

インフルエンザワクチンについて

(資料5参考資料)

論点①

インフルエンザワクチンの
基本的な考え方、
ワクチンの確保について

新型インフルエンザ対策ガイドラインの見直しに係る意見書の該当部分

(1) インフルエンザワクチンの基本的な考え方 p47

- ワクチンの接種により、個人の発病や重症化を防ぐことは、新型インフルエンザによる健康被害や社会・経済活動への影響を最小限にとどめることにつながる。
- 新型インフルエンザが発生した場合には、国の責任の下、地方自治体、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プレパンデミックワクチン・パンデミックワクチンの接種を行う。
- このための体制整備を未発生期から行う必要があり、国は、プレパンデミックワクチンの製造・備蓄、パンデミックワクチンの生産体制の整備等を行うほか、ワクチンの接種が円滑に行われるよう、接種対象者や接種順位のあり方等を明らかにするとともに、接種の実施方法等について決定し、関係機関の協力を得て、接種体制を構築する。

(2) ワクチンの確保 p49-53

ア. 研究開発等

- 厚生労働省は、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国内で製造する体制を平成25年度中を目途に構築することを目指し、細胞培養法等の新しいワクチン製造法や、経鼻粘膜ワクチン等の新しい投与方法等の研究・開発を促進するとともに、生産ラインの整備を推進する。
- 国内での細胞培養法等による製造体制が整備されるまでの間、鶏卵によるパンデミックワクチンの製造体制において可能な限りの生産能力の向上を図る。
- 厚生労働省は、プレパンデミックワクチンについては、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・交差反応性等についての研究を推進する。
- 厚生労働省は、予測困難な新型インフルエンザウイルスの亜型、株に応じて、製造株を変更(亜型の変更も含む。)できるプロトタイプワクチンの開発を進める。プロトタイプワクチンの承認申請を受け、プロトタイプワクチンに求められる要件に基づき、適切な審査を行う。

イ. プレパンデミックワクチンの備蓄・事前製剤化等について

- パンデミックワクチンの開発・製造には一定の時間がかかるため、それまでの対応として、医療従事者及び社会機能の維持に関わる者に対し、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うこととし、厚生労働省は、その原液の製造・備蓄を進める。

(参考) プレパンデミックワクチンの備蓄状況

平成20年度 原液約1,000万人分備蓄	(チンハイ株)
平成22年度 原液約1,000万人分備蓄	(ベトナム株／インドネシア株)
平成23年度 原液約1,000万人分備蓄予定	(アンフィ株)

- 厚生労働省は、新型インフルエンザの発生後に迅速な接種が行えるよう、備蓄の一部をあらかじめ製剤化した形で備蓄する。

ウ. 発生時のプレパンデミックワクチンの確保

- 厚生労働省は、海外の状況、プレパンデミックワクチンの有効性の確認及び本専門家会議の専門家の意見等を踏まえつつ、備蓄されているプレパンデミックワクチンの中から最も有効性が期待されるウイルス株を選択する。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反応性を検討し、プレパンデミックワクチンの有効性を早期に判断する。
- プレパンデミックワクチンの接種の必要性が高まった場合には、厚生労働省は、直ちにプレパンデミックワクチンの製剤化を行うことを決定し、季節性インフルエンザワクチンなど他のワクチンに優先して迅速に製剤化を行うよう、製造販売業者に依頼する。
- 早期の供給を図るために、供給バイアルサイズは10ml等のマルチバイアルを主とする(集団的接種を基本とすることを前提)。なお、各接種会場における端数の人数及び小規模な医療機関の医療従事者への接種等に対応するため、一定程度は1ml等の小さなバイアルを確保する。
- 新型インフルエンザのパンデミックの状況も勘案しつつ、検定を受けるいとまがない場合には、厚生労働省は、必要に応じプレパンデミックワクチンの検定を免除する。

エ. 発生時のパンデミックワクチンの確保(国内での製造)

- 厚生労働省は、国内製造業者に対し鶏卵の確保等の生産体制の準備を依頼する。
- 国立感染症研究所は、海外における新型インフルエンザの発生後速やかにパンデミックワクチンに供するウイルス株を入手する。
 - その際、農林水産省は、家畜伝染病予防法第36条に基づく、病原体の輸入検疫における許可を迅速に実施する。
- 厚生労働省は、新型インフルエンザ国内分離株及び海外のWHO協力センターから得られた分離株の抗原分析、遺伝子解析、プレパンデミックワクチン接種前後の血清抗体に対する新型インフルエンザウイルスの交差反応の検討結果及びワクチン製造販売業者における各国から提供されたワクチン製造候補株の増殖性の検討を踏まえて、製造に適した新型インフルエンザワクチン製造株の選定を行う。
- 国立感染症研究所においては、WHO、各国の研究機関及び国内インフルエンザワクチン製造企業と協力して、国内におけるワクチン製造株を作製し、製造販売業者に配布する。
 - 厚生労働省は、新型インフルエンザウイルスの所持・保管に係る感染症法第56条の24に基づく基準については、ワクチンの生産の妨げにならないよう適切に運用する。
- 厚生労働省は、生産能力を可能な限り活用して、パンデミックワクチンの生産に着手するよう、ワクチン製造販売業者に要請する。
 - 通常のインフルエンザワクチンの生産時期に当たる場合には、製造販売業者は、製造ラインをただちに中断して新型インフルエンザワクチンの製造に切り替える等、生産能力を可能な限り最大限に活用する。
 - 全国民分のパンデミックワクチンを供給することとなるが、病原性等、状況に応じて想定される接種者数・接種回数を踏まえ、厚生労働省は、ワクチン製造販売業者に、必要な製造量を示すとともに、状況の変化に応じて、製造量を調整する。
 - パンデミックワクチンの製造には、他のワクチン製造と同じ製造ラインを利用することから、必要に応じて調整を行う。
- 病原性にかかわらず、早期の供給を図るために、供給バイアルサイズは10ml等のマルチバイアルを主とする(集団的接種を基本とすることを前提)。なお、集団的接種が不可能又は不適切である接種対象者、各接種会場における端数の人数及び小規模な医療機関の医療従事者への先行接種等に対応するため、一定程度は1ml等の小さなバイアルを確保する。
- 厚生労働省は、プレパンデミックワクチン又はプロトタイプワクチンの承認に基づき、製造株を新型インフルエンザに対するウイルス株に変更したパンデミックワクチンについて、新型インフルエンザのパンデミックの状況も勘案しつつ、プレパンデミックワクチン又はプロトタイプワクチンのデータを踏まえ、迅速な審査を行った上で、承認を行う。
- 新型インフルエンザのパンデミックの状況も勘案しつつ、検定を受けるいとまがない場合には、厚生労働省は、必要に応じパンデミックワクチンの検定を免除する。

