

小児におけるインフルエンザ HA ワクチン接種量変更による 効果と安全性の検討

¹⁾ 三重県保健環境研究所, ²⁾ 独立行政法人国立病院機構三重病院, ³⁾ まつだ小児科クリニック,
⁴⁾ アクエア・メディカル・ステーション, ⁵⁾ 白子クリニック, ⁶⁾ すずかこどもクリニック,
⁷⁾ 落合小児科医院, ⁸⁾ さかとく小児科, ⁹⁾ かとう小児科, ¹⁰⁾ 一般財団法人阪大微生物病研究会

高橋 裕明¹⁾ 矢野 拓弥¹⁾ 福田 美和¹⁾ 山内 昭則¹⁾
大熊 和行¹⁾ 庵原 俊昭²⁾ 中野 貴司²⁾ 松田 正³⁾
鳥越 貞義⁴⁾ 二井 立恵⁵⁾ 伊佐地真知子⁵⁾ 渡辺 正博⁶⁾
落合 仁⁷⁾ 酒徳 浩之⁸⁾ 加藤 孝⁹⁾ 前田 一洋¹⁰⁾
奥野 良信¹⁰⁾ 神谷 齊²⁾

(平成 24 年 3 月 8 日受付)

(平成 25 年 1 月 9 日受理)

Key words: influenza, vaccination, efficacy, safety

要 旨

小児におけるインフルエンザ HA ワクチンの年齢別 1 回接種量の規定を見直す基礎資料を得る目的で、WHO 推奨用量と同一の年齢別接種量に増量した場合の有効性、安全性を検討した。国内で承認されているワクチンとして阪大微生物病研究会製、対照群としてサノフィパスツール社製を用い、6 カ月～13 歳未満児を対象に 0.25mL 接種群と 0.5mL 接種群を設定し、罹患状況、副反応発現状況等を調査し、接種前、2 回接種後の HI 抗体価を測定した。また、HI 抗体価の結果を補完するため中和抗体価を測定した。その結果、A/H1N1 型の HI 抗体価は両接種群でビケン製、サノフィ製ともに良好な上昇傾向を示し、中和抗体価も同傾向を示した。A/H3N2 型の HI 抗体価はビケン製では全体に低値であったが、中和抗体価はビケン製、サノフィ製とも良好な上昇傾向を示した。B 型の HI 抗体価はビケン製、サノフィ製とも顕著な上昇傾向を示さなかったが、中和抗体価はともに良好な上昇傾向を示した。当該シーズンのインフルエンザ流行が A/H1N1 型のほぼ単独流行であったことから A/H1N1 型について発症に関する要因解析を行ったところ、発症リスクを下げる要因として接種後 HI 抗体価が 40 倍以上に上昇していることが有意となった。また、接種後 HI 抗体価 40 倍以上上昇群に対する同 20 倍以下群の発熱に関する相対危険が有意に高く、抗体価の高い群で発熱の程度が抑制される傾向がみられたことから、本研究の接種量で用いた両ワクチンとも発症予防効果を有すると認められ、さらに接種時に重篤な副反応の発現を認めず、同等の安全性を有すると考えられた。以上のことから、小児に対してインフルエンザ HA ワクチンを WHO 推奨用量で接種した際の有効性、安全性を確認することができた。

[感染症誌 87:195~206, 2013]

序 文

わが国におけるインフルエンザ HA ワクチンの小児における接種量は、2011/12 シーズンから WHO 推奨用量 (6 カ月～3 歳未満: 0.25mL, 3 歳以上: 0.5 mL)¹⁾ に増量されたところであるが、それ以前は科学的根拠も不明確なまま、全粒子ワクチンの接種規定 (6

カ月～1 歳未満: 0.1mL, 1～6 歳未満: 0.2mL, 6～13 歳未満: 0.3mL, 13 歳以上: 0.5mL) が適用されていた。わが国のワクチンは小児に対して効果が低いとされていたが、欧米のワクチンは小児に対しても効果があるとされ、ワクチンの質および接種量の違いが原因と考えられていた²⁾。加えて、細分化された接種規定では新型インフルエンザのパンデミック発生時に混乱の元となることも危惧されていた。そこで、WHO 推

別刷請求先: (〒512-1211) 三重県四日市市桜町 3684-11

三重県保健環境研究所

高橋 裕明

平成25年3月20日

奨用量によるワクチンの有効性と安全性の評価を行うことを目的として、2007/08 シーズンに三重県内11カ所の調査対象施設の小児科を受診した6カ月～13歳未満の小児を対象に、欧米諸国と同じ接種量である0.25mL接種群、0.5mL接種群に分け、わが国の現行のインフルエンザHAワクチンとして一般財団法人阪大微生物病研究会製フルービックHA（以下；ビケン製）、対照群としてサノフィパスツール社製VAXIGRIP（以下；サノフィ製）のワクチンを用い、接種によるHI抗体価上昇と副反応発現の状況を比較し、ワクチン効果と安全性について検討した。HI抗体価の結果を補完するため、中和抗体価を測定した。また、サノフィ製ワクチンの日本人小児での有効性・安全性についても検討した。

対象と方法

1. 調査対象者

三重県内の小児科11カ所（1カ所：桑名市，四日市市，亀山市，松阪市，伊勢市，鳥羽市，名張市，2カ所：鈴鹿市，津市）を対象に、医療機関ごとに受診した小児の保護者のインフォームドコンセントを得た上で、6カ月～3歳未満児300人，3歳～13歳未満児300人を目標に協力者を募り，協力が得られた6カ月～3歳未満児253人，3歳～13歳未満児307人，合計560人を調査対象とした。

2. ワクチン接種

使用したワクチンは、ビケン製はA/Solomon Islands/3/2006 (H1N1) 15.6 μ g, A/Hiroshima/52/2005 (H3N2) 15.3 μ g, B/Malaysia/2506/2004 (B) 16.1 μ g, サノフィ製はA/Solomon Islands/3/2006 IVR-145 (H1N1), A/Wisconsin/67/2005 NYMC X-161B (H3N2), B/Malaysia/2506/2004 like strains (B) 各15 μ gを含む不活化スプリットワクチンであった。接種方法は、サノフィ製の添付文書に沿い、6カ月～3歳未満児に対しては0.25mL, 3歳～13歳未満児に対しては0.5mLを4週間隔で2回皮下注射した。なお、サノフィ製はわが国では承認されていないため研究者が個人輸入して使用した。

