

20021019

**厚生労働科学研究費補助金**

**医薬安全総合研究事業**

**H5N1 型全粒子不活化インフルエンザワクチンの  
安全性・有効性に関する研究**

**平成 13~14 年度 総括研究報告書**

**平成 14 年度 研究報告書**

**主任研究者 田代真人**

**平成 15(2003)年 3 月**

## 目 次

### I. 総括研究報告書(平成13~14年度)

H5N1型全粒子不活化インフルエンザワクチンの安全性・有効性に関する研究  
主任研究者：田代真人 \_\_\_\_\_ P.1

### II. 平成14年度研究報告書

H5N1型全粒子不活化インフルエンザワクチンの安全性・有効性に関する研究  
主任研究者：田代真人 \_\_\_\_\_ P.4

### III. 分担研究報告書

H5N1型インフルエンザワクチンに関する研究  
分担研究者：蓮沼智子 \_\_\_\_\_ P.10

厚生労働科学研究費補助金 (医薬安全総合研究事業)

H5N1 型全粒子不活化インフルエンザワクチンの安全性・有効性に関する研究  
平成 13～14 年度総括研究報告書

主任研究者 田代眞人 (国立感染症研究所ウイルス第 3 部長)

**研究要旨** 1997 年に香港に出現したトリ強毒 H5N1 型インフルエンザに対して、我々は遺伝子操作によって弱毒化に成功し、試験ワクチンを製造した。これは、動物には有効な防御免疫を誘導したが、ヒトでは血清抗体の誘導は認められなかった。そこで、①HA ワクチンの皮下接種では有意の抗体上昇が認められなかった原因の解明、②ヒトに高い免疫原性を示すワクチン製剤への改良と接種方法の検討、③既に試験ワクチンが製造されている不活化全粒子ワクチン製剤について、前臨床試験および臨床第 1 相試験を行って安全性・有効性を検討した。(1) H5N1 型インフルエンザ不活化全粒子ワクチンに対する前臨床試験の結果、生物学的製剤基準を満たしており、安全性が示された。(2) 第 1 相臨床試験を実施し、同ワクチンの安全性と有効性を評価した。(3) H5N1 型試験ワクチンについて、基礎免疫賦与能およびブースター効果に関して、マウスおよびハムスターを用いた免疫応答および感染防御効果の検討を行った結果、動物では十分な防御免疫が誘導されることが示された。(4) H5N1 型不活化 HA ワクチンは臨床第 1 相試験では有意な血清抗体の誘導は認められなかった。その原因として、スプリットワクチンでは基礎免疫賦与能が低い可能性、トリウイルス抗原がヒトに対して免疫原性が低い可能性などが推定された。そこで、試験ワクチン (HA ワクチンおよび全粒子ワクチン) について、様々なアジュバントを添加することによる免疫原性の増強を検討した結果、動物レベルでの有効性が示唆された。

分担研究者

神谷齊 国立療養所三重病院長  
小田切孝人 国立感染症研究所ウイルス第 3 部  
板村繁之 国立感染症研究所ウイルス第 3 部  
蓮沼智子 北里研究所臨床薬理研究所

て同年末からワクチンの緊急開発研究に着手し、遺伝子組み換えによる弱毒化ウイルスの作製に世界で初めて成功するとともに、これを用いて現行 HA ワクチンを試験製造した。

トリウイルスに由来するワクチン製剤をヒトに接種した経験がないために、安全性を確認する必要があると判断され、前臨床試験および臨床第 1 相試験を行った結果、安全性については問題がないことが示された。しかし、このワクチンはニワトリやマウスにおいては高い感染防御免疫を誘導するにも拘わらず、ワクチン接種を受けたヒトにおいては血清抗体の有位の上昇が認められなかった。一方、海外におけるトリ H5 型ワクチンの開発においても同様の成績が報告されており、新型インフルエンザのワクチン政策は、現行の HA ワクチンを用いるやり方では対応できない可能性が指摘されている。

**A. 研究目的**

A 型インフルエンザでは数 10 年周期で新型ウイルスがヒトの世界に出現して地球レベルでの大流行を起こし、大きな健康被害と社会的損失をもたらす。1997 年に香港でトリ強毒型 H5N1 インフルエンザウイルスがヒトに感染して、小規模ながら致死率 33% という流行が発生した。この強毒ウイルスがヒトからヒトへの伝播性を獲得すれば、未曾有の大被害をもたらす汎流行となることが想定された。そこで国立感染症研究所では、WHO の要請に応じ

