | 7日後 | 102 | 72 | 70.6 | 60.7 ~ 79.2 |
| | | 21日後 | 102 | 97 | 95.1 | 88.9 ~ 98.4 |
| | インドネシア株 | 7日後 | 102 | 67 | 65.7 | 55.6 ~ 74.8 |
| | | 21日後 | 102 | 94 | 92.2 | 85.1 ~ 96.6 |

*1 評価時期は試験薬接種日から起算

*2 F分布に基づいた正確な両側95%信頼区間

抗体陽転率(HI抗体価(ウマ血球))

| 陽転定義 | 測定したウイルスタイプ | 評価時期 ^{*1} | 解析対象例数 | 抗体陽転例数 | 抗体陽転率[%] | 95%信頼区間 ^{*2} |
|----------------|-------------|--------------------|--------|--------|----------|-----------------------|
| 20倍以上かつ変化率4倍以上 | ベトナム株 | 7日後 | 102 | 41 | 40.2 | 30.6 ~ 50.4 |
| | | 21日後 | 102 | 81 | 79.4 | 70.3 ~ 86.8 |
| | 安徽株 | 7日後 | 102 | 56 | 54.9 | 44.7 ~ 64.8 |
| | | 21日後 | 102 | 91 | 89.2 | 81.5 ~ 94.5 |
| | インドネシア株 | 7日後 | 102 | 47 | 46.1 | 36.2 ~ 56.2 |
| | | 21日後 | 102 | 88 | 86.3 | 78.0 ~ 92.3 |
| 40倍以上かつ変化率4倍以上 | ベトナム株 | 7日後 | 102 | 29 | 28.4 | 19.9 ~ 38.2 |
| | | 21日後 | 102 | 74 | 72.5 | 62.8 ~ 80.9 |
| | 安徽株 | 7日後 | 102 | 40 | 39.2 | 29.7 ~ 49.4 |
| | | 21日後 | 102 | 85 | 83.3 | 74.7 ~ 90.0 |
| | インドネシア株 | 7日後 | 102 | 24 | 23.5 | 15.7 ~ 33.0 |
| | | 21日後 | 102 | 75 | 73.5 | 63.9 ~ 81.8 |

*1 評価時期は試験薬接種日から起算

*2 F分布に基づいた正確な両側95%信頼区間

9

抗体価の推移(中和抗体価)

| 抗体価種類 | 測定したウイルスタイプ | 評価時期 | 例数 | 抗体価[倍] | | | | | |
|---------|-------------|----------------------------|-------|--------|--------------|---------------|------|------|------|
| | | | | 幾何平均値 | 幾何標準偏差 | 幾何平均値の95%信頼区間 | 最小値 | 中央値 | 最大値 |
| 中和抗体価 | ベトナム株 | 試験薬接種前 | 108 | 5.8 | 1.33 | 5.5 ~ 6.1 | 5 | 5.0 | 10 |
| | | 成人治験(ベトナム株接種) 治験薬1回目接種後 *a | 108 | 13.1 | 1.85 | 11.6 ~ 14.7 | 5 | 10.0 | 160 |
| | | 成人治験(ベトナム株接種) 治験薬2回目接種後 *a | 108 | 23.0 | 2.03 | 20.1 ~ 26.4 | 5 | 20.0 | 160 |
| | | 90日後 *b | 103 | 22.4 | 2.18 | 19.3 ~ 26.1 | 10 | 20.0 | 320 |
| | | 180日後 *b | 97 | 15.1 | 1.59 | 13.8 ~ 16.6 | 10 | 20.0 | 80 |
| | 安徽株 | 試験薬接種前 | 108 | 6.8 | 1.55 | 6.3 ~ 7.4 | 5 | 5.0 | 20 |
| | | 本試験 7日後 *c | 108 | 22.9 | 2.87 | 18.7 ~ 28.0 | 5 | 20.0 | 640 |
| | | 21日後 *c | 108 | 51.4 | 3.83 | 39.8 ~ 66.4 | 5 | 40.0 | 1280 |
| | | 試験薬接種前 | 108 | 9.1 | 1.72 | 8.2 ~ 10.1 | 5 | 10.0 | 40 |
| | | 本試験 7日後 *c | 108 | 48.5 | 3.25 | 38.7 ~ 60.7 | 5 | 40.0 | 5120 |
| インドネシア株 | 21日後 *c | 108 | 108.9 | 4.41 | 82.0 ~ 144.5 | 10 | 80.0 | 2560 | |
| | 試験薬接種前 | 108 | 5.2 | 1.19 | 5.1 ~ 5.4 | 5 | 5.0 | 10 | |
| | 本試験 7日後 *c | 108 | 15.3 | 2.77 | 12.6 ~ 18.6 | 5 | 10.0 | 640 | |
| | | 21日後 *c | 108 | 34.7 | 4.31 | 26.3 ~ 45.9 | 5 | 40.0 | 1280 |

*a : 治験薬接種後21日

*b : 治験薬1回目接種日から起算

*c : 試験薬接種日から起算

10

抗体価の推移(HI抗体価(ウマ血球))

| 抗体価種類 | 測定したウイルスタイプ | 評価時期 | 例数 | 抗体価[倍] | | | | | | |
|---------------|--------------------|-----------------|---------|-----------|------------|-------------------|-------------|------|------|-----|
| | | | | 幾何 平均値 | 幾何 標準偏差 | 幾何平均値の 95%信頼区間 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | |
| HI抗体価 (ウマ) | ベトナム株 (ベトナム株接種) | 成人 治験薬接種前 | 108 | 5.3 | 1.43 | 4.9 ~ 5.7 | 5 | 5.0 | 80 | |
| | | 治験 治験薬1回目接種後 *a | 108 | 6.9 | 1.80 | 6.2 ~ 7.7 | 5 | 5.0 | 80 | |
| | | 治験 治験薬2回目接種後 *a | 108 | 10.4 | 2.21 | 8.9 ~ 12.1 | 5 | 10.0 | 80 | |
| | | 90日後 *b | 103 | 12.3 | 1.52 | 11.3 ~ 13.4 | 10 | 10.0 | 80 | |
| | | 180日後 *b | 97 | 13.7 | 1.67 | 12.4 ~ 15.2 | 10 | 10.0 | 80 | |
| | | 試験薬接種前 | 108 | 6.0 | 1.57 | 5.5 ~ 6.6 | 5 | 5.0 | 40 | |
| | 安徽株 | 本試験 | 7日後 *c | 108 | 12.8 | 2.36 | 10.9 ~ 15.1 | 5 | 10.0 | 320 |
| | | | 21日後 *c | 108 | 25.9 | 2.99 | 21.0 ~ 31.9 | 5 | 20.0 | 320 |
| | | 本試験 | 7日後 *c | 108 | 17.5 | 2.29 | 14.9 ~ 20.5 | 5 | 20.0 | 320 |
| | | | 21日後 *c | 108 | 36.1 | 2.92 | 29.4 ~ 44.3 | 5 | 40.0 | 320 |
| | インドネシア株 | 本試験 | 試験薬接種前 | 108 | 5.2 | 1.16 | 5.0 ~ 5.3 | 5 | 5.0 | 10 |
| | | | 7日後 *c | 108 | 9.7 | 2.23 | 8.4 ~ 11.4 | 5 | 10.0 | 320 |
| | | 21日後 *c | 108 | 18.6 | 2.88 | 15.2 ~ 22.8 | 5 | 20.0 | 320 | |

