



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
		本試験 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	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	
	本試験 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	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
		(ベトナム株 治験薬2回目接種後 *a	108	10.4	2.21	8.9 ~ 12.1	5	10.0	80
		接種) 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
	安徽株	試験薬接種前	108	6.0	1.57	5.5 ~ 6.6	5	5.0	40
		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
		試験薬接種前	108	6.5	1.58	5.9 ~ 7.1	5	5.0	40
		本試験 7日後 *c	108	17.5	2.29	14.9 ~ 20.5	5	20.0	320
インドネシア株	試験薬接種前	108	5.2	1.16	5.0 ~ 5.3	5	5.0	10	
	本試験 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	
	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	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
		(ベトナム株 治験薬2回目接種後 *a	102	47.7	2.88	38.8 ~ 58.8	10	40.0	640
		接種) 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
	安徽株	試験薬接種前	102	16.0	2.46	13.4 ~ 19.1	5	10.0	320
		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
		試験薬接種前	102	9.5	1.49	8.8 ~ 10.2	5	10.0	40
		本試験 7日後 *c	102	67.5	3.41	53.0 ~ 85.9	5	80.0	640
インドネシア株	試験薬接種前	102	6.6	1.44	6.1 ~ 7.1	5	5.0	20	
	本試験 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	
	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))

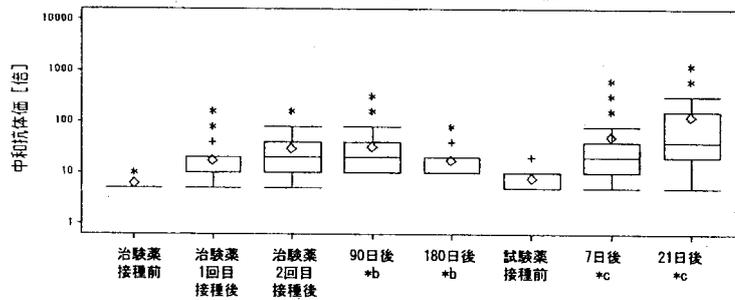
抗体価種類	測定したウイルスタイプ	評価時期	例数	抗体価(倍)						
				幾何平均値	幾何標準偏差	幾何平均値の95%信頼区間	最小値	中央値	最大値	
HI抗体価 (ウマ)	ベトナム株 (成人治験株接種)	治験薬接種前	102	5.4	1.41	5.0~5.7	5	5.0	80	
		治験薬1回目接種後 *a	102	13.7	2.91	11.1~16.9	5	10.0	320	
		治験薬2回目接種後 *a	102	16.9	2.81	13.8~20.7	5	20.0	320	
		90日後 *b	102	16.4	2.00	14.3~18.8	10	10.0	160	
		180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

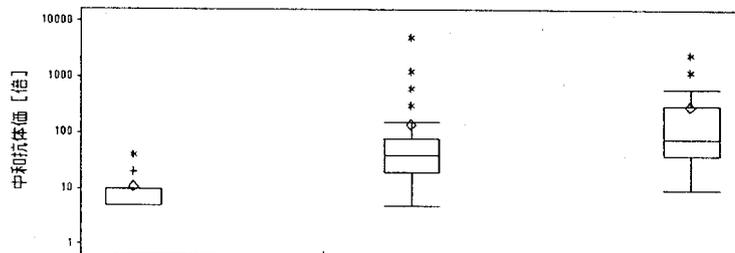
13

抗体価の推移図 (中和抗体価)

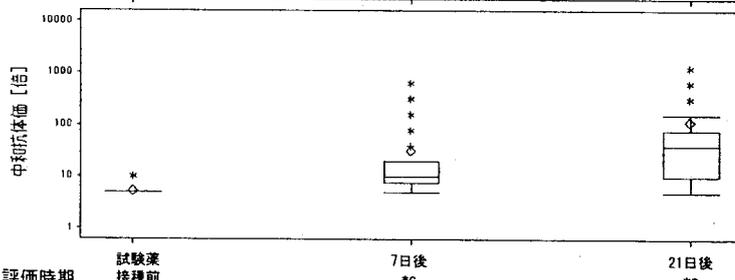
測定ウイルスタイプ
ベトナム株



安徽株



インドネシア株



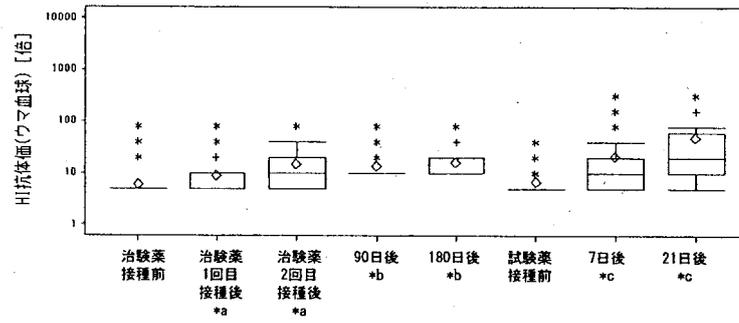
*a : 治験薬接種後21日
 *b : 治験薬1回目接種日から起算
 *c : 試験薬接種日から起算

