

## Presentation

# 新型インフルエンザパンデミックの出現を見据えたワクチン開発に何を望むか

小林 治<sup>1,2</sup>

Published online 24 May, 2014

## Requirements of New Vaccines against Novel Influenza Viruses

Osamu Kobayashi<sup>1,2</sup>

**Abstract:** The currently available influenza vaccines were developed in the 1930s through the 1960s using technologies that were state-of-the art for the times. Decades of advancement in virology and immunology have provided the tools for making better vaccines against influenza virus.

Among young children, live attenuated vaccine had significantly better efficacy than inactivated vaccine. An evaluation of the risks and benefits indicates that live attenuated vaccine should be a highly effective, safe vaccine for children 12 to 59 months of age who do not have a history of asthma or wheezing.

Otherwise, MF59 adjuvanted influenza vaccine, ATIV was well tolerated in healthy young children and elderly after each of 3 doses and induced greater, longer-lasting, and broader immune responses than a nonadjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine, TIV. The enhanced immunogenicity of the adjuvanted vaccine was most evident in very young children and for the B vaccine strain. In case of AS03 ATIV, the safety signal of increased narcolepsy diagnoses following the start of the pandemic vaccination campaign as observed in Sweden and Finland could be observed with this approach. An increase in narcolepsy diagnoses was not observed in other countries, where vaccination coverage was low in the affected age group, or did not follow influenza.

A(H1N1)pdm09 vaccination. Patient level analyses in these countries are being conducted to verify the signal in more detail.

In conclusion, current improved influenza vaccines are; in the problem target groups are children aged 6–24 months and people over 65 years old of age. Only ATIV has shown significantly greater efficacy than TIV, and its safe.

**Key words:** influenza, vaccine, adjuvant, safety

スペインかぜ以降、香港カゼ、A(H1N1)pdm09などの例をみると、新規インフルエンザ株のパンデミック後にそのまま季節性株となる事が少なくない (Fig. 1)。このような新規インフルエンザのパンデミック終息後の季節性への移行は、ワクチン開発にとって大きな意味をもつ。季節性インフルエンザワクチンは生体に十分な抗体産生を誘導しかつ毎年接種しても長期的な安全性が確保されしかも安価である事が望まれるが、一方の新型インフルエンザに対するワクチンは、十分なプライミング効果を有しかつ高い安全性をもつワクチンを迅速に生産しなく

てはならないという性質が要求される。現在、ワクチン開発を巡っては、様々なテクノロジーが導入されているので、ここでは季節性インフルエンザに対するワクチン開発経緯から新型インフルエンザパンデミックの出現を見据えたワクチン開発の方向性を探りたい。

### 季節性インフルエンザワクチンの製剤と 接種対象者

ここ数十年、日本のワクチン行政は特に小児ワクチン

<sup>1</sup> 杏林大学保健学部看護学科医療科学 II (〒 181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2)  
Faculty of Health Science, Kyorin University, 6-20-2, Shinkawa, Mitaka, Tokyo 181-8611, Japan

<sup>2</sup> 杏林大学医学部付属病院感染症科 (〒 181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2)  
Kyorin University Hospital, 6-20-2, Shinkawa, Mitaka, Tokyo 181-8611, Japan

Corresponding to:

Faculty of Health Science, Kyorin University, 6-20-2, Shinkawa, Mitaka, Tokyo 181-8611, Japan

Tel: +81-422-47-5511

Fax: +81-422-49-2361

E-mail: osamukoba@ks.kyorin-u.ac.jp

接種における過誤回避のディレンマによって萎縮している。予防接種を実施すれば一定割合の副作用が発生してしまうが、実施しなければパンデミックによる被害が拡大する。行政主導でワクチン接種を推進することは、すべきでないのにした誤り（＝副作用という作為過誤）とするべきであったのにやらなかった誤り（＝パンデミック発生という不作為過誤）という相反する作用による過誤を行政が負う事を意味し、すなわち行政への不可避の非難が噴出する宿命的な構造の上に成立している。

