

そのため、「予防接種後副反応報告」では、不活化ワクチンの副反応の報告基準は、接種後7日までに発現したものと規定されている。

このことから、各ワクチン接種後7日までの安全性情報を毎日収集する。また、接種7日後以降については、発生頻度は低いと予想されるものの、本ワクチンによる有害事象が発生する可能性は否定できないことから、各ワクチン接種8日後から次回来院時までの有害事象についても安全性情報を収集する

#### 診察及び健康観察日誌記載内容

(1回目接種前、2回目接種前、事後観察日)

臨床観察	背景（現在の健康状態、薬物アレルギー歴、既往歴など）、自覚症状および他覚所見、医師の診察
観察項目（健康観察日誌）	体温、接種部位の症状（発赤、腫脹、疼痛、熱感、かゆみ、その他） 全身症状（頭痛、倦怠感、鼻水、その他）

### 3. 新型インフルエンザパンデミック後に実施する有効性検討のためのコホート形成

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検討するコホート形成を行う。新型インフルエンザパンデミック後に新型インフルエンザ様症状が発現したかを郵便・電話などで確認する。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、交叉免疫性および安全性が確認されれば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、来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。

### 4. 使用ワクチン

一般名：沈降新型インフルエンザワクチン（H5N1株）

本ワクチンは、弱毒化されたインフルエンザウイルス（PR8-IBDC-RG2株：A/Indo/5/2005(H5N1)あるいはPR8-IBDC-RG5株：A/Anhui/01/2005(H5N1)）を不活化してアルミニウムアジュバントにより沈降型にした全粒子インフルエンザワクチンである。

剤型は注射剤であり、1 mL中に下記に示す成分を含有し、振り混ぜるとき均等に白濁する液剤である。

成分		分量
有効成分	不活化新型インフルエンザウイルス PR8-IBDC-RG2株： A/Indo/5/2005(H5N1)あるいは PR8-IBDC-RG5株： A/Anhui/01/2005(H5N1) の弱毒株	(HAたん白質含有量として) 30 µg
	塩化ナトリウム	8.1 mg (北研)、 8.0 mg (ビケン)
添加剤	リン酸水素ナトリウム水和物	2.5 mg
	リン酸二水素カリウム	0.4 mg
	チメロサル	0.001 w/v% (北研)、 0.008 mg (ビケン)
	ホルマリン (ホルムアルデヒドとして)	0.0025 w/v%以下(北研) 0.0138 mg 以下(ビケン)
	水酸化アルミニウムゲル	(アルミニウムとして) 0.3 mg

### 5. 用法用量

ワクチンインドネシア株又は安徽株 15 µg を3週間±7日間の間隔で2回筋肉内接種する。

### 6. 目標被接種者数ならびに割り付け

インドネシア株 3,000 例、安徽株 3,000 例を目標とする。インドネシア株ならびに安徽株の割り付けは事務局により施設単位で無作為に割り付ける。インドネシア株、安徽株をヒトに最初に接種することを鑑み、最初に登録された各株 100 例についてはワクチン接種1回目の1週後に診察し、ワクチン接種1回目から1週後までに生じた有害事象を収集し、重篤な有害事象が発現しないことを確認する。その後、各群 2,900 例を初回投与3週後の診察として安全性情報を収集する。

### 7. 臨床研究実施期間

2008年7月～2008年12月

臨床研究への参加の同意を得るために用いる説明文書及び同意文書は臨床研究責任医師が作成し、倫理審査委員会において承認を受けたものを使用する。

### 8. 併用禁止薬剤及び療法

ワクチン接種後から事後観察日までは、以下の薬剤及び療法の併用を禁止する。

- 1) 輸血、ガンマグロブリン製剤、免疫抑制剤、免疫抑制療法、抗リウマチ剤、造血剤、副腎皮質ホルモン剤（外用剤を除く）
- 2) 他のワクチン
- 3) 治験薬

### 9. 初期安全性確認のための1週後來院

インドネシア株、安徽株をヒトに最初に接種することを鑑み、最初に登録された各株 100 例についてはワクチン接種1回目の1週後に診察し、ワ

チン接種1回目から1週後までに生じた有害事象を収集する。

#### 1 0. 接種延期基準

ワクチン1回目接種日又は2回目接種日に以下のいずれかに該当する対象者は、接種を延期する。但し、接種延期基準に該当しなくなった場合、接種を行うことを可とする。

- 1) 明らかな発熱 (37.5℃以上) を呈している者
- 2) 重篤な急性疾患に罹患している者
- 3) ワクチン接種前1週間以内の薬剤の使用状況を調査し、臨床研究責任/分担医師がワクチン接種に不相当と判断した者

本臨床研究に影響を及ぼすと考えられる薬剤は、免疫抑制剤、抗リウマチ剤、造血剤、副腎皮質ホルモン剤 (外用剤を除く) 等、対象者の免疫応答に影響を与える可能性がある薬剤が挙げられる。

その他、臨床研究責任/分担医師がワクチンの接種を不相当と判断した者

#### 1 1. 中止基準

以下のいずれかに該当する対象者は、本臨床研究を中止する。

- 1) 同意取得後に、対象者が臨床研究参加の撤回を申し出た場合
- 2) 臨床研究責任/分担医師が、対象者が臨床研究計画書を遵守できないと判断した場合
- 3) 除外基準に抵触することが判明した場合
- 4) その他、臨床研究責任/分担医師が臨床研究を中止するべきと判断した場合

(例: 「接種延期基準」に抵触するため、同意取得後1回目接種が不可能、「2回目接種を実施しなかった場合の観察」の実施が困難など)

#### 1 2. 評価項目

##### ①安全性評価項目

ワクチン接種1回目から事後観察日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

②新型インフルエンザパンデミック後に新型インフルエンザ様症状が発現したかを郵便・電話などで確認する。

#### 1 3. 健康観察日誌

1) 観察期間: 各ワクチン接種日から7日間

2) 観察項目:

- a) 腋下体温; 被接種者は、各ワクチン接種後7日間、毎日、腋下体温を測定し、測定時間と体温を健康観察日誌に記録する。  
1日のうち、複数回測定した場合は、それぞれを健康観察日誌に記録する。

b) 接種部位反応; 被接種者は、各ワクチン接種後7日間、接種部位反応の有無を健康観察日誌に記録する。特にワクチン接種部位の発赤、腫脹が認められた場合には、長径を測定し、健康観察日誌に記録する。

c) 自覚症状、他覚所見; 被接種者は、自覚症状、他覚所見が認められた場合には症状が消失するまで観察を続け、健康観察日誌に記録する。

注: ワクチン接種7日後を過ぎてても、発熱が認められた場合には腋下体温測定を継続し、37.5℃未満に低下した日付と体温を健康観察日誌に記録する。

#### 1 4. 臨床研究スケジュール

研究項目	実施期間	第1回接種		第2回接種		観察	評価
		1日目接種	2日目接種	1日目接種	2日目接種		
対象者	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
接種	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
観察	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
評価	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10

○: 実施、△: 実施予定、□: 実施予定、◇: 実施予定  
●: 実施、○: 実施予定、△: 実施予定、◇: 実施予定

注: 1) 10/10: 10/10名が接種を受けたこと。2) 10/10: 10/10名が接種を受けたこと。3) 10/10: 10/10名が接種を受けたこと。4) 10/10: 10/10名が接種を受けたこと。

### C. 結果

#### 被験者背景

	インドネシア株	安徽株	合計
販売会社	阪大 微研	北里	
実施医療 機関数	32 施設	32 施設	
総数	2726	2835	5561
女性	1561	1655	3216
	57.26%	58.40%	57.83%
男性	1165	1180	2345
	42.74%	41.62%	42.17%
平均年齢 女性(歳)	39.41	38.55	38.97
平均年齢 男性(歳)	42.2	42.39	42.29

