

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）

## 2.7 臨床概要

北里第一三共ワクチン株式会社

## 目次

2.7 臨床概要	1
2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要	1
2.7.1.1 背景及び概観	1
2.7.1.2 個々の試験結果の要約	5
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析	5
2.7.2 臨床薬理の概要	6
2.7.2.1 背景及び概観	6
2.7.2.2 個々の試験結果の要約	6
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析	6
2.7.2.4 特別な試験	6
2.7.3 臨床的有効性の概要	7
2.7.3.1 背景及び概観	7
2.7.3.2 個々の試験結果の要約	9
2.7.3.2.1 第 / 相臨床試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-1）	9
2.7.3.2.2 第 / 相臨床試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-2）	13
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析	15
2.7.3.3.1 試験対象集団	15
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討	22
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較	23
2.7.3.3.3.1 年齢（接種量）別ワクチン株毎の有効性（免疫原性）の比較（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-1）	23
2.7.3.3.3.2 年齢（接種量）別ワクチン株毎の有効性（免疫原性）の比較（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-2）	33
2.7.3.3.3.3 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）	46
2.7.3.3.3.4 接種要注意者における免疫原性成績	52
2.7.3.3.3.5 解熱剤使用者における免疫原性成績	53
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	54
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性	58
2.7.3.6 第 2.7.3 項付録	59
2.7.4 臨床的安全性の概要	63
2.7.4.1 医薬品への曝露	63
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述	63
2.7.4.1.2 全般的な曝露（接種）状況	66
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	67

---

2.7.4.2 有害事象.....	67
2.7.4.2.1 有害事象の解析.....	71
2.7.4.2.1.1 第 / 相臨床試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-1）.....	71
2.7.4.2.1.2 第 / 相臨床試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-2）.....	83
2.7.4.2.1.3 比較的良好に見られる有害事象 .....	93
2.7.4.2.1.4 死亡.....	94
2.7.4.2.1.5 その他の重篤な有害事象.....	94
2.7.4.2.1.6 その他の重要な有害事象.....	95
2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析.....	95
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明.....	98
2.7.4.3 臨床検査値の評価 .....	98
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 .....	98
2.7.4.5 特別な被験者集団及び状況下における安全性.....	98
2.7.4.5.1 内因性要因.....	98
2.7.4.5.2 外因性要因.....	98
2.7.4.5.3 薬物相互作用 .....	98
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 .....	99
2.7.4.5.5 過量投与.....	99
2.7.4.5.6 薬物乱用.....	99
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 .....	99
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 .....	99
2.7.4.6 市販後のデータ .....	99
2.7.4.7 第 2.7.4 項付録.....	101
2.7.5 参考文献.....	113
2.7.6 個々の試験のまとめ.....	113

## 2.7 臨床概要

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	
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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	Preferred Term	基本語
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。
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 30 $\mu$ g/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ルチニン（HA）をそれぞれ 30 $\mu$ g/mL 以上（相当値）ずつ含む澄明又はわずかに白濁した液剤。

## 2.7 臨床概要

---

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 µg/mL 以上 (相当値) ずつ含む澄明又はわずかに白濁した液剤。
----------	---

## 2.7 臨床概要

## 2.7 臨床概要

## 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

## 2.7.1.1 背景及び概観

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

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。

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)に使用した、治験薬 1mL 中の組成、治験薬の規格、治験薬のロット分析結果を、表 2.7.1.1-1、表 2.7.1.1-2、表 2.7.1.1-3 に示す。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)では治験薬 KIB-H1N1(H1)[製造番号 CR-H1N1-002] 及び KIB-H1N1(TIV)[製造番号 CR-H1N1-003]を用い、追加の臨床試験(治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-2)では治験薬 KIB-H1N1[製造番号 CR-H1N1-004]を用いた。治験薬はともにガラスバイアル製品を使用した。

表 2.7.1.1-1 治験薬 1mL 中の組成

有効成分	治験薬名	成 分	分 量
	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/ビクトリア/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

## 2.7 臨床概要

表 2.7.1.1-2 治験薬の規格

試験項目名		試験方法名	規格値 / 適否の判定基準
無菌試験		培養法	菌の発育を認めないこと
不活化試験		不活化試験法	発育鶏卵 6 個以上で試験し,2 代目の尿膜腔液がいずれも陰性であること
たん白質含量試験		ローリー法	240 $\mu$ g/mL 以下
力価試験	(一元放射免疫拡散試験)	一元放射免疫拡散試験法	各株あたり 15 $\mu$ gHA/0.5mL 以上
	(卵中和試験)	卵中和試験法	参照品の下限値を求め,試験成績と比較するとき,製剤の中和抗体産生能は,参照品と同等かそれ以上であること
pH 測定試験		pH 測定法	6.8 ~ 8.0
分画試験		分画試験法	上層及び下層の画分を分布する赤血球凝集価をそれぞれ合計するか,または,上層及び下層のそれぞれを合わせたものについて赤血球凝集価を測定したとき,上層分画中の赤血球凝集価が下層よりも高くなければならない
エーテル否定試験		臭気法	残存エーテル臭を認めないこと
チメロサル含量試験		還元気化原子吸光法	0.012w/v%以下
ホルムアルデヒド含量試験		ホルムアルデヒド定量法	0.01w/v%以下
異常毒性否定試験		異常毒性否定試験法	接種後 1 日目,2 日目,3 日目及び 7 日目にそれぞれの個体について体重を測定するとき,測定時の平均体重が自所の母集団 (P=0.01 のレベル) の値と同等以上であり,接種後 7 日間の観察において,異常を示さないこと

## 2.7 臨床概要

試験項目名	試験方法名	規格値 / 適否の判定基準
マウス白血球数減少試験	マウス白血球数減少試験	平行線定量法にて処理し,参照インフルエンザワクチンの単位を 1 としたときの製剤の白血球数減少活性が 0.2 を超えないこと
マウス体重減少試験	マウス体重減少試験	接種後 24 時間後の体重を測定し,統計学処理して比較するとき,その平均値は,接種前の体重と同等かそれ以上であること
性状	肉眼観察	澄明またはわずかに白濁した溶液であること
浸透圧比測定試験	オスモル濃度測定法	約 1 mOsm
不溶性異物試験	不溶性異物検査法	肉眼で観察するとき,たやすく検出される不溶性異物を認めないこと
採取容量試験	採取容量試験法	1mL 以上採取できること
不溶性微粒子試験	光遮蔽粒子計数法	1 バイアルあたり 10 $\mu$ m 以上の微粒子数が 6000 個以下,かつ 25 $\mu$ m 以上の微粒子数が 600 個以下であること
表示確認試験	赤血球凝集確認	赤血球凝集が認められること



## 2.7 臨床概要

表 2.7.1.1-3 治験薬のロット分析結果

	ロット分析			
	治験薬製造番号	CR-H1N1-002	CR-H1N1-003	CR-H1N1-004
包装本数		■本	■本	■本
包装年月日		2009年■月■日	2009年■月■日	2010年■月■日
製造方法	インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」 医薬品製造販売承認による ( 2011 年 4 月 1 日に販売名変更 )			
製造場所	学校法人 北里研究所 ( 現北里第一三共ワクチン株式会社 )			
原液ロット番号	A/H1N1	NB09-1	No.8	FB10-4
	A/H3N2		No.8	FB10-4
	B		No.8	FB10-4
試験項目	規格値	測定値	測定値	測定値
無菌試験	菌の発育を認めないこと	菌の発育を認めず	菌の発育を認めず	菌の発育を認めず
不活化試験	HA 陰性であること	陰性	陰性	陰性
たん白質含量試験 ( µg/mL )	240µg/mL 以下	■	■	■
力価試験 (一元放射免疫拡散試験) (µgHA/0.5mL)	15µgHA /0.5mL 以上	A/H1N1	■	■
		A/H3N2		■
		B		■
pH 測定試験	6.8 ~ 8.0	■	■	■
分画試験	上層分画中の赤血球凝集価が下層よりも高くなければならない	上層 > 下層 HA 価上層: ■ HA 価下層: ■	上層 > 下層 HA 価上層: ■ HA 価下層: ■	上層 > 下層 HA 価上層: ■ HA 価下層: ■
エーテル否定試験	残存エーテル臭を認めないこと	エーテル臭を認めなかった	エーテル臭を認めなかった	エーテル臭を認めなかった
チメロサル含量試験 ( w/v% )	0.012w/v%以下	■	■	■
ホルムアルデヒド含量試験 ( w/v% )	0.01w/v%以下	■	■	■

## 2.7 臨床概要

	ロット分析			
	治験薬製造番号	CR-H1N1-002	CR-H1N1-003	CR-H1N1-004
異常毒性否定試験	異常を示さないこと	異常を示さなかった	異常を示さなかった	異常を示さなかった
マウス白血球数減少試験	白血球数減少活性が0.2以下であること	■	■	■
マウス体重減少試験	接種前の体重と同等かそれ以上であること	接種前と同等以上であった	接種前と同等以上であった	接種前と同等以上であった
性状	澄明またはわずかに白濁した溶液であること	わずかに白濁した溶液であった	わずかに白濁した溶液であった	わずかに白濁した溶液であった
浸透圧比測定試験 (mOsm)	約 1	■	■	■
不溶性異物試験	肉眼で観察するとき、たやすく検出される不溶性異物を認めないこと	不溶性異物を認めなかった	不溶性異物を認めなかった	不溶性異物を認めなかった
採取容量試験	1mL 以上採取できること	1mL 以上採取できた	1mL 以上採取できた	1mL 以上採取できた
不溶性微粒子試験 上段：10 $\mu$ m 以上 下段：25 $\mu$ m 以上	10 $\mu$ m 以上 6000 個 / 容器以下，25 $\mu$ m 以上 600 個 / 容器以下	■	■	■
		■	■	■
表示確認試験	赤血球凝集が認められること	赤血球凝集を認めた	赤血球凝集を認めた	赤血球凝集を認めた

## 2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当なし。

## 2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

## 2.7 臨床概要

## 2.7.2 臨床薬理の概要

## 2.7.2.1 背景及び概観

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。

## 2.7.2.2 個々の試験結果の要約

該当なし。

## 2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

## 2.7.2.4 特別な試験

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、「2.7.3 臨床的有効性の概要」の項に記載した。

## 2.7 臨床概要

## 2.7.3 臨床的有効性の概要

## 2.7.3.1 背景及び概観

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 2.7.3.1-1 及び表 2.7.3.1-2 に示す。

表 2.7.3.1-1 免疫原性評価の概要（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-1）

試験区分	第 / 相臨床試験
治験の名称	KIB-H1N1 の免疫原性に関する小児臨床試験
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
治験の目的	健康小児（6 ヶ月以上 13 歳未満）を対象として、KIB-H1N1(H1)並びに KIB-H1N1(TIV)（季節性インフルエンザ HA ワクチン）を WHO 推奨用量を基本として KIB-H1N1(H1) 単独並びに KIB-H1N1(H1)に加えて KIB-H1N1(TIV)を皮下接種した際の免疫原性及び安全性を検討する。
用法・用量	<p>治験薬を上腕に、3 週間 ± 7 日間の間隔をおいて皮下接種する。</p> <p>* 単独接種群：</p> <p>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。</p> <p>* 同時接種群：</p> <p>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。</p> <p>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）。</p> <p>「年齢別接種量」</p> <p>* 単独接種群：</p> <p>6 ヶ月以上 3 歳未満：1 回あたり 0.25mL</p> <p>3 歳以上 13 歳未満：1 回あたり 0.5mL</p> <p>* 同時接種群：</p> <p>6 ヶ月以上 3 歳未満：1 回あたり 0.25mL×2</p> <p>3 歳以上 13 歳未満：1 回あたり 0.5mL×2</p>
接種間隔，回数	3 週間 ± 7 日，2 回
用量（HA 含量）	<p>単独接種群：6 ヶ月以上 3 歳未満 1 回接種量 0.25mL（7.5 μg），</p> <p>3 歳以上 13 歳未満 1 回接種量 0.5mL（15 μg）</p> <p>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，</p> <p>3 歳以上 13 歳未満 1 回接種量 0.5mL（15 μg）× 2</p>

## 2.7 臨床概要

免疫原性評価 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
免疫原性 評価項目	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
採血時期	各治験薬接種前, 事後観察日
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/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 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 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
被験者数	治験薬接種例: 80 例 (単独接種群 40 例, 同時接種群 40 例) 免疫原性解析対象集団: FAS 80 例 (単独接種群 40 例, 同時接種群 40 例) PPS 79 例 (単独接種群 39 例, 同時接種群 40 例) FAS における内訳 単独接種群: 6ヵ月以上3歳未満21例, 3歳以上13歳未満19例 同時接種群: 6ヵ月以上3歳未満20例, 3歳以上13歳未満20例 PPS における内訳 単独接種群: 6ヵ月以上3歳未満20例, 3歳以上13歳未満19例 同時接種群: 6ヵ月以上3歳未満20例, 3歳以上13歳未満20例
施設数	2 施設
治験期間 <sup>注)</sup>	2009 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。

表 2.7.3.1-2 免疫原性評価の概要 (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)
治験の名称	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-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

## 2.7 臨床概要

治験の目的	健康小児（6 ヶ月以上 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。
用法・用量	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。 6 ヶ月以上 3 歳未満：0.25 mL 3 歳以上 13 歳未満：0.5 mL
接種間隔，回数	3 週間 ± 7 日，2 回
用量（HA 含量）	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）
免疫原性評価 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/ブリスベン/60/2008HA 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/ブリスベン/60/2008 に対する中和抗体価
免疫原性 評価項目	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 <sup>*1</sup> （> 40%），幾何平均抗体変化率 <sup>*2</sup> （> 2.5），抗体保有率 <sup>*3</sup> （> 70%） 副次評価項目 (1) 中和抗体価の抗体陽転率 <sup>*1</sup> ，幾何平均抗体変化率 <sup>*2</sup> ，抗体保有率 <sup>*3</sup> (2) HI 抗体価及び中和抗体価の推移 <sup>*1</sup> 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（%） <sup>*2</sup> 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 <sup>*3</sup> 抗体保有率：抗体価が 40 以上の症例の割合（%）
採血時期	各治験薬接種前，事後観察日
治験薬	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 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： CR-H1N1-004
被験者数	治験薬接種例：90 例 免疫原性解析対象集団： FAS 90 例（6 ヶ月以上 3 歳未満 54 例，3 歳以上 13 歳未満 36 例） PPS 89 例（6 ヶ月以上 3 歳未満 53 例，3 歳以上 13 歳未満 36 例）
施設数	4 施設
治験期間 <sup>注)</sup>	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。

## 2.7.3.2 個々の試験結果の要約

## 2.7.3.2.1 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）における免疫原性成績を表 2.7.3.2.1-1 に示す。

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。

## 2.7 臨床概要

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。

治験薬に用いたウイルス株は、2009 / 2010 年シーズンの市販品と同じである。

なお、免疫原性の主要な解析対象集団は FAS とした。抗体価の値が測定限界値未満（10 倍未満）の場合、測定限界値の 1/2 の値（5）に読み替えて集計を行った。

抗体陽転率及び抗体陽転の定義は以下のとおり。

抗体陽転率（％）

$$\text{抗体陽転率（％）} = \frac{\text{各評価時期における抗体陽転例数}}{\text{解析対象例数}} \times 100$$

< 陽転判定基準 >

抗体陽転：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もの

抗体陽転：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もの

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、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 抗原に対する HI 抗体価、A/ウルグアイ/716/2007（H3N2）HA 抗原に対する HI 抗体価、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、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

## 2.7 臨床概要

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/ブリスベン/59/2007 ( H1N1 ) HA 抗原 , A/ウルグアイ/716/2007 ( H3N2 ) HA 抗原 , B/ブリスベン/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/ブリスベン/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/ブリスベン/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/ブリスベン/59/2007 ( H1N1 ) HA 抗原 , A/ウルグアイ/716/2007 ( H3N2 ) HA 抗原 , B/ブリスベン/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/ブリスベン/59/2007 ( H1N1 ) HA 抗原 , A/ウルグアイ/716/2007 ( H3N2 ) HA 抗原 , B/ブリスベン/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/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。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/ブリスベン/60/2008HA 抗原に対しては , 6 ヶ月以上 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 , 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。



2.7 臨床概要

表2.7.3.2.1-1 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/ブリスベン/59/2007 (H1N1) HI						A/ウルグアイ/7/16/2007 (H3N2) HI						B/ブリスベン/60/2008 HI						
				抗体陽転率(%)			幾何平均抗体価	抗体価変化率	抗体陽転率(%)			幾何平均抗体価	抗体価変化率	抗体陽転率(%)			幾何平均抗体価	抗体価変化率	抗体陽転率(%)			幾何平均抗体価	抗体価変化率	抗体陽転率(%)			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	85.7			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	85.7			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	85.7			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	85.7			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	85.7		
6ヵ月以上 3歳未満	単独接種群	1回目接種前	21	-	-	5.0	-	-	-	5.0	-	-	-	17.0	-	-	-	7.0	-	-	-	5.5	-	-	-	1.03		
		2回目接種前	21	52.4	19.0	15.9	3.17	1.87	14.3	9.4	1.87	14.3	14.3	27.8	1.64	14.3	4.8	10.0	1.44	0.0	0.0	5.7	1.03					
		事後観察	21	95.2	85.7	77.4	15.48	6.35	9.5	23.6	1.39	0.0	0.0	8.2	1.18	0.0	0.0	5.7	1.03									
	同時接種群	1回目接種前	20	-	-	5.5	-	-	-	5.2	-	-	23.8	-	-	-	7.6	-	-	-	5.0	-	-	-	1.03			
		2回目接種前	20	60.0	30.0	21.4	3.86	2.38	30.0	30.0	58.6	2.46	65.0	40.0	32.5	4.29	20.0	5.0	8.1	1.62	3.36							
		事後観察	20	100.0	85.0	74.6	13.45	6.73	55.0	91.9	3.86	90.0	70.0	51.0	6.73	60.0	25.0	16.8	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	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
		事後観察	41	97.6	85.4	76.0	14.46	6.53	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	単独接種群	1回目接種前	19	-	-	6.2	-	-	-	5.4	-	-	53.6	-	-	-	33.3	-	-	-	13.9	-	-	-	-			
		2回目接種前	19	57.9	31.6	26.8	4.30	3.86	10.5	10.5	86.1	1.61	0.0	0.0	34.6	1.04	0.0	0.0	16.7	1.20	3.36							
		事後観察	19	94.7	84.2	138.3	22.22	11.11	10.5	83.0	1.55	0.0	0.0	38.6	1.16	0.0	0.0	15.5	1.12	3.36								

## 2.7.3.2.2 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)における免疫原性成績を表 2.7.3.2.2-1~2 に示す。

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。

免疫原性の主要な解析対象集団は FAS とした。抗体価の値が測定限界値未満(10 倍未満)の場合, 測定限界値の 1/2 の値(5)に読み替えて集計を行った。

有効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/ブリスベン/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/ブリスベン/60/2008 に対する中和抗体価とした。

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/ブリスベン/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/ブリスベン/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

## 2.7 臨床概要

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/ブリスベン/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 2.7.3.2.2-1 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%

## 2.7 臨床概要

表 2.7.3.2.2-2 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ヵ月以上 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

## 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

## 2.7.3.3.1 試験対象集団

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）の選択基準及び除外基準を表 2.7.3.3.1-1 及び表 2.7.3.3.1-2 に示す。また、解析対象集団の定義を表 2.7.3.3.1-3 及び表 2.7.3.3.1-4 に示す。

2 つの試験における選択基準及び除外基準は、同じ内容であった。接種要注意者の項目については、添付文書の改訂に従い、追加試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-2）実施時に修正した（「気管支喘息のある者」を「間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者」）。

表 2.7.3.3.1-1 選択基準及び除外基準(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
選択基準	(1) 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 (2) 代諾者による文書による同意が得られ、治験参加中の遵守事項を守り、本治験実施計画書に定められた診察を受け、症状などを代諾者が申告できる者
除外基準	(1) 本治験開始前 6 ヶ月以内（接種日より起算）に新型インフルエンザ A (H1N1) を含むインフルエンザの既往のある者（代諾者からの聴取による） (2) 新型インフルエンザ A (H1N1) に対応したワクチンの接種歴のある者（代諾者からの聴取による） (3) 食物や医薬品等によって、過去にアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者 (4) 重篤な心臓・血管系、血液系、呼吸器系、肝臓、腎臓、消化器系、神経精神疾患の現病歴のある者 (5) 過去にギラン・バレー症候群や急性散在性脳脊髄炎の既往のある者 (6) 本治験開始前 4 ヶ月以内（接種日より起算）に、治験に参加し投与を受けた者 (7) 本治験開始前 27 日以内に生ワクチン、又は 6 日以内（以上、接種日より起算）に不活化ワクチン・トキソイドの投与を受けた者 (8) 本治験開始前 6 ヶ月以内（接種日より起算）に季節性インフルエンザ HA ワクチン接種を受けた者 (9) 本治験開始前 3 ヶ月以内に輸血又はガンマグロブリン製剤の投与を受けた者、又

## 2.7 臨床概要

	<p>は6ヵ月以内(以上,接種日より起算)にガンマグロブリン製剤の大量療法(200 mg/kg 以上)を受けた者</p> <p>(10) その他,治験責任/分担医師が本治験の被験者として不適当と判断した者</p>
<p>接種要注意者 (接種の判断を行うに際し,注意を要する者)</p>	<p>以下のいずれかに該当すると認められる場合は,健康状態及び体質を勘案し,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,注意して接種すること。</p> <p>(1) 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 *ゲンタマイシン硫酸塩,カナマイシン硫酸塩,チメロサル</p> <p>(2) 心臓血管系疾患,腎臓疾患,肝臓疾患,血液疾患,発育障害等の基礎疾患を有する者</p> <p>(3) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者</p> <p>(4) 過去にけいれんの既往のある者</p> <p>(5) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者</p> <p>(6) 気管支喘息のある者</p> <p>(7) 上記に掲げる者のほか,本治験薬接種を行うに際し,注意を要する状態にある者</p>

表 2.7.3.3.1-2 選択基準及び除外基準(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
選択基準	<p>(1) 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</p> <p>(2) 代諾者による文書による同意が得られ,治験参加中の遵守事項を守り,本治験実施計画書に定められた診察を受け,症状などを代諾者が申告できる者</p>
除外基準	<p>(1) 本治験開始前6ヵ月以内(接種日より起算)にインフルエンザの既往のある者(代諾者からの聴取による)</p> <p>(2) 本治験開始前6ヵ月以内(接種日より起算)にインフルエンザHAワクチンの接種を受けた者</p> <p>(3) 食物や医薬品等によって,過去にアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者</p> <p>(4) 重篤な心臓・血管系,血液系,呼吸器系,肝臓,腎臓,消化器系,神経精神疾患の現病歴のある者</p> <p>(5) 過去に以下の既往のある者 ギラン・バレー症候群,急性散在性脳脊髄炎,血小板減少性紫斑病,血小板減少,アレルギー性紫斑病,脳炎・脳症,脊髄炎</p> <p>(6) 本治験開始前4ヵ月以内(接種日より起算)に,治験に参加し投与を受けた者</p> <p>(7) 本治験開始前27日以内に生ワクチン,又は6日以内(以上,接種日より起算)に不活化ワクチン・トキシイドの投与を受けた者</p> <p>(8) 本治験開始前3ヵ月以内に輸血又はガンマグロブリン製剤の投与を受けた者,または6ヵ月以内(以上,接種日より起算)にガンマグロブリン製剤の大量療法(200 mg/kg 以上)を受けた者</p> <p>(9) その他,治験責任/分担医師が本治験の被験者として不適当と判断した者</p>
<p>接種要注意者 (治験薬接種の判断を行うに際し,注意を要する者)</p>	<p>以下のいずれかに該当すると認められる場合は,健康状態及び体質を勘案し,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,注意して接種すること。</p> <p>(1) 本治験薬の成分*または鶏卵,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 *ゲンタマイシン硫酸塩,カナマイシン硫酸塩,チメロサル</p> <p>(2) 心臓血管系疾患,腎臓疾患,肝臓疾患,血液疾患,発育障害等の基礎疾患を有する者</p> <p>(3) これまでの予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者</p>

## 2.7 臨床概要

	(4) 過去にけいれんの既往のある者 (5) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者 (6) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者 (7) 上記に掲げる者のほか、本治験薬接種を行うに際し、注意を要する状態にある者
--	--

表 2.7.3.3.1-3 解析対象集団の定義(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
解析対象集団	1) 安全性解析対象集団 本治験に組み込まれ、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。 2) 免疫原性解析対象集団 FAS を対象とした解析を免疫原性に関する主要な結果とした。FAS との整合性を確認するために、PPS を対象とした解析も行った。 (1) 最大の解析対象集団 (FAS : Full Analysis Set) 本治験に組み入れられたすべての被験者のうち、以下の被験者を除いた集団。 ・ 治験薬が全く接種されていない被験者 ・ 治験薬接種後の免疫原性データが全くない被験者 ・ GCP 不適合例 (2) 治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS : Per Protocol Set) FAS のうち、以下の被験者を除いた集団。 ・ 不適格例 ・ 中止例 ・ 処置違反例 ・ その他の逸脱例
症例の取扱い	1) 不適格例 : 選択基準に合致しない症例、又は除外基準に抵触する症例 2) 中止例 : 被験者の中止基準に該当する被験者 3) 処置違反例 : 接種、観察・検査の方法や実施時期等において治験実施計画書からの逸脱が認められた被験者 4) GCP 不適合例 : 重大な GCP 違反に該当する被験者 5) その他の逸脱例

表 2.7.3.3.1-4 解析対象集団の定義(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
解析対象集団	1) 安全性解析対象集団 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。 2) 免疫原性解析対象集団 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、PPS を対象とした解析も行った。 (1) 最大の解析対象集団 (FAS : Full Analysis Set) 本治験に組み入れられたすべての被験者のうち、以下の被験者を除いた集団。 ・ 治験薬が全く接種されていない被験者 ・ 治験薬接種後の免疫原性データが全くない被験者 ・ GCP 不適合例 (2) 治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS : Per Protocol Set) FAS のうち、以下の被験者を除いた集団。 ・ 不適格例 ・ 中止例

## 2.7 臨床概要

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・処置違反例</li> <li>・その他の逸脱例</li> </ul>
症例の取扱い	1) 不適格例 : 選択基準に合致しない症例, 又は除外基準に抵触する症例 2) 中止例 : 被験者の中止基準に該当する症例 3) 処置違反例 : 接種, 観察・検査の方法や実施時期等において治験実施計画書からの逸脱が認められた症例 4) GCP 不適合例: 重大な GCP 違反に該当する症例 5) その他の逸脱例

## (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)における解析対象集団の構成を図 2.7.3.3.1-1 に, 人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1-5 に示す。

本治験では, GCP 不適合例及び治験薬接種後の安全性データが全くない被験者はなく, 治験薬接種を受けた 80 例全例(単独接種群 40 例, 同時接種群 40 例)が安全性解析対象集団に採用された。また, 治験薬接種後の免疫原性データが全くない被験者もなく, 80 例全例が最大の解析対象集団(FAS)に採用された。治験実施計画書からの逸脱例 1 例を除く 79 例(単独接種群 39 例, 同時接種群 40 例)が治験実施計画書に適合した解析対象集団(PPS)に採用された。

FASにおける被験者の男女の割合は, 6 ヶ月以上 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  $1.81 \pm 0.674$  歳(0.7 - 2.9 歳), 同時接種群  $2.05 \pm 0.687$  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  $7.62 \pm 2.902$  歳(3.6 - 12.6 歳), 同時接種群  $6.98 \pm 2.741$  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, 本治験においては, 接種要注意者 13 例(6 ヶ月以上 3 歳未満に 7 例, 3 歳以上 13 歳未満に 6 例)に治験薬が接種された。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 ヶ月以上 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。

## 2.7 臨床概要

1回目接種例		80
単独接種群	6ヵ月以上3歳未満(0.25mL)	21
	3歳以上13歳未満(0.5mL)	19
	全体	40
同時接種群	6ヵ月以上3歳未満(0.25mL)	20
	3歳以上13歳未満(0.5mL)	20
	全体	40

安全性解析対象集団		80
単独接種群	6ヵ月以上3歳未満(0.25mL)	21
	3歳以上13歳未満(0.5mL)	19
	全体	40
同時接種群	6ヵ月以上3歳未満(0.25mL)	20
	3歳以上13歳未満(0.5mL)	20
	全体	40

安全性解析対象集団除外例		0
単独接種群	6ヵ月以上3歳未満(0.25mL)	0
	3歳以上13歳未満(0.5mL)	0
	全体	0
同時接種群	6ヵ月以上3歳未満(0.25mL)	0
	3歳以上13歳未満(0.5mL)	0
	全体	0

免疫原性解析対象集団：FAS		80
単独接種群	6ヵ月以上3歳未満(0.25mL)	21
	3歳以上13歳未満(0.5mL)	19
	全体	40
同時接種群	6ヵ月以上3歳未満(0.25mL)	20
	3歳以上13歳未満(0.5mL)	20
	全体	40

免疫原性解析対象集団：FAS除外例		0
単独接種群	6ヵ月以上3歳未満(0.25mL)	0
	3歳以上13歳未満(0.5mL)	0
	全体	0
同時接種群	6ヵ月以上3歳未満(0.25mL)	0
	3歳以上13歳未満(0.5mL)	0
	全体	0

免疫原性解析対象集団：PPS		79
単独接種群	6ヵ月以上3歳未満(0.25mL)	20
	3歳以上13歳未満(0.5mL)	19
	全体	39
同時接種群	6ヵ月以上3歳未満(0.25mL)	20
	3歳以上13歳未満(0.5mL)	20
	全体	40

免疫原性解析対象集団：PPS除外例		1
単独接種群	6ヵ月以上3歳未満(0.25mL)	1
	3歳以上13歳未満(0.5mL)	0
	全体	1
同時接種群	6ヵ月以上3歳未満(0.25mL)	0
	3歳以上13歳未満(0.5mL)	0
	全体	0

図 2.7.3.3.1-1 解析対象集団の構成(治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-1)



## 2.7 臨床概要

表 2.7.3.3.1-5 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 背景因子	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
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	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	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)

## (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)における解析対象集団の構成を図 2.7.3.3.1-2 に、人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1-6 に示す。

本治験では、GCP 不適合例及び治験薬接種後の安全性データが全くない被験者はなく、治験薬接種を受けた 90 例全例(0.25 mL(6ヵ月以上3歳未満):54例,0.5 mL(3歳以上13歳未満):36例)が安全性解析対象集団に採用された。また、治験薬接種後の免疫原性データが全くない被験者もなく、90 例全例が最大の解析対象集団(FAS)に採用された。FAS 90 例のうち、除外基準に抵触した不適格例 1 例が PPS から除外されたため、治験実施計画書に適合した解析対象集団(PPS)は 89 例(0.25 mL(6ヵ月以上3歳未満):53例,0.5 mL(3歳以上13歳未満):36例)であった。

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%(23/54)、女児 57.4%(31/54)、3歳以上13歳未満では男児 50.0%(18/36)、女児 50.0%(18/36)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-

## 2.7 臨床概要

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 ヶ月以上 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 ヶ月以上 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。

1回目接種例	90		
0.25mL(6ヵ月以上3歳未満)	54		
0.5mL(3歳以上13歳未満)	36		
安全性解析対象集団	90	安全性解析対象集団除外例	0
0.25mL(6ヵ月以上3歳未満)	54	0.25mL(6ヵ月以上3歳未満)	0
0.5mL(3歳以上13歳未満)	36	0.5mL(3歳以上13歳未満)	0
免疫原性解析対象集団：FAS	90	免疫原性解析対象集団：FAS除外例	0
0.25mL(6ヵ月以上3歳未満)	54	0.25mL(6ヵ月以上3歳未満)	0
0.5mL(3歳以上13歳未満)	36	0.5mL(3歳以上13歳未満)	0
免疫原性解析対象集団：PPS	89	免疫原性解析対象集団：PPS除外例	1
0.25mL(6ヵ月以上3歳未満)	53	0.25mL(6ヵ月以上3歳未満)	1
0.5mL(3歳以上13歳未満)	36	0.5mL(3歳以上13歳未満)	0

図 2.7.3.3.1-2 解析対象集団の構成(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

## 2.7 臨床概要

表 2.7.3.3.1-6 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)

()内は割合を示す

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)

## 2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本剤の臨床的有效性を示す試験は、小児を対象とした2つの第Ⅲ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)である。

2つの試験において、治験薬に含まれる株が同じであった、A/カリフォルニア/7/2009 及び B/ブリスベン/60/2008HA 抗原に対する HI 抗体価の成績を比較した結果を表 2.7.3.3.2-1 に示す。

A/カリフォルニア/7/2009 に対しては、いずれの試験においても、いずれの年齢(接種量)でも接種回数に伴い GMT が上昇し、試験間で同様の免疫応答を示した。

B/ブリスベン/60/2008 に対しては、いずれの試験においても、6ヵ月以上3歳未満では接種回数に伴い GMT が上昇し、3歳以上13歳未満では1回接種により GMT は上昇するが2回接種後(事後観察時)には変化が認められず、試験間で同様の免疫応答を示した。

## 2.7 臨床概要

表 2.7.3.3.2-1 HI 抗体価成績の試験間比較 (FAS)

年齢区分	時期	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)								B/ブリスベン/60/2008							
		HI								HI							
		KIB-H1N1-PEDFLU-1				KIB-H1N1-PEDFLU-2				KIB-H1N1-PEDFLU-1				KIB-H1N1-PEDFLU-2			
		解析対象例数	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)	解析対象例数	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)	解析対象例数	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)	解析対象例数	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)
6ヵ月以上 3歳未満	1回目接種前	41	-	5.1	-	54	-	5.68	-	20	-	5.0	-	54	-	5.13	-
	2回目接種前	41	19.5	10.7	2.10	54	11.1	8.25	1.45	20	5.0	8.1	1.62	54	9.3	7.35	1.43
	事後観察	41	53.7	33.2	6.53	54	25.9	16.71	2.94	20	25.0	16.8	3.36	54	25.9	12.93	2.52
3歳以上 13歳未満	1回目接種前	39	-	5.2	-	36	-	9.44	-	20	-	10.0	-	36	-	7.49	-
	2回目接種前	39	48.7	29.6	5.71	36	66.7	74.07	7.85	20	25.0	33.6	3.36	36	66.7	56.57	7.55
	事後観察	39	74.4	60.2	11.62	36	72.2	88.08	9.33	20	30.0	33.6	3.36	36	63.9	49.44	6.60

## 2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 年齢(接種量)別ワクチン株毎の有効性(免疫原性)の比較(治験実施計画書番号:  
KIB-H1N1-PEDFLU-1)

## 1) 抗体陽転率(主要評価項目)

## (1) A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)に対する抗体陽転率

A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) に対する中和抗体及び A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) HA 抗原に対する HI 抗体の抗体陽転率を表 2.7.3.3.3.1-1~4 に示す。

中和抗体の抗体陽転率は、事後観察時において、6ヵ月以上3歳未満は97.6% (単独接種群+同時接種群)、3歳以上13歳未満は94.9% (単独接種群+同時接種群) であった。

