

厚生労働科学研究委託費 鳥インフルエンザA(H7N9)ワクチンの開発に向けた研究事業

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(医師主導治験)

主務責任者 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
研究分担者 山本典生 国立感染症研究所 インフルエンザウイルス研究センター

研究要旨

鶏卵培養不活化全粒子トリインフルエンザ A(H7N9)ワクチンの第 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、偶発的であるとは考えられたが、カニクイザルの死亡例 1 例が発現したことから、低用量群を設定し、1 日 1 人ずつ入院下で投与した。本試験では、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、治験薬投与および抗体価測定用採血まで終了した。いずれの群も、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 相試験では、治験薬投与群は、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 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、現在実施中である。主要評価項目である SRH 抗体価については検査会社(国外)と契約し、測定予定である。

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の医師主導治験の試験計画は、国立病院機構中央治験審査委員会で審議を受けた後、治験計画届書を提出した。2 施設(被験者数 50 名)で実施中である。さらにプロトタイプワクチンの製法で製造された H7N9 細胞培養全粒子ワクチンの医師主導治験の試験計画も同様、国立病院機構中央治験審査委員会で審議を受け、治験計画届書を提出した。2 施設(被験者数 50 名)で実施中である。鶏卵培養ワクチンのプロトタイプ申請に必要な H7N9 野生株等を用いた動物攻撃試験についても結果を取りまとめ中である。

研究協力者

樫山 幸彦 独立行政法人国立病院機構東京医療センター 臨床研究・治験推進室長
井戸 正流 独立行政法人国立病院機構三重中央医療センター 診療部・成育診療部長
岸原 康浩 独立行政法人国立病院機構九州医療センター 総合診療科・科長
太田 和秀 独立行政法人国立病院機構金沢医療センター 小児科・教育研修部長
久保 徳彦 独立行政法人国立病院機構別府医療センター 総合診療科・医師
石川 哲 独立行政法人国立病院機構千葉東病院 呼吸器科医長
小松 達司 独立行政法人国立病院機構横浜医療センター 臨床研究部長
堀部 敬三 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター・センター長,小児科部長
露口 一成 独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター感染症研究部長・感染症内科医長
黒部 麻代 独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター治験研究部治験推進室専門職
難波菜穂子 独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター治験研究部治験推進室主査

A . 研究目的

平成 25 年 2 月からトリ-ヒト感染が明らかになり、平成 25 年 3 月 31 日に中国政府が 3 名の感染を公表したトリインフルエンザ A(H7N9) 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、中国国内だけでなく、台湾、香港、マレーシアにも感染者が拡大しつつあり、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 亜型を上回るスピードで感染者が広がっている。平成 26 年 10 月 2 日の WHO の発表では中国大陸東部の省・都市を中心に 453 名の感染が確定し、175 名が死亡している。症状は急速に進行する重症肺炎像を呈し、中年から高齢者の男性（男性 67%、年齢の中央値 58 歳）が感染し、死亡率は 22%となっている。症例の多くは生きた家禽との接触歴があるが感染源は特定されていない。ヒトからヒトへの持続的な感染は確認されていないが、家族内で感染が疑われる症例も報告されている。ノイラミニダーゼ阻害剤の有効性は示されているが、ノイラミニダーゼの Arg292Lys 変異による薬剤耐性も報告されており、ワクチン開発の必要性が高まっている。

