

#### 4. 考察

治験薬（KIB-PIA）の免疫原性については、H 群及びL 群共に 1 回接種後に比べて、2 回接種後の方が高く、2 回接種によって高い抗体価を獲得することが示唆された。また、中和抗体価が 40 倍以上の割合は H 群で 46.7%、L 群に比べて 1.7 倍と高く、治験薬（KIB-PIA）15  $\mu$ g/回、2 回接種が有効であることが示唆された。安全性については、接種部位反応が高い発現率を示したが、その内の約 90%が疼痛のみで予測される範囲内であり、他に副反応を認めなかったことから、安全性に問題はないと考える。

#### 5. 結論

健康成人においては、NIBRG-14 ウイルス 15  $\mu$ g/回の 2 回接種が有効である。

#### 6. 研究発表

該当なし。

#### 7. その他

特になし。

## 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 愛知県厚生農業協同組合連合会 昭和病院小児科

研 究 者 尾崎隆男

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 $\mu$ g 又は 15 $\mu$ g の 2 用量の 2 回筋肉内接種として、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。途中中止例は 1 例であった。

安全性に関して、特に問題となる事象は発生しなかった。

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 愛知県厚生農業協同組合連合会海南病院 脳神経外科  
研 究 者 山本 直人  
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 $\mu$ g 又は 15 $\mu$ g の 2 用量の 2 回筋肉内接種として、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。

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三重病院 臨床研究部

研 究 者 中野貴司

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 $\mu$ g 又は 15 $\mu$ g の 2 用量の 2 回筋肉内接種として、投与間隔は 3 週 $\pm$ 7 日とする。
- ・ 当院の被験者数は 40 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。

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 三重大学医学部附属病院血液内科

研 究 者 西川政勝

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（KIB-PIA）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 $\mu$ g 又は 15 $\mu$ g の 2 用量の 2 回筋注接種として、投与間隔は 3 週 $\pm$ 7 日とする。
- ・ 当院の被験者数は 50 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。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。

#### 6.研究発表

なし

#### 7.その他

資料（当附属病院における治験実施日程）

## K I B-P I A 治験実施スケジュール (三重大学医学部附属病院)

- ・新規受入 I R B 審査 8月25日
- ・院内治験説明会 9月 1日
- ・一回目接種目 9月 6日 (15名)  
7日 (20名)  
8日 (15名)
- ・モニタリング 9月13日
- ・二回目接種日 9月27日 (15名)  
28日 (12名)  
29日 (21名)  
10月 4日 ( 2名)
- ・モニタリング 10月12日
- ・事後検査 10月18日 (14名)  
19日 (19名)  
20日 (17名)
- ・モニタリング 10月19日
- ・追加検査 10月26日 ( 1名)
- ・モニタリング 11月 1日
- ・追加検査 11月10日 ( 1名)
  
- ・終了報告 11月30日
  
- ・1回目接種後90日後の採血 H18年12月6～8日 (43名)
  
- ・1回目接種後180日後の採血 H19年 3月7～12日 (24名)

## 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 三重中央医療センター 診療部 成育診療部  
研究者 井戸 正流  
研究期間 平成18年8月～平成19年3月

分担研究者  
「該当なし」

### 研究要旨

近年、新型インフルエンザウイルス出現の可能性が高まっており、公衆衛生上の対策の一つとして、新型インフルエンザワクチンの開発及び製造が必要とされている。

しかし、現行のインフルエンザ HA ワクチンでは、新型インフルエンザウイルスに対する予防効果が低いと考えられている。そこで、社団法人北里研究所にて、アルミニウムアジュバントを用いた沈降全粒子ワクチンの開発がなされた。本治験薬が薬事法に基づく製造販売承認を取得することにより、新型インフルエンザウイルスの出現時に、速やかに新型インフルエンザワクチンを製造する体制を構築することが期待できる。

### 1.目的

健康成人志願者を対象として、筋肉内接種におけるK I B - P I Aの免疫原性及び安全性を検討する。

### 2.方法

二重盲検化で被験者を無作為にH群L群に割り付け治験薬 0.5 mL を上腕に、3週間±7日間の間隔において2回筋肉内接種する。各回接種前、事後検査日に採血を行い免疫原性を評価する。治験薬1回目接種から事後検査まで観察期間として、安全性を評価する。

### 3.結果

抗体価が4倍以上上昇したものを有意な上昇と判断した。（麻疹ワクチン等のようなエビデンスある抗体価の評価ではないが・・・。）

全体の有効性の結果として

2回打ち後(1回打ちだと上昇しにくい結果であった。)

中和抗体（4倍以上の抗体価が上昇した被験者の率）

|   | 皮下    |   | 筋注    |
|---|-------|---|-------|
| L | 44.7% | L | 65.1% |
| H | 70.5% | H | 80.5% |

