

青海株追加接種時の幾何平均抗体価増加倍率

インドネシア株既接種 (n=100)

倍 (95%信頼区間)

抗体価変化倍率	追加接種 1 週後	追加接種 3 週後
ベトナム株	2.8 (2.3 - 3.3)	6.9 (5.5 - 8.5)
青海株	5.8 (4.8 - 6.9)	18.1 (14.5 - 22.6)
インドネシア株	11.3 (9.4 - 13.6)	26.7 (21.8 - 32.8)
安徽株	12.4 (10.2 - 15.1)	29.4 (23.9 - 36.3)

安徽株既接種 (n=100)

抗体価変化倍率	追加接種 1 週後	追加接種 3 週後
ベトナム株	2.3 (1.9 - 2.6)	3.8 (3.1 - 4.7)
青海株	3.7 (3.1 - 4.4)	9.2 (7.5 - 11.2)
インドネシア株	5.7 (4.7 - 6.9)	13.6 (10.6 - 17.6)
安徽株	7.4 (6.1 - 9.1)	20.3 (16.0 - 25.6)

青海株追加接種試験安全性の結果

安全性のまとめ

	人数 (割合)
発熱	3(1.5%)
局所反応	128(64%)
全身反応	44(22%)
その他有害事象	14(7%)、22件
重篤な有害事象 (入院)	0(0%)

その他有害事象のうち、副反応報告書対象となった症例

	人数 (割合)
39度以上の発熱	1(0.5%)
めまい	1(0.5%)
帯状疱疹	1(0.5%)

全身反応

	人数 (割合)
頭痛	28(14%)
倦怠感	33(16.5%)
鼻水	8(4%)

局所反応

	人数 (割合)
発赤	66(33%)
腫脹	31(15.5%)
硬結	40(20%)
疼痛	103(50.5%)
熱感	30(15%)
かゆみ	30(15%)

副反応報告書の詳細 (3症例)

【39.0度以上の発熱】

48歳女性

第1回ワクチン接種の2時間後頃より悪寒出現し、3時間半後に39.5度まで体温上昇した。解熱剤内服にて37.1度まで解熱するが、翌日も39.5度の発熱あり、再度解熱剤服用にて37.3度まで解熱、ワクチン接種2日後には36.9度となり、その後発熱なし。

【めまい】

45歳男性

約2年前にメニエール病と診断されていたが、症状は落ち着いており内服等もしていなかった。第1回ワクチン接種4日後にめまい出現し嘔吐、翌日病院受診し薬の処方あり内服（メチコバール、アデホス顆粒、メリスロン、イソバイド）開始となる。嘔気、嘔吐持続し、ワクチン接種5～6日後は点滴による治療（メイロン、プリンペラン投与）を受け、ワクチン接種19～28日後には、症状に合わせメイロン投与が行われた。その後、内服継続にて徐々に症状軽快し、103日後回復した。

【帯状疱疹】

56歳女性

第1回ワクチン接種1日後より左側胸部にぴりぴりとした疼痛出現、手持ちの鎮痛薬を服用していた。皮疹の出現はなかったが疼痛が持続していたため、3日後に病院受診し、帯状疱疹と診断された。アシクロビン錠の内服にてワクチン接種10日後に症状回復した。

その他の有害事象一覧（青海株追加接種者）

その他の有害事象（因果関係あり）

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
局所症状				
皮膚		10046735/蕁麻疹/Urticaria（1例） 10019974/帯状疱疹/Herpes zoster（1例）		
精神神経系		10047340/回転性めまい/Vertigo（1例）		
呼吸器				
消化器	10000081/腹痛/Abdominal pain（1例） 10000059/腹部不快感/Abdominal discomfort（1例） 10012735/下痢/Diarrhoea（2例）	10047700/嘔吐/Vomiting（1例） 10028813/悪心/Nausea（1例）		
血液				
眼障害				
その他	10028411/筋肉痛/Myalgia（1例）	10037660/発熱/Pyrexia（1例）		

その他の有害事象（因果関係なし）

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
局所症状				
皮膚				
精神神経系				
呼吸器	10068319/口腔咽頭痛/Oropharyngeal pain（1例） 10013968/呼吸困難/Dyspnoea（1例） 10011224/咳嗽/Cough（2例）			
消化器	10012735/下痢/Diarrhoea（1例）			
血液				
眼障害	10010741/結膜炎/Conjunctivitis（1例）			
その他	10031127/起立性低血圧/Orthostatic hypotension（1例） 10005750/血圧上昇/Blood pressure increased（1例） 10041232/くしゃみ/Sneezing（1例）	10033371/疼痛/Pain（1例） 10039085/アレルギー性鼻炎/Rhinitis allergic（1例）		

2) 新規(初回)接種者に対する青海株3回接種試験

実施医療機関

国立病院機構三重病院
 国立病院機構三重中央医療センター
 国立病院機構名古屋医療センター
 国立病院機構京都医療センター

被験者背景

各施設 30 名

女性 79 名 (65.8%) 平均年齢 36.2 歳
 男性 41 名 (34.2%) 平均年齢 39.0 歳

	女性		男性	
29 歳以下	24	(30.4%)	8	(19.5%)
30 歳代	25	(31.6%)	16	(39.0%)
40 歳代	23	(29.1%)	10	(24.4%)
50 歳代	6	(7.6%)	6	(14.6%)
60 歳以上	1	(1.3%)	1	(2.4%)
合計	79	(100.0%)	41	(100.0%)

被験者の合併症

	人数 (割合)
治療中の疾患あり	14 (11.6%)
高血圧	4 (3.3%)
脂質異常症	2 (1.6%)
糖尿病	0 (0%)
その他	11 (9.1%)
喘息	0 (0%)

参加施設	ワクチン	ワクチン
	初回接種日	最終接種日
三重病院	2010 年 9 月 8 日	2011 年 3 月 1 日
三重中央医療センター	2010 年 9 月 6 日	2011 年 2 月 24 日
名古屋医療センター	2010 年 9 月 8 日	2011 年 2 月 25 日
京都医療センター	2010 年 9 月 6 日	2011 年 2 月 23 日

三重病院で 1 名 1 回目接種後中止

(乳がん治療のため医師と相談の上、中止)

三重中央医療センターで 1 名 3 回目接種せず

(妊娠のため医師と相談の上、中止)

