

●原 著

成人における4価インフルエンザ不活化スプリットワクチンの 免疫原性と安全性の検討

渡邊 直昭^a 大島 信治^a 永井 英明^a 加藤 貴史^a 齋藤美奈子^a
五十嵐彩夏^b 鈴木 真穂^b 川島 正裕^a 浅里 功^b 松井 弘稔^a

要旨：2015/2016年シーズンより4価インフルエンザワクチンに切り替わった。新たなワクチンの導入に際し、その免疫原性と安全性について前向きに検討した。結果は4価ワクチンに含まれる4種の株のうち、A/H3N2抗原は欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）の定める3つの評価基準をすべて満たしたものの、A/H1N1pdm09は抗体保有率のみを満たし、B型株は山形系統、ビクトリア系統ともに基準を満たさなかった。一方で重篤な副反応はみられず、安全性は確認された。

キーワード：4価インフルエンザワクチン、免疫原性、安全性

Quadrivalent influenza vaccine, Immunogenicity, Safety

緒 言

わが国における季節性インフルエンザワクチンは、これまでA型2株（H1N1，H3N2）、B型1株の3種類が含まれる3価ワクチン（trivalent influenza vaccine：TIV）が用いられ、そのうちB型株は山形系統あるいはビクトリア系統のどちらか一方を選定していた。季節性インフルエンザワクチン株の選定は、世界保健機関（WHO）が前年のinfluenza disease data surveillanceを基に決定し、国内においては、それらWHOにより出される北半球向けの推奨株を参考にしながら、直近の国内外の流行状況、国内分離ウイルスの抗原性や遺伝子解析、感染症流行予測事業による住民の抗体保有状況、増殖性を基に、国立感染症研究所で検討され厚生労働省で決定・通知される。

特にB型ワクチン株は、山形系統とビクトリア系統で大きく抗原性が異なり、予測が外れるとワクチンの効果は期待できず、また近年では両系統の混合流行が続いている¹⁾。このような状況から、WHOは2013年シーズンからA型2株に加えてB型2系統のワクチン株を含む4価ワクチン（quadrivalent influenza vaccine：QIV）を推奨

し²⁾、わが国においても2015/2016年シーズンよりQIVとなった。

QIVの導入シーズンにあたり、その免疫原性と安全性について評価を行うことは重要であり、今回検討した。

研究対象，方法

1. 対 象

国立病院機構東京病院において、2015年11月1～3日の間に2015/2016年シーズンのQIVを接種した20歳以上の健康上の問題のない成人職員のうち、以下の除外基準に当てはまらず、本研究への同意が得られた人を対象とした。本研究は2015年10月に東京病院倫理審査委員会で承認された。

除外基準は、

- (1) 放射線、免疫抑制剤等で治療中の者または接種後間もなくそのような治療を受ける者
- (2) 明らかな発熱を呈している者
- (3) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (4) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- (5) 同シーズン中にインフルエンザに罹患あるいはインフルエンザワクチン接種をすでに行っている者
- (6) 上述の(1)～(5)に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にあると判断した者

である。

2. ワクチン

使用したワクチンは、一般財団法人阪大微生物病研究会で製造された不活化スプリットワクチンである。含有

連絡先：渡邊 直昭

〒204-8585 東京都清瀬市竹丘3-1-1

^a 国立病院機構東京病院呼吸器センター

^b 国立病院機構東京病院臨床検査部

(E-mail: leprintemps0402@yahoo.co.jp)

(Received 22 May 2017/Accepted 9 Apr 2018)

されるワクチン株は A/California/7/2009 (H1N1) pdm09, A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2), B/Phuket/3073/2013 (山形系統), B/Texas/2/2013 (ビクトリア系統) の4種類であり, 各株のヘマグルチニン (hemagglutinin: HA) 含有量は, 1回接種量0.5mLあたり各株15 μ gである.

3. プロトコール

上述のワクチン0.5mLを上腕外側に皮下投与で接種を施行した. 接種当日からワクチン接種後14日以内に発現したすべての有害事象を記録した.

ワクチン接種前と, 接種後28 \pm 2日に採血を施行し, QIVに含まれる4種のウイルス抗原に対する血清抗体価を赤血球凝集抑制法 (hemagglutination inhibition tests: HI法) で測定した. HI抗体価の測定はWHOのManual on Animal Influenza Diagnosis and Surveillanceに則った標準的な方法で実施した³⁾.

