

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）

独立行政法人国立病院機構

所 属 名古屋医療センター臨床研究センター

研究者 堀部 敬三

研究期間 平成20年1月～平成21年3月

研究分担者

(1)名古屋医療センター小児科 美濃和 茂

(2)名古屋医療センター小児科 前田 尚子

研究要旨

1歳から17歳までの健康小児30例を対象に筋肉内及び皮下接種におけるKIB-PIAの免疫原性及び安全性を検討した。中和抗体価およびHI抗体価の抗体陽転率は、1回接種後では37～40%に留まったが、2回接種後で86～96%と高い抗体陽転率が得られた。発熱と局所の疼痛を高頻度に認めたが、重篤な有害事象はなかった。特に7歳未満で発熱が高率に認められたため低用量による接種が推奨された。

1.目的

健康小児を対象に筋肉内及び皮下接種における KIB-PIA 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した。治験薬（KIB-PIA）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回皮下接種した。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して開始した。

①6か月以上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。

しかし、低年齢層で発熱が多発したことから平成20年8月に以下の治験実施計画書の改訂を行った。

①6か月以上3歳未満の被験者における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）の実施を中止し、以下の接種を追加する。接種部位はいずれも筋肉内接種とする。

6か月以上3歳未満の被験者は2群設定し、

① 1回目投与0.1mL/回、2回目投与0.1mL/回を5例、

② 1回目投与0.1mL/回、2回目投与0.25mL/回を15例
を行う。

②3歳以上7歳未満及び7歳以上13歳未満の被験者はそれぞれ3群を設定し、

① 1回目投与0.1mL/回、2回目投与0.25mL/回を10例

② 1回目投与0.25mL/回、2回目投与0.25mL/回を10例

③ 1回目投与0.25mL/回、2回目投与0.5mL/回を10例
を行う。

治験実施計画書3.0版改訂前に組み入れられた被験者は、改訂前の用量により実施した。

治験の評価として、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）」を用いて解析した。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」を用いて解析した。

3.結果

平成20年4月14日から治験を開始し、当初予定の18症例を組み入れて実施した。また、治験実施計画書3.0版に改訂された後に更に12症例を追加して組み入れた。

最初の18例は6か月以上3歳未満5例、3歳以上7歳未満4例、7歳以上9例で、平成20年4月22日から平成20年7月28日までに1回目接種を実施した。しかし、2回目接種および事後検査は、16例で実施したが、2例が同意撤回のため中止となり未実施となった。ただし、2回目接種前の採血は実施した。

追加の12例は6か月以上3歳未満1例、3歳以上7歳未満5例、7歳以上13歳未満6例で、平成20年8月20日から12月8日までに1回目接種を実施した。2回目接種および事後検査も全例に実施できた。

免疫原性の評価として、主要評価項目である中和抗体価の抗体陽転率は、2回目接種前で30例中11例（37%）、事後検査で28例中24例（86%）であった。年齢階層別では、6か月以上3歳未満では、2回目接種前で6例中3例（50%）、事後検査で6例中5例（83%）、3歳以上7歳未満では、2回目接種前で9例中3例（33%）、事後検査で7例中7例（100%）、7歳以上13歳未満では、2回目接種前で13例中3例（23%）、事後検査で13例中10例（77%）、そして、13歳以上では、2回目接種前および事後検査ともに2例中2例（100%）であった。また、HI抗体価の抗体陽転率は、2回目接種前で30例中12例（40%）、事後検査で28例中27例（96%）であった。年齢階層別では、6か月以上3歳未満では、2回目接種前で6例中2例（33%）、事後検査で6例中6例（100%）、3歳以上7歳未満では、2回目接種前で9例中4例（44%）、事後検査で7例中6例（86%）、7歳以上13歳未満では、2回目接種前で13例中5例（38%）、事後検査で13例中13例（100%）、そして、13歳以上では、2回目接種前で2例中1例（50%）、事後検査は2例中2例（100%）であった。

