

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 感染症実用化研究事業 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

(英語) Research project on practical application of infectious diseases
Research project on innovative drugs development promotion for
emerging and reemerging infectious diseases

研究開発課題名： (日本語) 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)

(英語) Efficacy and safety of the avian influenza A/H7N9 inactivated
whole-virus vaccine produced using the embryonated egg in human
(Investigator-initiated trial)

研究開発担当者 (日本語) 独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター長 伊藤 澄信

所属 役職 氏名： (英語) Suminobu Ito

Director, Clinical Research Center

National Hospital Organization Headquarters

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年9月30日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

2013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 2015年1月に H5N1 型同様の 2 類感染症として指定され、2013年3月以降、ヒト感染患者は 1486 名 (うち、少なくとも 571 名死亡) おり、有効な予防対策の開発が望まれている。鶏卵培養による H7N9 型鳥インフルエンザワクチンの第 I 相試験は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 CPMP 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、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CPMP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ガイドラインで必要とされる非臨床試験を実施しつつPMDA相談を行い、2016年7月15日に第IIb相試験の治験届を提出した。第IIb相試験は5例の超高用量投与による安全性を確認後、超高用量2回投与と高用量3回投与（0、21、81日）の2群による多施設共同被験者・評価者盲検無作為化比較試験として実施した。その結果、主要評価項目であるSRH抗体価の陽転率は両群ともCPMPの基準を満たした。中和抗体では超高用量群では2回接種後に抗体変化率の基準、高用量群では3回接種後に抗体変化率ならびに抗体陽転率の基準を満たした。重篤な有害事象は発現しなかった。従前と同様、局所反応は接種回数と共に低減することが示された。

小児対象ワクチン開発ネットワークのモデルとして、国立病院機構（NHO）三重病院周辺の複数の小児科開業医とともに、次のような臨床研究がNHO三重病院倫理審査委員会で一括審査された：ワクチン同時接種の安全性検討のための開業医から1,000名分の接種後日誌の収集・解析・評価、インフルエンザ4価ワクチンの0～18歳、約400名の安全性検討、インフルエンザワクチンの小児接種量の検討やワクチン抗体価の推移に関する臨床研究。このネットワークの医療機関を利用して製薬企業主導の治験も実施された。この小児科医療機関のネットワーク体制はワクチンだけでなく反復喘鳴児の観察研究など小児臨床研究ネットワークとして機能している。NHO三重病院は血清型置換を起こして現行ワクチンに抵抗する肺炎球菌の疫学調査も全国規模（310施設）で展開して、新規ワクチン開発への基礎データを提供している。ネットワーク成功の重要な要素は当該医療機関に小児科臨床研究のKOL（Key Opinion Leader）が存在することであると考えられた。

In February 2013, a novel avian-origin H7N9 influenza A virus causing severe lower respiratory tract disease in human emerged in China, with continued sporadic cases. In Japan, H7N9 influenza virus infection was designated as a category II notifiable diseases in January 2015. Since March 2013, 1486 patients have been infected (of which at least 571 people died), development of effective preventive measures is desired. The Phase I trial plan of H7N9 avian influenza vaccine by hen egg cultivation was deliberated by National Hospital Organization Central Review Board (NHO-CRB), and was submitted to PMDA as a clinical study plan notification on July 17, 2014, and after registering UMIN, a first in human trial was initiated. Because in nonclinical studies of whole-particle chicken egg culture vaccine, the rabbit pyrogen test was positive and a case of cynomolgus monkey developed sudden death which was thought to be accidental, low dose group was set and a subject was given study vaccine during the one night stay in the inpatient ward adjacent to the emergency medical center. In order to make safety assurance the top priority, a low dose group, a middle dose group and a high dose group were set, and the number of subjects was 5 in each group. we conducted Safety problems did not occur in Phase I study, but as long as judged by the HI test, immunogenicity did not the CPMP

criteria even in the high dose group, so in the phase II trial, the study drug administration group (45 subjects in each group, the final analysis was done in 50 cases together with Phase I trial) as a middle-dose group, a high-dose adjuvant-containing group, and a high-dose adjuvant-free group. The phase II trial was conducted as evaluator and subject blind multicenter randomized controlled trial with block method stratified by facility with the approval of NHOCRB, submission of trial plan to PMDA and registration to UMIN. As a result, in the SRH test (measured by VisMederi Italy) as the main endpoint, the high dose group fulfilled the CPMP criteria, whereas the domestically measured neutralizing antibody was lower than expected. It was considered necessary to increase the single dose or increase the number of administrations. PMDA consultation was carried out while conducting nonclinical studies which were required for nonclinical study guidelines. Phase IIb trial plan was submitted to PMDA on July 15, 2016. In the Phase IIb trial, safety was confirmed by administration of super high dose group for 5 subjects followed by two groups of two administration of super high doses and three administrations of high doses (0, 21, 81days) evaluator and subject blind multicenter randomized controlled trial are in progress. As a result, both high dose and super high dose groups of SRH antibody titer, which is the main endpoint, met CPMP standards. For the neutralizing antibody, the CPMP criteria for antibody change rate after two administrations in the super high dose group, and the antibody change rate and antibody success rate after three administrations in the high dose group were satisfied. No serious adverse events occurred. As in the past, it was shown that the local reaction decreases with the number of administrations. As a model of developing clinical research network for pediatric vaccines, the following clinical studies were conducted at the NHO Mie Hospital together with several pediatric practitioners around the NHO Mie Hospital : for the safety analysis and evaluation of simultaneous vaccination, diaries of 1,000 children after simultaneous inoculation of vaccines at the pediatric practitioner's offices were collected with informed consent, for the safety study of influenza vaccines of 400 children for the age of 0 to 18 years old, and the clinical research on the pediatric dosage and trend of vaccine antibody titer after influenza vaccination. These studies were reviewed by the NHO Mie Hospital Research Ethics Committee. Clinical trials led by pharmaceutical companies were also conducted in this network. The network system was effective for not only vaccines but also the other pediatric clinical research areas such as the observational research of recurrent wheezing in infants. NHO Mie Hospital further extended the network to nation-wide 310 hospitals to investigate epidemiology of invasive S. pneumoniae that resists current vaccines by serotype replacement. The study provides a basis for development of next generation vaccines. An important element of success of the network was considered to be the existence of KOL (Key Opinion Leader) of pediatric clinical research in this central medical institution.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌1件、国際誌0件）

1. 伊藤 澄信、堀部 敬三、医療イノベーション創出ネットワークの現状と展望 新しいフェーズ

に入ったアカデミアのシーズ開発 シーズ発表・医薬品 鶏卵培養不活化全粒子鳥インフルエンザ A(H7N9)ワクチンの免疫原性および安全性の検討(第 I 相医師主導治験)、臨床評価(0300-3051)、2015、43 卷 Suppl.XXXV、123-126

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし