

インフルエンザワクチン

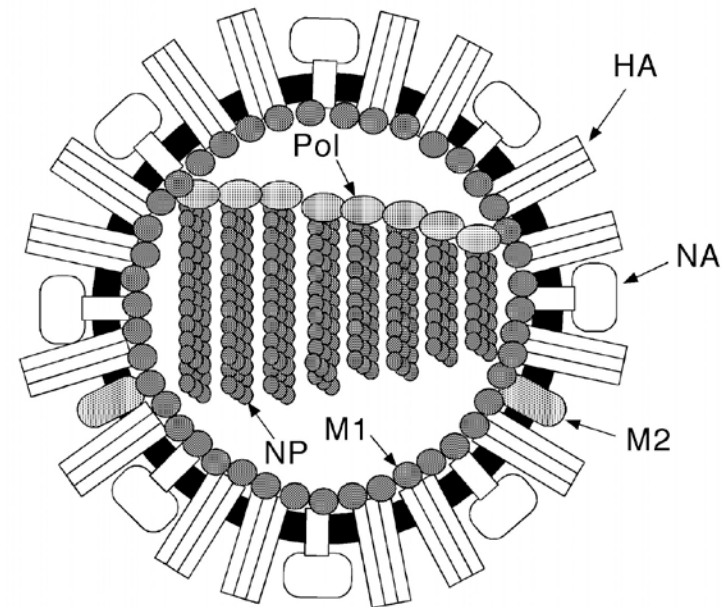
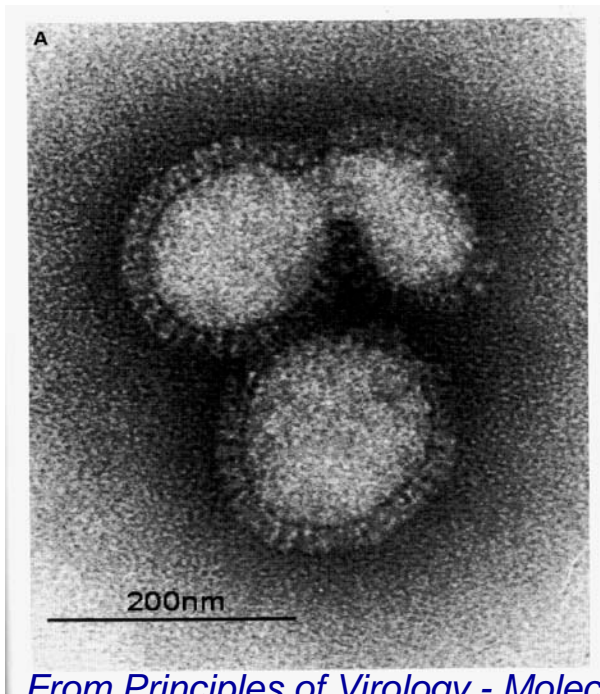
季節性インフルエンザと 新型インフルエンザ

国立感染症研究所ウイルス第3部
WHOインフルエンザ協力センター

田代 真人

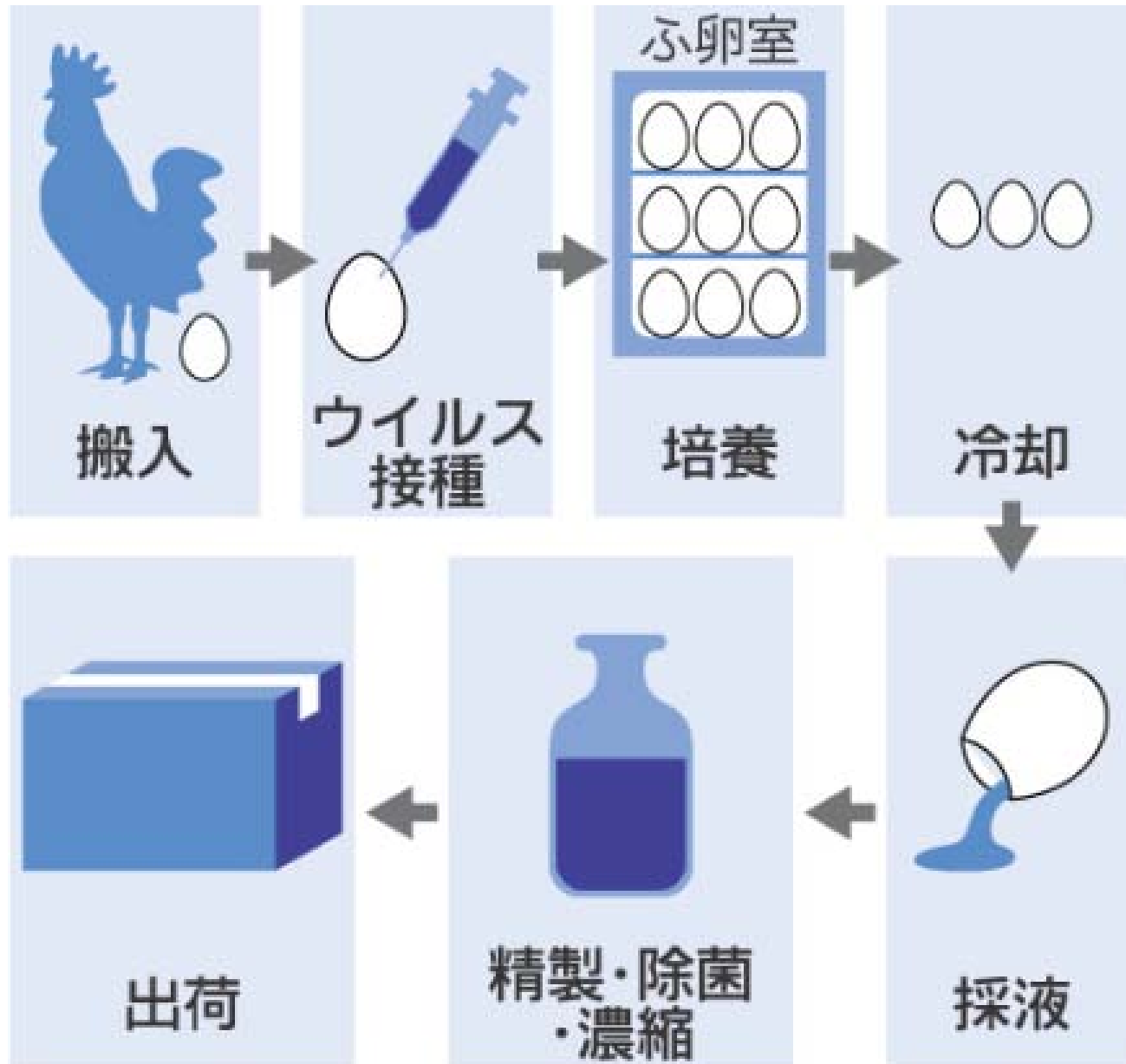
現行の季節性インフルエンザワクチンとは？

- 発育鶏卵で増殖し、精製したウイルス粒子からウイルス膜の成分を取り除き感染する能力をなくしたもの
(スプリットワクチン、HAワクチン)

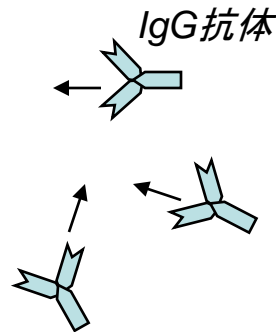


From Principles of Virology - Molecular Biology, Pathogenesis, and Control (2000)

