

after vaccination [12]. The trend for higher immune responses observed against A/turkey/Turkey/1/2005 may be explained by its lower antigenic distance with the vaccine strain (both are Clade 2 strains) a trend also observed previously [12], in comparison with the A/Vietnam/1194/2004 strain which belongs to Clade 1. H5N1 influenza vaccine efficacy cannot be evaluated in humans for obvious reasons; however, recent studies in a robust ferret model have shown high levels of protection against heterologous challenge following vaccination with a split-virion A/H5N1/Vietnam/1194/04 vaccine formulated with AS03 [15].

Although a substantial proportion of subjects were still seropositive 6 months after vaccination, a reduction of the vaccine response was observed in both age strata for all three strains. However, the data of Schwarz et al. [13] showed effective boosting of immune responses 6 months after primary vaccination. This indicates that the waning response observed at 6 months in this study could be restored by a single booster vaccination with a homologous or heterologous strain.

Moderate levels of baseline seropositivity have already been observed in other populations, particularly for the A/Vietnam strain. In a previous study in a large Asian population, $\leq 7.2\%$ of subjects was seropositive for the A/Vietnam strain prior to vaccination [9]. The fact that the seropositivity was observed in individuals aged >55 years may concur with repeated exposure to conserved epitopes of seasonal influenza antigens (either through vaccination or natural infection), possibly at the origin of a moderate cross-reactogenic response; this is supported by several reports that showed cross-reactivity between human and avian strains [24-27].

The reactogenicity and safety profiles reported in healthy Japanese adults were similar to those seen in other studies conducted in adults using split-virion, AS03-adjuvanted formulations [9-13], with pain (of any grade) at the injection site being the most common local solicited AE. These findings are in line with previous studies. The safety profile was otherwise unremarkable, with the most common general solicited symptom being fatigue.

The highly pathogenic avian H5N1 has continued to evolve and diversify over the last decade. The H5 Haemagglutinin (HA) gene, which is the target of choice for the adaptive immune response has been conspicuous in its presence in all isolates since 1996. Data available with the WHO indicate that as of March 2009, at least 10 distinct clades have arisen due to genetic re-assortment [28]. A recent modeling study has reported that point mutations in the H5 gene may have led to the evolution of 20 genetically and potentially antigenically distinct strains [29]. The WHO recommends that individual national authorities be consulted and

epidemiological and geographical distribution of circulating H5N1 strains be evaluated to decide on the specific H5N1 viruses to be used in H5N1 prepandemic vaccines for respective countries [30]. The vaccine strain (A/Indonesia/5/2005) in this study though first isolated in 2005 was a dominant strain at the time of conduct of this study and was recommended by the WHO for that year; as of February 2010, the WHO has not proposed any new H5N1 strain for vaccine development purposes [30].

Conclusions

The H5N1 candidate vaccine adjuvanted with AS03_A elicited a strong and persistent immune response both against the vaccine strain and two strains heterologous to the vaccine in Japanese adults, together with clinically acceptable reactogenicity and safety profiles.

Abbreviations

AE: Adverse event; AST: Aspartate aminotransferase; ALT: Alanine aminotransferase; ATP: According to protocol; BUN: Blood urea nitrogen; CBER: Center for Biologics Evaluation and Research; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use; CI: Confidence interval; FDA: US Food and Drug Administration; GCP: Good Clinical Practice; GMT: Geometric mean titre; HA: Haemagglutinin; HI: Haemagglutination inhibition; HIV: Human immunodeficiency virus; HPV: Human papillomavirus; MDCK: Madin-Darby canine kidney cells; MEDDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MN: Microneutralisation; O/W: Oil-in-water; SAE: Serious adverse event; SCF: Seroconversion factor; SCR: Seroconversion rate; SPR: Seroprotection rate; TVC: Total vaccinated cohort; WHO: World Health Organization.

Acknowledgements

We are grateful to the National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC, Potters Bar, UK) for providing the vaccine virus strain and reference standards, and also to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC, Atlanta, USA) for supplying the A/Indonesia/5/2005 strain. The authors are grateful to the participating study subjects, clinicians, nurses and laboratory technicians at the study sites and the sponsor's project staff for their support and contributions throughout the study.

We are indebted to Paul Gillard (Project Director), Edith Lépine (Project Manager), David Vaughn (Lead Clinical Development Manager), and the team at GSK Japan for their invaluable contribution to this study. In particular, we thank Kenji Ishizuka, Kayoko Endo, Maki Matsuzaki and Yasuyuki Tokai as study monitors; Erick Rosas for preparation of the study protocol and related study documentation, and Dorothy Slavin (Safety Physician). Finally, we thank Sally Price (ScopeMedical Ltd, UK) and Avishek Pal (GSK Biologicals) who provided medical writing services, and Isabelle Camby (GSK Biologicals), Antoine Minne (Keyrus Biopharma, on behalf of GSK Biologicals) and Wendy Van Doorslaer (XPE Pharma & Science, on behalf of GSK Biologicals) for publication management.

Trademark statement

Prepandrix™ and *Pandemrix™* are trademarks of the GlaxoSmithKline group of companies.

Author details

¹National Hospital Organization Tokyo National Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyose-city, Tokyo 204-8585, Japan. ²Hara-doi Hospital, 6-40-8, Aoba, Higashi-ku, Fukuoka 813-8588, Japan. ³Clinical Development Vaccines, GlaxoSmithKline Japan. ⁴Global Clinical Research & Development, GlaxoSmithKline Biologicals, Wavre, Belgium.

Authors' contributions

All authors participated in the design, implementation, analysis and interpretation of the study. All authors read and approved the final

manuscript. AM and KT were involved in all phases of the study, and led the clinical team at GSK Japan. HN and HI led the clinical team at their respective centres. MD and FR conducted the data analysis.

Competing interests

GSK Biologicals was, in part, the funding source and was involved in all stages of the study conduct and analysis. GSK Biologicals also took charge of all costs associated with the development and publishing of the manuscript. All authors had full access to the data and had the final responsibility to submit the manuscript for publication.

KT, AM, MD and FR are employees of GSK Biologicals. HI has received honoraria/payment for expert testimony and travel grants from the commercial entity which sponsored the study. HN has received honoraria/payment for expert testimony from the commercial entity which sponsored the study.

