

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
庵原俊昭	インフルエンザワクチン—最近の動向—	岡部信彦 監修、田辺正樹、大曲貴夫 編集	医療機関における新型インフルエンザ等対策：ミニマム・エッセンシャルズ	南山堂	東京	2014	93-106

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
矢野拓弥、赤地重宏、前田千里、山寺基子、松野由香里、永井佑樹、楠原一、小林章人、小林隆司、福田美和、奈良谷性子、中川由美子、高橋裕明、山内昭則、天野秀臣、西中隆道、原 有希、植嶋一宗、中山 治、庵原俊昭	介護老人保健施設内で発生したAH3型インフルエンザウイルスの性状、2014年8月—三重県	病原微生物検出情報	vol.35(11)	272	2014
庵原俊昭	H5N1プレパンデミックワクチンの臨床試験総括	化学療法の領域	Vol.30(12)	2223-2330	2014

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

# 5

## インフルエンザワクチン

### —最近の動向—

#### サマリ

季節性インフルエンザウイルス対策だけではなく新型インフルエンザ対策も含め、インフルエンザワクチンは予防対策上大切なツールである。インフルエンザワクチンの効果には限界がある。高い免疫原性や幅広い免疫原性を誘導するために、インフルエンザワクチンの改良、開発が行われている。実際欧米ではB型2系統を含む4価ワクチン、高用量ワクチン、細胞培養インフルエンザワクチンが実用化されている。日本でも経鼻インフルエンザワクチンを含め各種インフルエンザワクチンの改良・開発が待たれている。

インフルエンザはA型またはB型インフルエンザウイルス感染による局所性ウイルス感染症である。その臨床症状は、突然の発熱、全身倦怠感、頭痛、関節痛、筋肉痛（インフルエンザ様症状 influenza like illness (ILI))であり、潜伏期間は1~4日である。インフルエンザ対策には予防と治療がある。予防対策の代表がインフルエンザワクチンであり、治療対策の代表が抗インフルエンザ薬である。

近年、トリ由来インフルエンザウイルスA (H5N1) やA (H7N9) の人への感染、2009年のインフルエンザA (H1N1) のパンデミックを受け、季節性インフルエンザウイルス対策に加え、新型インフルエンザウイルス（現在流行しているインフルエンザウイルスと抗原性が大きく異なり、効率よくヒト-ヒト感染をおこすようになったインフルエンザウイルス）対策の重要性が指摘されている<sup>1, 2)</sup>。季節性インフルエンザウイルス対策および新型インフルエンザウイルス対策の一つとしてインフルエンザワクチンの改良、開発が進んでいる。本項ではインフルエンザワクチンの最近の動向について紹介する<sup>3, 4)</sup>。

#### A

### インフルエンザワクチンの分類

インフルエンザワクチンの分類には、目的とするインフルエンザ対策による分類、製造方法や剤型による分類がある。

(1) 目的とするインフルエンザ対策によるインフルエンザワクチンの分類 (表 2-5-1)

季節性インフルエンザ対策に用いられるのが季節性インフルエンザワクチンである。日本では発育鶏卵で増殖させたインフルエンザウイルスを用いたスプリットワクチンが用いられているが、HA 蛋白を培養細胞で増幅させたサブユニットワクチンの開発も行われている。日本のインフルエンザワクチンに含まれる抗原数は、A (H1N1), A (H3N2), B 型の3種類 (3 価インフルエンザワクチン) である。一方、近年欧米では種々の季節性インフルエンザワクチンが用いられている<sup>3)</sup>。欧米のインフルエンザワクチンについては後述する。

プレパンデミックワクチンとは、新たに出現し、パンデミックを起こすであろうと予測される新型インフルエンザウイルス対策に用いるもので、パンデミックに備え、前もって準備しておくワクチンである。日本では A (H5N1) のパンデミックを予測し、2種類のプレパンデミックワクチンが承認されている。一つは、遺伝子操作で弱毒させた (トリやヒトへの病原性を減弱させた) A (H5N1) ウイルスを種ウイルス seed virus とし、発育鶏卵で増殖させて製造されるワクチンで、アルミアジュバントを加えた全粒子ワクチン (沈降インフルエンザワクチン H5N1, アルミアジュバント加全粒子ワクチン) である<sup>5)</sup>。もう一つは、病原性を維持したまま Vero 細胞で増殖させた種ウイルスを不活化した後、精製した全粒子ワクチンである。

パンデミックワクチンとは新型インフルエンザウイルスのパンデミック時に用いるワクチンで、パンデミックを起こした亜型により製造する剤型が検討されることになって

表 2-5-1 日本におけるインフルエンザワクチンの種類と製法 (開発中を含む、2014 年 3 月時点)

インフルエンザワクチンの種類	ウイルス増殖方法	剤型	アジュバント	現状
季節性	発育鶏卵	スプリット	なし	チメロサル入りとチメロサルなしがある
	細胞培養	サブユニット	なし	開発中
プレパンデミック	発育鶏卵	全粒子	アルミ系	日本
	発育鶏卵	スプリット	MF59	EU*
	発育鶏卵	スプリット	AS03	EU*
	細胞培養	全粒子	なし	日本 (A 社)
	細胞培養	全粒子	アルミ系	日本 (B 社: 開発中)
	細胞培養	スプリット	AS03	日本 (C 社: 開発中)
プロトタイプ	細胞培養	全粒子	なし	日本 (A 社)
	細胞培養	全粒子	アルミ系	日本 (B 社: 開発中)
	細胞培養	スプリット	AS03	日本 (C 社: 開発中)

\*2009 年パンデミック時に使用、MF59, AS03 ともに脂溶性のスクワレン系アジュバント  
 ・一人用インフルエンザワクチン (プレフィルドワクチンを含む) はチメロサルを含有していない  
 ・サブユニットワクチンのヘマアグルチニン増幅にはカイコ由来細胞を用いている  
 ・インフルエンザウイルス増殖に用いる培養細胞は、A 社は Vero 細胞 (アフリカミドリザル腎細胞由来)、B 社は MDCK 細胞 (イヌ腎細胞由来)、C 社は EB66 (アヒル胎児細胞由来) を用いている

いる。A (H1N1) や A (H3N2) のように多くの人が免疫プライミングされている亜型ではスプリットワクチンの、A (H5N1) や A (H7N9) のように多くの人が免疫プライミングされていない亜型では、アルミアジュバント加全粒子ワクチンの使用が考えられている。2009年のA (H1N1) パンデミック時には、日本では主としてスプリットワクチンが用いられた。

プロトタイプワクチンとは、パンデミックをおこした亜型に関わらず、パンデミックをおこしたインフルエンザウイルスを用いて製造することが認可されたインフルエンザワクチンである。ヨーロッパではアジュバントとしてMF59を含むスプリットワクチンとAS03を含むスプリットワクチンが認可され（インフルエンザウイルスの増殖は発育鶏卵）、日本と米国では培養細胞由来インフルエンザウイルスを用いた、アジュバントを含まない全粒子ワクチンが認可されている。2009年のパンデミック時、ヨーロッパやカナダでは、MF59を含むスプリットワクチンやAS03を含むスプリットワクチンがパンデミック対策に用いられ、日本でも一部が使用された。日本では培養細胞で増殖させたインフルエンザウイルス全粒子にアルミアジュバントを加えたプロトタイプワクチンの開発も行われている。

