

治験の実施に関する研究[S-1]

所 属 静岡県立静岡がんセンター 消化器内科
研究者 朴 成和
研究期間 平成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月

研究要旨

医師主導治験として、切除可能な胸部食道癌症例に対して、S-1+CDD+放射線療法の有効性と安全性を検討するために、プロトコル策定、施設内外の整備を行った。

1.目的

臨床病期（c-stage）II/III食道がん(T4を除く)を対象にS-1とcisplatin（CDDP）と放射線照射同時併用療法の最大耐用量(MTD)、用量制限毒性(DLT)を推定し、推奨用量(RD)を決定し、RDの安全性の妥当性を有害事象発生割合より評価、さらにSTEP 1での推奨用量(RD) Levelに登録された症例を含めた全適格例でのcomplete response（CR）割合を算定する。

2.方法

切除可能な胸部食道癌症例(T4を除く臨床病期 II-III)に対して、S-1 40-80mg/m²/day day 1-14, 29-42, CDDP 75mg/m² day 1 & 29, 放射線療法 1.8Gy/day day 1-38 (total 50.4Gy)による化学放射線療法を行い、有効性と安全性を検討する。

3.結果

今年度は、JCOGを中心とした医師主導治験として計画中であり、「臨床病期 II/III（T4を除く）食道がんに対するS-1+CDDPを同時併用する化学放射線療法の第I/II相試験」としてプロトコルを策定し、現在、当院倫理審査委員会に申請中であり、3月27日審査予定である。また、医師主導治験を開始するにあたり、院内での標準手順書(SOP)などを定めた。

4.考察

本年度は、本医師主導試験実地にあたり、施設内外を含めた準備を行った。

5.結論

来年度より、本医師主導治験に症例を登録が開始され、遂行される予定である。

6.研究発表

なし。

7.その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金
治験推進研究事業
L-アルギニン

平成18年度 総括研究報告書

社団法人日本医師会

平成19（2007）年4月

MELAS に対する L-アルギニン治療 (AJA030/AJA001) の治験研究

所 属 久留米大学医学部小児科
研究者 古賀 靖敏
研究期間 平成 18 年 12 月～平成 19 年 3 月

分担研究者

- (1) 国立成育医療センター治験管理室 中村 秀文
- (2) 東京女子医科大学小児科 中野 和俊
- (3) 千葉県こども病院神経科 新井 ひでえ
- (4) 久留米大学大学院医学研究科バイオ統計センター 森川 敏彦
- (5) 東京大学医学系研究科生物統計学/疫学・予防保健学 大橋 靖雄

研究要旨

小児期に脳卒中様症状を来す MELAS は、日本のミトコンドリア病の中で最も頻度の高い病型であり、適切な治療法が開発されなければやがて死に至る難治性進行性疾患である。しかしながら、世界的に見て本症の特効薬的治療法の開発は未だなされていない。申請者は、MELAS の脳卒中様発作急性期治療および脳卒中様発作寛解期における発作予防として、L-アルギニン療法が非常に有効である事を報告した。本研究は、平成 17 年 5 月に MELAS 患者における L-アルギニン療法の治験研究を医師主導治験計画研究として承認された。平成 18 年度は、治験プロトコルを作成後、医薬品医療機器機構の対面助言相談を 5 月 9 日に行い、その結果、同年 12 月 14 日に医薬品第Ⅱ相試験終了後相談の議事録を受け取った。その後、平成 18 年 12 月に日本医師会治験促進センターの評価委員会で調整研究として採択された。今年度は、実現可能性を踏まえて、第 1 回の治験説明会を行い、最終的な治験デザインとレジストリー調整を行った。今後は、第Ⅲ相治験研究として、平成 19 年度可及的早期に全国拠点病院での治験を実施する予定である。

1.目的

MELAS 患者における L-アルギニン療法の治験研究を医師主導治験としてすすめるために、機構相談で指摘された部分を改変した治験プロトコルを作成し、その妥当性、実現可能性につき、第一線の臨床家を交えた治験説明会を行い、治験デザインの実現可能性を踏まえた最終版を完成する。

2.方法

1) 自由研究で得られた MELAS の脳卒中急性期治療および脳卒中発作寛解期における発作予防研究のデータを基に、日本の疫学調査を加味し、実施可能なプロトコル作成を行った。会議には、今まで蓄積された臨床研究を基盤とし、臨床医、臨床薬理学者、バイオ統計学者に協力いただき、あらゆる可能性を踏まえて、最適と考えられるプロトコル作成を行った。また、種々の評価項目に対する妥当性、感度、特異度を含めた検討も行った。2) 作成した治験プロトコルを独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、対面調査を行った。3) 対面調査および、評価委員会での指摘を基に、治験プロトコルを更新した。4) MELAS 患者の実体把握の為に全国の MELAS 患者の二次アンケート調査を行った。5) 更新された治験プロトコルの実施可能性を踏まえて、第 1 回治験説明会を行い、さらに治験プロトコルの更新を行った。

3.結果

1) プロトコルの原案。Ⅰ. 急性期静注療法 (MELAS の脳卒中様発作急性期の治療目的) では、開発のフェーズ：第Ⅲ相、対象疾患：脳卒中様発作症状を発現して 6 時間以内の MELAS 患者で、M

ELAS の診断基準（厚生労働省研究班平成 17 年 3 月）を全て満たすもの、目的：脳卒中様発作症状を発現している MELAS 患者に対して、可能な限り早期に L-アルギニン製剤 5-10mL/kg を点滴静注し、脳卒中様症状の消失に対する有効性（臨床症状の改善）及び安全性（副作用、臨床検査値異常変動）を検討し、L-アルギニン製剤の効能効果に MELAS の急性期治療薬を追加承認する、治験デザイン：2 重盲検ランダム化試験、投与期間：脳卒中様急性期に静注する 1-2 時間、投与後の観察期間：静注後 2 時間迄の評価、最終観察日：投与から 24 時間の症状調査、治験期間：脳卒中様発作発現前調査：1 日、治療期：静注後 24 時間までの調査、治験薬の投与方法：初回投与は脳卒中様発作発現後、可能な限り早期（遅くとも 6 時間以内）に投与を開始する。10% L-アルギニン溶液 5 mL/kg もしくはプラセボを末梢静脈より 1 時間かけて点滴静注する。ただし、投与速度は 200mL/h を上限とする。原則として 1 回単回投与で 2 時間以内とする。投与終了後 2 時間で発作急性期症状の消失がみられない場合、追加投与する。追加投与については、投与終了後 2 時間で発作急性期症状の消失がみられない場合、10% L-アルギニン溶液（実薬）5 mL/kg を 2 時間かけて投与する。有効性の評価項目：主要：投与終了 2 時間後の脳卒中様発作症状の改善の有無とし副次：①投与終了後の一日までの脳卒中様発作症状の推移、②特殊検査（血中アルギニン、血中シトルリン、乳酸、ピルビン酸、血中 NOx、c-GMP、ADMA）の推移、③画像検査（CT、MRI、SPECT、MRS など）とした。安全性の評価項目：副作用発現率は、因果関係を否定できない有害事象（自覚症状・他覚症状等の発現又は悪化、臨床検査値異常変動）の発現頻度とした。II. 発作寛解期の内服療法（MELAS の脳卒中様発作寛解期の治療）では、対象疾患：脳卒中様発作を起こした事がある MELAS 患者で、MELAS の診断基準を（厚生労働省研究班平成 17 年 3 月）を全て満たすものを対象とした、目的：脳卒中様発作症状を繰り返す MELAS 患者の発作寛解期に対して、L-アルギニン製剤を内服し、その発作予防および重症度軽減に対する有効性及び安全性（副作用、臨床検査値異常変動）を検討し、L-アルギニン製剤の効能効果に MELAS の脳卒中様発作予防の寛解期治療薬を追加承認する。治験デザイン：2 重盲検交叉比較試験、投与期間：脳卒中様発作寛解期の MELAS 患者に 1-2 年間、投与後の観察期間：投与中の評価、最終観察日：投与全期間が終了する日、治験薬の投与方法：観察期間：4 週間の観察期間を設け、この期間はプラセボを投与する、投与量及び投与方法：ランダム化に割り付けられた第 1 薬の内服投与量は、内服 2 時間後の血漿中 L-アルギニン濃度が 100 μ mole/L を下回らない様に 0.2 g (0.02-0.5 g) /kg/day の範囲で調節する。内服は分 3 とし、毎食後に服薬する、投与開始時期：発作寛解期で観察期間終了後、可能な限り早期に投与を開始する、投与期間：内服開始後 1 年間経過観察する、有効性の評価項目：主要：MELAS ストロークスケール並びにミトコンドリア脳筋症の重症度分類につき評価する事とした。

