

H27年度H5N1備蓄ワクチン株選定資料

2015年6月11日

国立感染症研究所
インフルエンザウイルス研究センター
第4室

1. 平成27年度 H5N1 備蓄株の更新

***Clade 2.2 H5N1 備蓄株 (チンハイ株 [A/Bar headed
goose/Qinghai/1A/2005(SJRG-163222)]の期限切れに伴う更新株
の検討***

HA 遺伝子系統樹 (Clade 2.2.1)

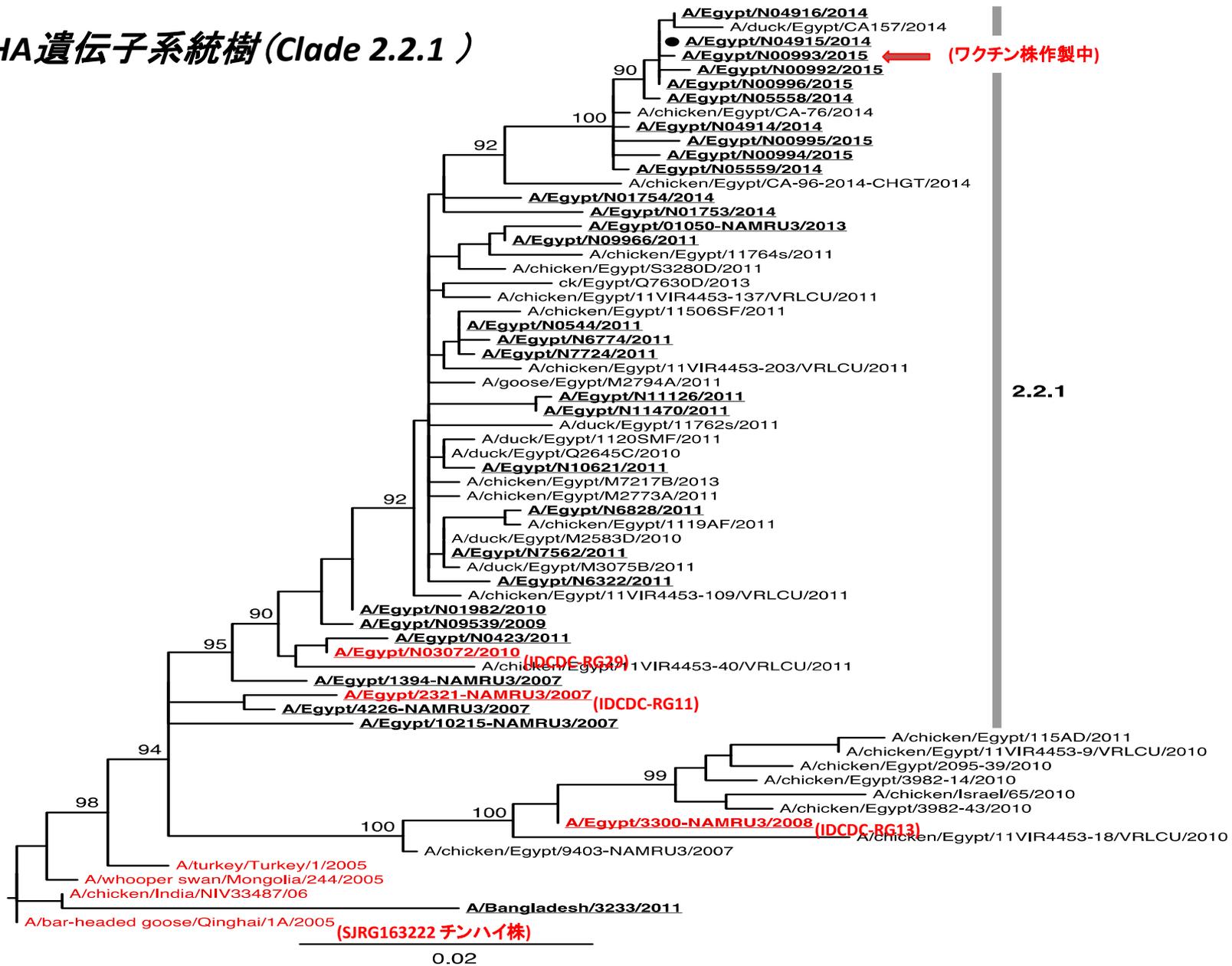


Figure 1. Phylogenetic relationships of A(H5N1) clade 2.2.1 HA genes. The available CVVs are in red. The proposed CVV is indicated by a circle. Human viruses are underlined and in bold font. The scale bar represents the number of substitutions per site. Bootstrap supports of topology are shown above selected nodes.

ワクチン株 (clade 2.2、2.2.1) 接種者血清の当該クレードウイルスに対する中和能の検討 (中和試験)

対象血清：2010年および2014年 実施臨床試験 血清

採血時期：

Pre 血清：1回目接種前

Post 血清：1回目接種→21日→2回目接種→21日 (40≦)

接種ワクチン株	クレード	検討血清数
A/bar headed goose/Qinghai/1A/2005 (H5N1) (SJRG-163222)	2.2	50*
A/Egypt/N03072/2010 (H5N1) (IDCDC-RG29)	2.2.1	50**

*提供データからホモ抗原に対するNT価が40以上の血清を選択

**提供データでは、全50血清がホモ抗原に対するNT価40以上

中和試験に用いたウイルス抗原	クレード
A/bar headed goose/Qinghai/1A/2005 (H5N1) (SJRG-163222)	2.2
A/Egypt/2321-NAMRU3/2007(H5N1)(IDCDC-RG11)	2.2.1