青海株新規 3 回接種試験の有効性の結果

青海株に対する中和抗体価 40 倍以上の被験者は接種前 0% に対して 2 回接種 3 週間後 57%、幾何平均抗体価増加倍率 6.8 倍 (95% 信頼区間 5.8-8.1) であり、青海株 2 回接種に免疫原性があることが確認された。青海株 2 回接種 3 週間後と初回接種前の中和抗体価を比較した幾何平均抗体価増加倍率ではベトナム株に対して 2.0 倍、インドネシア株に対して 1.7 倍、安徽株に対して 1.4 倍であり、十分な免疫原性と認められる 2.5 倍以上には達しなかった。2 回目接種から半年後では青海株に対する中和抗体価は減弱した (中和抗体価 40 倍以上の被験者の割合は 2 回接種後 57% に対して、半年後は 20%) が、3 回目接種 3 週間後では中和抗体価 40 倍以上の割合は 69%、接種前との幾何平均抗体価増加倍率 9.1 倍となり、2 回接種後に比べて増加したが、インドネシア株既接種者に対する抗体価増加倍率 18.1 倍に比べて低かった (安徽株既接種者の場合 9.2 倍)。

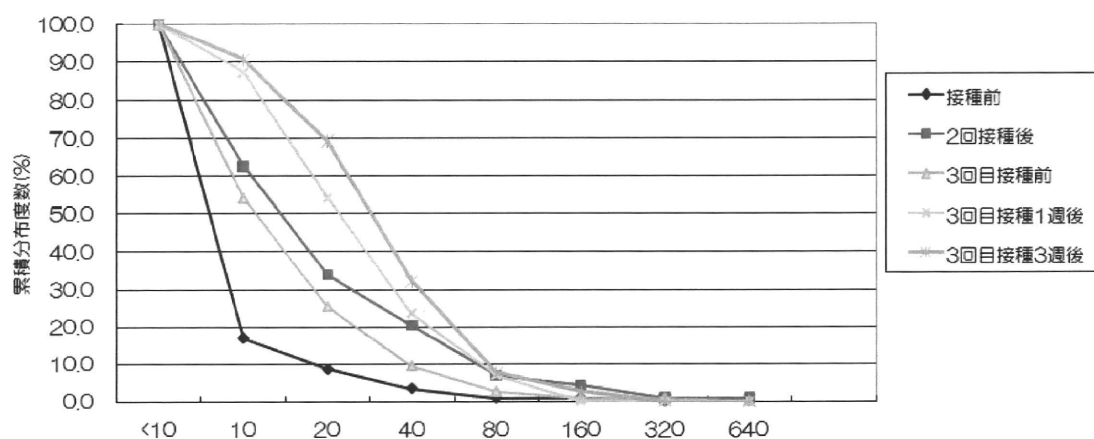
新規接種者に対するベトナム株中和抗体価

1) : ()内は対数変換値(Log10)

項目	回数	例数	抗体価							
			<10	10	20	40	80	160	320	640
NT抗体価	接種前	118	98	10	6	3	0	1	0	0
	2回接種後	118	44	34	16	16	3	4	0	1
	3回目接種前	118	54	34	19	8	2	0	1	0
	3回目接種1週後	118	15	39	36	20	8	0	0	0
	3回目接種3週後	118	11	25	44	29	6	3	0	0

		抗体価 ¹⁾								
		<10	10	20	40	80	160	320	640	
		(0.70)	(1.00)	(1.30)	(1.60)	(1.90)	(2.20)	(2.51)	(2.81)	(3.11)
接種前	100	17	8	3	1	1	0	0		
2回接種後	100	63	34	20	7	4	1	1		
3回目接種前	100	54	25	9	3	1	1	0		
3回目接種1週後	100	87	54	24	7	0	0	0		
3回目接種3週後	100	91	69	32	8	3	0	0		

ベトナム株



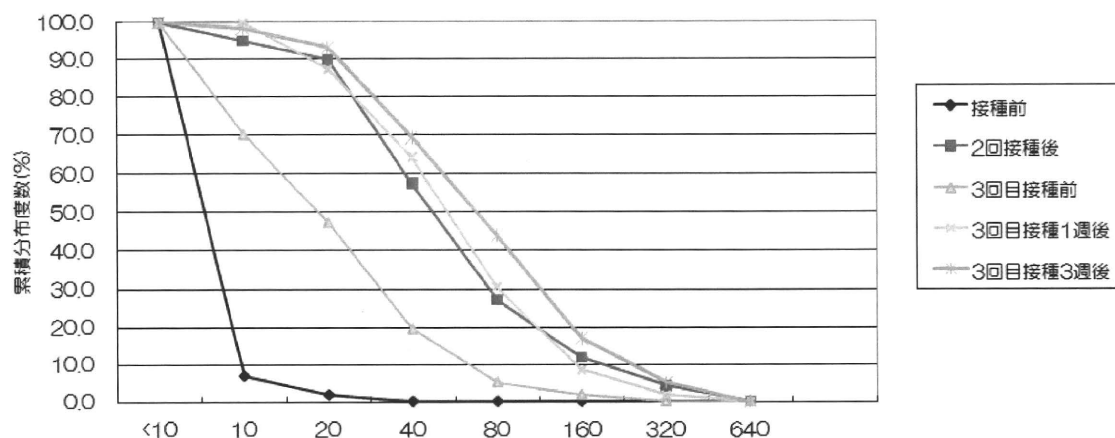
新規接種者に対する青海株中和抗体価

1) : ()内は対数変換値(Log10)

項目	回数	例数	抗体価							
			<10	10	20	40	80	160	320	640
NT抗体価	接種前	118	110	6	2	0	0	0	0	0
	2回接種後	118	6	6	38	36	18	9	5	0
	3回目接種前	118	35	27	33	17	4	2	0	0
	3回目接種1週後	118	0	15	27	40	26	8	2	0
	3回目接種3週後	118	2	6	28	30	32	14	6	0

		抗体価 ¹⁾								
		<10	10	20	40	80	160	320	640	
		(0.70)	(1.00)	(1.30)	(1.60)	(1.90)	(2.20)	(2.51)	(2.81)	(3.11)
接種前	100	7	2	0	0	0	0	0		
2回接種後	100	95	90	58	27	12	4	0		
3回目接種前	100	70	47	19	5	2	0	0		
3回目接種1週後	100	100	87	64	31	8	2	0		
3回目接種3週後	100	98	93	69	44	17	5	0		

