

KIB-H1N1

製造販売承認事項一部変更承認申請書添付資料

第 2 部 (モジュール 2)

CTD の概要 (サマリー)

2.5 臨床に関する概括評価

北里第一三共ワクチン株式会社

目次

2.5 臨床に関する概括評価.....	1
2.5.1 製品開発の根拠.....	1
2.5.1.1 薬理学的分類.....	1
2.5.1.2 予防の目標となる疾患の臨床的 / 病態生理学的側面.....	1
2.5.1.3 目標適応症に関して本剤の試験を行ったことを支持する科学的背景.....	2
2.5.1.4 臨床開発計画.....	3
2.5.1.5 試験デザイン, 実施, 解析に関する説明.....	4
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....	8
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....	8
2.5.4 有効性 (免疫原性) の概括評価.....	9
2.5.4.1 試験方法の概要.....	10
2.5.4.2 有効性 (免疫原性) の概括.....	13
2.5.4.2.1 第 / 相臨床試験 (治験実施計画書番号: KIB- H1N1-PEDFLU-1) における有効性 (免疫原性) の概括.....	13
2.5.4.2.2 第 / 相臨床試験 (治験実施計画書番号: KIB- H1N1-PEDFLU-2) における有効性 (免疫原性) の概括.....	17
2.5.4.3 対象集団の特性.....	19
2.5.4.3.1 第 / 相臨床試験 (治験実施計画書番号: KIB- H1N1-PEDFLU-1)	19
2.5.4.3.2 第 / 相臨床試験 (治験実施計画書番号: KIB- H1N1-PEDFLU-2)	20
2.5.4.4 部分集団における結果の比較.....	22
2.5.4.4.1 年齢別の免疫原性成績.....	22
2.5.4.4.1.1 年齢別の免疫原性成績 (治験実施計画書番号: KIB- H1N1-PEDFLU-1) (追加解析).....	22
2.5.4.4.1.2 年齢区分別の免疫原性成績 (治験実施計画書番号: KIB- H1N1-PEDFLU-2)	25
2.5.4.4.2 被験者背景別の有効性 (免疫原性) の比較 (治験実施計画書番号: KIB- H1N1-PEDFLU-1)	27
2.5.4.4.3 現行承認用量と有効性 (免疫原性) の比較.....	28
2.5.4.5 推奨用法用量における免疫原性評価.....	29
2.5.4.6 EMA 評価基準 (CPMP/BWP/214/96) による評価 (治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU -1)	33
2.5.4.7 観察された効果の大きさの臨床的意義.....	40
2.5.4.8 特別な被験者集団における有効性.....	40
2.5.5 安全性の概括評価.....	43
2.5.5.1 安全性の概括.....	44
2.5.5.2 薬理学的分類に特徴的な有害作用を観察するために用いられた方法.....	47

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.5.3	特定の有害事象をモニターするための特別な方法	47
2.5.5.4	動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報.....	48
2.5.5.5	被験者集団の特徴と曝露の程度.....	48
2.5.5.6	比較的良好に見られる重篤でない有害事象	49
2.5.5.6.1	第 / 相臨床試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-1）	49
2.5.5.6.2	第 / 相臨床試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-2）	51
2.5.5.7	重篤な有害事象.....	57
2.5.5.8	部分集団における有害事象発現率の差異	57
2.5.5.8.1	第 / 相臨床試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-1）	57
2.5.5.8.2	第 / 相臨床試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-2）	68
2.5.5.9	接種方法，用量，接種回数と有害事象との関連性	77
2.5.5.9.1	第 / 相臨床試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-1）	77
2.5.5.9.2	第 / 相臨床試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-2）	86
2.5.5.10	有害事象の予防，軽減，管理方法	94
2.5.5.11	過量投与に対する反応，依存性，反跳現象，乱用を誘発する可能性	95
2.5.5.12	世界における市販後使用経験	95
2.5.5.13	安全性に関する考察	95
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	96
2.5.6.1	ベネフィット及びリスク	96
2.5.6.2	小児への使用に関する結論	96
2.5.7	参考文献.....	97

2.5 臨床に関する概括評価

本文中及び図表中で使用した略号及び用語の一覧を示す。

略号表

略号	略していない表現又は説明	
CPE	Cytopathic Effect	細胞変性効果
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products	欧州医薬品庁の医薬品委員会
EMA	European Medicines Evaluation Agency	欧州医薬品庁
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GMT	Geometric Mean Titer	幾何平均抗体価
HA	Hemagglutinin	赤血球凝集素（ヘムアグルチニン）
HI	Hemagglutinin Inhibition	赤血球凝集素抑制
NA	Neuraminidase	ノイラミニダーゼ
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
RDE	Receptor Destroying Enzyme	レセプター破壊酵素
SOC	System Organ Class	器官別大分類
WHO	World Health Organization	世界保健機関

用語表

用語	説明
新型インフルエンザウイルス	過去数十年間にヒトが経験したことがないA型インフルエンザウイルスがヒトの間で伝播して、インフルエンザの流行を起こしたときのインフルエンザウイルス。
中和抗体価	ウイルスの中和に関与する抗体濃度を示す価。
パンデミック	新型インフルエンザウイルスがヒトの集団に広範かつ急速に広がり、世界的な大流行を呈する状況。
HI 抗体価	赤血球凝集活性を持つウイルスの赤血球凝集反応を抑制する抗体濃度を示す価。
KIB-H1N1 (H1)	2009年に国立感染症研究所から配布されたA/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) pdm (X-179A) ウイルスを元に作製されたインフルエンザHA ワクチン。インフルエンザウイルスのヘムアグルチニン (HA) を 30µg/mL 以上 (相当値) 含む澄明又はわずかに白濁した液剤。
KIB-H1N1 (TIV)	2009年春に国立感染症研究所から配布されたA/ブリスベン/59/2007 (H1N1), A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2), B/ブリスベン/60/2008

2.5 臨床に関する概括評価

	ウイルスを元に作製されたインフルエンザ HA ワクチン。各インフルエンザウイルスのヘムアグルチニン（HA）をそれぞれ 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上（相当値）ずつ含む澄明又はわずかに白濁した液剤。
KIB-H1N1	2010 年に国立感染症研究所から配布されたインフルエンザ A/カリフォルニア/7/2009（H1N1）pdm，A/ビクトリア/210/2009（H3N2），B/ブリスベン/60/2008 ウイルスを元に作製されたインフルエンザ HA ワクチン。各インフルエンザウイルスのヘムアグルチニン（HA）をそれぞれ 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上（相当値）ずつ含む澄明又はわずかに白濁した液剤。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

本剤は、北里第一三共ワクチン株式会社（旧学校法人北里研究所）が医薬品製造販売承認を取得している、販売名、インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」、インフルエンザ HA ワクチン「S 北研」、インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」シリンジ である。

2011 年 4 月 1 日に販売名変更

本剤の薬理学的分類等は、以下のとおりである。

ウイルスワクチン類（薬効分類番号 876313）
生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品
日本薬局方
生物学的製剤基準 インフルエンザ HA ワクチン

2.5.1.2 予防の目標となる疾患の臨床的 / 病態生理学的側面

インフルエンザは、オルソミクソウイルス科に属するインフルエンザウイルスの感染によって起こる急性呼吸器疾患である。インフルエンザは流行規模の変動は見られるものの毎年流行している。この流行の原因は、ウイルス表面に存在する HA たん白質の抗原性が毎年少しずつ変化するために、ヒトが持っているインフルエンザ特異抗体が抗原性のずれたウイルスを完全に中和できないためである。

インフルエンザウイルスは、核たん白質及びマトリックスたん白質の抗原性により、A、B 及び C 型に分類される。このうち、B 型と C 型のウイルスはヒトだけに感染するが、A 型のウイルスは、ヒトの他、家禽、ブタ、ウマ、その他の哺乳類など多種多様な動物に感染することが知られている。A 型のウイルスは、さらに赤血球凝集素（ヘムアグルチニン Hemagglutinin；HA）とノイラミニダーゼ（Neuraminidase；NA）のアミノ酸配列もしくは抗原性の違いにより、亜型（H1 から H16 及び N1 から N9）に分類される。

HA たん白質の抗原性が大きく異なる新型のインフルエンザウイルスが出現すると、それまでヒトが獲得した中和抗体では感染防御ができなくなり、ウイルスが次々にヒトに感染して世界的な大流行（パンデミック）をもたらす。これは、A 型のウイルスのみに認められるもので、ウイルスの 8 つの分節 RNA がウイルス間で自由に入れ替わる遺伝子再集合機構によって起こる。

これまでのパンデミックには、1918 年のスペインインフルエンザ（H1N1）、1957 年のアジアインフルエンザ（H2N2）、1968 年の香港インフルエンザ（H3N2）があり、数十年に一度の割合で新型インフルエンザウイルスがヒトの世界に出現して、パンデミックを起こしている。

2.5 臨床に関する概括評価

2009年4月、新型インフルエンザ（ブタ由来インフルエンザ A/H1N1，以下、新型インフルエンザ A（H1N1）と記載）が発生し、2009年6月12日、WHO はフェーズ 6 を宣言し世界的流行（パンデミック）と認定した。

2.5.1.3 目標適応症に関して本剤の試験を行ったことを支持する科学的背景

本剤は、既に1986年（昭和61年）2月28日に医薬品製造販売承認を取得している（販売名：インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」）。その後、平成14年1月11日に保存剤を取り除いた製剤（販売名：インフルエンザ HA ワクチン「S 北研」）、平成20年7月11日に保存剤を取り除いたシリンジ製剤（販売名：インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」シリンジ）につき、医薬品製造販売承認を取得している。これらの3品目は、同等の品質を保持する製剤として、取り扱われている。2011年4月1日に販売名変更承認されている品目の概要は以下のとおりである。

- 成分・含量： 本剤 1mL 中に、厚生労働省指定ウイルス株の HA を 1 株当たり 30 μ g 以上（相当値）を含有する。
- 効能・効果： 本剤は、インフルエンザの予防に使用する。
- 用法・用量： 0.5mL を皮下に、1 回又はおよそ 1～4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。ただし、6 歳から 13 歳未満のものには 0.3mL、1 歳から 6 歳未満のものには 0.2mL、1 歳未満のものには 0.1mL ずつ 2 回注射する。

わが国で承認され、臨床使用されているインフルエンザ HA ワクチンの接種量は上記のとおりであるが、WHO の推奨用量は「3 歳以上は 0.5mL、3 歳未満は 0.25mL 接種」となっている¹⁾。

第 13 回日本ワクチン学会学術集会において神谷ら²⁾は、わが国での承認用法（以下、現行承認用量と記載）に基づき接種した群（過去に調査した結果）と WHO 推奨用量に基づき接種した群における A/H1N1 抗原に対する HI 抗体価を比較した結果を報告した。接種前 10 倍以下で 2 回接種後 40 倍以上となった小児の割合が、0 歳児は現行承認用量（0.1mL）では 20.0%であったものが、WHO 推奨用量（0.25mL）では 66.7%であった。一方、1～3 歳未満においては、現行承認用量（0.2mL）では 61.6%が WHO 推奨用量（0.25mL）では 58.7%、3～6 歳未満においては、現行承認用量（0.2mL）では 61.1%が WHO 推奨用量（0.5mL）では 70.7%、6～13 歳未満においては、現行承認用量（0.3mL）では 57.9%が WHO 推奨用量（0.5mL）では 60.5%であった。

神谷らの成績^{2,3)}より、低年齢児に対しては現行の承認用量では、十分でない可能性が示唆された。

そこで、WHO 推奨用量にて、小児に接種した際の免疫原性及び安全性の検討を行うことにした。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1.4 臨床開発計画

本剤を用いて実施した臨床試験の一覧を表 2.5.1.4-1 に示す。

2009 年 月 から、医師主導（自ら治験を実施する者）により、健康小児（6 ヶ月以上 13 歳未満）80 例を対象とし、WHO 推奨用量にて、A/カリフォルニア/7/2009（H1N1）pdm ウイルスを元に作製された A 型インフルエンザ HA ワクチン（H1N1 株）を単独接種した場合と、A/ブリスベン/59/2007（H1N1）、A/ウルグアイ/716/2007（H3N2）、B/ブリスベン/60/2008 ウイルスを元に作製されたインフルエンザ HA ワクチンを同時に接種した場合の免疫原性と安全性の検討を行う、第 / 相臨床試験が実施された。学校法人北里研究所（現北里第一三共ワクチン株式会社）は、治験薬提供者として、治験薬及び関連情報の提供を行った。

治験で使用した A 型インフルエンザ HA ワクチン（H1N1 株）は、インフルエンザ HA ワクチンと同じ方法で作製された 1 価ワクチンであり、インフルエンザウイルスのヘムアグルチニンを 30 µg/mL 以上含有した製剤である。

当該第 / 相臨床試験成績を検討した結果、小児における用法・用量を新たに設定することが妥当と判断したため、平成 22 年 4 月 30 日に製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

新たな用法・用量（申請時）は、以下のとおり。

用法・用量： 0.5mL を皮下に、1 回又はおよそ 1～4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。
ただし、3 歳から 13 歳未満のものには 0.5mL、3 歳未満のものには 0.25mL ずつ 2 回注射する。

しかしながら、審査の中で、「特に 1 歳未満の臨床試験成績の被験者数は極めて限られており、申請用量について有効性、安全性を評価することが困難」との見解を受けたため、被験者数を増やし、免疫原性及び安全性を評価する追加試験を実施した。

なお、申請前に実施した臨床試験と追加試験とでは用いるワクチン株及び A/カリフォルニア/7/2009（H1N1）pdm ウイルスを元に作製された A 型インフルエンザワクチン（H1N1 株）の同時接種の有無等の試験条件が異なることから、1 歳未満に加えて、1 歳以上 3 歳未満、3 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 13 歳未満についても同時に免疫原性及び安全性の情報を収集することとした。なお、追加試験については、企業主導により実施した。治験薬は、A/カリフォルニア/7/2009（H1N1）pdm、A/ビクトリア/210/2009（H3N2）、B/ブリスベン/60/2008 ウイルスを元に作製されたインフルエンザ HA ワクチンを用いた。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1.4-1 KIB-H1N1 の臨床試験一覧

試験区分 (治験実施計画書番号)	試験 デザイン	対象	被験者 数	用法・用量 (HA含有量/接 種方法/接種回 数)	施設 数	治験期間 ^{注)}	試験の目的
第 / 相 (KIB-H1N1-PEDFLU-1)	非盲検 無作為 群間比較	6ヵ月以上13 歳未満日本人 健康小児	80例	7.5 μ g(6ヵ月以 上3歳未満), 15 μ g(3歳以上 13歳未満) 皮下接種 2回	2施設	2009年 月 ~ 20 年 月	免疫原性 及び 安全性 の検討
第 / 相 (KIB-H1N1-PEDFLU-2)	非盲検	6ヵ月以上13 歳未満日本人 健康小児	90例	7.5 μ g(6ヵ月以 上3歳未満), 15 μ g(3歳以上 13歳未満) 皮下接種 2回	4施設	2010年 月 ~ 20 年 月	免疫原性 及び 安全性 の検討

注) 治験期間は、治験薬接種から事後観察までの期間を記載した。

2.5.1.5 試験デザイン, 実施, 解析に関する説明

治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1 及び治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2 の治験実施計画書の要約を表 2.5.1.5-1 に示す。

各治験に使用した治験薬の 1mL 中の組成を表 2.5.1.5-2 に示す。治験薬はともにガラスバイアル製品を使用した。

表 2.5.1.5-1 KIB-H1N1 治験実施計画書の要約

試験区分	第 / 相臨床試験	第 / 相臨床試験(追加試験)
治験の名称	KIB-H1N1 の免疫原性に関する小児臨床試験	KIB-H1N1 の健康小児を対象とした臨床試験
治験実施計 画書番号	KIB-H1N1-PEDFLU-1	KIB-H1N1-PEDFLU-2
治験の目的	健康小児を対象として、WHO 推奨用量を基本として KIB-H1N1 (H1) 単独接種(6ヵ月以上3歳未満: 0.25 mL/回, 3歳以上13歳未満: 0.5 mL/回, 上腕皮下接種), 及び KIB-H1N1 (H1) (6ヵ月以上3歳未満: 0.25 mL/回, 3歳以上13歳未満: 0.5 mL/回, 上腕皮下接種) 並びに KIB-H1N1 (TIV) (6ヵ月以上3歳未満: 0.25 mL/回, 3歳以上13歳未満: 0.5 mL/回, 反対側上腕皮下接種) を同時に接種した際の免疫原	健康小児(6ヵ月以上13歳未満)を対象として、KIB-H1N1 (インフルエンザ HA ワクチン) を WHO 推奨用量で皮下接種した際の免疫原性及び安全性を検討する。

2.5 臨床に関する概括評価

	性及び安全性を検討する。	
試験デザイン	非盲検無作為割付群間比較試験	多施設共同オープンラベル試験
対象	1回目治験薬接種時の年齢が6ヵ月以上13歳未満の日本人健康小児	6ヵ月以上13歳未満の日本人健康小児
群	単独接種群：KIB-H1N1(H1)を上腕伸側に2回接種 同時接種群：KIB-H1N1(H1)並びにKIB-H1N1(TIV)を両側上腕伸側に2回接種	該当なし
治験薬	KIB-H1N1(H1)： 2009年に国立感染症研究所から配布されたA/カリフォルニア/7/2009(H1N1)pdm(X-179A)ウイルスを元に作製されたインフルエンザHAワクチン。インフルエンザウイルスのヘムアググルチニン(HA)を30µg/mL以上(相当値)含む澄明又はわずかに白濁した液剤。 KIB-H1N1(TIV)： 2009年春に国立感染症研究所から配布されたA/ブリスベン/59/2007(H1N1), A/ウルグアイ/716/2007(H3N2), B/ブリスベン/60/2008ウイルスを元に作製されたインフルエンザHAワクチン。各インフルエンザウイルスのヘムアググルチニン(HA)をそれぞれ30µg/mL以上(相当値)ずつ含む澄明又はわずかに白濁した液剤。 製造番号： KIB-H1N1(H1)：CR-H1N1-002 KIB-H1N1(TIV)：CR-H1N1-003	KIB-H1N1： 2010年に国立感染症研究所から配布されたインフルエンザA/カリフォルニア/7/2009(H1N1)pdm, A/ピクトリア/210/2009(H3N2), B/ブリスベン/60/2008ウイルスを元に作製されたインフルエンザHAワクチン。各インフルエンザウイルスのヘムアググルチニン(HA)をそれぞれ30µg/mL以上(相当値)ずつ含む澄明またはわずかに白濁した液剤。 製造番号： CR-H1N1-004
用法・用量	治験薬を上腕に、3週間±7日間の間隔をにおいて皮下接種する。 *単独接種群： KIB-H1N1(H1)を下記の年齢別接種量に従って上腕伸側に接種する。1回目と2回目の接種部位は左右の上腕を変える。 *同時接種群： KIB-H1N1(H1)並びにKIB-H1N1(TIV)を下記の年齢別接種量に従って両側上腕伸側に接種する。 1回目と2回目接種時にKIB-H1N1(H1)とKIB-H1N1(TIV)の接種部位を交代する(同時接種群は下記の用量を左右の上腕にそれぞれ接種するため1回接種総量としては倍量となる)。 「年齢別接種量」 *単独接種群： 6ヵ月以上3歳未満：1回あたり0.25mL 3歳以上13歳未満：1回あたり0.5mL *同時接種群： 6ヵ月以上3歳未満： 1回あたり0.25mL×2 3歳以上13歳未満： 1回あたり0.5mL×2	治験薬を以下の年齢別接種量にしたがって、3週間±7日間の間隔をにおいて上腕伸側に2回皮下接種する。なお、1回目と2回目の接種部位は左右の腕を変える。 「年齢別接種量」 6ヵ月以上3歳未満：0.25mL 3歳以上13歳未満：0.5mL
評価項目	免疫原性 測定項目 (1) A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)に対する中和抗体価 (2) A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)HA	免疫原性 測定項目 (1) A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)HA抗原, A/ピクトリア/210/2009(H3N2)HA抗原, B/ブリスベン/60/2008HA抗原

2.5 臨床に関する概括評価

	<p>抗原, A/ブリスベン/59/2007 (H1N1) HA 抗原, A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2) HA 抗原及び B/ブリスベン/60/2008 HA 抗原に対する HI 抗体価</p> <p>主要評価項目 2 回目接種前, 事後観察時の中和抗体及び HI 抗体の抗体陽転率 抗体陽転率 : 接種後抗体価が 20 倍以上かつ 1 回目接種前値からの変化率が 4 倍以上の被験者の割合 抗体陽転率 : 接種後抗体価が 40 倍以上かつ 1 回目接種前値からの変化率が 4 倍以上の被験者の割合</p> <p>副次評価項目 ・ 中和抗体価及び HI 抗体価の推移 ・ 中和抗体価及び HI 抗体価の変化率</p> <p>安全性 評価項目 ・ 有害事象 ・ 副反応</p>	<p>に対する HI 抗体価 (2) A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1), A/ビクトリア/210/2009 (H3N2), B/ブリスベン/60/2008 に対する中和抗体価</p> <p>主要評価項目 HI 抗体価について, 以下の基準を 1 つ以上満たすこと 抗体陽転率^{*1} (>40%), 幾何平均抗体変化率^{*2} (>2.5), 抗体保有率^{*3} (>70%)</p> <p>副次評価項目 (1) 中和抗体価の抗体陽転率^{*1}, 幾何平均抗体変化率^{*2}, 抗体保有率^{*3} (2) HI 抗体価及び中和抗体価の推移 ^{*1} 抗体陽転率: 「抗体価が接種前に 10 未満かつ接種後に 40 以上」または「抗体価が接種前に 10 以上かつ変化率が 4 倍以上」の症例の割合 (%) ^{*2} 幾何平均抗体変化率: 幾何平均抗体価の接種前値からの増加倍率 ^{*3} 抗体保有率: 抗体価が 40 以上の症例の割合 (%)</p> <p>安全性 評価項目 治験薬 1 回目接種 (Day 0) 後から Visit (事後観察) までに発現した有害事象及び副反応の種類, 重症度, 持続期間及び発現率を検討する。</p>
解析方法	<p>免疫原性については, 「最大の解析対象集団」(FAS) を対象とした解析を主要な結果とみなし, 「治験実施計画書に適合した解析対象集団」(PPS) を対象とした解析も行う。また, 安全性については, 安全性解析対象集団を対象として解析を行う。</p> <p>免疫原性 (1) 主要評価項目 2 回目接種前, 事後観察時の中和抗体及び HI 抗体の抗体陽転率を算出し, さらに F 分布に基づいた正確な両側 95% 信頼区間を算出する。</p> <p>(2) 副次評価項目 ・ 中和抗体価及び HI 抗体価の推移 1 回目接種前, 2 回目接種前, 事後観察時の中和抗体価及び HI 抗体価について要約統計量を算出し, 個人推移及び箱ひげ図による推移を図示する。 ・ 中和抗体価及び HI 抗体価の変化率 1 回目接種前の中和抗体価及び HI 抗体価を基準とし, 2 回目接種前, 事後観察時の中和抗体価及び HI 抗体価の変化率を求め, 要約統計量を算出する。また, 変化率が 4 倍以上の例数と頻度を群ごとに集計する。</p>	<p>免疫原性については, 「最大の解析対象集団」(FAS) を対象とした解析を免疫原性に関する主要な結果とみなし, 「治験実施計画書に適合した解析対象集団」(PPS) を対象とした解析も行う。また, 安全性については, 本治験に組み入れられ, 1 回以上の治験薬接種を受け, 安全性に関する情報が得られた被験者のうち, GCP 不適合例を除いた集団である安全性解析対象集団を対象として解析を行う。</p> <p>免疫原性 (1) 主要評価項目 1) HI 抗体陽転率 2 回目接種前及び事後観察時の HI 抗体価の抗体陽転率を算出し, さらに F 分布に基づいた正確な両側 95% 信頼区間を算出する。 2) HI 抗体価の幾何平均抗体変化率 1 回目接種前の幾何平均 HI 抗体価を基準とし, 2 回目接種前及び事後観察時の HI 抗体価の幾何平均抗体変化率を算出する。 3) HI 抗体保有率 (陽性率) 1 回目接種前, 2 回目接種前及び事後観察時の HI 抗体価の抗体陽性率を算出し, さらに F 分布に基づいた正確な両側 95% 信頼区間を算出する。 4) 2 回目接種前または事後観察時において, 以下の基準を 1 つ以上満たすことを確認す</p>

2.5 臨床に関する概括評価

	<p>安全性</p> <p>治験薬接種後に発現した有害事象(自覚症状, 他覚所見等)は, 頻度, 種類, 発現時期, 持続時間, 処置, 程度, 転帰, 因果関係等について検討する。1回でも有害事象が発現した被験者を有害事象発現例とし, 有害事象発現例数及び発現率(%)並びにF分布に基づいた正確な両側95%信頼区間を算出する。治験薬との因果関係が否定できない副反応についても同様の集計を行う。また, 重症度, 因果関係による集計も行う。</p>	<p>る。</p> <p>HI抗体陽転率(>40%), 幾何平均HI抗体変化率(>2.5), HI抗体保有率(>70%)</p> <p>(2) 副次評価項目</p> <p>1) 中和抗体陽転率</p> <p>2回目接種前及び事後観察時の中和抗体価の抗体陽転率を算出し, さらにF分布に基づいた正確な両側95%信頼区間を算出する。</p> <p>2) 中和抗体価の幾何平均抗体変化率</p> <p>1回目接種前の幾何平均中和抗体価を基準とし, 2回目接種前及び事後観察時の中和抗体価の幾何平均抗体変化率を算出する。</p> <p>3) 中和抗体保有率(陽性率)</p> <p>1回目接種前, 2回目接種前及び事後観察時の中和抗体価の抗体陽性率を算出し, さらにF分布に基づいた正確な両側95%信頼区間を算出する。</p> <p>4) HI抗体価の推移</p> <p>1回目接種前, 2回目接種前及び事後観察時のHI抗体価について要約統計量(幾何)平均値, 標準偏差, 中央値, 最小値及び最大値)を算出し, 推移を図示する。</p> <p>5) 中和抗体価の推移</p> <p>1回目接種前, 2回目接種前及び事後観察時の中和抗体価について要約統計量(幾何)平均値, 標準偏差, 中央値, 最小値及び最大値)を算出し, 推移を図示する。</p> <p>安全性</p> <p>治験薬接種後に発現した有害事象(自覚症状, 他覚所見等)は, 頻度, 種類, 発現時期, 持続時間, 処置, 重症度, 転帰, 因果関係等について検討する。1回でも有害事象が発現した被験者を有害事象発現例とし, 有害事象発現例数及び発現率(%)並びにF分布に基づいた正確な両側95%信頼区間を算出する。治験薬との因果関係が否定できない副反応についても同様の集計を行う。また, 重症度, 因果関係による集計も行う。</p>
被験者数	計80例	計90例
施設数	2施設	4施設
治験期間 ^{注)}	2009年■月~20■年■月	2010年■月~20■年■月

注) 治験期間は, 治験薬接種から事後観察までの期間を記載した。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1.5-2 治験薬 1mL 中の組成

有効成分	治験薬名	成分	分量
有効成分	KIB-H1N1 (H1)	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) pdm (X-179A)	(HA たん白質量として) 30μg 以上
	KIB-H1N1 (TIV)	A/ブリスベン/59/2007 (H1N1), A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2), B/ブリスベン/60/2008	(HA たん白質量として) 1 株当たり 30μg 以上
	KIB-H1N1	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) pdm, A/ピクトリア/210/2009 (H3N2), B/ブリスベン/60/2008	(HA たん白質量として) 1 株当たり 30μg 以上
安定剤	ホルマリン	0.1μL 以下	
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素カリウム 塩化ナトリウム	2.51mg 0.408mg 8.3mg	
分散剤	ポリソルベート 80	0.1μL 以下	
保存剤	チメロサル	0.005mg	

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

該当なし。

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請にあたって、製剤の変更は行っていない。

本剤は不活化ワクチンであり、皮下に接種された抗原は、生体内で抗原提示細胞に貪食され作用を発現する。従って、本剤の有効性及び安全性に対し、食事の影響はないと考える。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

該当なし。

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請にあたって、新たな臨床薬理に関する試験は実施していない。

本剤は不活化ワクチンであるため、免疫原性試験の結果は、「2.5.4 有効性（免疫原性）の概括評価」の項に記載した。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.4 有効性(免疫原性)の概括評価

小児を対象とした第 / 相臨床試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-1 及び治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-2）の成績に基づいて小児における有効性（免疫原性）の評価を行った。免疫原性評価の概要を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1 免疫原性評価の概要

試験区分	第 / 相臨床試験	第 / 相臨床試験（追加試験）
治験実施計画書番号	KIB-H1N1-PEDFLU-1	KIB-H1N1-PEDFLU-2
試験デザイン	非盲検無作為割付群間比較試験	多施設共同オープンラベル試験
対象	1 回目治験薬接種時の年齢が 6 ヶ月以上 13 歳未満の日本人健康小児	6 ヶ月以上 13 歳未満の日本人健康小児
接種経路	皮下	皮下
用量（HA 含有量）	単独接種群： 6 ヶ月以上 3 歳未満 1 回接種量 0.25mL（7.5 μg） 3 歳以上 13 歳未満 1 回接種量 0.5mL（15 μg） 同時接種群： 6 ヶ月以上 3 歳未満 1 回接種量 0.25mL（7.5 μg）× 2 3 歳以上 13 歳未満 1 回接種量 0.5mL（15 μg）× 2	6 ヶ月以上 3 歳未満： 1 回接種量 0.25 mL（7.5 μg） 3 歳以上 13 歳未満： 1 回接種量 0.5 mL（15 μg）
接種間隔，回数	3 週間 ± 7 日，2 回	3 週間 ± 7 日，2 回
免疫原性評価項目	測定項目 (1) A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) に対する中和抗体価 (2) A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) HA 抗原，A/プリズベン/59/2007 (H1N1) HA 抗原，A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2) HA 抗原及び B/プリズベン/60/2008 HA 抗原に対する HI 抗体価 主要評価項目 2 回目接種前，事後観察時の中和抗体及び HI 抗体の抗体陽転率 抗体陽転率：接種後抗体価が 20 倍以上かつ 1 回目接種前値からの変化率が 4 倍以上の被験者の割合 抗体陽転率：接種後抗体価が 40 倍以上かつ 1 回目接種前値からの変化率が 4 倍以上の被験者の割合 副次評価項目 ・中和抗体価及び HI 抗体価の推移 ・中和抗体価及び HI 抗体価の変化率	測定項目 (1) A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) HA 抗原，A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) HA 抗原，B/プリズベン/60/2008 HA 抗原に対する HI 抗体価 (2) A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)，A/ビクトリア/210/2009 (H3N2)，B/プリズベン/60/2008 に対する中和抗体価 主要評価項目 1) HI 抗体陽転率 2 回目接種前及び事後観察時の HI 抗体価の抗体陽転率を算出し，さらに F 分布に基づいた正確な両側 95 % 信頼区間を算出する。 陽転の基準を以下のとおり定義し，以下の基準を満たす被験者の割合の集計を行う。 「HI 抗体価が接種前に 10 未満かつ接種後に 40 以上」または「接種前 HI 抗体価 10 以上かつ HI 抗体価の変化率が 4 倍以上」 2) HI 抗体価の幾何平均抗体変化率 1 回目接種前の幾何平均 HI 抗体価を

2.5 臨床に関する概括評価

		<p>基準とし、2回目接種前及び事後観察時のHI抗体価の幾何平均抗体変化率を求め、要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を算出する。</p> <p>3) HI抗体保有率（陽性率）</p> <p>1回目接種前、2回目接種前及び事後観察時のHI抗体価の抗体陽性率を算出し、さらにF分布に基づいた正確な両側95%信頼区間を算出する。陽性の基準を以下のとおり定義し、以下の基準を満たす被験者の割合の集計を行う。</p> <p>「HI抗体価が40以上」</p> <p>4) 2回目接種前または事後観察時において、以下の基準を1つ以上満たすことを確認する。</p> <p>HI抗体陽転率（>40%）、幾何平均HI抗体変化率（>2.5）、HI抗体保有率（>70%）</p> <p>副次評価項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 中和抗体陽転率 2) 中和抗体価の幾何平均抗体変化率 3) 中和抗体保有率（陽性率） 4) HI抗体価の推移 5) 中和抗体価の推移
採血時期	各治験薬接種前，事後観察日	各治験薬接種前，事後観察日
被験者数	<p>[FAS] 計80例</p> <p>単独接種群：</p> <p>6ヵ月以上3歳未満21例</p> <p>3歳以上13歳未満19例</p> <p>同時接種群：</p> <p>6ヵ月以上3歳未満20例</p> <p>3歳以上13歳未満20例</p> <p>[PPS] 計79例</p> <p>単独接種群：</p> <p>6ヵ月以上3歳未満20例</p> <p>3歳以上13歳未満19例</p> <p>同時接種群：</p> <p>6ヵ月以上3歳未満20例</p> <p>3歳以上13歳未満20例</p>	<p>[FAS] 計90例</p> <p>6ヵ月以上3歳未満54例</p> <p>3歳以上13歳未満36例</p> <p>[PPS] 計89例</p> <p>6ヵ月以上3歳未満53例</p> <p>3歳以上13歳未満36例</p>
施設数	2施設	4施設
治験期間 ^{注)}	2009年■月～20■年■月	2010年■月～20■年■月
添付資料番号	5.3.5.1-1	5.3.5.2-1

注) 治験期間は、治験薬接種から事後観察までの期間を記載した。

2.5.4.1 試験方法の概要

第 / 相臨床試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-1及び治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-2）の試験方法の概要を表2.5.4.1-1に示す。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4.1-1 試験方法の概要

