

21.3 臨床研究調整医師

独立行政法人国立病院機構本部 総合研究センター
臨床研究統括部長 伊藤澄信

住所：〒152-0021 東京都目黒区東が丘 2-5-23

TEL：03-5712-5075 FAX：03-5712-5088

[役割]

- ・臨床研究の全体調整

21.4 臨床研究調整事務局

独立行政法人国立病院機構本部 総合研究センター
治験研究部 治験推進室

住所：〒152-0021 東京都目黒区東が丘 2-5-23

TEL：03-5712-5087 FAX：03-5712-5088

[役割]

- ・臨床研究調整医師の指示のもと、臨床研究調整医師が実施する業務の支援を行う

21.5 データセンター

独立行政法人国立病院機構本部 総合研究センター
臨床研究統括部 データセンター

住所：〒152-0021 東京都目黒区東が丘 2-5-23

TEL：03-3487-3604 FAX：03-5712-5088

[役割]

- ・データマネジメント業務を行う

21.6 中和抗体価測定機関

主たる解析【青海株】

一般財団法人 化学及血液療法研究所

〒869-1298

熊本県菊池市旭志川辺 1341 番地 1

TEL：0968-37-4075 FAX：0968-37-4076

担当責任者：来海 和彦

追加解析 必要に応じて

【ベトナム株】

一般財団法人 化学及血液療法研究所

〒869-1298

熊本県菊池市旭志川辺 1341 番地 1

TEL：0968-37-4075 FAX：0968-37-4076

担当責任者：来海 和彦

【インドネシア株】

一般財団法人 阪大微生物病研究会 サーベイランスセンター

〒768-0061

香川県観音寺市八幡町 2 丁目 9 番 41 号

TEL：0875-25-4171 FAX：0875-25-4843

担当責任者：奥野 良信

【安徽株】

学校法人 北里研究所 生物製剤研究所
〒364-0026
埼玉県北本市荒井 6 丁目 111 番地
TEL : 048-593-3941 FAX : 048-593-3903
担当責任者 : 佐々木 学

[役割]

- ・中和抗体価の測定

21.7 検体輸送機関

株式会社 セルート
〒169-0075
東京都新宿区高田馬場 1-31-18
TEL : 03-5285-5039 FAX : 03-5285-5077

[役割]

- ・検体の維持管理及び輸送

21.8 臨床研究保険

三井住友海上火災保険株式会社

22. その他

本臨床研究は、平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金新興再興感染症研究事業により実施する。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
庵原俊昭	沈降インフルエンザワクチンH5N1の開発と今後	インフルエンザ	11	63-68	2010
庵原俊昭	プロトタイプインフルエンザワクチンと2009インフルエンザA/H1N1ワクチンの治験	BIO Clinica	25	44-49	2010
庵原俊昭	パンデミックインフルエンザワクチン：プロトタイプワクチンと2009インフルエンザA/H1N1ワクチン	臨床と微生物	37	233-239	2010
庵原俊昭	沈降新型インフルエンザワクチンの評価とインフルエンザA (H1N1) 2009ワクチンの今後	ウイルス	60	69-78	2010
庵原俊昭	インフルエンザA(H1N1)2009ウイルス（新型インフルエンザウイルス）の流行とインフルエンザワクチン	小児科臨床	63	1855-1863	2010
庵原俊昭	新型インフルエンザとそのワクチン	保健の科学	52	533-538	2010
庵原俊昭	インフルエンザワクチンの接種基準と留意点	日本臨床	68	1690-1694	2010
庵原俊昭	A(H1N1)2009pdmウイルスワクチンの免疫原性と今後の行方	Infection Front	20	13-15	2010
庵原俊昭	新型インフルエンザウイルスワクチン (A(H1N1)2009pdmウイルスワクチン) について	インフルエンザ	11	333-338	2010
庵原俊昭	新型インフルエンザウイルスとワクチン	小児科	51	1673-1680	2010
二井立恵、伊佐地真知子、菅谷亜弓、平田 浩、二井 栄、庵原俊昭、前田一洋、奥野良信、高橋裕明	ワクチン歴による妊婦のインフルエンザ赤血球凝集抑制抗体の保有状況と児への移行抗体に関する検討	小児科臨床	63	2329-2336	2010
庵原俊昭	新型インフルエンザウイルス発生時におけるワクチンの役割	医療	64	671-675	2010

庵原俊昭	A(H1N1)2009pdmウイルス騒動が教えるもの	小児科診療	73	1040-1041	2010
Yuki N, Takahashi Y, <u>Ihara T</u> , Ito S, Nakajima T, Funakoshi K, Furukawa K, Kobayashi K, Odaka M	Lack of antibody response to Guillain-Barré syndrome-related gangliosides in mice and men after novel flu vaccine.	J Neurol Neurosurg Psychiatry.		Doi: 10.1136/jnnp.2010.227777	2010

IV. 研究成果の刊行物・別刷

公衆衛生

沈降インフルエンザワクチン H5N1 の 開発と今後

庵原俊昭

IHARA Toshiaki/独立行政法人国立病院機構三重病院院長(小児科)

2009年4月に新H1N1が流行するまでは、H5N1によるパンデミック対策が世界の重要なテーマであった。H5N1パンデミックに備え、世界各国で季節性インフルエンザワクチンと異なる剤形のプロトタイプワクチンが開発された。本邦で開発された沈降インフルエンザワクチンH5N1は、水酸化アルミニウムをアジュバントとする全粒子ワクチンで、初回接種により優れた免疫 priming 効果があり、株が異なるワクチンの追加接種により幅広い交差免疫性が誘導された。H5N1がパンデミックを起こすことが確実ならば、パンデミック前に希望者に接種する対策も考慮すべきであるが、不確実な時点で接種するのは時期尚早であろう。

KEY WORDS

- 沈降インフルエンザワクチン H5N1
- パンデミック
- プロトタイプワクチン
- アジュバント
- prime-boost

はじめに

1997年香港において高病原性鳥インフルエンザウイルス (highly pathogenic avian influenza virus; HPAIV, H5N1 亜型) のヒトへの感染が報告されて以来、ベトナム、インドネシア、エジプトなど世界各地で HPAIV のヒトへの感染が報告されている¹⁾²⁾。2009年4月に出現したブタ由来インフルエンザウイルス (現在は新H1N1 と呼称) が世界各国に広がるまでは、HPAIV によるパンデミックが

恐れられていた³⁾⁴⁾。しかし、新H1N1パンデミックが始まって HPAIV のヒトへの感染が続いているため、HPAIV パンデミックの危険性は依然残っていると考えられている。

出現した亜型や抗原性にかかわらず、現在多くのヒトが免疫をもたず、効率よくヒト-ヒト感染するインフルエンザウイルスが新型インフルエンザウイルスであり、いったん出現すると、パンデミックを引き起こす危険性がある。新型インフルエンザウイルスによるパンデミック対策には、さまざまな社会的対策や医療的対策があるが、なかで

もワクチンは重要な対策の1つである。パンデミック対策に用いられるワクチンの開発戦略、開発状況、今後の行方について解説する。

1 プロトタイプワクチンの開発戦略

1997年以來パンデミックを起こす危険性が高く、また起こったときに病原性が高いと予測されたH5N1をターゲットに、世界各国でパンデミック時に使用するワクチンの開発が進められている。このワクチンは、パンデミック対策に向けて準備するワクチンとして、プロトタイプワクチンと呼ばれている。

