

200829050A

厚生労働科学研究費補助金

新興再興感染症研究事業

新型インフルエンザプレパンデミックワクチンの
安全性・免疫原性および交叉免疫性に関する研究

平成20年度 総括・分担研究年度終了報告書

研究者代表 庵原 俊昭

平成21（2009）年 3月

目 次

I. 総括研究報告

- 新型インフルエンザプレバンデミックワクチンの安全性・免疫原性および交叉免疫性に関する研究
庵原俊昭 国立病院機構三重病院院長 1

II. 分担研究報告

1. 新型インフルエンザウイルスに対するプレバンデミックワクチンの安全性の研究
伊藤澄信 国立病院機構本部医療部研究課課長 15
2. 新型インフルエンザプレバンデミックワクチンの安全性・免疫原性および交差免疫性に関する研究
—野生株および弱毒ワクチン株に対する抗体応答の評価—
小田切孝人 国立感染症研究所ウイルス3部室長 27
3. 新型インフルエンザプレバンデミックワクチンの安全性・免疫原性および交叉免疫性に関する研究
小林史明 日本医師会治験促進センター研究事業部部長 32
4. 新型インフルエンザプレバンデミックワクチンの安全性・免疫原性および交叉免疫性に関する研究
岩田 敏 国立病院機構東京医療センター統括診療部長 39
5. 新型インフルエンザプレバンデミックワクチンの安全性・免疫原性および交差免疫性に関する研究
佐伯行彦 国立病院機構大阪南医療センター臨床研究部部長 42
6. 新型インフルエンザプレバンデミックワクチンの安全性・免疫原性および交差免疫性に関する研究
島津 章 国立病院機構京都医療センター臨床研究センターセンター長 44
7. 沈降新型インフルエンザワクチンのブースター効果に関する臨床試験
村中 光 国立病院機構九州医療センター臨床研究センターセンター長 46
8. 新型インフルエンザプレバンデミックワクチンの安全性・抗原性および交差免疫性に関する研究
清川哲志 国立病院機構熊本医療センター研修部部長 48
9. 沈降新型インフルエンザワクチンの持続性および交叉免疫性に関する臨床試験
高橋典明 日本大学医学部呼吸器内科講師 50
10. プレバンデミックワクチンの免疫原性・交叉免疫性の検討
堀部敬三 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センターセンター長 51
11. 新型インフルエンザプレバンデミックワクチンの安全性・免疫原性および交叉免疫性に関する研究
尾崎隆男 愛知県厚生連江南病院副院長 53
12. 新型インフルエンザプレバンデミックワクチンの安全性・免疫原性および交差免疫性に関する研究
中野貴司 国立病院機構三重病院臨床研究部部長 55
13. 沈降新型インフルエンザワクチン 持続性及び交叉免疫性に関する臨床試験
西川政勝 三重大学大学院医学系研究科臨床創薬研究学教授 58
14. 沈降新型インフルエンザワクチン ブースター効果に関する臨床試験
西川政勝 三重大学大学院医学系研究科臨床創薬研究学教授 60
15. 沈降新型インフルエンザワクチンのブースター効果に関する臨床試験
井戸正流 国立病院機構三重中央医療センター小児科医長 62
16. 新型インフルエンザワクチンのブースター効果に関する臨床研究
鈴木彦次 鈴鹿回生病院血液内科課長 65

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別冊

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

総括研究報告書

新型インフルエンザプレパレンダミックワクチンの安全性・免疫原性および

交叉免疫性に関する研究

研究代表者 庵原俊昭 独立行政法人国立病院機構三重病院院長

【要旨】

新型インフルエンザウイルスパンデミック時における沈降新型インフルエンザワクチンの役割を明らかにするために、沈降新型インフルエンザワクチン H5N1 の安全性、免疫原性、交叉免疫性について検討を行った。インドネシア株接種 2726 人、安徽株接種 2835 人を対象とした安全性の検討では、予測された局所性副反応および全身性副反応の種類と頻度は、ベトナム株治験時の副反応の種類と頻度に同等であり、0.1%以上の確率で出現する新たな副反応は認めえなかった。なお、いずれの株においても、1 回目接種よりも 2 回目接種の方が、局所性副反応および全身性副反応の出現頻度は低率であった。

インドネシア株、安徽株初回接種の安全性、免疫原性、交叉免疫性の検討では、ホモの株に対する中和抗体は EMEA の評価基準を満たしたが、ヘテロの株に対する交叉免疫性は不十分であった。安全性の面では、ベトナム株治験時と同じ副反応を同程度の頻度で認めた。以上の結果より、本邦が開発した沈降新型インフルエンザワクチンは、株を変えても成人においては免疫プライミング効果があり、副反応も容認される範囲であることが示された。

インドネシア株、安徽株追加接種の安全性、免疫原性、交叉免疫性の検討では、ベトナム株初回接種時の通常量接種群、低用量接種群とも効果的な二次免疫応答が認められ、しかも誘導された抗体価は高く、クレードの異なる野生株を含めた広い範囲の交叉免疫性が認められた。なお、追加接種による特別な副反応は認められなかった。

以上の結果から、H5N1 パンデミック時の流行抑制対策として、沈降新型インフルエンザワクチンによる初回接種（2 回）では予防効果は不十分で、あらかじめ初回接種により免疫記憶を誘導しておき、パンデミック時に 1 回追加接種する prime and boost の方が効果的な対策と思われる。なお、今回の検討では、0.1%以上の確率で出現する新たな副反応は検出できなかったが、接種対象者を拡大するにあたっては、ワクチン供給体制の整備と、予測されない重篤な有害事象の観察体制と報告体制の整備が必要と思われる。

研究代表者

庵原俊昭 国立病院機構三重病院院長

研究分担者

伊藤澄信 国立病院機構本部医療部研究課課長

小田切孝人 国立感染症研究所ウイルス 3 部室長

小林史明 日本医師会治験促進センター研究事業部部長

岩田 敏 国立病院機構東京医療センター統括診療部長

佐伯行彦 国立病院機構大阪南医療センター臨床研究部部長

島津 章 国立病院機構京都医療センター臨床研究センターセンター長

村中 光 国立病院機構九州医療センター臨床研究センターセンター長

清川哲志 国立病院機構熊本医療センター研

修部部長

高橋典明 日本大学医学部呼吸器内科講師
堀部敬三 国立病院機構名古屋医療センター
臨床研究センターセンター長
尾崎隆男 愛知県厚生連江南病院副院長
中野貴司 国立病院機構三重病院臨床研究部
室長
西川政勝 三重大学大学院医学系研究科臨床
創薬研究学教授
井戸正流 国立病院機構三重中央医療センタ
ー小児科医長
鈴木彦次 鈴鹿回生病院血液内科課長

A. 目的

新型インフルエンザウイルスとは、現在ヒトの間で流行しているインフルエンザウイルス（A ソ連型(H1N1)、A 香港型(H3N2))以外の、効率よくヒトヒト感染するインフルエンザウイルスであり、出現すると大流行（パンデミック）することが予測されている。歴史上認められた新型インフルエンザウイルスによる臨床像は、いずれもインフルエンザ様症状(ILI)である。インフルエンザパンデミックは10~40年ごとに出現しており、A 香港型が出現してから40年経過し、A ソ連型が再出現してから30年経過していること、近年ニワトリからヒトへのインフルエンザウイルス感染を繰り返し認めることなどから、新型インフルエンザウイルスの出現が危惧されている。