平成 9 年以来、香港においては毎年のように H5

N1型インフルエンザのトリにおける出現が繰り返されており、平成15年にはヒトにも致死感染を起こした。しかし、その起源・伝播経路は不明であり、再出現の可能性が依然危惧されており、更にH9型など他のトリ型インフルエンザの出現も想定されている。そこで、トリウイルスに由来する有効なワクチン製剤の開発およびその接種法を確立して、新型インフルエンザ対策の根幹であるワクチン緊急製造を準備しておくことが国際的にも緊急課題となっている。本研究では、①HAワクチンの皮下接種では有位の抗体上昇が認められなかった原因の解明、②ヒトに高い免疫原性を示すワクチン製剤への改良と接種方法の検討、③緊急対応として既に試験ワクチンが製造されている不活化全粒子ワクチン製剤について、前臨床試験および臨床第1相試験を行って安全性・有効性を検討した。

## B. 研究方法

### 1) 動物を用いた前臨床試験

平成10年度のHAワクチンにおける経験から、必要項目を選択して実施計画を作成し、これに沿って前臨床試験を実施した。前臨床試験の実施に関しては、GLPを考慮して、一部三菱化学安全科学研究所の協力を得た。

### 2) 臨床第1相試験

北里大学付属病院において、十分なインフォームドコンセントのもとに、健康成人志願者15名を対象として、300CCA/0.5mlの全粒子不活化ワクチンを、4週間間隔で2回皮下接種し、接種前、2回目接種前、および2回接種後2週間後に3回採血する。臨床症状の変化および一般生化学検査、およびH5N1型インフルエンザウイルスに対する血清HI抗体、中和抗体等を測定し、ワクチンの安全性と有効性を評価した。

## C. 研究結果

### 1) H5N1型インフルエンザワクチン（不活化全粒子ワクチン）に対する前臨床試験の実施

これまで開発した弱毒化H5N1型ウイルスを用いて、既に平成10年度にGMP基準に準じて不活化全粒子ワクチンを約1L製造してあるので、これに関して平成12年度から導入されたSRD法による力価測定法を含めた改訂生物学的製剤基準に合致することを再確認した。

今回製造した全粒子ワクチン製剤については、1972年以前に製造されていたものに比べて、格段に精製度が良くなっている。しかし、トリウイルス

由来の不活化全粒子ワクチンをヒトに接種した経験がないので、その安全性と有効性を検証するために、前臨床試験を実施する。平成10年度のHAワクチンにおける経験から、必要項目を選択して実施計画を作成し、これに沿って前臨床試験を実施した。前臨床試験の実施に関しては、GLPを考慮して、一部三菱化学安全科学研究所の協力を得た。この結果、本製剤は生物学的製剤基準を満たしており、前臨床試験において安全性が示された。

### 2) 臨床第1相試験の実施

前臨床試験の成績を基にして、インフルエンザシーズンの終了する平成15年初春に、臨床第1相試験を行った。これには、北里大学付属病院において、十分なインフォームドコンセントのもとに、健康成人志願者15名を対象として、300CCA/0.5mlの全粒子不活化ワクチンを、4週間間隔で2回皮下接種し、接種前、2回目接種前、および2回接種後2週間後に3回採血した。臨床症状の変化および一般生化学検査、およびH5N1型インフルエンザウイルスに対する血清HI抗体、中和抗体等を測定し、ワクチンの安全性と有効性を評価した。最終結果に関しては、現在検討中である。

### 3) HAワクチンおよび不活化全粒子ワクチンの経鼻接種法の開発研究

感染研においては、既にヒトにおける現行HAワクチン（H3, H1, B型）の経鼻投与による免疫ブースター効果が確認されている。そこで、H5N1型試験ワクチンについて、基礎免疫賦与能およびブースター効果に関して、マウスおよびハムスターを用いた免疫応答および感染防御効果の検討を行った。

### 4) HAワクチンおよび不活化全粒子ワクチンのアジュバント添加による免疫原性増強の検討

弱毒化したH5N1ウイルスを材料として、現行ワクチンと同じ製法で作製した不活化HAワクチンでは、動物レベルでは有効な防御免疫を誘導できるにも関わらず、臨床第1相試験においては、有意な血清抗体の誘導は認められなかった。その原因として、スプリットワクチンであるHAワクチンには基礎免疫賦与能が低い可能性や、トリウイルス抗原はそもそもヒトに対して免疫原性が低い可能性などが推定される。そこで、H5N1型試験ワクチン（HAワクチンおよび全粒子ワクチン）について、様々なアジュバントを添加することによる免疫原性の増強を検討する。既にヒトにおける安全性と効果が明