2) 対面助言相談

独立行政法人医薬品医療機器総合機構の対面助言相談を平成 18 年 5 月 9 日に行い、その結果、同年 12 月 14 日に医薬品第 II 相試験終了後相談の議事録を受け取った。MELAS に関する 2 つのプロトコール①静脈注射による脳卒中様発作急性期の治療、および②内服による発作寛解期における発作予防もしくは重症度の軽減治療がほぼ基本原案の通りに承認された。重要な点は、急性期治療において発作による後遺障害の発生を無くすように患者の安全面に充分配慮する、実現可能性を踏まえて治験を遂行することが指摘された。

3) MELAS の二次アンケート全国調査と自然歴、各症例の重症度確認

2006 年秋から実施された二次アンケートで、96 例の MELAS の重症度、自然歴を解析した。18 歳未満発症者は、18 歳以上の発症者に比較して、発病年齢も若く（9 歳：32 歳）、平均死亡年齢も低かった（15 歳：40 歳）。生存曲線でみると、18 歳未満発症は 18 歳以上の発症者に比べ 3.219 倍早く死亡する事がわかった（CI: 0.9834-7.630）。これらの自然歴は、文献で確認できた症例報告 131 症例の結果とほぼ同じ傾向であった。つまり、MELAS は、小児期に脳卒中様発作で発症する急速進行性難治性疾患であることが明確になった。

4) 第一回治験説明会の実施

平成 19 年 3 月 17 日、治験にエントリー可能な MELAS 患者を外来フォローしている医師を集めて、スムーズな治験に移行できるように治験説明会を東京で行った。19 施設約 26 名の医師と治験調整事務局含め計 45 名を集めての説明会となり、L-アルギニンの作用機序および治験プロトコールの具体的説明を行った。その後、臨床家からの質疑応答が行われ、この質疑内容は、可能な限り治験プロトコールに反映する事とした。

5) プロトコールのブラッシュアップ

治験エントリー数を増やすために、急性期静注試験では、①A3243G 変異を持たずとも、臨床的 MELAS と診断が出来た症例であれば、エントリー可能とした。②除外基準から糖尿病、高脂血症、認知症の項目を削除し、コントロール不良な糖尿病、コントロール不良な高脂血症、重度の認知症とした。③併用禁止薬及び療法から、麻酔剤、エダラボンを除いた。これは、主要評価項目から「けいれん」を取り去ること、およびエダラボンが急性（2時間以内）の改善効果に乏しいという事実を踏まえて改正した。これにより、急性期エントリー患者数を 32 名確保することが可能になった。同様に内服試験も①A3243G 変異を持たずとも、臨床的 MELAS と診断が出来た症例であれば、エントリー可能とした。②除外基準から糖尿病、高脂血症、認知症の項目を削除し、コントロール不良な糖尿病、コントロール不良な高脂血症、重度の認知症とした。これにより、内服試験のエントリー患者数を 26 名確保することが可能になった。

4.考察

1) MELAS の自然歴がより急速進行性であること。当初予測していた、MELAS の自然歴に比較して、実際の患者は非常に進行が早い事が二次アンケートの結果で判明した。この結果、治験デザインのエントリークライテリアを見直す必要が生じたので以下のようなプロトコル改正を行った。

2) 治験プロトコルの改正。①症例数の問題。二次アンケートによる MELAS 患者の実数調査の結果、MELAS は、小児期に脳卒中様発作で発症する急速進行性難治性疾患であることが明確になった。この点も踏まえて、実現可能性を考慮し、エントリー症例を増やし、十分な統計的有意差を得るために、治験デザインを改変する必要があるが出た。急性期治療のプロトコルでは一群 18 エピソード、2 群で計 36 エピソードが必要である。内服治療では、1 群 12 名、2 群で計 24 名のエントリーが必要である。治験エントリー数を増やすために、プロトコル原案のエントリー条件に関し、上記改訂を行った。この改訂により、急性期エントリー患者数を 32 名、内服試験のエントリー患者数を 26 名確保することが可能になった。この結果、従来のエンドポイントにつき治験が実施可能と考えた。②脳卒中様発作という重篤な症状についての治療におけるプラセボ使用に対する安全性の配慮。患者の同意取得に関して、急性期試験はけっして、患者の神経学的後遺障害を起こさないような安全性に対する十分な医学的・倫理的配慮を行っていることを強調した。また、中止基準を明確にし、迅速な救済治療を行えるように配慮した事を強調した。

5.結論

オーファン病の中でも、進行性難治性疾患を対象にすることで、治験デザインにおいても実現可能性を留意し、現在の改訂プロトコルとした。このプロトコルで、第Ⅲ相試験の治験実施は可能と考える。

6.研究発表

【総説】

1. 古賀靖敏：小児疾患の診断治療基準第 3 版、悪性高熱症、悪性症候群。小児内科 2006；38(2)：788-789.東京医学社
2. 古賀靖敏，八ツ賀秀一：ミトコンドリア異常症，けいれん・意識障害を起こす疾患の治療・管理のポイント，小児内科 2006；38(2)：443-447.
3. 古賀靖敏：筋疾患の病態と診断，治療戦略の最前線－Ⅲ治療戦略／ミトコンドリアミオパチー，小児科診療 2006；69(4)：581-586.
4. 古賀靖敏：MELAS の L-アルギニン療法、2007 Annual Review 神経 中外医学社 233-245.
5. 古賀靖敏：筋緊張の異常、小児科診療 増刊号 2007 (印刷中)
6. 古賀靖敏：世界に先駆けたミトコンドリア脳筋症の治療法開発、難病と在宅ケア2007 (印刷中)

【論文】

1. Ueki I, Koga Y, Povalko N, Akita Y, Nishioka J, Yatsuga S, Fukiyama R, Matsuishi T: Mitochondrial tRNA gene mutation in patients having mitochondrial disease with lactic acidosis. Mitochondrion 2006; 6(1):39-48.

2. Koga Y, Akita Y, Nishioka J, Yatsuga S, Povalko N, Fukiyama R, Ishii M, Matsuishi T: Endothelial dysfunction in MELAS was improved by L-arginine supplementation. *Neurology* 2006;66(11):1766-1769.
3. Koga Y, Akita Y, Nishioka J, Yatsuga S, Povalko N, Katayama K, Matsuishi T: MELAS and L-arginine therapy. *Mitochondrion* 2007 ; 7 : 133-139.
4. H P. Indo, M Davidson, H Yen, S Suenaga, K Tomita, T Nishii, M Higuchi, Y Koga, T Ozawa, HJ Majima. Evidence of generation by mitochondria in cells with impaired electron transport chain and mitochondrial DNA damage. *Mitochondrion* 2007 ; 7 : 106-118.

