

厚生労働科学研究（医療技術実用化
総合研究事業：治験推進研究）研究事業
沈降不活化インフルエンザワクチン（H5N1株）

平成20年度 総括・分担研究報告書

社団法人日本医師会

平成21（2009）年4月

沈降不活化プレパンデミック全粒子インフルエンザワクチンの健康小児を対象とした臨床試験

所 属 独立行政法人 国立病院機構 三重病院
研究者 神谷 齊
研究期間 平成20年4月～平成21年3月

分担研究者
なし

研究要旨

H5N1型インフルエンザに対する沈降不活化インフルエンザワクチン（財団法人阪大微生物病研究会製：BK-PIFA、学校法人北里研究所製：KIB-PIA）は、医師主導治験成績等に基づく承認申請の結果、既に製造販売承認を得ている。しかしながら、承認審査において、先の治験で対象とされなかった集団での検討が必要とされ、その中に小児集団での情報収集が求められた。そのため、小児に対する本ワクチンの免疫原性・安全性を検討するための医師主導治験を計画、実施することとし、本治験を適正かつ円滑な実施を可能とするための体制を構築した。

1.目的

小児に対する本ワクチンの免疫原性及び安全性を検討するため、健康小児を対象とした医師主導治験を治験薬ごとに実施する。本研究においては、治験を適正かつ円滑に実施することに加え、そのための治験実施体制の構築・管理を目的とする。

2.方法

本治験は、非盲検・無作為割付・多施設共同・医師主導治験であり、薬事法、GCP省令等を遵守して実施した。治験計画は、予め医薬品医療機器総合機構の対面助言を受けたうえで作成し、年齢に応じて用法・用量を複数群設定した。1治験あたりの最終的な目標被験者数は175例であり、年齢別の用法・用量は次のとおりである。

- ①6ヶ月以上3歳未満 0.1mL+0.1mL (im)、0.1mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.25mL (sc、im)
- ②3歳以上7歳未満 0.1mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.5mL (im)、0.5mL+0.5mL (sc、im)
- ③7歳以上13歳未満 0.1mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.5mL (im)、0.5mL+0.5mL (im)
- ④13歳以上20歳未満 0.5mL+0.5mL (im)

(1回目接種用量+2回目接種用量、im：筋肉内接種、sc：皮下接種)

多施設共同医師主導治験を実施するにあたり、治験調整医師事務局を中心に迅速な情報提供・共有を行うための治験専用ホームページを作成した。また、実施医療機関が作成したCRF（写）を専用サーバで管理することで情報伝達の迅速化に努めた。

3.結果

組み入れ被験者数は、BK、KIBいずれも187例であり、それぞれ3例、4例が途中中止された。免疫

原性及び安全性の結果は、今年度末時点ではデータ固定前であるためここでの詳細な記述は避けるが、免疫原性については多数の被験者で抗体価の上昇が見られている。安全性については因果関係の否定できない重篤な有害事象は発生しておらず、発現した有害事象はいずれも成人治験で観察された事象と同様であり小児に特化した事象は確認されていない。ただし、37.5℃以上の発熱の発現頻度が成人に比して高く、この点が効果安全性評価委員会でも重点的に議論された。その議論内容及びそれに先立つ医薬品医療機器総合機構での対面助言での助言内容並びに実施医療機関会議での実施可能性の検討を踏まえ、治験実施計画を一部修正し、投与量を減じた群も設定した。

発熱に関しては、接種当日あるいは翌日に体温が上昇し、その翌日には低下する事例が大半であった。また、1回目接種後での発現例が多く、2回目接種後での発現頻度は低下した。

治験調整医師事務局と実施医療機関間の情報共有は極めて効率的にやりとりでき、各治験9施設、合計18施設での多症例の実施であったが混乱なく治験を実施することができた。

4. 考察

限られた期間内に健康小児を2治験で350人超組み入れるという困難な治験であったが、本ワクチンの社会的な意義に基づく小児への適正使用方法の確立という目的に対し、実施医療機関及び被験者並びにその家族の協力が得られ、目標被験者数の組み入れを達成することができた。

接種後に見られた発熱については、実施医療機関への情報提供に加え、治験という極めて限定された状況下で管理できたこともあり、実施医療機関及び被験者の混乱も見られなかった。本ワクチンの承認内容は、小児への接種を現時点で除外する記載にはなっておらず、もし本治験成績に基づく小児への適正使用方法の提示がなされる前にH5N1型インフルエンザが流行することになった場合、全国の一般臨床現場で本ワクチンが小児に接種されるという状況もあり得、この場合に、成人と同一用量での小児への接種となった場合はより高頻度に発熱が観察されることも予想される。治験成績のない状況での小児への接種が及ぼすこのような反響を考えると、今回の小児治験の成績は、わが国の本ワクチン接種方針の決定に極めて重要な情報を提示することができるものと考えられる。

なお、本ワクチンの位置付けは、いわゆる定期接種あるいは任意接種されているワクチンと同列に語ることはできないと考える。本ワクチンは、重篤かつ緊急の感染症に対する備えとしてのワクチンであり、今回の免疫原性の結果と安全性の結果を正確に評価し、情報提供したうえで接種の可否が検討されるべきものである。

治験実施体制に関して、企業治験と比較して少ないヒューマンリソースでありながら速やかに治験実施体制が整備できたことは、先に実施した本ワクチンの成人治験での経験が活かされ、また、本研究で設立した治験調整医師事務局の運営や各種ツールが効率的に機能したことによるものと考えられる。

5. 結論

本ワクチンの小児に対する治験を実施した。平成21年度は、速やかに統計解析を実施し、総括報告書の作成を経て、治験薬提供者による小児への適正用量の設定に関する承認事項一部変更承認申請につなげる。

6. 研究発表

該当なし

7. その他

該当なし

以上

健康小児を対象とした臨床試験（沈降不活化インフルエンザワクチン）

所 属 国立病院機構 東京医療センター

研究者 岩田 敏

研究期間 平成 20 年 4 月～平成 21 年 3 月

研究分担者

なし

研究要旨

BK-PIFA の免疫原性及び安全性を検証するため、治験推進研究事業の「健康小児を対象とした臨床試験 [沈降不活化インフルエンザワクチン]」（以下、「本研究」という）により、医師主導治験として「BK-PIFA の健康小児を対象とした臨床試験」（以下、「本治験」という）を実施した。

