

平成24年度プレパンデミックワクチンの備蓄株(案)

平成24年9月10日

1. 背景

- WHO へのヒトの鳥インフルエンザ (H5N1) 確定症例数をみると、インドネシア、エジプト、カンボジアからの報告が多く、特に最近はエジプトからの報告が増加している。
- エジプトで流行している株は Clade2.2 系統であるが、Clade2.2 の中での変異が進行しており、ヒト型への変化に必要な遺伝子変異の幾つかを既に獲得している。
- 既存のチンハイ株 (2.2) ワクチン接種後の血中抗体と現在エジプトで主に流行している Clade2.2 系統株 (2.2.1 及び 2.2.1.1) との反応性は確認されていない。
- 既存のベトナム株、インドネシア株、アンフィ株およびチンハイ株ワクチンのうち平成23年度でチンハイ株ワクチンの有効期限が切れたところ。

【参考】現在の備蓄状況(平成23年度分までは、原液備蓄のみ)

Clade	流行地域	宿主	備蓄状況
Clade1 系統	ベトナム、カンボジア	鳥及び人	平成22年度備蓄(ベトナム株)
Clade2.1 系統	インドネシア	鳥及び人	平成22年度備蓄(インドネシア株)
Clade2.2 系統	エジプト	鳥及び人	平成20年度備蓄(チンハイ株, 期限切)
Clade2.3 系統	日本を含む東アジア、東南アジア、バングラデシュ及びネパール	鳥	平成23年度備蓄(アンフィ株)

2. プレパンデミックワクチン備蓄株の検討について

(検討1) チンハイ株ワクチンで免疫することで、エジプトで流行している Clade2.2 系統の株に対応できるのか。

(検討2) エジプトで流行している Clade2.2 系統株は、製造・備蓄するのに適しているのか。

【参考】検討をしたエジプト系統ワクチン候補株

- ✓ Clade2.2.1 A/Egypt/2321-NAMRU3/2007 (H5N1), A/Egypt/N03072/2010 (H5N1)
- ✓ Clade2.2.1.1 A/Egypt/3300-NAMRU3/2008 (H5N1)

3. 検討結果について

(検討1) 感染研で実施

→ チンハイ株 (Clade2.2) ワクチンで免疫を受けた血清は、Clade2.2.1 株に対して交叉免疫性を示したが、Clade2.2.1.1 株に対しては交叉免疫性が低かった。

(検討2) 国内ワクチンメーカー4社で実施

→ 検討をした3株の中では、A/Egypt/N03072/2010 (Clade2.2.1) が最も製造に適しているというデータが示され、チンハイ株を同程度のたん白質含量が得られている。ワクチン製造の適否に関してはチンハイ株と同等であった。

4. 今年度の備蓄株(案)

(案1) チンハイ株ワクチンを選定する。

(注) 臨床研究用にエジプト株を一部製造・製剤化することを検討。

(案2) エジプト株ワクチンを選定する。

(注) 新規ワクチン株であるため製造に先立ち1か月半程度の品質試験等を行う必要があり、1,000万人分を製造できない懸念があるため、その間、チンハイ株を製造することを検討。