	インドネシア株	安徽株	合計
治療中の 疾患あり	403	384	787
	14.78%	13.54%	14.15%
高血圧	185	156	341
	6.79%	5.50%	6.13%
高脂血症	91	89	180
	3.34%	3.14%	3.24%
糖尿病	40	30	70
	1.47%	1.06%	1.26%
その他疾 患で治療 中	190	202	392
	6.97%	7.13%	7.05%
気管支喘 息あり	97	95	192
	3.56%	3.35%	3.45%

#### 安全性のまとめ

			インドネシア株	安徽株	合計
発熱	全試験 期間中	(人)	67	86	153
		(%)	2.46%	3.03%	2.75%
	1回目	(人)	56	64	120
		(%)	2.05%	2.26%	2.16%
	2回目	(人)	13	25	38
		(%)	0.50%	0.93%	0.72%
局所反応	全試験 期間中	(人)	1902	2047	3949
		(%)	69.77%	72.20%	71.01%
	1回目	(人)	1751	1925	3676
		(%)	64.23%	67.90%	66.10%
	2回目	(人)	1211	1328	2539
		(%)	46.81%	49.57%	48.21%
全身反応	全試験 期間中	(人)	974	921	1895
		(%)	35.73%	32.49%	34.08%
	1回目	(人)	799	744	1543
		(%)	29.31%	26.24%	27.75%
	2回目	(人)	460	432	892
		(%)	17.78%	16.13%	16.94%
特記すべき副反応	全試験 期間中	(人)	100	101	201
		(%)	3.67%	3.56%	3.61%
	1回目	(人)	79	69	148
		(%)	2.90%	2.43%	2.66%
	2回目	(人)	31	37	68
		(%)	1.20%	1.38%	1.29%
重篤な有害事象 (入院)	全試験 期間中	(人)	4	4	8
		(%)	0.15%	0.14%	0.14%
	1回目	(人)	3	2	5
		(%)	0.11%	0.07%	0.09%
	2回目	(人)	1	2	3
		(%)	0.04%	0.07%	0.06%
2回目 未接種 者	(人)	139	156	295	
	(%)	5.10%	5.50%	5.30%	
全接種 者	(人)	2726	2835	5561	

2回目接種者のうち医療機関外の被験者1名(安徽株、50歳台男性)の日誌が未回収のため2回目の安全性情報の比率計算では分子・分母から1例ずつ除外。当該症例に重篤な有害事象が発現していないことは確認済み。



接種一回目の安全性情報の詳細

		インドネシア株	安徽株	合計
		1回目接種者数	(人) 2726	2835
1回目発熱(>37.5℃)	(人)	56	64	120
	(%)	2.05%	2.26%	2.16%
1回目局所反応	(人)	1751	1925	3676
	(%)	64.23%	67.90%	66.10%
1回目全身反応	(人)	799	744	1543
	(%)	29.31%	26.24%	27.75%
1回目特記すべき副反応	(人)	79	69	148
	(%)	2.90%	2.43%	2.66%
1回目入院(SAE)	(人)	3	2	5
	(%)	0.11%	0.07%	0.09%

局所反応

		インドネシア株	安徽株	合計
		1回目局所反応	(人) 1751	1925
	(%)	64.23%	67.90%	66.10%
発赤	(人)	527	646	1173
	(%)	19.33%	22.79%	21.11%
腫脹	(人)	285	415	700
	(%)	10.45%	14.64%	12.59%
疼痛	(人)	1583	1804	3387
	(%)	58.07%	63.63%	60.91%
高度		0.70%	0.70%	0.70%
中等度		12.10%	16.80%	14.50%
軽度		45.20%	46.10%	45.70%
熱感	(人)	307	410	717
	(%)	11.26%	14.46%	12.89%
かゆみ	(人)	383	450	833
	(%)	14.05%	15.87%	14.98%

全身反応

		インドネシア株	安徽株	合計
		1回目全身反応	(人) 799	744
	(%)	29.31%	26.24%	27.75%
頭痛	(人)	386	347	733
	(%)	14.16%	12.24%	13.18%
倦怠感	(人)	637	606	1243
	(%)	23.37%	21.38%	22.35%
鼻水	(人)	184	151	335
	(%)	6.75%	5.33%	6.02%

年齢・性別・株別 発熱の頻度

		インドネシア株		安徽株		被験者数	
		女	男	女	男	女	男
		29歳以下	(人) 16	6	20	13	867
	(%)	3.9	3	4.4	7.3		
30歳台	(人)	13	9	9	10	772	602
	(%)	3.6	3.1	2.2	3.2		
40歳台	(人)	5	7	5	5	901	645
	(%)	1.1	2.2	1.1	1.5		
50歳台	(人)	0	0	2	0	639	634
	(%)	0	0	0.7	0		
60歳以上	(人)	0	0	0	0	37	84
	(%)	0	0	0	0		
合計	(人)	34	22	36	28	3216	2345
	(%)	2.2	1.9	2.2	2.4		

年齢・性別・株別 局所反応の頻度

		インドネシア株		安徽株		被験者数	
		女	男	女	男	女	男
		29歳以下	(人) 310	101	359	105	867
	(%)	76	49.8	78.2	59.3		
30歳台	(人)	280	153	322	180	772	602
	(%)	77.3	53.3	78.5	57.1		
40歳台	(人)	333	172	349	184	901	645
	(%)	75.5	53.9	75.9	57.1		
50歳台	(人)	229	145	232	161	639	634
	(%)	69	46	75.9	50.5		
60歳以上	(人)	9	19	7	26	37	84
	(%)	50	46.3	36.8	60.5		
合計	(人)	1161	590	1269	656	3216	2345
	(%)	74.4	50.6	76.7	55.6		

年齢・性別・株別 全身反応の頻度

		インドネシア株		安徽株		被験者数	
		女	男	女	男	女	男
		29歳以下	(人) 158	61	158	47	867
	(%)	38.7	30	34.4	26		
30歳台	(人)	146	76	119	61	772	602
	(%)	40.3	26.5	29	19.4		
40歳台	(人)	153	55	162	54	901	645
	(%)	34.7	17.2	35.2	16.6		
50歳台	(人)	98	45	103	37	639	634
	(%)	29.5	14.3	33.6	11.6		
60歳以上	(人)	6	1	3	0	37	84
	(%)	33.3	2.4	15.8	0		
合計	(人)	561	238	545	199	3216	2345
	(%)	35.9	20.4	32.9	16.9		

接種二回目の安全性情報の詳細

		インドネシア株	安徽株	合計
2回目接種者数	(人)	2587	2679	5266
2回目未接種者	(人)	139	156	295
	(%)	5.10%	5.50%	5.30%
2回目発熱(>37.5℃)	(人)	13	25	38
	(%)	0.50%	0.93%	0.72%
2回目局所反応	(人)	1211	1328	2539
	(%)	46.81%	49.59%	48.22%
2回目全身反応	(人)	460	432	892
	(%)	17.78%	16.13%	16.94%
2回目特記すべき副反応	(人)	31	37	68
	(%)	1.20%	1.38%	1.29%
2回目入院(SAE)	(人)	1	2	3
	(%)	0.04%	0.07%	0.06%

安徽株2回目接種した被験者1名(50歳台男性)の日誌が未回収のため安徽株の比率計算では分子・分母から1例除外し分母は2678名として計算した。

局所反応

		インドネシア株	安徽株	合計
2回目局所反応	(人)	1211	1328	2539
	(%)	46.81%	49.59%	48.21%
発赤	(人)	274	375	649
	(%)	10.59%	14.00%	12.33%
腫脹	(人)	169	243	412
	(%)	6.53%	9.07%	7.83%
疼痛	(人)	1105	1224	2329
	(%)	42.71%	45.71%	44.24%
高度		0.27%	0.30%	0.28%
中等度		6.80%	9.82%	8.34%
軽度		35.64%	35.59%	35.61%
熱感	(人)	140	196	336
	(%)	5.41%	7.32%	6.38%
かゆみ	(人)	167	246	413
	(%)	6.46%	9.19%	7.84%

全身反応

		インドネシア株	安徽株	合計
2回目全身反応	(人)	460	432	892
	(%)	17.78%	16.13%	16.94%
頭痛	(人)	206	219	425
	(%)	7.96%	8.18%	8.07%
倦怠感	(人)	338	307	645
	(%)	13.07%	11.46%	12.25%
鼻水	(人)	126	108	234
	(%)	4.87%	4.03%	4.44%