インフルエンザワクチンは、毎年流行が予想されるワクチン株を A 型から 2 種類、B 型から 1 種類選定して作製された 3 価のワクチン、TIV (Trivalent Inactivated Influenza Vaccine) であるが、近年は B 型も山形系統とビクト

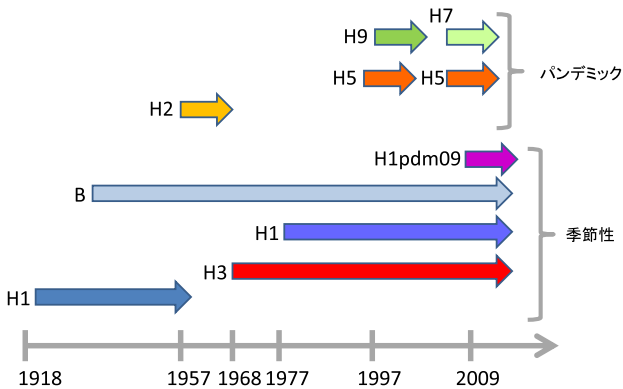


Fig. 1. インフルエンザ流行の歴史

リア系統の 2 種類の流行がみられることから、今後は 4 価ワクチンの製造が望まれる。

インフルエンザウイルスの感染性を失活させたものが全粒子ワクチンである。これには、生体における自然免疫受容体として作用する Toll like receptor-7 (以下 TLR-7) のリガンドである ss-RNA が多く含まれており、これが内在性アジュバントとして作用して高い抗体価が得られる。全粒子ワクチンをエーテル処理すると RNA が除去され、現在私共が使用しているスプリットワクチンになる (Fig. 2)。スプリットワクチンはある程度インフルエンザウイルスに感作された個体には一定のブースティング作用を有するが、ナイーブな個体にはプライミングされない。すなわちスプリットワクチンは一定の基礎免疫を有する場合にはワクチン効果が期待できるものの、新規病原体あるいはそれに対してナイーブな個体には作用が期待できない可能性がある。

3 価ワクチンの問題点 w として、乳幼児や免疫が低下した高齢者には有効性が期待できない可能性が考えられる。そこで、乳幼児に対しては LAIV (Life Attenuated Influenza Vaccine, 生ワクチン)、成人同様の 15  $\mu$ l/HA の用量接種、アジュバント含有ワクチンが、また高齢者に対しては 60  $\mu$ l/HA の高用量接種、皮内接種、アジュバントワクチンがそれぞれ期待されているが、いまのところ世界的に 4 価ワクチンは準備されていない [1]。

