

表2 インフルエンザワクチン免疫原性の評価基準 (EMEA)

	18~60 歳	≥61 歳
抗体陽転率 (seroresponse rate)	≥40%	≥30%
抗体増加率 (GMT ratio, GMR)	≥2.5 倍	≥2 倍
抗体陽性率 (seropositive rate)	≥70%	≥60%

EMEA：欧州医薬品庁

GMT：geometric mean titer（幾何平均抗体価），GMR：geometric mean ratio

1) 抗体陽転率：「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) 抗体増加率（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) 抗体陽性率：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3 2009 インフルエンザ A/H1N1 ワクチンの成人治験成績（日本）

	日本製ワクチン	輸入ワクチン	
		GSK	ノバルティス
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	15 μg	3.75 μg	3.75 μg
アジュバント	なし	AS03	MF59
開発目的	季節性対策	パンデミック対策	パンデミック対策
ワクチンの性状	水様・透明	アジュバント液と混合*2	乳白濁
接種方法	皮下注	筋注	筋注
免疫 プライミング	劣る	優れている	優れている
ブースティング	あり	あり	あり
抗体陽転率	73.5%	94.0%	78.6%
抗体保有率	78.6%	95.0%	80.6%
GMR*1	9.3	26.3	12.8
注射部位の疼痛/腫脹	36%/18%	98%/17%	68%/3%
発熱/頭痛	1%/12%	4%/35%	3%/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）

*1：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から作表

*2：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

る。高いプライミング効果が認められているが、臨床反応の出現頻度はアルミアジュバントを加えたプロトタイプワクチンよりも高率である⁷⁻⁹⁾。

■2009 インフルエンザ A/H1N1 ワクチン

1. ワクチン製造株

2009年5月に分離したカリフォルニア株のHAとneuraminidase (NA)を、発育鶏卵での増殖が優れているA/PR8株(A/H1N1亜型)に組み込んだウイルスをワクチン株として用いてい

る。現在までのところ、HA抗原レベルでは、ワクチン株とパンデミック流行株との間に抗原性の変異は認められていない。

2. 国産ワクチンと輸入ワクチン（表3）

本邦で開発されたプロトタイプワクチンである沈降インフルエンザワクチンは小児への適応がないため、小児から高齢者まで広い年齢層で使用するために、本邦では季節性インフルエンザワクチンの剤形であるスプリットワクチンが、2009イ

表4 2009 インフルエンザ A/H1N1 ワクチン (スプリット型*) の免疫反応 (HI 抗体)

	オーストラリア		中国 18~60 歳	イギリス 18~50 歳	米国 18~64 歳	日本 20~59 歳
	18~49 歳	50~64 歳				
接種前						
人数	58	62	660	25	150	98
陽性率 (≥1:40)	32.8%	27.4%	4.3%	4.0%	26%	8.2%
GMT	18.3	15.0	6.9	6.9	21.9	7.9
1 回接種後						
人数	58	62	660	25	145	98
陽性率	96.6%	93.5%	97.1%	67%	98%	78.6%
陽転率	77.6%	71.0%		67%	96%	73.5%
GMT	277.3	140.4	237.8	88.2	1,405	73.5
変化率	15.1	9.4	34.5	12.8	64.3	9.3
2 回接種後						
人数	55	62	660	25		98
陽性率	98.2%	98.4%	97.1%	78%		77.6%
陽転率	83.6%	80.6%		78%		71.4%
GMT	320.0	215.6	212.9	166.4		88.5
変化率	18.0	14.4	30.9	24.1		8.7

*: HA15 μg 接種

(文献 10, 14~17 から作表)

ンフルエンザ A/H1N1 ワクチンの製造に用いられた。スクワレン系アジュバントを承認していないオーストラリアや米国も、2009 インフルエンザウイルス対策としてスプリットワクチンを用いている。

一方、今回のパンデミックウイルスを新型インフルエンザウイルスとしてとらえたヨーロッパ各国やカナダでは、プロトタイプワクチンとして開発されたスクワレン系アジュバントを含むワクチンを2009 インフルエンザ A/H1N1 ワクチンとして市場に提供した^{10,11)}。本邦では GSK が開発したパンデミックワクチン (アレパンリックス, 通称 Q-Pan) とノバルティスが開発したパンデミックワクチンを輸入することになっている。アジュバントを含まないスプリットワクチンと比較し、いずれも免疫原性が優れている。なお、ノバルティス A/H1N1 ワクチンは MDCK 細胞で増殖させたウイルスを用いて製造されているが、その他の各国 2009 インフルエンザ A/H1N1 ワクチンは、発育鶏卵で増殖させたウイルスを用いて製造されている。

3. 接種回数

2009 インフルエンザ A/H1N1 ワクチンの接種回数を決めるに当たって問題となったのは、同じ H1N1 亜型である A ソ連型で誘導された免疫を持つ人に、2009 インフルエンザ A/H1N1 ワクチンを接種したときの免疫反応である。1 回接種後に二次免疫応答が認められるならば 1 回の接種で十分であり、多くの人に接種が可能となる。一方、1 回接種によって二次免疫応答が認められないならば、プライミングするために 2009 インフルエンザ A/H1N1 ワクチンの 2 回接種が必要となる。しかし、プロトタイプワクチン開発時の研究結果からアジュバントを含むワクチンならばプライミングは期待できるが、スプリットワクチンではプライミングが期待できず^{4~9,12,13)}、本邦のスプリット型 2009 インフルエンザ A/H1N1 ワクチンでは抗体反応が低いことが予測された。

日本を含むオーストラリア、中国、アメリカでのスプリット型 2009 インフルエンザ A/H1N1 ワクチンの研究結果によると、いずれも 1 回の接種でヨーロッパの評価基準を満たし、2 回目の接種

表5 2009 インフルエンザ A/H1N1 ワクチンの接種量と接種回数

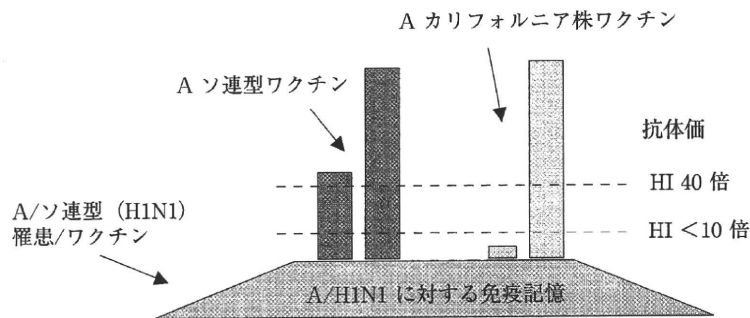
	年齢	接種量	接種回数	接種方法
国産ワクチン	<1 歳	0.1mL	2 回	皮下注
	1~5 歳	0.2mL	2 回	皮下注
	6~12 歳	0.3mL	2 回	皮下注
	13 歳以上	0.5mL	1 回	皮下注
	妊婦	0.5mL	1 回	皮下注
	高齢者・基礎疾患者	0.5mL	1 回* ¹	皮下注
GSK* ²	6 カ月~9 歳	0.25mL	1 回	筋注
	10 歳~成人	0.5mL	1 回	筋注
ノバルティス	3~17 歳	0.25mL	2 回	筋注
	18~49 歳	0.25mL	1 回	筋注
	50 歳以上	0.25mL	2 回	筋注

*¹: 著しく免疫反応が抑制されている者は2回接種も考慮

*²: 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



* 接種前 Aソ連型に対する抗体は検出され, 1回の接種で上昇し, Aカリフォルニア株に

対する抗体は接種前には検出されないが, 1回の接種で陽性レベル以上に上昇する

* 2009 インフルエンザ A/H1N1 ワクチン 1回接種は米国は10歳から, 日本は13歳から

図1 2009 インフルエンザ A/H1N1 ワクチンの免疫学的評価からみた免疫応答 (仮説)

を行っても明らかな免疫増強が認められなかった(表4)^{14~17)}。この結果を受け, アメリカやオーストラリアでは季節性インフルエンザワクチンと同じ接種方式で2009インフルエンザワクチン接種が開始されたが, 本邦では小児や妊婦へのワクチン接種成績を確認後に2009インフルエンザワクチンの接種量, 接種回数を確定した(表5)。本邦の年齢別2009インフルエンザワクチン接種量は, 季節性インフルエンザワクチンと同じである。なお, 今回のパンデミック騒動により妊婦へのインフルエンザワクチン接種が認可された。