年齢・性別・株別 発熱の頻度

2回目		インドネシア株		安徽株		被験者数	
		女	男	女	男	女	男
29歳以下	(人)	3	0	7	2	800	363
	(%)	0.79	0	1.66	1.18		
30歳台	(人)	1	3	2	1	715	570
	(%)	0.3	1.12	0.52	0.33		
40歳台	(人)	4	2	5	1	848	621
	(%)	0.96	0.65	1.16	0.32		
50歳台	(人)	0	0	5	1	610	619
	(%)	0	0	1.71	0.32		
60歳以上	(人)	0	0	0	1	35	84
	(%)	0	0	0	2.33		
合計	(人)	8	5	19	6	3008	2257
	(%)	0.55	0.45	1.23	0.53		

年齢・性別・株別 局所反応の頻度

2回目		インドネシア株		安徽株		被験者数	
		女	男	女	男	女	男
29歳以下	(人)	227	64	255	49	800	363
	(%)	60.05	32.99	60.43	28.99		
30歳台	(人)	192	113	239	101	715	570
	(%)	57.49	42.16	62.73	33.44		
40歳台	(人)	239	114	267	133	848	621
	(%)	57.18	36.89	62.09	42.63		
50歳台	(人)	159	92	165	96	610	619
	(%)	50.16	29.68	56.31	31.07		
60歳以上	(人)	2	9	7	16	35	84
	(%)	11.11	21.95	41.18	37.21		
合計	(人)	819	392	933	395	3008	2257
	(%)	55.9	34.94	60.47	34.8		

年齢・性別・株別 全身反応の頻度

2回目		インドネシア株		安徽株		被験者数	
		女	男	女	男	女	男
29歳以下	(人)	81	21	93	21	800	363
	(%)	21.43	10.82	22.04	12.43		
30歳台	(人)	84	42	61	25	715	570
	(%)	25.15	15.67	16.01	8.28		
40歳台	(人)	103	30	105	26	848	621
	(%)	24.64	9.71	24.42	8.33		
50歳台	(人)	69	23	64	32	610	619
	(%)	21.77	7.42	21.84	10.36		
60歳以上	(人)	3	4	2	3	35	84
	(%)	16.67	9.76	11.76	6.98		
合計	(人)	340	120	325	107	3008	2257
	(%)	23.21	10.7	21.06	9.43		

特記すべき副反応

安徴株（北里研究所） 1回目

	軽度	中等度	高度
局所症状 (注射部位)			
皮膚	蕁麻疹 (1例)	顔面および体幹部の発疹 (1例)、 両上肢・体幹の発疹 (1例)、皮 疹 (1例)	
精神神経系	頭重感 (1例)、めまい (1例)、ふらつき (1例)、 眠気 (1例)	頭痛 (6例)	
呼吸器	口腔咽頭痛 (8例)、咽頭違和感 (2例)、気管支 喘息 (1例)、咳嗽 (1例)、咽頭痛および咳嗽 (1 例)	気管支炎 (1例)、口腔咽頭痛 (1 例)、急性上気道炎 (1例)	
消化器	下痢 (5例)、嘔気 (3例)、口内炎 (2例)、胃 部不快感 (1例)	下痢 (2例)、嘔気・発汗 (1例)、 嘔吐 (1例)、腸閉塞 (1例)	腹痛 (尿路結石) (1例)
血液			
眼障害	眼痛 (1例)、眼のかゆみ (1例)	両眼瞼腫脹 (1例)	
その他	全身関節痛 (1例)、接種側肩関節痛 (1例)、関 節痛 (1例)、全身筋肉痛 (1例)、筋肉痛 (1例)、 口渇 (2例)、発熱 (2例)、筋骨格硬直 (2例)、 関節痛・浮遊感 (1例)、口渇・頭部違和感 (1例)、 倦怠感 (1例)、大腿部痛 (1例)、右膝痛 (1例)、 体の熱感 (1例)、接種側上腕脱力感 (1例)、接 種側上肢の挙上困難 (1例)、肩・肘・節々がだる く痛い (1例)、左大腿部後面のビリビリした痛み (1例)、どうしようもない不安感・首から頭にか けて自分のものではない感覚・頭がフラフラしてす っきりしない感じ (1例)、手のしびれ (1例)、 耳鳴 (1例)、悪寒 (1例)、両肩、背部、後頭部 のこわばり (1例)、頸肩痛 (1例)	全身関節痛 (1例)、全身 (特に 膝・肘) 関節痛 (1例)、倦怠感 (2例)、右リンパ腺腫脹 (1例)、 左第Ⅲ指にしびれ感あり (1例)、 発熱 (1例)、発熱・頭痛 (1例)	四肢末梢のしびれ感・ 薬剤アレルギー疑い (1例)

安徴株（北里研究所）2回目

	軽度	中等度	高度
局所症状 (注射部位)		接種部位疼痛 (1例)	
皮膚		両手の発疹、紅斑、掻痒感 (1例)、 蕁麻疹 (1例)	
精神神経系	めまい (1例)		
呼吸器	口腔咽頭痛 (4例)、咳嗽 (2例)	四肢関節痛・口腔咽頭痛を伴う発 熱 (1例)、口腔咽頭痛 (1例)、 上気道炎 (1例)、急性気管支炎 (1例)、鼻漏 (1例)	
消化器	嘔気 (2例)、嘔気・嘔吐 (1例)、口内炎 (1例)、 気分不快 (1例)	嘔気 (1例)、腸閉塞 (1例)	
血液			
眼障害			
その他	頭痛を伴う全身倦怠感 (1例)、倦怠感 (1例)、 関節痛 (2例)、腰痛 (1例)、鼻出血 (1例)、 頭部痛 (1例)、肩関節痛 (1例)、肩こり (1例)、 筋肉痛 (1例)、手指関節腫脹、疼痛 (1例)、接 種側の肩から首にかけて重い感じの痛み (1例)	手関節痛 (1例)、筋肉痛様症状 (1例)、体温上昇 (1例)、発 熱 (1例)、悪寒 (1例)	静脈洞血栓症 (1例)、 意識消失・急性硬膜外 血腫・急性くも膜下出 血 (1例)



インドネシア株 (阪大微研) 1回目

	軽度	中等度	高度
局所症状 (注射部位)	接種部位の疼痛(2例)、接種部位の発赤・疼痛(3例)、 接種部位の腫脹・痒み(1例)、接種部位の発赤(1例)、 接種部位の発赤・腫脹・疼痛・痒み(1例)、接種部位の 発赤・腫脹・痒み(1例)、接種部位の発赤・疼痛・腫脹・ 熱感・痒み(1例)、接種部位の発赤・疼痛・熱感(1例)、 接種部位の皮疹(1例)	接種部位の発赤、腫脹、疼痛、 熱感(1例)、接種部位の疼痛 (1例)、接種部位の疼痛、熱 感、痒み(1例)	
皮膚	発疹(1例)、両前腕発赤疹(2例)	皮疹(1例)	
精神神経系	頭痛(1例)、後頭部痛(1例)	頭痛(1例)	
呼吸器	咳嗽(4例)、口腔咽頭痛(5例)、咽頭違和感・咳嗽(1 例)、咽頭違和感(1例)	咳嗽(2例)、気管支喘息発作 (1例)、扁桃炎(1例)、口 腔咽頭痛(2例)、鼻水(1例)、	発熱・喘息発作 (1例)
消化器	下痢(4例)、腹痛・水様下痢(1例)、腹痛・軟便(1 例)、口内炎(1例)	嘔気(1例)、下痢(5例)、 嘔吐(1例)、嘔気・嘔吐(1 例)	腸炎(1例)
血液			
眼障害			
その他	インフルエンザ症状(1例)、発熱(1例)、悪寒・発熱 (1例)、発熱・背部痛(1例)、股関節痛(1例)、関 節痛(1例)、大腿・臀部筋痙攣(1例)、下肢筋肉痛(1 例)、接種側半身筋肉痛(1例)、全身筋肉痛(1例)、 筋関節痛(1例)、倦怠感(2例)、頭痛・倦怠感(1例)、 動悸(1例)、不整脈(2例)、体重減少(1例)、接種 側腕のだるさ(1例)、接種側上肢のだるさ(1例)、接 種側腕の挙上困難(1例)、しびれ(1例)、接種側前腕 のしびれ(1例)、接種側の肩から手指にかけて腕全体的な しびれ(1例)	関節痛(2例)、発熱(2例)、 発熱・関節痛(1例)、発熱・ 頭痛(1例)、頭痛・倦怠感(1 例)、胸痛(1例)、血圧上昇 (1例)、頸部の張り感(1例)、 倦怠感(1例)、接種側上腕か ら前腕の疼痛(1例)、接種部 位から手指の筋肉痛(1例)、 紫斑・下肢痛(1例)、両下腿 前面の筋肉痛のような脱力感 (1例)、接種側首から上腕の 痛み(1例)	痙攣・心室細動 (1例)

