

平成26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
(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)
総括研究報告書

Hib、肺炎球菌、HPV及びロタウイルスワクチンの各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究

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： ワクチンを勧奨接種するためには、当該ワクチンの有効性、安全性、医療経済性の総合評価が大切であり、勧奨接種後も疫学調査により有効性、安全性の評価を継続することが肝要である。

H26年の検討で、侵襲性インフルエンザ菌b型(Hib)感染症の罹患率は100%減少し、Hibワクチンの優れた効果を認め、5例の無莢膜型インフルエンザ菌による侵襲性感染症を認めた。侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)では、PCV導入前3年間の罹患率と比較するとH24年、H25年、H26年の減少率は、それぞれ55%、57%、58%と横ばいであったが、PCV接種者のIPDの多くはPCVでカバーされない血清型によるIPDであった。なお、H26年にIPD患児から分離された肺炎球菌血清型のPCV13カバー率は36.5%であり、肺炎球菌のreplacementが進んでいることが示された。インフルエンザ菌、肺炎球菌ともにアクティブサーベイランスを継続して行い、ワクチンに含まれない血清型の増加に対する監視が今後必要である。

ロタウイルス(RV)胃腸炎は、毎年5歳未満児の30%が医療機関を受診する疾患であり、疾病負担が大きい感染症である。RVワクチンの接種率の上昇により、H26年の津市のRV胃腸炎入院患者数は81%減少し、RV胃腸炎外来患者数も津市およびいすみ市で著明な減少が認められた。2014年に流行したRVの血清型は、G2型47%、G1型35%、G9型16%と、G2型の割合が増加していた。また、RVワクチンの医療経済性の評価では、ワクチンコストが課題であることが示された。

ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンの効果を評価するために、日本対がん協会と協力して疫学研究を行っている。H26年の調査では、20代におけるCIN2以上の発見率は、非接種群0.46%に対し、接種群0.16%(RR=0.35)と、低い傾向を認めている。また、HIV感染者の長期生存が望めるようになり、肛門がんなどの男性におけるHPV関連がんの発症が増加しつつある。

ワクチンの安全性評価では、マウスではHPV2接種後IL-1、IL-6、G-CSF、MCP-1などのサイトカインが産生され、7日以降では検出されないこと、HPV4接種後MCP-1、IL-4が産生され、7日以降では検出されないこと、他のアルミアジュバントを含む不活化ワクチンでは、異なるサイトカインプロファイルであることが示された。PCVによりアナフィラキシーを発症した児では、PCVに対するIgE抗体が検出された。

ワクチン後の副反応診断基準のグローバル化では、今年度はブライトン委員会のギラン・バレー症候群、乳幼児突然死症候群、急性散在性脳脊髄炎の診断基準を紹介した。

以上、アクティブサーベイランスを含めたエビデンスに基づいたワクチンの総合評価が大切である。

研究分担者：柴山 恵吾 国立感染症研究所細菌第二部
中野 貴司 川崎医科大学附属川崎病院小児科
谷口 孝喜 藤田保健衛生大学医学部ウイルス・寄生虫学
大石 和徳 国立感染症研究所感染症疫学センター
小西 宏 公益財団法人日本対がん協会
中山 哲夫 北里生命科学研究所
岡田 賢司 福岡歯科大学全身管理・医歯学部門 総合医学講座 小児科学分野/
福岡歯科大学医科歯科総合病院小児科
池田 俊也 国際医療福祉大学

A. 研究の目的

ワクチンを勧奨接種とするためには、当該疾患の疾病負担、ワクチンの有効性、安全性、医療経済性を総合評価することが大切であり、勧奨接種開始後もワクチンの有効性、安全性を疫学調査により評価することが必要である。我々は、ワクチンの有効性評価には、基礎と臨床が協力したアクティブサーベイランスが有用であることを示してきた。今年度は、Hibワクチン、肺炎球菌結合型ワクチン(PCV)、ロタウイルス(RV)ワクチンの有用性を評価するために、侵襲性細菌感染症、ロタウイルス感染症のアクティブサーベイランスを継続して行った。ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンに関しては、対がん協会の子宮頸がん検診とタイアップしてサーベイランスを行った。ワクチンの安全性評価については、マウスを用いた基礎的検討を継続して行うとともに、ワクチン安全性評価のための各種診断基準について検討した。医療経済性については、ロタウイルス(RV)ワクチン定期接種化の有用性について検討した。

