

201028052A

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

沈降インフルエンザワクチンH5N1新規株による免疫原性・
交叉免疫性を含めた追加接種効果に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 庵原 俊昭

平成23(2011)年 3月

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)
 沈降インフルエンザワクチン H5N1 新規株による免疫原性・交叉免疫性を含めた
 追加接種効果に関する研究
 分担研究報告 正誤表

頁	誤	正
9	<p>2)免疫原性及び同株ブースター効果を確認するために、H5N1 を対象とするワクチン未接種者を対象に青海株を初回接種として 3 週間隔で 2 回、追加接種を初回接種半年後に 1 回行い、初回接種前、<u>2 回接種前</u>、2 回接種 3 週間後、追加接種前、追加接種 1 週間後、追加接種半年後の計 <u>6 回</u>採血し、H5N1 型インフルエンザウイルス 4 株に対する交叉免疫性ならびに免疫持続性を検討し、局所反応、全身反応データを収集し安全性の検討を行う。</p> <p>目標被験者数は同株ブースター試験 <u>200</u> 名、異株ブースター試験 200 名を予定しており、新型インフルエンザウイルスに対するプレパンデミックワクチンの安全性の研究に参加した施設(インドネシア株 2 施設、安徽株 2 施設(各施設 50 名の既接種者の募集ができる施設)を中心として<u>分担研究者</u>を選定した。</p>	<p>2)免疫原性及び同株ブースター効果を確認するために、H5N1 を対象とするワクチン未接種者を対象に青海株を初回接種として 3 週間隔で 2 回、追加接種を初回接種半年後に 1 回行い、初回接種前、2 回接種 3 週間後、追加接種前、追加接種 1 週間後、追加接種 <u>3 週間後</u>の計 <u>5 回</u>採血し、H5N1 型インフルエンザウイルス 4 株に対する交叉免疫性ならびに免疫持続性を検討し、局所反応、全身反応データを収集し安全性の検討を行う。</p> <p>目標被験者数は同株ブースター試験 <u>120</u> 名、異株ブースター試験 200 名を予定しており、新型インフルエンザウイルスに対するプレパンデミックワクチンの安全性の研究に参加した施設(インドネシア株 2 施設、安徽株 2 施設(各施設 50 名の既接種者の募集ができる施設)を中心として<u>研究協力者</u>を選定した。</p>
18	<p>青海株新規 3 回接種試験の有効性の結果</p> <p>青海株に対する中和抗体価 40 倍以上の被験者は接種前 0%に対して 2 回接種 3 週後 <u>57%</u>、幾何平均抗体価増加倍率 6.8 倍(95%信頼区間 5.8-8.1)であり、青海株 2 回接種に免疫原性があることが確認された。青海株 2 回接種 3 週後と初回接種前の中和抗体価を比較した幾何平均抗体価増加倍率ではベトナム株に対して 2.0 倍、インドネシア株に対して 1.7 倍、安徽株に対して 1.4 倍であり、十分な免疫原性と認められる 2.5</p>	<p>青海株新規 3 回接種試験の有効性の結果</p> <p>青海株に対する中和抗体価 40 倍以上の被験者は接種前 0%に対して 2 回接種 3 週後 <u>58%</u>、幾何平均抗体価増加倍率 6.8 倍(95%信頼区間 5.8-8.1)であり、青海株 2 回接種に免疫原性があることが確認された。青海株 2 回接種 3 週後と初回接種前の中和抗体価を比較した幾何平均抗体価増加倍率ではベトナム株に対して 2.0 倍、インドネシア株に対して 1.7 倍、安徽株に対して 1.4 倍であり、十分な免疫原性と認められる 2.5</p>

	<p>倍以上には達しなかった。2回目接種から半年後では青海株に対する中和抗体価は減弱した（中和抗体価 40 倍以上の被験者の割合は 2 回接種後 57% に対して、半年後は 20%）が、3 回目接種 3 週間後では中和抗体価 40 倍以上の割合は 69%、接種前との幾何平均抗体価増加倍率 9.1 倍となり、2 回接種後に比べて増加したが、インドネシア株既接種者に対する抗体価増加倍率 18.1 倍に比べて低かった（安徽株既接種者の場合 9.2 倍）。</p>	<p>倍以上には達しなかった。2回目接種から半年後では青海株に対する中和抗体価は減弱した（中和抗体価 40 倍以上の被験者の割合は 2 回接種後 58% に対して、半年後は 19%）が、3 回目接種 3 週間後では中和抗体価 40 倍以上の割合は 69%、接種前との幾何平均抗体価増加倍率 9.1 倍となり、2 回接種後に比べて増加したが、インドネシア株既接種者に対する抗体価増加倍率 18.1 倍に比べて低かった（安徽株既接種者の場合 9.2 倍）。</p>
21	<p>青海株 3 回接種の効果（幾何平均抗体価増加倍率、PC 解析） 【表中 4 箇所】 接種前 VS 3 回接種 1 週間後 【インドネシア株に対する倍率】 3 回接種前 VS 3 回接種 1 週間後 3. 6(30. -4. 2)</p>	<p>青海株 3 回接種の効果（幾何平均抗体価増加倍率、PC 解析） 【表中 4 箇所】 接種前 VS 3 回接種 3 週間後 【インドネシア株に対する倍率】 3 回接種前 VS 3 回接種 1 週間後 3. 6(3. 0-4. 2)</p>
22	<p>青海株新規 3 回接種試験の安全性のまとめ 【表中 2 回目局所反応、全身反応の割合】 局所反応 51(42.5%) 全身反応 17(14.1%)</p> <p>その他有害事象のうち、報告反応報告書対象となった症例は血管浮腫（1 回目）の 1 例であった。</p>	<p>青海株新規 3 回接種試験の安全性のまとめ 【表中 2 回目局所反応、全身反応の割合】 局所反応 51(42.9%) 全身反応 17(14.3%)</p> <p>その他有害事象のうち、副反応報告書対象となった症例は血管浮腫（1 回目）の 1 例であった。</p>

目 次

I. 総括研究報告	
沈降インフルエンザワクチンH5N1新規株による免疫原性・交叉免疫性を含めた 追加接種効果に関する研究	1
庵原 俊昭	
II. 分担研究報告	
沈降インフルエンザワクチンH5N1新規株による免疫原性・交叉免疫性を含めた 追加接種効果に関する研究	7
伊藤 澄信	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	99
IV. 研究成果の刊行物・別刷	101

I. 総括研究報告書

沈降インフルエンザワクチンH5N1新規株による免疫原性・交叉免疫性を含めた追加接種効果に関する研究

研究代表者 庵原 俊昭 国立病院機構三重病院 院長

研究要旨：新型インフルエンザウイルスとは、多くの人が免疫記憶を持たないインフルエンザウイルスであり、一旦出現すると大流行する危険性が指摘されている。WHOはA/H5N1が新型インフルエンザウイルスとなる危険性を指摘し、各国で免疫記憶が誘導できるインフルエンザワクチンの剤型が開発された。本邦はアルミアジュバントを含む全粒子ワクチン（沈降インフルエンザワクチン）を開発し、臨床研究が行われている。今回は3種の研究を行った。最初の研究は、2年前にクレード2.1であるインドネシア株およびクレード2.3である安徽株を2回接種した人にクレード2.2である青海株を追加接種した（ヘテロブースタ）。いずれの株も初回接種にて免疫記憶が誘導されていること、異なる株による追加接種にて幅広い交叉免疫が誘導されることを確認した。二番目の研究は、青海株で初回免疫を行い6か月後に同じ株で追加接種した（ホモブースタ）。青海株接種により免疫記憶は誘導されているが、追加接種による交叉免疫の幅がヘテロブースタよりも狭いことが示された。最後の研究は、ワクチン製造従事者に青海株の接種を行い、免疫記憶の誘導を確認した。いずれの研究においてもワクチンが直接関連する重篤な有害事象は認められなかった。以上の結果から、前もってプレパンデミックワクチンで免疫記憶を誘導しておき、パンデミック出現時にパンデミック株に近い株で製造されたワクチンを追加接種する方式は、幅広い交叉免疫が誘導でき、ワクチンによる効果的な新型インフルエンザウイルス対策になると判断された。

