

2018/19 シーズン向け  
季節性インフルエンザワクチン製造候補株の検討について  
(国立感染症研究所)

平成 30 年度インフルエンザワクチン用製造株とその推奨理由

2017/18 シーズンは世界的にインフルエンザの流行規模が大きく、わが国においても近年では最も大きな流行で、昨シーズンの同時期の 1.5 倍の患者数が報告された。流行したウイルスの亜型の比率は、A(H1N1)pdm09 が 36%、A(H3N2) が 21%、B/山形系統が 38%、B/ビクトリア系統が 2%であった。国立感染症研究所（感染研）では、WHO ワクチン株選定会議で議論された世界各国の流行株の解析成績、国内流行株の解析成績、平成 29 年度ワクチン接種後のヒト血清抗体と流行株との反応性、世界インフルエンザワクチン有効性評価ネットワーク（Global Influenza Vaccine Effectiveness: GIVE）から提供された 2017/18 シーズンのワクチンの有効性およびワクチン製造候補株の製造効率とワクチン供給量の試算結果を総合的に評価して、平成 30 年度のインフルエンザワクチン候補株として、以下を推奨することとした。

A/H1N1pdm09 亜型

候補株 及び 推奨順	A/シンガポール/GP1908/2015 (IVR-180) (H1N1)pdm09
理由	<p>今シーズンの A(H1N1)pdm09 ウイルスによる流行は、昨シーズンより大きかった。流行ウイルスの遺伝的、抗原的性状は、昨シーズンの流行株からほとんど変化がなく、ウイルスの赤血球凝集素（HA）遺伝子の進化系統樹解析では、全てグループ 6B.1 に分類された。フェレット感染血清を用いた赤血球凝集抑制（HI）試験による抗原性解析では、国内外のほぼすべての流行株は、2017/18 シーズン北半球向けの WHO ワクチン推奨株 A/ミシガン/45/2015 およびわが国でワクチン製造株に採用した A/シンガポール/GP1908/2015 (IVR-180) に類似していた。また、これらワクチン株を含むワクチン接種後のヒト（小児、成人、高齢者）血清と流行株との反応性を細胞分離の A/ミシガン/45/2015 株を基準に比較したところ、概ね良好な反応性が得られた。一方、GIVE ネットワークから提供された 2017/18 シーズンの当亜型ワクチンの有効性は、被験外来患者全体では、69%～72%（北半球機関の途中経過集計）、最終結果が出た南半球機関での集計では 50%と、A/ミシガン/45/2015 類似株ワクチンは良好な有効性を示した。このことから、WHO は 2018/19 シーズン北半球向けのワクチン株に A/ミシガン/45/2015 類似株を再び推奨した。</p> <p>わが国においては、A/ミシガン/45/2015 類似株である A/シンガポール/GP1908/2015 (IVR-180) でワクチン製造実績がある。</p>

	以上のことから、平成 30 年度の A (H1N1) pdm09 ワクチン株として、前年度と同一株である A/シンガポール/GP1908/2015 (IVR-180) を推奨する。
--	--

