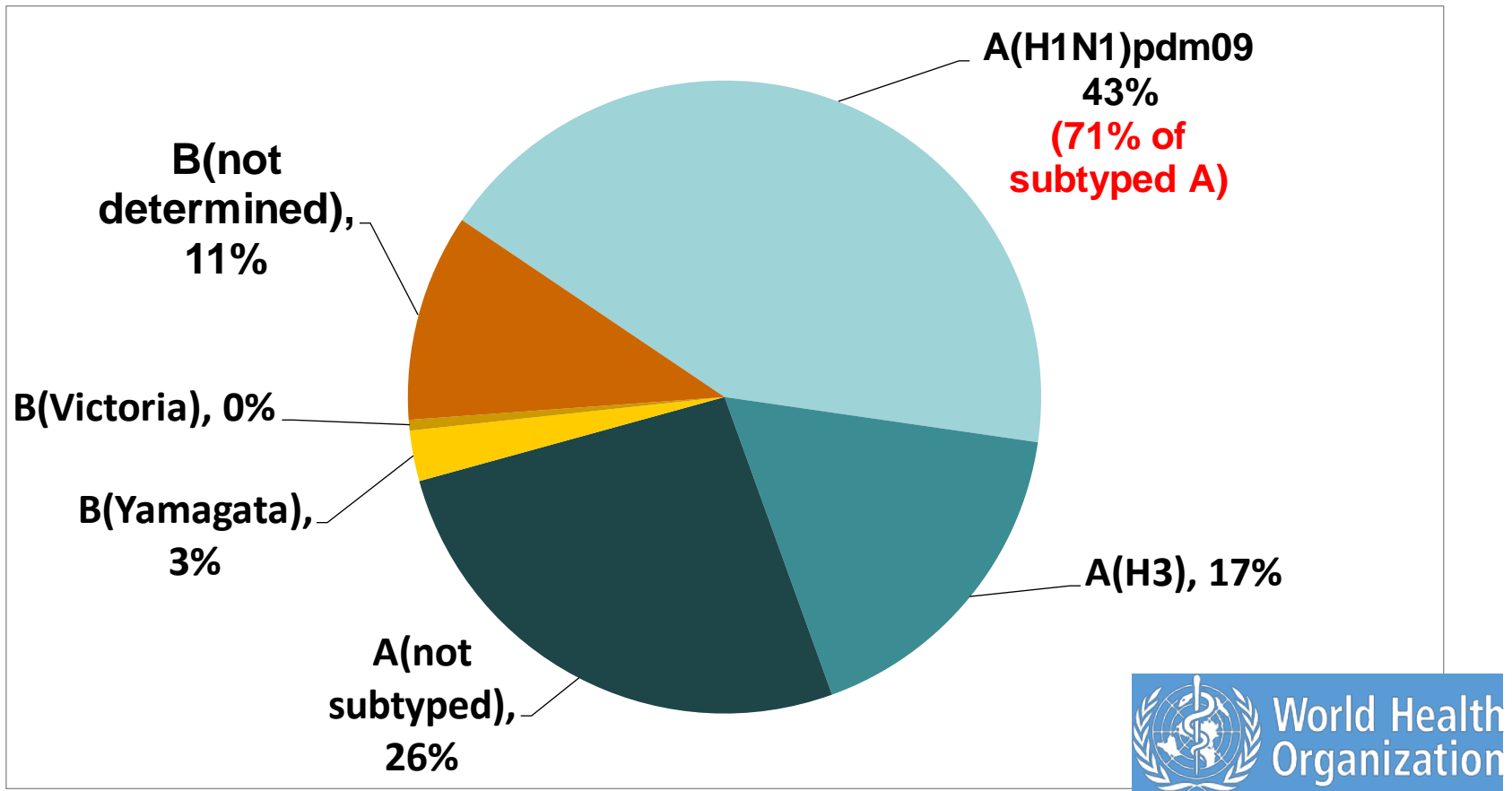


2013/14シーズンの国内外のインフルエンザの 流行状況報告

国立感染症研究所
インフルエンザウイルス研究センター
センター長 小田切孝人

全世界における2013/14シーズンのインフルエンザウイルス 検出状況 (From 1 September 2013 – 1 February 2014)



Data source: FluNet, (www.who.int/flunet), Global Influenza Surveillance and Response System (11 February 2014)

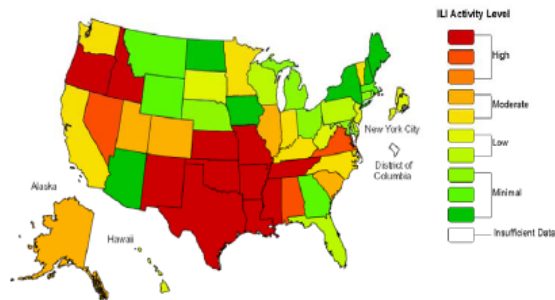
EURO

Summary of clinical samples and isolates received, with collection dates since 2013-09-01

