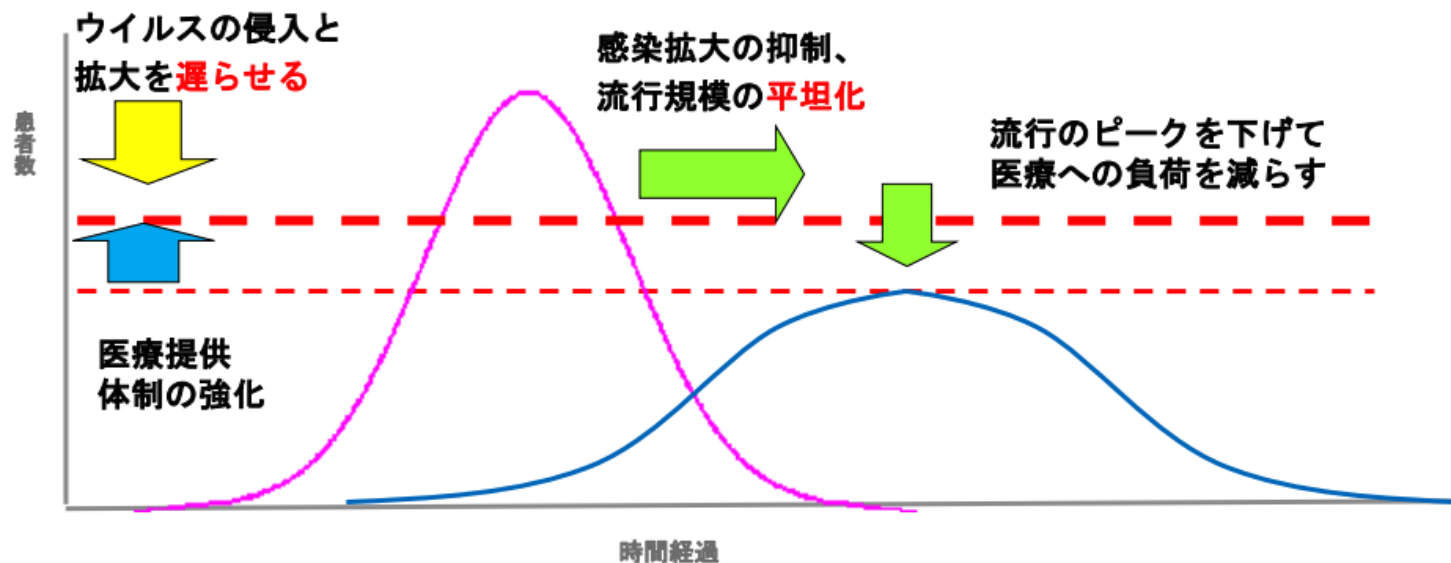


備蓄ワクチン（Astrakhan株（A/H5N8）およびEzo red fox株（A/H5N1））の動物を用いた有効性に関する検討

国立健康危機管理研究機構
国立感染症研究所
インフルエンザ研究センター
長谷川秀樹

本研究は、KMバイオロジクス社との共同研究として実施され、
厚労科研費（24HA2005・指定型）の支援を受けて行われました。
なお、本研究に関連して開示すべき利益相反（COI）はありません。

新型インフルエンザ対策について（新型インフルエンザ等対策政府行動計画）



プレパンデミックワクチン
≡ 備蓄ワクチン

パンデミックワクチン
＝ パンデミックウイルスで製造されるワクチン

- 行動制限：不要不急の外出の自粛要請
施設の使用制限等の要請
業務縮小&接触機会の抑制等の対策 等

- 医療対応：**ワクチン備蓄** → 鳥インフルエンザの発生状況等を鑑みて備蓄する
抗ウイルス薬の備蓄 ワクチン株を検討する（プレパンデミックワクチン）

↓
厚生科学審議会 感染症部会
新型インフルエンザ対策に関する小委員会（5月頃）

備蓄ワクチンの選定について（新型インフルエンザ等対策政府行動計画）

プレパンデミックワクチンの備蓄方針決定に係る 4つの視点及び3つの指標

備蓄方針については、平成28年10月の第19回厚生科学審議会において、以下の4点を踏まえた上で、検討時点で、「**危機管理上の重要性**」の高いワクチン株の備蓄を優先するとされた。

- (1)近年の鳥インフルエンザ発生の疫学的な状況
- (2)パンデミック発生の危険性
- (3)パンデミックが発生した際の社会への影響
- (4)発生しているウイルスとワクチン株の抗原性

※「**危機管理上の重要性**」については、以下の指標を用いて総合的に評価し判断する。

- ①人での感染事例が多い
- ②人での重症度が高い
- ③日本との往来が多い国や地域での感染事例が多い

2023年におけるプレパンデミックワクチン株の選択について

ワクチン株の選定における以下の視点を踏まえ、世界的に流行をしているClade2.3.4.4bに対して抗原性が確認されたA/Astrakhan/3212/2020 (IDCDC-RG71A)をプレパンデミックワクチンの候補株としてはどうか

(1)近年の鳥インフルエンザ発生の疫学的な状況

- 2021年以降はClade 2.3.4.4bに属する高病原性鳥インフルエンザウイルスA(H5N1)の世界的な感染拡大に伴い、海生哺乳類を含む野生の哺乳類や農場のミンクなどでも発生がみられている。Clade 2.3.2.1cのHPAIV(H5N1)は2020年以降についてはアジアで限局的に循環をしており、世界的な感染拡大はみられていない。

(2)パンデミック発生の危険性 (3)パンデミックが発生した際の社会への影響

- HPAIV(H5N1)は効率的にヒトからヒトへ感染する能力を獲得しておらず、現時点ではヒトでのパンデミックに至る可能性は低いが、世界的に鳥類での感染拡大が認められ、哺乳類の感染例も多数報告されていることから、HPAIV(H5N1)へのヒトの曝露機会が増加しており、今後も散発的なヒト感染例が報告される可能性は高い。
- 動物で感染が拡大する中でアミノ酸変異が蓄積して、ヒトへの感染性がより高くなったウイルスが今後出現する可能性は否定できない。

(4)発生しているウイルスとワクチン株の抗原性

- 世界的に流行をしているClade2.3.4.4bのうちWHOが示すCVVはA/Astrakhan/3212/2020 (IDCDC-RG71A)、A/Fujian-Sanyuan/21099/2017 (CNIC-FJ21099)とA/chicken/Ghana/AVL-763_21VIR7050-39/2021であるが、このうちワクチン株として使用可能であるのは、A/Astrakhan/3212/2020 (IDCDC-RG71A)である。
- 流行株とワクチン株の抗原性の比較のため、A/Astrakhan/3212/2020 (IDCDC-RG71A)に対するフェレットの感染血清を用いた赤血球凝集阻止試験を実施したところ、A/Astrakhan/3212/2020 (IDCDC-RG71A)は抗原性類似株と判断された。

