

2020/21 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)

令和 2 年度インフルエンザワクチン用製造株とその推奨理由

2019/20 シーズンは、わが国ではシーズン当初（9 月）、沖縄県をはじめ、いくつかの都道府県において、例年の同時期と比較すると A(H1N1)pdm09 の大きな流行が確認された。その後流行は一旦落ち着いたが、2019 年 45 週に流行入りとなった。これは 2009 年のパンデミック以降では最も早い流行入りであった。しかしながら、2019 年 52 週をピークに、増減は見られたものの減少し、流行の規模としては過去 5 シーズンと比較して最も小さいシーズンであった。流行したウイルスの A 型の亜型・B 型の系統の比率は、シーズン当初から A(H1N1)pdm09 が主流で、2020 年 7 週までに A(H1N1)pdm09 が約 93%、A(H3N2)が約 3%、B/ビクトリア系統が約 4%検出された。B/山形系統はほとんど検出されなかった。世界全体では A 型と B 型の割合が約 60%と約 40%で、亜型・系統の割合は国や地域によって様々であったが、B/山形系統の流行は小さかった。国立感染症研究所（感染研）では、WHO ワクチン推奨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、令和元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およびワクチン製造候補株の製造効率などを総合的に評価して、令和 2 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/H1N1 亜型

候補株 及び 推奨順	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. A/広東-茂南/SWL1536/2019 (CNIC-1909)</li> <li>2. A/ビクトリア/2455/2019 (IVR-207)</li> </ol>
理由	<p>今シーズンの A(H1N1)pdm09 ウイルスによる流行規模は、国や地域により様々であったが、ヨーロッパの一部、北・中米、西・東南アジアで比較的大きかった。国内は本亜型が流行の主流であった。</p> <p>最近の流行株は、赤血球凝集素 (HA) 遺伝子系統樹上、グループ 6B.1A に分類され、ほとんどのウイルスは 183 番目のアミノ酸がプロリンに置換された 183P を共通して持っている、これらはさらに 7 グループ (183P-1~183P-7) に分類されている。その中で、今シーズンは世界的に 183P-5 群および 183P-7 群に属するウイルスが多く検出された。183P-5 群は、さらに 183P-5A 群および 183P-5B 群に分かれている。今シーズンの流行株は 183P-5A 群に</p>

属するウイルスが多く、更に 183P-5A 群の中で D187A, Q189R 変異を持つ流行株が多かった。これらのアミノ酸変異は抗原部位およびその近傍に位置している。

フェレット感染血清を用いた赤血球凝集阻止 (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、今シーズンの WHO ワクチン推奨株 (細胞分離および卵分離の A/ブリスベン/02/2018) およびワクチン製造株 [A/ブリスベン/02/2018 (IVR-190)] に対する血清および 183P-5A 群に属する参照株に対する血清とよく反応しており、これらの参照株と抗原性が一致していた。一方で、ワクチン接種後のヒト血清を用いた解析では、ワクチン親株である A/ブリスベン/02/2018 に対する反応性と比較すると、183P-5A 群で D187A と Q189E 変異を持つウイルスや 183P-5B 群のウイルスに対する反応性が低下している傾向が示された。フェレット感染血清の反応性とは異なり、ヒト血清ではこれらのウイルスに対する反応性が異なることが示された。

上記の理由から、WHO は、次シーズンのワクチン推奨株を A/ブリスベン/02/2018 類似株から、183P-5A の群で D187A および Q189E 変異を持つ A/広東-茂南/SWL1536/2019 類似株に変更した。

A/広東-茂南/SWL1536/2019 類似株では、高増殖リアソータント株 A/広東-茂南/SWL1536/2019 (CNIC-1909) および A/ビクトリア/2454/2019 (IVR-207) がワクチン製造候補株 (CVV) として開発されている。CNIC-1909 株は、この株に対するフェレット感染血清と流行株との反応性について WHO 協力センター (WHOCC) から提供され、また国内のワクチン製造所より、同株の増殖性、ショ糖クッション法によるウイルス蛋白収量をもとにした製造効率およびエーテル処理によるスプリット工程およびろ過工程まで行った生産性が評価された。その結果、同株に対するフェレット感染血清はほとんどすべての流行株とよく反応した。また増殖性は問題なく、ウイルス蛋白収量も今年度のワクチン製造株 A/ブリスベン/02/2019 (IVR-190) に対して 4 社平均で 113%であり、さらに生産性評価においても 2 社平均で対今年度比の 116%と良好であった。H3 亜型ウイルスのワクチン製造株が未定の状況においては、CNIC-1909 株がワクチン製造株として問題ないと思われた。一方、IVR-207 株については、ワクチン株検討会議による審議時点では同株に関する成績は検討中であった。しかしながら、「季節性インフルエンザワクチンの製造株について検討する小委員会」

開催時（4月6日）までには、同株の増殖性・ウイルス蛋白収量の成績が出る見込みとなっており、その成績が CNIC-1909 株を上回る可能性も考慮すると、同株も製造株候補のひとつとして挙げておいた方がいいと考えられた。

