

初回 バトナム株 半年後 バトナム株接種

図 9

H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価の頻度分布と逆累積度数分布図
ベトナム株 ベトナム-ベトナム株

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	1280
NT抗体価	接種前	50	29	12	9	0					
	2回目接種前	45	1	13	18	11	2				
	2回目接種後	47	0	0	4	8	9	17	6	2	1

項目	回数	例数	抗体価 ¹⁾								
			<10	10	20	40	80	160	320	640	1280
NT抗体価	接種前	50	0.70	1.00	1.30	1.60	1.90	2.20	2.51	2.81	3.11
	2回目接種前	45	100	98	69	29	4	0	0	0	0
	2回目接種後	47	100	100	100	91	74	55	19	6	2

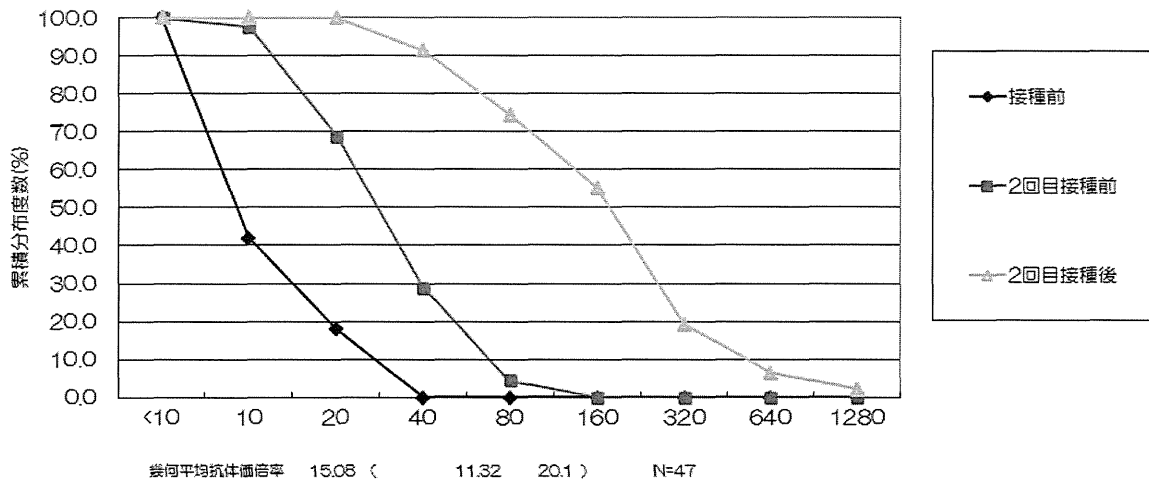


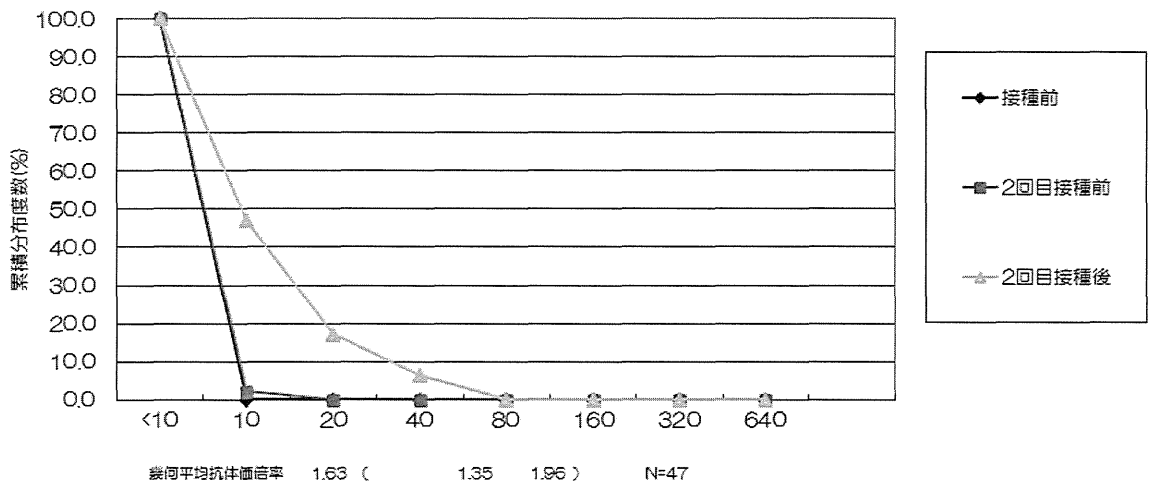
図 10

H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価の頻度分布と逆累積度数分布図
インドネシア株 ベトナム-ベトナム株

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	50	50	0	0	0				
	2回目接種前	47	46	1	0	0	0			
	2回目接種後	47	25	14	5	3	0	0	0	0

項目	回数	例数	抗体価 ¹⁾								
			<10	10	20	40	80	160	320	640	
NT抗体価	接種前	50	0.70	1.00	1.30	1.60	1.90	2.20	2.51	2.81	3.11
	2回目接種前	47	100	2	0	0	0	0	0	0	
	2回目接種後	47	100	47	17	6	0	0	0	0	



初回 ベトナム株 半年後 ベトナム株接種

図 11

H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価の頻度分布と逆累積度数分布図
チンハイ株 ベトナム-ベトナム株

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	50	44	6						
	2回目接種前	47	30	14	3	0	0			
	2回目接種後	47	12	5	6	16	3	5	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)
NT抗体価	接種前	100	12	0	0	0	0	0	0	0
	2回目接種前	100	36	6	0	0	0	0	0	0
	2回目接種後	100	74	64	51	17	11	0	0	

