

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)

「ノバルティス (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 μg)	倍量 (15 μg)
抗体陽転率 (serovonversion)	7 6 %	8 8 %
抗体保有率 (seroprotection)	8 0 %	9 2 %
変化率	2 7 . 9	4 2 . 7

NEJMoa0907650

CSL	標準量 (15 μg)	倍量 (30 μg)
抗体陽転率 (serovonversion)	7 1 %	7 8 %
抗体保有率 (seroprotection)	9 8 %	9 3 %
変化率	1 0 . 7	1 8 . 6

NEJMoa0907413

Kitasato	標準量 (15 μg)	倍量 (30 μg)
抗体陽転率 (serovonversion)	7 5 %	8 8 %
抗体保有率 (seroprotection)	7 8 %	8 8 %
変化率	1 4 . 5	3 5 . 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

	男	女	合計
20歳代	20	41	61
	24.1%	35.0%	30.5%
30歳代	16	26	42
	19.3%	22.2%	21.0%
40歳代	23	40	63
	27.7%	34.2%	31.5%
50歳代	24	10	34
	28.9%	8.5%	17.0%
全体	83	117	200
	41.5%	58.5%	100%

	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)

10月8,9日に2回目の接種をした194名の背景

			投与量		合計
			15 μ g	30 μ g	
40歳以下	性別	女	27	31	58
		男	18	24	42
	合計		45	55	100
40歳以上	性別	女	32	23	55
		男	19	20	39
	合計		51	43	94

参考:(全200名の併存症(治療中))

高血圧 12, 高脂血症 4, 糖尿病 3, 逆流性食道炎 3, アトピー性皮膚炎 3, 甲状腺疾患 2, 気管支喘息 2, 過敏性腸炎 1, 冠れん縮狭心症 1, 十二指腸潰瘍 1, 骨粗鬆症 1, 脳腫瘍 1, 副鼻腔炎 1, 偏頭痛 1, 不眠症 1, 睡眠時無呼吸症候群 1, アレルギー性鼻炎 1, 緑内障 1, 頸椎ヘルニア 1, 脳梗塞 1, 痛風 1, 足白癬 1 (延べ44)

気管支喘息の既往: 9 妊婦1名

1回接種後の結果

		1回目接種後										
			10倍未満	10倍	20倍	40倍	80倍	160倍	320倍	640倍	1280倍	合計
接種前	15 μ g (L群)	10倍未満	8	4	8	12	19	9	0	1	0	61
		10倍	0	0	1	4	2	10	1	1	0	19
		20倍	0	0	0	1	2	3	2	2	1	11
		40倍	0	0	0	0	0	1	1	0	1	3
		80倍	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2
			8	4	9	17	24	24	4	4	2	96
	30 μ g (H群)	10倍未満	2	4	6	12	17	13	17	3	2	76
		10倍	0	0	0	0	3	5	3	4	0	15
		20倍	0	0	0	0	0	0	2	2	1	5
		40倍	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2
		2	4	6	12	20	19	23	9	3	98	

