

# プレパンデミックワクチンに関する平成25年度臨床研究 概要

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、安全性確認試験）

## 背景

平成24年度までのH5N1ワクチンに関する臨床研究の結果から、以下の可能性が示唆された。

- ①ベトナム株、インドネシア株、アンフィ株、チンハイ株による基礎免疫誘導効果を確認。（有効性発現に差異有り）
- ②インドネシア株、アンフィ株、チンハイ株による追加免疫効果を確認。（有効性発現に差異有り）
- ③同株を3回接種することにより、（同株2回接種後では見られなかった）交叉免疫性を確認。
- ④安全性に関しては、20年度の安全性の研究(1000人に1人以上の確率で出現する副反応を把握）などと同様であることを確認

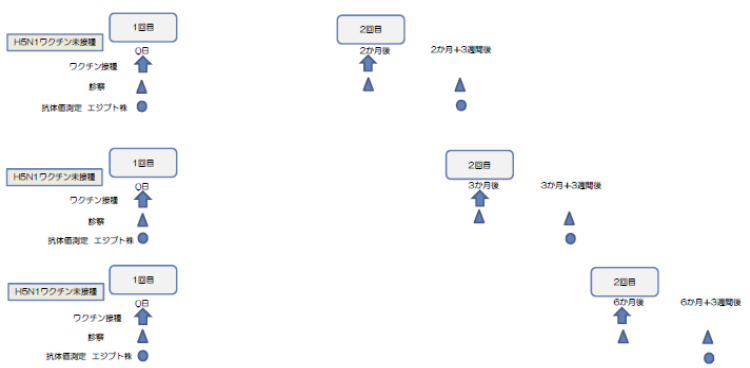
## 目的

- ①新たに製造が開始されたエジプト株接種前後の被験者の抗体価を測定し、既存のワクチン株と比較し、基礎免疫誘導効果を確認する（エジプト株免疫原性確認試験）
- 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ならびに交叉免疫性を検討し、至適接種間隔に関わる基礎データを得ること（初期2回至適接種間隔検討試験）
- ③エジプト株接種実績による安全性の検証

## 1) エジプト株免疫原性確認試験



## 2) 初期2回至適接種間隔検討試験

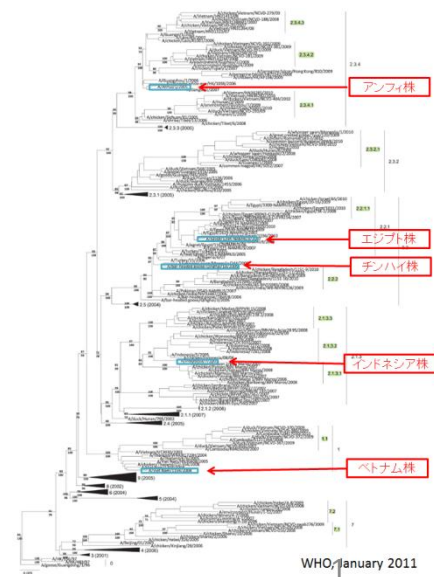


## 3) 安全性確認試験



H5N1インフルエンザが流行した場合の有効性を判断するためのコホートを形成

H5N1型系統樹



# エジプト株免疫原性確認試験及び初期2回至適接種間隔検討試験 被験者背景

1回目接種者 140名

2回目接種者 140名

180日後群の1例はワクチンを2回目のワクチンを接種したが異動のため抗体価採血ができなかったため、有効性評価は139名

|       | 女性 |        | 男性   |        |
|-------|----|--------|------|--------|
| 29歳以下 | 32 | 39.5%  | 24   | 40.7%  |
| 30歳代  | 22 | 27.2%  | 15   | 25.4%  |
| 40歳代  | 19 | 23.5%  | 12   | 20.3%  |
| 50歳代  | 8  | 9.9%   | 8    | 13.6%  |
| 60歳以上 | 0  | 0.0%   | 0    | 0.0%   |
| 合計    | 81 | 100.0% | 59   | 100.0% |
| 女性    | 81 | 57.9%  | 平均年齢 | 35.0歳  |
| 男性    | 59 | 42.1%  | 平均年齢 | 34.9歳  |

## 被験者の合併症

|            | 人数 | (割合)  |
|------------|----|-------|
| 治療中疾患あり    | 16 | 11.4% |
| 高血圧        | 4  | 2.9%  |
| 脂質異常症      | 2  | 1.4%  |
| 糖尿病        | 3  | 2.1%  |
| 喘息などの呼吸器疾患 | 1  | 0.7%  |
| その他        | 12 | 8.6%  |
| 気管支喘息あり    | 1  | 0.7%  |

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

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

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。

## 幾何平均抗体価（GMT）増加倍率

|       |     | ベトナム             | インドネシア           | エジプト                | アンフィ             |
|-------|-----|------------------|------------------|---------------------|------------------|
|       | 症例数 | クレード1.0          | クレード2.1          | クレード2.2             | クレード2.3          |
| 3週後   | 50  | 2.5<br>(1.9-3.4) | 1.5<br>(1.3-1.7) | 16.7<br>(12.4-22.4) | 1.6<br>(1.4-2.0) |
| 60日後  | 30  | 3.9<br>(2.7-5.6) | 2.2<br>(1.6-2.9) | 23.2<br>(14.5-37.0) | 3<br>(2.3-4.1)   |
| 90日後  | 30  | 4<br>(2.8-5.8)   | 2.8<br>(2.1-3.6) | 34.3<br>(21.4-55.0) | 3.2<br>(2.4-4.5) |
| 180日後 | 29  | 5.2<br>(3.6-7.6) | 3.4<br>(2.4-4.8) | 52.9<br>(35.3-79.2) | 5.2<br>(3.7-7.4) |

