

沈降インフルエンザワクチン(H5N1)に 係る臨床研究について

国立病院機構本部 臨床研究センター
伊藤澄信

沈降H5N1インフルエンザワクチンの開発の経緯

- 平成16年 ベトナム株 (Clade1)を用いた**ワクチン開発開始**
- 平成18年 成人Ⅱ・Ⅲ相治験(2社、2試験、全体で600名)実施
- 平成19年 **製造販売承認**(10月)
- 平成19年 小児治験(2社、2試験、全体で374名)実施
- 平成20年 厚労科研で持続・交叉免疫性試験(インドネシア株 (Clade2.1)とアンフィ株(Clade2.3)、計200名)、ブースター試験(210名)、安全性試験(インドネシア株とアンフィ株、計5,561名)
- 平成22年 ブースター試験(計200名)、チンハイ株(Clade2.2)3回接種(120名)、ワクチン製造会社職員(241名)の計561名
- 平成23-24年 異種株連続接種試験(ベトナム株⇒インドネシア株、100名)、初回接種単回投与試験(200名)、安全性試験(計1,019名)

H5N1ワクチンの有効性・安全性

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回接種したものに対して、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 (Clade1)	(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)	(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)	(n=100)	1.34倍 / 0%	1.56倍 / 3.0%	11.47倍 / 77.0%	—
	チンハイ株 (Clade 2.2)	(n=120)	2.0倍 / 20%	1.7倍 / 6%	1.4倍 / 3%	6.8倍 / 58%

(平成18年度医師主導治験(日本医師会治験促進センター) 治験調整医師 神谷 斎)
(平成20及び22年度厚生労働科学研究費補助金 主任研究者 庵原俊昭)

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		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	インドネシア株	(n=102)	23.1倍/97%	36.7倍/92%	35.8倍/95%	
	アンフィ株	(n=108)	7.6倍/59%	6.64倍/52%	11.99倍/80%	
インドネシア株	チンハイ株	(n=100)	6.9倍/73%	26.7倍/97%	29.4倍/97%	18.1倍/93%
アンフィ株		(n=100)	3.8倍/61%	13.6倍/88%	20.3倍/95%	9.2倍/79%
チンハイ株	チンハイ株	(n=118)	3.3倍/32%	9.3倍/67%	6.3倍/55%	9.1倍/69%

参考 (チンハイ株3回接種 (6カ月後) の3回目接種後の抗体変化率/抗体保有率)

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

小児治験について

小児治験：概要

(方法)・健康小児(6ヶ月以上20歳未満)を対象として、沈降インフルエンザワクチン(H5N1株)を3週間間隔で2回、皮下接種または筋肉内に接種した。接種用量は、0.1ml、0.25ml、0.5mlのいずれかの組み合わせとする。接種後の免疫原性及び安全性の確認を行った。(2メーカーにより製造された異なるワクチンを使用。)

(結果)(1) 免疫原性

- ・2回目接種後の中和抗体陽転率(中和抗体価が40倍以上かつ接種前の抗体価から4倍以上の上昇)は60.0%～100.0%であった。

(2) 安全性

- ・ **重篤な副反応は認められていない。**
- ・ **発熱が、特に低年齢の小児において高頻度に見られた。**

※37.5℃以上の発熱の副反応発現率について、1回目接種後が、44.4%(83例/187例)及び58.3%(109例/187例)、2回目接種後が7.1%(13例/183例)及び10.9%(20例/184例)であった。

(目標被験者数) 発熱の副反応が発覚したため減量して試験を継続、ただし、()は実施せず

年齢	用法・用量	1回目		0.25mL		0.25mL		0.5mL	
		2回目		0.25mL		0.5mL		0.5mL	
		0.1mL	0.1mL	皮下	筋肉内	筋肉内	皮下	筋肉内	
6ヵ月～3歳未満		5	15	5	15	—	(5)	(20)	
3歳～7歳未満		—	10	—	10	10	5	20	
7歳～13歳未満	7歳～13歳未満	—	10	—	10	10	—	50	
	13歳～20歳未満				—	—			

黄色

初回治験届時に設定した群

ピンク

新たに設定した群

治験薬2回接種後の幾何平均中和抗体価

評価時期: 1回目接種前 × 事後検査

上段: 2回接種後の幾何平均抗体価 下段: 解析対象例数

年齢区分		用法・用量 1回目		0.25mL		0.25mL		0.5mL	
		0.1mL	0.1mL	0.25mL	0.25mL	0.5mL	0.5mL	0.5mL	
		筋肉内	筋肉内	皮下	筋肉内	筋肉内	皮下	筋肉内	
小児 治験	6カ月 ～3歳未満	160.0 (3)	100.8 (9)	105.6 (5)	283.2 (17)	—	—	—	
	3歳 ～7歳未満	—	43.2 (9)	—	93.3 (9)	108.9 (9)	127.0 (6)	116.5 (24)	
	7歳 ～13歳未満	—	58.8 (9)	—	60.6 (10)	69.6 (10)	—	154.3 (38)	
	13歳 ～20歳未満	—	—	—	—	—	—	93.9 (26)	
成人治験*		—	—	—	—	—	72.5 (148)	130.0 (20)	