らかにされているアジュバント（ISCOM, MF59など）について、ワクチン製剤と複合体の作製条件等を検討し、マウス、ハムスター、ウサギ等に対する動物接種実験より、免疫増強効果を検討した。

#### D. 考察

新型インフルエンザはトリインフルエンザウイルスに由来する新型ウイルスによって起こり、汎流行を起こして甚大な健康被害と社会的損失・混乱をもたらす。新型インフルエンザ対策の根幹は、安全かつ有効なワクチンの緊急開発・大量製造と接種体制の準備と実施にあるが、そのためには予めトリウイルス由来のワクチンについて生産性・安全性および有効性を検証しておく必要がある。現在はH5N1型とH9N2型による汎流行が危惧されており、この解決が緊急課題となっている。

感染研では、1997年に香港で流行したトリ強毒H5N1型インフルエンザに対するワクチンの開発を行ってきたが、臨床第1相試験の結果、ヒトに対する安全性は示されたものの、有意な血清抗体の上昇が認められず、現行のHAワクチン製剤では新型インフルエンザに対応できない可能性が出てきた。そこで、この原因を解明し、有効なワクチン製剤と接種方式を開発するとともに、アジアかぜ、香港かぜ大流行の際に効果が示されている全粒子不活化ワクチン製剤の安全性と有効性を、トリH5N1型ワクチンについて検証することにより、当面するH5N1型ワクチンの開発のみならず、今後の新型インフルエンザに対するワクチン準備体制全般の確立に大きく寄与することが期待される。これらの成績から新型インフルエンザワクチンの製剤様式と接種方法を確立し、我が国および世界における新型インフルエンザ対策準備態勢の確立に寄与するものである。

#### E. 結論

1) H5N1型インフルエンザ不活化全粒子ワクチンに対する前臨床試験の結果、生物学的製剤基準を満たしており、安全性が示された。(2) 第1相臨床試験を実施し、同ワクチンの安全性と有効性を評価した。(3) H5N1型試験ワクチンについて、基礎免疫賦与能およびブースター効果に関して、マウスおよびハムスターを用いた免疫応答および感染防御効果の検討を行った結果、動物では十分な防御免疫が誘導されることが示された。(4) H5N1型不活化HAワクチンは臨床第1相試験では有意な血清抗体の誘導は認められなかった。その原因とし

て、スプリットワクチンでは基礎免疫賦与能が低い可能性、トリウイルス抗原がヒトに対して免疫原性が低い可能性などが推定された。そこで、試験ワクチン（HAワクチンおよび全粒子ワクチン）について、様々なアジュバントを添加することによる免疫原性の増強を検討した結果、動物レベルでの有効性が示唆された。

#### F. 健康危機情報

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）  
平成14年度研究報告書

H5N1型全粒子不活化インフルエンザワクチンの  
安全性・有効性に関する研究

主任研究者 田代真人 国立感染症研究所ウイルス第3部長

1997年に香港で流行したトリ強毒型H5N1型インフルエンザウイルスについては、国立感染症研究所では、WHOの要請に応じて、遺伝子組み換え技術を駆使して弱毒化ウイルスの作製に世界で初めて成功するとともに、これを用いて現行HAワクチンを試験製造した。1999～2000年にかけて年前臨床試験および臨床第1相試験を行った結果、安全性については問題がないことが示されたが、ワクチン接種を受けたヒトにおいては血清抗体の有位の上昇が認められなかった。そこで緊急対応として、既に試験ワクチンが製造されている不活化全粒子ワクチン製剤について、前臨床試験および臨床第1相試験を行って安全性・有効性を検討した。安全性については問題が無かったものの、ヒトにおいては抗体誘導は認められたものの、抗体価の上昇は感染防御レベルまでには至らなかった。H5N1型ワクチンについては、既存の製造方法では対応できないことが示され、アジュバントなどを併用した新たな剤型の開発が必要であることが示唆された。

分担研究者

神谷齊 国立療養所三重病院院長  
小田切孝人 国立感染症研究所ウイルス  
第3部第1室長  
板村繁之 国立感染症研究所ウイルス  
第3部第1室主任研究官  
田村慎一 国立感染症研究所  
感染病理部感染免疫室長  
大塚道夫 三菱安全科学研究所部長  
蓮沼智子 北里研究所  
臨床薬理研究所教授

