

第11回新型インフルエンザ専門家会議

日時：平成21年4月20日（月）

14：00～16：00

場所：K K R ホテル 東京

孔雀の間（11階）

議 事 次 第

1. 開 会

2. 議 題

（1）「新型インフルエンザプレパンデミックワクチンの安全性・免疫原性および交叉免疫性に関する研究」について

（2）その他

3. 今後の予定について

4. 閉 会

第11回新型インフルエンザ専門家会議

配付資料一覧

資料 1 新型インフルエンザプレパンデミックワクチンの安全性・免疫原性および交叉免疫性に関する研究

資料 2 新型インフルエンザウイルスに対するプレパンデミックワクチンの安全性の研究

資料 3 沈降新型インフルエンザワクチンの持続性及び交叉免疫性に関する臨床試験（S試験）

資料 4 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（B試験）

=====

参考 1 鳥由来新型インフルエンザ対策の一層の推進について

【平成21年4月2日 与党鳥由来新型インフルエンザ対策に関するプロジェクトチーム】

参考 2 平成20年度補正予算の概要

参考 3 平成21年度予算の概要

新型インフルエンザプレパンデミックワクチンの 安全性・免疫原性および交叉免疫性に関する研究

研究代表者 庵原俊昭 独立行政法人国立病院機構三重病院院長

研究の目的

- 新型インフルエンザウイルスパンデミック時における沈降新型インフルエンザワクチンH5N1(=プレパンデミックワクチン)の役割を明らかにするために、プレパンデミックワクチンの安全性、免疫原性、交叉免疫性について検討を行った。

安全性に関する結果

- インドネシア株(クレード 2.1)接種2726人、安徽(アンフィ)株(クレード 2.3)接種2835人を対象とした安全性の検討では、予測された局所性副反応および全身性副反応の種類と頻度は、ベトナム株(クレード 1.0)治験時の副反応の種類と頻度に同等であり、0.1%以上の確率で出現する新たな副反応は認められなかった。
- いずれの株においても、1回目接種よりも2回目接種の方が、局所性副反応および全身性副反応の出現頻度は低率であった。

インドネシア株、安徽株初回接種の安全性、免疫原性、交叉免疫性の検討(=通称S試験)の結果

- ホモの株に対する中和抗体の上昇を認めた。
- ただし、ヘテロの株に対する交叉免疫性は不十分であった。
- 安全性の面では、ベトナム株治験時と同じ副反応を同程度の頻度で認めた。

インドネシア株、安徽株追加接種の安全性、免疫原性、交叉免疫性の検討(=通称B試験)の結果

- ベトナム株初回接種時の通常量接種群(=H群:15 μ g接種)、低用量接種群(=L群:5 μ g接種)とも二次免疫応答が認められ、抗体が誘導された。
- クレードの異なるワクチン株への交叉免疫性を示唆するデータが得られた。
- 安全性の面では、インドネシア株、安徽株追加接種による新たな副反応は認められなかった。

(参考)用語の定義

「インフルエンザワクチン;全粒子ワクチンとHAワクチン」

- インフルエンザワクチンには全粒子ワクチンと成分ワクチンがある。
- 全粒子ワクチンとは、ウイルス粒子全体を不活性化(病原体として働かないように)したもの。インフルエンザ全粒子ワクチンは、わが国では1972年以前に使用されていたが、小児への接種時に発熱率が高い欠点があり、スプリットワクチンが開発された。
- 成分ワクチンとは、全粒子ワクチン中に含まれる発熱に関係する物質をエーテル処理にて取り除いたスプリットワクチンと、ウイルス膜(エンベロープ)上にある表面蛋白であるHA(ヘマグルチニン)を精製して作成したサブユニットワクチンとがある。わが国で使用している季節性インフルエンザワクチンはスプリットワクチンであり、HAワクチンと呼ばれている。

「抗体」

- 抗体とは、病原体や疑わしい侵入物質(抗原)に対して、私たちの免疫細胞がつくる蛋白質物質。抗原と特異的に結合することができる。
- 抗体は、病原体や異物(抗原)の特定部分に結合できる特別な構造物を持ち、この構造物によって病原体や抗原に貼りつく。

「抗体価」

- 抗体の量を示す指標。中和抗体やHI抗体では「倍」で表される。
- 一般に抗体価が高いほど、発症防御力または感染防御力が高いと考えられている。

「中和抗体」

- ウイルスの感染力または毒素の活性を中和する抗体。ウイルス感染症においては感染防御に直接働いている。
- 中和抗体はウイルス抗体測定において基本的に用いられている方法であるが、測定には手間と時間と技術が必要である。抗体測定の方法は、ウイルスと血清を反応させ、その後、ウイルスと血清の混合液を培養細胞に感染させ、反応せずに(中和されずに)残っているウイルスの増殖で判定する。
- ウイルス増殖を抑制する最大血清希釈倍数で抗体価を表示する。

「HI(赤血球凝集抑制)抗体」

- インフルエンザウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、日本脳炎ウイルスなどのウイルスは、動物赤血球と結合するタンパク(HA:ヘマアグルチニン)を持っている。この性質を利用して血清抗体が測定されている。
- これらのウイルスに感染した人は、ウイルスヘマアグルチニンに対する抗体(HI抗体)を持っている。抗体測定の方法は、先ずウイルス抗原と血清を反応させた後、混合液に動物血球を加えると、抗体と反応せずに残っていたウイルス抗原は赤血球と反応し、赤血球が凝集する。赤血球の凝集を抑制する最大血清希釈倍数で抗体価を表示する。
- インフルエンザではHAが細胞への感染の最初のステップに働いているので、HAに対する抗体は感染防御に働いていると考えられている。

「免疫記憶」

- 免疫記憶とは、特定の病原体への初回応答から作られるもので、同じ特定の病原体への2回目の遭遇に対して、早期に免疫応答し、しかも強い免疫応答を示す(二次免疫応答)。2回目の遭遇時の抗体価が陰性でも、免疫が記憶されていると二次免疫応答が認められる。

「基礎免疫効果(プライミング効果)」

- 免疫記憶を誘導する効果。一度基礎免疫を受け、免疫記憶細胞が誘導されていると、免疫記憶細胞は消失せず、1回の追加接種(ブースター)で短時間に効果的な免疫誘導が期待できる。

「追加接種効果(ブースト効果)」

- 基礎免疫を受けている者が、一定以上の期間をおいて1回の追加接種を受けた(ブーストされた)際に、十分な抗体価の上昇が得られること。

「交叉免疫性」

- 類似性の高い抗原に対し、免疫を示すことを交叉免疫という。
- 交叉免疫性とは、ある遺伝子型のワクチンによって誘導された免疫が、遺伝子型が異なる株に対しても免疫性を示すこと。

「免疫持続性」

- ワクチンによって獲得された抗体価の上昇が一定期間持続すること。

「アジュバント」

- 免疫増強効果を促す補助剤。抗原とともに生体に投与されたとき、その抗原に対する免疫応答を非特異的に増強させる物質。我が国のプレパデミックワクチンに用いられている水酸化アルミニウムアジュバントは、B型肝炎ワクチン、一部のDPTワクチンに用いられている。

新型インフルエンザ
プレパンデミックワクチンの
安全性・免疫原性および
交叉免疫性に関する研究

新型インフルエンザウイルスに対する
プレパンデミックワクチンの
臨床研究にご協力下さい!!

分担研究:

新型インフルエンザ
ウイルスに対する
プレパンデミックワクチンの
安全性の研究



厚生労働省 健康政策課 感染症対策室 新型インフルエンザ対策推進室
〒100-8505 東京都千代田区千代田 1-1-1 国立病院機構 医療部研究課 治験推進室
TEL 03-5712-5075

代表研究者: 庵原 俊昭
分担研究者: 伊藤 澄信

この臨床研究では、このワクチンを健康な成人(20歳以上)方に接種しても安全であるが、効果があるかを確認することを目的としています。

なお、このワクチンは、「は新型インフルエンザワクチン(H5N1株)」という医薬品として認められています。

(お問い合わせ先)

国立病院機構本部 医療部研究課 治験推進室
nfl-kenkyu@nho.hosp.go.jp TEL 03-5712-5075

本臨床研究の目的

1. 沈降新型インフルエンザワクチン(インドネシア株、安徽株)を各株、健康成人3,000人(計6,000人)を対象に0.1%の確率で出現が予測される副反応の出現頻度を確認し、プレパンデミックワクチンの安全性を検証する。
2. 新型インフルエンザがパンデミックとなった後に有効性を確認する。

研究デザイン

研究デザイン: 新型インフルエンザウイルスに対する
プレパンデミックワクチン2回接種に伴う安全性情
報収集を目的とした非盲検施設無作為割付ワク
チン株別比較試験

研究対象: 選択基準を満たし、除外基準に該当しな
い検疫所、地方入国管理局、空港警察署、国立感
染症研究所、実施医療機関等に勤務する職員。

研究期間: 2008年8月～11月

報告方法: ワクチン接種前調査用紙、健康観察日誌
内容をElectric Data Capture (EDC)を用いて収集(
www.csecr.jp)

選択基準

以下の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のい
ずれにも該当しない検疫所、動物検疫所、植物検疫
所、地方入国管理局、空港警察署、国立感染症研究
所、実施医療機関等に勤務する職員を対象とする。

【選択基準】

同意取得時の年齢が20歳以上の日本人健康成人
文書による同意が得られる者

臨床研究参加中の遵守事項を守り、本臨床研究計
画書に定められた診察を受け、症状などの申告がで
きる者

除外基準

(*臨床研究対象者からの聴取による)

1	明らかにH5型インフルエンザの既往のある者*
2	H5型インフルエンザワクチンの接種歴のある者*
3	食物や医薬品等によって、過去にアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
4	重篤な心臓・血管系、血液系、呼吸器系、肝臓、腎臓、消化器系、神経精神疾患の現病歴のある者
5	過去にギラン・バレー症候群や急性散在性脳脊髄炎の既往のある者
6	本臨床研究開始前4ヶ月以内(接種日より計算)に、治験や他の臨床研究に参加し治験薬・試験薬の投与を受けた者
7	本臨床研究開始前27日以内に生ワクチン、または6日以内(以上、接種日より計算)に不活化ワクチン・トキソイドの投与を受けた者
8	本臨床研究開始前3ヶ月以内に輸血又はガンマグロブリン製剤の投与を受けた者、または6ヶ月以内(以上、接種日より計算)にガンマグロブリン製剤の大量療法(200 mg/kg以上)を受けた者
9	妊娠中の女性あるいは妊娠の疑いのある女性
10	その他、研究者が本試験の被験者として不相当と判断した者

有害事象とは

↓ 有害事象(adverse event)とは医薬品が投与された患者または被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事であり、当該医薬品との因果関係は問わない。

↓ 副作用とは薬物の使用によって生じる主作用以外の薬理作用を副作用(side effect)呼んでいる。

来院スケジュール

		来院① 1回目接種	来院② [*] 観察			来院②、③ [*] 2回目接種	観察		来院③ [*] 事後 観察	パンデミック 後調査		
経過日 [†]		0 [†]			21 [‡]			22~28	29~	51 [‡]	新型コロナ エンゲ大流行後	
		前	接種	後	1~6	7	8~	前	接種	後		
医療機関	診察	○		△				○ [‡]		△		○ [‡]
	腋下体温測定	○						○				
	ワクチン接種		○						○			
自宅	健康観察											
	日誌記入			○		○		△			○	○
	有害事象											△

○：必須、△：有害事象が生じた場合、□：各株最初の100例は来院^{*}

網掛け：被接種者来院日

*1：1回目ワクチン接種日を0とする。

*2：1回目のワクチン接種日から起算して21±7日の幅をもたせる。

*3：2回目のワクチン接種日から起算して30±7日の幅をもたせる。

*4：健康観察日誌回収時、記載事項の確認をおこなう。

被験者背景

	インドネシア株	安徽株	合計	差の95%信頼区間			インドネシア株	安徽株	合計	差の95%信頼区間	
販売会社	阪大 微研	北里				治療中の 疾患あり	403	384	787		
実施医療 機関数	32施設	32施設					14.8%	13.5%	14.2%	[-0.60%,	3.07%]
総数	2726	2835	5561			高血圧 治療中	185	156	341		
女性	1561	1655	3216				6.8%	5.5%	6.1%	[0.02%,	2.55%]
	57.3%	58.4%		[-3.71%,	1.48%]	高脂血症 治療中	91	89	180		
男性	1165	1180	2345				3.3%	3.1%	3.2%	[-0.73%,	1.13%]
	42.7%	41.6%		[-1.48%,	3.71%]	糖尿病 治療中	40	30	70		
平均年齢 女性	39.41	38.55	38.97				1.5%	1.1%	1.3%	[-0.18%,	1.00%]
平均年齢 男性	42.2	42.39	42.29			その他疾患 で治療中	190	202	392		
							7.0%	7.1%	7.0%	[-1.50%,	1.19%]
						気管支喘息 あり	97	95	192		
							3.6%	3.4%	3.5%	[-0.75%,	1.17%]

