

H26年度感染症危機管理研修会

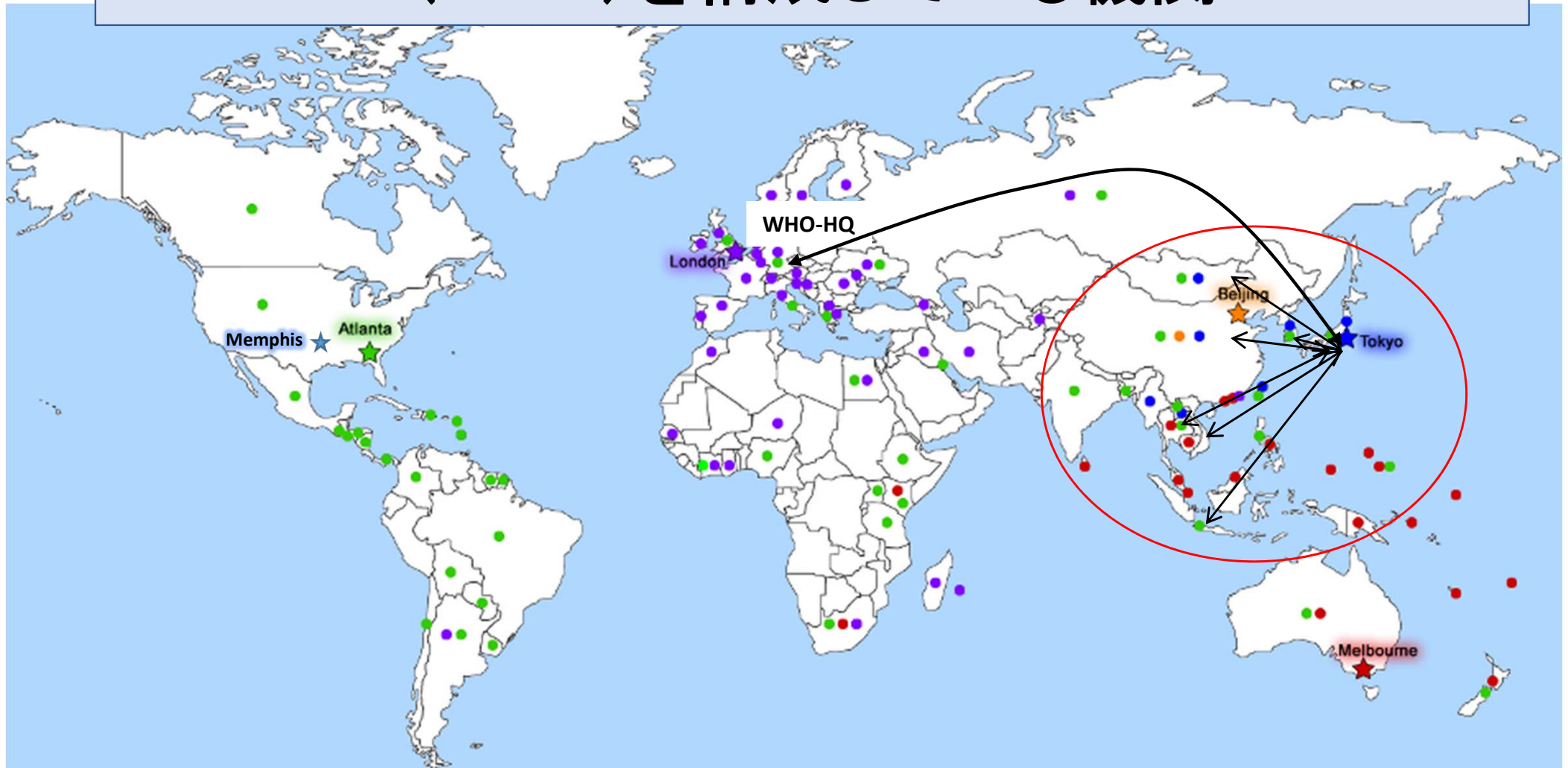
# インフルエンザワクチン株の卵馴化問題と 改善への試み

国立感染症研究所  
インフルエンザウイルス研究センター  
小田切孝人

## 発表項目

1. 国内外のインフルエンザウイルス流行状況とワクチン株選定プロセス
2. ワクチン製造株の発育鶏卵(卵) への馴化変異
3. 卵馴化変異によって起こる問題
4. ワクチンの有効性の改善への試み

# WHO世界インフルエンザ監視・対応システム (GISRS)を構成している機関

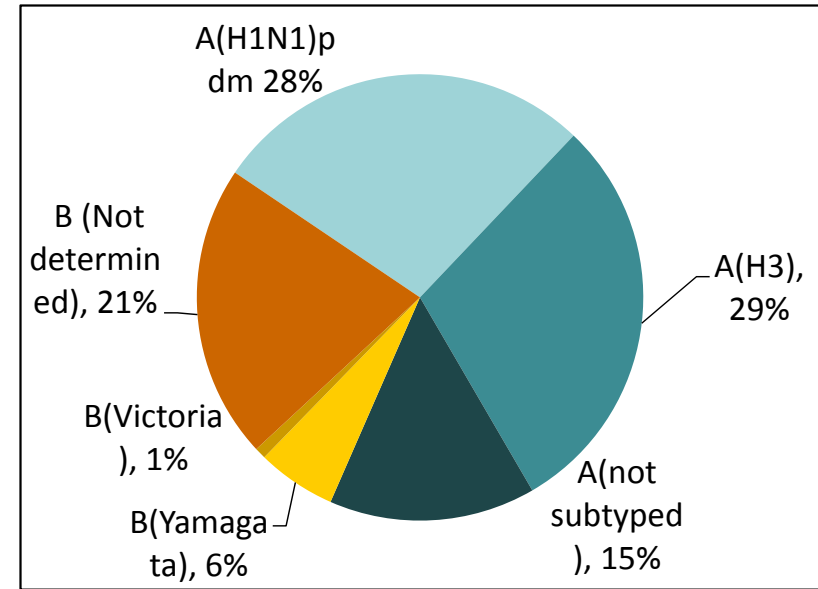
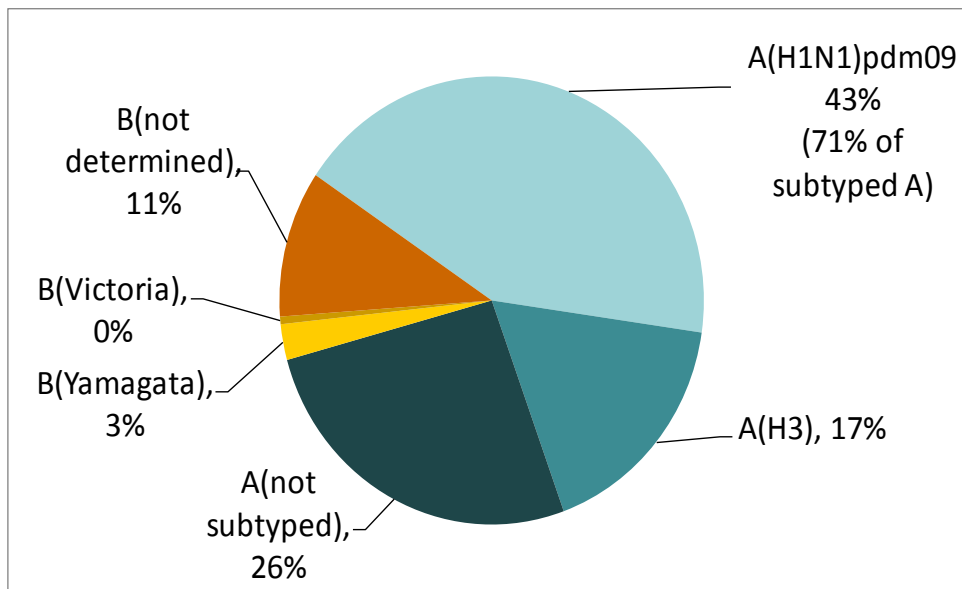