現行インフルエンザワクチンの製造方法



現行のインフルエンザワクチンの作用機序



ワクチン接種



IgG抗体の産生



呼吸器粘膜への滲出



ウイルス増殖の抑制

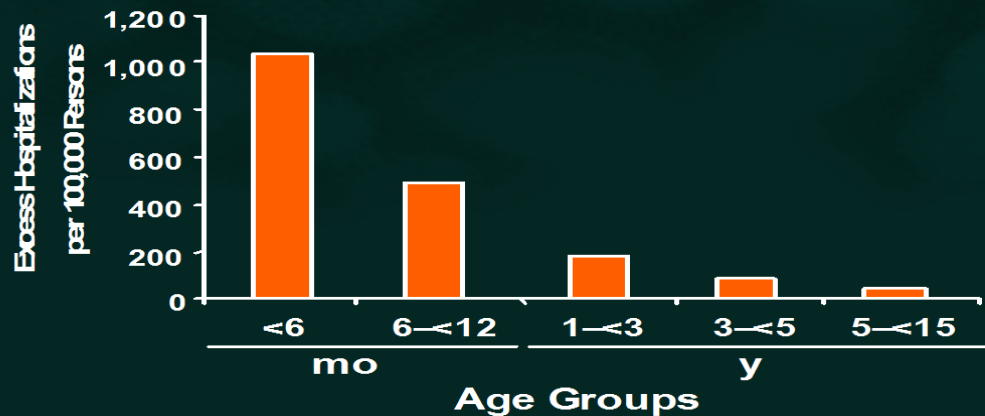


重症化阻止

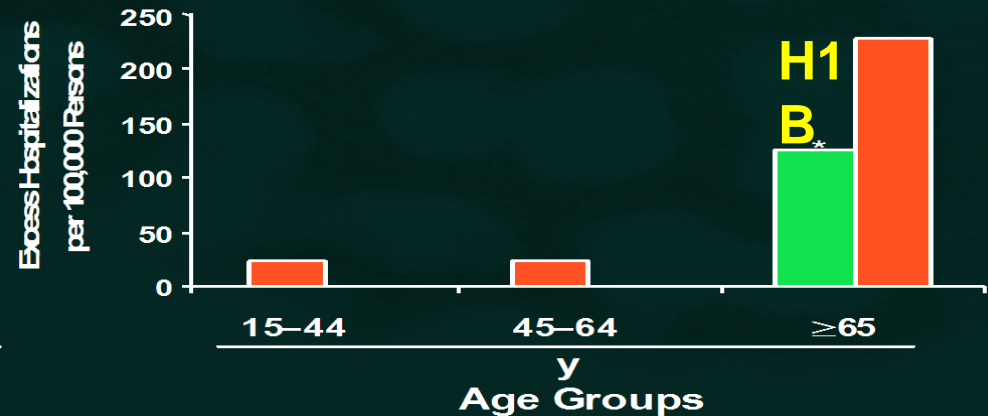
季節性インフルエンザによる入院患者は 6カ月未満の乳児 65歳以上の高齢者に多い

Excess Hospitalizations Are Highest In Children <6 mo and Adults ≥65 y

Among Children, Excess Hospitalizations Are Highest in Children <6 mo¹



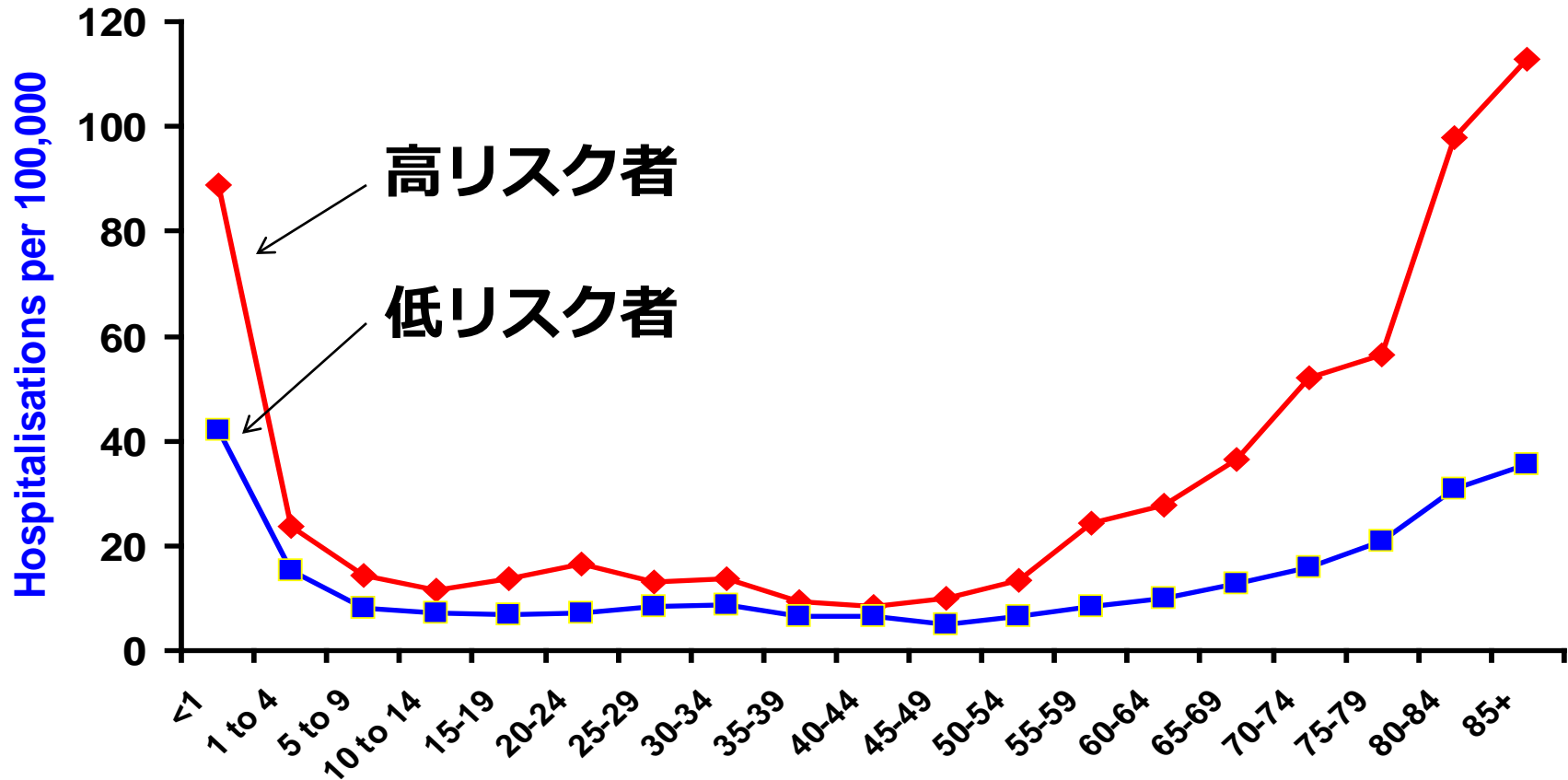
Among Adults, Excess Hospitalizations Are Highest in People Aged ≥65 y²



*For the elderly, the smaller bar represents the average for A/H1N1 and B seasons and the taller bar represents the average for A/H3N2 seasons.

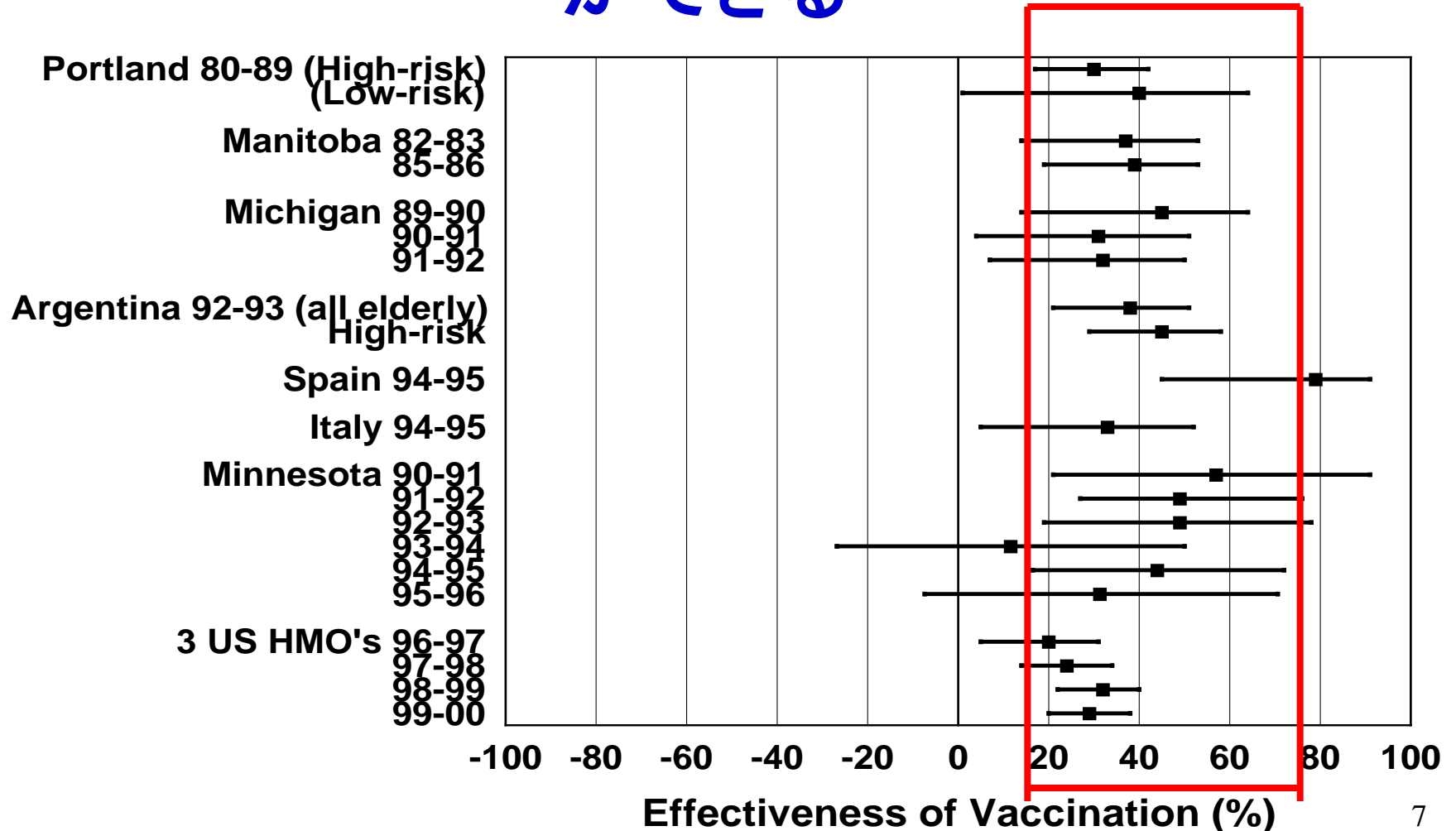
- Adapted from Neuzil KM et al. *N Engl J Med.* 2000;342:225-231.
- CDC. *MMWR Recomm Rep.* 2003;52(RR-8):1-34.