5,561名の平均年齢 40.37歳
うち医療機関外の参加者 計158名

*インドネシア株と安徽株で頻度に差があるもの

健康観察日誌

日付①	0日目(ワクチン接種日)		1日目		2日目		3日目		4日目		5日目		6日目		7日目		消失日 7日後まで既知の場合のみ	医師記録欄
	月	日	月	日	月	日	月	日	月	日	月	日	月	日	月	日		
ワクチン接種7日後までは必ず、毎日体温を測定し値を記入してください。	例) ()	例) ()	例) ()	例) ()	例) ()	例) ()	例) ()	例) ()	例) ()	例) ()	例) ()	例) ()	例) ()	例) ()	例) ()	例) ()	37.5℃未満に下がった日 (例) () 消失までの経過(経過日) (例) ()	

ワクチン接種後の症状	0日目		1日目		2日目		3日目		4日目		5日目		6日目		7日目		消失日 (月 日)	医師記録欄
	口乾い	口いれ																
発熱(発熱)	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	消失日 (月 日) 医師記録欄	
頭痛(頭痛)	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	消失日 (月 日) 医師記録欄	
筋肉痛(筋肉痛)	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	消失日 (月 日) 医師記録欄	
倦怠(倦怠)	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	消失日 (月 日) 医師記録欄	
かゆみ	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	消失日 (月 日) 医師記録欄	

全身症状	0日目		1日目		2日目		3日目		4日目		5日目		6日目		7日目		消失日 (月 日)	医師記録欄
	口乾い	口いれ																
発熱(発熱)	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	消失日 (月 日) 医師記録欄	
倦怠(倦怠)	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	消失日 (月 日) 医師記録欄	
鼻水(鼻水)	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	消失日 (月 日) 医師記録欄	

記載方法

① 日付を記入して下さい。ワクチン接種日を0日目として、7日後まで記入して下さい。

② 接種7日後までは、必ず、毎日「わきの下」で体温を測定して下さい(食事直後や入浴直後の体温測定は避けて下さい)。

③ 1日に複数回体温を測定した場合は、複数体温を記入して下さい。

④ 1 接種後7日経過しても37.5℃未満に低下しなかった場合は、引き続き体温測定をして頂き、消失日欄に「37.5℃未満に低下した日付」と「それまでの最高体温、日時」を記載して下さい。

⑤ いずれの症状もみられなかった場合は、毎日「はい」にチェックして下さい。

⑥ 「はい」にチェックされた方
1) みられた症状の程度をチェックして下さい。程度の高さは、裏表紙の「発熱を記録した部①(局所反応)」に見られた症状の程度分類を参考に「軽度」「中等度」「高度」のいずれかをチェックして下さい。
2) 「発熱のみ」または「発熱のみ」のみみられた場合は、その重症(発熱のみ)の重症が最も高いものを測定し、記入して下さい。

⑦ 体調にも問題がなかった場合は、毎日「はい」にチェックして下さい。

⑧ 「はい」にチェックされた方
1) みられた症状の程度をチェックして下さい。程度の高さは、裏表紙の「その他の症状の程度分類」を参考に「軽度」「中等度」「高度」のいずれかをチェックして下さい。
2) 記載されている以外の症状のみみられた場合は、「その他の症状」に、その症状について具体的に記入して下さい。

* ④⑤が、7日後に何らかの症状のみみられた場合は、引き続き、経過を記入して下さい。(症状が最大となった日、その時の程度、症状が消失した日など)

安全性の概要

発熱(37.5度以上)	全試験期間中	インドネシア株		安徽株	合計
		(人)	(%)	(人)	(%)
局所反応	全試験期間中	(人)	67	86	153
		(%)	2.5%	3.0%	2.8%
	1回目	(人)	56	64	120
		(%)	2.1%	2.3%	2.2%
	2回目	(人)	13	25	38
		(%)	0.5%	0.9%	0.7%
全身反応	全試験期間中	(人)	974	921	1895
		(%)	35.7%	32.5%	34.1%
	1回目	(人)	799	744	1543
		(%)	29.3%	26.2%	27.7%
	2回目	(人)	460	432	892
		(%)	17.8%	16.1%	16.9%

特記すべき副反応	全試験期間中	インドネシア株		安徽株	合計
		(人)	(%)	(人)	(%)
重篤な有害事象(入院)	全試験期間中	(人)	100	101	201
		(%)	3.7%	3.6%	3.6%
	1回目	(人)	79	69	148
		(%)	2.9%	2.4%	2.7%
	2回目	(人)	31	37	68
		(%)	1.2%	1.4%	1.3%
重篤な有害事象(入院)	全試験期間中	(人)	4	4	8
		(%)	0.15%	0.14%	0.14%
	1回目	(人)	3	2	5
		(%)	0.11%	0.07%	0.09%
	2回目	(人)	1	2	3
		(%)	0.04%	0.07%	0.06%
2回目未接種者	(人)	139	156	295	
	(%)	5.1%	5.5%	5.3%	
全接種者	(人)	2726	2835	5561	

注) 2回目接種者のうち医療機関外の被験者(安徽株)の日記が未回収のため発熱などの計算分母から1例除外。
重篤な有害事象が発現していないことは確認済み

局所反応 接種1回目 全身反応

	インドネシア株	安徽株	合計	差の95%信頼区間			インドネシア株	安徽株	合計	差の95%信頼区間	
	1回目局所反応	1751 64.2%	1925 67.9%*	3676 66.1%	[1.18%,		6.16%]	1回目全身反応	799 29.3%*	744 26.2%	1543 27.7%
発赤	527 19.3%	646 22.8%*	1173 21.1%	[1.31%,	5.59%]	頭痛	386 14.2%*	347 12.2%	733 13.2%	[0.14%,	3.70%]
	腫脹	285 10.5%	415 14.6%*	700 12.6%	[2.45%,		5.92%]	倦怠感	637 23.4%	606 21.4%	1243 22.4%
疼痛	1583 58.1%	1804 63.6%*	3387 60.9%	[-3.53%,	1.71%]	鼻水	184 6.7%*	151 5.3%	335 6.0%	[0.17%,	2.68%]
	高度	.7%	.7%	.7%	[-0.49%,		0.40%]	*インドネシア株と安徽株で頻度に差があるもの			
中等度	12.1%	16.8%*	14.5%	[2.77%,	6.45%]						
軽度	45.2%	46.1%	45.7%	[-3.53%,	1.71%]						
熱感	307 11.3%	410 14.5%*	717 12.9%	[1.44%,	4.96%]						
	かゆみ	383 14.0%	450 15.9%	833 15.0%	[-3.70%,	0.05%]					

接種1回目年齢別 性別 発熱頻度

		インドネシア株		安徽株		被験者数	
		女	男	女	男	女	男
29歳以下	(人)	16	6	20	13	867	380
	(%)	3.9	3.0	4.4	7.3		
30歳台	(人)	13	9	9	10	772	602
	(%)	3.6	3.1	2.2	3.2		
40歳台	(人)	5	7	5	5	901	645
	(%)	1.1	2.2	1.1	1.5		
50歳台	(人)	0	0	2	0	639	634
	(%)	0	0	.7	0		
60歳以上	(人)	0	0	0	0	37	84
	(%)	0	0	0	0		
合計	(人)	34	22	36	28	3216	2345
	(%)	2.2	1.9	2.2	2.4		

接種1回目年齢別 性別 局所反応(発赤、腫脹、疼痛、熱感、かゆみ)頻度

		インドネシア株		安徽株		被験者数	
		女	男	女	男	女	男
29歳以下	(人)	310	101	359	105	867	380
	(%)	76.0	49.8	78.2	59.3		
30歳台	(人)	280	153	322	180	772	602
	(%)	77.3	53.3	78.5	57.1		
40歳台	(人)	333	172	349	184	901	645
	(%)	75.5	53.9	75.9	57.1		
50歳台	(人)	229	145	232	161	639	634
	(%)	69.0	46.0	75.9	50.5		
60歳以上	(人)	9	19	7	26	37	84
	(%)	50.0	46.3	36.8	60.5		
合計	(人)	1161	590	1269	656	3216	2345
	(%)	74.4	50.6	76.7	55.6		

接種1回目年齢別 性別 全身反応(頭痛、倦怠感、鼻水)頻度

		インドネシア株		安徽株		被験者数	
		女	男	女	男	女	男
29歳以下	(人)	158	61	158	47	867	380
	(%)	38.7	30.0	34.4	26.0		
30歳台	(人)	146	76	119	61	772	602
	(%)	40.3	26.5	29.0	19.4		
40歳台	(人)	153	55	162	54	901	645
	(%)	34.7	17.2	35.2	16.6		
50歳台	(人)	98	45	103	37	639	634
	(%)	29.5	14.3	33.6	11.6		
60歳以上	(人)	6	1	3	0	37	84
	(%)	33.3	2.4	15.8	0		
合計	(人)	561	238	545	199	3216	2345
	(%)	35.9	20.4	32.9	16.9		

局所反応

接種2回目

全身反応

	局所反応				全身反応				
	インドネシア株	安徽株	合計	差の95%信頼区間	インドネシア株	安徽株	合計	差の95%信頼区間	
2回目	1211	1328	2539		2回目	460	432	892	
局所反応	46.81%	49.59%*	48.22%	[0.08%, 5.48%]	全身反応	17.78%	16.13%	16.94%	[-0.38%, 3.68%]
発赤	274	375	649		頭痛	206	219	425	
	10.59%	14.00%*	12.33%	[1.64%, 5.18%]		7.96%	8.18%	8.07%	[-1.69%, 1.26%]
腫脹	169	243	412		倦怠感	338	307	645	
	6.53%	9.07%*	7.83%	[1.10%, 3.99%]		13.07%	11.46%	12.25%	[-0.17%, 3.37%]
疼痛	1105	1224	2329		鼻水	126	108	234	
	42.71%	45.71%*	44.24%	[0.31%, 5.67%]		4.87%	4.03%	4.44%	[-0.28%, 1.95%]
高度	0.27%	0.30%	0.28%	[-0.32%, 0.26%]	*インドネシア株と安徽株で頻度に差があるもの				
中等度	6.80%	9.82%*	8.34%	[1.53%, 4.50%]					
軽度	35.64%	35.59%	35.61%	[-2.53%, 2.64%]					
熱感	140	196	336						
	5.41%	7.32%*	6.38%	[0.59%, 3.22%]					
かゆみ	167	246	413						
	6.46%	9.19%*	7.84%	[1.27%, 4.18%]					

接種2回目年齢別 性別 発熱頻度

		インドネシア株		安徽株		被験者数	
		女	男	女	男	女	男
29歳以下	(人)	3	0	7	2	800	363
	(%)	0.79	0	1.66	1.18		
30歳台	(人)	1	3	2	1	715	570
	(%)	0.3	1.12	0.52	0.33		
40歳台	(人)	4	2	5	1	848	621
	(%)	0.96	0.65	1.16	0.32		
50歳台	(人)	0	0	5	1	610	619
	(%)	0	0	1.71	0.32		
60歳以上	(人)	0	0	0	1	35	84
	(%)	0	0	0	2.33		
合計	(人)	8	5	19	6	3008	2257
	(%)	0.55	0.45	1.23	0.53		

接種2回目年齢別 性別 局所反応(発赤、腫脹、疼痛、熱感、かゆみ)頻度

		インドネシア株		安徽株		被験者数	
		女	男	女	男	女	男
29歳以下	(人)	227	64	255	49	800	363
	(%)	60.1	33	60.4	29		
30歳台	(人)	192	113	239	101	715	570
	(%)	57.5	42.2	62.7	33.4		
40歳台	(人)	239	114	267	133	848	621
	(%)	57.2	36.9	62.1	42.6		
50歳台	(人)	159	92	165	96	610	619
	(%)	50.2	29.7	56.3	31.1		
60歳以上	(人)	2	9	7	16	35	84
	(%)	11.1	22	41.2	37.2		
合計	(人)	819	392	933	395	3008	2257
	(%)	55.9	34.9	60.5	34.8		

接種2回目年齢別 性別 全身反応(頭痛、倦怠感、鼻水)頻度

		インドネシア株		安徽株		被験者数	
		女	男	女	男	女	男
29歳以下	(人)	81	21	93	21	800	363
	(%)	21.4	10.8	22	12.4		
30歳台	(人)	84	42	61	25	715	570
	(%)	25.2	15.7	16	8.28		
40歳台	(人)	103	30	105	26	848	621
	(%)	24.6	9.71	24.4	8.33		
50歳台	(人)	69	23	64	32	610	619
	(%)	21.8	7.42	21.8	10.4		
60歳以上	(人)	3	4	2	3	35	84
	(%)	16.7	9.76	11.8	6.98		
合計	(人)	340	120	325	107	3008	2257
	(%)	23.2	10.7	21.1	9.43		

