



図2 抗体価の逆累積度数分布図(ブースター試験)

厚生労働科学研究費補助金（新興再興感染症__研究事業）

平成 20 年度分担研究報告書

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

（主任研究者）庵原 俊昭（国立病院機構 三重病院院長）

（分担研究課題）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

（分担研究者）岩田 敏（国立病院機構 東京医療センター 統括診療部長・治験管理室長）

研究要旨

新型インフルエンザ大流行に備え、出現の可能性が高いと予測されている A 亜型のプレバンデミックワクチンの備蓄および国民の接種が計画されているが、その安全性、免疫原性については十分に検討されていない。多くの国民に接種するために、プレバンデミックワクチン初回接種の安全性、免疫原性、交叉免疫性、および追加接種の免疫増強効果、交叉免疫性を証明する。本研究では、インドネシア株または安徽株初回接種で誘導された抗体価、およびクレードが異なるワクチン株に対する抗体価を測定し、交叉免疫性、免疫持続性についても検討する。更に開発治験時にベトナム株の接種を受けた人を対象に、インドネシア株または安徽株を接種し、クレードの異なる株によるブースター効果の確認と、賦活された免疫の交叉免疫性について検討する。以上の検討から、クレードの異なるプレバンデミックワクチン初回接種の安全性と免疫原性、およびブースター効果が確認でき、この結果から、現在出現が予測されている A 型 H5N1 株による新型インフルエンザ大流行に備え、多くの国民にプレバンデミックワクチン接種により免疫を初期化し、パンデミック時にプレバンデミックワクチンを追加接種することにより、新型インフルエンザの流行抑制、社会と経済の安全と安寧が期待される。

A. 研究目的

1) FUL-PPV-B 試験

沈降新型インフルエンザワクチン（ベトナム株）既接種者を対象として、沈降新型インフルエンザワクチン（インドネシア株）の筋肉内 1 回接種による、免疫原性及び安全性を検討する。

2) FUL-PPV-S 試験

健康成人志願者を対象として、沈降新型インフルエンザワクチン（インドネシア株）の筋肉内接種における免疫原性（持続性及び交叉免疫性）及び安全性を検討する。

B. 研究方法

1) FUL-PPV-B 試験

沈降新型インフルエンザワクチン治験（治験実施計画書番号BK-PIFA/002）に参加し、治験薬（ベトナム株）の接種を受けた被験者のうち、文書による同意が得られ、試験参加中の遵守事項を守り、本試験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を対象とする。対象者に、試験薬（沈降新型インフルエンザワクチンH5N1「ビケン」（インドネシア株））0.5 mLを上腕三角筋に1回筋肉内接種する。接種前、接種7日後、21日後に血清を採取し、中和抗体価、HI抗体価を測定し、免疫原性を評価する。また、接種日から接種7日後までに発現した有

害事象及び副反応の種類、程度、持続期間及び発現率を検討し、安全性を評価する。

2) FUL-PPV-S 試験

これまで A 型インフルエンザウイルス H5N1 株による感染の既往あるいは H5N1 株を用いたインフルエンザワクチンを接種した既往のない、同意取得時の年齢が 20 歳以上、65 歳未満の日本人健康成人で、文書による同意が得られ、試験参加中の遵守事項を守り、本試験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を対象とする。対象者に、試験薬（沈降新型インフルエンザワクチン H5N1「ビケン」（インドネシア株））0.5 mL を上腕三角筋に、3 週間±7 日間の間隔において 2 回筋肉内接種し、1 回目接種前、2 回目接種前、2 回目接種 21 日後、2 回目接種 180 日後に血清を採取し、中和抗体価、HI 抗体価を測定し、免疫原性を評価する。また接種日から 1 回目・2 回目接種後共に 7 日後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を検討し、安全性を評価する。

（倫理面への配慮）

1) および 2) の研究は国立病院機構東京医療センター倫理委員会での承認を得て実施した。

C. 研究結果

1) FUL-PPV-B 試験

平成 20 年 9 月～平成 20 年 10 月の期間で被験者 35 名に対してワクチン接種と抗体価測定を実施した。

沈降新型インフルエンザワクチン（ベトナム株）既接種者を対象として、沈降新型インフルエンザワクチン（インドネシア株）の筋肉内 1 回接種した後の H5N1-中和抗体価は、試験株としてベトナム株、インドネシア株、安徽株のいずれを用いて測定した場合にも、全接種者において、接種後 7 日もしくは接種後 21 日に接種前の 4 倍以上に上昇した。

一方 HI 抗体価は、試験株としてベトナム株

を用いて測定した場合は 35 例中 29 例で、インドネシア株を用いて測定した場合は 35 例中 20 例でそれぞれ接種後 7 日もしくは 21 日に接種前の 4 倍以上に上昇した。

有害事象に関しては、接種部位の疼痛・熱感・発赤・腫脹・掻痒感などの局所反応が 37 件（重複を含む）、頭痛・倦怠感などの全身症状が 17 件（重複を含む）認められたが、重篤なものは認められなかった。

2) FUL-PPV-S 試験

平成 20 年 9 月～平成 21 年 3 月の期間で被験者 30 名に対してワクチン接種と抗体価測定を実施した。

これまで A 型インフルエンザウイルス H5N1 株による感染の既往あるいは H5N1 株を用いたインフルエンザワクチンを接種した既往のない被験者に対して沈降新型インフルエンザワクチン（インドネシア株）を筋肉内 2 回接種した後の H5N1-中和抗体価は、ワクチン株であるインドネシア株を用いて測定した場合、30 名中 26 名で接種後 21 日に接種前の 4 倍以上に上昇した。ベトナム株を用いて測定した場合は 30 名中 10 名、安徽株を用いて測定した場合は 30 名中 15 名で、それぞれ接種後 21 日に接種前の 4 倍以上に上昇した。