研究分担者：伊藤 澄信 国立病院機構本部総合研究センター 臨床研究統括部長
研究協力者：金子光太郎 独立行政法人国立病院機構霞ヶ浦医療センター 内科系診療部長
羽金 和彦 独立行政法人国立病院機構栃木病院 臨床研究部長
澤井 豊光 独立行政法人国立病院機構嬉野医療センター 臨床研究部長
木村 武実 独立行政法人国立病院機構菊池病院 臨床研究部長
菅 秀 独立行政法人国立病院機構三重病院 臨床研究部感染症学・免疫研究室長
井戸 正流 独立行政法人国立病院機構三重中央医療センター 成育診療部長
堀部 敬三 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター長
島津 章 独立行政法人国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター長
萩田 麻代 独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター治験研究部治験推進室主査

A. 研究の目的

新型インフルエンザウイルスとは、多くの人が免疫記憶を持たないインフルエンザウイルスであり、一旦出現すると大流行する危険性が指摘されている。WHOはA/H5N1が新型インフルエンザウイルスとなる危険性を指摘し、各国で免疫記憶が誘導できるインフルエンザワクチンの剤型が開発された。本邦はアルミアジュバントを含む全粒子ワクチン（沈降インフルエンザワクチン）を開発し、臨床研究が行われている。

2009年にA/H1N1パンデミック（pdm）ウイルスが米国やメキシコから発生した。発生当初は新型インフルエンザウイルスと考えられていたが、その後の研究で多くの人ではこのウイルスに対する血清抗体は検出できないが、Aソ連型感染を受けることでこのウイルスに対する免疫記憶を有していたことが示され、新型インフルエンザウイルスではないことが確認された。この結果、WHOはニワトリなどの鳥類で高病原

性インフルエンザウイルスが流行していることも考慮し、依然として新型インフルエンザウイルスが出現するリスクがあることを指摘している。このWHOの考えに基づき、各国は新型インフルエンザウイルス対策を行っている。

ワクチンは新型インフルエンザウイルス対策の重要なツールの一つである。本邦での沈降インフルエンザワクチンの臨床研究の結果では、ベトナム株（クレード1：NIBBRG-14）は免疫記憶を誘導する（プライミング）効果があること、ベトナム株接種者にクレードが異なる株で追加接種すると幅広い交叉免疫が誘導されること、6000人規模で成人に接種してもワクチンが直接関連する重篤な有害事象を認めないこと、年少児に接種すると免疫誘導効果は優れているが、初回の1回目接種での発熱率が高く、年少児に対してより安全なワクチンの開発が必要なが示されている。今回は、本邦で開発された沈降インフルエンザワクチンのパンデミック時の成人への接

種方式を明らかにするために、ベトナム株以外の株で接種したときのプライミング効果の検討、追加接種するにあたっては同じ株（ホモブースタ）がいいか異なる株（ヘテロブースタ）の方がいいかについて検討を行った。

B. 研究方法

1. 初回インドネシア株および安徽株接種者へのヘテロブースタ効果の検討(表1)

2008年にインドネシア株(クレード2.1:IBCDC-RG2)および安徽株(クレード2.3:IBCDC-RG5)の接種を受けた各100人を対象に、青海株(クレード2.2:rgA/Barheaded goose/Quinghai/A/2005)を用いて製造した沈降インフルエンザワクチンを1回接種した。免疫原性の検討では、接種前、接種1週後、接種3週後に血清を採取し、インフルエンザウイルスベトナム株(クレード1)、インドネシア株、安徽株、青海株に対する中和抗体価を測定した。安全性の調査では、接種後3週間について各自の記録を回収し分析した。

2. 青海株3回接種による免疫原性および安全性の検討(表2)

健康成人120人を対象に3週間隔で2回青海株を接種し、初回接種から6か月後に1回青海株の追加接種を行った。免疫原性の検討は、接種前、2回目接種3週後、3回目接種前、3回目接種1週後および3回目接種3週後の5回採血し、ベトナム株、インドネシア株、安徽株、青海株に対する中和抗体価を測定した。安全性の調査では、各ワクチン接種後3週間について各自の記録を回収し分析した。

3. ワクチン製造従事者への青海株初回接種の効果

沈降インフルエンザワクチンを製造している3社のワクチン製造従事者241人を対象に、青海株初回接種の免疫原性および安全性について検討を行った。免疫原性の評価は、接種前、1回目接種3週後、2回目接種3週後に採血し、ベトナム株、インドネシア株、安徽株、青海株に対する中和抗体価を測定した。安全性の調査では、各ワクチン接種後3週間について各自の記録を回収し分析した。

なお、倫理面の配慮として、本研究は国立病院機構本部での倫理審査委員会および国立病院機構三重病院を含めた各研究参加施設での倫理審査委員会の承認を受けて行った。

C. 研究結果

1. 初回インドネシア株および安徽株接種者へのヘテロブースタ効果の検討

2年前に2回の初回接種をインドネシア株で受けていた人の追加接種前のベトナム株、インドネシア株、

安徽株、青海株に対する中和抗体陽性率は、それぞれ5%、6%、7%、1%であったが、接種1週後ではそれぞれ38%、89%、90%、72%と急速に上昇し、接種3週後の中和抗体陽性率は73%、97%、97%、93%であり、クレードの異なるベトナム株や接種を受けなかった安徽株に対してもヨーロッパ医薬品庁(EMA)が定める抗体陽性率の基準($\geq 70\%$)をクリアした。また、追加接種3週後の平均抗体価上昇率は、ベトナム株6.9倍、インドネシア株26.7倍、安徽株29.4倍、青海株18.1倍と、すべての株に対して効果的な抗体上昇が認められた。

2年前に初回の2回接種を安徽株で受けていた人の追加接種前のベトナム株、インドネシア株、安徽株、青海株に対する中和抗体陽性率は、それぞれ7%、2%、3%、3%であったが、接種1週後ではそれぞれ36%、58%、80%、43%と急速に上昇し、接種3週後の中和抗体陽性率は61%、88%、95%、79%であった。クレードの異なるベトナム株に対する抗体陽性率はEMAの基準($\geq 70\%$)よりも低値であったが、他の3株に対する抗体陽性率はEMAの基準をクリアした。また、追加接種3週後の平均抗体上昇率は、ベトナム株3.8倍、インドネシア株13.6倍、安徽株20.3倍、青海株9.2倍と、EMAの基準(≥ 2.5 倍)を満たし、ワクチン接種を受けなかったベトナム株およびインドネシア株に対しても効果的な抗体上昇が認められた。