同様に、中和抗体の抗体陽転率は、事後観察時において、6ヵ月以上3歳未満は85.4% (単独接種群+同時接種群)、3歳以上13歳未満は84.6% (単独接種群+同時接種群) であった。

一方、HI 抗体の抗体陽転率は、事後観察時において、6ヵ月以上3歳未満で80.5% (単独接種群+同時接種群)、3歳以上13歳未満で87.2% (単独接種群+同時接種群) であった。

同様に、HI 抗体の抗体陽転率は、事後観察時において、6ヵ月以上3歳未満で53.7% (単独接種群+同時接種群)、3歳以上13歳未満で74.4% (単独接種群+同時接種群) であった。

中和抗体及び HI 抗体の抗体陽転率は、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、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。

## 2.7 臨床概要

表 2.7.3.3.1-1 A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)に対する中和抗体の抗体陽転率(治験実施計画書

番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象:FAS

年齢区分:6ヵ月以上3歳未満

項目	陽転定義	接種群	時期	解析対象例数	抗体陽転例数	抗体陽転率(%)	F分布による正確な95%信頼区間
新型A(H1N1)中和	20倍以上 かつ変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	21	11	52.4	29.8~74.3
			事後観察	21	20	95.2	76.2~99.9
		同時接種群	2回目接種前	20	12	60.0	36.1~80.9
			事後観察	20	20	100.0	83.2~100.0
		単独+同時	2回目接種前	41	23	56.1	39.7~71.5
			事後観察	41	40	97.6	87.1~99.9
	40倍以上 かつ変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	21	4	19.0	5.4~41.9
			事後観察	21	18	85.7	63.7~97.0
		同時接種群	2回目接種前	20	6	30.0	11.9~54.3
			事後観察	20	17	85.0	62.1~96.8
		単独+同時	2回目接種前	41	10	24.4	12.4~40.3
			事後観察	41	35	85.4	70.8~94.4

表 2.7.3.3.1-2 A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)に対する中和抗体の抗体陽転率(治験実施計画書

番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象:FAS

年齢区分:3歳以上13歳未満

項目	陽転定義	接種群	時期	解析対象例数	抗体陽転例数	抗体陽転率(%)	F分布による正確な95%信頼区間
新型A(H1N1)中和	20倍以上 かつ変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	19	11	57.9	33.5~79.7
			事後観察	19	18	94.7	74.0~99.9
		同時接種群	2回目接種前	20	16	80.0	56.3~94.3
			事後観察	20	19	95.0	75.1~99.9
		単独+同時	2回目接種前	39	27	69.2	52.4~83.0
			事後観察	39	37	94.9	82.7~99.4
	40倍以上 かつ変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	19	6	31.6	12.6~56.6
			事後観察	19	16	84.2	60.4~96.6
		同時接種群	2回目接種前	20	14	70.0	45.7~88.1
			事後観察	20	17	85.0	62.1~96.8
		単独+同時	2回目接種前	39	20	51.3	34.8~67.6
			事後観察	39	33	84.6	69.5~94.1

表 2.7.3.3.1-3 A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)HA 抗原に対するH1抗体の抗体陽転率(治験実施計

画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象:FAS

年齢区分:6ヵ月以上3歳未満

項目	陽転定義	接種群	時期	解析対象例数	抗体陽転例数	抗体陽転率(%)	F分布による正確な95%信頼区間
新型A(H1N1)HI	20倍以上 かつ変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	21	5	23.8	8.2~47.2
			事後観察	21	16	76.2	52.8~91.8
		同時接種群	2回目接種前	20	8	40.0	19.1~63.9
			事後観察	20	17	85.0	62.1~96.8
		単独+同時	2回目接種前	41	13	31.7	18.1~48.1
			事後観察	41	33	80.5	65.1~91.2
	40倍以上 かつ変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	21	3	14.3	3.0~36.3
			事後観察	21	12	57.1	34.0~78.2
		同時接種群	2回目接種前	20	5	25.0	8.7~49.1
			事後観察	20	10	50.0	27.2~72.8
		単独+同時	2回目接種前	41	8	19.5	8.8~34.9
			事後観察	41	22	53.7	37.4~69.3

## 2.7 臨床概要

表 2.7.3.3.3.1-4 A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)HA 抗原に対する HI 抗体の抗体陽転率 (治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象：FAS  
年齢区分：3歳以上13歳未満

項目	陽転定義	接種群	時期	解析対象例数	抗体陽転例数	抗体陽転率 (%)	F分布による正確な95%信頼区間
新型A(H1N1) HI	20倍以上 かつ 変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	19	9	47.4	24.4 ~ 71.1
			事後観察	19	17	89.5	66.9 ~ 98.7
		同時接種群	2回目接種前	20	14	70.0	45.7 ~ 88.1
			事後観察	20	17	85.0	62.1 ~ 96.8
	40倍以上 かつ 変化率4倍以上	単独 + 同時	2回目接種前	39	23	59.0	42.1 ~ 74.4
			事後観察	39	34	87.2	72.6 ~ 95.7
		単独接種群	2回目接種前	19	6	31.6	12.6 ~ 56.6
			事後観察	19	13	68.4	43.4 ~ 87.4
		同時接種群	2回目接種前	20	13	65.0	40.8 ~ 84.6
			事後観察	20	16	80.0	56.3 ~ 94.3
		単独 + 同時	2回目接種前	39	19	48.7	32.4 ~ 65.2
			事後観察	39	29	74.4	57.9 ~ 87.0

(2) A/ブリスベン/59/2007(H1N1)HA 抗原に対する HI 抗体陽転率

A/ブリスベン/59/2007 (H1N1) HA 抗原に対する HI 抗体陽転率を表 2.7.3.3.3.1-5~6 に示す。

A/ブリスベン/59/2007 (H1N1) HA 抗原に対する HI 抗体陽転率 及び HI 抗体陽転率 は、事後観察時において、6 ヶ月以上 3 歳未満とともに 55.0% (同時接種群)、3 歳以上 13 歳未満とともに 40.0% (同時接種群) であった。

同時接種群における A/ブリスベン/59/2007 (H1N1) HA 抗原に対する HI 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。

表 2.7.3.3.3.1-5 A/ブリスベン/59/2007(H1N1)HA 抗原に対する HI 抗体の抗体陽転率 (治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象：FAS  
年齢区分：6ヵ月以上3歳未満

項目	陽転定義	接種群	時期	解析対象例数	抗体陽転例数	抗体陽転率 (%)	F分布による正確な95%信頼区間
A(H1N1) HI	20倍以上 かつ 変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	21	3	14.3	3.0 ~ 36.3
			事後観察	21	2	9.5	1.2 ~ 30.4
		同時接種群	2回目接種前	20	6	30.0	11.9 ~ 54.3
			事後観察	20	11	55.0	31.5 ~ 76.9
	40倍以上 かつ 変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	21	3	14.3	3.0 ~ 36.3
			事後観察	21	2	9.5	1.2 ~ 30.4
		同時接種群	2回目接種前	20	6	30.0	11.9 ~ 54.3
			事後観察	20	11	55.0	31.5 ~ 76.9

## 2.7 臨床概要

表 2.7.3.3.1-6 A/ブリスベン/59/2007(H1N1)HA 抗原に対する HI 抗体の抗体陽転率 (治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: FAS

年齢区分: 3歳以上13歳未満

項目	陽転定義	接種群	時期	解析対象例数	抗体陽転例数	抗体陽転率 (%)	F分布による正確な95%信頼区間
A(H1N1) HI	20倍以上 かつ 変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	19	2	10.5	1.3 ~ 33.1
			事後観察	19	2	10.5	1.3 ~ 33.1
		同時接種群	2回目接種前	20	8	40.0	19.1 ~ 63.9
			事後観察	20	8	40.0	19.1 ~ 63.9
	40倍以上 かつ 変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	19	2	10.5	1.3 ~ 33.1
			事後観察	19	2	10.5	1.3 ~ 33.1
		同時接種群	2回目接種前	20	8	40.0	19.1 ~ 63.9
			事後観察	20	8	40.0	19.1 ~ 63.9

(3) A/ウルグアイ/716/2007(H3N2)HA 抗原に対する HI 抗体陽転率

A/ウルグアイ/716/2007(H3N2)HA 抗原に対する HI 抗体陽転率を表 2.7.3.3.1-7~8 に示す。

A/ウルグアイ/716/2007(H3N2)HA 抗原に対する HI 抗体陽転率は、事後観察時において、6ヵ月以上3歳未満で90.0%(同時接種群)、3歳以上13歳未満で45.0%(同時接種群)であった。同様に、A/ウルグアイ/716/2007(H3N2)HA 抗原に対する HI 抗体陽転率は、事後観察時において、6ヵ月以上3歳未満で70.0%(同時接種群)、3歳以上13歳未満で35.0%(同時接種群)であった。

同時接種群における A/ウルグアイ/716/2007(H3N2)HA 抗原に対する HI 抗体陽転率は、6ヵ月以上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。

表 2.7.3.3.1-7 A/ウルグアイ/716/2007(H3N2)HA 抗原に対する HI 抗体の抗体陽転率 (治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: FAS

年齢区分: 6ヵ月以上3歳未満

項目	陽転定義	接種群	時期	解析対象例数	抗体陽転例数	抗体陽転率 (%)	F分布による正確な95%信頼区間
A(H3N2) HI	20倍以上 かつ 変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	21	3	14.3	3.0 ~ 36.3
			事後観察	21	0	0.0	0.0 ~ 16.1
		同時接種群	2回目接種前	20	13	65.0	40.8 ~ 84.6
			事後観察	20	18	90.0	68.3 ~ 98.8
	40倍以上 かつ 変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	21	1	4.8	0.1 ~ 23.8
			事後観察	21	0	0.0	0.0 ~ 16.1
		同時接種群	2回目接種前	20	8	40.0	19.1 ~ 63.9
			事後観察	20	14	70.0	45.7 ~ 88.1

## 2.7 臨床概要

表 2.7.3.3.1-8 A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2) HA 抗原に対する HI 抗体の抗体陽転率 (治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: FAS  
年齢区分: 3歳以上13歳未満

項目	陽転定義	接種群	時期	解析対象例数	抗体陽転例数	抗体陽転率 (%)	F分布による正確な95%信頼区間
A(H3N2) HI	20倍以上 かつ 変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	19	0	0.0	0.0 ~ 17.6
			事後観察	19	0	0.0	0.0 ~ 17.6
		同時接種群	2回目接種前	20	9	45.0	23.1 ~ 68.5
			事後観察	20	9	45.0	23.1 ~ 68.5
	40倍以上 かつ 変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	19	0	0.0	0.0 ~ 17.6
		同時接種群	2回目接種前	20	7	35.0	15.4 ~ 59.2
			事後観察	19	0	0.0	0.0 ~ 17.6
			事後観察	20	7	35.0	15.4 ~ 59.2

## (4) B/ブリスベン/60/2008HA 抗原に対する HI 抗体陽転率

B/ブリスベン/60/2008HA 抗原に対する HI 抗体陽転率を表 2.7.3.3.1-9~10 に示す。

B/ブリスベン/60/2008HA 抗原に対する HI 抗体陽転率は、事後観察時において、6 ヶ月以上 3 歳未満で 60.0% (同時接種群)、3 歳以上 13 歳未満で 55.0% (同時接種群) であった。

B/ブリスベン/60/2008HA 抗原に対する HI 抗体陽転率は、事後観察時において、6 ヶ月以上 3 歳未満で 25.0% (同時接種群)、3 歳以上 13 歳未満で 30.0% (同時接種群) であった。

同時接種群における B/ブリスベン/60/2008HA 抗原に対する HI 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。

表 2.7.3.3.1-9 B/ブリスベン/60/2008 (H1N1) HA 抗原に対する HI 抗体の抗体陽転率 (治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: FAS  
年齢区分: 6ヵ月以上3歳未満

項目	陽転定義	接種群	時期	解析対象例数	抗体陽転例数	抗体陽転率 (%)	F分布による正確な95%信頼区間
B HI	20倍以上 かつ 変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	21	0	0.0	0.0 ~ 16.1
			事後観察	21	0	0.0	0.0 ~ 16.1
		同時接種群	2回目接種前	20	4	20.0	5.7 ~ 43.7
			事後観察	20	12	60.0	36.1 ~ 80.9
	40倍以上 かつ 変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	21	0	0.0	0.0 ~ 16.1
		同時接種群	2回目接種前	20	1	5.0	0.1 ~ 24.9
			事後観察	21	0	0.0	0.0 ~ 16.1
			事後観察	20	5	25.0	8.7 ~ 49.1



## 2.7 臨床概要

表 2.7.3.3.1-10 B/ブリスベン/60/2008(H1N1)HA 抗原に対する HI 抗体の抗体陽転率 (治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: FAS  
年齢区分: 3歳以上13歳未満

項目	陽転定義	接種群	時期	解析対象例数	抗体陽転例数	抗体陽転率 (%)	F分布による正確な95%信頼区間
B HI	20倍以上 かつ 変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	19	0	0.0	0.0 ~ 17.6
			事後観察	19	0	0.0	0.0 ~ 17.6
		同時接種群	2回目接種前	20	11	55.0	31.5 ~ 76.9
			事後観察	20	11	55.0	31.5 ~ 76.9
	40倍以上 かつ 変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	19	0	0.0	0.0 ~ 17.6
		同時接種群	2回目接種前	20	5	25.0	8.7 ~ 49.1
			事後観察	20	6	30.0	11.9 ~ 54.3

## 2) 抗体価の推移及び変化率 (副次評価項目)

## (1) A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)に対する抗体価の推移及び変化率

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 抗体価の幾何平均抗体価及び抗体価変化率を表 2.7.3.3.1-11~12 に示す。また、各抗体価の頻度分布を表 2.7.3.3.1-13~16 に示す。

中和抗体価及び HI 抗体価の幾何平均抗体価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、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。本剤接種後の幾何平均抗体価及び抗体価変化率は、6 ヶ月以上 3 歳未満と比較して、3 歳以上 13 歳未満で高値であった。

表 2.7.3.3.1-11 A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)に対する幾何平均抗体価及び抗体価変化率 (治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: FAS  
年齢区分: 6ヵ月以上3歳未満

6ヵ月以上3歳未満			A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)			
			中和抗体価		HI 抗体価	
接種群	時期	解析対象例数	幾何平均抗体価	抗体価変化率	幾何平均抗体価	抗体価変化率
単独接種群	1回目接種前	21	5.0	-	5.0	-
	2回目接種前	21	15.9	3.17	9.4	1.87
	事後観察	21	77.4	15.48	31.7	6.35
同時接種群	1回目接種前	20	5.5	-	5.2	-
	2回目接種前	20	21.4	3.86	12.3	2.38
	事後観察	20	74.6	13.45	34.8	6.73
単独 + 同時	1回目接種前	41	5.3	-	5.1	-
	2回目接種前	41	18.4	3.49	10.7	2.10
	事後観察	41	76.0	14.46	33.2	6.53

## 2.7 臨床概要

表 2.7.3.3.1-12 A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)に対する幾何平均抗体価及び抗体価変化率(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: FAS

年齢区分: 3歳以上13歳未満

3歳以上13歳未満			A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)			
接種群	時期	解析対象例数	中和抗体価		HI抗体価	
			幾何平均抗体価	抗体価変化率	幾何平均抗体価	抗体価変化率
単独接種群	1回目接種前	19	6.2	-	5.4	-
	2回目接種前	19	26.8	4.30	20.7	3.86
	事後観察	19	138.3	22.22	59.8	11.11
同時接種群	1回目接種前	20	5.5	-	5.0	-
	2回目接種前	20	62.8	11.31	41.4	8.28
	事後観察	20	109.3	19.70	60.6	12.13
単独 + 同時	1回目接種前	39	5.9	-	5.2	-
	2回目接種前	39	41.4	7.06	29.6	5.71
	事後観察	39	122.6	20.89	60.2	11.62

表 2.7.3.3.1-13 A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)に対する中和抗体価の頻度分布(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: FAS

年齢区分: 6ヵ月以上3歳未満

1) ( )内は対数変換値(Log10)

項目	接種群	時期	解析対象例数	抗体価 <sup>1)</sup>								
				<10 (0.70)	10 (1.00)	20 (1.30)	40 (1.60)	80 (1.90)	160 (2.20)	320 (2.51)	640 (2.81)	1280 (3.11)
新型A(H1N1) 中和	単独接種群	1回目接種前	21	21	0	0	0	0	0	0	0	0
		2回目接種前	21	6	4	7	1	1	2	0	0	0
		事後観察	21	1	0	2	5	5	6	1	0	1
	同時接種群	1回目接種前	20	19	0	0	1	0	0	0	0	0
		2回目接種前	20	4	4	6	2	1	2	1	0	0
		事後観察	20	0	0	3	7	5	2	1	1	1
	単独 + 同時	1回目接種前	41	40	0	0	1	0	0	0	0	0
		2回目接種前	41	10	8	13	3	2	4	1	0	0
		事後観察	41	1	0	5	12	10	8	2	1	2

表 2.7.3.3.1-14 A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)に対する中和抗体価の頻度分布(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: FAS

年齢区分: 3歳以上13歳未満

1) ( )内は対数変換値(Log10)

項目	接種群	時期	解析対象例数	抗体価 <sup>1)</sup>								
				<10 (0.70)	10 (1.00)	20 (1.30)	40 (1.60)	80 (1.90)	160 (2.20)	320 (2.51)	640 (2.81)	1280 (3.11)
新型A(H1N1) 中和	単独接種群	1回目接種前	19	16	1	1	1	0	0	0	0	0
		2回目接種前	19	0	6	6	3	2	1	1	0	0
		事後観察	19	0	0	2	3	2	6	3	2	1
	同時接種群	1回目接種前	20	17	3	0	0	0	0	0	0	0
		2回目接種前	20	0	4	2	4	3	4	1	1	1
		事後観察	20	0	1	2	1	9	2	1	3	1
	単独 + 同時	1回目接種前	39	33	4	1	1	0	0	0	0	0
		2回目接種前	39	0	10	8	7	5	5	2	1	1
		事後観察	39	0	1	4	4	11	8	4	5	2

## 2.7 臨床概要

表 2.7.3.3.3.1-15 A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)HA 抗原に対する HI 抗体価の頻度分布 (治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: FAS

年齢区分: 6ヵ月以上3歳未満

1) ( ) 内は対数変換値(Log10)

年齢区分：6カ月以上5歳未満				1) ( )内は対数変換値(Log10)								
項目	接種群	時期	解析 対象 例数	抗体価 <sup>1)</sup>								
				<10 (0.70)	10 (1.00)	20 (1.30)	40 (1.60)	80 (1.90)	160 (2.20)	320 (2.51)	640 (2.81)	1280 (3.11)
新型A(H1N1) HI	単独接種群	1回目接種前	21	21	0	0	0	0	0	0	0	0
		2回目接種前	21	12	4	2	1	2	0	0	0	0
		事後観察	21	3	2	4	5	5	1	1	0	0
	同時接種群	1回目接種前	20	19	1	0	0	0	0	0	0	0
		2回目接種前	20	8	4	3	4	1	0	0	0	0
		事後観察	20	0	3	7	5	2	2	1	0	0
	単独 + 同時	1回目接種前	41	40	1	0	0	0	0	0	0	0
		2回目接種前	41	20	8	5	5	3	0	0	0	0
		事後観察	41	3	5	11	10	7	3	2	0	0

表 2.7.3.3.3.1-16 A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)HA 抗原に対する HI 抗体価の頻度分布 (治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: FAS

年齢区分: 3歳以上13歳未満

1) ( ) 内は対数変換値(Log10)

年齢区分：3歳以上13歳未満				1) ( )内は対数変換値(Log10)								
項目	接種群	時期	解析 対象 例数	抗体価 <sup>1)</sup>								
				<10 (0.70)	10 (1.00)	20 (1.30)	40 (1.60)	80 (1.90)	160 (2.20)	320 (2.51)	640 (2.81)	1280 (3.11)
新型A(H1N1) HI	単独接種群	1回目接種前	19	18	0	1	0	0	0	0	0	0
		2回目接種前	19	4	5	4	0	4	2	0	0	0
		事後観察	19	0	1	4	4	6	2	1	1	0
	同時接種群	1回目接種前	20	20	0	0	0	0	0	0	0	0
		2回目接種前	20	3	3	1	4	5	1	2	1	0
		事後観察	20	1	2	1	6	5	1	3	1	0
	単独 + 同時	1回目接種前	39	38	0	1	0	0	0	0	0	0
		2回目接種前	39	7	8	5	4	9	3	2	1	0
		事後観察	39	1	3	5	10	11	3	4	2	0

(2) A/ブリスベン/59/2007(H1N1)HA 抗原, A/ウルグアイ/716/2007(H3N2)HA 抗原, B/ブリスベン/60/2008HA 抗原に対する抗体価の推移及び変化率

A/ブリスベン/59/2007 (H1N1) HA 抗原, A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2) HA 抗原, B/ブリスベン/60/2008HA 抗原に対する HI 抗体価の幾何平均抗体価及び抗体価変化率を表

2.7.3.3.3.1-17~18 に示す。また, 各株に対する HI 抗体価の頻度分布を表 2.7.3.3.3.1-19~24 に示す。

同時接種群における A/ブリスベン/59/2007 (H1N1) HA 抗原に対する HI 抗体価の幾何平均抗体価は, 接種回数に伴い上昇し, 事後観察時において, 6ヵ月以上3歳未満と3歳以上13歳未満で同程度であった。

同時接種群における A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2) HA 抗原に対する HI 抗体価の幾何平均抗体価は, 6ヵ月以上3歳未満では接種回数に伴い上昇したが, 3歳以上13歳未満では2回目接種前では上昇するものの, 事後観察時では上昇は認められなかった。

同時接種群における B/ブリスベン/60/2008HA 抗原に対する HI 抗体価の本剤接種後の幾何平均抗体価は, 6ヵ月以上3歳未満では接種回数に伴い上昇したが, 3歳以上13歳未満では2回目接

## 2.7 臨床概要

種前と事後観察時では変化がなかった。また、事後観察時における HI 抗体価は、接種前と比較して、6 ヶ月以上 3 歳未満及び 3 歳以上 13 歳未満とともに、3.36 倍の上昇を示した。

表 2.7.3.3.1-17 A/ブリスベン/59/2007(H1N1)HA 抗原, A/ウルグアイ/716/2007(H3N2)HA 抗原, B/ブリスベン/60/2008HA 抗原に対する幾何平均抗体価, 抗体価変化率 (治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: FAS

年齢区分: 6 ヶ月以上 3 歳未満

6 ヶ月以上 3 歳未満			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	
接種群	時期	解析 対象 例数	幾何平均 抗体価	抗体価 変化率	幾何平均 抗体価	抗体価 変化率	幾何平均 抗体価	抗体価 変化率
単独接種群	1回目接種前	21	17.0	-	7.0	-	5.5	-
	2回目接種前	21	27.8	1.64	10.0	1.44	5.7	1.03
	事後観察	21	23.6	1.39	8.2	1.18	5.7	1.03
同時接種群	1回目接種前	20	23.8	-	7.6	-	5.0	-
	2回目接種前	20	58.6	2.46	32.5	4.29	8.1	1.62
	事後観察	20	91.9	3.86	51.0	6.73	16.8	3.36

表 2.7.3.3.1-18 A/ブリスベン/59/2007(H1N1)HA 抗原, A/ウルグアイ/716/2007(H3N2)HA 抗原, B/ブリスベン/60/2008HA 抗原に対する幾何平均抗体価, 抗体価変化率 (治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: FAS

年齢区分: 3 歳以上 13 歳未満

3 歳以上 13 歳未満			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	
接種群	時期	解析 対象 例数	幾何平均 抗体価	抗体価 変化率	幾何平均 抗体価	抗体価 変化率	幾何平均 抗体価	抗体価 変化率
単独接種群	1回目接種前	19	53.6	-	33.3	-	13.9	-
	2回目接種前	19	86.1	1.61	34.6	1.04	16.7	1.20
	事後観察	19	83.0	1.55	38.6	1.16	15.5	1.12
同時接種群	1回目接種前	20	37.3	-	44.4	-	10.0	-
	2回目接種前	20	85.7	2.30	117.1	2.64	33.6	3.36
	事後観察	20	95.1	2.55	98.5	2.22	33.6	3.36

表 2.7.3.3.1-19 A/ブリスベン/59/2007(H1N1)HA 抗原に対する HI 抗体価の頻度分布 (治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: FAS

年齢区分: 6 ヶ月以上 3 歳未満

1) ( ) 内は対数変換値 (Log10)

年齢区分：6カ月以上5歳未満				1) ( )内は対数変換値(Log10)								
項目	接種群	時期	解析 対象 例数	抗体価 <sup>1)</sup>								
				<10 (0.70)	10 (1.00)	20 (1.30)	40 (1.60)	80 (1.90)	160 (2.20)	320 (2.51)	640 (2.81)	1280 (3.11)
A(H1N1) HI	単独接種群	1回目接種前	21	0	12	7	1	0	0	0	0	1
		2回目接種前	21	0	4	9	6	1	0	0	0	1
		事後観察	21	0	7	8	4	1	0	0	0	1
	同時接種群	1回目接種前	20	0	7	7	3	1	1	1	0	0
		2回目接種前	20	0	1	7	3	2	5	1	0	1
		事後観察	20	0	0	2	4	8	2	3	0	1

## 2.7 臨床概要

表 2.7.3.3.1-20 A/ブリスベン/59/2007(H1N1)HA 抗原に対する HI 抗体価の頻度分布 (治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: FAS

年齢区分: 3歳以上13歳未満

1)()内は対数変換値(Log10)

年齢区分：5歳以上13歳未満				1) ( )内は対数変換値(Log10)								
項目	接種群	時期	解析 対象 例数	抗体価 <sup>1)</sup>								
				<10 (0.70)	10 (1.00)	20 (1.30)	40 (1.60)	80 (1.90)	160 (2.20)	320 (2.51)	640 (2.81)	1280 (3.11)
A(H1N1) HI	単独接種群	1回目接種前	19	0	0	5	6	4	3	1	0	0
		2回目接種前	19	0	0	1	4	8	4	2	0	0
		事後観察	19	0	0	1	5	7	4	2	0	0
	同時接種群	1回目接種前	20	0	3	6	4	5	1	1	0	0
		2回目接種前	20	0	0	1	5	7	5	2	0	0
		事後観察	20	0	0	0	5	7	6	2	0	0

表 2.7.3.3.1-21 A/ウルグアイ/716/2007(H3N2)HA 抗原に対する HI 抗体価の頻度分布 (治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: FAS

年齢区分: 6ヵ月以上3歳未満

1)()内は対数変換値(Log10)

項目	接種群	時期	解析 対象 例数	抗体価 <sup>1)</sup>								
				<10 (0.70)	10 (1.00)	20 (1.30)	40 (1.60)	80 (1.90)	160 (2.20)	320 (2.51)	640 (2.81)	1280 (3.11)
A(H3N2) HI	単独接種群	1回目接種前	21	13	7	0	1	0	0	0	0	0
		2回目接種前	21	10	4	5	1	1	0	0	0	0
		事後観察	21	12	5	3	0	1	0	0	0	0
	同時接種群	1回目接種前	20	13	5	1	0	0	1	0	0	0
		2回目接種前	20	1	6	5	1	3	2	1	1	0
		事後観察	20	0	2	4	6	4	3	0	0	1

表 2.7.3.3.1-22 A/ウルグアイ/716/2007(H3N2)HA 抗原に対する HI 抗体価の頻度分布 (治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: FAS

年齢区分: 3歳以上13歳未満

1)()内は対数変換値(Log10)

年齢区分：5歳以上13歳未満				1) ( )内は対数変換値 (Log10)								
項目	接種群	時期	解析 対象 例数	抗体価 <sup>1)</sup>								
				<10 (0.70)	10 (1.00)	20 (1.30)	40 (1.60)	80 (1.90)	160 (2.20)	320 (2.51)	640 (2.81)	1280 (3.11)
A(H3N2) HI	単独接種群	1回目接種前	19	3	3	3	4	2	2	1	1	0
		2回目接種前	19	2	2	5	4	2	3	1	0	0
		事後観察	19	2	2	4	4	3	3	0	1	0
	同時接種群	1回目接種前	20	2	3	3	3	4	2	2	1	0
		2回目接種前	20	0	0	3	2	5	4	3	3	0
		事後観察	20	0	1	2	1	8	4	2	2	0

表 2.7.3.3.1-23 B/ブリスベン/60/2008HA 抗原に対する HI 抗体価の頻度分布 (治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: FAS

年齢区分: 6ヵ月以上3歳未満

1)()内は対数変換値(Log10)

項目	接種群	時期	解析 対象 例数	抗体価 <sup>1)</sup>								
				<10 (0.70)	10 (1.00)	20 (1.30)	40 (1.60)	80 (1.90)	160 (2.20)	320 (2.51)	640 (2.81)	1280 (3.11)
B HI	単独接種群	1回目接種前	21	20	0	0	1	0	0	0	0	0
		2回目接種前	21	20	0	0	0	1	0	0	0	0
		事後観察	21	20	0	0	0	1	0	0	0	0
	同時接種群	1回目接種前	20	20	0	0	0	0	0	0	0	0
		2回目接種前	20	11	5	3	1	0	0	0	0	0
		事後観察	20	5	3	7	3	1	1	0	0	0

## 2.7 臨床概要

表 2.7.3.3.1-24 B/ブリスベン/60/2008HA 抗原に対する HI 抗体価の頻度分布 (治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: FAS

年齢区分: 3歳以上13歳未満

1) ( ) 内は対数変換値 (Log10)

1) ( )内は対数変換値 (Log10)												
項目	接種群	時期	解析 対象 例数	抗体価 <sup>1)</sup>								
				<10 (0.70)	10 (1.00)	20 (1.30)	40 (1.60)	80 (1.90)	160 (2.20)	320 (2.51)	640 (2.81)	1280 (3.11)
B HI	単独接種群	1回目接種前	19	6	4	5	2	2	0	0	0	0
		2回目接種前	19	4	5	5	3	1	1	0	0	0
		事後観察	19	4	5	6	2	2	0	0	0	0
	同時接種群	1回目接種前	20	11	3	3	1	2	0	0	0	0
		2回目接種前	20	0	4	7	4	2	1	2	0	0
		事後観察	20	1	2	5	8	1	3	0	0	0

2.7.3.3.2 年齢(接種量)別ワクチン株毎の有効性(免疫原性)の比較 (治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2)

## 1) HI 抗体陽転率

## (1) A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)HA 抗原に対する HI 抗体陽転率

A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) HA 抗原に対する HI 抗体陽転率を表 2.7.3.3.2-1 に示す。

HI 抗体陽転率 (抗体陽転例数/解析対象例数; 95%信頼区間) は, 6 ヶ月以上 3 歳未満では 2 回目接種前は 11.1% (6/54; 4.2%–22.6%), 事後観察時は 25.9% (14/54; 15.0%–39.7%) であった。事後観察時に HI 抗体陽転率は, 2 回目接種前より上昇したが, >40%までは上昇しなかった。

3 歳以上 13 歳未満では 2 回目接種前は 66.7% (24/36; 49.0%–81.4%), 事後観察時は 72.2% (26/36; 54.8%–85.8%) であった。2 回目接種前及び事後観察時とも HI 抗体陽転率は>40%であり, 事後観察時での上昇は軽度であった。

表 2.7.3.3.2-1 A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)HA 抗原に対する HI 抗体の抗体陽転率 (治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象: FAS

1) 「接種前10未満かつ接種後40以上」または「接種前10以上かつ変化率4倍以上」

項目	用量	時期	解析対象例数	抗体陽転 <sup>1)</sup> 例数	抗体陽転 <sup>1)</sup> 率 (%)	F分布による正確な95%信頼区間
新型A(H1N1) HI	全体	2回目接種前	90	30	33.3	23.7 ~ 44.1
		事後観察	90	40	44.4	34.0 ~ 55.3
	0.25mL (6ヵ月以上3歳未満)	2回目接種前	54	6	11.1	4.2 ~ 22.6
		事後観察	54	14	25.9	15.0 ~ 39.7
	0.5mL (3歳以上13歳未満)	2回目接種前	36	24	66.7	49.0 ~ 81.4
		事後観察	36	26	72.2	54.8 ~ 85.8

## 2.7 臨床概要

## (2) A/ビクトリア/210/2009(H3N2)HA 抗原に対する HI 抗体陽転率

A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) HA 抗原に対する HI 抗体陽転率を表 2.7.3.3.3.2-2 に示す。

HI 抗体陽転率（抗体陽転例数/解析対象例数；95%信頼区間）は，6 ヶ月以上 3 歳未満では 2 回目接種前は 20.4%（11/54；10.6%–33.5%），事後観察時は 46.3%（25/54；32.6%–60.4%）であった。事後観察時に HI 抗体陽転率は，2 回目接種前より上昇し>40%となった。

3 歳以上 13 歳未満では 2 回目接種前は 63.9%（23/36；46.2%–79.2%），事後観察時は 75.0%（27/36；57.8%–87.9%）であった。2 回目接種前及び事後観察時とも HI 抗体陽転率は>40%であり，事後観察時での上昇は軽度であった。

表 2.7.3.3.3.2-2 A/ビクトリア/210/2009(H3N2)HA 抗原に対する HI 抗体の抗体陽転率(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象：FAS 1)「接種前10未満かつ接種後40以上」または「接種前10以上かつ変化率4倍以上」

項目	用量	時期	解析対象例数	抗体陽転 <sup>1)</sup> 例数	抗体陽転 <sup>1)</sup> 率(%)	F分布による正確な95%信頼区間
A(H3N2) HI	全体	2回目接種前	90	34	37.8	27.8～48.6
		事後観察	90	52	57.8	46.9～68.1
	0.25mL (6ヵ月以上3歳未満)	2回目接種前	54	11	20.4	10.6～33.5
		事後観察	54	25	46.3	32.6～60.4
	0.5mL (3歳以上13歳未満)	2回目接種前	36	23	63.9	46.2～79.2
		事後観察	36	27	75.0	57.8～87.9

## (3) B/ブリスベン/60/2008HA 抗原に対する HI 抗体陽転率

B/ブリスベン/60/2008HA 抗原に対する HI 抗体陽転率を表 2.7.3.3.3.2-3 に示す。

HI 抗体陽転率（抗体陽転例数/解析対象例数；95%信頼区間）は，6 ヶ月以上 3 歳未満では 2 回目接種前は 9.3%（5/54；3.1%–20.3%），事後観察時は 25.9%（14/54；15.0%–39.7%）であった。事後観察時に HI 抗体陽転率は，2 回目接種前より上昇したが，>40%までは上昇しなかった。

3 歳以上 13 歳未満では 2 回目接種前は 66.7%（24/36；49.0%–81.4%），事後観察時は 63.9%（23/36；46.2%–79.2%）であった。2 回目接種前及び事後観察時とも HI 抗体陽転率は>40%であり，事後観察時での上昇はみられなかった。

表 2.7.3.3.3.2-3 B/ブリスベン/60/2008HA 抗原に対する HI 抗体の抗体陽転率(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象：FAS 1)「接種前10未満かつ接種後40以上」または「接種前10以上かつ変化率4倍以上」