Received: 22 June 2010 Accepted: 25 November 2010

Published: 25 November 2010

References

- H5N1 avian influenza: **timeline of major events**. [http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/2010_03_16_h5n1_avian_influenza_timeline.pdf], Accessed 20 September 2010.
- Avian influenza. [http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2010_06_08/en/index.html], Accessed 20 September 2010.
- Pandemic (H1N1) 2009 - update 105. [http://www.who.int/csr/don/2010_06_18/en/index.html], Accessed 20 September 2010.
- Avian Influenza. [http://www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/flu-viruses.htm], Accessed 20 September 2010.
- Kandun IN, Wibisono H, Sedyaningih ER, Yusharmen, Hadisoedarsuno W, Purba W, Santoso H, Septiawati C, Tresnaningsih E, Heriyanto B, Yuwono D, Harun S, Soeroso S, Giriputra S, Blair PJ, Jeremijenko A, Kosasih H, Putnam SD, Samaan G, Silitonga M, Chan KH, Poon LL, Lim W, Klimov A, Lindstrom S, Guan Y, Donis R, Katz J, Cox N, Peiris M, Uyeky TM: **Three Indonesian clusters of H5N1 virus infection in 2005**. *N Engl J Med* 2006, **355**:2186-2194.
- Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanit W, Puthavathana P, Uiprasertkul M, Boonnak K, Pittayawonganon C, Cox NJ, Zaki SR, Thawatsupha P, Chittaganpitch M, Khontong R, Simmerman JM, Chunsuttiwat S: **Probable Person-to-Person Transmission of Avian Influenza A (H5N1)**. *N Engl J Med* 2005, **352**:333-340.
- Osterhaus AD: **Pre- or post-pandemic influenza vaccine?** *Vaccine* 2007, **25**:4983-4984.
- WHO Global Influenza Preparedness Plan. [http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/en/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_5.pdf], Accessed 20 September 2010.
- Chu DW-S, Hwang SJ, Lim FS, Oh H, Thongcharoen P, Yang PC, Bock HL, Drame M, Gillard P, Hutagalung Y, Tang H, Teoh YL, Ballou WR: **Immunogenicity and tolerability of an AS03(A)-adjuvanted prepandemic influenza vaccine: A phase III study in a large population of Asian adults**. *Vaccine* 2009, **27**:7428-7435.
- Leroux-Roels I, Borkowski A, Vanvolleghem T, Drame M, Clement F, Hons E, Devaster JM, Leroux-Roels G: **Antigen sparing and cross-reactive immunity with an adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine: a randomised controlled trial**. *Lancet* 2007, **370**:580-589.
- Rumke HC, Bayas JM, de J Jr, Caso C, Richardus JH, Campins M, Rombo L, Duval X, Romanenko V, Schwarz TF, Fassakhov R, bad-Santos F, von SF, Drame M, Sanger R, Ballou WR: **Safety and reactogenicity profile of an adjuvanted H5N1 pandemic candidate vaccine in adults within a phase III safety trial**. *Vaccine* 2008, **26**:2378-2388.
- Leroux-Roels I, Bernhard R, Gerard P, Drame M, Hanon E, Leroux-Roels G: **Broad Clade 2 cross-reactive immunity induced by an adjuvanted clade 1 rH5N1 pandemic influenza vaccine**. *PLoS One* 2008, **3**:e1665.
- Schwarz T, Horacek T, Knuf M, Damman H, Roman F, Dramé 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* 2009, **27**:6284-6290.
- Lin J, Zhang J, Dong X, Fang H, Chen J, Su N, Gao Q, Zhang Z, Liu Y, Wang Z, Yang M, Sun R, Li C, Lin S, Ji M, Liu Y, 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 randomised controlled trial**. *Lancet* 2006, **368**:991-997.
- Baras B, Stittelaar KJ, Simon JH, Thoolen RJ, Mossman SP, Pistor FH, van AG, Wettendorff MA, Hanon E, Osterhaus AD: **Cross-protection against lethal H5N1 challenge in ferrets with an adjuvanted pandemic influenza vaccine**. *PLoS One* 2008, **3**:e1401.
- Availability of new H5N1 prototype strain for influenza pandemic vaccine development. [http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/avianinfluenzatrains2006/en/index.html], Accessed 20 September 2010.
- Masuda M, Sugita S, Kuroda K, Nishimura H: **H5N1 influenza vaccination policy in Japan**. *Lancet Infect Dis* 2009, **9**:266-267.
- Tada Y: **Characterization of a whole, inactivated influenza (H5N1) vaccine**. *Influenza Other Respi Viruses* 2008, **2**:261-266.
- Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. [http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/021496en.pdf], Accessed 20 September 2010.
- Rowe T, Abernathy RA, Hu-Primmer J, Thompson WW, Lu X, Lim W, Fukuda K, Cox NJ, Katz JM: **Detection of Antibody to Avian Influenza A (H5N1) Virus in Human Serum by Using a Combination of Serologic Assays**. *J Clin Microbiol* 1999, **37**:937-943.
- Hehme N, Engelmann H, Kuenzel W, Neumeier E, Saenger R: **Immunogenicity of a monovalent, aluminum-adjuvanted influenza whole virus vaccine for pandemic use**. *Virus Res* 2004, **103**:163-171.
- Reed LJ, Muench H: **A simple method for estimating 50% endpoints**. *The American Journal of Hygiene* 1938, **27**:493-497.
- Summary of Product Characteristics. [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2008/2008051443509/anx_43509_en.pdf].
- Gioia C, Castilletti C, Tempestilli M, Piacentini P, Bordi L, Chiappini R, Agrati C, Squarcione S, Ippolito G, Puro V, Capobianchi MR, Poccia F: **Cross-subtype immunity against avian influenza in persons recently vaccinated for influenza**. *Emerg Infect Dis* 2008, **14**:121-128.
- Yong-Hwa Lee L, Ha DLA, Simmons C, de Jong MD, Chau NW, Schumacher R, Chun Peng Y, McMichael AJ, Farrar JJ, Smith GL, Townsend ARM, Askonas BA, Rowland-Jones S, Dong T: **Memory T cells established by seasonal human influenza A infection cross-react with avian influenza A (H5N1) in healthy individuals**. *J Clin Invest* 2008, **118**:3478-3490.
- Roti M, Yang J, Berger D, Huston L, James EA, Kwok WW: **Healthy human subjects have CD4+ T cells directed against H5N1 influenza virus**. *J Immunol* 2008, **180**:1758-1768.
- Corti D, Suguitan AL Jr, Pinna D, Silacci C, Fernandez-Rodriguez BM, Vanzetta F, Santos C, Luke CJ, Torres-Velez FJ, Temperton NJ, Weiss RA, Sallusto F, Subbarao K, Lanzavecchia A: **Heterosubtypic neutralizing antibodies are produced by individuals immunized with a seasonal influenza vaccine**. *J Clin Invest* 2010, **120**:1663-1673, Epub 2010 Apr 12.
- WHO Global Alert and Response (GAR), March 2009. [http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/nomenclature/en/index.html], Accessed 20 September 2010.
- Neumann G, Green MA, Machen CA: **Evolution of highly pathogenic H5N1 avian influenza viruses and the emergence of dominant variants**. *J Gen Virol* 2010, **91**:1984-1995.
- WHO Global Alert and Response (GAR), Sept 2008. **Antigenic and genetic characteristics of H5N1 viruses and candidate H5N1 vaccine viruses developed for potential use in human vaccines** [http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/h5n1virus/en/index.html], Accessed 20 September 2010.

Pre-publication history

The pre-publication history for this paper can be accessed here:
http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/338/prepub

doi:10.1186/1471-2334-10-338

Cite this article as: Nagai et al.: A phase II, open-label, multicentre study to evaluate the immunogenicity and safety of an adjuvanted prepandemic (H5N1) influenza vaccine in healthy Japanese adults. *BMC Infectious Diseases* 2010 **10**:338.

特集

新型インフルエンザ(パンデミックH1N1 2009)の 教訓と今後の対策

7. 新型インフルエンザ対策—ワクチンおよび 抗ウイルス療法(治験薬も含めて)

Nagai Hideaki
永井 英明*

*国立病院機構東京病院呼吸器科

はじめに

2009年、新型インフルエンザの流行に対して、国産のインフルエンザワクチンの接種が開始されたのは10月19日であった。その週の定点当たりのインフルエンザ患者報告数は24.32であり、注意報レベルの10を大きく超えている時期であった。蔓延期に入ってから接種が始まったわけであり、ワクチン接種により血清抗体価が上昇するためには2~4週間を要するので、ワクチンの効果が十分期待できる時期ではなかったといえる。輸入ワクチンに至っては、特例承認が得られたのが2010年1月20日であり、流行のピークが11月下旬に認められ、定点当たりのインフルエンザ患者報告数が9.03と注意報レベルを下回った時期であった。いずれにしても、ワクチンの供給が遅れたといわざるを得ない。

抗ウイルス薬は潤沢に使える状態であったため、インフルエンザ診断例に対して早期から投与ができ、重症化を防止できた可能性がある。さらに、新しい抗ウイルス薬の開発が進んでいるので、インフルエンザの治療については選択肢が増えつつある。

ワクチン

今回の新型インフルエンザに対して、わが国では3種類のワクチンが使用可能となった。国産ワクチンはアジュバントを含まないワクチンであり、他の2種類はアジュバントを含む輸入ワクチンである。いずれも抗原としてはA/California/7/2009pdm類似株が用いら

れ、HAを精製したスプリットワクチンである。

1. A型インフルエンザHAワクチン(H1N1株)(国産ワクチン)

鶏卵培養を用いてウイルスを増殖させている。抗原量は15 $\mu\text{g}/0.5\text{ mL}$ であり、接種法は皮下接種である。季節性インフルエンザワクチンと同様の製法で作られており、副反応も同等と考えられている。

2. 乳濁A型インフルエンザHAワクチン(H1N1株)(アレパンリックス(H1N1)筋注: GlaxoSmithKline (GSK)社製)

鶏卵培養を用いてウイルスを増殖させている。AS03というアジュバントを接種直前に抗原と混合し、筋肉注射により接種する。抗原量は3.75 $\mu\text{g}/0.5\text{ mL}$ である。AS03はoil-in-waterエマルジョンの乳剤であり、スクワレン、トコフェロール、ポリソルベート80(Tween 80)からなっている。スクワレンは液性免疫と細胞性免疫応答を増強し、トコフェロールはPGE₂の産生抑制を介して抗体産生を誘導するといわれている。アジュバントの免疫賦活作用により、国産のワクチンに比べて1/4量の抗原で同等の有効性を示すと考えられている。

3. 乳濁細胞培養A型インフルエンザHAワクチン(H1N1株)(乳濁細胞培養A型インフルエンザHAワクチンH1N1(ノバルティス)筋注用: Novartis社製)

細胞培養を用いてウイルスを増殖させている。MF59というアジュバントを含んでおり、筋肉注射により接種する。抗原量は3.75 $\mu\text{g}/0.5\text{ mL}$ である。MF59はスクワレン、ポリソルベート80、トリオレイン酸ソルビタン、クエン酸ナトリウム二水和物、クエン酸一