安全性に関しては、いずれの群ともに沈降インフルエンザワクチンが直接関連する重篤な有害事象は認められなかった。

2. 青海株3回接種による免疫原性および安全性の検討

120人の健康成人をエントリーしたが、3回接種3週後まで追跡ができたのは119人であった。接種前の抗体陽性率は、ベトナム株3%、インドネシア株0%、安徽株0%、青海株0%であり、2回目接種3週後の各株に対する抗体陽性率は、それぞれ21%、6%、3%、57%と、青海株に対する抗体陽性率は上昇したが、クレードの異なる他のいずれの株に対しても抗体陽性率は低率であった。平均抗体価の上昇率も、ベトナム株2.0倍、インドネシア株1.7倍、安徽株1.3倍、青海株6.8倍と、EMAの基準を満たしたのはホモの青海株に対してだけであった。

6か月後の追加接種時の抗体価の反応は、接種前の抗体陽性率は、ベトナム株9%、インドネシア株3%、安徽株3%、青海株20%に低下していたが、接種1週後から抗体陽性率は上昇した。接種3週後のそれぞれの株に対する抗体陽性率は、32%、66%、55%、69%といずれの株に対しても上昇していたが、青海株、インドネシア株、安徽株に対する抗体陽性率は、EMAの基準($\geq 70\%$)よりも若干低値であった。なお、3回目接種3週後の平均抗体価上昇率は、ベトナム株2.1、インドネシア株5.0、安徽株4.9、青海株3.5と、ベトナム株を

除く他の3株の平均抗体価上昇率はEMAの基準をクリアしていた。

安全性に関しては、沈降インフルエンザワクチンが直接関連する重篤な有害事象は認められなかった。

3. ワクチン製造従事者への青海株初回接種の効果

241人のワクチン製造従事者が研究にエントリーしたが、接種1回後の免疫原性が評価されたのは233人、接種2回後の免疫原性が評価されたのは232人であった。接種前の抗体陽性率はインドネシア株1%、安徽株2%であったが、接種1回目3週後の抗体陽性率は、インドネシア株11%、安徽株10%に上昇し、接種2回目3週後の抗体陽性率は、インドネシア株16%、安徽株15%であった。接種1回目3週後のインドネシア株に対する抗体陽性者24人中22人(91.7%)は安徽株に対しても抗体陽性であり、接種2回目3週後のインドネシア株に対する抗体陽性者36人のうち28人(77.8%)は安徽株に対しても陽性であった。なお、現在まで中和抗体価の測定を行ったのはインドネシア株と安徽株の2株であり、今後ベトナム株および青海株の検討を行う予定である。

安全性に関しては、沈降インフルエンザワクチンが直接関連する重篤な有害事象は認められな

D. 考察

新型インフルエンザウイルスに対するプロタイプワクチンとして、各国でサブユニットワクチン、スプリットワクチン、全粒子ワクチン、スプリットワクチンにアルミアジュバントを加えたワクチン、スプリットワクチンに油性アジュバント(MF59、AS03など)を加えたワクチン、全粒子ワクチンにアルミアジュバントを加えたワクチンなど、各種の剤型が開発されている。本邦で開発されたのはアルミアジュバントを加えた全粒子ワクチンであり、沈降インフルエンザワクチンと呼ばれている。本邦の沈降インフルエンザワクチンでは、HA(ヘマグルチニン)5 μ g/doseの接種量で免疫誘導は可能であるが、初回の2回接種での抗体陽性率がHA15 μ g/doseよりも劣るため、本邦で承認されている接種量は1回HA15 μ gである。なお、年少児に3 μ g/doseを接種すると、免疫原性は優れているが発熱率が高いため、本邦の沈降インフルエンザワクチンは現在までのところ小児には認可されていない。

プロタイプワクチンの免疫原性は剤型により異なっている。免疫がナイーブな成人に免疫記憶を誘導させるためのHAの1回接種量は、スプリットワクチンやサブユニットワクチンでは90 μ g以上、全粒子ワクチンでは15 μ g以上が必要であり、油性アジュバントを含むスプリットワクチンでは3.75 μ g以上、アルミアジュバントを含む全粒子ワクチンでは5 μ g以上が必要とされている。年少児では、沈降インフルエンザワクチンの接種量を更に少なくするか、アルミアジュバントを含まな

い全粒子ワクチンを用いるかについての検討が必要である。

今までの本邦の沈降インフルエンザワクチンの研究では、ベトナム株は免疫記憶を誘導する(プライミング効果)こと、ベトナム株(クレード1)接種者にインドネシア株(クレード2.1)または安徽株(クレード2.3)を追加接種すると幅広い交叉免疫が誘導されることが示されている。今回の青海株(クレード2.2)追加接種の研究では、インドネシア株被接種者も安徽株被接種者も免疫記憶が誘導されていることが確認され、またクレードの異なるベトナム株に対する交叉免疫も誘導されていることが確認された。更に青海株3回接種の研究でも、青海株接種により免疫記憶が誘導されていることが確認された。以上の結果から、本邦の沈降インフルエンザワクチンは、製造に使用する株が変わったとしても効果的な免疫記憶が誘導されることが確認された。また、この結果より、新型インフルエンザウイルスが出現したときに、出現した株またはその株に近い株を用いて沈降インフルエンザワクチンを製造し、接種すれば効果的な免疫記憶が誘導されると推察された。

今回の研究では青海株を用いてヘテロブースタの効果とホモブースタの効果を比較した。プライミングしてからブースティングまでの期間は、ヘテロブースタでは2年間、ホモブースタでは半年間と追加接種までの期間に差はあるが、インドネシア株接種後に青海株を接種した群では、安徽株およびベトナム株に対してもEMAの基準を満たす抗体陽性率と抗体上昇率が誘導された。また、安徽株接種後に青海株を接種した群では、ベトナム株に対する抗体陽性率は61%とEMAの基準を満たさないが、抗体上昇率は4株に対していずれもEMAの基準である2.5倍以上の上昇を認めた。一方、ホモブースタでは、ホモの青海株だけではなくインドネシア株および安徽株に対しても抗体上昇率はEMAの基準を満たしたが、3回接種後の4株に対する抗体陽性率はいずれも70%以下とEMAの基準を満たさなかった。以上の結果から、ヘテロブースタの方がホモブースタよりも幅広い交叉免疫が誘導されると考えられた。

青海株3回接種の研究では、2回接種後の抗体上昇率はホモの青海株に対しては6.8倍の上昇を認め、EMAの基準を満たしたが、ベトナム株、インドネシア株および安徽株に対する抗体上昇率は2.5倍未満であった。この結果は、2回の接種による初回免疫で誘導されるのは主としてホモの株に対する抗体であり、クレードが異なる株に対しては効果的な免疫誘導が期待できないことを示していた。この結果から、初回接種によりインフルエンザパンデミック対策を図るためには、パンデミック株に対するワクチンを、パンデミックが宣言されたら早急に製造することが大切と判断された。

ヘテロブースタ研究および青海株3回接種の研究結果は、パンデミック出現時2回の初回接種にてパンデ

ミック対策を行うと、パンデミック株を用いて製造したワクチンを用いない限り効果が劣る危険性を示していたが、prime and boostで行うならば、追加接種時に用いる株がパンデミック株と異なっても、交叉免疫により予防効果が期待されることを示唆していた。この結果から、パンデミック出現時のワクチン対策をprime and boostで行うならば、追加接種に用いるワクチン株とパンデミック株のクレードが異なってもよく、短時間で効率的な新型インフルエンザウイルス対策が行えると推察された。