4. 血清HI抗体価測定

血清抗体価の測定は, HI法を用い, 株式会社エスアールエルに測定依頼をした. A/H1N1pdm09, B/山形系統, B/ビクトリア系統の測定にはニワトリの赤血球を, A/H3N2の測定には七面鳥の赤血球を用いた.

インフルエンザワクチンの免疫原性の評価には, 欧州医薬品庁 (European Medicines Agency: EMA) の定める以下の基準 (18~60歳の基準) を用いた. 3つの基準のうち, 1つ以上を満たせばHI法による抗体価の評価基準に適合したワクチンと判断される.

(1) 抗体陽転率 (seroconversion rate: SCR)

「ワクチン接種前の血清抗体価が10未満でワクチン接種後の抗体価が40以上」または「ワクチン接種前の血清抗体価が10以上でワクチン接種後の血清抗体価が接種前の4倍以上」のいずれかに該当する被験者の割合が40%を超える.

(2) 抗体保有率 (seroprotection rate: SPR)

ワクチン接種後の抗体価が40以上の被験者の割合が70%を超える.

(3) 幾何平均抗体価変化率 (geometric mean titer ratio: GMR)

ワクチン接種後の幾何平均抗体価をワクチン接種前の幾何平均抗体価で除して求めた比率が2.5倍を超える.

なお, 抗体価下限は10とし, 10未満の抗体価は5として計算した.

5. 安全性

ワクチン接種当日 (接種後8時間後) から接種後6日まで毎日2回 (基本的には朝, 夕) に体温, 注射局所反応, 全身の症状の記録に加え, その後はワクチン接種後14日以内に発現したすべての有害事象を記録した.

副反応の程度として, 発赤・腫脹はGrade 1: \leq 50mm,

表1 被験者内訳

性別・年齢	人数 N=78
性別	
男性, n (%)	27 (34.6)
女性, n (%)	51 (65.4)
年齢	
平均, 歳 (範囲)	37.8 (23~60)
20~40歳, n (%)	51 (65.4)
41~60歳, n (%)	27 (34.6)

Grade 2: $>$ 50mm, \leq 100mm, Grade 3: $>$ 100mm, 発熱はGrade 1: \geq 38.0 $^{\circ}$ C, \leq 38.4 $^{\circ}$ C, Grade 2: \geq 38.5 $^{\circ}$ C, \leq 38.9 $^{\circ}$ C, Grade 3: \geq 39.0 $^{\circ}$ C, それ以外はGrade 1: 日常活動に影響が出ないもの, Grade 2: 軽度日常活動に影響が出るもの, Grade 3: 日常生活が高度に制限されるもの, とした.

副反応と抗体価との関係を見るために, 副反応のうち, Grade 2あるいはGrade 3を呈した被験者と, 副反応を生じなかった被験者間で, 接種前抗体価およびGMRについてMann-Whitney U testを用いて比較検討した.

成 績

78人が対象となった. すべてが離脱することなく研究を完遂した. 被験者の平均年齢は37.8歳 (23~60歳) で男性/女性は27/51例であった (表1).

1. 免疫原性

ワクチン株と抗体価の関連を表2にまとめた. 4種類のワクチン株に対するSCR, SPR, GMRは, それぞれA/H1N1pdm09: 7.7%, 80.8%, 1.4倍, A/H3N2: 76.9%, 98.7%, 6.6倍, B/山形系統: 2.6%, 67.9%, 1.4倍, B/ビクトリア系統: 3.9%, 29.5%, 1.3倍であった. A/H1N1pdm09はEMA基準のうちのSPRの項目のみを満たし, A/H3N2はすべてを満たした. 一方で, B型は山形系統, ビクトリア系統ともにEMA基準を満たさなかった.

2. 安全性

ワクチン接種後の副反応を表3, 図1に示した. 最も多い有害事象は発赤・腫脹で63人 (80.8%), 次に多いのが疼痛で57人 (73.1%), それ以後は倦怠感13人 (16.7%), 掻痒10人 (12.8%), 筋肉痛4人 (5.1%), 頭痛3人 (3.8%), 関節痛3人 (3.8%), 発熱1人 (1.3%), 嘔気1人 (1.3%) の順に多かった. 発赤・腫脹, 疼痛を訴える人数は接種翌朝が最も多く, またGrade 3を呈したのは, 発赤・腫脹の7人のみであった. いずれの副反応も1週間以内にほぼ消失し, 重篤な有害事象は認めなかった.