季節性インフルエンザにおける 入院の年齢別の割合

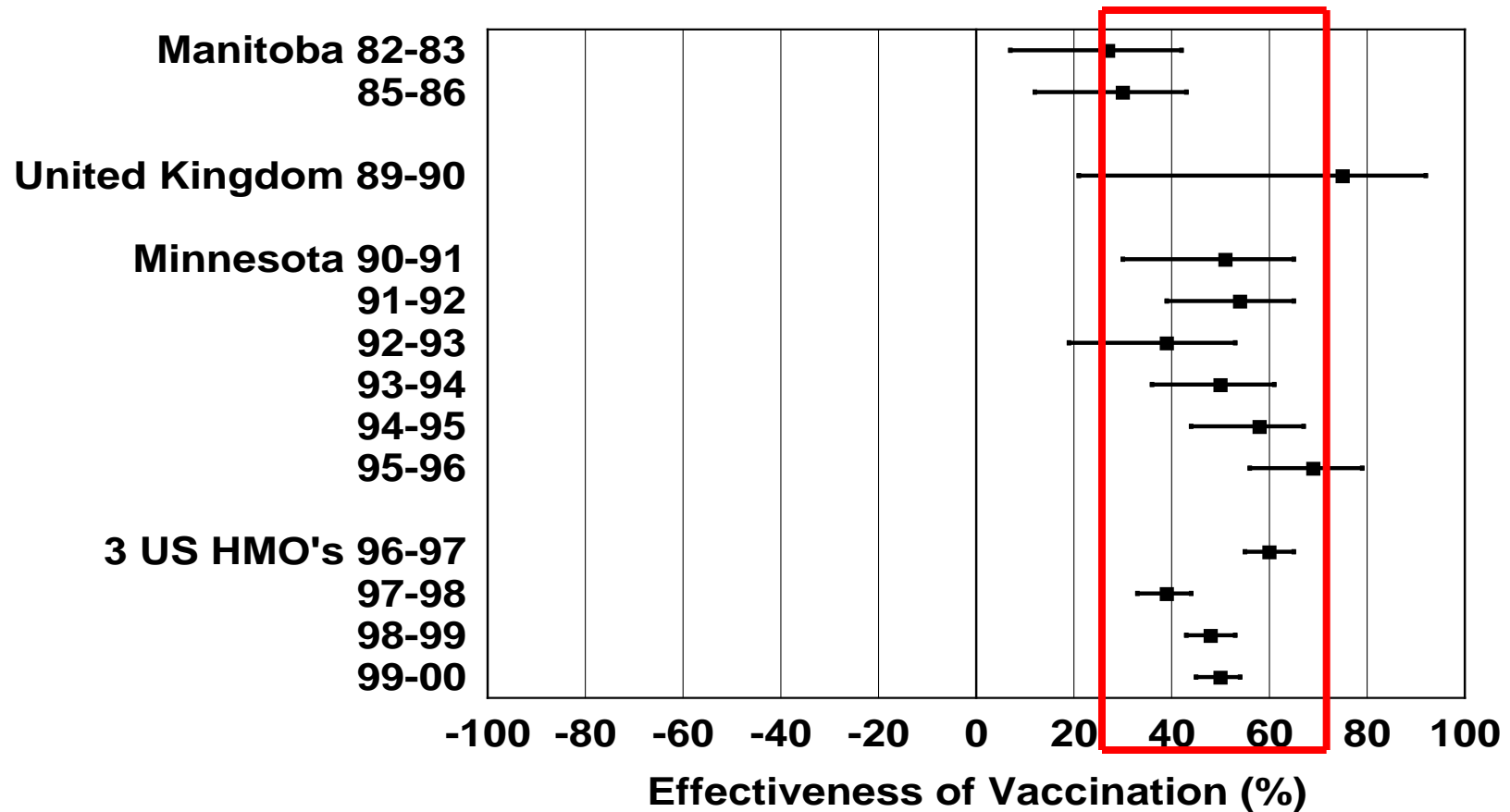


6カ月未満の乳児と65歳以上の
高齢者に多い

季節性ワクチンは インフルエンザ・肺炎による入院を減らすこと ができる



季節性インフルエンザワクチンは 高齢者における全死亡数を減らすことができる



インフルエンザワクチンの効果

対象	結果指標	相対危険	有効率(%)
65歳未満健全者	発病	0.1~0.3	70~90
一般高齢者	肺炎・インフルエンザ入院	0.3~0.7	30~70
老人施設入所者	発病	0.6~0.7	30~40
	肺炎・インフルエンザ入院	0.4~0.5	50~60
	死亡	0.2	80

インフルエンザワクチンの効果 (WHO)

- 65歳未満の成人
 - 発症予防 79～90%
- 65歳以上の高齢者
 - インフルエンザ・肺炎による入院 30～70%
 - インフルエンザ関連の死亡 80%
- 6カ月以上の小児
 - 2回接種後の発症予防 82%
- 現行ワクチンの皮下、筋肉内接種は、
ウイルス感染を防御出来ない
発症、入院、死亡に対する効果には限界がある。
高齢者と幼児では免疫原性が低い傾向にある！

現行のインフルエンザワクチンの 接種対象（日本）

(1) 65歳以上の者

(2) 60歳以上65歳未満の者であって、
心臓、じん臓若しくは呼吸器の機能
又はヒト免疫不全ウイルスによる免疫
の機能に障害を有するもの

→これらの方はインフルエンザを罹患することにより重症化しやすい（ハイリスク者）

季節性インフルエンザワクチン 接種推奨(WHO)

- 1) 高齢者・障害者施設の入居者
- 2) 慢性心疾患、肺疾患、代謝疾患、腎疾患、免疫不全をもつ高齢者
- 3) 上記2)に該当する6カ月以上の全ての人
- 4) 各国が規定する年齢以上の高齢者(通常65歳以上)
- 5) それ以外の各国が規定するグループ
- 6) ハイリスク群と接触する医療従事者
- 7) ハイリスク者の同居家族など

インフルエンザワクチン接種は、流行そのものには
影響しない(?)