不活化ワクチンにおいて免疫記憶細胞の誘導から追加接種効果が認められるまでの最短期間は4～6ヶ月間であり、一方、一度免疫記憶細胞が誘導されると免疫記憶細胞は消失しないため、初回接種から4～6ヶ月以上過ぎておれば、いずれの時期に追加接種を行っても効果的な二次免疫応答が認められる。この理論にしたがえば、いずれかの時期に2回の初回接種をしておき、パンデミック出現時に追加接種を行えば効果的な免疫誘導が期待される。なお、この対策の問題点は、新型インフルエンザウイルスとして出現する亜型がA/H5N1ならば、この戦略が有効であるが、異なった亜型が出現したときはプライミング効果が認められない点である。出現するA型インフルエンザウイルスの亜型が不明な段階では、十分な説明と同意を得たうえでプライミング接種を行うことが大切である。

現在、本邦でA/H5N1ワクチンの接種が希望される人は、プロトタイプワクチン製造に従事する人と、高病原性トリインフルエンザウイルスであるA/H5N1感染がニワトリで発生したときにニワトリの処理を行う人である。現在トリの間でA/H5N1ウイルスの変異が進んでいる。このインフルエンザウイルスの変異を考慮すれば、今回の青海株の結果や、今までのインドネシア株および安徽株の初回接種による交叉免疫の結果から、これらの仕事に従事する人には幅広い交叉免疫が必要である。今回の結果を含め、幅広い交叉免疫を誘導させるためには、初回接種と追加接種を異なる株によるprime and boost接種が効果的であり、希望する人に接種を行うとするならば、2回の初回接種だけではなく、追加接種まで行う方が理論的である。なお、今回のワクチン製造従事者の約10%にA/H5N1に対する免疫記憶があると推察される抗体反応が認められた。しかし、いずれの人もインフルエンザ様症状のエピソードがなく、免疫記憶が誘導された時期やメカニズムの詳細は不明であった。

E. 結論

本邦が開発した沈降インフルエンザワクチンは、いずれの株を用いても同じ剤型で製造すれば、効果的に免疫記憶が誘導されること、また同じ株の追加接種よりも異なる株の追加接種の方が幅広い交叉免疫が誘導できることが示された。以上の結果から、

沈降インフルエンザワクチン初回接種により誘導された免疫では交叉免疫の幅が狭いので、初回接種によりパンデミック対策を行うためには、パンデミック株でワクチンを製造する必要性が示され、また、一度誘導された免疫記憶は消失しないので、希望者には2回の初回接種により免疫記憶をあらかじめ誘導しておき、パンデミック出現時にパンデミックを起こした株に近い株で追加接種すれば幅広い交叉免疫が誘導でき、パンデミック株にも対応できると考えられた。なお、prime and boost戦略の問題点は、プライミングした亜型と同じ亜型のインフルエンザウイルスがパンデミックを起こすか不確定なところである。

F. 健康危険情報

今回の研究段階では新しく該当する健康危機情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・庵原俊昭：沈降インフルエンザワクチンH5N1の開発と今後. インフルエンザ11:63-68, 2010
- ・庵原俊昭：プロトタイプインフルエンザワクチンと2009インフルエンザA/H1N1ワクチンの治験. B10 Clinica 25:44-49, 2010
- ・庵原俊昭：パンデミックインフルエンザワクチン：プロトタイプワクチンと2009インフルエンザA/H1N1ワクチン. 臨床と微生物37:233-239, 2010
- ・庵原俊昭：沈降新型インフルエンザワクチンの評価とインフルエンザA (H1N1) 2009ワクチンの今後. ウイルス60:69-78, 2010
- ・庵原俊昭：インフルエンザA(H1N1)2009ウイルス(新型インフルエンザウイルス)の流行とインフルエンザワクチン. 小児科臨床63:1855-1863, 2010
- ・庵原俊昭：新型インフルエンザとそのワクチン. 保健の科学52:533-538, 2010
- ・庵原俊昭：インフルエンザワクチンの接種基準と留意点. 日本臨床68:1690-1694, 2010
- ・庵原俊昭：A(H1N1)2009pdmウイルスワクチンの免疫原性と今後の行方. Infection Front 20:13-15, 2010
- ・庵原俊昭：新型インフルエンザウイルスワクチン(A(H1N1)2009pdmウイルスワクチン)について. インフルエンザ11:333-338, 2010
- ・庵原俊昭：新型インフルエンザウイルスとワクチン. 小児科51:1673-1680, 2010
- ・二井立恵、伊佐地真知子、菅谷亜弓、平田 浩、二井 栄、庵原俊昭、前田一洋、奥野良信、高橋裕明：ワクチン歴による妊婦のインフルエンザ赤血球凝集抑制抗体の保有状況と児への移行抗体に関する検討. 小児科臨床 63:2329-2336, 2010
- ・庵原俊昭：新型インフルエンザウイルス発生時におけるワクチンの役割. 医療 64:671-675, 2010

・庵原俊昭：A(H1N1)2009pdmウイルス騒動が教えるもの。小児科診療73:1040-1041, 2010

2. 学会発表

・庵原俊昭：新型インフルエンザウイルス：予防と治療。第15回鼻アレルギー治療研究会 2010.7.10 大阪

・庵原俊昭：新型インフルエンザウイルスとワクチン。第34回呼吸器感染症京都セミナー 2010.10.2 京都

・庵原俊昭：新型インフルエンザワクチンの免疫原性と安全性。第84回日本感染症学会 2010.4.5-6京都

・平山淳也、谷田寿志、田中孝明、細木興亜、伊東宏明、鈴木由紀、長尾みづほ、一見良司、菅 秀、高橋純哉、下野吉樹、中野貴司、藤澤隆夫、井口光正、庵原俊昭：2009/2010シーズン新型インフルエンザ入院症例の呼吸器症状重症化リスクに関する検討。第249回日本小児科学会東海地方会 2010.5.16 長久手

・庵原俊昭：インフルエンザー昨日、今日、明日ー。北勢地区医師会学術講演会 四日市 2010.8.26

・庵原俊昭：2010/11シーズンのインフルエンザ対策について。魚津市医師会インフルエンザ研究講演会

魚津 2010.9.9

・庵原俊昭：インフルエンザ対策ー昨年の経験を踏まえて。岡崎市医師会予防接種協力医講演会 岡崎 2010.9.22

・庵原俊昭：新型インフルエンザ up to date. 三重県医師会日本医師会生涯教育講座 四日市 2010.10.24

・庵原俊昭：インフルエンザー昨日、今日、明日ー。田原市医師会学術講演会 田原 2010.11.16

・庵原俊昭：インフルエンザ最近の話題。福山市医師会インフルエンザ講演会 福山 2010.12.7

・庵原俊昭：インフルエンザワクチン：開発戦略と接種戦略。第26回日本環境感染症学会 2011.2.18-19 横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

(表1) インドネシア株および安徽株接種者に対する安徽株接種による免疫原性の検討

		中和抗体を測定した株			
		ベトナム株	青海株	インドネシア株	安徽株
1) インドネシア株接種群					
接種前	抗体陽性率(%)	6	1	6	7
接種1週後	抗体陽性率(%)	38	72	89	90
	抗体上昇率(倍)	2.8	5.8	11.3	12.4
接種3週後	抗体陽性率(%)	73	93	97	97
	抗体上昇率(倍)	6.9	18.1	26.7	29.4
2) 安徽株接種群					
接種前	抗体陽性率(%)	7	3	2	3
接種1週後	抗体陽性率(倍)	36	43	58	80
	抗体上昇率(%)	2.3	3.7	5.7	7.4
接種3週後	抗体陽性率(倍)	61	79	88	95
	抗体上昇率(%)	3.8	9.2	13.6	20.3