項目	用量	時期	解析対象例数	抗体陽転 <sup>1)</sup> 例数	抗体陽転 <sup>1)</sup> 率(%)	F分布による正確な95%信頼区間
B HI	全体	2回目接種前	90	29	32.2	22.8～42.9
		事後観察	90	37	41.1	30.8～52.0
	0.25mL (6ヵ月以上3歳未満)	2回目接種前	54	5	9.3	3.1～20.3
		事後観察	54	14	25.9	15.0～39.7
	0.5mL (3歳以上13歳未満)	2回目接種前	36	24	66.7	49.0～81.4
		事後観察	36	23	63.9	46.2～79.2

## 2.7 臨床概要

## 2) HI 幾何平均抗体 (GMT) 変化率

## (1) A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)HA 抗原に対する HI 幾何平均抗体 (GMT) 変化率

A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) HA 抗原に対する HI 抗体価の幾何平均抗体変化率を表 2.7.3.3.3.2-4 に示す。

6 ヶ月以上 3 歳未満での GMT 変化率 (95%信頼区間) は, 2 回目接種前は 1.45 (1.01–2.08), 事後観察時は 2.94 (2.05–4.21) であった。事後観察時に GMT 変化率は, 2 回目接種前より増加し, >2.5 となった。

3 歳以上 13 歳未満での GMT 変化率 (95%信頼区間) は, 2 回目接種前は 7.85 (4.46–13.80), 事後観察時は 9.33 (5.62–15.48) であった。2 回目接種前及び事後観察時とも GMT 変化率は >2.5 であり, 事後観察時での増加は軽度であった。

表 2.7.3.3.3.2-4 A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)HA 抗原に対する HI 抗体価の幾何平均抗体変化率 (治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象: FAS						
1) 抗体価の幾何平均値, ( ) 内は対数変換値 (Log10) の平均値						
2) 各時点の幾何平均値 / 1 回目接種前の幾何平均値						
項目	用量	時期	解析対象例数	GMT <sup>1)</sup>	GMT 変化率 <sup>2)</sup>	GMT 変化率 <sup>2)</sup> の 95% 信頼区間
新型 A(H1N1) HI	全体	1 回目接種前	90	6.96 (0.843)	-	-
		2 回目接種前	90	19.85 (1.298)	2.85	1.94 ~ 4.19
		事後観察	90	32.49 (1.512)	4.67	3.32 ~ 6.57
	0.25mL (6 ヶ月以上 3 歳未満)	1 回目接種前	54	5.68 (0.755)	-	-
		2 回目接種前	54	8.25 (0.916)	1.45	1.01 ~ 2.08
		事後観察	54	16.71 (1.223)	2.94	2.05 ~ 4.21
	0.5mL (3 歳以上 13 歳未満)	1 回目接種前	36	9.44 (0.975)	-	-
		2 回目接種前	36	74.07 (1.870)	7.85	4.46 ~ 13.80
		事後観察	36	88.08 (1.945)	9.33	5.62 ~ 15.48

## (2) A/ビクトリア/210/2009(H3N2)HA 抗原に対する HI 幾何平均抗体 (GMT) 変化率

A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) HA 抗原に対する HI 抗体価の幾何平均抗体変化率を表 2.7.3.3.3.2-5 に示す。

6 ヶ月以上 3 歳未満での GMT 変化率 (95%信頼区間) は, 2 回目接種前は 2.27 (1.77–2.93), 事後観察時は 4.67 (3.56–6.11) であった。事後観察時に GMT 変化率は, 2 回目接種前より増加し, >2.5 となった。

3 歳以上 13 歳未満での GMT 変化率 (95%信頼区間) は, 2 回目接種前は 6.86 (3.76–12.52), 事後観察時は 7.41 (4.22–13.01) であった。2 回目接種前及び事後観察時とも GMT 変化率は >2.5 であり, 事後観察時での増加は軽度であった。



## 2.7 臨床概要

表 2.7.3.3.2-5 A/ビクトリア/210/2009(H3N2)HA 抗原に対する HI 抗体価の幾何平均抗体変化率(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象: FAS

1) 抗体価の幾何平均値, ( )内は対数変換値(Log10)の平均値  
2) 各時点の幾何平均値/1回目接種前の幾何平均値

項目	用量	時期	解析対象例数	GMT <sup>1)</sup>	GMT変化率 <sup>2)</sup>	GMT変化率 <sup>2)</sup> の95%信頼区間
A(H3N2) HI	全体	1回目接種前	90	11.14(1.047)	-	-
		2回目接種前	90	39.39(1.595)	3.54	2.42 ~ 5.17
		事後観察	90	62.53(1.796)	5.61	4.00 ~ 7.88
	0.25mL (6ヵ月以上 3歳未満)	1回目接種前	54	7.07(0.849)	-	-
		2回目接種前	54	16.08(1.206)	2.27	1.77 ~ 2.93
		事後観察	54	32.99(1.518)	4.67	3.56 ~ 6.11
	0.5mL (3歳以上 13歳未満)	1回目接種前	36	22.02(1.343)	-	-
		2回目接種前	36	151.02(2.179)	6.86	3.76 ~ 12.52
		事後観察	36	163.11(2.212)	7.41	4.22 ~ 13.01

## (3) B/ブリスベン/60/2008HA 抗原に対する HI 幾何平均抗体(GMT)変化率

B/ブリスベン/60/2008HA 抗原に対する HI 抗体価の幾何平均抗体変化率を表 2.7.3.3.2-6 に示す。

6ヵ月以上3歳未満での GMT 変化率(95%信頼区間)は, 2回目接種前は 1.43(1.14-1.80), 事後観察時は 2.52(1.92-3.30)であった。事後観察時に GMT 変化率は, 2回目接種前より増加し, >2.5 となった。

3歳以上13歳未満での GMT 変化率(95%信頼区間)は, 2回目接種前は 7.55(4.91-11.60), 事後観察時は 6.60(4.35-10.01)であった。2回目接種前及び事後観察時とも GMT 変化率は >2.5 であり, 事後観察時での増加はみられなかった。

表 2.7.3.3.2-6 B/ブリスベン/60/2008HA 抗原に対する HI 抗体価の幾何平均抗体変化率(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象: FAS

1) 抗体価の幾何平均値, ( )内は対数変換値(Log10)の平均値  
2) 各時点の幾何平均値/1回目接種前の幾何平均値

項目	用量	時期	解析対象例数	GMT <sup>1)</sup>	GMT変化率 <sup>2)</sup>	GMT変化率 <sup>2)</sup> の95%信頼区間
B HI	全体	1回目接種前	90	5.97(0.776)	-	-
		2回目接種前	90	16.62(1.221)	2.79	2.06 ~ 3.77
		事後観察	90	22.11(1.345)	3.70	2.83 ~ 4.85
	0.25mL (6ヵ月以上 3歳未満)	1回目接種前	54	5.13(0.710)	-	-
		2回目接種前	54	7.35(0.866)	1.43	1.14 ~ 1.80
		事後観察	54	12.93(1.111)	2.52	1.92 ~ 3.30
	0.5mL (3歳以上 13歳未満)	1回目接種前	36	7.49(0.875)	-	-
		2回目接種前	36	56.57(1.753)	7.55	4.91 ~ 11.60
		事後観察	36	49.44(1.694)	6.60	4.35 ~ 10.01

## 2.7 臨床概要

## 3) HI 抗体保有率

## (1) A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)HA 抗原に対する HI 抗体保有率

A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) HA 抗原に対する HI 抗体保有率を表 2.7.3.3.3.2-7 に示す。

HI 抗体保有率 (抗体保有例数/解析対象例数; 95%信頼区間) は, 6 ヶ月以上 3 歳未満では 1 回目接種前は 3.7% (2/54; 0.5%–12.7%), 2 回目接種前は 11.1% (6/54; 4.2%–22.6%), 事後観察時は 25.9% (14/54; 15.0%–39.7%) であった。事後観察時に HI 抗体保有率は, 2 回目接種前より上昇したが, >70%には達しなかった。

3 歳以上 13 歳未満では 1 回目接種前は 19.4% (7/36; 8.2%–36.0%), 2 回目接種前は 72.2% (26/36; 54.8%–85.8%), 事後観察時は 77.8% (28/36; 60.8%–89.9%) であった。2 回目接種前及び事後観察時とも HI 抗体保有率は>70%であり, 事後観察時での増加はわずかであった。

表 2.7.3.3.3.2-7 A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)HA 抗原に対する HI 抗体の抗体保有率 (治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2)

項目	用量	時期	解析対象例数	抗体保有 <sup>1)</sup> 例数	抗体保有 <sup>1)</sup> 率 (%)	1) 「抗体価40以上」
						F分布による正確な95%信頼区間
新型A(H1N1) HI	全体	1回目接種前	90	9	10.0	4.7 ~ 18.1
		2回目接種前	90	32	35.6	25.7 ~ 46.3
		事後観察	90	42	46.7	36.1 ~ 57.5
	0.25mL (6ヵ月以上3歳未満)	1回目接種前	54	2	3.7	0.5 ~ 12.7
		2回目接種前	54	6	11.1	4.2 ~ 22.6
		事後観察	54	14	25.9	15.0 ~ 39.7
	0.5mL (3歳以上13歳未満)	1回目接種前	36	7	19.4	8.2 ~ 36.0
		2回目接種前	36	26	72.2	54.8 ~ 85.8
		事後観察	36	28	77.8	60.8 ~ 89.9

## (2) A/ビクトリア/210/2009(H3N2)HA 抗原に対する HI 抗体保有率

A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) HA 抗原に対する HI 抗体保有率を表 2.7.3.3.3.2-8 に示す。

HI 抗体保有率 (抗体保有例数/解析対象例数; 95%信頼区間) は, 6 ヶ月以上 3 歳未満では 1 回目接種前は 1.9% (1/54; 0.0%–9.9%), 2 回目接種前は 20.4% (11/54; 10.6%–33.5%), 事後観察時は 50.0% (27/54; 36.1%–63.9%) であった。事後観察時に HI 抗体保有率は, 2 回目接種前より上昇したが, >70%には達しなかった。

3 歳以上 13 歳未満では 1 回目接種前は 30.6% (11/36; 16.3%–48.1%), 2 回目接種前は 86.1% (31/36; 70.5%–95.3%), 事後観察時は 91.7% (33/36; 77.5%–98.2%) であった。2 回目接種前及び事後観察時とも HI 抗体保有率は>70%であり, 事後観察時での増加はわずかであった。

## 2.7 臨床概要

表 2.7.3.3.2-8 A/ビクトリア/210/2009(H3N2)HA 抗原に対する HI 抗体の抗体保有率(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象：FAS

項目	用量	時期	解析対象例数	抗体保有 <sup>1)</sup> 例数	1) 「抗体価40以上」	
					抗体保有 <sup>1)</sup> 率(%)	F分布による正確な95%信頼区間
A(H3N2) HI	全体	1回目接種前	90	12	13.3	7.1~22.1
		2回目接種前	90	42	46.7	36.1~57.5
		事後観察	90	60	66.7	55.9~76.3
	0.25mL (6ヵ月以上3歳未満)	1回目接種前	54	1	1.9	0.0~9.9
		2回目接種前	54	11	20.4	10.6~33.5
		事後観察	54	27	50.0	36.1~63.9
	0.5mL (3歳以上13歳未満)	1回目接種前	36	11	30.6	16.3~48.1
		2回目接種前	36	31	86.1	70.5~95.3
		事後観察	36	33	91.7	77.5~98.2

## (3) B/ブリスベン/60/2008HA 抗原に対する HI 抗体保有率

B/ブリスベン/60/2008HA 抗原に対する HI 抗体保有率を表 2.7.3.3.2-9 に示す。

HI 抗体保有率(抗体保有例数/解析対象例数; 95%信頼区間)は、6ヵ月以上3歳未満では1回目接種前は0.0%(0/54; 0.0%–6.6%)、2回目接種前は9.3%(5/54; 3.1%–20.3%)、事後観察時は25.9%(14/54; 15.0%–39.7%)であった。事後観察時に HI 抗体保有率は、2回目接種前より上昇したが、>70%には達しなかった。

3歳以上13歳未満では1回目接種前は8.3%(3/36; 1.8%–22.5%)、2回目接種前は72.2%(26/36; 54.8%–85.8%)、事後観察時は69.4%(25/36; 51.9%–83.7%)であった。2回目接種前では HI 抗体保有率は>70%であったが、事後観察時では増加はみられず、>70%には達しなかった。

表 2.7.3.3.2-9 B/ブリスベン/60/2008HA 抗原に対する HI 抗体の抗体保有率(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象：FAS

項目	用量	時期	解析対象例数	抗体保有 <sup>1)</sup> 例数	1) 「抗体価40以上」	
					抗体保有 <sup>1)</sup> 率(%)	F分布による正確な95%信頼区間
B HI	全体	1回目接種前	90	3	3.3	0.7~9.4
		2回目接種前	90	31	34.4	24.7~45.2
		事後観察	90	39	43.3	32.9~54.2
	0.25mL (6ヵ月以上3歳未満)	1回目接種前	54	0	0.0	0.0~6.6
		2回目接種前	54	5	9.3	3.1~20.3
		事後観察	54	14	25.9	15.0~39.7
	0.5mL (3歳以上13歳未満)	1回目接種前	36	3	8.3	1.8~22.5
		2回目接種前	36	26	72.2	54.8~85.8
		事後観察	36	25	69.4	51.9~83.7

## 2.7 臨床概要

## 4) 中和抗体陽転率

## (1) A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)に対する中和抗体陽転率

A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)に対する中和抗体陽転率を表 2.7.3.3.2-10 に示す。

中和抗体陽転率(抗体陽転例数/解析対象例数; 95%信頼区間)は、6ヵ月以上3歳未満では2回目接種前は20.4%(11/54; 10.6%–33.5%)、事後観察時は61.1%(33/54; 46.9%–74.1%)であった。事後観察時に中和抗体陽転率は、2回目接種前より上昇し、>40%となった。

3歳以上13歳未満では2回目接種前は88.9%(32/36; 73.9%–96.9%)、事後観察時は91.7%(33/36; 77.5%–98.2%)であった。2回目接種前及び事後観察時とも中和抗体陽転率は>40%であり、事後観察時での増加はわずかであった。

表 2.7.3.3.2-10 A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)に対する中和抗体の抗体陽転率(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象: FAS 1)「接種前10未満かつ接種後40以上」または「接種前10以上かつ変化率4倍以上」

項目	用量	時期	解析対象例数	抗体陽転 <sup>1)</sup> 例数	抗体陽転 <sup>1)</sup> 率(%)	F分布による正確な95%信頼区間
新型A(H1N1) 中和	全体	2回目接種前	90	43	47.8	37.1~58.6
		事後観察	90	66	73.3	63.0~82.1
	0.25mL (6ヵ月以上3歳未満)	2回目接種前	54	11	20.4	10.6~33.5
		事後観察	54	33	61.1	46.9~74.1
	0.5mL (3歳以上13歳未満)	2回目接種前	36	32	88.9	73.9~96.9
		事後観察	36	33	91.7	77.5~98.2

## (2) A/ビクトリア/210/2009(H3N2)に対する中和抗体陽転率

A/ビクトリア/210/2009(H3N2)に対する中和抗体陽転率を表 2.7.3.3.2-11 に示す。

中和抗体陽転率(抗体陽転例数/解析対象例数; 95%信頼区間)は、6ヵ月以上3歳未満)では2回目接種前は24.1%(13/54; 13.5%–37.6%)、事後観察時は70.4%(38/54; 56.4%–82.0%)であった。事後観察時に中和抗体陽転率は、2回目接種前より上昇し、>40%となった。

3歳以上13歳未満では2回目接種前は80.6%(29/36; 64.0%–91.8%)、事後観察時は86.1%(31/36; 70.5%–95.3%)であった。2回目接種前及び事後観察時とも中和抗体陽転率は>40%であり、事後観察時での増加はわずかであった。

表 2.7.3.3.2-11 A/ビクトリア/210/2009(H3N2)に対する中和抗体の抗体陽転率(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象: FAS 1)「接種前10未満かつ接種後40以上」または「接種前10以上かつ変化率4倍以上」

項目	用量	時期	解析対象例数	抗体陽転 <sup>1)</sup> 例数	抗体陽転 <sup>1)</sup> 率(%)	F分布による正確な95%信頼区間
A(H3N2) 中和	全体	2回目接種前	90	42	46.7	36.1~57.5
		事後観察	90	69	76.7	66.6~84.9
	0.25mL (6ヵ月以上3歳未満)	2回目接種前	54	13	24.1	13.5~37.6
		事後観察	54	38	70.4	56.4~82.0
	0.5mL (3歳以上13歳未満)	2回目接種前	36	29	80.6	64.0~91.8
		事後観察	36	31	86.1	70.5~95.3

## 2.7 臨床概要

## (3) B/ブリスベン/60/2008 に対する中和抗体陽転率

B/ブリスベン/60/2008 に対する中和抗体陽転率を表 2.7.3.3.2-12 に示す。

中和抗体陽転率（抗体陽転例数/解析対象例数；95%信頼区間）は、6 ヶ月以上 3 歳未満では 2 回目接種前は 11.1%（6/54；4.2%–22.6%）、事後観察時は 37.0%（20/54；24.3%–51.3%）であった。事後観察時に中和抗体陽転率は、2 回目接種前より上昇したが、>40%には達しなかった。

3 歳以上 13 歳未満では 2 回目接種前は 72.2%（26/36；54.8%–85.8%）、事後観察時は 77.8%（28/36；60.8%–89.9%）であった。2 回目接種前及び事後観察時とも中和抗体陽転率は>40%であり、事後観察時での増加はわずかであった。

表 2.7.3.3.2-12 B/ブリスベン/60/2008 に対する中和抗体の抗体陽転率（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-2）

解析対象：FAS 1)「接種前10未満かつ接種後40以上」または「接種前10以上かつ変化率4倍以上」

項目	用量	時期	解析対象例数	抗体陽転 <sup>1)</sup> 例数	抗体陽転 <sup>1)</sup> 率 (%)	F分布による正確な95%信頼区間
B 中和	全体	2回目接種前	90	32	35.6	25.7～46.3
		事後観察	90	48	53.3	42.5～63.9
	0.25mL (6ヵ月以上3歳未満)	2回目接種前	54	6	11.1	4.2～22.6
		事後観察	54	20	37.0	24.3～51.3
	0.5mL (3歳以上13歳未満)	2回目接種前	36	26	72.2	54.8～85.8
		事後観察	36	28	77.8	60.8～89.9

## 5) 中和幾何平均抗体 (GMT) 変化率

## (1) A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) に対する中和幾何平均抗体 (GMT) 変化率

A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) に対する中和抗体価の幾何平均抗体変化率を表 2.7.3.3.2-13 に示す。

6 ヶ月以上 3 歳未満での GMT 変化率（95%信頼区間）は、2 回目接種前は 2.03（1.18–3.48）、事後観察時は 6.95（4.29–11.24）であった。事後観察時に GMT 変化率は、2 回目接種前より増加し>2.5 となった。

3 歳以上 13 歳未満での GMT 変化率（95%信頼区間）は、2 回目接種前は 14.25（6.96–29.21）、事後観察時は 19.03（9.83–36.84）であった。2 回目接種前及び事後観察時とも GMT 変化率は>2.5 であり、事後観察時にさらに増加した。

## 2.7 臨床概要

表 2.7.3.3.2-13 A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)に対する中和抗体価の幾何平均抗体変化率(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象: FAS

1) 抗体価の幾何平均値, ( )内は対数変換値(Log10)の平均値  
2) 各時点の幾何平均値/1回目接種前の幾何平均値

項目	用量	時期	解析対象例数	GMT <sup>1)</sup>	GMT変化率 <sup>2)</sup>	GMT変化率 <sup>2)</sup> の95%信頼区間
新型A(H1N1) 中和	全体	1回目接種前	90	11.05(1.043)	-	-
		2回目接種前	90	48.87(1.689)	4.42	2.57 ~ 7.61
		事後観察	90	114.89(2.060)	10.39	6.58 ~ 16.43
	0.25mL (6ヵ月以上 3歳未満)	1回目接種前	54	7.07(0.849)	-	-
		2回目接種前	54	14.32(1.156)	2.03	1.18 ~ 3.48
		事後観察	54	49.12(1.691)	6.95	4.29 ~ 11.24
	0.5mL (3歳以上 13歳未満)	1回目接種前	36	21.60(1.334)	-	-
		2回目接種前	36	307.91(2.488)	14.25	6.96 ~ 29.21
		事後観察	36	411.01(2.614)	19.03	9.83 ~ 36.84

## (2) A/ビクトリア/210/2009(H3N2)に対する中和幾何平均抗体(GMT)変化率

A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) に対する中和抗体価の幾何平均抗体変化率を表

2.7.3.3.2-14 に示す。

6ヵ月以上3歳未満でのGMT変化率(95%信頼区間)は,2回目接種前は2.52(1.84-3.44),事後観察時は9.10(6.36-13.00)であった。2回目接種前及び事後観察時ともGMT変化率は>2.5であり,事後観察時にさらに増加した。

3歳以上13歳未満でのGMT変化率(95%信頼区間)は,2回目接種前は11.31(5.38-23.77),事後観察時は11.99(5.90-24.34)であった。2回目接種前及び事後観察時ともGMT変化率は>2.5であり,事後観察時での増加は軽度であった。

表 2.7.3.3.2-14 A/ビクトリア/210/2009(H3N2)に対する中和抗体価の幾何平均抗体変化率(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象: FAS

1) 抗体価の幾何平均値, ( )内は対数変換値(Log10)の平均値  
2) 各時点の幾何平均値/1回目接種前の幾何平均値

項目	用量	時期	解析対象例数	GMT <sup>1)</sup>	GMT変化率 <sup>2)</sup>	GMT変化率 <sup>2)</sup> の95%信頼区間
A(H3N2) 中和	全体	1回目接種前	90	11.14(1.047)	-	-
		2回目接種前	90	51.18(1.709)	4.59	2.73 ~ 7.74
		事後観察	90	113.14(2.054)	10.16	6.46 ~ 15.98
	0.25mL (6ヵ月以上 3歳未満)	1回目接種前	54	5.33(0.727)	-	-
		2回目接種前	54	13.43(1.128)	2.52	1.84 ~ 3.44
		事後観察	54	48.49(1.686)	9.10	6.36 ~ 13.00
	0.5mL (3歳以上 13歳未満)	1回目接種前	36	33.64(1.527)	-	-
		2回目接種前	36	380.55(2.580)	11.31	5.38 ~ 23.77
		事後観察	36	403.17(2.605)	11.99	5.90 ~ 24.34

## 2.7 臨床概要

## (3) B/ブリスベン/60/2008 に対する中和幾何平均抗体 (GMT) 変化率

B/ブリスベン/60/2008 に対する中和抗体価の幾何平均抗体変化率を表 2.7.3.3.2-15 に示す。

6 ヶ月以上 3 歳未満での GMT 変化率 (95%信頼区間) は, 2 回目接種前は 1.55 (1.13–2.12), 事後観察時は 3.22 (2.29–4.51) であった。事後観察時に GMT 変化率は, 2 回目接種前より増加し >2.5 となった。

3 歳以上 13 歳未満での GMT 変化率 (95%信頼区間) は, 2 回目接種前は 8.48 (5.31–13.52), 事後観察時は 8.48 (5.59–12.84) であった。2 回目接種前及び事後観察時とも GMT 変化率は >2.5 であり, 事後観察時での増加はみられなかった。

表 2.7.3.3.2-15 B/ブリスベン/60/2008 に対する中和抗体価の幾何平均抗体変化率 (治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象: FAS				1) 抗体価の幾何平均値, ( ) 内は対数変換値 (Log10) の平均値 2) 各時点の幾何平均値 / 1 回目接種前の幾何平均値		
項目	用量	時期	解析対象例数	GMT <sup>1)</sup>	GMT 変化率 <sup>2)</sup>	GMT 変化率 <sup>2)</sup> の 95% 信頼区間
B 中和	全体	1 回目接種前	90	6.65 (0.823)	-	-
		2 回目接種前	90	20.31 (1.308)	3.05	2.16 ~ 4.33
		事後観察	90	31.50 (1.498)	4.74	3.50 ~ 6.42
	0.25mL (6 ヶ月以上 3 歳未満)	1 回目接種前	54	5.47 (0.738)	-	-
		2 回目接種前	54	8.46 (0.928)	1.55	1.13 ~ 2.12
		事後観察	54	17.59 (1.245)	3.22	2.29 ~ 4.51
	0.5mL (3 歳以上 13 歳未満)	1 回目接種前	36	8.91 (0.950)	-	-
		2 回目接種前	36	75.51 (1.878)	8.48	5.31 ~ 13.52
		事後観察	36	75.51 (1.878)	8.48	5.59 ~ 12.84

## 6) 中和抗体保有率

## (1) A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) に対する中和抗体保有率

A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) に対する中和抗体保有率を表 2.7.3.3.2-16 に示す。

中和抗体保有率 (抗体保有例数/解析対象例数; 95%信頼区間) は, 6 ヶ月以上 3 歳未満では 1 回目接種前は 5.6% (3/54; 1.2%–15.4%), 2 回目接種前は 20.4% (11/54; 10.6%–33.5%), 事後観察時は 61.1% (33/54; 46.9%–74.1%) であった。事後観察時に中和抗体保有率は, 2 回目接種前より増加したが >70% には達しなかった。

3 歳以上 13 歳未満では 1 回目接種前は 36.1% (13/36; 20.8%–53.8%), 2 回目接種前は 94.4% (34/36; 81.3%–99.3%), 事後観察時は 97.2% (35/36; 85.5%–99.9%) であった。2 回目接種前及び事後観察時とも中和抗体保有率は >70% であり, 事後観察時での増加はわずかであった。

## 2.7 臨床概要

表 2.7.3.3.2-16 A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)に対する中和抗体の抗体保有率(治験実施計画書  
番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象：FAS

項目	用量	時期	解析 対象 例数	抗体保有 <sup>1)</sup> 例数	1) 「抗体価40以上」	
					抗体保有 <sup>1)</sup> 率 (%)	F分布による 正確な 95%信頼区間
新型A(H1N1) 中和	全体	1回目接種前	90	16	17.8	10.5～27.3
		2回目接種前	90	45	50.0	39.3～60.7
		事後観察	90	68	75.6	65.4～84.0
	0.25mL (6ヵ月以上3歳未満)	1回目接種前	54	3	5.6	1.2～15.4
		2回目接種前	54	11	20.4	10.6～33.5
		事後観察	54	33	61.1	46.9～74.1
	0.5mL (3歳以上13歳未満)	1回目接種前	36	13	36.1	20.8～53.8
		2回目接種前	36	34	94.4	81.3～99.3
		事後観察	36	35	97.2	85.5～99.9

## (2) A/ビクトリア/210/2009(H3N2)に対する中和抗体保有率

A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) に対する中和抗体保有率を表 2.7.3.3.2-17 に示す。

中和抗体保有率(抗体保有例数/解析対象例数; 95%信頼区間)は、6ヵ月以上3歳未満では1回目接種前は0.0%(0/54; 0.0%–6.6%)、2回目接種前は25.9%(14/54; 15.0%–39.7%)、事後観察時は72.2%(39/54; 58.4%–83.5%)であった。事後観察時に中和抗体保有率は、2回目接種前より増加し>70%になった。

3歳以上13歳未満では1回目接種前は44.4%(16/36; 27.9%–61.9%)、2回目接種前は97.2%(35/36; 85.5%–99.9%)、事後観察時は100.0%(36/36; 90.3%–100.0%)であった。2回目接種前及び事後観察時とも中和抗体保有率は>70%であり、事後観察時での増加はわずかであった。

表 2.7.3.3.2-17 A/ビクトリア/210/2009(H3N2)に対する中和抗体の抗体保有率(治験実施計画書  
番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象：FAS

項目	用量	時期	解析 対象 例数	抗体保有 <sup>1)</sup> 例数	1) 「抗体価40以上」	
					抗体保有 <sup>1)</sup> 率 (%)	F分布による 正確な 95%信頼区間
A(H3N2) 中和	全体	1回目接種前	90	16	17.8	10.5～27.3
		2回目接種前	90	49	54.4	43.6～65.0
		事後観察	90	75	83.3	74.0～90.4
	0.25mL (6ヵ月以上3歳未満)	1回目接種前	54	0	0.0	0.0～6.6
		2回目接種前	54	14	25.9	15.0～39.7
		事後観察	54	39	72.2	58.4～83.5
	0.5mL (3歳以上13歳未満)	1回目接種前	36	16	44.4	27.9～61.9
		2回目接種前	36	35	97.2	85.5～99.9
		事後観察	36	36	100.0	90.3～100.0



## 2.7 臨床概要

## (3) B/ブリスベン/60/2008 に対する中和抗体保有率

B/ブリスベン/60/2008 に対する中和抗体保有率を表 2.7.3.3.2-18 に示す。

中和抗体保有率（抗体保有例数/解析対象例数；95%信頼区間）は、6 ヶ月以上 3 歳未満では 1 回目接種前は 0.0%（0/54；0.0%–6.6%）、2 回目接種前は 11.1%（6/54；4.2%–22.6%）、事後観察時は 37.0%（20/54；24.3%–51.3%）であった。事後観察時に中和抗体保有率は、2 回目接種前より増加したが>70%には達しなかった。

3 歳以上 13 歳未満では 1 回目接種前は 11.1%（4/36；3.1%–26.1%）、2 回目接種前は 75.0%（27/36；57.8%–87.9%）、事後観察時は 83.3%（30/36；67.2%–93.6%）であった。2 回目接種前及び事後観察時とも中和抗体保有率は>70%であり、事後観察時での増加は軽度であった。

表 2.7.3.3.2-18 B/ブリスベン/60/2008 に対する中和抗体の抗体保有率（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-2）

解析対象：FAS		1) 「抗体価40以上」				
項目	用量	時期	解析対象例数	抗体保有 <sup>1)</sup> 例数	抗体保有 <sup>1)</sup> 率(%)	F分布による正確な95%信頼区間
B 中和	全体	1回目接種前	90	4	4.4	1.2～11.0
		2回目接種前	90	33	36.7	26.8～47.5
		事後観察	90	50	55.6	44.7～66.0
	0.25mL (6ヵ月以上3歳未満)	1回目接種前	54	0	0.0	0.0～6.6
		2回目接種前	54	6	11.1	4.2～22.6
		事後観察	54	20	37.0	24.3～51.3
	0.5mL (3歳以上13歳未満)	1回目接種前	36	4	11.1	3.1～26.1
		2回目接種前	36	27	75.0	57.8～87.9
		事後観察	36	30	83.3	67.2～93.6

## 7) HI 抗体価、中和抗体価の頻度分布

各株に対する頻度分布を表 2.7.3.3.2-19～24 に示す。

いずれの株に対しても、HI 抗体価及び中和抗体価ともに、いずれの年齢においても、2 回目接種前より事後観察時の方が抗体価の高い被験者の割合が増加した。その変動は、3 歳以上 13 歳未満に比べ、6 ヶ月以上 3 歳未満の方が顕著であった。

## 2.7 臨床概要

表 2.7.3.3.2-19 A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)HA 抗原に対する HI 抗体価の頻度分布 (治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象: FAS

1) ( ) 内は対数変換値(Log10)

解析対象：FAS				1) ( )内は対数変換値(Log10)								
項目	用量	時期	解析 対象 例数	抗体価 <sup>1)</sup>								
				<10 (0.70)	10 (1.00)	20 (1.30)	40 (1.60)	80 (1.90)	160 (2.20)	320 (2.51)	640 (2.81)	1280 (3.11)
新型A(H1N1) HI	全体	1回目接種前	90	72	5	4	7	1	1	0	0	0
		2回目接種前	90	43	6	9	10	8	0	7	5	2
		事後観察	90	15	13	20	14	12	4	6	4	2
	0.25mL (6ヵ月以上 3歳未満)	1回目接種前	54	50	2	0	1	0	1	0	0	0
		2回目接種前	54	42	2	4	3	1	0	0	0	2
		事後観察	54	14	13	13	10	1	1	0	0	2
	0.5mL (3歳以上 13歳未満)	1回目接種前	36	22	3	4	6	1	0	0	0	0
		2回目接種前	36	1	4	5	7	7	0	7	5	0
		事後観察	36	1	0	7	4	11	3	6	4	0

表 2.7.3.3.2-20 A/ビクトリア/210/2009(H3N2)HA 抗原に対する HI 抗体価の頻度分布 (治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象: FAS

1) ( ) 内は対数変換値(Log10)

解析対象：FAS				1) 1)内は対数変換値(Log10)								
項目	用量	時期	解析 対象 例数	抗体価 <sup>1)</sup>								
				<10 (0.70)	10 (1.00)	20 (1.30)	40 (1.60)	80 (1.90)	160 (2.20)	320 (2.51)	640 (2.81)	1280 (3.11)
A(H3N2) HI	全体	1回目接種前	90	38	28	12	4	3	3	1	1	0
		2回目接種前	90	7	19	22	10	11	8	3	8	2
		事後観察	90	1	6	23	15	20	9	8	6	2
	0.25mL (6ヵ月以上 3歳未満)	1回目接種前	54	33	16	4	1	0	0	0	0	0
		2回目接種前	54	7	19	17	7	3	1	0	0	0
		事後観察	54	1	6	20	12	12	1	2	0	0
	0.5mL (3歳以上 13歳未満)	1回目接種前	36	5	12	8	3	3	3	1	1	0
		2回目接種前	36	0	0	5	3	8	7	3	8	2
		事後観察	36	0	0	3	3	8	8	6	6	2

表 2.7.3.3.2-21 B/ブリスベン/60/2008HA 抗原に対する HI 抗体価の頻度分布 (治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象: FAS

1) ( ) 内は対数変換値(Log10)

解析対象：FAS				1) )内は対数変換値(Log10)								
項目	用量	時期	解析対象 例数	抗体価 <sup>1)</sup>								
				<10 (0.70)	10 (1.00)	20 (1.30)	40 (1.60)	80 (1.90)	160 (2.20)	320 (2.51)	640 (2.81)	1280 (3.11)
B HI	全体	1回目接種前	90	78	6	3	1	2	0	0	0	0
		2回目接種前	90	43	4	12	10	11	6	4	0	0
		事後観察	90	25	6	20	20	10	7	2	0	0
	0.25mL (6ヵ月以上 3歳未満)	1回目接種前	54	52	2	0	0	0	0	0	0	0
		2回目接種前	54	42	3	4	2	2	1	0	0	0
		事後観察	54	24	5	11	9	5	0	0	0	0
	0.5mL (3歳以上 13歳未満)	1回目接種前	36	26	4	3	1	2	0	0	0	0
		2回目接種前	36	1	1	8	8	9	5	4	0	0
		事後観察	36	1	1	9	11	5	7	2	0	0

## 2.7 臨床概要

表 2.7.3.3.2-22 A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)に対する中和抗体価の頻度分布(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象:FAS

1)()内は対数変換値(Log10)