インフルエンザワクチンの副反応

ワクチン	ワクチン接種者数	副反応報告症例数	頻度(10,000人当たり)
DPT	4,222,082	168	0.33565
DT	783,059		
麻しん	11,300	6	5.30973
風しん	61,209	5	0.81687
MR	1,937,568	58	0.29934
日本脳炎	141,421	3	0.21212
ポリオ	2,054,380	9	0.0438
BCG	978,075	98	1.00196
インフルエンザ	13,064,354	25	0.01913
計	23,253,448	372	

報告対象：予防接種法に基づく定期接種として実施された予防接種を¹対象
(平成18年度予防接種後副反応報告書集計報告より引用)

インフルエンザ ワクチンの 副反応

	割合(%)
即時性全身反応	9.0
アナフィラキシー	2.7
全身蕁麻疹	6.3
脳炎・脳症	2.7
けいれん	1.4
運動障害	1.8
その他の神経障害	7.2
局所の異常腫脹(肘を越える)	3.2
全身の発疹	10.4
39℃以上の発熱	14.5
その他の異常反応	11.8
基準外報告	38.0
局所反応(発赤腫脹等)	8.1
全身反応(発熱等)	11.8
その他	18.1

報告対象：予防接種法に基づく定期
接種として実施された予防接種を対象
(平成8～18年度予防接種後副反応
報告書集計報告より引用)



新型インフルエンザワクチン政策

新型インフルエンザ大流行対策の鍵を握る

- ・効果は100%ではない
 - ウイルス感染そのものは抑えない
 - 重症化、肺炎、死亡のリスクを下げる
- ・供給開始には時間がかかる
- ・供給量には限界がある

日本のH5N1ワクチン開発方針

- ワクチンの免疫原性を高める
- 接種抗原量を減らして、製造doseを増やす
- 現有設備を利用
- 毎年のインフルエンザワクチン製造方法（発育鶏卵使用）に準じた製造
- 1977まで使用されていた全粒子ワクチンの製造承認の存在



アルミアジュバント添加（唯一の既承認アジュバント）

発育鶏卵増殖

ホルマリン不活化

全粒子ワクチン

- **For seasonal influenza vaccines; (EMA)**

At least one of the following serological criteria must be met in the following age groups (each of at least 50 individuals):

	Adults 18–60 yrs	Adults ≥60 yrs
Seroconversion rate	≥40%	≥30%
Seroprotection rate	≥70%	≥60%
Mean geometric increase	≥2.5	≥2.0

- **For ‘mock-up’ pandemic vaccines and pre-pandemic vaccines;**

All three criteria will be met (EMA)

At least one of the three criteria will be met (FDA)

パンデミックワクチン

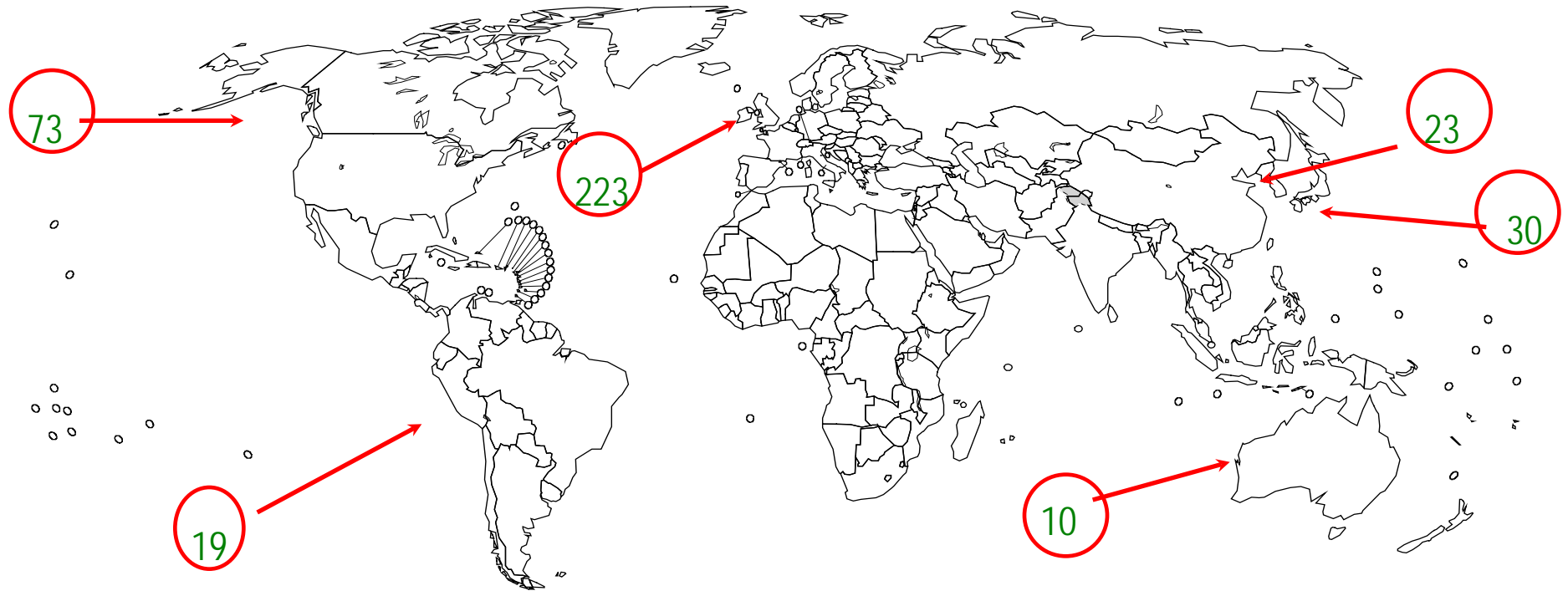
- 実際に新型インフルエンザウイルスが出現した後に、
新型ウイルスに基づいて開発、製造するワクチン
- 流行ウイルスと抗原性が一致するので、効果は高い。
- 開発、製造、出荷までに6ヶ月以上の時間がかかる。
第1波の流行には間に合わない。
適当なワクチン製造株が開発できる保証はない。
- 製造量は発育鶏卵の供給量に依存する。
発育鶏卵供給の端境期だと、1年半程度かかる。
- 大流行時、担当者の欠勤等で開発・製造能力が維持できない危険。
- 十分な安全性、有効性の検証が時間的に不可能。
- 徐々に出荷されるワクチンの接種優先順位？
- ワクチン接種後、免疫獲得までに1ヶ月が必要。

新型インフルエンザに対する ワクチン政策の考え方

- ワクチン接種をしない場合には、健康被害の危険が高い
- 有効性は100%ではない
- 予知できない副作用が出現する可能性
- 供給量の限界から、ワクチン接種優先順位を決めておく必要

- 有効性が十分に確認されたワクチンを少数者に接種するよりも、有効性が多少不十分なワクチンでも多数に接種した方が、社会全体での流行と健康被害に対する抑制効果は高い。
- 緊急時においては、早急にワクチン接種を行う必要があるため、十分な有効性と安全性を確認するために時間を割くことは不可能である。
従って、ワクチン接種による健康被害は、ある程度許容せざるを得ない。
- これらに関して、事前に国民に対して十分に説明し、理解を得ておく必要がある。