を起こし、大きな健康被害と社会的損失をもたらす。

1997年に香港でトリ強毒型H5N1インフルエンザウイルスがヒトに感染して、小規模ながら致死率33%という流行が発生した。この強毒ウイルスがヒトからヒトへの伝播性を獲得すれば、未曾有の大被害をもたらす汎流行となることが想定された。

そこで国立感染症研究所では、WHOの要請に応じて同年末からワクチンの緊急開発研究に着手し、1998年2月には、遺伝子組み換え技術を駆使して弱毒化ウイルスの作製に世界で初めて成功するとともに、これを用いて現行HAワクチンを試験製造した。

トリウイルスに由来するワクチン製剤をヒトに接種した経験がないために、安全性を確認する必要があると判断されたため、1999～2000年にかけて年前臨床試験および臨床第1相試験を行った結果、安全性については問題がないことが示された。しかし、このワクチンはニワトリやマウスにおいては高い感染防御免疫を誘導するにも拘わらず、ワクチン接種を受けたヒトにおいては血清抗体の有位の上昇が認められなかった。

**A. 研究の目的**

A型インフルエンザでは数10年周期で新型ウイルスがヒトの世界に出現して地球レベルでの大流行

一方、海外におけるトリH5型ワクチンの開発においても同様の成績が報告されており、新型インフ

ルエンザのワクチン政策は、現行のHAワクチンを用いるやり方では対応できない可能性が指摘されている。現在のところ、H5N1型インフルエンザの流行は終息しているが、その起源・伝播経路は不明であり、再出現の可能性が依然危惧されている。更にH9型など他のトリ型インフルエンザの出現も想定されている。そこで、トリウイルスに由来する有効なワクチン製剤の開発およびその接種法を確立して、新型インフルエンザ対策の根幹であるワクチン緊急製造を準備しておくことが国際的にも緊急課題となっている。

本研究では、①HAワクチンの皮下接種では有位の抗体上昇が認められなかった原因の解明、②ヒトに高い免疫原性を示すワクチン製剤への改良と接種方法の検討、③緊急対応として既に試験ワクチンが製造されている不活化全粒子ワクチン製剤について、前臨床試験および臨床第1相試験を行って安全性・有効性を検討した。

これらの成績から新型インフルエンザワクチンの製剤様式と接種方法を確立し、我が国および世界における新型インフルエンザ対策準備態勢の確立に寄与するものである。

## B. 研究方法

不活化全粒子H5N1型インフルエンザワクチン：

1997年に香港の患者から分離されたウイルスA/Hong Kong156/97(H5N1)から、1998年に我々は、遺伝子操作技術により、元のウイルスの抗原性は保ったままで、病原性を大幅に減らした弱毒型のワクチン製造用ウイルス(9-1-1)を作製した。この開発した弱毒化H5N1インフルエンザウイルスを用いて、GMP施設において、生物学的製剤基準に則って、不活化インフルエンザワクチン(全粒子ワクチン)を約1L分試験製造した。

ワクチンの品質検査：生物学的製剤基準に則って、全項目についてワクチン製剤の品質を調べた。

動物を用いた前臨床試験：三菱安全科学研究所のGLP施設において、動物を用いた前臨床試験を実施した。試験項目は、平成10～12年度に行ったH5N1型インフルエンザHAワクチンに対する前臨床試験の成績を参考として、1)ラットを用いる単回投与試験、2)ラットを用いる4週間反復投与毒性試験、3)ラットおよびウサギを用いる胚・胎児発生への影響への試験、4)ウサギを用いる局所刺激性試験、5)変異原性試験(Ames試験、染色体異常試験および小核試験)を実施した。

臨床薬理試験(第1相)：GCPに沿って、北里

研究所バイオイアトリックセンターにおいて行った。健康成人のボランティア15名を被験者とし、試験ワクチンを4週間間隔で2回皮下接種し、経過中に、臨床経過、血液等の一般検査、血液生化学検査等々を検査した。更に、血清H1抗体、中和抗体の上昇を検索した。前回のHAワクチンの経験から、接種前との比較で経過観察は十分であるので、今回は、ワクチンの代わりに生理的食塩水を接種する対照群はおかなかった。

## 倫理面への配慮

動物実験に関しては、極力代替法を利用するなどして使用する動物数を最低限に留め、また動物取り扱い・動物愛護に関する規定を遵守した。前臨床試験においては、動物愛護に十分に配慮して行った。

