

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得る。
- 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・トキシ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 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）
- 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（Visit）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 Visit で回収する。

2 回目接種時の健康観察日誌は Visit 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名づつ、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(Visit)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Visitで回収する。

2回目接種時の健康観察日誌はVisit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 | | *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（Visit）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 Visit で回収する。

2 回目接種時の健康観察日誌は Visit 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%) |
| 熱感(熱い)10069624/ワクチン接種部位熱感/Vaccination site warmth | 20 (14.3%) |
| かゆみ 10068881/ワクチン接種部位そう痒感/Vaccination site pruritus | 14 (10.0%) |

軽度 70、中等度 9

軽度 20

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%) |
| 倦怠感(だるい) 10025482/倦怠感/Malaise | 22 (15.7%) |
| 鼻水(はなみず) 10039101/鼻漏/Rhinorrhoea | 7 (5.0%) |

軽度 5、中等度 3

軽度 18、中等度 3

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%) |
| 倦怠感(だるい) 10025482/倦怠感/Malaise | 2 (1.4%) |
| 鼻水(はなみず) 10039101/鼻漏/Rhinorrhoea | 7 (5.0%) |

軽度 2

軽度 1、中等度 1

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

3) 安全性確認試験

被験者背景

| | 計 |
|----------|-----|
| 東京医療センター | 251 |
| 京都医療センター | 53 |
| 九州医療センター | 112 |
| 三重病院 | 20 |
| 計 | 436 |

年齢分布

| | 女性 | | 男性 | |
|-------|----|--------|-----|--------|
| | 人数 | 割合 | 人数 | 割合 |
| 29歳以下 | 12 | 29.3% | 28 | 7.1% |
| 30歳代 | 11 | 26.8% | 40 | 10.1% |
| 40歳代 | 8 | 19.5% | 130 | 32.9% |
| 50歳代 | 9 | 22.0% | 164 | 41.5% |
| 60歳以上 | 1 | 2.4% | 33 | 8.4% |
| 合計 | 41 | 100.0% | 395 | 100.0% |

| | | | | |
|----|-----|-------|------|-------|
| 女性 | 41 | 9.4% | 平均年齢 | 39.0歳 |
| 男性 | 395 | 90.6% | 平均年齢 | 48.1歳 |

被験者の合併症

(未確定データ)

接種者 436 名のうち、データが固定した 423 名の集計結果

| | 人数 | (割合) |
|------------|-----|-------|
| 合併症あり | 121 | 28.0% |
| 高血圧 | 63 | 14.6% |
| 脂質異常症 | 36 | 8.3% |
| 糖尿病 | 10 | 2.3% |
| 喘息などの呼吸器疾患 | 18 | 4.2% |
| その他 | 70 | 16.2% |

その他の疾患数は 83 (1 人に 2 件以上の合併もあり)

1 回目接種者 436 名

2 回目接種者 416 名

同意取得後ワクチン未接種者数

該当なし

2 回目ワクチン未接種者数 20

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

(未確定データ)

接種者 436 名のうち、データが固定した 423 名の集計結果

【1 回目接種後】

一部発赤約 3 cm 1 例

少し熱感を感じた。局所症状なし。 1 例

【1回目接種後】

(未確定データ)

接種者 436 名のうち、データが固定した 313 名の集計結果

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 | 41 (13.1%) |
| 腫脹(腫れ)10069620/ワクチン接種部位腫脹/Vaccination site swelling | 10 (3.2%) |
| 硬結(しこり)10065117/ワクチン接種部位硬結/Vaccination site induration | 8 (2.6%) |
| 疼痛(痛み)10068879/ワクチン接種部位疼痛/Vaccination site pain | 117 (37.4%) |
| 熱感(熱い)10069624/ワクチン接種部位熱感/Vaccination site warmth | 8 (2.6%) |
| かゆみ 10068881/ワクチン接種部位そう痒感/Vaccination site pruritus | 6 (1.9%) |