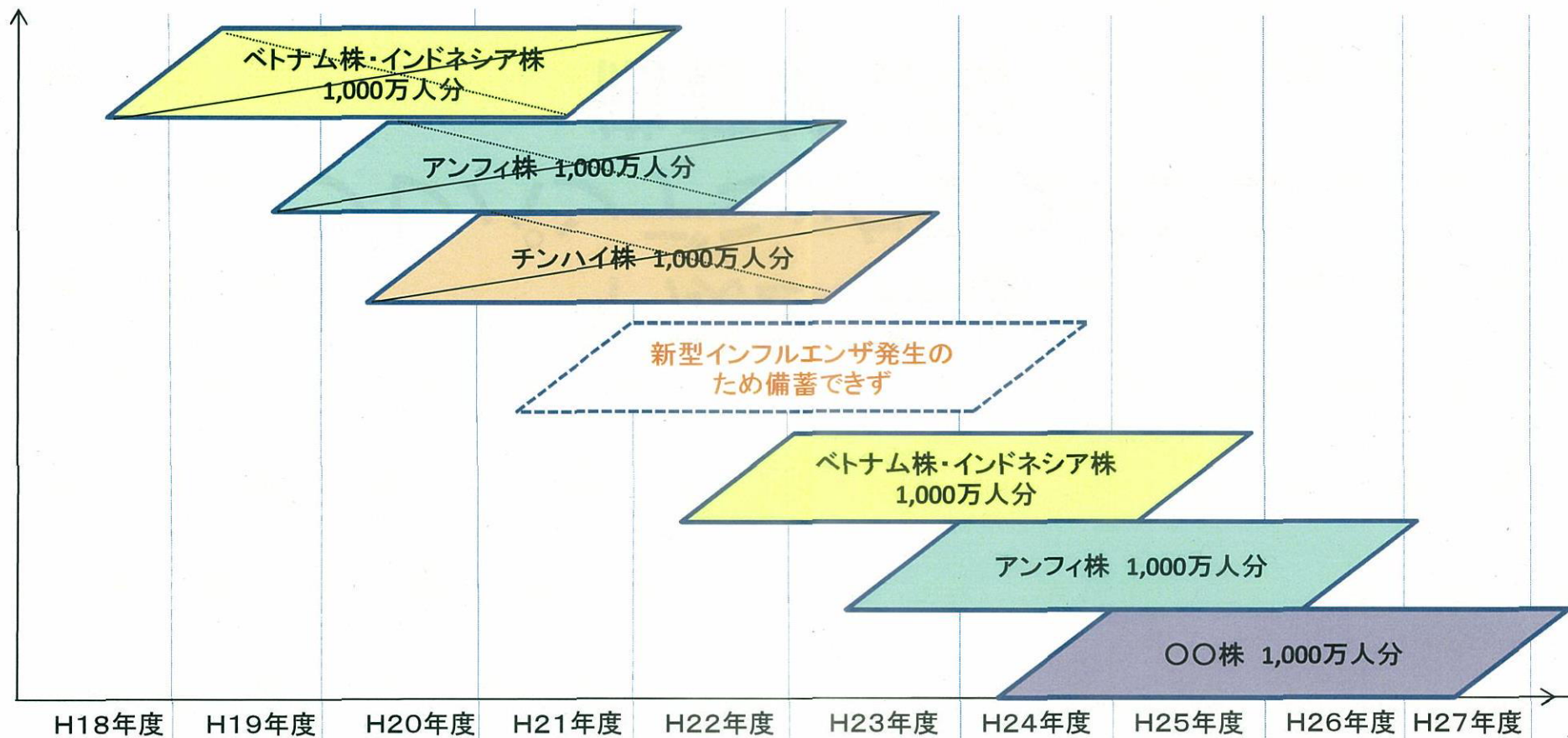
平成24年度
プレパンデミックワクチンの
備蓄株(案)

