

インフルエンザHAワクチン「生研」
Flu-シリンジ「生研」

第2部（モジュール2）：CTDの概要（サマリー）

2.2 緒言

デンカ生研株式会社

2.2 緒言

2.2.1 科学的背景

インフルエンザは、オルソミクソウイルス科に属するインフルエンザウイルスの感染によって起こる急性呼吸器疾患である。インフルエンザは、規模の変動は見られるものの毎年流行しており、この流行の原因はウイルス表面に存在する HA (Hemagglutinin : ヘムアグルチニン) たん白質の抗原性が毎年少しずつ変化するために、人の持つインフルエンザ特異抗体が、抗原性が連続変異したウイルスを完全に中和が出来ないからであると考えられている。

インフルエンザウイルスは、核たん白質及びマトリックスたん白質の抗原性により、A、B 及び C 型に分類される。このうち、B 型と C 型のウイルスはヒトだけに感染するが、A 型のウイルスは、ヒトの他、家禽、ブタ、ウマ、その他の哺乳類など多種多様な動物に感染することが知られている。A 型のウイルスはさらに、HA と NA (Neuraminidase : ノイラミニダーゼ) のアミノ酸配列もしくは抗原性の違いにより亜型 (H1 から H16、及び N1 から N9) に分類される。

HA たん白質の抗原性が大きく異なる新型のインフルエンザウイルスが出現すると、それまでにヒトが獲得した中和抗体では感染防御ができなくなり、ウイルスが次々にヒトに感染して世界的な大流行 (パンデミック) をもたらす。これは、A 型ウイルスのみに認められるもので、ウイルスの 8 つの分節 RNA がウイルス間で自由に入れ替わる遺伝子再集合機構によって起こるとされている。これまで、1918 年のスペインインフルエンザ (H1N1)、1957 年のアジアインフルエンザ (H2N2)、1968 年の香港インフルエンザ (H3N2) など、数十年に一度の割合で新型インフルエンザウイルスがヒトの世界に出現して、パンデミックが引き起こされてきた。

1997 年には香港で高病原性鳥インフルエンザ (H5N1) のトリからヒトへの感染事例が認められ、2003 年以降高い死亡率を伴う感染報告がされ、高病原性鳥インフルエンザの流行がニワトリ等で起こったことから、ヒトでのパンデミックに備えてわが国でも沈降インフルエンザワクチン (H5N1 株) が開発された。

現在 H5N1 インフルエンザウイルスがヒトでのパンデミックに移行する様相はみられていないが、2009 年 4 月にはブタ由来と考えられる新型インフルエンザ A (H1N1) が突如メキシコで発生し、瞬く間に全世界に広まるところとなった。この新型インフルエンザ A (H1N1) については、WHO が 2009 年 6 月 12 日にフェーズ 6 を宣言して 21 世紀初のパンデミックとなり、わが国でも実際に WHO の称するところの「パンデミック (H1N1) 2009」が、2009~2010 年にかけてのインフルエンザ流行の主役をなすところとなった。

パンデミック (H1N1) 2009 は H1 型であるが、2009~2010 年シーズン向けに用意されていた季節性インフルエンザワクチン (H1N1、H3N2、B 型の HA 抗原を各 15 µg/0.5 mL 以上含む 3 価ワクチン) では新型インフルエンザ A (H1N1) に対する免疫原性がないことが判明したことから、規制当局の指導により、デンカ生研株式会社を含む国内インフルエンザワクチン製造 4 所社 (他に、財団法人化学及血清療法研究所、財団法人阪大微生物病研究会及び学校法人北里研究所の 3 社) では、急遽、パンデミック (H1N1) 2009 に対する WHO の推奨株を用いて季節性インフルエンザワクチンの製造販売承認書に基づいて 1 価ワクチンの製造を行って対処した。

一方、パンデミック（H1N1）2009はその発生の様子から過去に様々なインフルエンザウイルスに暴露されたことのない若い年代における感染例が多く報告され、しかも下気道から肺野を侵されて重篤化する病態が多く報告されたことから、特に小児における感染防御が喫緊の課題と考えられた。

わが国における季節性インフルエンザワクチンの接種量は「0.5 mLを皮下に、1回又はおよそ1～4週間の間隔をおいて2回注射する。ただし、6歳から13歳未満のものには0.3 mL、1歳から6歳未満のものには0.2 mL、1歳未満のものには0.1 mLずつ2回注射する。」となっている。しかしWHO推奨及び欧米での接種量^{1, 2)}は「3歳以上は0.5 mL、3歳未満は0.25 mL接種」である。