臨床第1相試験に関しては、実施医療機関・治験実施責任者との間で十分な実施計画の検討を行い、倫理規定およびGCPに準拠した計画を立て、倫理委員会における審査と承認を受けた。また実施医療機関においては十分なインフォームド・コンセントをとり、またその実施及び試験成績の取り扱いに関しては、倫理面および個人情報の秘匿に関して十分な配慮・対策を講じた。また臨床試験終了後には、倫理委員会による評価を受けた。

## C. 研究結果

1) H5N1型インフルエンザワクチン(不活化全粒子ワクチン)に対する前臨床試験の実施

これまで開発した弱毒化H5N1型ウイルスを用いて、既に平成10年度にGMP基準に準じて不活化全粒子ワクチンを約1L製造してあるので、これに関して平成12年度から導入されたSRD法による力価測定法を含めた改訂生物学的製剤基準に合致することを再確認した。今回製造した全粒子ワクチン製剤については、1972年以前に製造されていたインフルエンザワクチンに比べて、格段に精製度が良くなっている。しかし、トリウイルス由来の不活化全粒子ワクチンをヒトに接種した経験がないので、その安全性と有効性を検証するために、前臨床試験を実施した。平成10年度のHAワクチンにおける経験から、必要項目を選択して実施計画を作成し、これに沿って前臨床試験を実施した。

前臨床試験の実施に関しては、GLPを考慮して、一部三菱化学安全科学研究所の協力を得て、(1)ラットを用いる単回投与試験、(2)ラットを用い

る4週間反復投与毒性試験、(3)ラットおよびウサギを用いる胚・胎児発生への影響への試験、(4)ウサギを用いる局所刺激性試験、(5)変異原性試験(Ames試験、染色体異常試験および小核試験)を実施した。

その結果、何れの項目においても、ヒトに接種した際に問題となるような安全上の問題は検出されなかった。従って、臨床薬理試験(第1相)を施行しても問題ないものと判断された。

## 2) H5N1型インフルエンザワクチン(不活化全粒子ワクチン)の臨床薬理試験(第1相)の実施

健康成人15名を対象とするH5N1型インフルエンザワクチン(不活化全粒子ワクチン)の臨床薬理試験(第1相)をGCPに則って実施した。このうち1名の被験者は2回目接種前に脱落した。自覚症状、他覚所見、生理学的検査(体重、血圧、脈拍数、体温)に異常は認められなかった。血液学的検査、血液生化学検査、尿検査でも、ワクチンとの因果関係のある変化は認められなかった。これらの結果より、有害事象として認められた症状と所見の検査異常値は、被験者15名中で、軟便7例(46.7%)、頭痛3例(20.0%)、体熱感、腹痛、筋肉痛およびCPP陽性が各2例(各13.3%)、倦怠感、発熱、下痢(水様)、鼻閉感、注射部位の痛み、鼻出血、咽頭痛、下腹部圧痛、えおしの上昇、WBC上昇、Neut上昇、Lymph低下およびCPK上昇が各1例(各6.7%)であった。これらの中、ワクチンとの関連性が否定されたものは、7例であった。従って、副作用が認められた4例の被験者については安全性はほぼ問題なし、試験脱落者1名については判定不能、その他の10例については全く問題なしと判定した。

以上より、H5N1型不活化インフルエンザワクチンにおける安全性については、临床上は特に問題はないと判断された。

一方、血清抗体価について、弱毒化したA/Hong Kong/156/97(H5N1)株(9-1-1株)を抗原として、検討した。その結果、HI抗体の上昇はほとんど認められなかった。一方、中和抗体についても、明らかな抗体の上昇は認められたものの、抗体価は低く、感染防御可能限界を下回るものと判断された。

## 3) HAワクチンおよび不活化全粒子ワクチンのアジュバント添加による免疫原性増強の検討

クチン(H3, H1, B型)の経鼻投与による免疫ブースター効果が確認されている。そこで、H5N1型試験ワクチンについて、基礎免疫賦与能およびブースター効果に関して、マウスおよびハムスターを用いた免疫応答および感染防御効果の検討を行った。その結果、組換え無毒性コレラ毒素をアジュバントとして用いた場合には、強い感染防御免疫を誘導できることが示された。

一方、H5N1型試験ワクチン(HAワクチンおよび全粒子ワクチン)について、様々なアジュバントを添加することによる免疫原性の増強を検討した。既にヒトにおける安全性と効果が明らかにされているアジュバント(ISCOM, MF59など)について、ワクチン製剤と複合体の作製条件等を検討し、マウス、ハムスター、ウサギ等に対する動物接種実験より、免疫増強効果を検討したが、明らかな免疫の増強は認められなかった。

