

細胞培養H5N1インフルエンザワクチンの開発

2015年 6月 11日

新型インフルエンザ対策に関する小委員会・ワクチン作業班会議

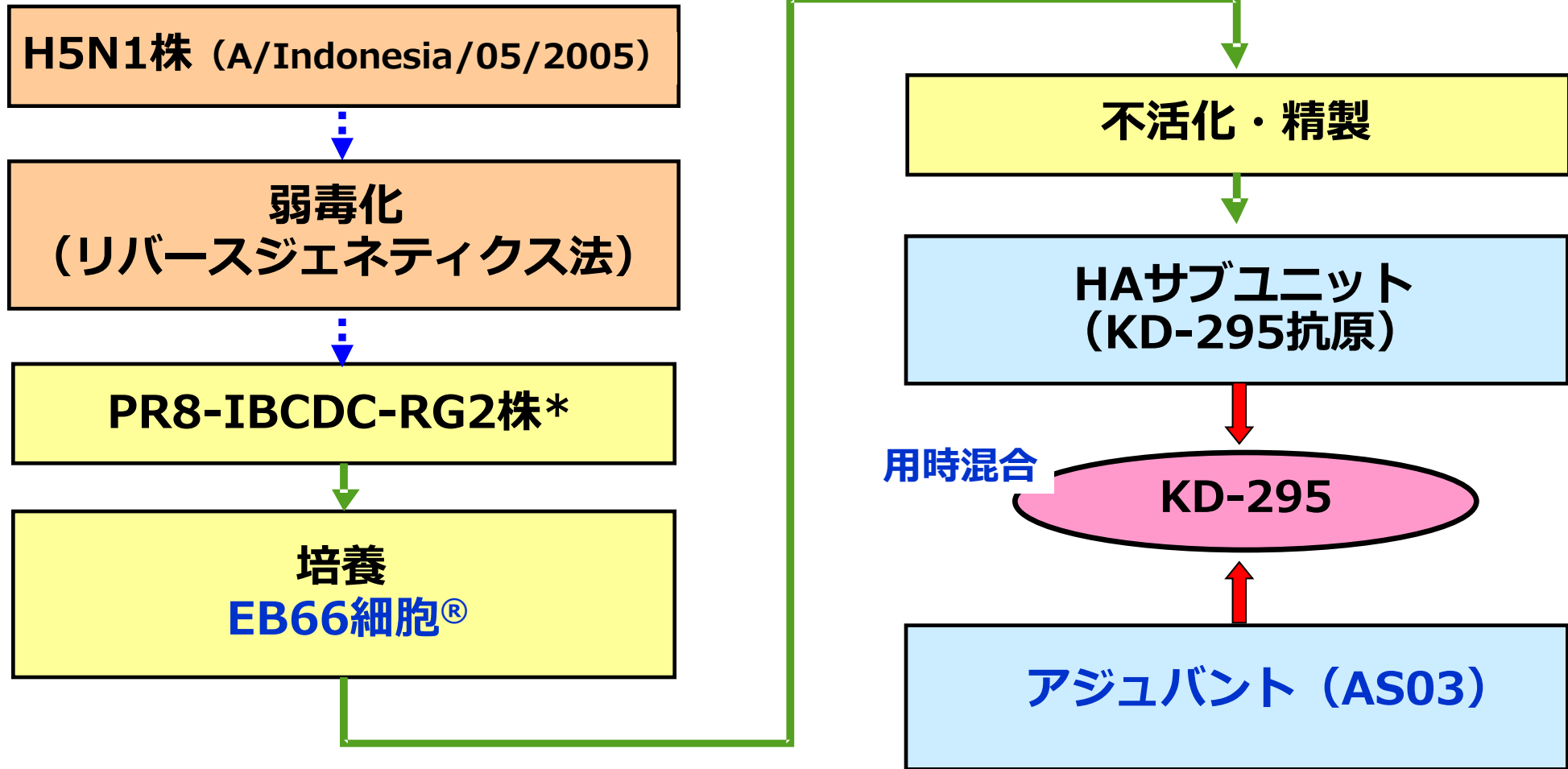


- 細胞培養H5N1インフルエンザワクチンの有効性・交叉免疫性
- 細胞培養H5N1インフルエンザワクチンの安全性



- 細胞培養H5N1インフルエンザワクチンの有効性・交叉免疫性
- 細胞培養H5N1インフルエンザワクチンの安全性

細胞培養H5N1インフルエンザワクチン（KD-295）とは？



* 正式名称： A/Indonesia/05/2005(H5N1) PR8-IBCDC-RG2

H5N1ワクチンの有効性比較



KAKETSUKEN

	乳濁細胞培養インフルエンザ HAワクチン H5N1 筋注用「化血研」	沈降インフルエンザワクチン H5N1「化血研」	免疫原性の評価基準
生産基材	EB66細胞	発育鶏卵	—