一方インドネシア株を用いて測定した HI 抗体価の場合は、接種後 21 日に接種前の 4 倍以上に上昇した被験者は 30 名中 9 名のみであった。

有害事象に関しては、接種部位の疼痛・熱感・発赤・腫脹・掻痒感などの局所反応が 47 件（重複を含む）、頭痛・発熱・倦怠感などの全身症状が 31 件（重複を含む）認められたが、重篤なものは認められなかった。

D. 考察

今回、あらかじめ沈降新型インフルエンザワクチン（ベトナム株）を接種してある被験者に対してクレードの異なる株であるインドネシ

ア株を1回接種したところ、全接種者において有意な中和抗体価の上昇が認められたことから、クレードの異なるプレパンデミックワクチンによるブースター効果が確認できた。抗体価の上昇は、異なるクレードの株に対しても認められており、交叉免疫性のあることも確認された。また、これまで A 型インフルエンザウイルス H5N1 株による感染の既往あるいは H5N1 株を用いたインフルエンザワクチンを接種した既往のない被験者に対して沈降新型インフルエンザワクチン（インドネシア株）を接種したところ、多くの被験者で有意な中和抗体価の上昇が認められた。以上のことから、現在出現が予測されている A 型 H5N1 株による新型インフルエンザのパンデミックに備え、あらかじめプレパンデミックワクチン接種により免疫を初期化しておけば、パンデミック時にプレパンデミックワクチンを追加接種することにより、新型インフルエンザに対する感染予防効果が期待される。またワクチンに使用するウイルス株をクレードの異なる株に変えた場合の初回接種および追加接種の際の安全性については、局所症状を中心に有害事象の発現率は高いものの、重篤なものは認められず、現在承認されている沈降新型インフルエンザワクチン（ベトナム株）初回接種の場合と同様であることが確認された。

しかしながらこのワクチンによって得られた免疫は A 型 H5N1 株に限られていること、今回の試験は免疫原性のみを検討であり、この免疫により実際に感染が予防できるかどうかについての検証はパンデミックが起きてみなければ証明できないこと、また全粒子ワクチンであることから多数の被験者に接種した場合の安全性について慎重にならざるを得ないことなどから、このプレパンデミックワクチンを、優先度の高い職種以外の国民全体を対象として広く接種するかどうかという点に関しては、慎重な検討が必要である。

E. 結論

A 型インフルエンザウイルス H5N1 株を用いた新型インフルエンザプレパンデミックワクチンに関して、クレードの異なる株を用いた場合にブースター効果、交叉免疫性、免疫原性のあること、安全性は既承認の沈降新型インフルエンザワクチン（ベトナム株）と同様であることが確認された。

F. 健康危険情報

・該当なし

G. 研究発表

・該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

・該当なし

研究要旨:本研究は、沈降新型インフルエンザワクチン(ベトナム株)接種者を対象として、沈降新型インフルエンザワクチン(インドネシア株)の筋肉注射1回接種による免疫原性及び安全性を検討することを目的とする。

2006年に当院で実施された沈降新型インフルエンザワクチン(ベトナム株)の治験に参加し、治験薬の接種を受けた15名の者を対象に新型インフルエンザプレパンデミックワクチン(インドネシア株)を接種し、接種前、接種7日後、21日後に採血し、抗体価(ベトナム株、インドネシア株、安徽株)を測定することにより、ブースター効果、交差免疫性を検討した。また、安全性(有害事象)についても検討した。その結果、1名を除く、14名において、3株に対する有意な(4倍以上)中和抗体が検出された。有害事象については、注射部位の疼痛、発赤、腫脹などが10名において観られたが、いずれもグレード1の軽微なものであった。また、3名においては、頭痛(2名)、腹痛(1名)が観られたが、いずれも軽症であった。新型インフルエンザプレパンデミックワクチン(インドネシア株)の接種により、ブースター効果および交叉免疫性の誘導が確認された。また、安全性においても問題はとくに認めなかった。

A. 研究目的

本研究は、沈降新型インフルエンザワクチン(ベトナム株)接種者を対象として、沈降新型インフルエンザワクチン(インドネシア株)の筋肉注射1回接種による免疫原性及び安全性を検討することを目的とする。

B. 研究方法

(1)対象集団は、2006年に当院で実施された沈降新型インフルエンザワクチン(ベトナム株)の治験に参加し、治験薬の接種を受けた、文書による同意の得られた15名の者。新型インフルエンザプレパンデミックワクチン(インドネシア株)を接種し、接種前、接種7日後、21日後に採血し、抗体価(ベトナム株、インドネシア株、安徽株)を測定することにより、ブースター効果、交差免疫性を検討した。また、安全性(有害事象)についても検討した。

C. 研究結果

1名を除く、14名において、3株に対する有意な(4倍以上)中和抗体が検出された。有害事象については、注射部位の疼痛、発赤、腫脹などが10名において観られたが、いずれもグレード1の軽微なものであった。また、3名においては、頭痛(2名)、腹痛(1名)が観られたが、

いずれも軽症であった。

D. 考察・結論

新型インフルエンザプレパンデミックワクチン(インドネシア株)の接種により、ブースター効果および交叉免疫性の誘導が確認された。また、安全性においても問題はとくに認めなかった。ワクチンとしては、野生株に対する中和抗体が誘導されているかどうかを確認する必要がある。

E. 健康危険情報

特記すべきことなし。

F. 研究発表

1. 論文

1) Sawada T, Inokuma S, Sato T, Ohtsuka T, **Saeki Y**,

Takeuchi T, Matsuda T, Takemura T, Sagawa A.

Leflunomide-induced interstitial lung disease: Prevalence and risk factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis. **Rheumatology (in press)**

2) Ishii M, Egen J G, Klauschen F, Meier-Schellersheim

M, **Saeki Y**, Vacher J, Proia R L, Germain R N.

