

NHO本部総合研究センター
臨床研究統括部・治験研究部
伊藤澄信

NHO

National Hospital Organization
全国143の病院ネットワーク

小児臨床試験の環境整備について



独立行政法人



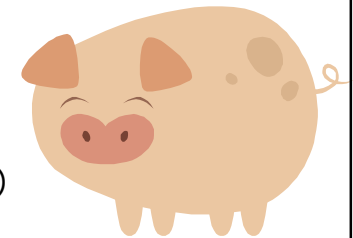
国立病院機構

H1N1と季節性HAワクチンの免疫原性に関する小児医師主導治験



2009年10月30日から実施


WHO推奨用量2群： 3社（6NHO病院） 計240人（白カラム×3）

WHO+国内既承認用量3群 1社（2NHO病院） 120人（白+グレーカラム）



年齢	用法・用量	WHOの推奨用量				国内既承認の用量	
		単独接種群		同時接種群		単独接種群	
		皮下接種				皮下接種	
		0.25ml	0.5ml	0.25ml	0.5ml	0.2ml	0.3ml
6ヶ月以上3歳未満	 20人	/	 20人	/			
3歳以上6歳未満	/	 10人	/	 10人	 20人	/	
6歳以上13歳未満	/	 10人	/	 10人	/	 20人	

WHOの推奨用量： H1N1pdmワクチン
既承認の用量： H1N1pdmワクチン

 季節性HAワクチン(H1N1ソ連型、H3H2香港型、B型)

H1N1と季節性HAワクチンの免疫原性に関する小児医師主導治験

2009年当時の「新型インフルエンザ」流行期に新規に作成された鶏卵培養スプリットHAワクチンの有効性と安全性をWHO推奨投与量(6か月～3歳未満 0.25ml、3歳以上 0.5ml)で検討する。(当時の接種量：1歳未満 0.1ml、1歳～5歳 0.2ml、6歳～12歳 0.3ml、13歳以上 0.5ml) ⇒ 用法・用量の変更を前提としているので治験(GCP)として国内で製造販売している4社所(阪大微研、化血研、北里、デンカ)が製造した「新型」H1N1ワクチン(単価)を三重病院、三重中央医療センター、東京医療センター、名古屋医療センター、呉医療センター、福岡病院、千葉医療センター、金沢医療センターで実施した。H1N1pdm単価ワクチンと従来の季節性ワクチン(3価)との同時接種の2群比較試験(1社は季節性ワクチン従来投与量を含めた3群比較試験)