（日本では40%以上の方が4倍以上の抗体価上昇観察できれば有効とした。）

当院での成績も上記の全体の結果とほぼ同様な知見がみられた。

全体の安全性の結果として

筋注群（当院参加群）の方が安全性は高かったとのことである。

また、1回目後より2回目後の方が有害事象は少なかったとのことである。

当院での成績も上記の全体の結果とほぼ同様な知見がみられた。

### 4.考察

40%以上の人で有効の件についてはまだ結論が出ていない。70%以上の人で有効とする見方もある。40%以上の人で有効とする理由として本ワクチンの量産体制が困難である事も一つあげられている。また、

その点より1ドーズや1回打ちで進められる意見もあるとのことである。年齢による層別解析では、高齢者においては若年者より抗体価上昇しにくい傾向であったとの事である。当院被験者においても観られたがH I 抗体価が全体的に上昇せず中和抗体と同様な結果が得られなかった現段階の考察として、本インフルエンザワクチンは1世代目を使用しているためウイルス粒子が不完全な球状の形態となりHAサイトが一定しないためH I 抗体価が上がりにくい傾向になったと考えられる。

#### 5.結論

20歳以上65歳未満の日本人健康成人にK I B - P I Aの $5\mu\text{g}$ 、 $15\mu\text{g}$ を21日(±7)間隔で2回筋肉内接種したときの安全性が確認された。また、接種後の抗体産生が確認され、感染流行の予防に対し有効である可能性が示唆された。

#### 6.研究発表

「該当なし」

#### 7.その他

「該当なし」

## 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 鈴鹿回生病院内科

研 究 者 鈴木 彦次

研究期間 平成 18 年 8 月～平成 19 年 3 月

### 分担研究者

(1) 鈴鹿回生病院 内科医長 岡 宏次

### 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 $\mu$ g 又は 15 $\mu$ g の 2 用量の 2 回筋肉内接種として、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。途中中止例は 1 例であった。

安全性に関して、特に問題となる事象は発生しなかった。

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 済生会松阪総合病院内科

研 究 者 上村 泰弘

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 $\mu$ g 又は 15 $\mu$ g の 2 用量の 2 回筋肉内接種として、投与間隔は 3 週±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。途中中止例は 1 例であった。

安全性に関して、治験薬との因果関係は否定された。その他、特に問題となる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。

厚生労働科学研究費補助金  
治験推進研究事業  
メシル酸イマチニブ・ヒドロキシカルバミド  
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

## 成人膠芽腫に対するイマチニブとヒドロキシ カルバミドの併用療法に関する研究

所 属 国立がんセンター中央病院 脳神経科

研 究 者 渋谷壮一郎

研究期間 平成 18 年 4 月～平成 18 年 12 月

### 分担研究者

- (1) 国立がんセンター中央病院 頭頸胸部放射線治療室 成田善孝
- (2) 国立がんセンター中央病院 脳神経科 宮北康二
- (3) 国立がんセンター中央病院 通院治療センター 藤原康弘
- (4) 国立がんセンター中央病院 臨床試験・診療支援部 佐藤暁洋
- (5) 国立がんセンター東病院 臨床検査部 南 博信
- (6) 国立がんセンターがん対策情報センター 臨床試験・診療支援部 吉村健一
- (7) 国立がんセンター中央病院 臨床試験管理・推進室 後澤乃扶子

### 研究要旨

極めて予後不良である再発膠芽腫に対し、イマチニブ及びヒドロキシカルバミドの併用療法を実施するための第 I/II 相試験を行い、その有効性・安全性を確認する。本年度は、そのプロトコール作成のための体制を構築し、プロトコールコンセプトを作成した。

### 1.目的

前治療として手術および放射線療法が施行され、かつ 1 レジメン以上の化学療法による治療を受けたことのある再発または治療抵抗性の成人膠芽腫患者を対象として、イマチニブ及びヒドロキシカルバミドの併用療法の安全性および有効性を確認する。

