

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
（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業））

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 亜型の流行状況から、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ことが示されている。

2012 年度には H5N1 亜型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 60 日、90 日、180 日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) では 50 名を対象に 3 週間隔で 2 回接種すると、エジプト株に対する免疫原性が確認された。目的 2) では 90 名（各群 30 名）にワクチンを接種した。90 日、180 日間隔接種では、3 週間隔群に比べエジプト株に対する高い抗体価の誘導と幅広い交叉免疫が認められた。目的 3) では、「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 411 名に接種した。副反応報告率は他の株の初回接種時と同等であった。

以上の結果から、沈降インフルエンザワクチン（H5N1）株は 1 回の接種で基礎免疫が誘導されること、90 日以上接種間隔ならば効果的な交叉免疫が誘導されること、安全性の面ではエジプト株沈降インフルエンザワクチンは特段問題がないことが示唆された。

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 H5N 亜型の流行状況から、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、チンハイ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 60 日、90 日、180 日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、ベトナム株、インドネシア株、アンフィ株に対する中和抗体価を測定した。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した。

(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 回接種した。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した。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した。

(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 436 名を対象に、3 週間隔で 2 回接種し、各回接種後の発赤、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) の出現率を調査した。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した。

(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 (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、国立病院機構九州医療センター) で行った。

C. 研究結果

(1) エジプト株免疫原性確認試験

接種前に対する2回目接種後の中和抗体の幾何平均抗体価(GMT)増加倍率は、ホモのエジプト株に対しては16.7倍であったが、ベトナム株、インドネシア株、アンフィ株に対しては、それぞれ2.5倍、1.5倍、1.6倍と低率であった。

(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、すべての被験者にエジプト株に対する抗体価の上昇を認めた(エジプト株に対するGMT上昇率; 60日: 23.2倍、90日: 34.3倍、180日: 52.9倍)。各株に対する2回目接種後の抗体価は、接種間隔が長くなるほど上昇し、90日、180日間隔接種では、エジプト株に対する高い抗体価に加え、幅広い交叉免疫性が認められた(ベトナム株、インドネシア株、エジプト株、アンフィ株におけるGMT増加率は、それぞれ90日間隔では4.0倍、2.8倍、34.3倍、3.2倍であり、180日間隔では5.2倍、3.4倍、52.9倍、5.2倍)。

(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 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における発熱率、全身反応、局所反応の出現率は、1回目接種ではそれぞれ1%、9%、43%であり、2回目接種では1%、5%、34%であった。

2回目の接種間隔が60日、90日、180日に拡大しても、2回目接種後の全身反応はそれぞれ7%、3%、7%(3週間隔5%)、局所反応はそれぞれ50%、30%、40%(3週間隔34%)と、接種間隔による副反応出現率は同等であった。

D. 考察

3週間隔でH5N1 ワクチンを初回接種した

ときの免疫原性の特徴は、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、他のクレードの株に対する抗体価の上昇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のクレードの異なる株に対しても幅広い、高い抗体価が誘導される(交叉免疫性)。この結果を受け、H5N1 亜型が新型インフルエンザウイルス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 亜型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。

今回の研究では、2回の接種間隔を3週間隔に加えて、60日、90日、180日間隔でも行ったが、全身および局所の副反応出現率は3週間隔で行ったときと同等であった。この結果は、2回の接種間隔が空いても安全性の面では問題がないことを示唆している。

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またはインドネシア株を接種したところ、両群ともに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、基礎免疫を誘導する抗原性は、ベトナム株よりもインドネシア株の方が優れていることを示している。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(2回の接種間隔を6ヶ月に広げる)は国民にとって有益な方法である。また、この結果は、本邦が開発した沈降インフルエンザワクチンH5N1は1回の接種で基礎免疫を誘導することを示唆している。