【講演会】

1. 古賀靖敏: ミトコンドリア病の診断・治療. ワークショップ1 遺伝性神経筋疾患の診断・治療戦略 第48回日本小児神経学会 2006.6.1-3 (浦安)
2. Koga Y, Akita Y, Nishioka J, Yatsuga S, Povalko N, Katayama K, Matsuishi T: MELAS and L-arginine therapy. Workshop sponsored by the Research Grant (17A-10) for Nervous and Mental Disorders “The Front Line of Therapy for Mitochondrial Myopathy” 2006.10.10 (Tokyo)

【学会発表】

1. 古賀靖敏: 世界に先駆けたミトコンドリア脳筋症 (MELAS) の新規治療法開発—血管内皮機能改善による脳卒中様発作の治療および発作予防の確立—. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費筋ジストロフィー総合班会議 2006.1.20 (東京)
2. 八ツ賀秀一, Povalko Nataliya, 西岡淳子, 秋田幸大, 古賀靖敏: ロシア人および日本人 MELAS の変異起源. 第439回日本小児科学会福岡地方会 2006.4.8 (福岡)
3. 秋田幸大, 升永憲治, 八ツ賀秀一, 西岡淳子, 古賀靖敏, 松石豊次郎: 薬剤性 ANCA 関連血管炎を発症し、治療抵抗性を認めたバセドウ病の1例. 第109回日本小児科学会 2006.4.21~23 (金沢)
4. 古賀靖敏: ミトコンドリア病の診断・治療. ワークショップ1 遺伝性神経筋疾患の診断・治療戦略. 第48回日本小児神経学会 2006.6.1-3 (浦安)
5. Koga Y, Akita Y, Nishioka J, Yatsuga S, Povalko N: MELAS and L-arginine therapy. 11th International Congress on Neuromuscular Diseases. 2006.7.3-7 (Istanbul, Turkey)
6. 古賀靖敏, 秋田幸大, 西岡淳子, 八ツ賀秀一, 片山幸樹, 松石豊次郎: MELAS の治験に関わるインフラ整備 —疫学調査、自然歴、医師主導治験プロトコール、エンドポイント、rating scale とその有効性評価—. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 H18 年度清水班班会議 2006.12.1-2 (東京)
7. 古賀靖敏: MELAS の L-アルギニン治験、日本医師会治験促進センター、評価委員会、2006.12.8. (東京)
8. Koga Y: A scale to monitor or progression and treatment of MELAS. 第6回日本ミトコンドリア学会 2006.12.14-16. (Tokyo)

厚生労働科学研究費補助金
治験推進研究事業
沈降不活化インフルエンザワクチン
平成18年度 総括・分担研究報告書

社団法人日本医師会

平成19（2007）年4月

沈降不活化インフルエンザワクチンの健康成人を対象とした二重 盲検群間比較試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験）に関する研究

所 属 国立病院機構 三重病院
研究者 神谷 齊
研究期間 平成 17 年 11 月～平成 18 年 3 月

分担研究者

- (1) 国立感染症研究所 感染症情報センター 岡部 信彦
- (2) 国立国際医療センター 国際疾病センター 工藤 宏一郎

研究要旨

新型インフルエンザ流行に備え、感染拡大の防止と社会・経済機能の破綻に至らせないための基本的な対応方針の一つとして、新型インフルエンザワクチンの開発が急務とされている。

そこで、新型インフルエンザが出現した際に速やかにワクチン製造できるよう事前に製造承認を得ることを目的として、沈降不活化インフルエンザワクチンの健康成人を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験の治験実施計画を作成した。また日本医師会がその治験ネットワークを活用し、本ワクチンの臨床開発に関与することは国民福祉、さらには危機管理上、非常に意義あることと考えられるため、治験実施に際しての実施体制についても検討した。

1.目的

新型インフルエンザウイルスの出現の可能性が高まり、出現の際には老若男女を問わず広く国民に重大な健康被害を及ぼすインフルエンザパンデミックに至る可能性が懸念されている。新型インフルエンザウイルスに対して、現製法のインフルエンザ HA ワクチンでは十分な効果が期待できないとの報告があり、アルミニウムアジュバントを用いた沈降不活化ワクチンが開発され、ワクチン製造会社による第Ⅰ相試験が実施されている。

本研究では、健康成人志願者を対象とした、沈降不活化インフルエンザワクチンの第Ⅱ/Ⅲ相試験の治験実施計画書を作成する。

2.方法

健康成人志願者を対象とした、沈降不活化インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性を検討するための実施計画を作成するにあたり、本ワクチンの特徴、使用の必要性などを勘案し、ワクチン製造会社が計画・実施する第Ⅰ相試験に関する情報並びに従来実施されているワクチンの臨床試験の実施計画を参考に、実施計画を作成することとした。また、治験実施に際して、日本医師会の治験ネットワークを活用するなど、実施体制についても検討することとした。

3.結果

①研究体制

新型インフルエンザウイルスという特殊性を考慮し、国立感染症情報センター感染症情報センター長岡部信彦氏、並びに健康成人を対象とする臨床試験であることを考慮し、国立国際医療センター国際疾病センター長工藤宏一郎氏を分担研究者とした。

②実施計画

第Ⅱ/Ⅲ相試験の実実施計画作成に先立ち、ワクチン製造会社が計画・実施する第Ⅰ相試験に関する情報を収集した。

対象は 20 歳以上 65 歳以下の健康成人とし、パンデミック時に本ワクチン接種を優先的に求められる社会機能維持者及び医療関係者に対して自発的な参加を呼びかける。

用法用量について、投与は2回、投与間隔は3週±7日とする。

その他の項目について、第Ⅰ相試験に関する情報並びに従来実施されているワクチンの臨床試験の実施計画を参考に、計画の骨子を作成した。

③実施体制

本治験は、日本医師会治験促進センター大規模治験ネットワークに登録されている医療機関で実施されるものであり、登録されている治験ネットワークを活用することも考慮し、実施施設の選定を行うこととした。

4. 考察

先行する第Ⅰ相試験が開始されたが、結果が得られていない時点での実施計画作成であり、骨子の作成までとなった。次年度では、年度初頭に得られる予定の第Ⅰ相試験成績を勘案して第Ⅱ/Ⅲ相試験の実施計画を作成するとともに、症例報告書、同意説明文書、治験薬概要書等を作成し、速やかな治験実施につなげる予定である。

5. 結論

沈降不活化インフルエンザワクチンの健康成人を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験の治験実施計画を作成した。また治験実施に際しての実施体制についても検討した。

6. 研究発表

なし

沈降不活化インフルエンザワクチンの 健康成人を対象とした二重盲検群間比較試験（第 II/III 相試験）

所 属 国立病院機構三重病院

研究者 神谷 齊

研究期間 平成 18 年 7 月～平成 19 年 3 月

研究要旨

新型インフルエンザワクチンの健康成人を対象とした免疫原性及び安全性を検証する医師主導治験を多施設共同で実施した。

2 つの治験薬 [阪大微研製 (BK-PIFA), 北里研究所製 (KIB-PIA)] を使用し、同一の計画内容で皮下接種は BK-PIFA を使用し、筋肉内接種は KIB-PIA を使用して 2 治験を実施した。治験の準備段階、実施段階ともに関係者の協力により極めて効率的に短期間で実施することができた。全医療機関の成績に基づき治験総括報告書を作成した後、治験薬提供者によりいずれも平成 19 年 1 月に製造販売承認申請がなされた。

また、治験実施後に、治験薬接種後の抗体価の持続を調査するための研究も併せて実施した。

1.目的

新型インフルエンザ流行に備え、感染拡大の防止と社会・経済機能の破綻に至らせないための基本的な対応方針の一つとして、新型インフルエンザワクチンの開発が急務とされている。

そこで、新型インフルエンザが出現した際に速やかにワクチン製造できるよう、プレパンデミックワクチンの製造販売の承認を得て、必要時には抗原の変更のみで同じ製造方法によって新型インフルエンザワクチンが作成できるようにするため、健康成人を対象としたプレパンデミックワクチンの第 II/III 相試験の治験を実施する事を目的とした。

