

# 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 <sup>*1</sup>
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 <sup>*1</sup>
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 <sup>*1</sup>
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 <sup>*1</sup>	
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

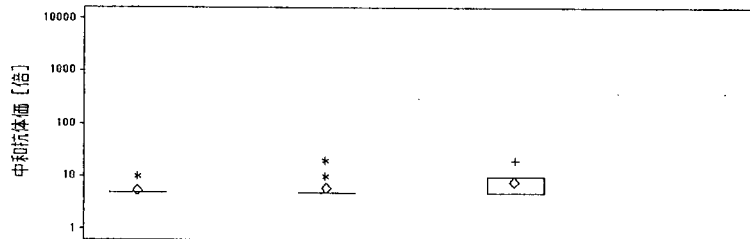
抗体価種類	測定したウイルスタイプ	評価時期	例数	抗体価[倍]					
				幾何平均値	幾何標準偏差	幾何平均値の95%信頼区間	最小値	中央値	最大値
中和抗体価	ベトナム株	1回目接種前	100	5.4	1.23	5.1 ~ 5.6	5	5.0	10
		2回目接種前	100	5.9	1.36	5.5 ~ 6.2	5	5.0	20
		2回目接種後21日	100	7.5	1.45	6.9 ~ 8.0	5	10.0	20
	安徽株	1回目接種前	100	5.3	1.21	5.1 ~ 5.5	5	5.0	10
		2回目接種前	100	16.9	2.40	14.2 ~ 20.2	5	20.0	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

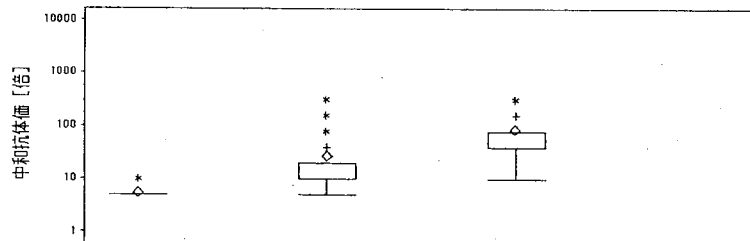
抗体価種類	測定したウイルスタイプ	評価時期	例数	抗体価[倍]						
				幾何平均値	幾何標準偏差	幾何平均値の95%信頼区間		最小値	中央値	最大値
中和抗体価	ベトナム株	1回目接種前	100	7.5	2.08	6.5 ~ 8.6		5	5.0	160
		2回目接種前	100	9.5	2.26	8.1 ~ 11.2		5	10.0	160
		2回目接種後21日	100	14.8	2.27	12.6 ~ 17.5		5	10.0	160
	安徽株	1回目接種前	100	10.7	1.60	9.8 ~ 11.8		5	10.0	40
		2回目接種前	100	14.4	2.23	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

