

新型インフルエンザワクチン 10ml バイアル使用時に おける死腔の少ない新しいシリンジの有用性

加藤達夫*¹ 山口晃史*² 菅原美絵*³ 石井由美子*⁴
栗山 猛*⁵ 中村秀文*⁶ 齋藤昭彦*⁷

はじめに

2009年5月の新型インフルエンザ国内発生以来、医薬品や医療機器については例年以上に需要が拡大している¹⁾。特に、インフルエンザワクチンについては、医療機関等に対して、「バイアル製剤においては、ワクチンの取扱い上の注意等を留意した上で、その効率的な使用に努めること」と通知されている状況である²⁾。

そこで、本研究ではこれらの課題への対策の1つとしてワクチンを接種するためのシリンジに注目し、限られたワクチンの効率的な準備方法を評価した。

I. 目 的

新型シリンジによるワクチン充填の効率性について検証する。

II. 方 法

1. 実施場所および実施期間

2009年10月21日～23日および同年11

月17日に、国立成育医療センター(当時)にて医療従事者を対象とした新型インフルエンザワクチン接種の準備時に実施した。

2. 評価医療機器

評価に用いたシリンジは次の2種類で、いずれも厚生労働省の承認を受け、販売されているシリンジである。1つは、通常使用しているシリンジ(1ml)と注射針(太さ26G、長さ13mm)をセットして用いるもので、これを「通常シリンジ」とした。もう1つは、通常シリンジよりデッドボリュームが小さい新型のシリンジ「FNシリンジ™(太さ27G、長さ13mmの針植え込み式)」を用いた(いずれもテルモ製)。

3. 用いた新型インフルエンザワクチン

当院に納品されたのは「A型インフルエンザHAワクチンH1N1『化血研』」10mlで、評価には16バイアルを用いた。

4. 研究対象者

新型インフルエンザワクチンをバイアルからシリンジに充填する業務に携わった看護師8名(いずれも看護師長クラス)を対象とした。

5. 実施方法

- ①シリンジを開封(通常シリンジの場合は針も開封してシリンジと接合)し、これを20本行うのに要した時間を測定した(針のキャップは付いている状態)。
- ②ワクチンを充填する順番はクロスオーバー法とし、対象者は最初に通常シリンジまたはFNシリンジ™を用いて10mlバイアルから

Effectiveness of Low-Dead-Volume Syringe for Influenza Vaccine

*¹Tatsuo Kato, *²Koshi Yamaguchi, *³Yoshie Sugawara, *⁴Yumiko Ishii, *⁵Takeshi Kuriyama, *⁶Hidefumi Nakamura, *⁷Akihiko Saitoh: National Center for Child Health and Development

*¹国立成育医療研究センター理事長・総長, *²母性医療診療部母性内科, *³看護部副看護師長, 感染管理認定看護師, *⁴副院長, *⁵薬剤部治験管理主任, *⁶治験管理室長, *⁷内科系専門診療部感染症科医長

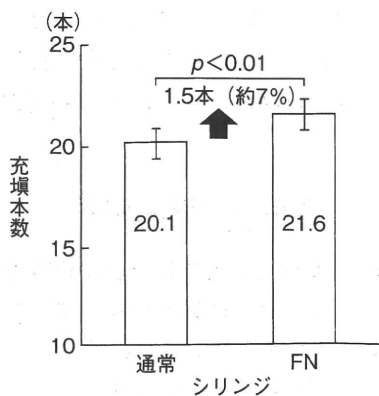


図1 1バイアル (10ml) からワクチンを充填 (0.5ml/本) できたシリンジの本数
16バイアル充填時のシリンジ別平均値 (n=8)

ワクチンを連続的に充填し、時間を測定した。
③②の充填完了後、シリンジの種類を変えて、別の10mlバイアルからワクチンを連続的に充填し、時間を測定した。

6. 評価項目

主要評価項目は「10mlバイアルからワクチンを充填できたシリンジの本数」とした。副次評価項目は「20本分のシリンジへのワクチン充填所要時間 (下記 A+B)」および「エア抜きへの負担感」とした。

副次評価項目の前者は1本目から最後に充填できたシリンジまでの所要時間からシリンジ1本当たり所要時間を算出し、20を乗じた時間と定義した。なお、Aは20本のシリンジを開封して充填可能な状態にするのに要した時間 (開封時間) であり、Bは20本のシリンジにワクチンを充填するために要した時間 (充填時間) である。また、副次評価項目の后者は、シリンジ内のエア抜きの手間を5段階で評価したものとした (大変負担を感じた、やや負担を感じた、どちらとも言えない、あまり負担を感じなかった、全く負担を感じなかった)。

III. データ解析

連続量については paired t-test、順序尺度については Wilcoxon signed rank test を用い、有

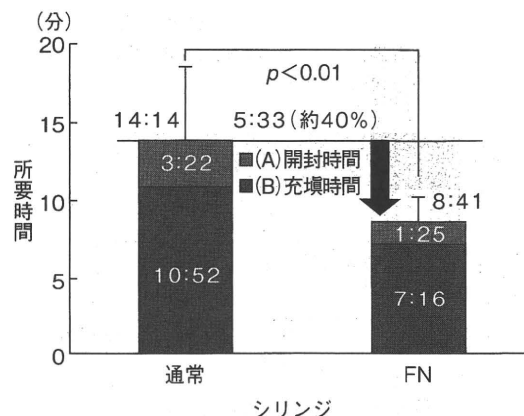


図2 20本分のシリンジへのワクチン充填所要時間 (n=8)

意水準は5%とした。

IV. 個人情報保護の方法

対象者はID No. を付与し、個人が特定されないように管理した。

V. 結果

主要評価項目とした「10mlバイアルからワクチンを充填できたシリンジの本数 (平均値±標準偏差)」は、FNシリンジ™で21.6±0.5本と、通常シリンジの場合 (20.1±0.4本) に比べて約7%有意に多かった ($p < 0.01$) (図1)。

副次評価項目である「20本分のシリンジへのワクチン充填所要時間」は、FNシリンジ™の場合には平均8分41秒であり、通常シリンジの場合に比べて約40% (5分33秒) 有意に短かった ($p < 0.01$)。

これを手順ごとにみると、(A) 20本のシリンジを開封して充填可能な状態にするのに要した時間は、FNシリンジ™で1分25秒と、通常シリンジの場合に比べて約60% (1分57秒) 有意に短かった ($p < 0.01$)。また、(B) 20本のシリンジにワクチンを充填するために要した時間についても、FNシリンジ™で7分16秒と、通常シリンジの場合に比べて約30% (約3分36秒) 有意に短かった ($p < 0.01$) (図2)。

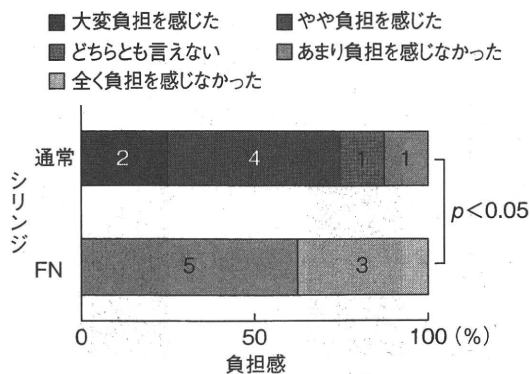


図3 エア抜きの手間の負担感 (n = 8)

シリンジ内のエア抜きの手間については、FN シリンジ™ では負担が有意に軽かった ($p < 0.05$) (図3)。

VI. まとめ

以上の結果から、新型インフルエンザワクチンを FN シリンジ™ で充填することで、通常シリンジより有意に多くのシリンジに充填できるという有用性が明らかになった。

副次評価項目であるワクチン充填所要時間においては FN シリンジ™ により約 40% の短縮傾向がみられ、さらにワクチンを充填する人の間でのばらつきも小さい傾向がみられたことから、医薬品の有効利用だけでなく業務効率の面においても有用だと考えられた。

さらに、「エア抜きの手間」といった主観評価においても FN シリンジ™ で有意に良好であったことから、業務負担感の面でも有用だと考えられた。

VII. 本研究の限界

本研究では手技に熟練した者が操作を行ったことから、操作者が経験の少ない場合の有用性については検証されていない。

用いたバイアル (10ml) は当院に納品された 1 種類のみであったため、他のメーカーや容量が 1ml のバイアルの場合については検証されていない。

文献

- 1) 厚生労働省医政局経済課長通達「新型インフルエンザの流行を受けた医薬品、医療機器等の安定供給について」、医政経発 0907 第 1 号、平成 21 年 9 月 7 日。
- 2) 厚生労働省医政局経済課長、健康局結核感染症課長、医薬食品局血液対策課長通達「季節性インフルエンザワクチン安定供給、接種等にかかる取扱いについて」、医政経発 0728 第 1 号、健感発 0728 第 2 号、薬食血 0728 第 1 号、平成 21 年 7 月 28 日。

受付日 平成 22 年 6 月 28 日
 連絡先 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
 国立成育医療研究センター
 加藤達夫

全国の保育所における水痘発生の実態と職員の
水痘および水痘ワクチンに対する意識

中島 夏樹¹⁾, 勝田 友博^{1,2)}, 鶴岡純一郎¹⁾, 中村 幸嗣¹⁾
立山 悟志¹⁾, 徳竹 忠臣¹⁾, 加藤 達夫²⁾

研 究

全国の保育所における水痘発生の実態と職員の 水痘および水痘ワクチンに対する意識

中島 夏樹¹⁾, 勝田 友博^{1,2)}, 鶴岡純一郎¹⁾, 中村 幸嗣¹⁾
立山 悟志¹⁾, 徳竹 忠臣¹⁾, 加藤 達夫²⁾

〔論文要旨〕

保育所での水痘流行の実態と、保育所の水痘および水痘ワクチンに対する意識を調査するために、全国の保育所に対しアンケート調査を行い、643枚の回答を得た。その結果、水痘患者の68%は2歳以下であった。水痘の集団発生を5年以内に経験している施設が72%にのぼり、そのうち20%の施設では毎年流行していた。水痘に対する認識は、絶対に罹患を避けるべきが6%、可能な限り避けるべきが47%であったが、子どものうちに罹患すべきとの意見も41%あった。水痘ワクチンの接種率が上がらない理由としては、接種費用が高いとの意見が多数を占め、定期接種すべきとの意見が42%、任意接種のまま費用を援助すべきとの意見も50%あった。