評価時期

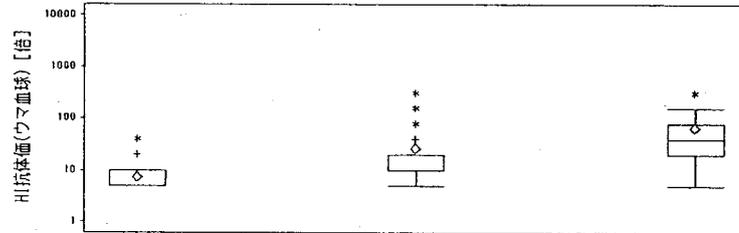
14

抗体価の推移図(HI(ウマ)抗体価)

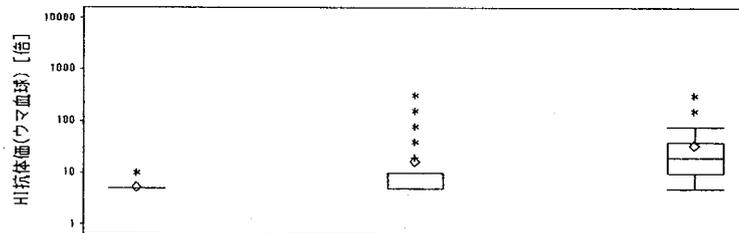
測定ウイルスタイプ
ベトナム株



安徽株



インドネシア株

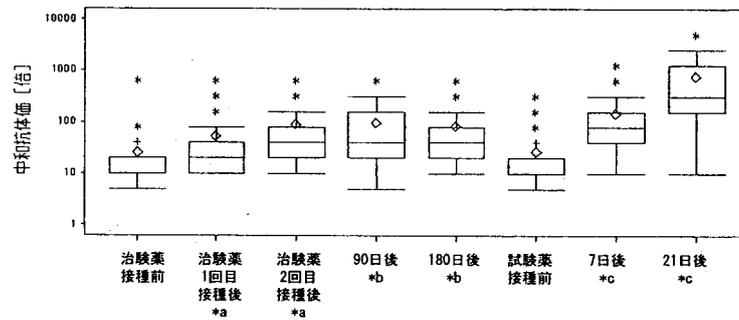


- *a: 治験薬接種後21日
- *b: 治験薬1回目接種日から起算
- *c: 試験薬接種日から起算

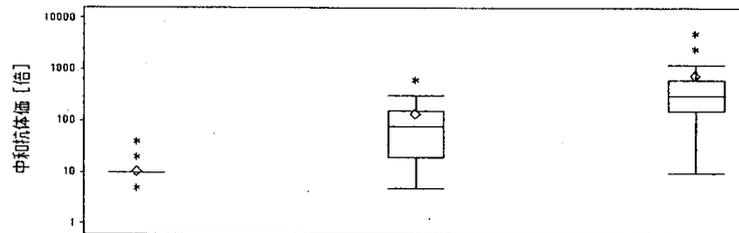
評価時期

抗体価の推移図(中和抗体価)