180日後群の1例はワクチンを2回目のワクチンを接種したが異動のため抗体価採血ができなかった。

# 免疫原性確認および初期2回至適間隔検討試験（安全性のまとめ）

|                                                         | 1回目接種後                                          | 2回目接種後                                        |                                  |                                  |                                  |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|                                                         |                                                 | 3週間後                                          | 60日後                             | 90日後                             | 180日後                            |
| 被験者数                                                    | 140                                             | 50                                            | 30                               | 30                               | 30                               |
| 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%)<br>GradeA 9<br>GradeB 19<br>GradeC 8 | 10(20.0%)<br>GradeA 5<br>GradeB 3<br>GradeC 2 | 2(6.7%)<br>GradeA 1<br>GradeB 1  | 3(10.0%)<br>GradeB 2<br>GradeC 1 | 3(10.0%)<br>GradeB 2<br>GradeC 1 |
| 腫脹（腫れ）10069620/ワクチン接種部位腫脹/Vaccination site swelling     | 25 (17.9%)<br>GradeA 6<br>GradeB 14<br>GradeC 5 | 4(8.0%)<br>Grade A 1<br>GradeB 1<br>GradeC 2  | 2(6.7%)<br>GradeA 2              | 0                                | 3(10.0%)<br>GradeB 3             |
| 硬結（しこり）10065117/ワクチン接種部位硬結/Vaccination site induration  | 17 (12.1%)<br>GradeA 5<br>GradeB 12             | 5(10.0%)<br>GradeA 1<br>GradeB 3<br>GradeC 1  | 3(10.0%)<br>GradeA 1<br>GradeB 2 | 0                                | 2 (6.7%)<br>GradeB 2             |
| 疼痛（痛み）10068879/ワクチン接種部位疼痛/Vaccination site pain         | 79 (56.4%)<br>軽度70 中等度 9                        | 22(44.0%)<br>軽度21 中等度1                        | 10(33.3%)<br>軽度1 0               | 7(23.3%)<br>軽度5 中等度2             | 12 (40.0%)<br>軽度10 中等度2          |
| 熱感（熱い）10069624/ワクチン（接種部位熱感/Vaccination site warmth(中等度) | 20 (14.3%)                                      | 1(2.0%)                                       | 0                                | 2 (6.7%)                         | 4(13.3%)                         |
| かゆみ10068881/ワクチン接種部位そう痒感/Vaccination site pruritus      | 14 (10.0%)<br>中等度13 高度1                         | 4(8.0%)                                       | 1(3.3%)                          | 2(6.7%)                          | 2(6.7%)                          |
| 担当医が因果関係なしと判断した接種部位反応                                   |                                                 |                                               |                                  |                                  |                                  |
| 疼痛（痛み）10068879/ワクチン接種部位疼痛/Vaccination site pain         | 2 (1.4%)<br>軽度 2                                | 0                                             | 0                                | 0                                | 0                                |
| かゆみ10068881/ワクチン接種部位そう痒感/Vaccination site pruritus(中等度) | 1 (0.7%)                                        | 0                                             | 0                                | 0                                | 0                                |
| 担当医が因果関係ありと判定した全身反応                                     |                                                 |                                               |                                  |                                  |                                  |
| 発熱（37.5℃以上）10037660/発熱/Pyrexia                          | 1 (0.7%)<br>Grade1 1                            | 0                                             | 1(3.3%)                          | 0                                | 0                                |
| 頭痛（頭が痛い）10019211/頭痛/Headache                            | 8 (5.7%)<br>軽度 5 中等度 3                          | 5(10.0%)<br>軽度4 中等度1                          | 0                                | 1(3.3%)<br>軽度1                   | 0                                |
| 倦怠感（だるい）10025482/倦怠感/Malaise                            | 22 (15.7%)<br>軽度18 中等度3                         | 4(8.0%)<br>軽度3 中等度1                           | 2(6.7%)<br>軽度1 高度1               | 0                                | 2(6.7%)<br>軽度2                   |
| 鼻水（はなみず）10039101/鼻漏/Rhinorrhoea                         | 7 (5.0%)<br>軽度4 中等度2 高度1                        | 4(8.0%)<br>軽度3 中等度1                           | 1(3.3%)<br>軽度1                   | 0                                | 0                                |
| 担当医が因果関係なしと判断した全身反応                                     |                                                 |                                               |                                  |                                  |                                  |
| 頭痛（頭が痛い）10019211/頭痛/Headache                            | 2 (1.4%)<br>軽度2                                 | 0                                             | 0                                | 0                                | 0                                |
| 倦怠感（だるい）10025482/倦怠感/Malaise                            | 2 (1.4%)<br>軽度1 中等度1                            | 3(6.0%)<br>軽度2 中等度1                           | 0                                | 0                                | 0                                |
| 鼻水（はなみず）10039101/鼻漏/Rhinorrhoea                         | 7 (5.0%)<br>軽度6 中等度1                            | 3(6.0%)<br>軽度2 中等度1                           | 0                                | 0                                | 0                                |

# エジプト株安全性確認試験 被験者背景

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

1回目接種者 436名  
2回目接種者 416名

|       | 女性  |        | 男性   |        |
|-------|-----|--------|------|--------|
| 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% |

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(1例)

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。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。

