

No.18 重点感染症シリーズ

エムボックスワクチン / 治療薬

1. エムボックスワクチン

2022 年以降のエムボックスの流行を契機に、既存痘そうワクチンにエムボックスへの適応が追加された。これはエムボックスウイルス(MPXV)と種痘ワクチン株（ワクシニアウイルス）との間で抗原性が交差するという、これまでの科学的知見に基づくものである [1]。また、エムボックスに対する新規ワクチンの研究開発も鋭意進められている。ここではその一部を紹介する（表 1）。

表 1 本節で取り上げた主なエムボックスワクチン

モダリティ	ワクチン	製造者	抗原
弱毒生	JYNNEOS™	バイエルンノルディック社	改変ワクシニアアンカラ (MVA-BN)
生	ACAM2000®	エマージェント・バイオソリューションズ社;メリーランド州	ワクシニアウイルス
弱毒生	LC16	KMバイオロジクス社	LC16m8株
弱毒生	OrthopoxVac	露・ベクター研究所	VACdelta6株
mRNA	BNT166a	BioNTech社	EVに存在するタンパク質 (A35,B6), MVに存在するタンパク質 (M1,H3)
mRNA	BNT166c	BioNTech社	EVに存在するタンパク質 (A35,B6), MVに存在するタンパク質 (M1)
mRNA	mRNA-1769	モデルナ社	EVに存在するタンパク質 (A35R,B6R), MVに存在するタンパク質 (A29L,M1R)
組換えウイルス	TNX-801	トニックス・ファーマシューティカルズ社	組換え馬痘ウイルス

バイエルンノルディック社の JYNNEOS™

米国では、**バイエルンノルディック社**（Bavarian Nordic; デンマーク・エレラップ）の JYNNEOS™（別名 Imvamune® または Imvanex®）が、天然痘とエムボックスに対するワクチンとして 2019 年 9 月 24 日に承認された。弱毒化したアンカラ株（Ankara：MVA）ベースの非複製型改変ワクシニアウイルスワクチンである JYNNEOS™ は、Imvamune® として 2020 年 11 月にカナダ、2022 年 7 月に EU でエムボックスに対する予防手段としてそれぞれ承認されている。（カナダでは Imvamune®, EU では Imvanex® として販売されている）。このワクチンは、4 週間間隔で 2 回接種することにより、暴露前後いずれの発症予防にも効果があるとされている [2]。また、自己増殖能のないワクチン株を使用しているため、HIV 感染者に対しても安全とされている [2]。

ACAM2000®

エマージェント・バイオソリューションズ社（Emergent BioSolutions Inc.; メリーランド州）の **ACAM2000®**（Acambis クローン 2000）は、Dryvax 株由来のクローンを用いた子牛の第 2 世代天然痘ワクチンで、第 1 世代天然痘ワクチン（ワクシニアウイルス）を基に細胞培養で増殖させて製造した生ワクチンである [3]。米国では 2022 年のエムボックス流行時に限定的に使用された [4]。

乾燥細胞培養痘そうワクチン LC16「KMB」

生ワクシニアウイルス（LC16m8 株）は、米国で使用されていた種痘ワクチン株（NYCBH 株；New York City Board of Health 株）に比べて副作用が少ないとされる [5]。2022 年 8 月 2 日、**KM バイオロジクス社**（本社：熊本市）の**乾燥細胞培養痘そうワクチン LC16「KMB」**に対してエムボックスへの適応追加が認められた。

OrthopoxVac

ロシアでは、**SRC VB Vector**（ロシア国営ベクター研究所；ノボシビルスク州）による **OrthopoxVac** が 2022 年に承認された [6]。リスター株（Lister: ワクシニアウイルス）の複数の遺伝子に遺伝子組換え技術を適用することで弱毒化した VACdelta6 株を用いたワクチンである [7]。

臨床試験中のエムボックスワクチン候補

この他にも、現在、臨床試験が行われているワクチンがある。**BioNTech 社**は、4 価（BNT166a）と 3 価（BNT166c）の mRNA ワクチン 2 種類について、成人における第 I / II 相試験を行っている。BNT166a は、MPXV の EV に存在する A35 タンパク質と B6 タンパク質、MV に存在する M1 タンパク質、H3 タンパク質をそれぞれコードする 4 種の mRNA を含んでいる（図 1）。それら 4 種から H3 タンパク質をコードする mRNA を除いたワクチンが BNT166c である [8]。

