

2015/16シーズンから、いよいよわが国にも導入される
4価インフルエンザワクチン。ワクチンの有効性と安全性
の観点から、開発の背景と臨床現場にもたらす影響を学ぶ。

4価インフルエンザワクチンの有効性と安全性

1 4価インフルエンザワクチン なぜ導入されるのか？

インフルエンザウイルスは、A型、B型、C型に分類されますが、ヒトで流行するのはA型とB型で、C型の流行はほとんどありません。

A型は、ウイルス粒子の表面抗原であるヘマグルチニン(HA)とノイラミニダーゼ(NA)の組み合わせにより細分化され、HAは16種類、NAは9種類あるため、理論上144種類の亜型が存在すると考えられます。そのなかでもH1N1(ソ連型)とH3N2(香港型)は、季節性インフルエンザの原因ウイルスで、遺伝子変異を少しずつ繰り返しながら、毎年世界的な流行を引き起こしています。一方、B型には、亜型がないものの、抗原性の異なる2種類のウイルス株(ビクトリア系統と山形系統)があり、これらも毎年少しずつ変異することで局地的な流行の原因となっています。

これまで国内で接種されてきたインフルエンザワクチンは、A型H1N1、H3N2の2種類と、B型のうちどちらか1系統を含む3価ワクチン(Trivalent Influenza Vaccine: TIV)です。ワクチン製造に用いられるウイルス株は、国立感染症研究所が国内の流行予測株とWHOが選定したワクチン推奨株に基づいて決定し、ワクチン製造会社に提供されます。しかし、B型は流行予測が極めて困難で、過去10年間ではワクチン株と流行株の一致率は約50%と、そのミスマッチが問題視されてきました^{1,2)}。また、B型は交叉免疫が限定的であり、ミスマッチはワクチンの有効性低下の直接の原因となります。

そのためWHOは、2013年シーズン(南半球向け)から、A型2株、B型2株を含む4価ワクチン(Quadrivalent Influenza Vaccine: QIV)を推奨しました。そのこと

図 2015/16シーズン インフルエンザHAワクチン製造株

A型株

A/カリフォルニア/7/2009 (X-179A) (H1N1) pdm09
A/スイス/9715293/2013 (NIB-88) (H3N2)

B型株

B/ブーケット/3073/2013 (山形系統)
B/テキサス/2/2013 (ビクトリア系統)

厚生労働省 健発0508第1号
平成27年度インフルエンザHAワクチン製造株の決定について(通知)

を受け、米国では2013/14シーズンから4価ワクチンを導入し、世界の動向は4価ワクチンへと移行しつつあります。わが国でも2015/16シーズンより、従来の生物学的製剤規準である総タンパク量の上限を240 μ g/mLから400 μ g/mLに変更し、4価ワクチン導入が決定しました(図)³⁾。

2 4価インフルエンザワクチンの 有効性と安全性は？

4価ワクチンの有効性(免疫原性)と安全性については複数の臨床研究で確認されています。海外では論文発表もされており^{4,5)}。小児、成人ともに3価ワクチンと比較し、共通して含まれるA型2株とB型1株に対する免疫原性で非劣性が認められ、4価ワクチンのみに含まれるビクトリア株は有意に高い免疫原性を示しています。安全性に関しては、接種後における局所反応(腫れ、痛み)や全身反応(発熱など)は、4価ワクチンと3価ワクチンは同程度の発現率でした。

また、多国間で行われた多施設共同Ⅲ相試験では、A型肝炎ワクチン接種群を対照群とし、3~8歳の小児に対する4価ワクチンの臨床的有效性と安全性が検討されました。この検討では、PCR法で確定された中等症から重症インフルエンザに対する4価ワクチンの臨床的有效性は73%であったと報告されています(表)⁶⁾。

我々は、0~18歳の日本人小児を対象とし、4価ワクチンと3価ワクチンの免疫原性および安全性を検討する臨床試験を実施し、4価ワクチン接種245人と3価ワクチン接種148人の血清HI抗体価を測定しました。A型に対する抗体上昇は良好で、どの年齢でも接種群間の有意差はありませんでした。一方B型ビクトリア系統に対する免疫原性は、13歳以上の群では有意差は認めなかったものの、どの年齢でも4価ワクチンで高い免疫原性を示しました。接種後の有害事象の発現率は両群で有意差はありませんでした⁷⁾。

このように、4価ワクチンは、世界的に臨床試験で有効性と安全性が確認されており、特に、追加されたB型に対する有効性が期待されます。インフルエンザウイルスは毎年流行株が異なるため、実臨床での効果を明らかにすることは困難ですが、市場導入後の解析・評価により、臨床的有效性が示されることを期待しています。

