

沈降インフルエンザワクチンH5N1における臨床研究

参考資料2

経緯：平成20年度から厚生科学研究事業において、沈降インフルエンザワクチンH5N1の臨床研究を実施し、安全性、有効性、交叉免疫性等について検討してきた。（研究班：庵原俊昭（国立病院機構三重病院院長））

※新型インフルエンザ等政府行動計画において、「国は、新型インフルエンザ発生時のプレパンデミックワクチンの有効な接種方法等の検討に資するよう、最新の流行状況を踏まえ、製剤化済みワクチンの一部を用いて有効性・安全性についての臨床研究を推進する。」こととしている。

年度	研究内容	主な結果
20	インドネシア株と安徽株の免疫原性とブースター効果の検討（初回接種における免疫原性と安全性）	インドネシア株接種者はインドネシア株に対する抗体上昇があり、安徽株接種者は安徽株に対する抗体上昇はあったが、接種しなかった株に対する抗体上昇はほとんど認めなかった。2年前にベトナム株を接種した人にインドネシア株又は安徽株を接種したところ、インドネシア株接種者ではベトナム株、インドネシア株だけでなく安徽株に対しても抗体が上昇。また安徽株接種者はベトナム株、安徽株だけでなくインドネシア株に対して抗体が上昇したことから、ブースター接種により幅広い交叉免疫が確認された。安全性は容認される範囲。
22	チンハイ株の免疫原性・交叉免疫性を含めた追加接種効果の検討（ブースター効果、免疫原性）	インドネシア株接種者にチンハイ株を接種しても、安徽株接種者にチンハイ株を接種しても、インドネシア株、安徽株、チンハイ株、ベトナム株に対する抗体は上昇し幅広い交叉免疫を確認。チンハイ株を3種間隔で2回接種するとチンハイ株に対する抗体は上昇したが、他の株に対する抗体上昇は低かった。しかし、6ヶ月後にチンハイ株を追加接種したところ、チンハイ株だけではなく、他の株に対する抗体も上昇した。
23	異種株の連続接種した場合における交叉免疫性の検討、1回接種による基礎免疫の誘導効果の検討	ベトナム株接種3週間後にインドネシア株を接種したところ、ベトナム株に対する抗体は上昇したが、インドネシア株や安徽株、チンハイ株に対して抗体は上昇しなかった。インドネシア株接種6か月後にインドネシア株またはベトナム株を接種すると、安徽株およびチンハイ株に対する抗体も上昇し、幅広い交叉免疫が認められたが、ベトナム株接種6ヶ月後にベトナム株またはインドネシア株を接種すると、ベトナム株に対する抗体上昇は優れていたが、他の3株に対する抗体上昇は低率、よって交叉免疫の誘導は弱い。
24		
25-26	新規株の有効性、安全性、至適接種間隔、異種株に対する交叉免疫性の検討	エジプト株の接種間隔を3週、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月とした臨床試験は実施済み。エジプト株、インドネシア株、アンフィ株、ベトナム株の抗体価を測定依頼中。

※平成18-19年度に、臨床治験としてベトナム株の成人と小児に対する接種を実施。15 μ g/dose群の方が、抗体陽性率、平均抗体価が高かった。安全性は容認される範囲であった。この結果を受け、平成19年1回接種量15 μ g/doseの2回接種で薬事承認された。小児では初回接種後の発熱率が高く、接種量を0.25mlから0.1mlに減少しても、発熱率には変化がなかった。2回接種後の発熱率は初回に比べ有意に減少していた。なお、発熱率は年齢が小さい子どもほど高く、発熱を認めた子どもの群の方が、発熱を認めなかった群よりも接種後の平均抗体価は高値。

有効性(1): **初回接種**(3週間間隔2回接種)後の抗体価について

- (方法)・H5N1ワクチン未接種者に対し、ベトナム株、インドネシア株、アンフィ株、チンハイ株のいずれかを2回接種したのに対して、他のCladeも含め、ワクチン接種前後で中和抗体価の測定を行った。
- ・2回接種後の抗体価を接種前と比較した抗体変化率および抗体保有率を用いて、抗体価の上昇を確認した。