安全性の評価では、有害事象として発熱が30例中12例にみられ、6か月以上3歳未満では6例中5例（83%）、3歳以上7歳未満では9例中5例（56%）、7歳以上では15例中2例（13%）と低年齢ほど高頻度であった。計画書の変更により13歳未満の発熱が、16例中8例（50%）から12例中4例（33%）に減少した。その他の全身所見としては、鼻汁9例、咳嗽6例、頭痛6例、倦怠感3例、嘔吐、咽頭痛、口周囲発赤、咽頭痛、後頭部痛、発疹、息苦しさ、鼻骨打撲傷が各1例にみられた。しかし、重篤なものはなく、全ての事例で回復が確認された。また、接種部位に関しては、疼痛を18例に認め、3歳以上7歳未満で9例中8例（89%）、7歳以上で15例中10例（67%）と高頻度であった。その他、発赤6例、腫脹4例、痒感3例、硬結1例を認めたが、重篤なものはなく全ての事例で回復が確認された。

4.考察

治験実施計画書に基づいて1歳から17歳までの健康小児30例においてKIB-PIAの免疫原性及び安全性を検討した。低年齢層で発熱が多発したことから、途中で実施計画書を変更し、7歳未満の被験者では0.1mL/回から投与することとし、接種部位も局所反応が少ない筋肉内に統一した。発熱以外では、感冒症状が比較的高頻度であったが、重篤なものではなく比較的安全であると考えられた。有効性については、中和抗体価およびHI抗体価の抗体陽転率は、1回接種後では、37~40%に留まったが、2回接種後で86~96%と高い抗体陽転率が得られており、小児において2回接種の必要性が考えられた。

5.結論

健康小児を対象に筋肉内及び皮下接種におけるKIB-PIAの免疫原性及び安全性を検討した。2回接種により高い抗体陽転率が期待できた。特に7歳未満で発熱が高率に認められたため低用量による筋肉内接種が推奨された。

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 藤田保健衛生大学病院 小児科
研究者 浅野喜造
研究期間 平成20年1月～平成21年3月

研究分担者

(1) なし

研究要旨

健康小児を対象とした、KIB-PIAの免疫原性、安全性を評価するために、藤田保健衛生大学内での治験進行準備を進め、33例に対し非盲検・無作為割付試験を行った。その結果、抗体価の上昇はほとんどの対象例で確認され、少なくとも血中の液性免疫誘導に関しては十分な効果が確認された。しかしながら初回接種時の発熱が高頻度に認められ、特に幼小児への接種時においてはほとんどの小児で38℃以上の発熱を認めた。この結果に基づき、初回接種量を0.1mlまで減量して検討したが、若干発熱の程度、頻度の改善が認められたものの相変わらず発熱率は高かった。

1. 目的

健康小児を対象に、筋肉内及び皮下接種におけるKIB-PIA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。

1) 材料：治験薬（KIB-PIA）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。

2) Study design：

接種スケジュール：

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50例を行う。

Ver. 3. 改訂版（副反応としての発熱の発生頻度が高かったため）

①6ヶ月以上3歳未満は1回目0.1mL、2回目0.1mL（5例）又は1回目0.1mL、2回目0.25mL（15例）

②3歳以上13歳未満は1回目0.1mL、2回目0.25mL（20例）、1回目0.25mL、2回目0.25mL（20例）
又は1回目0.25mL、2回目0.5mL（20例）

免疫原性評価：「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）」による。

安全性評価：「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

平成19年度

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藤田保健衛生大学病院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藤田保健衛生大学病院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。

平成20年度

1) 1回目、2回目同量接種

6ヶ月から3歳未満は4名（1例皮下接種、3例筋肉内接種）、3歳以上は8名（1名皮下接種、7名筋肉内接種）に対し、それぞれ1回目、2回目に規定量のワクチンを接種した。17歳の1例を除き、有意な抗体価上昇を確認した。副反応として、3歳未満例全例、3歳以上においては8例中5例（62.5%）で接種当日あるいは接種後1日で発熱を認めた。1例を除き38℃以上の発熱だった。2回目の追加接種時に発熱を認めたのは、全体で2例あった。局所の発赤、疼痛は12例中6例（50.0%）で認められたが、いずれも許容範囲内であった。

