

わが国におけるプレパンデミック ワクチン開発の現状と臨床研究 (2008.9.18)

- 1) ワクチン免疫
- 2) ウイルス
- 3) 医薬品・ワクチンの開発過程
- 4) 季節性フルと新型フルの違い

ワクチンの効果の指標と副反応の許容

【集団レベルの効果】

- 1) 流行時の有効率: 指標 (発症予防、重症化予防、死亡予防)
- 2) 流行規模の縮小 / 病原体の排除 (人から人への感染症)

【個人レベルの効果】

- 1) 感染防御抗体の上昇: 抗体価が高いほど感染防御力は高い
 - ・中和抗体 : ウイルス、毒素
 - ・opsonophagocytosis抗体: 莢膜多糖体
- 2) 流行曝露時の感染予防・発症予防・重症化予防

【個人レベル / 集団レベルの副反応】

- 1) 種類と頻度: ワクチンにより異なる*
流行状況により許容範囲が異なる

*新型インフルエンザワクチン スワイン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の特徴

項目		季節性インフルエンザ	新型インフルエンザ
病態	感染による病像	多くは再感染	初感染
疫学	罹患率	< 5 %	大流行(25~50%)
	死亡率	0.05 %	1~2 %
ウイルス	亜型	AH1N1、AH3N2、B	AH5N1?
	変異株の流行	ある(抗体による選択)	ない*
	NA阻害剤	有効†	不明
ワクチン	感染予防レベル	NT 40倍、HI 40倍	不明
	免疫誘導	追加接種(ブースター)	初回接種(プライミング)
	接種後の抗体価	高い	低い
	抗体持続期間‡	見かけは1年間	追加後は長期間
	組成	スプリット	全粒子/スプリット
	アジュバント	なし	あり¶

*多くの人が抗体を持つまでは抗体との反応が低い変異株は流行しない

†日本のAH1N1亜型に対するタミフル®の耐性率は1.6%

‡抗体の有効期間には、ワクチン後の抗体レベル、ウイルスの変異が関係している

¶日本のプロトタイプワクチンは水酸化アルミを使用。その他MF59、AS03がある。

新型インフルエンザパンデミックとその対策への質問

Q1: 新型インフルエンザパンデミックは出現するか？

Q2: 出現するとしたらそのウイルスの亜型、そのクレードは？

Q3: 出現した新型インフルエンザウイルスの病態や病原性は？

Q4: 新型インフルエンザパンデミック時の予防策は？

Q5: 新型インフルエンザパンデミック時の治療策は？

Q6: 新型インフルエンザプロトタイプワクチンへの要望は？

* 安全性が高く (reactogenicityが低く)、且つ免疫原性 (immunogenicity) が高く、抗体の持続期間が長い

Q7: 新型インフルエンザウイルスは変異するか？

Q8: 局所感染症に対して血清中和抗体は効果があるのか？

Q9: タミフルやリレンザは新型インフルエンザウイルスに有効か？

インフルエンザウイルスパンデミックの歴史

パンデミック		大流行	
			1697 - 99
1729、1732 - 33	31年間		1737 - 38
			1756 - 58
1760 - 62	21年間		
1781 - 82	8年間		
1789 - 90	41年間		1800 - 08
1830 - 33	17年間		
1847 - 51	42年間		1857 - 58
			1873 - 75
1889 - 93	H2? 29年間		1900
			H3?
1918 - 19	H1 38年間		
1957 - 58	H2 11年間		
1968 - 69	H3 9年間 + 30年間		
1977 - 78	H1 > 30年間		

新型インフルエンザウイルスの候補*

- AH5 (家禽で流行 人へ感染:重症)

* 最有力:東南アジアで流行(地球全体で流行)

人への感染頻度が高い

* 現在パンデミック対策の候補亜型

- AH7 (家禽で流行 人へ感染:軽症)

- AH9 (家禽で流行 人へ感染:軽症)

- AH2 (Aアジアかぜの再燃? :40歳以上は免疫あり)†

*レセプター(HA: 2・6結合)、増殖温度(PB2)、ホストの初期免疫応答からの回避(NS1)

†抗原循環説(1968年以前に生まれた人は抵抗力あり)

* AH5N1クレード2.2(世界中に広がっているクレード、青海株)

流行抑制のための集団免疫率

感染症	感染期間(日)	基本再生産数(R_0)	集団免疫率(%)
麻疹	7 ~ 16	16 ~ 21	90 ~ 95
ムンプス	8 ~ 32	11 ~ 14	85 ~ 90
風疹	7 ~ 28	7 ~ 9	80 ~ 85
水痘	10 ~ 21	8 ~ 10	90 ?
ポリオ	2 ~ 45	5 ~ 7	80 ~ 86
天然痘	9 ~ 45	5 ~ 7	80 ~ 85
百日咳	5 ~ 35	16 ~ 21	90 ~ 95
ジフテリア	2 ~ 30	6 ~ 7	85
インフルエンザ	1 ~ 10	2 ~ 3	50 ~ 67*
新型フル		1.8 ?	44 ? †

集団免疫率 = $(1 - 1/R_0) \times 100$

*小学校の集団

†スペイン風邪流行時の初年度の日本の罹患率は約50%

今までの新型インフルエンザウイルスの病原性

	スペインかぜ	アジアかぜ	香港かぜ
出現年	1918年	1957年	1968年
ウイルス	AH1N1	AH2N2	AH3N2
死亡者数*			
(万人)	6200	200	100
死亡率	1 ~ 2 %	0.1 %	0.05 %
死亡者の年齢			
乳幼児			
20 ~ 30歳代		×	×
高齢者			

*通常インフルエンザでは50 ~ 70万人/年(乳幼児、高齢者が中心)

スペインかぜ:日本の発症者数2300万人、死亡者39万人(1.7%)