治験実施計画書番号	KIB-H1N1-PEDFLU-1	KIB-H1N1-PEDFLU-2 (追加試験)
試験デザイン	<p>治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-1 の治験は単独接種群と同時接種群を比較する試験であるため盲検化できなかった。追加試験 (KIB-H1N1-PEDFLU-2) についても、治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-1 の治験と同様に、非盲検にて実施した。</p> <p>予想される主な副反応は接種部位の反応や発熱であり、被験者及び医師のバイアスは少ないと考えられた。有効性についても評価指標は抗体価であることから盲検試験でなくとも客観的な評価が可能であると考えた。なお、治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-1 の治験では、被験者は単独接種群と同時接種群に無作為に割り付けられた。</p>	
対象	<p>接種対象者は、1 回目治験薬接種時の年齢が 6 ヶ月以上 13 歳未満の日本人健康小児とした。日本での定期 / 任意予防接種を開始する年齢を考慮し、6 ヶ月以上とした。また、現行のインフルエンザ HA ワクチンの 13 歳以上の小児の接種量は成人と同じであるため、WHO 推奨用量と違いがある 13 歳未満を対象とした。</p> <p>接種要注意者についても、健康状態及び体質を助産し、診察及び治験参加適否の判定を慎重に行い、本治験の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種した。また、免疫原性及び安全性の評価に影響すると思われる既往、接種・投与歴がある者は除外した。</p>	
用法・用量	<p>治験薬 0.25mL (6 ヶ月以上 3 歳未満)、0.5mL (3 歳以上 13 歳未満) を 3 週間 ± 7 日間の間隔をおいて 2 回皮下接種した。</p> <p>1 回接種量は、WHO の推奨用量とした。接種間隔及び接種経路は、既承認の本剤 (インフルエンザ HA ワクチン) の用法に準じ、3 週間間隔及び皮下接種とした。</p>	
併用薬及び併用療法	<p>免疫原性の評価に影響を与える薬剤及び療法の併用を禁止した。</p>	
有効性評価方法、評価時期及び測定機関	<p>免疫原性の評価項目として中和抗体価及び HI 抗体価を選定した。</p> <p>季節性インフルエンザ HA ワクチンの評価は従前より HI 抗体価を用いて行われてきた。</p> <p>治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-1 の治験では、A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株) については、HI 抗体価に加え、インフルエンザウイルスに対する感染防御能を強く反映する中和抗体価も測定した。治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-2 の治験では、中和抗体価及び HI 抗体価の抗体価を測定した。</p> <p>抗体価測定のための採血は、治験薬 1 回目接種前、治験薬 2 回目接種前及び事後観察日 (治験薬 2 回目接種 3 週間 ± 7 日後) に実施した。</p> <p>中和抗体価の測定は学校法人北里研究所 (現北里第一三共ワクチン株式会社) にて、HI 抗体価の測定は [] にて実施した。</p>	
抗体価の測定方法	<p>A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) に対しては、中和抗体測定法と HI 抗体測定法ともに国立感染症研究所が推奨している方法 (以下、「感染研法」という) を用いた。</p>	

2.5 臨床に関する概括評価

	<p>A/H1N1, A/H3N2 及び B に対する HI 抗体測定法は、感染研法ではニワトリ血球を使用するが、本治験においてはヒト血球を使用する変法により測定した。各測定に際しては、参照血清を同時に測定して測定確度の管理を行った。なお、HI 抗体測定法において、A/カリフォルニア/7/2009(H1N1) 及び A/H1N1 に対しては、それぞれ区別して HI 抗体価を測定している。</p> <p>A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) に対する中和抗体測定法 (感染研法) : 細胞はインフルエンザウイルスに感受性の高い MDCK 細胞を用いた。RDE (receptor destroying enzyme) 処理後、10 倍から 2 倍階段希釈した被験者血清と A/カリフォルニア/7/2009(H1N1) pdm (X-179A) ウイルスを混合して中和反応させ、その反応液を細胞培養したプレートに移注した。37 で 5 日間のウイルス培養後に、プレートの細胞をホルマリンで不活化・固定し、その後染色した。プレートを洗浄、乾燥した後に、色素を溶解させて吸光度測定を行い、細胞変性効果 (CPE) の有無を検出した。CPE を抑制した検体の最大希釈倍数を中和抗体価とした。</p> <p>なお、感染研法から、プレート壁面でのロス等を考慮し、希釈液量 (Back Titration 希釈液量、中和ウイルス量、Back Titration ウイルス量) を変更して実施した。希釈率の違いは非常に少なく、また中和ウイルス量及び Back Titration ウイルス量も変わらないために、試験結果に影響はないものと判断している。また、CPE の発現が完全になるよう培養日数を 5 日間に変更している。</p> <p>A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) に対する HI 抗体測定法 (感染研法) : 被験者の血清を RDE 及びニワトリ赤血球で前処理して、非特異的血球凝集抑制物質を除去した。前処理した 10 倍希釈の血清をさらにマイクロプレートを用いて 2 倍階段希釈し、4HA 単位の抗原を添加し、一定時間反応させた。ニワトリ赤血球を加えた後に静置し、赤血球凝集の抑制 (HI) の有無を観察した。赤血球凝集を抑制しているウエルの血清の最大希釈倍数を HI 抗体価とした。</p> <p>A/H1N1, A/H3N2 及び B に対する HI 抗体測定法 (変法) : 被験者の血清を RDE 及びヒト O 型赤血球で前処理して、非特異的血球凝集抑制物質を除去した。前処理した 10 倍希釈の血清をさらにマイクロプレートを用いて 2 倍階段希釈し、4HA 単位の抗原を添加し、一定時間反応させた。ヒト O 型赤血球を加えた後に静置し、赤血球凝集の抑制 (HI) の有無を観察した。赤血球凝集を抑制しているウエルの血清の最大希釈倍数を HI 抗体価とした。</p> <p>本変法は、ニワトリ赤血球を用いた方法では、特に B に対して測定感度が低いと思われたために、ヒト O 型赤血球を用いた測定方法として開発された。変法の開発時の検討において、インフルエンザ HA ワクチン 2 回接種後の血清 223 検体について、ニワトリ赤血球及びヒト O 型赤血球を用いて HI 抗体測定を実施した。HI 抗体価 40 倍以上の陽性検体の割合は、A/H1N1 に対しては、ニワトリ赤血球及びヒト O 型赤血球を用いた場合、それぞれ 69.5% 及び 81.2% であり、ヒト O 型赤血球を用いた HI 抗体陽性率がやや高かった。A/H3N2 に対しては、それぞれ 78.5% 及び 77.1% であり大きな差はなかった。B に対しては、それぞれ 39.9% 及び 67.3% であり、明らかにヒト O 型赤血球を用いた HI 抗体陽性率のほうが高かった。</p>	
目標症例数	年齢別に A 型インフルエンザ HA ワクチン(H1N1	治験実施予定期間が限定されている状況の中で、

2.5 臨床に関する概括評価

	<p>株)の単独接種群とインフルエンザ HA ワクチンとの同時接種群の各 2 群で、6 ヶ月以上 3 歳未満が 40 名 (単独接種群 20 名、同時接種群 20 名)、3 歳以上 13 歳未満が 40 名 (単独接種群 20 名、同時接種群 20 名)の計 80 名を設定した。</p> <p>治験実施予定期間が限定されている状況の中で科学的及び行政的両面からの判断を行うのに最低限必要であろうと想定される精度で治験結果が評価できる被験者数として設定した。そのため、本治験の免疫原性及び安全性の評価項目に関して十分な検出力を担保したうえで統計的仮説検定を行うことを想定した被験者数設定にはなっていない。</p>	<p>科学的及び行政的両面からの判断を行うのに最低限必要であろうと想定される精度で、治験結果が評価できる各年齢群の被験者数として 10 例とした。そのため、本治験の免疫原性及び安全性の評価項目に関して十分な検出力を担保したうえで統計的仮説検定を行うことを想定した被験者数設定にはなっていない。なお、当該治験においては被験者数が多いことが望ましいことから、設定した治験期間を考慮の上、可能であれば登録被験者数を多くすることとした。</p>
--	--	--

2.5.4.2 有効性(免疫原性)の概括

2.5.4.2.1 第 / 相臨床試験(治験実施計画書番号:KIB- H1N1-PEDFLU-1)における有効性(免疫原性)の概括

第 / 相臨床試験(治験実施計画書番号:KIB- H1N1-PEDFLU-1)において、健康小児 80 例に、治験薬(6 ヶ月以上 3 歳未満に対し 0.25mL/回、3 歳以上 13 歳未満に対し 0.5mL/回)を皮下に 3 週間±7 日間の間隔をおいて 2 回接種した。

単独接種群では、A 型インフルエンザ HA ワクチン(H1N1 株)のみ、同時接種群では、A 型インフルエンザ HA ワクチン(H1N1 株)及びインフルエンザ HA ワクチンを接種した(同時接種群は左右の上腕にそれぞれ接種するため 1 回接種総量としては倍量となる)。

治験薬に用いたウイルス株は、2009/2010 年シーズンの市販品(インフルエンザ HA ワクチン及び A 型インフルエンザ HA ワクチン(H1N1 株))と同じである。

有効性(免疫原性)の主要評価項目は、2 回目接種前及び事後観察時の抗体陽転率とし、抗体陽転の定義は、「抗体陽転率 : 接種後抗体価が 20 倍以上かつ 1 回目接種前値からの変化率 4 倍以上の上昇を示した被験者の割合」及び「抗体陽転率 : 接種後抗体価が 40 倍以上かつ 1 回目接種前値からの変化率 4 倍以上の上昇を示した被験者の割合」とした。

測定項目は、A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)に対する中和抗体価及び A/カリフォルニア/7/2009(H1N1) HA 抗原に対する HI 抗体価、A/プリズベン/59/2007(H1N1) HA 抗原、A/ウルグアイ/716/2007(H3N2) HA 抗原並びに B/プリズベン/60/2008 HA 抗原に対する HI 抗体価とした。免疫原性の主要な解析対象集団は FAS 80 例(単独接種群 40 例、同時接種群 40 例)であった。

解析においては、抗体価 10 倍未満を「5」として算出した。

免疫原性成績を表 2.5.4.2.1-1 に示す。また、免疫原性成績の要約を以下に示す。

(1) A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)に対し、中和抗体及び HI 抗体の幾何平均抗体価は、

2.5 臨床に関する概括評価

- いずれの年齢区分においても、単独接種群、同時接種群ともに、接種回数に伴い上昇した。
- (2) A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) に対する中和抗体及び HI 抗体の抗体陽転率、及び抗体価変化率は、いずれの年齢区分においても、単独接種群、同時接種群ともに、事後観察時の方が 2 回目接種前と比較して高値であった。また、抗体陽転率、及び抗体価変化率は、事後観察時では、いずれの年齢区分においても、単独接種群と同時接種群に大きな差はなかった。
- (3) A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) に対し、単独接種群と同時接種群を合わせた群における事後観察時の中和抗体の抗体陽転率は、6 ヶ月以上 3 歳未満で 97.6%、3 歳以上 13 歳未満で 94.9%、抗体陽転率は、6 ヶ月以上 3 歳未満で 85.4%、3 歳以上 13 歳未満で 84.6% であった。同様に HI 抗体の抗体陽転率は、6 ヶ月以上 3 歳未満で 80.5%、3 歳以上 13 歳未満で 87.2%、抗体陽転率は、6 ヶ月以上 3 歳未満で 53.7%、3 歳以上 13 歳未満で 74.4% であった。
- (4) 同時接種群において、6 ヶ月以上 3 歳未満では、A/プリズベン/59/2007 (H1N1) HA 抗原、A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2) HA 抗原、B/プリズベン/60/2008HA 抗原に対する各株の HI 抗体の幾何平均抗体価は、接種回数に伴い上昇した。
- (5) 同時接種群において、3 歳以上 13 歳未満では、A/プリズベン/59/2007 (H1N1) HA 抗原に対する HI 抗体の幾何平均抗体価は、接種回数に伴い上昇した。一方、A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2) HA 抗原、B/プリズベン/60/2008HA 抗原に対する各株の HI 抗体の幾何平均抗体価は、2 回目接種前に上昇したが、事後観察時は 2 回目接種前と同程度であった。
- (6) 同時接種群において、A/プリズベン/59/2007 (H1N1) HA 抗原、A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2) HA 抗原、B/プリズベン/60/2008HA 抗原に対する各株の抗体陽転率は、6 ヶ月以上 3 歳未満では事後観察時が 2 回目接種前と比較して高値であったが、3 歳以上 13 歳未満では 2 回目接種前と事後観察時で同程度であった。
- (7) 同時接種群において、A/プリズベン/59/2007 (H1N1) HA 抗原、A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2) HA 抗原、B/プリズベン/60/2008HA 抗原に対する各株の事後観察時の抗体陽転率は、6 ヶ月以上 3 歳未満で、それぞれ、55.0%、90.0%、60.0%、3 歳以上 13 歳未満で、それぞれ、40.0%、45.0%、55.0% であった。同様に、抗体陽転率は、6 ヶ月以上 3 歳未満で、それぞれ、55.0%、70.0%、25.0%、3 歳以上 13 歳未満で、それぞれ、40.0%、35.0%、30.0% であった。

以上の結果より、本剤を接種することにより、A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) に対しては、年齢、接種方法（同時接種又は単独接種）にかかわらず、接種回数に伴い抗体陽転率及び幾何平均抗体価が上昇した。A/プリズベン/59/2007 (H1N1) HA 抗原に対しては、年齢にかかわらず、接種回数に伴い幾何平均抗体価が上昇した。ただし、抗体陽転率については、本剤接種により上昇するものの、2 回目接種前と事後観察時との間で大きな差はなかった。また、A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2) HA 抗原、B/プリズベン/60/2008HA 抗原に対しては、6 ヶ月以

2.5 臨床に関する概括評価

上3歳未満では、接種回数に伴い抗体陽転率及び幾何平均抗体価が上昇、3歳以上13歳未満では、本剤接種により抗体陽転率及び幾何平均抗体価は上昇するものの、2回目接種前と事後観察時との抗体陽転率及び幾何平均抗体価間で大きな差はなかった。

2.5 臨床に関する概括評価

表2.5.4.2.1-1 免疫原性成績 (FAS) (治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

年齢区分	接種群	時期	解析対象例数	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 中和			A/プリンスベーン/59/2007 (H1N1) HI			A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2) HI			B/プリンスベーン/60/2008 HI								
				抗体陽転率 (%)			抗体価変化率			抗体陽転率 (%)			抗体価変化率			抗体陽転率 (%)			抗体価変化率		
				20倍以上 上かつ 変化率4 倍以上	40倍以上 上かつ 変化率4 倍以上	幾何平均 抗体価	20倍以上 上かつ 変化率	抗体価 変化率	幾何平均 抗体価	20倍以上 上かつ 変化率4 倍以上	40倍以上 上かつ 変化率4 倍以上	幾何平均 抗体価	20倍以上 上かつ 変化率4 倍以上	40倍以上 上かつ 変化率4 倍以上	幾何平均 抗体価	20倍以上 上かつ 変化率4 倍以上	40倍以上 上かつ 変化率4 倍以上	幾何平均 抗体価			
6ヵ月以上 3歳未満	単独接種群	1回目接種前	21	-	-	5.0	-	-	17.0	-	-	7.0	-	-	5.5	-					
		2回目接種前	21	52.4	19.0	15.9	3.17	1.87	27.8	14.3	14.3	4.8	10.0	1.44	0.0	5.7	1.03				
	同時接種群	事後観察	21	95.2	85.7	77.4	15.48	6.35	23.6	9.5	9.5	0.0	8.2	1.18	0.0	5.7	1.03				
		1回目接種前	20	-	-	5.5	-	-	23.8	-	-	-	7.6	-	-	5.0	-				
	同時接種群	2回目接種前	20	60.0	30.0	21.4	3.86	2.38	58.6	30.0	30.0	65.0	32.5	4.29	20.0	8.1	1.62				
		事後観察	20	100.0	85.0	74.6	13.45	6.73	91.9	55.0	55.0	90.0	51.0	6.73	60.0	25.0	3.36				
	3歳以上 13歳未満	単独+同時	1回目接種前	41	-	-	5.3	-	-	5.1	-	-	-	-	-	-	-				
			2回目接種前	41	56.1	24.4	18.4	3.49	2.10	10.7	19.5	19.5	-	-	-	-	-	-			
		単独接種群	事後観察	41	97.6	85.4	76.0	14.46	6.53	33.2	53.7	-	-	-	-	-	-	-			
			1回目接種前	19	-	-	6.2	-	-	53.6	-	-	-	33.3	-	-	13.9	-			
単独接種群		2回目接種前	19	57.9	31.6	26.8	4.30	3.86	86.1	10.5	10.5	0.0	34.6	1.04	0.0	16.7	1.20				
		事後観察	19	94.7	84.2	138.3	22.22	11.11	83.0	10.5	10.5	0.0	38.6	1.16	0.0	15.5	1.12				
同時接種群	1回目接種前	20	-	-	5.5	-	-	37.3	-	-	-	44.4	-	-	10.0	-					
	2回目接種前	20	80.0	70.0	62.8	11.31	8.28	85.7	40.0	40.0	45.0	117.1	2.64	55.0	33.6	3.36					
	事後観察	20	95.0	85.0	109.3	19.70	12.13	95.1	40.0	40.0	45.0	98.5	2.22	55.0	30.0	3.36					
	1回目接種前	39	-	-	5.9	-	-	5.2	-	-	-	-	-	-	-	-					
単独+同時	2回目接種前	39	69.2	51.3	41.4	7.06	5.71	29.6	48.7	48.7	-	-	-	-	-	-					
	事後観察	39	94.9	84.6	122.6	20.89	11.62	60.2	74.4	74.4	-	-	-	-	-	-					

2.5.4.2.2 第 / 相臨床試験(治験実施計画書番号:KIB- H1N1-PEDFLU-2)における有効性(免疫原性)の概括

第 / 相臨床試験(治験実施計画書番号:KIB- H1N1-PEDFLU-2)において、健康小児 90 例に、治験薬(6 ヶ月以上 3 歳未満に対し 0.25mL/回, 3 歳以上 13 歳未満に対し 0.5mL/回)を皮下に 3 週間±7 日間の間隔をおいて 2 回接種した。

治験薬に用いたウイルス株は、2010/2011 年シーズンの市販品(インフルエンザ HA ワクチン)と同じである。また、インフルエンザウイルス A (H1N1) 株及びインフルエンザウイルス B 株は、2009/2010 年シーズンと同じ株であり、治験実施計画書番号:KIB- H1N1-PEDFLU-1 の第 / 相臨床試験における治験薬 KIB-H1N1 (H1) 及び治験薬 KIB-H1N1 (TIV) に含まれる株と同じ株であった。

有効性(免疫原性)の主要評価項目は、HI 抗体価について、抗体陽転率(「抗体価が接種前に 10 未満かつ接種後に 40 以上」または「抗体価が接種前に 10 以上かつ変化率が 4 倍以上」の症例の割合)が>40%、幾何平均抗体(GMT)変化率(幾何平均抗体価の接種前値からの増加倍率)が>2.5、抗体保有率(抗体価が 40 以上の症例の割合)が>70%、のいずれかの基準を 1 つ以上満たすこととした。これらの基準は、欧州医薬品庁(EMA)の基準(CPMP/BWP/214/96)と同じものである。

測定項目は、A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) HA 抗原, A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) HA 抗原, B/プリズベン/60/2008 HA 抗原に対する HI 抗体価, さらに, A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1), A/ビクトリア/210/2009 (H3N2), B/プリズベン/60/2008 に対する中和抗体価とした。

免疫原性の主要な解析対象集団は FAS 90 例(6 ヶ月以上 3 歳未満 54 例, 3 歳以上 13 歳未満 36 例)であった。

解析においては、抗体価 10 未満を「5」として算出した。

免疫原性成績を表 2.5.4.2.2-1~2 に示す。また、免疫原性成績の要約を以下に示す。

- (1) 主要評価項目に対し、事後観察時において、6 ヶ月以上 3 歳未満では A/カリフォルニア /7/2009 (H1N1) 及び B/プリズベン/60/2008 の各 HA 抗原に対する HI 抗体価の GMT 変化率と A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) HA 抗原に対する HI 抗体価の抗体陽転率及び GMT 変化率の基準に適合した。同様に事後観察時において、3 歳以上 13 歳未満では A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 及び A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) の HA 抗原に対する HI 抗体価は 3 つの基準すべてに適合し、B/プリズベン/60/2008 の HA 抗原に対する HI 抗体価は抗体陽転率及び GMT 変化率の基準に適合した。

事後観察時において、いずれの年齢区分でもすべての株に対し主要評価項目を満たした。また、2 回目接種前においても、3 歳以上 13 歳未満ではすべての株に対し主要評価項目を満たした。

- (2) 中和抗体価では、主要評価項目の 3 つの基準を準用すると、事後観察時において、6 ヶ月以上 3 歳未満では、A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) は抗体陽転率及び GMT 変化率の基準に適合し、A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) はすべての基準に適合し、B/プリズベ

2.5 臨床に関する概括評価

ン/60/2008 は GMT 変化率の基準に適合した。同様に事後観察時において、3 歳以上 13 歳未満ではすべての株に対して 3 つの基準すべてに適合した。

中和抗体価についても、事後観察時において、いずれの年齢区分でもすべての株に対し主要評価項目の基準を満たした。また、2 回目接種前においても、6 ヶ月以上 3 歳未満では A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) に対し、3 歳以上 13 歳未満ではすべての株に対し主要評価項目の基準を満たした。

- (3) HI 抗体及び中和抗体の幾何平均抗体価は、6 ヶ月以上 3 歳未満では、いずれの株も接種回数に伴い上昇し、3 歳以上 13 歳未満では、2 回目接種前の上昇が顕著で、事後観察時は 2 回目接種前と同程度であった。

以上の結果より、本剤（6 ヶ月以上 3 歳未満には 0.25mL、3 歳以上 13 歳未満には 0.5mL）を 3 週間±7 日間の間隔で 2 回皮下接種することにより、A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)、A/ビクトリア/210/2009 (H3N2)、B/ブリスベン/60/2008 に対し、主要評価項目、すなわち、欧州医薬品庁 (EMA) の基準を満たす抗体産生が確認された。

表 2.5.4.2.2-1 免疫原性成績 (HI 抗体価) (FAS) (治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2)

年齢区分	時期	解析対象例数	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)				A/ビクトリア/210/2009 (H3N2)				B/ブリスベン/60/2008			
			HI				HI				HI			
			抗体陽転率	幾何平均抗体価 (GMT)	幾何平均抗体変化率 (GMT 変化率)	抗体保有率	抗体陽転率	幾何平均抗体価 (GMT)	幾何平均抗体変化率 (GMT 変化率)	抗体保有率	抗体陽転率	幾何平均抗体価 (GMT)	幾何平均抗体変化率 (GMT 変化率)	抗体保有率
6 ヶ月以上 3 歳未満	1 回目接種前	54	-	5.68	-	3.7	-	7.07	-	1.9	-	5.13	-	0.0
	2 回目接種前	54	11.1	8.25	1.45	11.1	20.4	16.08	2.27	20.4	9.3	7.35	1.43	9.3
	事後観察	54	25.9	16.71	2.94	25.9	46.3	32.99	4.67	50.0	25.9	12.93	2.52	25.9
3 歳以上 13 歳未満	1 回目接種前	36	-	9.44	-	19.4	-	22.02	-	30.6	-	7.49	-	8.3
	2 回目接種前	36	66.7	74.07	7.85	72.2	63.9	151.02	6.86	86.1	66.7	56.57	7.55	72.2
	事後観察	36	72.2	88.08	9.33	77.8	75.0	163.11	7.41	91.7	63.9	49.44	6.60	69.4

評価基準： 抗体陽転率（「抗体価が接種前に 10 未満かつ接種後に 40 以上」または「抗体価が接種前に 10 以上かつ変化率が 4 倍以上」の症例の割合）が >40%，幾何平均抗体 (GMT) 変化率（幾何平均抗体価の接種前値からの増加倍率が >2.5，抗体保有率（抗体価が 40 以上の症例の割合）が >70%

表 2.5.4.2.2-2 免疫原性成績 (中和抗体価) (FAS) (治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2)

年齢区分	時期	解析対象例数	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)				A/ビクトリア/210/2009 (H3N2)				B/ブリスベン/60/2008			
			中和				中和				中和			
			抗体陽転率	幾何平均抗体価 (GMT)	幾何平均抗体変化率 (GMT 変化率)	抗体保有率	抗体陽転率	幾何平均抗体価 (GMT)	幾何平均抗体変化率 (GMT 変化率)	抗体保有率	抗体陽転率	幾何平均抗体価 (GMT)	幾何平均抗体変化率 (GMT 変化率)	抗体保有率
6 ヶ月以上 3 歳未満	1 回目接種前	54	-	7.07	-	5.6	-	5.33	-	0.0	-	5.47	-	0.0
	2 回目接種前	54	20.4	14.32	2.03	20.4	24.1	13.43	2.52	25.9	11.1	8.46	1.55	11.1
	事後観察	54	61.1	49.12	6.95	61.1	70.4	48.49	9.10	72.2	37.0	17.59	3.22	37.0
3 歳以上 13 歳未満	1 回目接種前	36	-	21.60	-	36.1	-	33.64	-	44.4	-	8.91	-	11.1
	2 回目接種前	36	88.9	307.91	14.25	94.4	80.6	380.55	11.31	97.2	72.2	75.51	8.48	75.0
	事後観察	36	91.7	411.01	19.03	97.2	86.1	403.17	11.99	100.0	77.8	75.51	8.48	83.3

2.5.4.3 対象集団の特性

2.5.4.3.1 第 / 相臨床試験(治験実施計画書番号:KIB- H1N1-PEDFLU-1)

第 / 相臨床試験(治験実施計画書番号:KIB- H1N1-PEDFLU-1)における人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 2.5.4.3.1-1 に示す。

FASにおける被験者の男女の割合は、6ヵ月以上3歳未満における単独接種群では男児 47.6%、女児 52.4%、同時接種群では男児 45.0%、女児 55.0%であった。平均年齢±標準偏差(最年少・最年長)は、単独接種群 1.81 ± 0.674 歳(0.7 - 2.9 歳)、同時接種群 2.05 ± 0.687 歳(0.7 - 2.9 歳)であった。3歳以上13歳未満において、単独接種群では男児 47.4%、女児 52.6%、同時接種群では男児 40.0%、女児 60.0%であった。平均年齢±標準偏差(最年少・最年長)は、単独接種群 7.62 ± 2.902 歳(3.6 - 12.6 歳)、同時接種群 6.98 ± 2.741 歳(3.3 - 12.3 歳)であった。

本剤の接種対象者(小児)は、小児を対象とした臨床試験(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)における被験者の人口統計学的及びその他の基準値の特性と差はないものとする。

なお、本治験において、接種要注意者 13 例(6ヵ月以上3歳未満に 7 例、3歳以上13歳未満に 6 例)に本剤が接種された。3歳以上13歳未満のうち 1 例は、接種要注意者の 2 つの項目に該当していた。接種要注意者の内訳は、6ヵ月以上3歳未満においては、「本治験薬の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来成分のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者」が 4 例、「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」が 1 例、「過去にけいれんの既往がある者」が 2 例であり、接種要注意者項目に重複して該当する被験者はいなかった。3歳以上13歳未満においては、「本治験薬の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来成分のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者」が 1 例、「過去にけいれんの既往がある者」が 2 例、「気管支喘息のある者」が 4 例であり、「本治験薬の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来成分のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者」の 1 例と、「気管支喘息のある者」の 1 例は同一の被験者であった。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4.3.1-1 人口統計学的及びその他の基準値の特性 (FAS) (治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

()内は割合を示す

年齢区分	分類	6ヵ月以上3歳未満			3歳以上13歳未満		
		単独接種群	同時接種群	単独+同時	単独接種群	同時接種群	単独+同時
背景因子		21	20	41	19	20	39
解析対象例数		21	20	41	19	20	39
性別	男	10(47.6)	9(45.0)	19(46.3)	9(47.4)	8(40.0)	17(43.6)
	女	11(52.4)	11(55.0)	22(53.7)	10(52.6)	12(60.0)	22(56.4)
年齢(歳)	例数	21	20	41	19	20	39
	平均値	1.81	2.05	1.93	7.62	6.98	7.29
	標準偏差	0.674	0.687	0.683	2.902	2.741	2.803
	最小値	0.7	0.7	0.7	3.6	3.3	3.3
	中央値	1.92	2.08	1.92	7.42	6.29	6.75
	最大値	2.9	2.9	2.9	12.6	12.3	12.6
アレルギー歴: 食アレルギー (鶏卵・鶏肉由来の食物)	なし	19(90.5)	18(90.0)	37(90.2)	19(100.0)	19(95.0)	38(97.4)
	あり	2(9.5)	2(10.0)	4(9.8)	0(0.0)	1(5.0)	1(2.6)
アレルギー歴: 食アレルギー (鶏卵・鶏肉由来の食物以外)	なし	20(95.2)	20(100.0)	40(97.6)	19(100.0)	19(95.0)	38(97.4)
	あり	1(4.8)	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)	1(5.0)	1(2.6)
アレルギー歴: 薬剤・その他のアレルギー	なし	21(100.0)	20(100.0)	41(100.0)	18(94.7)	18(90.0)	36(92.3)
	あり	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(5.3)	2(10.0)	3(7.7)
既往歴: けいれん発作	なし	21(100.0)	18(90.0)	39(95.1)	18(94.7)	19(95.0)	37(94.9)
	あり	0(0.0)	2(10.0)	2(4.9)	1(5.3)	1(5.0)	2(5.1)
既往歴: その他 (臨床的に重要と思われるもの)	なし	21(100.0)	20(100.0)	41(100.0)	17(89.5)	18(90.0)	35(89.7)
	あり	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(10.5)	2(10.0)	4(10.3)
合併症	なし	18(85.7)	18(90.0)	36(87.8)	19(100.0)	18(90.0)	37(94.9)
	あり	3(14.3)	2(10.0)	5(12.2)	0(0.0)	2(10.0)	2(5.1)
インフルエンザHAワクチン接種歴 (2008年10月~1回目接種前)	なし	11(52.4)	10(50.0)	21(51.2)	2(10.5)	0(0.0)	2(5.1)
	あり	10(47.6)	10(50.0)	20(48.8)	17(89.5)	20(100.0)	37(94.9)
接種要注意者	非該当	19(90.5)	15(75.0)	34(82.9)	17(89.5)	16(80.0)	33(84.6)
	該当	2(9.5)	5(25.0)	7(17.1)	2(10.5)	4(20.0)	6(15.4)
接種要注意者の詳細(重複集計)	治験薬の成分又は鶏由来成分に対するアレルギー基礎疾患	2(9.5)	2(10.0)	4(9.8)	0(0.0)	1(5.0)	1(2.6)
	予防接種による既往けいれんの既往	0(0.0)	1(5.0)	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	けいれんの既往	0(0.0)	2(10.0)	2(4.9)	1(5.3)	1(5.0)	2(5.1)
	本人および近親者の免疫不全	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	気管支喘息	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(5.3)	3(15.0)	4(10.3)
	その他	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

2.5.4.3.2 第 / 相臨床試験(治験実施計画書番号: KIB- H1N1-PEDFLU-2)

第 / 相臨床試験 (治験実施計画書番号: KIB- H1N1-PEDFLU-2) における人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 2.5.4.3.2-1 に示す。

FAS における被験者の男女の割合は、6ヵ月以上3歳未満では男児 42.6%、女児 57.4%、3歳以上13歳未満では男児 50.0%、女児 50.0%であった。平均年齢±標準偏差(最年少-最年長)は、6ヵ月以上3歳未満では 1.17±0.651歳(0.5-2.9歳)、3歳以上13歳未満では 5.88±2.338歳(3.1-11.8歳)であった。

本剤の接種対象者(小児)は、小児を対象とした臨床試験(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2)における被験者の人口統計学的及びその他の基準値の特性と差はないものとする。

なお、本治験において、接種要注意者 17例(6ヵ月以上3歳未満に 8例、3歳以上13歳未満に 9例)に治験薬が接種された。

接種要注意者の内訳は、6ヵ月以上3歳未満において、「本治験薬の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者」が 2例、「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」が 1例、「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

2.5 臨床に関する概括評価

者」が1例、「過去にけいれんの既往のある者」が2例、「間質性肺炎，気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者」が2例であり，接種要注意者項目に重複して該当する被験者はいなかった。

3歳以上13歳未満において，「本治験薬の成分又は鶏卵，鶏肉，その他鶏由来のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者」が1例，「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」が1例，「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」が2例，「過去にけいれんの既往のある者」が2例，「間質性肺炎，気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者」が3例であり，接種要注意者項目に重複して該当する被験者はいなかった。

表 2.5.4.3.2-1 人口統計学的及びその他の基準値の特性(FAS) (治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

年齢区分		(6ヵ月以上3歳未満)	(3歳以上13歳未満)
背景因子	分類		
解析対象例数		54	36
性別	男	23(42.6)	18(50.0)
	女	31(57.4)	18(50.0)
年齢(歳) (1回目接種時)	例数	54	36
	平均値	1.17	5.88
	標準偏差	0.651	2.338
	最小値	0.5	3.1
	中央値	0.83	5.79
	最大値	2.9	11.8
食物アレルギー (鶏卵、鶏肉に由来する食物)	なし	52(96.3)	34(94.4)
	あり	2(3.7)	2(5.6)
食物アレルギー (鶏卵、鶏肉に由来する食物以外)	なし	53(98.1)	35(97.2)
	あり	1(1.9)	1(2.8)
薬剤・その他のアレルギー	なし	54(100.0)	33(91.7)
	あり	0(0.0)	3(8.3)
既往歴：けいれん発作	なし	52(96.3)	34(94.4)
	あり	2(3.7)	2(5.6)
既往歴：その他 (臨床的に重要と思われるもの)	なし	52(96.3)	35(97.2)
	あり	2(3.7)	1(2.8)
合併症	なし	37(68.5)	28(77.8)
	あり	17(31.5)	8(22.2)
インフルエンザHAワクチン接種歴 (2009年9月～1回目接種前)	なし	47(87.0)	12(33.3)
	あり	7(13.0)	24(66.7)
A型インフルエンザHAワクチン(H1N1株) 接種歴(2009年9月～1回目接種前)	なし	47(87.0)	17(47.2)
	あり	7(13.0)	19(52.8)
接種要注意者	該当しない	46(85.2)	27(75.0)
	該当する	8(14.8)	9(25.0)
接種要注意者の詳細(重複集計)	治験薬の成分又は鶏由来成分に対するアレルギー	2(3.7)	1(2.8)
	基礎疾患	1(1.9)	1(2.8)
	予防接種による既往	1(1.9)	2(5.6)
	けいれんの既往	2(3.7)	2(5.6)
	本人および近親者の免疫不全	0(0.0)	0(0.0)
	呼吸器系疾患	2(3.7)	3(8.3)
	その他	0(0.0)	0(0.0)

2.5.4.4 部分集団における結果の比較

2.5.4.4.1 年齢別の免疫原性成績

2.5.4.4.1.1 年齢別の免疫原性成績(治験実施計画書番号:KIB- H1N1-PEDFLU-1)(追加解析)

参考までに、本剤を用いて実施した小児を対象とした臨床試験(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)における免疫原性成績について、「6ヵ月以上3歳未満(現行承認用量:0.1mLもしくは0.2mL)」、「3歳以上6歳未満(現行承認用量:0.2mL)」、「6歳以上13歳未満(現行承認用量:0.3mL)」の年齢区分で層別した免疫原性成績を表2.5.4.4.1.1-1に示す。「6ヵ月以上1歳未満(現行承認用量:0.1mL)」の年齢区分で層別した免疫原性成績を表2.5.4.4.1.1-2に示す。

上記解析の結果、本剤を接種することにより、A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)に対しては、年齢、接種方法(同時接種又は単独接種)にかかわらず、中和抗体価及びHI抗体価ともに、接種回数に伴い抗体陽転率及び幾何平均抗体価が上昇した。