安徽株 (北研) 特記すべき副反応

1回目接種

2回目接種

	軽度	中等度	高度		軽度	中等度	高度
局所症状 (注射部位)				局所症状 (注射部位)		接種部位疼痛(1例)	
皮膚	尋麻疹(1例)	顔面および体幹部の発疹(1例)、両上肢・体幹部の発疹(1例)、皮疹(1例)		皮膚		両手の発疹、紅斑、掻痒感(1例)、尋麻疹(1例)	
精神神経系	頭重感(1例)、めまい(1例)、ふらつき(1例)、眠気(1例)	頭痛(6例)		精神神経系	めまい(1例)		
呼吸器	口腔咽頭痛(8例)、咽頭違和感(2例)、気管支喘息(1例)、咳嗽(1例)、咽頭痛および咳嗽(1例)	気管支炎(1例)、口腔咽頭痛(1例)、急性上気道炎(1例)		呼吸器	口腔咽頭痛(4例)、咳嗽(2例)	四肢関節痛・口腔咽頭痛を伴う発熱(1例)、口腔咽頭痛(1例)、上気道炎(1例)、急性気管支炎(1例)、鼻漏(1例)	
消化器	下痢(5例)、嘔気(3例)、口内炎(2例)、胃部不快感(1例)	下痢(2例)、嘔気・発汗(1例)、嘔吐(1例)、腸閉塞(1例)	腹痛(尿路結石)(1例)	消化器	嘔気(2例)、嘔気・嘔吐(1例)、口内炎(1例)、気分不快(1例)	嘔気(1例)、腸閉塞(1例)	
血液				血液			
眼障害	眼痛(1例)、眼のかゆみ(1例)	両眼瞼腫張(1例)		眼障害			
その他	全身関節痛(1例)、接種側肩関節痛(1例)、関節痛(1例)、全身筋肉痛(1例)、筋肉痛(1例)、口渇(2例)、発熱(2例)、筋骨格硬直(2例)、関節痛・浮遊感(1例)、口渇・頭部違和感(1例)、倦怠感(1例)、大腿部痛(2例)、右膝痛(1例)、体の熱感(1例)、接種側上腕脱力感(1例)、接種側上肢の拳上困難(1例)、肩・肘・節々がだるく痛い(1例)、左大腿部後面のピリピリした痛み(1例)、どうしようもない不安感・首から頭にかけて自分のものではない感覚・頭がフラフラしてすっきりしない感じ(1例)、手のしびれ(1例)、耳鳴(1例)、悪寒(1例)、両肩、背部、後頭部のこわばり(1例)、頭頂部痛(1例)	全身関節痛(1例)、全身(特に膝・肘)関節痛(1例)、倦怠感(2例)、右リンパ腺腫脹(1例)、左第三指にしびれ感あり(1例)、発熱(1例)、発熱・頭痛(1例)	四肢末梢のしびれ感・薬剤アレルギー疑い(1例)	その他	頭痛を伴う全身倦怠感(1例)、倦怠感(1例)、関節痛(2例)、腰痛(1例)、鼻出血(1例)、頸部痛(1例)、肩関節痛(1例)、肩こり(1例)、筋肉痛(1例)、手指関節腫脹、疼痛(1例)、接種側の肩から首にかけて重い感じの痛み(1例)	手関節痛(1例)、筋肉痛様症状(1例)、体温上昇(1例)、発熱(1例)、悪寒(1例)	静脈洞血栓症(1例)、意識消失・急性硬膜外血腫・急性くも膜下出血(1例)

軽度、中等度は有害事象EDC入力欄に記入されたものを1例としてカウントしている(1人最大3件)。高度は1人=1例としてカウントしている。

インドネシア株 (ビケン) 特記すべき副反応

1回目接種

2回目接種

	軽度	中等度	高度		軽度	中等度	高度
局所症状 (注射部位)	接種部位の疼痛(2例)、接種部位の発赤・疼痛(3例)、接種部位の腫脹・痒み(1例)、接種部位の発赤(1例)、接種部位の発赤・腫脹・疼痛・痒み(1例)、接種部位の発赤・腫脹・痒み(1例)、接種部位の発赤・疼痛・腫脹・熱感・痒み(1例)、接種部位の発赤・疼痛・熱感(1例)、接種部位の皮疹(1例)	接種部位の発赤、腫脹、疼痛、熱感(1例)、接種部位の疼痛(1例)、接種部位の疼痛、熱感、痒み(1例)		局所症状 (注射部位)	接種部位皮膚疹(1例)、接種部位腫脹、疼痛、発赤(1例)、接種部位の発赤・腫脹(1例)、	接種部位上肢の拳上困難(1例)	
皮膚	発疹(1例)、両前腕発赤疹(2例)	皮疹(1例)		皮膚	発疹(1例)、発赤・発疹(1例)	尋麻疹(2例)	
精神神経系	頭痛(1例)、後頭部痛(1例)	頭痛(1例)		精神神経系		頭痛(1例)	
呼吸器	咳嗽(4例)、口腔咽頭痛(5例)、咽頭違和感・咳嗽(1例)、咽頭違和感(1例)	咳嗽(2例)、気管支喘息発作(1例)、扁桃炎(1例)、口腔咽頭痛(2例)、鼻水(1例)、	発熱・喘息発作(1例)	呼吸器	咳嗽(1例)、口腔咽頭痛(1例)、咽頭違和感(1例)	咳嗽(1例)、気管支肺炎(1例)、鼻水(1例)	
消化器	下痢(4例)、腹痛・水様下痢(1例)、腹痛・軟便(1例)、口内炎(1例)	嘔気(1例)、下痢(5例)、嘔吐(1例)、嘔気・嘔吐(1例)	腸炎(1例)	消化器	下痢(5例)、腹痛(1例)、軟便・腹部違和感(1例)	腹痛を伴う下痢(1例)、嘔気(1例)、下痢(1例)、	腹痛(1例)
血液				血液			
眼障害				眼障害			
その他	インフルエンザ症状(1例)、発熱(1例)、悪寒・発熱(1例)、発熱・背部痛(1例)、股関節痛(1例)、関節痛(1例)、大腿・臀部筋痙攣(1例)、下肢筋肉痛(1例)、接種側半身筋肉痛(1例)、全身筋肉痛(1例)、筋関節痛(1例)、倦怠感(2例)、頭痛・倦怠感(1例)、動悸(1例)、不整脈(2例)、体重減少(1例)、接種側腕のだるさ(1例)、接種側上肢のだるさ(1例)、接種側腕の拳上困難(1例)、しびれ(1例)、接種側前腕のしびれ(1例)、接種側の肩から手指にかけて腕全体的なしびれ(1例)	関節痛(2例)、発熱(2例)、発熱・関節痛(1例)、発熱・頭痛(1例)、頭痛・倦怠感(1例)、胸痛(1例)、血圧上昇(1例)、頸部の張り感(1例)、倦怠感(1例)、接種側上腕から前腕の疼痛(1例)、接種部位から手指の筋肉痛(1例)、紫斑・下肢痛(1例)、両下腿前面の筋肉痛のような脱力感(1例)、接種側首から上腕の痛み(1例)	痙攣・心室細動(1例)	その他	手のしびれ(1例)、感冒様症状(1例)、右第一指の痺れ(1例)、発熱(1例)、関節部のだるさ(1例)、接種側の腕から肘少し下までの痛み(1例)	倦怠感(2例)、血圧上昇(1例)、嘔気・下痢・腹痛・発熱(1例)、関節痛(1例)	

軽度、中等度は有害事象EDC入力欄に記入されたものを1例としてカウントしている(1人最大3件)。高度は1人=1例としてカウントしている。

重篤な有害事象

SAE報告 No	株	事象名	性別	年齢	発現日(ワクチン接種からの時間)	合併症	既往歴	2回目接種
NO.1	「ビケン」 (Lot#:HL001)	発熱・喘息	男性	27歳	ワクチン接種1回目から9時間	嚙菌 (2008年 7月)	気管支喘息 (2001年7月～ 2008年4月)	無
NO.2	「ビケン」 (Lot#:HL001)	痙攣・心室細動	男性	50歳	ワクチン接種1回目から9日後	Brugada 症候群 (1999年 8月 17日)	無	無
NO.3	「ビケン」 (Lot#:HL001)	腸炎	男性	45歳	ワクチン接種1回目から約10時間	胆石 (不明)	無	あり
NO.4	「北研」 (Lo#:PA001)	四肢末梢のしびれ感・ 薬剤アレルギー疑い	男性	40歳	ワクチン接種1回目から4時間	不眠症 (2005年 4月頃)	無	無
NO.5	「北研」 (Lo#:PA001)	両側尿路結石	男性	32歳	ワクチン接種1回目から7日後	無	右腎結石 (平成17年頃)	あり
NO.6	「ビケン」 (Lot#:HL001)	腹痛	女性	21歳	ワクチン接種2回目から24日後	無	無	
NO.7	「北研」 (Lo#:PA001)	静脈洞血栓症 (S状静脈洞, 上矢状 静脈洞, 右横静脈洞)	女性	28歳	ワクチン接種2回目から12日後	無	アトピー性皮膚炎 (1980年頃 (乳児期より))	
NO.8	「北研」 (Lo#:PA002)	意識消失・急性硬膜外 血腫・急性くも膜下出 血	男性	58歳	ワクチン接種2回目から26日後	肥大型心筋症 (2005年 から)	無	

まとめ

- 5,561名のワクチン接種者のうち接種後観察期間30日後までに入院となった有害事象は8名であった。
- ワクチン接種後37.5度以上の発熱者は2.8%で、1回目接種後は2.2%、2回目接種後は0.7%であった。
- ワクチン接種部位に71.0%の被験者に発赤、腫脹、疼痛、熱感、かゆみがみられた。特に1回目接種後の疼痛は60.9%であった。
- ワクチン接種後34.1%の被験者に頭痛、倦怠感、鼻水がみられた。
- 2回目未接種者は5.3%であった。
- 発熱、局所反応、全身反応とも若年者で頻度が高かった。局所反応、全身反応は女性に多かった。
- 局所反応は1回目、2回目とも安徽株が発生頻度が高く、全身反応は1回目はインドネシア株が発生頻度が高かった(2回目は有意差なし)。

医療機関従事者の入院率調査

新型インフルエンザウイルスに対するプレハンデミックワクチンの安全性の研究付随研究の概要

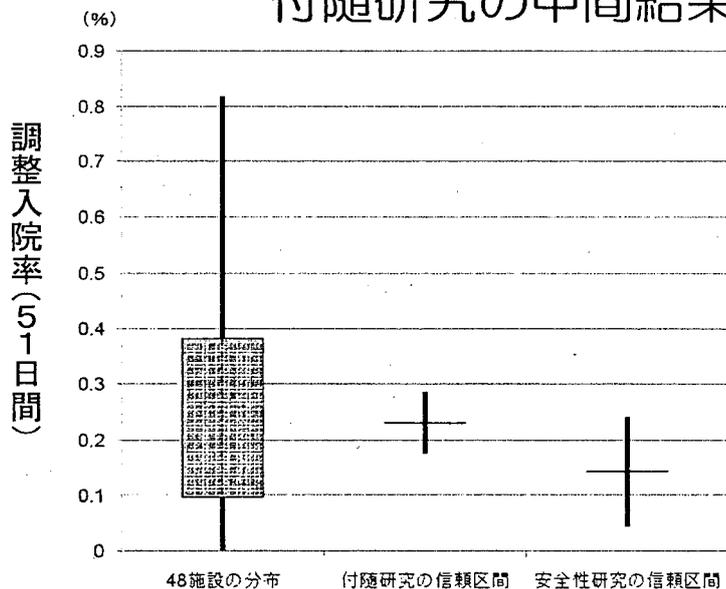
目的

- 沈降新型インフルエンザワクチン接種30日以内に認められたSerious Adverse Event(SAE)としての入院発現率0.144%、95%信頼区間(0.044%~0.243%)と医療関係者の入院率を比較検討するため、新型インフルエンザウイルスに対するプレハンデミックワクチンの安全性の研究(以下安全性の研究)の研究期間に実施医療機関職員が入院した率を調査する。

研究方法

- 2008年8月1日から11月30日までの4ヶ月間に安全性の研究の実施医療機関に勤務し、安全性の研究の選択基準を満たし、かつ除外基準のいずれにも該当せず、安全性の研究に参加あるいは参加する可能性のあった職員(医療機関職員で実施症例のない施設を除く)。
 - 安全性の研究に参加した、あるいは参加する可能性のあった職員数(2008年9月30日現在の常勤ならびに非常勤職員数、可能であれば妊娠中の人数を除いて下さい)。
 - 研究に参加した、あるいは参加する可能性のあった職員で2008年8月1日から11月30日までに入院された方の年齢、性別、入院日、入院期間ならびに入院理由(病名)を調査。
- 調査は疫学研究の倫理指針に準拠し、倫理審査委員会ならびに施設長の許可を得て、施設内職員に説明文書を配布し、上記期間に入院された方のみ調査用紙を無記名で記入し、指定場所で回収する。

付随研究の中間結果 (48施設分)



