

感染研第626号
平成26年5月1日

健康局長 殿

国立感染症研究所長
(公 印 省 略)

平成26年度インフルエンザHAワクチン製造株の
検討について（回答）

平成25年12月24日付け健発1224第2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、世界保健機関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26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を検討いたしました。

その結果に基づいて、平成26年度インフルエンザHAワクチン製造株を下記のとお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/ニューヨーク/39/2012 (X-233A) (H3N2)

B型株

B/マサチューセッツ/2/2012 (BX-51B)

平成 26 年度インフルエンザワクチン株選定理由

国内における 2013/14 インフルエンザシーズンは、2013 年の第 49 週から始まり、2014 年第 5 週にピークを迎え、それ以降は減少に転じた。しかし、第 9 週に再び増加が見られ二峰性の流行曲線を描く流行であった。全体的には前シーズンより流行の開始はやや遅かった。患者発生数からみた流行規模は昨年並みで、累計患者数は約 1163 万人であった。今シーズンの特徴は、15 歳未満の年齢層に感染者が多かったことである。

流行株の検出状況では、流行の主流は A(H1N1)pdm09 ウイルスであり、全検出・分離株数の 47%を占め、A(H3N2)と B 型がそれぞれ 26%、24%という状況であった。B 型ウイルスは、昨シーズンと同様に国内外ともに B/ビクトリア系統と B/山形系統が混合流行しており、欧米では山形系統が優位で、わが国でも B/山形系統 71%、B/ビクトリア系統が 29%であった。

今シーズンは抗インフルエンザ薬（ノイラミニダーゼ阻害薬）に対する耐性株が A(H1N1)pdm09 ウイルスで例年より多く、本亜型ウイルスの全解析株中 11%がオセルタミビルおよびペラミビルに耐性であった。特に北海道では耐性株の検出率が 39%と顕著に高く、なかでも札幌市周辺で分離された A(H1N1)pdm09 ウイルスは全て耐性株であった。これら耐性株の大半は薬剤未投与患者から検出されており、札幌市周辺では耐性株の市中流行があったと判断される。札幌とリンクした耐性株が検出された東京都および三重県での一部のケースを除いては、これら耐性株は他県にまで広がることはなかった。今シーズンも B 型および A(H3N2) ウイルスからは耐性株は検出されなかった。

○ワクチン株について

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

海外においてもわが国と同様に、今シーズンは A(H1N1)pdm09 ウイルスによる流行が大きく、世界的には A 型ウイルスの 71%が本亜型のウイルスであった。とくに、流行が大きかった地域は、米国、欧州の一部、および中国北部であった。流行が小さかった地域も含めて世界中で分離された A(H1N1)pdm09 ウイルスの殆どは、ワクチン株 A/カリフォルニア/7/2009 類似株で、2009 年以来抗原性が殆ど変化していない。遺伝的には、8 つのグループに分かれているが、今シーズンの流行株の多くは、グループ 6B と 6C に分類され、これらの間では抗原的な違いは見られなかった。さらに、A/カリフォルニア/7/2009 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、2014/15 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、2000 株あまりが分離され、解析した分離株のうち 94%は A/カリフォルニア/7/2009 類似株で、抗原変異株は散発的に検出されたのみであった。

札幌市周辺で流行したオセルタミビルおよびペラミビル耐性株には抗原性の違いは無く、A/カリフォルニア/7/2009 ワクチンの効果が同様に期待できる。

一方、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 が、製造効率が良好で、4 シーズン続けて使用され、有効な血清抗体応答を誘導できた実績がある。

以上のことから、2014/15 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) 株を選定した。

2 A/ニューヨーク/39/2012 (X-233A) (H3N2)

A (H3N2) 亜型ウイルスは豪州で流行が大きかったが、他の地域では B 型ウイルスと同程度に全体の 20~30% であった国が多い。わが国でも本亜型ウイルスの流行は上記のように中程度であった。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分離株の大半は、2012/13 シーズンのワクチン株 A/ビクトリア/361/2011 および 2013/14 シーズンのワクチン株 A/テキサス/50/2012 が入るグループ 3 に分類され、その中でも最近の流行株はグループ 3 C. 3 に分類された。これらの殆どは、MDCK 細胞で分離した A/ビクトリア/361/2011 および A/テキサス/50/2012 と抗原性が類似しており、大半の流行株は 2012/13 シーズンから殆ど抗原変異を起こしていなかった。