また「発赤・腫脹」と「疼痛」のうち, Grade 2, Grade 3をきたした被験者と, 副反応をきたさなかった被験者間で, 接種前抗体価, GMRに有意な相関はみられなかった.

表2 4価インフルエンザワクチンの免疫原性

項目	EMA基準	A/H1N1	A/H3N2	B/Phuket (Yamagata)	B/Texas (Victoria)
抗体陽転率 (SCR)*	>40%	7.7 (1.8~13.6)	76.9 (67.6~86.3)	2.6 (0.9~6.1)	3.9 (0.4~8.1)
抗体保有率 (SPR)** (ワクチン接種前SPR)	>70%	80.8 (72.0~89.5) 62.8 (52.0~73.5)	98.7 (96.2~100.0) 55.1 (44.1~66.2)	67.9 (57.6~81.6) 56.4 (45.4~67.4)	29.5 (19.4~39.6) 12.8 (5.4~20.2)
幾何平均抗体価変化率 (GMR)***	>2.5	1.4 (1.2~1.6)	6.6 (5.0~8.6)	1.4 (1.2~1.5)	1.3 (1.2~1.4)

() 内の数値は95% CI (confidence interval).

EMA (European Medicines Agency) 基準の1項目以上を満たすと免疫原性ありと判断される。

* : 「ワクチン接種前の血清抗体価が10未満でワクチン接種後の抗体価が40以上」または「ワクチン接種前の血清抗体価が10以上でワクチン接種後の血清抗体価が接種前の4倍以上」のいずれかに該当する被験者の割合。

** : ワクチン接種後の抗体価が40以上の被験者の割合。

*** : ワクチン接種後の幾何平均抗体価をワクチン接種前の幾何平均抗体価で除して求めた比率。

SCR : seroconversion rate, SPR : seroprotection rate, GMR : geometric mean titer ratio.

表3 4価インフルエンザワクチン接種後の副反応

	数 (人)	比率 (%)	95% CI
発赤・腫脹	63	80.8	72.0~89.5
疼痛	57	73.1	63.2~82.9
倦怠感	13	16.7	8.4~24.9
掻痒	10	12.8	5.4~20.2
筋肉痛	4	5.1	0.2~10.0
頭痛	3	3.8	0.0~8.1
関節痛	3	3.8	0.0~8.1
発熱	1	1.3	0.0~3.8
嘔気	1	1.3	0.0~3.8

考 察

わが国において2000/2001年シーズンから2010/2011年シーズンまでの間、B型インフルエンザワクチンのワクチン株と流行株のミスマッチが5回確認され、2011/2012年シーズンから2014/2015年シーズンの間には、山形系統とビクトリア系統の混合流行が確認された¹⁾。B型インフルエンザのうち、山形系統とビクトリア系統の流行には規則性がなく、A型の亜型の流行予測同様、どちらの系統が流行するか事前に予測することは困難である⁴⁾。

特にB型インフルエンザは、小児や若年者では脳炎や筋炎などが多いとされ、また死亡率においても、インフルエンザ全体のうち約20~50%を占めるとされる⁵⁾。さらにA型に比べオセルタミビル (oseltamivir) の効果が弱いとの報告もある⁵⁾。

これらの状況を受け、わが国でもこれまで生物学的製剤基準で制限のあったワクチンの総蛋白量の上限を上げ、QIVの製造が可能となり、2015/2016年のシーズンからQIVの投与が開始された。

海外の複数のQIVの第Ⅲ相試験をみると、QIVに含まれる4種すべてのワクチン株のSCR, SPR, GMRが、

EMA基準をすべて満たし、非常に免疫原性の高いワクチンであることがわかる^{6)~10)}。一方で、本研究では、EMAの基準を満たしたワクチン株はA/H1N1pdm09およびA/H3N2のみであった。そのうちA/H1N1pdm09は、SPR 80.8%とEMA基準を満たしたものの、抗体価の上昇を示すSCRは7.7%と低値であった。またB型株では、山形系統およびビクトリア系統ともにEMA基準を満たさず、抗体価の上昇も著しく低いものであった。本試験では保存血清による抗体価の再測定を試行したが、初回とほぼ同様の結果であったことから再現性は確認できた。