オ. 発生時のパンデミックワクチンの確保(海外からの輸入)

- 細胞培養法によるパンデミックワクチンの生産体制は平成25年度中を目途に構築することとしており、全国民分のパンデミックワクチンを国内で速やかに確保することが可能となるまでは、海外からのワクチンの輸入について検討を行う必要がある。
- 厚生労働省は、パンデミックワクチンを全国民分確保するために、新型インフルエンザ発生後に国産ワクチンの製造販売業者にできるだけ速やかに(新型インフルエンザウイルスの増殖率などの種々の前提条件を考慮した)製造可能量を試算するよう依頼する。
- 厚生労働省は、国産ワクチンの製造販売業者による製造可能量の試算を基に、国産ワクチンだけでは不足が見込まれる場合には輸入ワクチンを確保することを検討する。

(以下、国産ワクチンでは不足が見込まれ、輸入ワクチンの確保が必要な場合について記載する。)

- 厚生労働省は、輸入ワクチンの製造販売業者に対して、日本への供給可能性や時期、供給可能量等について、情報収集を行う。
- 厚生労働省は、輸入ワクチンの製造販売業者とワクチンの供給の可否について交渉を行う。その際、必要に応じて優先的な供給枠を活用する。
- 厚生労働省は、ワクチンの必要量、購入計画に基づき、輸入ワクチンの製造販売業者と購入契約を締結する。輸入ワクチンの確保に当たって、予防接種法附則第6条第1項に基づく損失補償契約を締結することができるが、その際、同第6条第2項から第4項に基づいて、閣議決定を行い国会の承認を得る必要がある。
- 厚生労働省は、特例承認が必要とされる場合には、製造販売業者からの申請に基づき、薬事法第14条の3の規定による特例承認を迅速に行う。
- 新型インフルエンザのパンデミックの状況も勘案しつつ、検定を受けるいとまがない場合には、厚生労働省は、必要に応じパンデミックワクチンの検定を免除する。

◆インフルエンザワクチンの製造方法、剤形、アジュバントについて

		特徴	ワクチン(例)
(1) 製造方法	鶏卵培養	ワクチン製造株をニワトリの有精卵に接種して培養	H5N1ワクチン(国産) H1N1ワクチン(国産、GSK社) 季節性ワクチン(国産)
	細胞培養	ワクチン製造株を細胞に接種して培養	H1N1ワクチン(ノバルティス社) 国内では開発中。
(2) ワクチンの剤形	生ワクチン	病原性を弱毒化して製造。生体内で増殖する。	季節性経鼻ワクチン(メドイミュン社)
	不活化ワクチン	ウイルスを不活化しており生体内では増殖しない。	
	全粒子	不活化したウイルス粒子を精製。	H5N1ワクチン(国産)
	スプリット	全粒子ワクチンの脂質層を取り除いて精製。	季節性ワクチン(国産) H1N1ワクチン(国産、GSK社)
	サブユニット	抗原部分のみを精製。	H1N1ワクチン(ノバルティス社)
(3) アジュバント		免疫原性を高めるため、不活化ワクチンで用いられることがある。 (参考) 沈降精製百日咳ジフテリア破傷風にはアルミニウム塩がアジュバントとして加えられている。	(アジュバントあり) H5N1ワクチン(国産) H1N1ワクチン(GSK社、ノバルティス社) (アジュバントなし) 季節性ワクチン(国産) H1N1ワクチン(国産)

現在日本には、**H5N1ワクチン(鶏卵培養法、全粒子、アジュバント入り)**と、**季節性ワクチン(鶏卵培養、スプリット、アジュバントなし)**がある。 (※)2009年のワクチンは季節性と同様の方法で製造された。

◆季節性、プレパンデミックワクチン、パンデミックワクチンの比較

	季節性ワクチン (国内産)	プレパンデミックワクチン (国内産)	パンデミックワクチン (国内産)	
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	現時点	H26年度以降(目標)
			左記のいずれかの方法で製造	細胞培養ワクチン* (開発中)
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		北里、化血研、阪大微研会、武田薬品
製造方法	鶏卵培養	鶏卵培養	鶏卵培養	細胞培養
ワクチン形態	不活化スプリット	不活化全粒子	・インフルエンザHAワクチンあるいは沈降インフルエンザワクチンH5N1のいずれかの方法で製造。 (注)2009年のパンデミックワクチンはインフルエンザHAワクチンと同様の方法で製造	(日本開発中)
アジュバント	なし	あり(水酸化アルミニウム)		*(参考:欧米の細胞培養ワクチン)不活化全粒子、スプリットともあり。アジュバントとしてMF59等が使われている。HA抗原量はさまざま。
HA含有量	15μg/0.5ml	15μg/0.5ml		
用法及び用量	(13歳以上)0.5mLを皮下に、1回又はおよそ1～4週間の間隔をおいて2回注射する。	0.5mLをおよそ3週間の間隔をおいて、筋肉内もしくは皮下に2回注射する。		
小児用量	(6ヶ月以上3歳未満)0.25mLを皮下に (3歳以上13歳未満)0.5mLを皮下に およそ2～4週間の間隔をおいて2回注射する。	小児への接種に関する安全性は確立していない。** また、3歳未満の小児については、本剤0.5mLの接種経験がない。		(日本:小児の用法・用量は今後の課題)** **(参考:欧米の小児用量)Baxter, GSK, Novartis, SanofiともH5N1ワクチンの小児用量の設定なし
製造株決定の時期	昨シーズンの流行等をもとに決定(1年前の流行株)	新型インフルエンザの発生前に決定(新型発生時には数年前の株)	新型インフルエンザ発生後に決定(流行株)	

(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)

◆インフルエンザワクチンの効果について

季節性インフルエンザワクチンの予防効果

インフルエンザワクチンは、流行株とワクチン株が一致していたとしても、完全に発症を防止できるものでない。

→ H5N1ワクチンは、流行株と一致しない場合には、季節性ワクチンよりも効果が乏しいと考えられる。

対象者	国名	有効率	
		指標①: 死亡回避	指標②: 発症予防
高齢者	日本 ¹⁾	80%	34～55%
高齢者	米国 ²⁾	80%	50～60%
健康成人(65歳未満)	米国 ²⁾	—	70～90%
小児	日本 ³⁾	—	30%前後

