

201123060A

厚生労働科学研究費補助金

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

沈降インフルエンザワクチンH5N1を用いたパンデミック対応
(異種株連続接種によるパンデミック想定株を含む幅広い交叉
免疫性の獲得、1回接種による基礎免疫誘導効果)の研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 庵原 俊昭

平成24(2012)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

- 沈降インフルエンザワクチン H5N1 を用いたパンデミック対応（異種株連続接種による
パンデミック想定株を含む幅広い交叉免疫性の獲得、1回接種による基礎免疫誘導効
果）の研究 ----- 1 ページ
庵原 俊昭

II. 分担研究報告

1. 沈降インフルエンザワクチン H5N1 を用いたパンデミック対応（異種株連続接種による
パンデミック想定株を含む幅広い交叉免疫性の獲得、1回接種による基礎免疫誘導効
果）の研究 ----- 7 ページ
伊藤 澄信

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----93ページ

IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----95ページ

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
総括研究報告書

沈降インフルエンザワクチンH5N1を用いたパンデミック対応（異種株連続接種によるパンデミック想定株を含む幅広い交叉免疫性の獲得、1回接種による基礎免疫誘導効果）の研究

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：2008年度の「沈降新型インフルエンザワクチンのブースタ効果に関する臨床試験」、および2010年度の「沈降インフルエンザワクチンH5N1新規株（青海株）による免疫原性・交叉免疫性を含めた追加接種効果に関する研究」から、初回接種時と異なる株で追加接種すると、接種した株以外にも広い交叉免疫性が獲得されることが示されている。また、沈降インフルエンザワクチンH5N1ワクチン（沈降H5N1ワクチン）開発時にHA量5 μ g（通常量の1/3）で2回接種した人でも、異なる株で追加接種するとブースタ効果が認められ、幅広い交叉免疫性も示されている。今回K所で製造された沈降H5N1ワクチンを用いて、初回接種の2回を異なる株で接種したときの免疫原性（異種株連続接種試験）、初回を1回接種にし異なる株で追加接種したときの免疫原性（初期接種単回投与試験）について検討した。また、K所の沈降H5N1ワクチンの安全性について検討した（安全性確認試験）。

初回接種の1回目をベトナム株で製造した沈降H5N1ワクチンを、1回目接種21日後にインドネシア株で製造した沈降H5N1ワクチンを接種した異種株連続接種試験(100人)では、ベトナム株（クレード1）に対する抗体陽性率（中和抗体40倍以上の割合）は3%から70%と高率に上昇し、EMAの基準（ $\geq 70\%$ ）を満たしていたが、インドネシア株（クレード2.1）、青海株（クレード2.2）、安徽株（クレード2.3）に対する抗体陽性率は、それぞれ0%から13%、2%から14%、0%から6%しか上昇しなかった。初期接種単回投与試験では、200人の初期接種単回投与が終了した。次年度に初期接種6ヶ月後の追加接種を行い、初回接種前、追加接種前および追加接種21日後の抗体を測定し、初回1回投与でも免疫記憶の獲得が可能か、また1回接種でも追加接種により幅広い交叉免疫が獲得できるかについて検討する。安全性確認試験では、現在までのところベトナム株を349人、インドネシア株を582人（合計931人）に1回目を接種し、2回目を924人に接種した。集計が終了した1回目接種時の副反応では、局所の疼痛61.4%、発赤19.7%、腫脹11.0%に認めた。39 $^{\circ}$ C以上の発熱を5人、末梢神経障害を1人に認めたが、現時点では因果関係が否定できない重篤な有害事象は発現しなかった。

研究分担者	伊藤 澄信	国立病院機構本部総合研究センター 臨床研究統括部長
研究協力者	藤内 智	独立行政法人国立病院機構旭川医療センター 臨床研究部長
	綱島 優	独立行政法人国立病院機構北海道医療センター 呼吸器内科医長・感染対策室長
	三木 祐	独立行政法人国立病院機構仙台医療センター 呼吸器科医長
	樺山 幸彦	独立行政法人国立病院機構東京医療センター 循環器科医長・治験管理室長
	堀部 敬三	独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター長
	池田 清延	独立行政法人国立病院機構金沢医療センター 副院長
	菅 秀	独立行政法人国立病院機構三重病院 臨床研究部感染症学・免疫研究室長
	清川 哲志	独立行政法人国立病院機構熊本医療センター 研修部長
	岸原 康浩	独立行政法人国立病院機構九州医療センター 総合診療科・科長
	吉岡 恭子	独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター 治験研究部治験推進室治験専門職
	萩田 麻代	独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター治験研究部治験推進室

A. 研究の目的

世界保健機関(WHO)は高病原性トリインフルエンザウイルス(H5N1)のヒトへのパンデミックを危惧しており、世界各国に対策を求めている。本邦もWHOの方針にしたがい、新型インフルエンザ対策を重要な国の課題としている。インフルエンザワクチンは新型インフルエンザ対策の主要なツールの一つであり、本邦では沈降インフルエンザH5N1ワクチン(沈降H5N1ワクチン)の備蓄を行っている。

今までの研究成果によると、初回接種をHA量15 μ g/dose 2回接種でも、HA量5 μ g/dose 2回接種でも免疫記憶の獲得(プライミング)は可能だが、HA量15 μ g/doseの方が、接種後の抗体陽性率および平均抗体価が高いため、この接種量が承認されている。しかし、初回接種により獲得された免疫は、交叉免疫の幅が狭いことが問題であった。また、初回接種の接種量にかかわらず、免疫プライミングされた人に異なる株で追加接種すると、抗体価の大幅な上昇(ブースティング)と広範な交叉免疫性が認められている。今回、初回接種を同じ株で2回接種するのではなく、異なる株で接種したときの免疫原性と交叉免疫性について検討した(異種株連続接種試験)。また、初回接種をHA量5 μ g/doseで2回接種しても免疫記憶が獲得できたことから、HA量15 μ g/dose 1回のワクチン接種で免疫を獲得させることが可能かを確認するために、初回接種をHA量15 μ g/dose 1回接種とし、初回接種6ヶ月後に異なる株で2回目を接種して、ブースタ効果と交叉免疫性について検討した(初期接種単回投与試験)。更に、今回用いた沈降H5N1ワクチンは、2008年、2010年の臨床研究に用いた沈降H5N1ワクチンのメーカーと異なるメーカー(K所)により製造されたため、1000人を対象に安全性試験を行った(安全性確認試験)。