安全性の研究の発現率0.144%95%信頼区間(0.044%~0.243%)。

職員総数28,755人から妊娠数270を除いた28,485人を母数とし、157名の入院を安全性研究の調査期間51日を付随研究調査期間122日の割合で調整すると0.230%/51日間(95%信頼区間0.175~0.286%)になる。安全性研究と付随研究の差(調整後)の95%信頼区間は-0.03~0.20%で有意差なし。

参加予定49施設

回収した調査票の例

医療機関従事者の入院率調査、新型インフルエンザウイルスに対するプレハンデミックワクチンの安全性の研究付随研究
医療機関名 *****

2008年9月30日現在の職員数(常勤+非常勤含む)

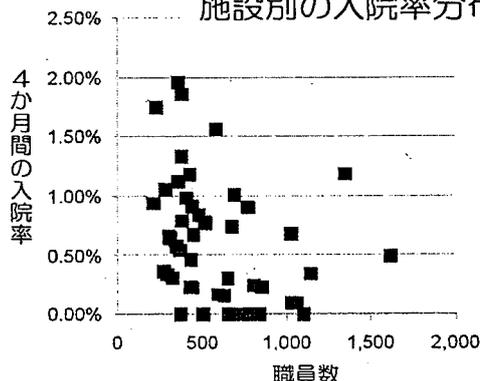
うち妊娠中の職員数(該当可成であれば)

2008年8月1日から11月30日までに入院した職員

No.	性別	年齢	入院日	入院期間(日)	入院理由(主たる入院病名)	合併症(記載可能であれば)
1	男性	32	11月29日	30	熱性性大腸炎	
2	男性	45	8月25日	28	骨髄炎	
3	男性	41	11月17日 11月27日	2 10	2)Grippe 2)Hemorrhoid	
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						

調査票の回収について変更の有無(入院)などご報告いただいている事例も掲載して下され。

施設別の入院率分布





沈降新型インフルエンザワクチンの 持続性及び交叉免疫性に関する臨床試験

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

試験の概要

安徽株

インドネシア株

研究名: 沈降新型インフルエンザワクチンの持続性及び交叉免疫性に関する臨床試験

研究の目的:

健康成人志願者を対象として、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)の筋肉内接種における免疫原性(持続性及び交叉免疫性)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、3週間±7日間の間隔をおいて2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1回目接種(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)、7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 1回目接種			観察		Visit② 2回目接種			観察		Visit③ 事後観察	Visit④ 180日後
経過日 (Day)		Day0			1~7	8~	21	Day0		1~7	8~	21	180
		前	接種	後			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
	例数(%)	例数(%)
総数	100	100
完了例数	100(100.0)	100(100.0)
中止例数	0(0.0)	0(0.0)

人口統計学的特性

項目	分類	試験薬	
		安徽株	インドネシア株
		例数(%)	例数(%)
解析対象例数	—	100	100
性別	男	51(51.0)	44(44.0)
	女	49(49.0)	56(56.0)
年齢	20歳未満	0(0.0)	0(0.0)
	20～30歳未満	23(23.0)	25(25.0)
	30～40歳未満	30(30.0)	21(21.0)
	40～50歳未満	32(32.0)	31(31.0)
	50～60歳未満	14(14.0)	20(20.0)
	60歳以上	1(1.0)	3(3.0)

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	解析対象例数	抗体陽転例数	抗体陽転率[%]	95%信頼区間 ^{*1}
20倍以上 かつ 変化率 4倍以上	ベトナム株	2回目接種前	100	0	0.0	0.0 ~ 3.6
		2回目接種後21日	100	1	1.0	0.0 ~ 5.4
	安徽株	2回目接種前	100	51	51.0	40.8 ~ 61.1
		2回目接種後21日	100	94	94.0	87.4 ~ 97.8
	インドネシア株	2回目接種前	100	3	3.0	0.6 ~ 8.5
		2回目接種後21日	100	12	12.0	6.4 ~ 20.0
40倍以上 かつ 変化率4倍 以上	ベトナム株	2回目接種前	100	0	0.0	0.0 ~ 3.6
		2回目接種後21日	100	0	0.0	0.0 ~ 3.6
	安徽株	2回目接種前	100	24	24.0	16.0 ~ 33.6
		2回目接種後21日	100	77	77.0	67.5 ~ 84.8
	インドネシア株	2回目接種前	100	1	1.0	0.0 ~ 5.4
		2回目接種後21日	100	3	3.0	0.6 ~ 8.5

*1 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	解析対象例数	抗体陽転例数	抗体陽転率[%]	95%信頼区間 ^{*1}
20倍以上 かつ 変化率 4倍以上	ベトナム株	2回目接種前	100	8	8.0	3.5 ~ 15.2
		2回目接種後21日	100	20	20.0	12.7 ~ 29.2
	安徽株	2回目接種前	100	46	46.0	36.0 ~ 56.3
		2回目接種後21日	100	88	88.0	80.0 ~ 93.6
	インドネシア株	2回目接種前	100	6	6.0	2.2 ~ 12.6
		2回目接種後21日	100	28	28.0	19.5 ~ 37.9
40倍以上 かつ 変化率 4倍以上	ベトナム株	2回目接種前	100	4	4.0	1.1 ~ 9.9
		2回目接種後21日	100	7	7.0	2.9 ~ 13.9
	安徽株	2回目接種前	100	18	18.0	11.0 ~ 26.9
		2回目接種後21日	100	66	66.0	55.8 ~ 75.2
	インドネシア株	2回目接種前	100	2	2.0	0.2 ~ 7.0
		2回目接種後21日	100	3	3.0	0.6 ~ 8.5

*1 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	解析対象例数	抗体陽転例数	抗体陽転率[%]	95%信頼区間 ^{*1}
20倍以上 かつ 変化率 4倍以上	ベトナム株	2回目接種前	100	6	6.0	2.2 ~ 12.6
		2回目接種後21日	100	20	20.0	12.7 ~ 29.2
	安徽株	2回目接種前	100	16	16.0	9.4 ~ 24.7
		2回目接種後21日	100	54	54.0	43.7 ~ 64.0
	インドネシア株	2回目接種前	100	31	31.0	22.1 ~ 41.0
		2回目接種後21日	100	87	87.0	78.8 ~ 92.9
40倍以上 かつ 変化率 4倍以上	ベトナム株	2回目接種前	100	2	2.0	0.2 ~ 7.0
		2回目接種後21日	100	7	7.0	2.9 ~ 13.9
	安徽株	2回目接種前	100	13	13.0	7.1 ~ 21.2
		2回目接種後21日	100	49	49.0	38.9 ~ 59.2
	インドネシア株	2回目接種前	100	17	17.0	10.2 ~ 25.8
		2回目接種後21日	100	74	74.0	64.3 ~ 82.3

*1 F分布に基づいた正確な両側95%信頼区間

8

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	解析対象例数	抗体陽転例数	抗体陽転率[%]	95%信頼区間 ^{*1}	
20倍以上 かつ 変化率 4倍以上	ベトナム株	2回目接種前	100	1	1.0	0.0 ~ 5.4	
		2回目接種後21日	100	2	2.0	0.2 ~ 7.0	
	安徽株	2回目接種前	100	29	29.0	20.4 ~ 38.9	
		2回目接種後21日	100	52	52.0	41.8 ~ 62.1	
	インドネシア株	2回目接種前	100	30	30.0	21.2 ~ 40.0	
		2回目接種後21日	100	81	81.0	71.9 ~ 88.2	
	40倍以上 かつ 変化率 4倍以上	ベトナム株	2回目接種前	100	0	0.0	0.0 ~ 3.6
			2回目接種後21日	100	1	1.0	0.0 ~ 5.4
安徽株		2回目接種前	100	12	12.0	6.4 ~ 20.0	
		2回目接種後21日	100	26	26.0	17.7 ~ 35.7	
インドネシア株		2回目接種前	100	12	12.0	6.4 ~ 20.0	
		2回目接種後21日	100	49	49.0	38.9 ~ 59.2	

*1 F分布に基づいた正確な両側95%信頼区間

抗体価の推移

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	1回目接種前	100	5.4	1.23	5.1 ~ 5.6	5	5.0	10
		2回目接種前	100	5.9	1.36	5.5 ~ 6.2	5	5.0	20
		2回目接種後21日	100	7.5	1.45	6.9 ~ 8.0	5	10.0	20
	安徽株	1回目接種前	100	5.3	1.21	5.1 ~ 5.5	5	5.0	10
		2回目接種前	100	16.9	2.40	14.2 ~ 20.2	5	20.0	320
		2回目接種後21日	100	60.6	2.35	51.2 ~ 71.8	10	80.0	320
	インドネシア株	1回目接種前	100	5.0	1.00	5.0 ~ 5.0	5	5.0	5
		2回目接種前	100	5.7	1.55	5.3 ~ 6.3	5	5.0	160
		2回目接種後21日	100	7.8	1.93	6.8 ~ 8.9	5	5.0	320
HI抗体価(ウマ)	ベトナム株	1回目接種前	100	5.3	1.29	5.0 ~ 5.6	5	5.0	20
		2回目接種前	100	6.7	1.76	6.0 ~ 7.5	5	5.0	40
		2回目接種後21日	100	8.4	2.05	7.3 ~ 9.7	5	5.0	80
	安徽株	1回目接種前	100	5.2	1.23	5.0 ~ 5.4	5	5.0	20
		2回目接種前	100	14.4	2.31	12.2 ~ 17.1	5	10.0	160
		2回目接種後21日	100	37.3	2.10	32.2 ~ 43.2	5	40.0	160
	インドネシア株	1回目接種前	100	5.0	1.00	5.0 ~ 5.0	5	5.0	5
		2回目接種前	100	5.8	1.58	5.3 ~ 6.4	5	5.0	80
		2回目接種後21日	100	9.7	1.86	8.5 ~ 10.9	5	10.0	80

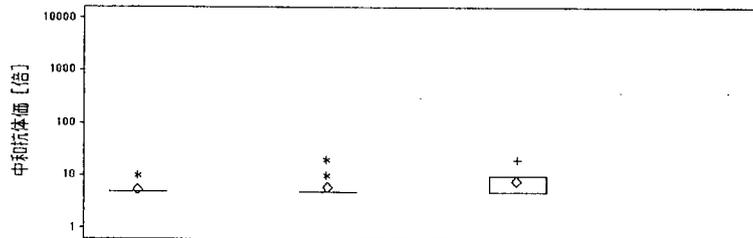
抗体価の推移

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	1回目接種前	100	7.5	2.08	6.5 ~ 8.6		5	5.0	160
		2回目接種前	100	9.5	2.26	8.1 ~ 11.2		5	10.0	160
		2回目接種後21日	100	14.8	2.27	12.6 ~ 17.5		5	10.0	160
	安徽株	1回目接種前	100	10.7	1.60	9.8 ~ 11.8		5	10.0	40
		2回目接種前	100	14.4	2.23	12.3 ~ 16.9		5	10.0	320
		2回目接種後21日	100	33.6	2.34	28.4 ~ 39.8		10	40.0	320
	インドネシア株	1回目接種前	100	5.4	1.28	5.2 ~ 5.7		5	5.0	20
		2回目接種前	100	11.3	2.51	9.4 ~ 13.6		5	10.0	160
		2回目接種後21日	100	51.0	2.64	42.0 ~ 61.8		5	40.0	640
HI抗体価(ウマ)	ベトナム株	1回目接種前	100	5.3	1.32	5.0 ~ 5.6		5	5.0	20
		2回目接種前	100	5.5	1.39	5.2 ~ 5.9		5	5.0	20
		2回目接種後21日	100	5.9	1.54	5.4 ~ 6.4		5	5.0	40
	安徽株	1回目接種前	100	5.5	1.39	5.2 ~ 5.9		5	5.0	20
		2回目接種前	100	11.2	2.33	9.4 ~ 13.2		5	10.0	160
		2回目接種後21日	100	17.9	2.28	15.2 ~ 21.1		5	20.0	160
	インドネシア株	1回目接種前	100	5.0	1.00	5.0 ~ 5.0		5	5.0	5
		2回目接種前	100	9.8	2.26	8.3 ~ 11.5		5	10.0	160
		2回目接種後21日	100	27.7	2.42	23.2 ~ 33.0		5	20.0	320

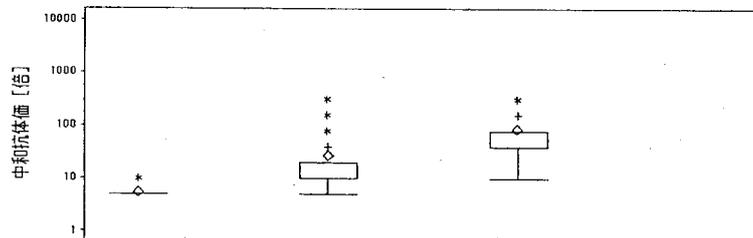
11

抗体価の推移図(中和抗体価)