青海株



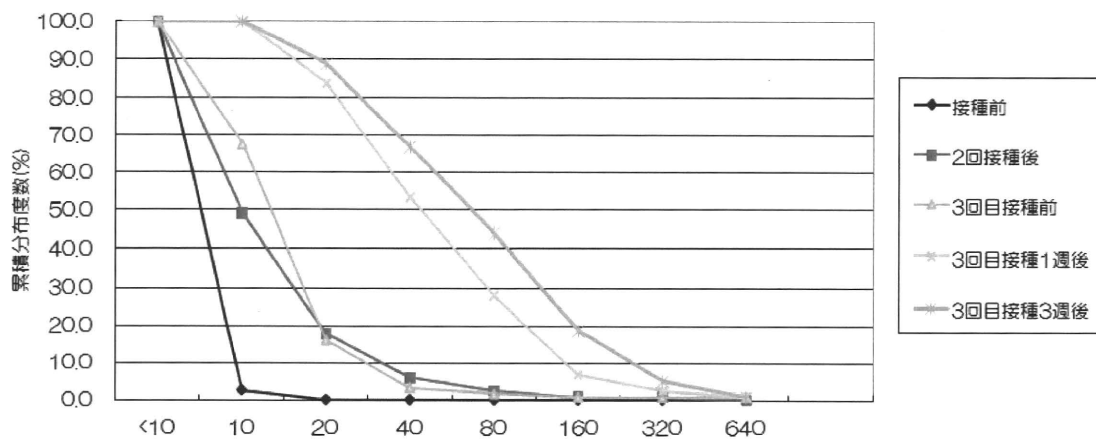
新規接種者に対するインドネシア株中和抗体価

1): ()内は対数変換値(Log10)

項目	回数	例数	抗体価							
			<10	10	20	40	80	160	320	640
NT抗体価	接種前	118	115	3	0	0	0	0	0	0
	2回接種後	118	60	37	14	4	2	0	1	0
	3回目接種前	118	38	61	15	2	1	0	0	1
	3回目接種1週後	118	0	19	36	30	25	5	2	1
	3回目接種3週後	118	0	13	26	27	30	16	5	1

	抗体価 ¹⁾								
	<10	10	20	40	80	160	320	640	
	(0.70)	(1.00)	(1.30)	(1.60)	(1.90)	(2.20)	(2.51)	(2.81)	(3.11)
接種前	100	3	0	0	0	0	0	0	0
2回接種後	100	49	18	6	3	1	1	0	0
3回目接種前	100	68	16	3	2	1	1	1	1
3回目接種1週後	100	100	84	53	28	7	3	1	1
3回目接種3週後	100	100	89	67	44	19	5	1	1

インドネシア株



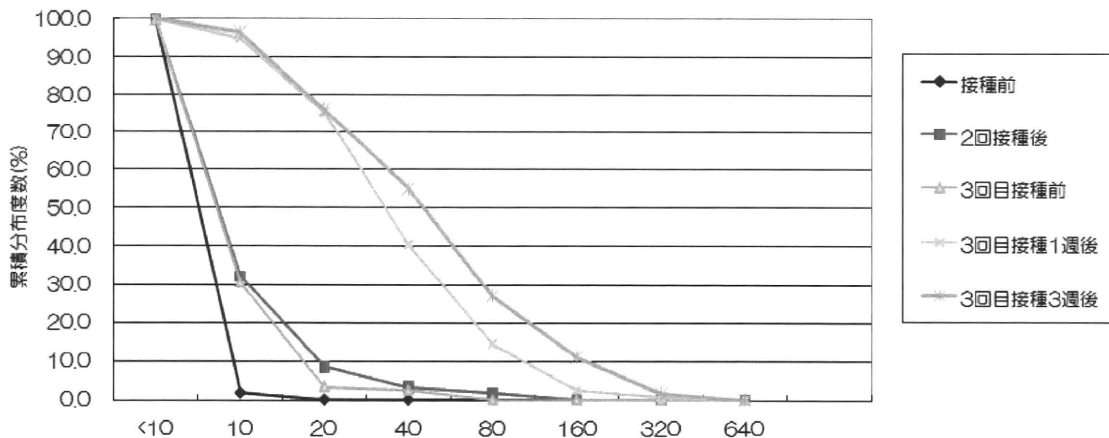
新規接種者に対する安徽株中和抗体価

1): ()内は対数変換値(Log10)

項目	回数	例数	抗体価							
			<10	10	20	40	80	160	320	640
NT抗体価	接種前	118	116	2	0	0	0	0	0	0
	2回接種後	118	80	28	6	2	0	0	0	0
	3回目接種前	118	82	32	1	3	0	0	0	0
	3回目接種1週後	118	6	23	41	31	14	2	1	0
	3回目接種3週後	118	4	24	25	33	19	11	2	0

	抗体価 ¹⁾								
	<10	10	20	40	80	160	320	640	
	(0.70)	(1.00)	(1.30)	(1.60)	(1.90)	(2.20)	(2.51)	(2.81)	(3.11)
接種前	100	2	0	0	0	0	0	0	0
2回接種後	100	32	8	3	2	0	0	0	0
3回目接種前	100	31	3	3	0	0	0	0	0
3回目接種1週後	100	95	75	41	14	3	1	0	0
3回目接種3週後	100	97	76	55	27	11	2	0	0

安徽株



青海株 3 回接種の効果(幾何平均抗体価増加倍率、PC 解析)

ベトナム株に対する倍率

倍率 (95%信頼区間)

接種前 VS2 回接種後	2.0 (1.7 - 2.3)	接種前 VS 3 回接種前	1.5 (1.3 - 1.8)
3 回接種前 VS 3 回接種 1 週後	1.7 (1.5 - 1.9)	3 回接種前 VS 3 回接種 3 週後	2.1 (1.9 - 2.4)
接種前 V S 3 回接種 1 週後	3.3 (2.8 - 3.8)		

青海株に対する倍率

接種前 VS2 回接種後	6.8 (5.8 - 8.1)	接種前 VS 3 回接種前	2.6 (2.2 - 3.0)
3 回接種前 VS 3 回接種 1 週後	2.8 (2.4 - 3.2)	3 回接種前 VS 3 回接種 3 週後	3.6 (3.0 - 4.2)
接種前 V S 3 回接種 1 週後	9.1 (7.7 - 10.8)		

