

2021/22 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 3 年度インフルエンザワクチン用製造株とその推奨理由

新型コロナウイルスの流行に対する対策の影響と考えられるが、2020/21 シーズンの国内のインフルエンザウイルスの流行は、例年と比べて大変小さいものであった。国内発生動向調査における患者定点当たりの報告数は、昨シーズンのピーク時と比較して約 2,000 分の 1 であり、またインフルエンザウイルスの分離・報告数は 4 株 [A(H1N1)pdm 2 株、A(H3N2) 2 株、B 型なし] (昨シーズンは約 6,000 株) であった。世界的に、新型コロナウイルスの流行に対する対応により検査数の減少が懸念されたが検査数は例年とほとんど変化なかった。しかしインフルエンザウイルスの陽性数は少なく、流行は世界的に例年と比べて非常に小さかった。陽性数の少ない中、世界的に見ると B 型が A 型よりやや多かった (A 型 : B 型 = 45 : 55) が、B 型ではビクトリア系統が圧倒的に多く、A 型では A(H3) が A(H1pdm) より多かった。また、国・地域によって亜型・系統の検出状況は異なっていた。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流行株の解析成績、令和 2 年度 (2020/21 シーズン) 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 3 年度 (2021/22 シーズン) 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	① A/ビクトリア/1/2020 (IVR-217)
理由	<p>2020 年 1 月以降に世界で検出されたウイルスは、赤血球凝集素 (HA) 遺伝子系統樹上、クレード 6B.1A5A、6B.1A5B および 6B.1A7 に属した。6B.1A5A に属するウイルスが主流であり、そのグループの中で 187A 変異を持つグループと 156K 変異を持つグループに分かれた。</p> <p>2019 年 9 月～2020 年 1 月の間では 187A 変異株の流行が大きかったが、その後 (2020 年 2 月～8 月) は 156K 変異株の数が増え 187A 変異株とほぼ同数になった。そのため 2021 シーズン南半球用ワクチン株に 156K 変異を持つ株が推奨された。2020 年 9 月以降の成績では、ウイルス数の非常に少ない中で、187A 変異株が 156K 変異株よりも多く見つかった。187A 変異株は日本の長崎</p>

でも 2 件報告された。156K 変異株は中国と西アフリカで報告された。

フェレット感染血清を用いた抗原性解析において、187A 変異株は 156K 変異株に対する血清と反応が悪く、逆に 156K 変異株は 187A 変異株（今シーズンのワクチン推奨株 A/広東-茂南/SWL1536/2019 類似株）に対する血清と反応が悪かった。

187A 変異を持つ A/広東-茂南/SWL1536/2019 類似株を含む今シーズンのワクチンを接種したヒト（小児、成人、高齢者）の血清は、187A 変異株をもつウイルスとの反応性は良かったが、156K 変異を持つウイルスとの反応性が大きく低下した。

以上の成績から、WHO は 2021/22 シーズンの北半球用の A(H1N1)pdm ワクチン推奨株を、187A 変異を持つ A/広東-茂南/SWL1536/2019 類似株から 156K 変異を持つ A/ビクトリア/2570/2019 類似株に変更した。

A/ビクトリア/2570/2019 類似株のワクチン製造候補株として、高増殖リアソータント株 A/ビクトリア/2570/2019 (IVR-215)、A/ビクトリア/1/2020 (IVR-217)、A/インディアナ/2/2020 (NYMC X-349)および(NYMC X-349A)、A/ビクトリア/3/2020 (IVR-216)があり、国内のワクチン製造所により増殖性（感染価および CCA 価測定）、シヨ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。感染価は、株間で違いはあるが製造上問題ないと思われたが、CCA 価は、IVR-215 において CCA 価が測定できず製造株として不適正であった。蛋白収量では IVR-215 と IVR-217 は令和 2 年度ワクチン製造株 A/広東-茂南/SWL1536/2019(CNIC-1909)と同程度かそれ以上であったが、X-349、X-349A、IVR-216 は 44～68%程度であり、製造株として適していないと考えられた。そのため、製造適性があり増殖性のよい IVR-217 の生産性を評価したところ、A/広東-茂南/SWL1536/2019(CNIC-1909)と比較して 4 社平均で 78%であり、製造可能と判断された。

