

国産ワクチン臨床試験の中間報告（第2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回接種後の3週間後の（HI抗体価、中和抗体価）ならびに2回接種後のHI抗体価が判明したので報告する。なお、HI抗体価は各被験者の接種前、1回接種後、2回接種後の3検体を同時に測定した。15 μ g接種群の2例の検体が未回収のため2例が未測定のため198例の結果である。そのため前回報告の結果と一部異なっている。

（本治験の中間報告第2報）

本件の被験者の性別は男41.5% 女58.5%、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、198人中11人（5.6%）であった。

抗体保有率（接種後40倍）：15 μ g1回接種後では、HI抗体価40倍以上の人が98人中77人（78.6%）、30 μ g1回接種後では、HI抗体価40倍以上の人が100人中88人（88.0%）、15 μ g2回接種後では、HI抗体価40倍以上の人が98人中76人（77.6%）、30 μ g2回接種後では、HI抗体価40倍以上の人が100人中88人（88.0%）でほぼ変わりがなかった。

抗体陽転率：抗体価4倍以上上昇しかつHI抗体価が40倍以上の方の割合は、15 μ g1回接種後では98人中72人（73.5%）、30 μ g1回接種後では100人中87人（87.0%）。15 μ g2回接種後では98人中70人（71.4%）、30 μ g2回接種後では100人中88人（88.0%）であった。

接種前の抗体価を基準とした抗体価変化率は、15 μ g1回接種後は9.28倍、30 μ g1回接種群後20.97倍。15 μ g2回接種後は8.65倍、30 μ g2回接種群後17.75倍であった。

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回接種後は80.6%（98人中79人）、30 μ g1回接種群92.0%（100人中92人）、15 μ g2回接種後は80.6%（98人中79人）、30 μ g2回接種群96.0%（100人中96人）であった。

1 回接種後中和抗体も HI 抗体価同様、15 μ g 接種群より 30 μ g 接種群が高い抗体価を示した。

副反応・有害事象（局所反応、全身反応）は2回の接種期間を通じて、15 μ g（皮下注）群は 80%、30 μ g（筋注）群では 61%の被験者に1，2回いずれか一方あるいは両方で何らかの有害事象がみられた。1 回目接種時の局所反応は 15 μ g 皮下注群では 57%と 30 μ g 筋注群の 33%に比べ、発赤、腫脹の頻度が高かった。2 回目接種時の局所反応（両群を合わせて）は 44.2%、1 回目接種時の 45%とほぼ変わりがなかった。

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（詳細は別紙）。

中毒疹の1例は2回目接種を見合わせた。

（治験調整医師からのコメント）

以上の結果から、15 μ g 接種群、30 μ g 接種群ともに、2 回目接種による抗体保有率、抗体陽転率、抗体価変化率、抗体有意上昇率の上乗せは認められなかった。また、局所反応出現率は1 回目接種と2 回目接種とは同等であった。

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

	<p>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>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>
<p>治験薬</p>	<p>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>
<p>用法・用量</p>	<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。</p> <p>H 群：投与量 1.0mL を上腕三角筋に筋肉内接種する。</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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
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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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
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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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）
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>

<p>評価項目</p>	<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27ml）採血による。</p> <p>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) H1 抗原に対する HI 抗体価 3) 抗ガングリオシ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</p> <p>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>
<p>健康観察日誌</p>	<p>1) 観察期間：各治験薬接種（Day 0）から Day7 2) 観察項目： a) 腋下体温；被験者は、各治験薬接種後7日間、毎日体温を測定し記録する。1日のうち複数回測定した場合はそれぞれを記録する。 b) 接種部位反応；被験者は、各治験薬接種後7日間、接種部位反応の有無を記録する。特に治験薬接種部位の発赤、腫脹、硬結が認められた場合には、長径を測定し記録する。 c) 自覚症状、他覚所見；被験者は、自覚症状、他覚所見が認められた場合には記録する。 注：各治験薬接種後7日間を過ぎても、発熱が認められた場合には体温測定を継続し、37.5℃未満に低下した日付と体温を記録する。</p>
<p>目標被験者数</p>	<p>計 200 名</p>
<p>実施予定期間</p>	<p>2009 年 8 月～ 2009 年 12 月</p>
<p>実施医療機関 ならびに治験 責任医師</p>	<p>独立行政法人国立病院機構三重病院 臨床研究部 国際保健医療研究室長 中野 貴司 独立行政法人国立病院機構三重中央医療センター 成育診療部長 井戸 正流 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター長 堀部 敬三 独立行政法人国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター長 島津 章</p>
<p>治験調整医師</p>	<p>独立行政法人国立病院機構三重病院 院長 庵原 俊昭</p>

治験調整事務局	独立行政法人国立病院機構本部医療部研究課 伊藤 澄信	総責任者 研究課長
治験薬提供者	学校法人 北里研究所	
データ入力	独立行政法人国立病院機構医療部研究課データセンターへの EDC (Electric data capture) 入力	
抗体価等測定機関	HI 抗体価： 学校法人 北里研究所 生物製剤研究所 品質部門 中和抗体価： 学校法人 北里研究所 生物製剤研究所 品質部門 抗ガングリオシド抗体： 独立行政法人国立病院機構新潟病院 神経内科医長 結城 伸泰 交叉免疫性：未定	

治験スケジュール

		Visit① 1回目接種			観察		Visit② 2回目接種			観察		Visit③ 事後観察	
経過日 (Day) *1		Day0			1~7	8~	21*2	Day0			1~7	8~	21*2
		前	接種	後			前	接種	後				
医療機関	診察	○		○*3			○		○*3			○	
	体温測定	○					○						
	採血 (抗体価測定)	○					○					○	
	妊娠検査*4												
	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 21±7 日の幅をもたせる。

*3：治験薬接種約 30 分後に実施する。 *4：妊娠可能な女性のみ