

令和元年度新型インフルエンザの診療と対策に関する研修  
令和元年（2019年）11月3日  
イイノホール&カンファレンスセンター

# 新型インフルエンザワクチンについて

自治医科大学 小児科学 田村 大輔

# 新型インフルエンザの対策の起案

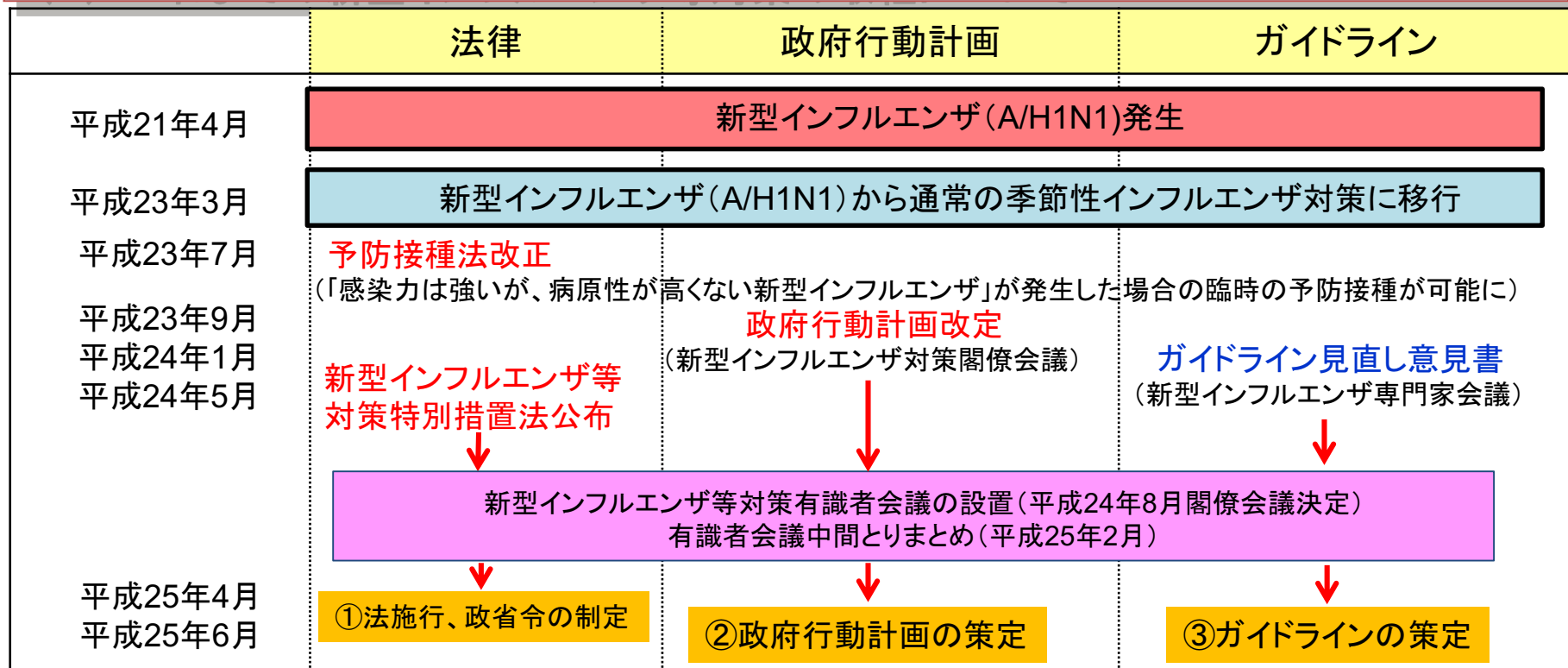
- 1997年、世界で初めて、H5N1鳥インフルエンザウイルスによるヒトへの感染が報告された。
- 感染者18名、死亡者6名  
（※150万羽の鶏を処分）
- H5N1ウイルスのヒトの病原性は高く、新型インフルエンザになった場合、大きな健康被害が引き起こされることが想定された。

# 世界と日本の新型インフルエンザ対策の歩み (ガイドライン・行動計画)

- 2005年5月 世界保健機関  
「世界インフルエンザ事前対策計画」
- 2005年12月 関係省庁対策会議  
「新型インフルエンザ対策行動計画」
- 2006年6月 新型インフルエンザ専門家会議  
「インフルエンザウイルス（H5N1）ガイドライン  
フェーズ3」
- 2007年3月 新型インフルエンザ専門家会議  
「新型インフルエンザ対策ガイドライン  
フェーズ4以降」

# ○ 新型インフルエンザ等の感染症対策

## (1) これまでの新型インフルエンザ等対策の取組について



## (2) 新型インフルエンザ等への対応について

- ① 新型インフルエンザ等対策特別措置法(平成24年法律第31号)の施行(平成25年4月13日)  
新型インフルエンザ及び全国かつ急速なまん延のおそれのある新感染症に対する対策の強化。
- ② 新型インフルエンザ等対策政府行動計画(閣議決定:平成25年6月7日)  
特措法第6条に基づき、国、地方公共団体、事業者等が連携・協力し、発生段階(海外発生期、国内発生早期、国内感染期、小康期)に応じた総合的な対策を推進。
- ③ 新型インフルエンザ等対策ガイドライン(新型インフルエンザ等及び鳥インフルエンザ等に関する関係省庁対策会議決定:平成25年6月26日)政府行動計画を踏まえ、各分野(サーベイランス、情報提供・共有(リスコミ)、水際、まん延防止、予防接種、医療体制、抗インフルエンザウイルス薬、事業者・職場、個人・家庭及び地域、埋火葬)における具体的な取組を推進。