3. 調査情報

対象者の属性は、保護者記入用調査票により性、生年月日、体重、通園状況、家族状況、過去3シーズンの接種歴、前シーズン（2006/07シーズン）のインフルエンザ罹患歴を、医療機関記入用調査票により当該シーズン（2007/08シーズン）の接種年月日、採血年月日、基礎疾患、受診時のインフルエンザ迅速診断キット使用状況および臨床症状等の情報を得た。また、接種後の副反応（接種後48時間以内の全身副反応と局所副反応）および調査期間中（2007年12月17日～2008年3月30日）のインフルエンザ罹患状況は、調

査票返信葉書により情報を得た。

4. HI抗体測定

1) 採血時期

対象者（ビケン製接種群，サノフィ製接種群）の採血は、接種前と2回接種後（2回目接種から4週間後）に実施した。

2) HA抗原

ビケン製接種群には2007/08シーズンワクチン株（デンカ生研）を用い、サノフィ製接種群にはサノフィパスツール社から提供された2007/08シーズンWHO推奨ワクチン株を用いた。なお、HA抗原同士の凝集塊形成を除去する目的で超音波処理を行った後に使用した。

3) 赤血球凝集抑制（HI）抗体測定

RDE処理後、10倍から2倍階段希釈した血清25 μ LにHA抗原4HA単位/25 μ Lおよび0.5%ニワトリ赤血球50 μ Lを添加するWHO方式により行い、HIを示した血清の最大希釈倍数を抗体価とした。この測定は三重県保健環境研究所で実施した。

5. 中和抗体測定

マイクロ中和試験法に準じて実施した³⁾。RDE処理後、10倍から4倍段階希釈した血清30 μ Lに至適濃度に調製したウイルス（2007/08シーズンインフルエンザHAワクチン株）を等量添加し、96穴プレートにて37 $^{\circ}$ C、60分中和反応を行い、あらかじめ前日に96穴平底プレートに培養しておいたMDCK細胞に中和反応液30 μ Lを添加し、CO₂インキュベータ内で37 $^{\circ}$ C、16～24時間培養した。培養後、エタノールにて感染細胞を固定し、PAP染色を行い、染色された細胞（フォーカス）の数を顕微鏡下でカウントし、ウイルスコントロールの数の50%のフォーカス数を基準に中和抗体価を算出するPAP法にて測定した。この測定は阪大微生物病研究会で実施した。

6. 解析方法

1) インフルエンザ発症に関連する要因

インフルエンザ発症に関連する要因を検討するため、当該シーズンのインフルエンザ発症を目的変数に、ワクチン種別、性別、過去3年間の予防接種歴の有無、前シーズンA型インフルエンザ発症の有無、前シーズンB型インフルエンザ発症の有無、ワクチン接種量、アレルギー（喘息又はアトピー）の有無、通園状況、兄弟姉妹の有無、2回接種後HI抗体価について感染防御水準^{4)～8)}とされている40倍以上のHI抗体価の有無の12項目を説明変数として多重ロジスティックモデルによる解析を行った。分析に際し、調査参加者560人から1回目と2回目の接種量が異なる7人、毎週の臨床症状情報に欠落のあった3人、2回目の接種時期が臨床症状調査を開始した2007年第51週以降

Table 1 Study subjects broken down by age and the vaccine administered

	age													total	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		13
male	12	68	53	25	36	31	23	18	15	7	11	4	5	1	309
female	14	61	45	19	29	13	21	8	11	14	9	5	2		251
BIKEN	13	65	49	24	37	23	24	13	12	7	10	6	2		285
Sanofi Pasteur	13	64	49	20	28	21	20	13	14	14	10	3	5	1	275
total	26	129	98	44	65	44	44	26	26	21	20	9	7	1	560

となった50人を除く500人のうち、前記12項目の情報に欠落がない480人を対象とした。また、接種前のA/H1N1型に対するHI抗体価が10倍以下の者を対象とした分析は、480人から接種前HI抗体価20倍以上の96人を除く384人を対象とした。

2) ワクチン接種前後のHI抗体価推移の解析

ワクチン種別、接種量別に接種前と2回接種後でのHI抗体価の推移をウイルス型ごとにまとめるとともに、欧州医薬品庁(EMEA)の基準⁹⁾に基づく幾何平均抗体価変化率(Geometric mean fold rise以下GMFR)、抗体陽転率(Seroconversion rate以下SCR)を求め、比較した。HI抗体価の結果を補完するため中和抗体価を測定し、GMFRおよびHI抗体価に対するSpearmanの順序相関係数を算出した。さらに、接種によるHI抗体上昇に影響する要因を検討するため、接種前HI抗体価が10倍以下の者を対象として、接種後にHI抗体価が40倍以上に上昇したことを目的変数に、ワクチン種別、接種量別、性別、過去3年間の接種歴の有無、前シーズンA型インフルエンザ発症の有無、前シーズンB型インフルエンザ発症の有無、アレルギー(喘息またはアトピー)の有無の7項目を説明変数として多重ロジスティックモデルによる解析を行った。分析に際しては、500人のうち前記7項目の情報に欠落がないことに加えて、接種前抗体価が10倍以下の者と、A/H1N1型については385人、A/H3N2型は287人、B型は482人を対象とした。

3) ワクチン接種後の副反応発現状況の解析

1回目接種後および2回目接種後の48時間以内の副反応について、全身副反応として37.5℃以上の発熱、発疹、局所副反応として接種部位の発赤、腫脹、硬結の発現率をワクチン種別、接種量別に比較した。

7. 倫理審査

本研究は、2007年10月16日に開催の国立病院機構三重病院倫理審査委員会において承認を得た(受付番号19-22、題名「小児におけるインフルエンザHAワクチンの接種量と効果に関する研究」)。

結 果

1. 調査対象者

県内のほぼ全域から、6カ月～3歳未満児253人、3歳～13歳未満児307人(13歳1人を含む)の合計560人の協力が得られ、性別内訳は男309人、女251人であった。年齢別内訳をTable 1に示した。

2. ワクチン接種状況

対象者には1回目と2回目の接種量が異なるものが含まれており、0.25mLを2回接種したものはビケン製126人、サノフィ製125人、0.50mLを2回接種したものはビケン製155人、サノフィ製147人、合計553人であった。なお、接種時期については、1回目は2007年第42週から第48週、2回目は2007年第46週から2008年第4週であり、2回目の接種が臨床症状の調査開始週(第51週)以降となったのは調査対象者560人中50人であった。