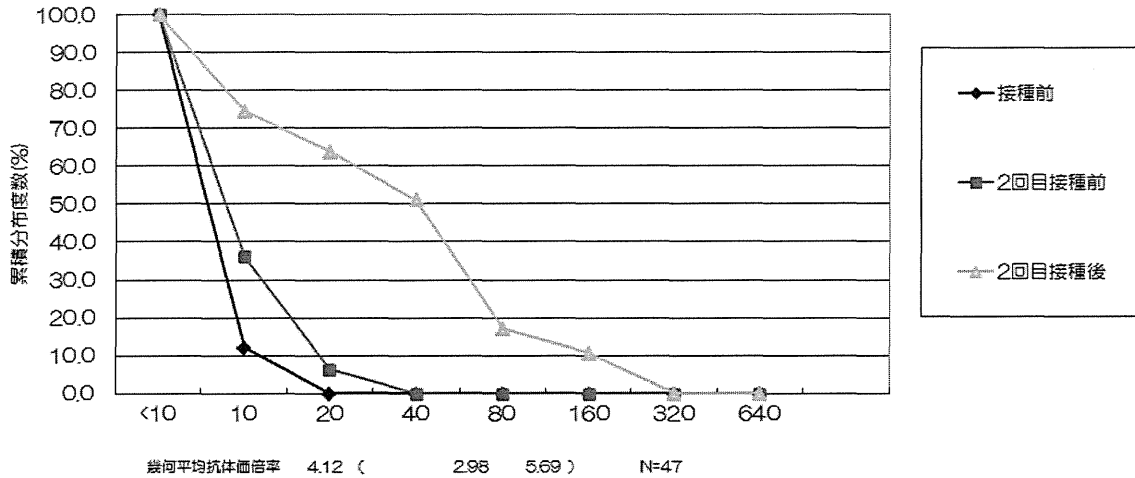
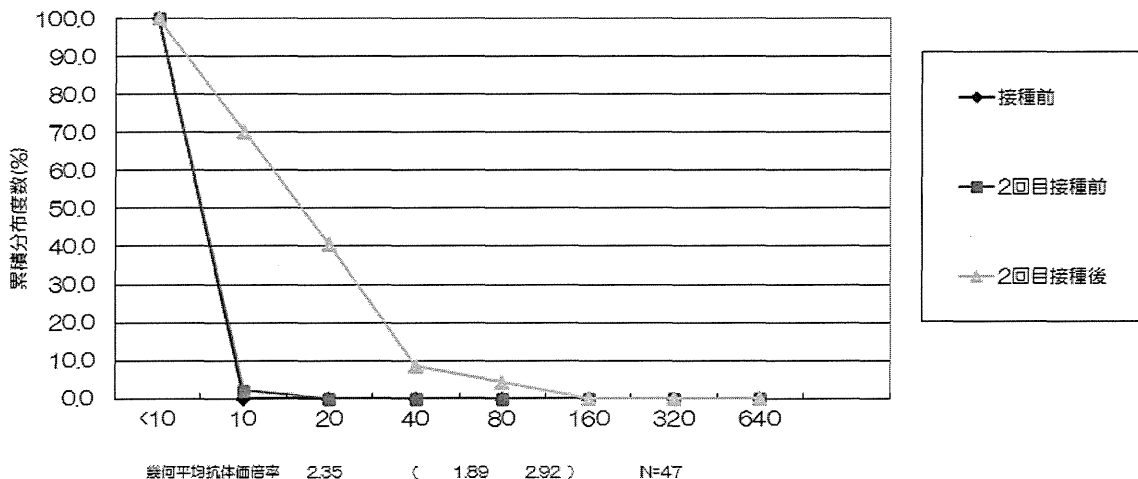


図 12

H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価の頻度分布と逆累積度数分布図
アンファイ株 ベトナム-ベトナム株

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	50	50							
	2回目接種前	47	46	1	0	0				
	2回目接種後	47	14	14	15	2	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)
NT抗体価	接種前	100	0	0	0	0	0	0	0	0
	2回目接種前	100	2	0	0	0	0	0	0	0
	2回目接種後	100	70	40	9	4	0	0	0	



初回 インドネシア株 半年後 ベトナム株接種

図 13

H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価の頻度分布と逆累積度数分布図
ベトナム株 インドネシア-ベトナム株

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	50	36	9	4	1				
	2回目接種前	50	25	12	8	4	1			
	2回目接種後	48	1	7	7	16	11	5	0	1

項目	回数	例数	抗体価 ¹⁾							
			<10	10	20	40	80	160	320	640
NT抗体価	接種前	100	28	10	2	0	0	0	0	0
	2回目接種前	100	50	26	10	2	0	0	0	0
	2回目接種後	100	98	83	69	35	13	2	2	2

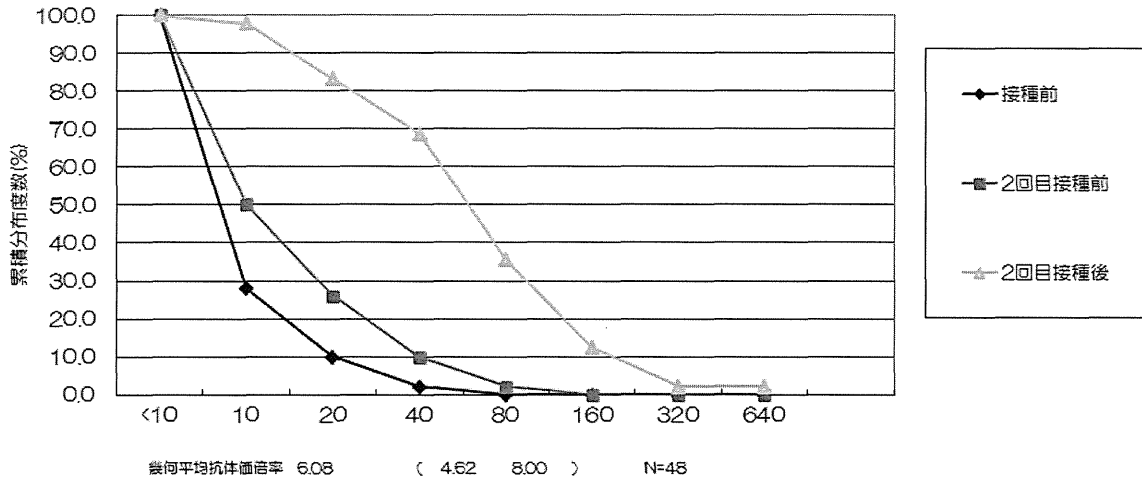


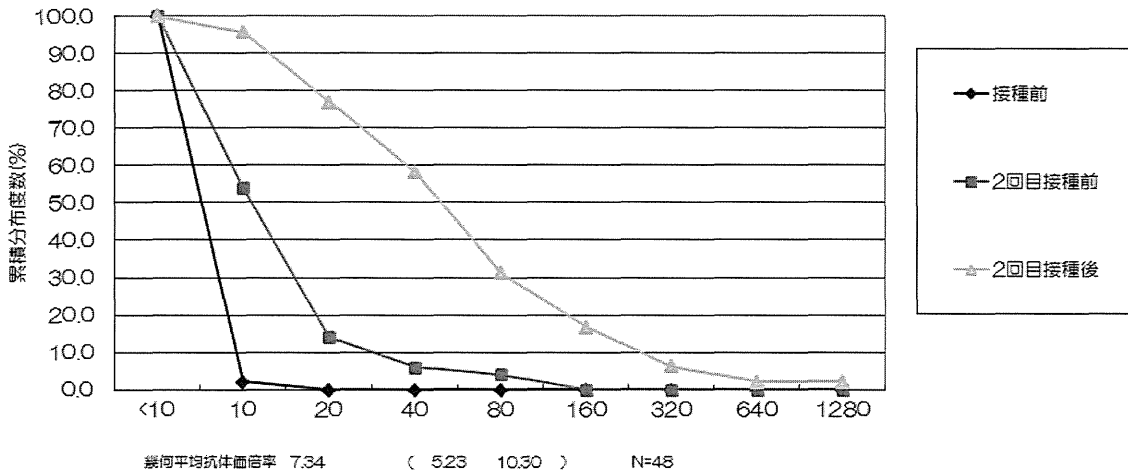
図 14

H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価の頻度分布と逆累積度数分布図
インドネシア株 インドネシア-ベトナム株

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	1280
NT抗体価	接種前	50	49	1							
	2回目接種前	50	23	20	4	1	2				
	2回目接種後	48	2	9	9	13	7	5	2	0	1

項目	回数	例数	抗体価 ¹⁾								
			<10	10	20	40	80	160	320	640	1280
NT抗体価	接種前	100	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	2回目接種前	100	54	14	6	4	0	0	0	0	0
	2回目接種後	100	96	77	58	31	17	6	2	2	2



初回 インドネシア株 半年後 ベトナム株接種

図 15

H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価の頻度分布と逆累積度数分布図
チンハイ株 インドネシア-ベトナム株

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	1280
NT抗体価	接種前	50	46	4							
	2回目接種前	50	34	9	5	1	1				
	2回目接種後	48	3	8	11	14	7	4	0		1