平成24年9月10日

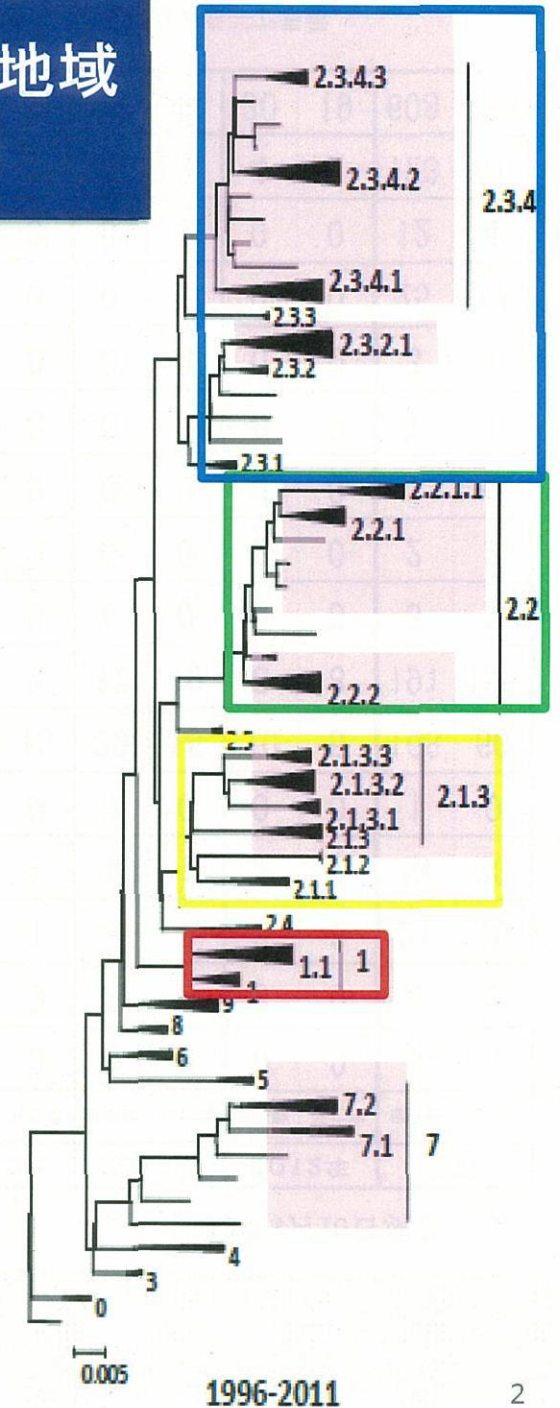
