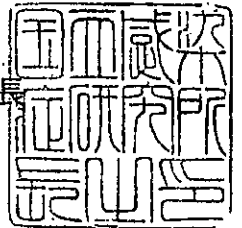


感染研第232号

平成25年4月17日

厚生労働省健康局長 殿

国立感染症研究所長



平成25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24年12月28日付健発1228第1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：田代真人インフルエンザウイルス研究センター長）において、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、各地方衛生研究所及び当所にて行った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に基づき、総合的な評価として、平成25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/テキサス/50/2012 (X-223) (H3N2)

B型株

B/マサチューセッツ/2/2012 (BX-51B)

平成 25 年度インフルエンザワクチン株選定理由

国内における 2012/13 インフルエンザシーズンは、2012 年の第 47 週から始まり、患者発生数からみた流行規模は過去 10 シーズンの中では 4 番目に大きく、累計患者数は約 1058 万人であった。今シーズンの特徴は、例年感染者が多い小児に加えて、30 から 40 歳代にも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 (H3N2) ウイルスであり、全検出・分離株数の 85%を占め、次いで B 型が 13%、A (H1N1) pdm09 が 2%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 63%、B/ビクトリア系統が 38%であった。抗インフルエンザ薬（ノイラミニダーゼ阻害薬）に対する感受性試験の結果、A (H1N1) pdm09 で 2 株の薬剤耐性株が検出されたが、B 型および A (H3N2) ウイルスいずれからも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

A (H1N1) pdm09 ウイルスによる流行が大きかった地域は、欧州や中国であった。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 6 と 7 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、2013/14 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、小規模ながら A (H1N1) pdm09 ウイルスによる流行が見られ、97 株が分離され、そのうちの 95%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。

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、3 シーズン続けて使用されてきた実績がある。

以上のことから、2013/14 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/テキサス/50/2012 (X-223) (H3N2)

A (H3N2) 亜型ウイルスは北米、カナダ、豪州で流行が大きく、わが国でも本亜型ウイルスが流行の主流であった。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、ワクチン株 A/ビクトリア/361/2011 が入るグループ 3C に分類され、これらの殆どは、MDCK 細胞で分離した A/ビクトリア/361/2011 と抗原性が類似していた。

A/ビクトリア/361/2011 株は、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周辺にある抗原サイト B 領域またはその近傍のアミノ酸に置換が生じ、その結果、MDCK 細胞で分離した A/ビクトリア/361/2011 株に比べて、流行株とは、抗原性が著しく異なる。このため、卵分離の A/ビクトリア/361/2011 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（平成 24 年度ワクチン株選定理由書参照）。さらに、卵高増殖株 A/ビクトリア/361/2011（IVR-165）を用いて製造された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い可能性が示唆された。このことから、WHO はワクチン製造に用いる卵高増殖株（A/ビクトリア/361/2011（IVR-165））の変更が必要と判断し、2013/14 シーズン向けのワクチン株に、細胞分離の A/ビクトリア/361/2011 類似株である A/テキサス/50/2012 株を推奨した。この株は卵での増殖後も流行株との抗原性の差異が小さく、ワクチン株として適切であると WHO は追記している。

ワクチン製造用には、A/テキサス/50/2012 株、A/ハワイ/22/2012 株、A/オハイオ/2/2012 株からそれぞれ卵高増殖株が開発されており、国内ワクチン製造所でそれぞれの卵高増殖株についてワクチン製造効率や継代による抗原性の変化の程度について検討した。その中で、卵馴化による変化の程度が比較的小さい A/テキサス/50/2012 から開発された 2 種類の製造候補株 X-223 および X-223A に絞り、これらに対するフェレット感染血清と国内外の流行株との反応性を HI 試験でさらに検討した。米国 CDC 作製の感染血清で評価すると、HI 価で 8 倍以上低下した流行株の割合は、X-223 血清で 37%、X-223A 血清で 79% と、X-223 のほうが X-223A より流行株に抗原性が近いことが示された。そこで、感染研では、X-223 と平成 24 年度のワクチン株 A/ビクトリア/361/2011（IVR-165）について、国内流行株との反応性を比較した。HI 価で 8 倍以上低下した流行株の割合は、IVR-165 血清では 100%、X-223 血清では 87%で、ワクチン株を A/テキサス/50/2012（X-223）に変更しても依然として卵馴化の影響はあることを確認した。しかし、抗原性の大幅な変化と評価される HI 価 16 倍以上低下した割合で比較すると、IVR-165 血清では 96%、X-223 血清では 9%で、ワクチン株を IVR-165 から X-223 に変更することで、卵馴化の影響を改善できることが期待できた。さらに、国内ワクチン製造 4 所社で X-223 と X-223A 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、X-223 は X-223A 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/テキサス/50/2012（X-223）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いるものの、A/ビクトリア/361/2011（IVR-165）ワクチン株よりその程度は小さいことから、2013/14 シーズンの A（H3N2）ワクチン株に A/テキサス/50/2012（X-223）を選定した。

3 B/マサチューセッツ/2/2012（BX-51B）

2012/13 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、その比率はおおよそ 2:1 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の国で優位であった。さらに、平成 24 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/ウイスコンシン/1/2010 に対する抗体保有レベルは、前年度よりは全年齢層で高まったが、依然としてビクトリア系統 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、2013/14 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、今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と最近の代表株 B/マサチュセッツ/2/2012 が入るグループ2に区別され、国内外の流行株の大半はグループ2に分類された。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/ウイスコンシン/1/2010 血清よりも 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、グループ2と3では抗原的に区別できることが示された。このことから、WHO は 2013/14 シーズン向けのワクチン株に B/マサチュセッツ/2/2012 類似株を推奨した。

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。現時点では、この問題の解決法はないため、卵馴化による変化の程度が小さいものを選択せざるを得ない。B/マサチュセッツ/2/2012 株からワクチン製造用として BX-51B と BX-51C が開発され、これらに対するフェレット感染血清を作製して、流行株との反応性を HI 試験で評価した。その結果、HI 価で 8 倍以上低下した株は、BX-51B 血清で 15%、BX-51C 血清で 20%と両者に差は見られなかった。一方、米国 CDC での解析では、BX-51B 血清の反応性が BX-51C 血清より良好であった。

国内ワクチン製造 4 所社で BX-51B と BX-51C の増殖性、タンパク収量など製造効率を検討した結果、BX-51B の方が良好であり、前年度ワクチンと同等以上の製造効率が期待できた。

以上のことから、2013/14 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る。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おり、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、現状では 4 価ワクチンの導入は不可能であるが、ビクトリア系統と山形系統の 2 系統のウイルスが混合流行している事態を踏まえて、我が国でも両系統のワクチンを含む 4 価ワクチンの導入を検討すべきである。