項目	回数	例数	抗体価 ¹⁾								
			<10	10	20	40	80	160	320	640	1280
NT抗体価	接種前	100	0	8	0	0	0	0	0	0	0
	2回目接種前	100	32	14	4	2	0	0	0	0	
	2回目接種後	100	94	77	54	25	10	2	2	2	

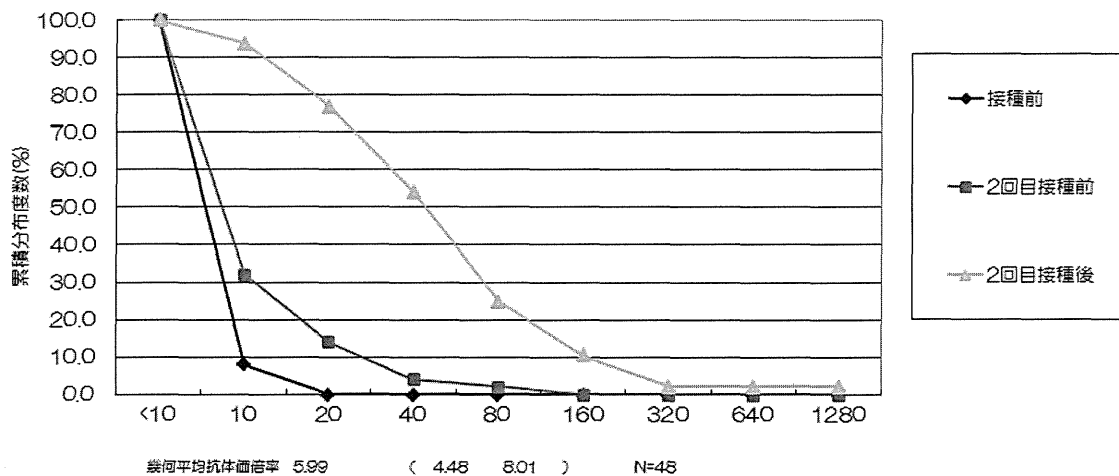


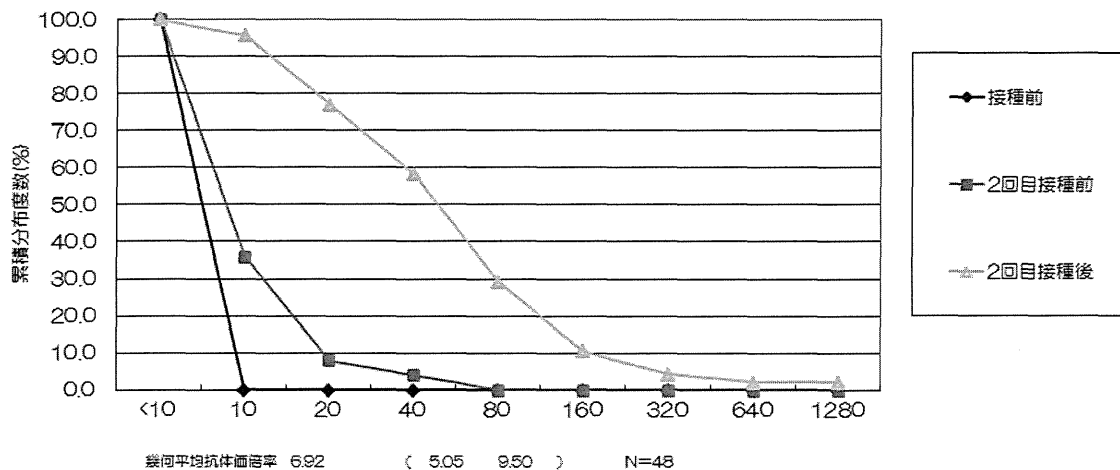
図 16

H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価の頻度分布と逆累積度数分布図
アンフィ株 インドネシア-ベトナム株

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	1280
NT抗体価	接種前	50	50								
	2回目接種前	50	32	14	2	2					
	2回目接種後	48	2	9	9	14	9	3	1	0	1

項目	回数	例数	抗体価 ¹⁾								
			<10	10	20	40	80	160	320	640	1280
NT抗体価	接種前	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2回目接種前	100	36	8	4	0	0	0	0	0	
	2回目接種後	100	96	77	58	29	10	4	2	2	



初回 インドネシア株 半年後 インドネシア株接種

図 17

H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価の頻度分布と逆累積度数分布図
ベトナム株 インドネシアーインドネシア接種

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	50	39	10	1	0			0	0	
	2回目接種前	50	35	10	4	1	0		0	0	
	2回目接種後	48	4	1	14	10	14	3	1	1	
NT抗体価			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)
			100	22	2	0	0	0	0	0	
	2回目接種前	50	30	10	2	0	0	0	0		
	2回目接種後	48	92	90	60	40	10	4	2		

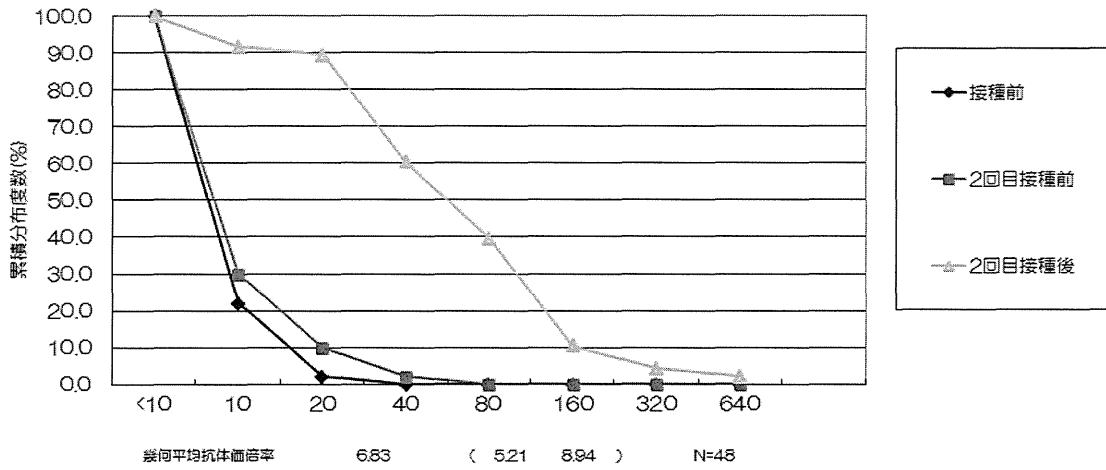
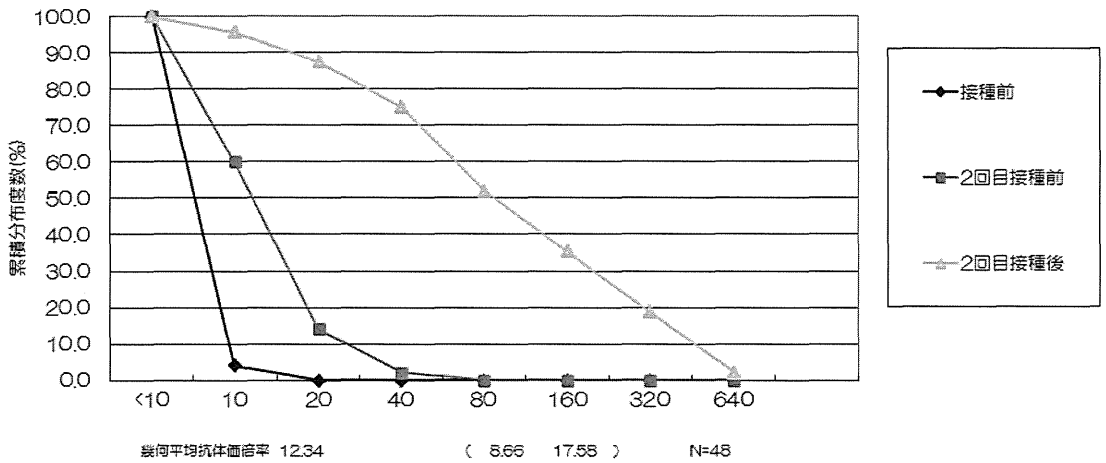