このトリインフルエンザ A(H7N9) ウイルスは少なくとも 3 つのトリインフルエンザウイルスの遺伝子交雑体と考えられている。A 型インフルエンザのゲノムは HA, NA, PA, PB1, PB2, M, NP, NS の 8 つの分節からなるが、HA(H7 亜型)遺伝子は、浙江省のアヒルから単離された配列と遺伝的に近接し、NA 遺伝子は、韓国の野生のカモから分離された H7N9 ウイルスからの遺伝子と遺伝的に近接している。他の 6 つの遺伝子は、中国の家禽およびカモから分離 H9N2 亜型ウイルスと類似していることが判っている。また、H7N9 亜型はヒト型の 2-6 ガラクトース受容体への親和性が高まっているとも言われている。また、PB2 遺伝子を解析したヒト分離ウイルス 11 株のすべてに、RNA ポリメラーゼの至適温度を鳥の体温(41)から哺乳類の上気道温度(34)に低下させる変異が観察された。ヒト気管支上皮細胞を用いたウイルス増殖実験から、ヒト分離ウイルスは鳥分離ウイルスより 33 での増殖性が高く、これらの株については、ヒト上気道に感染しやすく、また増殖しやすいように変化していることが確認されている。平成 25 年 9 月 2 日に厚生労働省にて開催された第 16 回新型インフルエンザ専門家会議において、必要に応じてワクチンを生産・備蓄できるようにインフルエンザワクチン(H7N9 株)を製造し、非臨床試験を実施するなど、本ワクチンを開発することが決定された。過去に海外で実施されたヒトを対象とした臨床試験では、従来の季節性インフルエンザワクチンと同じスプリットワクチンで

は有効性が確認できていない。平成 25 年 12 月に VLP+サポニン由来アジュバントを添加したワクチンの有効性が報告され、世界中でワクチンの開発が進められている。既承認の H5N1 亜型全粒子 + アルミアジュバントワクチン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 亜型は H5 亜型よりも免疫原性が低いことが示唆されている。

平成 23 年 10 月 31 日に「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等に関するガイドライン(薬食審査発 1031 第 2 号)」が発出され、そのガイドラインに基づいて H5N1 株をモデルウイルスとして開発が進められている。武田薬品工業とバクスタ - は平成 25 年 4 月に細胞インフルエンザワクチン(プロトタイプ)の承認を取得した。武田薬品工業の国内で製造可能な新型インフルエンザワクチン「細胞培養インフルエンザワクチン H5N1「タケダ」1mL」および「細胞培養インフルエンザワクチン(プロトタイプ)「タケダ」1mL」が平成 26 年 3 月 31 日に承認された。また、北里第一三共ワクチンと化学及血清療法研究所(以下、化血研)がそれぞれ平成 26 年 3 月に細胞培養インフルエンザワクチン H5N1 株が承認されており、プロトタイプワクチンについては化血研が平成 27 年 3 月に承認され、北里第一三共も申請中である。現在までに H7N9 株を対象にしたワクチンは製造販売されていない。

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において鶏卵培養不活化全粒子 H7N9 ワクチンの臨床試験の実施および、プロトタイプワクチンとして承認を取得した(あるいは承認申請中の)細胞培養ワクチン等による非臨床試験結果に踏まえ、臨床研究を実施することが承認された。プロトタイプワクチンについては、既に承認を取得した細胞培養ワクチンはあるものの、H7 型ウイルスはワクチンを接種しても免疫ができにくい可能性が指摘されていることから、新型インフルエンザが発生する前に H7N9 ワクチンの臨床データを確認することとするとされた。

鶏卵培養不活化全粒子ワクチンを用いた第 1 相試験、第 2 相試験を実施する。また、培養細胞を用いたプロトタイプワクチンの製造方法で作成された H7N9 細胞培養アジュバント添加スプリットワクチンと H7N9 細胞培養全粒子ワクチンを対象に、それぞれ第 1 / 2 相試験を実施する。

B . 研究方法

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(第 1 相医師主導治験)

治験実施計画書番号：H7N9 _P1

治験デザイン：単施設用量漸増 3 群非盲検試験（第 相試験）

用法・用量：低用量群(7.5 µg/回)、中用量群(15 µg/回)あるいは高用量群(30 µg/回)と設定し、1 回 0.5mL を 0、21 日目に計 2 回筋肉内投与する。