(表2) 青海株接種者における免疫原性の検討

		中和抗体を測定した株			
		ベトナム株	青海株	インドネシア株	安徽株
接種前	抗体陽性率(%)	3	0	0	0
2回接種後	抗体陽性率(%)	21	57	6	3
	抗体上昇率(倍)*	2.0	6.8	1.7	1.3
3回接種前	抗体陽性率(%)	9	20	3	3
接種1週後	抗体陽性率(%)	24	64	53	40
	抗体上昇率(倍)*	1.1	1.1	1.9	2.9
接種3週後	抗体陽性率(%)	32	69	66	55
	抗体上昇率(倍)*	2.1	3.5	5.0	4.9

*2回接種後の抗体上昇率は初回接種前の平均抗体価との比較、3回接種1週後および3週後の抗体上昇率は3回接種前の抗体価との比較

II. 分担研究報告書

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)

沈降インフルエンザワクチン H5N1 新規株による免疫原性・交叉免疫性を含めた
追加接種効果に関する研究

研究分担者 伊藤澄信 独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター 臨床研究統括部長

研究要旨

2年前に沈降新型インフルエンザワクチン H5N1 インドネシア株あるいは安徽株を接種した被験者に青海株を 1 回接種すると青海株に対する中和抗体価だけでなく インドネシア株、安徽株 (Clade2. 1、2. 3) とベトナム株 (Clade1) に対する高い中和抗体価が接種 1 週後から認められ、インドネシア株ならびに安徽株もベトナム株同様のプライミング効果、広い交叉免疫性があることが確認された。但し、ベトナム株 (Clade1) に対する交叉免疫性は Clade2 群に対する抗体価上昇に比べて弱いことが示唆された。新規に青海株を接種した 120 名の結果から青海株も 2 回接種で初回免疫が獲得されることが確認された。青海株 2 回接種者に 3 回目 (半年後) の青海株を接種した場合、青海株に対するブースター効果は高くないが、インドネシア株、安徽株に対する交叉免疫性は強く出現した。ベトナム株に対しても交叉免疫性がみられたが、ベトナム株接種者 (Clade1) に対してインドネシア株、安徽株を接種した場合 (2008 年度研究) に比べてベトナム株の中和抗体価の上昇は軽度であった。安全性に関する特段の懸念は認められていない (接種者合計 561 名)。

研究協力者

金子光太郎 独立行政法人国立病院機構霞ヶ浦医療センター 内科系診療部長
羽金 和彦 独立行政法人国立病院機構栃木病院 臨床研究部長
澤井 豊光 独立行政法人国立病院機構嬉野医療センター 臨床研究部長
木村 武実 独立行政法人国立病院機構菊池病院 臨床研究部長
菅 秀 独立行政法人国立病院機構三重病院 臨床研究部感染症学・免疫研究室長
井戸 正流 独立行政法人国立病院機構三重中央医療センター 成育診療部長
堀部 敬三 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター長
島津 章 独立行政法人国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター長
萩田 麻代 独立行政法人国立病院機構本部 総合研究センター治験研究部治験推進室

A. 研究目的

2007 年秋に承認された沈降インフルエンザワクチン (H5N1 株) (以下 H5N1 ワクチン) はベトナム株 (clade1) を用いて開発された。その後世界各地の H5 インフルエンザの流行状況に応じて、国家備蓄ワクチンとしてインドネシア株 (clade2.1)、安徽株 (clade2.3)、青海株 (clade2.2) が製造されてきた。H5N1 ワクチンは流行が始まった際に流行株を製造するためのモックアップワクチンであるのと同時に、流行前に H5N1 に対する基礎免疫を付与するためのプレパンデミックワクチンとして備蓄がされている (事前接種)。2008 年 8 月から開始された「沈降新型インフルエンザワクチンのブースター効果に関する臨床試験」では開発治験時にベトナム株を接種された被験者にインドネシア株又は安徽株を 1 回接種し、7 日後ならびに 21 日後のベトナム株、インドネシア株、安徽株の抗体価を測定した。その結果、ベトナム株接種 2 年後にインドネシア株を 1 回追加接種した場合、各株に対する 21 日後の幾何平均抗体価の増加率はベトナム株 23.1 倍、安徽株 35.8 倍、インドネシア株 36.7 倍で、ベトナム株初回接種時は 2.8 倍であったのに比べ、初回接種時以上の免疫反応を示した。ベトナム株既接種者に対して安徽株 1 回接種 21 日後の幾何平均抗体価増加倍率はベトナム株 7.6 倍、安徽株 11.99 倍、インドネシア株 6.64 倍でベトナム株初回接種時の幾何平均抗体価増加倍率 4.0 倍以上の免疫反応を示し、初回接種株と異なる株についてもブースター効果を持つことが明らかになった。しかしながら、インドネシア株に比べて安徽株の抗体上昇率、交叉免疫性が弱いことも認められ、ワクチン株毎に免疫原性が異なる可能性が示唆されている。「沈降新型インフルエンザワクチンの持続性及び交叉免疫性に関する臨床試験」では、インドネシア株又は安徽株を 2 回接種し、各接種後 21 日後のベトナム株、安徽株、インドネシア株の抗体価を測定した。その結果、2 回接種 21 日後のインドネシア株の幾何平均抗体価の増加率はベトナム株 1.99 倍、安徽株 3.14 倍、インドネシア株 9.28 倍、2 回接種 21 日後の安徽株の幾何平均抗体価増加率はベトナム株 1.39 倍、安徽株 11.47 倍、インドネシア株 1.56 倍であり、インドネシア株はインドネシア株と安徽株に対する中和抗体を誘導したが、ベトナム株の抗体価誘導能は低く、安徽株は安徽株に対する中和抗体のみを誘導し、ワクチン株間における免疫原性の違いがあることが示唆されている。

H5N1 ワクチンは生物製剤であり、製剤化前であっても、力価が低下するため、有効期限が存在す

る。そのため、備蓄を続けていくためには毎年、製造する必要がある。製造株の選定にあつては、どの株が流行にもっとも近いのか、生産効率がよいのか、流行株がワクチン接種株と異なっても、ブースター効果があれば、重症化を防げる可能性もあるため、ブースター効果の範囲が広いことなどが判断基準になりうる。ベトナム株でプライミングした被験者は前述の通り、広いブースター効果を持つことが明らかになっているが、インドネシア株あるいは安徽株でプライミングされた被験者が同様のブースター効果を示すかどうかは不明である。そこで、「沈降インフルエンザワクチン H5N1 新規株による免疫原性・交叉免疫性を含めた追加接種効果に関する研究」として、2008 年に実施した「新型インフルエンザウイルスに対するプレパンデミックワクチンの安全性の研究」でインドネシア株あるいは安徽株を接種された被験者 5,561 名のうち 200 名を対象に現在備蓄が進んでいる青海株を接種した際の交叉免疫原性を調査し、H5N1 ワクチンの基礎免疫付与効果がワクチン株毎に違いがないことを確認すること、ならびに H5N1 ワクチンを接種した経験のない 120 名を対象に、青海株による 2 回基礎免疫接種 6 ヶ月後に同じ青海株を接種した際に、青海株のみならず他の株に対する抗体価を測定する。また、2009 年に流行した新型インフルエンザ A/H1N1pdm では多くの成人が 1 回接種で抗体価の上昇がみられ、同種のウイルスに対する過去の感染あるいは曝露が基礎免疫をもたらしていたのではないかと推察された。現在までに沈降インフルエンザワクチン製造を担当しウイルスあるいはウイルス抗原に曝露された可能性のある者を対象に、青海株を接種し、免疫原性ならびに安全性を検討することにより、H5N1 インフルエンザウイルスが蔓延し始めた時期を想定したワクチン接種戦略の策定 (1 回接種の可能性) に資することを目的とする。

