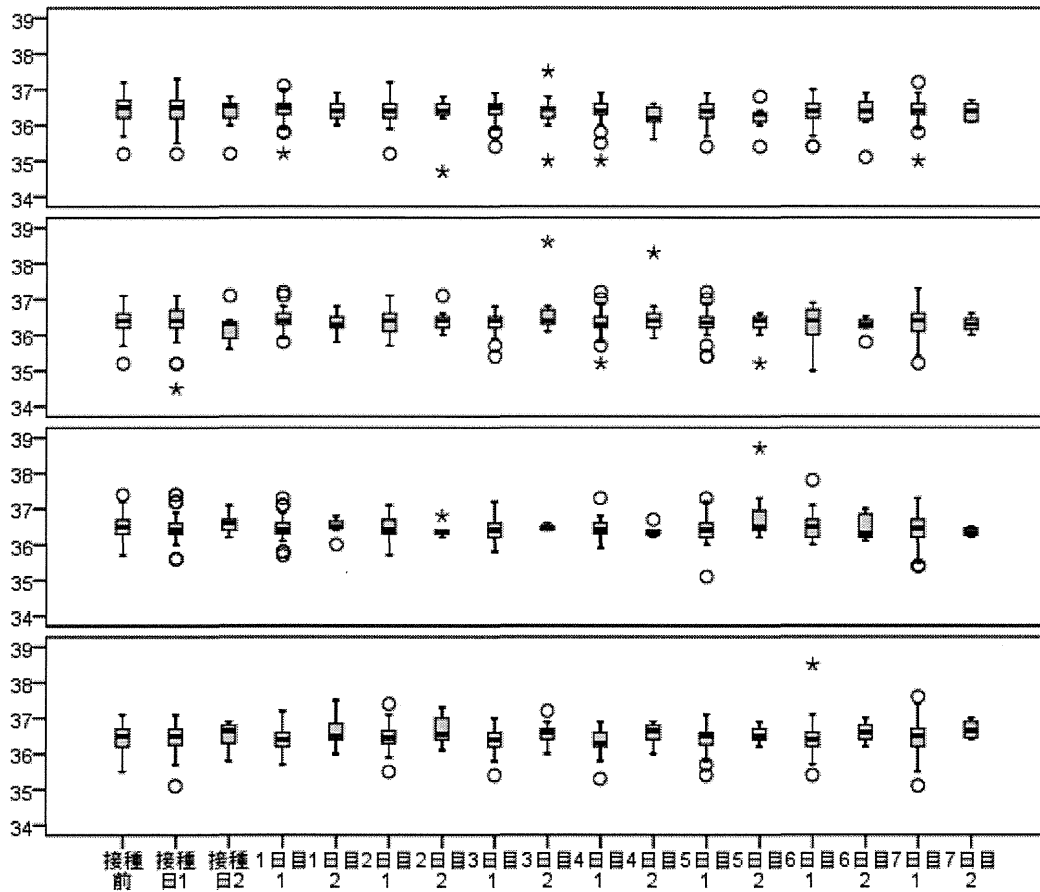
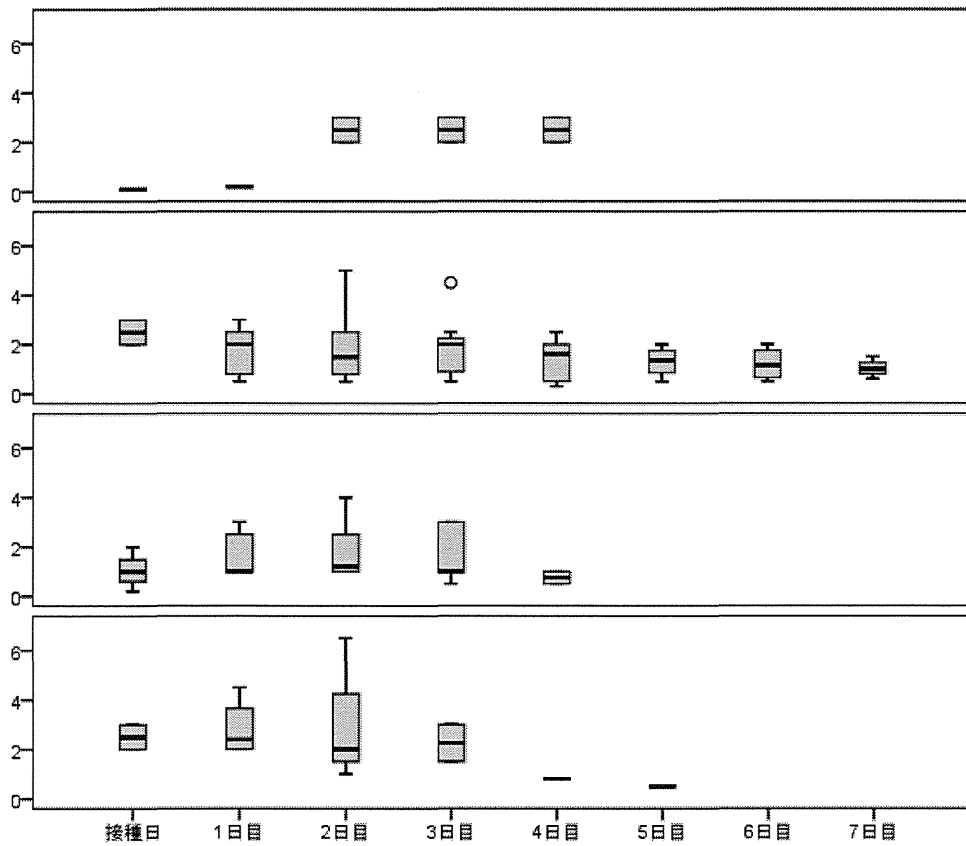