B. 研究方法

(1) 小児における侵襲性細菌感染症アクティブサーベイランス

全国10道県(北海道、福島、千葉、新潟、三重、岡山、高知、福岡、鹿児島、沖縄)を対象に、5歳未満小児の侵襲性インフルエンザ菌感染症、侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)、侵襲性B群連鎖球菌(GBS)感染症患者数を全数把握し、各県でまとめたものを国立病院機構三重病院臨床研究部で総括した(庵原・菅)。侵襲性細菌感染症患児から分離された菌株は、国立感染症研究所に送付し、血清型の同定と薬剤感受性について検討した(柴山・佐々木・常)。IPDに感染した小児の病因を明らかにするために、血清抗体価をタンパクレベルと生物活性(オプソニン活性、OPA)で検討した(大石)。また、臨床データから細菌性髄膜炎が疑われたが、細菌が分離されなかった髄液を用いて、細菌遺伝子の網羅的解析を行った(柴山、佐々木)。

(2) ロタウイルス胃腸炎(RVGE)アクティブサーベイランス

津市および伊勢市においてRVGEの入院患者数のサーベイランスを行い、津市、いすみ市においてRVGEの外来患者数のサーベイランスを行った(中野・神谷・浅田)。また、RVワクチン導入によるRV血清型の推移(replacement)を評価するために、津市、岡山市、いすみ市(千葉県)のRVGE患児から採取された便のロタウイルス血清型について検討した(谷口)。

(3) HPVワクチンの有用性の評価

ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンの効果を評

価するために、日本対がん協会と協力して子宮頸がん健診時にHPVワクチン歴を聴取し、ワクチン歴によるCIN2以上の発見率について検討した(小西)。

男性のヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染者を対象に、HPVウイルスが発生に關与する肛門がんの発生率について検討した(大石、菅沼)。

(4) ワクチンの安全性評価

基礎的には、HPV2やHPV4などのアジュバントを含む不活化ワクチン接種後の接種局所におけるサイトカインの動きについて検討を行った(中山)。臨床面では、PCV接種後にアナフィラキシーを発症した小児を対象に、発症メカニズムについて検討した(庵原・長尾)。また、本邦でのワクチンの安全性評価のグローバル化をめざし、ワクチン後の副反応の診断基準について検討を行った(岡田)。

(5) ワクチンの医療経済性の評価

マルコフモデルを用いてRVワクチンの医療経済性について検討した(池田)。

(倫理面への配慮)

臨床研究、基礎研究ともに、各施設における倫理審査委員会で承認を受けてから研究を行った。

C. 研究結果

(1) 小児における侵襲性細菌感染症アクティブサーベイランス

侵襲性インフルエンザ菌b型(Hib)感染症は、公費助成が開始された2011年から減少し始め、公費助成が開始される前の平均罹患率(Hib髄膜炎7.71/10万人5歳未満人口、Hib非髄膜炎5.15/10万人5歳未満人口)と比較すると、2012年にはそれぞれ92%、82%、2013年にはそれぞれ98%、98%減少し、2014年には侵襲性Hib感染症は認めなくなった(庵原・菅)。なお、Hibワクチン接種後に侵襲性インフルエンザ菌感染症を発症した症例が5例あり、いずれも無莢膜型インフルエンザ菌(NTHi)であった(柴山・佐々木)。

IPDも公費助成が開始された2011年から減少し始め、2012年には肺炎球菌(SP)髄膜炎が73%、SP非髄膜炎が52%減少していたが、2013年ではSP髄膜炎およびSP非髄膜炎の減少率はそれぞれ61%、56%、2014年ではそれぞれ71%、51%と横ばいであった(庵原・菅)。IPD患児から分離された105株の血清型の解析では、PCV7のカバー率3.8%、PCV13のカバー率35.2%と、PCV13のカバー率の低下を認められた(柴山・常)。また、PCV7でカバーされず、PCV13でカバーされる代表的な血清型である19Aは、2014年1-6月には23株分離されたが、7-12月では8株しか分離されなかった。薬剤感受性試験の結果では、15.2%がメロペネム非感受性菌と、昨年に引き続き