## 新型インフルエンザ対策におけるワクチンの考え方

### 新型インフルエンザ等対策政府行動計画（平成25年6月閣議決定）

- ワクチンの接種により、個人の発症や重症化を防ぐことで、受診患者数を減少させ、入院患者数や重症患者数を抑え、医療体制が対応可能な範囲内に納めるよう努めることは、新型インフルエンザ等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対策におけるワクチンについては、製造の元となるウイルス株や製造時期がことなるプレパンデミックワクチンとパンデミックワクチンの2種類がある。

（参考）

新型インフルエンザワクチンの種類

○プレパンデミックワクチン

新型インフルエンザが発生する前の段階に、製造・備蓄されるワクチン

○パンデミックワクチン

新型インフルエンザの発生後に新型インフルエンザウイルスを基に製造されるワクチン

## 予防接種に関するガイドライン（平成25年6月 関係省庁対策会議決定）

- ワクチンの研究開発を促進する。細胞培養法によるワクチンの生産体制を整備する。
- プレパンデミックワクチンの備蓄を行う。発生時においてパンデミックワクチンの確保のため、国立感染症研究所はワクチン製造株を作成し、厚生労働省は、製造販売業者に生産の要請を行う。
- 未発生期より国は、都道府県、市町村、卸売販売業者等と連携し、ワクチンの供給体制を整備する。
- 新型インフルエンザが発生した際には、国は、地方公共団体、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特定接種や住民接種を実施。
- 特措法に基づき、医療の提供並びに国民生活及び国民経済の安定を確保するため、政府対策本部長が必要があると認めた時にガイドラインに定める業務に従事する者に特定接種を実施する。未発生期に特定接種の登録対象となる事業者を登録、接種体制を整備し、発生時に実施する。
- 住民接種について、特措法及び予防接種法に基づき、市町村を実施主体として、集団的予防接種の接種体制を整備し、発生時に実施する。

# プレパンデミックワクチンの歴史

(資料7)

## プレパンデミックワクチンの製造・備蓄について(案)

### 1. プレパンデミックワクチンの備蓄の現状

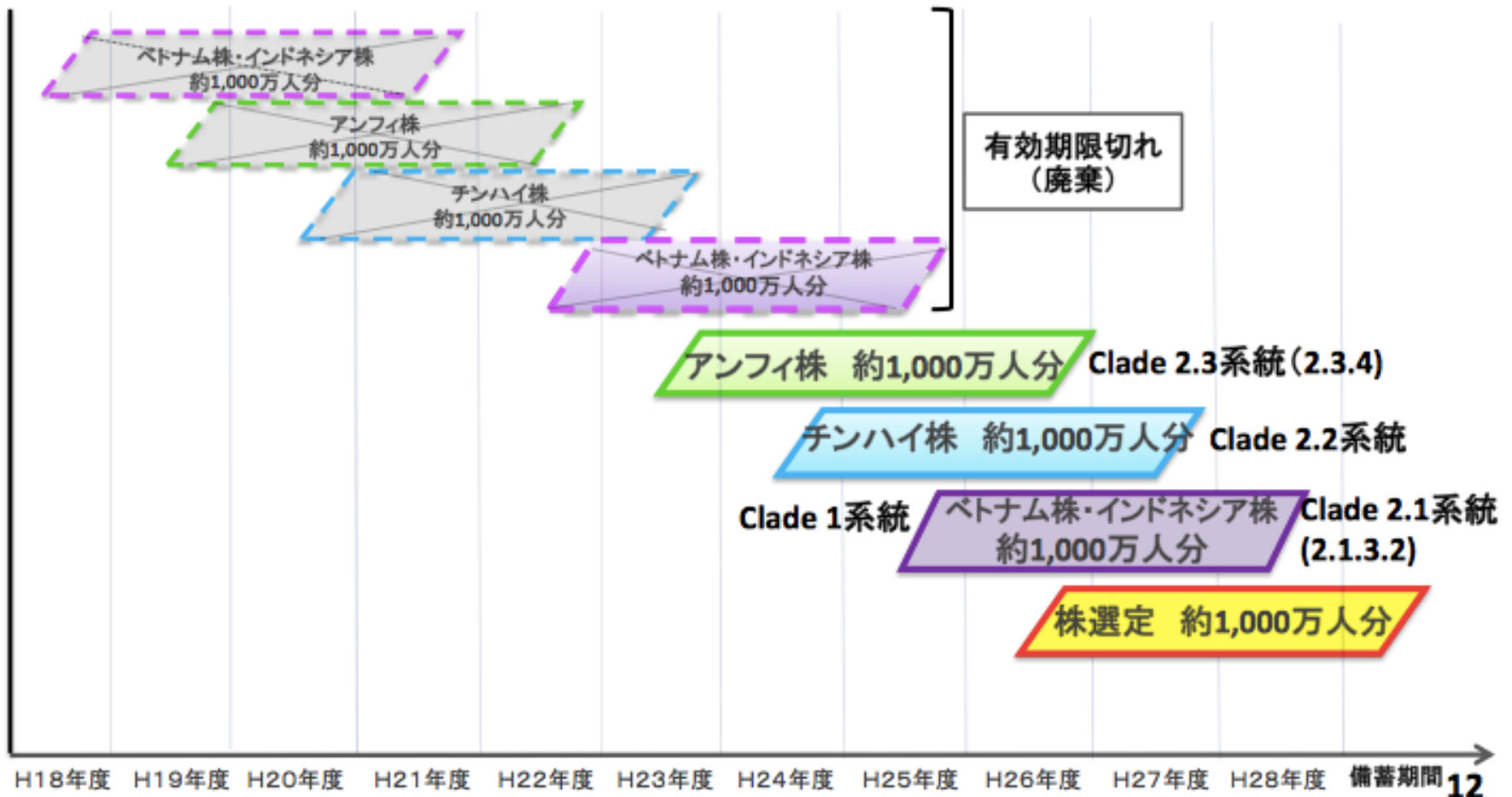
○平成18～20年度の3年間にわたり、医療従事者及び社会機能の維持に関わる者への接種を念頭に、下表のとおり、毎年約1000万人分(成人1人2回接種)ずつ、プレパンデミックワクチンの備蓄を行ってきた。