体温 (°C) ワクチン接種後 体温の推移



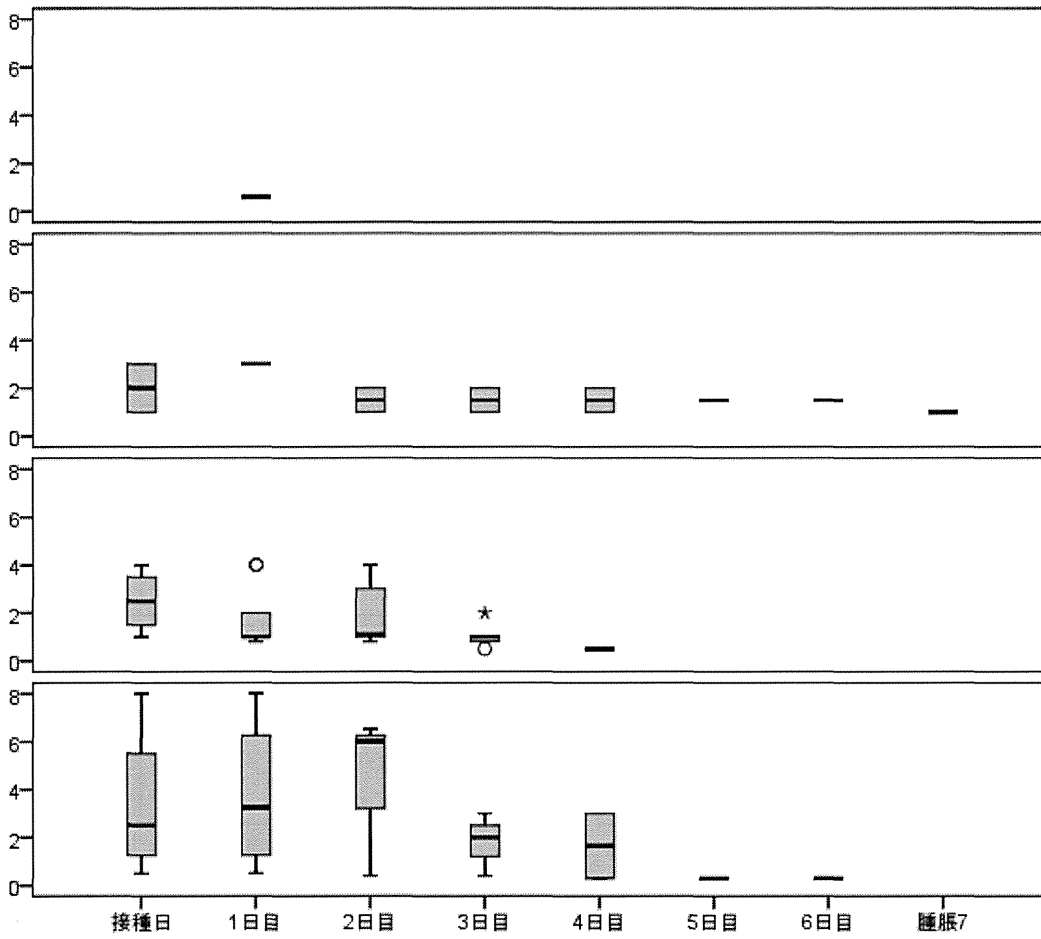
09日チンハイ  
08日ベトナム  
06日チンハイ  
06日ベトナム

長径(cm) ワクチン接種後 発赤の推移



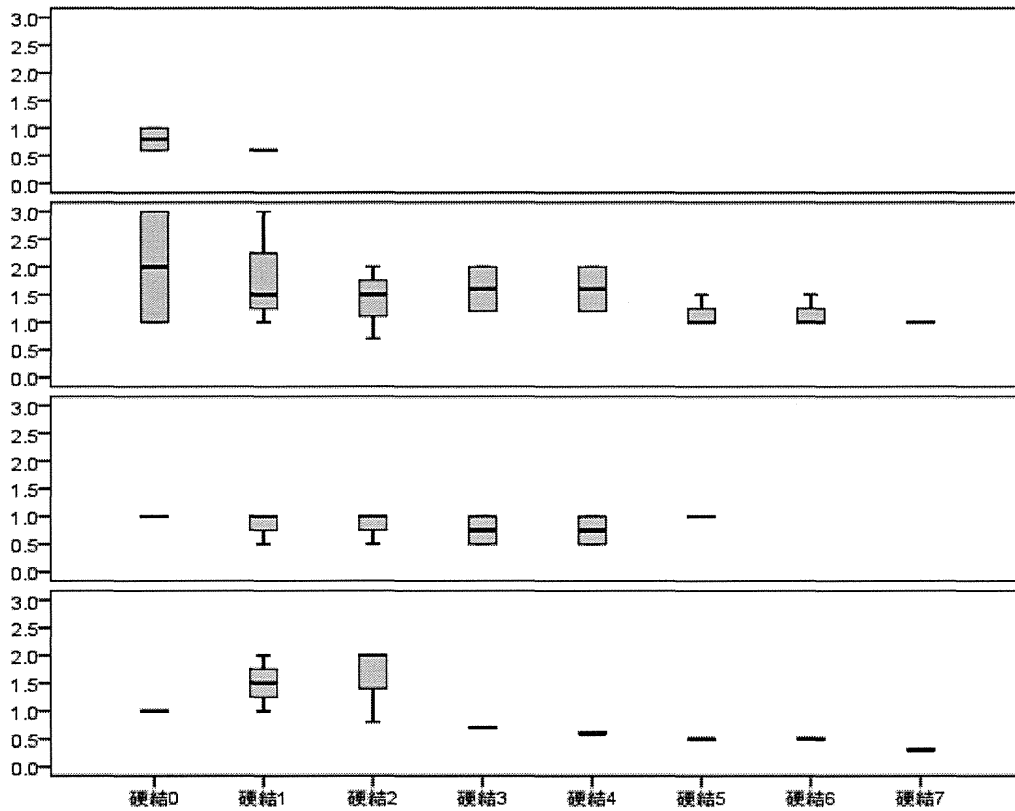
09日チンハイ  
08日ベトナム  
06日チンハイ  
06日ベトナム

長径(cm) ワクチン接種後 腫脹の推移



80日チンハイ  
80日ベトナム  
80日チンハイ  
80日ベトナム

長径(cm) ワクチン接種後 硬結の推移



80日チンハイ  
80日ベトナム  
80日チンハイ  
80日ベトナム

接種部位副反応および全身症状発現者の推移

チンハイ株 60 日後追加接種群

(n=49)