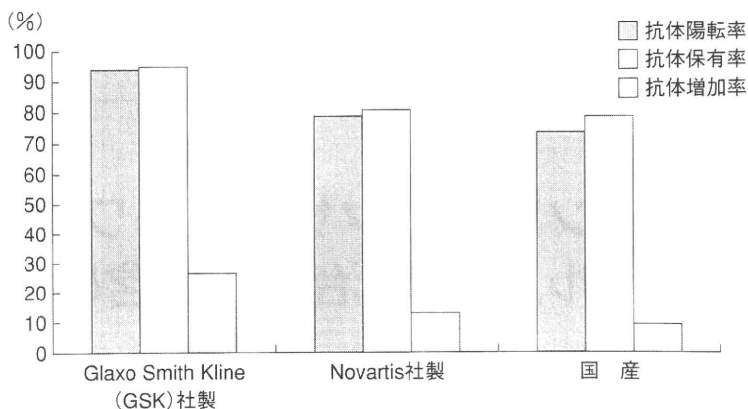


図1 新型インフルエンザワクチンの免疫原性の比較

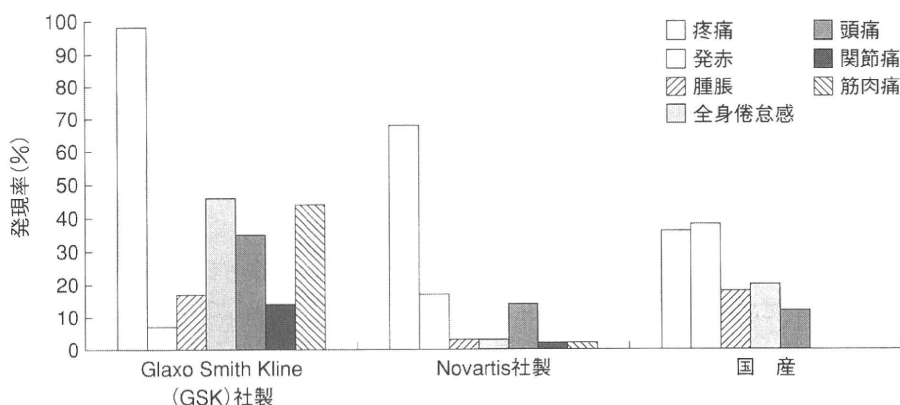


図2 新型インフルエンザワクチンの安全性の比較

水和物を含んでいるoil-in-waterエマルジョンであり、GSK社製ワクチンのAS03と同様に免疫賦活作用があり、国産のワクチンの1/4量の抗原で同等の効果が期待できる。

インフルエンザワクチンは、以前より発育鶏卵を用いた培養法によって製造されてきた。しかし、この製造方法は煩雑で時間がかかるだけでなく、ワクチンに微量の鶏卵蛋白質が含まれるため、この蛋白質に感受性のある人ではアレルギー反応を生じる可能性がある。また、一部のインフルエンザウイルス株では、鶏卵での培養ができないか十分量が得られない場合がある。したがって、パンデミックインフルエンザの場合には、迅速に大量のワクチンを準備しなければならないが、鶏卵培養では対応しきれないことが予想される。そこで、近年細胞培養法が開発されてきた。Novartis社は、イヌ腎由来のMadin Darby Canine Kidney (MDCK)細胞を用いたcell-culture derived inactivated vaccine (CCIV)を開発し、新型インフルエンザワクチンに応用した。細胞培養法では、従来の鶏卵培養法と比較して、短期間により多くのワクチンの製造を確実に行う

ことが可能であり、今後は細胞培養法が主流になるものと思われる。

上記の3つのインフルエンザワクチンの免疫原性および安全性については厚生労働省のホームページに公表¹⁾されており、改変し図1および図2にまとめた。

免疫原性の評価指標としては、以下の欧州医薬品評価委員会(CHMP: Committee for Human Medicinal Products)の基準を用いている。

欧州医薬品評価委員会(CHMP)基準:

18~60歳: 抗体陽転率>40%, 抗体保有率>70%, GMR>2.5.

61歳以上: 抗体陽転率>30%, 抗体保有率>60%, GMR>2.0.

抗体陽転率: HI抗体価が接種前に10倍未満でワクチン接種後に40倍以上、または接種前に10倍以上でワクチン接種後に4倍以上に増加した被験者の割合。

抗体保有率: HI抗体価がワクチン接種後に40倍以上になった被験者の割合。

抗体増加率: ベースラインからのHI抗体価の幾何平均抗体価の増加倍率。

免疫原性(図1)については、3種のワクチンはいずれもCHMPの基準を満たしている。臨床試験がいずれも別の試験のため厳密な比較はできないが、アジュバントを含む2つのワクチンは抗原量が国産ワクチンに比べ1/4量にもかかわらず、国産よりも高い免疫原性を示した。

安全性(図2)では、国産ワクチンの副反応が最も少なかった。GSK社製は局所の疼痛の頻度が高く、全身反応の頻度も高かった。アジュバントを含むワクチンは副反応が多いと考えられるが、副反応の頻度は海外での臨床試験と同程度であり、いずれも受容できる範囲の反応であった。また、重篤な副反応はなかった。

新型インフルエンザワクチンの効果を臨床面から検討した報告はほとんどないが、2009～2010年のドイツにおけるパンデミックインフルエンザA(H1N1)2009ワクチンの有効性を推計した論文²⁾がある。それによると、GSK社製のAS03アジュバント添加ワクチン接種の有効率は、14～59歳では96.8%(95%CI: 95.2～97.9)、60歳以上では83.3%(95%CI: 71.0～90.5)であったという。極めて良好な結果である。

抗ウイルス療法

わが国では新型インフルエンザによる死亡者数が他国に比べ極めて少なかったが、その理由として医療機関へのアクセスの良さと、それに加えて抗ウイルス薬の迅速な投与が挙げられている。従来、わが国では季節性インフルエンザに対して抗インフルエンザ薬を使いすぎるといった批判があったが、迅速診断キットで診断を確定してから用いている場合がほとんどであり、適切な対応であるという意見も多かった。今般の新型インフルエンザでは、今までの季節性インフルエンザに対する対応が有効に働いたといえる。

現在、わが国で使用可能な薬剤と開発中の薬剤について述べる。

1. ノイラミニダーゼ阻害薬

インフルエンザウイルスの表面には、ヘマグルチニン(HA)と、ノイラミニダーゼ(NA)という、2種類の糖蛋白質がとげのように突出している。インフルエンザウイルスは気道表面の細胞内に侵入して感染し、増殖する。HAはウイルスが細胞表面に付着するときに必要であり、NAは細胞内で増殖したウイルスを細胞外へ切り離して放出する役目をもっている。NA阻害薬はウイルスの細胞外放出を阻害するため、他の宿主

細胞への感染の広がりには防がれる。

1) オセルタミビル(タミフル[®])

オセルタミビルはプロドラッグであり、代謝により活性体に変換された後、抗ウイルス作用を示す。原則としてインフルエンザ発病後、48時間以内に投与する。内服によりインフルエンザの罹病期間が約1日短縮する。主な副作用は消化器症状(悪心、嘔吐)である。オセルタミビルによる若年者の異常行動が指摘されているが、現時点では因果関係が明確に認められているわけではない。しかし、厚生労働省は10歳以上の未成年者への使用を差し控えるようにと通知した(2007年3月)。今般の新型インフルエンザでは、未成年者であっても基礎疾患などがあるハイリスク患者では使用を考慮するという考えに立ち、使用された。新型インフルエンザではオセルタミビル耐性は極めて少数例に認められたが、臨床的には問題がなかった。

2) ザナミビル(リレンザ[®])

吸入薬である。気道系へ直接作用するので全身性の副作用は少ないが、気道攣縮を引き起こすことがある。オセルタミビルと同様にインフルエンザ発症後48時間以内に使用する。オセルタミビルとの発熱期間の比較では、インフルエンザA型(H1N1:ソ連型)では同等、インフルエンザA型(H3N1)ではオセルタミビルの方が短く、インフルエンザB型ではザナミビルの方が短かった³⁾。わが国の2008～2009年のインフルエンザA型(H1N1:ソ連型)はほぼ100%がオセルタミビル耐性であったが、ザナミビルには感受性であった⁴⁾。

3) ペラミビル(ラピアクタ[®])

点滴静注薬である。NAと結合している時間が長いいため、1回投与で有効である⁵⁾。オセルタミビルと同等の罹病期間の短縮が認められる。経口投与困難な重症例には有用と考えられ、米国では2009年の新型インフルエンザ流行時に緊急使用可となった⁶⁾。わが国では2010年1月に成人用として発売となった。小児に対する用法・用量と安全性は確立していないので、必要性に応じ慎重投与することになっている。