2.方法

治験は次の方法により実施した。

- ・ 治験デザインは、無作為化二重盲検群間比較試験とする。
- ・ 対象は 20 歳以上 65 歳未満の日本人健康成人とする。
- ・ 用法及び用量は、1 回接種あたり HA たん白質量として 5 μ g 又は 15 μ g の 2 用量の 2 回皮下接種 (BK-PIFA) / 筋肉内接種 (KIB-PIA) を実施する。投与間隔は 3 週 \pm 7 日とする。
- ・ 治験全体の被験者数は 1 治験あたり 300 例とする。
- ・ 免疫原性評価項目は、次のとおり。
 - 1) H5 抗原に対する HI 抗体価
 - 2) H5N1 型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価
- ・ 安全性評価項目は、治験薬 1 回目接種 (Day 0) 後から事後検査日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の調査。

3.結果

当初から予想したとおり、抗原ウイルスの継代回数が少ないため HI 抗体価の上昇は、中和抗体価に比較して低かった。特にニワトリ血球での HI 検査出は一定した傾向は認められなかった。したがって中和抗体価の評価が適正と思われる。

①BK-PIFA (皮下接種)

【免疫原性の結果】

- (1) HI 抗体価の抗体陽転率は、ウマ血球を用いた測定法では、2 回目接種前と比較して事後検査時にやや高値であり、また、高用量ほどやや高値であったが、ニワトリ血球を用いた測定法では、評価時期 (接種回数) 及び用量による差は明らかではなかった。治験薬を 2 回接種した後の「接種後抗体価 20 倍以上かつ変化率 4 倍以上」及び「接種後抗体価 40 倍以上かつ変化率 4 倍以上」の HI 抗体価の抗体陽転率は、ウマ血球を用いた測定法では、それぞれ、L 群 (5 μ g 接種群) で 43.3%及び 22.7%、H 群 (15 μ g 接種群) で 68.9%及び 41.9%であり、ニワトリ血球を用いた測定法では、それぞれ、L 群で 14.7%及び 2.7%、H 群で 27.0%及び 10.8%であった。
- (2) 中和抗体価の抗体陽転率は、いずれの接種群でも、2 回目接種前と比較して事後検査時に高値であった。また、評価時期 (接種回数) にかかわらず、高用量ほど高値であった。2 回接種後の「接種後抗体

- 価 40 倍以上かつ変化率 4 倍以上」及び「接種後抗体価 80 倍以上かつ変化率 4 倍以上」の中和抗体価の抗体陽転率は、それぞれ、L 群で 44.0%及び 25.3%、H 群で 70.9%及び 53.4%であった。
- (3) HI 抗体価の幾何平均値は、ウマ血球を用いた測定法では、いずれの接種群でも接種回数に伴って上昇し、高用量ほど高値に推移した。ニワトリ血球を用いた測定法では、いずれの接種群でも 1 回目接種前と比較して 2 回目接種前で高値となり、高用量では低値となった。2 回目接種前と事後検査時と比較しても、統計学的な差はみられなかった。
 - (4) 中和抗体価の幾何平均値は、いずれの接種群でも接種回数に伴って上昇し、高用量ほど高値に推移した。
 - (5) ウマ血球を用いた測定法では、いずれの接種群でも HI 抗体価の変化率は接種回数に伴って上昇し、また、高用量ほど変化率は大きかったが、ニワトリ血球を用いた測定法では、評価時期（接種回数）及び用量による HI 抗体価の変化率の差はみられなかった。また、ウマ血球を用いた測定法では、いずれの接種群でも HI 抗体価の変化率 4 倍以上の頻度は接種回数に伴ってやや増加し、また、高用量ほど変化率 4 倍以上の頻度は大きかったが、ニワトリ血球を用いた測定法では、変化率 4 倍以上の頻度は高用量でやや大きかったものの、評価時期（接種回数）による差はみられなかった。
 - (6) 中和抗体価の変化率は、用量にかかわらず接種回数に伴って上昇し、また、高用量ほど変化率は大きかった。また、中和抗体価の変化率 4 倍以上の頻度は、用量にかかわらず接種回数に伴って増加し、また、高用量ほど変化率 4 倍以上の頻度は大きかった。

【安全性の結果】

- (1) 有害事象は、L 群では 146 例（97.3%）871 件、H 群では 139 例（92.7%）915 件であった。発現率の 95%信頼区間は L 群で 93.3-99.3%、H 群では 87.3-96.3%で、統計学的に差は認められなかった。副反応は、L 群では 142 例（94.7%）803 件、H 群では 138 例（92.0%）859 件であった。95%信頼区間は L 群で 89.8-97.7%、H 群で 87.3-96.3%であり、有害事象同様、統計学的に差は認められなかった。
 - (2) 発現率が高かった有害事象は、自覚症状・他覚所見では、倦怠感 L 群 16 例（10.7%）、H 群 19 例（12.7%）、頭痛 17 例（11.3%）、10 例（6.7%）、鼻咽頭炎 11 例（7.3%）、10 例（6.7%）、鼻漏 7 例（4.7%）、5 例（3.3%）、咽喉頭疼痛 6 例（4.0%）、4 例（2.7%）、下痢 5 例（3.3%）、2 例（1.3%）、発熱 4 例（2.7%）、5 例（3.3%）であった。接種部位反応では、注射部位紅斑 L 群 123 例（82.0%）、H 群 129 例（86.0%）、注射部位疼痛 106 例（70.7%）、109 例（72.7%）、注射部位そう痒感 87 例（58.0%）、103 例（68.7%）、注射部位腫脹 84 例（56.0%）、87 例（58.0%）、注射部位熱感 56 例（37.3%）、78 例（52.0%）、注射部位硬結 10 例（6.7%）、16 例（10.7%）であった。また、臨床検査値異常変動では、白血球数増加 L 群 7 例（4.7%）、H 群 5 例（3.3%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 8 例（5.3%）、1 例（0.7%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 5 例（3.3%）、1 例（0.7%）、好中球数増加 5 例（3.3%）、2 例（1.3%）であった。
 - (3) 発現率が高かった副反応は、自覚症状・他覚所見では、倦怠感 L 群 14 例（9.3%）、H 群 19 例（12.7%）、頭痛 12 例（8.0%）、10 例（6.7%）、鼻漏 4 例（2.7%）、5 例（3.3%）、接種部位反応では、注射部位紅斑 L 群 123 例（82.0%）、H 群 129 例（86.0%）、注射部位疼痛 106 例（70.7%）、109 例（72.7%）、注射部位そう痒感 87 例（58.0%）、103 例（68.7%）、注射部位腫脹 84 例（56.0%）、87 例（58.0%）、注射部位熱感 56 例（37.3%）、78 例（52.0%）、注射部位硬結 10 例（6.7%）、16 例（10.7%）で、発現した有害事象の全てが副反応と判定された。また、臨床検査値異常変動では、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 L 群 7 例（4.7%）、H 群 0 例、白血球数増加 5 例（3.3%）、3 例（2.0%）が認められた。
 - (4) 接種時期別の有害事象の発現率を比較すると、L 群・H 群ともに 1 回目接種時の発現率が高かった。副反応についても同様であり、接種回数が増すことで有害事象及び副反応の発現率が高くなることはなかった。
 - (5) 1 回目接種時と 2 回目接種時で有害事象の重症度を比較すると、L 群・H 群ともに重症度の分布に違いはみられなかった。副反応についても同様であり、接種回数が増すことで有害事象及び副反応の重症度が重くなる傾向はみられなかった。
 - (6) 本治験における有害事象は、1 回目接種時、2 回目接種時ともにほとんどが Day 0~3 で発現していた。
 - (7) 本治験で、死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象が H 群の 1 例に認められたが治験薬との因果関係は否定された。Grade 3 以上の有害事象（全身反応性）及び有害事象による中止例はそれぞれ L 群に 1 例、H 群に 1 例認められたがいずれも治験薬との因果関係は否定された。
 - (8) 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）で臨床上問題となる変動は認められなかった。
 - (9) 本治験で、接種後の体温の平均値は L 群・H 群ともに接種後ほとんど変動はみられなかった。臨床上問題となる体温上昇例は認められなかった。
- 以上より、本治験薬は L 群、H 群の何れの接種量においても、安全に 2 回接種できると思われた。