本邦を含めた各国の治験結果から, Q-Panは

年齢にかかわらず1回接種であり, ノバルティスのワクチンは年齢により接種回数や接種量が異なっている(表5)。Q-Panは接種前にウイルス成分とアジュバントを混合させてから接種するが, ノバルティス A/H1N1 ワクチンは, すでにアジュバントと混合した状態で在庫されている(表3)。なお, 接種時の輸入ワクチンの外観はいずれも乳白濁であり, 筋注で接種する。

4. ワクチン後の免疫反応 (図1)

2009 インフルエンザ A/H1N1 ウイルスは, 1930年頃にヒトからブタに感染し, その後, ブ

タの間で感染が持続し、2009年にヒトへの感染性を身につけ、ヒトの間でパンデミックを起こしたウイルスであり、多くの80歳未満の人が抗体を持たないウイルスである⁸⁾。しかし、スプリットワクチン1回接種で二次免疫応答を認めたことは、世界中の10歳以上の多くの人が2009インフルエンザA/H1N1ウイルスに対する免疫記憶を有していたことを示している。図1にワクチン後の免疫応答を模式的に示した。Aソ連型に対しては接種前から抗体は陽性(HI抗体 \geq 40倍)であり、1回接種で抗体価が上昇することを、Aカリフォルニア株に対しては接種前の抗体は陰性であるが、1回接種で抗体価が陽性になることを示している。Aソ連型とカリフォルニア株との間に共通抗原性が認められており¹⁹⁾、Aソ連型の感染により誘導された免疫記憶がカリフォルニア株接種時の二次免疫応答に関与している。

5. 獲得した抗体の有効期間

A香港型の出現時、パンデミックウイルスと抗原性が大きく異なる変異ウイルスが出現したのは4年後である²⁰⁾。インフルエンザワクチン接種後の抗体価の減衰については十分に検討されていないが、今までのパンデミック出現後の罹患状況の調査から、パンデミック出現時にインフルエンザに罹患した人は、抗原性が大きく変異したウイルスが出現するまでは再罹患はしていない²¹⁾。1回の2009インフルエンザA/H1N1ワクチン接種により高い抗体価が誘導された人は、4年間は発症しないと予測されるが、今後の流行を注意深く見守る必要がある。

6. 今後のA/H1N1対策

現在のところ、予測されているインフルエンザウイルスの流行は、A/H1N1ではソ連型が消失し、カリフォルニア系が季節性インフルエンザウイルスになること、現在のA/H3N2(香港型)は消失せずに季節性インフルエンザウイルスとして残ること、B型は今までどおりビクトリア系と

ヤマガタ系がシーズンにより流行することである。この予測から、来シーズンの季節性インフルエンザワクチンはA/H1N1カリフォルニア系から1株、A/H3N2から1株、B型から1株選ばれた合計3株で構成され、このワクチンを用いて2009インフルエンザA/H1N1ウイルス対策が行われることになっている。

おわりに

2009年4月に出現した2009インフルエンザA/H1N1ウイルスは、全くの新型インフルエンザウイルスではなく、10歳以上の多くの人が免疫記憶を有していたウイルスであった。今回のパンデミックワクチンの剤形は、本邦や米国ではアジュバントを含まないスプリットワクチンであり、ヨーロッパではスクワレン系アジュバントを含むワクチンである。いずれのワクチンも免疫記憶がある人では、1回接種で効果的な二次免疫応答が期待される。

文 献

- 1) Morens DM, Fauci AS: The 1918 influenza pandemic: insights for the 21st century. *J Infect Dis* 195: 1018-1028, 2007.
- 2) Wright PF, Thompson J, Vaughn WK *et al.*: Trials of influenza A/New Jersey/76 virus vaccine in normal children: an overview of age-related antigenicity and reactogenicity. *J Infect Dis* 136: s731-s741, 1977.
- 3) Hampson AW: Vaccines for pandemic influenza. The history of our current vaccines, their limitations and the requirements to deal with a pandemic threat. *Ann Acad Med Singapore* 37: 510-517, 2008.
- 4) 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, 2009.
- 5) Wu J, Fang H, Chen J *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.
- 6) 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.
- 7) Leroux-Roels I, Borkowski A, Vanwollenghem T *et al.* : Antigen sparing and cross-reactive immunity with an adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine : a randomized controlled trial. *Lancet* 370 : 580-589, 2007.
 - 8) Levie K, Leroux-Roels I, Hoppnbrouwers 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.
 - 9) Stephenson I, Nicholson K, Hoshler K *et al.* : Antigenically distinct MF59-adjuvanted vaccine to boost immunity to H5N1. *N Engl J Med* 359 : 1631-1633, 2008.
 - 10) Clark TW, Pareek M, Hoschler K *et al.* : Trial of 2009 influenza A (H1N1) monovalent MF59-adjuvanted vaccine. *N Engl J Med* 361 : 2424-2335, 2009.
 - 11) グラクソ・スミスクライン : アレパンリックス (H1N1) 筋注添付文書.
 - 12) Treanor J, 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.
 - 13) Bresson J, Perronne C, Launay O *et al.* : Safety and immunogenicity of an inactivated split-virion influenza A/Vietnam/1194/2004(H5N1) vaccine : phase I randomized trial. *Lancet* 367 : 1657-1664, 2006.
 - 14) Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF *et al.* : Response to a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine. *N Engl J Med* 361 : 2405-2413, 2009.
 - 15) Zhu F, Wang H, Fang H *et al.* : A novel influenza A (H1N1) vaccine in various age groups. *N Engl J Med* 361 : 2414-2423, 2009.
 - 16) 伊藤澄信 : 新型インフルエンザワクチンに関する有識者との意見交換会 (平成 21 年 11 月 11 日), 資料 1
 - 17) Plennevaux E, Scheldon M, Blatter M *et al.* : Immune response after a single vaccination against 2009 influenza A H1N1 in USA : a preliminary report of two randomized controlled phase 2 trials. *Lancet* 375 : 41-48, 2010.
 - 18) CDC : Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR* 58 : 521-524, 2009.
 - 19) Greenbaum JA, Kotturi MF, Kim Y *et al.* : Pre-existing immunity against swine-origin H1N1 influenza viruses in the general human population. PNAS. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0911580106
 - 20) Pereira MS, Chakraverty P, Schild GC *et al.* : Prevalence of antibody to current influenza viruses and effect of vaccination on antibody response. *Br Med J* 4 : 701-703, 1972.
 - 21) Miller MA, Vibound C, Balinska M *et al.* : The signature features of influenza pandemics- implications for policy. *N Engl J Med* 10 : 1056/NEJMp0903906, 2009.

* * *

3. 沈降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

庵原 俊昭

国立病院機構三重病院小児科

H5N1 パンデミックに備え、世界各国でプライミング効果に優れたプロトタイプワクチンが開発された。本邦の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、初回の2回接種により優れたプライミング効果を認め、2年後に行った異なる株の追加接種により良好なブースティングと幅広い交差免疫が誘導され、副反応は容認される範囲であった。しかし、2009年4月以来パンデミックをおこしたのは、Aソ連型と抗原性が大きく異なる H1N1 であった。スプリットタイプの A(H1N1)2009 ウイルス単味ワクチンの1回接種により効果的なブースティングが認められ、多くの成人はこのウイルスに対する免疫記憶があることが示された。この結果から世界各国では季節性インフルエンザワクチンと同じ接種方式でこのワクチンの接種が行われた。なお今後の流行予測から 2010/11 シーズンの季節性インフルエンザワクチンに、A(H1N1)2009 ウイルス由来株が含まれることになった。

はじめに

2009年4月にメキシコで A (H1N1) 亜型であるブタ由来インフルエンザウイルス (swine-origin influenza virus, S-OIV) が出現しパンデミックを引き起こすまでは、人の間で流行している A (H1N1) および A (H3N2) 以外の A 型インフルエンザウイルス亜型が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ていた^{1,4)}。当時予測されていた亜型は、A (H2N2), A (H5N1), A (H7N7), A (H9N2) などであり、なかでもニワトリからヒトに感染したときの死亡率が高い A (H5N1) の出現が恐れられていた。

新型インフルエンザウイルス出現によるパンデミック対策として、種々の社会的対策や医学的対策があるが、ワクチンは効果的な医学的対策の一つである。本邦で (H5N1)

