

安全性評価

【1回目接種後】 接種者総数 140名

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	36 (25.7%)	軽度 9、中等度 19、重度 8
腫脹 (腫れ) 10069620/ワクチン接種部位腫脹/Vaccination site swelling	25 (17.9%)	軽度 6、中等度 14、重度 5
硬結 (しこり) 10065117/ワクチン接種部位硬結/Vaccination site induration	17 (12.1%)	軽度 5、中等度 12
疼痛 (痛み) 10068879/ワクチン接種部位疼痛/Vaccination site pain	79 (56.4%)	軽度 70、中等度 9
熱感 (熱い) 10069624/ワクチン接種部位熱感/Vaccination site warmth	20 (14.3%)	中等度 20
かゆみ 10068881/ワクチン接種部位そう痒感/Vaccination site pruritus	14 (10.0%)	中等度 13、高度 1

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	2 (1.4%)	軽度 2
かゆみ 10068881/ワクチン接種部位そう痒感/Vaccination site pruritus	1 (0.7%)	中等度 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	1 (0.7%)	Grade 1 1
頭痛 (頭が痛い) 10019211/頭痛/Headache	8 (5.7%)	軽度 5、中等度 3
倦怠感 (だるい) 10025482/倦怠感/Malaise	22 (15.7%)	軽度 18、中等度 3
鼻水 (はなみず) 10039101/鼻漏/Rhinorrhoea	7 (5.0%)	軽度 4、中等度 2、高度 1

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	2 (1.4%)	軽度 2
倦怠感 (だるい) 10025482/倦怠感/Malaise	2 (1.4%)	軽度 1、中等度 1
鼻水 (はなみず) 10039101/鼻漏/Rhinorrhoea	7 (5.0%)	軽度 6、中等度 1

【2回目接種後】ワクチン接種部位副反応 2回目接種者 140名

担当医が因果関係ありと判定	3週間後	60日後	90日後	180日後	計
発赤（赤み）10059079/ワクチン接種部位紅斑/Vaccination site erythema	10 (軽5) (中3) (高2)	2 (軽1) (中1)	3 (軽2) (中1)	3 (中2) (高1)	18 (12.9%)
腫脹（腫れ）10069620/ワクチン接種部位腫脹/Vaccination site swelling	4 (軽1) (中1) (高2)	2 (軽2)	0	3 (中3)	9 (6.4%)
硬結（しこり）10065117/ワクチン接種部位硬結/Vaccination site induration	5 (軽1) (中3) (高1)	3 (軽1) (中2)	0	2 (中2)	10 (7.1%)
疼痛（痛み）10068879/ワクチン接種部位疼痛/Vaccination site pain	22 (軽21) (中1)	10 (軽10)	7 (軽5) (中2)	12 (軽10) (中2)	51 (36.4%)
熱感（熱い）10069624/ワクチン接種部位熱感/Vaccination site warmth	1 (中1)	0	2(中2)	4 (中4)	7 (5.0%)
かゆみ 10068881/ワクチン接種部位そう痒感/Vaccination site pruritus	4 (中4)	1 (中1)	2(中2)	2(中2)	9 (6.4%)

因果関係なしと判定した事象はなし。 ()内は重症度の内訳 軽：軽度、中：中等度、高：高度

【2回目接種後】全身反応 2回目接種者 140名

担当医が因果関係ありと判断	3週間後	60日後	90日後	180日後	計
発熱（37.5℃以上）10037660/発熱/Pyrexia	0	1 (Grade1 1)	0	0	1 (0.7%)
頭痛（頭が痛い）10019211/頭痛/Headache	5 (軽4) (中1)	0	1(軽1)	0	6 (4.3%)
倦怠感（だるい）10025482/倦怠感/Malaise	4 (軽3) (中1)	2 (軽1) (高1)	0	2(軽2)	8 (5.7%)
鼻水（はなみず）10039101/鼻漏/Rhinorrhoea	4 (軽3) (中1)	1(軽1)	0	0	5 (3.6%)

担当医が因果関係なしと判断	3週間後	60日後	90日後	180日後	計
倦怠感（だるい）10025482/倦怠感/Malaise	3 (軽2) (中1)	0	0	0	3 (2.1%)
鼻水（はなみず）10039101/鼻漏/Rhinorrhoea	3 (軽2) (中1)	0	0	0	3 (2.1%)

