

【原著・臨床】

ASP7374（組換えインフルエンザ HA ワクチン）の筋肉内接種による
高齢者を対象とした第 III 相試験永井 英明¹⁾・加藤 研一²⁾・大泉 由紀²⁾・草分 知弘²⁾
大川 澄人²⁾・朝比奈誠太郎²⁾・岩田 敏³⁾¹⁾ 国立病院機構東京病院呼吸器センター*²⁾ アステラス製薬株式会社開発本部³⁾ 慶應義塾大学医学部感染症学教室

(平成 27 年 6 月 29 日受付・平成 27 年 11 月 17 日受理)

新規インフルエンザワクチンである ASP7374 を 61 歳以上の男女に単回筋肉内接種（45 μ g/株）した時の免疫原性および安全性を検討した。

免疫原性〔赤血球凝集阻止（HI）抗体価〕について、接種 28 日後の HI 抗体の幾何平均抗体価は、すべてのウイルス株（A/H1N1, A/H3N2, B 株）で治験薬接種前と比較して上昇した。また、接種 28 日後の中和抗体の幾何平均抗体価も、すべてのウイルス株で治験薬接種前と比較して上昇し、ASP7374 の高齢者に対する免疫原性が確認された。

有害事象の発現割合は 36.4%、副反応の発現割合は 21.8% であった。発現割合が 10% 以上の有害事象はなく、5% 以上の有害事象は、倦怠感、疼痛、鼻咽頭炎であった。局所反応および全身性反応の発現割合は 21.8% であった。発現割合が 5% 以上であった局所反応および全身性反応は、疼痛、倦怠感であった。いずれの局所反応および全身性反応も接種翌日までに発現し、発現から 3 日以内に回復した。

以上より、ASP7374 45 μ g/株を 61 歳以上の男女に単回筋肉内接種した際の免疫原性が確認され、安全性についても大きな問題はみられなかった。

Key words: influenza, HA vaccine, phase III study, intramuscular injection, elderly

ASP7374 は、米国 Protein Sciences Corporation (PSC) で開発された組換えインフルエンザ HA ワクチンであり、ヘムアグルチニン (HA) 遺伝子由来の組換えたん白質を、昆虫細胞を用いた組換えたん白質製造技術を用いて発現、精製したものである¹⁾。

現在、国内の季節性インフルエンザワクチンは皮下接種が行われているが、近年、不活化ワクチンの接種経路として、局所反応が少なく、広い接種部位が確保でき、ワクチンの同時接種を可能とする筋肉内接種の必要性についても議論が開始されている²⁾。

ASP7374 について、米国では PSC が開発を進め、既承認の孵化鶏卵三価不活化インフルエンザ HA ワクチンを対照とした筋肉内接種の臨床試験などにて、ASP7374 の免疫原性および安全性が確認され³⁻⁶⁾、2014 年 10 月までに、18 歳以上の成人および高齢者に対し、筋肉内接種 45 μ g/株の承認を取得している（米国での登録商標：Flublok[®]）。

一方、国内では、アステラス製薬株式会社が 2011 年より成人および高齢者を対象として開発を進め、これまでの臨床試験結果から、皮下接種 45 μ g/株の用量で十分な免疫原性が付

与され、また、既存の孵化鶏卵ワクチンと同程度の安全性を示すことが示唆されている。

すでに、米国において、ASP7374 を筋肉内接種した際の免疫原性および安全性が確認されていることから、今回は、国内で ASP7374 を筋肉内接種した際の免疫原性および安全性情報を得る目的で、61 歳以上の男女を対象に ASP7374 45 μ g/株を単回筋肉内接種した時の免疫原性および安全性について検討した。以下に、その成績を報告する。

なお、本試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP)、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) ガイドラインおよび適応される法律および規制に従って実施された。

I. 対象および方法

本試験の治験実施依頼者はアステラス製薬株式会社（東京都、日本）であり、2013 年 9 月から 11 月に 1 施設の実施医療機関で実施した (ClinicalTrials.gov 登録番号 NCT01961960)。