Key words : 水痘, 保育所, 水痘ワクチン, アンケート

I. はじめに

水痘は、ヒトヘルペスウイルス科に属する水痘帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus/VZV) の初感染により起こる。2週間前後の潜伏期を経て発病し、特徴的な小水疱、発熱、倦怠感を主症状とする。主な感染経路は、ウイルスを含有した飛沫による飛沫感染と、飛沫核による飛沫核感染 (空気感染) である。中枢神経の合併症や水泡部位の細菌性二次感染が起こることがあるが、健常児の場合は比較的予後の良好な疾患である。しかし悪性腫瘍、ネフローゼ、臓器移植後、AIDSなどの免疫抑制状態にあるものが感染すると重症化し、また成人、新生児の水痘罹患も死亡率が高いことが知られている。水痘は麻疹や百日咳に次いで感染力が強く、保育所のような乳幼児が集団生活をおくる施設で流行を繰り返し、患児のみならず施設に子ど

もを預けて働く保護者の大きな負担となっている。筆者も平成16年秋に、園医をしている川崎市の公立保育所において水痘の集団発生を経験したが、感染者の早期発見、速やかな隔離に努めたにもかかわらず、感染をコントロールすることができず、園児数95名中結局3次感染まで含め、最終的には免疫を持たないほとんど全員にあたる、40名の水痘感染者を出すという苦い経験をした¹⁾。1987年にわが国で開発された水痘生ワクチンは世界中の多くの国で接種され、水痘患者の減少に大きな力を発揮しているが、わが国では任意接種のためもあり麻疹ワクチンなどに比べはるかに低い接種率に留まっており、水痘の流行状況に影響を及ぼすところまで行っていない。今回われわれは保育所における水痘感染の頻度、流行状況などの実態、保育所の水痘および水痘ワクチンに対する意識などを、全国の保育所職員を対象にアンケート調査し、保育所におけ

Actual Conditions of Varicella Outbreaks and Opinion of the Staff about Varicella and Varicella Vaccine

[2248]

in Day Care Centers in Japan

受付 10. 6.14

Natsuki NAKAJIMA, Tomohiro KATSUTA, Junichiro TSURUOKA, Yukitsugu NAKAMURA, Satoshi TATEYAMA, Tadaomi TOKUTAKE, Tatsuo KATO

採用 10.10.29

1) 聖マリアンナ医科大学小児科 (医師)

2) 国立成育医療研究センター (医師)

別刷請求先: 中島 夏樹 医療法人中島医院 〒211-0044 神奈川県川崎市中原区新城3-5-1

Tel : 044-766-3770 Fax : 044-766-1180

る水痘流行の実態、水痘ワクチンが普及しない原因を明らかにした。

II. 方 法

平成21年7月、日本保育園保健協議会の会員である、全国1,484の保育所の園長、看護師、保育士に対し、施設での水痘の流行、集団発生状況、水痘に対する認識、水痘ワクチンに対する認識などについてのアンケート(図1)を郵送し、643枚を回収した。回収率は43.3%であった。

III. 結 果

対象の保育所は、88%が私立、12%が公立で、全体の62%が水痘治癒後の登園には、医師による登園許可書の提出を必須としていた。

1. 保育所での水痘の発生状況

平成20年度の水痘罹患児の年齢をみると、0歳児が15%、1歳児が28%、2歳児が25%と、2歳以下の患児が、全罹患児の68%を占めていた(図2)。保育所での平成20年度の水痘の流行状況は、10%に施設全体で、30%で複数のクラスで、16%で特定のクラ

【保育園様用】
水痘(水ぼうそう)に関する調査票
 平成21年度厚生労働科学研究費補助金
 一成人感染が問題となりつつある小児感染症への対応に関する研究一

調査票へのご協力、よろしくお願いたします。
 記入が終了した本調査票は、同封の小封筒にて7月31日までに郵送してください。

A あなたの保育園について教えてください。()内はいずれかを選択

a 所在地	(都道府県)	(市町村)
b 園児数	名	(公立・私立)
c 保育対象	生後 月 から 歳まで	
d 登園許可書	(登園には必須としている・無しでも医師の許可があれば可)	

B あなたの保育園では、昨年度何人くらいの水痘患者が発生しましたか。

a 年齢(クラス)別に患者数を記入してください。

0歳児(人) 4歳児(人)
 1歳児(人) 5歳児(人)
 2歳児(人) 6歳児(人)
 3歳児(人) 年齢不明(人) 計 人

b どのような流行状況でしたか。

1. 園全体での流行(集団感染)
 2. 複数のクラスでの流行(集団感染)
 3. 特定のクラスだけの流行(複数園児)
 4. 流行まで至らず(散発的な発生)
 5. その他()

c 5年以内に保育園で水痘の**集団感染**はありましたか。

1. 毎年発生している
 2. 1年以内にあった
 3. 数年前にあった
 4. 発生したことがない
 5. その他()

C 水痘についてどのように考えていますか。

1. 絶対に感染を避けるべき病気
 2. できれば感染を避けるべき病気
 3. 子どもの内に罹っておくべき病気
 4. わからない
 5. その他()

D 水痘の予防接種についてどのように考えていますか。

1. すべての園児にぜひ接種を受けてほしい
 2. なるべく接種を受けてほしい
 3. 接種は不要と思う
 4. わからない
 5. その他()

E 質問Dのお答えについて、保護者へ伝えられていますか。

1. 伝えている
 2. なるべく伝えるようにしている
 3. 特に伝えていない

F 水痘ワクチンの定期接種*1化についてどう思いますか。

1. 欧米諸国同様、ぜひ定期接種にすべき
 2. 任意接種*2のままでもよいが費用を援助すべき
 3. 現在のままでよい

*1 定期接種：予防接種法に基づく公費による接種。
 ポリオ、麻しん風しん(MR)など。接種後の健康被害が発生した場合、同法による救済制度の対象となる。
 *2 任意接種：予防接種法の対象外の予防接種で接種費用は原則自己負担。おたふくかぜ、Hib、インフルエンザ(高齢者以外)など。接種後の健康被害が発生した場合は医薬品医療機器総合機構法の対象となる。

G 水痘の予防接種率は約40%と言われ、麻しん風しん(MR)などの定期接種に比べ低いのですが、その理由についてどう思われますか。

1. 接種費用が高い(自己負担)からではないか
 2. ワクチンのあることが知られていないのではないかと
 3. 効果に疑問があるからではないかと
 4. 副反応が怖いからではないかと
 5. わからない
 6. その他()

H 保育園を運営する上で、予防接種など医療情報はどこから入手されていますか。(複数回答可)

1. 園医等の医療従事者 6. 同僚や他の園関係者・知人など
 2. 厚生省関係資料 7. テレビ・ラジオ
 3. 自治体・保健センター 8. インターネット
 4. 育児雑誌 9. 保護者
 5. 新聞・一般雑誌 10. 特に入手していない
 11. その他()

I 水痘患者が発生した場合に、保育園ではどのように対応されていますか。(困られた経験など自由にご記入ください)

()

J あなたの保育園では日頃から予防接種に関する啓発活動を行っていますか。

1. 行っている 2. 行っていない

K 質問Jで1. 行っていると回答された方のみ、その内容を具体的に教えてください。

()

以上で質問は終了です。ご協力ありがとうございました。
 *個人情報保護法を遵守し、本調査以外の目的には使用しません。

図1 アンケート用紙

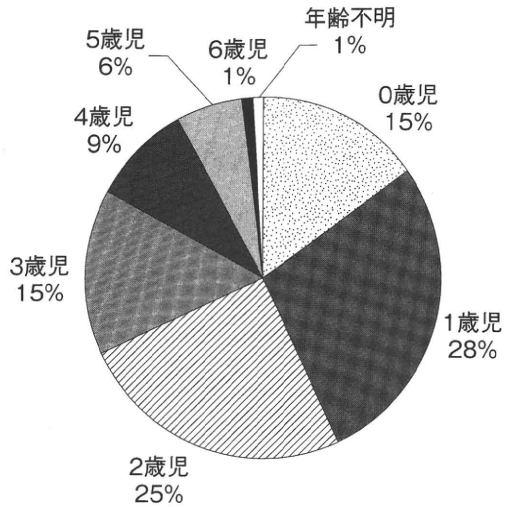


図2 罹患児の年齢構成

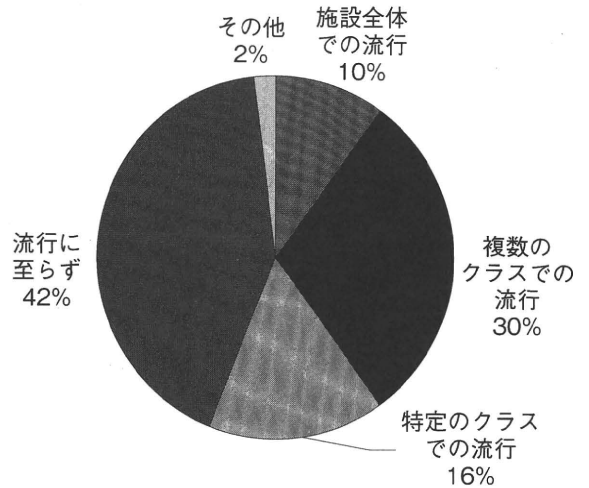


図3 保育所における水痘の流行状況

スでの流行を認め、合計で56%の施設で1年間に水痘の流行を認めたとの回答を得た(図3)。過去5年間での保育所での集団発生の有無を尋ねたところ、20%の施設で毎年集団発生が見られ、12%で1年以内に、40%で数年以内に認められ、合計72%で水痘の集団発生が認められた(図4)。

2. 水痘および水痘ワクチンに対する認識

保育所職員の水痘という疾患に対する認識は、絶対に罹患を避けるべきが6%、可能な限り罹患を避けるべきが47%であったのに対し、子どものうちに罹患すべきという意見が41%あった(図5)。水痘の予防接種の必要性については、すべての園児にぜひ接種を受けてほしいという意見が26%、なるべく受けてほしいが63%、合計で89%であったが、接種は不要との意見も2%あった(図6)。これらの意見を保護者に伝えているかとの質問には、伝えているが42%、なるべく伝えているが33%であったが、特に伝えていないが25%であった(図7)。水痘ワクチンの定期接種化については、定期接種にすべきが42%、任意接種のまま接種費用を援助すべきが50%、現状のままでよいは8%であった(図8)。

