

3. 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

庵原 俊昭

国立病院機構三重病院小児科

H5N1 パンデミックに備え、世界各国でプライミング効果に優れたプロトタイプワクチンが開発された。本邦の沈降インフルエンザワクチン H5N1 は、水酸化アルミニウムをアジュバントとする全粒子ワクチンで、初回の2回接種により優れたプライミング効果を認め、2年後に行った異なる株の追加接種により良好なブースティングと幅広い交差免疫が誘導され、副反応は容認される範囲であった。しかし、2009年4月以来パンデミックをおこしたのは、Aソ連型と抗原性が大きく異なる H1N1 であった。スプリットタイプの A(H1N1)2009 ウイルス単味ワクチンの1回接種により効果的なブースティングが認められ、多くの成人はこのウイルスに対する免疫記憶があることが示された。この結果から世界各国では季節性インフルエンザワクチンと同じ接種方式でこのワクチンの接種が行われた。なお今後の流行予測から 2010/11 シーズンの季節性インフルエンザワクチンに、A(H1N1)2009 ウイルス由来株が含まれることになった。

はじめに

2009年4月にメキシコで A (H1N1) 亜型であるブタ由来インフルエンザウイルス (swine-origin influenza virus, S-OIV) が出現しパンデミックを引き起こすまでは、人の間で流行している A (H1N1) および A (H3N2) 以外の A 型インフルエンザウイルス亜型が新型インフルエンザウイルスとして出現すると予測されていた¹⁻⁴⁾。当時予測されていた亜型は、A (H2N2), A (H5N1), A (H7N7), A (H9N2) などであり、なかでもニワトリからヒトに感染したときの死亡率が高い A (H5N1) の出現が恐れられていた。

新型インフルエンザウイルス出現によるパンデミック対策として、種々の社会的対策や医学的対策があるが、ワクチンは効果的な医学的対策の一つである。本邦で (H5N1)

対策として開発された沈降インフルエンザワクチン H5N1 と、S-OIV (インフルエンザ A (H1N1) 2009 ウイルス) 対策として用いられたインフルエンザ A (H1N1) 2009 単味ワクチンの開発コンセプト、評価、今後について解説する。

1. ワクチンと免疫 (図 1)

ワクチンを接種すると先ず抗原提示細胞がワクチン抗原を認識し、その情報を免疫未熟細胞に伝えると同時に活性化させ、免疫記憶細胞へと誘導させる。誘導された免疫記憶細胞は、免疫実行細胞を活性化させるとともに数を増加させ、最終的に免疫実行細胞の一つであるプラズマ細胞が抗体を産生し、同時に CD8+ 細胞は細胞傷害性 T リンパ球として働き、感染からの回復や感染防御に働いている。なお CD8+ 細胞が誘導できるのは、MHC クラス I による抗原提示が誘導できる生ワクチンだけである⁵⁾。

一度誘導された免疫記憶細胞は消失しないが、免疫実行細胞は適切な抗原刺激が続かないと数が減少し、時に抗体が検出されなくなる。抗体が陰性でも免疫記憶細胞が誘導されていると、1回の軽い刺激で免疫が増強される。免疫記憶がない状態 (ナイーブ) から免疫記憶細胞や免疫実行細胞を誘導することがプライミングであり、一度誘導されている免疫記憶細胞や免疫実行細胞を再活性化させることがブースティングである。不活化ワクチンでは最初に2ま