目的

新型H1N1ワクチンの有効性の検討

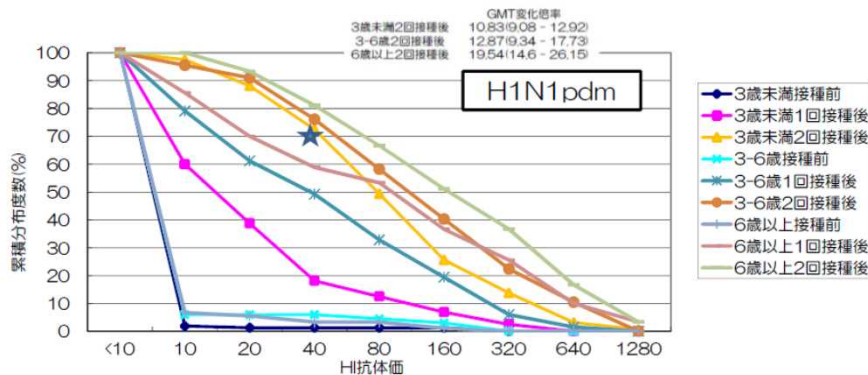
WHO推奨接種量の検討

結果

4本の医師主導治験の結果をまとめて解析

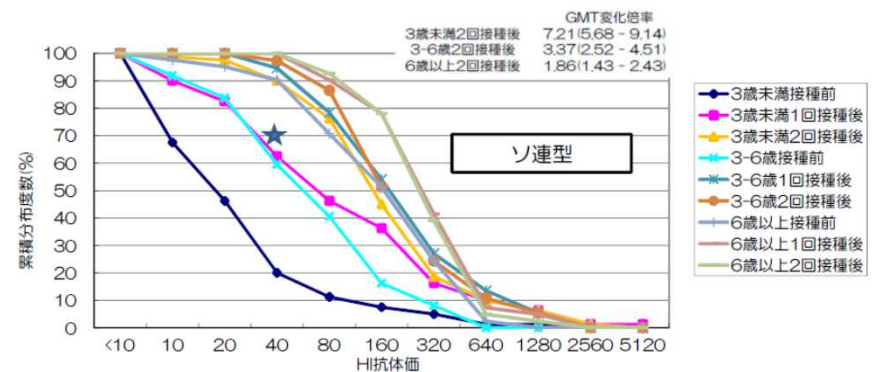
H1N1pdm型インフルエンザウイルスに対するHI抗体価の頻度分布と逆累積度数分布図
WHO推奨用量 Pooled data

H1抗体価	例数	抗体価 ¹⁾									
		<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	
3歳未満接種前	160	100	2	1	1	1	0	0	0	0	0
3歳未満1回接種後	160	100	60	39	18	13	7	3	0	0	0
3歳未満2回接種後	160	100	98	88	73	49	26	14	3	1	0
3-6歳接種前	67	100	6	6	4	3	0	0	0	0	0
3-6歳1回接種後	67	100	79	61	49	33	19	6	1	0	0
3-6歳2回接種後	67	100	96	91	76	53	40	22	10	0	0
6歳以上接種前	90	100	7	6	3	3	1	0	0	0	0
6歳以上1回接種後	90	100	86	70	59	53	37	26	10	3	0
6歳以上2回接種後	90	100	100	93	81	67	51	37	17	3	0



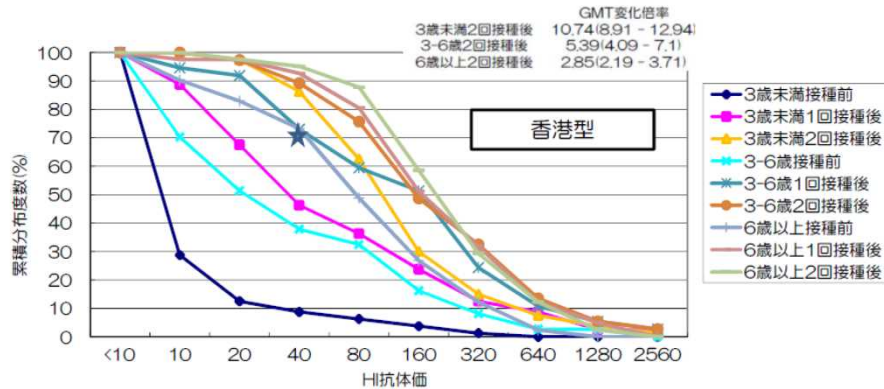
H1N1型 (A/Brisbane) インフルエンザウイルスに対するHI抗体価の頻度分布と逆累積度数分布図
WHO推奨用量 同時接種 Pooled data

H1抗体価	例数	抗体価 ¹⁾									
		<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560
3歳未満接種前	80	100	68	46	20	11	8	5	1	0	0
3歳未満1回接種後	80	100	90	83	63	46	36	16	10	6	1
3歳未満2回接種後	80	100	99	98	90	76	45	19	10	6	1
3-6歳接種前	37	100	92	84	59	41	16	8	0	0	0
3-6歳1回接種後	37	100	100	95	78	54	27	14	5	0	0
3-6歳2回接種後	37	100	100	100	97	86	51	24	11	5	0
6歳以上接種前	41	100	98	95	90	71	51	24	2	0	0
6歳以上1回接種後	41	100	100	100	90	78	41	7	5	0	0
6歳以上2回接種後	41	100	100	100	93	78	39	5	2	0	0