2) Ver. 3改訂版に沿った接種

6か月から3歳未満は8名（0.1ml⇒0.1ml：2例、0.1ml⇒0.25ml：6例）、3歳以上は13名（0.1ml⇒0.25ml：4例、0.25ml⇒0.25ml：4例、0.25ml⇒0.5ml：5例）をエンロールした。7歳の1例を除き40倍以上の抗体を獲得した。6か月から3歳未満での接種後発熱は、0.1mlに接種量を減少しても8例中6例（75%）で認められた。また、追加接種時の発熱は3例で認められた。一方、3歳以上の対象については、0.1ml群では4例中1例（25%）で発熱、0.25ml群では13例中7例（53.8%）で発熱を認めた。追加接種時に発熱を認めたのは1例のみであった。局所の発赤、疼痛は21例中15例（71.4%）で認められた。

4. 考察

KIB-PIAの免疫原性は、血中の液性免疫誘導という観点では良好な結果が得られた。しかしながら、実際のH5N1感染において感染制御あるいは軽症化に必要な抗体価は明確でなく、今回の対象児が獲得した抗体価が十分かどうかは不明である。また、インフルエンザの感染防御には、気道での粘膜免疫が重要な役割を果たすと考えられ、今後そのような観点からの解析も求められる。副反応については、初回接種時の発熱が問題として挙げられる。H5N1が新型インフルエンザの起因ウイルスとなったと仮定して、その臨床症状が重篤であれば今回の発熱は問題にならないかもしれないが、一般的な予防接種の観点からは許容範囲を超える副反応と考えられる。また、本治験での対象者数は限られており、幸い熱性痙攣を発症した症例はいなかった。しかしながら実際に本ワクチンを広く一般に使用する際には、多数の熱性痙攣患者、そして中には重篤な中枢神経系合併症を引き起こす症例が出現する懸念がある。この点についても今後十分に検討する必要があると思われる。

5. 結論

KIB-PIAは、少なくとも血中の液性免疫誘導に関しては十分な効果が確認された。しかしながら初回接種時の発熱が高頻度に認められ、特に幼小児への接種時においてはほとんどの小児で38℃以上の発熱を認めた。この結果に基づき、初回接種量を0.1mlまで減量して検討したが、若干発熱の程度、頻度の改善が認められたものの相変わらず、発熱率は高かった。

6. 研究発表

該当なし。

7. その他

特になし。

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 愛知県厚生農業協同組合連合会 江南厚生病院
研究代表者 尾崎 隆男
研究期間 平成20年1月～平成21年3月

研究分担者

愛知県厚生農業協同組合連合会	江南厚生病院	小児科	西村直子
愛知県厚生農業協同組合連合会	江南厚生病院	小児科	鈴木道雄
愛知県厚生農業協同組合連合会	江南厚生病院	小児科	成田敦

研究要旨

KIB-PIA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。

1. 目的

健康小児を対象に筋肉内及び皮下接種におけるKIB-PIA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（KIB-PIA）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。平成20年度早々に治験を開始し、被験者の登録、治験の実施、平成21年2月治験終了報告に至った。

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愛知県厚生農業協同組合連合会昭和病院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愛知県厚生農業協同組合連合会昭和病院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。

6) 治験の実施

愛知県厚生農業協同組合連合会昭和病院から愛知県厚生農業協同組合連合会江南厚生病院に実施医療機関名の変更を届け、当院では、予定された被験者数18例のうち15例を組み入れた。6カ月以上3歳未満は3例（いずれも0.25mL/回筋肉内接種）、3歳以上7歳未満は6例（うち0.5mL/回皮下接種群1例、0.5mL/回筋肉内接種群5例）、7歳以上6例（0.5mL/回筋肉内接種）であった。

治験実施計画書（2.0版まで）に従い治験を開始したところ、治験薬接種後に発熱する被験者が多く見られた。これを受け、発熱の発生状況及び一部被験者について測定した抗体価測定結果を効果安全性評価委員会で検討した結果、小児に対する、より適切な用量を設定するために、発熱の発生をより低減し、かつ抗体価の上昇が期待される用量として被験者の年齢ごとにさらに複数の用量を設定する多施設共同・医師主導治験治験による実施計画書3.0版を作成し、55例追加の予定となったが、当院では治験実施計画書3.0版には参加せず、残す被験者3例の組み入れを断念した。