(結果)・**接種したワクチン株に対する抗体の上昇を認めた。**

※一部、インドネシア株2回接種においてアンフィ株に対する抗体が3倍程度の上昇を示した。

			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 (Clade 1) 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)

安全性について

(方法)・H5N1ワクチン未接種健康成人に対しインドネシア株、アンフィ株のいずれかを3週間間隔で2回接種したもの(各々2726人、2835人)を対象に、接種後7日間体温、ワクチン接種部位の症状、及び全身症状について健康観察日誌の記入、30日後まで観察した。

(結果)・局所性および全身性の副反応の種類と頻度は、治験時と同様であった。
 ・0.1%以上の確率で出現する想定外の副反応は認められなかった。

			インドネシア株	アンフィ株	合計
37.5度以上) 発熱	全試験期間中	(人)	67	86	153
		(%)	2.5%	3.0%	2.8%
	1回目	(人)	56	64	120
		(%)	2.1%	2.3%	2.2%
	2回目	(人)	13	25	38
		(%)	0.5%	0.9%	0.7%
局所反応	全試験期間中	(人)	1902	2047	3949
		(%)	69.8%	72.2%	71.0%
	1回目	(人)	1751	1925	3676
		(%)	64.2%	67.9%	66.1%
	2回目	(人)	1211	1328	2539
		(%)	46.8%	49.6%	48.2%
全身反応	全試験期間中	(人)	974	921	1895
		(%)	35.7%	32.5%	34.1%
	1回目	(人)	799	744	1543
		(%)	29.3%	26.2%	27.7%
	2回目	(人)	460	432	892
		(%)	17.8%	16.1%	16.9%

			インドネシア株	アンフィ株	合計
特記すべき副反応	全試験期間中	(人)	100	101	201
		(%)	3.7%	3.6%	3.6%
	1回目	(人)	79	69	148
		(%)	2.9%	2.4%	2.7%
	2回目	(人)	31	37	68
		(%)	1.2%	1.4%	1.3%
重篤な有害事象 (入院)	全試験期間中	(人)	4	4	8
		(%)	0.15%	0.14%	0.14%
	1回目	(人)	3	2	5
		(%)	0.11%	0.07%	0.09%
	2回目	(人)	1	2	3
		(%)	0.04%	0.07%	0.06%
2回目未接種者	(人)	139	156	295	
	(%)	5.1%	5.5%	5.3%	
全接種者	(人)	2726	2835	5561	

(平成20年度厚生労働科学研究費補助金 主任研究者 庵原俊昭)

- 注)・2回目接種者のうち医療機関外の被験者(安徽株)の日誌が未回収のため発熱などの計算分母から1例除外。
 重篤な有害事象が発現していないことは確認済み。
 ・全症例とも投与経路は筋注

有効性(2): 既接種者に追加接種(1回接種)後の抗体価について

(方法)・H5N1ワクチン既接種者に対し、インドネシア株、アンフィ株、チンハイ株のいずれかを1回接種したのに対して、他のCladeも含め、ワクチン接種前後で中和抗体価の測定を行った。
 ・追加接種3週後の抗体価を接種前と比較した抗体変化率および抗体保有率を用いて、抗体価の上昇を確認した。

(結果)・接種したワクチン株の他、接種していない株に対しても抗体の上昇を認めた。

既接種株	追加接種株 (初回から2年後)	追加接種3週後の抗体変化率 / 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
ベトナム株 ¹⁾	インドネシア株 ²⁾ (n=102)	23.1倍/97%	36.7倍/92%	35.8倍/95%	
	アンフィ株 ²⁾ (n=108)	7.6倍/59%	6.64倍/52%	11.99倍/80%	
インドネシア株 ²⁾	チンハイ株 ³⁾ (n=100)	6.9倍/73%	26.7倍/97%	29.4倍/97%	18.1倍/93%
アンフィ株 ²⁾	(n=100)	3.8倍/61%	13.6倍/88%	20.3倍/95%	9.2倍/79%
参考 (チンハイ株3回接種 (6か月後) の3回目接種後の抗体変化率/抗体保有率)					
チンハイ株 ³⁾	チンハイ株 ³⁾ (n=118)	3.3倍/32%	9.3倍/67%	6.3倍/55%	9.1倍/69%