同時接種群において、A/ブリスベン/59/2007(H1N1)HA抗原に対しては、年齢にかかわらず、接種回数に伴い幾何平均抗体価が上昇した。抗体陽転率は、6ヵ月以上3歳未満では、2回目接種前と比較して事後観察時で高値となったが、3歳以上6歳未満及び6歳以上13歳未満では、2回目接種前と事後観察時の値は同値であった。

同時接種群において、A/ウルグアイ/716/2007(H3N2)HA抗原に対しては、6ヵ月以上3歳未満では、接種回数に伴い抗体陽転率及び幾何平均抗体価が上昇した。一方、3歳以上6歳未満及び6歳以上13歳未満では、2回目接種前と事後観察時の抗体陽転率は同値であり、幾何平均抗体価は、1回目接種前と比較して2回目接種前で上昇したが、事後観察時は2回目接種前と比較して低値であった。

同時接種群において、B/ブリスベン/60/2008HA抗原に対しては、6ヵ月以上3歳未満及び6歳以上13歳未満では、接種回数に伴い抗体陽転率及び幾何平均抗体価が上昇した。一方、3歳以上6歳未満では、事後観察時の抗体陽転率は、2回目接種前と比較して低値であり、幾何平均抗体価は、1回目接種前と比較して2回目接種前で上昇したが、事後観察時は2回目接種前と比較して低値であった。

6ヵ月以上1歳未満では、A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)に対しては、接種方法(同時接種又は単独接種)にかかわらず、中和抗体価及びHI抗体価ともに、接種回数に伴い抗体陽転率及び幾何平均抗体価が上昇する傾向を示した。

2.5 臨床に関する概括評価

表2.5.4.4.1-1 免疫原性成績(追加解析) (FAS)(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

年齢区分	接種群	時期	解析対象例数	A/カリフォルニアニア7/2009 (H1N1) 中和				A/プリスペン/59/2007 (H1N1) HI				A/ウルグアイ/1716/2007 (H3N2) HI				B/プリスペン/60/2008 HI					
				抗体陽転率(%) 20倍以上 上かつ 変化率4 倍以上	幾何平均 抗体価	抗体価 変化率	抗体陽転率(%) 40倍以上 上かつ 変化率4 倍以上	幾何平均 抗体価	抗体価 変化率	抗体陽転率(%) 20倍以上 上かつ 変化率4 倍以上	幾何平均 抗体価	抗体価 変化率	抗体陽転率(%) 40倍以上 上かつ 変化率4 倍以上	幾何平均 抗体価	抗体価 変化率	抗体陽転率(%) 20倍以上 上かつ 変化率4 倍以上	幾何平均 抗体価	抗体価 変化率			
6か月以上 3歳未満	単独接種群	1回目接種前	21	-	5.0	-	-	17.0	-	-	-	-	7.0	-	-	5.5	-				
		2回目接種前	21	52.4	19.0	15.9	3.17	23.8	14.3	9.4	1.87	1.64	10.0	1.44	0.0	0.0	5.7	1.03			
	同時接種群	1回目接種前	20	-	5.5	-	-	23.8	14.3	5.2	-	-	23.8	-	-	5.0	-				
		2回目接種前	20	60.0	30.0	21.4	3.86	40.0	25.0	12.3	2.38	2.46	30.0	30.0	40.0	20.0	5.0	8.1	1.82		
	3歳以上 6歳未満	単独+同時	1回目接種前	41	-	5.3	-	-	55.0	50.0	34.8	6.73	3.86	90.0	70.0	51.0	6.73	60.0	25.0	16.8	3.36
			2回目接種前	41	56.1	24.4	18.4	3.49	31.7	19.5	10.7	2.10	-	-	-	-	-	-	-	-	-
単独接種群		1回目接種前	6	-	5.6	-	-	80.5	53.7	33.2	6.53	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		2回目接種前	6	83.3	33.3	28.3	5.04	33.3	16.7	14.1	2.83	2.24	16.7	16.7	80.0	2.24	1.26	0.0	0.0	11.2	1.12
同時接種群		1回目接種前	8	-	5.0	-	-	100.0	83.3	56.6	11.31	2.00	0.0	0.0	28.3	1.59	0.0	0.0	0.0	11.2	1.12
		2回目接種前	8	62.5	50.0	40.0	8.00	50.0	23.8	40.0	4.76	3.08	75.0	62.5	73.4	4.00	87.5	37.5	43.6	5.19	
6歳以上 13歳未満	単独+同時	1回目接種前	14	-	5.3	-	-	75.0	62.5	40.0	8.00	3.67	75.0	62.5	61.7	3.36	50.0	25.0	33.6	4.00	
		2回目接種前	14	71.4	42.9	34.5	6.56	42.9	35.7	19.0	3.81	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	単独接種群	1回目接種前	13	-	6.5	-	-	85.7	71.4	46.4	9.28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		2回目接種前	13	46.2	30.8	26.1	4.00	53.8	38.5	24.8	4.45	1.38	0.0	0.0	42.2	0.95	0.0	0.0	20.0	1.24	
	同時接種群	1回目接種前	12	-	5.9	-	-	84.6	61.3	50.0	11.02	1.38	0.0	0.0	44.5	1.00	0.0	0.0	18.0	1.11	
		2回目接種前	12	91.7	83.3	84.8	14.25	83.3	75.0	59.9	11.99	1.89	25.0	16.7	160.0	2.00	33.3	16.7	28.3	2.52	
同時接種群	1回目接種前	25	-	6.2	-	-	91.7	91.7	80.0	16.00	2.00	16.7	16.7	134.5	1.68	58.3	33.3	33.6	3.00		
	2回目接種前	25	68.0	56.0	45.9	7.36	68.0	56.0	37.8	7.16	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
同時接種群	1回目接種前	25	96.0	88.0	128.2	20.53	88.0	76.0	69.6	13.18	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	2回目接種前	25	96.0	88.0	128.2	20.53	88.0	76.0	69.6	13.18	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

2.5 臨床に関する概括評価

表2.5.4.4.1.1-2 免疫原性成績(追加解析)(FAS)(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

年齢区分	接種群	時期	解析対象例数	A/カリフォルニアニア7/2009 (H1N1) 中和				A/カリフォルニアニア7/2009 (H1N1) HI				A/プリンスペン/59/2007 (H1N1) HI				A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2) HI				B/プリンスペン/60/2008 HI			
				抗体陽転率(%)		抗体価変化率		抗体陽転率(%)		抗体価変化率		抗体陽転率(%)		抗体価変化率		抗体陽転率(%)		抗体価変化率		抗体陽転率(%)		抗体価変化率	
				20倍以上 上かつ 変化率4 倍以上	40倍以上 上かつ 変化率4 倍以上	幾何平均 抗体価	抗体価 変化率	20倍以上 上かつ 変化率4 倍以上	40倍以上 上かつ 変化率4 倍以上	幾何平均 抗体価	抗体価 変化率	20倍以上 上かつ 変化率4 倍以上	40倍以上 上かつ 変化率4 倍以上	幾何平均 抗体価	抗体価 変化率	20倍以上 上かつ 変化率4 倍以上	40倍以上 上かつ 変化率4 倍以上	幾何平均 抗体価	抗体価 変化率	20倍以上 上かつ 変化率4 倍以上	40倍以上 上かつ 変化率4 倍以上	幾何平均 抗体価	抗体価 変化率
6か月以上 1歳未満	単独接種群	1回目接種前	4	-	-	5.0	-	-	5.0	-	-	14.1	-	-	5.0	-	-	5.0	-	-	-		
		2回目接種前	4	25.0	25.0	10.0	2.00	1.41	1.41	0.0	0.0	16.8	1.19	25.0	0.0	7.1	1.41	0.0	0.0	5.0	1.00		
	同時接種群	事後観察	4	75.0	75.0	28.3	5.66	2.83	2.83	0.0	0.0	11.9	0.84	0.0	0.0	5.0	1.00	0.0	0.0	5.0	1.00		
		1回目接種前	1	-	-	5.0	-	-	-	-	-	10.0	-	-	-	5.0	-	-	-	5.0	-		
	同時接種群	2回目接種前	1	0.0	0.0	5.0	1.00	1.00	1.00	0.0	0.0	20.0	2.00	0.0	0.0	10.0	2.00	0.0	0.0	5.0	1.00		
		事後観察	1	100.0	100.0	40.0	8.00	4.00	4.00	100.0	100.0	40.0	4.00	100.0	100.0	40.0	8.00	0.0	0.0	5.0	1.00		
	単独+同時	1回目接種前	5	-	-	5.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		2回目接種前	5	20.0	20.0	8.7	1.74	1.32	1.32	0.0	0.0	6.6	1.32	0.0	0.0	6.6	1.32	0.0	0.0	5.0	1.00		
			事後観察	5	80.0	80.0	30.3	6.06	3.03	3.03	60.0	20.0	15.2	3.03	60.0	20.0	15.2	3.03	60.0	20.0	5.0	1.00	

2.5.4.4.1.2 年齢区別の免疫原性成績(治験実施計画書番号:KIB- H1N1-PEDFLU-2)

参考までに、本剤を用いて実施した小児を対象とした臨床試験(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)における免疫原性成績について、「6ヵ月以上1歳未満(現行承認用量:0.1mL)」、「1歳以上3歳未満(現行承認用量:0.2mL)」、「3歳以上6歳未満(現行承認用量:0.2mL)」、「6歳以上13歳未満(現行承認用量:0.3mL)」の年齢区分で層別した免疫原性成績を表2.5.4.4.1.2-1~2に示す。

主要評価項目に対し、事後観察時において、6ヵ月以上1歳未満は、A/ビクトリア/210/2009(H3N2)が主要評価項目(抗体陽転率(「抗体価が接種前に10未満かつ接種後に40以上」または「抗体価が接種前に10以上かつ変化率が4倍以上」の症例の割合)が>40%、幾何平均抗体(GMT)変化率(幾何平均抗体価の接種前値からの増加倍率)が>2.5、抗体保有率(抗体価が40以上の症例の割合)が>70%、のいずれかの基準を1つ以上満たすこと)を満たした。その他の年齢区分では、すべての株に対して、主要評価項目を満たした。

同様に、事後観察時の中和抗体価は、6ヵ月以上1歳未満のA/カリフォルニア/7/2009(H1N1)、A/ビクトリア/210/2009(H3N2)に対して3つの基準のうち1つ以上に適合した。その他の年齢区分では、すべての株に対して3つの基準のうち1つ以上に適合した。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4.4.1.2-1 年齢区分別免疫原性成績(HI 抗体価) (治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

年齢区分	時期	解析対象例数	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)				A/ビクトリア/210/2009 (H3N2)				B/プリズペン/60/2008			
			HI				HI				HI			
			抗体陽転率	幾何平均抗体価 (GMT)	幾何平均抗体変化率 (GMT 変化率)	抗体保有率	抗体陽転率	幾何平均抗体価 (GMT)	幾何平均抗体変化率 (GMT 変化率)	抗体保有率	抗体陽転率	幾何平均抗体価 (GMT)	幾何平均抗体変化率 (GMT 変化率)	抗体保有率
6ヵ月以上 1歳未満	1回目接種前	30	—	5.12	-	0.0	-	8.12	-	3.3	-	5.24	-	0.0
	2回目接種前	30	0.0	5.00	0.98	0.0	3.3	11.76	1.45	3.3	0.0	5.00	0.95	0.0
	事後観察	30	10.0	9.55	1.87	10.0	40.0	28.28	3.48	46.7	3.3	6.91	1.32	3.3
1歳以上 3歳未満	1回目接種前	24	—	6.48	-	8.3	-	5.95	-	0.0	-	5.00	-	0.0
	2回目接種前	24	25.0	15.42	2.38	25.0	41.7	23.78	4.00	41.7	20.8	11.89	2.38	20.8
	事後観察	24	45.8	33.64	5.19	45.8	54.2	40.00	6.73	54.2	54.2	28.28	5.66	54.2
3歳以上 6歳未満	1回目接種前	21	—	7.94	-	19.0	-	23.59	-	28.6	-	7.68	-	9.5
	2回目接種前	21	76.2	72.46	9.13	81.0	66.7	176.65	7.49	85.7	76.2	63.50	8.27	81.0
	事後観察	21	81.0	88.33	11.13	85.7	76.2	176.65	7.49	90.5	76.2	55.64	7.25	81.0
6歳以上 13歳未満	1回目接種前	15	—	12.03	-	20.0	-	20.00	-	33.3	-	7.24	-	6.7
	2回目接種前	15	53.3	76.39	6.35	60.0	60.0	121.26	6.06	86.7	53.3	48.12	6.65	60.0
	事後観察	15	60.0	87.75	7.29	66.7	73.3	145.88	7.29	93.3	46.7	41.89	5.79	53.3

評価基準： 抗体陽転率（「抗体価が接種前に 10 未満かつ接種後に 40 以上」または「抗体価が接種前に 10 以上かつ変化率が 4 倍以上」の症例の割合）が>40%， 幾何平均抗体（GMT）変化率（幾何平均抗体価の接種前値からの増加倍率）が>2.5， 抗体保有率（抗体価が 40 以上の症例の割合）が>70%

表 2.5.4.4.1.2-2 年齢区分別免疫原性成績(中和抗体価)

(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

年齢区分	時期	解析対象例数	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)				A/ビクトリア/210/2009 (H3N2)				B/プリズペン/60/2008			
			中和				中和				中和			
			抗体陽転率	幾何平均抗体価 (GMT)	幾何平均抗体変化率 (GMT 変化率)	抗体保有率	抗体陽転率	幾何平均抗体価 (GMT)	幾何平均抗体変化率 (GMT 変化率)	抗体保有率	抗体陽転率	幾何平均抗体価 (GMT)	幾何平均抗体変化率 (GMT 変化率)	抗体保有率
6ヵ月以上 1歳未満	1回目接種前	30	—	5.88	-	0.0	-	5.61	-	0.0	-	5.36	-	0.0
	2回目接種前	30	3.3	6.02	1.02	3.3	6.7	7.76	1.38	10.0	0.0	5.36	1.00	0.0
	事後観察	30	43.3	25.20	4.29	43.3	56.7	35.64	6.35	60.0	6.7	8.12	1.52	6.7
1歳以上 3歳未満	1回目接種前	24	—	8.91	-	12.5	-	5.00	-	0.0	-	5.61	-	0.0
	2回目接種前	24	41.7	42.38	4.76	41.7	45.8	26.70	5.34	45.8	25.0	14.98	2.67	25.0
	事後観察	24	83.3	113.14	12.70	83.3	87.5	71.27	14.25	87.5	75.0	46.21	8.23	75.0
3歳以上 6歳未満	1回目接種前	21	—	18.72	-	23.8	-	30.72	-	38.1	-	9.06	-	14.3
	2回目接種前	21	90.5	320.00	17.09	100.0	85.7	430.69	14.02	95.2	81.0	91.29	10.08	81.0
	事後観察	21	90.5	390.08	20.84	100.0	90.5	445.14	14.49	100.0	85.7	94.35	10.42	85.7
6歳以上 13歳未満	1回目接種前	15	—	26.39	-	53.3	-	38.19	-	53.3	-	8.71	-	6.7
	2回目接種前	15	86.7	291.75	11.06	86.7	73.3	320.00	8.38	100.0	60.0	57.89	6.65	66.7
	事後観察	15	93.3	442.21	16.76	93.3	80.0	350.98	9.19	100.0	66.7	55.28	6.35	80.0

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.4.4.2 被験者背景別の有効性(免疫原性)の比較(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

小児を対象とした臨床試験(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)において、本剤接種前に抗体価が40倍以上であった被験者数を表2.5.4.4.2-1に示す。また、事後観察時における、全被験者を対象とした抗体陽転率と接種前抗体価40倍未満の被験者を対象とした抗体陽転率を比較した結果を表2.5.4.4.2-2及び表2.5.4.4.2-3に示す。

本剤接種前に抗体価が40倍以上であった被験者数が多かった株において、接種前抗体価が40倍未満の被験者(接種前陰性者)における抗体陽転率は、全被験者における抗体陽転率と比較して上昇し、接種前陰性者の方が本剤接種後の抗体価変化率が高いことが示唆された。

表2.5.4.4.2-1 接種前抗体価が40倍以上の被験者数(FAS)(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

株の種類	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)		A/ブリスベン /59/2007 (H1N1)	A/ウルグアイ /716/2007 (H3N2)	B/ブリスベン /60/2008
	中和抗体価	HI抗体価	HI抗体価	HI抗体価	HI抗体価
接種群	単独+同時		同時接種群		
年齢区分					
6ヵ月以上3歳未満	1	0	6	1	0
3歳以上13歳未満	1	0	11	12	3

表2.5.4.4.2-2 接種前抗体価40倍未満の被験者との抗体陽転率の比較(6ヵ月以上3歳未満)(FAS)(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

6ヵ月以上3歳未満		A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)		A/ブリスベン /59/2007 (H1N1)	A/ウルグアイ /716/2007 (H3N2)	B/ブリスベン /60/2008
		中和抗体価	HI抗体価	HI抗体価	HI抗体価	HI抗体価
時期		単独+同時		事後観察		
接種群		単独+同時		同時接種群		
陽転定義	解析対象	抗体陽転率 (%)	抗体陽転率 (%)	抗体陽転率 (%)	抗体陽転率 (%)	抗体陽転率 (%)
20倍以上かつ 変化率4倍以上	全被験者	97.6	80.5	55.0	90.0	60.0
	接種前抗体価40倍未満の被験者	97.5	80.5	71.4	89.5	60.0
40倍以上かつ 変化率4倍以上	全被験者	85.4	53.7	55.0	70.0	25.0
	接種前抗体価40倍未満の被験者	85.0	53.7	71.4	68.4	25.0

表2.5.4.4.2-3 接種前抗体価40倍未満の被験者との抗体陽転率の比較(3歳以上13歳未満)(FAS)(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

3歳以上13歳未満		A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)		A/ブリスベン /59/2007 (H1N1)	A/ウルグアイ /716/2007 (H3N2)	B/ブリスベン /60/2008
		中和抗体価	HI抗体価	HI抗体価	HI抗体価	HI抗体価
時期		単独+同時		事後観察		
接種群		単独+同時		同時接種群		
陽転定義	解析対象	抗体陽転率 (%)	抗体陽転率 (%)	抗体陽転率 (%)	抗体陽転率 (%)	抗体陽転率 (%)
20倍以上かつ 変化率4倍以上	全被験者	94.9	87.2	40.0	45.0	55.0
	接種前抗体価40倍未満の被験者	94.7	87.2	77.8	87.5	64.7
40倍以上かつ 変化率4倍以上	全被験者	84.6	74.4	40.0	35.0	30.0
	接種前抗体価40倍未満の被験者	84.2	74.4	77.8	62.5	35.3

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.4.4.3 現行承認用量と有効性(免疫原性)の比較

神谷ら²⁾が調査した現行承認用量に基づき接種した群(過去に調査した結果)及びWHO推奨用量に基づき接種した群での抗体価が接種前10倍以下で2回接種後40倍以上となった小児の割合と、本治験(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1及び治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)の成績を比較した(表2.5.4.4.3-1参照)。

臨床試験(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)では、接種前が40倍未満で、接種後40倍以上かつ接種前値からの変化率4倍以上の被験者の割合を用いた。また、臨床試験(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)では、抗体陽転率(「抗体価が接種前に10未満かつ接種後に40以上」または「抗体価が接種前に10以上かつ変化率が4倍以上」の症例の割合)の値を用いた。

本治験成績は、神谷らが実施した結果と同様の結果を示しており、現行承認用量と比較して、良好な免疫を獲得することが期待できる。

表 2.5.4.4.3-1 現行承認用量とWHO推奨用量の免疫原性比較(A/H1N1に対するHI抗体価の成績)

神谷らの成績					本剤の臨床試験成績				本剤の臨床試験成績			
年齢	1回 接種量 (mL)	接種前10 倍以下か つ接種後 40倍以上 の割合(%)	1回 接種量 (mL)	接種前10 倍以下か つ接種後 40倍以上 の割合(%)	KIB-H1N1-PEDFLU-1				KIB-H1N1-PEDFLU-2			
					年齢	1回 接種量 (mL)	接種前40倍未満か つ接種後40倍以上 かつ変化率4倍以上 の割合(%)		年齢	1回 接種量 (mL)	「抗体価が接種前に 10未満かつ接種後に 40以上」または「抗体 価が接種前に10以上 かつ変化率が4倍以 上」の割合(%)	
							カゾールニア	ブリスベン			カゾールニア	ビクトリア
0歳児	0.1	20.0	0.25	66.7	6ヵ月～ 3歳未満	0.25	53.7	71.4	6ヵ月～ 1歳未満	0.25	10.0	40.0
1歳～ 3歳未満	0.2	61.6	0.25	58.7					1歳～ 3歳未満		0.25	45.8
3歳～ 6歳未満	0.2	61.1	0.5	70.7	3歳～ 13歳未満	0.5	74.4	77.8	3歳～ 6歳未満	0.5	81.0	76.2
6歳～ 13歳未満	0.3	57.9	0.5	60.5					6歳～ 13歳未満		0.5	60.0

2.5.4.5 推奨用法用量における免疫原性評価

小児を対象とした臨床試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-1）の結果（2.5.4.2.1 項，2.5.4.4.1 項参照）より，A/カリフォルニア/7/2009（H1N1）に対する中和抗体価，A/カリフォルニア/7/2009（H1N1）HA 抗原に対する HI 抗体価及び A/ブリスベン/59/2007（H1N1）HA 抗原に対する HI 抗体価は，6 ヶ月以上 3 歳未満，3 歳以上 13 歳未満ともに，接種回数に伴い抗体価が上昇，A/ウルグアイ/716/2007（H3N2）HA 抗原に対する HI 抗体価，B/ブリスベン/60/2008HA 抗原に対する HI 抗体価は，6 ヶ月以上 3 歳未満では接種回数に伴い上昇，3 歳以上 13 歳未満では 2 回目接種前と事後観察時では変化がなかった。

ワクチン株や年齢層により抗体価の変動に差は認められたものの，本剤を 2 回接種することにより，インフルエンザウイルスに対するより高い免疫を獲得することが示唆された。

また，追加で実施した小児を対象とした臨床試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-2）の結果（2.5.4.2.1 項，2.5.4.4.1 項参照）から，本剤 2 回接種することにより，A/カリフォルニア/7/2009（H1N1），A/ビクトリア/210/2009（H3N2），B/ブリスベン/60/2008 に対し，主要評価項目，すなわち，欧州医薬品庁（EMA）の基準を満たす抗体産生が確認された。また，HI 抗体及び中和抗体の幾何平均抗体価は，6 ヶ月以上 3 歳未満では，いずれの株も接種回数に伴い上昇し，3 歳以上 13 歳未満では，2 回目接種前の上昇が顕著で，事後観察時は 2 回目接種前とほぼ同じであった。

インフルエンザを予防するためには，ウイルスに対する免疫を獲得することが有用であり，小児を対象とした 2 つの臨床試験により，本剤接種後に各株の抗原に対する抗体価の上昇を確認できたことにより，本剤の有効性（免疫原性）を確認することができた。

臨床試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-1）における 2 回接種後の抗体保有率（抗体価 40 倍以上の割合）を表 2.5.4.5-1 に，2 回接種後の GMT 変化率を表 2.5.4.5-2 に示す。

A/カリフォルニア/7/2009（H1N1）に対する HI 抗体の抗体保有率は，中和抗体と比較して低値を示したが，中和抗体において，85%以上の抗体保有率を示していることから，2 回接種により良好な免疫を獲得することが期待できる。

また，A/ブリスベン/59/2007（H1N1）HA 抗原及び A/ウルグアイ/716/2007（H3N2）HA 抗原に対する抗体保有率は 70.0～100.0%を示し，2 回接種により良好な免疫を獲得することが期待できる。

一方，2 回接種後の B/ブリスベン/60/2008HA 抗原に対する HI 抗体保有率は，A 型抗原と比較して低値を示した。B 型に対する HI 抗体価が A 型と比較して低値であることは，国内外でも報告されている^{3,4,5}。なお，季節性インフルエンザワクチンに関する欧州医薬品庁（EMA）の医薬品委員会（CPMP）のガイドライン（CPMP/BWP/214/96）⁶のひとつの基準である「幾何平均抗体価の接種前値からの増加倍率（GMT 変化率）」は，2 回接種後に，B 型においても，6 ヶ月以上 3 歳未満，3 歳以上 13 歳未満ともに，3.36 であり，基準（2.5 を超える）を満たしていることから，2 回接種により免疫を獲得することが期待できる。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4.5-1 2 回接種後の抗体保有率 (FAS) (治験実施計画書番号: KIB- H1N1-PEDFLU-1)

ワクチンの種類	A 型インフルエンザ HA ワクチン(H1N1 株)		インフルエンザ HA ワクチン		
	A/カリフォルニア /7/2009 (H1N1)	A/カリフォルニア /7/2009 (H1N1)	A/プリズベン /59/2007 (H1N1)	A/ウルグアイ /716/2007(H3N2)	B/プリズベン /60/2008
抗体測定法	中和	HI	HI	HI	HI
6 ヶ月以上 3 歳未満	85.4% (35/41 例)	53.7% (22/41 例)	90.0% (18/20 例)	70.0% (14/20 例)	25.0% (5/20 例)
3 歳以上 13 歳未満	87.2% (34/39 例)	76.9% (30/39 例)	100.0% (20/20 例)	85.0% (17/20 例)	60.0% (12/20 例)

上段：抗体保有率（抗体価 40 倍以上の割合），下段：該当例数/解析対象例数

表 2.5.4.5-2 2 回接種後の GMT 変化率 (FAS) (治験実施計画書番号: KIB- H1N1-PEDFLU-1)

ワクチンの種類	A 型インフルエンザ HA ワクチン(H1N1 株)		インフルエンザ HA ワクチン		
	A/カリフォルニア /7/2009 (H1N1)	A/カリフォルニア /7/2009 (H1N1)	A/プリズベン /59/2007 (H1N1)	A/ウルグアイ /716/2007(H3N2)	B/プリズベン /60/2008
抗体測定法	中和	HI	HI	HI	HI
6 ヶ月以上 3 歳未満	14.46	6.53	3.86	6.73	3.36
3 歳以上 13 歳未満	20.89	11.62	2.55	2.22	3.36

追加で実施した臨床試験（治験実施計画書番号：KIB- H1N1-PEDFLU-2）における，2 回接種後の抗体保有率（抗体価 40 倍以上の割合）を表 2.5.4.5-3 に，2 回接種後の GMT 変化率を表 2.5.4.5-4 に示す。

6 ヶ月以上 3 歳未満における HI 抗体保有率は，3 歳以上 13 歳未満に比べ低値を示したが，GMT 変化率は基準（2.5 を超える）を満たしていることから，いずれの年齢区分においても，2 回接種により免疫を獲得することが期待できる。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4.5-3 2 回接種後の抗体保有率(FAS) (治験実施計画書番号:KIB- H1N1-PEDFLU-2)

株の種類	A/カリフォルニア ア/7/2009 (H1N1)	A/ビクトリア /210/2009 (H3N2)	B/ブリスベン /60/2008	A/カリフォルニア ア/7/2009 (H1N1)	A/ビクトリア /210/2009 (H3N2)	B/ブリスベン /60/2008
	HI			中和		
6 ヶ月以上 3 歳未満	25.9% (14/54 例)	50.0% (27/54 例)	25.9% (14/54 例)	61.1% (33/54 例)	72.2% (39/54 例)	37.0% (20/54 例)
3 歳以上 13 歳未満	77.8% (28/36 例)	91.7% (33/36 例)	69.4% (25/36 例)	97.2% (35/36 例)	100.0% (36/36 例)	83.3% (30/36 例)

表 2.5.4.5-4 2 回接種後の GMT 変化率(FAS) (治験実施計画書番号:KIB- H1N1-PEDFLU-2)

株の種類	A/カリフォルニア ア/7/2009 (H1N1)	A/ビクトリア /210/2009 (H3N2)	B/ブリスベン /60/2008	A/カリフォルニア ア/7/2009 (H1N1)	A/ビクトリア /210/2009 (H3N2)	B/ブリスベン /60/2008
	HI			中和		
6 ヶ月以上 3 歳未満	2.94	4.67	2.52	6.95	9.10	3.22
3 歳以上 13 歳未満	9.33	7.41	6.60	19.03	11.99	8.48

以上より、小児においては、本剤を、3 歳未満のものには 0.25mL、3 歳以上 13 歳未満のものには 0.5mL を 2 回皮下接種することにより、インフルエンザウイルスに対する免疫獲得が期待できると考えられた。

なお、6 ヶ月未満の乳児には使用経験がないことから、添付文書においては、「小児等への接種」に関する注意事項を記載すべきと考える。

2.5 臨床に関する概括評価

本剤の「用法・用量案」及び添付文書上の「接種上の注意」追記案（申請時）を以下に示す。

【用法・用量案】

0.5mL を皮下に，1 回又はおよそ 1～4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。ただし，3 歳から 13 歳未満のものには 0.5mL，3 歳未満のものには 0.25mL ずつ 2 回注射する。

【接種上の注意 追記案】

小児等への接種

低出生体重児，新生児又は 6 月未満の乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

申請後に KIB-H1N1-PEDFLU-2 試験における 1 歳未満の免疫原性成績を鑑み，本剤の「用法・用量案」及び添付文書上の「接種上の注意」追記案を以下のように修正。

【用法・用量案】

1 歳以上 3 歳未満のものには 0.25mL を皮下に，3 歳以上 13 歳未満のものには 0.5mL を皮下に，およそ 2～4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。13 歳以上のものについては，0.5mL を皮下に，1 回又はおよそ 1～4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。

【接種上の注意 追記案】

小児等への接種

低出生体重児，新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.4.6 EMA 評価基準 (CPMP/BWP/214/96) による評価 (治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

季節性インフルエンザワクチンに関する欧州医薬品庁 (EMA) の医薬品委員会 (CPMP) のガイドライン (CPMP/BWP/214/96)⁶⁾ では、使用する株が異なるシーズン毎の各ワクチンの有効性を評価するにあたり、下記の 3 つの評価項目のうち 1 項目以上を満たすことが義務づけられている。

1) 抗体陽転率 (18~60 歳: > 40%, 60 歳以上: > 30%)

「HI 抗体価が接種前に 10 未満かつ接種後に 40 以上」又は「HI 抗体価の変化率が 4 倍以上」の症例の割合 (%)

2) 抗体変化率 (18~60 歳: > 2.5, 60 歳以上: > 2.0)

幾何平均抗体価の接種前値からの増加倍率 (検出感度以下の HI 抗体価 (10 未満) は「5」として算出する。)

3) 抗体保有率 (18~60 歳: > 70%, 60 歳以上: > 60%)

40 以上の HI 抗体価の症例の割合 (%)

追加で実施した臨床試験 (治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2) では、免疫原性を本基準に基づき評価した (2.5.4.2.2 項参照)。

そこで、参考までに、臨床試験 (治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1) で得られた HI 抗体価について、CPMP/BWP/214/96 の基準で評価した。CPMP/BWP/214/96 の基準における抗体陽転率は、小児を対象とした臨床試験 (治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1) で規定した「抗体陽転率 (接種後抗体価が 40 倍以上かつ 1 回目接種前値からの変化率 4 倍以上の上昇を示した被験者の割合)」に相当する。

また、A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) については、中和抗体価の抗体陽転率 を合わせて記載した。急性ウイルス感染症の診断は、急性期と回復期 (発症 2 週間後以降) の血清抗体価を比較し、抗体の有意上昇で診断され、中和抗体価における抗体の有意上昇は、「回復期の抗体価が陽転化または急性期の抗体価よりも 4 倍以上の上昇」とされている⁷⁾。swine influenza A(H1N1) ウイルスに対するヒト感染のサーベイランスに関する暫定的な WHO ガイダンス (27 April 2009)⁸⁾ でも、確定診断の一つの基準として、「中和抗体価の 4 倍以上の上昇」としている。さらに、MMWR (May 22, 2009/Vol. 58/No. 19)⁹⁾ では、HI 抗体価 40 倍は、インフルエンザ感染や疾病のリスクを少なくとも 50% 防御するとされ、小児では中和抗体価 40 倍と HI 抗体価 40 倍が相関すると報告しており、「接種後の中和抗体価が 40 倍以上であり、1 回目接種前値からの変化率が 4 倍以上である」ことは、感染防御の観点より有意な意義を持つ値であると考えられる。

年齢区分 (接種量) 毎の結果を表 2.5.4.6-1~4 に示す。表中では各基準に適合している数値に下線を付した。

2.5 臨床に関する概括評価

6 ヶ月以上 3 歳未満及び 3 歳以上 13 歳未満ともに、事後観察時において、すべての株の抗原に対し CPMP/BWP/214/96 の評価項目の 1 項目以上を満たしていた。3 歳以上 13 歳未満においては、2 回目接種前においても、すべての株の抗原に対し、CPMP/BWP/214/96 の評価項目の 1 項目以上を満たしていた。

また、事後観察時における A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) に対する中和抗体価変化率 4 倍以上の割合は、約 85% と良好な免疫を獲得していることが示唆された。

以上のことから、EMA 評価基準 (CPMP/BWP/214/96) により評価を行うと、本剤 2 回接種により、6 ヶ月以上 3 歳未満及び 3 歳以上 13 歳未満ともに、すべての株の抗原に対し良好な免疫を獲得することが確認できた。

さらに、「3 歳以上 6 歳未満」、「6 歳以上 13 歳未満」、「6 ヶ月以上 1 歳未満」の年齢区分での解析結果を表 2.5.4.6-5~10 に示す。

3 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 13 歳未満ともに、事後観察時において、すべての株の抗原に対し、CPMP/BWP/214/96 の評価項目の 1 項目以上を満たしていた。3 歳以上 6 歳未満においては、2 回目接種前でも、すべての株の抗原に対し CPMP/BWP/214/96 の評価項目の 1 項目以上を満たしていた。

6 ヶ月以上 1 歳未満の 5 例 (単独接種群 4 例、同時接種群 1 例) では、事後観察時において、A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) に対して、CPMP/BWP/214/96 の評価項目の 1 項目を満たしていた。6 ヶ月以上 1 歳未満の同時接種群 1 例では、A/ブリスベン/59/2007 (H1N1) HA 抗原及び A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2) HA 抗原に対して、事後観察時に CPMP/BWP/214/96 のすべての評価項目を満たしていた。

以上のことから、「3 歳以上 6 歳未満」、「6 歳以上 13 歳未満」、「6 ヶ月以上 1 歳未満」で層別した場合であっても、本剤 2 回接種により、良好な免疫を獲得することが確認できた。

2.5 臨床に関する概括評価

表2.5.4.6-1 EMA (CPMP/BWP/214/96) 基準による免疫原性成績及び中和抗体の抗体陽転率 [6ヵ月以上3歳未満, 2回目接種前] (FAS)