## (2) 製造方法や剤型によるインフルエンザワクチンの分類

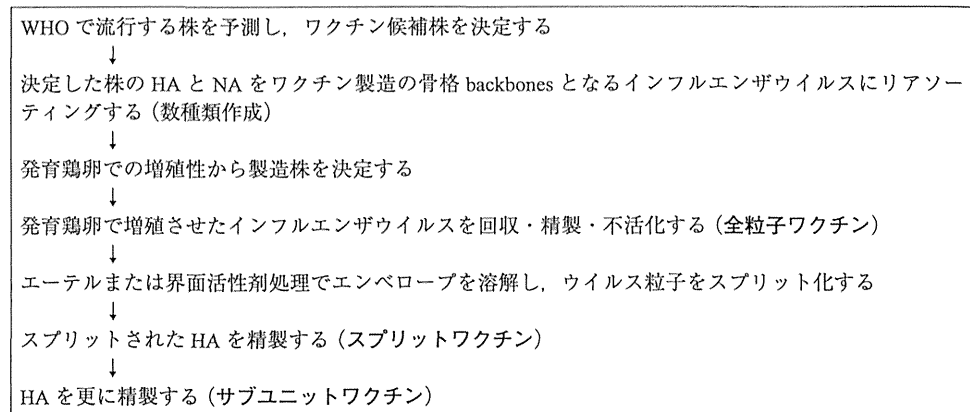
インフルエンザワクチンの製造には、用いる抗原の種類により、生きたインフルエンザウイルスを用いる方法と、ヘマグルチニン hemagglutinin (HA) 遺伝子を、バキュロウイルスベクターを用いて遺伝子挿入させた培養細胞を用いる方法があり、さらにインフルエンザウイルスを増殖させる方法として、発育鶏卵を用いる方法と培養細胞を用いる方法がある。インフルエンザウイルスの増殖に用いる培養細胞には、Vero 細胞（アフリカミドリザル腎細胞由来）、MDCK 細胞（イヌ腎細胞由来）、EB66 細胞（アヒル胎児細胞由来）等がある。なお、挿入された HA 遺伝子の増幅にはカイコ由来細胞が用いられている。

インフルエンザワクチンの剤型には、インフルエンザウイルス全粒子を用いる全粒子ワクチン、エーテルまたは界面活性剤処理によりインフルエンザウイルスのエンベロープを取り除き、その後 HA を精製したスプリットワクチン、スプリットワクチンをさらに精製したサブユニットワクチンがある（表 2-5-2）。カイコ由来細胞で増幅させた HA を精製したワクチンもサブユニットワクチンである。このほかビロゾームに HA とノイラミニダーゼ neuraminidase (NA) を付着させたビロゾーマルワクチンも製造されている。

## (3) 含まれる添加剤等による分類

インフルエンザワクチンの免疫原性を高めるためにアジュバントが使用されているワクチンがある。日本や米国で使用されている季節性インフルエンザワクチンにはアジュバントは含有されていないが、プレパンデミックワクチンやプロトタイプワクチンには、

表2-5-2 不活化インフルエンザワクチンの製造方法



- ・不活化ワクチンと生ワクチンでは骨格となるインフルエンザウイルスは異なっている。また、亜型・型でも異なっている
- ・近年、発育鶏卵で培養することで抗原性が変化する株が存在することが知られている
- ・HA 遺伝子を培養細胞で増幅させた後、HA を精製したワクチンもスプリットワクチンに分類される

免疫原性を高めるために、アジュバントが使用されている。現在使用されているアジュバントとしては、古くからジフテリア百日咳破傷風 (DPT) ワクチンや B 型肝炎 (HB) ワクチンに使用されているアルミ系アジュバントと、MF59 や AS03 などのスクワレン系アジュバントがある。なお、インフルエンザ全粒子ワクチンは、アジュバント効果を発揮する物質 (内因性アジュバント) を保有している<sup>6)</sup>。

他の添加剤としてチメロサル (エチル水銀チオサリチル酸ナトリウム) がある。チメロサルは防腐剤としての作用に加え、蛋白を安定させる作用もある。日本では複数回使用するバイアルにはチメロサルを添加することが義務づけられているが、近年は添加量が減量されている。注射器にあらかじめ充填されているワクチン (プレフィルドワクチン) にはチメロサルなどの防腐剤は含まれていない。なお、2 フェノキシエタノールを防腐剤とするインフルエンザワクチンが一時使用されたが、幼児においてアナフィラキシー発症を高めるリスクが指摘され<sup>7)</sup>、現在市場には提供されていない。インフルエンザ生ワクチンにはアジュバントやチメロサルは含有されていない。

## B インフルエンザワクチンの製造方法

インフルエンザウイルスは変異が早いウイルスであり、毎年ワクチンに使用される株の組み合わせが異なっている。不活化インフルエンザワクチン株の種ウイルスは、発育鶏卵で増殖がよいインフルエンザウイルスを骨格 backbone とし、そのウイルスにそのシーズンのワクチン候補株の HA と NA をリアソートイングして作成している<sup>4,8)</sup>。骨格に用いる株を表2-5-3 に示した。発育鶏卵で増殖させる場合も培養細胞で増殖させる場合も、同じリアソートイングした種ウイルスを用いている。発育鶏卵で増殖させると、

表 2-5-3 インフルエンザワクチン製造で骨格となるインフルエンザウイルス

亜型	骨格となるインフルエンザウイルス
不活化ワクチン (世界)	
A (H1N1)	X-157 (A/Puerto Rico/8/34 株と A/New York/55/2004 株 (H3) のかけ合わせ)
A (H3N2)	A/Puerto Rico/8/34 (PR8, H1) 株
B	B/Panama/45/90 株と B/Lee/40 株のかけ合わせ
生ワクチン (米国)	
A (H1N1)	ca A/Ann Arbor/6/60 (H2, 温度変異株)
A (H3N2)	ca A/Ann Arbor/6/60 (H2, 温度変異株)
B	ca B/Ann Arbor/1/66 (B, 温度変異株)

・不活化ワクチンのワクチン株は、発育鶏卵での増殖がよいインフルエンザウイルスを骨格とし、流行すると予測されるインフルエンザウイルスの HA と NA をリアソーティングして毎シーズン製造される。

・生ワクチンのワクチン株は、33℃と比べて25℃で増殖がよい温度変異株 (ts) を骨格とし、流行すると予測されるインフルエンザウイルスの HA と NA をリアソーティングして毎シーズン製造される。ロシアでは米国と異なる温度変異株を用いている。

時に種ウイルスと抗原性が変異することが指摘されている<sup>9,10)</sup>。サブユニットワクチンは、流行株の HA 遺伝子を遺伝子操作でカイコ由来細胞に挿入し、そこで増幅させた HA を精製して製造する。効率よく HA 蛋白が回収される。

生ワクチンを製造する場合は、33℃と比べて25℃で増殖がよい低温馴化株を骨格とし(表 2-5-3)、そのシーズンのワクチン候補株の HA と NA をリアソーティングした種ウイルスを作成し、発育鶏卵で増殖させている<sup>11)</sup>。体温が高くなると増殖が抑制される低温馴化株を用いることで、接種後の発熱のリスクを軽減させている。

