

201225048A

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24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 庵原 俊昭

平成25(2013)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

庵原 俊昭 ----- 3

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

伊藤 澄信 ----- 11

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 39

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 43

I. 総括研究報告

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 独立行政法人国立病院機構三重病院 院長

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23年度から24年度にかけて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、2)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誘導効果ならびに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誘導効果の時間を検討する初回接種単回投与試験、ならびに3)安全性確認試験を実施した。24年度は安全性試験を継続するとともに、初回接種単回投与試験の半年後接種を実施した。その結果、初回単回接種株と2回目接種株の組み合わせで、基礎免疫誘導効果、交叉免疫性に差があることが明らかになった。安全性確認試験を含め3つの試験における安全性評価では安全性確認試験で39℃以上の発熱等がみられたが、因果関係を否定できない重篤な有害事象は発現しなかった(23年度実施分と合わせた接種者総数1,320名)。

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

松本 康 独立行政法人国立病院機構金沢医療センター 心臓外科部長

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

濱川 菜穂子 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主査
(23年度)

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)、アンフィ株 (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、アンフィ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、アンフィ株、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、アンフィ株、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することにより、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 (23 年度から引き続いている 3 試験分について記載)

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。前述研究に必要な数以上の 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アンフィ株でそれぞれ約 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、アンフィ株 (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化を図る。

各試験の目的の概略

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。

研究実施期間：

C. 研究結果及び考察(24年度に継続した初回単回投与試験と安全性試験のみ記載)

1) 初回単回投与試験

試験期間 平成24年1月～10月

被験者背景

施設名	初回接種株	接種予定株
旭川医療センター	ベトナム株	インドネシア株
九州医療センター	ベトナム株	ベトナム株
熊本医療センター	インドネシア株	ベトナム株
金沢医療センター	インドネシア株	インドネシア株

1回目接種各施設50名

	女性	男性
29歳以下	43 37.7%	25 29.1%
30歳代	28 24.6%	22 25.6%
40歳代	34 29.8%	25 29.1%
50歳代	9 7.9%	14 16.3%
60歳以上	0 0.0%	0 0.0%
合計	114 100.0%	86 100.0%

女性	114	57.0%	平均年齢	35.5歳
男性	86	43.0%	平均年齢	38.2歳

被験者の合併症

	人数	(割合)
合併症あり	32	16.0%
2回目を接種しなかった理由		
医師の判断	2	体調不良・感冒 2
転居・辞職	2	被験者都合 1
妊娠の可能性	2	同意撤回 1
合計		10

単回投与試験の有効性のまとめ

測定株 接種株	ベトナム株 Clade 1	インドネシア 株 Clade 2.1	チンハイ株 Clade 2.2	アンフィ株 Clade 2.3
ベトナム⇒インドネシア (解析例数=47)	3.61 (40%) (2.69-4.84)	1.73 (9%) (1.38-2.16)	2.19 (15%) (1.65-2.89)	1.86 (11%) (1.47-2.35)
ベトナム⇒ベトナム (解析例数=47)	15.08 (91%) (11.32-20.10)	1.63 (6%) (1.35-1.96)	4.12 (51%) (2.98-5.69)	2.35 (9%) (1.89-2.92)
インドネシア⇒ベトナム (解析例数=48)	6.08 (69%) (4.62-8.00)	7.34 (58%) (5.23-10.03)	5.99 (54%) (4.48-8.01)	6.92 (58%) (5.05-9.50)
インドネシア⇒インドネシア (解析例数=48)	6.83 (60%) (5.21-8.94)	12.34 (75%) (8.66-17.58)	9.65 (71%) (7.22-12.90)	5.91 (58%) (4.39-7.94)

上段は幾何平均抗体価 (GMT) 増加倍率 (中和抗体 40 倍以上の割合)
下段は (幾何平均変化率 95%信頼区間) を示す

(逆累積度数分布図は分担研究報告書参照)

有効性評価

ベトナム株あるいはインドネシア株を6ヶ月間隔で1回目と2回目に同種あるいは異種の4通りで接種した後、2回目接種3週後と接種前のベトナム株 (Clade1)、インドネシア株 (Clade2.1) 青海株 (Clade2.2)、アンフィ株 (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価を測定した。95%信頼区間を含めた幾何平均抗体価増加倍率計算した。