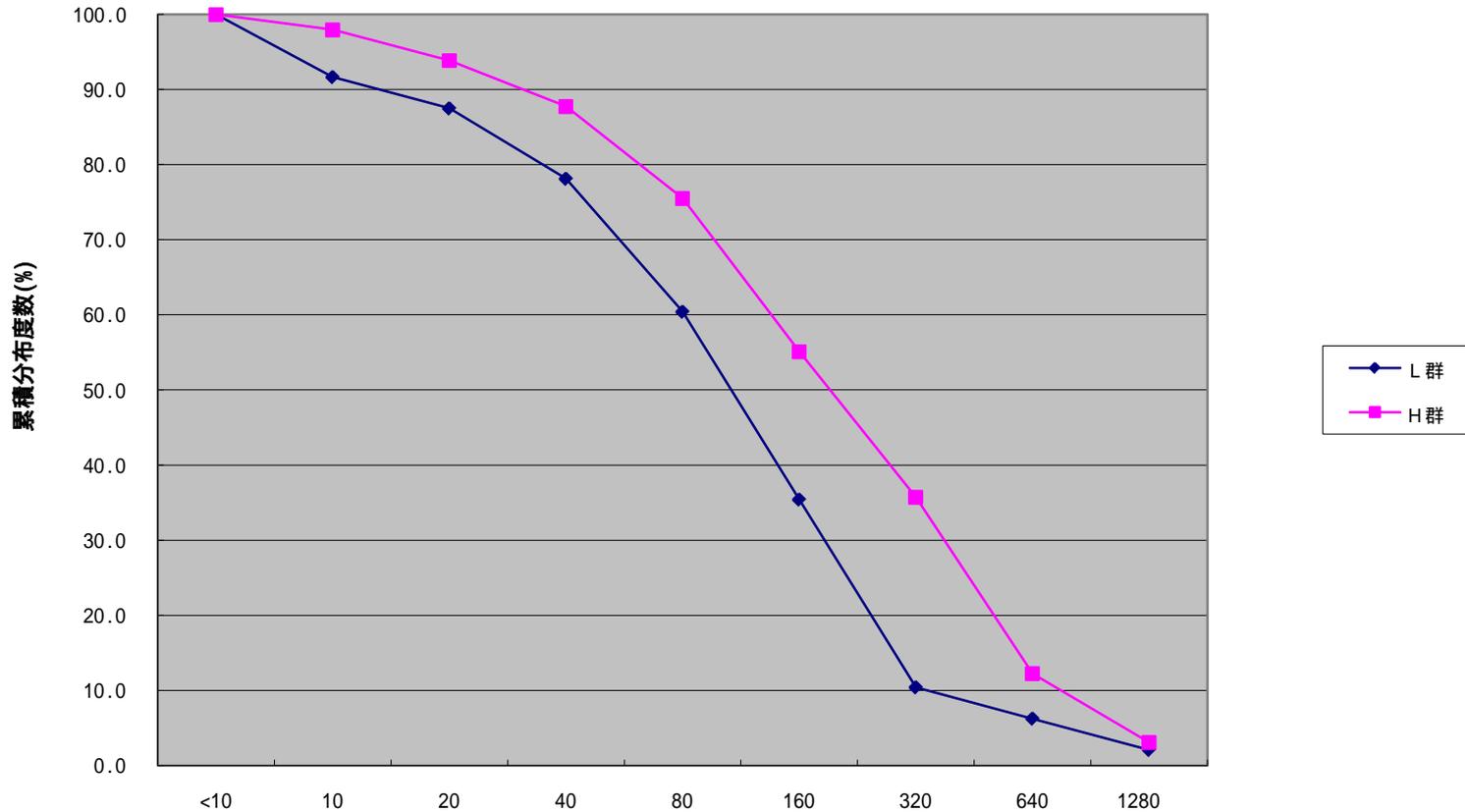
H1N1型インフルエンザウイルスに対するHI抗体価の頻度分布と逆累積度数分布図

解析対象集団:FAS

1): ()
内は対数
変換値
(Log10)

項目	投与群	例数	抗体価 ¹⁾								
			<10	10	20	40	80	160	320	640	1280
			(0.70)	(1.00)	(1.30)	(1.60)	(1.90)	(2.20)	(2.51)	(2.81)	(3.11)
HI抗体価	L群	96	8	4	9	17	24	24	4	4	2
(1回接種後)	H群	98	2	4	6	12	20	19	23	9	3

HI抗体価(1回接種後)