インドネシア株 (阪大微研) 2回目

	軽度	中等度	高度
局所症状 (注射部位)	接種部位皮疹(1例)、接種部位腫脹、疼痛、発赤(1例)、 接種部位の発赤・腫脹(1例)、	接種部位上肢の挙上困難(1例)	
皮膚	発疹(1例)、発赤・発疹(1例)	蕁麻疹(2例)	
精神神経系		頭痛(1例)	
呼吸器	咳嗽(1例)、口腔咽頭痛(1例)、咽頭違和感(1例)	咳嗽(1例)、気管支肺炎(1 例)、鼻水(1例)	
消化器	下痢(5例)、腹痛(1例)、軟便・腹部違和感(1例)	腹痛を伴う下痢(1例)、嘔気 (1例)、下痢(1例)、	腹痛(1例)
血液			
眼障害			
その他	手のしびれ(1例)、感冒様症状(1例)、右第一指の痺 れ(1例)、発熱(1例)、関節部のだるさ(1例)、接 種側の腕から肘少し下までの痛み(1例)	倦怠感(2例)、血圧上昇(1 例)、嘔気・下痢・腹痛・発熱 (1例)、関節痛(1例)	

軽度、中等度は有害事象 EDC 入力欄に記入されたものを 1 例としてカウントしている (1 人最大 3 件)。  
高度は 1 人=1 例としてカウントしている。

重篤な有害事象（入院症例、報告ごとの時系列）

症例1（インドネシア株）

27歳男性 喘息。第1回ワクチン接種から9時間後、39.8度の発熱、頭痛、嘔気あり、救急外来で鎮痛解熱剤の点滴投与を受けたところ喘息発作を誘発、入院。2日後退院。

症例2（インドネシア株）

50歳男性 痙攣・心室細動。第1回ワクチン接種から9日後、けいれん・意識障害のため救急車で搬送された。頭部CT後に心室細動を認め、心肺停止。AED施行後、気管挿管。循環器専門病院で埋め込み型除細動器が挿入され37日後に職場復帰。1999年にブルガタ症候群と診断を受けていたが無症状のため無治療であった。

症例3（インドネシア株）

45歳男性 腸炎。第1回ワクチン接種から10時間後、下痢、腹痛が発現。手持ちの整腸薬と抗菌薬を服用し3日後に一度軽快したが、腹痛が持続し、7日後に腹痛が増悪したため7日後から11日目まで入院。

症例4（安徽株）

40歳男性 四肢末梢のしびれ感・薬剤アレルギー一疑い。第1回ワクチン接種から4時間後に動悸、両手のしびれ感、両足のしびれ感に拡大し、入院。体温37.6度。呼吸数44/分。PaCO<sub>2</sub> 21.9 Torrで入院。2日後退院。

症例5（安徽株）

32歳男性 両側尿路結石。ワクチン接種1回目から7日目に右下腹部痛と血尿で他院に1日入院。超音波検査で左腎結石を指摘された。同日左側腹部痛あり結石が自排したらしい。9日目に泌尿器科で両側尿路結石を診断された。

症例6（インドネシア株）

21歳女性 腹痛。ワクチン接種2回目から24日後。採血、CT、上部消化管内視鏡などでも異常はみられなかったが、歩行困難で一人暮らしであったことから1日入院。

症例7（安徽株）

28歳女性。静脈洞血栓症。ワクチン接種2回目から7日後に首肩のツッパリで脳外科受診。頸椎症の診断で投薬を受ける。11日目午後より頭痛、12日目より頭痛・嘔吐あり。ビル内服の既往、Dダイマー軽度上昇。頭部CTで静脈洞血栓症が疑われMR静脈造影で確診。11月初めにワルファリン内服して職場復帰。

症例8（安徽株）

58歳男性。意識消失・急性硬膜外血腫、急性くも膜下出血。2005年から肥大型心筋症として内服治療中。ワクチン接種2回目から25日後に動悸があり睡眠できなかった。26日後朝、通勤途中で意識消失し転倒、頭部打撲。本人の記憶なく転倒理由は明らかでなかったが、頭部CTで出血あり入院。保存的治療で49日後に退院。66日後に職場復帰。

すべての症例は後遺症なく職場復帰されたと報告されている。

D. 結果のまとめ

5,561名のワクチン接種者のうち接種後観察期間30日後までに入院となった重篤な有害事象は8名であった。発熱に端を発した気管支喘息の1例、四肢末梢のしびれ感については発熱の因果関係は明らかにあるが、それ以外の因果関係については否定も肯定も困難と考えられた。

ワクチン接種後に37.5度以上の発熱をきたしたものは153名、2.75%であった。うち1回目の発熱者は2.2%、2回目の発熱者は0.72%であった。

ワクチン接種部位に発赤、腫脹、疼痛、熱感、かゆみといった局所反応が71.01%にみられた。1回目接種時では66.01%であった。高頻度に認められたのは疼痛で60.9%であった。2回目の局所反応は48.20%であった。

ワクチン接種後に発現した全身症状（頭痛、倦怠感、鼻水）は34.08%にみられた。1回目接種後の発現率は27.7%、2回目接種後の発現率は16.90%であった。

発熱、局所反応、全身反応とも若年者で頻度が高かった。局所反応、全身反応は女性に多かった。

2回目接種をしなかったのは5.3%（295名）であったが、ロジスティック回帰分析では、1回目接種時に発熱、特記すべき副反応、全身反応に認められたものが主たる要因として認められた。局所反応は関連しなかった。

E. 結論

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。

#### E. 健康危険情報

厚生労働省健康危機管理調整官に 8 件の重篤な有害事象（入院）8 件は報告済み。

#### F. 研究発表

未公表

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず

厚生労働科学研究費補助金  
分担研究報告書

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

野生株および弱毒ワクチン株に対する抗体応答の評価

研究分担者 小田切孝人 国立感染症研究所ウイルス第3部第1室室長

研究協力者 原田勇一、高橋仁、信澤枝里、佐藤佳代子、河野直子

国立感染症研究所ウイルス第3部第6室

### 研究要旨

新型インフルエンザ対策の一つとして、弱毒化 H5N1 ウイルスを用いたワクチンの製造と国家備蓄が進められている。現時点で抗原性の異なる3つのクレードからベトナム株(クレード1)、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)ワクチンの備蓄が完了している。これらワクチンの免疫原性および交叉免疫性をパンデミックが起こる前に事前に評価しておくことは、極めて重要である。そこで、ベトナム株ワクチン接種後2年目に異なるクレードのインドネシア株ワクチンまたは安徽株ワクチンで交叉追加免疫(B試験)をしたワクチン接種者の中から、高、中、低度の抗体応答を示した3群について、各弱毒化ワクチン株およびそれらの野生株に対する反応性を中和試験で評価した。いずれの群も3つのワクチン株に対する反応性のほうが野生株との反応性より高い傾向が見られた。一方、インドネシア株ワクチンおよび安徽株ワクチン1回、2回接種後それぞれ21日目に採取した血清(S試験)についても同様の評価を行った。その結果、誘導される抗体価は2回接種でもB試験で得られた抗体価より低かった。異なるクレードのワクチン株に対する交叉反応性は低いながら見られたが、野生株に対する反応性は顕著に低かった。