6ヵ月以上3歳未満 (0.25mL)		2回目接種前				
接種群		単独接種群		同時接種群		
解析対象例数		21		20		
評価項目	判定基準	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)	A/ブリスベン/59/2007 (H1N1)	A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2)	B/ブリスベン/60/2008
HI抗体価						
抗体陽転率	> 40%	14.3%	25.0%	30.0%	40.0%	5.0%
幾何平均抗体変化率	> 2.5	1.9	2.4	2.5	4.3	1.6
抗体保有率	> 70%	14.3%	25.0%	60.0%	40.0%	5.0%
中和抗体価						
抗体陽転率	判定基準	19.0%	30.0%	-	-	-

抗体陽転率：接種後抗体価が40倍以上、かつ1回目接種前値からの変化率4倍以上上昇した被験者の割合
 抗体保有率：抗体価が40倍以上である被験者の割合

表2.5.4.6-2 EMA (CPMP/BWP/214/96) 基準による免疫原性成績及び中和抗体の抗体陽転率 [6ヵ月以上3歳未満, 事後観察] (FAS)

6ヵ月以上3歳未満 (0.25mL)		事後観察				
接種群		単独接種群		同時接種群		
解析対象例数		21		20		
評価項目	判定基準	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)	A/ブリスベン/59/2007 (H1N1)	A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2)	B/ブリスベン/60/2008
HI抗体価						
抗体陽転率	> 40%	57.1%	50.0%	55.0%	70.0%	25.0%
幾何平均抗体変化率	> 2.5	6.3	6.7	3.9	6.7	3.4
抗体保有率	> 70%	57.1%	50.0%	90.0%	70.0%	25.0%
中和抗体価						
抗体陽転率	判定基準	85.7%	85.0%	-	-	-

抗体陽転率：接種後抗体価が40倍以上、かつ1回目接種前値からの変化率4倍以上上昇した被験者の割合
 抗体保有率：抗体価が40倍以上である被験者の割合

2.5 臨床に関する概括評価

表2.5.4.6-3 EMA (CPMP/BWP/214/96) 基準による免疫原性成績及び中和抗体の抗体陽転率 [3歳以上13歳未満, 2回目接種前](FAS)

3歳以上13歳未満 (0.5mL)		2回目接種前			
評価項目	判定基準	単独接種群		同時接種群	
		A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)	19	A/プリンスペン/59/2007 (H1N1)	A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2)
HI抗体価					
抗体陽転率	> 40%	31.6%	65.0%	40.0%	35.0%
幾何平均抗体変化率	> 2.5	3.9	8.3	2.3	2.6
抗体保有率	> 70%	31.6%	65.0%	95.0%	85.0%
中和抗体価					
抗体陽転率		31.6%	70.0%	-	-

抗体陽転率：接種後抗体価が40倍以上、かつ1回目接種前値からの変化率4倍以上上昇した被験者の割合
 抗体保有率：抗体価が40倍以上である被験者の割合

表2.5.4.6-4 EMA (CPMP/BWP/214/96) 基準による免疫原性成績及び中和抗体の抗体陽転率 [3歳以上13歳未満, 事後観察](FAS)

3歳以上13歳未満 (0.5mL)		事後観察			
評価項目	判定基準	単独接種群		同時接種群	
		A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)	19	A/プリンスペン/59/2007 (H1N1)	A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2)
HI抗体価					
抗体陽転率	> 40%	68.4%	80.0%	40.0%	35.0%
幾何平均抗体変化率	> 2.5	11.1	12.1	2.5	2.2
抗体保有率	> 70%	73.7%	80.0%	100.0%	85.0%
中和抗体価					
抗体陽転率		84.2%	85.0%	-	-

抗体陽転率：接種後抗体価が40倍以上、かつ1回目接種前値からの変化率4倍以上上昇した被験者の割合
 抗体保有率：抗体価が40倍以上である被験者の割合

2.5 臨床に関する概括評価

表2.5.4.6-5 EMA (CPMP/BWP/214/96) 基準による免疫原性成績及び中和抗体の抗体陽転率 [3歳以上6歳未満, 2回目接種前] (FAS)

3歳以上6歳未満 (0.5mL)		2回目接種前			
接種群	単独接種群	同時接種群			
解析対象例数	6	8			
評価項目	判定基準	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)	A/プリンスペン/59/2007 (H1N1)	A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2)	B/プリンスペン/60/2008
HI抗体価					
抗体陽転率	> 40%	16.7%	50.0%	75.0%	62.5%
幾何平均抗体変化率	> 2.5	2.8	4.8	3.1	4.0
抗体保有率	> 70%	16.7%	50.0%	87.5%	75.0%
中和抗体価					
抗体陽転率		33.3%	50.0%	-	-

抗体陽転率：接種後抗体価が40倍以上、かつ1回目接種前値からの変化率4倍以上上昇した被験者の割合
 抗体保有率：抗体価が40倍以上である被験者の割合

表2.5.4.6-6 EMA (CPMP/BWP/214/96) 基準による免疫原性成績及び中和抗体の抗体陽転率 [3歳以上6歳未満, 事後観察] (FAS)

3歳以上6歳未満 (0.5mL)		事後観察			
接種群	単独接種群	同時接種群			
解析対象例数	6	8			
評価項目	判定基準	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)	A/プリンスペン/59/2007 (H1N1)	A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2)	B/プリンスペン/60/2008
HI抗体価					
抗体陽転率	> 40%	83.3%	62.5%	75.0%	62.5%
幾何平均抗体変化率	> 2.5	11.3	8.0	3.7	3.4
抗体保有率	> 70%	83.3%	62.5%	100.0%	75.0%
中和抗体価					
抗体陽転率		100.0%	62.5%	-	-

抗体陽転率：接種後抗体価が40倍以上、かつ1回目接種前値からの変化率4倍以上上昇した被験者の割合
 抗体保有率：抗体価が40倍以上である被験者の割合

2.5 臨床に関する概括評価

表2.5.4.6-7 EMA (CPMP/BWP/214/96) 基準による免疫原性成績及び中和抗体の抗体陽転率 [6歳以上13歳未満, 2回目接種前](FAS)

6歳以上13歳未満 (0.5mL)		2回目接種前	
接種群		単独接種群	
解析対象例数		13	
同時接種群		12	
評価項目	判定基準	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)	A/プリズペン/59/2007 (H1N1)
HI抗体価			A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2)
抗体陽転率	> 40%	75.0%	16.7%
幾何平均抗体変化率	> 2.5	12.0	2.0
抗体保有率	> 70%	75.0%	91.7%
中和抗体価			
抗体陽転率		83.3%	-

抗体陽転率：接種後抗体価が40倍以上、かつ1回目接種前値からの変化率4倍以上上昇した被験者の割合
 抗体保有率：抗体価が40倍以上である被験者の割合

表2.5.4.6-8 EMA (CPMP/BWP/214/96) 基準による免疫原性成績及び中和抗体の抗体陽転率 [6歳以上13歳未満, 事後観察](FAS)

6歳以上13歳未満 (0.5mL)		事後観察	
接種群		単独接種群	
解析対象例数		13	
同時接種群		12	
評価項目	判定基準	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)	A/プリズペン/59/2007 (H1N1)
HI抗体価			A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2)
抗体陽転率	> 40%	91.7%	16.7%
幾何平均抗体変化率	> 2.5	16.0	1.7
抗体保有率	> 70%	91.7%	100.0%
中和抗体価			
抗体陽転率		100.0%	-

抗体陽転率：接種後抗体価が40倍以上、かつ1回目接種前値からの変化率4倍以上上昇した被験者の割合
 抗体保有率：抗体価が40倍以上である被験者の割合

2.5 臨床に関する概括評価

表2.5.4.6-9 EMA (CPMP/BWP/214/96) 基準による免疫原性成績及び中和抗体の抗体陽転率 [6ヵ月以上1歳未満, 2回目接種前](FAS)

6ヵ月以上1歳未満 (0.25mL)		2回目接種前	
接種群		同時接種群	
解析対象例数		1	
評価項目	判定基準	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)	A/プリズペン/59/2007 (H1N1)
		A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2)	B/プリズペン/60/2008
HI抗体価			
抗体陽転率	> 40%	0.0%	0.0%
幾何平均抗体変化率	> 2.5	1.4	2.0
抗体保有率	> 70%	0.0%	0.0%
中和抗体価			
抗体陽転率	25.0%	0.0%	-

抗体陽転率：接種後抗体価が40倍以上、かつ1回目接種前値からの変化率4倍以上上昇した被験者の割合
 抗体保有率：抗体価が40倍以上である被験者の割合

表2.5.4.6-10 EMA (CPMP/BWP/214/96) 基準による免疫原性成績及び中和抗体の抗体陽転率 [6ヵ月以上1歳未満, 事後観察](FAS)

6ヵ月以上1歳未満 (0.25mL)		事後観察	
接種群		同時接種群	
解析対象例数		1	
評価項目	判定基準	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)	A/プリズペン/59/2007 (H1N1)
		A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2)	B/プリズペン/60/2008
HI抗体価			
抗体陽転率	> 40%	25.0%	0.0%
幾何平均抗体変化率	> 2.5	2.8	4.0
抗体保有率	> 70%	25.0%	0.0%
中和抗体価			
抗体陽転率	75.0%	100.0%	-

抗体陽転率：接種後抗体価が40倍以上、かつ1回目接種前値からの変化率4倍以上上昇した被験者の割合
 抗体保有率：抗体価が40倍以上である被験者の割合

2.5.4.7 観察された効果の大きさの臨床的意義

本剤はワクチンであるため、真の有効性評価は、インフルエンザウイルスに対する感染予防効果を実証することになるが、季節性インフルエンザワクチンに関する欧州医薬品庁（EMA）の医薬品委員会（CPMP）のガイドライン（CPMP/BWP/214/96）⁶⁾にあるように、従来、季節性インフルエンザワクチンの評価は HI 抗体価を用いて行われている。なお、中和抗体は、ウイルスに対する感染防御能を強く反映し、免疫原性を評価するに適している。

ゆえに、本剤の治験においては、感染予防効果のサロゲート指標である抗体価（HI 抗体価及び中和抗体価）を測定することとした。

小児を対象とした臨床試験の結果、本剤を WHO 推奨用量にて小児に接種することにより、ワクチンに含まれる、すべてのインフルエンザウイルスに対する抗体価が上昇した。また、現行承認用量と比較して、良好な免疫（特に低年齢層）を獲得できると推測される。

以上より、用量を変更した本剤を小児に接種することにより、さらなるインフルエンザウイルスに対する抗体を獲得することが期待できる。

2.5.4.8 特別な被験者集団における有効性

1) 接種要注意者

小児を対象とした臨床試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-1 及び治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-2）において、接種要注意者に対しても治験薬が接種された。

接種要注意者の事後観察時における抗体価 40 倍以上の例数を表 2.5.4.8-1 及び表 2.5.4.8-2 に示す。

臨床試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-1）における接種要注意者 13 例（単独接種群 4 例、同時接種群 9 例）で、A/カリフォルニア/7/2009（H1N1）に対する中和抗体価及び HI 抗体価が事後観察時に 40 倍以上を示した例数は、それぞれ 11 例、8 例であった。同様に、接種要注意者（同時接種群）9 例における、A/プリズベン/59/2007（H1N1）HA 抗原、A/ウルグアイ/716/2007（H3N2）HA 抗原、B/プリズベン/60/2008 HA 抗原に対する HI 抗体価が事後観察時に 40 倍以上を示した例数は、それぞれ 8 例、7 例、6 例であった。

臨床試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-2）における接種要注意者 17 例で、A/カリフォルニア/7/2009（H1N1）に対する中和抗体価及び HI 抗体価が事後観察時に 40 倍以上を示した例数は、それぞれ 13 例、7 例であった。同様に、A/ビクトリア/210/2009（H3N2）ではそれぞれ 15 例、11 例、B/プリズベン/60/2008 ではそれぞれ 10 例、9 例であった。

以上のことから、接種要注意者においても、本剤 2 回接種により免疫を獲得することが示唆された。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4.8-1 接種要注意者の事後観察時における抗体価 40 倍以上の例数 (FAS) (治験実施計画書番号: KIB- H1N1-PEDFLU-1)

接種群	年齢区分	解析対象例数	接種要注意者 該当例数	接種要注意者 事後観察時に抗体価40倍以上の例数				
				A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)	A/ブリスベン/59/2007 (H1N1)	A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2)	B/ブリスベン/60/2008
				中和抗体価	HI抗体価	HI抗体価	HI抗体価	HI抗体価
単独接種群	6ヵ月以上3歳未満	21	2	1	1	-	-	-
	3歳以上13歳未満	19	2	2	2	-	-	-
	計	40	4	3	3	-	-	-
同時接種群	6ヵ月以上3歳未満	20	5	5	2	4	3	3
	3歳以上13歳未満	20	4	3	3	4	4	3
	計	40	9	8	5	8	7	6
単独+同時	計	80	13	11	8	-	-	-

表 2.5.4.8-2 接種要注意者の事後観察時における抗体価 40 倍以上の例数 (FAS) (治験実施計画書番号: KIB- H1N1-PEDFLU-2)

年齢区分	解析対象例数	接種要注意者 該当例数	接種要注意者 事後観察時に抗体価40倍以上の例数					
			A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)		A/ビクトリア/210/2009 (H3N2)		B/ブリスベン/60/2008	
			中和抗体価	HI抗体価	中和抗体価	HI抗体価	中和抗体価	HI抗体価
6ヵ月以上3歳未満	54	8	4	1	6	3	1	-
3歳以上13歳未満	36	9	9	6	9	8	9	9
計	90	17	13	7	15	11	10	9

2) 解熱剤使用者

小児を対象とした臨床試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-1 及び治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-2）において、有害事象または合併症の治療目的により解熱鎮痛剤が使用された。

臨床試験（治験実施計画書番号：KIB- H1N1-PEDFLU-1）においては 80 例中 4 例（いずれも 3 歳以上 13 歳未満）、臨床試験（治験実施計画書番号：KIB- H1N1-PEDFLU-2）においては 90 例中 14 例（6 ヶ月以上 3 歳未満 10 例、3 歳以上 13 歳未満 4 例）に解熱鎮痛剤が使用された。

臨床試験（治験実施計画書番号：KIB- H1N1-PEDFLU-1）において、解熱鎮痛剤使用後の 2 回接種後の HI 抗体保有率（HI 抗体価 40 以上の割合）は、A/カリフォルニア/7/2009（H1N1）に対して 100%（4/4 例）であった。同時接種群 2 例における A/ブリスベン/59/2007（H1N1）、A/ウルグアイ/716/2007（H3N2）及び B/ブリスベン/60/2008 に対して、いずれも 100%（2/2 例）であった。これらの HI 抗体保有率は、80 例全体における HI 抗体保有率と大きな違いはないと推測され、解熱鎮痛剤の使用例と不使用例で、解熱鎮痛剤使用後の免疫原性に違いはないと考えられた。

同様に、臨床試験（治験実施計画書番号：KIB- H1N1-PEDFLU-2）において、解熱鎮痛剤使用後の 2 回接種後の HI 抗体保有率（HI 抗体価 40 以上の割合）は A/カリフォルニア/7/2009（H1N1）に対して 6 ヶ月以上 3 歳未満で 30%（3/10 例）、3 歳以上 13 歳未満で 100%（4/4 例）、A/ビクトリア/210/2009（H3N2）に対して 6 ヶ月以上 3 歳未満で 40%（4/10 例）、3 歳以上 13 歳未満で

2.5 臨床に関する概括評価

100% (4/4 例), B/ブリスベン/60/2008 に対して 6 ヶ月以上 3 歳未満で 40% (4/10 例), 3 歳以上 13 歳未満で 75% (3/4 例) であった。これらの HI 抗体保有率は, 90 例全体の各年齢区分別の HI 抗体保有率と大きな違いはないと推測され, 解熱鎮痛剤の使用例と不使用例で, 解熱鎮痛剤使用後の免疫原性に違いはないと考えられた。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.5 安全性の概括評価

小児を対象とした第 / 相臨床試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-1 及び治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-2）の成績に基づいて安全性の評価を行った。安全性評価の概要を表 2.5.5-1 及び表 2.5.5-2 に示す。

有害事象の程度は、治験実施計画書で規定した、4 段階の重症度分類基準をもとに、治験責任 / 分担医師により判定された。局所反応（接種部位）の有害事象は GradeA～D，全身性の有害事象は Grade1～4 と、各事象の重症度に応じ規定され、GradeD 及び Grade4 を最も重い分類とした。

表 2.5.5-1 安全性評価の概要（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-1）

試験区分	第 / 相臨床試験
治験実施計画書番号	KIB-H1N1-PEDFLU-1
試験デザイン	非盲検無作為割付群間比較試験
対象	1 回目治験薬接種時の年齢が 6 ヶ月以上 13 歳未満の日本人健康小児
接種経路	皮下
用量（HA 含有量）	単独接種群：6 ヶ月以上 3 歳未満 1 回接種量 0.25mL（7.5 μg） 3 歳以上 13 歳未満 1 回接種量 0.5mL（15 μg） 同時接種群：6 ヶ月以上 3 歳未満 1 回接種量 0.25mL（7.5 μg）× 2 3 歳以上 13 歳未満 1 回接種量 0.5mL（15 μg）× 2
接種間隔，回数	3 週間 ± 7 日，2 回
安全性評価項目	有害事象及び副反応の種類，程度，持続期間及び発現率
評価期間	治験薬 1 回目接種後から事後観察
被験者数	治験薬接種例：80 例，安全性解析対象集団：80 例
施設数	2 施設
治験期間 ^{注)}	2009 年 月 ~ 20 年 月
添付資料番号	5.3.5.1-1

注) 治験期間：治験薬接種～事後観察までの期間を記載した。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5-2 安全性評価の概要(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

試験区分	第 / 相臨床試験(追加試験)
治験実施計画書番号	KIB-H1N1-PEDFLU-2
試験デザイン	多施設共同オープンラベル試験
対象	6 ヶ月以上 13 歳未満の日本人健康小児
接種経路	皮下
用量(HA含有量)	6 ヶ月以上 3 歳未満 1 回接種量 0.25mL (7.5 µg) 3 歳以上 13 歳未満 1 回接種量 0.5mL (15 µg)
接種間隔,回数	3 週間 ± 7 日, 2 回
安全性評価項目	有害事象及び副反応の種類,重症度,持続期間及び発現率
評価期間	治験薬 1 回目接種後から事後観察
被験者数	治験薬接種例: 90 例, 安全性解析対象集団: 90 例
施設数	4 施設
治験期間 ^{注)}	2010 年 月 ~ 20 年 月
添付資料番号	5.3.5.2-1

注) 治験期間: 治験薬接種 ~ 事後観察までの期間を記載した。

2.5.5.1 安全性の概括

小児を対象とした臨床試験(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1 及び治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2)において発現した有害事象・副反応の簡潔な要約を表 2.5.5.1-1 及び表 2.5.5.1-2 に示す。

表 2.5.5.1-1 有害事象・副反応の簡潔な要約(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)
解析対象例数: 80 例

	例数 (%)	件数
有害事象	57 (71.3)	327
接種部位反応	37 (46.3)	234
全身性反応	40 (50.0)	93
副反応	42 (52.5)	252
接種部位反応	37 (46.3)	234
全身性反応	11 (13.8)	18
死亡例	0	0
その他の重篤な有害事象	1	1
他の重要な有害事象	5	6

臨床試験(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)に組み込まれ, 1 回以上の治験薬接種を受けた被験者は 80 例であり, すべての被験者が規定どおり治験薬を 2 回接種した。また, 中止した被験者はいなかった。

単独接種群と同時接種群をあわせた群(以下, 全接種群と記載) 80 例において, 治験期間中,

有害事象は 57 例 (71.3%; 327 件), 副反応は 42 例 (52.5%; 252 件) に発現した。そのうち, 接種部位反応の有害事象は 37 例 (46.3%; 234 件), 副反応は 37 例 (46.3%; 234 件), 全身性反応の有害事象は 40 例 (50.0%; 93 件), 副反応は 11 例 (13.8%; 18 件) に発現した。

単独接種群 (40 例), 同時接種群 (40 例) のいずれかの群で発現率 10%以上の有害事象は, 注射部位紅斑, 注射部位腫脹, 鼻漏, 注射部位そう痒感, 注射部位熱感, 注射部位疼痛, 発熱, 上気道の炎症, インフルエンザ, 咳嗽であった。これらの器官別大分類 (System Organ Class; SOC) は, 「全身障害および投与局所様態」, 「感染症および寄生虫症」, 「呼吸器, 胸郭および縦隔障害」に分類される有害事象であった。全接種群で最も発現率の高かった有害事象である注射部位紅斑の各群の発現例数は, 単独接種群 13 例 (32.5%; 17 件), 同時接種群 19 例 (47.5%; 48 件) であった。本治験で発現した接種部位反応は, 治験責任 / 分担医師により全て副反応であると判断された。

同様に, 単独接種群, 同時接種群のいずれかの群で発現率 10%以上の副反応は, 注射部位紅斑, 注射部位腫脹, 注射部位そう痒感, 注射部位熱感, 注射部位疼痛であり, これらの SOC は, 「全身障害および投与局所様態」に分類される副反応であった。

発現率が高かった有害事象及び副反応の重症度は, その多くが Grade 2 (B) 以下であった。

治験期間中に発現した有害事象を接種量別で集計した結果, 全接種群の有害事象の発現例数は 6 ヶ月以上 3 歳未満 (0.25 mL 接種) 41 例中 24 例 (58.5%; 97 件), 3 歳以上 13 歳未満 (0.5 mL 接種) 39 例中 33 例 (84.6%; 230 件) であった。そのうち, 接種部位反応は, 6 ヶ月以上 3 歳未満 (0.25 mL 接種) 9 例 (22.0%; 53 件), 3 歳以上 13 歳未満 (0.5 mL 接種) 28 例 (71.8%; 181 件), 全身性反応は 6 ヶ月以上 3 歳未満 (0.25 mL 接種) 20 例 (48.8%; 44 件), 3 歳以上 13 歳未満 (0.5 mL 接種) 20 例 (51.3%; 49 件) であった。接種部位反応の発現例数は, 6 ヶ月以上 3 歳未満 (0.25 mL 接種) より 3 歳以上 13 歳未満 (0.5 mL 接種) の方が多かったが, 全身性反応の発現例数は同程度であった。副反応も同様の結果であった。

また, 6 ヶ月以上 3 歳未満 (0.25 mL 接種) 及び 3 歳以上 13 歳未満 (0.5 mL 接種) のいずれにおいても特筆すべき有害事象及び副反応は認められなかった。

重症度 Grade 3 (C) 以上の有害事象が, 単独接種群の 7 例 (17.5%; 15 件), 同時接種群の 7 例 (17.5%; 19 件) に発現した。そのうち重症度 Grade 4 (D) の有害事象は認められなかった。なお, Grade 3 (C) の有害事象の内訳は, 注射部位紅斑 14 件, 注射部位腫脹 14 件, 発熱 5 件, インフルエンザ 1 件であった。

本治験で死亡した被験者及び有害事象の発現によって治験薬の接種を中止した被験者はなかった。

単独接種群 (3 歳以上 13 歳未満) の 1 例に重篤な有害事象 (インフルエンザ: 入院・入院期間の延長) が発現した。治療のため入院加療となったが, 内科的処置により回復した。治験責任 / 分担医師により, 治験薬との因果関係は否定された。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.1-2 有害事象・副反応の簡潔な要約(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)
解析対象例数:90例

	例数 (%)	件数
有害事象	83 (92.2)	319
接種部位反応	38 (42.2)	117
全身性反応	79 (87.8)	202
副反応	44 (48.9)	142
接種部位反応	37 (41.1)	116
全身性反応	14 (15.6)	26
死亡例	0	0
その他の重篤な有害事象	1	1
他の重要な有害事象	1	1
中止例	1	1

臨床試験(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)に組み込まれ、1回以上の治験薬接種を受けた被験者は90例であり、すべての被験者が規定どおり治験薬を2回接種した。なお、中止例が1例あった。治験薬を2回接種後に除外基準(治験薬接種前27日以内に生ワクチンを接種)に抵触していることが判明したため中止したが、安全性情報が得られていたため、安全性の解析対象集団(例数)に含めた。

治験期間中、有害事象は83例(92.2%;319件)、副反応は44例(48.9%;142件)に発現した。そのうち、接種部位反応の有害事象は38例(42.2%;117件)、副反応は37例(41.1%;116件)に、全身性反応の有害事象は79例(87.8%;202件)、副反応は14例(15.6%;26件)に発現した。

発現率10%以上の有害事象は、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位疼痛、注射部位硬結、注射部位熱感、鼻咽頭炎、鼻漏、上気道の炎症、発熱であった。これらの器官別大分類(System Organ Class; SOC)は、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「感染症および寄生虫症」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に分類される有害事象であった。

同様に、発現率10%以上の副反応は、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位疼痛、注射部位硬結、注射部位熱感であり、これらのSOCは、「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される副反応であった。

発現率が高かった有害事象及び副反応の重症度は、その多くがGrade2(B)以下であった。

治験期間中に発現した有害事象を接種量別で集計した結果、有害事象の発現例数は0.25mL(6ヵ月以上3歳未満)では54例中51例(94.4%;161件)、0.5mL(3歳以上13歳未満)では36例中32例(88.9%;158件)であった。そのうち、接種部位反応は0.25mL(6ヵ月以上3歳未満)では54例中18例(33.3%;33件)、0.5mL(3歳以上13歳未満)では36例中20例(55.6%;84件)、全身性反応は0.25mL(6ヵ月以上3歳未満)では54例中48例(88.9%;128件)、0.5mL(3歳以上13歳未満)では34例中31例(86.1%;74件)であった。

同様に、副反応の発現例数は0.25mL(6ヵ月以上3歳未満)では54例中22例(40.7%;41件)、0.5mL(3歳以上13歳未満)では36例中22例(61.1%;101件)であった。そのうち、

2.5 臨床に関する概括評価

接種部位反応は 0.25 mL (6 ヶ月以上 3 歳未満) では 54 例中 18 例 (33.3%; 33 件), 0.5 mL (3 歳以上 13 歳未満) では 46 例中 19 例 (52.8%; 83 件), 全身性反応は 0.25 mL (6 ヶ月以上 3 歳未満) では 54 例中 5 例 (9.3%; 8 件), 0.5 mL (3 歳以上 13 歳未満) では 36 例中 9 例 (25.0%; 18 件) であった。

また, 0.25 mL (6 ヶ月以上 3 歳未満) 及び 0.5 mL (3 歳以上 13 歳未満) のいずれにおいても特筆すべき有害事象及び副反応は認められなかった。

重症度 Grade 3 (C) 以上の有害事象が, 2 例 3 件発現した。そのうち, 重症度 Grade 4 (D) の有害事象は認められなかった。なお, Grade 3 (C) の有害事象の内訳は, 注射部位紅斑 1 件, 注射部位腫脹 1 件, 損傷 1 件であった。損傷 1 件は, 治験責任医師により治験薬との因果関係が否定された。

本治験で死亡した被験者及び有害事象の発現によって治験薬の接種を中止した被験者はなかった。

0.5mL (3 歳以上 13 歳未満) の 1 例に重篤な有害事象 (出血性膀胱炎: 入院) が発現した。治験薬 1 回目接種 8 日後に血尿があり, 出血性膀胱炎が疑われたため, 入院となった。輸液処置にて経過観察後回復し退院した。治験責任医師により, 治験薬との因果関係は否定された。

2.5.5.2 薬理学的分類に特徴的な有害作用を観察するために用いられた方法

本剤に対する安全性は, 治験薬 1 回目接種後から事後観察 (治験薬 2 回目接種 3 週間 ± 7 日後) までの有害事象を集計・解析した。

一般に不活化ワクチンの副反応は, 接種 48 時間以内に発現し, 数日で消失するとされている。そのため, 「予防接種後副反応報告」では, 不活化ワクチンの副反応の報告基準は, 接種後 7 日までに発現したものと規定されている。このことから, 各治験薬接種後 7 日までの安全性情報を毎日収集した。また, 接種後 7 日以降については, 発生頻度は低いと予想されるものの, 本治験薬による有害事象が発生する可能性は否定できないことから, 各治験薬接種後 8 日から次回来院時までの有害事象についても安全性情報を収集した。

2.5.5.3 特定の有害事象をモニターするための特別な方法

有害事象を経時的に観察するため, 健康観察日誌を用い, 被験者又は代諾者により接種部位反応の有無について記録がなされた。また, 体温についても, 経時的に測定することとした。さらに, 自覚症状・他覚所見など, 治験薬接種後に生じたあらゆる症状について, 被験者又は代諾者により記録がなされた。なお, 注射部位疼痛, 注射部位熱感, 倦怠感等の自覚症状を意思表示できない被験者については, 代諾者の判断により記録がなされた。

治験実施医療機関の治験責任/分担医師が, 被験者又は代諾者により記録された内容を被験者又は代諾者に確認することによって, 有害事象の評価を行った。

ワクチンでは, 接種後まれにショック, アナフィラキシー等のアレルギー反応が起こることがある。そのため, 本治験においても, 治験薬接種後 30 分間は医療機関内で観察できる状態とし,

2.5 臨床に関する概括評価

治験責任/分担医師により安全性（健康状態）に問題がないことを確認した後に，被験者を帰宅させることとした。

2.5.5.4 動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報

インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」は，添加剤としてチメロサル（水銀化合物）を含有している。当該添付文書においても，「チメロサル含有製剤の投与（接種）により，過敏症（発熱，発疹，蕁麻疹，紅斑，痒痒等）があらわれたとの報告があるので，問診を十分に行い，接種後は観察を十分に行うこと」としている。また，インフルエンザ HA ワクチン接種後の主な副反応は，発赤等の局所反応であると報告されている。

2.5.5.5 被験者集団の特徴と曝露の程度

小児を対象とした臨床試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-1 及び治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-2）における，治験薬の接種状況を表 2.5.5.5-1 及び表 2.5.5.5-2 に示す。

臨床試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-1）において，治験薬が接種された 80 例全例（単独接種群 40 例，同時接種群 40 例）が，治験実施計画書の規定どおりに治験薬を 2 回接種した。治験薬接種間隔は 19 日～27 日であった。

臨床試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-2）において，治験薬が接種された 90 例全例が，治験実施計画書の規定どおりに治験薬を 2 回接種した。治験薬接種間隔は 14 日～25 日であった。

安全性評価における解析対象集団は有効性評価における解析対象集団と同じ集団であり（人口統計学的及びその他の基準値の特性は表 2.5.4.3.1-1 及び表 2.5.4.3.2-1 参照），0 歳児から 13 歳児の小児に接種された。ただし，6 ヶ月未満の乳児に対する接種は行われていない。

本剤の接種対象者は，小児を対象とした臨床試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-1 及び治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-2）における被験者の人口統計学的及びその他の基準値の特性と差はないものとする。ただし，本治験における本剤の小児に対する安全性のデータは限定されたものであり，接種にあたっては，安全性に十分留意する必要があると考える。

表 2.5.5.5-1 治験薬の接種状況（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-1）

解析対象：安全性解析対象集団 ()内は割合を示す

接種群	年齢区分	用量	解析対象例数	H1	
				1回接種	2回接種
単独接種群	全体		40	40(100.0)	40(100.0)
	6ヵ月以上3歳未満	0.25mL	21	21(100.0)	21(100.0)
	3歳以上13歳未満	0.5mL	19	19(100.0)	19(100.0)

接種群	年齢区分	用量	解析対象例数	H1		TIV	
				1回接種	2回接種	1回接種	2回接種
同時接種群	全体		40	40(100.0)	40(100.0)	40(100.0)	40(100.0)
	6ヵ月以上3歳未満	0.25mL	20	20(100.0)	20(100.0)	20(100.0)	20(100.0)
	3歳以上13歳未満	0.5mL	20	20(100.0)	20(100.0)	20(100.0)	20(100.0)

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.5-2 治験薬の接種状況 (治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象：安全性解析対象集団		()内は割合を示す	
用量	解析対象例数	1回接種	2回接種
全体	90	90(100.0)	90(100.0)
0.25mL(6ヵ月以上3歳未満)	54	54(100.0)	54(100.0)
0.5mL(3歳以上13歳未満)	36	36(100.0)	36(100.0)

2.5.5.6 比較的良好に見られる重篤でない有害事象

2.5.5.6.1 第 / 相臨床試験 (治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

小児を対象とした臨床試験 (治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1) において、発現した有害事象の症状別集計を表 2.5.5.6.1-1 に、副反応の症状別集計を表 2.5.5.6.1-2 に示す。

単独接種群、同時接種群のいずれかの群で発現頻度が高い (10%以上) 有害事象の全接種群 80 例における発現率は、注射部位紅斑 40.0% (32 例)、注射部位腫脹 35.0% (28 例)、鼻漏 30.0% (24 例)、注射部位そう痒感 30.0% (24 例)、注射部位熱感 25.0% (20 例)、注射部位疼痛 25.0% (20 例)、発熱 23.8% (19 例)、上気道の炎症 13.8% (11 例)、インフルエンザ 10.0% (8 例)、咳嗽 5.0% (4 例) であった。

また、単独接種群、同時接種群のいずれかの群で発現頻度が高い (10%以上) 副反応の全接種群における発現率は、注射部位紅斑 40.0% (32 例)、注射部位腫脹 35.0% (28 例)、注射部位そう痒感 30.0% (24 例)、注射部位熱感 25.0% (20 例)、注射部位疼痛 25.0% (20 例) であった。

発現率が高かった接種部位反応における副反応の症状別重症度別集計を表 2.5.5.6.1-3 に、接種時期別の発現までの日数の要約統計量を表 2.5.5.6.1-4 に、接種時期別の持続日数の要約統計量を表 2.5.5.6.1-5 に示す。

接種部位反応 (副反応) の重症度はほとんどが GradeB であった。注射部位紅斑及び注射部位腫脹の重症度は GradeA~C の範囲に分布し、注射部位そう痒感及び注射部位熱感の重症度は GradeB、注射部位疼痛の重症度は GradeA であった。

接種部位反応における副反応は、1 回目接種時には、接種当日から接種後 6 日までに発現し、発現までの平均日数は 0.5~1.5 日であった。1 回目接種時における、持続日数は 1~10 日間であり、平均持続日数は 1.5~2.9 日であった。一方、2 回目接種時には、接種当日から接種後 3 日までに発現し、発現までの平均日数は 0.6~0.8 日であった。2 回目接種時における、持続日数は 1~6 日間であり、平均持続日数は 1.8~2.7 日であった。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.6.1-1 有害事象の症状別集計(年齢全体,全期間)