剤形	スプリット	全粒子	—
アジュバント	AS03	Alum	—
HAタンパク質量/投与量	3.75μg /0.5mL	15μg /0.5mL	—
製造株	弱毒株	弱毒株	—
臨床試験を実施したワクチン製造株	インドネシア株 A/Indonesia/05/2005(H5N1) PR8-IBCDC-RG2	ベトナム株 A/Vietnam/1194/2004(H5N1) NIBRG-14	—
評価法	HI試験	HI試験	—
抗体保有率	100%	41.5%	>70%
抗体陽転率	100%	45.6%	>40%
抗体価変化率	43.73	4.8	>2.5

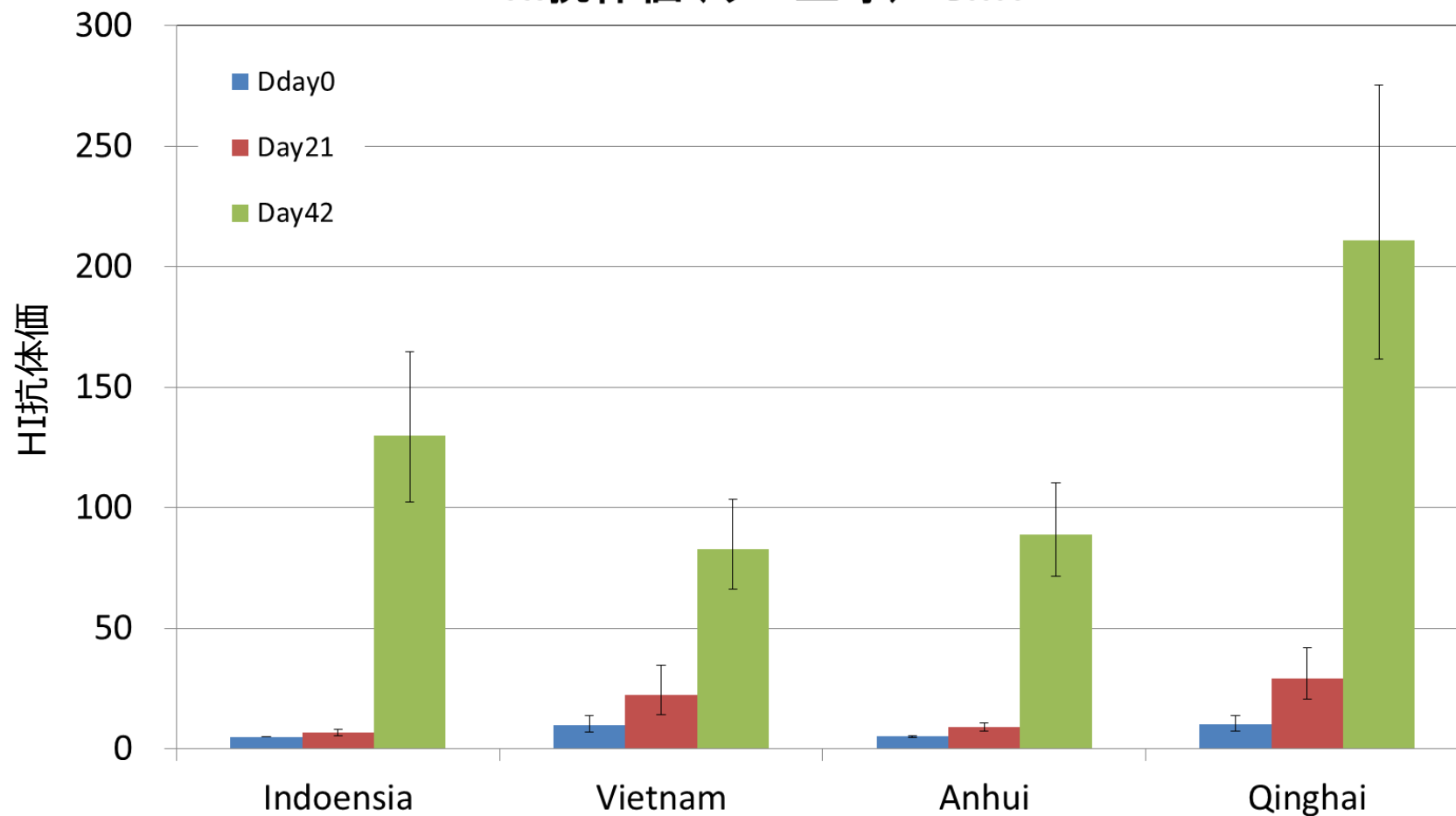
細胞培養H5N1インフルエンザワクチンの交叉免疫性



KAKETSUKEN

乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチンH5N1（インドネシア株）の交叉免疫性
(HI抗体価)

