

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

免疫チェックポイント阻害薬投与中の肺がん患者における
インフルエンザワクチンの免疫原性と安全性

研究分担者	中島 啓	亀田総合病院 呼吸器内科
研究協力者	本間 雄也	亀田総合病院 呼吸器内科
研究協力者	窪田 紀彦	亀田総合病院 呼吸器内科
研究協力者	谷口 順平	亀田総合病院 呼吸器内科
研究協力者	吉見 倫典	亀田総合病院 呼吸器内科
研究協力者	大槻 歩	亀田総合病院 呼吸器内科
研究協力者	伊藤 博之	亀田総合病院 呼吸器内科
研究協力者	大塚 喜人	亀田総合病院 臨床検査部
研究協力者	近藤 亨子	大阪市立大学 医学部・附属病院
研究分担者	大藤 さとこ	大阪市立大学 大学院医学研究科 公衆衛生学
研究分担者	福島 若葉	大阪市立大学 大学院医学研究科 公衆衛生学
研究代表者	廣田 良夫	医療法人相生会 臨床疫学研究センター

研究要旨

本研究では日本人の免疫チェックポイント阻害薬投与中の肺がん患者における4価インフルエンザワクチンの免疫原性と安全性について評価する。研究デザインは、亀田総合病院、単施設、前向き観察研究であり、対象は免疫チェックポイント阻害薬を投与中の肺がん患者のうち、自費負担でインフルエンザワクチンの接種を行なう患者で、本研究の参加に自由意志による文書同意が得られた患者である。ワクチン接種前（S0）、ワクチン接種4±1週後（S1）に研究参加者から血清抗体価測定のための血液を採取する。患者背景に関する情報は電子カルテから取得する。ワクチン接種後の副反応、インフルエンザ様症状に関する発病調査はアンケートを用いて取得する。免疫原性の指標として、幾何平均抗体価、平均上昇倍数（mean fold rise: MFR）、抗体保有率 seroprotection rate : sP）、抗体応答割合（seroresponse rate : sR）、抗体陽転率（seroconversion rate:sC）を算出する。交絡因子の影響を検討するため次の層別化解析を行う。年齢（2分位）、性別（男、女）、接種前抗体価（<1:10、1:10～1:20、<1:40）、ICIの種類。ロジスティック回帰分析によりS1のsP、sR、sCに対するオッズ比（odds ratio: OR）および95%信頼区間（95%CI）を算出する。

本研究は、2020年12月末日時点で、研究参加者は24例で、脱落を認めておらず、23例がワクチン接種後の採血（S1）を終え、目標症例数に到達した。ワクチン接種後の採血（S1）を終えた23例における副反応は、全身反応は26%、局所反応は22%であり、健常者における先行研究の結果と同等であった。2021年3月に血清抗体価を測定する予定である。

A. 研究目的

近年、Programmed death receptor-1 (PD-1)、Programmed cell Death 1- Ligand 1 (PD-L1) を阻害する免疫チェックポイント阻害薬の開発により肺がんの予後は改善傾向であり、日常臨床で使用される機会が多くなってきている。PD-1、PD-L1は腫瘍細胞が免疫からの攻撃を回避するシステムに関

連しており、免疫チェックポイント阻害薬は、それを阻害することにより、抗腫瘍効果を発揮する。肺がんにおいては、PD-L1 免疫染色による腫瘍細胞における陽性率（Tumor Proportion Score : TPS）50%以上の症例では薬物療法の初回治療（1st line）の選択枝としてペンブロリズマブ（PD-L1阻害薬）があり、また TPS の値に関わらず、アテ

ゾリズマブ (PD-L1 阻害薬) は二次治療 (2rd line) で用いられる薬物療法である。また殺細胞性抗がん剤と免疫チェックポイント阻害薬の併用も 1st line でも用いられる^{1,2)}。米国の疾病対策予防センター (Centers for Disease Control and Prevention : CDC) は、すべての肺癌患者に毎年不活化インフルエンザワクチン接種を行うことを推奨している³⁾。我々は、殺細胞性抗がん剤投与中の肺癌患者において 3 価インフルエンザワクチンの免疫原性 (=抗体の産生や細胞性免疫を誘導する性質) は、許容されるものである (=ワクチン接種の意義が無くなるほどの低下はない) ことを報告した⁴⁾。