※ 危機管理上の3つの指標を考慮すると、人での感染事例が現状においては多くはないが、人での重症度が高いことが想定され、世界的な鳥および哺乳類での発生が拡大しているといった状況を総合的に評価し、危機管理上重要性が高いと考えられる。

国内で承認されているパンデミックワクチン製造メーカーと剤型

→ 細胞培養を用いたワクチンはKMB（当時の化血研）に 製造を依頼

品目	細胞培養インフルエンザ ワクチン (H5N1、プロトタイプ)	乳濁細胞培養インフルエンザ HAワクチン (H5N1、プロトタイプ)	沈降細胞培養インフルエンザ ワクチン (H5N1)
製造販売業者	武田薬品	化血研	北里
製造方法		細胞培養	
ワクチン形態	不活化全粒子	不活化スプリット	不活化全粒子
アジュバント	なし	あり(AS03)(GSK社製)	あり(水酸化アルミニウム)
HA含有量	7.5μg/0.5ml	3.75μg/0.5ml	30μg/1ml、60μg/1ml
バイアルの規格	1mlバイアル (2回分量を含有) ただし、最小包装単位は2バイアル =4回分	抗原液(2.5ml)とアジュバント (2.5ml) が1包装 (抗原液とアジュバントを混合 した5mlで10回分量を含有)	9 mlバイアル (9回分量を含有)
成人1回あたりの 接種量・方法	0.5ml 皮下注又は筋注	0.5ml 筋注	1ml 筋注

本研究の目的

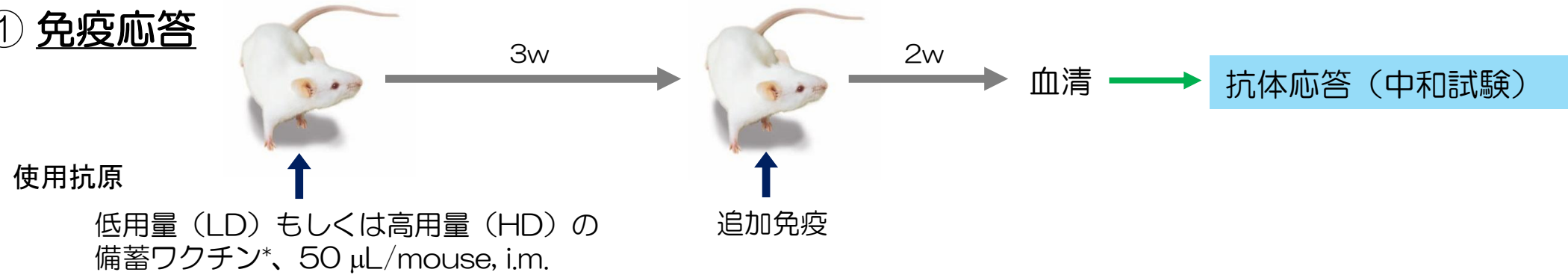
- ・ 備蓄ワクチン（A/Astrakhan株）の有効性を動物を用いて評価する。

方法

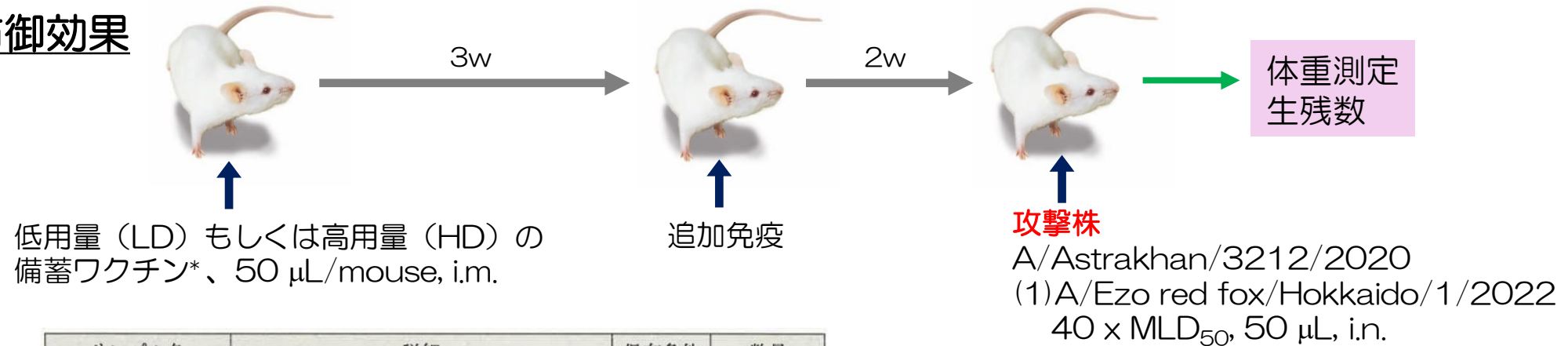
- ・ マウスおよびフェレットに備蓄ワクチンを投与し、抗体応答を検討する。
- ・ ワクチン株の親株であるAstrakhan株をチャレンジし、防御効果を検討する。
- ・ またワクチン株と異なる株であるEzo red fox株をチャレンジし、防御効果を検討する。

実験方法1

① 免疫応答



② 防御効果



サンプル名	詳細	保存条件	数量
抗原原薬	製造番号: CH5AS2301 ワクチン株: IDCDC-RG71A (A/Astrakhan/3212/2020) (H5N8)株 抗原濃度: 308.3 μ g/mL 使用期限: 2026 年 3 月 26 日	冷蔵	1 mL
アジュバント	製造番号: AS03F04 (GSK社製) 使用期限: 2025 年 6 月 10 日	冷蔵	4 本 (約 12mL)