図 18

H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価の頻度分布と逆累積度数分布図
インドネシア株 インドネシアーインドネシア接種

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	50	48	2							
	2回目接種前	50	20	23	6	1	0				
	2回目接種後	48	2	4	6	11	8	8	8	1	0
NT抗体価			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)
			100	4	0	0	0	0	0	0	
	2回目接種前	50	60	14	2	0	0	0	0		
	2回目接種後	48	96	88	75	52	35	19	2		



初回 インドネシア株 半年後 インドネシア株接種

図 19

H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価の頻度分布と逆累積度数分布図
チンハイ株 インドネシアーインドネシア接種

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	50	49	1	2	0	0	0	0	0	
	2回目接種前	50	36	12	2	0	0	0	0	0	
	2回目接種後	48	3	0	11	12	12	8	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)
NT抗体価	接種前	100	2	0	0	0	0	0	0	0	
	2回目接種前	100	28	4	0	0	0	0	0	0	
	2回目接種後	100	94	94	71	46	21	4	0	0	

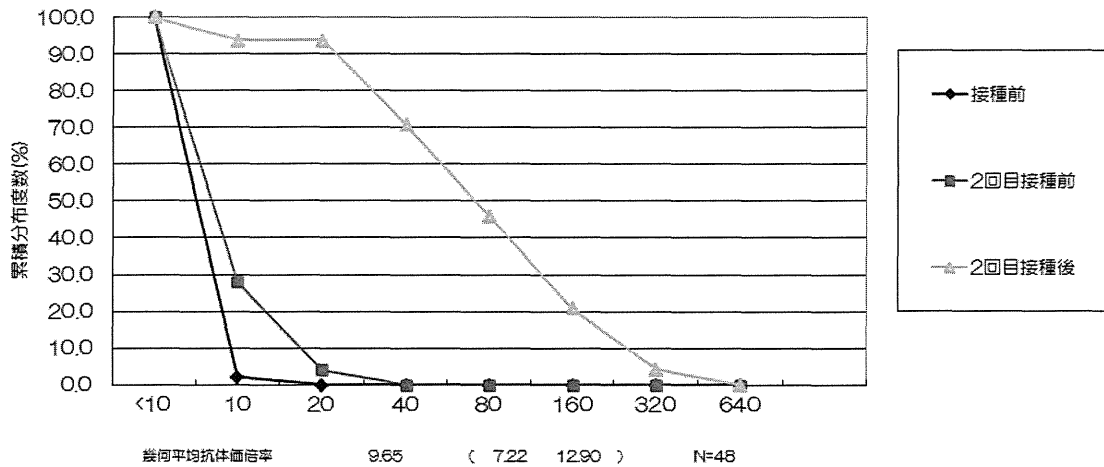
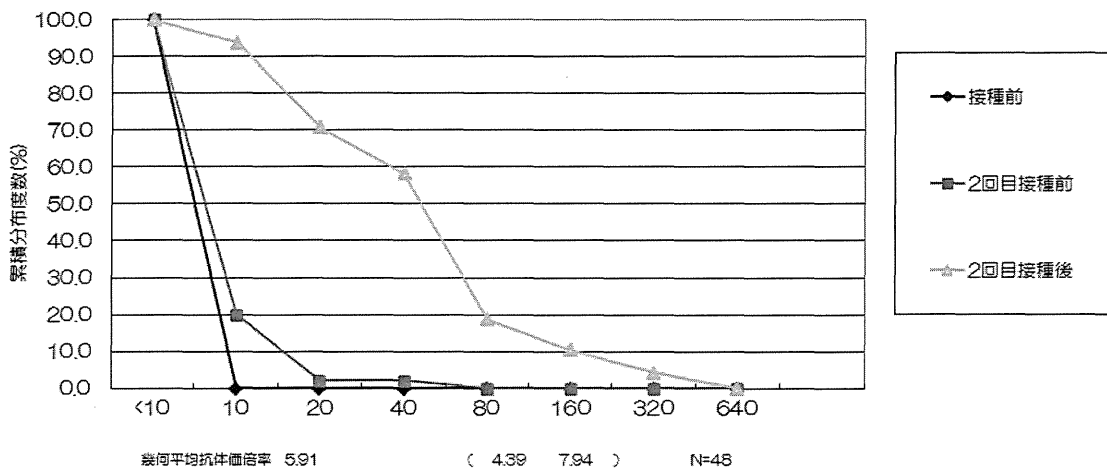


図 20

H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価の頻度分布と逆累積度数分布図
アンフィ株 インドネシアーインドネシア接種

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	50	50	0	0	0	0	0	0	0	
	2回目接種前	50	40	9	0	1	0	0	0	0	
	2回目接種後	48	3	11	6	19	4	3	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)
NT抗体価	接種前	100	0	0	0	0	0	0	0	0	
	2回目接種前	100	20	2	2	0	0	0	0	0	
	2回目接種後	100	94	71	58	19	10	4	0	0	



安全性評価

【1回目接種後】

ワクチン接種部位副反応

担当医が因果関係ありと判定した事象

発赤（赤み）10059079/ワクチン接種部位紅斑/Vaccination site erythema	64 (32%)
腫脹（腫れ）10069620/ワクチン接種部位腫脹/Vaccination site swelling	34 (17%)
硬結（しこり）10065117/ワクチン接種部位硬結/Vaccination site induration	35 (17.5%)
疼痛（痛み）10068879/ワクチン接種部位疼痛/Vaccination site pain	140 (70%)
熱感（熱い）10069624/ワクチン接種部位熱感/Vaccination site warmth	26 (13%)
かゆみ 10068881/ワクチン接種部位そう痒感/Vaccination site pruritus	28 (14%)

担当医が因果関係なしと判断した事象

発赤（赤み）10059079/ワクチン接種部位紅斑/Vaccination site erythema	1 (0.5%)
---	----------

全身反応

担当医が因果関係ありと判定した事象

発熱（37.5℃以上）10037660/発熱/Pyrexia	2 (1%)
頭痛（頭が痛い）10019211/頭痛/Headache	16 (8%)
倦怠感（だるい）10025482/倦怠感/Malaise	14 (7%)
鼻水（はなみず）10039101/鼻漏/Rhinorrhoea	6 (3%)

担当医が因果関係なしと判断した事象

発熱（37.5℃以上）10037660/発熱/Pyrexia	3 (1.5%)
頭痛（頭が痛い）10019211/頭痛/Headache	9 (4.5%)
倦怠感（だるい）10025482/倦怠感/Malaise	5 (2.5%)
鼻水（はなみず）10039101/鼻漏/Rhinorrhoea	6 (3%)