目標被験者数：低用量投与群 5 名、中用量投与群 5 名、高用量投与群 5 名

本試験において投与は入院管理下にて実施する（2 回投与とも 1 泊 2 日の入院治験）。

低用量群は 1 回目投与の 2 日目の検査・観察が終了し、被験者の安全性が確認できた後、次の被験者を組み入れるものとする。低用量群においては、同日に複数名の被験者に投与を行わない。低用量群では 5 名の被験者の 1 回目投与の 2 日目の検査・観察が終了したのち、治験責任医師が臨床的に治験の継続に問題がないと判断し、重篤な有害事象が発現しないことを効果安全性評価委員会（DSMC）にて確認後、中用量群の投与開始について検討する。

中用量群からは、複数名の同時投与を可とする。中用量群では 5 名の被験者の 1 回目投与の 2 日目の検査・観察が終了したのち、治験責任医師が臨床的に治験の継続に問題がないと判断し、重篤な有害事象が発現しないことを効果安全性評価委員会（DSMC）にて確認後、高用量群の投与開始について検討する。

いずれの用量投与群であっても重篤な有害事象発現時には、新たな被験者の組み入れを中止し、効果安全性評価委員会（DSMC）を開催する。また、医師が临床上問題であると判断される有害事象が発現した場合についても開催し、治験の継続について検討を行う。

本治験を実施するにあたり知り得た安全性情報については実施医療機関の治験責任医師間で共有する。

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及び安全性の検討（第 相医師主導治験）

治験実施計画書番号：H7N9 _P2

治験デザイン：単施設非盲検安全性確認試験に続く多施設共同被験者・評価者盲検無作為化比較試験（第 相試験）

用法・用量：中用量アルミアジュバント含有群(15 µg/回)、高用量アルミアジュバント含有群(30 µg/回)あるいは高用量アルミアジュバント非含有群(30 µg/回)と設定し、1 回 0.5mL を

0、21 日目に計 2 回筋肉内投与する。

目標被験者数：中用量アルミアジュバント含有群 45 名、高用量アルミアジュバント含有群 45 名、高用量アルミアジュバント非含有群 50 名

本試験において治験薬の投与は外来にて実施する。

多施設共同被験者・評価者盲検無作為化比較試験に先立ち、単施設で高用量アルミアジュバント非含有群 5 名の被験者を対象として単施設非盲検安全性確認試験を実施する。被験者 5 名の治験薬 1 回目投与翌日の有害事象の有無を確認したのち、治験責任医師が臨床的に安全性に問題がないことを判断し、効果安全性評価委員会（DSMC）の意見を確認後、中用量アルミアジュバント含有群、高用量アルミアジュバント含有群、高用量アルミアジュバント非含有群の 3 群多施設共同被験者・評価者盲検無作為化比較試験を開始する。

また、多施設共同被験者・評価者盲検無作為化比較試験の登録被験者数が 45 例を超えた時点及び治験担当医師が临床上問題であると判断される有害事象が発現した場合についても効果安全性評価委員会（DSMC）を開催し、治験の継続について検討を行う。