低用量 (LD) : 0.038 μ g

高用量 (HD) : 0.38 μ g

陰性対象群: 非免疫マウス

Astrakhanワクチンで免疫したマウスの抗体応答（中和試験）

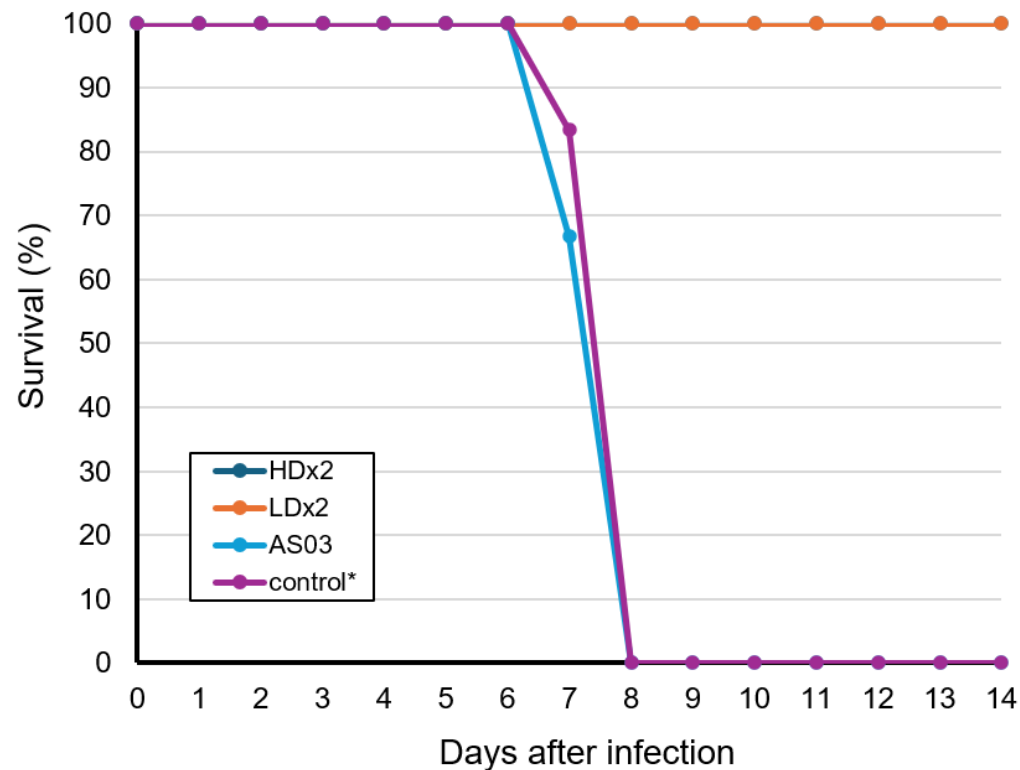
mouse					Target virus				
Immun.	No.	Ezo red fox	RG71A	Astrakhan	Immun.	No.	Ezo red fox	RG71A	Astrakhan
AS03 x 2	M11	<10	<10	<10	LD (0.038) x 2	M31	320	1280	40
	M12	<10	<10	<10		M32	320	640	40
	M13	<10	<10	<10		M33	320	640	10
	M14	<10	<10	<10		M34	160	320	20
	M15	<10	<10	<10		M35	80	640	20
	M21	<10	<10	<10		M41	160	160	<10
	M22	<10	<10	<10		M42	160	5120	20
	M23	<10	<10	<10		M43	160	640	20
	M24	<10	<10	<10		M44	160	320	20
	M25	<10	<10	<10		M45	320	640	<10
Average					Average				
SD					SD				

mouse					Target virus				
Immun.	No.	Ezo red fox	RG71A	Astrakhan	Immun.	No.	Ezo red fox	RG71A	Astrakhan
HD (0.38) x 2	M51	2560	1280	320	HD (0.38) x 2	M51	2560	1280	320
	M52	320	2560	80		M52	320	2560	80
	M53	1280	1280	160		M53	1280	1280	160
	M54	640	2560	160		M54	640	2560	160
	M55	1280	2560	160		M55	1280	2560	160
	M61	320	2560	40		M61	320	2560	40
	M62	1280	5120	320		M62	1280	5120	320
	M63	640	5120	160		M63	640	5120	160
	M64	640	2560	160		M64	640	2560	160
	M65	2560	5120	320		M65	2560	5120	320
Average					Average				
SD					SD				

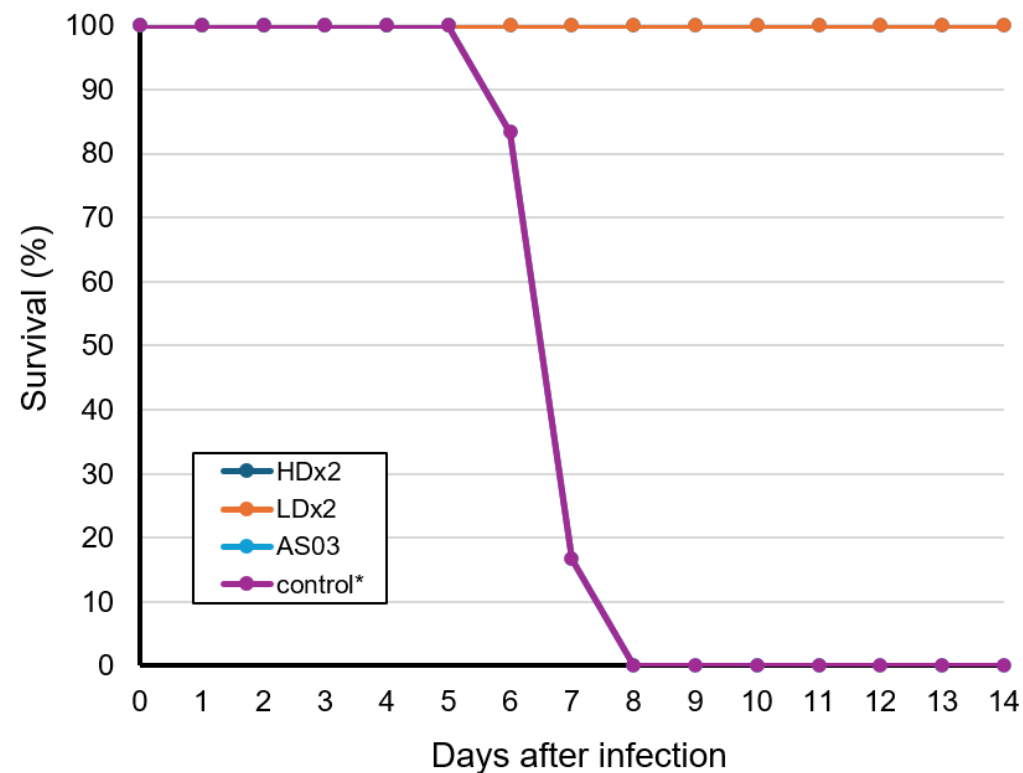
- 投与用量依存的な中和価が認められた。
- 野生株に対する中和価よりもワクチン株に対する中和価の方が高値であった。