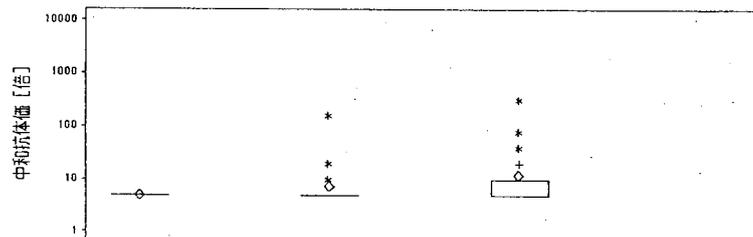
測定ウイルスタイプ
ベトナム株



安徽株



インドネシア株



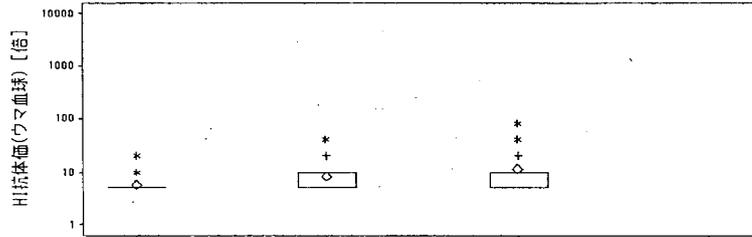
1回目接種前 2回目接種前 2回目接種後21日 180日後 *a

評価時期

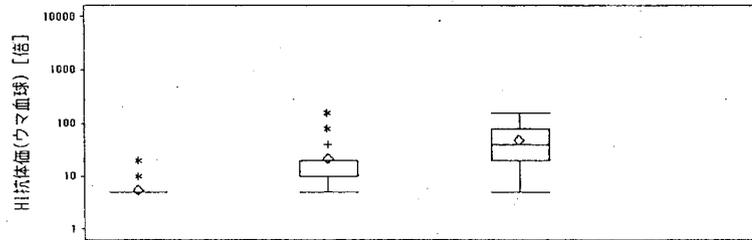
12

抗体価の推移図(HI(ウマ)抗体価)

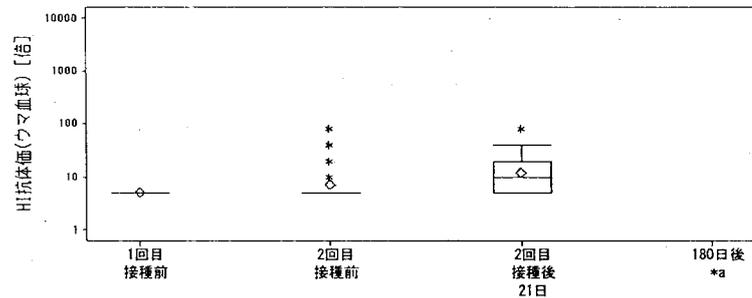
測定ウイルスタイプ
ベトナム株



安徽株



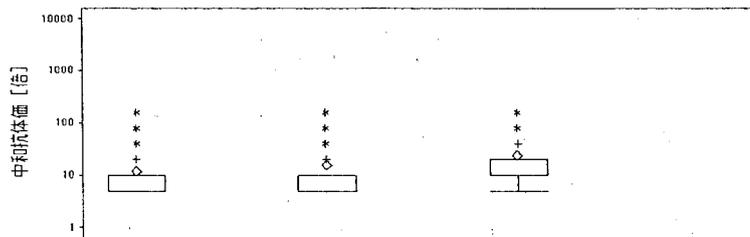
インドネシア株



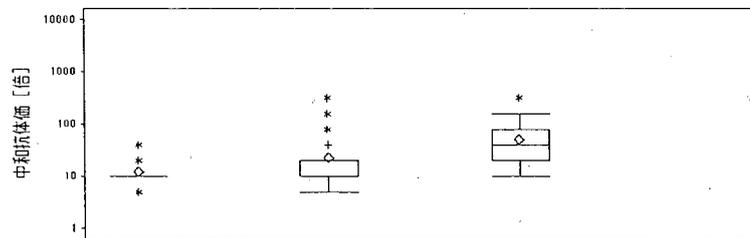
評価時期

抗体価の推移図(中和抗体価)

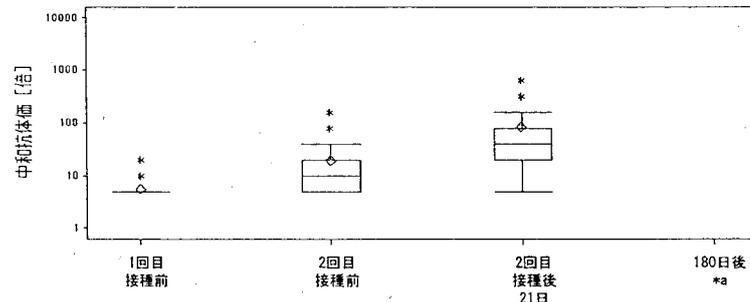
測定ウイルスタイプ
ベトナム株



安徽株



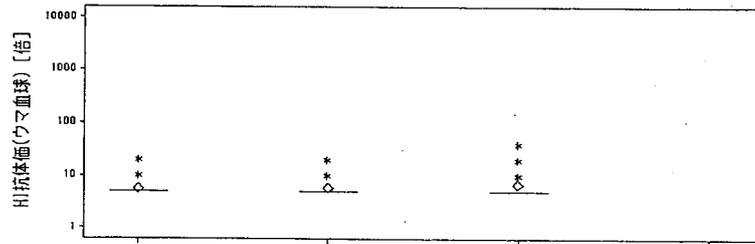
インドネシア株



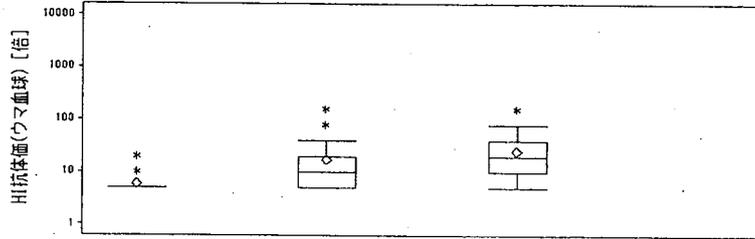
評価時期

抗体価の推移図(HI(ウマ)抗体価)

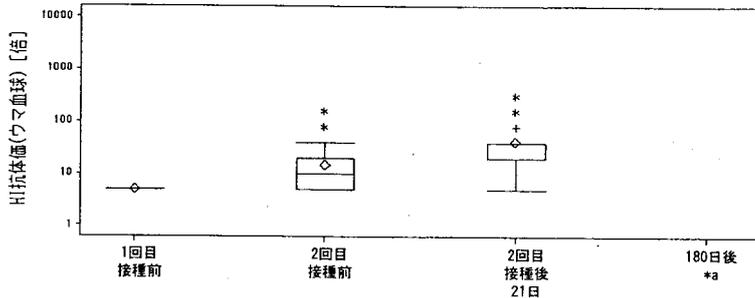
測定ウイルスタイプ
ベトナム株



安徽株



インドネシア株



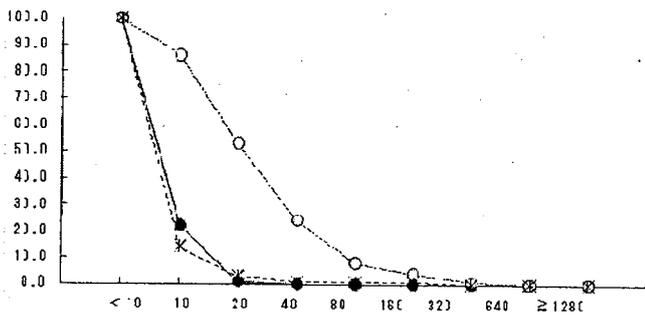
評価時期

抗体価の逆累積度数分布図

安徽株

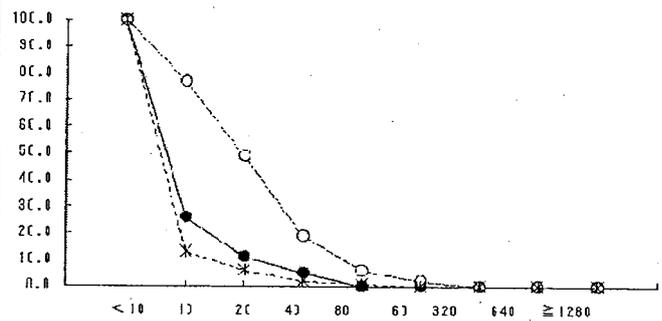
●中和抗体価
《2回目接種前》

逆累積度数(%)



●HI抗体価
《2回目接種前》

逆累積度数(%)



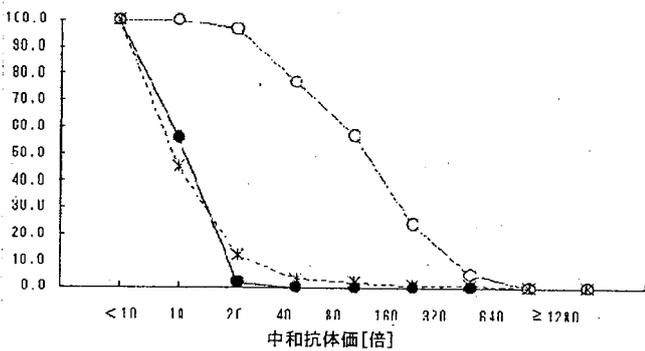
測定ウイルスタイプ

—●—ベトナム株

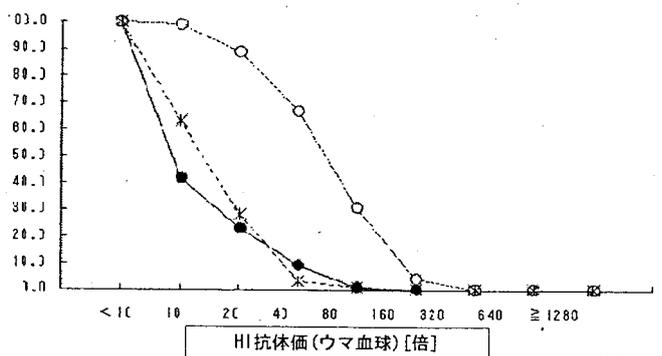
---○---安徽株

---*---インドネシア株

《2回目接種後21日後》



《2回目接種後21日後》

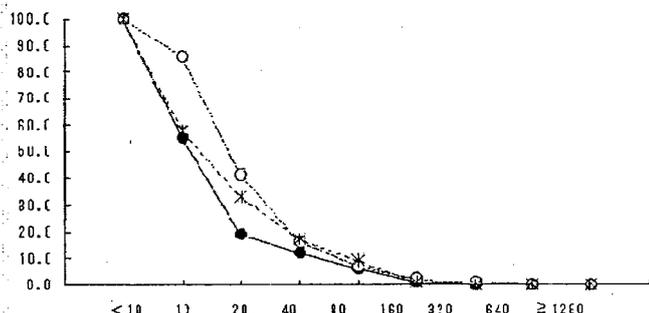


HI抗体価(ウマ血球) [倍]

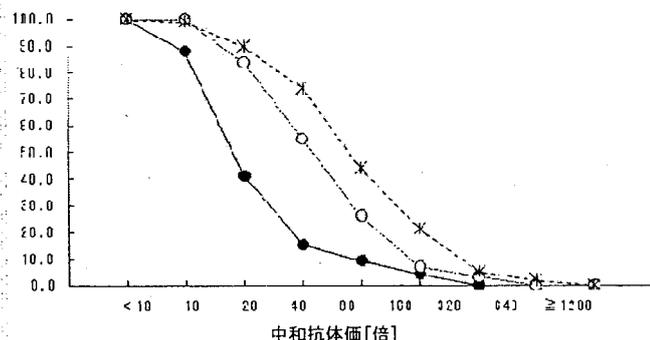
抗体価の逆累積度数分布図

●中和抗体価
《2回目接種前》

逆累積度数(%)

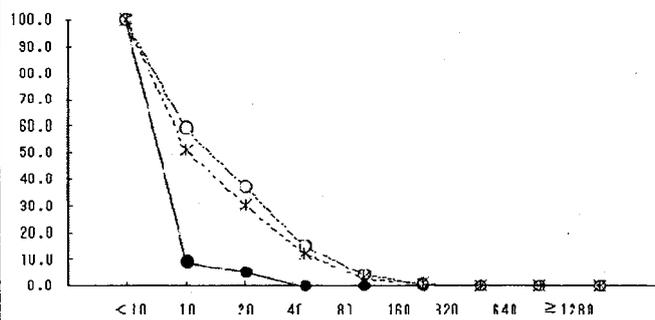


《2回目接種後21日後》

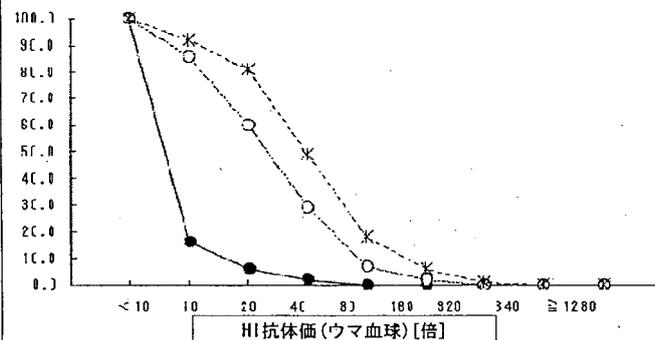


●HI抗体価
《2回目接種前》

逆累積度数(%)