今回の研究では、同じ株を用い、どのくらいの間隔をあけて接種すれば、交叉免疫が誘導できるかの検討を行った。今回の検討結果では、6ヶ月よりも短い90日以上接種間隔をあけて2回目を接種すれば交叉免疫が誘導されることが明らかになった。この結果は、H5N1亜型によるパンデミック時には、取り急ぎプレパンデミックワクチンの1回目接種を行い、パンデミックワクチンが国内パンデミックに間に合えば、2回目をパンデミックワクチンで接種するなどの素早い対応をとることにより、発症リスクが軽減されることを示唆している。なお、今回の検討では、接種間隔をあけた方が、幅広い交叉免疫と高いGMTが誘導されていた。2回の接種で効果的な免疫を誘導するためには、2回の接種間隔を広げた方が適切であると推察された。

E. 結論

エジプト株は他の株と同等の免疫原性と安全性が認められた。初回2回至適接種間隔検討試験では、90日以上の間隔で2回接

種すれば効果的な交叉免疫が認められ、更に、2回の接種間隔をあけた方が効果的な交叉免疫が誘導されることが示された。

F. 健康危険情報

特記することはない。

G. 研究発表

(論文)

1) 庵原俊昭：インフルエンザワクチン - 最近の動向 - . 岡部信彦 監修、田辺正樹、大曲貴夫 編集、医療機関における新型インフルエンザ等対策：ミニマム・エッセンシャルズ . Pp93 - 106、南山堂、東京

2) 矢野拓弥、赤地重宏、前田千里、山寺基子、松野由香里、永井佑樹、楠原 一、小林章人、小林隆司、福田美和、奈良谷性子、中川由美子、高橋裕明、山内昭則、天野秀臣、西中隆道、原 有希、植嶋一宗、中山 治、庵原俊昭：介護老人保健施設内で発生したAH3型インフルエンザウイルスの性状、2014年8月 - 三重県 . 病原微生物検出情報 , 掲載日 2014/09/19

3) 庵原俊昭：インフルエンザワクチンの現状と今後 . 医薬ジャーナル 50:2417-2423, 2014

4) Kumagai T, Nakayama T, Okuno Y, Kase T, Nishimura N, Ozaki T, Miyata A, Suzuki E, Okafuji T, Okafuji T, Ochiai H, Nagata N, Tsutsumi H, Okamatsu M, Sakoda Y, Kida H, Ihara T: Humoral immune response to influenza A(H1N1)pdm2009 in patients with natural infection and in vaccine recipients in the 2009 pandemic. *Viral Immunity* 27:368-374, 2014

5) 庵原俊昭：H5N1 プレパンデミックワクチンの臨床試験総括 . 化学療法の領域 30:2223-2230, 2014

(学会発表)

- 1) 庵原俊昭: インフルエンザへのワクチン接種戦略. 第 88 回日本感染症学会学術講演会 2014.6.18-20 福岡
- 2) 庵原俊昭: インフルエンザワクチンにおけるアナフィラキシーの現状・課題・展望. 第 41 回日本毒性学会学術集会 2014.7.2-7.4 神戸
- 3) 庵原俊昭: インフルエンザワクチンによるアナフィラキシー発症メカニズムの検討. 第 28 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム 2014.7.4-7.6 鳥取
- 4) 長尾みづほ、藤澤隆夫、菅 秀、庵原俊昭: 2012/13 シーズンにおける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 117 回日本小児科学会 2014.4.11-13 名古屋
- 5) 難波菜穂子、縦山幸彦、菅 秀、島津 章、岸原康浩、滝本久美子、山本由紀、小田垣孝雄、廣瀬千賀子、小嶋 薫、清水祐子、伊藤澄信、庵原俊昭: 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. 第 68 回国立病院総合医学会 2014.11.14-15 横浜

- 6) 中村晴奈、菅 秀、長尾みづほ、庵原俊昭: インフルエンザワクチン接種時における血清サイトカイン動態の解析. 第 18 回日本ワクチン学会学術集会 2014.12.6-7 福岡

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 WO2012/164928A1
(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。