

平成21年度感染症危機管理研修会

新型インフルエンザワクチン

国立感染症研究所感染症情報センター

岡部信彦

2009. 9. 16

厚生省で一割発病

交感 東京都
など自衛隊、教育ストップ

厚生省の調査によると、今年度の流行は、一割の発病率に達した。東京都、自衛隊、教育機関などでは、感染防止対策が徹底されている。東京都では、自衛隊、教育機関などでは、感染防止対策が徹底されている。

代役探し大あわて テレビ

今年度の流行は、一割の発病率に達した。東京都、自衛隊、教育機関などでは、感染防止対策が徹底されている。東京都では、自衛隊、教育機関などでは、感染防止対策が徹底されている。

型5のA回る恐れ

今年度の流行は、一割の発病率に達した。東京都、自衛隊、教育機関などでは、感染防止対策が徹底されている。東京都では、自衛隊、教育機関などでは、感染防止対策が徹底されている。

| | |
|---|--------------|
| ⑤ | 1957. 6, 12. |
| ⑥ | 1957. 5, 25. |
| ⑦ | 1957. 5, 31. |
| ⑧ | 1957. 5, 16. |

② 流感 44校に及ぶ

東京都教育委員会が発表したところによると、今年度の流行は、一割の発病率に達した。東京都、自衛隊、教育機関などでは、感染防止対策が徹底されている。東京都では、自衛隊、教育機関などでは、感染防止対策が徹底されている。

希望接種「始まる」

A型B型にない新種類

希望接種は、A型B型にない新種類のワクチンによる。東京都教育委員会が発表したところによると、今年度の流行は、一割の発病率に達した。東京都、自衛隊、教育機関などでは、感染防止対策が徹底されている。東京都では、自衛隊、教育機関などでは、感染防止対策が徹底されている。

田中清代千代入編 希望接種は、A型B型にない新種類のワクチンによる。東京都教育委員会が発表したところによると、今年度の流行は、一割の発病率に達した。東京都、自衛隊、教育機関などでは、感染防止対策が徹底されている。東京都では、自衛隊、教育機関などでは、感染防止対策が徹底されている。



- ① 1957. 6, 11.
- ② 1957. 5, 27.
- ③ 1957. 5, 28.
- ④ 1957. 6, 16.

⑦ 学童に予防接種

都内の流感ひろがる

東京都教育委員会が発表したところによると、今年度の流行は、一割の発病率に達した。東京都、自衛隊、教育機関などでは、感染防止対策が徹底されている。東京都では、自衛隊、教育機関などでは、感染防止対策が徹底されている。

志田重男氏(元日共)除名

志田重男氏(元日共)除名。東京都教育委員会が発表したところによると、今年度の流行は、一割の発病率に達した。東京都、自衛隊、教育機関などでは、感染防止対策が徹底されている。東京都では、自衛隊、教育機関などでは、感染防止対策が徹底されている。

患者から登校停止

集会・旅行も見合せ

東京都教育委員会が発表したところによると、今年度の流行は、一割の発病率に達した。東京都、自衛隊、教育機関などでは、感染防止対策が徹底されている。東京都では、自衛隊、教育機関などでは、感染防止対策が徹底されている。

⑥ 流感予防に強力措置

都教委が小、中、高校に通達

東京都教育委員会が発表したところによると、今年度の流行は、一割の発病率に達した。東京都、自衛隊、教育機関などでは、感染防止対策が徹底されている。東京都では、自衛隊、教育機関などでは、感染防止対策が徹底されている。

③ 現ワクの效果に疑

厚生省ビールス分離

厚生省が発表したところによると、今年度の流行は、一割の発病率に達した。東京都、自衛隊、教育機関などでは、感染防止対策が徹底されている。東京都では、自衛隊、教育機関などでは、感染防止対策が徹底されている。

流感、全国にひろがる恐れ



鏡面に気流の動きを捉えつづけること (国立微生物研究所)

国立微生物研究所の調査によると、今年度の流行は、一割の発病率に達した。東京都、自衛隊、教育機関などでは、感染防止対策が徹底されている。東京都では、自衛隊、教育機関などでは、感染防止対策が徹底されている。

インフルエンザ 最近の進歩（せいぜい10年）

- ワクチンによる予防法の見直し
特に高齢者への定期接種 2001～
- 検査法の進歩
簡単に「インフルエンザウイルス」の診断
- 治療法の進歩
抗インフルエンザウイルス薬の登場



インフルエンザ迅速診断キットの例

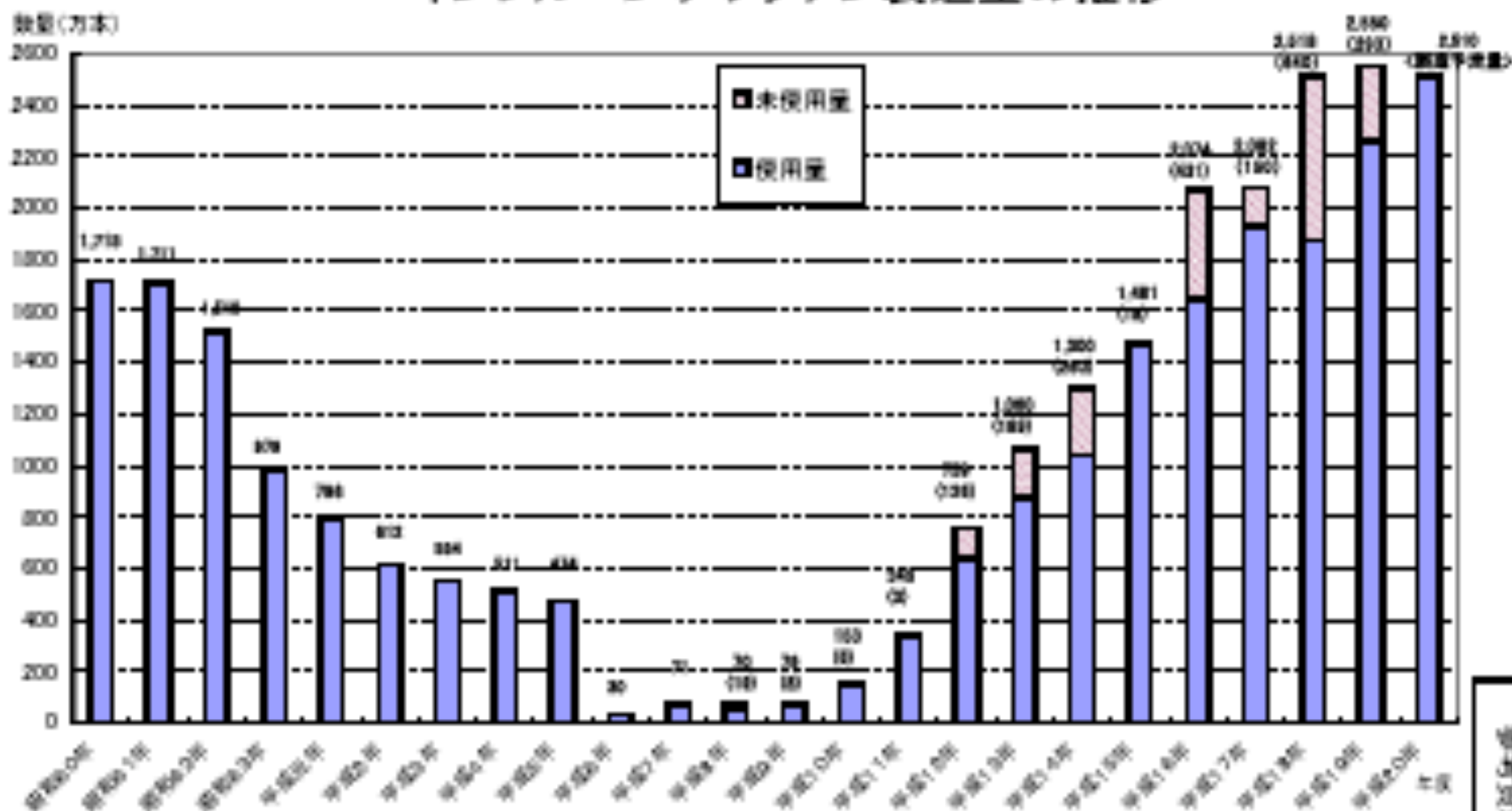


主なインフルエンザの治療薬



インフルエンザワクチン製造量の推移

平成20年12月1日現在



グラフの数字は、製造量
（＝未使用量＋内数）

※平成27年以前の未使用量については平均、
未使用量には返品数と廃棄数が含まれる。

インフルエンザHAワクチンができるまでの概要

インフルエンザHAワクチンの製造はワクチン製造株が分与されるのを待って開始されます。有精卵を約11日間孵化させた孵化鶏卵にワクチン製造株を接種し、培養、採液、精製、エーテル処理を行ってワクチン原液とします。このワクチン原液製造は3月から7月までの5カ月間、ワクチン製造株ごとに行います。