### A. 研究目的

H5N1 高病原性鳥インフルエンザ(H5N1-HPAI)の家禽および野鳥での流行は、5年が経過した現在では地球規模に広がり、制圧は不可能となっている。ヒトへの感染も依然として繰り返しており、これに起因した新型インフルエンザウイルスによる世界的な大流行が危惧されている。従って、わが国を含む多くの国ではH5N1ウイルスを中心にした新型インフルエンザ対策を国家最重要課題と位置づけ、種々の対応準備が進められている。

新型インフルエンザ対策の根幹を成すのは、安全かつ有効なワクチンの製造と事前の国家備蓄および供給体制の確保である。わが国では平成18年度から毎年1000万人分のH5N1ワクチンを製造し、国家備蓄しており、これま

でベトナム株(クレード1)、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)を用いたワクチンの備蓄が完了している。これらワクチンの免疫効果をパンデミックが起こる前に事前に評価しておくことは、今後の新型インフルエンザワクチン対策の方向性を見極める上で極めて重要である。このために、H5N1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が進められてきた。

本研究においては、ベトナム株ワクチン接種後2年目に異なるクレードのインドネシア株ワクチンまたは安徽株ワクチンで交叉追加免疫して獲得された抗体、およびインドネシア株ワクチンまたは安徽株ワクチン接種で得られた抗体の弱毒化ワクチン株およびそれらの強毒型野生株に対する反応性を中和試験で評

価した。

## B. 研究方法

1. 交叉追加免疫 (B試験) 被験血清中抗体のワクチン株および野生株に対する反応性の評価。

ベトナム株ワクチン接種後2年目の被験者にインドネシア株ワクチンまたは安徽株ワクチンで交叉追加免疫を行った。追加免疫後7日目および21日目に血清を採取し、弱毒化ワクチン株 (ベトナム株、インドネシア株、安徽株) に対する中和抗体価を測定して、ホモ抗体価の低い群 (10~40倍)、中程度群 (80~320倍)、高い群 (640倍以上) の3群に分けた。各群から10検体ずつ、計30検体について、強毒型野生株 (ベトナム株、インドネシア株) に対する反応性を中和試験で評価した。安徽株ワクチン (クレード2.3) の強毒型野生株は入手できなかったことから、抗原性の類似したA/Japanese White Eye/Hong Kong/1038/2006 (クレード2.3) を用いた。

2. インドネシア株ワクチンまたは安徽株ワクチン1回接種後21日目および2回接種後21日目にそれぞれ採取した血清について、B試験と同様に弱毒化ワクチン株に対する中和抗体価を測定し、そのホモ抗体価によって高 (160倍以上)、中 (40~80倍)、低 (10~20倍) 3群に分け、各群から10検体ずつ、計30検体について、強毒型野生株 (ベトナム株、インドネシア株、A/Japanese White Eye/Hong Kong/1038/2006株) に対する反応性を中和試験で評価した。

また、実験1および2.とも中和試験の検出限界は10倍である。図1、2において検出限界よりも低い抗体価の検体については5倍という数値を与えて図示した。

3. 強毒型野生株を用いた中和試験は、国立感染症研究所 B S L 3 実験施設において実施した。

## C. 結果とD. 考察

1 B試験被験血清中抗体の弱毒化ワクチ

ン株および強毒型野生株に対する反応性の評価。

ベトナム株ワクチン接種後2年目にクレード2.1のインドネシア株ワクチンまたはクレード2.3の安徽株ワクチンで交叉追加免疫して得られた高、中、低3群の抗弱毒化ワクチン株抗体価を持つ血清について、強毒型野生株 (ベトナム株、インドネシア株、A/Japanese White Eye/Hong Kong/1038/2006株) に対する反応性を中和試験で測定した (図1)。インドネシア株ワクチンで追加免疫した被験者の血清は、高、中、低いずれの抗体価群においても野生株に対する抗体価は弱毒型ワクチン株に対する抗体価より低い傾向が見られた (図1▲印血清)。特に、A/Japanese White Eye/Hong Kong/1038/2006 野生株に対する抗体価とワクチン株である安徽株に対する抗体価との間でその傾向は顕著であった。

安徽株ワクチンによる追加免疫後に得られた血清中の抗体価についても、インドネシア株ワクチン追加免疫群と同様の結果が得られた。 (図1○印血清)。

ベトナム株ワクチンで初期免疫後に異なるクレードのインドネシア株ワクチンまたは安徽株ワクチンで交叉追加免疫すると、広い交叉免疫性をもつ抗体が得られる。ベトナム株とインドネシア株では、弱毒化ワクチン株との反応性が相対的に良かったが、それらの野生株に対してもある程度良好な反応性を示した。しかし、安徽株類似の野生株 A/Japanese White Eye/Hong Kong/1038/2006 に対する反応性は悪かったことから、この株に対する交叉反応性は低下する可能性が示唆された。

2 S試験被験血清中抗体の弱毒化ワクチン株および野生株に対する反応性の評価。インドネシア株ワクチンまたは安徽株ワクチンによる初期免疫ではワクチン2回接種後においても、誘導される弱毒化ワクチン株に対する抗体価は、B試験と比較して全体的に低かった。これら被験血清をホモ抗体価の程度に応じて強毒型野生株 (ベトナム株、インドネシア



株、A/Japanese White Eye/Hong Kong/1038/2006) に対する中和抗体価を測定して弱毒化ワクチン株に対する抗体価と比較した。その結果、インドネシア株、安徽株いずれのワクチン株接種群においても、弱毒化ワクチン株に対する抗体価は低いながらも広い交叉反応性を有していた。しかし、強毒型野生株に対する抗体価は顕著に低く、抗体価が検出できない(<10 倍)検体も多数観察された。特に安徽株ワクチン接種群の強毒型ベトナム株に対する中和抗体は、測定した全ての検体でまったく検出できなかった。(図2▲および○印血清)。

このことは、H5N1 ワクチンで初期免疫した場合に得られる抗体は、追加免疫の場合と比較して、特に強毒型野生株に対する交叉反応性が狭くなる可能性を示唆した。

## E 結論

- ベトナム株ワクチン接種後にインドネシア株または安徽株ワクチンで交叉追加免疫して得られる抗体は、広い交叉反応性をもつ。しかし、クレード2.3の野生株 A/Japanese White Eye/Hong Kong/1038/2006 に対しては、交叉反応性が下がる傾向が見られた。
- インドネシア株および安徽株ワクチンで初期免疫して得られる抗体価は B 試験と比較して低く、野生株に対する抗体価は弱毒化ワクチン株に対するそれよりさらに低かった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 1. 論文発表

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

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).  
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.

Keiichi Makizumi, Kazuhiko Kimachi, Katsuhiko Fukada, 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

### 2. 学会発表

Takato Odagiri Antiviral resistance surveillance of influenza viruses in Japan. Workshop on antiviral resistance monitoring, The 2<sup>nd</sup> Meeting of National Influenza Centers in the Western Pacific and South East Asia Regions, Tokyo, Japan, 21-24 April 2008.