A/H3N2 亜型

<p>候補株 及び 推奨順</p>	<p>A/シンガポール/INFIMH-16-0019/2016 (IVR-186) (H3N2)</p>
<p>理由</p>	<p>A (H3N2) ウイルスによる今シーズンの流行は、世界的には地域差があり、米国での流行が特に大きく、高齢者を中心に大きな健康被害が報告されている。わが国では、本亜型による流行は中程度であった。HA 遺伝子の進化系統樹解析では、国内外ともに昨シーズンの流行株の大半がグループ 3C. 2a およびサブグループ 3C. 2a1 に分類されたが、今シーズンはさらにそれらのグループが細分化され、流行株の多くはサブグループ 3C. 2a1b と 3C. 2a2 に分類された。南北・中央アメリカ、欧州、アフリカ地域では 3C. 2a2 が主流であったが、日本を含むアジア地域は 3C. 2a1b が流行の主流であった。これら 3C. 2a グループに大別されるウイルスの殆どは、HA のレセプター結合部位近傍に糖鎖が付加されており、そのため赤血球凝集活性が非常に弱く、従来抗原性解析に用いてきた HI 試験が困難になっている。このため感染研では国内分離株の全てを中和試験法により抗原性解析を実施した。同様に、海外の WHO インフルエンザ協力センターでも HI 試験が実施できない分離株については、中和試験を併用して抗原性解析を実施した。</p> <p>フェレット感染血清を用いた抗原性解析では、HI および中和両試験において、今シーズンの流行株の 87%~91%は、細胞分離の A/香港/4801/2014 や南半球用に WHO から推奨された A/シンガポール/INFIMH-16-0019/2016 と類似していた。感染研における国内分離株も同様であるが、抗原的には A/シンガポール/INFIMH-16-0019/2016 により近いことが示された。</p> <p>卵で分離継代した A (H3N2) ワクチン株は、卵に馴化して著しい抗原変異を起こすことが知られており、これによって、ワクチン株は流行株から抗原性が大きく乖離する。このようなワクチンは GIVE ネットワークの評価報告からも、有効性が大きく低下することが明らかになっている。HI 試験で調べた諸外国の流行株の 56%、中和試験では 73%が卵増殖のワクチン株 A/香港/4801/2014 から抗原性が乖離しており、感染研で実施した国内分離株においても 94%は乖離していた。一方、2018 年の南半球用の WHO ワクチン推奨株 A/シンガポール/INFIMH-16-0019/2016 に対しては、HI 試験で 21%、中和試験で 32%が抗原的に乖離している程度に収まり、感染研の成績でも乖離の程度は 55%であるという結果が得られた。このことは、卵分離の A/シンガポール/INFIMH-16-0019/2016 株は卵馴化による抗原変異の程度は A/香港/4801/2014 より軽微であることを示している。</p> <p>GIVE ネットワークによる 2017/18 シーズンのワクチン A/香港/4801/2014 の有効性は、北半球機関の評価では 7%~52%、南半球機関では 9%と他の亜型ワクチンより顕著</p>

に低いことが示された。このことから、WHO はワクチン株の抗原性の成績も合わせた総合的な評価から、2018/19 シーズンの北半球用ワクチン株に A/シンガポール/INFIMH-16-0019/2016 類似株を推奨した。

ワクチン製造には製造効率を上げるために高増殖株が用いられる。WHO のワクチン推奨株 A/シンガポール/INFIMH-16-0019/2016 からは、高増殖株として NIB-104 および IVR-186 が開発された。これら高増殖株について、国内分離株との抗原性の違いを調べたところ、NIB-104 では 39%~72%、IVR-186 では 66%~80%が異なるという成績であった。しかし、今シーズンのワクチン株 A/香港/4801/2014(X-263)に対しては 90%の流行株が異なっていた。このことから、A/シンガポール/INFIMH-16-0019/2016 から開発された高増殖株 NIB-104 および IVR-186 の抗原性の乖離度は、より改善されていることが示された。

国内ワクチン製造所において A/シンガポール/INFIMH-16-0019/2016 (NIB-104) 株および A/シンガポール/INFIMH-16-0019/2016 (IVR-186) 株の蛋白収量を今シーズンのワクチン株 A/香港/4801/2014(X-263)と比較して、それぞれの製造効率を評価した。その結果、NIB-104 は 53%、IVR-186 は 76%の蛋白収量であった。さらに少量スケールでの生産性を IVR-186 について評価したところ、A/香港/4801/2014(X-263)に比べて 68%と試算された。

以上の解析結果から、A/シンガポール/INFIMH-16-0019/2016 (IVR-186) 株を採用した場合は、本亜型株に係る製造効率は、前年度より約 30%程度減少する可能性が懸念されるが、卵馴化による抗原変異の程度が A/香港/4801/2014 株より軽微であることから、ワクチンの有効性の改善が期待できること、さらに、WHO も次シーズン用に A/シンガポール/INFIMH-16-0019/2016 類似株を推奨していることから、平成 30 年度の A(H3N2)のワクチン株には、A/シンガポール/INFIMH-16-0019/2016 (IVR-186) を推奨するのが妥当との判断に至った。