A/Egypt/3300-NAMRU3/2008(H5N1) (IDCDC-RG13)	2.2.1.1
A/Egypt/N03072/2010 (H5N1) (IDCDC-RG29)	2.2.1

A/Egypt/N04915/2014 (clade 2.2.1) を親株とする新規株は開発中

中和試験結果

◎ チンハイ株接種者およびRG-29株接種者のワクチン接種後血清の当該クレードワクチン株に対する反応性
(NT価40以上を示す割合)

・チンハイ株(クレード2.2)接種後、チンハイ株への中和抗体価20-40以上を示す血清のうち、同クレードの新規ワクチン株3株に対し中和抗体価40以上を示す血清は、76-98%であった。

・RG29株(クレード2.2.1)接種後、RG29株への中和抗体価40以上を示す血清のうち、同クレードのワクチン株3株に対し中和抗体価40以上を示す血清は、32-66%であった。

☞ ワクチン接種後中和抗体価の比較から、チンハイ株の方が、RG-29株より、同cladeワクチン株に対して幅広い中和活性を示す血清抗体を誘導することが示唆された。

II. 備蓄戦略の見直し方法の検討

H5N1備蓄ワクチン接種により誘導される交差性抗体の検討

H5N1備蓄ワクチン株(ベトナム株、インドネシア株、チンハイ株、アンヒ株) 接種者血清が、H5N1野生株やワクチン株に対して示す中和活性の検討

対象血清：2008年～2014年 実施臨床試験血清で、下記H5N1ワクチン株を
3週間隔2回接種後、21日後に採血した血清

採血時期：

Pre 血清： 1回目接種前

Post 血清： 1回目接種→21日→2回目接種→21日後 (40≦NT価)

接種ワクチン株	クレード	供試血清数
A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (NIBRG-14)	1	75*または30**
A/Indonesia/5/2005 (H5N1) (CDC-RG2)	2.1.3.2	74*または30**
A/bar headed goose/Qinghai/1A/2005 (H5N1) (SJRG-163222)	2.2	68*または30**
A/Anhui/1/2005 (H5N1) (IBCDC-RG5)	2.3.4	77*または30**
A/Egypt/N03072/2010 (H5N1) (IDCDC-RG29)	2.2.1	48*または30**