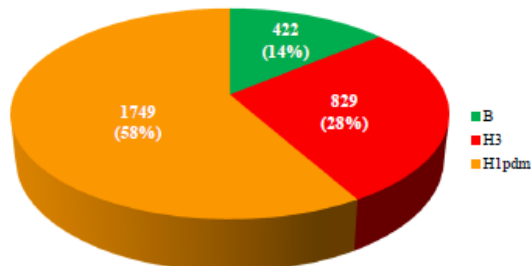
H1N1pdm09		H3N2		B Victoria lineage		B Yamagata lineage	
Number received	Number propagated ¹	Number received	Number propagated ²	Number received	Number propagated ¹	Number received	Number propagated ¹
69	23	108	42	5	2	16	4
32.1%		50.2%		2.3%		7.4%	
86.0%				14.0%			

USA

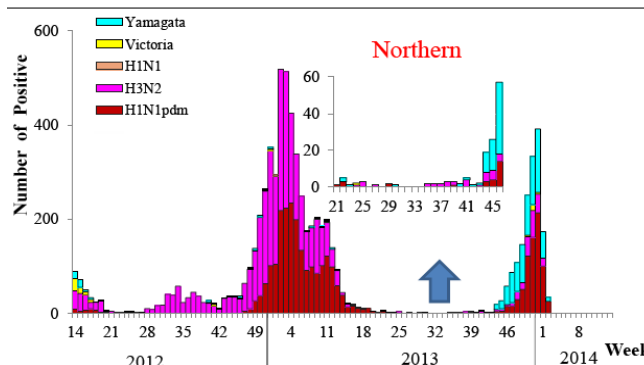
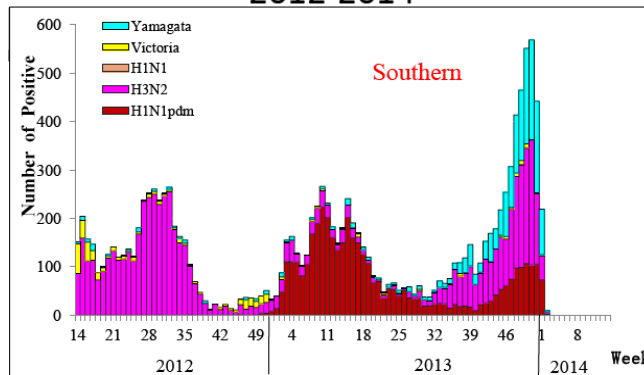
Influenza-Like Illness (ILI) Activity Level Indicator Determined by Data Reported to ILINet
2013-14 Influenza Season Week 2 ending Jan 11, 2014



Specimens Received by CDC Since August 2013



China Virus Isolation of Network Labs, 2012-2014



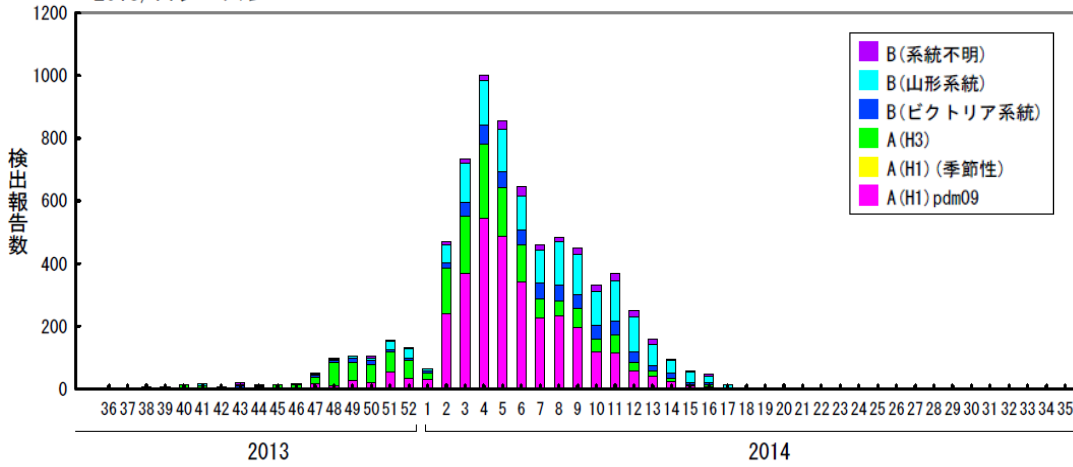
Southern Hem (AU, NZ)

1 September 2013 – 22 January 2014

H1N1 (pdm)	38.2	%
H3	20.3	
B Vic	0.4	
B Yam	41.0	

国内のインフルエンザウイルス分離・検出状況(2013/14シーズン)

2013/14シーズン

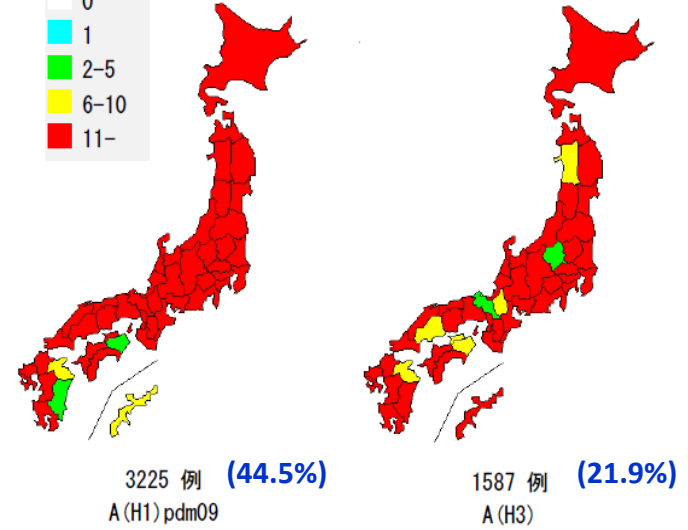


(病原微生物検出情報：2014年5月9日 作成)