## C

## インフルエンザワクチンの接種方法と接種回数

日本で使用している季節性インフルエンザワクチンは皮下注射されるが、欧米では不活化ワクチンは通常筋注される。また、皮内注射する不活化ワクチンも欧米では使用されている。米国で使用されている生ワクチンは経鼻投与である。

不活化ワクチンを2回接種するのは、免疫記憶を誘導するため(プライミングさせるため)であり、一度免疫記憶が誘導されると、その後は1回接種でブースティングがわかり、抗体価が上昇する。また、一度ブースティングにより抗体価が上昇すると、3~4週間後に2回目を接種してもさらなる抗体価の上昇は認められない(免疫寛容)。

インフルエンザワクチンの接種回数は日本と欧米では異なっている。欧米では、9歳未満の場合は、いずれかのシーズンで2回インフルエンザワクチンを接種していれば免疫がプライミングされており、その翌シーズン以降は1回接種でよいとし、初回接種が9歳以上の場合は、インフルエンザワクチンの接種歴がなくても、A (H1N1)、A (H3N2)、B 型の3種類のインフルエンザウイルスに一度は罹患し、免疫プライミングされている

表 2-5-4 インフルエンザワクチン接種後の HI 抗体陽転率と抗体陽性率 (4 社の成績の合計)

			A (H1N1)			A (H3N2)			B		
			対象	陽性	%	対象	陽性	%	対象	陽性	%
1 歳未満	陽転率	1 回接種後	85	1	1.2	85	14	16.5	85	0	0
		2 回接種後	85	27	31.8	85	58	68.2	85	10	11.8
	陽性率	1 回接種後	85	1	1.2	85	15	17.6	85	0	0
		2 回接種後	85	27	31.8	85	60	70.6	85	10	11.8
1 歳<3 歳未満	陽転率	1 回接種後	71	32	45.1	71	38	53.5	71	23	32.4
		2 回接種後	71	50	70.4	71	53	74.6	71	42	59.2
	陽性率	1 回接種後	71	33	46.5	71	38	53.5	71	23	32.4
		2 回接種後	71	50	70.4	71	53	74.6	71	42	59.2
3 歳<6 歳未満	陽転率	1 回接種後	72	50	69.4	72	49	68.1	72	40	55.6
		2 回接種後	71	57	80.3	71	58	81.7	71	48	67.6
	陽性率	1 回接種後	72	54	75.0	72	60	83.3	72	46	63.9
		2 回接種後	71	61	85.9	71	64	90.1	71	52	73.2
6 歳<13 歳未満	陽転率	1 回接種後	56	42	75.0	56	37	66.1	56	19	33.9
		2 回接種後	56	44	78.6	56	41	73.2	56	21	37.5
	陽性率	1 回接種後	56	47	83.9	56	53	94.6	56	34	60.7
		2 回接種後	56	48	85.7	56	55	98.2	56	36	64.3

・太字は EMA の基準を満たしているもの

・HI 抗体 40 倍以上を抗体陽性とし、抗体陽転率とは HI 抗体が <10 倍では 40 倍以上に、 $\geq 10$  倍では 4 倍以上に上昇した症例の割合、抗体陽性 (保有) 率とは HI 抗体が 40 倍以上の症例の割合である。EMA の基準は抗体陽転率 > 40%、抗体陽性率 > 70% である。このシーズンの B 型はビクトリア系を接種。

(文献 12) より作表)

ので 1 回接種でよいとしている<sup>3)</sup>。一方、日本では 13 歳未満はいずれのシーズンでも 2 回接種が推奨され、1 回接種は 13 歳以降となっている。その理由は、日本ではいずれかのシーズンに 2 回接種してもプライミング効果は乏しく<sup>6)</sup>、3 種類のインフルエンザウイルスすべてに自然罹患するまでの 13 歳未満は 2 回接種とし、3 種類のインフルエンザウイルスに自然罹患している 13 歳以降は 1 回接種でよいとしている。

日本の季節性インフルエンザワクチン接種回数について検討するために、2010/2011 シーズンにインフルエンザワクチンメーカー 4 社が行った小児インフルエンザワクチン用量試験の結果を表 2-5-4、表 2-5-5 にまとめた<sup>12)</sup>。3 歳以上 6 歳未満群では、A (H1N1)、A (H3N2)、B 型ともに 1 回の接種でヨーロッパ医薬品局 European Medicines Agency (EMA) の抗体陽転率または抗体陽性率を満たしていたが、6 歳以上 13 歳未満群では、1 回の接種では B 型が EMA の基準を満たさなかった。次に、2 回目接種による抗体陽転率、抗体陽性率の上乗せ効果を検討すると、6 か月以上 3 歳未満群では、2 回接種により抗体陽転率、抗体陽性率が 20% 以上上昇しており、2 回接種の必要性を示していた (図 2-5-1)。一方、3 歳から 6 歳未満群では、抗体陽転率、抗体陽性率の上乗せ効果は 10% 程度であり、一部の小児では 2 回接種の有用性を示していたが、6 歳以上 13 歳未満群では A (H3N2) の抗体陽転率の上昇を除き、いずれも上乗せ効果が 5% 未満であ



表 2-5-5 年齢群ごとのインフルエンザワクチン接種による抗体増加率と上乗せ効果

(1) 抗体増加率 (接種後抗体価÷接種前抗体価)

	AH1		AH3		B	
	1 回接種後	2 回接種後	1 回接種後	2 回接種後	1 回接種後	2 回接種後
6 か月～1 歳	1.19	3.61	2.55	8.41	1.04	1.93
1～3 歳	4.3	7.49	6.35	11.48	3.07	6.15
3～6 歳	7.83	8.62	6.15	7.6	5.41	6.11
6～13 歳	7.61	7.89	5.77	6.22	3.67	3.78

(2) 2 回接種による上乗せ効果

	AH1	AH3	B
6 か月～1 歳	2.42	5.86	0.89
1～3 歳	3.19	5.13	3.08
3～6 歳	0.79	1.45	0.7
6～13 歳	0.28	0.45	0.11