()内は重症度の内訳 軽：軽度、中：中等度、高：高度

【1回目接種後】 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（PTで表示）

因果関係あり

SOC	grade1	grade2	grade3	grade4
10007541/心臓障害/Cardiac disorders	10003119/不整脈/Arrhythmia			
10015919/眼障害/Eye disorders	10000173/眼の異常感/Abnormal sensation in eye			
10018065/一般・全身障害および投与部位の状態/General disorders and administration site conditions	10069484/ワクチン接種部位内出血/Vaccination site bruising			
10018065/一般・全身障害および投与部位の状態/General disorders and administration site conditions	10016334/熱感/Feeling hot、 10008531/悪寒/Chills			
10028395/筋骨格系および結合組織障害/Musculoskeletal and connective tissue disorders	10003239/関節痛/Arthralgia	10003239/関節痛/Arthralgia、 10028836/頸部痛/Neck pain		
10038738/呼吸器、胸郭および縦隔障害/Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		10003553/喘息/Asthma		

因果関係なし

SOC	grade1	grade2	grade3	grade4
10018065/一般・全身障害および投与部位の状態/General disorders and administration site conditions	10025482/倦怠感/Malaise（3件）、 10069484/ワクチン接種部位内出血/Vaccination site bruising			
10021881/感染症および寄生虫症/Infections and infestations	10040753/副鼻腔炎/Sinusitis			
10028395/筋骨格系および結合組織障害/Musculoskeletal and connective tissue disorders	10028411/筋肉痛/Myalgia	10028391/筋骨格痛/Musculoskeletal pain		
10029205/神経系障害/Nervous system disorders	10019211/頭痛/Headache			
10038738/呼吸器、胸郭および縦隔障害/Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10039101/鼻漏/Rhinorrhoea（2件）、 10068319/口腔咽頭痛/Oropharyngeal pain	10003553/喘息/Asthma、10049590/上気道の炎症/Upper respiratory tract inflammation（2件）、10068319/口腔咽頭痛/Oropharyngeal pain		

因果関係なしの倦怠感、鼻漏、上気道の炎症以外はすべて1事象

【2回目接種後】 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（PTで表示）
 因果関係あり

SOC	grade1	grade2	grade3	grade4
10018065/一般・全身障害および投与部位の状態 /General disorders and administration site conditions	10016334/熱感/Feeling hot	10008531/悪寒/Chills		
10028395/筋骨格系および結合組織障害 /Musculoskeletal and connective tissue disorders	10028836/頸部痛/Neck pain	10003239/関節痛/Arthralgia		

因果関係なし

SOC	grade1	grade2	grade3	grade4
10005329/血液およびリンパ系障害/Blood and lymphatic system disorders	10025197/リンパ節症/Lymphadenopathy			
10015919/眼障害/Eye disorders		10010744/アレルギー性結膜炎/Conjunctivitis allergic		
10017947/胃腸障害/Gastrointestinal disorders		10042128/口内炎/Stomatitis		
10021881/感染症および寄生虫症/Infections and infestations	10012742/感染性下痢/Diarrhoea infectious	10011781/膀胱炎/Cystitis、10022000/インフルエンザ/Influenza		
10038738/呼吸器、胸郭および縦隔障害/Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		10068319/口腔咽頭痛/Oropharyngeal pain		

因果関係あり・不明、因果関係なしそれぞれ1事象

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。

接種部位の熱感、鈍痛 2例
 接種部位鈍痛 1例

【2回目接種後】

[3週間群] 熱感軽度 1例

接種後30分以内に発現した有害事象

【1回目接種後】

熱感軽度 1例

3) 安全性確認試験

被験者背景

	計
東京医療センター	251
京都医療センター	53
九州医療センター	112
三重病院	20
計	436

年齢分布

	女性		男性	
	人数	割合	人数	割合
29歳以下	13	31.0%	28	7.1%
30歳代	11	26.2%	40	10.1%
40歳代	8	19.0%	130	33.0%
50歳代	9	21.4%	164	41.6%
60歳以上	1	2.4%	32	8.1%
合計	42	100.0%	394	100.0%

女性	42	9.6%	平均年齢	38.6歳
男性	394	90.4%	平均年齢	48.0歳

被験者の合併症

	人数	(割合)
合併症あり	123	28.2%
高血圧	66	15.1%
脂質異常症	36	8.1%
糖尿病	10	2.3%
喘息などの呼吸器疾患	18	4.2%
その他	74	17.0%

その他の疾患数は83 (1人に2件以上の合併もあり)

