

今週の話題：

<E 型肝炎のワクチン：WHO の方針声明書、2015 年 5 月>

## \* 導入：

健康政策問題に取り組むメンバーに指導を行う指令に沿って、WHO は国際的に公衆衛生に影響する病気に対するワクチン配給やワクチンの組み合わせに関して、定期的に更新される声明書を公表した。これらの声明書では、大規模な免疫プログラムにおけるワクチンの使用について主に関心が寄せられている。必要な背景情報を病気とそれぞれのワクチンについて手短かに述べ、全世界の状況でそれらの使用に関する WHO の現在の見解を結論付けた。

この声明書は、外部の専門家や WHO のスタッフに審査され、WHO の免疫の専門家で構成された戦略諮問グループ (SAGE) に再検討された上で承認された。(http://www.who.int/immunization/sage/en/) この GRADE 方法論で、よく実証可能な証拠の質を体系的に評価していた。この過程に沿ったワクチンの方針声明書の進展の詳細は以下参照：http://www.who.int/immunization/position\_papers/position\_paper\_process.pdf。

これらの方針声明書は国家の公衆衛生機関や免疫プログラムの管理者が用いる予定である。また、国際財政機構や、ワクチンの権限を持つ者、ワクチンの製造業者、医療機関、科学メディア、社会も関心を持っているだろう。

これは、E 型肝炎のワクチンに関する WHO の初めてのの方針声明書である。この声明書は現在承認されている E 型肝炎ワクチンについて実証可能な証拠に焦点を当てている。E 型肝炎のワクチンの使用における勧告について 2014 年 10 月に SAGE は吟味した；この集会で示された証拠は以下参照：http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/en/

## \* 背景：

疫学：

## ・ 病気の分類と負担

E 型肝炎ウイルス (HEV) は発展途上国における急性ウイルス性肝炎の主な原因となる。世界的な病気の負担の研究によると HEV 遺伝子型 1 と 2 が年間約 2,010 万人の HEV 感染者、340 万人の発症例、7 万人の死亡例そして 3,000 人の死産の原因と推測される。HEV 感染症の疫学や臨床症状は、主に HEV の遺伝子型の違いに基づいて地理的な位置により全く異なる。散発的な E 型肝炎やそのアウトブレイクは少なくとも 63 か国で認められ、そのうちの半数は大きなアウトブレイクと報告されている。散発的な病気やアウトブレイクが記録されていなくても、過去に HEV 感染症の血清学的証拠が記録されている国があり、これらの国では HEV 感染症が風土病になっていることが示唆されている。

HEV の遺伝子型 1 と 2 は主に人間に感染する。一方、3 と 4 は哺乳類動物に感染し、時折種を横断して人間に感染することもある。遺伝子型 1 はもっとも普及している HEV の遺伝子型で、アジアやアフリカのいくつかの国に広く分布している。また、遺伝子型 1 は南アフリカでは現地固有の E 型肝炎の症例でも確認されている。ヨーロッパ、北アメリカおよびオーストラリアでの遺伝子型 1 による症例は、アジアかアフリカに旅行経験のある人で認められる。HEV 遺伝子型 2 は限局的に流行していて、主にメキシコ、ナイジェリア、ナミビアやほかのいくつかの西アフリカの国からの症例報告が多い。HEV 遺伝子型 3 は家畜に遍在するにもかかわらず、この遺伝子型による医学的に明確なヒト感染例の報告はもっぱら発展途上国からあがっている。ここ数年では、HEV 遺伝子型 4 がインドや中国で動物に広がっていることが発見され、ヨーロッパでも何国かで発見された；HEV 遺伝子型 4 によるヒト感染例は、中国本土と台湾で報告されている。

## ・ 感染経路

E 型肝炎による疾病負担は、世界の中できれいな飲み水が乏しい国々でもっとも大きく、飲み水への糞便の混入が HEV の主な伝播経路である。そのような地域では、HEV 遺伝子型 1 と 2 が圧倒的に多い。散発的な病気は流行地域で認められ、これは飲み水の汚染が原因で引き起こされる。病気による負担がずっと少ない工業先進国では、主に未調理 (生) の、あるいは調理不足の獣肉を食べることによる人獣感染が圧倒的に多く、大部分が HEV 遺伝子型 3 の感染による。HEV 遺伝子型 4 の感染経路も、主に感染している動物の肉を食べることだと言われている。HEV の性感染の根拠はない。妊娠中に HEV は母子感染して致命的となる。輸血による HEV 感染が生じることは公文書化されているが、全体的な疾病負担への影響は限定的である。

## ・ 風土病／流行パターン

発展途上国では、HEV 遺伝子型 1 と 2 が E 型肝炎の原因となり、罹患者は主に青少年 (年齢 15~39 歳) であり、男性が圧倒的に多い。妊娠している女性に関しては、HEV 遺伝子型 1 によって引き起こされる肝炎は高い死亡率を示す。アウトブレイク時の症状ありとなしの感染症の比率は、1:2 から 1:10 あるいはもっと高い比率と推定され、これは感染した年齢による。HEV 感染は子供に生じ、症状のある病気は年齢とともに増える可能性がある。飲料水媒介性のアウトブレイクが発生する時、A 型肝炎ウイルス