上乗せ効果 = 2 回接種後の抗体増加率 - 1 回接種後の抗体増加率

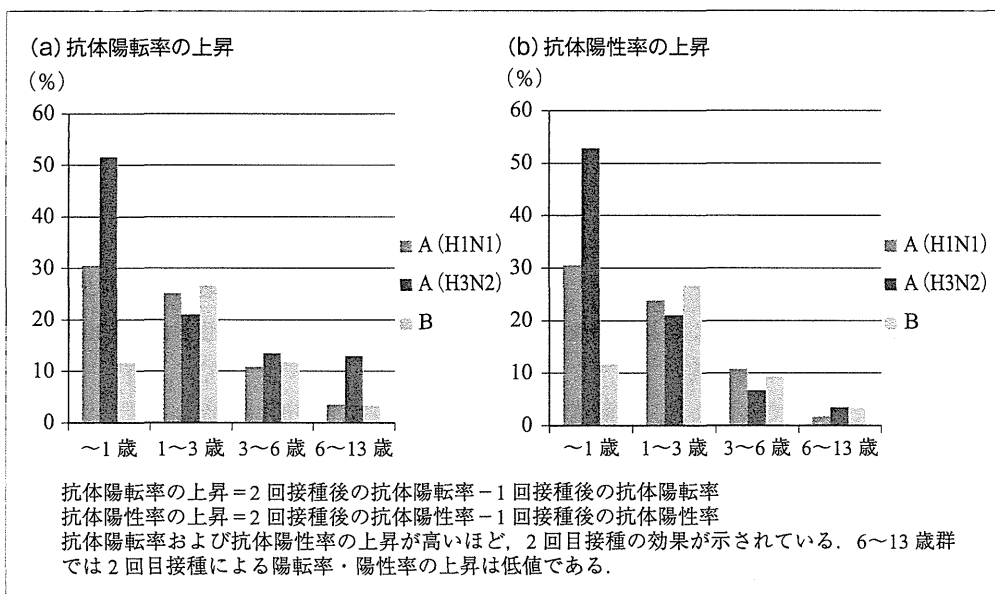


図 2-5-1 小児におけるインフルエンザワクチン 2 回目の接種による抗体陽転率および陽性率の上乗せ効果

り、6 歳以上の多くの小児は 1 回接種で良好な抗体反応が認められると推察された。抗体増加率を表 2-5-5 に示したが、抗体陽転率、抗体陽性率と同様に、6 歳以上では 1 回接種で効果的な抗体反応を示す結果であった。なお、B 型に関しては、ヤマガタ系統でプライミングされた子どもは、ビクトリア系統でブーストをかけてもヤマガタ系統によく反応するが、ビクトリア系統の反応が悪いこと<sup>13)</sup>、また以前から HI 抗体価が低く出る傾向があることが指摘されている<sup>14)</sup>。

## D インフルエンザワクチンの効果

インフルエンザワクチン効果の指標には、免疫原性、流行時の有効性、および集団免疫効果の3指標がある<sup>3,15)</sup>。インフルエンザワクチンの免疫原性の評価には、EMAの基準が用いられている(表2-5-6)。EMAによると、50%の成人のインフルエンザ発症を予防する抗体価である赤血球凝集抑制 hemagglutination inhibition (HI) 抗体価40倍が抗体陽性基準となっている。抗体陽転率とは、接種前のHI抗体<10倍かつ接種後HI抗体 $\geq$ 40倍を示した人と接種前HI抗体 $\geq$ 10倍で4倍以上の抗体上昇(変化率4倍以上)を示した人を足した割合であり、抗体陽性率は、接種後のHI抗体価が40倍以上の人の割合である。抗体増加率は、接種後の幾何平均抗体価 geometric mean titer (GMT) を接種前のGMTで割った値であり、インフルエンザワクチン接種により上昇したGMTの比を表している。EMAの認可を受けるために、季節性インフルエンザワクチンでは各ワクチンコンポーネントすべてが、免疫原性の評価基準を少なくとも一つ満たす必要がある。

欧米のインフルエンザワクチンは、毎シーズン市販前に免疫原性を評価し、EMAの評価基準を一つ以上満たすことが求められているが、日本ではインフルエンザワクチンの製造基準を満たせば、毎シーズンの免疫原性の評価は求められていない。日本のインフルエンザワクチンの開発治験では、季節性インフルエンザワクチン、プレパデミックワクチンともEMA基準の一つ以上を満たすことが求められ、プロトタイプワクチンでは3項目とも満たすことが求められている。

インフルエンザワクチンのフィールドでの有効性を評価するに当たり影響を及ぼす因子として、対象とする集団の年齢や免疫状態、インフルエンザの診断基準、ワクチン株と流行株の抗原性のマッチングなどがある<sup>3,16)</sup>。年齢の因子では、有効率は乳幼児が低く、成人で高くなり、高齢者では低下する。有効率が低い原因として、乳幼児ではブースティングに比べ誘導される抗体価が低い免疫プライミングが必要な子どもの占める割合が高いことが、高齢者では加齢により免疫反応が低下するために誘導される抗体価が低いことが関与している。糖尿病患者や慢性腎疾患患者などの慢性基礎疾患を持つ免疫変異者も抗体反応が低下している。

インフルエンザの診断基準では、臨床症状でインフルエンザを定義するよりも、ウイルス分離や迅速診断などのウイルス学的方法で診断する方が有効率は上昇する<sup>3)</sup>。臨床症状を用いるときも、発症予防よりも重症化予防の方がインフルエンザワクチンの有効率は上昇する。また、流行株とワクチン株の抗原性がマッチングしたときは有効率が高く、ミスマッチングのときは有効率がマッチング時よりも20~30%低下する。

インフルエンザワクチンの有効率を表2-5-7に示した。メタ解析により6~23か月児ではインフルエンザワクチンの有効率は統計学的には証明されないという報告もあるが<sup>17)</sup>、インフルエンザの診断基準に、インフルエンザウイルス分離や抗原診断を用いると有効率は40~58%であり、統計学的にも効果を認めている<sup>3,16,18)</sup>。インフルエンザワ

表 2-5-6 インフルエンザワクチン免疫原性の評価基準 (EMA)

	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 %

EMA : European Medicines Agency, 欧州医薬品局, 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 $\geq$ 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 $\geq$ 40 倍の割合

注 1 : 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 (EMA)

注 2 : プロトタイプワクチンでは, EMA は三項目とも満たすこと, 米国食品医薬局 (FDA) は少なくとも一項目満たすことが条件

表 2-5-7 不活化インフルエンザワクチンの有効率 : 欧米と日本

年齢群		診断基準	有効率 (%)	
			日本	欧米
小児	6 歳未満	ウイルス学的		49~66*
		ILI	22~25	28
	6 歳以上	ウイルス学的		65~78
		ILI	24~40	28
成人		ILI		70~90
		入院回避		90
高齢者		ILI	34~55	20~40
		入院回避		50~60
		死亡回避	$\geq$ 80	80

ILI : インフルエンザ様疾患, ウイルス学的診断 : ウイルス分離, 血清診断などを用いた実験室診断

\* : 2 回接種を受けた 6~23 か月児の有効率は 40~58 %

注 1) ワクチン株と流行株がミスマッチの場合, 成人では有効率が 20~30 % 低下する.

注 2) 小児では生ワクチンの方が不活化ワクチンと比べると有効率は高いが, 成人では生ワクチンよりも不活化ワクチンの方が有効率が高い

(文献 3, 14, 18) より作成

クチンの有効率は成人では 70~90 % である. 高齢者では, インフルエンザワクチンの評価を ILI 予防にするよりも, インフルエンザによる入院回避や死亡回避を基準にする方が, 有効率が上昇する.

日本ではインフルエンザワクチンは不活化ワクチンしか使用されていないが, 米国では生ワクチンも使用されている. 小児では不活化ワクチンよりも生ワクチンの方が有効率は高く, 生ワクチンの方が流行株の抗原性の変異に対しても有効率は高いが, 成人では生ワクチンよりも不活化ワクチンの方が有効率は優れている<sup>3)</sup>.

