

米国におけるブタ (swine) インフルエンザ集団発生 (1976年) から全国予防接種キャンペーン開始までの経緯

タケチ マリア *1 コバヤシ マサユキ コンドウ キョウコ オオフジ
武知 茉莉亜 *1 小林 真之 *2 近藤 亨子 *3 大藤 さとこ *4
フクシマ ワカバ マエダ アキコ ヒロタ ヨシオ
福島 若葉 *5 前田 章子 *6 廣田 良夫 *7

目的 1976年2月にFort Dix 米陸軍基地で認められたブタ (swine) インフルエンザの集団発生から、同年10月の全国インフルエンザ予防接種キャンペーン (National Influenza Immunization Program: NIIP) 開始までの一連の流れを要約し、新型インフルエンザ対策の参考に資する。

方法 Fort Dix における swine インフルエンザの集団発生、NIIP 決定までの経緯、およびワクチンの field trial に関する文献から得た情報を時系列に記す。

結果 Fort Dix の swine インフルエンザ集団発生以後、米国の内外で新たな集団事例が確認されなかったにもかかわらず、swine インフルエンザの流行が起こるという前提のもと、NIIP の実施が決定された。計画当初では、接種対象の優先順位は決められておらず、全国民に対して1回の予防接種が妥当であるという予測のもと、2億人分のワクチンを製造することが決定された。また、採択されたNIIPの計画案では、swine インフルエンザ流行が再来しない、という場合については想定されていなかった。NIIP で使用する予定のワクチンに関して field trial が行われ、様々な年齢層を対象に、2社の split ワクチンおよび他2社の whole ワクチンが抗原量別に評価された。その結果を踏まえ、免疫原性と安全性が確認されたワクチンにつき、用量・接種回数を規定したうえで接種が勧告された。しかし、NIIP 開始までにすべての field trial は完了せず、開始前の接種勧告発表に至らなかった年齢層もみられた。また、全国民に予防接種を行うことを予定していたにもかかわらず、ワクチンの必要供給量は確保できていなかった。ワクチン接種開始後、接種者におけるギラン・バレー症候群の発生が報告され、NIIP は中止となった。

結論 1976年の swine インフルエンザ事例から、流行の可能性はもとよりワクチン製造といった人為的なことを含め、あらゆる点において予測は覆されうるという前提に立って対策を検討する必要性が示唆された。予防接種キャンペーンを計画する際は、そのような前提を考慮したうえで、計画の社会的意義を国民に周知させることが重要と考えられる。

キーワード swine インフルエンザ、予防接種計画、ワクチン製造

I 緒 言

いるが、1976年米国において、この swine インフルエンザが一大関心事となった歴史がある。

今般、swine インフルエンザが注目を集めて

1976年2月、米国ニュージャージー州Fort

*1 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学大学院生 *2 同大学院生

*3 大阪市立大学大学院医学研究科技術職員 *4 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学助教 *5 同講師

*6 同研究員 *7 同教授

Dix 陸軍基地の兵士間でインフルエンザの集団発生が認められ、swine インフルエンザが一因であることが確認された。1918年に猛威をふるった swine インフルエンザ大流行の記憶から、当時の大統領 Gerald Ford が全国インフルエンザ予防接種キャンペーン (National Influenza Immunization Program: NIIP) の実施を発表した。米国疾病管理センター (Center for Disease Control: CDC) が行った国内サーベイランスによると、Fort Dix での集団事例発生後に確認された swine インフルエンザは、中西部における散发例のみであり、NIIP に関して実施の必要性を問う声が挙がっていた¹⁾。しかし、最終的に NIIP は同年10月に開始された。その後、接種者の間でギラン・バレー症候群 (Guillain-Barre Syndrome: GBS) の発生が相次いで報告され、同年12月16日に NIIP の中止に至った。この時の政治責任が、Ford を同年の大統領選で落選に導いたとも言われている。本稿では、Fort Dix での swine インフルエンザ集団発生から NIIP 開始に至るまでの経緯を要約し、新型インフルエンザ対策の参考に資する。