B. 研究方法

本研究では、現在備蓄している沈降インフルエンザワクチン H5N1 (青海株) の検定及び包装作業終了後、2 年前に沈降インフルエンザワクチン H5N1 (インドネシア株、安徽株) 接種した者を対象として、青海株の筋肉内 1 回接種による免疫原性及び安全性を検討 (異株ブースター効果) する。また、H5N1 を対象とするワクチン未接種者に初期免疫 2 回の筋肉内接種 6 ヶ月後に再度、筋肉内 1 回接種し、免疫原性及び安全性を検討する (同株ブースター効果)。

1) 異株ブースター効果を確認するための臨床試験は新型インフルエンザウイルスに対するプ

レパンデミックワクチンの安全性の研究（臨床試験計画書番号 H5N1-survey）または沈降新型インフルエンザワクチンの持続性に関する臨床試験（臨床試験計画書番号 PPV-S）に参加し、沈降インフルエンザワクチン H5N1（インドネシア株、安徽株）の接種を受けた者を対象に、青海株の接種前、筋肉内接種 1 回接種 1 週間ならびに 3 週間後の 3 回採血し、H5N1 型インフルエンザウイルスベトナム株、インドネシア株、安徽株、青海株の 4 株に対する中和抗体を測定し、各株に対する有効性を検討し、発赤、腫脹、疼痛などの局所反応（観察期間 1 週間）、発熱、全身倦怠感などの全身反応（観察期間 1 週間）、ショック、ギランバレーなどの重大な副反応（観察期間 4 週間）の出現率を調査する。

2) 免疫原性及び同株ブースター効果を確認するために、H5N1 を対象とするワクチン未接種者を対象に青海株を初回接種として 3 週間隔で 2 回、追加接種を初回接種半年後に 1 回行い、初回接種前、2 回接種前、2 回接種 3 週間後、追加接種前、追加接種 1 週間後、追加接種半年後の計 6 回採血し、H5N1 型インフルエンザウイルス 4 株に対する交差免疫性ならびに免疫持続性を検討し、局所反応、全身反応データを収集し安全性の検討を行う。

目標被験者数は同株ブースター試験 200 名、異株ブースター試験 200 名を予定しており、新型インフルエンザウイルスに対するプレパンデミックワクチンの安全性の研究に参加した施設（インドネシア株 2 施設、安徽株 2 施設（各施設 50 名の既接種者の募集ができる施設）を中心として分担研究者を選定した。

また、これとは別に、現在までに沈降インフルエンザワクチン H5N1 製造を担当しウイルスあるいはウイルス抗原の曝露を受けている可能性のある者 300 名を対象に、青海株を接種し、免疫原性ならびに安全性を検討する。

C. 研究結果及び考察

1) インドネシア株、安徽株既接種者への青海株追加接種試験

実施医療機関

国立病院機構霞ヶ浦医療センター*1

国立病院機構栃木病院*1

国立病院機構嬉野医療センター*2

国立病院機構菊池病院*2

過去の接種株

*1 インドネシア株既接種者

*2 安徽株

被験者背景

各施設 50 名

(インドネシア株 100 名、安徽株 100 名)

女性 125 名 (62.5%) 平均年齢 43.9 歳

男性 75 名 (37.5%) 平均年齢 43.2 歳

	女性		男性	
29 歳以下	16	(12.8%)	11	(14.7%)
30 歳代	18	(14.4%)	17	(22.7%)
40 歳代	50	(40.0%)	22	(29.3%)
50 歳代	39	(31.2%)	23	(30.7%)
60 歳以上	2	(1.6%)	2	(2.7%)
合計	125	(100.0%)	75	(100.0%)

被験者の合併症

	人数 (割合)
治療中の疾患あり	42 (21%)
高血圧	19 (9.5%)
脂質異常症	13 (6.5%)
糖尿病	4 (2%)
その他	20 (10%)
喘息	1 (0.5%)

参加施設	ワクチン	ワクチン
	初回接種日	最終接種日
霞ヶ浦医療センター	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 8 日
栃木病院	2010 年 9 月 6 日	2010 年 9 月 8 日
嬉野医療センター	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 10 日
菊池病院	2010 年 9 月 6 日	2010 年 9 月 8 日

青海株追加接種試験有効性の結果

平成 20 年 (2 年前) に新型インフルエンザウイルス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の安全性の研究の被験者としてインドネシア株あるいは安徽株を 2 回接種した被験者に青海株を 1 回接種したところ追加投与 1 週後に青海株の中和抗体価 40 倍以上の被験者は接種前の 1%が 72% (インドネシア株既接種者)、3%が 43% (安徽株既接種者)、さらに 3 週間後には 93% (インドネシア株既接種者)、79% (安徽株接種者) となった。幾何平均抗体価増加倍率では 5.8 倍 (インドネシア株既接種者)、3.7 倍 (安徽株既接種者) となった。青海株 (Clade2.2) と同じ Clade2 であるインドネシア株 (Clade2.1) ならびに安徽株 (Clade2.3) に対する抗体価の増加率は表の通り、高く、Clade1 であるベトナム株に対する抗体価の増加率は有意に低かった。

青海株追加 1 回接種前後

中和抗体価 40 倍以上保有率 (%)

インドネシア株既接種者 (n=100)

	接種前	接種 1 週後	接種 3 週後
ベトナム株	6	38	73
青海株	1	72	93
インドネシア株	6	89	97
安徽株	7	90	97

安徽株既接種者 (n=100)

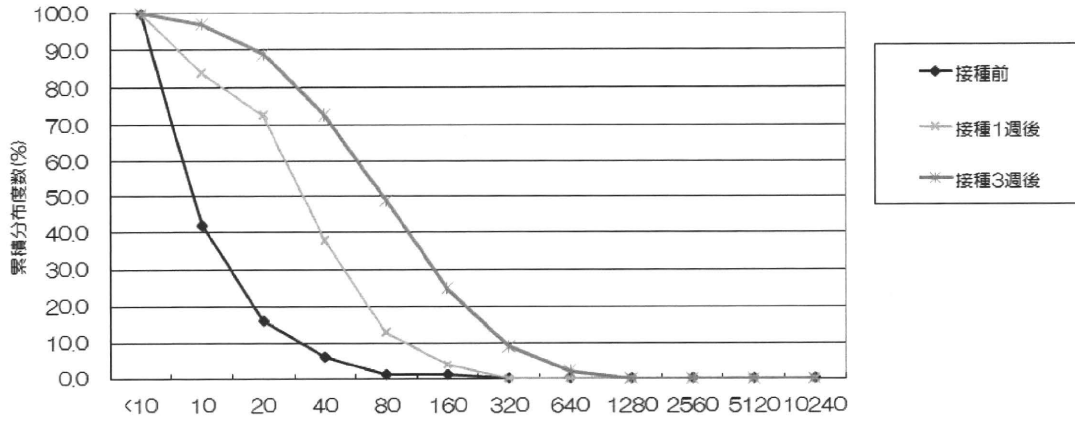
	接種前	接種 1 週後	接種 3 週後
ベトナム株	7	36	61
青海株	3	43	79
インドネシア株	2	58	88
安徽株	3	80	95