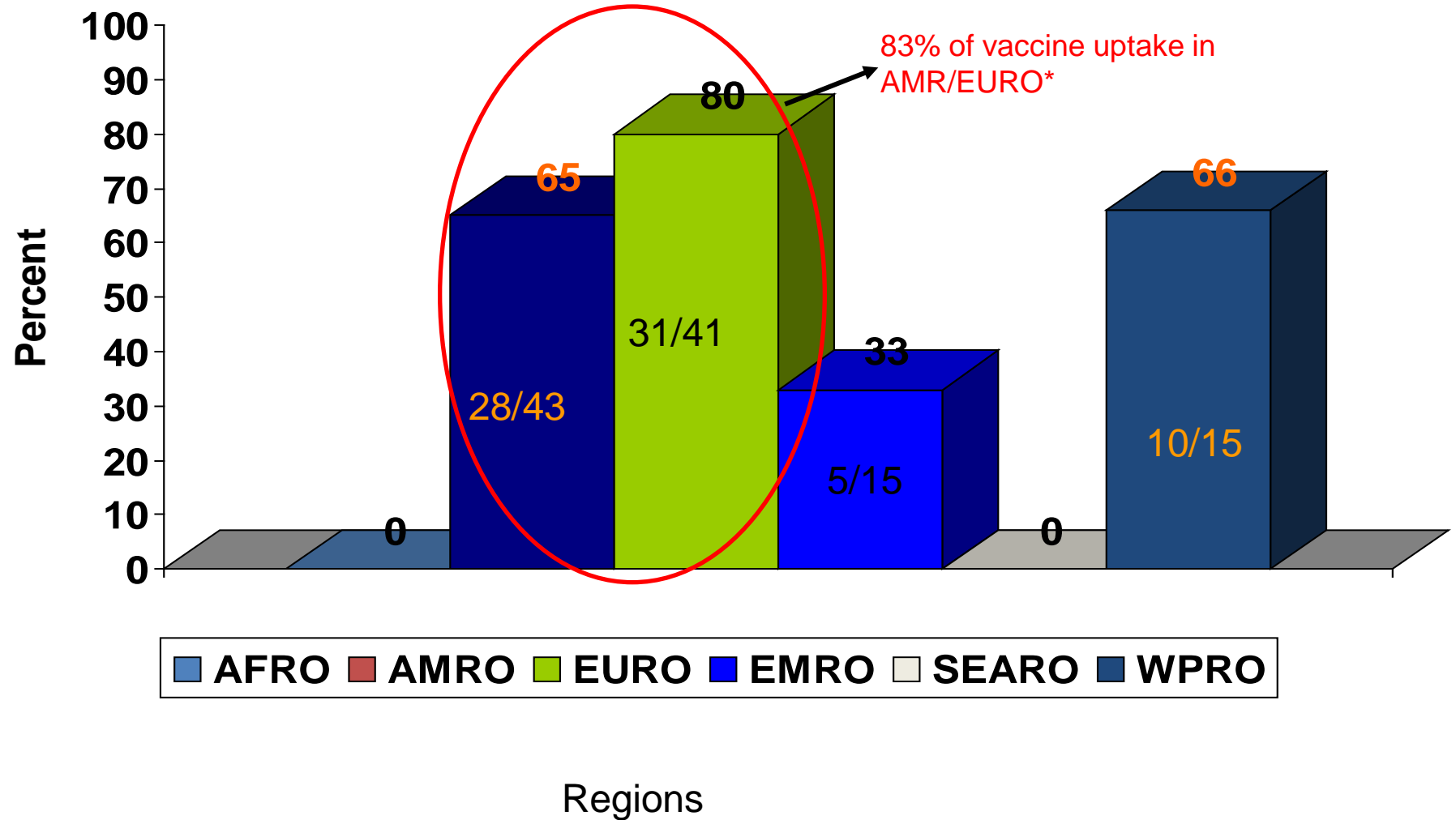
Estimated number of seasonal trivalent influenza vaccine doses (in millions) produced by manufacturers, by geographic region, based on available data, March - 2007



Sources: data collected by site visit, reports, or by manufacturer

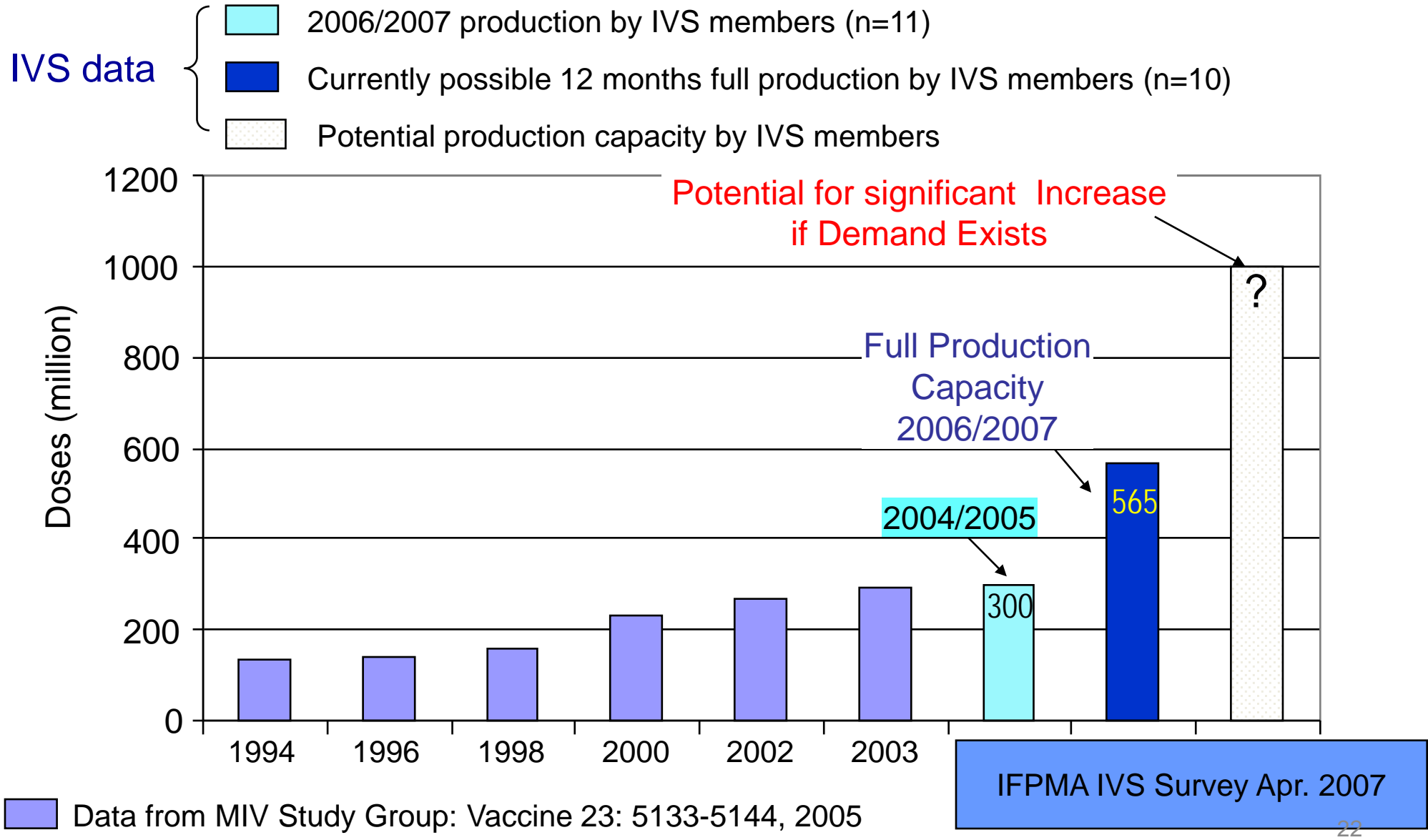
Total estimated TIV doses:
378 million

Percent of Member States, countries and territories by Region that answered 'Yes' , to using a seasonal influenza vaccine*



* Data for 2005, WHO Survey 2007

Progress in expanding production capacity trivalent inactivated vaccines-TIV

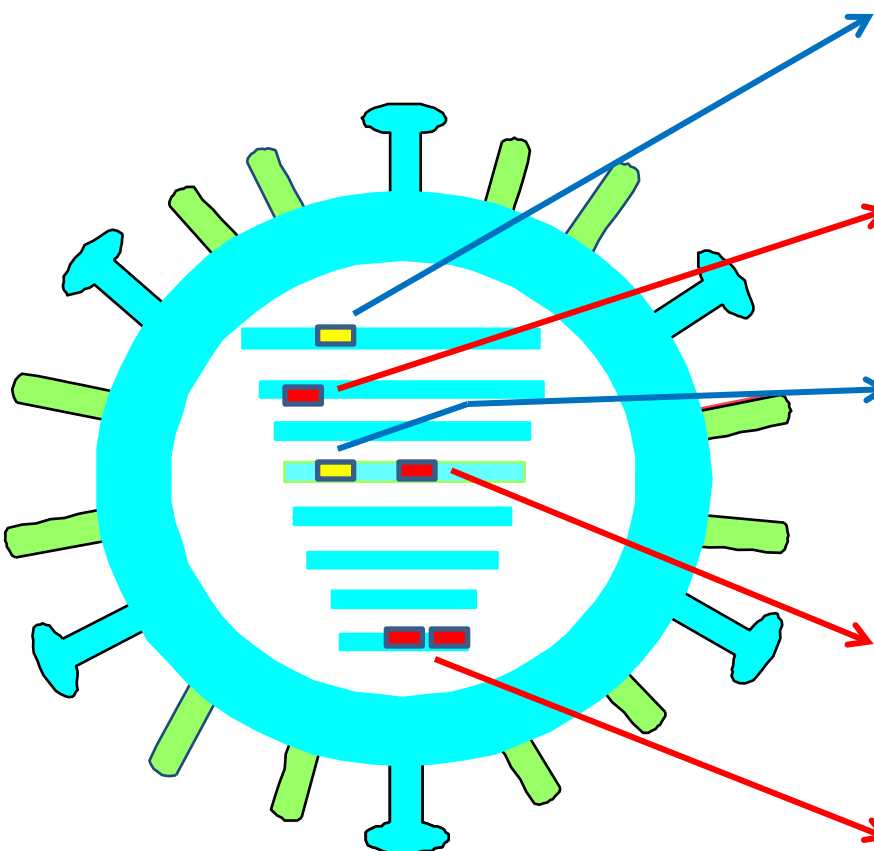


新型H1N1インフルエンザウイルスの特徴

- 2種類のブタH1N1亜型インフルエンザウイルス、ヒトH3N2亜型ウイルス、トリインフルエンザウイルスの4つの異なるウイルスに起源をもつ、遺伝子分節の**交雑体**(元々は、すべてトリ型ウイルス由来)。
- 一部分、弱毒型トリ型ウイルスの性状を保持している。
- **弱毒型**ウイルス; 季節性インフルエンザと同程度の病原性を持つウイルス。
 - トリH5N1やスペインかぜウイルスに認められる強い病原性を規定する遺伝子の変化はない。
 - トリ強毒型H5N1の様な全身感染を起こさない。
 - フェレット、サル感染では、病原性はやや強い傾向。