1. 対象

組み入れ条件として、61 歳以上で歩行可能かつ健康な

*東京都清瀬市竹丘 3-1-1

被験者または既往歴・合併症の状態が医学的に安定していると判断された被験者とし、性別は不問とした。また、免疫原性および安全性の評価に影響を及ぼす可能性がある、以下のような被験者を除外した。すなわち、試験参加期間中に別のワクチン接種予定がある被験者、スクリーニング検査前180日以内にインフルエンザHAワクチンの接種を受けた被験者、治験薬接種前28日以内に生ワクチンの接種を受けたまたは接種予定のある被験者、治験薬接種前7日以内に不活化ワクチン・トキシノイドの接種を受けたまたは接種予定のある被験者、過去に免疫不全の診断をされた被験者、近親者(3親等以内)に先天性免疫不全症の患者がいる被験者、本剤の免疫原性評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤(免疫抑制剤等)または療法を受けた被験者、食物や医薬品に対するアレルギーの既往がある被験者、前回の予防接種(インフルエンザワクチンおよびその他のワクチン)で接種後2日以内に39.0°C以上の発熱があった被験者、けいれん、ギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎の既往がある被験者、治験薬接種前にインフルエンザの確定診断がされた被験者および治験薬接種前に発熱性疾患(37.5°C以上)または急性疾患に罹患した被験者、肝疾患、腎疾患、呼吸器系疾患、血液疾患または発育障害を合併する被験者および心臓病、脳血管障害、悪性腫瘍の既往または合併がある被験者は除外した。

2. 被験者の同意

被験者からの同意は、実施医療機関の治験審査委員会で承認された被験者への説明文書および同意書を用いて、あらゆる治験に関連する行為の開始前に文書にて取得された。

3. 試験薬剤

1) 被験薬

ASP7374は1バイアル中(0.5 mL)にインフルエンザウイルス由来の組換えHA(A/H1N1, A/H3N2およびB株)をおのおの45 µg/株含有する。

2) ワクチン製造株

ASP7374のワクチン製造株は、本試験を実施した2013/2014年インフルエンザシーズンの国内インフルエンザワクチン製造株であるA/カリフォルニア/7/2009(A/H1N1), A/テキサス/50/2012(A/H3N2)およびB/マサチューセッツ/2/2012を使用した。

4. 接種方法および接種期間

同意取得後、治験薬接種前にスクリーニング検査を実施し適格性を確認した。適格と判断された被験者は、ASP7374(45 µg/株)0.5 mLを非盲検下で筋肉内に単回接種した。

5. 併用禁止薬および併用禁止療法

本剤の免疫原性および安全性の評価に影響を与える可能性のある薬剤および療法として、試験期間中は不活化ワクチン・トキシノイド、インターフェロン製剤、免疫抑

制剤等の免疫系に作用する薬剤、全身性コルチコステロイド、吸入コルチコステロイド製剤、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、マクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)、生ワクチン、ヒト免疫グロブリン製剤、血液製剤、輸血、ヒト免疫グロブリン製剤の大量療法(200 mg/kg以上)、季節性インフルエンザHAワクチンおよびパンデミックインフルエンザHAワクチンの併用を禁止した。

6. 調査項目

1) 被験者背景

スクリーニング期間中または治験薬接種前に性別、年齢、既往症、合併症、身長、体重、体格指数(BMI)を調査した。

2) 免疫原性

ASP7374を単回接種した時の治験薬接種前および接種28日後に採血した検体を用いてA/H1N1, A/H3N2およびB株に対するHI抗体価および中和抗体価を測定した。

HI抗体価は中央検査施設として、三菱化学メディエンス株式会社(東京都、日本)で測定した。採取した血清検体を、非特異的赤血球凝集抑制因子を除去するため、Receptor Destroying Enzymeで処理し、初期希釈倍率1:10から2倍段階希釈により抗体価を測定した。抗原はワクチン製造株に対応するバキュロウイルス発現組換えHAたん白質を用い、赤血球はモルモット由来赤血球を用いた。

中和抗体価は中央検査施設として、Southern Research Institute(Alabama州、米国)で測定した。血清検体を1:10から2倍段階希釈し、ウイルス液[鶏卵培養ウイルス]を加えたウイルス液-血清検体混合液にMadin-Darby canine kidney(MDCK)細胞を加えて培養した。その後、ELISAにより中和抗体価を測定した。