なお、本研究は継続研究であり、平成 19 年度において治験の実施に必要な体制整備（医師主導治験に係る手順書等の作成、治験調整医師への調整業務の委嘱、キックオフミーティングへの参加、治験実施計画書等の作成、治験計画届書の提出）を実施した。

平成 20 年度においては、治験の実施（代諾者からの文書同意の取得、被験者の組入れ、治験薬の接種、観察・評価項目の実施、症例報告書の作成、直接閲覧の対応、記録の保存等）を実施した。

目的

健康小児を対象にBK-PIFA を筋肉内接種又は皮下接種した際の免疫原性及び安全性を検証する。

方法

本治験は、非盲検・無作為割付・多施設共同・医師主導治験であり、薬事法、GCP 省令等を遵守して実施した。

治験計画は、予め医薬品医療機器総合機構の対面助言を受けたうえで作成し、年齢に応じて用法・用量を複数設定した。最終的な全体の目標被験者数は 175 例であり、年齢別の用法・用量は次のとおりとなった。

- ①6ヶ月以上3歳未満 0.1mL+0.1mL (im)、0.1mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.25mL (sc、im)
- ②3歳以上7歳未満 0.1mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.5mL (im)、
0.5mL+0.5mL (sc、im)
- ③7歳以上13歳未満 0.1mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.5mL (im)、
0.5mL+0.5mL (im)
- ④13歳以上20歳未満 0.5mL+0.5mL (im)

(im：筋肉内接種、sc：皮下接種)

文書を用いて本治験の説明を行った後に、代諾者から文書にて同意を得られた被験者に対して、

登録センターにて割りつけられた用法・用量に従い治験薬を3週間±7日間の間隔をおいて2回接種し、それぞれ接種前、21日後に採血を行い、H5N1型インフルエンザウイルス（ベトナム株）に対する中和抗体価及びHI抗体価を測定し、治験期間中（42日間）の安全性を評価した。

結果

当院では39例を組み入れ、中止例は0例であった。免疫原性及び安全性の結果は、今年度末時点ではデータ固定前であるため、BK-PIFAの免疫原性及び安全性は不明であるが、本院で発生した有害事象は、いずれも重篤ではなく、一過性であった。また、発現した有害事象はいずれも成人治験で観察された事象と同様であり小児に特化した事象は確認されていない。また、因果関係の否定できない重篤な有害事象は発生していない。ただし、37.5℃以上の発熱の発現頻度が成人に比して高い傾向が明らかとなったため、効果安全性評価委員会における議論に加えて、医薬品医療機器総合機構での対面助言、実施医療機関会議での実施可能性の検討を踏まえ、平成20年8月に治験実施計画を一部修正し、投与量を減じた群を設定した。

考察

健康小児を極めて限られた期間で多数組み入れなければならないという困難な治験であったが、本ワクチンの社会的な意義に基づく小児への適正使用方法の確立という目的に対し、被験者及びその家族の協力が得られ、当院でも多くの被験者を組み入れることができた。

また、平成19年度の本研究で整備した体制を活用することにより、平成20年3月末に治験届を提出後、速やかに治験を開始することができ、GCP省令、標準業務手順書及び治験実施計画書からの重大な逸脱もなく質の高い治験を実施できた。今後は、これらのデータを評価したうえで総括報告書を作成する。

結論

本ワクチンの小児に対する治験を実施した。平成21年度は、速やかに統計解析を実施し、総括報告書の作成を経て、治験薬提供者による小児への適正用量の設定に関する承認事項一部変更承認申請に協力する。

研究発表

該当なし

健康小児を対象とした臨床試験〔沈降不活化インフルエンザワクチン〕

所 属 大阪南医療センター小児科
研 究 者 橋爪孝雄
研究期間 平成20年4月～平成21年3月

分担研究者

- (1) 大阪南医療センター小児科 山本よしこ
- (2) 大阪南医療センター小児科 林丈二
- (1) 大阪南医療センター治験管理室 平木精一
- (1) 大阪南医療センター治験管理室 羽田かおる
- (1) 大阪南医療センター治験管理室 藤原香織

研究要旨

BK-PIFAの健康小児に対する免疫原性及び安全性を検証するため、日本人健康小児を対象に非盲検無作為割付試験を多施設共同の医師主導治験で実施した。治験薬（BK-PIFA）は、1mL中に有効成分NIBRG-14ウイルスをHA含量として30 μ g及びアジュバント含有した液剤である。対象は、日本人健康小児175名で筋肉内接種では治験薬0.1mL、0.25mL又は0.5mLを3週間±7日間の間隔において2回筋肉内接種し、皮下接種では治験薬0.25mL又は0.5mLを3週間±7日間の間隔において2回皮下接種し、被験者の年齢により投与量を調整した。免疫原性は「H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価」及び「H5抗原に対するHI抗体価（ウマ血球）」を用いて評価した。また、安全性評価について検討した。その結果は治験の参加症例16例15名でH5N1型インフルエンザウイルスに対する有意な（4倍以上）中和抗体あるいはH5抗原に対する有意な抗体が検出された。治験薬との因果関係が否定できない有害事象が16名中15名において発現した。頻度が高かったのは発熱、頭痛、咳嗽で、発熱は11名の被験者で発現しグレード3の39 $^{\circ}$ C以上が5名であった。いずれも48～72時間以内に解熱した。接種部位では9名に疼痛、掻痒感、発赤、腫脹、熱感のいずれかを認めたが軽度であった。有効性の評価では抗体価の有意な上昇を認め、成人と同様に免疫性の誘導が確認された。安全性では接種後の16例中11例に発熱を認めた。成人ではみられなかった頻度であり、一過性の発熱であったが、今後の検討が必要である。