*a : 治験薬接種後21日
*b : 治験薬1回目接種日から起算
*c : 試験薬接種日から起算

11

抗体価の推移(中和抗体価)

| 抗体価種類 | 測定したウイルスタイプ | 評価時期 | 例数 | 抗体価[倍] | | | | | | |
|-------|--------------------|-----------------|---------|-----------|------------|-------------------|---------------|-------|-------|------|
| | | | | 幾何 平均値 | 幾何 標準偏差 | 幾何平均値の 95%信頼区間 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | |
| 中和抗体価 | ベトナム株 (ベトナム株接種) | 成人 治験薬接種前 | 102 | 16.3 | 1.95 | 14.3 ~ 18.6 | 5 | 20.0 | 640 | |
| | | 治験 治験薬1回目接種後 *a | 102 | 28.9 | 2.73 | 23.7 ~ 35.2 | 10 | 20.0 | 640 | |
| | | 治験 治験薬2回目接種後 *a | 102 | 47.7 | 2.88 | 38.8 ~ 58.8 | 10 | 40.0 | 640 | |
| | | 90日後 *b | 102 | 51.8 | 3.22 | 41.2 ~ 65.2 | 5 | 40.0 | 640 | |
| | | 180日後 *b | 102 | 45.8 | 2.79 | 37.4 ~ 56.1 | 10 | 40.0 | 640 | |
| | | 試験薬接種前 | 102 | 16.0 | 2.46 | 13.4 ~ 19.1 | 5 | 10.0 | 320 | |
| | 安徽株 | 本試験 | 7日後 *c | 102 | 75.8 | 3.17 | 60.4 ~ 95.0 | 10 | 80.0 | 1280 |
| | | | 21日後 *c | 102 | 369.1 | 3.75 | 284.8 ~ 478.4 | 10 | 320.0 | 5120 |
| | | 本試験 | 7日後 *c | 102 | 67.5 | 3.41 | 53.0 ~ 85.9 | 5 | 80.0 | 640 |
| | | | 21日後 *c | 102 | 340.2 | 4.00 | 259.1 ~ 446.7 | 10 | 320.0 | 5120 |
| | インドネシア株 | 本試験 | 試験薬接種前 | 102 | 6.6 | 1.44 | 6.1 ~ 7.1 | 5 | 5.0 | 20 |
| | | | 7日後 *c | 102 | 48.7 | 3.69 | 37.7 ~ 63.0 | 5 | 40.0 | 1280 |
| | | 21日後 *c | 102 | 242.2 | 4.49 | 180.3 ~ 325.3 | 10 | 320.0 | 5120 | |

*a : 治験薬接種後21日
*b : 治験薬1回目接種日から起算
*c : 試験薬接種日から起算

12

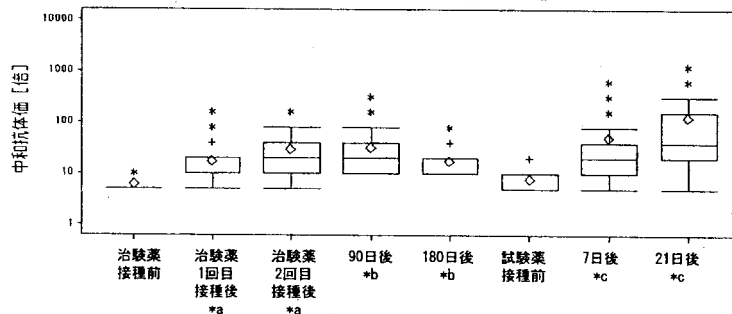
抗体価の推移 (HI抗体価 (ウマ血球))

| 抗体価種類 | 測定したウイルスタイプ | 評価時期 | 例数 | 抗体価(倍) | | | | | | |
|------------|--------------------|--------------|--------|--------|-----------|---------------|-----------|------|------|-----|
| | | | | 幾何平均値 | 幾何標準偏差 | 幾何平均値の95%信頼区間 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | |
| HI抗体価 (ウマ) | ベトナム株 (ベトナム株接種) | 治験薬接種前 | 102 | 5.4 | 1.41 | 5.0~5.7 | 5 | 5.0 | 80 | |
| | | 治験薬1回目接種後 *a | 102 | 13.7 | 2.91 | 11.1~16.9 | 5 | 10.0 | 320 | |
| | | 治験薬2回目接種後 *a | 102 | 16.9 | 2.81 | 13.8~20.7 | 5 | 20.0 | 320 | |
| | | 90日後 *b | 102 | 16.4 | 2.00 | 14.3~18.8 | 10 | 10.0 | 160 | |
| | | 180日後 *b | 102 | 17.1 | 2.05 | 14.9~19.7 | 10 | 10.0 | 160 | |
| | | 試験薬接種前 | 102 | 8.8 | 2.25 | 7.5~10.4 | 5 | 5.0 | 160 | |
| | 本試験 | 7日後 *c | 102 | 25.0 | 2.84 | 20.4~30.7 | 5 | 20.0 | 320 | |
| | | 21日後 *c | 102 | 85.6 | 3.26 | 67.9~108.0 | 5 | 80.0 | 1280 | |
| | | 試験薬接種前 | 102 | 6.9 | 1.59 | 6.3~7.5 | 5 | 5.0 | 20 | |
| | 安徽株 | 本試験 | 7日後 *c | 102 | 25.9 | 2.91 | 21.0~31.9 | 5 | 20.0 | 320 |
| | | 21日後 *c | 102 | 98.8 | 3.35 | 77.9~125.2 | 5 | 80.0 | 1280 | |
| | | 試験薬接種前 | 102 | 5.0 | 1.07 | 5.0~5.1 | 5 | 5.0 | 10 | |
| インドネシア株 | 本試験 | 7日後 *c | 102 | 15.0 | 2.85 | 12.2~18.5 | 5 | 10.0 | 160 | |
| | 21日後 *c | 102 | 60.1 | 3.61 | 46.7~77.4 | 5 | 80.0 | 640 | | |
| | 試験薬接種前 | 102 | 5.0 | 1.07 | 5.0~5.1 | 5 | 5.0 | 10 | | |