表 4価インフルエンザワクチンの有効率を評価した臨床試験

	4価ワクチン群(2,379人)		対照群(2,398人)		4価ワクチン有効率 %(95% CI)
	発症数	発病率	発症数	発病率	
PCR確定インフルエンザ(全重症度)	58	2.44%	128	5.34%	55.4%(39.1-67.3)
PCR確定インフルエンザ(中等症~重症)	14	0.59%	52	2.17%	73.1%(47.1-86.3)*

*信頼区間 97.5%

対象: 8か国の15施設で登録された健康小児(3~8歳)4,777人(Per-protocol有効性コホート対象)

方法: 無作為に、4価インフルエンザワクチン接種群2,379人または対照群(A型肝炎ワクチン接種)2,398人に割り付け、6か月以上にわたってインフルエンザ様疾患(37.8℃以上の発熱、咳・咽頭痛、鼻水、鼻閉のうち1つ以上の症状と定義)の発症を調査した。インフルエンザ様疾患を訴えた小児の鼻または咽頭スワブのPCR法でインフルエンザA型とB型感染を確認した。

Jain VK, et al. N Engl J Med. 2013; 26: 2481-2491.

3 接種すべき対象者と効果的な 接種スケジュールは？

インフルエンザワクチンの接種対象者や接種スケジュールは、3価ワクチンから4価ワクチンになっても変わりません。接種が推奨されるのは、感染により重症化しやすいハイリスク群です。65歳以上の高齢者、65歳未満でも呼吸器疾患や心臓、腎臓などの慢性疾患、糖尿病、免疫不全のように特定の基礎疾患のある人、また2歳未満の乳幼児などもハイリスク群と考えます。さらに、高齢者や乳幼児と同居する家族、施設の職員などハイリスクの人に接する機会の多い人や医療従事者も、接種が推奨されます。

またWHOでは、すべての妊婦への接種を推奨しています。これは、妊婦自身の発症を予防するだけでなく、母親を介した新生児への感染予防や胎児の移行抗体による免疫獲得も期待して行われています。

接種回数について、低年齢の場合は1回接種では免疫が得られにくいという報告があるため、わが国では13歳未満では2回接種が推奨されています。2回目の接種は1回目から4週間あけたほうが免疫原性は高まることや、2回目接種の2週間後から抗体価が上昇することを踏まえ、2回接種の場合は、流行期の6週前に1回目を接種し、4週後に2回目を接種するスケジュールが理想的といえるでしょう。

4 インフルエンザワクチンの 今後の開発動向は？

インフルエンザは毎年流行し、集団感染や死亡例などもみられることから、臨床現場ではワクチンの予防効果を高めることが課題とされてきました。その対策のひとつとし

て今シーズンより4価ワクチンが導入されることになりました。今後は、さらに皮内接種ワクチン、経鼻接種の生ワクチンなどの開発も進められています。

皮内接種ワクチンは、従来の皮下接種ワクチンと比較して、高い免疫誘導があるといわれています。また経鼻ワクチンは、ウイルスが感染して増殖する場である粘膜に直接噴霧して、ウイルス感染時の免疫応答を誘導して感染を防ぐワクチンです。いずれも欧米ではすでに実用化されており、日本でも近い将来、導入されるでしょう。

また現在、わが国で使用しているインフルエンザワクチンはスプリットワクチン(ウイルス表面抗原HAを精製して作られたワクチン)ですが、スプリットワクチンよりも免疫原性を高める効果に優れた全粒子ワクチン(ウイルスそのものを不活化したワクチン)の開発も進められています。全粒子ワクチンについては、小児で発熱などの副反応が強くなること等、副反応の問題が解決できれば、季節性インフルエンザワクチンとしての導入も期待されます。

現在、インフルエンザワクチンについては多方面からの開発が進められています。予防効果の向上に加え、接種困難な人への接種の可能性が広がるなど、幅広い効果が期待されています。

参考文献

- 1) Ambrose CS, et al. Hum Vaccin Immunother. 2012; 8: 81-88.
- 2) 福澤正人. 薬事新報. 2014; 2824: 35-37.
- 3) 厚生労働省 健発0508第1号 平成27年度インフルエンザHAワクチン製造株の決定について(通知)
- 4) Tinoco JC, et al. Vaccine. 2014; 32: 1480-1487.
- 5) Greenberg DP, et al. Pediatr Infect Dis J. 2014; 33: 630-636.
- 6) Jain VK, et al. N Engl J Med. 2013; 26: 2481-2491.
- 7) 4価インフルエンザHAワクチン承認申請資料



解説

国立病院機構
三重病院 副院長

菅秀先生