高率であった（柴山・常）

なお、2013年、2014年と侵襲性GBS感染症の増加が認められており、今後注意すべき疫学情報である（庵原、菅）

髄液の検査結果は細菌性髄膜炎であるが、菌が分離されない、迅速診断でも病原体が検出されない髄液を用いて、細菌遺伝子の網羅的解析を行った結果、肺炎球菌、インフルエンザ菌、ブドウ球菌が検出された（柴山・佐々木）

PCV7接種後の19Fによるvaccine failure例では19Fだけではなく、4、18Cに対するOPA活性の低下が認められた。一方PCV13接種後の19A感染例では19Aに対するOPA活性は高値であったが、6Aによる肺炎例では6Aに対するOPA活性は低値であった（大石・明田）

（2）ロタウイルス胃腸炎(RVGE)アクティブサーベイランス

RVワクチンの接種率の上昇により、2014年の津市と伊勢市のRV胃腸炎入院患者数は、RVワクチン導入前と比較すると、それぞれ81%、93%減少し、特に1歳未満の入院減少率が著明であった。RV胃腸炎外来患者数も津市では91%減少し、公費助成を行っているいすみ市でも著明な減少が認められた（中野・神谷・浅田）。

RVの血清型の検討では、2007年～2010年ではG3型が圧倒的に多かったが、2011年ではG3型60.7%、G1型32.5%、2012年ではG1型60.0%、G3型23.8%となり、2013年ではG1型84.2%、G9型11.6%、G3型1.4%と、この3年間でG3型からG1型へと変化していたが、2014年にはG2型47%、G1型35%、G9型16%と、G2型が増加していた（谷口、中野）。

（3）HPVワクチンの有用性の評価

2014年の調査では、20代におけるHPVワクチン接種率は5.4%（11740人中631人）であったが、20歳31.5%、21歳13.6%、22歳10.3%と、22歳以下は比較的高く、23歳以上は5%未満の低率であった。20代におけるCIN2以上の発見率は、非接種群0.46%に対し、接種群0.16%（RR=0.35）と、HPV接種群で低い傾向を認めた（小西）。

また、HIV感染者の長期生存が望めるようになり、肛門がんなどの男性におけるHPV関連がんの発症が増加しつつある。浸潤性肛門がんは予後不良であり、下部消化管内視鏡検査を行った男性HIV感染者103例中26例（25.2%）に肛門上皮内腫瘍(AIN)を認めた（大石、菅沼）。

（4）ワクチンの安全性評価

HPVワクチンの安全性評価では、マウスへのHPV2初回接種後IL-1、IL-6、G-CSF、MCP-1などのサイトカインが産生され、7日以降では検出され

ないことが、HPV4初回接種後MCP-1、IL-4が産生され、7日以降では検出されないことが示された。再接種によっては、HPV2接種では初回接種と同じサイトカインが上昇したが、上昇期間は5日間であること、HPV4接種では初回接種と同様のパターンが認められた。また、他のアルミアジュバントを含む不活化ワクチンでは、HPV2やHPV4と異なるサイトカインプロファイルであることが示された（中山）。

PCVによりアナフィラキシーを発症した児では、PCVに対するプリクテストは陽性であり、PCV刺激による活性型抗塩基球は増加し、PCVに対するIgE抗体が検出された。以上の結果から、PCV接種後のアナフィラキシーはPCV成分に対するIgE抗体が関与する即時型アレルギー反応であった（庵原、長尾）。

ワクチン後の副反応診断基準のグローバル化では、今年度はブライトン委員会のギラン・バレー症候群、乳幼児突然死症候群、急性散在性脳脊髄炎の診断基準を紹介した（岡田）。

（5）ワクチンの医療経済性の評価

今回得られたRVワクチンの有効率のデータを一部加え、RVワクチンの医療経済性を再評価したが、ワクチン価格が現状よりも低下すると、定期接種によって費用対効果が良好になることが示された（池田）。

D．考察

ワクチンを勧奨接種とするためには、当該疾患の疾病負担、ワクチンの有効性、安全性、医療経済性を総合評価することが大切であり、勧奨接種開始後もワクチンの有効性、安全性を疫学調査により評価することが肝要である。