II 方 法

Fort Dix における swine インフルエンザ集団発生、NIIP の決定経緯、およびワクチンの field trial に関する文献から得た情報を時系列に記す。なお、ワクチンメーカーの社名は、本稿では A, B, C, D 社と記している。

なお、1976年の NIIP 事例後、米国保健教育福祉庁 (Department of Health Education and Welfare: DHEW. 現・社会福祉庁) がハーバード大学ケネディ行政大学院に一連の流れを報告するよう依頼しており、その内容は1978年に“Swine Flu Affair: Decision-Making on a Slippery Disease”と題して出版された。日本語版として、独立行政法人国立病院機構仙台医療センター臨床研究部病因研究室長・ウイルスセンター長の西村秀一氏が、政策決定までの過程を詳細に紹介しているのでそちらも

参照されたい (インフルエンザ2009; 10: 152-160)。また、field trial の全試験結果の詳細については、Journal of Infectious Diseases 1977; 136: s425~s741をご参照願う。

III 結 果

(1) ニュージャージー州 Fort Dix 陸軍基地における swine インフルエンザ集団発生

1976年1月29日から30日にかけて、Fort Dix 米陸軍基地にてインフルエンザ様疾患を発症した兵士から採取した19検体が、ニュージャージー州保健局に送付された。そのうち7検体の分離株は当時の流行株 A/Victoria/75 (H3N2) と同定されたが、4検体の分離株については抗原を同定するに至らなかった。これら分離株は、2月3日と6日にニュージャージー州保健局から米国疾病管理センター (Center for Disease Control: CDC) に送付され、CDC でも同定作業が進められた。5日には、死亡した兵士から採取した検体も CDC へ送付されたが、9日までに分離株の同定には至らなかった²⁾。CDC に送付された分離株のうち、抗原を同定できないものが死亡例を含め5例となったが、13日にはそのすべてが swine インフルエンザウイルスと同定され、後に A/New Jersey/76 (A/NJ) と命名された³⁾。

この swine インフルエンザ分離株が1918年に大流行を起こした株と抗原的に類似していることが判り、翌日14日、CDC 本部にて、軍、米国国立衛生研究所 (National Institute of Health: NIH)、米国食品薬品庁 (Food and Drug Administration: FDA)、およびニュージャージー州保健局間での代表者会議が開催された。会議では、swine インフルエンザワクチン開発の必要性が提起され、Fort Dix 内外の疫学調査、および兵士の血清学的検査を実施することが決定された⁴⁾。この血清学的検査の結果、少なくとも約230人が swine インフルエンザに感染していたと推定された⁵⁾。一方、14~16日と22~24日に Fort Dix 内で疫学調査が実施されたが、新たに A/NJ は分離されなかつ

た⁶⁾。

2月20日、上記の会議メンバーに、州・地域の保健当局、大学、およびワクチンメーカーが加わり、FDAの生物製剤局(Bureau of Biologics: BoB)にてワークショップが開催された。このワークショップで、国内のインフルエンザ動向調査の結果が検討され、このシーズンに発生した国内のインフルエンザ流行はすべてVictoria株(H3N2)によるものであることが確認された⁷⁾。また、この会議でFort Dix分離株がワクチンメーカーに提供された⁸⁾。

(2) 全国インフルエンザ予防接種キャンペーン実施の決定

1) ACIP 緊急会議

1976年3月10日、CDC局長David Sencerの発議により、公衆衛生局予防接種諮問委員会(Advisory Committee on Immunization Practices: ACIP)の緊急会議が開催された。ACIPは同年1月に、1976/77シーズンに向けた勧告として、65歳以上の高齢者、および慢性疾患を有する者に対してVictoria株ワクチンを接種することを発表しており、ワクチンメーカーは当該ワクチンを2000万人分製造済みであった⁹⁾。このACIPの緊急会議では、以下が議論された。①50歳未満はswineインフルエンザに対する免疫を有しないこと、②現在の主流行株はA/Victoria(H3N2)であること、③A/NJが早期に確認できたため当該抗原を含有するワクチンの製造が可能であること、④インフルエンザワクチンの安全性と有効性は過去のデータから確立されていること、⑤軍製造のワクチンは長年にわたりH1N1インフルエンザ株を含有しているが、有害事象は報告されていないこと⁴⁾。