(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)

青海株3回接種の効果(幾何平均抗体価変化倍率、PC解析)

倍率(95%信頼区間)

ベトナム株	接種前VS 2回接種後	2.0	(1.7	-	2.3)	接種前VS3回接種前	1.5	(1.3	-	1.8)
	3回接種前VS 3回接種1週後	1.7	(1.5	-	1.9)	3回接種前VS 3回接種3週後	2.1	(1.9	-	2.4)
	接種前VS 3回接種3週後	3.3	(2.8	-	3.8)							
青海株	接種前VS 2回接種後	6.8	(5.8	-	8.1)	接種前VS3回接種前	2.6	(2.2	-	3.0)
	3回接種前VS 3回接種1週後	2.8	(2.4	-	3.2)	3回接種前VS 3回接種3週後	3.6	(3.0	-	4.2)
	接種前VS 3回接種3週後	9.1	(7.7	-	10.8)							
インドネシア株	接種前VS 2回接種後	1.7	(1.5	-	1.9)	接種前VS3回接種前	1.9	(1.6	-	2.1)
	3回接種前VS 3回接種1週後	3.6	(3.0	-	4.2)	3回接種前VS 3回接種3週後	5.0	(4.2	-	6.0)
	接種前VS 3回接種3週後	9.3	(7.8	-	11.1)							
安徽株	接種前VS 2回接種後	1.4	(1.2	-	1.5)	接種前VS3回接種前	1.3	(1.2	-	1.4)
	3回接種前VS 3回接種1週後	3.8	(3.3	-	4.4)	3回接種前VS 3回接種3週後	5.0	(4.2	-	5.9)
	接種前VS 3回接種3週後	6.3	(5.3	-	7.5)							

(4施設, n=118)

プレパンデミックワクチンに関する平成23-24年度臨床研究 概要

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

背景

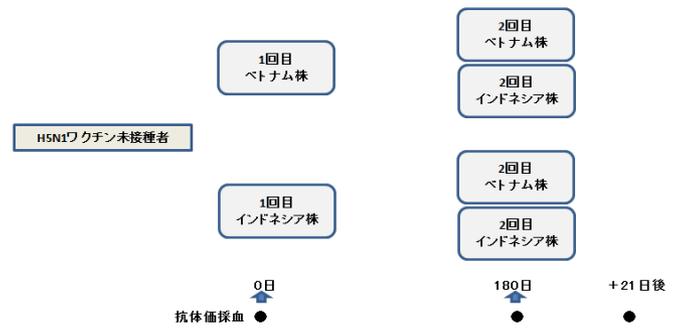
平成22年度までのH5N1ワクチンに関する臨床研究の結果から、以下の可能性が示唆された。

- ①ベトナム株、インドネシア株、アンフィ株、チンハイ株による基礎免疫誘導効果を確認。（有効性発現に差異有り）
- ②インドネシア株、アンフィ株、チンハイ株による追加免疫効果を確認。（有効性発現に差異有り）
- ③同株を3回接種することにより、（同株2回接種後では見られなかった）交叉免疫性を確認。
- ④安全性に関しては、20年度の安全性の研究(1000人に1人以上の確率で出現する副反応を把握) などと同様であることを確認