連絡先

〒514-0125

津市大里窪田町 357

国立病院機構三重病院小児科

TEL: 059-232-2531

FAX: 059-232-5994

E-mail: ihara@mie-m.hosp.go.jp

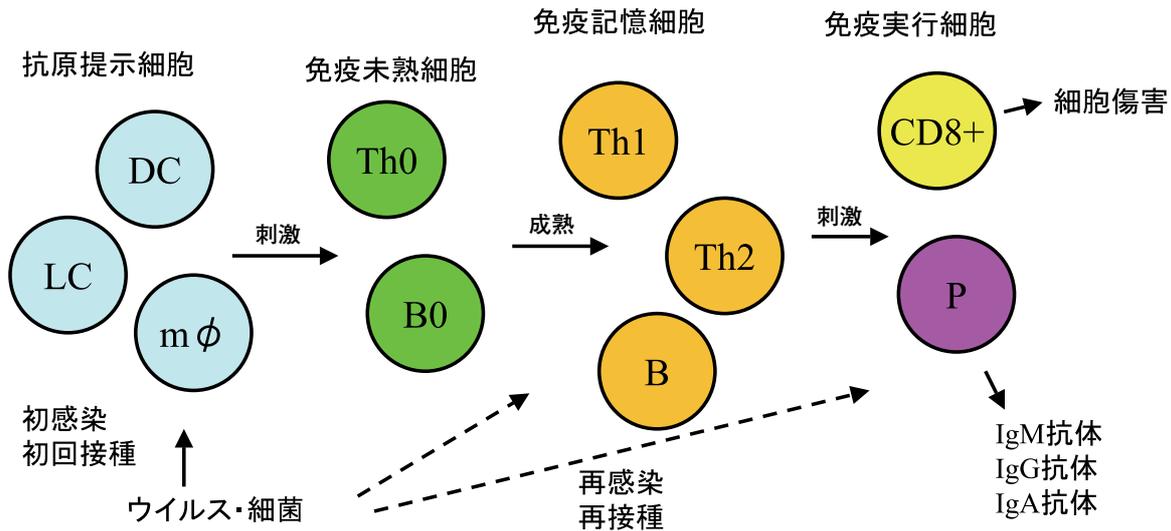


図1 感染・ワクチンと特異免疫の誘導

DC：樹状細胞，LC：ランゲルハンス細胞， $m\phi$ ：マクロファージ，P：プラズマ細胞

- 1) ウイルス増殖量が多いほど症状が重く，強い特異免疫力を誘導する
- 2) 一度免疫記憶細胞が誘導されると，抗体価が陰転化しても1回の接種で二次免疫応答がおこる
- 3) 記憶B細胞の誘導には4-6か月が必要なため，追加接種（ブースティング）は初回接種後4-6ヶ月以降に行う

たは3回接種して免疫をプライミングさせ，4～6ヵ月後以降に再接種して免疫力を高めることが感染防御に大切である．不活化ワクチンを複数回接種して免疫を高めることを prime-boost と呼んでいる．

2. インフルエンザワクチンの種類

1) ワクチンの剤形

世界で使用されているインフルエンザワクチンには不活化ワクチンと生ワクチンがある．生ワクチンは，骨格となる温度変異株 (ts mutant) に流行株の hemagglutinin (HA) と neuraminidase (NA) をリアソートさせて製造される．ロシアや米国で使用されている．

不活化ワクチンは全粒子ワクチン，スプリットワクチン，サブユニットワクチン，ピロゾームワクチンに分類される．不活化したウイルス粒子を精製したワクチンが全粒子ワクチンであり，スプリットワクチンやサブユニットワクチンよりも免疫原性は優れているが，局所反応などの副反応の出現率が高い欠点がある．全粒子ワクチンの副反応に関与しているエンベロープ中の脂質層をエーテル処理にて取り除いたのがスプリットワクチンである．サブユニットワクチンは，ウイルス全粒子をデITERジェント処理後，または HA 遺伝子を組み込んだ培養細胞で作らせた HA を精製したワクチンである．ピロゾームに精製された HA と NA を吸着させたのがピロゾームワクチンである．本邦で使用されている HA ワクチンはスプリットワクチンである．

2) インフルエンザウイルス増殖方法

以前はインフルエンザウイルスの増殖に発育鶏卵が用いられていたが，近年サル腎臓由来 Vero 細胞やイヌ腎臓由来 MDCK 細胞がインフルエンザウイルス増殖に用いられるようになってきている^{6,7)}．

3) インフルエンザワクチンとアジュバント

主としてブースティングを期待する季節性インフルエンザワクチンには，一般的にアジュバントを含まない不活化ワクチンが使用されているが，ヨーロッパの一部の国は成人と比べ抗体反応が弱い高齢者に対し，MF59 を含むスプリットワクチンを用いている．

多くの免疫学的にナイーブな人に接種する A (H5N1) 対策用ワクチン (プロトタイプワクチン) には，プライミング効果を高めるためアジュバントが含まれている．日本，中国，オーストラリア，ハンガリーなどで開発されたワクチンには，アルミ系アジュバントが使用されている⁸⁻¹⁴⁾．前もってアルミ系アジュバントに抗原を吸着させておかないとプライミング効果は認められない^{6,15,16)}．一方，グラクソスミスクライン (GSK) やノバルティスが開発した A (H5N1) 対策用ワクチンには AS03 や MF59 などのスクワレン系アジュバントが含まれている¹⁷⁻¹⁹⁾．

3. A (H5N1) 対策用プロトタイプワクチン

1) 開発戦略

プロトタイプワクチンは多くの免疫を持たないヒトに接

表1 インフルエンザワクチン免疫原性の評価基準 (EMEA)

	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 %

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 ≥ 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 ≥ 40 倍の割合
 - ・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(EMEA)
 - ・プロトタイプワクチンでは, EMEA は三項目とも満たすこと, FDA は少なくとも一項目満たすことが条件

表2 株ごとの初回接種による免疫原性の評価 *

		V 株 (1)		V 株 (2)		A 株	I 株
		L 群	H 群	L 群	H 群	H 群	H 群
抗体陽転率 (%)	V 株	44.7	70.9	65.1	80.5	1.0	20.0
	A 株	nt	nt	nt	nt	94.0	54.0
	I 株	nt	nt	nt	nt	12.0	87.0
抗体増加率 (倍)	V 株	2.6	4.7	3.7	5.1	1.4	2.0
	A 株	nt	nt	nt	nt	11.4	3.1
	I 株	nt	nt	nt	nt	1.6	9.4
抗体陽性率 (%)	V 株	56.7	85.1	25.5	52.3	0.0	15.0
	A 株	nt	nt	nt	nt	77.0	55.0
	I 株	nt	nt	nt	nt	3.0	74.0

*2 回目接種 21 日後

V: ベトナム, A: 安徽, I: インドネシア, nt: not tested

L 群: HA 蛋白量 5 μg を接種, H 群: HA 蛋白量 15 μg を接種

種し, 発症を予防するまたは軽症化させることを目的としているため, 開発に当たり考慮すべき条件として, ①初回接種で効果的な免疫記憶と高い抗体価の誘導が可能なこと, ②ワクチン株とパンデミック株とは一致しないことが予測されるため, ワクチン接種により幅広い交差免疫の誘導が可能なこと, ③短期間に製造される抗原量が少ないので, 少ない抗原量で効果的な免疫が誘導されること, などである³⁾.

