
(PressRelease; July 29, 2009) CDC Advisors Make Recommendations for Use of Vaccine Against Novel H1N1

The Centers for Disease Control and Prevention's Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) met today to make recommendations for use of vaccine against novel influenza A (H1N1).

The committee met to develop recommendations on who should receive vaccine against novel influenza A (H1N1) when it becomes available, and to determine which groups of the population should be prioritized if the vaccine is initially available in extremely limited quantities.

The committee recommended the vaccination efforts focus on five key populations. Vaccination efforts are designed to help reduce the impact and spread of novel H1N1. The key populations include those who are at higher risk of disease or complications, those who are likely to come in contact with novel H1N1, and those who could infect young infants. When vaccine is first available, the committee recommended that programs and providers try to vaccinate:

- pregnant women,
- people who live with or care for children younger than 6 months of age,
- health care and emergency services personnel,
- persons between the ages of 6 months through 24 years of age, and
- people from ages 25 through 64 years who are at higher risk for novel H1N1 because of chronic health disorders or compromised immune systems.

The groups listed above total approximately 159 million people in the United States. The committee does not expect that there will be a shortage of novel H1N1 vaccine, but availability and demand can be unpredictable. There is some possibility that initially the vaccine will be available in limited quantities. In this setting, the committee recommended that the following groups receive the vaccine before others:

- pregnant women,
- people who live with or care for children younger than 6 months of age,
- health care and emergency services personnel with direct patient contact,
- children 6 months through 4 years of age, and
- children 5 through 18 years of age who have chronic medical conditions.

The committee recognized the need to assess supply and demand issues at the local level. The committee further recommended that once the demand for vaccine for these prioritized groups has been met at the local level, programs and providers should begin vaccinating everyone from ages 25 through 64 years. Current studies indicate the risk for infection among persons age 65 or older is less than the risk for younger age groups. Therefore, as vaccine supply and demand for vaccine among younger age groups is being met, programs and providers should offer vaccination to people over the age of 65.

The committee also stressed that people over the age of 65 receive the seasonal vaccine as soon as it is available. Even if novel H1N1 vaccine is initially only available in limited quantities, supply and availability will continue, so the committee stressed that programs and providers continue to vaccinate unimmunized patients and not keep vaccine in reserve for later administration of the second dose.

The novel H1N1 vaccine is not intended to replace the seasonal flu vaccine. It is intended to be used alongside seasonal flu vaccine to protect people. Seasonal flu and novel H1N1 vaccines may be administered on the same day.

(出典)

- 1) Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S et al. Pandemic potential of a strain of influenza A(H1N1): early findings. Science Express, 11 May 2009, doi 10.1126/science.1176062.
- 2) Hiroshi Nishiura, et al . Estimating the reproduction number of the novel influenza A virus (H1N1) in a Southern Hemisphere setting: preliminary estimate in New Zealand. Journal of the New Zealand Medical Association, 24-July-2009, Vol 122 No 1299
- 3) Nishiura H, Castillo-Chavez C, Safan M, Chowell G. Transmission potential of the new influenza A (H1N1) virus and its age specificity in Japan. Euro Surveill 2009; 14(22)
- 4) Chowell G, Miller MA, Viboud C. Seasonal influenza in the United States, France, and Australia: transmission and prospects for control. Epidemiol Infect 2008;136:852–64.5)
- 5) Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 4. WHO
http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_situation_20090724/en/index.html
- 6) Weekly epidemiological record 24 JULY 2009, 84th YEAR No. 30, 2009, 84, 301–308
<http://www.who.int/wer>
- 7) Wilson N, Baker MG. The emerging influenza pandemic: estimating the case fatality ratio. Eurosurveillance 14(26) 2 July 2009.
<http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V14N26/art19255.pdf>
- 8) World Health Organization. Human infection with new influenza A (H1N1) virus: Mexico, update, March-May 2009. 5 June 2009
<http://www.who.int/wer/2009/wer8423.pdf>
- 9) Morbidity and Mortality Weekly Report Dispatch, July 2009, 58:1–4
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0710a1.htm>
- 10) C V Munayco et al. EPIDEMIOLOGICAL AND TRANSMISSIBILITY ANALYSIS OF INFLUENZA A(H1N1)V IN A SOUTHERN HEMISPHERE SETTING: PERU , Eurosurveillance, Volume 14, Issue 32, 13 August 2009
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19299>
- 11) U C de Silva et al. A PRELIMINARY ANALYSIS OF THE EPIDEMIOLOGY OF INFLUENZA A(H1N1)V VIRUS INFECTION IN THAILAND FROM EARLY OUTBREAK DATA, JUNE-JULY 2009 . Eurosurveillance, Volume 14, Issue 31, 06 August 2009
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19292>