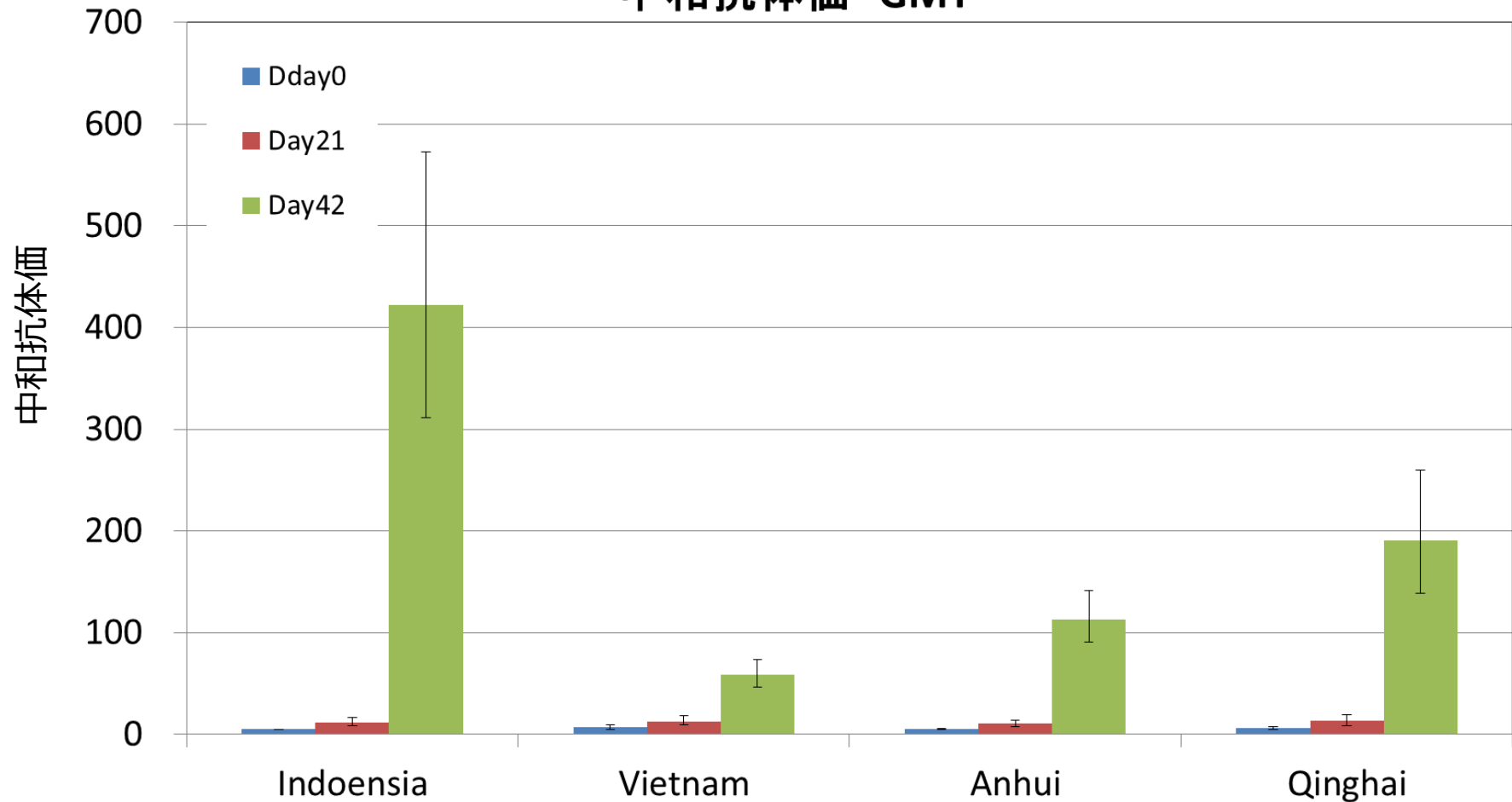
HI抗体価(ウマ血球) GMT



細胞培養H5N1インフルエンザワクチンの交叉免疫性

乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチンH5N1（インドネシア株）の交叉免疫性
(中和抗体価)

中和抗体価 GMT



細胞培養H5N1インフルエンザワクチンの交叉免疫性



KAKETSUKEN

乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチンH5N1（インドネシア株）の交叉免疫性
（抗体変化率、抗体保有率、抗体陽転率）