1回目接種者 436名

2回目接種者 416名

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回目接種後】

一部発赤約3cm 1例

少し熱感を感じた。局所症状なし。 1例

【2回目接種後】

軽度疼痛 2例

注射部痛 軽度 (自制内) 2例

本試験の接種対象者は「新型インフルエンザ等対策ガイドライン」(平成25年6月26日新型インフルエンザ等及び鳥インフルエンザ等に関する関係省庁対策会議)の「予防接種に関するガイドライン」に基づき、鳥インフルエンザ A(H5N1) ウイルスを扱う研究者、鳥インフルエンザ発生時に防疫業務等に従事する者、医療従事者、積極的疫学調査に従事する者、指定公共機関等で国民生活及び国民経済の安定に寄与する業務に従事する者等であり、東京都、京都府、福岡県、三重県を接種地として関連諸団体に情報提供し被験者を募集したが、残念ながら、目標とした被験者数に到達しなかった。なお、指定公共機関等の役職員が79.8%であった。

厚生労働省から供与されたエジプト株ワクチンの使用期限が2014年4月15日であったため4月10日が最終接種日となっている。

【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	58 (13.3%)	軽度 37、中等度 17、高度 4
腫脹 (腫れ) 10069620/ワクチン接種部位腫脹/Vaccination site swelling	20 (4.6%)	軽度 3、中等度 13、高度 4
硬結 (しこり) 10065117/ワクチン接種部位硬結/Vaccination site induration	15 (3.4%)	軽度 4、中等度 11
疼痛 (痛み) 10068879/ワクチン接種部位疼痛/Vaccination site pain	169 (38.7%)	軽度 163、中等度 6
熱感 (熱い) 10069624/ワクチン接種部位熱感/Vaccination site warmth	16 (3.7%)	中等度 16
かゆみ 10068881/ワクチン接種部位そう痒感/Vaccination site pruritus	11 (2.5%)	中等度 11

