

厚生労働科学研究委託費（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）

委託業務成果報告（総括）

H5N1 沈降インフルエンザワクチンにおける交叉免疫性に関する研究

業務責任者 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

2007 年秋に承認された沈降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 H5N1 インフルエンザウイルスの流行状況に応じて、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、プレパンデミックワクチンとして備蓄されてきた。2008 年以降に実施した臨床研究から いずれの株も基礎免疫を誘導する。初期 2 回接種後、半年以上あけて追加接種すると幅広い交叉免疫性が発現する。同種株の初期 2 回の接種間隔については、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。初期接種が 1 回では不十分である株が認められ、異種株の接種の順番によって免疫原性が異なる。エジプト株の 2 回の接種間隔が 90 日以降では十分ではないが交叉免疫反応が認められる、等が示されてきた。薬事法の承認用法・用量で接種した被験者に対して 2 年後に異種株を接種すると初期接種した株に対する抗体価が上昇するとともに接種した株以外の株への交叉免疫が発現していることが確認されているが、交叉免疫を誘導する免疫記憶の発現に必要な期間については明らかでなかった。

仮想パンデミック株に対する免疫記憶効果を発現する備蓄株を選定するための資料として、免疫記憶を醸成する最低期間と接種株についての関係を明らかにするために、初期接種株としてインドネシア株 2 回接種し、60、90 日後に初期接種株以外のベトナム株、チンハイ株を仮想パンデミック株として接種し、7 日後、21 日後に採血し、仮想パンデミック株に対する交叉免疫を惹起する最低期間を推定するとともに、プレパンデミック備蓄株の集約化の可能性を検討することを目的として実施した。

2014 年 11 月より国立病院機構病院 7 施設で 202 名の健康成人を対象にワクチン接種を開始し、196 名が 60 日後あるいは 90 日後にベトナム株あるいはチンハイ株を接種した。ワクチン接種に伴って、2 例の重篤な有害事象が発現し、顔面神経麻痺症例は因果関係が否定できなかったため、厚生労働省に報告した。

仮想パンデミック株を想定したチンハイ株、ベトナム株接種 1 週後の接種株に対する GMT 変化倍率は、チンハイ株接種 1 週後チンハイ株 2.87 倍 (60 日後) 3.04 倍 (90 日後)、ベトナム株接種 1 週後ベトナム株 2.50 倍 (60 日後) 3.32 倍 (90 日後) であり、さらに通常ワクチンの効果を判定する 3 週後の GMT 変化倍率は、チンハイ株接種群ではチンハイ株 3.51 倍 (60 日後) 3.46 倍 (90 日後)、ベトナム株接種群ではベトナム株 4.35 倍 (60 日後) 4.49 倍 (90 日後) であった。このことはインドネシア株 2 回接種後 60 日すれば免疫記憶細胞が誘導され、H5N1 野生株が感染しても早期に免疫応答が始まり、軽症化する可能性を示唆していた。なお、ワクチン接種に伴う接種部位反応及び全身反応については因果関係が否定されない顔面神経麻痺症例を認めたが既存の試験結果と大きな違いは認められなかった。

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(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 H5N1 インフルエンザウイルスの流行状況に応じて、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、プレパンデミックワクチンとして備蓄されてきた。2008 年以降に実施した臨床研究から いずれの株も基礎免疫を誘導する。初期 2 回接種後、半年以上あけて追加接種すると幅広い交叉免疫が発現する。同種株の初期 2 回の接種間隔については、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。初期接種を異種株で行った場合、異種株の接種の順番によって免疫原性が異なる。エジプト株の 2 回の接種間隔が 90 日以降では十分ではないが交叉免疫反応が認められる、等が示されてきた。