3) 安全性

接種28日後までに発現した有害事象を調査した。有害事象のうち、治験薬との関連性が否定できない事象を副反応とした。また、有害事象のうち、接種7日後までに発現したワクチン接種に伴う事前に定義した事象を局所反応および全身性反応とした。局所反応は、疼痛、挫傷(皮下出血)、紅斑/発赤、硬結、腫脹、そう痒、熱感、全身性反応は嘔気、嘔吐、下痢、頭痛、倦怠感、筋肉痛、悪寒、関節痛、アレルギー反応、発熱と定義した。局所反応および全身性反応は、被験者日誌を用いて調査し、被験者日誌の情報を基に医師が医学的判断を加えて有害事象として評価した。

7. 評価方法および基準

1) 免疫原性

免疫原性はHI抗体価および中和抗体価における抗体陽転率、接種28日後の抗体保有率、幾何平均抗体価および幾何平均抗体価増加倍率を評価した。抗体陽転率は①

Table 1. EMA criteria for immunogenicity

Age	Seroconversion	Seroprotection	GMT ratio
18–60 years	>40%	>70%	>2.5
≥61 years	>30%	>60%	>2.0

GMT: geometric mean titer

Table 2. Disposition of subjects

	Number of subjects
Informed consent	87
Treated	55
Not treated	32
Not eligible for inclusion/exclusion criteria	19
Withdrawal of consent	5
Other reason	8
Completed	55
Discontinued	0

接種前の抗体価が 10 未満で接種 28 日後の抗体価が 40 以上、あるいは②接種前の抗体価が 10 以上で接種後の抗体価が接種前と比較して 4 倍以上に上昇した被験者の割合、抗体保有率は抗体価が 40 以上の被験者の割合、幾何平均抗体価増加倍率は接種前後の抗体価増加倍率の幾何平均値とした。

本試験は免疫原性の評価基準として、欧州医薬品庁 (EMA) ガイドラインの基準 (EMA 基準)⁷⁾を用いた (Table 1)。

2) 有害事象

有害事象は、治験薬との関連性の有無にかかわらず、治験薬を接種された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとと定義した。有害事象の症状の程度は、「軽度」「中等度」「高度」「生命を脅かす可能性」の 4 段階で判定した。また、治験薬との因果関係は、「否定できる」「関連あるかもしれない」「たぶん関連あり」の 3 段階で判定し、「関連あるかもしれない」または「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを、「治験薬との関連性が否定できない有害事象 (副反応)」と定義した。

8. 統計解析

1) 解析対象集団

治験薬を接種され、接種後の免疫原性評価が 1 つ以上ある被験者を Full analysis set (FAS) とした。FAS のうち、組み入れ基準を満たし、併用禁止薬あるいは併用禁止療法が使用されなかった被験者を Per protocol set (PPS) とした。さらに、治験薬を接種された被験者を安全性解析対象集団 (SAF) とした。免疫原性の主要な解析は PPS を、安全性の解析は SAF を対象とした。

2) 免疫原性

HI 抗体価および中和抗体価の抗体陽転率について、点推定値およびその両側 95% 信頼区間を算出した。HI 抗体価および中和抗体価の抗体保有率について、治験薬接

Table 3. Characteristics of subjects (SAF)

Characteristic	SAF (N = 55)
	Number of subjects (%)
Sex	
Male	25 (45.5)
Female	30 (54.5)
Age (year)	
61 to 64	17 (30.9)
≥65	38 (69.1)
Medical history	
No	54 (98.2)
Yes	1 (1.8)
Concomitant disease	
No	36 (65.5)
Yes	19 (34.5)
	Mean ± SD
Age (year)	66.2 ± 3.2
Height (cm)	160.04 ± 7.09
Weight (kg)	58.07 ± 8.46
BMI (kg/m ²)	22.63 ± 2.61

BMI: body mass index, SAF: safety analysis set

種前および接種 28 日後の点推定値およびその両側 95% 信頼区間を算出した。さらに、HI 抗体価および中和抗体価の幾何平均抗体価について、治験薬接種前および接種 28 日後の点推定値およびその両側 95% 信頼区間を算出した。HI 抗体価および中和抗体価の幾何平均抗体価増加倍率 (接種 28 日後/治験薬接種前) について、点推定値およびその両側 95% 信頼区間を算出した。幾何平均抗体価の点推定値および両側 95% 信頼区間は、対数変換した抗体価の平均値、両側 95% 信頼下限値および上限値を逆対数変換して算出した。幾何平均抗体価増加倍率についても、幾何平均抗体価と同様に算出した。