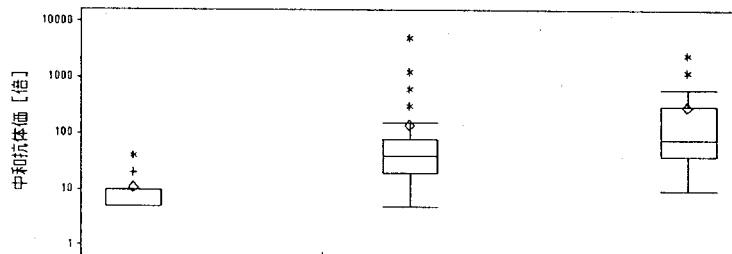
*a : 治験薬接種後21日
 *b : 治験薬1回目接種日から起算
 *c : 試験薬接種日から起算

抗体価の推移図 (中和抗体価)

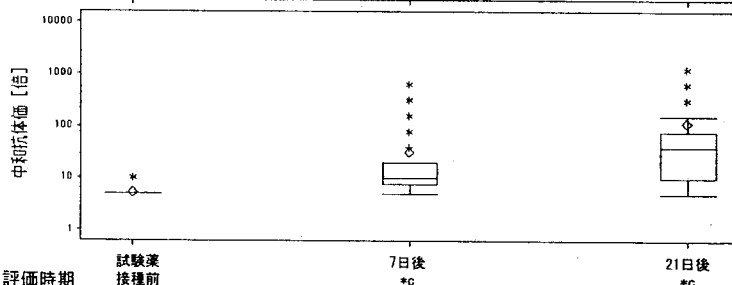
測定ウイルスタイプ
ベトナム株



安徽株



インドネシア株

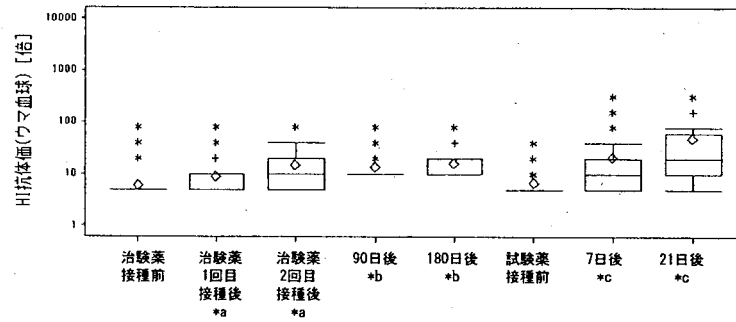


*a : 治験薬接種後21日
 *b : 治験薬1回目接種日から起算
 *c : 試験薬接種日から起算

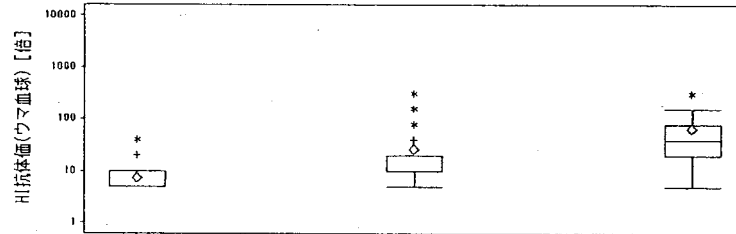
評価時期

抗体価の推移図(HI(ウマ)抗体価)

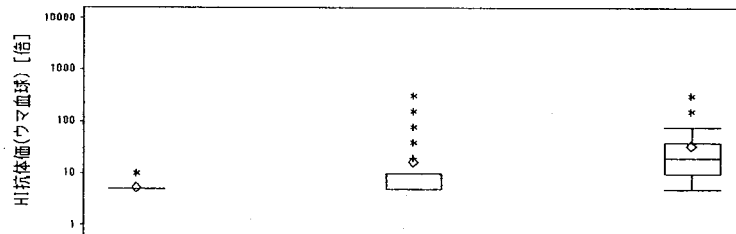
測定ウイルスタイプ
ベトナム株



安徽株



インドネシア株

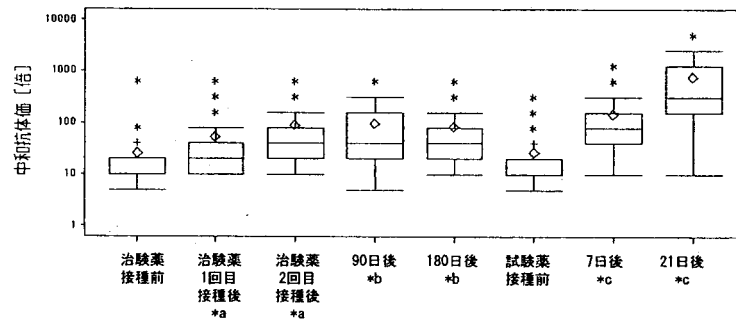


- *a: 治験薬接種後21日
- *b: 治験薬1回目接種日から起算
- *c: 試験薬接種日から起算

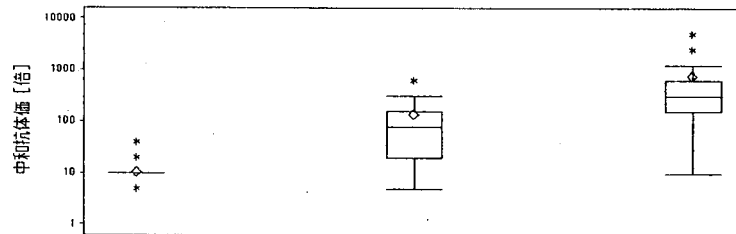
評価時期

抗体価の推移図(中和抗体価)

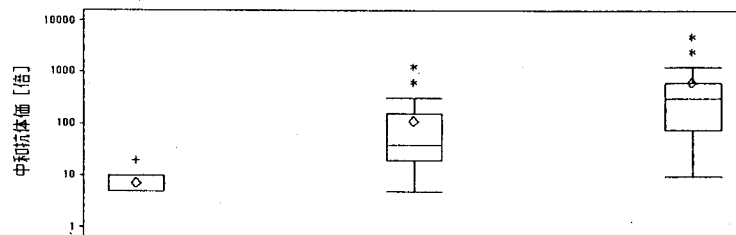
測定ウイルスタイプ
ベトナム株



安徽株



インドネシア株

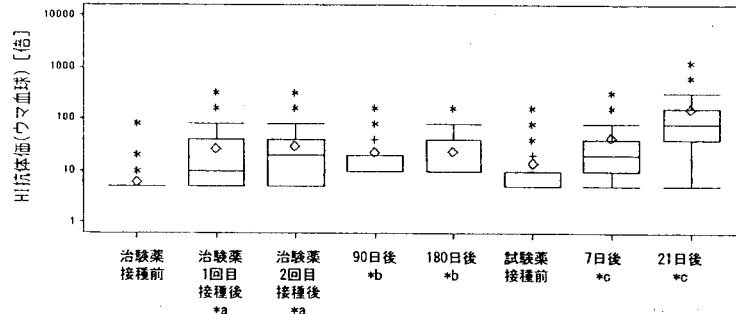


- *a: 治験薬接種後21日
- *b: 治験薬1回目接種日から起算
- *c: 試験薬接種日から起算

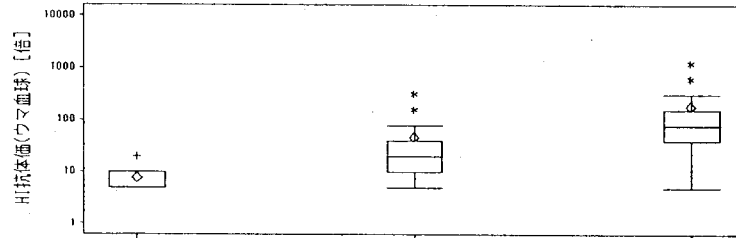
評価時期

抗体価の推移図(HI(ウマ)抗体価)