		接種日	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目
疼痛	計	10	12	10	4	1	0	0	0
	軽度	9	11	10	4	1	0	0	0
	中等度	1	1	0	0	0	0	0	0
熱感	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
かゆみ	中等度	0	1	1	0	0	0	0	0

頭痛 (因果関係あり)	計	0	1	0	0	0	0	0	0
	軽度	0	1	0	0	0	0	0	0
頭痛 (因果関係なし)	計	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感(因果関係あり)	計	1	2	2	1	1	0	0	0
	軽度	1	1	1	0	1	0	0	0
	中等度	0	1	1	1	0	0	0	0
倦怠感(因果関係なし)	計	0	0	0	0	0	0	0	1
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
鼻水 (因果関係あり)	計	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻水 (因果関係なし)	計	0	0	0	0	0	0	0	0

## 接種部位副反応および全身症状発現者の推移

ベトナム株 60 日後追加接種群

(n=50)

	接種日	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目	
疼痛	計	13	18	14	10	4	3	2	0
	軽度	10	16	13	10	4	3	2	0
	中等度	2	1	1	0	0	0	0	0
	高度	1	1	0	0	0	0	0	0
熱感	中等度	4	0	0	0	0	0	0	0
かゆみ	中等度	2	2	2	2	2	3	2	1

頭痛（因果関係あり）	計	1	2	1	1	0	0	0	0
	軽度	1	2	1	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
頭痛（因果関係なし）	計	0	0	0	1	0	0	0	0
	高度	0	0	0	1	0	0	0	0
倦怠感（因果関係あり）	計	1	4	1	0	0	0	0	0
	軽度	1	4	1	0	0	0	0	0
倦怠感（因果関係なし）	計	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻水（因果関係あり）	計	1	2	1	0	0	0	1	1
	軽度	1	2	1	0	0	0	1	1
鼻水（因果関係なし）	計	0	0	1	1	1	0	0	0
	軽度	0	0	1	1	1	0	0	0

接種部位副反応および全身症状発現者の推移

チンハイ株 90 日後追加接種群

(n=49)

	接種日	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目
疼痛	計	13	13	9	4	2	0	0
	軽度	9	10	6	2	2	0	0
	中等度	3	2	2	2	0	0	0
	高度	1	1	1	0	0	0	0
熱感	中等度	2	3	1	0	0	0	0
かゆみ	中等度	2	2	1	0	0	0	0

頭痛（因果関係あり）	計	3	1	2	1	1	0	0
	軽度	2	0	1	0	0	0	0
	中等度	1	0	0	0	1	0	0
	高度	0	1	1	1	0	0	0
頭痛（因果関係なし）	計	0	0	0	1	0	1	1
	中等度	0	0	0	1	0	1	1
倦怠感（因果関係あり）	計	3	1	1	1	1	1	0
	軽度	1	0	0	0	0	1	1
	中等度	1	0	0	0	1	0	0
	高度	1	1	1	1	0	0	0
倦怠感（因果関係なし）	計	0	0	0	0	0	0	0
鼻水（因果関係あり）	計	1	0	0	1	0	0	0
	軽度	1	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1	0	0	0
鼻水（因果関係なし）	計	0	0	0	0	0	0	0

接種部位副反応および全身症状発現者の推移

ベトナム株 90 日後追加接種群

(n=48)

	接種日	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目
疼痛	計	18	18	14	5	3	0	0
	軽度	18	17	14	5	3	0	0
	中等度	0	1	0	0	0	0	0
熱感	中等度	3	2	1	1	0	0	0
かゆみ	中等度	1	2	2	2	2	2	1

頭痛（因果関係あり）	計	0	1	1	1	0	0	0
	軽度	0	1	1	1	0	0	0
頭痛（因果関係なし）	計	0	0	0	0	0	0	2
	軽度	0	0	0	0	0	0	1
	中等度	0	0	0	0	0	0	1
倦怠感（因果関係あり）	計	2	4	2	2	2	3	2
	軽度	2	4	2	2	1	2	1
	中等度	0	0	0	0	1	1	1
倦怠感（因果関係なし）	計	0	0	0	0	0	1	1
	軽度	0	0	0	0	0	1	1
鼻水（因果関係あり）	計	0	1	0	0	0	0	1
	軽度	0	1	0	0	0	0	1
鼻水（因果関係なし）	計	0	1	1	1	1	1	1
	軽度	0	1	1	1	1	1	1

【3回目接種後】 2回目接種者 196名

有害事象として別記された安全性情報 (4群をまとめて表示) (一部、健康観察日誌情報と重複)  
担当医による因果関係別、重症度別 (PTで表示)

因果関係あり・不明

SOC	grade1	grade2	grade3	grade4
10018065/一般・全身障害および 投与部位の状態/General disorders and administration site conditions	10068879/ワクチン接種 部位疼痛/Vaccination site pain			
10028395/筋骨格系および結合 組織障害/Musculoskeletal and connective tissue disorders	10028411/ 筋 肉 痛 /Myalgia、10052904/筋 骨 格 硬 直 /Musculoskeletal stiffness			
10029205/神経系障害/Nervous system disorders		10050040/第7脳神経 麻痺/VIIth nerve paralysis		
10038738/呼吸器、胸郭および縦 隔障害/Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10011224/咳嗽/Cough、 10068319/口腔咽頭痛 /Oropharyngeal pain			

因果関係なし

SOC	grade1	grade2	grade3	grade4
10021881/感染症および寄生虫 症 /Infections and infestations	10067152/口腔ヘルペス /Oral herpes	10022000/インフルエン ザ /Influenza、 10019974/帯状疱疹 /Herpes zoster、 10037597/急性腎盂腎炎 /Pyelonephritis acute		
10028395/筋骨格系および結合 組織障害/Musculoskeletal and connective tissue disorders	10052904/筋骨格硬直 /Musculoskeletal stiffness			
10038738/呼吸器、胸郭および縦 隔障害/Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10068319/口腔咽頭痛 /Oropharyngeal pain (2 件)、10013952/発声障害 /Dysphonia			