ウイルス感染と症状出現の病態

* 顕性感染と不顕性感染

1) ウイルスの直接侵襲

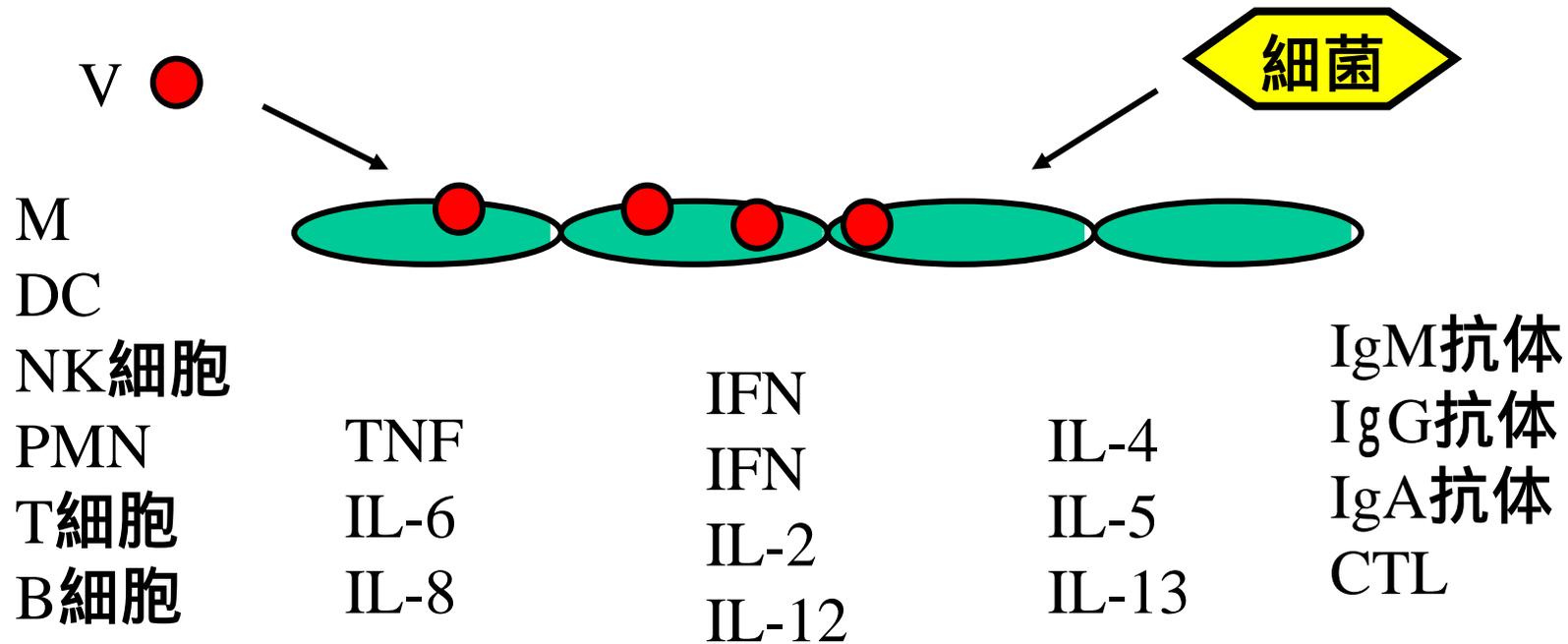
抗ウイルス剤

2) ウイルス増殖に対するホストの免疫応答

免疫修飾剤

3) 細菌の重感染(症状の修飾)

抗生剤



日本の予測される発症者数・死亡者数

	予測される新型フル	季節性フル
罹患率	25%	10%
罹患者数	3,000万人	1,200万人
死亡率	2%	0.05%*
死亡者数	60万人†	2,400 ~ 15,000人

*: 5歳未満死亡率(10万人あたり)は0.4、65歳以上は98.3

†: 1918年頃の医療状況・公衆衛生レベル(経済状態・公衆衛生・医療技術・医薬品の発展により12万人に低下? Lancet 2006:368; 2211-8)

@新型インフルエンザの登場: 完全に防げない

@健康被害と社会の混乱を最小にする備えを(人の努力)

A/Hong Kong/68出現時の流行(イングランド)

68/69	12月から4月にかけて流行、1 / 4 が感染
69/70	11月から1月にかけて流行、1 / 3 が感染
70/71	流行なし
71/72	残りの1 / 3 が感染
72/73	変異株 (A/Eng/4272) が流行

HI抗体	A/H.K./68	A/Eng./42/72
< 10倍	11%	51%
10 - 20倍	17	38
40倍	72	11

新型インフルエンザパンデミックとその対策への質問

Q1: 新型インフルエンザパンデミックは出現するか？

Q2: 出現するとしたらそのウイルスの亜型、そのクレードは？

Q3: 出現した新型インフルエンザウイルスの病態や病原性は？

Q4: 新型インフルエンザパンデミック時の予防策は？

Q5: 新型インフルエンザパンデミック時の治療策は？

Q6: 新型インフルエンザプロトタイプワクチンへの要望は？

* 安全性が高く (reactogenicityが低く)、且つ免疫原性 (immunogenicity) が高く、抗体の持続期間が長い

Q7: 新型インフルエンザウイルスは変異するか？

Q8: 局所感染症に対して血清中和抗体は効果があるのか？

Q9: タミフルやリレンザは新型インフルエンザウイルスに有効か？

新型インフルエンザワクチンとは？

「新型インフルエンザワクチン」

1) 新型インフルエンザに効くワクチン

* 新型インフルエンザが出てこないとな型インフルエンザワクチンは作れない / 効果もわからない

2) 新型インフルエンザパンデミックに備えて準備しておくワクチン

「Pandemic influenza prototype vaccines (WHO)」

Q: 季節性インフルエンザワクチンの組成で十分か？

Q: そのワクチンの免疫原性は？

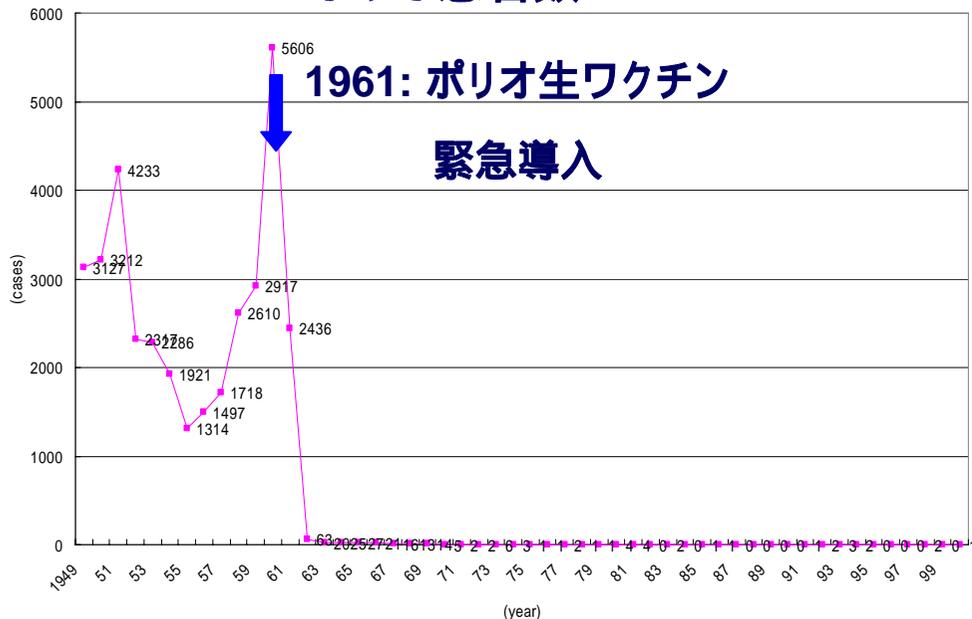
Q: そのワクチンの安全性は？

「プレパンデミックワクチン」

1) パンデミックに備えて準備しておくワクチン or 接種するワクチン

* 新型インフルエンザが出てこないとな効果がわからない

ポリオ患者数



1961年6月22日
毎日新聞

主婦連：市川房江



ポリオ生ワクチンの一斉投与



羽田空港に到着した輸入生ワクチン

“the booklet produced in conjunction with the Kyoto Meeting on Polio Eradication in WPR, October 29, 2000”より引用

プロトタイプワクチンに求められること

【考慮すべき背景】

- ・すべての人が初感染 免疫の初期化が可能なワクチン*
- ・インフルエンザは潜伏期間が短い局所性感染症
高い血中NT/HI抗体価の誘導が可能
- ・プロトタイプワクチンでパンデミックウイルスに対応
広い交叉免疫性の誘導が可能
- ・短期間に多くの人に接種 少ない抗原量で免疫誘導が可能