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

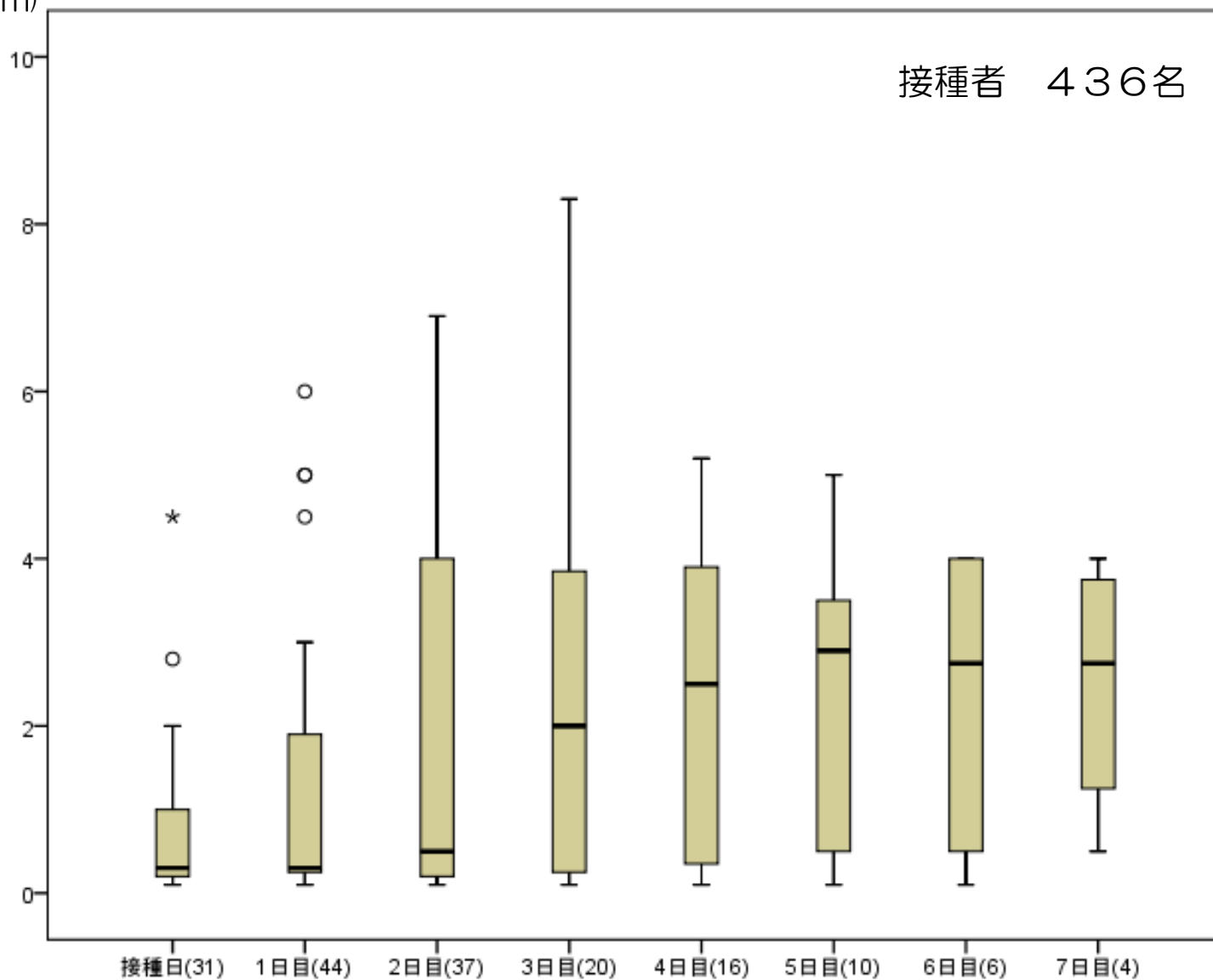
# エジプト株安全性確認試験（安全性のまとめ）

|                                                             | 1回目接種後                                          | 2回目接種後                                         |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 被験者数                                                        | 436                                             | 416（日誌回収は411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<br>/Vaccination site erythema     | 58（13.3%）<br>GradeA 37<br>GradeB 17<br>GradeC 4 | 31（7.5%）<br>GradeA 18<br>GradeB 11<br>GradeC 2 |
| 腫脹（腫れ）10069620/ワクチン接種部位腫脹<br>/Vaccination site swelling     | 20（4.6%）<br>GradeA 3<br>GradeB 13<br>GradeC 4   | 13（3.2%）<br>GradeA 5<br>GradeB 6<br>GradeC 2   |
| 硬結（しこり）10065117/ワクチン接種部位硬結<br>/Vaccination site induration  | 15（3.4%）<br>GradeA 4<br>GradeB 11               | 12（2.9%）<br>GradeA 4<br>GradeB 8               |
| 疼痛（痛み）10068879/ワクチン接種部位疼痛<br>/Vaccination site pain         | 169（38.7%）<br>軽度163 中等度6                        | 123（29.9%）<br>軽度115 中等度 8                      |
| 熱感（熱い）10069624/ワクチン（接種部位熱感<br>/Vaccination site warmth(中等度) | 16（3.7%）                                        | 11（2.7%）                                       |
| かゆみ10068881/ワクチン接種部位そう痒感<br>/Vaccination site pruritus(中等度) | 11（2.5%）                                        | 5（1.2%）                                        |
| 担当医が因果関係ありと判定した全身反応                                         |                                                 |                                                |
| 発熱（37.5℃以上）10037660/発熱/Pyrexia                              | 4（0.9%）<br>Grade1 2<br>Grade2 2                 | 3（0.7%）<br>Grade1 3                            |
| 頭痛（頭が痛い）10019211/頭痛/Headache                                | 16（3.7%）<br>軽度13 中等度1 高度2                       | 5（1.2%）<br>軽度3 中等度2                            |
| 倦怠感（だるい）10025482/倦怠感/Malaise                                | 24（7.7%）<br>軽度24 中等度7 高度1                       | 15（3.6%）<br>軽度10 中等度4 高度1                      |
| 鼻水（はなみず）10039101/鼻漏/Rhinorrhoea                             | 16（3.7%）<br>軽度13 中等度3                           | 7（1.7%）<br>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全身反応                                         |                                                 |                                                |
| 発熱（37.5℃以上）10037660/発熱/Pyrexia                              | 3（0.7%）<br>Grade1 3                             | 2（0.5%）<br>Grade2 2                            |
| 頭痛（頭が痛い）10019211/頭痛/Headache                                | 1（0.2%）<br>中等度1                                 | 4（1.0%）<br>軽度2 中等度2                            |
| 倦怠感（だるい）10025482/倦怠感/Malaise                                | 3（0.7%）<br>軽度3                                  | 6（1.5%）<br>軽度5 中等度1                            |
| 鼻水（はなみず）10039101/鼻漏/Rhinorrhoea                             | 6（1.4%）<br>軽度3 中等度3                             | 7（1.7%）<br>軽度5 中等度1 高度1                        |

# エジプト株安全性確認試験 1回目接種後の発赤の推移

長径(cm)

接種者 436名



括弧内は発赤の発現した症例数<sup>7</sup>

# 結果のまとめ

## 1) エジプト株免疫原性確認試験

- 3週間隔の初期2回接種により、接種株であるエジプト株に対しての有意な抗体価上昇を認めた。

## 2) 初期2回至適接種間隔検討試験

- 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。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。

## 3) 安全性確認試験

- 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名に接種したが、従来の試験と同様、安全性の懸念は認められなかった。