新型インフルエンザウイルスによるパンデミックが発生すると、患者集積による医療面の問題だけではなく、社会機能の低下が予測されている。患者の発生を抑え、社会機能を維持するために、新型インフルエンザウイルス対策が提唱されており、インフルエンザワクチンは医療対策の中で重要な役割を担っている。

ヒトヒト感染する感染症において、ワクチンは発症予防、発症時の重症化予防といった

個人的な効果だけではなく、流行規模縮小、流行抑制などの集団的な効果も認められている。今回、新型インフルエンザウイルスによるパンデミック時における沈降型インフルエンザワクチン H5N1 の役割を明らかにするために、沈降型インフルエンザワクチンの安全性、免疫原性、交叉免疫性について検討を行った。

B. 研究方法

1) 新型インフルエンザウイルスに対するプレパンデミックワクチンの安全性の研究（伊藤）

0.1%以上の確率で出現が予測される副反応の出現頻度を確認するために、研究の目的および方法を説明し、同意をえた人を対象に、沈降型インフルエンザワクチン H5N1 インドネシア株（クレード2.1）を1回目2726人、2回目2587人（2回目接種率=94.9%）に、安徽株（クレード2.3）を1回目2835人、2回目2679人（2回目接種率=94.5%）に、15 μ g/doseの量で2回接種し、健康観察日誌を用いて2回目接種後30日間（初回接種から51日間）の健康観察を行った。なお、健康観察日誌内容はEDC (electric data capture)を用いて収集した。

2) 株の異なるプレパンデミックワクチン初回接種の免疫原性、交叉免疫性、免疫持続性の研究（通称；S試験：小林、岩田、高橋、堀部、尾崎、中野、西川、島津）

ベトナム株以外の株を用いて作製した沈降型インフルエンザワクチン H5N1 の安全性、免疫原性および交叉免疫性を明らかにし、沈降型インフルエンザワクチンの組成の適切性を検討するために、インドネシア株（クレード2.1）および安徽株（クレード2.3）を用いて製造した沈降型インフルエンザワクチン H5N1 を、研究の目的および方法を説明し、研究への参加に同意した健康成人100人

ずつに3週間隔で2回接種し(いずれも15 μ g/dose)、健康観察日誌を用い、2回目接種後21日間(初回接種から42日間)の健康観察を行うと同時に、接種前後の抗体価の推移について検討した。

3) プレパンデミックワクチン追加接種の免疫増強効果および交叉免疫性の研究(通称;B試験:小林、岩田、尾崎、中野、井戸、西川、鈴木、島津、佐伯、村中、清川)

プレパンデミックワクチン追加接種の安全性、免疫原性および交叉免疫性を明らかにし、沈降新型インフルエンザワクチン H5N1 の接種戦略を検討するために、2年前にベトナム株(クレード1)の接種を受けた102人(15 μ g2回接種群(H群)49人、5 μ g2回接種群(L群)53人)にインドネシア株を、108人(15 μ g2回接種群(H群)53人、5 μ g2回接種群(L群)55人)に安徽株を1回接種した(いずれも15 μ g/dose)。接種後21日間健康日誌を用いて安全性を検討し、接種前、接種7日後、21日後に中和抗体価を測定し、免疫原性、交叉免疫性を検討した。なお、研究参加者には前もって本研究の目的および方法を説明し、同意を得た後ワクチンを接種した。

4) 野生株に対する抗体反応の検討(小田切)

沈降新型インフルエンザワクチンは、高病原性トリインフルエンザウイルス由来 AH5N1 インフルエンザウイルスのHAを、リバーシジェネティクス法で改変したウイルスを用いて製造されたワクチンであり、現在ヒトに感染している高病原性トリインフルエンザウイルス野生株のHAと塩基配列が異なっている。沈降新型インフルエンザワクチンで誘導された抗体が、野生株に対して効果があるかを明らかにするために、沈降新型インフルエンザワクチン AH5N1 の追加接種を受けた人の血清を用い、クレードの異なる AH5N1 野生株

(A/Vietnam(クレード1)、A/Indonesia(クレード2.1)、A/Turkey(クレード2.2)、JPN White Eye/HK(クレード2.3))に対する中和抗体価を測定した。

C. 研究結果

1) 新型インフルエンザウイルスに対するプレパンデミックワクチンの安全性の研究(初回接種)

1回目の発熱率は、インドネシア株接種群2.1%、安徽株接種群2.3%(合計2.2%)であり、局所反応出現率は、それぞれ64.2%、67.9%(合計66.1%)であった。一方2回目の発熱率は、インドネシア株接種群0.5%、安徽株接種群0.9%(合計0.7%)であり、局所反応出現率は、それぞれ46.8%、49.6%(合計48.2%)と、発熱率、局所反応出現率とも初回接種時よりも低率であった。今回の検討で0.1%以上の確率で認めた局所反応および全身反応は、いずれもベトナム株開発試験時に認めた副反応と同じ種類であり、頻度も同程度であった。

観察期間中に入院した症例(重篤な有害事象、severe adverse events, SAE)は8人あり、ワクチンとの因果関係が疑われたのが2例、疑われなかったのが6例であった。いずれのSAEも発症頻度は0.1%未満であり、統計学的にワクチン接種による有意の副反応と同定できなかった。なお、SAEの8人以外は就労に大きな支障をきたさなかった。

今回の検討では、ワクチン接種と因果関係がある新たな副反応は認められなかったが、心臓に基礎疾患がある2人(ブルガダ症候群1人、心筋症1人)に、第1回ワクチン接種9日後、および第2回ワクチン接種25日後に心室細動が認められた。接種人数を拡大するに当たっては、注意を要するSAEであった。なお、心室細動をきたした2人を含め8人のSAE例は全例、適切な治療により、現在は職場復帰している。

2) 株の異なるプレバンデミックワクチン初回接種の免疫原性、交叉免疫性、免疫持続性の研究 (通称 ; S 試験)

インドネシア株接種者は 100 人、安徽株接種者は 100 人であり、全例 2 回接種を完了した。

インドネシア株接種群の 2 回目接種 21 日後の中和抗体陽転率 (中和抗体変化率 4 倍以上の割合) は、ホモのインドネシア株に対しては 87.0%、ヘテロの安徽株およびベトナム株に対しては、それぞれ 54.0%、20.0%であった (表 1)。2 回目接種 21 日後の中和抗体陽性率は、中和抗体 20 倍以上・変化率 4 倍以上を基準にすると、ホモのインドネシア株に対しては 87.0%、ヘテロの安徽株に対しては 54.0%、ベトナム株に対しては 20.0%であり、中和抗体 40 倍以上・変化率 4 倍以上を基準にすると、ホモのインドネシア株に対しては 74.0%、ヘテロの安徽株に対しては 49.0%、ベトナム株に対しては 7.0%であった。