インフルエンザワクチン

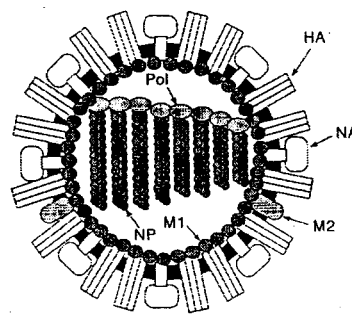
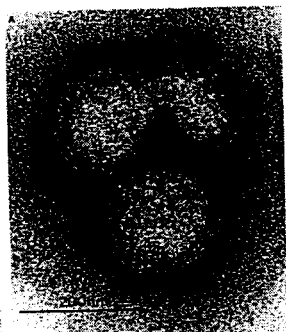
季節性インフルエンザと 新型インフルエンザ

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

1

現行の季節性インフルエンザワクチンとは？

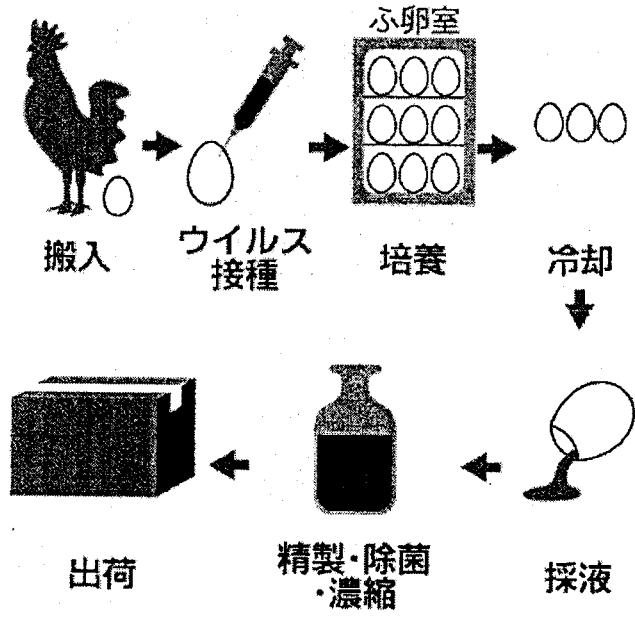
- 発育鶏卵で増殖し、精製したウイルス粒子からウイルス膜の成分を取り除き感染する能力をなくしたもの
(スプリットワクチン、HAワクチン)



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

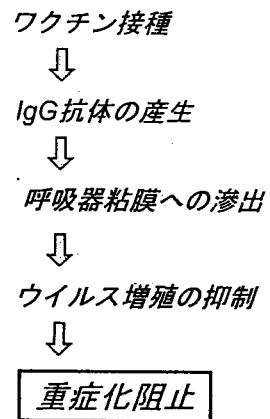
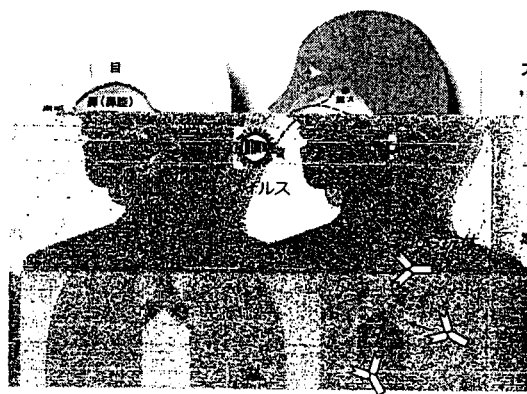
2

現行インフルエンザワクチンの製造方法



3

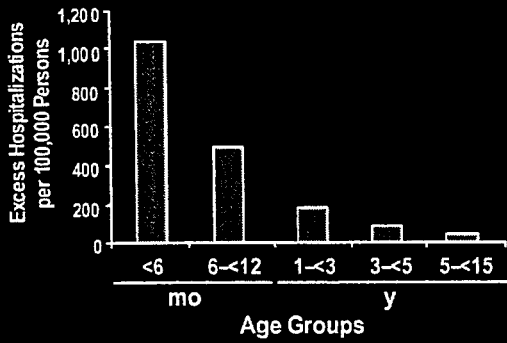
現行のインフルエンザワクチンの作用機序



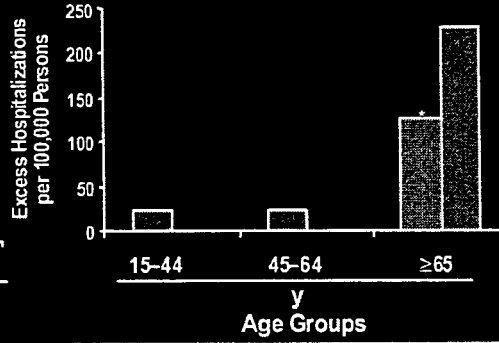
4

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

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



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

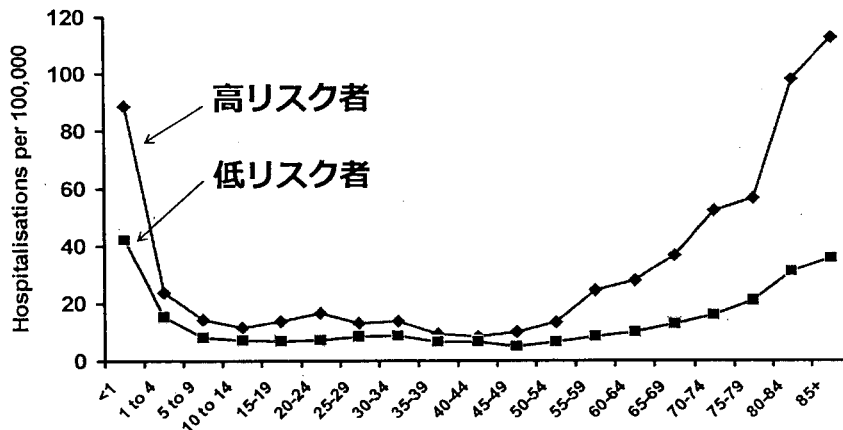


Neuzil K et al. NEJM 2000;342:225-231
MMWR Recomm Rep 2003; 52(RR-8):1-34

CDC

5

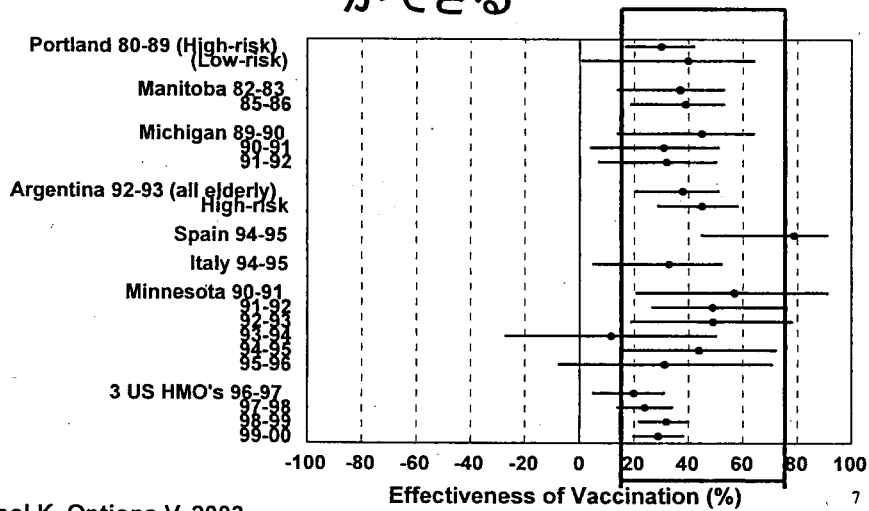
季節性インフルエンザにおける
入院の年齢別の割合



6カ月未満の乳児と65歳以上の
高齢者に多い

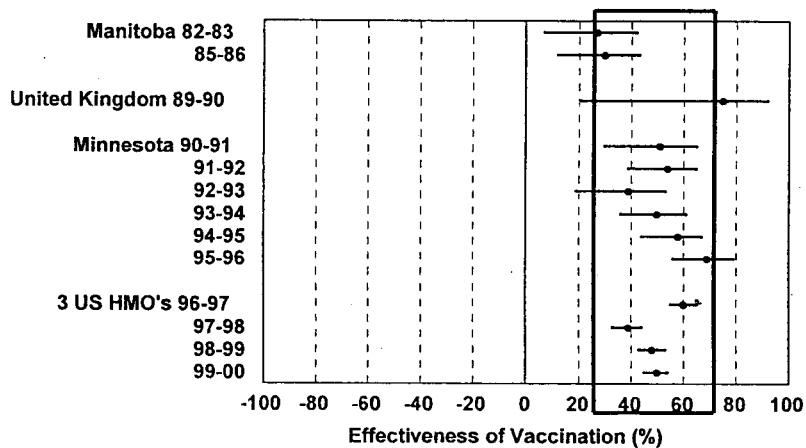
6

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



Nichol K. Options V. 2003

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



Nichol K. Options V; 2003

8

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！

10
MMWR 2007 Vol. 56

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）

11

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(?)

12

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)

	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

インフルエンザ ワクチンの 副反応

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

16

• **For seasonal influenza vaccines; (EMEA)**

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 (EMEA)

