

2019/20 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 31 年度インフルエンザワクチン用製造株とその推奨理由

2018/19 シーズンは、わが国では昨シーズンを上回る流行規模で、近年では最も大きな流行であった。流行したウイルスの亜型の比率は、A(H1N1)pdm09 が 68%、A(H3N2) が 31%と A 型が大半を占め、B 型の流行はほとんどなく、わずかに B/山形系統と B/ビクトリア系統のウイルスが検出された。多くの海外諸国でも同様に A(H1N1)pdm09 が流行の主流で、B 型の流行は限定的なものであった。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 30 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、平成 31 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/ブリスベン/02/2018 (IVR-190)
理由	<p>今シーズンの A(H1N1)pdm09 ウイルスによる流行は、国内外とも規模が大きく、多くの国で流行の主流であった。流行ウイルスの全てが赤血球凝集素 (HA) 遺伝子進化系統樹グループ 6B.1 に分類され、その中でも最近のウイルスの大半は 183 番目のアミノ酸がプロリンに置換された 183P を共通してもち、これらはさらに 7 グループに分類されている。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、2018/19 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 およびわが国で採用したワクチン製造株 A/シンガポール/GP1908/2015 (IVR-180) に対する抗血清とよく反応し、流行株はこれらワクチン株と抗原的に区別できなかった。しかし、これらワクチン株を含むワクチン接種後のヒト血清抗体を用いた解析では、183P 置換を持つ最近の流行株はヒト血清抗体との反応性が低下する傾向が見られ、特に小児血清での反応性低下が大きかった。この結果は、最近の流行株はミシガン/45/2015 類似株から抗原変異しており、その変化をヒト血清抗体が的確に捉えていることを示している。このことから、WHO は次シーズンの A(H1N1)pdm09 ワクチン株として 183P を持つ流行株から選定するのが妥当と判断し、A/ブリスベン/02/2018 類似株を推奨した。</p> <p>A/ブリスベン/02/2018 類似株からはワクチン製造候補株 (CVV) として、A/ブリスベン/02/2018 (IVR-190) の 1 株が開発されている。</p>

国内のワクチン製造所により **A/ブリスベン/02/2018** (IVR-190)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を評価したところ、前年度のワクチン製造株 **A/シンガポール/GP1908/2015** (IVR-180) に対して各社平均で123%であり、さらに、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評価においても対前年度比の102%と良好であった。

以上のことから、本検討会議としては、**A/ブリスベン/02/2018** (IVR-190)を推奨する。

A/H3N2 亜型

候補株 及び 推奨順	A/カンザス/14/2017 (X-327)
理由	<p>今シーズンの A(H3N2) ウイルスの流行は、世界的には全体として A(H1N1)pdm09 ウイルスにつぐ規模であったが、国によっては A(H3N2) ウイルスが流行の主流のところもあった。国内では、2019 年第 2 週以降、検出数が A(H1N1)pdm09 ウイルスを上回り、最終的（2019 年第 13 週まで）な総検出数は A(H3N2) ウイルスが一番多くなった。</p> <p>赤血球凝集素（HA）遺伝子進化系統樹上では、世界的には流行株は大きくグループ 3C. 2a および 3C. 3a に分類され、3C. 2a ではさらにサブグループ 3C. 2a1b および 3C. 2a2 に分かれた。これらのうち 3C. 2a1b に属する流行株が最も多く検出されたが、11 月以降米国およびヨーロッパの一部の国において 3C. 3a に属する流行株の検出が急増した。国内では 3C. 3a に属する流行株は検出されていない。</p> <p>3C. 2a グループに大別されるウイルスは、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流行株全てについて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流行株については、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、感染研および海外の WHO インフルエンザ協力センターともに、3C. 2a1b および 3C. 2a2 に属する流行株は細胞分離の（ワクチン）野生株 A/シンガポール/INFIMH-16-0019/2016（3C. 2a1 に属する）に対する血清とよく反応した。一方、海外の WHO インフルエンザ協力センターの成績になるが、3C. 3a に属する流行株はあまり反応しなかった。逆に 3C. 3a に属する細胞分離株（代表株 A/カンザス/14/2017）に対する血清は、3C. 3a に属する流行株とはよく反応したが、3C. 2a1b および 3C. 2a2 に属する流行株とはあまり反応しなかった。すなわち、3C. 2a1b および 3C. 2a2 に属する流行株と 3C. 3a に属する流行株の抗原性は異なることを意味する。</p> <p>卵で分離継代した A(H3N2) ワクチン株は、卵馴化により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乖離することがある。感染研および海外の WHO インフルエンザ協力センターともに、卵分離のワクチン株 A/シンガポール/INFIMH-16-0019/2016 に対するフェレット感染血清をもちいた抗原性解析では、グループに関わらず流行株と血清の反応性はよくなかった。同様に、海外の WHO インフルエンザ協力センターの成績になるが、3C. 3a に属する卵分離株（代表株 A/カンザス/14/2017）に対するフェレット感染血清は、グループに関わらず流行株との反応性はよくなかった。</p>