海外の多施設前向き研究で、殺細胞性抗がん剤を投与中のがん患者よりも、免疫チェックポイント阻害薬投与中のがん患者では、4 価インフルエンザワクチン接種後の抗体保有率と抗体応答率が高かったことが報告されている⁵⁾。2019年に発表された 370 例の免疫チェックポイント阻害薬投与中のがん患者にインフルエンザワクチンを接種した海外の研究では、免疫関連有害事象 (=免疫チェックポイント阻害薬による有害事象) は全体の 20% であり、これまでの臨床試験と変わらないと報告されている。また、非小細胞肺癌患者に 103 例に限定すると、免疫関連有害事象は全グレードで 14%、グレード 3-4 で 4% であり、ペンブロリズマブやニボルマブの過去の臨床試験より増加することはないと報告された⁶⁾。本研究では日本人の免疫チェックポイント阻害薬投与中の肺癌患者における 4 価インフルエンザワクチンの免疫原性と安全性について評価する。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

・研究の期間

「研究実施期間」(臨床研究審査委員会承認後～2023年3月31日)

「症例登録期間」(臨床研究審査委員会承認後～2021年2月28日)

「症例解析期間」(2021年4月1日～2023年3月31日)

・研究のデザイン

亀田総合病院、単施設 (検体採取について)、前向き観察研究 (生体試料あり)

主要評価項目

- 抗体保有率 (seroprotection rate) (ワクチン接種 4 ± 1 週後 (21 日～35 日後) の HI 抗体価 1:40 以上の割合)

* HI : 赤血球凝集抑制反応 Hemagglutination inhibition test

副次評価項目

- 幾何平均抗体価 (geometric mean titer: GMT) : ワクチン接種前、ワクチン接種 4 ± 1 週後
- 平均上昇倍数 (mean fold rise: MFR) : ワクチン接種 4 ± 1 週後
- 抗体応答率 (seroresponse rate : sP) (HI 抗体価 4 倍以上上昇の割合) : ワクチン接種 4 ± 1 週後
- 抗体陽転率 (seroconversion rate : sC) (接種前 HI 抗体価 < 1:10 かつ接種後の HI 抗体価 40 倍以上、あるいは、接種前抗体価 ≥ 1:10 かつ接種後 HI 抗体価 4 倍以上上昇) : ワクチン接種 4 ± 1 週後
- 接種後 6 カ月間の免疫関連有害事象の有無

・研究の対象

適格基準 (Eligibility criteria)

●選択基準 (Inclusion criteria)

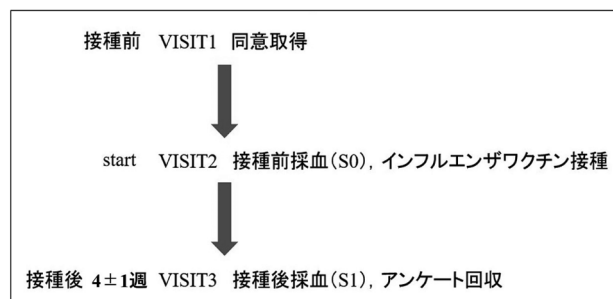
免疫チェックポイント阻害薬を投与中の 50 歳以上の肺癌患者のうち、医学的必要性があり、自費負担でインフルエンザワクチンの接種を行う患者で、本研究への参加に自由意思による文書同意が得られた患者。

●除外基準 (Exclusion criteria)

- ① 2020/2021 シーズンのインフルエンザワクチンを接種済みの者
- ② インフルエンザワクチンの成分によってアナフィラキシーを呈したことがある者、あるいはアレルギーを呈する恐れがある者
- ③ 卵アレルギーのある者
- ④ 2020/2021 シーズンのインフルエンザ感染者
- ⑤ ワクチン接種時に急性熱性疾患あるいはその他重篤な疾患に罹患した者
- ⑥ 殺細胞性抗がん剤をワクチン接種 1 カ月以内に投与した者
- ⑦ ステロイド・免疫抑制剤を投与中 (制吐剤としての投与を除く) の者