(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象:安全性解析対象集団

項目:有害事象 接種回:全期間 年齢区分:全体

発現部位	SOC	PT	単独+同時			単独接種群			同時接種群		
			発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数
解析対象例数			80			40			40		
接種部位+全身			57	71.3	327	25	62.5	115	32	80.0	212
接種部位			37	46.3	234	15	37.5	71	22	55.0	163
全身障害および投与局所様態			37	46.3	234	15	37.5	71	22	55.0	163
注射部位紅斑			32	40.0	65	13	32.5	17	19	47.5	48
注射部位腫脹			28	35.0	52	12	30.0	17	16	40.0	35
注射部位そう痒感			24	30.0	37	11	27.5	14	13	32.5	23
注射部位疼痛			20	25.0	41	9	22.5	13	11	27.5	28
注射部位熱感			20	25.0	39	7	17.5	10	13	32.5	29
全身			40	50.0	93	17	42.5	44	23	57.5	49
全身障害および投与局所様態			22	27.5	28	14	35.0	16	8	20.0	12
発熱			19	23.8	21	12	30.0	13	7	17.5	8
倦怠感			4	5.0	7	2	5.0	3	2	5.0	4
感染症および寄生虫症			13	16.3	16	9	22.5	11	4	10.0	5
インフルエンザ			8	10.0	8	5	12.5	5	3	7.5	3
胃腸炎			2	2.5	2	1	2.5	1	1	2.5	1
気管支炎			1	1.3	1	1	2.5	1	0	0.0	0
鼻咽頭炎			1	1.3	2	1	2.5	2	0	0.0	0
中耳炎			1	1.3	1	1	2.5	1	0	0.0	0
耳下腺炎			1	1.3	1	0	0.0	0	1	2.5	1
咽頭炎			1	1.3	1	1	2.5	1	0	0.0	0
神経系障害			2	2.5	2	1	2.5	1	1	2.5	1
頭痛			2	2.5	2	1	2.5	1	1	2.5	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害			28	35.0	46	8	20.0	15	20	50.0	31
鼻漏			24	30.0	28	8	20.0	9	16	40.0	19
上気道の炎症			11	13.8	11	5	12.5	5	6	15.0	6
咳嗽			4	5.0	4	0	0.0	0	4	10.0	4
喘息			2	2.5	2	1	2.5	1	1	2.5	1
喘鳴			1	1.3	1	0	0.0	0	1	2.5	1
皮膚および皮下組織障害			1	1.3	1	1	2.5	1	0	0.0	0
発疹			1	1.3	1	1	2.5	1	0	0.0	0

表 2.5.5.6.1-2 副反応の症状別集計(年齢全体,全期間)

(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象:安全性解析対象集団

項目:副反応 接種回:全期間 年齢区分:全体

発現部位	SOC	PT	単独+同時			単独接種群			同時接種群		
			発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数
解析対象例数			80			40			40		
接種部位+全身			42	52.5	252	17	42.5	78	25	62.5	174
接種部位			37	46.3	234	15	37.5	71	22	55.0	163
全身障害および投与局所様態			37	46.3	234	15	37.5	71	22	55.0	163
注射部位紅斑			32	40.0	65	13	32.5	17	19	47.5	48
注射部位腫脹			28	35.0	52	12	30.0	17	16	40.0	35
注射部位そう痒感			24	30.0	37	11	27.5	14	13	32.5	23
注射部位疼痛			20	25.0	41	9	22.5	13	11	27.5	28
注射部位熱感			20	25.0	39	7	17.5	10	13	32.5	29
全身			11	13.8	18	5	12.5	7	6	15.0	11
全身障害および投与局所様態			7	8.8	11	5	12.5	6	2	5.0	5
発熱			5	6.3	6	3	7.5	3	2	5.0	3
倦怠感			3	3.8	5	2	5.0	3	1	2.5	2
感染症および寄生虫症			1	1.3	1	0	0.0	0	1	2.5	1
耳下腺炎			1	1.3	1	0	0.0	0	1	2.5	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害			3	3.8	5	0	0.0	0	3	7.5	5
鼻漏			3	3.8	3	0	0.0	0	3	7.5	3
咳嗽			1	1.3	1	0	0.0	0	1	2.5	1
喘鳴			1	1.3	1	0	0.0	0	1	2.5	1
皮膚および皮下組織障害			1	1.3	1	1	2.5	1	0	0.0	0
発疹			1	1.3	1	1	2.5	1	0	0.0	0

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.6.1-3 接種部位反応(副反応)の症状別重症度別集計

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: 安全性解析対象集団

項目: 副反応 接種回: 全期間 年齢区分: 全体

接種群			単独 + 同時											
解析対象例数			80											
重症度			GradeA			GradeB			GradeC			GradeD		
発現部位	SOC	PT	発現例数	発現率 (%)	件数	発現例数	発現率 (%)	件数	発現例数	発現率 (%)	件数	発現例数	発現率 (%)	件数
接種部位			4	5.0	63	23	28.8	143	10	12.5	28	0	0.0	0
	全身障害および投与局所様態		4	5.0	63	23	28.8	143	10	12.5	28	0	0.0	0
	注射部位紅斑		5	6.3	12	18	22.5	39	9	11.3	14	0	0.0	0
	注射部位腫脹		5	6.3	10	15	18.8	28	8	10.0	14	0	0.0	0
	注射部位そう痒感		0	0.0	0	24	30.0	37	0	0.0	0	0	0.0	0
	注射部位疼痛		20	25.0	41	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
	注射部位熱感		0	0.0	0	20	25.0	39	0	0.0	0	0	0.0	0

表 2.5.5.6.1-4 接種部位反応(副反応)の発現までの日数の要約統計量

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: 安全性解析対象集団

項目: 副反応 年齢区分: 全体

接種群	発現部位	PT	解析対象例数	発現例数	発現までの日数(日)					発現例数	発現までの日数(日)				
					1回目接種時						2回目接種時				
					平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値		平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
単独 + 同時	接種部位	注射部位紅斑	80	25	1.0	0.50	0	1.0	2	23	0.7	0.49	0	1.0	1
		注射部位腫脹	80	23	0.7	0.62	0	1.0	2	17	0.6	0.61	0	1.0	2
		注射部位熱感	80	18	1.3	1.33	0	1.0	6	12	0.7	0.49	0	1.0	1
		注射部位疼痛	80	17	0.5	0.62	0	0.0	2	15	0.8	0.68	0	1.0	2
		注射部位そう痒感	80	17	1.5	1.42	0	1.0	6	13	0.7	0.85	0	1.0	3

表 2.5.5.6.1-5 接種部位反応(副反応)の持続日数の要約統計量

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: 安全性解析対象集団

項目: 副反応 年齢区分: 全体

接種群	発現部位	PT	解析対象例数	発現例数	持続日数(日)					発現例数	持続日数(日)				
					1回目接種時						2回目接種時				
					平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値		平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
単独 + 同時	接種部位	注射部位紅斑	80	25	2.8	1.81	1	3.0	9	23	2.7	1.37	1	2.0	6
		注射部位腫脹	80	23	2.6	1.56	1	2.0	6	17	2.4	1.62	1	2.0	6
		注射部位熱感	80	18	1.5	0.71	1	1.0	3	12	1.8	1.48	1	1.0	6
		注射部位疼痛	80	17	2.8	1.86	1	3.0	7	15	2.4	1.45	1	2.0	5
		注射部位そう痒感	80	17	2.9	2.63	1	2.0	10	13	2.5	1.76	1	2.0	6

2.5.5.6.2 第 / 相臨床試験(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2)

小児を対象とした臨床試験(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2)において、発現した有害事象の症状別集計を表 2.5.5.6.2-1 に、副反応の症状別集計を表 2.5.5.6.2-2 に示す。

発現頻度が高い(10%以上)有害事象の全 90 例における発現率は、注射部位紅斑 25.6%(23 例)、注射部位腫脹 21.1%(19 例)、注射部位疼痛 20.0%(18 例)、注射部位硬結 11.1%(10 例)、注射部位熱感 10.0%(9 例)、鼻咽頭炎 35.6%(32 例)、鼻漏 30.0%(27 例)、上気道の炎症 27.8%

(25例), 発熱 15.6% (14例) であった。

また, 発現頻度が高い(10%以上)副反応の全90例における発現率は, 注射部位紅斑 25.6% (23例), 注射部位腫脹 21.1% (19例), 注射部位疼痛 20.0% (18例), 注射部位硬結 11.1% (10例), 注射部位熱感 10.0% (9例) であった。

発現率5%以上の副反応の症状別重症度別集計を表2.5.5.6.2-3に, 接種時期別の発現までの日数の要約統計量を表2.5.5.6.2-4~5に, 接種時期別の持続日数の要約統計量を表2.5.5.6.2-6~7に示す。

5%以上の頻度で発現した接種部位反応における副反応の重症度は, GradeAが23.3%(21例), GradeBが16.7%(15例), GradeCが1.1%(1例)であり, 全身性反応における副反応(発熱)の重症度は, Grade1が4.4%(4例), Grade2が4.4%(4例)であった。

接種部位反応における副反応は, 1回目接種時には, 接種当日から接種後6日までに発現し, 発現までの平均日数は0.3~1.0日であった。1回目接種時における, 持続日数は1~7日間であり, 平均持続日数は2.2~2.9日であった。一方, 2回目接種時には, 接種当日から接種後2日までに発現し, 発現までの平均日数は0.0~0.7日であった。2回目接種時における, 持続日数は1~15日間であり, 平均持続日数は2.1~3.9日であった。

1回目接種時の発熱(副反応)は, 接種当日から接種後2日までに発現し, 発現までの平均日数は1.2日であった。持続期間は2日であった。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.6.2-1 有害事象の症状別集計(年齢全体,全期間)(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象：安全性解析対象集団
 項目：有害事象 接種回：全期間

発現部位	SOC	PT	全体		
			発現例数	発現率 (%)	件数
解析対象例数			90		
接種部位 + 全身			83	92.2	319
接種部位			38	42.2	117
一般・全身障害および投与部位の状態			38	42.2	117
注射部位紅斑			23	25.6	28
注射部位腫脹			19	21.1	28
注射部位疼痛			18	20.0	29
注射部位硬結			10	11.1	12
注射部位熱感			9	10.0	12
注射部位そう痒感			6	6.7	7
注射部位血腫			1	1.1	1
全身			79	87.8	202
胃腸障害			8	8.9	10
下痢			6	6.7	8
嘔吐			2	2.2	2
一般・全身障害および投与部位の状態			15	16.7	23
発熱			14	15.6	16
倦怠感			6	6.7	6
顔面浮腫			1	1.1	1
感染症および寄生虫症			47	52.2	68
鼻咽頭炎			32	35.6	41
咽頭炎			6	6.7	6
胃腸炎			5	5.6	5
気管支炎			3	3.3	3
手足口病			2	2.2	2
RSウイルス感染			2	2.2	2
伝染性紅斑			1	1.1	1
膿痂疹			1	1.1	1
中耳炎			1	1.1	1
鼻炎			1	1.1	1
ウイルス性発疹			1	1.1	1
仮性クレープ			1	1.1	1
感染性腸炎			1	1.1	1
アデノウイルス感染			1	1.1	1
顔面白癬			1	1.1	1
傷害、中毒および処置合併症			5	5.6	5
節足動物刺傷			3	3.3	3
損傷			1	1.1	1
擦過傷			1	1.1	1
代謝および栄養障害			2	2.2	2
食欲減退			2	2.2	2
神経系障害			4	4.4	5
頭痛			4	4.4	5
腎および尿路障害			1	1.1	1
出血性膀胱炎			1	1.1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害			51	56.7	70
鼻漏			27	30.0	36
上気道の炎症			25	27.8	30
咳嗽			2	2.2	3
喘息			1	1.1	1
皮膚および皮下組織障害			12	13.3	18
湿疹			4	4.4	7
皮下出血			4	4.4	4
蕁麻疹			2	2.2	2
接触性皮膚炎			1	1.1	1
おむつ皮膚炎			1	1.1	1
紅色汗疹			1	1.1	1
そう痒症			1	1.1	1
皮膚腫脹			1	1.1	1

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.6.2-2 副反応の症状別集計(年齢全体, 全期間)(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象: 安全性解析対象集団

項目: 副反応 接種回: 全期間

発現部位	SOC	PT	全体		
			発現例数	発現率 (%)	件数
解析対象例数			90		
接種部位 + 全身			44	48.9	142
接種部位			37	41.1	116
一般・全身障害および投与部位の状態			37	41.1	116
注射部位紅斑			23	25.6	28
注射部位腫脹			19	21.1	28
注射部位疼痛			18	20.0	29
注射部位硬結			10	11.1	12
注射部位熱感			9	10.0	12
注射部位そう痒感			6	6.7	7
全身			14	15.6	26
胃腸障害			2	2.2	2
下痢			1	1.1	1
嘔吐			1	1.1	1
一般・全身障害および投与部位の状態			8	8.9	13
発熱			8	8.9	9
倦怠感			3	3.3	3
顔面浮腫			1	1.1	1
代謝および栄養障害			1	1.1	1
食欲減退			1	1.1	1
神経系障害			3	3.3	3
頭痛			3	3.3	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害			4	4.4	4
鼻漏			4	4.4	4
皮膚および皮下組織障害			2	2.2	3
湿疹			1	1.1	1
そう痒症			1	1.1	1
皮膚腫脹			1	1.1	1

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.6.2-3 発現率 5%以上の副反応の症状別重症度別集計

(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象：安全性解析対象集団

項目：副反応

重症度：G=Grade

発現部位	SOC	PT	重症度	全体		
				発現例数	発現率 (%)	件数
解析対象例数				90		
接種部位 + 全身			G1(A)	26	28.9	86
			G2(B)	17	18.9	54
			G3(C)	1	1.1	2
			G4(D)	0	0.0	0
接種部位			G1(A)	21	23.3	66
			G2(B)	15	16.7	48
			G3(C)	1	1.1	2
			G4(D)	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			G1(A)	21	23.3	66
			G2(B)	15	16.7	48
			G3(C)	1	1.1	2
			G4(D)	0	0.0	0
注射部位紅斑			G1(A)	15	16.7	20
			G2(B)	7	7.8	7
			G3(C)	1	1.1	1
			G4(D)	0	0.0	0
注射部位腫脹			G1(A)	8	8.9	11
			G2(B)	10	11.1	16
			G3(C)	1	1.1	1
			G4(D)	0	0.0	0
注射部位疼痛			G1(A)	18	20.0	29
			G2(B)	0	0.0	0
			G3(C)	0	0.0	0
			G4(D)	0	0.0	0
注射部位硬結			G1(A)	4	4.4	6
			G2(B)	6	6.7	6
			G3(C)	0	0.0	0
			G4(D)	0	0.0	0
注射部位熱感			G1(A)	0	0.0	0
			G2(B)	9	10.0	12
			G3(C)	0	0.0	0
			G4(D)	0	0.0	0
注射部位そう痒感			G1(A)	0	0.0	0
			G2(B)	6	6.7	7
			G3(C)	0	0.0	0
			G4(D)	0	0.0	0
全身			G1(A)	10	11.1	20
			G2(B)	4	4.4	6
			G3(C)	0	0.0	0
			G4(D)	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			G1(A)	4	4.4	8
			G2(B)	4	4.4	5
			G3(C)	0	0.0	0
			G4(D)	0	0.0	0
発熱			G1(A)	4	4.4	5
			G2(B)	4	4.4	4
			G3(C)	0	0.0	0
			G4(D)	0	0.0	0

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.6.2-4 主な副反応発現までの日数の要約統計量(1回目接種時)

(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象:安全性解析対象集団

項目:副反応 接種回:1回目接種時

発現率5%以上の事象を対象

発現部位	PT	発現 例数	発現までの日数(日)				
			平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
解析対象例数		90					
接種部位	注射部位紅斑	18	0.7	1.49	0	0.0	6
	注射部位疼痛	14	0.3	0.47	0	0.0	1
	注射部位腫脹	14	0.8	1.58	0	0.0	6
	注射部位硬結	7	1.0	0.82	0	1.0	2
	注射部位熱感	5	0.8	0.45	0	1.0	1
全身	発熱	5	1.2	0.84	0	1.0	2

表 2.5.5.6.2-5 主な副反応発現までの日数の要約統計量(2回目接種時)

(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象:安全性解析対象集団

項目:副反応 接種回:2回目接種時

発現率5%以上の事象を対象

発現部位	PT	発現 例数	発現までの日数(日)				
			平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
解析対象例数		90					
接種部位	注射部位疼痛	15	0.0	0.00	0	0.0	0
	注射部位腫脹	14	0.5	0.65	0	0.0	2
	注射部位紅斑	10	0.7	0.67	0	1.0	2
	注射部位熱感	7	0.7	0.49	0	1.0	1
	注射部位硬結	5	0.2	0.45	0	0.0	1

表 2.5.5.6.2-6 主な副反応の持続日数の要約統計量(1回目接種時)

(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象:安全性解析対象集団

項目:副反応 接種回:1回目接種時

発現率5%以上の事象を対象

発現部位	PT	発現 例数	持続日数(日)				
			平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
解析対象例数		90					
接種部位	注射部位紅斑	18	2.7	1.45	1	2.0	7
	注射部位疼痛	14	2.6	0.84	2	2.0	4
	注射部位腫脹	14	2.9	1.14	2	3.0	6
	注射部位硬結	7	2.9	1.46	2	2.0	6
	注射部位熱感	5	2.2	0.45	2	2.0	3
全身	発熱	5	2.0	0.00	2	2.0	2

表 2.5.5.6.2-7 主な副反応の持続日数の要約統計量(2回目接種時)

(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象:安全性解析対象集団

項目:副反応 接種回:2回目接種時

発現率5%以上の事象を対象

発現部位	PT	発現 例数	持続日数(日)				
			平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
解析対象例数		90					
接種部位	注射部位疼痛	15	2.7	0.59	2	3.0	4
	注射部位腫脹	14	3.7	3.22	2	2.5	14
	注射部位紅斑	10	3.9	4.07	1	2.5	15
	注射部位熱感	7	2.1	0.38	2	2.0	3
	注射部位硬結	5	3.0	1.22	2	3.0	5

2.5.5.7 重篤な有害事象

小児を対象とした臨床試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-1 及び治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-2）において、死亡例は認められなかった。

小児を対象とした臨床試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-1）において、単独接種群（3歳以上13歳未満）の1例に重篤な有害事象（インフルエンザ：入院・入院期間の延長）が発現した。治療のため入院加療となったが、内科的処置により回復した。治験責任/分担医師により、治験薬との因果関係は否定された。

小児を対象とした臨床試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-2）において、3歳以上13歳未満の1例に重篤な有害事象（出血性膀胱炎：入院）が発現した。治験薬1回目接種8日後に血尿があり、出血性膀胱炎が疑われたため、入院となったが、輸液処置にて経過観察後回復し退院した。治験責任医師により、治験薬との因果関係は否定された。

2.5.5.8 部分集団における有害事象発現率の差異

2.5.5.8.1 第 / 相臨床試験(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

1) 年齢(接種量)別の有害事象・副反応発現率

治験期間中に発現した有害事象及び副反応の年齢（接種量）別発現率を表 2.5.5.8.1-1 に示す。

全接種群の有害事象発現率は、6ヵ月以上3歳未満（0.25 mL 接種）で 58.5%、3歳以上13歳未満（0.5 mL 接種）で 84.6%であった。そのうち、接種部位反応は、6ヵ月以上3歳未満で 22.0%、3歳以上13歳未満 71.8%であり、全身性反応は、6ヵ月以上3歳未満で 48.8%、3歳以上13歳未満で 51.3%であった。接種部位反応はすべて副反応であった。

全接種群の副反応発現率は、6ヵ月以上3歳未満で 31.7%、3歳以上13歳未満で 74.4%であった。そのうち、全身性反応は、6ヵ月以上3歳未満で 17.1%、3歳以上13歳未満で 10.3%であった。

接種部位反応では、6ヵ月以上3歳未満よりも3歳以上13歳未満の発現率が高かった。全身性反応では、6ヵ月以上3歳未満と3歳以上13歳未満の発現率に大きな差はなかった。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.8.1-1 年齢(接種量)別有害事象・副反応発現率

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: 安全性解析対象集団

接種回: 全期間

接種群	年齢区分	発現部位	解析対象例数	有害事象			副反応			
				例数		件数	例数		件数	
				発現例数	発現率(%)		発現例数	発現率(%)		
単独+同時	全体	接種部位+全身	80	57	71.3	327	42	52.5	252	
		接種部位		37	46.3		234	37		46.3
		全身		40	50.0		93	11		13.8
	6ヵ月以上3歳未満	接種部位+全身	41	24	58.5	97	13	31.7	63	
		接種部位		9	22.0		53	9		22.0
		全身		20	48.8		44	7		17.1
	3歳以上13歳未満	接種部位+全身	39	33	84.6	230	29	74.4	189	
		接種部位		28	71.8		181	28		71.8
		全身		20	51.3		49	4		10.3
単独接種群	全体	接種部位+全身	40	25	62.5	115	17	42.5	78	
		接種部位		15	37.5		71	15		37.5
		全身		17	42.5		44	5		12.5
	6ヵ月以上3歳未満	接種部位+全身	21	9	42.9	33	5	23.8	16	
		接種部位		3	14.3		12	3		14.3
		全身		7	33.3		21	3		14.3
	3歳以上13歳未満	接種部位+全身	19	16	84.2	82	12	63.2	62	
		接種部位		12	63.2		59	12		63.2
		全身		10	52.6		23	2		10.5
同時接種群	全体	接種部位+全身	40	32	80.0	212	25	62.5	174	
		接種部位		22	55.0		163	22		55.0
		全身		23	57.5		49	6		15.0
	6ヵ月以上3歳未満	接種部位+全身	20	15	75.0	64	8	40.0	47	
		接種部位		6	30.0		41	6		30.0
		全身		13	65.0		23	4		20.0
	3歳以上13歳未満	接種部位+全身	20	17	85.0	148	17	85.0	127	
		接種部位		16	80.0		122	16		80.0
		全身		10	50.0		26	2		10.0

2) 年齢(接種量)別の有害事象・副反応の症状別集計

治験期間中に発現した有害事象及び副反応の年齢(接種量)別症状別集計を表 2.5.5.8.1-2~5 に示す。

6ヵ月以上3歳未満の単独接種群, 同時接種群のいずれかの群で発現率10%以上の全身性反応の有害事象は, 全接種群で多い順に, 鼻漏, 発熱, 上気道の炎症, 咳嗽であり, 3歳以上13歳未満では, 鼻漏, 発熱, インフルエンザ, 上気道の炎症, 倦怠感, 咳嗽であった。

6ヵ月以上3歳未満及び3歳以上13歳未満のいずれにおいても, 特筆すべき有害事象は認められなかった。

同様に, 6ヵ月以上3歳未満の単独接種群, 同時接種群のいずれかの群で発現率10%以上の副反応は, 全接種群で多い順に, 注射部位紅斑, 注射部位腫脹, 注射部位そう痒感, 注射部位熱感, 鼻漏であり, 3歳以上13歳未満では, 注射部位紅斑, 注射部位腫脹, 注射部位そう痒感, 注射部位疼痛, 注射部位熱感であった。

6ヵ月以上3歳未満及び3歳以上13歳未満のいずれにおいても, 特筆すべき副反応は認められなかった。

接種部位反応の副反応発現率は, いずれの年齢区分でも, 単独接種群と比較して同時接種群で高い傾向を示し, また, 6ヵ月以上3歳未満と比較して3歳以上13歳未満で高い傾向を示した。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.8.1-2 有害事象の症状別集計(全期間)(6ヵ月以上3歳未満, 0.25mL)

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: 安全性解析対象集団

項目: 有害事象 接種回: 全期間 年齢区分: 6ヵ月以上3歳未満

発現部位	SOC	PT	単独+同時			単独接種群			同時接種群		
			発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数
解析対象例数			41			21			20		
接種部位+全身			24	58.5	97	9	42.9	33	15	75.0	64
接種部位			9	22.0	53	3	14.3	12	6	30.0	41
全身障害および投与局所様態			9	22.0	53	3	14.3	12	6	30.0	41
注射部位紅斑			8	19.5	19	2	9.5	3	6	30.0	16
注射部位腫脹			6	14.6	11	1	4.8	2	5	25.0	9
注射部位そう痒感			5	12.2	11	2	9.5	3	3	15.0	8
注射部位熱感			4	9.8	7	1	4.8	2	3	15.0	5
注射部位疼痛			2	4.9	5	1	4.8	2	1	5.0	3
全身			20	48.8	44	7	33.3	21	13	65.0	23
全身障害および投与局所様態			11	26.8	13	7	33.3	9	4	20.0	4
発熱			10	24.4	11	6	28.6	7	4	20.0	4
倦怠感			1	2.4	2	1	4.8	2	0	0.0	0
感染症および寄生虫症			2	4.9	3	2	9.5	3	0	0.0	0
鼻咽頭炎			1	2.4	2	1	4.8	2	0	0.0	0
中耳炎			1	2.4	1	1	4.8	1	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			17	41.5	28	5	23.8	9	12	60.0	19
鼻漏			14	34.1	17	5	23.8	6	9	45.0	11
上気道の炎症			7	17.1	7	3	14.3	3	4	20.0	4
咳嗽			2	4.9	2	0	0.0	0	2	10.0	2
喘息			1	2.4	1	0	0.0	0	1	5.0	1
喘鳴			1	2.4	1	0	0.0	0	1	5.0	1

表 2.5.5.8.1-3 有害事象の症状別集計(全期間)(3歳以上13歳未満, 0.5mL)

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: 安全性解析対象集団

項目: 有害事象 接種回: 全期間 年齢区分: 3歳以上13歳未満

発現部位	SOC	PT	単独+同時			単独接種群			同時接種群		
			発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数
解析対象例数			39			19			20		
接種部位+全身			33	84.6	230	16	84.2	82	17	85.0	148
接種部位			28	71.8	181	12	63.2	59	16	80.0	122
全身障害および投与局所様態			28	71.8	181	12	63.2	59	16	80.0	122
注射部位紅斑			24	61.5	46	11	57.9	14	13	65.0	32
注射部位腫脹			22	56.4	41	11	57.9	15	11	55.0	26
注射部位そう痒感			19	48.7	26	9	47.4	11	10	50.0	15
注射部位疼痛			18	46.2	36	8	42.1	11	10	50.0	25
注射部位熱感			16	41.0	32	6	31.6	8	10	50.0	24
全身			20	51.3	49	10	52.6	23	10	50.0	26
全身障害および投与局所様態			11	28.2	15	7	36.8	7	4	20.0	8
発熱			9	23.1	10	6	31.6	6	3	15.0	4
倦怠感			3	7.7	5	1	5.3	1	2	10.0	4
感染症および寄生虫症			11	28.2	13	7	36.8	8	4	20.0	5
インフルエンザ			8	20.5	8	5	26.3	5	3	15.0	3
胃腸炎			2	5.1	2	1	5.3	1	1	5.0	1
気管支炎			1	2.6	1	1	5.3	1	0	0.0	0
耳下腺炎			1	2.6	1	0	0.0	0	1	5.0	1
咽頭炎			1	2.6	1	1	5.3	1	0	0.0	0
神経系障害			2	5.1	2	1	5.3	1	1	5.0	1
頭痛			2	5.1	2	1	5.3	1	1	5.0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害			11	28.2	18	3	15.8	6	8	40.0	12
鼻漏			10	25.6	11	3	15.8	3	7	35.0	8
上気道の炎症			4	10.3	4	2	10.5	2	2	10.0	2
咳嗽			2	5.1	2	0	0.0	0	2	10.0	2
喘息			1	2.6	1	1	5.3	1	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害			1	2.6	1	1	5.3	1	0	0.0	0
発疹			1	2.6	1	1	5.3	1	0	0.0	0

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.8.1-4 副反応の症状別集計(全期間)(6ヵ月以上3歳未満, 0.25mL)
(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: 安全性解析対象集団

項目: 副反応 接種回: 全期間 年齢区分: 6ヵ月以上3歳未満

発現部位	SOC	PT	単独+同時			単独接種群			同時接種群		
			発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数
解析対象例数			41			21			20		
接種部位+全身			13	31.7	63	5	23.8	16	8	40.0	47
接種部位			9	22.0	53	3	14.3	12	6	30.0	41
全身障害および投与局所様態			9	22.0	53	3	14.3	12	6	30.0	41
注射部位紅斑			8	19.5	19	2	9.5	3	6	30.0	16
注射部位腫脹			6	14.6	11	1	4.8	2	5	25.0	9
注射部位そう痒感			5	12.2	11	2	9.5	3	3	15.0	8
注射部位熱感			4	9.8	7	1	4.8	2	3	15.0	5
注射部位疼痛			2	4.9	5	1	4.8	2	1	5.0	3
全身			7	17.1	10	3	14.3	4	4	20.0	6
全身障害および投与局所様態			4	9.8	5	3	14.3	4	1	5.0	1
発熱			3	7.3	3	2	9.5	2	1	5.0	1
倦怠感			1	2.4	2	1	4.8	2	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			3	7.3	5	0	0.0	0	3	15.0	5
鼻漏			3	7.3	3	0	0.0	0	3	15.0	3
咳嗽			1	2.4	1	0	0.0	0	1	5.0	1
喘鳴			1	2.4	1	0	0.0	0	1	5.0	1

表 2.5.5.8.1-5 副反応の症状別集計(全期間)(3歳以上13歳未満, 0.5mL)
(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: 安全性解析対象集団

項目: 副反応 接種回: 全期間 年齢区分: 3歳以上13歳未満

発現部位	SOC	PT	単独+同時			単独接種群			同時接種群		
			発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数
解析対象例数			39			19			20		
接種部位+全身			29	74.4	189	12	63.2	62	17	85.0	127
接種部位			28	71.8	181	12	63.2	59	16	80.0	122
全身障害および投与局所様態			28	71.8	181	12	63.2	59	16	80.0	122
注射部位紅斑			24	61.5	46	11	57.9	14	13	65.0	32
注射部位腫脹			22	56.4	41	11	57.9	15	11	55.0	26
注射部位そう痒感			19	48.7	26	9	47.4	11	10	50.0	15
注射部位疼痛			18	46.2	36	8	42.1	11	10	50.0	25
注射部位熱感			16	41.0	32	6	31.6	8	10	50.0	24
全身			4	10.3	8	2	10.5	3	2	10.0	5
全身障害および投与局所様態			3	7.7	6	2	10.5	2	1	5.0	4
倦怠感			2	5.1	3	1	5.3	1	1	5.0	2
発熱			2	5.1	3	1	5.3	1	1	5.0	2
感染症および寄生虫症			1	2.6	1	0	0.0	0	1	5.0	1
耳下腺炎			1	2.6	1	0	0.0	0	1	5.0	1
皮膚および皮下組織障害			1	2.6	1	1	5.3	1	0	0.0	0
発疹			1	2.6	1	1	5.3	1	0	0.0	0

3) 接種要注者における安全性

治験薬を接種した被験者 80 例中、接種要注者は 13 例であった。

接種要注者及び接種要注非該当者別の有害事象・副反応発現率一覧を表 2.5.5.8.1-6 に示す。

接種要注者及び接種要注非該当者の有害事象発現率はそれぞれ 92.3% (95%信頼区間: 64.0%-99.8%) 及び 67.2% (95%信頼区間: 54.6%-78.2%), 接種要注者及び接種要注非該当者の副反応発現率はそれぞれ 76.9% (95%信頼区間: 46.2%-95.0%) 及び 47.8% (95%信頼区間: 35.4%-60.3%) であり、非該当者に比べ、接種要注者の発現率が高かった。

2.5 臨床に関する概括評価

「気管支喘息のある者」に該当した接種要注意者 4 例中 1 例に、喘息が発現したが、治験責任医師は「気道感染が原因と考える」とし、治験薬との因果関係を否定している。また、「本治験薬の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来成分のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者」に該当した接種要注意者 5 例においては、全身性アレルギー症状を呈した有害事象は認められなかった。

表 2.5.5.8.1-6 有害事象・副反応発現率一覧(接種要注意者 vs 接種要注意非該当者)

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: 安全性解析対象集団

接種要注意者	接種群	発現部位	解析対象例数	有害事象				副反応			
				例数			件数	例数			件数
				発現例数	発現率 (%)	95%信頼区間		発現例数	発現率 (%)	95%信頼区間	
該当	単独 + 同時	接種部位 + 全身	13	12	92.3	64.0 ~ 99.8	96	10	76.9	46.2 ~ 95.0	81
		接種部位		9	69.2	38.6 ~ 90.9	74	9	69.2	38.6 ~ 90.9	74
		全身		7	53.8	25.1 ~ 80.8	22	3	23.1	5.0 ~ 53.8	7
	単独接種群	接種部位 + 全身	4	4	100.0	39.8 ~ 100.0	28	3	75.0	19.4 ~ 99.4	20
		接種部位		3	75.0	19.4 ~ 99.4	18	3	75.0	19.4 ~ 99.4	18
		全身		3	75.0	19.4 ~ 99.4	10	1	25.0	0.6 ~ 80.6	2
	同時接種群	接種部位 + 全身	9	8	88.9	51.8 ~ 99.7	68	7	77.8	40.0 ~ 97.2	61
		接種部位		6	66.7	29.9 ~ 92.5	56	6	66.7	29.9 ~ 92.5	56
		全身		4	44.4	13.7 ~ 78.8	12	2	22.2	2.8 ~ 60.0	5
非該当	単独 + 同時	接種部位 + 全身	67	45	67.2	54.6 ~ 78.2	231	32	47.8	35.4 ~ 60.3	171
		接種部位		28	41.8	29.8 ~ 54.5	160	28	41.8	29.8 ~ 54.5	160
		全身		33	49.3	36.8 ~ 61.8	71	8	11.9	5.3 ~ 22.2	11
	単独接種群	接種部位 + 全身	36	21	58.3	40.8 ~ 74.5	87	14	38.9	23.1 ~ 56.5	58
		接種部位		12	33.3	18.6 ~ 51.0	53	12	33.3	18.6 ~ 51.0	53
		全身		14	38.9	23.1 ~ 56.5	34	4	11.1	3.1 ~ 26.1	5
	同時接種群	接種部位 + 全身	31	24	77.4	58.9 ~ 90.4	144	18	58.1	39.1 ~ 75.5	113
		接種部位		16	51.6	33.1 ~ 69.8	107	16	51.6	33.1 ~ 69.8	107
		全身		19	61.3	42.2 ~ 78.2	37	4	12.9	3.6 ~ 29.8	6

4) 解熱鎮痛剤使用例における安全性の考察

治験薬を接種した被験者 80 例中 4 例が、有害事象の治療を目的として解熱鎮痛剤を使用した。発熱予防を目的とした解熱鎮痛剤使用例はいなかった。

これらの被験者に発現した解熱鎮痛剤使用時の有害事象は、「インフルエンザ」が 3 例、「頭痛、発熱、上気道の炎症」が 1 例であった。すべての有害事象は、治験薬との因果関係が否定されており、解熱鎮痛剤使用による安全性評価への影響はないものとする。

また、解熱鎮痛剤使用後に発現した副反応は、「注射部位紅斑」、「注射部位腫脹」、「注射部位そう痒感」、「注射部位疼痛」、「注射部位熱感」がそれぞれ 4 例中 1 例（いずれも同一被験者）、「耳下腺炎」が 4 例中 1 例であった。注射部位紅斑等の接種部位反応は、80 例全体でも頻度の高い副反応であり、解熱鎮痛剤を使用することによって特段頻度が高くなることはないかと推測され、解熱鎮痛剤の使用例と不使用例で、解熱鎮痛剤使用後の安全性に違いはないものとする。