Astrakhanワクチン免疫マウスのAstrakhan株およびEzo red fox株チャレンジに対する感染防御効果

(A) A/Astrakhan株感染



(B) A/Ezo red fox株感染



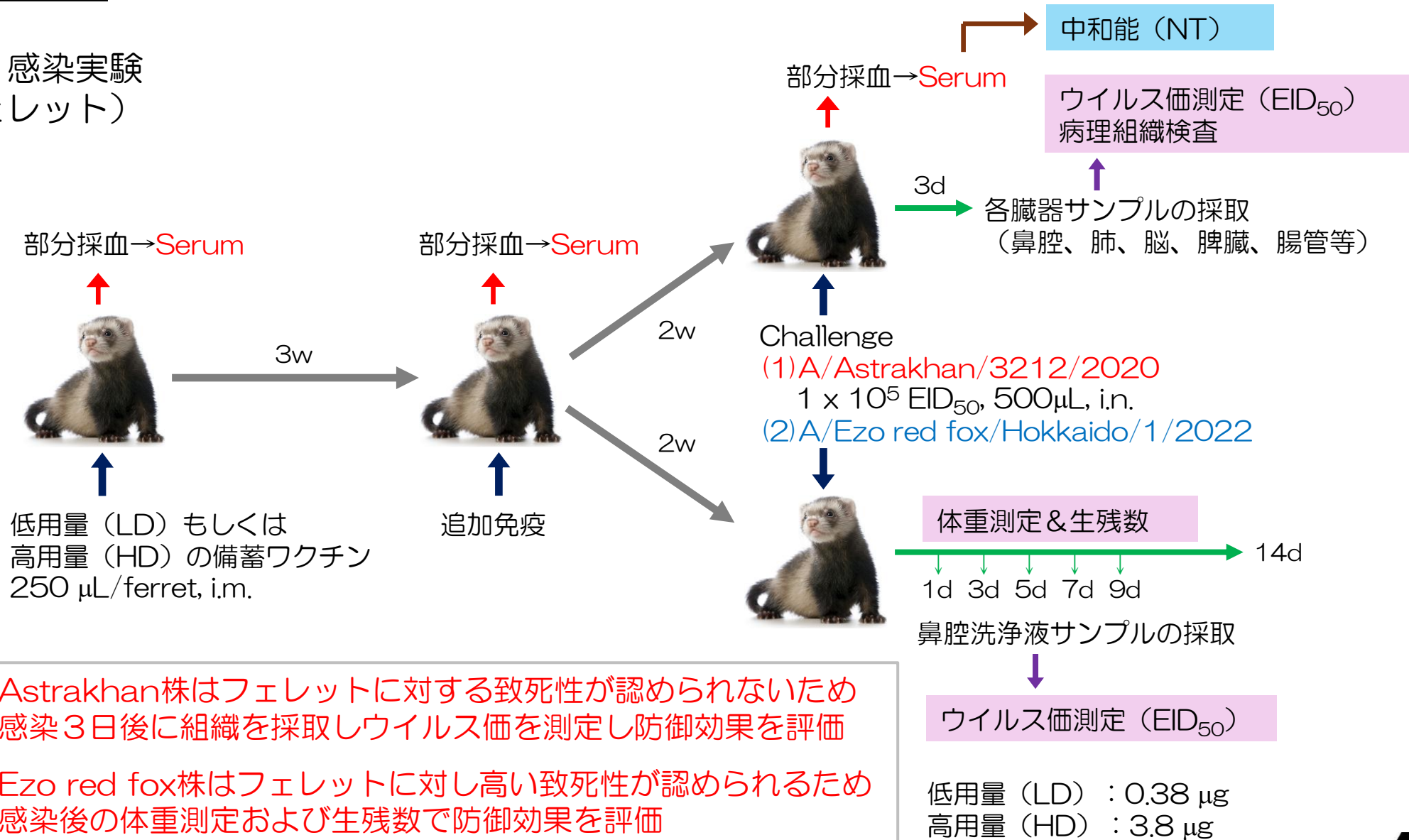
- ・ 非免疫群およびアジュバントのみを投与した群は全てのマウスが死亡したが、ワクチンを投与したマウスは投与用量に関係なく、全てのマウスが生存した。
- ・ ワクチン株と異なる株に対しても高い感染防御効果が認められた。

感染防御実験のまとめ

ワクチン投与 (50 μ L, i.m.)			生存数	
1st	2nd	n	Astrakhan株	Erf株
HD (0.38 μ g) + AS03	HD (0.38 μ g) + AS03	10	10/10	10/10
LD (0.038 μ g) + AS03	LD (0.038 μ g) + AS03	10	10/10	10/10
—	AS03	6	0/6	0/6
—	—	6	0/6	0/6

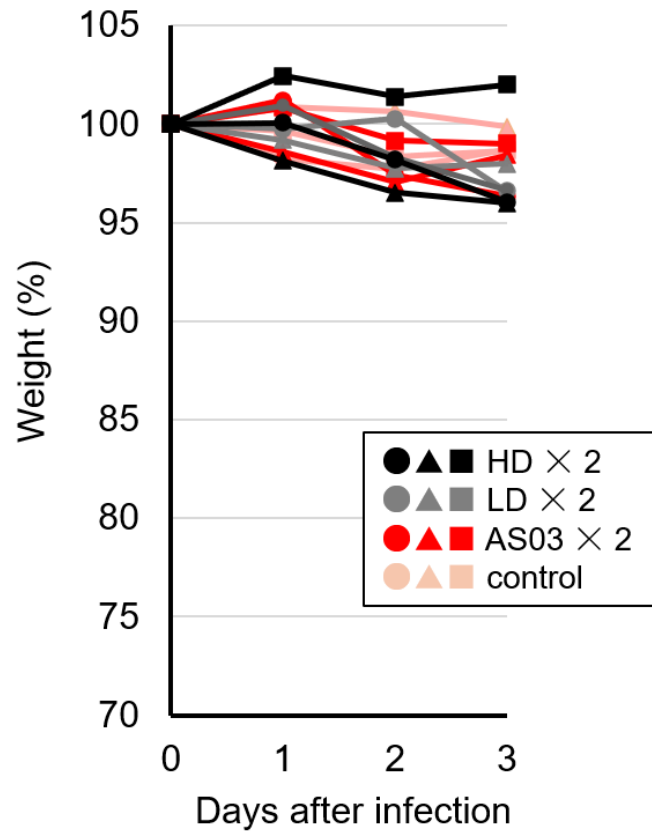
実験方法2

免疫・感染実験 (フェレット)