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

17

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。

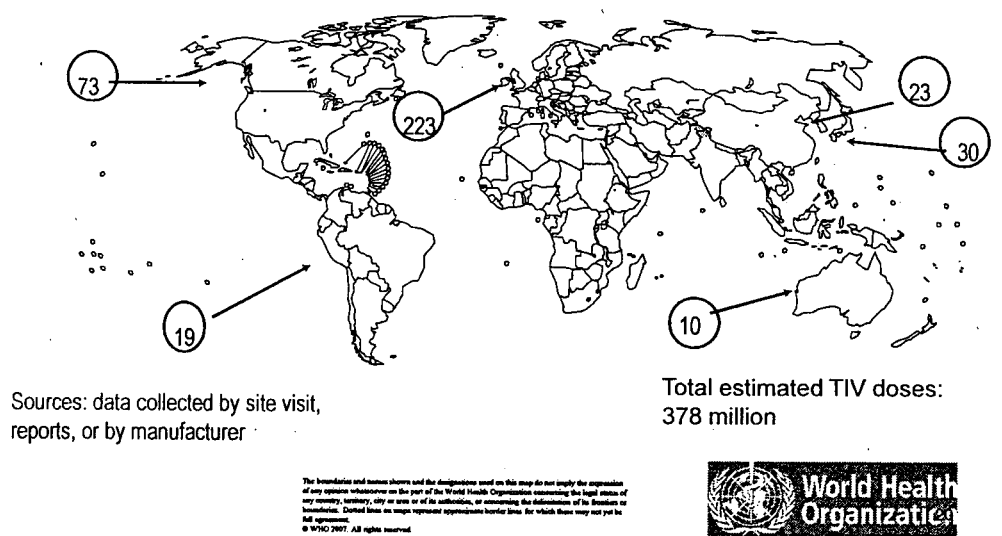
18

新型インフルエンザに対する ワクチン政策の考え方

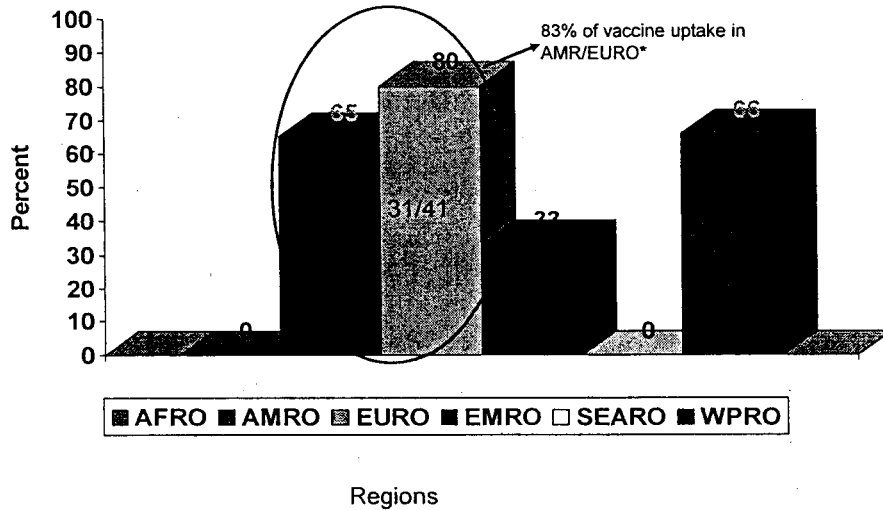
- ワクチン接種をしない場合には、健康被害の危険が高い
- 有効性は100%ではない
- 予知できない副作用が出現する可能性
- 供給量の限界から、ワクチン接種優先順位を決めておく必要
- 有効性が十分に確認されたワクチンを少数者に接種するよりも、有効性が多少不十分なワクチンでも多数に接種した方が、社会全体での流行と健康被害に対する抑制効果は高い。
