

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。その他、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 I 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、世界初の新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。）

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 細胞バ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バントを添加）の臨床開発を進めている。2010～2012 年、国家衛生研究院と台北榮民総医院、国立台湾大学附設医院が協力し第 I 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・バイオテック（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（先端疫苗生物製剤; MVC）と、台湾ワクチンメーカーであるアディムーン（国光生物科技）傘下のエニミュン（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バージョン率（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、エニミュンは第 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・食品薬品监督管理局（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・バイオ企業インビラジェン（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 感染症重篤化メ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]。

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	Vero	6～35 か月	2010～2011 年 第 I 相試験
	北京微谷バイオ		FY7VP5			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	B4	Vero	2～71 か月	2021 年 第 III 相試験終了
	エニミュン	EnVAX-A71			6～72 か月	2023 年 第 III 相試験終了
シンガポール	Inviragen ⇒武田	INV21 ⇒TAK-021	B3	MS87	Vero	21～45 歳 2019 年 第 I 相試験終了

*メディジェン・ワクチン・バイオロジクス

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

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	<i>N Engl J Med</i>	2014 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バント EV-A71 ワクチンの有効性/安全性/免疫学：第III相試験	<i>The Lancet</i>	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	<i>N Engl J Med</i>	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	<i>Vaccine</i>	2001 Ho, Mei-Shang 台湾中央研究院
167	EV-A71 感染症とワクチン	<i>Clin Exp Vaccine Res</i>	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	<i>J Virology</i>	2010 Wong, Kum Thong マラヤ大
114	EV71 ワクチンの開発	<i>Expert Rev. Vaccines</i>	2010 Lee, Min-Shi 台湾・国家衛生研究院 国立台湾大学病院
112	EV-A71 ワクチンのレビュー	<i>Clin. Infect. Dis.</i>	2015 Chong, Pele 国家衛生研究院 台湾・中国医薬大
90	シノバック EV71 ワクチンの安全性と免疫原性：無作為化・プラセボ対照・二重盲検・第I相臨床試験	<i>Vaccine</i>	2012 Wang, Jun-Zhi 中国食品薬品 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	<i>Vaccine</i>	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	<i>Int. J. Environ. Res. Public Health</i>	2016 Chang, Ping-Chin 奇美医療センター Chen, Shou-Chien Chen, Kow-Tong
82	EV-A71 ワクチンの認可に対する課題	<i>PLOS Negl. Trop. Dis.</i>	2012 Su, Ih-Jen 国家衛生研究院; 国立成功大学医学院
79	バ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スおよびその他の腸内病原体の影響	<i>Vaccine</i>	2016 谷内 麻美 パーデミア大
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：無作為化二重盲検プラセボ対照第 II 相臨床試験	<i>The Lancet</i>	2013 Xin-Liang Shen 北京微谷バイオ 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	<i>Emerg. Microbes Infect.</i>	2016 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	<i>Vaccine</i>	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1相ランダム化非盲検試験	<i>Vaccine</i>	2013 Hsieh, Szu-Min 台湾大学病院
68	VLP ベース二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	<i>Vaccine</i>	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	<i>PLoS ONE</i>	2013 Liang, Zhenglun 中国食品薬品検定研究院
66	不活化 EV-A71 と CA16 からの混合ワクチンによる両ウイルスに対する防御免疫	<i>Vaccine</i>	2014 Huang, Zhong 上海バスターツール研
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	<i>Scientific Reports</i>	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	<i>PLOS Negl. Trop. Dis.</i>	2013 Hwa, Shi-Hsia インビナーゼン(シンガポール)
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：多領域/二重盲検/ランダム化/プラセボ対照/第III相試験	<i>The Lancet</i>	2022 I-Chen Tai, 国立台湾台小児病院 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：第I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	<i>Vaccine</i>	2019 Das, Subash C. 武田 USA
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	<i>J Virol.</i>	2020 小池智 都医学研
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	<i>Vaccine</i>	2022 Hansi J. Dean 武田ファーマシューティカルズ 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_enterovirus_71_vaccine_demonstrates_99_21_37_efficacy_in_phase_iii_clinical_trial

[5] Tambyah, PA., 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