の重感染を伴った結果、小児は深刻な E 型肝炎を患う。飲料水媒介性の HEV アウトブレイクでは多くの症例が短期間に認められる結果となるが、発展途上国におけるほとんどの E 型肝炎は、小集団での流行の結果あるいは散発的な感染伝播の結果生じる。散発的な E 型肝炎の危険要因は十分理解されていないが、水質汚染が流行において重要な役割を担う。

飲料水媒介性の E 型肝炎アウトブレイクは 3 大陸（アジア、アフリカ、北アメリカ [メキシコ含む]）の少なくとも 30 ヶ国から報告されている；これらすべては遺伝子型 1 と 2 の HEV によって発生している。広域な飲料水媒介性の E 型肝炎アウトブレイクは頻りにインド亜大陸で生じる。ここ数年で、遺伝子型 1 の HEV による発症がアフリカの難民キャンプで数多く起きており、相当な罹患率と死亡率が結果として生じている。そのようなキャンプ場に住んでいる人々は、きれいな水や下水設備にまずたどりつけないため、ウイルスに感染する一定量にさらず大きな危険に至らしめている。ほかにもヒトからヒトへの感染経路なども含むいくつかの感染方法に関する根拠があり、とりわけ難民において発症までを延長してくれるかもしれない。E 型肝炎は先進国のそのような状況で発症に効果を現す医療従事者の中で生じるという、逸話的な根拠がある。

工業先進国では、遺伝子型 3 の HEV が主な E 型肝炎の原因となっており、高齢者の間で多く発生している。発生は圧倒的に男性に多い（およそ 3 分の 2 の症例）。HEV 遺伝子型 3 による E 型肝炎は遺伝子型 1 や 2 が蔓延していない地域で生じる。それらの地域で遺伝子型 1 の感染症が生じるのは流行している国から旅行者がウイルスを持ち込んだ場合のみである。ウイルスが持ち込まれる場合、ごく時折、二次感染を引き起こす場合もある。

遺伝子型 4 の HEV による病気は中国と台湾で流行しており、また珍しい場合ではあるが、ヨーロッパ諸国でもいくつか生じている。遺伝子型 4 の HEV によって生じた臨床症状に関するデータは限られているが、遺伝子型 1 や 2 の HEV と類似しているが比較的軽症と考えられる。

広域的な E 型肝炎の発生は、先進国では報告されていない。しかしながら、2~3 個の小集団の症例の原因は食品媒介性の感染にあり、日本やヨーロッパで生じている。

#### 病原体：

HEV は RNA ウイルスでヘペウイルス科に属する。4 つの遺伝子型がすでに発見されており、哺乳類宿主に感染し（遺伝子型 1, 2, 3 と 4）、1 つの血清型を持つ。ウイルスのゲノムは 3 つのオープンリーディングフレーム（ORF1-3）を含む。これらのうち、ORF2 は中和抗体の標的となるカプシド蛋白をコードする。ウイルスは自然環境の中で比較的安定しているが、熱、塩素、紫外線に感受性を示す。

#### ・病気

E 型肝炎（すべての遺伝子型における）の臨床特色はほかの肝臓指向性ウイルスによって生じる急性ウイルス性肝炎と類似している。しかしながら、免疫能の正常な個人の場合、急性症状はまれでしばしば軽症である。潜伏期間は 15 から 60 日間で、平均は 40 日間である。HEV 感染者の症状は、無症候性感染から急性黄疸性肝炎、劇症肝炎まで様々な様相を示す。HEV 遺伝子型 1 の妊婦や慢性肝臓病患者への感染は劇症肝炎や死亡例とより頻りに関連する。遺伝子型 2 と 4 によって生じるこのような深刻な病状はあまり公文書化されていない。病気の原因が主に遺伝子型 3 による地域では、HEV は免疫低下状態の個人に対して、慢性 E 型肝炎を含む深刻な病気を引き起こす。慢性感染は個人が健康である限り、起こらない。

非人類霊長類を用いた研究で、ウイルスの摂取量と宿主の免疫反応や肝臓の損傷度の関係が明らかになった。

ある集団は、HEV 感染による深刻な病気の危険性がより高い状態にある。その集団には、妊婦や肝臓病患者、免疫不全の人々が含まれる。過密な生活環境や不十分な衛生状態、難民、避難民などの集団は、アウトブレイクが生じると常に最も高い感染リスクにさらされる。