プロトタイプワクチンは多くの免疫

をもたないヒトに接種し、発症を予防するまたは軽症化させることを目的としているため、開発にあたり考慮すべき条件として、①初回接種で効果的な免疫記憶と高い抗体価の誘導が期待されること、②ワクチン株とパンデミックを起こす株とは一致しないため、幅広い交差免疫性が期待されること、③製造される抗原量が少ないので、少ない抗原量で効果的な免疫が誘導されること、などが挙げられている(表1)⁶⁾。

2 インフルエンザワクチンの種類(表2)

インフルエンザワクチンは、ウイルスの増殖方法やヘマグルチニン(hemagglutinin; HA)の製造方法、

ワクチンの剤形、アジュバントの添加の有無により種々の種類がある。一般的にウイルス増殖は孵化鶏卵を用いて行われているが、最近、培養細胞を用いてインフルエンザウイルスを増殖させる方法が開発されている。HA遺伝子をカイコ由来細胞に挿入し、産生されたHAを精製したワクチンがサブユニットワクチンである。

1977年以前、季節性インフルエンザワクチンにはウイルス全粒子が用いられていた。全粒子ワクチンは、免疫原性は優れているものの、接種時の発熱や局所反応の頻度が高い欠点があり、この欠点を改善するためにエーテルによりエンベロープを取り除いたスプリットワクチンが開発された。現在世界で広く用いられている季節性インフルエンザワクチンは、アジュバントを含まないスプリットワクチンであり、成人1回あたりの接種HA蛋白量は各株15μgである。現行のスプリットワクチンは、免疫を賦活する(boosting)効果は優れているものの、免疫記憶を誘導する(priming)効果は劣っており、プロトタイプワクチンには不適當と判断されている。

表1 プロトタイプワクチンの開発方針

免疫 priming 効果があり、免疫原性が高い。 交差免疫を誘導できる。 接種抗原量を減らし、接種するワクチン量を増やすことができる。 現有設備を利用できる。 毎年のインフルエンザワクチン製造方法に準じた方法で製造できる。
--

表2 インフルエンザワクチンの製造方法と剤形

1)ウイルス増殖方法、HA生産方法 ウイルス増殖：孵化鶏卵、組織培養(Vero細胞、MDCK細胞) HA生産：カイコ由来細胞
2)ワクチンの剤形 全粒子 スプリット サブユニット ビロゾーム
3)アジュバント添加 なし あり：アルミアジュバント(水酸化アルミニウム、リン酸アルミニウム) oil in water アジュバント(MF59, AS03, AF03)

HA：ヘマグルチニン。

3 世界のプロトタイプワクチンの開発

現行季節性インフルエンザワクチンの弱点を補うよう世界各地でプロトタイプワクチンの開発が進んでいる(表3)。今までの開発状況をまとめると、①アジュバントなしに高い免疫原性を得るためには全粒子のほうが優れており、スプリットワクチンでは45μg/

表 3 現在世界で開発中のプロトタイプワクチン

国・メーカー	インフルエンザウイルス		アジュバント	備考
	増殖	形態		
日本	孵化鶏卵	全粒子	水酸化アルミ	水酸化アルミ添加の効果なし* 水酸化アルミ添加の効果なし*
Sanofi	孵化鶏卵	スプリット	水酸化アルミ、AF03	
Novartis	孵化鶏卵	スプリット	MF59	
GSK	孵化鶏卵	スプリット	AS03	
米画	孵化鶏卵	スプリット	なし	
Baxter	Vero 細胞	全粒子	なし	
Baxter	培養細胞†	サブユニット	なし	
オーストラリア	孵化鶏卵	スプリット	リン酸アルミ	
ハンガリー	孵化鶏卵	全粒子	リン酸アルミ	
中国	孵化鶏卵	全粒子	水酸化アルミ	

*：接種時にワクチン液とアジュバントを混和するとアジュバントの効果なし。

†：カイコ由来細胞。

(注) oil in water アジュバント (MF 59, AS 03) はスプリットワクチンでしか使えない。

回以上の HA 蛋白量が必要なこと⁶⁾⁷⁾、
 ②アルミアジュバントを用いるときは、
 接種時に混合する方法ではアジュバント効果は認められないが、アジュバントとウイルス全粒子またはサブピリオンを前もって結合させたワクチン液ではアジュバント効果を認めること⁷⁾⁻¹³⁾、
 ③アルミアジュバントを用いると抗原量を減らすことができること¹¹⁾¹²⁾、④ oil in water アジュバントは油性のため全粒子を用いることができず、サブピリオンを用いること、⑤ oil in water アジュバントでは注射時に混合してもアジュバント効果を認め、抗原量を減らすことができること¹⁴⁾¹⁵⁾、⑥アルミアジュバントおよび oil in water アジュバントを用いると、初回接種 (priming) でも交差免疫は誘導できるが、接種した株と異なるクレード、サブクレードの株に対する抗体価は低いこと¹¹⁾¹²⁾¹⁵⁾、⑦ prime-boost で接種すると高い抗体価と幅広い交差免疫

が誘導できること¹⁶⁾⁻¹⁹⁾、などである。
 プロトタイプワクチンの免疫原性の評価には、ヨーロッパ連合で季節性インフルエンザワクチンに用いられている評価基準が準用されている (表 4)。
 なお、季節性インフルエンザワクチンの免疫原性評価には赤血球凝集抑制 (HI) 法が用いられているが、プロトタイプワクチンでは HI 抗体価は安定していないため、マイクロ中和 (MN) 法により免疫原性評価が一般に行われ

ている。

4 日本のプロトタイプワクチンの開発

日本で開発されたプロトタイプワクチンは、孵化鶏卵で増殖させたインフルエンザウイルス全粒子を、水酸化アルミニウムと結合させたあとバイアルに充填したワクチン (沈降インフルエンザワクチン H5N1) である。1 回 5 μg

表 4 インフルエンザワクチン免疫原性の評価基準 (EMEA)

	18~60 歳	>60 歳
抗体陽転率* (seroresponse rate)	≥40 %	≥30 %
抗体増加率* (GMT ratio)	≥2.5 倍	≥2 倍
抗体陽性率* (seropositive rate)	≥70 %	≥60 %

GMT: geometric mean titer (幾何平均抗体価)。

* 1: 「接種前 <10 倍かつ接種後 ≥40 倍」または「変化率が 4 倍以上」の割合。

* 2: 抗体価変化率。接種前後の幾何平均抗体価 (GMT) の増加倍率。

* 3: 抗体価 ≥40 倍の割合。

季節性インフルエンザワクチンでは少なくとも 1 項目以上満たすこと (EMEA)。

プロトタイプワクチンでは、EMEA は 3 項目とも満たすこと、FDA は少なくとも 1 項目満たすことが条件。

表5 初回接種による免疫原性の評価(2回目接種21日後)*

接種株	群	接種方法	抗体陽転率(%)			抗体増加率(倍)			抗体陽性率(%)		
			V株	A株	I株	V株	A株	I株	V株	A株	I株
ベトナム株(1)	L群	皮下	44.7	nt	nt	2.6	nt	nt	56.7	nt	nt
	H群	皮下	70.9	nt	nt	4.7	nt	nt	85.1	nt	nt
ベトナム株(2)	L株	筋注	65.1	nt	nt	3.7	nt	nt	25.5	nt	nt
	H群	筋注	80.5	nt	nt	5.1	nt	nt	52.3	nt	nt
インドネシア株	H群	筋注	20.0	54.0	87.0	2.0	3.1	9.4	15.0	55.0	74.0
安徽株	H群	筋注	1.0	94.0	12.0	1.4	11.4	1.6	0.0	77.0	3.0

nt : not tested.