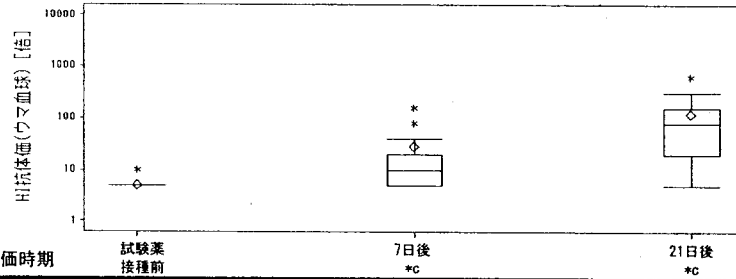
測定ウイルスタイプ
ベトナム株



安徽株



インドネシア株



*a: 治験薬接種後21日
*b: 治験薬1回目接種日から起算
*c: 試験薬接種日から起算

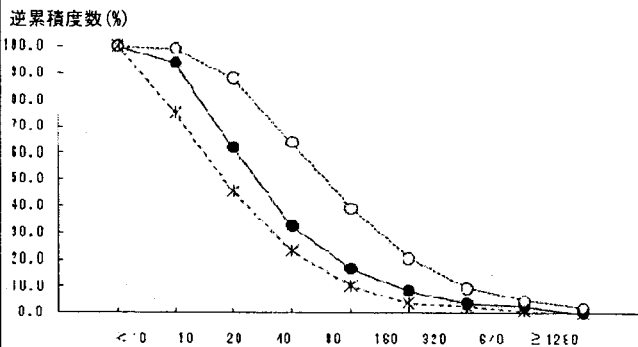
評価時期

抗体価の逆累積度数分布図

安徽株

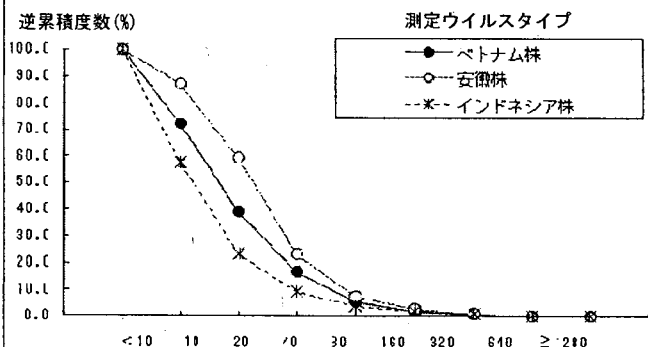
●中和抗体価

《7日後(試験薬接種日から起算)》

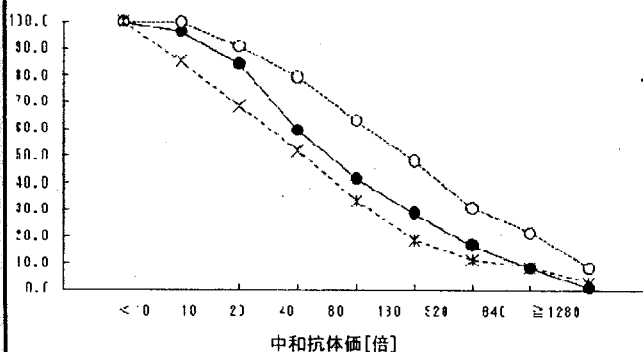


●HI抗体価

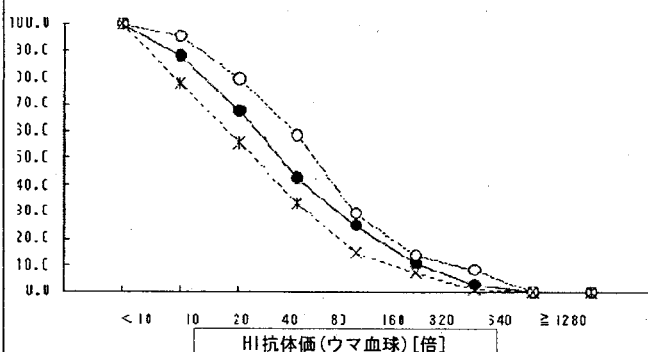
《7日後(試験薬接種日から起算)》



《21日後(試験薬接種日から起算)》



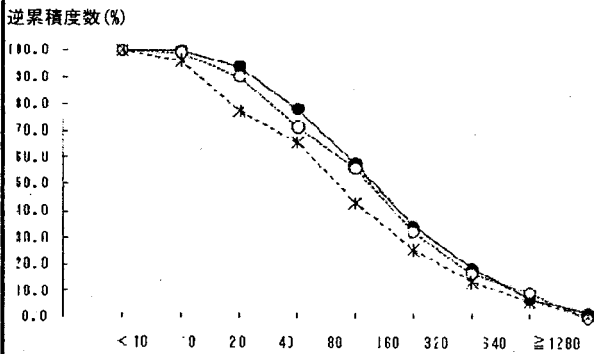
《21日後(試験薬接種日から起算)》



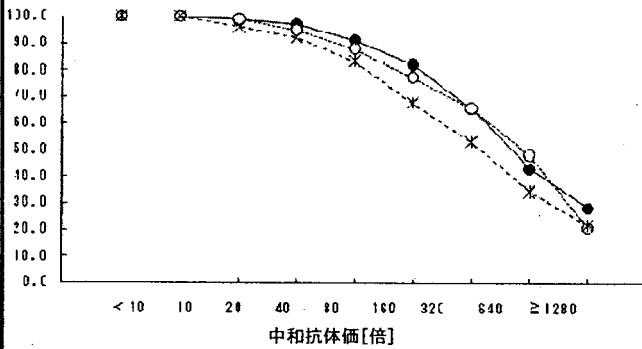
抗体価の逆累積度数分布図

●中和抗体価

《7日後(試験薬接種日から起算)》

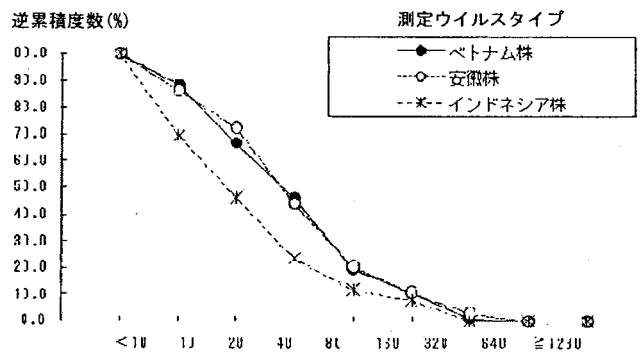


《21日後(試験薬接種日から起算)》

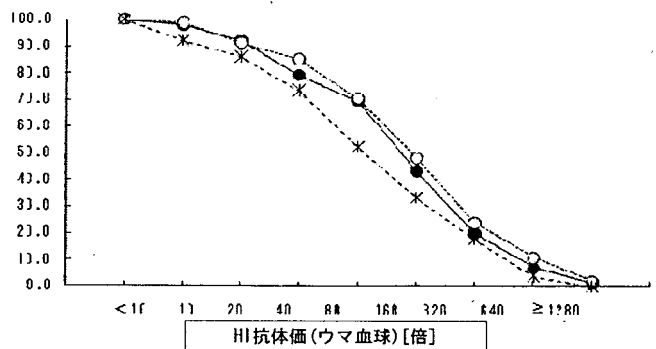


●HI抗体価

《7日後(試験薬接種日から起算)》



《21日後(試験薬接種日から起算)》



抗体価の変化率

| 抗体価種類 | 測定したウイルスタイプ | 評価時期 ^{*1} | 例数 | 変化率[倍] | | | | | 幾何平均値 | 幾何標準偏差 |
|-----------|-------------|--------------------|-----|--------|--------|-----|------|-------|-------|--------|
| | | | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | | |
| 中和抗体価 | ベトナム株 | 7日後 | 108 | 6.50 | 10.737 | 0.5 | 2.00 | 64.0 | 3.36 | 2.813 |
| | | 21日後 | 108 | 18.56 | 32.032 | 0.5 | 8.00 | 256.0 | 7.55 | 3.821 |
| | 安徽株 | 7日後 | 108 | 13.53 | 49.805 | 1.0 | 4.00 | 512.0 | 5.34 | 3.033 |
| | | 21日後 | 108 | 32.74 | 52.020 | 0.3 | 8.00 | 256.0 | 11.99 | 4.409 |
| | インドネシア株 | 7日後 | 108 | 5.94 | 14.044 | 1.0 | 2.00 | 128.0 | 2.92 | 2.706 |
| | | 21日後 | 108 | 22.19 | 48.491 | 1.0 | 8.00 | 256.0 | 6.64 | 4.230 |
| HI抗体価(ウマ) | ベトナム株 | 7日後 | 108 | 3.13 | 4.079 | 1.0 | 2.00 | 32.0 | 2.13 | 2.166 |
| | | 21日後 | 108 | 8.08 | 11.193 | 1.0 | 4.00 | 64.0 | 4.29 | 2.970 |
| | 安徽株 | 7日後 | 108 | 3.94 | 6.445 | 1.0 | 2.00 | 64.0 | 2.70 | 2.125 |