2) 世界の開発状況

今までの開発状況をまとめると, ①アジュバントを添加せず高い免疫原性を得るためには全粒子の方が優れており, スプリットワクチンでは 1 回 45 μg 以上の HA 蛋白量が必要なこと^{15,16,20,21)}, ②アルミ系アジュバントを用いるときは, 前もってウイルス抗原をアジュバントに吸着させること⁸⁻¹⁴⁾, ③アルミ系アジュバントを用いると抗原量を減らすことができること^{10,12,13)}, ④スクワレン系アジュバントは油性のためデタージェントが入っており全粒子が用いられないこと, ⑤スクワレン系アジュバントでは注射

時に混合してもアジュバント効果を認め, 抗原量を減らすことができること^{7,17-19)}, ⑥アルミ系アジュバントおよびスクワレン系アジュバントを用いると, プライミング時でも交差免疫を誘導できるが, 異なるクレード, サブクレードの株に対する抗体価は低いこと^{12,13,18)}, ⑦ prime-boost で接種すると高い抗体価と幅広い交差免疫が誘導できること^{22-26,27,28)}, などである.

プロトタイプワクチンの免疫原性の評価には, ヨーロッパ共同体で季節性インフルエンザワクチンに用いられている評価基準が準用されている (表 1)²⁹⁾. なお, 季節性インフルエンザワクチンの免疫原性評価には広く赤血球凝集抑制 (HI) 法が用いられているが, プロトタイプワクチンでは HI 抗体測定方法が確立していないため, マイクロ中和 (MN) 法による免疫原性の評価が行われている.

3) 日本のプロトタイプワクチン (沈降インフルエンザワクチン H5N1) の開発

日本で開発された沈降インフルエンザワクチン H5N1 は, 発育鶏卵で増殖させたウイルス全粒子を前もって水酸化ア

表3 沈降型インフルエンザワクチンの副反応 (%) (ベトナム株 H 群)

種類	皮下接種	筋肉内接種
副反応全体	92.4	75.3
注射部位反応		
紅斑	82.4	14.0
疼痛	69.4	71.3
そう痒感	61.2	8.0
腫脹	53.5	12.7
熱感	45.9	11.3
全身症状		
倦怠感	12.9	12.7
頭痛	2.0*	3.3

* 第 I 相試験

表4 インドネシア株・安徽株追加接種時の免疫原性の評価

ワクチン株	追加接種 7 日後			追加接種 21 日後		
	V 株	A 株	I 株	V 株	A 株	I 株
インドネシア株						
抗体陽転率 (%)	59.8	76.5	75.5	94.1	96.1	96.1
平均抗体価(GMT)	75.8	67.5	48.7	369.1	340.2	242.2
抗体増加率 (倍)	4.7	7.1	7.4	23.1	35.8	36.7
抗体陽性率 (%)	78.4	71.6	65.7	97.1	95.1	92.2
安徽株						
抗体陽転率 (%)	45.4	70.4	43.5	74.1	81.5	66.7
平均抗体価(GMT)	22.9	48.5	15.3	51.4	108.9	34.7
抗体増加率 (倍)	3.4	5.3	2.9	7.6	12.0	6.7
抗体陽性率 (%)	32.4	63.9	23.1	59.3	79.6	51.9

V:ベトナム, A:安徽, I:インドネシア

ルミニウムに吸着させたワクチンである。1回 5 μ g の HA 蛋白量 2 回接種で免疫記憶の誘導は可能であるが、初回接種では抗体価が低値なため、薬事法上 1回 15 μ g の HA 蛋白量で、3 週間隔で 2 回接種することになっている (表 2)^{8,9)}。副反応の面では筋注よりも皮下注の方が局所反応の出現頻度は高かったが、許容される程度と頻度であった (表 3)。

日本では先ずベトナム株 (クレード 1) を用いてプロトタイプワクチンが開発されたが、インドネシア株 (クレード 2.1) および安徽株 (クレード 2.3) を用いて製造されたプロトタイプワクチンも効果的なプライミング効果が認められている (表 2)¹⁰⁾。この結果は、日本のプロトタイプワクチンはパンデミック時にはパンデミック株を用いて製造したとしても、効果的なプライミング効果が期待できることを示している。

4) プロトタイプワクチンと prime-boost

本邦の prime-boost 研究は、ベトナム株接種 2 年後にインドネシア株または安徽株を追加接種して行われた²²⁾。多くの例では、接種前のベトナム株、インドネシア株、安徽株に対する抗体は陰性であったが、接種後 7 日目には抗体は検出され (二次免疫応答, anamnestic response), 接種後 21 日目には更に上昇していた (表 4)。また、初回ベトナム