対策として開発された沈降インフルエンザワクチン H5N1 と、S-OIV (インフルエンザ A (H1N1) 2009 ウイルス) 対策として用いられたインフルエンザ A (H1N1) 2009 単味ワクチンの開発コンセプト、評価、今後について解説する。

1. ワクチンと免疫 (図 1)

ワクチンを接種するとまず抗原提示細胞がワクチン抗原を認識し、その情報を免疫未熟細胞に伝えると同時に活性化させ、免疫記憶細胞へと誘導させる。誘導された免疫記憶細胞は、免疫実行細胞を活性化させるとともに数を増加させ、最終的に免疫実行細胞の一つであるプラズマ細胞が抗体を産生し、同時に CD8+ 細胞は細胞傷害性 T リンパ球として働き、感染からの回復や感染防御に働いている。なお CD8+ 細胞が誘導できるのは、MHC クラス I による抗原提示が誘導できる生ワクチンだけである⁵⁾。

一度誘導された免疫記憶細胞は消失しないが、免疫実行細胞は適切な抗原刺激が続かないと数が減少し、時に抗体が検出されなくなる。抗体が陰性でも免疫記憶細胞が誘導されていると、1回の軽い刺激で免疫が増強される。免疫記憶がない状態 (ナイーブ) から免疫記憶細胞や免疫実行細胞を誘導することがプライミングであり、一度誘導されている免疫記憶細胞や免疫実行細胞を再活性化させることがブースティングである。不活化ワクチンでは最初に2ま

連絡先

〒514-0125

津市大里窪田町 357

国立病院機構三重病院小児科

TEL: 059-232-2531

FAX: 059-232-5994

E-mail: ihara@mie-m.hosp.go.jp

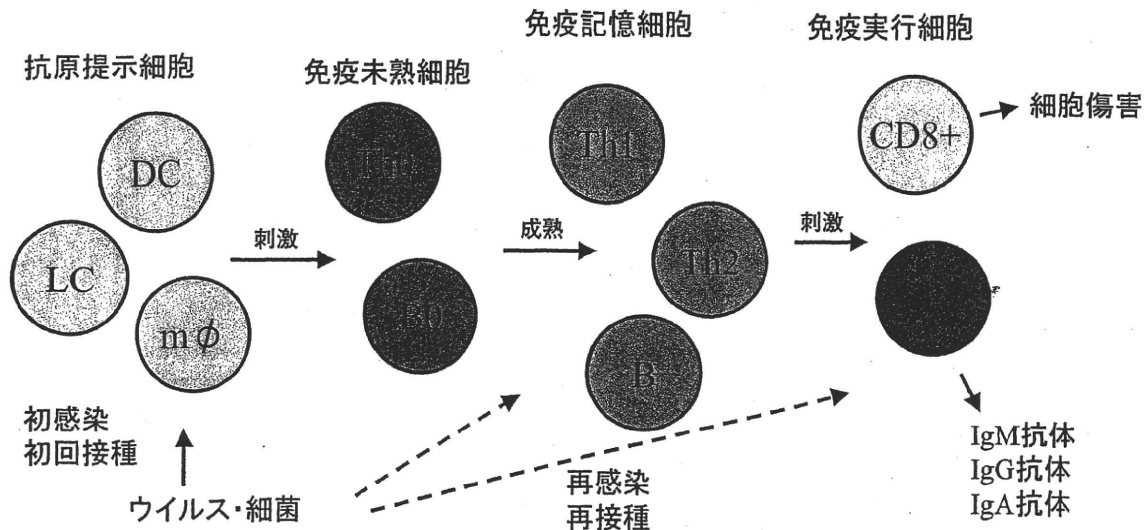


図1 感染・ワクチンと特異免疫の誘導

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，強い特異免疫力を誘導する
- 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

たは3回接種して免疫をプライミングさせ，4～6ヵ月後以降に再接種して免疫力を高めることが感染防御に大切である。不活化ワクチンを複数回接種して免疫を高めることを prime-boost と呼んでいる。

2. インフルエンザワクチンの種類

1) ワクチンの剖形

世界で使用されているインフルエンザワクチンには不活化ワクチンと生ワクチンがある。生ワクチンは，骨格となる温度変異株 (ts mutant) に流行株の hemagglutinin (HA) と neuraminidase (NA) をリアソートさせて製造される。ロシアや米国で使用されている。

不活化ワクチンは全粒子ワクチン，スプリットワクチン，サブユニットワクチン，ピロゾームワクチンに分類される。不活化したウイルス粒子を精製したワクチンが全粒子ワクチンであり，スプリットワクチンやサブユニットワクチンよりも免疫原性は優れているが，局所反応などの副反応の出現率が高い欠点がある。全粒子ワクチンの副反応に関与しているエンベロープ中の脂質層をエーテル処理にて取り除いたのがスプリットワクチンである。サブユニットワクチンは，ウイルス全粒子をデイタージェント処理後，または HA 遺伝子を組み込んだ培養細胞で作らせた HA を精製したワクチンである。ピロゾームに精製された HA と NA を吸着させたのがピロゾームワクチンである。本邦で使用されている HA ワクチンはスプリットワクチンである。

2) インフルエンザウイルス増殖方法

以前はインフルエンザウイルスの増殖に発育鶏卵が用いられていたが，近年サル腎臓由来 Vero 細胞やイヌ腎臓由来 MDCK 細胞がインフルエンザウイルス増殖に用いられるようになってきている^{6,7)}。

3) インフルエンザワクチンとアジュバント

主としてブースティングを期待する季節性インフルエンザワクチンには，一般的にアジュバントを含まない不活化ワクチンが使用されているが，ヨーロッパの一部の国は成人と比べ抗体反応が弱い高齢者に対し，MF59 を含むスプリットワクチンを用いている。

多くの免疫学的にナイーブな人に接種する A (H5N1) 対策用ワクチン (プロトタイプワクチン) には，プライミング効果を高めるためアジュバントが含まれている。日本，中国，オーストラリア，ハンガリーなどで開発されたワクチンには，アルミ系アジュバントが使用されている⁸⁻¹⁴⁾。前もってアルミ系アジュバントに抗原を吸着させておかないとプライミング効果は認められない^{6,15,16)}。一方，グラクソスミスクライン (GSK) やノバルティスが開発した A (H5N1) 対策用ワクチンには AS03 や MF59 などのスクワレン系アジュバントが含まれている¹⁷⁻¹⁹⁾。

3. A (H5N1) 対策用プロトタイプワクチン

1) 開発戦略

プロトタイプワクチンは多くの免疫を持たないヒトに接

表1 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) 抗体陽転率: 「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) 抗体増加率(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) 抗体陽性率: 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一項目以上満たすこと(EMEA)
 - ・プロトタイプワクチンでは, EMEA は三項目とも満たすこと, FDA は少なくとも一項目満たすことが条件

表2 株ごとの初回接種による免疫原性の評価*

		V株(1)		V株(2)		A株	I株
		L群	H群	L群	H群	H群	H群
抗体陽転率(%)	V株	44.7	70.9	65.1	80.5	1.0	20.0
	A株	nt	nt	nt	nt	94.0	54.0
	I株	nt	nt	nt	nt	12.0	87.0
抗体増加率(倍)	V株	2.6	4.7	3.7	5.1	1.4	2.0
	A株	nt	nt	nt	nt	11.4	3.1
	I株	nt	nt	nt	nt	1.6	9.4
抗体陽性率(%)	V株	56.7	85.1	25.5	52.3	0.0	15.0
	A株	nt	nt	nt	nt	77.0	55.0
	I株	nt	nt	nt	nt	3.0	74.0

*2回目接種21日後

V:ベトナム, A:安徽, I:インドネシア, nt: not tested

L群: HA蛋白量5μgを接種, H群: HA蛋白量15μgを接種

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, 開発に当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可能なこと, ②ワクチン株とパンデミック株とは一致しないことが予測されるため, ワクチン接種により幅広い交差免疫の誘導が可能なこと, ③短期間に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, などである³⁾.