一方、A (H3N2) 亜型ウイルスについては、ヒトでの流行ウイルスを孵化鶏卵（以下、卵と標記）で分離増殖させると、HA タンパクのレセプター結合部位の構造に、哺乳動物型から鳥型レセプターを認識するようにアミノ酸の置換が生じる。しかし、2008/09 シーズン頃からのウイルスについて、このアミノ酸置換によって、レセプター結合部位の周辺にある抗原サイト B 領域またはその近傍の構造にも大きな影響が生じるようになってきている。その結果、卵で分離増殖させたウイルスの抗原性が、MDCK 細胞（哺乳動物型レセプターを持つ）で分離した流行株に比べて、著しく異なる傾向を示す。

このため、卵分離のワクチン株に対して作製したフェレット感染抗血清は、MDCK 細胞で分離した流行株との反応性が大きく低下することとなった（平成 24、25 年度ワクチン株選定理由書参照）。さらに、卵分離ウイルスからワクチン製造用に開発された卵高増殖株の抗原性がさらに変化するので、ワクチン製造株に対する抗血清については、流行株との反応性がさらに大きく低下する。2012/13 シーズンのワクチン製造株 A/ビクトリア/361/2011 (IVR-165) ではこの傾向が強く、その結果、本ワクチンで誘導されるヒト血清抗体は、細胞分離の流行株との交叉反応性が顕著に低く、ワクチンの防御効果が低かった可能性が高い。

そこで、2013 年 2 月に WHO は、2013/14 シーズン向けのワクチン株には、細胞分離の A/ビクトリア/361/2011 類似株を推奨した。これに応じて国内外では、ワクチン株として、多数の細胞分離 A/ビクトリア/361/2011 類似株の中から、卵馴化による変化の程度が軽度なワクチン株を検索し、細胞分離 A/ビクトリア/361/2011 と抗原性が類似である卵分離の A/テキサス/50/2012 株が選定された。その結果、ワクチン製造株は A/テキサス/50/2012 (X-223) に変更された（平成 25 年度ワクチン株選定理由書参照）。

しかし、A/テキサス/50/2012 (X-223) に対して作製したフェレット感染抗血清は、

2013/14 シーズンに MDCK 細胞で分離された 74%の国内流行株に対して大きく反応性が低下しており、同様の成績は米国 CDC から報告された。このことから、ワクチン製造株の A/テキサス/50/2012 (X-223) への変更により、卵馴化による抗原性の変化については幾分は軽減されたものの、期待したほどの著明な改善は見られなかった。

そこで、2014/15 シーズン向けに、卵馴化の程度の小さい株を世界中から更に検索した結果、細胞分離の A/ビクトリア/361/2011 および A/テキサス/50/2012 と抗原性が類似の卵分離 A/ニューヨーク/39/2012、その高増殖株 A/ニューヨーク/39/2012 (X-233)、A/ニューヨーク/39/2012 (X-233A)、さらに同じく、A/アルマティー/2958/2013 およびその高増殖株 A/アルマティー/2958/2013 (NIB-85) がワクチン候補株としてあがり、それらを検討することになった。

A/アルマティー/2958/2013 卵分離野生株および A/アルマティー/2958/2013 (NIB-85) それぞれに対して作製したフェレット感染抗血清の反応性は、2013/14 シーズンの MDCK 細胞分離株のそれぞれ 56%、89%と赤血球凝集抑制 (HI) 試験で 8 倍以上反応性が低下し、これら 2 検討株は流行株から抗原性が大きく乖離していることが示された。一方、A/ニューヨーク/39/2012 卵分離野生株、A/ニューヨーク/39/2012 (X-233) および A/ニューヨーク/39/2012 (X-233A) は、それらに対するフェレット感染抗血清を用いた HI 試験では、調べた 91%以上の細胞分離の流行株とよく反応し、同様の成績は米国 CDC から示された。このことから、これら 3 株は A/テキサス/50/2012 (X-223) に比べて卵馴化による抗原変異の影響は大幅に改善されていると期待された。