なお、本治験において、解熱鎮痛剤の使用に関し、保護者へ特に指導は行っていない。

5) 年齢区分別の有害事象・副反応発現率(追加解析)

表 2.5.5.8.1-1 に示した年齢(接種量)別有害事象・副反応発現率につき、3 歳以上 13 歳未満の年齢を、「3 歳以上 6 歳未満」及び「6 歳以上 13 歳未満」の年齢区分で層別した有害事象及び副反応発現率を表 2.5.5.8.1-7 に示す。また、「6 ヶ月以上 1 歳未満」の年齢区分で層別した有害事象及び副反応発現率を表 2.5.5.8.1-8 に示す。

全接種群の有害事象発現率は、3 歳以上 6 歳未満で 78.6%、6 歳以上 13 歳未満で 88.0%であった。そのうち、接種部位反応は、3 歳以上 6 歳未満で 64.3%、6 歳以上 13 歳未満 76.0%であり、全身性反応は、3 歳以上 6 歳未満で 57.1%、6 歳以上 13 歳未満で 48.0%であった。接種部位反応はすべて副反応であった。

全接種群の副反応発現率は、3 歳以上 6 歳未満で 71.4%、6 歳以上 13 歳未満で 76.0%であった。そのうち、全身性反応は、3 歳以上 6 歳未満で 21.4%、6 歳以上 13 歳未満で 4.0%であった。

接種部位反応では、3 歳以上 6 歳未満よりも 6 歳以上 13 歳未満の発現率が高かったが、全身性反応では、3 歳以上 6 歳未満よりも 6 歳以上 13 歳未満の発現率が低かった。

6 ヶ月以上 1 歳未満における全接種群の有害事象及び副反応発現率はいずれも 20.0%(5 例中 1 例 4 件)であった。その内訳は、すべて全身性反応であった。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.8.1-7 年齢区分別有害事象・副反応発現率(追加解析)

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: 安全性解析対象集団

接種回: 全期間

接種群	年齢区分	発現部位	解析対象例数	有害事象			副反応			
				例数		件数	例数		件数	
				発現例数	発現率(%)		発現例数	発現率(%)		
単独 + 同時	全体	接種部位 + 全身	80	57	71.3	327	42	52.5	252	
		接種部位		37	46.3		234	37		46.3
		全身		40	50.0		93	11		13.8
	6ヵ月以上3歳未満	接種部位 + 全身	41	24	58.5	97	13	31.7	63	
		接種部位		9	22.0		53	9		22.0
		全身		20	48.8		44	7		17.1
	3歳以上6歳未満	接種部位 + 全身	14	11	78.6	98	10	71.4	82	
		接種部位		9	64.3		75	9		64.3
		全身		8	57.1		23	3		21.4
	6歳以上13歳未満	接種部位 + 全身	25	22	88.0	132	19	76.0	107	
		接種部位		19	76.0		106	19		76.0
		全身		12	48.0		26	1		4.0
単独接種群	全体	接種部位 + 全身	40	25	62.5	115	17	42.5	78	
		接種部位		15	37.5		71	15		37.5
		全身		17	42.5		44	5		12.5
	6ヵ月以上3歳未満	接種部位 + 全身	21	9	42.9	33	5	23.8	16	
		接種部位		3	14.3		12	3		14.3
		全身		7	33.3		21	3		14.3
	3歳以上6歳未満	接種部位 + 全身	6	5	83.3	35	4	66.7	25	
		接種部位		4	66.7		23	4		66.7
		全身		4	66.7		12	1		16.7
	6歳以上13歳未満	接種部位 + 全身	13	11	84.6	47	8	61.5	37	
		接種部位		8	61.5		36	8		61.5
		全身		6	46.2		11	1		7.7
同時接種群	全体	接種部位 + 全身	40	32	80.0	212	25	62.5	174	
		接種部位		22	55.0		163	22		55.0
		全身		23	57.5		49	6		15.0
	6ヵ月以上3歳未満	接種部位 + 全身	20	15	75.0	64	8	40.0	47	
		接種部位		6	30.0		41	6		30.0
		全身		13	65.0		23	4		20.0
	3歳以上6歳未満	接種部位 + 全身	8	6	75.0	63	6	75.0	57	
		接種部位		5	62.5		52	5		62.5
		全身		4	50.0		11	2		25.0
	6歳以上13歳未満	接種部位 + 全身	12	11	91.7	85	11	91.7	70	
		接種部位		11	91.7		70	11		91.7
		全身		6	50.0		15	0		0.0

表 2.5.5.8.1-8 年齢区分別有害事象・副反応発現率(追加解析)

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: 安全性解析対象集団

接種回: 全期間

接種群	年齢区分	発現部位	解析対象例数	有害事象			副反応			
				例数		件数	例数		件数	
				発現例数	発現率(%)		発現例数	発現率(%)		
単独 + 同時	全体	接種部位 + 全身	80	57	71.3	327	42	52.5	252	
		接種部位		37	46.3		234	37		46.3
		全身		40	50.0		93	11		13.8
	6ヵ月以上1歳未満	接種部位 + 全身	5	1	20.0	4	1	20.0	1	
		接種部位		0	0.0		0	0		0.0
		全身		1	20.0		4	1		20.0
単独接種群	全体	接種部位 + 全身	40	25	62.5	115	17	42.5	78	
		接種部位		15	37.5		71	15		37.5
		全身		17	42.5		44	5		12.5
6ヵ月以上1歳未満	接種部位 + 全身	4	1	25.0	4	1	25.0	1		
	接種部位		0	0.0		0	0		0.0	
	全身		1	25.0		4	1		25.0	
同時接種群	全体	接種部位 + 全身	40	32	80.0	212	25	62.5	174	
		接種部位		22	55.0		163	22		55.0
		全身		23	57.5		49	6		15.0
	6ヵ月以上1歳未満	接種部位 + 全身	1	0	0.0	0	0	0.0	0	
		接種部位		0	0.0		0	0		0.0
		全身		0	0.0		0	0		0.0

6) 年齢区分別の有害事象・副反応の症状別集計(追加解析)

表 2.5.5.8.1-3 及び表 2.5.5.8.1-5 に示した 3 歳以上 13 歳未満における有害事象及び副反応の症状別集計につき、「3 歳以上 6 歳未満」及び「6 歳以上 13 歳未満」の年齢区分で層別した集計、及び「6 ヶ月以上 1 歳未満」の年齢区分で層別した有害事象及び副反応の症状別集計を表 2.5.5.8.1-9~14 に示す。

全接種群で発現率 10%以上の接種部位反応の有害事象は、3 歳以上 6 歳未満では、多い順に、注射部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位疼痛、注射部位熱感であった。一方、6 歳以上 13 歳未満では、多い順に、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位疼痛、注射部位熱感、注射部位そう痒感であった。接種部位反応は、すべて副反応であった。

6 歳以上 13 歳未満において、同時接種群の接種部位反応の副反応発現率は、単独接種群と比較して高い傾向を示したが、3 歳以上 6 歳未満では、同程度であった。

全接種群で発現率 10%以上の全身性反応の有害事象は、3 歳以上 6 歳未満では、多い順に、鼻漏、発熱、インフルエンザ、上気道の炎症であった。一方、6 歳以上 13 歳未満では、多い順に、発熱、インフルエンザ、鼻漏であった。そのうち、全接種群で発現率 10%以上の全身性反応の副反応は、3 歳以上 6 歳未満における発熱（単独接種群 1 例 1 件、同時接種群 1 例 2 件）のみであった。

また、3 歳以上 6 歳未満と 6 歳以上 13 歳未満における副反応発現率は同程度であった。

6 ヶ月以上 1 歳未満の被験者 5 例中 1 例 4 件に有害事象が発現した。発現した有害事象は、発熱（単独接種群 1 例 2 件）、鼻漏（単独接種群 1 例 1 件）、上気道の炎症（単独接種群 1 例 1 件）であった。そのうち、副反応は発熱（単独接種群 1 例 1 件）のみであった。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.8.1-9 有害事象の症状別集計(全期間)(追加解析)(3歳以上6歳未満)

(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象:安全性解析対象集団

項目:有害事象 接種回:全期間 年齢区分:3歳以上6歳未満

発現部位	SOC	PT	単独+同時			単独接種群			同時接種群		
			発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数
解析対象例数			14			6			8		
接種部位+全身			11	78.6	98	5	83.3	35	6	75.0	63
接種部位			9	64.3	75	4	66.7	23	5	62.5	52
全身障害および投与局所様態			9	64.3	75	4	66.7	23	5	62.5	52
注射部位紅斑			8	57.1	19	4	66.7	5	4	50.0	14
注射部位そう痒感			8	57.1	13	4	66.7	6	4	50.0	7
注射部位腫脹			8	57.1	20	4	66.7	6	4	50.0	14
注射部位疼痛			6	42.9	13	3	50.0	3	3	37.5	10
注射部位熱感			4	28.6	10	2	33.3	3	2	25.0	7
全身			8	57.1	23	4	66.7	12	4	50.0	11
全身障害および投与局所様態			4	28.6	7	3	50.0	3	1	12.5	4
発熱			4	28.6	5	3	50.0	3	1	12.5	2
倦怠感			1	7.1	2	0	0.0	0	1	12.5	2
感染症および寄生虫症			4	28.6	5	2	33.3	2	2	25.0	3
インフルエンザ			3	21.4	3	1	16.7	1	2	25.0	2
気管支炎			1	7.1	1	1	16.7	1	0	0.0	0
耳下腺炎			1	7.1	1	0	0.0	0	1	12.5	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害			6	42.9	10	3	50.0	6	3	37.5	4
鼻漏			6	42.9	6	3	50.0	3	3	37.5	3
上気道の炎症			3	21.4	3	2	33.3	2	1	12.5	1
喘息			1	7.1	1	1	16.7	1	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害			1	7.1	1	1	16.7	1	0	0.0	0
発疹			1	7.1	1	1	16.7	1	0	0.0	0

表 2.5.5.8.1-10 有害事象の症状別集計(全期間)(追加解析)(6歳以上13歳未満)

(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象:安全性解析対象集団

項目:有害事象 接種回:全期間 年齢区分:6歳以上13歳未満

発現部位	SOC	PT	単独+同時			単独接種群			同時接種群		
			発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数
解析対象例数			25			13			12		
接種部位+全身			22	88.0	132	11	84.6	47	11	91.7	85
接種部位			19	76.0	106	8	61.5	36	11	91.7	70
全身障害および投与局所様態			19	76.0	106	8	61.5	36	11	91.7	70
注射部位紅斑			16	64.0	27	7	53.8	9	9	75.0	18
注射部位腫脹			14	56.0	21	7	53.8	9	7	58.3	12
注射部位疼痛			12	48.0	23	5	38.5	8	7	58.3	15
注射部位熱感			12	48.0	22	4	30.8	5	8	66.7	17
注射部位そう痒感			11	44.0	13	5	38.5	5	6	50.0	8
全身			12	48.0	26	6	46.2	11	6	50.0	15
全身障害および投与局所様態			7	28.0	8	4	30.8	4	3	25.0	4
発熱			5	20.0	5	3	23.1	3	2	16.7	2
倦怠感			2	8.0	3	1	7.7	1	1	8.3	2
感染症および寄生虫症			7	28.0	8	5	38.5	6	2	16.7	2
インフルエンザ			5	20.0	5	4	30.8	4	1	8.3	1
胃腸炎			2	8.0	2	1	7.7	1	1	8.3	1
咽頭炎			1	4.0	1	1	7.7	1	0	0.0	0
神経系障害			2	8.0	2	1	7.7	1	1	8.3	1
頭痛			2	8.0	2	1	7.7	1	1	8.3	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害			5	20.0	8	0	0.0	0	5	41.7	8
鼻漏			4	16.0	5	0	0.0	0	4	33.3	5
咳嗽			2	8.0	2	0	0.0	0	2	16.7	2
上気道の炎症			1	4.0	1	0	0.0	0	1	8.3	1

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.8.1-11 有害事象の症状別集計(全期間)(追加解析)(6ヵ月以上1歳未満)

(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象:安全性解析対象集団

項目:有害事象 接種回:全期間 年齢区分:6ヵ月以上1歳未満

発現部位	SOC	PT	単独+同時			単独接種群			同時接種群		
			発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数
解析対象例数			5			4			1		
接種部位+全身			1	20.0	4	1	25.0	4	0	0.0	0
全身			1	20.0	4	1	25.0	4	0	0.0	0
全身障害および投与局所様態			1	20.0	2	1	25.0	2	0	0.0	0
発熱			1	20.0	2	1	25.0	2	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			1	20.0	2	1	25.0	2	0	0.0	0
鼻漏			1	20.0	1	1	25.0	1	0	0.0	0
上気道の炎症			1	20.0	1	1	25.0	1	0	0.0	0

表 2.5.5.8.1-12 副反応の症状別集計(全期間)(追加解析)(3歳以上6歳未満)

(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象:安全性解析対象集団

項目:副反応 接種回:全期間 年齢区分:3歳以上6歳未満

発現部位	SOC	PT	単独+同時			単独接種群			同時接種群		
			発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数
解析対象例数			14			6			8		
接種部位+全身			10	71.4	82	4	66.7	25	6	75.0	57
接種部位			9	64.3	75	4	66.7	23	5	62.5	52
全身障害および投与局所様態			9	64.3	75	4	66.7	23	5	62.5	52
注射部位紅斑			8	57.1	19	4	66.7	5	4	50.0	14
注射部位そう痒感			8	57.1	13	4	66.7	6	4	50.0	7
注射部位腫脹			8	57.1	20	4	66.7	6	4	50.0	14
注射部位疼痛			6	42.9	13	3	50.0	3	3	37.5	10
注射部位熱感			4	28.6	10	2	33.3	3	2	25.0	7
全身			3	21.4	7	1	16.7	2	2	25.0	5
全身障害および投与局所様態			2	14.3	5	1	16.7	1	1	12.5	4
発熱			2	14.3	3	1	16.7	1	1	12.5	2
倦怠感			1	7.1	2	0	0.0	0	1	12.5	2
感染症および寄生虫症			1	7.1	1	0	0.0	0	1	12.5	1
耳下腺炎			1	7.1	1	0	0.0	0	1	12.5	1
皮膚および皮下組織障害			1	7.1	1	1	16.7	1	0	0.0	0
発疹			1	7.1	1	1	16.7	1	0	0.0	0

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.8.1-13 副反応の症状別集計(全期間)(追加解析)(6歳以上13歳未満)

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: 安全性解析対象集団

項目: 副反応 接種回: 全期間 年齢区分: 6歳以上13歳未満

発現部位	SOC	PT	単独 + 同時			単独接種群			同時接種群		
			発現例数	発現率 (%)	件数	発現例数	発現率 (%)	件数	発現例数	発現率 (%)	件数
解析対象例数			25			13			12		
接種部位 + 全身			19	76.0	107	8	61.5	37	11	91.7	70
接種部位			19	76.0	106	8	61.5	36	11	91.7	70
全身障害および投与局所様態			19	76.0	106	8	61.5	36	11	91.7	70
注射部位紅斑			16	64.0	27	7	53.8	9	9	75.0	18
注射部位腫脹			14	56.0	21	7	53.8	9	7	58.3	12
注射部位疼痛			12	48.0	23	5	38.5	8	7	58.3	15
注射部位熱感			12	48.0	22	4	30.8	5	8	66.7	17
注射部位そう痒感			11	44.0	13	5	38.5	5	6	50.0	8
全身			1	4.0	1	1	7.7	1	0	0.0	0
全身障害および投与局所様態			1	4.0	1	1	7.7	1	0	0.0	0
倦怠感			1	4.0	1	1	7.7	1	0	0.0	0

表 2.5.5.8.1-14 副反応の症状別集計(全期間)(追加解析)(6ヵ月以上1歳未満)

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: 安全性解析対象集団

項目: 副反応 接種回: 全期間 年齢区分: 6ヵ月以上1歳未満

発現部位	SOC	PT	単独 + 同時			単独接種群			同時接種群		
			発現例数	発現率 (%)	件数	発現例数	発現率 (%)	件数	発現例数	発現率 (%)	件数
解析対象例数			5			4			1		
接種部位 + 全身			1	20.0	1	1	25.0	1	0	0.0	0
全身			1	20.0	1	1	25.0	1	0	0.0	0
全身障害および投与局所様態			1	20.0	1	1	25.0	1	0	0.0	0
発熱			1	20.0	1	1	25.0	1	0	0.0	0

7) 年齢区分別の安全性評価

接種部位反応の副反応発現率は、6ヵ月以上3歳未満と比較して、3歳以上13歳未満で高い傾向を示した(3歳以上6歳未満と6歳以上13歳未満では同程度であった)。一方、全身性反応の副反応発現率は、6ヵ月以上3歳未満と3歳以上6歳未満では大きな差は認められなかったが、6歳以上13歳未満では6歳未満と比較して低い傾向を示した。

各年齢層における安全性成績を以下に示す。

(1) 6ヵ月以上1歳未満

特筆すべき有害事象及び副反応は認められなかった。

(2) 6ヵ月以上3歳未満

特筆すべき有害事象及び副反応は認められなかった。

同時接種群の接種部位反応の副反応発現率は、単独接種群と比較して高い傾向を示した。

接種部位反応の副反応発現率は、3歳以上と比較して低値(22.0%)であった。

(3) 3歳以上6歳未満

接種部位反応の副反応が多く発現(64.3%)したが、特筆すべき有害事象及び副反応は認められなかった。

2.5 臨床に関する概括評価

同時接種群の接種部位反応の副反応発現率は、単独接種群と同程度であった。

(4) 6歳以上13歳未満

接種部位反応の副反応が多く発現(76.0%)したが、特筆すべき有害事象及び副反応は認められなかった。

同時接種群の接種部位反応の副反応発現率は、単独接種群と比較して高い傾向を示した。

以上に示すように、3歳未満と3歳以上の接種部位反応の副反応発現率、6歳未満と6歳以上の全身性反応の副反応発現率に差が認められるものの、いずれの年齢においても特筆すべき有害事象及び副反応は認められなかったことから、本剤の安全性に問題はないと考える。

2.5.5.8.2 第 / 相臨床試験(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

1) 年齢(接種量)別の有害事象・副反応発現率

治験期間中に発現した有害事象及び副反応の年齢(接種量)別発現率を表2.5.5.8.2-1に示す。

有害事象発現率は、6ヵ月以上3歳未満(0.25mL)で94.4%、3歳以上13歳未満(0.5mL)で88.9%であった。そのうち、接種部位反応は、6ヵ月以上3歳未満で33.3%、3歳以上13歳未満で55.6%であり、全身性反応は、6ヵ月以上3歳未満で88.9%、3歳以上13歳未満で86.1%であった。

副反応発現率は、6ヵ月以上3歳未満で40.7%、3歳以上13歳未満で61.1%であった。そのうち、接種部位反応は、6ヵ月以上3歳未満で33.3%、3歳以上13歳未満で52.8%であり、全身性反応は、6ヵ月以上3歳未満で9.3%、3歳以上13歳未満で25.0%であった。

表2.5.5.8.2-1 年齢(接種量)別有害事象・副反応発現率(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象:安全性解析対象集団

接種回:全期間

用量	発現部位	解析対象例数	有害事象				副反応					
			例数			件数	例数			件数		
			発現例数	発現率(%)	F分布による正確な95%信頼区間		発現例数	発現率(%)	F分布による正確な95%信頼区間			
全体	接種部位+全身	90	83	92.2	84.6~96.8	319	44	48.9	38.2~59.7	142		
	接種部位		38	42.2	31.9~53.1		37	41.1	30.8~52.0		116	
	全身		79	87.8	79.2~93.7		202	14	15.6		8.8~24.7	26
0.25mL (6ヵ月以上 3歳未満)	接種部位+全身	54	51	94.4	84.6~98.8	161	22	40.7	27.6~55.0	41		
	接種部位		18	33.3	21.1~47.5		33	18	33.3		21.1~47.5	33
	全身		48	88.9	77.4~95.8		128	5	9.3		3.1~20.3	8
0.5mL (3歳以上 13歳未満)	接種部位+全身	36	32	88.9	73.9~96.9	158	22	61.1	43.5~76.9	101		
	接種部位		20	55.6	38.1~72.1		84	19	52.8		35.5~69.6	83
	全身		31	86.1	70.5~95.3		74	9	25.0		12.1~42.2	18

2) 年齢(接種量)別の有害事象・副反応の症状別集計

治験期間中に発現した有害事象及び副反応の年齢(接種量)別症状別集計を表 2.5.5.8.2-2 及び表 2.5.5.8.2-3 に示す。

発現率 10%以上の有害事象は、6 ヶ月以上 3 歳未満(0.25 mL)では、注射部位紅斑、注射部位腫脹、鼻咽頭炎、鼻漏、上気道の炎症、発熱、下痢であり、3 歳以上 13 歳未満(0.5 mL)では、注射部位疼痛、注射部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位熱感、注射部位硬結、注射部位そう痒感、鼻咽頭炎、鼻漏、上気道の炎症、発熱、頭痛、倦怠感であった。

6 ヶ月以上 3 歳未満及び 3 歳以上 13 歳未満のいずれの年齢区分においても、特筆すべき有害事象は認められなかった。

発現率 10%以上の副反応は、6 ヶ月以上 3 歳未満では、注射部位紅斑、注射部位腫脹であり、3 歳以上 13 歳未満では、注射部位疼痛、注射部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位熱感、注射部位硬結、注射部位そう痒感、発熱であった。

6 ヶ月以上 3 歳未満及び 3 歳以上 13 歳未満のいずれの年齢区分においても、特筆すべき副反応は認められなかった。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.8.2-2 年齢(接種量)別有害事象の症状別集計(全期間)

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象: 安全性解析対象集団

項目: 有害事象 接種回: 全期間

発現部位	SOC	PT	0.25mL (6ヵ月以上 3歳未満)			0.5mL (3歳以上 13歳未満)		
			発現 例数	発現 率 (%)	件数	発現 例数	発現 率 (%)	件数
解析対象例数			54			36		
接種部位 + 全身			51	94.4	161	32	88.9	158
接種部位			18	33.3	33	20	55.6	84
一般・全身障害および投与部位の状態			18	33.3	33	20	55.6	84
注射部位紅斑			13	24.1	17	10	27.8	11
注射部位腫脹			6	11.1	7	13	36.1	21
注射部位疼痛			2	3.7	2	16	44.4	27
注射部位硬結			3	5.6	4	7	19.4	8
注射部位熱感			2	3.7	2	7	19.4	10
注射部位そう痒感			1	1.9	1	5	13.9	6
注射部位血腫			0	0.0	0	1	2.8	1
全身			48	88.9	128	31	86.1	74
胃腸障害			7	13.0	9	1	2.8	1
下痢			6	11.1	8	0	0.0	0
嘔吐			1	1.9	1	1	2.8	1
一般・全身障害および投与部位の状態			9	16.7	12	6	16.7	11
発熱			8	14.8	9	6	16.7	7
倦怠感			2	3.7	2	4	11.1	4
顔面浮腫			1	1.9	1	0	0.0	0
感染症および寄生虫症			31	57.4	46	16	44.4	22
鼻咽頭炎			21	38.9	26	11	30.6	15
咽頭炎			3	5.6	3	3	8.3	3
胃腸炎			4	7.4	4	1	2.8	1
気管支炎			3	5.6	3	0	0.0	0
手足口病			2	3.7	2	0	0.0	0
RSウイルス感染			2	3.7	2	0	0.0	0
伝染性紅斑			0	0.0	0	1	2.8	1
膿痂疹			1	1.9	1	0	0.0	0
中耳炎			1	1.9	1	0	0.0	0
鼻炎			0	0.0	0	1	2.8	1
ウイルス性発疹			1	1.9	1	0	0.0	0
仮性クレーブ			1	1.9	1	0	0.0	0
感染性腸炎			1	1.9	1	0	0.0	0
アデノウイルス感染			1	1.9	1	0	0.0	0
顔面白癩			0	0.0	0	1	2.8	1
傷害、中毒および処置合併症			3	5.6	3	2	5.6	2
節足動物刺傷			2	3.7	2	1	2.8	1
損傷			1	1.9	1	0	0.0	0
擦過傷			0	0.0	0	1	2.8	1
代謝および栄養障害			1	1.9	1	1	2.8	1
食欲減退			1	1.9	1	1	2.8	1
神経系障害			0	0.0	0	4	11.1	5
頭痛			0	0.0	0	4	11.1	5
腎および尿路障害			0	0.0	0	1	2.8	1
出血性膀胱炎			0	0.0	0	1	2.8	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害			31	57.4	44	20	55.6	26
鼻漏			16	29.6	22	11	30.6	14
上気道の炎症			15	27.8	20	10	27.8	10
咳嗽			1	1.9	1	1	2.8	2
喘息			1	1.9	1	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害			9	16.7	13	3	8.3	5
湿疹			3	5.6	6	1	2.8	1
皮下出血			4	7.4	4	0	0.0	0
蕁麻疹			1	1.9	1	1	2.8	1
接触性皮膚炎			0	0.0	0	1	2.8	1
おむつ皮膚炎			1	1.9	1	0	0.0	0
紅色汗疹			1	1.9	1	0	0.0	0
そう痒症			0	0.0	0	1	2.8	1
皮膚腫脹			0	0.0	0	1	2.8	1

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.8.2-3 年齢(接種量)別副反応の症状別集計(全期間)

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象: 安全性解析対象集団

項目: 副反応 接種回: 全期間

発現部位	SOC	PT	0.25mL (6ヵ月以上 3歳未満)			0.5mL (3歳以上 13歳未満)		
			発現 例数	発現 率 (%)	件数	発現 例数	発現 率 (%)	件数
解析対象例数			54			36		
接種部位 + 全身			22	40.7	41	22	61.1	101
接種部位			18	33.3	33	19	52.8	83
一般・全身障害および投与部位の状態			18	33.3	33	19	52.8	83
注射部位紅斑			13	24.1	17	10	27.8	11
注射部位腫脹			6	11.1	7	13	36.1	21
注射部位疼痛			2	3.7	2	16	44.4	27
注射部位硬結			3	5.6	4	7	19.4	8
注射部位熱感			2	3.7	2	7	19.4	10
注射部位そう痒感			1	1.9	1	5	13.9	6
全身			5	9.3	8	9	25.0	18
胃腸障害			1	1.9	1	1	2.8	1
下痢			1	1.9	1	0	0.0	0
嘔吐			0	0.0	0	1	2.8	1
一般・全身障害および投与部位の状態			3	5.6	5	5	13.9	8
発熱			3	5.6	4	5	13.9	5
倦怠感			0	0.0	0	3	8.3	3
顔面浮腫			1	1.9	1	0	0.0	0
代謝および栄養障害			0	0.0	0	1	2.8	1
食欲減退			0	0.0	0	1	2.8	1
神経系障害			0	0.0	0	3	8.3	3
頭痛			0	0.0	0	3	8.3	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害			1	1.9	1	3	8.3	3
鼻漏			1	1.9	1	3	8.3	3
皮膚および皮下組織障害			1	1.9	1	1	2.8	2
湿疹			1	1.9	1	0	0.0	0
そう痒症			0	0.0	0	1	2.8	1
皮膚腫脹			0	0.0	0	1	2.8	1

3) 接種要注意者における安全性

治験薬を接種した被験者 90 例中、接種要注意者は 17 例であった。

接種要注意者及び接種要注意非該当者別の有害事象・副反応発現率一覧を表 2.5.5.8.2-4 に示す。

接種要注意者及び接種要注意非該当者の有害事象発現率はそれぞれ 100.0% (95%信頼区間: 80.5%~100.0%) 及び 90.4% (95%信頼区間: 81.2%~96.1%), 接種要注意者及び接種要注意非該当者の副反応発現率はそれぞれ 64.7% (95%信頼区間: 38.3%~85.8%) 及び 45.2% (95%信頼区間: 33.5%~57.3%) であった。

接種要注意者の例数が少なく明確ではないが、0.5 mL (3 歳以上 13 歳未満) の接種部位反応の有害事象及び副反応、全身性反応の副反応では非該当者より接種要注意者での発現率が高かったが、それ以外の接種要注意者の有害事象及び副反応の発現率では、接種要注意者が非該当者よりも顕著に高くなる傾向は認められなかった。

「間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患のある者」に該当した接種要注意者 5 例中 1 例に、喘息が発現したが、治験責任医師は「喘息治療を開始して日にちも浅く症状が変動する可能性がある」とし、治験薬との因果関係を否定している。また、「本治験薬の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来成分のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者」に該当した接種要注意者 3 例

2.5 臨床に関する概括評価

においては、全身性のアレルギー症状を呈した有害事象は認められなかった。

表 2.5.5.8.2-4 有害事象・副反応発現率一覧(接種要注意者 vs 接種要注意非該当者)

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象: 安全性解析対象集団

用量	接種要注意者	発現部位	解析対象例数	有害事象				副反応			
				例数			件数	例数			件数
				発現例数	発現率(%)	F分布による正確な95%信頼区間		発現例数	発現率(%)	F分布による正確な95%信頼区間	
全体	該当しない	接種部位 + 全身	73	66	90.4	81.2 ~ 96.1	253	33	45.2	33.5 ~ 57.3	97
		接種部位		28	38.4	27.2 ~ 50.5	82	27	37.0	26.0 ~ 49.1	81
		全身		63	86.3	76.2 ~ 93.2	171	9	12.3	5.8 ~ 22.1	16
	該当する	接種部位 + 全身	17	17	100.0	80.5 ~ 100.0	66	11	64.7	38.3 ~ 85.8	45
		接種部位		10	58.8	32.9 ~ 81.6	35	10	58.8	32.9 ~ 81.6	35
		全身		16	94.1	71.3 ~ 99.9	31	5	29.4	10.3 ~ 56.0	10
0.25mL (6ヵ月以上 3歳未満)	該当しない	接種部位 + 全身	46	43	93.5	82.1 ~ 98.6	145	19	41.3	27.0 ~ 56.8	34
		接種部位		15	32.6	19.5 ~ 48.0	26	15	32.6	19.5 ~ 48.0	26
		全身		41	89.1	76.4 ~ 96.4	119	5	10.9	3.6 ~ 23.6	8
	該当する	接種部位 + 全身	8	8	100.0	63.1 ~ 100.0	16	3	37.5	8.5 ~ 75.5	7
		接種部位		3	37.5	8.5 ~ 75.5	7	3	37.5	8.5 ~ 75.5	7
		全身		7	87.5	47.3 ~ 99.7	9	0	0.0	0.0 ~ 36.9	0
0.5mL (3歳以上 13歳未満)	該当しない	接種部位 + 全身	27	23	85.2	66.3 ~ 95.8	108	14	51.9	31.9 ~ 71.3	63
		接種部位		13	48.1	28.7 ~ 68.1	56	12	44.4	25.5 ~ 64.7	55
		全身		22	81.5	61.9 ~ 93.7	52	4	14.8	4.2 ~ 33.7	8
	該当する	接種部位 + 全身	9	9	100.0	66.4 ~ 100.0	50	8	88.9	51.8 ~ 99.7	38
		接種部位		7	77.8	40.0 ~ 97.2	28	7	77.8	40.0 ~ 97.2	28
		全身		9	100.0	66.4 ~ 100.0	22	5	55.6	21.2 ~ 86.3	10

4) 解熱鎮痛剤使用例における安全性の考察

治験薬を接種した被験者 90 例中 13 例が有害事象の治療を目的として、また 1 例が合併症「川崎病」の治療を目的として解熱鎮痛剤を使用した。発熱予防を目的とした解熱鎮痛剤使用例はいなかった。

これらの被験者(13例)に発現した解熱鎮痛剤使用時の有害事象は、「気管支炎、胃腸炎、倦怠感、頭痛、アデノウイルス感染(各1例)」、「咽頭炎、上気道の炎症、発熱(各2例)」、「鼻咽頭炎(6例)」であった。「発熱、倦怠感、頭痛」の症状を併発した1例以外のすべての有害事象は、治験薬との因果関係が否定されており、解熱鎮痛剤使用による安全性評価への影響はないものとする。

また、解熱鎮痛剤使用後に発現した副反応は、14例中「注射部位腫脹」3件、「注射部位疼痛」2件、「注射部位硬結」2件、「注射部位紅斑」1件、「注射部位熱感」1件を発現した2例であったことより、解熱鎮痛剤の使用例と不使用例で、解熱鎮痛剤使用後の安全性に違いはないものとする。

なお、本治験において、解熱鎮痛剤の使用に関し、保護者へ特に指導は行っていない。

5) 年齢区別の有害事象・副反応発現率

表 2.5.5.8.2-1 に示した年齢(接種量)別有害事象・副反応発現率につき、「6ヵ月以上1歳未満」、「1歳以上3歳未満」、「3歳以上6歳未満」、「6歳以上13歳未満」の年齢区分で層別した有害事象及び副反応発現率を表 2.5.5.8.2-5 に示す。

2.5 臨床に関する概括評価

有害事象発現率は、6ヵ月以上1歳未満(30例)で96.7%、1歳以上3歳未満(24例)で91.7%、3歳以上6歳未満(21例)で100.0%、6歳以上13歳未満(15例)で73.3%であった。そのうち、接種部位反応はそれぞれ33.3%、33.3%、52.4%、60.0%であり、全身性反応はそれぞれ90.0%、87.5%、95.2%、73.3%であった。

副反応発現率は、6ヵ月以上1歳未満で33.3%、1歳以上3歳未満で50.0%、3歳以上6歳未満で57.1%、6歳以上13歳未満で66.7%であった。そのうち、接種部位反応はそれぞれ、33.3%、33.3%、47.6%、60.0%であり、全身性反応はそれぞれ0.0%、20.8%、14.3%、40.0%であった。

接種部位反応の有害事象発現率は、3歳以上6歳未満及び6歳以上13歳未満では6ヵ月以上1歳未満及び1歳以上3歳未満に比べやや高かったが、全身性反応の有害事象発現率は各年齢区分で同程度であった。また、副反応についても接種部位反応の発現率は有害事象と同様であったが、全身性反応の副反応発現率は6歳以上13歳未満で他の年齢区分に比してやや高かった。

表 2.5.5.8.2-5 年齢区分別の有害事象・副反応発現率(全期間)