| | | 21日後 | 108 | 10.52 | 14.759 | 1.0 | 4.00 | 64.0 | 5.58 | 2.964 |
| | インドネシア株 | 7日後 | 108 | 3.17 | 6.934 | 1.0 | 2.00 | 64.0 | 1.89 | 2.199 |
| | | 21日後 | 108 | 6.71 | 9.632 | 1.0 | 4.00 | 64.0 | 3.61 | 2.870 |

*1 試験薬接種日から起算 20

抗体価の推移と変化率のまとめ

| 抗体価 種類 | 測定した ウイルスタイプ | 項目 | 例数/解析対象例数(%) | | |
|---------------|-----------------|----------|-----------------|-------------------|--------------------|
| | | | 試験薬接種前 | 7日後 ^{*1} | 21日後 ^{*1} |
| 中和 抗体価 | ベトナム株 | 抗体価20倍以上 | 8 / 108 (7.4) | 67 / 108 (62.0) | 91 / 108 (84.3) |
| | | 抗体価40倍以上 | 0 / 108 (0.0) | 35 / 108 (32.4) | 64 / 108 (59.3) |
| | | 変化率4倍以上 | | 49 / 108 (45.4) | 80 / 108 (74.1) |
| | 安徽株 | 抗体価20倍以上 | 14 / 108 (13.0) | 95 / 108 (88.0) | 98 / 108 (90.7) |
| | | 抗体価40倍以上 | 6 / 108 (5.6) | 69 / 108 (63.9) | 86 / 108 (79.6) |
| | | 変化率4倍以上 | | 76 / 108 (70.4) | 88 / 108 (81.5) |
| | インドネシア株 | 抗体価20倍以上 | 0 / 108 (0.0) | 49 / 108 (45.4) | 74 / 108 (68.5) |
| | | 抗体価40倍以上 | 0 / 108 (0.0) | 25 / 108 (23.1) | 56 / 108 (51.9) |
| | | 変化率4倍以上 | | 47 / 108 (43.5) | 72 / 108 (66.7) |
| HI抗体価 (ウマ) | ベトナム株 | 抗体価20倍以上 | 10 / 108 (9.3) | 42 / 108 (38.9) | 73 / 108 (67.6) |
| | | 抗体価40倍以上 | 1 / 108 (0.9) | 18 / 108 (16.7) | 46 / 108 (42.6) |
| | | 変化率4倍以上 | | 30 / 108 (27.8) | 66 / 108 (61.1) |
| | 安徽株 | 抗体価20倍以上 | 9 / 108 (8.3) | 64 / 108 (59.3) | 86 / 108 (79.6) |
| | | 抗体価40倍以上 | 1 / 108 (0.9) | 25 / 108 (23.1) | 63 / 108 (58.3) |
| | | 変化率4倍以上 | | 47 / 108 (43.5) | 72 / 108 (66.7) |
| | インドネシア株 | 抗体価20倍以上 | 0 / 108 (0.0) | 25 / 108 (23.1) | 60 / 108 (55.6) |
| | | 抗体価40倍以上 | 0 / 108 (0.0) | 10 / 108 (9.3) | 36 / 108 (33.3) |
| | | 変化率4倍以上 | | 23 / 108 (21.3) | 59 / 108 (54.6) |