上記に関して議論された結果、ACIPはswineインフルエンザの流行は1回で終結しないと予測し、swineインフルエンザに対する予防接種を推進するという方針を採択した。ただし、この時点で、ACIPのメンバーは1918年のような大流行が起こる可能性を高く見積もっておらず、当該方針は公衆衛生学的に予防を尊重

するという概念のもとで採択されたものであった⁹⁾。

2) CDC 局長による NIIP に関する提言書

ACIPの緊急会議後、CDC局長Sencerは、政府に提出する目的でNIIPを実施する必要性について述べた提言書を3月13日までに作成した。提言書の冒頭部分は、Fort Dix分離株A/NJによって1918年のような重大なインフルエンザ流行が起こりうることを強調するものとなっていた。また、NIIPは全国民を対象に実施し、その活動を連邦政府が後援する案をSencerが推奨する旨も記述されていた。このSencerによる推奨案では、NIIPで使用予定のワクチンに関してBoBがfield trialを行い、NIIP実施期間中における有害事象のモニタリングに関してCDCがサーベイランスを徹底することが、具体策として挙げられた⁹⁾。

3月15日に開催された、Sencer、DHEW、およびBoBとの会議では、swineインフルエンザ流行の可能性、およびウイルスの病原性について「不明」であることが確認されたが⁹⁾、Sencerによる強力な推奨もあり、この会議でNIIPの実施がかなり濃厚となった。

会議後、DHEW長官が行政管理予算局(Office of Management and Budget: OMB)局長に上記の会議内容を伝えたが、Sencerの提言書に関して独自で検討を行っていたOMBでは、swineインフルエンザ流行の再来およびウイルスの高病原性について懐疑的な声も挙がっていた。理由は以下の通りである。①Fort Dixでは軍基地という特殊環境下で集団発生が起こったこと、②そのような特殊状況下でも、swineインフルエンザへの感染者はわずかであったこと、③Fort Dix以外でのswineインフルエンザ発生事例がないこと⁷⁾。

3) 大統領による NIIP の実施発表

3月22日、Ford大統領によりNIIPに関する会議が開催され、swineインフルエンザ流行の可能性は未知であることが再確認された⁹⁾。しかし、24日に開催された外部専門家および関係者招聘委員会において、専門家らにより「A/NJ株による流行が絶対に起こらないという

科学的根拠はない」という結論が下されたため⁹⁾、この結論のもと NIIP の実施が決定された。同日の午後には、Ford 大統領によって、NIIP を実施すること、および米国の全国民が NIIP を通じて予防接種する必要があることが発表された。

(3) ワクチン field trial の実施と予防接種勧告

1) ワクチンの製造決定

Ford 大統領が NIIP の実施を発表した翌日の3月25日、BoB, CDC, および米国国立アレルギー感染症研究所 (National Institute of Allergy and Infectious diseases: NIAID) が、ワクチンの製造に関する以下の事項を決定した。①7月からの接種開始を目標に swine 株ワクチン (monovalent (単味) ワクチン) を2億人分製造し、高齢者を含むハイリスク者以外の者が1人1回接種すること、②目標量の swine 株ワクチンを製造するため、以降の Victoria 株ワクチン製造を中止すること。製造済みの Victoria 株ワクチンには swine 株を加えて bivalent (2価) ワクチンを3000万人分用意し、高齢者およびハイリスク者を対象に接種すること⁹⁾。また、この会議では外部の科学者が、ワクチンの field trial では2回接種についても検討を行うべき点について指摘したが、NIAID によってこの案は却下された⁹⁾。