因果関係なしの口腔咽頭痛以外はすべて1事象、因果関係あり・不明4例、因果関係なし6例  
因果関係あり・不明のうち、10028411/筋肉痛/Myalgia、10052904/筋骨格硬直/Musculoskeletal  
stiffnessは同一症例。因果関係あり・不明のうち、10011224/咳嗽/Cough、10068319/口腔咽頭痛  
/Oropharyngeal painは同一症例。

因果関係なしのうち、10067152/口腔ヘルペス/Oral herpes、10037597/急性腎盂腎炎  
/Pyelonephritis acuteは同一症例。因果関係なしのうち、10068319/口腔咽頭痛/Oropharyngeal  
pain、10013952/発声障害/Dysphoniaは同一症例。

## 重篤な有害事象

### ○大腸がん

64 歳男性。

- 2014/11/12 同意取得
  - 2014/11/17 1 回目ワクチン接種
  - 2014/11/18 健康診断で便潜血陽性
  - 2014/11/28 CT 実施、大腸がんと診断
  - 2014/12/1 研究中止
  - 2014/12/12 S 状結腸切除術
  - 2014/12/21 経過良好のため退院
- 施設研究責任医師によって因果関係は否定されたため、研究実施施設と情報共有の上、国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会に報告した。

### ○顔面神経麻痺

29 歳男性。

- 2014/11/18 同意取得
  - 2014/11/19 1 回目接種
  - 2014/12/3 2 回目接種
  - 2015/1/21 3 回目（チンハイ株）接種
  - 2015/1/23 20 時頃より右顔面神経麻痺認めらる
  - 2015/1/24 救急外来受診、特発性顔面神経麻痺疑いで PSL60mg 内服開始
  - 2015/1/26 耳鼻科受診、ベル麻痺高度の診断。本人希望で入院はせず外来通院される。
  - 2015/2/4 麻痺スコア 12→18 点（40 点満点）
  - 2015/2/20 麻痺スコア 34 点へ改善
- まばたきしづらい。就業制限解除。内服、診察終了。
- 施設研究責任医師によって因果関係は否定できないとされたため、研究実施施設と情報共有の上、国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会に報告した。さらに、手順にしたがって厚生労働省健康危機管理調整官、研究開発振興課（臨床研究に関する倫理指針への対応）およびワクチン製造会社（北里第一三共ワクチン株式会社）に書面をもって報告した。

## D. 考察

初期接種株としてインドネシア株 2 回接種の 60、90 日後に初期接種株以外のベトナム株、チンハイ株を仮想パンデミック株として接種し、7 日後、

21 日後に採血し、仮想パンデミック株に対する交叉免疫を惹起する最低期間を推定するとともに、プレパンデミック備蓄株の集約化の可能性を検討することを目的として実施した。2014 年 11 月より国立病院機構病院 7 施設で 202 名の健康成人を対象にワクチン接種を開始し、196 名が 60 日後あるいは 90 日後にベトナム株あるいはチンハイ株を接種した。

有効性の指標としてチンハイ株 (Clade2. 2)、ベトナム株 (Clade1)、インドネシア株 (Clade2. 1)、アンフィ株 (Clade2. 3) に対する中和抗体価を測定した。インドネシア株接種前の中和抗体価を基礎としてインドネシア 2 回接種 3 週間および 60 日あるいは 90 日後のワクチン接種前では GMT 変化倍率 2.5 倍 (EMEA のインフルエンザワクチンの免疫原性の評価指標) をカットオフとするとチンハイ株およびベトナム株およびベトナム株に対しては十分な免疫原性が得られていないが、仮想パンデミック株を想定したチンハイ株、ベトナム株接種 1 週後で接種株に対して GMT 変化倍率はチンハイ株接種 1 週間後チンハイ株 2.87 倍 (60 日後)、3.04 倍 (90 日後)、ベトナム株接種後 3 週間後ベトナム株 2.50 倍 (60 日後) 3.32 倍 (90 日後) であり、さらに通常のワクチンなどの効果を判定する 3 週間後の GMT 変化倍率はチンハイ株接種 3 週間後チンハイ株 3.51 倍 (60 日後)、3.46 倍 (90 日後)、ベトナム株接種後 3 週間後ベトナム株 4.35 倍 (60 日後) 4.49 倍 (90 日後) であった。

基礎免疫として接種したインドネシア株に対しては 2 回接種 3 週間後では GMT 変化倍率は 2.41 倍 (95%CI:2.12-2.73) であったものが 60 日後には 3.06 倍 (95%CI:2.62-3.57)、90 日後には 3.94 倍 (95%CI:3.30-4.71) となり、2 回接種終了後の時間経過に応じて中和抗体価が上昇した。また、チンハイ株接種あるいはベトナム株接種後にインドネシア株に対する中和抗体価は 1 週間後 GMT 変化倍率として 5.06-7.23 倍、3 週間後には 8.00-11.48 倍まで増加した。初回接種株でも仮想パンデミック株を想定したベトナム株あるいはチンハイ株でもないアンフィ株に対する中和抗体価も仮想パンデミック株接種 1 週間後には 4.12-4.99 倍、3 週間後には 5.66-9.99 倍と増加し、交叉免疫性が認められた。

なお、仮想パンデミック株を想定したベトナム



株接種後のチンハイ株に対する交叉免疫性は 60 日接種後で既に認められたが、チンハイ株接種後のベトナム株の中和抗体価は上昇したがカットオフとした 2.5 倍には達しなかった。

また、90 日後の方が GMT 変化倍率はやや高い傾向があるが、有意な差には至っていない。このことはインドネシア株 2 回接種後 60 日すれば少なくともチンハイ株、ベトナム株に対する基礎免疫が誘導できる可能性を示唆する。