株 5 μ g 接種群でも二次免疫応答が認められ、パンデミック対策として prime-boost で接種を行うならば、プライミング時の抗原量を節約することが可能と推察された (表 5)。

インフルエンザウイルスは変異しやすいウイルスであり、プロトタイプワクチンに用いる株とパンデミック株とは必ずしも一致しない。このため、プロトタイプワクチンで誘導される抗体には幅広い交差免疫が期待されている。本邦の検討を含め今までの報告によると、初回接種によって誘導される抗体は、交差免疫は認められるもののその抗体価は低値であり^{12,13,17,18)}、追加接種により誘導される抗体は、抗体価が高いうえに交差免疫の幅が広いことである²²⁻²⁸⁾。また、追加接種による交差免疫は、初回接種する株と追加接種する株が同じであっても異なっても誘導できるため、プロトタイプワクチンでプライミングしておき、パンデミック時にパンデミック株を追加接種することで、高い抗体価と幅広い交差免疫の誘導が期待され、実際的である。

5) プロトタイプワクチン H5N1 の今後

prime-boost により幅広い交差免疫が示されたことから、2009 年 4 月までは、希望者に前もって沈降インフルエンザワクチン H5N1 の初回接種を行い、H5N1 パンデミック時にプロトタイプワクチンを追加接種する対策が検討されて

表5 初回接種群別の追加接種後の免疫原性の評価（接種後21日）*

接種株	指標	H 群			追加接種21日後		
		V 株	A 株	I 株	V 株	A 株	I 株
インドネシア株							
	抗体陽転率(%)	91.8	93.9	91.8	96.2	98.1	100.0
	抗体増加率(倍)	16.9	27.0	24.5	30.8	30.8	54.0
	抗体陽性率(%)	95.9	91.8	85.7	98.1	98.1	98.1
安徽株							
	抗体陽転率(%)	69.8	77.4	64.2	78.2	85.5	69.1
	抗体増加率(倍)	6.8	10.0	6.0	8.4	14.3	7.3
	抗体陽性率(%)	60.4	71.7	49.1	58.2	87.3	54.5

H 群：初回接種を HA15 μg で2回接種，L 群：初回接種を HA5 μg で2回接種，安徽株接種 H 群 53 人，L 群 55 人，インドネシア株接種 H 群 49 人，L 群 53 人，追加接種はそれぞれの株を HA15 μg 接種する。

V 株：ベトナム株，A 株：安徽株，I 株：インドネシア株

* マイクロ中和法による抗体価の評価

表6 本邦インフルエンザ A(H1N1)2009 ワクチンの免疫原性

	接種量	
	15 μg ** (98 人)	30 μg ** (100 人)
接種前		
GMT	7.9	6.6
抗体陽性率	8.2%	3.0%
1 回接種後		
抗体陽転率	73.5%	87.0%
GMT	73.5	137.4
抗体増加率 (倍)	9.3	21.0
抗体陽性率	78.6%	88.0%
2 回接種後		
抗体陽転率	71.4%	88.0%
GMT	88.5	116.3
抗体増加率 (倍)	8.7	17.8
抗体陽性率	77.6%	88.0%

15 μg 接種群は皮下注，30 μg 接種群は筋注

※ HA タンパク量

いたが，一方ではパンデミックをおこすインフルエンザウイルスは H5N1 とは限らないことから，沈降インフルエンザワクチン H5N1 の接種に慎重な意見もあった³⁰⁾。S-OIV パンデミック後の 2010 年 6 月時点では，沈降型インフルエンザワクチン H5N1 の事前接種は開始されていない。

4. インフルエンザ A (H1N1) 2009 単味ワクチン (新型インフルエンザ H1N1 ワクチン)

1) 開発のコンセプト

A (H5N1) ワクチンの開発経験から，初回接種により効果的なプライミングを誘導させるためには，①アルミ系アジュバントに吸着させた全粒子ワクチンを用いるか，②スプリットワクチンにスクワレン系アジュバントを添加するか，③スプリットワクチン単独ならば HA タンパク量 45 μg 以上を接種するか，④全粒子ワクチン単独ならば HA 蛋白量

15 μg 以上を接種するかである。

S-OIV 対策用ワクチンで問題となったのは，今回のパンデミック株が全くの新型であるのか，同じ H1N1 亜型である A ソ連型と交差免疫があるのかの判断であった。今回のパンデミック株を新型と判断したヨーロッパのメーカーは，(H5N1) ワクチンと同様にスクワレン系アジュバントを含んだ A (H1N1) 2009 単味ワクチンを開発した^{31,32)}。一方，スクワレン系アジュバントを認可していない米国，オーストラリア，中国などはスプリットワクチンの剤形で A (H1N1) 2009 単味ワクチンを製造した³³⁻³⁷⁾。本邦では，沈降インフルエンザワクチン H5N1 は小児への安全性が確立していないこと，H5N1 を (H1N1) 2009 ウイルスに代えると新たな治験が必要なこと，すべてのメーカーで沈降インフルエンザワクチン製造が承認されていないことなどから，単味スプリットワクチンを製造した。