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象: 安全性解析対象集団

接種回: 全期間

年齢区分	発現部位	解析対象例数	有害事象				副反応					
			例数			件数	例数			件数		
			発現例数	発現率(%)	F分布による正確な95%信頼区間		発現例数	発現率(%)	F分布による正確な95%信頼区間			
全体	接種部位+全身	90	83	92.2	84.6~96.8	319	44	48.9	38.2~59.7	142		
	接種部位		38	42.2	31.9~53.1		37	41.1	30.8~52.0		116	
	全身		79	87.8	79.2~93.7		202	14	15.6		8.8~24.7	26
6ヵ月以上1歳未満	接種部位+全身	30	29	96.7	82.8~99.9	82	10	33.3	17.3~52.8	15		
	接種部位		10	33.3	17.3~52.8		15	10	33.3		17.3~52.8	15
	全身		27	90.0	73.5~97.9		67	0	0.0		0.0~11.6	0
1歳以上3歳未満	接種部位+全身	24	22	91.7	73.0~99.0	79	12	50.0	29.1~70.9	26		
	接種部位		8	33.3	15.6~55.3		18	8	33.3		15.6~55.3	18
	全身		21	87.5	67.6~97.3		61	5	20.8		7.1~42.2	8
3歳以上6歳未満	接種部位+全身	21	21	100.0	83.9~100.0	93	12	57.1	34.0~78.2	51		
	接種部位		11	52.4	29.8~74.3		44	10	47.6		25.7~70.2	43
	全身		20	95.2	76.2~99.9		49	3	14.3		3.0~36.3	8
6歳以上13歳未満	接種部位+全身	15	11	73.3	44.9~92.2	65	10	66.7	38.4~88.2	50		
	接種部位		9	60.0	32.3~83.7		40	9	60.0		32.3~83.7	40
	全身		11	73.3	44.9~92.2		25	6	40.0		16.3~67.7	10

6) 年齢区分別の有害事象・副反応の症状別集計

表 2.5.5.8.2-2 及び表 2.5.5.8.2-3 に示した有害事象及び副反応の症状別集計につき、「6ヵ月以上1歳未満」、「1歳以上3歳未満」、「3歳以上6歳未満」、「6歳以上13歳未満」の年齢区分で層別した有害事象及び副反応の症状別集計を表 2.5.5.8.2-6 及び表 2.5.5.8.2-7 に示す。

発現率10%以上の接種部位反応の有害事象は、多い順に、6ヵ月以上1歳未満(30例)では、注射部位紅斑8例(26.7%;10件)、注射部位腫脹3例(10.0%;3件)、1歳以上3歳未満(24例)では、注射部位紅斑5例(20.8%;7件)、注射部位腫脹3例(12.5%;4件)、3歳以上6歳未満(21例)では、注射部位疼痛8例(38.1%;15件)、注射部位腫脹6例(28.6%;9件)、注射部位硬結5例(23.8%;5件)、注射部位熱感4例(19.0%;6件)、注射部位紅斑4例(19.0%;4件)、注射部位そう痒感3例(14.3%;4件)、6歳以上13歳未満(15例)では、注射部位疼痛

2.5 臨床に関する概括評価

8例(53.3%;12件),注射部位腫脹7例(46.7%;12件),注射部位紅斑6例(40.0%;7件),注射部位熱感3例(20.0%;4件),注射部位硬結2例(13.3%;3件),注射部位そう痒感2例(13.3%;2件)であった。

発現率10%以上の全身性反応の有害事象は,多い順に,6ヵ月以上1歳未満では,鼻咽頭炎13例(43.3%;16件),鼻漏8例(26.7%;10件),上気道の炎症5例(16.7%;6件),下痢4例(13.3%;6件),発熱4例(13.3%;4件),胃腸炎3例(10.0%;3件),皮下出血3例(10.0%;3件),1歳以上3歳未満では,上気道の炎症10例(41.7%;14件),鼻漏8例(33.3%;12件),鼻咽頭炎8例(33.3%;10件),発熱4例(16.7%;5件),3歳以上6歳未満では,上気道の炎症9例(42.9%;9件),鼻咽頭炎8例(38.1%;10件),鼻漏5例(23.8%;8件),発熱3例(14.3%;4件),咽頭炎3例(14.3%;3件),6歳以上13歳未満では,鼻漏6例(40.0%;6件),頭痛4例(26.7%;5件),鼻咽頭炎3例(20.0%;5件),発熱3例(20.0%;3件),倦怠感3例(20.0%;3件)であった。

発現率10%以上の接種部位反応の副反応は,多い順に,6ヵ月以上1歳未満では,注射部位紅斑8例(26.7%;10件),注射部位腫脹3例(10.0%;3件),1歳以上3歳未満では,注射部位紅斑5例(20.8%;7件),注射部位腫脹3例(12.5%;4件),3歳以上6歳未満では,注射部位疼痛8例(38.1%;15件),注射部位腫脹6例(28.6%;9件),注射部位硬結5例(23.8%;5件),注射部位熱感4例(19.0%;6件),注射部位紅斑4例(19.0%;4件),注射部位そう痒感3例(14.3%;4件),6歳以上13歳未満では注射部位疼痛8例(53.3%;12件),注射部位腫脹7例(46.7%;12件),注射部位紅斑6例(40.0%;7件),注射部位熱感3例(20.0%;4件),注射部位硬結2例(13.3%;3件),注射部位そう痒感2例(13.3%;2件)であった。

発現率10%以上の全身性反応の副反応は,1歳以上3歳未満では,発熱3例(12.5%;4件),6歳以上13歳未満では,多い順に発熱3例(20.0%;3件),頭痛3例(20.0%;3件),倦怠感2例(13.3%;2件),鼻漏2例(13.3%;2件)であった。なお,6ヵ月以上1歳未満では,全身性反応の副作用は認められなかった。3歳以上6歳未満では,発現率10%以上の全身性反応の副反応は認められなかった。

接種部位反応の有害事象,副反応は6ヵ月以上1歳未満及び1歳以上3歳未満では注射部位紅斑が最も多く,3歳以上6歳未満及び6歳以上13歳未満では注射部位疼痛が最も多かった。

全身性反応の有害事象は,いずれの年齢区分でも鼻咽頭炎,鼻漏,発熱の発現率が高く,全身性反応の副反応は,1歳以上3歳未満,3歳以上6歳未満及び6歳以上13歳未満では,発熱の発現率が高かった。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.8.2-6 年齢区分別有害事象の症状別集計 (全期間)

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象: 安全性解析対象集団
 項目: 有害事象 接種回: 全期間

発現部位 SOC PT	全体			6ヵ月以上 1歳未満			1歳以上 3歳未満			3歳以上 6歳未満			6歳以上 13歳未満		
	発現 例数	発現 率 (%)	件数	発現 例数	発現 率 (%)	件数	発現 例数	発現 率 (%)	件数	発現 例数	発現 率 (%)	件数	発現 例数	発現 率 (%)	件数
解析対象例数	90			30			24			21			15		
接種部位 + 全身	83	92.2	319	29	96.7	82	22	91.7	79	21	100.0	93	11	73.3	65
接種部位	38	42.2	117	10	33.3	15	8	33.3	18	11	52.4	44	9	60.0	40
一般・全身障害および投与部位の状態	38	42.2	117	10	33.3	15	8	33.3	18	11	52.4	44	9	60.0	40
注射部位紅斑	23	25.6	28	8	26.7	10	5	20.8	7	4	19.0	4	6	40.0	7
注射部位腫脹	19	21.1	28	3	10.0	3	3	12.5	4	6	28.6	9	7	46.7	12
注射部位疼痛	18	20.0	29	0	0.0	0	2	8.3	2	8	38.1	15	8	53.3	12
注射部位硬結	10	11.1	12	1	3.3	2	2	8.3	2	5	23.8	5	2	13.3	3
注射部位熱感	9	10.0	12	0	0.0	0	2	8.3	2	4	19.0	6	3	20.0	4
注射部位そう痒感	6	6.7	7	0	0.0	0	1	4.2	1	3	14.3	4	2	13.3	2
注射部位血腫	1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
全身	79	87.8	202	27	90.0	67	21	87.5	61	20	95.2	49	11	73.3	25
胃腸障害	8	8.9	10	5	16.7	7	2	8.3	2	1	4.8	1	0	0.0	0
下痢	6	6.7	8	4	13.3	6	2	8.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0
嘔吐	2	2.2	2	1	3.3	1	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	15	16.7	23	4	13.3	5	5	20.8	7	3	14.3	5	3	20.0	6
発熱	14	15.6	16	4	13.3	4	4	16.7	5	3	14.3	4	3	20.0	3
倦怠感	6	6.7	6	1	3.3	1	1	4.2	1	1	4.8	1	3	20.0	3
顔面浮腫	1	1.1	1	0	0.0	0	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
感染症および寄生虫症	47	52.2	68	18	60.0	27	13	54.2	19	13	61.9	16	3	20.0	6
鼻咽頭炎	32	35.6	41	13	43.3	16	8	33.3	10	8	38.1	10	3	20.0	5
咽頭炎	6	6.7	6	1	3.3	1	2	8.3	2	3	14.3	3	0	0.0	0
胃腸炎	5	5.6	5	3	10.0	3	1	4.2	1	1	4.8	1	0	0.0	0
気管支炎	3	3.3	3	2	6.7	2	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
手足口病	2	2.2	2	2	6.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
RSウイルス感染	2	2.2	2	2	6.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
伝染性紅斑	1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
膿痂疹	1	1.1	1	0	0.0	0	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
中耳炎	1	1.1	1	0	0.0	0	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
鼻炎	1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
ウイルス性発疹	1	1.1	1	0	0.0	0	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
仮性クループ	1	1.1	1	1	3.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
感染性腸炎	1	1.1	1	0	0.0	0	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
アデノウイルス感染	1	1.1	1	0	0.0	0	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
顔面白癩	1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.7	1
傷害、中毒および処置合併症	5	5.6	5	0	0.0	0	3	12.5	3	2	9.5	2	0	0.0	0
節足動物刺傷	3	3.3	3	0	0.0	0	2	8.3	2	1	4.8	1	0	0.0	0
損傷	1	1.1	1	0	0.0	0	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
擦過傷	1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
代謝および栄養障害	2	2.2	2	0	0.0	0	1	4.2	1	1	4.8	1	0	0.0	0
食欲減退	2	2.2	2	0	0.0	0	1	4.2	1	1	4.8	1	0	0.0	0
神経系障害	4	4.4	5	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	4	26.7	5
頭痛	4	4.4	5	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	4	26.7	5
腎および尿路障害	1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.7	1
出血性膀胱炎	1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.7	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	51	56.7	70	14	46.7	17	17	70.8	27	14	66.7	19	6	40.0	7
鼻漏	27	30.0	36	8	26.7	10	8	33.3	12	5	23.8	8	6	40.0	6
上気道の炎症	25	27.8	30	5	16.7	6	10	41.7	14	9	42.9	9	1	6.7	1
咳嗽	2	2.2	3	0	0.0	0	1	4.2	1	1	4.8	2	0	0.0	0
喘息	1	1.1	1	1	3.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	12	13.3	18	7	23.3	11	2	8.3	2	3	14.3	5	0	0.0	0
湿疹	4	4.4	7	2	6.7	5	1	4.2	1	1	4.8	1	0	0.0	0
皮下出血	4	4.4	4	3	10.0	3	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
蕁麻疹	2	2.2	2	1	3.3	1	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
接触性皮膚炎	1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
おむつ皮膚炎	1	1.1	1	1	3.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
紅色汗疹	1	1.1	1	1	3.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
そう痒症	1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
皮膚腫脹	1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.8.2-7 年齢区分別の副反応の症状別集計(全期間)

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象: 安全性解析対象集団

項目: 副反応 接種回: 全期間

発現部位	SOC	PT	全体			6ヵ月以上 1歳未満			1歳以上 3歳未満			3歳以上 6歳未満			6歳以上 13歳未満		
			発現 例数	発現 率 (%)	件数	発現 例数	発現 率 (%)	件数	発現 例数	発現 率 (%)	件数	発現 例数	発現 率 (%)	件数	発現 例数	発現 率 (%)	件数
解析対象例数			90			30			24			21			15		
接種部位+全身			44	48.9	142	10	33.3	15	12	50.0	26	12	57.1	51	10	66.7	50
接種部位			37	41.1	116	10	33.3	15	8	33.3	18	10	47.6	43	9	60.0	40
一般・全身障害および投与部位の状態			37	41.1	116	10	33.3	15	8	33.3	18	10	47.6	43	9	60.0	40
注射部位紅斑			23	25.6	28	8	26.7	10	5	20.8	7	4	19.0	4	6	40.0	7
注射部位腫脹			19	21.1	28	3	10.0	3	3	12.5	4	6	28.6	9	7	46.7	12
注射部位疼痛			18	20.0	29	0	0.0	0	2	8.3	2	8	38.1	15	8	53.3	12
注射部位硬結			10	11.1	12	1	3.3	2	2	8.3	2	5	23.8	5	2	13.3	3
注射部位熱感			9	10.0	12	0	0.0	0	2	8.3	2	4	19.0	6	3	20.0	4
注射部位そつ痒感			6	6.7	7	0	0.0	0	1	4.2	1	3	14.3	4	2	13.3	2
全身			14	15.6	26	0	0.0	0	5	20.8	8	3	14.3	8	6	40.0	10
胃腸障害			2	2.2	2	0	0.0	0	1	4.2	1	1	4.8	1	0	0.0	0
下痢			1	1.1	1	0	0.0	0	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
嘔吐			1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			8	8.9	13	0	0.0	0	3	12.5	5	2	9.5	3	3	20.0	5
発熱			8	8.9	9	0	0.0	0	3	12.5	4	2	9.5	2	3	20.0	3
倦怠感			3	3.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	2	13.3	2
顔面浮腫			1	1.1	1	0	0.0	0	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
代謝および栄養障害			1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
食欲減退			1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
神経系障害			3	3.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	3	20.0	3
頭痛			3	3.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	3	20.0	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害			4	4.4	4	0	0.0	0	1	4.2	1	1	4.8	1	2	13.3	2
鼻漏			4	4.4	4	0	0.0	0	1	4.2	1	1	4.8	1	2	13.3	2
皮膚および皮下組織障害			2	2.2	3	0	0.0	0	1	4.2	1	1	4.8	2	0	0.0	0
湿疹			1	1.1	1	0	0.0	0	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
そつ痒症			1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
皮膚腫脹			1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0

7) 年齢区分別の安全性評価

接種部位反応の有害事象発現率は、3歳以上6歳未満及び6歳以上13歳未満では6ヵ月以上1歳未満及び1歳以上3歳未満に比べやや高かったが、全身性反応の有害事象発現率は各年齢区分で同程度であった。また、副反応についても接種部位反応の発現率は有害事象と同様であったが、全身性反応の副反応発現率は6歳以上13歳未満で他の年齢区分に比してやや高かった。

各年齢層における安全性成績を以下に示す。

(1) 6ヵ月以上1歳未満

接種部位反応の副反応が多く発現(33.3%)したが、特筆すべき有害事象及び副反応は認められなかった。また、全身性反応の副反応は認められなかった。

(2) 1歳以上3歳未満

接種部位反応の副反応が多く発現(33.3%)したが、特筆すべき有害事象及び副反応は認められなかった。主な全身性反応の副反応は発熱(12.5%)であった。

(3) 3歳以上6歳未満

接種部位反応の副反応が多く発現(47.6%)したが、特筆すべき有害事象及び副反応は認められなかった。

(4) 6歳以上13歳未満

接種部位反応の副反応が多く発現(60.0%)し、また、全身性反応の副反応も、他の年齢区分に比べ高い発現率(40.0%)を示したが、特筆すべき有害事象及び副反応は認められなかった。主な全身性反応の副反応は発熱(20.0%)、頭痛(20.0%)、倦怠感(13.3%)、鼻漏(13.3%)であった。

以上に示すように、3歳未満に比べ、3歳以上の接種部位反応の副反応発現率が高い傾向を示し、また、さらに、6歳以上13歳未満における全身性反応の副反応発現率が他の年齢区分に比べ高い傾向を示したが、いずれの年齢においても特筆すべき有害事象及び副反応は認められなかったことから、本剤の安全性に問題はないと考える。

2.5.5.9 接種方法、用量、接種回数と有害事象との関連性

2.5.5.9.1 第 / 相臨床試験(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

1) 接種回別の有害事象及び副反応の症状別集計

接種回別の有害事象及び副反応の症状別集計を表2.5.5.9.1-1及び表2.5.5.9.1-2に示す。

有害事象全体の発現率は、1回目接種時と2回目接種時で大きく変わらなかった。接種部位における有害事象は、2回目接種時は1回目接種時より発現率が低い傾向を示した。全身性反応における有害事象は、全体では、1回目接種時と2回目接種時で大きく変わらなかった。発現率の高かった発熱については、1回目接種時より2回目接種時の発現率が高く、鼻漏については、1回目接種時より2回目接種時の発現率が低かった。

副反応全体の発現率は、1回目接種時と2回目接種時で大きく変わらなかった。接種部位における副反応は、2回目接種時は1回目接種時より発現率が低い傾向を示した。全身性反応における副反応は、1回目接種時と2回目接種時で大きく変わらなかった。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.9.1-1 接種回別症状別有害事象の症状別集計

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: 安全性解析対象集団

項目: 有害事象 年齢区分: 全体

発現部位	SOC	PT	1回目接種時			2回目接種時		
			単独 + 同時			単独 + 同時		
			発現例数	発現率 (%)	件数	発現例数	発現率 (%)	件数
解析対象例数			80					
接種部位 + 全身			47	58.8	180	43	53.8	147
接種部位			32	40.0	133	26	32.5	101
全身障害および投与局所様態			32	40.0	133	26	32.5	101
注射部位紅斑			25	31.3	34	23	28.8	31
注射部位腫脹			23	28.8	29	17	21.3	23
注射部位熱感			18	22.5	25	12	15.0	14
注射部位疼痛			17	21.3	24	15	18.8	17
注射部位そう痒感			17	21.3	21	13	16.3	16
全身			26	32.5	47	25	31.3	46
全身障害および投与局所様態			11	13.8	12	15	18.8	16
発熱			8	10.0	8	13	16.3	13
倦怠感			4	5.0	4	3	3.8	3
感染症および寄生虫症			6	7.5	6	9	11.3	10
インフルエンザ			5	6.3	5	3	3.8	3
鼻咽頭炎			1	1.3	1	1	1.3	1
胃腸炎			0	0.0	0	2	2.5	2
気管支炎			0	0.0	0	1	1.3	1
中耳炎			0	0.0	0	1	1.3	1
耳下腺炎			0	0.0	0	1	1.3	1
咽頭炎			0	0.0	0	1	1.3	1
神経系障害			1	1.3	1	1	1.3	1
頭痛			1	1.3	1	1	1.3	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害			20	25.0	27	11	13.8	19
鼻漏			17	21.3	18	10	12.5	10
上気道の炎症			5	6.3	5	6	7.5	6
喘息			2	2.5	2	0	0.0	0
咳嗽			2	2.5	2	2	2.5	2
喘鳴			0	0.0	0	1	1.3	1
皮膚および皮下組織障害			1	1.3	1	0	0.0	0
発疹			1	1.3	1	0	0.0	0

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.9.1-2 接種回別副反応の症状別集計(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象：安全性解析対象集団

項目：副反応 年齢区分：全体

発現部位	SOC	PT	1回目接種時			2回目接種時		
			単独 + 同時			単独 + 同時		
			発現例数	発現率 (%)	件数	発現例数	発現率 (%)	件数
解析対象例数			80					
接種部位 + 全身			33	41.3	141	31	38.8	111
接種部位			32	40.0	133	26	32.5	101
全身障害および投与局所様態			32	40.0	133	26	32.5	101
注射部位紅斑			25	31.3	34	23	28.8	31
注射部位腫脹			23	28.8	29	17	21.3	23
注射部位熱感			18	22.5	25	12	15.0	14
注射部位疼痛			17	21.3	24	15	18.8	17
注射部位そう痒感			17	21.3	21	13	16.3	16
全身			6	7.5	8	7	8.8	10
全身障害および投与局所様態			4	5.0	5	5	6.3	6
発熱			2	2.5	2	4	5.0	4
倦怠感			3	3.8	3	2	2.5	2
感染症および寄生虫症			0	0.0	0	1	1.3	1
耳下腺炎			0	0.0	0	1	1.3	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害			2	2.5	2	1	1.3	3
鼻漏			2	2.5	2	1	1.3	1
咳嗽			0	0.0	0	1	1.3	1
喘鳴			0	0.0	0	1	1.3	1
皮膚および皮下組織障害			1	1.3	1	0	0.0	0
発疹			1	1.3	1	0	0.0	0

2) 年齢(接種量)別接種回別の有害事象及び副反応の症状別集計

年齢(接種量)別接種回別の有害事象及び副反応の症状別集計を表 2.5.5.9.1-3~6 に示す。

6 ヶ月以上 3 歳未満における有害事象の発現率は、1 回目接種時と 2 回目接種時で大きく変わらなかった。3 歳以上 13 歳未満における有害事象の発現率は、接種部位において、2 回目接種時は 1 回目接種時より発現率が低い傾向を示したが、全身性反応においては、1 回目接種時と 2 回目接種時で大きく変わらなかった。

副反応の発現率は、有害事象と同様の傾向を示した。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.9.1-3 年齢(接種量)別接種回別有害事象の症状別集計(6ヵ月以上3歳未満)

(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象:安全性解析対象集団

項目:有害事象 年齢区分:6ヵ月以上3歳未満

発現部位	SOC	PT	1回目接種時			2回目接種時		
			単独+同時			単独+同時		
			発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数
解析対象例数			41					
接種部位+全身			19	46.3	46	19	46.3	51
接種部位			7	17.1	25	7	17.1	28
全身障害および投与局所様態			7	17.1	25	7	17.1	28
注射部位紅斑			6	14.6	8	7	17.1	11
注射部位腫脹			4	9.8	4	4	9.8	7
注射部位熱感			4	9.8	5	2	4.9	2
注射部位疼痛			2	4.9	3	2	4.9	2
注射部位そう痒感			4	9.8	5	4	9.8	6
全身			14	34.1	21	14	34.1	23
全身障害および投与局所様態			4	9.8	4	9	22.0	9
発熱			3	7.3	3	8	19.5	8
倦怠感			1	2.4	1	1	2.4	1
感染症および寄生虫症			1	2.4	1	2	4.9	2
鼻咽頭炎			1	2.4	1	1	2.4	1
中耳炎			0	0.0	0	1	2.4	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害			12	29.3	16	7	17.1	12
鼻漏			10	24.4	11	6	14.6	6
上気道の炎症			3	7.3	3	4	9.8	4
喘息			1	2.4	1	0	0.0	0
咳嗽			1	2.4	1	1	2.4	1
喘鳴			0	0.0	0	1	2.4	1

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.9.1-4 年齢(接種量)別接種回別有害事象の症状別集計(3歳以上13歳未満)

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: 安全性解析対象集団

項目: 有害事象 年齢区分: 3歳以上13歳未満

発現部位	SOC	PT	1回目接種時			2回目接種時		
			発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数
解析対象例数			39					
接種部位+全身			28	71.8	134	24	61.5	96
接種部位			25	64.1	108	19	48.7	73
全身障害および投与局所様態			25	64.1	108	19	48.7	73
注射部位紅斑			19	48.7	26	16	41.0	20
注射部位腫脹			19	48.7	25	13	33.3	16
注射部位熱感			14	35.9	20	10	25.6	12
注射部位疼痛			15	38.5	21	13	33.3	15
注射部位そう痒感			13	33.3	16	9	23.1	10
全身			12	30.8	26	11	28.2	23
全身障害および投与局所様態			7	17.9	8	6	15.4	7
発熱			5	12.8	5	5	12.8	5
倦怠感			3	7.7	3	2	5.1	2
感染症および寄生虫症			5	12.8	5	7	17.9	8
インフルエンザ			5	12.8	5	3	7.7	3
胃腸炎			0	0.0	0	2	5.1	2
気管支炎			0	0.0	0	1	2.6	1
耳下腺炎			0	0.0	0	1	2.6	1
咽頭炎			0	0.0	0	1	2.6	1
神経系障害			1	2.6	1	1	2.6	1
頭痛			1	2.6	1	1	2.6	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害			8	20.5	11	4	10.3	7
鼻漏			7	17.9	7	4	10.3	4
上気道の炎症			2	5.1	2	2	5.1	2
喘息			1	2.6	1	0	0.0	0
咳嗽			1	2.6	1	1	2.6	1
皮膚および皮下組織障害			1	2.6	1	0	0.0	0
発疹			1	2.6	1	0	0.0	0

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.9.1-5 年齢(接種量)別接種回別副反応の症状別集計(6ヵ月以上3歳未満)

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: 安全性解析対象集団

項目: 副反応 年齢区分: 6ヵ月以上3歳未満

発現部位	SOC	PT	1回目接種時			2回目接種時		
			単独+同時			単独+同時		
			発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数
解析対象例数			41					
接種部位+全身			8	19.5	28	11	26.8	35
接種部位			7	17.1	25	7	17.1	28
全身障害および投与局所様態			7	17.1	25	7	17.1	28
注射部位紅斑			6	14.6	8	7	17.1	11
注射部位腫脹			4	9.8	4	4	9.8	7
注射部位熱感			4	9.8	5	2	4.9	2
注射部位疼痛			2	4.9	3	2	4.9	2
注射部位そう痒感			4	9.8	5	4	9.8	6
全身			3	7.3	3	5	12.2	7
全身障害および投与局所様態			1	2.4	1	4	9.8	4
発熱			0	0.0	0	3	7.3	3
倦怠感			1	2.4	1	1	2.4	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害			2	4.9	2	1	2.4	3
鼻漏			2	4.9	2	1	2.4	1
咳嗽			0	0.0	0	1	2.4	1
喘鳴			0	0.0	0	1	2.4	1

表 2.5.5.9.1-6 年齢(接種量)別接種回別副反応の症状別集計(3歳以上13歳未満)

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: 安全性解析対象集団

項目: 副反応 年齢区分: 3歳以上13歳未満

発現部位	SOC	PT	1回目接種時			2回目接種時		
			単独+同時			単独+同時		
			発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数
解析対象例数			39					
接種部位+全身			25	64.1	113	20	51.3	76
接種部位			25	64.1	108	19	48.7	73
全身障害および投与局所様態			25	64.1	108	19	48.7	73
注射部位紅斑			19	48.7	26	16	41.0	20
注射部位腫脹			19	48.7	25	13	33.3	16
注射部位熱感			14	35.9	20	10	25.6	12
注射部位疼痛			15	38.5	21	13	33.3	15
注射部位そう痒感			13	33.3	16	9	23.1	10
全身			3	7.7	5	2	5.1	3
全身障害および投与局所様態			3	7.7	4	1	2.6	2
発熱			2	5.1	2	1	2.6	1
倦怠感			2	5.1	2	1	2.6	1
感染症および寄生虫症			0	0.0	0	1	2.6	1
耳下腺炎			0	0.0	0	1	2.6	1
皮膚および皮下組織障害			1	2.6	1	0	0.0	0
発疹			1	2.6	1	0	0.0	0

2.5 臨床に関する概括評価

3) 年齢区分別接種回別の有害事象及び副反応の症状別集計(追加解析)

「3歳以上6歳未満」、「6歳以上13歳未満」、「6ヵ月以上1歳未満」の年齢区分に応じた接種回別の有害事象及び副反応の症状別集計を表2.5.5.9.1-7~12に示す。

3歳以上6歳未満における有害事象の発現率は、接種部位反応では、1回目接種時と2回目接種時で大きく変わらなかったが、全身性反応では、2回目接種時は1回目接種時より低い傾向を示した。また、6歳以上13歳未満における有害事象の発現率は、接種部位反応では、2回目接種時は1回目接種時より低い傾向を示したが、全身性反応では、1回目接種時と2回目接種時で大きく変わらなかった。

3歳以上6歳未満における副反応の発現率は、1回目接種時と2回目接種時で大きく変わらなかった。また、6歳以上13歳未満における副反応の発現率は、2回目接種時は1回目接種時より低い傾向を示した。

6ヵ月以上1歳未満において有害事象が認められたのは、1回目接種時1例3件、2回目接種時1例1件であった。

表2.5.5.9.1-7 年齢別接種回別有害事象の症状別集計(3歳以上6歳未満)

(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象:安全性解析対象集団

項目:有害事象 年齢区分:3歳以上6歳未満

発現部位	SOC	PT	1回目接種時			2回目接種時		
			単独+同時			単独+同時		
			発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数
解析対象例数			14					
接種部位+全身			10	71.4	56	8	57.1	42
接種部位			8	57.1	41	7	50.0	34
全身障害および投与局所様態			8	57.1	41	7	50.0	34
注射部位腫脹			7	50.0	11	7	50.0	9
注射部位紅斑			6	42.9	10	7	50.0	9
注射部位そう痒感			6	42.9	7	5	35.7	6
注射部位疼痛			5	35.7	7	4	28.6	6
注射部位熱感			4	28.6	6	3	21.4	4
全身			6	42.9	15	4	28.6	8
全身障害および投与局所様態			4	28.6	5	1	7.1	2
発熱			4	28.6	4	1	7.1	1
倦怠感			1	7.1	1	1	7.1	1
感染症および寄生虫症			3	21.4	3	2	14.3	2
インフルエンザ			3	21.4	3	0	0.0	0
気管支炎			0	0.0	0	1	7.1	1
耳下腺炎			0	0.0	0	1	7.1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害			4	28.6	6	2	14.3	4
鼻漏			4	28.6	4	2	14.3	2
喘息			1	7.1	1	0	0.0	0
上気道の炎症			1	7.1	1	2	14.3	2
皮膚および皮下組織障害			1	7.1	1	0	0.0	0
発疹			1	7.1	1	0	0.0	0

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.9.1-8 年齢別接種回別有害事象の症状別集計(6歳以上13歳未満)

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: 安全性解析対象集団

項目: 有害事象 年齢区分: 6歳以上13歳未満

発現部位	SOC	PT	1回目接種時			2回目接種時		
			単独 + 同時			単独 + 同時		
			発現例数	発現率 (%)	件数	発現例数	発現率 (%)	件数
解析対象例数			25					
接種部位 + 全身			18	72.0	78	16	64.0	54
接種部位			17	68.0	67	12	48.0	39
全身障害および投与局所様態			17	68.0	67	12	48.0	39
注射部位紅斑			13	52.0	16	9	36.0	11
注射部位腫脹			12	48.0	14	6	24.0	7
注射部位疼痛			10	40.0	14	9	36.0	9
注射部位熱感			10	40.0	14	7	28.0	8
注射部位そう痒感			7	28.0	9	4	16.0	4
全身			6	24.0	11	7	28.0	15
全身障害および投与局所様態			3	12.0	3	5	20.0	5
倦怠感			2	8.0	2	1	4.0	1
発熱			1	4.0	1	4	16.0	4
感染症および寄生虫症			2	8.0	2	5	20.0	6
インフルエンザ			2	8.0	2	3	12.0	3
胃腸炎			0	0.0	0	2	8.0	2
咽頭炎			0	0.0	0	1	4.0	1
神経系障害			1	4.0	1	1	4.0	1
頭痛			1	4.0	1	1	4.0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害			4	16.0	5	2	8.0	3
鼻漏			3	12.0	3	2	8.0	2
咳嗽			1	4.0	1	1	4.0	1
上気道の炎症			1	4.0	1	0	0.0	0

表 2.5.5.9.1-9 年齢別接種回別有害事象の症状別集計(6ヵ月以上1歳未満)

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: 安全性解析対象集団

項目: 有害事象 年齢区分: 6ヵ月以上1歳未満

発現部位	SOC	PT	1回目接種時			2回目接種時		
			単独 + 同時			単独 + 同時		
			発現例数	発現率 (%)	件数	発現例数	発現率 (%)	件数
解析対象例数			5					
接種部位 + 全身			1	20.0	3	1	20.0	1
全身			1	20.0	3	1	20.0	1
全身障害および投与局所様態			1	20.0	1	1	20.0	1
発熱			1	20.0	1	1	20.0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害			1	20.0	2	0	0.0	0
鼻漏			1	20.0	1	0	0.0	0
上気道の炎症			1	20.0	1	0	0.0	0

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.9.1-10 年齢別接種回別副反応の症状別集計(3歳以上6歳未満)

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: 安全性解析対象集団

項目: 副反応 年齢区分: 3歳以上6歳未満

発現部位	SOC	PT	1回目接種時			2回目接種時		
			単独+同時			単独+同時		
			発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数
解析対象例数			14					
接種部位+全身			8	57.1	45	8	57.1	37
接種部位			8	57.1	41	7	50.0	34
全身障害および投与局所様態			8	57.1	41	7	50.0	34
注射部位腫脹			7	50.0	11	7	50.0	9
注射部位紅斑			6	42.9	10	7	50.0	9
注射部位そう痒感			6	42.9	7	5	35.7	6
注射部位疼痛			5	35.7	7	4	28.6	6
注射部位熱感			4	28.6	6	3	21.4	4
全身			2	14.3	4	2	14.3	3
全身障害および投与局所様態			2	14.3	3	1	7.1	2
発熱			2	14.3	2	1	7.1	1
倦怠感			1	7.1	1	1	7.1	1
皮膚および皮下組織障害			1	7.1	1	0	0.0	0
発疹			1	7.1	1	0	0.0	0
感染症および寄生虫症			0	0.0	0	1	7.1	1
耳下腺炎			0	0.0	0	1	7.1	1

表 2.5.5.9.1-11 年齢別接種回別副反応の症状別集計(6歳以上13歳未満)

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: 安全性解析対象集団

項目: 副反応 年齢区分: 6歳以上13歳未満

発現部位	SOC	PT	1回目接種時			2回目接種時		
			単独+同時			単独+同時		
			発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数
解析対象例数			25					
接種部位+全身			17	68.0	68	12	48.0	39
接種部位			17	68.0	67	12	48.0	39
全身障害および投与局所様態			17	68.0	67	12	48.0	39
注射部位紅斑			13	52.0	16	9	36.0	11
注射部位腫脹			12	48.0	14	6	24.0	7
注射部位疼痛			10	40.0	14	9	36.0	9
注射部位熱感			10	40.0	14	7	28.0	8
注射部位そう痒感			7	28.0	9	4	16.0	4
全身			1	4.0	1	0	0.0	0
全身障害および投与局所様態			1	4.0	1	0	0.0	0
倦怠感			1	4.0	1	0	0.0	0

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.9.1-12 年齢別接種回別副反応の症状別集計(6ヵ月以上1歳未満)

(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象:安全性解析対象集団

項目:副反応 年齢区分:6ヵ月以上1歳未満

発現部位	SOC	PT	1回目接種時			2回目接種時		
			発現例数	発現率(%)	件数	発現例数	発現率(%)	件数
解析対象例数			5					
接種部位+全身			0	0.0	0	1	20.0	1
全身			0	0.0	0	1	20.0	1
全身障害および投与局所様態			0	0.0	0	1	20.0	1
発熱			0	0.0	0	1	20.0	1

2.5.5.9.2 第 / 相臨床試験(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

1) 接種回別の有害事象及び副反応の症状別集計

接種回別の有害事象及び副反応の症状別集計を表 2.5.5.9.2-1~4 に示す。

1回目接種時と2回目接種時との有害事象発現率は、接種部位反応及び全身性反応とも1回目接種時の方がやや高かった。その傾向は0.25 mL(6ヵ月以上3歳未満)及び0.5 mL(3歳以上13歳未満)で同様であった。また、副反応発現率についても同様の結果であった。