E 型肝炎が蔓延している地域への工業先進国からの旅行者は水質が汚染されていると、ウイルスにさらされる危険性がある。

感染症が流行している間は、劇症 E 型肝炎は妊婦において異常に高い確率で発生する。この病気は妊娠末期の妊婦が最も重症化する特徴がある。E 型肝炎が原因の死亡率が全人口の 0.1% から 4% であるのに対して、妊娠末期の女性では 10% から 50% にまで及ぶ。妊婦の死亡率が異常に高い原因の正確なメカニズムは明らかになっていない。劇症型肝不全や過剰出血を含む分娩合併症が死亡原因に含まれる。妊娠中の遺伝子型 1 の HEV 感染は、流産や早産、死産を含む致死性転帰と関連する。

慢性肝臓病患者は、HEV 感染による重大な肝炎にかかる傾向にある。肝硬変を含む進行性の肝臓病などは、HEV に感染したときに急性肝不全にかかる可能性がある。HEV が引き起こす急性肝不全による慢性肝臓病予備群の患者への負担は、あまり知られていない。

実質臓器や骨髄の移植に伴い免疫抑制治療を受ける個人や他の原因による深刻な免疫不全を患っている個人が HEV に感染すると慢性 E 型肝炎へ進行する危険性を伴う。HIV に感染している患者は HEV に感染する可能性は比較的低い。HIV 感染者中の急性感染者の数は低く、慢性化したケースはほとんど

報告されていない。

免疫不全者の中でも特に実質臓器の移植を受け免疫抑制薬剤を服薬している人々は、先に感染したウイルスの排除がうまくいかないかもしれないために、慢性 HEV 感染が起こる（6 か月以上継続）。慢性 HEV 肝炎の臨床的な明示や進行は多種多様であり、極めて短期間で重症な線維症が進行したケースもある。

最近の広範囲なアウトブレイクはスーダンやチャド、ウガンダの難民の間で起きていた。初めて血清学的に確認されたアウトブレイクは 1983 年にナミビアでアンゴラン避難民の間で生じたことが報告された。ウガンダ北部での最近のアウトブレイクでは、2 歳未満の子供の高い死亡率が記録された。しかしながら、その子供たちの死因は特定できていない。2007 年のウガンダ北部でのアウトブレイクのように、スーダン人のアウトブレイクもキャンプ住民に雨期に始まり、高い罹患率（7.4%）と妊婦における高い死亡率（10.4%）を伴った。そのアウトブレイク中の血清学的調査によると半分以上の住民は近頃または過去の HEV に感染した形跡が全くなく、人々は感染していないことを示唆した。ウガンダ人や南スーダン人のアウトブレイクは 1 年以上続き、このようなアウトブレイクでは予防と活動の管理が困難であることを示している。

#### 診断と治療：

急性 E 型肝炎による生化学検査の異常は、ほかのウイルスによる急性肝炎の異常と類似している。HEV 感染初期の検査室診断は、血中からの HEV 特異的な IgM 抗体の検出、特異的 IgG 抗体価の数倍の増加、HEV RNA の検出などによる。しかしながら、最近市販されている抗 HEV 抗体検出法の特徴（感度と特異度）は最適状態ではないことを示している。6 つの検出系を比較した実験によると、検出感度は 72% から 98%、特異性は 78% から 96% の範囲で、様々な検査法の組み合わせによる  $\kappa$  係数は 0.42 から 0.80 と変化にとんだ結果となった。

WHO からの E 型肝炎の治療に関するガイドラインは存在しない。E 型肝炎の治療法は、一般的に補佐的なものである。実質臓器の移植を受け、免疫抑制剤を服薬している人の慢性 E 型肝炎の治療は、免疫抑制剤の服用停止、リバビリンやインターフェロンの投与や、それらの組合せにより成功する。

#### 自然獲得免疫：

過去の HEV 感染はカプシド蛋白に対する特異的 IgG 抗体の存在に特徴づけられ、再感染を防ぐ防御機能を得る。しかしながら、防御力価と持続期間は不明である。カシミールで 1978 年のアウトブレイク中に E 型肝炎を患った 47 名を対象に行われた追跡調査により、47% が検出可能な抗 HEV IgG 抗体を感染後 14 年保持していたことがわかった。また、別の追跡調査では 100% の人々が感染歴の形跡が 5 年後までであった。しかしながら、抗体の持続性は明らかとなっていない。なぜなら、解析対象は複数回の再感染の可能性を排除しきれないような HEV が超蔓延している地域に居住しているからである。

抗 HEV の IgG の一般普及率が A 型肝炎で認められるほど高いレベルに達しておらず、罹患率は若い層から中年層の間で最も高いことは、幼児期の感染により終生防御が付与されないこと、あるいは、通常、人生のあとのほうに感染することを示唆している。これらの知見の解釈は、以前の流行が将来のアウトブレイクを防ぐために十分な集団免疫を付与することが予期されるような国々でのアウトブレイクの再来のせいで理解しにくくなっている。自然獲得の抗 HEV IgG の継続期間と防御機能は、長期間のワクチン有効性について有力な暗示となる。