治験実施計画書（2.1版）による安全性評価に関して、治験薬1回目接種日（Day0）から事後観察日まで発現した当院での有害事象及び副反応の発現例数（発現率）は15例（100%）であり、重症度別有害事象発現件数は、grade 4の1件、grade 3の4件、grade 2の15件、grade 1の31件、grade Cの1件、grade Bの6件、grade Aの16件の計74件であったがいずれの場合も回復した。

主な有害事象及び副反応は、全身性反応（自覚症状・他覚所見）において発熱、頭痛などが、接種部位反応において疼痛、発赤などが発現した。発熱は、1回目接種後、grade 4の1例（6.7%）、grade 3の4例（26.7%）を含む10例（66.7%）に発現したが、2回目接種後は減少し2例（13.3%）であった。頭痛は、1回目接種後、4例（26.7%）に発現したが、2回目接種後は減少し1例（6.7%）であった。接種部位の疼痛は、1回目接種後、11例（73.3%）に発現したが、2回目接種後は減少し1例（6.7%）であった。接種部位の発赤は、1回目接種後、grade Cの1例（6.7%）を含む5例（33.3%）に発現したが、2回目接種後は減少し1例（6.7%）であった。安全性解析対象集団については全データが揃っていないため不明である。

免疫原性評価に関して、抗体陽転（接種後抗体価20倍かつ1回目接種前値からの変化率4倍以上）率はH5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価の測定では93.3%、H5抗原に対するHI抗体価（ウマ血球）の測定では100%であった。免疫原性解析対象集団については、これも全データが揃っていないため不明である。

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。その後、被験者の登録、治験を実施し、平成21年2月治験終了報告に至った。

本治験で使用するワクチンは、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、2007年10月に薬事法に基づく製造販売承認を取得した沈降新型インフルエンザワクチンH5N1「北研」である。成人の免疫原性及び安全性が確認されている一方、小児に対する、特に安全性の情報が得られていなかった。当院においてgrade 3、grade C以上の有害事象及び副反応が6例報告されているが、いずれも回復していることから本疾患の重篤性を鑑みて、免疫原性及び安全性について十分な情報を開示した上で、H5N1型インフルエンザの流行時には本治験薬の接種対象者になると予想される小児も適用対象から除外するべきでないと判断される。

5. 結論

沈降新型インフルエンザワクチンH5N1「北研」は小児においてもインフルエンザA型ウイルス（H5N1）に対する抗体（免疫原性）が確認され、新型インフルエンザに対する防御あるいは症状の軽減が期待できる。

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]に関する研究

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20年1月～平成21年3月

研究分担者
該当なし

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。

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省令に関連する通知を遵守して実施することとした。

平成19年度においては、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、連名での治験計画届書の提出等）を実施することとした。

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）を実施することとした。

3.結果

平成19及び20年度に本研究を実施することで、医師主導治験である本治験を非常に短期間で終了させることができた。なお、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みられず、質の高い治験であったが、他の実施医療機関を含めた各種データの評価が完了しておらず、KIB-PIAの免疫原性及び安全性は現時点では不明である。

4.考察

KIB-PIAの治験を治験推進研究事業による医師主導治験として実施することにより、モチベーションが高い実施医療機関を確保することができ、短期間で質の高い治験を実施することが可能となったと考えられた。

5.結論

短期間で質の高い治験を実施するにあたり、治験推進研究事業の活用は有用と考えられた。

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	三重大学医学部附属病院
研究代表者	西川政勝
研究期間	平成20年1月～平成21年3月

研究分担者

治験推進研究事業 総括研究報告書 (課題番号CCT-C-1915)

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 三重大学医学部附属病院
研究者 西川政勝
研究期間 平成20年1月～平成21年3月

研究要旨

全国18の医療施設が参加して行われた健康小児を対象に行われた沈降新型インフルエンザワクチン (H5N1型ベトナム株) の医師主導治験 (非盲検無作為化割付臨床試験) である。健康小児被験者36名 (三重大学病院職員の子) に21日間隔をあげ2回筋肉内 (34名) または皮下 (2名) 接種し免疫原性及び安全性について検討した。ベトナム株H5N1抗体価およびHI抗体価の上昇が33名 (91.7%) に認められたが、安全性については全身性有害事象として一過性の発熱が13名 (36%) に認められ、8名は38℃以上 (Grade 2以上) で1名は39℃以上が2日間継続したため2回目の摂取を中止した。体温上昇は6歳以下の若年者に頻度が多く、2回目摂取時には軽減した。その他の有害事象については許容範囲であった。

