

201318059A

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 株）の新規株の有効性、安全性
ならびに至適接種間隔ならびに異種株に対する交叉免疫性の検討

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 庵原 俊昭

平成 26（2014）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株）の新規株の有効性、安全性ならびに至適接種間隔 ならびに異種株に対する交叉免疫性の検討 -----1 庵原 俊昭	1
II. 分担研究報告	
沈降インフルエンザワクチン（H5N1株）の新規株の有効性、安全性ならびに至適接種間隔 ならびに異種株に対する交叉免疫性の検討 -----7 伊藤 澄信	7
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	99
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	103

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 株) の新規株の

有効性、安全性ならびに至適接種間隔ならびに異種株に対する交叉免疫性の検討

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

2007 年秋に承認された沈降インフルエンザワクチン H5N1 (H5N1 ワクチン) は、ベトナム株 (クレード 1) を用いて開発された。その後世界各地の H5N1 株の流行状況から、国家備蓄ワクチンとしてベトナム株に加えて、インドネシア株 (クレード 2.1)、アンフィ株 (クレード 2.3)、チンハイ株 (クレード 2.2) を用いて製造されてきた。今までの成果では、株が異なっても 3 週間隔で 2 回接種すれば、効果的な基礎免疫は誘導されること、基礎免疫終了後 6 ヶ月以上あけて 1 回追加接種すると、効果的な追加免疫と幅広い交叉免疫が誘導されること、6 ヶ月間隔で 2 回接種すれば、基礎免疫だけではなく幅広い交叉免疫も誘導される可能性があることが示された。

2012 年度には H5N1 株の流行状況からクレード 2.2 であるが、チンハイ株と抗原性が異なるエジプト株を用いて H5N1 ワクチンが製造された。本研究では、1) 新たに製造されたエジプト株の免疫原性を確認すること、2) 初期 2 回接種間隔を 2 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月としたときの免疫原性と交叉免疫性を検討し、至適接種間隔を検討すること、3) エジプト株の安全性を確認すること、を目的とした。

目的 1) に対しては 50 名を対象に、目的 2) に対しては 90 名 (各群 30 名) を対象にワクチンを接種し、2 回目接種後 3 週目の採血を終了した。抗体価の測定は 2014 年度に行う予定である。目的 3) に対しては、「新型インフルエンザ等対策ガイドライン」の「予防接種に関するガイドライン」に基づき、トリインフルエンザ A (H5N1) ウイルスを扱う研究者、トリインフルエンザ発生時に防疫業務等に従事する者、医療従事者、積極的疫学調査に従事する者、指定公共機関等で国民生活及び国民経済の安定に寄与する業務に従事する者を対象に、1 回目 436 名、2 回目 416 名に接種した。データの回収ができた症例では、今までのワクチン株と予測される副反応の出現率は同等で有り、重篤な有害事象を認めていない。

A. 研究目的

2007 年秋に承認された、不活化全粒子ウイルスにアルミニウムをアジュバントとして加えた沈降インフルエンザワクチン H5N1 (H5N1 ワクチン) は、ベトナム株 (クレード 1) を用いて開発された。その後世界各

地の H5N1 株の流行状況から、国家備蓄ワクチンとしてベトナム株に加えて、インドネシア株 (クレード 2.1)、アンフィ株 (クレード 2.3)、チンハイ株 (クレード 2.2) を用いて製造されてきた。今までの成果では、株が異なっても 3 週間隔で 2 回接種す

れば、効果的な基礎免疫は誘導されること、基礎免疫終了後 6 ヶ月以上あけて追加接種すると、効果的な追加免疫と幅広い交叉免疫が誘導されること、6 ヶ月間隔で 2 回接種すれば、基礎免疫だけではなく幅広い交叉免疫も誘導される可能性があることが示された。

2012 年度に国家備蓄ワクチンとして製造されたエジプト株（クレード 2.2）は、アンフィ株と同じクレードであるが、免疫原性が異なっていた。本研究では、1）新たに製造されたエジプト株の免疫原性を確認すること、2）初期 2 回接種間隔を 2 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月としたときの免疫原性と交叉免疫性を検討し、至適接種間隔を検討すること、3）エジプト株の安全性を確認すること、を目的とした。

B. 研究方法

（1）エジプト株免疫原性確認試験

H5N1 ワクチンの接種歴がない健常成人 50 名を対象に、3 週間隔で 2 回接種した。初回接種前と 2 回目接種 3 週後に採血し、エジプト株等に対する中和抗体価を測定する。また、将来のトリにおける H5N1 ウイルスの変異、および H5N1 由来株のパンデミックに備え、採取した血清を保存する。