接種者総数 200名

【2回目接種後】

ワクチン接種部位副反応

担当医が因果関係ありと判定した事象

発赤（赤み）10059079/ワクチン接種部位紅斑/Vaccination site erythema	62 (32.6%)
腫脹（腫れ）10069620/ワクチン接種部位腫脹/Vaccination site swelling	40 (21.1%)
硬結（しこり）10065117/ワクチン接種部位硬結/Vaccination site induration	30 (15.8%)
疼痛（痛み）10068879/ワクチン接種部位疼痛/Vaccination site pain	122 (64.2%)
熱感（熱い）10069624/ワクチン接種部位熱感/Vaccination site warmth	29 (15.3%)
かゆみ 10068881/ワクチン接種部位そう痒感/Vaccination site pruritus	32 (16.8%)

全身反応

担当医が因果関係ありと判定した事象

発熱（37.5℃以上）10037660/発熱/Pyrexia	2 (1.1%)
頭痛（頭が痛い）10019211/頭痛/Headache	12 (6.3%)
倦怠感（だるい）10025482/倦怠感/Malaise	18 (9.5%)
鼻水（はなみず）10039101/鼻漏/Rhinorrhoea	0 (0%)

担当医が因果関係なしと判断した事象

発熱（37.5℃以上）10037660/発熱/Pyrexia	0 (0%)
頭痛（頭が痛い）10019211/頭痛/Headache	1 (0.5%)
倦怠感（だるい）10025482/倦怠感/Malaise	0 (%)
鼻水（はなみず）10039101/鼻漏/Rhinorrhoea	2 (1.1%)

接種者総数 190名

初回単回接種試験 有害事象として別記された安全性情報（一部、健康観察日誌情報と重複）
担当医による因果関係別、重症度別

因果関係あり	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
局所症状	10059079/ワクチン接種部位紅斑 /Vaccination site erythema (3例) 10065117/ワクチン接種部位硬結 /Vaccination site induration (2例) 10069620/ワクチン接種部位腫脹 /Vaccination site swelling (3例)			
皮膚	10014184/湿疹/Eczema (1例)	10019974/帯状疱疹 /Herpes zoster (1例) 10046735/蕁麻疹 /Urticaria (1例) 10037844/発疹/Rash (1例)		
呼吸器	10011224/咳嗽/Cough (1例) 10068319/口腔咽頭痛 /Oropharyngeal pain (1例) * 【因果関係；不明】 10049140/咽頭扁桃炎 /Pharyngotonsillitis (1例) * 【因果関係；不明】	10068319/口腔咽頭痛 /Oropharyngeal pain (1例)		
消化器	10028813/悪心/Nausea (1例)			
その他	10037660/発熱/Pyrexia (1例) 10028372/筋力低下/Muscular weakness (1例) 10028411/筋肉痛/Myalgia (2例) 10003239/関節痛/Arthralgia (4例) *このうち1例【因果関係；不明】			

因果関係なし	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
皮膚	10046735/蕁麻疹/Urticaria (1例)	10046735/蕁麻疹 /Urticaria (1例)		
呼吸器	10068319/口腔咽頭痛 /Oropharyngeal pain (1例)	10022000/インフルエンザ/ Influenza (4例) 10028810/鼻咽頭炎 /Nasopharyngitis (2例) 10011224/咳嗽/Cough (1例)	10022000 /インフ ルエンザ /Influen za (1例)	
消化器	10012735/下痢/Diarrhoea (1例) 10019670/肝機能異常/Hepatic function abnormal (1例)			
その他	10025482/倦怠感/Malaise (2例) 10028411/筋肉痛/Myalgia (1例) 10008531/悪寒/Chills (1例) 10038743/落ち着きのなさ /Restlessness (1例) 10042128/口内炎/Stomatitis (1例)	10037660/発熱 /Pyrexia (1例) 10039101/鼻漏 /Rhinorrhoea (1例)		

重篤な有害事象報告ならびに副反応報告
(A/H1N1pdm を対象とした「新型インフルエンザ
予防接種後副反応報告書」の別表に準拠)として
研究者間で共有した症例

該当症例なし。

接種後 30 分以内に発現した有害事象

1 回目接種

該当症例なし。

2 回目接種

該当症例なし。

ワクチン接種部位副反応発現頻度は異種株連
続接種試験、安全性試験に比して高かったが、安
全性に特段の問題はみられなかった。

2) 安全性確認試験

試験期間 平成 24 年 1 月～10 月

被験者背景

【ベトナム株-ベトナム株】

旭川医療センター：98 名
 仙台医療センター：5 名
 名古屋医療センター：196 名
 九州医療センター：139 名

【インドネシア株-インドネシア株】

北海道医療センター：179 名
 東京医療センター：123 名
 金沢医療センター：118 名
 熊本医療センター：162 名

(ベトナム株 438 名、インドネシア株 582 名)

女性	672	65.9%	平均年齢	34.2 歳
男性	348	34.1%	平均年齢	39.0 歳
			女性	男性
29 歳以下	317	47.2%	95	27.3%
30 歳代	151	22.5%	83	23.9%
40 歳代	116	17.3%	98	28.2%
50 歳代	85	12.6%	62	17.8%
60 歳以上	3	0.4%	10	2.9%
合計	672	100.0%	348	100.0%

被験者の合併症

	人数	(割合)
合併症あり	182	17.8%
高血圧	36	3.5%
脂質異常症	25	2.5%
糖尿病	7	0.7%
喘息などの呼吸器系疾患	42	4.1%
その他	82	8.0%

(1 人に 2 件以上の合併もあり)

接種者総数

1 回目接種者 1,020 名

2 回目接種者 979 名

2 回目を接種しなかった理由 (計 41 例)

来院せず	15
1 回接種後の副反応 (鼻汁、発熱、咳等) が強かったため	4
同意撤回	4
体調不良	4
医師の判断	3
被験者都合	3
妊娠の可能性	2
1 回接種後他疾患で入院したため	1
季節性インフルエンザ罹患	1
湿疹出現	1
他疾患発症	1
他の予防接種を受けたため	1
日程調整不能	1
合計	41

安全性評価

【1回目接種後】

ワクチン接種部位副反応

担当医が因果関係ありと判定した事象

発赤（赤み）10059079/ワクチン接種部位紅斑/Vaccination site erythema	209 (20.5%)
腫脹（腫れ）10069620/ワクチン接種部位腫脹/Vaccination site swelling	120 (11.8%)
硬結（しこり）10065117/ワクチン接種部位硬結/Vaccination site induration	115 (11.3%)
疼痛（痛み）10068879/ワクチン接種部位疼痛/Vaccination site pain	669 (65.6%)
熱感（熱い）10069624/ワクチン接種部位熱感/Vaccination site warmth	116 (11.3%)
かゆみ 10068881/ワクチン接種部位そう痒感/Vaccination site pruritus	115 (11.3%)

担当医が因果関係なしと判断した事象

疼痛（痛み）10068879/ワクチン接種部位疼痛/Vaccination site pain	1 (0.1%)
---	----------

全身反応

担当医が因果関係ありと判定した事象

発熱（37.5℃以上）10037660/発熱/Pyrexia	27 (2.6%)
頭痛（頭が痛い）10019211/頭痛/Headache	90 (8.8%)
倦怠感（だるい）10025482/倦怠感/Malaise	141 (13.8%)
鼻水（はなみず）10039101/鼻漏/Rhinorrhoea	73 (7.2%)