抗体価の上昇が不良であった原因の可能性の一つとして接種経路が考えられる。日本では皮下注射が一般的な接種経路であるのに対し、海外のQIV投与試験では、ほとんどが皮内あるいは筋肉内からの投与であった^{6)~10)}。特に皮内にはLangerhans細胞など樹状細胞が多く存在するため、効率よく抗原が取り込まれて所属リンパ節に運ばれ、CD4, CD8細胞に抗原提示をすることで、細胞性免疫、液性免疫の両方を活性化できると報告されている¹¹⁾¹²⁾。筋肉内投与に関しては、Marraらの報告したmeta-analysisでは、18歳以上の成人における季節性インフルエンザワクチンの接種経路として、皮内投与に比べ免疫応答に差はないとしている¹³⁾。

一方皮下投与に関する文献はほとんどないものの、Ian F. Cookらが、筋肉内投与と比較したランダム化試験で、皮下投与の免疫応答の有意な劣性を示している¹⁴⁾。

以上から抗体価の上昇が乏しい原因の一つとして、接種経路の関与の可能性が考えられた。

しかしながら、日本のTsurudomeらによる第Ⅱ相試験では、本研究と同様に接種経路が同じ皮下注射であるにもかかわらず、4価すべてに非常に高い免疫原性を示していた¹⁵⁾。本研究での結果と大きく異なった原因として