（2）初期 2 回至適接種間隔検討試験

接種間隔を 60 日、90 日、180 日とし、各グループ 30 名の計 90 名の健常者を対象に、エジプト株ワクチンを 2 回接種する。初回接種前、2 回目接種 3 週後に採血し、エジプト株に加えて、ベトナム株、インドネシア株、アンフィ株の中和抗体価を測定する。本研究でも、将来のパンデミック等に備え、採取した血清を保存する。

（3）安全性確認試験

「新型インフルエンザ等対策ガイドライ

ン」の「予防接種に関するガイドライン」に基づき、トリインフルエンザ A (H5N1) ウイルスを扱う研究者、トリインフルエンザ発生時に防疫業務等に従事する者、医療従事者、積極的疫学調査に従事する者、指定公共機関等で国民生活及び国民経済の安定に寄与する業務に従事する者 1000 人を対象に、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）、脳炎、ギランバレー症候群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。なお、エジプト株免疫原性試験、初期 2 回至適接種間隔検討試験に参加した人も、安全性確認試験と同様の方法で安全性を確認する。

（倫理）

本試験では薬事法承認外の投与方法による研究が含まれているため、臨床研究に関する倫理指針に従い、補償保険を購入して実施した。十分な安全性を確保するためもあり、ワクチン接種は原則として救急対応が可能な病院内で実施した。また、地域による影響を除外するために多施設で行った。

C. 研究結果

（1）エジプト株免疫原性確認試験

50 名に H5N1 ワクチンの 2 回接種および採血が終了し、次年度に中和抗体を測定する予定である。安全性も調査し、解析中である。

（2）初期 2 回至適接種間隔検討試験

各群 30 名ずつ、90 名に対して 2 回接種および 2 回の採血が終了し、次年度に種々の株に対する中和抗体測定を計画している。

（3）安全性確認試験

今までの研究では、用いる株が替わっても H5N1 インフルエンザワクチンの安全性は替わらないとされている。今回行った安全性確認試験では、当初の予定よりも接種希望者が

少なく、エジプト株の使用期限となる平成 26 年 4 月 15 日までに 1 回目を 436 名に接種し、2 回目を 416 名に接種した。1 回目接種者のうちデータが固定した 313 名の局所性反応は、発赤 13.1%、腫脹 3.2%、硬結 2.6%、疼痛 37.4%、熱感 2.6%、搔痒感 1.9%であり、全身性反応は、発熱 1.0%、頭痛 3.5%、倦怠感 7.7%、であり、重篤な有害事象は認められなかった。なお、2 回目接種のデータ固定は次年度に行う予定である。

D. 考察

H5N1 初回接種による免疫原性の特徴は、株が異なっても接種した株に対する抗体価は高く上昇するが、他の株に対する免疫原性が低い欠点があった。このため、パンデミック時には、パンデミックを起こした株またはパンデミックを起こした株との抗原性が近い株で接種することが求められている。

一方、初回接種後 6 ヶ月以上あけて追加接種すると、初回接種や追加接種時に用いた株以外にも幅広く、高い抗体が誘導される（交叉免疫性）。この結果を受け、H5N1 が新型インフルエンザとして出現するリスクが高いならば、指定公共機関等で国民生活及び国民経済の安定に寄与する業務に従事する者に前もって初回接種をしておき、H5N1 のパンデミック時に備蓄しているプレパンデミックワクチンを 1 回接種する方法は、効果的である。今回、この接種方式に賛同する 436 名を対象に安全性試験を行った。今回の安全性試験は、皮下接種よりも局所反応の出現率が低い筋肉注射で接種を行ったが、予測される副反応出現率は今までの結果と同等であった。この結果は、株が替わっても製造方法が同じならば副反応が増加しないことを示している。

平成 23 年度・24 年度に行った「沈降インフルエンザワクチン H5N1 を用いる対応（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」では、ベトナム株とインドネシア株を用い、4 種類の組み合わせで 3 週間隔および 6 ヶ月間隔でワクチン接種を行った。この結果では、3 週間隔でベトナム株とインドネシア株を接種しても、ベトナム株に対する抗体しか誘導しなかったが、インドネシア株を最初に接種し、6 ヶ月後にベトナム株を接種したところ、幅広い交叉免疫性が認められた。この結果は、ある間隔をあけて 2 回接種することで幅広い抗体が誘導されることを示しており、パンデミック当初は H5N1 ワクチンの不足が心配されているので、この接種方法は国民にとって有益な方法である。