担当医が因果関係なしと判断した事象
なし

全身反応

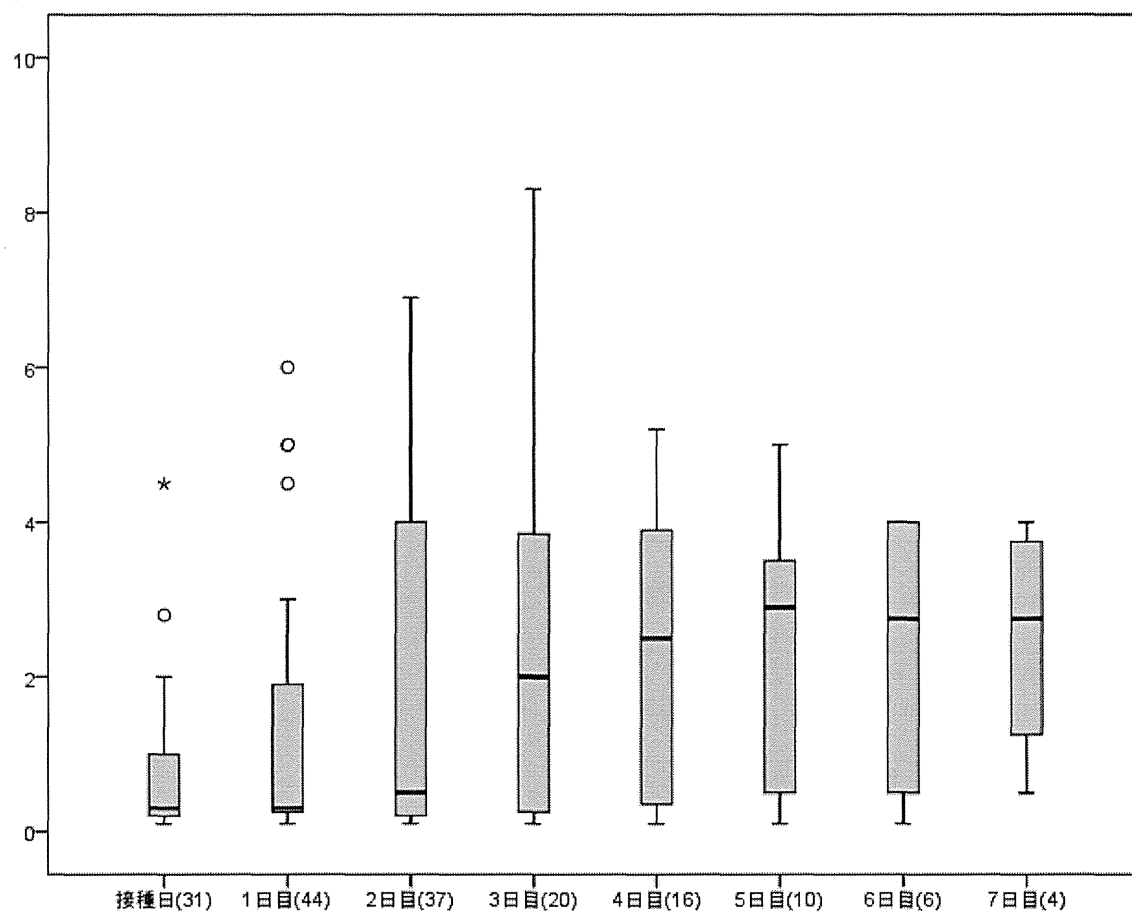
担当医が因果関係ありと判定した事象

発熱 (37.5℃以上) 10037660/発熱/Pyrexia	4 (0.9%)	Grade 1 2、Grade 2 2
頭痛 (頭が痛い) 10019211/頭痛/Headache	16 (3.7%)	軽度 13、中等度 1、高度 2
倦怠感 (だるい) 10025482/倦怠感/Malaise	24 (7.7%)	軽度 24、中等度 7、高度 1
鼻水 (はなみず) 10039101/鼻漏/Rhinorrhoea	16 (3.7%)	軽度 13、中等度 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 (0.7%)	Grade 1 3
頭痛 (頭が痛い) 10019211/頭痛/Headache	1 (0.2%)	中等度 1
倦怠感 (だるい) 10025482/倦怠感/Malaise	3 (0.7%)	軽度 3
鼻水 (はなみず) 10039101/鼻漏/Rhinorrhoea	6 (1.4%)	軽度 3、中等度 3

発赤の程度の推移 (括弧内は接種者 436 名のうち発現者数)
(長径 cm)



1回目接種 副反応の程度別発現数の推移 (接種者 436名中)

		接種部位反応							全身性副反応			
		接種部位反応	発赤	腫脹	硬結	疼痛	熱感	かゆみ	体調変化	頭痛	倦怠感	鼻水
接種日	計	134	31	9	7	111	7	1	20	4	17	4
	軽度		27	2	2	108				4	16	4
	中等度		4	6	5	3	7	1			1	
	高度			1								
1日目	計	179	44	17	12	149	11	6	35	11	25	10
	軽度		33	3	3	144				7	19	8
	中等度		10	11	9	5	11	6		3	5	2
	高度		1	3						1	1	
2日目	計	130	37	14	9	109	6	7	25	8	15	11
	軽度		22	3	3	103				5	14	11
	中等度		11	8	6	6	6	7		2	1	
	高度		4	3						1		
3日目	計	91	20	7	7	75	3	5	20	5	10	11
	軽度		9	1	3	72				4	9	10
	中等度		8	5	4	3	3	5		1	1	1
	高度		3	1								
4日目	計	50	16	7	4	34	1	4	13	2	4	9
	軽度		7	2		33				1	4	9
	中等度		8	5	4	1	1	4		1		
	高度		1									
5日目	計	30	10	6	4	20	1	2	8	3	3	5
	軽度		3	1	2	19				2	3	3
	中等度		7	5	2	1	1	2		1		2
	高度											
6日目	計	21	6	4	4	15	0	1	7	2	2	5
	軽度		2		3	15				2	2	4
	中等度		4	4	1			1				1
	高度											
7日目	計	16	4	3	3	8	0	2	5	1	1	4
	軽度		1	1	2	8				1	1	3
	中等度		3	2	1			2				1
	高度											

【1回目接種後】 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（PT で表示）接種者 436 名
 因果関係あり

SOC	grade1	grade2	grade3	grade4
10015919/眼障害/Eye disorders	10047571/視力障害/Visual impairment			
10018065/一般・全身障害および投与部位の状態/General disorders and administration site conditions	10008531/悪寒/Chills、 10068879/ワクチン接種部位疼痛/Vaccination site pain (2 件)、 10069484/ワクチン接種部位内出血/Vaccination site bruising			
10028395/筋骨格系および結合組織障害/Musculoskeletal and connective tissue disorders	10028411/筋肉痛/Myalgia (3 件)、 10003239/関節痛/Arthralgia			
10029205/神経系障害/Nervous system disorders	10019211/頭痛/Headache			
10038738/呼吸器、胸郭および縦隔障害/Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10068319/口腔咽頭痛/Oropharyngeal pain (3 件)	10068319/口腔咽頭痛/Oropharyngeal pain		
10040785/皮膚および皮下組織障害/Skin and subcutaneous tissue disorders	10037844/発疹/Rash	10037858/全身性発疹/Rash generalised		