2) 世界の開発状況

今までの開発状況をまとめると, ①アジュバントを添加せずに高い免疫原性を得るためには全粒子の方が優れており, スプリットワクチンでは1回45μg以上のHA蛋白量が必要なこと^{15,16,20,21)}, ②アルミ系アジュバントを用いるときは, 前もってウイルス抗原をアジュバントに吸着させること⁸⁻¹⁴⁾, ③アルミ系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^{10,12,13)}, ④スクワレン系アジュバントは油性のためデタージェントが入っており全粒子が用いられないこと, ⑤スクワレン系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^{7,17-19)}, ⑥アルミ系アジュバントおよびスクワレン系アジュバントを用いると, プライミング時でも交差免疫を誘導できるが, 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^{12,13,18)}, ⑦prime-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^{22-26,27,28)}, 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, ヨーロッパ共同体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1)²⁹⁾. 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広く赤血球凝集抑制(HI)法が用いられているが, プロトタイプワクチンではHI抗体測定方法が確立していないため, マイクロ中和(MN)法による免疫原性の評価が行われている.

3) 日本のプロトタイプワクチン(沈降インフルエンザワクチンH5N1)の開発

日本で開発された沈降インフルエンザワクチンH5N1は, 発育鶏卵で増殖させたウイルス全粒子を前もって水酸化ア

表3 沈降型インフルエンザワクチンの副反応 (%) (ベトナム株 H 群)

種類	皮下接種	筋肉内接種
副反応全体	92.4	75.3
注射部位反応		
紅斑	82.4	14.0
疼痛	69.4	71.3
そう痒感	61.2	8.0
腫脹	53.5	12.7
熱感	45.9	11.3
全身症状		
倦怠感	12.9	12.7
頭痛	2.0*	3.3

* 第 I 相試験

表4 インドネシア株・安徽株追加接種時の免疫原性の評価

ワクチン株	追加接種 7 日後			追加接種 21 日後		
	V 株	A 株	I 株	V 株	A 株	I 株
インドネシア株						
抗体陽転率 (%)	59.8	76.5	75.5	94.1	96.1	96.1
平均抗体価(GMT)	75.8	67.5	48.7	369.1	340.2	242.2
抗体増加率 (倍)	4.7	7.1	7.4	23.1	35.8	36.7
抗体陽性率 (%)	78.4	71.6	65.7	97.1	95.1	92.2
安徽株						
抗体陽転率 (%)	45.4	70.4	43.5	74.1	81.5	66.7
平均抗体価(GMT)	22.9	48.5	15.3	51.4	108.9	34.7
抗体増加率 (倍)	3.4	5.3	2.9	7.6	12.0	6.7
抗体陽性率 (%)	32.4	63.9	23.1	59.3	79.6	51.9

V:ベトナム, A:安徽, I:インドネシア

ルミニウムに吸着させたワクチンである。1回 5 μ g の HA 蛋白量 2 回接種で免疫記憶の誘導は可能であるが、初回接種では抗体価が低値なため、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 2)^{8,9)}。副反応の面では筋注よりも皮下注の方が局所反応の出現頻度は高かったが、許容される程度と頻度であった(表 3)。

日本では先ずベトナム株(クレード 1)を用いてプロトタイプワクチンが開発されたが、インドネシア株(クレード 2.1)および安徽株(クレード 2.3)を用いて製造されたプロトタイプワクチンも効果的なプライミング効果が認められている(表 2)¹⁰⁾。この結果は、日本の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株を用いて製造したとしても、効果的なプライミング効果が期待できることを示している。

4) プロトタイプワクチンと prime-boost

本邦の prime-boost 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²²⁾。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は陰性であったが、接種後 7 日目には抗体は検出され(二次免疫応答, anamnestic response)、接種後 21 日目には更に上昇していた(表 4)。また、初回ベトナム

株 5 μ g 接種群でも二次免疫応答が認められ、パンデミック対策として prime-boost で接種を行うならば、プライミング時の抗原量を節約することが可能と推察された(表 5)。

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株とは必ずしも一致しない。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が期待されている。本邦の検討を含め今までの報告によると、初回接種によって誘導される抗体は、交差免疫は認められるもののその抗体価は低値であり^{12,13,17,18)}、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の幅が広いことである²²⁻²⁸⁾。また、追加接種による交差免疫は、初回接種する株と追加接種する株が同じであっても異なっても誘導できるため、プロトタイプワクチンでプライミングしておき、パンデミック時にパンデミック株を追加接種することで、高い抗体価と幅広い交差免疫の誘導が期待され、実際的である。

5) プロトタイプワクチン H5N1 の今後

prime-boost により幅広い交差免疫が示されたことから、2009 年 4 月までは、希望者に前もって沈降インフルエンザワクチン 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

表5 初回接種群別の追加接種後の免疫原性の評価（接種後21日）*

接種株	指標	H群			追加接種21日後		
		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
安徽株							
	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HA15 μ gで2回接種，L群：初回接種をHA5 μ gで2回接種，安徽株接種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HA15 μ g接種する。

V株：ベトナム株，A株：安徽株，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

表6 本邦インフルエンザA(H1N1)2009 ワクチンの免疫原性

	接種量	
	15 μ g* (98人)	30 μ g* (100人)
接種前		
GMT	7.9	6.6
抗体陽性率	8.2%	3.0%
1回接種後		
抗体陽転率	73.5%	87.0%
GMT	73.5	137.4
抗体増加率(倍)	9.3	21.0
抗体陽性率	78.6%	88.0%
2回接種後		
抗体陽転率	71.4%	88.0%
GMT	88.5	116.3
抗体増加率(倍)	8.7	17.8
抗体陽性率	77.6%	88.0%

15 μ g 接種群は皮下注，30 μ g 接種群は筋注

* HA タンパク量

いたが、一方ではパンデミックをお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の接種に慎重な意見もあった³⁰⁾。S-OIVパンデミック後の2010年6月時点では、沈降新型インフルエンザワクチンH5N1の事前接種は開始されていない。

4. インフルエンザA(H1N1)2009単味ワクチン (新型インフルエンザH1N1ワクチン)

1) 開発のコンセプト

A(H5N1)ワクチンの開発経験から、初回接種により効果的なプライミングを誘導させるためには、①アルミ系アジュバントに吸着させた全粒子ワクチンを用いるか、②スプリットワクチンにスクワレン系アジュバントを添加するか、③スプリットワクチン単独ならばHAタンパク量45 μ g以上を接種するか、④全粒子ワクチン単独ならばHA蛋白量

15 μ g以上を接種するかである。

S-OIV対策用ワクチンで問題となったのは、今回のパンデミック株が全くの新型であるのか、同じH1N1亜型であるAソ連型と交差免疫があるのかの判断であった。今回のパンデミック株を新型と判断したヨーロッパのメーカーは、(H5N1)ワクチンと同様にスクワレン系アジュバントを含んだA(H1N1)2009単味ワクチンを開発した^{31,32)}。一方、スクワレン系アジュバントを認可していない米国、オーストラリア、中国などはスプリットワクチンの剤形でA(H1N1)2009単味ワクチンを製造した³³⁻³⁷⁾。本邦では、沈降インフルエンザワクチンH5N1は小児への安全性が確立していないこと、H5N1を(H1N1)2009ウイルスに代えると新たな治験が必要なこと、すべてのメーカーで沈降インフルエンザワクチン製造が承認されていないことなどから、単味スプリットワクチンを製造した。

表7 本邦インフルエンザ A(H1N1)2009 ワクチンの安全性の検討

HA タンパク量	1 回接種後		2 回接種後	
	15 μ g (100人)	30 μ g (100人)	15 μ g (100人)	30 μ g (100人)
局所反応				
全体	57 %	33 %	57 %	31 %
発赤	38 %	6 %	37 %	3 %
腫脹	18 %	3 %	22 %	2 %
疼痛	36 %	30 %	36 %	29 %
熱感	23 %	8 %	15 %	6 %
かゆみ	21 %	7 %	24 %	3 %
全身反応				
発熱	1 %	4 %	2 %	4 %
体調変化	27 %	28 %	23 %	23 %
頭痛	12 %	18 %	12 %	12 %
倦怠感	20 %	20 %	12 %	11 %

15 μ g 接種群は皮下注, 30 μ g 接種群は筋注

表8 A(H1N1)2009 スプリットワクチン*の免疫原性 (HI 抗体)