(H1N1)vインフルエンザウイルスの 宿主域と病原性を規定する遺伝子部位

(H1N1)v
ウイルス



PB2 RNAポリメラーゼ (トリ型)

ウイルスRNA複製の至適温度
(鳥の体温 vs. ヒトの体温)

PB1-F2 (欠失)

組織障害、細菌感染誘発

HA レセプター結合部位 (ヒト型)

標的細胞を規定
(トリ型 vs. ヒト型レセプター)

HA プロテアーゼ開裂部位 (弱毒型)

全身感染か呼吸器感染かを規定

NS PDZシグナル部位など (欠失)

アポトーシス(細胞死)を規定
サイトカインストーム誘導
インターフェロン抵抗性

- 主に10代後半～20歳代に感染患者が多い、
- 高齢者では患者が少ない。
- 74歳以上の40%で抗体陽性。(1935年以前に抗原的に似たH1N1ウイルスの感染を受けている?)
- ほとんどの患者は軽症のインフルエンザ様症状を呈し、治療せずに回復 (季節性インフルエンザと似ている)
- 下痢、嘔吐が10%にみられる。
- 慢性基礎疾患(糖尿病、心臓病、呼吸器病、人工透析、免疫抑制状態、肥満)、妊婦では重症化傾向。
- 健康な青年層でも、まれに重症肺炎を起こす例もある。
- 重症者の一部ではサイトカインストーム、ARDS

新型H1N1インフルエンザウイルスの特徴

- 抗インフルエンザ薬の**タミフル、リレンザに感受性**。
早期治療は有効。
タミフル耐性ウイルスの出現
(デンマーク、大阪、山口、徳島、岩手、香港、カナダ)
- アマンタジンには**耐性**。
- ヒトH1N1亜型ウイルス(ソ連型)とは抗原性が大きく異なる(交差免疫はほとんどない)。
- **現在の季節性ワクチンは有効ではない**。
- 季節性インフルエンザよりも**伝播力は強い**。

新型(H1N1)09インフルエンザのリスク評価

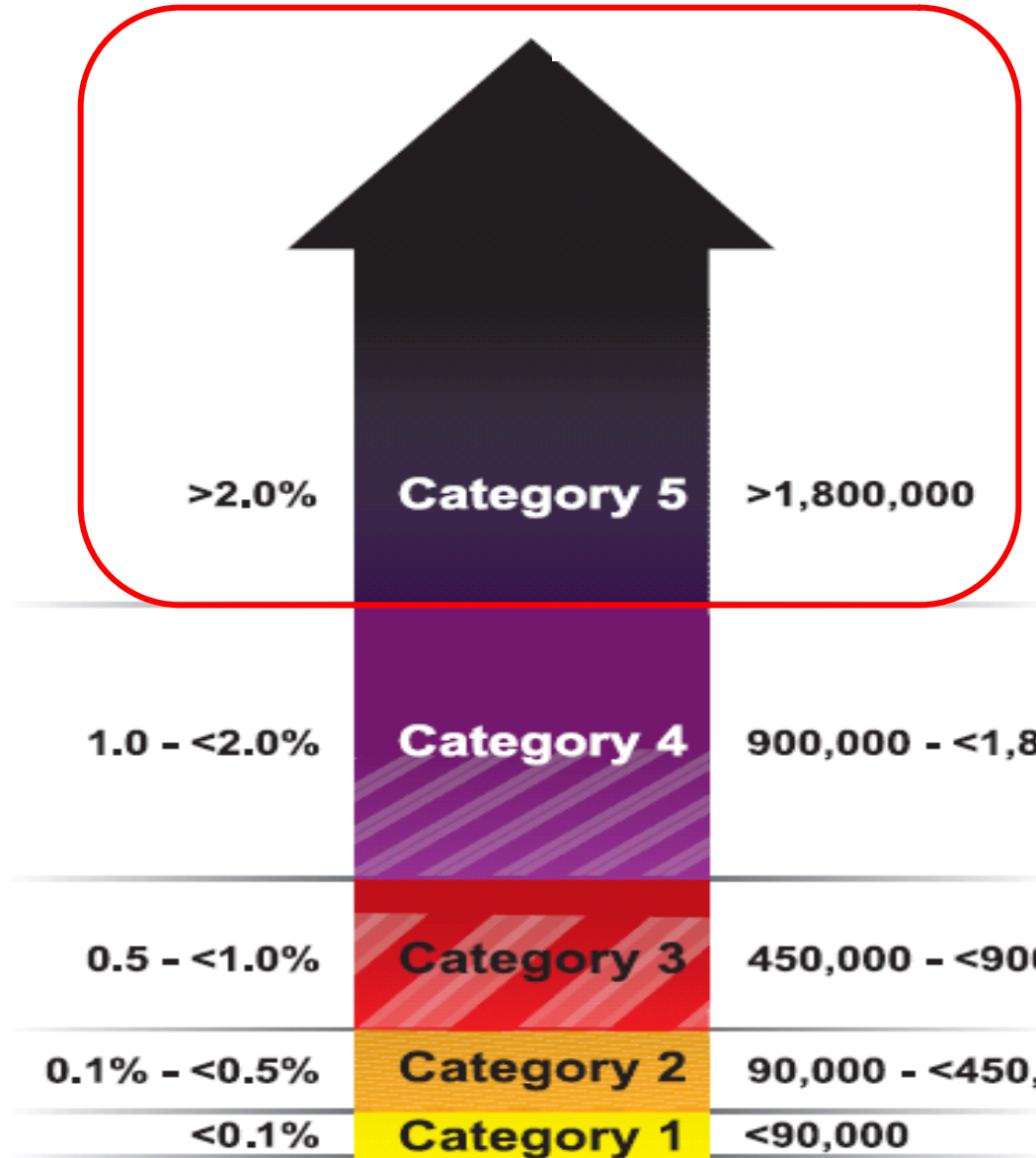
中等度(moderate)

- ウイルスは季節性インフルエンザ並みの弱毒性ウイルスであり、パンデミックとなっても、健康被害や社会的影響はそれほど大きくなる(1957年のアジアかぜ程度か?)。
- 多くの人が免疫を持たないので、パンデミックとなれば、流行規模と感染者数は季節性インフルエンザよりはる大。
- 個人的にも基礎免疫を持たないので、季節性ウイルス並みの弱毒性ウイルスでも、比較的重い症状をもたらす可能性。
- 慢性基礎疾患患者や妊婦などでは重症化する可能性。
- 従って、流行規模に相応して重症患者の数は多くなり、医療サービスに対する負荷が増加する。

致死率

米国における死亡者数

米国のパンデミック準備
計画における致死率によ
るseverityの区分 (2
007)



← 強毒型ウイルス(H5N1など)
によるパンデミック

← スペインかぜ(1918)

← アジアかぜ(1957)
香港かぜ (1968)
H1N1 (2009)

Assumes 30% Illness Rate and Unmiti-
gated Pandemic Without Interventions



H1N1 新型インフルエンザ対応の基本方針

- **病原性の低いウイルス**であり、健康被害や社会的影響は比較的少ないと考えられる。

従って、「最悪のシナリオ」に対して準備されている行動計画、ガイドライン等の対策を機械的に実施することなく、バランスを考えて、**柔軟、弾力的に行う必要**がある。

- 国民生活や経済への影響を最小限に抑えつつ、流行を拡大させない。
- 基礎疾患をもつハイリスク者などを守る。

▪ 発症者に対する適切な医療の提供。

▪ 社会活動、経済活動等に対して却ってマイナスとなる様な対応は、**バランスを考慮して判断**する必要がある。

Neutralization antibody response in Japanese young adult and elderly volunteers to NH2008/09 H1N1 vaccine and H1N1