表7 本邦インフルエンザ A(H1N1)2009 ワクチンの安全性の検討

HA タンパク量	1 回接種後		2 回接種後	
	15 μ g (100 人)	30 μ g (100 人)	15 μ g (100 人)	30 μ g (100 人)
局所反応				
全体	57 %	33 %	57 %	31 %
発赤	38 %	6 %	37 %	3 %
腫脹	18 %	3 %	22 %	2 %
疼痛	36 %	30 %	36 %	29 %
熱感	23 %	8 %	15 %	6 %
かゆみ	21 %	7 %	24 %	3 %
全身反応				
発熱	1 %	4 %	2 %	4 %
体調変化	27 %	28 %	23 %	23 %
頭痛	12 %	18 %	12 %	12 %
倦怠感	20 %	20 %	12 %	11 %

15 μ g 接種群は皮下注, 30 μ g 接種群は筋注

表8 A(H1N1)2009 スプリットワクチン*の免疫原性 (HI 抗体)

	オーストラリア		中国	イギリス	USA	日本
	18 ~ 49 歳	50 ~ 64 歳	18 ~ 60 歳	18 ~ 50 歳	18 ~ 64 歳	20 ~ 59 歳
接種前						
人数	58	62	660	25	150	98
GMT	18.3	15.0	6.9	7.1	21.9	7.9
抗体陽性率	32.8%	27.4%	4.3%	12.0%	26%	8.2%
1 回接種後						
人数	58	62	660	25	145	98
抗体陽転率	77.6%	71.0%	52%	96%	73.5%	
GMT	277.3	140.4	237.8	95.6	1405	73.5
抗体増加率	15.1	9.4	34.5	13.5	64.3	9.3
抗体陽性率	96.6%	93.5%	97.1%	63%	98%	78.6%
2 回接種後						
人数	55	62	660	25		98
抗体陽転率	83.6%	80.6%		74%		71.4%
GMT	320.0	215.6	212.9	194.3		88.5
抗体増加率	18.0	14.4	30.9	27.4		8.7
抗体陽性率	98.2%	98.4%	97.1%	74%		77.6%

*15 μ g 接種群

(文献 31,33,34,35,37 より作図)

2) 臨床研究のデザイン

臨床研究計画時, A (H1N1) 2009 ウイルスが A ソ連型と交差免疫があれば, 多くの人で A (H1N1) 2009 ウイルスに対する抗体が検出されなくても A ソ連型罹患により免疫記憶が誘導されており, スプリットワクチン 1 回接種で効果的な免疫が誘導できるが, A ソ連型との交差免疫がなければ, スプリットワクチン 15 μ g を 2 回接種しても効果的なプライミングが誘導できないと予測された. この結果多くの国で行われたスプリットタイプの (H1N1) 2009 ワクチン治験は, 1 回量 15 μ g と 30 μ g を 2 回接種し, 免疫原性と安全性をみるものであった.

3) スプリットワクチンの臨床研究

(H1N1) 2009 単味ワクチンを成人に接種した国立病院機

構の研究によると, 15 μ g 接種群では, 接種前の抗体保有率 (HI 抗体 \geq 40 倍の割合) が 8.2% であったのに対して 1 回接種後 78.6%, 30 μ g 接種群では, 接種前の抗体保有率が 3.0% であったのに対して 1 回接種後 88.0% と, いずれの接種量でも 1 回の接種で EMEA の評価基準を満たし, 更に平均抗体増加率, 抗体陽転率も基準を満たしていた. さらに計画通り初回接種 3 週後に 2 回目接種を行ったが, 効果的な免疫賦活は認められなかった (表 6)³⁷⁾. なお, 2 回の接種による副反応は容認される範囲であった (表 7).

オーストラリア, 中国, 米国などで行われたスプリットワクチンの免疫原性の結果を表 8 に示した^{31,33-35,37)}. 本邦の結果と同様に 1 回の接種で効果的な二次免疫応答が認められ, 一部の結果を除き 2 回目接種による効果的な免疫増

表9 アジュバント添加インフルエンザ A(H1N1)2009 ワクチンの免疫原性 (HI 抗体)

HA タンパク量	ノバルティス				GSK	
	MF59 添加		MF59 なし		AS03 添加	AS03 なし
	3.75 μ g	7.5 μ g	7.5 μ g	15 μ g	5.25 μ g	21 μ g
接種前						
人数	25	26	25	25	56	61
GMT	6.9	6.1	5.1	7.1	10.6	11.7
陽性率 (\geq 1:40)	4%	12%	4%	12%	12.5%	13.1%
1回接種後						
人数	25	26	25	25	56	61
抗体陽転率	88%	73%	72%	52%	98.2%	95.1%
GMT	199.1	157.4	96.1	95.6	541.7	530.5
抗体増加率	29.7	25.9	18.9	13.5	51.3	45.3
抗体陽性率	92%	77%	72%	63%	98.2%	98.4%
2回接種後						
人数	25	26	25	25		
抗体陽転率	92%	92%	79%	74%		
GMT	305.4	321.3	116.6	194.3		
抗体増加率	45.6	53.0	22.9	27.4		
抗体陽性率	100%	92%	79%	74%		