# 抗体価の推移図(中和抗体価)

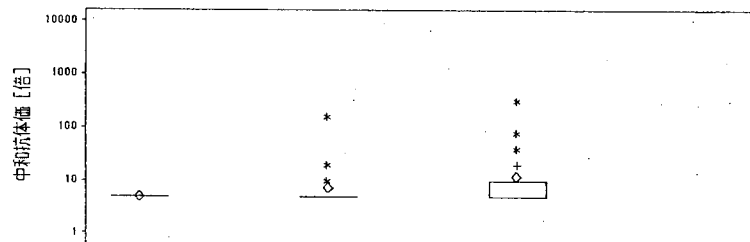
測定ウイルスタイプ  
ベトナム株



安徽株



インドネシア株

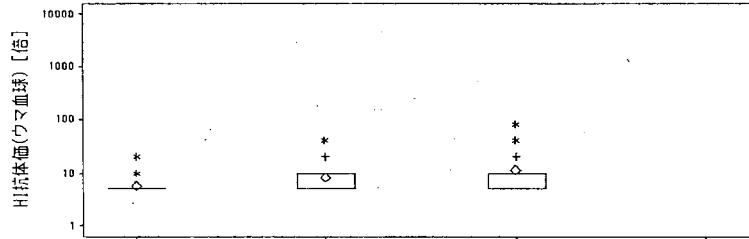


1回目接種前      2回目接種前      2回目接種後21日      180日後 \*a

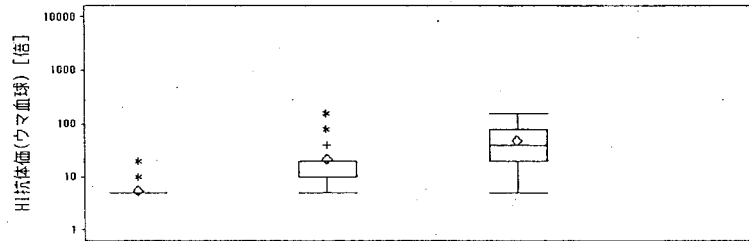
評価時期

# 抗体価の推移図(HI(ウマ)抗体価)

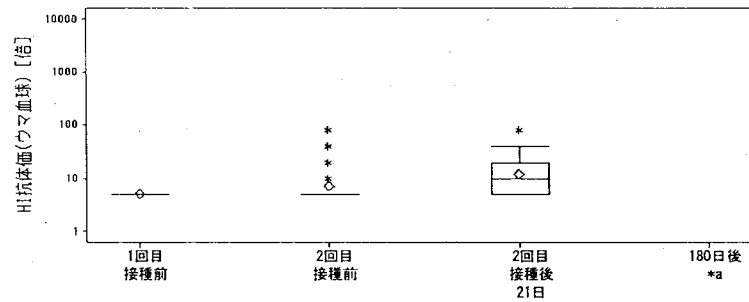
測定ウイルスタイプ  
ベトナム株



安徽株



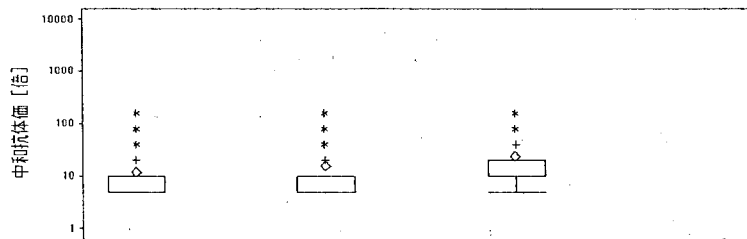
インドネシア株



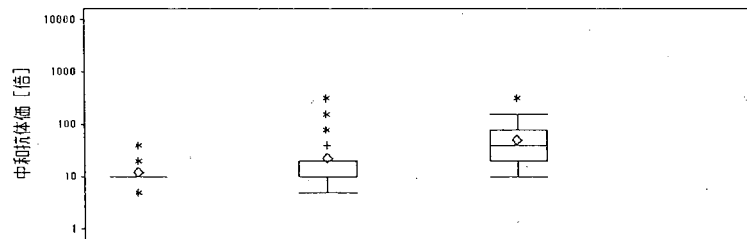
評価時期