- ★ WHOインフルエンザ協力センター(CC):  
アトランタセンター(US CDC)、ロンドンセンター(NIMR)、メルボルンセンター(VIDRL)、  
東京センター(感染研)、北京センター(中国CDC)、メンフィスセンター(St Jude)
- WHOナショナルインフルエンザセンター(NIC): 140 / 106ヶ国

# 全世界における2013/14シーズンのインフルエンザウイルス 検出状況

(From 1 September 2013 – 1 February 2014)

(From 2 February 2014 – 30 August 2014)



Data source: FluNet, ([www.who.int/flunet](http://www.who.int/flunet)), Global Influenza Surveillance and Response System (11 February 2014 and 12 September 2014)

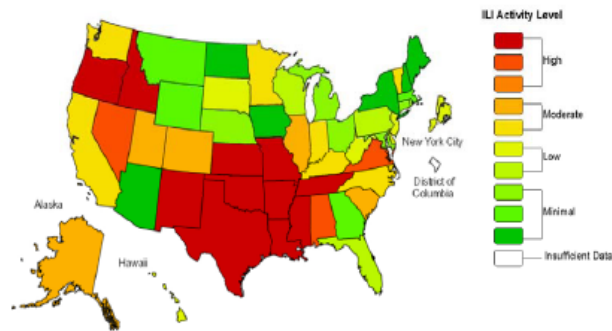
# EURO

Summary of clinical samples and isolates received, with collection dates since 2013-09-01

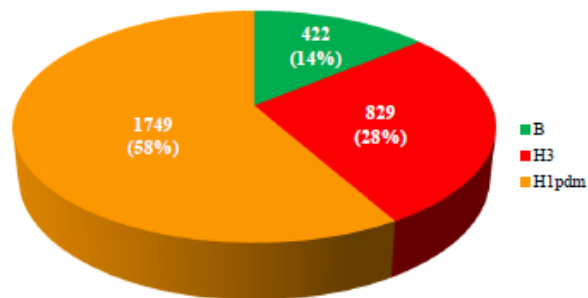
H1N1pdm09		H3N2		B Victoria lineage		B Yamagata lineage	
Number received	Number propagated <sup>1</sup>	Number received	Number propagated <sup>2</sup>	Number received	Number propagated <sup>1</sup>	Number received	Number propagated <sup>1</sup>
69	23	108	42	5	2	16	4
32.1%		50.2%		2.3%		7.4%	
86.0%				14.0%			

## USA

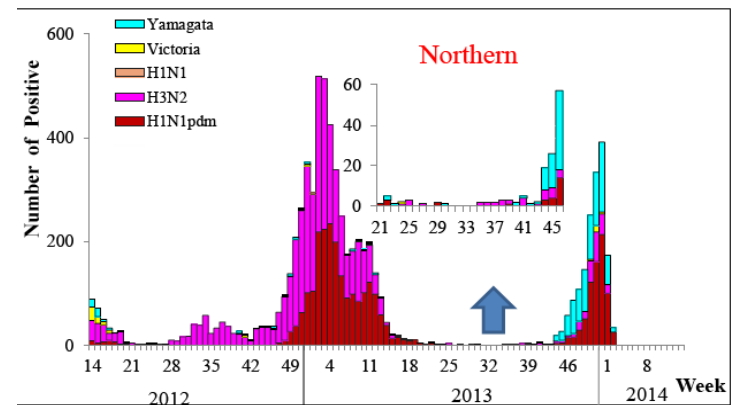
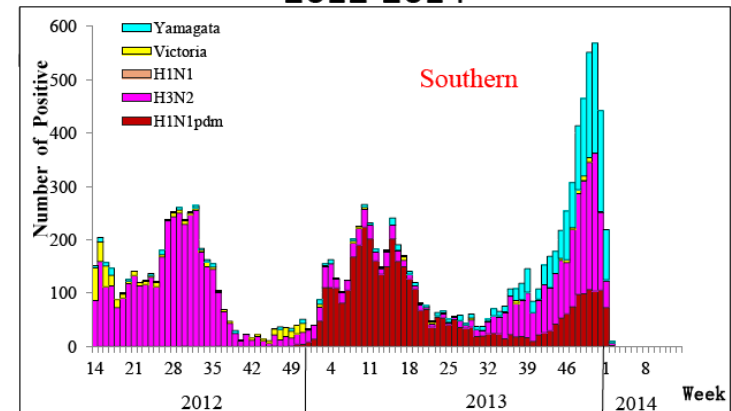
Influenza-Like Illness (ILI) Activity Level Indicator Determined by Data Reported to ILINet  
2013-14 Influenza Season Week 2 ending Jan 11, 2014