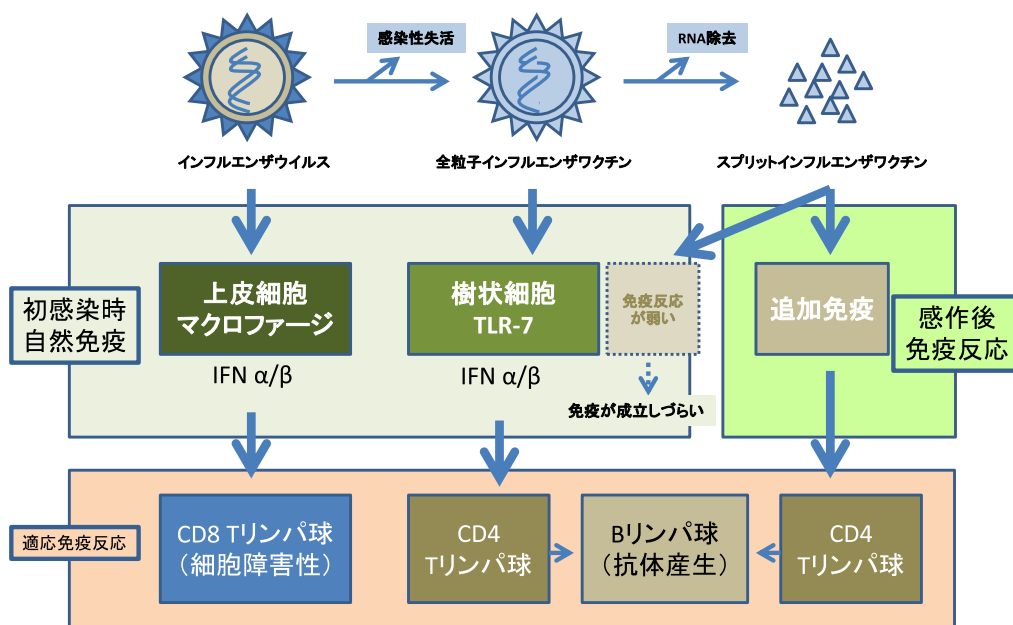


Fig. 2. 全粒子ワクチンとスプリットワクチン

## LAIV の可能性

小児に対する経鼻 LAIV の有効性が報告されている。2004/05 シーズンに 6～59 カ月の小児 8352 名に経鼻 LAIV を接種したところ、TIV 接種群に比較して有意なインフルエンザ抗体価の上昇が報告された [2]。この報告では、十分な安全性も報告されているが、24 週末満の乳幼児への投与は重篤な喘鳴や気管支炎を誘発するリスクが高い事が示され、当該年齢への LAIV 接種は推奨されていない。

## アジュバント

MF59 および AS03 のふたつのアジュバントがよく知られている。小児に対する MF59 adjuvanted influenza vaccine (ATIV) アジュバントは TIV との比較で抗体価においても抗体保有期間についても有意に高い有効性が示された [3] が、AS03 については A(H1N1)pdm09 パンデミック後の欧州での後ろ向き調査でナルコレプシーの副作用が問題とされている [4] が、日本においては grade 3 以下の軽度意識障害が少数報告されているのみで欧州のようなナルコレプシー頻発の報告はない。

高齢者に対する MF59-ATIV の有効性は TIV に対して有意に高く、安全性も問題ないとされている [5]。

## 皮内接種

同じ 15  $\mu$ l/HA のワクチンでも、皮下・筋肉内接種に比較して皮内接種は高い抗体価が得られる事が知られている。欧米では 18–64 歳を対象に Fluzone が市販されている (<http://www.fluzone.com/fluzone-intradermal-vaccine.cfm>)。

## パンデミックを見据えたワクチン開発に望むこと

近年のインフルエンザワクチン開発の経緯から判明した事は、接種対象者で問題になるのは 6–24 週齢の乳幼児、65 歳以上の高齢者および慢性疾患を有する者や妊婦などのハイリスク者である。

現在、これらを対象として TIV との比較で有効な抗体価を得られるものは ATIV しかなく、新型インフルエンザパンデミックを見据えたワクチン開発では安全かつ有効性の高い ATIV の安定供給が望まれる。

## 文 献

1. Shaw A. New technologies for new influenza vaccines. *Vaccine* 2012; 30(33): 4927–4933.
2. Belsche RB, Edwards KM, Vesikari T, Black SV, Walker RE, Hultquist M, Kemble G, Connor EM; CAIV-T Comparative Efficacy Study Group. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med* 2007; 356(7): 685–696.
3. Vesikari T, Pellegrini M, Karvonen A, Groth N, Borkowski A, O'Hagan DT, Podda A. Enhanced immunogenicity of seasonal influenza vaccines in young children using MF59 adjuvant. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(7): 563–571.
4. Wijnans L, Lecomte C, de Vries C, Weibel D, Sammon C, Hviid A, Svanström H, Mølgaard-Nielsen D, Heijbel H, Dahlström LA, Hallgren J, Sparen P, Jennum P, Mosseveld M, Schuemie M, van der Maas N, Partinen M, Romio S, Trotta F, Santuccio C, Menna A, Plazzi G, Moghadam KK, Ferro S, Lammers GJ, Overeem S, Johansen K, Kramarz P, Bonhoeffer J, Sturkenboom MC. The incidence of narcolepsy in Europe: before, during and after the influenza A(H1N1)pdm09 pandemic and vaccination campaigns. *Vaccine* 2013; 31(8): 1246–1254.
5. Van Buynder PG, Konrad S, Van Buynder JL, Brodtkin E, Krajden M, Ramler G, Bigham M. The comparative effectiveness of adjuvanted and unadjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in the elderly. *Vaccine* 2013; 31(51): 6122–6128.