モデルナ社は、MV に存在するタンパク質 2 種（A29L と M1R）と EV に存在するタンパク質 2 種（A35R と B6R）の 4 種類のタンパク質をそれぞれコードする mRNA からなる **mRNA-1769**[9] の 18 歳以上 50 歳未満の成人での第 I / II 相試験を行っている。

トニックス・ファーマシューティカルズ社（Tonix Pharmaceuticals Holding Corp; ニュージャージー州）が開発している **TNX-801** は、人工合成した馬痘ウイルス生ワクチンである。カニクイザルを用いた実験によって、MPXV による致死の感染に対する防御効果が示された [7]。ケニア医療研究所（KEMRI）と提携し、ケニアでの第 I 相試験を計画している。

2. 抗 MPXV 剤

本項では主な抗 MPXV 剤を紹介する（表 2）。**シガ・テクノロジー社のテコピリマット (Tecovirimat; 別名：ST-246; 商品名 TPOXX®)** は、ボックスウイルスの主要エンベロープタンパク VP37 の阻害剤であり [10, 11]、天然痘の治療薬としての他に、EU ならびに英国でエムボックス治療薬として特別承認（緊急時に限定的使用を認める制度）されている [12]。また、米国においてもエムボックスに対する適応拡大のための臨床試験が行われてきていた [13]。

ロシアでは、SRC VB Vector による **NIOKh-14** の第 I 相試験が完了している [14]。ロシア科学アカデミーシベリア支部のノボシビルスク有機化学研究所（NIOCH SB RAS）で 2009 年にロシア連邦消費者権利保護・人間の福祉監視局の国立ウイルス学・バイオテクノロジー研究センター（VECTOR）と共同で合成された。

シンバイオ社（本社：港区）は、**プリンシドフォビル (brincidofovir; SyB V-1901, Tembexa®)** のエムボックスに対する臨床試験を米国で開始する [15]。プリンシドフォビルはサイトメガロウイルス網膜炎の治療薬として既に承認されているシドフォビルの脂肪結合型プロドラッグである。

2022 年、**アスクレティスファーマ社**（Ascleitis Pharma Inc. 歌礼製薬；本社：杭州市）の **ASC10** は、MPXV、SARS-CoV-2 ウイルス双方に

表 2 本項で取り上げた主な抗 MPXV 剤

抗ウイルス剤	開発企業	作用機序
テコピリマット (TOPXX®)	シガ・テクノロジー	VP37阻害
NIOkh-14	SRC VB Vector	
プリンシドフォビル	シンバイオ	DNAポリメラーゼ阻害
ASC10	アスクレティスファーマ	
シドフォビル	シンバイオ	

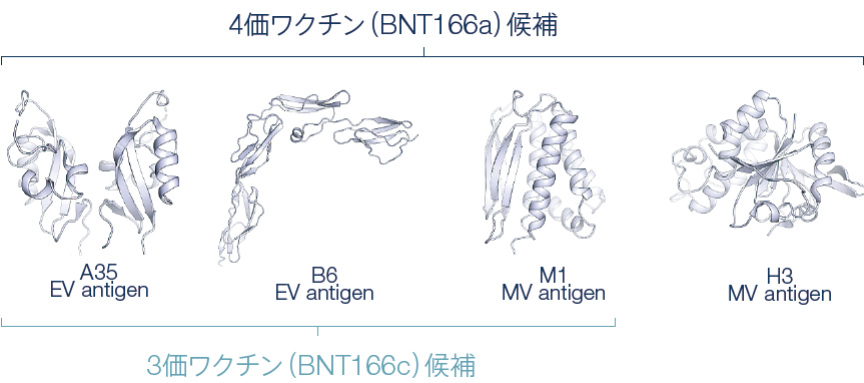


図 1 BNT166 ワクチン候補成分の構造 [8]

効果があるウイルスポリメラーゼ阻害剤であることが前臨床試験で示されており、FDA（米・食品医薬品局）から第 I 相試験実施を認められた [16]。

また、国内では、シドフォビル、トリフロウリジンの第 II 相試験が計画されている。

3. 抗体医薬

エマージェント・バイオソリューション社 (Emergent BioSolutions; メリーランド州) の**ワクシニア免疫グロブリン（静注）(Vaccinia Immune globulin 商品名：CNJ-016™)** は、種痘のブースター接種を受けたドナーの血漿から精製された IgG を有効成分とする。種痘による稀な合併症の治療に限り、米国、カナダで使用が認められている。この製剤を用いたエムボックス治療に関する臨床試験が、米・日でそれぞれ実施・計画されている。