Sphingosine-1-phosphate mobilizes osteoclast precursors and regulates bone homeostasis. **Nature (in press)**

3) Miyasaka N; **CHANGE Study Investigators**

Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. **Mod Rheumatol 18(4):252-62, 2008**

4) Inokuma S, Sato T, Sagawa A, Matsuda T, Takemura T, Ohtsuka T, **Saeki Y**, Takeuchi T, Sawada T. Proposals for leflunomide use to avoid lung injury in patients with rheumatoid arthritis.

Mod Rheumatol 18(5):442-6, 2008

5) Okada A, Nomura S, **Saeki Y**, Higashigibata Y, Hamamoto S, Hirose M, Itoh Y, Yasui T, Tozawa K, Kohri K. Morphological conversion of calcium oxalate crystals into stones is regulated by osteopontin in mouse kidney.

J Bone Miner Res 23(10):1629-37, 2008

6) Azuma N, Katada Y, Nishimura N, Yamada T, Uranishi R, Nakatsuka S, Dehara M, Harada Y, Yamanaka T, **Saeki Y**. A case of granuloma in the occipital lobe of a patient

with Wegener's granulomatosis.

Mod Rheumatol 18(4):411-5, 2008

7) 佐伯行彦

骨吸収性疾患における注目すべき因子オステオポンチンとテトラスパンニン CD9: その臨床的意義

臨床リウマチ 20巻(10) 101-6, 2008

2. 学会発表

国外

1. 2008 Annual European Congress of Rheumatology (EULAR), 2008年6月、Paris/France

Iwai K, Kikuta J, **Saeki Y**, Ishii M

Transcriptional regulation of RGS18, an endogenous inhibitor of osteoclastogenesis, by inflammatory cytokines: Possible roles in arthritic bone erosion

Ann Rheum Dis 64:125, 2005

G. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきことなし。

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

分担研究者 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長

研究要旨

健康成人志願者を対象に AH5N1 クレード 2.1 のインドネシア株で作られた沈降新型インフルエンザワクチン「ビケン」を筋肉内接種し、免疫原性(持続性及び交叉免疫性)及び安全性を検討した。クレード 1 のベトナム株の治験に参加した被験者を対象に、ワクチン 1 回追加接種後のブースト効果を検討した。沈降新型インフルエンザワクチン「ビケン」の安全性は高く、インドネシア株に対する中和抗体、HI 抗体が比較的高率に獲得された。また、他のクレードである安徽株に対する交叉反応性がみられ、特に以前ベトナム株を接種した群において強いブースター効果と交叉免疫性を認めたことは、沈降新型インフルエンザワクチン「ビケン」がプレパンデミックワクチンとして有用であることを示唆する。

A. 研究目的

新型インフルエンザのパンデミック対策として、出現の可能性が高い A 亜型のプレパンデミックワクチンの安全性、免疫原性をさらに明らかにするため、多施設共同で健康成人志願者を対象として AH5N1 クレード 2.1 のインドネシア株で作られたワクチンを筋肉内接種し、免疫原性(持続性及び交叉免疫性)及び安全性を検討する。また、多施設共同でクレード 1 のベトナム株の治験に参加した被験者を対象に、インドネシア株を 1 回追加接種し、ブーストされた抗体が、追加接種したワクチン株とクレードの異なるベトナム株および安徽株(クレード 2.3)に対しても交叉免疫性を示すことを明らかにする。

B. 研究方法

1) プレパンデミックワクチン(インドネシア株)2 回接種後の免疫応答、交叉免疫性及び免疫持続性に関する多施設共同臨床試験(非盲検)

当該医療機関従事者から健康成人志願者 20 名をレクルートし、インドネシア株

に対する沈降新型インフルエンザワクチンを 2 回接種し、接種前、2 回接種 3 週間後、及び 6 ヶ月後の 3 回血清を採取し、ウイルスに対する中和抗体価および H5 抗原に対する HI 抗体価を測定して、インドネシア株の有効性を検討した。

2) プレパンデミックワクチンベトナム株接種者におけるブースター効果に関する多施設共同臨床試験(非盲検)

当該医療機関で平成 18 年のプレパンデミックワクチン成人治験への参加者のうち、15 名をレクルートし、インドネシア株に対する沈降新型インフルエンザワクチンを 1 回追加接種する。接種前、接種 7~10 日後、3~4 週後に血清を採取し、ウイルスに対する中和抗体価および H5 抗原に対する HI 抗体価を測定して、追加接種の免疫増強効果および交叉免疫性を検討した。

抗体価の検討は、HI 抗体は化学及血清療法研究所臨床検査センター(一部大阪大学微生物研究会サーベイランスセンター)で、NT 抗体は大阪大学微生物研究会

サーベイランスセンターで測定した。

C. 研究結果

1) インドネシア株に対する沈降新型インフルエンザワクチンの安全性、持続性および交叉免疫性

予定された被験者 20 名を組み入れた。途中中止例はいなかった。安全性に関して、有害事象はいずれも重症度 Grade2 までであり、特に問題となる事象は発生しなかった。ただし、1 例において接種後 7 日間中等度の頭痛が生じ、投薬が必要であった。この例では軽度の咳嗽が約 1 ヶ月継続した。

免疫原性について、接種前、2 回接種 3 週間後及び 6 ヶ月後に中和 (NT) 抗体価、HI 抗体価を測定した。

インドネシア株に対する NT 抗体では、接種後 4 倍以上の有意な抗体価の上昇を認めた例は、17 例であった。HI 抗体では 15 例(化血研)、3 例(微研)であった。一方、ベトナム株および安徽株に対する NT 抗体価はそれぞれ、1 例および 11 例にみられ、HI 抗体価は 0 例および 12 例(化血研)であった。