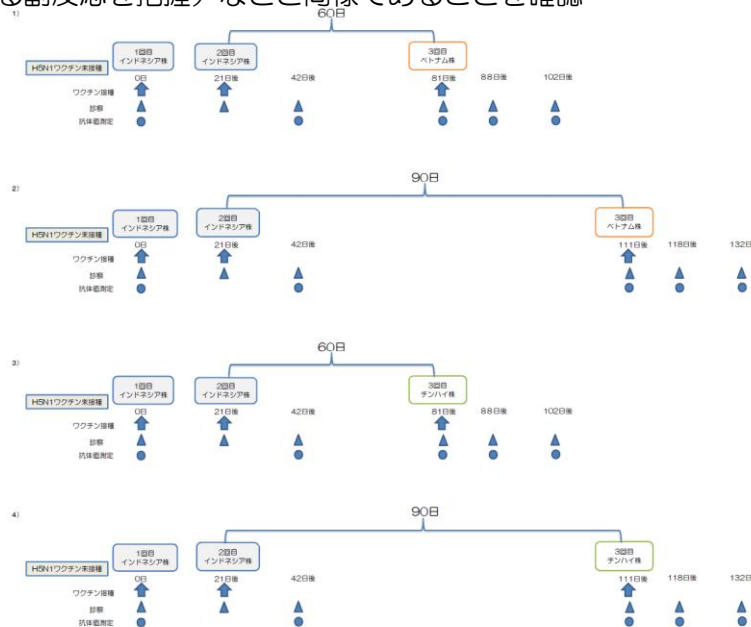
# H5N1沈降インフルエンザワクチンにおける交叉免疫性に関する研究 概要

## 背景

平成25年度までのH5N1ワクチンに関する臨床研究の結果から、以下の可能性が示唆された。

- ①ベトナム株、インドネシア株、アンフィ株、チンハイ株による基礎免疫誘導効果を確認。（有効性発現に株間で差異が有り）
- ②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発現する。
- ③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。
- ④初期接種が1回では不十分である株が認められ、異種株の接種の順番によって免疫原性が異なる。
- ⑤エジプト株の2回の接種間隔が90日以降では十分ではないが交叉免疫反応が認められることが示された。薬事法の承認用法・用量で接種した被験者に対して2年後に異種株を接種すると、初期接種した株に対する抗体価が上昇するとともに接種した株だけでなくそれ以外への交叉免疫が発現する。
- ⑥安全性に関しては、20年度の安全性の研究（1000人に1人以上の確率で出現する副反応を把握）などと同様であることを確認

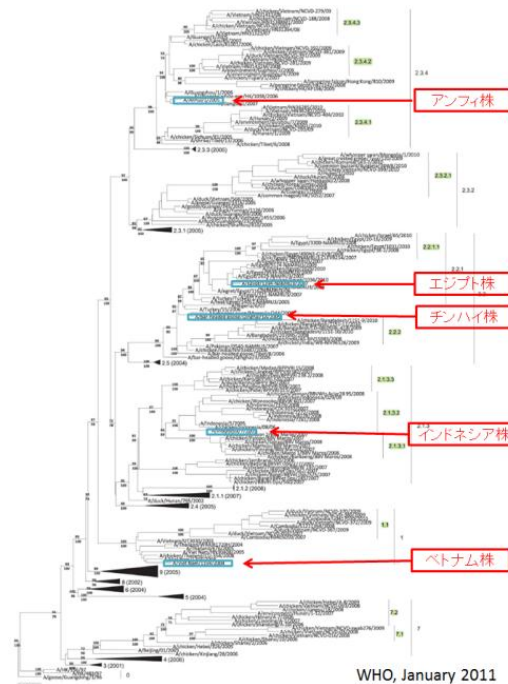
## 4群無作為化比較試験



## 目的

プレパンデミック備蓄株の選定にあたり、仮想パンデミック株に対しても免疫記憶効果を発現する備蓄株を選定することが望まれるが、その免疫記憶を醸成する最低期間と接種株についての関係を明らかにするために、初期接種2回後、60、90日後に初期接種株であるインドネシア株以外のベトナム株、チンハイ株を仮想パンデミック株として接種し、7日後、21日後に採血し、仮想パンデミック株に対する交叉免疫を惹起する最低期間を推定するとともに、プレパンデミック備蓄株の集約化の可能性を検討することを目的とする。

## H5N1型系統樹



栃木医療センター  
三重病院  
南京都病院  
南和歌山医療センター  
南岡山医療センター  
高知病院  
長崎医療センター  
で実施

## 被験者背景

|                    |    | 平均値<br>(歳) | 例数<br>(人) | 標準偏差<br>(歳) |
|--------------------|----|------------|-----------|-------------|
| チンハイ株60日<br>後追加接種群 | 男  | 38.9       | 27        | 10.8        |
|                    | 女  | 35.9       | 23        | 10.2        |
|                    | 合計 | 37.5       | 50        | 10.5        |
| ベトナム株60日<br>後追加接種群 | 男  | 41.4       | 25        | 13.2        |
|                    | 女  | 35.7       | 25        | 10.6        |
|                    | 合計 | 38.6       | 50        | 12.2        |
| チンハイ株90日<br>後追加接種群 | 男  | 36.9       | 32        | 10.8        |
|                    | 女  | 31.5       | 19        | 9.8         |
|                    | 合計 | 34.9       | 49        | 10.7        |
| ベトナム株90日<br>後追加接種群 | 男  | 39.8       | 30        | 11.3        |
|                    | 女  | 28.0       | 21        | 7.6         |
|                    | 合計 | 34.9       | 51        | 11.4        |
| 合計                 | 男  | 39.1       | 114       | 11.4        |
|                    | 女  | 33.0       | 88        | 10.1        |
|                    | 合計 | 36.5       | 202       | 11.2        |

| 治療中の疾患       |     |       |
|--------------|-----|-------|
| あり           | 26  | 12.9% |
| なし           | 176 | 87.1% |
| 高血圧          |     |       |
| うち薬服用        | 10  | 5.0%  |
| 脂質異常症        |     |       |
| うち薬服用        | 9   | 4.5%  |
| 糖尿病          |     |       |
| うち薬服用        | 8   | 4.0%  |
| 他疾患あり        |     |       |
| 他疾患あり        | 1   | 0.5%  |
| うち薬服用        | 0   | 0.0%  |
| 他疾患あり        |     |       |
| 他疾患あり        | 14  | 6.9%  |
| 気管支喘息の<br>既往 |     |       |
| 気管支喘息の<br>既往 | 7   | 3.5%  |