2 回目接種 21 日後の中和抗体価の GMT (幾何平均値) は、インドネシア株に対しては 51.0 ± 2.64 (95%CI : 42.0~61.8)、ヘテロの安徽株、ベトナム株に対してそれぞれ 33.6 ± 2.34 (95%CI : 28.4~39.8)、 14.8 ± 2.27 (12.6~17.5) であり (表 2)、GMT の増加倍率 (抗体価変化率) は、インドネシア株 9.4 倍、安徽株 3.1 倍、ベトナム株 2.0 倍であった。中和抗体 40 倍以上の抗体保有率は、インドネシア株に対して 74.0%であり、安徽株およびベトナム株に対する抗体保有率は、それぞれ 55.0%、15.0%であった。

安徽株接種群の 2 回目接種 21 日後の中和抗体陽転率 (中和抗体変化率 4 倍以上) は、ホモの安徽株に対しては 94.0%、ヘテロのインドネシア株およびベトナム株に対しては、それぞれ 12.0%、1.0%であった (表 1)。2 回目接種 21 日後の中和抗体陽性率は、中和抗体 20 倍以上・変化率 4 倍以上を基準にすると、ホモの安徽株に対しては 94.0%、ヘテ

ロのインドネシア株に対しては 12.0%、ベトナム株に対しては 1.0%であり、中和抗体 40 倍以上・変化率 4 倍以上を基準にすると、ホモの安徽株に対しては 77.0%、ヘテロのインドネシア株に対しては 3.0%、ベトナム株に対しては 0.0%であった。安徽株に対する 40 倍以上の抗体保有率は 77.0%であり、インドネシア株およびベトナム株に対する抗体保有率は、それぞれ 3.0%、0.0%であった。

2 回目接種 21 日後の中和抗体価の GMT は、安徽株に対しては 60.6 ± 2.35 (95%CI : 51.2~71.8)、ヘテロのインドネシア株、ベトナム株に対しては、それぞれ 7.8 ± 1.93 (95%CI : 6.8~8.9)、 7.5 ± 1.45 (6.9~8.0) であり (表 2)、GMT の増加倍率 (抗体価変化率) は、安徽株 11.4 倍、インドネシア株 1.6 倍、ベトナム株 1.4 倍であった。2 回目接種 21 日後の中和抗体 40 倍以上の抗体保有率は、安徽株 77.0%、インドネシア株 3.0%、ベトナム株 0.0%であった。

インドネシア株接種後の注射部位疼痛等の局所性副反応出現率は、1 回目接種 71.0%、2 回目接種 59.0%であった。全身性副反応では、1 回目接種後の頭痛 10.0%、全身倦怠感 19.0%、発熱 1.0%であり、2 回目接種後の頭痛、全身倦怠感、発熱の出現率は、それぞれ 4%、7%、0%であった (表 3)。

安徽株接種後の注射部位疼痛等の局所性副反応出現率は、1 回目接種 75.0%、2 回目接種 61.0%であった。全身性副反応では、1 回目接種後の頭痛 16.0%、全身倦怠感 21.0%、発熱 9.0%であり、2 回目接種後の頭痛、全身倦怠感、発熱の出現率は、それぞれ 5%、11%、2%であった。なお、両株とも副反応の多くはワクチン接種後 3 日以内に認められ、一過性であり、軽度であった (表 3)。

3) プレバンデミックワクチン追加接種の免疫増強効果および交叉免疫性の研究 (通称 ; B 試験)

インドネシア株接種群、安徽株接種群とも、H群とL群の抗体反応に差はなく、それぞれの株接種群を一群として結果を報告する。

インドネシア株追加接種7日後の中和抗体陽転率(中和抗体変化率4倍以上の割合)は、インドネシア株75.5%、安徽株76.5%、ベトナム株59.8%であり、追加接種21日後では、インドネシア株96.1%、安徽株96.1%、ベトナム株94.1%であった(表4)。中和抗体陽性率は、追加接種7日後では、中和抗体20倍以上・変化率4倍以上を基準にすると、ホモのインドネシア株に対しては75.5%、ヘテロの安徽株、ベトナム株に対しては、それぞれ76.5%、59.8%であり、中和抗体40倍以上・変化率4倍以上を基準にすると、ホモのインドネシア株に対しては65.7%、ヘテロの安徽株、ベトナム株に対しては、それぞれ70.6%、56.9%であった。追加接種21日後では、中和抗体20倍以上・変化率4倍以上を基準にすると、インドネシア株に対しては96.1%、ヘテロの安徽株に対しては96.1%、ベトナム株に対しては94.1%であり、中和抗体40倍以上・変化率4倍以上を基準にすると、ホモのインドネシア株に対しては92.2%、ヘテロの安徽株、ベトナム株に対しては、それぞれ95.1%、93.1%であった。

追加接種21日後の中和抗体価のGMTは、ホモのインドネシア株に対しては 242.2 ± 4.49 (95%CI: 180.3~325.3)、ヘテロの安徽株、ベトナム株に対しては、それぞれ 340.2 ± 4.00 (95%CI: 259.1~446.7)、 369.1 ± 3.75 (284.8~478.4)であり(表5)、GMTの増加率は、インドネシア株36.7倍、安徽株35.8倍、ベトナム株23.1倍であった。中和抗体40倍以上の抗体保有率は、追加接種7日後ではホモのインドネシア株に対して65.7%、ヘテロの安徽株およびベトナム株に対しては、それぞれ71.6%、78.4%であり、追加接種21日後の中和抗体40倍以上の抗体保有率は、インドネシア株92.2%、安徽株95.1%、ベト

ナム株97.1%であった。

安徽株追加接種後の抗体陽転率は、追加接種7日後では安徽株70.4%、インドネシア株43.5%、ベトナム株45.4%であり、21日後では安徽株81.5%、インドネシア株66.7%、ベトナム株74.1%であった(表4)。安徽株接種群の中和抗体陽性率は、追加接種7日後では、中和抗体20倍以上・変化率4倍以上を基準にすると、ホモの安徽株に対しては70.4%、ヘテロのインドネシア株、ベトナム株に対しては、それぞれ43.5%、45.4%であり、中和抗体40倍以上・変化率4倍以上を基準にすると、ホモの安徽株に対しては60.2%、ヘテロのインドネシア株、ベトナム株に対しては、それぞれ23.1%、30.6%であった。追加接種21日後では、中和抗体20倍以上・変化率4倍以上を基準にすると、安徽株に対しては81.5%、ヘテロのインドネシア株、ベトナム株に対しては、それぞれ66.7%、74.1%であり、中和抗体40倍以上・変化率4倍以上を基準にすると、ホモの安徽株に対しては75.0%、ヘテロのインドネシア株、ベトナム株に対しては、それぞれ51.9%、58.3%であった。

追加接種21日後の中和抗体価のGMTは、ホモの安徽株に対しては 108.9 ± 4.41 (82.0~144.5)、ヘテロのインドネシア株、ベトナム株に対しては、それぞれ 34.7 ± 4.31 (95%CI: 26.3~45.9)、 51.4 ± 3.83 (95%CI: 39.8~66.4)であり(表5)、GMTの増加率は、安徽株12.0倍、インドネシア株6.7倍、ベトナム株7.6倍であった。追加接種21日後のそれぞれの株に対する抗体保有率は、安徽株79.6%、インドネシア株51.9%、ベトナム株59.3%であった(表4)。

インドネシア株追加接種時の注射部位疼痛等の局所性副反応出現率は70.6%であり、全身性副反応では、頭痛12.7%、全身倦怠感13.7%、発熱1.0%であった。また、安徽株追加接種後の注射部位疼痛等の局所性副反応出