#### ワクチン：

少なくとも 11 の実験的な HEV ワクチンが非人類霊長類においてウイルス暴露実験で評価された。しかしながら、そのうちたった 2 つだけがヒトを対象とした臨床試験にすすむことができ、そのうちのひとつは、ヘコリンといい、臨床試験を通過し、Xiamen Inovax Biotech Co., Ltd., という中国の会社によって製造されている。このワクチンは、2011 年に中国にて 16 歳以上の人々に使用する認可が下りた。製造業者は、家畜と深くかかわる者、食品を扱う者、学生、軍隊、出産する年頃の女性や感染が流行している地域に旅行に行く者を含む HEV 感染の危険性の高い者を対象として推奨している。このワクチンは、今のところ、ほかの国々や地域では認可されていない。

臨床試験まで進んだ他の実験的なワクチン（rHEV, 56kDa カプシド蛋白）は、商業発展を通過することができなかった。

#### ワクチンの特徴、含有物、適用量、投与方法、保管法：

ヘコリンは 239 アミノ酸の組換え型 HEV ペプチドにもとづいており、カプシド蛋白をコードする ORF2 の 368-606 番目のアミノ酸に相当する。アミノ酸配列は遺伝子型 1 HEV 中国株に由来する。HEV239 は大腸菌で発現される。組換え型抗原は、Triron X-100 と尿素を使用して精製し、PBS で透析を行い、たんぱく質の構造を復元し、さらにゲル濾過や高性能クロマトグラフィーで精製される。たんぱく質はホモ二量体を形成し、23nm の微粒子となる。これらの二量体の微粒子は中和抗体を誘発する起源であると信じられている HEV のカプシドの表面隆起部と調和する表面隆起部を所持している。

HEV239 ワクチンの一回の服用量各 0.5ml には、30  $\mu$ g の精製された HEV 組換え型抗原、塩化ナトリウム、

リン酸化ナトリウム、ニリン酸化カリウム、0.8gの酸化アルミニウム、25 $\mu$ gのチオメルサーールと注入するための水が含まれる。その産物はそれぞれの一定量のワクチンが供給する全自動注射器（一つずつパックされていて、内容量は100 $\text{cm}^3$ ）に入った白い懸濁液であり、その注射器は使い捨てとなる。製造業者は、0ヶ月、1ヶ月、6ヶ月の3回筋肉内に注射することを推奨している。

製造業者の規定によると、ワクチンは2-8 $^{\circ}\text{C}$ の温度環境下で、直射日光をさけ、保管すべきであり、ワクチン自体は短くても45ヶ月は安定であるが、使用期限は適切な保管環境下で36ヶ月である。生産物は、複数回分の投与量を一緒に梱包することは禁止されている。多くの分析をした最後の分析では、ワクチンは30-37 $^{\circ}\text{C}$ で2ヶ月安定であるということが分かった。高温にさらに長期間さらされることはまだ実験されていない。現状では、ワクチンにワクチンバイアルモニターは貼付されない。

#### 免疫原性：

ヒトにおける HEV239 ワクチンの免疫原性は第Ⅱ相および第Ⅲ相、各1つの臨床試験で調査された。ワクチンは、3投与の後、抗体陽転したほとんどすべてのレシピエント（ワクチン接種患者）では0、1、6ヶ月に高度の免疫原性を示す。2投与（0と6ヶ月、または0と1ヶ月）でもまた、抗体量が少ないにも関わらず高度の抗体陽転を誘導することがわずかながらデータで示されている。

血清陰性の健常者（16-55歳）を対象とした第Ⅱ相の試験では、457名の成人と155名の学生の計画と用量を調査した。対象者は無作為に0と6ヶ月に20 $\mu$ gの2投与、または0、1と6ヶ月に20 $\mu$ gの3投与、0、1と6ヶ月にB型肝炎ワクチンの対照群のどれかの筋肉内注射に割り当てられる。HEV239 ワクチン接種者において、抗体陽転の割合は対照群が8%であるのに対し、2投与群で98%、3投与群で100%であった。3投与群で得られる幾何平均濃度（GMCs）は、2投与の場合に比べて、2倍高い（3用量はGMCs15.9WU/ml（95%、CI:13.8~18.2）に対し、2容量は8.6WU/ml（95%、CI:6.5~11.3））。用量を増大する第Ⅱb相試験では、対象者はそれぞれ10、20、30、40 $\mu$ gを0、1と6ヶ月に3投与する。今回の研究では、以前血清陰性だった若年成人（16-19歳）において3投与のワクチンにより誘導された抗体レベルは、ワクチンの量を10から40 $\mu$ gに増加させることに伴って10.1から23.4WU/mlに増加したが、統計学的な有意差はなかった。ワクチン接種した群の抗E型肝炎ウイルス抗体のGMCs（15.9WU/ml）は、E型肝炎感染歴のある患者の血清サンプル（43.4WU/ml）より低い、肝炎歴のないHEV血清陽性の健常者（0.76WU/ml）より高い。