	備蓄ワクチン株	備蓄量
平成18年度	ベトナム株/インドネシア株	約1000万人分
平成19年度	アンフィー株	約1000万人分
平成20年度	チンハイ株	約1000万人分
平成21年度	新型インフルエンザH1N1ワクチンを製造していたため、備蓄せず。	

○平成22年5月19日に開催された第8回予防接種部会において、今後、プレパンデミックワクチンの補充をしていくべきとの意見が取りまとめられたことから、補充するワクチン株の選定を行うことが求められているところ。

# H5N1プレパンデミックワクチンの備蓄状況

- 感染症対策の一つとして、プレパンデミックワクチンの接種を行うこととし、その原液の製造・備蓄（一部製剤化）を進める。
- プレパンデミックワクチンは、世界的な発生状況等を考慮し専門家の意見を踏まえて平成18年度から毎年1,000万人分を備蓄している（ただし、平成21年度は新型インフルエンザ発生のため備蓄できず）。





# H5N1ワクチンの有効性比較



KAKETSUKEN

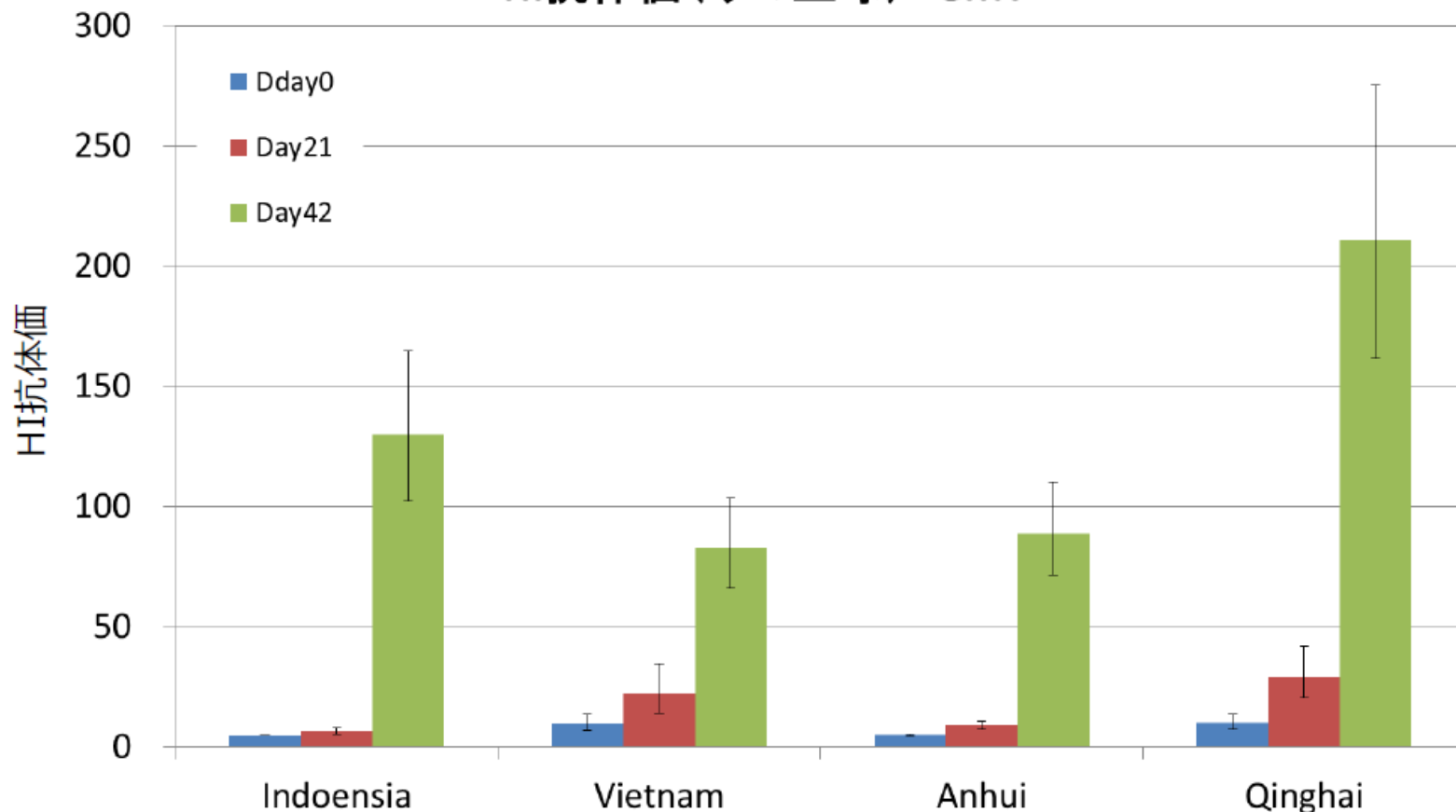
	乳濁細胞培養インフルエンザ HAワクチン H5N1 筋注用「化血研」	沈降インフルエンザワクチン H5N1「化血研」	免疫原性の評価基準
生産基材	EB66細胞	発育鶏卵	—
剤形	スプリット	全粒子	—
アジュバント	AS03	Alum	—
HAタンパク質量/投与量	3.75μg /0.5mL	15μg /0.5mL	—
製造株	弱毒株	弱毒株	—
臨床試験を実施したワクチン製造株	インドネシア株 A/Indonesia/05/2005(H5N1) PR8-IBCDC-RG2	ベトナム株 A/Vietnam/1194/2004(H5N1) NIBRG-14	—
評価法	HI試験	HI試験	—
抗体保有率	100%	41.5%	>70%
抗体陽転率	100%	45.6%	>40%
抗体価変化率	43.73	4.8	>2.5