インフルエンザはヒト-ヒト感染する感染症であり, その基本生産数は 1.5~2.4, 集団免疫率は 50 % である. 同じ部屋で 24 時間以上一緒にいると感染するリスクが高くなる. インフルエンザワクチンを高齢者施設や障害児施設の職員に接種すると, 接種率が

高い施設では入所者のインフルエンザ発症率やインフルエンザ流行期間中の死亡率が減少する。また、小児にインフルエンザワクチンを接種すると、同居している高齢者の発症率が61%低下するなど、インフルエンザワクチンは集団免疫効果も示されている<sup>15)</sup>。

## E ワクチンの免疫原性を高める対策

インフルエンザワクチンでは誘導されたHI抗体価が高いほど発症予防効果が高いことが示されている<sup>14)</sup>。インフルエンザワクチンの効果を高めるために種々の検討が各国でなされている(表2-5-8)。高い抗体価を誘導するために、カナダでは3歳未満児でも1回の接種量を0.5mLとしている<sup>16,19)</sup>。高齢者において高い抗体価を誘導するために、欧米では通常のHA量(15 $\mu$ g/各コンポーネント)の4倍量のHA量を含有するワクチン(高用量ワクチン)を用い、EUではMF59を加えたスプリットワクチンを認可している。また、スプリットワクチンよりも全粒子ワクチンの方が、免疫原性が高いので、全粒子ワクチンを季節性インフルエンザとして使用している国もある。

皮内は樹状細胞が多く、免疫反応が高い組織である。皮内接種は、少ない抗原量で筋肉注射と同じレベルの抗体価が誘導される。米国では2012/2013シーズンから皮内接種のインフルエンザワクチンが認可されている(表2-5-9)。

B型インフルエンザウイルスには抗原性が明らかに異なるヤマガタ系統とビクトリア系統がある<sup>16,20)</sup>。過去の流行をみながらそのシーズンに流行するB型株を予測して種ウイルスを作成しているが、過去12シーズンでマッチしたのは6シーズンのみである<sup>20)</sup>。日本では2013/2014シーズンに用いる季節性インフルエンザワクチンは3価であるが、欧米ではB型への効果を高めるために、今シーズンからA(H1N1)、A(H3N2)、Bヤマガタ系、Bビクトリア系の4種類のインフルエンザウイルス抗原を含む4価ワクチンの

表2-5-8 インフルエンザワクチンの効果を高めるための対策

・高い抗体価を誘導する	
①接種量を増やす	・3歳未満児の接種量を0.5mL(カナダ)
②アジュバントを加える	・高齢者に高用量ワクチン(米国)
③全粒子ワクチンの使用	・高齢者用ワクチン(EU)
④皮内接種	・プレパンデミックワクチン
	・プロトタイプワクチン
・広く抗原をカバーする	
①4価ワクチン	・2013/14シーズンから使用(米国・EU)
②経鼻接種	・生ワクチン(米国・ロシア)
	・不活化ワクチンの開発(日本)
・ワクチン株の抗原変異をおこさない	
①細胞培養ワクチン	・培養細胞でウイルス増殖
	・培養細胞でHA蛋白を増幅

表 2-5-9 2013/2014 シーズンに米国で使用されるインフルエンザワクチン

ワクチン	ウイルス増殖	HA 量/0.5 mL	対象	接種量	接種ルート
IIV <sub>3</sub>	発育鶏卵	15	6-35 か月	0.25 mL	筋注
	発育鶏卵	15	≥3 歳	0.5 mL	筋注
	MDCK 細胞	15	≥18 歳	0.5 mL	筋注
	発育鶏卵	9	18-64 歳	0.1 mL	皮内
	発育鶏卵	60	≥65 歳	0.5 mL	筋注
IIV <sub>4</sub>	発育鶏卵	15	6-35 か月	0.25 mL	筋注
	発育鶏卵	15	≥3 歳	0.5 mL	筋注
RIV <sub>3</sub>	カイコ由来細胞	45	18-49 歳	0.5 mL	筋注
LAIV <sub>4</sub>	発育鶏卵	15	2-49 歳	0.2 mL	経鼻

IIV<sub>3</sub> : inactivated influenza vaccine, trivalent (3 価不活化ワクチン) ; IIV<sub>4</sub> : inactivated influenza vaccine, quadrivalent (4 価不活化ワクチン) ; RIV<sub>3</sub> : recombinant influenza vaccine (3 価組替ワクチン), LAIV<sub>4</sub> : live-attenuated influenza vaccine (4 価弱毒生ワクチン), MDCK : Madin Darby Canine Kidney

HA 量 : インフルエンザワクチン 0.5 mL に含まれる各コンポーネントのヘマグルチニン量 ( $\mu\text{g}$ ), 3 価ワクチンでは各コンポーネントの 3 倍量の, 4 価ワクチンでは 4 倍量の HA が含有されている。

表 2-5-10 経鼻ワクチンの種類と開発状況

	生ワクチン	不活化ワクチン
剤型	全粒子	全粒子
アジュバント	なし	なし
粘調剤	なし	あり
誘導する抗体	IgG, IgA	IgG, IgA
細胞性免疫の誘導	あり	あり
投与方法	噴霧	滴下
副反応	鼻汁・咳・喘鳴	くしゃみ
開発状況	米国で使用	日本で臨床研究

経鼻生ワクチンは米国やロシアで使用されている。

使用が認可された。米国では 2013/2014 シーズンからインフルエンザ生ワクチンも 4 価である。

IgG 抗体は免疫学的には厳密な抗体であり、種ウイルスと抗原性が変異したインフルエンザウイルスに対しては反応性が低下するが、IgA 抗体は変異にも対応できる幅広い能力を持った抗体である。注射による接種では主として IgG 抗体が誘導されるが、経鼻接種では IgA 抗体と IgG 抗体が誘導され、さらに注射で接種するときよりも強い細胞性免疫が誘導される。細胞性免疫も抗原性の変異に対して広く反応する免疫である。米国やロシアでは経鼻接種する生ワクチンが認可されている。米国の適応年齢は 2~49 歳である。

経鼻生ワクチンで問題となるのは、2 歳未満児では咳、鼻汁、喘鳴の誘発などの副反応の頻度が高いことであり、成人では血清抗体価の上昇が不活化ワクチンよりも低いことである。経鼻生ワクチンの問題点を克服するために、日本では経鼻で接種する不活化

ワクチンの開発が進んでいる。ウイルスの剤型は全粒子であり、粘調剤を含んでいる。成人への経鼻接種で IgA 抗体, IgG 抗体, 細胞性免疫の賦活を認めている (表 2-5-10)<sup>21)</sup>。

インフルエンザワクチンの効果が低下する原因として、種ウイルスによっては発育鶏卵で増殖させると抗原性が変異することが示されている<sup>9, 10)</sup>。抗原性を変異させないために、培養細胞で増殖したインフルエンザウイルスを用いたインフルエンザワクチンや、HA 遺伝子をカイコ由来培養細胞で増幅させた HA 蛋白を用いたインフルエンザワクチンも欧米では臨床に用いられている。

近年欧米では、高くて効果的な抗体を誘導するために、各種のインフルエンザワクチンが使用されている<sup>3)</sup>。米国で 2013/2014 シーズンに用いられるインフルエンザワクチンを表 2-5-9 に示した。2013/2014 に新たに加わったのは、4 価生ワクチン, 4 価不活化ワクチン, 培養細胞由来 3 価インフルエンザワクチン, 3 価サブユニットワクチンである。3 価サブユニットワクチンの各コンポーネントの HA 量は 45  $\mu\text{g}/\text{dose}$  である。