4) ラニナミビル(イナビル[®], 2010年9月10日、製造販売承認取得)

吸入薬である。活性本体をプロドラッグ化して気道での長時間の貯留性が得られたため、1回吸入で有効とされている。マウスではインフルエンザA型(H5N1)(オセルタミビル耐性株を含む)に対しても効果が認められた⁷⁾。小児における臨床試験では、インフルエンザA型(H1N1)に対してはオセルタミビルよりも有

効であったが、インフルエンザA型(H3N1)およびB型では差を認めなかったという⁸⁾。利便性および有効性から期待できる薬剤である。

2. M2蛋白阻害薬

1) アマンタジン(シンメトレル[®])

A型インフルエンザウイルスのみに存在するM2蛋白のイオンチャンネルを阻害する薬剤である。M2蛋白をもたないB型インフルエンザウイルスには無効である。主な副作用は消化器症状(悪心、嘔吐、食欲不振)と中枢神経症状(ふらつきなど)である。耐性ウイルスが高頻度に出現しており、現在ではインフルエンザの治療薬として推奨されていない。海外には同類薬のリマンタジンがある。

3. RNAポリメラーゼ阻害薬

1) ファビピラビル(T-705)

作用機序が新しいタイプの経口薬である。インフルエンザA型(H5N1)を含め、インフルエンザウイルスに対しては最も抗ウイルス活性が強い薬剤であり、期待されている。インフルエンザウイルスのRNAポリメラーゼを阻害し、ウイルスの遺伝子複製を直接阻害する薬剤である。インフルエンザウイルス以外のRNAウイルスにも同様の効果が期待できる⁹⁾。現在使用可能なNA阻害薬に対して耐性を示すインフルエンザウイルスにも有効といわれている¹⁰⁾。臨床試験が進んでおり、2011年前半に実用化されるものと思われる。

まとめ

抗インフルエンザウイルス薬の開発はわが国で主導的に進んでおり、今後いくつかの新薬が実用化されることは新型インフルエンザ対策において朗報である。ただし、パンデミックインフルエンザに対する抗ウイルス薬の備蓄および供給体制については、平時にこそ十分検討しておくべきである。

昨年、わが国では新型インフルエンザワクチンの準備と接種において右往左往してしまっただが、ワクチン生産は国家の安全保障上極めて重要であり、国民全員分のワクチンを確保できるよう体制を強化しなければならない。さらに、集団接種を含めた接種体制の整備を行う必要がある。

わが国では、ワクチンの副反応について他の国に比べて過敏な対応が起こりやすい。重篤な副反応はあってはならないが、受容可能な範囲の副反応と有効性を秤にかけて必要なワクチンは強く勧めるべきである。

米国ACIP(Advisory Committee on Immunization Practices: 予防接種諮問委員会)のように、ワクチンの安全性や有効性を客観的に評価し、情報を提供し、国のワクチン政策に対するアドバイザリー機能をもつ仕組みを早急に導入すべきである。

文献

- 1) 厚生労働省 新型インフルエンザ対策推進本部: 新型インフルエンザワクチン接種に係る輸入ワクチンの特例承認及び健康成人への接種開始について(平成22年1月15日)(<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou04/pdf/inful100118-01.pdf>).
- 2) Wichmann O, Stöcker P, Poggensee G, et al: Pandemic influenza A (H1N1) 2009 breakthrough infections and estimates of vaccine effectiveness in Germany 2009–2010. *Euro Surveill* 2010; **15**: pii=19561. (<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19561>).
- 3) Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, et al: Comparison of the effectiveness of Zanamivir and Oseltamivir against influenza A/H1N1, A/H3N2, and B. *Clin Infect Dis* 2009; **48**: 996–997.
- 4) Kawai N, Ikematsu H, Hirotsu N, et al: Clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir for treatment of influenza A virus subtype H1N1 with the H274Y mutation: a Japanese, multicenter study of the 2007–2008 and 2008–2009 influenza seasons. *Clin Infect Dis* 2009; **49**: 1828–1835.
- 5) Kohno S, Kida H, Mizuguchi M, et al; for the S-021812 Clinical Study Group: Efficacy and safety of intravenous peramivir for the treatment of seasonal influenza. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 Aug 16. [Epub ahead of print] (<http://aac.asm.org/cgi/reprint/AAC.00474-10v1?view=long&pmid=20713668>).
- 6) Birnkrant D, Cox E: The emergency use authorization of peramivir for treatment of 2009 H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2009; **361**: 2204–2207.
- 7) Kiso M, Kubo S, Ozawa M, et al: Efficacy of the new neuraminidase inhibitor CS-8958 against H5N1 influenza viruses. *PLoS Pathog* 2010; **6**: e1000786.
- 8) Sugaya N, Ohashi Y: Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate (CS-8958) versus oseltamivir as treatment for children with influenza virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; **54**: 2575–2582.
- 9) Furuta Y, Takahashi K, Shiraki K, et al: T-705 (favipiravir) and related compounds: novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections. *Antiviral Res* 2009; **82**: 95–102.
- 10) Sleeman K, Mishin VP, Deyde VM, et al: In vitro antiviral activity of favipiravir (T-705) against drug-resistant influenza and 2009 A(H1N1) viruses. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; **54**: 2517–2524.

Vaccines and Antiviral Agents for Pandemic Influenza (H1N1) 2009

Hideaki Nagai*

*National Hospital Organization Tokyo National Hospital

Three types of split vaccines, a domestic non-adjuvanted vaccine and two imported adjuvanted vaccines, were used for pandemic influenza (H1N1) 2009. The adjuvanted vaccines, while more reactogenic, were more immunogenic compared with the non-adjuvanted vaccine. However, the introduction of vaccines was too late to control pandemic influenza.

The four neuraminidase inhibitors are available as anti-influenza virus agents in Japan : oseltamivir, zanamivir, amantadine, peramivir. Oseltamivir and zanamivir were readily available and administered to most of patients infected with pandemic influenza in the early stage of illness. This is supposed to be the reason why the mortality of pandemic influenza was very low in Japan. Amantadine was not recommended to treat pandemic influenza because of the resistance to virus. Peramivir for intravenous injection is expected to treat seriously ill patients with influenza.

Novel antiviral agents, laninamivir and favipiravir are coming soon. Laninamivir is a long acting neuraminidase inhibitor and administered as a single inhalation. Favipiravir is a new type of anti influenza agents, RNA polymerase inhibitor, and has good activity in treating viral infections in laboratory animals caused by various RNA viruses, including influenza virus. These new drugs are expected to treat and suppress pandemic influenza.

国産新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチンおよび季節性インフルエンザ HA ワクチンの同時接種の安全性についての検討

¹⁾ 独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器内科, ²⁾ 同 治験管理室
大島 信治¹⁾ 有賀 晴之¹⁾ 新藤 学²⁾ 永井 英明¹⁾

(平成 22 年 7 月 5 日受付)

(平成 22 年 8 月 9 日受理)

Key words: 2009 influenza A (H1N1), vaccine, seasonal influenza, safety

序 文

新型インフルエンザ (A/H1N1) の世界的大流行に対して, 2009 年 10 月より国産新型インフルエンザワクチン (以下新型ワクチン) 接種が可能となった。従来, 不活化ワクチン接種後 6 日以上間隔をおいて他のワクチンを接種できるとされていたが, 新型ワクチンは, 季節性インフルエンザワクチン (以下季節性ワクチン) との同時接種が認められた。しかし, わが国における同時接種の安全性について臨床的に検討した報告はない。今回, 新型および季節性ワクチンを同時に接種した場合と, 新型ワクチンのみを接種した場合の副反応の出現状況につき比較検討し, 同時接種における安全性を検討した。なお, 当院倫理審査委員会の承認を得た。

対象と方法

当院職員のうち文書同意取得者を対象とし, 被験者の希望により新型および季節性ワクチン同時接種群 (A 群) と新型ワクチンのみ接種する非同時接種群 (B 群) に割り付けた。新型ワクチンは, A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株) (化学及血清療法研究所, SL08B) を, 季節性ワクチンはインフルエンザ HA ワクチン (阪大微生物研究会, HA093D) を用い, 0.5mL を皮下投与した。ワクチン接種から接種後 7 日後までに発現した, 局所反応 (発赤, 腫脹, 疼痛, 熱感, かゆみ) および全身反応 (37.5°C 以上の発熱, 頭痛, 倦怠感, 鼻水) の頻度と程度につき, 両群間に差があるかを検討した。「発赤」, 「腫脹」, 「発熱」は計量尺度として, 「疼痛」, 「熱感」, 「かゆみ」, 「頭痛」, 「倦怠感」, 「鼻水」は名義尺度として評価し, 前者は Mann-Whitney 検定, 後者は分割表の検定を用いた。