出来上がった3株のワクチン原液から最終バルクを調製し、バイアル瓶に小分けします。その後、国家検定を受け、合格した後に、包装、出荷となります。



インフルエンザHAワクチンの製造過程

1 有精卵の受入・孵化

有精卵はワクチン専用の卵生産場で生産されます。ワクチン製造開始6カ月前に雛を導入し、厳正な衛生管理、飼育管理を行った成鶏群を育成し、有精卵を準備します。

有精卵を厳密に消毒し、38～39℃で約11日間孵化させ、品質検査で適合した卵だけをワクチン製造用卵として用います。約11日間孵化した孵化鶏卵が最もウイルスの増殖がよく、良質のワクチン原液の原料となります。

検卵燈を当てると血管が見え、健康で活力のある孵化鶏卵であることが視覚的に確認できます。

■種卵(有精卵)



10:1の割合



孵化鶏卵の検査

インフルエンザHAワクチンの製造過程

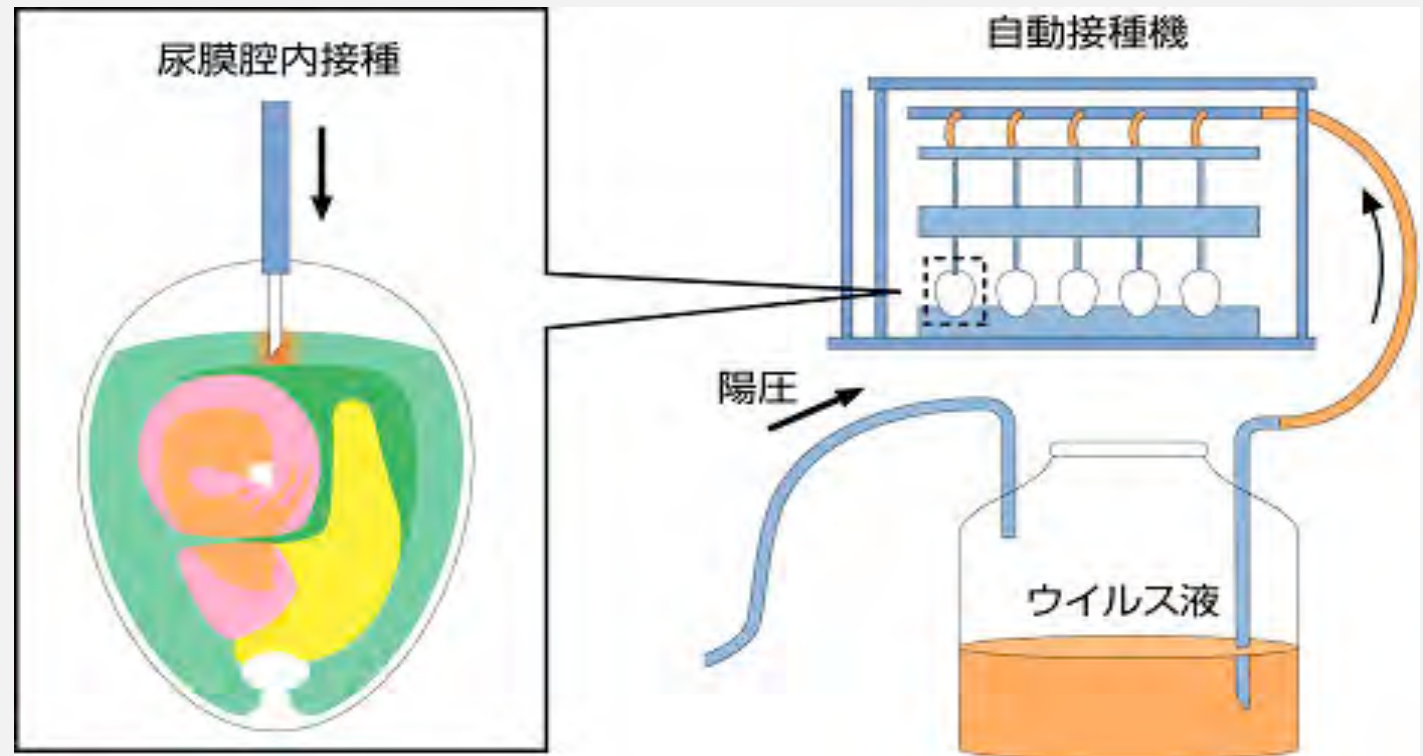
2 インフルエンザウイルスの接種

自動接種機を用いて約11日間孵化した孵化鶏卵の尿膜腔（にょうまくくう）にウイルス液（ワクチン製造株）を自動的に接種します。

一度に1トレイ（36個）が接種され3万個/hの接種スピードで接種します。 14トレイ/分



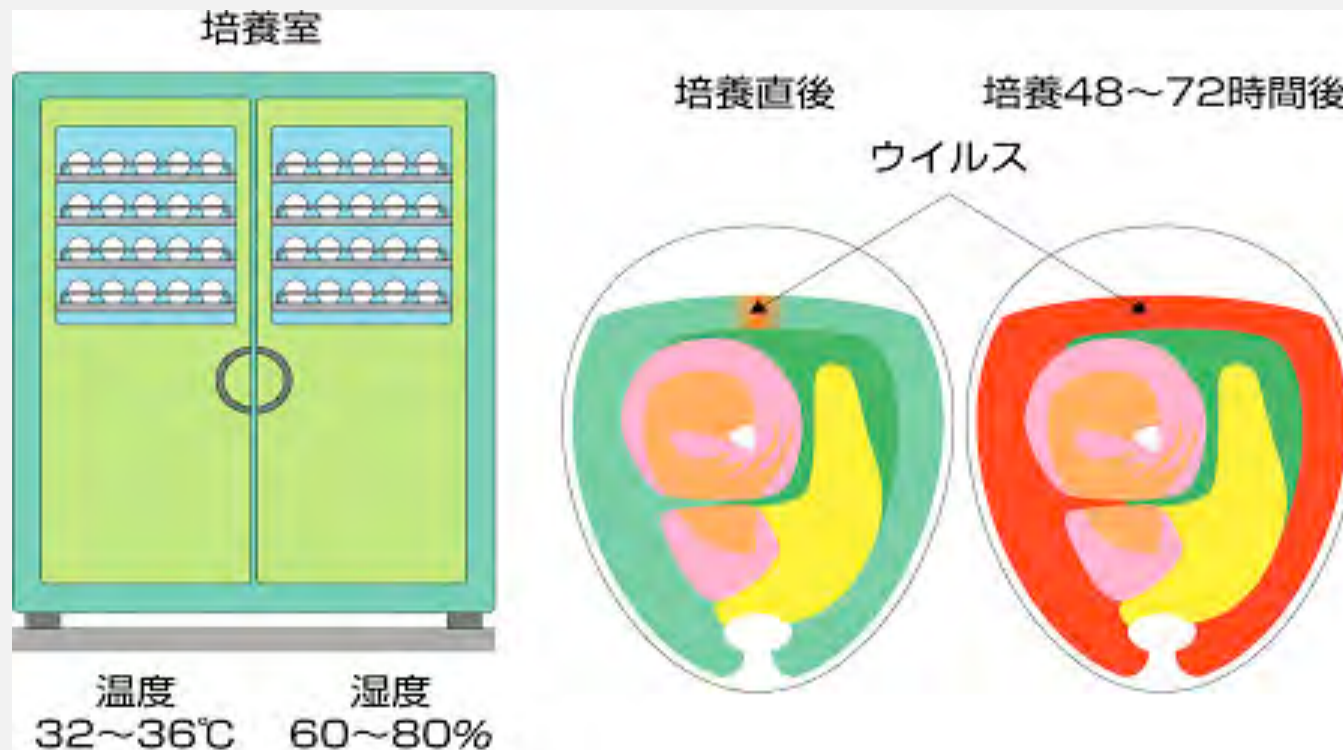
ウイルス接種



インフルエンザHAワクチンの製造過程

3 インフルエンザウイルスの培養

ウイルス接種後の孵化鶏卵を室温32～36℃、湿度60～80%にコントロールした培養室で48～72時間培養し、ウイルスを増殖させます。培養時間が終了した後、4℃で約12時間冷却してウイルスの増殖を止めます。



