

新型インフルエンザ対策におけるプレ パンデミックワクチンの備蓄について

健康局結核感染症課
新型インフルエンザ対策推進室

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叉免疫性を検討する。

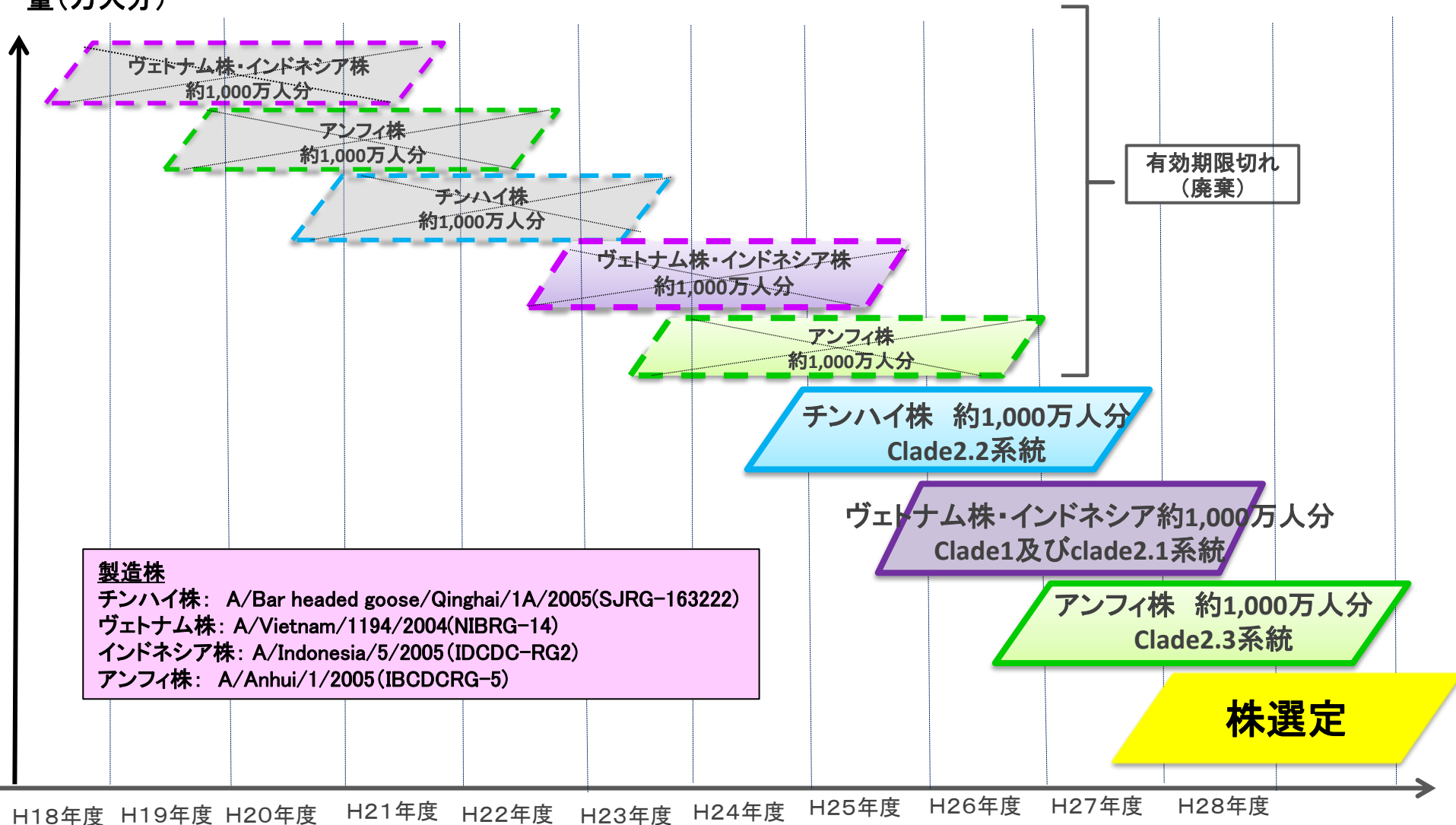
プレパンデミックワクチン備蓄の背景

- 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。

H5N1 プレパンデミックワクチン備蓄の背景

量(万人分)