別刷請求先: (〒204-8585) 東京都清瀬市竹丘 3-1-1

国立病院機構東京病院呼吸器内科 大島 信治

研究実施期間は 2009 年 11 月から 2010 年 3 月で, 接種後 8 日目以降の有害事象の有無についても検討した。

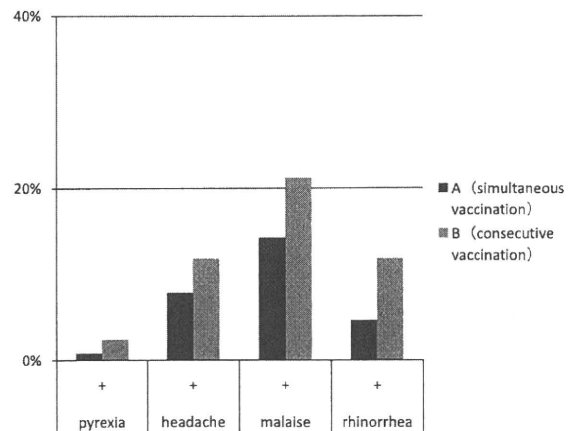
結 果

A 群は 127 名 (平均年齢 37 歳, 男:女 50:77) であり, B 群は 85 名 (平均年齢 36 歳, 男:女 13:72) であった。

接種後 48 時間以内に発現した全身反応「発熱

Fig. 1 Incidence of general adverse reactions in the first 48 hours after simultaneous and consecutive vaccination.

Incidence of general reactions, i.e. pyrexia, headache, malaise, and rhinorrhea, did not demonstrated significant statistical difference between simultaneous and consecutive vaccination groups. Statistical significance of pyrexia was evaluated by Mann-Whitney U-test. Statistical significance of headache, malaise, and rhinorrhea were evaluated by Chi-square test.



(37.5°C以上)、「頭痛」、「倦怠感」、「鼻水」の頻度について Fig. 1に示したが、両群間に差がなかった。局所反応の頻度は「発赤」(A 35.4%, B 47.1%)「腫脹」(A 20.5%, B 22.4%)「疼痛」(A 29.9%, B 27.1%)「熱感」(A 15.0%, B 14.1%)「かゆみ」(A 12.6%, B 27.1%)であり「かゆみ」のみ有意差があったがむしろB群が高く、その他は差がなかった。全身反応、局所反応ともに出現後数日で改善しており程度に差はなかった。他の有害事象は認められなかった。2010年3月末まで副反応の報告はなかった。

考 察

我々が用いた新型ワクチンは、スプリットワクチンで、季節性ワクチンと同様の製造法でありその安全性についても季節性ワクチンと同様と考えられる。1976年に米国で接種された豚インフルエンザA (H1N1) ワクチンと Guillain-Barre 症候群 (GBS) との関連性が指摘されたが¹⁾、今回の新型ワクチン接種後の GBS 発症頻度は季節性ワクチンと同程度といわれている²⁾。当院では GBS の発症を認めなかった。

感染症の拡大を防ぐためには、ワクチンは最も重要な手段の一つである。効率よく迅速に多くの人々に複数のワクチンを接種する場合、同時接種は必須である。今回の試験は無作為割付比較試験ではないが、新型および季節性インフルエンザワクチンの同時接種において副反応の頻度および程度は許容範囲であり、安全性に問題ないと考えられた。今後は海外で認められている他のワクチンの同時接種についても検討されるべきである。

文 献

- 1) Safraneck TJ, Lawrence DN, Kurland LT, Culver DH, Wiederholt WC, Hayner NS, *et al.*: Reassessment of the association between Guillain-Barre syndrome and receipt of swine influenza vaccine in 1976-1977: results of a two-state study. *Expert Neurology Group. Am J Epidemiol* 1991; 133: 940-51.
- 2) CDC. Preliminary results: surveillance for Guillain-Barre syndrome after receipt of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine-United States, 2009-2010. *MMWR* 2010; 59: 657-61.

Safety of Simultaneous H1N1 and Seasonal Influenza Vaccination in Japan

Nobuharu OHSHIMA¹⁾, Haruyuki ARIGA¹⁾, Manabu SHINDO²⁾ & Hideaki NAGAI¹⁾

¹⁾Department of Respiratory Disease and ²⁾Clinical trial office, National Hospital Organization Tokyo National Hospital

[J.J.A. Inf. D. 84: 744~745, 2010]

新型インフルエンザワクチンの使用経験について

国立病院機構東京病院呼吸器疾患センター

永井 英明

はじめに

2009年、新型インフルエンザの流行に対して国産のインフルエンザワクチンの接種が開始されたのは10月19日であった(図1)。その週の定点当たりのインフルエンザ患者報告数は24.32であり、注意報レベルの10を大きく超えている時期であった。蔓延期に入ってから接種が始まったわけであり、ワクチン接種により血清抗体価が上昇するためには2~4週間を要するので、ワクチンの効果が十分期待できる時期ではなかったといえる。輸入ワクチンにいたっては、特例承認が得られたのが2010年1月20日であり、流行のピークが11月下旬に認められ、定点当たりのインフルエンザ患者報告数が9.03と注意報レベルを下回った時期であった(図1)。いずれにしてもワクチンの供給が遅れたと言わざるを得ない。

新型インフルエンザワクチン

今回の新型インフルエンザに対して、わが国では3種類のワクチンが使用可能となった。国産ワクチンはアジュバントを含まないワクチンであり、他の2種類はアジュバントを含む輸入ワクチンである。いずれも抗原としてはA/California/7/2009pdm 類似株が用いられ、ウイルスを精製しエンベロープ中の脂質層を取り除いたスプリットワクチンである。

(1) A型インフルエンザHAワクチン(H1N1株)(国産ワクチン)

鶏卵培養を用いてウイルスを増殖させている。接種抗原量は $15\mu\text{g}/0.5\text{ml}$ であり、接種法は皮下接種である。季節性インフルエンザワクチンと同様の製法で作られており、副反応も同等と考えられている。

(2) 乳濁A型インフルエンザHAワクチン(H1N1株)[アレバンリックス(H1N1)筋注: GlaxoSmithKline(GSK)社製]

鶏卵培養を用いてウイルスを増殖させている。AS03というアジュバントを接種直前に抗原と混合し、筋肉注射により接種する。接種抗原量は $3.75\mu\text{g}/0.5\text{ml}$ である。AS03はoil-in-waterエマルジョンの乳剤であり、スクワレン、トコフェロール、ポリソルベート80(Tween 80)からなっている。スクワレンは液性免疫と細胞性免疫応答を増強し、トコフェロールはPGE2の産生抑制を介して抗体産生を誘導するといわれている。アジュバントの免疫賦活作用により、国産のワクチンに比べて1/4量の抗原で同等の有効性を示すと考えられている。

(3) 乳濁細胞培養A型インフルエンザHAワクチン(H1N1株)[乳濁細胞培養A型インフルエンザHAワクチンH1N1「ノバルティス」筋注用: Novartis社製]

細胞培養を用いてウイルスを増殖させている。MF59というアジュバントを含んでおり、筋肉注射により接種する。抗原量は $3.75\mu\text{g}/0.5\text{ml}$ である。MF59はスクワレン、ポリソルベート80、

平成22年9月4日(土)、東京ステーションコンファレンス

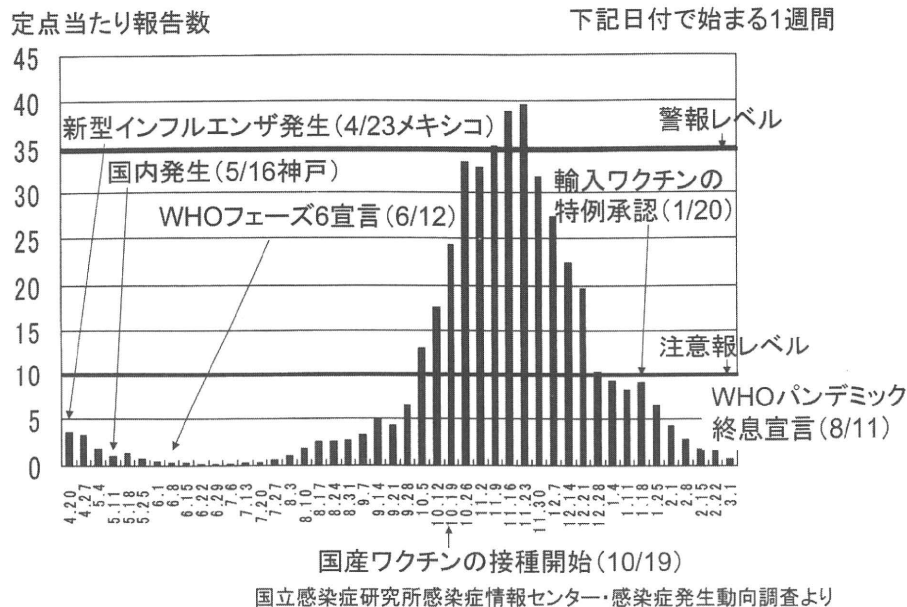


図1 週別インフルエンザ発生状況(2009~2010年)