今回の研究では、同じ株を用い、どのくらいの期間をあけて接種すれば、交叉免疫性が誘導できるかの検討を行っている。6 ヶ月よりも短い期間で幅広い交叉免疫性が誘導されるならば、パンデミック時に素早い対応により、発症リスクが軽減されると予測される。

E. 結論

エジプト株免疫原性試験および初期 2 回至適接種間隔検討試験は計画通り行われており、今年度は各株に対する中和抗体価を測定し、その結果を解析する。安全性確認試験では、次年度も新たに製造された H5N1 ワクチンを用い、症例を増して検討する予定である。

F. 健康危険情報

特記することはない。

G. 研究発表

(論文)

1) 高橋裕明、矢野拓弥、福田美和、山内昭則、大熊和行、庵原俊昭、中野貴司、松田 正、鳥越貞義、二井立恵、伊佐地真知子、渡辺正博、落合 仁、酒徳浩之、加藤 孝、前田一洋、奥野良信、神谷

齊：小児におけるインフルエンザ HA ワクチン接種量変更による効果と安全性の検討. 感染症誌 87:195-206, 2013

2) 庵原俊昭：インフルエンザワクチン. 小児看護 36:452-458, 2013

3) 庵原俊昭：乳幼児へのインフルエンザワクチン接種量の増量について. 小児内科 45:2037-2039, 2013

4) 矢野桂子、長尾みづほ、一見良司、庵原俊昭、中野貴司：インフルエンザ A(H1N1)pdm09 入院症例の臨床経過に関する検討. 日本プライマリ・ケア連合学会誌 36:160-165, 2013

(学会発表)

1) 長尾みづほ、藤澤隆夫、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調査. 第 116 回日本小児科学会学術集会 2013. 4. 19-21 広島

2) 菅 秀、長尾みづほ、藤澤隆夫、庵原俊昭：リアルタイムデータベースを用いたインフルエンザ症に入院症例の解析. 第 116 回日本小児科学会学術集会 2013. 4. 19-21 広島

3) 中山哲夫、鈴木英太郎、熊谷卓司、尾崎隆男、西村直子、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反応：感作の原因は何か？第 54 回日本臨床ウイルス学会 2013. 6. 8-9

4) 中村晴奈、長尾みづほ、浅田和豊、菅 秀、谷口清州、藤澤隆夫、庵原俊昭：多施設でのインフルエンザ入院症例の経年的検討. 第 45 回日本小児感染症学会総会・学術集会 2013. 10. 27-28 札幌

5) 長尾みづほ、二井立恵、伊佐地真知子、菅 秀、藤澤隆夫、庵原俊昭：インフル

エンザワクチン接種後の局所の腫脹について. 第 45 回日本小児感染症学会総会・学術集会 2013. 10. 27-28 札幌

6) 二井立恵、伊佐地真知子、庵原俊昭、高橋裕明、前田一洋、奥野良信：小児のインフルエンザワクチン接種量変更後の HI 抗体価の検討 (接種回数と接種時期). 第 17 回日本ワクチン学会学術集会 2013. 11. 30-12. 1 津

7) 二井理文、菅谷亜弓、二井 栄、二井立恵、庵原俊昭、池田智明、高橋裕明、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(2011/2012 シーズン). 第 17 回日本ワクチン学会学術集会 2013. 11. 30-12. 1 津

8) 大井由美子、尾本朋美、長尾みづほ、菅 秀、谷口清州、藤澤隆夫、庵原俊昭：麻酔が術前ワクチン接種の抗体反応に及ぼす影響. 第 17 回日本ワクチン学会学術集会 2013. 11. 30-12. 1 津

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

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)