現率は 67.6%あり、全身性副反応では、頭痛 2.8%、全身倦怠感 12.0%、発熱 0.0%であった。なお、両株とも多くの副反応はワクチン接種後 3 日以内に認められ、一過性であり、軽度であった(表 6)。

4) 野生株に対する抗体反応の検討

追加接種により誘導された抗体は、相関直線の傾きから得られた結果より、ワクチン株に対する抗体価よりも少し抗体価は低いものの、クレードの異なるいずれの野生株に対しても強い交叉免疫性が認められた。

D. 考察

インドネシア株、安徽株を用いて 6,000 人規模で行った新型インフルエンザウイルスブレバンデミックワクチンの安全性の研究では、2 回目接種率はインドネシア株 94.9%、安徽株 94.5%と株間では差は認められなかった。この 2 回目接種率は、他のインフルエンザプロトタイプワクチン研究で報告されている接種率と同等であり、ヒトパピローマワクチン治験の接種率とも同等である。なお、初回接種で有害事象を認めた 5 人のうち、ワクチンとの関連が疑われた 2 人と心室細動を認めた 1 人は、2 回目の接種を行わなかった。

6,000 人規模接種で行った研究での発熱率、局所反応出現率とも、初回接種時よりも 2 回目接種時は低率であった。また、今回の検討で 0.1%以上の確率で認めた局所反応および全身反応は、いずれもベトナム株開発治験時に認めた副反応と同じ副反応で出現頻度も同等であり、対象人数を拡大して行ったが、ワクチン接種と因果関係がある新たな副反応は認められなかった。

今回の検討で SAE (重篤な有害事象) を 8 人に認めたが、いずれの SAE も統計学的にワクチン接種による有意の副反応と同定できなかった。しかし、ワクチン接種後 2 人に心室細動を認めており、心室細動発症時に確認

すると、2 人ともワクチン接種前から心臓に基礎疾患が指摘されていた。今後接種人数を拡大するにあたっては、心疾患を有する人に接種するときは注意を要すると考えられた。

米国で行われた Swine インフルエンザウイルスを用いたスプリットワクチンでは、100 万接種に対し 8 人の割合でギランバレー症候群(GBS)が認められ、現行の季節性インフルエンザワクチン(スプリットワクチン)では 100 万接種に対し 1 人の割合で GBS が認められている。沈降型インフルエンザワクチンにおいて、100 万接種に対し 1 人の割合で出現する副反応を確認するためには、300 万人規模で接種を行う必要があり、今回の 5561 人の接種では、GBS などの重篤な神経合併症の出現の有無の評価は不可能であった。なお、米国では 100 万接種に 8 人の GBS は頻度が高いが、季節性インフルエンザワクチンの 100 万接種に 1 人の GBS の頻度は、罹患したときのインフルエンザの重篤度と比較すると容認できる副反応の頻度と考えられている。

以前用いられた全粒子インフルエンザワクチンは、小児に接種すると発熱率が高い問題があった。発熱率を低下させるために、発熱に関与するエンベロープを構成する脂質二重膜をエーテル処理にて取り除いたのが、現在季節性インフルエンザワクチンに使用されているスプリットワクチンである。この結果、発熱率は低下したが、スプリットワクチンで全粒子ワクチンと同じ免疫効果を誘導するためには、8 倍量の抗原量が必要となった。今回の成人へのアジュバント加全粒子インフルエンザワクチンの発熱率は、初回接種では 5~9%、2 回目接種では 0~2%であり、成人では容認される頻度であった。

株の異なるブレバンデミックワクチン初回接種の免疫原性、交叉免疫性、免疫持続性の研究では、インドネシア株および安徽株接種時の副反応出現率は、いずれの株もベトナム

株接種時と同等であり、局所反応、全身性反応とも2回目接種時の方が初回接種時よりも減少しており、成人においては容認される副反応の種類と出現率であった。

中和抗体の測定には技術と手間と時間を要するため、簡便な方法として季節性インフルエンザウイルスでは HI 抗体が測定されている。しかし、ウイルス抗体測定のゴールドスタンダードは中和抗体測定であるので、今回の免疫原性や交叉免疫性の検討では、中和抗体を用いて評価した。初回接種の免疫原性の検討では、ホモの株に対してはいずれもベトナム株接種時と同等の効果的な免疫誘導が認められたが、ヘテロの株に対する交叉免疫性は不十分であった(表1、表2)。

この結果は沈降型インフルエンザワクチンは、接種時に用いる株が異なっても、ホモの株に対しては EMEA の評価基準を満たす効果的な免疫誘導効果があることを示しており、本邦で開発されたアジュバント加全粒子ワクチンは、プライミング効果に優れたワクチンの組成であることが示された(表1)。なお、2回の初回接種で誘導される免疫は、抗体価が低く、しかも交叉免疫性も弱いため、ワクチン株と同じ H5N1 がパンデミックをおこしたとしても、流行株のクレードがワクチン株と異なると、ワクチンの効果は劣ると推察された。

ブレパンデミックワクチン追加接種の免疫増強効果および交叉免疫性の研究では、インドネシア株および安徽株接種時の副反応出現率は、局所反応、全身性反応とも、いずれの株もベトナム株 15 μ g 初回接種時と同等であった。また、いずれの株を接種しても、接種前の抗体価が陰性であっても、接種7日目には抗体価の上昇を認めており、anamnestic response (二次免疫応答)が確認された(表4、表5)。

中和抗体による追加接種時の免疫原性の検討では、初回接種時の接種量が、通常量接種

の H 群でも低用量接種の L 群でも効果的な二次免疫応答が認められた。この結果は、免疫をプライミングするには L 群の投与量でも十分であることを示している。prime and boost により抗体の上昇を図るならば、ワクチンの在庫が少なくなったときは、5 μ g/dose を2回接種する方法をオプションとして考慮すべきと思われた。

交叉免疫性の検討では、インドネシア株追加接種群では、ホモのインドネシア株に対してだけではなく、安徽株およびベトナム株に対しても強い交叉免疫性が認められ、いずれも EMEA の評価基準を満たしていた(表4)。また安徽株接種群では、ホモの安徽株に対してはすべての EMEA の評価基準を満たし、ベトナム株、インドネシア株に対しては3項目中2項目の EMEA 評価基準を満たしていた。この結果は、米国やイギリスからの報告と同様に、プライミング時と追加接種時の株が異なっても、H5N1 の免疫がプライミングされている人に追加接種を行えば、広い交叉免疫性が得られることを示していた。

今回の検討では、ワクチン株だけではなく野生株に対する交叉免疫性を検討したが、追加接種により誘導された抗体は、クレード1、2.1、2.2、2.3の野生株すべてに対して効果的な中和反応を示していた。この結果は、追加接種で得られた抗体は、ワクチン株だけではなく野生株を含めた広い範囲の株に対して交叉免疫性を有していることを示しており、交叉免疫性の面から考慮すると、初回接種により誘導される抗体よりも追加接種により誘導される抗体の方が、感染防御を図るうえで優れていると推察された。

各株の初回接種時と追加接種時の中和抗体価の GMT を比較すると、2回の初回接種で誘導される抗体価に比べると、追加接種後に認める抗体価はより高値であった(表2、表5)。また、追加接種の方がより広い交叉免疫性を認め、ヘテロの株に対しても EMEA の