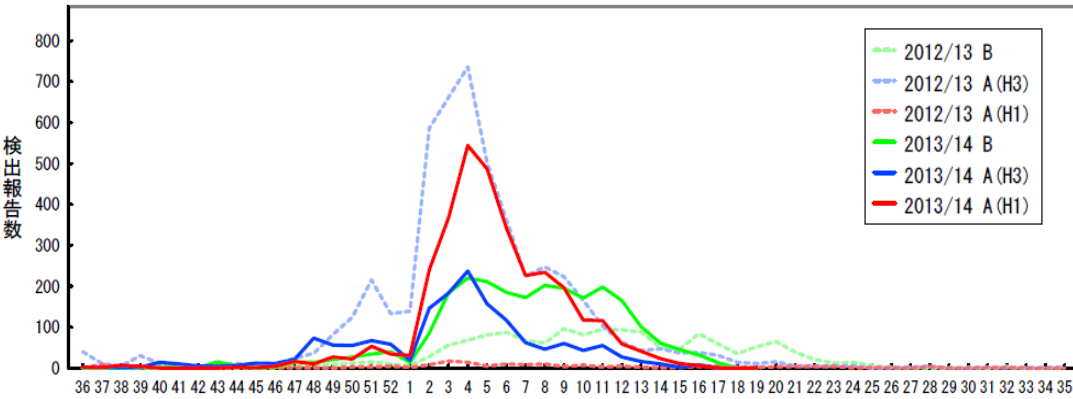
検出報告数



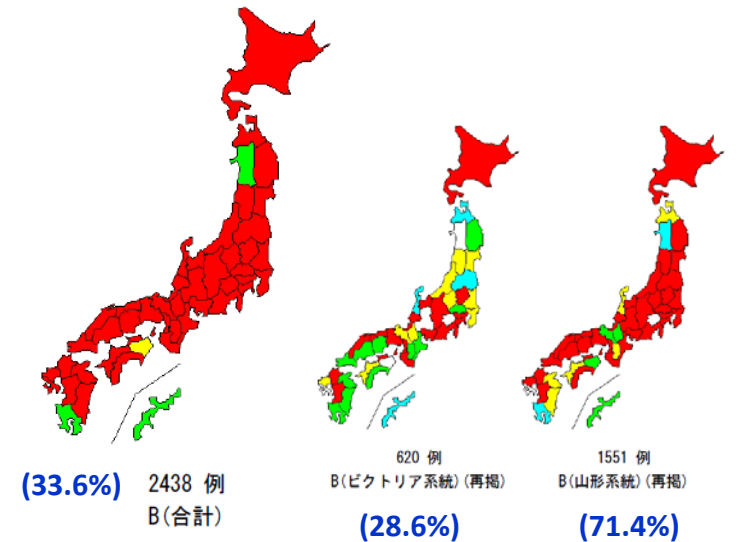
週年



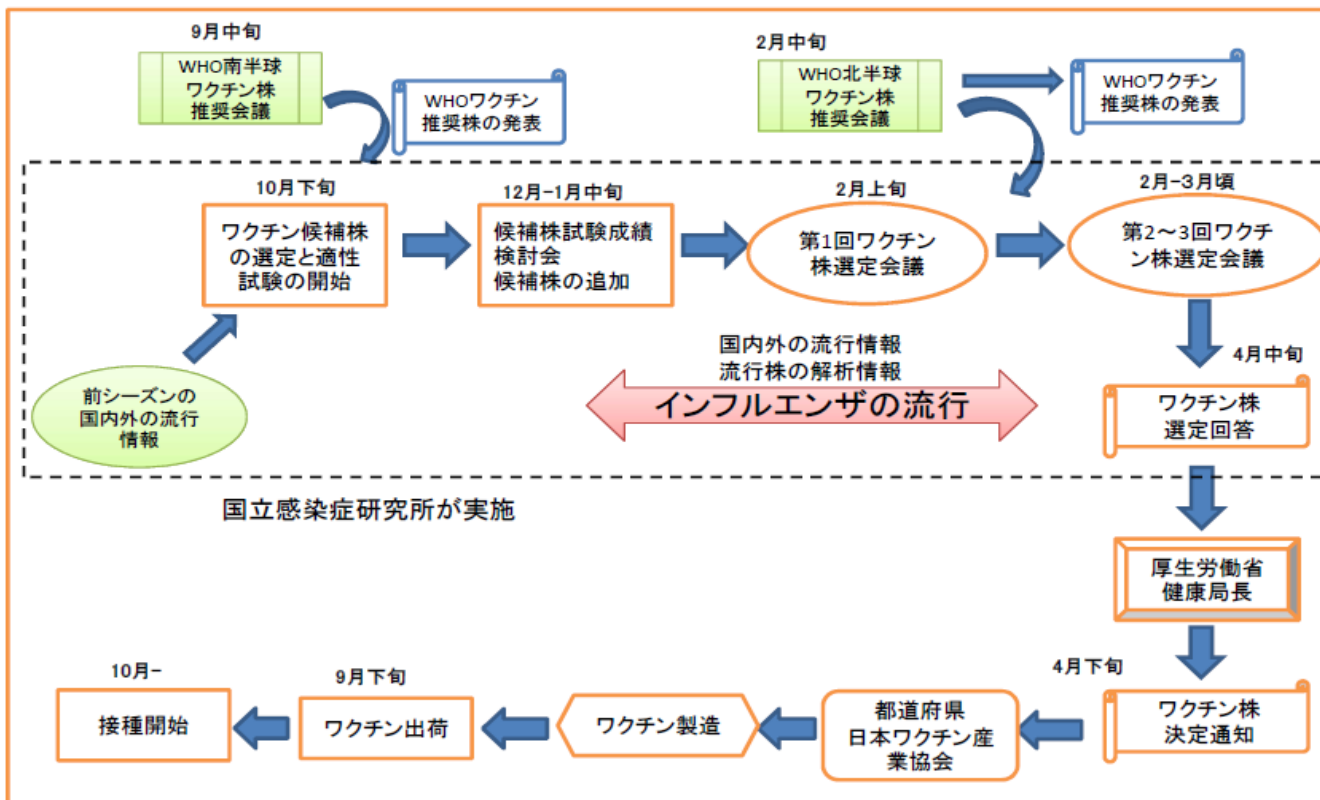
週別型別インフルエンザウイルス分離・検出報告数の推移、2012/13&2013/14シーズン



