

感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



2015年11月11日放送

「インフルエンザワクチンの課題とその克服」

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長
小田切 孝人

インフルエンザワクチンの種類と機能

インフルエンザは、インフルエンザウイルスに感染して起こる急激な発熱、全身の倦怠感など全身症状を伴った急性呼吸器感染症で、日本など北半球では毎年1月～2月頃に流行のピークが見られ、周期性をもった感染症です。このため、新型インフルエンザを起こす鳥や豚など動物由来のインフルエンザと区別するために、季節性インフルエンザと言われることもあります。

インフルエンザへの対処法は、治療と予防に大きく分けられます。治療は、抗インフルエンザ薬を投与して感染後の有熱期間を短縮することにより、症状を軽減し、重症化しないようにする対処法です。国内では4種類のノイラミニダーゼ阻害剤が抗インフルエンザ薬として一般医療機関で使われており、昨年新たにこれら阻害剤が効かないウイルスが出現した場合に備えて、ウイルスポリメラーゼ阻害薬のファビピラビルが追加で製造承認されています。

一方、予防は、インフルエンザに罹る前にワクチンによってウイルスに対する免疫を付け、発症予防と重症化予防を目的とした対処法です。日本をはじめ世界中の国で用いられているインフルエンザワクチンは、ウイルスをエーテル処理してバラバラに壊して、副反応の要因となるウイルスの脂質膜を取り除いたスプリットという剤形の不活化ワクチンで、これを皮下または筋肉内に注射することで、血液中にインフルエンザウイルスに対するIgG抗体を誘導して、インフルエンザの予防をします。この接種法では、ウイルスが侵入してくる上気道粘膜には抗体ができないので、ウイルスの感染を完全に阻止することはできません。ワクチンを打ってもインフルエンザに罹るのはこのためです。不活化ワクチンの限界を正しく理解して、過剰な期待からくる誤解は避けるべきと思います。

一方、米国では2歳～49歳と使用できる年齢に制限がありますが、別の剤形のワク

チンである経鼻噴霧型の生ワクチンの製造販売が 2003 年に認可されています。日本ではまだ使用が認可されていませんが、このワクチンは 2013/14 年シーズンからは 4 価生ワクチンとして米国では供給されています。経鼻噴霧型の生ワクチンは上気道粘膜に局所分泌型 IgA 抗体を誘導できるので、不活化ワクチンでは難しかった感染防御効果が期待できることから、ワクチン接種によってインフルエンザに罹らなくなることが期待できます。

平成 27 年度からインフルエンザ 4 価ワクチンの供給が開始される

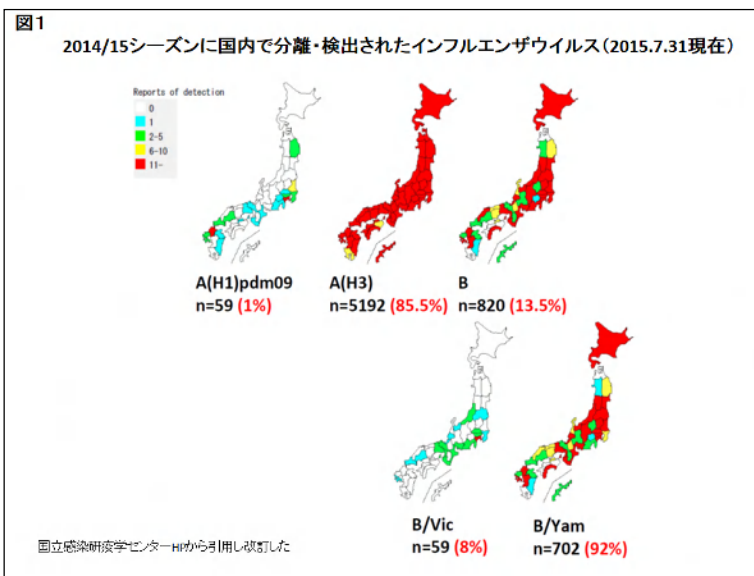
さて、わが国のインフルエンザワクチン政策で大きな変更は、この 2015/16 年シーズンから従来の 3 価ワクチンから 4 価ワクチンになることです¹⁾。これまでのワクチンには A 型 2 種類 (A/H1N1pdm09、A/H3N2)、B 型 1 種類のウイルスしか盛り込まれていませんでしたが、今シーズンからは 4 価ワクチンとして、さらにもう 1 種類の B 型ウイルスを追加できるようになりました (表 1)。これにより、これまで手薄であった B 型インフルエンザに対する守備範囲が広がり、確実に B 型に対する予防対策が取れるようになりました。