2018/19 シーズンのワクチン推奨株 A/シンガポール/INFIMH-16-0019/2016 を含むワクチン接種後のヒト血清抗体を用いた解析では、ヒト血清抗体は細胞分離流行株との反応性はよくないものの、細胞分離の A/シンガポール/INFIMH-16-0019/2016 に対する反応性と比較したところ、3C. 2a1b および 3C. 2a2 に属する流行株とは同様の反応性を示したが、3C. 3a に属する流行株との反応性は低下していた。すなわち、ヒトの血清抗体も、3C. 3a に属する流行株は 3C. 2a1b および 3C. 2a2 に属する流行株から抗原変異していることを捉えており、また 3C. 3a に属する流行株に対する免疫が低いことを示している。

3C. 3a に属する流行株の流行状況は、世界的ではなく一部地域に限定されてはいたが検出数が急増したため、今後世界的に拡大する可能性があること、これらの株は今シーズンのワクチン推奨株 A/シンガポール/INFIMH-16-0019/2016 類似株とは抗原性が異なるということ、ほとんどのヒトは 3C. 3a の流行株に対する免疫が低いという以上の成績から、WHO は次シーズンの A (H3N2) ワクチン株として 3C. 3a に属する流行株から選定するのが妥当と判断し、A/カンザス/14/2017 類似株を推奨した。

国内の検討会議においても、国内では 3C. 3a に属するウイルスはまったく検出されてはいないものの、次シーズンに国内でもこれらのウイルスの流行の可能性があること、また 3C. 3a に属するウイルスはこれまでの流行株と抗原性が異なっていることから、これらのウイルスに対する免疫が低いと考えられることから、3C. 3a に属する流行株から選定するのが妥当となった。

A/カンザス/14/2017 類似株からはワクチン製造候補株 (GVV) として、A/カンザス/14/2017 (X-327) が開発された (平成 31 年 3 月 21 日時点)。国内のワクチン製造所により A/カンザス/14/2017 (X-327) 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を評価したところ、前年度のワクチン製造株 A/シンガポール/INFIMH-16-0019/2016 (IVR-186) に対して各社平均で 116%であり、さらに、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評価においても対前年度比の 121%と良好であった。

以上のことから、本検討会議としては A/カンザス/14/2017 (X-327) を推奨する。

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 2019/20 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株としての製造実績もあることから、平成 31 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）

<p>候補株 及び 推奨順</p>	<p>B/メリーランド/15/2016 (NYMC BX-69A)</p>
<p>理由</p>	<p>2018/19 シーズンにおける B/ビクトリア系統ウイルスの流行は、国内外ともに非常に小さく、山形系統株と同様に解析情報は限定的なものであった。本系統では、2016 年末頃から出現した赤血球凝集素 (HA) 蛋白に 2 アミノ酸欠損 (2 del) がある変異株が世界的に主流となっており、わが国でも調べた 4 株中 3 株がこの欠損変異株であった。一方、欧米、アフリカ、アジアでは 2 del 変異株とは抗原性が大きく異なる 3 アミノ酸欠損変異株 (3 del) も同時に流行し、その規模が徐々に大きくなりつつあるが、3 del 変異株は依然としてマイナーであった。</p> <p>フェレット感染血清を用いた抗原性解析では、2 del をもつ流行株は昨シーズンの WHO のワクチン推奨株 B/コロラド/06/2017 およびわが国で採用したその類似株 B/メリーランド/15/2016 (NYMC BX-69A) の抗血清とよく反応していた。また、このワクチン株を含むワクチン接種者 (小児、成人、高齢者) の血清は流行株との反応性が良好で、3 del 変異株とも良好な反応性が見られた。このことから、WHO は 2019/20 シーズンの B/ビクトリア系統ワクチン株に B/コロラド/06/2017 類似株を再度推奨した。</p> <p>わが国では B/メリーランド/15/2016 (NYMC BX-69A) を採用したが、このワクチン株は昨シーズンの製造株としての実績がある。このことから、平成 31 年度の B/ビクトリア系統のワクチン株として、前年度と同一株である B/メリーランド/15/2016 (NYMC BX-69A) を推奨する。</p>