水痘ワクチンの接種率が低い理由としては、接種費用が高いことが76%と圧倒的に多く、次いで効果に疑問があるからが、18%であった(図9)。保育所を運営するうえで、予防接種の情報をどこから入手しているかという問には、自治体・保健センターが80%でもっとも多く、次いで園医等の医療従事者からが59%、厚生省関係資料からが50%、新聞・雑誌が36%、インター

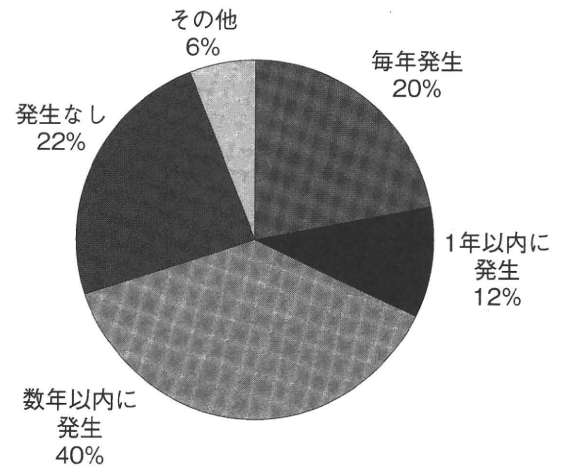


図4 保育所における水痘の集団発生状況

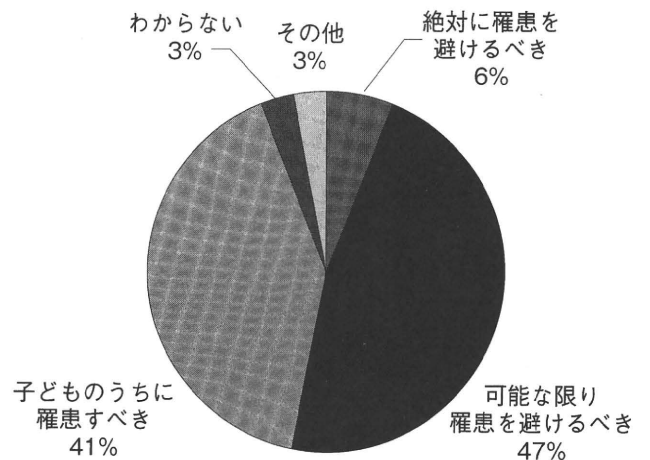


図5 職員の水痘に対する認識

ネットが33%の順であった(図10)。

IV. 考 察

水痘は感染力が非常に強く、基本再生産数(Basic Reproduction Number:Ro)が7~11とされている^{2,3)}。

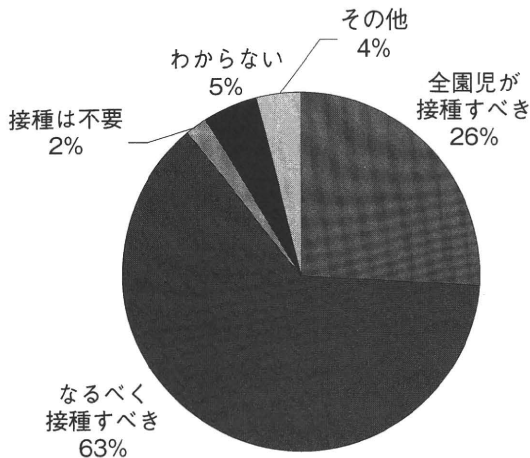


図6 園児の水痘予防接種

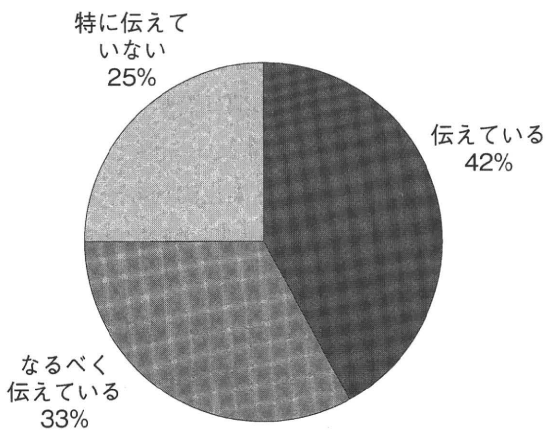


図7 予防接種に対する方針を保護者に伝えているか

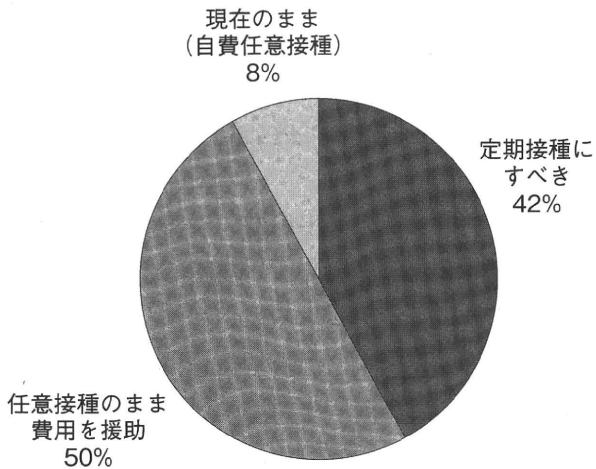


図8 職員の水痘定期接種に対する意見

これは、免疫のない集団に1人患者が発生すると、周囲の7~11人に感染が拡大するという意味で、これは麻疹、百日咳に次いで高い値である。また顔と顔を合わせた状態では5分間、同じ部屋では60分間一緒にいると感染すると考えられている⁴⁾。悪性腫瘍患者、ネフローゼ、膠原病など免疫機能に障害のあるものが、水痘に罹患すると重症化し、時に死に至ることはよく

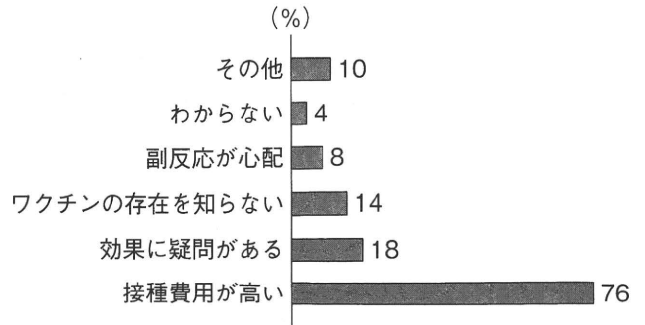


図9 水痘ワクチンの低接種率の理由

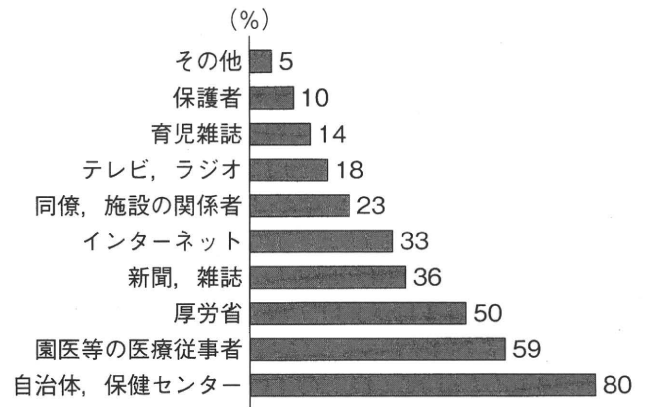


図10 予防接種情報の入手元

知られているが、健康小児が罹患しても、時に脳炎、血小板減少性紫斑病、小脳失調症などを合併し、劇症型A群レンサ球菌感染症のリスク因子であり、またインフルエンザと同様にReye症候群への関与が指摘されている。そして正常に経過しても治癒まで1週間から10日かかり、その間は集団生活ができず、当然保育所を休むことが求められ、働く保護者の大きな負担となっている。また治癒後もウイルスが神経節に潜伏し、後に帯状疱疹を発症して、特に老人にとっては大きな重荷となる。水痘に罹患する年齢は、以前は3~4歳がピークと考えられていたが⁵⁾、徐々に低年齢化しているといわれている⁶⁾。今回のわれわれの調査でも水痘罹患児の年齢は、1歳児がもっとも多く、2歳以下が68%を占めており、少なくとも保育所では、かなり低年齢で水痘に罹患していることがわかった。また、保育所での水痘の流行状況は、56%の施設で平成21年度1年間に水痘の流行を認め、72%の施設で過去5年以内に集団感染が見られていた。感染症発生動向調査によると、定点医療機関からの水痘の累積発生報告数は年間約24万人で、実際の発生数はこの10倍程度と思われる。広島市における保育所、幼稚園のアンケート調査でも、調査された麻疹、風疹、おたふくかぜ、水

痘、百日咳のなかでは、水痘の罹患数が圧倒的に多く、2番目に多いおたふくかぜの2倍以上の感染が報告されている⁷⁾。このように、水痘は保育所で毎年のように流行を繰り返し、数のうえからも単一疾病としては圧倒的に多く、また重症な疾患が減少している近年では、決して軽い病気とはいえなくなっている。しかし保育所職員のあいだでさえ、水痘は子どものうちに罹っておくべきとの意見が41%もあったことは大きな驚きであった。富士市の保育所、幼稚園で行った、保護者に対するアンケート調査では、87.8%の保護者が水痘は子どものうちに罹ったほうがよい病気と答えており⁸⁾、水痘という疾患に関する啓発活動が必要ではないかと思われる。

水痘ワクチンは、わが国で世界に先駆けて開発され、1987年より接種がはじめられた。問題となるような副反応はなく、抗体陽転率は90%を大きく超え^{9,10)}良好であるが、接種後罹患が20~30%に見られる^{11,12)}。しかし1995年に universal immunization としてこのワクチンを導入し、88%の接種率をあげた米国では、10歳以下の水痘死亡率が90%減少、水痘発生率は93%減少し¹³⁾、ワクチンの有効率は発症予防を指標としたときで44~81%、重症化予防を指標としたときは86~95%と¹⁴⁾、十分な効果が報告されている。しかしわが国では任意接種のため、その接種率は20~40%程度^{7,15,16)}と考えられており、定期接種で漸く90%近い接種率となった麻疹、風疹ワクチンに比べはるかに低く、その流行をコントロールするには程遠い状況である。今回の調査では、保育所職員は接種率が低い理由として、まず第一に接種費用が高いことを挙げており、つづいて効果の疑問が指摘されている。水痘の予防にはワクチン接種が、もっとも効果的であることは明らかである。米国のように90%近い接種率を実現できれば、水痘感染を大幅に減らすことができることは確実である。そのためには水痘ワクチンの定期接種化が是非必要であると思われる。わが国での水痘ワクチンの医療経済学的評価研究^{17,18)}でも、ワクチン接種は経済的にさえ十分効果があることが示されており、水痘ワクチンの定期接種化は働く保護者のため、またひいては少子化対策にも有効であるものと考えられる。そしてこの疾患が減少してくれば、当然近い将来には自然のブースター効果は期待できなくなり、米国同様に2回接種が必要になると思われる。わが国で開発された水痘生ワクチンの恩恵に、日本の子どもたちが十分に浴せない