②KIB-PIA（筋肉内接種）

【免疫原性の結果】

- (1) HI 抗体価の抗体陽転率は、ウマ血球を用いた測定法では、2 回目接種前と比較して事後検査時は高値であり、また、高用量ほどやや高値であった。ニワトリ血球を用いた測定法では、評価時期（接種回数）及び用量による差は明らかではなかった。治験薬を 2 回接種した後の「接種後抗体価 20 倍以上かつ変化率 4 倍以上」及び「接種後抗体価 40 倍以上かつ変化率 4 倍以上」の HI 抗体価の抗体陽転率は、ウマ血球を用いた測定法では、それぞれ、L 群（5 μ g 接種群）で 28.9%及び 7.4%、H 群（15 μ g 接種群）で 51.0%及び 15.4%であり、ニワトリ血球を用いた測定法では、それぞれ、L 群で 4.7%及び 0.7%、H 群で 11.4%及び 3.4%であった。
- (2) 中和抗体価の抗体陽転率は、いずれの接種群でも、2 回目接種前と比較して事後検査時に高値であった。また、評価時期（接種回数）にかかわらず、高用量ほど高値であった。2 回接種後の「接種後抗体価 20 倍以上かつ変化率 4 倍以上」及び「接種後抗体価 40 倍以上かつ変化率 4 倍以上」の中和抗体価の抗体陽転率は、それぞれ、L 群で 65.1%及び 25.5%、H 群で 80.5%及び 52.3%であった。
- (3) HI 抗体価の幾何平均値は、ウマ血球を用いた測定法では、いずれの接種群でも接種回数に伴って上昇し、高用量ほど高値に推移した。ニワトリ血球を用いた測定法では、いずれの接種群でも 1 回目接種前と比較して 2 回目接種前で高値となったものの、その値は小さかった。また、2 回目接種前と事後検査時を比較した場合、統計学的な差はみられなかった。
- (4) 中和抗体価の幾何平均値は、いずれの接種群でも接種回数に伴って上昇し、高用量ほど高値という結果であった。
- (5) ウマ血球を用いた測定法では、いずれの接種群でも HI 抗体価の変化率は接種回数に伴って上昇し、また、高用量ほど変化率は大きかったが、ニワトリ血球を用いた測定法では、評価時期（接種回数）及び用量による HI 抗体価の変化率の差は低下した。また、ウマ血球を用いた測定法では、いずれの接種群でも HI 抗体価の変化率 4 倍以上の頻度は接種回数に伴って増加し、また、高用量ほど変化率 4 倍以上の頻度は大きかったが、ニワトリ血球を用いた測定法では、変化率 4 倍以上の頻度は高用量でやや大きかったものの、評価時期（接種回数）による差はみられなかった。
- (6) 中和抗体価の変化率は、用量にかかわらず接種回数に伴って上昇し、また、高用量ほど変化率は大きかった。また、中和抗体価の変化率 4 倍以上の頻度は、用量にかかわらず接種回数に伴って増加し、また、高用量では 80.5%で変化率で 4 倍以上の頻度は大きかった。

【安全性の結果】

- (1) 有害事象は、L 群では 94 例（62.7%）244 件、H 群では 120 例（80.0%）341 件であった。発現率の 95%信頼区間は L 群で 54.4–70.4%、H 群では 72.7–86.1%で、統計学的な有意差が認められた。副反応は、L 群では 83 例（55.3%）214 件、H 群では 113 例（75.3%）309 件であった。95%信頼区間は L 群で 47.0–63.4%、H 群で 67.6–82.0%であり、有害事象同様、有意差が認められた。
- (2) 発現率が高かった有害事象は、自覚症状・他覚所見では、鼻咽頭炎 L 群 3 例（2.0%）、H 群 8 例（5.3%）、発熱 L 群 6 例（4.0%）、H 群 1 例（0.6%）、咽喉頭疼痛 L 群 4 例（2.7%）、H 群 5 例（3.3%）であった。接種部位反応では、注射部位疼痛 L 群 72 例（48.0%）、H 群 107 例（71.3%）、注射部位紅斑 L 群 15 例（10.0%）、H 群 21 例（14.0%）、注射部位腫脹 L 群 8 例（5.3%）、H 群 19 例（12.7%）、注射部位熱感 L 群 8 例（5.3%）、H 群 17 例（11.3%）、注射部位そう痒感 L 群 9 例（6.0%）、H 群 12 例（8.0%）であった。また、臨床検査値異常変動では、発現率が 3%以上の事象はなかった。
- (3) 発現率が高かった副反応は、自覚症状・他覚所見では、倦怠感 L 群 12 例（8.0%）、H 群 19 例（12.7%）、頭痛 L 群 6 例（4.0%）、H 群 5 例（3.3%）で、接種部位反応では、注射部位疼痛 L 群 72 例（48.0%）、H 群 107 例（71.3%）、注射部位紅斑 L 群 15 例（10.0%）、H 群 21 例（14.0%）、注射部位腫脹 L 群 8 例（5.3%）、H 群 19 例（12.7%）、注射部位熱感 L 群 8 例（5.3%）、H 群 17 例（11.3%）、注射部位そう痒感 L 群 9 例（6.0%）、H 群 12 例（8.0%）であり、発現した接種部位反応は全て副反応であった。また、臨床検査値異常変動では、発現率が 3%以上の事象はなかった。
- (4) 接種時期別の有害事象の発現率を比較すると、L 群・H 群ともに 1 回目接種時の発現率が高かった。副反応についても同様であり、接種回数が増すことで有害事象及び副反応の発現率が高くなることはなかった。
- (5) 1 回目接種時と 2 回目接種時で有害事象の重症度を比較すると、L 群・H 群ともに重症度の分布に違いはみられなかった。副反応についても同様であり、接種回数が増すことで有害事象及び副反応の重症度が重くなる傾向はみられなかった。
- (6) 本治験における有害事象は、1 回目接種時、2 回目接種時ともにほとんどが Day 0~3 で発現していた。
- (7) 本治験で、死亡例、その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。重要な有害事象として Grade 3 の子宮頸管ポリープが H 群の 1 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

- (8) 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）で臨床上問題となる変動は認められなかった。
(9) 本治験で、接種後の体温の平均値はL群・H群ともにほとんど変動はみられず、臨床上問題となる体温上昇例は認められなかった。

以上より、本治験薬はL群、H群の何れの接種量においても安全に2回接種することが出来ると思われた。

4. 考 察

治験成績においては、日本人健康成人（20歳以上 65歳未満）にプレパンデミックワクチン BK-PIFA の HA 蛋白量 5 μ g、又は 15 μ g（何れも接種用量 0.5mL）を 21 日 \pm 7 日間隔で 2 回皮下接種した時の免疫原性及び安全性の検討をした。また同時に KIB-PIA を同条件の日本人健康成人に同量筋肉内接種したときの免疫原性及び安全性の検討をした。