	オーストラリア		中国	イギリス	USA	日本
	18~49歳	50~64歳	18~60歳	18~50歳	18~64歳	20~59歳
接種前						
人数	58	62	660	25	150	98
GMT	18.3	15.0	6.9	7.1	21.9	7.9
抗体陽性率	32.8%	27.4%	4.3%	12.0%	26%	8.2%
1 回接種後						
人数	58	62	660	25	145	98
抗体陽転率	77.6%	71.0%	52%	96%	73.5%	
GMT	277.3	140.4	237.8	95.6	1405	73.5
抗体増加率	15.1	9.4	34.5	13.5	64.3	9.3
抗体陽性率	96.6%	93.5%	97.1%	63%	98%	78.6%
2 回接種後						
人数	55	62	660	25		98
抗体陽転率	83.6%	80.6%		74%		71.4%
GMT	320.0	215.6	212.9	194.3		88.5
抗体増加率	18.0	14.4	30.9	27.4		8.7
抗体陽性率	98.2%	98.4%	97.1%	74%		77.6%

*15 μ g 接種群

(文献 31,33,34,35,37 より作図)

2) 臨床研究のデザイン

臨床研究計画時, A (H1N1) 2009 ウイルスが A ソ連型と交差免疫があれば, 多くの人で A (H1N1) 2009 ウイルスに対する抗体が検出されなくても A ソ連型罹患により免疫記憶が誘導されており, スプリットワクチン 1 回接種で効果的な免疫が誘導できるが, A ソ連型との交差免疫がなければ, スプリットワクチン 15 μ g を 2 回接種しても効果的なプライミングが誘導できないと予測された。この結果多くの国で行われたスプリットタイプの (H1N1) 2009 ワクチン治験は, 1 回量 15 μ g と 30 μ g を 2 回接種し, 免疫原性と安全性をみるものであった。

3) スプリットワクチンの臨床研究

(H1N1) 2009 単味ワクチンを成人に接種した国立病院機

構の研究によると, 15 μ g 接種群では, 接種前の抗体保有率 (HI 抗体 \geq 40 倍の割合) が 8.2% であったのに対して 1 回接種後 78.6%, 30 μ g 接種群では, 接種前の抗体保有率が 3.0% であったのに対して 1 回接種後 88.0% と, いずれの接種量でも 1 回の接種で EMEA の評価基準を満たし, 更に平均抗体増加率, 抗体陽転率も基準を満たしていた。さらに計画通り初回接種 3 週後に 2 回目接種を行ったが, 効果的な免疫賦活は認められなかった (表 6)³⁷⁾。なお, 2 回の接種による副反応は容認される範囲であった (表 7)。

オーストラリア, 中国, 米国などで行われたスプリットワクチンの免疫原性の結果を表 8 に示した^{31,33-35,37)}。本邦の結果と同様に 1 回の接種で効果的な二次免疫応答が認められ, 一部の結果を除き 2 回目接種による効果的な免疫増

表9 アジュバント添加インフルエンザ A(H1N1)2009 ワクチンの免疫原性 (HI 抗体)

HA タンパク量	ノバルティス				GSK	
	MF59 添加		MF59 なし		AS03 添加	AS03 なし
	3.75 μ g	7.5 μ g	7.5 μ g	15 μ g	5.25 μ g	21 μ g
接種前						
人数	25	26	25	25	56	61
GMT	6.9	6.1	5.1	7.1	10.6	11.7
陽性率 ($\geq 1:40$)	4%	12%	4%	12%	12.5%	13.1%
1 回接種後						
人数	25	26	25	25	56	61
抗体陽転率	88%	73%	72%	52%	98.2%	95.1%
GMT	199.1	157.4	96.1	95.6	541.7	530.5
抗体増加率	29.7	25.9	18.9	13.5	51.3	45.3
抗体陽性率	92%	77%	72%	63%	98.2%	98.4%
2 回接種後						
人数	25	26	25	25	56	61
抗体陽転率	92%	92%	79%	74%	98.2%	95.1%
GMT	305.4	321.3	116.6	194.3	541.7	530.5
抗体増加率	45.6	53.0	22.9	27.4	51.3	45.3
抗体陽性率	100%	92%	79%	74%	98.2%	98.4%

GSK : グラクソスミスクライン

(文献 31,32 より作図)

強は認められなかった。スプリットワクチン臨床研究の結果から、多くの成人は A ソ連型罹患により (H1N1) 2009 ウイルスに対する免疫記憶は誘導されており、小児、妊婦、高齢者に対しても季節性ワクチンと同じ接種方式で (H1N1) 2009 ワクチンを接種すると効果的な免疫誘導が期待されると推察された。実際 10 歳以上 (本邦では 13 歳以上) 小児、妊婦、高齢者とも 1 回の接種で効果的な免疫誘導が認められている^{36,38,39)}。

4) スクワレン系アジュバント入りワクチンの臨床研究

スクワレン系アジュバントである AS03 および MF59 入りワクチンの成人における臨床研究では、アジュバントを加えると少ない抗原量で、1 回の接種でブースティングが認められるものの、アジュバントを加えない通常量の HA 蛋白質量で誘導される免疫効果と同等であった (表 9)^{31,32)}。しかし、局所の副反応出現頻度は、アジュバント入りの方がアジュバントを含まないワクチンよりも高い傾向が認められている。なお、HI 抗体価は報告ごとに異なっているが、インフルエンザウイルスに対する標準血清がないため、施設間の抗体価を比較し、論ずることは危険である。

5) (H1N1) 2009 ウイルスの流行と (H1N1) 単味ワクチンの今後

2010 年 6 月現在、(H1N1) 亜型はソ連系が消失しカリフォルニア系が季節性となり、(H3N2) 亜型は香港型が持続し、B 型はビクトリア系とヤマガタ系がシーズンに応じて流行すると予測されている。この結果、WHO が推奨する 2010/11 シーズンの季節性インフルエンザワクチンに、

(H1N1) はカリフォルニア系が、(H3N2) は、昨シーズンに用いた A/ウルクアイ/716/2007 と抗原性が大きく異なる A/Perth /16/2009 類似株が、B 型にはビクトリア系が用いられることになっている。なお、A 香港型出現時、パンデミックをおこした株から大きく変異した株が出現したのは 4 年後である⁴⁰⁾。ウイルス変異の面からは、パンデミック出現後 3 年間はカリフォルニア系のワクチン接種で誘導された抗体は効果が持続すると予測される。また、ワクチン接種で誘導された抗体は数ヶ月間しか持続しないという意見もあるが、(H5N1) ワクチンの研究によると、ブースティングされた抗体は少なくとも 6 ヶ月間以上陽性が維持されている²⁸⁾。現在 (H1N1) 2009 ワクチンにより誘導された抗体の持続についての研究が行われており、結果が待たれている。

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、優れたプライミング効果があり、prime-boost で接種すると高いブースター効果と幅広い交差免疫が認められているが、H5N1 がパンデミックをお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。一方、パンデミック (H1N1) 2009 ウイルスは全くの新型ウイルスではなく、多くの人で抗体は検出できないが、多くの方は免疫記憶を持っているウイルスであり、(H1N1) 2009 単味ワクチンを季節性インフルエンザワクチンと同じ方式で接種したところ良好な免疫反応が認められた。