			2回接種後の 抗体変化率 / 抗体保有率 / 抗体陽転率			
			インドネシア株 (Clade 2.1)	ベトナム株 (Clade 1)	アンフィ株 (Clade 2.3)	チンハイ株 (Clade 2.2)
ワクチン株 接種した	インドネシア株 (n=20)	中和抗体価	84.4倍 / 100% /100%	8.6倍 / 100% /95%	20.4倍 / 100% /100%	30.9倍 / 100% /100%
		HI価 (ウマ血球)	26.0倍 / 100% / 100%	8.6倍 / 100% / 95%	17.2倍 / 100% / 100%	21.1倍 / 100% 100%

<評価方法>

- 抗体変化率：接種前後の幾何平均抗体価の増加倍率
- 抗体保有率：1：40以上の被験者の割合
- 抗体陽転率：接種前に1：10未満で接種後1：40以上となった被験者の割合、もしくは接種前に1：10以上で抗体価の増加倍率が4倍以上の被験者の割合

※ HI抗体価の評価方法だが、鶏卵H5N1ワクチン（9頁）との比較のため、中和抗体価も同じ手法で算出した。

鶏卵由来H5N1ワクチンとの交叉免疫性比較



KAKETSUKEN

沈降インフルエンザワクチンH5N1の交叉免疫性(中和抗体価)

			2回接種後の抗体変化率 / 抗体保有率			
			ベトナム株	インドネシア株	アンフィ株	チンハイ株
接種したワクチン株	ベトナム株 (Clade1) ¹⁾	(n=148) (n=149)	A社 4.74倍/85.1% B社 5.09倍/52.3%	—	—	—
	インドネシア株 (Clade 2.1) ²⁾	(n=100)	1.99倍 / 15.0%	9.28倍 / 74.0%	3.14倍 / 55.0%	—
	アンフィ株 (Clade 2.3) ²⁾	(n=100)	1.34倍 / 0%	1.56倍 / 3.0%	11.47倍 / 77.0%	—
	チンハイ株 (Clade 2.2) ³⁾	(n=120)	2.0倍 / 20%	1.7倍 / 6%	1.4倍 / 3%	6.8倍 / 58%

(平成18年度¹⁾医師主導治験(日本医師会治験促進センター) 治験調整医師 神谷 齊
(平成20²⁾及び22³⁾年度厚生労働科学研究費補助金 主任研究者 庵原俊昭)

乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチンH5N1(インドネシア株)の交叉免疫性(中和抗体価・HI価)

			2回接種後の抗体変化率 / 抗体保有率 / 抗体陽転率			
			ベトナム株 (Clade 1)	インドネシア株 (Clade 2.1)	アンフィ株 (Clade 2.3)	チンハイ株 (Clade 2.2)
ワクチン株 接種した	インドネシア株 (n=20)	中和抗体価	8.6倍 / 100% /95%	84.4倍 / 100% /100%	20.4倍 / 100% /100%	30.9倍 / 100% /100%
		HI価	8.6倍 / 100% / 95%	26.0倍 / 100% / 100%	17.2倍 / 100% / 100%	21.1倍 / 100% 100%