⑧その他ワクチン接種にふさわしくない状態にある者

2. 研究のフローチャート (図1)



3. 研究の手順

研究参加者は、事前に同意説明文書により、採血のある観察研究として、インフルエンザワクチン接種前後の抗体価測定、副反応評価を行わせて頂くことについて、文書にて同意を得ておく。

ワクチン接種前抗体価測定

同意取得後のインフルエンザワクチン接種当日に、ワクチン接種前のタイミングで研究参加者からワクチン接種前抗体価測定のための血液を採取する。基本的には、通常診療内で実施される血液検査のための採血時に、本研究で使用する5mlの血液を余分に採取する。通常診療範囲内での採血が実施されていない場合は、抗体価測定のために採血を実施する。採取した血清は-20℃以下で亀田総合病院検査室にて保管される。

インフルエンザワクチン接種

使用ワクチンは、4価インフルエンザHAワクチン(2020/2021シーズン)(阪大微研製:フルービックHAシリンジ®)であり、ワクチン株はA/広東・茂南/SWL 1536/2019(CNIC-1909)(H1N1)、A/香港/2671/2019(NIB-121)(H3N2)、B/プーケット/3073/2013(山形系統)、B/ビクトリア/705/2018(BVR-11)(ビクトリア系統)である。各株のHA含量(相当値)は、1株当たり15μg以上である。接種方法は0.5mlの1回皮下接種とする。

* HA: ヘマグルチニン

ワクチン接種後抗体価測定

インフルエンザワクチン接種後4±1週後(21日

～35日後)に研究参加者からワクチン接種後抗体価測定のための血液を採取する。基本的には、通常診療内で実施される血液検査のための採血時に、本研究で使用する5mlの血液を余分に採取する。通常診療範囲内での採血が実施されていない場合は、抗体価測定のために採血を実施する。採取した血清は-20℃以下で亀田総合病院検査室に保存する。

インフルエンザワクチン抗体価測定

ワクチン接種前後の計2回の採血で採取された保存血清は凍結された状態で一般財団法人阪大微生物研究会に宅急便により輸送される。2021年3月に接種ワクチンと同一ウイルス株の抗原を用いて、標準的な赤血球凝集抑制試験を行い、ヘマグルチニンに対する血清抗体価を測定する。

●情報収集 (Variable)

研究参加者の以下のデータを電子カルテから取得する。

・患者背景

登録時年齢、性別、免疫チェックポイント阻害薬の種類(ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、ニボルマブ)、免疫チェックポイント阻害薬使用以前に殺細胞性抗がん剤や放射線療法を使用したことがあるか(使用している場合は内容とサイクル数、前治療の最良治療効果判定)、肺がん以外の併存疾患、自己免疫疾患の既往歴、インフルエンザワクチン接種前の免疫関連有害事象(irAE)の有無、喫煙歴、米国東海岸癌臨床試験グループ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status[患者の日常生活の制限の程度](0~4)、組織型(腺がん、扁平上皮がん、小細胞がんなど)、ドライバー遺伝子(上皮成長因子受容体[epidermal growth factor receptor; EGFR]遺伝子変異、未分化リンパ腫キナーゼ[Anaplastic lymphoma kinase: ALK]融合遺伝子、c-ros oncogene 1[ROS1]融合遺伝子、v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1[BRAF]遺伝子変異)の有無、PD-L1発現状況(%)。

また、アンケートにて、身長・体重(BMI(body mass index)を算出)、インフルエンザワクチンの接種歴(前年度)、過去のインフルエンザの既往を確認する。

ワクチン接種後の診療情報取得

副反応調査として接種後14日間の全身反応・局所反応に対する情報収集を行う。インフルエンザ様症状についてアンケートを用いて調査する。接種6カ月間の免疫関連有害事象の有無も電子カルテにて評価する。

4. 統計解析とサンプルサイズ計算

全ての解析はR (R foundation for Statistical Computing; <http://www.r-project.org>) を用いて行う。