本臨床試験中に 2 例の重篤な有害事象が発現した。1 例（大腸がん）は因果関係が否定されたが、もう 1 例（顔面神経麻痺）は 3 回目接種 2 日後であり、因果関係は否定できず、厚生労働省に報告した。幸い後遺障害は残っていない。季節性インフルエンザワクチンでは顔面神経麻痺の報告は既にあるが、H5N1 型インフルエンザワクチンでは初の報告である。

接種部位反応及び全身反応については既存の試験結果と大きな違いはないと思われるが、1 回目接種に比して 2 回目接種で接種部位反応および全身反応の頻度及び程度が少ない傾向が認められた。60 日あるいは 90 日後の 3 回目接種後の副反応は 2 回目接種時とほぼ同じかやや少ない傾向にあった。

## E. 結論

2007 年秋に承認された沈降インフルエンザワクチン H5N1 (以下、H5N1 ワクチン) はベトナム株 (Clade1) を用いて開発された。その後、世界各地の H5N1 インフルエンザウイルスの流行状況に応じて、国家備蓄ワクチンとしてベトナム株に加えて、インドネシア株 (Clade2.1)、アンフィ株 (Clade2.3)、チンハイ株 (Clade2.2)、エジプト株 (Clade2.2) を用いて製造され、プレパンデミックワクチンとして備蓄されてきた。2008 年以降に実施した臨床研究から①ベトナム株、インドネシア株、アンフィ株、チンハイ株による基礎免疫誘導効果を確認。(有効性発現は株毎に差異がある)、②初期 2 回接種後、半年以上して追加接種すると他の株に対する交叉免疫性が発現する。③同種株の初期 2 回の接種間隔について、3 週間よりも 6 か月にした方が抗体価が高く上昇し、かつ交叉免疫性が出現する。④初期接種が 1 回では不十分である株が認められる、異種株の接種の順番

によって免疫原性が異なる。⑤エジプト株の 2 回の接種間隔が 90 日以降では十分ではないが交叉免疫反応が認められることが示されてきた。薬事法の承認用法・用量で接種した被験者に対して 2 年後に異種株を接種すると初期接種した株に対する抗体価が上昇するとともに接種した株だけでなくそれ以外への交叉免疫が発現していることが確認されているが、交叉免疫を誘導する免疫記憶の発現に必要な期間については明らかでない。仮想パンデミック株に対する免疫記憶効果を発現する備蓄株を選定するための資料として、免疫記憶を醸成する最低期間と接種株についての関係を明らかにするために、初期接種株としてインドネシア株 2 回接種の 60、90 日後に初期接種株以外のベトナム株、チンハイ株を仮想パンデミック株として接種し、7 日後、21 日後に採血し、仮想パンデミック株に対する交叉免疫を惹起する最低期間を推定するとともに、プレパンデミック備蓄株の集約化の可能性を検討することを目的として実施した。2014 年 11 月より国立病院機構病院 7 施設で 202 名の健康成人を対象にワクチン接種を開始し、196 名が 60 日後あるいは 90 日後にベトナム株あるいはチンハイ株を接種した。ワクチン接種に伴って、2 例の重篤な有害事象が発現し、顔面神経麻痺症例は因果関係が否定できなかったため、厚生労働省に報告した。

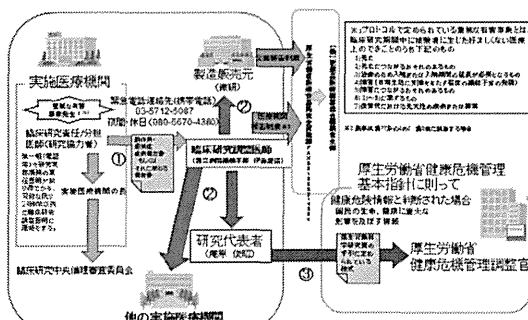
仮想パンデミック株を想定したチンハイ株、ベトナム株接種 1 週後の接種株に対する GMT 変化倍率はチンハイ株接種 1 週後チンハイ株 2.87 倍 (60 日後)、3.04 倍 (90 日後)、ベトナム株接種 3 週後ベトナム株 2.50 倍 (60 日後) 3.32 倍 (90 日後) であり、さらに通常ワクチンの効果を判定する 3 週後の GMT 変化倍率はチンハイ株接種 3 週後チンハイ株 3.51 倍 (60 日後)、3.46 倍 (90 日後)、ベトナム株接種 3 週後ベトナム株 4.35 倍 (60 日後) 4.49 倍 (90 日後) であった。90 日後の方が GMT 変化倍率はやや高い傾向があるが、有意な差には至っていない。このことはインドネシア株 2 回接種後 60 日すれば少なくともチンハイ株、ベトナム株に対する基礎免疫が誘導される可能性を示唆している。なお、仮想パンデミック株接種 1 週後、3 週後には初期接種株として接種したインドネシア株に対する中和抗体価は GMT 変化倍率で 1 週後 5.06-7.23 倍、3 週後 8.00-11.48 倍まで増加

した。また初期接種株でも仮想パンデミック株でもないアンフィ株に対しても交叉免疫性が認められた。ワクチン接種に伴う接種部位反応及び全身反応については因果関係が否定されない顔面神経麻痺症例を認めたが既存の試験結果と大きな違いは認められなかった。

## F. 健康危険情報

下記の図に基づき、顔面神経麻痺症例は厚生労働省健康危機管理調整官、研究開発振興課（臨床研究に関する倫理指針への対応）およびワクチン製造会社（北里第一三共ワクチン株式会社）に書面をもって報告した。

重篤な有害事象報告の流れ



## G. 研究発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1) H5N1 型インフルエンザワクチン及び感染防御キット

国際公開番号 W02012/164928A1 (2012/12/6 公開)

