

感 染 研 第 1 0 号
平成 2 7 年 4 月 2 3 日

健 康 局 長 殿

国立感染症研究所長
(公 印 省 略)

平成 2 7 年度インフルエンザ H A ワクチン製造株の
検討について (回答)

平成 2 6 年 1 2 月 2 6 日付け健発 1 2 2 6 第 9 号をもって依頼のあった標記については、国立感染症研究所インフルエンザワクチン株選定のための検討会議 (議長 : インフルエンザウイルス研究センター長) において、インフルエンザ流行予測調査事業並びに感染症発生動向調査事業で分離され、各地方衛生研究所及び当所において行われた国内ウイルス株の抗原分析と遺伝子解析及び住民の抗体保有状況調査の結果、世界保健機構におけるワクチン推奨株検討会議の議論及びワクチン接種後のヒト血清抗体の交叉反応性の評価を踏まえて、平成 2 7 年度のインフルエンザ流行予測とワクチン製造株の選定の検討をいたしました。

その結果にもとづいて、平成 2 7 年度のインフルエンザ H A ワクチン製造株は A 型 2 株及び B 型 2 株を入れた 4 価ワクチンとし、下記の通り選定しましたので、回答いたします。

記

A 型株

A/カリフォルニア/7/2009 (X-179A) (H1N1)pdm09

A/スイス/9715293/2013 (NIB-88) (H3N2)

B 型株

B/プーケット/3073/2013 (山形系統)

B/テキサス/2/2013 (ビクトリア系統)

平成 27 年度インフルエンザワクチン株選定理由

国内における 2014/15 インフルエンザシーズンは、前シーズンより 3 週早く 2014 年の第 48 週から始まり、2015 年第 4 週にピークを迎え、それ以降は減少に転じた。ピーク時までの累積推計受診患者数は約 1,017 万人であったが、これは昨シーズンの同時期と比較すると約 3.7 倍（昨シーズンは約 275 万人）であり、例年と比較しても多く、今シーズンの流行は急激な立ち上がりであったことが推察された。一方で 2015 年第 12 週における累積推計受診患者数は約 1,434 万人であり、同時期における累積数としては今シーズンを含めた最近 4 シーズンでは 2 番目に多かったが、シーズンを通しての流行規模は例年と同程度であったと推察された。流行株の分離・検出状況では、流行の主流は A(H3N2) ウイルスであり、全検出・分離株数の 92%を占め、B 型と A(H1N1)pdm09 がそれぞれ 7%、1%であった。B 型ウイルスは、昨シーズンと同様に国内外ともに B/山形系統と B/ビクトリア系統が混合流行したが、多くの国では B/山形系統が優位であった。わが国での両系統の比率は B/山形系統 88%、B/ビクトリア系統が 6%であった（B 型系統未同定が 6%）。

今シーズンは、わが国では抗インフルエンザ薬（ノイラミニダーゼ阻害薬）に対する耐性株はどの亜型・型においても検出されなかった（2015 年第 12 週現在）。

○ワクチン株について

近年のインフルエンザの流行においては、A(H1N1)pdm09 および A(H3N2)に加えて上述のとおり B 型ウイルスは山形系統とビクトリア系統の混合流行が続いており、WHO も 2012/13 シーズンから 4 価用ワクチン向けには B 型 2 系統からそれぞれワクチン株を推奨している。また、米国においては 2013/14 シーズンから 4 価のインフルエンザワクチンが製造承認され、世界の動向は 4 価ワクチンの供給へと移行してきている。このことから、わが国においても 4 価のインフルエンザワクチンの導入を進めるべきとの本ワクチン株選定検討会議からの提言を受けて、厚生労働省は 4 価ワクチン導入の是非を検討して、導入に向けて生物学的製剤基準の改訂を行った（平成 27 年 3 月 30 日）。そこで、本検討会議では平成 27 年度からは A 型 2 株に加えて B 型 2 株それぞれから 1 株ずつのワクチン株を選定した。