薬事法の承認用法・用量で接種した被験者に対して 2 年後に異種株を接種すると、初期接種した株に対する抗体価が上昇するとともに幅広い交叉免疫が発現していることが確認されているが、交叉免疫を誘導する免疫記憶細胞の発現に必要な期間については明らかにされていない。仮想パンデミック株に対する免疫記憶効果を発現する備蓄株を選定するための資料として、免疫記憶を醸成する最低期間と接種株についての関係を明らかにするために、初期接種株としてインドネシア株 2 回接種し、60、90 日後に初期接種株以外のベトナム株、チンハイ株を仮想パンデミック株として接種し、7 日後、21 日後に採血し、仮想パンデミック株に対する交叉免疫を惹起する最低期間を推定するとともに、プレパンデミック備蓄株の集約化の可能性を検討することを目的として実施した。

B. 研究方法

対象は H5N1 ワクチンの接種歴がない健康成人 202 人である。2014 年 11 月より国立病院機構病院 7 施設 (栃木医療センター、三重病院、南京都病院、南和歌山医療センター、高知病院、南岡山医療センター、長崎医療センター) で、インドネシア株を 3 週間隔で 2 回接種した。追加接種として、60 日後にチンハイ株を 48 人、ベトナム株を 50 人、90 日後にチンハイ株を 48 人、ベトナム株を 48 人に接種した (合計 194 人)。

ワクチン後の副反応については、接種日から最長 28 日目まで、発熱等の全身反応と局所反応を観察した。

(倫理への配慮)

国立病院機構本部の倫理審査委員会に申請し、承認を受けてから研究を開始した。

C. 研究結果

インドネシア株 2 回接種後、仮想パンデミック株を想定したチンハイ株、ベトナム株接種後の接種株に対する GMT (中和抗体) 変化倍率は、チンハイ株接種 1 週後ではチンハイ株に対して 2.87 倍 (60 日後)、3.04 倍 (90 日後) 上昇し、ベトナム株接種 1 週後ではベトナム株に対して 2.50 倍 (60 日後) 3.32 倍 (90 日後) 上昇しており、早期の免疫応答を認めた。

さらに通常ワクチンの効果を判定する 3 週後の GMT 変化倍率はチンハイ株接種 3 週後ではチンハイ株に対して 3.51 倍 (60 日後)、3.46 倍 (90 日後) 上昇し、ベトナム株接種 3 週後ではベトナム株に対して 4.35 倍 (60 日後) 4.49 倍 (90 日後) 上昇していた。

インドネシア株接種 90 日後に追加接種する方が、60 日後に追加接種するよりも GMT 変化倍率はやや高い傾向があるが、有意な差は認めなかった。なお、仮想パンデミック株接種 1 週後、3 週後には初期接種株と

して接種したインドネシア株に対する中和抗体価は、GMT 変化倍率で 1 週後 5.06-7.23 倍、3 週後 8.00-11.48 倍まで増加していた。また初期接種株でも仮想パンデミック株でもないアンフィ株に対しても交叉免疫性が認められた。

ワクチン接種に伴う接種部位反応及び全身反応については因果関係が否定されない顔面神経麻痺症例を認めたが既存の試験結果と大きな違いは認められなかった。

D. 考察

一般に免疫記憶細胞の成熟には 4~6 ヶ月間必要とされている。今回の検討は、初期接種株としてインドネシア株 2 回接種の 60、90 日後に初期接種株以外のベトナム株、チンハイ株を仮想パンデミック株として接種し、7 日後、21 日後に採血し、仮想パンデミック株に対する交叉免疫を惹起する最低期間を推定するとともに、プレパンデミック備蓄株の集約化の可能性を検討することを目的として実施した。2014 年 11 月より国立病院機構病院 7 施設で 202 名の健康成人を対象にワクチン接種を開始し、196 名が 60 日後あるいは 90 日後にベトナム株あるいはチンハイ株を接種した。