※エジプト株A/Egypt/3300-NAMRU3/2008(IDCDC-RG29)については平成24年度年に臨床研究用に一定量製造

新型インフルエンザ対策におけるプレパンデミックワクチンの備蓄について

<考慮する内容>

- ✓ 国内及び諸外国の鳥インフルエンザウイルスの発生状況
- ✓ 交叉免疫性試験のデータ
- ✓ 鶏卵培養法ワクチンとともに細胞培養法ワクチンの参入



<目的>

○平成27年度に製造・備蓄する株を選定する。

国内における鳥インフルエンザ(H5)亜型の 家禽への発生状況

H5N1亜型

- 平成16年; 山口県、大分県、京都府
- 平成19年; 宮崎県、岡山県
- 平成22年; 全国9県

H5N2亜型

- 平成17年; 茨城県、埼玉県

H7N6亜型

- 平成21年; 愛知県

H5N8亜型

- 平成26年; 熊本県、宮崎県、山口県、岡山県、佐賀県、

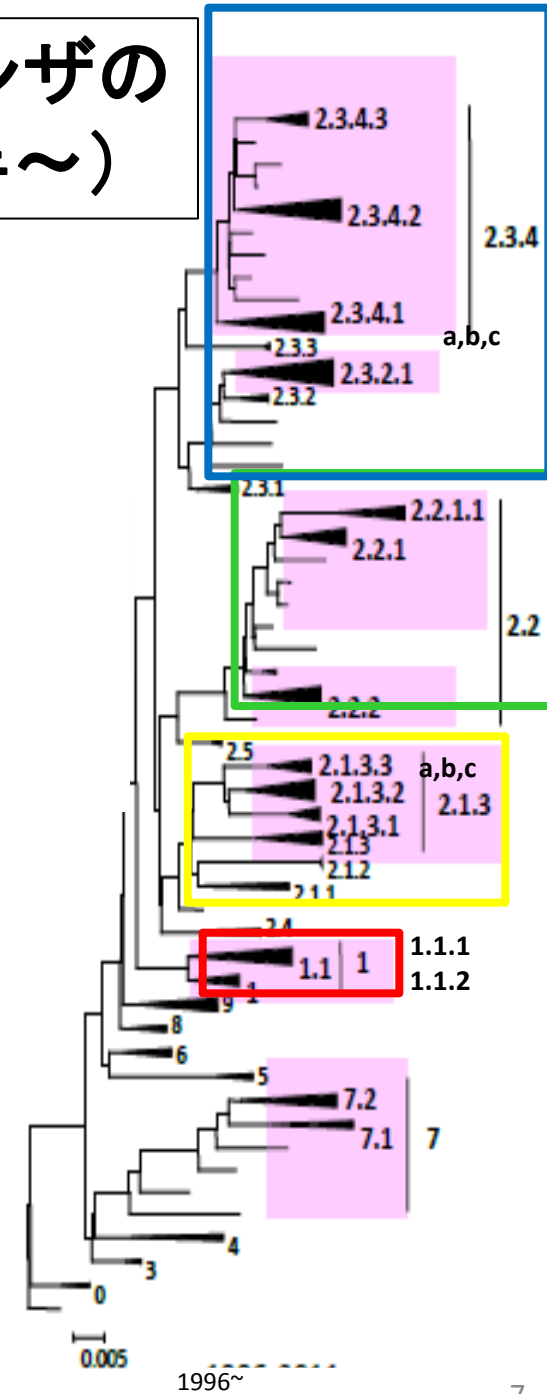
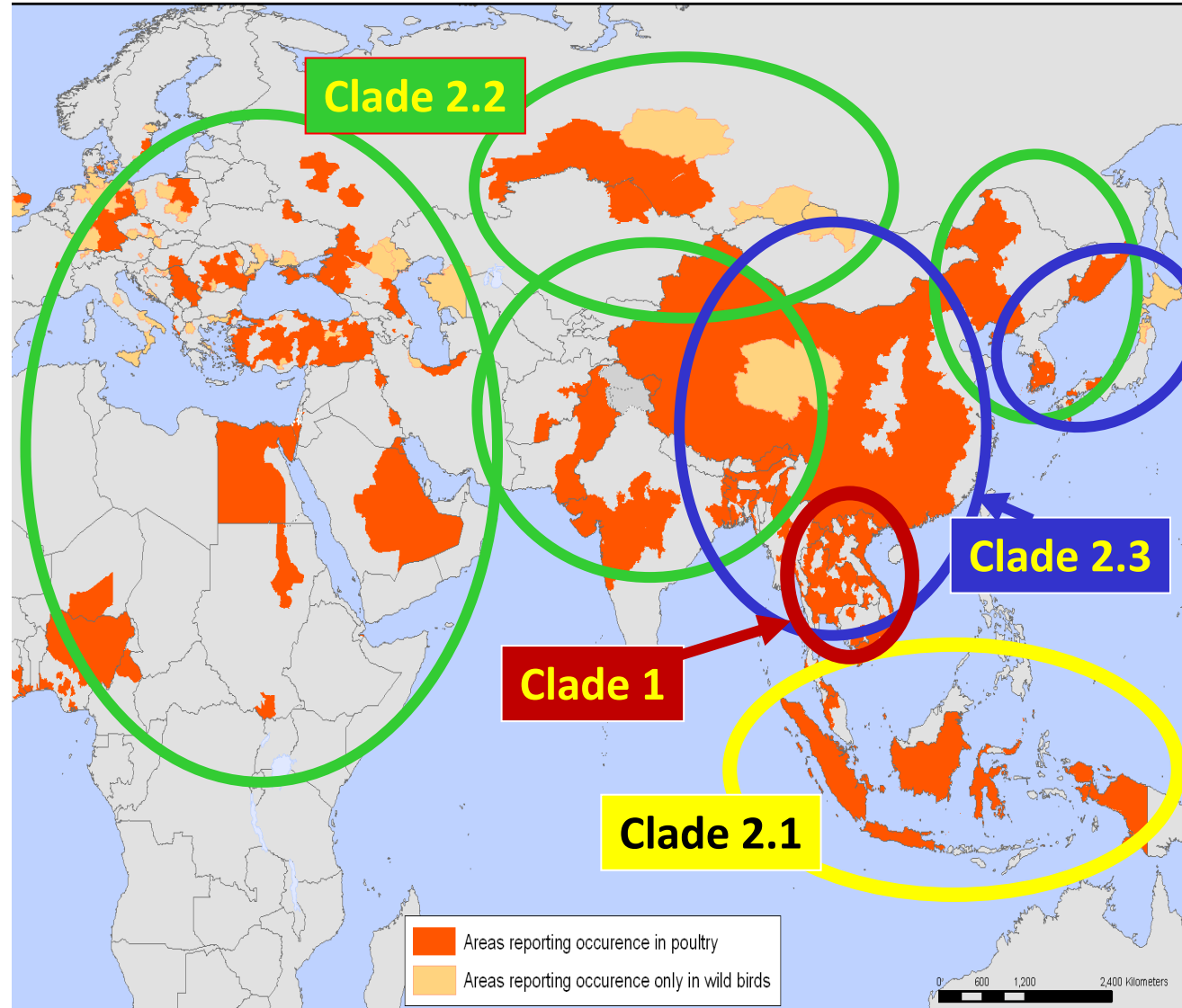
諸外国における鳥インフルエンザ(H5)亜型の発生状況