B. 研究方法

1) 異種株連続接種試験

健康な成人100人を対象に、ベトナム株(クレード1)を用いて製造した沈降H5N1ワクチンを初回接種の1回目に筋肉接種し、1回目接種3週後にクレードの異なるインドネシア株(クレード2.1)を用いて製造した沈降H5N1ワクチンを筋肉接種した。接種前および2回目接種3週後に血清を採取し、ベトナム株、インドネシア株、青海株(クレード2.2)、安徽株(クレード2.3)に対する中和抗体を測定した。安全性の検討は、健康日誌を用いて、ワクチン接種部位の発赤、腫脹、疼痛などの局所反応(観察期間1週間)と、発熱、全身倦怠感などの全身反応(観察期間1週間)、およびギランバレー症候群(GBS)などの重大な副反応(観察期間4週間)を調査した。

2) 初期接種単回投与試験

健康な成人200人を対象に、初回接種をHA量15 μ g/dose(薬事法で承認されている接種量)で1回筋肉接種し、6ヶ月後に追加接種としてHA量15 μ g/doseを1回筋肉接種する。初回接種前、追加接種前、追加接種3週後に血清を採取し、ベトナム株、インドネシア株、青海株、安徽株に対する中和抗体を測定する。なお、接種する株の組み合わせは、先ず100人に初回接種の2回をベトナム株で、残りの100人に初回接種の2回をインドネシア株で接種し、追加接種は、ベトナム株接種者の半数にベトナム株を、残りの半数にインドネシア株を接種し、インドネシア株接種者も半数にベトナム株を接種し、残りの半数にインドネシア株を接種するスケジュールである。安全性の検討は、異種株連続接種試験と同様に健康観察日誌を用いて行う。

3) 安全性確認試験

健康な成人1000人を目標に、沈降H5N1ワクチン接種を希望する人にベトナム株を2回、またはインドネシア株を2回接種し、300人当たり5%以上の確率で出現する臨床反応を調べ、安全性を検討する。安全性の検討は、異種株連続接種試験と同様に健康観察日誌を用いて行う。

(倫理面への配慮)

本研究は国立病院機構本部の倫理審査委員会および参加各施設(旭川医療センター、北海道医療センター、仙台医療センター、東京医療センター、金沢医療センター、名古屋医療センター、三重病院、九州医療センター、熊本医療センター)での倫理審査委員会の承認を得てから行った。

C. 研究結果

1) 異種株連続接種試験

男性52人、女性48人の合計100人(平均年齢37.5歳)に接種した。2回接種3週後の4種類の株に対する抗体陽性率、抗体陽転率を比較すると、初回接種の1回目に接種したベトナム株に対する抗体陽性率および陽転率は、それぞれ70%、67%とヨーロッパ医薬品庁(EMA)のインフルエンザワクチン効果基準を満たしていたが、2回目に接種したインドネシア株を含めた3株に対する抗体陽性率、抗体陽転率はともに極めて低率であった(表1)。次いで幾何平均抗体価(GMT)上昇率を検討したが、EMAに対する基準を満たしていたのはベトナム株に対する抗体だけであり(6.1倍)、他の3株に対する抗体上昇率は不十分であった。

次に、今回の異種株連続接種によるGMT上昇率を、2010年に行った青海株初回2回接種結果と比較した。青海株初回2回接種後の抗体上昇率は、ベト

ナム株2.0倍、インドネシア株1.7倍、青海株6.8倍、安徽株1.4倍と、接種した株に対する抗体上昇率は高いが、他の株に対する抗体上昇率はEMAの基準を満たさないという結果であった(表2)。

安全性の検討では、局所反応および全身反応ともに1回目接種の方が、少し頻度が高かったが、ワクチンと関連のある重篤な有害事象は認められなかった(表3)。

2) 初期接種単回投与試験

女性114人(平均年齢:35.5歳)、男性86人(平均年齢:38.2歳)の合計200人のうち、初回の1回目として、ベトナム株を100人、インドネシア株を100人に接種した。来年度に1回追加接種し、初回接種3週後、追加接種前、追加接種3週後のベトナム株、インドネシア株、青海株、安徽株に対する中和抗体価を測定する予定である。

ベトナム株、インドネシア株を接種した人をあわせた1回目接種の安全性に関しては、異種株連続接種試験と比べると、局所反応の出現頻度が高い傾向を認めたが、全身反応に関しては特に差は認められなかった(表2)。また、ワクチンと関連のある重篤な有害事象は認められなかった。

3) 安全性確認試験

女性635人(平均年齢:34.1歳)、男性296人(平均年齢:39.4歳)の合計931人を対象に、ベトナム株を349人に、インドネシア株を582人に接種した。現在までのところ2回目の接種を行ったのは924人であった。1回目の接種による局所反応の出現率は、異種株連続接種試験の1回目と初期接種単回投与試験の1回目のほぼ中間の比率であった(表2)。全身反応に関しては、3種類の試験では特に差は認められなかった。なお、本試験では、39℃以上の発熱を5例に、重篤な有害事象として1例の末梢神経障害が報告されたが、末梢神経障害例では、ワクチンとの因果関係は否定された。異種株連続接種試験、初期接種単回投与試験、安全性確認試験を併せて、1231人に接種したが、現在までのところK所の沈降H5N1ワクチンとの因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められておらず、沈降H5N1ワクチン製造先行2社と同等の安全性が認められると判断している。

D. 考察

現在流行しているA型インフルエンザウイルスの亜型は、A(H1N1)とA(H3N2)の2種類である。この亜型以外のA型インフルエンザウイルスが人の間に出現し、効率よく人から人に感染すると、多くの人は免疫をもたないためパンデミックをおこす危険性が指摘されている。WHOは、多くの人が免疫を持た

ないA型インフルエンザウイルスを新型インフルエンザウイルスと呼び、人への病原性が高いA(H5N1)の出現を危惧している。

インフルエンザワクチンはインフルエンザ対策の有効な手段であり、本邦では成人でのプライミング効果が高い沈降インフルエンザワクチンH5N1(沈降H5N1ワクチン)を備蓄している。今までの臨床研究から、初回の2回接種では、接種したワクチン株に対しては効果的な免疫は獲得できるが、クレードの異なる株に対する交叉免疫は獲得できなかった。また、初回の2回接種と追加接種を行うことで、抗体価の上昇と幅広い交叉免疫を誘導できるが、初回接種と追加接種の株のクレードをかえる方が、より幅の広い交叉免疫が獲得されている。

