

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

- 健康成人200人による無作為化比較試験
- 通常用量15 μ g皮下注と倍量30 μ g筋注の比較
- 2回接種
- HI抗体価、中和抗体価で評価
- 治験調整医師：NHO三重病院 庵原 俊昭
- 治験責任医師：NHO三重病院 中野 貴司、NHO三重中央医療センター 井戸 正流、NHO名古屋医療センター 堀部 敬三、NHO京都医療センター 島津 章
- 治験調整事務局：NHO機構本部 伊藤 澄信

スケジュール

		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) *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)											
	治験薬接種											
自宅	有害事象の観察 (健康観察日誌)											

文書同意取得

9月17日~

10月8日から

10月29日から

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)

被験者の背景

			投与量		合計
			15 μ g	30 μ g	
40歳以下	性別	女	35	32	67
		男	20	16	36
	合計		55	48	103
40歳以上	性別	女	26	24	50
		男	19	28	47
	合計		45	52	97

参考: 併存症

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

		1回接種後										
			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	L群	10倍未満	9	3	7	13	16	11	3	0	1	63
		10倍	0	1	1	1	3	3	8	0	0	17
		20倍	0	0	0	2	2	2	1	2	1	10
		40倍	0	0	0	0	1	0	1	1	1	4
		80倍	0	0	0	0	1	1	2	0	0	4
		160倍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		320倍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		640倍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		1280倍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計	9	4	8	16	23	17	15	3	3	98
	H群	10倍未満	3	3	5	10	14	11	18	6	3	73
		10倍	0	0	1	0	5	6	2	5	0	19
		20倍	0	0	0	0	0	0	2	3	0	5
		40倍	0	0	0	0	0	1	0	0	1	2
		80倍	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
		160倍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		320倍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		640倍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		1280倍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計	3	3	6	10	19	19	22	14	4	100