総合研究分担報告書

沈降インフルエンザワクチン (H5N1 株) の新規株の

有効性、安全性ならびに至適接種間隔ならびに異種株に対する交叉免疫性の検討

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

2007 年秋に承認された沈降インフルエンザワクチン (H5N1 株) (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ベトナム株に加えて、インドネシア株 (Clade2.1)、アンフィ株 (Clade2.3)、チンハイ株 (Clade2.2)、エジプト株 (Clade2.2) を用いて製造されてきた。H5N1 ワクチンは新型インフルエンザが発生した際にパンデミックワクチンを製造するための一つの製造方法であるとともに、基礎免疫効果による重篤化予防も期待されている。2008 年以降実施された 3 つの研究班により、健康成人を対象に延べ 7,442 名に接種され、いずれの株を用いても基礎免疫効果は誘導される、初期 2 回接種後、半年以上して追加接種すると他の株に対する交叉免疫性がみられる、同種株の初期 2 回の接種間隔について、3 週間よりも 6 か月にした方が抗体価が高く上昇し、かつ交叉免疫性が出現すること、初期接種が 1 回では不十分である可能性があること、異種株の接種の順番によって免疫原性が異なることなどが明らかになった。2010 年にチンハイ株を接種された被験者の保存血清を 2012 年に流行したエジプト株との HI 抗体価を感染症研究所で測定したところ、同じ Clade2.2 であっても、株によっては期待された防御抗体は得られていない。本研究ではまず、1) 新たに製造が開始されたエジプト株を承認治験と同様に抗体価の測定を行い免疫原性を確認すること、2) 初期 2 回接種間隔を 2 か月、3 か月、6 か月とした場合の基礎免疫誘導効果を検討し、至適接種間隔に関わる基礎データをを得るために 2013 年度に計 140 名 (エジプト株免疫原性確認試験 50 名、初期 2 回至適接種間隔検討試験各群 30 名) の健康成人に接種し、接種前、2 回接種 21 日後の血清を採取した。6 か月群の採血が終了後、抗体価を一括測定するため、結果は未着である。安全性確認試験では「新型インフルエンザ等対策ガイドライン」(平成 25 年 6 月 26 日新型インフルエンザ等及び鳥インフルエンザ等に関する関係省庁対策会議) の「予防接種に関するガイドライン」に基づき、鳥インフルエンザ A(H5N1) ウイルスを扱う研究者、鳥インフルエンザ発生時に防疫業務等に従事する者、医療従事者、積極的疫学調査に従事する者、指定公共機関等で国民生活及び国民経済の安定に寄与する業務に従事する者等 436 名を対象に 1 回目接種、416 名に 2 回目を接種した。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平成 26 年 4 月現在、安全性確認試験でじんましん 1 例の報告があるが、重篤な有害事象は発現していない (データ回収中のため未確定)。

研究協力者

樫山 幸彦 独立行政法人国立病院機構東京医療センター 臨床研究・治験推進室長
菅 秀 独立行政法人国立病院機構三重病院 臨床研究部長
島津 章 独立行政法人国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター長
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
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インフルエンザワクチン (H5N1 株) (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ベトナム株に加えて、インドネシア株 (Clade2.1)、アンフィ株 (Clade2.3)、チンハイ株 (Clade2.2) を用いて製造されてきた。H5N1 ワクチンは新型インフルエンザが発生した際にパンデミックワクチンを製造するための一つの製造方法であるとともに、発生後、有効性が期待される場合、まず特定接種対象者に接種するためのプレパンデミックワクチンとして備蓄されている。2008 年、2010 年、2011-12 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」、「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」で健康成人を対象に延べ 7,442 名に接種され、いずれの株を用いても基礎免疫効果は誘導される、初期 2 回接種後、半年以上して追加接種すると他の株に対する交叉免疫性がみられる、同種株の初期 2 回の接種間隔について、3 週間よりも 6 か月にした方が抗体価が高く上昇し、かつ交叉免疫性が出現することがわかっている。初期接種が 1 回では不十分である可能性があること、異種株の接種の順番によって免疫原性が異なることなどが明らかになってきた。2010 年にチンハイ株を接種された被験者の保存血清を 2012 年に流行したエジプト株との HI 抗体価を測定したところ、同じ Clade2.2 であっても、株によっては期待された防御抗体は得られていない。本研究ではまず、1) 新たに製造が開始されたエジプト株を承認治験と同様に抗体価の測定を行い免疫原性を確認すること、2) 初期 2 回接種間隔を 2 か月、3 か月、6 か月とした場合の基礎免疫誘導効果を検討し、至適接種間隔に関わる基礎データを得る、3) 安全性データの蓄積のために、新たに 1,000 名の健康人に接種すると同時に、H5N1 インフルエンザが流行した場合にワクチンの有効性を判断するためのコホートを形成する。

B. 研究方法

本研究では、平成 24 年度に製造し、製剤化した H5N1 ワクチンのエジプト株を用い、過去に H5N1 ワクチン接種していない者を対象とする。なお、

エジプト株についてはヒトに対する接種経験はない。

エジプト株免疫原性確認試験は、健康者 50 名を対象とし 3 週間隔で 2 回接種する。初回接種前と 2 回目接種 3 週後に採血を行い、接種株であるエジプト株に対する中和抗体価を測定する。また、将来、野生のトリにおける H5N1 の流行株の変異あるいはパンデミック発現時に流行株などを持ちいた抗体価の測定を行うためにあらかじめ被験者の同意のもとに保存する。なお、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 (2 回目接種前) 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確認済みであるので本試験では検討しない。