現状は悲しむべきことである。

謝 辞

稿を終えるにあたり、研究にご協力いただいた、日本保育園保健協議会の鴨下重彦先生に深謝いたします。

本調査は平成21年度厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「成人感染が問題となりつつある小児感染症への対応に関する研究」(研究代表者加藤達夫)の一環として実施されたものである。

文 献

- 1) 中島夏樹, 久保田風生, 小野木恵子, 他. 川崎市の一保育園における水痘の集団発生. 川崎市医師会医学学会誌 2007; 24: 77-79.
- 2) 西浦 博, 稲葉 寿. 感染症流行の予測: 感染症数理モデルにおける定量的課題. 統計数理 2006; 54: 461-480.
- 3) 庵原俊昭. 感染症の流行と予防; 基本再生産数 (R_0), 集団免疫率 (H) と予防接種率. 小児保健研究 2004; 63: 461-462.
- 4) AAP. Varicella-zoster infections. In Red Book 27th ed, 711-725, ed by AAP. Elk Grove, IL, 2006.
- 5) Ozaki T, Nagai H, Kimura T, et al. The age distribution of neutralizing antibodies against varicella-zoster virus in healthy individuals. Biken J 1980; 23: 9-14.
- 6) 永井崇雄. 水痘ワクチン接種歴のある健康小児に発症した水痘の重症度についての臨床的検討. 臨床とウイルス 1997; 25: 271-281.
- 7) 永田 忠, 篠原秀久, 新田康郎. 保育園と幼稚園の感染症罹患と予防接種の接種状況—広島市内保育園・幼稚園のアンケート調査より—. 小児科臨床 2008; 61: 765-772.
- 8) 飯泉哲哉, 宮下正雄, 佐野義夫, 他. 保護者の水痘・水痘ワクチンに対する意識調査—静岡県富士市の公立保育園・幼稚園の保護者へのアンケートから—. 外来小児科 抄録 2008; 11: 548-549.
- 9) Ozaki T, Matsui T, Ichikawa T. Clinical trial of the Oka strain of live attenuated varicella vaccine on healthy children. Biken J 1984; 27: 39-42.
- 10) Asano Y. Varicella vaccine: The Japanese ex-

- perience. *J Infect Dis* 1996 ; 174 (Suppl. 3) : S310-S313.
- 11) 神谷 齊, 庵原俊昭, 中野貴司, 他. 水痘ワクチン前方視的調査全国集計(第11報)厚生労働科学研究「安全なワクチン確保とその接種方法に関する総合研究」報告書. 2005 : 108-109.
 - 12) Takayama N, Minamitani M, Takayama M. High incidence of breakthrough varicella observed in healthy Japanese children immunized with live attenuated varicella vaccine (Oka strain). *Acta Paediatr Jpn* 1997 ; 39 : 663-668.
 - 13) Seward JF, Watson BM, Peterson CL et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States : 1995~2000. *JAMA* 2002 ; 287 : 606-611.
 - 14) CDC. Prevention of Varicella. *MMWR* 2007 ; 56 (RR-4) : 1-40.
 - 15) 吉川哲史, 浅野喜造. 水痘—その病態とワクチン定期接種化に向けて. *病原微生物検出情報* 2004 ; 25 : 322-324.
 - 16) 尾崎隆男. 水痘ワクチンの必要性と課題. *Medical Tribune* 45, 2006/02/16 発行
 - 17) 神谷 齊, 北村賢司. 予防接種の経済的効果. *臨床とウイルス* 1992 ; 20 : 233-237.
 - 18) 大日靖史, 菅原民枝, 及川 肇, 他. 平成16年度厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)総括・分担研究年度終了報告書. 2005 : 72-80.

[Summary]

Objective : Varicella is one of the most common infectious diseases in childhood and it is a severe burden for children and their parents. However, the reality of outbreak is unclear for day cares in Japan which accept children from 6 months to 6 years old.

Methods : To survey varicella outbreak at day cares and opinion of their staff about varicella and varicella vaccine, we sent out questionnaires for the day cares in Japan.

Results : Sixty-eight per cent of varicella patients were aged 2 and under. There were varicella outbreaks in the 72% of the institutions in the past 5 years. Forty-one per cent of the staff answered that varicella is a disease in which people should have been infected during their childhood. The primary reason why the immunization rate of varicella vaccine is so low (about 30% in Japan) is because of its high expense (approximately \$100 in Japan).

Conclusion : Without of any doubt, Varicella infection is a serious problem at day cares in Japan. The only solution to this problem is vaccination. To improve the vaccination states, it should be considered as routine vaccination.

[Key words]

chickenpox, day care, varicella vaccine, questionnaires

小児を対象とした AS03 アジュバント添加インフルエンザ A/H1N1 2009 ワクチンの臨床評価

国立成育医療研究センター内科系専門診療部感染症科¹⁾, グラクソ・スミスクライン株式会社開発本部²⁾,
国立成育医療研究センター総合診療部³⁾, 同 治験管理室⁴⁾,
GlaxoSmithKline Biologicals Global Clinical Research & Development⁵⁾, 国立成育医療研究センター⁶⁾

齋藤 昭彦¹⁾ 田村 忍²⁾ 永井 章³⁾ 土田 尚³⁾
佐古まゆみ⁴⁾ 前川 貴伸³⁾ 矢作 尚久⁴⁾ Ping Li⁵⁾
David W Vaughn⁵⁾ François Roman⁵⁾ 加藤 達夫⁶⁾

要 旨

目的：6 か月～17 歳の日本人小児を対象に水中油滴型アジュバント (AS03) 添加パンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 ワクチンの臨床評価を行った。対象と方法：本試験は AS03 を添加し A/California/7/2009 H1N1 株のヘムアグルチニン抗原を含む単価ワクチンを 2 回接種した場合の免疫原性と安全性を評価する第 II 相非盲検臨床試験である。6 か月～9 歳の小児 (A 群；N=30) には成人の半量を、10～17 歳の小児 (B 群；N=30) には成人と同量のワクチンを接種した。抗体価はワクチン接種前 (第 0 日) 及び接種 21 日後に赤血球凝集抑制法で測定した。米国及び欧州の承認基準に従い免疫原性を評価した。今回はワクチン 1 回接種 21 日後の成績を速報として報告する。結果：本ワクチン 1 回接種 21 日後の免疫原性は、米国及び欧州の承認基準を満たした。A 群の抗体陽転率 (SCR)、抗体保有率 (SPR) はいずれも 100% であり、B 群の SPR、SCR は 100% と 93.3% であった。最も多く報告された特定有害事象は注射部位疼痛であった。結論：本ワクチンは本試験に参加した 6 か月～17 歳の日本人小児に対し 1 回のワクチン接種で高い免疫原性を示し、忍容性も良好であった。

キーワード：パンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009, ワクチン, 小児, 日本人,
AS03 アジュバント

はじめに

2009 年 4 月米国疾病対策及び予防センター (CDC) は、ブタに接触歴のないブタ由来のインフルエンザ A (H1N1) ウイルス感染症患者を初めて報告した¹⁾。日本においては同年 5 月 9 日に同疾患の最初の感染者が確認された²⁾。本ウイルスは容易に伝播し、日本を含む世界中に拡大したことから、WHO は同年 6 月 11 日に世界的大流行が開始したとされるフェーズ 6 を宣言した³⁾。

本邦におけるパンデミックインフルエンザ (PI) A (H1N1) 2009 は、小児及び若年者を中心に感染が拡大した。本疾患による入院患者に占める小児の割合は非

常に高く、5～9 歳が 38%、1～4 歳が 26% であった⁴⁾。また、小児がインフルエンザに感染すると、多量のウイルスを長期間排出し、学校などの集団生活の場がウイルス伝播の中心となることが報告されている⁵⁾。従って、小児にパンデミックインフルエンザワクチン (PIV) を優先的に接種することにより感染の拡大を防止することが可能と考えられている⁶⁾。

PI A (H1N1) 2009 ワクチンは WHO の推奨する A/California/7/2009 (H1N1) 株を抗原とし、同疾患の感染予防または感染した場合の重症化防止に使用される⁷⁾。PIV の接種対象者は極めて多く、多量のワクチンを準備する必要がある。しかし、抗原の製造量は限られるため、1 回接種あたりの抗原量を節減することにより、多量のワクチンを供給することが可能となる。H5N1 ワクチンの臨床試験において、水中油滴型乳剤アジュバントを添加することにより少ない抗原量で十分な免疫応答を誘導できることがすでに示されている⁸⁾。

AS03 はトコフェロールを含む水中油滴型乳剤ア

(平成 22 年 5 月 21 日受付) (平成 22 年 11 月 27 日受理)
別刷請求先：(〒151-8566) 渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15 GSK
ビル
グラクソ・スミスクライン株式会社開発本部
田村 忍

E-mail: shinobu.tamura@gsk.com

ジュバントであり、H5N1 抗原を含む複数のワクチン製剤の臨床試験を、日本を含む世界各国で行ってきた⁹⁾。H5N1 ワクチンの第 II 相臨床試験では、AS03 の成人用量またはその半量を含む H5N1 ワクチンは 3~9 歳の小児において高い免疫原性と良好な忍容性を示した¹⁰⁾。また、AS03 添加または非添加の PI A (H1N1) 2009 ワクチンを成人で評価した臨床試験においては、ワクチン 1 回接種で、European medicines agency (EMA)/Committee for medicinal products for human use (CHMP) 及び米国 Food and drug administration (FDA)/Center for biological evaluation and research (CBER) の PIV の免疫原性の承認基準を十分に満たした¹¹⁾。