インドネシア株既接種者に対するベトナム株中和抗体価

1): ()内は対数変換値(Log10)

項目	採血時期	例数	抗体価												
			<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560	5120	10240	
NT抗体価	接種前	100	58	26	10	5	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	接種1週後	100	16	11	35	25	9	4	0	0	0	0	0	0	0
	接種3週後	100	3	8	16	24	24	16	7	2	0	0	0	0	0

	抗体価 ¹⁾											
	<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560	5120	10240
接種前	100	42	16	6	1	1	0	0	0	0	0	0
接種1週後	100	84	73	38	13	4	0	0	0	0	0	0
接種3週後	100	97	89	73	49	25	9	2	0	0	0	0

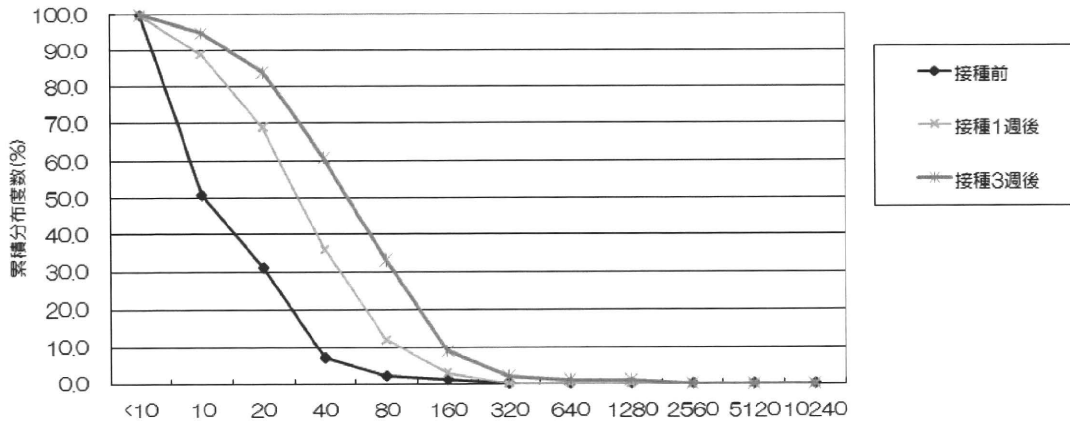


安徽株既接種者に対するベトナム株中和抗体価

1): ()内は対数変換値(Log10)

項目	採血時期	例数	抗体価											
			<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560	5120	10240
NT抗体価	接種前	100	49	20	24	5	1	1	0	0	0	0	0	0
	接種1週後	100	11	20	33	24	9	3	0	0	0	0	0	0
	接種3週後	100	5	11	23	28	24	7	1	0	1	0	0	0

	抗体価 ¹⁾											
	<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560	5120	10240
接種前	100	51	31	7	2	1	0	0	0	0	0	0
接種1週後	100	89	69	36	12	3	0	0	0	0	0	0
接種3週後	100	95	84	61	33	9	2	1	1	0	0	0

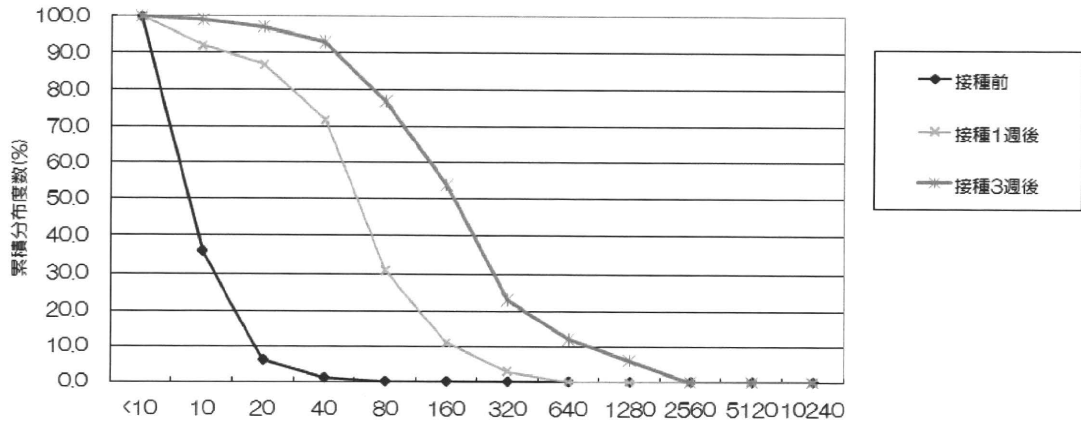


インドネシア株既接種者に対する青海株中和抗体価

1) : ()内は対数変換値(Log10)

項目	採血時期	例数	抗体価												
			<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560	5120	10240	
NT抗体価	接種前	100	64	30	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	接種1週後	100	8	5	15	41	20	8	3	0	0	0	0	0	
	接種3週後	100	1	2	4	16	23	31	11	6	6	0	0	0	

		例数	抗体価 ¹⁾											
			<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560	5120	10240
	接種前	100	36	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	接種1週後	100	92	87	72	31	11	3	0	0	0	0	0	
	接種3週後	100	99	97	93	77	54	23	12	6	0	0	0	

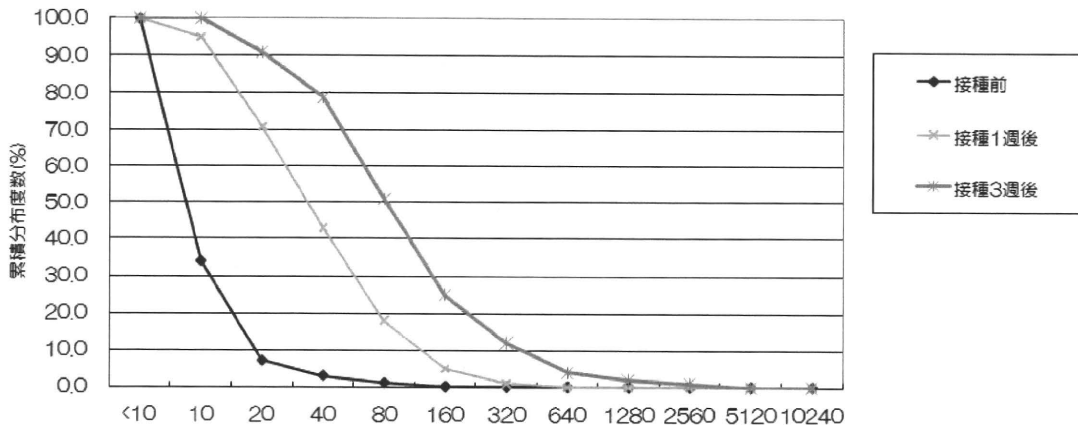


安徽株既接種者に対する青海株中和抗体価

1) : ()内は対数変換値(Log10)

項目	採血時期	例数	抗体価											
			<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560	5120	10240
NT抗体価	接種前	100	66	27	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0
	接種1週後	100	5	24	28	25	13	4	1	0	0	0	0	
	接種3週後	100	0	9	12	28	26	13	8	2	1	1	0	

		例数	抗体価 ¹⁾										
			<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560	5120
	接種前	100	34	7	3	1	0	0	0	0	0	0	0
	接種1週後	100	95	71	43	18	5	1	0	0	0	0	0
	接種3週後	100	100	91	79	51	25	12	4	2	1	0	0