2014年のHibワクチンの侵襲性Hib感染症に対する有効性では、10道県からは1例もHib髄膜炎およびHib非髄膜炎の報告はなく、減少率は100%と顕著な効果が認められた。しかし、2012年頃からHibの減少に伴い、NTHiやb型以外の莢膜型による侵襲性インフルエンザ菌(HI)感染症を認めている。本邦よりもHibワクチンの定期接種化が先行した諸外国でも、NTHiに加え、Hia、Hie、Hifによる侵襲性HI感染症を認めている。本邦でもNTHiやHib以外の血清型が増加しないか、引き続きアクティブサーベイランスが必要である。

IPDでは、2012年から減少率はほぼ横ばいとなっている。しかし細菌学的には、IPD患児から分離された肺炎球菌(SP)の血清型をみると、PCV7でカバーされるSPは2014年には3.8%に激減していた。また、2013年11月から開始されたPCV13の効果により、PCV13のカバー率は、導入前の2013年は52.1%であったが、2014年には35.2%に減少し、PCV13の効

果が確認された。

SPの薬剤感受性の検討では、髄膜炎由来SPでは12株中7株がペニシリン耐性菌(PRSP)であったが、髄膜炎以外のIPDから分離されたSPではPRSPは認められなかった。一方、メロペネム非感受性菌は2012年から増加しており、今年度も15.2%に認められた。メロペネムは侵襲性SP感染症治療のキーとなる薬剤である。メロペネム非感受性SPの動向には今後の注意が必要である。

臨床的に細菌性髄膜炎が疑われるが起因为菌が分離されない場合がある。今までの研究から、このような症例の診断に髄液のPCR法の有用性を示していたが、2014年度は細菌遺伝子(16S rRNA遺伝子)の網羅的解析手技の有用性を検討した。この方法を用いると、インフルエンザ菌、SP以外にもブドウ球菌属の遺伝子が検出されることが示され、広範な起因为菌のスクリーニングへの有用性が示唆された。

我々は2008年から、10道県の小児科入院医療機関を対象に、侵襲性Hi感染症、IPD、侵襲性GBS感染症のアクティブサーベイランスを行っているが、2013年から侵襲性GBS感染症の増加が認められている。現在のところGBSにはワクチンが開発されていない。今後の動向に注意が必要である。

RV1は2011年11月に、RV5は2012年7月に承認された。2014年の三重県におけるRV胃腸炎入院患者数は、RVワクチン導入前と比べると81～93%減少していた。RVワクチンでは地域の接種率が70%を越えると、重症のRV胃腸炎患者数が減少することが示されている。今回の入院患者数の減少効果から、三重県でのRVワクチンの接種率は70%を越えていると推察された。

千葉県いすみ市の医療機関で行った調査では、公費助成を行っているいすみ市の小児のRV胃腸炎の発症頻度は、公費助成を行っていない周辺市町よりも少ないことが示されている。この結果は、公費助成を行うと接種率が高くなり、RV胃腸炎が減少することを示唆している。

RVの血清型の検討では、2010年以前はG3P[8]が流行の主流であったが、2011年からG1P[8]が増加し始め、2013年ではほとんどがG1P[8]に置き換わっていた。しかし、2014年にはG2[P4]が流行の主流になっていた。G2[P4]は、ロタリックス(RV1)の効果が劣る血清型である。津市ではRV1とRV5の使用数の比は3:1である。このG2[P4]の増加がワクチンの影響によるものかについては、臨床と基礎が一体となってアクティブサーベイランスを計測して行うことが大切である。

RVワクチンの医療経済性については、現行の価格では医療経済性が認められないことが示唆された。RVワクチンの定期接種化に当たっては考慮す

べき課題である。

HPVワクチンの発がん予防効果は接種5～10年後に明らかになる。今のところ、世界各地からHPVワクチンは前がん病変であり、ほぼ100%が発がんするCIN3の発症予防効果があることが示されている。2014年になり本邦では子宮頸がん検診の場にHPVワクチン歴の調査が可能となった。2014年の途中経過では、20代のCIN2以上の発見率は、HPVワクチン接種者では非接種者の1/3であった。この結果は、HPVワクチンの効果を示唆する結果であり、今後の継続した調査が期待される。