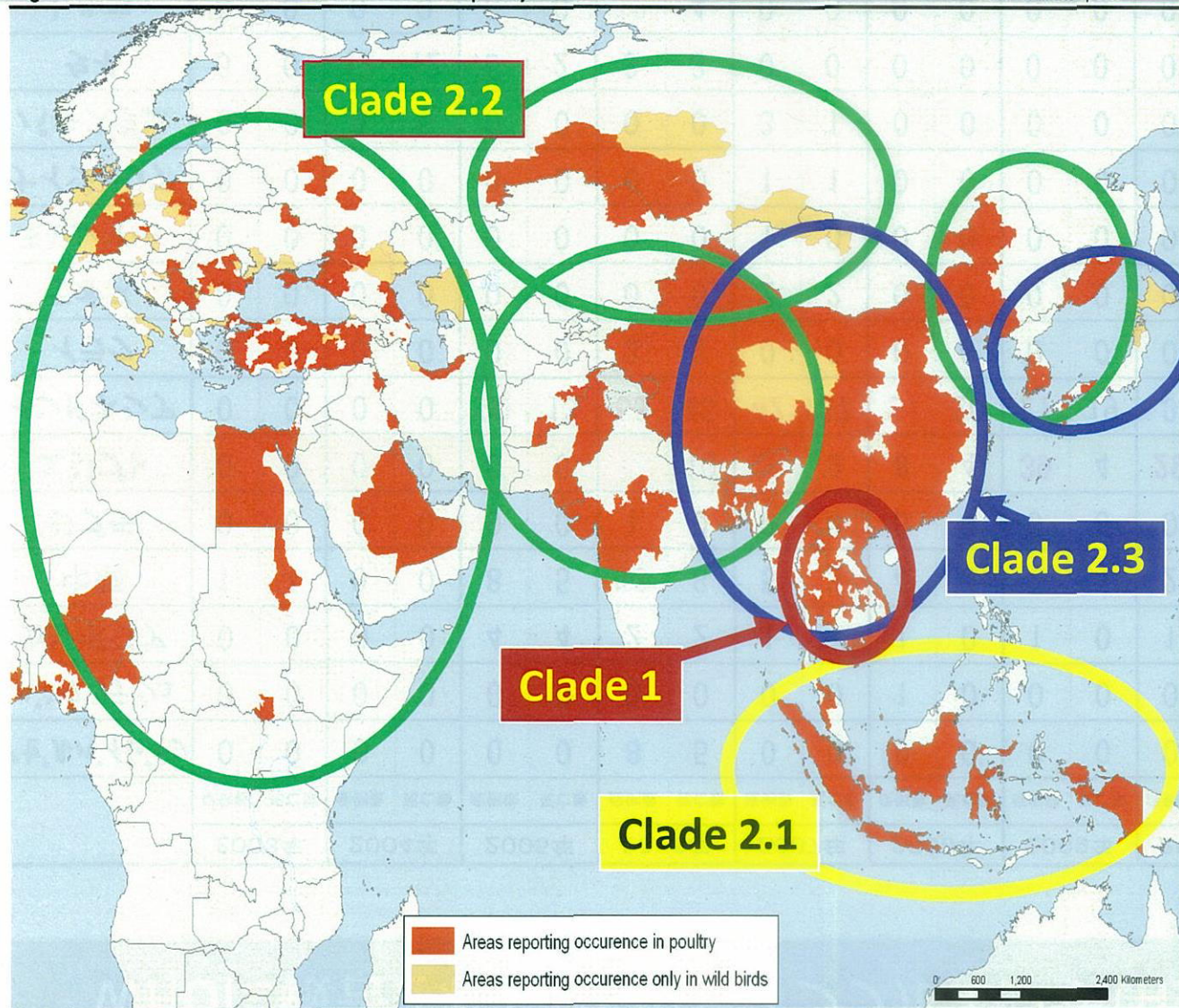
厚生労働省健康局結核感染症課