1 A/カリフォルニア/7/2009 (X-179A) (H1N1)pdm09

今シーズンの A(H1N1)pdm09 ウイルスによる流行は、アフリカ、中南米、ヨーロッパ、オセアニアのいくつかの国を除いては、わが国を含む大多数の国で小規模であった（2015 年 2 月下旬時点における世界インフルエンザ監視応答システムに報告された数の 3%）。世界中で分離されたほとんどの A(H1N1)pdm09 流行株の抗原性は、ワクチン株 A/カリフォルニア/7/2009 に類似しており、2009 年以来抗原性は殆ど変化していない。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、流行株は 8 つのグループに分かれているが、今シーズンの流行株はグループ 6B に分類され、ここ数シーズンは変化が無い。さ

らに、A/カリフォルニア/7/2009 を含有するワクチン接種後のヒト血清は、最近の流行株とよく反応することから、依然 A/カリフォルニア/7/2009 によるワクチン効果が期待できた。このことから、WHO は、2015/16 シーズン北半球向けワクチン株として A/カリフォルニア/7/2009 類似株を引き続き推奨した。

わが国では、47 株が分離・検出報告されたが、解析した分離株はすべて A/カリフォルニア/7/2009 類似株であった。

A(H1N1)pdm09 ワクチン製造用としては、A/カリフォルニア/7/2009 の高増殖株 X-179A の製造効率が良好で、わが国では 5 シーズン続けて採用してきた実績がある。

以上のことから、2015/16 シーズンの A(H1N1)pdm09 ワクチン株として、A/カリフォルニア/7/2009 (X-179A) 株が引き続き選定された。

2 A/スイス/9715293/2013 (NIB-88) (H3N2)

今シーズンの A(H3N2) ウイルスの流行は、一部の国を除き、国内外ともに大規模であった。わが国での本亜型ウイルスの流行は前述のように全検出・分離報告数の 92% を占めた。HA 遺伝子の進化系統樹解析において、今シーズンの国内外の多くの国で分離検出された流行株のほとんどは、2014/15 シーズン用の WHO ワクチン推奨株 A/テキサス/50/2012 (国内で採用されたワクチン株はその類似株 A/ニューヨーク/39/2012) を代表株とするクレード 3C に分類されたが、その中でもサブクレード 3C. 2a あるいは 3C. 3a に分類されるものが多数を占めた。これらサブクレードのウイルスは 2013/14 シーズン終盤の 3 月頃から認識され始め、南半球の 2014 シーズンにその割合が増加し、さらに半年後の北半球の 2014/15 シーズンには流行の主流となった。中国および東南アジア、東ヨーロッパやアフリカの一部の国では 3C. 3a が主流であったが、わが国を含む多くの国では 3C. 2a が流行の主流であった。

今シーズン流行の主流となったサブクレード 3C. 2a あるいは 3C. 3a に分類される流行株は、MDCK 細胞で分離したワクチン株 A/テキサス/50/2012 および A/ニューヨーク/39/2012 からは抗原性が大きく変化していた。また今シーズンのワクチン接種後のヒト血清抗体も 3C. 2a あるいは 3C. 3a の流行株との反応性が低下していた。したがって、来シーズン向けにはワクチン株の変更が必要であり、次期ワクチン株は現在流行の主流となっているサブクレード 3C. 2a あるいは 3C. 3a から検討することになった。

サブクレード 3C. 2a の代表株 A/堺/72/2014、サブクレード 3C. 3a の代表株 A/スイス/9715293/2013 および A/大阪市/2003/2014 それぞれに対するフェレット感染抗血清を用いて 3C. 2a および 3C. 3a の流行株との反応性を中和試験（追記参照）で調べたところ、それぞれの代表株の抗血清は 3C. 2a および 3C. 3a の流行株とよく反応した。このことから、3C. 2a および 3C. 3a の流行株の抗原性には大きな違いはないと判断された。同様に、米国 CDC では A/ミシガン/15/2014 (3C. 2a) および A/スイス/9715293/2013 (3C. 3a) に対するフェレット抗血清を用いた解析から、感染研と同様の結論を得ており、A/スイス/9715293/2013 抗血清が 3C. 2a および 3C. 3a 両方のサブクレードの流行株と広く交叉反応することから、WHO は 2015/16 シーズンの北半球用ワクチン株にサブクレード 3C. 3a から