以上より、ワクチン株検討会議では、令和2年度の A(H1N1)pdm09 ウイルスのワクチン株として、株の性状評価が完了している A/広東-茂南/SWL1536/2019 の高増殖リアソータント株 CNIC-1909 を推奨順位 1 位として、上記 2 株を推奨することとした。

## A/H3N2 亜型

候補株 及び 推奨順	1. A/香港/2671/2019 (NIB-121)
理由	<p>今シーズンの A(H3N2) ウイルスの流行規模は A(H1N1) pdm09 ウイルスと同程度だったが、国や地域により程度は様々であり、東アジア（主に中国）、北ヨーロッパ、西アフリカで比較的大きかった。国内の流行は、2月下旬時点で全体の約 3%であった。</p> <p>最近の A(H3N2) ウイルス流行株は、HA 遺伝子系統樹上、大きく 3C. 2a 群と 3C. 3a 群に分かれる。今シーズンの流行規模は、3C. 2a 群のウイルスが 3C. 3a 群のウイルスより大きかった。3C. 3a 群に属するウイルスの流行は、昨シーズンは北米とヨーロッパの一部で大きかったが、今シーズンは北米での流行は小さくなったが、ヨーロッパと中南米で流行が見られた。一方、3C. 2a 群は 3C. 2a1 ~ 3C. 2a4 に分かれているが、最近の流行株の多くは 3C. 2a1 群の中の 3C. 2a1b 群に属した。3C. 2a1b 群は、HA の 131 番目 (131K) と 135 番目 (135K) に変異をもつ 2 群に分かれ、135K 群にはさらに 137F, 138S, 193S の 3 つのアミノ酸変異を持つ群も出現した (135K+137F)。135K 群に属するウイルスでは、この 3 アミノ酸変異 (135K+137F) 群に属するウイルスが多かった。131K 群に属するウイルスは、世界的に最も多く検出された。135K 群に属するウイルスはアフリカでの検出が多かった。135K+137F 群に属するウイルスは、これまでアジア（主に中国）で多かったが、今シーズンは北米、ヨーロッパ、オセアニアでも検出された。</p> <p>今シーズンの WHO のワクチン推奨株は A/カンザス/14/2017 株 (3C. 3a 群) であった。この株の推奨の経緯は、昨シーズン 11 月以降、北米およびヨーロッパの一部で 3C. 3a 群のウイルスの流行が急速に大きくなったため、また世界的に抗体保有率が低いためであった。ところが、今シーズンの流行は、上述のように、3C. 2a 群、特に 3C. 2a1b 群に属するウイルスが多かった。そのため、フェレット感染血清を用いた HI 試験および中和試験の結果では、A/カンザス/14/2017 株に対する血清は流行株との反応性が良くなかった。</p>

一方で、131K 群に属する細胞分離の A/南オーストラリア/34/2019 株 (2020 年シーズンの南半球のワクチン推奨株) に対するフェレット感染血清は、131K 群のウイルスとはよく反応していたが、135K+137F 群に属するウイルスに対しては反応性が低い傾向が見られた。このことから、これら 2 つのグループ間で抗原性に若干違いがある可能性が示唆された。また、細胞分離の 135K+137F 群の株 (A/ダーウィン/726/2019 および A/香港/45/2019) に対する血清は、131K 群および 135K+137F 群の流行株と比較的よく反応していた。

ワクチン接種後のヒト血清を用いた解析では、ワクチン親株である A/カンザス/14/2017 に対する反応性と比較すると、乳幼児および小児の血清は、131K 群および 135K+137F 群に属するウイルスを含めた 3C.2a 群に属する試験株との反応性が良くなかった。特に 135K+137F 群に属するウイルスに対する反応性は、すべての年齢層の血清について低下する傾向が見られた。

上記の理由から、WHO は、次シーズンのワクチン推奨株を 3C.3a 群に属する A/カンザス/14/2017 類似株から、3C.2a1b 群内の 135K+137F 群に属するウイルスから選定され、A/香港/2671/2019 類似株に変更された。

A/香港/2671/2019 類似株では、高増殖リアソータント株 A/香港/2671/2019 (NIB-121) および (IVR-208) がワクチン製造候補株として開発されている。リアソータント株に対するフェレット感染血清と流行株との反応性の成績はないが、卵分離の A/香港/2671/2019 に対するフェレット感染血清と流行株との反応性について WHOCC から提供された。また国内のワクチン製造所より、両リアソータント株の増殖性、製造効率 (ウイルス蛋白収量) および生産性が評価された。

フェレット感染血清を用いた試験では、流行株との反応性はあまり良くなかった。これは卵での増殖過程での卵馴化による変異の影響だと思われる。

両株とも増殖性は問題なかった。ウイルス蛋白収量については、令和元年度のワクチン製造株 B/カンザス/14/2017 (X-327) と比較すると、NIB-121 株が 68%、IVR-208 株が 66% で、両株とも参照株よりかなり低かったが、NIB-121 の方が若干高い結果であった。さらに生産性評価に関しても、参照株と比較するとかなり