V株：ベトナム株, A株：安徽株, I株：インドネシア株.

L群：HA 5 μ gを2回接種, H群：HA 15 μ gを2回接種.

*：マイクロ中和法による抗体価の評価.

のHA蛋白量の2回接種で免疫誘導は可能であるが、抗体価が低値のため、薬事法上1回15 μ gのHA蛋白量で、3週間隔で2回接種することになって

いる(表5)²⁰⁾²¹⁾。
日本ではベトナム株(クレード1)を用いてプロトタイプワクチンは開発されたが、インドネシア株(クレード2.1)および安徽株(クレード2.2)を用いて製造されたプロトタイプワクチンも効果的なpriming効果が認められている(表5)²²⁾。この結果は、日本が開発したプロトタイプワクチンは、パンデミック時にはパンデミックを起こした株を用いて製造したとしても、効果的なpriming効果が期待できることを示している。なお、日本のプロトタイプワクチンは、初回接種ではワクチン株以外のクレード、サブクレード株に対する抗体陽性率は低く、交差免疫性が狭いことが示唆されている。

5 プロトタイプワクチンと prime-boost

インフルエンザウイルスは変異しやすいウイルスであり、プロトタイプワクチンに用いる株とパンデミックを起こす株とが一致する確率は低率である。このため、プロトタイプワクチンで誘導される抗体には幅広い交差免疫性が期待されている⁵⁾。今までの報告では、①初回接種によって誘導される抗体は、交差免疫が認められるものの、誘導される抗体価は低値であること¹²⁾¹³⁾¹⁵⁾、②追加接種により誘導される抗体は、抗体価が高いうえに交差免疫性の幅が広いこと¹⁶⁾¹⁸⁾、が示されている。また、この追加接種による交差免疫性は、初回接種する株と追加接種する株が異なっても誘導できるため¹⁶⁾、プロトタイプワクチンで免疫をprimingしておき、パンデミック時にパンデミック株を用いて製造されたパンデミックワクチンを1回接種することで、高い抗体価と幅広い交差免疫性の誘導が期待され、実際的である。

本邦のprime-boostの研究は、ベトナム株接種2年後にインドネシア株または安徽株を追加接種して行われた。多くの例では、接種前のベトナム株、インドネシア株、安徽株に対する抗体価は陰性であったが、接種後7日目には抗体価は検出され(二次免疫応答, anamnestic response)、接種後21日目にはさらに上昇していた(表6)²³⁾。また、ベトナム株5 μ g接種群でも二次免疫応答が認められており、パンデミック対策としてprime-boostでワクチン接種を行うときは、priming時の抗原量を節約することが可能と推察されている。

6 プロトタイプワクチン H5N1の今後

新H1N1が出現するまでは、H5N1対策がパンデミック対策の主流であった。prime-boostにより、優れた免疫原性および幅広い交差免疫性が示されたことから、2009年4月までは、希望者には前もって沈降インフルエン

表 6 追加接種による免疫原性の評価(接種後 21 日)*

接種株	指標	H 群			L 群		
		V 株	A 株	I 株	V 株	A 株	I 株
インドネシア株	抗体陽転率(%)	91.8	93.9	91.8	96.2	98.1	100.0
	抗体増加率(倍)	16.9	27.0	24.5	30.8	30.8	54.0
	抗体陽性率(%)	95.9	91.8	85.7	98.1	98.1	98.1
安徴株	抗体陽転率(%)	69.8	77.4	64.2	78.2	85.5	69.1
	抗体増加率(倍)	6.8	10.0	6.0	8.4	14.3	7.3
	抗体陽性率(%)	60.4	71.7	49.1	58.2	87.3	54.5

H 群：初回接種を HA 15 μg で 2 回接種，L 群：初回接種を HA 5 μg で 2 回接種，安徴株接種 H 群 53 人，L 群 55 人，インドネシア株接種 H 群 49 人，L 群 53 人，追加接種はそれぞれの株を HA 15 μg 接種する。
V 株：ベトナム株，A 株：安徴株，I 株：インドネシア株。

*：マイクロ中和法による抗体価の評価。

まとめ

本邦で開発された沈降インフルエンザワクチン H5N1 は、水酸化アルミニウムをアジュバントとする全粒子ワクチンで、優れた免疫 priming 効果があり、prime-boost で接種すると高い免疫賦活効果と幅広い交差免疫性が認められているが、H5N1 がパンデミックを起こすことが不確実な時点で、このワクチンを希望者に接種するのは時期尚早であろう。なお、プロトタイプワクチンの開発は、季節性インフルエンザワクチンの免疫原性および交差免疫性を再考する機会を提供した。

Reference

- 1) Chan PK: Outbreak of avian influenza A(H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis* 34: S58-S64, 2002
- 2) Tran TH, Nguyen TL, Nguyen TD: Avian influenza A(H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 350: 1179-1188, 2004
- 3) Centers for Disease Control and Prevention(CDC): Swine influenza A(H1N1) infection in two children-southern California, March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58: 400-402, 2009
- 4) Dawood FS, Jain S, Finelli L et al: Emergence of a novel swine-origin influenza A(H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 360: 2605-2615, 2009
- 5) Hayden FG, Howard WA, Palkonyay L, Kieny MP: Report of the 5th meeting on the evaluation of pandemic influenza proto-

ザワクチン H5N1 の初回接種を行い、H5N1 パンデミック時にプロトタイプワクチンを追加接種する対策が検討されていた²⁴⁾。しかし、パンデミックを起こすインフルエンザウイルスは H5N1 とは限らないことから、沈降インフルエンザワクチン H5N1 の接種には慎重な意見もあった。

実際、2009 年にパンデミックを起こしたのは新 H1N1 であり、沈降新型インフルエンザワクチン H5N1 事前接種の検討は中断されている。また、HPAIV がパンデミックを起こすかについては意見が分かれていることもあり、今後 HPAIV パンデミックのリスクが高まるまでは、沈降インフルエンザワクチン H5N1 の事前接種は行われないと予測される。

7 新 H1N1 ワクチン

プロトタイプワクチン開発にあたり、初回接種により効果的な免疫を誘導す

るためには、アジュバントを添加するか、45 μg 以上の HA 蛋白量が必要であることが示された。新 H1N1 ワクチンにおいてもアジュバントを添加するか、剤形を何にするかが問題になっている。ヨーロッパのメーカーは、oil in water アジュバントである MF59 や AS03 を含んだ新 H1N1 ワクチンを開発しており、米国ではアジュバントを含まないスプリットワクチンを考えている。

本邦のワクチンで効果的な免疫原性を期待するならば、沈降インフルエンザワクチンも候補に挙げられるが、小児では安全性が確立していないこと、H5N1 を新 H1N1 に代えると新たな治験が必要なことなどから、沈降インフルエンザワクチン新 H1N1 の製造は見送られている。現在のところ、スプリットワクチンで HA 蛋白量 15 μg を 2 回接種する方法が有力であるが、この方法で効果的な免疫が誘導できるか臨床研究することが大切である。