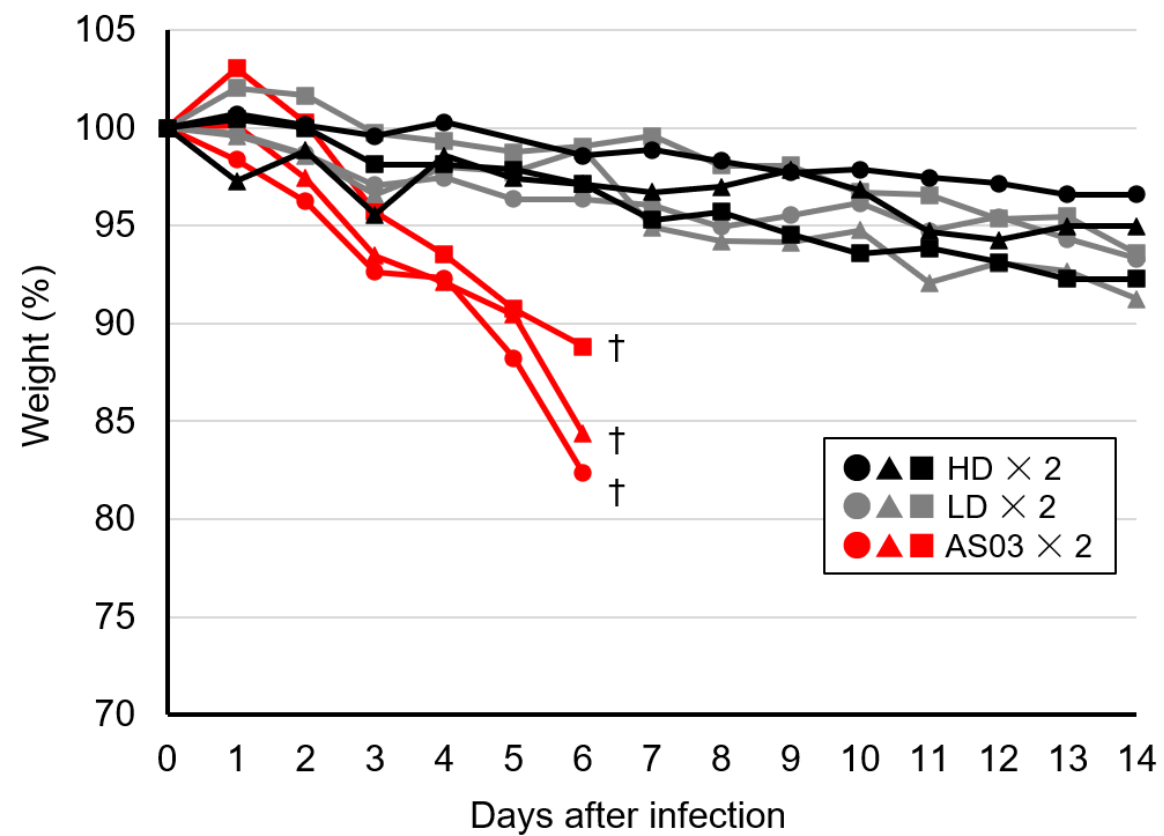


Astrakhanワクチン免疫フェレットのAstrakhan株およびEzo red fox株チャレンジに対する感染防御効果

(A) A/Astrakhan株感染



(B) A/Ezo red fox株感染



- Astrakhan株を感染株に用いた場合、ワクチン投与に関係なく全てのフェレットで顕著な体重変化は認められなかった。
- Ezo red fox株を感染株に用いた場合、ワクチン投与群は用量に関係なく、全てのフェレットが生存した。また用量依存的な体重変化も認められなかった。

Astrakhan株感染3日後の各組織におけるウイルス価（EID₅₀）

		Lung	Trachea	Nasal turbينات	Olfactory bulb	Spleen	Intestine	Brain	whole blood
Control	#23-65	-	++	+++	+++	-	-	-	-
	#23-66	+++	+++	+	-	-	-	-	-
	#23-76	+++	+++	-	-	-	-	-	-
AS03 x 2	#23-56	-	++	+++	+	-	-	+	-
	#23-57	+++	+++	++	-	-	-	-	-
	#23-58	+++	+++	-	-	-	-	-	-
LD+AS03 x 2	#23-59	-	-	-	-	-	-	-	-
	#23-60	-	-	-	-	-	-	-	-
	#23-61	-	-	-	-	-	-	-	-
HD+AS03 x 2	#23-62	-	-	-	-	-	-	-	-
	#23-63	-	-	-	-	-	-	-	-
	#23-64	-	-	-	-	-	-	-	-

+: 1.5以上2.5未満 ++: 2.5以上4.0未満 +++: 4.0以上

- 非免疫群およびアジュバントのみを投与した全てのフェレットで呼吸器系の組織にウイルスが検出された。またそれぞれの群の3頭中1頭で嗅球にウイルス検出が認められた。しかしワクチン投与群では投与用量に関係なく全てのフェレットの組織でウイルスは検出されなかった。

Ezo red fox株感染後に経時的に採取した鼻腔洗浄液中のウイルス価

Ferret No.	免疫	EID ₅₀ /mL				
		1 dpi	3 dpi	5 dpi	7 dpi	9 dpi
#23-67	AS03	6.1	6.4	6.2	†	†
#23-68		6.3	6.2	6.2	†	†
#23-69		4.9	6.5	6.4	†	†
#23-70	LD x 2	3.2	3.1	< 1.2	< 1.2	< 1.2
#23-71		2.5	< 1.2	< 1.2	< 1.2	< 1.2
#23-72		2.2	2.9	< 1.2	< 1.2	< 1.2
#23-73	HD x 2	1.7	1.3	< 1.2	< 1.2	< 1.2
#23-74		1.5	3.3	< 1.2	< 1.2	< 1.2
#23-75		< 1.2	< 1.2	< 1.2	< 1.2	< 1.2

- アジュバントのみを投与した全てのフェレットでは5日目まで高いウイルス価を示し、その後死亡した。
- 低用量のワクチンを投与した群は3頭全て感染1日目にウイルスが検出され、3日目では3頭中2頭にウイルスが検出された。しかし5日後にはウイルスは消失した。
- 高用量のワクチンを投与した群は3頭中2頭で感染1および3日目にウイルスが検出された。感染5日後には低用量群と同様、鼻腔洗浄液中のウイルスは消失した。

A/Astrakhan株ワクチン投与フェレットの免疫応答（中和価）

	感染 ウイルス株	ferret No.	使用ウイルス								
			Ezo red fox			RG71A			Astrakhan		
			pre	2nd前	感染前	pre	2nd前	感染前	pre	2nd前	感染前
control	Astrakhan	#23-65	<10	-	-	<10	-	-	<10	-	-
		#23-66	<10	-	-	<10	-	-	<10	-	-
		#23-76	<10	-	-	<10	-	-	<10	-	-
AS03 x 2	Astrakhan	#23-56	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
		#23-57	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
		#23-58	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
	Ezo red fox	#23-67	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
		#23-68	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
		#23-69	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
LD x 2	Astrakhan	#23-59	<10	<10	40	<10	<10	160	<10	20	160
		#23-60	<10	40	160	<10	80	1280	<10	320	1280
		#23-61	<10	<10	80	<10	10	320	<10	20	160
	Ezo red fox	#23-70	<10	<10	160	<10	10	320	<10	<10	640
		#23-71	<10	<10	320	<10	40	640	<10	40	2560
		#23-72	<10	40	1280	<10	80	1280	<10	320	1280
HD x 2	Astrakhan	#23-62	<10	20	320	<10	80	640	<10	40	640
		#23-63	<10	20	640	<10	80	1280	<10	160	2560
		#23-64	<10	10	160	<10	80	320	<10	80	640
	Ezo red fox	#23-73	<10	20	2560	<10	160	1280	<10	160	2560
		#23-74	<10	40	1280	<10	160	2560	<10	320	2560
		#23-75	<10	40	640	<10	320	1280	<10	320	2560
positive cont.	Ezo red fox				1280			10240			5120
	RG-71A				60			1280			2560
	Astrakhan				640			2560			1280