軽度 116、中等度 1

軽度 8

中等度 6

担当医が因果関係なしと判断した事象
なし

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 | 3 (1.0%) |
| 頭痛(頭が痛い) 10019211/頭痛/Headache | 11 (3.5%) |
| 倦怠感(だるい) 10025482/倦怠感/Malaise | 24 (7.7%) |
| 鼻水(はなみず) 10039101/鼻漏/Rhinorrhoea | 12 (3.8%) |

軽度 9、中等度 1、高度 1

軽度 19、中等度 5

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 | 2 (0.6%) |
| 頭痛(頭が痛い) 10019211/頭痛/Headache | 0 (0%) |
| 倦怠感(だるい) 10025482/倦怠感/Malaise | 2 (0.6%) |
| 鼻水(はなみず) 10039101/鼻漏/Rhinorrhoea | 3 (1.0%) |

軽度 2

軽度 1、中等度 2

【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）
 接種者436名のうち、データが固定した313名の集計結果
 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 | 10008531/悪寒/Chills (1 例) 10022086/注射部位疼痛 /Injection site pain (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) | | | |
| 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 (3 例) | 10068319/口腔咽頭痛 /Oropharyngeal pain (1例) | | |
| 10040785/皮膚および皮 下組織障害/Skin and subcutaneous tissue disorders | | 10037858/全身性皮疹 /Rash generalised (1 例) | | |

因果関係なし

| SOC | Grade1 | Grade2 | Grade3 | Grade4 |
|---|---|---|--------|--------|
| 10017947/胃腸障害 /Gastrointestinal disorders | 10000081/腹痛/Abdominal pain (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 | 10037660/発熱/Pyrexia(1 例) | | | |
| 10021881/感染症および 寄生虫症/Infections and infestations | 10063409/ダニ皮膚炎 /Acarodermatitis (1例) | 10040753/副鼻腔炎 /Sinusitis (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 | 10039101/鼻漏 /Rhinorrhoea (1例) | 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の概要

| 症例番号 区分 | 事象名 | 年齢 性別 | 発症 日 | 因果 関係 |
|----------------|-----------|-----------|---------|----------|
| 1 副反応 報告 | じんまし ん | 58歳 男性 | 接種 日 | |

症例の詳細

症例1【じんましん】

58歳女性。14時に左上腕にワクチン接種。帰宅後に手、接種2日後朝に背中、接種5日後に右腕に発疹あり。接種6日後朝8時に症状消失。回復。ワクチン接種6か月前より、皮膚に発疹・かゆみが間欠的に出現していた。

2回目接種後の安全性についてはデータ収集が十分でないため、集計していないが、本報告時点では重篤な有害事象および副反応報告に該当する報告はない。

D . 結論

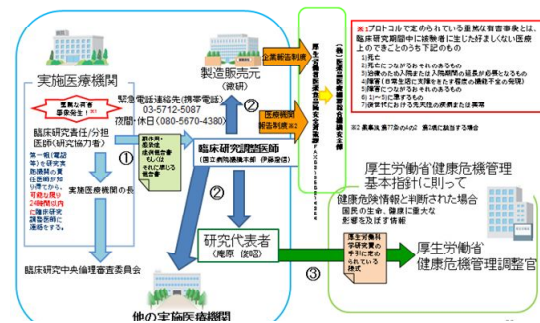
2007 年秋に承認された沈降インフルエンザワクチン(H5N1 株)(以下 H5N1 ワクチン)はベトナム株(Clade1)を用いて開発された。その後世界各地の H5 インフルエンザの流行状況に応じて、国家備蓄ワクチンとしてベトナム株に加えて、インドネシア株(Clade2.1)、アンフィ株(Clade2.3)、チンハイ株(Clade2.2)、エジプト株(Clade2.2)を用いて製造されてきた。H5N1 ワクチンは新型インフルエンザが発生した際にパンデミックワクチンを製造するための一つの製造方法であるとともに、基礎免疫効果による重篤化予防も期待されている。2008 年以降実施された 3 つの研究班により、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)。

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

なし

G . 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。