国内ワクチン製造 4 社で高増殖株 A/ニューヨーク/39/2012 (X-233) および A/ニューヨーク/39/2012 (X-233A) について増殖性、抗原性、タンパク収量など製造効率について検討した結果、A/ニューヨーク/39/2012 (X-233A) は、A/テキサス/50/2012 (X-223) より製造効率は劣るものの、ワクチン製造は可能であるとの成績が得られた。

以上の解析結果から、A/ニューヨーク/39/2012 (X-233A) は、依然として卵馴化による抗原性の変化の影響を受けてはいるものの、A/テキサス/50/2012 (X-223) ワクチン株よりはその程度が小さいことから、2014/15 シーズン用の A (H3N2) ワクチン株として A/ニューヨーク/39/2012 (X-233A) を選定した。

3 B/マサチューセッツ/2/2012 (BX-51B)

2013/14 シーズンの国内における B 型インフルエンザの流行は、シーズンを通して山形系統とビクトリア系統との混合流行で、その比率はおよそ 7:3 であった。諸外国での流行状況も同様で、山形系統の流行が多くで優位であった。さらに、平成 25 年度の流行予測事業による国民の抗体保有状況調査では、山形系統ワクチン株 B/マサチューセッツ/2/2012 に対する抗体保有レベルは、15-29 歳台では 60%以上と高いレベルを示したが、10 歳未満や 55 歳以上ではビクトリア系統 B/ブリスベン/60/2008 に対する抗体保有レベルより低かった。これらのことから、2014/15 シーズン向けのワクチンは引き続き、山形系統から選定するのが妥当との判断に至った。

山形系統の流行株は、昨シーズンのワクチン株 B/ウイスコンシン/1/2010 が入るグル

ープ3と今シーズンのワクチン株 B/マサチュセッツ/2/2012 が入るグループ2に区別され、国内外の流行株はグループ3が主流を占めた。各グループの代表株に対するフェレット感染血清を用いた 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 B/マサチュセッツ/2/2012 血清に比較的良く反応する傾向が見られた。このことから、WHO は 2014/15 シーズン向けのワクチン株には B/マサチュセッツ/2/2012 類似株を引き続き推奨した。

B 型ウイルスは卵に馴化すると HA タンパクのレセプター結合領域周辺の糖鎖付加部位のアミノ酸に置換が起こり、糖鎖が脱落した卵型変異株になる。ワクチンを卵で製造する限り、糖鎖欠損変異が起こることは避けられず、B/マサチュセッツ/2/2012 株も例外ではない。糖鎖欠損変異株で誘導される抗体は、糖鎖が付加されている流行株との反応性が低下し、ワクチン効果が減弱する可能性が指摘されている。しかし幸いにも、2013/14 シーズン用の B/マサチュセッツ/2/2012 株ワクチン (BX-51B) を接種後のヒト血清抗体は、2013/14 シーズンの細胞分離の流行株との反応性が良好であることが確認された。

さらに、BX-51B はワクチン製造株としての製造実績もある。

以上のことから、2014/15 シーズンの B 型ワクチン株として、B/マサチュセッツ/2/2012 (BX-51B) 株を選定した。

来シーズンにどちらの系統の B 型ウイルスが流行するかを予想することは、現在のサーベイランスでは極めて困難であり、米国では両系統の B 型ワクチンを用いた 4 価ワクチンの導入が開始されている。このため、WHO も 4 価ワクチン用としてビクトリア系統からは B/ブリスベン/60/2008 株を推奨している。我が国では生物学的製剤規準によって、総タンパク量の上限 (240 μ g) が規定されているので、4 価ワクチンの導入は現時点では不可能である。現在 4 価ワクチンの製造承認に向けて臨床試験が進められており、平成 27 年度のワクチンからの実用化が期待される。