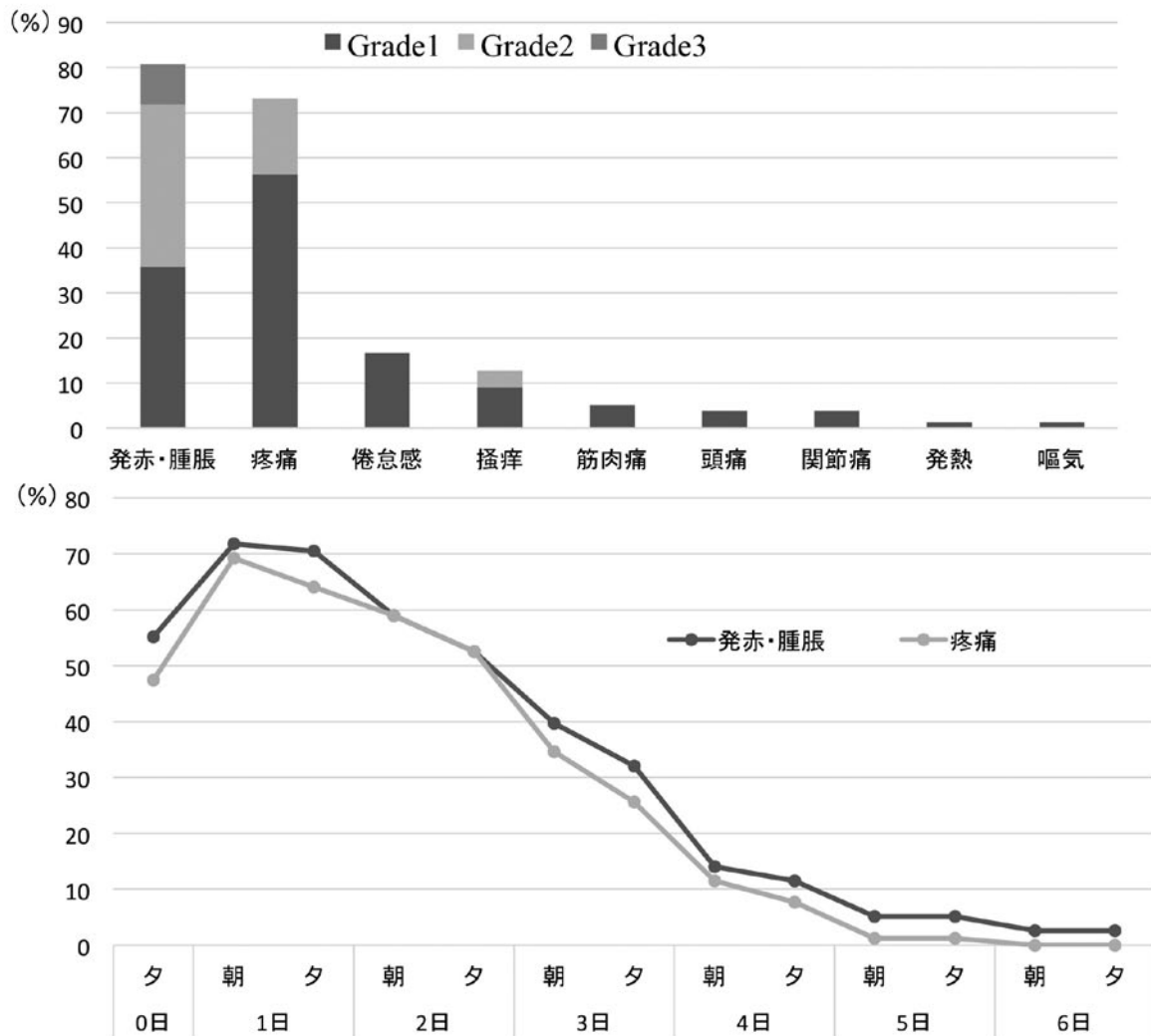


図1 副反応の出現率と経時的変化. 副反応の程度として, 発赤・腫脹はGrade 1: ≤ 50 mm, Grade 2: > 50 mm, ≤ 100 mm, Grade 3: > 100 mm, 発熱はGrade 1: $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$, $\leq 38.4^{\circ}\text{C}$, Grade 2: $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$, $\leq 38.9^{\circ}\text{C}$, Grade 3: $\geq 39.0^{\circ}\text{C}$, それ以外はGrade 1: 日常活動に影響が出ないもの, Grade 2: 軽度日常活動に影響が出るもの, Grade 3: 日常生活が高度に制限されるもの, と定義した.

は, ワクチンの抗原株の違い, 製造過程の問題, HI抗体価の測定過程における問題などが考えられた.

抗原株について比較してみると, TsurudomeらはA/California/7/2009 (H1N1) pdm09, A/Texas/50/2012 (H3N2), B/Massachusetts/2/2012 (山形系統), B/Brisbane/60/2013 (ビクトリア系統) の株を使用しており, 本研究で使用した上述の抗原株と相違がみられる. 抗原株が異なれば, 抗体価の上昇に差異が生じることが予想される. しかしながら, 少なくともA/California/7/2009 (H1N1) pdm09は同一の抗原株であり, 抗原株の相違のみでは抗体価上昇不良の説明はつかないものとする.

製造過程で生じ得る問題としては, 製造会社や製造ロットによる差が予想されるが, いずれも認可基準の範囲内である. 鶏卵馴化に伴う抗原性の変化も製造過程に

おける問題点の一つであるが, それにより生じる問題はあくまでワクチン株と流行株の不一致であり¹⁶⁾, ワクチン接種後の抗体価上昇不良の理由にはならないものと考えた.

測定過程で結果に影響を及ぼしやすい要素として, 使用する赤血球の種類, 非特異的凝集抑制物質 (インヒビター) の存在などが挙げられる. TsurudomeらはA/H1N1pdm09, B/山形系統, B/ビクトリア系統にニワトリ, A/H3N2にモルモットの血球を使用し, 本研究ではA/H1N1pdm09, B/山形系統, B/ビクトリア系統は同様にニワトリの血球を使用した. それら血球とインフルエンザウイルスの血球凝集性は, 流行シーズンや継代歴によって変化することが知られている. しかしながら本研究のA/H3N2で

はTsurudomeらが使用したものと異なる血球を用いたが、高い免疫原性を有し、ほとんど抗体価の上昇が得られなかったA/H1N1pdm09、B/山形系統、B/ビクトリア系統はむしろ同種類の血球であった。そのため本研究において使用した血球の種類、凝集性の影響は低いものと考えた。

一般に非特異的インヒビターは、動物血清中にあるシアル酸配列をもつ物質であり、この物質が血球凝集を抑制することが知られている¹⁷⁾。HI抗体価を測定する場合、測定抗原に対する非特異的インヒビターを除去するために被検血清の前処理が必要であるが、WHOマニュアル³⁾を遵守し適切に血清を処理すれば、HI試験の問題になるような量は残存しないのが一般的である。仮に残存したとしても、インヒビターは個人差の問題が大きいため、多数の被験者の血清にこぞって影響を及ぼしていたとはきわめて考えにくい。

以上より、本研究で抗体価の上昇が不良であった原因として、接種経路に加え、ワクチンの抗原株の違いや製造過程、測定過程などにおいても検討したが、いずれも十分に説明し得ることはできなかった。