表 1 2015/16シーズン向けのインフルエンザワクチン

ウイルス亜型	国内で使用されるワクチン株	WHOが推奨した株
A(H1N1)pdm09	A/California/7/2009 (X-179A)	A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-like
A(H3N2)	A/Switzerland/9715293/2013 (NIB-88)	A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2)-like
B-山形系統	B/Phuket/3073/2013	B/Phuket/3073/2013-like
B-Victoria系統	B/Texas/02/2013	B/Brisbane/60/2008-like *

*)2種類のB型ウイルスを盛り込んだ4価ワクチン用としてWHOが推奨したウイルス

どういふことかと言いますと、B 型インフルエンザウイルスには、遺伝的にも抗原的にも大きく異なる山形系統と Victoria 系統の 2 系統があります。これらは交互に入れ替わりながら流行を繰り返しており、2014/15 年シーズンは世界中で山形系統が流行の主流で、日本は B 型ウイルスの 92%が山形系統でした (図 1)。しかし、



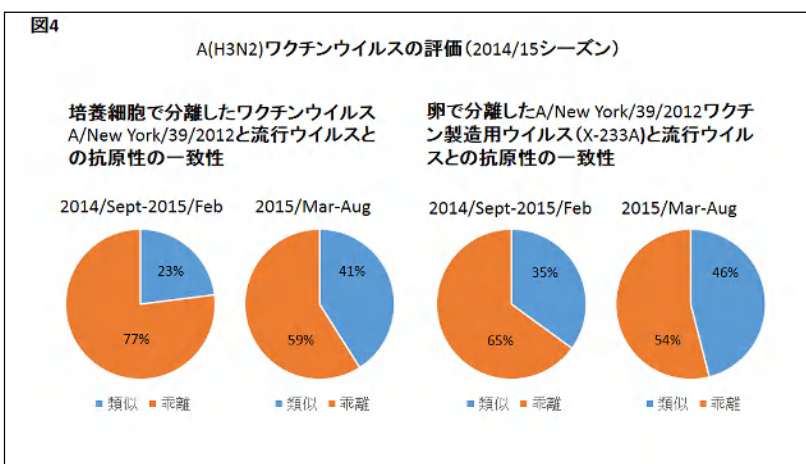
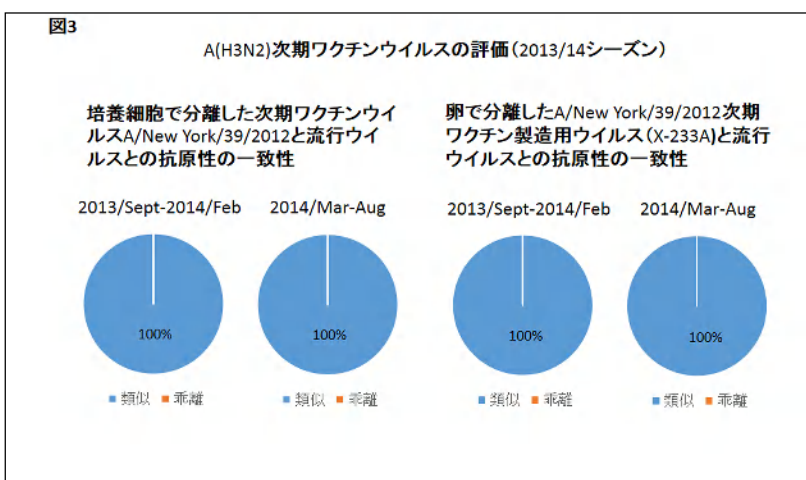
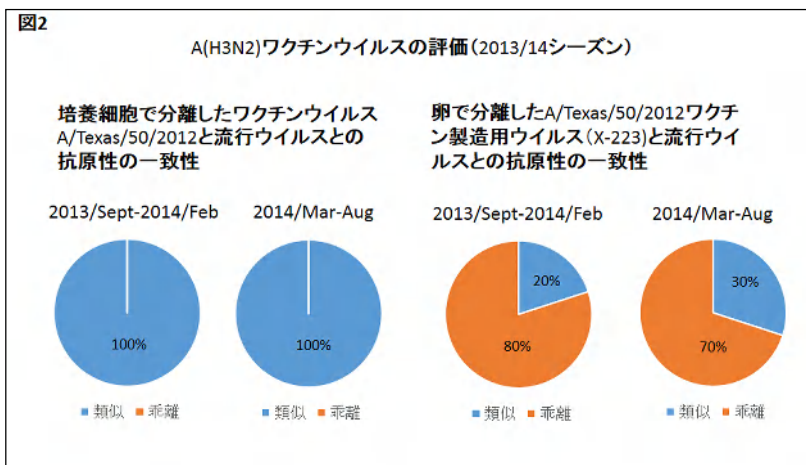
2011/12年シーズン～2013/14年シーズンの3シーズンは、多くの国で2系統が拮抗した比率で混合流行しました。この場合、3価ワクチンでは、ワクチンに含まれない系統のB型インフルエンザに対しては、予防効果は全く期待できません。このことから、B型インフルエンザをより広くカバーできるように、両系統のB型ウイルスを含んだ4価ワクチンの供給が望まれていました。そこで、世界保健機関（WHO）は2013年の南半球向けのワクチン株選定会議から、A型ウイルス2種類に加えてB型ウイルス2種類を推奨するようになりました²⁾。米国では、これを受けて2013/14年シーズンから生ワクチンで4価ワクチンの製造供給が始まり、翌シーズンからは不活化ワクチンでも供給が始まりました。