基礎出願番号 特願 2011-120221

発明者 伊藤澄信、庵原俊昭

出願人 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団

ワクチン接種株以外の H5N1 型インフルエンザウイルス感染を充分予防することができる H5N1 型インフルエンザワクチンを提供する。

### III. 学会等発表実績

## 学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「H5N1 沈降インフルエンザワクチンにおける交叉免疫性に関する研究」

機関名 独立行政法人国立病院機構三重病院 庵原 俊昭

### 1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
インフルエンザへのワクチン接種戦略	庵原 俊昭	第88回日本感染症学会学術講演会	2014. 6. 18~20	国内
インフルエンザワクチンにおけるアナフィラキシーの現状・課題・展望	庵原 俊昭	第41回日本毒性学会学術集会	2014. 7. 2~4	国内
インフルエンザワクチンによるアナフィラキシー発症メカニズムの検討	庵原 俊昭	第28回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム	2014. 7. 4~6	国内
インフルエンザワクチン接種時における血清サイトカイン動態の解析	中村晴奈、菅秀、長尾みづほ、庵原俊昭	第18回日本ワクチン学会学術集会	2014. 12. 6~7	国内

### 2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
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月ー三重県	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	病原微生物検出情報	2014/09/19 (記載日)	国内
インフルエンザワクチンの現状と今後	庵原 俊昭	医 薬 ジャ ー ナ ル 50:2417-2423	2014	国内
H5N1 プレパパンデミックワクチンの臨床試験総括	庵原 俊昭	化 学 療 法 の 領 域 30:2223-2230	2014	国内

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷



## <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

(掲載日 2014/9/19) (IASR Vol. 35 p. 272: 2014年11月号)

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。

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る。

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

## 特集 インフルエンザの疫学的考察と今日の臨床

# 3. インフルエンザワクチンの現状と今後

庵原 俊 昭\*

本邦では季節性インフルエンザワクチンとして、3価不活化インフルエンザワクチン (inactivated influenza vaccine, trivalent: IIV3) が使用されている。IIV3 は、児童生徒や成人では効果が高く、副反応も容認されるが、幼児や高齢者では接種後の抗体価が低く、効果が劣る欠点がある。欧米では近年、インフルエンザワクチンの効果を高めるために種々のワクチンの開発が行われている。本邦でも、インフルエンザワクチンの効果を高めるための検討が行われている。

### 1. はじめに

感染症対策には、感染者対策、感染経路対策、感受性宿主対策がある。インフルエンザとは、インフルエンザウイルス感染により、突然の高熱、頭痛、関節痛、筋肉痛などのインフルエンザ様症状 (influenza-like illness: ILI) が出現する局所性ウイルス感染症であり、顕性感染率は約 20% とされている<sup>1)</sup>。発症予防のためには、比較的高い血中抗体価が要求される<sup>2)3)</sup>。インフルエンザに対する特異的感受性宿主対策が<sup>4)</sup>、インフルエンザワクチンである。本稿ではインフルエンザワクチンの現状と今後について解説する。

### 2. 季節性インフルエンザワクチンの製造方法

季節性インフルエンザ対策に用いられるワクチンが、季節性インフルエンザワクチンである。季節性インフルエンザワクチンに使用される株は、北半球および南半球で流行している株の抗原性を基に世界保健機関 (world health organization: WHO) で決定され、本邦では WHO の決定を参考

に、発育鶏卵での増殖性を考慮して製造株が選択される。

規則上、季節性インフルエンザワクチンには発育鶏卵から分離されたウイルスを用いることになっている。しかし、野生株は発育鶏卵での増殖が悪いため、発育鶏卵での増殖が良い A 型インフルエンザウイルス A (H1N1)/Puerto Rico/8/34 (PR8) 株および B 型インフルエンザウイルス株 (B/Panama/45/90 株と B/Lee/40 株のかけあわせ株) を骨格とし、ワクチン製造株のヘマアグルチニン (hemagglutinine: HA) とノイラミニダーゼ (neuraminidase: NA) をリアソーティングしてワクチン株が<sup>5)</sup>作られている。

本邦や欧米で使用されている不活化インフルエンザワクチンであるスプリットワクチンの製造方法を表 1 に示した。インフルエンザウイルス全粒子をエーテルまたは界面活性剤処理によりエンベロープを取り除き、その後 HA を精製したものがスプリットワクチンであり、NA も含まれている。スプリットワクチンの HA をさらに精製したのがサブユニットワクチンである。本邦の季節性インフルエンザワクチンは精製度が高いが<sup>6)</sup>、スプリッ

\* 国立病院機構三重病院・院長 / 小児科 (いはら・としあき)



## ■特集・インフルエンザの疫学的考察と今日の臨床

表1 不活化インフルエンザワクチンの製造方法

不活化ワクチン株も生ワクチン株もリアソートでワクチン株を作成するが<sup>1</sup>、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、亜型と型でも骨格となる株は異なっている。

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。

---

WHOで流行する株を予測し、ワクチン候補株を決定する

↓

決定した株のHAとNAをワクチン製造の骨格 (backbones) となるインフルエンザウイルスにリアソートする (数種類作成)

↓

発育鶏卵での増殖性から製造株を決定する

↓

発育鶏卵で増殖させたインフルエンザウイルスを回収・精製・不活化する (全粒子ワクチン)

↓

エーテルまたは界面活性剤でエンベロープを溶解し、ウイルス粒子をスプリット化する

↓

スプリットされたHAを精製する (スプリットワクチン)

---

WHO：世界保健機関，HA：ヘマグルチニン，NA：ノイラミニダーゼ

(筆者作成)

トワクチンと呼ばれている。

米国やカナダで使用されている生ワクチンを製造する場合は、33℃ (ヒトの上気道の温度) と比べて25℃で増殖が良いA型とB型の低温馴化株を骨格とし、不活化ワクチンと同様にワクチン製造株のHAとNAをリアソートした株をワクチン株とし、発育鶏卵で増殖させて製造されている。

### 3. 日本と欧米で使用されている 季節性インフルエンザワクチン

二人以上に使用するインフルエンザワクチンには、安定剤を使用することが規則上求められており、チメロサルが世界で広く用いられている。本邦の季節性インフルエンザワクチンは、皮下注射する不活化ワクチンだけである。一人用のシリンジ製剤 (0.5mL) と、1 mLバイアル製剤とがある。シリンジ製剤にはチメロサルは含まれていないが<sup>3</sup>、バイアル製剤にはチメロサルが含まれている。一時某社が安定剤として2-phenoxyethanol (2PE) を使用していたが<sup>3</sup>、小児においてアナフィラキシーの発症率が他社よりも高かったた

