

予防：新型インフルエンザワクチン の現状と課題について

平成28年度新型インフルエンザの診療と対策に関する研修
2016年11月6日（日） 13：00～16：00
イイノホール&カンファレンスセンター

厚労相、新型インフルエンザを宣言 政府が対策本部

2009年4月28日11時45分

ソーシャルブックマーク      印刷 



記者会見で、新型インフルエンザの発生を宣言した舛添厚生労働相＝28日午前7時11分、東京・霞が関の厚生省、中田徹撮影

日本政府は28日、メキシコ、米国、カナダで、感染症予防法に基づく新型インフルエンザが発生したと宣言した。これにより、水際対策の強化など、同法に基づく一連の対策が動き出す。政府は同日昼、新型インフルエンザ対策本部(本部長・麻生首相)の初会合を開き、具体的な対処方針を決める。

舛添厚生労働相が記者会見で発生を宣言。麻生首相はその後の閣僚懇談会で「国家の危機管理上の重要な課題だ」と述べ、(1)国内への侵入を防ぐ(2)国民への情報提供を確実に行う——と指示した。

政府は策定済みの新型インフルエンザ対策行動計画に基づき、発生国からの入国者に強制的な検疫を実施するほか、帰国後に発症が確認された人を強制的に入院させる方針だ。到着便の

航空機内での検疫は、従来のメキシコ便に加え、米国便(サイパン、グアム、ハワイからの便は除く)、カナダ便にも拡大する。発生国からの旅客機や客船を全国の4空港(成田、関西、中部、福岡)と3港(横浜、神戸、関門)に集約することも検討する。

発生国への渡航については、WHO(世界保健機関)が国境を封鎖しないよう勧告していることを踏まえ、死者が確認されているメキシコだけを対象に不要不急の渡航は延期するよう求めた。退避勧告に次ぐ厳しい要請だ。メキシコ在住の日本人には、早めに退避を検討するよう呼びかけた。メキシコ人の日本入国では、入国査証(ビザ)の免除措置を一時停止。査証発給の際、健康状態の質問票の記入と診断書の提出を求める。

新型インフルエンザに対応するワクチンについては、関係省庁の局長級による28日朝の会合で、早急な製造に取り組むことを確認。舛添氏は会見で、季節性インフルエンザに対応するためのワクチンの生産量も勘案しながら「柔軟に対応していきたい」と述べた。

パンデミック (H1N1) 09 ウイルス

- ウイルス遺伝子には重症化につながるファクターがない。
 - PB2遺伝子 (Glu627; トリ型) v s (Lys627; ヒト型)
 - HA蛋白解裂部位 (弱毒型; 呼吸器局所感染) v s H5N1 (強毒型; 全身感染)
 - HA蛋白レセプター結合性 (ヒト型SAα2-6Gal、トリ型SAα2-3Gal両方に結合できる)
 - 気管細支、肺胞など下気道でも増殖可
 - NS蛋白のPDZ-ligand motifの欠如 (IFN抵抗性の低下)
- 1930年代のH1N1と抗原性が類似
- 1977年からのソ連型のH1N1と共通抗原

A/H1N1 2009 インフルエンザ

- 臨床スペクトラムが広い
 - 無症候性感染、非常に軽症、典型的ILI、重症
- 今回は全体的に軽症が多かった
- 小児と基礎疾患などの重症化のリスクのある方で重症例がみられた
- 無症候あるいは多くは軽症で受診せず
- 海外からのウイルスが侵入しても必ずしもすぐには大きな流行にはならなかった

全体のインパクト

- 全体の致死率 (CFR)0.5%以下 (0.0004-1.47%)
 - 症状のある患者を分母においた検討では、0.048% (米国) 、0.026% (英国)
- 入院率は人口10万当たり2.9-24.5
 - 少なくとも5歳以下、特に1歳以下で多く、65歳以上は少ない。
- 日本の入院率は人口10万当たり0.16
- 日本では推計受診者数を分母として入院率を算出すれば、0.09%、致死率は0.0009%
- 全体の人口当たりの発症率 (アタックレート ; AR) は11%と推定
 - 発熱のない軽症例は全体の感染者の8~32%
 - 流行のピークを過ぎた後の血清学的なデータでは、全体の21%、10~19歳の45%が感染
- 日本では受診者数推計を分子、総人口を分母とすれば、日本国民におけるARは15.6%
 - 日本の学校では40~50%の罹患との報告

残存免疫の可能性

- 高齢者は、60～65年以上前に抗原的に似通ったウイルスに曝露されていた可能性がある
- 実際、現時点では高齢者の中で患者が少ない現象が認められており興味深い。

TABLE 2. Cross-reactive microneutralization (MN) antibody response to novel influenza A (H1N1) virus* in adult recipients of seasonal influenza vaccines

| Vaccine | Influenza season | Influenza virus | Age group (yrs) | No. | % with fourfold or greater increase in antibody titer† | % with MN titer of $\geq 160^{\S}$ | | Geometric mean titer (GMT) [¶] | | |
|-------------------|------------------|----------------------|-----------------|-----|--|------------------------------------|-----------------|---|--------------------------|---|
| | | | | | | Prevaccination | Postvaccination | Prevaccination (95% CI ^{**}) | Postvaccination (95% CI) | Postvaccination to prevaccination ratio |
| TIV ^{††} | 2007–08 | A/Solomon Is/3/2006 | 18–64 | 134 | 74 | 28 | 92 | 48 (40–59) | 561 (462–682) | 12 |
| | | A/California/04/2009 | | | 19 | 9 | 25 | 28 (23–34) | 53 (43–66) | 2 |
| | 2008–09 | A/Brisbane/59/2007 | 18–40 | 83 | 78 | 20 | 88 | 29 (22–38) | 546 (418–713) | 19 |
| | | A/California/04/2009 | | | 12 | 6 | 7 | 11 (9–14) | 21 (16–26) | 2 |
| | 2007–08 | A/Solomon Is/3/2006 | >60 | 63 | 54 | 14 | 54 | 31 (22–42) | 143 (105–194) | 5 |
| | | A/California/04/2009 | | | 3 | 33 | 43 | 92 (71–121) | 97 (74–127) | 1 |

* A/California/04/2009.

† A fourfold or greater increase in antibody titer indicates seroconversion (a response to the vaccine).

§ A linear regression model was used to predict the MN titer for seasonal H1N1 viruses that corresponded to a hemagglutination inhibition (HI) antibody titer of 40. (Serum HI antibody titers of 40 are associated with at least a 50% decrease in risk for influenza infection or disease [7]). In adult populations, an HI titer of 40 corresponds with an MN titer of ≥ 160 .

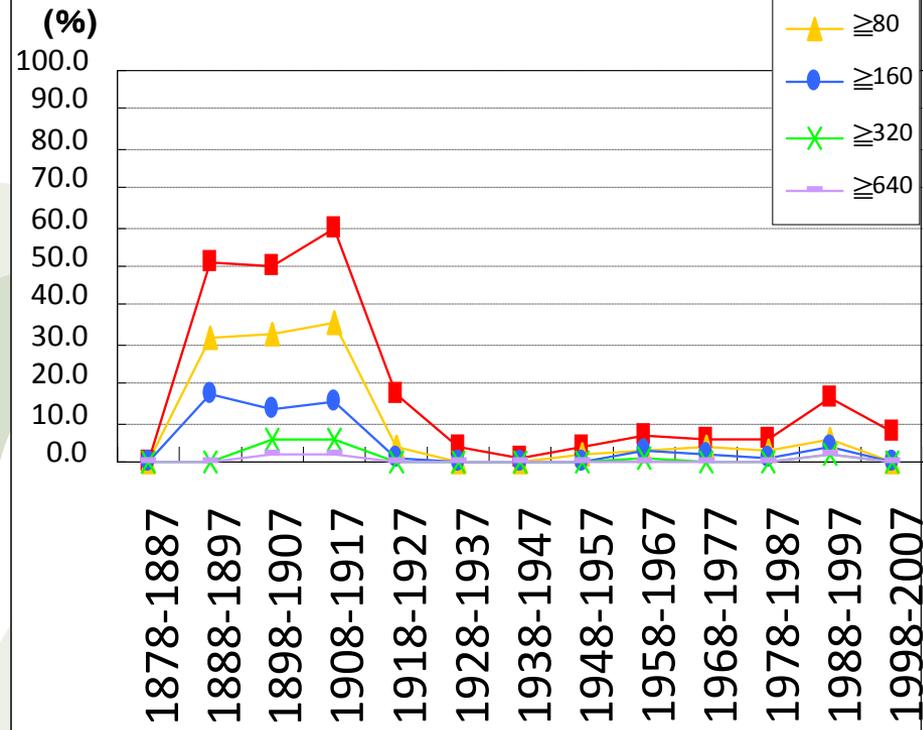
¶ A titer of 1280 was used for all samples with a titer of ≥ 1280 . The dilution of sera in the first well is based on the combination of a 1:10 serum dilution with an equal volume of diluted virus for a final serum dilution referred to as 1:10. In the statistical models, study participants were treated as random effects sampled from a larger population of study participants, and duplicate samples were treated as random effects nested within each study participant.

** Confidence interval.

†† Trivalent, inactivated influenza vaccine.

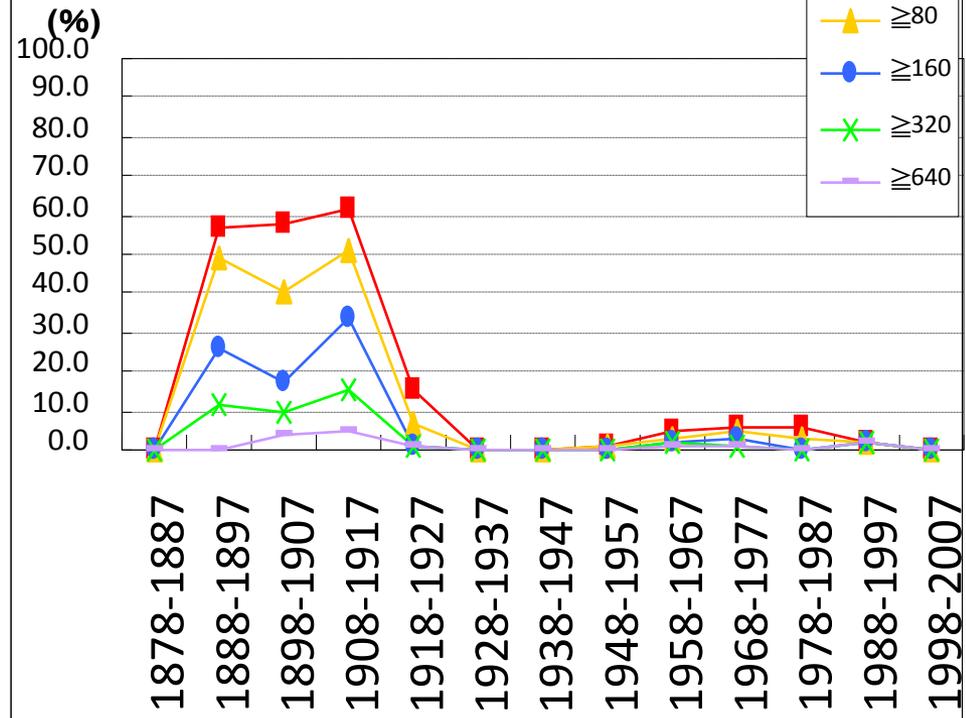
A/California/07に対する抗体保有状況 (血清バンク保存血清での解析)

HI



N=2 N=35 N=52 N=92 N=100 N=100 N=100 N=100 N=100 N=100 N=75 N=50 N=25

NT



N=2 N=35 N=52 N=92 N=100 N=100 N=100 N=100 N=100 N=7 N=50 N=25

国産ワクチン臨床試験(中間報告)

— 国立病院機構病院4施設：伊藤澄信、庵原俊昭 —

- 対象：200名健康成人
- 国産ワクチン(北里研究所) a) 15mcg皮下, b) 30mcg筋注
- 1回接種3週間後と2回接種後のHI抗体

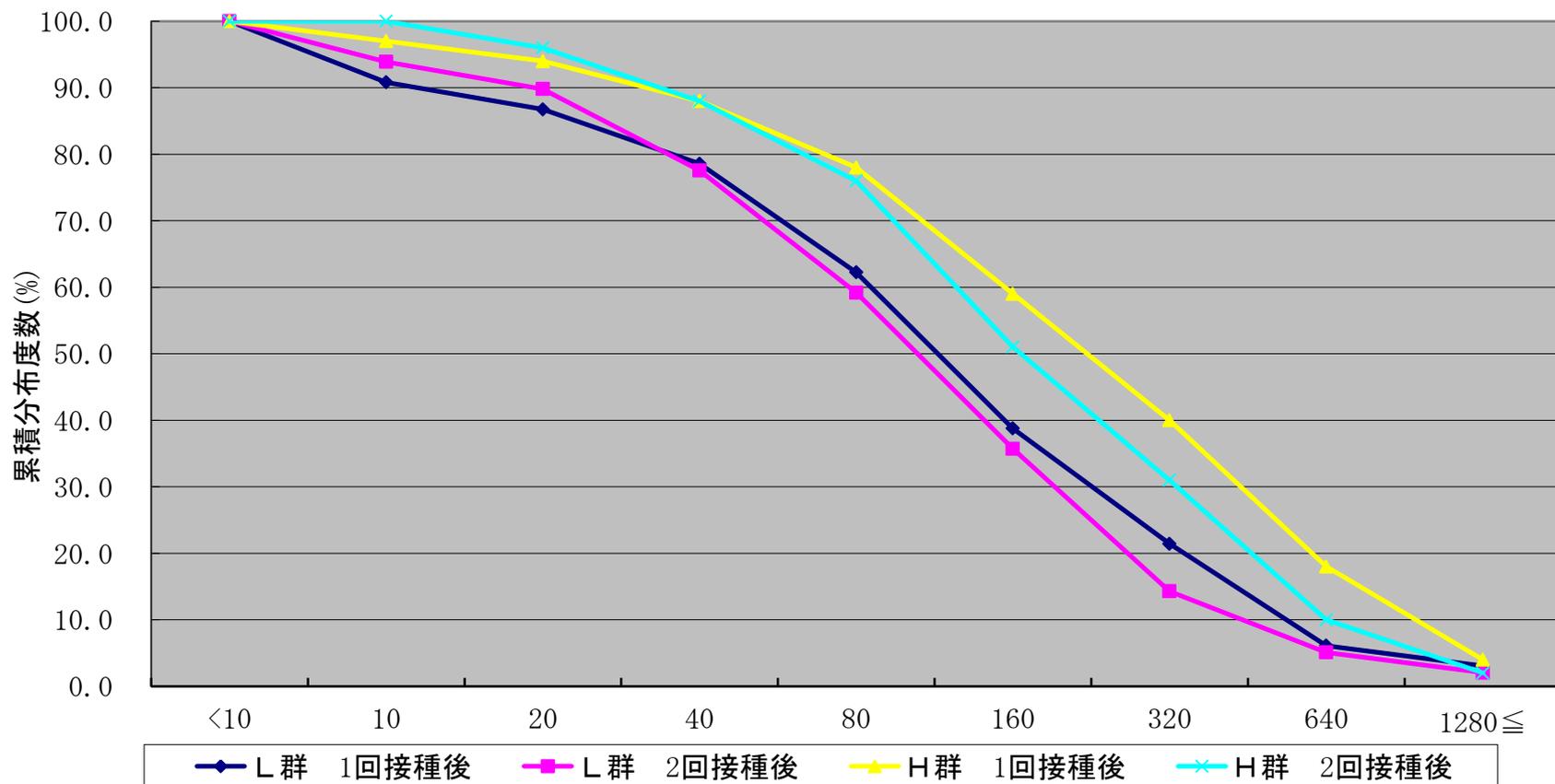
- 接種前抗体保有者 5.6%

- 抗体陽転率 (4倍以上上昇、かつ40倍以上)
a) 73.5% → 71.4% b) 87.0% → 88.0%

- 抗体保有率 (接種後40倍以上)
a) 78.6% → 77.6% b) 87.0% → 88.0%

- 抗体有意上昇率(4倍以上上昇)
a) 80.6% → 80.6% b) 92.0% → 96.0%

HI抗体価 1回接種後、2回接種後の抗体価分布

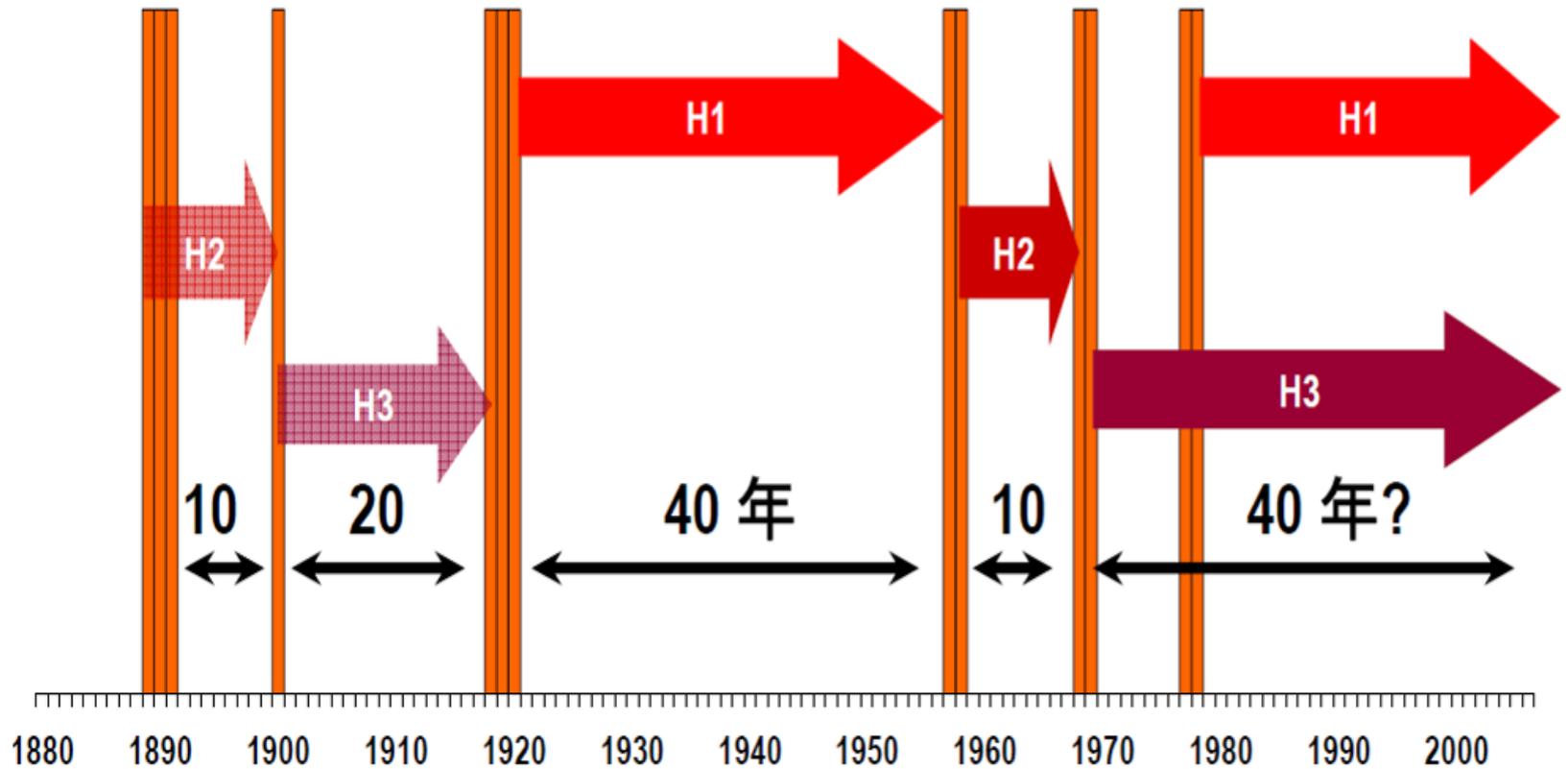


| 項目 | 投与群 | 年齢 | 例数 | 抗体価 | | | | | | | | |
|-------|-----|-------|-----|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|
| | | | | <10 (0.70) | 10 (1.00) | 20 (1.30) | 40 (1.60) | 80 (1.90) | 160 (2.20) | 320 (2.51) | 640 (2.81) | 1280≤ (3.11) |
| HI抗体価 | L群 | 1回接種後 | 98 | 9 | 4 | 8 | 16 | 23 | 17 | 15 | 3 | 3 |
| | | 2回接種後 | 98 | 6 | 4 | 12 | 18 | 23 | 21 | 9 | 3 | 2 |
| | H群 | 1回接種後 | 100 | 3 | 3 | 6 | 10 | 19 | 19 | 22 | 14 | 4 |
| | | 2回接種後 | 100 | 0 | 4 | 8 | 12 | 25 | 20 | 21 | 8 | 2 |

**Statement by Dr. Anthony Fauci
Director, National Institute of Allergy and
Infectious Diseases, NIH,
Regarding Early Results from Clinical Trials of
2009 H1N1 Influenza Vaccines in Healthy Adults**

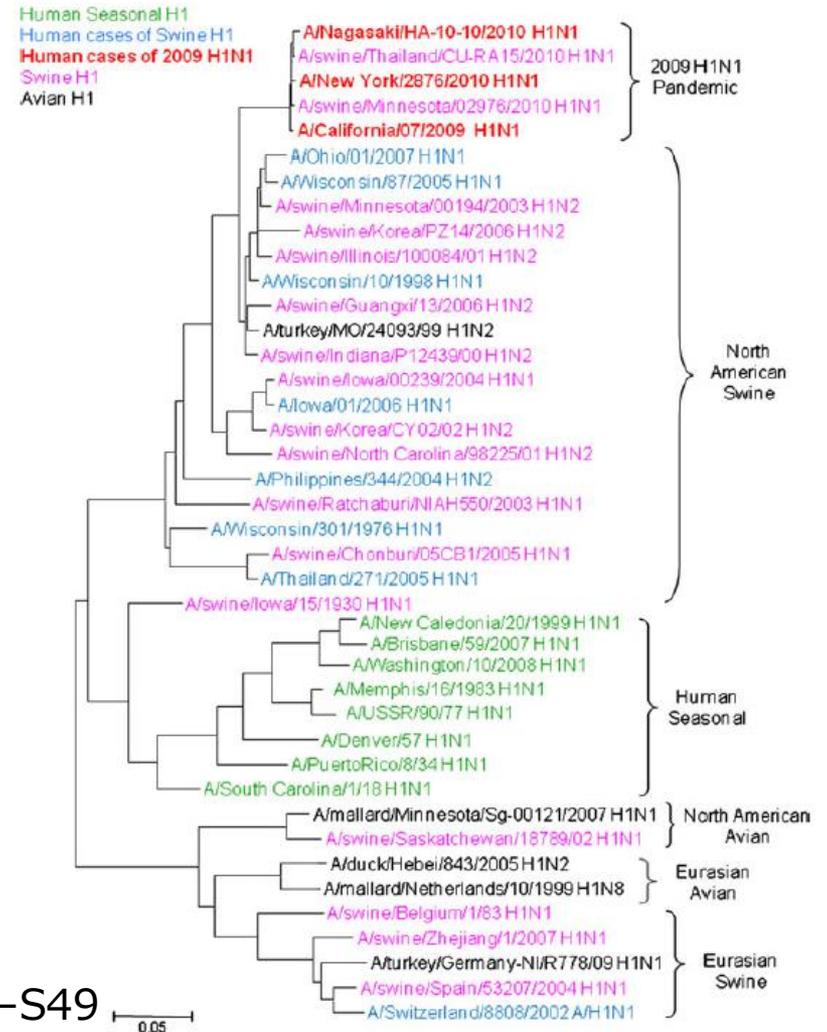
- our results are consonant with other reports that a single 15-microgram dose of unadjuvanted 2009 H1N1 influenza vaccine is well tolerated and induces a robust immune response in healthy adults between the ages of 18 and 64.

過去のパンデミック



パンデミックワクチンは13歳以上は1回接種で抗体上昇がみられた

- 過去の季節性A/H1N1ウイルスの感染により免疫学的記憶があった
- ただし、遺伝子配列をみると、10%以上は離れている（ドリフト）



Original antigenic sin (抗原原罪説)

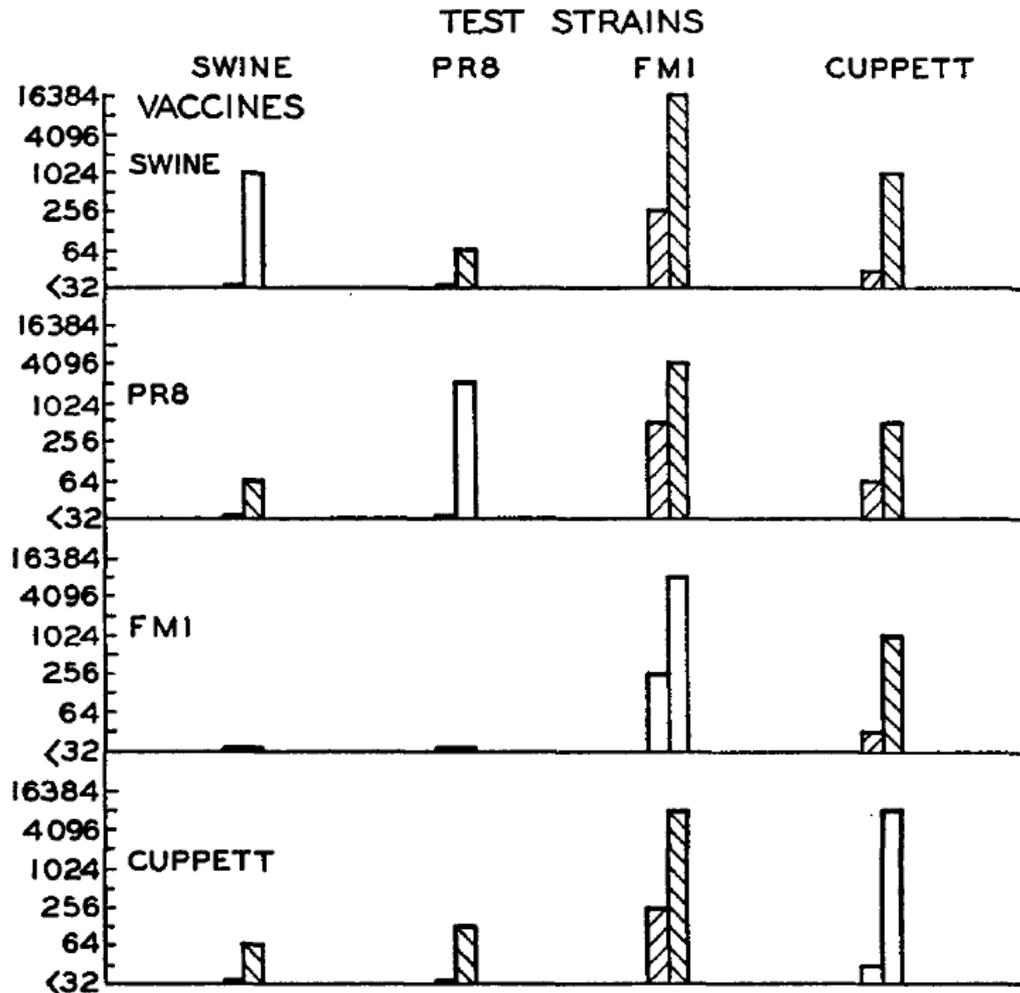
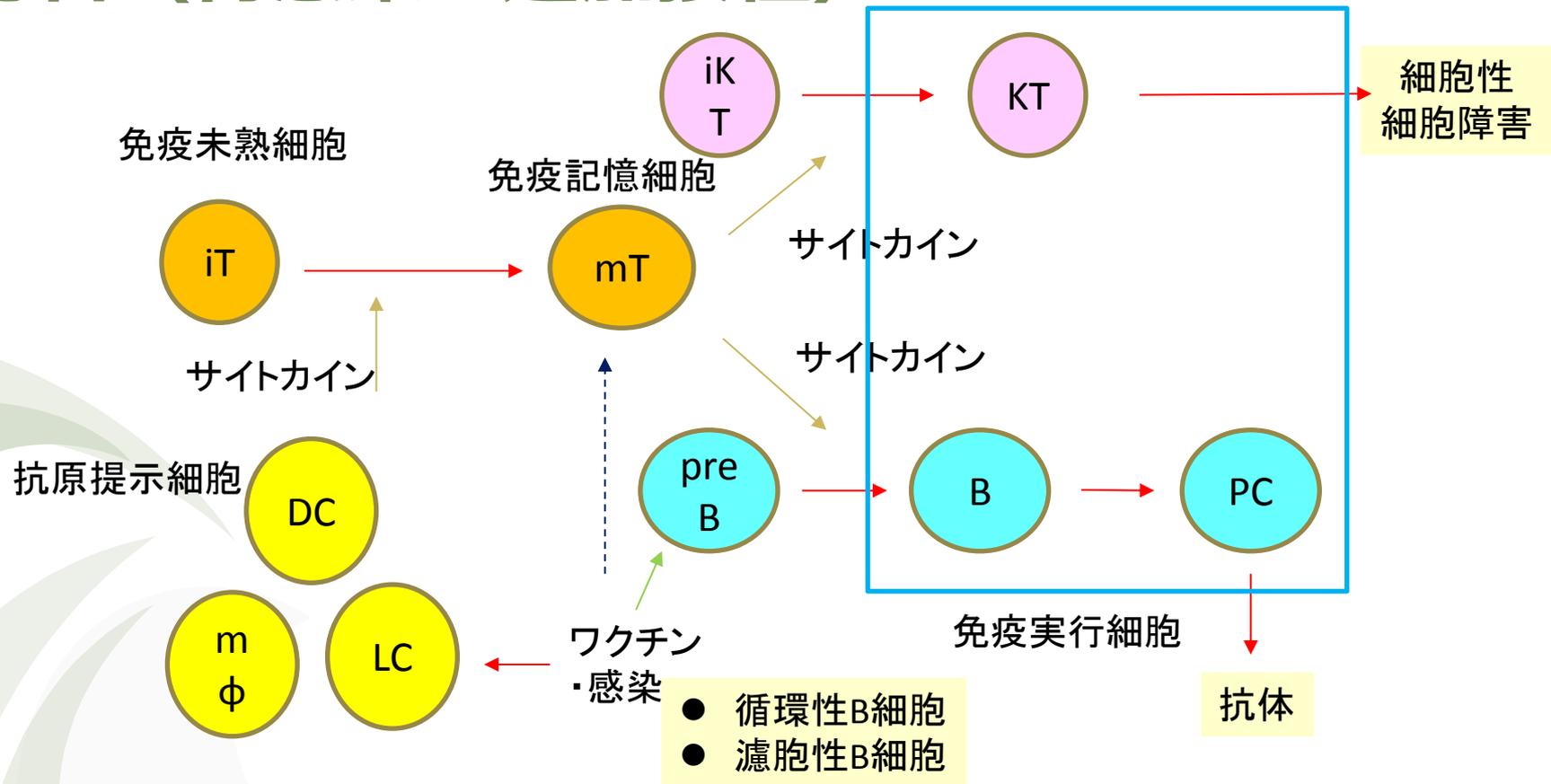