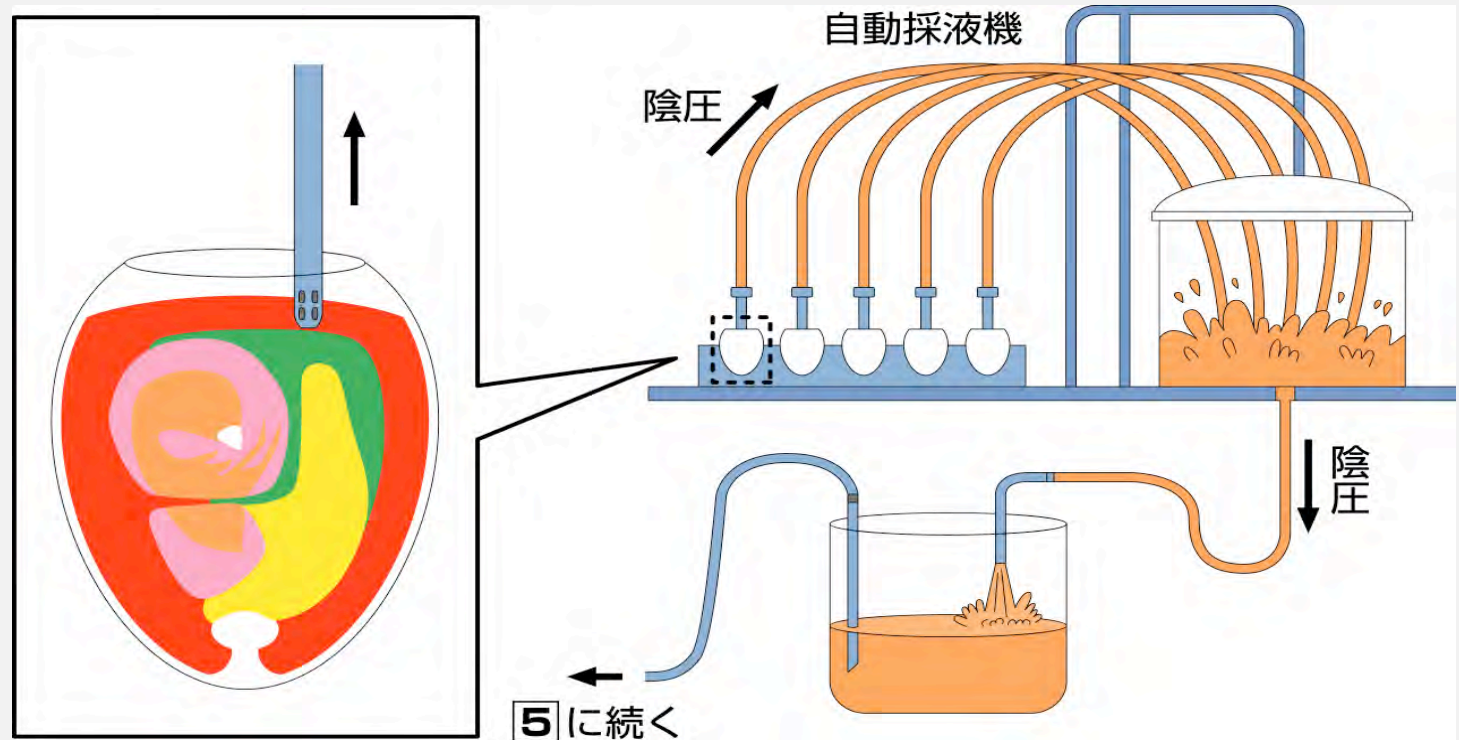
インフルエンザHAワクチンの製造過程

4 ウイルス培養液の採取

孵化鶏卵の気室部を割卵し、尿膜腔液中に遊出したウイルス培養液を自動的に採液します。卵1個あたり、約10mLの感染尿膜腔液が採取できます。



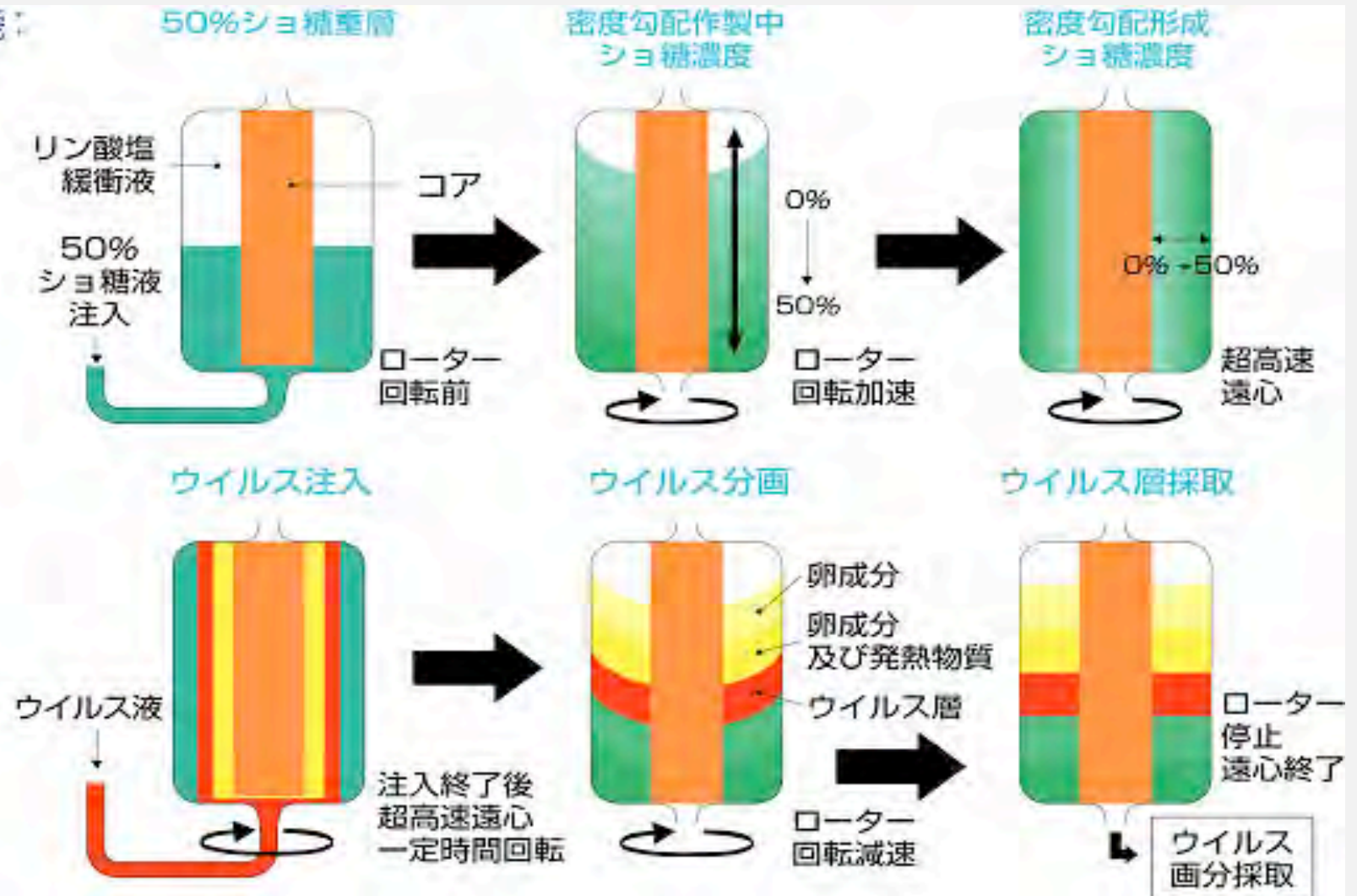
採液



インフルエンザHAワクチンの製造過程

6 ショ糖密度勾配超遠心法

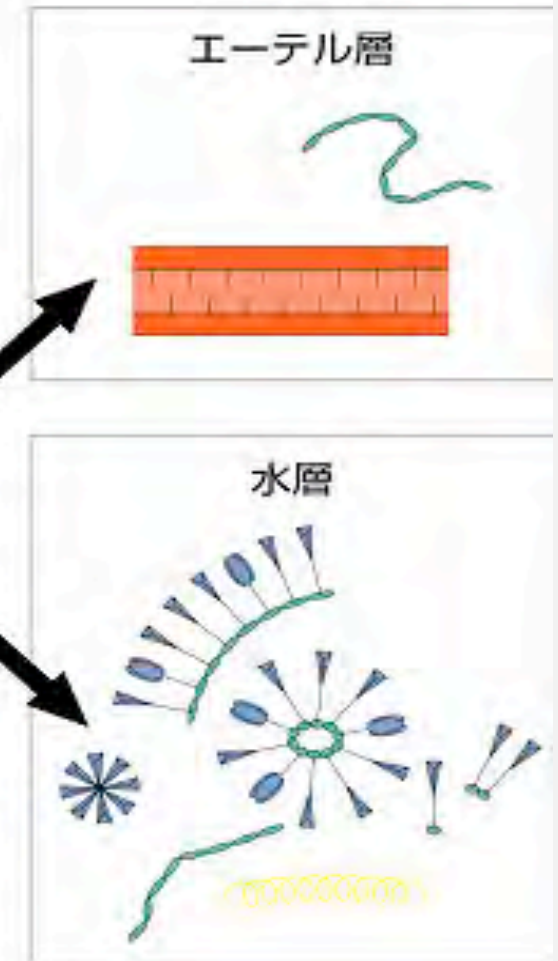
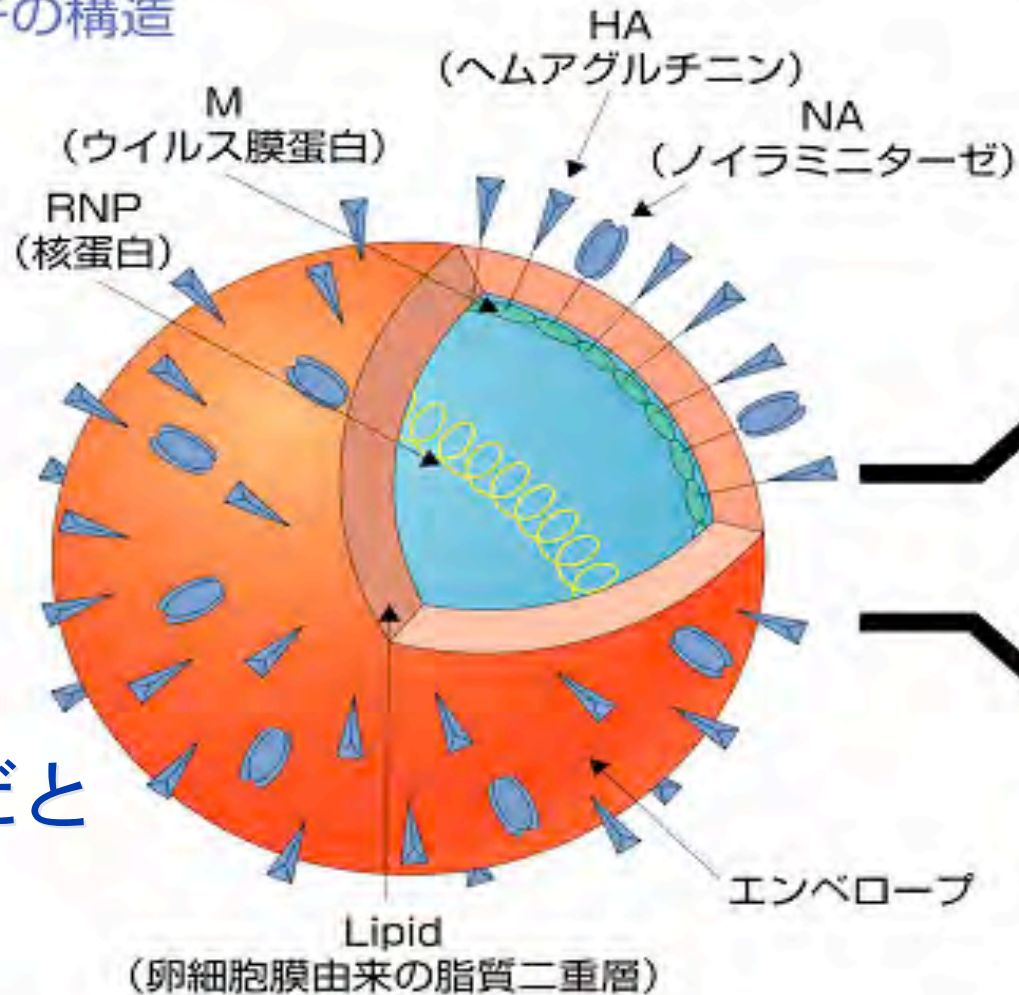
■ゾーナル遠心機：
ローター内部