【沈降新型インフルエンザワクチン】

- ・全粒子
- ・水酸化アルミをアジュバント(日本で認可されている)
- ・筋肉内注射または皮下注射

* priming時の抗体価よりもbooster時の抗体価のほうが高い

アジュバント:水酸化アルミゲル

【作用】局所に抗原を留め、DCとの接触時間を長くする

【使用されているワクチン】

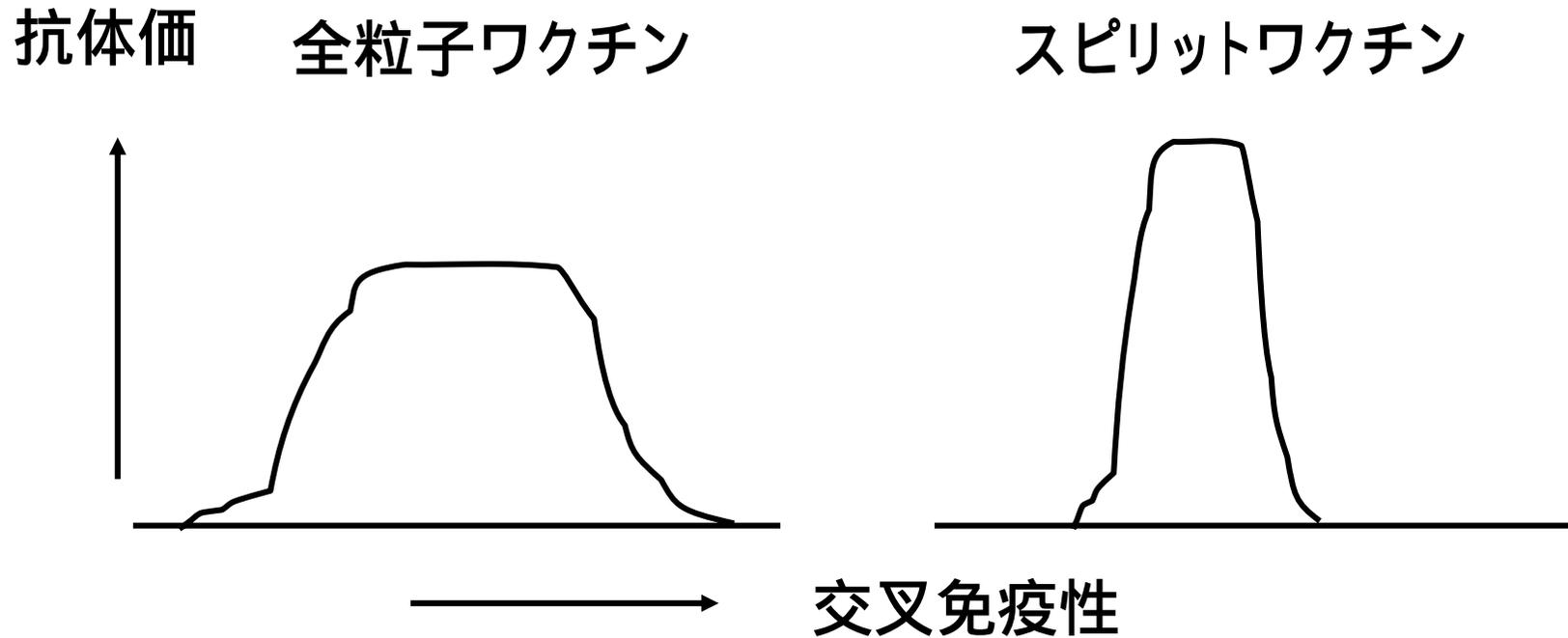
- ・沈降DPTワクチン(世界中)
- ・沈降DTワクチン、沈降Tワクチン(世界中)
- ・HBワクチン

【日本のDPTワクチンの神経合併症】

- ・2.1/1,000万接種



交叉免疫性



* 抗体測定方法

生物学的活性を持った抗体量の測定: NT, HI

抗原と結合するタンパク量の測定 : EIA, LA, PA

* インフルエンザのNT: HA, NA, M2など構造蛋白に対する抗体の総合評価

インフルエンザの抗体測定はHI？

EMA評価基準 (HI抗体価を用いている*)

1) 抗体陽転率

- ・「HI抗体価が接種前に<10倍かつ接種後40倍以上」
または「HI抗体価の変化率が4倍以上」の割合
- | | |
|--------|-------|
| 18-60歳 | > 40% |
| 60歳以上 | > 30% |

2) 抗体増加率

- ・幾何平均抗体価(GMT)の接種前後の増加倍率
- | | |
|--------|--------|
| 18-60歳 | > 2.5倍 |
| 60歳以上 | > 2倍 |

3) 抗体保有率

- ・HI抗体価40倍以上の割合
- | | |
|--------|-------|
| 18-60歳 | > 70% |
| 60歳以上 | > 60% |

臨床的意義: NT > HI (インフルエンザではNTとHIはパラレル)

*季節性インフルエンザの抗体価は、そのシーズンのワクチン株に対する抗体価であり、毎年抗体価は変動する(流行株に対する抗体価ではない)

*HI蛋白が変異した流行株では相対的に抗体価が低下する

各種ウイルス感染症でのHI抗体の評価

- HAタンパクはウイルスの細胞への吸着に関係している(感染防御抗原)
- 風疹、日本脳炎、季節性インフルエンザではHI抗体が標準的な測定方法
- 季節性インフルエンザHI抗体は、そのシーズンのワクチン株に対する抗体価であり、流行株に対する抗体価ではない
- 日本脳炎HI抗体は西ナイルウイルスと交叉(クロス)するが、日本脳炎中和抗体は西ナイルウイルスと交叉しない
- 麻疹HI抗体は中和抗体よりも20%ほど感度は低い
- ムンプスHI抗体はEIA抗体よりも50%ほど感度が低い

Q: インフルエンザHI抗体は感染防御力を反映しているか？

ウマ血球によるHI抗体測定の意味？

血球	2.3結合	2.6結合
ウマ		×
ニワトリ		
ヒトO型		

* パンデミックウイルスは 2.6結合を持っている

* ウマ血球と反応する抗体

： 2.3結合をもつインフルエンザウイルスと反応

： 2.6結合をもつパンデミックウイルスと反応しない

Q: ウマ血球で測定された抗体はパンデミックウイルス(2.6結合を持つウイルス)の感染防御に働く？

中和法による新型インフルエンザワクチンの 免疫原性の検討*

	A社	B社
第 相試験		
皮下接種	78.9	75.0
筋肉内接種	95.0	100.0
第 / 相試験		
皮下接種	70.9†	n.d.
筋肉内接種	n.d.	80.5

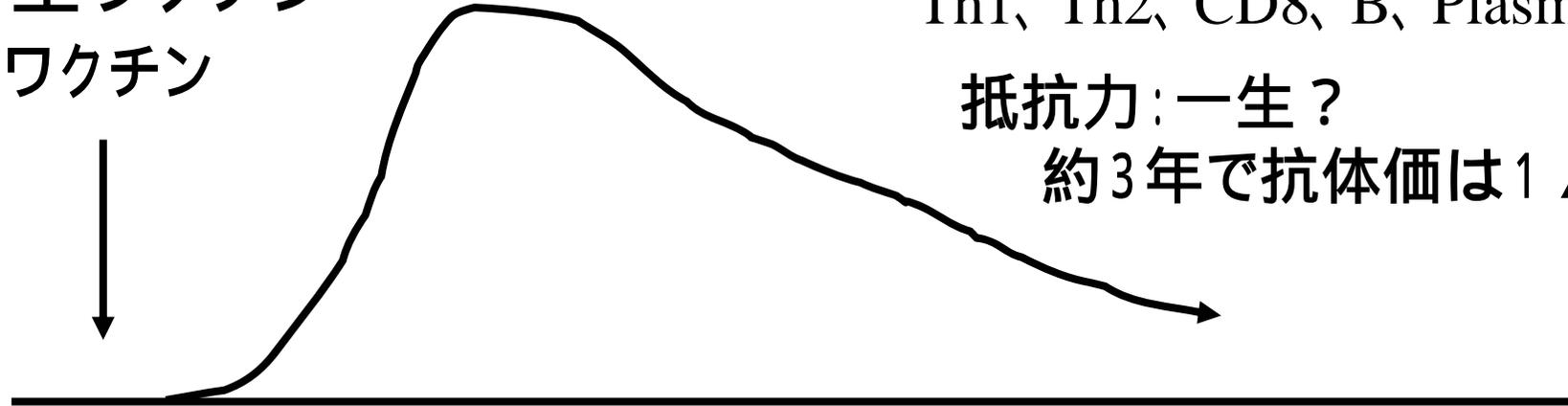
n.d.: not done

*接種後のNT抗体価4倍以上上昇率(抗体陽転率)