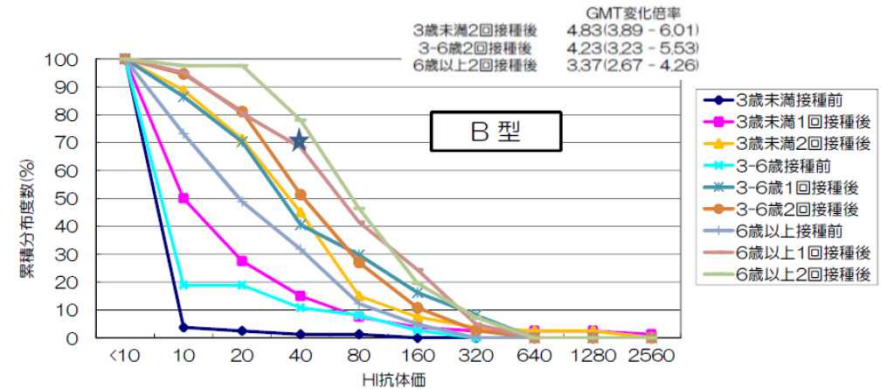
H3N2型 (A/Uruguay) インフルエンザウイルスに対するHI抗体価の頻度分布と逆累積度数分布図
WHO推奨用量 同時接種 Pooled data

HI抗体価	例数	抗体価 ¹⁾											
		<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)	2560 (3.41)		
3歳未満接種前	80	100	29	13	9	6	4	1	0	0	0	0	0
3歳未満1回接種後	80	100	89	68	46	36	24	13	9	3	3	0	0
3歳未満2回接種後	80	100	100	98	86	63	30	15	8	4	1	0	0
3-6歳接種前	37	100	70	51	38	32	16	8	3	3	0	0	0
3-6歳1回接種後	37	100	95	92	73	59	51	24	11	5	3	3	0
3-6歳2回接種後	37	100	100	97	89	76	49	32	14	5	3	3	0
6歳以上接種前	41	100	90	83	73	49	27	12	12	6	0	0	0
6歳以上1回接種後	41	100	98	98	93	80	51	32	12	5	0	0	0
6歳以上2回接種後	41	100	100	98	95	88	59	29	12	2	0	0	0



H3N2型 (A/Uruguay) インフルエンザウイルスに対するHI抗体価の頻度分布と逆累積度数分布図
WHO推奨用量 同時接種 Pooled data

HI抗体価	例数	抗体価 ¹⁾										
		<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)	2560 (3.41)	
3歳未満接種前	80	100	4	3	1	1	0	0	0	0	0	0
3歳未満1回接種後	80	100	50	28	15	8	4	3	3	3	1	0
3歳未満2回接種後	80	100	89	71	45	15	8	4	0	3	3	0
3-6歳接種前	37	100	19	11	8	3	0	0	0	0	0	0
3-6歳1回接種後	37	100	86	70	41	30	16	8	0	0	0	0
3-6歳2回接種後	37	100	95	81	51	27	11	0	0	0	0	0
6歳以上接種前	41	100	73	49	32	12	5	0	0	0	0	0
6歳以上1回接種後	41	100	95	80	68	41	24	5	0	0	0	0
6歳以上2回接種後	41	100	98	98	78	46	20	7	0	0	0	0



まとめ

(今回提示したスライドのみの考察)

- 4つの医師主導治験（4社所の4試験のH1N1pdm（単価）および季節性ワクチン（3価））の抗体価をプールして年齢別に解析。
- 2009年流行当初ではほぼすべての被験児はH1N1pdmに対する抗体を持っていなかった。
- 3歳未満児、3-6歳未満、6歳以上の順で1回接種後の抗体価は高くなった。A型は2回接種後はすべての年齢群でHI抗体価が40倍以上となる被験児が70%を超えた。
- 季節性インフルエンザワクチンではH1N1型およびH3N2型は年齢が高くなるほど、接種前に抗体を持っている被験児が多かった。3歳以上は1回でもHI抗体価40倍以上の被験児が70%を超えたが、3歳未満では2回接種が必要だった。
- B型は接種前抗体保有率も低かったが、2回接種後も6歳以下では十分な免疫原性が得られなかった。