A. 免疫原性についての考察

免疫原性の検討をするに際し、H5N1 型全粒子抗原に対する評価基準が世界的にも決まっていないので、我々はとりあえずは欧州医薬品委員会（CPMP : Comitee for Proprietary Medical Products）の基準に従って評価をすることにした。また先にも述べたように継代の少ない鳥インフルエンザウイルスについては HI の binding site の関係で HI 法での抗体価と中和抗体価の間に相関性が乏しく、まだウマ血球での HI 抗体価は相関性があるがニワトリ血球では相関性に乏しいため、今回はウマ血球での HI 抗体価を参考にしながら、主にはウイルス抗体価測定の基本である中和抗体価を用いて成績の判定を行った。

したがってこの抗体価の分析の基準は以下のうち少なくとも 1 つを満たすことと読み替えて検討した。

- 1) 中和抗体価の変化率 4 倍以上の割合が 40% を超える。
- 2) 幾何平均の変化が接種前の 2.5 倍を超える。
- 3) 中和抗体価 40 倍以上の割合が 70% を超える。

1) BK-PIFA グループ

本グループは中和抗体価の「変化率 4 倍以上」であった被験者の割合は L 群で 2 回目接種前 22.7%、事後検査 44.7%、H 群で 2 回目接種前 36.7%、事後検査 70.9% で、40% を超えたのは L 群の 2 回接種及び H 群の 2 回接種であり、H 群の 2 回接種では 70% を超えた。

中和抗体価の「幾何平均値」は、L 群では 1 回目接種前 14.5、2 回目接種前 24.6、事後検査 38.2、H 群ではそれぞれ 15.3、36.5、72.5 であり、幾何平均値の変化が 2.5 倍を超えたのも、L 群の 2 回接種及び H 群の 2 回接種であった。

「中和抗体価 40 倍以上」であった被験者の割合は、L 群で 2 回目接種前 36.7%、事後検査 56.7%、H 群で 2 回目接種前 54.7%、事後検査 85.1% で、H 群の 2 回投与で 70% を超えた。

一方、本治験での抗体陽転の定義のひとつである「中和抗体価 40 倍以上かつ変化率 4 倍以上」の被験者の割合は、L 群で 2 回目接種前 22.0%、事後検査 44.0%、H 群で 2 回目接種前 36.0%、事後検査 70.9% で、40% を超えたのは L 群及び H 群の 2 回投与、70% を超えたのは H 群の 2 回投与であった。また、「中和抗体価 80 倍以上かつ変化率 4 倍以上」の被験者の割合は、L 群で 2 回目接種前 10.7%、事後検査 25.3%、H 群で 2 回目接種前 24.7%、事後検査 53.4% で、40% を超えたのは H 群の 2 回投与で、70% を超えなかった。

高病原性鳥インフルエンザの感染者はわが国では散発的に認められたのみであり、国外においてもワクチンでの効果の検討はしておらず、抗体価と感染予防効果の関連は不明である。左記にも述べたように本治験における抗体陽転率の定義は WHO の動きをふまえてさらに検討すべきである。

なお、HI 抗体価は、ウマ血球及びニワトリ血球のいずれの測定においても、両群のどの時期においても抗体価 40 倍以上の割合は 70% には達していないが、それは先に述べた理由と考える。

年齢別でみると 20 歳以上 40 歳未満での抗体陽転率は 40 歳以上 64 歳未満での抗体陽転率より高く、若年層ではより少ない接種量又は接種回数で抗体陽転する可能性があることも推察されたが、実際臨床上の使用方法についてはさらに検討が必要と考える。

2) KIB-PIA グループ

中和抗体価の「変化率 4 倍以上」であった被験者の割合は L 群で 2 回目接種前 16.7%、事後検査 65.1%、H 群で 2 回目接種前 26.7%、事後検査 80.5% で、40% を超えたのは L 群の 2 回接種及び H 群の 2 回接種であり、H 群の 2 回接種では 70% を超えた。

また、中和抗体価の「幾何平均値」は、L 群では 1 回目接種前 5.8、2 回目接種前 12.3、事後検査 21.3、H 群ではそれぞれ 5.9、14.5、29.8 であり、幾何平均値の変化が 2.5 倍を超えたのも、L 群の 2 回接種及び H 群の 2 回接種であった。

「中和抗体価 40 倍以上」であった被験者の割合は、L 群で 2 回目接種前 7.3%、事後検査 25.5%、H 群で 2 回目接種前 12.0%、事後検査 52.3% で、70% を超えなかった。

一方、本治験での抗体陽転の定義のひとつである「中和抗体価 20 倍以上かつ変化率 4 倍以上」の被験者の割合は、L 群で 2 回目接種前 16.7%、事後検査 65.1%、H 群で 2 回目接種前 26.7%、事後検査 80.5% で、40% を超えたのは L 群及び H 群の 2 回投与、70% を超えたのは H 群の 2 回投与であった。また、「中和抗体価 40 倍以上かつ変化率 4 倍以上」の被験者の割合は、L 群で 2 回目接種前 7.3%、事後検査 25.5%、H 群で

2回目接種前 12.0%、事後検査 52.3%で、40%を超えたのはH群の2回投与で、70%を超えなかった。

なお、BK-PIFA グループと同様に HI 抗体価は、ウマ血球及びニワトリ血球のいずれの測定においても、両群のどの時期においても抗体価 40 倍以上の割合は 70%には達しなかったが、前に述べた理由である。

KIB 群でも BK 群と同様に年齢別でみると 20 歳以上 40 歳未満での抗体陽転率は 40 歳以上 64 歳未満での抗体陽転率より高く、若年層ではより少ない接種量又は接種回数で抗体陽転する可能性は同様に見られた。

以上をまとめると BK-PIFA の皮下接種でも、KIB-PIA の筋肉内接種でも中和抗体価で評価する限りにおいては、読み替え条件 1) においては L 群の 2 回接種、および H 群の 2 回接種で 40%以上を確保できたが、70%以上を確保できたのは皮下注群と筋注群の H 群 2 回接種のみであった。条件 2) に適合したのは、皮下接種群、筋注群の L 群 2 回接種のみであった。条件 3) を確保できたのは皮下注の H 群 2 回接種群のみであった。

B.安全性についての考察

1) BK-PIFA グループ

安全性は、本治験に組入れられた全例 (L 群 150 例、H 群 150 例) を対象として検討した。

重篤な有害事象は治験薬との因果関係が否定された橈骨神経麻痺が 1 例に認められたのみであった。Grade 3 以上の有害事象及び有害事象による中止例も各 1 例認められたのみであり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

事象ごとにみると、本治験で認められた副反応のうち発現率がいずれかの接種群で 3%以上だったのは、自覚症状・他覚所見では、倦怠感 L 群 14 例 (9.3%)、H 群 19 例 (12.7%)、頭痛 12 例 (8.0%)、10 例 (6.7%)、鼻漏 4 例 (2.7%)、5 例 (3.3%)、接種部位反応では、注射部位紅斑 L 群 123 例 (82.0%)、H 群 129 例 (86.0%)、注射部位疼痛 106 例 (70.7%)、109 例 (72.7%)、注射部位そう痒感 87 例 (58.0%)、103 例 (68.7%)、注射部位腫脹 84 例 (56.0%)、87 例 (58.0%)、注射部位熱感 56 例 (37.3%)、78 例 (52.0%)、注射部位硬結 10 例 (6.7%)、16 例 (10.7%) で、発現した有害事象の全てが副反応と判定された。また、臨床検査値異常変動では、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 L 群 7 例 (4.7%)、H 群 0 例、白血球数増加 5 例 (3.3%)、3 例 (2.0%) が認められた。

有害事象及び副反応全体の発現率でみると、本治験では L 群で有害事象及び副反応の発現率が高く、接種量による発現率の上昇は認められなかった。接種部位反応だけをみると H 群での発現率が接種部位反応全体でも事象ごとでも高かったが、統計学的に有意ではなかった。なお、接種部位反応は、全ての有害事象で治験薬との因果関係は否定できなかった。また、重症度を比較した場合も L 群と H 群の違いはみられなかった。副反応のほとんどは接種部位反応であり、一般的にワクチン接種においては 1 回目接種時より 2 回目接種時の接種部位反応の発現率が高くまた重症度も高くなる傾向があるが、本治験薬ではその傾向はみられなかった。