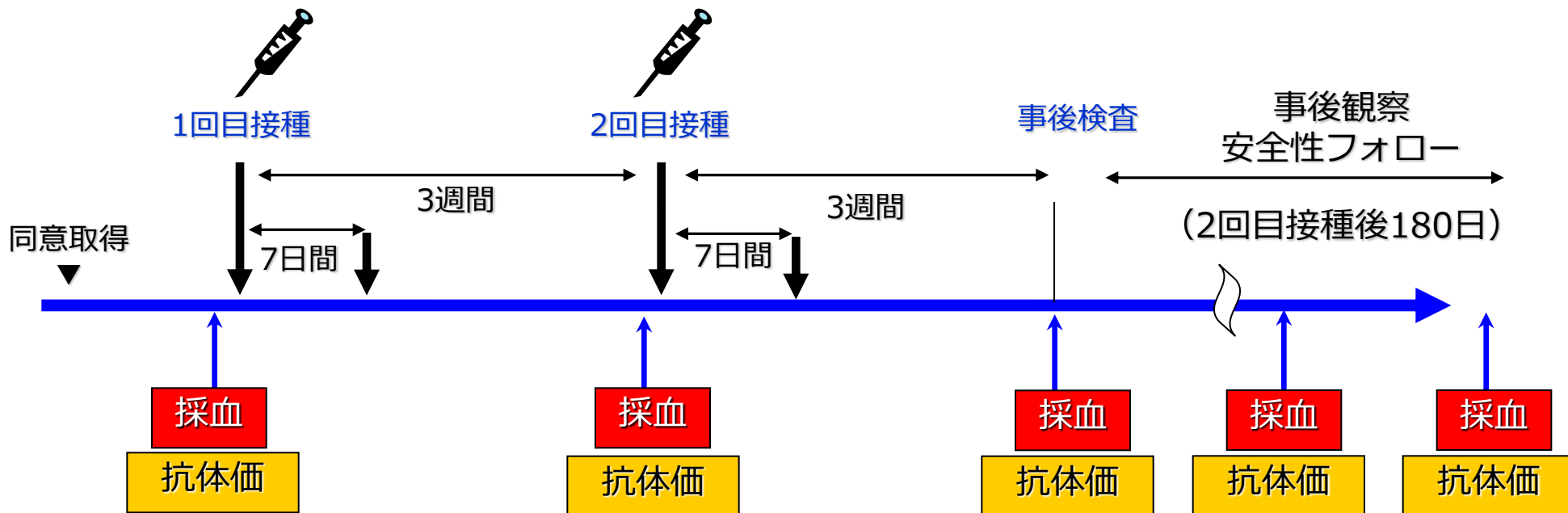


- 細胞培養H5N1インフルエンザワクチンの有効性・交叉免疫性
- 細胞培養H5N1インフルエンザワクチンの安全性

第Ⅲ相試験デザイン



KAKETSUKEN



試験用量群	MA剤群 (3.75 μ g HA + AS03 _A)
被験者数	免疫原性：364 名 安全性：369 名 抗体持続：99 名

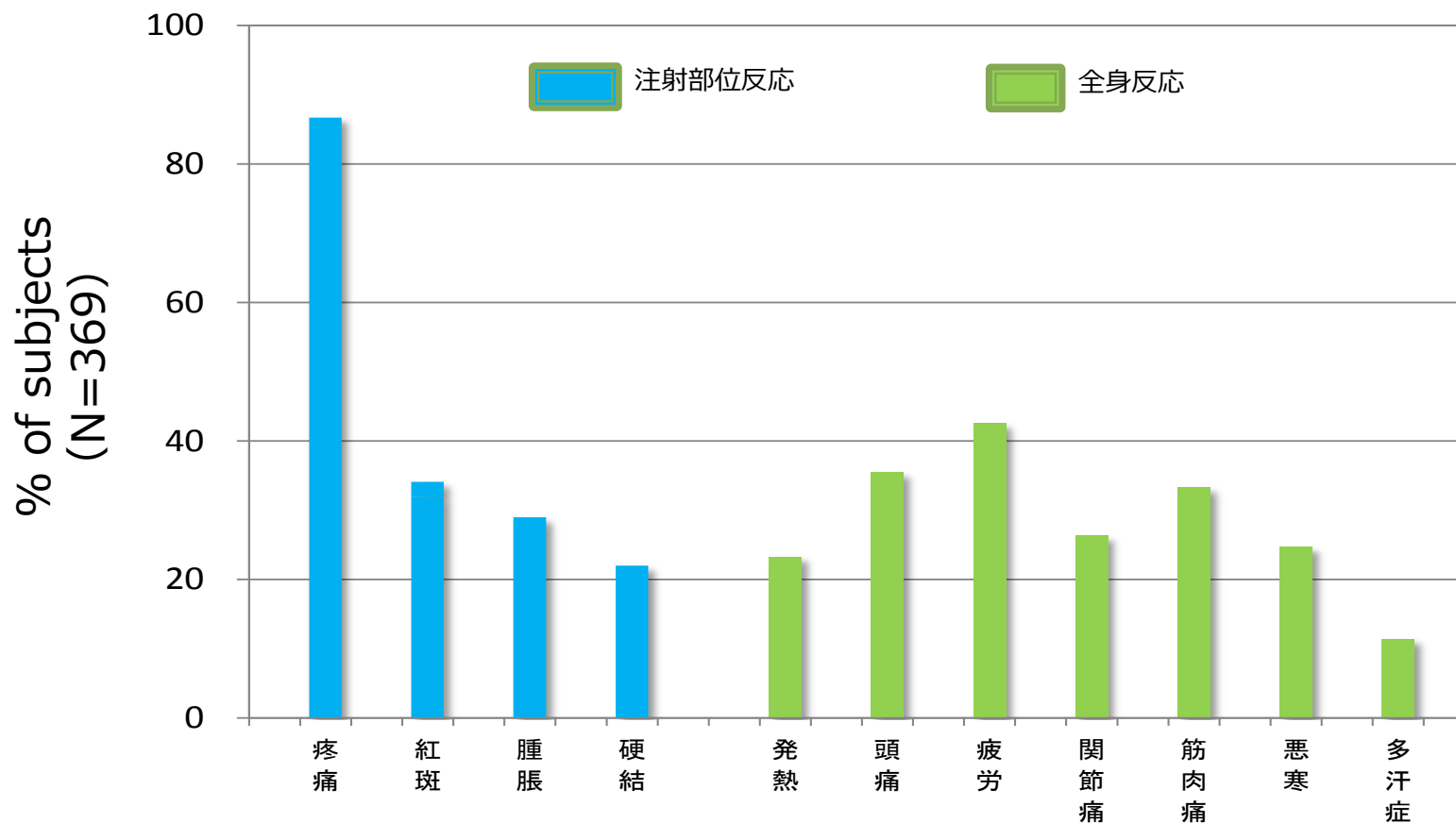
接種株: H5N1 A/Indonesia/5/2005/PR8-IBCDC-RG2