因果関係なし

SOC	grade1	grade2	grade3	grade4
10017947/胃腸障害 /Gastrointestinal disorders	10000081/腹痛 /Abdominal pain、 10012735/下痢 /Diarrhoea (2件)、 10042128/口内炎 /Stomatitis			
10018065/一般・全身障害および投与部位の状態 /General disorders and administration site conditions	10037660/発熱 /Pyrexia、10025482/ 倦怠感/Malaise	10037660/発熱 /Pyrexia (2件)		
10021881/感染症および寄生虫症/Infections and infestations		10022000/インフルエンザ/Influenza、 10046306/上気道感染/Upper respiratory tract infection、 10040753/副鼻腔炎/Sinusitis		
10029205/神経系障害 /Nervous system disorders	10019211/頭痛 /Headache	10019211/頭痛 /Headache		
10038738/呼吸器、胸郭および縦隔障害/Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10039101/鼻漏 /Rhinorrhoea、 10068319/口腔咽頭痛 /Oropharyngeal pain	10068319/口腔咽頭痛/Oropharyngeal pain、10011224/咳嗽 /Cough (2件)		
10040785/皮膚および皮下組織障害/Skin and subcutaneous tissue disorders	10046735/蕁麻疹 /Urticaria	10012431/皮膚炎 /Dermatitis		

因果関係あり・不明のワクチン接種部位疼痛、筋肉痛、口腔咽頭痛 (grade1)、因果関係なしの下痢、発熱 (grade2)、咳嗽以外はすべて 1 事象

【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	31 (7.5%)
腫脹（腫れ）10069620/ワクチン接種部位腫脹/Vaccination site swelling	13 (3.2%)
硬結（しこり）10065117/ワクチン接種部位硬結/Vaccination site induration	12 (2.9%)
疼痛（痛み）10068879/ワクチン接種部位疼痛/Vaccination site pain	123 (29.9%)
熱感（熱い）10069624/ワクチン接種部位熱感/Vaccination site warmth	11 (207%)
かゆみ 10068881/ワクチン接種部位そう痒感/Vaccination site pruritus	5 (1.2%)

接種者 416 名のうち、5 名の被験者の日誌が回収できなかったため、割合は 411 名を母数として計算。

軽度 18、中等度 11、高度 2

軽度 5、中等度 6、高度 2

軽度 4、中等度 8

軽度 115、中等度 8

中等度 11

中等度 5

担当医が因果関係なしと判断した事象
なし

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	3 (0.7%)
頭痛（頭が痛い）10019211/頭痛/Headache	5 (1.2%)
倦怠感（だるい）10025482/倦怠感/Malaise	15 (3.6%)
鼻水（はなみず）10039101/鼻漏/Rhinorrhoea	7 (1.7%)

Grade 1 3

軽度 3、中等度 2

軽度 10、中等度 4、高度 1

軽度 4、中等度 2、高度 1

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	2 (0.5%)
頭痛（頭が痛い）10019211/頭痛/Headache	4 (1.0%)
倦怠感（だるい）10025482/倦怠感/Malaise	6 (1.5%)
鼻水（はなみず）10039101/鼻漏/Rhinorrhoea	7 (1.7%)