CONFIDENTIAL

# 細胞培養H5N1インフルエンザワクチンの交叉免疫性

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  
(HI抗体価)

HI抗体価(ウマ血球) GMT



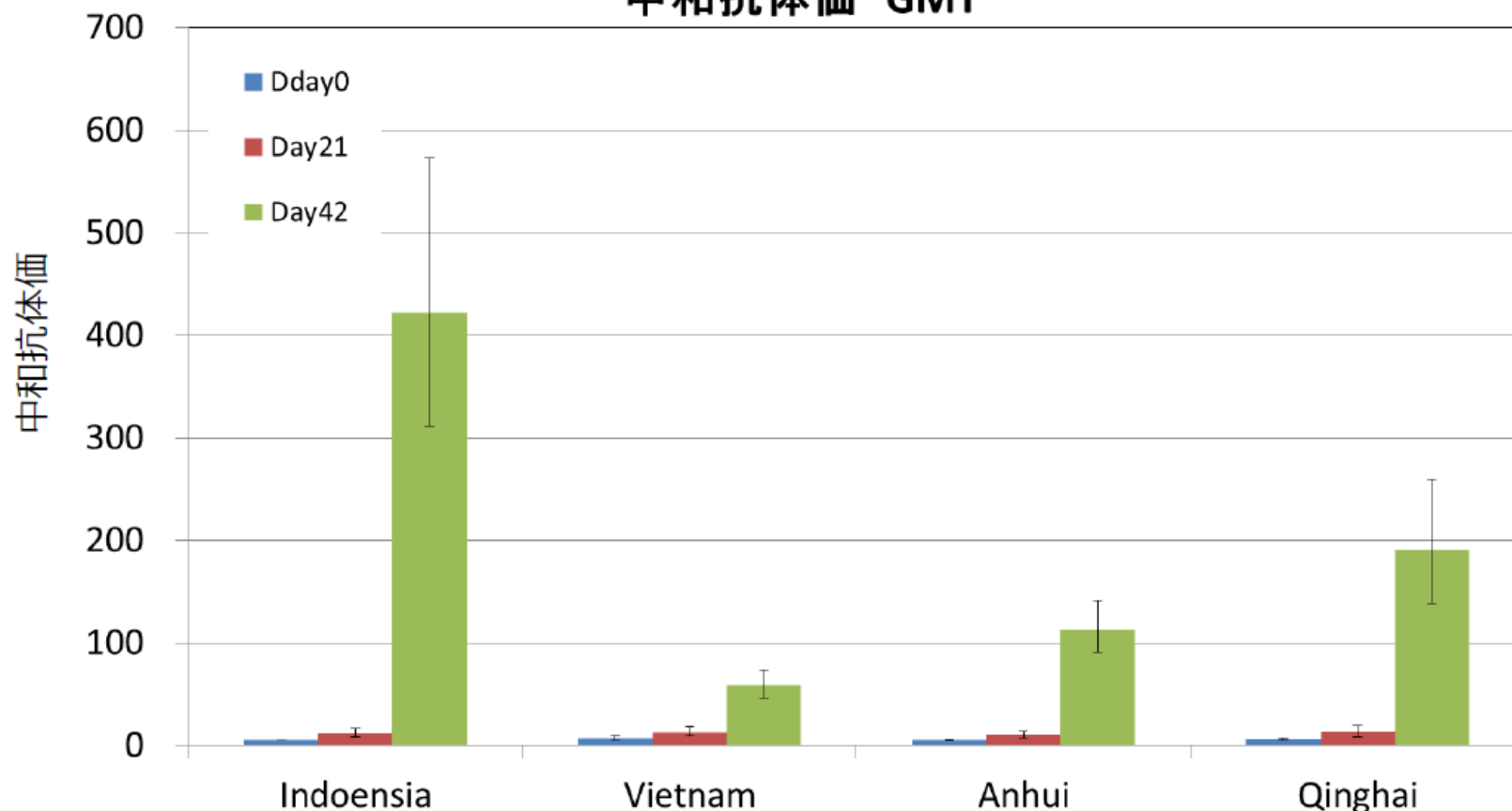
# 細胞培養H5N1インフルエンザワクチンの交叉免疫性



KAKETSUKEN

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  
(中和抗体価)

中和抗体価 GMT



CONFIDENTIAL

# 細胞培養H5N1インフルエンザワクチンの交叉免疫性



KAKETSUKEN

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  
（抗体変化率、抗体保有率、抗体陽転率）

			2回接種後の 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 接種した	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：接種前後の幾何平均抗体価の増加倍率
- 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以上で抗体価の増加倍率が4倍以上の被験者の割合

※ HI抗体価の評価方法だが、鶏卵H5N1ワクチン（9頁）との比較のため、中和抗体価も同じ手法で算出した。

CONFIDENTIAL

# プレパンデミックワクチンの変遷

- 2016年10月 第19回厚生科学審議会において、下記(1)～(4)を勘案し、かつ「危機管理上の重要性の高いワクチン株」を優先的に備蓄する方針とした。

- (1) 近年のH5N1鳥インフルエンザ発生の疫学的な状況
- (2) パンデミック発生の危険性
- (3) パンデミックが発生した際の社会への影響
- (4) 発生しているウイルスとワクチン株の抗原性