3. 調査対象者のインフルエンザ発症状況

三重県における感染症発生動向調査の結果、2007/08シーズンのインフルエンザの流行は、2008年第4週をピークとするA/H1N1型のほぼ単独流行であった。各調査対象機関でインフルエンザと診断された人数は調査対象者560人中47人(8.4%)で、診断週は2008年第4週から第6週に集中しており、感染症発生動向調査と同様の傾向であった。なお、罹患者47人の内訳は、ビケン製0.25mL接種者11人、同0.50mL接種者14人、サノフィ製0.25mL接種者8人、同0.50mL接種者14人であった。

4. 解析

1) インフルエンザ発症に関連する要因

2007/08シーズンのインフルエンザ発症に関連する要因について多重ロジスティックモデルによる解析を行ったところ、発症リスクを高める要因として有意となったのは「2回接種後のA/H1N1型に対するHI抗体価が20倍以下」(オッズ比4.10, $p=0.0004$)のみであった。なお、HI抗体保有に係る調査年の流行による影響を避けるため、解析に際しては2007年第51週の前に2回接種が完了した者を解析対象とした(Table 2)。

Table 2 Factor analysis for influenza contraction by the univariate analysis (χ^2 test) and the multivariate (multiple logistic model) analysis

Qualitative explanatory variable	Category	Number of occurrence	/	Number of subjects*1	χ^2 test		Multiple logistic model		
					RRs*2	p value	ORs*3	(95% CI)	p value
(1) Vaccine	BIKEN	18	/	242	1		1		
	Sanofi Pasteur	19	/	238	1.07	0.958	1.02	(0.48-2.17)	0.951
(2) Sex	Male	18	/	268	1		1		
	Female	19	/	212	1.33	0.457	1.35	(0.67-2.71)	0.396
(3) Vaccination record for the past 3years	-	8	/	148	1		1		
	+	29	/	332	1.62	0.281	1.35	(0.48-3.78)	0.568
(4) Last winter type A patients	-	36	/	439	1		1		
	+	1	/	41	0.30	0.309	0.33	(0.04-2.60)	0.292
(5) Last winter type B patients	-	33	/	449	1		1		
	+	4	/	31	1.76	0.439	2.39	(0.70-8.22)	0.166
(6) Vaccinated dose (age)	0.25mL (<3 years)	15	/	214	1		1		
	0.50mL (\geq 3 years)	22	/	266	1.18	0.732	1.66	(0.57-4.84)	0.352
(7) Asthma or atopic dermatitis	-	31	/	419	1		1		
	+	6	/	61	1.33	0.682	1.31	(0.49-3.48)	0.595
(8) Preschool	-	14	/	164	1		1		
	+	23	/	316	0.85	0.757	0.47	(0.17-1.33)	0.157
(9) Siblings	-	4	/	50	1		1		
	+	33	/	430	0.96	1.000	0.98	(0.30-3.15)	0.970
(10) HI Antibody titer after the vaccination A/H1N1	\geq 40-fold	17	/	354	1		1		
	\leq 20-fold	20	/	126	3.31	0.0001	4.10	(1.87-9.00)	0.0004***
(11) HI Antibody titer after the vaccination A/H3N2	\geq 40-fold	25	/	324	1		1		
	\leq 20-fold	12	/	156	1.00	1.000	0.65	(0.27-1.57)	0.338
(12) HI Antibody titer after the vaccination B	\geq 40-fold	6	/	106	1		1		
	\leq 20-fold	31	/	374	1.46	0.491	1.23	(0.46-3.29)	0.681

*1: Number of analysis subjects 480

*2: RR is risk ratio (Ratio of incidence)

*3: OR is adjusted odds ratio by multiple logistic model
Annotation *2 and *3 are the same in Table 3, 6, 7 and 8

***p<0.001

この結果から、さらに解析対象を接種前の HI 抗体価が 10 倍以下の者とし、説明変数のうち HI 抗体価は A/H1N1 型のみとして解析を行ったところ、発症リスクを高める要因として有意となったのは「2 回接種後の A/H1N1 型に対する HI 抗体価が 20 倍以下 (オッズ比 3.12, $p=0.003$)」, 「前シーズン B 型インフルエンザ発症 (オッズ比 3.85, $p=0.043$)」であった (Table 3).

2) 抗体価

抗体価の解析は、2007/08 シーズンのインフルエンザ流行が A/H1N1 型のほぼ単独流行であったことから、この影響を避けるため、A/H1N1 型については 2007 年第 51 週の前に 2 回接種が完了した者を対象として行った。A/H1N1 型の HI 抗体価は 0.25mL 接種群、0.50mL 接種群でビケン製、サノフィ製ともに欧州医薬品庁 (EMA) の基準を満たす良好な上昇傾向 (0.25mL 接種群ビケン製: GMFR 6.8, SCR 60.7%, サノフィ製: GMFR 13.4, SCR 76.6%, 0.50mL 接種

群ビケン製: GMFR 7.0, SCR 68.6%, サノフィ製: GMFR 5.1, SCR 60.9%) を示し、中和抗体価も同様の傾向 (0.25mL 接種群ビケン製: GMFR 30.4, サノフィ製: GMFR 57.2, 0.50mL 接種群ビケン製: GMFR 14.6, サノフィ製: GMFR 11.0) を示した。A/H3N2 型の HI 抗体価は 0.25mL 接種群、0.50mL 接種群とも、ビケン製に比べサノフィ製が良好な上昇傾向 (0.25mL 接種群ビケン製: GMFR 2.3, SCR 23.0%, サノフィ製: GMFR 8.4, SCR 73.9%, 0.50mL 接種群ビケン製: GMFR 1.9, SCR 16.8%, サノフィ製: GMFR 2.4, SCR 31.3%) を示したが、中和抗体価はこれと異なり、ビケン製、サノフィ製とも良好な上昇傾向 (0.25mL 接種群ビケン製: GMFR 23.2, サノフィ製: GMFR 16.0, 0.50mL 接種群ビケン製: GMFR 2.7, サノフィ製: GMFR 1.9) を示した。B 型では、両接種群でビケン製、サノフィ製ともに顕著な上昇傾向は認められなかった (0.25mL 接種群ビケン製: GMFR 2.2, SCR 16.7%, サノフィ製: GMFR 2.0, SCR 10.4%, 0.50mL