担当医が因果関係なしと判断した事象

発熱（37.5℃以上）10037660/発熱/Pyrexia	10 (1.0%)
頭痛（頭が痛い）10019211/頭痛/Headache	15 (1.5%)
倦怠感（だるい）10025482/倦怠感/Malaise	18 (1.8%)
鼻水（はなみず）10039101/鼻漏/Rhinorrhoea	21 (2.1%)

接種者総数 1,020 名

【2回目接種後】

ワクチン接種部位副反応

担当医が因果関係ありと判定した事象

発赤（赤み）10059079/ワクチン接種部位紅斑/Vaccination site erythema	178 (18.2%)
腫脹（腫れ）10069620/ワクチン接種部位腫脹/Vaccination site swelling	115 (11.7%)
硬結（しこり）10065117/ワクチン接種部位硬結/Vaccination site induration	87 (8.9%)
疼痛（痛み）10068879/ワクチン接種部位疼痛/Vaccination site pain	519 (53.0%)
熱感（熱い）10069624/ワクチン接種部位熱感/Vaccination site warmth	74 (7.6%)
かゆみ 10068881/ワクチン接種部位そう痒感/Vaccination site pruritus	83 (8.5%)

担当医が因果関係なしと判断した事象

かゆみ 10068881/ワクチン接種部位そう痒感/Vaccination site pruritus	1 (0.1%)
---	----------

全身反応

担当医が因果関係ありと判定した事象

発熱（37.5℃以上）10037660/発熱/Pyrexia	13 (1.3%)
頭痛（頭が痛い）10019211/頭痛/Headache	69 (7.0%)
倦怠感（だるい）10025482/倦怠感/Malaise	86 (8.8%)
鼻水（はなみず）10039101/鼻漏/Rhinorrhoea	53 (5.4%)

担当医が因果関係なしと判断した事象

発熱（37.5℃以上）10037660/発熱/Pyrexia	5 (0.5%)
頭痛（頭が痛い）10019211/頭痛/Headache	10 (1.0%)
倦怠感（だるい）10025482/倦怠感/Malaise	12 (1.2%)
鼻水（はなみず）10039101/鼻漏/Rhinorrhoea	7 (0.7%)

接種者総数 979 名

安全性試験 有害事象として別記された安全性情報（一部、健康観察日誌情報と重複）
 担当医による因果関係別、重症度別（その1）

因果関係あり	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
局所症状	10068879/ワクチン接種部位疼痛 /Vaccination site pain (2例) 10068881/ワクチン接種部位そう痒感 /Vaccination site pruritus (2例) 10069472/ワクチン接種部位血腫 /Vaccination site haematoma (3例) 10069478/ワクチン接種部位不快感 /Vaccination site discomfort (7例) 10069480/ワクチン接種部位リンパ節腫脹/Vaccination site lymphadenopathy (1例) 10069620/ワクチン接種部位腫脹 /Vaccination site swelling (1例) 10065117/ワクチン接種部位硬結 /Vaccination site induration (1例) 10059079/ワクチン接種部位紅斑 /Vaccination site erythema (2例) 10004950/あざ/Birth mark (1例) 10062080/色素沈着障害 /Pigmentation disorder (1例)			
皮膚	10037844/発疹/Rash (1例) 10046735/蕁麻疹/Urticaria (1例)			
精神神経系	10020937/感覚鈍麻/Hypoaesthesia (2例)	10029331/末梢性ニューロパチー /Neuropathy peripheral (1例)		
呼吸器	10011224/咳嗽/Cough (1例) 10068319/口腔咽頭痛/Oropharyngeal pain (6例)			
消化器	10012735/下痢/Diarrhoea (1例) 10028813/悪心/Nausea (4例) 10047700/嘔吐/Vomiting (1例)	10000081/腹痛/Abdominal pain (1例) *【因果関係；不明】 10028813/悪心/Nausea*【因果関係；不明】		
眼障害	10015237/眼瞼紅斑/Erythema of eyelid (1例)			
その他	10003239/関節痛/Arthralgia (7例) *このうち1例【因果関係；不明】 10008531/悪寒/Chills (3例) 10013952/発声障害/Dysphonia (1例) 10019211/頭痛/Headache (2例) 10025482/倦怠感/Malaise (1例) 10039101/鼻漏/Rhinorrhoea (2例) 10028411/筋肉痛/Myalgia (3例) 10041232/くしゃみ/Sneezing (2例) 10042128/口内炎/Stomatitis (3例) 10052904/筋骨格硬直 /Musculoskeletal stiffness (1例) 10028836/頸部痛/Neck pain (1例) *【因果関係；不明】 10028391/筋骨格痛/Musculoskeletal pain (1例) *【因果関係；不明】 10033557/動悸/Palpitations*【因果関係；不明】	10037660/発熱/Pyrexia (5例) 10019211/頭痛/Headache (6例) 10025482/倦怠感/Malaise (2例) 10008531/悪寒/Chills (1例)	10037660/ 発熱 /Pyrexia (2例) * このうち1 例【因果関 係；不明】	

安全性試験 有害事象として別記された安全性情報（一部、健康観察日誌情報と重複）
担当医による因果関係別、重症度別（その2）

因果関係なし	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
局所症状	10004950/あざ/Birth mark (1例) 10069472/ワクチン接種部位血腫/Vaccination site haematoma (2例、手技によるもの)			
皮膚	10014184/湿疹/Eczema (1例)			
精神神経系	10013573/浮動性めまい/Dizziness (1例)			
呼吸器	10011224/咳嗽/Cough (6例) 10022000/インフルエンザ/Influenza (1例) 10028810/鼻咽頭炎/Nasopharyngitis (5例) 10034835/咽頭炎/Pharyngitis (1例) 10068319/口腔咽頭痛/Oropharyngeal pain (5例)	10006451/気管支炎/Bronchitis (1例) 10022000/インフルエンザ/Influenza (7例) 10068319/口腔咽頭痛/Oropharyngeal pain (2例) 10011224/咳嗽/Cough (2例)		
消化器	10000081/腹痛/Abdominal pain (1例) 10012735/下痢/Diarrhoea (2例) 10014893/腸炎/Enterocolitis (1例) 10028813/悪心/Nausea (2例) 10047700/嘔吐/Vomiting (1例)	10061841/ウイルス性腸炎/Enterocolitis viral (1例) 10017888/胃腸炎/Gastroenteritis (1例)		
その他	10019211/頭痛/Headache (3例) 10039101/鼻漏/Rhinorrhoea (1例) 10042128/口内炎/Stomatitis (1例) 10061373/突発難聴/Sudden hearing loss (1例) (1例) (1例)	10011878/難聴/Deafness (1例) 10037660/発熱/Pyrexia (4例) 10028735/鼻閉/Nasal congestion (1例) 10049047/口唇のひび割れ/Chapped lips (1例)	10061019/脳新生物/Brain neoplasm (1例) 10046798/子宮平滑筋腫/Uterine leiomyoma (1例)	

重篤な有害事象報告ならびに副反応報告 (A/H1N1pdm を対象とした「新型インフルエンザ予防接種後副反応報告書」の別表に準拠) として研究者間で共有した症例の概要