1. 研究目的

健康小児被験者36名にH5N1型ベトナム株ワクチン (KIB-PIA) を筋肉内または皮下接種を2回行い、ベトナム株免疫原性及び接種後の安全性について検討した。

2. 研究方法

健康小児被験者36名 (三重大学病院職員の子) にインフォームドコンセントを得た後にH5N1型インフルエンザベトナム株ワクチンKIB-PIA (3~15g) を2回筋肉内接種 (21日間隔) 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やHI (ウマ血球) 抗体価を測定するとともに各々接種後1週間の安全性について検討した (非盲検無作為化割付臨床試験)。

3. 研究結果

健康小児被験者36名 (男16名、女20名) は、6ヶ月以上3歳未満6名、3歳以上7歳未満13名、7歳以上20歳未満17名であった。ワクチンは筋肉内接種34名、皮下接種2名であった。H5N1中和抗体価についてベトナム株抗体価は接種前にはすべての被験者で10倍以下であった。中和抗体が40倍以上を示した被験者数は1回接種後21日目では15名 (41.7%) (最大値320倍)、2回接種後21日目では32名 (88.9%) (最大値640倍) であった。HI抗体価については、接種前には全被験者が10倍以下を示した。HI抗体価が40倍以上を示した被験者数は、1回接種後21日後には15名 (41.7%)、2回目接種後21日後には33名 (91.7%) であった。安全性については、接種部位反応として疼痛は1回目接種時で9名 (Grade A)、2回目接種時6名 (Grade A)、発赤は1回目接種時4名 (Grade A 2名、Grade B 2名)、2回目接種時5名 (Grade A 2名、Grade B 3名)、腫脹は1回目接種時5名 (Grade A 2名、Grade B 3名)、2回目接種時3名 (Grade B)、熱感は1回目接種時8名 (Grade B)、2回目接種時3名 (Grade B)、硬結は1回目接種時1名 (Grade A)、2回目接種時0名であった。全身反応では、体温上昇が一番多く1回目接種時13名 (Grade 1 5名、Grade 2 4名、Grade 3 3名、Grade 4 1名)、2回目接種時5名 (Grade 1 4名、Grade 2 1名) であり、Grade 4の体温上昇小児 (5歳) 1名は頭痛、嘔吐、顔面発疹も認められたため2回目接種を中止した。その他の全身症状としては、鼻汁は、第1回接種時7名 (Grade 1 6名、Grade 2 1名)、2回目接種時3名 (Grade 1)、頭痛は1回目接種時5名 (Grade 1 4名、Grade 3 1名)、2回目接種時0名、倦怠感1回目接種時1名 (Grade 1 1名)、2回目接種時0名であった。

4. 考察

健康小児被験者36名にベトナム株ワクチンを2回接種 (筋注34名、皮下注2名) した結果、H5N1ベトナム株に対する抗体価 (40倍以上) は33名 (91.7%) に上昇が見られた。有効な抗体価を発現するには2回接種が必要であるかもしれない。小児の有害事象の特徴として、成人には殆んど観察されなかった一過性の体温上昇 (発熱) が13名 (36%) に認められたことである。38度以上の発熱 (Grade 2~4) は8名のうち1名は39℃以上が2日間継続したため2回目の摂取を中止した。この被験者は1回接種にもかかわらずH5N1抗体価は21後に80倍まで上昇していた。発熱は一過性で6歳以下の若年者に頻度が多く、2回目摂取時にはほとんどの被験者で軽減 (Grade 1 4名、Grade 2 1名) ないし平熱であった。他の全身反応 (鼻汁、頭痛、倦怠感) や接種局所反応 (疼痛、発

赤、腫脹)は軽度に認められた。アナフィラキシー、痙攣、脳炎などの重篤な有害事象は観察されなかった。

5. 結論

健康小児被験者にベトナム株H5N1ワクチンを2回接種することによりベトナム株H5N1抗体価およびHI抗体価の上昇が認められた。安全性については健康成人とは異なり一過性の体温上昇が初回接種時に約30%の被験者に認められた。他の全身反応や接種局所反応はいずれも軽度であることが確認された。