A/スイス/9715293/2013 類似株を推奨した。

現在、ワクチン製造には卵分離株を用いることになっていることから、わが国ではワクチン候補株としてサブクレード 3C. 2a からは卵分離株の A/ニューカレドニア/71/2014、A/キャンベラ/82/2014 およびワクチン製造用高増殖株 A/ニューカレドニア/71/2014 (IVR-178) が検討された。一方、サブクレード 3C. 3a からは卵分離株の A/スイス/9715293/2013、その高増殖株 A/スイス/9715293/2013 (NIB-88)、A/スイス/9715293/2013(X-247)、および A/南オーストラリア/55/2014 (IVR-175) が検討された。サブクレード 3C. 2a のワクチン候補株に対するフェレット感染抗血清と流行株との反応性を調べた結果、3 つの候補株いずれも卵馴化による抗原変異の程度が著しく、中和試験で調べた 75~100%の 3C. 2a および 3C. 3a 流行株との反応性がホモ価に対して 8 倍以上低下していた。このことから、3C. 2a からワクチン株を選定するのは適切ではないと判断された。

一方、サブクレード 3C. 3a のワクチン候補株 A/スイス/9715293/2013、A/スイス/9715293/2013 (NIB-88)、A/スイス/9715293/2013(X-247)、および A/南オーストラリア/55/2014 (IVR-175) について検討した結果、A/南オーストラリア/55/2014 (IVR-175) に対する抗血清は 3C. 2a および 3C. 3a いずれの流行株とも反応性が極めて低く、ワクチン株としては適切でないことが示された。一方、A/スイス/9715293/2013、A/スイス/9715293/2013 (NIB-88)、A/スイス/9715293/2013(X-247) の 3 候補株に対する抗血清は、調べた 46%~71%の 3C. 2a 流行株、37%~88%の 3C. 3a 流行株それぞれとよく反応しており、これら 3 つのワクチン候補株は卵馴化による抗原変異の影響は受けているものの、これらに対する抗血清の反応性は 3 候補株間で大きな差は見られなかった。このことから、ワクチン株は、これら 3 候補株から選定するのが妥当との判断に至った。

次に、A/スイス/9715293/2013、A/スイス/9715293/2013 (NIB-88)、A/スイス/9715293/2013(X-247) の 3 候補株について、各ワクチン製造所における増殖性、ウイルス蛋白収量などワクチン製造効率を検討した。A/スイス/9715293/2013 は今シーズンのワクチン株 A/ニューヨーク/39/2012 (X-233A) に比べて、約 50%以下の蛋白収量しか見込めないこと、さらに、フィラメント状のウイルス粒子を多く産生することから、製造工程のろ過滅菌過程で回収率が低下し、ワクチンの実製造は困難であることが示された。一方、A/スイス/9715293/2013 (NIB-88)、A/スイス/9715293/2013(X-247) は、A/ニューヨーク/39/2012 (X-233A) に比べてそれぞれ 145%、119%の蛋白収量が見込まれ、ワクチン製造効率は A/スイス/9715293/2013 (NIB-88) が一番高いという結果が得られた。

以上のことから、A/スイス/9715293/2013 (NIB-88) は卵馴化による抗原変異の影響は受けているが、現時点で使用可能なワクチン製造候補株の中では流行株に抗原性が一番近く、また製造効率も良好であることから、2015/16 シーズンのワクチン株として A/スイス/9715293/2013 (NIB-88) が選定された。

追記)

ウイルスの性状変化に伴う抗原解析法の変更について

今シーズンの A(H3N2) 流行株の主流である 3C. 2a に属するウイルスの大部分は、HA による赤血球凝集能が非常に弱く、抗原解析に用いる赤血球凝集抑制 (HI) 試験の実施が困難であった。このため、本亜型ウイルスの抗原解析は、国内外ともに HI 試験ができないウイルスについては中和試験法で実施された。