1) 異種株連続接種試験



2) 初回接種単回投与試験

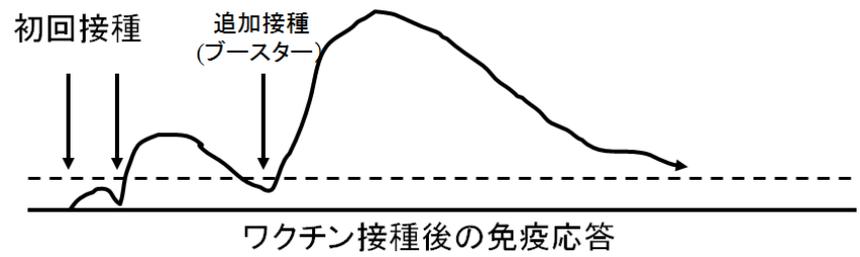
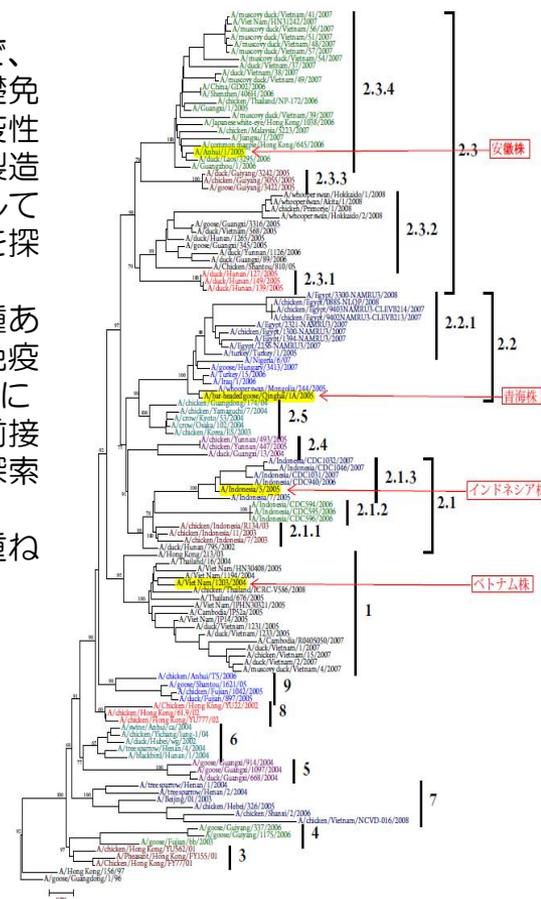


3) 安全性確認試験



目的

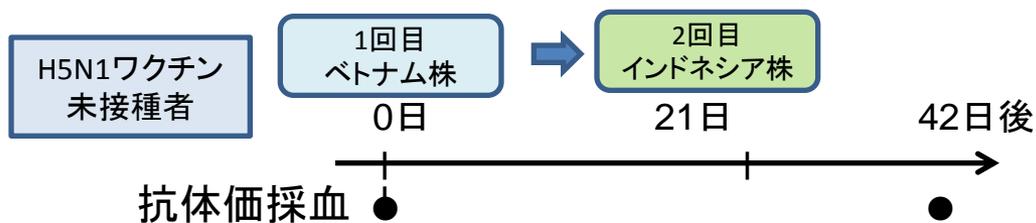
- ① 1回目接種と2回目接種で、違う株を接種した場合の基礎免疫誘導効果並びに交叉免疫性を確認し、パンデミック株製造前でもパンデミック株に対して免疫原性が発現する可能性を探索すること。
- ② 1回接種後、半年して同種あるいは異株を接種後、交叉免疫性を確認することで1回接種による基礎免疫誘導効果（事前接種量の少量化）の可能性を探索すること。
- ③ 接種の実績の更なる積み重ねによる安全性の検証



目的・方法

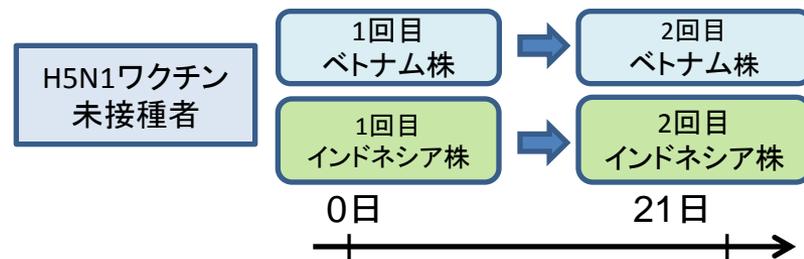
- 1)異種株連続試験: 1回目接種と2回目接種で、異株を接種した場合の基礎免疫付与効果並びに交叉免疫性を確認し、パンデミック株製造前でもパンデミック株に対して免疫原性が発現する可能性を探索すること
- 2)初回接種単回投与試験: 1回接種後、半年して同種あるいは異株を接種後、交叉免疫性を確認することで1回接種による基礎免疫付与効果(事前接種量の少量化)の可能性を探索すること
- 3)安全性確認試験: 接種の実績の更なる積み重ねによる安全性の検証