め、2012/2013 シーズンからチメロサルに変更している。

インフルエンザの発症予防には、血中抗体が関係している<sup>2)3)</sup>。欧米では血中抗体を高めるために、種々のインフルエンザワクチンが開発されている。2013/2014 シーズンに、米国で用いられたインフルエンザワクチンを表2に、カナダで用いられたインフルエンザワクチンを表3に示した<sup>4)5)</sup>。米国では、発育鶏卵でインフルエンザウイルスを増殖させて製造した筋肉注射する3価不活化インフルエンザワクチン (inactivated influenza vaccine, trivalent : IIV3) 以外にも、培養細胞でインフルエンザウイルスを増殖させて製造したIIV3、皮内接種するIIV3、2種類のB型インフルエンザウイルス (ヤマガタ系統とビクトリア系統) を含む4価不活化インフルエンザワクチン (IIV4)、HAをカイコ由来細胞で増幅させたりコンビナントインフルエンザワクチン (RIV3)、4価インフルエンザ生ワクチン (LAIV4) が用いられている。

カナダでは、不活化インフルエンザワクチンはすべて3価であるが、高齢者用にスクワレン系の

---

ILI : influenza-like illness (インフルエンザ様症状), HA : hemagglutinine (ヘマグルチニン)

NA : neuraminidase (ノイラミニダーゼ)

IIV3 : inactivated influenza vaccine, trivalent (3価不活化インフルエンザワクチン)

## 3. インフルエンザワクチンの現状と今後

表2 2013/2014 シーズンに米国で使用されたインフルエンザワクチン

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が含まれている。米国では高齢者用に通常の4倍量のHAを含むワクチンが使用されている。

ワクチン	ウイルス増殖	HA量/0.5mL	対象	接種量	接種ルート
IIV3	発育鶏卵	15	6～35カ月	0.25mL	筋注
	発育鶏卵	15	≥3歳	0.5mL	筋注
	MDCK細胞	15	≥18歳	0.5mL	筋注
	発育鶏卵	9	18～64歳	0.1mL	皮内
	発育鶏卵	60	≥65歳	0.5mL	筋注
IIV4	発育鶏卵	15	6～35カ月	0.25mL	筋注
	発育鶏卵	15	≥3歳	0.5mL	筋注
RIV3	カイコ由来細胞	45	18～49歳	0.5mL	筋注
LAIV4	発育鶏卵	15	2～49歳	0.2mL	経鼻

IIV3 : inactivated influenza vaccine, trivalent (3価不活化ワクチン)

IIV4 : inactivated influenza vaccine, quadrivalent (4価不活化ワクチン)

RIV3 : recombinant influenza vaccine (3価組替ワクチン)

LAIV4 : 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0.5mLに含まれる各コンポーネントのヘマアグルチニン量 (μg)  
(筆者作成)

表3 2013/2014 シーズンにカナダで使用されたインフルエンザワクチン

LAIV 0.2mL 中には  $10^{6.5-7.5}$  PFU の生ウイルスが含まれており, 左右の鼻腔に 0.1mL ずつ噴霧する。2013/2014 シーズンのカナダでは, 3価の TIV が使用され, 4価の TIV は使用されなかった。MF59 を含むスプリットワクチンが高齢者用に用いられている。カナダでは年齢に関係なく 0.5mL 接種する。

ワクチン	ウイルス増殖	剤形	HA量	アジュバント	保存剤	対象	接種量	フォーマット	接種ルート
TIV-1	発育鶏卵	サブユニット	15/0.5mL	なし	なし	≥18歳	0.5mL	シリンジ	筋注
TIV-2	発育鶏卵	スプリット	15/0.5mL	なし	チメロサル	≥6カ月	0.5mL	マルチドーズ	筋注
TIV-3	発育鶏卵	サブユニット	15/0.5mL	なし	なし	≥6カ月	0.5mL	シリンジ	筋注
TIV-4	発育鶏卵	サブユニット	15/0.5mL	MF59	なし	≥65歳	0.5mL	シリンジ	筋注
TIV-5	発育鶏卵	スプリット	15/0.5mL	なし	なし	≥6カ月	0.5mL	シリンジ	筋注
					チメロサル	≥6カ月	0.5mL	マルチドーズ	筋注
TIV-6	発育鶏卵	スプリット	15/0.5mL	なし	なし	≥6カ月	0.5mL	シリンジ	筋注
					チメロサル	≥6カ月	0.5mL	マルチドーズ	筋注
TIV-7	発育鶏卵	スプリット	9/0.1mL	なし	なし	18～59歳	0.1mL	シリンジ	皮内
			15/0.1mL	なし	なし	≥60歳	0.1mL	シリンジ	皮内
LAIV	発育鶏卵	生ワクチン	$10^{6.5-7.5}$	なし	なし	2～59歳	0.2mL	スプレー	経鼻

TIV : 3価不活化インフルエンザワクチン, LAIV : 弱毒生インフルエンザワクチン

PFU : Plaque Forming Unit

(文献5より筆者作成)

アジュバントであるMF59を含む不活化ワクチン, HA含量が  $15\mu\text{g}/0.1\text{mL}$  と高用量の皮内接種用不活化ワクチンが使用されている。なお, カナダの接種量はすべての年齢で 0.5mL である。

## 4. 季節性インフルエンザワクチンの有効性と安全性

季節性インフルエンザワクチンの有効率を表4

## — 特集・インフルエンザの疫学的考察と今日の臨床 —

表4 季節性インフルエンザワクチンの有効率：欧米と日本

インフルエンザワクチンの有効率は、年齢群により異なっている。接種後の抗体反応が成人と比べて低い乳幼児や高齢者では、発症予防効果が低下する。なお、インフルエンザの診断を臨床的に行うよりも、ウイルス学的に行う方がインフルエンザワクチンの有効率が上昇する。