細胞培養H5N1インフルエンザワクチンの安全性

(Ph3試験：特定局所有害事象（副反応）及び特定全身有害事象)



KAKETSUKEN

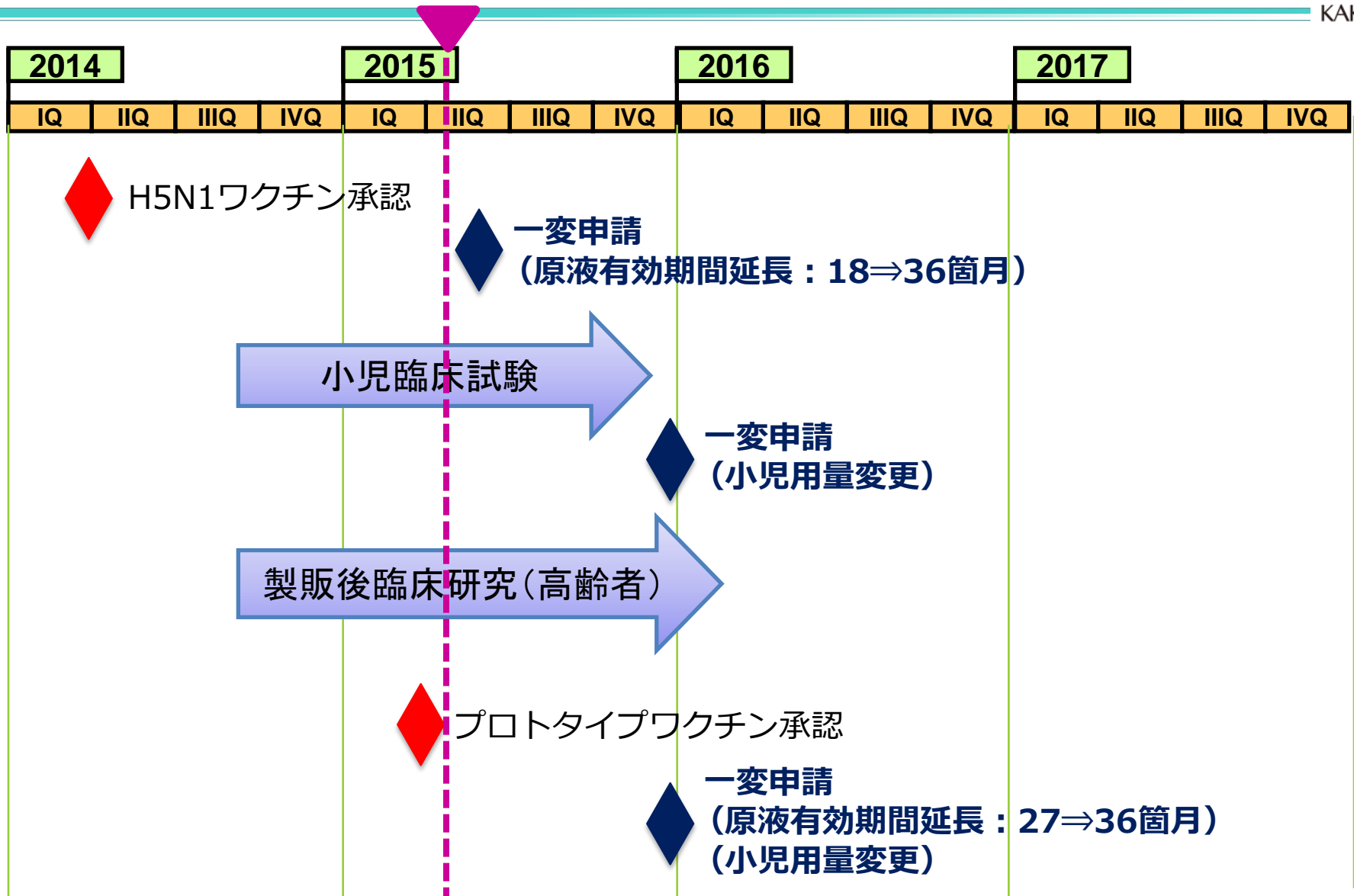


- 重篤な有害事象2件、潜在的免疫介在性疾患（pIMDs）1件、すべて因果関係なし。
 - 重篤な有害事象…急性腹症1件、甲状腺癌1件、pIMDs…バセドウ病（甲状腺癌とバセドウ病は同一の被験者に発現）
- 注射部位疼痛90%、疲労、頭痛、筋肉痛30%～40%発現。
- ほとんど軽度なもの。