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

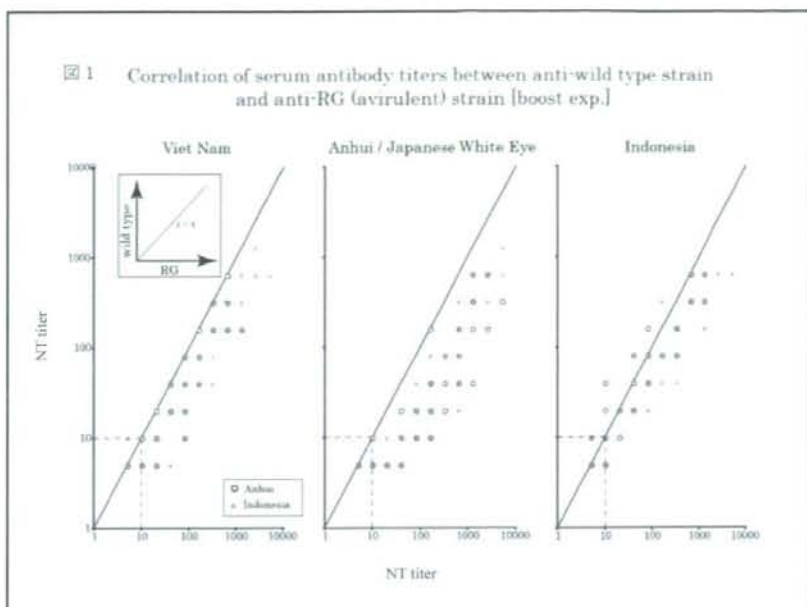
長谷川秀樹、一戸猛志、相内章、田村慎一、小田切孝人、田代真人、倉田毅、佐多徹太郎 キノコ類菌糸体抽出物を用いた経鼻粘膜ワクチンによる粘膜免疫増強作用とインフルエンザウイルスの感染防御 第56回日本ウイルス学会、岡

山、10月(2008)  
池野大介、来海和彦、後藤修郎、板村繁之、小田切孝人、田代眞人、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)  
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、田代眞人、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)  
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、田代眞人 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)  
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、田代眞人 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)  
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、田代眞人、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)  
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)  
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、田代眞人、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)

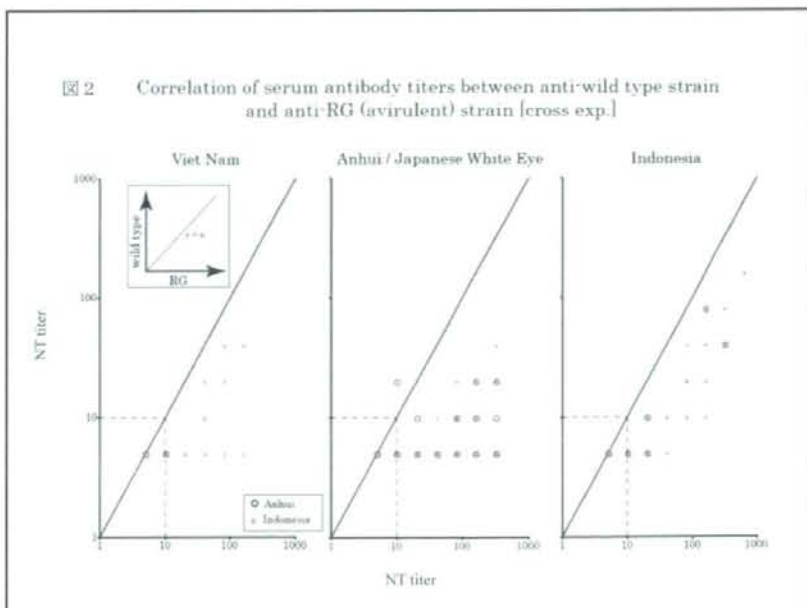
河野直子、板村繁之、小田切孝人、田代眞人、多田善一、城野洋一郎、池田富夫、五反田亨 新型インフルエンザワクチンの効果判定の指標としての抗体価測定法(HI試験及び中和試験)の再現性と感度の比較 第12回日本ワクチン学会、熊本、11月(2008)  
長谷川秀樹、一戸猛志、網康至、永田典子、田村慎一、小田切孝人、田代眞人、倉田毅、佐多徹太郎 経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンのカニクイザルを用いた効果検討 第12回日本ワクチン学会、熊本、11月(2008)

G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

☒ 1 Correlation of serum antibody titers between anti-wild type strain and anti-RG (avirulent) strain [boost exp.]



☒ 2 Correlation of serum antibody titers between anti-wild type strain and anti-RG (avirulent) strain [cross exp.]





厚生労働科学研究費補助金（新興再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

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

研究分担者	小林史明	社団法人日本医師会治験促進センター研究事業部長
研究協力者	山下美和	社団法人日本医師会治験促進センター研究事業部研究員
	大矢久美子	社団法人日本医師会治験促進センター研究事業部研究員
	寺沢 桂	社団法人日本医師会治験促進センター研究事業部研究員
	若井修治	社団法人日本医師会治験促進センター研究事業部研究員

研究要旨

健康成人に対するプレバンデミックワクチン 2 回接種後の免疫原性及び安全性（持続交叉試験：安徽株ワクチン接種者 100 例、インドネシア株ワクチン接種者 100 例）並びにプレバンデミックワクチン（ベトナム株）接種歴のある健康成人に対するプレバンデミックワクチン 1 回接種後の免疫原性及び安全性（ブースター試験：安徽株ワクチン接種者 108 例、インドネシア株ワクチン接種者 102 例）を検討した。その結果、持続交叉試験では安徽株ワクチンとインドネシア株ワクチンのいずれも以前実施されたベトナム株ワクチン接種時と同様に抗体価が上昇し、安全に接種できることが確認された。ブースター試験では接種後速やかな抗体価の上昇及び接種したワクチンとは異なるタイプのウイルスに対する抗体価上昇が確認され、安全性にも問題はみられなかった。

A. 研究目的

健康成人に対するプレバンデミックワクチン（安徽株、インドネシア株）2 回接種後の免疫原性及び安全性（以下「持続交叉試験」）並びにプレバンデミックワクチン（ベトナム株）接種歴のある健康成人に対するプレバンデミックワクチン（安徽株、インドネシア株）1 回接種後の免疫原性及び安全性（以下「ブースター試験」）を検討した。

試験全体の進捗管理等のため、試験調整機関を設置運営し、データ集計を行った。

B. 研究方法

< 持続交叉試験 >

対象：予め文書により試験内容を説明し、文書により同意の得られた 20 歳以上 65 歳未満の日本人健康成人とした。

試験薬：研究機関毎に安徽株またはインドネシア株を割り付けた。

用法・用量：試験薬 0.5 mL を上腕三角筋に、3 週間±7 日間の間隔において 2 回筋肉内接種する。

評価：免疫原性評価として中和抗体価、HI 抗体価（ウマ）、HI 抗体価（トリ：但しインドネシア株ワクチン接種者のみ）について、試験薬接種前、

2回目接種前（1回目接種後21日）、2回目接種後21日、1回目接種後180日を評価した。安全性は2回目接種後21日までを集計した。なお、1回目接種後180日の免疫原性結果は追って報告する。

試験実施に先立ち、臨床試験登録を行った（JMACCT ID: JMA-IIA00018）。

#### <ブースター試験>

対象：予め文書により試験内容を説明し、文書により同意の得られたプレパンデミックワクチン（ベトナム株）治験参加者とした。

試験薬：研究機関毎に安徽株またはインドネシア株を割り付けた。

用法・用量：試験薬 0.5 mL を上腕三角筋に1回筋肉内接種する。

評価：免疫原性評価として中和抗体価、HI抗体価（ウマ）、HI抗体価（トリ；但しインドネシア株ワクチン接種者のみ）について、試験薬接種前、接種7日後、接種21日後の3点を評価した。また、接種21日後までの安全性を集計した。

試験実施に先立ち、臨床試験登録を行った（JMACCT ID: JMA-IIA00017）。

### C. 研究結果

#### <持続交叉試験>

対象：安徽株ワクチン接種者100例、インドネシア株ワクチン接種者100例の全例が免疫原性及び安全性評価の対象とされた。

免疫原性〔中和抗体価、HI抗体価（ウマ）の結果を提示する。以下同様〕：主要評価項目である抗体陽転率を表1に示す。

中和抗体価の抗体陽転率（接種後抗体価40倍以上かつ試験薬1回目接種前値からの変化率4倍以上の上昇）は、2回目接種前、2回目接種後21日の順に、安徽株ワクチン接種者では測定ウイルスタイプがベトナム株の場合0.0%、0.0%、安徽株の場合24.0%、77.0%、インドネシア株の場合1.0%、3.0%、インドネシア株ワクチン接種者では測定ウイルスタイプがベトナム株の場合2.0%、7.0%、安