Grade 2 2

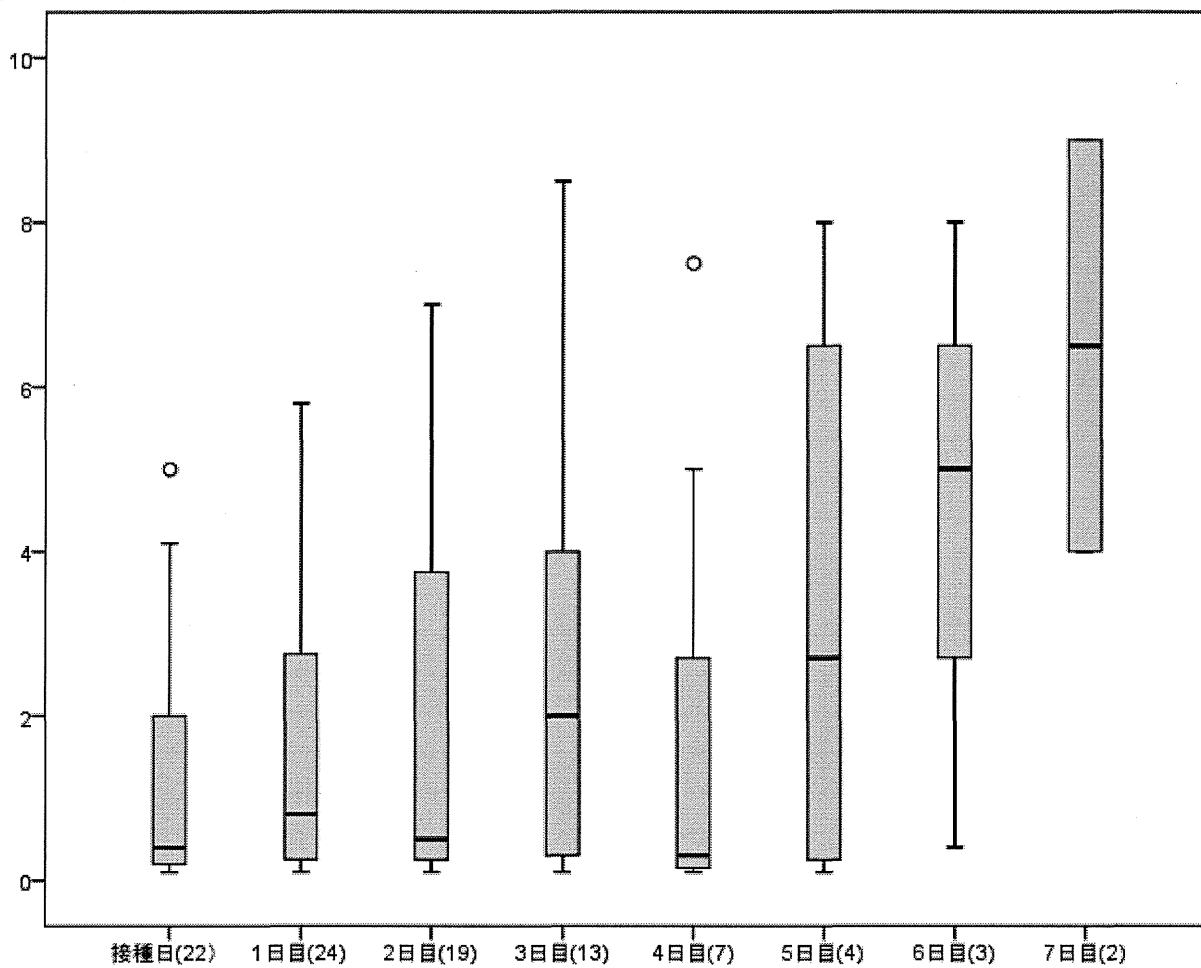
軽度 2、中等度 2

軽度 5、中等度 1

軽度 5、中等度 1、高度 1

発赤の程度の推移 (括弧内は接種者 416 名のうち日誌の回収できた 411 名の中での発現者数)

(長径 cm)



2回目接種 副反応の程度別発現数の推移

		接種部位反応							全身性副反応			
		接種部位反応	発赤	腫脹	硬結	疼痛	熱感	かゆみ	体調	頭痛	倦怠感	鼻水
接種日	計	105	22	6	4	92	7	4	16	2	12	4
	軽度		15	2	1	85				2	11	4
	中等度		7	4	3	7	7	4			1	
	高度											
1日目	計	115	24	10	12	103	4	3	19	4	13	5
	軽度		16	5	6	96				4	11	4
	中等度		7	4	6	7	4	3			2	1
	高度		1	1								
2日目	計	76	19	6	8	62	3	2	14	2	7	8
	軽度		10	3	2	60				1	4	6
	中等度		7	2	6	2	3	2		1	2	1
	高度		2	1							1	1
3日目	計	32	13	4	2	23	1	1	10	3	4	4
	軽度		6	2		23				1	3	3
	中等度		6	2	2		1	1		2	1	1
	高度		1									
4日目	計	12	7	2	1	6	0	1	7	1	3	5
	軽度		5	1		6				1	2	4
	中等度		1	1	1			1			1	1
	高度		1									
5日目	計	5	4	1	1	2	0	0	7	1	2	6
	軽度		2			2				1	2	6
	中等度		1	1	1							
	高度		1									
6日目	計	5	3	1	1	2	1	0	6	1	3	6
	軽度		1			2				1	2	4
	中等度		1	1	1		1	0			1	1
	高度		1									1
7日目	計	3	2	1	1	2	0	0	6	1	2	6
	軽度					2					1	4
	中等度		1	1	1					1	1	2
	高度		1									

【2回目接種後】 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（PTで表示）

接種者 416名

因果関係あり・不明

SOC	grade1	grade2	grade3	grade4
10029205/神経系障害 /Nervous system disorders	10040026/感覚障害 /Sensory disturbance			
10038738/呼吸器、胸郭および縦隔障害/Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10039101/鼻漏 /Rhinorrhoea			
10040785/皮膚および皮下組織障害/Skin and subcutaneous tissue disorders	10037087/そう痒症 /Pruritus			