2) ベトナム株接種者におけるインドネシア株に対する沈降新型インフルエンザワクチンの安全性、ブースター効果

ベトナム株接種既往のある予定被験者 15 名を組み入れた。途中中止例はいなかった。安全性に関して、特に問題となる事象は発生しなかった。

免疫原性について接種前、接種 7~10 日後、3~4 週後に NT 抗体価および HI 抗体価を測定した。

インドネシア株に対する NT 抗体では、接種後 4 倍以上の有意な抗体価の上昇を認めた例は、14 例であった。HI 抗体でも 14 例であった。また、ベトナム株および安徽株に対する NT 抗体価はそれぞれ 14 例および 15 例にみられ、HI 抗体

価は 13 例(化血研)、15 例(微研)および 14 例(化血研)であり、いずれも抗体価は著しく高値であった。

D. 考察

今回、2 つの臨床試験ともに、特に問題となる有害事象は発生せず、インドネシア株に対する沈降新型インフルエンザワクチン「ビケン」の安全性は高いと考えられる。今回の試験とは別に 3000 名規模の臨床試験が実施されており、0.1%の確率で発生しうる重大な副作用を十分に検出しうるものと予想される。

インドネシア株に対する NT 抗体価および HI 抗体価の有意な上昇は 75~85%の被験者に見られた。また他のクレードである安徽株に対しても NT 抗体価の有意な上昇が 55%に見られた。特に以前にベトナム株に対するワクチン接種者では交叉反応性とともにはほぼ全例で強いブースター効果を認めたことは、プレバンデミックワクチンとして有望であると考えられる。

E. 結論

AH5N1 クレード 2.1 のインドネシア株で作られた沈降新型インフルエンザワクチン「ビケン」筋肉内接種による安全性は高く、インドネシア株に対する中和抗体、HI 抗体が持続的に比較的高率に獲得された。他のクレードである安徽株に対する交叉反応性も認められた。以前にベトナム株を接種した群においてベトナム株と安徽株にも強いブースター効果を認めた。

以上、本沈降新型インフルエンザワクチン「ビケン」がプレバンデミックワクチンとして有用であると考えられる。

G. 研究発表：該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

「新型インフルエンザプレパンド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」
分担研究報告書

研究分担者	国立病院機構	九州医療センター	臨床研究センター長	村中 光
研究協力者	国立病院機構	九州医療センター	膠原病内科	宮村 知也
	国立病院機構	九州医療センター	代謝内分内分泌科	平松 真祐
	国立病院機構	九州医療センター	治験管理室	寺山 恵子
	国立病院機構	九州医療センター	治験管理室	早川 香織

研究要旨：先の研究で開発した沈降新型インフルエンザワクチン（ベトナム株）接種者を対象として、安徽株又はインドネシア株の沈降新型インフルエンザワクチンを追加投与することによる免疫原性及び安全性を多施設共同臨床試験として実施した。試験の準備段階、実施段階ともに極めて効率的に短期間で実施することができ、交差免疫性、また良好なブースター効果が確認され、また重篤な有害事象はみられなかった。

A. 目的

沈降新型インフルエンザワクチン（ベトナム株）接種者を対象として、沈降新型インフルエンザワクチン（安徽株又はインドネシア株）の筋肉内1回接種による免疫原性及び安全性を検討する。
九州医療センターはインドネシア株の沈降新型インフルエンザワクチンを使用する。

B. 方法

試験デザインは非盲検試験とし、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健康成人志願者を対象とした。

選択基準

1；沈降新型インフルエンザワクチン治験（治験実施計画書番号KIB-PIA02又はBK-PIFA/002）に参加し、治験薬（ベトナム株）の接種を受けた者

2；文書による同意が得られ、試験参加中の遵守事項を守り、本試験計画書に定められた診察を受け、症状などの申告が出来る者

試験薬0.5mLを上腕三角筋に1回筋肉内接種し、接種後からVisit③（事後観察期）までは、以下の薬剤及び療法の併用を禁止した。

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

評価基準は以下のごとくとした。

1；免疫原性評価項目

1）H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和交

代価

2）H5抗原に対するH1交代価

2；安全性評価項目

試験薬接種（Day0）後からVisit③（事後観察）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

試験スケジュールは、試験薬接種時をDay0（Visit①）とし同日接種前に診察、体温測定、採血を、接種後に診察、7-10日（Visit②）、21-28日（Visit③）に診察、並びに採血、加えて摂取直後からVisit③までの期間健康観察日誌を用いた有害事象観察とした。

C. 結果

被験者は22名で8月20日～9月18日の期間で日程調整を行い、試験スケジュールの通りワクチン接種、採血（抗体価測定）、事後観察を実施した。逸脱症例はなかった。被験者の年代別内訳は20歳代；7人、30歳代；7人、40歳代；4人、50歳代；4人であった。

ワクチン接種にともなう有害事象、副反応については発赤、腫脹、倦怠感が多くみられたが、重篤な有害事象はなく、試験ポイント以外に診察を必要とした被験者は見られなかった。内訳を以下に示す。

有害事象発現なし	3名
有害事象項目	（発現症例数：人数）
（ワクチン接種部位）	疼痛 13人
	発赤 9人
	腫脹 7人
	かゆみ 4人
	熱感 2人

その他（全身症状） 頭痛 4人

倦怠感 4人

発現持続期間 平均 4.1日

抗体価の測定結果は、本試験全体での評価、考察を行うことから当院のみの成績については言及しない。

D. 考察

キックオフミーティングで本研究の実施体制、倫理審査委員会審議事務手続き、具体的な業務内容の確認ののち、国立病院機構本部の中央倫理審査委員会、当院の倫理審査委員会による承認後、約1ヶ月で試験を実施した。本試験が社会的に極めて重要な位置づけにあるといった認識が試験担当者のみならず被験者にも浸透していたことが、円滑な試験実施ができた要因と考えられる。

E. 結論

今回の研究の結果から、H5N1型インフルエンザのパンデミックに備え、広くワクチンを接種して免疫を初期化しておき、パンデミック時に別株ワクチンを接種すれば、広域かつブースター効果が期待できる。