解析対象

研究参加者のうち、接種4±1週後(21日～35日後)の採血(S1)までにインフルエンザ様症状、インフルエンザ感染症を認めたものは除外する。

インフルエンザワクチンの免疫原性

免疫原性の指標として、幾何平均抗体価、平均上昇倍数(mean fold rise: MFR)、抗体保有率 seroprotection rate : sP (HI抗体価1:40以上の割合)、抗体応答割合 (seroresponse rate : sR) (HI抗体価4倍以上上昇の割合)、抗体陽転率 (seroconversion rate: sC) (接種前HI抗体価<1:10かつ接種後のHI抗体価40倍以上、接種前抗体価 \geq 1:10かつ接種後HI抗体価4倍以上上昇)を算出する。なお、HI抗体価が1:10未満の検査結果については5と置き換えて計算する。交絡因子の影響を検討するため次の層別化解析を行う。年齢(2分位)、性別(男、女)、接種前抗体価(<1:10、1:10～1:20、<1:40)、ICIの種類(ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ)。ロジスティック回帰分析によりS1のsP、sR、sCに対するオッズ比(odds ratio: OR)および95%信頼区間(95%CI)を算出する。群内の抗体上昇の有意性は、Wilcoxon signed-rank testで評価し、群間比較はWilcoxon rank-sum testかKruskal-Wallis testで評価する。t test, χ^2 test, もしくはトレンド評価のためのMantel-extension法を適宜使用する。P値0.05未満を有意と判断する。

安全性

14日間の全身反応もしくは局所反応の頻度(割合)。接種6カ月間の免疫関連有害事象の頻度(割合)を算出する。

サンプルサイズの計算

先行研究より、免疫治療中の肺がん患者の接種1カ月後のA(H3N2)における抗体保有率を85%と仮定し、米国食品医薬品庁(Food and Drug Administration : FDA)のインフルエンザワクチン免疫原性評価基準に則り、この抗体保有率の95%信頼区間の下限値が60%を超えることを目標として、抗体保有率の信頼区間の幅を30%におさめるのに必要な症例数を計算すると22例となる^{4,7-10}。脱落が15%生じると考慮すると、25例となる。

5. 研究の科学的合理性の根拠

すべての肺がん患者において毎年のインフルエンザワクチン接種が推奨されているが、免疫チェックポイント阻害薬使用者における免疫性と安全性に関する日本人のデータはない。本研究により免疫チェックポイント阻害薬投与中の肺がん患者の免疫原性が保たれていることや安全性が示されれば、免疫チェックポイント阻害薬を投与中であっても毎年のインフルエンザワクチン接種を推奨する根拠となりうることから本研究の臨床的意義は大きい。

6. インフォームド・コンセント

本研究実施に関係するすべての研究者は、「世界医師会ヘルシンキ宣言」(2013年10月改訂)及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成26年12月22日(平成29年2月28日一部改正):文部科学省/厚生労働省)に従って本研究を実施する。研究者は、委員会で承認が得られた同意説明文書を研究対象者に渡し、文書で十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で取得する。

7. 個人情報等の取扱い

本研究に関わる全ての者は、研究参加者の個人情報保護に関する法令、条例等を遵守する。本研究で取り扱う試料・情報は、研究参加者ID(identification)や氏名・住所等をまったく別の管理番号(研究用)に置き換えて管理する。管理番号(研究用)を用いてデータは管理し、保存血清を阪大微研に送付する場合には、管理番号(研究用)を使用することで、誰のものか一見して判別できないように匿名化する。大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学と医療保険経営大学には研究データは共有しない。匿名化にあたっては対応表を作成するが、同意書などの他の紙媒体とともに、呼吸器内科クリ

ニックの鍵つきのロッカーに保管し、外部への情報漏洩のないように厳重に管理する。電子媒体はパスワードを設定した上で、施錠可能な亀田総合病院呼吸器内科部長室内にあるパスワードロック付きUSBメモリ内に保存する。研究終了後は、試料・情報は5年間保管し、その後適切な方法により廃棄・消去する。(情報保管の管理責任者：亀田総合病院呼吸器内科 中島啓)