3) 安全性

有害事象、副反応の発現例数および発現割合を集計した。また、局所反応および全身性反応、局所反応および全身性反応以外の有害事象の発現例数および発現割合を算出した。発現割合の両側 95% 信頼区間を事後的に算出した。

II. 結 果

1. 症例の内訳

本試験では 55 名が治験薬を接種された (Table 2)。55 名が試験を完了し、中止した被験者はいなかった。治験薬を接種された被験者のうち、解析対象集団 (FAS, PPS, SAF) から除外された被験者はいなかった。

2. 被験者背景

性別の割合は男性が 45.5%、女性が 54.5% であった (Table 3)。年齢の平均値は 66.2 歳であり、体重の平均値は 58.07 kg、身長平均値は 160.04 cm、BMI の平均値は 22.63 kg/m² であった。既往症「あり」が 1 名、合併症「あり」が 19 名であった。

Table 4. HI antibody titer (PPS)

Endpoints Virus type	PPS (N = 55)
Seroconversion rate	% (95% CI)
A/H1N1	92.7 (82.4, 98.0)
A/H3N2	89.1 (77.8, 95.9)
B	81.8 (69.1, 90.9)
Seroprotection rate (Post)	% (95% CI)
A/H1N1	98.2 (90.3, 100.0)
A/H3N2	100.0 (93.5, 100.0)
B	100.0 (93.5, 100.0)
GMT	GM (95% CI)
A/H1N1	
Pre	38.52 (31.17, 47.59)
Post	438.51 (335.76, 572.72)
A/H3N2	
Pre	19.75 (13.61, 28.65)
Post	376.97 (277.03, 512.96)
B	
Pre	50.19 (37.52, 67.13)
Post	467.03 (394.63, 552.72)
GMT ratio (Post/Pre)	GM (95% CI)
A/H1N1	11.39 (9.17, 14.13)
A/H3N2	19.09 (12.81, 28.44)
B	9.31 (6.90, 12.55)

CI: confidence interval, GM: geometric mean, GMT: geometric mean titer, PPS: per protocol set
Pre: before vaccination, Post: 28 days postvaccination

Table 5. Neutralization antibody titer (PPS)

Endpoints Virus type	PPS (N = 55)
Seroconversion rate	% (95% CI)
A/H1N1	74.5 (61.0, 85.3)
A/H3N2	76.4 (63.0, 86.8)
B	45.5 (32.0, 59.4)
Seroprotection rate (Post)	% (95% CI)
A/H1N1	78.2 (65.0, 88.2)
A/H3N2	100.0 (93.5, 100.0)
B	60.0 (45.9, 73.0)
GMT	GM (95% CI)
A/H1N1	
Pre	10.04 (7.60, 13.27)
Post	148.97 (92.64, 239.56)
A/H3N2	
Pre	54.70 (34.09, 87.77)
Post	840.94 (677.99, 1,043.07)
B	
Pre	8.05 (6.63, 9.78)
Post	43.60 (30.90, 61.51)
GMT ratio (Post/Pre)	GM (95% CI)
A/H1N1	14.83 (9.68, 22.74)
A/H3N2	15.37 (9.85, 23.99)
B	5.41 (3.84, 7.63)

CI: confidence interval, GM: geometric mean, GMT: geometric mean titer, PPS: per protocol set
Pre: before vaccination, Post: 28 days postvaccination

3. 免疫原性評価

1) HI 抗体価

HI 抗体価の抗体陽転率は、A/H1N1 株では 92.7%、A/H3N2 株では 89.1%、B 株では 81.8% であった (Table 4)。接種 28 日後の抗体保有率は、A/H1N1 株では 98.2%、A/H3N2 株では 100.0%、B 株では 100.0% であった。すべてのウイルス株で治験薬接種前と比較して抗体保有率が上昇し、ほぼ 100% の抗体保有率が得られた。接種 28 日後の幾何平均抗体価は、A/H1N1 株では 438.51、A/H3N2 株では 376.97、B 株では 467.03 であり、すべてのウイルス株で治験薬接種前と比較して上昇した。幾何平均抗体価増加倍率は、A/H1N1 株では 11.39、A/H3N2 株では 19.09、B 株では 9.31 であった。