2回接種後

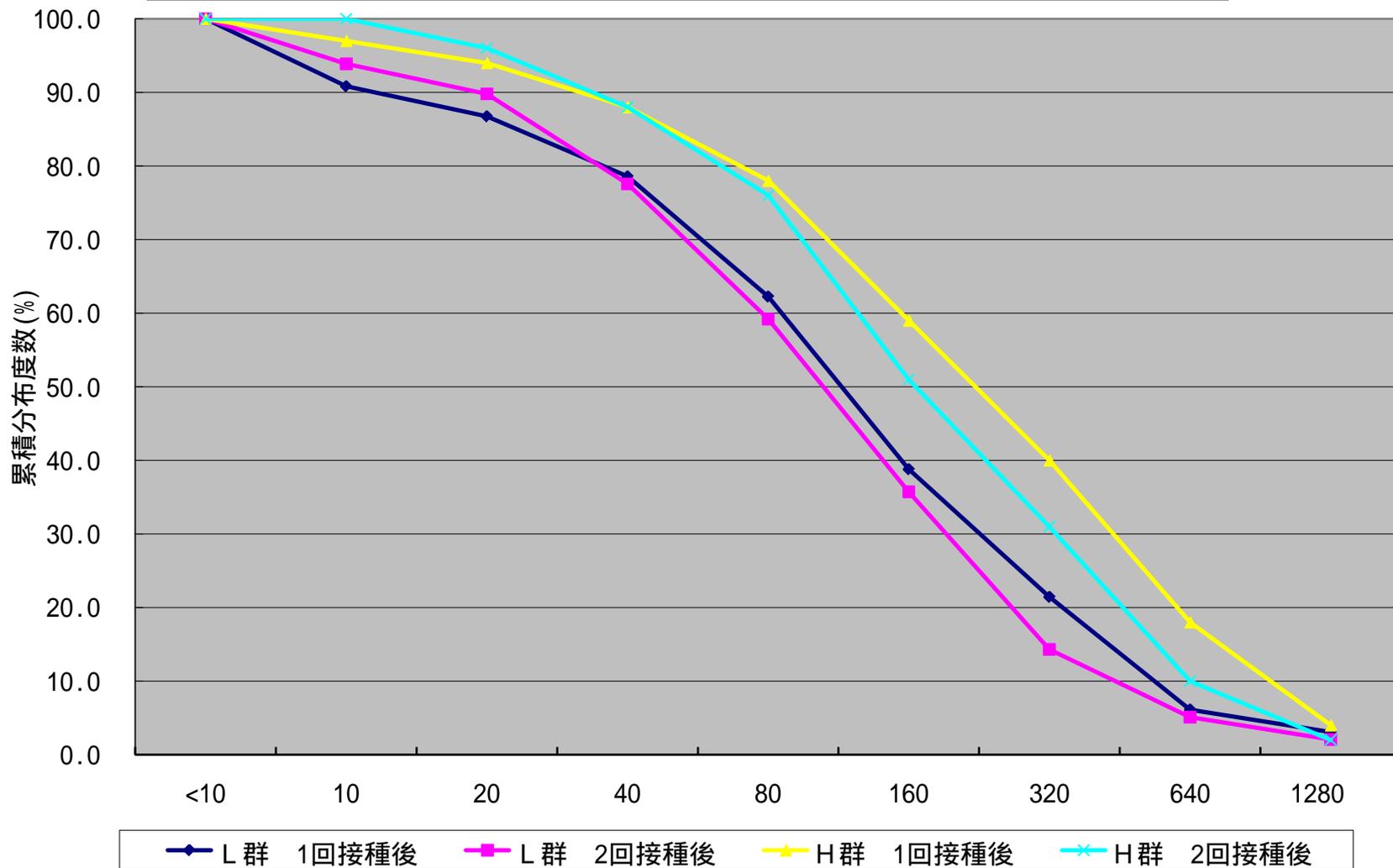
		2回接種後										
			10倍未満	10倍	20倍	40倍	80倍	160倍	320倍	640倍	1280倍	合計
接種前	L群	10倍未満	6	4	9	16	17	8	2	1	0	63
		10倍	0	0	2	0	4	6	5	0	0	17
		20倍	0	0	1	2	1	3	1	1	1	10
		40倍	0	0	0	0	1	1	0	1	1	4
		80倍	0	0	0	0	0	3	1	0	0	4
		160倍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		320倍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		640倍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		1280倍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計	6	4	12	18	23	21	9	3	2	98
	H群	10倍未満	0	3	8	12	18	14	14	3	1	73
		10倍	0	1	0	0	7	5	4	2	0	19
		20倍	0	0	0	0	0	0	2	3	0	5
		40倍	0	0	0	0	0	1	0	0	1	2
		80倍	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
		160倍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		320倍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		640倍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		1280倍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計		0	4	8	12	25	20	21	8	2	100	

1、2回接種後比較

		2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	
1 回 目 接 種 後	L群	10倍未満	6	2	0	1	0	0	0	0	0	9
		10倍	0	1	3	0	0	0	0	0	0	4
		20倍	0	1	6	1	0	0	0	0	0	8
		40倍	0	0	3	10	2	1	0	0	0	16
		80倍	0	0	0	6	16	1	0	0	0	23
		160倍	0	0	0	0	5	11	1	0	0	17
		320倍	0	0	0	0	0	8	7	0	0	15
		640倍	0	0	0	0	0	0	1	2	0	3
		1280倍	0	0	0	0	0	0	0	1	2	3
		合計	6	4	12	18	23	21	9	3	2	98
	H群	10倍未満	0	0	3	0	0	0	0	0	0	3
		10倍	0	3	0	0	0	0	0	0	0	3
		20倍	0	1	2	3	0	0	0	0	0	6
		40倍	0	0	3	4	3	0	0	0	0	10
		80倍	0	0	0	5	13	1	0	0	0	19
		160倍	0	0	0	0	8	10	1	0	0	19
		320倍	0	0	0	0	1	9	12	0	0	22
		640倍	0	0	0	0	0	0	8	6	0	14
		1280倍	0	0	0	0	0	0	0	2	2	4
合計		0	4	8	12	25	20	21	8	2	100	