「危機管理上の重要性」の高さは

- ①ヒトでの感染事例が多いこと
- ②ヒトでの重症度が高いこと
- ③日本との往来が多い国や地域での感染事例が多いこと

から、総合的に評価し判断することとしている。

# プレパンデミックワクチンの変遷

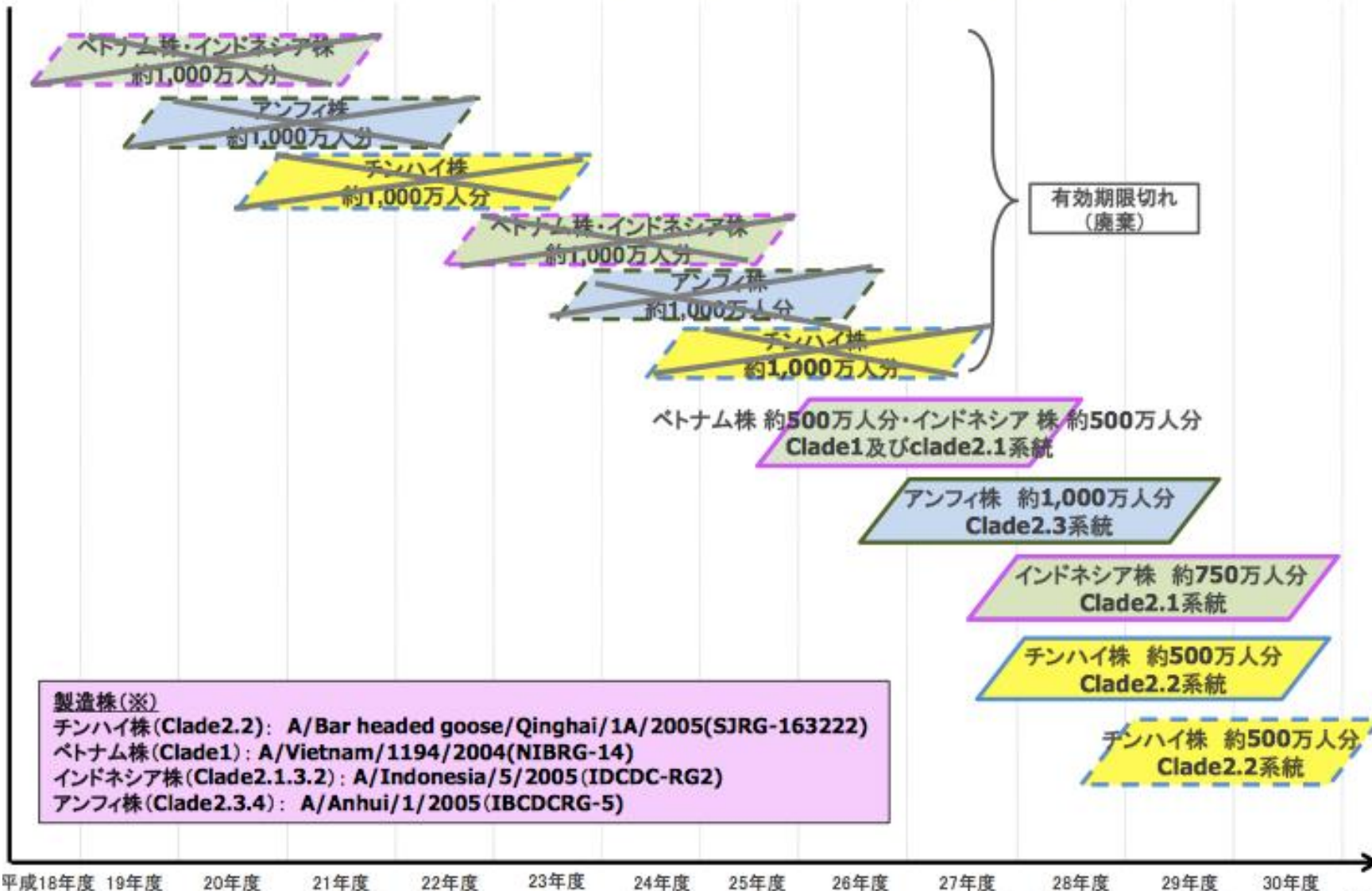
- この方針から、2016年以降のプレパンデミックワクチン候補株：

✓ チンハイ株

A/Bar headed goose/Qinghai/1A/2005  
(SJRG-163222) (クレード2.2)

# 2016年までのプレパンデミックワクチン

## H5N1プレパンデミックワクチン備蓄の状況



**製造株(※)**

- チンハイ株(Clade2.2): A/Bar headed goose/Qinghai/1A/2005(SJRG-163222)
- ベトナム株(Clade1): A/Vietnam/1194/2004(NIBRG-14)
- インドネシア株(Clade2.1.3.2): A/Indonesia/5/2005 (IDCDC-RG2)
- アンフィ株(Clade2.3.4): A/Anhui/1/2005 (IBCDCRG-5)

平成18年度 19年度 20年度 21年度 22年度 23年度 24年度 25年度 26年度 27年度 28年度 29年度 30年度

※なお、臨床研究に用いることを目的として、平成24年度年にはエジプト株A/Egypt/3300-NAMRU3/2008(IDCDC-RG29)を製造株としたワクチンを一定量製造している。

# 世界のトリインフルエンザのヒトへの感染状況

- 2017年度までは、H5N1 チンハイ株が該当している。
- 2017年以降はH5N1のヒトでの感染事例は4例にとどまっている。
- 一方、中国で流行しているH7N9トリインフルエンザウイルスは、ヒトへの感染者数が、2013年以降、急激に増加（1567人報告）していること、さらに、少なくとも613人の死亡事例が報告されており、重症度が高い。
- さらに、中国は日本との往来が最も多い国であることから、現在確認されている亜型の中で最も危機管理上の重要性は高いと考えられる。



# 選択すべきH7N9ワクチンは

- H7N9トリインフルエンザウイルスは、2つの系統（Yangtze River delta、Pearl River delta）に分類されており、現在の主流は、前者である。
- 平成30年6月の厚生労働審議会感染症部会で、広く交差免疫を呈する株が推奨

✓ H7N9株

A/Guangdong/17SF003/2016

(IDCDC-RG56N)