プレパンデミックワクチンの備蓄状況

- 感染症対策の一つとして、プレパンデミックワクチンの接種を行うこととし、その原液の製造・備蓄（一部製剤化）を進める。（平成23年9月改定行動計画から抜粋 p35）
- プレパンデミックワクチンは、世界的な発生状況等を考慮し専門家の意見を踏まえて平成18年度から毎年1,000万人分を備蓄している（ただし、平成21年度は新型インフルエンザ発生のため備蓄できず）。
- 平成21年3月に備蓄したチンハイ株は、24年3月に有効期限を迎えた。



野鳥と家禽におけるH5N1鳥インフルエンザ流行地域とウイルス系統 (2003年後半～2012年3月)



1996-2011

WHOに報告されたヒトの鳥インフルエンザ(H5N1)確定症例数

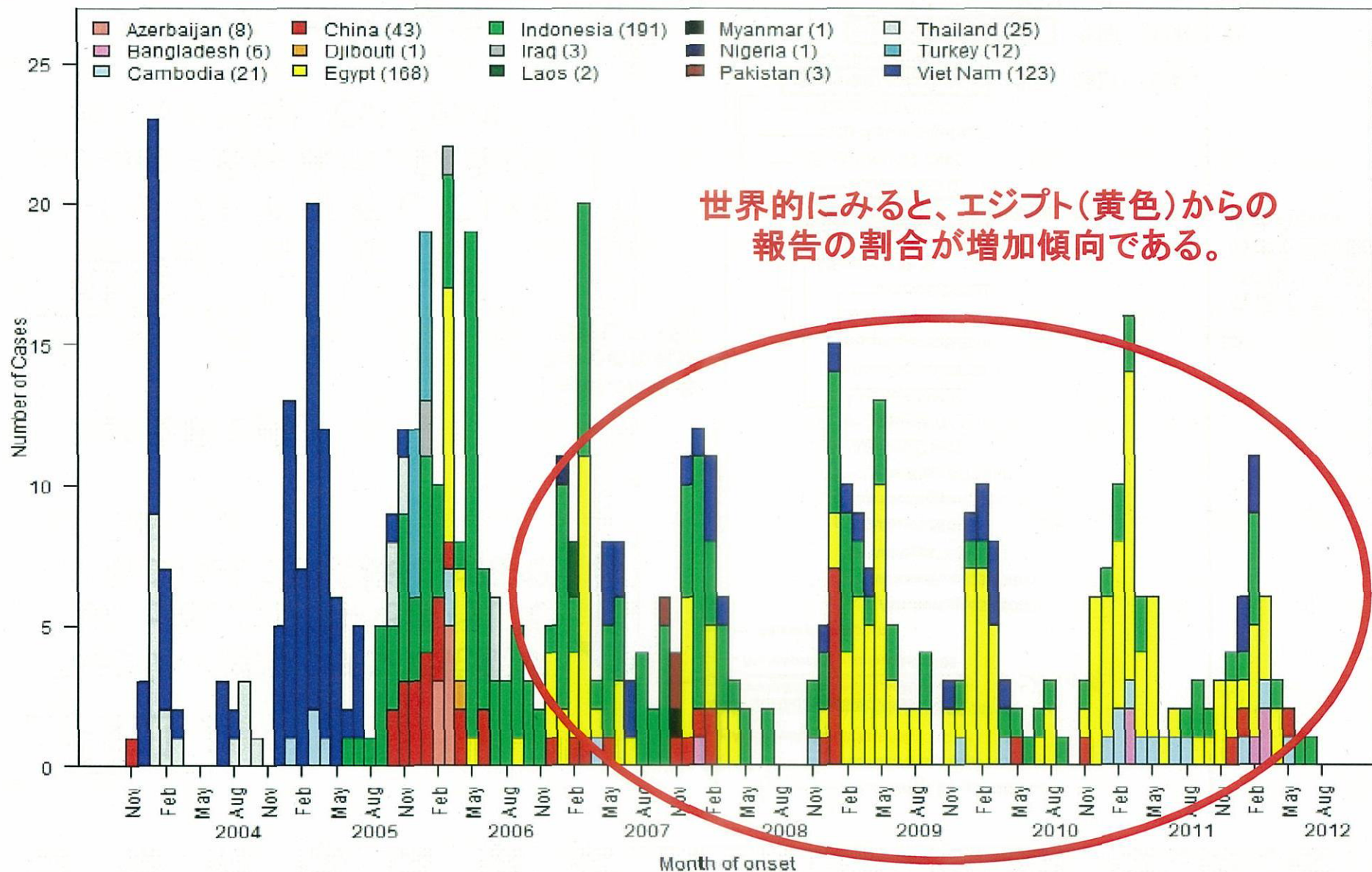
(2012年8月10日現在)

	2003年		2004年		2005年		2006年		2007年		2008年		2009年		2010年		2011年		2012年		合計	
	症例数	死亡数	症例数	死亡数	症例数	死亡数	症例数	死亡数	症例数	死亡数	症例数	死亡数	症例数	死亡数	症例数	死亡数	症例数	死亡数	症例数	死亡数	症例数	死亡数
アゼルバイジャン	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	5
バングラデシュ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	3	0	6	0
カンボジア	0	0	0	0	4	4	2	2	1	1	1	0	1	0	1	1	8	8	3	3	21	19
中国	1	1	0	0	8	5	13	8	5	3	4	4	7	4	2	1	1	1	2	1	43	28
ジブチ	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
エジプト	0	0	0	0	0	0	18	10	25	9	8	4	39	4	29	13	39	15	10	5	168	60
インドネシア	0	0	0	0	20	13	55	45	42	37	24	20	21	19	9	7	12	10	8	8	191	159
イラク	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2
ラオス	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
ミャンマー	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
ナイジェリア	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
パキスタン	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1
タイ	0	0	17	12	5	2	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25	17
トルコ	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	4
ベトナム	3	3	29	20	61	19	0	0	8	5	6	5	5	5	7	2	0	0	4	2	123	61
合計	4	4	46	32	98	43	115	79	88	59	44	33	73	32	48	24	62	34	30	19	608	359

注: 確定症例数(WHOは検査で確定された症例のみ報告)は死亡例数を含む。

* 症例数5名以上10名未満を青色、10名以上を赤字で表示。

WHOに報告されたヒトの鳥インフルエンザ(H5N1)確定症例数(月別)