週



インフルエンザワクチン株とその選定プロセス



厚生労働省: www.mhlw.go.jp/stf/shingi/...att/2r985200000330dw_2.pdf

2013/14シーズン

● WHOが推奨するワクチン株の構成

1. A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)pdm09類似株
2. 細胞で分離増殖したA/ビクトリア/361/2011 (H3N2)類似株
3. B/マサチューセッツ/2/2012類似株

● わが国のワクチン製造株の構成

1. A/カリフォルニア/7/2009 (X-179A) (H1N1)pdm09
2. A/テキサス/50/2012 (X-223)(H3N2)
3. B/マサチューセッツ/2/2012 (BX-51B)

2012/13シーズン

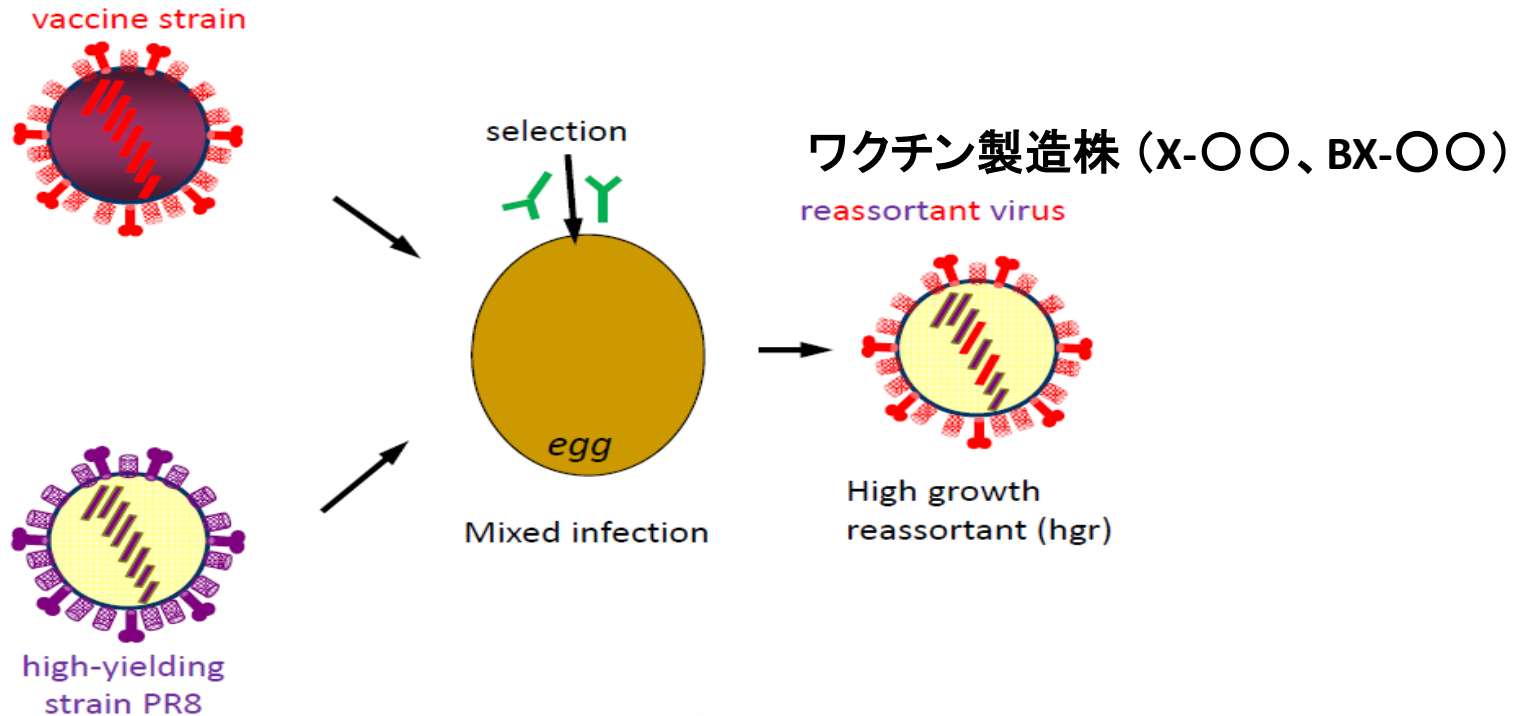
● WHOが推奨するワクチン株の構成

1. A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)pdm09類似株
2. A/ビクトリア/361/2011 (H3N2)類似株
3. B/ウイスコンシン/1/2011類似株

● わが国のワクチン製造株の構成

1. A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)pdm09
2. A/ビクトリア/361/2011 (H3N2)
3. B/ウイスコンシン/1/2011

ワクチン製造株(卵高増殖株)の作製法



- 卵でのワクチン製造効率を上げるために、ワクチンウイルスと卵高増殖株 (PR8)との間で遺伝子再集合ウイルス (HGR)が作製される
- ワクチン製造所では、HGRを用いてワクチン製造を行なう



Candidate vaccine viruses

	Wild type virus			WHO CCs
	A/California/7/2009(H1N1)	X-179A	Classical	New York Medical College, USA
IVR-153		CSL, Australia		VIDRL, Australia NIBSC, UK NIID, Japan
X-181		Reverse Genetics		New York Medical College, USA
X-181A				
NIBRG-121				
NIBRG-121xp				