以上から、令和 3 年度の A(H1N1)pdm09 ウイルスのワクチン株として、A/ビクトリア/1/2020 (IVR-217)を推奨した。

A/H3N2 亜型

候補株及び 推奨順	<p>① A/カンボジア/e0826360/2020 (IVR-224)</p> <p>② A/タスマニア/503/2020 (IVR-221)</p>
理由	<p>2020年1月以降に世界で検出されたウイルスは、HA 遺伝子系統樹上のクレード 3C.2a および 3C.3a に属した。3C.2a に属するウイルスが主流であり、ほとんどは 3C.2a1b に属した。3C.2a1b はさらに 131K 変異を持つグループと 135K 変異を持つグループに分かれ、さらに 135K 変異グループは 2a1b1a と 2a1b1b というグループに、131K 変異グループは 2a1b2a と 2a1b2b というグループに細分化された。南アジアおよび東南アジアにおいて、昨夏から冬場にかけて H3 亜型の小規模流行がみられたが、それらのウイルスは 2a1b2a グループに属し、その中で 186S+198P 変異を持つグループおよび 159N+186D 変異を持つグループの2つのグループに分かれた。</p> <p>フェレット感染血清を用いた抗原性解析において、これらのグループ (2a1b2a) のウイルスは、今シーズンのワクチン推奨株の A/香港/2671/2019 類似株に対する血清との反応性は良くなく、中でも 159N+186D 変異株はより低かった。一方、2a1b2a グループの 186S+198P 変異株である参照株 A/カンボジア/e0826360/2020 株あるいは A/タスマニア/503/2020 株に対する血清は 186S+198P 変異株とよく反応したが、159N+186D 変異株との反応性はあまり良くなかった。また 159N+186D 変異株に対するフェレット感染血清は、159N+186D 変異株とよく反応したが、186S+198P 変異株との反応性はあまり良くなかった。</p> <p>A/香港/2671/2019 類似株を含む今シーズンのワクチンを接種したヒトの血清は、2a1b2a グループに属する株との反応性がよくなかった。</p> <p>186S+198P 変異株グループからの高増殖リアソータントは開発されていたが、159N+186D 変異株グループからは開発途中であった。</p> <p>以上から、WHO は 2021/22 シーズンの北半球用の A(H3N2) ワクチン推奨株を、A/香港/2671/2019 類似株から 2a1b2a グループで 186S+198P 変異をもつ A/カンボジア/e0826360/2020 類似株に変更した。</p> <p>A/カンボジア/e0826360/2020 類似株のワクチン製造候補株と</p>

して、高増殖リアソータント株 A/タスマニア/503/2020(IVR-221) および A/カンボジア/e0826360/2020(IVR-224)が開発されている。国内のワクチン製造所により、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。ウイルス蛋白収量と生産性については両株の間で大差はなく、生産上問題ないが、増殖性が IVR-224 の方が高めであるため、製造適性としては IVR-224 の方が高いと考えられた。

以上より、IVR-224 が第一の推奨候補となるが、IVR-224 を製造に使用する場合の懸案事項として名古屋議定書がある。名古屋議定書は「遺伝資源の利用から生ずる利益の公正かつ衡平な配分」を目的としており、商業利用による利益に対する配分の要求がある可能性があり、4/16 現在、配分要求についてカンボジア当局からの回答（配分要求をしない）が得られていない。

そこでワクチン株検討会議では、IVR-224 と IVR-221 に序列を付けて推奨し、小委員会の開催予定である 4/22 まで配分要求に関する回答を待ち、小委員会での決定という方針とした。すなわち、令和 3 年度の A(H3N2)ウイルスのワクチン株として、IVR-224 と IVR-221 の両株を①IVR-224、②IVR-221 の順位で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	① B/ビクトリア 705 (BVR-11)
理由	<p>2019/20 シーズン以降、世界で検出されたほぼすべてのウイルスは、HA 遺伝子系統樹上のクレード 1A に属し、HA 蛋白質に 3 アミノ酸欠損（162-164 番目）を持っており、最近はさらに 136E 変異を持っていた。このグループの中で、今シーズンは 150K 変異を持つウイルスが検出された。150K 変異ウイルスは中国、ヨーロッパ、西アフリカで検出され、特に中国の南部の地域で年末から 1 月にかけて多く検出された。150K 変異をもつウイルスは 3 つのグループ（150K 変異のみ、150K+220M 変異、150K+144L 変異）に分かれた。</p> <p>フェレット感染血清を用いた抗原性解析において、150K 変異ウイルスは、今シーズンの WHO のワクチン推奨株 B/ワシントン/02/2019 の血清との反応性が悪かった。</p> <p>しかしながら B/ワシントン/02/2019 類似株を含むワクチンを接種したヒトの血清は 150K 変異のみ、あるいは 150K+20M 変異を持つ株に比較的反応した（150K+144L 変異を持つ株については成績なし）。</p> <p>以上の成績から、WHO は 2021/22 シーズンの北半球用の B/ビクトリア系統ワクチン株に、今シーズンと同様に B/ワシントン/02/2019 類似株を推奨した。</p> <p>B/ワシントン/02/2019 類似株のワクチン製造候補株としては、令和 2 年度ワクチン製造株である B/ビクトリア/705/2018 (BVR-11)（高増殖株）、B/神奈川/AC1867/2019 野生株、B/神奈川/AC1867/2019 の高増殖株である BX-93A 及び BX-93B があるが、B/神奈川/AC1867/2019 野生株、高増殖株 BX-93A 及び BX-93B は、蛋白収量において、いずれも B/ビクトリア/705/2018 (BVR-11) よりも低かった。</p> <p>以上から、令和 3 年度の B/ビクトリア系統ウイルスのワクチン株として、令和 2 年度と同一株である B/Victoria/705/2018 (BVR-11) を推奨した。</p>

B 型（山形系統）

候補株及び 推奨順	① B/プーケット/3073/2013
理由	<p>2017/18 シーズンで大きな流行が見られた後は徐々に検出数が減り、2019/20 シーズンはほとんどウイルスが検出されなかった。2020 年 9 月以降も検出は無かった。</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、これまでに解析された株の抗原性はワクチン推奨株 B/プーケット/3073/2013 と類似であった。</p> <p>また B/プーケット/3073/2013 類似株を含むワクチンを接種したヒトの血清は、流行株に対してよく反応した。</p> <p>以上の成績から、WHO は 2021/22 シーズンの北半球用の B/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 はワクチン製造株としての製造実績もあることから、令和 3 年度の B/山形系統のワクチン株として、令和 2 年度と同一株である B/プーケット/3073/2013 を推奨した。</p>