- 海外において、本剤と同じアジュバント（AS03）を用いているA/H1N1 2009インフルエンザワクチン（Pandemrix™H1N1）の接種後に、ナルコレプシーを発症した例が報告されているが、本剤及びGSK社が実施したH5N1ワクチンの臨床試験ではナルコレプシーの発現はなかった。
- GSK社が製造するAS03含有インフルエンザワクチン（Pandemrix™H1N1, Arepanrix™H1N1）とナルコレプシーに関する複数の疫学研究があるものの、現時点で結論を出すことは困難である。
- しかしながら、AS03を含有する本剤とナルコレプシーの関連性を完全には否定できないため、本剤の医薬品リスク管理計画書に「重要な潜在的リスク」としてナルコレプシーを記載することや、AS03含有インフルエンザワクチンを接種後にナルコレプシーを発症した例が海外で報告されている旨を添付文書等により情報提供すること等、リスクコミュニケーションを適切に行っている。
- 加えて、欧州医薬品庁（EMA）の協力の下、GSK社による非臨床試験及び疫学的調査を実施中であることから、今後も海外における状況を注視し、新たな知見が得られた場合には、適切に対応する。

今後の計画





Appendix

細胞培養H5N1インフルエンザワクチンの交叉免疫性



KAKETSUKEN

乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチンH5N1（インドネシア株）の交叉免疫性（HI抗体価）

被験者 識別コード	ポイント名称		HI抗体価（ウマ血球）			
			Indonesia	Vietnam	Anhui	Qinghai
M-01	1回目接種前	Day0	5	20	5	20
	2回目接種前	Day21	5	40	10	80
	事後観察	Day42	160	160	80	160
M-02	1回目接種前	Day0	5	40	5	40
	2回目接種前	Day21	5	80	10	40
	事後観察	Day42	160	160	80	320
M-03	1回目接種前	Day0	5	5	5	5
	2回目接種前	Day21	5	10	10	20
	事後観察	Day42	320	80	160	320
M-04	1回目接種前	Day0	5	5	5	10
	2回目接種前	Day21	20	20	10	40
	事後観察	Day42	80	80	80	160
M-05	1回目接種前	Day0	5	5	5	5
	2回目接種前	Day21	5	10	5	20
	事後観察	Day42	40	40	40	80
M-06	1回目接種前	Day0	5	5	5	5
	2回目接種前	Day21	5	5	10	20
	事後観察	Day42	160	80	80	320
M-07	1回目接種前	Day0	5	20	5	20
	2回目接種前	Day21	10	40	10	40
	事後観察	Day42	320	160	320	640
M-08	1回目接種前	Day0	5	5	10	5
	2回目接種前	Day21	5	10	10	10
	事後観察	Day42	80	40	40	80
M-09	1回目接種前	Day0	5	10	5	20
	2回目接種前	Day21	10	40	20	40
	事後観察	Day42	160	80	80	160
M-10	1回目接種前	Day0	5	10	5	10
	2回目接種前	Day21	5	20	5	20
	事後観察	Day42	160	80	80	160

被験者 識別コード	ポイント名称		HI抗体価（ウマ血球）			
			Indonesia	Vietnam	Anhui	Qinghai
M-11	1回目接種前	Day0	5	5	5	20
	2回目接種前	Day21	5	20	10	40
	事後観察	Day42	80	40	80	160
M-12	1回目接種前	Day0	5	5	5	5
	2回目接種前	Day21	5	20	5	20
	事後観察	Day42	160	80	80	320
M-13	1回目接種前	Day0	5	20	5	10
	2回目接種前	Day21	10	80	10	80
	事後観察	Day42	80	160	80	320
M-14	1回目接種前	Day0	5	5	5	5
	2回目接種前	Day21	5	5	5	5
	事後観察	Day42	160	80	80	320
M-15	1回目接種前	Day0	5	10	5	5
	2回目接種前	Day21	5	40	10	40
	事後観察	Day42	160	80	80	160
M-16	1回目接種前	Day0	5	5	5	5
	2回目接種前	Day21	5	5	5	10
	事後観察	Day42	160	80	160	320
M-17	1回目接種前	Day0	5	5	5	5
	2回目接種前	Day21	5	10	10	20
	事後観察	Day42	80	80	80	80
M-18	1回目接種前	Day0	5	40	5	20
	2回目接種前	Day21	20	80	20	80
	事後観察	Day42	160	160	160	320
M-19	1回目接種前	Day0	5	20	5	20
	2回目接種前	Day21	10	80	10	40
	事後観察	Day42	80	80	80	160
M-20	1回目接種前	Day0	5	20	5	20
	2回目接種前	Day21	5	40	10	80
	事後観察	Day42	160	40	80	320