今回異なる株を2回接種することにより初回接種で幅広い交叉免疫が誘導されることを期待したが、今回の結果では、初回の1回目に接種したベトナム株に対する抗体は誘導できたが、2回目に接種したインドネシア株に対する抗体誘導は不十分であった。以上の結果から、2回の初回接種によって得られた抗体でパンデミック対策を行うならば、1回目の接種を、パンデミックをおこした株に類似する(同じクレード)株で接種することが大切であることが示された。

今回の異種株連続接種によるGMT上昇率を、2010年に行った青海株初回2回接種結果と比較したが、今回の異種株連続試験の結果は、青海株接種時の結果と同様に、接種した株だけにしか抗体は上昇せず、しかも抗体上昇率も同等であった。以上の結果から、2回目に用いる株が1回目に用いる株と異なっても、2回の接種で上昇する抗体は、1回目に接種した株に対する抗体であり、パンデミック時には、1回目にパンデミックに近い株で接種し、2回目は同じA(H5N1)ならば、クレードが異なっても、パンデミック株に対して効果的な免疫獲得が期待できると判断された。

2008年度の研究では、HA量5 μ g/doseを3週間隔で2回接種すると、免疫プライミング効果が確認されている。今回HA量15 μ g/doseの1回接種で免疫プライミング効果が誘導できるか検討を行った。現在は研究途中であり、成果は次年度となるが、1回の接種で免疫プライミング効果が確認できると、現在備蓄している沈降H5N1ワクチンが、現在の計画よりも2倍の人に接種できるようになる。しかも、異なる株で追加接種すると幅広い交叉免疫が誘導できれば、パンデミック時には、現在備蓄している株を急いで接種し、パンデミック株によって製造されたワクチンを追加接種すれば、幅広い交叉免疫が誘導でき、効果的な感染防御が期待される。

今回用いた沈降H5N1ワクチンはK所が製造したものであり、以前の臨床研究に用いた2社(B研、K研)が製造したワクチンとは異なっている。安全性の研

究では、今まで用いたワクチンと同じような結果であり、K所のチンコウH5N1ワクチンも安全性が高いワクチンであることが示された。

E. 結論

今年度は、少ない接種回数で効果的な免疫が獲得できないかを検討した。今までのところ、初回接種で幅広い交叉免疫を誘導するために、初回接種の2回を異なる株で接種したが、効果的な免疫は初回接種の1回目に接種した株だけしか認められず、期待した幅広い交叉免疫は誘導できなかった。次に、現在HA量15 μ g/doseの1回接種で効果的な免疫プライミング効果と追加接種による幅広い交叉免疫が誘導できないか検討を行っており、次年度に成果を報告する予定である。最後に、K所の沈降H5N1ワクチンも安全性の面では、他の2社のワクチンと大きな違いがないことが示された。

F. 健康危険情報

特記することなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1)庵原俊昭:インフルエンザワクチンは本当に有効か?安本和正、滝澤 始 編. 呼吸器感染症における不思議. アトムス、東京、p274-27、2011

2)庵原俊昭:インフルエンザワクチンの効果. 化学療法の領域 27:2684-2693, 2011

2. 学会発表

1)庵原俊昭:2009年 H1N1 対策～インフルエンザ対策 2009年4月～の総括、「インフルエンザワクチン:開発戦略と接種戦略」. 第26回日本環境感染症学会 2011.2.18-19 横浜

2)庵原俊昭:職業感染対策、「ワクチンによる職員の感染予防対策:MMRV ワクチンとインフルエンザワクチン」. 第65回国立病院総合医学会 2011.10.7-8 岡山

3)長尾みづほ、藤澤隆夫、菅 秀、丸山貴也、一見良司、庵原俊昭:インフルエンザ A(H1N1)2009の臨床像、重症化因子について:NHO ネットワーク小児入院 1100例の解析より. 第65回国立病院総合医学会 2011.10.7-8 岡山

4)丸山貴也、藤澤隆夫、長尾みづほ、菅 秀、一見良司、庵原俊昭:リアルタイムデータベースを用いた2010/11インフルエンザ成人入院症例の解析. 第65回国立病院総合医学会 2011.10.7-8 岡山

5)菅 秀、藤澤隆夫、丸山貴也、長尾みづほ、一見良司、庵原俊昭:リアルタイムデータベースを用いた2010/11インフルエンザ小児入院症例の解析. 第65回国立病院総合医学会 2011.10.7-8 岡山

6)二井立恵、伊佐地真知子、菅谷亜弓、二井 栄、庵原俊昭、前田一洋、奥野良信:妊婦におけるイ

ンフルエンザワクチンの安全性・免疫原性に関する研究(2010/2011 シーズン). 第15回日本ワクチン学会学術集会 2011.12.7-8 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記することなし。

(表1) 異種株連続試験の免疫原性

	抗体測定株				EMA基準
	ベトナム株	インドネシア株	青海株	安徽株	
抗体陽性率 (%)	7.0	1.3	1.4	6	≥ 7.0
抗体陽転率 (%)	6.7	1.3	1.2	6	≥ 4.0
GMT増加率 (倍)	6.1	2.0	2.0	1.6	≥ 2.5

EMA：ヨーロッパ医薬品庁、GMT：幾何平均抗体価

(表2) 異種株連続試験の免疫原性と青海株2回接種試験の免疫原性の比較

	GMT増加率 (倍)			
	ベトナム株	インドネシア株	青海株	安徽株
異種株連続試験	6.1	2.0	2.0	1.6
青海株2回接種試験	2.0	1.7	6.8	1.4

(表3) 安全性の評価

	異種株連続接種試験		初期接種単回投与試験	安全性確認試験
	1回目(%)	2回目(%)	1回目(%)	1回目(%)
局所				
発赤	1.3	9	29.5	19.7
腫脹	5	3	15.0	11.0
硬結	5	3	15.5	11.0
疼痛	6.1	5.8	65.0	61.4
熱感	6	0	12.5	11.2
かゆみ	7	2	12.0	10.7
全身				
発熱	2	3	0.5	0.5
頭痛	5	1.1	10.0	9.8
倦怠感	1.5	1.2	7.0	15.7
鼻水	5	1.1	5.0	9.1
筋肉痛	3	1	0.0	0.0