過去しばしば、本邦で一線の医療に当たる医師からは、乳幼児におけるインフルエンザワクチンの有効性が不十分と感じられること、それはわが国で規定されているワクチン接種量が少ないからではないのかという疑問が提起されてきた³⁾。また最近、神谷ら⁴⁾は平成20年度厚生労働科学研究費補助金分担研究において、季節性インフルエンザHAワクチンを用いてWHO推奨用量に基づいて接種を行った群とわが国の承認用量に基づいた過去の接種群とを比較して、H1に対するHI抗体が接種前10倍以下で2回接種後40倍以上になった小児の割合が、0歳児は過去の調査では20.0%であったものが0.25 mL接種を行ったところ66.7～81.8%であったとし、1～3歳では過去61.6%であったものが0.25 mL接種を行って58.7～76.8%、3～5歳では過去61.1%であったものが0.5 mL接種を行って70.7～71.4%、6～12歳では過去57.9%であったものが0.5 mL接種を行って60.5～62.9%と、年齢の低い層では現在の承認用量が十分でないことを明らかにしている。

そこで、小児の現行の用法・用量について見直しを行うため、新型インフルエンザA（H1N1）ワクチン（1価）と季節性インフルエンザワクチン（3価）を用いて、WHOの推奨用量を念頭においた免疫原性と安全性の評価を行うこととした。

小児の用法・用量を検討するにあたっての非臨床試験は、実施しても得られる情報はワクチンの場合限られていること、既にインフルエンザHAワクチンは実地臨床の場において治験の対象とする年齢層でも長らくの使用実績があること、また、新型インフルエンザA（H1N1）のパンデミックを控えての時間的な制約もあったことから実施しなかった。

治験は新型インフルエンザA（H1N1）がパンデミックの様相を見せていたことから、なるべく自然感染の影響を受けずに評価できるよう短期間で実施するため、当初、XXXXXXXXXXにより医師主導の治験としてDNK-PEDFLU-1の1試験が行われた。当該試験の実施時には、インフルエンザワクチンを製造販売する国内4所社それぞれにおいて、各社の用意する治験薬を用いて、同一プロトコル（例外として、XXXXXXXXXXのみ従来の用法・用量を用いる比較群を設けた）で同時に試験が行われた。

試験の結果、神谷らが報告するとおり、6ヵ月から3歳未満の乳幼児に0.25 mLを2回接種したときと3歳以上13歳未満の小児に0.5 mLを2回接種したときの免疫原性は同等であり、しかも安全性については両者に特段の差はみられずともに良好に忍容されるという成績が再現された。

しかしながら、特に1歳未満の接種用量が既承認用量の2.5倍に増量されるにもかかわらず、臨床試験成績の被験者数は極めて限られており、申請用量について免疫原性、安全性を評価することが困難であると考えられたことから、2010年度の季節性インフルエンザワクチンを用いてDNK-PEDFLU-2試験を追加実施して、免疫抗体の獲得状況並びに安全性情報に関する情報を収集した。その結果、DNK-PEDFLU-1試験と同様、1歳未満の年齢層においても改めて申請用量の有効性と安全性を支持する成績が得られた。

以上に基づき、インフルエンザHAワクチン「生研」及びFlu-シリンジ「生研」の小児に対する用法・用量について、従来に代えて次のとおり製造販売承認事項一部変更承認申請をおこなうことが適切であると考えられた。

従来の用法・用量

0.5 mLを皮下に、1回又はおよそ1~4週間の間隔をおいて2回注射する。ただし、6歳から13歳未満のものには0.3 mL、1歳から6歳未満のものには0.2 mL、1歳未満のものには0.1 mLずつ2回注射する。

申請する用法・用量（案）

【用法・用量】

0.5 mLを皮下に、1回又はおよそ1~4週間の間隔をおいて2回注射する。ただし、3歳以上13歳未満の者には0.5 mL、3歳未満の者には0.25 mLずつ2回注射する。

（変更箇所：下線部）

2.2.2 参考文献

- 1) World Health Organization: Influenza vaccines. WHO Weekly Epid Record; 2005 80:279-287
- 2) CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. MMWR 2009; 58 (No. RR-8)
- 3) 田村 大輔ほか、0歳児及び1歳児におけるインフルエンザワクチン接種後の血清抗体価の推移と接種量に関する検討、感染症学雑誌、2005;79:427-432
- 4) 神谷 齊ほか、小児におけるインフルエンザワクチン接種量と効果に関する研究、第13回日本ワクチン学会学術集会、プログラム・抄録集; 2009:107-108