1) 平成9－11年度厚生科学研究「インフルエンザワクチンの効果に関する研究」

2) CDC: Influenza. In; National Immunization Program Pink Book 9th ed, 2006

3) 平成12－14年度厚生科学研究「乳幼児に対するインフルエンザワクチンの効果に関する研究」

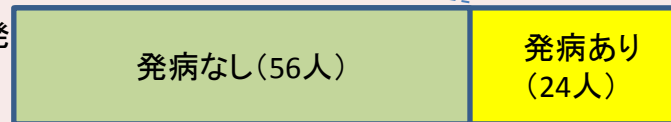
有効率とは

発症予防のための「有効率70%」という表現は"100人の接種者のうち70人は発病しない"という意味ではなく、"ワクチンを接種せずに発病した人のうち70%は、接種をしていれば発病を回避できた"という意味

●100人全員がワクチン非接種で80人が発病した場合

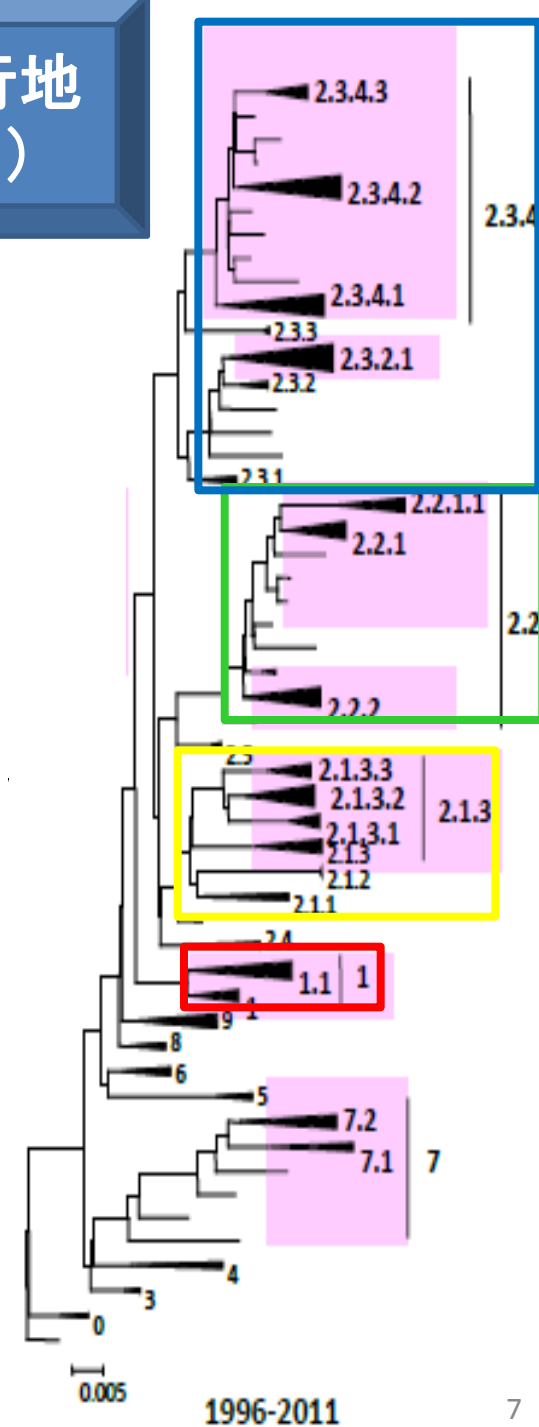
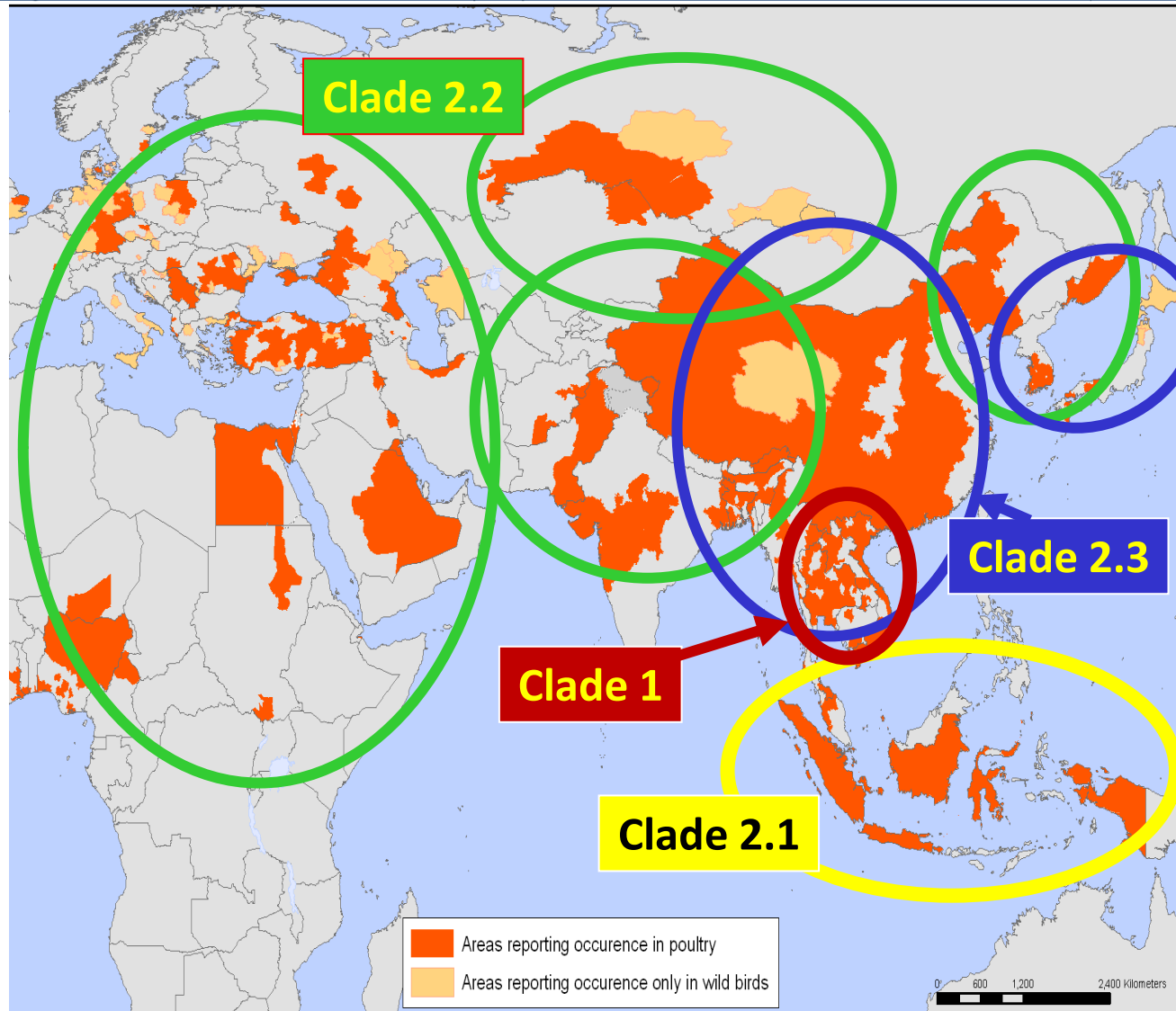