## F インフルエンザワクチンの副反応

ワクチンの副反応は、予測される局所反応、予測される全身反応、予測されない反応の 3 種類に分類される。また、副反応が発症するメカニズムから副反応の発症時期と副反応のタイプが決定される<sup>22)</sup>。インフルエンザワクチンの予測される局所反応は、接種後 12 時間頃から認める接種部位の発赤、腫脹、疼痛であり、予測される全身反応は接種後 12 時間頃から認める、発熱、全身倦怠感である。発症に自然免疫が関与している。注射局所の反応は 10~64% に認められ、出現後 2 日以内に軽減する<sup>3)</sup>。ワクチン後の発熱率は 5 歳未満では 12%, 6~15 歳では 5% であり、成人での発熱はまれである。妊婦に接種しても予測される副反応の出現率が增加することはない。

インフルエンザワクチンの極めてまれな副反応として、ワクチン成分に対する IgE 抗体が関係するアナフィラキシーがある<sup>7)</sup>。接種後 30~60 分以内に出現する。以前はインフルエンザワクチン後のアナフィラキシーの原因として卵アレルギーが考えられていたが、現在使用されているインフルエンザワクチンに含まれるオボアルブミン濃度は 1 ng/mL 程度であり、アナフィラキシーを引き起こす量の卵蛋白は含まれていない<sup>23)</sup>。日本の季節性インフルエンザワクチンは卵アレルギー児にも安心して接種できるワクチンである。

2011/2012 シーズンにおいて、2 フェノキシエタノール phenoxyethanol (PE) を防腐剤に含むインフルエンザワクチンを受けた幼児でアナフィラキシーの増加が認められた。インフルエンザワクチンに含まれる HA 蛋白に対する IgE 抗体が高い子どもにアナフィラキシー発症を認めたため、HA 蛋白に対する高い IgE 抗体がアナフィラキシー発症の誘因と推察されている<sup>7, 24)</sup>。また、防腐剤にチメロサルを含むワクチンを接種した幼児ではアナフィラキシーの増加を認めなかったことから、2PE が HA の構造を変化させ、好塩基球やマスト細胞での IgE 抗体のブリッジングを誘発させたと推察されている

る。

1976年に米国で接種されたブタインフルエンザワクチンではギラン・バレー症候群 Guillain-Barre syndrome (GBS) の増加が認められた<sup>25)</sup>。しかし、その後の季節性インフルエンザワクチンでは GBS の有意な増加は認められず、季節性インフルエンザワクチンは GBS 発症と関係がないとされている<sup>3)</sup>。なお、ワクチンによる GBS 発症は、ワクチンにより誘導された抗体が神経軸索と反応するためと考えられている(獲得免疫が関係する副反応)。

米国では 2010/2011 シーズンにおいて、インフルエンザワクチンと 13 価肺炎球菌結合型ワクチン pneumococcal conjugate vaccine (PCV) 13 同時接種により熱性けいれん例の増加が報告された<sup>26)</sup>。2 歳未満小児にインフルエンザワクチンと PCV13 の同時接種を行う時は、熱性けいれんを注意してフォローすることが大切である。

インフルエンザワクチンの最近の動向をレビューした。近年インフルエンザワクチンの効果を高めるために、種々の新しい剤型のインフルエンザワクチンが欧米では用いられるようになった。日本でもインフルエンザワクチンの効果を高めるための開発努力が必要である。

## 文 献

- 1) Morens DM : Pandemic H5N1 : receding risk or coming catastrophe? Clin Infect Dis. 2013 ; 56 : 1213-1215.
- 2) Uyeki TM, Cox NJ : Global concerns regarding novel influenza A (H7N9) virus infections. N Engl J Med. 2013 ; 368 : 1862-1864.
- 3) CDC : Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of advisory committee on immunization practices—United States, 2013–2014. MMWR. 2013 ; 62, RR 7, 1-42.
- 4) Wong S, Webby RJ : Traditional and new influenza vaccines. Clin Microbiol Rev. 2013 ; 26 : 476-492.
- 5) 庵原俊昭 : 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. ウイルス. 2010 ; 60 : 69-78.
- 6) 林 正行, 石井 健 : ワクチン効果と免疫. 臨床とウイルス. 2013 ; 41 : 187-195.
- 7) 長尾みづほ, 藤澤隆夫, 浅田和豊 他 : インフルエンザワクチン接種後アナフィラキシーの原因解析. 第 16 回日本ワクチン学会学術集会プログラム・抄録集. 149, 2012.
- 8) Fiore AE, Bridges CB, Katz JM et al : Inactivated influenza vaccines. In Vaccine 2 6th eds. Edited by Plotkin SA, et al, 257-293, Elsevier, PA, 2013.
- 9) Kishida N, Fujisaki S, Yokoyama M et al : Evaluation of influenza virus A/H3N2 and B vaccines on the basis of cross-reactivity of postvaccination human serum antibodies against influenza viruses A/H3N2 and B isolated in MDCK cells and embryonated hen eggs. Clin Vaccine Immunol. 2012 ; 19 : 897-908.
- 10) Skowronski DM, Janjua NZ, Serres GDe et al : Interim estimates of influenza vaccine effectiveness in 2012/13 from Canada's sentinel surveillance network, January 2013. Eurosurveillance 2013 ; 18 (5).
- 11) Luke CJ, Lakdawala SS, Subbarao K : Influenza vaccine—live. In Vaccines 6th eds. Edited by Plotkin SA, et al. 294-311, Elsevier, PA, 2013.
- 12) 医事新報編集部 : 各社のインフルエンザ HA ワクチンの年齢層別 HI 抗体価 (EMA 基準) と中和抗体陽転率. 医事新報. 2011 ; 4561 : 17, 20.
- 13) Skowronski DM, Hottes TS, Serres GDe et al : Influenza B/Victoria induces strong recall of B/Yamagata but lower B/Victoria response in children primed with two doses of B/Yamagata. Pediatr Infect Dis J. 2011 ; 30 : 833-839.
- 14) 高橋裕明, 矢野拓弥, 福田美和 他 : 小児におけるインフルエンザ HA ワクチン接種量変更による効果と安全性の検討. 感染症誌. 2013 ; 87 : 195-206.
- 15) 庵原俊昭 : インフルエンザワクチン—その効果と特徴. 医学のあゆみ. 2012 ; 241 : 95-100.
- 16) Heillinen T, Tsolia M, Finn A : Vaccination of healthy children against seasonal influenza : A European perspective. Pediatr Infect Dis J. 2013 ; 323 : 881-888.
- 17) Cochran LW, Black S, Klein NF et al : Vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza in infants. A Matched case control study. Hum Vaccin. 2010 ; 6 : 729-735.
- 18) Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A et al : Efficacy and effectiveness of influenza vaccines : a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2012 ; 12 : 36-44.