## D. 考察

1997年香港におけるトリ強毒型H5N1インフルエンザの流行に対して、感染研では安全かつ効果的なワクチン製造株の開発を進めた。このウイルスはニワトリに強毒性であるために発育鶏卵でのウイルス増殖が困難であり、またワクチン製造従業員の安全性確保上からも、弱毒化する必要があった。そこで、リバーシ・ジェネテックス手法を利用して弱毒化を試み、1998年2月に世界で初めてH5N1型ウイルスの弱毒化に成功したので、これについてワクチン製造株としての適格性を検証した。

平成10年度には、この弱毒ウイルスを用いたHAワクチンおよび不活化全粒子ワクチンの試験製造をGMPに準拠しておこなった。これらについては、ニワトリ及びマウスにおいて高い血清抗体と感染防御免疫の賦与が示されたので、現行ワクチンと同じHAワクチンについては前臨床試験を行った。その成績に基づいて平成11年度には小規模な臨床第1相試験を行い、ヒトに対する安全性を確認した。しかし、被験者には血清抗体の有意な上昇が認められず、新型インフルエンザのワクチンとして使用することは困難であることが明らかとなった。その原因として、スプリットワクチンであるHAワクチンには基礎免疫賦与能が低い可能性や、トリウイルス抗原はそもそもヒトに対して免疫原性が低い可能性などが推定された。

感染研においては、既にヒトにおける現行HAワ



## E. 結論

我々が最新の遺伝子操作技術を駆使して世界に先駆けて弱毒化に成功しており、またこれがH5抗原のみならずH1抗原も香港分離株と同じ抗原性を持ったワクチン株であること、また現行製造基準に則ってワクチンを試験製造し、前臨床試験から臨床第1相試験まで比較的短期間に進めたことに対して、国際的にも新型インフルエンザ対策上から高い評価を得ている。現時点では、我々の製剤が世界の最先端にあり、従って、現在の事態においては、我々の試験ワクチン製剤の改良または接種方法の検討によって、上記の問題が解決され、新型インフルエンザワクチン対策が緊急に確立されることに対して強い期待が寄せられている。

そこで、スプリットワクチンは免疫記憶の無いヒトに対しては、免疫記憶を誘導することが難しいとの評価があるが、一方では、全粒子不活化インフルエンザワクチンは、免疫記憶を誘導できる可能性が示されている。その例は、1968年の香港型H3N2新型インフルエンザに対して作製された、当時の全粒子不活化インフルエンザワクチンは、高校生に対して2回接種した際には、十分に高い抗体価の血清抗体を誘導している。このため、H5N1型ウイルスについても、以前我が国で使用されていた全粒子不活化インフルエンザワクチン製剤を試験製造し、この評価を行った。

予め行った動物実験では、強い感染防御免疫を誘導できた。さらに動物を用いた前臨床試験においては、安全性は確認された。それにもかかわらず、臨床薬理試験（第1相）においては、有効性は認められなかった。従って、現行のワクチン剤型では、H5N1型インフルエンザに対する有効なワクチンは製造できないと考えられる。しかし、免疫は誘導されていることが確認されたことから、追加接種による免疫ブースターや、アジュバントの併用による免疫原性の増強を図れば、有効なワクチンとして使用できる可能性が考えられる。

新型インフルエンザによる汎流行への準備・対策は、地球レベルでの危機管理の問題として、WHOを中心として世界的な協力の下で進められている。1999年にはWHOがインフルエンザ汎流行対策ガイドラインを作製し、1997年に厚生省インフルエンザ対策検討会報告書、1999年にインフルエンザ特定感染症指針により、新型ワクチンの緊急開発準備の確立が強く求められている。

海外では、米国プロテイン・サイエンス社が開発した組み換えバキュロウイルスによるHA蛋白ワク

チンは、マウスでは有効性が示されたが、ヒトでは抗体を誘導しなかった。米国アピロン社は我々と類似の方法でウイルスを弱毒化してHAワクチンを作製したが、有効なワクチン開発には至っていない。英国ではシンガポールのトリ弱毒型ウイルス（H5N3型）を用いて従来法によるHAワクチンを作製したが、ヒトでの抗体上昇は認められなかった。このように、海外においてもH5N1型ワクチンの開発に関しては、現行と同じHAワクチン製剤は動物実験では有効性が示されてもヒトにおいては十分な免疫応答をもたらさないという、我々と同じ難問に直面しており、この解決が緊急課題となっている。