2) Filed trial の開始と接種勧告の発表

ワクチンに関する field trial は、様々な年齢層について7,500人以上を対象に実施された。A/NJ 株を含有した monovalent ワクチン・bivalent ワクチンについて主に試験を行い、A 社と B 社の split ワクチン、および C 社と D 社の whole ワクチンに関して、抗原量別に検討された。このうち B 社で最初に製造されたワクチン数百万人分の使用抗原は、2月20日に提供された Fort Dix 株ではなく、1931年に分離された A/Swine/31抗原と類似していた。従って、当該ワクチンが使用された初期の field trial では、B 社ワクチンの接種者のみ、血清中の抗体応答は A/Swine/31を用いて評価された⁸⁾。また、初期に実施された field trial の結果からは、

全年齢層に対するワクチン1回接種の有効性を明らかにするに至らず、追加の field trial が新たに開始されたため、各年齢層に対する接種勧告の発表も段階的に行われた。Field trial 開始から各接種勧告の発表までの流れを表1に、field trial の概要および結果を表2に示す。

(4) 全国インフルエンザ予防接種キャンペーンの中止

NIIP 開始後、10月に接種者の死亡例が発生し、11月以降も GBS 発生の報告が多数にのぼった。1976年12月16日に NIIP の一時停止が発表されたが、以後再開されることはなかった。

IV 考 察

1976年の swine インフルエンザによる集団発生は、Fort Dix 陸軍基地という特殊な状況下における1事例のみであった。しかし、この事例から分離されたインフルエンザ株が1918年に大流行を起こした株と抗原的に類似していたため、当該 swine インフルエンザウイルスの病原性および流行の可能性は未知であったにもかかわらず、NIIP の実施が決定された。また、NIIP は swine インフルエンザの流行が起こるという前提のもと、計画されていた。1976年7月、British Medical Journal の Editorial により、「全国民2億人に予防接種すれば重篤な有害事象が数多く発生することは当然予想される。Swine インフルエンザ流行が起こらない場合は、社会利益とのバランスが危ぶまれる」¹⁵⁾という可能性が指摘されている。本稿執筆に当たって参照した NIIP 開始までの経緯に関する文献を見る限り、NIIP 実施期間中に有害事象のモニタリングを徹底することに関する取り決めや、過去の有害事象についてデータの検討は行われていた。しかし、採択された NIIP の計画案では、swine インフルエンザの流行が新たに発生しない、という場合については想定されていなかった。