1. 目的

健康小児を対象に筋肉内及び皮下接種におけるBK-PIFAの免疫原性及び安全性を検討する。

2. 方法

本治験は、非盲検・無作為割付・多施設共同・医師主導治験であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則並びに薬事法、同施行令、同施行規則、GCP省令及びGCP省令に関連する通知を遵守して実施する。治験薬（BK-PIFA）は、1mL中に有効成分NIBRG-14ウイルスをHA含量として30 μ g及びアジュバント（水酸化アルミニウムゲル）をアルミニウムとして0.3mg含有し、振り混ぜると均等に白濁する液剤である。筋肉内接種では治験薬0.1mL、0.25mL又は0.5mLを3週間±7日間の間隔において2回筋肉内接種し、皮下接種では治験薬0.25mL又は0.5mLを3週間±7日間の間隔において2回皮下接種する。対象は、日本人健康小児175名（全実施医療機関9施設の合計）で、被験者の年齢により投与量を次のとおり調整する。

- ①6カ月以上3歳未満では、まず0.1mL→0.1mL筋肉内接種群 5例。0.1mL →0.25mL/回筋肉内与群 15例。0.25mL→0.25mL/回投与群20例（うち皮下接種群5例、筋肉内接種群15例）
- ②3歳以上7歳未満では0.1mL →0.25mL/回筋肉内投与群10例。0.25mL→0.25mL/回筋肉内接種群10例。0.25mL→0.5mL/回筋肉内接種群10例、0.5mL→0.5mL/回皮下接種群5例、0.5mL→0.5mL/回筋肉内接種筋肉内接種群20例を行う。
- ③7歳以上では、0.1mL →0.25mL/回投与群10例。0.25mL→0.25mL/回投与群10例（うち筋肉内接種群0.25mL→0.5mL/回投与群10例、0.5mL→0.5mL/回筋肉内接種50例を行う。

免疫原性評価には「H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価」及び「H5抗原に対するHI抗体価（ウマ血球）」を用い、本治験に組み込まれ、解析対象となるデータが全くない被験者を除いた最大の解析対象集団（Full Analysis Set）を主たる免疫原性解析対象集団とする（治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set）を用いた解析も実施する）。また、安全性評価には「有害事象及び副反応の種類、程度、持続期間及び発現割合」を用い、本治験に組み込まれ、1回以上の治験薬接種を受け、安全性に関する情報が得られた被験者のうちGCP不適合例を除いた集団とし、これを安全性解析対象集団とする。

3. 結果

治験の参加した症例は16例であった。男児 10例 女児6例 年齢は 1歳から13歳であった。

有効性

各被験者のH5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価あるいはH5抗原に対する抗体価においてワクチン接種後、接種前の4倍以上（陽転）の値となった被験者は16名中15名であった。1名は中和抗体価において接種前 <10→事後検査 20であった。

安全性

16名中、15名の被験者において治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した。自覚症状・他覚所見において頻度が高かったのは発熱、頭痛、咳嗽で、発熱は11名の被験者で発現しグレード3の39°C以上が5名であった。発熱時期は接種当日から2日に出現した。

いずれも48～72時間以内に解熱した。接種部位では9名に痙痛、掻痒感、発赤、腫脹、熱感のいずれかを認めたが軽度であった。

その他

保護者から2例で同意撤回の申し入れがあり2回目の接種は中止した。

1回目に接種3週後、6週後に検査、診察のみ実施した。

4. 考察

新型インフルエンザウィルスのパンデミックが危惧されている。その対策として検討小委員会から早期の検知監視体制および情報伝達体制、新型インフルエンザワクチン開発、増産、備蓄供給体制の整備の必要性が報告されている。すでに成人での治験も実施され、製造販売の許可も取得された。小児に対する免疫原性と安全性の情報はまだえられていないために、今回治験が実施された。有効性の評価では抗体価の有意な上昇を認め、成人と同様の結果を得た。安全性では接種後の16例中11例に発熱を認めた。これは成人の治験ではみられなかった頻度であり、一過性の発熱であったが、今後の検討が必要である。

5. 結論

平成20年度に治験を実施した。健康小児を対象に筋肉内及び皮下接種におけるBK-PIFAの免疫原性及び安全性を検討した。第1回接種後に発熱が16例中11例に出現した。H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価」及び「H5抗原に対するHI抗体価（ウマ血球）」を全員に有意な上昇を認めた。安全性では接種後の16例中11例に発熱、軽度の接種部位反応を認めた。

6. 研究発表

該当なし。

7. その他

該当なし。

健康小児を対象とした臨床試験 [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金沢医療センター
小児科
研究者 太田 和秀
研究期間 平成20年4月～平成21年3月

研究分担者

- (1) 独立行政法人国立病院機構金沢医療センター小児科 西田 巳香
(2) 独立行政法人国立病院機構金沢医療センター小児科 西浦 可祝

研究要旨

BK-PIFAの免疫原性及び安全性を検証するため、治験推進研究事業の「健康小児を対象とした臨床試験 [沈降不活化インフルエンザワクチン]」(以下、「本研究」という)により、医師主導治験として「BK-PIFAの健康小児を対象とした臨床試験」(以下、「本治験」という)を実施した。

なお、本研究は継続研究であり、平成19年度において治験の実施に必要な体制整備(医師主導治験に係る手順書等の作成、治験調整医師への調整業務の委嘱、キックオフミーティングへの参加、治験実施計画書等の作成、治験計画届書の提出)を実施した。

平成20年度においては、治験の実施(代諾者からの文書同意の取得、被験者の組入れ、治験薬の接種、観察・評価項目の実施、症例報告書の作成、直接閲覧の対応、記録の保存等)を実施した。

1. 目的

健康小児を対象にBK-PIFAを筋肉内接種又は皮下接種した際の免疫原性及び安全性を検証する。

2. 方法

本治験は、非盲検・無作為割付・多施設共同・医師主導治験であり、薬事法、GCP省令等を遵守して実施した。

治験計画は、予め医薬品医療機器総合機構の対面助言を受けたうえで作成し、年齢に応じて用法・用量を複数設定した。最終的な全体の目標被験者数は175例であり、年齢別の用法・用量は次のとおりとなった。