*提供データで接種ワクチン株に対するNT価が40以上の血清を選択

**提供データで接種ワクチン株に対するNT価が高い検体から順に30検体を選択

中和試験に用いたウイルス抗原	グレード
A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (ベトナム株)*	1
A/Vietnam/VP13-28H/2013 (H5N1)	1.1.2
A/Indonesia/5/2005 (H5N1) (インドネシア株)*	2.1.3.2
A/Indonesia/NIHRD12379/2012 (H5N1)	2.1.3.2
A/bar headed goose/Qinghai/1A/2005 (H5N1) (SJRG-163222) (チンハイ株)	2.2
A/Egypt/N03072/2010 (H5N1) (IDCDC-RG29) (エジプト株)	2.2.1
A/Anhui/1/2005 (H5N1) (IBCDC-RG5) (アンフィ株)	2.3.4
A/chicken/Bangladesh/11rs1984-30/2011(H5N1) (IDCDC-RG36)	2.3.4.2
A/chicken/Shimane/1/2010 (H5N1)	2.3.2.1c

*ワクチン株の元株(野生株)

まとめ-1

1. ワクチン接種者血清の同クレードウイルスに対する中和抗体価

- 接種ワクチン株に対する中和抗体価(ホモNT価)が40以上の血清の割合 (病院機構データ)
ベトナム株接種者, 71%; インドネシア株接種者, 75%; チンハイ株接種者, 57%;
アンフィ株接種者, 77%
 - 上記ホモNT価40以上の血清のうち、接種ワクチン株の元株(野生株)に対し、
NT価40以上を示す血清の割合 (元株が入手可能なクレードは、1, 2.1.3.2のみ)
ベトナム株接種者, 43%; インドネシア株接種者, 77%
 - 上記ホモNT価40以上の血清のうち、近年(2012~2013年)の同クレード野生株に対し、
NT価40以上を示す割合 (野生株が入手可能なクレードは、1, 2.1.3.2のみ)
ベトナム株接種者, 0%; インドネシア株接種者, 21%
- ☞ 備蓄ワクチンを2回接種して、ホモNT価が40以上をしめしても、近年の同クレード野生株やワクチン株元株に対して、NT価40以上を示す血清の割合は、それぞれ、高々20%、77%にすぎなかった。

まとめ-2

2. ワクチン接種者血清の異クレードウイルスに対する中和抗体価

ホモNT価40以上の血清(30~77検体)の異クレードウイルス(野生株あるいはワクチン株)に対する交差反応性を検討した。

- 各異クレードウイルスの少なくとも1株に対し、NT価40以上を示した血清は、チンハイ株接種者血清のみであった: Viet/2004, (10%); Ind/2005, (17%); RG5, (10%)
- 異クレードウイルスに対し、NT価40以上を示す血清の割合が高い血清は、インドネシア株接種者血清であった: RG5, (32%) (ただし、クレード1の野生株ウイルスには、全く反応しなかった。)
- ☞ 既存の備蓄ワクチン株の中には、2回接種後、全ての異クレードウイルスに対し、NT価40以上を示す血清抗体を、半数以上のワクチン接種者で誘導できる株は存在しなかった。

中和試験の判定法の違いが、結果に及ぼす影響

中和試験結果の判定法の違いが、中和試験結果に影響を及ぼす可能性が示唆された。そのため、下記2種類の手法による結果への影響を検討した。

1. ウイルス感染後の残存細胞を染色し、その量から残存細胞量を推定し、感染の有無を判定する方法(OD判定)
 2. ウイルスの存在を血球凝集能により判定する方法(HA判定)
- ウイルス抗原が野生株の場合は、判定法の違いは、結果に影響しなかった。
 - ウイルス抗原がワクチン株の場合は、判定法の違いが結果に大きく影響した。