また、NIIP の計画当初、全国民に対して1回接種が妥当であるという判断のもと、2億人

表1 Filed trial の開始から接種勧告発表までの流れ、および勧告対象と勧告内容

1976年 4月21日	初期の field trial が開始される。 初期に開始された field trial では、成人3,982人・小児1,204人を対象に、monovalent A/NJ 株ワクチンに関する試験、bivalent A/NJ・A/Victoria 株ワクチンに関する試験、bivalent A/NJ・A/Victoria 株ワクチンと monovalent B/Hong Kong 株ワクチンの組み合わせ試験等、それぞれ1回接種の有効性および副反応について検討された（初期に開始された field trial の結果は、表2の注4）参照）。
6月4日	Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) 上で、NIIP でのワクチン接種に関する勧告概要が、ACIP による「予備提言」として発表される。なお、この時点で初期に行われた field trial の結果分析は終了していない。 MMWR 25巻21号 ¹⁰⁾ 高齢者と慢性疾患を有するハイリスク者：Bivalent A/NJ・A/Victoria 株ワクチンを1回接種 ----- 上記以外の者：Monovalent A 型ワクチンを1回接種
6月21～ 22日	ACIP と BoB ウイルス・リケッチャワクチン諮問委員会の合同会議が開催され、初期に実施された field trial の分析結果が発表された。この会議で、24歳以上の者に対しては monovalent・split ワクチンとも1回接種で効果があるという結論に至った。しかし、24歳未満に対しては1回接種の効果が明らかでないことが示され、当該年齢層における2回接種の有効性を検討するために、追加の調査が開始されたことが報告された ⁸⁾ 。また、3～10歳児に対する1回接種の試験結果も検討されたが、whole ワクチンについては副反応の発現頻度が高かったこと、split ワクチンについては副反応の発現頻度は低いものの、当該年齢層に対する免疫原性が不良であることが確認された。従って、抗原量の少ない whole ワクチンや抗原量の多い split ワクチン、および2回接種の効果に関して、追加で実施された試験の結果検討を9月までに終える必要性が提言された ⁸⁾ 。なお、これらの追加 field trial は、最終的に24歳未満の健康な者およびハイリスク者約1,300人を対象として実施された ¹¹⁾ （追加 field trial の結果は、表2の注5）参照）。
7月23日	6月21～22日の会議での検討結果を踏まえ、MMWR 上に、ACIP による「補足提言」として、18歳以上の者に対する1回接種の勧告が発表される。なお、この勧告では、1950年代以降の有害事象に関して文献レビューを行った結果について、以下が記された。①ワクチン接種と関連ありとされた神経性障害は12例みられたが、そのほとんどが完全に回復したこと、②ワクチン接種と関連がありとされた死亡は3例のみで、うち2例は結果的にワクチン接種以外の原因が疑われたこと。また残りの1例は同時に他のウイルスに感染していたこと。 MMWR 25巻28号 ¹²⁾ 18歳以上のハイリスク者：・A/NJ とA/Victoria を200CCA ずつ含有した bivalent ワクチンを1回接種。ただし、トライアルから18～24歳の者に対する2回接種の効果が証明されれば、それを新たに勧告する。 ・Monovalent B 型インフルエンザワクチン（接種プログラム対象外）を1回接種。