No.10 重点感染症シリーズ

エンテロウイルス感染症 ワクチン動向

1. エンテロウイルスワクチン

近年, 重篤な手足口病の大規模流行を背景に, 中国や台湾を中心にエンテロウイルスワクチン開発が進められている。 手足口病の主な原因ウイルスはエンテロウイルス 71型 (EV-A71), コクサッキーウイルス A16型 (CV-A16)であるが、特に EV-A71 は重症中枢神経疾患の発症に関与する頻度が高い。

不活化全ウイルスワクチン、弱毒生ワクチン、サブウイルス粒子ワクチン、DNA ワクチン、ペプチド、各種組換えタンパク質ウイルス様粒子 (Virus-like particle) など様々なワクチンが検討されている。

臨床開発が進むホルマリン処理不活化ワクチン

現在最も導入が進んでいるのは、アジュバント添加不活化ワクチン (培養細胞で増殖したエンテロウイルス粒子をホルマリン処理することにより、ウイルス粒子の抗原性を保ったまま感染性を完全に消失させたワクチン) である[1]。2015~2016年に中国で遺伝子型 C4に基づく3種の不活化 EV-A71ワクチンが承認・販売された。また、遺伝子型 Bに基づくEV-A71ワクチン 2種類が台湾で2023年に上市されている。この他、シンガポールでは遺伝子型 B3に基づくEV-A71ワクチンが開発中(第日相試験実施)である(Table 1)

中国 EV-A71 ワクチン

2008 年以降,手足口病による多数の犠牲者を出した中国では,国家プロジェクトとして EV-A71 ワクチンの研究開発を推進,ワクチン品質の管理体制を整備している。

第Ⅲ相臨床試験では、シノバック社、北京微谷バイオ社 (Beijing Vigoo Biological), 中国医学科学院(Chinese Academy of Medicine Science: CAMS) がそれぞれ開発した不活化 EV-A71 (遺 伝子型 C4) ワクチン製剤について、多施設共同・プラセボ対照・無作為 化二重盲検試験を実施した。 同試験ではそれぞれ 10.000 名以上の乳 幼児・小児にワクチン製剤あるいはプラセボを計 2 回接種(4 週間隔で 筋肉注射) して、EV-A71 中和抗体を測定した。その結果、いずれの 不活化 EV-A71 ワクチンにおいても、ワクチン接種群は優れた中和抗体 誘導能を示した(2回目接種後56日に高いEV-A71中和抗体陽転 率を示した) . これら 3 ワクチンの有効性は、1 年後に 90.0%~97.4% であり 2 年後に 95.1%のものもあった。 第Ⅲ相臨床試験結果が良好で あったことから、中国食品医薬品検定研究院は 2015~2016 年にかけ てこれらの不活化 EV-A71 ワクチンの製造を承認、世界初の非ポリオエン テロウイルスワクチンが中国市場に登場するに至った。 (ポリオウイルスは エンテロウイルス C 群に含まれる。 それまでポリオ以外で製造承認された エンテロウイルスワクチンはなかった)

Table 1 本稿で取り上げた EV-A 71 ワクチン

国	製造	製品名		遺伝子型	製造方法	接種対象	開発段階	
中国	シノバック	Inlive		H07	\/	6~35 か月	2010~2011年	第1相試験
	北京微国バイオ		C4	FY7VP5	Vero		2013 年	第 Ⅲ 相試験終了
	中国医学科学院			FY-23	KMB-17	6~71 か月	2015~2016年	認可
台湾	MVC*	EV71vac		E79		2~71 か月	2021年	第 Ⅲ 相試験終了
	エニミューン	EnVAX-A71	B4		Vero	6~72 か月	2023 年	第Ⅲ 相試験終了
シンガポール	Inviragen	INV21	В3	MS87	Vero	21~45 歳	2019 年	第1相試験終了
	⇒武田	⇒TAK-021	D3					