NIIDRG-5		NIBSC, UK	NIID, Japan	NIBSC, UK
			NIID, Japan	

Candidate vaccine viruses

Parent virus	Candidate vaccine virus	Type of virus or reassortant	Developing institute	Available from
A/Texas/50/2012	Wild type virus			WHO CCs
	X-223A	Classical	New York Medical College, USA	CDC, USA NYMC, USA NIBSC,UK
	X-223	Classical	New York Medical College, USA	CDC, USA NYMC, USA NIBSC,UK

Candidate vaccine viruses

Parent virus	Candidate vaccine virus	Type of virus or reassortant	Developing institute	Available from
B/Massachusetts/2/2012	Wild type virus			CDC, USA
	NYMC BX-51B#	Classical	NYMC, USA	CDC, USA NYMC, USA
	NYMC BX-51C##	Classical	NYMC, USA	CDC, USA NYMC, USA

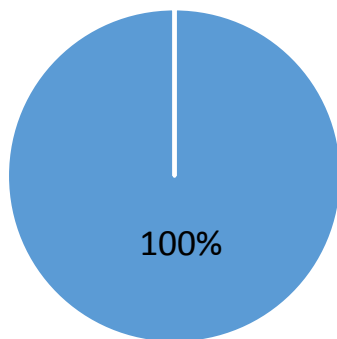
B/Panama/45/90 backbone parent

B/Lee/40 and B/Panama/45/90 backbone parents

2013/14シーズンのワクチン株と流行株との抗原性の一致率の比較

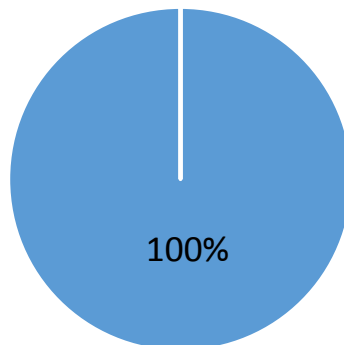
ワクチン原株

A/Cal/7/20009 (H1N1pdm09)



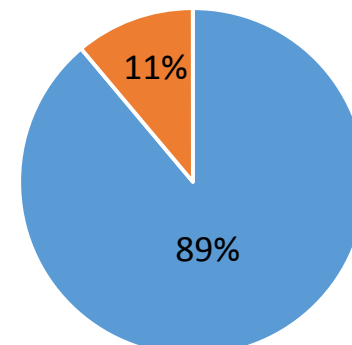
N=52

A/Tex/50/2012 (H3N2)



N=67

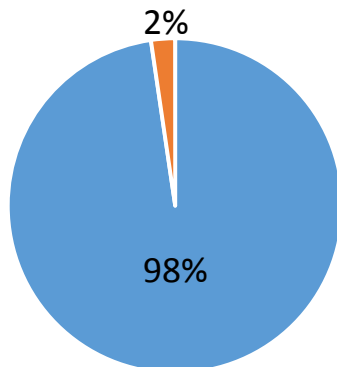
B/Mass/02/2012



N=18

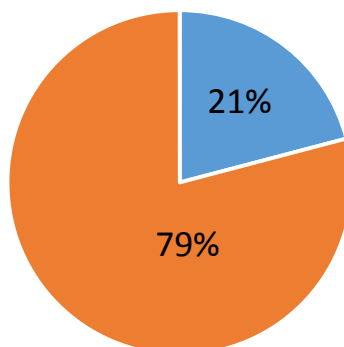
ワクチン製造株(卵高増殖株)

A/Cal/7/20009 (X-179A)