Bivalent A 型ワクチンと同時に接種した場合、副反応の重篤度がわずかに高まるかもしれない。インフルエンザワクチン接種により重篤な副反応を呈したことのある成人は、monovalent B 型ワクチンを接種する数日から1週間前に bivalent A 型ワクチンの接種を行うことが望ましい。 ----- 18歳以上の成人：A/NJ を200CCA 含有した monovalent ワクチンを1回接種。ただし、トライアルから18～24歳の者に対する2回接種の効果が証明されれば、それを新たに勧告する。 ----- 18歳未満の小児・青少年：Monovalent ワクチンを使用予定であるが勧告内容については未定である。
9月8日	追加で実施された field trial のデータから、3歳以上のハイリスク小児・青少年に対する予防接種勧告を発表することが可能と判断され ¹³⁾ 、米国小児科学会感染症委員会、BoB、CDC、NIAID、およびACIP 間の会議で、3～18歳のハイリスク者に対して split bivalent ワクチンの2回接種を勧告することが決定される ⁹⁾ 。
9月17日	MMWR 上で、上記の会議で決定された3～18歳のハイリスク者に対する接種勧告が発表される。 MMWR 25巻36号 ¹³⁾ 3～18歳のハイリスク小児・青少年：・Whole ワクチン接種は副反応の発現頻度を高めるため、A/NJ とA/Victoria を200CCA ずつ含有した split bivalent ワクチンを最低4週間の間隔をあけて2回接種 ・Monovalent B/Hong Kong 株ワクチン（接種プログラム対象外）を、現行の規定用量で接種
9月24日	18～24歳の者を対象とした2回接種の効果が、追加で実施された field trial の結果に基づいて評価され、これを国民に伝える必要性がCDC により提言される ⁹⁾ 。
10月1日	NIIP が開始される。
10月22日	追加で行われたすべての field trial の分析結果について、NIAID、BoB、CDC 主催による最終検討会が開催される ¹¹⁾ 。
11月19日	MMWR 上で、上記の検討会でまとめられた接種勧告が、ACIP による「第2回補足提言」として発表される。なお、NIIP では必要量のワクチンが供給できないため、3～18歳の健康な小児・青少年に対する勧告は控えられた。 MMWR 25巻45号 ¹⁴⁾ 月齢6カ月以上36カ月未満のハイリスク小児：0.25mL（A/NJ とA/Victoria を100CCA ずつ含有）の split bivalent ワクチンを少なくとも4週間の間隔をあけて2回接種 ----- 3～17歳の健康な小児*：A/NJ を200CCA 含有した split monovalent ワクチンを少なくとも4週間の間隔をあけて2回接種 ----- 18～24歳の健康な成人**：1回目接種から少なくとも4週間の間隔をあけて、A/NJ を200CCA 含有した monovalent ワクチンを2回目に接種 ----- 18～24歳のハイリスク者**：1回目接種から少なくとも4週間の間隔をあけて、A/NJ とA/Victoria を200CCA ずつ含有した bivalent ワクチンを2回目に接種 ----- 3～17歳のハイリスク小児への Monovalent B 型ワクチン接種勧告：成人用量である0.5mL（B/Hong Kong を500CCA 含有）の一部を1回接種。 3～5歳：0.05mL～0.1mL（初期免疫反応促進のため、2週間以上あけて2回目接種が勧告される）、6～9歳：0.25mL、10～17歳：0.5mL