プレパンデミックワクチン備蓄株の検討について

検討1

○チンハイ株ワクチンで免疫することで、エジプトで流行しているClade 2.2系統株に対応できるのか。

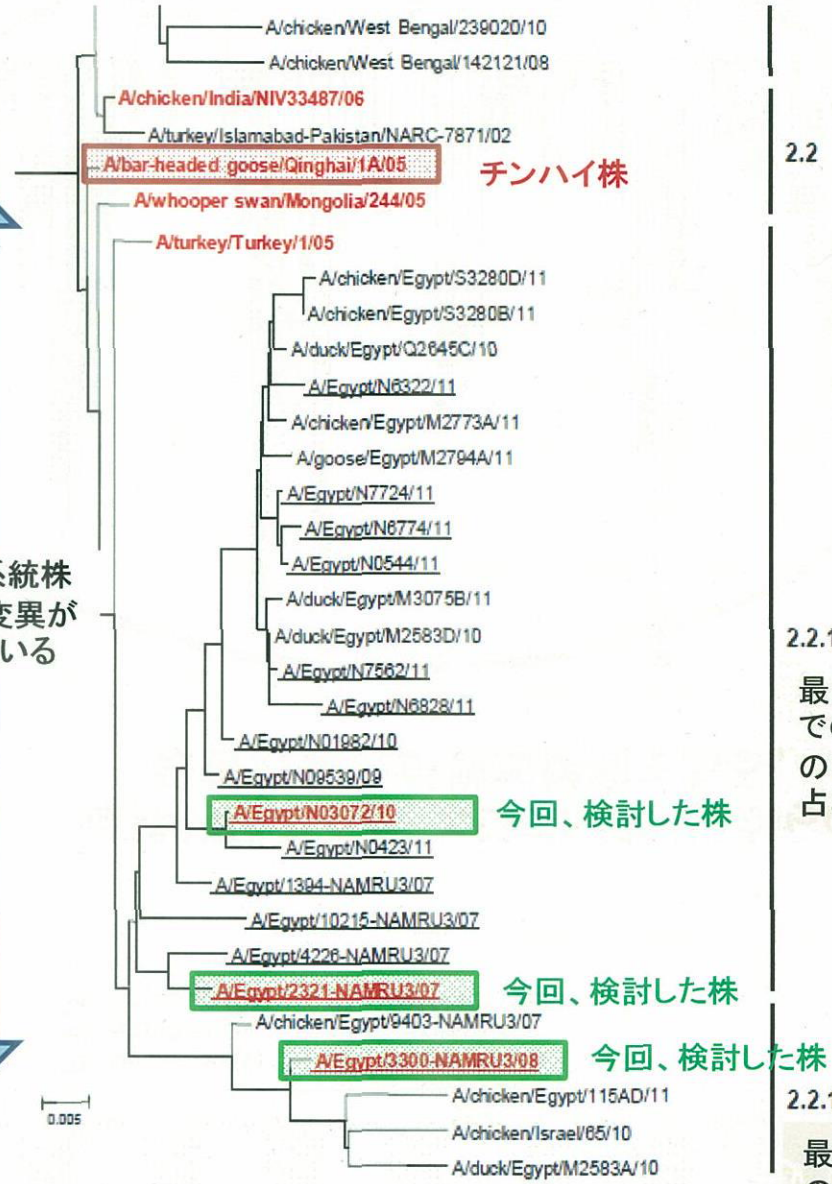
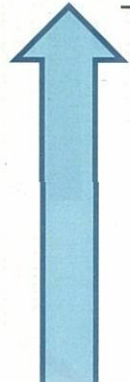
→ 感染研で検討

検討2

○エジプトで流行しているClade 2.2系統株は、製造・備蓄するのに適しているのか。

→ ワクチンメーカーで検討

Clade 2.2系統株
中での変異が
進行している



(赤字)WHOが開発したワクチン候補株

最近のエジプト
のトリ間で流行
しているClade

(検討1) チンハイ株ワクチンで免疫することで、 エジプトで流行しているClade2.2系統株に対応できるのか。

(方法)・チンハイ株(Clade 2.2)ワクチンを2回接種した50名の接種前および2回目接種後の血清を用いて、エジプト系統株のワクチン株(Clade 2.2.1, 2.2.1)(弱毒株)に対する赤血球凝集阻止試験(HI試験)を馬血球を用いて実施。