# 抗体価の推移図(中和抗体価)

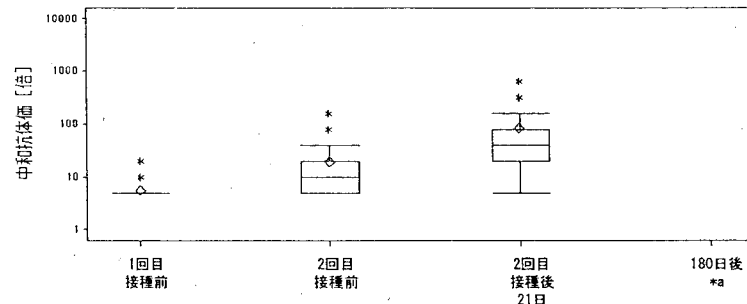
測定ウイルスタイプ  
ベトナム株



安徽株



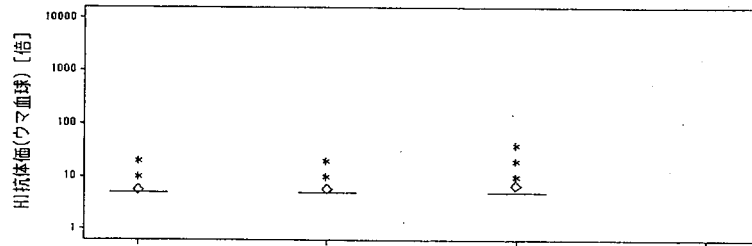
インドネシア株



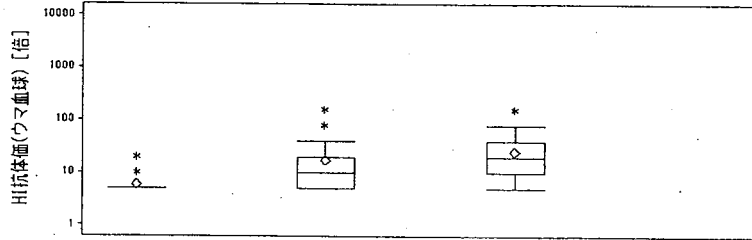
評価時期

# 抗体価の推移図(HI(ウマ)抗体価)

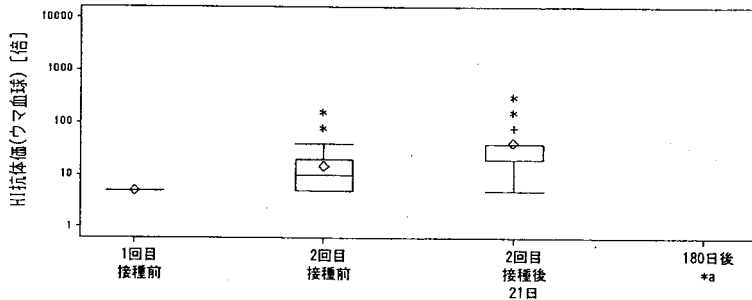
測定ウイルスタイプ  
ベトナム株



安徽株



インドネシア株



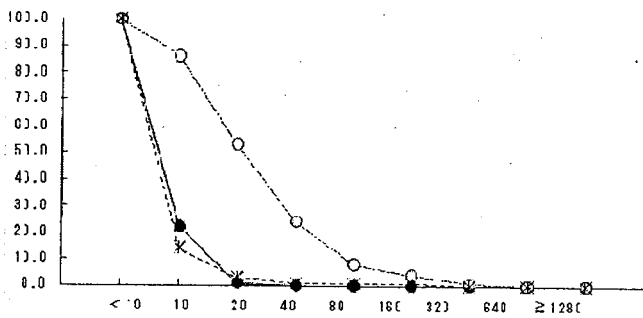
評価時期

# 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》

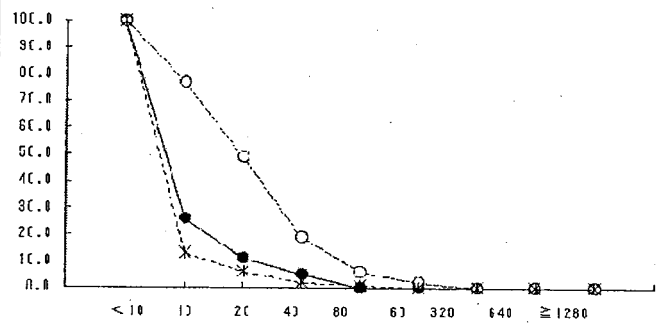
逆累積度数(%)



●HI抗体価

《2回目接種前》

逆累積度数(%)