有害事象及び副反応の発現時期は、接種後 0~3 日のものがほとんどであり遅延性の有害事象の発現は認められなかった。また、ほとんどの有害事象が処置なく回復し、長期の追跡調査を要する有害事象は認められなかった。全体を通して、問題となる臨床検査項目はなく、接種後の体温上昇も認められなかった。

2) KIB-PIA グループ

本治験に組入れられた全例 (L 群 150 例、H 群 150 例) を対象として検討した。

死亡及び重篤な有害事象は認められず、Grade 3 の子宮頸管ポリープが 1 例に認められたものの治験薬との因果関係は否定され、臨床的に問題となる有害事象及び有害事象による治験中止例は認められなかった。

事象ごとにみると、本治験で認められた副反応のうちいずれかの接種群における発現率が 3%以上だったのは、自覚症状・他覚所見では倦怠感 (L 群 8.0%、H 群 12.7%、以下同様)、頭痛 (4.0%、3.3%)、接種部位反応では注射部位疼痛 (48.0%、71.3%)、注射部位紅斑 (10.0%、14.0%)、注射部位腫脹 (5.3%、12.7%)、注射部位熱感 (5.3%、11.3%)、注射部位そう痒感 (6.0%、8.0%) であった。

有害事象及び副反応全体の発現率でみると、H 群で有害事象、副反応ともに統計学的に有意に高く (F 分布に基いた正確な 95%信頼区間による)、接種量による発現率の上昇が示唆された。重症度を比較した場合は、L 群と H 群の違いはみられず、副反応の多くを占めた接種部位反応について、1 回目接種時と 2 回目接種時の重症度の差はみられなかった。

有害事象及び副反応の発現時期は、接種後 0~3 日のものがほとんどであり遅延性の有害事象の発現は認められなかった。また、ほとんどの有害事象が処置なく回復し、長期の追跡調査を要する有害事象は認められなかった。全体を通して、問題となる臨床検査項目はなく、接種後の体温上昇も認められなかった。

C.まとめ

以上より 20 歳以上 65 歳未満の健康成人に BK-PIFA の 5 μ g 又は 15 μ g を 2 回皮下接種したとき及び KIB-PIA の 5 μ g 又は 15 μ g を 2 回筋肉内接種したときの接種後の抗体産生が判定基準に合格する抗体価の産生ができることと安全性が確認された。

このワクチンで獲得できた抗体価がいつまで持続されるかについては、この試験に参加した被験者の方々のご協力を得て、2回接種終了後 90 日、180 日の血清中中和抗体価を測定させていただけることになっているので、追ってその結果もご報告できる予定である。そのほか現行のインフルエンザワクチンの影響やインフルエンザの罹患による血中抗体価の変動なども合わせて検討できる予定である。

治験の体制に関して、治験の実施準備から IRB 審議、治験届の提出、治験薬の搬入、治験開始を約 2 ヶ月で実施した。このように短期間で効率的な対応が可能であったのは、社会的にも極めて重要な治験であるとの認識のもとで実施医療機関の長の御理解・御協力が得られたことと、治験責任医師及び治験協力者、治験調整医師及び治験調整医師事務局を担当した日本医師会治験促進センター、治験薬提供者その他業務委託先が一致団結、連携してこの治験一筋に取り組んだ成果であったと考える。

医師主導治験という従来の企業治験とは違った体制での治験であり、各実施医療機関ではいろいろと戸惑いが生じる場面もあったが、逆に企業治験ではなく自分たちが中心となる治験であるという認識をもつことで、より迅速に対応していただけたことも多かったと考えている。

5. 結論

新型インフルエンザのプレパンデミックワクチンとして、沈降不活化インフルエンザワクチンの健康成人を対象とした第 II/III 相試験医師主導治験を実施した。

その結果、20 歳以上 65 歳未満の日本人健康成人に BK-PIFA 及び KIB-PIA を 5 µg 又は 15 µg を 21 日 ± 7 日間隔でそれぞれ皮下接種、筋肉内接種した時の抗体産生と安全性が確認された。このことはプレパンデミックワクチンとして実際の感染流行時にパンデミックワクチンの製造に関して役立ち、流行の予防に貢献できる可能性のものと判断された。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

治験の実施に関する研究（沈降不活化インフルエンザワクチン）

所 属 独立行政法人国立病院機構 仙台医療センター
研究者 菊池 喜博
研究期間 平成 18 年 8 月～平成 19 年 3 月

分担研究者

- | | | | |
|------------------|----------|---------|-------|
| (1) 独立行政法人国立病院機構 | 仙台医療センター | 呼吸器科医長 | 三木 祐 |
| (2) 独立行政法人国立病院機構 | 仙台医療センター | 呼吸器科医師 | 笹森 寛 |
| (3) 独立行政法人国立病院機構 | 仙台医療センター | 呼吸器科医師 | 熊谷 克紀 |
| (4) 独立行政法人国立病院機構 | 仙台医療センター | 病因研究室室長 | 西村 秀一 |

研究要旨

新型インフルエンザワクチンの健康成人を対象とした免疫原性及び安全性を検証する医師主導治験を多施設共同で実施した。

治験の準備段階、実施段階ともに極めて効率的に短期間で実施することができ、全医療機関の成績に基づき治験総括報告書を作成した後、治験薬提供者により平成 19 年 1 月に製造販売承認申請がなされた。

また、治験実施後に、治験薬接種後の抗体価の持続を確認するための研究も併せて実施した。

1.目的

新型インフルエンザ流行に備え、感染拡大の防止と社会・経済機能の破綻に至らせないための基本的な対応方針の一つとして、新型インフルエンザワクチンの開発が急務とされている。

そこで、新型インフルエンザが出現した際に速やかにワクチン製造できるよう事前にプレパンデミックワクチンの製造販売承認を得ることを目的として、沈降不活化インフルエンザワクチンの健康成人を対象とした第 II/III 相試験の治験を実施する。

2.方法

治験は次の方法により実施した。

- ・ 治験デザインは、無作為化二重盲検群間比較試験とする。
- ・ 対象は 20 歳以上 65 歳未満の日本人健康成人とする。
- ・ 用法及び用量は、1 回接種あたり HA たん白質量として 5 μ g 又は 15 μ g の 2 用量の 2 回皮下接種として、投与間隔は 3 週 \pm 7 日とする。
- ・ 当院の被験者数は 30 例とする（治験全体では 300 例）。
- ・ 免疫原性評価項目は、次のとおり。
 - 1) H5 抗原に対する HI 抗体価
 - 2) H5N1 型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価
- ・ 安全性評価項目は、治験薬 1 回目接種（Day 0）後から事後検査日まで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。

3.結果

当院では、予定された被験者数を組み入れた。途中中止例はいなかった。

安全性に関して、特に問題となる事象は発生しなかったが、有害事象「急性腰痛」により併用禁止薬のステロイド（リン酸デキサメタゾン Na）が投与され逸脱となった事例があった。当該有害事象は治験薬との因果関係は否定されており、その後の経過も特に問題はなかった。

免疫原性について、治験薬接種前、1 回目接種 3 週間後、2 回目接種 3 週間後の中和抗体価、HI 抗体価（ウマ）、HI 抗体価（トリ）を測定した。抗体価の測定結果は、治験全体での評価、考察を行うこと