- 鳥インフルエンザウイルスであるH5N1、H5N2、H5N3、H5N6、H5N8の家禽等への感染が、アフリカ、アジア、ヨーロッパ及び北米等で報告されている。
- これらの鳥インフルエンザウイルスは、人に感染する潜在的なリスクはあるが、現在までに人への感染が報告されているウイルスは、H5N1、H5N6である。
- H5N6の人への感染は、2014年から中国で3名報告あり。
(3名中2名が死亡)

野鳥と家禽におけるH5N1鳥インフルエンザの 流行地域・ウイルス系統 (2003年後半～)

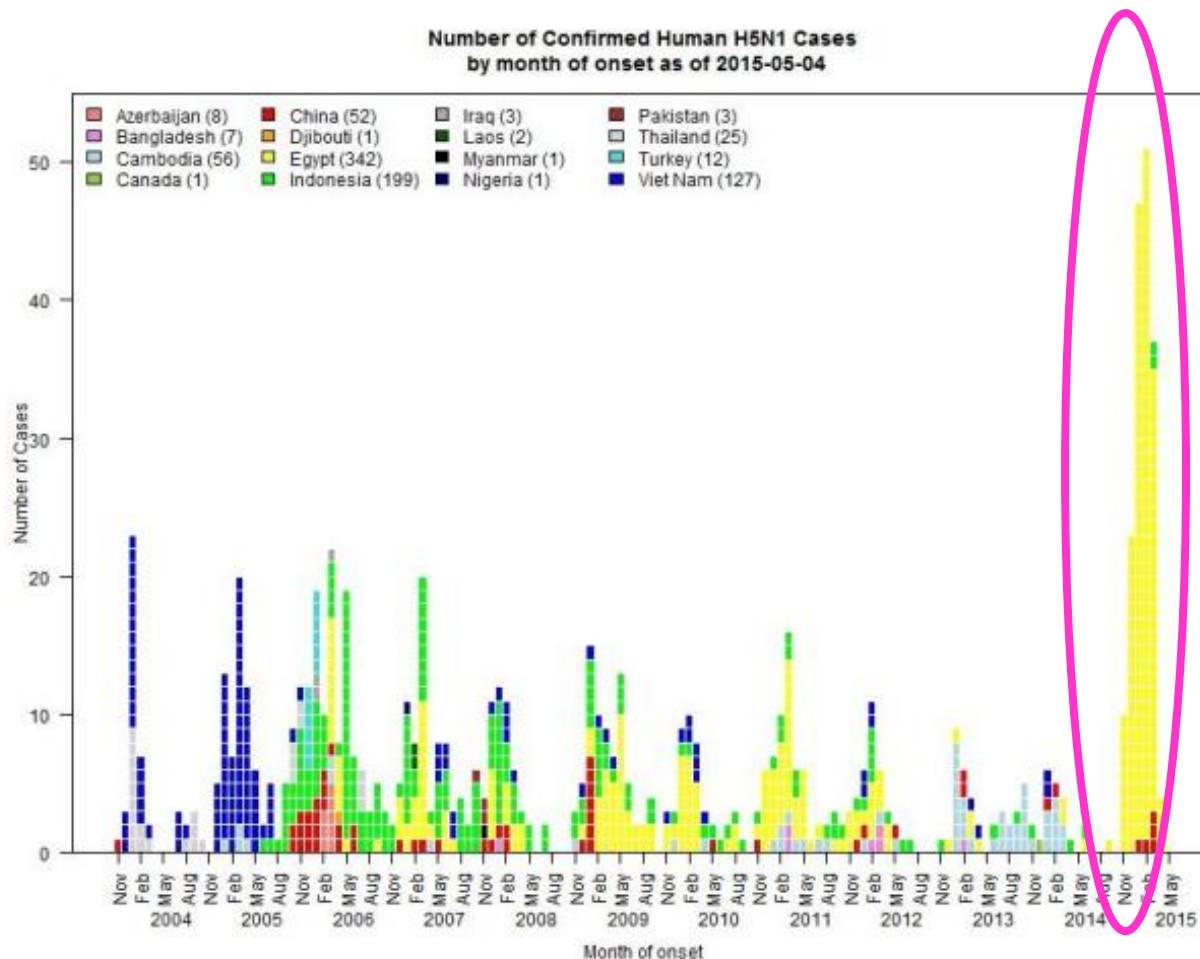
ting confirmed occurrence of H5N1 avian influenza in poultry and wild birds since 2003

