

表5 成人における安全性 (筋肉注射)

	副反応出現者数 (%)		
	インドネシア株 (2,726 人)	アンフィ株 (2,835 人)	合計 (5,561 人)
局所反応			
全試験期間中	1,902 (69.8)	2,047 (72.2)	3,949 (71.0)
1 回目	1,751 (64.2)	1,925 (67.9)	3,676 (66.1)
2 回目	1,211 (46.8)	1,328 (49.6)	2,539 (48.2)
全身反応			
全試験期間中	974 (35.7)	921 (32.5)	1,895 (34.1)
1 回目	799 (29.3)	744 (26.2)	1,543 (27.7)
2 回目	460 (17.8)	432 (16.1)	892 (16.9)
発熱 (≥ 37.5 °C)			
全試験期間中	67 (2.5)	86 (3.0)	153 (2.8)
1 回目	56 (2.1)	64 (2.3)	120 (2.2)
2 回目	13 (0.5)	25 (0.9)	38 (0.7)
重篤な有害事象(入院)			
全試験期間	4 (0.15)	4 (0.14)	8 (0.14)
1 回目	3 (0.11)	2 (0.07)	5 (0.09)
2 回目	1 (0.04)	2 (0.07)	3 (0.06)

H5N1 ワクチン未接種健康成人に対し、インドネシア株、アンフィ株のいずれかを3週間隔で2回接種したヒトを対象に、接種後7日間は、体温、ワクチン接種部位の症状および全身症状について健康観察日誌の記入を行い、接種30日後まで健康観察した。1回目接種時のほうが2回目接種時よりも、想定される局所反応、全身反応の出現率が高率である。なお、0.1%以上の確率で出現する想定外の副反応は認められなかった。

(文献9より作成)

フィ株、チンハイ株を用いて3週間隔2回の接種による初回接種を行った^{7) 8)}。いずれも接種した株に対しては優れた抗体誘導が認められたが、異なる株に対しては抗体価は低値であった (狭い交叉免疫性: 表3)⁹⁾。

ワクチン後の全身反応の出現率は皮下注射と筋肉注射では大きな差を認めなかったが、局所反応では筋肉注射よりも皮下注射のほうが副反応出現率が高く (表4)、安全性の面から、沈降インフルエンザワクチンH5N1は筋肉注射のほうが優れていると判断された^{5) 6)}。

インドネシア株およびアンフィ株を用いた6千人規模の安全性調査では、インドネシア株、アンフィ株ともに1回目接種のほうが2回目接種よりも局所反応および全身反応の出現率が高く、1回目の接種時に自然免疫の誘導が強く起こっている

ことが示唆される結果であった (表5)^{7) 9)}。なお、この調査では0.1%以上の確率で出現する想定外の副反応は認められなかった。

2. 追加接種による免疫原性と安全性

ベトナム株を接種したヒトを対象に、初回接種2年後にインドネシア株またはアンフィ株の追加接種を行った (表6)^{1) 7)}。いずれの株を接種しても高い二次免疫応答が認められ、L群、H群にかかわらずベトナム株接種による基礎免疫誘導が確認された。また、初回接種、追加接種時に接種しなかった株に対しても高い抗体価が誘導されており、幅広い交叉免疫性が確認された。

次に、インドネシア株、アンフィ株接種者を対象に初回接種2年後にチンハイ株の追加接種を行った⁸⁾。この組み合わせでもインドネシア株およびアンフィ株の基礎免疫誘導効果を確認すると

表6 追加1回接種3週後の抗体価(成人)

接種株		接種 間隔	人数	抗体変化率(倍) / 抗体保有率(%)			
初回	追加			V	I	A	Q
V	I	2年	102	23.1/97	36.7/92	35.8/95	n.t
V	A	2年	108	7.6/59	6.6/52	12.0/80	n.t
I	Q	2年	100	6.9/73	26.7/97	29.4/97	18.1/93
A	Q	2年	100	3.8/73	13.6/88	20.3/95	9.2/79
Q	Q	6カ月	118	3.3/61	9.3/67	6.3/55	9.1/69