トリオレイン酸ソルビタン，クエン酸ナトリウム二水和物，クエン酸一水和物を含んでいる oil-in-water エマルジョンであり，GSK 社製ワクチンの AS03 と同様に免疫賦活作用があり，国産のワクチンの 1/4 量の抗原で同等の効果が期待できる。

インフルエンザワクチンは，以前より発育鶏卵を用いた培養法によって製造されてきた。パンデミックインフルエンザの場合には，迅速に大量のワクチンを準備しなければならないが，鶏卵培養では対応しきれないことが予想される。そこで，近年細胞培養法が開発され，Novartis 社はその手法を用いた。今後は細胞培養法が主流になるものと思われる。

新型インフルエンザワクチンの 免疫原性および安全性

当院は原土井病院（池松秀之先生）と共同で，GSK 社のアレバンリックス（H1N1）筋注の日本人における免疫原性および安全性の臨床試験を行った。対象はそれぞれの病院における健康成人 50 例ずつ合計 100 例であり，20~40 歳 50 例，41~64 歳 50 例，平均年齢 39.3 ± 11.65 歳，男女比 36:64 であった。ワクチンを 21 日間の間をあ

けて 2 回接種した。接種前，接種後 21 日，42 日に採血を行い，免疫原性および安全性の検討を行った。

免疫原性の評価指標としては，以下の欧州医薬品評価委員会（CHMP：Committee for Human Medicinal Products）の基準を用いている。

欧州医薬品評価委員会（CHMP）基準

18~60 歳：抗体陽転率 >40%，
抗体保有率 >70%，GMR >2.5

61 歳以上：抗体陽転率 >30%，
抗体保有率 >60%，GMR >2.0

- ・抗体陽転率：HI 抗体価が接種前に 10 倍未満でワクチン接種後に 40 倍以上，または接種前に 10 倍以上でワクチン接種後に 4 倍以上に増加した被験者の割合
- ・抗体保有率：HI 抗体価がワクチン接種後に 40 倍以上になった被験者の割合
- ・抗体増加率：ベースラインからの HI 抗体価の幾何平均抗体価の増加倍率

われわれの臨床試験のデータと先述の 2 つのイ

東京内科医会誌

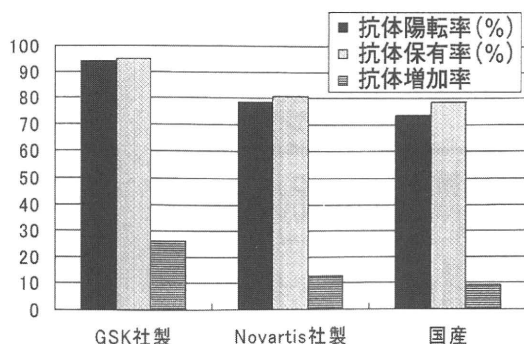


図2 新型インフルエンザワクチンの免疫原性の比較

インフルエンザワクチンの免疫原性および安全性の比較については厚生労働省のホームページに公表¹⁾されており、改変し図2および図3にまとめた。

免疫原性(図2)については、3種のワクチンはいずれもCHMPの基準を満たしている。臨床試験がいずれも別の試験のため厳密な比較はできないが、アジュバントを含む2つのワクチンは抗原量が国産ワクチンに比べ1/4量にもかかわらず、国産よりも高い免疫原性を示した。

安全性(図3)では、国産ワクチンの副反応が最も少なかった。アジュバントを含む2つの輸入ワクチンは局所の疼痛が目立った。特にGSK社製は局所の疼痛および全身反応の頻度は他のワクチンに比べ高かった。アジュバントを含むワクチンは副反応が多いと考えられるが、副反応の頻度は海外での臨床試験と同程度であり、海外ではいずれも受容できる範囲の反応として受け入れている。いずれのワクチンにおいても重篤な副反応はなかった。

新型インフルエンザワクチンの臨床効果

新型インフルエンザワクチンの効果を臨床面から検討した報告はほとんどないが、2009～2010年のドイツにおけるパンデミックインフルエンザA(H1N1)2009ワクチンの有効性を推計した論文²⁾がある。それによるとGSK社製のAS03アジュバント添加ワクチン接種の有効率は、14～59歳では96.8%(95%CI:95.2～97.9)、60歳以上

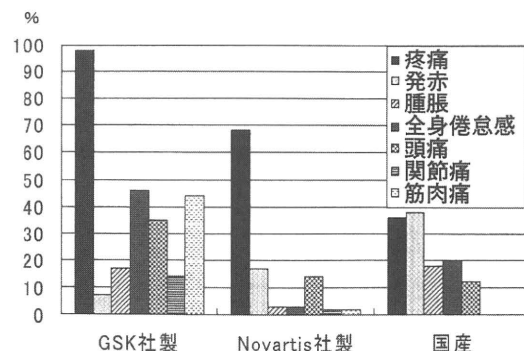


図3 新型インフルエンザワクチンの安全性の比較

では83.3%(95%CI:71.0～90.5)であったという。きわめて良好な結果である。

新型インフルエンザワクチンと季節性インフルエンザワクチンの同時接種

2009年10月より国産新型インフルエンザワクチン(以下新型ワクチン)の接種が可能となった。従来、不活化ワクチン接種後6日以上間隔をおいて他のワクチンを接種できるとされていたが、新型ワクチンは、季節性インフルエンザワクチン(以下季節性ワクチン)との同時接種が認められた。そこで当院職員を対象とし、被験者の希望により新型および季節性ワクチン同時接種群(A群)と新型ワクチンのみ接種する非同時接種群(B群)に割り付け、安全性の評価を行った。新型ワクチンは、A型インフルエンザHAワクチンH1N1「化血研」を、季節性ワクチンはビケンHAを用い、15μg/0.5mlを皮下投与した。ワクチン接種から接種後7日後までに発現した、局所反応(発赤、腫脹、疼痛、熱感、かゆみ)および全身反応(37.5℃以上の発熱、頭痛、倦怠感、鼻水)の頻度と程度につき、両群間に差があるかを検討した。A群は127名(平均年齢37歳、男:女 50:77)であり、B群は85名(平均年齢36歳、男:女 13:72)であった。

接種後48時間以内に発現した全身反応「発熱(37.5℃以上)」、「頭痛」、「倦怠感」、「鼻水」の頻度について両群間に差がなかった。程度についても差がなかった。局所反応も同様に差がなかった。

他の有害事象は認められなかった。

感染症の拡大を防ぐためには、ワクチンは最も重要な手段の一つである。効率よく迅速に多くの人々に複数のワクチンを接種する場合、同時接種は必須である。今回の試験は無作為割付比較試験ではないが、新型および季節性インフルエンザワクチンの同時接種の安全性に問題ないと考えられた。今後は他のワクチンの同時接種についても検討されるべきである。

ま と め

昨年、わが国では新型インフルエンザワクチンの準備と接種において右往左往してしまったが、ワクチン生産は国家の安全保障上きわめて重要であり、国民全員分のワクチンを確保できるように体制を強化しなければならない。さらに集団接種を含めた接種体制の整備を行う必要がある。

わが国では、ワクチンの副反応について他の国に比べて過敏な対応が起こりやすい。アジュバント添加ワクチンについても副反応ばかりに注目が集まり、少ない抗原量で十分な免疫原性が得られることに焦点が当たっていない。重篤な副反応はあってはならないが、受容可能な範囲の副反応と

有効性を秤にかけて必要なワクチンは強く勧めるべきである。

米国 ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices: 予防接種諮問委員会) のように、ワクチンの安全性や有効性を客観的に評価し、情報を提供し、国のワクチン政策に対するアドバイザー機能を持つ仕組みを早急に導入すべきである。

文 献

- 1) 厚生労働省 新型インフルエンザ対策推進本部: 新型インフルエンザワクチン接種に係る輸入ワクチンの特例承認及び健康成人への接種開始について (平成 22 年 1 月 15 日).
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou04/pdf/inful100118-01.pdf>
- 2) Wichmann O, Stöcker P, Poggensee G, Altmann D, Walter D, Hellenbrand W, Krause G, Eckmanns T. Pandemic influenza A (H1N1) 2009 breakthrough infections and estimates of vaccine effectiveness in Germany 2009-2010. *Euro Surveill.* 2010; 15 (18): pii-19561. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19561>