文 献

- 1) Novel swine-origin influenza A (H1N1) virus investigation team: Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 360:2605-15, 2009
- 2) CDC: Updates: Novel influenza A (H1N1) virus infection-Mexico, March-May, 2009. *MMWR* 58:585-589, 2009
- 3) Hayden FG, Howard WA, Palkonyay L, Kieny MP: Report of the 5th meeting on the evaluation of pandemic influenza prototype vaccines in clinical trials: World Health Organization, Geneva, Switzerland, 12-13 February 2009. *Vaccine* 27: 4079-4089, 2009
- 4) Uyeki TM: Human infection with highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus: review of clinical issues. *Clin Infect Dis* 49:279-90, 2009
- 5) 中山哲夫: ワクチンと免疫. *小児科臨床ピクシス* 4:14-17, 2008
- 6) Ehrlich HJ, Muller M, Oh HML, Tambyah PA, Joukhadar C, Montomoli E, Fisher D, Berezuk G, Fritsch S, Low-Baselli A, Vartian N, Bobrovsky R, Pavlova BG, Pollabauer EM, Kistner O, Noel Barrett P: A clinical trial of whole-virus H5N1 vaccine derived from cell culture. *N Engl J Med* 358:2573-84, 2008
- 7) Keitel W, Groth N, Lattanzil M, Praus M, Hibert AK, Borkowski A, Tsai TF: Dose ranging of adjuvant and antigen in a cell culture H5N1 influenza vaccine: safety and immunogenicity of a phase 1/2 clinical trial. *Vaccine* 28:840-848, 2010
- 8) 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
- 9) 日本医師会治験促進センター: KIB-PIA02 の健康成人を対象とした検証的試験治験総括報告書, 2007
- 10) 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
- 11) Lin J, Zhang J, Dong X, Hanhua-Fang, Chen J, Su N, Gao Q, Zhang Z, Liu Y, Wang Z, Yang M, Sun R, Li C, Lin S, Ji M, Wang X, Wood J, Feng Z, Wang Y, Yin W: Safety and immunogenicity of an inactivated adjuvanted whole-virion influenza A (H5N1) vaccine: a phase I randomized controlled trial. *Lancet* 368: 991-997, 2006
- 12) Wu J, Fang H, Chen J, Zhou J, Feng Z, Li C, Qiu Y, Liu Y, Lu M, Liu L, Dong S, Gao Q, Zhang X, Wang N, Yin W, Dong X: 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
- 13) Fazekas G, Martosne-Mendi R, Jankovics I, Szilvasy I, Vajo Z: 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
- 14) Nolan TM, Richmond PC, Skeijo MV, Pearce G, Harte G, Formica NT, Hoschler K, Bennet J, Ryan D, Papanoum K, Bassler RL, Zambon MC: 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
- 15) Bresson J, Perronne C, Launay O, Gerdil C, Saville M, Wood J, Hoschler K, Zambon M: Safety and immunogenicity of an inactivated split-virion influenza A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vaccine: phase I randomised trial. *Lancet* 367: 1657-1664, 2006
- 16) Keithel WA, Cambell JD, Treanor JJ, Walater EB, Parel SM, He F, Noah DL, Hill HI: 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
- 17) Leroux-Roels I, Borkowski A, Vanwollenghem T, Drame M, Clement F, Hons E, Devaster J, Leroux Roels G: Antigen sparing and cross-reactive immunity with an adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine: a randomized controlled trial. *Lancet* 370: 580-589, 2007
- 18) Levie K, Leroux-Roels I, Hoppnbrouwers K, Kervyn A, Vandermeullen C, Forgius S, Leroux-Roels G, Pichot S, Kusters I: An adjuvanted, low-dose, pandemic influenza A (H5N1) vaccine candidate is safe, immunogenic, and induces cross-reactive immune response in healthy adults. *J infect Dis* 198: 642-649, 2008
- 19) Bernstein DI, Edwards KM, Dekker CL, Beishe R, Talbot HKB, Graham IL, Noah DL, He F, Hill H: Effects of adjuvants on the safety and immunogenicity of an avian influenza H5N1 vaccine adults. *J Infect Dis* 197:667-75, 2008
- 20) Treanor J, Cambell JD, Zangwill KM, Rowe T, Wolff M: Safety and immunogenicity of an inactivated subvirion influenza A (H5N1) vaccine. *N Engl J Med* 354 1343-1351, 2006
- 21) Beigel JH, Voell J, Hugng C, Burbelo PD, Lane C: Safety and immunogenicity of multiple and higher doses of an inactivated influenza A/H5N1 vaccine. *J Infect Dis* 200:501-9, 2009
- 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
- 23) Goji NA, Nolan C, Hill H, Wolff M, Noah DL, William TB, Rowe T, Treanor JJ: 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* 196 635-641, 2008
- 24) Stephenson I, Nicholson K, Hoschler K, Zambon MC, Hancock K, DeVos J, Katz JM: Antigenically distinct MF59-adjuvanted vaccine to boost immunity to H5N1. *N Engl J Med* 359: 1631-1633, 2008
- 25) Lin J, Li C, Wang X, Su W, Liu Y, Qiu Y, Yang M, Chen J, Fang H, Dong X, Yin W, Feng Z: Antibody persistence after 2-dose priming and booster response to :

- third dose of an inactivated, adjuvanted, whole-virion H5N1 vaccine. *J Infect Dis* 199: 184-187, 2009
- 26) Zangwill K, Treanor JJ, Cambell JD, Noah DL, Ryea J: 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
- 27) Schwarz TF, Horacek T, Knuf M, Damman H, Roman F, Drame M, Gillard P, Jilg W: Single dose vaccination with AS03-adjuvanted H5N1 vaccines in a randomized trial induces strong and broad immune responsiveness to booster vaccination in adults. *Vaccine* 27:6284-90, 2009
- 28) Leroux-Roels I, Roman F, Forgius S, Maes C, Boever F, Drame M, Gillard P, van der Most R, Van Mechelen M, Hanon E, Leroux-Roels G: Priming with AS03-adjuvanted H5N1 influenza vaccine improves the kinetics, magnitude and durability of the immune response after a heterologous booster vaccination: an open non-randomised extension of a double-blind randomises primary study. *Vaccine* 28:849-57, 2010
- 29) 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
- 30) 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
- 31) Clark CW, Pareek M, Hoschler K, Dillon H, Nicholson KG, Groth N, Stephenson I: Trial of 2009 influenza A (H1N1) monovalent MF59-adjuvanted vaccine. *N Engl J Med* 361:2424-35, 2009
- 32) Roman F, Vaman T, Gerlach B, Markendorf A, Gillard P, Devaster J: Immunogenicity and safety in adults of one dose of influenza A H1N1v 2009 vaccine formulated with and without AS03A-adjuvant: preliminary report of an observer-blind, randomised trial. *Vaccine* 28:1749-45, 2010:
- 33) Geenberg ME, Lai MH, Hartel GF, Wichems CH, Gittleson C, Bennet J, Dawson G, Hu W, Leggio C, Washington D, Basser RL: Response to a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine. *N Engl J Med* 361: 2405-13, 2009
- 34) Zhu F, Wang H, Fang H, Yang J, Lin X, Liang X, Zhang X, Pan H, Meng F, Hu Y, Liu W, Li C, Li W, Zhang X, Hu J, Peng W, Yang B, Xi P, Wang H, Zheng J: A novel influenza A (H1N1) vaccine in various age group. *N Engl J Med* 361:2414-23, 2009
- 35) Plennevaux E, Sheldon E, Blatter M, Reeves-Hoche M, Denis M: Immune response after a single vaccination against 2009 influenza A H1N1 in USA: a preliminary report of two randomized controlled phase 2 trials. *Lancet* 375:41-48, 2010
- 36) Liang X, Wang H, Wang J, Fang H, Wu J, Zhu F, Li R, Xia S, Zhao Y, Li F, Yan S, Yin W, An K, Feng D, Cui X, Qi F, Ju C, Zhang Y, Guo Z, Chen P, Chen Z, Yan K, Wang Y: Safety and immunogenicity of 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccines in China: a multicentre, double-blind randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 375: 56-66, 2010
- 37) 伊藤澄信：新型インフルエンザワクチンに関する有識者との意見交換会（平成 21 年 11 月 11 日），資料 1
- 38) 厚生労働省：新型インフルエンザワクチンに関する有識者との意見交換会（平成 21 年 11 月 11 日），会議資料
- 39) CDC: Update on influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines. *MMWR* 58: 1100-1101, 2009
- 40) Pereira MS, Chakraverty P, Schild GC, Coleman MT, Dowdle WR: Prevalence of antibody to current influenza viruses and effect of vaccination on antibody responses. *Br Med J* 4,701-703, 1972

Evaluation of alum-adjuvanted whole virus influenza vaccine and future aspects of influenza A (H1N1) 2009 vaccine

Toshiaki IHARA

National Hospital Organization Mie National Hospital, Department of Pediatrics
357 Ohsato-Kubota, Tsu, Mie, 514-0125, Japan
ihara@mie-m.hosp.go.jp

For preparedness of H5N1 pandemic, several types of influenza prototype vaccine have been developed in several countries. Alum-adjuvanted whole virus influenza vaccine, which has been developed in Japan, had excellent priming effect after two doses, and the third shot of the heterologous strain to the subjects primed two years previously elicited strong and broad cross immunity. Moreover, solicited local and general reactions were acceptable. However, influenza A (H1N1) 2009 virus, which had much different antigenicity from A Russia lineage, was detected in April 2009 and developed pandemic. According to clinical studies of (H1N1) 2009 monovalent vaccine in adults, split vaccine could induce appropriate secondary immune responses after one dose. These results suggested that adults had immune memory to (H1N1) 2009 virus, and that vaccination strategy to this virus was efficient by using seasonal influenza vaccination strategy. Additionally, since WHO speculates (H1N1) 2009 virus could be endemic in near future, the (H1N1) 2009 virus-derived strain is included in the 2010/11 seasonal influenza vaccine.