GSK : グラクソスミスクライン

(文献 31,32 より作図)

強は認められなかった。スプリットワクチン臨床研究の結果から、多くの成人は A ソ連型罹患により (H1N1) 2009 ウイルスに対する免疫記憶は誘導されており、小児、妊婦、高齢者に対しても季節性ワクチンと同じ接種方式で (H1N1) 2009 ワクチンを接種すると効果的な免疫誘導が期待されると推察された。実際 10 歳以上 (本邦では 13 歳以上) 小児、妊婦、高齢者とも 1 回の接種で効果的な免疫誘導が認められている^{36,38,39)}。

4) スクワレン系アジュバント入りワクチンの臨床研究

スクワレン系アジュバントである AS03 および MF59 入りワクチンの成人における臨床研究では、アジュバントを加えると少ない抗原量で、1 回の接種でブースティングが認められるものの、アジュバントを加えない通常量の HA 蛋白質で誘導される免疫効果と同等であった (表 9)^{31,32)}。しかし、局所の副反応出現頻度は、アジュバント入りの方がアジュバントを含まないワクチンよりも高い傾向が認められている。なお、HI 抗体価は報告ごとに異なっているが、インフルエンザウイルスに対する標準血清がないため、施設間の抗体価を比較し、論ずることは危険である。

5) (H1N1) 2009 ウイルスの流行と (H1N1) 単味ワクチンの今後

2010 年 6 月現在、(H1N1) 亜型はソ連系が消失しカリフォルニア系が季節性となり、(H3N2) 亜型は香港型が持続し、B 型はビクトリア系とヤマガタ系がシーズンに応じて流行すると予測されている。この結果、WHO が推奨する 2010/11 シーズンの季節性インフルエンザワクチンに、

(H1N1) はカリフォルニア系が、(H3N2) は、昨シーズンに用いた A/ウルグアイ/716/2007 と抗原性が大きく異なる A/Perth /16/2009 類似株が、B 型にはビクトリア系が用いられることになっている。なお、A 香港型出現時、パンデミックをおこした株から大きく変異した株が出現したのは 4 年後である⁴⁰⁾。ウイルス変異の面からは、パンデミック出現後 3 年間はカリフォルニア系のワクチン接種で誘導された抗体は効果が持続すると予測される。また、ワクチン接種で誘導された抗体は数ヶ月間しか持続しないという意見もあるが、(H5N1) ワクチンの研究によると、ブースティングされた抗体は少なくとも 6 ヶ月間以上陽性が維持されている²⁸⁾。現在 (H1N1) 2009 ワクチンにより誘導された抗体の持続についての研究が行われており、結果が待たれている。

まとめ

本邦で開発された沈降インフルエンザワクチン H5N1 は、優れたプライミング効果があり、prime-boost で接種すると高いブースター効果と幅広い交差免疫が認められているが、H5N1 がパンデミックをおこすことが不確実な時点で、このワクチンを希望者に接種するのは時期尚早であろう。一方、パンデミック (H1N1) 2009 ウイルスは全くの新型ウイルスではなく、多くの人で抗体は検出できないが、多くの方は免疫記憶を持っているウイルスであり、(H1N1) 2009 単味ワクチンを季節性インフルエンザワクチンと同じ方式で接種したところ良好な免疫反応が認められた。