HI抗体価 1回接種後、2回接種後

項目	投与群	年齢	例数	抗体価								
				<10	10	20	40	80	160	320	640	1280
HI抗体価	L群	1回接種後	98	9	4	8	16	23	17	15	3	3
		2回接種後	98	6	4	12	18	23	21	9	3	2
	H群	1回接種後	100	3	3	6	10	19	19	22	14	4
		2回接種後	100	0	4	8	12	25	20	21	8	2



抗体陽転率(HI抗体価)

陽転定義	投与群	評価時期	解析対象例数	抗体陽転例数	抗体陽転率(%)	95%信頼区間		
40倍以上 かつ 変化率4倍 以上	L群	1回接種後	98	72	73.5	63.6	~	81.9
		2回接種後	98	70	71.4	61.4	~	80.1
	H群	1回接種後	100	87	87.0	78.8	~	92.9
		2回接種後	100	88	88.0	80.0	~	93.6

H I抗体価幾何平均抗体価 (GMT)

		GMT (倍)	95%信頼区間					
L群	1回接種後/ 接種前	9.28	(7.27	-	11.85)	n=98
	2回接種後/ 接種前	8.65	(6.94	-	10.78)	
H群	1回接種後/ 接種前	20.97	(16.37	-	26.85)	n=100
	2回接種後/ 接種前	17.75	(14.44	-	21.83)	

参考:

		GMT	95%信頼区間				
L群	接種前	7.92	(6.82	-	9.19)
	1回接種後	73.49	(56.04	-	96.38)
	2回接種後	68.47	(53.60	-	87.48)
H群	接種前	6.55	(5.91	-	7.27)
	1回接種後	137.37	(106.59	-	177.04)
	2回接種後	116.32	(93.38	-	144.89)

注) 10倍未満を5倍として計算した。

幾何平均抗体価 (geometric mean titer)

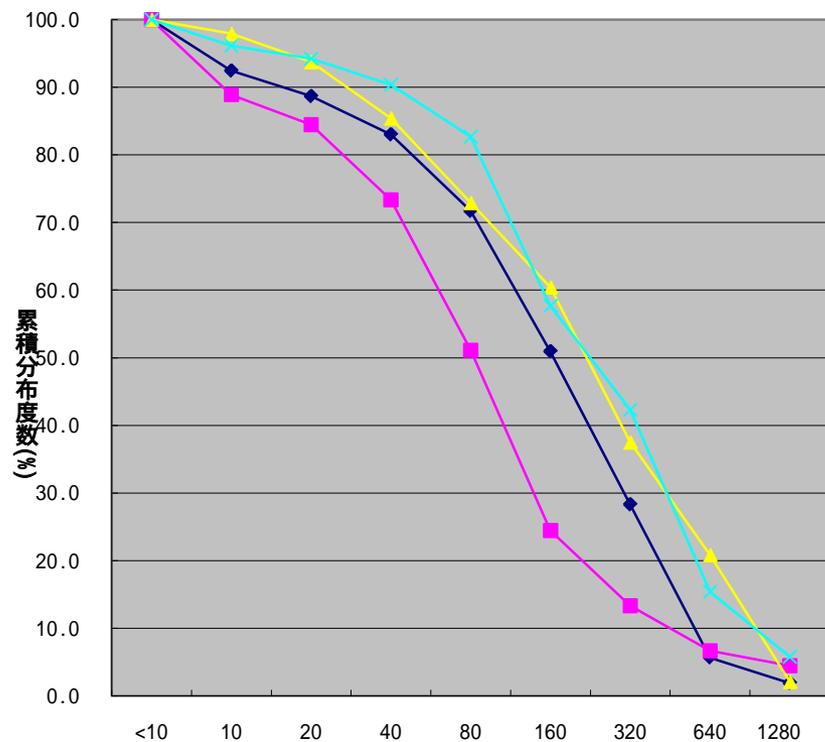
被験者数nに対して、全員の力価(n) の積のn乗根を計算することによって得られる、被験者群の平均力価