有効性の指標としてチンハイ株 (Clade2.2)、ベトナム株 (Clade1)、インドネシア株 (Clade2.1)、アンフィ株 (Clade2.3) に対する中和抗体価を測定した。仮想パンデミック株を想定してチンハイ株、ベトナム株を接種したが、接種 1 週後の GMT 変化倍率はチンハイ株 2.87 倍 (60 日後)、3.04 倍 (90 日後)、ベトナム株 2.50 倍 (60 日後)、3.32 倍 (90 日後) であり、さらに通常のワクチンなどの効果を判定する 3 週後の GMT 変化倍率は、チンハイ株接種 3 週後のチンハイ株に対して 3.51 倍 (60 日後)、3.46 倍 (90 日後)、ベトナム株接種 3 週後ベトナム株に対して 4.35 倍 (60 日後)、4.49 倍 (90 日後) であった。

この結果は、インドネシア株で基礎免疫を行った場合は、接種後 60 日を過ぎれば、二次免疫応答を惹起しうることを示唆する結果であった。

基礎免疫として接種したインドネシア株に対しては 2 回接種 3 週後では GMT 変化倍率は 2.41 倍 (95%CI:2.12-2.73) であったものが 60 日後には 3.06 倍 (95%CI:2.62-3.57)、90 日後には 3.94 倍 (95%CI:3.30-4.71) となり、2 回接種終了後の時間経過に応じて中和抗体価が上昇した。また、チンハイ株接種あるいはベトナム株接種後にインドネシア株に対する中和抗体価は 1 週後に GMT 変化倍率として 5.06-7.23 倍、3 週後には 8.00-11.48 倍まで増加した。初回接種株でも仮想パンデミック株を想定したベトナム株あるいはチンハイ株でもないアンフィ株に対する中和抗体価も仮想パンデミック株接種 1 週後には 4.12-4.99 倍、3 週後には 5.66-9.99 倍と増加し、幅広い交叉免疫性が認められた。

今回の検討では、追加接種までの期間が 90 日後の方が GMT 変化倍率はやや高い傾向であったが、60 日後に接種した群との間では有意な差は認められなかった。このことはインドネシア株 2 回接種後 60 日すれば少なくともチンハイ株、ベトナム株に対する交叉免疫が誘導できる可能性を示していた。

本臨床試験中に 2 例の重篤な有害事象が発現した。1 例 (大腸がん) は因果関係が否定されたが、もう 1 例 (顔面神経麻痺) は 3 回目接種 2 日後であり、因果関係は否定できず、厚生労働省に報告した。幸い後遺障害は残っていない。季節性インフルエンザワクチンでは顔面神経麻痺の報告は既にあるが、H5N1 型インフルエンザワクチンでは初の報告である。

接種部位反応及び全身反応については既存の試験結果と大きな違いはないと思われるが、1 回目接種に比して 2 回目接種で接種部位反応および全身反応の頻度及び程度

が少ない傾向が認められた。60日あるいは90日後の3回目接種後の副反応は2回目接種時とほぼ同じかやや少ない傾向にあった。

E. 結論

以前の検討では、薬事法の承認用法・用量で接種した被験者に対して2年後に異種株を接種すると、初期接種した株に対する抗体価が上昇するとともに幅広い交叉免疫が発現していることが確認されているが、交叉免疫を誘導する免疫記憶の発現に必要な期間については明らかではなかった。仮想パンデミック株に対する免疫記憶効果を発現する備蓄株を選定するための資料として、免疫記憶を醸成する最低期間と接種株についての関係を明らかにするために、今回検討を行った。

今回の検討結果では、インドネシア株2回接種後60日すれば少なくともチンハイ株、ベトナム株に対する二次免疫応答がおこることを示唆しており、この結果から、パンデミック時には本邦にパンデミック株が入る少なくとも60日以前にプレパンデミックワクチンの接種を受けておれば、パンデミック株が感染しても軽症に経過することが示唆された。

F. 健康危険情報

H5N1 ワクチン接種後の顔面神経麻痺症例は、厚生労働省健康危機管理調整官、研究開発振興課（臨床研究に関する倫理指針への対応）およびワクチン製造会社（北里第一三共ワクチン株式会社）に書面をもって報告した。

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 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。