Specimens Received by CDC Since August 2013



## China Virus Isolation of Network Labs, 2012-2014



## 南半球諸国でのウイルス検出状況

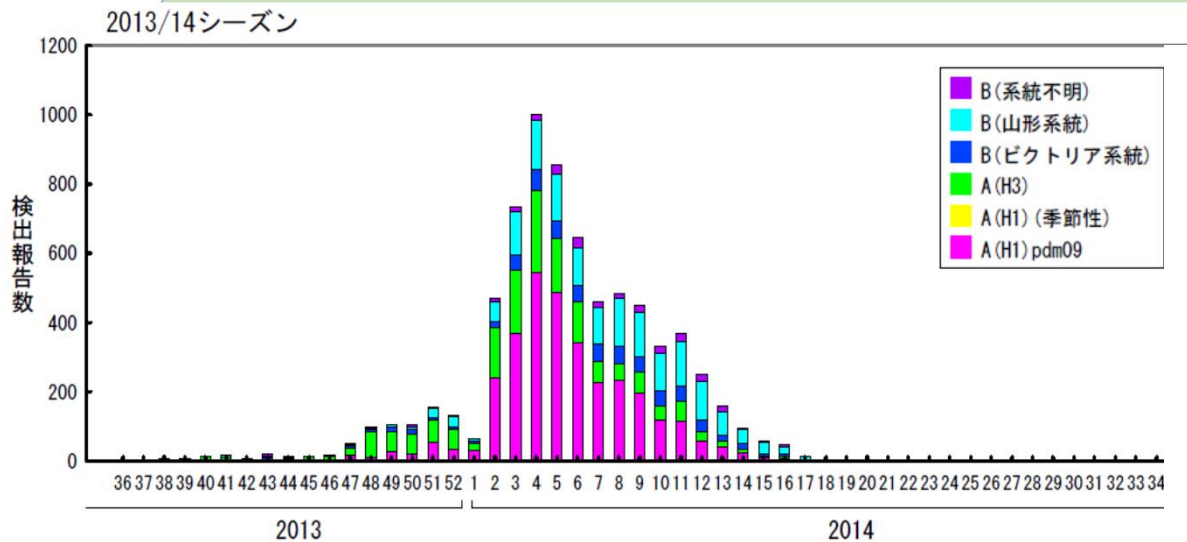
1 Sept 2013-22 Jan 2014

1 Feb - 16 Sept 2014

<b>H1N1pdm09</b>	<b>38.2%</b>	<b>61.3%</b>
H3N2	20.3%	26.0%
B	41.4%	12.7%

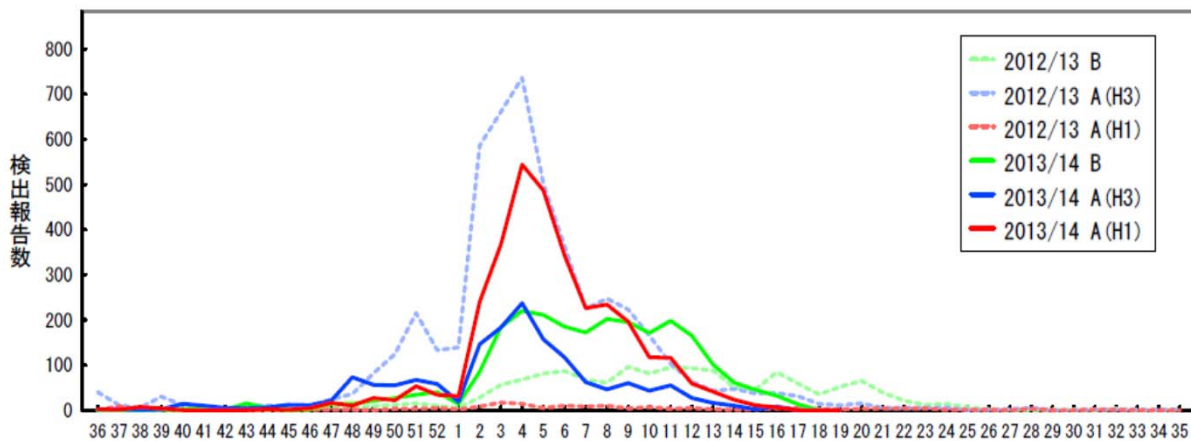
# 国内のインフルエンザウイルス分離・検出状況(2013/14シーズン)

(as of 29 Aug 2014)

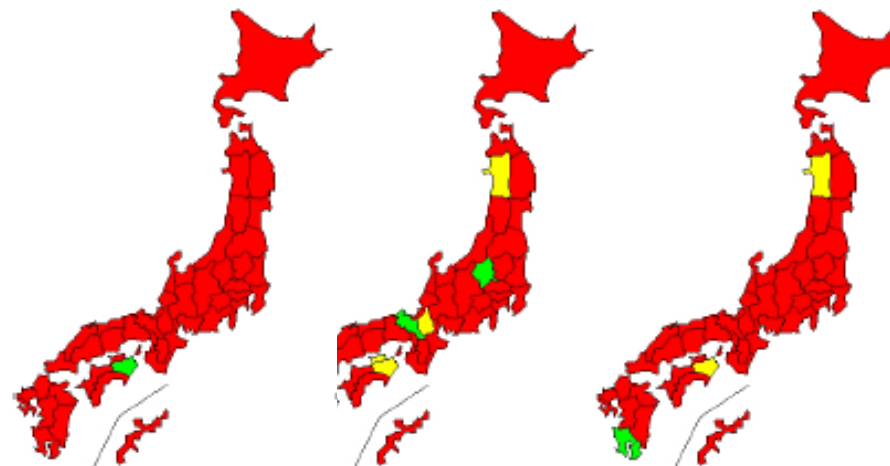


(病原微生物検出情報：2014年5月9日 作)

週別型別インフルエンザウイルス分離・検出報告数の推移、2012/13 & 2013/14シーズン



Reports of detection



3493 例  
A (H1) pdm09

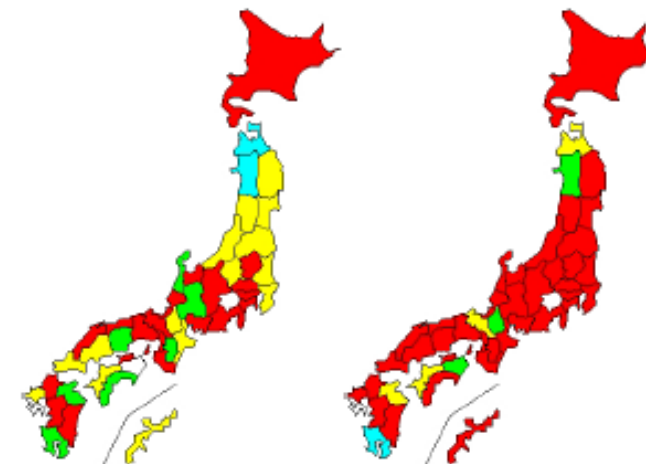
(43%)