4. エムボックスの流行を予防するために

感染症対策における人類の大きなマイルストーンとなった天然痘撲滅。偉業達成の要因の一つになったのは、この病原体の宿主がヒトだけであったことである。つまり、すべてのヒトの中から天然痘ウイルスをなくせば、すなわち地球上から天然痘ウイルスがなくなることになるのである。

一方で、本病がなくなったことによって種痘が廃止され、天然痘免疫を持つヒトの割合が低下した。種痘との交差免疫によってヒトへの侵入が妨げられていたオルソボックス属ウイルスにとっては、ヒト側からの防御が弱まったことになる。その懸念が現実のものとなったのが、エムボックスの世界的流行である [17]。

一つのウイルスを根絶すれば、関連する新たなウイルスに出現の機会を与えることになるかもしれない。エムボックス流行を生きた教訓として、オルソボックス属に交差反応を示す安全なワクチンの開発・供給体制を維持し続けることが重要である。

No.18 重点感染症シリーズ

エムボックスワクチン / 治療薬

また、2020 ～ 2022 年のエムボックスの流行においては、その流行の主流となった MSM（Men who have Sex with Men 男性間性交渉者）の人々の行動変容を促したことに加え、この集団を標的としたワクチンプログラムが、流行拡大への抑止力となった [18, 19]。結果的に、感染流行の状況に即した公衆衛生対策の重要性が改めて見直される好機ともなった。

目下、コンゴ民主共和国（DRC）を中心とするアフリカで猛威を振るい続けるクレード Ib ウイルスは、近隣諸国はもとよりアフリカ以外の地域へも拡大が懸念されている。2024 年 8 月、WHO は再びエムボックスに関する PHEIC を宣言した。

クレード II b の世界的流行の際には、ナイジェリアでの流行拡大とその後の欧米での輸入症例による感染拡大が認められた。DRC での流行を押さえ込み、新たな世界規模でのエムボックスの流行を予防するために、国際的な協力が求められている。

●●● References

- [1] 厚生労働省健康局結核感染症課, 厚生労働省健康局結核感染症課 天然痘対応指針（第 5 版）, <https://www.mhlw.go.jp/kinkyu/j-terr/2004/0514-1/dl/01.pdf>
- [2] O’ Shea, J., et al., MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 71, 32, 1023, 2022

日本発の痘瘡ワクチン

LC16m8 株は、千葉県血清研究所の橋爪壮によって開発された痘瘡ワクチンである。MVA と並んで痘瘡ワクチンの“第 3 世代”に分類され、安全性に優れる。天然痘根絶計画時のワクチンが“第 1 世代”で、リスター株、NYCBH 株、Tiantan 株、EM63 株などがあり、日本では池田株（池田武夫が大阪で天然痘患者の痂皮をウサギの辜丸に 2 代継代してウシに順化させたもの）や大連 1 株などが使われていた。WHO は、動物で製造した天然痘ワクチンを第 1 世代、細胞培養ワクチンを第 2 世代、弱毒化細胞培養ワクチンを第 3 世代にそれぞれ分類している。橋爪らは英国を中心に用いられていたリスター株を細胞培養で継代することで弱毒化した [20]。元株（Lister 株）と比較して、この株は副作用が少なく、有効性は元株と同等であるとされ、1975 年に種痘ワクチン株として厚生省（当時）から製造承認された [20]。日本では 1976 年の法律改正に伴い定期種痘が中止されたため、実際にはほとんど使われず、いわば「幻のワクチン」となった。千葉県血清研究所は 2002 年 9 月で閉鎖され、化血研（化学及血清療法研究所）を経て、現在は KM バイオロジクス社に承継されている。

- [3] Tack, D.M., et al., Hum Vaccin Immunother, 9, 7, 1489, 2013
- [4] Tanna, S., US FDA approves Emergent’ s smallpox vaccine for people at high risk of mpox, <https://www.cnbc africa.com/2024/us-fda-approves-emergents-smallpox-vaccine-for-people-at-high-risk-of-mpox/>
- [5] Tomita, N., et al., Life-Basel, 13, 3, 2023
- [6] External Situation Report 17, published 2 March 2023 Data as received by WHO national authorities by 17:00 CEST, 27 February 2023, <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20230302-mpox-external-sitrep-17.pdf>
- [7] Yakubitskiy, S.N., et al., Acta Naturae, 7, 4, 113, 2015
- [8] Zuiani, A., et al., Cell, 187, 6, 1363, 2024
- [9] Carfi, A., The Application of Moderna’ s mRNA Platform for Public Health, https://medicinespatentpool.org/uploads/2023/11/3.Moderna-Carfi-mRNA-Symposium-Nov-2023_AC.pdf
- [10] Smee, D.F, Antivir Chem Chemother, 19, 3, 115, 2008
- [11] Yang, G., et al., J Virol, 79, 20, 13139, 2005
- [12] Agency, E.M., Tecovirimat SIGA, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecovirimat-siga-epar-public-assessment-report_en.pdf

種痘ワクチン株の由来は牛痘ではない !?