B 型（山形系統）

候補株 及び 推奨順	B/プーケット/3073/2013（B/山形系統）
理由	<p>今シーズンの山形系統株の流行は、国内外ともに大きく、B型の主流であった。わが国ではシーズン後半の全分離・検出数の62%を山形系統株が占めていた。HA遺伝子の進化系統樹解析では国内外ともにほぼすべての株が、ワクチン株 B/プーケット/3073/2013 が属するグループ3に分類された。</p> <p>フェレット感染血清を用いた流行株の抗原性解析においても、昨シーズンから殆ど変化がなく、国内外の解析したほぼ全てがワクチン株 B/プーケット/3073/2013 類似株であった。また B/プーケット/3073/2013 を含むワクチン接種者（小児、成人、高齢者）の血清と流行株との反応性も良好であった。さらに、GIVE ネットワークによる B/プーケット/3073/2013 ワクチンの有効性は、評価機関により幅はあるものの32%～69%と評価され、概ね良好な有効性であった。このことから、WHO は2018/19シーズンの北半球用の山形系統ワクチン株に B/プーケット/3073/2013 類似株を再度推奨した。</p> <p>わが国では B/プーケット/3073/2013 は昨シーズンのワクチンとしての製造実績もあることから、平成30年度のB/山形系統のワクチン株として、前年度と同一株である B/プーケット/3073/2013 を推奨する。</p>

B 型（ビクトリア系統）

候補株 及び 推奨順	<p>B/コロラド/06/2017（推奨順位1位）</p> <p>B/メリーランド/15/2016（NYMC BX-69A）（推奨順位2位）</p>
理由	<p>2017/18シーズンにおけるB/ビクトリア系統ウイルスの流行は、国内外ともに規模が小さく、国内では総分離数の1%程度であった。これまで本系統は、ワクチン株 B/ブリスベン/60/2008 およびその類似ワクチン株 B/テキサス/2/2013 に抗原性が類似した流行株が国内外で主流だったが、2016年末頃から赤血球凝集素（HA）蛋白に2アミノ酸欠損（2 del）がある変異株が米国で流行し始め、今シーズンでは米国のみならずカナダ、中南米諸国（7カ国）、欧州諸国（9カ国）、豪州でも検出され、世界中に流行拡大していることが分かっている。わが国では、2018年2月以降から愛媛県、愛知県、東京都から検出報告があり、国内でも2 del 変異株の流行が確認されている。一方、中国や韓国からは、3アミノ酸欠損変異株の検出報告があるが、今のと</p>

ころ散発例にとどまっている。

フェレット感染血清を用いた抗原性解析では、2 del 変異株は B/ブリスベン/60/2008 および B/テキサス/2/2013 に対する抗血清とは殆ど反応しないことから、これまでのワクチン株からは抗原性が大きく異なることが示唆された。また、B/ブリスベン/60/2008 株を含むワクチン接種後のヒト血清抗体と 2 del 変異株との反応性を評価すると、小児での反応性が特に低いことが示された。このことから、WHO は 2018/19 シーズンの北半球向け B/ビクトリア系統ワクチン製造株として、2 del 変異株が妥当と判断し、B/コロラド/06/2017 類似株を推奨した。わが国においても、2 del 変異株の流行が確認されたこと、またこれまで 10 年近く B/ブリスベン/60/2008 株または B/テキサス/2/2013 株を含むワクチンが使用されて来たことから、多くの人々にはこれらワクチン株に対するある程度の基礎免疫があると推定されるため、感染研としては、WHO の推奨どおり B/ビクトリア系統ワクチン株には 2 del 変異株を推奨するのが妥当と判断した。

次に、感染研が入手した 2 del 変異株のワクチン製造株候補、B/コロラド/06/2017、B/メリーランド/15/2016、B/メリーランド/15/2016 から開発された高増殖リアソータント株 NYMC BX-69 および NYMC BX-69A の 4 株について、国内 4 ワクチン製造所は、その増殖性やウイルス蛋白収量をもとにした製造効率を推定した。一方、B/コロラド/06/2017 株、B/メリーランド/15/2016 株に対するフェレット感染血清と 2 del 変異の流行株との反応性の成績が米国 CDC から提供され、これら 2 株に対する抗血清の流行株に対するカバー率も評価された。

その結果、カバー率では、抗 B/コロラド/06/2017 株血清は 97%、抗 B/メリーランド/15/2016 株血清は 65%であった。一方、ウイルス蛋白収量については、平成 29 年度のワクチン株 B/テキサス/2/2013 を 100%とすると、NYMC BX-69A が 96%、NYMC BX-69 が 92%、B/コロラド/06/2017 が 76%、B/メリーランド/15/2016 が 64%で、NYMC BX-69A が最も良好な製造効率を示すことが推定された。

以上のことから、カバー率から見た流行株との抗原性の一致度を重視した場合は、B/コロラド/06/2017 株を、製造効率を重視した場合は NYMC BX-69A をそれぞれ推奨するのが適当と判断された。感染研としては、抗原性の一致度を重視し、B/コロラド/06/2017 株を推薦順位 1 位として、上記 2 株を推奨する。