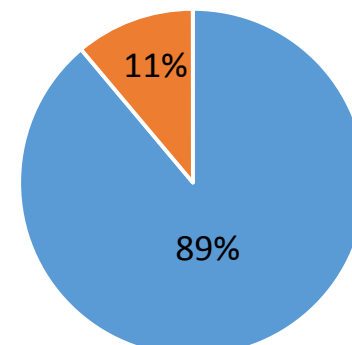
N=43

A/Tex/50/2012 (X-223)



N=67

B/Mass/02/2012 (BX-51B)



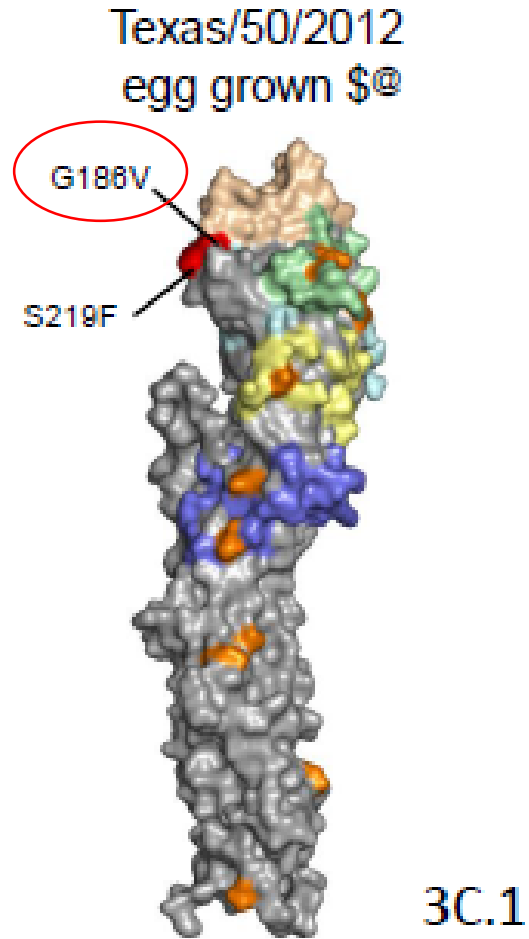
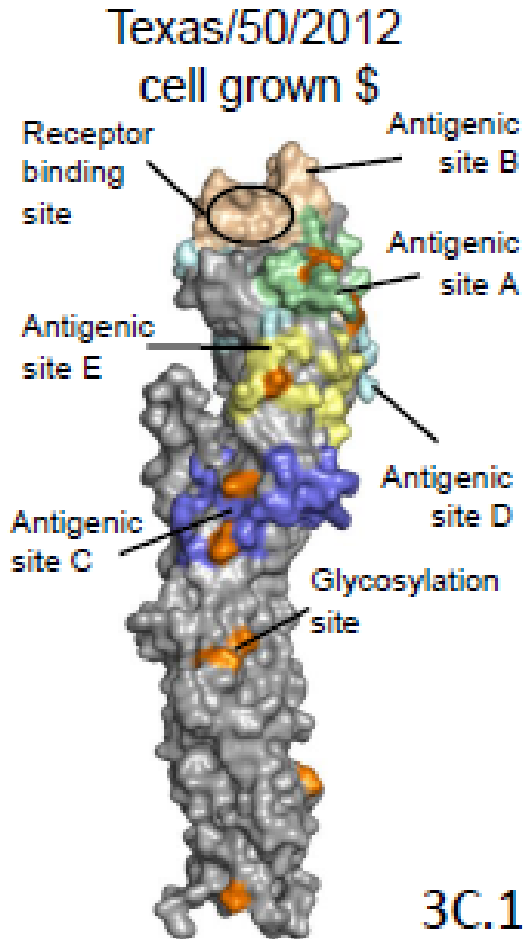
N=18