チンハイ株60日後追加接種群(n=48)

|          | チンハイ株 |               |                    |    | ベトナム株 |               |                    |    | インドネシア株 |                |                    |    | アンフィ株 |               |                    |    |
|----------|-------|---------------|--------------------|----|-------|---------------|--------------------|----|---------|----------------|--------------------|----|-------|---------------|--------------------|----|
|          | GMT   | (95%CI)       | NT (以上)<br>20倍 40倍 |    | GMT   | (95%CI)       | NT (以上)<br>20倍 40倍 |    | GMT     | (95%CI)        | NT (以上)<br>20倍 40倍 |    | GMT   | (95%CI)       | NT (以上)<br>20倍 40倍 |    |
| インドネシア株  |       |               |                    |    |       |               |                    |    |         |                |                    |    |       |               |                    |    |
| 2回接種3週後  | 1.73  | ( 1.45- 2.06) | 25                 | 8  | 1.73  | ( 1.41- 2.12) | 40                 | 15 | 2.59    | ( 1.96- 3.43)  | 46                 | 21 | 1.76  | ( 1.46- 2.11) | 27                 | 6  |
| 3回目接種前   | 1.81  | ( 1.52- 2.16) | 25                 | 6  | 1.46  | ( 1.25- 1.69) | 19                 | 4  | 3.62    | ( 2.80- 4.67)  | 69                 | 25 | 2.52  | ( 2.04- 3.11) | 52                 | 15 |
| 3回目接種1週後 | 2.87  | ( 2.28- 3.62) | 56                 | 29 | 2.00  | ( 1.68- 2.39) | 46                 | 8  | 6.83    | ( 5.00- 9.32)  | 81                 | 67 | 4.69  | ( 3.66- 6.00) | 77                 | 50 |
| 3回目接種3週後 | 3.51  | ( 2.72- 4.53) | 69                 | 35 | 2.21  | ( 1.81- 2.71) | 46                 | 17 | 8.35    | ( 6.32- 11.05) | 85                 | 75 | 5.66  | ( 4.31- 7.43) | 85                 | 63 |

ベトナム株60日後追加接種群(n=50)

|          | チンハイ株 |               |         |    | ベトナム株 |               |         |    | インドネシア株 |                |         |    | アンフィ株 |                |         |    |
|----------|-------|---------------|---------|----|-------|---------------|---------|----|---------|----------------|---------|----|-------|----------------|---------|----|
|          | GMT   | (95%CI)       | 20倍 40倍 |    | GMT   | (95%CI)       | 20倍 40倍 |    | GMT     | (95%CI)        | 20倍 40倍 |    | GMT   | (95%CI)        | 20倍 40倍 |    |
| インドネシア株  |       |               |         |    |       |               |         |    |         |                |         |    |       |                |         |    |
| 2回接種3週後  | 1.60  | ( 1.34- 1.91) | 24      | 6  | 1.65  | ( 1.37- 1.99) | 42      | 12 | 1.89    | ( 1.55- 2.31)  | 28      | 4  | 1.56  | ( 1.33- 1.83)  | 16      | 6  |
| 3回目接種前   | 1.49  | ( 1.27- 1.76) | 16      | 4  | 1.43  | ( 1.26- 1.63) | 26      | 4  | 2.60    | ( 2.18- 3.11)  | 48      | 8  | 2.43  | ( 2.08- 2.83)  | 46      | 12 |
| 3回目接種1週後 | 2.64  | ( 2.08- 3.35) | 54      | 24 | 2.50  | ( 2.00- 3.11) | 60      | 30 | 5.06    | ( 3.95- 6.48)  | 80      | 46 | 4.99  | ( 3.77- 6.61)  | 78      | 54 |
| 3回目接種3週後 | 5.35  | ( 4.03- 7.11) | 76      | 54 | 4.35  | ( 3.41- 5.55) | 84      | 56 | 9.85    | ( 7.35- 13.20) | 90      | 74 | 9.99  | ( 7.41- 13.47) | 92      | 76 |

チンハイ株90日後追加接種群(n=48)