F. 研究発表

該当なし。

G. その他

該当なし。

以上

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・抗原性および交差免疫性に関する研究

分担研究者 清川 哲志

国立病院機構熊本医療センター臨床研究部 血液・膠原病内科 部長

研究要旨

新型インフルエンザ大流行に備え、出現性の可能性が高いと予想される A 亜型のプレパンデミックワクチンの開発が行われているが、その安全性、免疫抗原性についての検討を行った。本研究では開発治験時にベトナム株の接種を受けた人を対象に、インドネシア株またはアンキ株を接種しクレードの異なる株によるブースタ効果の確認と、不活化された免疫の交叉免疫性について検討した。

A. 研究目的

プレパンデミックワクチンベトナム株接種者に於けるブースタ効果を調査、確認を行う。

B. 研究方法

プレパンデミックワクチンベトナム株開発成人治験に参加した医療従事者 200 名を対象にプレパンデミックワクチンインドネシア株を 100 名、アンキ株を 100 名に 1 回追加接種を行う。接種前、接種 7～10 日後、3～4 週間後に血清を採取し、抗体価を測定することにより、追加接種の免疫増強効果および交叉免疫性を検討する。今回の分担研究では対象者 15 名の接種、経過観察、安全性の確認を行った。

（倫理面への配慮）

症例登録に先立って、施設の機関審査委員会（Institutional Review Board: IRB）の承認を得た。また、症例は全て匿名化し個人情報の保護を行った。

C. 研究結果

200 名の解析結果に付いては総括研究報告書に述べていただくが、担当した 15 名の接種後 21 日後の HI 抗体調査では 3

20 倍以上の強ブースタ効果群 9 名と 80 倍～120 倍の中等度ブースタ効果群 4 名と 40 倍以下の低ブースタ効果群 2 名を認めた。またこの抗体価はベトナム株、インドネシア株、アンキ株のどの株にも良好な交叉免疫性を示した。15 名の接種者の中で 9 名に有害事象が観察された。8 名が接種部位の発赤、腫脹であり、2 名が自覚症状を認め、うち 1 名が 37.6℃の発熱を認めた。分担対象者には重大な有害事象は認めなかった。

D. 考察

開発治験の約一年後の時点での再接種では速やかな抗体価の上昇を認め、ベトナム株、インドネシア株、アンキ株のクレードの異なる株に対しても有効な交叉免疫性をみとめた。新型インフルエンザ大流行時には治療、対策の最前線にあたる医療従事者には事前のワクチンの接種、実際の流行発生時にブースタ接種を行うことで迅速な感染対応が可能となる。また、クレードの異なる株にも十分な交叉免疫を示したことから、このような事前接種、流行時ブースタの対応の有用性が確認できた。

E. 結論

プレパンデミックワクチンベトナム株接種者における初回接種後約一年後のクレードの異なるワクチンによる1回ブースタは優位に中和抗体価を上昇させた。ワクチンの事前接種と流行時にブースタを行うことで有効な感染対策の構築が可能であることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

雑誌 特になし

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

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

研究分担者 高橋典明 日本大学医学部呼吸器内科

分担医師 橋本修 日本大学医学部呼吸器内科

研究要旨

成人健常者を対象として、沈降新型インフルエンザワクチン H5N1 (インドネシア株) の筋肉内接種における安全性と、獲得免疫の持続性および交叉免疫性を検討する。

健康成人志願者 30 例にワクチン 0.5ml を 2 回接種し、接種前後に診察と血中抗体価の測定ならびに健康観察日誌の記入を行う。抗体価の測定は、別の株に対しても同時に測定し、交叉免疫性も検討する。その結果、ワクチン接種により抗体価の上昇は約 90% に認められ、他の株に対しても抗体価の上昇が確認され、交叉免疫性ありと思われた。一方、有害事象は局所反応の出現頻度が高かったが、いずれも軽微で全身性反応も少なく安全性は高いと思われた。以上の結果から、本ワクチンの臨床的有用性が確認された。

A. 研究目的

成人健常者を対象に、沈降新型インフルエンザワクチン H5N1 (インドネシア株) の筋肉内接種における安全性と、獲得免疫の持続性および交叉免疫性を検討する。

B. 研究方法

対象は健康成人志願者 30 例で、それぞれに対して被験者の同意を文書により入手する。試験参加の継続に関しては、被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合、研究者は当該情報を被験者に伝え、試験に継続して参加するか否かについて被験者の意思を確認し、その旨を確認した日付とともに記録する。

沈降新型インフルエンザワクチン H5N1 (インドネシア株) 0.5ml を上腕三角筋に 3 週間±7 日間をおいて 2 回接種する。接種前後と 1 回目接種から 180 日後に診察と血中抗体価測定を行い、被験者には健康観察日誌を記入していただく。この抗体価の測定は、インドネシア株以外にベトナム株と安徽株に対する抗体価も同時に測定する。そして、診察と観察日誌により有害事象の出現頻度を調査し、血中抗体価の比較から免疫の持続性と交叉免疫性を調べる。

C. 研究結果

H5N1 に対する中和抗体価 (H5N1-NT 抗体価) の上昇を認めた症例の割合は 90% (27/30) であった。また、安徽株に対しては 80% (24/30)、ベトナム株に対しては 57% (17/30) に中和抗体価の上昇を認

めた。一方、H5 抗原に対する HI 抗体価の測定では、33% (10/30) に抗体価の上昇を認めるのみであった。

有害事象に関しては、局所反応としての疼痛が 26 例 86.7%、発赤/腫脹が 14 例 46.7% に認められたが、いずれも Grade A または B の軽症であった。また、全身性反応としては Grade 1 の倦怠感と頭痛がそれぞれ 9 例 30%、3 例 10% 認めたのみであった。