文 献

- 1) Novel swine-origin influenza A (H1N1) virus investigation team: Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 360:2605-15, 2009
- 2) CDC: Updates: Novel influenza A (H1N1) virus infection-Mexico, March-May, 2009. *MMWR* 58:585-589, 2009
- 3) Hayden FG, Howard WA, Palkonyay L, Kieny MP: Report of the 5th meeting on the evaluation of pandemic influenza prototype vaccines in clinical trials: World Health Organization, Geneva, Switzerland, 12-13 February 2009. *Vaccine* 27: 4079-4089, 2009
- 4) Uyeki TM: Human infection with highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus: review of clinical issues. *Clin Infect Dis* 49:279-90, 2009
- 5) 中山哲夫: ワクチンと免疫. 小児科臨床ピクシス 4:14-17, 2008
- 6) Ehrlich HJ, Muller M, Oh HML, Tambyah PA, Joukhadar C, Montomoli E, Fisher D, Berezuk G, Fritsch S, Low-Baselli A, Vartian N, Bobrovsky R, Pavlova BG, Pollabauer EM, Kistner O, Noel Barrett P: A clinical trial of whole-virus H5N1 vaccine derived from cell culture. *N Engl J Med* 358:2573-84, 2008
- 7) Keitel W, Groth N, Lattanzil M, Praus M, Hibert AK, Borkowski A, Tsai TF: Dose ranging of adjuvant and antigen in a cell culture H5N1 influenza vaccine: safety and immunogenicity of a phase 1/2 clinical trial. *Vaccine* 28:840-848, 2010
- 8) 日本医師会治験促進センター: BK-PIFA の健康成人を対象とした検証的試験治験総括報告書, 2007
- 9) 日本医師会治験促進センター: KIB-PIA02 の健康成人を対象とした検証的試験治験総括報告書, 2007
- 10) 日本医師会治験促進センター: 沈降新型インフルエンザワクチンの持続性及び交叉免疫性に関する臨床試験(JMA-II A00017)試験総括報告書, 2009
- 11) Lin J, Zhang J, Dong X, Hanhua-Fang, Chen J, Su N, Gao Q, Zhang Z, Liu Y, Wang Z, Yang M, Sun R, Li C, Lin S, Ji M, 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 randomized controlled trial. *Lancet* 368: 991-997, 2006
- 12) Wu J, Fang H, Chen J, Zhou J, Feng Z, Li C, Qiu Y, Liu Y, Lu M, Liu L, Dong S, Gao Q, Zhang X, Wang N, Yin W, Dong X: Immunogenicity, safety, and cross-reactivity of an inactivated, adjuvanted, prototype pandemic influenza (H5N1) vaccine: a phase II, double-blind, randomized trial. *Clin Infect Dis* 48: 1087-1095, 2009
- 13) Fazekas G, Martosne-Mendi R, Jankovics I, Szilvasy I, Vajo Z: Cross-reactive immunity to clade 2 strains of influenza virus A subtype H5N1 induced in adults and elderly patients by Fluval, a prototype pandemic influenza virus vaccine derived by reverse genetics, formulated with a phosphate adjuvant, and directed to clade 1 strains. *Clin Vaccine Immunol* 16: 437-443, 2009
- 14) Nolan TM, Richmond PC, Skeijo MV, Pearce G, Hartel G, Formica NT, Hoschler K, Bennet J, Ryan D, Papanoum K, Bassler RL, Zambon MC: Phase I and II randomised trials of the safety and immunogenicity of a prototype adjuvanted inactivated split-virus influenza A (H5N1) vaccine in healthy adults. *Vaccine* 26: 4160-4167, 2008
- 15) Bresson J, Perronne C, Launay O, Gerdil C, Saville M, Wood J, Hoschler K, Zambon M: Safety and immunogenicity of an inactivated split-virion influenza A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vaccine: phase I randomised trial. *Lancet* 367: 1657-1664, 2006
- 16) Keithel WA, Cambell JD, Treanor JJ, Walater EB, Parel SM, He F, Noah DL, Hill HI: Safety and immunogenicity of an inactivated influenza A/H5N1 vaccine given with or without aluminum hydroxide to healthy adults: results of a phase I - II randomized clinical trial. *J Infect Dis* 198: 1309-1316, 2008
- 17) Leroux-Roels I, Borkowski A, Vanwollenghem T, Drame M, Clement F, Hons E, Devaster J, Leroux-Roels G: Antigen sparing and cross-reactive immunity with an adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine: a randomized controlled trial. *Lancet* 370: 580-589, 2007
- 18) Levie K, Leroux-Roels I, Hoppnbrouwers K, Kervyn A, Vandermeullen C, Forqus S, Leroux-Roels G, Pichon S, Kusters I: An adjuvanted, low-dose, pandemic influenza A (H5N1) vaccine candidate is safe, immunogenic, and induces cross-reactive immune responses in healthy adults. *J infect Dis* 198: 642-649, 2008
- 19) Bernstein DI, Edwards KM, Dekker CL, Belshe R, Talbot HKB, Graham IL, Noah DL, He F, Hill H: Effects of adjuvants on the safety and immunogenicity of an avian influenza H5N1 vaccine adults. *J Infect Dis* 197:667-75, 2008
- 20) Treanor J, Cambell JD, Zangwill KM, Rowe T, Wolff M: Safety and immunogenicity of an inactivated subvirion influenza A (H5N1) vaccine. *N Engl J Med* 354: 1343-1351, 2006
- 21) Beigel JH, Voell J, Hugng C, Burbelo PD, Lane C: Safety and immunogenicity of multiple and higher doses of an inactivated influenza A/H5N1 vaccine. *J Infect Dis* 200:501-9, 2009
- 22) 日本医師会治験促進センター: 沈降新型インフルエンザワクチンのブースター効果に関する臨床試験(JMA-II A00018)試験総括報告書, 2009
- 23) Goji NA, Nolan C, Hill H, Wolff M, Noah DL, Williams TB, Rowe T, Treanor JJ: Immune responses of healthy subjects to a single dose of intramuscular inactivated influenza A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) vaccine after priming with an antigenic variant. *J Infect Dis* 196: 635-641, 2008
- 24) Stephenson I, Nicholson K, Hoshler K, Zambon MC, Hancock K, DeVos J, Katz JM: Antigenically distinct MF59-adjuvanted vaccine to boost immunity to H5N1. *N Engl J Med* 359: 1631-1633, 2008
- 25) Lin J, Li C, Wang X, Su W, Liu Y, Qiu Y, Yang M, Chen J, Fang H, Dong X, Yin W, Feng ZI: Antibody persistence after 2-dose priming and booster response to a