1716 例  
A (H3)

(21%)

2949 例  
B (合計)

(36%)



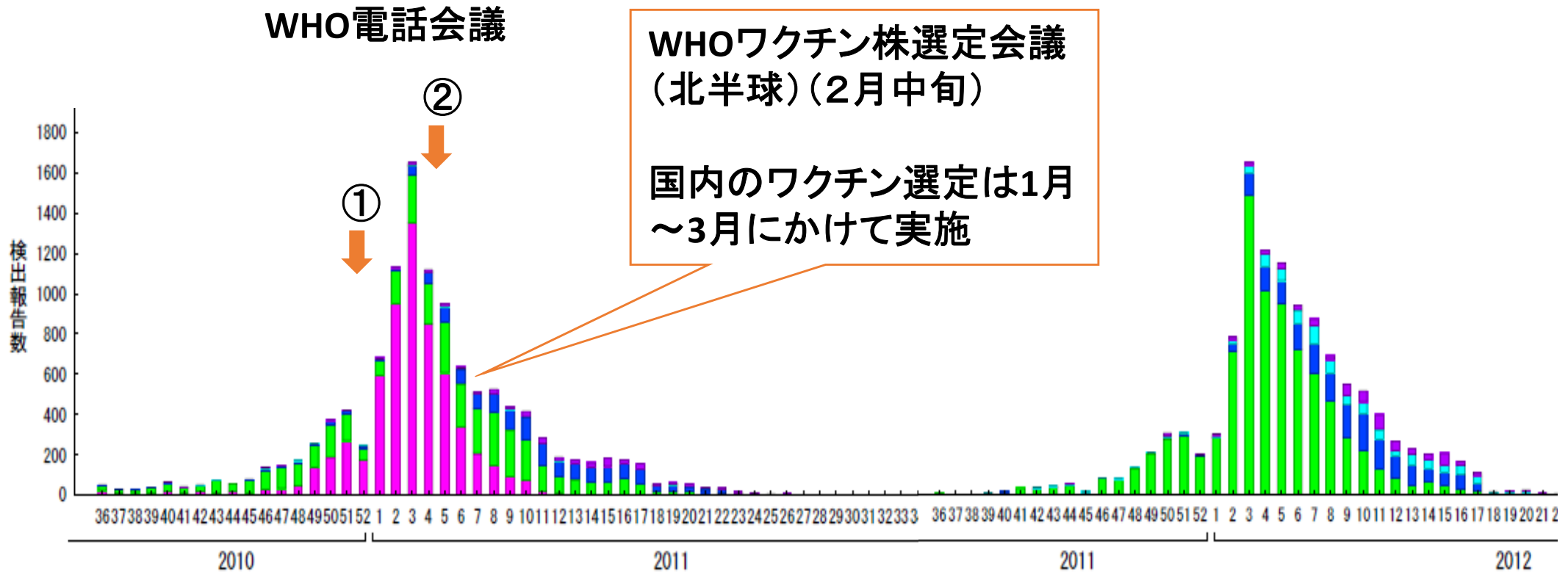
737 例  
B (ビクトリア系統) (再掲)

(28%)

1919 例  
B (山形系統) (再掲)

(72%)

# ワクチン株選定の時間軸



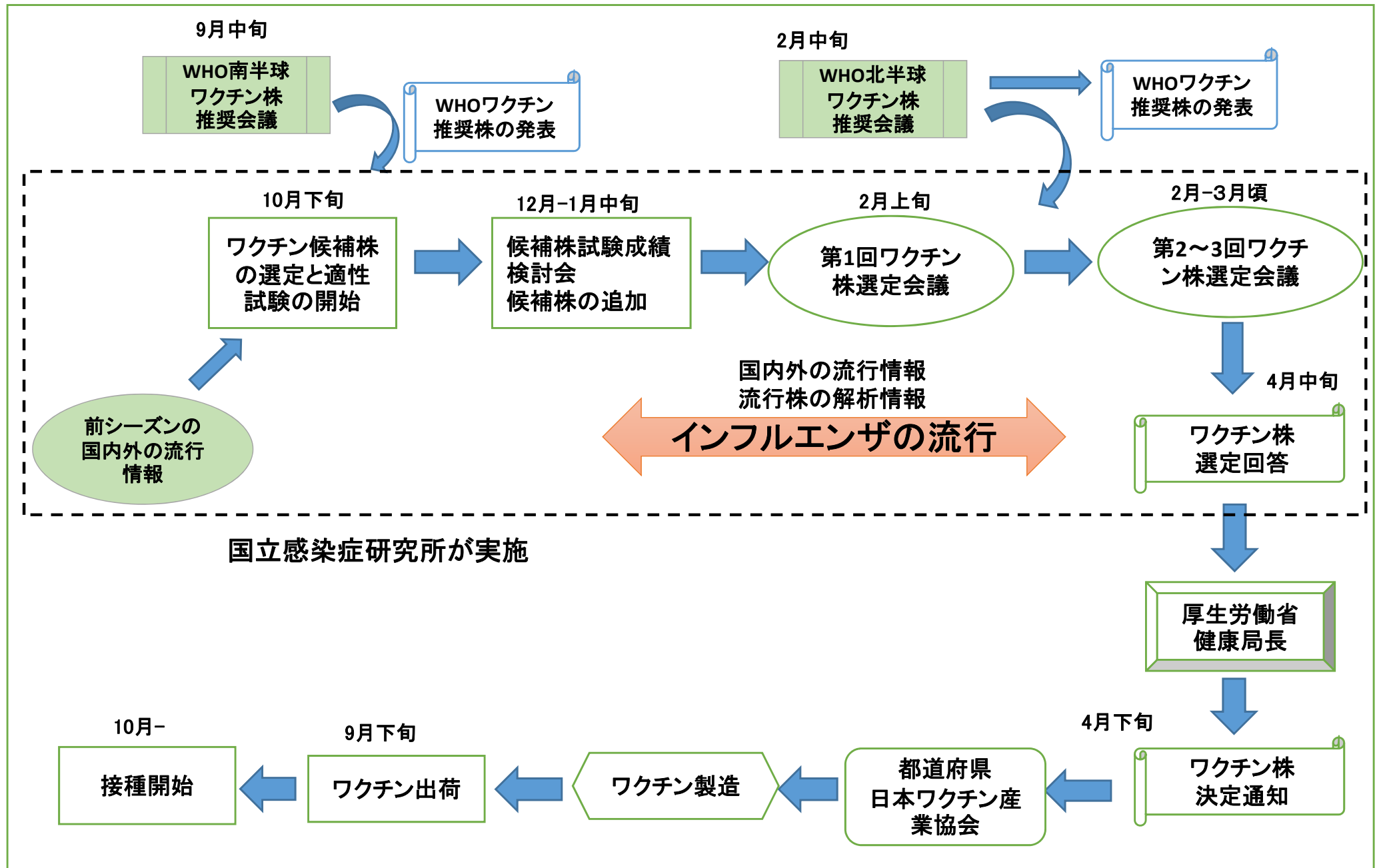
致命的な制約: 流行の終息前に決めなければならない  
製造候補株の検討の時間が少ない