Table 3 Factor analysis for influenza contraction of subjects with an antibody titer of 10-fold or less before vaccination by the univariate analysis (χ^2 test) and the multivariate (multiple logistic model) analysis

Qualitative explanatory variable	Category	Number of occurrence	/	Number of subjects*1	χ^2 test		Multiple logistic model		
					RR*2	p value	OR*3	(95% CI)	p value
(1) Vaccine	BIKEN	16	/	194	1		1		
	Sanofi Pasteur	19	/	190	1.21	0.675	1.37	(0.66-2.87)	0.399
(2) Sex	Male	17	/	211	1		1		
	Female	18	/	173	1.29	0.537	1.38	(0.67-2.85)	0.377
(3) Vaccination record for the past 3 years	-	8	/	134	1		1		
	+	27	/	250	1.81	0.167	1.39	(0.49-3.94)	0.537
(4) Last winter type A patients	-	34	/	357	1		1		
	+	1	/	27	0.39	0.505	0.41	(0.05-3.37)	0.404
(5) Last winter type B patients	-	31	/	367	1		1		
	+	4	/	17	2.79	0.093	3.85	(1.04-14.24)	0.043*
(6) Vaccinated dose (age)	0.25mL (<3 years)	15	/	203	1		1		
	0.50mL (\geq 3 years)	20	/	181	1.50	0.286	1.79	(0.61-5.27)	0.287
(7) Asthma or atopic dermatitis	-	30	/	340	1		1		
	+	5	/	44	1.29	0.785	1.23	(0.42-3.61)	0.703
(8) Preschool	-	14	/	157	1		1		
	+	21	/	227	1.04	0.945	0.51	(0.18-1.43)	0.201
(9) Siblings	-	4	/	44	1		1		
	+	31	/	340	1.00	1.000	0.89	(0.27-2.92)	0.846
(10) HI Antibody titer after the vaccination A/H1N1	\geq 40-fold	15	/	259	1		1		
	\leq 20-fold	20	/	125	2.76	0.002	3.12	(1.46-6.69)	0.003**

*1: Number of analysis subjects 384

*p<0.05

**p<0.01

接種群ビケン製：GMFR 2.0, SCR 17.4%, サノフィ製：GMFR 1.8, SCR 12.4%) が、中和抗体価は、A/H1N1 型、A/H3N2 型に比較するとやや低いもの、ともに良好な上昇傾向 (0.25mL 接種群ビケン製：GMFR 14.4, サノフィ製：GMFR 11.4, 0.50mL 接種群ビケン製：GMFR 4.3, サノフィ製：GMFR 4.3) を示した (Table 4, 5)。なお、HI 抗体価と中和抗体価は良好な相関 (Spearman の順序相関係数：0.711~0.915) を示した (Table 4)。

次に、2 回接種後に HI 抗体価が 40 倍以上に上昇したと関連する要因について多重ロジスティックモデルにより解析した。A/H1N1 型では、抗体上昇にプラスに影響する要因として有意となったのは「サノフィ製ワクチンを接種したこと (オッズ比 1.72, p=0.019)」、「前シーズン A 型インフルエンザ発症 (オッズ比 2.93, p=0.044)」、「接種量 0.50mL (オッズ比 2.12, p=0.007)」であり、抗体上昇にマイナスに影響する要因として有意となったのは「過去 3 年間にワクチン接種歴があること (オッズ比 0.25, p=0.000)」、「アレルギーがあること (オッズ比 0.44, p=0.016)」であった (Table 6)。A/H3N2 型では、抗体上昇にプラスに影響する因子として「サノフィ製ワクチンを接種すること (オッズ比 10.07, p=0.000)」のみで有意と

なった (Table 7)。B 型では、抗体上昇にプラスに影響する要因として「前シーズン B 型インフルエンザ発症 (オッズ比 3.75, p=0.006)」のみで有意となった (Table 8)。

さらに、多重ロジスティックモデルによる分析の結果、発症リスクを下げる要因として「2 回接種後の A/H1N1 型に対する HI 抗体価が 40 倍以上」が有意となったことから、2007 年第 50 週以前に 2 回のワクチン接種が完了している 500 人について、A/H1N1 型に対する 2 回接種後の HI 抗体価レベル別、発症時の最高発熱レベル別発熱者数、発熱率をまとめた (Table 9)。「2 回接種後の A/H1N1 型に対する HI 抗体価が 40 倍以上」を指標に 38.5°C 以上の発熱に対する相対危険 (RR) を算出したところ、40 倍以上群に対する 20 倍以下群の RR は 2.9 (p=0.0010) と有意に高く、「2 回接種後の A/H1N1 型に対する HI 抗体価が 80 倍以上」を指標とすると、その傾向はより強くなった (RR=3.5, p=0.0007)。

3) ワクチン接種後の副反応発現状況

1 回目接種後および 2 回目接種後の副反応について、ワクチン種別、接種量別の 37.5°C 以上の発熱、発疹、発赤、腫脹、硬結、疼痛の発現数および発現率 (%) を取りまとめたところ、重篤な副反応は 1 回目、2 回