- ①6ヶ月以上3歳未満 0.1mL+0.1mL (im)、0.1mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.25mL (sc, im)
②3歳以上7歳未満 0.1mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.5mL (im)、
0.5mL+0.5mL (sc, im)
③7歳以上13歳未満 0.1mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.5mL (im)、
0.5mL+0.5mL (im)
④13歳以上20歳未満 0.5mL+0.5mL (im)

(im: 筋肉内接種、sc: 皮下接種)

文書を用いて本治験の説明を行った後に、代諾者から文書にて同意を得られた被験者に対して、登録センターにて割りつけられた用法・用量に従い治験薬を3週間±7日間の間隔をおいて2回接種し、それぞれ接種前、21日後に採血を行い、H5N1型インフルエンザウイルス(ベトナム株)に対する中和抗体価及びHI抗体価を測定し、治験期間中(42日間)の安全性を評価した。

3. 結果

当院では18例を組み入れた。免疫原性及び安全性の結果は、今年度末時点ではデータ固定前であるため、BK-PIFAの免疫原性及び安全性は不明であるが、本院で発生した有害事象は、いずれも重篤ではなく、一過性であった。また、発現した有害事象はいずれも成人治験で観察された事象と同様であり小児に特化した事象

は確認されていない。また、因果関係の否定できない重篤な有害事象は発生していない。ただし、37.5℃以上の発熱の発現頻度が成人に比して高い傾向が明らかとなったため、効果安全性評価委員会における議論に加えて、医薬品医療機器総合機構での対面助言、実施医療機関会議での実施可能性の検討を踏まえ、平成20年8月に治験実施計画を一部修正し、投与量を減じた群を設定した。

4.考察

健康小児を極めて限られた期間で多数組み入れなければならないという困難な治験であったが、本ワクチンの社会的な意義に基づく小児への適正使用方法の確立という目的に対し、被験者及びその家族の協力が得られ、当院でも多くの被験者を組み入れることができた。

また、平成19年度の本研究で整備した体制を活用することにより、平成20年3月末に治験届を提出後、速やかに治験を開始することができ、GCP省令、標準業務手順書及び治験実施計画書からの重大な逸脱もなく質の高い治験を実施できた。今後は、これらのデータを評価したうえで総括報告書を作成する。

5.結論

本ワクチンの小児に対する治験を実施した。平成21年度は、速やかに統計解析を実施し、総括報告書の作成を経て、治験薬提供者による小児への適正用量の設定に関する承認事項一部変更承認申請に協力する。

6.研究発表

該当なし。

7.その他

該当なし。

健康小児を対象とした臨床試験[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福岡病院 小児科
研究者 岡田 賢司
研究期間 平成 20 年 4 月～平成 21 年 3 月

研究分担者

- (1) 独立行政法人国立病院機構福岡病院 小児科 村上洋子
(2) 独立行政法人国立病院機構福岡病院 小児科 池井純子

研究要旨

BK-PIFA の免疫原性及び安全性を検証するため、治験推進研究事業の「健康小児を対象とした臨床試験 [沈降不活化インフルエンザワクチン]」（以下、「本研究」という）により、医師主導治験として「BK-PIFA の健康小児を対象とした臨床試験」（以下、「本治験」という）を実施した。

なお、本研究は継続研究であり、平成 20 年度において治験の実施に必要な体制整備（医師主導治験に係る手順書等の作成、治験調整医師への調整業務の委嘱、キックオフミーティングへの参加、治験実施計画書等の作成、治験計画届書の提出）を実施した。

平成 20 年度においては、治験の実施（代諾者からの文書同意の取得、被験者の組入れ、治験薬の接種、観察・評価項目の実施、症例報告書の作成、直接閲覧の対応、記録の保存等）を実施した。

1. 目的

健康小児を対象に BK-PIFA を筋肉内接種または皮下接種した際の免疫原性及び安全性を検証する。

2. 方法

本治験は、非盲検・無作為割付・多施設共同・医師主導治験であり、薬事法、GCP 症例等を遵守して実施した。

治験計画は、予め医薬品医療機器総合機構の対面助言を受けたくうえで作成し、年齢に応じて用法・用量を複数設定した。最終的な全体の目標被験者数は 175 例であり、年齢別の用法・用量は次のとおりとなった。

- | | |
|-----------------|--|
| ① 6 ヶ月以上 3 歳未満 | 0.1ml+0.1ml (im)、0.1ml+0.25ml (im)、0.25ml+0.25ml (sc、im) |
| ② 3 歳以上 7 歳未満 | 0.1ml+0.25ml (im)、0.25ml+0.25ml (im)、0.25ml+0.5ml (im)、
0.5ml+0.5ml (sc、im) |
| ③ 7 歳以上 13 歳未満 | 0.1ml+0.25ml (im)、0.25ml+0.25ml (im)、0.25ml+0.5ml (im)、
0.5ml+0.5ml (im) |
| ④ 13 歳以上 20 歳未満 | 0.5ml+0.5ml (im) |

(im : 筋肉内接種、sc : 皮下接種)

文書を用いて本治験の説明を行った後に、代諾者から文書にて同意を得られた被験者に対して、登録センターにて割りつけられた用法・用量に従い治験薬を 3 週間±7 日間の間隔をおいて 2 回接種し、それぞれ接種前、21 日後に採血を行い、H5N1 型インフルエンザウイルス（ベトナム株）に対する中和抗体価及び H1 抗体価を測定し、治験期間中（42 日間）の安全性を評価した。

3. 結果

当院では 18 例を組み入れた。免疫原性及び安全性の結果は、今年度末時点ではデータ固定前であるため、BK-PIFA の免疫原性及び安全性は不明であるが、本院で発生した有害事象は、いずれも重篤ではなく、一過性であった。また、発現した有害事象はいずれも成人治験で観察された事象と同様であり小児に特化

した事象は確認されていない。また、因果関係の否定できない重篤な有害事象は発生していない。ただし、37.5℃以上の発熱の発現頻度が成人に対して比して高い傾向が明らかとなったため、効果安全性評価委員会における議論に加えて、医薬品医療機器総合機構での対面助言、実施医療機関会議での実施可能性の検討を踏まえ、平成20年8月に治験実施計画を一部修正し、投与量を減じた群を設定した。