項目	用量	時期	解析対象例数	抗体価 <sup>1)</sup>								
				<10 (0.70)	10 (1.00)	20 (1.30)	40 (1.60)	80 (1.90)	160 (2.20)	320 (2.51)	640 (2.81)	1280 (3.11)
新型A(H1N1) 中和	全体	1回目接種前	90	53	16	5	3	2	8	1	2	0
		2回目接種前	90	30	8	7	8	3	9	7	5	13
		事後観察	90	3	7	12	12	13	14	11	5	13
	0.25mL (6ヵ月以上 3歳未満)	1回目接種前	54	43	6	2	1	0	0	0	2	0
		2回目接種前	54	30	7	6	3	0	3	3	0	2
		事後観察	54	3	7	11	12	8	6	4	1	2
	0.5mL (3歳以上 13歳未満)	1回目接種前	36	10	10	3	2	2	8	1	0	0
		2回目接種前	36	0	1	1	5	3	6	4	5	11
		事後観察	36	0	0	1	0	5	8	7	4	11

表 2.7.3.3.2-23 A/ビクトリア/210/2009(H3N2)に対する中和抗体価の頻度分布(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象:FAS

1)()内は対数変換値(Log10)

項目	用量	時期	解析対象例数	抗体価 <sup>1)</sup>								
				<10 (0.70)	10 (1.00)	20 (1.30)	40 (1.60)	80 (1.90)	160 (2.20)	320 (2.51)	640 (2.81)	1280 (3.11)
A(H3N2) 中和	全体	1回目接種前	90	59	8	7	2	6	1	3	3	1
		2回目接種前	90	23	10	8	11	5	8	9	6	10
		事後観察	90	7	3	5	18	11	16	10	12	8
	0.25mL (6ヵ月以上 3歳未満)	1回目接種前	54	50	3	1	0	0	0	0	0	0
		2回目接種前	54	23	10	7	7	4	2	1	0	0
		事後観察	54	7	3	5	15	8	11	3	2	0
	0.5mL (3歳以上 13歳未満)	1回目接種前	36	9	5	6	2	6	1	3	3	1
		2回目接種前	36	0	0	1	4	1	6	8	6	10
		事後観察	36	0	0	0	3	3	5	7	10	8

表 2.7.3.3.2-24 B/ブリスベン/60/2008 に対する中和抗体価の頻度分布(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象:FAS

1)()内は対数変換値(Log10)

項目	用量	時期	解析対象例数	抗体価 <sup>1)</sup>								
				<10 (0.70)	10 (1.00)	20 (1.30)	40 (1.60)	80 (1.90)	160 (2.20)	320 (2.51)	640 (2.81)	1280 (3.11)
B 中和	全体	1回目接種前	90	68	13	5	2	2	0	0	0	0
		2回目接種前	90	41	5	11	4	13	8	5	3	0
		事後観察	90	19	10	11	16	17	11	6	0	0
	0.25mL (6ヵ月以上 3歳未満)	1回目接種前	54	48	5	1	0	0	0	0	0	0
		2回目接種前	54	40	5	3	0	2	3	0	1	0
		事後観察	54	19	9	6	8	8	3	1	0	0
	0.5mL (3歳以上 13歳未満)	1回目接種前	36	20	8	4	2	2	0	0	0	0
		2回目接種前	36	1	0	8	4	11	5	5	2	0
		事後観察	36	0	1	5	8	9	8	5	0	0

## 2.7.3.3.3 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2.7.3.3.3-1に示す。また,本剤接種前の抗体価が40倍未満であった被験者における年齢区分別の中和抗体及びHI抗体の抗体陽転率を表

## 2.7.3.3.3.3-2~11 に示す。

接種前の抗体価が 40 倍未満である被験者を解析対象とした際の免疫原性成績及び、接種前抗体価が 40 倍未満であった被験者と全被験者を解析対象とした抗体陽転率を比較した結果を以下に示す。

- (1) A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) に対し、接種前の中和抗体価及び HI 抗体価が 40 倍未満の被験者の各抗体陽転率  $\bar{X}$  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、中和抗体及び HI 抗体の各抗体陽転率  $\bar{X}$  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。
- (2) A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) に対する中和抗体価は、ほとんどの被験者の接種前抗体価が 40 倍未満であったため、接種前抗体価が 40 倍未満の被験者の抗体陽転率  $\bar{X}$  は、いずれの年齢区分においても全被験者を解析対象とした抗体陽転率  $\bar{X}$  (2.7.3.3.3.1 項参照) と明らかな差はなかった。
- (3) A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) HA 抗原に対する HI 抗体価は、全ての被験者で被験者の接種前抗体価が 40 倍未満であったため、接種前抗体価が 40 倍未満の被験者の抗体陽転率  $\bar{X}$  は、いずれの年齢区分においても全被験者を解析対象とした抗体陽転率  $\bar{X}$  (2.7.3.3.3.1 項参照) と同一であった。
- (4) A/ブリスベン/59/2007 (H1N1) HA 抗原に対し、6 ヶ月以上 3 歳未満のうち接種前抗体価が 40 倍未満の被験者(同時接種群)の抗体陽転率  $\bar{X}$  はともに、2 回目接種前 28.6%、事後観察時 71.4%であり、事後観察時の抗体陽転率  $\bar{X}$  は、2 回目接種前と比較して高値であった。一方、3 歳以上 13 歳未満のうち接種前抗体価が 40 倍未満の被験者(同時接種群)の抗体陽転率  $\bar{X}$  はともに、2 回目接種前 66.7%、事後観察時 77.8%であり、抗体陽転率  $\bar{X}$  は、2 回目接種前及び事後観察時において大きな差はなかった。
- (5) A/ブリスベン/59/2007 (H1N1) HA 抗原に対し、6 ヶ月以上 3 歳未満のうち接種前抗体価が 40 倍未満の被験者(同時接種群)の抗体陽転率  $\bar{X}$  は、全被験者を解析対象とした抗体陽転率  $\bar{X}$  (2.7.3.3.3.1 項参照) と比較して大きな差はなかった。一方、3 歳以上 13 歳未満では全被験者を解析対象とした抗体陽転率  $\bar{X}$  (2.7.3.3.3.1 項参照) と比較して高値であった。
- (6) A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2) HA 抗原に対し、6 ヶ月以上 3 歳未満のうち接種前抗体価が 40 倍未満の被験者(同時接種群)の抗体陽転率  $\bar{X}$  は、2 回目接種前 63.2%、事後観察時 89.5%、抗体陽転率  $\bar{X}$  は、2 回目接種前 36.8%、事後観察時 68.4%であり、事後観察時の抗体陽転率  $\bar{X}$  は、2 回目接種前と比較して高値であった。一方、3 歳以上 13 歳未満のうち接種前抗体価が 40 倍未満の被験者(同時接種群)の抗体陽転率  $\bar{X}$  は、2 回目接種前 75.0%、事後観察時 87.5%、抗体陽転率  $\bar{X}$  は、2 回目接種前 50.0%、事後観察時

## 2.7 臨床概要

62.5%であり、抗体陽転率 は、2回目接種前及び事後観察時において大きな差はなかった。

- (7) A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2) HA 抗原に対し、6ヵ月以上3歳未満のうち接種前抗体価が40倍未満の被験者（同時接種群）の抗体陽転率 は、全被験者を解析対象とした抗体陽転率 （2.7.3.3.3.1項参照）と比較して同程度であったが、3歳以上13歳未満では全被験者を解析対象とした抗体陽転率 （2.7.3.3.3.1項参照）と比較して高値であった。
- (8) B/プリズベン/60/2008HA 抗原に対し、6ヵ月以上3歳未満のうち接種前抗体価が40倍未満の被験者（同時接種群）の抗体陽転率 は、2回目接種前 20.0%、事後観察時 60.0%、抗体陽転率 は、2回目接種前 5.0%、事後観察時 25.0%であり、事後観察時の抗体陽転率 は、2回目接種前と比較して高値であった。一方、3歳以上13歳未満のうち接種前抗体価が40倍未満の被験者（同時接種群）の抗体陽転率 は、2回目接種前 58.8%、事後観察時 64.7%、抗体陽転率 は、2回目接種前 23.5%、事後観察時 35.3%であり、抗体陽転率 は、2回目接種前及び事後観察時において大きな差はなかった。
- (9) B/プリズベン/60/2008HA 抗原に対し、6ヵ月以上3歳未満及び3歳以上13歳未満のうち接種前抗体価が40倍未満の被験者（同時接種群）の抗体陽転率 は、全被験者を解析対象とした抗体陽転率 （2.7.3.3.3.1項参照）と比較して大きな差はなかった。

表 2.7.3.3.3-1 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/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

## 2.7 臨床概要

表 2.7.3.3.3-2 A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)に対する中和抗体の抗体陽転率(接種前抗体価 40 倍未満の被験者)(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: FAS

年齢区分: 6ヵ月以上3歳未満

1)接種前抗体価40倍未満の被験者の例数

項目	陽転定義	接種群	時期	解析対象 例数 <sup>1)</sup>	抗体陽転 例数	抗体 陽転率 (%)	F分布による 正確な 95%信頼区間
新型A(H1N1) 中和	20倍以上 かつ 変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	21	11	52.4	29.8~74.3
			事後観察	21	20	95.2	76.2~99.9
		同時接種群	2回目接種前	19	11	57.9	33.5~79.7
			事後観察	19	19	100.0	82.4~100.0
		単独+同時	2回目接種前	40	22	55.0	38.5~70.7
			事後観察	40	39	97.5	86.8~99.9
	40倍以上 かつ 変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	21	4	19.0	5.4~41.9
			事後観察	21	18	85.7	63.7~97.0
		同時接種群	2回目接種前	19	5	26.3	9.1~51.2
			事後観察	19	16	84.2	60.4~96.6
		単独+同時	2回目接種前	40	9	22.5	10.8~38.5
			事後観察	40	34	85.0	70.2~94.3

表 2.7.3.3.3-3 A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)に対する中和抗体の抗体陽転率(接種前抗体価 40 倍未満の被験者)(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: FAS

年齢区分: 3歳以上13歳未満

1)接種前抗体価40倍未満の被験者の例数

項目	陽転定義	接種群	時期	解析対象 例数 <sup>1)</sup>	抗体陽転 例数	抗体 陽転率 (%)	F分布による 正確な 95%信頼区間
新型A(H1N1) 中和	20倍以上 かつ 変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	18	11	61.1	35.7~82.7
			事後観察	18	17	94.4	72.7~99.9
		同時接種群	2回目接種前	20	16	80.0	56.3~94.3
			事後観察	20	19	95.0	75.1~99.9
		単独+同時	2回目接種前	38	27	71.1	54.1~84.6
			事後観察	38	36	94.7	82.3~99.4
	40倍以上 かつ 変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	18	6	33.3	13.3~59.0
			事後観察	18	15	83.3	58.6~96.4
		同時接種群	2回目接種前	20	14	70.0	45.7~88.1
			事後観察	20	17	85.0	62.1~96.8
		単独+同時	2回目接種前	38	20	52.6	35.8~69.0
			事後観察	38	32	84.2	68.7~94.0

表 2.7.3.3.3-4 A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)HA 抗原に対するHI 抗体の抗体陽転率(接種前抗体 価 40 倍未満の被験者)(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: FAS

年齢区分: 6ヵ月以上3歳未満

1)接種前抗体価40倍未満の被験者の例数

項目	陽転定義	接種群	時期	解析対象 例数 <sup>1)</sup>	抗体陽転 例数	抗体 陽転率 (%)	F分布による 正確な 95%信頼区間
新型A(H1N1) HI	20倍以上 かつ 変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	21	5	23.8	8.2~47.2
			事後観察	21	16	76.2	52.8~91.8
		同時接種群	2回目接種前	20	8	40.0	19.1~63.9
			事後観察	20	17	85.0	62.1~96.8
		単独+同時	2回目接種前	41	13	31.7	18.1~48.1
			事後観察	41	33	80.5	65.1~91.2
	40倍以上 かつ 変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	21	3	14.3	3.0~36.3
			事後観察	21	12	57.1	34.0~78.2
		同時接種群	2回目接種前	20	5	25.0	8.7~49.1
			事後観察	20	10	50.0	27.2~72.8
		単独+同時	2回目接種前	41	8	19.5	8.8~34.9
			事後観察	41	22	53.7	37.4~69.3

## 2.7 臨床概要

表 2.7.3.3.3.3-5 A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)HA 抗原に対する HI 抗体の抗体陽転率 (接種前抗体価 40 倍未満の被験者) (治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: FAS

年齢区分: 3歳以上13歳未満

1)接種前抗体価40倍未満の被験者の例数

項目	陽転定義	接種群	時期	解析対象例数 <sup>1)</sup>	抗体陽転例数	抗体陽転率 (%)	F分布による正確な95%信頼区間
新型A(H1N1) HI	20倍以上 かつ変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	19	9	47.4	24.4 ~ 71.1
			事後観察	19	17	89.5	66.9 ~ 98.7
		同時接種群	2回目接種前	20	14	70.0	45.7 ~ 88.1
			事後観察	20	17	85.0	62.1 ~ 96.8
		単独 + 同時	2回目接種前	39	23	59.0	42.1 ~ 74.4
			事後観察	39	34	87.2	72.6 ~ 95.7
	40倍以上 かつ変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	19	6	31.6	12.6 ~ 56.6
			事後観察	19	13	68.4	43.4 ~ 87.4
		同時接種群	2回目接種前	20	13	65.0	40.8 ~ 84.6
			事後観察	20	16	80.0	56.3 ~ 94.3
		単独 + 同時	2回目接種前	39	19	48.7	32.4 ~ 65.2
			事後観察	39	29	74.4	57.9 ~ 87.0

表 2.7.3.3.3.3-6 A/ブリスベン/59/2007(H1N1)HA 抗原に対する HI 抗体の抗体陽転率 (接種前抗体価 40 倍未満の被験者) (治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: FAS

年齢区分: 6ヵ月以上3歳未満

1)接種前抗体価40倍未満の被験者の例数

項目	陽転定義	接種群	時期	解析対象例数 <sup>1)</sup>	抗体陽転例数	抗体陽転率 (%)	F分布による正確な95%信頼区間
A(H1N1) HI	20倍以上 かつ変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	19	3	15.8	3.4 ~ 39.6
			事後観察	19	2	10.5	1.3 ~ 33.1
		同時接種群	2回目接種前	14	4	28.6	8.4 ~ 58.1
			事後観察	14	10	71.4	41.9 ~ 91.6
	40倍以上 かつ変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	19	3	15.8	3.4 ~ 39.6
			事後観察	19	2	10.5	1.3 ~ 33.1
		同時接種群	2回目接種前	14	4	28.6	8.4 ~ 58.1
			事後観察	14	10	71.4	41.9 ~ 91.6

表 2.7.3.3.3.3-7 A/ブリスベン/59/2007(H1N1)HA 抗原に対する HI 抗体の抗体陽転率 (接種前抗体価 40 倍未満の被験者) (治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: FAS

年齢区分: 3歳以上13歳未満

1)接種前抗体価40倍未満の被験者の例数

項目	陽転定義	接種群	時期	解析対象例数 <sup>1)</sup>	抗体陽転例数	抗体陽転率 (%)	F分布による正確な95%信頼区間
A(H1N1) HI	20倍以上 かつ変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	5	1	20.0	0.5 ~ 71.6
			事後観察	5	1	20.0	0.5 ~ 71.6
		同時接種群	2回目接種前	9	6	66.7	29.9 ~ 92.5
			事後観察	9	7	77.8	40.0 ~ 97.2
	40倍以上 かつ変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	5	1	20.0	0.5 ~ 71.6
			事後観察	5	1	20.0	0.5 ~ 71.6
		同時接種群	2回目接種前	9	6	66.7	29.9 ~ 92.5
			事後観察	9	7	77.8	40.0 ~ 97.2

## 2.7 臨床概要

表 2.7.3.3.3-8 A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2) HA 抗原に対する HI 抗体の抗体陽転率 (接種前抗体価 40 倍未満の被験者) (治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: FAS

年齢区分: 6ヵ月以上3歳未満

1) 接種前抗体価40倍未満の被験者の例数

項目	陽転定義	接種群	時期	解析対象 例数 <sup>1)</sup>	抗体陽転 例数	抗体 陽転率 (%)	F分布による 正確な 95%信頼区間
A(H3N2) HI	20倍以上 かつ 変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	20	3	15.0	3.2 ~ 37.9
			事後観察	20	0	0.0	0.0 ~ 16.8
		同時接種群	2回目接種前	19	12	63.2	38.4 ~ 83.7
			事後観察	19	17	89.5	66.9 ~ 98.7
	40倍以上 かつ 変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	20	1	5.0	0.1 ~ 24.9
			事後観察	20	0	0.0	0.0 ~ 16.8
		同時接種群	2回目接種前	19	7	36.8	16.3 ~ 61.6
			事後観察	19	13	68.4	43.4 ~ 87.4

表 2.7.3.3.3-9 A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2) HA 抗原に対する HI 抗体の抗体陽転率 (接種前抗体価 40 倍未満の被験者) (治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: FAS

年齢区分: 3歳以上13歳未満

1) 接種前抗体価40倍未満の被験者の例数

項目	陽転定義	接種群	時期	解析対象 例数 <sup>1)</sup>	抗体陽転 例数	抗体 陽転率 (%)	F分布による 正確な 95%信頼区間
A(H3N2) HI	20倍以上 かつ 変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	9	0	0.0	0.0 ~ 33.6
			事後観察	9	0	0.0	0.0 ~ 33.6
		同時接種群	2回目接種前	8	6	75.0	34.9 ~ 96.8
			事後観察	8	7	87.5	47.3 ~ 99.7
	40倍以上 かつ 変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	9	0	0.0	0.0 ~ 33.6
			事後観察	9	0	0.0	0.0 ~ 33.6
		同時接種群	2回目接種前	8	4	50.0	15.7 ~ 84.3
			事後観察	8	5	62.5	24.5 ~ 91.5

表 2.7.3.3.3-10 B/ブリスベン/60/2008 HA 抗原に対する HI 抗体の抗体陽転率 (接種前抗体価 40 倍未満の被験者) (治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: FAS

年齢区分: 6ヵ月以上3歳未満

1) 接種前抗体価40倍未満の被験者の例数

項目	陽転定義	接種群	時期	解析対象 例数 <sup>1)</sup>	抗体陽転 例数	抗体 陽転率 (%)	F分布による 正確な 95%信頼区間
B HI	20倍以上 かつ 変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	20	0	0.0	0.0 ~ 16.8
			事後観察	20	0	0.0	0.0 ~ 16.8
		同時接種群	2回目接種前	20	4	20.0	5.7 ~ 43.7
			事後観察	20	12	60.0	36.1 ~ 80.9
	40倍以上 かつ 変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	20	0	0.0	0.0 ~ 16.8
			事後観察	20	0	0.0	0.0 ~ 16.8
		同時接種群	2回目接種前	20	1	5.0	0.1 ~ 24.9
			事後観察	20	5	25.0	8.7 ~ 49.1



## 2.7 臨床概要

表 2.7.3.3.3-11 B/ブリスベン/60/2008HA 抗原に対する HI 抗体の抗体陽転率 (接種前抗体価 40 倍未満の被験者) (治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象: FAS

年齢区分: 3歳以上13歳未満

1) 接種前抗体価40倍未満の被験者の例数

項目	陽転定義	接種群	時期	解析対象 例数 <sup>1)</sup>	抗体陽転 例数	抗体 陽転率 (%)	F分布による 正確な 95%信頼区間
B HI	20倍以上 かつ 変化率4倍以上	単独接種群	2回目接種前	15	0	0.0	0.0 ~ 21.8
		事後観察		15	0	0.0	0.0 ~ 21.8
	40倍以上 かつ 変化率4倍以上	同時接種群	2回目接種前	17	10	58.8	32.9 ~ 81.6
			事後観察	17	11	64.7	38.3 ~ 85.8
		単独接種群	2回目接種前	15	0	0.0	0.0 ~ 21.8
			事後観察	15	0	0.0	0.0 ~ 21.8
		同時接種群	2回目接種前	17	4	23.5	6.8 ~ 49.9
			事後観察	17	6	35.3	14.2 ~ 61.7

## 2.7.3.3.4 接種要注意者における免疫原性成績

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 2.7.3.3.4-1 及び表 2.7.3.3.4-2 に示す。また, 接種要注意者の免疫原性データ一覧を表 2.7.3.6-1 及び表 2.7.3.6-2 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/ブリスベン/59/2007 (H1N1) HA 抗原に対する HI 抗体価, 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/60/2008 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/ブリスベン/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。

## 2.7 臨床概要

表 2.7.3.3.4-1 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 2.7.3.3.4-2 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

## 2.7.3.3.5 解熱剤使用者における免疫原性成績

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。

解熱剤使用者の免疫原性データ一覧を表 2.7.3.6-3 及び表 2.7.3.6-4 に示す。

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 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。

#### 2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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 2.7.3.4-1 に示す。また, 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) <sup>1)</sup> に規定する基準による成績を表 2.7.3.4-2~5 に示す。表中には各基準に適合している数値に下線を付した。

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, 表 2.7.3.4-2~5 には, A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) に対する中和抗体価の抗体陽転率 も合わせて記載した。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 <sup>2)</sup>。 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 ガイドンス (27 April 2009) <sup>3)</sup> 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) <sup>4)</sup> 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。

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/60/2008 HA 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 <sup>5,6,7)</sup>。

## 2.7 臨床概要

しかしながら、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 の評価項目のうち、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 の評価項目のうち、1 項目以上を満たしていた。

以上のことから、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。

表 2.7.3.4-1 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/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
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

2.7 臨床概要

表2.7.3.4-2 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, 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		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2.7.3.4-3 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 [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		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						

2.7 臨床概要

表2.7.3.4-4 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, 2回目接種前] (FAS)

2回目接種前				
接種群		同時接種群		
解析対象例数		20		
評価項目	判定基準	A/カリフォルニア (H1N1)	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)	A/プリズベン/59/2007 (H1N1)
HI抗体価				
抗体陽転率	> 40 %	31.6%	65.0%	40.0%
幾何平均抗体変化率	> 2.5	3.9	8.3	2.3
抗体保有率	> 70 %	31.6%	65.0%	95.0%
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2.7.3.4-5 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13歳未満, 事後観察] (FAS)

事後観察				
接種群		同時接種群		
解析対象例数		20		
評価項目	判定基準	A/カリフォルニア (H1N1)	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)	A/プリズベン/59/2007 (H1N1)
HI抗体価				
抗体陽転率	> 40 %	68.4%	80.0%	40.0%
幾何平均抗体変化率	> 2.5	11.1	12.1	2.5
抗体保有率	> 70 %	73.7%	80.0%	100.0%
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				

## 2.7 臨床概要

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 2.7.3.4-6 に，2回接種後の GMT 変化率を表 2.7.3.4-7 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）を満たした。

また，いずれの年齢区分でもすべての株に対し，主要評価項目（CPMP/BWP/214/96 の基準）を満たした。また，3 歳以上 13 歳未満では，2 回目接種前においても，すべての株に対し主要評価項目（CPMP/BWP/214/96 の基準）を満たした（2.7.3.2.2 項参照）。

以上のことから，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。

表 2.7.3.4-6 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/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/7/2009 (H1N1)	A/ビクトリア/210/2009 (H3N2)	B/ブリスベン/60/2008
抗体測定法	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 2.7.3.4-7 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/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/7/2009 (H1N1)	A/ビクトリア/210/2009 (H3N2)	B/ブリスベン/60/2008
抗体測定法	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

## 2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

小児を対象とした本剤の効果の持続，耐薬性を確認する試験は実施していない。

## 2.7 臨床概要

## 2.7.3.6 第 2.7.3 項付録

表 2.7.3.6-1 接種要注意者の免疫原性データ一覧(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

被験者識別コード	接種群 (用量)	時期	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	HI	HI	HI	HI
071-KIB-000047	単独接種群 (0.5mL)	1回目接種前	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	40倍(1.60)	10倍(1.00)	20倍(1.30)
		2回目接種前	40倍(1.60)	20倍(1.30)	80倍(1.90)	10倍(1.00)	20倍(1.30)
		事後観察	320倍(2.51)	80倍(1.90)	80倍(1.90)	10倍(1.00)	20倍(1.30)
071-KIB-000060	同時接種群 (0.5mL)	1回目接種前	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	40倍(1.60)	20倍(1.30)	10倍(1.00)
		2回目接種前	640倍(2.81)	320倍(2.51)	80倍(1.90)	160倍(2.20)	40倍(1.60)
		事後観察	640倍(2.81)	320倍(2.51)	80倍(1.90)	80倍(1.90)	40倍(1.60)
071-KIB-000062	同時接種群 (0.5mL)	1回目接種前	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	20倍(1.30)	160倍(2.20)	10倍未満(0.70)
		2回目接種前	80倍(1.90)	40倍(1.60)	80倍(1.90)	640倍(2.81)	20倍(1.30)
		事後観察	80倍(1.90)	40倍(1.60)	80倍(1.90)	320倍(2.51)	20倍(1.30)
071-KIB-000070	同時接種群 (0.25mL)	1回目接種前	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	20倍(1.30)	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)
		2回目接種前	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	20倍(1.30)	20倍(1.30)	10倍(1.00)
		事後観察	40倍(1.60)	20倍(1.30)	80倍(1.90)	80倍(1.90)	80倍(1.90)
071-KIB-000071	同時接種群 (0.25mL)	1回目接種前	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	20倍(1.30)	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)
		2回目接種前	20倍(1.30)	10倍(1.00)	40倍(1.60)	20倍(1.30)	10倍未満(0.70)
		事後観察	80倍(1.90)	40倍(1.60)	160倍(2.20)	80倍(1.90)	40倍(1.60)
073-KIB-000006	同時接種群 (0.25mL)	1回目接種前	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	10倍(1.00)	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)
		2回目接種前	20倍(1.30)	10倍(1.00)	20倍(1.30)	20倍(1.30)	10倍未満(0.70)
		事後観察	40倍(1.60)	20倍(1.30)	20倍(1.30)	20倍(1.30)	10倍未満(0.70)
073-KIB-000013	単独接種群 (0.25mL)	1回目接種前	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	10倍(1.00)	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)
		2回目接種前	20倍(1.30)	10倍未満(0.70)	20倍(1.30)	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)
		事後観察	20倍(1.30)	10倍未満(0.70)	20倍(1.30)	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)
073-KIB-000014	同時接種群 (0.5mL)	1回目接種前	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	40倍(1.60)	10倍(1.00)	20倍(1.30)
		2回目接種前	20倍(1.30)	10倍(1.00)	160倍(2.20)	160倍(2.20)	80倍(1.90)
		事後観察	10倍(1.00)	10倍未満(0.70)	80倍(1.90)	40倍(1.60)	40倍(1.60)
073-KIB-000018	単独接種群 (0.25mL)	1回目接種前	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	10倍(1.00)	40倍(1.60)	10倍未満(0.70)
		2回目接種前	20倍(1.30)	10倍(1.00)	40倍(1.60)	80倍(1.90)	10倍未満(0.70)
		事後観察	160倍(2.20)	80倍(1.90)	20倍(1.30)	80倍(1.90)	10倍未満(0.70)
073-KIB-000020	同時接種群 (0.25mL)	1回目接種前	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	40倍(1.60)	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)
		2回目接種前	160倍(2.20)	40倍(1.60)	1280倍(3.11)	20倍(1.30)	10倍未満(0.70)
		事後観察	1280倍(3.11)	320倍(2.51)	1280倍(3.11)	40倍(1.60)	40倍(1.60)
073-KIB-000022	同時接種群 (0.5mL)	1回目接種前	10倍(1.00)	10倍未満(0.70)	80倍(1.90)	160倍(2.20)	10倍(1.00)
		2回目接種前	40倍(1.60)	40倍(1.60)	160倍(2.20)	320倍(2.51)	80倍(1.90)
		事後観察	160倍(2.20)	80倍(1.90)	160倍(2.20)	320倍(2.51)	80倍(1.90)
073-KIB-000036	単独接種群 (0.5mL)	1回目接種前	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	20倍(1.30)	160倍(2.20)	10倍未満(0.70)
		2回目接種前	20倍(1.30)	10倍(1.00)	160倍(2.20)	40倍(1.60)	10倍未満(0.70)
		事後観察	640倍(2.81)	160倍(2.20)	80倍(1.90)	160倍(2.20)	10倍未満(0.70)
073-KIB-000040	同時接種群 (0.25mL)	1回目接種前	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	10倍(1.00)	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)
		2回目接種前	10倍(1.00)	10倍未満(0.70)	20倍(1.30)	10倍(1.00)	10倍未満(0.70)
		事後観察	40倍(1.60)	20倍(1.30)	80倍(1.90)	20倍(1.30)	10倍未満(0.70)



## 2.7 臨床概要

表2.7.3.6-2 接種要注意者の免疫原性データ一覧(治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2)

被験者識別コード	用量	年齢 性別	治験薬接種日 (1回目接種からの 日数)	時期	採血日 (Day)	抗体価				Day: 各接種日からの経過日数 ( )内は対数変換値(Log10)	
						A/カリフォルニア HI	A/ピクトリア HI	H3N2 中和	B/ブリスベン HI		
K11-01007	0.5mL	9歳 男	2010/10/05	1回目接種前	2010/10/05	20(1.30)	10倍(1.00)	80倍(1.90)	40(1.60)	40倍(1.60)	
			2010/10/26(21)	2回目接種前	2010/10/26(21)	40(1.60)	160倍(2.20)	320倍(2.51)	40(1.60)	40倍(1.60)	
K11-01009	0.25mL	1歳9ヵ月 女	2010/11/16(21)	事後観察	2010/11/16(21)	40(1.60)	160倍(2.20)	160倍(2.20)	40(1.60)	40倍(1.60)	
			2010/10/08	1回目接種前	2010/10/08	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	
K11-01014	0.5mL	4歳4ヵ月 女	2010/10/29(21)	2回目接種前	2010/10/29(21)	<10(0.70)	10倍(1.00)	10倍(1.00)	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	
			2010/11/19(21)	事後観察	2010/11/19(21)	20(1.30)	80倍(1.90)	40倍(1.60)	20(1.30)	20倍(1.30)	
K11-02015	0.25mL	2歳10ヵ月 男	2010/10/13	1回目接種前	2010/10/13	<10(0.70)	10倍(1.00)	10倍(1.00)	<10(0.70)	10倍(1.00)	
			2010/11/05(23)	2回目接種前	2010/11/05(23)	10(1.00)	40倍(1.60)	40倍(1.60)	40(1.60)	80倍(1.90)	
K11-02017	0.5mL	3歳6ヵ月 女	2010/11/26(21)	事後観察	2010/11/26(21)	20(1.30)	160倍(2.20)	40倍(1.60)	40(1.60)	80倍(1.90)	
			2010/10/07	1回目接種前	2010/10/07	<10(0.70)	10倍(1.00)	10倍未満(0.70)	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	
K11-02020	0.5mL	3歳6ヵ月 女	2010/10/25(18)	2回目接種前	2010/10/25(18)	40(1.60)	160倍(2.20)	40倍(1.60)	20(1.30)	20倍(1.30)	
			2010/11/13(19)	事後観察	2010/11/13(19)	40(1.60)	640倍(2.81)	40倍(1.60)	20(1.30)	40倍(1.60)	
K11-03005	0.5mL	8歳2ヵ月 女	2010/10/09	1回目接種前	2010/10/09	<10(0.70)	10倍(1.00)	1280倍(3.11)	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	
			2010/10/30(21)	2回目接種前	2010/10/30(21)	80(1.90)	640倍(2.81)	1280倍(3.11)	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	
K11-03007	0.5mL	4歳6ヵ月 男	2010/11/20(21)	事後観察	2010/11/20(21)	80(1.90)	320倍(2.51)	5120倍(3.71)	160(2.20)	640倍(2.81)	
			2010/10/01	1回目接種前	2010/10/01	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	160倍(2.20)	20(1.30)	20倍(1.30)	
K11-03008	0.5mL	7歳9ヵ月 男	2010/10/22(21)	2回目接種前	2010/10/22(21)	20(1.30)	80倍(1.90)	320倍(2.51)	320(2.51)	640倍(2.81)	
			2010/11/12(21)	事後観察	2010/11/12(21)	20(1.30)	80倍(1.90)	160倍(2.20)	160(2.20)	160倍(2.20)	
K11-03015	0.5mL	11歳9ヵ月 男	2010/10/01	1回目接種前	2010/10/01	160倍(2.20)	160倍(2.20)	640倍(2.81)	20(1.30)	40倍(1.60)	
			2010/10/22(21)	2回目接種前	2010/10/22(21)	40(1.60)	320倍(2.51)	1280倍(3.11)	160(2.20)	320倍(2.51)	
K11-03018	0.25mL	1歳3ヵ月 男	2010/11/12(21)	事後観察	2010/11/12(21)	20(1.30)	160倍(2.20)	1280倍(3.11)	160(2.20)	160倍(2.20)	
			2010/10/01	1回目接種前	2010/10/01	<10(0.70)	10倍(1.00)	10倍(1.00)	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	
K11-03019	0.25mL	0歳10ヵ月 男	2010/10/22(21)	2回目接種前	2010/10/22(21)	640(2.81)	2560倍(3.41)	160倍(2.20)	40(1.60)	80倍(1.90)	
			2010/11/12(21)	事後観察	2010/11/12(21)	640(2.81)	5120倍(3.71)	160倍(2.20)	40(1.60)	80倍(1.90)	
K11-04005	0.25mL	0歳7ヵ月 男	2010/10/05	1回目接種前	2010/10/05	20(1.30)	160倍(2.20)	80倍(1.90)	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	
			2010/10/26(21)	2回目接種前	2010/10/26(21)	320(2.51)	1280倍(3.11)	1280倍(3.11)	80(1.90)	80倍(1.90)	
K11-04011	0.25mL	0歳8ヵ月 女	2010/11/16(21)	事後観察	2010/11/16(21)	320(2.51)	1280倍(3.11)	1280倍(3.11)	80(1.90)	40倍(1.60)	
			2010/10/06	1回目接種前	2010/10/06	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	
K11-04014	0.25mL	0歳7ヵ月 男	2010/10/28(22)	2回目接種前	2010/10/28(22)	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	
			2010/11/18(21)	事後観察	2010/11/18(21)	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	
K11-04018	0.5mL	6歳6ヵ月 男	2010/10/08	1回目接種前	2010/10/08	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	
			2010/10/29(21)	2回目接種前	2010/10/29(21)	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	
K11-04019	0.25mL	0歳8ヵ月 男	2010/11/19(21)	事後観察	2010/11/19(21)	10(1.00)	40倍(1.60)	10倍(1.00)	20(1.30)	20倍(1.30)	
			2010/10/06	1回目接種前	2010/10/06	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	
K11-04019	0.25mL	0歳8ヵ月 男	2010/10/20(14)	2回目接種前	2010/10/20(14)	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	
			2010/11/10(21)	事後観察	2010/11/10(21)	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	
K11-04019	0.25mL	0歳8ヵ月 男	2010/10/06	1回目接種前	2010/10/06	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	
			2010/10/20(14)	2回目接種前	2010/10/20(14)	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	
K11-04019	0.25mL	0歳8ヵ月 男	2010/11/10(21)	事後観察	2010/11/10(21)	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	
			2010/10/07	1回目接種前	2010/10/07	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	
K11-04019	0.25mL	0歳8ヵ月 男	2010/10/22(15)	2回目接種前	2010/10/22(15)	20(1.30)	40倍(1.60)	320倍(2.51)	320(2.51)	320倍(2.51)	
			2010/11/12(21)	事後観察	2010/11/12(21)	80(1.90)	160倍(2.20)	320倍(2.51)	320(2.51)	320倍(2.51)	
K11-04019	0.25mL	0歳8ヵ月 男	2010/10/09	1回目接種前	2010/10/09	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	
			2010/10/23(14)	2回目接種前	2010/10/23(14)	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	
K11-04019	0.25mL	0歳8ヵ月 男	2010/11/13(21)	事後観察	2010/11/13(21)	<10(0.70)	20倍(1.30)	40倍(1.60)	<10(0.70)	10倍(1.00)	
			2010/10/07	1回目接種前	2010/10/07	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	<10(0.70)	10倍未満(0.70)	