Table 4 Change of geometric mean in the antibody titer

Dose	Method	Vaccine	A/H1N1 mean antibody titer						A/H3N2 mean antibody titer						B mean antibody titer					
			Sub- jects*1	Before vacci- nation	R*2	After the second vaccination	R	GMFR*3	Sub- jects	Before vacci- nation	R	After the second vaccination	R	GMFR	Sub- jects	Before vacci- nation	R	After the second vaccination	R	GMFR
0.25mL (<3 years)	HI test	BIKEN	107	6.0	0.711	40.8	0.830	6.8	126	7.6	0.836	17.1	0.817	2.3	126	5.1	0.734	11.4	0.842	2.2
		Sanofi Pasteur	111	6.1	0.722	82.0	0.868	13.4	125	11.1	0.915	93.4	0.814	8.4	125	5.2	0.730	10.2	0.835	2.0
	NT test	BIKEN	106	7.3	0.711	221.9	0.830	30.4	125	40.9	0.836	948.8	0.817	23.2	125	7.5	0.734	107.9	0.842	14.4
		Sanofi Pasteur	111	8.4	0.722	480.2	0.868	57.2	125	63.4	0.915	1,014.1	0.814	16.0	125	8.1	0.730	92.4	0.835	11.4
0.50mL (≥3 years)	HI test	BIKEN	140	11.4		79.6		7.0	155	19.4		36.4		1.9	155	7.7		15.4		2.0
		Sanofi Pasteur	135	13.3		68.2		5.1	144	75.5		177.9		2.4	144	8.0		14.6		1.8
	NT test	BIKEN	138	26.5		387.3		14.6	153	1,388.8		3,762.5		2.7	153	44.4		190.9		4.3
		Sanofi Pasteur	136	46.6		511.4		11.0	144	2,609.8		4,926.6		1.9	144	45.1		194.0		4.3
0.25mL (2 years)	HI test	BIKEN	45	6.7		43.9		6.6	48	8.3		22.8		2.7	48	5.1		14.6		2.9
		Sanofi Pasteur	44	6.9		55.7		8.1	49	18.4		85.9		4.7	49	5.4		11.4		2.1
	NT test	BIKEN	45	10.8		235.2		21.8	48	127.0		1,890.3		14.9	48	10.9		164.7		15.1
		Sanofi Pasteur	44	12.1		357.3		29.5	49	224.7		1,582.6		7.0	49	12.0		125.8		10.5
0.50mL (3 years)	HI test	BIKEN	20	6.8		49.2		7.2	23	13.5		26.2		1.9	23	5.5		11.6		2.1
		Sanofi Pasteur	20	6.8		42.9		6.3	20	26.4		117.1		4.4	20	5.2		10.0		1.9
	NT test	BIKEN	20	13.2		251.1		19.0	23	584.7		2,638.3		4.5	23	13.9		122.0		8.8
		Sanofi Pasteur	20	11.5		278.6		24.2	20	485.0		3,151.7		6.5	20	10.0		121.3		12.1

*1: Analysis of A/H1N1 mean antibody titer was performed in the subjects who received the second vaccination before 50th week in 2007 (non-epidemic periods of A/H1N1 subtype virus)

*2: Spearman rank correlation coefficient between HI antibody titer and NT antibody titer (0.25mL + 0.50mL)

*3: Geometric mean fold rise

Table 5 Seroconversion rate of the HI antibody titer

Dose	Vaccine	A/H1N1 HI antibody titer after the second vaccination					A/H3N2 HI antibody titer after the second vaccination					B HI antibody titer after the second vaccination				
		Sub- jects* ¹	NSC* ²	SCR (%)* ³	RR* ⁴	p value	Sub- jects	NSC	SCR (%)	RR	p value	Sub- jects	NSC	SCR (%)	RR	p value
0.25mL (<3 years)	BIKEN	107	65	(60.7)	1		126	29	(23.0)	1		126	21	(16.7)	1	
	Sanofi Pasteur	111	85	(76.6)	1.26	0.012	119	88	(73.9)	3.21	0.000	125	13	(10.4)	0.62	0.147
0.50mL (≥3 years)	BIKEN	137	94	(68.6)	1		155	26	(16.8)	1		155	27	(17.4)	1	
	Sanofi Pasteur	133	81	(60.9)	0.89	0.185	128	40	(31.3)	1.86	0.004	145	18	(12.4)	0.71	0.225
0.25mL (2 years)	BIKEN	45	26	(57.8)	1		48	14	(29.2)	1		48	12	(25.0)	1	
	Sanofi Pasteur	44	27	(61.4)	1.06	0.730	46	26	(56.5)	1.94	0.007	49	6	(12.2)	0.49	0.106
0.50mL (3 years)	BIKEN	20	13	(65.0)	1		23	6	(26.1)	1		23	5	(21.7)	1	
	Sanofi Pasteur	20	13	(65.0)	1.00	1.000	17	11	(64.7)	2.48	0.015	20	3	(15.0)	0.69	0.571

*¹: Analysis of A/H1N1 mean HI antibody titer was performed in the subjects who received the second vaccination before 50th week in 2007 (non-epidemic periods of A/H1N1 subtype virus)

*²: Number of seroconversions or significant increase (Standards by The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products)

*³: Seroconversion rate

*⁴: Relative risk of "Sanofi Pasteur SCR" was set to 1 if the "BIKEN SCR"

Table 6 Factor analysis for acquisition of an A/H1N1 HI antibody titer of 40-fold or more after the second vaccination by the univariate analysis (χ^2 test) and the multivariate (multiple logistic model) analysis

Qualitative explanatory variable	Category	Number of occurrence	/	Number of subjects* ¹	χ^2 test		Multiple logistic model		
					RR* ²	p value	OR* ³	(95% CI)	p value
(1) Vaccine	BIKEN	122	/	195	1		1		
	Sanofi Pasteur	138	/	190	1.16	0.045	1.72	(1.09-2.70)	0.019*
(2) Sex	Male	140	/	212	1		1		
	Female	120	/	173	1.05	0.559	1.23	(0.78-1.93)	0.375
(3) Vaccination record for the past 3 years	-	107	/	134	1		1		
	+	153	/	251	0.76	0.000	0.25	(0.14-0.45)	0.000***
(4) Last winter type A patients	-	238	/	358	1		1		
	+	22	/	27	1.23	0.164	2.93	(1.03-8.34)	0.044*
(5) Last winter type B patients	-	248	/	368	1		1		
	+	12	/	17	1.05	0.992	0.87	(0.28-2.65)	0.801
(6) Vaccinated dose (age)	0.25mL (<3 years)	138	/	203	1		1		
	0.50mL (≥3 years)	122	/	182	0.99	0.929	2.12	(1.23-3.67)	0.007**
(7) Asthma or atopic dermatitis	-	238	/	341	1		1		
	+	22	/	44	0.72	0.014	0.44	(0.23-0.86)	0.016*

*¹: Number of analysis subjects 385

目ともに認められなかった (Table 10, 11). 37.5°C以上の発熱は、概して0.50mL接種者 (3歳以上) に比べ、0.25mL接種者 (3歳未満) で発現率が高かったが、0.25mL接種者についてワクチン種別にみると、ビケン製の1回目での発現が少なく、2回目での発現率はビケン製、サノフィ製でほとんど差がみられなかった。局所反応は、発疹を除き、0.25mL接種者に比べ、0.50mL接種者で発現率が高く、1回目と2回目ではほぼ同じ傾向がみられた。

考 察

本調査は、6カ月~13歳未満の小児を対象に、わが国のインフルエンザHAワクチンをWHO推奨用量

に増量して使用した場合の有効性、安全性を検討することにより、わが国の接種規定を見直す基礎資料を得ることを目的として実施した。

接種後のHI抗体価の幾何平均値をもとに有効性をみると、A/H1N1型については、ビケン製、サノフィ製ともに良好な上昇傾向が認められた。A/H3N2型については、サノフィ製がビケン製を上回る傾向がみられたが、この一因として、ビケン製接種群のHI抗体測定に使用したHA抗原 (A/Hiroshima/52/2005株) のインヒビター感受性に変異が生じている可能性が指摘されており¹⁰⁾、本研究に用いたRDE処理によるインヒビターの除去が不十分となり、低値となった