4. 考察

健康小児を極めて限られた期間で多数组み入れなければならないという困難な治験であったが、本ワクチンの社会的な意義に基づく小児への適正使用方法の確立という目的に対し、被験者及びその家族の協力が得られ、当院でも多くの被験者を組み入れることができた。

また、平成19年度の本研究で整備した体制を活用することにより、平成20年3月末に治験届を提出後、速やかに治験を開始することができ、GCP症例、標準業務手順書及び治験実施計画書からの重大な逸脱もなく質の高い治験を実施できた。今後は、これらのデータを評価したうえで総括報告書を作成する。

5. 結論

本ワクチンの小児に対する治験を実施した。平成21年度は、速やかに統計解析を実施し、総括報告書の作成を経て、治験薬提供者による小児への適正用量の設定に関する承認事項一部変更承認申請に協力する。

6. 研究発表

該当なし。

7. その他

該当なし。

以上

健康小児を対象とした臨床試験 〔沈降不活化インフルエンザワクチン〕

所 属 国立病院機構呉医療センター
・中国がんセンター 小児科
研究者 宮河 真一郎
研究期間 平成20年4月～平成21年3月

研究要旨

BK-PIFAの免疫原性及び安全性を検証するため、治験推進研究事業の「健康小児を対象とした臨床試験〔沈降不活化インフルエンザワクチン〕」（以下、「本研究」という）により、医師主導治験として「BK-PIFAの健康小児を対象とした臨床試験」（以下、「本治験」という）を実施した。

なお、本研究は継続研究であり、平成19年度において治験の実施に必要な体制整備（医師主導治験に係る手順書等の作成、治験調整医師への調整業務の委嘱、キックオフミーティングへの参加、治験実施計画書等の作成、治験計画届書の提出）を実施した。

平成20年度においては、治験の実施（代諾者からの文書同意の取得、被験者の組入れ、治験薬の接種、観察・評価項目の実施、症例報告書の作成、直接閲覧の対応、記録の保存等）を実施した。

1.目的

健康小児を対象にBK-PIFA/KIB-PIAを筋肉内接種又は皮下接種した際の免疫原性及び安全性を検証する。

2.方法

本治験は、非盲検・無作為割付・多施設共同・医師主導治験であり、薬事法、GCP省令等を遵守して実施した。

治験計画は、予め医薬品医療機器総合機構の対面助言を受けたうえで作成し、年齢に応じて用法・用量を複数設定した。最終的な全体の目標被験者数は175例であり、年齢別の用法・用量は次のとおりとなった。

- ①6ヶ月以上3歳未満 0.1mL+0.1mL (im)、0.1mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.25mL (sc, im)
- ②3歳以上7歳未満 0.1mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.5mL (im)、
0.5mL+0.5mL (sc, im)
- ③7歳以上13歳未満 0.1mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.5mL (im)、
0.5mL+0.5mL (im)
- ④13歳以上20歳未満 0.5mL+0.5mL (im)

(im：筋肉内接種、sc：皮下接種)

文書を用いて本治験の説明を行った後に、代諾者から文書にて同意を得られた被験者に対して、登録センターにて割りつけられた用法・用量に従い治験薬を3週間±7日間の間隔において2回接種し、それぞれ接種前、21日後に採血を行い、H5N1型インフルエンザウイルス（ベトナム株）に対する中和抗体価及びHI抗体価を測定し、治験期間中（42日間）の安全性を評価した。

3.結果

当院では18例を組み入れた。免疫原性及び安全性の結果は、今年度末時点ではデータ固定前であるため、BK-PIFAの免疫原性及び安全性は不明であるが、本院で発生した有害事象は、いずれも重篤ではなく、一過性であった。また、発現した有害事象はいずれも成人治験で観察された事象と同様であり小児に特化した事象は確認されていない。また、因果関係の否定できない重篤な有害事象は発生していない。ただし、37.5℃以上の発熱の発現頻度が成人に比して高い

傾向が明らかとなったため、効果安全性評価委員会における議論に加えて、医薬品医療機器総合機構での対面助言、実施医療機関会議での実施可能性の検討を踏まえ、平成20年8月に治験実施計画を一部修正し、投与量を減じた群を設定した。

4. 考察

健康小児を極めて限られた期間で多数組み入れなければならないという困難な治験であったが、本ワクチンの社会的な意義に基づく小児への適正使用方法の確立という目的に対し、被験者及びその家族の協力が得られ、当院でも多くの被験者を組み入れることができた。

また、平成19年度の本研究で整備した体制を活用することにより、平成20年3月末に治験届を提出後、速やかに治験を開始することができ、GCP省令、標準業務手順書及び治験実施計画書からの重大な逸脱もなく質の高い治験を実施できた。今後は、これらのデータを評価したうえで総括報告書を作成する。

5. 結論

本ワクチンの小児に対する治験を実施した。平成21年度は、速やかに統計解析を実施し、総括報告書の作成を経て、治験薬提供者による小児への適正用量の設定に関する承認事項一部変更承認申請に協力する。

6. 研究発表

該当なし

以上

健康小児を対象とした臨床試験〔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 岡山医療センター・小児科
研究者 久保 俊英
研究期間 平成 20 年 4 月～平成 21 年 3 月

研究分担者

- | | |
|---------------------------------|--------|
| (1) 独立行政法人 国立病院機構 岡山医療センター・小児科 | 白神 浩史 |
| (2) 独立行政法人 国立病院機構 岡山医療センター・小児科 | 金谷 誠久 |
| (3) 独立行政法人 国立病院機構 岡山医療センター・小児科 | 古山 輝久 |
| (4) 独立行政法人 国立病院機構 岡山医療センター・小児科 | 古城 真秀子 |
| (5) 独立行政法人 国立病院機構 岡山医療センター・小児科 | 清水 順也 |
| (6) 独立行政法人 国立病院機構 岡山医療センター・小児科 | 木村 健秀 |
| (7) 独立行政法人 国立病院機構 岡山医療センター・小児科 | 小倉 和郎 |
| (8) 独立行政法人 国立病院機構 岡山医療センター・小児科 | 塚原 紘平 |
| (9) 独立行政法人 国立病院機構 岡山医療センター・小児科 | 森田 啓督 |
| (10) 独立行政法人 国立病院機構 岡山医療センター・小児科 | 今井 剛 |
| (11) 独立行政法人 国立病院機構 岡山医療センター・小児科 | 森 茂弘 |
| (12) 独立行政法人 国立病院機構 岡山医療センター・小児科 | 宮島 悠子 |