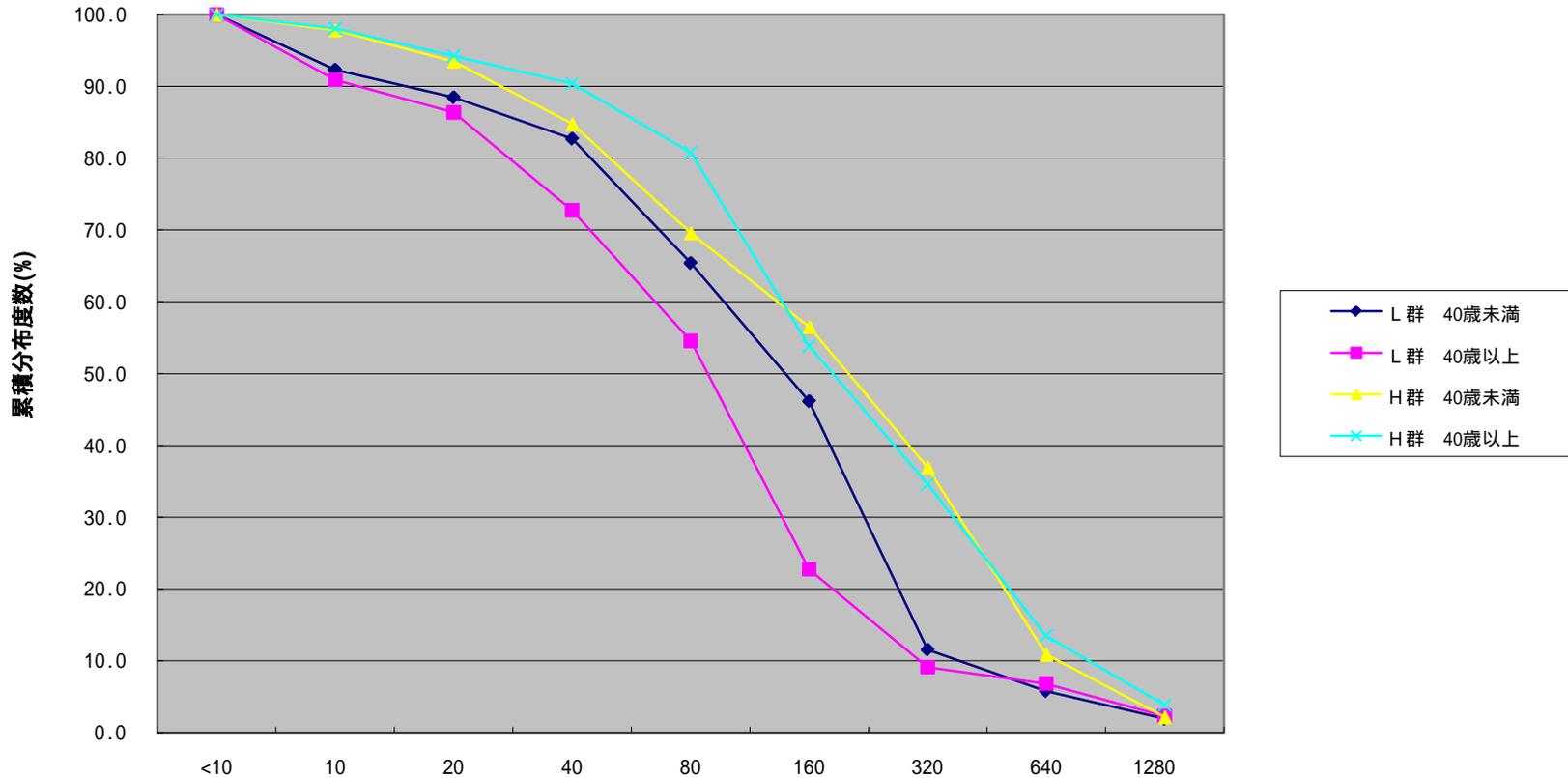


解析対象集団: FAS

1): ()
内は対数
変換値
(Log10)