V: ベトナム株, I: インドネシア株, A: アンフィ株, Q: チンハイ株, n.t: not tested

各株で初回接種2回終了2年後に異なる株を1回追加接種すると、接種した株だけではなく、その他の株に対する抗体価が上昇する(幅広い交叉免疫)。初回接種2回終了6カ月後に追加接種を行うと、抗体価の有意な上昇および幅広い交叉免疫は得られるが、抗体変化率は2年後に追加接種した群よりも低い傾向がある。

(文献9より作成)

ともに、クレード1のベトナム株を含めた幅広い交叉免疫性が確認された(表6)⁹⁾。同じ株を初回接種と追加接種で接種したときの交叉免疫性をチンハイ株を用いて検討した⁸⁾。初回接種6カ月後に3回目の接種を行ったが、異なる株を組み合わせた接種時と同様に幅広い交叉免疫性が認められた(表6)。

追加接種による安全性の検討では、想定される局所反応および全身反応の出現率は初回接種時と同等であり、安全性は容認される範囲であった(表7)⁷⁾。

3. 成人の臨床試験のまとめ

成人の臨床試験結果をまとめると、①わが国が開発した沈降インフルエンザワクチンは、いずれの株を接種してもプライミング効果があること、②初回接種時には接種した株に対する抗体が主として誘導され、交叉免疫の幅が狭いこと、③接種する株の組み合わせにかかわらず、6カ月後以降に追加接種するとブースター効果が認められ、しかも幅広い交叉免疫が誘導されること、④皮下注射よりも筋肉注射のほうが局所反応の出現率が低いこと、⑤接種後に認める局所反応および全身反応ともに初回1回目のほうが2回目よりも出現頻度が高いこと、⑥沈降インフルエンザワクチンH5N1の安全性が容認されることである。

IV 沈降インフルエンザワクチンH5N1の小児への安全性と免疫原性

小児に接種したときの問題点は発熱率が高いことである(表8)¹⁰⁾¹¹⁾。発熱者の多くは接種した日の夜から発熱し、24時間以内に解熱する。沈降インフルエンザワクチンH5N1接種後の発熱の特徴は、①接種児の年齢が低いほど発熱率が高いこと、②接種児の年齢にかかわらず、初回1回目のほうが発熱率が高く、2回目の発熱率は有意に低下すること、③発熱率にメーカー間の差はないことである。ワクチン後の発熱は、発熱の出現時期や1回目接種で出現率が高いことから、ワクチン接種により誘導される自然免疫による反応である。なお、アルミを含まないH5N1全粒子ワクチンでも年少児ほど発熱率が高く、1回目接種時のほうが2回目接種時よりも発熱率が高いなど、沈降インフルエンザワクチンH5N1と同じ傾向を示すが、発熱率は沈降インフルエンザワクチンH5N1の1/4程度である¹²⁾。

発熱の有無と中和抗体との関係では発熱群のほうが有意に平均抗体価は高く、発熱群においては接種後の発熱が高い群ほど誘導された中和抗体は有意に高値であった(表9)¹⁰⁾。

以上の結果から、ワクチン接種により認めた発

(2227) 79

表7 追加接種による安全性の検討 (副反応出現率)

症状	副作用出現率 (%)	
	アンフィ株 (108人)	インドネシア株 (102人)
局所反応		
発現例合計	67.6	70.6
疼痛	56.5	65.7
紅斑	16.7	20.6
そう痒感	8.3	17.6
全身反応		
発現例合計	13.9	20.6
頭痛	2.8	12.7
倦怠感	13.0	13.7
発熱	0.0	0.0

2年前にベトナム株の接種を受けたヒトを対象に、アンフィ株またはインドネシア株の追加接種(筋肉注射)を行ったが、株による副反応出現率には大きな差は認められなかった。追加接種時に初回接種時よりも副反応の出現頻度が増加することはなかった。(文献7より作成)

表8 小児における沈降インフルエンザワクチン (H5N1 株) の発熱率

年齢	回数	発熱率 (%)		
		A社	B社	合計
6カ月～3歳未満	1回目	25/34 (73.5%)	28/39 (71.8%)	53/73 (72.6%)
	2回目	9/34 (26.5%)	5/38 (13.2%)	14/72 (19.4%)
3～7歳未満	1回目	40/58 (69.0%)	31/56 (55.4%)	71/114 (62.3%)
	2回目	7/57 (12.3%)	6/56 (11.3%)	13/110 (11.8%)
7～13歳未満	1回目	39/69 (56.5%)	22/65 (33.8%)	61/134 (45.5%)
	2回目	4/67 (6.0%)	1/65 (1.5%)	5/132 (3.8%)
13～20歳未満	1回目	5/26 (19.2%)	2/27 (7.4%)	7/53 (13.2%)
	2回目	0/26 (0%)	1/27 (3.7%)	1/53 (1.9%)