Table 7 Factor analysis for acquisition of an A/H3N2 HI antibody titer of 40-fold or more after the second vaccination by the univariate analysis (χ^2 test) and the multivariate (multiple logistic model) analysis

Qualitative explanatory variable	Category	Number of occurrence	/	Number of subjects* ¹	χ^2 test		Multiple logistic model		
					RR* ²	p value	OR* ³	(95% CI)	p value
(1) Vaccine	BIKEN	34	/	168	1		1		
	Sanofi Pasteur	85	/	119	3.53	0.000	10.07	(5.69-17.82)	0.000***
(2) Sex	Male	57	/	158	1		1		
	Female	62	/	129	1.33	0.054	1.72	(0.98-3.04)	0.061
(3) Vaccination record for the past 3 years	-	67	/	142	1		1		
	+	52	/	145	0.76	0.068	0.78	(0.42-1.46)	0.434
(4) Last winter type A patients	-	116	/	280	1		1		
	+	3	/	7	1.03	1.000	2.29	(0.41-12.72)	0.345
(5) Last winter type B patients	-	116	/	281	1		1		
	+	3	/	6	1.21	0.992	2.37	(0.36-15.74)	0.372
(6) Vaccinated dose (age)	0.25mL (<3 years)	96	/	203	1		1		
	0.50mL (\geq 3 years)	23	/	84	0.58	0.003	0.69	(0.33-1.43)	0.313
(7) Asthma or atopic dermatitis	-	108	/	252	1		1		
	+	11	/	35	0.73	0.270	0.65	(0.26-1.62)	0.360

*¹: Number of analysis subjects 287Table 8 Factor analysis for acquisition of a B HI antibody titer of 40-fold or more after the second vaccination by the univariate analysis (χ^2 test) and the multivariate (multiple logistic model) analysis

Qualitative explanatory variable	Category	Number of occurrence	/	Number of subjects* ¹	χ^2 test		Multiple logistic model		
					RR* ²	p value	OR* ³	(95% CI)	p value
(1) Vaccine	BIKEN	42	/	246	1		1		
	Sanofi Pasteur	29	/	236	0.72	0.176	0.65	(0.39-1.10)	0.108
(2) Sex	Male	41	/	268	1		1		
	Female	30	/	214	0.92	0.791	0.89	(0.53-1.50)	0.673
(3) Vaccination record for the past 3 years	-	25	/	169	1		1		
	+	46	/	313	0.99	1.000	0.88	(0.46-1.68)	0.699
(4) Last winter type A patients	-	65	/	445	1		1		
	+	6	/	37	1.11	0.981	1.02	(0.40-2.63)	0.963
(5) Last winter type B patients	-	63	/	460	1		1		
	+	8	/	22	2.66	0.009	3.75	(1.47-9.56)	0.006**
(6) Vaccinated dose (age)	0.25mL (<3 years)	33	/	241	1		1		
	0.50mL (\geq 3 years)	38	/	241	1.15	0.607	1.12	(0.59-2.12)	0.721
(7) Asthma or atopic dermatitis	-	61	/	419	1		1		
	+	10	/	63	1.09	0.933	1.02	(0.48-2.16)	0.955

*¹: Number of analysis subjects 482

可能性が考えられる。このことは、中和抗体価ではビケン製、サノフィ製ともに良好な上昇傾向を示したことから窺えた。B型については両接種群でビケン製、サノフィ製ともに顕著なHI抗体価の上昇傾向は認められなかったが、前シーズンの主流株がワクチン株と同じVictoria系統であり、多重ロジスティックモデルによる解析から前シーズンに罹患歴のある児でのブースター効果を認め、ワクチン接種の有効性が示された。また、2007/08シーズンのインフルエンザ発症リスクを高める要因として、多重ロジスティックモデル

による解析から2回目接種後のA/H1N1型に対するHI抗体価が20倍以下であることが有意となった。併せて、2回接種後のHI抗体価が40倍以上上昇群に対する同20倍以下群の発熱に関する相対危険が有意に高く、抗体価の高い群で発熱の程度が抑制される傾向がみられた。このことは、ワクチンメーカーの違いにかかわらず、今までの文献と同様に、HI抗体価40倍以上の保有が発症予防効果を示すことを支持する結果であった。一方で、40倍以上のHI抗体価上昇が認められたにもかかわらず、38.5℃以上の発熱を呈した

Table 9 Highest fever at the time of influenza contraction according to the A/H1N1 HI antibody titer after the second vaccination

Highest fever at the time of influenza contraction	A/H1N1 HI antibody titer after the second vaccination									Total
	≥1,280	640	320	160	80	40	20	10	<10	
Number of subjects in whom no fever developed	17	22	49	80	90	95	55	40	12	460
37.0 ~ 37.9°C					1					1
38.0 ~ 38.4°C							2	1		3
38.5 ~ 38.9°C			1	4		4	3		2	14
39.0 ~ 39.4°C			1		2	4	1	2	3	13
39.5 ~ 39.9°C					1	1	1	4		7
≥40°C							1		1	2
Number of patients 39.0°C or more (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	5 (4.8)	3 (4.8)	6 (12.8)	4 (22.2)	22 (4.4)
Number of patients 38.5°C or more (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	4 (4.8)	3 (3.2)	9 (8.7)	6 (9.5)	6 (12.8)	6 (33.3)	36 (7.2)
Number of patients 37.0°C or more (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	4 (4.8)	4 (4.3)	9 (8.7)	8 (12.7)	7 (14.9)	6 (33.3)	40 (8.0)
Total	17	22	51	84	94	104	63	47	18	500

1: The square indicates those patients who ran a fever of 38.5°C or more despite having an A/H1N1 antibody titer of 40-fold or greater.

Analysis of A/H1N1 was performed in the subjects who received the second vaccination before the 50th week in 2007.

2: The relative risk was 2.9 with a p value of 0.0010 with the Yates corrected chi-square analysis, representing a significant probability of generation of a fever of 38.5°C or more in those subjects whose A/H1N1 HI antibody titer was less than 40-fold.