研究要旨

BK-PIFA の免疫原性及び安全性を検証するため、治験推進研究事業の「健康小児を対象とした臨床試験〔沈降不活化インフルエンザワクチン〕」（以下、「本研究」という）により、医師主導治験として「BK-PIFA の健康小児を対象とした臨床試験」（以下、「本治験」という）を実施した。

なお、本研究は継続研究であり、平成 19 年度において治験の実施に必要な体制整備（医師主導治験に係る手順書等の作成、治験調整医師への調整業務の委嘱、キックオフミーティングへの参加、治験実施計画書等の作成、治験計画届書の提出）を実施した。

平成 20 年度においては、治験の実施（代諾者からの文書同意の取得、被験者の組入れ、治験薬の接種、観察・評価項目の実施、症例報告書の作成、直接閲覧の対応、記録の保存等）を実施した。

目的

健康小児を対象に BK-PIFA を筋肉内接種又は皮下接種した際の免疫原性及び安全性を検証する。

方法

本治験は、非盲検・無作為割付・多施設共同・医師主導治験であり、薬事法、GCP 省令等を遵守して実施した。

治験計画は、予め医薬品医療機器総合機構の対面助言を受けたうえで作成し、年齢に応じて用法・用量を複数設定した。最終的な全体の目標被験者数は 175 例であり、年齢別の用法・用量は次のとおりとなった。

- | | |
|----------------|--|
| ①6 ヶ月以上 3 歳未満 | 0.1mL+0.1mL (im)、0.1mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.25mL (sc、im) |
| ②3 歳以上 7 歳未満 | 0.1mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.5mL (im)、
0.5mL+0.5mL (sc、im) |
| ③7 歳以上 13 歳未満 | 0.1mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.5mL (im)、
0.5mL+0.5mL (im) |
| ④13 歳以上 20 歳未満 | 0.5mL+0.5mL (im) |

(im：筋肉内接種、sc：皮下接種)

文書を用いて本治験の説明を行った後に、代諾者から文書にて同意を得られた被験者に対して、登録センターにて割りつけられた用法・用量に従い治験薬を3週間±7日間の間隔において2回接種し、それぞれ接種前、21日後に採血を行い、H5N1型インフルエンザウイルス（ベトナム株）に対する中和抗体価及びHI抗体価を測定し、治験期間中（42日間）の安全性を評価した。

結果

当院では33例を組み入れ、中止例は1例であった。免疫原性及び安全性の結果は、今年度末時点ではデータ固定前であるため、BK-PIFAの免疫原性及び安全性は不明であるが、本院で発生した有害事象は、いずれも重篤ではなく、一過性であった。また、発現した有害事象はいずれも成人治験で観察された事象と同様であり小児に特化した事象は確認されていない。ただし、37.5℃以上の発熱の発現頻度が成人に比して高い傾向が明らかとなったため、効果安全性評価委員会における議論に加えて、医薬品医療機器総合機構での対面助言、実施医療機関会議での実施可能性の検討を踏まえ、平成20年8月に治験実施計画を一部修正し、投与量を減じた群を設定した。

考察

健康小児を極めて限られた期間で多数組み入れなければならないという困難な治験であったが、本ワクチンの社会的な意義に基づく小児への適正使用方法の確立という目的に対し、被験者及びその家族の協力が得られ、当院でも多くの被験者を組み入れることができた。

また、平成19年度の本研究で整備した体制を活用することにより、平成20年3月末に治験届を提出後、速やかに治験を開始することができ、GCP省令、標準業務手順書及び治験実施計画書からの重大な逸脱もなく質の高い治験を実施できた。今後は、これらのデータを評価したうえで総括報告書を作成する。

結論

本ワクチンの小児に対する治験を実施した。平成21年度は、速やかに統計解析を実施し、総括報告書の作成を経て、治験薬提供者による小児への適正用量の設定に関する承認事項一部変更承認申請に協力する。

研究発表

該当なし

健康小児を対象とした臨床試験

[沈降不活化インフルエンザワクチン]に関する研究

所 属 独立行政法人 国立病院機構
千葉医療センター 小児科
研究者 小児科医長 安田 敏行
研究期間 平成20年4月～平成21年3月

研究分担者

- (1) 独立行政法人国立病院機構 千葉医療センター 小児科 重田 みどり
(2) 独立行政法人国立病院機構 千葉医療センター 小児科 大嶋 寛子

研究要旨

BK-PIFAの免疫原性及び安全性を検証するため、治験推進研究事業の「健康小児を対象とした臨床試験 [沈降不活化インフルエンザワクチン]」（以下、「本研究」という）により、医師主導治験として「BK-PIFAの健康小児を対象とした臨床試験」（以下、「本治験」という）を実施した。

なお、本研究は継続研究であり、平成19年度において治験の実施に必要な体制整備（医師主導治験に係る手順書等の作成、治験調整医師への調整業務の委嘱、キックオフミーティングへの参加、治験実施計画書等の作成、治験計画届書の提出）を実施した。

平成20年度においては、治験の実施（代諾者からの文書同意の取得、被験者の組入れ、治験薬の接種、観察・評価項目の実施、症例報告書の作成、直接閲覧の対応、記録の保存等）を実施した。

1.目的

健康小児を対象にBK-PIFAを筋肉内接種又は皮下接種した際の免疫原性及び安全性を検証する。

2.方法

本治験は、非盲検・無作為割付・多施設共同・医師主導治験であり、薬事法、GCP省令等を遵守して実施した。

治験計画は、予め医薬品医療機器総合機構の対面助言を受けたうえで作成し、年齢に応じて用法・用量を複数設定した。最終的な全体の目標被験者数は175例であり、年齢別の用法・用量は次のとおりとなった。