Status as of 12 December 2008
Latest available update



鳥インフルエンザ(H5N1)の人への感染 発生状況 (2004年～2015年5月)

Figure 1: Epidemiological curve of avian influenza A(H5N1) cases in humans by reporting country and month of onset.



<WHO リスクアセスメント>

2014年後半から、エジプトで急激に患者が増加している。

エジプトの症例は、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。

コミュニティレベルの感染拡大のリスクは低い。

鳥インフルエンザ(H5N1)の人への感染 (2003~2015)

Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003-2015

Country	2003-2009*		2010		2011		2012		2013		2014		2015		Total	
	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths
Azerbaijan	8	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	5
Bangladesh	1	0	0	0	2	0	3	0	1	1	0	0	0	0	7	1
Cambodia	9	7	1	1	8	8	3	3	26	14	9	4	0	0	56	37
Canada	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
China	38	25	2	1	1	1	2	1	2	2	2	0	4	1	51	31
Djibouti	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Egypt	90	27	29	13	39	15	11	5	4	3	37	14	119	30	329	107
Indonesia	162	134	9	7	12	10	9	9	3	3	2	2	2	2	199	167
Iraq	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2
Lao People's Democratic Republic	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Myanmar	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Nigeria	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Pakistan	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1
Thailand	25	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25	17
Turkey	12	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	4
Viet Nam	112	57	7	2	0	0	4	2	2	1	2	2	0	0	127	64
Total	468	282	48	24	62	34	32	20	39	25	52	22	125	33	826	440

* 2003-2009 total figures. Breakdowns by year available on next table

Total number of cases includes number of deaths
WHO reports only laboratory cases
All dates refer to onset of illness

Source: WHO/GIP, data in HQ as of 31 March 2015



H5N1プレパンデミックワクチン備蓄株において 幅広い交叉免疫性を持つ株の検討

平成26年度新型インフルエンザ専門家会議
第13回ワクチン作業班会議参考資料

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 斎

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

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回目ー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)

サマリー

- これまでの臨床研究等により得られた科学的知見として、H5N1プレパンデミックワクチンは、幅広い交叉免疫性を獲得できることが示唆された。
- 幅広い交叉免疫性を獲得できる備蓄株として、インドネシア株及びアンフィ株が、現時点では最も適切であると考えられる。
- なお、備蓄株については、最新の流行株に対する有効性を確認しながら、適宜見直しを検討していく。

平成27年度
H5N1プレパンデミックワクチン備蓄株選定
のための交叉免疫性の調査研究結果

鶏卵培養法ワクチンの交叉免疫反応試験

鶏卵培養法ワクチンの交叉免疫性に関する新たな知見1ー①

クレード2. 2系統(チンハイ株、RG29)のワクチン株を、3週間隔2回接種後、3週目の血清の同クレードワクチン候補株に対する中和活性を研究。

◎ ワクチン接種後血清のクレード2. 2系統ワクチン株に対する免疫反応
(中和抗体価40以上を示す割合)

チンハイ株接種者の血清:

チンハイ株: 78%

RG-11: 98%

RG-13: 76%

RG-29: 98%

RG29接種者の血清:

チンハイ株: 32%

RG-11: 66%

RG-13: 60%

RG-29: 96%

⇒ワクチン接種後中和抗体価の比較から、チンハイ株の方が、RG-29株より、同cladeワクチン株に対して幅広い中和活性を示す血清抗体を誘導することが示唆された。

鶏卵培養法ワクチンの交叉免疫性に関する新たな知見1ー②

表1 ワクチン株(clade 2.2, 2.2.1)接種者血清の同クレード ウイルス(ワクチン株)に対する中和能の比
(中和試験の結果は、全てHA判定の結果を記載)

チンハイ株(clade 2.2)接種者:N=50	pre血清(%)		post血清(%)	
	40≤NT	NT=20	40≤NT	NT=20
チンハイ株(A/bhg/Qinghai/1A/2005 (SJRG-163222)*	0	2	78	14
A/Egypt/2321-NAMRU3/2007 (IDCDC-RG11)	2	20	98	2
A/Egypt/3300-NAMRU3/2008 (IDCDC-RG13)	16	26	76	22
A/Egypt/N03072/2010 (IDCDC-RG29))	10	6	98	2

* 感染研でHA判定を行った結果を記載したため、提供データとは必ずしも結果が一致していない

IDCDC-RG29株(clade 2.2.1) 接種者:N=50

チンハイ株(A/bhg/Qinghai/1A/2005 (SJRG-163222)	0	0	32	10
A/Egypt/2321-NAMRU3/2007 (IDCDC-RG11)	0	6	66	26
A/Egypt/3300-NAMRU3/2008 (IDCDC-RG13)	14	26	60	18

鶏卵培養法ワクチンの交差免疫性に関する新たな知見2ー①

4クレードに属する各備蓄ワクチン株（ベトナム株、インドネシア株、チンハイ株、アンヒ株）を、それぞれ3週間隔2回接種後、3週目の血清に対して、ワクチン株や野生株等に対する交差免疫反応を研究。

- 1) 各ワクチン株接種者血清のうち、接種ワクチン株に対して中和抗体価40以上を示す割合は、57ー77%であった。この中和抗体価40以上を示す血清のうち、ワクチン株の元株（野生株）に対し、中和抗体価40以上を示す割合は、ベトナム株で43%、インドネシア株で77%であった。
- 2) 各ワクチン株接種者血清のうち、ホモ中和抗体価40以上の血清（30ー77検体）を用いて、異クレード株に対する交差反応性を調査。
 - ① チンハイ株接種者は、3種類の異クレード株に対して、中和抗体価40以上を示す血清が存在し、その割合は、10～17 %であった。（中和抗体価20以上は、20～30%）
 - ② 異クレードに対し、中和抗体価40以上を示す割合が最も高かったのは、インドネシア株接種者で、アンフィ株に対し中和抗体価40以上が32%であった。しかし、クレード1の野生株には、交叉免疫反応はなかった。
- 3) 上記結果から、既存の備蓄ワクチン株の中には、ワクチン2回接種後に、全ての異クレードウイルスに対して、中和抗体価40以上の血清抗体を50%以上の接種者で誘導し得るワクチン株は存在しなかった。

鶏卵培養法ワクチンの交叉免疫性に関する新たな知見2-②

表2 ワクチン株接種者血清の交差反応性の検討

中和試験 (HA判定) 結果

血清: 提供データを参考にpost血清のホモNT価が40以上を示す検体を対象とした。提供データの結果はイタリック表示。

(wt):野生株, -: 未試行

ベトナム株 (NIBRG-14) 接種者 N=75 (N=30)

クレード サブクレード			pre血清 (%)		post血清 (%)	
			40≤NT	NT=20	40≤NT	NT=20
1	1	A/Vietnam/1194/2004 NIBRG-14	<i>17</i>	<i>43</i>	<i>100</i>	<i>0</i>
	1	A/Vietnam/1194/2004 (wt)	(0)	(0)	(43)	(17)
	1.1.2	A/Vietnam/vp13-28H/2013 (wt)	0	0	0	4
2.1	2.1.3.2	A/Indonesia/5/2005 IDCDC-RG2	-	-	-	-
	2.1.3.2	A/Indonesia/5/2005 (wt)	(0)	(0)	(0)	(3)
	2.1.3.2	A/Indonesia/12379/2012 (wt)	0	0	0	0
2.2	2.2.	A/bar headed goose/Qinghai/1A/ 2005 SJRG-163222	4	0	20	27
	2.2.1	A/Egypt/N03072/2010 IDCDC-RG29	8	3	62	25
	2.3.4	A/Anhui/1/2005 IBCDC-RG5	0	0	8	9
2.3	2.3.4.2	A/chicken/Bangladesh/11rs1984-30/2011 IDCDC-RG36	0	0	1	12
	2.3.2.1	A/chicken/Shimane/1/2010 (wt)	0	1	0	1

インドネシア株 (IDCDRCG-2) 接種者 N=74 (N=30)