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

独立行政法人国立病院機構三重病院 小児科

い はら とし あき
庵 原 俊 昭



はじめに

我々人類は20世紀に三度のインフルエンザパンデミックを経験した(表1)¹⁾。歴史上パンデミックは10~40年ごとに認められていたため、1968年にA香港型(H3N2亜型)が出現して30年経過する頃から、インフルエンザパンデミックを予測する声が上がっていた。新型インフルエンザウイルスとして、当初は1997年以来ニワトリからヒトに感染し、感染したときの病原性が高いA(H5N1)が恐れられていたが、2009年にパンデミックを起こしたのはAソ連型と同じ亜型のH1N1であった²⁾³⁾。新型インフルエンザウイルスとインフルエンザワクチンについて解説する。



I. 新型インフルエンザウイルスと 新型インフルエンザ

古来インフルエンザとは、「突然流行が始まる突然の高熱、関節痛、頭痛をきたす疾患」であった。1932年インフルエンザウイルスが分離されて以来、「突然の高熱、関節痛、頭痛症状」は、インフルエンザ様症状(influenza like illness, ILI)と呼ばれるようになった。インフルエンザウイルス感染に

よるILIがインフルエンザである。なお、インフルエンザウイルスに感受性の高いMDCK細胞の発見や分子ウイルス学の進歩により、インフルエンザウイルスが感染したとしても、すべての人がILIを発症することがないこともわかってきている。

本邦では「新型インフルエンザ」を、「新型インフルエンザウイルス」の意味と、「新型インフルエンザウイルス感染による臨床症状」の意味の両方で使用しているため、今も「新型インフルエンザ」の概念が混乱している。一方、欧米では2009年に出現したのは「novel influenza virus」と、ウイルスであることを明記している。新型であろうと旧型であろうと、インフルエンザウイルスがヒトに感染して出現する臨床症状はILIである。過去から現在まで、ILIと異なる新しい病型を発症させる新しいインフルエンザウイルスは出現していない。



II. 新型インフルエンザウイルスの 定義

インフルエンザウイルスは核蛋白の違いで、A型、B型、C型の三種類に分類され、ヒトにILIを起こすのはA型とB型である。B型インフルエンザウイルスの自然宿主はヒトだけであるが、A型インフルエンザ

表1 インフルエンザウイルスとインフルエンザワクチンの歴史

1932年	ヒトインフルエンザウイルス (A/H1N1) の分離
1940年	インフルエンザウイルス B 型の分離
1940年代	不活化インフルエンザワクチン (全粒子) の開発
1957年	アジアかぜ (A/H2N2) の流行
1962年	全粒子不活化ワクチンによる学童への集団接種の導入 (接種勧奨)
1968年	香港かぜの (A/H3N2) の流行
1972年	スプリットワクチン (HA ワクチン) の実用化
1976年	学童集団接種を予防接種法に規定 (定期接種) 米国で swine 由来インフルエンザウイルスの出現とワクチン接種問題 (高頻度の GBS 発症)
1977年	A ソ連型 (A/H1N1) の流行
1980年代	欧米ではハイリスク者への接種を勧奨
1987年	接種の判断は個人 (保護者) の意志に委ねる (厚生省通知)
1994年	予防接種法改正により学童への接種は任意接種へ
1990年代後半	インフルエンザによる高齢者の死亡や小児の脳症がメディアで話題
1997年	ホンコンで A/H5N1 の人への感染
2001年	高齢者と60歳以上の基礎疾患を有する人への定期接種 (二類定期接種)
2007年	沈降インフルエンザワクチン H5N1 の開発
2009年	A/H1N1 パンデミックウイルスの出現

GBS: ギラン・バレー症候群

ウイルスの自然宿主はカモであり, このウイルスはすべての鳥類や哺乳類に感染している。カモのインフルエンザウイルスにはヘマグルチニン (hemagglutinin, HA) が16種類, ノイラミニダーゼ (neuraminidase, NA) が9種類あり, 144種類の亜型が存在する。自然界では鳥類や哺乳類のインフルエンザウイルスが交雑して存在し, その一部がニワトリやブタを介してヒトに感染する。

2009年4月までの新型インフルエンザウイルスの定義は, 「現在ヒトの間で流行している亜型 (H1N1 と H3N2) 以外の効率よくヒトヒト感染する亜型のインフルエンザウイルス」であり, 「多くのヒトは特異免疫を持たないためパンデミックをおこす」と注意喚起されていた。この当時候補に挙がっていた亜型は, ニワトリからヒトに感染していた A (H5N1), A (H7N7), A (H9N2) や抗原循環説の考えによる A (H2N2) などであった。なかでも1997年以来世界各地で

ヒトへの感染が認められた, ニワトリに強い病原性を示す高病原性トリインフルエンザウイルス (highly pathogenic avian influenza virus, HPAIV, A (H5N1) 亜型) は, ヒトに感染したときの致死率が60%と高いことから, 世界各国で対策が検討されていた⁴⁾。

2009年4月にパンデミックを起こしたインフルエンザウイルスは, ブタ由来の A (H1N1) ウイルス (swine-origin influenza virus, S-OIV) であり, 世界保健機関 (WHO) の定義と異なるものであった。しかし, 多くのヒトでこのウイルスに対する抗体が検出されなかったことから, 出現当初は新型インフルエンザウイルス (novel influenza virus) と考えられていた⁵⁾。なお, インフルエンザウイルスのレセプターには二種類 (トリ型とヒト型) あり, ウイルスが結合するレセプターの構造から, S-OIV はヒトのインフルエンザウイルスであるが,

表2 ヒトに感染する主な A 型インフルエンザウイルスの特徴

	A 香港型	A ソ連型	S-OIV	HPAIV
亜型	H3N2	H1N1	H1N1	H5N1
レセプター*	ヒト型 ($\alpha 2 \cdot 6SA$)	ヒト型 ($\alpha 2 \cdot 6SA$)	ヒト型† ($\alpha 2 \cdot 6SA$)	トリ型 ($\alpha 2 \cdot 3SA$)
増殖温度	33°C	33°C	37°C	41°C
ヒトヒト感染	あり	あり	あり	極めて稀
ヒトへの病原性	ILI	ILI	ILI	全身感染‡

S-OIV：swine-origin influenza virus (新型インフルエンザウイルス), HPAIV：高病原性トリインフルエンザウイルス, ニワトリで出現, SA：シアル酸, ILI：インフルエンザ様疾患

*インフルエンザウイルスと結合するレセプター, ヒト型は $\alpha 2 \cdot 6$ 結合シアル酸 ($\alpha 2 \cdot 6SA$) であり, トリ型は $\alpha 2 \cdot 3$ 結合シアル酸 ($\alpha 2 \cdot 3SA$) である。