ワクチン製造開始から、医療機関への供給までは、6~8ヶ月必要



# インフルエンザワクチン株とその選定プロセス



# 2014/15シーズンインフルエンザHAワクチン製造株

## 1. WHO が推薦するワクチン製造株の構成

WHOは以下のインフルエンザウイルス株の流行を予測しており、ワクチン製造株として推奨している。

- (1) A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)pdm09類似株
- (2) A/テキサス/50/2012株 (H3N2) 類似株
- (3) B/マサチューセッツ/2/2012類似株

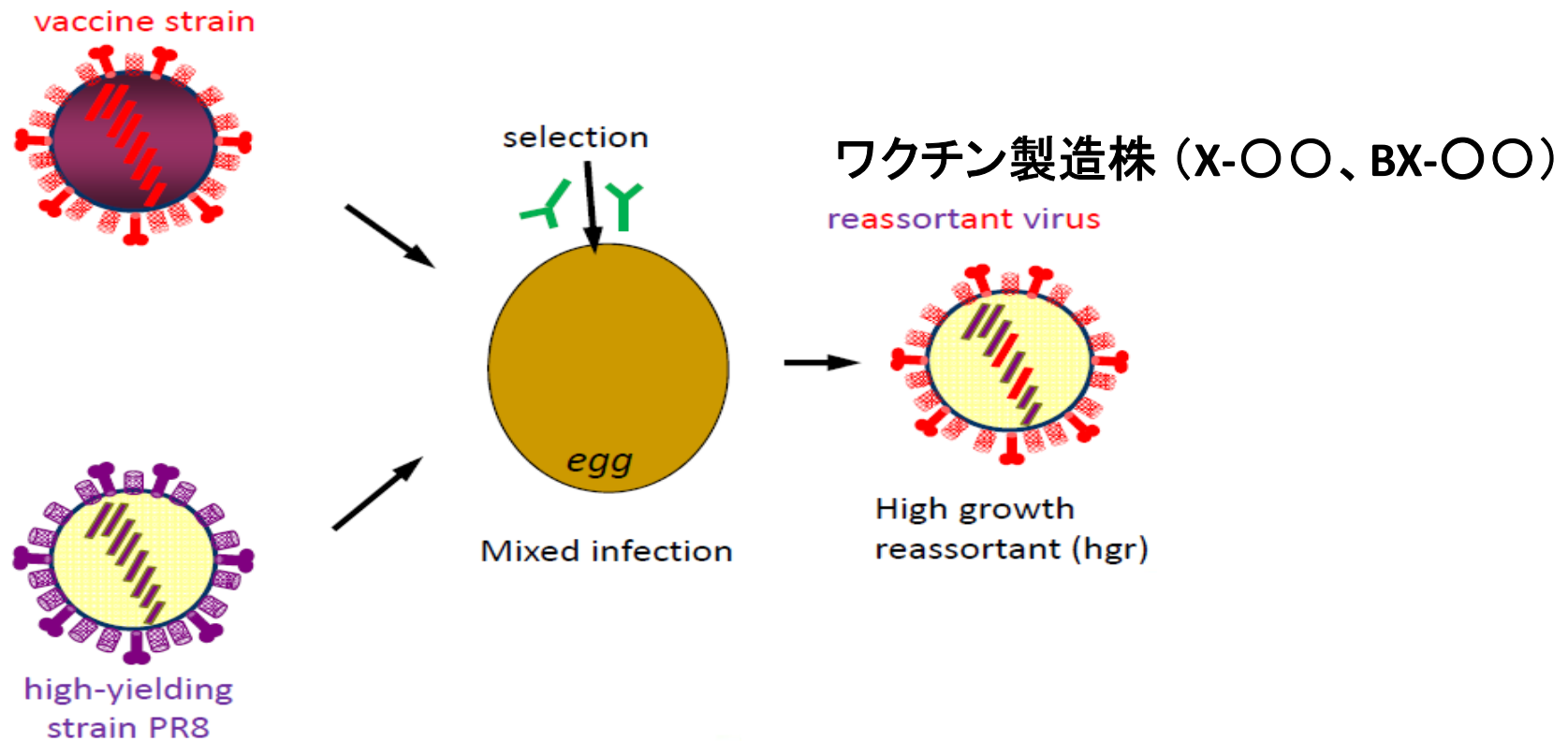
## 2. 我が国のワクチン製造株について

上記WHO勧告等を踏まえ、2014/15シーズンは以下の3株をワクチン製造株として選定した。

- (1) A/カリフォルニア/7/2009 (X-179A) (H1N1)pdm09
- (2) **A/ニューヨーク/39/2012 (X-223A) (H3N2) \***
- (3) B/マサチューセッツ/2/2012(BX-51B)

**\* 2013/14シーズンのワクチン株から変更された**

# ワクチン製造株(卵高増殖株)の作製法

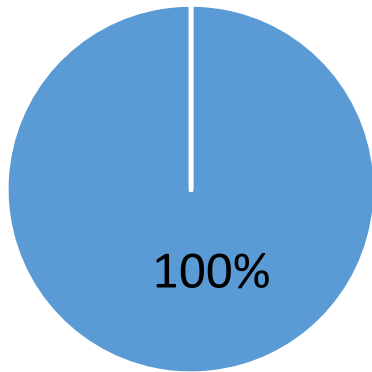


- 卵でのワクチン製造効率を上げるために、ワクチンウイルスと卵高増殖株 (PR8)との間で遺伝子再集合ウイルス (HGR)が作製される
- ワクチン製造所では、HGRを用いてワクチン製造を行なう