インフルエンザHAワクチンの製造過程

7 エーテル処理

■ ウイルス粒子の構造



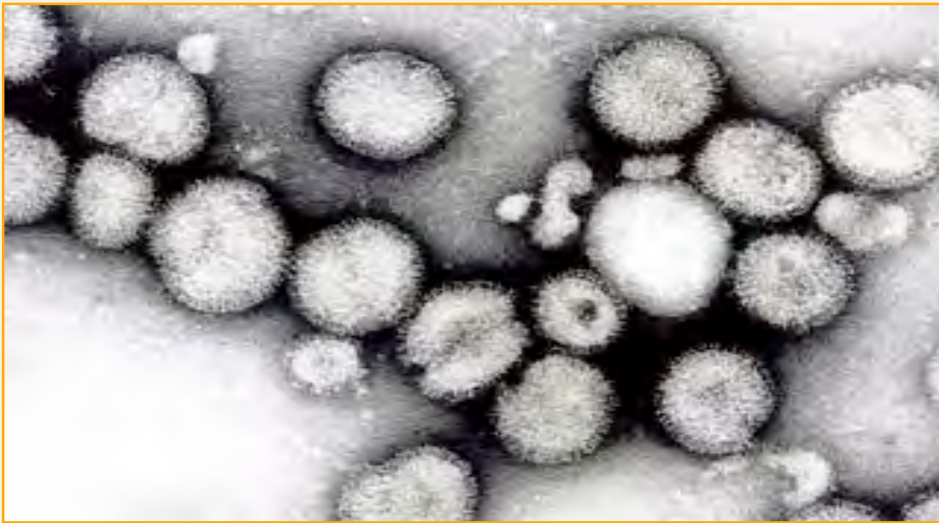
このままだと
全粒子型

インフルエンザHAワクチンの製造過程

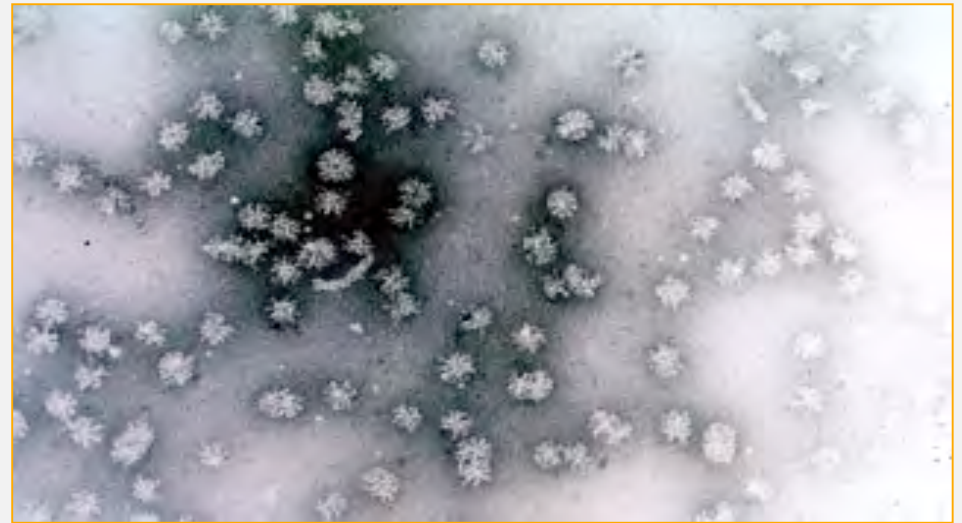
7 エーテル処理

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

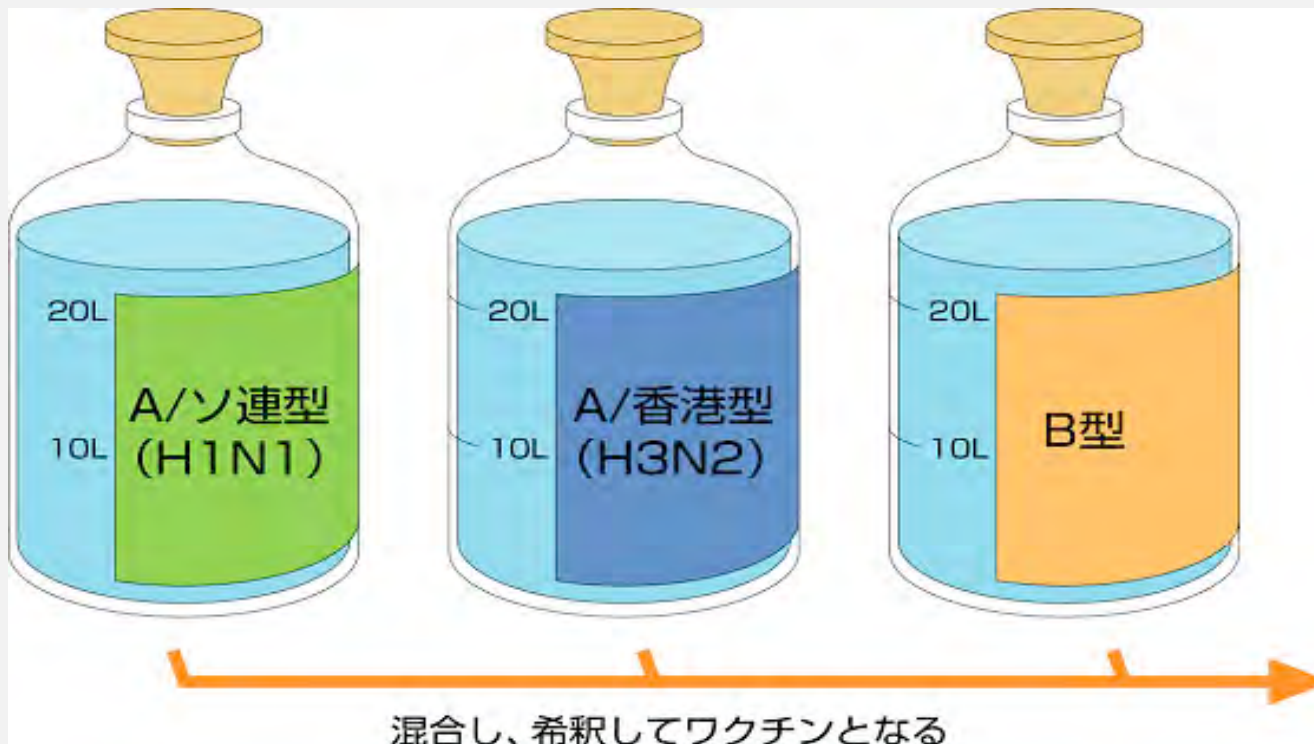


インフルエンザHAワクチン

インフルエンザHAワクチンの製造過程

8 インフルエンザHAワクチン原液調製・混合

上記の製造工程を繰り返し、3株のワクチン原液を製造します。これら3株のワクチン原液を至適な濃度になるようにリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて希釈調整するとともに、適当な安定剤を添加し最終バルク（ロット）を調製します。これをバイアル瓶に小分けし、厳重な検液工程を経てワクチンが製造されます。



バルクタンク

製造工程における品質試験

| | 製造工程 | |
|-----------------|------|-------|
| | 原液 | 小分け製品 |
| 無菌試験 | ○ | ○ |
| 力価試験 | | ○ |
| 発熱試験 | ○ | ○ |
| 分画試験 | ○ | ○ |
| 染色試験 | ○ | ○ |
| 蛋白質含有量試験 | | ○ |
| 異常毒性否定試験(マウス) | | ○ |
| 異常毒性否定試験(モルモット) | | ○ |
| マウス体重減少試験 | | ○ |
| マウス白血球数減少試験 | ○ | ○ |
| 不活化試験 | | ○ |
| pH試験 | | ○ |
| エーテル否定試験 | | ○ |
| チメロサル含有量試験 | | ○ |
| ホルムアルデヒド含有量試験 | | ○ |
| 性状確認試験 | | ○ |
| 不溶性異物試験 | | ○ |
| 実容量試験 | | ○ |
| 表示確認試験 | | ○ |

季節性インフルエンザに対するワクチンの効果

季節性インフルエンザにおいては、ワクチンの接種により、

- 健常者のインフルエンザの発病割合が70～90%減少
- 一般高齢者の肺炎・インフルエンザによる入院が30～70%減少