6. 研究発表

1. 論文発表 無
2. 学会発表 無

7. その他

無

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 : 国立病院機構三重中央医療センター小児科
研究者 : 井戸正流
研究期間 : 平成20年1月～平成21年3月

研究要旨

健康小児を対象として、沈降新型インフルエンザワクチン（ベトナム株）を筋肉内2回用量を変え接種し、免疫原性及び安全性を検討した。その結果、2回目接種後3週後の中和抗体価およびHI抗体価が40倍以上、かつ変化率4倍以上となったのは、それぞれ20名14名と13名であった。副作用としては局所の発赤腫脹や発熱頭痛等が認められ、特に発熱は用量の多い群で頻度が高かった。

1. 目的

小児を対象として、沈降新型インフルエンザワクチン（ベトナム株）を筋肉内2回用量を変え接種し、免疫原性及び安全性を検討した。

2. 方法

沈降新型インフルエンザワクチンH5N1（ベトナム株）をHA含量として3～15・gを上腕三角筋に2回筋肉内接種し（表1）、1）H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価、2）H5抗原に対するHI抗体価を測定した。同時に試験薬接種（Day 0）後から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健康観察日誌に基づいて検討した。本研究ではGCPを準用し、ヘルシンキ宣言に基づいて行った。また、本院の倫理委員会の審査を受け承認された後、研究を開始した。

表1

用量群	人数	1回目用量	2回目用量
1	1	3 μ g	3 μ g
2	6	3 μ g	7.5 μ g
3	3	7.5 μ g	7.5 μ g
4	4	7.5 μ g	15 μ g
5	6	15 μ g	15 μ g

3. 結果

表1に示すように、我々の施設では1群1名、2群6名、3群3名、4群4名、5群6名が試験に参加した。中和抗体およびHI抗体価が40倍以上、かつ変化率4倍以上となったものは、それぞれ20名中14名と13名であった。

副作用：発熱は初回接種時には20名中7名に認めたが、2回目接種時には20名中1名にし

か認めなかった。また、局所反応を20名中8名に認めたが、いずれも重篤なものとは認めなかった。

表2 中和抗体

評価時期	用量群	解析対象 例数	20倍以上かつ 変化率4倍以上		40倍以上かつ 変化率4倍以上	
			抗体陽転例数	抗体陽転率	抗体陽転例数	抗体陽転率
2回目接種前	1群	1	0	0.00%	0	0.00%
	2群	6	0	0.00%	0	0.00%
	3群	3	0	0.00%	0	0.00%
	4群	4	0	0.00%	0	0.00%
	5群	6	2	33.33%	1	16.67%
事後調査	1群	1	1	100.00%	1	100.00%
	2群	6	3	50.00%	3	50.00%
	3群	3	3	100.00%	3	100.00%
	4群	4	3	75.00%	3	75.00%
	5群	6	4	66.67%	4	66.67%

表3 HI抗体

評価時期	用量群	解析対象 例数	20倍以上かつ 変化率4倍以上		40倍以上かつ 変化率4倍以上	
			抗体陽転例数	抗体陽転率	抗体陽転例数	抗体陽転率
2回目接種前	1群	1	0	0.00%	0	0.00%
	2群	6	0	0.00%	0	0.00%
	3群	3	0	0.00%	0	0.00%
	4群	4	2	50.00%	0	0.00%
	5群	6	3	50.00%	2	33.33%
事後調査	1群	1	1	100.00%	1	100.00%
	2群	6	4	66.67%	2	33.33%
	3群	3	3	100.00%	3	100.00%
	4群	4	3	75.00%	3	75.00%
	5群	6	6	100.00%	4	66.67%

4. 考察

当施設では量を変え2回免疫を行い、免疫疫原性及び安全性を検討した。21日目の中和抗体価の検討で、20名中14名で抗体価が上昇した。用量の低い群でも高い群でも抗体価は同程度に上昇していると思われる。初回が低用量2回目に高用量接種すれば、発熱をきたすことなく抗体価の上昇が得られる可能性が示唆された。

5. 結論

健康小児を対象として沈降新型インフルエンザワクチン（ベトナム株）を2回筋肉内に接種し、20名中14名で中和抗体価が、20名中13名でHI抗体価が上昇した。安全性にかんする検討では局所の症状と軽微な全身反応が認められた。