細胞培養H5N1インフルエンザワクチンの交叉免疫性



KAKETSUKEN

乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチンH5N1（インドネシア株）の交叉免疫性 （中和抗体価）

被験者 識別コード	ポイント名称		中和抗体価			
			Indonesia	Vietnam	Anhui	Qinghai
M-01	1回目接種前	Day0	5	10	10	10
	2回目接種前	Day21	20	40	20	40
	事後観察	Day42	320	160	160	160
M-02	1回目接種前	Day0	5	20	10	20
	2回目接種前	Day21	10	40	20	40
	事後観察	Day42	640	80	160	320
M-03	1回目接種前	Day0	5	5	5	5
	2回目接種前	Day21	20	10	10	10
	事後観察	Day42	1280	160	160	640
M-04	1回目接種前	Day0	5	10	5	5
	2回目接種前	Day21	20	20	20	20
	事後観察	Day42	320	40	80	80
M-05	1回目接種前	Day0	5	5	5	5
	2回目接種前	Day21	5	10	5	5
	事後観察	Day42	160	80	40	80
M-06	1回目接種前	Day0	5	5	5	5
	2回目接種前	Day21	5	5	5	5
	事後観察	Day42	640	40	80	160
M-07	1回目接種前	Day0	5	40	5	10
	2回目接種前	Day21	20	40	20	40
	事後観察	Day42	1280	80	320	640
M-08	1回目接種前	Day0	5	5	5	5
	2回目接種前	Day21	5	5	5	5
	事後観察	Day42	160	40	80	80
M-09	1回目接種前	Day0	5	5	5	5
	2回目接種前	Day21	20	20	20	10
	事後観察	Day42	640	80	160	320
M-10	1回目接種前	Day0	5	5	5	5
	2回目接種前	Day21	5	10	5	10
	事後観察	Day42	320	40	80	160

被験者 識別コード	ポイント名称		中和抗体価			
			Indonesia	Vietnam	Anhui	Qinghai
M-11	1回目接種前	Day0	5	5	5	5
	2回目接種前	Day21	10	5	10	5
	事後観察	Day42	160	40	80	80
M-12	1回目接種前	Day0	5	5	5	5
	2回目接種前	Day21	10	10	10	10
	事後観察	Day42	640	40	160	320
M-13	1回目接種前	Day0	5	5	5	5
	2回目接種前	Day21	10	20	20	20
	事後観察	Day42	160	40	80	80
M-14	1回目接種前	Day0	5	5	5	5
	2回目接種前	Day21	5	5	5	5
	事後観察	Day42	320	80	160	320
M-15	1回目接種前	Day0	5	5	5	5
	2回目接種前	Day21	10	10	10	20
	事後観察	Day42	640	40	80	160
M-16	1回目接種前	Day0	5	5	5	5
	2回目接種前	Day21	5	5	5	5
	事後観察	Day42	640	40	160	320
M-17	1回目接種前	Day0	5	5	5	5
	2回目接種前	Day21	20	10	10	10
	事後観察	Day42	320	40	160	160
M-18	1回目接種前	Day0	5	20	10	10
	2回目接種前	Day21	80	40	20	80
	事後観察	Day42	640	80	160	320
M-19	1回目接種前	Day0	5	5	5	10
	2回目接種前	Day21	20	20	10	20
	事後観察	Day42	640	40	80	160
M-20	1回目接種前	Day0	5	5	5	5
	2回目接種前	Day21	10	10	10	20
	事後観察	Day42	320	80	80	160

細胞培養H5N1インフルエンザワクチンの安全性

(Ph3試験：特定局所有害事象（副反応）及び特定全身有害事象)



KAKETSUKEN

各グレード別の発生頻度（発生数／発生率）

特定局所有害事象	Grade 0	Grade1	Grade2	Grade3
注射部位疼痛	-	303／82.1%	17／4.6%	0／0%
注射部位紅斑	33／8.9%	55／14.9%	30／8.1%	8／2.2%
注射部位腫脹	15／4.1%	49／13.3%	39／10.6%	4／1.1%
注射部位硬結	24／6.5%	42／11.4%	15／4.1%	0／0%

特定全身有害事象	Grade 0	Grade1	Grade2	Grade3
発熱	42／11.4%	24／6.5%	14／3.8%	6／1.6%
頭痛	-	113／30.6%	17／4.6%	1／0.3%
疲労	-	146／39.6%	11／3.0%	0／0%
関節痛	-	89／24.1%	7／1.9%	1／0.3%
筋肉痛	-	117／31.7%	6／1.6%	0／0%
悪寒	-	83／22.5%	7／1.9%	1／0.3%
多汗症	-	40／10.8%	2／0.5%	0／0%