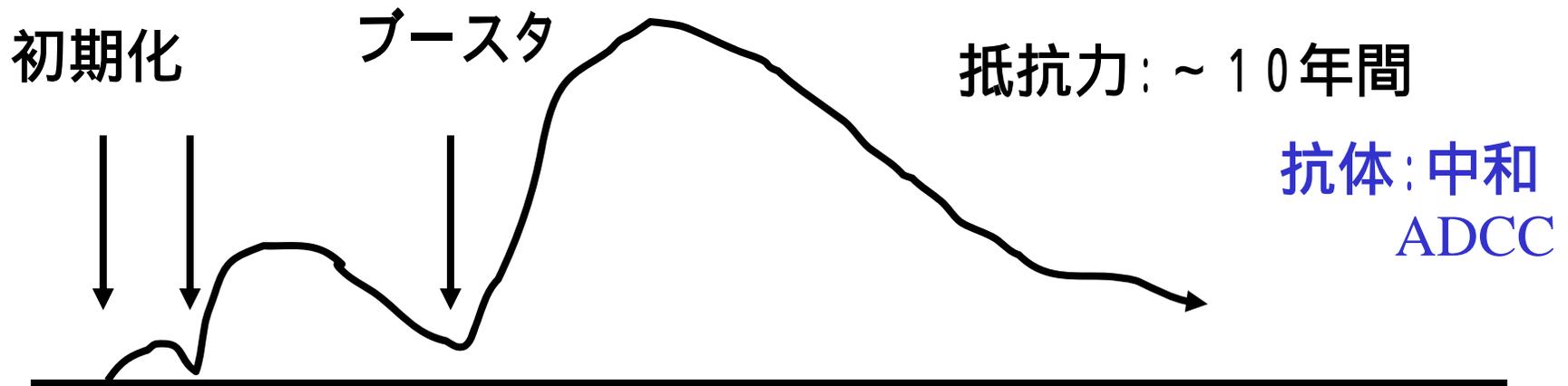
†NT抗体価40倍以上で接種後4倍以上の上昇率

【インフルエンザワクチン後の抗体持続期間は短い(半年)?】

- 生ワクチン
ワクチン



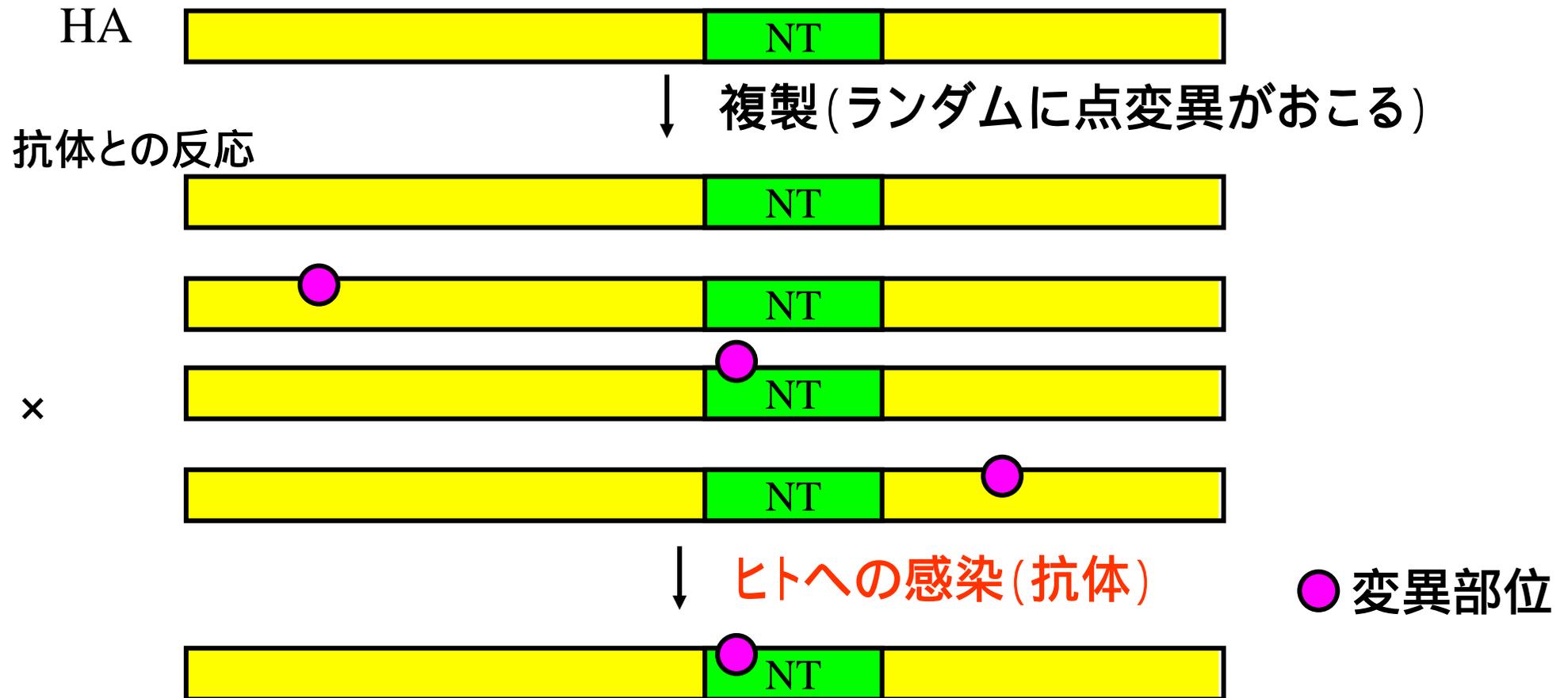
- 不活化ワクチン・トキソイド



ワクチン後の免疫応答

抗体による季節性インフルエンザHA変異株の選択

【インフルエンザウイルスの複製と変異株の選択】



* 抗体と反応しない中和エピソードが変異した株が選択されて流行

新型インフルエンザウイルスHAは変異するか？

- 季節性インフルエンザウイルス

HAの抗原決定サイト:リセプターに付着する部位

抗体が作用する部位

抗体のプレッシャー

↓
HA抗原決定サイトが変異した株の選択 変異株の流行

- カモに感染するインフルエンザウイルス

A/H1N1亜型のHA抗原決定サイトは1918年から変異していない
(幼鳥の腸管に感染、抗体の圧力を受けない)