3 B/プーケット/3073/2013 (B/山形系統)

山形系統の流行株は、遺伝的には 2014/15 シーズンのワクチン株 B/マサチューセッツ/2/2012 が入るグループ 2 と 2013/14 シーズンのワクチン株 B/ウィスコンシン/1/2010 および最近の代表株 B/プーケット/3073/2013 が入るグループ 3 とに区別される。これら 2 つのグループは混合流行しているが、今シーズンはグループ 3 に入る流行株が国内外ともに主流であった。

各グループの代表株に対するフェレット感染抗血清を用いた HI 試験では、これらのグループ間での抗原性には大きな差はなかったが、最近の流行株は国内外ともにワクチン株 B/マサチューセッツ/2/2012 に対する抗血清よりもグループ 3 の B/プーケット/3073/2013 に対する抗血清に良く反応するものが多かった。WHO インフルエンザ協力センター (WHOCC) のロンドンセンターの成績では、グループ 2 とグループ 3 は抗原的に明確に区別できることが示されており、最近の流行株は遺伝的にも抗原的にもグループ 2 からグループ 3 に移行しており、国内外ともに流行株の殆どは B/プーケット/3073/2013 類似株であった。また、B/マサチューセッツ/02/2012 株を含むワクチン接種後のヒト血清は流行株との反応性が低下していることから、次シーズンのワクチン株は、現在流行の主流であるグループ 3 から選定すべきとの結論に至った。このことから、WHO は 2015/16 シーズン北半球用 B/山形系統ワクチン株としてグループ 3 の B/プーケット/3073/2013 類似株を推奨した。

B/プーケット/3073/2013 について国内ワクチン製造所において製造効率を検討した結果、今シーズンのワクチン株 B/マサチューセッツ/02/2012 (BX-51B) に対して B/プーケット/3073/2013 はウイルス蛋白収量が 74% で製造効率はやや落ちるものの、製造は可能との報告があった。

以上のことから、2015/16 シーズンの B/山形系統のワクチン株として、B/プーケット/3073/2013 株が選定された。

4 B/テキサス/2/2013 (B/ビクトリア系統)

国内外ともにビクトリア系統の流行は小規模であった。HA 遺伝子の進化系統樹解析から、これらのウイルスの大部分はクレード 1A に属しており、ここ数シーズンは変化がなかった。解析したほとんどの流行株の抗原性は、WHO が 4 価ワクチンの場合として 2014/15 シーズン北半球および 2015 シーズン南半球用に推奨したワクチン株 B/ブリスベン/60/2008 およびその類似株で最近の代表株である B/テキサス/2/2013 に類似していた。このことから、WHO は 2015/16 シーズン北半球の 4 価ワクチン用に B/ビクトリア系統からは B/ブリスベン/60/2008 類似株を引き続き推奨した。

B 型ウイルスにおいても卵馴化により、ビクトリア系統は HA 蛋白の 197-199 番目のアミノ酸に卵継代による置換が入り、それによって糖鎖が欠落して抗原性変異を起こすことが知られている。卵分離のワクチン候補株 B/ブリスベン/60/2008 および B/テキサス/2/2013 も例外ではないが、その変異の程度は A(H3N2) 亜型ウイルスより小さいことが感染研および米国 CDC の解析から示されている。

今シーズンはビクトリア系統による国内での流行は散発例しかなく、国内分離株が少なかったことから、米国 CDC による解析成績に基づいて検討した。ワクチン候補株 B/ブリスベン/60/2008 株および B/テキサス/2/2013 それぞれに対するフェレット抗血清と流行株との反応性を調べた結果、B/テキサス/2/2013 抗血清のほうが最近の流行株により広く反応する傾向が示された。さらに、国内ワクチン製造所において増殖性、蛋白収量などの製造効率を B/ブリスベン/60/2008、B/テキサス/2/2013、B/テキサス/2/2013 (BX-53C) について検討した結果、B/テキサス/2/2013 がこれらの中では最も高い蛋白収量を示し、製造効率も高いことが見込まれた。

以上のことから、2015/16 シーズンの B/ビクトリア系統のワクチン株に B/テキサス/2/2013 が選定された。