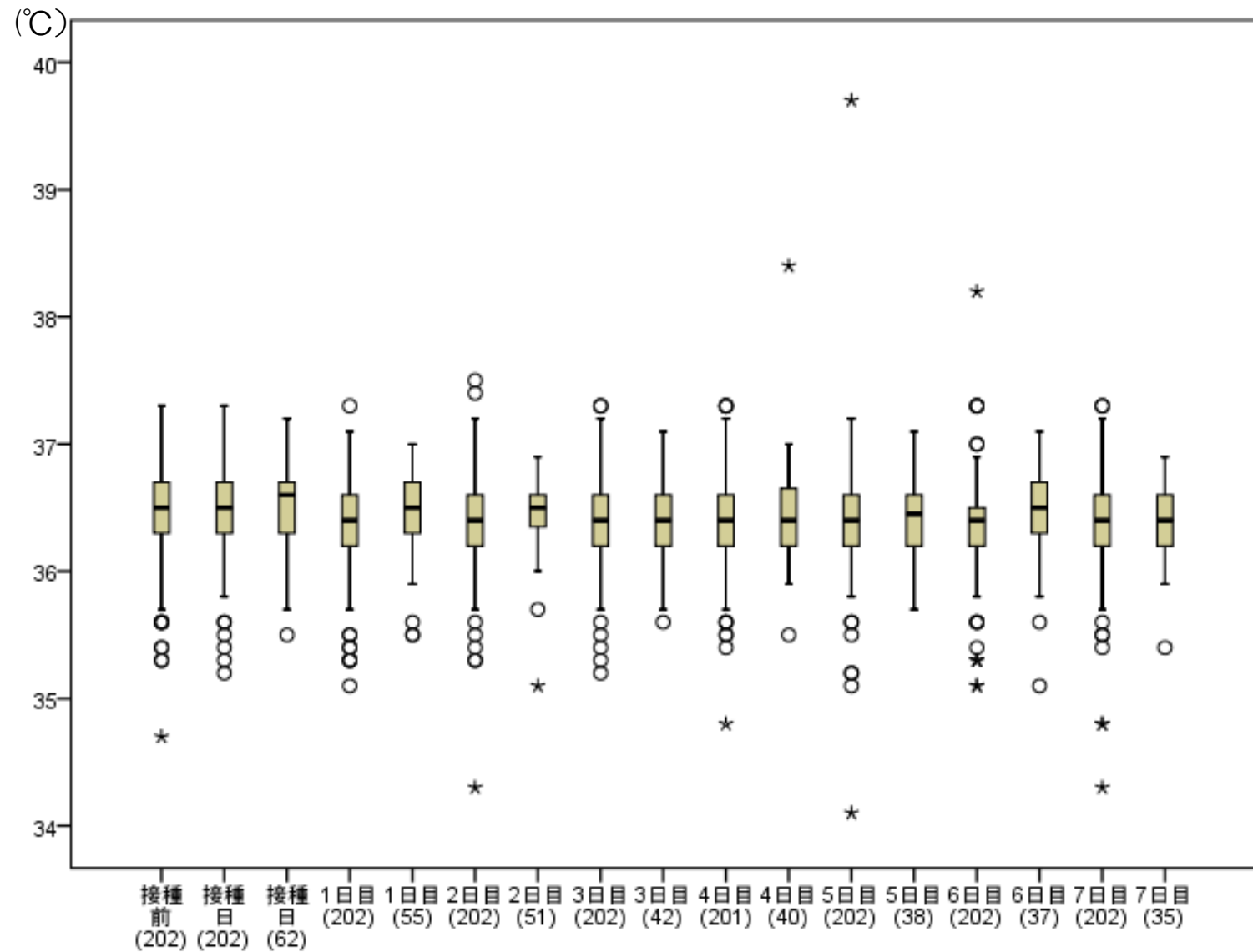
|          | チンハイ株 |               |         |    | ベトナム株 |               |         |    | インドネシア株 |                |         |    | アンフィ株 |               |         |    |
|----------|-------|---------------|---------|----|-------|---------------|---------|----|---------|----------------|---------|----|-------|---------------|---------|----|
|          | GMT   | (95%CI)       | 20倍 40倍 |    | GMT   | (95%CI)       | 20倍 40倍 |    | GMT     | (95%CI)        | 20倍 40倍 |    | GMT   | (95%CI)       | 20倍 40倍 |    |
| インドネシア株  |       |               |         |    |       |               |         |    |         |                |         |    |       |               |         |    |
| 2回接種3週後  | 1.73  | ( 1.38- 2.17) | 38      | 8  | 1.68  | ( 1.36- 2.07) | 52      | 15 | 2.48    | ( 1.88- 3.28)  | 35      | 19 | 1.78  | ( 1.40- 2.27) | 31      | 8  |
| 3回目接種前   | 1.66  | ( 1.35- 2.03) | 29      | 8  | 1.50  | ( 1.26- 1.78) | 38      | 10 | 3.89    | ( 2.95- 5.12)  | 69      | 29 | 2.15  | ( 1.75- 2.65) | 50      | 17 |
| 3回目接種1週後 | 3.04  | ( 2.41- 3.84) | 63      | 33 | 2.03  | ( 1.66- 2.48) | 58      | 17 | 6.63    | ( 4.96- 8.86)  | 88      | 54 | 4.12  | ( 3.10- 5.47) | 79      | 33 |
| 3回目接種3週後 | 3.46  | ( 2.68- 4.47) | 71      | 35 | 2.31  | ( 1.84- 2.90) | 58      | 31 | 8.00    | ( 5.91- 10.82) | 85      | 69 | 5.42  | ( 3.87- 7.59) | 77      | 56 |

ベトナム株90日後追加接種群(n=48)

|          | チンハイ株 |               |         |    | ベトナム株 |               |         |    | インドネシア株 |                |         |    | アンフィ株 |                |         |    |
|----------|-------|---------------|---------|----|-------|---------------|---------|----|---------|----------------|---------|----|-------|----------------|---------|----|
|          | GMT   | (95%CI)       | 20倍 40倍 |    | GMT   | (95%CI)       | 20倍 40倍 |    | GMT     | (95%CI)        | 20倍 40倍 |    | GMT   | (95%CI)        | 20倍 40倍 |    |
| インドネシア株  |       |               |         |    |       |               |         |    |         |                |         |    |       |                |         |    |
| 2回接種3週後  | 1.89  | ( 1.52- 2.35) | 40      | 17 | 1.76  | ( 1.47- 2.10) | 33      | 10 | 2.79    | ( 2.16- 3.60)  | 44      | 29 | 1.61  | ( 1.33- 1.95)  | 23      | 6  |
| 3回目接種前   | 1.78  | ( 1.49- 2.13) | 29      | 8  | 1.52  | ( 1.32- 1.75) | 23      | 8  | 4.00    | ( 3.16- 5.06)  | 68      | 36 | 2.15  | ( 1.75- 2.65)  | 44      | 13 |
| 3回目接種1週後 | 3.41  | ( 2.75- 4.24) | 67      | 38 | 3.32  | ( 2.70- 4.08) | 75      | 35 | 7.23    | ( 5.64- 9.28)  | 85      | 73 | 4.69  | ( 3.70- 5.94)  | 79      | 52 |
| 3回目接種3週後 | 5.34  | ( 4.34- 6.57) | 85      | 67 | 4.49  | ( 3.67- 5.49) | 90      | 50 | 11.48   | ( 8.74- 15.07) | 92      | 79 | 9.11  | ( 7.21- 11.51) | 96      | 79 |