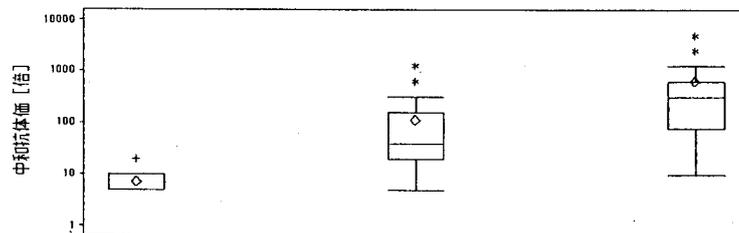
測定ウイルスタイプ
ベトナム株



安徽株



インドネシア株

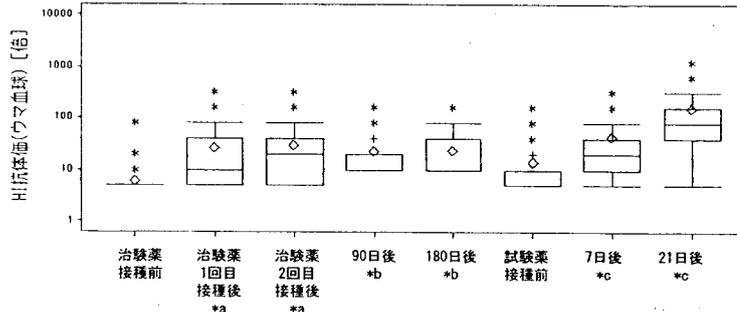


- *a: 治験薬接種後21日
- *b: 治験薬1回目接種日から起算
- *c: 試験薬接種日から起算

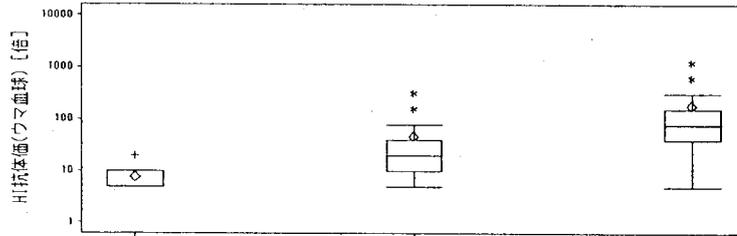
評価時期

抗体価の推移図(HI(ウマ)抗体価)