D. 考察

ワクチン接種により中和抗体価の上昇は約 90% に認められ、高率な免疫獲得が期待できると思われた。そして、インドネシア株以外の安徽株とベトナム株に対して抗体価上昇を認め、交叉免疫性ありと思われた。

一方、有害事象は疼痛や発赤/腫脹などの局所反応の出現頻度が高かったが、いずれも軽微で速やかに消失しており、全身性反応も少なく、安全性は高いと思われた。

E. 結論

沈降新型インフルエンザワクチン H5N1 (インドネシア株) の筋肉内接種は、副反応が軽度で、高率な免疫獲得と交叉免疫性が期待され、臨床的に有用なワクチンと思われた。

プレパデミックワクチンの免疫原性・交叉免疫性の検討

研究分担者 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

研究要旨 健康成人 30 人を被験者として沈降新型インフルエンザワクチン H5N1（「北研」（安徽株）の 2 回接種による免疫原性・交叉免疫性の検討を行った。疼痛など軽度の局所反応のみられたものの重篤な有害事象はなくワクチン接種は安全に行われた。有効性評価では、2 回接種で全例に中和抗体価、93%に HI 抗体価の陽転が得られたが、ベトナム株とインドネシア株に対する交叉反応性は限定的であった。

A. 研究目的

本研究は、健康成人志願者を対象として、沈降新型インフルエンザワクチン H5N1（「北研」（安徽株）又は「ビケン」（インドネシア株）の筋肉内接種における免疫原性（持続性及び交叉免疫性）及び安全性を検討する。

B. 研究方法

本試験は、計 7 施設が多施設共同臨床試験として実施した。目標被験者数は、各ワクチン 100 例ずつであり、当院は「北研」（安徽株）を用いて目標登録数 30 例で行った。

用法・用量は、試験薬 0.5 mL（HA 含量として 15 μ g）を上腕三角筋に、3 週間±7 日間の間隔において 2 回筋肉内接種した。

評価項目は、免疫原性評価として

1) H5N1 型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価

2) H5 抗原に対する HI 抗体価

安全性評価として、試験薬 1 回目接種 (Day 0) 後から Visit③（事後観察）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を検討した。

対象の選択基準は、以下とした。

1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、65 歳未満

の日本人健康成人

- 2) 文書による同意が得られ、試験参加中の遵守事項を守り、本試験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
また、以下のどれかに該当する者を除外した。
 - 1) 明らかに H5 型インフルエンザの既往のある者
 - 2) H5 型インフルエンザワクチンの接種歴のある者
 - 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者
 - 4) 重篤な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) 本試験開始前 4 か月以内に、治験に参加し投与を受けた者
 - 7) 本試験開始前 27 日以内に生ワクチン、または 6 日以内に不活化ワクチン・トキソイドの投与を受けた者
 - 8) 本試験開始前 3 か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、または 6 か月以内にガンマグロブリン製剤の大量療法を受けた者
 - 9) 妊娠中あるいは妊娠の疑いのある女性
 - 10) その他、研究者が本試験の被験者として不適当と判断した者

(倫理面への配慮)

本臨床試験は、ヘルシンキ宣言に則り、倫理審査委員会の承認を得たのち被験者から文書による同意を得て被験者の人権保護を最大限に配慮して行った。

C. 研究結果

1. 被験者登録、ワクチン接種、事後観察、および180日後採血

本試験に20歳から52歳まで(中央値41歳)の30人(男13人、女17人)の健康成人が参加した。平成20年8月20日もしくは26日に1回目接種、9月10日、16日もしくは19日に2回目接種を行った。事後観察は2回目接種から3週後の年10月1日から10日の間に行い、180日後採血は平成21年2月16日、22日または24日に行った。

2. 有効性の評価

2回目接種から3週後の抗体価陽転率は、安徽株に対しては中和抗体価で100%(30人)、HI抗体価で93%(28人)であった。しかし、ベトナム株に対しては中和抗体価で0%(0人)、HI抗体価で30%(9人)、インドネシア株に対しては中和抗体価で7%(2人)、HI抗体価で33%(10人)と交叉反応性は限定的であった。

3. 安全性の評価

重篤な有害事象は1件も見られなかった。自覚症状として軽度の倦怠感を1回目8人(うちgrade 2が2人)、2回目5人(うちgrade 3が1人)に認めた。その他grade 2発熱1人、grade 1の頭痛、発熱、感冒症状を若干名に認めた。接種部位では、疼痛が1回目22人(73%)、2回目17人(57%)に認められたが、いずれもgrade Aであった。痒痒感が1回目5人(17%)、2回目1人に

認められ、いずれもgrade Bであった。その他、熱感、発赤、腫脹が若干名に認められた。

D. 考察

健康成人30人を被験者として沈降新型インフルエンザワクチンH5N1(「北研」(安徽株)の2回接種による免疫原性・交叉免疫性の検討を行った。疼痛など軽度の局所反応を認めたものの篤な有害事象はなくワクチン接種は安全に行われた。有効性評価では、2回接種で全例に中和抗体価、93%にHI抗体価の陽転が得られたが、ベトナム株とインドネシア株に対する交叉反応性は限定的であり、中和抗体価の陽転者はほとんどなく、HI抗体価で30~33%の陽転率に留まった。

E. 結論

沈降新型インフルエンザワクチン(H5N1株)の安全性と免疫原性が確認されたが、交叉免疫性は限定的であった。

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. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案