- type vaccines in clinical trials : World Health Organization, Geneva, Switzerland, 12-13 February 2009. *Vaccine* 27 : 4079-4089, 2009
- 6) Treanor JJ, Campbell JD, Zangwill KM et al : Safety and immunogenicity of an inactivated subvirion influenza A(H5N1) vaccine. *N Engl J Med* 354 : 1343-1351, 2006
 - 7) Bresson JL, Perronne C, Launay O : Safety and immunogenicity of an inactivated split-virion influenza A/Vietnam/1194/2004(H5N1) vaccine : phase I randomised trial. *Lancet* 367 : 1657-1664, 2006
 - 8) Ehrlich HJ, Muller M, Oh HM et al : A clinical trial of a whole-virus H5N1 vaccine derived from cell culture. *N Engl J Med* 358 : 2573-2584, 2008
 - 9) Keitel WA, Campbell JD, Treanor JJ et al : Safety and immunogenicity of an inactivated influenza A/H5N1 vaccine given with or without aluminum hydroxide to healthy adults : results of a phase I-II randomized clinical trial. *J Infect Dis* 198 : 1309-1316, 2008
 - 10) Lin J, Zhang J, Dong X et al : Safety and immunogenicity of an inactivated adjuvanted whole-virion influenza A(H5N1) vaccine : a phase I randomised controlled trial. *Lancet* 368 : 991-997, 2006
 - 11) Wu J, Fang HH, Chen JT et al : Immunogenicity, safety, and cross-reactivity of an inactivated, adjuvanted, prototype pandemic influenza(H5N1) vaccine : a phase II, double-blind, randomized trial. *Clin Infect Dis* 48 : 1087-1095, 2009
 - 12) Fazekas G, Martosne-Mendi R, Jankovics I et al : Cross-reactive immunity to clade 2 strains of influenza virus A subtype H5N1 induced in adults and elderly patients by Fluval, a prototype pandemic influenza virus vaccine derived by reverse genetics, formulated with a phosphate adjuvant, and directed to clade 1 strains. *Clin Vaccine Immunol* 16 : 437-443, 2009
 - 13) Nolan TM, Richmond PC, Skeljo MV et al : Phase I and II randomised trials of the safety and immunogenicity of a prototype adjuvanted inactivated split-virus influenza A(H5N1) vaccine in healthy adults. *Vaccine* 26 : 4160-4167, 2008
 - 14) Leroux-Roels I, Borkowski A, Vanwolleghem T et al : Antigen sparing and cross-reactive immunity with an adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine : a randomised controlled trial. *Lancet* 370 : 580-589, 2007
 - 15) Levie K, Leroux - Roels I, Hoppenbrouwers K et al : An adjuvanted, low-dose, pandemic influenza A(H5N1) vaccine candidate is safe, immunogenic, and induces cross-reactive immune responses in healthy adults. *J Infect Dis* 198 : 642-649, 2008
 - 16) Goji NA, Nolan C, Hill H et al : Immune responses of healthy subjects to a single dose of intramuscular inactivated influenza A/Vietnam/1203/2004(H5N1) vaccine after priming with an antigenic variant. *J Infect Dis* 198 : 635-641, 2008
 - 17) Stephenson I, Nicholson KG, Hoschler K et al : Antigenically distinct MF 59- adjuvanted vaccine to boost immunity to H5N1. *N Engl J Med* 359 : 1631-1633, 2008
 - 18) Lin JT, Li CG, Wang X et al : Antibody persistence after 2-dose priming and booster response to a third dose of an inactivated, adjuvanted, whole-virion H5N1 vaccine. *J Infect Dis* 199 : 184-187, 2009
 - 19) Zangwill KM, Treanor JJ, Campbell JD et al : Evaluation of the safety and immunogenicity of a booster(third) dose of inactivated subvirion H5N1 influenza vaccine in humans. *J Infect Dis* 197 : 580-583, 2008
 - 20) 日本医師会治験促進センター : BK-PIFA の健康成人を対象とした検証的試験治験総括報告書, 2007
 - 21) 日本医師会治験促進センター : KIB-PIA 02 の健康成人を対象とした検証的試験治験総括報告書, 2007
 - 22) 日本医師会治験促進センター : 沈降新型インフルエンザワクチンの持続性及び交叉免疫性に関する臨床試験(JMA-II A00017)試験総括報告書, 2009
 - 23) 日本医師会治験促進センター : 沈降新型インフルエンザワクチンのブースター効果に関する臨床試験(JMA-II A00018)試験総括報告書, 2009
 - 24) 庵原俊昭 : わが国におけるプロトタイプワクチン臨床研究の概要. 日本医師会雑誌 137 : 2077-2080, 2009

7 プロトタイプインフルエンザワクチンと2009インフルエンザA/H1N1ワクチンの治験

いはら としあき
庵原 俊昭
 国立病院機構三重病院小児科



庵原俊昭
 1974年三重県立大学医学部卒業。1974年三重大学小児科に入局、1981年～1983年フィラデルフィア小児病院感染症部門留学、1984年三重大学小児科講師、1986年ガーナ野口記念医学研究所疫学部門留学、1988年国立療養所三重病院（現国立病院機構三重病院）小児科医長、1992年国立療養所三重病院副院長、2005年国立病院機構三重病院院長。

Key words : プロトタイプワクチン, 2009インフルエンザA/H1N1ワクチン, プライミング, ブースティング, 治験

Abstract

A/H5N1などの新しい亜型によるパンデミックに備えるワクチンであるプロトタイプワクチンは、免疫記憶がない人に接種するためプライミング効果が高いワクチンが必要である。本邦や中国では水酸化アルミをアジュバントとする全粒子ワクチン（沈降インフルエンザワクチン）が開発され、ヨーロッパではスクワレン系アジュバントを加えたスプリットワクチンが開発された。2009年メキシコで出現したインフルエンザA/H1N12009ウイルスは、出現当初は新型インフルエンザウイルスと考えられ、ヨーロッパではプロトタイプワクチンの剤形で開発治験を行ったが、本邦を含む各国で行われたスプリットワクチンの治験結果から、多くの人はこのウイルスに対する免疫記憶があり、季節性インフルエンザワクチンと同じ接種方式で効果が認められた。スクワレン系アジュバント入り2009インフルエンザワクチンは、成人だけではなく小児にも優れた免疫原性を示し、少ない接種量、接種回数で小児に効果的な免疫を誘導した。なお、いずれのワクチンも副反応出現率は容認される範囲であった。

はじめに

治験とは、細胞レベルおよび動物実験レベルで有効性と安全性が確認された薬剤を人に投与し、有効性と安全性を確認するステップである。治験には4段階があり、健康成人男性に投与して安全性を確認するフェーズⅠ、少人数の疾患を持つ成人に投与して有効性と安全性を確認するフェーズⅡ、大人数（約300人

規模）の疾患を持つ人に薬剤を投与して有効性と安全性を確認するフェーズⅢ、市販後により大規模（一般に3000人以上）に調査を行うフェーズⅣである。フェーズⅢまでで有効性と安全性が確認できれば当局に開発結果を報告して審査を受け、承認を受ければ市販される。薬剤の場合の有効性とは治療効果であり、安全性の調査とは薬剤投与により発生する臨床反応の調査である。ある人数の規模で行った治験で同じ臨床反応が3人以上出現した場合、その反応は有意な反応と評価される。