$(n \quad 1 \times \quad 2 \times \cdots \times \quad n)$

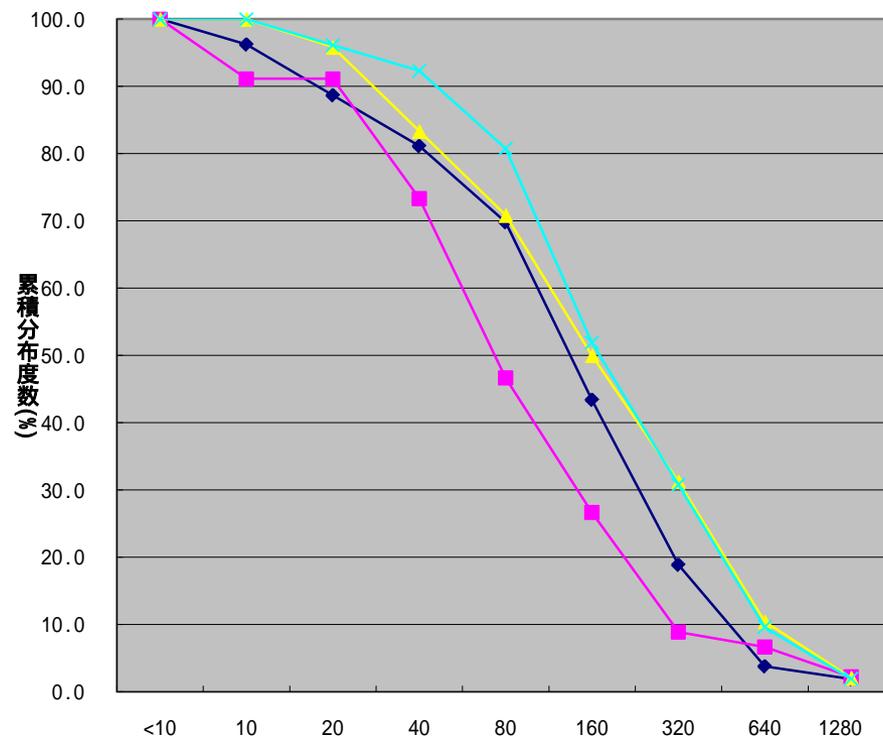
HI抗体価の頻度分布と逆累積度数分布図(年齢別)

項目	投与群	年齢	例数	抗体価								
				<10	10	20	40	80	160	320	640	1280
HI抗体価 (1回目接種後)	L群	40歳未満	53	4	2	3	6	11	12	12	2	1
		40歳以上	45	5	2	5	10	12	5	3	1	2
	H群	40歳未満	48	1	2	4	6	6	11	8	9	1
		40歳以上	52	2	1	2	4	13	8	14	5	3
HI抗体価 (2回接種後)	L群	40歳未満	53	2	4	4	6	14	13	8	1	1
		40歳以上	45	4	0	8	12	9	8	1	2	1
	H群	40歳未満	48	0	2	6	6	10	9	10	4	1
		40歳以上	52	0	2	2	6	15	11	11	4	1

HI抗体価(1回接種後) 年齢別(40歳未満、40歳以上)



HI抗体価(2回接種後) 年齢別(40歳未満、40歳以上)