1)異種株連続接種試験(3医療機関、被験者数100名)

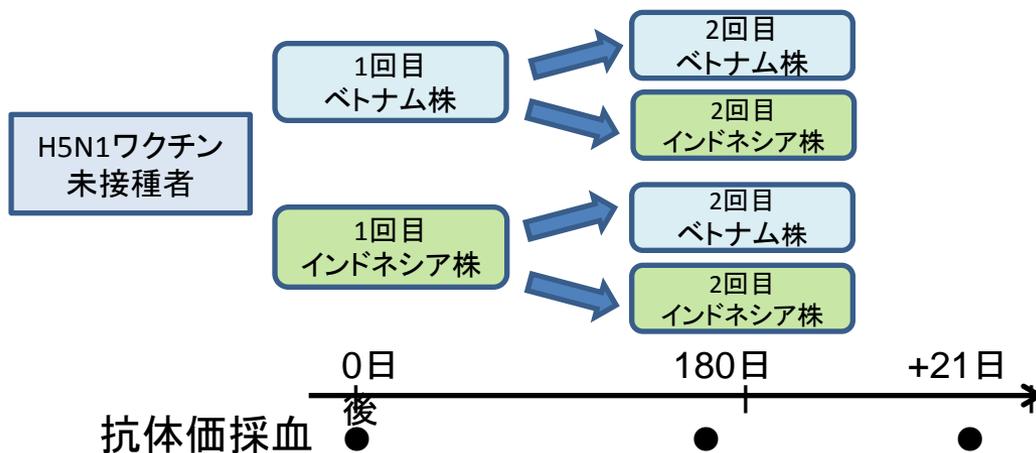


3)安全性確認試験

(8医療機関、被験者数1,020名)
抗体価採血はしていない



2)初回接種単回投与試験(4医療機関、被験者数200名)



実施医療機関は 9医療機関
東京医療センター、名古屋医療センター
三重病院、旭川医療センター
金沢医療センター、熊本医療センター
九州医療センター、仙台医療センター
北海道医療センター

結果

1)異種株連続投与試験

ベトナム株→インドネシア株を3週間間隔で接種

接種株 (1回目-2回目)		幾何平均抗体価増加倍率 接種前 VS 2回目接種3週後(95%信頼区間)			
		測定株			
	N	ベトナム株	インドネシア株	チンハイ株	アンフィ株
ベトナム→	100	6.1	2.0	2.0	1.6
インドネシア		(5.2-7.2)	(1.7-2.3)	(1.7-2.3)	(1.4-1.8)

注)インフルエンザワクチンの有効性の国際的な評価基準

抗体変化率 幾何平均抗体価(GMT)の接種前後の増加倍率 >2.5倍

- 先行研究において、チンハイ株2回接種した後の幾何平均抗体価倍率は、ベトナム株2.0(1.7-2.3)倍、インドネシア株1.7(1.5-1.9)倍、チンハイ株6.8(5.8-8.1)倍、アンフィ株1.4(1.2-1.5)倍であったことと比較すると、異なる株を接種することで、初期から交叉免疫性を拡大するという仮説は示されていない