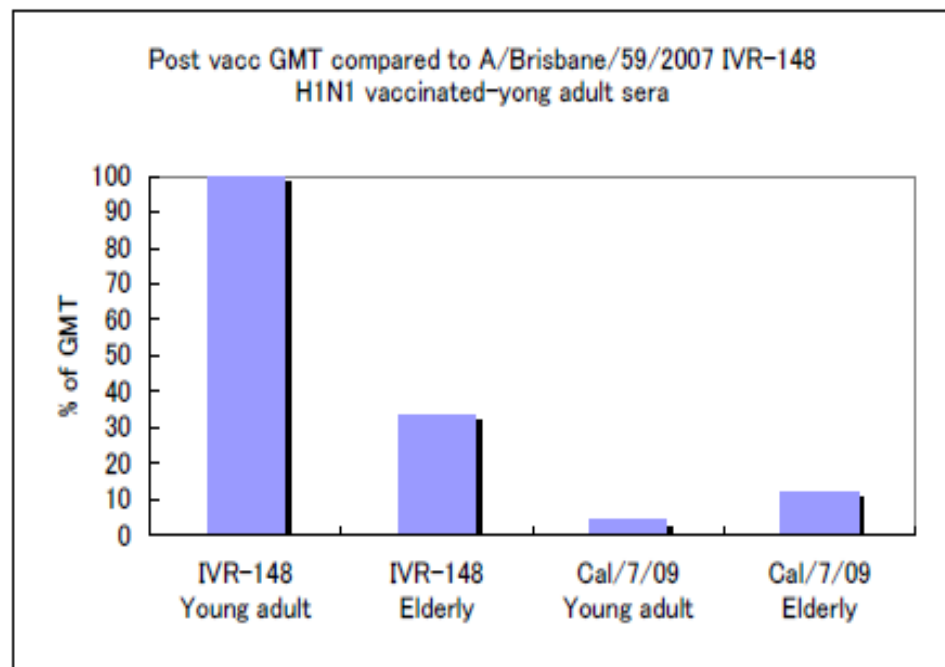
Trial	No. of Sera	Virus	NT* ≥ 40 (%)		4-fold rise (%)	GMT**	
			Pre-vacc	Post-vacc		Pre-vacc	Post-vacc
Young adult	28	Brisbane/59/2007 (H1N1)	64.3	100.0	46.4	53.8	168.1
		California/07/2009 (H1N1)v	3.6	0.0	3.6	6.9	7.6
Elderly	30	Brisbane/59/2007 (H1N1)	30.0	66.7	43.3	15.2	56.6
		California/07/2009 (H1N1)v	40.0	40.0	0.0	19.1	20.5

Serum panel: Used in NH2009 strain selection serology (sera not pre-selected)

Volunteers vaccinated with A/Brisbane/59/2007 IVR-148 H1N1

*NT: Neutralization titer

**GMT: Geometric mean titer



Trial	Virus strain	% of homologous GMT (Bris)	% of homologous GMT (Bris or Cal)
Young adult	IVR-148	100	100
Elderly	IVR-148	33.67043427	100
Young adult	Cal/7/09	4.521118382	4.521118382
Elderly	Cal/7/09	12.19512195	36.21908127

高齢者では、H1N1新型ウイルスに対する血清抗体を持つ人がいる。

季節性ワクチンを接種しても、新型H1N1ウイルスに対する抗体は上昇しない。季節性ワクチンは無効であり、新たなワクチンが必要。

Ferret antisera to reference H1N1 viruses (titres)

Antigens	A/swine/ Iowa/30	A/Illinois/ 4/2009	A/Cal/ 4/2009	A/Cal/ 7/2009	A/Cal/ 59/200	A/Brisbane/
A/swine/Iowa/30	<u>320</u>	5	5	5	<10	
A/Illinois/09/2007	160	<u>5120</u>	2560	5120	<10	
A/California/04/2009	20	1280	<u>1280</u>	1280	<10	
A/California/07/2009	80	1280	1280	<u>1280</u>	<10	
A/Brisbane/59/2007	20	ND	<40	<40	<u>160</u>	
Novel A (H1N1)v isolates						
A/Texas/05/2009	160	2560	1280	1280	<10	
A/Mexico/4108/2009	160	1280	1280	1280	<10	
A/Mexico/4596/2009	160	2560	1280	1280	<10	
A/Mexico/4646/2009	160	1280	1280	1280	<10	
A/New York/18/2009	160	2560	2560	2560	<10	
A/Washington/11/2009	20	2560	1280	1280	<10	
A/New Mexico/04/2009	80	2560	2560	2560	<10	
A/El Salvador/211/2009	40	2560	1280	2560	<10	
A/El Salvador/213/2009	20	1280	640	1280	<10	
A/Hawaii/09/2009	80	2560	2560	1280	<10	
A/Costa Rica/4314/2009	80	2560	2560	2560	<10	
A/Costa Rica/4857/2009	20	1280	640	1280	<10	
A/England/195/2009	20	ND	1280	1280	<10	
A/Israel/644/2009	20	ND	1280	1280	<10	
A/Netherlands/602/2009	20	ND	1280	1280	<10	
A/Auckland/1/2009	20	ND	1280	2560	<10	
A/Auckland/3/2009	20	ND	1280	2560	<10	

H1N1pdmワクチン推奨株 (WHO, 22 May 2009)

- 全世界で流行中のH1N1vウイルスは、抗原的、遺伝的にほぼ均一である。
- 季節性H1N1ワクチンとは交差反応はない。

A/California/07/2009(H1N1)v –類似株

製造候補株

IVR-153 (A/California/07/2009 HGR)

X-179A (A/California/07/2009 HGR)

NIBRG-121 (A/California/07/2009 RG)

CDCRG-15 (A/Texas/05/2009 RG)

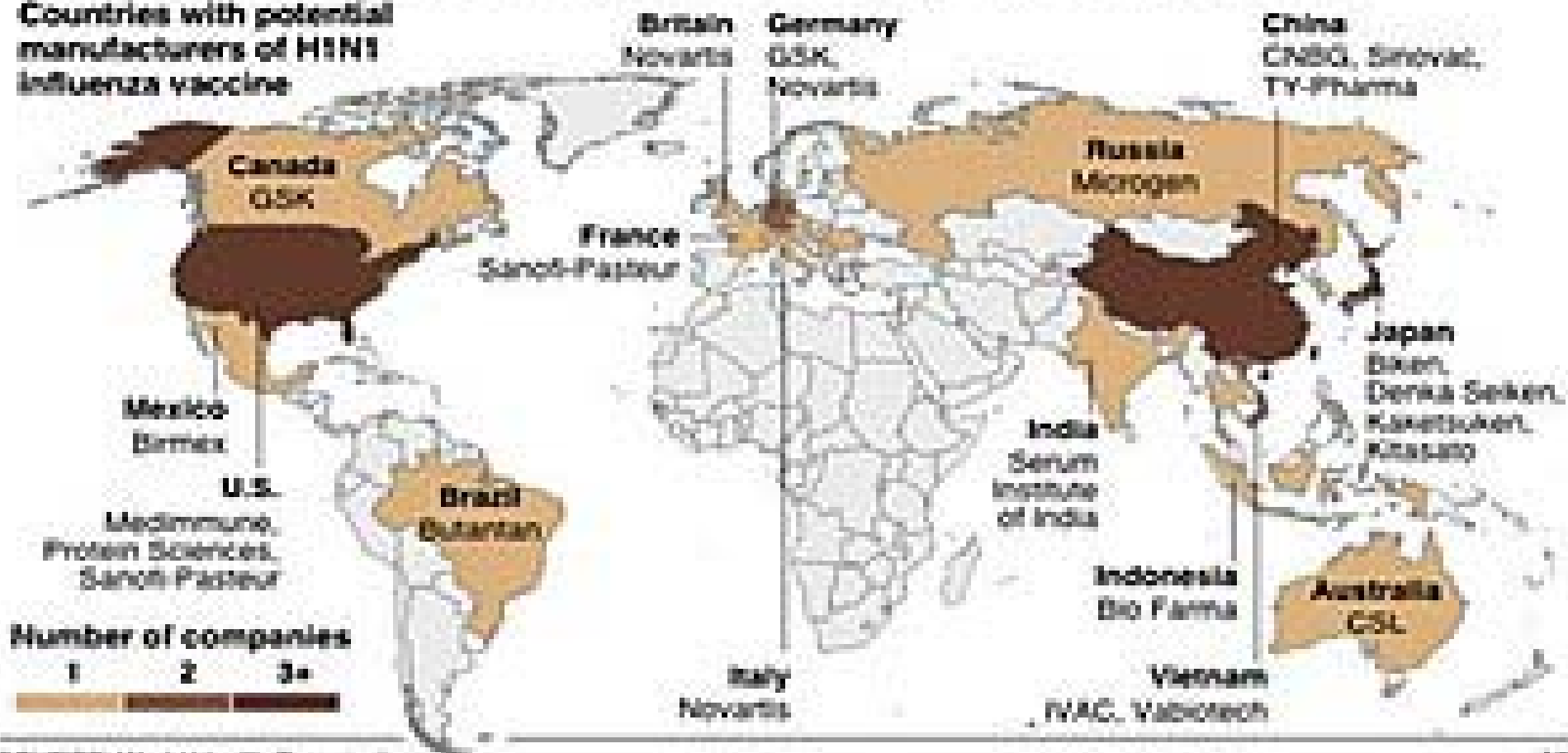
ワクチン製造量等の見通し(H21年度)