評価基準を満たすことから、沈降新型インフルエンザワクチン H5N1 は、prime and boost を行う方が効果的な新型インフルエンザウイルス対策になると推察された（表 7）。

E. 結論

①追加接種の成績から、15 μ g 2 回接種（通常量接種群）も 5 μ g 2 回接種（低用量接種群）も、いずれも効果的に免疫を誘導（プライミング）していた。

②追加接種（ブースティング）により誘導された免疫は、中和抗体価で判断すると、いずれの株もホモの株だけではなく、ヘテロの株に対しても EMEA の評価基準を満たしており、また、各クレードの野生株に対しても広い交叉免疫性が認められた。

③ホモの株に対する中和抗体価で判定すると、安徽株、インドネシア株とも初回接種による免疫原性は EMEA の評価基準を満たしており、本邦の沈降新型インフルエンザワクチンは、株がかわっても効果的な免疫プライミングが認められたが、抗体価は低く、交叉免疫性も弱い結果であった。

④安徽株およびインドネシア株初回接種後の副反応および追加接種後の副反応の種類や頻度は、ベトナム株接種時と同様であり、容認される種類と頻度であった。

⑤5561 人に接種した成績からは、300 人規模で行った治験時の成績に加える、0.1%以上の確率で出現する新たな副反応は指摘し得なかったが、心室細動を 2 人で認め、接種人数を拡大するに当たっては慎重に SAE を把握する必要があると思われた。

⑥今回の検討結果から、2 回の初回接種による免疫誘導よりも沈降新型インフルエンザワクチンの prime and boost は、新型インフルエンザウイルス対策として効果的な対策と思われたが、新型インフルエンザウイルスの亜型が不明な現在、沈降新型インフルエンザワクチン H5N1 を拡大接種するに当たっては、

慎重な対応が必要と思われた。

⑦拡大して接種するにあたり説明する内容として、(1)出現が予測される新型インフルエンザウイルスの亜型が不明なこと、(2)沈降新型インフルエンザワクチンは出現すると重症化が推測されている H5N1 をターゲットとしていること、(3)H5N1 以外の亜型が新型インフルエンザウイルスとして出現した時は効果がないこと、(4)H5N1 が新型インフルエンザウイルスとして出現したときは、初回接種で誘導される免疫よりも追加接種で誘導される免疫のほうが、効果が高いと予測されていること、(5)沈降新型インフルエンザワクチン接種により出現が予測される副反応（局所性、全身性とも）の種類とその出現頻度、(6)6,000 人規模では重篤な神経合併症は認められていないが、重篤な神経合併症の頻度を確認するためには 100 万人規模の接種が必要なこと、(7)ワクチン接種後 30 日以内に出現する予測されない SAE（重篤な有害事象）への観察と通知体制が整備されていること、などである。

F. 健康危機情報

新型インフルエンザウイルスによるパンデミックに対しては、医療面だけではなく社会的、経済的な面からも適切な対策が必要である。今回の検討から、本邦の沈降新型インフルエンザワクチンは免疫のプライミングに有効な組成であり、追加接種により得られる免疫は、抗体価が高く幅広い交叉免疫性が期待されるので、沈降新型インフルエンザワクチンの prime and boost は、H5N1 パンデミックに対しては効果的な対策である。この対策を実行するに当たっての問題点は、新型インフルエンザウイルスが H5N1 と断定できないことと、0.1%より低い確率で出現する副反応が不明な点であることである。今後、沈降新型インフルエンザワクチン接種対象者を拡大するにあたっては、ワクチンの効果の限界の説明、ワクチン供給体制の整備、予測され

ない重篤な有害事象の観察体制と通知体制の整備が必要である

今後の追加研究として、①今回の研究は20歳から65歳未満の成人を対象としているため、インフルエンザに罹患すると重症化しやすい高齢者と乳幼児への接種の安全性および免疫原性の研究、②より頻度の低い副反応検出のための成人接種における安全性の研究(3万人~30万人規模)、③緊急時の接種システム並びに重篤な有害事象の報告基準、報告システム構築に関する研究、④初回接種が5 μ g/dose² 回接種でも免疫ブライミング効果が認められているので、5 μ g/doseによるブースター効果の検討、⑥小児接種量の研究、⑦40歳以上の人へのH2N2全粒子ワクチン追加接種の研究、などがある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 庵原俊昭: 新型インフルエンザ(H5N1)ワクチン. チャイルドヘルス 11,190-192,2008
- 2) 庵原俊昭: プレパデミックインフルエンザワクチンの臨床試験計画. 臨床とウイルス 36:276-281,2008
- 3) 庵原俊昭: ワクチンと新型インフルエンザ(H5N1). 感染対策 ICT ジャーナル 3,443-448,2008
- 4) 庵原俊昭: パンデミック用プロトタイプワクチン(プレパデミックワクチン)とパンデミックワクチン. 小児科臨床 61: 2169-2175,2008
- 5) 庵原俊昭: わが国におけるプロトタイプワクチン臨床研究の概要. 日本医師会雑誌 137:2077-2080,2009
- 6) Masaki Imai, Kazunori Kawasaki, and Takato Odagiri. Cytoplasmic domain of influenza B virus BM2 protein plays critical roles in production of infectious virus. J. Virol.82, 728-739, 2008
- 7) H Kamijuku, Y Nagata, X Jiang, T Ichinohe, T Tashiro, K Mori, M Taniguchi, K Hase, H Ohno, T

Shimaoka, S Yonehara, T Odagiri, M Tashiro, T Sata, H Hasegawa and K-i Seino. Mechanism of NKT cell activation by intranasal coadministration of alfa-galactosylceramide, which can induce cross-protection against influenza viruses. Mucosal Immunol. 1, 208-218 (2008).

8) Russell CA, Jones TC, Barr IG, Cox NJ, Garten RJ, Gregory V, Gust ID, Hampson AW, Hay AJ, Hurt AC, de Jong JC, Kelso A, Klimov AI, Kageyama T, Komadina N, Lapedes AS, Lin YP, Mosterin A, Obuchi M, Odagiri T, Osterhaus AD, Rimmelzwaan GF, Shaw MW, Skepner E, Stohr K, Tashiro M, Fouchier RA, Smith DJ. The global circulation of seasonal influenza A (H3N2) viruses. Science. 2008 Apr 18;320(5874):340-6.

9) Keiichi Makizumi, Kazuhiko Kimachi, Katsuhiko Fukuda, Tomohiro Nishimura, Yasuhiro Kudo, Shuro Goto, Takato Odagiri, Masato Tashiro, Yoichiro Kino. Timely production of A/Fujian-like influenza vaccine matching the 2003-2004 epidemic strain may have been possible using Madin-Darby canine kidney cells. Vaccine, 26, 6852-6858, 2008

10) 中野貴司. インフルエンザの疫学. 小児看護 31: P21-27, 2008.

11) 中野貴司. インフルエンザワクチンの有用性. 臨床検査 52: P53-56, 2008.

12) 中野貴司. 小児科領域の院内感染「インフルエンザ」小児科 49: P709-713, 2008.

13) 中野貴司. 新型インフルエンザの予防-パンデミック対策としてのワクチン. 月刊保団連. 第982号: P19-24, 2008.

