

10月16日開催 新型インフルエンザワクチンに関する意見交換会 資料（抜粋）

国産ワクチン臨床試験の中間報告（速報）

（治験概要）

9月17日より200名の健康成人を対象に国立病院機構病院4施設で、新型インフルエンザ国産ワクチンの免疫原性についての臨床試験を実施した。

本臨床試験では、国産ワクチン（北里研究所）を通常量（15 μ g：皮下注射）と倍量（30 μ g：筋肉注射）を接種した。今回、1回目接種の3週間後の結果（HI抗体価）が判明したので報告する。

（本治験の中間報告）

- 本件の被験者の性別は男 41.5% 女 88.5%、年齢は20-29歳 30.5%、30-39歳 21%、40-49歳 31.5%、50-59歳 17%
- 接種前のH1N1のHI抗体保有者（ ≥ 40 倍）は、194人中7人（3.6%）でした。
- 抗体保有率（接種後 ≥ 40 倍）：15 μ g1回接種群では、HI抗体価40倍以上の人が96人中75人（78.1%）、30 μ g1回接種群では、HI抗体価40倍以上の人が98人中86人（87.8%）
- 抗体陽転率：抗体価4倍以上上昇しHI抗体価が40倍以上の方の割合は、15 μ g1回接種群では96人中72人（75.0%）、30 μ g1回接種群では98人中86人（87.8%）
- 抗体価変化率は、15 μ g1回接種群は14.5倍、30 μ g1回接種群35.0倍
- 抗体有意上昇率：「HI抗体価の変化率が4倍以上の割合」は、15 μ g1回接種群は83.3%（96人中80人）、30 μ g1回接種群93.9%（98人中92人）
- 副反応については、接種者全体のうち45.9%にみられた。H5N1ワクチンの66.1%に比べて低かったが、15 μ g皮下注群は58.8%と30 μ g筋注群33.3%に比べ、発赤、腫脹の頻度が高かった。
- 高度の有害事象として、アナフィラキシー反応、中毒疹がそれぞれ1例認められた。

※なお200人の差の6人については10月9日までに血清採取がされていなかったためHI抗体価はまだ測定されておりません。

（治験調整医師からの結果に対するコメント）

- 1) 1回接種後の抗体保有率、抗体陽転率、抗体価変化率とも30 μ g接種群の方が優れているが、15 μ g接種群も30 μ g接種群も1回接種でEMAの評価基準を満たす。
- 2) CSL（スプリット、アジュバントなし）のデータ、Novartis（スプリット、MF59入り）のデータと比較しても遜色はない（comparable）
- 3) 15 μ g1回接種でEMAの評価基準を満たすこと等を考慮すると、HAタンパク量15 μ g1回接種で効果的な免疫反応が期待できる。

(参考1)

ワクチン接種前後の HI 抗体価の変化 (MNT 抗体価の方が陽性率が高い)

「ノバルテイス (細胞培養法・スプリット(HA)・アジュバント (M59) 入)」

Day 21	標準量(7.5 μ g)	倍量 (15 μ g)
抗体陽転率 (seroconversion)	76%	88%
抗体保有率 (seroprotection)	80%	92%
変化率	27.9	42.7

NEJMoa0907650

GSL	標準量(15 μ g)	倍量 (30 μ g)
抗体陽転率 (seroconversion)	71%	78%
抗体保有率 (seroprotection)	98%	93%
変化率	10.7	18.6

NEJMoa0907413

Kitasato	標準量 (15 μ g)	倍量 (30 μ g)
抗体陽転率 (seroconversion)	75%	88%
抗体保有率 (seroprotection)	78%	88%
変化率	14.5	35.0

(参考2)

インフルエンザワクチンの有効性の国際的な評価基準

参考: EMEA 評価基準 (HI 抗体価)

18-60 歳 以下の3つのうち少なくとも一つを満たすこと

- 1) 抗体陽転率 「HI 抗体価が接種前に<10 倍かつ接種後 40 倍以上」または「HI 抗体価の変化率が4 倍以上」の割合 >40%
- 2) 抗体変化率 幾何平均抗体価 (GMT) の接種前後の増加倍率 >2.5 倍、
- 3) 抗体保有率 HI 抗体価 40 倍以上の割合 >70%