II. 分担研究報告書

総括研究報告

沈降インフルエンザワクチンH5N1を用いたパンデミック対応(異種株連続接種によるパンデミック想定株を含む幅広い交叉免疫性の獲得、1回接種による基礎免疫誘導効果)の研究

研究分担者 伊藤澄信 独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター 臨床研究統括部長

研究要旨

2008年、2010年に実施した「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」、「沈降インフルエンザワクチンH5N1新規株による免疫原性・交叉免疫性を含めた追加接種効果に関する研究」で示唆された初期接種時と異なる株を接種することによって接種株と異なる株に対しても交叉免疫性を認め、異種株追加接種によるパンデミック対応の可能性、ならびに1回接種後、半年して同種あるいは異株を接種した場合の、免疫原性、交叉免疫性を検討し、初期接種の1回化による基礎免疫誘導効果(事前接種量の少量化)の可能性を探索することを目的に1)ベトナム株(Clade1)、インドネシア株(Clade2.1)を3週間間隔で接種する異種株連続接種試験、初回接種を1回、半年の期間において2回目接種し、単回接種での基礎免疫付与効果ならびに2回目接種株を同種と異種の組み合わせにすることで、投与量の減量化と基礎免疫付与効果の時間を検討する初回接種単回投与試験、ならびに安全性確認試験を実施中である(2012年10月まで)。異種株連続試験では残念ながら、幅広い交叉免疫性を誘導できなかった。初回接種単回投与試験、ならびに安全性確認試験における安全性評価では安全性確認試験で39℃以上の発熱がみられているが、現時点では因果関係を否定できない重篤な有害事象は発現していない(接種者総数1,231名)

研究協力者

藤内 智	独立行政法人国立病院機構旭川医療センター	臨床研究部長
綱島 優	独立行政法人国立病院機構北海道医療センター	呼吸器内科医長・感染対策室長
三木 祐	独立行政法人国立病院機構仙台医療センター	呼吸器科医長
縦山 幸彦	独立行政法人国立病院機構東京医療センター	循環器科医長・治験管理室長
堀部 敬三	独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター	臨床研究センター長
池田 清延	独立行政法人国立病院機構金沢医療センター	副院長
菅 秀	独立行政法人国立病院機構三重病院	臨床研究部感染症学・免疫研究室長
清川 哲志	独立行政法人国立病院機構熊本医療センター	研修部長
岸原 康浩	独立行政法人国立病院機構九州医療センター	総合診療科・科長
吉岡 恭子	独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター	
		治験研究部治験推進室治験専門職
萩田 麻代	独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター	治験研究部治験推進室

A. 研究目的

2007 年秋に承認された沈降新型インフルエンザワクチン (H5N1) (以下 H5N1 ワクチン) はベトナム株 (clade1) を用いて開発された。その後世界各地の H5 インフルエンザの流行状況に応じて、国家備蓄ワクチンとしてインドネシア株 (Clade2.1)、安徽株 (clade2.3)、青海株 (clade2.2) を用いて製造されてきた。H5N1 ワクチンは流行が始まった際に流行株を製造するためのモックアップワクチンであるのと同時に流行前に H5N1 に対する基礎免疫を付与するためのプレパンデミックワクチンとして備蓄がされている (事前接種)。2008 年、2010 年に実施した「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」、「沈降インフルエンザワクチン H5N1 新規株による免疫原性・交叉免疫性を含めた追加接種効果に関する研究」ではベトナム株、インドネシア株、安徽株を接種された被験者を対象に初期接種 2 年後にインドネシア株、安徽株、青海株を 1 回接種し、7 日後ならびに 21 日後のベトナム株、インドネシア株、安徽株、青海株の抗体価を測定した。その結果、初期接種時と異なる株を接種することによって追加免疫効果と同時に接種株と異なる株に対しても交叉免疫性を認め、異種株追加接種によるパンデミック対応の可能性が示唆された。また、青海株を 2 回初期接種し、半年後に青海株を追加接種した場合も交叉免疫性が発現することが 2010 年の研究で明らかになった。本研究では初期 1 回目接種と 2 回目接種で、異なる株を接種した場合の基礎免疫性誘導効果並びに交叉免疫性を検討し、交叉免疫性によってパンデミック株に対しても免疫原性が発現する可能性を探索すること、1 回接種後、半年して同種あるいは異株を接種した場合の、免疫原性、交叉免疫性を検討し、初期接種の 1 回化による基礎免疫誘導効果 (事前接種量の少量化) の可能性を探索すること、さらにワクチン接種者を増やすことにより安全性の確認をさらに強固にし、異種株 2 回接種によるパンデミック対応の可能性ならびに、事前接種量の少量化の可能性を探るとともに、備蓄ワクチンの株選定の科学的根拠を提供することを目的とする。

B. 研究方法

本研究では、現在備蓄している H5N1 ワクチンの 2 株 (ベトナム株、インドネシア株) を製剤化・

検定終了後、過去に H5N1 ワクチン接種していない者を対象として、ベトナム株、インドネシア株を初期接種 1、2 回目にそれぞれ筋肉内接種をし、2008 年 H5N1 ワクチン研究で 2 年前にベトナム株の既接種者にインドネシア株を 1 回追加接種した結果との比較 (中和抗体価による免疫原性と局所反応などによる安全性の検討) を行う。本ワクチンは筋肉内接種あるいは皮下接種として承認されており、免疫原性に差がないが、局所反応は筋肉内接種の方が少ないため、2008 年ならびに 2010 年 H5N1 ワクチン研究と同様、筋肉内接種で実施する。また、H5N1 ワクチン未接種者に初期としてベトナム株あるいはインドネシア株を 1 回、その半年後にベトナム株あるいはインドネシア株を接種 (ベトナム株→ベトナム株、ベトナム株→インドネシア株、インドネシア株→ベトナム株、インドネシア株→インドネシア株の 4 群) し、免疫原性及び安全性を検討することにより初期接種の 1 回化の可能性を検討する。前述研究に必要数以上の H5N1 ワクチンが製剤化 (ロット単位での製剤化がされるため) されるが、2008 年 H5N1 ワクチン研究ではインドネシア株と安徽株でそれぞれ約 3,000 人の安全性の検討がされており、ベトナム株については承認治験時のデータしかない、ベトナム株を中心に、可能な範囲で H5N1 ワクチン未接種者を対象として安全性についてのデータを収集する。