我々は、日本人小児を対象に、A/California/4/2009 (H1N1) 株の HA スプリット抗原に AS03 アジュバントを加えた PIV (アレパンリックス (H1N1) 筋注: グラクソ・スミスクライン株式会社 (GSK)) の免疫原性及び安全性を評価する第 II 相臨床試験を実施した。10~17 歳の小児には成人と同量、6 か月~9 歳の小児には半量を接種した。今回、本ワクチン 1 回目接種 21 日後の免疫原性及び安全性の評価の結果を速報として報告する。

対象と方法

対象被験者

本試験は 1 回目のワクチン接種時に生後 6 か月~17 歳の日本人健康小児を対象とした。これまでに PI A (H1N1) 2009 ワクチンを接種していないこと、臨床的に重大な疾患の既往がないこと、2009 年 5 月以降インフルエンザに感染していないこと、等を確認した。妊娠の可能性のある女性の被験者に対しては、尿による妊娠検査を行い妊娠していないこと、試験期間中適切な避妊を行うことを確認した。

本試験は国立成育医療センター (東京) で医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (Good Clinical Practice) 及びヘルシンキ宣言に従い実施した。また、実施計画書及び同意説明文書は治験審査委員会承認され、被験者の代諾者からは試験実施前に文書による同意を得た。文章の理解が可能な被験者に対しては、各年齢層に理解可能な文書を作成してできる限り説明に努め同意を得た。なお、本試験の Clinical trials.gov 登録番号は NCT01001169 である。

試験デザイン

本試験は AS03 アジュバント添加 A/California/7/2009 H1N1 株由来 HA 含有ワクチンを 2 回接種した場合の試験参加日本人小児における安全性及び免疫原性の評価を行う第 II 相非盲検臨床試験である。6 か月~9 歳の被験者 (A 群) には成人の半量 (1 回接種量

0.25mL に 1.9 μ g HA 抗原と α -トコフェロール 5.93mg を含む AS03 を含有) を、10~17 歳の被験者 (B 群) には成人と同量 (1 回接種量 0.5mL に 3.75 μ g HA 抗原と α -トコフェロール 11.86mg を含む AS03 を含有) を接種した。本報告では 1 回目ワクチン接種 21 日後の安全性と免疫原性を速報として報告する。

試験ワクチンと接種スケジュール

GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals 社は CDC より分与を受けた A/California/7/2009 H1N1 株 (NYMC X-179A; New York Medical College) を使用し不活化スプリットワクチンを開発した。1 回目のワクチンは非利き腕の上腕三角筋内 (生後 12 か月未満の被験者には大腿部前外側部の筋肉内) に 2009 年 10 月 27 日から 11 月 6 日に接種した。被験者の来院は第 0 日 (1 回目接種)、7 日、21 日 (2 回目接種)、42 日及び 182 日であり、第 84 日目に電話連絡を行い安全性の確認を行う。抗体価評価のための採血は第 0 日、21 日、42 日及び 182 日に実施する。HI 抗体価の測定は、トリ赤血球を用い既存の確立された方法に従いマイクロ法で行った¹²⁾¹³⁾。血清の調整は 10 倍希釈後 2 倍希釈を繰り返し、赤血球凝集が完全に抑制された最高希釈段階を抗体価の測定値とした。すべての測定は 2 回ずつ実施した。抗原としては、A/California/7/2009 H1N1 株を用いた。

なお、6 か月~9 歳の被験者 (A 群) は 6~35 か月が 10 例、3~9 歳が 20 例となるように組み入れ、10~17 歳の被験者 (B 群) については年齢による割り付けは行わず 30 例を組み入れた。

評価項目

免疫原性

本試験の主要評価項目は、2 回目のワクチン接種 21 日後の免疫原性を評価することであるが、本報告では副次的評価項目である 1 回目ワクチン接種 21 日後の免疫原性について記述する。免疫原性は、EMA/CHMP 及び FDA/CBER の定める PIV の成人の基準に従い、抗体陽転率 (SCR)、抗体保有率 (SPR) 及び抗体増加率 (GMFR) を評価した。SCR は「接種前抗体価が 1:10 未満かつ接種後抗体価が 1:40 以上」、または「接種前抗体価が 1:10 以上かつ接種後抗体価が 4 倍以上上昇」のどちらかを満たす被験者の割合と定義し、SPR は HI 抗体価が 1:40 以上の被験者の割合と定義した。GMFR は、個々の被験者におけるワクチン接種後 HI 抗体価のワクチン接種前値に対する比率の幾何平均と定義した。なお、CBER の成人の基準は SCR の 95% 信頼区間 (CI) の下限が 40% 超かつ SPR の 95% 信頼区間の下限が 70% 超を満たすことであり¹⁴⁾、CHMP の成人の基準は SCR の点推定値が 40% 超、SPR の点推定値が 70% 超かつ GMFR が 2.5 倍超を満たすことである¹⁵⁾。他の免疫原性の評価としては、抗体

表1 ワクチン接種前及び1回目ワクチン接種21日後の免疫原性

群	時期	被験者数	抗体陽性率		幾何平均抗体価		抗体保有率		抗体陽転率		抗体増加率	
			%	95% 信頼区間		95% 信頼区間	%	95% 信頼区間	%	95% 信頼区間		95% 信頼区間
A 群 (6か月～9歳)	第0日	30	13.3	3.8～30.7	6.2	5.0～7.8	3.3	0.1～17.2	—	—	—	—
	第21日	29	100	88.1～100	213.1	166.1～273.5	100	88.1～100	100	88.1～100	34.0	25.7～45.0
6～35か月群	第0日	10	0.0	0.0～30.8	5.0	5.0～5.0	0.0	0.0～30.8	—	—	—	—
	第21日	10	100	69.2～100	154.6	96.2～248.3	100	69.2～100	100	69.2～100	30.9	19.2～49.7
3～9歳群	第0日	20	20.0	5.7～43.7	6.9	5.0～9.7	5.0	0.1～24.9	—	—	—	—
	第21日	19	100	82.4～100	252.4	188.9～337.2	100	82.4～100	100	82.4～100	35.7	24.5～52.1
B 群 (10～17歳)	第0日	30	60.0	40.6～77.3	15.7	9.8～25.2	26.7	12.3～45.9	—	—	—	—
	第21日	30	100	88.4～100	363.6	261.9～504.8	100	88.4～100	93.3	77.9～99.2	23.2	14.7～36.6

陽性率及び幾何平均抗体価 (GMT) を使用した。抗体陽性率は抗体価が1:10以上の被験者の割合、GMTは各被験者の抗体価を幾何平均した値とした。なお、抗体価が1:10(測定限界)未満の場合は、測定限界の半分の数値(5)を用いて算出した。免疫原性は6か月～9歳のA群と10～17歳のB群で評価した。なお、本報告では被験者の実施計画書の遵守のいかんにかかわらず、1回目ワクチン接種21日目までの全被験者のデータを対象として解析した。

安全性

ワクチン接種後30分間アナフィラキシー反応が起こらないことを確認した。ワクチン接種後7日間に報告された局所の特定有害事象(注射部位疼痛、注射部位発赤及び注射部位腫脹)及び全身性の特定有害事象(6歳未満の被験者:発熱、いらつき/ぐずり、傾眠状態及び食欲低下、6歳以上の被験者:発熱、頭痛、疲労、胃腸症状、多汗、戦慄(悪寒)、関節痛及び筋肉痛)を評価した。被験者またはその代諾者はワクチン接種後7日間の症状を日誌に記録し、下記の基準で重症度を評価した。特定有害事象の重症度は、軽度(日常生活に影響しない、注射部位発赤及び腫脹は長径が>20から50mm)、中等度(日常生活に影響を与える、注射部位発赤及び腫脹は長径が>50から100mm)、重度(日常生活を妨げる、注射部位発赤及び腫脹は長径が>100mm)の3段階(発熱は、38.0～38.4℃、38.5～38.9℃、39.0～40.0℃、40.1℃以上の4段階)とした。局所の特定有害事象はワクチン接種と関連ありとし、全身性の特定有害事象は、責任医師が関連性を判断した。

特定有害事象以外の有害事象は特定外有害事象として1回目ワクチン接種後84日間に報告された事象を収集し、その事象名、重症度及びワクチン接種との関連性を評価した。重症度は軽度、中等度、重度の3段階で評価した。重篤な有害事象、医療機関を受診した事象及び免疫の関与が疑われる疾患に関しては、臨床試験のすべての期間に発生した事象を調査した。なお、

安全性は1回目のワクチン接種を受けた被験者全員を対象とし、6～35か月、3～5歳、6～9歳及び10～17歳の年齢群ごとに評価した。

結 果

被験者の背景

2009年10月27日から11月6日までに生後6～35か月の小児10例、3～9歳の小児20例、10～17歳の小児30例、合計60例を組み入れた。A群及びB群の平均年齢(最年少～最年長)はそれぞれ4.1歳(7か月～8.7歳)及び13.2歳(10歳～17歳)であった。被験者全体の男女比は6割が女児であり、全員が日本人であった。組み入れた被験者全員が1回目のワクチン接種を受けたため、全員を安全性評価の対象とした。

免疫原性

免疫原性の結果を表1に示す。A群及びB群のワクチン接種前の抗体陽性率は、それぞれ13.3%及び60%であった。ワクチン1回目接種21日後(第21日)の免疫原性は、A群及びB群ともにCBER及びCHMPの基準を満たした。第21日のSCRは、A群が100%、B群が93.3%であり、第21日のSPRは、A群及びB群ともに100%であった。GMFRはA群が34.0倍、B群が23.2倍であった。

安全性

局所の特定有害事象を図1に示す。各年齢群ともに、最も多く報告された局所の特定有害事象は注射部位疼痛で、発現率は6～35か月群60.0%(6例/10例)、3～5歳群92.2%(13例/14例)、6～9歳群83.3%(5例/6例)、10～17歳群100%(30例/30例)であり、平均持続期間は1.7日(6～35か月群)、2.7日(3～5歳群)、2.6日(6～9歳群)、3.9日(10～17歳群)であった。次いで多く報告された事象は注射部位腫脹であった。重度の局所の特定有害事象としては、注射部位疼痛が4例(3～5歳群1例、10～17歳群3例)、注射部位腫脹が1例(10～17歳群)それぞれ報告された。