113,000人の患者を対象とした第Ⅲ相の臨床試験において、HEV239 ワクチン接種前の血清サンプルと11,165名の対象者サンプル（内5,567名はHEV239 ワクチン接種、5,598名はプラセボ群）の3投与から1ヶ月後の血清サンプルを得た。ワクチン接種群の98.7%は、ワクチン接種後の抗体濃度が対照群の2.1%と比較して4倍またはかなりの増加を示した。対照群では、無症候性のHEV感染のために抗体濃度が増加したと考えられる。ワクチン接種群の抗HEV抗体のGMCsは、0.14WU/mlから19.0WU/mlまで上昇した。その後、第三相試験を含む慢性B型肝炎の既往がある人のワクチン免疫原性は別に分析された。7ヶ月時にB型肝炎表面抗原陽性と陰性の患者は、同様の抗HEV抗原陽転確率（それぞれ、98.34%と98.7%）と、予防接種後の抗HEV IgGレベル（19.3WU/ml（95% CI: 17.7~21.1）and 19.0WU/ml（95% CI: 18.6~19.6））を示した。ワクチン接種後の抗体応答は、基準の抗HEV状態は異なるにも関わらず、B型肝炎表面抗原陽性と陰性の患者で同様であった。ワクチンの免疫原性は、16歳以下と65歳以上の群、またはたとえば慢性肝疾患や免疫抑制状態など重症E型肝炎の高リスク群ではまだ研究されていない。皮下投与後または皮内投与後のワクチンの免疫原性、また促進的な投与計画において、たとえば0、1、2ヶ月の研究はまだされていない。

#### 有効性：

HEV 239 ワクチンの有効性は、第2相と第3相の無作為化臨床試験で評価された。ワクチンは症候性のHEV感染に対して保護作用を示し、高い有効性を示す。この保護作用のデータは、主にHEV遺伝子型4により生じる肝炎と関係がある。他のHEV遺伝子型により生じる疾患に対する保護作用のデータは、まだ限られている（遺伝子型1）か、入手不可能（遺伝子型2と3）である。ワクチンは無症候性感染のリスクに対する効果が低く、除去することはできない。

第二相の投与研究において、新たなE型肝炎感染の発生率は、研究対象者を追跡調査することにより、自発的な抗体陽転またはペア血清中の3倍以上のIgG抗HEV抗体の増加により評価した。B型肝炎ワクチンを接種している151名の対照群のうち、20名が新たにHEVに感染し、17名は抗HEV抗体陽転しており、他3名はそれぞれ6、19と78倍と、3倍以上の抗HEV IgGレベルを示した。HEV239 ワクチンを接種した306名のうち、13名が新たにHEVに感染し、内3名は自発的に抗体陽転がみられ、他10名はワクチン投与には関与しない抗HEV IgGレベルが3倍以上の上昇を示した。ワクチンを接種した対象者のうち、新たなHEV感染の頻度はコントロール群よりも有意に低かった。これより、ワクチンの2回以上の投与が新たなHEV感染を予防した可能性が示唆された。しかしながら、コントロール群の20名もしくは新たなHEV感染にかかったワクチン接種群の13名において、肝疾患を罹患した者は報告しなかった。第Ⅲ相のランダム化野外調査において、16~65歳の112,604名の健常成人は30 $\mu$ gのHEV239ワ

クチン、またはプラセボ（B型肝炎）を0、1、6ヵ月に3投与、筋肉内注射した。両群はワクチン接種後19ヵ月間、162の地域診療所と30の個人診療所、11の街の中心的な病院、2つの大都市の中心病院を含む、205のセンチネル機関が活動性肝炎監視システムを介して肝炎症例の確認が行われた。第一評価点は、E型肝炎の予防であり、それは、以下の3つの状態から定義される。

- ①少なくとも3日間の身体症状（疲労、食欲不振、またはその両方）
- ②通常の2.5倍以上の血清アラニンアミノトランスフェラーゼの上昇
- ③3回目の投与後31日目から12か月までの間の各群において、HEV感染が証明される（抗HEV IgM陽性とHEV RNA、抗HEV IgGの4倍以上の増加、またはそのすべて）。

有効性の調査は、ワクチンまたは対照群の人-時間に基づき、二つのグループのE型肝炎患者数はポアソン確率変数に無関係であるという仮定のもと、正確な条件方法として使用される。加えて、有効性は、Cox比例ハザードモデルとlog-rank testを用いて評価される。プロトコールごとの第一調査で、48,663名のプラセボ群（リスクは48555.1人年）のうち15名がE型感染を発症したのに対して、48,693名のワクチン接種群（リスクは48594.6人年）は、3回目の投与後31日目から12ヵ月間、E型肝炎を発症せず、これはワクチンの100%の効果を反映している（95% CI: 72.1~100%;  $p < 0.0001$ ）。少なくとも1度はワクチン接種し、19ヵ月の間すべての適格な対象者においての治療企図解析でワクチンの有効性（95.5%）が示された（95% CI: 66.3~99.4%;  $p < 0.0001$ ）。最終投与後31日目から12ヵ月の間の同グループの他の調査でも93.5%の保護効率が認められた。（95% CI: 59.8~99.9%）。Cox比例ハザードモデルとlog-rank testを用いての有効性の調査では、ワクチン接種群とプラセボ群のE型肝炎罹患率において、有意な差を認めた（ $p < 0.0001$ ）。