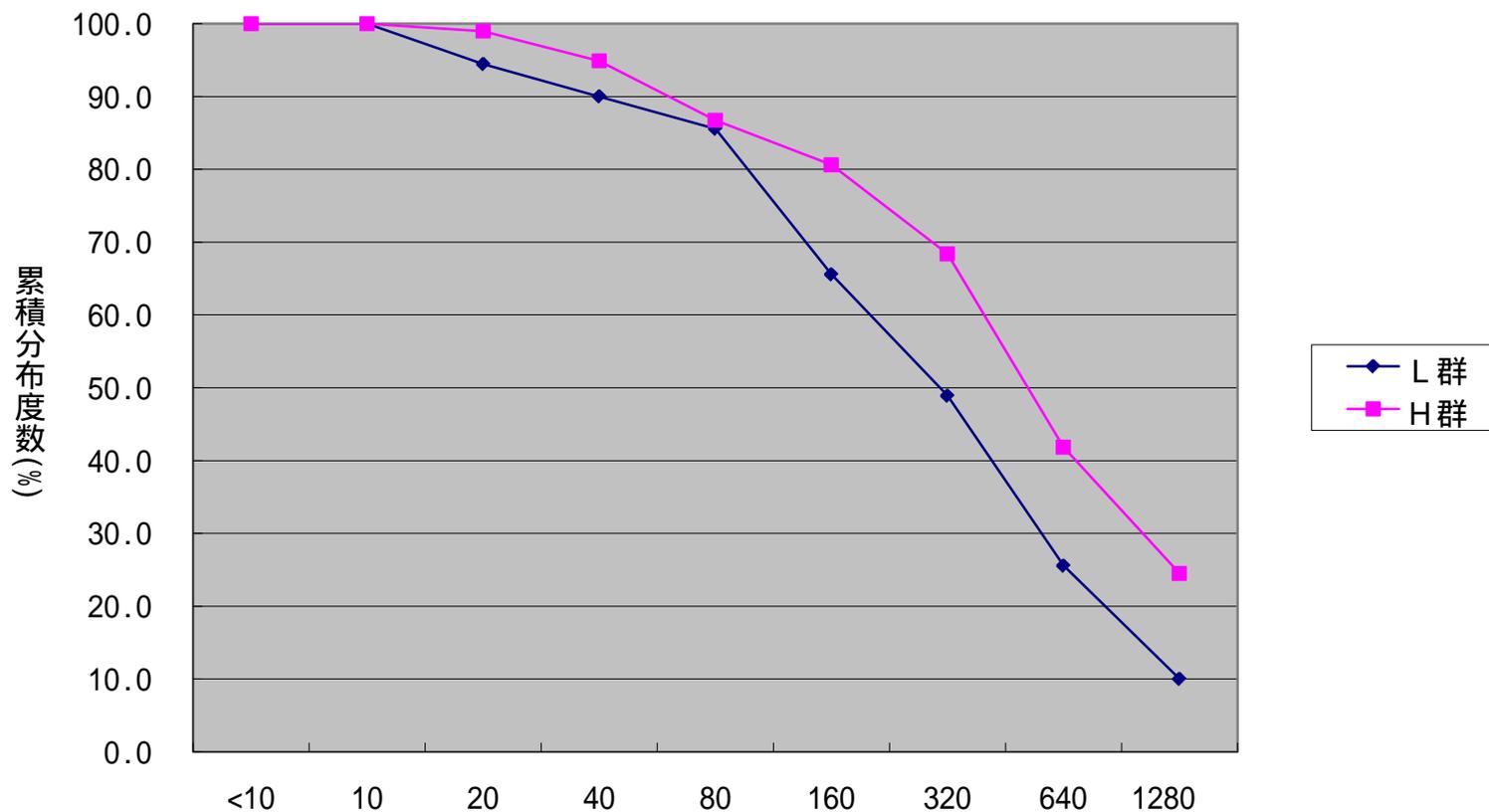
◆ L群 40歳未満
 ■ L群 40歳以上
 ▲ H群 40歳未満
 × H群 40歳以上
◆ L群 40歳未満
 ■ L群 40歳以上
 ▲ H群 40歳未満
 × H群 40歳以上

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

解析対象集団: FAS

項目	投与群	例数	抗体価								
			<10	10	20	40	80	160	320	640	1280
中和抗体価 (2回目接種前)	L群	90	0	5	4	4	18	15	21	14	9
	H群	98	0	1	4	8	6	12	26	17	24

中和抗体価(1回目接種後)



1回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
		57%	33%
発赤		38	6
		38%	6%
腫脹		18	3
		18%	3%
疼痛		36	30
		36%	30%
程度	高度	0%	0%
	中等度	2%	2%
	軽度	34%	28%
熱感		23	8
		23%	8%
かゆみ		21	7
		21%	7%