*1 試験薬接種日から起算 21

抗体価の変化率

| 抗体価 種類 | 測定した ウイルス タイプ | 評価時期 ^{*1} | 例数 | 変化率[倍] | | | | | | |
|---------------|---------------------|--------------------|-----|--------|---------|-----|-------|--------|-----------|------------|
| | | | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 幾何 平均値 | 幾何 標準偏差 |
| 中和 抗体価 | ベトナム 株 | 7日後 | 102 | 9.44 | 13.018 | 0.5 | 4.00 | 64.0 | 4.74 | 3.177 |
| | | 21日後 | 102 | 57.13 | 87.471 | 1.0 | 32.00 | 512.0 | 23.09 | 4.162 |
| | 安徽株 | 7日後 | 102 | 13.37 | 16.437 | 1.0 | 8.00 | 64.0 | 7.13 | 3.146 |
| | | 21日後 | 102 | 79.79 | 110.184 | 1.0 | 32.00 | 512.0 | 35.92 | 3.946 |
| | インドネ シア株 | 7日後 | 102 | 18.20 | 30.803 | 1.0 | 8.00 | 128.0 | 7.42 | 3.646 |
| | | 21日後 | 102 | 98.92 | 157.182 | 1.0 | 32.00 | 1024.0 | 36.91 | 4.508 |
| HI抗体価 (ウマ) | ベトナム 株 | 7日後 | 102 | 4.86 | 6.750 | 1.0 | 2.00 | 32.0 | 2.83 | 2.571 |
| | | 21日後 | 102 | 20.66 | 32.979 | 1.0 | 12.00 | 256.0 | 9.68 | 3.543 |
| | 安徽株 | 7日後 | 102 | 6.59 | 8.128 | 1.0 | 4.00 | 32.0 | 3.76 | 2.796 |
| | | 21日後 | 102 | 28.72 | 38.078 | 1.0 | 16.00 | 256.0 | 14.35 | 3.418 |
| | インドネ シア株 | 7日後 | 102 | 5.72 | 8.384 | 1.0 | 2.00 | 32.0 | 2.99 | 2.839 |
| | | 21日後 | 102 | 24.16 | 29.191 | 1.0 | 16.00 | 128.0 | 11.95 | 3.613 |

*1 試験薬接種日から起算 22

抗体価の推移と変化率のまとめ

| 抗体価種類 | 測定したウイルスタイプ | 項目 | 例数/解析対象例数(%) | | |
|-----------|-------------|----------|-----------------|-------------------|--------------------|
| | | | 試験薬接種前 | 7日後 ^{*1} | 21日後 ^{*1} |
| 中和抗体価 | ベトナム株 | 抗体価20倍以上 | 47 / 102 (46.1) | 96 / 102 (94.1) | 101 / 102 (99.0) |
| | | 抗体価40倍以上 | 23 / 102 (22.5) | 80 / 102 (78.4) | 99 / 102 (97.1) |
| | | 変化率4倍以上 | | 61 / 102 (59.8) | 96 / 102 (94.1) |
| | 安徽株 | 抗体価20倍以上 | 9 / 102 (8.8) | 92 / 102 (90.2) | 101 / 102 (99.0) |
| | | 抗体価40倍以上 | 2 / 102 (2.0) | 73 / 102 (71.6) | 97 / 102 (95.1) |
| | | 変化率4倍以上 | | 78 / 102 (76.5) | 98 / 102 (96.1) |
| | インドネシア株 | 抗体価20倍以上 | 2 / 102 (2.0) | 79 / 102 (77.5) | 98 / 102 (96.1) |
| | | 抗体価40倍以上 | 0 / 102 (0.0) | 67 / 102 (65.7) | 94 / 102 (92.2) |
| | | 変化率4倍以上 | | 77 / 102 (75.5) | 98 / 102 (96.1) |
| HI抗体価(ウマ) | ベトナム株 | 抗体価20倍以上 | 25 / 102 (24.5) | 68 / 102 (66.7) | 94 / 102 (92.2) |
| | | 抗体価40倍以上 | 9 / 102 (8.8) | 47 / 102 (46.1) | 81 / 102 (79.4) |
| | | 変化率4倍以上 | | 41 / 102 (40.2) | 81 / 102 (79.4) |
| | 安徽株 | 抗体価20倍以上 | 10 / 102 (9.8) | 74 / 102 (72.5) | 93 / 102 (91.2) |
| | | 抗体価40倍以上 | 0 / 102 (0.0) | 45 / 102 (44.1) | 87 / 102 (85.3) |
| | | 変化率4倍以上 | | 56 / 102 (54.9) | 91 / 102 (89.2) |
| | インドネシア株 | 抗体価20倍以上 | 0 / 102 (0.0) | 47 / 102 (46.1) | 88 / 102 (86.3) |
| | | 抗体価40倍以上 | 0 / 102 (0.0) | 24 / 102 (23.5) | 75 / 102 (73.5) |
| | | 変化率4倍以上 | | 47 / 102 (46.1) | 88 / 102 (86.3) |

*1 試験薬接種日から起算 23

EMEA評価基準(中和抗体価)

| 項目 | EMEA基準 | 測定ウイルスタイプ | 中和抗体価 | | |
|-------|--------------|-----------|---------|------|------|
| | | | 7日後 | 21日後 | |
| 抗体陽転率 | 変化率4倍以上の割合 | 40% < | ベトナム株 | 45.4 | 74.1 |
| | | | 安徽株 | 70.4 | 81.5 |
| | | | インドネシア株 | 43.5 | 66.7 |
| 抗体変化率 | 幾何平均抗体価の増加倍率 | 2.5 < | ベトナム株 | 3.4 | 7.6 |
| | | | 安徽株 | 5.3 | 12.0 |
| | | | インドネシア株 | 2.9 | 6.7 |
| 抗体保有率 | 抗体価40倍以上の割合 | 70% < | ベトナム株 | 32.4 | 59.3 |
| | | | 安徽株 | 63.9 | 79.6 |
| | | | インドネシア株 | 23.1 | 51.9 |

下線: EMEAの基準を満たす値

EMEA評価基準(HI抗体価)

- 1) 抗体陽転率 「HI抗体価が接種前に<10倍かつ接種後40倍以上」または「HI抗体価の変化率が4倍以上」の割合
18-60歳 > 40% 60歳以上 > 30%
- 2) 抗体変化率 幾何平均抗体価(GMT)の接種前後の増加倍率
18-60歳 > 2.5倍 60歳以上 > 2倍
- 3) 抗体保有率 HI抗体価40倍以上の割合
18-60歳 > 70% 60歳以上 > 60%

EMEA評価基準(HI抗体価(ウマ血球))

| 項目 | EMEA基準 | 測定ウイルスタイプ | HI抗体価(ウマ) | | |
|-------|--------------|-----------|-----------|------|------|
| | | | 7日後 | 21日後 | |
| 抗体陽転率 | 変化率4倍以上の割合 | 40%< | ベトナム株 | 27.8 | 61.1 |
| | | | 安徽株 | 43.5 | 66.7 |
| | | | インドネシア株 | 21.3 | 54.6 |
| 抗体変化率 | 幾何平均抗体価の増加倍率 | 2.5< | ベトナム株 | 2.1 | 4.3 |
| | | | 安徽株 | 2.7 | 5.6 |
| | | | インドネシア株 | 1.9 | 3.6 |
| 抗体保有率 | 抗体価40倍以上の割合 | 70%< | ベトナム株 | 16.7 | 42.6 |
| | | | 安徽株 | 23.1 | 58.3 |
| | | | インドネシア株 | 9.3 | 33.3 |

下線:EMEAの基準を満たす値

EMEA評価基準(HI抗体価)