症例番号 区分	事象名	年齢 性別	発症 日	因果 関係	
1	副反応 報告	39.0℃ 以 上の発熱	51 歳 女性	接 種 日	
2	副反応 報告	39.0℃ 以 上の発熱	32 歳 男性	翌日	
3	副反応 報告	39.0℃ 以 上の発熱	38 歳 女性	翌日	
4	副反応 報告	39.0℃ 以 上の発熱	26 歳 男性	2 日後	
5	副反応 報告	39.0℃ 以 上の発熱	45 歳 女性	2 日後	
6	重篤な有 害事象	子宮筋腫	44 歳 女性	2 回目 接種 5 日後	否定
7	副反応 報告	末梢神経 障害	55 歳 女性	接種 4 日後	
8	重篤な有 害事象	右足関節 外果骨折	49 歳 女性	10 日 後	否定

症例の詳細

症例 1 【39℃以上の発熱】

51 歳女性。17 時にワクチン接種。23 時から頭痛、倦怠感、悪寒出現。2 時間後に体温測定したところ、39.7℃の発熱を認めた。その後、朝 6 時頃再度測定したところ、38.5℃に低下。頭痛、倦怠感持続。膝ががくがくして力が抜けた感じを覚える。同日 9 時に外来受診の際には、37.4℃に下がり、インフルエンザ検査は陰性。頭痛のため 10 時、15 時にカロナールを内服。同日（接種翌日）夜 22 時には 36.7℃に回復。

症例 2 【39℃以上の発熱】

32 歳男性。16 時半にワクチン接種。ワクチン接種当日、喉に痛みを感じたが、発熱無く接種。ワクチン接種翌日午後発熱し 22 時には 39.1℃まで上昇。ワクチン接種 2 日後、咽頭痛 (+)、咳嗽 (+) のため季節性インフルエンザウイルス感染を疑い医療機関を受診。簡易検査にてインフルエンザウイルス感染 (-) だが、急性咽頭炎の診断

にて、ケンタン錠 60mg3 錠分 3、5 日間、トラネキサム酸錠 250mg 3 錠分 3、5 日間、フロモックス錠 100mg3 錠分 3、5 日間、フラベリック錠 20mg3 錠分 3、5 日間、ザイザル錠 5mg1 錠就寝前、5 日間、ファモスタジン錠 20mg1 錠就寝前、5 日間が処方され服用開始。ワクチン接種 3 日後朝 5 時には 40.1℃を呈し、インフルエンザウイルス感染を疑い、再度医療機関受診するも、簡易検査にてインフルエンザウイルス (-)。ワクチン接種 4 日後には解熱傾向となり最高は 37.8℃。咽頭痛・咳嗽は継続していた。ワクチン接種 6 日後発熱(-)、処方薬服用終了するも、咽頭痛・咳嗽は継続している。ワクチン接種 9 日後には咽頭痛及び咳嗽は改善した。

症例 3 【39℃以上の発熱】

38 歳女性。18 時にワクチン接種。翌朝より発熱あり、12 時には 39.2℃まで上昇。特に医療機関を受診せず、朝より手持ちの葛根湯を 3 包分 3 で服用開始。特にクーリングはせず、21 時には 37.3℃まで解熱した。ワクチン接種 2 日後朝、解熱していた為葛根湯の服用は中止した。

症例 4 【39℃以上の発熱】

26 歳男性。15 時にワクチン接種。ワクチン接種翌日 15 時、微熱 (37.0℃)、咽頭痛、頸部リンパ節腫脹・圧痛、示指関節痛にて当院受診。インフルエンザ簡易検査にて陰性。ワクチン接種 2 日後 8 時、発熱 (39.5℃) にて当院再診。インフルエンザ簡易検査にて陰性。カロナール 400mg を 2 回/日内服。ワクチン接種 3 日後 8 時には 37.2℃に解熱し症状回復。

症例 5 【39℃以上の発熱】

45 歳女性。15 時にワクチン接種。ワクチン接種 2 日後 3 時より悪寒、頭痛、関節痛、下半身の関節痛・筋肉痛、腹痛があり、7 時に発熱 (39.2℃) し近医を受診。インフルエンザ簡易検査陰性。カロナール 3 回/日、フロモックス 3 回/日処方あり内服。ワクチン接種 3 日後 再度受診。腹部エコー・腹部 CT にて腎盂腎炎・腎膿瘍疑い、腎結石ありとの診断を受ける。発熱はワクチン接種 2 日後のみであった。ワクチン接種 3 日後 19 時には症状軽快。腹痛のみワクチン接種 9 日後に軽快。

症例 6 【重篤な有害事象】子宮筋腫

44 歳女性。2011 年 1 月に子宮筋腫の診断を受けていた。2012 年 1 月と 2 月に本ワクチンを接種さ

れたが、本ワクチン2回目接種5日目に予定された子宮筋腫手術目的で入院。ワクチン接種7日目に予定された子宮筋腫摘出術を受けた。術後発熱(38.3℃)にてパンスポリン点滴を施行。手術1日後37.3℃、手術2日後発熱なくパンスポリン点滴中止。手術11日後(ワクチン2回目接種18日後)に退院。

本事象とワクチン接種との因果関係は否定されている。

症例7【その他の神経障害】末梢神経障害

55歳女性。14時45分に1回目ワクチン接種。ワクチン接種翌日受診。接種後に頭痛 発熱37℃台。(接種前体温35.8℃) 季節性インフルエンザ検査全て陰性 悪心 嘔吐 脱力などはない。

ワクチン接種3日後再診 ワクチン接種2日後午後から頭重感あったが軽快している、微熱(ワクチン接種1日後37.2℃、2日後36.8℃、3日後36.3℃)のみ 解熱鎮痛剤処方(ボルタレン錠)。ワクチン接種25日後別の診療科を受診。接種4日後より 顔全体、四肢(両手足)にしびれ感と痛み、全身に倦怠感出現。甲状腺機能が気になり受診したが正常範囲。ワクチン接種28日後に脳神経内科を受診。接種4日後からの顔と四肢のしびれで、四肢の指先が主体で日によって強いときと弱いときがあるという症状だが、神経内科的他覚的所見(-)。頸椎X線写真で異常は認めないため、リボトリール1日0.5mg1回 処方された。

ワクチン接種35日後脳神経内科再診 投薬により少ししびれ感と痛み改善 リボトリール1日1mg分2に増量、メチコバルを1日3,000μg分3で追加処方 経過観察中。未回復。

症例8【重篤な有害事象】右足関節外果骨折

49歳女性。1月にワクチン1回目接種。ワクチン接種10日後に自宅前で転倒。右足関節痛が持続するため転倒から3日後に整形外科を受診。右足関節外果骨折と診断され、手術目的で入院となり、2回目接種は中止となった。入院5日後に観血的整復固定術が施行され、入院14日目に退院。手術1か月後に金属挿入物除去のために再度入院。翌日骨内挿入物除去術が施行され、術後合併症なく術後2日目に退院。本事象は転倒という偶発的な事象であるため、試験薬との因果関係は否定されている。