2投与後の14日目~3投与までのワクチン有効性を評価する追加調査では、54,973名のプラセボ群（20,196.8人年）のうち5名がE型感染を発症したのに対して、ワクチン群54,986名（フォローアップした20,202.1人年）はE型肝炎を発症せず、ワクチンの有効性は100%（95% CI: 9.1~100.0%）であることを明らかにした。

長期間の効果は、すべてのワクチン接種の後、25ヵ月追跡した第三相の無作為化試験の対象者の分画から得たペア血清サンプルを使用して検証される。HEV感染に対するすべての相での有効性（抗体陽転または抗HEV抗体レベルが4倍以上であることに基づく）は79.2%であり、予防接種後の1、2年目においても同様である。少なくとも1回ワクチン接種した者の全体の有効性（治療企図解析）は77.0%である。

16歳以下の子ども、65歳以上の成人、免疫抑制のある人に対する有効性のデータは欠如している。妊婦における免疫原性および保護作用のデータはまったくない。ワクチンは、B型肝炎保持者（キャリアー）において免疫原性を呈する。慢性肝疾患の人においても同様に免疫原性を示すかどうかについてさらに研究される必要がある。

HEV遺伝子型2または3によるE型肝炎への感染に対してワクチンの保護効果はまだ知られていない。曝露後に投与した場合や、集団感染のコントロールにおいてのワクチンの有効性はまだ研究されていない。加えて、HEVに感染した妊婦でよくみられる重度の急性肝不全に対する保護効果に関するデータはない。このようなデータの側面は、ワクチンの臨床、公衆衛生への適応に関する判断を伝えるであろう。現在、保護効果に関するデータは、臨床試験のみから入手可能であり、野外におけるワクチンの有効性に関して入手可能なデータはない。

#### 相互的な保護作用：

HEV239 ワクチンは、中国系統のHEV遺伝子型1に対するアミノ酸配列に基づいた遺伝子組換えタンパク質である。多くの第三相試験では、HEV感染した23名（22名はプラセボ群、1名はワクチン群）の中で、13名のウイルス遺伝子型が研究された。これら13の分離菌（すべてプラセボ群）のうち、12は遺伝子型4で、1は遺伝子型1であった。これは、この研究におけるHEV239 ワクチンによる保護効果は主に遺伝子型の異なるHEV遺伝子型4に対するものであることを示している。遺伝子型1、2、3のHEV感染に対するHEV239 ワクチンは、保護効果があるようだという間接的証拠はあるが、それらの遺伝子型に対する特異的な保護作用データはない。モノクローナル抗体の中和は4つすべてのHEV遺伝子型からのE2カプシドペプチドと同様の親和性で結合することが見い出され、これはウイルスカプシドペプチドのこの部分が遺伝子型を越えて保護されていることを示し、それゆえ予想される保護効果の間接的証明を提供している。この抗体は、*in vitro*においても、遺伝子型1と4のHEV感染を中和することもできる。HEV239は、それゆえすべてのHEV遺伝子型4に対して保護作用があると予測される。さらなる研究は、アカゲザルにおいて、HEV239 ワクチンがHEV遺伝子型1と4の感染により生じる動物での疾患を予防できることを明らかにしている。

#### 保護持続時間：

ワクチンにより誘導される抗HEV抗体の大部分は時間とともに減少するが、残りは最初の投与から4.5年経っても検出可能である。ワクチンの最初の投与から54ヵ月間の第三相研究においてワクチン接種

群とワクチン非摂取群を経過観察したコホート研究は、E型肝炎に対する保護効果の持続を示しており、各相での保護効果は、93.3% (95% CI: 78.6~97.9%) である。この時期を越えての長期間の効果や保護持続効果、追加免疫の必要性とタイミングはまだ決定されていない。

#### 同時投与：

HEV239 ワクチンに関して、他のワクチンと同時に投与した場合の免疫原性に関するデータはない。

#### ワクチンの安全性：

ヒトにおける HEV239 ワクチンの安全性は、(第 I ~ III 相) 事前に許可した臨床試験及び後ろ向きコホート研究を通して評価された。HEV による重大副作用は、まれである。