(検体)・平成22年度厚生労働科学研究「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」(主任研究者:庵原俊昭)においてチンハイ株ワクチンを2回接種したもののうち、2回接種後中和抗体価40以上の50検体。

(結果)・チンハイ株(Clade2.2)ワクチン接種で免疫を受けた血清は、**Clade2.2.1に対して交差免疫性を示したが、Clade2.2.1.1に対する交差免疫性は低かった。**

(注)チンハイ株ワクチン接種による免疫血清は、全般的に中和抗体に比べてHI抗体価の上昇が低かった。

ワクチン候補株	Clade	交叉免疫性 ^(注1)
A/bar headed goose/Qinghai/1A/2005	2.2	—
A/Egypt/2321-NAMRU3/2007	2.2.1	39/48 ^(注2) (81%)
A/Egypt/N03072/2010	2.2.1	36/49 ^(注2) (73%)
A/Egypt/3300-NAMRU3/2008	2.2.1.1	5/49 ^(注2) (10%)

(注1) 本検討では、チンハイ株2回接種後に他のワクチン株に対して抗体価の上昇を認めたものについて交叉免疫性ありと判断した。

(注2) ワクチン接種前血清にて抗体価が上昇していたものは、交叉免疫性を計算する際の母数から除外している。

(検討2) エジプトで流行しているClade2.2系統株は、製造・備蓄するのに適しているのか。

(方法)・メーカー4社において、Clade2.2系統(2.2.1, 2.2.1.1)のワクチン候補株3株は、製造に適しているのかを感染価EID₅₀、HA価及びたん白質含量を用いて検討した。

感染価(EID ₅₀)	感染性のあるウイルス粒子の数
HA価	ウイルスの物理な粒子数
たん白質含量	一定単位あたりのウイルスの総蛋白質の量

(結果)・検討をした3株の中では、**A/Egypt/N03072/2010**が最も増殖性が高くチンハイ株と同程度のたん白質含量が得られ、製造の適否に関してチンハイ株と同等と判断された。

ワクチン候補株 (Clade)	感染価、HA価	たん白質含量(チンハイ株 を100%とした時の比率)	ワクチン製造の適否 (相対的評価)
A/Egypt/2321- NAMRU3/2007 (Clade2.2.1)	感染価(目標値10 ⁸)を未達成 HA価は他に比較して低い	63%	×
A/Egypt/ N03072/2010 (Clade2.2.1)	感染価(目標値10 ⁸)を達成	103%	○
A/Egypt/3300- NAMRU3/2008 (Clade2.2.1.1)	感染価(目標値10 ⁸)を達成	83%	△
チンハイ株 (Clade2.2)	感染価(目標値10 ⁸)を達成	100%	○

【参考】過去の製造株のたん白質含量(インドネシア株を100%とした時の比率; 2006年11月、2007年8月感染研のデータより) ベトナム株(61%) < チンハイ株(85%) < インドネシア株(100%) < アンフィ株(115%)

今年度の備蓄株(案)

案1	案2
チンハイ株 (Clade 2.2)	エジプト株 (Clade 2.2.1)
<ul style="list-style-type: none">•エジプトで流行している株 (Clade 2.2.1) にも、交叉免疫性を認めている。•Clade 2.2は、2010年9月、バングラディッシュ・ブータン・ネパールの鳥から検出された以降、報告されていない (WHO公表データより)。•製造の経験があり、すぐに製造を開始できる。	<ul style="list-style-type: none">•エジプトで流行している株に近いワクチン株を備蓄できる。•ヒトでの臨床試験が未実施であり、ヒトに対する免疫原性は不明。•新規備蓄となるため、製造前に1カ月半程度の品質試験等が必要であり、1,000万人分製造できない可能性がある (品質試験の間、チンハイ株の製造を検討)。