結果をまとめると以下の表の通りになった。初回単回接種株と2回目接種株の組み合わせで、基礎免疫誘導効果、交叉免疫性に差があることが明らかになった。

安全性評価

重篤な有害事象ならびに副反応報告、30分以内の有害事象報告は認めていない。ワクチン接種部位副反応発現頻度は異種株連続接種試験、安全性試験に比して高かったが、安全性に特段の問題はみられなかった (安全性情報の詳細は分担研究報告書参照)。

3) 安全性確認試験

試験期間 平成24年1月～10月

被験者背景

【ベトナム株-ベトナム株】

- 旭川医療センター：98名
- 仙台医療センター：5名
- 名古屋医療センター：196名
- 九州医療センター：139名

【インドネシア株-インドネシア株】

- 北海道医療センター：179名
- 東京医療センター：123名
- 金沢医療センター：118名
- 熊本医療センター：162名

(ベトナム株 438名、インドネシア株 582名)

女性	672	65.9%	平均年齢	34.2歳
男性	348	34.1%	平均年齢	39.0歳
	女性		男性	
29歳以下	317	47.2%	95	27.3%
30歳代	151	22.5%	83	23.9%
40歳代	116	17.3%	98	28.2%
50歳代	85	12.6%	62	17.8%
60歳以上	3	0.4%	10	2.9%
合計	672	100.0%	348	100.0%

被験者の合併症

	人数	(割合)
合併症あり	182	17.8%
接種者総数		
1回目接種者	1,020名	
2回目接種者	979名	
2回目を接種しなかった理由 (計41例)		
来院せず		15
1回接種後の副反応 (鼻汁、発熱、咳等) が強かったため		4
同意撤回		4
体調不良		4
医師の判断		3
被験者都合		3
妊娠の可能性		2
1回接種後他疾患で入院したため		1
季節性インフルエンザ罹患		1
湿疹出現		1
他疾患発症		1
他の予防接種を受けたため		1
日程調整不能		1
合計		41

安全性評価

ワクチン接種部位副反応ならびに全身反応、有害事象として別記された事象は局所反応の頻度を除いて異種株連続試験、初回接種単回投与試験と大きな差異は認められなかった (詳細は分担研究報告書参照)。

重篤な有害事象報告ならびに副反応報告として研究者間で共有した症例は表のとおりで5例の39℃以上の発熱、1例の末梢神経障害が報告されている。なお、重篤な有害事象報告の2例は因果関係が否定されており、因果関係の否定できない重篤な有害事象は発現していない。

症例番号	事象名	年齢	発症	因果
区分		性別	日	関係
1	副反応報告	39.0℃以上の発熱	51歳女性	接種日
2	副反応報告	39.0℃以上の発熱	32歳男性	翌日
3	副反応報告	39.0℃以上の発熱	38歳女性	翌日
4	副反応報告	39.0℃以上の発熱	26歳男性	2日後

5	副反応報告	39.0℃以上の発熱	45歳女性	2日後	
6	重篤な有害事象	子宮筋腫	44歳女性	2回目接種5日後	否定
7	副反応報告	末梢神経障害	55歳女性	接種4日後	
8	重篤な有害事象	右足関節外果骨折	49歳女性	10日後	否定