特集/新型インフルエンザ AH1N1 の流行を振り返って

新型インフルエンザワクチン — 成人

永 井 英 明

はじめに

2009年、新型インフルエンザの流行に対して国産のインフルエンザワクチンの接種が開始されたのは10月19日であった。その週の定点当たりのインフルエンザ患者報告数は24.32であり、注意報レベルの10を大きく超えている時期であった。蔓延期に入ってから接種が始まったわけであり、ワクチン接種により血清抗体価が上昇するためには2~4週間を要するので、ワクチンの効果が十分期待できる時期ではなかったといえる。輸入ワクチンに至っては、特例承認が得られたのが2010年1月20日であり、流行のピークが11月下旬に認められ、定点当たりのインフルエンザ患者報告数が9.03と注意報レベルを下回った時期であった。いずれにしてもワクチンの供給が遅れたと言わざるを得ない。

I. 新型インフルエンザワクチン

今回の新型インフルエンザに対して、わが国では3種類のワクチンが使用可能となった。国産ワクチンはアジュバントを含まないワクチンであり、他の2種類はアジュバントを含む輸入ワクチンである。いずれも抗原としてはA/California/7/2009 pdm 類似株が用いられ、ウイルスを精製しエンベロープ中の脂質層を取り除いたスプリットワクチンである。

1. A型インフルエンザHAワクチン(H1N1株)(国産ワクチン)

鶏卵培養を用いてウイルスを増殖させている。接種抗原量は15 μ g/0.5mlであり、接種法は皮下接種である。季節性インフルエンザワクチンと同様の製法で作られており、副反応も同等と考えられている。

2. 乳濁A型インフルエンザHAワクチン(H1N1株)[アレパンリックス(H1N1)筋注: GlaxoSmithKline (GSK) 社製]

鶏卵培養を用いてウイルスを増殖させている。AS03というアジュバントを接種直前に抗原と混合し、筋肉注射により接種する。接種抗原量は3.75 μ g/0.5mlである。AS03はoil-in-waterエマルジョンの乳剤であり、スクワレン、トコフェロール、ポリソルベート80(Tween 80)から成っている。スクワレンは液性免疫と細胞性免疫応答を増強し、トコフェロールはPGE₂の産生抑制を介して抗体産生を誘導するといわれている。アジュバントの免疫賦活作用により、国産のワクチンに比べて1/4量の抗原で同等の有効性を示すと考えられている。

3. 乳濁細胞培養A型インフルエンザHAワクチン(H1N1株)[乳濁細胞培養A型インフルエンザHAワクチンH1N1「ノバルティス」筋注用: Novartis 社製]

細胞培養を用いてウイルスを増殖させている。MF59というアジュバントを含んでおり、筋肉注射により接種する。抗原量は3.75 μ g/0.5mlである。MF59はスクワレン、ポリソルベート80、トリオレイン酸ソルビタン、クエン酸ナトリウム二水和物、クエン酸一水和物を含んでいるoil-in-waterエマルジョンであり、GSK社製ワクチンのAS03と同様に免疫賦活作用があり、国産のワクチンの1/4量の抗原で同等の効果が期待できる。

インフルエンザワクチンは、以前より発育鶏卵を用いた培養法によって製造されてきた。しかし、この製造方法は煩雑で時間がかかるだけでなく、ワクチンに微量の鶏卵蛋白質が含まれるため、この蛋白質に感受性のある人ではアレルギー反応を生じる可能性がある。また、一部のインフルエンザウイルス株では、鶏卵での培養ができないか十分量が得られない場合がある。したがって、パ

表 1 アレパンリックス (H1N1) 筋注の日本人における免疫原性

Measure	Timing	N	n	Value	97.5% CI	
					LL	UL
抗体陽転率	PI(21)	100	94	94%	86.4	98.1
	PI(42)	100	100	100%	95.7	100
抗体保有率	PRE	100	6	6%	1.9	13.6
	PI(21)	100	95	95%	87.7	98.6
	PI(42)	100	100	100%	95.7	100
抗体増加率	PI(21)	100	—	26.3	20.6	33.5
	PI(42)	100	—	55.4	45.6	67.2
幾何平均抗体価	PRE	100	—	8.8	7.3	10.5
	PI(21)	100	—	230.3	177.7	298.4
	PI(42)	100	—	485.0	420.3	559.7

PI(21)：1回目ワクチン接種後21日

PI(42)：2回目ワクチン接種後21日

ンデミックインフルエンザの場合には、迅速に大量のワクチンを準備しなければならないが、鶏卵培養では対応しきれないことが予想される。そこで、近年細胞培養法が開発されてきた。Novartis社は、イヌ腎由来のMadin Darby Canine Kidney (MDCK) 細胞を用いた cell-culture derived inactivated vaccine (CCIV) を開発し、新型インフルエンザワクチンに応用した。細胞培養法では、従来の鶏卵培養法と比較して、短期間により多くのワクチンの製造を確実に行うことが可能であり、今後は細胞培養法が主流になるものと思われる。

Ⅱ. 新型インフルエンザワクチンの免疫原性および安全性

当院は原土井病院（池松秀之先生）と共同で、GSK社のアレパンリックス（H1N1）筋注の日本人における免疫原性および安全性の臨床試験を行った。対象はそれぞれの病院における健康成人50例ずつ合計100例であり、20～40歳50例、41～64歳50例、平均年齢 39.3 ± 11.65 歳、男女比36：64であった。ワクチンを21日間の間をあけて2回接種した。接種前、接種後21日、42日に採血を行い、免疫原性および安全性の検討を行った。

免疫原性の評価指標としては、以下の欧州医薬品評価委員会（CHMP：Committee for Medicinal Products for Human Use）の基準を用いている。

欧州医薬品評価委員会（CHMP）基準

18～60歳：抗体陽転率>40%，抗体保有率>70%，抗体増加率>2.5

61歳以上：抗体陽転率>30%，抗体保有率>60%，抗体増加率>2.0

- 抗体陽転率：HI抗体価が接種前に10倍未満でワクチン接種後に40倍以上、または接種前に10倍以上でワクチン接種後に4倍以上に増加した被験者の割合
- 抗体保有率：HI抗体価がワクチン接種後に40倍以上になった被験者の割合
- 抗体増加率：ベースラインからのHI抗体価の幾何平均抗体価の増加倍率

結果を表1に示すが、抗体陽転率、抗体保有率、抗体増加率のいずれもがCHMPの基準を満たしており、抗原量が国産ワクチンの1/4量にもかかわらず、良好な免疫原性を示した。安全性については図1および図2に示したが局所反応では疼痛がほぼ必発であり、全身反応では倦怠感、頭痛、筋肉痛などが高率であった。しかし、いずれの副反応も短期間で消失し、容認可能な範囲の副反応と考えられた。重篤な副反応は認められなかった。

上記の3つのインフルエンザワクチンの免疫原性および安全性の比較については厚生労働省のホームページに公表¹⁾されており、改変し図3および図4にまとめた。

免疫原性（図3）については、3種のワクチン

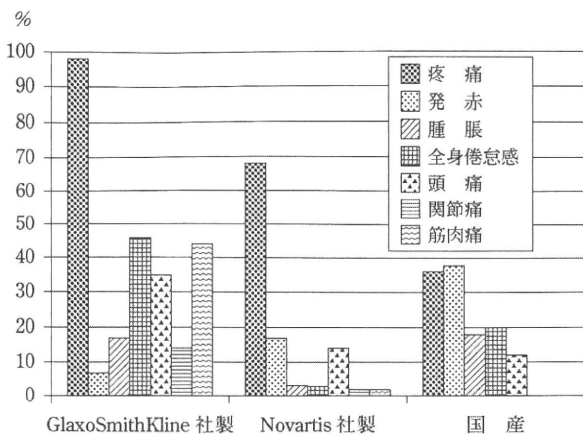


図 4 新型インフルエンザワクチンの安全性の比較

表 2 米国の新型インフルエンザ A (H1N1) ワクチン優先接種*

(CDC 2009/8/21)

ワクチンの製造量が十分でないとき (4,200万人)

- 妊婦
- 生後6ヵ月未満の乳児の世話をする人
- 医療従事者, 救急医療に従事する人 (直接患者に接するか検体に接する人)
- 6ヵ月以上4歳以下の人
- 5歳以上18歳以下の基礎疾患のある人

ワクチンの製造量が十分であるとき (1億5,900万人)

- 妊婦
- 生後6ヵ月未満の乳児の世話をする人
- 医療従事者, 救急医療に従事する人
- 6ヵ月以上24歳以下の人
- 25歳以上64歳以下の基礎疾患のある人