初期 2 回至適接種間隔検討試験は、接種間隔を 60 日、90 日、180 日として各グループ 30 名の計 90 名の健康者を対象として実施する。初回接種前と 2 回目接種 3 週後に採血を行い、接種株であるエジプト株の中和抗体価を測定する。なお、他の株に対する交叉免疫性も検討するために、被験者の同意を得て血清を保存する。エジプト株免疫原性確認試験の結果をコントロールとして、幾何平均抗体価増加倍率を検討し、至適接種間隔の検討を行う。

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、免疫原性に差はないが、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、2011-12 年の H5N1 ワクチン研究と同様、筋肉内接種で実施する。2008 年 H5N1 ワクチン研究ではインドネシア株とアンフィ株それぞれ約 3,000 人、2011-12 年研究ではベトナム株 438 人、インドネシア株 582 人、計 1020 人の安全性データが集積されている。エジプト株については接種経験がないので 1,000 人を対象に安全性のデータの集積を行う。安全性確認試験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・バレー症候群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。また、仮に一定期間内にパンデミックが発現した場合には、感染防御あるいは重症化阻止を中心とした有効性の検討が行えるように接種時に同意を取得する。安全性確認試験においては「新型インフルエンザ等対策ガイドライン」の「予防接種に関するガイドライン」に記載のある対象者の範囲内で幅広く被験者を募集するために 2 か年にわたって被験者を募集する。

本試験の実施に当たっては薬事法承認外の投

与方法となる試験も含まれるが、臨床研究に関する倫理指針に従い、補償保険を購入して実施する。十全な安全性を確保するためもあり、ワクチン接種は原則として救急対応の可能とするため、臨床研究に関する倫理指針の定める倫理審査が実施できる病院内での接種を原則とする。また、地域による影響を除外するために多施設で行い、エジプト株免疫原性確認試験および初期2回至適接種間隔検討試験の3群も合わせた140名をランダム化して実施する。

安全性試験については25、26年度合わせて1,000人を目標に実施予定である

各試験の目的の概略

1) エジプト株免疫原性確認試験：

平成24年度に製造し、製剤化した阪大微生物病研究会製のエジプト株(Clade2.2)は、ヒトにおける免疫原性の確認がされていないので、ワクチン接種前と製造販売承認された用法・用量に従って、3週間隔で2回筋肉内接種3週後の免疫原性および安全性を確認する。

2) 初期2回至適接種間隔検討試験：

初期2回接種間隔を60日、90日、180日とした場合の基礎免疫誘導効果を検討し、至適接種間隔に関わる基礎データを取得する。

3) 安全性確認試験：

エジプト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。本研究では「新型インフルエンザ等対策ガイドライン」(平成25年6月26日新型インフルエンザ等及び鳥インフルエンザ等に関する関係省庁対策会議)の「予防接種に関するガイドライン」に基づき、鳥インフルエンザA(H5N1)ウイルスを扱う研究者、鳥インフルエンザ発生時に防疫業務等に従事する者、医療従事者、積極的疫学調査に従事する者、指定公共機関等で国民生活及び国民経済の安定に寄与する業務に従事する者等を接種対象者とし、問題点を検討する。

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20歳以上のワクチン未接種者
- 2) 接種後5年間の追跡調査を承諾する者
- 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か月以内(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(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)】

- 1) 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、ホスホマイシンナトリウム、ゲンタマイシン硫酸塩、ミノサイクリン塩酸塩、ジベカ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
- 2) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- 3) これまでの予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- 4) 過去にけいれんの既往のある者
- 5) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- 6) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
- 7) 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。
- 8) 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 「ビケン」

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/Egypt/N03072/2010 (H5N1) (IDCDC-RG 29) を HA 含量(相当値)として 30・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）
- 2) 他のワクチン
但し初期 2 回至適間隔検討試験の被験者は以下の期間は併用可とする。
 - ・生ワクチン：初回接種後 7 日後から 2 回目接種予定日の 28 日前まで
 - ・不活化ワクチン：初回接種後 7 日後から 2 回目接種予定日の 14 日前まで
- 3) 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℃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。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：

2013 年 9 月～2014 年 12 月

個別試験毎に異なる計画書概要

1) エジプト株免疫原性確認試験

用法・用量：

沈降インフルエンザワクチン（H5N1 株） 0 日目
 および 21 日目にエジプト株 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
- 国立病院機構三重病院
- 国立病院機構京都医療センター
- 国立病院九州医療センター

目標症例数：50 名

エジプト株免疫原性確認試験 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	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						郵送・電話にて 罹患を確認
	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 (腋窩体温測定、 有害事象観察)		○ ○ △		○ ○ △	△		