本治験を実施するにあたり知り得た安全性情報については実施医療機関の治験責任医師間で共有する。

細胞培養アジュバント添加スプリットワクチンの免疫原性及び安全性の検討

治験実施計画書番号：H7N9- -P12

治験デザイン：多施設共同非盲検試験（第 / 相試験）

用法・用量：1 回 0.5mL を 0、21 日目に計 2 回筋肉内投与する。

目標被験者数：50 名

本試験において治験薬の投与は外来にて実施する。

治験担当医師が临床上問題であると判断される有害事象が発現した場合については、効果安全性評価委員会（DSMC）を開催し、治験の継続について検討を行う。

本治験を実施するにあたり知り得た安全性情報については実施医療機関の治験責任医師間で共有する。

細胞培養全粒子ワクチン免疫原性及び安全性の検討

治験実施計画書番号：H7N9- -P12

治験デザイン：多施設共同非盲検試験（第 / 相試験）

用法・用量：1回0.5mLを0、21日目に計2回筋肉内投与する。

目標被験者数：50名

本試験において治験薬の投与は外来にて実施する。

治験担当医師が臨床上問題であると判断される有害事象が発現した場合については、効果安全性評価委員会(DSMC)を開催し、治験の継続について検討を行う。

本治験を実施するにあたり知り得た安全性情報については実施医療機関の治験責任医師間で共有する。

H7N9 _P1 試験は国立病院機構東京医療センターで実施し、H7N9 _P2 試験は国立病院機構三重中央医療センター、九州医療センター、金沢医療センター、別府医療センター、千葉東病院で実施している。効果安全性評価委員会は名古屋医療センターが担当している。

H7N9- -P12 試験は名古屋医療センター、横浜医療センターで実施し、効果安全性評価委員会は三重病院が担当している。監査は仙台医療センターが担当している。

H7N9- -P12 試験は三重中央医療センター、近畿中央胸部疾患医療センターで実施し、監査は九州医療センターが担当している。効果安全性評価委員会は三重病院が担当している。

全ての試験のモニタリングは名古屋医療センター臨床研究事業部モニタリング支援室が担当し、データマネージメントは国立病院機構本部総合研究センターデータセンターが担当するなど、国立病院機構病院臨床研究センター・臨床研究部の全面的な協力を得て実施している。

対象被験者

H7N9 _P1 試験

以下の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない健常人男性を対象とする。

【選択基準】

- 1)20歳以上40歳以下のH7N9型を対象とするワクチン未接種者
- 2)該当する治験審査委員会において承認を受けた文書による同意が得られた者
- 3)治験薬投与後5年間の追跡調査について同意が得られた者
- 4)治験参加中の遵守事項を守れる者
- 5)本治験実施計画書に定められた診察を受け、症状などの申告ができる者

【除外基準】

- 1)明らかに H7 亜型インフルエンザの既往のある者（被験者からの聴取による）
- 2)食物や医薬品等によって、過去にアナフィラキシーを呈したことがある者
- 3)心臓・血管系、血液系、呼吸器系、肝臓、腎臓、消化器系あるいは神経精神系で重篤な疾患の現病歴のある者
- 4)過去にギラン・バレー症候群や急性散在性脳脊髄炎の既往のある者
- 5)本治験開始前4か月以内(投与日より計算)に、治験または臨床試験などに参加し、投薬を受けた者
- 6)本治験開始前27日以内に生ワクチン、または6日以内(投与日より計算)に不活化ワクチン・トキシイドの投与を受けた者
- 7)本治験開始前3か月以内に輸血又はガンマグロブリン製剤の投与を受けた者(投与日より計算)または6か月以内(投与日より計算)にガンマグロブリン製剤の大量療法(200 mg/kg 以上)を受けた者
- 8)治験期間中(初回治験薬投与日から最終追跡調査日まで)にパートナーの妊娠を希望する者、または治験期間中に性行為を行う可能性があり適切な避妊法を行えない者
- 9)その他、治験責任/分担医師が本治験の被験者として不適当と判断した者

【投与要注意者(投与の判断を行うに際し、注意を要する者)】

- 1)本治験薬の成分によってアナフィラキシーを呈したことがある者及び本ワクチンの成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のもの、ホスホマイシンナトリウム、ゲンタマイシン硫酸塩、ミノサイクリン塩酸塩、ジベカシン硫酸塩に対してアレルギーを呈するおそれのある者
- 2)心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- 3)これまでの予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- 4)過去にけいれんの既往のある者
- 5)過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- 6)間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
- 7)上記に掲げる者のほか、本治験の治験薬投与を行うに際し、注意を要する状態にある者

H7N9 _P2 試験

以下の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない健常人を対象とする。

【選択基準】

- 1) 20 歳以上の H7N9 亜型を対象とするワクチン未接種者
- 2) 該当する治験審査委員会において承認を受けた文書による同意が得られた者
- 3) 治験薬投与後 5 年間に新型インフルエンザが発生した場合の追跡調査について同意が得られた者
- 4) 治験参加中の遵守事項を守れる者
- 5) 本治験実施計画書に定められた診察を受け、症状などの申告ができる者