- 1)抗体陽転率 「HI抗体価が接種前にく10倍かつ接種後40倍以上」または「HI抗体価の変化率が4倍以上」の割合
18-60歳>40% 60歳以上>30%
- 2)抗体変化率 幾何平均抗体価(GMT)の接種前後の増加倍率
18-60歳>2.5倍 60歳以上>2倍
- 3)抗体保有率 HI抗体価40倍以上の割合
18-60歳>70% 60歳以上>60%

EMEA評価基準(中和抗体価)

| 項目 | EMEA基準 | 測定ウイルスタイプ | 中和抗体価 | | |
|-------|--------------|-----------|---------|------|------|
| | | | 7日後 | 21日後 | |
| 抗体陽転率 | 変化率4倍以上の割合 | 40%< | ベトナム株 | 59.8 | 94.1 |
| | | | 安徽株 | 76.5 | 96.1 |
| | | | インドネシア株 | 75.5 | 96.1 |
| 抗体変化率 | 幾何平均抗体価の増加倍率 | 2.5< | ベトナム株 | 4.7 | 23.1 |
| | | | 安徽株 | 7.1 | 35.8 |
| | | | インドネシア株 | 7.4 | 36.7 |
| 抗体保有率 | 抗体価40倍以上の割合 | 70%< | ベトナム株 | 78.4 | 97.1 |
| | | | 安徽株 | 71.6 | 95.1 |
| | | | インドネシア株 | 65.7 | 92.2 |

下線:EMEAの基準を満たす値

EMEA評価基準(HI抗体価)

- 1)抗体陽転率 「HI抗体価が接種前にく10倍かつ接種後40倍以上」または「HI抗体価の変化率が4倍以上」の割合
18-60歳>40% 60歳以上>30%
- 2)抗体変化率 幾何平均抗体価(GMT)の接種前後の増加倍率
18-60歳>2.5倍 60歳以上>2倍
- 3)抗体保有率 HI抗体価40倍以上の割合
18-60歳>70% 60歳以上>60%

EMEA評価基準(HI抗体価(ウマ血球))

| 項目 | EMEA基準 | 測定ウイルスタイプ | HI抗体価(ウマ) | | |
|-------|--------------|-----------|-----------|------|------|
| | | | 7日後 | 21日後 | |
| 抗体陽転率 | 変化率4倍以上の割合 | 40%< | ベトナム株 | 40.2 | 79.4 |
| | | | 安徽株 | 54.9 | 89.2 |
| | | | インドネシア株 | 46.1 | 86.3 |
| 抗体変化率 | 幾何平均抗体価の増加倍率 | 2.5< | ベトナム株 | 2.8 | 9.7 |
| | | | 安徽株 | 3.8 | 14.3 |
| | | | インドネシア株 | 3.0 | 12.0 |
| 抗体保有率 | 抗体価40倍以上の割合 | 70%< | ベトナム株 | 46.1 | 79.4 |
| | | | 安徽株 | 44.1 | 85.3 |
| | | | インドネシア株 | 23.5 | 73.5 |

下線: EMEAの基準を満たす値

EMEA評価基準(HI抗体価)

- 1) 抗体陽転率 「HI抗体価が接種前に<10倍かつ接種後40倍以上」または「HI抗体価の変化率が4倍以上」の割合
18-60歳>40% 60歳以上>30%
- 2) 抗体変化率 幾何平均抗体価(GMT)の接種前後の増加倍率
18-60歳>2.5倍 60歳以上>2倍
- 3) 抗体保有率 HI抗体価40倍以上の割合
18-60歳>70% 60歳以上>60%

27

有害事象/副反応発現率(成人治験時用量別)

| 接種株 | B試験時 | | | 成人治験時(ベトナム株)※1 | |
|-----------|----------|----------|----------|----------------|-------------|
| | 安徽株 | | | KIB-PIA(im) | BK-PIFA(sc) |
| 成人治験時接種用量 | H群+L群 | H群 | L群 | H群 | H群 |
| | 例数(%) | 例数(%) | 例数(%) | 例数(%) | 例数(%) |
| 解析対象例数 | 108 | 53 | 55 | 150 | 150 |
| 有害事象 | 76(70.4) | 39(73.6) | 37(67.3) | 103(68.7) | 132(88.0) |
| 自覚症状・他覚所見 | 21(19.4) | 12(22.6) | 9(16.4) | 36(24.0) | 42(28.0) |
| 接種部位反応 | 73(67.6) | 37(69.8) | 36(65.5) | 93(62.0) | 128(85.3) |
| 副反応 | 73(67.6) | 37(69.8) | 36(65.5) | 96(64.0) | 129(86.0) |
| 自覚症状・他覚所見 | 15(13.9) | 9(17.0) | 6(10.9) | 23(15.3) | 26(17.3) |
| 接種部位反応 | 73(67.6) | 37(69.8) | 36(65.5) | 93(62.0) | 128(85.3) |

※1 治験薬1回目接種後

28

有害事象/副反応発現率(成人治験時用量別)

| 接種株 | B試験時 | | | 成人治験時(ベトナム株) ※1 | |
|-----------|----------|----------|----------|-----------------|-------------|
| | インドネシア株 | | | KIB-PIA(im) | BK-PIFA(sc) |
| 成人治験時接種用量 | H群+L群 | H群 | L群 | H群 | H群 |
| | 例数(%) | 例数(%) | 例数(%) | 例数(%) | 例数(%) |
| 解析対象例数 | 102 | 49 | 53 | 150 | 150 |
| 有害事象 | 76(74.5) | 35(71.4) | 41(77.4) | 103(68.7) | 132(88.0) |
| 自覚症状・他覚所見 | 27(26.5) | 13(26.5) | 14(26.4) | 36(24.0) | 42(28.0) |
| 接種部位反応 | 72(70.6) | 34(69.4) | 38(71.7) | 93(62.0) | 128(85.3) |
| 副反応 | 75(73.5) | 35(71.4) | 40(75.5) | 96(64.0) | 129(86.0) |
| 自覚症状・他覚所見 | 21(20.6) | 11(22.4) | 10(18.9) | 23(15.3) | 26(17.3) |
| 接種部位反応 | 72(70.6) | 34(69.4) | 38(71.7) | 93(62.0) | 128(85.3) |

※1 治験薬1回目接種後

29

重症度別 有害事象/副反応発現件数

| 項目 | 発現件数 | | |
|-----------|----------|----------|----------|
| | Grade1/A | Grade2/B | Grade3/C |
| 解析対象例数 | 108 | | |
| 有害事象 | 93 | 44 | 6 |
| 自覚症状・他覚所見 | 20 | 8 | 0 |
| 接種部位反応 | 73 | 36 | 6 |
| 副作用 | 92 | 38 | 6 |
| 自覚症状・他覚所見 | 19 | 2 | 0 |
| 接種部位反応 | 73 | 36 | 6 |