@新型インフルエンザウイルスは免疫のない人に感染する

人に適応するまで中和抗原決定サイトは変異しない
パンデミックワクチンは4年間(?)は有効

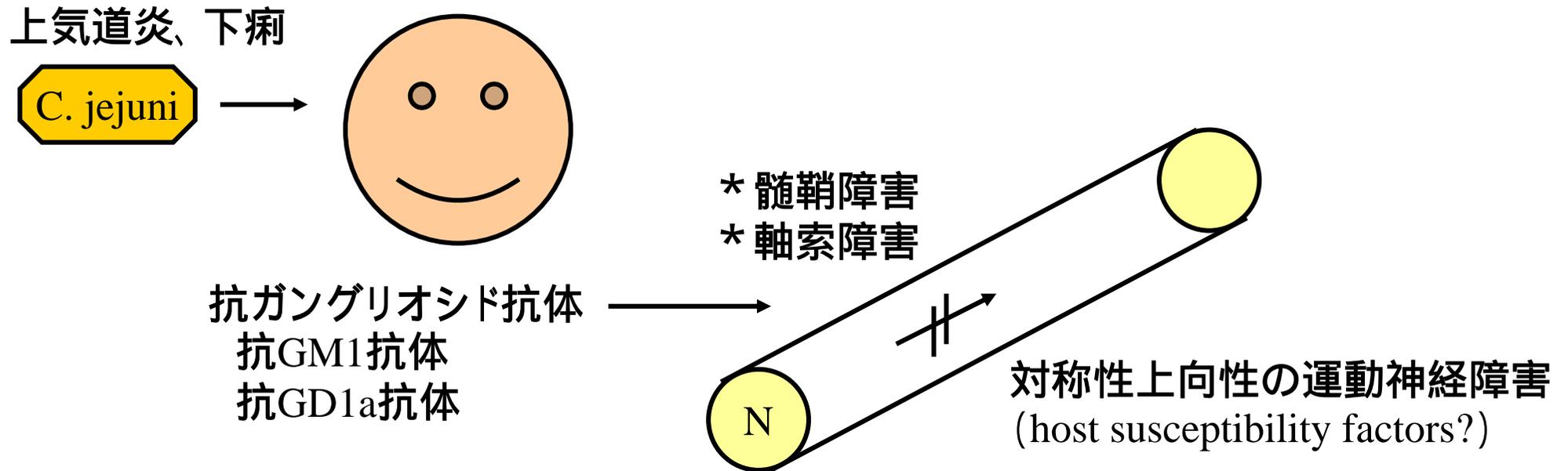
沈降新型インフルエンザワクチンの副反応(%)

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 相試験

ギラン・バレー症候群 (GBS)

- An acute, postinfectious, immune-mediated attack on the nervous system characterized by rapidly evolving bilateral, ascending motor neuron paralysis (CSF findings: **タンパク細胞解離**)



* GBS発症頻度: 10 ~ 15/100万人
(ADEM : 数人/100万人)

* グロブリン大量療法 (+ ステロイド)
* 血漿交換療法

A/NJ/1976ワクチンとGBS

* A/NJ/1976ワクチン(H1N1): split vaccine、adjuvantsなし

孵化鶏卵で増殖

仮説 細菌抗原の鶏卵へのコンタミまたは取り扱い中のコンタミ?

(C. jejuniはニワトリの腸管に感染するが、ニワトリからタマゴへは感染しない)

仮説 インフルエンザHAタンパクはGM1ガングリオシドと同じ構造を持っている?

仮説 細胞のシアル酸-HA complex (GM1 epitopeに類似) がワクチンの中に含まれている。NAが多いとこのcomplexを解離させる。

(インフルエンザワクチンをマウスに接種すると抗GM1抗体が検出される:

Nachamkin I, et al: N Engl J Med 2008;198;226-33)

仮説 HAのimmunogenicityは株により異なり、A/NJ/1976は特異な株

【結論】 現行のインフルエンザワクチンとGBS発症(頻度: 1/100万人)を関連付けるのは困難

GBSとインフルエンザワクチン

- わが国のGBSの発症頻度は10～15/100万人
 - わが国ではインフルエンザワクチンによりGBS発症頻度の増加は報告されていない
 - 1976年のスウィンインフルエンザワクチンのGBS発症頻度は8～10/100万人(疫学的関連性はある)
 - スウィンインフルエンザワクチンとGBS発症との病態学的な関連性は証明できない
 - 現行季節性インフルエンザワクチンの製造方法はスウィンインフルエンザワクチンと同じスピリットワクチンであるが、GBSの発症頻度は1/100万人(許容範囲)
 - 100万人あたり8～10人の頻度でおこる副反応の有無を証明するためには30万人規模の接種が必要
-

代表的なワクチンと神経合併症

ワクチン	神経合併症	頻度	現在の対応
ポリオ(生)	急性弛緩性麻痺	1/100万	OPV継続 OPVからIPVへ
日本脳炎	ADEM	1/100万	積極的勧奨の 差し控え
麻疹	脳炎	1/100万	継続接種/MRへ
季節性フル	GBS	1/100万	継続接種 GBS既往者は禁忌
スワインフル	GBS	8/100万	接種後に判明* 原因不明のまま

*スワインフルは流行しなかった

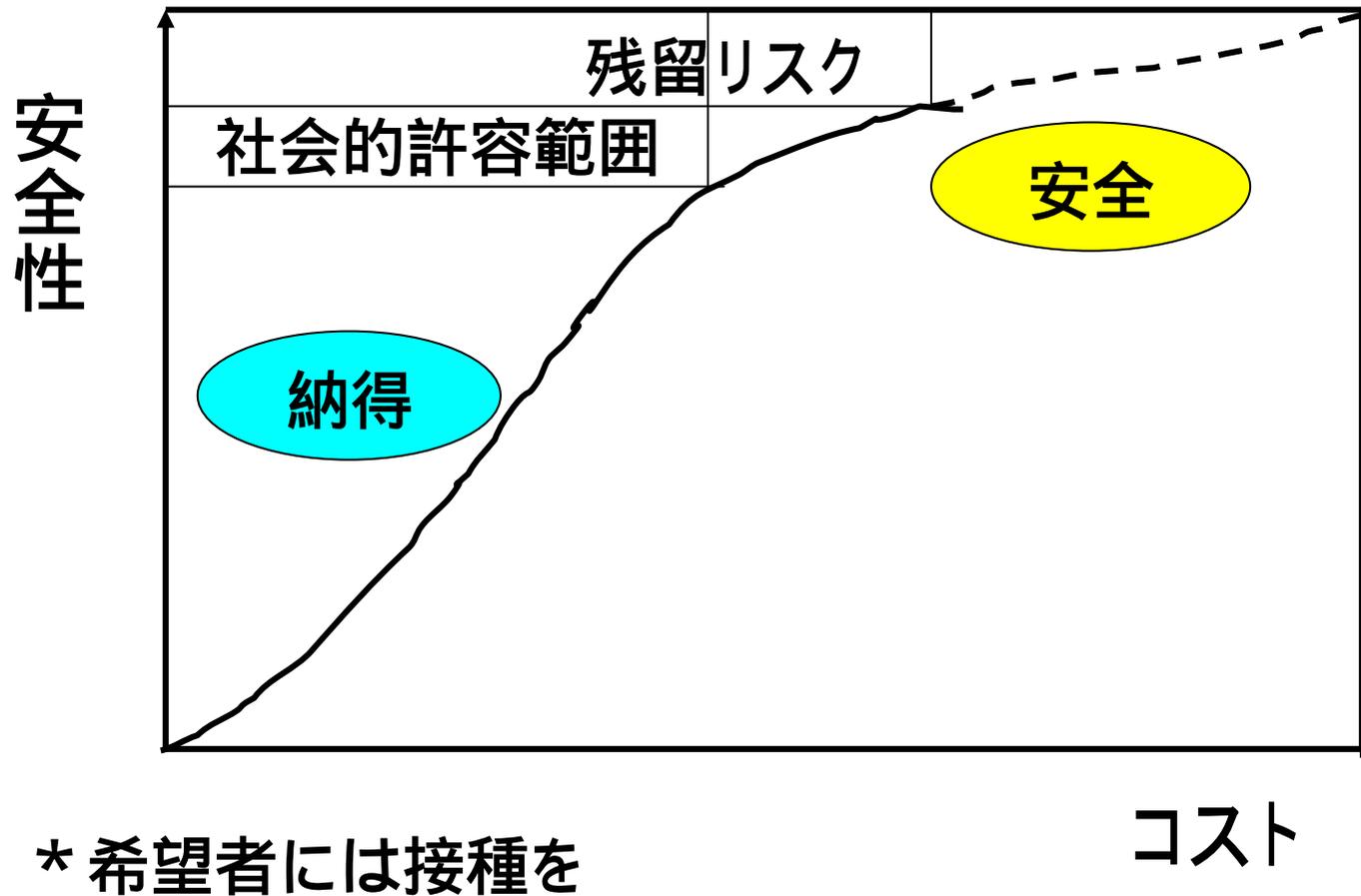
日常生活での発症リスク (UK)