†一部トリ型レセプターと結合するウイルスも混在している。

‡早期に治療をしないと死亡率60%, 全身感染する。

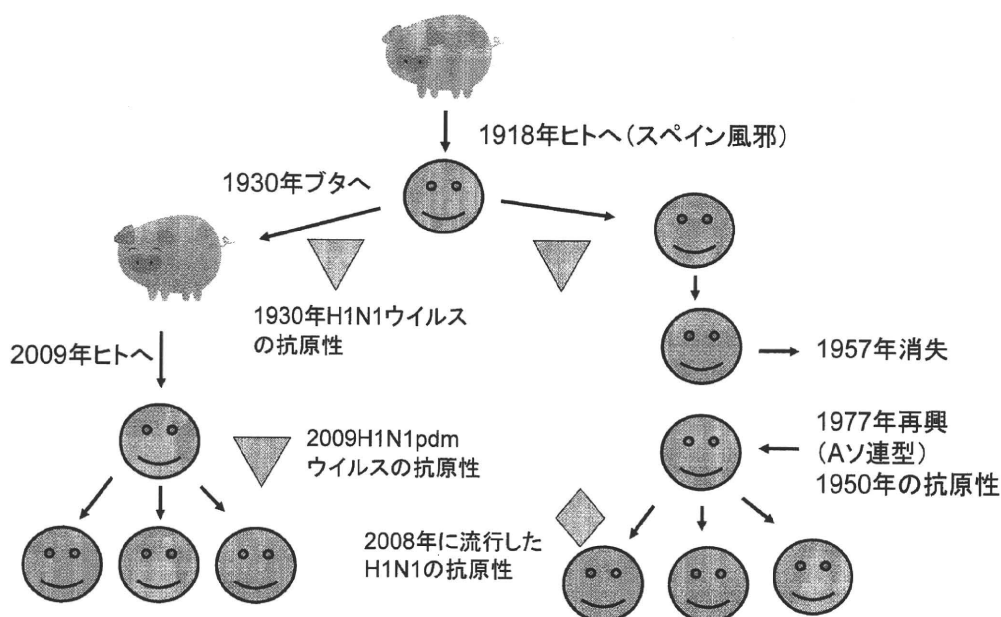


図 インフルエンザ A (H1N1) ウイルスのヒトとブタへの感染

HPAIV はニワトリのインフルエンザウイルスである (表2)。

III. インフルエンザ A (H1N1) 2009ウイルスの由来

S-OIV の HA 遺伝子の解析から, S-OIV は1930年ごろにヒトからブタに感染したウイルスである (図)⁶⁾。このウイルスの起源は, 1918年にスペイン風邪としてパンデミックを

起こしたウイルスであり, アメリカでブタからヒトに感染し, その後ヨーロッパで流行が始まり, 世界中に広がったウイルスである。1930年にブタ (ヒト型レセプターとトリ型レセプターを持つ) に感染したインフルエンザウイルスは, 1歳未満の抗体を持たないブタで感染を繰り返し, 2009年になってまたヒトに感染する力を身につけてヒトでパンデミックを引き起こした。なお, 1930年にブタに感

染したインフルエンザウイルスは、抗体を持たない宿主の間で感染を繰り返していたため、HAの抗原性は1930年のまま維持されていた。

一方、ヒトの間で流行したA(H1N1)は、1957年のアジア風邪ウイルス(H2N2)の出現により一度人類の間から消失したが、1977年になってAソ連型(H1N1)として再出現し、2008年まではヒトの間で流行を繰り返していた。再出現したときの抗原性は1950年ごろの抗原性であった。なお、抗体を持っているヒトの間では、抗体を持っている宿主にも感染できるよう、抗体と反応しにくい変異したHAを持つウイルスが選択されて流行する(抗体による選択圧)。この結果、近年流行しているH1N1は、1930年ごろのH1N1とは抗原性が大きく異なっている。

インフルエンザにおいては、過去に罹患したインフルエンザウイルスに対する免疫記憶は残されており、同じ亜型の抗原性が異なるウイルスが感染すると、新しい抗原性を持ったウイルスに対する抗体だけではなく、以前感染した同じ亜型のウイルスに対する抗体も上昇する(抗原原罪説)。多くの80歳以上の人でS-OIVに対する抗体が検出されたのは、抗原原罪の結果である。



IV. インフルエンザ A (H1N1) 2009ウイルスは新型インフルエンザウイルス?

特異免疫に関与する細胞には免疫記憶細胞と免疫実行細胞がある。ワクチンを接種すると、免疫未熟細胞は免疫記憶細胞に成熟し、成熟した免疫記憶細胞は免疫実行細胞を刺激して抗体を再生させる。このステップがプライミングである。次に、一度誘導させた免疫記憶細胞を刺激して免疫実行細胞の数を増加させるとともに活性化させ、抗体産生を増加させるステップがブースティングである⁷⁾。三種混合ワクチンや日本脳炎ワクチンなどの不活化ワクチンでは、プライミングとブースティングの組み合わせが感染防御に大切である。一度誘導された免疫記憶細胞は消失しないので、時間の経過とともに抗体が検出されなくなっても、1回追加接種することでブースティングが認められる(表3)。

さて、パンデミックを起こしたS-OIVが、多くの人が免疫記憶細胞を持たない新型インフルエンザウイルスなのか、それとも同じA(H1N1)亜型であるAソ連型の感染により免疫記憶細胞が誘導されているが、抗体が検出されない抗原性が離れたウイルスであるかによって、S-OIVに対するワクチ

表3 接種前の血清抗体レベルと不活化ワクチン後の抗体反応

接種前	抗体レベル		接種前の免疫細胞の状態			備考
	1回接種後	2回接種後	未熟細胞	記憶細胞	実行細胞	
-	±	+	あり	なし	なし	プライミング
-	+++	+++	あり	あり	極少数	ブースティング
+	+++	+++	あり	あり	少数	ブースティング
++	++	++	あり	あり	多数	トレランス

未熟：免疫未熟細胞，記憶：免疫記憶細胞，実行：免疫実行細胞

- 1) プライミングとは免疫記憶細胞および免疫実行細胞を誘導することである(免疫一時応答)。
- 2) 抗体が陰性であっても、免疫記憶細胞が誘導されていると、1回の刺激で抗体価が短期間に急上昇する(ブースティング，免疫二次応答)。
- 3) 接種前の抗体価が高いとブースティング(免疫二次応答)がかかりにくい。

表4 インフルエンザワクチンの種類と剤形

種類	ウイルス			アジュバント	目的	接種回数
	形	接種 HA 量 ($\mu\text{g}/\text{種類}$)	種類			
季節性フルワクチン	スプリット	15	3	なし	ブースティング	1
プロトタイプワクチン*						
日本・中国	全粒子	15†	1	アルミ系	プライミング	2
GSK, ノバルティス	スプリット	3.75~7.5	1	スクワレン系	プライミング	2
バクスター	スプリット	≥ 45	1	なし	プライミング	2
新型フルワクチン						
日本・オーストラリア・ 米国・中国	スプリット	15	1	なし	ブースティング	1
GSK, ノバルティス	スプリット	3.75~7.5	1	スクワレン系	プライミング	2

フル：インフルエンザ，GSK：グラクソスミスクライン

* プロトタイプワクチンは prime-boost で接種すると強い免疫と広い交差免疫が誘導できる。

† HA 蛋白 $5 \mu\text{g}$ を 2 回接種してもプライミングができる。

- 1) プライミングにはアジュバントは必要だが，ブースティングにはアジュバントの有無は関係しない。
- 2) スプリットワクチンはプライミング効果が悪く，効果的なプライミングを誘導するためには HA タンパク $\geq 45 \mu\text{g}/\text{回}$ を 2 回接種する必要がある。

ンの接種方式が異なってくる。前者ならば，免疫原性の高いアジュバントを含むワクチンをまず 3 週間隔で 2 回接種してプライミングし，4~6 カ月後以降に 1 回追加接種して抗体価を高める必要がある（表 4）。一方，後者ならば季節性インフルエンザワクチンと同じ剤形のスプリットワクチン 1 回接種で効果的なブースティングが期待される。

今回の S-OIV を全くの新型インフルエンザウイルスと判断したグラクソスミスクライン（GSK）とノバルティスは，免疫原性の優れたスクワレン系アジュバントを含む新型インフルエンザウイルス用ワクチン（通称：新型インフルエンザワクチン）を開発し，一方，S-OIV を A ソ連型の変異ウイルスと判断したオーストラリアや米国は，スクワレン系アジュバントを認可していないこともあり，季節性インフルエンザワクチンと同じスプリットワクチンで新型インフルエンザワクチンを製造した。本邦では水酸化アルミをア

ジュバントとする沈降インフルエンザワクチン H5N1 を認可しているが，小児への適応がないことやメーカーの製造能力などを考慮し，スプリットワクチンにより S-OIV 対策を行うこととなった。

本邦新型インフルエンザワクチンは 1 回の接種で効果的な免疫応答が認められ，さらに 3 週後に 2 回目を接種してもさらなる免疫応答の増強は認められなかった（表 5）。また，同様の免疫応答はオーストラリアや中国からも報告された^{8)~10)}。

各国のスプリットワクチンによる免疫応答は，免疫記憶細胞を保有している人へのブースター反応（二次免疫応答）であり，今回の S-OIV は全くの新型インフルエンザウイルスではなく，多くの人では血中抗体は検出できないが免疫記憶細胞を有しており，A ソ連型とは抗原性が大きく異なる変異ウイルスであることが示された（表 3）。この結果，S-OIV は，「novel influenza virus」から「inf-