《2回目接種後21日後》



測定ウイルスタイプ

- ベトナム株
- 安徽株
- ×---インドネシア株

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	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	2回目接種前	100	1.14	0.354	0.5	1.00	2.0	1.09	1.289
		2回目接種後21日	100	1.49	0.559	1.0	1.00	4.0	1.39	1.436
	安徽株	2回目接種前	100	5.18	7.948	0.5	4.00	64.0	3.20	2.412
		2回目接種後21日	100	16.12	13.257	2.0	16.00	64.0	11.47	2.394
HI抗体価(ウマ)	インドネシア株	2回目接種前	100	1.48	3.125	1.0	1.00	32.0	1.15	1.554
		2回目接種後21日	100	2.45	6.472	1.0	1.00	64.0	1.56	1.930
	ベトナム株	2回目接種前	100	1.51	1.352	1.0	1.00	8.0	1.27	1.640
		2回目接種後21日	100	2.12	2.226	1.0	1.00	16.0	1.59	1.951
安徽株	2回目接種前	100	4.20	5.191	1.0	2.00	32.0	2.79	2.313	
	2回目接種後21日	100	9.31	6.776	1.0	8.00	32.0	7.21	2.109	
インドネシア株	2回目接種前	100	1.41	1.741	1.0	1.00	16.0	1.16	1.580	
	2回目接種後21日	100	2.39	1.984	1.0	2.00	16.0	1.93	1.856	

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(%)		
			1回目接種前	2回目接種前	2回目接種後21日
中和抗体価	ベトナム株	抗体価20倍以上	0 / 100 (0.0)	1 / 100 (1.0)	2 / 100 (2.0)
		抗体価40倍以上	0 / 100 (0.0)	0 / 100 (0.0)	0 / 100 (0.0)
		変化率4倍以上		0 / 100 (0.0)	1 / 100 (1.0)
	安徽株	抗体価20倍以上	0 / 100 (0.0)	53 / 100 (53.0)	97 / 100 (97.0)
		抗体価40倍以上	0 / 100 (0.0)	24 / 100 (24.0)	77 / 100 (77.0)
		変化率4倍以上		51 / 100 (51.0)	94 / 100 (94.0)
	インドネシア株	抗体価20倍以上	0 / 100 (0.0)	3 / 100 (3.0)	12 / 100 (12.0)
		抗体価40倍以上	0 / 100 (0.0)	1 / 100 (1.0)	3 / 100 (3.0)
		変化率4倍以上		3 / 100 (3.0)	12 / 100 (12.0)
HI抗体価(ウマ)	ベトナム株	抗体価20倍以上	3 / 100 (3.0)	11 / 100 (11.0)	23 / 100 (23.0)
		抗体価40倍以上	0 / 100 (0.0)	5 / 100 (5.0)	9 / 100 (9.0)
		変化率4倍以上		8 / 100 (8.0)	20 / 100 (20.0)
	安徽株	抗体価20倍以上	2 / 100 (2.0)	49 / 100 (49.0)	89 / 100 (89.0)
		抗体価40倍以上	0 / 100 (0.0)	19 / 100 (19.0)	67 / 100 (67.0)
		変化率4倍以上		46 / 100 (46.0)	88 / 100 (88.0)
	インドネシア株	抗体価20倍以上	0 / 100 (0.0)	6 / 100 (6.0)	28 / 100 (28.0)
		抗体価40倍以上	0 / 100 (0.0)	2 / 100 (2.0)	3 / 100 (3.0)
		変化率4倍以上		6 / 100 (6.0)	28 / 100 (28.0)

19

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	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	2回目接種前	100	1.47	1.008	0.5	1.00	8.0	1.27	1.626
		2回目接種後21日	100	2.34	1.603	1.0	2.00	8.0	1.99	1.723
	安徽株	2回目接種前	100	2.06	3.393	0.3	1.00	32.0	1.35	2.284
		2回目接種後21日	100	4.64	5.200	0.5	4.00	32.0	3.14	2.366
	インドネシア株	2回目接種前	100	3.51	4.801	0.5	2.00	32.0	2.08	2.531
		2回目接種後21日	100	15.57	20.550	1.0	8.00	128.0	9.38	2.690
HI抗体価(ウマ)	ベトナム株	2回目接種前	100	1.06	0.343	1.0	1.00	4.0	1.04	1.198
		2回目接種後21日	100	1.20	0.804	1.0	1.00	8.0	1.11	1.373
	安徽株	2回目接種前	100	3.10	4.225	1.0	2.00	32.0	2.03	2.253
		2回目接種後21日	100	4.76	5.309	1.0	4.00	32.0	3.25	2.300
	インドネシア株	2回目接種前	100	2.99	4.069	1.0	2.00	32.0	1.96	2.259
		2回目接種後21日	100	8.22	9.034	1.0	4.00	64.0	5.54	2.420

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(%)		
			1回目接種前	2回目接種前	2回目接種後21日
中和抗体価	ベトナム株	抗体価20倍以上	11 / 100 (11.0)	19 / 100 (19.0)	41 / 100 (41.0)
		抗体価40倍以上	8 / 100 (8.0)	12 / 100 (12.0)	15 / 100 (15.0)
		変化率4倍以上		6 / 100 (6.0)	20 / 100 (20.0)
	安徽株	抗体価20倍以上	24 / 100 (24.0)	41 / 100 (41.0)	84 / 100 (84.0)
		抗体価40倍以上	2 / 100 (2.0)	16 / 100 (16.0)	55 / 100 (55.0)
		変化率4倍以上		16 / 100 (16.0)	54 / 100 (54.0)
	インドネシア株	抗体価20倍以上	1 / 100 (1.0)	33 / 100 (33.0)	90 / 100 (90.0)
		抗体価40倍以上	0 / 100 (0.0)	17 / 100 (17.0)	74 / 100 (74.0)
		変化率4倍以上		31 / 100 (31.0)	87 / 100 (87.0)
HI抗体価(ウマ)	ベトナム株	抗体価20倍以上	4 / 100 (4.0)	5 / 100 (5.0)	6 / 100 (6.0)
		抗体価40倍以上	0 / 100 (0.0)	0 / 100 (0.0)	2 / 100 (2.0)
		変化率4倍以上		1 / 100 (1.0)	2 / 100 (2.0)
	安徽株	抗体価20倍以上	5 / 100 (5.0)	37 / 100 (37.0)	60 / 100 (60.0)
		抗体価40倍以上	0 / 100 (0.0)	15 / 100 (15.0)	29 / 100 (29.0)
		変化率4倍以上		29 / 100 (29.0)	52 / 100 (52.0)
	インドネシア株	抗体価20倍以上	0 / 100 (0.0)	30 / 100 (30.0)	81 / 100 (81.0)
		抗体価40倍以上	0 / 100 (0.0)	12 / 100 (12.0)	49 / 100 (49.0)
		変化率4倍以上		30 / 100 (30.0)	81 / 100 (81.0)

21

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		
			1回目接種21日後	2回目接種21日後	
抗体陽転率	変化率4倍以上の割合	40%<	ベトナム株	0.0	1.0
			安徽株	<u>51.0</u>	<u>94.0</u>
			インドネシア株	3.0	12.0
抗体変化率	幾何平均抗体価の増加倍率	2.5<	ベトナム株	1.1	1.4
			安徽株	<u>3.2</u>	<u>11.4</u>
			インドネシア株	1.1	1.6
抗体保有率	抗体価40倍以上の割合	70%<	ベトナム株	0.0	0.0
			安徽株	24.0	<u>77.0</u>
			インドネシア株	1.0	3.0

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%

22

EMEA基準での評価(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)		
			1回目接種21日後	2回目接種21日後	
抗体陽転率	変化率4倍以上の割合	40%<	ベトナム株	8.0	20.0
			安徽株	<u>46.0</u>	<u>88.0</u>
			インドネシア株	6.0	28.0
抗体変化率	幾何平均抗体価の増加倍率	2.5<	ベトナム株	1.3	1.6
			安徽株	<u>2.8</u>	<u>7.2</u>
			インドネシア株	1.2	1.9
抗体保有率	抗体価40倍以上の割合	70%<	ベトナム株	5.0	9.0
			安徽株	19.0	67.0
			インドネシア株	2.0	3.0

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(中和抗体価)

項目	EMEA基準	測定ウイルスタイプ	中和抗体価		
			1回目接種21日後	2回目接種21日後	
抗体陽転率	変化率4倍以上の割合	40%<	ベトナム株	6.0	20.0
			安徽株	16.0	<u>54.0</u>
			インドネシア株	31.0	<u>87.0</u>
抗体変化率	幾何平均抗体価の増加倍率	2.5<	ベトナム株	1.3	2.0
			安徽株	1.3	<u>3.1</u>
			インドネシア株	2.1	<u>9.4</u>
抗体保有率	抗体価40倍以上の割合	70%<	ベトナム株	12.0	15.0
			安徽株	16.0	55.0
			インドネシア株	17.0	<u>74.0</u>

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基準での評価(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)		
			1回目接種21日後	2回目接種21日後	
抗体陽転率	変化率4倍以上の割合	40%<	ベトナム株	1.0	2.0
			安徽株	29.0	<u>52.0</u>
			インドネシア株	30.0	<u>81.0</u>
抗体変化率	幾何平均抗体価の増加倍率	2.5<	ベトナム株	1.0	1.1
			安徽株	2.0	<u>3.3</u>
			インドネシア株	2.0	<u>5.5</u>
抗体保有率	抗体価40倍以上の割合	70%<	ベトナム株	0.0	2.0
			安徽株	15.0	29.0
			インドネシア株	12.0	49.0

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%

有害事象/副反応発現率

接種株	S試験時			成人治験時(ベトナム株) ※1	
		安徽株		KIB-PIA(im)	BK-PIFA(sc)
接種時期	全期間	試験薬 1回目接種時	試験薬 2回目接種時	全期間	全期間
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
解析対象例数	100	100	100	150	150
有害事象	84(84.0)	79(79.0)	62(62.0)	120(80.0)	139(92.7)
自覚症状・他覚所見	39(39.0)	30(30.0)	16(16.0)	49(32.7)	60(40.0)
接種部位反応	80(80.0)	75(75.0)	61(61.0)	108(72.0)	137(91.3)
副反応	82(82.0)	77(77.0)	62(62.0)	113(75.3)	138(92.0)
自覚症状・他覚所見	36(36.0)	27(27.0)	16(16.0)	33(22.0)	34(22.7)
接種部位反応	80(80.0)	75(75.0)	61(61.0)	108(72.0)	137(91.3)

※1 接種用量群:H群

有害事象/副反応発現率

接種株	S試験時 インドネシア株			成人治験時 (ベトナム株) ※1	
	全期間	試験薬 1回目接種時	試験薬 2回目接種時	KIB-PIA(im)	BK-PIFA(sc)
接種時期	全期間 例数(%)	試験薬 1回目接種時 例数(%)	試験薬 2回目接種時 例数(%)	全期間 例数(%)	全期間 例数(%)
解析対象例数	100	100	100	150	150
有害事象	85(85.0)	77(77.0)	61(61.0)	120(80.0)	139(92.7)
自覚症状・他覚所見	39(39.0)	30(30.0)	16(16.0)	49(32.7)	60(40.0)
接種部位反応	80(80.0)	71(71.0)	59(59.0)	108(72.0)	137(91.3)
副反応	83(83.0)	76(76.0)	59(59.0)	113(75.3)	138(92.0)
自覚症状・他覚所見	30(30.0)	25(25.0)	11(11.0)	33(22.0)	34(22.7)
接種部位反応	80(80.0)	71(71.0)	59(59.0)	108(72.0)	137(91.3)

※1 接種用量群:H群

27

重症度別 有害事象/副反応発現件数

	発現件数								
	全期間			試験薬1回目接種時			試験薬2回目接種時		
	Grade1/A	Grade2/B	Grade3/C	Grade1/A	Grade2/B	Grade3/C	Grade1/A	Grade2/B	Grade3/C
解析対象例数	100			100			100		
有害事象	201	51	1	122	37	0	79	14	1
自覚症状・他覚所見	56	22	1	39	18	0	17	4	1
接種部位反応	145	29	0	83	19	0	62	10	0
副反応	201	48	1	122	34	0	79	14	1
自覚症状・他覚所見	56	19	1	39	15	0	17	4	1
接種部位反応	145	29	0	83	19	0	62	10	0

※Grade4/Dの有害事象なし

28

発現開始時期別 有害事象/副反応発現件数

	発現件数					
	試験薬1回目接種時			試験薬2回目接種時		
	Day 0~3	Day 4~7	Day 8~14	Day 0~3	Day 4~7	Day 8~14
解析対象例数	100			100		
有害事象	150	5	1	92	2	0
自覚症状・他覚所見	50	3	1	20	2	0
接種部位反応	100	2	0	72	0	0
副反応	150	5	1	92	2	0
自覚症状・他覚所見	50	3	1	20	2	0
接種部位反応	100	2	0	72	0	0