- 季節性インフルエンザワクチン
4000万人分（当初予定の約80%）
6月末までに原液の製造を終了予定
例年通りに接種予定
- 新型H1N1vワクチン
季節性ワクチンと同じ製法（HAワクチン）
集団接種用の10mlバイアルを用意
7月中旬から製造開始
～12月末までに2500万人分の製造を予測
（ワクチン抗原の収量が悪く、さらに下回る？）
- H5N1備蓄用プレパンデミックワクチン
1000万人分
12月から製造予定（H1N1vの製造に転用も検討）

Vaccine readiness

The World Health Organization identified 24 countries with companies that could potentially make swine flu vaccine.

Countries with potential manufacturers of H1N1 influenza vaccine



SOURCE: World Health Organization

AP

今後の見通し

- 現時点の流行規模は季節性流行の1/1000以下。
パンデミックはこんな甘いものではない！
- 南半球の冬期に流行が拡大する。
- 北半球の秋～冬期に再出現(第2波)。
- 第2波は流行規模が大きく、健康被害も大きい。

危惧される点

- 完全なヒト型ウイルスに変化し、ヒトでの伝播効率と病原性が増強する。
- トリ強毒型H5N1ウイルスとの遺伝子交雑で、ヒトの強毒型H5N1新型インフルエンザの出現。

H1N1vインフルエンザのseverity評価 (WHO, 2009年6月11日)

- 中程度 (moderate)
 1. ほとんどの人は入院や治療を必要とせずに回復している。
 2. 多くの国や地域では、臨床的な重症度や死亡例は季節性インフルエンザ並みである。
しかし、幾つかの地域ではより重篤である。
 3. 多くの国では、現在の病院・医療提供体制で患者発生に対応できる。一部の地域では、施設や医療体制に負荷がかかっている。

WHO SAGE Recommendation (7 July, 2009)

1) Health-care workers as a first priority to protect the essential health infrastructure.

SAGE suggested the following groups for consideration, noting that countries need to determine their order of priority based on country-specific conditions:

- pregnant women;
- those aged above 6 months with one of several chronic medical conditions;
- healthy young adults of 15 to 49 years of age;
- healthy children;
- healthy adults of 50 to 64 years of age;
- healthy adults of 65 years of age and above.

2) Since new technologies are involved in the production of some pandemic vaccines, which have not yet been extensively evaluated for their safety in certain population groups, it is very important to implement post-marketing surveillance of the highest possible quality. In addition, rapid sharing of the results of immunogenicity and post-marketing safety and effectiveness studies among the international community will be essential for allowing countries to make necessary adjustments to their vaccination policies.

3) In view of the anticipated limited vaccine availability at global level and the potential need to protect against "drifted" strains of virus, SAGE recommended that promoting production and use of vaccines such as those that are formulated with oil-in-water adjuvants and live attenuated influenza vaccines was important.

4) As most of the production of the seasonal vaccine for the 2009-2010 influenza season in the northern hemisphere is almost complete and is therefore unlikely to affect production of pandemic vaccine, SAGE did not consider that there was a need to recommend a "switch" from seasonal to pandemic vaccine production.

Pandemic (H1N1) 2009 Summary

- **High but variable transmissibility** in countries
 - Explosive outbreaks in semi-closed communities
- **5-45 years old people** most commonly affected
- Hospitalization rates and case-fatality in young adults higher than during seasonal influenza
 - Groups at **risk** for severe illness: **pregnant women**; those with **asthma, obesity, chronic heart or lung disease, cancer, immunosuppression**
- Possible **co-circulation** of seasonal and pandemic viruses
- **Severity** expected to be higher in **developing countries**



Examples of considerations for establishing priorities for use of pandemic vaccine

- As noted by Meltzer et al, "vaccination priorities depend on the objectives".
 - If the **objective** is maintaining the functioning of a country's critical infrastructure, then vaccinating the required personnel will be a priority.
 - E.g. Health care staff
 - If the **objective** is preventing the greatest number of deaths, then vaccinating groups at high risk of influenza-related mortality would be the first priority.
 - E.g. People with underlying conditions (but severe cases have been reported in healthy young adults)
 - If the **objective** is to reduce pandemic virus transmission within the community, then targeting children is a consideration.
 - E.g. School age children depending on local patterns
- We are still at the very early stage of the pandemic – More information is needed on the situation in the southern hemisphere, in developing countries and from specific studies currently ongoing.



妊婦に対するインフルエンザワクチン接種

- H1N12009パンデミック

米国(CDC、7月28日)

調査した死亡例	266
妊婦死亡	15 (6%)
社会の中の妊婦の割合	1%

- 季節性インフルエンザ

米国 妊婦へのワクチン接種が勧告されている

妊婦でのワクチンの接種率 約15%

副作用の報告は無い(アジュバントの成績なし)

- 生後6ヶ月未満の乳児

インフルエンザによる健康被害が多い

ワクチン接種の対象になっていない

妊婦へのワクチン接種により、乳児のインフルエンザ

を63%減少(Bangladesh; NEJM 2008))

小児に対するインフルエンザワクチン接種

H1N12009パンデミック

18歳未満の小児・青少年に患者が多い。

基礎疾患の無い若年者でも、重症肺炎例がある(米国他)
脳症例の報告(季節性インフルエンザとの有意差は不明)

季節性ワクチンの評価

安全性に大きな問題はない(アジュバントについては不明)

5歳未満の小児では、ワクチン効果は低い

接種量	成人	0.5 ml
-----	----	--------

	小児	0.1 - 0.2 ml(日本)、0.25 ml (欧米)
--	----	-------------------------------

脳症に対する予防効果は明確でない。

新型インフルエンザA(H1N1)ワクチン製造の経緯

(1) ワクチン製造株の選定検討会議（6月24日）

→ワクチン製造用のウイルス株を決定

(2) 新型インフルエンザワクチンの製造方法に係わる専門家会議（7月22日）

→現行のインフルエンザワクチンの剤型（スプリットワクチン）で一定の効果が期待できる

論点 1. 新型ワクチン接種対象者

1. 医療サービスの維持、確保のため
 - 第一線の医療従事者
2. 健康被害を最小に抑えるため
 - 予想されるH1N1vハイリスク群を優先
 - 妊婦
 - 生後6ヶ月以上の慢性基礎疾患患者
 - 生後6ヶ月未満の乳児の家族、保育者
 - 健康な小児（生後6ヶ月～4歳）
 - 15～25(?)歳の健康若年成人
 - 65歳以上の健康高齢者
3. 社会における感染伝播を抑制するため
 - 健康な小児・学童

論点2. 新型ワクチンの有効性、安全性

有効性：季節性ワクチン程度の効果が期待できる
ワクチンの効果には限界がある。
乳幼児では、ワクチン効果が明確でない。

安全性：予想されるH1N1vハイリスク群

- 妊婦
- 生後6ヶ月以上の重症慢性基礎疾患患者
- 健康な乳幼児（生後6ヶ月～2歳）

妊婦、慢性基礎疾患患者における安全性の
成績が乏しい。

論点3． 新型ワクチンの製造、供給計画

各接種対象群の人数の算定
ワクチン供給量とのバランス

論点4． 季節性ワクチンとの関連性

季節性インフルエンザの接種対象者

- 65歳以上の高齢者
- 60～65歳の慢性基礎疾患患者

例年通りの接種が必要であろう。