ワクチンにおいても一般薬と同じステップで治験が行われる。しかし、臨床上的有効性はワクチンに含まれる病原体が流行したときにしか評価できないため、ワクチン治験における有効性の評価は、臨床上的有効性を反映するマーカーである感染防御抗体で代用している（サロゲートマーカー）。ウイルス感染症において感染防御抗体のゴールドスタンダードは中和(NT)抗体であるが、NT抗体測定には時間と技術と手間がかかるため、ウイルスによっては赤血球凝集抑制(HI)抗体や酵素免疫(EIA)抗体が代用される。なお、インフルエンザワクチン治験では一般にHI抗体が広く用いられているが、A/H5N1ウイルスではHI抗体の測定感度が低いため、NT抗体とHI抗体の両者が用いられた。

A/H5N1などの新型インフルエンザウイルスパンデミック対策として開発されたインフルエンザワクチン（プロトタイプワクチン）、および2009インフルエンザA/H1N1ワクチンの開発治験について解説する。

Clinical trials of prototype influenza vaccine and monovalent 2009 influenza A /H1N1 vaccine:
 Toshiaki Ihara; National Hospital Organization National Mie Hospital, Department of Pediatrics

1. ワクチン接種と免疫反応 (図)

いわゆる免疫には、病原体の種類にかかわらず非特異的に反応する自然免疫とその病原体に特異的に反応する特異免疫とがある。特異免疫の指標が抗体と特異的細胞性免疫である。特異免疫を誘導するために関与する細胞が、抗原提示細胞、免疫未熟細胞、免疫記憶細胞、免疫実行細胞である。始めて病原体の感染やワクチン接種を受けると、局所や全身の樹状細胞、ランゲルハンス細胞などの抗原提示細胞が働き、免疫未熟細胞に認識した抗原を提示するとともに各種サイトカインの働きにより免疫未熟細胞を活性化させ分化させる。免疫未熟細胞が分化したものが免疫記憶細胞である。抗原提示を受けた免疫記憶細胞は免疫実行細胞に抗原提示をするとともに各種サイトカインを産生し、免疫実行細胞の活性化と数を増加させる。免疫実行細胞には細胞傷害に働くキラーT細胞（多くはCD8陽性細胞）と抗体産生に働くプラズマ細胞があり、感染やワクチン後の免疫獲得の指標として血清抗体が測定される。

一度誘導された免疫記憶細胞は消失することはないが、免疫実行細胞は刺激がなくなると数が減少し、長期間経つと血清抗体が検出されなくなることがある。しかし、抗体が検出されなくなっても免疫記憶細胞が誘導されていると、再感染や1回の再接種により免疫記憶細胞が直ちに反応し、短時間で免疫実行細胞の数が増加し抗体価が急上昇する。初回感染や初回接種により免疫記憶細胞を誘導し、免疫実行細胞により特異免疫を誘導させることをプライミングと呼び、再感染や再接種により特異免疫を上昇させることをブースティングと呼ぶ。生ワクチンならば1回の接種で多くの免疫実行細胞を誘導できるが、不活化ワクチンにより高い免疫を誘導し発症防御を図るためには、4~8週間隔で2~3回接種して免疫をプライミングさせ、4~6ヶ月後以降に1回接種して免疫実行細胞を増加させる必要がある。不活化ワクチンを複数回接種し発症防御する方法がprime and boostである。抗体陰性者において複数回接種により抗体陽性化を認める場合が一次免疫応答、抗体陰性者

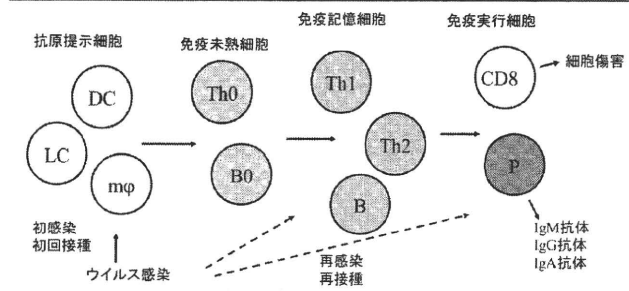


図 ウイルス感染と特異免疫の誘導

DC：樹状細胞，LC：ランゲルハンス細胞，mφ：マクロファージ，P：プラズマ細胞

- 1) ウイルス増殖量が多いほど症状が重く、強い特異免疫を誘導
- 2) 一度免疫記憶細胞が誘導されると、抗体価が陰転化しても1回の接種で二次免疫応答がおこる
- 3) 記憶B細胞の誘導には4-6か月が必要なため、追加接種（ブースティング）は初回接種後4-6ヶ月以降に行う

を含め1回の接種により急激な抗体上昇を認める場合が二次免疫応答である。二次免疫応答を認めた場合は、免疫記憶があったと判断される。

初回接種であっても追加接種であっても、免疫応答が開始されると自然免疫と特異免疫が同時に働く。一般に自然免疫が強く働くほど高い特異免疫が誘導され、産生される種々のサイトカインの量が多く、予測される局所反応や全身反応の出現率が高くなる。また、初回接種の方が追加接種よりも、初回接種においては2回目接種よりも1回目接種の方が予測される局所反応や全身反応の出現率が高率である。予測される局所反応とは、局所の疼痛・発赤・腫脹などであり、予測される全身反応とは発熱、倦怠感などである。自然免疫の増強と予測されない全身反応の出現頻度との間には因果関係は認められていない。なお、年齢が若いほど抗体反応が良好で同時に臨床反応の出現率が高く、高齢者では抗体反応は低く臨床反応の出現率も低下する。年齢が高くなるにつれ広義の免疫反応が低下する結果である。

2. インフルエンザウイルスと感染防御

インフルエンザは上気道でインフルエンザウイルスが増殖して症状が出現する局所性ウイルス感染症である。局所性ウイルス感染症の感染防御の主体はIgA抗体などの粘膜免疫であるが、液性免疫（血中抗体）や細胞性免

疫も発症予防、重症化予防に働いている。実際、RSウイルス（RSV）に対する中和活性をもつヒト型モノクローナル抗体製剤であるパリピズマブは、未熟児や先天性心疾患児の重症RSV感染予防に有効であり、ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン接種により誘導された血中抗体はHPVの感染を予防し、究極的に子宮頸がん発症を予防している。また、インフルエンザワクチン接種を受けた妊婦から生まれた乳児は移行抗体によりインフルエンザ発症が予防される。

血中抗体は粘膜面に滲み出てウイルスの中和に働き、ウイルスの粘膜への感染を予防している。抗体価が高いほど感染予防効果が高く、抗原性が変異したウイルスに対しても対応が可能である。インフルエンザではHI抗体が40倍だと50%の発症予防効果があり、160倍だと90%の発症予防効果がある。なお、粘膜免疫の主体であるIgA抗体は幅広く抗原と反応できるが、血中抗体の主体であるIgG抗体の抗原との反応性は厳格であり、抗原が変異すると反応しにくくなるため、インフルエンザでは変異した野生株の流行に対応して製造されるワクチンの接種を毎年受け、流行株に対する抗体を高めておく必要がある。

3. インフルエンザワクチン治験と評価基準

臨床ワクチンの有効性は、ある地域や施設で当該疾患が流行したとき、ワクチンを受けた群（ワクチン群）とワクチンを受けていない群（非接種群）の発症率から評価され、 $\text{ワクチン有効率} = (1 - \text{接種群発症率} / \text{非接種群発症率}) \times 100$ で算出する。なお、発症者の診断をウイルス学的に行うと有効率が高くなり、臨床的に診断すると有効率が低下する。例えば、6歳未満児のインフルエンザワクチンの有効率はウイルス学的に診断すれば58%であるのに対し、インフルエンザ様症状（ILI）で診断すれば28%に、6歳以上小児での有効率はウイルス学的診断だと65%であるのに対し、ILIで診断すれば28%に低下する。日本におけるILIを診断基準にしたときの学童のインフルエンザワクチン有効率は24～40%であるが、いずれも統計学的に有意な有効率である。