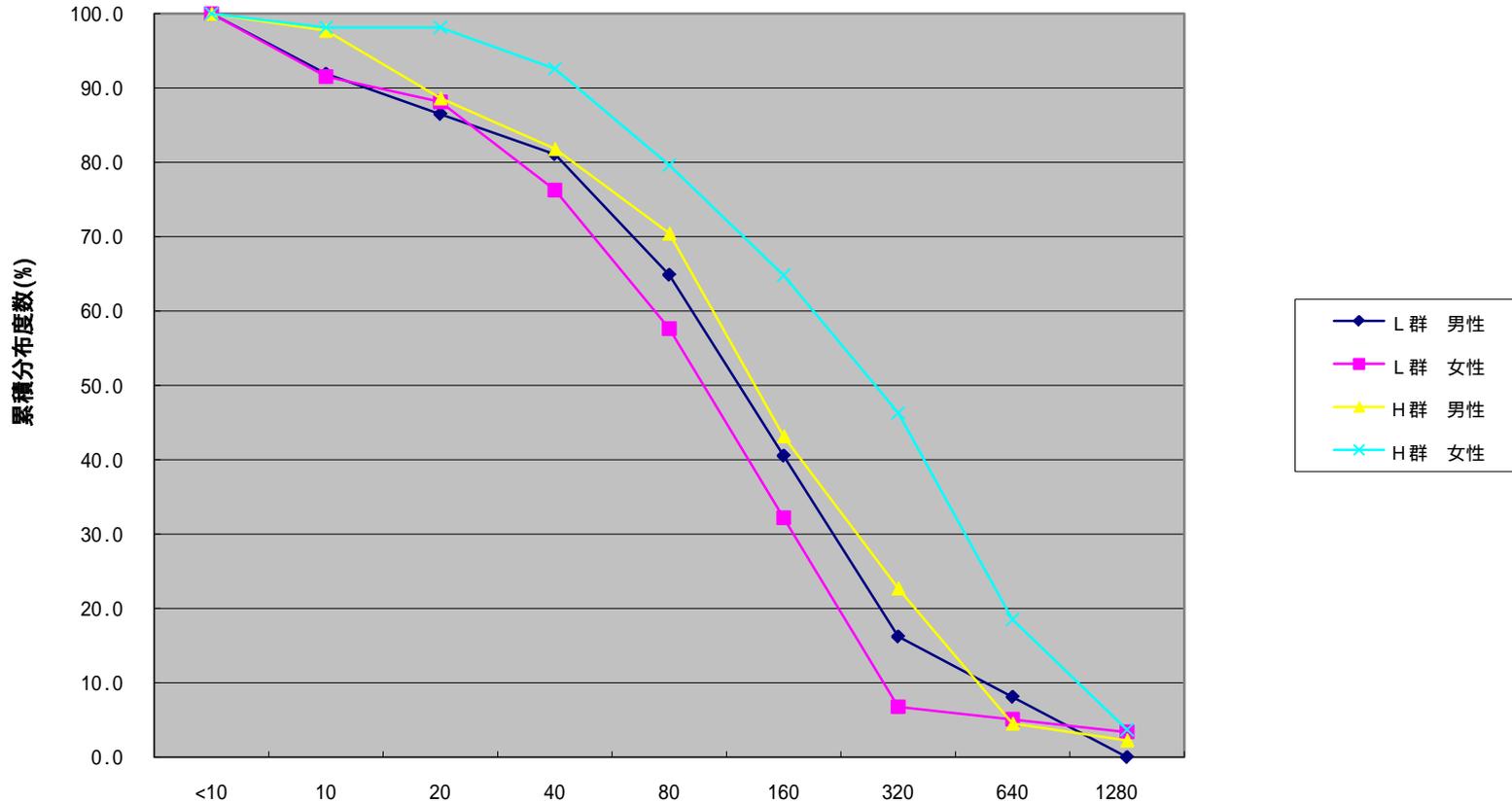
項目	投与群	年齢	例数	抗体価 ¹⁾									
				<10 (0.70)	10 (1.00)	20 (1.30)	40 (1.60)	80 (1.90)	160 (2.20)	320 (2.51)	640 (2.81)	1280 (3.11)	
HI抗体価 (1回接種後)	L群	40歳未満	52	4	2	3	9	10	18	3	2	1	
		40歳以上	44	4	2	6	8	14	6	1	2	1	
	H群	40歳未満	46	1	2	4	7	6	9	12	4	1	
		40歳以上	52	1	2	2	5	14	10	11	5	2	

HI抗体価(1回接種後) 年齢別(40歳未満、40歳以上)



項目	投与群	性別	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)
HI抗体価 (1回接種後)	L群	男性	37	3	2	2	6	9	9	3	3	0
		女性	59	5	2	7	11	15	15	1	1	2
	H群	男性	44	1	4	3	5	12	9	8	1	1
		女性	54	1	0	3	7	8	10	15	8	2

HI抗体価(1回接種後) 男女別



1回目接種後の安全性情報

	15 μ g 皮下注	30 μ g 筋注
局所反応	57	33
	58.8%	33.3%
発赤	38	6
	39.2%	6.1%
腫脹	18	3
	18.6%	3.0%
疼痛	36	30
	37.1%	30.3%
中等度	2.1%	2.0%
軽度	35.1%	28.3%
熱感	23	8
	23.7%	8.1%
かゆみ	21	7
	21.6%	7.1%

	15 μ g 皮下注	30 μ g 筋注
発熱	1	4
	1.0%	4.0%
体調変化	26	28
	26.8%	28.3%
頭痛	12	18
	12.4%	18.2%
倦怠感	19	20
	19.6%	20.2%
鼻水	11	9
	11.3%	9.1%
特記すべき 有害事象	3	5
	3.1%	5.1%

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 < 2cm)	7	5
B (長径2 ~ 5cm)	24	0
C (長径 > 5cm)	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 < 2cm)	1	1
B (長径2 ~ 5cm)	14	1
C (長径 > 5cm)	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400 800 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、軽度発疹の癍痕となる。