わが国でも、このような世界情勢を受けて、平成25年度のワクチン株選定会議（国立感染症研究所（感染研）インフルエンザワクチン株選定のための検討会議）で、4価ワクチンの導入を厚生労働省へ提言し³⁾、これを受けて4価ワクチンの導入の是非と安全性が検討されました。特に、4価ワクチンには4種類のウイルスが抗原として含まれることから、ワクチンの総蛋白量もこれまでの3価ワクチンより多くなることに伴って、重篤な副作用や副反応が特に小児で起こる可能性が懸念されました。これを検証するために、厚生労働省は国内医療機関に依頼して、4価ワクチンの安全性に関する臨床研究を主導し、副反応やアナフィラキシー等の出現について検討しました。その結果、3価ワクチンと同等の安全性であることが確認されたことから、厚生労働省は2015/16年シーズンから4価ワクチンの導入に踏み切りました（平成27年5月8日厚労省健康局長通知）⁴⁾。諸外国においても数々の臨床研究が実施され、4価ワクチンの安全性や有効性を示す報告が相次いで発表されています^{5) 6) 7)}。

4価ワクチンの導入に伴ってワクチン製造コストが増し、結果的にはワクチン価格の値上がりによる国民個人への負担増は避けられないこととなりますが、B型インフルエンザの2系統を確実にカバーできる守備範囲の広いワクチンを供給できるようになったことは、インフルエンザ対策の大きな前進と言えるでしょう。

未解決で残っているインフルエンザワクチンの問題点

さて、インフルエンザワクチンが抱えている、いまだに解決が困難な問題点としては、ワクチンの製造に用いる発育鶏卵への馴化（アダプテーション）によって起こるワクチンウイルスの抗原変異があります。ヒトの社会で流行するインフルエンザウイルス、いわゆるヒト型ウイルスは、哺乳動物細胞など培養細胞で増殖したウイルスに性状が近いといわれています。しかし、ワクチン製造には、卵が製造基材として使われるために、卵でよく増えるウイルスが採用されます。このようなウイルスは卵に馴化した遺伝子変異を獲得しており、いわゆる卵型ウイルスになっており、A(H3N2)ウイルスでは、抗原性が大きく変化してしまいます。このため、卵馴化で抗原変異したウイルスで製造されるワクチンは、流行ウイルスとの間で抗原性の不適合が起こり、ワクチンの有効性に大きく影響します⁸⁾。2シーズン前の2013/14年シーズンは、流行ウイルスの代表である