インドネシア株に対する倍率

接種前 VS2 回接種後	1.7 (1.5 - 1.9)	接種前 VS 3 回接種前	1.9 (1.6 - 2.1)
3 回接種前 VS 3 回接種 1 週後	3.6 (3.0 - 4.2)	3 回接種前 VS 3 回接種 3 週後	5.0 (4.2 - 6.0)
接種前 V S 3 回接種 1 週後	9.3 (7.8 - 11.1)		

安徽株に対する倍率

接種前 VS2 回接種後	1.4 (1.2 - 1.5)	接種前 VS 3 回接種前	1.3 (1.2 - 1.4)
3 回接種前 VS 3 回接種 1 週後	3.8 (3.3 - 4.4)	3 回接種前 VS 3 回接種 3 週後	5.0 (4.2 - 5.9)
接種前 V S 3 回接種 1 週後	6.3 (5.3 - 7.5)		

青海株新規3回接種試験の安全性のまとめ

人数 (割合)

	1回目	2回目	3回目
発熱	3(2.5%)	0(0%)	3(2.5%)
局所反応	67(55.8%)	51(42.5%)	63(53.3%)
全身反応	23(19.1%)	17(14.1%)	23(19.4%)
その他の有害事象	1(0.8%)、 1件	0(0%)	11(9.3%)、 11件
重篤な有害事象 (入院)	1(0.8%)	0(0%)	0(0%)

その他有害事象のうち、報告反応報告書対象となった症例は血管浮腫 (1回目) の1例であった。重篤な有害事象 (入院) となったのは1回目接種後に乳がんが発見された1例であった。

重篤な有害事象症例の詳細

【乳がん】

39歳女性

第1回ワクチン接種の約3ヶ月前から乳房にしこりあり、乳腺炎と診断されていた。しかし、その後しこりが増大傾向にあったため、第1回ワクチン接種から8日後に再検査を実施、乳がんと診断された。25日後に入院治療を行い、退院。

副反応報告書の詳細

【血管浮腫】

34歳女性

第1回ワクチン接種2日後に両眼瞼周囲及び口周囲にかゆみを伴う浮腫が出現した。翌日自然軽快するが、ワクチン接種4日後に再燃し、その翌日病院受診し血管浮腫と診断されアレグラ内服開始となった。内服により症状は軽減し、ワクチン接種6日後には回復した。

全身反応

	1回目	2回目	3回目
頭痛	8(6.6%)	4(3.3%)	15(12.7%)
倦怠感	16(13.3%)	13(10.9%)	15(12.7%)
鼻水	7(5.8%)	4(3.3%)	3(2.5%)

局所反応

	1回目	2回目	3回目
発赤	20(16.6%)	9(7.5%)	21(17.7%)
腫脹	7(5.8%)	3(2.5%)	9(7.6%)
硬結	8(6.6%)	4(3.3%)	11(9.3%)
疼痛	63(52.5%)	46(38.6%)	57(48.3%)
熱感	11(9.1%)	9(7.5%)	7(5.9%)
かゆみ	10(8.3%)	3(2.5%)	8(6.7%)

その他の有害事象一覧（青海株新規3回接種者）

1回目接種時

その他の有害事象（因果関係なし）

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
その他		10002424/ 血管浮腫 /Angioedema（1例）		

重篤な有害事象（因果関係なし）

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
その他			10006187/乳癌/Breast cancer（1例）	

2回目接種時は報告なし

3回目接種時

その他の有害事象（因果関係あり）

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
局所症状		10049261/注射部位関節疼痛 /Injection site joint pain （1例）		

その他の有害事象（因果関係なし）

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
皮膚		10046735/蕁麻疹/Urticaria （1例）		
呼吸器		10034835/咽頭炎 /Pharyngitis（1例）、 10028810/鼻咽頭炎 /Nasopharyngitis（2例）		
その他		10022000/インフルエンザ /Influenza（2例） 10048908/季節性アレルギー /Seasonal allergy（3例）	10022000/インフルエンザ /Influenza（1例）	

3) H5N1 インフルエンザに曝露した可能性のある対象者への接種試験

実施医療機関

国立病院機構京都医療センター

国立病院機構菊池病院

国立病院機構栃木病院

被験者背景

参加者数 241 名

女性 136 名 (56.4%) 平均年齢 42.1 歳

男性 105 名 (43.6%) 平均年齢 39.7 歳

	女性		男性	
29 歳以下	30	(22.1%)	35	(33.3%)
30 歳代	26	(19.1%)	25	(23.8%)
40 歳代	36	(26.5%)	15	(14.3%)
50 歳代	42	(30.9%)	16	(15.2%)
60 歳以上	2	(1.5%)	14	(13.3%)
合計	136	(100.0%)	105	(100.0%)

被験者の合併症

	人数 (割合)
治療中の疾患あり	40 (16.6%)
高血圧	18 (7.5%)
脂質異常症	10 (4.1%)
糖尿病	5 (2.1%)
その他	22 (9.1%)
喘息	1 (0.4%)

参加施設	ワクチン	ワクチン
	初回接種日	最終接種日
京都医療センター	2010 年 12 月 18 日	2011 年 1 月 9 日
菊池病院	2011 年 1 月 12 日	2011 年 2 月 14 日
栃木病院	2011 年 1 月 21 日	2011 年 2 月 18 日

2 回目接種をしなかった 12 名の理由

- ・日程調整がつかなかった (9 名)
- ・体調不良 (上気道炎) で、本人の申し出により中止 (1 名)
- ・有害事象発現により、医師判断にて中止 (2 名)

症例の詳細 1 : 1 回目接種日の夜から、接種した側の首から肩にかけての筋肉痛があり、2 回目接種時も回復していなかったため、念のため中止となる。1 回目接種後 29 日目に症状消失した。因果関係あり。

症例の詳細 2 : 1 回目接種後 8 日目より右第 2 指中節骨、左第 5 指中節骨の関節炎出現し、2 回目接種時も回復していなかったため、念のため中止となる。症状出現後 53 日目に消失した。因果関係なし。