8. リスク・負担と利益

被検者のリスク

インフルエンザワクチン関連の副反応や免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象が発生することが予想されるが、これらは実地医療の中でも同様におこることであり、本研究に参加したという理由で増加するものではない。ただし、日常臨床ではインフルエンザワクチンを接種した患者に抗体価測定は行っておらず、採血手技を行うという軽微な侵襲を伴う観察研究には該当する。基本的には免疫チェックポイント阻害薬投与前の日常臨床の採血と合わせて、血液を採取し新たな採血手技が発生しないように努める。しかし、何らかの理由で日常臨床において採血を行わなかった際などに、抗体価測定のために新たな採血手技を行う場合も想定される。その場合は、以下に定める採血手技に関連する有害事象が発生する可能性がある。

[採血手技に関連する予想される有害事象]

採血に伴い、1%以下の頻度で血管迷走神経反射、皮下出血、血種、神経損傷、反射性交感神経性萎縮症、動脈穿刺、血栓性動脈炎が発生する可能性があることが報告されている。

本研究により研究参加者の得られる利益

本研究は、観察研究であり、被検者は自己負担でインフルエンザワクチンを接種する研究参加者の直接の利益ではないが、本研究において免疫チェックポイント阻害薬投与中の肺がん患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性と安全性を確認することができ、肺がん患者に有益な情報を提供することができる。

9. 研究の資金源・利益相反

本研究は小野薬品工業株式会社 奨学寄附金により実施されるが、研究の実施、意思決定は小野薬品

工業株式会社の合意は必要なく、独立した組織として亀田総合病院呼吸器内科が行う。本研究は公的なデータベースに事前登録して成果を公表するとともに、学会発表および論文発表に際しても資金に関し公表し透明化を図る。研究責任者および研究分担者は小野薬品工業株式会社との間において、研究の実施及び成果に関して利益相反が生じる可能性に関して、適切にこれを管理する。

10. 研究に関する情報公開の方法

本研究は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき、症例登録開始前までに大学病院医療情報ネットワーク (University Hospital Medical Information Network : UMIN) に臨床研究登録を行う。本研究の成果は研究責任者を含めた研究グループに帰属するものとする。本研究に関する情報については、研究責任者、研究分担者及び統計解析担当者が協議を行い、研究終了後速やかに学術論文や学会発表等で研究成果の公表を行う。公表に際しては、研究対象者が特定されないよう個人情報の保護に十分配慮する。

11. 研究参加者の経済的負担・謝礼

本研究は日常臨床内の観察研究であり、日常臨床の範囲内であるため、保険診療として通常通り研究参加者の負担とする。ただし、抗体測定は診療対象外なので、研究費で費用を負担し、研究参加者には費用請求は行わない。

12. 健康被害の補償

本研究で行うインフルエンザワクチン接種は通常診療として患者へ施行しているもので、通常の診療の枠を越えない。ただ、インフルエンザワクチン抗体価測定の採血は通常診療の範囲外であるため、健康被害時の補償のために臨床研究保険に加入する。この保険は、研究責任者ならびに実施医療機関が、本研究の実施に起因して患者に重大な健康被害(死亡または後遺障害1級から3級)が発生し、補償責任を負担する場合や、医療行為以外の過失(研究実施計画書、同意説明文書の不備)により、法律上の賠償責任を負担することによって被る損害をカバーする。また、研究責任者ならびに研究分担医師は、医療行為に起因する法律上の賠償責任を負担することによって被る損害に備え、医師賠償責任保険に加入している。なお、研究責任者ならびに実施医

療機関は、本研究の実施に起因して、研究参加者に健康被害が生じた場合、適切な治療を行うが。この場合、一般診療と同様、保険診療として実施するため、研究参加者に自己負担金が生じる。また、医療手当、差額ベッド料金の補填、休業補償、その他の後遺障害に対する補償等は一切ない。

13. 委託

インフルエンザワクチン抗体価測定については、阪大微研に委託するものとし、その際は、匿名化した試料のみを提供し、個人情報を含む（対応表を含む）データは提供しない。

C. 研究結果

2020年12月末日時点で、研究参加者は24例であり、脱落は認めておらず、23例でインフルエンザワクチン接種後の採血（S1）を終了した。インフルエンザ様症状を発症したものは認めなかった。脱落は認めておらず、解析に必要な症例数22例を超えたため、目標症例数に到達した。血清抗体価の測定は2021年3月に予定しているが、インフルエンザワクチン接種後の採血（S1）を終えた23例について患者背景（表1）、副反応（表2）を示す。