ワクチンの有効性を临床上評価するには流行をまたないとはいけないので、ワクチンの有

効性に代わる評価指標として免疫原性が用いられ、血清抗体により免疫原性が評価される。インフルエンザワクチンにおいてはヨーロッパ医薬品庁（EMA）の評価基準が広く用いられている。EMAの評価基準は、①抗体陽転率（接種前<10倍かつ接種後 ≥ 40 倍、または接種前後の変化率が4倍以上）が18～60歳 $\geq 40\%$ （60歳以上では $\geq 30\%$ ）、②抗体陽性率（抗体価 ≥ 40 倍の割合）が18～60歳 $\geq 70\%$ （60歳以上では $\geq 60\%$ ）、③抗体増加率（接種前後の幾何平均抗体価の増加倍率）が18～60歳 ≥ 2.5 倍（60歳以上では ≥ 2.0 倍）であり、季節性インフルエンザワクチンではこの3項目中少なくとも1項目以上満たすこと、プロトタイプワクチンではこの3項目すべてを満たすことである。なお、米国FDAのプロトタイプワクチン評価基準は、EMAの3項目の評価基準の少なくとも1項目を満たすことになっている。

インフルエンザワクチンの安全性についての国際的評価基準はないが、ワクチンの副反応については、①予測される局所反応、②予測される全身反応、③予測されない全身反応、に分類されている。インフルエンザワクチン治験においては、インフルエンザワクチン以外の不活化ワクチンをコントロールとしたときの臨床反応の出現率との比較や、プロトタイプワクチン治験においては季節性インフルエンザワクチンをコントロールとしたときの臨床反応の出現率との比較が行われている。既存の不活化ワクチンと比べて臨床反応の出現頻度が特段高くなければ安全と判断される。

プロトタイプワクチンや2009インフルエンザA/H1N1ワクチンの治験では、接種するヘマグルチニン（HA）量を替えた群や含まれるアジュバントの量を替えた群を設け、免疫原性や安全性が比較される。一般に接種するHA量が増加すると免疫原性は良くなるが、副反応出現率も増加する。インフルエンザワクチンの接種量は、免疫原性、安全性、経済性を考えEMAの評価基準を満たす最小のHA量（季節性では15 μg /成人接種）で決定される。

4. インフルエンザワクチンの種類

インフルエンザワクチンには、高温で増殖しにくい病原性を減弱させた種ウイルスに流行株のHAとノイラミニダーゼ（NA）を組み込んだ生ワクチンと、発育鶏卵や培養細胞

(MDCK細胞, Vero細胞など)で増殖させたウイルスをホルマリン等で不活化させた不活化ワクチンがある。不活化ワクチンには更にウイルス全粒子を精製して用いる全粒子ワクチン, 全粒子ウイルスのうち発熱や局所反応に関与している脂質成分を取り除いたスプリットワクチン, 増殖させたウイルスからHAを精製するか, HA遺伝子を昆虫由来細胞に挿入し細胞で増殖させたHAを精製したサブユニットワクチンの3種類があり, 目的に応じて免疫増強物質(アジュバント)が含まれる。なお, インフルエンザワクチンに使用されるアジュバントには, アルミアジュバント(水酸化アルミ, リン酸アルミ)と油性物質であるスクワレン系アジュバント(MF59, AS03)がある。アルミアジュバントは全粒子ワクチンにもスプリットワクチンにも用いられるが, 油性アジュバントを用いるには界面活性剤を同時に用いる必要があり, 界面活性剤の関係でインフルエンザウイルスの剤形はスプリットである。

5. プロトタイプワクチンの治験

2009年4月にメキシコでAソ連型と抗原性が大きく異なるインフルエンザウイルス(インフルエンザA/H1N12009ウイルス)が出現するまでは, 現在流行しているA/H1N1(Aソ連型)とA/H3N2(A香港型)以外の亜型ウイルスが, 新型インフルエンザウイルスとして出現すると考えられており, なかでもニワトリからヒトに感染したときの病原性の強さからA/H5N1の出現が恐れられていた。2009年4月までの新型インフルエンザウイルスのイメージは, 多くの人が免疫を持たないために短期間に世界中に感染が拡がり(パンデミック), しかも発症した人の死亡率が高いであった。このため新型インフルエンザウイルスに対するワクチンには, 多くの人に接種するために少ない抗原量で免疫プライミングができ, しかも誘導された抗体がワクチン株以外の株に対しても効果がある幅広い交差免疫を有していることが期待された。しかし, 2009年以前にはパンデミックをおこした株がないためパンデミックワクチンを製造することができず, ニワトリからヒトに感染した株を用いてパンデミックに備えるワクチンとしてプロトタイプワクチンが世界各国で開発された。

各国が行ったプロトタイプワクチンの治験結果を表1にまとめた。即ち, ①季節性インフルエンザワクチンに使用されているスプリットワクチンを, 季節性インフルエンザワクチンのHA量(15 μ g)で2回接種してもプライミング効果はなく, 少なくともHA45 μ g以上を2回接種しないとプライミング効果が誘導できないこと, ②スプリットウイルスをアルミ系アジュバントと前もって反応させてからHA15 μ gを2回接種するとプライミング効果を認めるが, ワクチン接種前にウイルス抗原とアルミアジュバントを混ぜてもプライミング効果を認めないこと, ③スクワレン系アジュバントを用いると少ないHA量で効果的なプライミング効果を認め, しかも高い抗体価が得られること, ④全粒子ワクチンではHA15 μ gを2回接種するとプライミング効果を認めること, ⑤全粒子ワクチンをアルミ系アジュバントと前もって反応させてからHA15 μ gを2回接種するとプライミング効果を認めること, ⑥本邦で行った追加接種の結果からは, 水酸化アルミアジュバントと反応させた全粒子ワクチン(沈降インフルエンザワクチン)はHA5 μ g2回接種でもプライミング効果を認め, 沈降インフルエンザワクチンは抗原量を節約できること, ⑦沈降インフルエンザワクチンもスクワレン系アジュバントを加えたプロトタイプワクチンも, ワクチン製造に用いる株を替えてもプライミング効果を認めること, などである。

その後各国からプロトタイプワクチンのブースティング治験が報告された。その結果をまとめると, ①スクワレン系アジュバントを加えたワクチンもアルミアジュバントを加えたワクチンも, これらのワクチン接種を受けた人に1回追加接種を行うと効果的な二次免疫応答が認められ, 初回の2回接種によるプライミング効果が確認されたこと, ②プライミングされた抗体は2年を経過するとほとんどの人で検出されなくなるが, 1回の追加接種で短期間に上昇すること, ③最初に接種した株と同じ株を追加接種するとブースティングが認められ, 接種した株以外の株に対しても抗体反応(交差免疫)が認められること, ④最初に接種した株と追加接種した株が異なってもブースティングは認められ, しかも最初に接種した株と追加接種した株以外の株に対しても幅広い交差免疫が認められること, ⑤初回接

種で得られる抗体価は追加接種で得られる抗体価よりも低く、交差免疫の幅が狭いこと、などである。

安全性に関しては、①沈降インフルエンザワクチンは、皮下注でも筋注でも全身の副反応出現率は同じであるが、局所反応の出現率は筋注よりも皮下注の方が高く筋注接種が勧められること、②スクワレン系アジュバント(特にAS03)を加えたワクチンは、スプリットワクチンよりも発熱