1回目、2回目ともに年齢が小さい群ほど発熱率が高く、また、各年齢群ともに1回目接種時のほうが2回目接種時よりも有意に発熱率が高い。バクスターのH5N1全粒子ワクチンの発熱率は、6カ月～3歳未満群では、初回18.1%、2回目11.5%であり、3～8歳の初回は5.3%、9～17歳の初回は1.7%である(文献12)。(文献11, 12より作成)

熱は自然免疫による反応であり、自然免疫による反応が強いほど抗原提示が強行われ、誘導される抗体価が高くなることが示されている。

A (H5N1) 亜型によるパンデミックが万一起こったときの小児への沈降インフルエンザワクチ

N H5N1 接種の位置づけは、新型インフルエンザウイルス感染による重症度のリスクと、ワクチン接種による有効性および安全性を評価して使用することになっている。

表9 小児におけるワクチン後の発熱の有無と中和抗体価

発熱	人数	中和抗体価 (10×2 ⁿ 倍)		P value
		平均 ±SD	95%信頼区間	
なし	170	2.76±1.26	2.58 ~ 2.95	ref.
あり				
37.5 ~ 38.0 °C	56	3.11±1.27	2.77 ~ 3.45	ref.
38.0 ~ 39.0 °C	79	3.53±1.32	3.24 ~ 3.82	< 0.05
≥ 39.0 °C	65	3.98±1.17	3.70 ~ 4.27	< 0.01
合計	200	3.56±1.30	3.38 ~ 3.74	< 0.01

ref. : reference

ワクチン後に発熱を認めた群のほうが接種後の抗体価が有意に高く、また、発熱が高い群ほど平均抗体価が高値を示している。

(文献9より一部改変)

表10 異なる株の接種による抗体変化率

接種株		接種 間隔	抗体変化率 (倍) (95%信頼区間)			
初回	追加		V	I	Q	A
V	I	3週	6.1 (5.2 ~ 7.2)	2.0 (1.7 ~ 2.3)	2.0 (1.7 ~ 2.3)	1.6 (1.4 ~ 1.8)
V	I	6ヵ月	3.6 (2.7 ~ 4.8)	1.7 (1.4 ~ 2.2)	2.2 (1.7 ~ 2.9)	1.9 (1.5 ~ 2.4)
I	V	6ヵ月	6.1 (4.6 ~ 8.0)	7.3 (5.2 ~ 10.3)	6.0 (4.5 ~ 8.0)	6.9 (5.1 ~ 9.5)
V	V	6ヵ月	14.1 (10.5 ~ 18.9)	1.6 (1.3 ~ 1.9)	4.0 (2.9 ~ 5.5)	2.3 (1.8 ~ 2.8)
I	I	6ヵ月	6.8 (5.2 ~ 8.9)	12.2 (8.7 ~ 17.6)	9.7 (7.2 ~ 12.9)	5.9 (4.4 ~ 7.9)

V: ベトナム株, I: インドネシア株, Q: チンハイ株, A: アンフィ株

3週間隔で異なる株を接種しても、初回1回目に接種した株に対する抗体しか有意に上昇しないが、6ヵ月間隔で同じ株または異なる株を接種すると、幅広い交叉免疫が誘導される。インドネシア株を初回接種するほうが、ベトナム株を初回接種するよりも幅広い交叉免疫が誘導される。

(文献9より作成)

V 沈降インフルエンザワクチンH5N1の接種方式変更による交叉免疫性の検討

現在、異なる株による2回の接種で幅広い交叉免疫が誘導されるかの検討が行われている¹³⁾。いままでのところ、3週間隔でベトナム株をまず接種し、次いでインドネシア株を接種したときは、ベトナム株に対する抗体は有意に上昇するが、クレード2に属する株に対する抗体誘導は不十分であった(表10)^{9) 13)}。しかし、6ヵ月間隔でベトナム株とインドネシア株を4種類の組み合わせで