60 歳以上 以下の3つのうち少なくとも一つを満たすこと

- 1) 抗体陽転率 「HI 抗体価が接種前に<10 倍かつ接種後 40 倍以上」または「HI 抗体価の変化率が4 倍以上」の割合 >30%
- 2) 抗体変化率 幾何平均抗体価 (GMT) の接種前後の増加倍率 >2 倍
- 3) 抗体保有率 HI 抗体価 40 倍以上の割合 >60%

被験者の年齢分布

	20代	30代	40代	50代
人数	20	16	23	24
割合	24.1%	19.3%	27.7%	28.9%
人数	41	26	40	10
割合	35.0%	22.2%	34.2%	8.5%
人数	61	42	63	34
割合	30.5%	21.0%	31.5%	17.0%
合計	83	117	200	

	全体	男	女
最高齢	58	58	58
最低齢	21	23	21
平均年齢	38.1	41	36.1

(歳)

1回目接種後の安全性情報

	15 μ g 皮下注	30 μ g 筋注		15 μ g 皮下注	30 μ g 筋注
局所反応	57	33	発熱	1	3
	58.8%	33.3%		1.0%	3.0%
発赤	38	6	体調変化	26	28
	39.2%	6.1%		26.8%	28.3%
腫脹	18	3	頭痛	12	18
	18.6%	3.0%		12.4%	18.2%
疼痛	36	30	倦怠感	19	20
	37.1%	30.3%		19.6%	20.2%
中等度 軽度 熱感	2.1%	2.0%	鼻水	11	9
	35.1%	28.3%		11.3%	9.1%
	23	8	特記すべき 有害事象	3	5
	23.7%	8.1%		3.1%	5.1%
かゆみ	21	7			
	21.6%	7.1%			

安全性情報の回収できた15 μ g群 97名、30 μ g群99名の集計

発赤の程度

	15 μ g 皮下注	30 μ g 筋注
A (長径 < 2 cm)	7	5
B (長径 2 ~ 5 cm)	24	0
C (長径 5 > cm)	7	1
合計	38	6

腫脹の程度

	15 μ g 皮下注	30 μ g 筋注
A (長径 < 2 cm)	1	1
B (長径 2 ~ 5 cm)	14	1
C (長径 5 > cm)	3	1
合計	18	3

特記すべき有害事象(高度例1)

27才 女性

有害事象名:【アナフィラキシー】(高度)

9月18日 治験薬 30 μ g 1回目接種

治験薬接種後、15分後から、咽頭違和感、咳嗽出現し症状が徐々に悪化する。

無処置で、60分後、咳嗽消失する。

血圧106/65 P79 酸素飽和度99%

9月18日より、オルベスコ吸入400 \rightarrow 800 μ g/日へ増量

9月18,19日 咳嗽のため、キプレス 10mg 1錠 頓用使用

<併存症、併用薬>

4、5才頃、小児喘息、吸入、内服治療していた。

25才から、喘息、治療中(オルベスコ吸入400 μ g/日)

特記すべき有害事象(高度例2)

36才 女性

有害事象名:【中毒疹】(高度)

9月17日 治験薬30 μ g 接種

9月25日 全身発赤(発疹)出現する。アタラックスP 50mg 静注

9月27日 全身発赤増強、掻痒感も出現する。

9月28日 皮膚科受診し「中毒疹」と診断される。

プレドニン30→5mg/日(9/28~10/4)、アレグラ120mg/日(9/28~10/4) 内服

10月8日 両上肢・両下肢に、軽度発疹の癢痕となる。

<アレルギー歴>

アレビアチンにて、全身の中毒疹

<併存症、併用薬>

1年前より、片頭痛・・・デプロメール25mg/日

1年前より、不眠症・・・レキソタン 5mg/日

ハルシオン 0.25mg/日