小児（特に乳幼児）のワクチン開発環境の問題点

被験者の確保

- 規模の大きな病院は臨床研究推進室や臨床研究コーディネーターなど開発環境は整備されているが健康な小児はいない。

クリニックの問題点

- 夜間・休日など、重篤な有害事象発現時に緊急対応できない。
- 施設のキャパシティの問題もあり、施設当たりの実施例数が少ない。

小児臨床試験の環境整備に向けた課題

- 新たな疾患のワクチンの開発では特に、発症抑制効果を評価する臨床試験の必要性が高まっている。
 - まれな副反応についても、頻度・因果関係の検討が可能な精度の高い研究・調査実施体制が要求されている。
-
- ✓ 各実施施設における研究支援人材の配置に加えて、研究実施計画書策定のための感染症・疫学の専門家、データセンター、中央倫理審査委員会が必要。
 - ✓ 疾患発症の確認のための抗体価測定、病原体遺伝子解析やワクチン株による発症か自然発症かを区別するための病原体遺伝子解析、ワクチンによる発症予防を精緻化するための野性株による検討には感染研・地方衛研などの協力が必要。

健常小児（特に乳幼児）の被験者リクルート

地域中核病院に被験者を集める

- 地域中核病院と連携する産科・小児科クリニック（地域ネットワーク）から対象者を紹介していただき、当該被験者のワクチン接種ならびに有害事象などの評価を地域中核病院で実施する。

小児科クリニックをメンバーとする中央倫理審査方式

- 地域でワクチン接種数の多い小児科クリニックをメンバーとして中央倫理審査ならびに有害事象対応を地域中核病院で行い臨床試験をクリニックで実施する。

システムが円滑に稼働するかどうかを確認するためには、具体的な開発案件が必要

この方式は各施設での人材の確保と質の管理がやや困難

例えば、同時接種の解消のための多種混合ワクチンなど

小児ワクチン開発ネットワーク構想

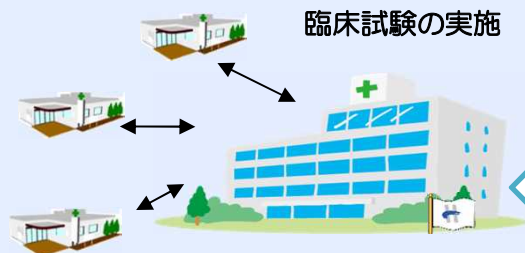
日本医療研究開発機構研究費（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）（H26-28）

産官学医療現場の連携

連携施設

（産科・小児科クリニック）

臨床試験の実施



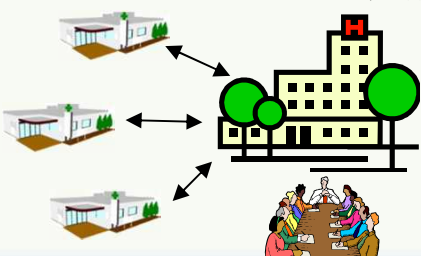
F医療センター

M病院

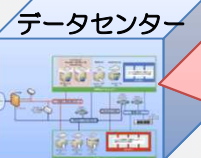
連携施設

（産科・小児科クリニック）

臨床試験の実施



国立病院機構本部



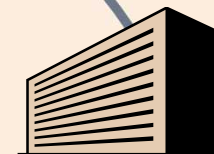
データセンター

臨床研究
中央倫理審査委員会



MHLW
AMED

微生物・抗体検査の支援



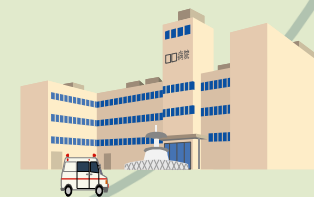
感染研



地方衛研

同時接種に
係る問題の
解消

医学・疫学専門家



大学・研究所

ワクチン製造社（所）