2.7 臨床概要

表2.7.3.6-3 解熱剤使用者の免疫原性データ一覧(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

被験者識別コード	接種群 (用量)	年齢 性別	治験薬接種日 (1回目接種からの 日数)	時期	採血日 (Day)	抗体価			Day : 各接種日からの経過日数		
						A/カリフォルニア 中和	A/ブリスベン (H1N1)	A/ウルグアイ (H3N2)	B/ブリスベン (H1N1)	併用薬剤 投与開始日 投与終了日	
										HI	HI
071-KIB-000046	単独接種群 (0.5mL)	11歳4ヵ月 女	2009/11/02 2009/11/26(24)	1回目接種前	2009/11/02	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	20倍(1.30)	10倍未満(0.70)	カロナール錠	
				2回目接種前	2009/11/26(24)	40倍(1.60)	80倍(1.90)	20倍(1.30)	10倍(1.00)	2009/12/13	
				事後観察	2009/12/17(21)	320倍(2.51)	80倍(1.90)	20倍(1.30)	10倍(1.00)	2009/12/16	
071-KIB-000055	単独接種群 (0.5mL)	6歳9ヵ月 女	2009/11/05 2009/11/27(22)	1回目接種前	2009/11/05	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	40倍(1.60)	80倍(1.90)	カロナール錠	
				2回目接種前	2009/11/27(22)	320倍(2.51)	160倍(2.20)	40倍(1.60)	160倍(2.20)	2009/11/19	
				事後観察	2009/12/18(21)	1280倍(3.11)	640倍(2.81)	40倍(1.60)	80倍(1.90)	2009/11/21	
071-KIB-000058	同時接種群 (0.5mL)	5歳5ヵ月 女	2009/11/05 2009/11/26(21)	1回目接種前	2009/11/05	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	20倍(1.30)	10倍未満(0.70)	カロナール細粒	
				2回目接種前	2009/11/26(21)	160倍(2.20)	80倍(1.90)	40倍(1.60)	320倍(2.51)	2009/11/16	
				事後観察	2009/12/17(21)	640倍(2.81)	320倍(2.51)	80倍(1.90)	160倍(2.20)	2009/11/16	
071-KIB-000060	同時接種群 (0.5mL)	7歳2ヵ月 女	2009/11/05 2009/11/26(21)	1回目接種前	2009/11/05	10倍未満(0.70)	10倍未満(0.70)	20倍(1.30)	10倍(1.00)	カロナール細粒	
				2回目接種前	2009/11/26(21)	640倍(2.81)	320倍(2.51)	160倍(2.20)	40倍(1.60)	2009/11/07	
				事後観察	2009/12/18(22)	640倍(2.81)	320倍(2.51)	80倍(1.90)	40倍(1.60)	2009/11/09	

## 2.7 臨床概要

表2.7.3.6-4 解熱剤使用者の免疫原性データ一覧 (治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-2)

Day : 各接種日からの経過日数 ( )内は対数変換値(Log10)										併用薬剤 投与開始日 投与終了日	
被験者識別コード	用量	年齢 性別	治験薬接種日 (1回目接種からの 日数)	時期	採血日 (Day)	抗体価				B/ブリスベン/60/2008 HI	中和
						A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) HI	中和	A/ピクトリア/2/10/2009 (H3N2) HI	中和		
K11-01002	0.25mL	1歳11ヵ月 女	2010/10/04	1回目接種前	2010/10/04	<10(0.70)	10倍(1.00)	10倍未測(0.70)	<10(0.70)	10倍(1.00)	10倍未測(0.70)
			2010/10/26(22)	2回目接種前	2010/10/26(22)	20(1.30)	40倍(1.60)	180倍(2.20)	40(1.60)	160倍(2.20)	
			2010/11/16(21)	事後観察	2010/11/16(21)	40(1.60)	320倍(2.51)	160倍(2.20)	80(1.90)	80倍(1.90)	
K11-01007	0.5mL	9歳 男	2010/10/05	1回目接種前	2010/10/05	20(1.30)	40(1.60)	10倍(1.00)	40(1.60)	40(1.60)	40倍(1.60)
			2010/10/26(21)	2回目接種前	2010/10/26(21)	40(1.60)	160倍(2.20)	40(1.60)	320倍(2.51)	40倍(1.60)	
			2010/11/16(21)	事後観察	2010/11/16(21)	40(1.60)	160倍(2.20)	160倍(2.20)	40(1.60)	40倍(1.60)	
K11-01016	0.25mL	0歳9ヵ月 女	2010/10/13	1回目接種前	2010/10/13	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	<10(0.70)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)
			2010/11/05(23)	2回目接種前	2010/11/05(23)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	40倍(1.60)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	
			2010/11/26(21)	事後観察	2010/11/26(21)	10(1.00)	40倍(1.60)	160倍(2.20)	40(1.60)	40倍(1.60)	
K11-01017	0.25mL	0歳9ヵ月 男	2010/10/15	1回目接種前	2010/10/15	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)
			2010/11/05(21)	2回目接種前	2010/11/05(21)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	
			2010/11/29(24)	事後観察	2010/11/29(24)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	
K11-02006	0.25mL	0歳8ヵ月 女	2010/10/07	1回目接種前	2010/10/07	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10(1.00)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)
			2010/10/28(21)	2回目接種前	2010/10/28(21)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10(1.00)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	
			2010/11/18(21)	事後観察	2010/11/18(21)	10倍(1.00)	40倍(1.60)	40倍(1.60)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	
K11-02008	0.25mL	0歳8ヵ月 女	2010/10/07	1回目接種前	2010/10/07	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10(1.00)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)
			2010/10/28(21)	2回目接種前	2010/10/28(21)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10(1.00)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	
			2010/11/18(21)	事後観察	2010/11/18(21)	10(1.00)	20倍(1.30)	10倍(1.00)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	
K11-02020	0.5mL	3歳6ヵ月 女	2010/10/09	1回目接種前	2010/10/09	<10(0.70)	10倍(1.00)	1280倍(3.11)	640(2.81)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)
			2010/10/30(21)	2回目接種前	2010/10/30(21)	80(1.90)	640倍(2.81)	5120倍(3.71)	160(2.20)	640倍(2.81)	
			2010/11/20(21)	事後観察	2010/11/20(21)	80(1.90)	320倍(2.51)	5120倍(3.71)	80(1.90)	320倍(2.51)	
K11-02024	0.25mL	0歳9ヵ月 女	2010/10/14	1回目接種前	2010/10/14	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)
			2010/11/04(21)	2回目接種前	2010/11/04(21)	<10(0.70)	20倍(1.30)	10倍未測(0.70)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	
			2010/11/25(21)	事後観察	2010/11/25(21)	20(1.30)	20倍(1.30)	20倍(1.30)	10(1.00)	10倍未測(0.70)	
K11-02027	0.25mL	0歳9ヵ月 女	2010/10/14	1回目接種前	2010/10/14	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10(1.00)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)
			2010/11/04(21)	2回目接種前	2010/11/04(21)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10(1.00)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	
			2010/11/25(21)	事後観察	2010/11/25(21)	10(1.00)	40倍(1.60)	10倍未測(0.70)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	
K11-03003	0.25mL	1歳 男	2010/10/01	1回目接種前	2010/10/01	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	<10(0.70)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)
			2010/10/22(21)	2回目接種前	2010/10/22(21)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	20倍(1.30)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	
			2010/11/19(28)	事後観察	2010/11/19(28)	20(1.30)	40倍(1.60)	40倍(1.60)	20(1.30)	40倍(1.60)	
K11-03008	0.5mL	7歳9ヵ月 男	2010/10/01	1回目接種前	2010/10/01	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	<10(0.70)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)
			2010/10/22(21)	2回目接種前	2010/10/22(21)	640(2.81)	2560倍(3.41)	80(1.90)	160倍(2.20)	80倍(1.90)	
			2010/11/12(21)	事後観察	2010/11/12(21)	640(2.81)	5120倍(3.71)	160倍(2.20)	40(1.60)	160倍(2.20)	
K11-04003	0.25mL	1歳4ヵ月 女	2010/10/06	1回目接種前	2010/10/06	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	<10(0.70)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)
			2010/10/20(14)	2回目接種前	2010/10/20(14)	20(1.30)	40倍(1.60)	80倍(1.90)	20(1.30)	20倍(1.30)	
			2010/11/10(21)	事後観察	2010/11/10(21)	40(1.60)	80倍(1.90)	160倍(2.20)	80(1.90)	160倍(2.20)	
K11-04012	0.5mL	6歳1ヵ月 男	2010/10/06	1回目接種前	2010/10/06	40(1.60)	160倍(2.20)	160倍(2.20)	40(1.60)	10倍(1.00)	10倍(1.00)
			2010/10/28(22)	2回目接種前	2010/10/28(22)	320(2.51)	1280倍(3.11)	80(1.90)	80(1.90)	80倍(1.90)	
			2010/11/18(21)	事後観察	2010/11/18(21)	320(2.51)	1280倍(3.11)	80(1.90)	320倍(2.51)	80倍(1.90)	
K11-04020	0.25mL	1歳10ヵ月 男	2010/10/09	1回目接種前	2010/10/09	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	<10(0.70)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)
			2010/10/30(21)	2回目接種前	2010/10/30(21)	40(1.60)	320倍(2.51)	80(1.90)	320倍(2.51)	640倍(2.81)	
			2010/11/20(21)	事後観察	2010/11/20(21)	80(1.90)	160倍(2.20)	80(1.90)	160倍(2.20)	320倍(2.51)	
K11-04024	0.25mL	1歳 男	2010/10/01	1回目接種前	2010/10/01	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	<10(0.70)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)
			2010/10/22(21)	2回目接種前	2010/10/22(21)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	20倍(1.30)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	
			2010/11/19(28)	事後観察	2010/11/19(28)	20(1.30)	40倍(1.60)	40倍(1.60)	20(1.30)	40倍(1.60)	
K11-04027	0.25mL	0歳9ヵ月 女	2010/10/14	1回目接種前	2010/10/14	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10(1.00)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)
			2010/11/04(21)	2回目接種前	2010/11/04(21)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10(1.00)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	
			2010/11/25(21)	事後観察	2010/11/25(21)	10(1.00)	40倍(1.60)	10倍未測(0.70)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	
K11-04030	0.25mL	1歳 男	2010/10/01	1回目接種前	2010/10/01	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	<10(0.70)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)
			2010/10/22(21)	2回目接種前	2010/10/22(21)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	20倍(1.30)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	
			2010/11/19(28)	事後観察	2010/11/19(28)	20(1.30)	40倍(1.60)	40倍(1.60)	20(1.30)	40倍(1.60)	
K11-04038	0.5mL	7歳9ヵ月 男	2010/10/01	1回目接種前	2010/10/01	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	<10(0.70)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)
			2010/10/22(21)	2回目接種前	2010/10/22(21)	640(2.81)	2560倍(3.41)	80(1.90)	160倍(2.20)	80倍(1.90)	
			2010/11/12(21)	事後観察	2010/11/12(21)	640(2.81)	5120倍(3.71)	160倍(2.20)	40(1.60)	160倍(2.20)	
K11-04033	0.25mL	1歳4ヵ月 女	2010/10/06	1回目接種前	2010/10/06	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	<10(0.70)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)
			2010/10/20(14)	2回目接種前	2010/10/20(14)	20(1.30)	40倍(1.60)	80倍(1.90)	20(1.30)	20倍(1.30)	
			2010/11/10(21)	事後観察	2010/11/10(21)	40(1.60)	80倍(1.90)	160倍(2.20)	80(1.90)	160倍(2.20)	
K11-04042	0.5mL	6歳1ヵ月 男	2010/10/06	1回目接種前	2010/10/06	40(1.60)	160倍(2.20)	160倍(2.20)	40(1.60)	10倍(1.00)	10倍(1.00)
			2010/10/28(22)	2回目接種前	2010/10/28(22)	320(2.51)	1280倍(3.11)	80(1.90)	80(1.90)	80倍(1.90)	
			2010/11/18(21)	事後観察	2010/11/18(21)	320(2.51)	1280倍(3.11)	80(1.90)	320倍(2.51)	80倍(1.90)	
K11-04020	0.25mL	1歳10ヵ月 男	2010/10/09	1回目接種前	2010/10/09	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	<10(0.70)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)
			2010/10/30(21)	2回目接種前	2010/10/30(21)	40(1.60)	320倍(2.51)	80(1.90)	320倍(2.51)	640倍(2.81)	
			2010/11/20(21)	事後観察	2010/11/20(21)	80(1.90)	160倍(2.20)	80(1.90)	160倍(2.20)	320倍(2.51)	
K11-04024	0.25mL	1歳 男	2010/10/01	1回目接種前	2010/10/01	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	<10(0.70)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)
			2010/10/22(21)	2回目接種前	2010/10/22(21)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	20倍(1.30)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	
			2010/11/19(28)	事後観察	2010/11/19(28)	20(1.30)	40倍(1.60)	40倍(1.60)	20(1.30)	40倍(1.60)	
K11-04027	0.25mL	0歳9ヵ月 女	2010/10/14	1回目接種前	2010/10/14	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10(1.00)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)
			2010/11/04(21)	2回目接種前	2010/11/04(21)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10(1.00)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	
			2010/11/25(21)	事後観察	2010/11/25(21)	10(1.00)	40倍(1.60)	10倍未測(0.70)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	
K11-04030	0.25mL	1歳 男	2010/10/01	1回目接種前	2010/10/01	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	<10(0.70)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)
			2010/10/22(21)	2回目接種前	2010/10/22(21)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	20倍(1.30)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	
			2010/11/19(28)	事後観察	2010/11/19(28)	20(1.30)	40倍(1.60)	40倍(1.60)	20(1.30)	40倍(1.60)	
K11-04038	0.5mL	7歳9ヵ月 男	2010/10/01	1回目接種前	2010/10/01	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	<10(0.70)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)
			2010/10/22(21)	2回目接種前	2010/10/22(21)	640(2.81)	2560倍(3.41)	80(1.90)	160倍(2.20)	80倍(1.90)	
			2010/11/12(21)	事後観察	2010/11/12(21)	640(2.81)	5120倍(3.71)	160倍(2.20)	40(1.60)	160倍(2.20)	
K11-04033	0.25mL	1歳4ヵ月 女	2010/10/06	1回目接種前	2010/10/06	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	<10(0.70)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)
			2010/10/20(14)	2回目接種前	2010/10/20(14)	20(1.30)	40倍(1.60)	80倍(1.90)	20(1.30)	20倍(1.30)	
			2010/11/10(21)	事後観察	2010/11/10(21)	40(1.60)	80倍(1.90)	160倍(2.20)	80(1.90)	160倍(2.20)	
K11-04042	0.5mL	6歳1ヵ月 男	2010/10/06	1回目接種前	2010/10/06	40(1.60)	160倍(2.20)	160倍(2.20)	40(1.60)	10倍(1.00)	10倍(1.00)
			2010/10/28(22)	2回目接種前	2010/10/28(22)	320(2.51)	1280倍(3.11)	80(1.90)	80(1.90)	80倍(1.90)	
			2010/11/18(21)	事後観察	2010/11/18(21)	320(2.51)	1280倍(3.11)	80(1.90)	320倍(2.51)	80倍(1.90)	
K11-04020	0.25mL	1歳10ヵ月 男	2010/10/09	1回目接種前	2010/10/09	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	<10(0.70)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)
			2010/10/30(21)	2回目接種前	2010/10/30(21)	40(1.60)	320倍(2.51)	80(1.90)	320倍(2.51)	640倍(2.81)	
			2010/11/20(21)	事後観察	2010/11/20(21)	80(1.90)	160倍(2.20)	80(1.90)	160倍(2.20)	320倍(2.51)	
K11-04024	0.25mL	1歳 男	2010/10/01	1回目接種前	2010/10/01	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	<10(0.70)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)
			2010/10/22(21)	2回目接種前	2010/10/22(21)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	20倍(1.30)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	
			2010/11/19(28)	事後観察	2010/11/19(28)	20(1.30)	40倍(1.60)	40倍(1.60)	20(1.30)	40倍(1.60)	
K11-04027	0.25mL	0歳9ヵ月 女	2010/10/14	1回目接種前	2010/10/14	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10(1.00)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)	10倍未測(0.70)
			2010/11/04(21)	2回目接種前	2010/11/04(21)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	10(1.00)	<10(0.70)	10倍未測(0.70)	
			2010/11/25(21)	事後観察	2010/11/25(21)	10(1.00)	40倍(1.60)	10倍未測(0.70)	<10(0.70)		

## 2.7 臨床概要

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

## 2.7.4.1 医薬品への曝露

## 2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

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 2.7.4.1.1-1 及び表 2.7.4.1.1-3 に、調査項目及び調査時期の一覧を表 2.7.4.1.1-2 及び表 2.7.4.1.1-4 に示す。

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。

各治験薬接種後 7 日間は毎日、各治験薬接種後 8 日からは次回来院時までの有害事象について、被験者又は代諾者により安全性に関する記録がなされた。記録にあたっては、記録用紙（健康観察日誌）を配布した。

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 2.7.4.1.1-1 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
治験の名称	KIB-H1N1 の免疫原性に関する小児臨床試験
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
治験の目的	健康小児（6 ヶ月以上 13 歳未満）を対象として、KIB-H1N1(H1)並びに KIB-H1N1(TIV)（季節性インフルエンザ HA ワクチン）を WHO 推奨用量を基本として KIB-H1N1(H1) 単独並びに KIB-H1N1(H1)に加えて KIB-H1N1(TIV)を皮下接種した際の免疫原性及び安全性を検討する。
用法・用量	<p>治験薬を上腕に、3 週間±7 日間の間隔をおいて皮下接種する。</p> <p>* 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。</p> <p>* 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）。</p> <p>「年齢別接種量」 * 単独接種群： 6 ヶ月以上 3 歳未満：1 回あたり 0.25mL</p>

## 2.7 臨床概要

	3 歳以上 13 歳未満 : 1 回あたり 0.5mL * 同時接種群 : 6 カ月以上 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
接種間隔, 回数	3 週間 ± 7 日, 2 回
用量 (HA 含有量)	単独接種群 : 6 カ月以上 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 カ月以上 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
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
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
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 <sup>注)</sup>	2009 年 月 ~ 20 年 月

注) 治験期間: 治験薬接種 ~ 事後観察までの期間を記載した。

表 2.7.4.1.1-2 調査項目及び調査時期の一覧 (治験実施計画書番号: KIB-H1N1-PEDFLU-1)

		Visit 1回目接種	観察	Visit 2回目接種	観察	Visit 事後観察
経過日 (Day) <sup>*1</sup>		Day0	1 ~ 7 ~ 8 ~	21 <sup>*2</sup> Day0	1 ~ 7 ~ 8 ~	21 <sup>*2</sup>
		前   接種   後		前   接種   後		
医療機関	診察					
	体温測定					
	採血 (抗体価測定)					
	治験薬接種					
自宅	有害事象の観察 (健康観察日誌)					

: 必須, : 有害事象が生じた場合

網掛け: 被験者来院日

\*1: 各治験薬接種日を Day0 とする。

\*2: 前回の治験薬接種日から起算して 3 週間 ± 7 日間の幅をもたせる。

\*3: 治験薬接種約 30 分後に実施する。

## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.1.1-3 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)
治験の名称	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-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
治験の目的	健康小児(6 ヶ月以上 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。
用法・用量	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。 6 ヶ月以上 3 歳未満: 0.25 mL 3 歳以上 13 歳未満 : 0.5 mL
接種間隔, 回数	3 週間 ± 7 日, 2 回
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)
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
治験薬	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 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
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 <sup>注)</sup>	2010 年 月 ~ 20 年 月

注) 治験期間: 治験薬接種 ~ 事後観察までの期間を記載した。

## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.1.1-4 調査項目及び調査時期の一覧(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

		Visit 1回目接種			観察			Visit 2回目接種			観察			Visit 事後観察
経過日 (Day) <sup>*1</sup>		Day0			1~7			21 <sup>*2</sup> Day0			1~7			21 <sup>*2</sup>
		前	接種	後				前	接種	後				
医療機関	診察			<sup>*3</sup>						<sup>*3</sup>				
	体温測定													
	採血 (抗体価測定)													
	治験薬接種													
自宅	有害事象の観察 (健康観察日誌)													

：必須，：有害事象が生じた場合

網掛け：被験者来院日

<sup>\*1</sup>：各治験薬接種日を Day0 とする。

<sup>\*2</sup>：前回の治験薬接種日から起算して 21±7 日の幅をもたせる。

<sup>\*3</sup>：治験薬接種約 30 分後に実施する。

## 2.7.4.1.2 全般的な曝露(接種)状況

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 2.7.4.1.2-1 及び表 2.7.4.1.2-2 に示す。

臨床試験(治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-1)において、80 例の被験者に治験薬が接種され、全例 2 回接種された。治験薬接種を受けたすべての被験者が、安全性解析対象集団として集計された。

臨床試験(治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-2)において、90 例の被験者に治験薬が接種され、全例 2 回接種された。治験薬接種を受けたすべての被験者が、安全性解析対象集団として集計された。

表 2.7.4.1.2-1 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)

## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.1.2-2 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)

## 2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

有効性評価における解析対象集団 (FAS) と安全性評価における解析対象集団は、2つの臨床試験 (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) とともに、同一の集団であった (人口統計学的及びその他の基準値の特性については、表 2.7.3.3.1-5 及び 2.7.3.3.1-6 参照)。

## 2.7.4.2 有害事象

有害事象及び副反応の集計にあたって、症例報告書に記載された事象名を MedDRA Version 12.1 及び 13.1 の器官別大分類 (System Organ Class; SOC) 及び基本語 (Preferred Term; PT) に読み替えた上で集計した。

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

有害事象及び副反応の症状別集計を表 2.7.4.2-1~2 に示す。

安全性解析対象集団 80 例における有害事象及び副反応の発現率は、71.3% (57 例) 及び 52.5% (42 例) であった。そのうち、接種部位反応の有害事象は全て副反応であり、発現率は、46.3% (37 例) であった。また、全身性反応の有害事象及び副反応の発現率は、50.0% (40 例) 及び 13.8% (11 例) であった。

単独接種群 40 例、同時接種群 40 例における有害事象の発現率は、それぞれ 62.5% (25 例)、80.0% (32 例)、副反応の発現率は、それぞれ 42.5% (17 例)、62.5% (25 例) であった。そのうち、接種部位反応の有害事象及び副反応の発現率は、それぞれ 37.5% (15 例)、55.0% (22 例) であった。全身性反応の有害事象発現率は、それぞれ 42.5% (17 例)、57.5% (23 例)、副反応発現率は、それぞれ 12.5% (5 例)、15.0% (6 例) であった。

単独接種群、同時接種群のいずれかの群で発現率 10% 以上であった有害事象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)、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。これらは SOC では、「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。

また、単独接種群、同時接種群のいずれかの群で発現率が 10% 以上であった副反応の全接種群



## 2.7 臨床概要

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。これらは SOC では、「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。

表 2.7.4.2-1 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-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

## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.2-2 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-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) 第 / 相臨床試験(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

有害事象及び副反応の症状別集計を表 2.7.4.2-3~4 に示す。

安全性解析対象集団 90 例における有害事象及び副反応の発現率は, 92.2% (83 例) 及び 48.9% (44 例) であった。そのうち, 接種部位反応の有害事象及び副反応の発現率は 42.2% (38 例), 41.1% (37 例), 全身性反応の有害事象及び副反応の発現率は 87.8% (79 例) 及び 15.6% (14 例) であった。

発現率 10%以上の有害事象は, 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。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 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。

## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.2-3 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
R S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
仮性クレーブ			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
顔面白癩			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

## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.2-4 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

## 2.7.4.2.1 有害事象の解析

## 2.7.4.2.1.1 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 2.7.4.2.1.1-1 に示す。

全接種群の有害事象発現率は、6 ヶ月以上 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 ヶ月以上 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 ヶ月以上 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 ヶ月以上 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 ヶ月以上 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 ヶ月以上 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 ヶ月以上 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。

## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.2.1.1-1 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 (%)	95%信頼区間		発現例数	発現率 (%)	95%信頼区間	
単独 + 同時	全体	接種部位 + 全身	80	57	71.3	60.0 ~ 80.8	327	42	52.5	41.0 ~ 63.8	252
		接種部位		37	46.3	35.0 ~ 57.8	234	37	46.3	35.0 ~ 57.8	234
		全身		40	50.0	38.6 ~ 61.4	93	11	13.8	7.1 ~ 23.3	18
	6ヵ月以上3歳未満	接種部位 + 全身	41	24	58.5	42.1 ~ 73.7	97	13	31.7	18.1 ~ 48.1	63
		接種部位		9	22.0	10.6 ~ 37.6	53	9	22.0	10.6 ~ 37.6	53
		全身		20	48.8	32.9 ~ 64.9	44	7	17.1	7.2 ~ 32.1	10
	3歳以上13歳未満	接種部位 + 全身	39	33	84.6	69.5 ~ 94.1	230	29	74.4	57.9 ~ 87.0	189
		接種部位		28	71.8	55.1 ~ 85.0	181	28	71.8	55.1 ~ 85.0	181
		全身		20	51.3	34.8 ~ 67.6	49	4	10.3	2.9 ~ 24.2	8
単独接種群	全体	接種部位 + 全身	40	25	62.5	45.8 ~ 77.3	115	17	42.5	27.0 ~ 59.1	78
		接種部位		15	37.5	22.7 ~ 54.2	71	15	37.5	22.7 ~ 54.2	71
		全身		17	42.5	27.0 ~ 59.1	44	5	12.5	4.2 ~ 26.8	7
	6ヵ月以上3歳未満	接種部位 + 全身	21	9	42.9	21.8 ~ 66.0	33	5	23.8	8.2 ~ 47.2	16
		接種部位		3	14.3	3.0 ~ 36.3	12	3	14.3	3.0 ~ 36.3	12
		全身		7	33.3	14.6 ~ 57.0	21	3	14.3	3.0 ~ 36.3	4
	3歳以上13歳未満	接種部位 + 全身	19	16	84.2	60.4 ~ 96.6	82	12	63.2	38.4 ~ 83.7	62
		接種部位		12	63.2	38.4 ~ 83.7	59	12	63.2	38.4 ~ 83.7	59
		全身		10	52.6	28.9 ~ 75.6	23	2	10.5	1.3 ~ 33.1	3
同時接種群	全体	接種部位 + 全身	40	32	80.0	64.4 ~ 90.9	212	25	62.5	45.8 ~ 77.3	174
		接種部位		22	55.0	38.5 ~ 70.7	163	22	55.0	38.5 ~ 70.7	163
		全身		23	57.5	40.9 ~ 73.0	49	6	15.0	5.7 ~ 29.8	11
	6ヵ月以上3歳未満	接種部位 + 全身	20	15	75.0	50.9 ~ 91.3	64	8	40.0	19.1 ~ 63.9	47
		接種部位		6	30.0	11.9 ~ 54.3	41	6	30.0	11.9 ~ 54.3	41
		全身		13	65.0	40.8 ~ 84.6	23	4	20.0	5.7 ~ 43.7	6
	3歳以上13歳未満	接種部位 + 全身	20	17	85.0	62.1 ~ 96.8	148	17	85.0	62.1 ~ 96.8	127
		接種部位		16	80.0	56.3 ~ 94.3	122	16	80.0	56.3 ~ 94.3	122
		全身		10	50.0	27.2 ~ 72.8	26	2	10.0	1.2 ~ 31.7	5

## (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 2.7.4.2.1.1-2~5 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。

## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.2.1.1-2 有害事象の症状別集計(6ヵ月以上3歳未満,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:6ヵ月以上3歳未満

項目：有害事象名 接種回 主期間 年齢区分：6か月以上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 2.7.4.2.1.1-3 有害事象の症状別集計(3歳以上13歳未満,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:3歳以上13歳未満

項目：有害事象 接種回数：1回 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

## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.2.1.1-4 副反応の症状別集計(6ヵ月以上3歳未満,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:6ヵ月以上3歳未満

項目：副反応 接種回：主期間 年齢区分：6か月以上5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 2.7.4.2.1.1-5 副反応の症状別集計(3歳以上13歳未満,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: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) 接種要注意者における安全性

治験薬を接種した被験者 80 例中,接種要注意者は 13 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 2.7.4.2.1.1-6 に示す。

また,接種要注意者における有害事象一覧を表 2.7.4.7-1 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 92.3% (95%信頼区間: 64.0%-99.8%) 及び 67.2% (95%信頼区間: 54.6%-78.2%), 接種要注意者及び接種要注意非該

## 2.7 臨床概要

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, 接種要注意者の発現率が高かった。

「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 2.7.4.2.1.1-6 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

解熱鎮痛剤使用時の有害事象一覧を表 2.7.4.7-3 に示す。

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, 上気道炎」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。



## 2.7 臨床概要

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) 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 2.7.4.2.1.1-7~10 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。

表 2.7.4.2.1.1-7 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-1)

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 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			47	58.8	180	18	45.0	58	29	72.5	122
接種部位			32	40.0	133	11	27.5	36	21	52.5	97
全身障害および投与局所様態			32	40.0	133	11	27.5	36	21	52.5	97
注射部位紅斑			25	31.3	34	8	20.0	8	17	42.5	26
注射部位腫脹			23	28.8	29	9	22.5	9	14	35.0	20
注射部位熱感			18	22.5	25	6	15.0	6	12	30.0	19
注射部位疼痛			17	21.3	24	6	15.0	6	11	27.5	18
注射部位そう痒感			17	21.3	21	7	17.5	7	10	25.0	14
全身			26	32.5	47	11	27.5	22	15	37.5	25
全身障害および投与局所様態			11	13.8	12	8	20.0	8	3	7.5	4
発熱			8	10.0	8	6	15.0	6	2	5.0	2
倦怠感			4	5.0	4	2	5.0	2	2	5.0	2
感染症および寄生虫症			6	7.5	6	3	7.5	3	3	7.5	3
インフルエンザ			5	6.3	5	2	5.0	2	3	7.5	3
鼻咽頭炎			1	1.3	1	1	2.5	1	0	0.0	0
神経系障害			1	1.3	1	0	0.0	0	1	2.5	1
頭痛			1	1.3	1	0	0.0	0	1	2.5	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害			20	25.0	27	6	15.0	10	14	35.0	17
鼻漏			17	21.3	18	6	15.0	6	11	27.5	12
上気道の炎症			5	6.3	5	3	7.5	3	2	5.0	2
喘息			2	2.5	2	1	2.5	1	1	2.5	1
咳嗽			2	2.5	2	0	0.0	0	2	5.0	2
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

## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.2.1.1-8 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-1)

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 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			43	53.8	147	19	47.5	57	24	60.0	90
接種部位			26	32.5	101	11	27.5	35	15	37.5	66
全身障害および投与局所様態			26	32.5	101	11	27.5	35	15	37.5	66
注射部位紅斑			23	28.8	31	9	22.5	9	14	35.0	22
注射部位腫脹			17	21.3	23	8	20.0	8	9	22.5	15
注射部位疼痛			15	18.8	17	7	17.5	7	8	20.0	10
注射部位そう痒感			13	16.3	16	7	17.5	7	6	15.0	9
注射部位熱感			12	15.0	14	4	10.0	4	8	20.0	10
全身			25	31.3	46	11	27.5	22	14	35.0	24
全身障害および投与局所様態			15	18.8	16	8	20.0	8	7	17.5	8
発熱			13	16.3	13	7	17.5	7	6	15.0	6
倦怠感			3	3.8	3	1	2.5	1	2	5.0	2
感染症および寄生虫症			9	11.3	10	7	17.5	8	2	5.0	2
インフルエンザ			3	3.8	3	3	7.5	3	0	0.0	0
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	1	1	2.5	1	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			1	1.3	1	1	2.5	1	0	0.0	0
頭痛			1	1.3	1	1	2.5	1	0	0.0	0
呼吸器・胸郭および縦隔障害			11	13.8	19	3	7.5	5	8	20.0	14
鼻漏			10	12.5	10	3	7.5	3	7	17.5	7
上気道の炎症			6	7.5	6	2	5.0	2	4	10.0	4
咳嗽			2	2.5	2	0	0.0	0	2	5.0	2
喘鳴			1	1.3	1	0	0.0	0	1	2.5	1

表 2.7.4.2.1.1-9 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-1)

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 年齢区分:全体

項目：副反応 接種回：1回目接種時 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			33	41.3	141	11	27.5	40	22	55.0	101
接種部位			32	40.0	133	11	27.5	36	21	52.5	97
全身障害および投与局所様態			32	40.0	133	11	27.5	36	21	52.5	97
注射部位紅斑			25	31.3	34	8	20.0	8	17	42.5	26
注射部位腫脹			23	28.8	29	9	22.5	9	14	35.0	20
注射部位熱感			18	22.5	25	6	15.0	6	12	30.0	19
注射部位疼痛			17	21.3	24	6	15.0	6	11	27.5	18
注射部位そう痒感			17	21.3	21	7	17.5	7	10	25.0	14
全身			6	7.5	8	3	7.5	4	3	7.5	4
全身障害および投与局所様態			4	5.0	5	3	7.5	3	1	2.5	2
倦怠感			3	3.8	3	2	5.0	2	1	2.5	1
発熱			2	2.5	2	1	2.5	1	1	2.5	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害			2	2.5	2	0	0.0	0	2	5.0	2
鼻漏			2	2.5	2	0	0.0	0	2	5.0	2
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

## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.2.1.1-10 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-1)

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 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			31	38.8	111	13	32.5	38	18	45.0	73
接種部位			26	32.5	101	11	27.5	35	15	37.5	66
全身障害および投与局所様態			26	32.5	101	11	27.5	35	15	37.5	66
注射部位紅斑			23	28.8	31	9	22.5	9	14	35.0	22
注射部位腫脹			17	21.3	23	8	20.0	8	9	22.5	15
注射部位疼痛			15	18.8	17	7	17.5	7	8	20.0	10
注射部位そう痒感			13	16.3	16	7	17.5	7	6	15.0	9
注射部位熱感			12	15.0	14	4	10.0	4	8	20.0	10
全身			7	8.8	10	3	7.5	3	4	10.0	7
全身障害および投与局所様態			5	6.3	6	3	7.5	3	2	5.0	3
発熱			4	5.0	4	2	5.0	2	2	5.0	2
倦怠感			2	2.5	2	1	2.5	1	1	2.5	1
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			1	1.3	3	0	0.0	0	1	2.5	3
咳嗽			1	1.3	1	0	0.0	0	1	2.5	1
鼻漏			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