また本研究結果では、A/H1N1pdm09に関してはSCR 7.7%と、B型同様低値であったが、SPRは80.8%と高く、これによりEMA基準を満たしている。すなわち抗体は保有しているものの、ワクチン接種前後での抗体価の上昇が乏しいことを示している。その理由として、ワクチン接種歴やインフルエンザ感染歴の影響が考えられる。上述のように、ワクチン株の選定は直近の国内外の流行状況や分離ウイルスの抗原性や遺伝子解析等を参考にしながら行いが、A/H3N2やB型株は近年抗原性の異なるワクチン株を使用しているのに対し、A/H1N1は2009年のパンデミック以降、2010/2011年より6シーズン連続でA/California/7/2009が採用されている。本研究に参加した被験者は医療従事者であり、毎年のワクチン接種歴があること、また詳細なインフルエンザ罹患歴は不明であるものの、2009年にパンデミックを起こしたA/H1N1pdm09に罹患した職員が存在すればブースター効果を受けているものと考えられる。

A/H1N1pdm09のワクチン接種前のHI抗体価をみると(表2)、78例中49例(62.8%)がすでに有効な抗体価である40以上であった。接種前のHI抗体価が40未満であった29例では、ワクチン接種後14例がSCRの基準である4倍以上に上昇した。一方でHI抗体価がすでに40以上であった49例では、抗体価の4倍以上の上昇は2例しか認めなかった。A/H1N1pdm09に関しては同株のワクチン接種歴や罹患歴に伴う接種前の抗体価の高さが、抗体価の上昇につながらなかった可能性がある。本研究のA/H1N1pdm09の結果のように、SPRの1項目のみを満

たしても免疫原性ありと判断される現状において、EMA基準がワクチンの免疫原性の評価の十分条件として妥当かどうか、今後の課題の一つと考える。

次に副反応についてである。日本ではこれまで生物学的製剤基準によりワクチン内の総蛋白量上限が240 μ gと規定されていたが、上限を400 μ gに引き上げることで蛋白量の多いQIVが使用可能となった。それに伴う副反応の増加も懸念されたが、過去の複数の試験では、成人においてQIVはTIVと比較し安全性に差はみられなかった^{6)~10)15)}。

報告で最も多い副反応は疼痛であったが、発生率は50%前後が多かった。また発赤・腫脹に関しては、発赤と腫脹を分けて副反応として報告しているものが多いものの、それぞれの発症率は10%未満がほとんどで、高いものでも30%台であった。本研究ではいずれの副反応も発赤・腫脹63人(80.8%)、疼痛57人(73.1%)と、過去のQIV試験の副反応より発生率が高かった。副反応のうち局所反応は、筋肉内投与より皮内投与で多くみられるとされているが¹³⁾、皮下投与で皮内投与以上の局所反応が出るとは考えにくく、接種経路は関係ないものと考えられる。

しかし本試験においても発症人数は多いものの、いずれも重篤な有害事象はなく、安全性は担保されたものと考えられる。

副反応の発症・程度と、接種前の抗体価やGMRとの関連を解析したが、これらに明らかな相関は認めなかった。副反応、特にアナフィラキシーと抗原株に対するIgEとの関連が報告されており¹⁸⁾¹⁹⁾、今後はIgEとの関連の検討も必要と考える。

本研究の問題点としては、1施設での研究であること、症例数が多くないこと、TIVとの比較がないことなどが挙げられる。

本研究では過去の試験と比較し抗体価の上昇不良がみられ、特にB型の免疫原性が低いことが示された。現行のスプリットワクチンの品質改善の強化が必要であると考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 国立感染症研究所. インフルエンザウイルス分離・検出状況.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-inf.html> (accessed on May 17, 2018)
- 2) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Com-