●ワクチン接種せず発病した80人が、ワクチン接種していた場合



80人 × 0.7 = 56人が発病を回避できた

野鳥と家禽におけるH5N1鳥インフルエンザ流行地域とウイルス系統 (2003年後半～2012年3月)



プレパンデミックワクチンの備蓄の現状

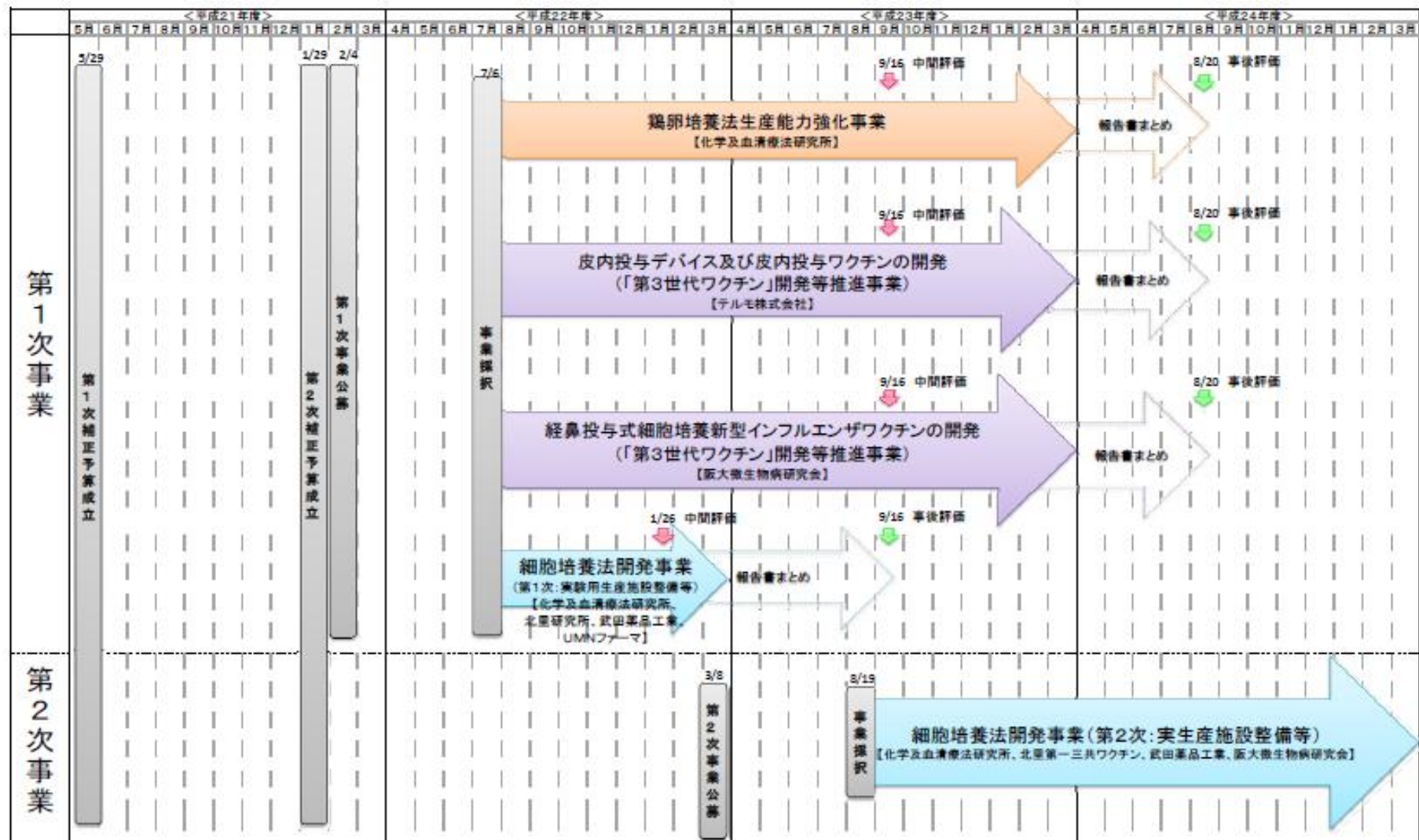
○原液

Clade	流行地域	宿主	備蓄状況
Clade1系統	ベトナム、カンボジア	鳥及び人	平成22年度備蓄(ベトナム株)
Clade2.1系統	インドネシア	鳥及び人	平成22年度備蓄(インドネシア株)
Clade2.3系統	日本を含む東アジア、東南アジア、バングラデシュ及びネパール	鳥	平成23年度備蓄(アンフィ株)
Clade2.2系統	エジプト	鳥及び人	平成24年度備蓄(チンハイ株)予定

○製剤化ワクチン

- ✓ 平成24年度より、備蓄ワクチンの一部を製剤化して備蓄することとした。
- ✓ 平成24年度は、4株、1株あたり54万人分を製剤化することを予定。
(第1回医療・公衆衛生分科会で了承。)

新型インフルエンザ 開発・生産体制整備事業



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1次分)

1. 細胞培養法開発事業

- ・ 細胞培養法により新型インフルエンザ(H5N1)ワクチンを製造するための実験用生産施設を整備する。
- ・ 増殖性試験等基礎研究を実施する。

一般財団法人 化学及血清療法研究所
北里第一三共ワクチン株式会社
武田薬品工業株式会社
株式会社UMNファーマ

非臨床試験を終了。第Ⅰ相臨床試験を開始
非臨床試験をほぼ終了。臨床試験実施計画書(案)を作成
非臨床試験を終了。臨床試験実施計画書を作成
増殖性試験等基礎研究において、精製方法の改良等を行った

2. 鶏卵培養法生産能力強化事業

- 生産施設の拡充等により、鶏卵培養法による新型インフルエンザワクチンの生産能力を強化する

一般財団法人 化学及血清療法研究所 1ヶ月あたり約250万人分増強

3. 「第3世代ワクチン」開発等推進事業

(1) 皮内投与デバイス及び皮内投与ワクチンの開発 テルモ株式会社

- ・ 簡便で確実に皮内投与できる皮内投与デバイス及び皮内投与ワクチンの開発を目指し、基礎研究を実施する。

皮内投与デバイスを製造する体制を整備。非臨床試験において有効性、安全性を確認。
細胞培養H5N1ワクチンについて、皮内投与での臨床試験を開始

(2) 経鼻投与式細胞培養新型インフルエンザワクチンの開発 一般財団法人 阪大微生物病研究会

- ・ 経鼻投与式細胞培養新型インフルエンザワクチンの開発を目指し、基礎研究を実施する。
- ・ 経鼻投与により、注射法では誘導されないIgA 抗体が鼻粘膜に誘導され、感染を予防できること、鼻粘膜に分泌されるIgA 抗体は、同じ亜型の他のウイルス株に対しても有効であることなどが期待される。