*(参考)成人治験: 15μgHA/0.5mL製剤(筋肉内接種; 第 I 相試験 皮下接種; 第 II/III相試験)

治験薬2回接種後の幾何平均中和抗体価

評価時期: 1回目接種前 × 事後検査

上段: 2回接種後の幾何平均抗体価 下段: 解析対象例数

年齢区分		用法・用量 1回目		0.25mL		0.25mL		0.5mL	
		0.1mL	0.1mL	0.25mL	0.25mL	0.5mL	0.5mL	0.5mL	
		筋肉内	筋肉内	皮下	筋肉内	筋肉内	皮下	筋肉内	
小児 治験	6カ月 ～3歳未満	47.6 (4)	104.4 (13)	69.6 (5)	128.8 (16)	—	—	—	
	3歳 ～7歳未満	—	98.5 (10)	—	117.6 (9)	85.7 (10)	95.1 (4)	98.5 (20)	
	7歳 ～13歳未満	—	33.1 (11)	—	37.3 (10)	42.9 (10)	—	88.6 (34)	
	13歳 ～20歳未満	—	—	—	—	—	—	58.8 (27)	
成人治験*		—	—	—	—	—	44.4 (20)	29.8 (149)	

*(参考)成人治験: 15μgHA/0.5mL製剤(皮下接種; 第I相試験、筋肉内接種; 第II/III相試験)

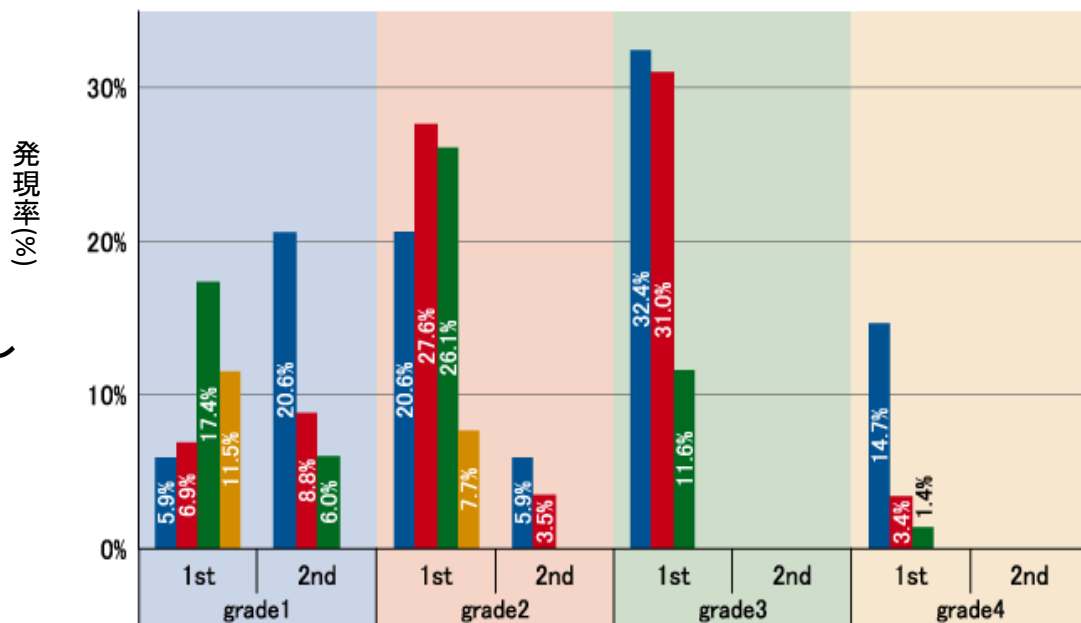
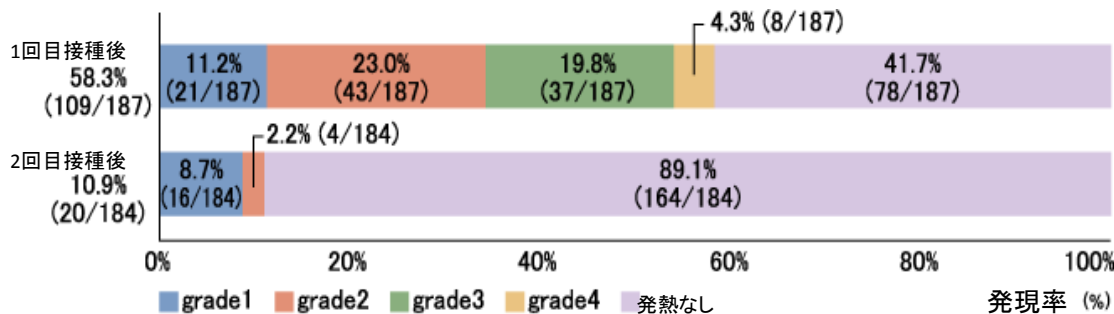
小児における 発熱(副反応) の発現頻度と 重症度