※Day15≤の有害事象
 ≪1回目接種後≫
 自覚症状・他覚所見：3件（関連なし）

29

重症度別 有害事象/副反応発現件数

	発現件数								
	全期間			試験薬1回目接種時			試験薬2回目接種時		
	Grade1/A	Grade2/B	Grade3/C	Grade1/A	Grade2/B	Grade3/C	Grade1/A	Grade2/B	Grade3/C
解析対象例数	100			100			100		
有害事象	197	86	1	117	63	1	80	23	0
自覚症状・他覚所見	57	20	0	37	14	0	20	6	0
接種部位反応	140	66	1	80	49	1	60	17	0
副反応	183	75	1	112	55	1	71	20	0
自覚症状・他覚所見	43	9	0	32	6	0	11	3	0
接種部位反応	140	66	1	80	49	1	60	17	0

※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					
	試験薬1回目接種時			試験薬2回目接種時		
	Day 0~3	Day 4~7	Day 8~14	Day 0~3	Day 4~7	Day 8~14
解析対象例数	100			100		
有害事象	168	4	2	96	4	3
自覚症状・他覚所見	41	1	2	20	3	3
接種部位反応	127	3	0	76	1	0
副反応	164	4	0	90	1	0
自覚症状・他覚所見	37	1	0	14	0	0
接種部位反応	127	3	0	76	1	0

※Day15≤の有害事象
 ≪1回目接種後≫
 自覚症状・他覚所見：7件（関連なし）

事象毎の有害事象/副反応発現率

（自覚症状・他覚症状）

症状	試験薬1回目接種時		試験薬2回目接種時	
	有害事象	副反応	有害事象	副反応
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
解析対象例数	100		100	
自覚症状・他覚所見発現例数合計	30(30.0)	27(27.0)	16(16.0)	16(16.0)
神経系障害	20(20.0)	17(17.0)	5(5.0)	5(5.0)
頭痛	18(18.0)	16(16.0)	5(5.0)	5(5.0)
全身障害および投与局所様態	23(23.0)	23(23.0)	12(12.0)	12(12.0)
倦怠感	21(21.0)	21(21.0)	11(11.0)	11(11.0)
発熱	9(9.0)	9(9.0)	2(2.0)	2(2.0)

※ 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

事象毎の有害事象/副反応発現率

(接種部位反応)

症状	試験薬1回目接種時		試験薬2回目接種時	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
解析対象例数	100		100	
接種部位反応発現例数合計	75(75.0)	75(75.0)	61(61.0)	61(61.0)
全身障害および投与局所様態	75(75.0)	75(75.0)	61(61.0)	61(61.0)
注射部位紅斑	8(8.0)	8(8.0)	2(2.0)	2(2.0)
注射部位硬結	2(2.0)	2(2.0)	—	—
注射部位疼痛	72(72.0)	72(72.0)	60(60.0)	60(60.0)
注射部位そう痒感	6(6.0)	6(6.0)	2(2.0)	2(2.0)
注射部位熱感	6(6.0)	6(6.0)	6(6.0)	6(6.0)
注射部位腫脹	7(7.0)	7(7.0)	1(1.0)	1(1.0)

※ 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

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	試験薬1回目接種時		試験薬2回目接種時	
	有害事象	副反応	有害事象	副反応
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
解析対象例数	100		100	
自覚症状・他覚所見発現例数合計	30(30.0)	25(25.0)	16(16.0)	11(11.0)
神経系障害	11(11.0)	11(11.0)	6(6.0)	4(4.0)
頭痛	10(10.0)	10(10.0)	6(6.0)	4(4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4(4.0)	1(1.0)	2(2.0)	—
口腔咽頭痛	3(3.0)	1(1.0)	—	—
筋骨格系および結合組織障害	3(3.0)	3(3.0)	2(2.0)	1(1.0)
関節痛	3(3.0)	3(3.0)	2(2.0)	1(1.0)
全身障害および投与局所様態	25(25.0)	21(21.0)	9(9.0)	8(8.0)
熱感	2(2.0)	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)
倦怠感	19(19.0)	19(19.0)	8(8.0)	7(7.0)
発熱	5(5.0)	1(1.0)	—	—

※ 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	試験薬1回目接種時		試験薬2回目接種時	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
解析対象例数	100		100	
接種部位反応発現例数合計	71(71.0)	71(71.0)	59(59.0)	59(59.0)
筋骨格系および結合組織障害	2(2.0)	2(2.0)	—	—
四肢不快感	2(2.0)	2(2.0)	—	—
全身障害および投与局所様態	71(71.0)	71(71.0)	59(59.0)	59(59.0)
注射部位紅斑	20(20.0)	20(20.0)	7(7.0)	7(7.0)
注射部位疼痛	67(67.0)	67(67.0)	54(54.0)	54(54.0)
注射部位そう痒感	20(20.0)	20(20.0)	5(5.0)	5(5.0)
注射部位熱感	12(12.0)	12(12.0)	5(5.0)	5(5.0)
注射部位腫脹	9(9.0)	9(9.0)	5(5.0)	5(5.0)

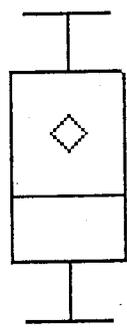
※ 同一症例で同一有害事象が複数回発現した場合は、因果関係が最も強いものを採用した。

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

35

●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



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	試験薬接種前	108	6.5	1.58	5.9 ~ 7.1	5	5.0	40
			7日後 *c	108	17.5	2.29	14.9 ~ 20.5	5	20.0	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	試験薬接種前	102	9.5	1.49	8.8 ~ 10.2	5	10.0	40
			7日後 *c	102	67.5	3.41	53.0 ~ 85.9	5	80.0	640
	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

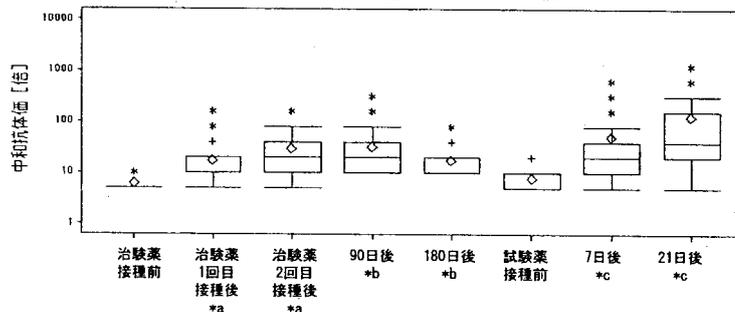
抗体価の推移 (HI抗体価 (ウマ血球))

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 (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		

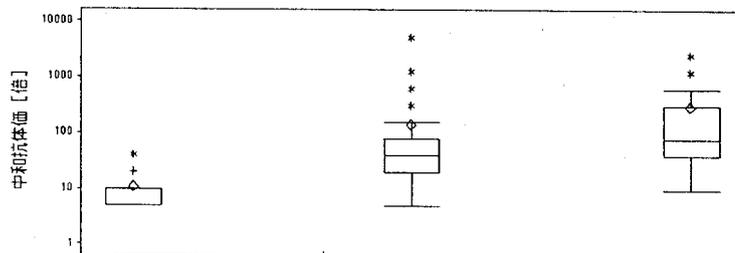
*a : 治験薬接種後21日
 *b : 治験薬1回目接種日から起算
 *c : 試験薬接種日から起算

抗体価の推移図 (中和抗体価)

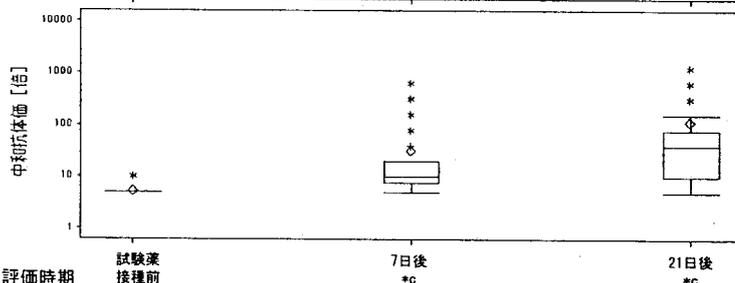
測定ウイルスタイプ
ベトナム株



安徽株



インドネシア株

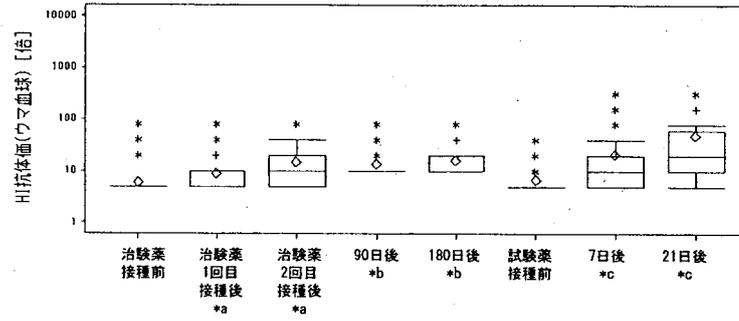


*a : 治験薬接種後21日
 *b : 治験薬1回目接種日から起算
 *c : 試験薬接種日から起算

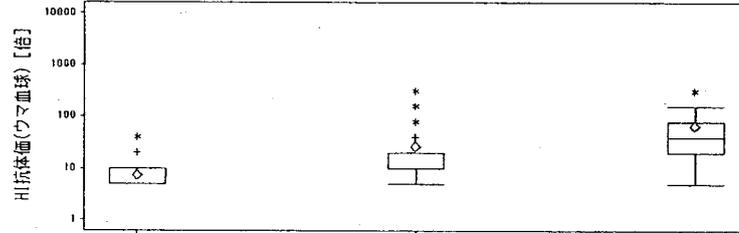
評価時期

抗体価の推移図(HI(ウマ)抗体価)

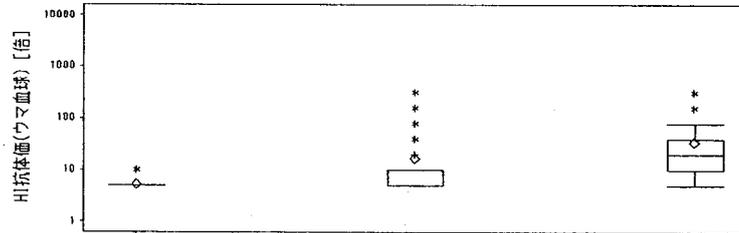
測定ウイルスタイプ
ベトナム株



安徽株



インドネシア株

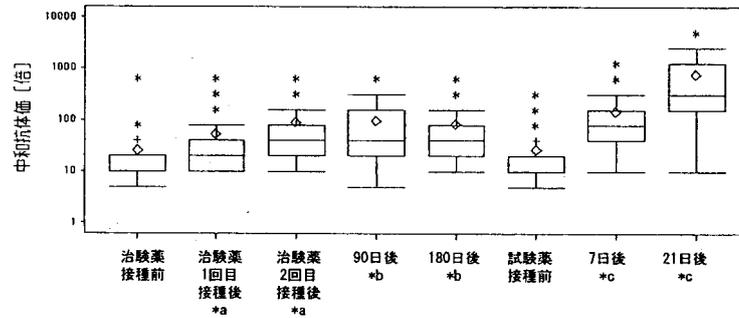


- *a: 治験薬接種後21日
- *b: 治験薬1回目接種日から起算
- *c: 試験薬接種日から起算

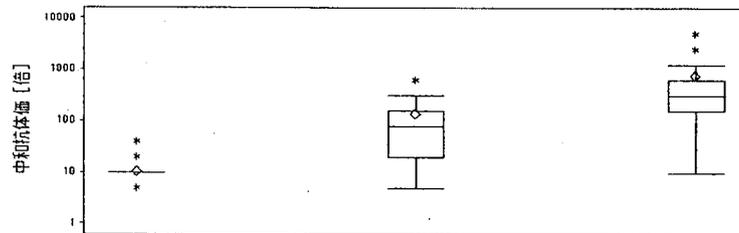
評価時期

抗体価の推移図(中和抗体価)