HPVが関与するがんは子宮頸がんだけでなく、中咽頭がん、肛門がん、陰茎がんなどがある。特にHIV感染男性ではこれらの発がんリスクが高くなる。欧米の一部の国ではHPV4(4価HPVワクチン)を男性に接種するよう推奨している。今回の調査で、本邦のHIV感染者も肛門がんのハイリスク者であることが示された。本邦でも男性へのHPV4接種を考慮する時期に来ていると思われる。

ワクチンの安全性評価は、ライセンス取得後も、定期接種開始後も大切である。2013年5月から本邦では、HPVワクチン後の慢性疼痛のため、HPVワクチンの積極的勧奨が中止となっている。

マウスを用いた検討では、HPV2およびHPV4接種後に炎症性サイトカインは一時的に上昇するが、その上昇は数日～7日で消失すること、また再接種によっても炎症性サイトカインは上昇するが、上昇期間は数日であることが示された。また、接種局所では、接種早期には炎症に関与するマクロファージが浸潤するが、数日後には炎症を抑えるマクロファージが浸潤することが示された。以上の結果は、HPV2およびHPV4接種後の局所の炎症は短期間しか持続しないことを示しており、慢性疼痛には関与していないことを示している。

ワクチン後のアナフィラキシーは、今後のワクチン接種スケジュールに重大な影響を及ぼす副反応である。アナフィラキシーの原因がわかれば、原因に応じた対応が可能である。今回検討した症例はPCV接種後のアナフィラキシーであり、PCVに対するIgE抗体が関係していることが示された。この結果は、PCV以外の他のワクチンではアナフィラキシーを起こさないことを示唆しており、患児の保護者に安心を与えたと思われた。

ワクチンの安全性は国際的に評価されるべきである。本研究班では、ワクチンの安全性評価の国際的な機関であるBrighton委員会の診断基準を本邦に導入することを行っている。2013年にはアナフィラキシーを、2014年にはギラン・バレーを含む3疾患について紹介した。

E. 結論

ワクチンを勧奨接種するためには、当該疾患の疾病負荷、ワクチンの有効性、安全性、医療経済性の総合的評価が大切である。今回の検討で、Hibワクチン、PCVともに有効性は示されたが、アクティブサーベイランスを継続して行い、ワクチンに含まれない血清型に対する注意が今後も必要であることが示唆された。

RVワクチンに関しては、入院、外来ともに有効性が示されたが、定期接種化するに当たっては、医療経済面からワクチンコストが課題であった。

HPVワクチンに関しては、ワクチンと子宮頸がん検診とがリンクした調査が可能となり、2014年の結果ではHPVワクチンによりCIN2以上の発見率の低下を示唆する結果が認められた。

ワクチンの安全性評価では、マウスの実験系において、HPVワクチンと慢性疼痛との関係は否定された。また、ワクチン後の副反応の診断基準のグローバル化にむけて研究を進めている。

以上、アクティブサーベイランスを含めたエビデンスに基づいたワクチンの総合評価が大切である。

F. 健康危険情報

- 1)メロペネム耐性肺炎球菌の比率が15.2%と高率である。
- 2)2013年から侵襲性GBS感染症の増加が認められる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tamura K, Matsubara K, Ishiwada N, Nishi J, Ohnishi H, Suga S, Ihara T, Chang B, Akeda Y, Oishi K, the Japanese IPD study group: Hyporesponsiveness to the infecting serotype after vaccination of children with seven-valent pneumococcal conjugate vaccine following invasive pneumococcal disease. *Vaccine* 32:1444-1450, 2014
- 2) 神谷 元、河野有希、伊東宏明、庵原俊昭、神谷 齊、浅田和豊、菅 秀、木下麻衣子、藤澤隆夫、長尾みづほ、根来麻奈美、谷口清州、中野貴司、田中孝明、油井晶子、谷口孝喜、梅本正和、黒木春郎、Francis Dennis、井上正和、東川正宗、伊藤美津江、神谷敏也、井戸正流、田中滋己：ロタウイルス胃腸炎サーベイランス～エビデンスに基づいたワクチンの導入と評価を目指して～．病原微生物検出情報 35:71-73, 2014
- 3) 庵原俊昭：わが国におけるワクチンの安全性評価について - 現状と課題 - ．医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 45:630-637, 2014
- 4) 庵原俊昭：ワクチンの安全性評価 - 現状と対策 ．