6. 研究発表

雑誌

1. Kishiwada M, Hayashi T, Yuasa H, Fujii K, Nishioka J, Akita N, Tanaka H, Ido M, Okamoto T, Gabazza EC, Isaji S, Suzuki K.
Regulatory mechanisms of C4b-binding protein (C4BP) alpha and beta expression in rat hepatocytes by lipopolysaccharide and interleukin-6. *J Thromb Haemost.* 2008 Nov;6(11):1858-67.
2. Nakanishi K, Komada Y, Hayashi T, Suzuki K, Ido M.
Protease activated receptor 1 activation of platelet is associated with an increase in protein kinase CK2 activity. *J Thromb Haemost.* 2008 Jun;6(6):1046-8.

健康小児を対象とした臨床試験[沈降活性化インフルエンザワクチン]

所属	滋賀医科大学医学部附属病院
研究代表者	竹内 義博
研究期間	2008年1月～2009年3月

研究分担者

- | | | | |
|-------------------|----------|------|------|
| (1) 滋賀医科大学医学部附属病院 | 治験管理センター | 病院教授 | 中川雅生 |
| (2) 滋賀医科大学医学部附属病院 | 小児科 | 助教 | 多賀崇 |
| (3) 滋賀医科大学医学部附属病院 | 小児科 | 助教 | 丸尾良浩 |
| (4) 滋賀医科大学医学部附属病院 | 小児科 | 助教 | 澤井俊宏 |

研究要旨

KIB-PIA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。

1. 目的

健康小児を対象に筋肉内及び皮下接種におけるKIB-PIA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

(KIB-PIA)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か月以上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

体制整備(平成19年度)

- 1) 医師主導治験に係る手順書等の作成
- 2) 治験調整医師への調整業務の委嘱
- 3) キックオフミーティングへの参加
- 4) 治験実施計画書等の作成
- 5) 連名での治験計画届書の届出

症例登録・実施及び終了(平成20年度)

全国187例投与(6か月以上3歳未満:39例、3歳以上7歳未満:56例、7歳以上20歳未満92例)。

有害事象として発熱、接触部位反応等が認められた。

2009年4月7日連名での治験終了届出

当院における結果

2008年3月24日治験審査委員会にて実施承認

10例投与。うち9例に有害事象が発現したが重篤なものはない。

2009年3月25日治験審査委員会にて終了報告確認

4. 考察

有害事象(発熱)とそれに伴う用量設定の変更、年齢毎の症例集積状況等の課題が発生したが、今後、抗体価(HI抗体、中和抗体)の結果も踏まえ、今後の対応について検討を行う必要がある。

5. 結論

今後、すべての抗体価測定、解析が完了後、治験調整医師、事務局の元、データの取りまとめ（総括報告書）及び承認申請の可能性の模索及び対応、準備を行う。

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 長崎医療センター 小児科
研究者 田中 茂樹
研究期間 平成 20 年 1 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。

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省令に関連する通知を遵守して実施することとした。

平成19年度においては、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、連名での治験計画届書の提出等）を実施することとした。

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）を実施することとした。

3.結果

平成19及び20年度に本研究を実施することで、医師主導治験である本治験を非常に短期間で終了させることができた。なお、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みられず、質の高い治験であったが、他の実施医療機関を含めた各種データの評価が完了しておらず、BK-PIFAの免疫原性及び安全性は現時点では不明である。

4.考察

BK-PIFAの治験を治験推進研究事業による医師主導治験として実施することにより、モチベーションが高い実施医療機関を確保することができ、短期間で質の高い治験を実施することが可能となったと考えられた。

5.結論

短期間で質の高い治験を実施するにあたり、治験推進研究事業の活用は有用と考えられた。

6.研究発表

該当なし

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
PDT半導体レーザー・タラポルフィンナトリウム

平成20年度 総合研究報告書

社団法人日本医師会

平成21（2009）年4月

悪性脳腫瘍に対する PDT 半導体レーザーによる 光線力学療法に関する研究

所 属 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所
研究者 伊関 洋
研究期間 平成 19 年 10 月～平成 20 年 10 月