^{*}メディジェン・ワクチン・バイオロジクス

台湾 EV-A71 ワクチン

台湾でも、1998年の手足口病大規模流行(2001年、2002年、2005年、2008年、2012年にそれぞれ年間100~400人超の重症患者、2~58人の死者を出した)を契機に手足口病ワクチンの研究開発が盛んになった。台湾国家衛生研究院(National Health Research Institute; NHRI)は、Vero 細胞パイオリアクターで増殖したEV-A71株(遺伝子型 B4)を用いた基盤研究を基に、ホルマリン不活化 EV-A71 抗原を用いたワクチン候補 EV-A71vac(遺伝子型 B4 に対する全粒子ワクチン、リン酸アルミニウムアジュパントを添加)の臨床開発を進めている。2010~2012年、国家衛生研究院と台北栄民総医院、国立台湾大学附設医院が協力し第1相試験を実施。2013年、人体への安全性と良好な中和抗体誘導効果がワクチン誌に報告された

同年、国家衛生研究院は台湾国内の製薬業者に対し、不活化 EV-A71 ワクチンの技術移転を行った、メディジェン・バイオテク(基亜生物科技)傘下のメディジェン・ワクチン・バイオロジクス(高端疫苗生物製剤; MVC)と、台湾ワクチンメーカーであるアディミューン(国光生物科技)傘下のエニミューン(安特羅科技)はそれぞれ第 II 相臨床試験を実施した。

2019 年、MVC は生後 2~35 か月の小児を対象にした「EV71vac」の第 II 相臨床試験において強力な免疫応答が確認されたこと、B4 遺伝子型に対するセロコンパージョン率(Seroconversion; 感染前にはなかった抗体が感染後に出現・陽性化)が 100%であったことを示した[2]. さらに、2021 年には台湾の5病院とベトナムの2病院で、生後2~71 か月の小児3,061 人を対象として、有効性、安全性、免疫原性を評価し(第 III 相臨床試験)、EV71vacの一次エンドポイント効果(96.8%)を認めた、同ワクチンはEV-A71 関連疾患を予防する効果が高く、安全で忍容性も高いという結果がランセット誌に報告された[3].

また、2022 年、エニューンは第Ⅲ相臨床試験において「EnVAX-71」 の有効性を99.21%(発症例は、ワクチン接種群で1例、プラセボ群で70例)と報告、2023年に台・食品薬品監督管理局(FDA)から製造販売承認を受けた[4].

武田/Inviragen ワクチン

武田薬品工業は、サブ遺伝子型 B2 MS87 株をベースに、Vero 細胞で増殖した EV-A71 株(遺伝子型 B2)を不活化した「TAK-021」の開発を進めている。(2013 年、武田薬品工業は、武田アメリカ・ホールディングス Inc. を通じて、米国とシンガポールに拠点をもつ米・バイオ企業インピラージェン(Inviragen)社を買収)。2019 年、健康な成人において安全で忍容性が高く免疫原性があったこと、異種の EV-A71 サブ

遺伝子型ウイルスに対する交差中和抗体を誘発したことを第 I 相臨床試験の結果としてワクチン誌に報告した[5]。この交差中和抗体誘発については、都医学研・小池智らとの共同研究で、複数の EV-A71 サブ遺伝子型に感染しやすい SCARB2 トランスジェニック(SCARB2-tg)マウスを用いたモデル動物実験でも実証し、2022 年にワクチン誌に発表した[6]、なお、TAK-021 が異種 EV-A71 遺伝子サブタイプに対して交差防御を提供できるかどうかは開発当初確認されていなかった

おわりに

このように不活化 EV-A71 ワクチンの実用化は進んでいるが、誘導される中和抗体は血清型に特異的であるため他の手足口病関連エンテロウイルス感染(CV-A6 や CV-A16 など)には必ずしも対応しきれていない、より広範な血清型に発症予防できるワクチンの実現が待たれる。幸い日本では、重症 EV-A71 感染症の大規模流行には至っていないが、今後も発生しない保証はない、いまだ解明されていない EV-A71 感染症重篤化、カニズムなどの基礎研究にしっかりと取り組む必要がありそうだ