該当なし

3. その他

該当なし

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

（分担）研究者	尾崎隆男	愛知県厚生農業協同組合連合会江南厚生病院小児科
研究協力者	西村直子	愛知県厚生農業協同組合連合会江南厚生病院小児科
研究協力者	鈴木道雄	愛知県厚生農業協同組合連合会江南厚生病院小児科
研究協力者	成田 敦	愛知県厚生農業協同組合連合会江南厚生病院小児科
研究協力者	大榮 薫	愛知県厚生農業協同組合連合会江南厚生病院薬剤科
研究協力者	藤井知郎	愛知県厚生農業協同組合連合会江南厚生病院薬剤科
研究協力者	舟橋恵二	愛知県厚生農業協同組合連合会江南厚生病院臨床検査技術科
研究協力者	中根一匡	愛知県厚生農業協同組合連合会江南厚生病院臨床検査技術科
研究協力者	安田直子	愛知県厚生農業協同組合連合会江南厚生病院臨床検査技術科

研究要旨

健康成人志願者を対象として、沈降新型インフルエンザワクチン（安徽株）の筋肉内接種における免疫原性（持続性及び交叉免疫性）及び安全性を検討した。同時に、沈降新型インフルエンザワクチンの治験（治験実施計画書番号 KIB-PIA02）（以下、成人治験）に参加し、治験薬（ベトナム株）の接種を受けた者を対象として、異なる株（安徽株）により製したワクチンの筋肉内接種における免疫原性及び安全性を検討した。免疫原性評価として HI 抗体価及び中和抗体価の測定、及び安全性として有害事象を検討した。両試験とも抗体陽転率 75%～85%、有害事象 60%～65%であるが Grade B、Grade 2 以下であり、いずれの場合も回復した。H5N1 インフルエンザワクチンは免疫原性および交叉免疫性が確認され、安全性にも問題がなかった。

A. 研究目的

健康成人志願者を対象として、沈降新型インフルエンザワクチン（安徽株）の筋肉内接種における免疫原性（持続性及び交叉免疫性）及び安全性を検討する。同時に、沈降新型インフルエンザワクチン（ベトナム株）接種者を対象として、沈降新型インフルエンザワクチン（安徽株）の筋肉内 1 回接種による免疫原性及び安全性を検討する。

B. 研究方法

免疫原性評価として H5N1 型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価、H5 抗原に対する HI 抗体価の測定、安全性評価として試験薬接種（Day 0）後から Visit③（事後観察）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を検討した。

（倫理面への配慮）今回の試験実施においては、当院の倫理審査委員会にて審議され承認された。また、研究参加にあたり同意説

明文書を利用することにより倫理面の配慮は十分なされている。

C. 研究結果

免疫原性評価 (homo) はいずれの試験も抗体陽転率 (中和抗体価、HI 抗体価それぞれ 20 倍かつ変化率が 4 倍以上) は 75%~85%であった。交叉免疫性 (hetero) は、安徽株の 2 回接種群で抗体陽転率は 5%~45%、成人治験に参加した群では 60%~70%であった。一方、有害事象は、接種局所部位の疼痛 45%~55%、頭痛 10%~30% が主な事象であり、出現被験者は 60%~65%であるが Grade B、Grade 2 以下であり、いずれの場合も回復した。

D. 考察

沈降新型インフルエンザワクチンの持続性及び交叉免疫性に関する臨床試験での交叉免疫性は低い、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では高い交叉免疫性を認めた。新型インフルエンザプレパンド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において、同研究を実施するための専用ホームページ (日本医師会治験促進センター) 等を活用すること及び施設内の整備を行い、分担医師や協力者と共に迅速に研究を実施することが可能となった。

E. 結論

H5N1 インフルエンザワクチンは免疫原性および交叉免疫性が確認され、安全性にも問題なかった。

F. 健康危険情報

該当せず。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし。

2. 学会発表
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（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書（平成 20 年度）

新型インフルエンザパ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

研究分担者：中野貴司（国立病院機構三重病院 臨床研究部 国際保健医療研究室 室長）

研究協力者：山本由紀、金谷領、木下麻衣子、松野紋子、田中孝明、浅田和豊、伊東宏明、
一見良司、菅秀（国立病院機構三重病院）

研究代表者：庵原俊昭（国立病院機構三重病院 院長）

研究要旨

新型インフルエンザパンデミック対策として、沈降新型インフルエンザワクチン AH5N1 型の安全性、免疫原性、交差免疫性について検討した。本臨床研究は全国多施設共同臨床研究の分担研究として実施され、H5N1 型インドネシア株ワクチンを、健康成人に 3 週間隔で 2 回接種する研究へ 20 名、2 年前に H5N1 型ベトナム株の接種を 2 回受けた健康成人へ追加接種として H5N1 型安徽株ワクチンを 1 回接種する研究へ 20 名が登録された。脱落例は 1 例もなく、それぞれの研究において全例が予定の接種と採血、有害事象調査を完了した。当施設で実施した計 40 例の結果については報告書本文中に示したが、沈降新型インフルエンザワクチン AH5N1 型のパンデミック時における期待度の総合評価については、研究全体の結果が参考となる。

A. 研究目的

新型ウイルスによるインフルエンザパンデミックが発生すれば、医療的問題とともに社会機能の低下も予測され、その被害を最小限に食い止めるための対策を前もって講じておくことが必要と考えられる。安全で有効なワクチンが普及すれば、個人の発症予防や重症化阻止と併せて、流行規模の縮小も期待できる。本研究では、パンデミック対策としての沈降新型インフルエンザワクチン AH5N1 型の役割を明らかにするために、その安全性、免疫原性、交差免疫性を検討することを目的とした。

B. 研究方法

全国多施設共同研究の分担研究として、以下の臨床研究に参加した。

①初回接種研究（通称；S 試験）

沈降新型インフルエンザワクチン AH5N1 型（インドネシア株；クレード 2.1、1 回接種量 15 μ g）を、研究参加に同意の得られた健康成人に対して、3 週間隔で 2 回筋肉内に接種した。安全性は健康観察日誌を用いて調査した。免疫原性は接種前後の抗体価を解析した。さらに交差免疫性を検討するために、インドネシア株以外の