- ①6ヶ月以上3歳未満 0.1mL+0.1mL (im)、0.1mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.25mL (sc、im)
②3歳以上7歳未満 0.1mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.5mL (im)、
0.5mL+0.5mL (sc、im)
③7歳以上13歳未満 0.1mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.5mL (im)、
0.5mL+0.5mL (im)
④13歳以上20歳未満 0.5mL+0.5mL (im)

(im：筋肉内接種、sc：皮下接種)

文書を用いて本治験の説明を行った後に、代諾者から文書にて同意を得られた被験者に対して、登録センターにて割りつけられた用法・用量に従い治験薬を3週間±7日間の間隔において2回接種し、それぞれ接種前、21日後に採血を行い、H5N1型インフルエンザウイルス（ベトナム株）に対する中和抗体価及びHI抗体価を測定し、治験期間中（42日間）の安全性を評価した。

3.結果

当院では12例を組み入れ、中止例は0例あった。免疫原性及び安全性の結果は、今年度末時点ではデータ固定前であるため、BK-PIFAの免疫原性及び安全性は不明であるが、本院で発生

した有害事象は、いずれも重篤ではなく、一過性であった。また、発現した有害事象はいずれも成人治験で観察された事象と同様であり小児に特化した事象は確認されていない。また、因果関係の否定できない重篤な有害事象は発生していない。ただし、37.5℃以上の発熱の発現頻度が成人に比して高い傾向が明らかとなったため、効果安全性評価委員会における議論に加えて、医薬品医療機器総合機構での対面助言、実施医療機関会議での実施可能性の検討を踏まえ、平成20年8月に治験実施計画を一部修正し、投与量を減じた群を設定した。

4. 考察

健康小児を極めて限られた期間で多数組み入れなければならないという困難な治験であったが、本ワクチンの社会的な意義に基づく小児への適正使用方法の確立という目的に対し、被験者及びその家族の協力が得られ、当院でも多くの被験者を組み入れることができた。

また、平成19年度の本研究で整備した体制を活用することにより、平成20年3月末に治験届を提出後、速やかに治験を開始することができ、GCP省令、標準業務手順書及び治験実施計画書からの重大な逸脱もなく質の高い治験を実施できた。今後は、これらのデータを評価したうえで総括報告書を作成する。

5. 結論

本ワクチンの小児に対する治験を実施した。平成21年度は、速やかに統計解析を実施し、総括報告書の作成を経て、治験薬提供者による小児への適正用量の設定に関する承認事項一部変更承認申請に協力する。

6. 研究発表

該当なし

7. その他

なし

健康小児を対象とした臨床試験 [沈降不活化インフルエンザワクチン]

所 属 国立病院機構 九州医療センター

研究者 佐藤 和夫

研究期間 平成20年4月～平成21年3月

分担研究者

- (1) 国立病院機構 九州医療センター 宇梶 光大郎
- (2) 国立病院機構 九州医療センター 坂本 慶

研究要旨

BK-PIFAの健康小児に対する免疫原性及び安全性を検証するため、日本人健康小児を対象に非盲検無作為割付試験を多施設共同の医師主導治験で実施する。

なお、治験実施は平成20年度であり、平成19年度は治験の実施に必要な体制整備を実施した。

その結果、平成20年度早々に治験を開始することが可能となった。

1. 目的

健康小児を対象に筋肉内及び皮下接種におけるBK-PIFAの免疫原性及び安全性を検討する。

2. 方法

本治験は、非盲検・無作為割付・多施設共同・医師主導治験であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則並びに薬事法、同施行令、同施行規則、GCP省令及びGCP省令に関連する通知を遵守して実施する。治験薬（BK-PIFA）は、1mL中に有効成分NIBRG-14ウイルスをHA含量として30 μ g及びアジュバント（水酸化アルミニウムゲル）をアルミニウムとして0.3mg含有し、振り混ぜると均等に白濁する液剤である。筋肉内接種では治験薬0.25mL又は0.5mLを3週間±7日間の間隔をおいて2回筋肉内接種し、皮下接種では治験薬0.25mL又は0.5mLを3週間±7日間の間隔をおいて2回皮下接種する。対象は、日本人健康小児120例（全実施医療機関9施設の合計）で、被験者の年齢により投与量を次のとおり調整する。

- ①6カ月以上3歳未満では、まず0.25mL/回投与群20例（うち皮下接種群5例、筋肉内接種群15例）から開始する。0.25mL/回投与群の計20例の安全性評価の後に、0.5mL/回投与群25例（うち皮下接種群5例、筋肉内接種群20例）を行う。
- ②3歳以上7歳未満では、0.5mL/回投与群25例（うち皮下接種群5例、筋肉内接種群20例）を行う。
- ③7歳以上では、0.5mL/回筋肉内接種を行う。

免疫原性評価には「H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価」及び「H5抗原に対するHI抗体価（ウマ血球）」を用い、本治験に組み込まれ、解析対象となるデータが全くない被験者を除いた最大の解析対象集団（Full Analysis Set）を主たる免疫原性解析対象集団とする（治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set）を用いた解析も実施する）。また、安全性評価には「有害事象及び副反応の種類、程度、持続期間及び発現割合」を用い、本治験に組み込まれ、1回以上の治験薬接種を受け、安全性に関する情報が得られた被験者のうちGCP不適合例を除いた集団とし、これを安全性解析対象集団とする。

3. 結果

治験の実施は平成20年度を予定（治験実施予定期間：平成20年4月～平成20年12月）しており、平成19年度は治験の実施に必要な体制整備を実施した。

1) 医師主導治験に係る手順書等の作成

自ら治験を実施する者は、治験実施計画書の作成、治験薬の管理、副作用情報等の収集、記録の保存その他の治験の実施の準備及び管理に係る業務の手順書を作成しなければならない。また、多施設共同治験において、業務の均質化という観点からは全実施医療機関で同一の手順書を使用することが望まし