例	頻度
麻疹・水痘の感染	1:1 ~ 1:2
HIVの母児感染	1:6
抗生剤による胃腸障害	1:10 ~ 1:20
道路での事故	1:8,000
白血病	1:12,000
家庭での事故	1:26,000
殺人	1:100,000
鉄道事故	1:500,000
ワクチン由来ポリオ麻痺	1:1,000,000

Spier RE: Vaccine 20: S78, 2002

* 日本脳炎ワクチンによるADEM 1:1,000,000

予防接種：コストと安全性



* 残留リスク0は達成できない

* どこまでの安全性が許容範囲か？
(流行時と非流行時では許容範囲が異なる)

2008年プロトタイプワクチン臨床研究

* 使用するワクチン株: インドネシア株 (クレード2.1)
安徽株 (クレード2.3)

1) 安全性の検討

各株を3000人に接種(0.1%の頻度で起こる副反応の調査)

2) インドネシア株・安徽株の免疫原性、免疫交叉性・持続性の検討

各株を200人に接種(株が異なっても免疫の初期化ができる)

3) ベトナム株接種者へのインドネシア株・安徽株の免疫ブースター効果・免疫交叉性の検討

各株を200人*に接種(priming and boostingで予防)

*5 μ gと15 μ gで免疫を初期化

プロトタイプワクチンの免疫原性と安全性

1) 株が変わっても安全性は同じ*

アジュバント加全粒子ワクチンは3,000人規模では安全

2) 株が変わっても免疫原性がある

パンデミック時: パンデミック株を用いてアジュバント加全粒子ワクチン(パンデミックワクチン)を製造

3) 株が変わっても交叉免疫性がある

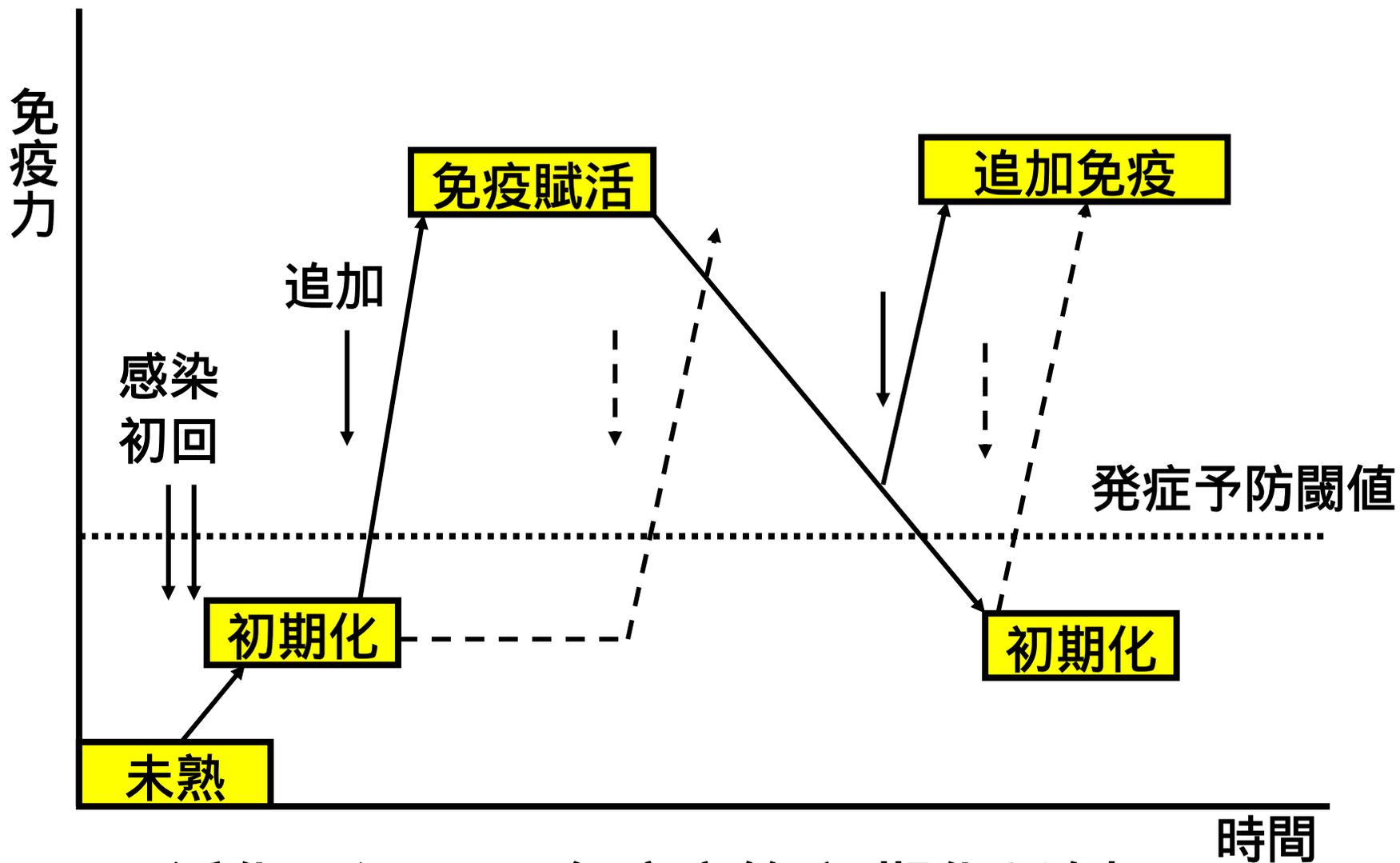
AH5N1によるパンデミック時: プレパンデミックワクチンを接種

4) 株が変わっても免疫持続性がある / ブースター効果がある

追加接種時期の検討

*「安全性が確認されていない」: どのくらいの頻度でおこる、どのような副反応に対する安全性を確認するのか?