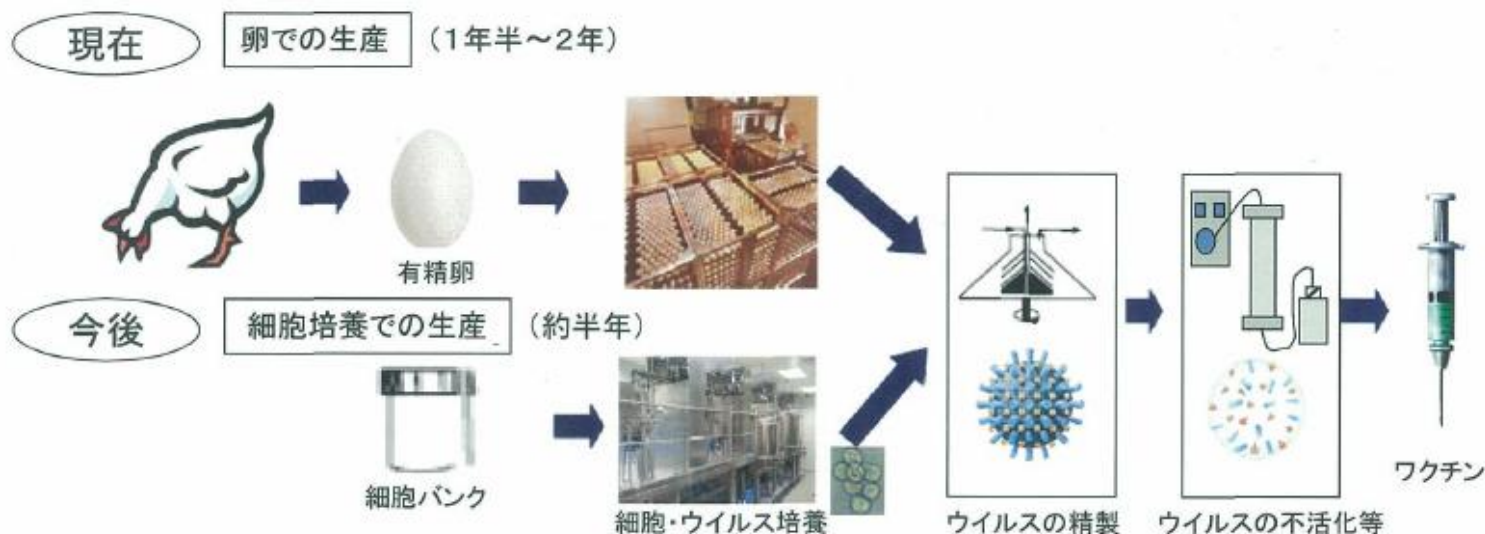
剤形、粘稠剤を添加した不活化全粒子と決定。非臨床試験において、有効性及び安全性を確認。

(出典)「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」(第1次分)の成果等について プレスリリース

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)

1. 細胞培養法ワクチン実生産施設整備等推進事業

- 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**。
- 第2次事業は、細胞培養での生産を実際に行うため、**平成24年度中に、実生産施設の構築・臨床試験等を実施し、平成25年度の実用化を目指すもの**。



採択事業者名	基準額	ワクチン生産量(生産後半年の量)
一般財団法人 化学及血清療法研究所	23,983,523千円	4000万人分以上
北里第一三共ワクチン株式会社	29,959,000千円	4000万人分以上
武田薬品工業株式会社	23,983,523千円	2500万人分以上
一般財団法人 阪大微生物病研究会	23,983,523千円	2500万人分以上

(出典)「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)の採択結果について プレスリリース

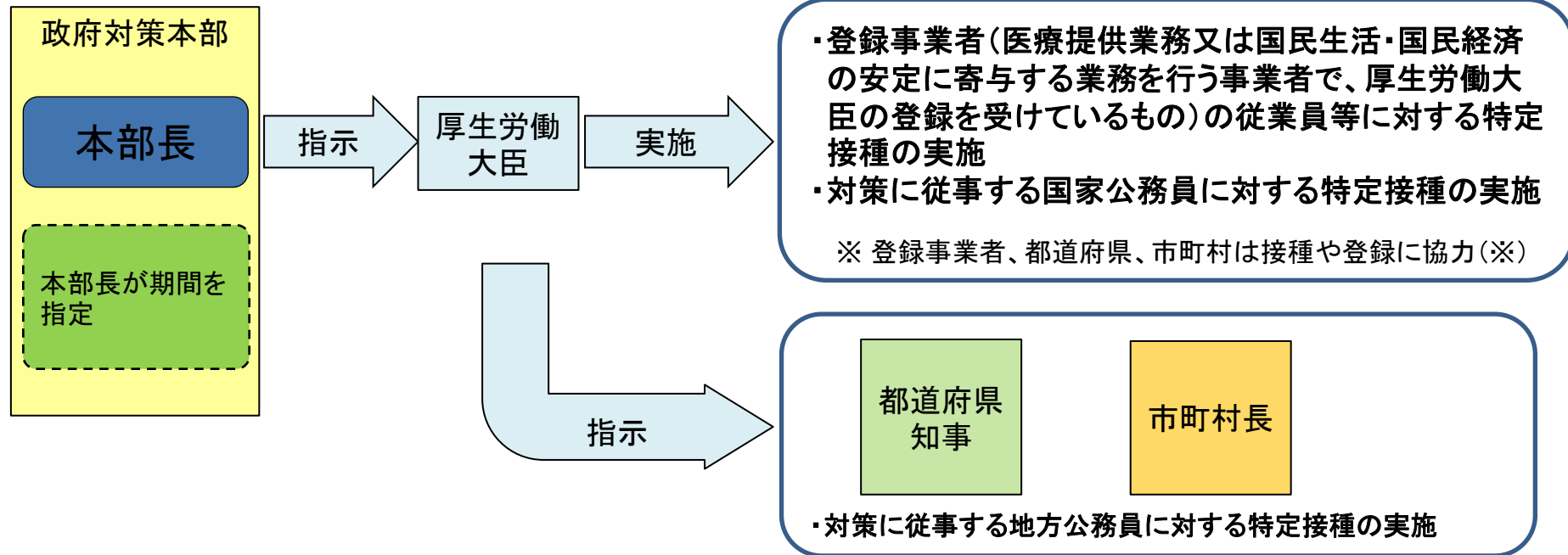
論点②

未発生期における
プレパンデミックワクチンの
運用について

特定接種の実施に係る手順

特定接種(対象...登録事業者の従業員等)・・・第28条

※プレパンデミックワクチン又はパンデミックワクチン(プレパンデミックワクチンが有効でない場合)の接種。登録事業者の登録基準は政府行動計画において明示



※ 登録事業者の選定・登録、接種場所(接種実施医療機関)の確保・委託事務、接種対象者(事業者)との連絡調整、ワクチンの流通管理などについて、都道府県や市町村の協力をいただく予定。