率や注射部位の疼痛の頻度は高いが容認できる範囲であること、などであり、各国プロトタイプワクチンの成人への接種の際に認める副反応は、いずれも容認できると判定している。なお、本邦の沈降インフルエンザワクチンの小児治験では、成人接種量の半量接種によっても成人よりも効果的な免疫応答が認められるが、発熱の出現頻度が高いことが示されている。なお発熱期間は1日である。

6. 2009インフルエンザA/H1N1ワクチンの治験

2009年4月にメキシコで出現した抗原性が大きく異なるインフルエンザウイルスの亜型はA/H1N1であり、Aソ連型と同じ亜型であったが、80歳以上を除く多くの人はこのウイルスに対する抗体を保有しておらず、出現時点では新型インフルエンザウイルスと判定された。2009インフルエンザA/H1N1ワクチン(2009インフルエンザワクチン)の開発に使用された株は、カリフォルニアで分離された株のHAとNAを発育鶏卵で増殖がいいPR/8株に挿入したリアソータント株(通称カリフォルニア株)である。2009インフルエンザワクチンの開発に当たり、スクワレン系アジュバントの使用を認めていない日本、オーストラリア、米国、中国では季節性インフルエンザと同じスプリットワクチンで開発治験を行い、一方、メキシコで出現したウイルスを新型インフルエン

表1 各種のA/H5N1インフルエンザワクチン治験のまとめ

剤形	HA量(μg)	アジュバント	免疫効果		備考
			プライミング	ブースティング	
スプリット	15	なし	なし	あり	季節性として使用
	≥45	なし	中等度	あり	新型対策用*
	15	アルミ系†	あり	あり	新型対策用
	7.5	MF59‡	あり	あり	新型対策用
全粒子	3.75	AS03‡	あり	あり	新型対策用
	15	なし	中等度	あり	新型、一部季節性¶
	15	アルミ系†	あり	あり	新型対策用

HA:ヘマアグルチニン,

*新型インフルエンザウイルスによるパンデミック対策として開発されたワクチン。プロトタイプワクチン、プレパンデミックワクチンと呼ばれている。

†水酸化アルミカリウム酸アルミが用いられている。前もってウイルス抗原とアジュバントを反応させたワクチンはプライミング効果はあるが、接種前に混合した場合はプライミング効果がない。日本が開発した沈降インフルエンザワクチンは、HA量5μg接種にても免疫プライミング効果がある。

‡スクワレン系アジュバント。性状からoil in water (o/w)アジュバントとも呼ばれている。

¶ハンガリーなど一部の国で季節性インフルエンザとして用いられている。

ザウイルスとして理解したヨーロッパのメーカーは、プロトタイプワクチン同じスクワレン系アジュバント入りワクチンで開発治験を行った。

スプリットワクチンの開発治験を行うに当たっての本邦の仮説は、①今回の2009インフルエンザA/H1N1ウイルス(2009インフルエンザウイルス)は全くの新型ウイルスであり、プロトタイプワクチンの治験結果からHA30μgを2回接種してもプライミング効果を認めず、もっと大量の接種が必要であるという悲観的な仮説と、②今回の2009インフルエンザウイルスの亜型はA/H1N1であり、Aソ連型に罹患していた人は免疫記憶があり、スプリットワクチン1回接種で効果的な二次免疫応答を認め、1回接種で十分であるという楽観的な仮説であった。本邦における成人への1回接種の免疫原性および安全性の結果を表2に示したが、1回の接種で二次免疫応答を認め、仮説②を支持する結果であった。同時期に報告があった、オーストラリア、イギリス、中国の結果も、1回のスプリットワクチン接種で二次免疫応答を認めており、季節性インフルエンザワクチンと同じ接種方式で効果的な免疫誘導が期待できると判断された。

世界各国で行われた妊婦、小児および高齢者へのカリフォルニア株スプリットワクチンの治験によると、各国とも①妊婦へは1回接種で効果的な免疫が誘導されること、②小児への接種では、本邦では13歳以上は、中国や米

国では10歳以上は1回でよく、それ未満の子どもでは2回接種が必要なこと、③中国などでは高齢者も1回接種でいいことが示された。

一方スクワレン系アジュバントを含むワクチンの成人治験によると、スプリットワクチンの1/4量のHA量1回接種でブースティング効果が認められ、しかも免疫原性が高いが、局所の疼痛の頻度が高いことである(表2)。本邦を含む各国の小児治験の結果では、グラクソ・スミスクライン(GSK)の2009インフルエンザワクチンは、1回接種でEMAの評価基準を満たすことから0.25mlの1回接種でよく、ノバルティスの2009インフルエンザワクチンは、0.25mlの2回接種が必要である。治験結果から得られた国産ワクチンおよび輸入ワクチンの年齢による接種量と接種回数を表3に示した。なお、ワクチン後の副反応は容認できると判断された。

7. インフルエンザ A/H1N1 2009ウイルスの評価

インフルエンザウイルス2009は血清疫学から、出現当初は新型インフルエンザウイルスと判断されたが、2009インフルエンザワクチン治験の結果は、多くの人はこのウイルスに対して免疫記憶を持っていたことを示しており、最近ではインフルエンザA/H1N12009ウイルスと表されている。なお、2009ウイルスに対する免疫記憶の誘導に関しては、先シーズンまで流行していたAソ連型とインフルエンザウイルス2009のHA1遺伝子配列の相同性が70%であることから、同じ亜型であるAソ連型により誘導された免疫記憶がインフルエンザ

表2 2009インフルエンザA/H1N1ワクチンの日本での成人治験成績

	日本製ワクチン(100)	輸入ワクチン	
		GSK(100)	ノバルティス(98)
ウイルス 増殖	発育鶏卵	発育鶏卵	MDCK細胞
形状	スプリット	スプリット	スプリット
成人接種HA量	15µg	3.75µg	3.75µg
アジュバント	なし	AS03	MF59
ワクチンの性状	水様・透明	アジュバント液と混合†	乳白濁
接種方法	皮下注	筋注	筋注
免疫 抗体陽転率	73.5%	94.0%	78.6%
抗体保有率	78.6%	95.0%	80.6%
GMR*	9.3	26.3	12.8
注射部位の疼痛	36%	98%	68%
注射部位の発赤	38%	7%	17%(紅斑)
注射部位の腫脹	18%	17%	3%
発熱	1%	4%	3%(悪寒)
頭痛	12%	35%	14%

GSK: グラクソ・スミスクライン, HA: ヘマアグルチニン, GMR: geometric mean ratio (幾何平均抗体価増加率)

()内は臨床試験の対象者数

* 厚生労働省新型インフルエンザ対策推進室平成22年1月15日事務連絡, 別紙1から表† インフルエンザエンザウイルス抗原液とアジュバント液を混合すると乳白濁となる

表3 2009インフルエンザA/H1N1ワクチンの接種量と接種回数

国産ワクチン	<1歳	適応なし		
	1歳~5歳	0.2ml	2回	皮下注
	6歳~12歳	0.3ml	2回	皮下注
	13歳以上	0.5ml	1回	皮下注
	妊婦	0.5ml	1回	皮下注
	高齢者・基礎疾患患者	0.5ml	1回	皮下注
GSK†	6ヶ月~9歳	0.25ml	1回	筋注
	10歳~成人	0.5ml	1回	筋注
ノバルティス	3歳~17歳	0.25ml	2回	筋注
	18歳~49歳	0.25ml	1回	筋注
	50歳以上	0.25ml	2回	筋注