徽株の場合13.0%、49.0%、インドネシア株の場合17.0%、74.0%であった。

HI抗体価（ウマ血球）の抗体陽転率（接種後抗体価40倍以上かつ試験薬1回目接種前値からの変化率4倍以上の上昇）は、2回目接種前、2回目接種後21日の順に、安徽株ワクチン接種者では測定ウイルスタイプがベトナム株の場合4.0%、7.0%、安徽株の場合18.0%、66.0%、インドネシア株の場合2.0%、3.0%、インドネシア株ワクチン接種者では測定ウイルスタイプがベトナム株の場合0.0%、1.0%、安徽株の場合12.0%、26.0%、インドネシア株の場合12.0%、49.0%であった。

また、抗体価の逆累積度数分布図を図1に示す。

安全性：有害事象の要約を表2に示す。発現した有害事象は、安徽株ワクチン接種者で84例（84.0%）253件、インドネシアワクチンで85例（85.0%）284件（以下同様の順序で記載）であった。発現率が高かった有害事象（いずれかの試験薬で発現率が5%以上、以下同様）は、倦怠感が安徽株ワクチン接種者で28例（28.0%）、インドネシア株ワクチン接種者で23例（23.0%）（以下、同様の順序で記載）、頭痛が19例（19.0%）、14例（14.0%）、発熱が10例（10.0%）、5例（5.0%）、関節痛が1例（1.0%）、5例（5.0%）であった。接種部位反応では、注射部位疼痛が77例（77.0%）、76例（76.0%）、注射部位紅斑が8例（8.0%）、23例（23.0%）、注射部位そう痒感が7例（7.0%）、22例（22.0%）、注射部位熱感が10例（10.0%）、14例（14.0%）、注射部位腫脹が8例（8.0%）、12例（12.0%）であった。なお、重篤な有害事象は発現しなかった。

#### <ブースター試験>

対象：安徽株ワクチン接種者108例、インドネシア株ワクチン接種者102例の全例が免疫原性及び安全性評価の対象とされた。

免疫原性：主要評価項目である抗体陽転率を表3に示す。

中和抗体価の抗体陽転率（接種後抗体価40倍以

上かつ試験薬接種前値からの変化率4倍以上の上昇)は接種7日後、接種21日後の順に、安徽株ワクチン接種者では測定ウイルスタイプがベトナム株の場合30.6%、58.3%、安徽株の場合60.2%、75.0%、インドネシア株の場合23.1%、51.9%、インドネシア株ワクチン接種者では測定ウイルスタイプがベトナム株の場合56.9%、93.1%、安徽株の場合70.6%、95.1%、インドネシア株の場合65.7%、92.2%であった。

HI抗体価(ウマ血球)の抗体陽転率(接種後抗体価40倍以上かつ試験薬接種前値からの変化率4倍以上の上昇)は接種7日後、接種21日後の順に、安徽株ワクチン接種者では測定ウイルスタイプがベトナム株の場合12.0%、39.8%、安徽株の場合19.4%、53.7%、インドネシア株の場合9.3%、33.3%であった。インドネシア株ワクチン接種者では測定ウイルスタイプがベトナム株の場合28.4%、72.5%、安徽株の場合39.2%、83.3%、インドネシア株の場合23.5%、73.5%であった。

また、抗体価の逆累積度数分布図を図2に示す。

安全性：有害事象の要約を表4に示す。発現した有害事象は、安徽株ワクチン接種者で76例(70.4%)143件、インドネシア株ワクチン接種者で76例(74.5%)189件であった。発現率が高かった有害事象(いずれかの試験薬で発現率が5%以上、以下同様)は、自覚症状・他覚所見では、倦怠感が安徽株ワクチン接種者で13例(12.0%)、インドネシア株ワクチン接種者で14例(13.7%) (以下、同様の順序で記載)、頭痛が6例(5.6%)、15例(14.7%)であった。接種部位反応では、注射部位疼痛が61例(56.5%)、67例(65.7%)、注射部位紅斑が18例(16.7%)、21例(20.6%)、注射部位熱感が12例(11.1%)、16例(15.7%)、注射部位腫脹が12例(11.1%)、15例(14.7%)、注射部位そう痒感が9例(8.3%)、18例(17.6%)であった。なお、重篤な有害事象は発現しなかった。

#### D. 考察

健康成人に対してプレパンデミックワクチン(安徽株、インドネシア株)を2回接種した結果、以前実施されたプレパンデミックワクチン(ベトナム株)接種時と同様に抗体価が上昇すること及び安全に接種できることが確認された。ブースター試験では接種後速やかな抗体価の上昇及び接種したワクチンとは異なるタイプのウイルスに対する抗体価上昇が確認された。これにより基礎免疫が獲得された者に対して、さらなるワクチン接種により迅速な追加免疫が獲得されること、また、接種したワクチンのウイルスタイプとは異なるH5N1ウイルスに対しても抗体が獲得されることが示された。

#### E. 結論

健康成人に対してプレパンデミックワクチン(安徽株、インドネシア株)を接種した結果、抗体価の上昇が確認され、また、安全性上の大きな問題は認められなかった。基礎免疫獲得後のワクチン追加接種による追加免疫獲得及び交叉免疫性が確認された。



表1 抗体陽転率(持続交叉試験)

試験薬	評価時期	測定した ウイルスタイプ	解析対象 例数	中和抗体価					
				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[%]	95%信頼 区間*1	抗体陽転 例数	抗体 陽転率[%]	95%信頼 区間*1
安徽株	2回目接種前	ベトナム株	100	0	0.0	0.0~3.6	0	0.0	0.0~3.6
		安徽株	100	51	51.0	40.8~61.1	24	24.0	16.0~33.6
		インドネシア株	100	3	3.0	0.6~8.5	1	1.0	0.0~5.4
	2回目接種後 21日	ベトナム株	100	1	1.0	0.0~5.4	0	0.0	0.0~3.6
		安徽株	100	94	94.0	87.4~97.8	77	77.0	67.5~84.8
		インドネシア株	100	12	12.0	6.4~20.0	3	3.0	0.6~8.5
インドネシア株	2回目接種前	ベトナム株	100	6	6.0	2.2~12.6	2	2.0	0.2~7.0
		安徽株	100	16	16.0	9.4~24.7	13	13.0	7.1~21.2
		インドネシア株	100	31	31.0	22.1~41.0	17	17.0	10.2~25.8
	2回目接種後 21日	ベトナム株	100	20	20.0	12.7~29.2	7	7.0	2.9~13.9
		安徽株	100	54	54.0	43.7~64.0	49	49.0	38.9~59.2
		インドネシア株	100	87	87.0	78.8~92.9	74	74.0	64.3~82.3

HI抗体価(ウマ血球)

試験薬	評価時期	測定した ウイルスタイプ	解析対象 例数	HI抗体価(ウマ血球)					
				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[%]	95%信頼 区間*1	抗体陽転 例数	抗体 陽転率[%]	95%信頼 区間*1
安徽株	2回目接種前	ベトナム株	100	8	8.0	3.5~15.2	4	4.0	1.1~9.9
		安徽株	100	46	46.0	36.0~56.3	18	18.0	11.0~26.9
		インドネシア株	100	6	6.0	2.2~12.6	2	2.0	0.2~7.0
	2回目接種後 21日	ベトナム株	100	20	20.0	12.7~29.2	7	7.0	2.9~13.9
		安徽株	100	88	88.0	80.0~93.6	66	66.0	55.8~75.2
		インドネシア株	100	28	28.0	19.5~37.9	3	3.0	0.6~8.5
インドネシア株	2回目接種前	ベトナム株	100	1	1.0	0.0~5.4	0	0.0	0.0~3.6
		安徽株	100	29	29.0	20.4~38.9	12	12.0	6.4~20.0
		インドネシア株	100	30	30.0	21.2~40.0	12	12.0	6.4~20.0
	2回目接種後 21日	ベトナム株	100	2	2.0	0.2~7.0	1	1.0	0.0~5.4
		安徽株	100	52	52.0	41.8~62.1	26	26.0	17.7~35.7
		インドネシア株	100	81	81.0	71.9~88.2	49	49.0	38.9~59.2