○：必須、△：有害事象が生じた場合、網掛け：被験者来院日

*1：ワクチン初回接種日（Visit①）を Day0 とする。

*2：文書同意はワクチン接種-7 日~1 回目接種前までに取得する。

*3：ワクチン接種約 30 分後に実施する。

*4：1 回目接種時の健康観察日誌は Visit②で回収する。

2 回目接種時の健康観察日誌は Visit③で回収する。ただし、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。

2) 初期2回至適接種間隔検討試験

用法・用量：

初期2回接種間隔を60日、90日、180日とした場合の基礎免疫誘導効果を検討し、至適接種間隔に関わる基礎データを得ること。

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

国立病院機構三重病院

国立病院機構京都医療センター

国立病院九州医療センター

目標症例数：接種間隔 60 日、90 日、180 日の各群 30 名ずつ、計 90 名

初期2回至適接種間隔検討試験 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~		60 or 90 or 180	61~67 or 91~97 or 181~187	68~ or 98~ or 188~	81 or 111 or 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}						郵送・電話にて罹患を確認		
	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} (腋窩体温測定、有害事象観察)		○	○	△		○	○	△	△

○：必須、△：有害事象が生じた場合、網掛け：被験者来院日

*1：ワクチン初回接種日 (Visit①) を Day0 とする。

*2：文書同意はワクチン接種-7日~1回目接種前までに取得する。

*3：ワクチン接種約30分後に実施する。

*4：1回目接種時の健康観察日誌は Visit②で回収する。

2回目接種時の健康観察日誌は Visit③で回収する。ただし、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。

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) エジプト株を 0、21 日目に筋肉内接種 (計 2 回、1 回接種量 15 μg)

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：

- 国立病院機構東京医療センター
- 国立病院機構三重病院
- 国立病院機構京都医療センター
- 国立病院九州医療センター

目標症例数：1,000 名 (2 年間)

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							
		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 (腋窩体温測定、有害事象観察)		○	○	△		○	○	△	2回目接種 28日後まで記載	

○：必須、△：有害事象が生じた場合、網掛け：被験者来院日

*1：ワクチン初回接種日 (Visit①) を Day0 とする。

*2：文書同意はワクチン接種-7日~1 回目接種前までに取得する。

*3：ワクチン接種約 30 分後に実施する。

*4：1 回目接種時の健康観察日誌は Visit②で回収する。

2 回目接種時の健康観察日誌は Visit③で回収する。ただし、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。

*5：診察が困難な場合は、郵送で健康観察日誌を回収する。

【結果】

1) エジプト株免疫原性確認試験

試験期間 平成 25 年 9 月～平成 26 年 12 月

ワクチン接種は平成 25 年 11 月中に終了し、抗体価用採血も 12 月までに終了したが、抗体価の測定は初期 2 回至適接種間隔検討試験と合わせて一括して測定するため、初期 2 回至適接種間隔検討試験の 6 か月間隔群の接種、抗体価採血が 26 年度になるため、本年度の報告書には未記載となっている（当初予定通り）。

2) 初期 2 回至適接種間隔検討試験

試験期間 平成 25 年 9 月～平成 26 年 12 月

ワクチン接種は平成 25 年 9 月に開始した。

エジプト株免疫原性確認試験と初期 2 回至適接種間隔検討試験は添付文書の用法・用量と接種間隔が異なるだけであるため、エジプト株免疫原性確認試験を 1 群として全体 140 名の被験者を免疫原性確認試験 50 名、初期 2 回至適接種間隔検討試験 60 日群 30 名、90 日群 30 名、180 日群 30 名の 4 群に無作為に群分けを行った。そのため、被験者背景は両試験の合計として記載した。

被験者背景

1 回目接種被験者数					
	3 週 間 後	60 日 後	90 日 後	180 日 後	計
東京医療センター	10	10	10	10	40
京都医療センター	10	10	10	10	40
九州医療センター	10	10	10	10	40
三重病院	20	0	0	0	20
計	50	30	30	30	140

年齢分布

	女性		男性	
	人数	割合	人数	割合
29 歳以下	32	39.5%	24	40.7%
30 歳代	22	27.2%	15	25.4%
40 歳代	19	23.5%	12	20.3%
50 歳代	8	9.9%	8	13.6%
60 歳以上	0	0.0%	0	0.0%
合計	81	100.0%	59	100.0%
女性	81	57.9%	平均 年齢	35.0 歳
男性	59	42.1%	平均 年齢	34.9 歳