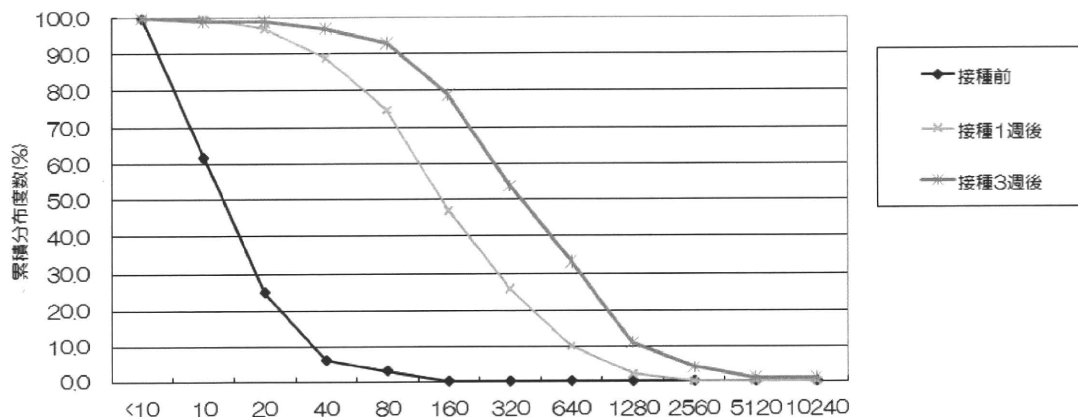


インドネシア株既接種者に対するインドネシア株中和抗体価

1)内は対数変換値(Log10)

項目	採血時期	例数	抗体価											
			<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560	5120	10240
NT抗体価	接種前	100	38	37	19	3	3	0	0	0	0	0	0	0
	接種1週後	100	0	3	8	14	28	21	16	8	2	0	0	0
	接種3週後	100	1	0	2	4	14	25	21	22	7	3	0	1

		抗体価 ¹⁾											
		<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560	5120	10240
		(0.70)	(1.00)	(1.30)	(1.60)	(1.90)	(2.20)	(2.51)	(2.81)	(3.11)	3.41	3.71	4.0103
接種前	100	62	25	6	3	0	0	0	0	0	0	0	0
接種1週後	100	100	97	89	75	47	26	10	2	0	0	0	0
接種3週後	100	99	99	97	93	79	54	33	11	4	1	1	1

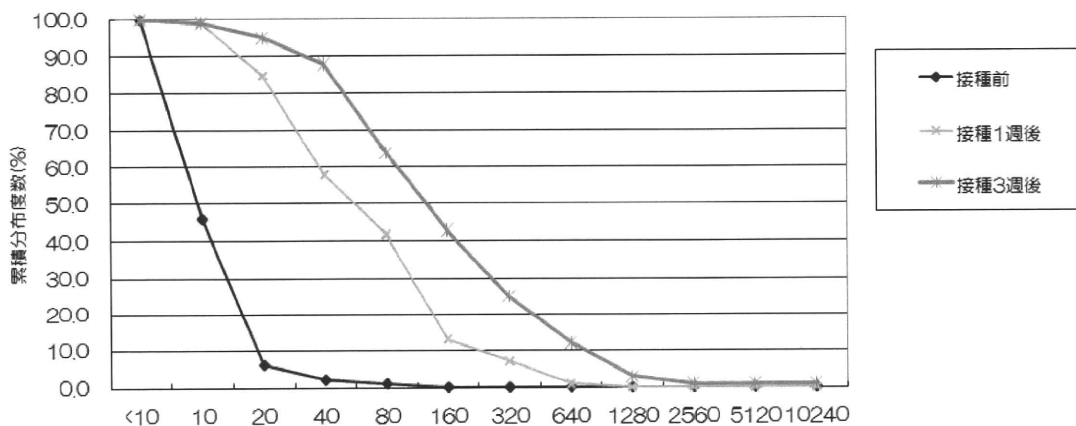


安徽株既接種者に対するインドネシア株中和抗体価

1) : ()内は対数変換値(Log10)

項目	採血時期	例数	抗体価											
			<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560	5120	10240
NT抗体価	接種前	100	54	40	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	接種1週後	100	1	14	27	16	29	6	6	1	0	0	0	0
	接種3週後	100	1	4	7	24	21	18	13	9	2	0	0	1

		抗体価 ¹⁾											
		<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560	5120	10240
		(0.70)	(1.00)	(1.30)	(1.60)	(1.90)	(2.20)	(2.51)	(2.81)	(3.11)	3.41	3.71	4.0103
接種前	100	46	6	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
接種1週後	100	99	85	58	42	13	7	1	0	0	0	0	0
接種3週後	100	99	95	88	64	43	25	12	3	1	1	1	1

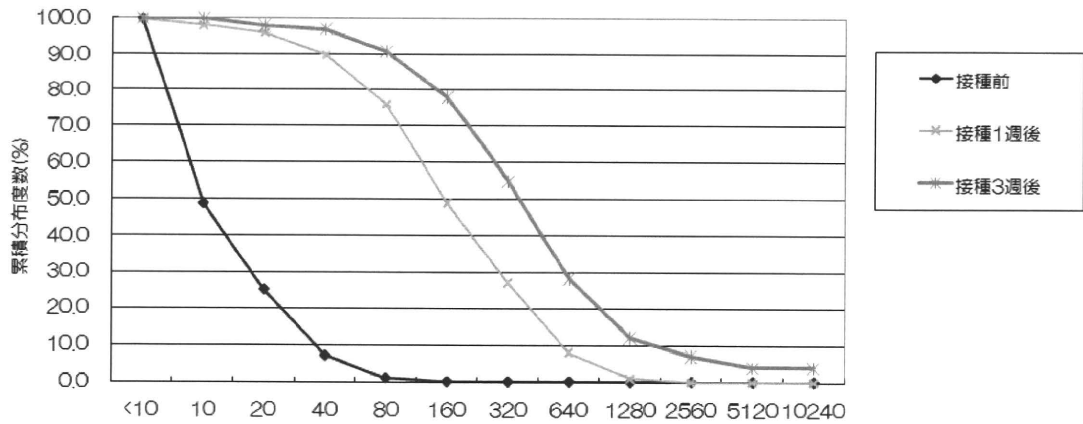


インドネシア株既接種者に対する安徽株中和抗体価

1) : ()内は対数変換値(Log10)

項目	採血時期	例数	抗体価												
			<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560	5120	10240	
NT抗体価	接種前	100	51	24	18	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	接種1週後	99	2	2	6	14	27	22	19	7	1	0	0	0	
	接種3週後	100	0	2	1	6	13	23	27	16	5	3	0	4	

	抗体価 ¹⁾											
	<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560	5120	10240
接種前	100	49	25	7	1	0	0	0	0	0	0	0
接種1週後	100	98	96	90	76	49	27	8	1	0	0	0
接種3週後	100	100	98	97	91	78	55	28	12	7	4	4



安徽株既接種者に対する安徽株中和抗体価

1) : ()内は対数変換値(Log10)

項目	採血時期	例数	抗体価											
			<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560	5120	10240
NT抗体価	接種前	100	30	50	17	1	2	0	0	0	0	0	0	0
	接種1週後	100	2	2	16	19	33	11	13	4	0	0	0	0
	接種3週後	100	0	0	5	8	18	26	19	17	4	2	1	0

	抗体価 ¹⁾											
	<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560	5120	10240
接種前	100	70	20	3	2	0	0	0	0	0	0	0
接種1週後	100	98	96	80	61	28	17	4	0	0	0	0
接種3週後	100	100	100	95	87	69	43	24	7	3	1	0