を細胞培養によるワクチン製造候補株とする方針が承認。

# 今後のプレパンデミックワクチン

平成 30 年 6 月 15 日

## プレパンデミックワクチンの今後の備蓄方針等について

厚生科学審議会感染症部会  
新型インフルエンザ対策に関する小委員会

### I. H5N1 プレパンデミックワクチンの備蓄の経緯

- 平成 9 年、世界で初めて、鳥インフルエンザ A(H5N1) ウイルスによる感染確定者が報告された。
- H5N1 ウイルス由来の新型インフルエンザが発生した場合、その病原性の高さに鑑み、大きな健康被害が引き起こされることが想定されたことから、平成 18 年度より H5N1 プレパンデミックワクチンの備蓄を行うこととなり、平成 30 年度まで、適宜ワクチン株の変更等を実施しながら、継続して備蓄を行ってきた。
- 備蓄に係る現行の方針は、「検討時点で「危機管理上の重要性」が高いワクチン株

# 今後のプレパンデミックワクチン

## II. プレパンデミックワクチンの今後の備蓄方針等について

- 公衆衛生作業班会議（平成30年3月23日）、内閣官房新型インフルエンザ等対策有識者会議（平成30年3月30日）において今後のプレパンデミックワクチン備蓄の必要性、備蓄が必要な場合に備蓄する亜型について検討すべきとの指摘を踏まえ、以下のとおり提案する。

### 1：プレパンデミックワクチンの当面の備蓄方針について

- 特定接種対象者に対し迅速に接種を行うためには、プレパンデミックワクチンの備蓄は当面必要ではないか。
- この際、1,000万人分備蓄するプレパンデミックワクチンとして、近年の鳥インフルエンザ発生の状況等から、検討時点において「危機管理上の重要性」が高いH7N9株（A/Guangdong/17SF003/2016（IDCDC-RG56N））としてはどうか。

### ● 理由

- ◇ 特定接種対象者に対し迅速に接種を行うためには、プレパンデミックワクチンの備蓄は当面必要と考えられる。

# 今後のプレパンデミックワクチンの備蓄方針について

- プレパンデミックワクチンの今後の備蓄方針等については、
    - ✓ 新型インフルエンザ対策に関する公衆衛生作業班会議
    - ✓ 内閣官房新型インフルエンザ等対策有識者会議
- において今後の備蓄の必要性についても検討。

# パンデミックワクチンの変遷

- 新型インフルエンザ発生時に全国民分のワクチンを製造する計画
  - ✓ 細胞培養法
  - ✓ 平成30年度末を目標に
  - ✓ 使用するワクチン株決定から6カ月以内に製造

# 細胞培養法ワクチン実生産施設整備等推進事業について

## ＜政府行動計画の記載＞

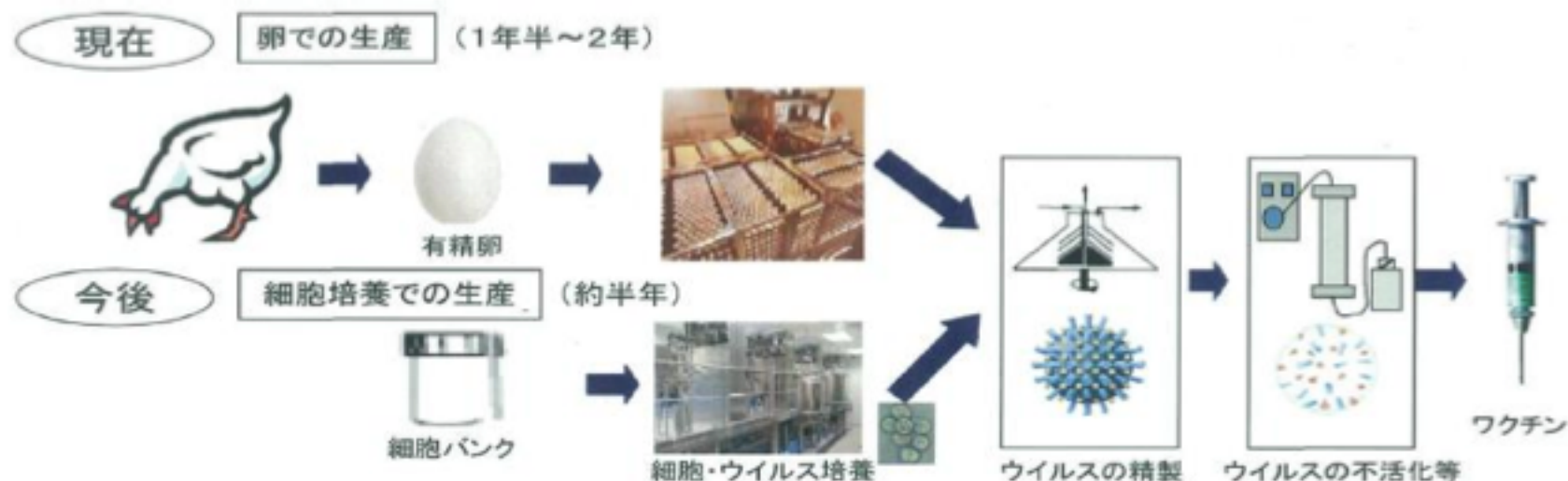
(4) 予防・まん延防止－2 予防接種－1 研究開発 ① 国は、新型インフルエンザ発生後、ワクチン製造用のウイルス株が決定されてから6か月以内に全国民分のパンデミックワクチンを製造することを目指し、細胞培養法など新しいワクチン製造法や、経鼻粘膜ワクチン等の投与方法等の研究・開発を促進するとともに、生産ラインの整備を推進する。また、これらのワクチン開発に合わせて、小児への接種用量についても検討を行う。