1) 異株を 21 日間隔で接種し接種株に対する免疫原性だけでなく広範な交叉免疫性が得られるかどうかを検討するための臨床試験は、過去に H5N1 ワクチンを接種していない者を対象として、ベトナム株の接種前およびインドネシア株接種 3 週間後の 2 回採血し、H5N1 型インフルエンザウイルスベトナム株、インドネシア株、青海株、安徽株 (Clade1、2.1、2.2、2.3) の 4 株に対する中和抗体価を測定し、各株に対する有効性を検討する。安全性については各接種後の発赤、腫脹、疼痛などの局所反応 (観察期間 1 週間)、発熱、全身倦怠感などの全身反応 (観察期間 1 週間)、ショック、ギランバレーなどの重大な副反応 (観察期間 4 週間) の出現率を調査する。

2) 初期接種を単回接種としても基礎免疫効果を得ることができるか (初期接種の単回化) を検討するために、過去に H5N1 ワクチンを接種していない者を対象としてベトナム株あるいはインドネシア株を 1 回接種する。承認治験ならび

に2008年H5N1ワクチン研究で1回接種21日後の中和抗体価を測定しているが、EMAの基準を満たすほど抗体価の上昇がないことはベトナム株、インドネシア株ともに確認済みであるので本試験では検討しない。初期接種から半年後に同株あるいは異株を接種し、その3週後にベトナム株など4株の中和抗体価を測定し、2008年H5N1ワクチン研究結果と比較することにより、初回単回接種による基礎免疫効果ならびに半年後の追加接種による同株ブースターならびに異株ブースターおよび交叉免疫性誘導作用が検討できる。中和抗体測定は初期接種前、追加接種前ならびに追加接種3週後とする。あわせて、局所反応、全身反応データを収集し安全性の検討を行う。

3) 異種株連続接種試験、初期接種単回投与試験を遂行するのに必要以上のワクチンが製剤化されることが予想されることから、残余ワクチンを希望者に接種し、安全性データベースの充実を図る。

1) 異種株連続接種試験：

1回目接種と2回目接種で、違う株を接種した場合の基礎免疫性誘導効果並びに交叉免疫性を確認し、パンデミック株製造前でもパンデミック株に対して免疫原性が発現する可能性を探索する。

2) 初回接種単回投与試験：

1回接種後、半年して同種株あるいは異種株を接種後、交叉免疫性を確認することで1回接種による基礎免疫誘導効果（事前接種量の少量化）の可能性を探索する。

3) 安全性確認試験：

2011年にわが国で3番目に承認された化学及血清療法研究所の沈降インフルエンザワクチン（H5N1株）のベトナム株及びインドネシア株の安全性を検証するとともに将来5年以内にH5N1型インフルエンザが流行した場合、発症率等に基づき有効性を検討する。

上記3試験に共通の実施計画概要

対象被験者

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健康成人志願者を対象とする。

【選択基準】

- 1) H5N1を対象とするワクチン未接種者
- 2) 接種後5年間の追跡調査を許諾する者
- 3) 該当する倫理審査委員会において承認を受

けた文書による同意が得られ、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（被験者からの聴取による）
- 2) 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者
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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投与を受けた者
- 6) 本臨床研究開始前27日以内に生ワクチン、または6日以内（以上、接種日より計算）に不活化ワクチン・トキソイドの投与を受けた者
- 7) 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、または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（200mg/kg以上）を受けた者
- 8) その他、臨床研究責任/分担医師が本臨床研究の被験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）

本ワクチンの成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者及び本ワクチンの成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のもの、ストレプトマイシン硫酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩に対してアレルギーを呈するおそれのある者

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

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

過去にけいれんの既往のある者

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

気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人

には接種しないことを原則とし、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

上記に掲げる者のほか、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
ワクチン

沈降インフルエンザワクチン H5N1「化血研」

1 mL 中に有効成分として、不活化インフルエンザウイルス

(A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)/NIBRG-14) (ベトナム株) あるいは

(A/Indonesia/5/2005 (H5N1)/PR8-IBCDC-RG2)

(インドネシア株) を HA 含量(相当値)として 30 μ g 含有し、振り混ぜるとき、均等に白濁する液剤

併用禁止薬剤及び療法

ワクチン接種後から事後観察までは、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、鉄剤を除く造血剤、副腎皮質ホルモン剤 (外用剤を除く)

1) 他のワクチン

2) 治験薬

中止基準

以下のいずれかに該当する被験者は、本臨床研究を中止する。

1) 同意取得後に、被験者自身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、被験者が臨床研究計画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、ワクチン接種が不可能など)

評価項目のうち共通部分:

安全性評価項目

ワクチン接種後から最終抗体価測定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する。

H5N1 型インフルエンザ流行時の発症率等調査

将来 5 年以内に H5N1 型インフルエンザが流行した場合、発症率等に基づき有効性を検討する。

健康観察日誌

1) 観察期間: 各ワクチン接種日からワクチン接種後 28 日目まで

2) 観察項目:

a) 腋下体温; 被験者は、ワクチン接種後 7 日目まで、毎日腋下体温を測定し、測定時間と腋下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、その日の最高体温と最低体温とを記録する。

ワクチン接種後 7 日目を過ぎても、発熱 (37.5 度以上) が認められた場合には腋下体温測定を継続し、37.5°C 未満に低下した日付と腋下体温を記録する。

b) 接種部位反応; 被験者は、ワクチン接種後 7 日目まで、接種部位の疼痛、発赤、腫脹、硬結、熱感、かゆみについて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、硬結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; 被験者は、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行い、健康観察日誌に記録する。

全身症状: 頭痛、倦怠感、鼻水

その他: 悪心、嘔吐、下痢、腹痛、関節痛、筋肉痛、悪寒戦慄、発汗増加等

安全性評価についてはワクチン接種 (Day 0) 後から事後観察日あるいはワクチン最終接種日から 28 日目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する。なお、事後観察日が 2 回目接種 28 日以前であった場合でも 2 回目接種後 28 日目までに有害事象が発現した場合にはできる限り捕捉する。2011 年 3 月 31 日に季節性インフルエンザに移行した A/H1N1pdm を対象とした「新型インフルエンザ予防接種後副反応報告書」の別表を参考として用いる。入院等の 1) 重篤な有害事象、2) 副反応基準による報告、3) その他に分けて収集する (10. 有害事象を参照)。なお、1) と 2) の安全性情報については研究者間で共有する (データ入力用 WEB 上)。なお、安全性情報における判断の誤差を最小にするため、調査期間における被験者の入院はすべて重篤な有害事象として報告を求めた。