A/Texas/50/2012 ウイルスがワクチンに採用されましたが、このワクチン製造用ウイルスは卵馴化による抗原変異が甚だしく（図2）、これによって、H3N2 ワクチンの効果が低かったといわれています。これを改善するために、卵馴化による抗原変異の程度の小さいウイルスを世界中から探し、A/New York/39/2012 というウイルスに辿り着きました。わが国では翌年の2014/15年シーズン用には、このA/New York/39/2012 ウイルスをワクチンに採用し⁹⁾、卵馴化による抗原変異の問題は大幅に改善されるはずでした（図3）。しかし、不運なことに、このシーズンは、H3N2 流行ウイルス自身が抗原変異し、いわゆるドリフトを起こしてしまったため、せっかくの改善策が水泡に帰してしまいました。結果的には、ワクチンと流行ウイルスとの抗原的不適合が起こり、ワクチンの効果も低くなってしまいました（図4）^{10,11)}。しかし、ワクチンにはH1N1 パンデミックウイルス、B型ウイルスも抗原として入っており、これらは流行ウイルスと抗原性がぴったりマッチしていたので、H3N2 以外のインフルエンザに対する予防効果は期待どおりであったと評価されています。



現行の卵製造ワクチンの問題点の改善へ向けて

最後に、現在使用されている卵で製造されるワクチンの欠点を克服するための研究開発の進展状況についてお話しします。

ワクチンの製造過程で起こる卵馴化による抗原変異の問題は、わが国のみならず世界中のワクチン製造をしている国が共通して抱えている難問で、これを改善するための研究が進められています。その一つは、卵によるワクチン製造を止めて、元のヒト型ウイルスの抗原性を維持した状態で製造できる手法に切り替えること、すなわち、細胞培養ワクチンを導入することにあります。海外では十数年前から細胞培養ワクチンの製造承認に向けた開発が進められてきましたが、研究を進めていくうちに、克服しなければならない様々な課題があることが明らかになり、一番の障壁は、細胞培養ワクチンは現行の卵で製造するワクチンを超えるほどの製造効率が見込めない可能性が高く、これによって製造コストが高くなることが予想されました。このため、海外のワクチン製造メーカーの大半は細胞培養ワクチンプロジェクトから撤退し、卵製造ワクチンに留まるといふ戦略に戻ってしまい、現在では1社のみが細胞培養ワクチンの製造販売を行っています。

一方、わが国は海外から10年近く出遅れた後発組として、細胞培養インフルエンザワクチンの開発に取り組みました。しかし、わが国の細胞培養ワクチンは新型インフルエンザ対策の一環として取り組まれている国家プロジェクトであり¹²⁾、半年間で全国民分をカバーできるパンデミックワクチンの供給体制づくりとして進められてきました。国は国内ワクチン製造4社へ細胞培養ワクチンの製造施設建設のための補助金を出し、平成24年度までに施設面での整備が完了しました。これらの施設は、パンデミックワクチンを製造することを主目的としていますが、パンデミックが起こるまで休眠状態にしておくと、パンデミック発生時に緊急にワクチン製造を開始することは困難であるため、平常時には毎年供給が見込める季節性インフルエンザワクチンを培養細胞で製造し、通年で施設を稼働させるという戦略の基盤整備が行われています。細胞培養インフルエンザワクチンにおいては、いつのまにか日本は世界をリードする先頭ランナーになっています。

細胞培養季節性インフルエンザワクチンが実用化することで、現在抱えているH3N2ワクチンの卵馴化による抗原変異の問題は改善が見込めるため、より有効性の高いワクチンの供給が期待できます。実用化に向けた感染研一厚労省一ワクチンメーカーが連携した共同研究が現在進んでおり、実用化までにはもう数年かかりますが、今後の進展が期待されます。