2) 中和抗体価

中和抗体価の抗体陽転率は、A/H1N1 株では 74.5%、A/H3N2 株では 76.4%、B 株では 45.5% であった (Table 5)。接種 28 日後の抗体保有率は、A/H1N1 株では 78.2%、A/H3N2 株では 100.0%、B 株では 60.0% であり、すべてのウイルス株で治験薬接種前と比較して上昇した。接種 28 日後の幾何平均抗体価は、A/H1N1 株では 148.97、A/H3N2 株では 840.94、B 株では 43.60 であり、すべてのウイルス株で治験薬接種前と比較して上昇した。幾何平均抗体価増加倍率は、A/H1N1 株では 14.83、A/H3N2 株

Table 6. Overview of adverse events (SAF)

	SAF (N = 55)	
	Number of subjects (%)	[95% CI]
Adverse events	20 (36.4)	[23.8, 50.4]
Drug-related adverse events	12 (21.8)	[11.8, 35.0]
Local or systemic reactions	12 (21.8)	[11.8, 35.0]
Local reactions	8 (14.5)	[6.5, 26.7]
Systemic reactions	5 (9.1)	[3.0, 20.0]
Adverse events other than local or systemic reactions	8 (14.5)	NC
Drug-related adverse events other than local or systemic reactions	0	NC
Death	0	NC
Serious adverse event	0	NC

CI: confidence interval, NC: not calculated, SAF: safety analysis set

は 15.37、B 株では 5.41 であった。

4. 安全性評価

1) 有害事象の概要

有害事象の発現割合は 36.4%、副反応の発現割合は 21.8% であった (Table 6)。局所反応および全身性反応の発現割合は 21.8% であり、局所反応および全身性反応以外の有害事象に比べて高かった。試験期間中に重篤な有害事象ならびに死亡にいたった有害事象はみられなかつ

Table 7. Number and percentage of patients with adverse events (SAF)

	SAF (N = 55)	
	Number of subjects (%)	
Any adverse events	20 (36.4)	
Malaise	5 (9.1)	
Pain	4 (7.3)	
Nasopharyngitis	3 (5.5)	
Chills	2 (3.6)	
Feeling hot	2 (3.6)	
Myalgia	2 (3.6)	
Swelling	1 (1.8)	
Pharyngitis	1 (1.8)	
Ligament sprain	1 (1.8)	
Headache	1 (1.8)	
Dermatitis contact	1 (1.8)	
Erythema	1 (1.8)	
Pruritus	1 (1.8)	

SAF: safety analysis set

た。

(1) 有害事象

発現割合が5%以上であった有害事象は、倦怠感9.1%、疼痛7.3%、鼻咽頭炎5.5%であった(Table 7)。有害事象の程度は、高度と中等度がそれぞれ1名にみられたが、その他はすべて軽度32.7%であった。中等度の有害事象は靭帯捻挫(1名)、高度の有害事象は腫脹(1名)であった。

(2) 局所反応および全身性反応

発現割合が5%以上であった局所反応および全身性反応は、疼痛7.3%、倦怠感5.5%であった(Table 8)。局所反応および全身性反応の程度は、高度(腫脹)が1名にみられたが、その他はすべて軽度であった。すべての局所反応および全身性反応は接種翌日までに発現しており、接種2日後以降は発現しなかった。また、いずれの局所反応および全身性反応も事象発現から3日以内に回復した。

III. 考 察

世界の多くで、不活化インフルエンザワクチンは、接種経路として、筋肉内接種が推奨されている。しかし、国内で承認されている不活化季節性インフルエンザワクチンはすべて、皮下接種となっている。

諸外国において、一般に不活化ワクチンの接種経路として筋注が推奨されている理由は主に2つあり、その1つは、免疫学的な面から筋肉内接種のほうが、皮下接種に比べて抗体の獲得率がやや高いと考えられていることによる。これは、筋肉内には免疫細胞は少ないものの、血流が多い分、抗原を認識した免疫細胞が胸腺やリンパ節に到着する時間が早く、量も多いためとされている。実際に、不活化ワクチンの筋肉内接種と皮下接種を比較すると、同等か筋肉内接種のほうが高いという結果が得られている。また、筋肉内接種が推奨されているもう1

Table 8. Number and percentage of patients with local or systemic reactions (SAF)