因果関係なし

SOC	grade1	grade2	grade3	grade4
10028395/筋骨格系および結合組織障害 /Musculoskeletal and connective tissue disorders	10024891/腰痛/Low back pain			
10021881/感染症および寄生虫症/Infections and infestations		10019974/帯状疱疹 /Herpes zoster、 10017918/ウイルス性胃腸炎 /Gastroenteritis viral		
10038738/呼吸器、胸郭および縦隔障害/Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10011224/咳嗽/Cough			

因果関係あり・不明、因果関係なしそれぞれ1事象

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	じんまし ん	58歳 男性	接種 日	不明

症例の詳細

症例1【じんましん】

58歳男性。14時に左上腕にワクチン接種。帰宅
 後に手、接種2日後朝に背中、接種5日後に右腕
 に発疹あり。接種6日後朝8時に症状消失。転帰
 は回復。ワクチン接種6か月前より、皮膚に発疹・
 かゆみが間欠的に出現していた。

2回目接種者416名のうち日誌の回収は411名に
 留まったが、日誌未回収の5名を含めて重篤な有
 害事象および副反応報告に該当する報告はない。

D. 結論

2007 年秋に承認された沈降インフルエンザワクチン (H5N1 株) (以下 H5N1 ワクチン) はベトナム株 (Clade1) を用いて開発された。その後世界各地の H5 インフルエンザの流行状況に応じて、国家備蓄ワクチンとしてベトナム株に加えて、インドネシア株 (Clade2.1)、アンフィ株 (Clade2.3)、チンハイ株 (Clade2.2)、エジプト株 (Clade2.2) を用いて製造されてきた。H5N1 ワクチンは新型インフルエンザが発生した際にパンデミックワクチンを製造するための一つの製造方法であるとともに、基礎免疫効果による重篤化予防も期待されている。2008 年以降実施された 3 つの研究班により、健康成人を対象に延べ 7,442 名に接種され、いずれの株を用いても基礎免疫効果は誘導される、初期 2 回接種後、半年以上して追加接種すると他の株に対する交叉免疫性がみられる、同種株の初期 2 回の接種間隔について、3 週間よりも 6 か月にした方が抗体価が高く上昇し、かつ交叉免疫性が出現すること、初期接種が 1 回では不十分である可能性があること、異種株の接種の順番によって免疫原性が異なることなどが明らかになった。2010 年にチンハイ株を接種された被験者の保存血清を 2012 年に流行したエジプト株との HI 抗体価を感染症研究所で測定したところ、同じ Clade2.2 であっても、株によっては期待された防御抗体は得られていない。本研究ではまず、1) 新たに製造が開始されたエジプト株を承認治験と同様に抗体価の測定を行い免疫原性を確認すること、2) 初期 2 回接種間隔を 2 か月、3 か月、6 か月とした場合の基礎免疫誘導効果を検討し、至適接種間隔に関わる基礎データを得るために 2013 年度に計 140 名 (エジプト株免疫原性確認試験 50 名、初期 2 回至適接種間隔検討試験各群 30 名) の健康成人に接種し、接種前、2 回接種 21 日後の血清を採取した。その結果、初期 2 回接種間隔を 60 日、90 日、180 日とした場合、全ての被験者にエジプト株に対する抗体価上昇を認めたが、90 日、180 日間隔接種での 2 回目接種後のエジプト株に対する抗体価の上昇は、3 週間隔接種と比べて有意に高い抗体価の上昇を認めた。60 日、90 日、180 日の接種間隔に加えて、エジプト株免疫原性確認試験の 3 週間の接種間隔と併せてエジプト株以外の株への交叉免疫性を検討した結果、90 日、180 日の接種間隔では全ての測定株への交叉免疫性を認めた。

初期 2 回接種間隔が 3 週間隔で 2 回接種では、接種株に対しては免疫効果を誘導できるが、異なる株に対しては免疫効果を誘導されなかった。初期 2 回接種間隔を延長した方が、2 回目接種後の接種株に対する抗体価が上昇し、幅広い交叉免疫

性が誘導される。このことは初期 2 回接種至適間隔を更に延長することにより、交叉免疫性をより高く誘導できる可能性が考えられる。

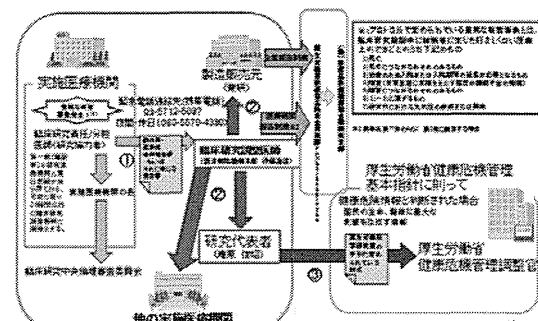
本臨床研究では、沈降インフルエンザワクチン (H5N1 株) の安全性は特段の問題はないことが示された。