D. 結論

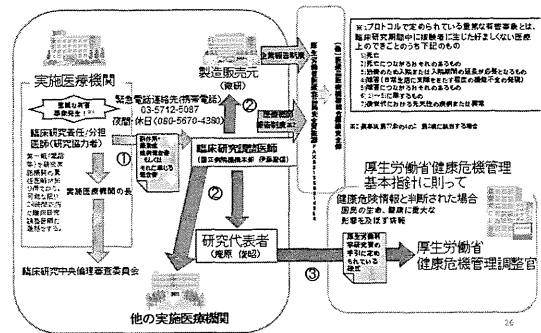
2008年、2010年に実施した「沈降新型インフルエンザワクチンのブースター効果に関する臨床試験」、「沈降インフルエンザワクチン H5N1 新規株による免疫原性・交叉免疫性を含めた追加接種効果に関する研究」で示唆された初期接種時と異なる株を接種することによって接種株と異なる株に対しても交叉免疫性を認め、異種株追加接種によるパンデミック対応の可能性、ならびに1回接種後、半年して同種あるいは異株を接種した場合の、免疫原性、交叉免疫性を検討し、初期接種の1回化による基礎免疫誘導効果（事前接種量の少量化）の可能性を探索することを目的に23年度から24年度にかけて1)ベトナム株(Clade1)、インドネシア株(Clade2.1)を3週間間隔で接種する異種株連続接種試験、2)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誘導効果ならびに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誘導効果の時間を検討する初回接種単回投与試験、ならびに3)安全性確認試験を実施した。24年度は安全性試験を継続するとともに、初回接種単回投与試験の半年後接種を実施した。その結果、初回単回接種株と2回目接種株の組み合わせで、基礎免疫誘導効果、交叉免疫性に差があることが明らかになった。安全性確認試験を含め3つの試験における安全性評価では安全性確認試験で39℃以上の発熱等がみられたが、因果関係を否定できない重篤な有害事象は発現しなかった（23年度実施分と合わせた接種者総数1,320名）。

E. 健康危険情報

下記の図に基づき対応したが、重篤な有害事象（入院）は明らかに因果関係がないと判断し、健

康危機管理官へは報告していない。

重篤な有害事象報告の流れ



F. 研究発表

- 濱川菜穂子、藤内 智、網島 優、三木 祐、樺山幸彦、堀部敬三、池田清延、菅 秀、清川哲志、岸原康浩、萩田麻代、吉岡恭子、伊藤澄信、庵原俊昭：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. 第 66 回国立病院総合医学会 2012. 11. 16-17, 神戸
- 落合 仁、高橋裕明、庵原俊昭：三重県亀山市におけるインフルエンザの流行とインフルエンザワクチン有効性の検討～2011/2012 シーズン～. 第 16 回日本ワクチン学会学術集会 2012. 11. 17-18 横浜
- 庵原俊昭、菅 秀、浅田和豊、二井立恵、伊佐地真知子、落合 仁、奥野良信：インフルエンザ HI 抗体とマイクロ中和 (MN) 抗体の互換性の検討. 第 16 回日本ワクチン学会学術集会 2012. 11. 17-18 横浜
- 二井立恵、伊佐地真知子、菅谷亜弓、二井 栄、庵原俊昭、高橋裕明、前田一洋、奥野良信：妊婦と乳児のインフルエンザ HI 抗体の経時的減衰についての検討. 第 16 回日本ワクチン学会学術集会 2012. 11. 17-18 横浜
- 長尾みづほ、藤澤隆夫、浅田和豊、菅 秀、庵原俊昭：インフルエンザワクチン接種後アナフィラキシーの原因解析. 第 16 回日本ワクチン学会学術集会 2012. 11. 17-18 横浜
- 長尾みづほ、藤澤隆夫、浅田和豊、菅 秀、庵原俊昭：インフルエンザワクチン接種後のアナフィラキシーと鶏卵アレルギーとの関連について. 第 44 回日本小児感染症学会 2012. 11. 24-25 北九州

G. 参考文献

- 1) 伊藤澄信：沈降インフルエンザ H5N1 型(高病原性鳥インフルエンザ)ワクチン. JIM: Journal of Integrated Medicine22(9): 676-677, 2012
- 2) 伊藤澄信 ワクチン治験における有害事象判定。ワクチンの市場動向と開発・製造実務集 P235-251 (株)技術情報協会 2012 東京
- 3) 伊藤澄信 ワクチン開発の臨床・非臨床ガイドラインについて。医薬品の品質管理とウイルス安全性 日本医薬品等ウイルス安全性研究会編 文光堂 2011 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1) H5N1 型インフルエンザワクチン及び感染防御キット
国際公開番号 W02012/164928A1 (2012/12/6 公開)
基礎出願番号 特願 2011-120221
発明者 伊藤澄信、庵原俊昭
出願人 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団
ワクチン接種株以外の H5N1 型インフルエンザウイルス感染を充分予防することができる H5N1 型インフルエンザワクチンを提供する。