H5N1 インフルエンザに曝露した可能性のある対象者試験の有効性の結果

青海株とベトナム株の結果が報告書印刷時未着のため、インドネシア株と安徽株の結果のみ表示している (2 回接種を完了した 229 名の結果を表記)

幾何平均抗体価増加倍率 n=229 (95%信頼区間)

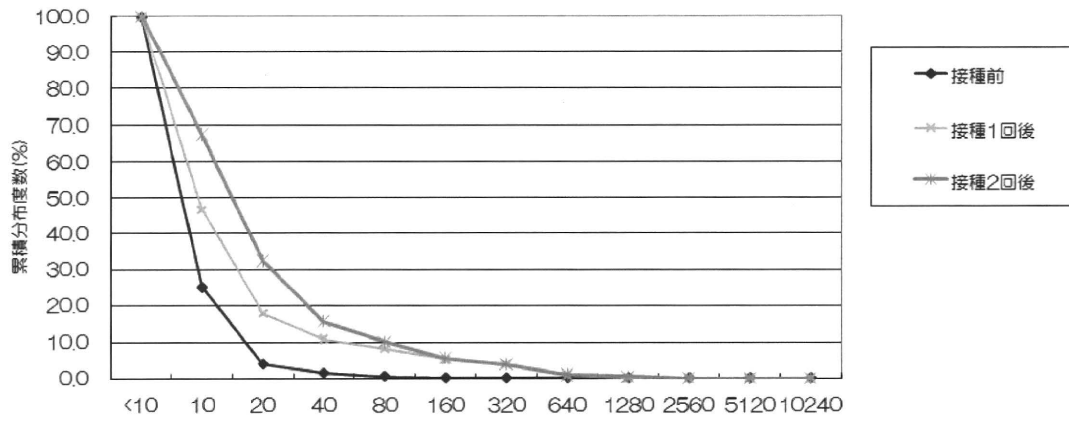
接種前 vs1 回目接種 3 週後		
インドネシア株	1.6	(1.4 - 1.7)
安徽株	1.5	(1.3 - 1.6)
接種前 vs2 回目接種 3 週後		
インドネシア株	2.1	(1.8 - 2.4)
安徽株	1.8	(1.6 - 2.1)

ワクチン製造担当者に対するインドネシア株中和抗体価

1) : ()内は対数変換値(Log10)

項目	採血時期	例数	抗体価											
			<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560	5120	10240
NT抗体価	接種前	229	172	48	6	2	1	0	0	0	0	0	0	0
	接種1回後	229	122	66	16	6	7	3	7	2	0	0	0	
	接種2回後	229	74	81	38	13	10	4	7	1	1	0	0	

	抗体価 ¹⁾											
	<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560	5120	10240
接種前	100	25	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0
接種1回後	100	47	18	11	8	5	4	1	0	0	0	0
接種2回後	100	68	32	16	10	6	4	1	0	0	0	0

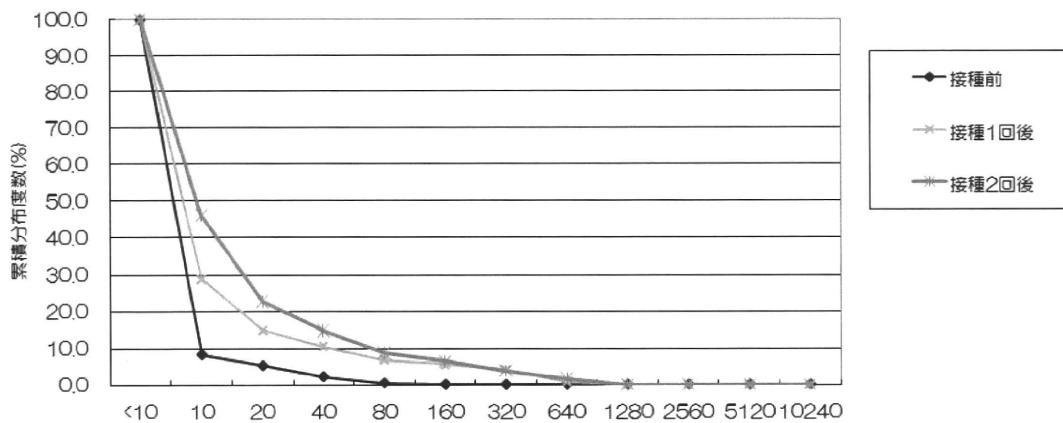


ワクチン製造担当者に対する安徽株中和抗体価

1) : ()内は対数変換値(Log10)

項目	採血時期	例数	抗体価											
			<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560	5120	10240
NT抗体価	接種前	229	210	7	7	4	1	0	0	0	0	0	0	
	接種1回後	229	163	32	10	8	3	3	8	2	0	0	0	
	接種2回後	229	123	54	18	14	5	6	5	4	0	0	0	

	抗体価 ¹⁾											
	<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560	5120	10240
接種前	100	8	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0
接種1回後	100	29	15	10	7	6	4	1	0	0	0	0
接種2回後	100	46	23	15	9	7	4	2	0	0	0	0



H5N1 インフルエンザに曝露した可能性のある対象者試験の安全性

安全性のまとめ 1回目 241名、2回目 229名

	1回目	2回目
発熱	5(2.1%)	4(1.7%)
局所反応	135(56.0%)	116(50.7%)
全身反応	58(24.1%)	37(16.2%)
その他の有害事象	26(10.8%)、32件	19(8.3%)、26件
重篤な有害事象(入院)	0(0%)	0(0%)

その他有害事象のうち、副反応報告書対象となった症例：「39度以上の発熱」が2回目に1例発現。

副反応報告書の詳細

【39度以上の発熱】

27歳男性

第2回目ワクチン接種3日後下痢、嘔吐出現し40.1度の発熱認めため、病院受診し点滴(制吐剤、抗生物質)治療を受けた。また、内服薬(ビオスリー配合酸、ミヤBM細粒、クラビット錠)をワクチン接種3~6日後まで服用し、症状回復した。

全身反応

	1回目	2回目
頭痛	32(13.3%)	21(9.2%)
倦怠感	36(14.9%)	18(7.9%)
鼻水	19(7.9%)	18(7.9%)

局所反応

	1回目	2回目
発赤	42(17.4%)	34(14.9%)
腫脹	15(6.2%)	13(5.7%)
硬結	22(9.1%)	18(7.9%)
疼痛	115(47.7%)	98(42.8%)
熱感	16(6.6%)	7(3.1%)
かゆみ	20(8.3%)	17(7.4%)