クレード サブクレード			pre血清 (%)		post血清 (%)	
			40≤NT	NT=20	40≤NT	NT=20
1	1	A/Vietnam/1194/2004 NIBRG-14	-	-	-	-
	1	A/Vietnam/1194/2004 (wt)	(0)	(3)	(0)	(3)
	1.1.2	A/Vietnam/vp13-28H/2013 (wt)	0	0	0	1
2.1	2.1.3.2	A/Indonesia/5/2005 IDCDC-RG2	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>100</i>	<i>0</i>
	2.1.3.2	A/Indonesia/5/2005 (wt)	(0)	(0)	(77)	(17)
	2.1.3.2	A/Indonesia/12379/2012 (wt)	0	0	21	18
2.2	2.2.	A/bar headed goose/Qinghai/1A/ 2005 SJRG-163222	0	0	15	26
	2.2.1	A/Egypt/N03072/2010 IDCDC-RG29	8	10	79	12
	2.3.4	A/Anhui/1/2005 IBCDC-RG5	0	1	32	37
2.3	2.3.4.2	A/chicken/Bangladesh/11rs1984-30/2011 IDCDC-RG36	1	0	17	15
	2.3.2.1	A/chicken/Shimane/1/2010 (wt)	0	0	1	1

鶏卵培養法ワクチンの交叉免疫性に関する新たな知見2-③

チンハイ株(SJRG-163222)接種者 N=68 (N=30)

クレードサブクレード			pre血清 (%)		post血清 (%)	
			40≤NT	NT=20	40≤NT	NT=20
1	1	A/Vietnam/1194/2004 NIBRG-14	-	-	-	-
	1	A/Vietnam/1194/2004 (wt)	(0)	(3)	(10)	(13)
	1.1.2	A/Vietnam/vp13-28H/2013 (wt)	0	0	0	1
2.1	2.1.3.2	A/Indonesia/5/2005 IDCDC-RG2	-	-	-	-
	2.1.3.2	A/Indonesia/5/2005 (wt)	(0)	(0)	(17)	(13)
	2.1.3.2	A/Indonesia/12379/2012 (wt)	0	0	3	3
2.2	2.2.	A/bar headed goose/Qinghai/1A/ 2005 SJRG-163222	0	3	100	0
	2.2.		3	0	71	16
	2.2.1	A/Egypt/N03072/2010 IDCDC-RG29	3	10	90	10
2.3	2.3.4	A/Anhui/1/2005 IBCDC-RG5	0	0	10	5
	2.3.4.2	A/chicken/Bangladesh/11rs1984-30/2011 IDCDC-RG36	0	0	1	12
	2.3.2.1	A/chicken/Shimane/1/2010 (wt)	0	0	0	1

エジプト株(RG-29)接種者 N=48 (N=30)

クレードサブクレード			pre血清 (%)		post血清 (%)	
			40≤NT	NT=20	40≤NT	NT=20
1	1	A/Vietnam/1194/2004 NIBRG-14	(0)	(0)	(13)	(3)
	1	A/Vietnam/1194/2004 (wt)	(0)	(0)	(3)	(10)
	1.1.2	A/Vietnam/vp13-28H/2013 (wt)	(0)	(0)	(0)	(0)
2.1	2.1.3.2	A/Indonesia/5/2005 IDCDC-RG2	(0)	(0)	(0)	(10)
	2.1.3.2	A/Indonesia/5/2005 (wt)	(0)	(3)	(0)	(3)
	2.1.3.2	A/Indonesia/12379/2012 (wt)	(0)	(0)	(0)	(3)
2.2	2.2.	A/bar headed goose/Qinghai/1A/ 2005 SJRG-163222	0	0	33	11
	2.2.1	A/Egypt/N03072/2010 IDCDC-RG29	10	19	100	0
	2.2.1		2	0	100	0
2.3	2.3.4	A/Anhui/1/2005 IBCDC-RG5	0	0	8	15
	2.3.4.2	A/chicken/Bangladesh/11rs1984-30/2011 IDCDC-RG36	0	0	0	23
	2.3.2.1	A/chicken/Shimane/1/2010 (wt)	0	0	0	0

アンフィ株(RG-5)接種者 N=77 (N=30)

クレードサブクレード			pre血清 (%)		post血清 (%)	
			40≤NT	NT=20	40≤NT	NT=20
1	1	A/Vietnam/1194/2004 NIBRG-14	-	-	-	-
	1	A/Vietnam/1194/2004 (wt)	(0)	(0)	(0)	(0)
	1.1.2	A/Vietnam/vp13-28H/2013 (wt)	0	0	0	0
2.1	2.1.3.2	A/Indonesia/5/2005 IDCDC-RG2	-	-	-	-
	2.1.3.2	A/Indonesia/5/2005 (wt)	(0)	(0)	(7)	(10)
	2.1.3.2	A/Indonesia/12379/2012 (wt)	0	1	8	9
2.2	2.2.	A/bar headed goose/Qinghai/1A/ 2005 SJRG-163222	0	0	3	13
	2.2.1	A/Egypt/N03072/2010 IDCDC-RG29	5	3	54	30
	2.3.4	A/Anhui/1/2005 IBCDC-RG5	0	0	100	0
2.3	2.3.4		0	0	97	3
	2.3.4.2	A/chicken/Bangladesh/11rs1984-30/2011 IDCDC-RG36	0	0	4	21
	2.3.2.1	A/chicken/Shimane/1/2010 (wt)	0	0	0	1