■ 類似株 ■ 変異株

インフルエンザウイルスHA蛋白の抗原領域のアミノ酸変化

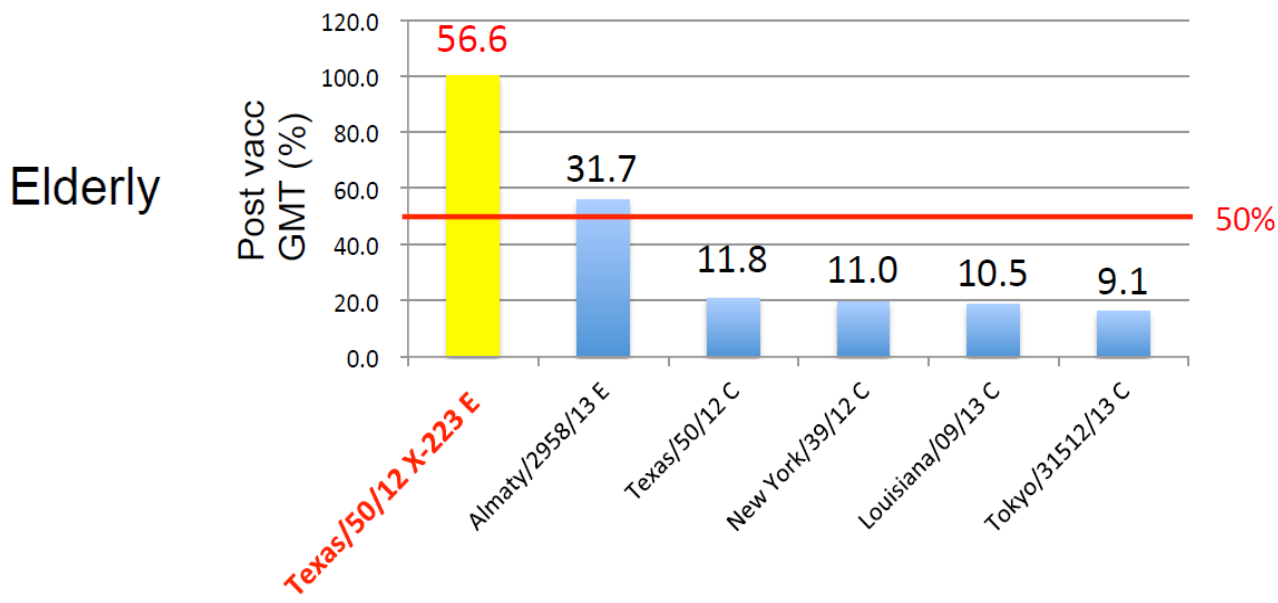
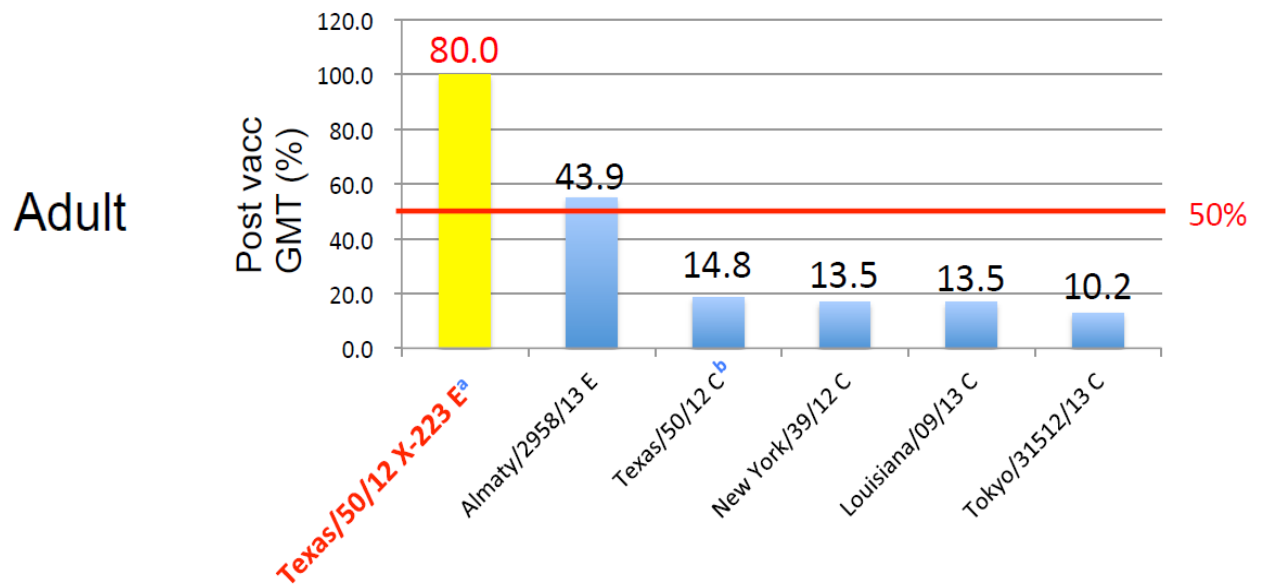
Texas/50/2012
細胞分離ワクチン原株

Texas/50/2012
卵分離・ワクチン製造株



作図: US-CDC

A/Texas/50/2012 (X-223:H3N2) ワクチンで誘導されるヒト血清抗体と流行株との交叉反応性の評価



海外でのVaccine effectiveness (VE) studyから

- Skowronski DM et al. Low 2012-13 Influenza Vaccine Effectiveness Associated with Mutations in the Egg-adapted H3N2 Vaccine Strain not Antigenic Drift in Circulating Viruses PLOS One 2014
End-of-season 2012-13 VE for
H3N2: 41% (95%CI 17-59%).VE for the
A(H1N1)pdm09: 59% (95%CI: 16-80%)
B(Yamagata): 67% (95%CI: 30-85%), B(Victoria): 75% (95%CI: 29-91%)
- Declan Butler Mutations explain poor showing of 2012 flu vaccine. Study raises questions over production of flu vaccines in chicken eggs. Nature News & Comment 27 March 2014 (US-CDC data)
H3N2: 46% in adults aged 18–49, 50% in those aged 50–64, a dismal 9% in people aged over 65
- SE Ohmit, MG Thompson, JG Petrie et al. Influenza vaccine effectiveness in the 2011-2012 season: protection against each circulating virus and the effect of prior vaccination on estimates. Clinical Infectious Diseases Advance Access published November 13, 2013
Vaccine used in the 2011-2012 season;
A (H1N1) pdm09: 65% (95% CI, 44 to 79).
A (H3N2): 39% (95% CI, 23 to 52).
B : 58% (95% CI, 35 to 73).
- CDC Interim adjusted estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness-United States, Feb 2013 MMWR 62(07); 119-123, Feb 22, 2013
A (H3N2): 47% (95% CI, 35 to 58)
B : 67% (95% CI, 51%–78%).
- E Klisling et al. Influenza vaccine effectiveness estimates in Europe in a season with three influenza type/subtypes circulating: the I-MOVE multicentre case-control study, influenza season 2012/13 Eurosurveillance Feb 13; 19(6) 2014
A(H1N1)pdm09: 50.4% (95% CI: 28.4 to 65.6)
A(H3N2) : 42.2% (95% CI: 14.9 to 60.7).
B : 49.3% (95% CI: 32.4 to 62.0).