## (6) 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 2.7.4.2.1.1-11~18 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。

## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.2.1.1-11 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)

(1 回目接種時)(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:1回目接種時 年齢区分:6ヵ月以上3歳未満

項目：有害事象 接種回：1回目接種時 年齢区分：6か月以上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			19	46.3	46	7	33.3	17	12	60.0	29
接種部位			7	17.1	25	2	9.5	6	5	25.0	19
全身障害および投与局所様態			7	17.1	25	2	9.5	6	5	25.0	19
注射部位紅斑			6	14.6	8	1	4.8	1	5	25.0	7
注射部位そう痒感			4	9.8	5	2	9.5	2	2	10.0	3
注射部位熱感			4	9.8	5	1	4.8	1	3	15.0	4
注射部位腫脹			4	9.8	4	1	4.8	1	3	15.0	3
注射部位疼痛			2	4.9	3	1	4.8	1	1	5.0	2
全身			14	34.1	21	6	28.6	11	8	40.0	10
全身障害および投与局所様態			4	9.8	4	4	19.0	4	0	0.0	0
発熱			3	7.3	3	3	14.3	3	0	0.0	0
倦怠感			1	2.4	1	1	4.8	1	0	0.0	0
感染症および寄生虫症			1	2.4	1	1	4.8	1	0	0.0	0
鼻咽頭炎			1	2.4	1	1	4.8	1	0	0.0	0
呼吸器・胸郭および縦隔障害			12	29.3	16	4	19.0	6	8	40.0	10
鼻漏			10	24.4	11	4	19.0	4	6	30.0	7
上気道の炎症			3	7.3	3	2	9.5	2	1	5.0	1
喘息			1	2.4	1	0	0.0	0	1	5.0	1
咳嗽			1	2.4	1	0	0.0	0	1	5.0	1

表 2.7.4.2.1.1-12 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)

(2 回目接種時)(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:2回目接種時 年齢区分:6ヵ月以上3歳未満

項目：有害事象 接種回数：2回目接種時 年齢区分：6か月以上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			19	46.3	51	7	33.3	16	12	60.0	35
接種部位			7	17.1	28	2	9.5	6	5	25.0	22
全身障害および投与局所様態			7	17.1	28	2	9.5	6	5	25.0	22
注射部位紅斑			7	17.1	11	2	9.5	2	5	25.0	9
注射部位そう痒感			4	9.8	6	1	4.8	1	3	15.0	5
注射部位腫脹			4	9.8	7	1	4.8	1	3	15.0	6
注射部位疼痛			2	4.9	2	1	4.8	1	1	5.0	1
注射部位熱感			2	4.9	2	1	4.8	1	1	5.0	1
全身			14	34.1	23	6	28.6	10	8	40.0	13
全身障害および投与局所様態			9	22.0	9	5	23.8	5	4	20.0	4
発熱			8	19.5	8	4	19.0	4	4	20.0	4
倦怠感			1	2.4	1	1	4.8	1	0	0.0	0
感染症および寄生虫症			2	4.9	2	2	9.5	2	0	0.0	0
鼻咽頭炎			1	2.4	1	1	4.8	1	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			7	17.1	12	2	9.5	3	5	25.0	9
鼻漏			6	14.6	6	2	9.5	2	4	20.0	4
上気道の炎症			4	9.8	4	1	4.8	1	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

## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.2.1.1-13 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)

(1 回目接種時)(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：1回目接種時 年齢区分：3歳以上13歳未満

項目：有害事象 接種回数：1回目接種時 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			28	71.8	134	11	57.9	41	17	85.0	93
接種部位			25	64.1	108	9	47.4	30	16	80.0	78
全身障害および投与局所様態			25	64.1	108	9	47.4	30	16	80.0	78
注射部位紅斑			19	48.7	26	7	36.8	7	12	60.0	19
注射部位腫脹			19	48.7	25	8	42.1	8	11	55.0	17
注射部位疼痛			15	38.5	21	5	26.3	5	10	50.0	16
注射部位熱感			14	35.9	20	5	26.3	5	9	45.0	15
注射部位そう痒感			13	33.3	16	5	26.3	5	8	40.0	11
全身			12	30.8	26	5	26.3	11	7	35.0	15
全身障害および投与局所様態			7	17.9	8	4	21.1	4	3	15.0	4
発熱			5	12.8	5	3	15.8	3	2	10.0	2
倦怠感			3	7.7	3	1	5.3	1	2	10.0	2
感染症および寄生虫症			5	12.8	5	2	10.5	2	3	15.0	3
インフルエンザ			5	12.8	5	2	10.5	2	3	15.0	3
神経系障害			1	2.6	1	0	0.0	0	1	5.0	1
頭痛			1	2.6	1	0	0.0	0	1	5.0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害			8	20.5	11	2	10.5	4	6	30.0	7
鼻漏			7	17.9	7	2	10.5	2	5	25.0	5
上気道の炎症			2	5.1	2	1	5.3	1	1	5.0	1
喘息			1	2.6	1	1	5.3	1	0	0.0	0
咳嗽			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

## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.2.1.1-14 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)  
(2 回目接種時)(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：2回目接種時 年齢区分：3歳以上13歳未満

項目：有害事象 接種回数：2回目接種時 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			24	61.5	96	12	63.2	41	12	60.0	55
接種部位			19	48.7	73	9	47.4	29	10	50.0	44
全身障害および投与局所様態			19	48.7	73	9	47.4	29	10	50.0	44
注射部位紅斑			16	41.0	20	7	36.8	7	9	45.0	13
注射部位疼痛			13	33.3	15	6	31.6	6	7	35.0	9
注射部位腫脹			13	33.3	16	7	36.8	7	6	30.0	9
注射部位熱感			10	25.6	12	3	15.8	3	7	35.0	9
注射部位そう痒感			9	23.1	10	6	31.6	6	3	15.0	4
全身			11	28.2	23	5	26.3	12	6	30.0	11
全身障害および投与局所様態			6	15.4	7	3	15.8	3	3	15.0	4
発熱			5	12.8	5	3	15.8	3	2	10.0	2
倦怠感			2	5.1	2	0	0.0	0	2	10.0	2
感染症および寄生虫症			7	17.9	8	5	26.3	6	2	10.0	2
インフルエンザ			3	7.7	3	3	15.8	3	0	0.0	0
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			1	2.6	1	1	5.3	1	0	0.0	0
頭痛			1	2.6	1	1	5.3	1	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			4	10.3	7	1	5.3	2	3	15.0	5
鼻漏			4	10.3	4	1	5.3	1	3	15.0	3
上気道の炎症			2	5.1	2	1	5.3	1	1	5.0	1
咳嗽			1	2.6	1	0	0.0	0	1	5.0	1

表 2.7.4.2.1.1-15 年齢(接種量)別接種回別副反応の症状別集計(6 ヶ月以上 3 歳未満)(1 回目接種時)  
(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：1回目接種時 年齢区分：6ヵ月以上3歳未満

項目：副反応 接種回：1回目接種時 年齢区分：6カ月以上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			8	19.5	28	2	9.5	7	6	30.0	21
接種部位			7	17.1	25	2	9.5	6	5	25.0	19
全身障害および投与局所様態			7	17.1	25	2	9.5	6	5	25.0	19
注射部位紅斑			6	14.6	8	1	4.8	1	5	25.0	7
注射部位そう痒感			4	9.8	5	2	9.5	2	2	10.0	3
注射部位熱感			4	9.8	5	1	4.8	1	3	15.0	4
注射部位腫脹			4	9.8	4	1	4.8	1	3	15.0	3
注射部位疼痛			2	4.9	3	1	4.8	1	1	5.0	2
全身			3	7.3	3	1	4.8	1	2	10.0	2
全身障害および投与局所様態			1	2.4	1	1	4.8	1	0	0.0	0
倦怠感			1	2.4	1	1	4.8	1	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			2	4.9	2	0	0.0	0	2	10.0	2
鼻漏			2	4.9	2	0	0.0	0	2	10.0	2

## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.2.1.1-16 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)(2回目接種時)  
(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：2回目接種時 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			11	26.8	35	4	19.0	9	7	35.0	26
接種部位			7	17.1	28	2	9.5	6	5	25.0	22
全身障害および投与局所様態			7	17.1	28	2	9.5	6	5	25.0	22
注射部位紅斑			7	17.1	11	2	9.5	2	5	25.0	9
注射部位そう痒感			4	9.8	6	1	4.8	1	3	15.0	5
注射部位腫脹			4	9.8	7	1	4.8	1	3	15.0	6
注射部位疼痛			2	4.9	2	1	4.8	1	1	5.0	1
注射部位熱感			2	4.9	2	1	4.8	1	1	5.0	1
全身			5	12.2	7	3	14.3	3	2	10.0	4
全身障害および投与局所様態			4	9.8	4	3	14.3	3	1	5.0	1
発熱			3	7.3	3	2	9.5	2	1	5.0	1
倦怠感			1	2.4	1	1	4.8	1	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			1	2.4	3	0	0.0	0	1	5.0	3
咳嗽			1	2.4	1	0	0.0	0	1	5.0	1
鼻漏			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 2.7.4.2.1.1-17 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)(1回目接種時)  
(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：1回目接種時 年齢区分：3歳以上13歳未満

項目：副反応 接種回：1回目接種時 年齢区分：5歳以上15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			25	64.1	113	9	47.4	33	16	80.0	80
接種部位			25	64.1	108	9	47.4	30	16	80.0	78
全身障害および投与局所様態			25	64.1	108	9	47.4	30	16	80.0	78
注射部位紅斑			19	48.7	26	7	36.8	7	12	60.0	19
注射部位腫脹			19	48.7	25	8	42.1	8	11	55.0	17
注射部位疼痛			15	38.5	21	5	26.3	5	10	50.0	16
注射部位熱感			14	35.9	20	5	26.3	5	9	45.0	15
注射部位そう痒感			13	33.3	16	5	26.3	5	8	40.0	11
全身			3	7.7	5	2	10.5	3	1	5.0	2
全身障害および投与局所様態			3	7.7	4	2	10.5	2	1	5.0	2
倦怠感			2	5.1	2	1	5.3	1	1	5.0	1
発熱			2	5.1	2	1	5.3	1	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

## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.2.1.1-18 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)(2 回目接種時)  
(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:2回目接種時 年齢区分:3歳以上13歳未満

項目：副反応 接種回：2回目接種時 年齢区分：5歳以上15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			20	51.3	76	9	47.4	29	11	55.0	47
接種部位			19	48.7	73	9	47.4	29	10	50.0	44
全身障害および投与局所様態			19	48.7	73	9	47.4	29	10	50.0	44
注射部位紅斑			16	41.0	20	7	36.8	7	9	45.0	13
注射部位疼痛			13	33.3	15	6	31.6	6	7	35.0	9
注射部位腫脹			13	33.3	16	7	36.8	7	6	30.0	9
注射部位熱感			10	25.6	12	3	15.8	3	7	35.0	9
注射部位そう痒感			9	23.1	10	6	31.6	6	3	15.0	4
全身			2	5.1	3	0	0.0	0	2	10.0	3
全身障害および投与局所様態			1	2.6	2	0	0.0	0	1	5.0	2
倦怠感			1	2.6	1	0	0.0	0	1	5.0	1
発熱			1	2.6	1	0	0.0	0	1	5.0	1
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

#### 2.7.4.2.1.2 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 2.7.4.2.1.2-1 に示す。

有害事象発現率は、6 ヶ月以上 3 歳未満(0.25 mL)で 94.4%、3 歳以上 13 歳未満(0.5 mL)で 88.9%であった。そのうち、接種部位反応は、6 ヶ月以上 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 ヶ月以上 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 ヶ月以上 3 歳未満(0.25 mL)で 40.7%、3 歳以上 13 歳未満(0.5 mL)で 61.1%であった。そのうち、接種部位反応は、6 ヶ月以上 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 ヶ月以上 3 歳未満で 9.3%、3 歳以上 13 歳未満で 25.0%であった。



## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.2.1.2-1 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	117	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 2.7.4.2.1.2-2~3 に示す。

6ヵ月以上3歳未満(0.25 mL)では、発現率10%以上の有害事象は、注射部位紅斑、注射部位腫脹、鼻咽頭炎、鼻漏、上気道の炎症、発熱、下痢であった。接種部位反応で発現率が10%以上の有害事象は順に、注射部位紅斑13例(24.1%; 17件)、注射部位腫脹6例(11.1%; 7件)であった。全身性反応で発現率10%以上の有害事象は順に、鼻咽頭炎21例(38.9%; 26件)、鼻漏16例(29.6%; 22件)、上気道の炎症15例(27.8%; 20件)、発熱8例(14.8%; 9件)、下痢6例(11.1%; 8件)であった。

3歳以上13歳未満(0.5 mL)では、発現率10%以上の有害事象は、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。接種部位反応で発現率10%以上の有害事象は順に、注射部位疼痛16例(44.4%; 27件)、注射部位腫脹13例(36.1%; 21件)、注射部位紅斑10例(27.8%; 11件)、注射部位熱感7例(19.4%; 10件)、注射部位硬結7例(19.4%; 8件)、注射部位そう痒感5例(13.9%; 6件)であった。全身性反応で発現率10%以上の有害事象は順に、鼻咽頭炎11例(30.6%; 15件)、鼻漏11例(30.6%; 14件)、上気道の炎症10例(27.8%; 10件)、発熱6例(16.7%; 7件)、頭痛4例(11.1%; 5件)、倦怠感4例(11.1%; 4件)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。

6ヵ月以上3歳未満(0.25 mL)では、発現率10%以上の副反応は、注射部位紅斑、注射部位腫脹であった。接種部位反応で発現率10%以上の副反応は順に、注射部位紅斑13例(24.1%; 17件)、注射部位腫脹6例(11.1%; 7件)であった。全身性反応で発現率10%以上の副反応は

認められなかった。

3 歳以上 13 歳未満 (0.5 mL) では、発現率 10%以上の副反応は、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。接種部位反応で発現率 10%以上の副反応は順に、注射部位疼痛 16 例 (44.4% ; 27 件)、注射部位腫脹 13 例 (36.1% ; 21 件)、注射部位紅斑 10 例 (27.8% ; 11 件)、注射部位熱感 7 例 (19.4% ; 10 件)、注射部位硬結 7 例 (19.4% ; 8 件)、注射部位そう痒感 5 例 (13.9% ; 6 件) であった。全身性反応で発現率 10%以上の副反応は、発熱 5 例 (13.9% ; 5 件) 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。

## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.2.1.2-2 有害事象の症状別集計(年齢別, 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

## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.2.1.2-3 副反応の症状別集計(年齢別, 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 2.7.4.2.1.2-4 に示す。

また、接種要注意者における有害事象一覧を表 2.7.4.7-2 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

## 2.7 臨床概要

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 2.7.4.2.1.2-4 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

解熱鎮痛剤使用時の有害事象一覧を表 2.7.4.7-4 に示す。

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) 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 2.7.4.2.1.2-5~8 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 ヶ月以上 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。

## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.2.1.2-5 年齢(接種量)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			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

## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.2.1.2-6 年齢(接種量)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

項目：有害事象 接種回：2回目 接種時			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
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



## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.2.1.2-7 年齢(接種量)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			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

表 2.7.4.2.1.2-8 年齢(接種量)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			S0C			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

## 2.7.4.2.1.3 比較的良好に見られる有害事象

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)において,年齢(接種量)別で5%以上の頻度で発現した接種部位反応における有害事象は,6ヵ月以上3歳未満(41例)において,注射部位紅斑(19.5%,8例),注射部位腫脹(14.6%,6例),注射部位そう痒感(12.2%,5例),注射部位熱感(9.8%,4例),3歳以上13歳未満(39例)において,注射部位紅斑(61.5%,24例),注射部位腫脹(56.4%,22例),注射部位そう痒感(48.7%,19例),注射部位疼痛(46.2%,18例),注射部位熱感(41.0%,16例)であった。

接種部位反応における有害事象はすべて副反応であった。

同様に,5%以上の頻度で発現した全身性反応における有害事象は,6ヵ月以上3歳未満において,鼻漏(34.1%,14例),発熱(24.4%,10例),上気道の炎症(17.1%,7例),3歳以上13歳未満において,鼻漏(25.6%,10例),発熱(23.1%,9例),インフルエンザ(20.5%,8例),上気道の炎症(10.3%,4例),倦怠感(7.7%,3例),胃腸炎,頭痛,咳嗽(5.1%,2例)であった。

5%以上の頻度で発現した全身性反応における副反応は,6ヵ月以上3歳未満において,発熱及び鼻漏(7.3%,3例),3歳以上13歳未満において,発熱及び倦怠感(5.1%,2例)であった。

5%以上の頻度で発現した副反応の重症度分類を表2.7.4.7-5に,接種回毎で,いずれかの群で発現率が5%以上であった副反応の発現までの日数の要約統計量を表2.7.4.7-7~8に,持続日数の要約統計量を表2.7.4.7-9~10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。発熱(副反応)の重症度はGrade1~3の範囲に分布し,倦怠感及び鼻漏の重症度はGrade1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。

1回目接種時の倦怠感(副反応)は,接種当日に発現し,持続期間は2~4日間であった。1回目接種時の鼻漏(副反応)は,接種当日から接種後2日までに発現し,持続期間は1~9日間であった。2回目接種時の発熱(副反応)は,接種当日から接種後4日までに発現し,持続期間は1~2日であった。

小児を対象とした臨床試験(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)において,年齢(接種量)別で5%以上の頻度で発現した接種部位反応における有害事象は,6ヵ月以上3歳未満(54例)において,注射部位紅斑(24.1%,13例),注射部位腫脹(11.1%,6例),注射部位硬結(5.6%,

## 2.7 臨床概要

3 例), 3 歳以上 13 歳未満 (36 例)において, 注射部位疼痛 (44.4%, 16 例), 注射部位腫脹 (36.1%, 13 例), 注射部位紅斑 (27.8%, 10 例), 注射部位硬結 (19.4%, 7 例), 注射部位熱感 (19.4%, 7 例), 注射部位そう痒感 (13.9%, 5 例)であった。全身性反応における有害事象は, 6 ヶ月以上 3 歳未満において, 鼻咽頭炎 (38.9%, 21 例), 鼻漏 (29.6%, 16 例), 上気道の炎症 (27.8%, 15 例), 発熱 (14.8%, 8 例), 下痢 (11.1%, 6 例), 胃腸炎, 皮下出血 (各 7.4%, 4 例), 咽頭炎, 気管支炎, 湿疹 (各 5.6%, 3 例), 3 歳以上 13 歳未満において, 鼻咽頭炎及び鼻漏 (各 30.6%, 11 例), 上気道の炎症 (27.8%, 10 例), 発熱 (16.7%, 6 例), 倦怠感及び頭痛 (各 11.1%, 4 例), 咽頭炎 (8.3%, 3 例)であった。

5%以上の頻度で発現した接種部位反応における副反応は, 有害事象と同じであり, 全身性反応における副反応は, 6 ヶ月以上 3 歳未満において, 発熱 (5.6%, 3 例), 3 歳以上 13 歳未満において, 発熱 (13.9%, 5 例), 倦怠感, 頭痛, 鼻漏 (各 8.3%, 3 例)であった。

全年齢において 5%以上の頻度で発現した副反応の重症度分類を表 2.7.4.7-6 に, 接種回毎で, 発現率が全年齢において 5%以上であった副反応の発現までの日数の要約統計量を表 2.7.4.7-11~12 に, 持続日数の要約統計量を表 2.7.4.7-13~14 に示す。

全年齢において 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 21 例 (23.3%), GradeB が 15 例 (16.7%), GradeC が 1 例 (1.1%) 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 例 (4.4%), Grade2 が 4 例 (4.4%) 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。

## 2.7.4.2.1.4 死亡

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。

## 2.7.4.2.1.5 その他の重篤な有害事象

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) 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) が認められた。入院加療にて回復し, 治験薬との因果関係は否定されている。

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) が認められた。治験薬 1 回目接

## 2.7 臨床概要

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，治験薬との因果関係は否定されている。

## 2.7.4.2.1.6 その他の重要な有害事象

統計解析計画書で，「重要な有害事象」を「Grade3 以上の全身性反応の有害事象」と定義した。

臨床試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-1）において，Grade 3 の全身性反応の有害事象は 5 例（6 件）に認められ，その内訳は，発熱 5 例 5 件，インフルエンザ 1 例 1 件であった。そのうち発熱の 1 例 1 件以外は全て治験薬との因果関係が否定された。

因果関係が否定されなかった発熱の 1 例は，単独接種群の 6 ヶ月以上 3 歳未満（1 歳，男児）の被験者で，2 回目接種 3 日後に発現し，持続日数は 2 日であった。最高体温は 39.0 ，処置なし，治験薬との因果関係は「多分関連あり」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，Grade 3 の全身性反応の有害事象は 1 例（1 件）損傷が認められたが，治験薬との因果関係が否定された。

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，Grade 4 の全身性反応の有害事象は発現しなかった。また，有害事象による中止例は認められなかった。

## 2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析

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）における全症例 80 例において，症状別（基本語）（PT）の発現率がいずれかの群で 5%以上であった有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.7-1 に，副反応の一覧を表 2.7.4.2.1.7-2 に示す。

最も頻度の高かった区分（器官別）は，接種部位反応の有害事象及び副反応では，「全身障害および投与局所様態」が 46.3%（37/80 例）であった。全身性反応の有害事象では，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」が 35.0%（28/80 例），全身性反応の副反応では，「全身障害および投与局所様態」が 8.8%（7/80 例）であった。

小児を対象とした臨床試験（治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-2）における全症例 90 例において，症状別（基本語）（PT）の発現率が 5%以上であった有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.7-3 に，副反応の一覧を表 2.7.4.2.1.7-4 に示す。

最も頻度の高かった区分（器官別）は，接種部位反応の有害事象では，「一般・全身障害および投与部位の状態」が 42.2%（38/90 例），接種部位反応の副反応では，「一般・全身障害および投与部位の状態」が 41.1%（37/90 例）であった。全身性反応の有害事象は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」が 56.7%（51/90 例），全身性反応の副反応では，「一般・全身障害および投与部位の状態」が 8.9%（8/90 例）であった。

## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.2.1.7-1 症状別発現率 5%以上有害事象一覧(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
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

表 2.7.4.2.1.7-2 症状別発現率 5%以上副反応一覧(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
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

## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.2.1.7-3 症状別発現率 5%以上有害事象一覧(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
全身				79	87.8	202
胃腸障害				8	8.9	10
下痢				6	6.7	8
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
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
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
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

表 2.7.4.2.1.7-4 症状別発現率 5%以上副反応一覧(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

項目：副反応 接種回：主期間			全体		
発現部位	SOC	PT	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
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

## 2.7 臨床概要

## 2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

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、死亡例及び有害事象による中止例は認められなかった。

その他の重篤な有害事象発現例及びその他の重要な有害事象発現例の概要は、それぞれ 2.7.4.2.1.5 項及び 2.7.4.2.1.6 項に記載した。

## 2.7.4.3 臨床検査値の評価

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 及び治験実施計画書番号：KIB-H1N1-PEDFLU-2）において、臨床検査は実施されていない。

## 2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

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、生理学的検査として接種後 7 日間の体温を測定した。

1 回目接種時及び 2 回目接種時の生理学的検査（最高体温）の要約統計量を表 2.7.4.7-15~17 に示す。

いずれの臨床試験においても、1 回目接種時及び 2 回目接種時とも、最高体温の顕著な変動は認められなかった。

## 2.7.4.5 特別な被験者集団及び状況下における安全性

## 2.7.4.5.1 内因性要因

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、接種要注意者計 30 例に本剤が接種されたが、特筆すべき症状は認められなかった。（2.7.4.2.1.1 項の（3）及び 2.7.4.2.1.2 項の（3）参照）。

## 2.7.4.5.2 外因性要因

本剤は不活化ワクチンであるため、喫煙、飲酒、食事の影響はないと考える。

しかしながら、他のワクチンと同様に、接種者の免疫系に影響を及ぼす薬剤（免疫抑制剤など）を投与された場合、抗体価の獲得に影響があると考ええる。

## 2.7.4.5.3 薬物相互作用

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、本剤の薬物相互作用を示す症例はなかった。

## 2.7 臨床概要

## 2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

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）では、妊婦及び授乳婦を対象としていない。

妊婦及び授乳婦へ使用する際には、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみに使用することが望ましいと考える。

## 2.7.4.5.5 過量投与

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、過量投与された症例はなかった。

## 2.7.4.5.6 薬物乱用

該当しない。

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）からの新たな知見はない。

## 2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

該当しない。

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）からの新たな知見はない。

## 2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

該当しない。

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）からの新たな知見はない。

## 2.7.4.6 市販後のデータ

本剤（インフルエンザ HA ワクチン）は、現在、インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」、チメロサルを除いているインフルエンザ HA ワクチン「S 北研」及びインフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」シリンジ の 3 種類の製剤が存在しており、それぞれ 1986 年及び 2003 年、2008 年より市販されている。 2011 年 4 月 1 日に販売名変更

2007 年から 2009 年度までに集計された医薬品副作用症例報告(国内)によれば、出荷量約 3,374 万に対し、報告された副反応の症例数は、113 例（155 件）であった。



## 2.7 臨床概要

---

報告された主な既知の副反応は、発熱(13件)、急性散在性脳脊髄炎(11件)、ショック(9件)、痙攣(9件)、ギラン・バレー症候群(8件)等であった。いずれの事象も、添付文書で重大な副反応として定義されているものである。

一方、主な未知の副反応は、特発性血小板減少性紫斑病が5件報告されているが、それ以外の事象で特記すべき事象は認められていない。

## 2.7 臨床概要

## 2.7.4.7 第 2.7.4 項付録

表 2.7.4.7-1 接種要注意者における有害事象一覧(1/2) (治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

Day : 各接種日からの経過日数

解析対象：1回目接種例

治験薬との因果関係：1=明らかに関連あり 2=多分関連あり 3=関連の可能性あり 4=関連なし

被験者識別 コード	接種要注意該当項目	接種群 (用量)	有害事象名	発現日	重症 度	転帰	持 続 日 数	因 果 関 係	関連なしと判断した理由
			MedDRA PT	接種回(Day)					
071-KIB-000047	気管支喘息	単独接種群 (0.5mL)	喘息	1回目接種後(3)	2	回復	14	4	気道感染が原因と考える
			発熱	1回目接種後(4)	2	回復	2	4	喘息性気管支炎による
			鼻漏	1回目接種後(3)	2	回復	11	4	喘息性気管支炎による
071-KIB-000060	けいれんの既往	同時接種群 (0.5mL)	頭痛	1回目接種後(1)	2	回復	3	4	上気道炎によるもの
			注射部位紅斑	1回目接種後(1)	3	回復	3	1	
			注射部位熱感	1回目接種後(1)	2	回復	2	1	
			注射部位腫脹	1回目接種後(1)	2	回復	2	1	
			発熱	1回目接種後(1)	2	回復	5	4	上気道炎によるもの
			鼻漏	1回目接種後(1)	2	回復	8	4	上気道炎によるもの
			上気道の炎症	1回目接種後(1)	2	回復	5	4	気道感染微生物が原因と考える
			注射部位腫脹	1回目接種後(0)	2	回復	3	1	
			注射部位紅斑	1回目接種後(1)	2	回復	2	1	
071-KIB-000062	気管支喘息	同時接種群 (0.5mL)	注射部位紅斑	1回目接種後(1)	2	回復	2	1	
			注射部位紅斑	1回目接種後(1)	3	回復	2	1	
			2回目接種後(1)	3	回復	3	1		
			注射部位疼痛	1回目接種後(1)	1	回復	2	1	
			2回目接種後(1)	1	回復	3	1		
			注射部位そう痒感	2回目接種後(1)	2	回復	3	1	
			注射部位熱感	1回目接種後(1)	2	回復	2	1	
			1回目接種後(1)	2	回復	2	1		
			2回目接種後(1)	2	回復	2	1		
071-KIB-000070	けいれんの既往	同時接種群 (0.25mL)	鼻漏	1回目接種後(0)	2	回復	7	4	合併症と考える
			2回目接種後(2)	1	軽快	20	4	合併症による上気道炎と考える	
			注射部位紅斑	1回目接種後(2)	1	回復	3	2	
071-KIB-000071	けいれんの既往	同時接種群 (0.25mL)	2回目接種後(1)	1	回復	3	2		
			2回目接種後(1)	1	回復	4	2		
			注射部位腫脹	2回目接種後(2)	1	回復	4	2	
073-KIB-000006	治験薬の成分又は鶏由来成分に対するアレルギー	同時接種群 (0.25mL)	注射部位紅斑	1回目接種後(2)	2	回復	2	2	
			2回目接種後(1)	2	回復	2	2		
			2回目接種後(1)	2	回復	2	2		
			注射部位そう痒感	1回目接種後(2)	2	回復	2	2	
			2回目接種後(1)	2	回復	2	2		
			2回目接種後(1)	2	回復	2	2		
			注射部位熱感	1回目接種後(2)	2	回復	2	2	
			注射部位腫脹	1回目接種後(2)	2	回復	3	2	
			2回目接種後(1)	2	回復	2	2		
073-KIB-000013	治験薬の成分又は鶏由来成分に対するアレルギー	単独接種群 (0.25mL)	注射部位そう痒感	1回目接種後(3)	2	回復	2	2	
			注射部位紅斑	1回目接種後(1)	3	回復	6	2	
073-KIB-000014	治験薬の成分又は鶏由来成分に対するアレルギー  気管支喘息	同時接種群 (0.5mL)	1回目接種後(1)	3	回復	6	2		
			2回目接種後(0)	3	回復	5	2		
			2回目接種後(0)	3	回復	7	2		
			注射部位疼痛	1回目接種後(1)	1	回復	7	2	
			1回目接種後(1)	1	回復	7	2		
			2回目接種後(0)	1	回復	6	2		
			2回目接種後(0)	1	回復	7	2		
			注射部位そう痒感	1回目接種後(1)	2	回復	11	2	
			1回目接種後(1)	2	回復	11	2		
			2回目接種後(0)	2	回復	6	2		
			2回目接種後(0)	2	回復	8	2		
			注射部位熱感	1回目接種後(1)	2	回復	4	2	
			1回目接種後(1)	2	回復	5	2		
			2回目接種後(0)	2	回復	4	2		
			2回目接種後(0)	2	回復	5	2		
			倦怠感	1回目接種後(0)	1	回復	5	2	
			2回目接種後(2)	1	回復	4	2		
			発熱	1回目接種後(2)	2	回復	2	2	
			2回目接種後(0)	1	回復	3	2		
			鼻漏	1回目接種後(16)	1	回復	9	4	2回目接種時に鼻水は悪化しなかったの で、ワクチンとの因果関係はないと判断 した。
			注射部位腫脹	1回目接種後(0)	3	回復	7	2	
			1回目接種後(0)	3	回復	7	2		
			2回目接種後(0)	3	回復	5	2		
			2回目接種後(0)	3	回復	7	2		

## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.7-1 接種要注意者における有害事象一覧(2/2) (治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

Day : 各接種日からの経過日数

解析対象 : 1回目接種例      治験薬との因果関係 : 1=明らかに関連あり 2=多分関連あり 3=関連の可能性あり 4=関連なし

被験者識別 コード	接種要注意該当項目	接種群 (用量)	有害事象名 MedDRA PT	発現日 接種回 (Day)	重 症 度	転帰	持 続 日 数	因 果 関 係	関連なしと判断した理由
073-KIB-000018	治験薬の成分又は鶏由来成分に対するアレルギー	単独接種群 (0.25mL)	注射部位紅斑	1回目接種後(1)	2	回復	5	2	
				2回目接種後(1)	1	回復	3	2	
			注射部位疼痛	1回目接種後(2)	1	回復	4	2	
				2回目接種後(1)	1	回復	3	2	
			注射部位そう痒感	1回目接種後(1)	2	回復	5	2	
				2回目接種後(0)	2	回復	6	2	
			注射部位熱感	1回目接種後(2)	2	回復	3	2	
				2回目接種後(0)	2	回復	2	2	
			倦怠感	1回目接種後(0)	1	回復	5	2	
				2回目接種後(0)	1	回復	2	2	
073-KIB-000020	治験薬の成分又は鶏由来成分に対するアレルギー	同時接種群 (0.25mL)	発熱	2回目接種後(0)	1	回復	3	2	
073-KIB-000022	気管支喘息	同時接種群 (0.5mL)	注射部位疼痛	1回目接種後(0)	1	回復	3	2	
			注射部位そう痒感	1回目接種後(0)	2	回復	2	2	
			注射部位熱感	1回目接種後(0)	2	回復	2	2	
			注射部位腫脹	1回目接種後(0)	3	回復	2	2	
073-KIB-000036	けいれんの既往	単独接種群 (0.5mL)	インフルエンザ	1回目接種後(18)	3	回復	3	4	インフルエンザ抗原陽性
			注射部位紅斑	2回目接種後(1)	3	回復	4	2	
			注射部位疼痛	1回目接種後(1)	1	回復	4	2	
			注射部位そう痒感	1回目接種後(1)	2	回復	3	2	
				2回目接種後(0)	2	回復	2	2	
			注射部位熱感	1回目接種後(1)	2	回復	3	2	
			発熱	1回目接種後(17)	3	回復	3	4	ワクチン接種ではインフルエンザ抗原が陽性になることはない。従って、ワクチン接種とは無関係。
			鼻漏	1回目接種後(1)	1	回復	5	4	上気道炎による
			上気道の炎症	1回目接種後(1)	1	回復	5	4	季節性のも
			注射部位腫脹	1回目接種後(1)	3	回復	4	2	
073-KIB-000040	予防接種による既往	同時接種群 (0.25mL)	—	—	—	—	—	—	

## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.7-2 接種要注意者における有害事象一覧(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