	SAF (N = 55)	
	Number of subjects (%)	
Any local or systemic reactions	12 (21.8)	
Local reactions	8 (14.5)	
Local pain	4 (7.3)	
Feeling hot	2 (3.6)	
Erythema/redness	1 (1.8)	
Swelling	1 (1.8)	
Pruritus	1 (1.8)	
Systemic reactions	5 (9.1)	
Fatigue	3 (5.5)	
Muscle pain	2 (3.6)	

SAF: safety analysis set

つの理由は、局所反応等が皮下接種に比べて少ないことからきている。アジュバンド入りの不活化ワクチンが使用されるようになって皮下接種の局所反応が増加し、その結果、医療現場の混乱を避けることもふまえ、アジュバンドの有無にかかわらず、原則的に局所反応が少ない筋肉内接種に移行していった⁸⁾。

一方、国内では1970年代に発生した大腿四頭筋拘縮症などの問題があり、これまで筋肉内接種が敬遠されてきた経緯がある。しかし、筋肉内接種には前述のような免疫原性や局所反応に関する利点があり、小児では同時接種の必要性があることなどから、小児科学会が厚生労働省に対して、筋肉内接種認可の要望書を提出し、筋肉内接種が推進され始めている²⁾。

そこで、今回、これまでの皮下接種に加え、61歳以上の成人男女を対象にASP7374 45 μ g/株を単回筋肉内接種した時の免疫原性および安全性について検討した。なお、61歳以上の高齢者を対象としたのは、すでにASP7374の第I/II相試験において、20歳以上50歳未満の成人で筋肉内接種での検討を実施したためである。また、年齢を61歳以上としたのは、EMAガイドラインの年齢区分に従ったためである。

当該試験において、筋肉内接種の免疫原性に関して、HI抗体価の抗体陽転率はA/H1N1株で92.7%、A/H3N2株で89.1%、B株で81.8%、接種28日後の抗体保有率はA/H1N1株で98.2%、A/H3N2株で100%、B株で100%、幾何平均抗体価増加倍率はA/H1N1株で11.39、A/H3N2株で19.09、B株で9.31であり、いずれもEMAガイドラインで設定された抗体陽転率が30%を超える、抗体保有率が60%を超える、幾何平均抗体価増加倍率が2.0を超える、という基準(61歳以上)を満たし、ASP7374は、皮下接種だけでなく筋肉内接種でも十分な免疫を付与できることが示唆された。

安全性に関して、ASP7374の有害事象の発現割合は36.4%、副反応の発現割合は21.8%であった。発現割合が

10%以上の有害事象はなく、5%以上の有害事象は、倦怠感、疼痛、鼻咽頭炎であり、そのうち副反応は、倦怠感、疼痛であった。局所反応および全身性反応の発現割合は21.8%であり、発現割合が5%以上であった局所反応および全身性反応は、疼痛、倦怠感であった。すべての局所反応および全身性反応は接種翌日までに発現し、いずれの事象も発現から3日以内に回復した。

当該試験で得られた筋肉内接種の免疫原性および安全性について、年齢区分が類似しており、A/H1N1株について同一のウイルス株（A/H1N1：A/カリフォルニア/7/2009）が使用された、65歳以上の高齢者を対象とした皮下接種第III相試験の結果と比較すると、試験の実施時期が異なるため直接的な比較は困難であるが、HI抗体価のいずれの評価項目（抗体陽転率、抗体保有率、幾何平均抗体価増加倍率）においても、筋肉内接種のほうが高かった。また、安全性についても、筋肉内接種のほうが皮下接種と比較して、局所反応および全身性反応の発現割合が低かった。

これらのことから、ASP7374は、筋肉内接種においても皮下接種と同様に十分な免疫が付与でき、安全性にも大きな問題なく使用できることが示唆された。なお、筋肉内接種は、免疫原性や安全性の観点から皮下接種に比べてメリットがあると思われる一方、接種の手技が適切でない場合は、デメリットとなる可能性もある。したがって、筋肉内接種を行う際は、ワクチン投与に関するガイドランス⁹⁾などの接種方法に従い、十分注意しながら適切に接種することが望まれる。