AH5N1 株（安徽株、ベトナム株）に対する抗体価も測定した。

②追加接種研究（通称；B 試験）

2 年前にベトナム株（クレード 1）の接種を 2 回受け、かつ今回の研究への参加に同意が得られた者を被験者として登録し、沈降新型インフルエンザワクチン AH5N1 型（安徽株；クレード 2.3、1 回接種量 15 μg）を 1 回筋肉内に接種した。安全性は健康観察日誌を用いて調査した。免疫原性は接種前後の抗体価を解析した。さらに交差免疫性を検討するために、安徽株以外の AH5N1 株（インドネシア株、ベトナム株）に対する抗体価も測定した。

（倫理面への配慮）

被験者の個人情報特定されることのないように十分注意するとともに、解析に用いたデータについても個人の人権やプライバシーが侵害されることにならないよう、取り扱いに配慮した。

C. 研究結果

①初回接種研究（通称；S 試験）

20 例が登録され、全例 2 回の接種と規定回数の採血検査、有害事象調査を完了した。

接種後観察された有害事象については、接種部位の局所反応は、1 回目/2 回目接種で疼痛 12 例（60%）/11 例（55%）、掻痒感 2 例（10%）/1 例（5%）、腫脹 2 例（10%）/1 例（5%）、熱感 2 例（10%）/1 例（5%）、発赤 2 例（10%）/0 例（0%）であった。全身反応は、1 回目/2 回目接種で発熱 1 例（5%）/1 例（5%）、倦怠感 2 例（10%）/1 例（5%）、頭痛 0 例（0%）/1 例（5%）であった。

2 回接種後の中和抗体陽転率は、中和抗体 20 倍以上あるいは変化率 4 倍以上を基準とすると、ホモのインドネシア株に対して 18/20 例（90.0%）、ヘテロの安徽株に対して 18/20 例（90.0%）、ベトナム株に対して

5/20 例（25.0%）であった。

2 回接種後の HI 抗体（ウマ血球使用）陽転率は、HI 抗体 20 倍以上あるいは変化率 4 倍以上を基準とすると、ホモのインドネシア株に対して 16/20 例（80.0%）、ヘテロの安徽株に対して 5/20 例（25.0%）、ベトナム株に対して 2/20 例（10.0%）であった。

②追加接種研究（通称；B 試験）

2 年前にベトナム株の接種を受けた 20 例が登録され、全例 1 回の接種と規定回数の採血検査、有害事象調査を完了した。

接種後観察された有害事象については、接種部位の局所反応は、疼痛 15 例（75%）、掻痒感 1 例（5%）、腫脹 1 例（5%）、熱感 3 例（15%）、発赤 4 例（20%）であった。全身反応では、発熱 0 例（0%）、倦怠感 1 例（5%）、頭痛 1 例（5%）であった。

中和抗体 20 倍以上あるいは変化率 4 倍以上を基準とした接種後の中和抗体陽転率は、接種 7 日後ではホモの安徽株に対して 18/20 例（90.0%）、ヘテロのインドネシア株に対して 9/20 例（45.0%）、ベトナム株に対して 14/20 例（70.0%）であった。接種 21 日後ではホモの安徽株に対して 19/20 例（95.0%）、ヘテロのインドネシア株に対して 12/20 例（60.0%）、ベトナム株に対して 17/20 例（85.0%）であった。

HI 抗体 20 倍以上あるいは変化率 4 倍以上を基準とした接種後の HI 抗体陽転率は、接種 7 日後ではホモの安徽株に対して 14/20 例（70.0%）、ヘテロのインドネシア株に対して 4/20 例（20.0%）、ベトナム株に対して 9/20 例（45.0%）であった。接種 21 日後ではホモの安徽株に対して 18/20 例（90.0%）、ヘテロのインドネシア株に対して 11/20 例（55.0%）、ベトナム株に対して 14/20 例（70.0%）であった。

D. 考察

①初回接種研究（通称；S 試験）

健康成人にインドネシア株を2回接種した際の有害事象発現率は、沈降新型インフルエンザワクチン AH5N1 型認可時の臨床試験で使用されたベトナム株接種時と比較してほぼ同等であり、局所反応、全身反応とも重篤なものは認められなかった。

中和抗体による解析では、ホモのインドネシア株に対する抗体陽転率は90%と良好な免疫原性を示し、ヘテロの安徽株に対しても90%と良好な交差免疫性を示したが、ベトナム株に対する抗体陽転率は低かった。

HI抗体による解析では、ホモのインドネシア株に対する抗体陽転率は80%と良好な免疫原性を示したが、ヘテロの安徽株、ベトナム株に対する抗体陽転率は低く交叉免疫性は不十分であった。

②追加接種研究（通称；B試験）

2年前にベトナム株を2回接種した健康成人に対して今回安徽株を接種した際に出現した有害事象の頻度は、局所反応、全身性反応ともベトナム株接種時とほぼ同等であり、重篤なものは認められなかった。

中和抗体とHI抗体を用いた免疫原性の解析では、接種後7日目には抗体価が上昇し始め、21日目ではさらに上昇し、良好な免疫ブースター効果が認められた。追加接種後に認められた抗体価は、初回接種2回で誘導された抗体と比べて高値であった。

さらに、ヘテロの株にもある程度の抗体上昇が得られ、交叉免疫性も認められた。クレードが異なるAH5N1型ウイルスがパンデミックを起こした場合、免疫原性については追加接種による効果が期待できる可能性が示唆された。

E. 結論

当施設で実施した初回接種研究20例、追加接種研究20例の結果について報告した。沈降新型インフルエンザワクチン AH5N1

型のパンデミック時における期待度の総合評価については、研究全体の結果が参考となるであろう。

F. 研究発表

（論文・書籍）

1. 中野貴司, インフルエンザの疫学, 小児看護 31 : P21-27, 2008.
2. 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.
3. 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.
4. 中野貴司, 新型インフルエンザの予防ー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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.

（学会）

1. 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.

G. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

なし