その後イタリアのカイロン社はこのワクチンにMF59というアジュバントを加えた製剤を開発したが、これはヒトに対して通常のワクチンの半分程度の抗体上昇を認めたと報告している。しかしこのワクチンはNAの抗原性がN3亜型であり、N1とは異なるという欠点を持つ。

一方、最近ドイツ・ドレスデンのGSK社は、H5N1型スプリットワクチンにリン酸アルミを添加したアジュバントワクチンを開発し、ヒトにおいて効率のよい免疫誘導を報告した。このアルミアジュバントはDPTにも添加されており、国内外で既に認可されているものである。従って、現時点では、最も可能性の高い方法である。

今後は、これらのアジュバントワクチンについて緊急に開発、臨床試験を国際共同で行う必要があり、現在その計画が進行中である。

**F. 研究成果** なし

**G. 健康危機情報** なし

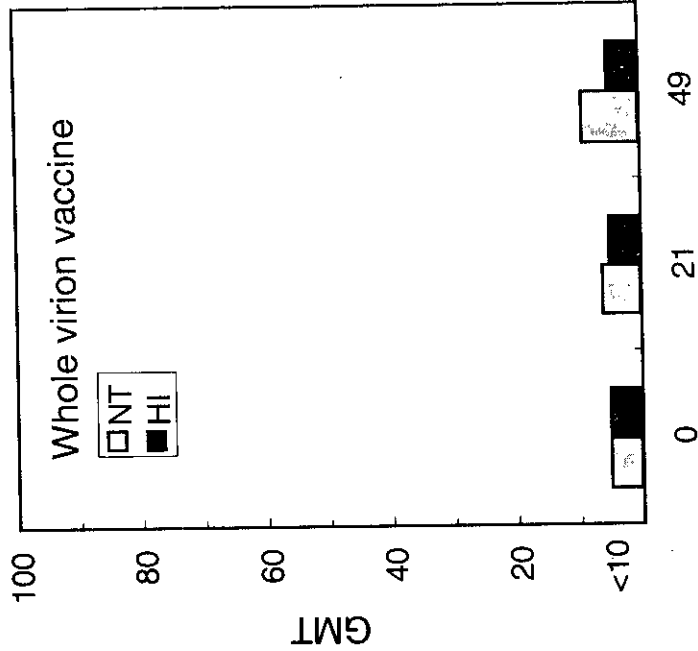
**H. 研究発表** なし

**I. 知的財産権の出願・登録状況** なし

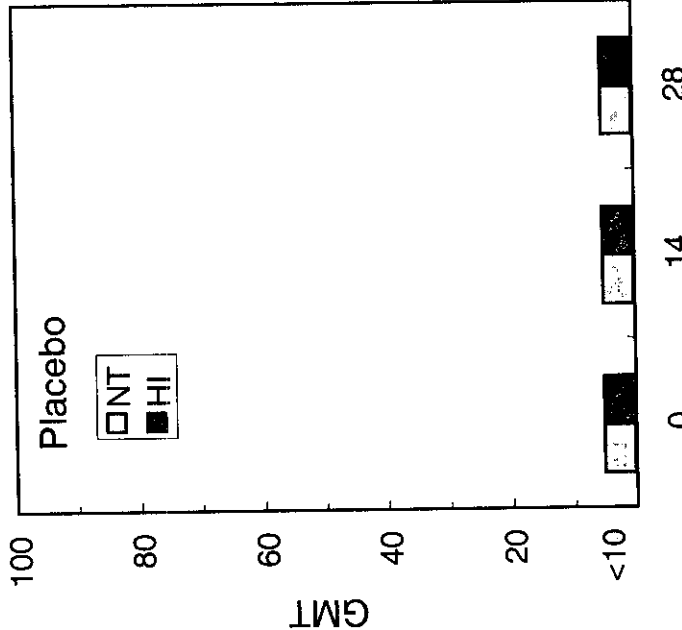
Low immunogenicity of split and whole virion vaccines against H5N1 influenza in humans

Type of vaccine	Days after 1st vaccination	% seroconversions		GMT increase (fold)			Proportion of subjects achieving an HI titer >40 (%)
		HI	NT	HI	HI	NT	
Split/Subvirion (n=10)	14	0	0	1	1	1	0
	28	0	0	1	1	1	0
Placebo (n=5)	14	0	0	1	1	1	0
	28	0	0	1	1	1	0
Whole virion (n=15, day 21) (n=14, day 49)	21	0	0	1	1	1.20	0
	49	0	29	1	1	1.81	0