発育鶏卵(卵)で製造されるインフルエンザワクチンの問題点

- ワクチンの緊急製造への対応は困難(事前の卵生産調整が必要)
- ワクチン野生株(原株)は卵での増殖性が低い
 - 製造効率を上げるために卵での高増殖株の開発が必要
 - 卵での複数継代による馴化(adaptation)で増殖性を改善
- 卵で分離したA(H3N2)ワクチン株の確保は困難
 - 2008/09シーズン頃からA(H3N2)流行株は培養細胞では分離できるが、ウイルスの性状変化から卵で分離することが極めて難しくなっている。
 - **ワクチンには卵分離株を使うことになっているため、ワクチンに採用できるA(H3N2)株は、限定的で選択肢が少ない**
- **最近のA(H3N2)ワクチン株は卵馴化による抗原変異が顕著**
 - ヒトのA(H3N2)流行株を卵で分離すると重要な抗原サイトにアミノ酸置換が起こり、細胞で分離したヒト流行株から抗原性が変化する
 - この変異株を用いて作製した卵高増殖株は、抗原変異の程度がさらに強くなる傾向がある
 - #) B/ビクトリア系統ワクチン株も同様に卵馴化による抗原変異が起こる
 - #) B/山形系統ワクチンでは、株によって抗原変異しないものがある
- 卵馴化による抗原変異はワクチンの有効性の低下に影響
- **卵馴化によるワクチン株の抗原変異の問題は、卵で製造する限り毎年起こる(世界共通の深刻な問題)**

卵製造ワクチンの問題点の改善への試み

- 季節性インフルエンザワクチンへの細胞培養ワクチンの導入、
実用化は一つの考え方
 - ワクチン製造用種ウイルスの準備、開発（高増殖株の作製
など）からワクチン製造所での大規模製造まで、**一貫して培
養細胞を用いることが必要**
- ⇕
- 卵で分離した種ウイルスを使用した細胞培養ワクチンでは、
卵馴化変異の問題を改善できない
(**一度起こった馴化変異は元に戻らない**)

細胞培養ワクチンの利点

- 製造調整の柔軟性

- パンデミック時の緊急製造、供給に対応可能

- 卵馴化の抗原変異を回避または軽減可能

- 小規模な事前検討では、A(H3N2)ウイルスで起こる卵馴化-抗原変異の問題は回避できている

- A(H3N2)ワクチン候補株の確保が容易になる。これにより、候補株の選択肢が広がる

- ヒトの流行株に抗原性が近いワクチン供給が期待される

- ↳ 製造過程で起こるワクチン株の変化によるワクチン効果の低下が軽減される可能性がある

季節性インフルエンザワクチンへの細胞培養ワクチン導入へ向けての検討課題

- ワクチン製造株を各ワクチン製造所の培養細胞へ馴化させる必要あり
 - 製造効率を上げるためには、それぞれの培養細胞で継代馴化が必要
- 継代馴化によって、抗原変異が起こるウイルスが確認されている
 - A(H1N1)pdm09ウイルスでは、MDCK細胞での継代で抗原変異する
 - ↳ 別の培養細胞でも同様の問題が起こるか、要検討
 - 継代回数が増すにつれて、遺伝子変異の頻度が高まる
- ワクチン製造株の品質の担保をどのような仕組みで実施するのか
 - 迷入ウイルス否定試験の実施の仕組みが未定
 - ワクチン製造候補株の遺伝子解析、抗原解析
 - ↳ ワクチン製造株を感染研に提出させて解析を実施して担保？
- ワクチン株選定法の見直しが必要
 - 単一の株指定では、培養細胞によっては、増殖しない可能性がある
 - ワクチン製造株の供給の仕組みについて検討が必要
 - ↳ 現時点では、細胞分離のワクチン候補株の供給体制が未整備

季節性インフルエンザワクチンへの細胞培養ワクチン導入のリスク

- 細胞培養法による季節性インフルエンザワクチンの製造および実用化には、多くの解決すべき課題がある
- 提供されるワクチン種ウイルスによっては、ワクチン製造できない製造所が出てくる
 - ワクチン種ウイルスと製造用細胞との相性の問題
- 製造効率の問題
 - 現行の卵製造ワクチンを超える製造効率を担保できるか不明
 - 国内全体のワクチン供給量に影響する
- 製造コスト、ワクチン価格の問題
 - 卵製造では不要だった項目の品質保証試験コストが必要
 - 現行の卵製造ワクチンと同等のコストで供給できるか

細胞培養ワクチンの導入に際しては、課題の検討結果、導入体制の整備状況に応じて、慎重な判断が必要