1回目39度以上の発熱頻度

3歳未満 47.1%

3-7歳 34.5%

2回目では39度以上の発熱なし



発熱の重症度分類

grade1	37.5°C以上38.0°C未満
grade2	38.0°C以上39.0°C未満
grade3	39.0°C以上の体温が1日以下の持続
grade4	39.0°C以上の体温が2日以上持続

6か月以上 3歳未満	5.9% (2/34)	20.6% (7/34)	20.6% (7/34)	5.9% (2/34)	32.4% (11/34)	0.0% (0/34)	14.7% (5/34)	0.0% (0/34)
3歳以上 7歳未満	6.9% (4/58)	8.8% (5/57)	27.6% (16/58)	3.5% (2/57)	31.0% (18/58)	0.0% (0/57)	3.4% (2/58)	0.0% (0/57)
7歳以上 13歳未満	17.4% (12/69)	6.0% (4/67)	26.1% (18/69)	0.0% (0/67)	11.6% (8/69)	0.0% (0/67)	1.4% (1/69)	0.0% (0/67)
13歳以上 20歳未満	11.5% (3/26)	0.0% (0/26)	7.7% (2/26)	0.0% (0/26)	0.0% (0/26)	0.0% (0/26)	0.0% (0/26)	0.0% (0/26)

小児における 発熱(副反応) の発現頻度と 重症度

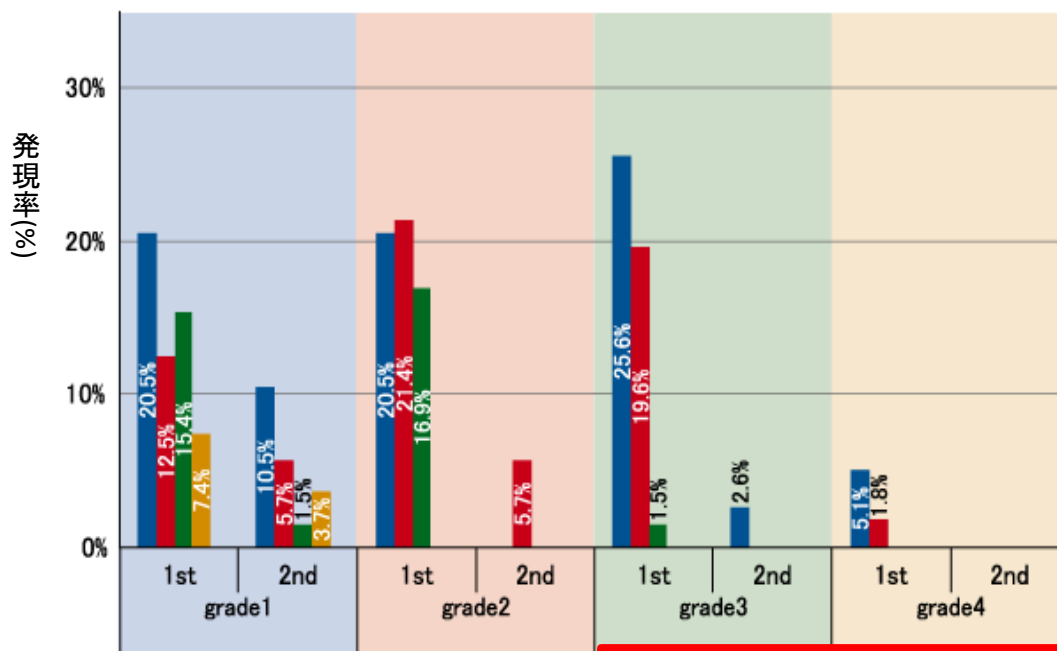
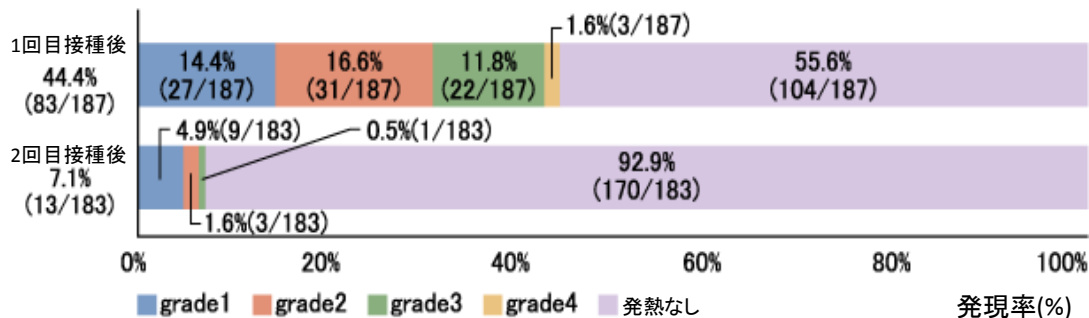
1回目39度以上の発熱頻度