現行のワクチンで許容されている範囲で出現する副反応ならば許容されるべきである



不活化ワクチンの免疫応答(初期化と追加)

不活化ワクチン初期化時と追加時の免疫反応

	初回接種	追加接種
接種回数	2 ~ 3回	1回
免疫		
誘導までの期間	6 ~ 8週間	1週間
免疫レベル	低い	高い*
防御レベル持続期間	短期間(1年?)	長期間(10年?)
流行時の緊急接種		
効果	ほとんどない	あり

*感染防御に関わる免疫レベルが高いほど発症防御効果が高い

@感染症の発症には、ホストの免疫レベルと曝露される病原体量が関わっている

【新型インフルエンザワクチンのPrime-Boost】

* 初期化された抗体が別のクレードのH5株に対しても有効(交叉免疫性)

* ブーストにより免疫が賦活、別のクレードのH5株に対しても有効(交叉免疫性)

【ワクチン戦略】

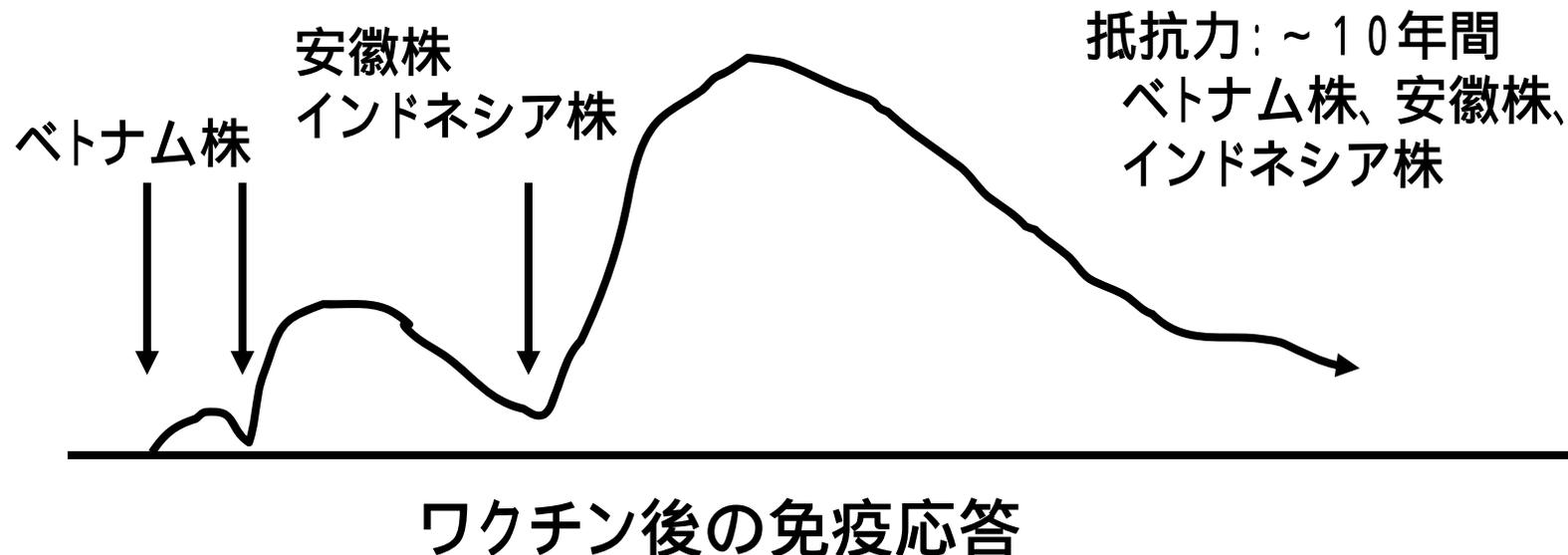
・プロトタイプワクチンで免疫を初期化(2回接種)

・パンデミック時にプロトタイプワクチンで1回追加接種

* 国民に安心を提供: 希望者にプロトタイプワクチン接種を

プロトタイプワクチンの亜型とパンデミックの亜型が同じときは有効

個人防衛 + 社会防衛



Priming and Boosting : primingの量は？

【ベトナム株の試験】

- ・5 μ gで初期化群
- ・15 μ gで初期化群 両群ともboosterがかかる

5 μ gでプライミング(抗原のsave)