- 老人施設入所者のインフルエンザによる死亡が80%減少
- 小児の発熱が20～30%減少

| 対象 | 結果指標 | 有効率 (%) |
|--------------------|-----------------|---------|
| 健常者 (65歳未満) | 発病 | 70～90 |
| 一般高齢者 (65歳以上) | 肺炎・インフルエンザによる入院 | 30～70 |
| 老人施設入所者 (65歳以上) | 発病 | 30～40 |
| | 肺炎・インフルエンザによる入院 | 50～60 |
| | 死亡 | 80 |
| 小児 (1歳～6歳) | 発熱 | 20～30 |

出典: Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) 2007vol56,CDC

※小児については、日本小児科学会「乳幼児(6歳未満)に対するインフルエンザワクチン接種について—日本小児科学会見解—」平成16年10月31日を参照

予防接種健康被害認定状況

| | | |
|-----------|-----------|-----|
| • DPT, DT | 100万接種あたり | 1 |
| • ポリオ | | 0.9 |
| • 麻疹 | | 5 |
| • 風疹 | | 0.3 |
| • 日本脳炎 | | 1 |
| • インフルエンザ | | 0.8 |

予防接種健康被害認定状況（死亡）

| | | |
|-----------|------------|---|
| • DPT, DT | 1000万接種あたり | 1 |
| • ポリオ | | 0 |
| • 麻疹 | | 6 |
| • 風疹 | | 0 |
| • 日本脳炎 | | 1 |
| • インフルエンザ | | 0 |

インフルエンザやその他のワクチンの副反応

表 予防接種法に基づく定期接種における副反応報告症例数(H. 18)

| ワクチン | ワクチン 接種者数 (人) | 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 | |

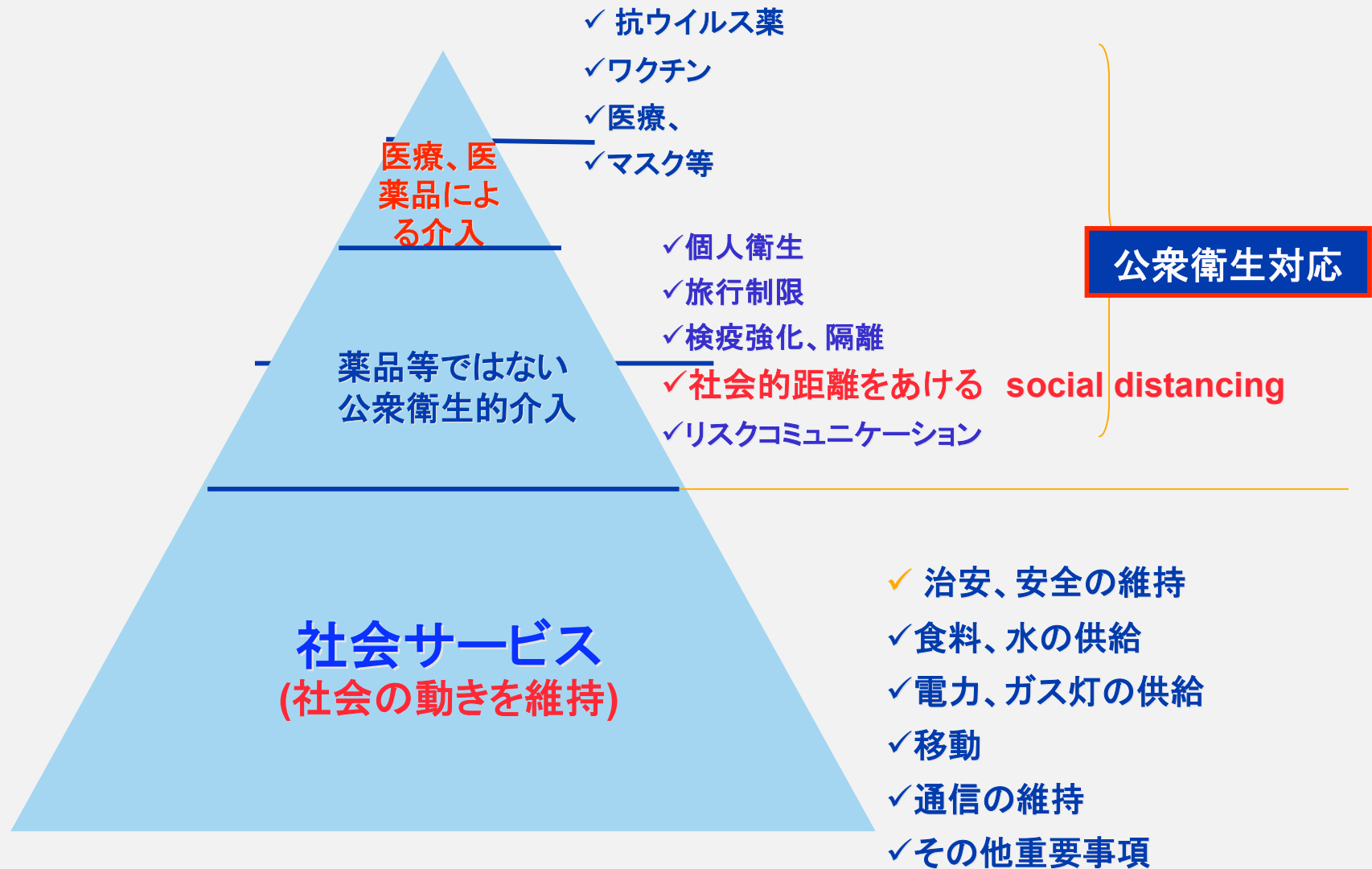
出典:「8/20、8/27 新型インフルエンザワクチンに関する意見交換会」
において提出された、「予防接種後副反応報告書集計報告」に
基づいた田代委員作成資料より抜粋

表 インフルエンザワクチンの副反応(H. 8-18)