安全性確認試験では「新型インフルエンザ等対策ガイドライン」(平成 25 年 6 月 26 日新型インフルエンザ等及び鳥インフルエンザ等に関する関係省庁対策会議) の「予防接種に関するガイドライン」に基づき、鳥インフルエンザ A (H5N1) ウイルスを扱う研究者、鳥インフルエンザ発生時に防疫業務等に従事する者、医療従事者、積極的疫学調査に従事する者、指定公共機関等で国民生活及び国民経済の安定に寄与する業務に従事する者等 436 名を対象に 1 回目接種、416 名に 2 回目を接種した。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じんましん 1 例の報告があるが、重篤な有害事象は発現されなかった。

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

なし

G. 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。

沈降インフルエンザワクチン（H5N1 株）の新規株の有効性、安全性
ならびに至適接種間隔ならびに異種株に対する交叉免疫性の検討
（免疫原性確認および初期 2 回至適間隔検討試験）

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_Egypt interval

1.0 版：作成日 2013 年 9 月 6 日

1.1 版：作成日 2013 年 9 月 25 日

1.2 版：作成日 2014 年 7 月 18 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 株) の新規株の有効性、安全性ならびに至適接種間隔ならびに異種株に対する交叉免疫性の検討 (免疫原性確認および至適間隔検討試験) (臨床研究計画書番号: H5N1_Egypt interval)
臨床研究の目的	1) エジプト株免疫原性確認試験 2012年から備蓄されているエジプト株の抗体価を測定し、免疫原性を確認すること。 2) 初期2回至適接種間隔検討試験 初期2回接種間隔を2か月、3か月、6か月とした場合の基礎免疫誘導効果を検討し、至適接種間隔に関わる基礎データを得ること。
臨床研究デザイン	多施設共同無作為化比較試験
対 象	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。 【選択基準】 1) 20歳以上のH5N1を対象とするワクチン未接種者 2) 接種後5年間の追跡調査を許諾する者 3) 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 【除外基準】 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) 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 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 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 5) 本臨床研究開始前4か月以内 (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 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・トキシノイドの投与を受けた者 7) 本臨床研究開始前3か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か月以内 (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 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 【接種要注意者 (接種の判断を行うに際し、注意を要する者)】 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、ホスホマイシンナトリウム、ゲンタマイシン硫酸塩、ミノサイクリン塩酸塩、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 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 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 4) 過去にけいれんの既往のある者 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 6) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者 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。 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
ワクチン	沈降インフルエンザワクチン H5N1 「ビケン」 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/Egypt/N03072/2010 (H5N1) (IDCDC-RG 29) を HA 含量(相当値)として 30 μ g 含有し、振り混ぜるとき、均等に白濁する液剤
用法・用量	1) エジプト株免疫原性確認試験: 沈降インフルエンザワクチン (H5N1 株) エジプト株を (0、21 日目) 筋肉内接種 (計 2 回、1 回接種量 15 μ g) 2) 初期 2 回至適接種間隔検討試験: 沈降インフルエンザワクチン (H5N1 株) エジプト株を 0 日および 60、90、180 日目のいずれかに 2 回目を筋肉内接種 (計 2 回、1 回接種量 15 μ g)
併用禁止薬剤及び療法	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。 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、

	<p>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 但し初期2回至適間隔検討試験の被験者は以下の期間は併用可とする。 ・生ワクチン：初回接種後7日後から2回目接種予定日の28日前まで ・不活化ワクチン：初回接種後7日後から2回目接種予定日の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℃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相当と判断した者</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回目接種をしなかった場合の観察	<p>1回目接種日から起算して、2回目接種前、事後観察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> <p>3) H5N1型インフルエンザ流行時の発症率等調査 将来5年以内にH5N1型インフルエンザが流行した場合、発症率等に基づき有効性を検討する。</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最長28日目まで</p> <p>2) 観察項目：</p> <p>a) 腋窩体温；被験者は、ワクチン接種後7日目まで、毎日腋窩体温を測定し、測定時間と腋窩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、その日の最高体温と最低体温とを記録する。 ワクチン接種後7日目を過ぎても、発熱（37.5℃以上）が認められた場合には腋窩体温測定を継続し、37.5℃未満に低下した日付と腋窩体温を記録する。</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。 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	<p>エジプト株免疫原性確認試験 50名、初期2回至適接種間隔検討試験 90名(30名 x3群)、計140名</p>
実施予定期間	<p>2013年9月～2014年12月</p>