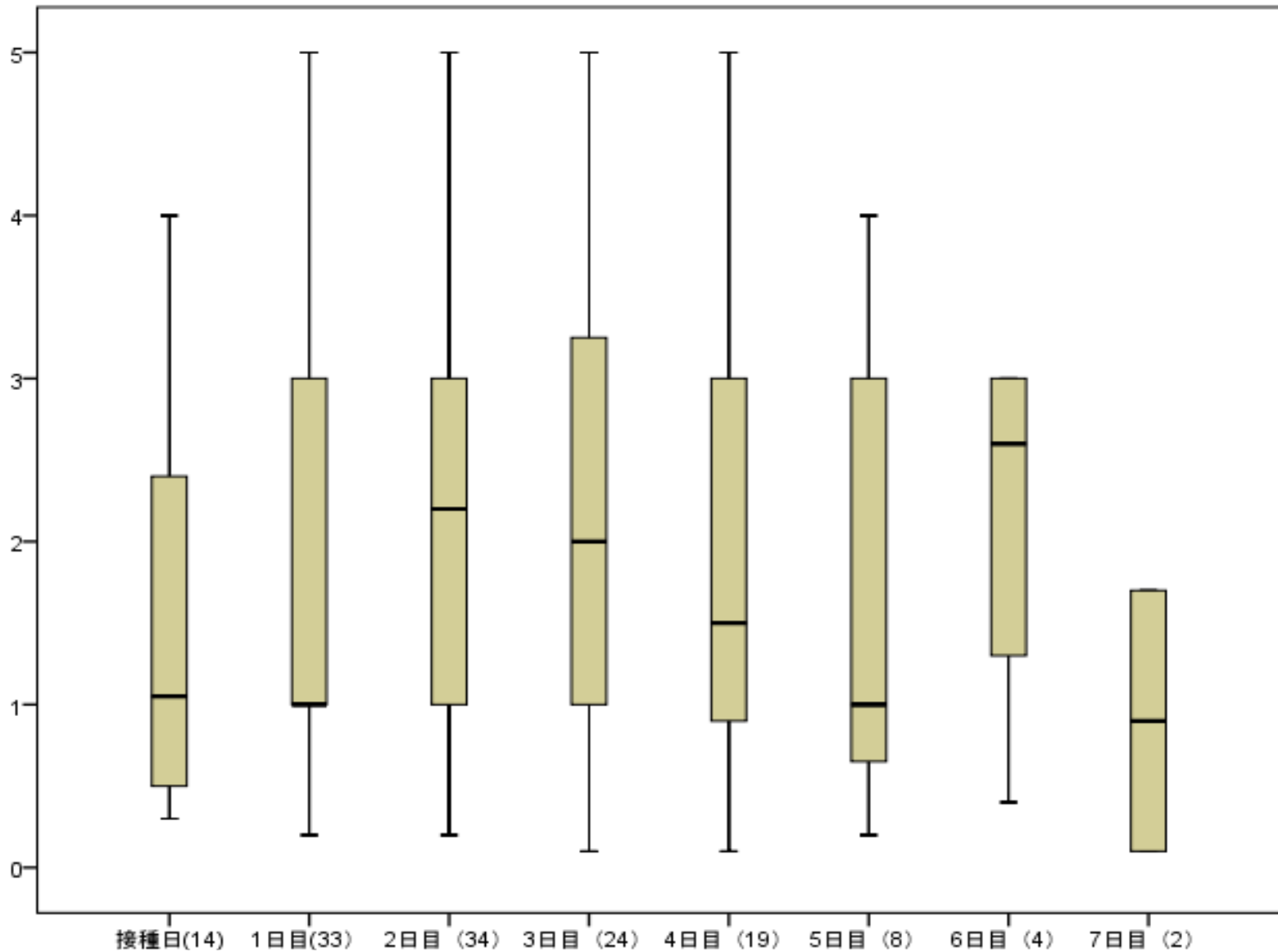
|                                                             | 1回目接種後                               | 2回目接種後                                 | 3回目接種後                           |                                      |                                      |                                              |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------|
|                                                             |                                      |                                        | チンハイ株60日<br>後追加接種群               | ベトナム株60日<br>後追加接種群                   | チンハイ株90日<br>後追加接種群                   | ベトナム株90日後<br>追加接種群                           |
| 被験者数                                                        | 202                                  | 199                                    | 49                               | 50                                   | 49                                   | 48                                           |
| 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<br>斑/Vaccination site erythema     | 42 (20.8%)<br>GradeA 19<br>GradeB 23 | 28 (14.1%)<br>GradeA 13<br>GradeB 15   | 3 (6.1%)<br>GradeA 1<br>GradeB 2 | 8 (16.0%)<br>GradeA 4<br>GradeB 4    | 9 (18.4%)<br>GradeA 6<br>GradeB 3    | 4 (8.3%)<br>GradeB 3<br>GradeC 1             |
| 腫脹（腫れ）10069620/ワクチン接種部位腫<br>脹/Vaccination site swelling     | 22 (10.9%)<br>GradeA 10<br>GradeB 12 | 18 (9.0%)<br>GradeA 6<br>GradeB 12     | 1 (2.0%)<br>GradeA 1             | 3 (6.0%)<br>GradeA 2<br>GradeB 1     | 9 (18.4%)<br>GradeA 5<br>GradeB 4    | 4 (8.3%)<br>GradeA 1<br>GradeB 1<br>GradeC 2 |
| 硬結（しこり）10065117/ワクチン接種部位<br>硬結/Vaccination site induration  | 24 (11.9%)<br>GradeA 14<br>GradeB 10 | 16 (8.0%)<br>GradeA 8<br>GradeB 8      | 2 (4.1%)<br>GradeA 2             | 4 (8.0%)<br>GradeA 3<br>GradeB 1     | 4 (8.2%)<br>GradeA 4                 | 3 (6.3%)<br>GradeA 1<br>GradeB 2             |
| 疼痛（痛み）10068879/ワクチン接種部位疼<br>痛/Vaccination site pain         | 122 (60.4%)<br>軽度 112<br>中等度 10      | 101 (50.8%)<br>軽度 87<br>中等度 13<br>高度 1 | 17 (34.7%)<br>軽度 16<br>中等度 1     | 22 (44.0%)<br>軽度 19<br>中等度 2<br>高度 1 | 17 (34.7%)<br>軽度 13<br>中等度 3<br>高度 1 | 23 (47.9%)<br>軽度 22<br>中等度 1                 |
| 熱感（熱い）10069624/ワクチン（接種部位<br>熱感/Vaccination site warmth(中等度) | 18 (7.9%)                            | 8 (4.0%)                               | 0                                | 4 (8.0%)                             | 3 (6.1%)                             | 3 (6.3%)                                     |
| かゆみ10068881/ワクチン接種部位そう痒感<br>/Vaccination site pruritus(中等度) | 23 (10.9%)                           | 10 (5.0%)                              | 1 (2.0%)                         | 3 (6.0%)                             | 2 (4.1%)                             | 4 (8.3%)                                     |
| 担当医が因果関係ありと判定した全身反応                                         |                                      |                                        |                                  |                                      |                                      |                                              |
| 発熱（37.5℃以上）10037660/発熱<br>/Pyrexia                          | 2 (1.0%)<br>Grade1 1<br>Grade3 1     | 2 (1.0%)<br>Grade1 1<br>Grade2 1       | 0                                | 0                                    | 0                                    | 0                                            |
| 頭痛（頭が痛い）10019211/頭痛<br>/Headache                            | 14 (6.9%)<br>軽度 9<br>中等度 4<br>高度 1   | 16 (8.0%)<br>軽度 11<br>中等度 5            | 1 (2.0%)<br>軽度 1                 | 4 (8.0%)<br>軽度 3<br>中等度 1            | 4 (8.2%)<br>軽度 3<br>高度 1             | 2 (4.2%)<br>軽度 2                             |
| 倦怠感（だるい）10025482/倦怠感<br>/Malaise                            | 24 (11.9%)<br>軽度 19<br>中等度 3<br>高度 1 | 13 (6.5%)<br>軽度 11<br>中等度 2            | 3 (6.1%)<br>軽度 2<br>中等度 1        | 4 (8.0%)<br>軽度 4                     | 4 (8.2%)<br>軽度 2<br>中等度 1<br>高度 1    | 6 (12.5%)<br>軽度 5<br>中等度 1                   |
| 鼻水（はなみず）10039101/鼻漏<br>/Rhinorrhoea                         | 14 (6.9%)<br>軽度 14                   | 10 (5.0%)<br>軽度 8<br>中等度 2             | 0                                | 3 (6.0%)<br>軽度 3                     | 1 (2.0%)<br>中等度 1                    | 2 (4.2%)<br>軽度 2                             |
| 担当医が因果関係なしと判断した全身反応                                         |                                      |                                        |                                  |                                      |                                      |                                              |
| 発熱（37.5℃以上）10037660/発熱/Pyrexia                              | 0                                    | 0                                      | 1 (2.0%)<br>Grade1 1             | 1 (2.0%)<br>Grade2 1                 | 1 (2.0%)<br>Grade2 1                 | 2 (4.2%)<br>Grade1 1<br>Grade2 1             |
| 頭痛（頭が痛い）10019211/頭痛/Headache                                | 3 (1.5%)<br>軽度 1<br>中等度 2            | 1 (0.5%)<br>中等度 1                      | 0                                | 1 (2.0%)<br>高度 1                     | 2 (4.1%)<br>中等度 2                    | 2 (4.2%)<br>軽度 1<br>中等度 1                    |
| 倦怠感（だるい）10025482/倦怠感/Malaise                                | 2 (1.0%)<br>軽度 2                     | 0                                      | 1 (2.0%)<br>軽度 1                 | 0                                    | 0                                    | 1 (2.1%)<br>軽度 1                             |
| 鼻水（はなみず）10039101/鼻漏/Rhinorrhoea                             | 1 (0.5%)<br>軽度 1                     | 1 (0.5%)<br>軽度 1                       | 0                                | 1 (2.0%)<br>軽度 1                     | 0                                    | 1 (2.1%)<br>軽度 1                             |