被験者の合併症

	人数	(割合)
治療中疾患あり	16	11.4%
高血圧	4	2.9%
脂質異常症	2	1.4%
糖尿病	3	2.1%
喘息などの呼吸器疾患	1	0.7%
その他	12	8.6%
その他の疾患数は 13（1 人に 2 件以上の合併もあり）		

気管支喘息がある人 1

同意取得後ワクチン未接種者数 4

同意取得後に被験者自身が臨床研究参加を撤回 3
除外基準に抵触することが判明 1

2 回目ワクチン未接種者数

該当なし

2 回目抗体価採血未実施者数

異動の為、抗体価採血ができなかった。 1

併用禁止薬使用のための逸脱 2

安全性評価

【1回目接種後】 接種者総数 140名

ワクチン接種部位副反応

担当医が因果関係ありと判定した事象

発赤 (赤み) 10059079/ワクチン接種部位紅斑/Vaccination site erythema	36 (25.7%)	
腫脹 (腫れ) 10069620/ワクチン接種部位腫脹/Vaccination site swelling	25 (17.9%)	
硬結 (しこり) 10065117/ワクチン接種部位硬結/Vaccination site induration	17 (12.1%)	
疼痛 (痛み) 10068879/ワクチン接種部位疼痛/Vaccination site pain	79 (56.4%)	軽度 70、中等度 9
熱感 (熱い) 10069624/ワクチン接種部位熱感/Vaccination site warmth	20 (14.3%)	軽度 20
かゆみ 10068881/ワクチン接種部位そう痒感/Vaccination site pruritus	14 (10.0%)	中等度 13、高度 1

担当医が因果関係なしと判断した事象

疼痛 (痛み) 10068879/ワクチン接種部位疼痛/Vaccination site pain	2 (1.4%)	
かゆみ 10068881/ワクチン接種部位そう痒感/Vaccination site pruritus	1 (0.7%)	

全身反応

担当医が因果関係ありと判定した事象

発熱 (37.5℃以上) 10037660/発熱/Pyrexia	1 (0.7%)	
頭痛 (頭が痛い) 10019211/頭痛/Headache	8 (5.7%)	軽度 5、中等度 3
倦怠感 (だるい) 10025482/倦怠感/Malaise	22 (15.7%)	軽度 18、中等度 3
鼻水 (はなみず) 10039101/鼻漏/Rhinorrhoea	7 (5.0%)	軽度 4、中等度 2、高度 1

担当医が因果関係なしと判断した事象

発熱 (37.5℃以上) 10037660/発熱/Pyrexia	0 (0%)	
頭痛 (頭が痛い) 10019211/頭痛/Headache	2 (1.4%)	軽度 2
倦怠感 (だるい) 10025482/倦怠感/Malaise	2 (1.4%)	軽度 1、中等度 1
鼻水 (はなみず) 10039101/鼻漏/Rhinorrhoea	7 (5.0%)	軽度 6、中等度 1

【2回目接種後】ワクチン接種部位副反応（未確定データ）

担当医が因果関係ありと判定	3週間後	60日後	90日後	180日後	計
発赤（赤み）10059079/ワクチン接種部位紅斑/Vaccination site erythema	10	2	3	1	16 (12.3%)
腫脹（腫れ）10069620/ワクチン接種部位腫脹/Vaccination site swelling	4	2	0	2	8 (6.2%)
硬結（しこり）10065117/ワクチン接種部位硬結/Vaccination site induration	5	3	0	0	8 (6.2%)
疼痛（痛み）10068879/ワクチン接種部位疼痛/Vaccination site pain	22 (軽21) (中1)	10 (軽10)	7 (軽5) (中2)	6 (軽4) (中2)	45 (34.6%)
熱感（熱い）10069624/ワクチン接種部位熱感/Vaccination site warmth	1 (中1)	0	2 (中2)	2 (中2)	5 (3.8%)
かゆみ10068881/ワクチン接種部位そう痒感/Vaccination site pruritus	4 (中4)	1 (中1)	2 (中2)	1 (中1)	8 (6.2%)

2回目接種者140名のうち、データが固定した130名の集計 因果関係なしと判定した事象はなし。

()内は重症度の内訳 軽：軽度、中：中等度

【2回目接種後】全身反応（未確定データ）

担当医が因果関係ありと判断	3週間後	60日後	90日後	180日後	計
発熱（37.5℃以上）10037660/発熱/Pyrexia	0	1	0	0	1 (0.8%)
頭痛（頭が痛い）10019211/頭痛/Headache	5 (軽4) (中1)	0	1 (軽1)	0	6 (4.6%)
倦怠感（だるい）10025482/倦怠感/Malaise	4 (軽3) (中1)	2 (軽1) (高1)	0	1	7 (5.4%)
鼻水（はなみず）10039101/鼻漏/Rhinorrhoea	4 (軽3) (中1)	1	0	0	5 (3.8%)