結果

2)初回接種単回投与試験

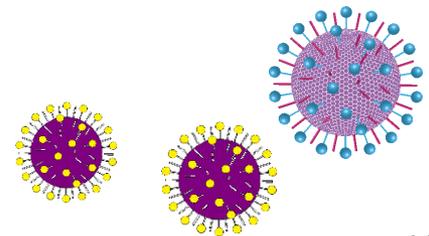
2株の接種間隔は180日

接種株 (1回目-2回目)	N	幾何平均抗体価増加倍率 接種前 VS 2回目接種後(95%信頼区間)			
		測定株			
		ベトナム株	インドネシア株	チンハイ株	アンフィ株
ベトナムー インドネシア	47	3.61 (2.69-4.84)	1.73 (1.38-2.16)	2.19 (1.65-2.89)	1.86 (1.47-2.35)
インドネシアー ベトナム	48	6.08 (4.62-8.00)	7.34 (5.23-10.3)	5.99 (4.48-8.01)	6.92 (5.05-9.50)
ベトナムー ベトナム	49	14.09 (10.5-18.87)	1.59 (1.33-1.91)	4.00 (2.92-5.48)	2.27 (1.83-2.81)
インドネシアー インドネシア	48	6.83 (5.21-8.94)	12.34 (8.66-17.58)	9.65 (7.22-12.90)	5.91 (4.39-7.94)

- 1回のワクチン接種で基礎免疫付与効果を期待するとすれば、ベトナム株よりもインドネシア株の方が優れている
- 接種の順番によっては、交叉免疫性の誘導の違いを認めた
- 初回接種から180日後に2回目のワクチン接種をすると、接種パターンによって、交叉免疫性の誘導は異なる

H23-24年度研究のまとめ

- 初回接種を異種2株で接種したが、効果的な免疫は、1回目に接種した株にのみ認められ、期待した交叉免疫性は誘導できなかった
- 半年間隔の接種では、基礎免疫付与効果と交叉免疫性の誘導は、接種株の組み合わせにより異なることが明らかになった
- 本臨床研究では、沈降H5N1ワクチンの安全性は特段の問題はないことが示された



研究事業名:平成24年度指定研究

高病原性鳥インフルエンザウイルス(H5N1)ワクチン株(A/bar headedgoose/Qinghai/1A/2005(SJRG-163222)) 接種者の血清抗体の交叉反応性に関する研究

研究目的: 2007 年秋に承認された沈降新型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インドネシア株(Clade2.1)、安徽株(clade2.3)、チンハイ株(青海株)(clade2.2)を用いて製造されてきた。プレパンデミックワクチン(H5N1)ワクチンは、新型インフルエンザ発生後にパンデミックワクチンが供給されるまでの間に、医療従事者及び社会機能の維持に関わるものに対し接種を行うことを目的に備蓄がされている。厚生労働省からの依頼に基づき、2010年度に実施された「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」で青海株を新規に接種した被験者のうち、中和抗体価が40倍以上であった検体を用い、国立感染症研究所で新たに流行しているエジプト株(Clade2.2)とのウマ血球を用いた赤血球凝集阻止反応を実施した。

研究成果: 株によって相関がみられないものがあったが、一定の交叉免疫性を持つことが確認された。また、H5N1型インフルエンザ青海株も年齢が低いほうが抗体価が高いことがHI法でも確認された。

		青海株 (NT)			
		40	80	160	320
RG29株 (エジプト株)	<10	7	5	1	0
	10	8	4	3	2
	20	3	8	1	0
	40	0	1	2	1
	80	0	0	2	2

n=50

青海株 (NT)と
RG29株 (HI) の関係
表内は検体数

研究成果の発表状況: 本試験結果は厚生労働省に提供され平成24年度のH5N1型インフルエンザワクチン備蓄株選定に参考にされた。

研究期間

平成24年7-9月

実施体制:

研究代表者: 庵原俊昭(NHO三重病院)

研究協力者: NHO三重病院

菅 秀

NHO三重中央医療センター 井戸 正流

NHO名古屋医療センター 堀部 敬三

NHO京都医療センター 島津 章

研究概要:

青海株H5N1型インフルエンザワクチン接種者が同じcladeのエジプト株に対して交叉免疫性があるかをHI法で検討。一定程度の交叉免疫性があることを確認。政府のワクチン備蓄株選定に寄与した。