14) 中野貴司. 高齢者におけるインフルエンザワクチンの有効性. 老年医学 46: P1355-1357, 2008.

15) 中野貴司. インフルエンザワクチンの有効性の正しい評価. 臨床と研究 85: P1741-1744, 2008.

16) 中野貴司(分担執筆). 12. 届け出が必要な疾患. 砂川慶介, 尾内一信 編著, 小児感染症治療ハンドブック, P106-109. 2008年11月17日発行. 診断と治療社, 東京.

2. 学会発表

1) Takato Odagiri Antiviral resistance surveillance of influenza viruses in Japan.

Workshop on antiviral resistance monitoring, The 2nd Meeting of National Influenza Centers in the Western Pacific and South East Asia Regions, Tokyo, Japan, 21-24 April 2008.

2) Takato Odagiri Influenza surveillance in Japan. The 2nd Meeting of National Influenza Centers in the Western Pacific and South East Asia Regions, Tokyo, Japan, 21-24 April 2008.

3) 長谷川秀樹、一戸猛志、相内章、田村慎一、小田切孝人、田代真人、倉田毅、佐多徹太郎 キノコ類菌糸体抽出物を用いた経鼻粘膜ワクチンによる粘膜免疫増強作用とインフルエンザウイルスの感染防御 第56回日本ウイルス学会、岡山、10月(2008)

4) 池野大介、来海和彦、後藤修郎、板村繁之、小田切孝人、田代真人、城野洋一郎 BALB/cマウスを用いたパンデミックワクチン投与法の検討 第56回日本ウイルス学会、岡山、10月(2008)

5) 氏家誠、小淵正次、影山努、白倉雅之、岸田典子、島袋梢、望月菊、堀川博司、加藤裕美子、山田隆一、藤田信之、田代真人、小田切孝人 2007/08シーズンに分離されたH275Yマーカーをもつインフルエンザウイルス A/H1N1 オセルタミビル耐性株の国内発生状況 第56回日本ウイルス学会、岡山、10月(2008)

6) 川上千春、小淵正次、氏家誠、七種美和子、野口有三、小田切孝人、田代真人 横浜市におけるオセルタミビル耐性 A/H1N1 型インフルエンザウイルスの解析 第56回日本ウイルス学会、岡山、10月(2008)

7) 小淵正次、氏家誠、板村繁之、影山努、白倉雅之、原田勇一、岸田典子、堀川博司、加藤裕美子、細山哲、原田健史、矢代勲、山田隆一、藤田信之、小田切孝人、田代真人 2007/08シーズンのインフルエンザ流行株と平成20年度のワクチン株 第56回日本ウイルス学会、岡

山、10月(2008)

8) 牧角啓一、来海和彦、深田勝彦、西村知裕、工藤康宏、後藤修郎、小田切孝人、田代真人、城野洋一郎 ワクチン製造用無血清培地浮遊培養 MDCK 細胞におけるインフルエンザウイルスの増殖性および性状解析 第56回日本ウイルス学会、岡山、10月(2008)

9) 岸田典子、影山努、白倉雅之、今井正樹、中村雅子、石崎徹、山岡政興、押部智宏、稲元哲朗、島津幸枝、千々和勝巳、小田切孝人 国内に飛来する野生水禽が保有する鳥インフルエンザウイルスの調査 第56回日本ウイルス学会、岡山、10月(2008)

10) 高橋宣聖、阿戸学、二宮愛、長谷川秀樹、小田切孝人、佐多徹太郎、田代真人、小林和夫 H5N1(NIBRG-14)ワクチンの感染防御効果には、抗ヘマグルチニン抗体と抗ノイラミニダーゼ抗体の両者が関与する 第12回日本ワクチン学会、熊本、11月(2008)

11) 河野直子、板村繁之、小田切孝人、田代真人、多田善一、城野洋一郎、池田富夫、五反田享 新型インフルエンザワクチンの効果判定の指標としての抗体価測定法(HI試験及び中和試験)の再現性と感度の比較 第12回日本ワクチン学会、熊本、11月(2008)

12) 長谷川秀樹、一戸猛志、網康至、永田典子、田村慎一、小田切孝人、田代真人、倉田毅、佐多徹太郎 経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンのカニクイザルを用いた効果検討 第12回日本ワクチン学会、熊本、11月(2008)

13) 中野貴司. 第18回日本外来小児科学会教育セミナー2「インフルエンザ、どう防ぐ? どう治す?」. 2008年8月30日. 名古屋.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記することなし

(表1) 初回接種時の免疫原性の評価 (NT 抗体価)

接種株	基準	1回目接種 21日後			2回目接種 21日後		
		V株	A株	I株	V株	A株	I株
インドネシア株	抗体陽転率(%)	6.0	16.0	31.0	20.0	<u>54.0</u>	<u>87.0</u>
	抗体変化率(倍)	1.3	1.3	2.1	2.0	<u>3.1</u>	<u>9.4</u>
	抗体保有率(%)	12.0	16.0	17.0	15.0	55.0	<u>74.0</u>
安徽株	抗体陽転率(%)	0.0	<u>51.0</u>	3.0	1.0	<u>94.0</u>	12.0
	抗体変化率(倍)	1.1	<u>3.2</u>	1.1	1.4	<u>11.4</u>	1.6
	抗体保有率(%)	0.0	24.0	1.0	0.0	<u>77.0</u>	3.0

V株：ベトナム株、A株：安徽株、I株：インドネシア株

下線部：EMA 評価基準を満たす事項：

(表2) 初回接種による中和抗体価の推移

接種株	測定株	GMT		
		接種前	2回目接種前	2回目接種後 21日
インドネシア株	ベトナム株	7.5±2.08	9.5±2.26	14.8±2.27
	安徽株	10.7±1.60	14.4±2.23	33.6±2.34
	インドネシア株	5.4±1.28	11.3±2.51	51.0±2.64
安徽株	ベトナム株	5.4±1.23	5.9±1.36	7.5±1.45
	安徽株	5.3±1.21	16.9±2.40	60.6±2.35
	インドネシア株	5.0±1.00	5.7±1.55	7.8±1.93

(表3) 初回接種時の副反応発現率(%)

		インドネシア株		安徽株	
		1回目	2回目	1回目	2回目
局所反応	合計	71.0	59.0	75.0	61.0
	紅斑	20.0	7.0	8.0	2.0
	疼痛	67.0	54.0	72.0	60.0
	そう痒感	20.0	5.0	6.0	2.0
	熱感	12.0	5.0	6.0	6.0
	腫脹	9.0	5.0	7.0	1.0
全身反応	頭痛	10.0	4.0	16.0	5.0
	倦怠感	19.0	7.0	21.0	11.0
	発熱	1.0	0.0	9.0	2.0

(表4) 追加接種時の免疫原性の評価 (NT 抗体価)