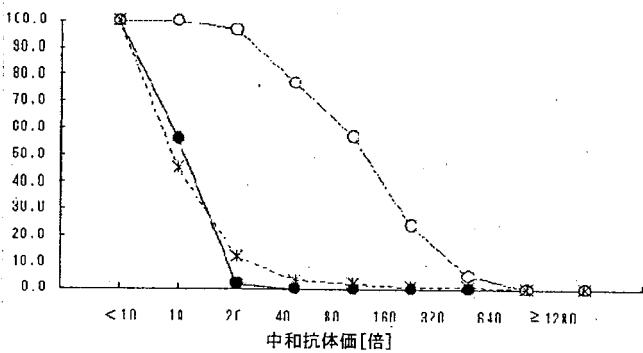
測定ウイルスタイプ

—●—ベトナム株

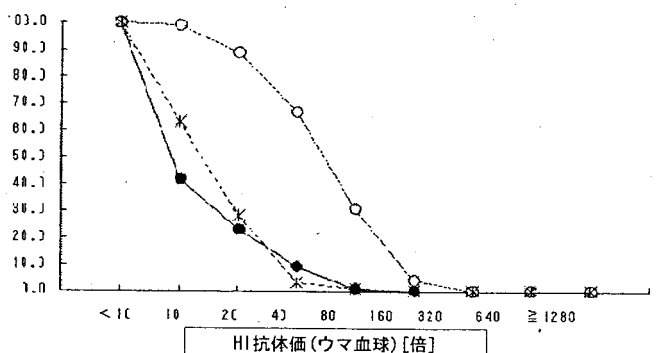
- -○- -安徽株

- - \* - -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》



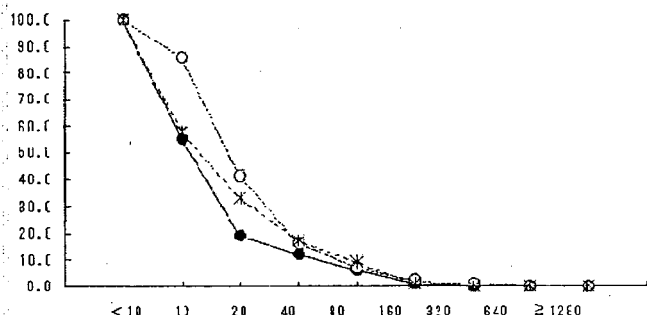
HI抗体価(ウマ血球) [倍]



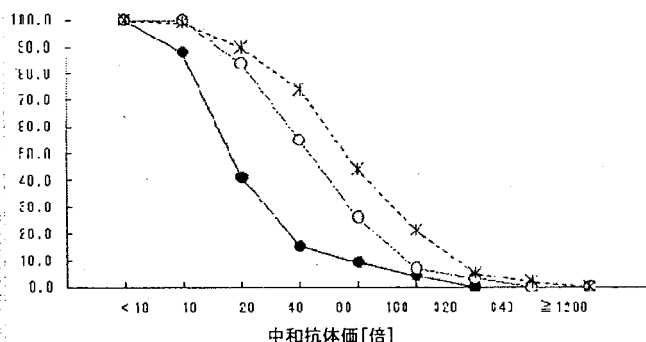
# 抗体価の逆累積度数分布図

●中和抗体価  
《2回目接種前》

逆累積度数(%)

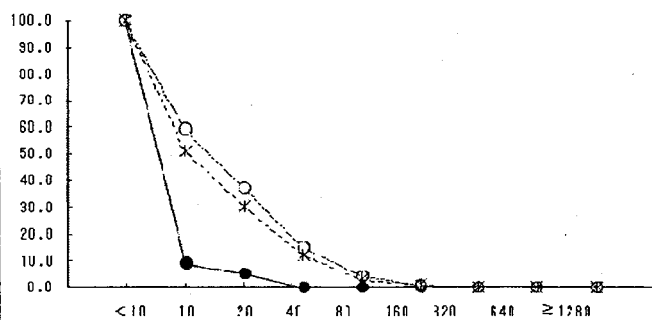


《2回目接種後21日後》

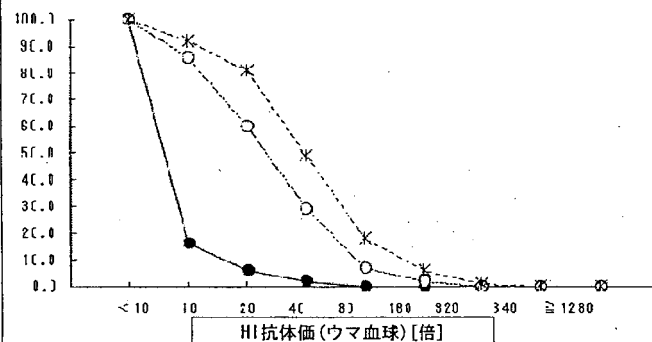


●HI抗体価  
《2回目接種前》

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)

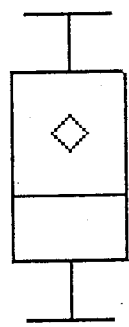
※ 同一症例で同一有害事象が複数回発現した場合は、因果関係が最も強いものを採用した。

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 $\sim 3.0$ 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