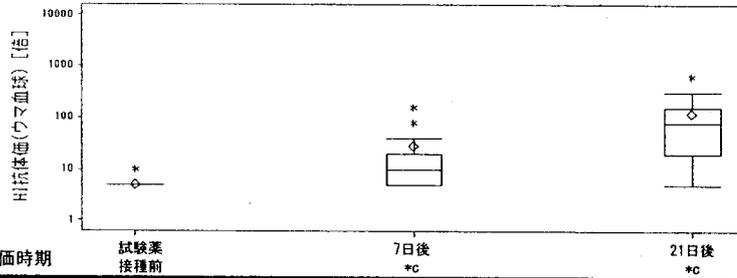
測定ウイルスタイプ
ベトナム株



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

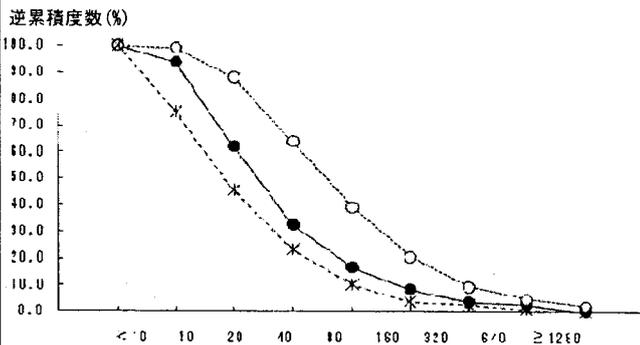
評価時期

抗体価の逆累積度数分布図

安徽株

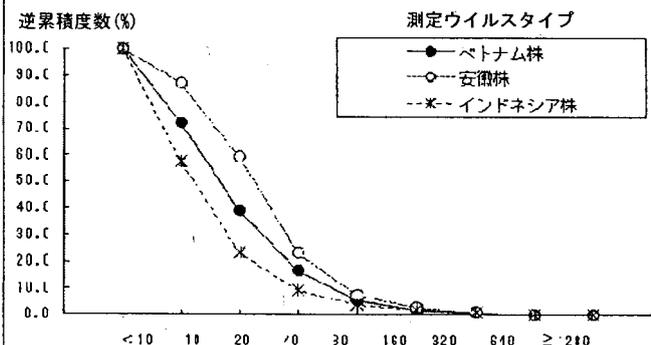
● 中和抗体価

《7日後(試験薬接種日から起算)》

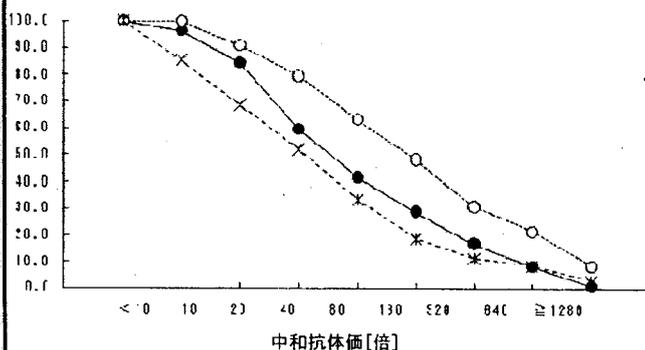


● HI抗体価

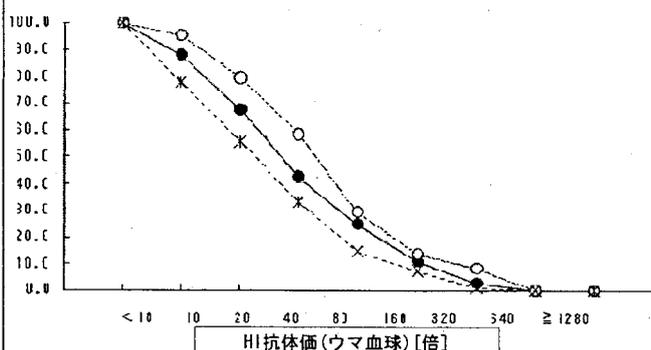
《7日後(試験薬接種日から起算)》



《21日後(試験薬接種日から起算)》



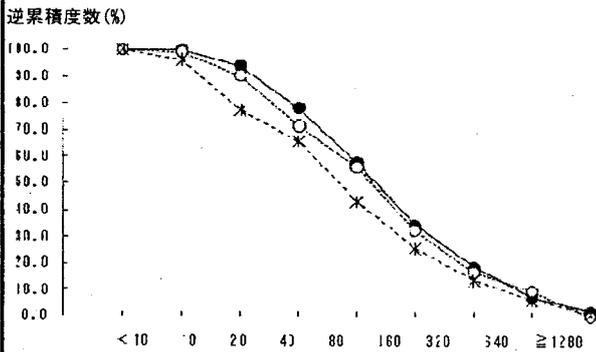
《21日後(試験薬接種日から起算)》



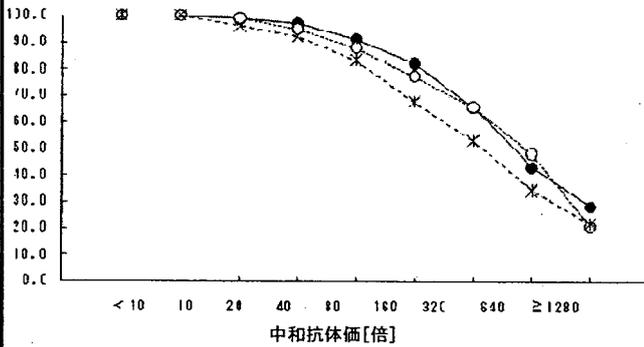
抗体価の逆累積度数分布図

●中和抗体価

《7日後(試験薬接種日から起算)》

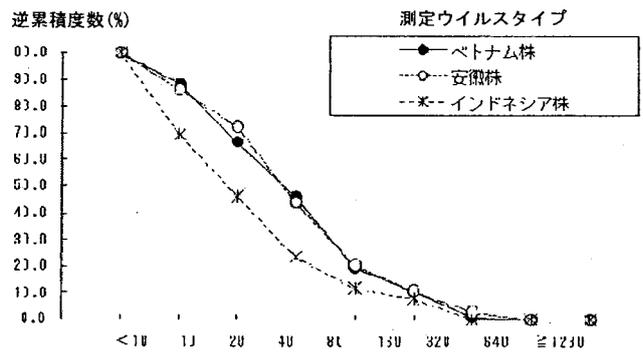


《21日後(試験薬接種日から起算)》

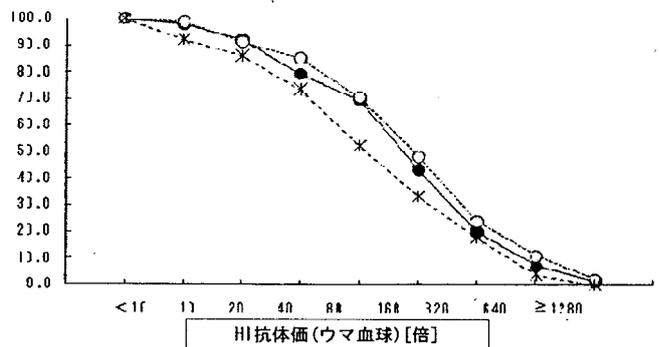


●HI抗体価

《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

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

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

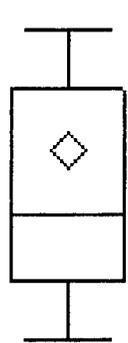
事象毎の有害事象/副反応発現率

(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