Astrakhanワクチンの有効性評価に関するまとめ

備蓄用ワクチンで免疫したマウスおよびフェレットの抗体応答

ワクチン免疫後のマウス血清中には、ワクチン投与用量依存的な高い中和価が認められた。
フェレットにおいてもワクチンで免疫した場合に高い中和価が認められた。

備蓄用ワクチンで免疫したマウスおよびフェレットの感染防御効果

ワクチンを2回投与したマウスおよびフェレットで非常に高い防御効果が認められた。

今回、低用量もしくは高用量のワクチン投与により、ワクチン株と同じAstrakhan株もしくはワクチン株とは異なる株であるEzo red fox株を感染に用いて感染防御効果を検討したが、マウス、フェレットともに低用量においても高い防御効果が認められた。このことは、ワクチン株と感染株に高い抗原性の一致が認められていただけでなく、同じクレードであればNA亜型の異なる株に対しても、非常に高い感染防御効果があることが示唆された。

2024年におけるプレパンデミックワクチン株の選択について

ワクチン株の選定における以下の視点を踏まえ、世界的に流行をしているClade2.3.4.4bに対して抗原性が確認されたA/Ezo red fox/Hokkaido/1/2022 (NIID-002)をプレパンデミックワクチンの候補株としてはどうか

(1)近年の鳥インフルエンザ発生の疫学的な状況

- 2021年以降はClade 2.3.4.4bに属する高病原性鳥インフルエンザウイルスA(H5N1)の世界的な感染拡大に伴い、海生哺乳類を含む野生の哺乳類や農場のミンクなどでも発生がみられている。Clade 2.3.2.1cのHPAIV(H5N1)は2020年以降についてはアジアで限局的に循環をしており、世界的な感染拡大はみられていない。

(2)パンデミック発生の危険性 (3)パンデミックが発生した際の社会への影響

- HPAIV(H5N1)は効率的にヒトからヒトへ感染する能力を獲得しておらず、現時点ではヒトでのパンデミックに至る可能性は低いが、世界的に鳥類での感染拡大が認められ、哺乳類の感染例も多数報告されていることから、HPAIV(H5N1)へのヒトの曝露機会が増加しており、今後も散発的なヒト感染例が報告される可能性は高い。
- 動物で感染が拡大する中でアミノ酸変異が蓄積して、ヒトへの感染性がより高くなったウイルスが今後出現する可能性は否定できない。

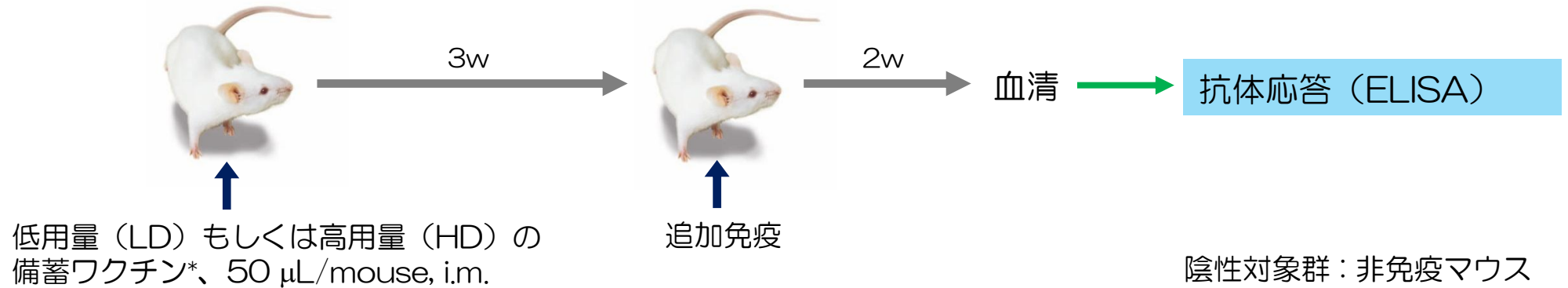
(4)発生しているウイルスとワクチン株の抗原性

- 世界的に流行をしているClade2.3.4.4bのうちWHOが示すCVVはA/Astrakhan/3212/2020 (IDCDC-RG71A)、A/Fujian-Sanyuan/21099/2017 (CNIC-FJ21099)、A/American wigeon/South Carolina/22-000345 -001/2021、A/chicken/Ghana/AVL-763_21VIR7050-39/2021、A/Ezo red fox/Hokkaido/1/2022 (NIID-002)であるが、このうちH5N1であるワクチン株として使用可能かつ入手可能なのは、A/Ezo red fox/Hokkaido/1/2022 (NIID-002)である。
- 流行株とワクチン株の抗原性の比較のため、A/Ezo red fox/Hokkaido/1/2022 (NIID-002)に対するフェレットの感染血清を用いた赤血球凝集阻止試験を実施したところ、A/Ezo red fox/Hokkaido/1/2022 (NIID-002)は抗原性類似株と判断された。

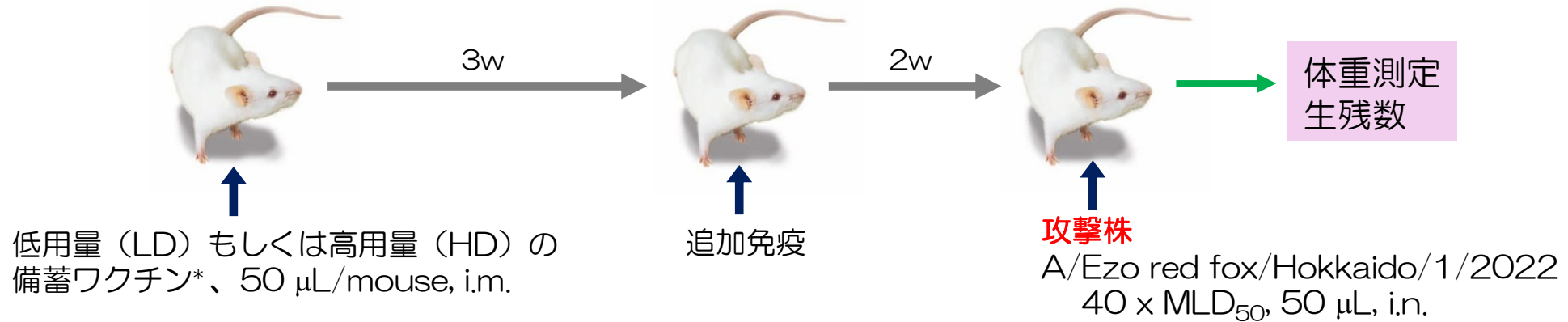
※ 危機管理上の3つの指標を考慮すると、人での感染事例が現状においては多くはないが、人での重症度が高いことが想定され、世界的な鳥および哺乳類での発生が拡大しているといった状況を総合的に評価し、危機管理上重要性が高いと考えられる。