- 緊急時においては、早急にワクチン接種を行う必要があるため、十分な有効性と安全性を確認するために時間を割くことは不可能である。従って、ワクチン接種による健康被害は、ある程度許容せざるを得ない。
- これらに関して、事前に国民に対して十分に説明し、理解を得ておく必要がある。

19

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

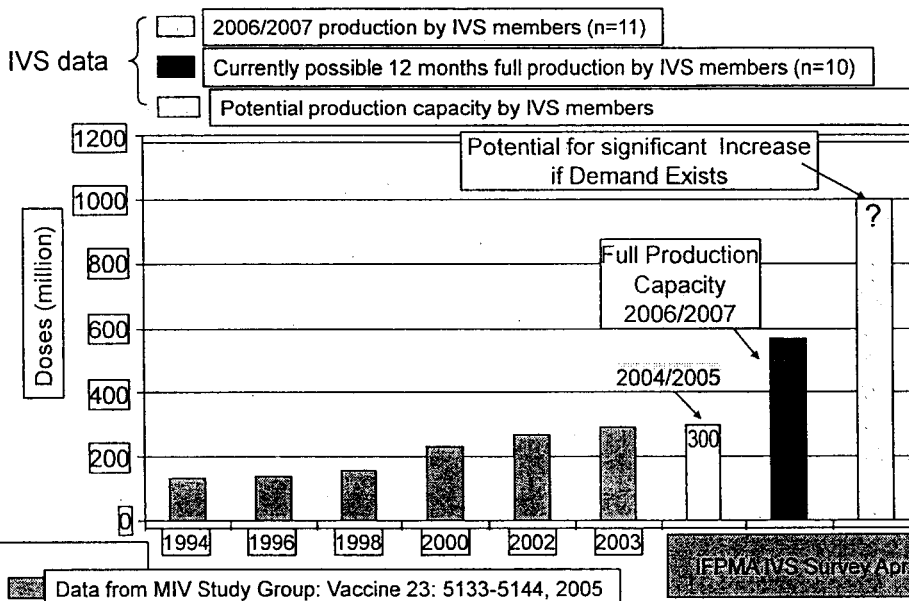


Percent of Member States, countries and territories by Region that answered 'Yes', to using a seasonal influenza vaccine*