# 1回目ワクチン接種後の 体温の推移



# 1回目ワクチン接種後の 発赤の推移

長径(cm)



# 厚生労働省に報告した有害事象

## 顔面神経麻痺

29歳男性。

2014/11/18 同意取得

2014/11/19 1回目接種

2014/12/3 2回目接種

2015/1/21 3回目（チンハイ株）接種

2015/1/23 20時頃より右顔面神経麻痺認める

2015/1/24 救急外来受診、特発性顔面神経麻痺疑いでPSL60mg内服開始

2015/1/26 耳鼻科受診、ベル麻痺高度の診断。本人希望で入院はせず外来通院される。

2015/2/4 麻痺スコア12→18点（40点満点）

2015/2/20 麻痺スコア34点へ改善

まばたきしづらい。就業制限解除。内服、診察終了。

- 施設研究責任医師によって因果関係は否定できないとされたため、研究実施施設と情報共有の上、国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会に報告した。さらに、手順にしたがって厚生労働省健康危機管理調整官、研究開発振興課（臨床研究に関する倫理指針への対応）およびワクチン製造会社（北里第一三共ワクチン株式会社）に書面をもって報告した。

## 結果のまとめ

- インドネシア株の初期接種2回後、60、90日後に初期接種株以外のベトナム株、チンハイ株を仮想パンデミック株として接種し、7日後、21日後に採血した。その結果、2回接種3週後ではインドネシア株に対する幾何平均抗体価（GMT）増加倍率は2.60-4.00倍であったが、それ以外は1.43-2.52倍であった。
- チンハイ株60日後追加接種後ならびに90日後追加接種後におけるチンハイ株に対するGMT倍率は3週後で3.51ならびに3.46倍であった。ベトナム株60日後追加接種後ならびに90日追加接種後に対するベトナム株のGMT増加倍率は4.35倍、4.49倍であった。
- 初期接種を行ったインドネシア株に対する中和抗体は2回接種3週後のGMT増加倍率は2.60-4.00倍が追加接種3週後には8.00-11.48倍に増加した。またアンフィ株に対するGMT増加倍率は同様に5.42-9.11倍に増加した。
- インドネシア株初期接種終了後60日と90日後でチンハイ株あるいはベトナム株接種に対する基礎免疫誘導効果には違いがみられず、インドネシア株の事前接種終了後60日すれば基礎免疫として機能し、交叉免疫を惹起させると考えられた。