注 1) 使用抗原量の表記に関して特記がない限り、split ワクチンは1回接種量中 CCA 相当量、whole ワクチンは1回接種量中 CCA
2) * ワクチンの必要供給量不足のため、NIIP における接種勧告対象とはしていない。
3) ** 2回目の接種に関する追加勧告

表2 Field trial の概要および結果

試験ワクチン・対象・プロトコル	免疫原性および安全性
Monovalent A/New Jersey 株ワクチン 対象：≥17歳 ⁴⁾ A・B・C・D各社の3抗原量（200, 400, 800CCA）を1回接種（12群）	免疫原性：・抗体価≥1：40獲得割合はwhole ワクチンの方がsplit ワクチンに比べて有意に高かった。≥24歳に限ると、両ワクチンとも同程度 ・200CCAの抗原量では、≥24歳で抗体応答は良好であったが、<24歳では全体的にsplit ワクチンで抗体応答が不良 安全性：・発熱>100°F（37.8°C）発現割合は、プラセボで2%、A～C社ワクチンで2%～5%、D社800CCA 抗原量で12.8%（≥100°F）、全体で200・400CCAに限ると<2% ・副反応発現スコア ³⁾ は、D社400および800CCAの抗原量で、それぞれプラセボの約2倍と5倍
対象：16～24歳 ⁵⁾ A・B・C・D各社の200CCA 抗原量を2回接種（4群） B社を1回目、C社を2回目に接種（1群） C社を1回目、B社を2回目に接種（1群）	免疫原性：・1回接種の抗体応答は不良であったが、D社ワクチンのセロコンバージョン率（抗体陽転率）は88.8%で、A社ワクチンの29.4%と比べて高かった。 ・2回接種後のセロコンバージョン率は82.4%～100%で、1回接種時より有意に高かった。 ・1回目と2回目にwhole とsplit 異なるワクチンを接種した2群間で、セロコンバージョン率（70%～85%）と幾何平均（58.6）は類似 安全性：特記事項なし
対象：11～18歳 ⁵⁾ A・B各社の400CCA 抗原量、C社の200CCA 抗原量、D社の100CCA 抗原量を2回接種（4群）	免疫原性：・1回接種で良好な抗体応答は確認されず ・2回接種後の抗体価≥1：40獲得割合は76% 安全性：・Whole ワクチンの1回接種は、プラセボと比べて副反応発現スコアが高かった ・400CCA 抗原量のsplit ワクチンに副反応はみられなかった
対象：3～10歳（3～5歳、月齢6～36カ月） ⁵⁾ A・B各社の400（200, 100）CCA 抗原量、C社の100（50, 25）CCA 抗原量、D社の50（25, 12.5）CCA 抗原量を2回接種（4群）	免疫原性：どの年齢層でも、抗体応答は類似 安全性：3～5歳と6～10歳における副反応の発現は類似しており、whole ワクチン接種後に軽度の副反応
Bivalent A/New Jersey・A/Victoria 株ワクチン 対象：中高年層（対象者のほとんどが>52歳） ⁴⁾ B・C・D各社の2抗原量（200/200CCA, 400/400CCA）を1回接種（6群）	免疫原性（A/Swine）：すべてのワクチンにおいて、抗体価≥1：40獲得割合は97%～100% 免疫原性（A/Victoria）：A/Swine に対する抗体応答と比較し劣るが、6群間で差は認めず 安全性：・全身反応を呈した割合は、プラセボで3%、ワクチン接種で3%～7% ・D社400/400CCA 抗原量において、発熱・全身反応の発現割合は、若年層で13%と19%、中高年層で2%と7%
対象：6～18歳（3～5歳）のハイリスク者 ⁵⁾ B社の400/400（200/200）CCA 抗原量、C社の100/100（50/50）CCA 抗原量、D社の50/50（25/25）CCA 抗原量を2回接種（3群）	免疫原性：2回接種後のA/NJに対する抗体価≥1：40獲得割合は≥80% 安全性：・Whole ワクチンの1回接種時副反応スコアは、他試験におけるmonovalent A型ワクチンより高かった。また、A社400/400CCA 抗原量の副反応発現スコアはプラセボと比べて差はなかった ・2回目接種時に副反応発現スコアの高値はみられなかった
Bivalent A型＋Monovalent B型 対象：NIH, FDAなどの職員（<35歳が45%、<52歳が77%） ⁴⁾ B・C・D各社の、bivalent A ワクチン（400/400CCA）とプラセボを同時接種、monovalent B ワクチン（500CCA）とプラセボを同時接種、または、monovalent B型とbivalent A型ワクチンを同時接種（9群）	免疫原性（Bivalent A ワクチンを接種した6群）： ・A/Swine に対する抗体応答は類似しており、抗体価≥1：40獲得割合は80%～91% ・Split ワクチンの若年層における抗体応答は、whole ワクチンと比べて不良 ・A/Victoria に対する抗体応答は、A/Swine に対するものに比較し劣るが、6群間で差を認めず 免疫原性（Monovalent B ワクチンを接種した6群）： ・B/Hong Kong に対して、抗体価≥1：40獲得割合は82%～94% 安全性：・Monovalent B型ワクチンの副反応発現頻度はプラセボと比べて有意な差を認めず ・D社ワクチンの副反応発現頻度は、プラセボと比べて有意に高かった。発熱と全身反応を呈した者の割合はプラセボで1%と4%、Monovalent B型ワクチンのみの接種で4%と13%、bivalent A型ワクチンのみの接種で13%と19%、bivalent A型・monovalent B型ワクチンの同時接種で20%（>100°F）と31%であった。

注 1) A社・B社：split ワクチン（表記抗原量は1回接種量中のCCA相当量）、C社・D社：whole ワクチン（表記抗原量は1回接種量中のCCA）

2) 16～24歳を対象とした試験以外は、すべて二重盲検プラセボ対照試験

3) 副反応発現スコア：頭痛・倦怠感・胃腸症状について、対象者の自己申告に基づき「なし、わずかにあり、ある程度あり、顕著にあり」と0～3点でスコア化し、発熱に関しては100°Fを基準として1°F熱が上昇することに1点が加算される。さらに、各ワクチン接種群の合計点をそれぞれの群の対象者数で割ることにより算出した。

4) 文献8)：初期に実施されたfield trial

5) 文献11)：追加で実施されたfield trial