

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：鶏卵培養不活化全粒子トリインフルエンザ A (H7N9) ワクチンの免疫原性および安全性の検討（医師主導治験）
2. 研究開発代表者： 伊藤澄信（独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター臨床研究統括部長）
3. 研究開発の成果

平成 25 年 2 月からトリ・ヒト感染が明らかになってきた H7N9 型インフルエンザウイルス感染症は 5 月にいったん終息したかに見えたが、10 月以降第 2 波が出現し、従来、新型インフルエンザになる可能性が高いとされていた H5N1 型を上回るスピードで感染者が広がり、H7N9 型も 27 年 1 月に H5N1 型同様の 2 類感染症として指定された。世界中でワクチンの開発が進められており、既承認の H5N1 型と同様の製法のワクチンの有効性が期待されているが、H7 型は H5 型よりも免疫原性が低いことが示唆されているため、抗原量を H5N1 ワクチンより増加させる必要があると考えられている。本研究では国立感染症研究所から供与を受けたワクチン株を国内で鶏卵培養不活化全粒子 H5N1 型インフルエンザワクチンの製造販売承認を持つワクチン製造会社の協力を得たうえで、鶏卵培養全粒子ワクチンの臨床開発を開始した。第 I 相試験は平成 26 年 6 月 24 日に開催された厚生労働省第 17 回新型インフルエンザ専門家会議の意見に基づき、国立病院機構中央治験審査委員会で審議を受けた後、平成 26 年 7 月 17 日に治験計画届書を提出し UMIN 登録後、First in Human 試験として実施した。鶏卵培養不活化全粒子ワクチンの非臨床試験でウサギ発熱試験が陽性、また、偶発的とは考えられたが、カニクイザルの死亡 1 例が発現したことから、低用量群を設定し、1 日 1 人ずつ入院下で接種した。第 I 相試験は、低用量群、中用量群および、高用量群を設定し、被験者数は各群 5 例とした。安全性の確保を最優先とするため、救急救命センターに隣接する入院病棟にて実施した。第 I 相試験では安全性の問題は発生しなかったが、HI 試験で判断する限り高用量群でも EMA の基準を満たす免疫原性が認められなかったため、第 II 相試験では、治験薬投与群として中用量群、高用量アジュバント含有群、高用量アジュバント非含有群の 3 群（各群被験者数 45 例、最終解析は第 I 相と合わせて 50 例）とし、施設を層別因子とした置換ブロック法を用いた評価者被験者盲検無作為化比較試験とした。国立病院機構中央治験審査委員会の承認を得て、治験計画届書、UMIN 登録後、実施した。その結果、主要評価項目とした SRH 試験（イタリア VisMederi 社で測定）では高用量群は EMA の基準を満たしたが、国内で測定した中和抗体では 40 倍以上の割合が期待された結果より低く、十分な免疫原性を得るためには一回投与量の増加あるいは投与回数の増加が必要と考えられた。更なる医師主導治験を実施するための非臨床試験を実施し PMDA 相談を行い、鶏卵培養不活化全粒子ワクチンの至適投与方法ならびに至適接種量を決定するための P II b 試験の実施計画書を作成した。

プロトタイプワクチンの製法で製造された H7N9 細胞培養アジュバント添加スプリットワクチンおよび H7N9 細胞培養全粒子ワクチンの医師主導治験についても各試験 50 例で実施し、免疫原性及び安全性の確認を行った。

なお、有効性はパンデミックインフルエンザに備えたプロトタイプワクチンの開発に関するガイドライン（薬食審査 1031 第 1 号）に従い、主要評価項目を SRH 試験、1 群 50 例以上が必要との記載に基づき 1 群 50 例として医師主導治験を実施・計画しているが、HI 試験、中和試験ならびに野性株に対する HI 試験も併せて実施する。

小児対象ワクチンの迅速な開発も必要になっていることから、小児対象ワクチンの開発を目的とした病院小児科および治験管理部門をコアとし、近隣の産科・小児科医療機関をネットワーク化した「小児ワクチン開発ネットワーク」の構築を検討し、構想の骨子を平成 28 年 2 月 19 日に開催された第 11 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産流通部会で提示した。