沈降インフルエンザワクチンH5N1研究について

厚生労働科学研究費補助金(治験推進研究事業)			研究代表者 神谷 齊
	被接種者	使用株	対象者
H18年	成人600名	・ベトナム株	・検疫所、医療機関職員等
→H19年10月に製造販売承認を取得			
H19年	小児350名	・ベトナム株	・6ヶ月以上、20歳未満

厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)			研究代表者 庵原 俊昭
	被接種者	使用株	対象者
H20年	成人5971名	・インドネシア株 ・アンフィ株	・検疫所、医療機関職員等
H22年	成人561名	・チンハイ株	・検疫所、医療機関職員等に加えて ワクチン製造業者
H23-24年	成人1319名	・ベトナム株 ・インドネシア株	・検疫所、医療機関職員等、ワクチン 製造業者に加えて鳥インフルエンザ 防疫業務従事者

◆H5N1ワクチン研究のこれまでの知見について

《有効性》

- ベトナム株、インドネシア株、アンフィ株、チンハイ株による初回免疫誘導効果を確認（※ ワクチン株により、有効性発現に差異あり）
- 小児において初回免疫誘導効果を確認
- 既接種者に対するインドネシア株、アンフィ株、チンハイ株による追加免疫効果を確認（※ ワクチン株により、有効性発現に差異あり）
- ベトナム株、インドネシア株、アンフィ株既接種者に異なる株を追加接種した場合の交叉免疫性を確認（※ ワクチン株により、有効性発現に差異あり）
- チンハイ株を3回接種することにより、（同株2回接種後では見られなかった）交叉免疫性を確認

《安全性》

- 0.1%(1000人に1人)以上の確率で出現する新たな副反応は認められなかった。
- 小児試験において重篤な副反応は見られなかったが、発熱の副反応発現が高頻度に見られた。

【参考】

- ・初回免疫： 事前に設定した期間内に行われる1回目の一連のワクチン接種
- ・追加免疫： 長期の発症予防を誘導するために、初回免疫後に一定の間隔をあけて行うワクチン接種
- ・交叉免疫性： ワクチン接種をしたクレード以外のクレードに対する免疫

◆沈降インフルエンザワクチンH5N1の副反応報告(1)

平成 20 年度厚生労働科学研究

「新型インフルエンザプレパンデミックワクチンの安全性・免疫原性および
交叉免疫性に関する研究」(研究代表者：庵原俊昭 国立病院機構三重病院院長)

1. 参加者

研究の目的に当てはまる選択基準を全て満たす検疫所、動物検疫所、植物検疫所、地方
入国管理局、空港警察署、国立感染症研究所、実施医療機関等に勤務する職員のうち文書
による同意が得られた 5,561 名

2. 副反応

- ・全身性副反応及び局所性副反応の種類と頻度は、治験時の副反応の種類や頻度と同等であつた。
- ・5,561 名のワクチン接種者のうち接種後観察期間 30 日後までに入院となった有害事象は 8 名であつた。
- ・71.0%の被接種者が、ワクチン接種部位に発赤・腫脹・疼痛・熱感・かゆみが観察された。
- ・ワクチン接種後 34.1%の被接種者に、頭痛・倦怠感・鼻水が観察された。
- ・2 回目の接種による副反応は、1 回目より低頻度であつた。

A. 全身反応

	1 回目	2 回目
頭痛	13.2%	8.1%
倦怠感	22.4%	12.3%
鼻水	6.0%	4.4%
合計	27.7%	16.9%

B. 局所反応

	1 回目	2 回目
発赤	21.1%	12.3%
腫脹	12.6%	7.8%
疼痛	60.9%	44.2%
熱感	12.9%	6.4%
かゆみ	15.0%	7.8%
合計	66.1%	48.2%

(出典)平成20年度厚生労働科学研究 研究代表者 庵原俊昭

◆沈降インフルエンザワクチンH5N1の副反応報告(2)

重篤な有害事象

因果関係	SAE報告 No	株	事象名	性別	年齢	発現日 (ワクチン接種からの時間)	合併症	既往歴	2回目 接種
有	NO.1	「ビケン」 (Lot#:HL001)	発熱・喘息	男性	27歳	ワクチン接種1回目から 9時間	齲歯 (2008年 7月)	気管支喘息 (2001年7月～ 2008年4月)	無
不明	NO.2	「ビケン」 (Lot#:HL001)	痙攣・心室細動	男性	50歳	ワクチン接種1回目から 9日後	Brugada 症候群 (1999年 8月 17 日)	無	無
不明	NO.3	「ビケン」 (Lot#:HL001)	腸炎	男性	45歳	ワクチン接種1回目から 約10時間	胆石 (不明)	無	あり
有	NO.4	「北研」 (Lo#:PA001)	四肢末梢のしびれ 感・薬剤アレルギー 疑い	男性	40歳	ワクチン接種1回目から 4時間	不眠症 (2005年 4月頃)	無	無
不明	NO.5	「北研」 (Lo#:PA001)	両側尿路結石	男性	32歳	ワクチン接種1回目から 7日後	無	右腎結石 (平成17年頃)	あり
不明	NO.6	「ビケン」 (Lot#:HL001)	腹痛	女性	21歳	ワクチン接種2回目から 24日後	無	無	
不明	NO.7	「北研」 (Lo#:PA001)	静脈洞血栓症 (S状静脈洞, 上 矢状静脈洞, 右横 静脈洞)	女性	28歳	ワクチン接種2回目から 12日後	無	アトピー性皮膚炎 (1980年頃 (乳児期より))	
不明	NO.8	「北研」 (Lo#:PA002)	意識消失・急性硬膜 外血腫・急性くも膜 下出血	男性	58歳	ワクチン接種2回目から 26日後	肥大型心筋症 (2005年 から)	無	

◆沈降インフルエンザワクチン(H5N1)研究の考察

平成20年度厚生労働科学研究「新型インフルエンザパンデミックワクチンの安全性・免疫原性および交叉免疫性に関する研究(研究代表者 庵原俊昭)

○今回の検討結果から、2回の初回接種による免疫誘導よりも沈降新型インフルエンザワクチンの prime and boostは、新型インフルエンザウイルス対策として効果的な対策と思われたが、新型インフルエンザウイルスの亜型が不明な現在、沈降インフルエンザワクチンH5N1を拡大接種するに当たっては、慎重な対応が必要と思われた。