- mittee on Immunization Practices—United States, 2013–2014. *MMWR Recomm Rep* 2013; 62: 1–43.
- 3) World Health Organization. Department of Communicable Disease Surveillance and Response. WHO Manual on Animal Influenza Diagnosis and Surveillance. 2002.
 - 4) Ambrose CS, et al. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8: 81–8.
 - 5) Burnham AJ, et al. Neuraminidase inhibitors for influenza B virus infection: efficacy and resistance. *Antiviral Res* 2013; 100: 520–34.
 - 6) Kieninger D, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine: a phase III, randomized trial in adults aged ≥ 18 years. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 343.
 - 7) Tinoco JC, et al. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine in healthy adults aged ≥ 18 years: a phase III, randomized trial. *Vaccine* 2014; 32: 1480–7.
 - 8) Pépin S, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in adults. *Vaccine* 2013; 31: 5572–8.
 - 9) Gorse GJ, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent intradermal influenza vaccine in adults. *Vaccine* 2015; 33: 1151–9.
 - 10) Cadorna-Carlos JB, et al. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children, adolescents, and adults: a randomized, controlled, phase III trial. *Vaccine* 2015; 33: 2485–92.
 - 11) Nicolas JF, et al. Intradermal, epidermal and transcutaneous vaccination: from immunology to clinical practice. *Expert Rev Vaccines* 2008; 7: 1201–14.
 - 12) Durando P, et al. Adjuvants and alternative routes of administration towards the development of the ideal influenza vaccine. *Hum Vaccin* 2011; 7 (Suppl): 29–40.
 - 13) Marra F, et al. A meta-analysis of intradermal versus intramuscular influenza vaccines: immunogenicity and adverse events. *Influenza Other Respir Viruses* 2013; 7: 584–603.
 - 14) Cook IF, et al. Reactogenicity and immunogenicity of an inactivated influenza vaccine administered by intramuscular or subcutaneous injection in elderly adults. *Vaccine* 2006; 24: 2395–402.
 - 15) Tsurudome Y, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine in healthy adults: a phase II, open-label, uncontrolled trial in Japan. *Microbiol Immunol* 2015; 59: 597–604.
 - 16) Kishida N, et al. Evaluation of influenza virus A/H3N2 and B vaccines on the basis of cross-reactivity of postvaccination human serum antibodies against influenza viruses A/H3N2 and B isolated in MDCK cells and embryonated hen eggs. *Clin Vaccine immunol* 2012; 19: 897–908.
 - 17) Shortridge KF et al. Serum inhibitors of A 2-Hong Kong influenza virus haemagglutination. *Microbios* 1972; 6: 213–9.
 - 18) Nagao M, et al. Highly increased levels of IgE antibodies to vaccine components in children with influenza vaccine-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 861–7.
 - 19) Nakayama T, et al. Seasonal split influenza vaccine induced IgE sensitization against influenza vaccine. *Vaccine* 2015; 33: 6099–105.

Abstract**Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine
in healthy adults in Japan**

Naoaki Watanabe^a, Nobuharu Ohshima^a, Hideaki Nagai^a, Takafumi Kato^a, Minako Saito^a,
Ayaka Igarashi^b, Maho Suzukawa^b, Masahiro Kawashima^a, Isao Asari^b and Hirotohi Matsui^a

^aCenter for Pulmonary Diseases, National Hospital Organization Tokyo National Hospital

^bDepartment of Clinical Research, National Hospital Organization Tokyo National Hospital

An inactivated quadrivalent influenza vaccine (QIV) was licensed in Japan in the 2015/2016 influenza season. In this prospective study, we assessed the immunogenicity and safety of the QIV. The study included 78 subjects aged 23–60 years. Immunogenicity was assessed using hemagglutination-inhibition assays. Reactogenicity was assessed for 6 days after vaccination, and unsolicited adverse events were assessed for 14 days after vaccination. The seroconversion rate (SCR), seroprotection rate (SPR), and geometric mean titer ratio (GMR) were: 7.7%, 80.8%, and 1.4, respectively, for the A/H1N1pdm09 strain; 76.9%, 98.7%, and 6.6, respectively, for the A/H3N2 strain; 2.6%, 67.9%, and 1.4, respectively, for the B/Yamagata strain, and 3.9%, 29.5%, and 1.3, respectively for the B/Victoria strain. Therefore A/H3N2 met all the European Medicines Agency (EMA) criteria, A/H1N1pdm09 met only the SPR, and B/Victoria and B/Yamagata met none of the criteria.

The most frequent adverse event was erythema/swelling (80.8%), followed by pain (73.1%), malaise (16.7%), pruritus (12.8%), myalgia (5.1%), headache (3.8%), arthralgia (3.8%), fever (1.3%), and nausea (1.3%). Our trial demonstrated that the QIV was well tolerated, but that some strains are not immunogenic, and suggests that quality improvement needs to be implemented for the QIV.