Day : 各接種日からの経過日数

解析対象 : 1回目接種例

治験薬との因果関係 : 1=明らかに関連あり 2=多分関連あり 3=関連の可能性あり 4=関連なし

被験者識別コード	接種要注意該当項目	用量	有害事象名 MedDRA PT	発現日 発現時期(Day)	重症度	転帰	持続日数	因果関係	関連なしと判断した理由
K11-01007	基礎疾患	0.5mL	注射部位紅斑	1回目接種後(0)	1	回復	2	1	
			注射部位腫脹	1回目接種後(0)	2	回復	3	1	
			注射部位硬結	1回目接種後(0)	1	回復	6	1	
			鼻漏	1回目接種後(21)	1	回復	16	4	偶発的な事象によるため
			注射部位腫脹	2回目接種後(0)	2	回復	2	1	
			注射部位硬結	2回目接種後(0)	2	回復	5	1	
			注射部位疼痛	2回目接種後(0)	1	回復	2	1	
K11-01009	けいれんの既往	0.25mL	上気道の炎症	1回目接種後(13)	2	回復	3	4	偶発的な事象のため
K11-01014	呼吸器系疾患	0.5mL	鼻咽頭炎	1回目接種後(18)	2	回復	5	4	偶発的な事象のため
			注射部位疼痛	2回目接種後(0)	1	回復	2	1	
K11-02015	呼吸器系疾患	0.25mL	鼻咽頭炎	2回目接種後(0)	2	回復	9	4	季節性ウイルス感染症
K11-02017	予防接種による既往	0.5mL	注射部位疼痛	1回目接種後(1)	1	回復	2	1	
			注射部位腫脹	1回目接種後(1)	2	回復	2	1	
			注射部位熱感	1回目接種後(1)	2	回復	2	1	
			注射部位疼痛	2回目接種後(0)	1	回復	3	1	
			注射部位腫脹	2回目接種後(0)	2	回復	2	1	
			注射部位熱感	2回目接種後(0)	2	回復	2	1	
			鼻咽頭炎	2回目接種後(8)	1	軽快	14	4	11月6日より母、妹とともに同症状あり。季節性ウイルス感染症による
K11-02020	予防接種による既往	0.5mL	鼻咽頭炎	1回目接種後(5)	2	回復	4	4	季節性のウイルス感染症
			鼻咽頭炎	2回目接種後(6)	2	回復	2	4	季節性ウイルス感染症
			上気道の炎症	2回目接種後(13)	2	回復	4	4	季節性の感染症
K11-03005	けいれんの既往	0.5mL	注射部位疼痛	1回目接種後(0)	1	回復	4	1	
			注射部位腫脹	1回目接種後(0)	2	回復	3	1	
			倦怠感	1回目接種後(0)	1	回復	4	3	
			発熱	1回目接種後(2)	1	回復	2	3	
K11-03007	呼吸器系疾患	0.5mL	発熱	1回目接種後(1)	1	回復	2	3	
			鼻漏	1回目接種後(1)	1	回復	2	3	
			麻疹疹	1回目接種後(2)	2	軽快	41	4	偶発症である。投薬によりすぐに改善するが、内服を中止すると再燃した。
			接触性皮膚炎	1回目接種後(8)	2	回復	2	4	偶発症である。
			擦過傷	1回目接種後(21)	2	回復	4	4	2回目接種来院前に転倒して擦過した。偶発事象である。
K11-03008	けいれんの既往	0.5mL	注射部位疼痛	1回目接種後(1)	1	回復	2	1	
			注射部位紅斑	1回目接種後(1)	2	回復	2	1	
			注射部位腫脹	1回目接種後(1)	2	回復	2	1	
			注射部位熱感	1回目接種後(1)	2	回復	2	1	
			発熱	1回目接種後(1)	2	回復	2	2	
			倦怠感	1回目接種後(1)	2	回復	2	2	
			頭痛	1回目接種後(1)	2	回復	2	2	
			注射部位疼痛	2回目接種後(0)	1	回復	3	1	
			注射部位腫脹	2回目接種後(1)	2	回復	2	1	
			注射部位熱感	2回目接種後(1)	2	回復	2	1	
K11-03015	治験薬の成分又は鶏由来成分に対するアレルギー	0.5mL	注射部位疼痛	1回目接種後(0)	1	回復	3	1	
			注射部位腫脹	1回目接種後(0)	1	回復	2	1	
			鼻漏	1回目接種後(4)	1	回復	2	3	
			注射部位疼痛	2回目接種後(0)	1	回復	3	1	
			注射部位腫脹	2回目接種後(0)	1	回復	2	1	
			注射部位そう痒感	2回目接種後(2)	2	回復	2	1	
K11-03018	けいれんの既往	0.25mL	上気道の炎症	1回目接種後(0)	1	回復	7	4	偶発症である
			上気道の炎症	2回目接種後(0)	1	回復	9	4	偶発症である
K11-03019	呼吸器系疾患	0.25mL	喘息	1回目接種後(6)	2	回復	16	4	10月5日より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。
K11-04005	基礎疾患	0.25mL	注射部位紅斑	2回目接種後(2)	1	回復	2	1	
			鼻咽頭炎	2回目接種後(3)	2	回復	6	4	季節的な偶発症状のため
			R Sウイルス感染	2回目接種後(18)	2	回復	13	4	季節的な偶発症状のため
K11-04011	予防接種による既往	0.25mL	注射部位紅斑	1回目接種後(2)	1	回復	3	1	
			注射部位紅斑	2回目接種後(1)	1	回復	15	1	
			注射部位腫脹	2回目接種後(2)	1	回復	14	1	
			発熱	2回目接種後(10)	1	回復	1	4	時間的相関なし
K11-04014	治験薬の成分又は鶏由来成分に対するアレルギー	0.25mL	注射部位腫脹	1回目接種後(0)	1	回復	2	1	
			注射部位硬結	1回目接種後(0)	1	回復	3	1	
			注射部位硬結	2回目接種後(0)	1	回復	2	1	
K11-04018	呼吸器系疾患	0.5mL	注射部位疼痛	1回目接種後(0)	1	回復	2	1	
			頭痛	1回目接種後(4)	1	回復	2	3	
			鼻漏	1回目接種後(7)	1	回復	2	4	季節的な偶発症状のため
			発熱	2回目接種後(4)	2	回復	2	3	
			頭痛	2回目接種後(4)	1	回復	3	4	発熱の随伴症状のため
			倦怠感	2回目接種後(4)	1	回復	2	4	発熱の随伴症状のため
K11-04019	治験薬の成分又は鶏由来成分に対するアレルギー	0.25mL	鼻漏	1回目接種後(14)	1	回復	14	4	季節的な偶発症状のため

## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.7-3 解熱鎮痛剤使用時の有害事象一覧(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-1)

解析対象集団: 安全性解析対象集団

被験者識別 コード	接種群 (用量)	年齢	性別	有害事象名 MedDRA PT	発現日 接種回(Day)	重症 度	転帰	因果関係	使用した 解熱鎮痛剤
071-KIB-000046	単独接種群 (0.5mL)	11歳4ヵ月	女	インフルエンザ	2回目接種後(17)	2	回復	関連なし	カロナール錠
071-KIB-000055	単独接種群 (0.5mL)	6歳9ヵ月	女	インフルエンザ	1回目接種後(11)	2	回復	関連なし	カロナール錠
071-KIB-000058	同時接種群 (0.5mL)	5歳5ヵ月	女	インフルエンザ	1回目接種後(11)	2	回復	関連なし	カロナール細粒
071-KIB-000060	同時接種群 (0.5mL)	7歳2ヵ月	女	頭痛	1回目接種後(1)	2	回復	関連なし	カロナール細粒
				発熱	1回目接種後(1)	2	回復	関連なし	
				上気道の炎症	1回目接種後(1)	2	回復	関連なし	

表 2.7.4.7-4 解熱鎮痛剤使用時の有害事象一覧(治験実施計画書番号:KIB-H1N1-PEDFLU-2)

解析対象集団: 安全性解析対象集団

被験者識別 コード	用量	年齢	性別	有害事象名 MedDRA PT	発現日 接種回(Day)	重症 度	転帰	因果関係	使用した 解熱鎮痛剤
K11-01002	0.25mL	1歳11ヵ月	女	咽頭炎	1回目接種後(17)	2	回復	関連なし	アルビニー坐剤200mg
K11-01016	0.25mL	0歳9ヵ月	女	咽頭炎	2回目接種後(2)	2	回復	関連なし	アルビニー坐剤50mg
K11-01017	0.25mL	0歳9ヵ月	男	気管支炎	1回目接種後(14)	2	回復	関連なし	アルビニー坐剤100
K11-02006	0.25mL	0歳8ヵ月	女	胃腸炎	2回目接種後(14)	2	回復	関連なし	アンヒバ坐薬100mg
K11-02008	0.25mL	0歳8ヵ月	女	鼻咽頭炎	1回目接種後(3)	2	回復	関連なし	アルビニー坐薬50
K11-02020	0.5mL	3歳6ヵ月	女	鼻咽頭炎	1回目接種後(5)	2	回復	関連なし	コカールD.S.40%0.5g
				鼻咽頭炎	2回目接種後(6)	2	回復	関連なし	アンヒバ坐薬200mg
				上気道の炎症	2回目接種後(13)	2	回復	関連なし	アンヒバ坐薬200mg
				上気道の炎症	2回目接種後(13)	2	回復	関連なし	コカールD.S.40%0.5g
K11-02024	0.25mL	0歳9ヵ月	女	鼻咽頭炎	1回目接種後(1)	2	回復	関連なし	アンヒバ坐薬100mg
K11-02027	0.25mL	0歳8ヵ月	女	発熱	2回目接種後(10)	2	回復	関連なし	こどもパブロン坐薬
K11-03003	0.25mL	1歳	男	上気道の炎症	1回目接種後(14)	2	回復	関連なし	アニルメ坐剤小児用100mg
K11-03008	0.5mL	7歳9ヵ月	男	発熱	1回目接種後(1)	2	回復	多分関連あり	コカールドライシロップ40%
				倦怠感	1回目接種後(1)	2	回復	多分関連あり	
				頭痛	1回目接種後(1)	2	回復	多分関連あり	
K11-04003	0.25mL	1歳4ヵ月	女	鼻咽頭炎	2回目接種後(20)	2	回復	関連なし	アンヒバ坐剤小児用100mg
K11-04012	0.5mL	6歳1ヵ月	男	鼻咽頭炎	2回目接種後(2)	2	回復	関連なし	アンヒバ坐剤小児用200mg
K11-04020	0.25mL	1歳10ヵ月	男	アデノウイルス感染	1回目接種後(12)	2	回復	関連なし	アンヒバ坐剤小児用100mg
				鼻咽頭炎	2回目接種後(5)	2	回復	関連なし	

## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.7-5 5%以上の頻度で発現した副反応の重症度分類(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

重症度：G=Grade

項目：副反応 + 重症度：主体				重症度			単独 + 同時			単独接種群			同時接種群			
発現部位	SOC	PT	重症度		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					80			40			40					
接種部位 + 全身			G1(A)	8	10.0	78	3	7.5	24	5	12.5	54				
			G2(B)	23	28.8	145	9	22.5	43	14	35.0	102				
			G3(C)	11	13.8	29	5	12.5	11	6	15.0	18				
			G4(D)	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0				
接種部位			G1(A)	4	5.0	63	2	5.0	19	2	5.0	44				
			G2(B)	23	28.8	143	9	22.5	42	14	35.0	101				
			G3(C)	10	12.5	28	4	10.0	10	6	15.0	18				
			G4(D)	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0				
全身障害および投与局所様態			G1(A)	4	5.0	63	2	5.0	19	2	5.0	44				
			G2(B)	23	28.8	143	9	22.5	42	14	35.0	101				
			G3(C)	10	12.5	28	4	10.0	10	6	15.0	18				
			G4(D)	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0				
注射部位紅斑			G1(A)	5	6.3	12	2	5.0	3	3	7.5	9				
			G2(B)	18	22.5	39	7	17.5	9	11	27.5	30				
			G3(C)	9	11.3	14	4	10.0	5	5	12.5	9				
			G4(D)	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0				
注射部位腫脹			G1(A)	5	6.3	10	2	5.0	3	3	7.5	7				
			G2(B)	15	18.8	28	6	15.0	9	9	22.5	19				
			G3(C)	8	10.0	14	4	10.0	5	4	10.0	9				
			G4(D)	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0				
注射部位そう痒感			G1(A)	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0				
			G2(B)	24	30.0	37	11	27.5	14	13	32.5	23				
			G3(C)	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0				
			G4(D)	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0				
注射部位疼痛			G1(A)	20	25.0	41	9	22.5	13	11	27.5	28				
			G2(B)	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0				
			G3(C)	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0				
			G4(D)	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0				
注射部位熱感			G1(A)	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0				
			G2(B)	20	25.0	39	7	17.5	10	13	32.5	29				
			G3(C)	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0				
			G4(D)	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0				
全身			G1(A)	8	10.0	15	3	7.5	5	5	12.5	10				
			G2(B)	2	2.5	2	1	2.5	1	1	2.5	1				
			G3(C)	1	1.3	1	1	2.5	1	0	0.0	0				
			G4(D)	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0				
全身障害および投与局所様態			G1(A)	4	5.0	8	3	7.5	4	1	2.5	4				
			G2(B)	2	2.5	2	1	2.5	1	1	2.5	1				
			G3(C)	1	1.3	1	1	2.5	1	0	0.0	0				
			G4(D)	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0				
発熱			G1(A)	2	2.5	3	1	2.5	1	1	2.5	2				
			G2(B)	2	2.5	2	1	2.5	1	1	2.5	1				
			G3(C)	1	1.3	1	1	2.5	1	0	0.0	0				
			G4(D)	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0				
倦怠感			G1(A)	3	3.8	5	2	5.0	3	1	2.5	2				
			G2(B)	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0				
			G3(C)	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0				
			G4(D)	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0				
呼吸器、胸郭および縦隔障害			G1(A)	3	3.8	5	0	0.0	0	3	7.5	5				
			G2(B)	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0				
			G3(C)	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0				
			G4(D)	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0				
鼻漏			G1(A)	3	3.8	3	0	0.0	0	3	7.5	3				
			G2(B)	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0				
			G3(C)	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0				
			G4(D)	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0				

## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.7-6 5%以上の頻度で発現した副反応の重症度分類

(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

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
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

## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.7-7 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-1)

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

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)				
					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
		注射部位腫脹	80	23	0.7	0.62	0	1.0	2
		注射部位熱感	80	18	1.3	1.33	0	1.0	6
		注射部位疼痛	80	17	0.5	0.62	0	0.0	2
		注射部位そう痒感	80	17	1.5	1.42	0	1.0	6
	全身	倦怠感	80	3	0.0	0.00	0	0.0	0
		鼻漏	80	2	1.0	1.41	0	1.0	2

表 2.7.4.7-8 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-1)

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

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)				
					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	23	0.7	0.49	0	1.0	1
		注射部位腫脹	80	17	0.6	0.61	0	1.0	2
		注射部位疼痛	80	15	0.8	0.68	0	1.0	2
		注射部位そう痒感	80	13	0.7	0.85	0	1.0	3
		注射部位熱感	80	12	0.7	0.49	0	1.0	1
	全身	発熱	80	4	1.8	2.06	0	1.5	4

表 2.7.4.7-9 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-1)

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

接種群	発現部位	PT	解析 対象 例数	発現 例数	持続日数(日)				
					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
		注射部位腫脹	80	23	2.6	1.56	1	2.0	6
		注射部位熱感	80	18	1.5	0.71	1	1.0	3
		注射部位疼痛	80	17	2.8	1.86	1	3.0	7
		注射部位そう痒感	80	17	2.9	2.63	1	2.0	10
	全身	倦怠感	80	3	3.3	1.15	2	4.0	4
		鼻漏	80	2	5.0	5.66	1	5.0	9



## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.7-10 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-1)

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

接種群	発現部位	PT	解析対象例数	発現例数	持続日数(日)				
					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	23	2.7	1.37	1	2.0	6
		注射部位腫脹	80	17	2.4	1.62	1	2.0	6
		注射部位疼痛	80	15	2.4	1.45	1	2.0	5
		注射部位そう痒感	80	13	2.5	1.76	1	2.0	6
		注射部位熱感	80	12	1.8	1.48	1	1.0	6
	全身	発熱	80	4	1.5	0.58	1	1.5	2

表 2.7.4.7-11 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 2.7.4.7-12 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

項目：副反応		接種回：2回目接種時		既往病の既往の事象と対象				
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 2.7.4.7-13 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	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

## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.7-14 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

## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.7-15 生理学的検査(最高体温)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

年齢区分: 6ヵ月以上3歳未満

接種群	時期	接種後日数	解析対象例数	体温( )				
				平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
単独 + 同時	1回目接種時	Day0(接種前)	41	36.66	0.392	35.9	36.70	37.4
		Day0(接種後)	41	36.50	0.378	35.9	36.60	37.4
		Day1	41	36.43	0.439	35.3	36.50	37.4
		Day2	41	36.45	0.431	35.0	36.50	37.4
		Day3	41	36.46	0.371	35.6	36.50	37.3
		Day4	41	36.45	0.449	35.1	36.40	37.2
		Day5	41	36.38	0.384	35.6	36.20	37.2
		Day6	41	36.42	0.311	35.7	36.50	37.1
		Day7	41	36.48	0.560	35.6	36.50	38.8
	2回目接種時	Day0(接種前)	41	36.73	0.385	36.1	36.70	37.4
		Day0(接種後)	41	36.52	0.383	35.8	36.50	37.5
		Day1	41	36.59	0.496	35.5	36.50	38.5
		Day2	41	36.44	0.365	35.7	36.50	37.3
		Day3	41	36.45	0.573	35.3	36.40	39.0
		Day4	41	36.46	0.379	35.4	36.50	37.7
		Day5	41	36.49	0.431	35.5	36.50	37.5
		Day6	41	36.47	0.410	35.3	36.50	37.7
		Day7	41	36.40	0.375	35.5	36.40	37.5
単独接種群	1回目接種時	Day0(接種前)	21	36.60	0.350	35.9	36.60	37.2
		Day0(接種後)	21	36.47	0.435	35.9	36.40	37.4
		Day1	21	36.43	0.399	35.8	36.40	37.4
		Day2	21	36.47	0.400	35.8	36.30	37.4
		Day3	21	36.44	0.344	36.0	36.40	37.3
		Day4	21	36.46	0.398	35.9	36.40	37.2
		Day5	21	36.40	0.364	35.7	36.30	37.2
		Day6	21	36.42	0.296	35.7	36.50	37.1
		Day7	21	36.59	0.683	35.6	36.50	38.8
	2回目接種時	Day0(接種前)	21	36.71	0.345	36.1	36.70	37.3
		Day0(接種後)	21	36.56	0.337	36.0	36.50	37.3
		Day1	21	36.63	0.312	36.1	36.70	37.1
		Day2	21	36.53	0.372	35.7	36.50	37.3
		Day3	21	36.59	0.684	35.5	36.50	39.0
		Day4	21	36.56	0.385	36.1	36.50	37.7
		Day5	21	36.53	0.454	36.0	36.40	37.5
		Day6	21	36.55	0.387	36.0	36.50	37.7
		Day7	21	36.46	0.440	35.5	36.40	37.5
同時接種群	1回目接種時	Day0(接種前)	20	36.72	0.434	36.0	36.80	37.4
		Day0(接種後)	20	36.53	0.318	36.0	36.70	37.0
		Day1	20	36.43	0.489	35.3	36.50	37.3
		Day2	20	36.44	0.470	35.0	36.50	37.3
		Day3	20	36.48	0.405	35.6	36.55	37.2
		Day4	20	36.44	0.508	35.1	36.50	37.2
		Day5	20	36.35	0.411	35.6	36.20	37.1
		Day6	20	36.43	0.334	35.8	36.50	36.9
		Day7	20	36.36	0.375	35.6	36.45	36.9
	2回目接種時	Day0(接種前)	20	36.74	0.431	36.1	36.70	37.4
		Day0(接種後)	20	36.48	0.431	35.8	36.45	37.5
		Day1	20	36.56	0.643	35.5	36.50	38.5
		Day2	20	36.35	0.343	35.7	36.40	36.9
		Day3	20	36.30	0.389	35.3	36.35	36.8
		Day4	20	36.36	0.355	35.4	36.45	36.8
		Day5	20	36.44	0.411	35.5	36.55	36.9
		Day6	20	36.38	0.424	35.3	36.50	37.0
		Day7	20	36.35	0.293	35.8	36.30	37.1

## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.7-16 生理学的検査(最高体温)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

年齢区分: 3歳以上13歳未満

接種群	時期	接種後日数	解析 対象 例数	体温( )				
				平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
単独 + 同時	1回目接種時	Day0(接種前)	39	36.49	0.461	35.4	36.60	37.3
		Day0(接種後)	39	36.32	0.449	35.2	36.30	37.1
		Day1	39	36.36	0.675	35.1	36.20	38.4
		Day2	39	36.38	0.778	34.7	36.20	38.9
		Day3	39	36.31	0.493	35.5	36.30	38.0
		Day4	39	36.36	0.631	35.3	36.20	38.8
		Day5	39	36.36	0.408	35.2	36.40	37.3
		Day6	39	36.24	0.384	35.2	36.20	37.0
		Day7	39	36.27	0.423	35.1	36.30	37.2
	2回目接種時	Day0(接種前)	39	36.56	0.510	35.3	36.60	37.4
		Day0(接種後)	39	36.42	0.394	35.7	36.40	37.5
		Day1	39	36.20	0.491	35.1	36.20	37.5
		Day2	39	36.35	0.494	35.0	36.30	37.6
		Day3	39	36.40	0.604	35.3	36.40	39.0
		Day4	39	36.28	0.349	35.7	36.30	37.2
		Day5	39	36.32	0.475	35.3	36.30	37.8
		Day6	39	36.39	0.732	35.3	36.30	39.0
		Day7	39	36.26	0.474	35.2	36.20	37.6
単独接種群	1回目接種時	Day0(接種前)	19	36.52	0.537	35.4	36.60	37.3
		Day0(接種後)	19	36.33	0.449	35.4	36.50	37.1
		Day1	19	36.44	0.688	35.6	36.20	38.4
		Day2	19	36.29	0.903	34.7	36.20	38.9
		Day3	19	36.19	0.344	35.5	36.10	36.8
		Day4	19	36.46	0.738	35.4	36.30	38.8
		Day5	19	36.39	0.384	35.2	36.40	37.0
		Day6	19	36.21	0.394	35.5	36.20	36.7
		Day7	19	36.21	0.416	35.2	36.30	36.8
	2回目接種時	Day0(接種前)	19	36.49	0.465	35.6	36.60	37.2
		Day0(接種後)	19	36.39	0.333	35.7	36.50	36.9
		Day1	19	36.16	0.520	35.1	36.20	37.1
		Day2	19	36.38	0.579	35.0	36.40	37.6
		Day3	19	36.55	0.726	35.7	36.50	39.0
		Day4	19	36.35	0.402	35.9	36.30	37.2
		Day5	19	36.37	0.564	35.5	36.30	37.8
		Day6	19	36.46	0.811	35.3	36.30	39.0
		Day7	19	36.26	0.576	35.2	36.20	37.6
同時接種群	1回目接種時	Day0(接種前)	20	36.48	0.389	35.9	36.60	37.0
		Day0(接種後)	20	36.31	0.461	35.2	36.30	37.0
		Day1	20	36.28	0.670	35.1	36.25	38.0
		Day2	20	36.46	0.651	35.9	36.25	38.3
		Day3	20	36.43	0.589	35.6	36.35	38.0
		Day4	20	36.26	0.507	35.3	36.20	37.5
		Day5	20	36.33	0.437	35.5	36.30	37.3
		Day6	20	36.27	0.383	35.2	36.25	37.0
		Day7	20	36.32	0.432	35.1	36.30	37.2
	2回目接種時	Day0(接種前)	20	36.63	0.553	35.3	36.60	37.4
		Day0(接種後)	20	36.45	0.451	35.8	36.30	37.5
		Day1	20	36.25	0.471	35.3	36.20	37.5
		Day2	20	36.32	0.411	35.7	36.20	37.3
		Day3	20	36.26	0.431	35.3	36.30	36.9
		Day4	20	36.21	0.285	35.7	36.20	36.7
		Day5	20	36.27	0.380	35.3	36.30	36.9
		Day6	20	36.32	0.661	35.6	36.25	38.9
		Day7	20	36.26	0.368	35.6	36.20	36.9

## 2.7 臨床概要

表 2.7.4.7-17 生理学的検査(最高体温)の要約統計量(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

Day：各治験薬接種日をDay0とする

用量	時期	接種後日数	解析 対象 例数	体温(℃)				
				平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
全体	1回目接種時	Day0(接種前)	90	36.69	0.366	35.7	36.70	37.4
		Day0(接種後)	90	36.69	0.334	35.9	36.70	37.5
		Day1	90	36.75	0.398	35.8	36.70	38.0
		Day2	90	36.69	0.372	35.9	36.65	38.2
		Day3	90	36.71	0.451	35.4	36.70	38.5
		Day4	90	36.66	0.354	35.9	36.70	37.9
		Day5	90	36.59	0.436	35.5	36.60	37.8
		Day6	90	36.65	0.405	35.7	36.60	38.3
		Day7	90	36.67	0.385	35.8	36.60	38.0
	2回目接種時	Day0(接種前)	90	36.67	0.408	35.7	36.70	37.4
		Day0(接種後)	90	36.72	0.384	35.9	36.70	37.6
		Day1	90	36.70	0.469	35.5	36.70	38.5
		Day2	90	36.77	0.544	35.3	36.70	39.3
		Day3	89	36.67	0.431	35.6	36.70	38.6
		Day4	89	36.70	0.574	35.6	36.60	39.5
		Day5	89	36.70	0.529	35.6	36.70	39.6
		Day6	89	36.73	0.636	35.8	36.60	40.2
		Day7	89	36.65	0.515	35.7	36.60	39.2
0.25mL (6ヵ月以上 3歳未満)	1回目接種時	Day0(接種前)	54	36.77	0.363	35.7	36.80	37.4
		Day0(接種後)	54	36.75	0.373	35.9	36.80	37.5
		Day1	54	36.83	0.330	36.2	36.80	37.5
		Day2	54	36.74	0.384	36.0	36.70	38.2
		Day3	54	36.81	0.452	36.0	36.80	38.5
		Day4	54	36.72	0.363	35.9	36.75	37.9
		Day5	54	36.68	0.391	35.9	36.65	37.8
		Day6	54	36.69	0.410	36.0	36.60	38.3
		Day7	54	36.72	0.428	35.8	36.60	38.0
	2回目接種時	Day0(接種前)	54	36.75	0.418	35.7	36.80	37.4
		Day0(接種後)	54	36.81	0.385	35.9	36.80	37.6
		Day1	54	36.82	0.427	36.0	36.85	37.7
		Day2	54	36.87	0.496	35.9	36.90	39.0
		Day3	53	36.80	0.427	35.9	36.80	38.6
		Day4	53	36.82	0.609	35.7	36.80	39.5
		Day5	53	36.85	0.589	35.6	36.80	39.6
		Day6	53	36.79	0.589	36.1	36.70	40.2
		Day7	53	36.76	0.580	36.0	36.70	39.2
0.5mL (3歳以上 13歳未満)	1回目接種時	Day0(接種前)	36	36.57	0.340	35.8	36.55	37.2
		Day0(接種後)	36	36.61	0.247	36.1	36.60	37.2
		Day1	36	36.64	0.464	35.8	36.60	38.0
		Day2	36	36.62	0.347	35.9	36.60	37.6
		Day3	36	36.56	0.413	35.4	36.60	37.5
		Day4	36	36.57	0.323	35.9	36.65	37.1
		Day5	36	36.46	0.469	35.5	36.50	37.8
		Day6	36	36.60	0.397	35.7	36.60	38.0
		Day7	36	36.59	0.301	35.9	36.60	37.5
	2回目接種時	Day0(接種前)	36	36.54	0.365	35.7	36.50	37.1
		Day0(接種後)	36	36.58	0.346	36.0	36.55	37.4
		Day1	36	36.51	0.473	35.5	36.50	38.5
		Day2	36	36.60	0.578	35.3	36.60	39.3
		Day3	36	36.46	0.355	35.6	36.55	36.9
		Day4	36	36.51	0.470	35.6	36.50	38.5
		Day5	36	36.47	0.316	35.8	36.50	37.2
		Day6	36	36.64	0.700	35.8	36.50	39.5
		Day7	36	36.48	0.339	35.7	36.50	37.7

## 2.7 臨床概要

## 2.7.5 参考文献

- 1) 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 )
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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
- 5) 庵原俊昭. ウイルス感染症の診断. 小児科診療. 2005 ; 68(11) : 1992-9 .
- 6) 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](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/WHO_case_definitions.pdf))
- 7) 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.

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

KIB-H1N1 の臨床試験の一覧を表 2.7.6-1 に , 試験の概要 ( 治験総括報告書の概要 ) を表 2.7.6-2~3 に示す。

表 2.7.6-1 KIB-H1N1 臨床試験一覧

添付資料番号	試験名	治験実施計画書番号
5.3.5.1-1	KIB-H1N1 の免疫原性に関する小児臨床試験	KIB-H1N1-PEDFLU-1
5.3.5.2-1	KIB-H1N1 の健康小児を対象とした臨床試験	KIB-H1N1-PEDFLU-2

## 2.7 臨床概要

表 2.7.6-2 KIB-H1N1 第 / 相臨床試験 概要(KIB-H1N1-PEDFLU-1)

治験の標題： KIB-H1N1 の免疫原性に関する小児臨床試験	
治験責任医師： ,	
治験実施医療機関： ,	
公表文献：未公表	
治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日；2009 年 月 日（最初の被験者の治験薬接種日）	第 / 相
治験終了日；20 年 月 日（最後の被験者の事後観察日）	
<p>目的：</p> <p>健康小児を対象として，世界保健機関（World Health Organization；WHO）の推奨用量を基本として KIB-H1N1（H1）単独接種（6 ヶ月以上 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 ヶ月以上 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 ヶ月以上 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性及び安全性を検討する。</p>	
<p>治験方法：</p> <p>治験薬を 3 週間±7 日間の間隔において 2 回皮下接種する。各治験薬接種前及び事後観察日（2 回目接種から 3 週間±7 日後）に採血を行い，免疫原性を評価する。また，治験薬 1 回目接種日から事後観察日までを観察期間として，安全性を評価する。</p>	
<p>被験者数：</p> <p>目標被験者数（計画時）； 80 例</p> <p>（年齢別に単独接種群と同時接種群の 2 群）</p> <p>単独接種群：6 ヶ月以上 3 歳未満 20 例，3 歳以上 13 歳未満 20 例</p> <p>同時接種群：6 ヶ月以上 3 歳未満 20 例，3 歳以上 13 歳未満 20 例</p> <p>登録された被験者数（解析時）； 80 例</p> <p>[安全性解析対象集団]</p> <p>単独接種群：6 ヶ月以上 3 歳未満 21 例，3 歳以上 13 歳未満 19 例</p> <p>同時接種群：6 ヶ月以上 3 歳未満 20 例，3 歳以上 13 歳未満 20 例</p> <p>[最大の解析対象集団（Full Analysis Set；FAS）]</p> <p>単独接種群：6 ヶ月以上 3 歳未満 21 例，3 歳以上 13 歳未満 19 例</p> <p>同時接種群：6 ヶ月以上 3 歳未満 20 例，3 歳以上 13 歳未満 20 例</p> <p>[治験実施計画書に適合した解析対象集団（Per Protocol Set；PPS）]</p> <p>単独接種群：6 ヶ月以上 3 歳未満 20 例，3 歳以上 13 歳未満 19 例</p> <p>同時接種群：6 ヶ月以上 3 歳未満 20 例，3 歳以上 13 歳未満 20 例</p>	

**診断及び主要な組入れ基準：**

以下の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない日本人健康小児を対象とする。

**【選択基準】**

- (1) 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
- (2) 代諾者による文書による同意が得られ、治験参加中の遵守事項を守り、本治験実施計画書に定められた診察を受け、症状などを代諾者が申告できる者

**【除外基準】**

- (1) 本治験開始前 6 ヶ月以内（接種日より起算）に新型インフルエンザ A（H1N1）を含むインフルエンザの既往のある者（代諾者からの聴取による）
- (2) 新型インフルエンザ A（H1N1）に対応したワクチンの接種歴のある者（代諾者からの聴取による）
- (3) 食物や医薬品等によって、過去にアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- (4) 重篤な心臓・血管系，血液系，呼吸器系，肝臓，腎臓，消化器系，神経精神疾患の現病歴のある者
- (5) 過去にギラン・バレー症候群や急性散在性脳脊髄炎の既往のある者
- (6) 本治験開始前 4 ヶ月以内（接種日より起算）に、治験に参加し投与を受けた者
- (7) 本治験開始前 27 日以内に生ワクチン，又は 6 日以内（以上，接種日より起算）に不活化ワクチン・トキシイドの投与を受けた者
- (8) 本治験開始前 6 ヶ月以内（接種日より起算）に季節性インフルエンザ HA ワクチン接種を受けた者
- (9) 本治験開始前 3 ヶ月以内に輸血又はガンマグロブリン製剤の投与を受けた者，又は 6 ヶ月以内（以上，接種日より起算）にガンマグロブリン製剤の大量療法（200 mg/kg 以上）を受けた者
- (10) その他，治験責任／分担医師が本治験の被験者として不相当と判断した者

**【接種要注意者（治験薬接種の判断を行うにあたり，注意を要する者）】**

以下のいずれかに該当すると認められる場合は，健康状態及び体質を勘案し，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，注意して接種すること。

- (1) 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      \*ゲンタマイシン硫酸塩，カナマイシン硫酸塩，チメロサル
- (2) 心臓血管系疾患，腎臓疾患，肝臓疾患，血液疾患，発育障害等の基礎疾患を有する者



## 2.7 臨床概要

- (3) 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (4) 過去にけいれんの既往のある者
- (5) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (6) 気管支喘息のある者
- (7) 上記に掲げる者のほか、本治験薬接種を行うに際し、注意を要する状態にある者

被験薬、用量及び接種方法、製造番号：

被験薬

KIB-H1N1 (H1)：2009 年に国立感染症研究所から配布された新型インフルエンザ 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 30 µg/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ルチニン (HA) をそれぞれ 30 µg/mL 以上 (相当値) ずつ含む澄明又はわずかに白濁した液剤。

用量及び接種方法

治験薬を上腕に、3 週間 ± 7 日間の間隔を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 ヶ月以上 3 歳未満：1 回あたり 0.25 mL

3 歳以上 13 歳未満：1 回あたり 0.5 mL

\* 同時接種群：

## 2.7 臨床概要

6 ヶ月以上 3 歳未満 : 1 回あたり 0.25 mL×2 3 歳以上 13 歳未満 : 1 回あたり 0.5 mL×2
製造番号 KIB-H1N1 ( H1 ) : CR-H1N1-002      KIB-H1N1 ( TIV ) : CR-H1N1-003
対照薬 , 用量及び接種方法 , 製造番号 : なし
接種期間 : 接種期間 ; 3 週間 ± 7 日間の間隔において 2 回接種 観察期間 ; 治験薬 1 回目接種日から事後観察日 ( 2 回目接種から 3 週間 ± 7 日後 ) まで
評価基準 : <b>【免疫原性評価項目】</b> 測定項目 ( 1 ) 新型インフルエンザ A ( H1N1 ) に対する中和抗体価 ( 2 ) 新型インフルエンザ A ( H1N1 ) HA 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  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  <b>【安全性評価項目】</b> 評価項目 ・ 有害事象 ・ 副反応

**統計手法：**

免疫原性については、FAS を対象とした解析を主要な結果とみなし、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。

**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。

**(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。

**安全性**

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。

**要約 - 結論：****【免疫原性の結果】**

本治験において主要評価である「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 倍以上の被験者の割合」と定義された新型インフルエンザに対する中和抗体の抗体陽転率は，事後観察時において 6 ヶ月以上 3 歳未満では単独接種群 95.2%，同時接種群 100.0%，3 歳以上 13 歳未満では単独接種群 94.7%，同時接種群 95.0%であった。HI 抗体の抗体陽転率は，事後観察時において 6 ヶ月以上 3 歳未満では単独接種群 76.2%，同時接種群 85.0%，3 歳以上 13 歳未満では単独接種群 89.5%，同時接種群 85.0%であった。また，「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 倍以上の被験者の割合」と定義された中和抗体の抗体陽転率は，事後観察時において 6 ヶ月以上 3 歳未満では単独接種群 85.7%，同時接種群 85.0%，3 歳以上 13 歳未満では単独接種群 84.2%，同時接種群 85.0%であった。HI 抗体の抗体陽転率は，事後観察時において 6 ヶ月以上 3 歳未満では単独接種群 57.1%，同時接種群 50.0%，3 歳以上