## 第2章 新型インフルエンザ等診療のための基礎知識

- 19) Skowronski DM, Hottes TS, Serres GD et al : Randomized controlled trial of dose response to influenza vaccine in children aged 6 to 23 months. *Pediatrics*. 2011 ; 128 : e276-e389.
- 20) Dolin R : The quadrivalent approach to influenza vaccination. *J Infect Dis*. 2013 ; 208 : 539-540.
- 21) 相内 章, 長谷川秀樹 : 経鼻投与型インフルエンザワクチンの開発とその有効性. *化学療法の領域*. 2011 ; 27 : 2702-2708.
- 22) 庵原俊昭 : 免疫学からみたワクチンの最前線. *日本産婦人科・新生児血液学会誌*. 2013 ; 22 : 13-24.
- 23) 庵原俊昭 : インフルエンザワクチンの効果. *化学療法の領域*. 2011 ; 27 : 2684-2693.
- 24) 長尾みづほ, 藤澤隆夫, 菅 秀 他 : インフルエンザワクチン接種後アナフィラキシーの原因調査. *日本小児科学会雑誌*. 2013 ; 117 : 304.
- 25) Haber P, DeStefano F, Angulo FJ et al : Guillain-Barre syndrome following influenza vaccination. *JAMA*. 2004 ; 292 : 2478-2481.
- 26) Tse A, Tseng HF, Greene SK et al : Signal identification and evaluation for risk of febrile seizures in children following trivalent inactivated influenza vaccine in the Vaccine Safety Datalink Project, 2010-2011. *Vaccine*. 2012 ; 30 : 2020-2023.

【庵原 俊昭】



酸置換 (S45N, T48I) を有する Victoria/208 クレードのサブクレード 3C に属していたが、さらに異なるアミノ酸置換 (L3I, A128T, G142R, N144S, F159Y, K160T, N225D, Q311H 等) を有していた (次ページ図参照)。

集団発生のあった当該施設では入所中の罹患者は個室や感染部屋にて隔離対応を行った。未罹患の利用者および職員においても、他のフロアへの移動を制限するなどの感染拡大防止の措置が行われた。その他の対応は入所、ショートステイおよび通所リハビリの受け入れ制限を行い、面会者にはマスク、手指消毒が義務付けられた。抗インフルエンザ薬の予防投与はショートステイを含む入所者および全職員を対象に行われた。2014年8月27日以降、新たな発症者は認められておらず、同年9月1日に本事例は終息したものと判断された。当該施設の迅速かつ適切な感染拡大防止対応によって小規模な施設内流行にとどまったものと考えられ、初動対応の重要性が明らかとなった事例である。インフルエンザ流行期には、特に高齢者や乳幼児の重症化には警戒が必要で、感染拡大防止の徹底が重要であると思われた。

今回、2013/14シーズン終盤のインフルエンザ非流行期に検出された AH3 亜型インフルエンザウイルスは、昨シーズン (2013/14シーズン) のワクチン株 (A/Texas/50/2012) とは異なるアミノ酸置換を有しており、次シーズン (2014/15シーズン) の流行ウイルスとなり得る可能性があるため、今後のインフルエンザウイルスの動向および抗原性状に注視が必要である。

謝辞: 本報告を行うにあたり、貴重なご意見をいただきました国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センターの藤崎誠一郎先生、小田切孝人先生にお礼申し上げます。検体採取および情報提供にご協力いただいた関係機関の諸先生方および関係各位に深謝いたします。

#### 三重県保健環境研究所

矢野拓弥 赤地重宏 前田千恵 山寺基子  
松野由香里 永井佑樹 楠原 一 小林章人  
小林隆司 福田美和 奈良谷性子 中川由美子  
高橋裕明 山内昭則 天野秀臣 西中隆道  
津保健所 原 有紀 植嶋一宗 中山 治  
独立行政法人国立病院機構三重病院 庵原俊昭

#### <速報>

#### 介護老人保健施設内で発生した AH3 亜型インフルエンザウイルスの性状, 2014年8月 — 三重県

2014年8月中旬に介護老人保健施設から管轄保健所に施設内でのインフルエンザ集団発生の通報があり、当研究所でウイルス学的検査を実施した結果、AH3 亜型インフルエンザウイルスであることが判明したので、その概要について報告する。

2014年8月16日に介護老人保健施設 (入所者97名、通所者47名、職員102名) において当該施設の職員1名がインフルエンザウイルス A 型に感染したと診断され、その後、入所者および通所者計22名、職員5名の合計28名が発症した。発症者のうち、2014年8月19日に3名の患者 (入所者2名、職員1名) から採取された咽頭ぬぐい液が当研究所に搬入された。これらの検体を用いてインフルエンザウイルス遺伝子検査 (conventional RT-PCR 法, real-time RT-PCR 法) を実施したところ、3名中2名 (入所者1名、職員1名) から AH3 亜型インフルエンザウイルスが検出された。MDCK 細胞によるウイルス分離においても、2名から2代培養で細胞変性が認められた。これらのウイルス培養上清液に対して0.75%モルモット赤血球を用いた赤血球凝集 (HA) 試験を行ったところ、両株とも HA 価は16倍を示した。そこで国立感染症研究所より2013年に配布された2013/14シーズンインフルエンザウイルス同定キット (ウサギ免疫血清) にて0.75%モルモット赤血球を用いた赤血球凝集抑制 (HI) 試験による同定試験を行った。これらの2株は A/Texas/50/2012 (H3N2) の抗血清に対する HI 価は640 (ホモ価2,560) を示した。なお、A/California/7/2009 (H1N1) pdm09 の抗血清 (同1,280)、B/Massachusetts/02/2012 (山形系統) の抗血清 (同640)、B/Brisbane/60/2008 (Victoria 系統) の抗血清 (同640) に対する HI 価は10未満であった。分離株の HA 遺伝子系統樹解析を行ったところ、本県で2014年1~3月に分離されたウイルスと同じアミノ

## 7. H5N1 プレパンデミックワクチンの 臨床試験総括

*The evaluation of clinical trials of A (H5N1) pre-pandemic vaccines*

庵原 俊昭\*

わが国は新型インフルエンザウイルスのパンデミックに備え、多くの基礎免疫がないヒトに免疫を誘導するために、ウイルス全粒子にアルミをアジュバントとして加えた沈降インフルエンザワクチンH5N1を開発した。成人では2回の初回接種で基礎免疫を誘導できるが、カバーできる抗体の幅は狭く、初回接種6カ月後以降の追加接種により、ブースティング効果と幅広い交叉免疫性が認められた。初回接種、追加接種ともに安全性は容認される範囲であった。一方、小児では初回接種1回目後の発熱率が高く、しかも年少児ほど高率であったが、発熱が高い群ほど抗体価は高値であった。現在のところ、小児に対してはパンデミック時のリスクベネフィットを考慮して使用することが計画されている。

**Key Words** : 安全4大評価 / 交叉免疫 / 基礎免疫 / プレパンデミックワクチン / A(H1N1) 亜型

### I はじめに

プレパンデミックワクチンとは新型インフルエンザウイルスのパンデミックに備えて準備しておくワクチンのことである。2000年代になり、世界各地でヒトに感染したときの致死率が高い高病原性トリインフルエンザウイルス由来のA(H5N1)を用いて、プレパンデミックワクチンの開発が行われた<sup>1)</sup>。本稿では、わが国で開発されたA(H5N1)プレパンデミックワクチンの臨床試験の成績を紹介する。

### II プレパンデミックワクチン開発の コンセプト

新型インフルエンザウイルスとは、多くのヒトで発症予防レベル以上の抗体価が検出されないインフルエンザウイルスのことであり、一旦登場するとパンデミックを起こす危険性がある。現在流