### 2.方法

再発または治療抵抗性の成人膠芽腫患者を対象として、イマチニブ及びヒドロキシカルバミドの併用療法を実施するための体制を構築し、プロトコールコンセプトを作成する。

### 3.結果

#### 1) 試験治療

イマチニブはCYP3A4/5の基質であるため、この酵素を誘導する薬剤の影響を強く受ける。脳腫瘍術後患者の多くは、抗てんかん薬を服用しており、その内、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドンなどがこの酵素誘導薬剤に属する。従って、これらを服用しているか否かで、イマチニブ投与量の設定を変える必要がある。そこで、抗てんかん薬を服用していないか、酵素非誘導型の抗てんかん薬を服用している患者にはイマチニブ600mg/日+ヒドロキシカルバミド1000mg/日を連続経口投与し（A群）、酵素誘導型の抗てんかん薬の投与を受けている患者にはイマチニブ800～1000mg/日+ヒドロキシカルバミド1000mg/日を連続経口投与する治療計画を立てた（B群）。抗てんかん薬未服用または酵素非誘導型の抗てんかん薬服用患者においては20例に対し治療を行い、安全性プロファイルの検討を主要評価項目とする。副次的評価項目として、臨床的有效率（CR+PR+SDの割合）、奏効率（CR+PRの割合）、無増悪生存期間、6ヵ月の無増悪生存率、生存期間、血中薬物濃度とする。酵素誘導型の抗てんかん薬服用患者に対しては、3例に対しイマチニブ800mg/日+ヒドロキシカルバミド1000mg/日の連続投与を行い、有害事象が2例以下の場合、イマチニブを1000mgに増量し、安全性を確認する。

イマチニブはCYP3A4/5の基質であり、CYP3A4/5、CYP2D6及びCYP2C9の競合的阻害剤である。イマチニブと同様にCYP450アイソザイム（CYP2D6及びCYP3A4）と相互作用を生じることが知られている薬剤は、イマチニブ曝露量に対する影響が明らかに認められる。酵素誘導型抗てんかん薬（EIACD）はCYP3A4の酵素誘導を起こし、EIACD使用患者ではイマチニブの $t_{1/2}$ が有意に短縮、AUCは有意に低下することが明らかとなっている。これらのことからEIACDの使用患者と非使用患者との間でイマチニブ用量を変える必要があり、EIACDの使用状況により2つの群に層別することとした。

海外において、膠芽腫を対象として実施されたイマチニブ（600mg/日）およびヒドロキシカルバミド（1000mg/日）の併用療法での臨床試験で良好な結果を得ていること、本邦での他癌腫での承認用量の上限は800mg/日であるため、イマチニブの用量600mg/日は承認用量の範囲内であることなどから、今回、抗てんかん薬を服用していないか、酵素非誘導型の抗てんかん薬を服用している患者にはイマチニブ600mg/日+ヒドロキシカルバミド1000mg/日を連続経口投与し、酵素誘導型の抗てんかん薬の投与を受けている患者にはイマチニブ800～1000mg/日+ヒドロキシカルバミド1000mg/日を連続経口投与する治療計画を立てた。

酵素誘導型抗てんかん薬服用患者群ではDavidらによりイマチニブ1000mg（500mgを1

日2回) およびハイドロキシウレア 1000mg の投与量で海外にて第Ⅱ相臨床試験が実施されており、この試験で15名の患者に投与され安全性及び有効性とも良好な成績であった。しかしながら、本邦でのイマチニブの承認用量の上限は 800mg であることから、本治験でのイマチニブの開始用量は 800mg とし、その安全性を確認した上で、イマチニブを 1000mg に増量し、新たに登録を行うこととした。また、他癌腫ではあるが、国内の臨床試験の結果では血中薬物濃度や安全性および有効性における人種間差は認められていないことから、治験薬の投与量は海外と同じ投与量の導入が可能と考えた。

ヒドロキシカルバミドについては承認用量の上限が 2000mg であることから、本治験で用いる投与量 1000mg は十分に安全を確保できる投与量と考える。

本試験では本邦における併用療法の導入の可否を確認することを主眼とし用量設定は行わず、海外と同一の投与量にて本治験を実施することとした。

## 2) 選択基準

- 患者本人からの文書による同意がある。但し、説明内容の理解及び同意が可能であるが、神経症状により患者本人からの署名が困難である場合には、患者本人の同意の確認の署名に代わり、患者名を代筆者が署名してもよい。その場合には代筆者からも署名を得るものとする

代筆者：以下のものから患者本人が指名する

配偶者、成人の子または孫、父母、成人の兄弟姉妹、祖父母または法定代理人等それらの近親者に準ずると考えられるもの

- 組織スライド標本で膠芽腫であると確定診断されている
- 手術歴、放射線治療歴がならびに少なくとも1レジメン以上の抗癌剤治療歴を有する
- 放射線治療の影響を受けていない測定可能病変（Gd-MRI で最長径がスライス幅の2倍以上）を有する
- PS（ECOG）が0-2。但し、脳腫瘍による神経症状のみに起因したPS3は登録可能
- 20歳以上である
- 適切な臓器機能を有する。（以下のすべての条件を満たす）

ヘモグロビン：10 g / dL 以上

好中球：1500 /  $\mu$ L 以上

血小板：100,000 /  $\mu$ L 以上

血清クレアチニン：1.5 mg / dL 未満

血清 GOT：施設正常値の上限の2.5倍未満

血清 GPT：施設正常値の上限の2.5倍未満