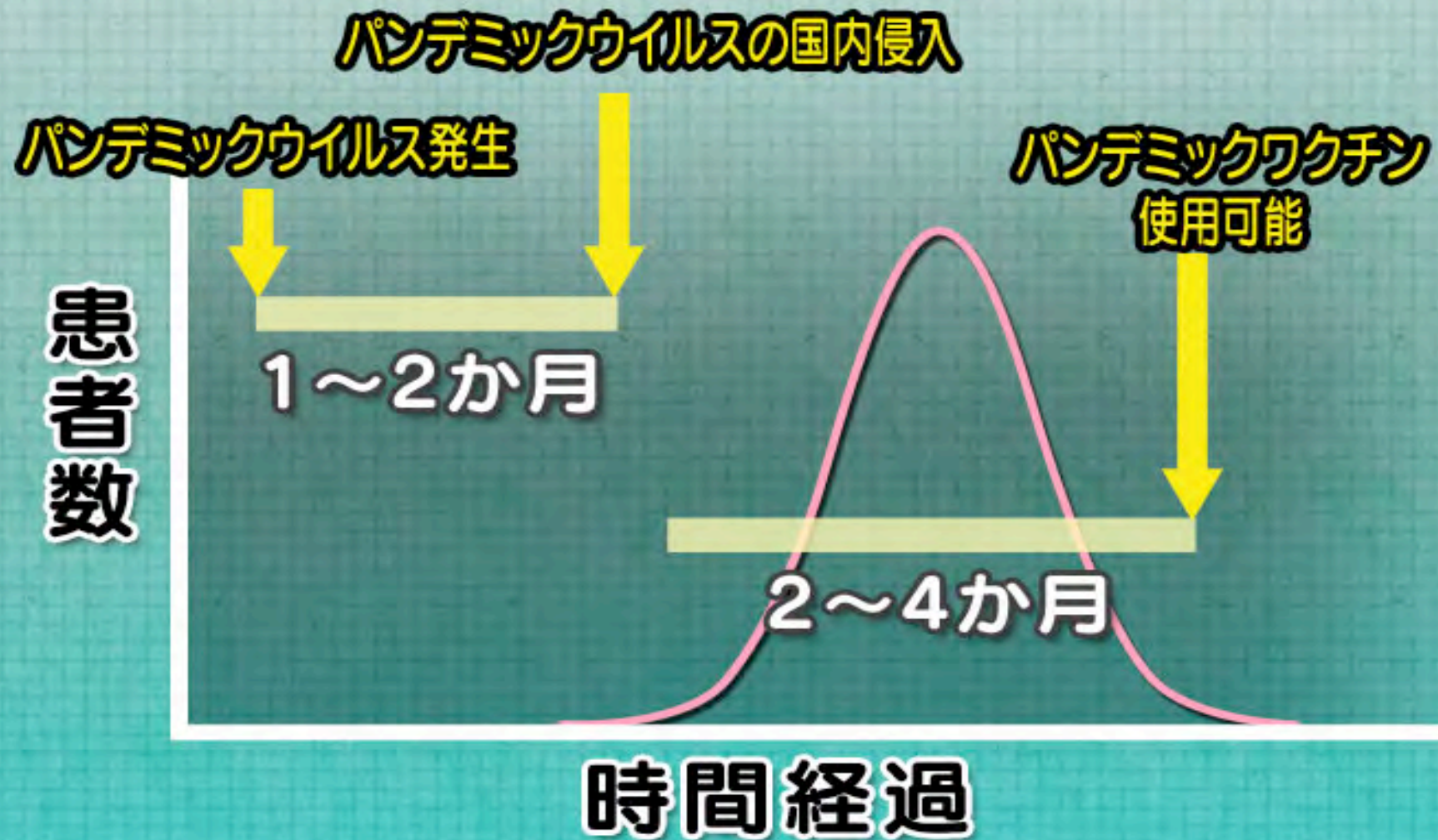
| 報告された副反応 | 割合(%) |
|----------------|-------|
| 即時性全身反応 | 9.0 |
| アナフィラキシー | 2.7 |
| 全身蕁麻疹 | 6.3 |
| 脳炎・脳症 | 2.7 |
| けいれん | 1.4 |
| 運動障害 | 1.8 |
| その他の神経障害 | 7.2 |
| 局所の異常腫脹(肘を越える) | 3.2 |
| 全身の発疹 | 10.4 |
| 39℃以上の発熱 | 14.5 |
| その他の異常反応 | 11.8 |
| 基準外報告 | 38.0 |
| 局所反応(発赤腫脹等) | 8.1 |
| 全身反応(発熱等) | 11.8 |
| その他 | 18.1 |

※副反応とは: ワクチン接種に伴い、ワクチン接種の目的である「免疫の付与」以外の反応が発生した場合、副反応と呼ばれる。
インフルエンザの副反応としては、局所反応(発赤、腫脹、疼痛等)、全身反応(発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、嘔吐等)があるが、通常2~3日中に消失する。
予防接種法に基づく定期接種における副反応報告では、予防接種後一定期間に上記の症状等により報告された副反応の例を集計している。

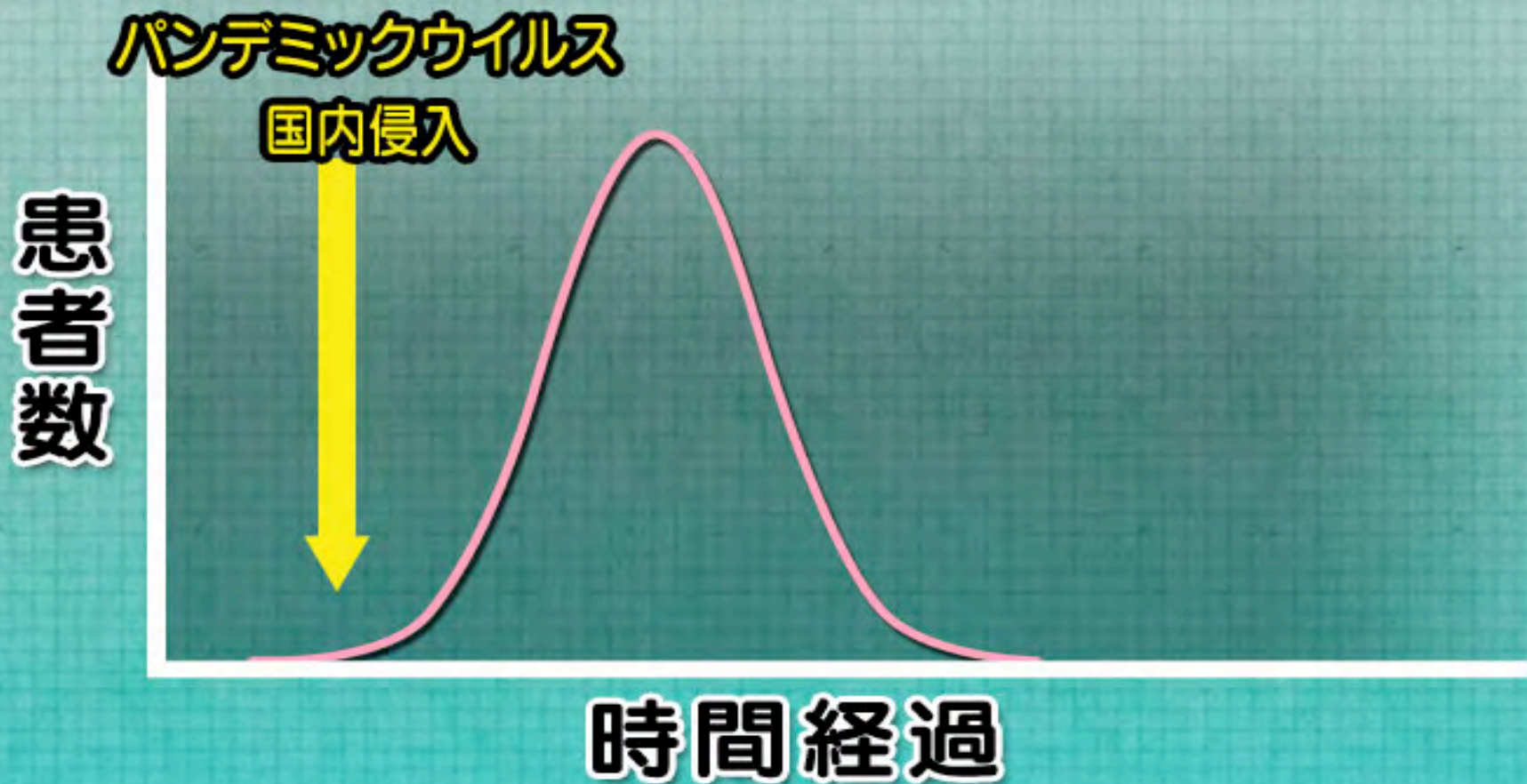
パンデミック対応へ各分野での取り組みの必要性(WHO)



