

■特集・インフルエンザの疫学的考察と今日の臨床

表6 インフルエンザワクチン接種後の免疫原性の評価(2010/2011 シーズン)

インフルエンザワクチン接種前, 1回目接種4週後, 2回目接種4週後にHI(赤血球凝集阻止)抗体価を測定した。18~60歳のEMA(欧州医薬品庁)の陽性基準は, 抗体陽転率 $\geq 40\%$, 抗体陽性率 $\geq 70\%$, 抗体増加率 ≥ 2.5 倍である。欧米では, 3種類の抗原すべてが, 3項目中の少なくとも1項目以上陽性基準を満たせば, 効果的なワクチンと評価される。各評価項目において, 1回接種後の値に比べて2回接種後の値が高くなると, 2回目接種の効果があると評価される。

年齢群	評価項目	A (H1N1)		A (H3N2)		B	
		1回接種	2回接種	1回接種	2回接種	1回接種	2回接種
1歳未満	陽転率(%)	1.2	31.8	16.5	68.2	0	11.8
	陽性率(%)	1.2	31.8	17.6	70.6	0	11.8
	増加率	1.19	3.61	2.55	8.41	1.04	1.93
1歳<3歳未満	陽転率(%)	45.1	70.4	53.5	74.6	32.4	59.2
	陽性率(%)	46.5	70.4	53.5	74.6	32.4	59.2
	増加率	4.3	7.49	6.35	11.48	3.07	6.15
3歳<6歳未満	陽転率(%)	69.4	80.3	68.1	81.7	55.6	67.6
	陽性率(%)	75	85.9	83.3	90.1	63.9	73.2
	増加率	7.83	8.62	6.15	7.6	5.41	6.11
6歳<13歳未満	陽転率(%)	75	78.6	66.1	73.2	33.9	37.5
	陽性率(%)	83.9	85.7	94.6	98.2	60.7	64.3
	増加率	7.61	7.89	5.77	6.22	3.67	3.78

(筆者作成)

ルス株を用いて製造したワクチンがパンデミックワクチンである。本邦ではA(H5N1)亜型のパンデミックに備えて, 不活化したインフルエンザウイルス全粒子にアルミニウム塩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A(H5N1)を備蓄している。

プロトタイプワクチンとは, パンデミックを起こした亜型に関わらず, パンデミック時に製造が認められているインフルエンザワクチンである。本邦では現在のところ, 培養細胞で増殖させたインフルエンザウイルス野生株を用いた全粒子不活化ワクチンが承認されている。現在, スクワレン系アジュバントであるAS03を加えたスプリットワクチンおよびアルミアジュバントを加えた全粒子不活化ワクチンの開発が行われている。

7. おわりに

本邦では季節性インフルエンザワクチンとしてIIV3が使用されているが, 近年欧米ではインフル

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LAIVの導入が計画され, RIVの開発も行われている。近い将来, 本邦でも種々の季節性インフルエンザワクチンが使用される時代が到来することが予測される。

文 献

- 1) Hayward AC, Fragaszy EB, Bermingham A, et al: Comparative community burden and severity of seasonal and pandemic influenza: results of the Flu Watch cohort study. *Lancet Respir Med*, published online March 17, 2013.
- 2) 高橋裕明, 矢野拓弥, 福田美和ほか: 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* 87: 195-206, 2013.
- 3) Ng S, Fang VJ, Ip DKM, et al: Estimation of the association between antibody titers and pro-

3. インフルエンザワクチンの現状と今後

- tection against confirmed influenza virus infection in children. *J Infect Dis* **208** : 1320-1324, 2013.
- 4) CDC: Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of advisory committee on immunization practices- United States, 2013-2014. *MMWR* **62**, RR 7, 1-42, 2013.
- 5) Public Health Agency of Canada : Statement on seasonal influenza vaccine for 2013-2014. *Canada Communicable Disease Report*, October 2013/Vol 39, ACS-4.
- 6) 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* **27** : 2684-2693, 2011.
- 7) 庵原俊昭: 基礎疾患をもつ人への予防接種. *日本小児アレルギー学会誌* **24** : 193-202, 2010.
- 8) 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* **27** : 2702-2708, 2011.
- 9) Dolin R : The quadrivalent approach to influenza vaccination. *J Infect Dis* **208** : 539-540, 2013.
- 10) Langley LM, Martinez AC, Chatterjee A, et al: Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate : a phase III randomized controlled trial in children. *J Infect Dis* **208** : 544-553, 2013.
- 11) Domachowske JB, Paukow-Culot H, Bautista M, et al: A randomized trial of candidate inactivated quadrivalent influenza vaccine versus trivalent influenza vaccines in children aged 3-17 years. *J Infect Dis* **207** : 1878-1887, 2013.
- 12) Kishida N, Fujisaki S, Yokoyama M, et al: Evaluation of influenza virus A/H3N2 and B vaccines on the basis of cross-reactivity of post-vaccination human serum antibodies against influenza viruses A/H3N2 and B isolated in MDCK cells and embryonated hen eggs. *Clin Vaccine Immunol* **19** : 897-908, 2012.
- 13) 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.

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) prepandemic 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¹⁾。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^{2) 3)}。

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⁴⁾、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

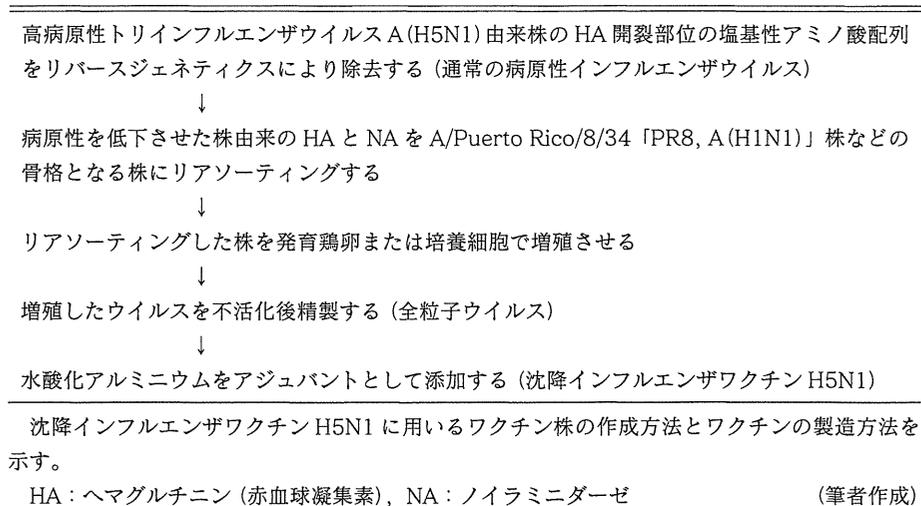


表2 臨床試験に用いた A (H5N1) ワクチン株

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^{5) 6)}。最初の研究では、1 回の HA 接種量 5 μ g の L 群と 15 μ 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 μ g, H群の1回接種HA量は15 μ g, その他の株の1回接種HA量は15 μ 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）
局所反応				
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
全身反応				
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 μ g, H群の1回接種HA量は15 μ 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 μ 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

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られた発

(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く行われ、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

ン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週間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. 試験総括報告書 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・交叉面稜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.