接種したところ、初回をベトナム株で接種するよりもインドネシア株で接種するほうが幅広い交叉免疫が誘導された。また、この交叉免疫は、インドネシア株、ベトナム株の順で接種しても、インドネシア株、インドネシア株の組み合わせの順で接種しても同等であった。

以上の結果は、沈降インフルエンザワクチンH5N1は1回の接種で免疫記憶が誘導されていることを示している。なお、ベトナム株の臨床試験の結果からは、1回接種3週後では多くのヒトでは発症予防レベル以上の抗体価が誘導されておらず、1回接種による発症予防は困難である。現

(2229) 81

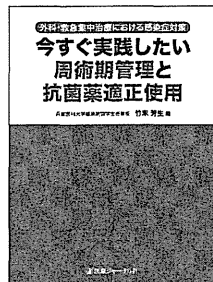
在, エジプト株を用いて, 2回接種により交叉免疫を誘導させる最短接種期間について検討中である¹⁴⁾。

VI まとめ

H5N1 プレパンデミックワクチンの臨床試験の結果を総括した。全粒子ワクチンにアジュバントとしてアルミを加えた沈降インフルエンザワクチンは成人でも小児でも基礎免疫を誘導する効果があり, 成人では安全性は許容される範囲であるが, 小児では発熱率が高い問題点がある。小児でも安全に接種できるプレパンデミックワクチンの開発を期待したい。

文 献


- 1) 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 **60**：69-78, 2010。
- 2) 佐藤佳代子, 板村繁之：インフルエンザワクチンの開発動向と今後の展望。日本臨床 **68**：1697-1701, 2010。
- 3) 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, 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。p93-106, 2014。
- 4) 林正行, 石井健：ワクチン効果と免疫。臨床とウイルス **41**：187-195, 2013。
- 5) 日本医師会：BK-PIFA の健康成人を対象とした検証的試験。試験総括報告書 2007 年 1 月。
- 6) 日本医師会：KIB-PIA の健康成人を対象とした検証的試験。治験総括報告書 2007 年 1 月。
- 7) 厚生労働科学研究費補助金：新型インフルエンザプレパンデミックワクチンの安全性・免疫原性および交叉免疫性に関する研究。平成 20 年度総括・分担研究年度終了報告書 2009 年 3 月。
- 8) 厚生労働科学研究費補助金：沈降インフルエンザワクチン H5N1 新規株による免疫原性・交叉面積極性を含めた追加接種効果に関する研究。平成 22 年度総括・分担研究報告書 2011 年 3 月。
- 9) 第 18 回新型インフルエンザ専門家会議 (平成 26 年 7 月 23 日開催) 資料 3)。
- 10) Nakayama T, Kashiwagi Y, Kawashima H, et al: Alum-adjuvanted H5N1 whole virion inactivated vaccine (WIV) enhanced inflammatory cytokine productions. Vaccine **30**：3885-3890, 2012。
- 11) 沈降インフルエンザワクチン H5N1 添付文書。
- 12) van der Velden MVW, Fritz R, Maria Pollabauer E, et al: Safety and immunogenicity of a Vero cell culture-derived whole-virus influenza A (H5N1) vaccine in a pediatric population. J Infect Dis **209**：12-23, 2014。
- 13) 厚生労働科学研究費補助金：沈降インフルエンザワクチン H5N1 を用いたパンデミック対応 (異種株連続接種によるパンデミック想定株を含む幅広い交叉免疫性の獲得, 1 回接種による基礎免疫誘導効果) の研究。平成 23 年度～24 年度総合研究報告書 2013 年 3 月。
- 14) 厚生労働科学研究費補助金：沈降インフルエンザワクチン (H5N1 株) の新規性の有効性, 安全性ならびに至適接種間隔ならびに異種株に対する交叉免疫性の検討。平成 25 年度総括・分担研究報告書 2014 年 3 月。



外科・救急集中治療における感染症対策 今すぐ実践したい 周術期管理と抗菌薬適正使用

兵庫医科大学感染制御学主任教授 竹末 芳生 編

A4変型判 428頁 定価(本体 6,800円+税) 送料実費
ISBN978-4-7532-2483-8 C3047


株式会社 医薬ジャーナル社 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 (振替番号)
 〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369 (00910-1-33353)
<http://www.iyaku-j.com/> 書籍・雑誌バックナンバー検索, ご注文などはインターネットホームページからが便利です。