FIG. 1. Antibody response in children aged 4 to 10 years to monovalent influenza virus vaccines.

ワクチン接種・感染によるT細胞依存性免疫応答（再感染・追加接種）



mφ: マクロファージ、DC: 樹状細胞、LC: ランゲルハンス細胞、iT: 免疫未熟T細胞(Th_0 細胞)、mT: 免疫記憶細胞(CD_4+ 細胞)、iKT: 未熟キラーT細胞、KT: キラーT細胞(CD_8+ 細胞)、pre B: プレB細胞、B: B細胞、PC: プラズマ細胞

- 1) 免疫記憶細胞(central memory)は消失しない
- 2) ブースタに関係する細胞が成熟するのに4~6ヶ月間かかる

ワクチンによる免疫の誘導

Table 3. Comparison of the immune response to inactivated influenza and live attenuated influenza vaccine.

| | Inactivated Influenza Vaccine | Live Attenuated Influenza Vaccine |
|---------------------------|--------------------------------------|--|
| HAI response | +++ | + |
| Antibody secreting cells | ++ | + |
| Memory B cells | + | + |
| Nasal IgA | -/+ | +++ |
| NA antibody | -/+ | ++ |
| CD4 T cells | ++ | +++ |
| CD8 T cells | - | +? |
| Cross protective immunity | -/+ | ++ |

インフルエンザには非常に多くの軽症例・無症候例が存在する

- Ubiquitousな感染症は、そのほとんどが軽症例、無症候性感症例が存在する
- 無症候性例でも咽頭にウイルスが存在するが、感染性を示す証拠は不十分
- パンデミック (H1N1)2009では、非常に多くの軽症者および無症候性感症者の存在が確認されており、発熱のない軽症例は全体の感染者の8~32%、寄宿制の学校では感染者の1/3は無症候性感症であったと報告されている。
- 英国における5シーズンにおけるコホート研究では、血清学的に証明された感染者の内、症状があったのは23%のみであったとの報告もあり、軽症例、無症候例は非常に多いと考えるべきである。
- 1歳未満児では一般的にはMaternal Antibodyのため、無症候か軽症が多い
 - 移行抗体が無い場合には致死率は高い (N Engl J Med 2005; 353(24): 2559–2567.)

1) N Engl J Med 2010; 362:1708–1719.

2) The Lancet Respiratory Medicine 2014; 2(6):445–454.

3) Lincoln L. H. Lau et al. J Infect Dis. 2010;201:1509–1516

ワクチンの種類と誘導される免疫

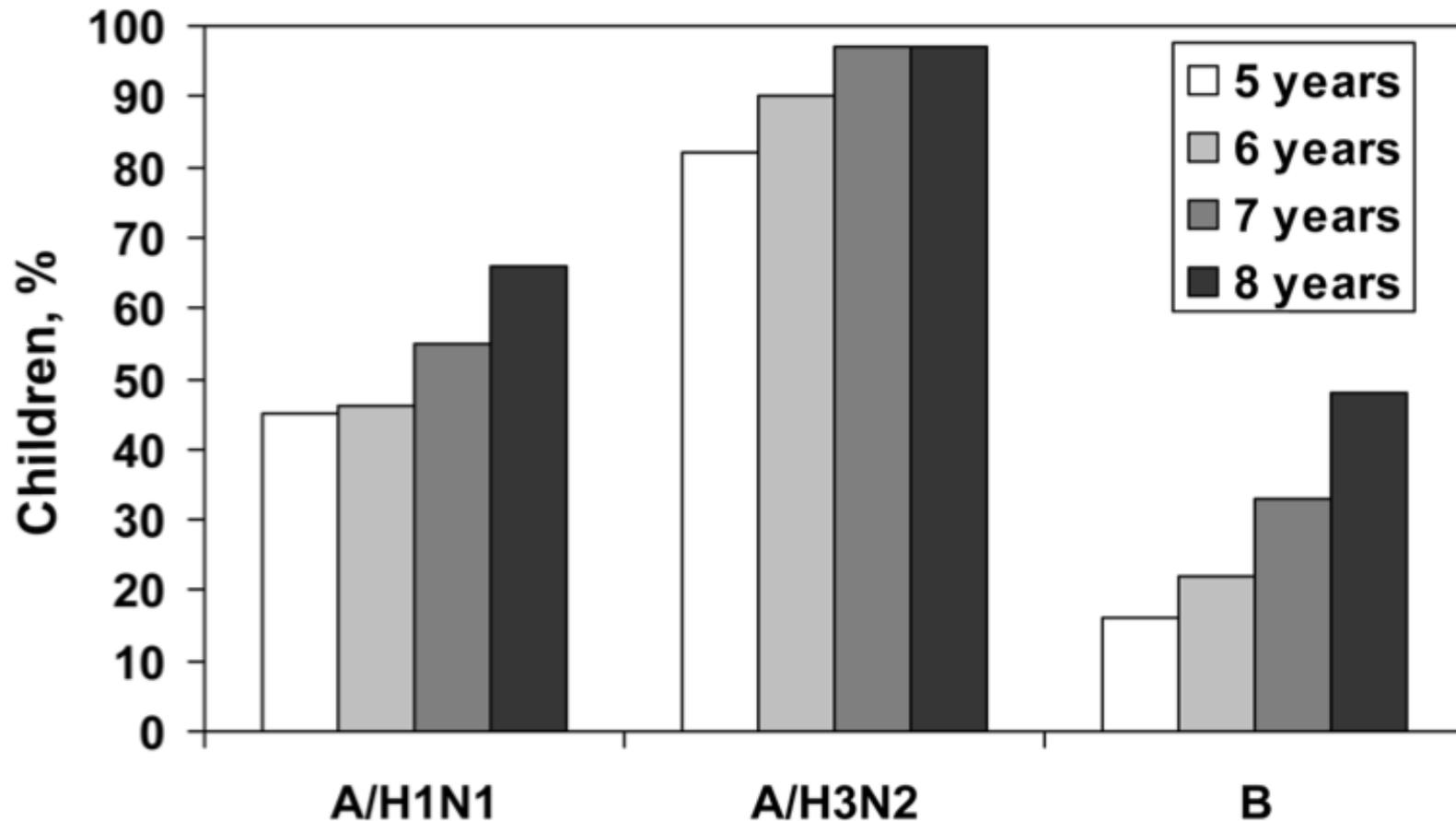
- 粘膜ワクチン → 局所免疫、細胞性免疫
- 不活化ワクチン → 抗体産生、（細胞性免疫、局所免疫）
- 生ワクチン → 抗体産生、細胞性免疫、局所免疫

インフルエンザワクチンの効果発現

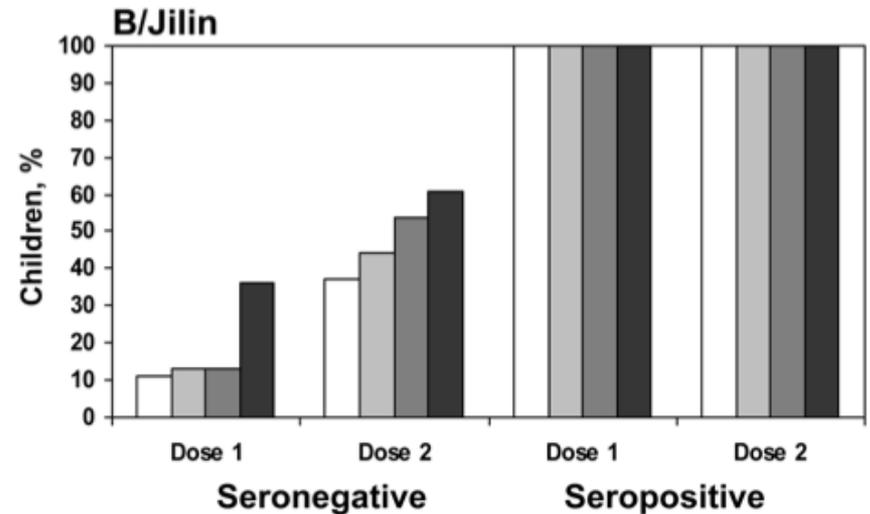
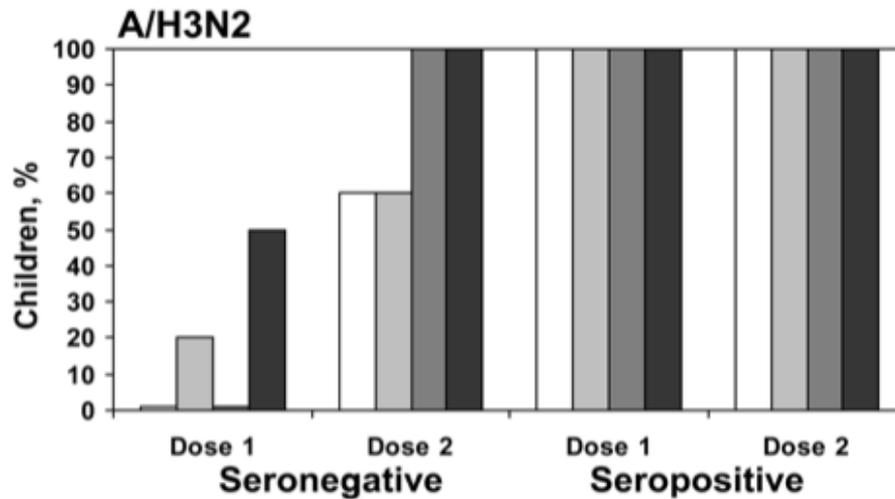
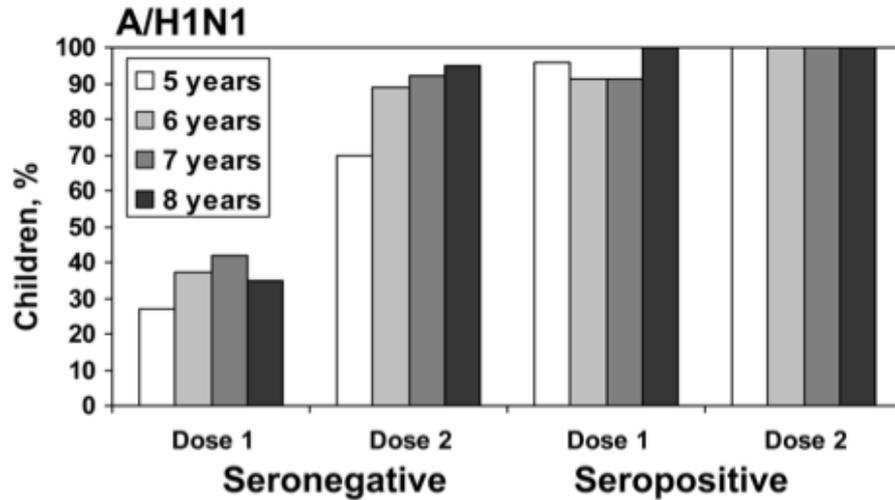
- 不活化インフルエンザワクチンでは粘膜免疫はできない
- 血中に産生されるIgGが口腔鼻咽頭呼吸器粘液・漿液中に漏れ出して、これがウイルスを中和する
 - 粘液中のIgG濃度に依存する
 - 故に、より高いIgG濃度を得るために抗原量を増加させる／反応性増加させる（アジュバント）
 - SLPCはできるが、LLPCはできない
- Primingが樹立されているとMemory T細胞は一回ブースタがかかると、二回目の反応は乏しい
 - 故に、Primingがなされている場合にはインフルエンザワクチンは一回でよい
 - ただし、Primingがなされているかどうかはなかなか難しい

ワクチン接種前の抗体陽性 (> 1:10)

米国では6ヶ月から8歳まで(9歳未満)が2回接種



防禦抗体獲得率 (1回接種 vs 2回)



抗体価の変化 (GMT)

| Antigen, baseline serostatus | No. of subjects | Geometric mean HAI antibody titer (95% CI) | | |
|--------------------------------|-----------------|--|---------------|---------------|
| | | Before dose 1 | After dose 1 | After dose 2 |
| A/H1N1^a | | | | |
| All | 222 | 14 (12–17) | 149 (111–200) | 276 (229–334) |
| Seronegative | 103 | 5 ^b | 21 (16–29) | 87 (70–107) |
| Seropositive | 119 | 35 (31–40) | 803 (658–980) | 753 (656–865) |
| A/H3N2^a | | | | |
| All | 222 | 52 (45–59) | 360 (301–432) | 421 (372–476) |
| Seronegative | 19 | 5 ^b | 9 (4–19) | 48 (29–81) |
| Seropositive | 203 | 64 (58–71) | 509 (465–558) | 516 (475–561) |
| B/Jilin^a | | | | |
| All | 222 | 8 (7–9) | 25 (20–32) | 48 (40–57) |
| Seronegative | 155 | 5 ^b | 10 (8–11) | 26 (22–31) |
| Seropositive | 67 | 23 (19–27) | 237 (207–272) | 201 (175–231) |
| B/Hong Kong^c | | | | |
| All | 222 | 5 (5–6) | 7 (6–7) | 7 (6–7) |
| Seronegative | 210 | 5 ^b | 6 (5–6) | 6 (5–7) |
| Seropositive | 12 | 17 (11–26) | 40 (25–63) | 40 (26–61) |

日本での報告

| 項目 | 1-5歳 | | | 6-10歳 | | |
|----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | Aソ連 | A香港 | B | Aソ連 | A香港 | B |
| I型 (1回接種でよい) | 25 (63%) | 17 (63%) | 11 (52%) | 16 (84%) | 15 (94%) | 21 (91%) |
| II型 (2回接種必要) | 15 (37%) | 10 (37%) | 10 (48%) | 3 (16%) | 1 (16%) | 2 (9%) |
| III型 (前抗体陰性で反応なし) | 2 | 7 | 20 | 1 | 0 | 4 |
| IV型 (前抗体陽性で上昇なし) | 2 | 10 | 3 | 11 | 15 | 4 |
| 合計 | 44 | | | 31 | | |

日本では現状13歳未満が2回接種

鈴木ら. 日本小児科医会会報 2009; 38:163-168.