研究実施期間:

2011 年 12 月~2012 年 10 月

個別試験毎に異なる計画書概要

1) 異種株連続接種試験

用法・用量：

沈降インフルエンザワクチン (H5N1 株) 0 日目にベトナム株 15 μg、21 日目にインドネシア株 15 μg を筋肉内接種 (計 2 回)

評価項目：

免疫原性評価項目：H5N1 型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価

安全性評価項目ならびに H5N1 型インフルエンザ流行時の発症率等調査は共通事項に記載済み

実施医療機関：

- 国立病院機構東京医療センター
- 国立病院機構名古屋医療センター
- 国立病院機構三重病院

目標症例数：100 名

異種株連続接種試験 スケジュール

Visit		①			②			③																				
		1回目接種			事後観察			2回目接種			事後観察			抗体価測定			パンデミック後調査											
経過日 (Day) *1		0			1~7			8~			21			22~28			29~			42			H5N1型インフルエンザ大流行後					
許容範囲(日)		-						±7						2回目接種 21日後+7日														
		前			接種			後			前			接種			後											
医療機関	文書同意取得	○*2																										
	診察	○			○*3						○			○*3						○								
	体温測定	○									○																	
	採血 (抗体価測定)	○															○											
	ワクチン接種				○						○																	
自宅	健康観察日誌*4 (腋下体温測定、 有害事象観察)				○			○			△						○			○			△			△		

2) 初回接種単回投与試験

用法・用量：

沈降インフルエンザワクチン（H5N1 株）ベトナム株あるいはインドネシア株 15 μ g を筋肉内接種（0、180 日目に計 2 回接種）（但し 1 回目と 2 回目は同じ株の場合と異なる株の場合がある）。

評価項目：

免疫原性評価項目：H5N1 型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価

安全性評価項目ならびに H5N1 型インフルエンザ流行時の発症率等調査は共通事項に記載済み

実施医療機関：

国立病院機構旭川医療センター

国立病院機構金沢医療センター

国立病院機構熊本医療センター

国立病院機構九州医療センター

目標症例数：各医療機関 50 名

初回接種単回投与試験 スケジュール

Visit		①			②			③															
		1回目接種			事後観察			2回目接種			事後観察			抗体価測定			パンデミック後調査						
経過日 (Day) *1		0			1~7 8~			180			181~187 188~			201			H5N1型インフルエンザ大流行後						
許容範囲(日)		-						±14						2回目接種 21日後+7日									
		前 接種 後						前 接種 後															
医療機関	文書同意取得	○*2																					
	診察	○			○*3			○			○*3			○									
	体温測定	○						○															
	採血 (抗体価測定)	○						○						○									
	ワクチン接種	○						○															
自宅	健康観察日誌*4 (腋下体温測定、 有害事象観察)		○			○			△			○			○			△			△		

3)安全性確認試験

用法・用量

沈降インフルエンザワクチン (H5N1 株) ベトナム株あるいはインドネシア株を (0、21 日目) 筋肉内接種 (計 2 回、1 回接種量 15 μ g)

評価項目：

安全性評価項目ならびに H5N1 型インフルエンザ流行時の発症率等調査は共通事項に記載済み

実施医療機関：

- 国立病院機構旭川医療センター
- 国立病院機構北海道医療センター
- 国立病院機構仙台医療センター
- 国立病院機構東京医療センター
- 国立病院機構名古屋医療センター
- 国立病院機構金沢医療センター
- 国立病院機構熊本医療センター
- 国立病院機構九州医療センター

目標症例数：1,000 名

安全性確認試験 スケジュール

Visit		①		②		③					
		1回目接種	事後観察	2回目接種	事後観察	安全性調査終了	パンデミック後調査				
経過日 (Day) *1		0	1~7 8~	21	22~28 29~	49					
許容範囲(日)		—		±7		±7		H5N1型インフルエンザ大流行後			
		前 接種 後		前 接種 後							
医療機関	文書同意取得	○*2						郵送・電話にて罹患を確認			
	診察	○	○*3	○	○*3	△*5					
	体温測定	○		○							
	ワクチン接種		○		○						
自宅	健康観察日誌*4 (腋下体温測定、有害事象観察)		○	○	△		○	○	△	2回目接種 28日後まで記載	

C. 研究結果及び考察

異種株連続接種試験についてはほぼ終了したが、初回接種単回投与試験については1回目の接種のみが終了した段階(1回接種時の安全性情報のみを収集しており、中和抗体価については未測定)、安全性確認試験についても現在実施中であり、930名の1回接種時の安全性情報の一部が収集されている段階であり、本報告内容は未確定である。

1) 異種株連続接種試験

被験者背景

東京医療センター39名、
名古屋医療センター35名、三重病院 26名
女性 48名 (48%) 平均年齢 36.7歳
男性 52名 (52%) 平均年齢 38.7歳
合計 100名 平均年齢 37.5歳

被験者の年齢分布

	女性	男性
29歳以下	11 (22.9%)	14 (26.9%)
30歳代	16 (33.3%)	20 (38.5%)
40歳代	13 (27.1%)	13 (25.0%)
50歳代	8 (16.7%)	5 (9.6%)
合計	48 (100.0%)	52 (100.0%)

被験者の合併症

	人数	(割合)
治療中の疾患あり	11	(11%)
高血圧	2	(2%)
脂質異常症	1	(1%)
喘息	1	(1%)
その他	7	(7%)

合併症(その他)内訳

子宮内膜症	1	(1%)
甲状腺機能亢進症	1	(1%)
卵巣皮様のう腫	1	(1%)
バセドウ病	1	(1%)
咳	1	(1%)
花粉症	1	(1%)
偏頭痛	1	(1%)

有効性評価

1回目接種(ベトナム株)前と2回目接種(インドネシア株)3週後に採血を行い、その2回の血液のベトナム株(Clade1)、インドネシア株(Clade2.1)青海株(Clade2.2)、安徽株(Clade2.3)のH5H1インフルエンザウイルス4