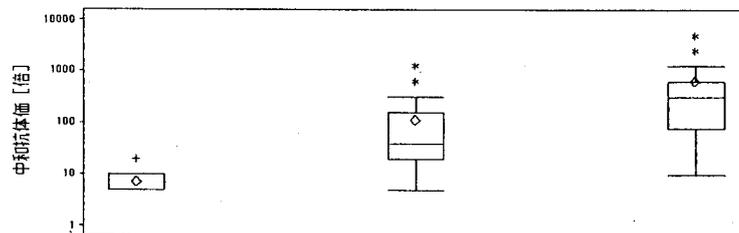
測定ウイルスタイプ
ベトナム株



安徽株



インドネシア株

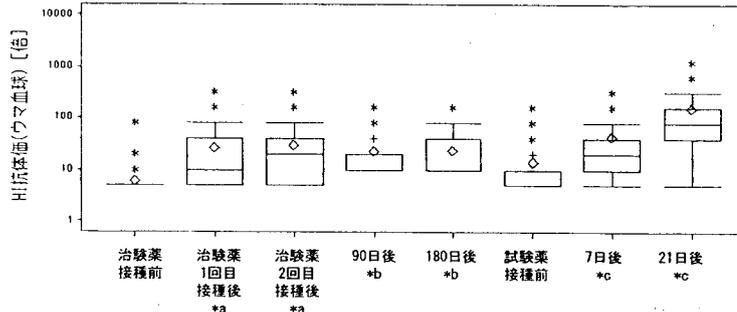


- *a: 治験薬接種後21日
- *b: 治験薬1回目接種日から起算
- *c: 試験薬接種日から起算

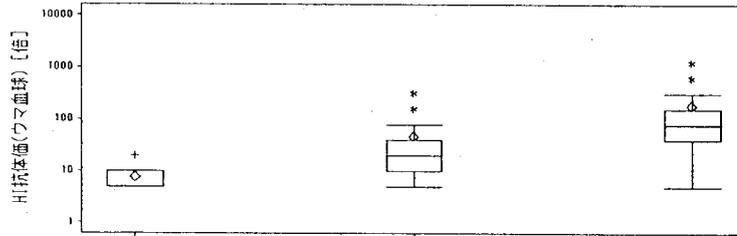
評価時期

抗体価の推移図 (HI(ウマ)抗体価)

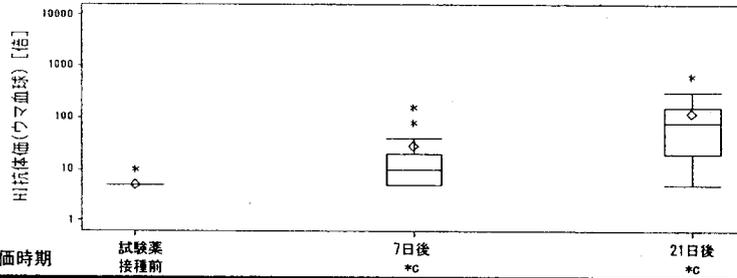
測定ウイルスタイプ
ベトナム株



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

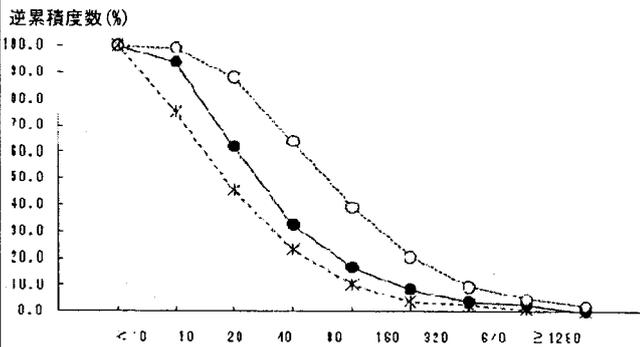
評価時期

抗体価の逆累積度数分布図

安徽株

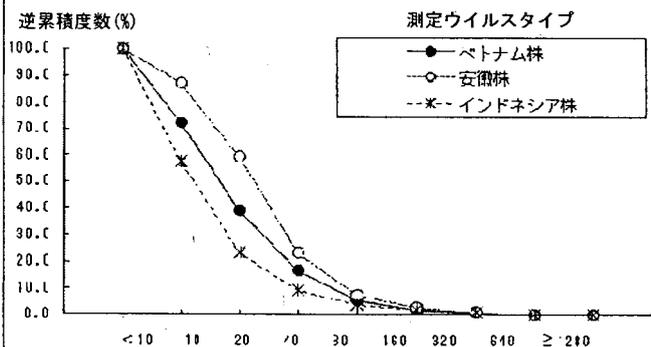
● 中和抗体価

《7日後(試験薬接種日から起算)》

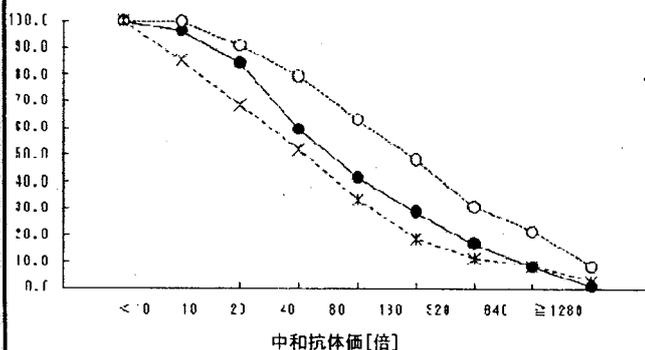


● HI抗体価

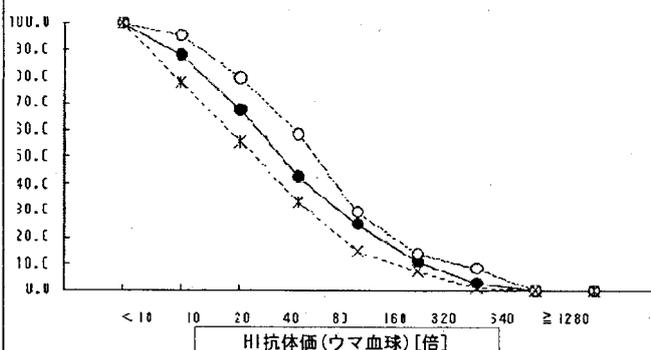
《7日後(試験薬接種日から起算)》



《21日後(試験薬接種日から起算)》



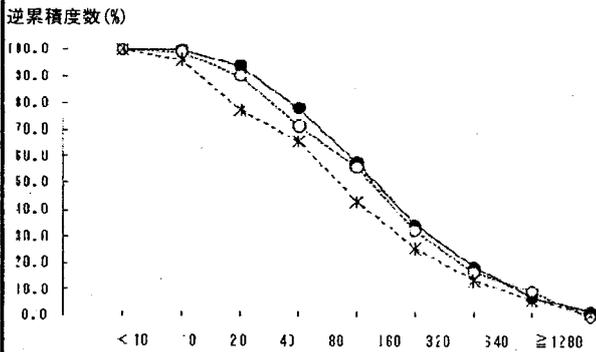
《21日後(試験薬接種日から起算)》



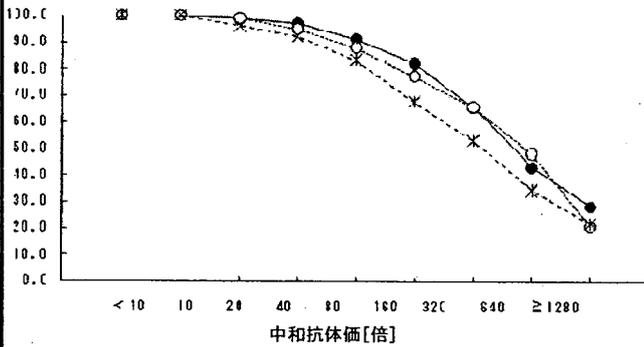
抗体価の逆累積度数分布図

●中和抗体価

《7日後(試験薬接種日から起算)》

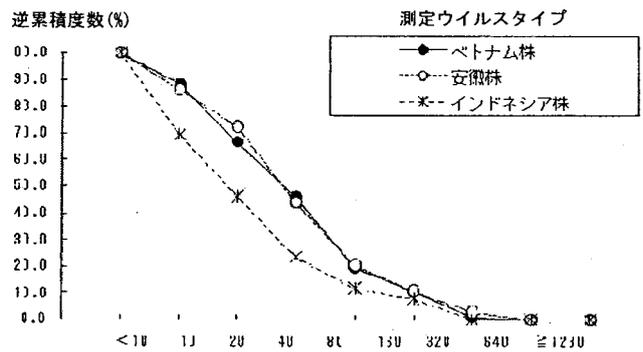


《21日後(試験薬接種日から起算)》

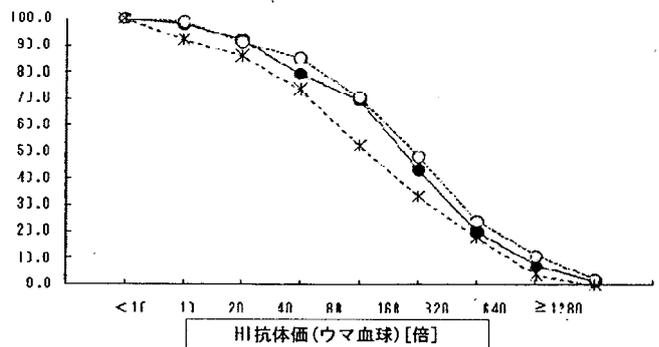


●HI抗体価

《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

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

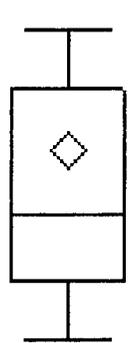
事象毎の有害事象/副反応発現率

(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

鳥由来新型インフルエンザ対策の一層の推進について

平成 21 年 4 月 2 日
与党鳥由来新型インフルエンザ対策
に関するプロジェクトチーム

鳥由来新型インフルエンザの発生は、依然として、予断を許さない状況が続いているが、現在、世界的な金融・経済危機によって、日本の社会経済には将来への不安感が高まっている。

新型インフルエンザ対策については、本プロジェクトチームの提言を受け、着実に進められているが、こうした状況の中では、国民が安心感を持てる対策を、さらに加速して推進していくことが必要である。

以上のことから、今般特に、所要予算の確保を含め下記の取組を早急に進めることを本プロジェクトチームとして強く求める。

- 一、世界トップレベルの新型インフルエンザ対策を実現するため、集中的・戦略的な国家プロジェクトとして、全国民分のパンデミックワクチンの生産期間を約 6 ヶ月に短縮するため、ワクチンの細胞培養の研究・生産体制を整備すること。
- 一、プレパンデミックワクチンについては、今般の臨床研究結果の評価も踏まえ、事前接種の可否について秋を目途に幅広い観点から検討を進め、結論を得るよう努力すること。併せて、諸外国の状況についても、情報収集に努めること。
- 一、新型インフルエンザ対策を国、地方が一体となって推進することができるよう、国は、地方公共団体に対し、今般改定された「新型インフルエンザ行動計画」、「同ガイドライン」の広報・普及を図ること。

平成20年度補正予算の概要

～新型インフルエンザ対策～

〔第1次補正〕医療の安心確保（491億円）

○抗インフルエンザウイルス薬の追加備蓄 386億円

- ・ 最新の医学的知見や、直近の諸外国における抗インフルエンザウイルス薬の備蓄状況等を勘案し、備蓄量を現在の国民の23%分から45%分を目指して引き上げる。

○プレパンデミックワクチン原液の買上 59億円

- ・ 本年4月の新型インフルエンザ専門家会議の提言を受け、通常期インフルエンザワクチンの製造が中断される間を利用して、新たなウイルス株で製造したプレパンデミックワクチン原液1,000万人分を購入する。

○新型インフルエンザ患者入院医療機関設備整備 30億円

- ・ 大流行時に適切な医療が提供されるよう、新型インフルエンザの入院医療を担当する医療機関に対して、人工呼吸器、PPE（個人防護具）の整備に対する補助を行う。

○検疫体制の強化 8.9億円

- ・ 検疫所による水際対策の強化のため、発熱者の発見や検査等を迅速に行うための機器等の整備を行う。

○国立感染症研究所における新型インフルエンザ対策の強化に関する体制整備 7.5億円

- ・ 国立感染症研究所における新型インフルエンザ患者の確定診断の迅速化に必要な機器整備及び既存施設の改修を行う。

〔第2次補正〕医療対策の推進（15億円）

○パンデミックワクチン製造能力強化 15億円

- ・ 新型インフルエンザ発生時に必要なパンデミックワクチンの製造能力の強化を図るため、ワクチンメーカーにおいて早期に実現可能な製造設備の整備に係る費用について助成する。

○新型インフルエンザ対策経費 144億円

(主な事業)

- | | |
|------------------------|----------|
| 1. 医薬品の備蓄と研究開発の推進等 | 103億円 |
| ・ プレパンデミックワクチンの備蓄 | 6,639百万円 |
| ・ 新興・再興感染症研究の推進 | 2,617百万円 |
| ・ 国立感染症研究所の研究機能強化 | 707百万円 |
| 2. 国・地方公共団体等の体制整備 | 23億円 |
| ・ 感染症発生動向調査費 | 931百万円 |
| ・ 感染症予防事業費(負担金) | 600百万円 |
| ・ 国立感染症研究所の情報収集・分析機能強化 | 395百万円 |
| 3. 地域の医療体制等の確立 | 8.2億円 |
| ・ 感染症指定医療機関運営費 | 669百万円 |
| 4. 水際対策の強化 | 5.9億円 |
| ・ 検疫体制の強化 | 399百万円 |
| 5. 国民各界各層に対する取組の要請 | 0.5億円 |
| 6. 国際協力の推進 | 3.7億円 |
| ・ 感染症対策事業(WHO拠出金) | 359百万円 |