日本のインフルエンザスプリットワクチンでは Primingができない

(米国のものはできるので、過去に2回以上のワクチン接種歴があれば1回でOK)

RESEARCH ARTICLE

INFECTIOUS DISEASE

Plasmacytoid Dendritic Cells Delineate Immunogenicity of Influenza Vaccine Subtypes

Shohei Koyama,^{1,2} Taiki Aoshi,³ Takeshi Tanimoto,⁴ Yutaro Kumagai,¹ Kouji Kobiyama,³ Takahiro Tougan,³ Kazuo Sakurai,⁵ Cevayir Coban,¹ Toshihiro Horii,³ Shizuo Akira,^{1*} Ken J. Ishii^{1,3*}

(Published 31 March 2010; Volume 2 Issue 25 25ra24)

A variety of different vaccine types are available for H1N1 influenza A virus infections; however, their immunological mechanisms of action remain unclear. Here, we show that plasmacytoid dendritic cells (pDCs) and type I interferon (IFN)-mediated signaling delineate the immunogenicity of live attenuated virus, inactivated whole-virus (WV), and split virus vaccines. Although Toll-like receptor 7 acted as the adjuvant receptor for the immunogenicity of both live virus and WV vaccines, the requirement for type I IFN production by pDCs for the immunogenicity of the vaccines was restricted to WV. A split vaccine commonly used in humans failed to immunize naïve mice, but a pDC-activating adjuvant could restore immunogenicity. In blood from human adults, however, split vaccine alone could recall memory T cell responses, underscoring the importance of this adjuvant pathway for primary, but not secondary, vaccination.

Influenza A(H3N2) Variant Virus H3N2v

- 2012年10月12日時点で319例（2011年8月より）
- 入院16例、死亡例1例
- Swine A/H3N2 virus がヒトに感染してヒトから分離されたときにvariantと呼ぶ
- A/H1N1pdm09からのM遺伝子を保有
- ほ乳類に適応し、 α -2-6結合をreceptorとする
- ほとんどは家畜フェアなどでブタから感染
- 限定的なヒト-ヒト感染はあるが、現状では持続的なヒト-ヒト感染はない
- 多くは軽症だが、季節性インフルエンザのハイリスク者は重症化して入院の可能性
- これまで一例の死亡
 - 61歳女性 type 2 糖尿病、鬱血性心筋症、高血圧、B細胞リンパ腫の既往のある心不全、ARDS、緑膿菌敗血症にて死亡

米国におけるH3N2v感染症報告数

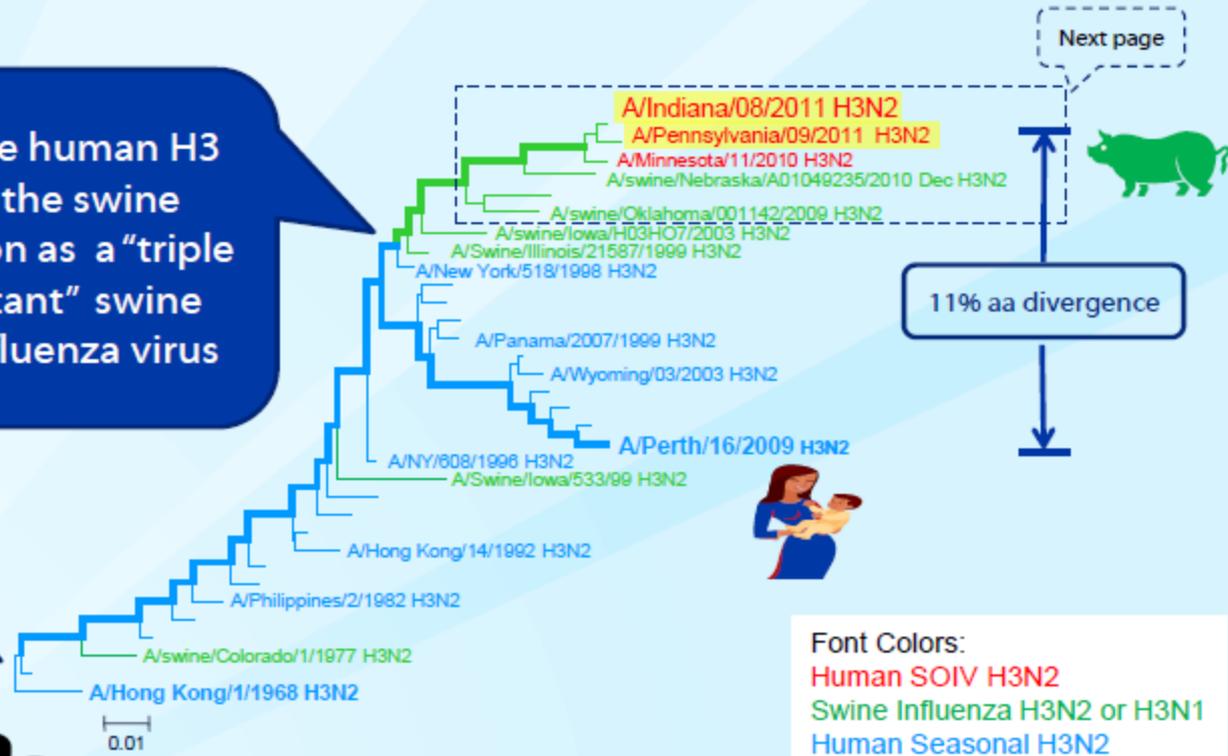
2016年10月

| States | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 |
|---------------|------|----------------------|------|------|------|------|
| Hawaii | | 1 | | | | |
| Illinois | | 4 | 1 | | | |
| Indiana | 2 | 138 | 14 | | | |
| Iowa | 3 | 1 | 1 | | | |
| Maine | 2 | | | | | |
| Maryland | | 12 | | | | |
| Michigan | | 6 | 2 | | 1 | 12 |
| Minnesota | | 5 | | | 1 | |
| New Jersey | | | | | 1 | |
| Ohio | | 107 | 1 | 2 | | 6 |
| Pennsylvania | 3 | 11 | | | | |
| Utah | | 1* | | | | |
| West Virginia | 2 | 3 | | | | |
| Wisconsin | | 20 | | 1 | | |
| Total | 12 | 309 | 19 | 3 | 3 | 18 |

Evolution of the H3 Hemagglutinin: 1968-2011

1998: The human H3 enters the swine population as a "triple reassortant" swine H3N2 influenza virus

1968: an avian H3 enters the human population as part of the Hong Kong H3N2 pandemic influenza virus



Note: pre-2009 seasonal H1 vs. 2009 pdm H1 showed 22% divergence

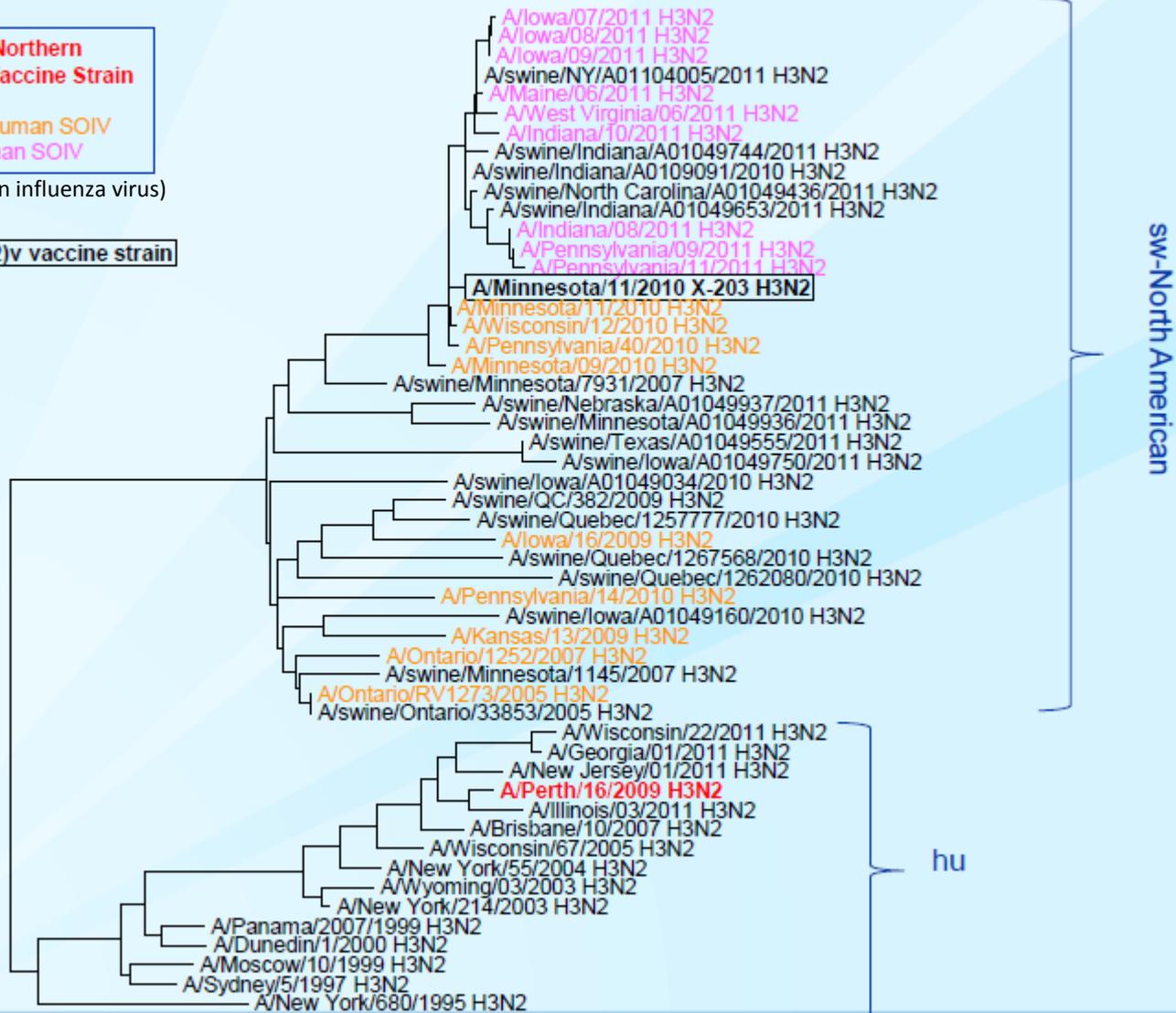
Evolution of Influenza A (H3) Hemagglutinin (HA) Genes

Current Northern Hemisphere Vaccine Strain

2005-2010 human SOIV
2011 human SOIV

(SOIV: Swine origin influenza virus)

Current A(H3N2)v vaccine strain

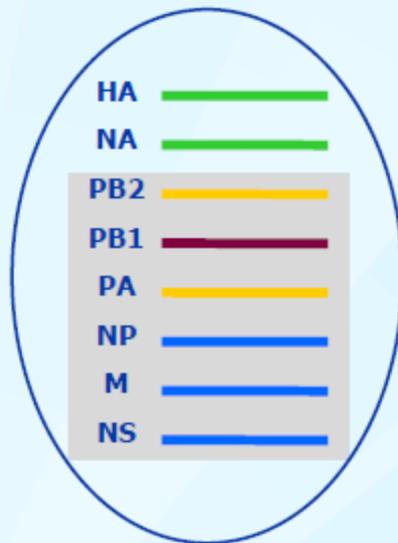


OFFLU HP: OFFLU Swine Influenza Virus group meeting, 27-28 March 2012, OIE Headquarters, Paris

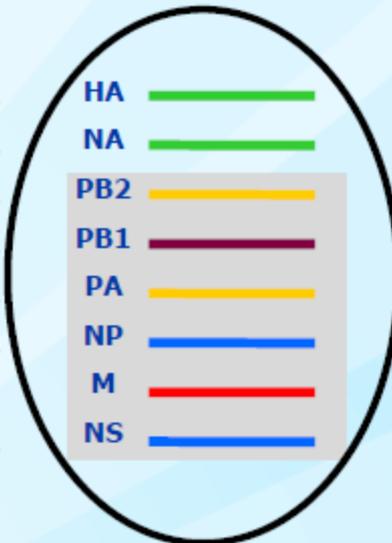
<http://www.offlu.net/fileadmin/home/en/meeting-reports/pdf/>

Genotype of (H3N2)v, 2011

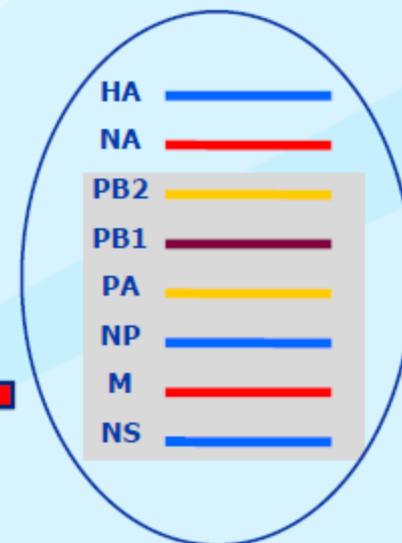
2005-2010 Human cases
of tr-H3N2 SOIV



2011 Human cases
of A(H3N2)v



2009 H1N1
Pandemic



- Human PB1
- Classical Swine – North American Lineage
- Avian – North American Lineage
- Human Origin H3N2
- Eurasian Swine Lineage

Hemagglutination-Inhibition Antibody Responses in Populations Receiving 2010-2011 Influenza Trivalent Inactivated Vaccine

| Population | N | Antigen | Pre-Vaccine GMT** (CI) | Post-Vaccine GMT (CI) | % with HI > 40*** | |
|--------------------------|----|---------------|------------------------|-----------------------------|-------------------|---------------|
| | | | | | Pre-Vaccine | Post- Vaccine |
| Pediatric* (6-35 months) | 20 | Seasonal H3N2 | 5.50 | 21.44 ~4 fold increase | 0 | 40 |
| | 20 | Swine H3N2 | 5.00 (-) | 5.00 no increase | 0 | 0 |
| Adult (18-49 years) | 30 | Seasonal H3N2 | 16.70 | 84.73 ~4.4 fold increase | 30 | 80 |
| | 30 | Swine H3N2 | 17.80 | 31.57 ~2-fold increase | 33 | 50 |
| Elderly (≥ 65 years) | 30 | Seasonal H3N2 | 12.88 | 62.41 ~5-fold increase | 27 | 67 |
| | 30 | Swine H3N2 | 13.10 | 21.54 ~<2 fold increase | 17 | 40 |

* This age group received two doses of vaccine.