# 2013/14シーズンのワクチン株と流行株との抗原性の一一致率の比較

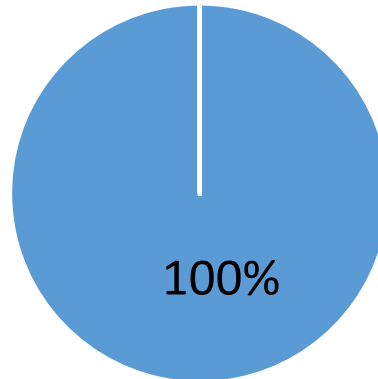
## ワクチン原株

A/Cal/7/2009 (H1N1pdm09)



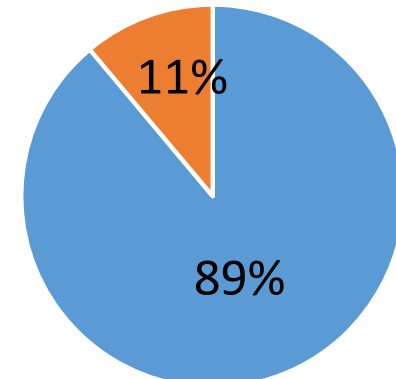
N=52

A/Tex/50/2012 (H3N2)



N=67

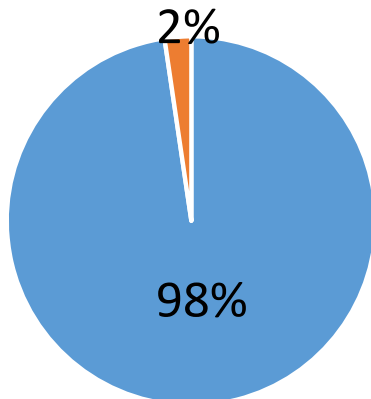
B/Mass/02/2012



N=18

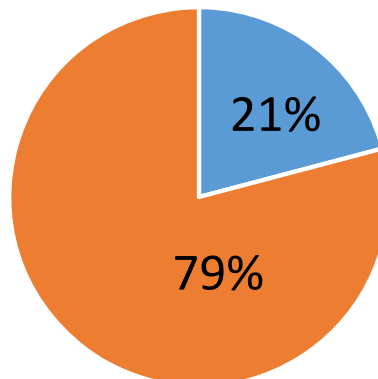
## ワクチン製造株(卵高増殖株)

A/Cal/7/2009 (X-179A)



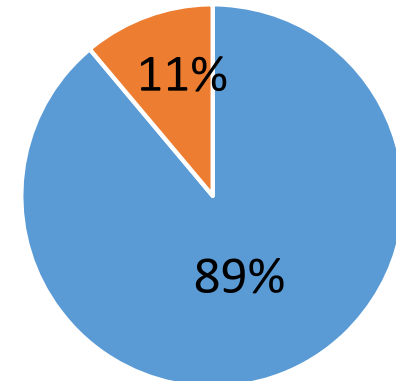
N=43

A/Tex/50/2012 (X-223)



N=67

B/Mass/02/2012 (BX-51B)



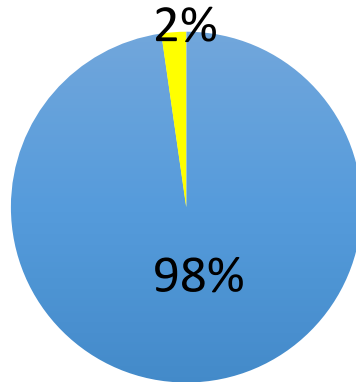
N=18

■ 類似株 ■ 変異株

# A(H3N2)ワクチン株A/New York/39/2012

2013/14 season

Sep - Feb



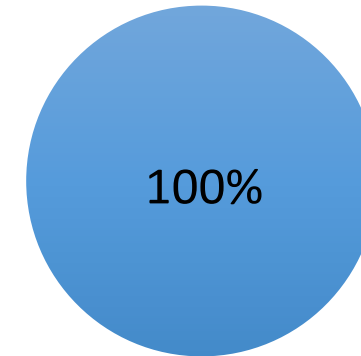
N=132

(原株)



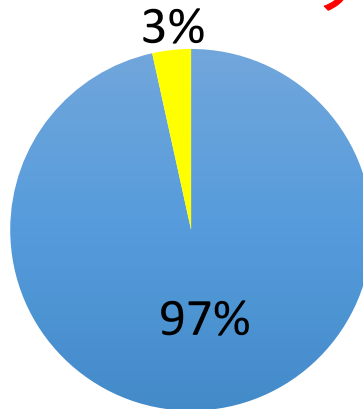
2013/14 season

Mar - Aug

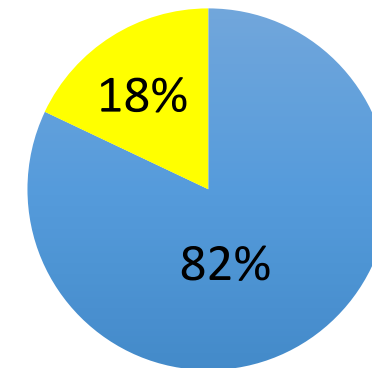


N=78

ワクチン製造株(卵高増殖株)




N=132



N=78

 New York/39/2012-類似株

 New York/39/2012-類似株\* (\*わずかに変化している)

# まとめ

- 2014/15シーズンインフルエンザHAワクチン製造株
- (1) A/カリフォルニア/7/2009 (X-179A) (H1N1)pdm09
  - (2) A/ニューヨーク/39/2012 (X-233A) (H3N2)
  - (3) B/マサチューセッツ/2/2012(BX-51B)

選定理由：

## ○H1N1pdmワクチン（変更なし）

- 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年以來抗原性が殆ど変化していない。また、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。
- A/カリフォルニア/7/2009(X-179A) を選定した。