1回目接種時と2回目接種時での有害事象及び副反応の症状別発現率は、接種部位反応及び全身性反応とも大きな差はみられなかった。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.9.2-1 接種回別有害事象の症状別集計(1回目接種時)

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1- PEDFLU-2)

解析対象: 安全性解析対象集団

項目: 有害事象 接種回: 1回目接種時

発現部位	SOC	PT	全体			0.25mL (6ヵ月以上 3歳未満)			0.5mL (3歳以上 13歳未満)		
			発現 例数	発現 率 (%)	件数	発現 例数	発現 率 (%)	件数	発現 例数	発現 率 (%)	件数
解析対象例数			90			54			36		
接種部位 + 全身			74	82.2	175	45	83.3	86	29	80.6	89
接種部位			33	36.7	63	14	25.9	16	19	52.8	47
一般・全身障害および投与部位の状態			33	36.7	63	14	25.9	16	19	52.8	47
注射部位紅斑			18	20.0	18	10	18.5	10	8	22.2	8
注射部位疼痛			14	15.6	14	1	1.9	1	13	36.1	13
注射部位腫脹			14	15.6	14	4	7.4	4	10	27.8	10
注射部位硬結			7	7.8	7	1	1.9	1	6	16.7	6
注射部位熱感			5	5.6	5	0	0.0	0	5	13.9	5
注射部位そう痒感			4	4.4	4	0	0.0	0	4	11.1	4
注射部位血腫			1	1.1	1	0	0.0	0	1	2.8	1
全身			67	74.4	112	42	77.8	70	25	69.4	42
胃腸障害			5	5.6	5	5	9.3	5	0	0.0	0
下痢			4	4.4	4	4	7.4	4	0	0.0	0
嘔吐			1	1.1	1	1	1.9	1	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			9	10.0	12	5	9.3	5	4	11.1	7
発熱			8	8.9	9	4	7.4	4	4	11.1	5
倦怠感			3	3.3	3	1	1.9	1	2	5.6	2
感染症および寄生虫症			26	28.9	29	18	33.3	21	8	22.2	8
鼻咽頭炎			16	17.8	17	11	20.4	12	5	13.9	5
咽頭炎			4	4.4	4	2	3.7	2	2	5.6	2
気管支炎			2	2.2	2	2	3.7	2	0	0.0	0
伝染性紅斑			1	1.1	1	0	0.0	0	1	2.8	1
胃腸炎			1	1.1	1	1	1.9	1	0	0.0	0
膿痂疹			1	1.1	1	1	1.9	1	0	0.0	0
中耳炎			1	1.1	1	1	1.9	1	0	0.0	0
ウイルス性発疹			1	1.1	1	1	1.9	1	0	0.0	0
アデノウイルス感染			1	1.1	1	1	1.9	1	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症			5	5.6	5	3	5.6	3	2	5.6	2
節足動物刺傷			3	3.3	3	2	3.7	2	1	2.8	1
損傷			1	1.1	1	1	1.9	1	0	0.0	0
擦過傷			1	1.1	1	0	0.0	0	1	2.8	1
代謝および栄養障害			1	1.1	1	1	1.9	1	0	0.0	0
食欲減退			1	1.1	1	1	1.9	1	0	0.0	0
神経系障害			3	3.3	3	0	0.0	0	3	8.3	3
頭痛			3	3.3	3	0	0.0	0	3	8.3	3
腎および尿路障害			1	1.1	1	0	0.0	0	1	2.8	1
出血性膀胱炎			1	1.1	1	0	0.0	0	1	2.8	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害			36	40.0	44	22	40.7	27	14	38.9	17
鼻漏			20	22.2	24	11	20.4	14	9	25.0	10
上気道の炎症			16	17.8	17	10	18.5	11	6	16.7	6
咳嗽			2	2.2	2	1	1.9	1	1	2.8	1
喘息			1	1.1	1	1	1.9	1	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害			9	10.0	12	7	13.0	8	2	5.6	4
湿疹			3	3.3	3	3	5.6	3	0	0.0	0
皮下出血			3	3.3	3	3	5.6	3	0	0.0	0
接触性皮膚炎			1	1.1	1	0	0.0	0	1	2.8	1
おむつ皮膚炎			1	1.1	1	1	1.9	1	0	0.0	0
紅色汗疹			1	1.1	1	1	1.9	1	0	0.0	0
そう痒症			1	1.1	1	0	0.0	0	1	2.8	1
蕁麻疹			1	1.1	1	0	0.0	0	1	2.8	1
皮膚腫脹			1	1.1	1	0	0.0	0	1	2.8	1

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.9.2-2 接種回別有害事象の症状別集計(2回目接種時)

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1- PEDFLU-2)

解析対象: 安全性解析対象集団

項目: 有害事象 接種回: 2回目接種時

発現部位	SOC	PT	全体			0.25mL (6ヵ月以上 3歳未満)			0.5mL (3歳以上 13歳未満)		
			発現 例数	発現 率 (%)	件数	発現 例数	発現 率 (%)	件数	発現 例数	発現 率 (%)	件数
解析対象例数			90			54			36		
接種部位 + 全身			66	73.3	144	40	74.1	75	26	72.2	69
接種部位			25	27.8	54	9	16.7	17	16	44.4	37
一般・全身障害および投与部位の状態			25	27.8	54	9	16.7	17	16	44.4	37
注射部位疼痛			15	16.7	15	1	1.9	1	14	38.9	14
注射部位腫脹			14	15.6	14	3	5.6	3	11	30.6	11
注射部位紅斑			10	11.1	10	7	13.0	7	3	8.3	3
注射部位熱感			7	7.8	7	2	3.7	2	5	13.9	5
注射部位硬結			5	5.6	5	3	5.6	3	2	5.6	2
注射部位そう痒感			3	3.3	3	1	1.9	1	2	5.6	2
全身			55	61.1	90	36	66.7	58	19	52.8	32
胃腸障害			4	4.4	5	3	5.6	4	1	2.8	1
下痢			3	3.3	4	3	5.6	4	0	0.0	0
嘔吐			1	1.1	1	0	0.0	0	1	2.8	1
一般・全身障害および投与部位の状態			7	7.8	11	5	9.3	7	2	5.6	4
発熱			7	7.8	7	5	9.3	5	2	5.6	2
倦怠感			3	3.3	3	1	1.9	1	2	5.6	2
顔面浮腫			1	1.1	1	1	1.9	1	0	0.0	0
感染症および寄生虫症			31	34.4	39	19	35.2	25	12	33.3	14
鼻咽頭炎			22	24.4	24	13	24.1	14	9	25.0	10
胃腸炎			4	4.4	4	3	5.6	3	1	2.8	1
手足口病			2	2.2	2	2	3.7	2	0	0.0	0
咽頭炎			2	2.2	2	1	1.9	1	1	2.8	1
RSウイルス感染			2	2.2	2	2	3.7	2	0	0.0	0
気管支炎			1	1.1	1	1	1.9	1	0	0.0	0
鼻炎			1	1.1	1	0	0.0	0	1	2.8	1
仮性クレープ			1	1.1	1	1	1.9	1	0	0.0	0
感染性腸炎			1	1.1	1	1	1.9	1	0	0.0	0
顔面白癩			1	1.1	1	0	0.0	0	1	2.8	1
代謝および栄養障害			1	1.1	1	0	0.0	0	1	2.8	1
食欲減退			1	1.1	1	0	0.0	0	1	2.8	1
神経系障害			2	2.2	2	0	0.0	0	2	5.6	2
頭痛			2	2.2	2	0	0.0	0	2	5.6	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害			25	27.8	26	17	31.5	17	8	22.2	9
上気道の炎症			13	14.4	13	9	16.7	9	4	11.1	4
鼻漏			12	13.3	12	8	14.8	8	4	11.1	4
咳嗽			1	1.1	1	0	0.0	0	1	2.8	1
皮膚および皮下組織障害			4	4.4	6	3	5.6	5	1	2.8	1
湿疹			2	2.2	4	1	1.9	3	1	2.8	1
皮下出血			1	1.1	1	1	1.9	1	0	0.0	0
蕁麻疹			1	1.1	1	1	1.9	1	0	0.0	0

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.9.2-3 接種回別副反応の症状別集計(1回目接種時)

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象: 安全性解析対象集団

項目: 副反応 接種回: 1回目接種時

発現部位	SOC	PT	全体			0.25mL (6ヵ月以上 3歳未満)			0.5mL (3歳以上 13歳未満)		
			発現 例数	発現 率 (%)	件数	発現 例数	発現 率 (%)	件数	発現 例数	発現 率 (%)	件数
解析対象例数			90			54			36		
接種部位+全身			38	42.2	80	18	33.3	21	20	55.6	59
接種部位			32	35.6	62	14	25.9	16	18	50.0	46
一般・全身障害および投与部位の状態			32	35.6	62	14	25.9	16	18	50.0	46
注射部位紅斑			18	20.0	18	10	18.5	10	8	22.2	8
注射部位疼痛			14	15.6	14	1	1.9	1	13	36.1	13
注射部位腫脹			14	15.6	14	4	7.4	4	10	27.8	10
注射部位硬結			7	7.8	7	1	1.9	1	6	16.7	6
注射部位熱感			5	5.6	5	0	0.0	0	5	13.9	5
注射部位そう痒感			4	4.4	4	0	0.0	0	4	11.1	4
全身			13	14.4	18	5	9.3	5	8	22.2	13
胃腸障害			1	1.1	1	1	1.9	1	0	0.0	0
下痢			1	1.1	1	1	1.9	1	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			5	5.6	7	2	3.7	2	3	8.3	5
発熱			5	5.6	5	2	3.7	2	3	8.3	3
倦怠感			2	2.2	2	0	0.0	0	2	5.6	2
神経系障害			3	3.3	3	0	0.0	0	3	8.3	3
頭痛			3	3.3	3	0	0.0	0	3	8.3	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害			4	4.4	4	1	1.9	1	3	8.3	3
鼻漏			4	4.4	4	1	1.9	1	3	8.3	3
皮膚および皮下組織障害			2	2.2	3	1	1.9	1	1	2.8	2
湿疹			1	1.1	1	1	1.9	1	0	0.0	0
そう痒症			1	1.1	1	0	0.0	0	1	2.8	1
皮膚腫脹			1	1.1	1	0	0.0	0	1	2.8	1

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.9.2-4 接種回別副反応の症状別集計(2回目接種時)

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象: 安全性解析対象集団

項目: 副反応 接種回: 2回目接種時

発現部位	SOC	PT	全体			0.25mL (6ヵ月以上 3歳未満)			0.5mL (3歳以上 13歳未満)		
			発現 例数	発現 率 (%)	件数	発現 例数	発現 率 (%)	件数	発現 例数	発現 率 (%)	件数
解析対象例数			90			54			36		
接種部位 + 全身			28	31.1	62	10	18.5	20	18	50.0	42
接種部位			25	27.8	54	9	16.7	17	16	44.4	37
一般・全身障害および投与部位の状態			25	27.8	54	9	16.7	17	16	44.4	37
注射部位疼痛			15	16.7	15	1	1.9	1	14	38.9	14
注射部位腫脹			14	15.6	14	3	5.6	3	11	30.6	11
注射部位紅斑			10	11.1	10	7	13.0	7	3	8.3	3
注射部位熱感			7	7.8	7	2	3.7	2	5	13.9	5
注射部位硬結			5	5.6	5	3	5.6	3	2	5.6	2
注射部位そう痒感			3	3.3	3	1	1.9	1	2	5.6	2
全身			5	5.6	8	2	3.7	3	3	8.3	5
胃腸障害			1	1.1	1	0	0.0	0	1	2.8	1
嘔吐			1	1.1	1	0	0.0	0	1	2.8	1
一般・全身障害および投与部位の状態			4	4.4	6	2	3.7	3	2	5.6	3
発熱			4	4.4	4	2	3.7	2	2	5.6	2
顔面浮腫			1	1.1	1	1	1.9	1	0	0.0	0
倦怠感			1	1.1	1	0	0.0	0	1	2.8	1
代謝および栄養障害			1	1.1	1	0	0.0	0	1	2.8	1
食欲減退			1	1.1	1	0	0.0	0	1	2.8	1

2) 年齢区別接種回別の有害事象及び副反応の症状別集計

「6ヵ月以上1歳未満」、「1歳以上3歳未満」、「3歳以上6歳未満」、「6歳以上13歳未満」の年齢区分に応じた接種回別の有害事象及び副反応の症状別集計を表2.5.5.9.2-5～8に示す。

有害事象の発現率は、6ヵ月以上1歳未満及び6歳以上13歳未満において、接種部位反応及び全身性反応とともに、1回目接種時の方が2回目接種時に比べ高い傾向を示した。1歳以上3歳未満における全身性反応の有害事象も同様の傾向を示した。

一方、1歳以上3歳未満における接種部位反応、3歳以上6歳未満における接種部位反応及び全身性反応の有害事象の発現率は、1回目接種時と2回目接種時で差がなかった。

副反応の発現率は、接種部位反応では、6ヵ月以上1歳未満及び6歳以上13歳未満においては、1回目接種時の方が2回目接種時に比べ高い傾向を示したが、1歳以上3歳未満及び3歳以上6歳未満においては、1回目接種時と2回目接種時で差がなかった。

全身性反応の副反応は、6ヵ月未満1歳未満においては認められず、1歳以上3歳未満及び6歳以上13歳未満においては、1回目接種時の方が2回目接種時に比べ高い傾向を示した。3歳以上6歳未満においては、1回目接種時と2回目接種時で差がなかった。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.9.2-5 年齢区分別接種回別有害事象の症状別集計(1回目接種時)

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象: 安全性解析対象集団

項目: 有害事象 接種回: 1回目接種時

発現部位	SOC	PT	全体			6ヵ月以上 1歳未満			1歳以上 3歳未満			3歳以上 6歳未満			6歳以上 13歳未満		
			発現 例数	発現 率 (%)	件数	発現 例数	発現 率 (%)	件数	発現 例数	発現 率 (%)	件数	発現 例数	発現 率 (%)	件数	発現 例数	発現 率 (%)	件数
解析対象例数			90			30			24			21			15		
接種部位 + 全身			74	82.2	175	25	83.3	41	20	83.3	45	18	85.7	52	11	73.3	37
接種部位			33	36.7	63	9	30.0	10	5	20.8	6	10	47.6	26	9	60.0	21
一般・全身障害および投与部位の状態			33	36.7	63	9	30.0	10	5	20.8	6	10	47.6	26	9	60.0	21
注射部位紅斑			18	20.0	18	7	23.3	7	3	12.5	3	3	14.3	3	5	33.3	5
注射部位疼痛			14	15.6	14	0	0.0	0	1	4.2	1	7	33.3	7	6	40.0	6
注射部位腫脹			14	15.6	14	2	6.7	2	2	8.3	2	4	19.0	4	6	40.0	6
注射部位硬結			7	7.8	7	1	3.3	1	0	0.0	0	4	19.0	4	2	13.3	2
注射部位熱感			5	5.6	5	0	0.0	0	0	0.0	0	4	19.0	4	1	6.7	1
注射部位そう痒感			4	4.4	4	0	0.0	0	0	0.0	0	3	14.3	3	1	6.7	1
注射部位血腫			1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
全身			67	74.4	112	22	73.3	31	20	83.3	39	15	71.4	26	10	66.7	16
胃腸障害			5	5.6	5	4	13.3	4	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
下痢			4	4.4	4	3	10.0	3	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
嘔吐			1	1.1	1	1	3.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			9	10.0	12	1	3.3	1	4	16.7	4	2	9.5	3	2	13.3	4
発熱			8	8.9	9	1	3.3	1	3	12.5	3	2	9.5	3	2	13.3	2
倦怠感			3	3.3	3	0	0.0	0	1	4.2	1	0	0.0	0	2	13.3	2
感染症および寄生虫症			26	28.9	29	10	33.3	11	8	33.3	10	7	33.3	7	1	6.7	1
鼻咽頭炎			16	17.8	17	8	26.7	9	3	12.5	3	4	19.0	4	1	6.7	1
咽頭炎			4	4.4	4	0	0.0	0	2	8.3	2	2	9.5	2	0	0.0	0
気管支炎			2	2.2	2	1	3.3	1	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
伝染性紅斑			1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
胃腸炎			1	1.1	1	1	3.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
膿痂疹			1	1.1	1	0	0.0	0	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
中耳炎			1	1.1	1	0	0.0	0	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
ウイルス性発疹			1	1.1	1	0	0.0	0	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
アデノウイルス感染			1	1.1	1	0	0.0	0	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症			5	5.6	5	0	0.0	0	3	12.5	3	2	9.5	2	0	0.0	0
節足動物刺傷			3	3.3	3	0	0.0	0	2	8.3	2	1	4.8	1	0	0.0	0
損傷			1	1.1	1	0	0.0	0	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
擦過傷			1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
代謝および栄養障害			1	1.1	1	0	0.0	0	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
食欲減退			1	1.1	1	0	0.0	0	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
神経系障害			3	3.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	3	20.0	3
頭痛			3	3.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	3	20.0	3
腎および尿路障害			1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.7	1
出血性膀胱炎			1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.7	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害			36	40.0	44	9	30.0	9	13	54.2	18	8	38.1	10	6	40.0	7
鼻漏			20	22.2	24	6	20.0	6	5	20.8	8	3	14.3	4	6	40.0	6
上気道の炎症			16	17.8	17	2	6.7	2	8	33.3	9	5	23.8	5	1	6.7	1
咳嗽			2	2.2	2	0	0.0	0	1	4.2	1	1	4.8	1	0	0.0	0
喘息			1	1.1	1	1	3.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害			9	10.0	12	5	16.7	6	2	8.3	2	2	9.5	4	0	0.0	0
湿疹			3	3.3	3	2	6.7	2	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
皮下出血			3	3.3	3	2	6.7	2	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
接触性皮膚炎			1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
おむつ皮膚炎			1	1.1	1	1	3.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
紅色汗疹			1	1.1	1	1	3.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
そう痒症			1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
蕁麻疹			1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
皮膚腫脹			1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.9.2-6 年齢区分別接種回別有害事象の症状別集計(2回目接種時)

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象: 安全性解析対象集団

項目: 有害事象 接種回: 2回目接種時

発現部位	SOC	PT	全体			6ヵ月以上 1歳未満			1歳以上 3歳未満			3歳以上 6歳未満			6歳以上 13歳未満		
			発現例数	発現率 (%)	件数	発現例数	発現率 (%)	件数	発現例数	発現率 (%)	件数	発現例数	発現率 (%)	件数	発現例数	発現率 (%)	件数
解析対象例数			90			30			24			21			15		
接種部位 + 全身			66	73.3	144	22	73.3	41	18	75.0	34	18	85.7	41	8	53.3	28
接種部位			25	27.8	54	4	13.3	5	5	20.8	12	9	42.9	18	7	46.7	19
一般・全身障害および投与部位の状態			25	27.8	54	4	13.3	5	5	20.8	12	9	42.9	18	7	46.7	19
注射部位疼痛			15	16.7	15	0	0.0	0	1	4.2	1	8	38.1	8	6	40.0	6
注射部位腫脹			14	15.6	14	1	3.3	1	2	8.3	2	5	23.8	5	6	40.0	6
注射部位紅斑			10	11.1	10	3	10.0	3	4	16.7	4	1	4.8	1	2	13.3	2
注射部位熱感			7	7.8	7	0	0.0	0	2	8.3	2	2	9.5	2	3	20.0	3
注射部位硬結			5	5.6	5	1	3.3	1	2	8.3	2	1	4.8	1	1	6.7	1
注射部位そう痒感			3	3.3	3	0	0.0	0	1	4.2	1	1	4.8	1	1	6.7	1
全身			55	61.1	90	20	66.7	36	16	66.7	22	15	71.4	23	4	26.7	9
胃腸障害			4	4.4	5	2	6.7	3	1	4.2	1	1	4.8	1	0	0.0	0
下痢			3	3.3	4	2	6.7	3	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
嘔吐			1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			7	7.8	11	3	10.0	4	2	8.3	3	1	4.8	2	1	6.7	2
発熱			7	7.8	7	3	10.0	3	2	8.3	2	1	4.8	1	1	6.7	1
倦怠感			3	3.3	3	1	3.3	1	0	0.0	0	1	4.8	1	1	6.7	1
顔面浮腫			1	1.1	1	0	0.0	0	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
感染症および寄生虫症			31	34.4	39	11	36.7	16	8	33.3	9	9	42.9	9	3	20.0	5
鼻咽頭炎			22	24.4	24	6	20.0	7	7	29.2	7	6	28.6	6	3	20.0	4
胃腸炎			4	4.4	4	2	6.7	2	1	4.2	1	1	4.8	1	0	0.0	0
手足口病			2	2.2	2	2	6.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
咽頭炎			2	2.2	2	1	3.3	1	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
RSウイルス感染			2	2.2	2	2	6.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
気管支炎			1	1.1	1	1	3.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
鼻炎			1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
仮性クループ			1	1.1	1	1	3.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
感染性腸炎			1	1.1	1	0	0.0	0	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
顔面白癩			1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.7	1
代謝および栄養障害			1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
食欲減退			1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
神経系障害			2	2.2	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	13.3	2
頭痛			2	2.2	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	13.3	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害			25	27.8	26	8	26.7	8	9	37.5	9	8	38.1	9	0	0.0	0
上気道の炎症			13	14.4	13	4	13.3	4	5	20.8	5	4	19.0	4	0	0.0	0
鼻漏			12	13.3	12	4	13.3	4	4	16.7	4	4	19.0	4	0	0.0	0
咳嗽			1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害			4	4.4	6	3	10.0	5	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
湿疹			2	2.2	4	1	3.3	3	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
皮下出血			1	1.1	1	1	3.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
蕁麻疹			1	1.1	1	1	3.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.9.2-7 年齢区分別接種回別副反応の症状別集計(1回目接種時)

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象: 安全性解析対象集団

項目: 副反応 接種回: 1回目接種時

発現部位	SOC	PT	全体			6ヵ月以上 1歳未満			1歳以上 3歳未満			3歳以上 6歳未満			6歳以上 13歳未満		
			発現例数	発現率 (%)	件数	発現例数	発現率 (%)	件数	発現例数	発現率 (%)	件数	発現例数	発現率 (%)	件数	発現例数	発現率 (%)	件数
解析対象例数			90			30			24			21			15		
接種部位 + 全身			38	42.2	80	9	30.0	10	9	37.5	11	10	47.6	29	10	66.7	30
接種部位			32	35.6	62	9	30.0	10	5	20.8	6	9	42.9	25	9	60.0	21
一般・全身障害および投与部位の状態			32	35.6	62	9	30.0	10	5	20.8	6	9	42.9	25	9	60.0	21
注射部位紅斑			18	20.0	18	7	23.3	7	3	12.5	3	3	14.3	3	5	33.3	5
注射部位疼痛			14	15.6	14	0	0.0	0	1	4.2	1	7	33.3	7	6	40.0	6
注射部位腫脹			14	15.6	14	2	6.7	2	2	8.3	2	4	19.0	4	6	40.0	6
注射部位硬結			7	7.8	7	1	3.3	1	0	0.0	0	4	19.0	4	2	13.3	2
注射部位熱感			5	5.6	5	0	0.0	0	0	0.0	0	4	19.0	4	1	6.7	1
注射部位そう痒感			4	4.4	4	0	0.0	0	0	0.0	0	3	14.3	3	1	6.7	1
全身			13	14.4	18	0	0.0	0	5	20.8	5	2	9.5	4	6	40.0	9
胃腸障害			1	1.1	1	0	0.0	0	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
下痢			1	1.1	1	0	0.0	0	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			5	5.6	7	0	0.0	0	2	8.3	2	1	4.8	1	2	13.3	4
発熱			5	5.6	5	0	0.0	0	2	8.3	2	1	4.8	1	2	13.3	2
倦怠感			2	2.2	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	13.3	2
神経系障害			3	3.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	3	20.0	3
頭痛			3	3.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	3	20.0	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害			4	4.4	4	0	0.0	0	1	4.2	1	1	4.8	1	2	13.3	2
鼻漏			4	4.4	4	0	0.0	0	1	4.2	1	1	4.8	1	2	13.3	2
皮膚および皮下組織障害			2	2.2	3	0	0.0	0	1	4.2	1	1	4.8	2	0	0.0	0
湿疹			1	1.1	1	0	0.0	0	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
そう痒症			1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
皮膚腫脹			1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0

表 2.5.5.9.2-8 年齢区分別接種回別副反応の症状別集計(2回目接種時)

(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象: 安全性解析対象集団

項目: 副反応 接種回: 2回目接種時

発現部位	SOC	PT	全体			6ヵ月以上 1歳未満			1歳以上 3歳未満			3歳以上 6歳未満			6歳以上 13歳未満		
			発現例数	発現率 (%)	件数	発現例数	発現率 (%)	件数	発現例数	発現率 (%)	件数	発現例数	発現率 (%)	件数	発現例数	発現率 (%)	件数
解析対象例数			90			30			24			21			15		
接種部位 + 全身			28	31.1	62	4	13.3	5	6	25.0	15	10	47.6	22	8	53.3	20
接種部位			25	27.8	54	4	13.3	5	5	20.8	12	9	42.9	18	7	46.7	19
一般・全身障害および投与部位の状態			25	27.8	54	4	13.3	5	5	20.8	12	9	42.9	18	7	46.7	19
注射部位疼痛			15	16.7	15	0	0.0	0	1	4.2	1	8	38.1	8	6	40.0	6
注射部位腫脹			14	15.6	14	1	3.3	1	2	8.3	2	5	23.8	5	6	40.0	6
注射部位紅斑			10	11.1	10	3	10.0	3	4	16.7	4	1	4.8	1	2	13.3	2
注射部位熱感			7	7.8	7	0	0.0	0	2	8.3	2	2	9.5	2	3	20.0	3
注射部位硬結			5	5.6	5	1	3.3	1	2	8.3	2	1	4.8	1	1	6.7	1
注射部位そう痒感			3	3.3	3	0	0.0	0	1	4.2	1	1	4.8	1	1	6.7	1
全身			5	5.6	8	0	0.0	0	2	8.3	3	2	9.5	4	1	6.7	1
胃腸障害			1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
嘔吐			1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			4	4.4	6	0	0.0	0	2	8.3	3	1	4.8	2	1	6.7	1
発熱			4	4.4	4	0	0.0	0	2	8.3	2	1	4.8	1	1	6.7	1
顔面浮腫			1	1.1	1	0	0.0	0	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
倦怠感			1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
代謝および栄養障害			1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0
食欲減退			1	1.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.8	1	0	0.0	0

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.5.10 有害事象の予防, 軽減, 管理方法

本剤接種により生じる有害事象を予防, 軽減するための方法は, 特段ないが, 通常のワクチン接種後の一般的注意に留意することが望まれる。

本剤の有害事象の予防, 軽減, 管理方法として, 現行のインフルエンザ HA ワクチンと同様に, 「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」に従い, 注意喚起することが妥当と考える。

以下に, 添付文書に記載する, 重要な基本的注意(案)を示す。

重要な基本的注意

- (1) 本剤は, 「予防接種実施規則」その他予防接種実施要領に準拠して使用すること。
- (2) 被接種者について, 接種前に必ず問診, 検温及び診察(視診, 聴診等)によって健康状態を調べること。
- (3) *本剤は添加物としてチメロサル(水銀化合物)を含有している。チメロサル含有製剤の投与(接種)により, 過敏症(発熱, 発疹, 蕁麻疹, 紅斑, 瘙癢等)があらわれたとの報告があるので, 問診を十分に行い, 接種後は観察を十分に行うこと。
- (4) 被接種者又はその保護者に, 接種当日は過激な運動は避け, 接種部位を清潔に保ち, また, 接種後の健康監視に留意し, 局所の異常反応や体調の変化, さらに高熱, けいれん等の異常な症状を呈した場合には, 速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

*チメロサルを含有している製剤のみ記載。

また, 本剤を用いた臨床試験において, 接種要注意者で発現した副反応は, いずれの事象(注射部位紅斑, 注射部位腫脹などの接種部位反応, 倦怠感, 発熱, 鼻漏)も, 現行のインフルエンザ HA ワクチン使用時に認められている事象であり, 特に臨床的に問題となる事象は認められなかった。

従って, 本剤を接種要注意者に接種する際の安全性について, 新たな注意喚起等の対策を講じる必要はないと考える。

なお, 添付文書には, 現行と同様, 重要な基本的注意として, 上記の文面を記載する予定であり, 接種要注意者で高頻度に認められた「接種部位反応, 倦怠感, 発熱, 鼻漏」についても, 注意喚起がなされると考える。

2.5.5.11 過量投与に対する反応, 依存性, 反跳現象, 乱用を誘発する可能性

本剤の小児を対象とした臨床試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-1 及び治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-2）において、用法用量を違反して過量投与された症例は存在しない。

2.5.5.12 世界における市販後使用経験

本剤は、国内においてのみ製造販売承認を取得しているため、世界における市販後のデータは存在しない。

2.5.5.13 安全性に関する考察

日本人健康小児に対し、WHO 推奨用量にて本剤を 2 回皮下接種した結果、申請前に実施した臨床試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-1）80 例において、接種部位反応の副反応が 46.3%（37 例）、全身性反応の副反応が 13.8%（11 例）に認められたものの、重篤な副反応及び臨床的に問題となる症状は認められなかった。また、申請後に追加で実施した臨床試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-2）90 例においても、接種部位反応の副反応が 41.1%（37 例）、全身性反応の副反応が 15.6%（14 例）に認められたものの、重篤な副反応及び臨床的に問題となる症状は認められなかった。

2009 年版米国予防接種諮問委員会勧告「インフルエンザの予防と対策」の「3 価不活化インフルエンザワクチン（TIV）接種後の有害事象」¹⁰⁾に、米国で実施された市販後調査の概要が記載されている。1993~1999 年の間に 18 歳未満児 215,600 人（6~23 ヶ月児に対する 8,436 接種を含む）を対象とした不活化インフルエンザワクチンの安全性が評価され、ワクチン接種との関連が否定できない接種後 2 週間以内の医療処置を要した有害事象は、接種前 3~4 週及び接種後 3~4 週に当たる期間と比較して増加を認めなかった。WHO 推奨用量による不活化インフルエンザワクチンの小児への接種は安全であると考えられる。

また、不活化インフルエンザワクチンには、複数の種類が存在するが、世界各国で WHO 推奨用量が使用されており安全性が確認されている。

このうち、現在日本国内で使用されているワクチンは、インフルエンザワクチンの中でもより安全性が高いスプリットワクチンである。

神谷ら³⁾が実施した臨床研究においても、現行承認用量で接種した被験者と WHO 推奨用量で接種した被験者間に安全性に大きな差はなかったとしている。

以上、不活化インフルエンザワクチンが WHO 推奨用量にて世界各国で安全に臨床使用され、海外市販後調査結果において安全性に問題がないこと、本剤が安全なスプリットワクチンであること、国内で実施した臨床研究及び本剤の治験成績よりも特筆する事象が認められていないことから、本剤を WHO 推奨用量で接種した場合であっても、安全性に問題はないと考える。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット及びリスク

本剤は、インフルエンザの予防を効能・効果としたワクチンであり、毎年多くの成人及び小児に使用されている。

本剤の用法用量として、成人では米国等海外の用量と同様 0.5mL/回となっているが、小児に対しては、海外で使用されている WHO 推奨用量(6 ヶ月以上 3 歳未満:0.25mL/回、3 歳以上:0.5mL/回)より低用量となっている。

今回の小児を対象とした 2 つの臨床試験(第 / 相臨床試験)における抗体陽転率及び EMA 評価基準(CPMP/BWP/214/96)の結果から、本剤のインフルエンザウイルスに対する抗体価の上昇が確認された。

また、今回の治験における HI 抗体価は、神谷らの報告書における WHO 推奨用量の HI 抗体価とほぼ同様の結果となっており、神谷らが示唆しているとおり、現行承認用量では抗体価が低い低年齢層小児に対し、よりよい免疫獲得が期待できる結果であった。

安全性においては、今回の治験で発現した副反応は、現行承認用量ですでに認められているような注射部位紅斑や注射部位腫脹のような局所反応であり、用量の増量による小児への安全性にリスクが増大したとは考えられない。

今回の治験結果及び神谷らの研究報告³⁾、また米国予防接種諮問委員会勧告⁷⁾より、本剤の小児に対する用量を変更することによって、低年齢層小児に対し現行承認用量より免疫獲得(抗体価上昇)が改善できると推測する。

以上より、本剤の小児用量を変更することによるベネフィットは、副反応のリスクを大幅に上回り、今回の製造販売承認事項一部変更承認申請(用法用量の変更)は妥当であると考えられる。

2.5.6.2 小児への使用に関する結論

6 ヶ月以上 13 歳未満の健康小児に本剤を WHO 推奨用量により 2 回皮下接種したとき、接種後の抗体産生が確認され、感染・流行の予防に対し有効である可能性が示唆された。また、重篤な副反応及び臨床上重大な問題となる副反応は認められなかったことより、特に安全性に問題はないと考える。

以上より、13 歳未満の小児に対し、本剤の用量を WHO 推奨用量に変更(増量)することは、免疫原性及び安全性ともに問題ないと考えた。

2.5.7 参考文献

- 1) WHO. Influenza Vaccines. Weekly Epidemiological Record 2005; 80: 279-87.
- 2) 神谷齊他. 小児におけるインフルエンザワクチンの接種量と効果に関する研究(その2) 第13回日本ワクチン学会学術集会プログラム・抄録集. 札幌, 2009, p. 108.
- 3) 神谷齊. 新型インフルエンザ用の有効性・安全性確保に関する研究. 平成20年度厚生労働科学研究費補助金(創薬基盤推進研究事業:政策創薬総合研究事業)分担研究20年度終了報告書. p. 47-86.
- 4) Neuzil KM, Jackson LA, Nelson J, Klimov A, Cox N, Bridges CB, et al. Immunogenicity and Reactogenicity of 1 versus 2 Doses of Trivalent Inactivated Influenza Vaccine in Vaccine-Naive 5-8-Year-Old children. JID 2006; 194: 1032-9.
- 5) Sugaya N, Nerome K, Ishida M, Matsumoto M, Mitamura K, Nirasawa M. Efficacy of Inactivated Vaccine in Preventing Antigenically Drifted Influenza Type A and Well-Matched Type B. JAMA 1994; 272: 1122-6.
- 6) Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for Guidance on Harmonization of Requirements for Influenza Vaccines, London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1997. (CPMP/BWP/214/96)
- 7) 庵原俊昭. ウイルス感染症の診断. 小児科診療. 2005; 68(11): 1992-9.
- 8) Interim WHO guidance for the surveillance of human infection with swine influenza A(H1N1) virus. (http://www.who.int/csr/disease/swineflu/WHO_case_definitions.pdf)
- 9) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009 May 22;58(19):521-4.
- 10) インフルエンザワクチンの有効性と安全性. 2009年版米国予防接種諮問委員会(ACIP) 勧告「インフルエンザの予防と対策」. 小笹晃太郎他編. 財団法人日本公衆衛生協会, 2009, p. 25-49.