日本医事新報 4720:18-24, 2014

- 5) Chang B, Eada A, Hosoya M, Oishi T, Ishiwada N, Oda M, Sato T, Terauchi Y, Okada K, Nishi J, Akeda H, Kamiya H, Ohnishi M, Ihara T, and the Japanese Invasive Disease Study Group: Characteristics of group B streptococcus isolated from infants with invasive infections: A population-based study in Japan. *Jpn J Infect Dis* 67:356-360, 2014
- 6) 庵原俊昭、長尾みづほ、菅 秀、二井立恵、伊佐地真知子、落合 仁、加藤 孝、鳥越貞義、渡辺正博、松田 正、川崎 肇：乳幼児におけるワクチン同時接種の安全性の検討．日本小児科医学会会報 48:121-123, 2014

2. 学会発表

- 1) 庵原俊昭：HPV ワクチンの評価．第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会．2014.4.19 東京
- 2) 長尾みづほ、藤澤隆夫、菅 秀、庵原俊昭：2012/13 シーズンにおけるインフルエンザワクチン接種後アナフィラキシーの原因調査．第 117 回日本小児科学会 2014.4.11-13 名古屋
- 3) 菅 秀、浅田和豊、庵原俊昭：本邦におけるインフルエンザ菌 b 型および肺炎球菌結合型ワクチンの効果と課題．第 117 回日本小児科学会 2014.4.11-13 名古屋
- 4) 常 彬、細矢光亮、石和田稔彦、大石智洋、小田 慈、寺内芳彦、岡田賢司、西順一郎、安慶田英樹、大西 真、庵原俊昭：小児用肺炎球菌結合型ワクチン PCV7 導入が小児侵襲性肺炎球菌感染症へ及ぼす影響の細菌学的解析．第 88 回日本感染症学会学術講演会 2014.6.18-20 福岡
- 5) 田村和代、松原康策、石和田稔彦、西順一郎、常彬、明田幸宏、庵原俊昭、大石和徳：日本における IPD 罹患小児の 7 価肺炎球菌コンジュゲートワクチンへの免疫応答．第 88 回日本感染症学会学術講演会 2014.6.18-20 福岡
- 6) 菅 秀、浅田和豊、庵原俊昭：7 価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV)導入が侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)に与えたインパクト～PCV13 への期待と限界～．第 46 回日本小児感染症学会 2014.10.18-19 東京
- 7) 長尾みづほ、加藤 孝、菅 秀、藤澤隆夫、庵原俊昭：肺炎球菌ワクチン接種後にアナフィラキシーを来した 1 症例．第 46 回日本小児感染症学会 2014.10.18-19 東京
- 8) 浅田和豊、菅 秀、長尾みづほ、藤澤隆夫、田中滋己、井戸正流、梅本正和、田中孝明、伊東宏明、庵原俊昭、神谷 元、谷口孝喜、中野貴司：ワクチン導入前後のロタウイルス胃腸炎の疫学調査．第 46 回日本小児感染症学会 2014.10.18-19 東京
- 9) 田中孝明、中野貴司、神谷 元、浅田和豊、長尾

みづほ、菅 秀、伊藤美津江、井戸正流、梅本正和、谷口孝喜、庵原俊昭：ワクチン導入前後におけるロタウイルスの遺伝子型推移．第 46 回日本小児感染症学会 2014.10.18-19 東京

10) 伊東宏明、黒木春郎、神谷 元、中野貴司、庵原俊昭：千葉県いすみ市におけるロタウイルスワクチン公費助成後のロタウイルス胃腸炎患者数の推移．第 18 回日本ワクチン学会学術集会 2014.12.6-7 福岡

11) 菅 秀、浅田和豊、庵原俊昭：インフルエンザ菌および肺炎球菌莢膜多糖体結合型ワクチンは、侵襲性感染症を制御できたのか？～ワクチン接種による直接、間接効果と今後の課題～．第 18 回日本ワクチン学会学術集会 2014.12.6-7 福岡

12) 長尾みづほ、二井立恵、伊佐地真知子、菅 秀、

藤澤隆夫、庵原俊昭：インフルエンザワクチン接種後の局所の腫脹について．第 18 回日本ワクチン学会学術集会 2014.12.6-7 福岡

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。

3. その他
特記事項なし。