担当医が因果関係なしと判断	3週間後	60日後	90日後	180日後	計
倦怠感（だるい）10025482/倦怠感/Malaise	0	0	0	3	3 (2.1%)
鼻水（はなみず）10039101/鼻漏/Rhinorrhoea	0	0	0	3	3 (2.1%)

2回目接種者140名のうち、データが固定した130名の集計

()内は重症度の内訳 軽：軽度、中：中等度、高：高度

【1回目接種後】 有害事象として別記された安全性情報（一部、健康観察日誌情報と重複）
 担当医による因果関係別、重症度別（PTで表示）
 因果関係あり

SOC	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
10007541/心臓障害 /Cardiac disorders	10003119/不整脈 /Arrhythmia (1例)			
10015919/眼障害/Eye disorders	10000173/眼の異常感 /Abnormal sensation in eye (1例)			
10018065/一般・全身障害 および投与部位の状態 /General disorders and administration site conditions	10016334/熱感/Feeling hot (1例) 10008531/悪寒/Chills (1例) 10022052/注射部位内出血 /Injection site bruising (1例)			
10028395/筋骨格系および結合組織障害 /Musculoskeletal and connective tissue disorders	10003239/関節痛 /Arthralgia (1例)	10028836/頸部痛/Neck pain (1例) 10003239/関節痛 /Arthralgia (1例)		
10038738/呼吸器、胸郭および縦隔障害 /Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		10003553/喘息/Asthma (1例)		

因果関係なし

SOC	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
10018065/一般・全身障害 および投与部位の状態 /General disorders and administration site conditions	10025482/倦怠感/Malaise (3例) 10069484/ワクチン接種部位内出血/Vaccination site bruising (1例)			
10021881/感染症および寄生虫症/Infections and infestations	10040753/副鼻腔炎 /Sinusitis (1例)			
10028395/筋骨格系および結合組織障害 /Musculoskeletal and connective tissue disorders	10028411/筋肉痛/Myalgia (1例)	10028391/筋骨格痛 /Musculoskeletal pain (1例)		
10029205/神経系障害 /Nervous system disorders	10019211/頭痛/Headache (1例)			
10038738/呼吸器、胸郭および縦隔障害 /Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10068319/口腔咽頭痛 /Oropharyngeal pain (1例) 10039101/鼻漏 /Rhinorrhoea (2例)	10068319/口腔咽頭痛 /Oropharyngeal pain (1例) 10003553/喘息/Asthma (1例) 10046306/上気道感染 /Upper respiratory tract infection (2例)		

【2回目接種後】（未確定データ）2回目接種者140名のうち、データが固定した130名の集計有害事象として別記された安全性情報（一部、健康観察日誌情報と重複）
 担当医による因果関係別、重症度別（PTで表示）
 因果関係あり

SOC	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
10018065/一般・全身障害 および投与部位の状態 /General disorders and administration site conditions	10016334/熱感/Feeling hot (1例)	10008531/悪寒/Chills (1例)		
10028395/筋骨格系およ び結合組織障害 /Musculoskeletal and connective tissue disorders	10028836/頸部痛/Neck pain (1例)	10003239/関節痛 /Arthralgia (1例)		

因果関係なし

SOC	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
10005329/血液およびリ ンパ系障害/Blood and lymphatic system disorders	10025197/リンパ節症 /Lymphadenopathy (1例)			
10015919/眼障害/Eye disorders		10010744/アレルギー 性結膜炎 /Conjunctivitis allergic (1例)		
10017947/胃腸障害 /Gastrointestinal disorders		10042128/口内炎 /Stomatitis (1例)		
10021881/感染症および 寄生虫症/Infections and infestations	10012742/感染性下痢 /Diarrhoea infectious (1 例)	10011781/膀胱炎 /Cystitis (1例) 10022000/インフルエ ンザ/Influenza (1例)		
10038738/呼吸器、胸郭お よび縦隔障害 /Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		10068319/口腔咽頭痛 /Oropharyngeal pain (1例)		

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。

接種後30分以内に発現した有害事象

【1回目接種後】

熱感軽度 1例
 接種部位の熱感、鈍痛 2例
 接種部位鈍痛 1例

【2回目接種後】

(未確定データ)2回目接種者140名のうち、デ
 ータが固定した130名の集計

[3週間群] 熱感軽度 1例