* 著しく免疫反応が抑制されている者は2回接種も考慮

† 妊婦, 高齢者には接種が勧められていない

(注1) 製剤の容量: GSKは5ml (成人10回分), ノバルティスは6ml (成人17回分)

(注2) 保存可能期間: GSKは調整後24時間, ノバルティスは初回の薬液吸引後6時間, 国産は初回の薬液吸引後24時間

ウイルス2009に対しても反応したと考えられている。

おわりに

プロトタイプワクチンおよび2009インフルエンザワクチンの開発治験の背景と治験の結果を解説した。これらの治験結果から、プライミング効果が乏しいスプリットワクチンを用いている季節性インフルエンザワクチンの再考およびパンデミックに備える本邦インフルエンザワクチン製造体制の再考が指摘されている。

新しいワクチンの国内導入

パンデミックインフルエンザワクチン

プロトタイプワクチンと 2009 インフルエンザ A/H1N1 ワクチン

IHARA TOSHIAKI

庵原俊昭

◎国立病院機構三重病院小児科

要 旨 2009年にパンデミックを起こしたインフルエンザウイルスの亜型は A/H1N1 であるが、08/09 シーズンまで流行していた同じ亜型の A ソ連型と抗原性が大きく異なっている。多くの成人では 2009 インフルエンザ A/H1N1 ウイルス抗体は検出できないが、本邦の 2009 インフルエンザ A/H1N1 ワクチン研究では、13 歳以上の人はこのウイルスに対する免疫記憶があり、1 回接種でヨーロッパのインフルエンザワクチン評価基準を満たす免疫反応が認められた。

はじめに

20 世紀には新型インフルエンザウイルスのパンデミックを 3 回経験している¹⁾。いずれのパンデミック時にも、グローバルな情報交流やサーベイランスが不十分、インフルエンザワクチンの製造が困難、抗インフルエンザ剤や抗生剤などの薬剤が未開発や不十分などの理由で多くの死亡者が認められた。

ワクチンは毎年のインフルエンザ対策にとって効果的なツールの一つであり、パンデミック時にも重要な役割が期待されていた。2009 年 4 月にメキシコで 2009 インフルエンザ A/H1N1 ウイルスが出現するまでは、ニワトリからヒトに感染する A/H5N1、A/H7N7、A/H9N2 と抗原循環説による A/H2N2 が、新型インフルエンザウイルスの候補亜型として挙げられ、これらの亜型によるパンデミックに備えるワクチンとしてプロトタイプワクチンの開発が行われた。

本稿では、2009 インフルエンザ A/H1N1 ワクチンを含め各種インフルエンザワクチンについて

解説する。

■インフルエンザワクチンの種類 (表 1)

インフルエンザワクチンには、生ワクチンと不活化ワクチンがあり、不活化ワクチンは剤形により、全粒子ワクチン、スプリットワクチン、サブユニットワクチンに分類され、さらに不活化ワクチンには免疫を増強させるアジュバントを含むワクチンと含まないワクチンとがある。ウイルス全粒子をエーテル処理にてエンベロープに含まれる脂質成分を取り除いたワクチンがスプリットワクチンであり、本邦では HA (hemagglutinin, 赤血球凝集素) ワクチンと呼ばれている。HA を精製したワクチンがサブユニットワクチンであり、ウイルス全粒子をダイタージェント処理後、精製して作製する方法と、バキュロウイルスベクターを用いて HA 遺伝子をカイコ由来細胞に挿入し、製造された蛋白を精製して作製する方法とがある。

インフルエンザワクチンに使用されるアジュバントとしては、水酸化アルミやリン酸アルミなど

表1 インフルエンザワクチンの製造方法と剤形

- 1) ウイルス増殖方法またはHA製造方法
 - ・ウイルス増殖：発育鶏卵，培養細胞（Vero細胞，MDCK細胞）
 - ・HA製造：カイコ由来細胞（HA遺伝子の挿入細胞）
- 2) ワクチンの剤形
 - ・生ワクチン
 - ・不活化ワクチン
 - 全粒子ワクチン
 - スプリットワクチン
 - サブユニットワクチン
 - ビロゾームワクチン
- 3) アジュバント添加（不活化ワクチンのみ）
 - ・なし
 - ・あり：アルミアジュバント（水酸化アルミ，リン酸アルミ）
 - スクワレン系アジュバント*（MF59，AS03，AF03）

HA：ヘマアグルチニン

*：oil in water (o/w) アジュバントとも呼ばれている

のアルミアジュバントと，サメ肝油由来のスクワレン系アジュバントがある．ノバルティスが開発したMF59やグラクソ・スミスクライン（GSK）が開発したAS03はスクワレン系アジュバントである．スクワレン系アジュバントを含むインフルエンザワクチンには界面活性剤が含まれており，ウイルスの剤形はスプリットである．

■季節性インフルエンザワクチン

毎年インフルエンザ流行前に接種するワクチンが季節性インフルエンザワクチンであり，Aソ連型（A/H1N1），A香港型（A/H3N2），B型の3種類が含まれている．世界のインフルエンザセンターからの流行情報を集め，毎年，南半球用と北半球用のワクチン株が決定されている．接種する季節性インフルエンザワクチンのHA量は各株15μg/doseである．

全粒子ワクチンを用いているハンガリーなど一部の国を除き，本邦を含め多くの国はスプリットワクチンを使用している．MF59を含むワクチンは，ヨーロッパでは高齢者用季節性インフルエンザワクチンとして認可されており，発育鶏卵で増

殖させたウイルスを用いている．スプリットワクチンは，接種部位の局所反応や発熱率は低く，ブースター効果は優れているものの，初めて接種する人に免疫記憶を誘導する力（プライミング）が弱い欠点がある^{2,3)}．

インフルエンザワクチンのヨーロッパの評価基準を表2に示した．プロトタイプワクチンを含め世界各国のインフルエンザワクチンの免疫原性の評価には，この基準が用いられている．なお，ヨーロッパの季節性インフルエンザワクチンは，毎年臨床研究を行い，評価基準を満たすことを確認してから市販されているが，本邦では季節性インフルエンザワクチンのヒトにおける免疫原性試験は，発売前の審査項目に含まれていない．

■プロトタイプワクチン

新型インフルエンザウイルスとして出現すると予測される亜型を用い，パンデミックに備えるワクチンとして2009年4月以前に開発されたのが，プロトタイプワクチンである．開発に当たっては，パンデミックを起こした時に感染者が重症化するリスクが高いと考えられていたA/H5N1が用いられた．

プロトタイプワクチンに必要な要素は，多くの人は新型インフルエンザウイルスに対する免疫を持たないため，高いプライミング効果と，ワクチン株と流行株の免疫原性が異なっても，ワクチンにより誘導された免疫が流行株にも反応する広い交差免疫性である．現行スプリットワクチンは期待される効果が低いとして，新たに本邦で開発されたのが沈降インフルエンザワクチンH5N1である⁴⁾．インフルエンザウイルス全粒子を用い，水酸化アルミをアジュバントとして加えている．中国，ハンガリーが開発したワクチンも日本と同様の組成である^{5,6)}．いずれもワクチン製造時にアルミアジュバントとウイルス全粒子を反応させているのが特徴である．一方，ノバルティスやGSKが開発したプロトタイプワクチンは，スクワレン系アジュバントが添加されたワクチンであ