実験方法1

① 免疫応答



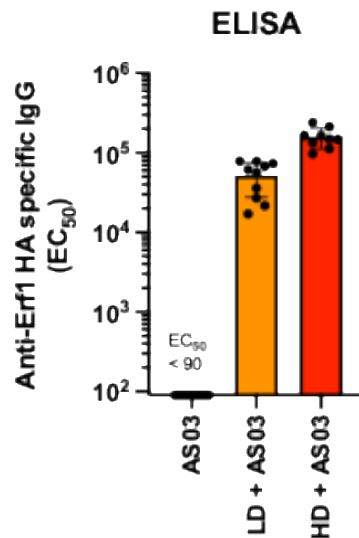
② 防御効果



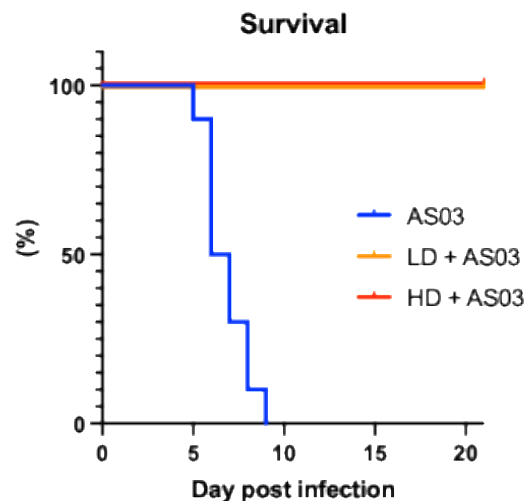
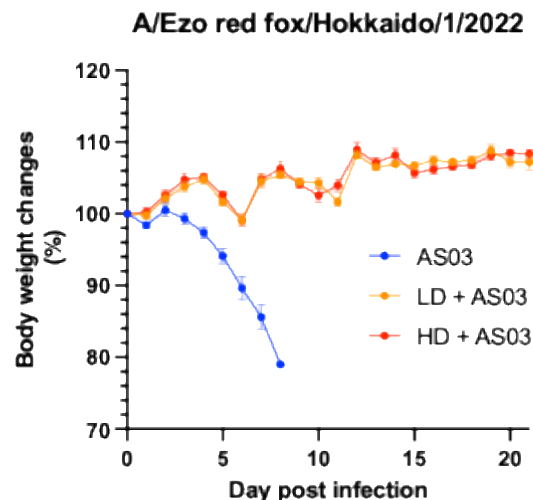
• 備蓄ワクチン*：NIID-002+AS03 (GSK)

Ezo red foxワクチン免疫マウスの抗体価とEzo red fox株およびA/Texas/37/2024株 チャレンジに対する感染防御効果

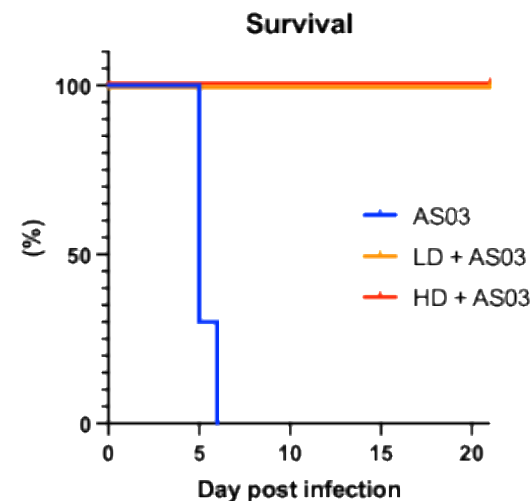
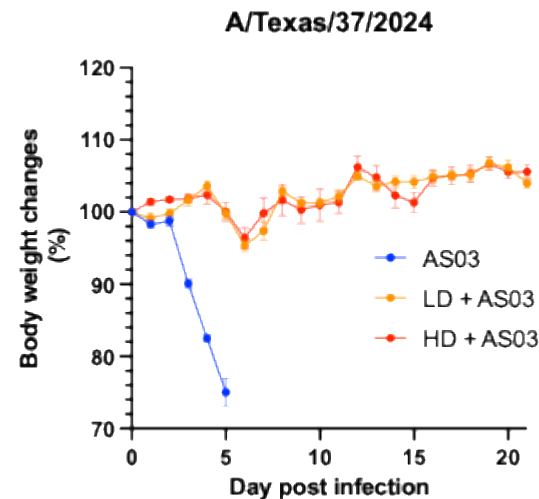
(A) Ezo red foxワクチン
IgG抗体価 (ELISA)