い。そのため、治験調整事務局が開設した医師主導治験専用ホームページに掲載されている案に基づいて国立病院機構九州医療センター版の手順書等を作成した。

2) 治験調整医師への調整業務の委嘱

本治験は多施設共同治験であり、自ら治験を実施する者は、当該治験実施医療機関における当該治験実施計画書の解釈その他治験の細目について調整する業務を治験調整医師に委嘱することができる。そのため、前述の手順書に従って独立行政法人国立病院機構三重病院神谷齊及び独立行政法人国立病院機構三重病院中野貴司と治験調整業務委嘱書及び治験調整業務委嘱受諾書を取り交わし、調整業務を委嘱した。

3) キックオフミーティングへの参加

治験の実施にあたり、本治験の実施体制、治験推進研究事業の事務手続き、具体的な業務内容等を確認するため、治験調整事務局が開催したキックオフミーティングにCRC等の治験関係者とともに参加した。

4) 治験実施計画書等の作成

本治験は多施設共同治験であり、1つの治験実施計画書に基づいて複数の実施医療機関で治験を実施するが、治験実施計画書作成の責任者は当該実施医療機関の自ら治験を実施する者である。そのため、治験調整事務局が開設した医師主導治験専用ホームページに掲載されている案に基づいて国立病院機構九州医療センター版の治験実施計画書及びその他治験の実施に必要な資料（治験薬概要書、説明文書・同意文書（代諾者用）、アセント文書（幼児～小学校低学年用及び小学校高学年～中学生用）、症例報告書の見本、症例報告書、症例報告書の変更又は修正の手引書、健康観察日誌、治験参加カード等）を作成した。

5) 連名での治験計画届書の届出

本治験は医師主導治験であるため、厚生労働大臣への治験計画届書の届出時期は治験審査委員会の開催後で、その届出には治験審査委員会の意見書、実施医療機関の長の治験の実施に関する承諾書の資料が必要なる。そのため、治験審査委員会終了後これらの資料等を治験調整事務局に速やかに提出し、各実施医療機関の自ら治験を実施する者の連名とした治験計画届書の治験計画届書の可能とした。

4. 考察

平成20年1月に治験の準備を開始したが、医師主導治験専用ホームページ等を活用することで、平成20年3月中に治験計画届出書の届出を完了し、平成20年度早々に治験を開始することが可能となった。11名の被験者で治験実施し、1名において重篤有害事象が発生した。安全性の確認は継続観察し、最終的に治験との因果関係は無しと判断された。

5. 結論

平成20年度は治験を実施し、健康小児を対象に筋肉内及び皮下接種におけるBK-PIFAの免疫原性及び安全性を検討する。

6. 研究発表

該当なし。

7. その他

該当なし。

以上

健康小児を対象とした臨床試験〔沈降不活化インフルエンザワクチン〕

所 属： 順天堂大学医学部附属順天堂医院
小児科・思春期科

研究者： 清水 俊明

研究期間： 平成20年4月～平成21年3月

分担研究者

- | | | |
|---------------------|----------|--------|
| (1) 順天堂大学医学部附属順天堂医院 | 小児科・思春期科 | 永田 智 |
| (2) 順天堂大学医学部附属順天堂医院 | 小児科・思春期科 | 大塚 宜一 |
| (3) 順天堂大学医学部附属順天堂医院 | 小児科・思春期科 | 奥村 彰久 |
| (4) 順天堂大学医学部附属順天堂医院 | 小児科・思春期科 | 斎藤 正博 |
| (5) 順天堂大学医学部附属順天堂医院 | 小児科・思春期科 | 稀代 雅彦 |
| (6) 順天堂大学医学部附属順天堂医院 | 小児科・思春期科 | 東海林 宏道 |
| (7) 順天堂大学医学部附属順天堂医院 | 小児科・思春期科 | 久田 研 |

研究要旨

KIB-PIAの免疫原性及び安全性を検証するため、治験推進研究事業の「健康小児を対象とした臨床試験〔沈降不活化インフルエンザワクチン〕」（以下、「本研究」という）により、医師主導治験として「KIB-PIAの健康小児を対象とした臨床試験」（以下、「本治験」という）を実施した。

なお、本研究は継続研究であり、平成19年度において治験の実施に必要な体制整備（医師主導治験に係る手順書等の作成、治験調整医師への調整業務の委嘱、キックオフミーティングへの参加、治験実施計画書等の作成、治験計画届書の提出）を実施した。

平成20年度においては、治験の実施（代諾者からの文書同意の取得、被験者の組入れ、治験薬の接種、観察・評価項目の実施、症例報告書の作成、直接閲覧の対応、記録の保存等）を実施した。

1.目的

健康小児を対象にKIB-PIAを筋肉内接種又は皮下接種した際の免疫原性及び安全性を検証する。

2.方法

本治験は、非盲検・無作為割付・多施設共同・医師主導治験であり、薬事法、GCP省令等を遵守して実施した。

治験計画は、予め医薬品医療機器総合機構の対面助言を受けたうえで作成し、年齢に応じて用法・用量を複数設定した。最終的な全体の目標被験者数は175例であり、年齢別の用法・用量は次のとおりとなった。

- | | |
|-------------|--|
| ①6ヶ月以上3歳未満 | 0.1mL+0.1mL (im)、0.1mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.25mL (sc、im) |
| ②3歳以上7歳未満 | 0.1mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.5mL (im)、
0.5mL+0.5mL (sc、im) |
| ③7歳以上13歳未満 | 0.1mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.5mL (im)、
0.5mL+0.5mL (im) |
| ④13歳以上20歳未満 | 0.5mL+0.5mL (im) |

(im：筋肉内接種、sc：皮下接種)

文書を用いて本治験の説明を行った後に、代諾者から文書にて同意を得られた被験者に対して、登録センターにて割りつけられた用法・用量に従い治験薬を3週間±7日間の間隔において2回接種し、それぞれ接種前、21日後に採血を行い、H5N1型インフルエンザウイルス（ベトナム株）に対する中和抗体価及びHI抗体価を測定し、治験期間中（42日間）の安全性を評価した。