第三相臨床試験において、重大副作用の監視療法は一つの街の対象者群の次の反応性によって行われ、この集団はそれぞれ 1,316 の HEV239 群と 1,329 のプラセボ群から構成される。HEV239 ワクチン摂取群 (13.5%) では、プラセボ群 (7.1%) に比べて主に痛みや痒みを伴う腫脹など、注射部位により局所的な反応がみられる ( $p < 0.0001$ )。全身の重大副作用は、HEV239 ワクチン接種群 (20.3%) とプラセボ群 (19.8%) において同様であった。グレード 3 またはそれ以上の重大副作用は、ごく稀にしか報告されておらず、HEV ワクチン接種群の内 7 名とプラセボ群の 4 名の全身の重大副作用、HEV239 ワクチン接種の 6 名とプラセボ群の 3 名の発熱、HEV239 ワクチン接種の 1 名の頭痛と疲労感を含む。

第 III 相の集団すべて (反応性を除く) において、局所の重大副作用がそれぞれの投与の 72 時間以内に起こる確率はワクチン群で 2.8%、プラセボ群で 1.9% であった。両群の全身の重大副作用がそれぞれの投与の 72 時間以内に起こる確率は同じである (1.9%)。全てのワクチンコホートにおいて、それぞれのワクチン投与から 30 日間では、重大副作用の確率は両群の間で有意差は認められない。19 ヶ月までも二つのワクチン群で同程度の重大副作用が観察された。研究期間において、2 群の対象者の入院率と死亡率は同様であり、ワクチンと関連があると示された事象はなかった。

最初のワクチン接種後から 19~54 ヶ月の間 (すなわちワクチン接種完了後から 1~4 年) に得られたデータは ワクチン接種群とプラセボ群の報告された重大副作用数 (それぞれ 4,792、4,667、 $p=0.18$ ) と一つまたはそれ以上の副作用を有する対象者の数 (それぞれ 4,602、4,490、 $p=0.22$ ) を示している。この期間を越えた時の死亡率は、プラセボ群 (56,032 のうち 370) と比べてワクチン接種群 (56,302 のうち 408) で約 10% 高い。しかしながら、この差は統計的に有意ではない ( $p=0.17$ )。

ワクチンが許可されたことにより、中国では、個人市場において 200,000 近いワクチンが配布されたが実際に使用された数はわかっていない。このような使用の間の局所的な重大副作用についての報告は一つのみである (未発表、Innovax)。

妊婦は第 III 相臨床試験から除外されているけれども、HEV239 ワクチン接種群のうち 37 名の女性およびプラセボ群のうち 31 名の女性は試験開始時から妊娠していたか、または試験の間に妊娠した。妊娠期間に不注意にワクチン接種したこのような群のデータは注意深く分析された。HEV239 ワクチン接種群のうち 37 名の妊婦は、53 ワクチン用量を接種した (22 を 1 投与、14 を 2 投与、1 を 3 投与)。ワクチンは、一名の妊婦がグレード 1 の局所疼痛を訴えたのみで、妊婦に対して良好な有用性を示した。重大副作用が生じる確率は、妊娠中に不注意で HEV239 ワクチン接種した妊婦と、ワクチン接種した非妊娠女性において同程度である。ワクチン接種グループにおいて、19 名の妊婦 (51.3%) は、人工中絶を経験し、一方で、プラセボ群では 45.2% であった。ワクチン接種群において自然流産は発生せず、18 名の子どもは正常の経膈分娩 ( $n=7$ ) または帝王切開 ( $n=11$ ) で出生し、対照群の子ども (経膈分娩が  $n=7$ 、帝王切開が  $n=10$ ) と同様に健康であり、子ども達に先天性の異常は認められなかった。ワクチン接種群とプラセボ群の子どもは、出生時体重 ( $3,573.5 \pm 356.7$  g と  $3,565.6 \pm 531.6$  g)、身長 ( $50.7 \pm 1.3$  cm と  $50.8 \pm 1.5$  cm)、在胎日数 ( $276.2 \pm 7.6$  日と  $276.6 \pm 7.1$  日) であった。

第 III 相の研究の B 型肝炎表面抗原陽性の患者において HEV239 ワクチンの安全性と免疫原性を審査するために、二つの群から得た血液サンプルの遡及研究が行われ、慢性肝疾患の証明がなされた患者はいなかった。B 型肝炎表面抗原陽性のワクチン接種群における重大副作用の確率は、B 型肝炎表面抗原陰性のワクチン接種群と同等であった。

ワクチン安全性に関する世界諮問委員会 (GACVS) は、2014 年 6 月のミーティングにおいて、HEV239 ワクチンの安全性を審査し、健常者における第 I、II、III 相臨床試験由来のワクチンの安全性に関する有用なデータが再保証されたと結論付けた。しかしながら、GMCVS は、免疫抑制性や肝疾患を経験したような小児 (16 歳以下) と高齢者 (65 歳以上) の安全性に関するデータはなく、このような集団においてワクチンの安全性を評価するように研究は指導されるべきだと推奨した。第 III 相試験の間に不注意にワクチンを接種した妊婦のいくつかの経過観察は、この集団における安全性の評価に有用に違いない。委員会によると、HEV239 ワクチンを他のワクチンと同時に摂取した場合の安全性を評価した研究はまだないとのことである。加えて、GMCVS は第 IV 相後、一度ワクチンを広範に用いて、特に重大かつ稀な副作用に対する安全性の特性の研究が行われるべきであると推奨している。