鶏卵培養法ワクチンの交叉免疫性に関する知見3ー①

インドネシア株を3週間隔2回接種後、60日後、90日後に、それぞれチンハイ株もしくはベトナム株を接種後、1週目、3週目の血清の交叉免疫反応を研究。

1週目の交叉免疫反応

- ・インドネシア株2回接種後、60日後及び90日後にチンハイ株を接種した場合、40以上の中和抗体価保有率；
 - －インドネシア株は、54－67%
 - －交叉免疫反応であるチンハイ株は、29－33%
 - －交叉免疫反応であるベトナム株は、8－17%
 - －交叉免疫反応であるアンフィ株は、33－50%
- ・インドネシア株2回接種後、60日後及び90日後にベトナム株を接種した場合、40以上の中和抗体価保有率；
 - －インドネシア株は、46－73%
 - －交叉免疫反応であるチンハイ株は、24－38%
 - －交叉免疫反応であるベトナム株は、30－35%
 - －交叉免疫反応であるアンフィ株は、52－54%

鶏卵培養法ワクチンの交叉免疫性に関する知見3ー②

インドネシア株を3週間隔2回接種後、60日後、90日後に、それぞれチンハイ株もしくはベトナム株を接種後、1週目、3週目の血清の交叉免疫反応を研究。

3週目の交叉免疫反応

- ・インドネシア株2回接種後、60日後及び90日後にチンハイ株を接種した場合、40以上の中和抗体価保有率；
 - －インドネシア株は、69－75%
 - －交叉免疫反応であるチンハイ株は、35%
 - －交叉免疫反応であるベトナム株は、17－31%
 - －交叉免疫反応であるアンフィ株は、56－63%
- ・インドネシア株2回接種後、60日後及び90日後にベトナム株を接種した場合、40以上の中和抗体価保有率；
 - －インドネシア株は、74－79%
 - －交叉免疫反応であるチンハイ株は、54－67%
 - －交叉免疫反応であるベトナム株は、50－56%
 - －交叉免疫反応であるアンフィ株は、76－79%

鶏卵培養法ワクチンの交叉免疫性に関する知見3-③

チンハイ株60日後追加接種群(n=48)

	チンハイ株				ベトナム株				インドネシア株				アンフィ株			
	GMT	(95%CI)	NT (以上) 20倍	40倍	GMT	(95%CI)	NT (以上) 20倍	40倍	GMT	(95%CI)	NT (以上) 20倍	40倍	GMT	(95%CI)	NT (以上) 20倍	40倍
インドネシア株																
2回接種3週間後	1.73	(1.45- 2.06)	25	8	1.73	(1.41- 2.12)	40	15	2.59	(1.96- 3.43)	46	21	1.76	(1.46- 2.11)	27	6
3回目接種前	1.81	(1.52- 2.16)	25	6	1.46	(1.25- 1.69)	19	4	3.62	(2.80- 4.67)	69	25	2.52	(2.04- 3.11)	52	15
3回目接種1週間後	2.87	(2.28- 3.62)	56	29	2.00	(1.68- 2.39)	46	8	6.83	(5.00- 9.32)	81	67	4.69	(3.66- 6.00)	77	50
3回目接種3週間後	3.51	(2.72- 4.53)	69	35	2.21	(1.81- 2.71)	46	17	8.35	(6.32- 11.05)	85	75	5.66	(4.31- 7.43)	85	63

ベトナム株60日後追加接種群(n=50)

	チンハイ株				ベトナム株				インドネシア株				アンフィ株			
	GMT	(95%CI)	20倍	40倍	GMT	(95%CI)	20倍	40倍	GMT	(95%CI)	20倍	40倍	GMT	(95%CI)	20倍	40倍
インドネシア株																
2回接種3週間後	1.60	(1.34- 1.91)	24	6	1.65	(1.37- 1.99)	42	12	1.89	(1.55- 2.31)	28	4	1.56	(1.33- 1.83)	16	6
3回目接種前	1.49	(1.27- 1.76)	16	4	1.43	(1.26- 1.63)	26	4	2.60	(2.18- 3.11)	48	8	2.43	(2.08- 2.83)	46	12
3回目接種1週間後	2.64	(2.08- 3.35)	54	24	2.50	(2.00- 3.11)	60	30	5.06	(3.95- 6.48)	80	46	4.99	(3.77- 6.61)	78	54
3回目接種3週間後	5.35	(4.03- 7.11)	76	54	4.35	(3.41- 5.55)	84	56	9.85	(7.35- 13.20)	90	74	9.99	(7.41- 13.47)	92	76