その他の有害事象一覧（ワクチン製造担当者）

1回目接種時

その他の有害事象（因果関係あり）

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
精神神経系		10016782/浮遊感/Floating feeling (1例)		
呼吸器	10068319/口腔咽頭痛/Oropharyngeal pain (1例)	10068319/口腔咽頭痛/Oropharyngeal pain (1例) 10011224/咳嗽/Cough (2例)		
消化器	10028813/悪心/Nausea (1例)			
その他	10033371/疼痛/Pain (1例) 10003246/関節炎/Arthritis (1例)	10003988/背部痛/Back pain (1例) 10003246/関節炎/Arthritis (1例) 10033371/疼痛/Pain (1例)		

その他の有害事象（因果関係なし）

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
呼吸器	10028810/鼻咽頭炎/Nasopharyngitis (2例) 10011224/咳嗽/Cough (1例)	10028810/鼻咽頭炎/Nasopharyngitis (3例) 10011224/咳嗽/Cough (1例)		
消化器	10061428/食欲減退/Decreased appetite (1例) 10012735/下痢/Diarrhoea (2例) 10000081/腹痛/Abdominal pain (1例)			
その他	10022000/インフルエンザ/Influenza (1例) 10068309/運動時疼痛/Pain upon movement (1例) 10033371/疼痛/Pain (1例) 10037660/発熱/Pyrexia (1例) 10019211/頭痛/Headache (1例) 10025482/倦怠感/Malaise (1例) 10003988/背部痛/Back pain (1例)	10022000/インフルエンザ/Influenza (1例) 10011781/膀胱炎/Cystitis (1例) 10003246/関節炎/Arthritis (1例)		

その他の有害事象一覧（ワクチン製造担当者）

2回目接種時

その他の有害事象（因果関係あり）

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
呼吸器	10028810/ 鼻 咽 頭 炎 /Nasopharyngitis (1例)	10011224/咳嗽/Cough (1例)		
その他	10003988/背部痛/Back pain (1例) 10008531/悪寒/Chills (1例)			

その他の有害事象（因果関係なし）

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
皮膚	10015150/紅斑/Erythema (1例)			
精神神経系	10013573/ 浮 動 性 め ま い /Dizziness (1例)			
呼吸器	10028810/ 鼻 咽 頭 炎 /Nasopharyngitis (2例) 10011224/咳嗽/Cough (2例)	10068319/ 口 腔 咽 頭 痛 /Oropharyngeal pain (1例) 10028810/ 鼻 咽 頭 炎 /Nasopharyngitis (2例)		
消化器	10061428/ 食 欲 減 退 /Decreased appetite (1例) 10012735/ 下 痢 /Diarrhoea (2 例) 10047700/嘔吐/Vomiting (1例) 10028813/悪心/Nausea (1例)			
その他	10041232/ く し や み /Sneezing (1例) 10037660/発熱/Pyrexia (2例) 10008531/ 悪 寒 /Chills (1例) 1000988/背部痛/Back pain (1)	10003246/ 関 節 炎 /Arthritis (1例) 10022000/ インフルエンザ /Influenza (1例) 10037660/ 発 熱 /Pyrexia (1 例)		

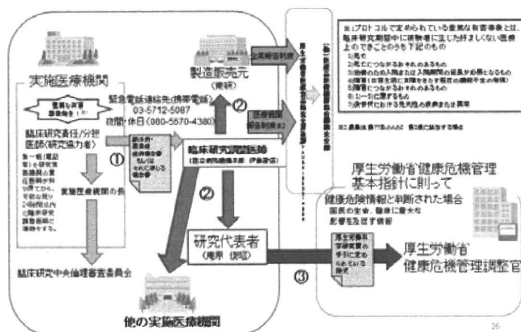
D. 結論

2年前に沈降型インフルエンザワクチンH5N1インドネシア株あるいは安徽株を接種した被験者に青海株を1回接種すると青海株に対する中和抗体価だけでなく、インドネシア株、安徽株(Clade2.1、2.3)とベトナム株(Clade1)に対する高い中和抗体価が接種1週間後から認められ、インドネシア株ならびに安徽株もベトナム株同様のプライミング効果、広い交叉免疫性があることが確認された。但し、ベトナム株(Clade1)に対する交叉免疫性はClade2群に対する抗体価上昇に比べて弱いことが示唆された。新規に青海株を接種した120名の結果から青海株も2回接種で初回免疫が獲得されることが確認された。青海株2回接種者に3回目(半年後)の青海株を接種した場合、青海株に対するブースター効果は高くないが、インドネシア株、安徽株に対する交叉免疫性は強く出現した。ベトナム株に対しても交叉免疫性がみられたが、ベトナム株接種者(Clade1)に対してインドネシア株、安徽株を接種した場合(2008年度研究)に比べてベトナム株の中和抗体価の上昇は軽度であった。安全性に関する特段の懸念は認められていない(接種者合計561名)。

E. 健康危険情報

下記の図に基づき対応したが、重篤な有害事象(入院)は明らかに因果関係がないと判断し、健康危機管理官へは報告していない。

重篤な有害事象報告の流れ



新型インフルエンザ予防接種後副反応報告書に基づき、追加接種被験者に発生した「39度以上の発熱」(2010年9月6日発現)を9月10日に、新規接種被験者に発生した「血管浮腫」(2010年9月8日発現)を9月13日に厚生労働省安全対策課安全使用推進室にFAX送信したが、協議の結果、

報告を要しないとされたため、以後の副反応については報告を差し控えた。

F. 研究発表

なし。

G. 参考文献

- 1) 伊藤澄信 国際同時試験におけるアジア臨床試験の意義 臨床研究基盤 国立病院機構における臨床研究の取り組み 臨床評価 37 Suppl. XXVIII 257-268, 2010
- 2) 伊藤澄信 ワクチンの臨床評価ガイドライン 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 41 (7)、540-554、2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