図の説明

図1 2014/15 シーズンに国内で分離・検出されたインフルエンザウイルス

() 内は総分離・検出ウイルスあたりのパーセンテージ。

図2 A(H3N2)ワクチンウイルスと2013/14シーズンの流行ウイルスとの抗原性の一致度の評価
培養細胞で分離されたワクチンウイルスはシーズンをとおして流行ウイルスと抗原性が一致していた。しかし、卵で分離したワクチン製造用ウイルス(X-223)は、卵馴化による抗原変異を起こし、調べた70-80%の流行ウイルスに対して抗原性が乖離していた。

図3 次期(2014/15シーズン用)A(H3N2)ワクチンウイルスと2013/14シーズンの流行ウイルスとの抗原性の一致度の評価

卵馴化によっても抗原変異の度合いの少ないワクチンウイルスとしてA/New York/39/2012が選定された。このウイルスは卵で分離しても流行ウイルスと抗原性がマッチしていた。

図4 A(H3N2)ワクチンウイルスと2014/15シーズン流行ウイルスとの抗原性の一致度の評価

卵で分離しても抗原変異の度合いの少ないワクチンウイルスとしてA/New York/39/2012が2014/15シーズン用に採用されたが、流行ウイルス自身に抗原変異が起こったため、結果的にワクチンと流行ウイルスとのミスマッチが起こった。

参考文献

- 1.小田切孝人:平成27年度(2015/16シーズン)インフルエンザワクチン株の選定経過.病原微生物検出情報 IASR Vol. 36 p.xxxx:2015年11月号(印刷準備中)
- 2.世界保健機関(WHO):Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2014 southern hemisphere influenza season. 26 September 2013,
http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2014_south/en/
- 3.小田切孝人 田代真人:平成25年度(2013/14シーズン)インフルエンザワクチン株の選定経過 IASR Vol. 34 p. 336-339:2013年11月号
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-sp/2257-related-articles/related-articles-405/4099-dj4053.html>
- 4.厚生労働省健康局長:平成27年度インフルエンザHAワクチン製造株の決定について(通知)平成27年5月8日
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kousei-kagakuka/0000087674.pdf>
- 5.Van Bellinghen LA, Meier G, Van Vlaenderen et al: The potential cost-effectiveness of quadrivalent versus trivalent influenza vaccine in elderly people and clinical risk groups in the UK: a lifetime multi-cohort model PLoS One. 2014 Jun 6;9(6):e98437. doi: 10.1371/journal.pone.0098437. eCollection 2014

6. Gorse GJ, Falsey AR, Ozol-Godfrey A et al: Safety and immunogenicity of a quadrivalent intradermal influenza vaccine in adults *Vaccine*. 2015 Feb 25;33(9):1151-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.01.025
7. Cadorna-Carlos JB, Nolan T, Borja-Tabora CF et al: Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children, adolescents, and adults: A randomized, controlled, phase III trial *Vaccine*. 2015 May 15;33(21):2485-92. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.03.065
8. Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G et al.: Low 2012-13 influenza vaccine effectiveness associated with mutation in the egg-adapted H3N2 vaccine strain not antigenic drift in circulating viruses. *PLoS One*. 2014 Mar 25;9(3):e92153. doi: 10.1371/journal.pone.0092153.
9. 小田切孝人:平成 26 年度(2014/15 シーズン)インフルエンザワクチン株の選定経過 病原微生物検出情報 *IASR Vol. 35 p. 267-269*: 2014 年 11 月号
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-sp/2301-related-articles/related-articles-417/5130-dj4176.html>
10. DM Skowronski, C Chambers, S Sabaiduc et al.: Interim estimates of 2014/15 vaccine effectiveness against influenza A(H3N2) from Canada's Sentinel Physician Surveillance Network, January 2015 *Eurosurveillance, Volume 20, Issue 4, 29 January 2015*
11. Flannery B, Clippard J, Zimmerman RK et al: Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness - United States, January 2015 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015 Jan 16;64(1):10-5*
12. 内閣官房: 新型インフルエンザ等対策政府行動計画 平成 25 年 6 月 26 日
<http://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/keikaku/pdf/koudou.pdf>