株に対する中和抗体を測定し、逆累積度数分布図と95%信頼区間を含めた幾何平均抗体価増加倍率計算した。その結果は図1~4に示した。幾何平均抗体価増加倍率は以下の通りである。
幾何平均抗体価増加倍率 (n=100)

	接種前 vs 2回接種3週後
ベトナム株	6.1 (5.2 - 7.2)
インドネシア株	2.0 (1.7 - 2.3)
青海株	2.0 (1.7 - 2.3)
安徽株	1.6 (1.4 - 1.8)

(95%信頼区間)

2010年度に実施した青海株3回接種時の際の2回青海株を接種した後の幾何平均抗体価増加倍率はベトナム株2.0(1.7-2.3)倍、インドネシア株1.7(1.5-1.9)倍、青海株6.8(5.8-8.1)倍、安徽株1.4(1.2-1.5)倍であったことと比較すると、残念ながら、異なる株を接種することで初期から交差免疫性を拡大するという仮説は示されていない。

図 1

H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価の頻度分布と逆累積度数分布図
ベトナム株

項目	回数	例数	抗体価							
			<10	10	20	40	80	160	320	640
NT抗体価	接種前		83	6	8	0	2	1	0	0
	2回接種後		8	4	18	36	23	9	2	0

項目	回数	例数	抗体価 ¹⁾							
			<10	10	20	40	80	160	320	640
NT抗体価	接種前		100	17	11	3	3	1	0	0
	2回接種後		100	92	88	70	34	11	2	0

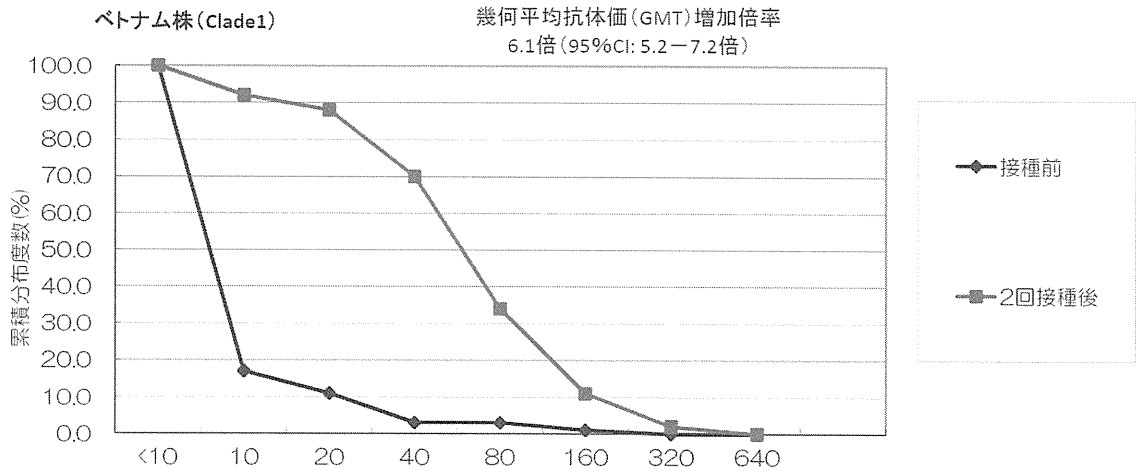


図 2

H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価の頻度分布と逆累積度数分布図
インドネシア株

項目	回数	例数	抗体価							
			<10	10	20	40	80	160	320	640
NT抗体価	接種前		76	21	3	0	0	0	0	0
	2回接種後		28	39	20	9	3	1	0	0

項目	回数	例数	抗体価 ¹⁾							
			<10	10	20	40	80	160	320	640
NT抗体価	接種前		100	24	3	0	0	0	0	0
	2回接種後		100	72	33	13	4	1	0	0

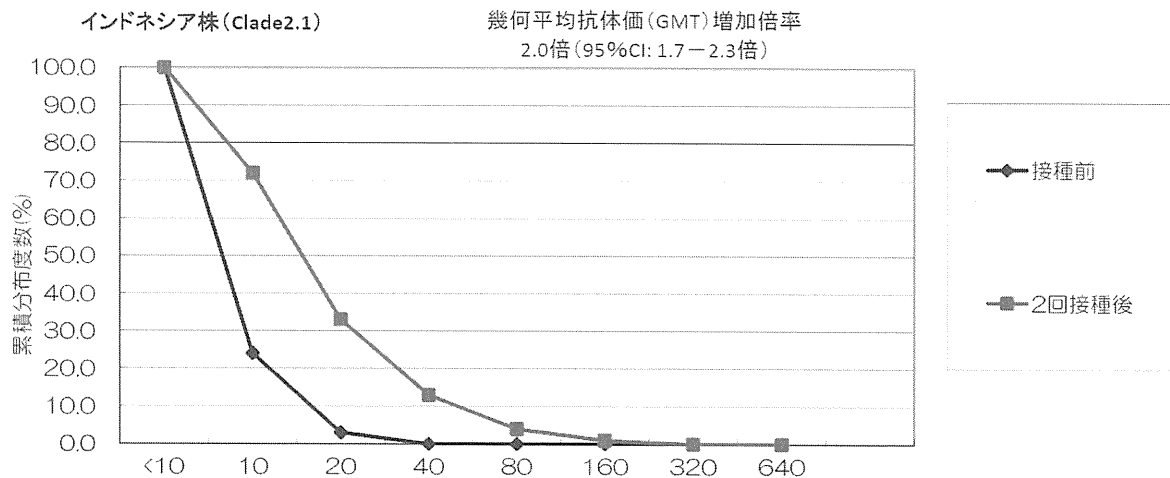


図 3

H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価の頻度分布と逆累積度数分布図
青海株

項目	回数	例数	抗体価							
			<10	10	20	40	80	160	320	640
NT抗体価	接種前		92	6	0	2	0	0	0	0
	2回接種後		40	26	20	11	2	1	0	0

項目	回数	例数	抗体価 ¹⁾								
			<10	10	20	40	80	160	320	640	
NT抗体価	接種前		(0.70)	(1.00)	(1.30)	(1.60)	(1.90)	(2.20)	(2.51)	(2.81)	(3.11)
	2回接種後		100	8	2	2	0	0	0	0	0
			100	60	34	14	3	1	0	0	0