○拡大して接種するにあたり説明する内容として、

- (1) 出現が予測される新型インフルエンザウイルスの亜型が不明なこと
 - (2) 沈降新型インフルエンザワクチンは出現すると重症かが推測されているH5N1をターゲットとしていること
 - (3) H5N1以外の亜型が新型インフルエンザウイルスとして出現した時は効果がないこと
 - (4) H5N1が新型インフルエンザウイルスとして出現したときは、初回接種で誘導される免疫よりも追加接種で誘導される免疫のほうが、効果が高いと予想されていること
 - (5) 沈降新型インフルエンザワクチン接種により出現が予測される副反応(局所性、全身性とも)の種類とその出現頻度
 - (6) 6000人規模では重篤な神経合併症は認められていないが、重篤な神経合併症の頻度を確認するためには100万人規模の接種が必要なこと
 - (7) ワクチン接種後30日以内に出現する予測されないSAE(重篤な有害事象)への観察と通知体制が整備されていること
- などである

◆WHOのH5N1ワクチン接種の対象者について

フェーズ3におけるH5N1ワクチン使用についての WHO予防接種戦略諮問委員会(SAGE)の推奨 概要

対象	接種が強く 推奨される者	接種が推奨 される者	接種が可能な者 注) ワクチンに関する情報を 提供した上での任意接種、被接 種者が費用負担することもあり	接種が推奨 されない者
H5N1ウイルスを扱う実験等に 従事する者	✓ (限られた高リスク 集団)		✓ (その他)	
鳥又は人におけるH5N1ウイルス集団 感染時に防疫業務等に従事する者 注) ウイルス暴露の可能性に応じて		✓		
H5N1ウイルスに暴露する可能性が高 い人々(感染鶏に接触する可能性が高 い養鶏業者等)			✓	
H5N1ウイルスが存在する地域における 社会機能維持者(医療従事者を除く)				✓
H5N1ウイルスが存在する地域における 医療従事者		✓ (指定医療機関等で 診療に従事する者)	✓ (人へのH5N1ウイルス感染が 続発する地域で一般医療機関等 で診療に従事する者)	
H5N1ウイルスが存在する地域以外に おける社会機能維持者				✓
一般大衆				✓

※H5N1ウイルス: H5N1亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルス

◆ 日本でのH5N1ワクチン研究に関するWHOの見解

※ 出典： 平成21年6月 WHO疫学週報より(<http://www.who.int/wer/2009/wer8424/en/index.html>)

— 原文 —

Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) also reviewed preliminary results from a large-scale safety study conducted in Japan using 2 licensed H5N1 vaccines. Safety data did not elicit particular concerns, but **the number of participants enrolled allowed only for assessment of common adverse events and did not exclude rare or longer-term adverse events.**

— 訳 —

予防接種の専門家で構成された戦略諮問グループ(SAGE)は、承認されたH5N1ワクチン2株を用いて日本で行われた大規模安全性研究からの序報を検討した。安全性のデータは、特定の懸念を引き起こしてはいない。しかし、**研究に参加した対象者数は、一般的な有害事象の評価のみを可能にしており頻度が少ないや長期的な有害事象を除外するものではない。**

◆未発生期のH5N1ワクチン使用に関するWHOの見解

(出典) 平成21年6月 WHO疫学週報より(<http://www.who.int/wer/2009/wer8424/en/index.html>)

— 原文 —

(...), **there is insufficient scientific evidence to recommend the use of licensed human H5N1 influenza vaccines, or to propose that such vaccines be made available**, in the interpandemic period for essential personnel or for the general global population, either to prime them or immunize them against infection with a potential pandemic H5N1 virus.

— 訳 —

パンデミックを起こす可能性があるH5N1ウイルス感染に対して免疫をつけるために、社会機能維持者や一般大衆に対して、未発生期に、**H5N1インフルエンザワクチンの接種を推奨したり、接種可能な状態にしておくことを提案するのに十分な科学的エビデンスはまだ揃っていない。**

(参考)米国におけるプレパンデミックワクチン接種のタイミング

パンデミックインフルエンザの発生後

(After the first reports of pandemic influenza are confirmed)

(出典) HHS Pandemic Influenza Plan (2005年11月)

<http://www.flu.gov/planning-preparedness/federal/hhspandemicinfluenzaplan.pdf>

論点③

パンデミックワクチンの
小児への投与について

世界の主要製造販売業者の プレパンデミックワクチン(H5N1)について

製造	Baxter	GSK	Novartis	Sanofi Pasteur	日本(北研、微研、化血)
製品名	PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER	Pandemic influenza vaccine (H5N1)	Prepandemic Influenza vaccine (H5N1)	Influenza Virus Vaccine, H5N1	沈降インフルエンザワクチン(H5N1株)
ワクチンの形態	全粒子 不活化	スプリット 不活化	サブユニット 不活化	スプリット 不活化	全粒子 不活化
培養方法	ベロ細胞	鶏卵	鶏卵	鶏卵	鶏卵
アジュバンド	なし	AS03	MF59	なし	水酸化アルミニウムゲル
抗原量	7.5 µg/0.5ml	3.75 µg/0.5ml	7.5 µg/0.5ml	90 µg/1ml	15 µg/0.5ml
適応	パンデミックの状況が公的に宣言された際に、公的な指針に従って用いられる。	パンデミックの状況が公的に宣言された際に、公的な指針に従って用いられる。	パンデミックの状況が公的に宣言された際に、公的な指針に従って用いられる。	記載なし	「新型インフルエンザワクチン接種に関するガイドライン」に準拠して使用する。
用法用量	・1回0.5mL 筋肉内注射 ・3週間の間隔をあけて2回接種	・1回0.5mL 筋肉内注射 ・3週間の間隔をあけて2回接種	・1回0.5mL 筋肉内注射 ・3週間の間隔をあけて2回接種	・1回1mL 筋肉内注射 ・4週間の間隔をあけて2回接種	・1回0.5mL 筋肉内又は皮下注射 ・3週間の間隔をあけて2回接種
対象者	・18歳以上	・18歳以上 (80歳を超える高齢者には、倍量投与が必要となる可能性がある。)	・18歳以上 (70歳を超える高齢者の経験は乏しい。)	・18-64歳	「接種上の注意」において以下の記載あり。 ・高齢者に対する慎重接種 ・妊婦は有益性が危険性を上回る場合にのみ接種 ・小児に対する安全性は未確立
小児臨床試験	・18歳未満の小児に関するデータはない。	・3-9歳の小児(179名)のデータがある。 ・3歳未満及び10-17歳に対するデータはない。	・6ヶ月～17歳までの小児(471名)のデータがある。	・18歳未満の小児に関するデータはない。	・6ヶ月以上20歳未満の小児(374名)のデータがある(北研、微研のみ)。
出典	2009年10月16日 添付文書(EMA)	2009年10月19日 添付文書(EMA)	2010年11月29日 添付文書(EMA)	2007年4月 添付文書(FDA)	2012年4月改訂(第2版) 添付文書(化血)