行している、A(H1N1)、A(H3N2)と同じ亜型で抗原性が大きく異なる新型インフルエンザウイルス「例：A(H1N1) 2009pdm ウイルス」では、そのウイルスに対する抗体が検出されなくても、多くのヒトは基礎免疫を有しているため、季節性インフルエンザワクチンに用いられているスプリットワクチンの剤型で免疫賦活は可能である。一方、A(H5N1)やA(H7N9)などの亜型に対しては、多くのヒトは基礎免疫を有していないため、ワクチンによって予防するためには基礎免疫を誘導(プライミング)する必要がある<sup>2) 3)</sup>。

現行のスプリットワクチンはプライミング効果が劣るため<sup>4)</sup>、わが国が開発したプレパンデミックワクチンの剤型は、インフルエンザウイルス全粒子にアルミをアジュバントとして加えた沈降インフルエンザワクチンである。H5N1亜型を用いて開発されたため商標は沈降インフルエンザワクチンH5N1である。沈降インフルエンザワクチン

\*国立病院機構三重病院 院長(小児科) Toshiaki Ihara

表1 沈降インフルエンザワクチン H5N1 の製造方法

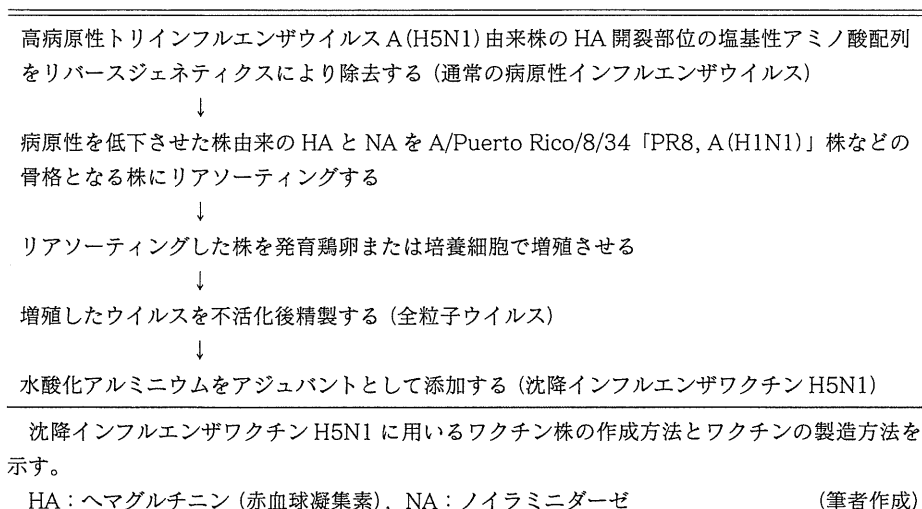


表2 臨床試験に用いた A (H5N1) ワクチン株

通称	クレード	親株	ワクチン株名
ベトナム株	1	A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	NIBRG-14
インドネシア株	2.1	A/Indonesia/5/2005 (H5N1)	CDC-RG2
チンハイ株	2.2	A/bar-headed goose/Qinghai/1A/2005 (H5N1)	SJRG-163222
エジプト株	2.2	A/Egypt/NO3072/2010 (H5N1)	IDCDC-RG29
アンフィ株	2.3	A/Anhui/01/2005 (H5N1)	CDC-RG5

リバースジェネティクスにてニワトリに対する病原性を低下させた株の HA と NA を、PR-8 株などの発育鶏卵において増殖性が優れた株とリアソーティングして製造されたワクチン株の一覧。臨床研究には発育鶏卵で増殖させたウイルスを用いて製造された沈降インフルエンザワクチン H5N1 を用いた。現在、細胞培養で増殖させたウイルスを用いたプロトタイプワクチンの開発が行われている。

HA : ヘマグルチニン (赤血球凝集素), NA : ノイラミニダーゼ (筆者作成)

H5N1 の製造方法を表1 に示した。リバースジェネティクスにより高病原性を示す赤血球凝集素 (ヘマグルチニン:HA) の塩基配列部位を除去したウイルスを用いて製造されている。

### III 沈降インフルエンザワクチン H5N1 の成人への免疫原性と安全性

臨床治験に用いたワクチン株を表2 に示した。ニワトリのあいだで流行している株の動向によ

り、毎年のワクチン製造に用いる株を選択している。

#### 1. 初回接種による免疫原性と安全性

沈降インフルエンザワクチン H5N1 はベトナム株を用いて開発された<sup>5) 6)</sup>。最初の研究では、1 回の HA 接種量 5 $\mu$ g の L 群と 15 $\mu$ g の H 群の群間比較を行った (表3)。各濃度のワクチンを 3 週間隔で 2 回接種し、2 回目接種 3 週後に採血し、中和抗体価を測定した。ベトナム株に対する免疫

HA (ヘマグルチニン; 赤血球凝集素)

表3 初回接種（3週間隔2回接種）後の中和抗体価（成人）

ワクチン株	人数	抗体変化率（倍）/抗体保有率（%）			
		ベトナム株	インドネシア株	アンフィ株	チンハイ株
ベトナム株					
A社 L群	150	2.63/56.7	n.t	n.t	n.t
H群	148	4.74/88.1	n.t	n.t	n.t
B社 L群	149	3.67/25.5	n.t	n.t	n.t
H群	149	5.06/52.3	n.t	n.t	n.t
インドネシア株	100	1.99/15.0	9.28/74.0	3.14/55.0	n.t
アンフィ株	100	1.34/0.0	1.56/3.0	11.47/77.0	n.t
チンハイ株	120	2.0/20	1.7/6	1.4/3	6.6/58

n.t : not tested

L群の1回接種HA量は5 $\mu$ g, H群の1回接種HA量は15 $\mu$ g, その他の株の1回接種HA量は15 $\mu$ g。初回接種では, 接種した株に対する中和抗体価は上昇するが, 他の株に対する抗体価の上昇は不十分である(交叉免疫の幅が狭い)。

HA : ヘマグルチニン(赤血球凝集素)

(文献5, 6, 9より作成)

表4 沈降インフルエンザワクチンH5N1の接種ルートによる有害事象

	有害事象出現率（%）			
	ベトナム株（皮下注射）		ベトナム株（筋肉注射）	
	L群（150）	H群（150）	L群（150）	H群（150）
<b>局所反応</b>				
全体	94.0	91.3	50.0	71.3
紅斑	82.0	86.0	10.0	14.6
疼痛	70.7	72.7	48.0	71.3
掻痒感	58.0	68.7	6.0	8.0
熱感	37.3	52.0	5.3	11.3
腫脹	56.0	58.0	5.3	12.7
<b>全身反応</b>				
倦怠感	9.3	12.7	8.0	12.7
発熱	2.0	2.7	2.7	0.7

L群の1回接種HA量は5 $\mu$ g, H群の1回接種HA量は15 $\mu$ g。全試験期間中の有害事象出現率。皮下注射のほうが局所反応の出現率が高いが, 全身反応の出現率は皮下注射も筋肉注射も同等である。

HA : ヘマグルチニン(赤血球凝集素)

(文献5, 6より作成)

原性の検討では, L群よりもH群のほうが良好であること, 安全性の評価では, 想定される局所反応, 全身反応ともに, H群ではL群と比べて若干

増加するものの容認される範囲であることから(表4), 15 $\mu$ gが1回接種量として承認された。次にクレードが異なる, インドネシア株, アン

(2225) 77