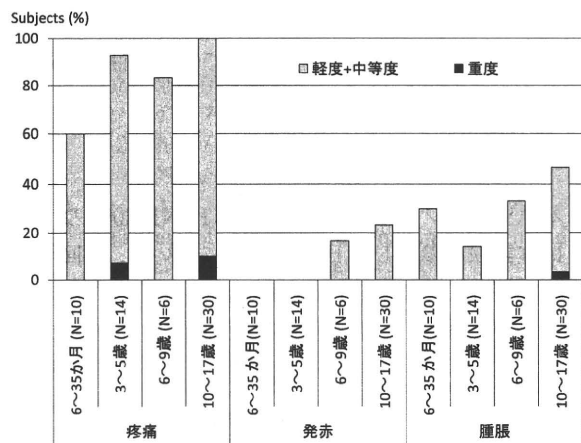


図1 局所の特有害事象

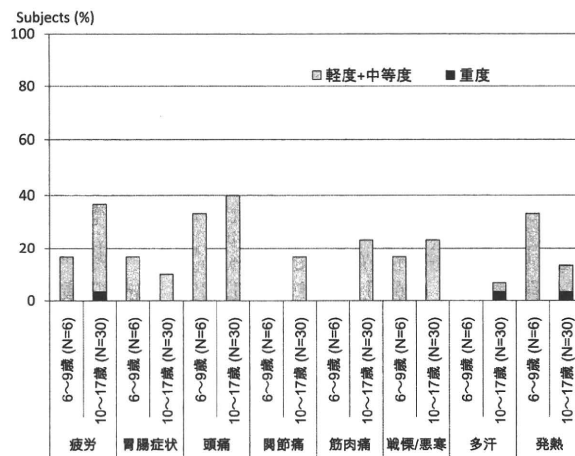


図3 6歳から17歳の被験者の全身性の特有害事象

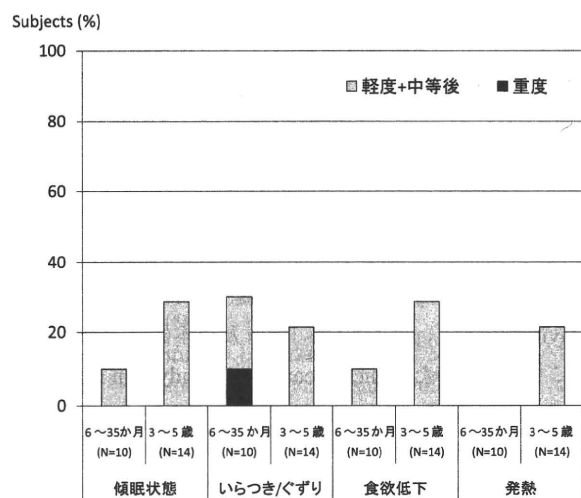


図2 生後6か月から5歳の被験者の全身性の特有害事象

全身性の特有害事象については図2及び図3に示す。最も多く報告された全身性の特有害事象は、6~35か月群ではいらつき/ぐずりであり、30.0% (3例/10例) から報告され、3~5歳群では傾眠状態及び食欲低下が最も多く28.6% (4例/14例) であった。6~9歳群では発熱と頭痛が33.3% (2例/6例)、10~17歳群では頭痛が40.0% (12例/30例) から報告された。発熱は合計9例 (15%) の被験者から報告されたが、ワクチン接種との関連性が否定された2例を除く7例の発熱期間は1.0日であった。6~35か月群では、発熱は認められなかった。重度の全身性の特有害事象としては、いらつき/ぐずり1例、疲労1例、発熱1例、多汗1例が報告された。

特定外有害事象は、23例より38件報告された。その内訳は、6~35か月群15件、3~5歳群9件、6~9歳群2件、10~17歳群12件であった。重度の特定外有害事

象としては、気管支炎2例及びインフルエンザ1例が報告された。気管支炎の2例はワクチン接種後14日目及び17日目に発症しワクチン接種との関連を否定できないとされたが、それぞれ5日後、4日後に回復した。インフルエンザの1例はワクチン接種6日後に発症したが、インフルエンザウイルスによる感染症と診断されたため責任医師によりワクチン接種との関連性は否定された。1回目ワクチン接種21日目までに本試験のワクチン接種者においては重篤な有害事象及び免疫の関与が疑われる疾患は認められなかった。

考 察

本報告は、日本人小児を対象にトコフェロール含有水中油滴型乳剤アジュバント (AS03) 添加PIA (H1N1) 2009 ワクチンを接種して臨床評価を行った最初の報告である。今回、成人の半量を接種した6か月~9歳群、成人と同量を接種した10~17歳群の両群とも、1回のワクチン接種で抗体保有率は100%となり、CHMP及びCBERが成人に求めるPIVの全ての基準を満たした¹⁴⁾¹⁵⁾。

PIに対してはほとんどの日本人が免疫学的にナイーブであるため、ワクチン接種に対する免疫応答は低いと予測されていた。しかしながら、本試験においてはワクチン1回接種で予防効果を示すと考えられる十分に高い免疫応答が認められた。本成績は、1.9または3.75µg HAを含有しAS03を添加したH1N1ワクチンのヨーロッパの小児および成人で認められた成績とほぼ一致した¹¹⁾¹⁶⁾。

アジュバント非添加のPIA (H1N1) 2009 ワクチン (HA 15µg) については日本人中高生 (13歳~18歳) を対象に臨床試験が実施され廣田らにより報告されている¹⁷⁾。このワクチンとAS03アジュバント添加ワクチン (HA 3.75µg) とは同一試験内で実施されたものでは

ないため、厳密な比較はできないが、AS03 アジュバント添加ワクチンの免疫原性の評価項目はアジュバント非添加ワクチンを上回っていた¹⁷⁾。

前述したように日本人のほとんどはPI A (H1N1) 2009 に対しナイーブであるため、本試験の被験者のワクチン接種前の抗体価は、いずれの年齢層でも検出限界以下と推測されていた。しかし、ワクチン接種前の抗体陽性率は、6か月～9歳群で13.3%、10～17歳群で60%であった。特に、抗体陽転が認められなかった10～17歳群の2例のワクチン接種前の抗体価は160及び320と既に高かったが、接種後の抗体価はそれぞれ453と640に増加しワクチン接種による抗体価の上昇は認められた。日本人小児のワクチン接種前の抗体陽性率については廣田らも報告しており、13～15歳で39.3% (N=56)、16～18歳で48.9% (N=45)と本試験の成績と同様に高い陽性率であった¹⁷⁾。また、日本人成人のワクチン接種前抗体陽性率も43% (N=100)と高い値が報告されている¹⁸⁾。また、Itohらは、2009年4月または5月に採血された日本人成人血清の中和抗体を検討し、1920年以降に生まれた成人の33.9% (N=63)ではPI A (H1N1) 2009に対する中和抗体が検出された(≥4)と報告している¹⁹⁾。本試験で認められたワクチン接種前の高い抗体価は不顕性感染による抗体価の上昇や、過去の季節性インフルエンザ感染歴やワクチン接種などによる免疫記憶の保持など複数の要因が関与しているとも考えられるが、現段階では結論できない。

ワクチン接種後7日間に認められた特定有害事象の中で、最も多く報告された有害事象は注射部位疼痛であり、90%の被験者が報告した。次いで注射部位腫脹が多かった。しかしながら、本試験で認められた局所の特定有害事象のほとんどは一過性かつ軽度または中等度であり、重度の疼痛は4件、重度の腫脹は1件のみであった。全身性の特定有害事象として6歳未満で最も多く報告されたいらつき/ぐずり及び食欲低下、6歳以上で最も多く報告された頭痛も、局所の特定有害事象と同様に一過性かつ軽度または中等度であり、試験の継続に影響を与えなかった。本試験で認められた局所および全身性の特定有害事象は、他の試験と同様にアジュバント添加ワクチンの方が非添加ワクチンより高い頻度であった¹¹⁾²⁰⁾²¹⁾。

今回報告された特定外有害事象は、対象とした小児に一般的に認められる疾患や事象のみであり、慢性疾患や自己免疫疾患など臨床上問題となる疾患の発生は認められなかった。また、重篤な有害事象及び免疫の関与が疑われる疾患も調査期間内では報告されていない。現時点では、限定された被験者数及び調査期間から得られた結果ではあるものの、本ワクチンの忍容性

は高いと考えられた。今後、2回目のワクチン接種後及び1回目ワクチン接種6か月後までの安全性を評価する予定である。

結 論

本 AS03 アジュバント添加 PI A (H1N1) 2009 ワクチンは本試験に参加した日本人小児において、1回のワクチン接種でCHMP及びCBERの示す基準を超える免疫応答を誘導し、忍容性も良好であることが示された。AS03アジュバントを加えることで少ない抗原量で良好な免疫応答を誘導できることが、海外試験成績と合わせて人種の違いを超えて立証された。

謝辞 ワクチン株の提供を受けたNew York Medical College (USA)及び測定標準の提供を受けたNational Institute for Biological Standards and Control (UK)及びTherapeutic Goods Administration (Australia)に感謝致します。また、本試験の参加者、その保護者、施設の試験協力者、GSK Biologicals社の関連社員及びグラクソ・スミスクライン株式会社関連社員に深謝致します。特に、本試験実施にあたり多大なるご協力を頂いた前田 敦氏、田村 宏氏、天神原一克氏、八木一憲氏、Karl Walravens, Roger Bernhard, Urban Lundberg, Jan Brissinck, Isabelle Naeije, Dorothy Slavin, Edith Lepine, Louis Fries及び本論文執筆にあたりご協力を頂いたAnnick Moon, Dr Wendy Van Doorslaerに感謝致します。

Financial disclosure

GlaxoSmithKline Biologicals社及びグラクソ・スミスクライン株式会社は、本試験実施のための資金提供を行い、試験の実施及び運営、試験成績の解析に関与した(ClinicalTrials.gov Identifiers: NCT01001169)。また、GlaxoSmithKline Biologicals社及びグラクソ・スミスクライン株式会社は、本論文作成に関するすべての費用を負担した。著者全員は本試験成績のすべてを閲覧でき、本論文に関する責任を負う。

Trademark statement

アレパンリックスはGlaxoSmithKlineグループの登録商標である。

文 献

- 1) Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 2605-2615.
- 2) World Health Organization. Japan, China and Malaysia report new confirmed cases of influenza A (H1N1) 2009. http://www.wpro.who.int/media_centre/news/news_20090517.htm
- 3) World Health Organization. World now at the start of 2009 influenza pandemic. 11 June 2009. [tp://www.who.int/mediacentre/news/statemen](http://www.who.int/mediacentre/news/statemen)