**Geometric Mean Titer

***An HI titer of ≥ 40 is a surrogate marker of influenza immunity in populations.

National Center for Immunization & Respiratory Diseases
Influenza Division, Immunology and Pathogenesis Branch



OFFLU HP: OFFLU Swine Influenza Virus group meeting, 27-28 March 2012, OIE Headquarters, Paris

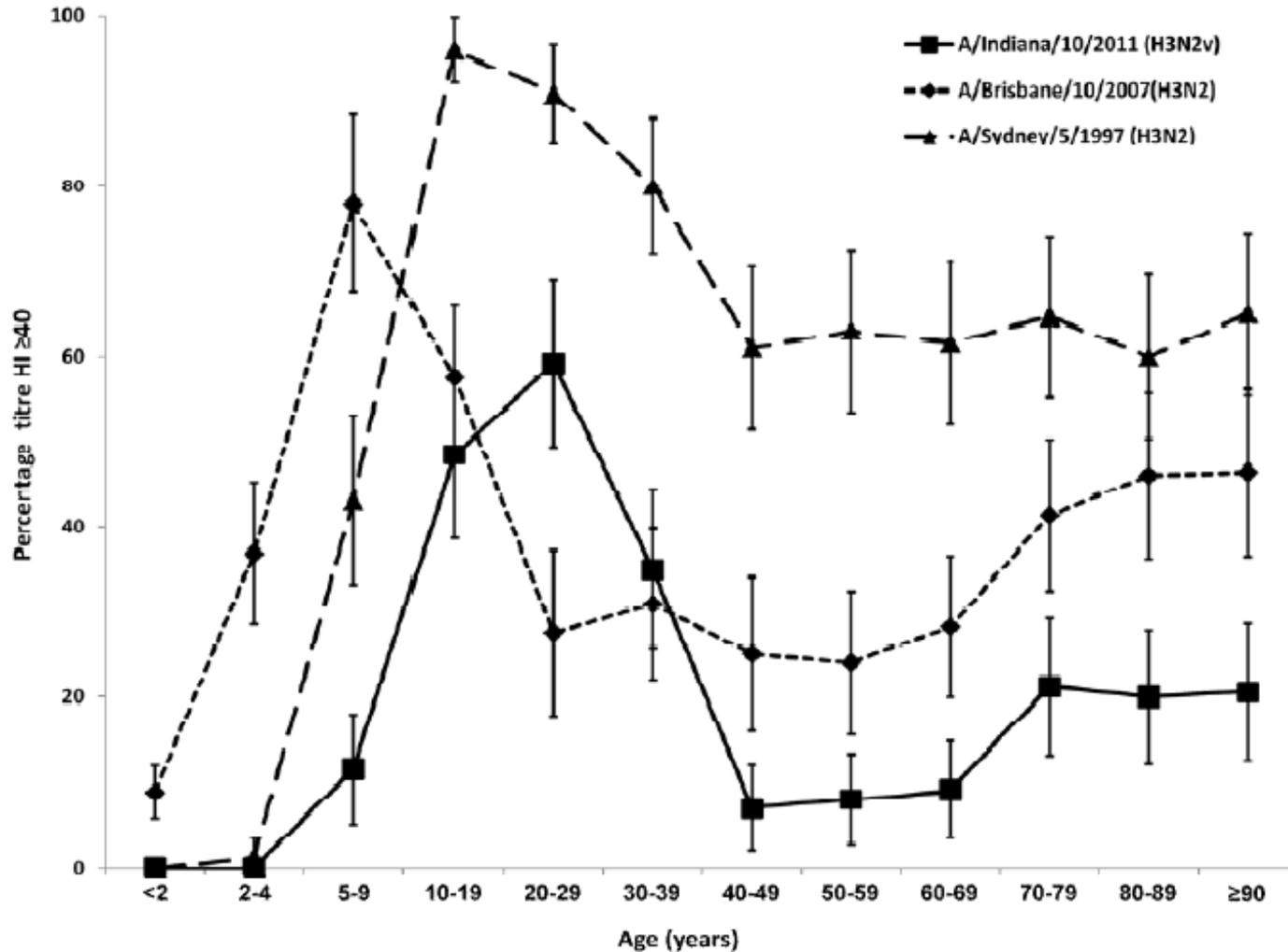
<http://www.offlu.net/fileadmin/home/en/meeting-reports/pdf/>

Summary of Human Serology by HI

- ❑ **Does seasonal H3N2 vaccine increase HI titers to SOIV H3N2?**
 - Pediatric vaccinee population
 - No increase HI titers (in contrast to 4-fold rise to seasonal)
 - Adult vaccinees
 - ~2-fold increase (in contrast to ~ 4.5 fold rise to seasonal)
 - Elderly vaccinees
 - ~ 2-fold increase (in contrast to ~5-fold rise to seasonal)
- ❑ **HI titers correlated with H3N2v protection after seasonal vaccine: 0% in pediatric, 40% in elderly and 50% in adults**
- ❑ **Small sample suggest that 0%, 33% and 17% of pediatric, adult and older adults respectively have pre-existing (pre-vaccination) HI titers of ≥ 40**

Sero-protection to H3N2 v

J Infect Dis. (2012) doi: 10.1093/infdis/jis500



新型インフルエンザに対するワクチン

Vaccine against Pandemic influenza

- Mock-up vaccine
 - パンデミック発生時にウイルスをはめ込むことの出来る鑄型としてのワクチン
- Pre-pandemic vaccine
 - パンデミック発生前、あるいは発生した直後
 - その後発生したパンデミック株に対しての防御
 - Cross-protectionを期待する
 - Prime-Boost戦略（基礎免疫を付けておく）
- Pandemic vaccine
 - 発生後にパンデミック株によって作成

新型インフルエンザ等対策ガイドライン

「5. 予防接種に関するガイドライン」の概要

新型インフルエンザが発生した際には、国は、地方公共団体、医療機関等の関係機関や、国民の協力を得て、可能な限り速やかに特定接種や住民接種を実施。

- ワクチンの研究開発を促進する。細胞培養法によるワクチンの生産体制を整備する。
- プレパンデミックワクチンの備蓄を行う。発生時においてパンデミックワクチンの確保のため、国立感染症研究所はワクチン製造株を作製し、厚生労働省は、製造販売業者に生産の要請を行う。
- 未発生期より国は、都道府県、市町村、卸売販売業者等と連携し、ワクチンの供給体制を整備する。
- 特措法に基づき、医療の提供並びに国民生活及び国民経済の安定を確保するため、政府対策本部長が必要があると認めた時にガイドラインに定める業務に従事する者に特定接種を実施する。
未発生期に特定接種の登録対象となる事業者を登録、接種体制を整備し、発生時に実施する。
- 住民接種について、特措法及び予防接種法に基づき、市町村を実施主体として、集団的予防接種の接種体制を整備し、発生時に実施する。

現行のプレパンデミックワクチン備蓄の方針

新型インフルエンザ等対策政府行動計画

(H25.6閣議決定)

パンデミックワクチンの開発・製造には発生後の一定の時間がかかるため、それまでの間の対応として、医療従事者や国民生活及び国民経済の安定に寄与する業務に従事する者等に対し、感染対策の一つとして、プレパンデミックワクチンの接種を行えるよう、その原液の製造・備蓄（一部製剤化）を進める。

予防接種に関するガイドライン (H25.6関係省庁対策会議決定)

- ・ ウイルスの遺伝子構造の変異等に伴い、新しい分離ウイルス株の入手状況に応じてワクチン製造用候補株の見直しを検討し、その結果に即して製造を行う。
- ・ 新型インフルエンザ発生後、最も有効性が期待されるウイルス株を選択。その際、流行している新型インフルエンザウイルスと、以前にプレパンデミックワクチンを接種した者の保存血清から交差免疫性を検討する。

プレパンデミックワクチン備蓄の背景

- 平成18年(2006)度から、鳥インフルエンザA(H5N1)ウイルス株のプレパンデミックワクチンを、毎年約1,000万人分製造し、原液(平成24年度から一部製剤化:54万人分/株)を備蓄。
- 現在の備蓄量:チンハイ株(約1,000万人分)、ベトナム株・インドネシア株(約1,000万人分)、アンフィ株(約1,000万人分)。
- 原液(鶏卵培養法)の有効期限は3年(薬事承認)。期限切れの原液は廃棄。
- 平成18年度からプレパンデミックワクチンを使用した臨床研究を実施(パンデミック時の有効な接種方法等の検討に資するようワクチンの有効性・安全性・交叉免疫性等について研究)
- 平成26年7月の健康局長諮問新型インフルエンザ専門家会議において、以下について容認された。

- ① 今後、幅広い交叉免疫性のあるワクチン株に絞り込めるかどうかを検討し、交叉免疫性に関する知見をさらに集積した上で、平成27年度以降の備蓄方針について、議論を行う。
- ② 細胞培養法ワクチンの参入を踏まえる。

方法

H5N1ワクチン既接種者に対し、2年後に異種株を接種し、交叉免疫性を確認した。

結果

パンデミック想定株に対し、**インドネシア株が最も幅広い交叉免疫性を獲得でき**、ベトナム株及びアンフィ株も**幅広い交叉免疫性を獲得できる**ことが示唆された。

| 既接種株 | 追加接種株 (初回から2年後) | | 追加接種3週後の抗体変化率 / 抗体保有率 | | | |
|---|-----------------------|---------|-----------------------|-----------|------------|-----------|
| | | | ベトナム株 | インドネシア株 | アンフィ株 | チンハイ株 |
| ベトナム株 ¹⁾ | インドネシア株 ²⁾ | (n=102) | 23.1倍/97% | 36.7倍/92% | 35.8倍/95% | |
| | アンフィ株 ²⁾ | (n=108) | 7.6倍/59% | 6.64倍/52% | 11.99倍/80% | |
| インドネシア株 ²⁾ | チンハイ株 ³⁾ | (n=100) | 6.9倍/73% | 26.7倍/97% | 29.4倍/97% | 18.1倍/93% |
| アンフィ株 ²⁾ | | (n=100) | 3.8倍/61% | 13.6倍/88% | 20.3倍/95% | 9.2倍/79% |
| 参考 (チンハイ株3回接種 (6か月後) の3回目接種後の抗体変化率/抗体保有率) | | | | | | |
| チンハイ株 ³⁾ | チンハイ株 ³⁾ | (n=118) | 3.3倍/32% | 9.3倍/67% | 6.3倍/55% | 9.1倍/69% |

有効性の評価基準: 抗体変化率 > 2.5倍 / 抗体保有率 > 70%

1) 平成18年度医師主導治験(日本医師会治験促進センター) 治験調整医師 神谷齋

2) 平成20及び3) 平成22年度厚生労働科学研究費補助金 主任研究者 庵原俊昭

検討②

方法

H5N1ワクチンを1回接種し、半年後に同種株又は異種株を接種し、交叉免疫性を確認した。

結果

インドネシア株の方がパンデミック想定株に対し**幅広い交叉免疫性を獲得できる**ことが示唆された。
ベトナム株については、交叉免疫性があまり示されなかった。

| 接種株(1回目-2回目) (2回の接種間隔は180日) | | 幾何平均抗体価増加倍率 接種前 VS 2回目接種後(95%信頼区間) | | | |
|--------------------------------|----|---------------------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|
| | N | 測定株 | | | |
| | | ベトナム株 | インドネシア株 | チンハイ株 | アンフィ株 |
| ベトナムー インドネシア | 47 | 3.61 (2.69-4.84) | 1.73 (1.38-2.16) | 2.19 (1.65-2.89) | 1.86 (1.47-2.35) |
| インドネシアー ベトナム | 48 | 6.08 (4.62-8.00) | 7.34 (5.23-10.3) | 5.99 (4.48-8.01) | 6.92 (5.05-9.50) |
| ベトナムー ベトナム | 49 | 14.09 (10.5-18.87) | 1.59 (1.33-1.91) | 4.00 (2.92-5.48) | 2.27 (1.83-2.81) |
| インドネシアー インドネシア | 48 | 6.83 (5.21-8.94) | 12.34 (8.66-17.58) | 9.65 (7.22-12.90) | 5.91 (4.39-7.94) |

インフルエンザワクチンの有効性の国際的な評価基準: 抗体変化率 幾何平均抗体価(GMT)の接種前後の増加倍率 **>2.5倍**

平成23、24年度厚生労働科学研究費補助金 沈降インフルエンザワクチンH5N1を用いたパンデミック対応(異種株連続接種によるパンデミック想定株を含む幅広い交叉免疫性の獲得、1回接種による基礎免疫誘導効果)の研究(主任研究者 庵原俊昭)