3: The relative risk was 3.5 with a p value of 0.0007 with the Yates corrected chi-square analysis, representing a significant probability of generation of a fever of 38.5°C or more in those subjects whose A/H1N1 HI antibody titer was less than 80-fold.

Table 10 Adverse reactions after the first vaccination

Dose	Vaccine	Adverse reactions (Number of generation/Number of answers) (%)					
		Fever ≥37.5°C	Rash	Redness	Swelling	Induration	Pain
0.25mL (<3 years)	BIKEN (%)	1/126 (0.8)	8/127 (6.3)	11/127 (8.7)	3/127 (2.4)	12/127 (9.4)	1/127 (0.8)
	Sanofi Pasteur (%)	6/125 (4.8)	1/125 (0.8)	6/125 (4.8)	5/125 (4.0)	7/125 (5.6)	3/124 (2.4)
	Subtotal (%)	7/251 (2.8)	9/252 (3.6)	17/252 (6.7)	8/252 (3.2)	19/252 (7.5)	4/251 (1.6)
0.50mL (≥3 years)	BIKEN (%)	3/157 (1.9)	2/158 (1.3)	21/158 (13.3)	23/158 (14.6)	21/158 (13.3)	29/158 (18.4)
	Sanofi Pasteur (%)	5/147 (3.4)	0/149 (0.0)	23/149 (15.4)	36/149 (24.2)	22/149 (14.8)	41/149 (27.5)
	Subtotal (%)	8/304 (2.6)	2/307 (0.7)	44/307 (14.3)	59/307 (19.2)	43/307 (14.0)	70/307 (22.8)
Total (%)	15/555 (2.7)	11/559 (2.0)	61/559 (10.9)	67/559 (12.0)	62/559 (11.1)	74/558 (13.3)	

No answer and unknown answers are excluded

者がみられたことにも留意する必要がある⁸⁾。なお、当該シーズンが A/H1N1 型の単独流行であったことから、A/H1N1 型に対する発症リスクに関する臨床効果は確認したが、A/H3N2 型、B 型に対する効果は検証できていないことを付記する。

副反応については、発熱の発現率はビケン製がサノフィ製よりやや低く、腫脹、硬結、疼痛はビケン製、サノフィ製とも 0.50mL 接種群でやや高めであった

が、いずれも重篤なものではなく、同程度の安全性が認められた。

また、接種量について、著者らが過去 6 シーズン (1999/2000~2004/05) に従来の用法・用量により実施した調査で、0 歳児に対する接種量 0.1mL が十分でない可能性を指摘してきた^{11)~14)}。伊藤らは WHO 推奨用量による (H1N1) 2009pdm ワクチンの免疫原性について既承認用量接種群と比較した同一試験内におけ

Table 11 Adverse reactions after the second vaccination

Dose	Vaccine	Adverse reactions (Number of generation/Number of answers) (%)					
		Fever 37.5°C or more	Rash	Redness	Swelling	Induration	Pain
0.25mL (<3 years)	BIKEN (%)	8/128 (6.3)	5/128 (3.9)	9/128 (7.0)	5/128 (3.9)	5/127 (3.9)	1/128 (0.8)
	Sanofi Pasteur (%)	8/125 (6.4)	2/124 (1.6)	7/125 (5.6)	5/125 (4.0)	4/125 (3.2)	6/125 (4.8)
	Subtotal (%)	16/253 (6.3)	7/252 (2.8)	16/253 (6.3)	10/253 (4.0)	9/252 (3.6)	7/253 (2.8)
0.50mL (≥3 years)	BIKEN (%)	4/155 (2.6)	2/156 (1.3)	17/156 (10.9)	21/156 (13.5)	22/154 (14.3)	37/156 (23.7)
	Sanofi Pasteur (%)	2/145 (1.4)	1/146 (0.7)	18/145 (12.4)	26/146 (17.8)	24/146 (16.4)	34/144 (23.6)
	Subtotal (%)	6/300 (2.0)	3/302 (1.0)	35/301 (11.6)	47/302 (15.6)	46/300 (15.3)	71/300 (23.7)
Total (%)	22/553 (4.0)	10/554 (1.8)	51/554 (9.2)	57/555 (10.3)	55/552 (10.0)	78/553 (14.1)	

No answer and unknown answers are excluded

る医師主導治験を実施し、3歳以上13歳未満の年齢区分では既承認用量接種群における抗体産生が低かったことを報告している¹⁵⁾。田村らはわが国の従来の規定により1歳未満の乳児と1歳児にワクチンを接種しHI抗体価変動を比較し、40倍以上の抗体価獲得の割合はいずれの型も乳児では有意に低値で、4倍以上の抗体価上昇の割合、平均抗体価ともにA香港型では有意差を認めなかったが、Aソ連型およびB型においては乳児では有意に低値であったことから、乳児と1歳児での抗体反応の差は年齢差ではなくワクチン接種量の差を反映したものと、乳児に対する接種量増量の必要性を指摘している²⁾。本研究では、WHO推奨用量のみにより3歳未満を0.25mL接種群、3歳以上を0.5mL接種群として比較分析しており、従来法との直接比較及び年齢の影響は確認できていない。しかしながら、少なくともビケン製とサノフィ製とでWHO推奨用量接種による免疫原性、安全性に差がないことから、わが国のインフルエンザHAワクチンの効果が低いとされる原因の一つに接種量に関係していることが示唆された。

以上のことから、わが国における小児に対するインフルエンザHAワクチンの効果を高めるために接種量を増量することは妥当であると考えられた。

謝辞：本稿は、平成18～20年度に実施された厚生労働科学研究費補助金 創薬基盤推進研究事業：政策創薬総合研究事業「新型インフルエンザ用ワクチンの有効性・安全性確保に関する研究」の分担研究（分担研究者：国立病院機構三重病院名誉院長 神谷齊）の成果を基に作成を進めたものであり、本来であれば神谷先生を筆頭著者として投稿すべきものですが、2011年2月末に急逝されたことから、それが叶わなくなり