表1 青海株とエジプト株との相関関係

		SJRG1 63222+ 青海株 (NT)	SJRG1 63222+ 青海株 (HI)	RG29	RG11	RG13
SJRG1 63222+ 青海株 (NT)	Pearson の相関係数	1	549**	517**	.663**	0.231
	有意確率 (両側)		0	0	0	0.107
SJRG1 63222+ 青海株 (HI)	Pearson の相関係数	549**	1	602**	800**	0.234
	有意確率 (両側)	0		0	0	0.101
RG29	Pearson の相関係数	517**	602**	1	582**	0.082
	有意確率 (両側)	0	0		0	0.572
RG11	Pearson の相関係数	.663**	800**	582**	1	0.121
	有意確率 (両側)	0	0	0		0.401
RG13	Pearson の相関係数	0.231	0.234	0.082	0.121	1
	有意確率 (両側)	0.107	0.101	0.572	0.401	

** 相関係数は 1% 水準で有意 (両側)

n=50

(RG29、RG11及びRG13はいずれもエジプト株)

A/Egypt/2321-NAMRU3/2007 (H5N1) (IDCDC-RG11)
A/Egypt/3300-NAMRU3/2008 (H5N1) (IDCDC-RG13)
A/Egypt/N03072/2010 (H5N1) (IDCDC-RG29)

プレパンデミックワクチンに関する平成25年度臨床研究 概要

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（免疫原性確認および初期2回至適間隔検討試験、安全性確認試験）

背景

平成24年度までのH5N1ワクチンに関する臨床研究の結果から、以下の可能性が示唆された。

- ①ベトナム株、インドネシア株、アンフィ株、チンハイ株による基礎免疫誘導効果を確認。（有効性発現に差異有り）
- ②インドネシア株、アンフィ株、チンハイ株による追加免疫効果を確認。（有効性発現に差異有り）
- ③同株を3回接種することにより、（同株2回接種後では見られなかった）交叉免疫性を確認。
- ④安全性に関しては、20年度の安全性の研究(1000人に1人以上の確率で出現する副反応を把握) などと同様であることを確認

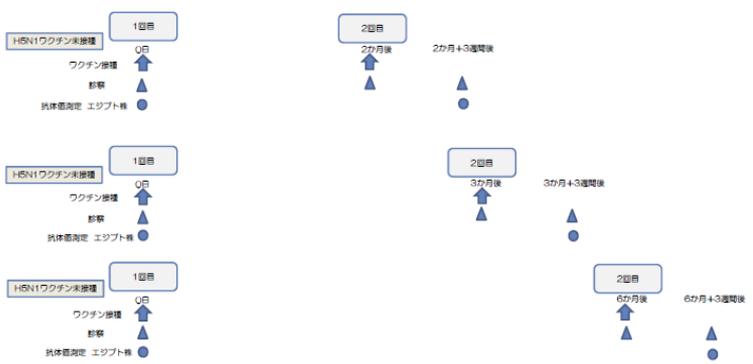
目的

- ①新たに製造が開始されたエジプト株接種前後の被験者の抗体価を測定し、既存のワクチン株と比較し、基礎免疫誘導効果を確認する（エジプト株免疫原性確認試験）
- 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ならびに交叉免疫性を検討し、至適接種間隔に関わる基礎データを得ること（初期2回至適接種間隔検討試験）
- ③エジプト株接種実績による安全性の検証

1) エジプト株免疫原性確認試験



2) 初期2回至適接種間隔検討試験

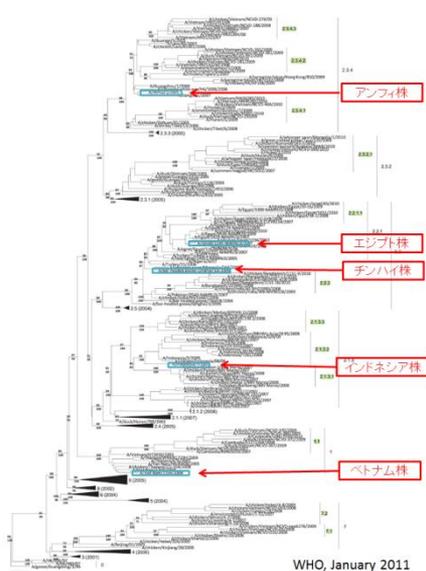


3) 安全性確認試験



H5N1インフルエンザが流行した場合の有効性を判断するためのコホートを形成

H5N1型系統樹



WHO, January 2011