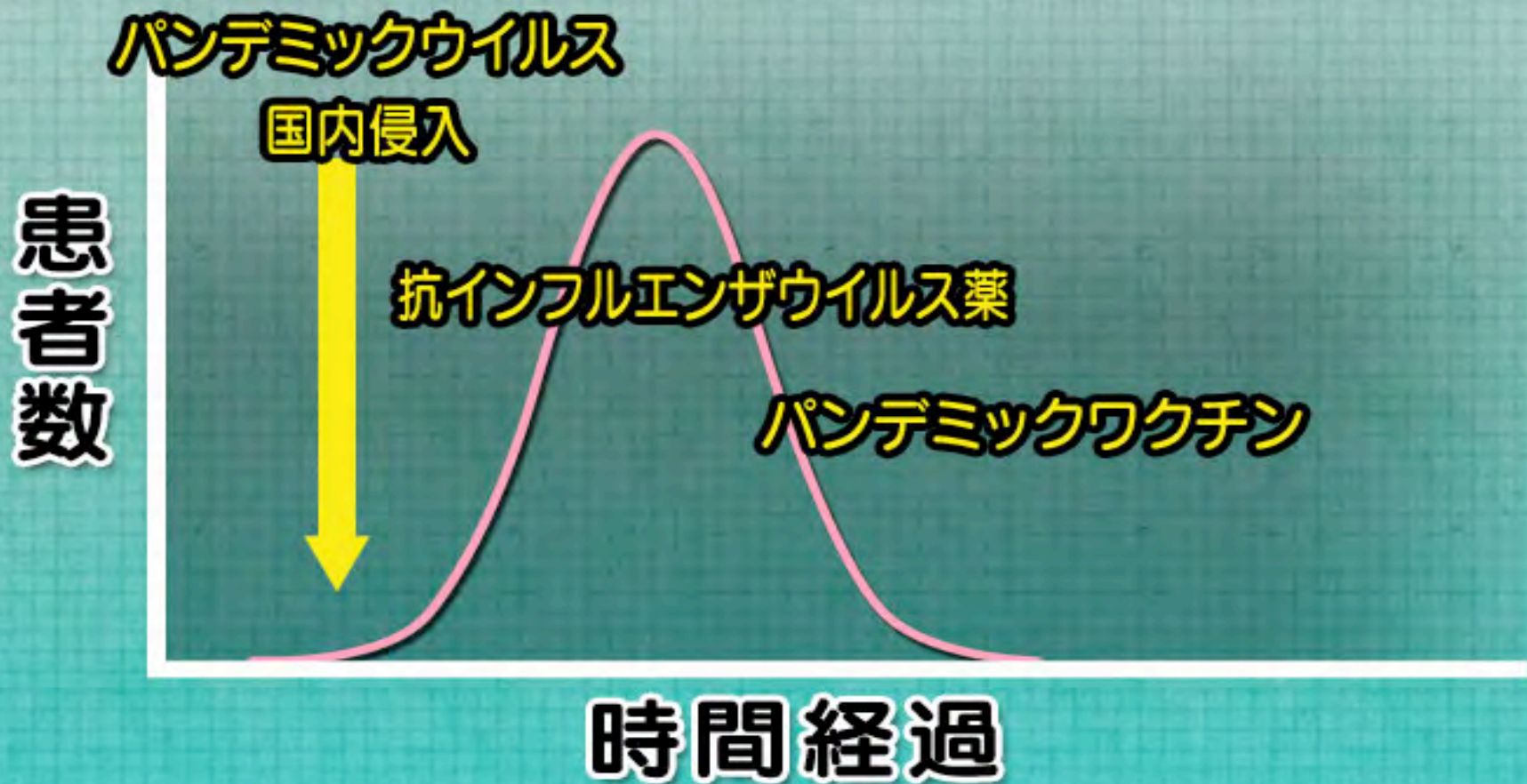
パンデミックの第一波の来襲



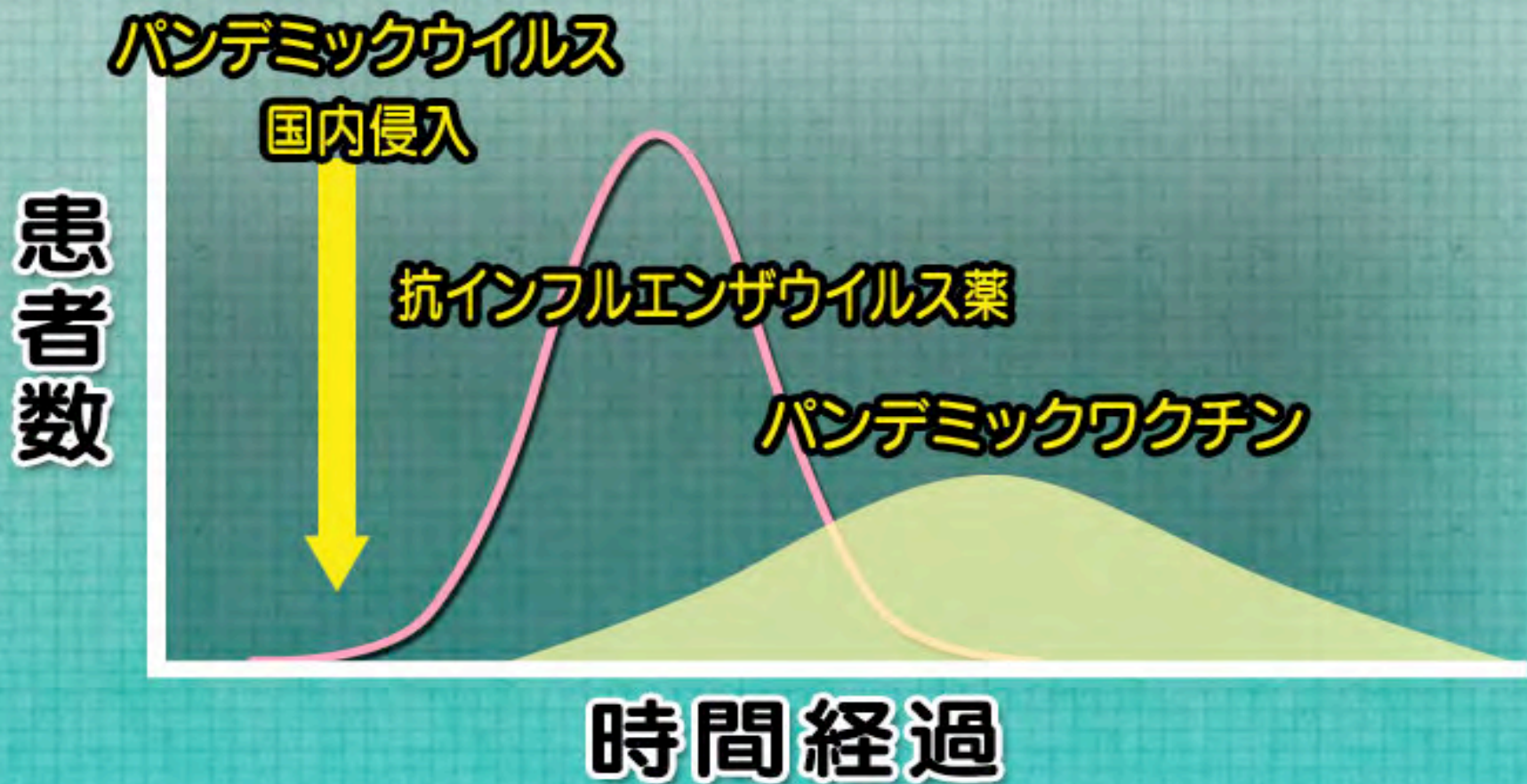
パンデミック対応戦略



パンデミック対応戦略



パンデミック対応戦略



今回の新型インフルエンザ対策における ワクチン接種の目的

○死亡者や重症者の発生を
できる限り減らすこと

○そのために必要な医療を確保すること

インフルエンザワクチンの有効性と安全性

○インフルエンザワクチンの効果は100%ではない

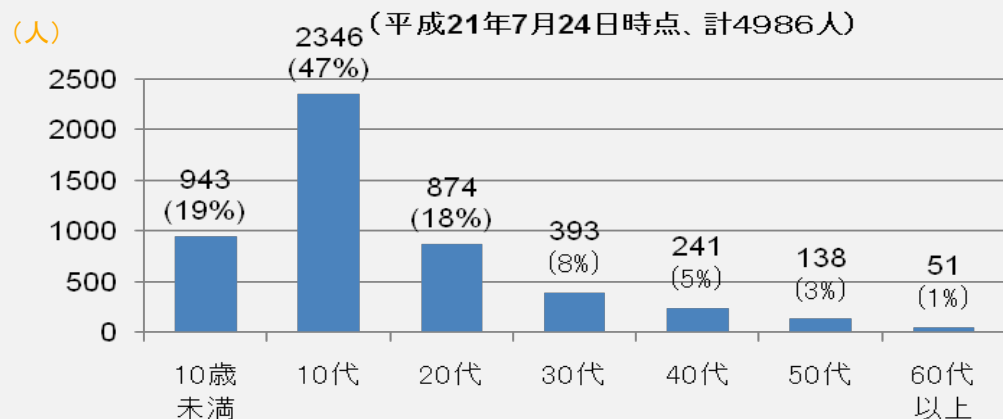
- －重症化、死亡の防止について、一定の効果がある
- －感染防止、流行の阻止に関しては効果が保証されない