\*1 F分布に基づいた正確な両側95%信頼区間

表2 有害事象の簡潔な要約(持続交叉試験)

項目	試験薬	
	安徽株 例数(%)	インドネシア株 例数(%)
解析対象例数	100	100
有害事象	84 (84.0)	85 (85.0)
自覚症状・他覚所見	39 (39.0)	39 (39.0)
接種部位反応	80 (80.0)	80 (80.0)
副反応	82 (82.0)	83 (83.0)
自覚症状・他覚所見	36 (36.0)	30 (30.0)
接種部位反応	80 (80.0)	80 (80.0)

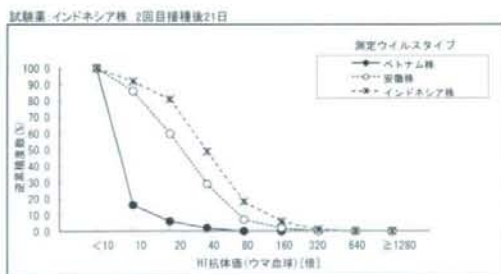
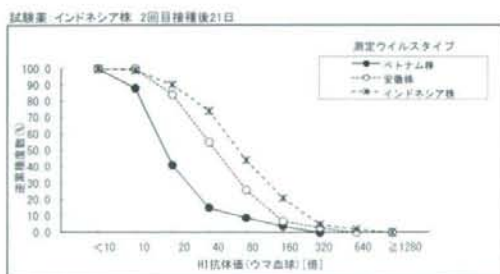
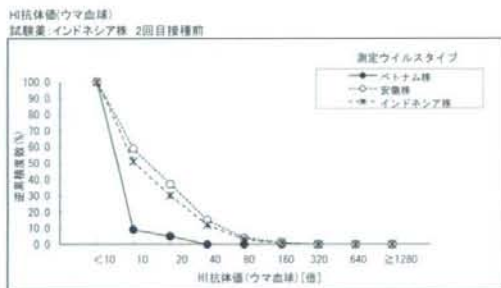
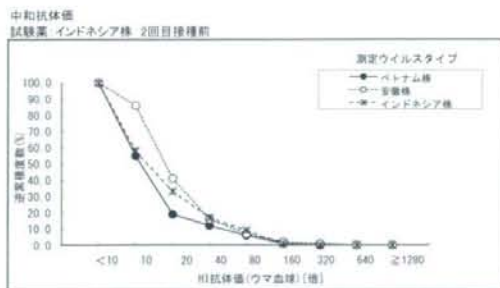
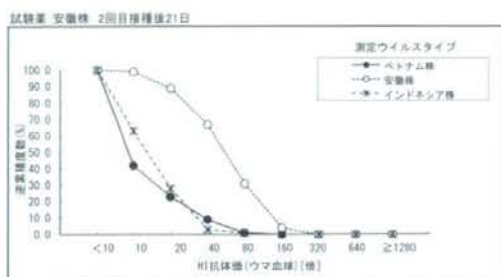
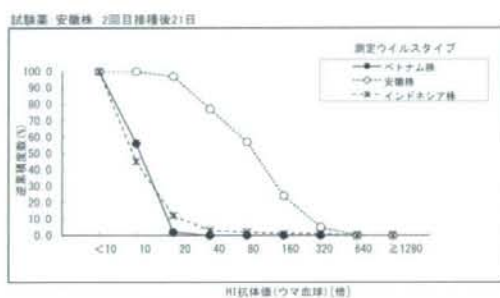
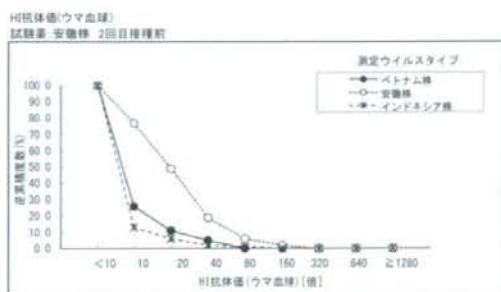
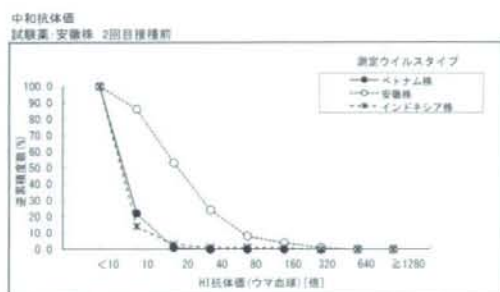


図1 抗体価の逆累積度数分布図(持続交叉試験)

表3 抗体陽転率(ブースター試験)

試験薬	評価時期	測定した ウイルスタイプ	解析対象 例数	中和抗体価					
				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[%]	95%信頼 区間*1	抗体陽転 例数	抗体 陽転率[%]	95%信頼 区間*1
安徽株	7日後	ベトナム株	108	49	45.4	35.8~55.2	33	30.6	22.1~40.2
		安徽株	108	76	70.4	60.8~78.8	65	60.2	50.3~69.5
		インドネシア株	108	47	43.5	34.0~53.4	25	23.1	15.6~32.2
	21日後	ベトナム株	108	80	74.1	64.8~82.0	63	58.3	48.5~67.7
		安徽株	108	88	81.5	72.9~88.3	81	75.0	65.7~82.8
		インドネシア株	108	72	66.7	56.9~75.4	56	51.9	42.0~61.6
インドネシア株	7日後	ベトナム株	102	61	59.8	49.6~69.4	58	56.9	46.7~66.6
		安徽株	102	78	76.5	67.0~84.3	72	70.6	60.7~79.2
		インドネシア株	102	77	75.5	66.0~83.5	67	65.7	55.6~74.8
	21日後	ベトナム株	102	96	94.1	87.6~97.8	95	93.1	86.4~97.2
		安徽株	102	98	96.1	90.3~98.9	97	95.1	88.9~98.4
		インドネシア株	102	98	96.1	90.3~98.9	94	92.2	85.1~96.6
試験薬	評価時期	測定した ウイルスタイプ	解析対象 例数	HI抗体価(ウマ血球)					
				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[%]	95%信頼 区間*1	抗体陽転 例数	抗体 陽転率[%]	95%信頼 区間*1
安徽株	7日後	ベトナム株	108	30	27.8	19.6~37.2	13	12.0	6.6~19.7
		安徽株	108	47	43.5	34.0~53.4	21	19.4	12.5~28.2
		インドネシア株	108	23	21.3	14.0~30.2	10	9.3	4.5~16.4
	21日後	ベトナム株	108	66	61.1	51.3~70.3	43	39.8	30.5~49.7
		安徽株	108	72	66.7	56.9~75.4	58	53.7	43.8~63.3
		インドネシア株	108	59	54.6	44.8~64.2	36	33.3	24.6~43.1
インドネシア株	7日後	ベトナム株	102	41	40.2	30.6~50.4	29	28.4	19.9~38.2
		安徽株	102	56	54.9	44.7~64.8	40	39.2	29.7~49.4
		インドネシア株	102	47	46.1	36.2~56.2	24	23.5	15.7~33.0
	21日後	ベトナム株	102	81	79.4	70.3~86.8	74	72.5	62.8~80.9
		安徽株	102	91	89.2	81.5~94.5	85	83.3	74.7~90.0
		インドネシア株	102	88	86.3	78.0~92.3	75	73.5	63.9~81.8

\*1 F分布に基づいた正確な両側95%信頼区間

表4 有害事象の簡潔な要約(ブースター試験)

項目	試験薬	
	安徽株 例数(%)	インドネシア株 例数(%)
解析対象例数	108	102
有害事象	76 (70.4)	76 (74.5)
自覚症状・他覚所見	21 (19.4)	27 (26.5)
接種部位反応	73 (67.6)	72 (70.6)
副反応	73 (67.6)	75 (73.5)
自覚症状・他覚所見	15 (13.9)	21 (20.6)
接種部位反応	73 (67.6)	72 (70.6)