インフルエンザA(H5N1)備蓄ワクチンによって誘導される抗体の交叉反応性の評価

| ワクチン株培養系 | アジュバント | 接種法 | 接種した ワクチン株 (クレード) | 中和抗体価40以上の血清の割合(%) (反応に用いたウイルスの分離年) | | | | 試験機関 |
|----------------|-----------|------------------------------|-------------------------|--|-----------------------|--------------------|------------------------|-------------|
| | | | | 血清との反応に用いたウイルス* | | | | |
| | | | | 同クレード | | 異クレード | | |
| | | | | 野生株 | ワクチン株 | 野生株 | ワクチン株 | |
| ** 鶏卵培養ワクチン | 水酸化アルミニウム | 3週間隔 2回接種 | ベトナム株(1) | 43(2004年) | —*** | 0(2005年, 2012年) | 20(2005年) 1(2011年) | 国立感染症研究所 |
| | | | インドネシア株 (2.1.3.2) | 77(2005年) 21(2012年) | —*** | 0(2005年, 2012年) | 32(2005年) 17(2011年) | |
| | | | チンハイ株 (2.2) | —*** | 71(2005年) | 17(2005年) | 10(2005年) 1(2011年) | |
| | | | アンフィ株 (2.3.4) | —*** | 97(2005年) 4(2011年) | 8(2012年) | 3(2005年) | |
| | 水酸化アルミニウム | 3回接種 (2回接種後、 3回目を追加接種) | インドネシア株 +ベトナム株 | —*** | 74(2005年) | —*** | 76(2005年) | 国立病院機構 |
| | | | インドネシア株 +チンハイ株 | —*** | 75(2005年) | —*** | 63(2005年) | |
| 細胞培養 ワクチン | AS03 | 3週間隔 2回接種 | インドネシア株 (2.1.3.2) | —*** | 100 (2005年) | —*** | 100 (2005年) | 製造所 ワクチン |

*野生株及びワクチン株ともに検討可能な株のみを使用し、数株のウイルスを用いた場合は、最高値を表記した。

ただし、近年のウイルスも検討した場合は、参考までに値を列記した。

現在、日本では備蓄ワクチンとして、鶏卵培養ワクチンを備蓄している。 *未試行

AS03添加細胞培養インフルエンザHAワクチンH5N1 (インドネシア株)の交叉免疫性試験結果(中和抗体価)

| | | 2回接種後の 抗体変化率 / 抗体保有率 / 抗体陽転率 | | | |
|-----------------|--|--|---|---|---|
| | | インドネシア株 (Clade 2.1) | ベトナム株 (Clade 1) | アンフィ株 (Clade 2.3) | チンハイ株 (Clade 2.2) |
| 接種 ワクチン 株 | ①インドネシア株 (N=20; Ph1) | 84.45倍(62.25~114.57) 100.0%(83.2~100.0) 100.0%(83.2~100.0) | 8.57倍(6.38~11.53) 100.0%(83.2~100.0) 95.0%(75.1~99.9) | 20.39倍(16.40~25.35) 100.0%(83.2~100.0) 100.0%(83.2~100.0) | 30.91倍(22.75~41.99) 100.0%(83.2~100.0) 100.0%(83.2~100.0) |
| | ②インドネシア株 (N=30; Ph3) | 43.21倍(33.60~55.56) 100.0%(88.4~100.0) 100.0%(88.4~100.0) | 8.98倍(6.62~12.18) 96.7%(82.8~99.9) 90.0%(73.5~97.9) | 18.81倍(14.13~25.03) 96.7%(82.8~99.9) 96.7%(82.8~99.9) | 10.80倍(8.40~13.89) 93.3%(77.9~99.2) 93.3%(77.9~99.2) |
| | ①+② インドネシア株 (N=50; Ph1 + Ph3) | 56.49倍(45.82~69.65) 100.0%(92.9~100.0) 100.0%(92.9~100.0) | 8.82倍(7.14~10.88) 98.0%(89.4~99.9) 92.0%(80.8~97.8) | 19.43倍(16.12~23.42) 98.0%(89.4~99.9) 98.0%(89.4~99.9) | 16.45倍(12.96~20.88) 96.0%(86.3~99.5) 96.0%(86.3~99.5) |

※ 括弧内は95%信頼区間

<評価方法>

- 抗体変化率: 接種前後の幾何平均中和抗体価の増加倍率
- 抗体保有率: 1:40以上の被験者の割合
- 抗体陽転率: 接種前に1:10未満で接種後1:40以上となった被験者の割合、もしくは接種前に1:10以上で中和抗体価の増加倍率が4倍以上の被験者の割合

AS03添加細胞培養ワクチン接種者の血清を用いた 交差免疫性に関する検討

臨床試験において細胞培養AS03添加インドネシア株を3週間隔2回接種した被接種者(N = 51)から、接種後3週目に採取した血清の野生株に対する中和抗体を測定。(平成28年4月)

| | | 2回接種後の中和抗体値 | | | | | | | | | | | | | |
|-------|---------------------|-------------|----------------------|------|--------------------------------|-------|---------------------------|------|-----------------------|------|----------------------------|------|--|------|--------------------------------------|
| | | H5N1 | | | | | | | | | | | | H5N8 | |
| | | 同クレード | | | | 異クレード | | | | | | | | | |
| クレード | 2.1.3.2 | | | | 1.1 | | 2.3.2.1 | | | | 2.3.4 | | | | |
| | 血清との反応に用いたウイルス(野生株) | | A/Indonesia /5 /2005 | | A/Indonesia /NIHRD1237 9 /2012 | | A/Vietnam /VP13-28H /2013 | | A/Egypt /NO4915/ 2014 | | A/chicken /Shimane /1/2010 | | A/chicken /Bangladesh /11rs1984-30 /2011 | | A/chicken /Kumamoto /1-7 /2014(H5N8) |
| 中和抗体価 | 人数 | % | 人数 | % | 人数 | % | 人数 | % | 人数 | % | 人数 | % | 人数 | % | |
| 10> | 0 | 0 | 7 | 13.7 | 39 | 76.4 | 14 | 17.6 | 14 | 27.4 | 19 | 37.2 | 37 | 72.5 | |
| 10 | 0 | 0 | 1 | 1.9 | 6 | 11.7 | 10 | 33.3 | 10 | 19.6 | 10 | 19.6 | 9 | 17.6 | |
| 20 | 0 | 0 | 2 | 3.9 | 4 | 7.8 | 12 | 23.5 | 21 | 41.1 | 10 | 19.6 | 5 | 9.8 | |
| 40≤ | 51 | 100 | 41 | 80.3 | 2 | 3.9 | 13 | 25.4 | 6 | 11.7 | 12 | 23.5 | 0 | 0 | |

(※今回新たに測定したウイルス株名に下線を付した)

結果: 乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン(インドネシア株)接種後血清の中和活性の検討では、異クレードの野生株に対する交差免疫性が誘導されるとは限らないことが確認された。

出典: 国立感染症研究所まとめ一部改変

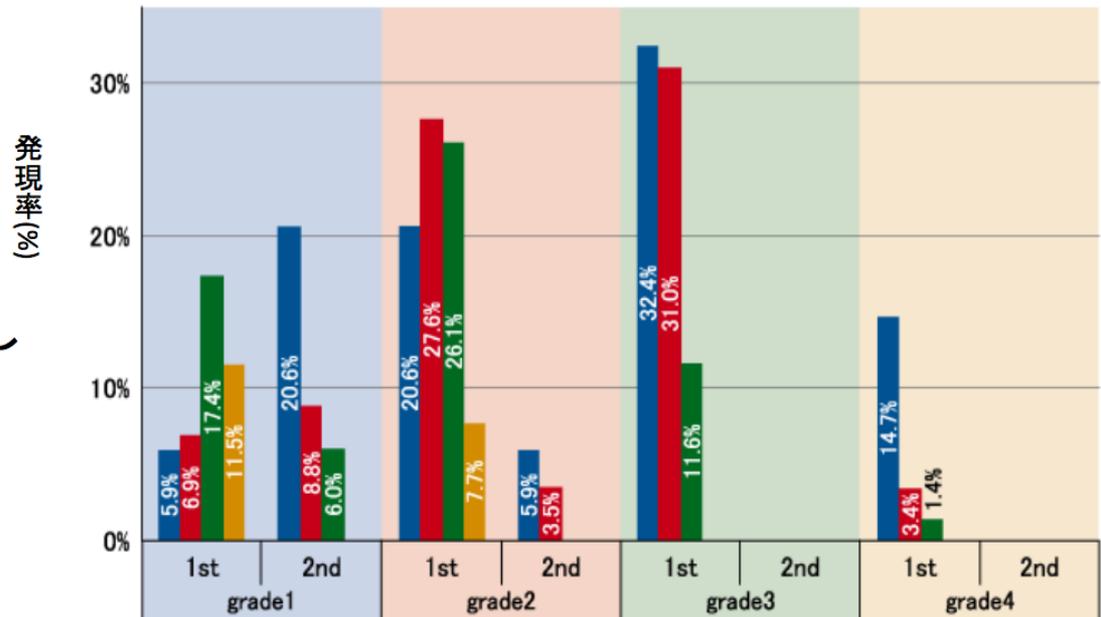
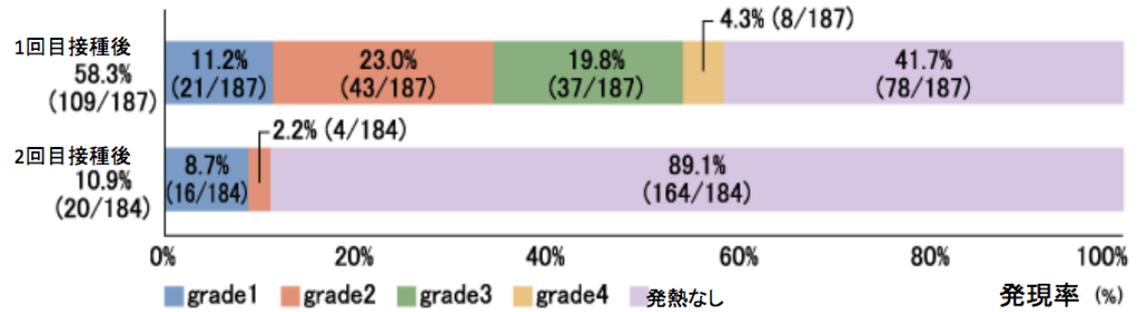
小児における 発熱(副反応) の発現頻度と 重症度

1回目39度以上の発熱頻度

3歳未満 47.1%

3-7歳 34.5%

2回目では39度以上の発熱なし



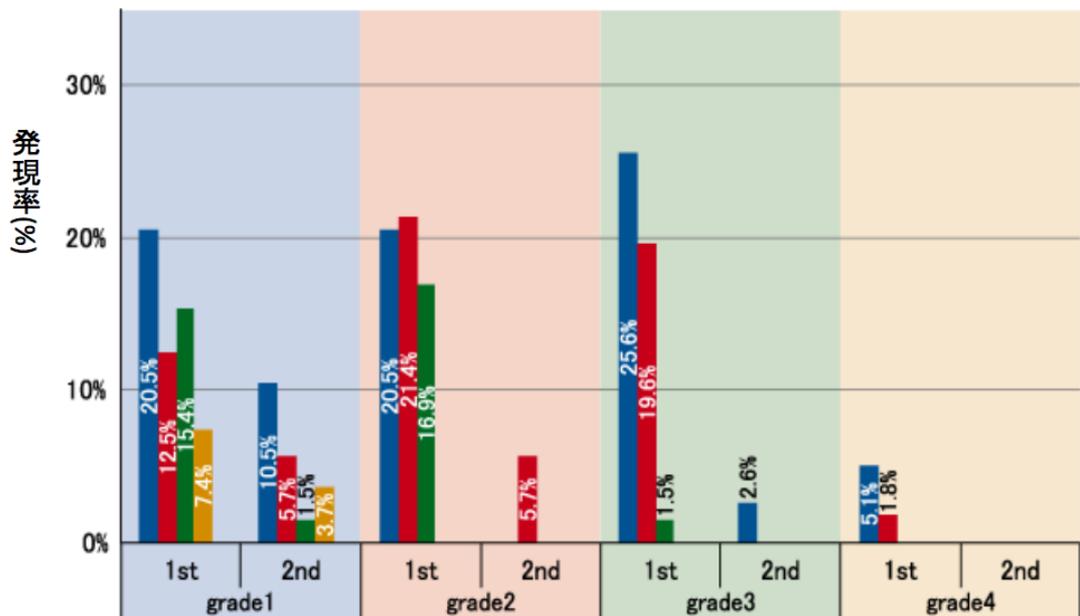
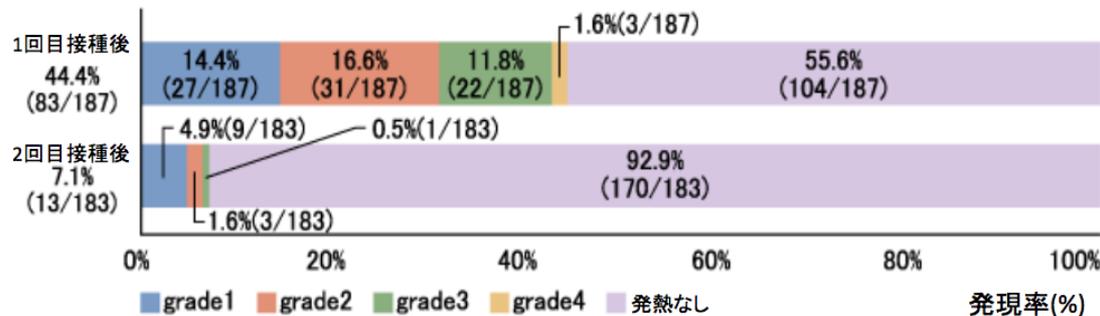
発熱の重症度分類

| | |
|--------|-------------------------|
| grade1 | 37.5°C以上38.0°C未満 |
| grade2 | 38.0°C以上39.0°C未満 |
| grade3 | 39.0°C以上の体温が 1日以下の持続 |
| grade4 | 39.0°C以上の体温が 2日以上持続 |

| | | | | | | | | |
|----------------|------------------|-----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|-----------------|----------------|
| 6か月以上 3歳未満 | 5.9% (2/34) | 20.6% (7/34) | 20.6% (7/34) | 5.9% (2/34) | 32.4% (11/34) | 0.0% (0/34) | 14.7% (5/34) | 0.0% (0/34) |
| 3歳以上 7歳未満 | 6.9% (4/58) | 8.8% (5/57) | 27.6% (16/58) | 3.5% (2/57) | 31.0% (18/58) | 0.0% (0/57) | 3.4% (2/58) | 0.0% (0/57) |
| 7歳以上 13歳未満 | 17.4% (12/69) | 6.0% (4/67) | 26.1% (18/69) | 0.0% (0/67) | 11.6% (8/69) | 0.0% (0/67) | 1.4% (1/69) | 0.0% (0/67) |
| 13歳以上 20歳未満 | 11.5% (3/26) | 0.0% (0/26) | 7.7% (2/26) | 0.0% (0/26) | 0.0% (0/26) | 0.0% (0/26) | 0.0% (0/26) | 0.0% (0/26) |