年齢の中央値は69歳で、男性が22例（96%）であり、前年度のインフルエンザワクチンの接種歴を14例（64%）に認めた。副反応については、全身反応をTotalで6例（26%）に認めた。内訳としては発熱1例（4%）、倦怠感5例（22%）、頭痛2例（9%）、関節痛3（13%）、皮疹2（9%）であった。全身反応はいずれも日常生活に支障をきたすものではなく、数日で軽快していた。局所反応をTotalで5例（22%）に認めた。内訳は、硬結3例（14%）、掻痒感1例（4%）、疼痛3例（13%）、発赤3例（13%）、腫脹4例（17%）であった。局所反応も、発赤、腫脹、硬結はいずれも3cm以内で、掻痒感、疼痛は日常生活に支障をきたすものではなく、5日以内に軽快していた。

D. 考察

本研究は、2020年12月末日時点で、目標とした症例数に到達した。先行研究で、健常者における4価インフルエンザワクチン接種の副反応は、全身反応が26%、局所反応が22%であったと報告されている⁸⁾。本研究においても、全身反応は26%、局所反応は22%であり、免疫チェックポイント阻害薬投

与中の肺癌患者におけるインフルエンザワクチン接種の副反応は、健常者と同等であり、許容されるものと考えられた。2021年3月に血清抗体価を測定する予定である。

E. 結論

本研究は、2020年12月末日時点で、目標とする症例数に到達し、2021年3月に血清抗体価を測定する予定である。

参考文献

- 1) Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *The New England journal of medicine*. 2018;378(24):2288-2301.
- 2) Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;378(22):2078-2092.
- 3) Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):309-318.
- 4) Nakashima K, Aoshima M, Ohfuji S, et al. Immunogenicity of trivalent influenza vaccine in patients with lung cancer undergoing anticancer chemotherapy. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(3):543-550.
- 5) Keam B, Kang CK, Jun KI, et al. Immunogenicity of influenza vaccination in patients with cancer receiving immune checkpoint inhibitor. *Clin Infect Dis*. 2019.
- 6) Chong CR, Park VJ, Cohen B, Postow MA, Wolchok JD, Kamboj M. Safety of Inactivated Influenza Vaccine in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors (ICI). *Clin Infect Dis*. 2019.
- 7) Laubli H, Balmelli C, Kaufmann L, et al. Influenza vaccination of cancer patients during PD-1 blockade induces serological protection but may raise the risk for immune-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):40.

- 8) Tsurudome Y, Kimachi K, Okada Y, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine in healthy adults: a phase II, open-label, uncontrolled trial in Japan. *Microbiol Immunol.* 2015;59 (10):597-604.
- 9) Guidance for Industry. Guidance for Industry: Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines. Food and Drug Administration, 2007. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm074786.htm> Accessed July 17, 2020.
- 10) Moa AM, Chughtai AA, Muscatello DJ, Turner RM, MacIntyre CR. Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Vaccine.* 2016;34(35):4092-4102.
- F. 健康危険情報
なし
- G. 研究発表
1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし
- H. 知的財産の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表1 患者背景 (N=23)

特性	N=23
年齢	69 (66-77)
男性	22 (96)
BMI	22.2 (20.3-25.4)
インフルエンザワクチン接種歴 (前年度) *	14 (64)
過去のインフルエンザの既往*	6 (27)

連続変数は中央値 (25th-75th percentile) で記載

カテゴリー変数はn (%)で記載

*1例の欠損あり

表2 副反応 (N=23)

	N=23
全身反応	
Total	6 (26)
発熱	1 (4)
倦怠感	5 (22)
頭痛	2 (9)
関節痛	3 (13)
皮疹	2 (9)
局所反応	
Total	5 (22)
硬結*	3 (14)
掻痒感	1 (4)
疼痛	3 (13)
発赤	3 (13)
腫脹	4 (17)

n (%)で記載

*1例の欠損あり