接種株	基準	追加接種 7 日後			追加接種 21 日後		
		V 株	A 株	I 株	V 株	A 株	I 株
インドネシア株	抗体陽転率(%)	<u>59.8</u>	<u>76.5</u>	<u>75.5</u>	<u>94.1</u>	<u>96.1</u>	<u>96.1</u>
	抗体変化率(倍)	<u>4.7</u>	<u>7.1</u>	<u>7.4</u>	<u>23.1</u>	<u>35.8</u>	<u>36.7</u>
	抗体保有率(%)	<u>78.4</u>	<u>71.6</u>	65.7	<u>97.1</u>	<u>95.1</u>	<u>92.2</u>
安徽株	抗体陽転率(%)	<u>45.4</u>	<u>70.4</u>	<u>43.5</u>	<u>74.1</u>	<u>81.5</u>	<u>66.7</u>
	抗体変化率(倍)	<u>3.4</u>	<u>5.3</u>	<u>2.9</u>	<u>7.6</u>	<u>12.0</u>	<u>6.7</u>
	抗体保有率(%)	32.4	63.9	23.1	59.3	<u>79.6</u>	51.9

V 株：ベトナム株、A 株：安徽株、I 株：インドネシア株

下線部：EMA 評価基準を満たす事項：

(表5) 追加接種による中和抗体価の推移

接種株	測定株	GMT		
		接種前	接種 7 日後	接種 21 日後
インドネシア株	ベトナム株	16.0±2.46	75.8±3.17	369.1±3.75
	安徽株	9.5±1.49	67.5±3.41	340.2±4.00
	インドネシア株	6.6±1.44	48.7±3.69	242.2±4.49
安徽株	ベトナム株	6.8±1.55	22.9±2.87	51.4±3.83
	安徽株	9.1±1.72	48.5±3.25	108.9±4.41
	インドネシア株	5.2±1.19	15.3±2.77	34.7±4.31

(表6) 追加接種時の副反応発現率(%)

		インドネシア株	安徽株
局所反応	合計	70.6	67.6
	紅斑	20.6	16.7
	疼痛	65.7	56.5
	そう痒感	17.6	8.3
	熱感	15.7	11.1
	腫脹	14.7	11.1
全身反応	頭痛	12.7	2.8
	倦怠感	13.7	12.0
	発熱	1.0	0.0

(表7) EMEA 評価基準と沈降新型インフルエンザワクチンの免疫原性と交叉免疫性

		評価基準
初回接種	ホモの株	満たす
	ヘテロの株	満たさない
追加接種	ホモの株	満たす
	ヘテロの株	満たす*

*野生株に対しても交叉免疫性がある

【参考1】

現在使用されているインフルエンザワクチンの形状（季節性インフルエンザワクチンはアジュバントを使用していない）

- ①全粒子ワクチン：精製後不活化されたインフルエンザウイルス全粒子を用いるもの。小児の発熱率が高かったため日本では現在用いられていないが、欧米では成人用に用いられている。
- ②スプリットワクチン：インフルエンザウイルスのエンベロープを構成する脂肪膜をエーテル処理にて除去後精製したもの。日本の現行季節性インフルエンザに用いられている。
- ③サブユニットワクチン：ヘマアグルチニン(HA)を精製したもの。季節性インフルエンザワクチンとして米国で認可されている。

【参考2】

EMEA のインフルエンザワクチン評価基準（季節性インフルエンザワクチンは HI 抗体により評価されているが、沈降新型インフルエンザワクチン H5N1 では NT 抗体で評価）

- 1) 抗体陽転率 > 40% (18-60 歳)
NT 抗体価が接種前 < 10 倍かつ接種後 ≥ 40 倍、または NT 抗体価の変化率が 4 倍以上
- 2) 抗体変化率 > 2.5 倍 (18-60 歳)
GMT (幾何平均抗体価) の接種前後の増加倍率
- 3) 抗体保有率 > 70% (18-60 歳)
NT 抗体価 ≥ 40 倍の割合

【参考3】

アジュバントの種類

- ①アルミアジュバント：水酸化アルミニウム、リン酸アルミニウムを使用。主として Th2 系に働く。全粒子ワクチン、スプリットワクチンともに使用できる。効果を高めるために抗原とアジュバントの結合が重要と考えられている。
- ②oil in water アジュバント：MF59 (ノバルティス開発)、AS03、AS04 (ともに GSK 開発) などがある。主として Th1 系に働く。油性アジュバントのためインフルエンザワクチンではスプリットワクチンの形状でしか使用できない。

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金(新興再興感染症研究事業)

分担研究報告

新型インフルエンザウイルスに対するプレパンデミックワクチンの安全性の研究

分担研究者 伊藤澄信 国立病院機構本部医療部研究課長

研究要旨

新型インフルエンザウイルスに対するプレパンデミックワクチン(沈降型インフルエンザワクチン(H5N1株)、以下ワクチンと略す)の安全性を検討するために、検疫所、動物検疫所、植物検疫所、地方入国管理局、空港警察署、国立感染症研究所、実施医療機関(64医療機関)等に勤務する職員を対象とし、添付文書に従い、3週間隔で2回接種を行った。対象ワクチンは開発治験(ベトナム株)とは異なるインドネシア株(クレード2.1)ならびに安徽株(クレード2.3)を用い、筋肉注射で接種した。インドネシア株ならびに安徽株の人への接種経験がないことを踏まえ、各株最初の100例は接種1週後に安全性の確認を行った上で、各株3,000例を目標に被験者の募集を行った。被験者日誌を用い、治験時と同様、安全性情報を標準化し、Electric Data Capture(EDC)を用いた、情報収集を行った。重篤な有害事象(入院等)発現時は、携帯電話等への事務局の連絡を通じて、規制当局・企業などへの迅速な情報提供を行った。

全国64医療機関で5,561名の文書による同意が得られた職員に対してワクチン接種を行った。37.5度以上の発熱は全接種者の2.75%、局所反応は71.01%、倦怠感などの全身反応は34.08%、特記すべき副反応は3.61%に認めた。

重篤な有害事象としての入院症例は8例に認めた。発熱以外の症状については明確な因果関係の判断が困難であり、入院頻度の高低についても判断が困難なため、実施医療機関で本研究に参加する可能性のあった職員で20年8月~11月までに入院した職員数を把握するための付随研究を実施中である。

研究協力者

滝澤 慶彦	市立札幌病院	感染症科部長
田名部 宗之	八戸市立市民病院	副院長兼医療安全管理室長
加藤 章信	盛岡市立病院	盛岡市病院事業管理者
秋保 直樹	仙台市立病院	内科部長兼感染症科部長
朝倉 健一	由利組合総合病院	副院長
大本 英次郎	山形県立中央病院	内科医長
金光 敬二	公立大学法人福島県立医科大学付属病院	感染制御・臨床検査医学講座 教授
斎藤 武文	NHO 茨城東病院	内科診療部長

太田 正康	総合病院取手協同病院	小児科部長、感染対策責任医師
羽金 和彦	NHO 栃木病院	外来部長
茂木 充	NHO 高崎病院	呼吸器科 医長
前崎 繁文	埼玉医科大学病院	感染症科・感染制御科教授
野口 博史	成田赤十字病院	第三小児科部長
角田 隆文	財団法人東京都保健医療公社荏原病院	感染症科部長
工藤 宏一郎	国立国際医療センター	国際疾病センター長