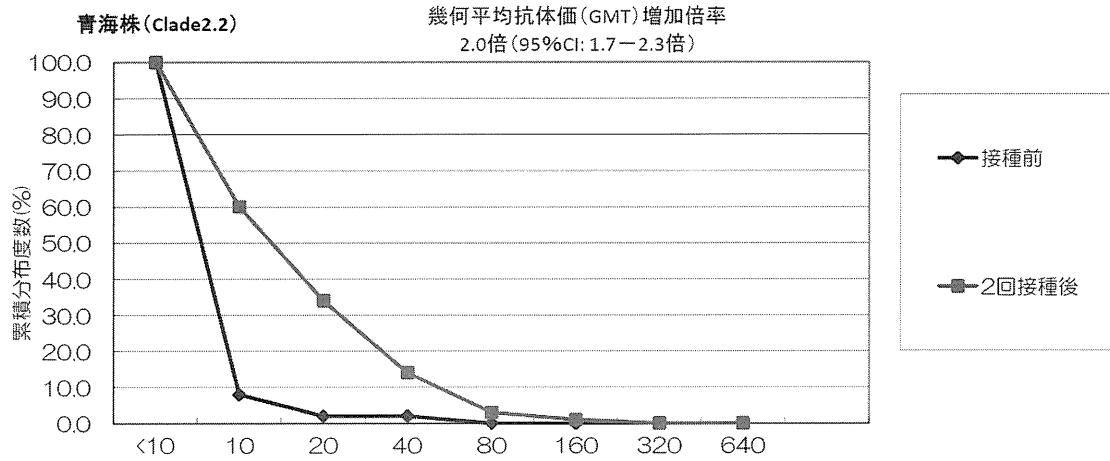
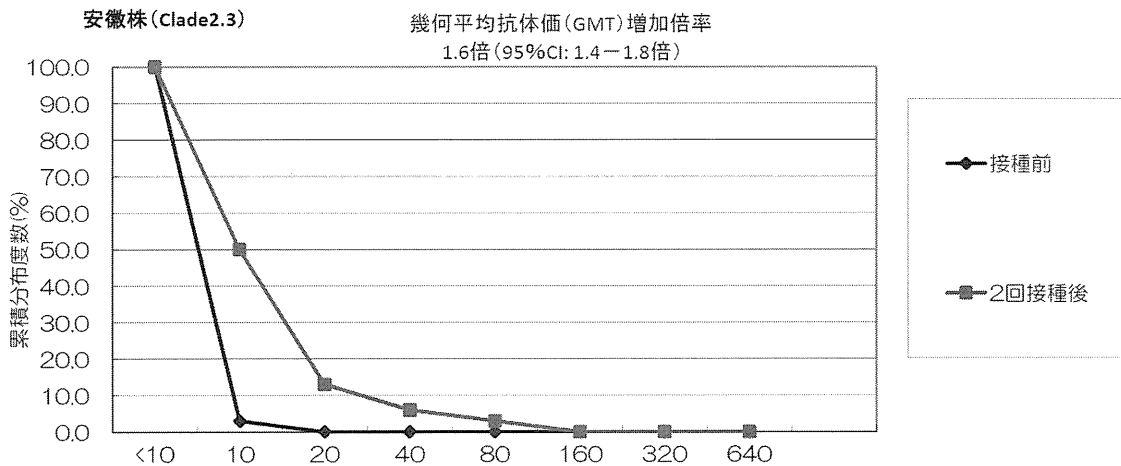


図 4

H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価の頻度分布と逆累積度数分布図
安徽株

項目	回数	例数	抗体価							
			<10	10	20	40	80	160	320	640
NT抗体価	接種前		97	3	0	0	0	0	0	0
	2回接種後		50	37	7	3	3	0	0	0

項目	回数	例数	抗体価 ¹⁾								
			<10	10	20	40	80	160	320	640	
NT抗体価	接種前		(0.70)	(1.00)	(1.30)	(1.60)	(1.90)	(2.20)	(2.51)	(2.81)	(3.11)
	2回接種後		100	3	0	0	0	0	0	0	0
			100	50	13	6	3	0	0	0	0



安全性評価

副反応

【1回目接種後】

発熱	2	(2%)
発赤 (赤み)	13	(13%)
腫脹 (腫れ)	5	(5%)
硬結 (しこり)	5	(5%)
疼痛 (痛み)	61	(61%)
熱感 (熱い)	6	(6%)
かゆみ	7	(7%)
頭痛 (頭が痛い)	5	(5%)
倦怠感 (だるい)	15	(15%)
鼻水 (はなみず)	5	(5%)
筋肉痛	3	(3%)
頸部痛	1	(1%)
右腎部痛	1	(1%)
右腕の違和感、重さ	1	(1%)
性欲減退	1	(1%)
刺入部に青あざ	1	(1%)
肩痛	1	(1%)

【2回目接種後】

発熱	3	(3%)
発赤 (赤み)	9	(9%)
腫脹 (腫れ)	3	(3%)
硬結 (しこり)	3	(3%)
疼痛 (痛み)	58	(58%)
熱感 (熱い)	0	(0%)
かゆみ	2	(2%)
頭痛 (頭が痛い)	11	(11%)
倦怠感 (だるい)	12	(12%)
鼻水 (はなみず)	11	(11%)
発熱・下痢	1	(1%)
はきけ	1	(1%)
左腕筋肉痛	1	(1%)
関節痛	1	(1%)
悪寒と発熱	1	(1%)
花粉症	1	(1%)
かぜ症状	1	(1%)

有害事象

【1回目接種後】

筋肉痛	1	(1%)
頸部痛	1	(1%)
右臀部痛	1	(1%)
右腕のだるさ	1	(1%)
性欲減退	1	(1%)
右腕の疼痛	1	(1%)
刺入部の紫斑	1	(1%)
インフルエンザ A 型	1	(1%)
肩痛	1	(1%)
浮動性めまい	1	(1%)
右手のこわばり	1	(1%)

【2回目接種後】

発熱	1	(1%)
嘔気	1	(1%)
(左腕) 筋肉痛	1	(1%)
感冒	1	(1%)
発熱	1	(1%)
花粉症	1	(1%)
下痢	1	(1%)

重篤な有害事象報告ならびに副反応報告 (A/H1N1pdmを対象とした「新型インフルエンザ予防接種後副反応報告書」の別表に準拠) として研究者間で共有した症例
該当症例なし

以上の結果からはベトナム株に引き続きインドネシア株を接種しても安全性の特段の問題はみられなかった。