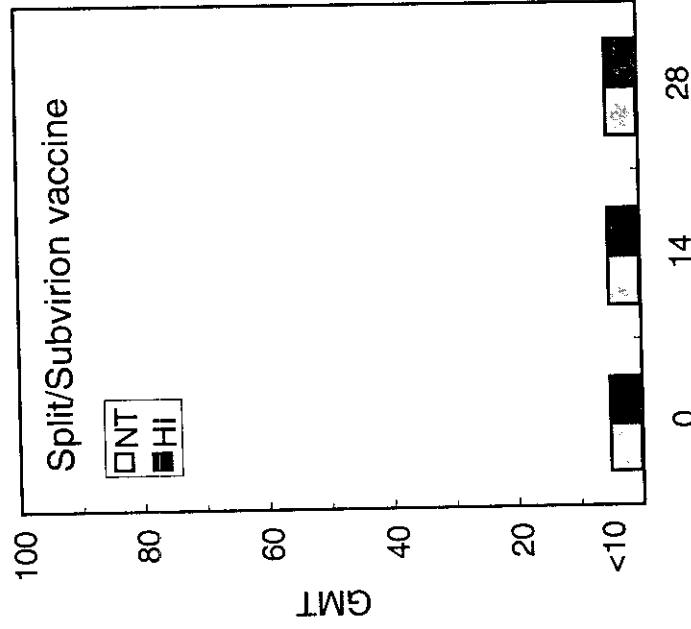
# Antibody response to influenza H5 virus following vaccination with split and whole virion vaccines



Days after 1st vaccination



Days after 1st vaccination



Days after 1st vaccination

H5N1 型インフルエンザワクチンに関する研究

分担研究者 蓮沼智子（社）北里研究所 臨床薬理研究所  
北里研究所バイオアトリックセンター長

**研究要旨** A 型インフルエンザは10～40年周期で新型ウイルスが出現し、地球レベルでの大流行を起こし、大きな健康被害と社会的損失をもたらす。1997年に香港でトリ強毒型の H5 インフルエンザウイルスがヒトに感染し18名中6名が死亡するといった事態が発生したことから、トリ強毒型ウイルスに対するワクチン製造は急務である。トリ強毒型ウイルスに対するワクチンは不活化インフルエンザ全粒子ワクチンおよび HA ワクチンが作成された。HA ワクチンについては臨床試験を実施した結果、安全性には問題がなかったが、血清抗体価の有意な上昇が認められなかった。そこで、今回新たに全粒子不活化ワクチンである H5N1 型インフルエンザワクチンを作成し、前臨床試験において安全性が確認されたため、ヒトにおける臨床薬理試験を実施し、その安全性および血清抗体反応を検討する。

**A 研究目的**

トリインフルエンザウイルスに対する全粒子不活化ワクチン、H5N1 型インフルエンザワクチンのヒトにおける安全性確認および血清抗体反応を検討するため、臨床薬理試験を実施する。

**B 研究方法**

対象は文書で同意を得た健康成人男性志願者とする。H5N1 型全粒子インフルエンザワクチン 0.5 ml を健康成人男性志願者に2回接種（接種間隔3週間）し、接種前および接種後の問診、診察、臨床検査、生理学的検査を実施し、安全性の検討を行なう。また、血清中のインフルエンザ抗体価を測定し、ワクチンに対する反応を検討する。

**（倫理面への配慮）**

本臨床薬理試験は、ヘルシンキ宣言の倫理的原則に則り実施する。本試験は（社）北里研究所臨床薬理研究所の北里研究所バイオアトリックセンター治験審査委員会（以下、IRB）において審議され、承認を得た後実施する。志願者へは、IRB で承認された同意説明文書を用い

て試験の内容などを説明する。

**C 研究結果**

臨床試験を実施するための試験実施計画書を作成した。また、健康成人男性志願者の試験参加同意を得るための同意書を作成した。さらに、試験実施準備のための検査試薬、器具等を購入した。志願者が集まり次第、実施する予定である。さらに、終了後、試験結果の統計解析を実施する予定である。

**D 考察**

なし

**E 結論**

なし

**F 健康危険情報**

なし

**G 研究発表**

なし

**H 知的財産権の出願・登録状況**

なし