II. 分担研究報告

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23年度から24年度にかけて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、2)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誘導効果ならびに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誘導効果の時間を検討する初回接種単回投与試験、ならびに3)安全性確認試験を実施した。24年度は安全性試験を継続するとともに、初回接種単回投与試験の半年後接種を実施した。その結果、初回単回接種株と2回目接種株の組み合わせで、基礎免疫誘導効果、交叉免疫性に差があることが明らかになった。安全性確認試験を含め3つの試験における安全性評価では安全性確認試験で39℃以上の発熱等がみられたが、因果関係を否定できない重篤な有害事象は発現しなかった（23年度実施分と合わせた接種者総数1,320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
樫山 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
松本 康	独立行政法人国立病院機構金沢医療センター	心臓外科部長
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
濱川 菜穂子	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主査

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)、アンフィ株 (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、アンフィ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、アンフィ株、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、アンフィ株、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することにより、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 (23 年度から引き続いている 3 試験分について記載)

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。前述研究に必要な数以上の 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アンフィ株でそれぞれ約 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、アンフィ株 (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化を図る。

各試験の目的の概略

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（200 mg/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 $^{\circ}$ 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 μ g、21 日目にインドネシア株 15 μ g 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			○		郵送・電話にて罹患を確認
	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		H5N1型インフルエンザ大流行後
許容範囲(日)		—		±7		±7		
		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	

1) 初回単回投与試験

試験期間 平成 24 年 1 月～10 月

被験者背景

施設名	初回接種株	接種予定株
旭川医療センター	ベトナム株	インドネシア株
九州医療センター	ベトナム株	ベトナム株
熊本医療センター	インドネシア株	ベトナム株
金沢医療センター	インドネシア株	インドネシア株

1 回目接種各施設 50 名

被験者の合併症

合併症	人数	(割合)
合併症あり	32	16.0%
高血圧	10	5.0%
脂質異常症	8	4.0%
糖尿病	2	1.0%
喘息などの呼吸器疾患	6	3.0%
その他	15	7.5%

年齢分布

年齢	女性		男性	
	人数	割合	人数	割合
29 歳以下	43	37.7%	25	29.1%
30 歳代	28	24.6%	22	25.6%
40 歳代	34	29.8%	25	29.1%
50 歳代	9	7.9%	14	16.3%
60 歳以上	0	0.0%	0	0.0%
合計	114	100.0%	86	100.0%
女性	114	57.0%	平均年齢 35.5 歳	
男性	86	43.0%	平均年齢 38.2 歳	

2 回目を接種しなかった理由

医師の判断	2
転居・辞職	2
妊娠の可能性	2
体調不良・感冒	2
被験者都合	1
同意撤回	1
合計	10

有効性評価

ベトナム株あるいはインドネシア株を 6 ヶ月間隔で 1 回目と 2 回目に同種あるいは異種の 4 通りで接種した後、2 回目接種 3 週間後と接種前のベトナム株 (Clade1)、インドネシア株 (Clade2.1) 青海株 (Clade2.2)、アンフィ株 (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価を測定した。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 5～20 に示した。

初回単回接種株と 2 回目接種株の組み合わせで、基礎免疫誘導効果、交叉免疫性に差があることが明らかになった。

結果をまとめると以下の通りになった。

単回投与試験の有効性のまとめ

測定株 接種株	ベトナム株 Clade 1	インドネシア株 Clade 2.1	チンハイ株 Clade 2.2	アンフィ株 Clade 2.3
ベトナム⇒インドネシア (解析例数=47)	3.61 (40%) (2.69-4.84)	1.73 (9%) (1.38-2.16)	2.19 (15%) (1.65-2.89)	1.86 (11%) (1.47-2.35)
ベトナム⇒ベトナム (解析例数=47)	15.08 (91%) (11.32-20.10)	1.63 (6%) (1.35-1.96)	4.12 (51%) (2.98-5.69)	2.35 (9%) (1.89-2.92)
インドネシア⇒ベトナム (解析例数=48)	6.08 (69%) (4.62-8.00)	7.34 (58%) (5.23-10.03)	5.99 (54%) (4.48-8.01)	6.92 (58%) (5.05-9.50)
インドネシア⇒インドネシア (解析例数=48)	6.83 (60%) (5.21-8.94)	12.34 (75%) (8.66-17.58)	9.65 (71%) (7.22-12.90)	5.91 (58%) (4.39-7.94)