“I cannot take that disease, for I have had cow-pox.” 近代ワクチンの祖エドワード・ジェンナーが 21 歳の頃に師事していた外科医ジョン・ハンターを訪れたある農婦の言葉が若きジェンナーの頭から離れなかった―― [21]。1795 年、ジェンナーは牛痘膿疱材料をヒトに接種し天然痘に対する免疫を獲得させた。「ワクチネーション (Vaccination)」がラテン語の Vacca（雌牛の意）に由来するゆえンである。一方で、ジェンナーや後進の医師たちは、馬の蹄の疾患である馬痘の滲出液“ グリース” を接種しても同様の効果が得られることも理解していた [22]。「馬」はラテン語で Equus と言い、実際に馬痘接種という意の「エクイネーション (Equination)」という言葉もある [22]。（1868 年に出版されたワクチンハンドブック（A Handbook of Vaccination）では、ワクチンと並んでエクインという言葉が紹介されている [23]）。当時の英国では、馬と牛が同じ農場で飼育されていることは珍しくなく、馬の飼養者を介して馬痘が牛に感染し牛痘と同じような症状を出すことが知られていた。1939 年、リバプール大のアラン・ダウニー（Allan Watt Downie）は天然痘ワクチン株 (Vaccinia virus) が血清学的に牛痘ウイルスと異なることを示した。欧州では馬痘は発生しなくなったが、1976 年にモンゴルで馬痘が発生した。その分離株の遺伝子解析 [24] と種痘ワクチン株の比較 [25] とから、現在残っている種痘ワクチン株は馬痘ウイルスと近縁で、むしろ牛痘ワクチンとは系統的に異なっていることがわかってきた。種痘は日本にも伝来した。1849(嘉永 2) 年に長崎に届いた痘苗は日本全国に広まり、種痘所の開設が続いた。名古屋藩種痘所の伊藤圭介らの建議もあって設立された仮病院は改称や改組を重ねつつ名古屋大医学部につながっていった。江戸では 1858（安政 5）年に 80 人を超える蘭方医の出資で開設された神田お玉ヶ池種痘所が 1860(万延) 元年には幕府直轄の種痘所となり、西洋医学所への改称などを経て、1877（明治 10）年、東大医学部となった。

- [13] CDC, CDC Clinical Treatment of Mpox, https://www.cdc.gov/mpox/hcp/clinical-care/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/clinicians/treatment.html
- [14] Shishkina, L.N., et al., Viruses, 15, 1, 2023
- [15] Prevost, J., et al., Antiviral Res, 231, 105995, 2024
- [16] Laws, L., Ascleitis’ monkeypox tablet receives IND approval from the FDA, <https://www.labiotech.eu/trends-news/ascletis-monkeypox-tablet-receives-ind-approval-from-fda/>
- [17] WHO, WHO Mpox (monkeypox), https://www.who.int/health-topics/monkeypox#tab=tab_3
- [18] Lin, Y.C., et al., EClinicalMedicine, 68, 102407, 2024
- [19] Guzzetta, G., et al., Nat Commun, 15, 1, 2283, 2024
- [20] 橋爪, 壮., 臨床とウイルス, 3, 229, 1975
- [21] Boylston, A.W., New Engl J Med, 378, 5, 414, 2018
- [22] Esparza, J., et al., Vaccine, 35, 52, 7222, 2017
- [23] 免疫学講座, 熊 . 大., 熊本大学大学院生命科学研究部・大学院医学教育部医学部医学科 免疫学講座 天然痘ワクチン開発の真相, <https://www.immunology-kumamoto.com/%E5%85%8D%E7%96%AB%E5%AD%A6%E3%81%AE%E6%98%94%E8%A9%B1/%E5%A4%A9%E7%84%B6%E7%97%98%E3%83%AF%E3%82%AF%E3%83%81%E3%83%B3%E9%96%8B%E7%99%BA%E3%81%AE%E7%9C%9F%E7%9B%B8/>
- [24] Tulman, E.R., et al., Journal of Virology, 80, 18, 9244, 2006
- [25] Medaglia, M.L.G., et al., Journal of Virology, 89, 23, 11909, 2015