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 ILI	22～25	49～66* 28
	6歳以上	ウイルス学的 ILI	24～40	65～78 28
成人		ILI 入院回避		70～90 90
高齢者		ILI	34～55	20～40
		入院回避		50～60
		死亡回避	≥80	80

ILI：インフルエンザ様症状

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カ月児の有効率は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%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6より筆者作成)

に示した<sup>6)</sup>。6歳未満児と65歳以上の高齢者では、誘導される抗体価が低いいため、成人よりも有効率は低値である。なお、インフルエンザの診断を臨床的に行うよりも、ウイルス学的に行う方がインフルエンザワクチンの有効率はより高くなる。また、流行する株とワクチン株との間で抗原性がミスマッチした時は、有効率は20%程度低下する<sup>5)</sup>。

インフルエンザワクチンの予測される局所反応である発赤、腫脹、疼痛の出現率は10～20%であり、発熱、頭痛、倦怠感などの予測される全身性反応の出現率は5～10%である。いずれも2～3日で消失する。インフルエンザワクチン接種後の副反応で厚生労働省に届け出る基準を表5に示した。

ギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syn-

drome : GBS) は、1976年のプタインフルエンザ株 (A [H1N1] 亜型) ワクチン接種時には有意に上昇したが<sup>3)</sup>、季節性インフルエンザワクチンではGBS発症との間に明確な因果関係は認められていない<sup>4)</sup>。なお、インフルエンザワクチン接種後のGBS発症頻度は、100万人接種に対し1～2人である。

インフルエンザワクチンによるアナフィラキシーの原因として、以前は卵アレルギーの関与が考えられていたが、日本の季節性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1ng/mL程度であり、卵アレルギー児に接種してもアナフィラキシーを誘発しない濃度である<sup>7)</sup>。インフルエンザワクチンによるアナフィラキシー発症には、HAに対する免疫グロブリンE (IgE) 抗体の関与が示唆されている。

GBS : Guillain-Barre syndrome (ギラン・バレー症候群)

## 5. 季節性インフルエンザワクチンの問題点と新しいインフルエンザワクチンの開発

注射で接種するインフルエンザワクチンは、接種によって誘導された血中の中和抗体が粘膜に滲み出て、インフルエンザウイルスの感染防御に働いている。しかし、インフルエンザは局所性ウイルス感染症であり、自然感染の発症予防には粘膜抗体が重要な役割を担っている。経鼻で接種するインフルエンザ生ワクチンの導入が本邦でも計画されており、一方では、成人でも粘膜免疫と血中抗体の両者が誘導できる、経鼻で接種する不活化インフルエンザワクチンの開発が進んでいる<sup>8)</sup>。

B型インフルエンザワクチンの効果は、A型よりも劣っている。その原因として、B型インフルエンザには明らかに抗原性が異なるヤマガタ系統とビクトリア系統があり、過去12シーズンで流行予測が的中したのは6シーズンである<sup>9)</sup>。この結果を受け、欧米では2種類のB型インフルエンザウイルスを含む4価ワクチンの開発が行われ<sup>10)11)</sup>、米国では2013/2014シーズンから使用されている。本邦でも現在4価ワクチンの開発が行われており、2015/2016シーズンからの使用が計画されている。

近年問題となっているのは、インフルエンザワクチン株を鶏卵で培養することにより、抗原性が変化することである<sup>12)</sup>。発育鶏卵増殖で認められる抗原性の変化は、ワクチンに使用するインフルエンザウイルスの増殖を培養細胞に切り替える一つの論拠になっている。現在、効率良く細胞培養でインフルエンザウイルスを増殖させる研究が進められている。なお、インフルエンザウイルスは抗原性が変化しやすいウイルスであり、培養細胞に変更したとしても抗原性が維持されるかは不明である。

最後の問題点は、インフルエンザワクチンの小児への接種回数である。欧米ではいずれかのシーズンにおいて2回接種すれば、それ以降は1回接種で良いとし、9歳以上で初めて接種する場合は、A(H1N1)亜型、A(H3N2)亜型、B型に対する基礎免疫ができており、1回の接種で良いとしている<sup>4)5)</sup>。一方、本邦では13歳未満は毎年2回の

## 3. インフルエンザワクチンの現状と今後

表5 インフルエンザワクチン接種後の副反応報告基準

インフルエンザワクチン接種後、下記の期間に下記の症状を診断した場合には、速やかに予防接種後副反応報告書を用いてFAXで結核感染症課(0120-510-355)に報告する。

事象・症状	発症までの期間
アナフィラキシー	4時間
急性散在性脳脊髄炎(ADEM)	28日
脳炎・脳症	28日
けいれん	7日
ギラン・バレー症候群	28日
血小板減少性紫斑病	28日
血管炎	28日
肝機能障害	28日
ネフローゼ症候群	28日
喘息発作	24時間
間質性肺炎	28日
皮膚粘膜眼症候群	28日
その他の反応*	—

\*「その他の反応」とは、医師が予防接種との関連性が高いと認める症状であって、入院治療を必要とするもの、死亡、身体の機能の障害に至るもの、または死亡もしくは身体の障害に至るおそれのあるもの  
(厚生労働省)

接種が求められている。小児接種用量の変更のために行った2010/2011シーズンの臨床研究のまとめを表6に示した。3歳以上6歳未満群において、1回接種でA(H1N1)とA(H3N2)は欧州医薬品庁(EMA)のインフルエンザワクチン評価のための3基準のうちの3基準すべてを満たし、Bでは2基準を満たしている。なお、成人や高齢者では、季節性インフルエンザワクチンの1回接種で抗体価の上昇が見られ、3週後に2回目を接種しても抗体価のさらなる上昇は認められないので、2回接種は不要である<sup>13)</sup>。

## 6. プレパンデミックワクチン、パンデミックワクチンおよびプロトタイプワクチン

インフルエンザのパンデミックに備えて準備しておくワクチンがプレパンデミックワクチンであり、パンデミックを起こしたインフルエンザウイ