* Data for 2005, WHO Survey 2007

Progress in expanding production capacity
trivalent inactivated vaccines-TIV



Data from MIV Study Group: Vaccine 23: 5133-5144, 2005

IPMA IVS Survey Apr. 2007

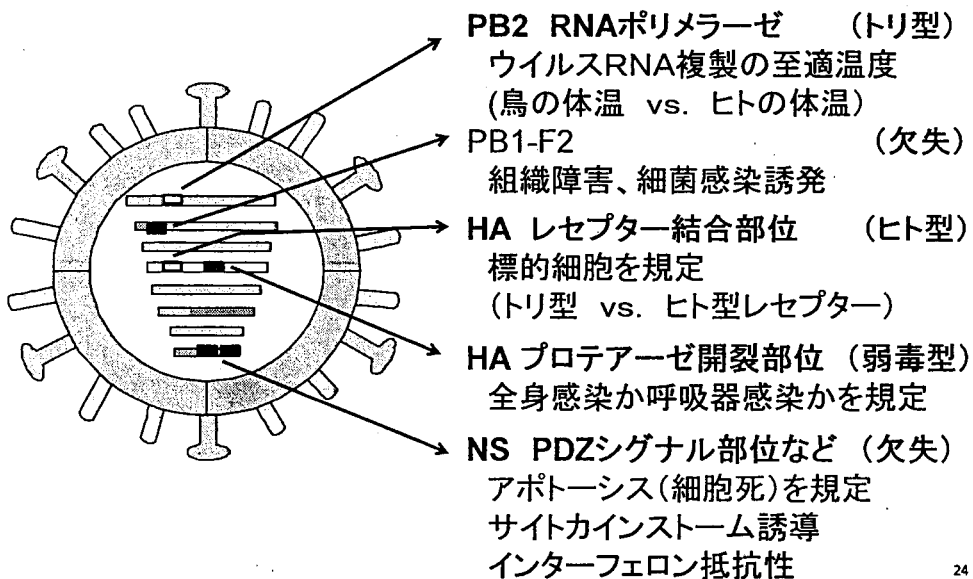
新型H1N1インフルエンザウイルスの特徴

- 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。

23

(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



24

- 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

25

新型H1N1インフルエンザウイルスの特徴

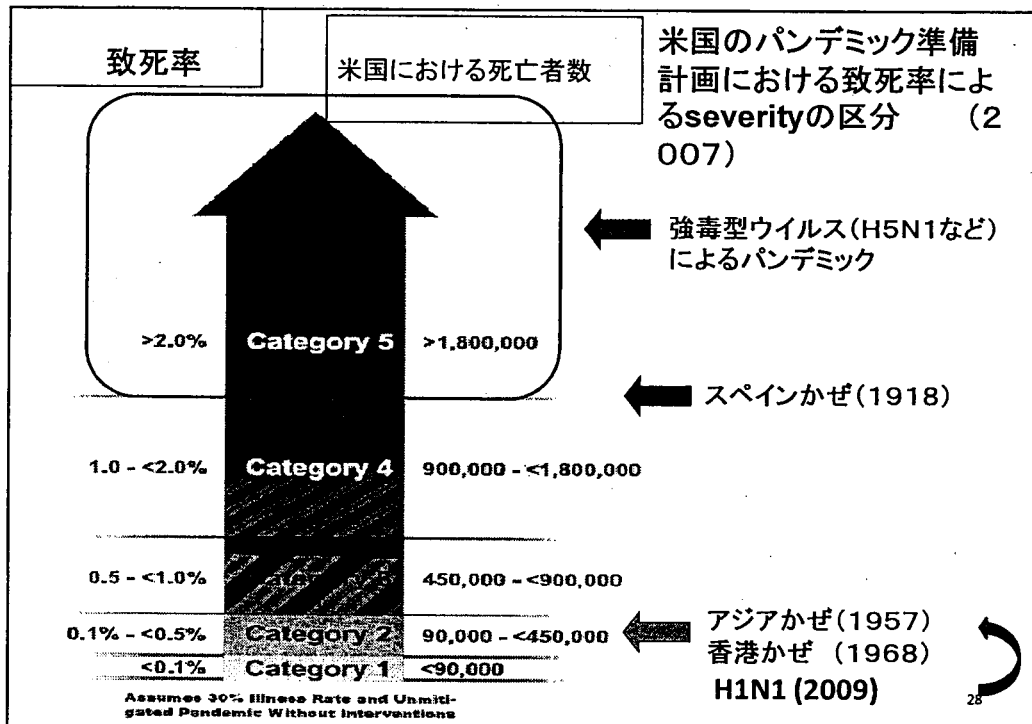
- 抗インフルエンザ薬のタミフル、リレンザに感受性。
早期治療は有効。
タミフル耐性ウイルスの出現
(デンマーク、大阪、山口、徳島、岩手、香港、カナダ)
- アマンタジンには耐性。
- ヒトH1N1亜型ウイルス(ソ連型)とは抗原性が大きく異なる(交差免疫はほとんどない)。
- 現在の季節性ワクチンは有効ではない。
- 季節性インフルエンザよりも伝播力は強い。

26

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らない(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かに大。
- 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。