生産者によって行われた第 I、II、III 相のエビデンスに基づき、HEV239 ワクチンは 16~65 歳の対象

者に対して許容され、良好な安全性を示し、重大副作用は注射部位の局所反応に留まった。このワクチンを妊娠期に使用した場合の母体および胎児の安全性に関しては限られたデータしかなく、臓器移植患者や他の免疫抑制性を呈する人、慢性肝疾患の患者に関してはデータがない。

#### 対費用効果：

大流行した場合の E 型肝炎ワクチン計画の対費用効果はまだ研究されていない。大流行した状況での E 型肝炎ワクチンの単純化したシミュレーションにおいて、Northern Uganda での実験と同様に、出版社のシステムティックレビュー以外または仮説から得た基準の投与量が用いられ、有効性が 50% のワクチンが接種されたと仮定された。そのモデルは、ワクチン接種した、またはしていない E 型肝炎に関連する費用を合計し、障害調整生命年と費用の違いを、障害調整生命年 1 年あたりの費用を節約するために用いた。単純化モデルは、大流行した状況での E 型肝炎に対するワクチンは障害調整生命年予防ごとに 875 ドル必要であることを明らかにした。

#### \* WHO の位置づけ：

WHO は、発展途上国の、特に妊婦、難民キャンプに住んでいる人や大流行の状態などの特別な状況において E 型肝炎を公衆衛生上の問題として認めている。最近許可された E 型肝炎ワクチン (HEV 239 vaccine, Hecolin®) は、中国の健常者 (16-65 歳) において重篤な E 型肝炎に対する高い効果を有するワクチンである見込みがあると考えられている。しかしながら、世界中の HEV 感染や疾患の頻度に関するデータや、感染が常時生じている母集団において E 型肝炎が死亡率にどの程度関与しているのかについてのデータは限られている。

#### 日常的な使用：

この新しいワクチンに関して、特に 16 歳以下の免疫化や、遺伝子型 1、2、3 の HEV に対して与えられるワクチンの交差防御に関して得られるデータは不十分である。現在、十分な情報がない中、WHO は E 型肝炎が流行または孤発している地域において、このワクチンの国家計画としての日常的な導入を推奨していない。しかしながら、国家当局は局所的な疫学に基づき、そのワクチンの使用を決定するだろう。

以下の集団における免疫原性や有効性、安全性に関する十分な情報がないために、WHO は 16 歳以下の子どもや妊婦、慢性肝疾患、臓器移植の待機者、旅行者においての日常的なワクチンの使用は推奨していない。

#### 特殊な集団と大流行状態：

E 型肝炎のリスクがある、または合併症の発生率や死亡率が特に高い場所においては、大流行という状態はありえるだろう。日常的な計画に関する現在の WHO の立ち位置は、大流行などの特別な状況においては、ワクチンの使用を禁止していない。特に、E 型肝炎の大流行を緩和または予防するためにワクチンを使用することは、妊婦などハイリスク群における緩和のためにワクチンを使用することと同じと考えられている。

WHO は、E 型肝炎は旅行者や医療者、人道救済支援者が E 型肝炎の流行している地域に旅行したり配属されたりする場合に、感染リスクが高いと認識している。そのような状況では、それぞれ個人はリスクと利点、ワクチン接種について考慮されるべきである。

そのような地方の医療従事者は、その地方の人と同様の E 型肝炎リスクがあるが、このような群に対して特別に推奨されるワクチンはない。国家当局は、局所的な疫学に基づき、そのワクチンの使用を決定するだろう。

#### 情報のギャップ：

WHO は、E 型肝炎ワクチンの使用におけるより総合的なデータの必要性を認めている。どのような状況においても、有害事象を含めた HEV239 ワクチンを使用した経験は実証されるべきである。大流行状況における分析は、年齢に特異的な罹患率と同様に、安全性と有効性に関する有用なデータを提供するであろう。WHO は、大流行状況や妊婦、慢性肝疾患患者、臓器移植を待つ人及び行った人を含む免疫抑制性を呈する人におけるワクチンの安全性と免疫原性の予防的な研究計画を推奨しており、情報のギャップは特に特異的な群と同様に一般的な群においての E 型肝炎の発生率と死亡率、遺伝子型 1、2、3 の HEV による疾患に対する HEV ワクチンの有効性、3 用量以下または投与間の期間が短い E 型肝炎ワクチンの有効性、E 型肝炎ワクチンの保護作用の持続時間、追加投与の必要性など、E 型肝炎の疫学を残している。さらなるデータが利用できるようになるために、E 型肝炎ワクチンに対する現在の WHO の立ち位置は、新しい情報に基づいて審査され、新たなものへと変わっていくであろう。

(小林恵美、上野瑞季、亀岡正典、白川利朗)