SCARB2トランスジェニック (SCARB2-tg) マウス

マウスはSCARB2がEV-A71の結合・脱殻を起こさないため、ヒトとは異なりEV-A71に感染しない (ただし、乳のみマウスは例外的に感染する)、2013年、都医学研・小池智らはhSCARB2の遺伝子を組み込んだトランスジェニックマウス (SCARB2-tgマウス)の作製に成功した[7]。

トランスジェニックマウスはEV-A71に対する感受性を示し、強 毒株においては中枢神経症状が引き起こされて死亡した. (ただし、 ヒトが感染したときのような手足の水疱形成はなかった). このよ うにトランスジェニックマウスのEV-A71感染動物モデル*を用い ることによってウイルス病原性の実験的測定・解析、ワクチン有効 性試験などが可能になった.

*サル (主にカニクイザル) を用いた動物モデルでも、手足口病様の症状は示さないがヒトと類似の中枢神経症状を示した[8.9]

No.10 重点感染症シリーズ

エンテロウイルス感染症 ワクチン動向

Table 2 タイトルに"エンテロウイルス"と"ワクチン"を含む論文 Scopus 2014.3.10

(青色帯:中国ワクチン論文、 灰色帯:台湾ワクチン論文、緑色帯:日本ワクチン論文)

	: 中国ワクチン論文, 灰色帯:台湾ワクチン論文,緑色帯:日本ワクチン論文)	10 +1-11		++ 4, ·+ 6.	
引用数	内容	掲載誌		著者(責任)	
377	中国における EV-A71 ワクチンの有効性・安全性・免疫原性	N Engl J Med		Wang, Nan	シノバック
344	中国の小児における不活化ミョウパンアジュパント EV-A71 ワクチンの有効性/安全性/免疫学:第III相試験	The Lancet	2013	Zhu, Feng-Cai	中国 CDC
326	健康な小児に対する不活化 EV-A71 ワクチン	N Engl J Med	2014	Li, Qihan	中国医学科学院
					医学生物学研究所
205	新生児マウスの致死性 EV-A71 感染に対する防御・不活化ウイルスワクチンとサブユニットワクチン (VP1 DNA ワクチン) または組換え VP1 タンパク質との比較	Vaccine	2001	Ho, Mei-Shang	台湾中央研究院
167	EV-A71 感染症とワクチン	Clin Exp Vaccine Res	2017	Sun-Young Chang	韓·亜洲大学校
115	ホルムアルデヒド不活化全ウイルスワクチンを EV-A71 脳脊髄炎のマウスモデルでテスト	J Virology		Wong, Kum Thong	マラヤ大
114	EV71 ワクチンの開発	Expert Rev.		Lee, Min-Shi	台湾・国家衛生研究院
		Vaccines		Chang, Luan-Ying	国立台湾大学病院
112	EV-A71 ワクチンのレビュー	Clin. Infect. Dis.	2015	Chong, Pele	国家衛生研究院 台湾·中国医薬大
90	シノパック EV71 ワクチンの安全性と免疫原性:	Vaccine	2012	Wang, Jun-Zhi	中国食品薬品
	無作為化・プラセボ対照・二重盲検・第1相臨床試験				検定研究院
89	トランスジェニックマウスの乳汁中の VP1 タンパク質の発現:EV71 感染を防ぐ経口ワクチンの可能性	Vaccine	2008	Chen, Chuan-Mu	台·国立中興大
82	EV-A71 感染によって引き起こされる病気の現状:疫学・病因・分子疫学・ワクチン開発	Int. J. Environ. Res. Public Health	2016	Chang, Ping-Chin Chen, Shou-Chien Chen, Kow-Tong	奇美医療センター
82	EV-A71 ワクチンの認可に対する課題	PLOS Negl. Trop.	2012	Su, Ih-Jen	国家衛生研究院;
		Dis.			国立成功大学医学院
79	パングラデシュの乳児における経口ポリオおよびロタウイルスワクチンの効果に対するエンテロウイル	Vaccine	2016	谷内 麻美	バージニア大
	スおよびその他の腸内病原体の影響	T	2042	V. I. CI	11. +46. \(\text{10.15} \) 12. \(\text{1.15} \)
77	健康な中国人の小児および乳児における EV 71 ワクチンの免疫原性と安全性:	The Lancet	2013	Xin-Liang Shen	北京微谷バイオ