3歳未満 30.8%

3-7歳 21.4%

2回目39度以上の発熱

3歳未満で2.6%



grade1	37.5°C以上38.0°C未満
grade2	38.0°C以上39.0°C未満
grade3	39.0°C以上の体温が1日以下の持続
grade4	39.0°C以上の体温が2日以上持続

	6か月以上 3歳未満	3歳以上 7歳未満	7歳以上 13歳未満	13歳以上 20歳未満
1st grade1	20.5% (8/39)	12.5% (7/56)	15.4% (10/65)	7.4% (2/27)
2nd grade1	10.5% (4/38)	5.7% (3/53)	1.5% (1/65)	3.7% (1/27)
1st grade2	20.5% (8/39)	21.4% (12/56)	16.9% (11/65)	0.0% (0/27)
2nd grade2	0.0% (0/38)	5.7% (3/53)	0.0% (0/65)	0.0% (0/27)
1st grade3	25.6% (10/39)	19.6% (11/56)	1.5% (1/65)	0.0% (0/27)
2nd grade3	2.6% (1/38)	0.0% (0/53)	0.0% (0/65)	0.0% (0/27)
1st grade4	5.1% (2/39)	1.8% (1/56)	0.0% (0/65)	0.0% (0/27)
2nd grade4	0.0% (0/38)	0.0% (0/53)	0.0% (0/65)	0.0% (0/27)

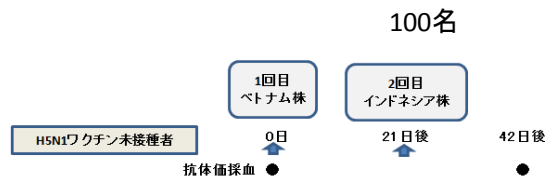
【参考】プレパンデミックワクチンに関する平成23-24年度臨床研究 概要

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

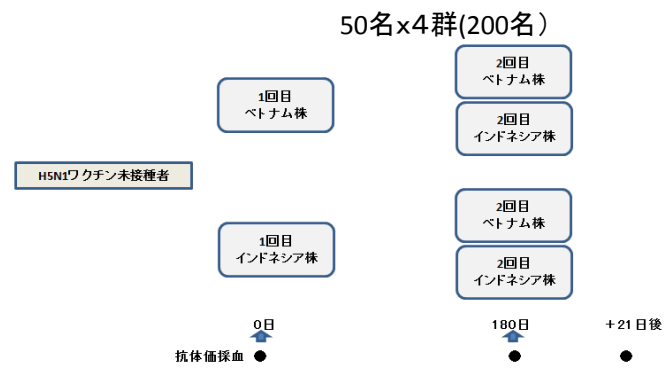
背景

- 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、平成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

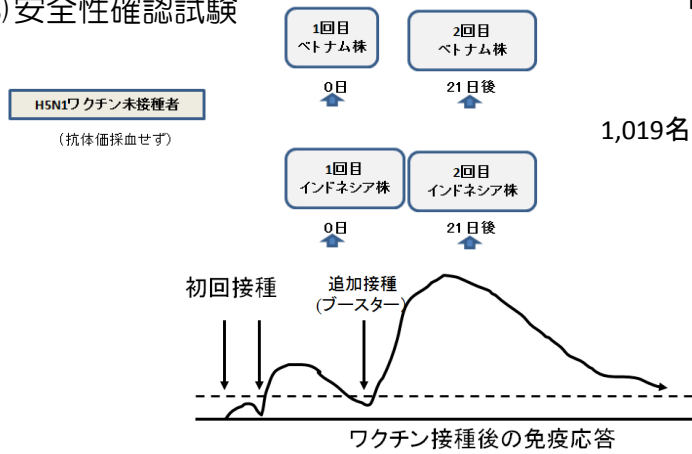
1) 異種株連続接種試験



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

H5N1型系統樹