小児における 発熱(副反応) の発現頻度と 重症度

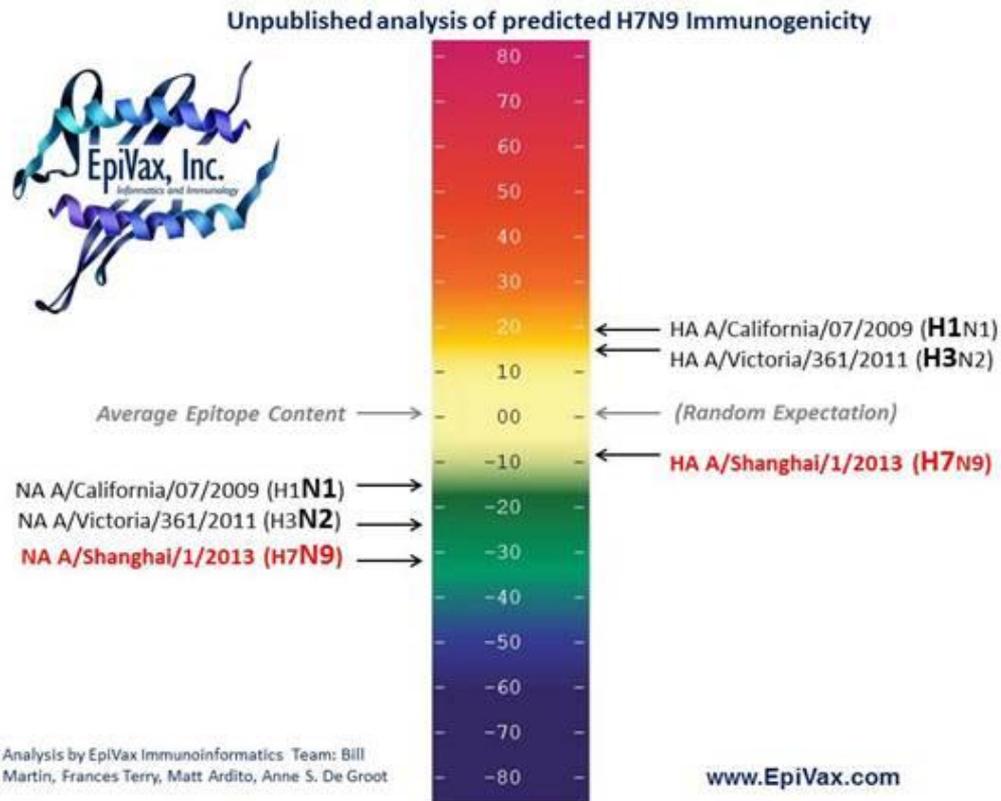
1回目39度以上の発熱頻度
 3歳未満 30.8%
 3-7歳 21.4%
 2回目39度以上の発熱
 3歳未満で2.6%



| | |
|--------|---------------------|
| grade1 | 37.5°C以上38.0°C未満 |
| grade2 | 38.0°C以上39.0°C未満 |
| grade3 | 39.0°C以上の体温が1日以下の持続 |
| grade4 | 39.0°C以上の体温が2日以上持続 |

| | | | | | | | | |
|-------------|---------------|--------------|---------------|-------------|---------------|-------------|-------------|-------------|
| 6か月以上 3歳未満 | 20.5% (8/39) | 10.5% (4/38) | 20.5% (8/39) | 0.0% (0/38) | 25.6% (10/39) | 2.6% (1/38) | 5.1% (2/39) | 0.0% (0/38) |
| 3歳以上 7歳未満 | 12.5% (7/56) | 5.7% (3/53) | 21.4% (12/56) | 5.7% (3/53) | 19.6% (11/56) | 0.0% (0/53) | 1.8% (1/56) | 0.0% (0/53) |
| 7歳以上 13歳未満 | 15.4% (10/65) | 1.5% (1/65) | 16.9% (11/65) | 0.0% (0/65) | 1.5% (1/65) | 0.0% (0/65) | 0.0% (0/65) | 0.0% (0/65) |
| 13歳以上 20歳未満 | 7.4% (2/27) | 3.7% (1/27) | 0.0% (0/27) | 0.0% (0/27) | 0.0% (0/27) | 0.0% (0/27) | 0.0% (0/27) | 0.0% (0/27) |

H7N9ウイルスの免疫原性



- HA (hemagglutinin) 蛋白には、他のインフルエンザウイルスと比較して、T細胞免疫エピトープ数（B細胞において高い親和性や高力価の抗体産生を誘導する）が異常に少ない。
- 抗体反応低下があるならば、以下の問題が考えられる。
 - ウイルス伝播がより早い可能性。
 - 有効なワクチン生産が困難な可能性。
 - 低価格の診断系（ELISAなど）の開発が難しい可能性。

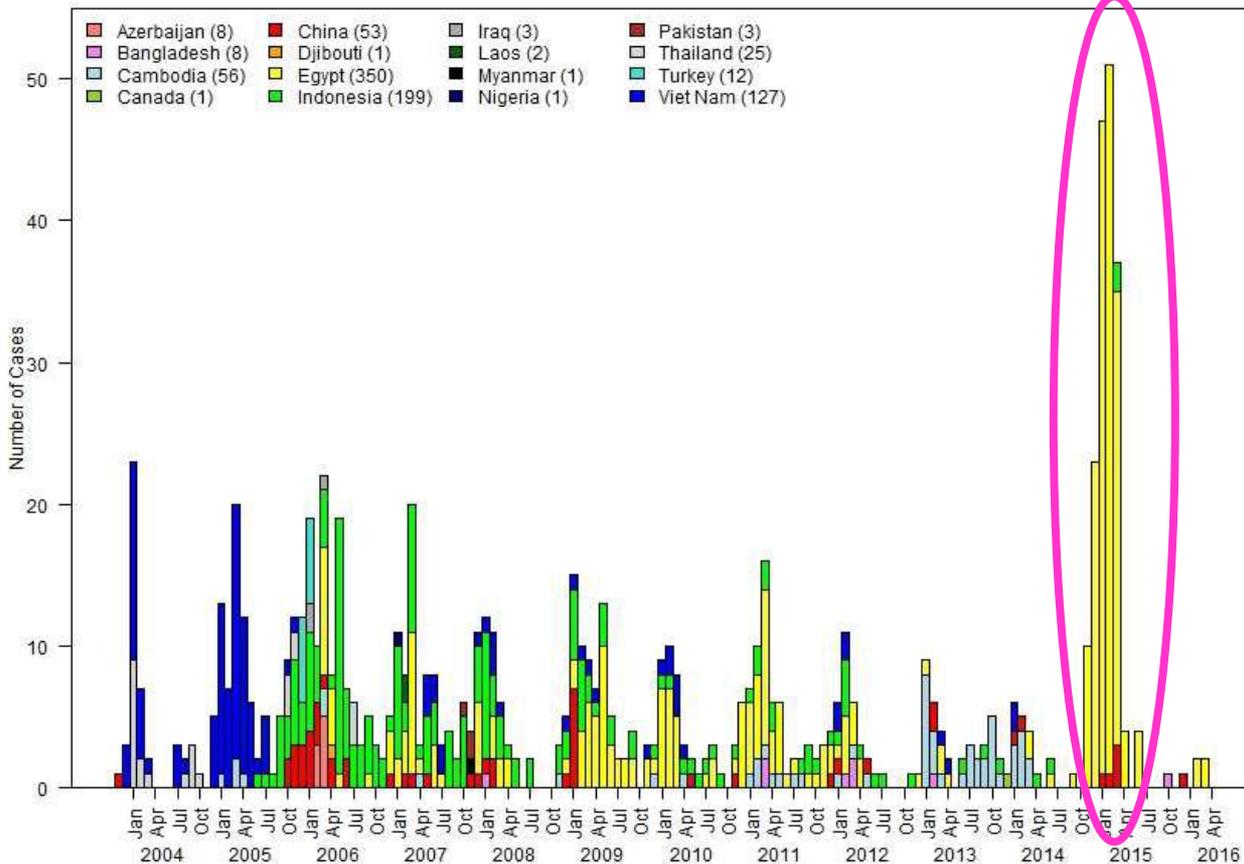
⇒ It has serious potential for rapid expansion on a global scale.

Pre-pandemic vaccine

- H5N1ワクチンは2回接種によって良好な防御抗体
- これによって、免疫記憶が付く (Priming)
 - Boosterによって、追加接種されたワクチン株への防御抗体は良好に産生
 - 接種する追加ワクチンの株によってはintra-subtypic cross-protection
- 重篤な副反応は見られていない
- 小児においては発熱率が高い (=プライミングできる)
- H7N9については更なる研究が必要
- 備蓄は今後どうしていくべきか

鳥インフルエンザA/H5N1の 人への感染発生状況 (2004 - 2016)

Figure 1: Epidemiological curve of avian influenza A(H5N1) cases in humans by week of onset, 2004-2016



<WHO リスクアセスメント
>

これまで850名の確定症例
(449名の死亡例を含む)が
確認されている。

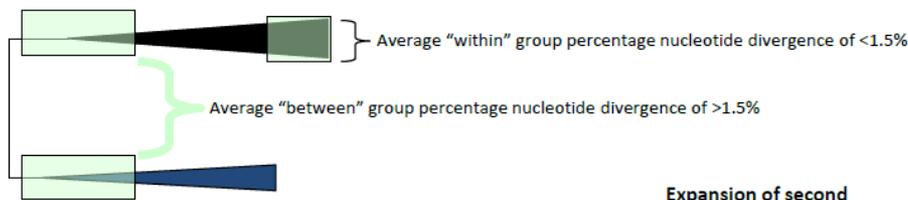
ほとんどの症例では、家禽と
の接触や家禽を扱う市場での
曝露歴が確認されている。

現在のところ持続的人-人感
染のリスクは低い。

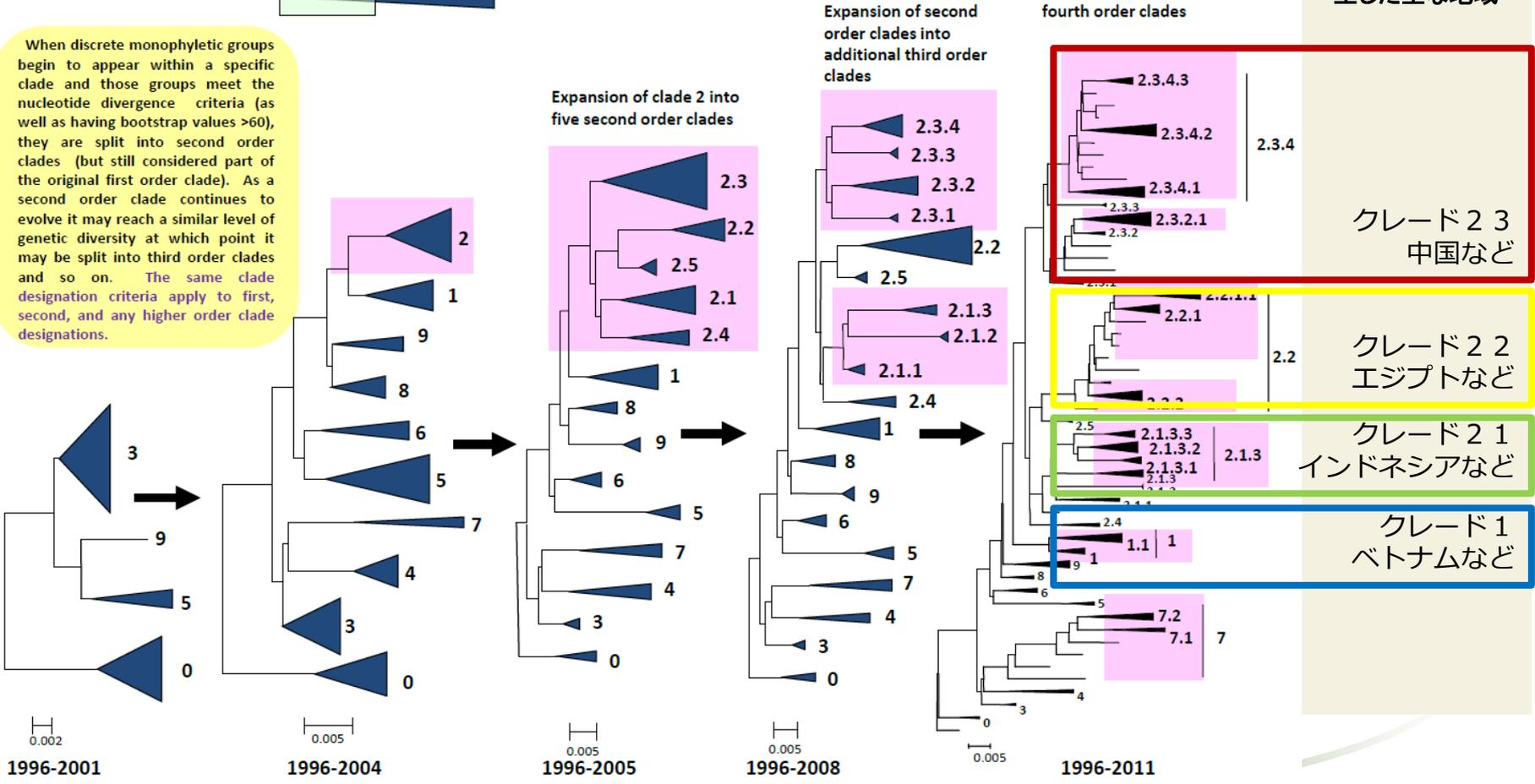
また、2014年以降、西アフ
リカにおいて家禽類における
アウトブレイクが続いている
が、人への感染は確認されて
いない。