7.0	無作為化二重盲検プラセボ対照第 相臨床試験		2016	Jun-Zhi Wang,	
76	EVA71 ワクチン認可: HFMD およびその他の重篤な疾患を制御するための多価 EV ワクチン	Emerg. Microbes Infect.		Liang, Zhenglun	中国食品薬品検定研究院
73	EV-A71 ワクチンの評価のための抗原含有量と中和抗体反応に関する中国の国家基準の確立	Vaccine	2011	Wang, Junzhi	中国薬剤安全性評価センター
70	EV-A71 ワクチンの安全性と免疫原性を評価するための第 I 相ランダム化非盲検試験	Vaccine		Hsieh, Szu-Min	台湾大学病院
68	VLP ベースニ価ワクチンによるマウスに EV-A71 および CA16 感染に対する二重防御	Vaccine	2014	Li, Qihan	中国医学研究員
67	中国の健康な乳児・小児における EV-A71 サブジェノタイプ C4 ワクチンの交差中和活性	PLoS ONE	2013	Liang, Zhenglun	中国食品薬品検定研究院
66	不活化 EV-A71 と CA16 からなる混合ワクチンによる両ウイルスに対する防御免疫 ::	Vaccine :	2014	Huang, Zhong	上海パスツール研 :
21	ワクチン由来ポリオウイルスの神経毒性の観点から見たエンテロウイルス種 C との組換えおよびヌクレオチド G-480 復帰	Scientific Reports	2015	Xu, Wenbo	中国 CDC
20	不活化 EV-A71 候補ワクチンの免疫原性と安全性の前臨床評価	PLOS Negl. Trop. Dis.	2013	Hwa, Shi-Hsia	インビラージェン(シンガポール)
	i i	:		:	
16	乳児・小児における不活化アジュバント添加 EV 71 ワクチンの有効性/安全性/免疫原性:	The Lancet	2022	I-Chen Tai,	国立台湾台小児病院
	多領域/二重盲検/ランダム化/プラセボ対照/第Ⅲ相試験			Li-Min Huang,	
	:	:		:	
14	不活化 EV-A71 ワクチンは健康な成人において安全で免疫原性がある:	Vaccine	2019	Das, Subash C.	武田 USA
14	第1相・二重盲検・無作為化、プラセボ対照・2種類の投与量の研究	vaccine	2013	Das, Subasii C.	вищ OSA
	おいは 一主目は 本作句 lb、ソノビルATボ と 注放のIX ブキの別で :	:		:	
-	:		2022		WE ##
7	hSCARB2 トランスジェニックマウスと毒性ウイルスに基づく新 EV-A71 ワクチン有効性試験	J Virol.	2020	小池智	都医学研
	i	:		÷	
0	ヒト SCARB2 トランスジェニックマウスにおいて TAK-021 が提供した異種サブジェノグループに対する交差防御	Vaccine	2022	Hansi J. Dean	武田ファーマシューテカルズ USA



•••• References

[1] Li, M.L., et al., Vaccines (Basel), 9, 3, 199, 2021

[2

https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/hotnews/lancet/202205/575058.html

[3] Nguyen, T.T., et al., Lancet, 399, 10336, 1708, 2022

[4

https://www.adimmune.com.tw/en/news/detail/enimmune_s_enterovir_ us_71_vaccine_demonstrates_99_21__37__efficacy_in_phase_iii_clinical_ trial

[5] Tambyah, P.A., et al., Vaccine, 37, 31, 4344, 2019

[6] Tamura, K., et al., Vaccine, 40, 24, 3330, 2022

[7] Fujii, K., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 3, 110, 2013

[8] Nagata, N., et al., J. Med. Virol., 67, 2, 207, 2002

[9] Nagata, N., et al., J. Gen. Virol., 85, Pt 10, 2981, 2004