チンハイ株90日後追加接種群(n=48)

	チンハイ株				ベトナム株				インドネシア株				アンフィ株			
	GMT	(95%CI)	20倍	40倍	GMT	(95%CI)	20倍	40倍	GMT	(95%CI)	20倍	40倍	GMT	(95%CI)	20倍	40倍
インドネシア株																
2回接種3週間後	1.73	(1.38- 2.17)	38	8	1.68	(1.36- 2.07)	52	15	2.48	(1.88- 3.28)	35	19	1.78	(1.40- 2.27)	31	8
3回目接種前	1.66	(1.35- 2.03)	29	8	1.50	(1.26- 1.78)	38	10	3.89	(2.95- 5.12)	69	29	2.15	(1.75- 2.65)	50	17
3回目接種1週間後	3.04	(2.41- 3.84)	63	33	2.03	(1.66- 2.48)	58	17	6.63	(4.96- 8.86)	88	54	4.12	(3.10- 5.47)	79	33
3回目接種3週間後	3.46	(2.68- 4.47)	71	35	2.31	(1.84- 2.90)	58	31	8.00	(5.91- 10.82)	85	69	5.42	(3.87- 7.59)	77	56

ベトナム株90日後追加接種群(n=48)

	チンハイ株				ベトナム株				インドネシア株				アンフィ株			
	GMT	(95%CI)	20倍	40倍	GMT	(95%CI)	20倍	40倍	GMT	(95%CI)	20倍	40倍	GMT	(95%CI)	20倍	40倍
インドネシア株																
2回接種3週間後	1.89	(1.52- 2.35)	40	17	1.76	(1.47- 2.10)	33	10	2.79	(2.16- 3.60)	44	29	1.61	(1.33- 1.95)	23	6
3回目接種前	1.78	(1.49- 2.13)	29	8	1.52	(1.32- 1.75)	23	8	4.00	(3.16- 5.06)	68	36	2.15	(1.75- 2.65)	44	13
3回目接種1週間後	3.41	(2.75- 4.24)	67	38	3.32	(2.70- 4.08)	75	35	7.23	(5.64- 9.28)	85	73	4.69	(3.70- 5.94)	79	52
3回目接種3週間後	5.34	(4.34- 6.57)	85	67	4.49	(3.67- 5.49)	90	50	11.48	(8.74- 15.07)	92	79	9.11	(7.21- 11.51)	96	79

※GMT(幾何平均抗体価); 欧州医薬品庁の季節性インフルエンザワクチンの安全性及び有効性の評価に関するガイダンスで、ワクチンの有効性を評価する3つの基準のうちの1つ。

細胞培養法ワクチンの交叉免疫反応試験

細胞培養法ワクチンの交叉免疫性に関する知見

乳濁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
 (GMT(抗体変化率)、抗体保有率、抗体陽転率)

			2回接種後の GMT (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)
ワクチン株	インドネシア株 (N=20)	中和 抗体価	84.4倍 / 100% /100%	8.6倍 / 100% /95%	20.4倍 / 100% /100%	30.9倍 / 100% /100%
		HI価 (ウマ血球)	26.0倍 / 100% / 100%	8.6倍 / 100% / 95%	17.2倍 / 100% / 100%	21.1倍 / 100% 100%

＜評価方法＞

- 抗体変化率：GMT(幾何平均抗体価)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HI抗体価の増加倍率が4倍以上の被験者の割合

インフルエンザワクチンの比較

	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)	1年(原液)	1年(原液)	1年(原液)

本年プレパンデミックワクチン事業に参入

(平成27年3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)

プレパンデミックワクチン備蓄の前提事項

- ✓ 今年度、チンハイ株ワクチンの使用期限が切れるため、チンハイ株の抗体を誘導できるワクチン株を選定。
- ✓ 各株の備蓄の上限は約1000万人。
- ✓ 本年度から、製造方法は細胞培養法ワクチン参入を踏まえる。
 - －鶏卵培養法ワクチンの鶏卵は250万人分を発注済
 - －細胞培養法ワクチンで残りを補填

プレパンデミックワクチン備蓄 シミュレーション案

案1)

鶏卵培養ワクチン及び細胞培養ワクチンの交叉免疫性が認められる判断した場合



選定株;インドネシア株

製造方法;鶏卵培養法及び細胞培養法

案2)

鶏卵培養ワクチンの交叉免疫性が認められないと判断されたが、細胞培養ワクチンの交叉免疫性が認められると判断した場合



選定株;インドネシア株

製造方法;細胞培養法

案3)

鶏卵培養ワクチン及び細胞培養ワクチンの交叉免疫性が認められないと判断した場合



選定株;チンハイ株

製造方法;鶏卵培養法及び細胞培養法