- ts/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html
- 4) 国立感染症研究所感染症情報センター. パンデミックインフルエンザ A (H1N1) の流行状況—更新 29, http://idsc.nih.gov/jp/disease/swine_influenza/2009idsc/09idsc29.html
 - 5) Glass LM, Glass RJ. Social contact networks for the spread of pandemic influenza in children and teenagers. *BMC Public Health* 2008 ; 8 : 61—75.
 - 6) Centers for Disease Control. Use of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP), 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2009 ; 58 (RR10) : 1—8.
 - 7) European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Interim Guidance. Use of specific pandemic influenza vaccines during the H1N1 2009 pandemic. August 2009. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0908_GUI_Pandemic_Influenza_Vaccines_during_the_H1N1_2009_Pandemic.pdf
 - 8) Leroux-Roels I, Borkowski A, Vanwolleghem T, et al. Antigen sparing and cross-reactive immunity with an adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine : a randomized controlled trial. *Lancet* 2007 ; 370 : 580—589.
 - 9) Leroux-Roels G. Prepandemic H5N1 influenza vaccine adjuvanted with AS03 : a review of the pre-clinical and clinical data. *Expert Opin Biol Ther* 2009 ; 9 : 1057—1071.
 - 10) Diez-Domingo J, Garcés-Sánchez M, Baldó J-M, et al. Immunogenicity and safety of H5N1 A/Vietnam/1194/2004 (clade 1) AS03-adjuvanted prepandemic candidate influenza vaccines in children aged 3 to 9 years : A Phase II, randomized, open, controlled study. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2010 ; 29 : In press.
 - 11) Roman F, Vaman T, Gerlach B, et al. Immunogenicity and safety in adults of one dose of influenza A H1N1v2009 vaccine formulated with and without AS03A-adjuvant : preliminary report of an observer-blind, randomized trial. *Vaccine* 2010 ; 28 : 1740—1745.
 - 12) Hehme N, Künzel W, Petschke F, et al. Ten years of experience with the trivalent split-influenza vaccine, Fluarix™. *Clin Drug Invest* 2002 ; 22 : 751—769.
 - 13) Kendal A, Pereira M, Skehel J. Hemagglutination inhibition. In : Kendal AP, Pereira MS, Skehel JJ, eds. *Concepts and procedures for laboratory-based influenza surveillance*. Atlanta : Centers for Disease Control and Prevention and Pan-American Health Organization, 1982 : B17—35.
 - 14) US Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Clinical data needed to support the licensure of pandemic influenza vaccines. May 2007. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/panfluva.c.htm>.
 - 15) European Committee for Proprietary Medicinal Products. Guideline on influenza vaccine prepared from viruses with the potential to cause a pandemic and intended for use outside of the core dossier context (EMEA/CHMP/VWP/263499/2006). European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, January 24, 2007.
 - 16) Carmona A, Omeñaca F, Tejedor JC, et al. Immunogenicity and safety of AS03-adjuvanted 2009 influenza A H1N1 vaccine in children 6-35 months. *Vaccine* 2010 ; doi : 10.1016/j.vaccine.2010.06.065.
 - 17) 廣田良夫, 大藤さところ, 小林真之. 新型インフルエンザ A (H1N1) に対するインフルエンザ HA ワクチンの免疫原性に関する臨床試験—中高生—新型インフルエンザワクチンに関する有識者との意見交換会 (12月16日) 配布資料 2-1, 2-2. <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/dl/infu091216-04.pdf>
 - 18) Ikematsu H, Nagai H, Kawashima M, et al. Immunogenicity and safety of a novel AS03_A-adjuvanted H1N1 2009 pandemic influenza vaccine in adults in Japan. *Human Vaccines* ; In press.
 - 19) Itoh Y, Shinya K, Kiso M, et al. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 2009 ; 460 : 1021—1025.
 - 20) Rümke HC, Bayas JM, Ramón de Juanes J, et al. Safety and reactogenicity profile of an adjuvanted H5N1 pandemic candidate vaccine in adults within a phase III safety trial. *Vaccine* 2008 ; 26 : 2378—2388.
 - 21) Chu DWS, Hwang SJ, Lim FS, et al. Immunogenicity and tolerability of an AS03_A-adjuvanted prepandemic influenza vaccine : A phase III study in a large population of Asian adults. *Vaccine* 2009 ; 27 : 7428—7435.

Clinical Evaluation of an AS03-adjuvanted Pandemic Influenza H1N1 2009
Vaccine in Children

Akihiko Saitoh¹⁾, Shinobu Tamura²⁾, Akira Nagai³⁾, Nao Tsuchida³⁾,
Mayumi Sako⁴⁾, Takanobu Maekawa³⁾, Naohisa Yahagi⁴⁾, Ping Li⁵⁾,
David W Vaughn⁵⁾, François Roman⁵⁾ and Tatsuo Kato⁶⁾

¹⁾Division of Infectious Diseases Department of Medical Specialties, National Center for Child Health and Development

²⁾Vaccine Clinical Development, GlaxoSmithKline K.K

³⁾Department of Interdisciplinary Medicine, National Center for Child Health and Development

⁴⁾Division of Clinical Research, National Center for Child Health and Development

⁵⁾Global Clinical Research & Development, GlaxoSmithKline Biologicals

⁶⁾National Center for Child Health and Development

Objectives : A clinical evaluation of a pandemic influenza H1N1 2009 vaccine adjuvanted with a tocopherol containing oil-in-water emulsion adjuvant system (AS03) was performed in Japanese children aged 6 months to 17 years.

Subjects and Methods : This ongoing Phase II, open-label study was conducted to assess the immunogenicity and safety of two doses of a monovalent influenza vaccine containing the A/California/7/2009 H1N1 strain hemagglutinin antigen, adjuvanted with AS03. Children aged 6 months to 9 years (Group A ; N = 30) received half of the adult dose of antigen and adjuvant and children aged 10—17 years (Group B ; N = 30) received the adult dose formulation. Antibody titers against the H1N1 vaccine antigen were measured by hemagglutination-inhibition assay before (Day 0) and 21 days after vaccination (Day 21). Immunogenicity was evaluated according to the US and European licensure criteria for pandemic influenza vaccines. This preliminary report presents the immunogenicity and safety data 21 days after the first dose of the vaccine.

Results : At Day 21, the licensure criteria for immunogenicity of this pandemic influenza vaccine were fulfilled in both groups. In Group A the seroprotection rate (SPR) and seroconversion rate (SCR) were both 100%, and pre- and post-vaccination GMTs were 6.2 and 213.1, respectively. In Group B the SPR and SCR was 100% and 93.3%, respectively, and pre- and post-vaccination geometric mean titers (GMTs) were 15.7 and 363.6, respectively. In all age strata, pain at the injection site was the most frequently reported solicited adverse event from the day of vaccination and for 6 subsequent days. The majority of solicited symptoms were transient, and mild or moderate in severity. Fever was reported by 9 subjects. No serious adverse events were reported.

Conclusions : A single dose of the pandemic influenza H1N1 2009 vaccine was highly immunogenic and well-tolerated in the study population of Japanese children aged from 6 months to 17 years.

論 策

大規模小児医療施設における院内水痘発症状況

国立成育医療研究センター感染症科¹⁾, 同 理事長²⁾, 聖マリアンナ医科大学医学部小児科学教室³⁾,

藤田保健衛生大学医学部小児科学教室⁴⁾

勝田 友博¹⁾³⁾ 中村 幸嗣³⁾ 鶴岡純一郎³⁾ 中島 夏樹³⁾
齋藤 昭彦¹⁾ 吉川 哲史⁴⁾ 浅野 喜造⁴⁾ 加藤 達夫²⁾

要 旨

水痘はワクチン接種により予防が可能な Vaccine Preventable Diseases に含まれるが、本邦における水痘ワクチン接種率は低く、依然として保育施設や入院病棟における水痘発症が認められており、その結果、免疫抑制患者などにおける水痘重症化が危惧されている。今回我々は、院内水痘発症予防策を検討するために、本邦の大規模小児医療施設 (71 施設) における過去 3 年間の院内水痘発症状況、発症時対応、事前予防策等をアンケート調査した。

その結果、事前予防策として入院時の水痘既往歴、ワクチン接種歴聴取のほか、医療従事者や予定入院患者に対する水痘抗体調査などの対応がなされていたにも関わらず、3 年間の調査期間中、対象施設の 51% において計 108 例の院内水痘発症が確認された。発症者の 90% は水痘ワクチン未接種または接種歴不明の児であり、二次感染予防策としてはグロブリン製剤や抗ウイルス薬の使用、緊急ワクチン接種などが行われていた。

調査対象施設の多くは不特定の緊急入院患者を受け入れる三次救急施設であり個別の水痘対策には限界がある。院内水痘発症を予防するためには、定期接種化により国内での水痘ワクチン接種率を向上させる必要がある。

キーワード：水痘，院内発生，アシクロビル，免疫グロブリン，水痘ワクチン

はじめに

水痘はワクチン接種により予防が可能な Vaccine Preventable Diseases (VPD) に含まれており、米国では 1995 年に 1 歳以上の小児に対する水痘ワクチン接種が承認され、更に 2006 年からは 2 回接種が導入されている¹⁾。一方、本邦の予防接種法では水痘ワクチンは任意接種とされており、被接種者及び医師の責任と判断によって個別接種が行われているが、その接種率は 40% に留まっており²⁾、依然として集団保育施設や入院施設などにおける水痘発症を認めている。一方で、水痘罹患時に重症化が懸念される免疫抑制患者などが多数入院している本邦の大規模小児医療機関における院内水痘発症状況は正確に把握されておらず、また発症時対応も各施設により統一されていない。今回我々は本邦の主要小児科施設における水痘発症状況、発症時対応、事前予防策等をアンケート調査し、本邦における水痘感染対策を検討した。

対象及び方法

大規模小児入院施設を有する本邦の小児専門病院及び大学付属病院 123 施設を調査対象に、郵送による自己記入型選択式アンケート調査を行い、71 施設 (58%) から有効回答を得た。

調査内容は、まず調査施設における年間小児入院患者数、小児科病床・病棟数・陰圧個室数、入院患者における免疫抑制患者や予定入院患者が占める割合など、施設の概要を確認した上で、平成 18 年 8 月～平成 21 年 7 月の過去 3 年間の院内水痘発症状況、院内発症患者の水痘ワクチン接種状況、患者特性別の発症時対応策の選択、平時より導入されている事前予防策の内容などを調査した。