分担研究者

- (1) 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 村垣善浩
- (2) 東京女子医科大学 脳神経外科 丸山隆志
- (3) 東京医科大学 脳神経外科 秋元治朗

研究要旨

悪性脳腫瘍患者に対する ME2906 及び PDT 半導体レーザーを用いた光線力学的療法の有効性及び安全性の治験申請・承認のためのプロトコル作成をするために、事前面談及び対面助言を医薬品医療機器総合機構(PMDA)と実施し、プロトコル作成に対する助言を得た。再度事前面談(対面助言フォロー面談)を実施し、作成したプロトコル骨子の助言を得た。治験調整管理に関する研究計画書を提出した。IRB にかけるプロトコルを作成した。

1.目的

悪性脳腫瘍患者に対する ME2906 及び PDT 半導体レーザーを用いた光線力学的療法の有効性及び安全性の治験申請・承認のためのプロトコル作成を検討する。

2.方法

治験実施計画書・治験機器概要書等を中心に資料を作製して、事前面談及び対面助言を医薬品医療機器総合機構(PMDA)と実施、プロトコル作成に対する助言を得た後、再度事前面談(対面助言フォロー面談)を実施、作成したプロトコル骨子について助言を得る。

3.結果

平成 19 年 11 月 29 日(木)に PMDA 新薬審査第 1 部と治験相談の事前面談を、平成 20 年 1 月 17 日に対面助言を実施し、議事録の修正について、双方でやり取りを行い、3 月 26 日に PMDA と対面助言相談記録が確定した。プロトコル骨子としては、第 II 相試験(探索的試験)として実施する方向で、プロトコル作成を行うこととした。6 月 18 日(木)に PMDA 新薬審査第 1 部と治験相談の事前面談(対面助言フォロー面談)を実施し、プロトコル骨子が確定した。

4.考察

光線力学療法は、基本的には半導体レーザーと薬剤タラポルフィリンナトリウム(レザフィリン TM: ME2906)との組み合わせであり、レーザーの深達度が約 4mm 程度であり、ME2906 にレーザーが照射がされた部分にしか効果が発揮されず、レーザーが主で薬剤は従であるという認識で対面助言に臨んだ。PMDA は、あくまで医薬品が主でレーザーは従であり、医療機器でバイアスが 0 にすることは不可能な術者の条件下で比較試験を求められるなど、医薬品の観点からの助言があった。結果として、検証的試験では無く、探索的試験とすることとなった。結果として、症例数に関しては検証試験なので 25 症例で充分で、その実施可能性を検討するべきとなった。抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインの記載のとおり、「第 II 相試験終了時において高い臨床的有用性を推測させる相当の理由が認められる場合には、第 III 相試験成績を得る前に承認申請することができる場合もある」と考える。今後実施する臨床試験において、高い臨床的有用性を推測させる相当の理由に該当

する成績が得られた、と相談者が判断した場合には、対面助言にて承認申請の適否等を議論すること」を勧められ、プロトコルに反映させた。

5.結論

治験実施計画書、治験機器概要書等を中心に治験の実施に必要な資料の作成を進めるとともに総合機構による事前面談を実施し、治験調整管理に関する研究計画書を提出した。IRB にかけるプロトコルを作成した。

6.研究発表

伊関 洋、『悪性脳腫瘍に対する光線力学療法』の医師主導治験の経験、第 16 回日本コンピュータ外科学会/第 17 回日本コンピュータ支援画像診断学会 合同シンポジウム 「先端医療機器および生体材料開発の問題と今後の展望」、広島、11月3日、2007、合同論文集、p8、2007

伊関洋、村垣善浩、丸山隆志、中村亮一、鈴木孝司、秋元治朗、医療機器の医師主導臨床試験の動向、医科器械学、77(12):847-852、2007

伊関洋、医療機器開発における医療環境(解説特集：日本の ME 産業発展における真の問題点と解決策)、生体医工学。46(3):301-303,2008

伊関洋、村垣善浩、丸山隆志、中村亮一、鈴木孝司、秋元治朗、「悪性脳腫瘍にたいする光線力学療法」の医師主導治験の経験。J JCAS. 10(1):8-10,2008

7.その他

特記事項なし。

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
滅菌調整タルク

平成20年度 総合研究報告書

社団法人日本医師会

平成21（2009）年4月