13 歳未満では単独接種群 68.4% , 同時接種群 80.0% であった。

一方、「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 倍以上の被験者の割合」と定義された季節性インフルエンザ（同時接種群）に対する HI 抗体の抗体陽転率は、事後観察時において 6 ヶ月以上 3 歳未満ではそれぞれ 55.0% , 90.0% , 60.0% , 3 歳以上 13 歳未満では 40.0% , 45.0% , 55.0% であった。また、「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 倍以上の被験者の割合」と定義された HI 抗体の抗体陽転率は、事後観察時において 6 ヶ月以上 3 歳未満ではそれぞれ 55.0% , 70.0% , 25.0% , 3 歳以上 13 歳未満では 40.0% , 35.0% , 30.0% であった。

新型インフルエンザに対する中和抗体価及び HI 抗体価の幾何平均抗体価は、各群ともに事後観察時は 2 回目接種前と比較して値が高かった。また、季節性インフルエンザに対する HI 抗体価の幾何平均抗体価（同時接種群）は、各群ともに 2 回目接種前及び事後観察時は、1 回目接種前と比較して値が高かった。

以上の結果、KIB-H1N1（H1）を 3 週間±7 日間の間隔で 2 回皮下接種することにより、小児において新型インフルエンザウイルスに対する抗体産生が確認された。同様に、KIB-H1N1（H1）と KIB-H1N1（TIV）を 3 週間±7 日間の間隔で同時に 2 回皮下接種した際にも、小児において新型インフルエンザウイルス及び季節性インフルエンザウイルスに対する抗体産生が確認された。

#### 【安全性の結果】

本治験において、死亡例及び有害事象の発現による中止例はなかった。単独接種群の 1 例に重篤な有害事象（インフルエンザ）が発現した。入院加療にて回復し、治験薬との因果関係は否定された。

単独接種群と同時接種群をあわせた群（全接種群）における有害事象及び副反応の発現率は、71.3%（80 例中 57 例）及び 52.5%（80 例中 42 例）であった。接種部位反応の有害事象は全て副反応であり、発現率は、46.3%（80 例中 37 例）であった。また、全身性反応の有害事象及び副反応の発現率は、50.0%（80 例中 40 例）及び 13.8%（80 例中 11 例）であった。

単独接種群と同時接種群における有害事象発現率は、62.5%（40 例中 25 例）及び 80.0%（40 例中 32 例）、副反応発現率は、42.5%（40 例中 17 例）及び 62.5%（40 例中 25 例）であった。また、接種部位反応の有害事象及び副反応の発現率は、37.5%（40 例中 15 例）及び 55.0%（40 例中 22 例）であった。全身性反応の有害事象発現率は、42.5%（40 例中 17 例）及び 57.5%（40 例中 23 例）、副反応発現率は 12.5%（40 例中 5 例）及び 15.0%（40 例中 6 例）であった。

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）有害事象の全接種群における発現率は、注射部位紅斑 40.0%（80 例中 32 例）、注射部位腫脹 35.0%（80 例中 28 例）、鼻漏 30.0%（80 例中 24 例）、注射部位そう痒感 30.0%（80 例中 24 例）、注射部位熱感 25.0%（80 例中 20 例）、注射部位疼痛 25.0%（80 例中 20 例）、発熱 23.8%（80 例中 19 例）、

上気道の炎症 13.8% (80 例中 11 例), インフルエンザ 10.0% (80 例中 8 例), 咳嗽 5.0% (80 例中 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% (80 例中 32 例), 注射部位腫脹 35.0% (80 例中 28 例), 注射部位そう痒感 30.0% (80 例中 24 例), 注射部位熱感 25.0% (80 例中 20 例), 注射部位疼痛 25.0% (80 例中 20 例) であった。

いずれの群においても, ほとんどの有害事象及び副反応の重症度は, 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率は 6 ヶ月以上 3 歳未満 (0.25 mL 接種) 58.5% (41 例中 24 例), 3 歳以上 13 歳未満 (0.5 mL 接種) 84.6% (39 例中 33 例) であり, 副反応は, 6 ヶ月以上 3 歳未満 (0.25 mL 接種) 31.7% (41 例中 13 例), 3 歳以上 13 歳未満 (0.5 mL 接種) 74.4% (39 例中 29 例) であった。また, 接種部位反応では, 6 ヶ月以上 3 歳未満 (0.25 mL 接種) よりも 3 歳以上 13 歳未満 (0.5 mL 接種) の発現率が高かった。全身性反応では, 6 ヶ月以上 3 歳未満 (0.25 mL 接種) と 3 歳以上 13 歳未満 (0.5 mL 接種) の発現率に大きな差はなかった。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, 副反応はなかった。

#### 【結論】

6 ヶ月以上 3 歳未満の健康小児に 1 回あたり 0.25mL, 3 歳以上 13 歳未満の健康小児には 1 回あたり 0.5mL の治験薬 (KIB-H1N1 (H1)) を単独, もしくは KIB-H1N1 (H1) と KIB-H1N1 (TIV) を同時) を 3 週間 ± 7 日間の間隔で 2 回皮下接種した時, インフルエンザウイルスに対する抗体産生が確認され, インフルエンザの予防に対し有効である可能性が示唆された。

安全性については, KIB-H1N1 (H1) の単独接種及び KIB-H1N1 (H1) と KIB-H1N1 (TIV) の同時接種のいずれにおいても, 重篤な副反応は認められず, また, 臨床的に重大な問題となる症状は認められなかったことより, 本治験薬の安全性に特に問題はないと考える。

以上より, KIB-H1N1 (H1) の単独接種及び KIB-H1N1 (H1) と KIB-H1N1 (TIV) の同時接種の WHO 推奨用量による 2 回皮下接種は, 免疫原性及び安全性ともに問題ないと考えた。

## 2.7 臨床概要

表 2.7.6-3 KIB-H1N1 第 / 相臨床試験 概要 (KIB-H1N1-PEDFLU-2)

治験の標題： KIB-H1N1 の健康小児を対象とした臨床試験	
治験責任医師： 他計 4 名	
治験実施医療機関： 他計 4 施設	
公表文献：未公表	
治験期間： ヲヵ月 治験開始日；2010 年 ヲ月 ヲ日（最初の被験者の治験薬接種日） 治験終了日；20 ヲ年 ヲ月 ヲ日（最終の被験者の事後観察日）	開発のフェーズ： 第 / 相
目的： 健康小児（6 ヲヵ月以上 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。	
治験方法： 治験薬を 3 週間 ± 7 日間の間隔において 2 回皮下接種する。各回接種前及び事後観察日（2 回目接種から 3 週間 ± 7 日後）に採血を行い，免疫原性を評価する。また，治験薬 1 回目接種日から事後観察日までを観察期間として，安全性を評価する。	
被験者数： 計画時：40 例 0.25 mL（6 ヲヵ月以上 3 歳未満）：20 例 0.5 mL（3 歳以上 13 歳未満）：20 例 解析時：90 例 免疫原性解析対象集団（Full Analysis Set；FAS）：90 例 0.25 mL（6 ヲヵ月以上 3 歳未満）：54 例 0.5 mL（3 歳以上 13 歳未満）：36 例 免疫原性解析対象集団（Per Protocol Set；PPS）：89 例 0.25 mL（6 ヲヵ月以上 3 歳未満）：53 例 0.5 mL（3 歳以上 13 歳未満）：36 例 安全性解析対象集団：90 例 0.25 mL（6 ヲヵ月以上 3 歳未満）：54 例 0.5 mL（3 歳以上 13 歳未満）：36 例	
診断及び主要な組み入れ基準： 以下の選択基準をすべて満たし，かつ除外基準のいずれにも該当しない日本人健康小児を対象とする。	

**【選択基準】**

- 1) 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
- 2) 代諾者による文書による同意が得られ、治験参加中の遵守事項を守り、本治験実施計画書に定められた診察を受け、症状などを代諾者が申告できる者

**【除外基準】**

- 1) 本治験開始前 6 ヶ月以内（接種日より起算）にインフルエンザの既往のある者（代諾者からの聴取による）
- 2) 本治験開始前 6 ヶ月以内（接種日より起算）にインフルエンザ HA ワクチンの接種を受けた者
- 3) 食物や医薬品等によって、過去にアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- 4) 重篤な心臓・血管系、血液系、呼吸器系、肝臓、腎臓、消化器系、神経精神疾患の現病歴のある者
- 5) 過去に以下の既往のある者  
ギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎、血小板減少性紫斑病、血小板減少、アレルギー性紫斑病、脳炎・脳症、脊髄炎
- 6) 本治験開始前 4 ヶ月以内（接種日より起算）に、治験に参加し投与を受けた者
- 7) 本治験開始前 27 日以内に生ワクチン、または 6 日以内（以上、接種日より起算）に不活化ワクチン・トキソイドの投与を受けた者
- 8) 本治験開始前 3 ヶ月以内に輸血又はガンマグロブリン製剤の投与を受けた者、または 6 ヶ月以内（以上、接種日より起算）にガンマグロブリン製剤の大量療法（200 mg/kg 以上）を受けた者
- 9) その他、治験責任／分担医師が本治験の被験者として不適当と判断した者

**【接種要注意者（治験薬接種の判断を行うにあたり、注意を要する者）】**

- 1) 本治験薬の成分\*または鶏卵、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  
\*ゲンタマイシン硫酸塩、カナマイシン硫酸塩、チメロサール
- 2) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- 3) これまでの予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- 4) 過去にけいれんの既往のある者
- 5) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- 6) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
- 7) 上記に掲げる者のほか、本治験薬接種を行うに際し、注意を要する状態にある者

## 2.7 臨床概要

被験薬，用量及び接種方法，製造番号：

治験薬識別記号；KIB-H1N1（治験薬の製造番号：CR-H1N1-004）

治験薬；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 µg/mL 以上（相当値）ずつ含む澄明又はわずかに白濁した液剤。

治験薬（0.25 mL，0.5 mL のいずれか）を 3 週間 ± 7 日間の間隔をおいて 2 回皮下接種する。

対照薬，用量及び接種方法，製造番号：

プラセボあるいは実薬対照は設定せず。

接種期間：

3 週間 ± 7 日間の間隔をおいて 2 回接種

評価基準：

【免疫原性評価項目】

< 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/ブリスベン/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/ブリスベン/60/2008 に対する中和抗体価

< 評価項目 >

(1) 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<sup>\*1</sup>（>40%），幾何平均抗体変化率<sup>\*2</sup>（>2.5），抗体保有率<sup>\*3</sup>（>70%）

(2) 副次評価項目

1) 中和抗体価の抗体陽転率<sup>\*1</sup>，幾何平均抗体変化率<sup>\*2</sup>，抗体保有率<sup>\*3</sup>

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（%）

【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。



## 統計手法：

免疫原性については、FAS を対象とした解析を主要な結果とみなし、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。

## (1) 免疫原性

## 1) 主要評価項目

## 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」

## 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。

## 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。

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。

「HI 抗体価が 40 以上」

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。

i. HI 抗体陽転率(>40%) ,ii. 幾何平均 HI 抗体変化率(>2.5) ,iii. HI 抗体保有率(>70%)

## 2) 副次評価項目

## 中和抗体陽転率

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。

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。

「中和抗体価が接種前に 10 未満かつ接種後に 40 以上」または「接種前中和抗体価 10 以上かつ中和抗体価の変化率が 4 倍以上」

## 中和抗体価の幾何平均抗体変化率

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。

## 中和抗体保有率（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。

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。

「中和抗体価が 40 以上」

### HI 抗体価の推移

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。

### 中和抗体価の推移

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。

## (2) 安全性

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。

## 要約 - 結論：

### 【免疫原性の結果】

健康小児を対象に，WHO 推奨用量に基づき KIB-H1N1 を 1 回接種量として 6 ヶ月以上 3 歳未満には 0.25 mL，3 歳以上 13 歳未満には 0.5 mL を 3 週間±7 日間の間隔を置いて 2 回皮下接種し，1 回目接種前，2 回目接種前（1 回目接種 21±7 日後）及び事後観察（2 回目接種 21±7 日後）に抗体価を測定し免疫原性を検討した。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。

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/ブリスベン/60/2008 HA 抗原に対する HI 抗体価，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とした。

免疫原性の主要な解析対象集団は FAS 90 例（0.25 mL（6 ヶ月以上 3 歳未満）：54 例，0.5 mL（3 歳以上 13 歳未満）：36 例）とした。参考として PPS 89 例（0.25 mL（6 ヶ月以上 3 歳未満）：53 例，0.5 mL（3 歳以上 13 歳未満）：36 例）の解析も実施した。

(1) 主要評価項目の HI 抗体価は，全体では 2 回目接種前及び事後観察時において，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 のすべてが 3 つの基準のうち 1 つ以上に適合し，2 回目接種前ではすべての株で GMT 変化率，事後観察時にはすべての株で抗体陽転率及び GMT 変化率に適合した。

0.25 mL（6 ヶ月以上 3 歳未満）では，2 回目接種前にはすべての株で 3 つの基準いずれ

## 2.7 臨床概要

も適合しなかったが、事後観察時には A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) と B/ブリスベン/60/2008 は GMT 変化率、A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) は抗体陽転率及び GMT 変化率に適合した。

0.5 mL (3 歳以上 13 歳未満) では、2 回目接種前にはすべての株で 3 つの基準すべてに、事後観察時には A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)、A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) は 3 つの基準すべてに、B/ブリスベン/60/2008 では抗体陽転率及び GMT 変化率に適合した。

- (2) A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) HA 抗原に対する HI 抗体陽転率 (95%信頼区間) は、0.25 mL (6 ヶ月以上 3 歳未満) では、2 回目接種前は 11.1% (4.2%–22.6%)、事後観察時は 25.9% (15.0%–39.7%) であった。0.5 mL (3 歳以上 13 歳未満) では、2 回目接種前は 66.7% (49.0%–81.4%)、事後観察時は 72.2% (54.8%–85.8%) であった。また、2 回目接種前と事後観察時の比較では、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) とも事後観察時の方が高かったが、0.5 mL (3 歳以上 13 歳未満) での上昇は軽度であった。

A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) HA 抗原に対する HI 抗体陽転率 (95%信頼区間) は、0.25 mL (6 ヶ月以上 3 歳未満) では、2 回目接種前は 20.4% (10.6%–33.5%)、事後観察時は 46.3% (32.6%–60.4%) であった。0.5 mL (3 歳以上 13 歳未満) では、2 回目接種前は 63.9% (46.2%–79.2%)、事後観察時は 75.0% (57.8%–87.9%) であった。また、2 回目接種前と事後観察時の比較では、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) とも事後観察時の方が高かったが、0.5 mL (3 歳以上 13 歳未満) での上昇は軽度であった。

B/ブリスベン/60/2008 HA 抗原に対する HI 抗体陽転率 (95%信頼区間) は、0.25 mL (6 ヶ月以上 3 歳未満) では、2 回目接種前は 9.3% (3.1%–20.3%)、事後観察時は 25.9% (15.0%–39.7%) であった。0.5 mL (3 歳以上 13 歳未満) では、2 回目接種前は 66.7% (49.0%–81.4%)、事後観察時は 63.9% (46.2%–79.2%) であった。また、2 回目接種前と事後観察時の比較では、0.25 mL (6 ヶ月以上 3 歳未満) では事後観察時の方が高かったが、0.5 mL (3 歳以上 13 歳未満) では上昇はみられなかった。

HI 抗体陽転率は、0.25 mL (6 ヶ月以上 3 歳未満) での A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) HA 抗原に対する陽転率が、A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) HA 抗原、B/ブリスベン/60/2008 HA 抗原に対する陽転率よりやや高かった以外、測定項目による違いはみられなかった。

- (3) A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) HA 抗原に対する GMT 変化率 (95%信頼区間) は、0.25 mL (6 ヶ月以上 3 歳未満) では、2 回目接種前は 1.45 (1.01–2.08)、事後観察時は 2.94 (2.05–4.21) であった。0.5 mL (3 歳以上 13 歳未満) では、2 回目接種前は 7.85 (4.46–13.80)、事後観察時は 9.33 (5.62–15.48) であった。また、2 回目接種前と事後観察時の比較では、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)

とも事後観察時の方が高かった。

A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) HA 抗原に対する GMT 変化率 (95%信頼区間) は, 0.25 mL (6 ヶ月以上 3 歳未満) では, 2 回目接種前は 2.27 (1.77–2.93), 事後観察時は 4.67 (3.56–6.11) であった。0.5 mL (3 歳以上 13 歳未満) では, 2 回目接種前は 6.86 (3.76–12.52), 事後観察時は 7.41 (4.22–13.01) であった。また, 2 回目接種前と事後観察時の比較では, 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) とも事後観察時の方が高かったが, 0.5 mL (3 歳以上 13 歳未満) での増加は軽度であった。

B/ブリスベン/60/2008 HA 抗原に対する GMT 変化率 (95%信頼区間) は, 0.25 mL (6 ヶ月以上 3 歳未満) では, 2 回目接種前は 1.43 (1.14–1.80), 事後観察時は 2.52 (1.92–3.30) であった。0.5 mL (3 歳以上 13 歳未満) では, 2 回目接種前は 7.55 (4.91–11.60), 事後観察時は 6.60 (4.35–10.01) であった。また, 2 回目接種前と事後観察時の比較では, 0.25 mL (6 ヶ月以上 3 歳未満) では事後観察時の方が高かったが, 0.5 mL (3 歳以上 13 歳未満) では増加はみられなかった。

GMT 変化率は, 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/ブリスベン/60/2008 HA 抗原に対する測定項目間に顕著な違いはみられなかった。

- (4) A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) HA 抗原に対する HI 抗体保有率 (95%信頼区間) は, 0.25 mL (6 ヶ月以上 3 歳未満) では, 2 回目接種前は 11.1% (4.2%–22.6%), 事後観察時は 25.9% (15.0%–39.7%) であった。0.5 mL (3 歳以上 13 歳未満) では, 2 回目接種前は 72.2% (54.8%–85.8%), 事後観察時は 77.8% (60.8%–89.9%) であった。また, 2 回目接種前と事後観察時の比較では, 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) とも事後観察時の方が高かったが, 0.5 mL (3 歳以上 13 歳未満) での増加はわずかであった。

A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) HA 抗原に対する HI 抗体保有率 (95%信頼区間) は, 0.25 mL (6 ヶ月以上 3 歳未満) では, 2 回目接種前は 20.4% (10.6%–33.5%), 事後観察時は 50.0% (36.1%–63.9%) であった。0.5 mL (3 歳以上 13 歳未満) では, 2 回目接種前は 86.1% (70.5%–95.3%), 事後観察時は 91.7% (77.5%–98.2%) であった。また, 2 回目接種前と事後観察時の比較では, 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) とも事後観察時の方が高かったが, 0.5 mL (3 歳以上 13 歳未満) での増加はわずかであった。

B/ブリスベン/60/2008 HA 抗原に対する HI 抗体保有率 (95%信頼区間) は, 0.25 mL (6 ヶ月以上 3 歳未満) では, 2 回目接種前は 9.3% (3.1%–20.3%), 事後観察時は 25.9% (15.0%–39.7%) であった。0.5 mL (3 歳以上 13 歳未満) では, 2 回目接種前は 72.2% (54.8%–85.8%), 事後観察時は 69.4% (51.9%–83.7%) であった。また, 2 回目接種前と事後観察時の比較では, 0.25 mL (6 ヶ月以上 3 歳未満) では事後観察時の方が高かった。

たが、0.5 mL (3 歳以上 13 歳未満) では増加はみられなかった。

HI 抗体保有率は、A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) HA 抗原に対する保有率が、A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) HA 抗原、B/ブリスベン/60/2008 HA 抗原に対する保有率より高かった。

- (5) 副次評価項目の中和抗体価は、全体では 2 回目接種前及び事後観察時において、すべての株で 3 つの基準のうち 1 つ以上に適合し、2 回目接種前では A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)、A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) は抗体陽転率及び GMT 変化率、B/ブリスベン/60/2008 は GMT 変化率に、事後観察時には A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)、A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) は 3 つの基準すべてに、B/ブリスベン/60/2008 は抗体陽転率及び GMT 変化率に適合した。
  - (6) 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 HA 抗原に対する HI 抗体価の幾何平均値の推移は、全体ではいずれも 1 回目接種前より 2 回目接種前及び事後観察時に上昇した。0.25 mL (6 ヶ月以上 3 歳未満) では 2 回目接種、事後観察時と順次上昇したが、0.5 mL (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。
  - (7) 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の幾何平均値の推移は、全体ではいずれも 1 回目接種前より 2 回目接種前及び事後観察時に上昇した。0.25 mL (6 ヶ月以上 3 歳未満) では 2 回目接種、事後観察時と順次上昇したが、0.5 mL (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。
  - (8) HI 抗体価の頻度分布及び逆累積度数分布は、すべての株において、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) とともに 2 回目接種前よりも事後観察時の方が抗体価の高い被験者の割合が増加した。中和抗体価の頻度分布及び逆累積度数分布も、HI 抗体価と同様に、すべての株において、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) とともに 2 回目接種前よりも事後観察時の方が抗体価の高い被験者の割合が増加した。
  - (9) 年齢区分別 (6 ヶ月以上 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) HI 抗体価について、事後観察時の抗体陽転率、GMT 変化率及び抗体保有率の適合結果は、0.25 mL 接種の 6 ヶ月以上 1 歳未満では、A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) が GMT 変化率に適合した。1 歳以上 3 歳未満では、すべての株で抗体陽転率及び GMT 変化率に適合した。0.5 mL 接種の 3 歳以上 6 歳未満では、すべての株で 3 つの基準すべてに適合した。6 歳以上 13 歳未満では、A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) は 3 つの基準すべてに、A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)、B/ブリスベン/60/2008 では抗体陽転率及び GMT 変化率に適合した。
- 年齢区分別中和抗体価について、事後観察時の抗体陽転率、GMT 変化率及び抗体保有率の適合結果は、6 ヶ月以上 1 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) が抗体陽転率及び GMT 変化率に適合した。1 歳以上 3 歳未満, 3 歳以上 6 歳未満, 6 歳以上 13 歳未満ではすべての株で 3 つの基準すべてに適合した。

6 ヶ月以上 1 歳未満では, HI 抗体価では, A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 及び B/ブリスベン/60/2008 の上昇が不十分であり, 中和抗体価では B/ブリスベン/60/2008 の上昇が不十分であった。他の年齢区分では接種の効果が期待できる結果であった。

- (10) インフルエンザ HA ワクチン接種歴の有無による HI 抗体陽転率, GMT 変化率, 抗体保有率については, 0.25 mL (6 ヶ月以上 3 歳未満) での接種歴なしの被験者での A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 及び B/ブリスベン/60/2008 の HI 抗体陽転率, GMT 変化率, 抗体保有率は接種歴ありの被験者に比べ低かった。A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) についても同様の傾向であったが, その程度は軽度であった。0.5 mL (3 歳以上 13 歳未満) では, いずれの場合も HI 抗体陽転率, GMT 変化率, 抗体保有率は高かったが, 接種歴ありの被験者で高くなる傾向はみられなかった。

A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株) 接種歴の有無による HI 抗体陽転率, GMT 変化率, 抗体保有率については, インフルエンザ HA ワクチン接種歴の有無と同様の結果であった。また, アレルギー歴の有無, 接種要注意者に該当の有無では, A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) の HI 抗体 GMT 変化率がアレルギー歴ありの被験者で高い傾向がみられた以外には, いずれの株の HI 抗体陽転率, GMT 変化率, 抗体保有率に顕著な違いはみられなかった。

治験期間中の解熱剤使用の有無による HI 抗体陽転率, GMT 変化率, 抗体保有率には, すべての株で解熱剤使用の有無により免疫原性に顕著な違いはなく, 解熱剤使用による影響は示唆されなかった。

#### 【安全性の結果】

健康小児 (6 ヶ月以上 13 歳未満) を対象にして, KIB-H1N1 を WHO 推奨用量で皮下接種した際の安全性を検討した。6 ヶ月以上 3 歳未満の健康小児には 0.25 mL, 3 歳以上 13 歳未満の健康小児には 0.5 mL を接種した。治験薬は 3 週間 ± 7 日間の間隔において 2 回接種し, 治験薬 1 回目接種から事後観察までを観察期間とした。治験薬接種後 7 日間は毎日, 代諾者が被験者の体温を測定し, 体調の変化の有無を健康観察日誌に記載した。

1 回目の治験薬が接種された 90 例全例 (0.25 mL (6 ヶ月以上 3 歳未満): 54 例, 0.5 mL (3 歳以上 13 歳未満): 36 例) を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団 90 例全例に 2 回目の治験薬が接種された。

- (1) 本治験で死亡した被験者はいなかった。また, 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もいなかった。重篤な有害事象 (入院, 出血性膀胱炎) が 1 例 (1.1%) に認められたが, 一過性で 1 回目接種後のみであり治験薬との因果関係は否定された。
- (2) 治験期間をとおして全体で, 有害事象は 83 例 (92.2%; 319 件), 副反応は 44 例 (48.9% ;

## 2.7 臨床概要

142 件)に発現した。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)に発現した。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。

- (3) 0.25 mL (6 ヶ月以上 3 歳未満)では, 有害事象は 51 例 (94.4% ; 161 件), 副反応は 22 例 (40.7% ; 41 件)に発現した。接種部位反応の有害事象と副反応はいずれも 18 例 (33.3% ; 33 件)に発現した。全身性反応の有害事象は 48 例 (88.9% ; 128 件), 副反応は 5 例 (9.3% ; 8 件)に発現した。

0.5 mL (3 歳以上 13 歳未満)では, 有害事象は 32 例 (88.9% ; 158 件), 副反応は 22 例 (61.1% ; 101 件)に発現した。接種部位反応の有害事象は 20 例 (55.6% ; 84 件), 副反応は 19 例 (52.8% ; 83 件)に発現した。全身性反応の有害事象は 31 例 (86.1% ; 74 件), 副反応は 9 例 (25.0% ; 18 件)に発現した。

- (4) 発現率が 10%以上の有害事象は, 全体では注射部位紅斑 23 例 (25.6% ; 28 件), 注射部位腫脹 19 例 (21.1% ; 28 件), 注射部位疼痛 18 例 (20.0% ; 29 件), 注射部位硬結 10 例 (11.1% ; 12 件), 注射部位熱感 9 例 (10.0% ; 12 件), 鼻咽頭炎 32 例 (35.6% ; 41 件), 鼻漏 27 例 (30.0% ; 36 件), 上気道の炎症 25 例 (27.8% ; 30 件), 発熱 14 例 (15.6% ; 16 件)であった。

0.25 mL (6 ヶ月以上 3 歳未満)で発現率が 10%以上の有害事象は, 注射部位紅斑 13 例 (24.1% ; 17 件), 注射部位腫脹 6 例 (11.1% ; 7 件), 鼻咽頭炎 21 例 (38.9% ; 26 件), 鼻漏 16 例 (29.6% ; 22 件), 上気道の炎症 15 例 (27.8% ; 20 件), 発熱 8 例 (14.8% ; 9 件), 下痢 6 例 (11.1% ; 8 件)であった。

0.5 mL (3 歳以上 13 歳未満)で発現率が 10%以上の有害事象は, 注射部位疼痛 16 例 (44.4% ; 27 件), 注射部位腫脹 13 例 (36.1% ; 21 件), 注射部位紅斑 10 例 (27.8% ; 11 件), 注射部位熱感 7 例 (19.4% ; 10 件), 注射部位硬結 7 例 (19.4% ; 8 件), 注射部位そう痒感 5 例 (13.9% ; 6 件), 鼻咽頭炎 11 例 (30.6% ; 15 件), 鼻漏 11 例 (30.6% ; 14 件), 上気道の炎症 10 例 (27.8% ; 10 件), 発熱 6 例 (16.7% ; 7 件), 頭痛 4 例 (11.1% ; 5 件), 倦怠感 4 例 (11.1% ; 4 件)であった。

- (5) 発現率が 10%以上の副反応は, 全体では注射部位紅斑 23 例 (25.6% ; 28 件), 注射部位腫脹 19 例 (21.1% ; 28 件), 注射部位疼痛 18 例 (20.0% ; 29 件), 注射部位硬結 10 例 (11.1% ; 12 件), 注射部位熱感 9 例 (10.0% ; 12 件)の接種部位反応であった。全身性反応で発現率が 10%以上の副反応は認められなかった。

0.25 mL (6 ヶ月以上 3 歳未満)で発現率が 10%以上の副反応は, 注射部位紅斑 13 例 (24.1% ; 17 件), 注射部位腫脹 6 例 (11.1% ; 7 件)の接種部位反応であった。全身性反応で発現率が 10%以上の副反応は認められなかった。

0.5 mL (3 歳以上 13 歳未満)で発現率が 10%以上の副反応は, 接種部位反応では, 注射部位疼痛 16 例 (44.4% ; 27 件), 注射部位腫脹 13 例 (36.1% ; 21 件), 注射部位紅斑 10 例 (27.8% ; 11 件), 注射部位熱感 7 例 (19.4% ; 10 件), 注射部位硬結 7 例 (19.4% ;

## 2.7 臨床概要

8 件), 注射部位そう痒感 5 例 (13.9%; 6 件), 全身性反応では, 発熱 5 例 (13.9%; 5 件) であった。

- (6) 有害事象の重症度は, 0.25 mL (6 ヶ月以上 3 歳未満) では Grade 1 (A) が 13 例 (24.1%; 94 件), Grade 2 (B) が 37 例 (68.5%; 66 件), Grade 3 (C) が 1 例 (1.9%; 1 件) であった。Grade 3 (C) の内訳は, 損傷 1 例であった。0.5 mL (3 歳以上 13 歳未満) では Grade 1 (A) が 6 例 (16.7%; 83 件), Grade 2 (B) が 25 例 (69.4%; 73 件), Grade 3 (C) が 1 例 (2.8%; 2 件) であった。Grade 3 (C) の内訳は, 注射部位紅斑 1 例, 注射部位腫脹 1 例であった。

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) の有害事象とも, Grade 1 (A) 又は Grade 2 (B) がほとんどで, その割合もほぼ同じであった。

副反応の重症度は, 0.25 mL (6 ヶ月以上 3 歳未満) では Grade 1 (A) が 17 例 (31.5%; 32 件), Grade 2 (B) が 5 例 (9.3%; 9 件) であった。0.5 mL (3 歳以上 13 歳未満) では Grade 1 (A) が 9 例 (25.0%; 54 件), Grade 2 (B) が 12 例 (33.3%; 45 件), Grade 3 (C) が 1 例 (2.8%; 2 件) であった。Grade 3 (C) の内訳は, 注射部位紅斑 1 例, 注射部位腫脹 1 例であった。

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) の副反応とも, Grade 1 (A) 又は Grade 2 (B) がほとんどであったが, 0.25 mL (6 ヶ月以上 3 歳未満) は Grade 1 (A) が大多数であったが, 0.5 mL (3 歳以上 13 歳未満) では Grade 2 (B) が多く, やや重症度が高かった。

- (7) 接種回数別の有害事象発現率は, 0.25 mL (6 ヶ月以上 3 歳未満) では 1 回目接種後が 45 例 (83.3%; 86 件), 2 回目接種後が 40 例 (74.1%; 75 件) であった。接種部位反応の有害事象は 1 回目接種後が 14 例 (25.9%; 16 件), 2 回目接種後が 9 例 (16.7%; 17 件) であった。全身性反応の有害事象は 1 回目接種後が 42 例 (77.8%; 70 件), 2 回目接種後が 36 例 (66.7%; 58 件) であった。いずれも 2 回目接種後の方が 1 回目接種後より発現率はやや低くなった。0.5 mL (3 歳以上 13 歳未満) では 1 回目接種後が 29 例 (80.6%; 89 件), 2 回目接種後が 26 例 (72.2%; 69 件) であった。接種部位反応の有害事象は 1 回目接種後が 19 例 (52.8%; 47 件), 2 回目接種後が 16 例 (44.4%; 37 件) であった。全身性反応の有害事象は 1 回目接種後が 25 例 (69.4%; 42 件), 2 回目接種後が 19 例 (52.8%; 32 件) であった。いずれも 2 回目接種後の方が 1 回目接種後より発現率はやや低くなった。

接種回数別の副反応発現率は, 0.25 mL (6 ヶ月以上 3 歳未満) では 1 回目接種後が 18 例 (33.3%; 21 件), 2 回目接種後が 10 例 (18.5%; 20 件) であった。接種部位反応の副反応は有害事象と同数であり, 全身性反応の副反応は 1 回目接種後が 5 例 (9.3%; 5 件), 2 回目接種後が 2 例 (3.7%; 3 件) であった。いずれも 2 回目接種後の方が 1 回目接種後より発現率はやや低くなった。0.5 mL (3 歳以上 13 歳未満) では 1 回目接種後が 20 例 (55.6%; 59 件), 2 回目接種後が 18 例 (50.0%; 42 件) であった。接種部位反応



の副反応は1回目接種後が18例（50.0%；46件）、2回目接種後が16例（44.4%；37件）であった。全身性反応の副反応は1回目接種後が8例（22.2%；13件）、2回目接種後が3例（8.3%；5件）であった。いずれも2回目接種後の方が1回目接種後より発現率はやや低くなった。

全身性反応の副反応で、1回目接種後と2回目接種後で発現率が大きく変化した項目はなかった。

- (8) 発現率5%以上の有害事象で持続日数の平均が4日以上であった有害事象は、鼻漏（1回目；4.3日、2回目；5.6日）、鼻咽頭炎（1回目；11.4日、2回目；8.0日）、上気道の炎症（1回目；7.4日、2回目；8.8日）であった。

有害事象の発現までの日数、持続日数について1回目接種後と2回目接種後で大きく変化した事象はなかった。

- (9) 接種要注意者の被験者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、全身性反応の副反応では接種要注意者での発現率が高い傾向が認められた。

- (10) 「解熱剤使用なし」よりも「解熱剤使用あり」で発熱、鼻咽頭炎、気管支炎、咽頭炎で有害事象発現率が高かったが、これらの事象は、一般的に発熱を伴う事象であり、解熱剤の使用が有害事象発現に影響を及ぼしたものではないと考えられた。

#### 【結論】

6ヵ月以上13歳未満の健康小児にKIB-H1N1を6ヵ月以上3歳未満には0.25 mL、3歳以上13歳未満には0.5 mLを3週間±7日間の間隔で2回皮下接種したとき、いずれの用量でも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の各HA抗原に対するHI抗体価は主要評価項目を満たしており、インフルエンザの予防に対して有効である可能性が示唆された。

安全性については、副反応が0.5 mL（3歳以上13歳未満）において接種部位反応がやや多かったが、重篤な副反応は認められず、ほとんどがGrade 1（A）又はGrade 2（B）であり、臨床的に問題となる事象は認められなかった。

以上より、本治験薬を6ヵ月以上13歳未満の健康小児に1回あたり0.25 mL、又は3歳以上13歳未満の健康小児に1回あたり0.5 mLの2回皮下接種は、免疫原性及び安全性とも問題ないものと考えられる。