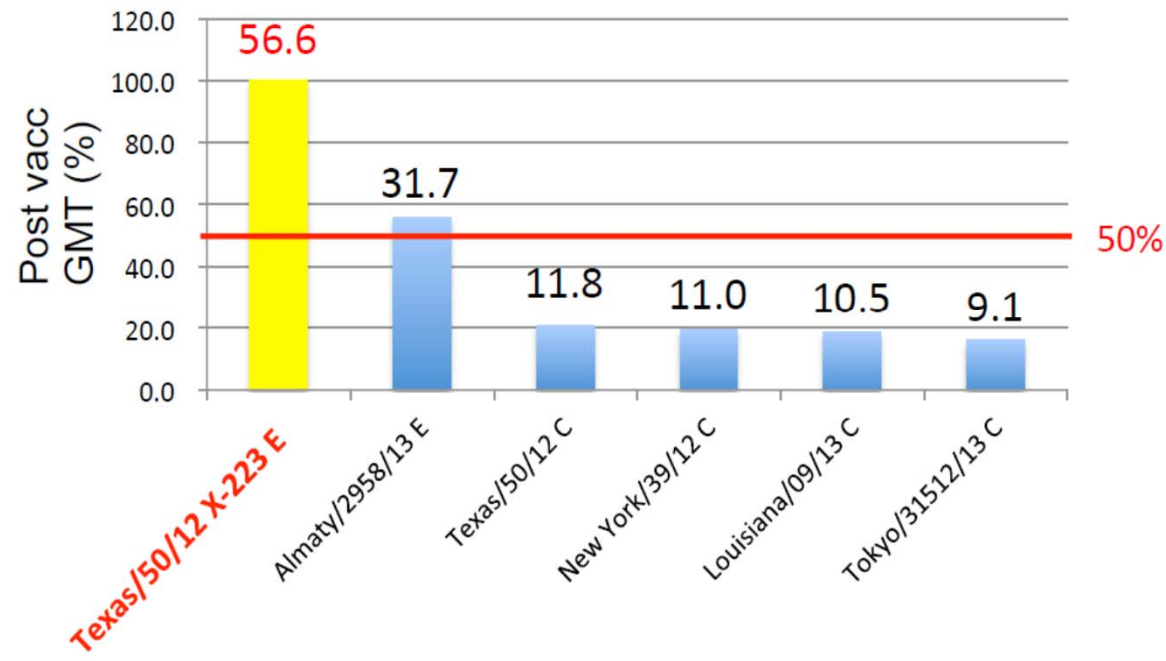
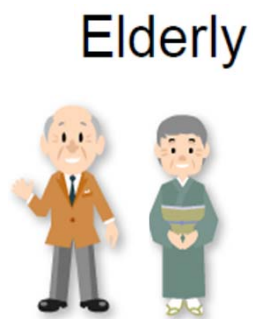
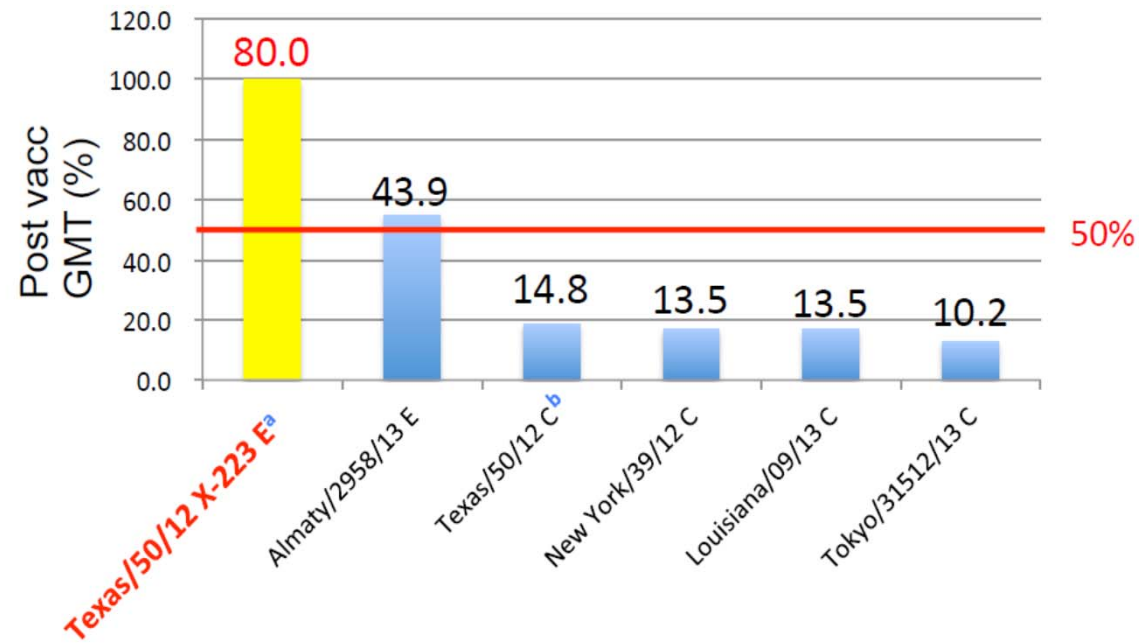
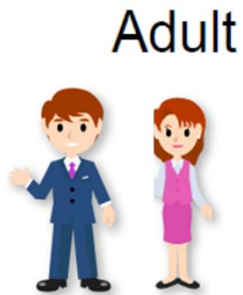
## ○H3N2ワクチン（変更）

- 2013/14シーズンのワクチン株A/テキサス/50/2012 (X-223) では、卵馴化による抗原性の変化は、期待したほどの改善は見られなかった。
- 2014/15シーズンのワクチン株 A/ニューヨーク/39/2012 (X-233A) は、A/テキサス/50/2012類似株であり、卵馴化しても抗原性の変化の程度が比較的小さい。さらに、タンパク収量などの製造効率も悪くない。
- A/ニューヨーク/39/2012 (X-233A)を 選定した。

## ○B型ワクチン（変更なし）

- 国内外で山形系統が流行の主流である。
- 国民の抗体保有状況調査では、山形系統に対する抗体保有レベルは、ビクトリア系統に対する抗体保有レベルより低い。山形系統でのワクチン接種が必要。
- B/マサチューセッツ/2/2012ワクチン (BX-51B) 接種後のヒト血清抗体は、2013/14シーズンの流行株との反応がよい。
- B/マサチューセッツ/2/2012(BX-51B) を再度選定した。