## ＜細胞培養法ワクチン実生産施設整備等推進事業＞

### 事業概要

- 全国民分の新型インフルエンザワクチンの生産期間について、鶏卵培養法では鶏卵を入手してから1年半から2年程度の期間を要するところ、これを細胞培養法ではワクチン株入手から約半年に短縮するため、日本国内において細胞培養法による新型インフルエンザワクチンの生産・供給体制の構築を図る。
- 平成23年8月から、細胞培養法による新型インフルエンザワクチンの実生産施設の整備とともに、臨床開発(治験)等を促進することで、早期に細胞培養法による新型インフルエンザワクチンに係る薬事法上の承認申請が行われるよう促す第2次事業(※)を実施した。
- 本事業では、一般財団法人化学及血清療法研究所(現、KMバイオロジクス株式会社)および武田薬品工業株式会社は事業目標を達成したが、北里第一三共ワクチン株式会社(現、第一三共バイオテック株式会社)は期日までに目標生産量に到達できなかったことから平成31年3月末まで延長した。また、全国民分のワクチンの生産体制の確保を図るため、第2次事業の追加公募を行い、化学及血清療法研究所および武田薬品工業において平成26年4月から平成31年3月末にかけて事業を実施した。

(※) 第1次事業は細胞培養法による新型インフルエンザワクチンに係る基礎研究、非臨床・品質試験、実生産規模での製法の検討を行った。



報道関係者 各位

令和元年 5 月 17 日

【照会先】

健康局結核感染症課

新型インフルエンザ対策推進室

室長補佐 竹下・福井（内線 2934・2927）

（代表電話）03(5253)1111

### 「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 2 次事業（延長分）及び追加公募分の成果等について

令和元年 5 月 13 日に開催した新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備事業評価委員会において、第 2 次事業（延長分）及び追加公募分の成果について評価が行われました。その結果を踏まえて、今般その評価が確定し、全国民分へのワクチンの生産体制の確保という当初の事業目標を達成したと評価されましたので、その結果をお知らせします。

- ※ KMバイオロジクス株式会社は、第 2 次事業分として既に製造体制を整備していた 4,000 万人分も含めて、合計 5,700 万人分以上。武田薬品工業株式会社は、第 2 次事業分として既に製造体制を整備していた 2,500 万人分も含めて、合計 3,300 万人分以上。北里第一三共ワクチン株式会社は、約 2,300 万人分。

(1) 事業者ごとの評価

① KM バイオロジクス株式会社

- 細胞培養法によるインフルエンザウイルスワクチンについて、平成 25 年 3 月に国内製造の製造販売承認申請。平成 26 年 3 月に薬事承認取得。
- 事業目標の 1,700 万人分以上のワクチンを半年以内に製造可能な体制を整備。
- A 評価。概ね事業計画どおりに事業を実施。事業目的を達成。

② 武田薬品工業株式会社

- 細胞培養法によるインフルエンザウイルスワクチンについて、平成 25 年 3 月に国内製造の製造販売承認申請。平成 26 年 3 月に薬事承認取得。
- 事業目標の 800 万人分以上のワクチンを半年以内に製造可能な体制を整備。
- A 評価。概ね事業計画どおりに事業を実施。事業目的を達成。

③ 北里第一三共ワクチン株式会社

- 細胞培養法によるインフルエンザウイルスワクチンについて、平成 25 年 6 月に国内製造の製造販売承認申請。平成 26 年 3 月に薬事承認取得。
- 事業目標の 4000 万人分のうち約 2,300 万人分のワクチンを半年以内に製造可能な体制を整備。
- C 評価。事業目標のワクチン数量（約 4,000 万人分）を半年以内に製造可能な体制の整備は未達成。（これを踏まえ、助成金の一部を返還させることとした。）