から当院のみの成績について言及しない。

また、ワクチン接種後の抗体価の持続を確認するため、1回目接種 90 日後及び 180 日後の抗体価を測定した。

4.考察

治験の実施準備から IRB 審議、治験届の提出、治験薬の搬入、治験開始を約 1 ヶ月半で実施した。このように短期間で効率的な対応が可能であったのは、社会的にも極めて重要な治験であるとの認識のもとで実施医療機関の長の理解・協力が得られたことに加え、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、治験調整医師、治験調整医師事務局を担当した日本医師会治験促進センター、治験薬提供者その他業務委託先が一致団結、連携して取り組んだ成果と考える。

医師主導治験という従来の企業治験とは異なる体制での治験であり、実施医療機関としての戸惑いが生じる場面もあったが、逆に企業治験ではなく自分たちが中心となる治験であるという認識をもつことで、より迅速に対応できたことも多かったと考える。

5.結論

新型インフルエンザのプレパンデミックワクチンとして、沈降不活化インフルエンザワクチンの健康成人を対象とした第 II/III 相試験を医師主導治験で実施した。その成績に基づき、治験薬提供者により製造販売承認申請がなされた。

治験の実施に関する研究（沈降不活化インフルエンザワクチン）

所 属 独立行政法人国立病院機構 東京医療センター 小児科
研究者 岩田 敏
研究期間 平成 18 年 8 月～平成 19 年 3 月

研究要旨

新型インフルエンザワクチンの健康成人を対象とした免疫原性及び安全性を検証する医師主導治験を多施設共同で実施した。

治験の準備段階、実施段階ともに極めて効率的に短期間で実施することができ、全医療機関の成績に基づき治験総括報告書を作成した後、治験薬提供者により平成 19 年 1 月に製造販売承認申請がなされた。

また、治験実施後に、治験薬接種後の抗体価の持続を確認するための研究も併せて実施した。

1.目的

新型インフルエンザ流行に備え、感染拡大の防止と社会・経済機能の破綻に至らせないための基本的な対応方針の一つとして、新型インフルエンザワクチンの開発が急務とされている。

そこで、新型インフルエンザが出現した際に速やかにワクチン製造できるよう事前にプレパンデミックワクチンの製造販売承認を得ることを目的として、沈降不活化インフルエンザワクチンの健康成人を対象とした第 II/III 相試験の治験を実施する。

2.方法

治験は次の方法により実施した。

- ・ 治験デザインは、無作為化二重盲検群間比較試験とする。
- ・ 対象は 20 歳以上 65 歳未満の日本人健康成人とする。
- ・ 用法及び用量は、1 回接種あたり HA たん白質量として 5 μ g 又は 15 μ g の 2 用量の 2 回皮下接種として、投与間隔は 3 週 \pm 7 日とする。
- ・ 当院の被験者数は 60 例とする（治験全体では 300 例）。
- ・ 免疫原性評価項目は、次のとおり。
 - 1) H5 抗原に対する HI 抗体価
 - 2) H5N1 型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価
- ・ 安全性評価項目は、治験薬 1 回目接種（Day 0）後から事後検査日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。

3.結果

当院では、予定された被験者数に対してすべての組み入れを行った。途中中止例はいなかったが、治験実施計画書からの逸脱事例が 2 例あった。1 例は接種後、除外基準に抵触していることが判明し、もう 1 例は治験中に併用禁止薬を使用してしまった事例であった。

安全性に関して、重篤な有害事象は発現しなかったが、接種部位では発赤、腫脹、熱感、疼痛、搔痒感などの治験薬の関連性が高い有害事象が多く発現した。しかしながら、それらはすべて非重篤であったため、接種後数日で回復しており、特に問題となる事象ではなかった。またその他の有害事象に関しても特に問題となる事象はなかった。

免疫原性について、治験薬接種前、1 回目接種 3 週間後、2 回目接種 3 週間後の中和抗体価、HI 抗体価（ウマ）、HI 抗体価（トリ）を測定した。抗体価の測定結果は、治験全体での評価、考察を行うことから当院のみの成績について言及しない。

また、ワクチン接種後の抗体価の持続を確認するため、1 回目接種 90 日後及び 180 日後の抗体価を測定した。

4. 考察

治験の実施準備から IRB 審議、治験届の提出、治験薬の搬入、治験開始を約 1 ヶ月半で実施した。このように短期間で効率的な対応が可能であったのは、社会的にも極めて重要な治験であるとの認識のもとで実施医療機関の長の理解・協力が得られたことに加え、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、治験調整医師、治験調整医師事務局を担当した日本医師会治験促進センター、治験薬提供者その他業務委託先が一致団結、連携して取り組んだ成果と考える。

医師主導治験という従来の企業治験とは異なる体制での治験であり、実施医療機関としての戸惑いが生じる場面もあったが、逆に企業治験ではなく自分たちが中心となる治験であるという認識をもつことで、より迅速に対応できたことも多かったと考える。

5. 結論

新型インフルエンザのプレパンデミックワクチンとして、沈降不活化インフルエンザワクチンの健康成人を対象とした第 II/III 相試験を医師主導治験で実施した。その成績に基づき、治験薬提供者により製造販売承認申請がなされた。

治験の実施に関する研究（沈降不活化インフルエンザワクチン）

所 属 独立行政法人国立病院機構相模原病院治験管理室

研究者 大友 守

研究期間 平成 18 年 8 月～平成 19 年 3 月

研究要旨

新型インフルエンザワクチンの健康成人を対象とした免疫原性及び安全性を検証する医師主導治験を多施設共同で実施した。

治験の準備段階、実施段階ともに極めて効率的に短期間で実施することができ、全医療機関の成績に基づき治験総括報告書を作成した後、治験薬提供者により平成 19 年 1 月に製造販売承認申請がなされた。

また、治験実施後に、治験薬接種後の抗体価の持続を確認するための研究も併せて実施した。

1.目的

新型インフルエンザ流行に備え、感染拡大の防止と社会・経済機能の破綻に至らせないための基本的な対応方針の一つとして、新型インフルエンザワクチンの開発が急務とされている。

そこで、新型インフルエンザが出現した際に速やかにワクチン製造できるよう事前にプレパンデミックワクチンの製造販売承認を得ることを目的として、沈降不活化インフルエンザワクチンの健康成人を対象とした第 II/III 相試験の治験を実施する。

2.方法

治験は次の方法により実施した。

- ・ 治験デザインは、無作為化二重盲検群間比較試験とする。
- ・ 対象は 20 歳以上 65 歳未満の日本人健康成人とする。
- ・ 用法及び用量は、1 回接種あたり HA たん白質量として 5 μ g 又は 15 μ g の 2 用量の 2 回皮下接種として、投与間隔は 3 週 \pm 7 日とする。
- ・ 当院の被験者数は 30 例とする（治験全体では 300 例）。
- ・ 免疫原性評価項目は、次のとおり。
 - 1) H5 抗原に対する HI 抗体価
 - 2) H5N1 型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価
- ・ 安全性評価項目は、治験薬 1 回目接種（Day 0）後から事後検査日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。

3.結果

当院では、予定された被験者数を組み入れた。1 回目接種後に発熱など感冒症状を認めた 1 例のみ 2 回目接種は中止となった。この症例は同時期に家族内に感冒罹患者を認めており、この感染の可能性があるが、接種との因果関係も否定はできず、関連の可能性も残った。安全性に関して、重篤な有害事象は発生しなかった。

免疫原性について、治験薬接種前、1 回目接種 3 週間後、2 回目接種 3 週間後の中和抗体価、HI 抗体価（ウマ）、HI 抗体価（トリ）を測定した。抗体価の測定結果は、治験全体での評価、考察を行うことから当院のみの成績について言及しない。

また、ワクチン接種後の抗体価の持続を確認するため、1 回目接種 90 日後及び 180 日後の抗体価を測定した。

4.考察

治験の実施準備から IRB 審議、治験届の提出、治験薬の搬入、治験開始を約 1 ヶ月半で実施した。こ