(B) Ezo red fox株感染

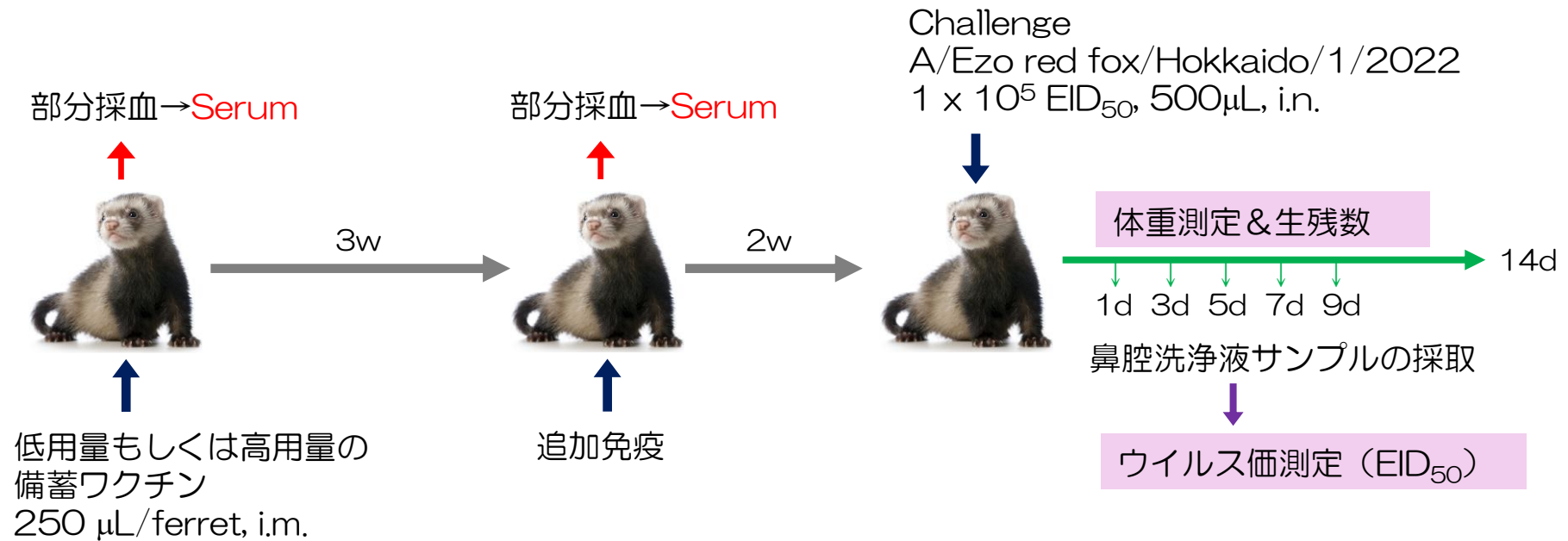


(C) A/Texas/37/2024株感染

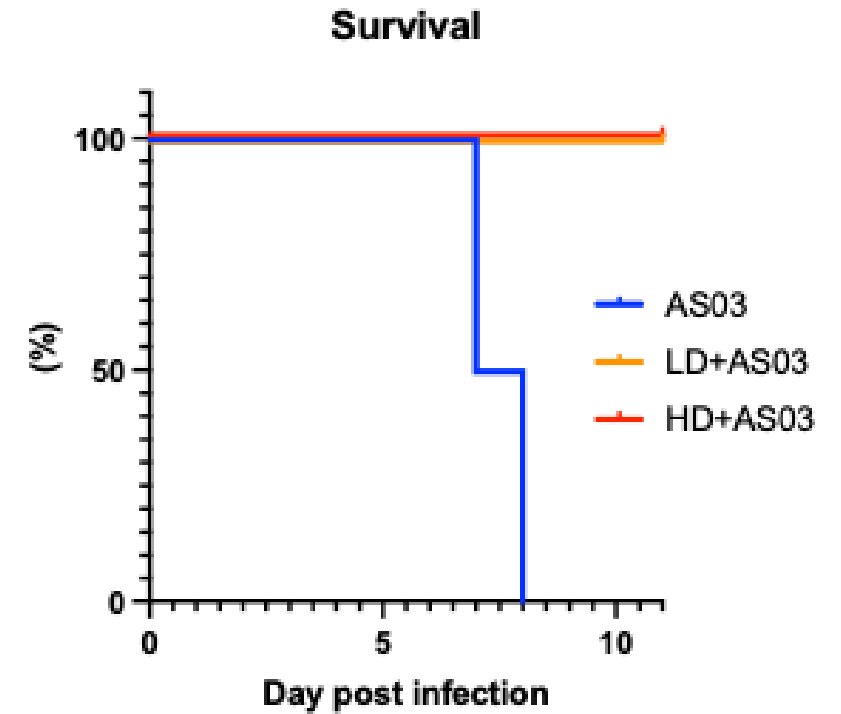
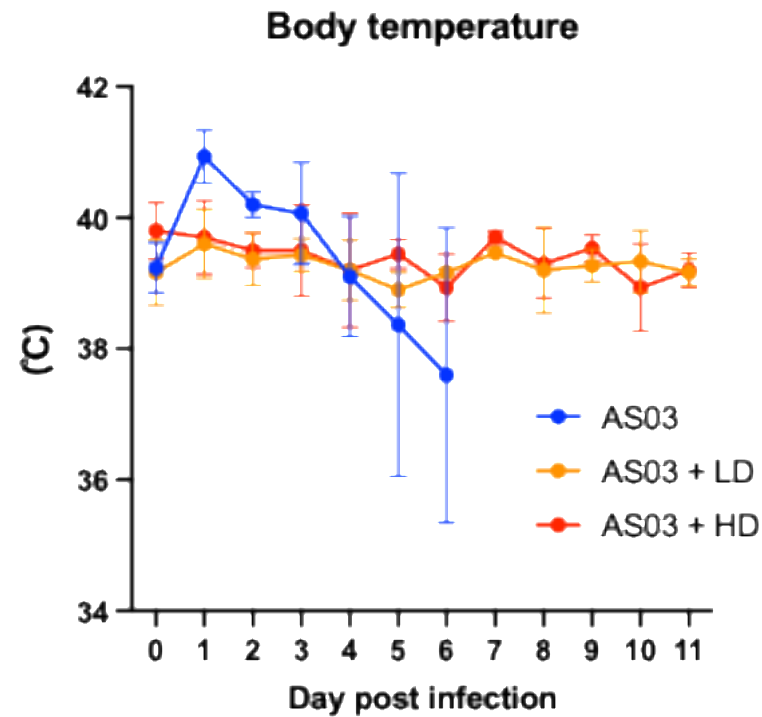
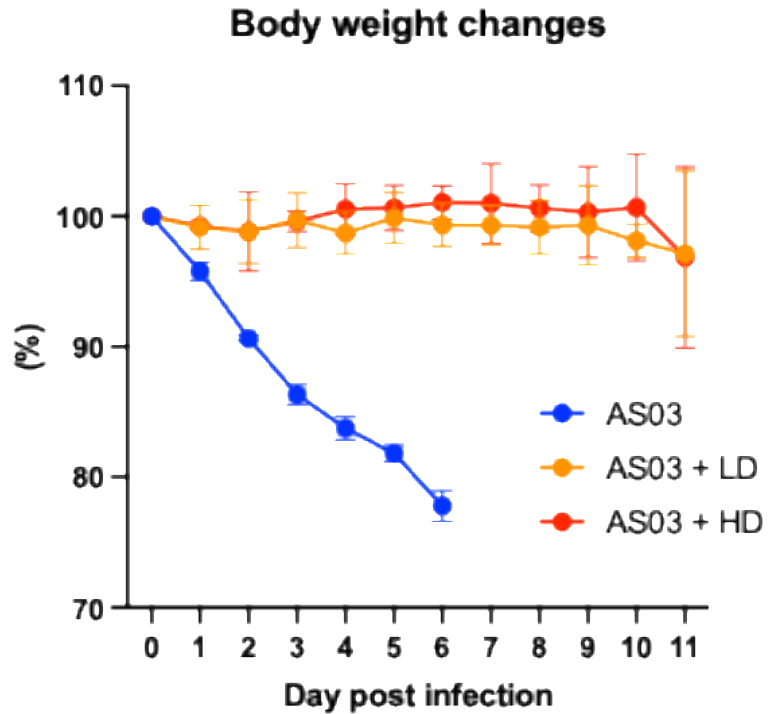


実験方法2

免疫・感染実験 (フェレット)



Ezo red fox ワクチン免疫フェレットの Ezo red fox 株 チャレンジに対する感染防御効果



Ezo red foxワクチンの有効性評価に関するまとめ

備蓄用ワクチンで免疫したマウスの抗体応答

ワクチン免疫後のマウス血清中には、ワクチン投与用量依存的な高いHA結合抗体価の上昇が認められた。中和価等については現在測定中

備蓄用ワクチンで免疫したマウスおよびフェレットの感染防御効果

ワクチンを2回投与したマウスおよびフェレットで非常に高い防御効果が認められた。
マウスでは米国でヒトから分離されたTexas株に対する高い防御効果も認められた。

総括

2023年度の備蓄ワクチンであるクレード2.3.4.4bのAstrakhanワクチンはH5N8亜型であるが、同じクレードのHA亜型株に対して高い防御効果が認められた。

→ NA亜型が異なる株に対しても、同じHAクレードの株であれば高い防御効果が期待できる。

2024および2025年度の備蓄ワクチンであるクレード2.3.4.4bのEzo red foxワクチンはH5N1亜型であり、動物実験における同クレードに対する高い防御効果が認められた。

→ 現在多くの国で発生している同じクレードの株に対する高い防御効果が期待できる。

現在、両株で治験を行っており、その結果と本結果を比較評価することで、適切な備蓄ワクチンの有効性が評価できる。