27



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。

29

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

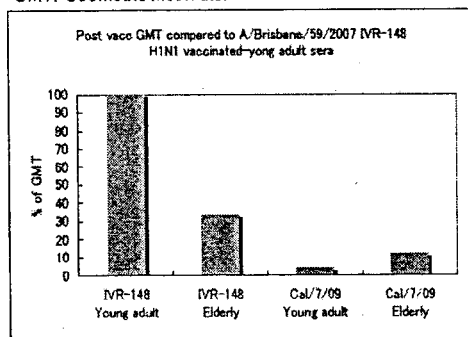
Trial	No. of Sera	Virus	NT* ≥ 40 (%)		4-fold rise (%)	GMT**	
			Pre-vacc	Post-vacc		Pre-vacc	Post-vacc
Young adult	28	Brisbane/59/2007 (H1N1)	64.3	100.0	46.4	53.8	169.1
		California/07/2009 (H1N1)v	3.6	0.0	3.6	6.9	7.6
Elderly	30	Brisbane/59/2007 (H1N1)	30.0	66.7	43.3	15.2	56.6
		California/07/2009 (H1N1)v	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。

30

Antigens	Ferret antisera to reference H1N1 viruses (titres)				
	A/swine/ Iowa/30	A/Illinois/ 4/2009	A/Cal/ 4/2009	A/Cal/ 7/2009	A/Brisbane/ 59/200
A/swine/Iowa/30	320	5	5	5	<10
A/Illinois/09/2007	160	5120	2560	5120	<10
A/California/04/2009	20	1280	1280	1280	<10
A/California/07/2009	80	1280	1280	1280	<10
A/Brisbane/59/2007	20	ND	<40	<40	160
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

31

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)

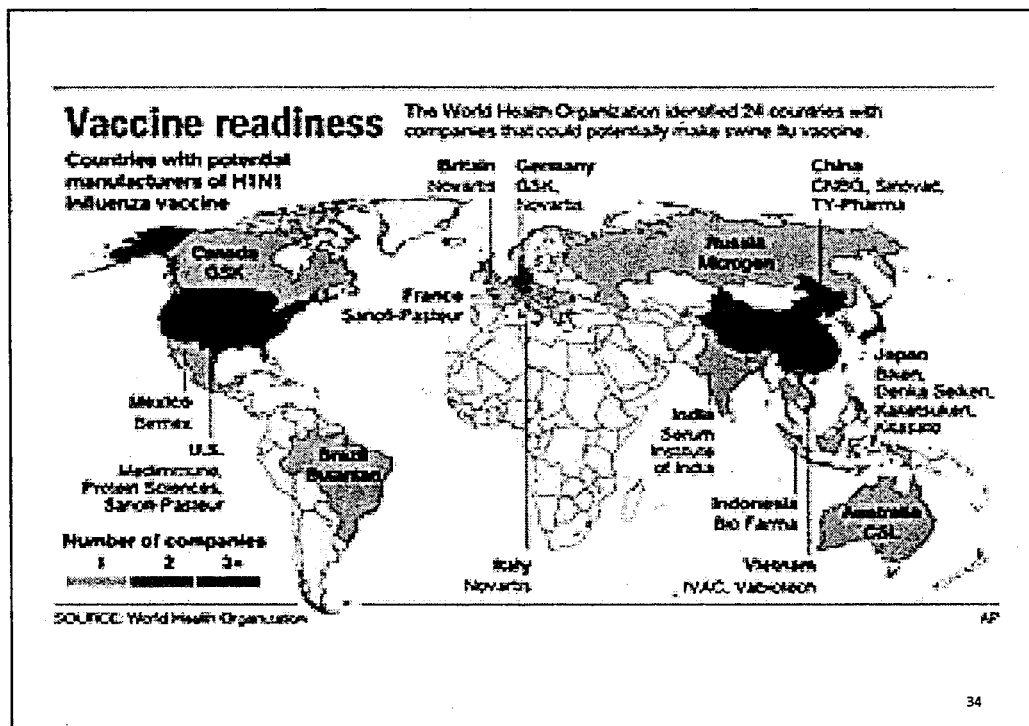
CDCRG-15(A/Texas/05/2009 RG)

32

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)

33



34

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。

35

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。

36