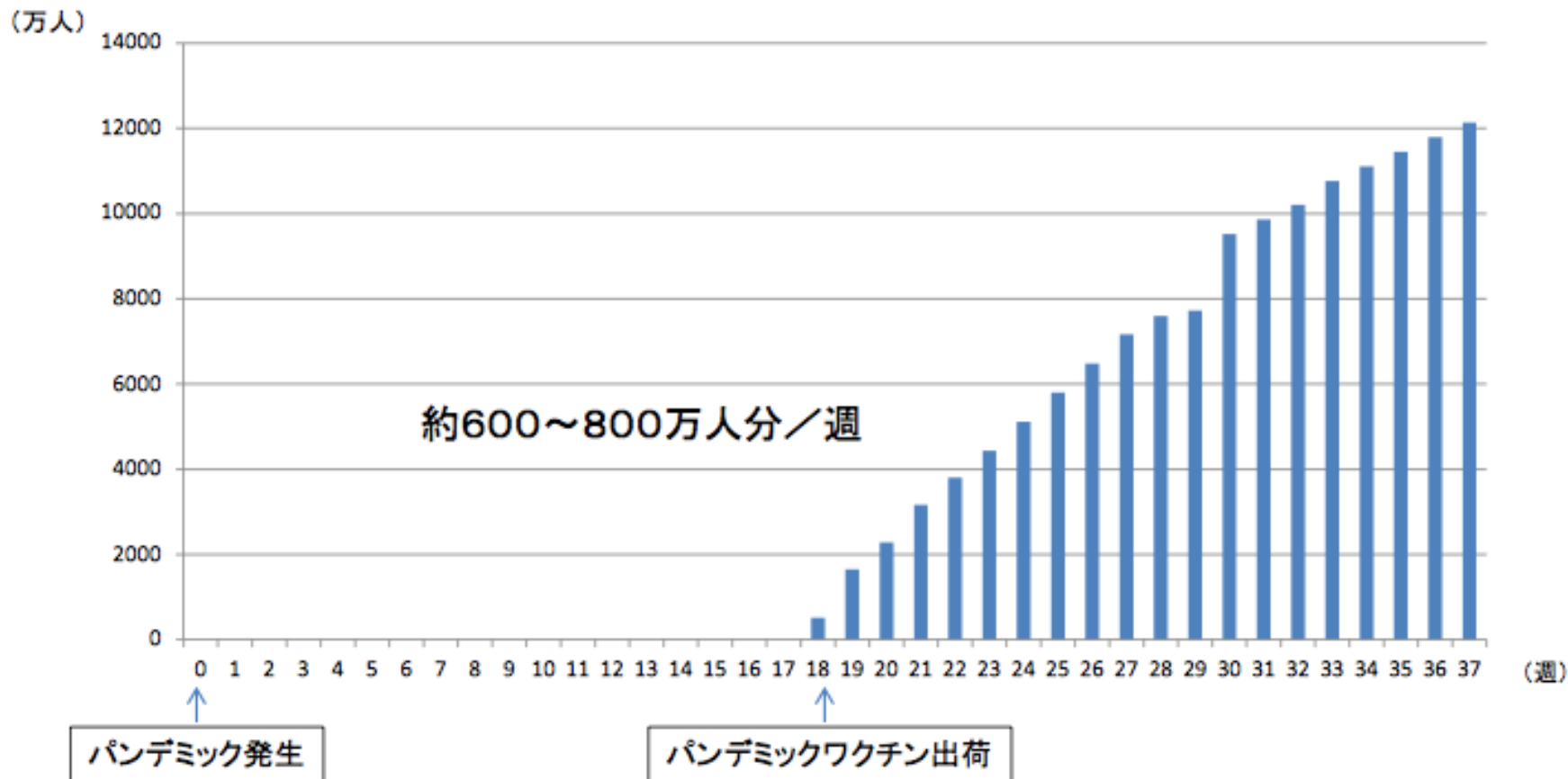


## パンデミックワクチンの比較

品目	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	武田薬品工業株式会社	一般財団法人化学及血清療法研究所(現:KMバイオロジクス株式会社)	北里第一三共ワクチン株式会社 (現:第一三共バイオテック株式会社)
製造方法	細胞培養		
ワクチン形態	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	あり(AS03)	あり(水酸化アルミニウム)
HA含有量	7.5 $\mu$ g/0.5ml	3.75 $\mu$ g/0.5ml	30 $\mu$ g/1ml、60 $\mu$ g/1ml
バイアルの規格	5mlバイアル (10回分量を含有)	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 皮下注又は筋注	0.5ml 筋注	1ml 筋注

# パンデミックワクチン製造の時間的相場観

## ワクチン製造スケジュール(目標出荷)



注1 第7回新型インフルエンザ(A/H1N1)対策総括会議参考資料をもとに、第14回新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備事業(細胞培養法:第2次事業)評価委員会での結果を反映し改変

注2 成人量換算 新型インフルエンザ対策に関する小委員会 第2回公衆衛生対策作業班会議  
平成30年3月23日

# パンデミックワクチンの製造承認

## 各社のワクチン製造における進捗状況

	H5N1	プロトタイプワクチン 薬事承認	H7N9
KMバイオロジクス 株式会社	→		
武田薬品工業 株式会社	→		
第一三共バイオテック 株式会社	→		

○H5N1 : 3社ともに薬事承認を取得済み

○プロトタイプワクチン : 新型インフルエンザ発生時に、速やかな薬事承認を取得するための方法として、平時に承認取得する必要がある、2社で取得済み

○H7N9 : 危機管理上リスクが高いものとして開発をしており、現在、一社で有効性が示された

# プロトタイプとは

- パンデミックの発生前に、ワクチン製造のモデルとなるインフルエンザウイルスを用いたワクチンを開発し、あらかじめヒトにおける免疫原性及び安全性を確認しておく。
- パンデミック発生時に同等の製造方法及び品質管理方法に基づいて、パンデミックワクチンを迅速に製造・供給が可能となるよう準備しておく。
- プロトタイプ申請の際のワクチン製造ための亜型は、任意である。

# プロトタイプとは

- プロトタイプワクチン開発ではヒトの間で繰り返し流行していない新規ウイルス株を用いる。
- 国民全体もしくは大部分がパンデミックウイルス株に対して一度も感作されていない場合であっても必要な免疫が賦与されるように、平時において以下の項目を十分検討する必要がある。
  - ✓ 抗原性状及び含量
  - ✓ アジュバントの要否
  - ✓ 種類及び量
  - ✓ 接種経路

## 細胞培養法による体制における課題

- 【利点】 ○ 課題はあるが、新型インフルエンザ発生時に全国民分へのワクチン入手する体制が整備出来る。
- 細胞培養法でのワクチン製造販売業者においてワクチンの製造技術や設備の維持・向上を図ることができる。
- 【欠点】 ○ 事業継続の費用がかかる。

### 【検討すべき要素】

- ・ 亜型への対応の範囲
- ・ 製造量
- ・ 対応できる企業数
- ・ 施設維持・技術の内容

なお、H5N1以外の亜型についても対応できる体制を整備しようとする、以下の課題がある。

- 1) 薬事承認:プロトタイプワクチン  
→ 全社に薬事承認取得を依頼
- 2) 有効性の評価  
→ 医師主導治験実施や免疫原性に関する研究等
- 3) 施設および人員の確保、技術の向上  
→ 技術を維持・向上するために施設および人員確保

## 新型インフルエンザ対策における 今後のパンデミックワクチンの取り組み方針について(案)

### 目標

新型インフルエンザの発生時に、速やかに有効なワクチンを全国民に供給すること。

### 今後のパンデミックワクチンの取り組み方針について(案)

今後の新型インフルエンザ対策において、細胞培養法を継続するにあたって以下の課題を整理する必要がある。

- ① 対応する亜型:どの亜型でも対応できるエビデンスの収集  
(ワクチン作業班)
- ② 細胞培養事業で開発された生産技術の向上