謝 辞

本試験の実施に際し、ご参加いただいた下記施設の治験責任医師の先生に深謝いたします（敬称略、治験実施時の所属）。

医療法人社団信濃会信濃坂クリニック 武士仁彦

利益相反自己申告：本論文の作成においては株式会社サン・フレア野田隆洋が執筆の一部を補佐し、その費用はアステラス製薬株式会社が負担した。永井英明はASP7374の治験調整医師としての役割を担っている。岩田敏はASP7374の医学専門家としての役割を担い、アステラス製薬株式会社より委託料が提供されている。加藤研一、大泉由紀、草分知弘、大川澄人、朝比奈誠太郎はア

ステラス製薬株式会社の社員である。

文 献

- 1) Cox M M, Hollister J R: FluBlok, a next generation influenza vaccine manufactured in insect cells. *Biologicals* 2009; 37: 182-9
- 2) 日本小児科学会 平成23年6月16日付要望書「不活化ワクチンの筋肉内注射の添付文書への記載の変更について」
http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/saisin_1106273.pdf (参照2015-1-6)
- 3) Treanor J J, Schiff G M, Hayden F G, Brady R C, Hay C M, Meyer A L, et al: Safety and immunogenicity of a baculovirus-expressed hemagglutinin influenza vaccine: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 1577-82
- 4) Keitel W A, Treanor J J, El Sahly H M, Gilbert A, Meyer A L, Patriarca P A, et al: Comparative immunogenicity of recombinant influenza hemagglutinin (rHA) and trivalent inactivated vaccine (TIV) among persons > or = 65 years old. *Vaccine* 2009; 28: 379-85
- 5) Treanor J J, El Sahly H, King J, Graham I, Izikson R, Kohberger R, et al: Protective efficacy of a trivalent recombinant hemagglutinin protein vaccine (FluBlok[®]) against influenza in healthy adults: a randomized, placebo-controlled trial. *Vaccine* 2011; 29: 7733-9
- 6) Baxter R, Patriarca P A, Ensor K, Izikson R, Goldenthal K L, Cox M M: Evaluation of the safety, reactogenicity and immunogenicity of FluBlok[®] trivalent recombinant baculovirus-expressed hemagglutinin influenza vaccine administered intramuscularly to healthy adults 50-64 years of age. *Vaccine* 2011; 29: 2272-8
- 7) EMA/Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. CPMP/BWP/214/96, 12 Mar 1997
- 8) 菌部友良：筋肉注射の安全性と効果。小児内科 2013; 45 (増刊号): 53-6
- 9) Centers for Disease Control and Prevention: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Chapter 6: Vaccine Administration. *In* The Pink Book: Course Textbook-13th Edition, 2015
<http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/vac-admin.pdf>

A phase III clinical study on ASP7374 (recombinant influenza hemagglutinin vaccine) in elderly Japanese individuals

Hideaki Nagai¹⁾, Kenichi Kato²⁾, Yuki Oizumi²⁾, Tomohiro Kusawake²⁾,
Sumito Ohkawa²⁾, Seitaro Asahina²⁾ and Satoshi Iwata³⁾

¹⁾ Center for Pulmonary Diseases, National Hospital Organization Tokyo National Hospital, 3-1-1 Takeoka, Kiyose, Tokyo, Japan

²⁾ Global Development, Astellas Pharma Inc.

³⁾ Department of Infectious Diseases, Keio University School of Medicine

The immunogenicity and safety of a single intramuscular injection (45 μ g/strain) of a new influenza vaccine, ASP7374, was evaluated in this clinical study in male and female subjects aged ≥ 61 years.

The geometric mean hemagglutination-inhibition (HI) antibody titers had increased 28 days postvaccination from baseline for all strains.

In addition, the geometric mean neutralization antibody titers 28 days postvaccination had increased from baseline for all strains. ASP7374 vaccination showed immunogenicity in aged subjects.

The proportions of subjects with adverse events and drug-related adverse events were 36.4% and 21.8%, respectively. No adverse events were reported in $\geq 10\%$ subjects. Adverse events, such as malaise, pain, and nasopharyngitis, occurred in $\geq 5\%$ subjects. The proportion of subjects with local and systemic reactions was 21.8%. Pain and malaise were the only events that occurred in $\geq 5\%$ subjects. All of the local/systemic reactions occurred within the day following vaccination, and they resolved within 3 days from the occurrence. In conclusion, the ASP7374 intramuscular injection (45 μ g/strain) met immunogenicity criteria and had a well-tolerated safety profile in the ≥ 61 -year-old subjects.