○稀ではあるが重篤な副作用 も起こりうる

- －国内製造ワクチンは、季節性インフルエンザと同じ製法で製造される
 - 安全性については季節性とほぼ同程度と考えられる
- －輸入ワクチンについては、未知の要素がある
 - ・国内での使用経験のないアジュバント(免疫補助剤)が使用されていること
 - ・国内では使用経験のない細胞株を用いた細胞培養による製造法が用いられているものがあること、など(詳細は「新型インフルエンザワクチンに関する基礎資料」を参照)

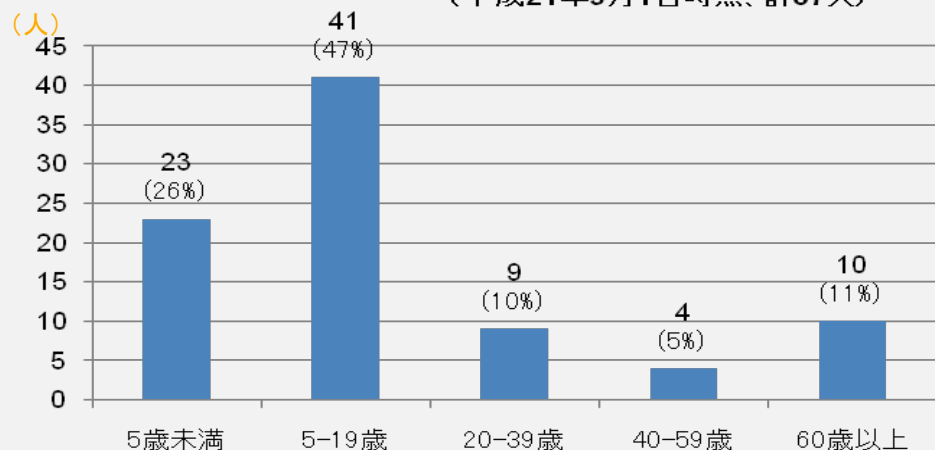
新型インフルエンザ(A/H1N1)の患者の特徴

我が国の患者累計の年齢分布



我が国の入院患者数の年齢分布

(平成21年9月1日時点、計87人)



※7月28日時点で入院中の患者または7月29日以降に入院した患者の累計数。

○感染患者、入院患者は**10代以下**が多く、高齢者の感染者数、入院者数は少ない。

○**入院患者の半数弱は基礎疾患**がある。
(ぜんそく、糖尿病、腎機能障害、慢性心疾患等)

日本の入院患者の基礎疾患

(平成21年7月28日～9月1日)

○**入院患者579例中257例(44%)は基礎疾患有**
(一部重複有り)。

| | |
|--------------------|-----------|
| 慢性呼吸器疾患(喘息等) | 138例(54%) |
| 代謝性疾患(糖尿病等) | 23例(9%) |
| 腎機能障害 | 16例(6%) |
| 慢性心疾患 | 15例(6%) |
| 妊婦 | 5例(2%) |
| 免疫機能不全(ステロイド全身投与等) | 4例(2%) |
| その他 | 98例(38%) |

資料:厚生労働省新型インフルエンザ対策本部調べ

ワクチン接種の対象者と理由(素案)

| 対象者 | | 理由 | 参考人数 |
|---------|-------------------|---|----------------------------|
| 優先接種対象者 | 医療従事者 (救急隊員含む) | インフルエンザ患者から感染するリスクが高く、医療体制に支障を来す恐れがある ➡ 必要な医療体制を維持するために接種が必要 | 約100万人 |
| | 妊婦 | 新型インフルエンザに罹患して、重症化、死亡する割合が高い ➡ 死亡者や重症者を減らすために接種が必要 | 約100万人 |
| | 基礎疾患を有する者 | | 約900万人 |
| | 小児 (1歳～就学前) | 乳児の入院率が高く、幼児の重症例がある、小児の感染率が高い ➡ 死亡者や重症者を減らすために接種が必要 | 約600万人 |
| | 1歳未満の小児の両親 | ※ただし、1歳未満の小児は、予防接種による効果が小さい →1歳未満の小児の親に接種 | 約200万人 |
| その他 | 小中高校生 | 発症者の多数が10代以下の若年層。発症者数が多いため、相対的に重症者数が多数発生するおそれ ➡ 死亡者や重症者を減らすために接種が望ましい | 約1,400万人 |
| | 高齢者 (65歳以上) | 現時点では、発症者数は少ないが、今後、患者数が増加した場合、重症化する高齢者が多数発生する可能性 ➡ 死亡者や重症者を減らすために接種が望ましい | 約2,100万人 (基礎疾患を有する者を除く) |

※参考人数については、精査の段階で変更があり得る。

出典:「新型インフルエンザ(A/H1N1)ワクチンの接種について(素案)」厚生労働省より

Mapping of all potential influenza A(H1N1) Vaccine Manufacturers



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities or concerning the delimitation of its borders or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © 2009 WHO. All rights reserved.



Data source: World Health Organization
Map Production: Public Health Information and Geographic Information Systems
World Health Organization

インフルエンザワクチン

- ウイルス： 流行状況から選択、
- ウイルスの増殖： 有精鶏卵、細胞培養（Vero, MDCK）
- ワクチンのタイプ： HAワクチン、全粒子ワクチン、生ワクチン
- アジュバント（免疫補助剤）： なし、アルミニウム、MF59、AS03
- 接種経路： 皮下注射、筋肉注射、経鼻接種
- 接種量： 0.5ml/0.25ml, 0.5ml/0.3ml/0.2ml,/0.1ml

インフルエンザワクチン（国産）

- ウイルス： **流行状況から選択**
- ウイルスの増殖： **有精鶏卵**、細胞培養（Vero, MDCK）
- ワクチンのタイプ： **HAワクチン**、全粒子ワクチン、生ワクチン
- アジュバント（免疫補助剤）： **なし**、アルミニウム、MF59、AS03
- 接種経路： **皮下注射**、筋肉注射、経鼻接種
- 接種量： 0.5ml/0.25ml, **0.5ml/0.3ml/0.2ml, /0.1ml**

インフルエンザワクチン（国産・ 新型）

- ウイルス： 流行状況から選択、**A/California/7/2009-like**
- ウイルスの増殖：**有精鶏卵**、細胞培養（Vero, MDCK）
- ワクチンのタイプ：**HAワクチン**、全粒子ワクチン、生ワクチン
- アジュバント（免疫補助剤）：**なし**、アルミニウム、MF59、AS03
- 接種経路：**皮下注射**、筋肉注射、経鼻接種
- 接種量： 0.5ml/0.25ml, **0.5ml/0.3ml/0.2ml, /0.1ml**

インフルエンザワクチン（輸入候補）

- ウイルス： 流行状況から選択、**A/California/7/2009-like**
- ウイルスの増殖： **有精鶏卵**、細胞培養（Vero, **MDCK**）
- ワクチンのタイプ： **HAワクチン**、全粒子ワクチン、生ワクチン
- アジュバント（免疫剤）： なし、アルミニウム、**MF59**、**AS03**
- 接種経路： 皮下注射、**筋肉注射**、経鼻接種
- 接種量： **0.5ml**/0.25ml, 0.5ml/0.3ml/0.2ml,/0.1ml

パンデミックワクチン

- 国産ワクチン
従来の製法と同じ、HAワクチン
ワクチンウイルス株： カリフォルニア株
1800万ドース？
- 海外
米：従来型HAワクチン+？
ヨーロッパ：アジュバント添加HAワクチン、
細胞培養（Vero, MDCKなど）ワクチン
特例承認？
- まだ最終方針決定されていない
接種回数：2回・・・・・・・・
対象：医療関係者、ハイリスク者、妊婦、・小児、若者・高齢者・全年
齢・・・・・・・・
スタート：治験まもなく、実施年内
国産を優先、海外産ワクチンの輸入
実施方法・・・・・・・・（国が主体）
- 従来のインフルエンザワクチンは、これまでどおり必要

今後のスケジュール

9月

上旬 素案公表
パブリック・コメント

中旬 専門家、患者団体等との
意見交換会の開催



10月

【接種に向けた準備】
医療機関との調整、住民への周知等



下旬より国内製造ワクチンを出荷予定
国内製造ワクチンの接種を順次開始

11月

12月

実施主体：国（厚生労働省）