沈降インフルエンザワクチンH5N1 添付文書

(例) 北里第一三共 2012年8月改訂: 第3版より抜粋

【効能・効果】

本剤は、新型インフルエンザ(H5N1)の予防に使用する。

【用法・用量】

通常、0.5mlをおよそ3週間の間隔をおいて、筋肉内もしくは皮下に2回注射する。

【使用上の注意】

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤は、「新型インフルエンザ対策行動計画上のプレパンデミックワクチン」である。「新型インフルエンザワクチン接種に関するガイドライン」に準拠して使用すること。

7. 小児等への接種

小児への接種に関する安全性は確立していない。また、3歳未満の小児については、本剤0.5mLの接種経験がない。

【臨床成績】

2. 小児に対する臨床試験成績

健康小児(6ヶ月以上20歳未満)を対象として、沈降インフルエンザワクチン(H5N1株)を3週間間隔で2回、皮下接種または筋肉内接種した。接種後の免疫原性及び安全性の概要は以下のとおりであった。

(1) 免疫原性

用法用量群(14群)全体での2回目接種後の中和抗体陽転率(中和抗体価が40倍以上かつ接種前の抗体価から4倍以上の上昇)は60.0%～100.0%であった。

(2) 安全性

本臨床試験では本剤及び他社製品の2つの異なる製剤が用いられ、接種後の主な副反応として、接種部位の反応は59.9%(112例/187例)及び62.0%(116例/187例)であり、発熱は46.0%(86例/187例)及び59.4%(111例/187例)であり、重篤な副反応はみられなかった。また、特に副反応発現率の高かった37.5℃以上の発熱の副反応発現率について、1回目接種後が、44.4%(83例/187例)及び58.3%(109例/187例)であり、2回目接種後が7.1%(13例/183例)及び10.9%(20例/184例)であった。

◆沈降インフルエンザワクチン(H5N1)の小児臨床試験で見られた発熱の原因解析

平成23年度厚生労働科学研究「インフルエンザワクチンの有効性と安全性の向上のための理論的基盤構築」(研究代表者 石井健)
分担研究報告 課題4. ワクチンアジュバントによる副反応と副作用の分子メカニズム解明と解決方法の模索(研究分担者 中山哲夫、
熊谷卓司、庵原俊昭)

【研究要旨】

H5N1パンデミックワクチンは全粒子不活化抗原にアルミアジュバントを添加したワクチンが製造され成人では副反応を少なく中和抗体の陽転率は70%以上を示し製造承認をえた。しかし同じワクチンを小児に臨床試験を行ったところ、中和抗体は成人よりも良好な反応を示したが、ワクチン接種後の発熱率が小児では50-60%と高く申請は取り消した。H5N1パンデミックワクチン接種前後の血清について同意文書を取り直しIgG subclass抗体の変動を検討した。H5N1パンデミックワクチンはReverse genetics法で作製され外殻タンパクはH5N1で内部タンパクはPR8/H1N1に由来している。IgG1抗体は67/193(37.4%),IgG4は42/193(21.8%)において有意な上昇を認め6歳以下において良好な反応を示した。7歳以上の血清の大部分は接種前から要請で接種後の血清において有意な上昇は認めなかった。7歳を境にインフルエンザワクチンに対する反応には差が認められアルミアジュバントを用いたH5N1パンデミックウイルス全粒子不活化は1回の接種で既往歴のない乳幼児にも抗体誘導を示し、自然感染と同様の免疫応答を示した。

【研究対象】

対象はパンデミックワクチンの小児臨床試験に参加した374例のうちIgG subclass抗体の測定について再同意の得られた193例を対象とした。また、再同意の得られた一部成人の血清を使用した。

【考察】

H5N1パンデミックワクチンは成人において抗体反応は70%前後と十分なものではなかったが発熱率は2%と低く認可されて備蓄されている。同じワクチンを小児に接種すると100%の抗体陽転率であったが37.5℃以上の発熱が効率に認められた。発熱と抗体価の関係を再調査すると発熱を認めた群では接種後の抗体価が高く、発熱の程度が高い程高い抗体価を示した。

ヒト末梢リンパ球をインフルエンザH5N1全粒子不活化抗原にアルミアジュバントを加えたH5N1パンデミックワクチン製剤(H5WIV+Alum), H5N1全粒子不活化抗原(H5WIV), アルミアジュバント(Alum), 従来のスプリットワクチン(H5 split)抗原で刺激し産生されるサイトカインプロファイルを昨年度検討しその結果をまとめて表3に示した。

表 3 H5N1 ワクチン製剤によるサイトカイン産生能

	IL-1 β	IL-6	IL-17	IFN- γ	TNF- α	MCP-1
Control	26.8 (13.3-40.3)	86.9 (46.4-127.3)	26.4 (13.3-39.5)	73.5 (45.7-101.3)	224.1 (148.4-299.9)	194.1 (120.8-267.4)
Alum	36.3 (21.6-51.0)	71.8 (50.7-92.9)	40.3 (26.1-54.5)	75.1 (56.6-93.7)	151.4 (114.4-188.4)	294.8 (154.5-435.0)
H5 split	21.6 (12.3-30.8)	145.4 (88.3-202.5)	69.3 (38.0-100.6)	182.3 (118.8-245.7)	328.5 (226.9-430.2)	544.3 (299.9-788.6)
H5 WIV	50.1 (38.1-62.2)	503.6 (370.8-636.3)	180.0 (154.8-215.3)	354.4 (226.2-482.5)	843.4 (681.4-1005.4)	1452.5 (927.2-1977.8)
H5 WIV + Alum	142.7 (63.0-22.4)	467.6 (306.3-628.8)	159.2 (133.5-185.0)	274.8 (169.0-380.5)	624.0 (424.3-823.7)	1023.2 (576.5-1469.9)

【結論】

H5N1パンデミックワクチン接種前後の血清IgG1抗体は67/193(37.4%), IgG4は42/193(21.8%)において有意な上昇を認め6歳以下において良好な反応を示した。7歳以上での大多数の血清は接種前から陽性で接種後の血清において有意な上昇を認めなかった。7歳を境にインフルエンザワクチンに対する反応には差が認められアルミアジュバントを用いたH5N1パンデミックウイルス全粒子不活化は1回のワクチン接種で既往歴のない乳幼児にも抗体誘導を示し、自然感染と同様の免疫応答を示した。