未登録

沈降インフルエンザワクチン H5N1 新規株による 免疫原性・交叉免疫性を含めた追加接種効果に関する研究

臨床研究計画書

代表研究者：庵原 俊昭

独立行政法人国立病院機構三重病院院長

臨床研究調整医師：伊藤 澄信

独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター

臨床研究統括部長

臨床研究計画書番号：H5N1_QB

1.2 版：作成日 2011 年 2 月 25 日

本文書中の情報は、本臨床研究の直接関係者（実施医療機関の長、実施医療機関事務局、臨床研究責任／分担医師、臨床研究協力者及び倫理審査委員会等）に限定して提供しています。

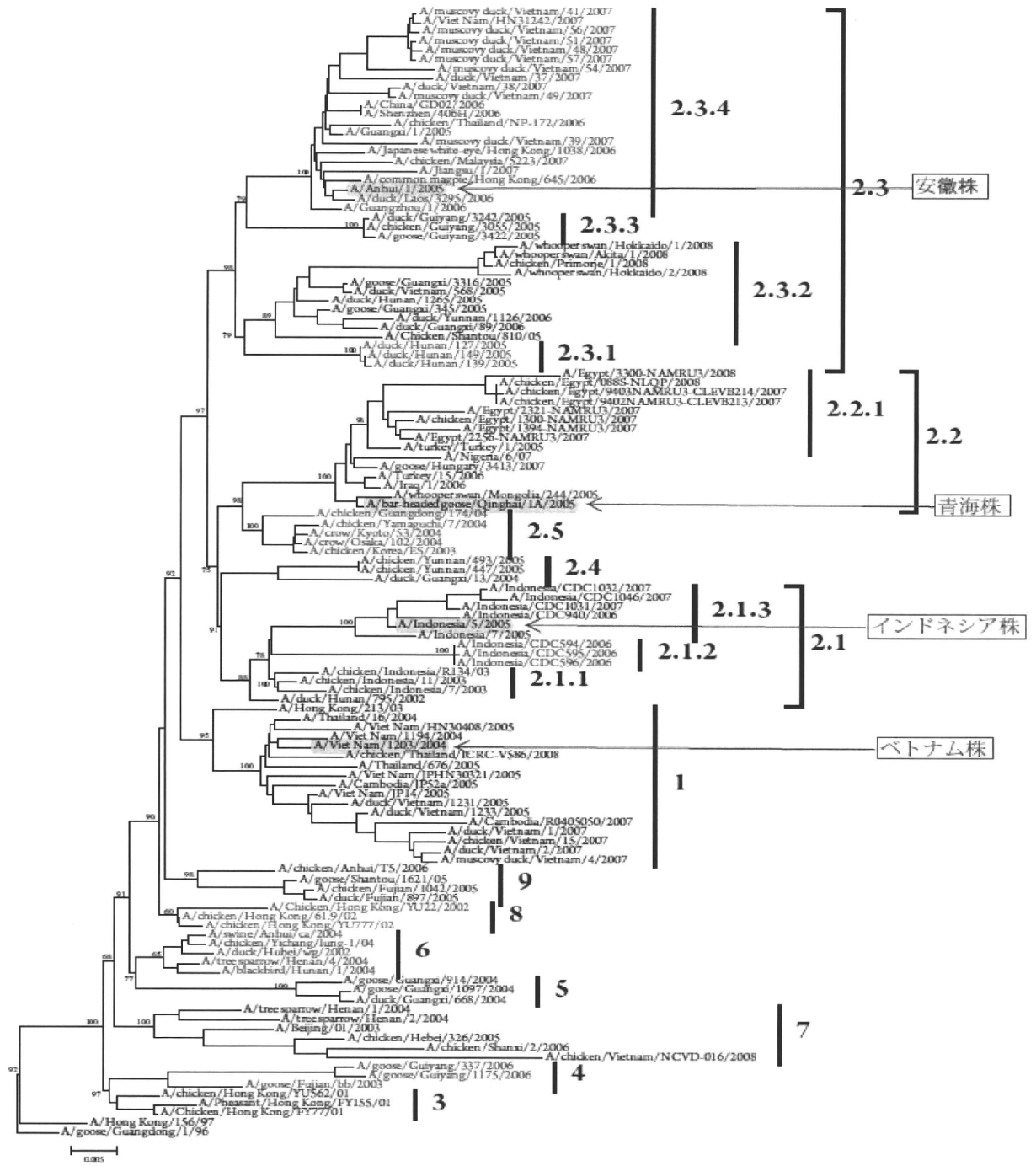
したがって、臨床研究に参加する被験者から同意を取得する場合を除き、臨床研究責任医師の事前の同意なしに、本臨床研究と関係のない第三者に情報を開示することはできません。

臨床研究計画書の要約

臨床研究の名称	沈降インフルエンザワクチン H5N1 新規株による免疫原性・交叉免疫性を含めた追加接種効果に関する研究（臨床研究計画書番号：H5N1_QB）
臨床研究の目的	<p>1) 異株ブースター効果・交叉免疫性確認 2008年「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」に参加し、インドネシア株あるいは安徽株を接種された被験者を対象に、現在備蓄が進んでいる青海株を接種した際の交叉免疫原性を調査し、沈降インフルエンザワクチン(H5N1)の基礎免疫付与効果が株毎に違いがないことを確認する。</p> <p>2) 未接種者に対する安全性・有効性の確認及び同株ブースター効果・交叉免疫性確認 H5N1 インフルエンザワクチン未接種者に青海株による2回基礎免疫接種6ヶ月後に同じ青海株を接種した際に、青海株のみならず他の株に対する抗体価を測定し、今後の備蓄ワクチンの株選定などに重要な情報を提供することを目的とする。</p>
臨床研究デザイン	非盲検試験
対 象	<p>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健康成人志願者を対象とする。</p> <p>【選択基準】</p> <p>1) 以下の1または2のいずれかに該当する者</p> <p>1.既接種者 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（臨床試験計画書番号 H5N1-survey）に参加し、その際にワクチンを2回接種した者</p> <p>2.新規接種者 H5N1を対象とするワクチン未接種者</p> <p>2) 該当する倫理審査委員会において承認を受けた文書による同意が得られ、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</p> <p>【除外基準】</p> <p>1) 明らかに H5 型インフルエンザの既往のある者（被験者からの聴取による）</p> <p>2) 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る者</p> <p>3) 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</p> <p>4) 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</p> <p>5) 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などに参加し投与を受けた者</p> <p>6) 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・トキシイドの投与を受けた者</p> <p>7) 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</p> <p>8) その他、臨床研究責任/分担医師が本臨床研究の被験者として不適当と判断した者</p> <p>【接種要注者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）</p> <p>1) 本ワクチンの成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかなる者及び本ワクチンの成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のもの、ゲンタマイシン硫酸塩、ミノサイクリン塩酸塩、ホスホマイシンナトリウム、ジベカシン硫酸塩に対してアレルギーを呈するおそれのある者</p> <p>2) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者</p> <p>3) これまでの予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者</p>