# A/Texas/50/2012 (X-223:H3N2) ワクチンで誘導されるヒト血清抗体と流行株との交叉反応性の評価



## 海外でのVaccine effectiveness (VE) studyから

- Skowronski DM et al. Low 2012-13 Influenza Vaccine Effectiveness Associated with Mutations in the Egg-adapted H3N2 Vaccine Strain not Antigenic Drift in Circulating Viruses PLOS One 2014  
End-of-season 2012-13 VE for  
**H3N2: 41%** (95%CI 17-59%).VE for the  
A(H1N1)pdm09: 59% (95%CI: 16-80%)  
B(Yamagata): 67% (95%CI: 30-85%), B(Victoria): 75% (95%CI: 29-91%)
- Declan Butler Mutations explain poor showing of 2012 flu vaccine. Study raises questions over production of flu vaccines in chicken eggs. Nature News & Comment 27 March 2014 (US-CDC data)  
**H3N2: 46% in adults aged 18–49, 50% in those aged 50–64, a dismal 9% in people aged over 65**
- SE Ohmit, MG Thompson, JG Petrie et al. Influenza vaccine effectiveness in the 2011-2012 season: protection against each circulating virus and the effect of prior vaccination on estimates. Clinical Infectious Diseases Advance Access published November 13, 2013  
Vaccine used in the 2011-2012 season;  
A (H1N1) pdm09: 65% (95% CI, 44 to 79).  
**A (H3N2): 39%** (95% CI, 23 to 52).  
B : 58% (95% CI, 35 to 73).
- CDC Interim adjusted estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness-United States, Feb 2013 MMWR 62(07); 119-123, Feb 22, 2013  
**A (H3N2): 47%** (95% CI, 35 to 58)  
B : 67% (95% CI, 51%–78%).
- E Klisling et al. Influenza vaccine effectiveness estimates in Europe in a season with three influenza type/subtypes circulating: the I-MOVE multicentre case–control study, influenza season 2012/13 Eurosurveillance Feb 13; 19(6) 2014  
A(H1N1)pdm09: 50.4% (95% CI: 28.4 to 65.6)  
**A(H3N2) : 42.2%** (95% CI: 14.9 to 60.7).  
B : 49.3% (95% CI: 32.4 to 62.0).



## 発育鶏卵(卵)で製造されるインフルエンザワクチンの問題点

### ●卵で分離したA(H3N2)ワクチン株の確保は困難

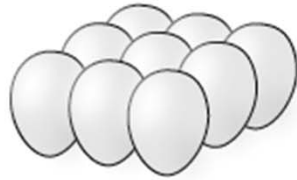
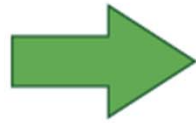
- 2008/09シーズン頃からA(H3N2)流行株は培養細胞では分離できるが、ウイルスの性状変化から卵で分離することが極めて難しくなっている。
- ワクチンには卵分離株を使うことになっているため、ワクチンに採用できるA(H3N2)株は、限定的で選択肢が少ない

## 発育鶏卵(卵)で製造されるインフルエンザワクチンの問題点

- **最近のA(H3N2)ワクチン株は卵馴化による抗原変異が顕著**
  - ヒトのA(H3N2)流行株を卵で分離すると重要な抗原サイトにアミノ酸置換が起こり、細胞で分離したヒト流行株から抗原性が変化する
  - この変異株を用いて作製した卵高増殖株は、抗原変異の程度がさらに強くなる傾向がある
- 卵馴化による抗原変異はワクチンの有効性の低下に影響
- **卵馴化によるワクチン株の抗原変異の問題は、卵で製造する限り毎年起こる(世界共通の深刻な問題)**
- 現時点では、卵馴化変異の程度の軽いウイルス株を**探す**しかない ➡ 根本的な解決策にはなっていない

# 細胞培養季節性インフルエンザワクチン導入の試み

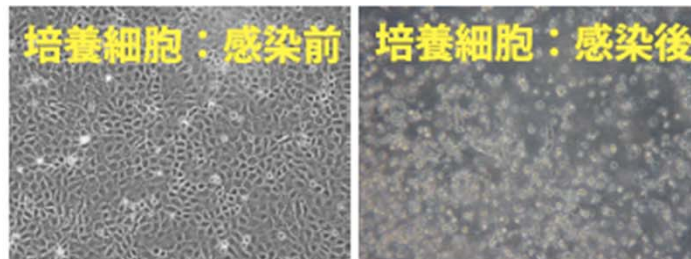
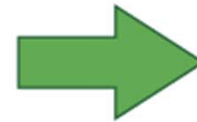
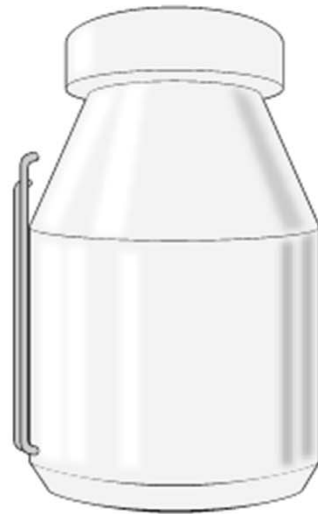
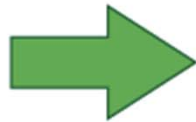
## 鶏卵培養法(従来の方法)



ワクチン製造用ウイルスを  
発育鶏卵で増やす

- ワクチンの製造に時間がかかる
- 鶏卵馴化によってワクチンの抗原性が変化する可能性がある

## 細胞培養法



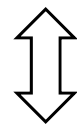
- **短期間に大量の製造が可能**
- **鶏卵馴化に伴う抗原変異を回避または軽減することが可能**

ワクチン製造用ウイルスを培養細胞で増やす

## 卵製造ワクチンの問題点の改善への試み

- 細胞培養季節性インフルエンザワクチンの導入、実用化は一つの考え方

- ワクチン製造用種ウイルスの準備、開発（高増殖株の作製など）からワクチン製造所での大規模製造まで、**一貫して培養細胞を用いることが必要**



- 卵で分離した種ウイルスを使用した細胞培養ワクチンでは、卵馴化変異の問題を改善できない  
(**一度起こった馴化変異は元に戻らない**)

## ワクチン製造用の種ウイルスを確保する基盤の構築が必要

感染研では、ワクチン製造用に使える種ウイルスを分離するための、安全性、品質を検証したMDCK-NIID細胞バンクを構築した



種々の試験により、安全性等の観点からは、  
ワクチン製造用ウイルスを分離、開発に  
使用可能と考えられる

## 細胞培養ワクチンの利点

- 製造調整の柔軟性

- パンデミック時の緊急製造、供給に対応可能

- 卵馴化の抗原変異を回避または軽減可能

- 小規模な事前検討では、A(H3N2)ウイルスで起こる卵馴化-抗原変異の問題は回避できている

- A(H3N2)ワクチン候補株の確保が容易になる。これにより、候補株の選択肢が広がる

- ヒトの流行株に抗原性が近いワクチン供給が期待される

- ↳ 製造過程で起こるワクチン株の変化によるワクチン効果の低下が軽減される可能性がある

# 細胞培養季節性インフルエンザワクチン導入へ向けて の課題

- 導入までには、解決すべき諸問題が多くある
- 実用化までには、数年を要する
- しかし、国家プロジェクトとして本ワクチンを推進している国は、日本のみで、世界をリードする立場にある



欧米諸国から、進捗状況、成果が注目されている