上段は幾何平均抗体価 (GMT) 増加倍率 (中和抗体 40 倍以上の割合)
下段は (幾何平均変化率 95%信頼区間) を示す

初回 ベトナム株 半年後 インドネシア株接種

図5

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	50	35	11	3	1	0	0	0	0
	2回目接種前	49	38	6	2	2	1	0	0	0
	2回目接種後	47	10	0	18	12	4	3	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	50	100	30	8	2	0	0	0	0
	2回目接種前	49	100	22	10	6	2	0	0	0
	2回目接種後	47	100	79	79	40	15	6	0	0

1) : ()内は対数変換値(Log10)

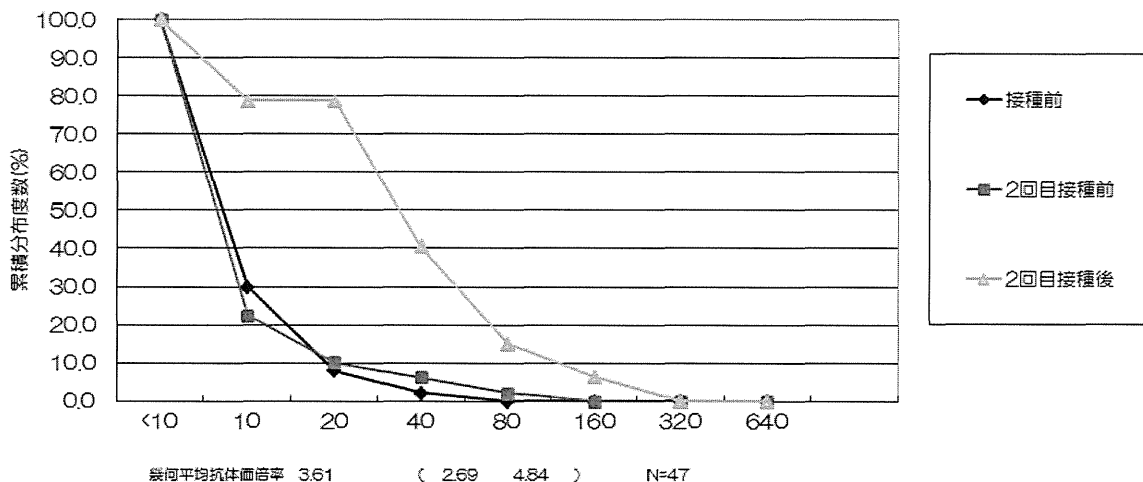


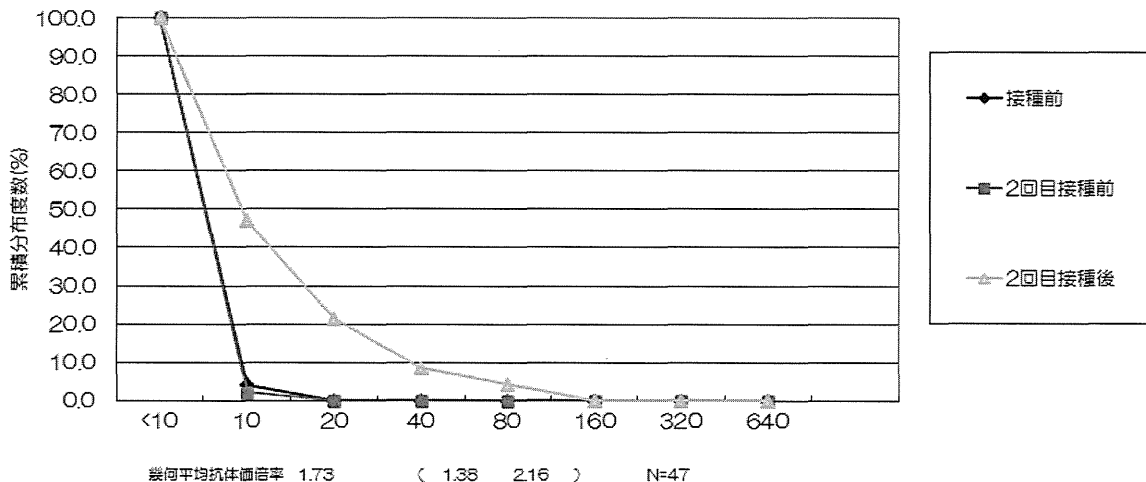
図6

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	50	48	2	0	0	0	0	0	0
	2回目接種前	49	48	1	0	0	0	0	0	0
	2回目接種後	47	25	12	6	2	2	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	50	100	4	0	0	0	0	0	0
	2回目接種前	49	100	2	0	0	0	0	0	0
	2回目接種後	47	100	47	21	9	4	0	0	0