@免疫が初期化されておれば、いつでも(10年後でも)同じ亜型の株で作成したワクチンの1回接種でブースターがかかる*

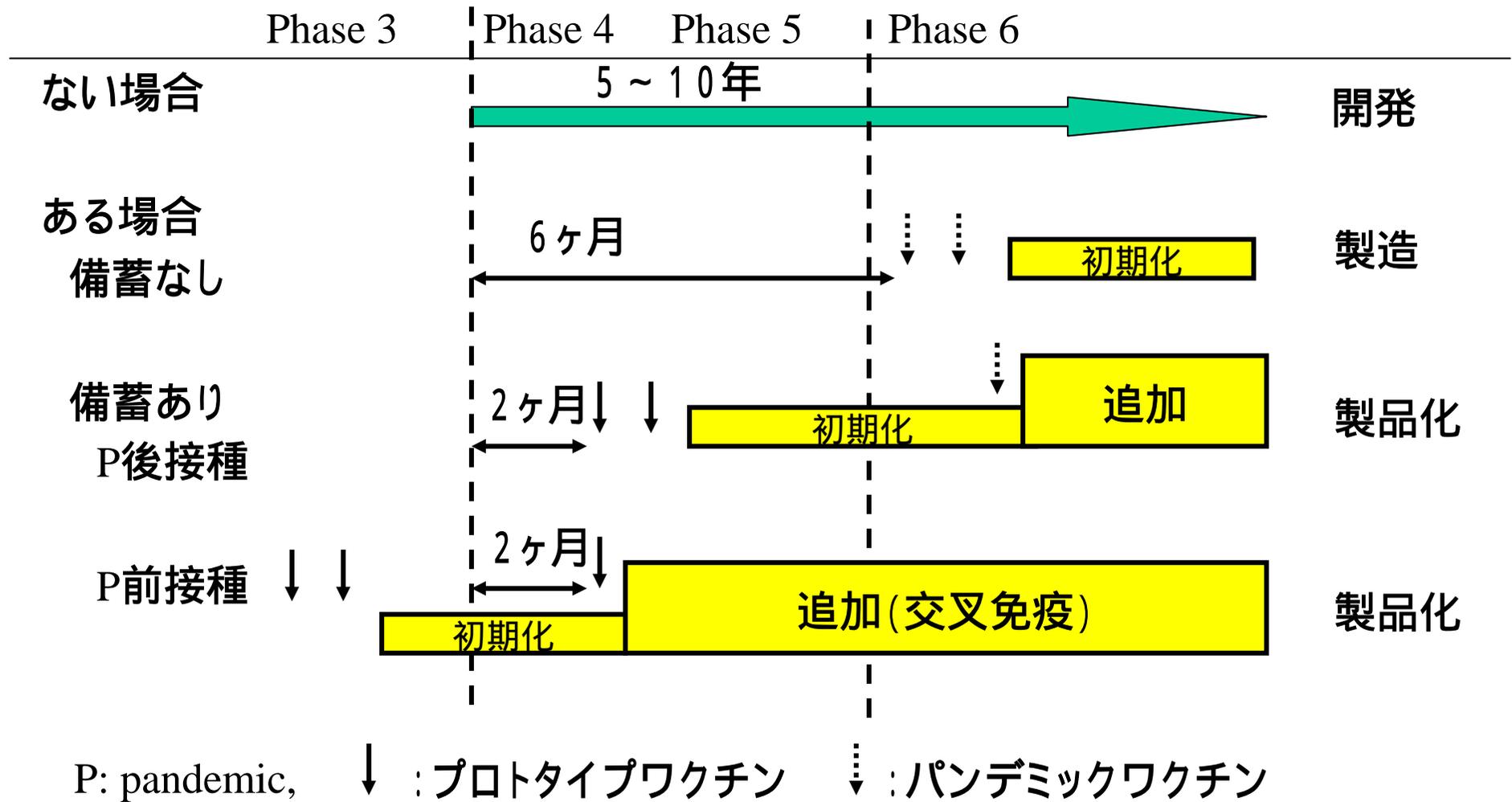
*Boostingは全粒子のみのワクチンのほうが優れている？

Q1: 新型インフルエンザは出現する？

Q2: 出現するとしたらAH5N1？

Q3: 出現した新型インフルエンザの病原性は？

プロトタイプワクチンの使い方



Strategy of Vaccination: 世界の先進国と日本

ワクチン	主な先進国	日本
HBV	universal vaccination	母児感染予防
BCG	なし(接触者健診・化学予防)	1回(<6ヶ月)
DPT/Tdap	百日咳のコントロール(Tdap)	乳幼児重症化予防(DT)
ポリオ	IPV使用(DPT-IPV) OPVは3回以上	OPV2回
Hib	定期接種	任意接種
PCV	定期接種	未承認
麻疹・風疹	MMR2回	MR2回
ムンプス	MMRとして2回接種	任意接種
水痘	定期接種2回(USA)	任意接種
HPV	定期接種2回(11~12歳)	未承認/承認後は任意接種?
インフルエンザ	初回2回、その後1回	13歳未満は2回
PPV	5年毎に接種	1回のみ
日本脳炎	東・東南アジアへの渡航者	4回接種(個人予防)

大規模災害時の対応

- 東海地震 / 東南海地震 / 新型インフルエンザの流行
- 自助 : 共助 : 公助 = 7 : 2 : 1
- 最低2週間の自立生活

* 水

* 食料

* 日用品

【新型インフルエンザの流行時】

- 移動の制限
 - 自宅待機
-

パンデミック時の家庭での対応

感染した場合は自主的自宅待機

同居家族感染時には、家族のメンバーは自主的な自宅待機

一定期間の学校の閉鎖

集会等の延期(中止)

外出を控える呼びかけ

不要不急の医療機関受診の差し控え



【想定される事態】

海外での流行による輸入の減少・停止 生活必需品の不足

勤務先の時間差勤務、交代勤務、突然の欠勤

【対策】

@2週間程度の食糧、日用品等の準備

流行拡大阻止からフェーズ6まで

日本での対策

パンデミック発生地：地域封じ込め

- ・プレパンデミックワクチン接種開始
- ・パンデミックワクチン製造開始

日本では検疫の強化

フェーズ4 b (地域封じ込め)

- ・プレパンデミックワクチン接種
- ・ブースター接種
- ・タミフル®予防投与
- ・原則医療機関で治療

フェーズ6 b (大流行)

- ・パンデミックワクチン接種
- ・タミフル®はスタンバイ投与
- ・学校等の休園、休校：8週間*
- ・集会の禁止：8週間*
- ・原則自宅で治療*

*社会機能は維持

新型インフルエンザ感染者の治療

1) インフルエンザウイルス オセルタミビル、ザナミビル

2) マクロファージ活性化 エトポサイド
 症候群 ステロイドパルス療法

3) 細菌の二次感染 抗生剤

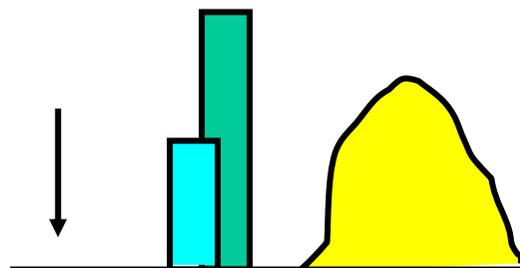
4) 補助療法 輸液、酸素、人工呼吸器

(参考) インフルエンザウイルス増殖抑制効果(マウスモデル)

: ムコダイン®、ムコソルバン®、クラリスロマイシン

感染症のタイプと感染予防・発症予防

1) 局所性感染症 (潜伏期間: 1-5日)



1) インフルエンザV

HI抗体 = 40 有効率50%

HI抗体 = 160 90%

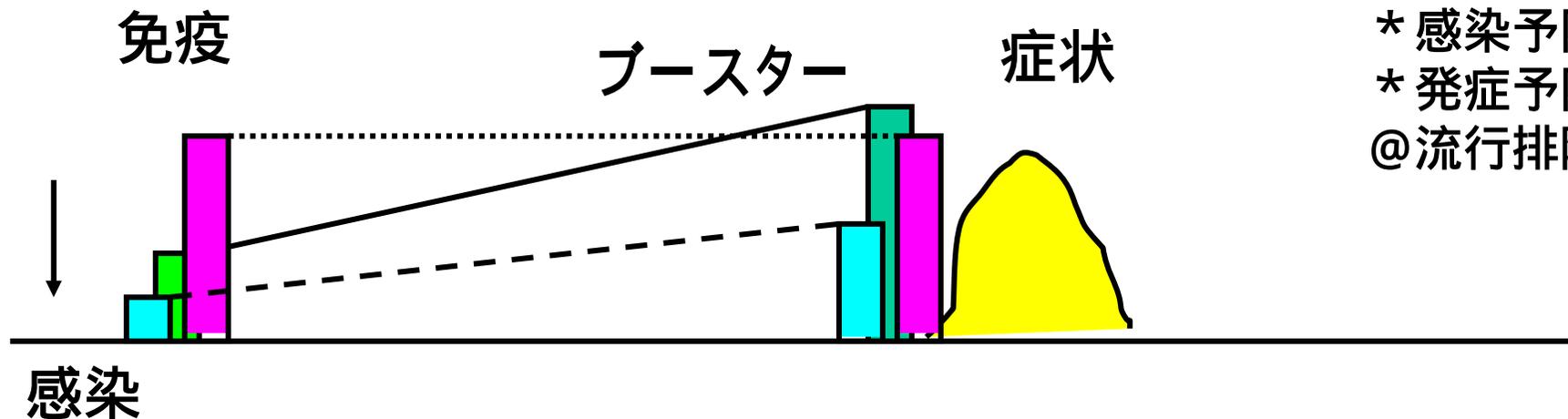
2) RSV

パリビズマブ 入院抑制率50%

HAの変異



2) 全身性感染症 (潜伏期間: 10-18日)



【目指すもの】

* 感染予防

* 発症予防

@ 流行排除

H5N1亜型の抗体測定方法

* AH5N1亜型の標準的なNT抗体、HI抗体の測定方法がない
お互いのワクチンの効果の比較ができない(WHO)

* 感染予防レベル(NT抗体 40倍、HI 40倍 : seroprotection rate)
は不明

* 抗体陽転率 (seroconversion rate : 陽転化 + 有意上昇)

1) NT抗体 : マイクロプレート法

チャレンジウイルス量100TCID50/well、50% CPE抑制

チャレンジするウイルス : ホモ、ヘテロ、野生株*

2) HI抗体 : マイクロプレート法

ウマ赤血球、ニワトリ赤血球、50%凝集抑制

HI抗原 : ホモ、ヘテロ*

* 交叉免疫性の検討