研究協力者

大西 健児	都立墨東病院	感染症科 部長
庄司 俊輔	NHO 東京病院	臨床研究部長
山縣 元	NHO 村山医療センター	副院長
立川 夏夫	横浜市民市民病院	感染症内科部長
齋藤 泰晴	NHO 西新潟中央病院	呼吸器部長
塚田 弘樹	新潟市民病院	呼吸器科・感染症科部長
亀田 正二	国民健康保険小松市民病院	副院長
野坂 和彦	福井県立病院	小児科 主任医長 (ICT 部会長)
宮下 義啓	山梨県立中央病院	内科主任医長
高橋 央	長野県立須坂病院	感染制御部長
森 俊之	岐阜県立多治見病院	呼吸器内科部長
白井 正浩	NHO 天竜病院	副院長
梅本 琢也	NHO 静岡医療センター	臨床研究部長
小川 賢二	NHO 東名古屋病院	臨床研究部長
鈴木 雅之	名古屋第二赤十字病院	呼吸器内科部長
村林 紘二	山田赤十字病院	院長
早野 尚志	大津市民病院	小児循環器科、感染症科診療部長
宮野前 健	NHO 南京都病院	副院長
清水 恒広	京都市立病院	感染症内科部長
玉置 俊治	市立泉佐野病院	副院長兼感染症センター長
塩見 正司	大阪市立総合医療センター	感染症センター部長
鈴木 克洋	NHO 近畿中央胸部疾患センター	感染症研究部長
森 雅秀	NHO 刀根山病院	内科医長
春田 恒和	神戸市立中央市民病院	小児科・感染症科部長
三笠 桂一	奈良県立医科大学附属病院	感染症センター教授
杉本 勇二	鳥取県立中央病院	医療局副局長
堀 大介	NHO 浜田医療センター	小児科医長 (院内感染対策委員会委員長)

下村 壮司	NHO 広島西医療センター	診療部長
川上 由育	広島大学病院	講師
藤田 京子	総合病院社会保険徳山中央病院	小児科部長 院内感染防止対策委員会委員長
松本 常男	NHO 山口宇部医療センター	臨床研究部長
東條 泰典	NHO 高松医療センター	呼吸器科医師
松田 俊二	NHO 愛媛病院	小児科医長
福井 康雄	高知県・高知市病院企業団立高知医療センター	感染症科科長
青木 知信	福岡市立こども病院・感染症センター	副院長
河部 庸次郎	NHO 嬉野医療センター	副院長
権藤 久司	佐賀県立病院好生館	副館長
木村 武実	NHO 菊池病院	臨床研究部長
早田 宏	佐世保市立総合病院	副院長
本吉 貞俊	健康保険八代総合病院	健康管理センター長
山崎 透	大分県立病院	呼吸器内科部長
川上 清	鹿児島市立病院	小児科部長
川畑 政治	NHO 南九州病院	診療統括部長
嘉数 光一郎	沖縄県立南部医療センター・こども医療センター	内科部長
山口 高史	NHO 水戸医療センター	統括診療部長
上遠野 賢之助	NHO 霞ヶ浦医療センター	内科医長
澤村 守夫	NHO 西群馬病院	内科医長
尾方 克久	NHO 東埼玉病院	臨床研究部長
山領 豪	NHO 長崎神経医療センター	呼吸器科医長

A. 研究目的

承認治験（ベトナム株）では発現率1%までの有害事象について確認され、神経合併症などの重篤な副反応は報告されていない。庵原俊昭主任研究者が実施するインドネシア株ならびに安徽株プレパンデミックワクチン初回接種の免疫原性、免疫持続性の臨床研究で承認治験（ベトナム株）と同様の免疫原性が認められ、追加接種の有効性が確認されれば、生産効率（増殖効率）のよいインドネシア株、安徽株で全国民が接種可能な量の本ワクチンの生産への可能性とともに、現在備蓄中のプレパンデミックワクチンを1,000万人に接種することが計画されている。安全性の評価として治験時の840人の評価だけでは十分とはいえないため、0.1%の重篤な副作用を95%の信頼区間で捕捉できるように各株3,000人（計6,000人）の安全性評価を行うことにした。

また、将来新型インフルエンザのパンデミックが発生した際に、今回の接種対象者を追跡し新型インフルエンザ様症状の発現率を検討することによりプレパンデミックワクチンの有効性を確認するためのコホート形成を行う。庵原俊昭研究班による3つの臨床研究が行われ、免疫原性、交叉免疫性が確認されれば1,000万人に本プレパンデミックワクチンの接種が行われることが予定されている。そのため、今回の臨床研究でプレパンデミックワクチンを接種されない医療関係者などのコホートを形成しても、2009年にはこのコホートもワクチン接種することとなる可能性が高いため非接種者のコホート形成は計画していない。

B. 研究方法

1. 臨床研究対象者

以下の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない検疫所、動物検疫所、植物検疫所、地方入国管理局、空港警察署、国立感染症研究所、実施医療機関等に勤務する職員を対象とする。

【選択基準】

- 1) 同意取得時の年齢が20歳以上の日本人健康成人
- 2) 文書による同意が得られる者
- 3) 臨床研究参加中の遵守事項を守り、本臨床研究計画書に定められた診察を受け、症状などの申告ができる者

【除外基準】

- 1) 明らかにH5型インフルエンザの既往のある者（臨床研究対象者からの聴取による）
- 2) H5型インフルエンザワクチンの接種歴のある者（臨床研究対象者からの聴取による）
- 3) 食物や医薬品等によって、過去にアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかなる者

- 4) 重篤な心臓・血管系、血液系、呼吸器系、肝臓、腎臓、消化器系、神経精神疾患の現病歴のある者
- 5) 過去にギラン・バレー症候群や急性散在性脳脊髄炎の既往のある者
- 6) 本臨床研究開始前4ヶ月以内（接種日より計算）に、治験や他の臨床研究などに参加し治験薬・試験薬の投与を受けた者
- 7) 本臨床研究開始前27日以内に生ワクチン、又は6日以内（以上、接種日より計算）に不活化ワクチン・トキシイドの投与を受けた者
- 8) 本臨床研究期間中に他のワクチンの投与を受ける予定のある者
- 9) 本臨床研究開始前3ヶ月以内に輸血又はガンマグロブリン製剤の投与を受けた者、又は6ヶ月以内（以上、接種日より計算）にガンマグロブリン製剤の大量療法（200 mg/kg以上）を受けた者
- 10) 妊娠中の女性あるいは妊娠の疑いのある女性
- 11) その他、臨床研究責任/分担医師が本臨床研究の対象者として不適当と判断した者

【接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）】

- 1) 本ワクチンの成分*又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者

*ワクチンとして、沈降新型インフルエンザワクチンH5N1「北研」は、ゲンタマイシン、カナマイシン、沈降新型インフルエンザワクチンH5N1「ビケン」は、セフメタゾールナトリウム、ピペラシリンナトリウム、ゲンタマイシン硫酸塩、ミノサイクリン塩酸塩

- 2) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- 3) これまでの予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- 4) 過去にけいれんの既往のある者
- 5) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- 6) 気管支喘息のある者

上記に掲げる者にほか、本臨床研究のワクチン接種を行うに際し、注意を要する状態にある者

2. 安全性評価

沈降新型インフルエンザワクチン「ビケン」あるいは沈降新型インフルエンザワクチン「北研」（以下ワクチンとする）1回目接種日（Day 0）から事後観察日まで発現した有害事象及び副反応の種類、程度、持続期間及び発現割合を検討する。

【設定根拠】

一般に不活化ワクチンの副反応は、接種48時間以内に発現し、数日で消失するとされている。