1) : ()内は対数変換値(Log10)



初回 ベトナム株 半年後 インドネシア株接種

図 7

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
チンハイ株 ベトナムーインドネシア株

1): ()内は対数変換値(Log10)

項目	回数	例数	抗体価								
			<10	10	20	40	80	160	320	640	
NT抗体価	接種前	50	49	1	0	0	0	0	0	0	
	2回目接種前	49	45	3	0	0	1	0	0	0	
	2回目接種後	47	25	2	13	4	2	1	0	0	
			抗体価 ¹⁾								
			<10	10	20	40	80	160	320	640	
			(0.70)	(1.00)	(1.30)	(1.60)	(1.90)	(2.20)	(2.51)	(2.81)	(3.11)
NT抗体価	接種前	100	2	0	0	0	0	0	0	0	
	2回目接種前	100	8	2	2	2	0	0	0	0	
	2回目接種後	100	47	43	15	6	2	0	0	0	

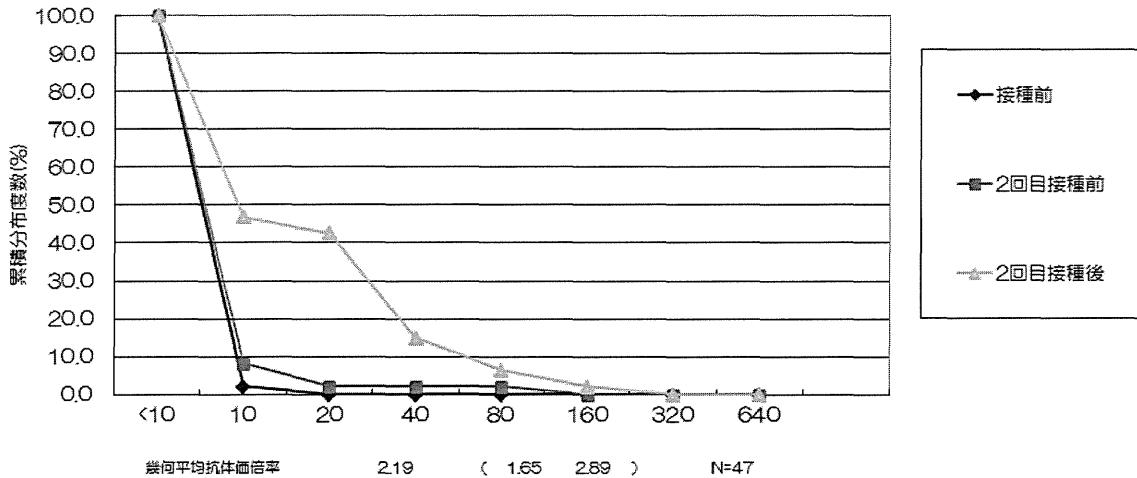


図 8

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
アンフィ株 ベトナムーインドネシア株

1): ()内は対数変換値(Log10)

項目	回数	例数	抗体価								
			<10	10	20	40	80	160	320	640	
NT抗体価	接種前	50	50	0	0	0	0	0	0	0	
	2回目接種前	49	46	3	0	0	0	0	0	0	
	2回目接種後	47	24	11	7	3	0	0	0	0	
			抗体価 ¹⁾								
			<10	10	20	40	80	160	320	640	
			(0.70)	(1.00)	(1.30)	(1.60)	(1.90)	(2.20)	(2.51)	(2.81)	(3.11)
NT抗体価	接種前	100	0	0	0	0	0	0	0	0	
	2回目接種前	100	6	0	0	0	0	0	0	0	
	2回目接種後	100	49	26	11	4	0	0	0	0	