ました。ご冥福をお祈り申し上げます。

また、本調査にご協力いただきました、うめもところどもクリニック 梅本正和先生、安田小児科内科 安田尚樹先生、はね小児科 羽根靖之先生に深謝します。

利益相反自己申告：著者前田一洋は（財）阪大微生物病研究会の職員、奥野良信は同理事である。その他は、利益相反として申告すべきものなし。

文 献

- 1) Fiore AE, Shay DK, Haber P, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, *et al.*: Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007; 56: 1—54.
- 2) 田村大輔, 三浦琢磨, 上原里程, 菅谷憲夫: 0歳児及び1歳児におけるインフルエンザワクチン接種後の血清抗体価の推移と接種量に関する検討. *感染症誌* 2005; 79: 427—32.
- 3) Okuno Y, Tanaka K, Baba K, Maeda A, Kunita N, Ueda S: Rapid focus reduction neutralization test of influenza A and B viruses in microtiter system. *J. Clin. Microbiol.* 1990; 28: 1308—13.
- 4) 廣田良夫: インフルエンザワクチンの有効性と疫学的考察. *インフルエンザ* 2000; 1: 35—40.
- 5) 池松秀之: インフルエンザワクチンの接種回数. *インフルエンザ* 2001; 2: 237—43.
- 6) 清水一史: インフルエンザワクチン. *臨床と微生物* 1997; 24: 137—41.
- 7) Gross PA, Quinnan GV, Rodstein M, LaMontagne JR, Kaslow RA, Saah AJ, *et al.*: Association of influenza immunization with reduction in mortality in an elderly population. A prospective study. *Arch Intern Med.* 1988; 148: 562—5.
- 8) Plotkin SA: Correlates Vaccine-Induced Immunity. *VACCINES · CID* 2008; 47: 401—9.
- 9) The European Agency for the Evaluation of

- Medicinal Products : Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on harmonization of requirements for influenza vaccines 1997 ; CPMP/BMW/214/96 : 1—18.
- 10) 前田章子, 森川佐依子, 加瀬哲男, 入江 伸, 廣田良夫 : インフルエンザウイルス抗体価測定に関する問題点—2006/07 シーズンワクチン株 A/広島/52/2005 (H4N2) の非特異的凝集抑制物質 (nonspecific inhibitor) 感受性に関する検討—. 感染症誌 2012 ; 86 : 400—4.
 - 11) 大熊和行, 松村義晴, 矢野拓弥, 杉山 明, 中山 治, 中野貴司, 他 : 2001/2002 年の三重県における乳幼児に対するインフルエンザ HA ワクチンの有効性と安全性. 小児感染免疫 2004 ; 16 (1) : 11—20.
 - 12) 大熊和行, 松村義晴, 矢野拓弥, 杉山 明, 中山 治, 中野貴司, 他 : 2002/2003 年の三重県における乳幼児に対するインフルエンザ HA ワクチンの有効性と安全性. 小児感染免疫 2005 ; 1 : 3—16.
 - 13) 大熊和行, 松村義晴, 矢野拓弥, 杉山 明, 中山 治, 中野貴司, 他 : 1999/2000~2002/2003 年の三重県における幼児に対するインフルエンザ HA ワクチンによる HI 抗体産生と副反応. 小児感染免疫 2006 ; 18 : 239—54.
 - 14) 神谷 齊, 中野貴司, 庵原俊昭, 高橋裕明, 矢野拓弥, 大熊和行, 他 : 小児におけるインフルエンザワクチンの接種量と効果に関する研究 (その 2). 第 13 回日本ワクチン学会学術集会抄録集. 2009 ; p. 1A-A-8.
 - 15) 伊藤澄信, 堀部敬三, 岩田 敏 : BK-FUL の免疫原性に関する小児臨床試験. 国立病院機構医師主導治験総括報告書. 2010 ; p. 1—202.

A Study on the HA Amount of HA Influenza Vaccination on Efficacy and Safety in Infants

Hiroaki TAKAHASHI¹⁾, Takuya YANO¹⁾, Miwa FUKUTA¹⁾, Akinori YAMAUCHI¹⁾, Kazuyuki OKUMA¹⁾,
Toshiaki IHARA²⁾, Takashi NAKANO²⁾, Tadashi MATSUDA³⁾, Sadayoshi TORIGOE⁴⁾, Ritsue NII⁵⁾,
Machiko ISAJI⁵⁾, Masahiro WATANABE⁶⁾, Hitoshi OCHIAI⁷⁾, Hiroyuki SAKATOKU⁸⁾,
Takashi KATO⁹⁾, Kazuhiro MAEDA¹⁰⁾, Yoshinobu OKUNO¹⁰⁾ & Hitoshi KAMIYA²⁾

¹⁾Mie Prefecture Health and Environment Research Institute,

²⁾National Hospital Organization Mie National Hospital,

³⁾Matsuda Pediatrics Clinic,

⁴⁾Aquair Medical Station,

⁵⁾Shiroko Clinic,

⁶⁾Suzuka Pediatrics Clinic,

⁷⁾Ochiai Pediatrics Clinic,

⁸⁾Sakatoku Pediatrics Clinic,

⁹⁾Kato Pediatrics Clinic,

¹⁰⁾The Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University

We examined the efficacy and safety of inactivated influenza vaccine when the amount of HA influenza vaccination in children was increased to the dose recommended by the WHO. The purpose of this study was to obtain basic evidence to review the vaccination dose in Japanese children. HA influenza vaccine produced by the Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University (Biken) licenced in Japan was administered through vaccination at the international dose, and split HA influenza vaccine produced by Sanofi Pasteur corp. (Sanofi) was used as control. Children from 6 months to less than 13 years of age were registered, and vaccinated with doses of 0.25mL or 0.5mL. Clinical symptoms during the influenza season were monitored to investigate vaccine efficacy, and information on adverse reactions was collected to evaluate safety profile. Paired serum HI and NT antibody titers were measured at pre first dose and post second dose of vaccination.

Both HI and NT antibody titers for H1N1 subtype were satisfactory elevated after administration of both vaccines. Elevation of the NT antibody titer for the H3N2 subtype was observed for both vaccines, but the H3N2 HI antibody titer for the Biken vaccine was not so high. For the subtype B virus, the NT titer had a better response than the HI titer for both vaccines. As only the H1N1 virus was prevalent in the area during the study period, we performed factor analysis concerning influenza contraction only for the H1N1 antibody titer. An HI titer of 1 : 40 or more at post-vaccination was a significant factor to lower the risk of influenza contraction. The relative risk for fever among children with an HI titer of 1 : 20 or less was significantly higher than those with an HI titer of 1 : 40 or more. Children with a higher HI titer had better prevention against fever, so that both vaccines were considered to be effective.

As for the appearance of adverse reactions, both vaccines were considered to be safe. From the above-mentioned results, vaccination with the Japanese Biken vaccine at an international dose was thought to be an effective and safe procedure.