※Grade4/Dの有害事象なし

30

発現開始時期別 有害事象/副反応発現件数

| | 発現件数 | | |
|-----------|---------|---------|----------|
| | Day 0~3 | Day 4~7 | Day 8~14 |
| 解析対象例数 | | 108 | |
| 有害事象 | 135 | 1 | 2 |
| 自覚症状・他覚所見 | 21 | 0 | 2 |
| 接種部位反応 | 114 | 1 | 0 |
| 副反応 | 135 | 1 | 0 |
| 自覚症状・他覚所見 | 21 | 0 | 0 |
| 接種部位反応 | 114 | 1 | 0 |

※Day15≦の有害事象
接種部位反応:5件(関連なし)

31

重症度別 有害事象/副反応発現件数

| | 発現件数 | | |
|-----------|----------|----------|----------|
| | Grade1/A | Grade2/B | Grade3/C |
| 解析対象例数 | | 102 | |
| 有害事象 | 118 | 68 | 3 |
| 自覚症状・他覚所見 | 34 | 13 | 0 |
| 接種部位反応 | 84 | 55 | 3 |
| 副作用 | 112 | 62 | 3 |
| 自覚症状・他覚所見 | 28 | 7 | 0 |
| 接種部位反応 | 84 | 55 | 3 |

※Grade4/Dの有害事象なし

32

発現開始時期別 有害事象/副反応発現件数

| | 発現件数 | | |
|-----------|---------|---------|----------|
| | Day 0~3 | Day 4~7 | Day 8~14 |
| 解析対象例数 | | 102 | |
| 有害事象 | 176 | 8 | 0 |
| 自覚症状・他覚所見 | 37 | 5 | 0 |
| 接種部位反応 | 139 | 3 | 0 |
| 副反応 | 173 | 4 | 0 |
| 自覚症状・他覚所見 | 34 | 1 | 0 |
| 接種部位反応 | 139 | 3 | 0 |

※Day15≤の有害事象
接種部位反応:5件(関連なし)

33

事象毎の有害事象/副反応発現率

(自覚症状・他覚症状)

| 症状 | 有害事象 | 副反応 |
|-----------------|----------|----------|
| | 例数(%) | 例数(%) |
| 解析対象例数 | | 108 |
| 自覚症状・他覚所見発現例数合計 | 21(19.4) | 15(13.9) |
| 神経系障害 | 6(5.6) | 3(2.8) |
| 頭痛 | 6(5.6) | 3(2.8) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2(1.9) | 1(0.9) |
| 口腔咽頭痛 | 2(1.9) | 1(0.9) |
| 胃腸障害 | 2(1.9) | 1(0.9) |
| 下痢 | 2(1.9) | 1(0.9) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2(1.9) | 1(0.9) |
| 発疹 | 2(1.9) | 1(0.9) |
| 全身障害および投与局所様態 | 14(13.0) | 14(13.0) |
| 倦怠感 | 13(12.0) | 13(12.0) |

※ 同一症例で同一有害事象が複数回発現した場合は、因果関係が最も強いものを採用した。

なお、同一事象とはPT別の集計ではPTが同じ事象とする。

※事象ごとの集計は、2例以上に認められた事象並びに重要と思われる事象を表示

34

事象毎の有害事象/副反応発現率

(接種部位反応)

| 症状 | 有害事象 | 副反応 |
|---------------|----------|----------|
| | 例数(%) | 例数(%) |
| 解析対象例数 | 108 | |
| 接種部位反応発現例数合計 | 73(67.6) | 73(67.6) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3(2.8) | 3(2.8) |
| 四肢不快感 | 2(1.9) | 2(1.9) |
| 全身障害および投与局所様態 | 71(65.7) | 71(65.7) |
| 注射部位紅斑 | 18(16.7) | 18(16.7) |
| 注射部位疼痛 | 61(56.5) | 61(56.5) |
| 注射部位そう痒感 | 9(8.3) | 9(8.3) |
| 注射部位熱感 | 12(11.1) | 12(11.1) |
| 注射部位腫脹 | 12(11.1) | 12(11.1) |

※ 同一症例で同一有害事象が複数回発現した場合は、因果関係が最も強いものを採用した。

なお、同一事象とはPT別の集計ではPTが同じ事象とする。

※事象ごとの集計は、2例以上に認められた事象並びに重要と思われる事象を表示

35

事象毎の有害事象/副反応発現率

(自覚症状・他覚症状)

| 症状 | 有害事象 | 副反応 |
|-----------------|----------|----------|
| | 例数(%) | 例数(%) |
| 解析対象例数 | 102 | |
| 自覚症状・他覚所見発現例数合計 | 27(26.5) | 21(20.6) |
| 神経系障害 | 16(15.7) | 13(12.7) |
| 頭痛 | 15(14.7) | 13(12.7) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 5(4.9) | 3(2.9) |
| 咳嗽 | 2(2.0) | 1(1.0) |
| 口腔咽頭痛 | 3(2.9) | 2(2.0) |
| 全身障害および投与局所様態 | 15(14.7) | 15(14.7) |
| 倦怠感 | 14(13.7) | 14(13.7) |

※ 同一症例で同一有害事象が複数回発現した場合は、因果関係が最も強いものを採用した。

なお、同一事象とはPT別の集計ではPTが同じ事象とする。

※事象ごとの集計は、2例以上に認められた事象並びに重要と思われる事象を表示

36

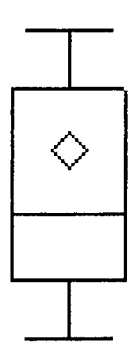
事象毎の有害事象/副反応発現率

(接種部位反応)

| 症状 | 有害事象 | 副反応 |
|---------------|----------|----------|
| | 例数(%) | 例数(%) |
| 解析対象例数 | 102 | |
| 接種部位反応発現例数合計 | 72(70.6) | 72(70.6) |
| 全身障害および投与局所様態 | 72(70.6) | 72(70.6) |
| 注射部位紅斑 | 21(20.6) | 21(20.6) |
| 注射部位硬結 | 3(2.9) | 3(2.9) |
| 注射部位疼痛 | 67(65.7) | 67(65.7) |
| 注射部位そう痒感 | 18(17.6) | 18(17.6) |
| 注射部位熱感 | 16(15.7) | 16(15.7) |
| 注射部位腫脹 | 15(14.7) | 15(14.7) |

※ 同一症例で同一有害事象が複数回発現した場合は、因果関係が最も強いものを採用した。
 なお、同一事象とはPT別の集計ではPTが同じ事象とする。
 ※事象ごとの集計は、2例以上に認められた事象並びに重要と思われる事象を表示

●箱ひげ図の見方



← 四分位点(75%)から上側へ四分位範囲(箱の長さ) $\times 1.5$ の範囲内の最大値

← 四分位点(75%)

← 算術平均値

← 中央値

← 四分位点(25%)

← 四分位点(25%)から下側へ四分位範囲(箱の長さ) $\times 1.5$ の範囲内の最小値

+ ← 四分位点から四分位範囲(箱の長さ) $\times 1.5$ 超 ~ 3.0 の範囲内のデータ

* ← 四分位点から四分位範囲(箱の長さ) $\times 3.0$ の範囲より遠いデータ