- third dose of an inactivated, adjuvanted, whole-virion H5N1 vaccine. *J Infect Dis* 199: 184-187, 2009
- 26) Zangwill K, Treanor JJ, Cambell JD, Noah DL, Ryea J: Evaluation of the safety and immunogenicity of a booster (third) dose of inactivated subvirion H5N1 influenza vaccine in humans. *J Infect Dis* 197: 580-583, 2008
 - 27) Schwarz TF, Horacek T, Knuf M, Damman H, Roman F, Drame 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* 27:6284-90, 2009
 - 28) Leroux-Roels I, Roman F, Forgius S, Maes C, Boever F, Drame M, Gillard P, van der Most R, Van Mechelen M, Hanon E, Leroux-Roels G: Priming with AS03-adjuvanted H5N1 influenza vaccine improves the kinetics, magnitude and durability of the immune response after a heterologous booster vaccination: an open non-randomised extension of a double-blind randomised primary study. *Vaccine* 28:849-57, 2010
 - 29) 庵原俊昭：沈降インフルエンザワクチン H5N1 の開発と今後. *インフルエンザ* 11:63-68, 2010
 - 30) 庵原俊昭：わが国におけるプロトタイプワクチン臨床研究の概要. *日本医師会雑誌* 137: 2077-2080, 2009
 - 31) Clark CW, Pareek M, Hoschler K, Dillon H, Nicholson KG, Groth N, Stephenson I: Trial of 2009 influenza A (H1N1) monovalent MF59-adjuvanted vaccine. *N Engl J Med* 361:2424-35, 2009
 - 32) Roman F, Vaman T, Gerlach B, Markendorf A, Gillard P, Devaster J: Immunogenicity and safety in adults of one dose of influenza A H1N1v 2009 vaccine formulated with and without AS03A-adjuvant: preliminary report of an observer-blind, randomised trial. *Vaccine* 28:1749-45, 2010:
 - 33) Geenberg ME, Lai MH, Hartel GF, Wichems CH, Gittleston C, Bennet J, Dawson G, Hu W, Leggio C, Washington D, Bassler RL: Response to a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine. *N Engl J Med* 361: 2405-13, 2009
 - 34) Zhu F, Wang H, Fang H, Yang J, Lin X, Liang X, Zhang X, Pan H, Meng F, Hu Y, Liu W, Li C, Li W, Zhang X, Hu J, Peng W, Yang B, Xi P, Wang H, Zheng J: A novel influenza A (H1N1) vaccine in various age group. *N Engl J Med* 361:2414-23, 2009
 - 35) Plennevaux E, Sheldon E, Blatter M, Reeves-Hoche M, Denis M: Immune response after a single vaccination against 2009 influenza A H1N1 in USA: a preliminary report of two randomized controlled phase 2 trials. *Lancet* 375:41-48, 2010
 - 36) Liang X, Wang H, Wang J, Fang H, Wu J, Zhu F, Li R, Xia S, Zhao Y, Li F, Yan S, Yin W, An K, Feng D, Cui X, Qi F, Ju C, Zhang Y, Guo Z, Chen P, Chen Z, Yan K, Wang Y: Safety and immunogenicity of 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccines in China: a multicentre, double-blind randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 375: 56-66, 2010
 - 37) 伊藤澄信：新型インフルエンザワクチンに関する有識者との意見交換会（平成 21 年 11 月 11 日），資料 1
 - 38) 厚生労働省：新型インフルエンザワクチンに関する有識者との意見交換会（平成 21 年 11 月 11 日），会議資料
 - 39) CDC: Update on influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines. *MMWR* 58: 1100-1101, 2009
 - 40) Pereira MS, Chakraverty P, Schild GC, Coleman MT, Dowdle WR: Prevalence of antibody to current influenza viruses and effect of vaccination on antibody responses. *Br Med J* 4,701-703, 1972

Evaluation of alum-adjuvanted whole virus influenza vaccine and future aspects of influenza A (H1N1) 2009 vaccine

Toshiaki IHARA

National Hospital Organization Mie National Hospital, Department of Pediatrics
357 Ohsato-Kubota, Tsu, Mie, 514-0125, Japan
ihara@mie-m.hosp.go.jp

For preparedness of H5N1 pandemic, several types of influenza prototype vaccine have been developed in several countries. Alum-adjuvanted whole virus influenza vaccine, which has been developed in Japan, had excellent priming effect after two doses, and the third shot of the heterologous strain to the subjects primed two years previously elicited strong and broad cross immunity. Moreover, solicited local and general reactions were acceptable. However, influenza A (H1N1) 2009 virus, which had much different antigenicity from A Russia lineage, was detected in April 2009 and developed pandemic. According to clinical studies of (H1N1) 2009 monovalent vaccine in adults, split vaccine could induce appropriate secondary immune responses after one dose. These results suggested that adults had immune memory to (H1N1) 2009 virus, and that vaccination strategy to this virus was efficient by using seasonal influenza vaccination strategy. Additionally, since WHO speculates (H1N1) 2009 virus could be endemic in near future, the (H1N1) 2009 virus-derived strain is included in the 2010/11 seasonal influenza vaccine.