低い結果となり NIB-121 株が 61%、IVR-208 株が 50%であったが、NIB-121 が 10%ほど高い結果であった。

ワクチン全体の生産量への影響については、今シーズンのワクチン製造回数の合計を 100 とした場合、A(H1N1)pdm09 と B/ビクトリア系統の製造株の生産性が、参照株（今シーズンのワクチン製造株）に対してそれぞれ 126%と 118%と良好であることから、NIB-121 を使用した場合には、次シーズンの製造回数は 105 回程度と予想され、生産可能で、今シーズンと同等のワクチン生産量と考えられた。一方で、IVR-208 を使用した場合は、生産量と接種時期の両者を考えると使用するの難しいと考えられた。

以上より、ワクチン株検討会議では、令和 2 年度の A(H3N2) ウイルスのワクチン株として、A/香港/2671/2019 の高増殖リアソータント株 NIB-121 を推奨することとした。

## B 型（ビクトリア系統）

候補株 及び 推奨順	B/ビクトリア/705/2018 (BVR-11)
理由	<p>2019/20 シーズンにおいて、世界全体での B 型ウイルスの流行は全体の約 40%であったが、そのうち系統が判明した株の 96%が B/ビクトリア系統ウイルスであった。わが国での流行は全体の約 4%で小さい流行であった。本系統の HA 遺伝子系統樹解析では、2016 年以降、HA に 2 アミノ酸 (2aa) 欠損がある変異株、3 アミノ酸 (3aa) 欠損がある変異株、および欠損のない株が混在しているが、約 1 年前から 3aa 欠損変異株が世界的に主流となっており、今シーズンはわが国でもこの欠損変異株が主流であった。</p> <p>フェレット感染血清を用いた抗原性解析においては、2aa 欠損変異株である今シーズンの WHO のワクチン推奨株で細胞分離の B/コロラド/06/2017 に対する抗血清は約 80%の流行株とよく反応していたが、卵分離の B/コロラド/06/2017 に対する抗血清との反応性は約 20%とあまり良くなかった。一方で、2020 シーズンの南半球用の WHO のワクチン推奨株である 3aa 欠損変異株で細胞分離および卵分離の B/ワシントン/02/2019 に対する抗血清は、それぞれ約 90%の流行株とよく反応した。また、B/コロラド/06/2017 類似株の B/メリーランド/15/2016 (NYMC BX-69A) を含むワクチン接種者（小児、成人、高齢者）の血清は、2aa 欠損変異株の B/コロラド/06/2017 に対する反応性と比較すると 3aa 欠損変異の流行株に対して反応性の低下が見られた。以上の結果から、WHO は 2020/21 シーズンの B/ビクトリア系統ワクチン株に B/ワシントン/02/2019 類似株を推奨した。</p> <p>次に、感染研が入手した 3aa 欠損変異株の CVV である B/ワシントン/02/2019、その高増殖リアソータント株 BX-85C、B/ビクトリア/705/2018、その高増殖リアソータント株 BVR-11 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。また、B/ワシントン/02/2019 株および B/ビクトリア/705/2018 株に対するフェレット感染血清と</p>

3aa 欠損変異を持つ流行株との反応性については、WHOCC から提供され、これら 2 株に対する血清の流行株に対する反応性も評価された。

その結果、フェレット感染血清と流行株の反応性では、B/ワシントン/02/2019 株に対する抗血清は 98%の流行株とよく反応したのに対し、B/ビクトリア/705/2018 株に対する抗血清は 18%の流行株としか反応しなかった。一方、ウイルス蛋白収量については、平成 30 年度および令和元年度のワクチン製造株 B/メリーランド/15/2016 (NYMC BX-69A) と比較すると、BVR-11 株が 124%、BX-85C 株が 101%、B/ビクトリア/705/2018 株が 98%、B/ワシントン/02/2019 株が 62%で、BVR-11 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、フェレット感染血清の流行株との反応性および増殖性を重視した場合は B/ワシントン/02/2019 の高増殖リアソータント株 BX-85C を推奨するのが適当と考えられた。しかし、第 2 回ワクチン株検討会議開催時において、A 型に関してはワクチン製造候補株の増殖性の情報が皆無だったことから、ワクチン生産への影響を考慮した場合、本系統については増殖性を重視した方がいいのではないかという意見が出された。また、検定試薬に関して、BVR-11 株はすでに国際キャリブレーションの段階にはいるが、BX-85C 株はこれから試薬を作製し、国際キャリブレーションを行う必要があるため、ワクチン製造スケジュールに影響する可能性が述べられた。

以上から、令和 2 年度の B/ビクトリア系統のワクチン株として、最も良いウイルス蛋白収量を示し、検定試薬の準備が進んでいる B/ビクトリア/705/2018 の高増殖リアソータント株 BVR-11 を推奨することとした。



## B 型（山形系統）

候補株 及び 推奨順	B/プーケット/3073/2013
理由	<p>今シーズンの山形系統株の流行は、一部の地域を除いて国内外ともに非常に小さく、流行株の解析情報は限定的なものであった。国内外ともに流行株のほぼすべてが、ワクチン親株 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では、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親株 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。このことから、WHO は 2020/21 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製造株としての製造実績もあることから、令和 2 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 を推奨した。</p>