結 果

有効回答が得られた調査対象 71 施設の概要を表 1 に示す。年間小児入院患者数は 500 人以上～1,000 人未満の施設が 28 施設 (39%) と最多であり、2,000 人を超える施設も 10 施設 (14%) 認めた。

小児科病床数は、50 床未満の施設が最多の 40 施設 (56%) であり、200 床以上の施設は 9 施設 (13%) であった。また、小児科病床数に関しては 43 施設 (61%)

(平成 22 年 5 月 24 日受付) (平成 22 年 11 月 27 日受理)

別刷請求先：(〒157-8535) 世田谷区大蔵 2-10-1

国立成育医療研究センター内科系専門診療部
感染症科 勝田 友博

E-mail: katsuta-t@ncchd.go.jp

表1 対象71施設の概要

年間入院数	施設数 (%)
～500人未満	9 (13)
500人以上～1,000人未満	28 (39)
1,000人以上～1,500人未満	18 (26)
1,500人以上～2,000人未満	6 (8)
2,000人以上～2,500人未満	2 (3)
2,500人以上	8 (11)
小児科病床数	施設数 (%)
～50床未満	40 (56)
50床以上～100床未満	15 (21)
100床以上～200床未満	7 (10)
200床以上～300床未満	2 (3)
300床以上～400床未満	2 (3)
400床以上	5 (7)
小児科病棟数 (NICUを除く)	施設数 (%)
1病棟	43 (61)
2病棟	9 (13)
3病棟	9 (13)
4病棟	3 (4)
5病棟	3 (4)
8病棟	1 (1)
9病棟	2 (3)
不明	1 (1)
陰圧個室	施設数 (%)
ある	39 (55)
ない	32 (45)
免疫抑制患者/全入院患者	施設数 (%)
～1割未満	26 (37)
1割以上～2割未満	10 (14)
2割以上～3割未満	15 (21)
3割以上～4割未満	9 (13)
4割以上～5割未満	4 (5)
5割以上	7 (10)
予定入院患者/全入院患者	施設数 (%)
～1割未満	16 (23)
1割以上～2割未満	12 (17)
2割以上～3割未満	9 (13)
3割以上～4割未満	8 (11)
4割以上～5割未満	8 (11)
5割以上	18 (25)

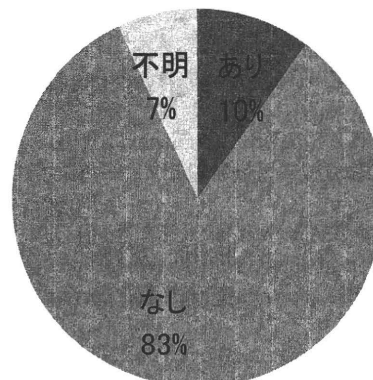


図1 病棟内水痘発症患者108例の事前ワクチン接種歴

しての側面も有する施設が多く、全入院患者における予定入院患者の占める割合は約半数の37施設(53%)が3割未満であり、入院患者の多くは水痘に対する事前の血清学的評価が困難な緊急入院患者が占めていた。

調査期間である3年間で、対象71施設のうち36施設(51%)において計108例の院内水痘発症が確認された。実際の院内水痘発症者(平均年齢4.1歳:年齢範囲3か月～35歳)のうち90例(83%)は水痘ワクチン未接種者であり、接種歴不明者を除くと事前の接種歴を認めたのは11例(10%)に留まった(図1)。院内水痘発症患者の14例(13%)が事前の問診で水痘既往ありと回答しており、また発症者のなかには、水痘発症前に面会を目的に来院した成人保護者が、後に水痘と診断されたケースが2例含まれていた。

年齢、免疫機能、ワクチン接種歴別の院内水痘発症時対応を図2に示す。1歳未満に対しては、免疫正常患者に対してもAcyclovirの内服による対応が70%の施設で導入されており、また1歳未満であっても必要に応じて緊急水痘ワクチンを導入している施設が11%認められた(図2-a)。1歳以上の免疫正常患者で水痘ワクチン未接種の場合は、緊急水痘ワクチン接種が39%の施設で行われており、Acyclovir内服も66%の施設で導入されていた(図2-b)。1歳以上で水痘ワクチン接種歴がある免疫正常患者への対応は41%の施設が経過観察のみで対応していたが、一方Acyclovir内服を採用している施設も46%認めた(図2-c)。年齢に関わらず免疫抑制患者に対してはグロブリン製剤とAcyclovir静注が多用されていた。また、Acyclovir内服に比べてBioavailabilityが優れるとされているValacyclovir内服の導入がされている施設は1/4程度に留まっていた。

その他の対応として、多くの調査対象施設において、入院時にチェックシートを利用した水痘既往歴、ワクチン接種歴聴取のほか、医療従事者や予定入院患者に対する水痘抗体調査などの院内水痘発症予防策がなさ

が1病棟のみで運営しており、39施設(55%)が陰圧個室を完備していた。

対象施設の全入院患者に対する免疫抑制患者の割合は35施設(49%)が2割以上と回答しており、水痘感染がリスクとなる患者が多数含まれていた。

一方、調査対象施設の多くは小児の3次救急施設と

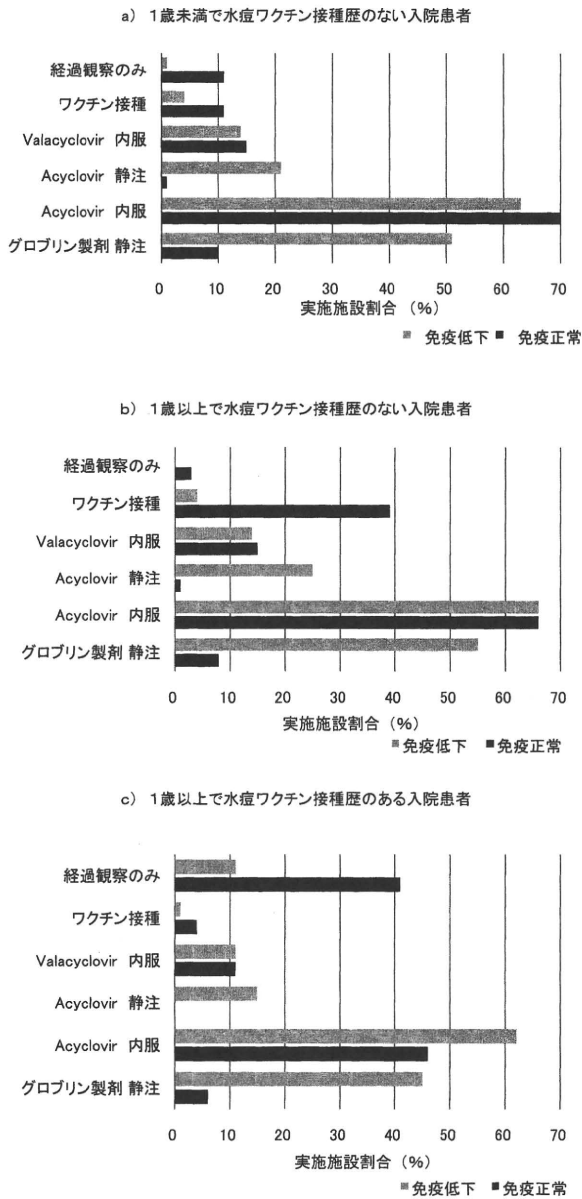


図2 院内で水痘患者と接触した場合の対応

れていた(図3)。

実際に院内水痘発症をした108例のうち、水痘の既往を医療従事者が確認後に入院した割合は87%であった。しかし、既往歴の確認方法の多くは患者自身または保護者による申告に依存しており、カルテなどの医療記録による客観的な確認が可能であった割合は6%にとどまった(図4)。

また、平時より、免疫抑制患者と一般患者の入院病棟を完全に区分している施設は全体の16%にとどまり(図5)、病棟内で水痘が発症した場合に二次発症対策として病棟閉鎖をする施設は19%であった。病棟閉鎖の定義は、水痘感受性者の入院制限とした。

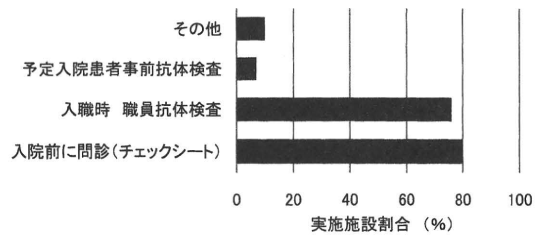


図3 水痘院内発症予防に対する取り組み

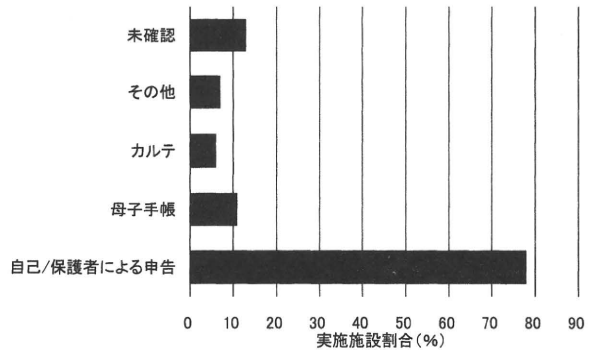


図4 病棟内水痘発症者に対する事前の既往歴の確認方法

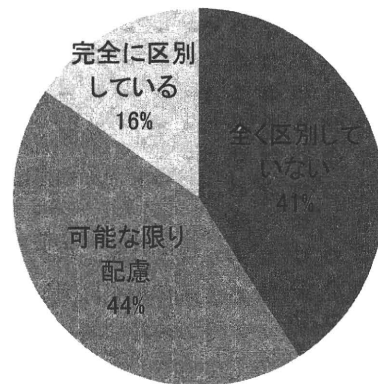


図5 平時における免疫抑制患者と一般患者の入院病棟配置

考 察

調査対象施設の特徴として、全71施設中、43施設(61%)が1病棟のみで運営しており、比較的少ない病床、病棟数で、免疫抑制患者を含む慢性疾患患者と3次救急患者を含む急性疾患患者の両者への対応が求められている施設が多くを占めていた。

院内水痘発生時の実際の対応に関しては、施設の特性や患者個々の状況により個別に判断せざるを得ないことも多く、統一した対応は困難であるが、一般的には免疫グロブリン、緊急水痘ワクチン接種、抗ウイルス薬の予防投与などの対応がなされることが多い。今