*: 上記対象者の中での順位付けはしていない

中での優先順位を決めていない。

これに対して, わが国の新型インフルエンザワクチンの優先接種対象者は CDC の基準に近いが, 表3の数字で示されているように接種順位が決められていること, 若年者の範囲が狭いこと, 基礎疾患がある人の年齢制限がないことが CDC と異なる。米国では若年者を中心に優先接種を勧めている印象が強い。

準備できるワクチン量によって優先順位を決めなければいけないということは, たいへん辛い決断であるが, わが国の優先順位の決定が10月というのでは米国に比べやはり遅いと言わざるを得ない。

IV. 新型インフルエンザワクチンの臨床効果

新型インフルエンザワクチンの効果を臨床面から検討した報告はほとんどないが, 2009~2010年

表 3 新型インフルエンザワクチンを優先的に接種する対象者

(厚労省 2009/10/1)

対象者		人数
優先接種対象者	① インフルエンザ患者の診療に直接従事する医療従事者 (救急隊員含む。)	約100万人
	② 妊婦	約100万人
	基礎疾患を有する者	約900万人
	③ 1歳~小学校3年生に相当する年齢の小児	約1,000万人
その他	④ 1歳未満の小児の保護者 優先接種対象者のうち, 身体上の理由により予防接種が受けられない者の保護者等	約200万人
	小学校4~6年生, 中学生, 高校生に相当する年齢の者	約1,000万人
	高齢者 (65歳以上) (基礎疾患を有する者を除く)	約2,100万人
合計		約5,400万人

のドイツにおけるパンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009ワクチンの有効性を推計した論文³⁾がある。それによると GSK 社製の AS03アジュバント添加ワクチン接種の有効率は, 14~59歳では 96.8% (95%CI: 95.2~97.9), 60歳以上では 83.3% (95%CI: 71.0~90.5) であったという。きわめて良好な結果である。

ま と め

昨年, わが国では新型インフルエンザワクチンの準備と接種において右往左往してしまったが, ワクチン生産は国家の安全保障上きわめて重要であり, 国民全員分のワクチンを確保できるように体制を強化しなければならない。さらに集団接種を含めた接種体制の整備を行う必要がある。

わが国では, ワクチンの副反応について他の国に比べて過敏な対応が起りやすい。アジュバント添加ワクチンについても副反応ばかりに注目が集まり, 少ない抗原量で十分な免疫原性が得られることに焦点が当たっていない。重篤な副反応はあってはならないが, 受容可能な範囲の副反応と有効性を秤にかけて必要なワクチンは強く勧めるべきである。

米国 ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices: 予防接種諮問委員会) のように, ワクチンの安全性や有効性を客観的に評価し, 情報を提供し, 国のワクチン政策に対するアドバイ

はいずれも CHMP の基準を満たしている。臨床試験がいずれも別の試験のため厳密な比較はできないが、アジュバントを含む2つのワクチンは抗原量が国産ワクチンに比べ1/4量にもかかわらず、国産よりも高い免疫原性を示した。

安全性(図4)では、国産ワクチンの副反応が最も少なかった。アジュバントを含む2つの輸入ワクチンは局所の疼痛が目立った。特にGSK社製は局所の疼痛および全身反応の頻度は他のワクチンに比べ高かった。アジュバントを含むワクチンは副反応が多いと考えられるが、副反応の頻度は海外での臨床試験と同程度であり、海外ではいずれも受容できる範囲の反応として受け入れている。

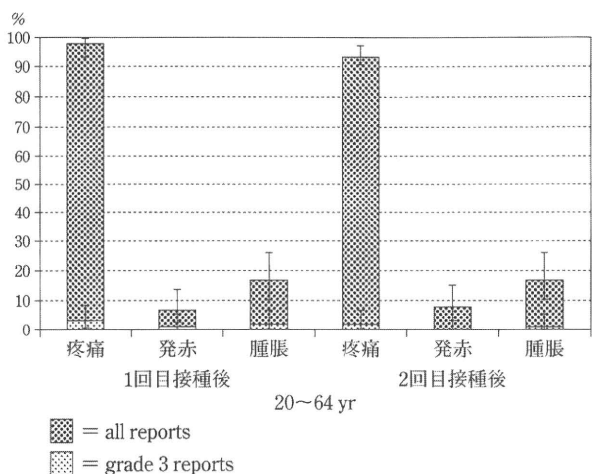


図1 アレバンリックス(H1N1)筋注投与後の局所の特特定有害事象

る。いずれのワクチンにおいても重篤な副反応はなかった。

Ⅲ. 新型インフルエンザワクチンの接種対象者

米国ではCDCが2009年8月21日に新型インフルエンザワクチンの優先接種対象者を発表²⁾し、表2のように5グループを挙げている。それまでの疫学調査に基づき、妊婦、若年者、基礎疾患のある人、医療従事者、乳児の世話をする人を挙げている。ワクチンが十分量確保できないときは、若年者と基礎疾患のある人の年齢制限をすることで対応する。65歳以上の高齢者は患者数が少ないことから、この5グループの接種が終わった後に接種することになっている。また、5グループの

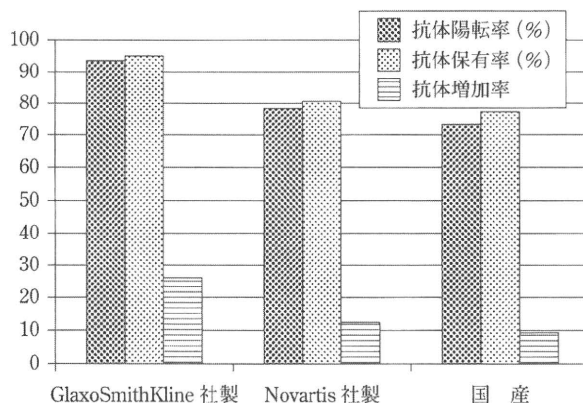


図3 新型インフルエンザワクチンの免疫原性の比較

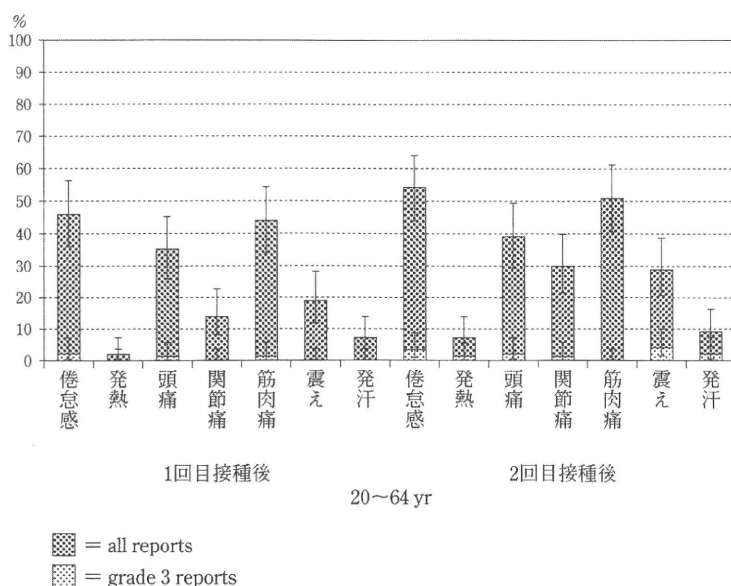


図2 アレバンリックス(H1N1)筋注投与後の全身性の特特定有害事象

ザリー機能を持つ仕組みを早急に導入すべきである。

文 献

- 1) 厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部: 新型インフルエンザワクチン接種に係る輸入ワクチンの特例承認及び健康成人への接種開始について (平成22年1月15日) <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakukansenshou04/pdf/inful100118-01.pdf>
 - 2) National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC. Use of influenza A(H1N1)2009 monovalent vaccine, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. MMWR August 21, 2009/58(Early Release); 1-8 <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr58e0821a1.htm>
 - 3) Wichmann 1, O., Stöcker 1, P., Poggensee 1, G., Altmann 1, D., Walter 1, D., Hellenbrand 1, W., Krause 1, G., Eckmanns 1, T.: Pandemic influenza A(H1N1) 2009 breakthrough infections and estimates of vaccine effectiveness in Germany 2009-2010. Euro Surveill. 2010; 15(18): pii-19561. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19561>
-

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

「日和見感染症の診断/治療およびそれを端緒とする
HIV感染者の早期発見に関する研究」班
平成22年度 総括・分担研究報告書

発行日 2011年3月31日

発行者 研究代表者 安岡 彰
長崎大学病院 感染制御教育センター
〒852-8501 長崎市坂本1丁目7-1