鳥インフルエンザ(H5)亜型のHA遺伝子系統

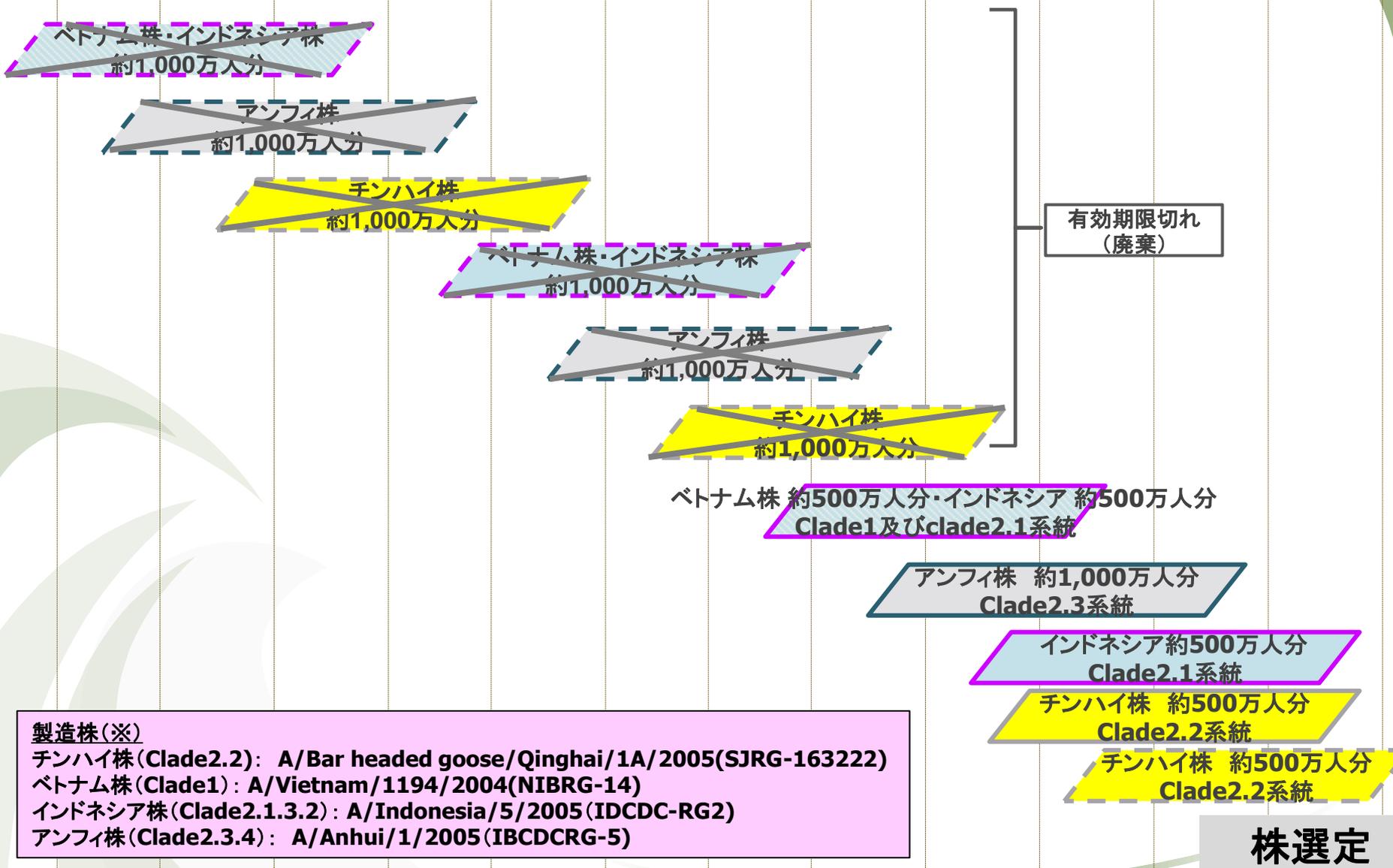
Evolution of the Asian H5 Hemagglutinin



When discrete monophyletic groups begin to appear within a specific clade and those groups meet the nucleotide divergence criteria (as well as having bootstrap values >60), they are split into second order clades (but still considered part of the original first order clade). As a second order clade continues to evolve it may reach a similar level of genetic diversity at which point it may be split into third order clades and so on. The same clade designation criteria apply to first, second, and any higher order clade designations.



H5N1プレパンデミックワクチン備蓄の状況



製造株(※)
 チンハイ株(Clade2.2): A/Bar headed goose/Qinghai/1A/2005(SJRG-163222)
 ベトナム株(Clade1): A/Vietnam/1194/2004(NIBRG-14)
 インドネシア株(Clade2.1.3.2): A/Indonesia/5/2005(IDCDC-RG2)
 アンフィ株(Clade2.3.4): A/Anhui/1/2005(IBCDCRG-5)

株選定 →

※臨床研究用としては、平成24年度年にエジプト株A/Egypt/3300-NAMRU3/2008(IDCDC-RG29)を製造株としたワクチンを一定量製造している。

インフルエンザワクチン

| | インフルエンザ HAワクチン | 沈降インフルエン ザワクチン | 細胞培養インフルエンザワクチン | | |
|--------------------|--|------------------------|--|---|-----------------------------------|
| 品目 | インフルエンザHA ワクチン | 沈降インフルエンザ ワクチンH5N1 | 細胞培養インフルエ ンザワクチン (H5N1、プロトタイプ) | 乳濁細胞培養インフ ルエンザHAワクチン (H5N1、プロトタイプ) | 沈降細胞培養インフ ルエンザワクチン (H5N1) |
| 製造販売業者 | 北里、化血研、阪 大微研会、デンカ 生研 | 北里、化血研、阪大 微研会、デンカ生研 | 武田薬品 | 化血研 | 北里 |
| 製造方法 | 鶏卵培養 | 鶏卵培養 | 細胞培養 | 細胞培養 | 細胞培養 |
| ワクチン形態 | 不活化スプリット | 不活化全粒子 | 不活化全粒子 | 不活化スプリット | 不活化全粒子 |
| アジュバント | なし | 水酸化アルミニウム | なし | AS03 | 水酸化アルミニウム |
| HA含有量 | 15 μ g/0.5ml | 15 μ g/0.5ml | 7.5 μ g/0.5ml | 3.75 μ g/0.5ml | 30 μ g/1ml、 60 μ g/1ml |
| バイアルの規格 | 1mlバイアル (2回分量を含有) 0.5mlシリンジ (1回分量を含有) | 10mlバイアル (18回分量を含有) | 1mlバイアル (2回分量を含有) ただし、最小包装単位は2 バイアル=4回分 | 抗原液(2.5ml)とア ジュバント(2.5ml)が1 包装 (抗原液とアジュバント を混合した5mlで10回分 量を含有) | 9 mlバイアル (9回分量を含有) |
| 成人1回あたり の接種量・方法 | 0.5ml 皮下注 | 0.5ml 皮下注または筋注 | 0.5ml 皮下注または筋注 | 0.5ml 筋注 | 1ml 筋注 |
| 使用期限 | 1年 | 3年(原液) | 3年(原液) | 3年(原液) | 1年(原液) |

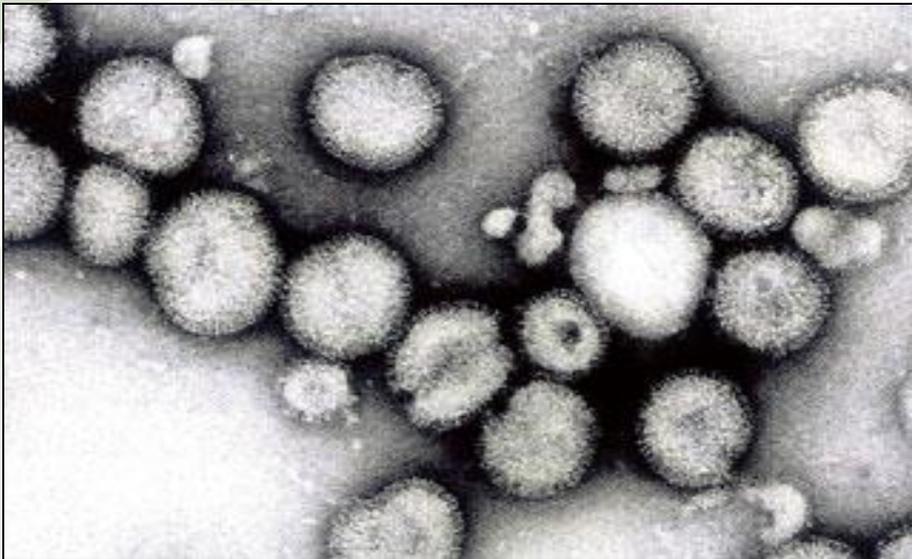
(平成28年5月20日現在)

(略語) 北里(北里第一三共ワクチン株式会社)、化血研(一般財団法人化学及血清療法研究所)、
阪大微研会(一般財団法人阪大微生物病研究会)、デンカ生研(デンカ生研株式会社)、武田薬品(武田薬品工業株式会社)

インフルエンザHA（不活化スプリット）ワクチン

ウイルス粒子をエーテルで処理することにより、脂質二重層膜のエンベロープは溶解し、ウイルスは分解され感染性を失い不活化されます。エーテル層には副反応に関係するといわれる脂質成分やウイルス膜蛋白（M）が移行し、水層には有効成分のHA（ヘムアグルチニン）やNA（ノイラミニターゼ）が残ります。

ウイルス粒子は表面にスパイク（HAやNA）が見られる球形粒子ですが、エーテル処理を行うと有効成分のHAやNAが凝集したロゼットを形成し、花びら様の形状となります。



インフルエンザウイルス



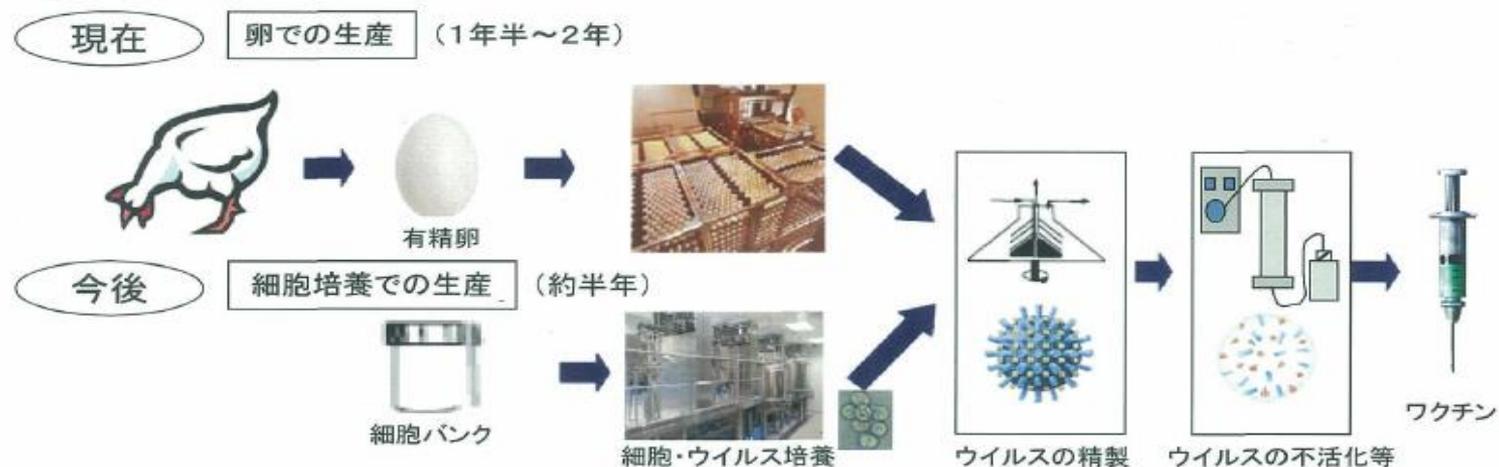
インフルエンザHAワクチン

新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備臨時特例 交付金」交付事業（第2次分）

<政府行動計画の記載>

・ 国は、新型インフルエンザ発生後、ワクチン製造用のウイルス株が決定されてから6か月以内に全国民分のパンデミックワクチンを製造することを目指し、細胞培養法など新しいワクチン製造法や、経鼻粘膜ワクチン等の投与方法等の研究・開発を促進するとともに、生産ラインの整備を推進する。また、これらのワクチン開発に合わせて、小児への接種用量についても検討を行う。

- ・ 細胞培養法を開発することにより、現在の鶏卵培養法では1年半～2年を要する全国民分のワクチン生産期間を約半年に短縮。
- ・ 平成25年度までに8,500万人分のワクチン製造設備を整備済み。平成30年度末までに全国民分の製造設備を整備することを目指す。
- ・ A社：製造販売承認取得（半年以内に4000万人分以上製造可能体制）
- ・ B社：製造販売承認取得（半年以内に2500万人分以上製造可能体制）
- ・ C社：製造販売承認取得（半年以内に2000万人分の製造可能体制）





Use of
Pandemic

Scientific Evidence

Use of Vaccines against Pandemic Influenza

Scientific Evidence Base Review

Prepared by the Immunisation Team. A draft of this paper was circulated to members of the Joint Committee on Vaccination and Immunisation Influenza (JCVI) sub-committee, officials at the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) and comments received incorporated into a revised draft. The Scientific Advisory Group on Pandemic Influenza (SPI) have reviewed and endorsed an updated version of this review. The review will be updated periodically to reflect any additions to the scientific literature that might alter any of its conclusions.

Public statement

Prepandemic influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostic

Expiry of the marketing authorisation in the European Union

The marketing authorisation for Prepandemic influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostic expired on 28 November 2015 following the decision of the marketing authorisation holder, Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l., not to apply for a renewal of the marketing authorisation. The vaccine contained haemagglutinin and neuraminidase of influenza virus H5N1 A/Vietnam/1194/2004.

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. (now named Seqirus) confirmed that it did not apply for renewal of the authorisation due to lack of demand for this product.

EMAにおける

Vaccines for pandemic influenza

- Pandemic Vaccine : 'mock-up' vaccines currently authorised in the EU.
 - (Daronrix)
 - Foclivia
 - Pandemic Influenza Vaccine (H5N1) (Split Virion, Inactivated, Adjuvanted) GlaxoSmithKline Biologicals
 - Pandemic Influenza Vaccine H5N1 Baxter
- Prepandemic vaccines authorised in the EU
 - Aflunov
 - (Prepandemic influenza vaccine (H5N1) Novartis Vaccines and Diagnostic)
 - (Prepandemic Influenza Vaccine (H5N1) (Split Virion, Inactivated, Adjuvanted) GlaxoSmithKline Biologicals)
 - Prepandrix

今後のパンデミックインフルエンザに対するワクチン戦略は
どのようにあるべきか？？？