		15 μ g 皮下注	30 μ g 筋注
発熱		1	4
		1%	4%
体調変化		27	28
		27%	28%
頭痛		12	18
		12%	18%
程度	高度	0%	1%
	中等度	4%	5%
	軽度	8%	12%
倦怠感		20	20
		20%	20%
鼻水		11	9
		11%	9%
特記すべき 有害事象		3	5
		3%	5%

15 μ g群 100名、30 μ g群100名の集計

1回接種後の局所反応の程度

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

2回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	31
		57.0%	31.3%
発赤		37	3
		37.0%	3.0%
腫脹		22	2
		22.0%	2.0%
疼痛		36	29
		36.0%	29.3%
程度	高度	1.0%	0%
	中等度	4.0%	5.1%
	軽度	31.0%	24.2%
熱感		15	6
		15.0%	6.1%
かゆみ		24	3
		24.0%	3.0%

15 μ g群 100名、30 μ g群99名の集計

		15 μ g 皮下注	30 μ g 筋注
発熱		2	4
		2.0%	4.0%
体調変化		23	23
		23.0%	23.2%
頭痛		12	12
		12.0%	12.1%
程度	高度	1.0%	0%
	中等度	2.0%	2.0%
	軽度	9.0%	10.1%
倦怠感		12	11
		12.0%	11.1%
鼻水		7	7
		7.0%	7.1%
特記すべき 有害事象		2	4
		2%	4.0%

有害事象の1回目と2回目の関係

κ(カッパ) 0.2:ごく軽度の一致
 0.2 κ 0.4 軽度の一致
 0.4 κ 0.6 中等度の一致

局所反応(発赤、腫脹、疼痛)

15μg皮下注(L群)				
		2回目		κ=0.35
1回目	局所反応	あり	なし	計
	あり	41	16	57
	なし	16	27	43
	計	57	43	100

30μg筋注(H群)				
		2回目		κ=0.51
1回目	局所反応	あり	なし	計
	あり	21	11	32
	なし	10	57	67
	計	31	68	99

全身反応(頭痛、倦怠感、鼻水)

15μg皮下注(L群)				
		2回目		κ=0.20
1回目	体調変化	あり	なし	計
	あり	10	17	27
	なし	13	60	73
	計	23	77	100

30μg筋注(H群)				
		2回目		κ=0.47
1回目	体調変化	あり	なし	計
	あり	15	13	27
	なし	8	63	73
	計	23	76	99

30μg群1名が中毒疹のため2回目接種せず99名

特記すべき有害事象(高度例1)

有害事象名：【アナフィラキシー】(高度)

27才 女性

喘息で加療中

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)

季節性インフルエンザのワクチンは昨年まで毎年接種しているが、特に副作用を認めていない。

<アレルギー歴>

エビ,カニにて顔面浮腫 バルトレックス,ホロサイルにて全身発赤
たまご、鶏肉に対するアレルギーは認めていない。

【1回目接種】

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 脈拍79 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

【2回目接種】

元来、呼吸器感染症状が強く出現する傾向があり、毎年、季節性のインフルエンザワクチンを接種していた。治験薬の2回目接種については、主治医と本人が相談のうえ、主治医の観察下で2度目の接種をすることとした。

10月13日に 治験薬 30 μ g を接種した。

治験薬接種10分後より、咳嗽・咽頭違和感出現する。症状徐々に増強し、嘔気出現、呼吸速拍する。

酸素飽和度 98%、脈拍106、血圧108/75、呼吸数 60 一時酸素飽和度 80%台となり、口唇チアノーゼ・息苦しさ・嘔気出現するが、安静のみで 60分後に症状軽快する。 60分後、酸素飽和度 96%、脈拍数 84、血圧104/72 体温37.1 となる。その後帰宅した。

翌日、体温36.0 呼吸器症状出現なし。

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、軽度発疹の瘢痕となる。

<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

本症例は2回目は接種していない。