<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

治験実施計画書の要約

治験の名称	新型インフルエンザ A (H1N1) に対するインフルエンザ HA ワクチンの免疫原性に関する臨床試験 (治験実施計画書番号: H1N1-1)
治験の目的	健康成人志願者を対象として、KIB-H1N1 を 15 μ g (通常量) 皮下接種および 30 μ g (倍量) 筋肉内接種した際の免疫原性及び安全性を検討する。
開発のフェーズ	第 II/III 相臨床試験
治験デザイン	無作為化非盲検用量比較試験
対 象	<p>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成人志願者を対象とする。</p> <p>【選択基準】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上日本人健康成人 2) 妊娠中の場合、産婦人科主治医の許可が得られた者 3) 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、症状などの申告ができる者 <p>【除外基準】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 明らかに新型インフルエンザ A (H1N1) の既往のある者 (被験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 (被験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) 75 歳以上の独居高齢者、認知症等の同意能力を有さない者 7) 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 8) 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 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、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 10) その他、治験責任医師が本治験の被験者として不適当と判断した者 <p>【接種要注者 (接種の判断を行うに際し、注意を要する者)</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 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
治験薬	2009 年春に流行した新型インフルエンザ A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) pdm (X-179A) ウイルスよりを元に作製されたインフルエンザ HA ワクチン (KIB-H1N1)。インフルエンザウイ

	<p>ルスのヘムアグルチニン (HA) を含む澄明又はわずかに白濁した液剤。自家試験ならびに国家検定実施前の製剤。</p>
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2回接種する。 H群：投与量 1.0mL を上腕三角筋に筋肉内接種する。 L群：投与量 0.5 mL を上腕に皮下接種する。</p>
併用禁止薬剤及び療法	<p>治験薬接種後から Visit③ (事後観察) までは、以下の薬剤及び療法の併用を禁止する。 1) 輸血、ガンマグロブリン製剤、免疫抑制剤、免疫抑制療法、抗リウマチ剤、造血剤、副腎皮質ホルモン剤 (外用剤を除く) 2) 他のワクチン 3) 他の治験薬</p>
接種延期基準	<p>治験薬1回目接種日又は2回目接種日に以下のいずれかに該当する被験者は、接種を延期する。但し、接種延期基準に該当しなくなった場合、接種を行うことを可とする。 1) 明らかな発熱 (37.5℃以上) を呈している者 2) 重篤な急性疾患に罹患している者 3) 治験薬接種前1週間以内の薬剤の使用状況を調査し、治験責任/分担医師が治験薬接種に不相当と判断した者 本治験に影響を及ぼすと考えられる薬剤は、免疫抑制剤、抗リウマチ剤、造血剤 (鉄剤を除く)、副腎皮質ホルモン剤 (外用剤、吸入剤を除く) 等、被験者の免疫応答に影響を与える可能性がある薬剤又は生理学的検査結果に影響を与える可能性のある薬剤が挙げられる。 4) その他、治験責任/分担医師が治験薬の接種を不相当と判断した者</p>
中止基準	<p>以下のいずれかに該当する被験者は、本治験を中止する。 1) 同意取得後に、被験者自身が治験参加の撤回を申し出た場合 2) 治験責任/分担医師が、被験者が治験計画を遵守できないと判断した場合 3) 除外基準に抵触することが判明した場合 4) その他、治験責任/分担医師が治験を中止するべきと判断した場合 (例：「治験薬の接種延期基準」に抵触するため、1回目接種が不可能、「2回目接種を実施しなかった場合の観察」の実施が困難など)</p>
2回目接種を実施しなかった場合の観察	<p>「治験薬の接種延期基準」に該当するため、2回目接種を実施しなかった場合、可能な限り「Visit② (2回目治験薬接種)」並びに「Visit③ (事後観察)」に規定された観察を実施することとする。</p>
評価項目	<p>1. 血液検査評価項目 ワクチン1回目接種前、2回目接種前、事後観察の3回の血液 (合計 27m l) 採血による。 1) 新型インフルエンザ A (H1N1) H1N1 型に対する中和抗体価 2) 新型インフルエンザ A (H1N1) HI 抗原に対する HI 抗体価 3) 抗ガングリオンド抗体など新型インフルエンザワクチンの安全性検討に関する臨床検査 4) H1N1 インフルエンザ (ソ連型) 等の既存のインフルエンザウイルスとの交叉免疫性や将来、新型インフルエンザ A (H1N1) の抗原性が変異した際の交叉免疫性の検討 2. 安全性評価項目 治験薬1回目接種 (Day 0) 後から Visit③ (事後観察) までに発現した有害事象及び副反応の種類、程度、持続期間及び発現率を検討する。</p>