接種後30分以内に発現した有害事象

1回目接種

- 1) 29歳女性。接種部位の痛みが少しあり。翌日まで軽度の痛みが継続。
- 2) 39歳女性。接種部位の疼痛。中等度の疼痛と熱感があり、軽度の疼痛は接種翌日まで継続
- 3) 54歳女性。接種部位の疼痛。接種翌日まで中等度の疼痛が続き、接種2日目には軽度になって、3日後には軽快。
- 4) 20歳女性。アルコール消毒による発赤。軽度の接種部位疼痛が接種2日後まで続いた。
- 5) 20歳女性。接種部位がチクチクしたが、接種部位変化はみられなかった。
- 6) 51歳女性。ポカポカする感じを自覚。翌日から中等度の頭痛と中等度の倦怠感があり、接種2日後には頭痛、倦怠感は軽度に、接種3日後に頭痛は消失、倦怠感が残り、接種4日後には軽快。接種部位の軽度の疼痛を接種翌日まで認めた。
- 7) 38歳女性。接種部位の疼痛。接種部位に0.3cm大の発赤と軽度の疼痛を認め、発赤、疼痛は接種2日後まで継続。接種後翌日に頭痛、倦怠感、鼻水が軽度あったが、接種2日後には軽快。
- 8) 42歳女性。局所注射部位の痛み。接種翌日から3日後にかけて軽度の接種部位疼痛を認めた。接種当日に軽度の頭痛、倦怠感、鼻水あり。

2回目接種

- 1) 20歳女性。頭痛。軽度の頭痛は接種日のみであった。接種日に2.5cm大の発赤と2.5cm大の腫脹、中等度の疼痛が発現。腫脹は接種2日後に4.5cm大のピークとなったが、4日後に軽快。中等度の疼痛は接種3日後に軽度となり4日後に軽快。

安全性評価

A/H1N1pdmを対象とした「新型インフルエンザ予防接種後副反応報告書」の別表に準拠した報告として5例の39℃以上の発熱、1例の末梢神経障害が報告されている。なお、重篤な有害事象報告の2例は因果関係が否定されており、因果関係の否定できない重篤な有害事象は発現していない。

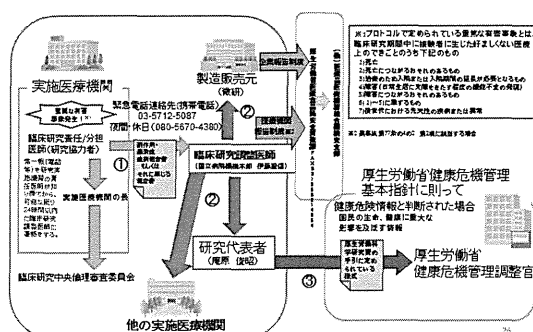
D. 結論

2008年、2010年に実施した「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」、「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」で示唆された初期接種時と異なる株を接種することによって接種株と異なる株に対しても交叉免疫性を認め、異種株追加接種によるパンデミック対応の可能性、ならびに1回接種後、半年して同種あるいは異株を接種した場合の、免疫原性、交叉免疫性を検討し、初期接種の1回化による基礎免疫誘導効果（事前接種量の少量化）の可能性を探索することを目的に23年度から24年度にかけて1)ベトナム株(Clade1)、インドネシア株(Clade2.1)を3週間間隔で接種する異種株連続接種試験、2)初回接種を1回、半年の期間をおいて2回目接種し、単回接種での基礎免疫誘導効果ならびに2回目接種株を同種と異種の組み合わせにすることで、投与量の減量化と基礎免疫誘導効果の時間を検討する初回接種単回投与試験、ならびに3)安全性確認試験を実施した。24年度は安全性試験を継続するとともに、初回接種単回投与試験の半年後接種を実施した。その結果、初回単回接種株と2回目接種株の組み合わせで、基礎免疫誘導効果、交叉免疫性に差があることが明らかになった。安全性確認試験を含め3つの試験における安全性評価では安全性確認試験で39℃以上の発熱等がみられたが、因果関係を否定できない重篤な有害事象は発現しなかった（23年度実施分と合わせた接種者総数1,320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



F. 研究発表

- 1) 濱川 菜穂子、藤内 智、網島 優、三木 祐、樺山 幸彦、堀部 敬三、池田 清延、菅 秀、清川 哲志、岸原 康浩、萩田 麻代、吉岡 恭子、伊藤 澄信、庵原 俊昭 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 第66回国立病院総合医学会、神戸 2012年11月

G. 参考文献

- 1) 伊藤澄信：沈降インフルエンザ H5N1 型(高病原性鳥インフルエンザ)ワクチン. JIM: Journal of Integrated Medicine22(9): 676-677, 2012
- 2) 伊藤澄信 ワクチン治験における有害事象判定。ワクチンの市場動向と開発・製造実務集 P235-251 (株技術情報協会 2012 東京)
- 3) 伊藤澄信 ワクチン開発の臨床・非臨床ガイドラインについて。医薬品の品質管理とウイルス安全性 日本医薬品等ウイルス安全性研究会編 文光堂 2011 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1) H5N1 型インフルエンザワクチン及び感染防御キット
国際公開番号 W02012/164928A1 (2012/12/6 公開)
基礎出願番号 特願 2011-120221
発明者 伊藤澄信、庵原俊昭
出願人 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団
ワクチン接種株以外の H5N1 型インフルエンザウイルス感染を充分予防することができる H5N1 型インフルエンザワクチンを提供する。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
庵原俊昭	ワクチン接種事業の総括と今後は？	鈴木宏、渡辺彰	インフルエンザの最新知識 Q&A2012～パンデミック H1N12009の終焉を迎えて～	医薬ジャーナル社	東京	2012	35-39

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
庵原俊昭	インフルエンザワクチン - その特徴と効果 -	医学のあゆみ	241	95-100	2012
Morioka I, Nonoyama S, Tanaka-Taya K, Ihara T, Sugaya N, Ueta I, Kumagai T, Okadaa K, Hosoya M, Okabe N, and Morishima T.	Survey of Japanese infants younger than 3 months who were treated with oseltamivir for influenza: safety of oseltamivir treatment.	Scandinavian Journal of Infectious Diseases.	10.3109/001365548.2012.669844	1-5	2012
渡辺正博、伊藤正寛、庵原俊昭	マルチプレックスPCRを用いた呼吸器感染症ウイルスの検討	日本小児科医学会会報	43	175-17	2012
Nakayama T, Kashiwagi Y, Kawashima H, Kumagai T, Ishii KJ, Ihara T	Alum-adjuvanted H5N1 whole virion inactivated vaccine (WIV) enhanced inflammatory cytokine productions.	Vaccine	30	3885-3890	2012
二井立恵、伊佐地真知子、二井栄、庵原俊昭	妊婦におけるインフルエンザワクチンの免疫原性・安全性	小児科	53	497-503	2012
Ito M, Nakuzuma S, Sugie M, Yoshioka M, Konno M, Yasutaka H, Umegaki Y, Ishikawa Y, Yano T, Ihara T.	Detection of pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus RNA by real-time RT-PCR	Pediatr Inter	54	959-962	2012

高橋裕明、矢野拓 弥、福田美和、山 内昭則、大熊和 行、庵原俊昭、中 野貴司、松田正、 鳥越貞義、二井立 恵、伊佐地真知 子、渡辺正博、落 合仁、酒徳浩之、 加藤孝、前田一 洋、奥野良信、神 谷齊	小児におけるインフ ルエンザHAワクチン 接種量変更による効果 と安全性の検討	感染症学雑誌	87 (2)	195-206	2013
---	--	--------	--------	---------	------

IV. 研究成果の刊行物・別刷