	<p>4) 過去にけいれんの既往のある者</p> <p>5) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者</p> <p>6) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者</p> <p>7) 妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には接種しないことを原則とし、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。</p> <p>8) 上記に掲げる者のほか、本臨床研究のワクチン接種を行うに際し、注意を要する状態にある者</p>
ワクチン	<p>沈降インフルエンザワクチン H5N1「ビケン」</p> <p>1 mL 中に有効成分として、不活化インフルエンザウイルス (A/bar-headed goose/Qinghai/1A/2005(H5N1)の弱毒株)を HA 含量として 30μg 含有し、振り混ぜるとき、均等に白濁する液剤</p>
用法・用量	<p>1) 既接種者：沈降インフルエンザワクチン (H5N1株) 15μgを1回筋肉内接種</p> <p>2) 新規接種者：沈降インフルエンザワクチン (H5N1株) 15μgを3回筋肉内接種 (0、21、180日目に接種)</p>
併用禁止薬剤及び療法	<p>ワクチン接種後から事後観察までは、以下の薬剤及び療法の併用を禁止する。</p> <p>1) 輸血、ガンマグロブリン製剤、免疫抑制剤、免疫抑制療法、抗リウマチ剤、鉄剤を除く造血剤、副腎皮質ホルモン剤 (外用剤を除く)</p> <p>2) 他のワクチン 但し新規接種者は以下の期間は併用可とする。 ・生ワクチン：Visit③ (初回接種日から 42 日\pm7 日) の抗体価測定後より、Visit④ (初回接種日から 180 日\pm14 日) の本ワクチン 3 回目接種 28 日前まで ・不活化ワクチン：Visit③ (初回接種日から 42 日\pm7 日) の抗体価測定後より、Visit④ (初回接種日から 180 日\pm14 日) の本ワクチン 3 回目接種 14 日前まで</p> <p>3) 治験薬</p>
接種延期基準	<p>ワクチン接種日に以下のいずれかに該当する被験者は、接種を延期する。但し、接種延期基準に該当しなくなった場合、接種を行うことを可とする。</p> <p>1) 明らかな発熱 (37.5$^{\circ}$C以上) を呈している者</p> <p>2) 重篤な急性疾患に罹患している者</p> <p>3) その他、臨床研究責任/分担医師がワクチン接種を不適当と判断した者</p>
中止基準	<p>以下のいずれかに該当する被験者は、本臨床研究を中止する。</p> <p>1) 同意取得後に、被験者自身が臨床研究参加の撤回を申し出た場合</p> <p>2) 臨床研究責任/分担医師が、被験者が臨床研究計画を遵守できないと判断した場合</p> <p>3) 除外基準に抵触することが判明した場合</p> <p>4) その他、臨床研究責任/分担医師が臨床研究を中止するべきと判断した場合 (例：「接種延期基準」に抵触するため、ワクチン接種が不可能など)</p>
2、3 回目接種をしなかった場合の観察 (新規接種者のみ)	<p>1) 2 回目接種しなかった場合：1 回目接種日から起算して、2 回目接種前と 3 回目接種前に相当する期間に規定されている観察・検査を実施する。</p> <p>2) 3 回目接種しなかった場合：1 回目接種日から起算して、3 回目接種前に相当する期間に規定されている観察・検査を実施する。</p>
評価項目	<p>1) 免疫原性評価項目 H5N1 型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価</p> <p>2) 安全性評価項目 ワクチン接種後から最終抗体価測定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。</p>
健康観察日誌	<p>1) 観察期間：各ワクチン接種日からワクチン接種後 28 日目まで</p> <p>2) 観察項目： a) 腋下体温；被験者は、ワクチン接種後 7 日目まで、毎日腋下体温を測定し、測定時間と腋下体温を健康観察日誌に記録する。1 日のうち複数回測定した場合は、その日の最</p>

	<p>高体温と最低体温とを記録する。</p> <p>ワクチン接種後7日目を過ぎて、発熱(37.5度以上)が認められた場合には腋下体温測定を継続し、37.5℃未満に低下した日付と腋下体温を記録する。</p> <p>b) 接種部位反応;被験者は、ワクチン接種後7日目まで、接種部位の疼痛、発赤、腫脹、硬結、熱感、かゆみについて反応の有無を健康観察日誌に記録する。特にワクチン接種部位の発赤、腫脹、硬結が認められた場合には、長径を測定し健康観察日誌に記録する。</p> <p>c) 自覚症状、他覚所見;被験者は、自覚症状、他覚所見が認められた場合には症状が消失するまで観察を行い、健康観察日誌に記録する。</p> <p>全身症状:頭痛、倦怠感、鼻水 その他:悪心、嘔吐、下痢、腹痛、関節痛、筋肉痛、悪寒戦慄、発汗増加等</p>
目標被験者数	既接種者200名、新規接種者120名、計320名
実施予定期間	2010年6月~2011年3月



【臨床研究スケジュール】

1. 既接種者 スケジュール

Visit		①	②			③	
		1回目接種	事後観察 抗体価測定			抗体価測定	
経過日 (Day) *1		0	1~6	7	8~	21	
許容範囲(日)		-		+3		+7	
		前 接種 後					
医療 機 関	文書同意取得	○*2					
	診察	○	○*3	○		○	
	体温測定	○					
	採血 (抗体価測定)	○		○		○	
	ワクチン接種		○				
自宅	健康観察日誌*4 (腋下体温測定、 有害事象観察)		○	○	○	△	△

○：必須、△：有害事象が生じた場合、網掛け：被験者来院日

*1：ワクチン接種日を Day0 とする。

*2：文書同意はワクチン接種-7日~接種前までに取得する。

*3：ワクチン接種約 30 分後に実施する。

*4：健康観察日誌は Visit③ (21 日後抗体価測定時) に回収する。ただし、ワクチン接種後 28 日目までに有害事象が発現した場合には、できる限り捕捉する。