【除外基準】

- 1) 明らかに H7 亜型インフルエンザの既往のある者（被験者からの聴取による）
- 2) 食物や医薬品等によって、過去にアナフィラキシーを呈したことがある者
- 3) 心臓・血管系、血液系、呼吸器系、肝臓、腎臓、消化器系あるいは神経精神系で重篤な疾患の現病歴のある者
- 4) 過去にギラン・バレー症候群や急性散在性脳脊髄炎の既往のある者
- 5) 本治験開始前 4 か月以内(投与日より計算)に、治験または臨床試験などに参加し、投薬を受けた者
- 6) 本治験開始前 27 日以内に生ワクチン、または 6 日以内(投与日より計算)に不活化ワクチン・トキシソイドの投与を受けた者
- 7) 本治験開始前 3 か月以内に輸血又はガンマグロブリン製剤の投与を受けた者(投与日より計算)、または 6 か月以内(投与日より計算)にガンマグロブリン製剤の大量療法(200 mg/kg 以上)を受けた者
- 8) 治験薬の生殖機能に関する安全性は確立していないため、治験期間中(初回治験薬投与日から最終追跡調査日まで)に妊娠を希望する者、パートナーの妊娠を希望する者、または治験期間中に性行為を行う可能性があり適切な避妊法を行えない者
- 9) 授乳中の被験者、妊婦、妊娠している可能性のある者
- 10) その他、治験責任/分担医師が本治験の被験者として不適当と判断した者

【投与要注意者(投与の判断を行うに際し、注意を要する者)】

- 1) 本治験薬の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者
- 2) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾

患、発育障害等の基礎疾患を有する者

- 3) これまでの予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- 4) 過去にけいれんの既往のある者
- 5) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- 6) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
- 7) 上記に掲げる者のほか、本治験の治験薬投与を行うに際し、注意を要する状態にある者

H7N9- P12 試験

以下の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない健常人を対象とする。

【選択基準】

- 1) 20 歳以上の H7N9 亜型を対象とするワクチン未接種者
- 2) 該当する治験審査委員会において承認を受けた文書による同意が得られた者
- 3) 治験薬投与後 5 年間に新型インフルエンザが発生した場合の追跡調査について同意が得られた者
- 4) 治験参加中の遵守事項を守れる者
- 5) 本治験実施計画書に定められた診察を受け、症状などの申告ができる者

【除外基準】

- 1) 明らかに H7 亜型インフルエンザの既往のある者（被験者からの聴取による）
- 2) 食物や医薬品等によって、過去にアナフィラキシーを呈したことがある者
- 3) 心臓・血管系、血液系、呼吸器系、肝臓、腎臓、消化器系あるいは神経精神系で重篤な疾患の現病歴のある者
- 4) 過去にギラン・バレー症候群や急性散在性脳脊髄炎の既往のある者
- 5) 本治験開始前 4 か月以内(投与日より計算)に、治験または臨床試験に参加した者
- 6) 本治験開始前 27 日以内に生ワクチン、または 6 日以内(投与日より計算)に不活化ワクチン・トキシソイドの投与を受けた者
- 7) 本治験開始前 3 か月以内に輸血又はガンマグロブリン製剤の投与を受けた者(投与日より計算)、または 6 か月以内(投与日より計算)にガンマグロブリン製剤の大量療法(200 mg/kg 以上)を受けた者
- 8) 治験薬の生殖機能に関する安全性は確立していないため、治験期間中(初回治験薬投与日から最終追跡調査日まで)に妊娠を希望する者、パー

トナーの妊娠を希望する者、または治験期間中に性行為を行う可能性があり適切な避妊法を行えない者

9)授乳中の被験者、妊婦、妊娠している可能性のある者

10)その他、治験責任/分担医師が本治験の被験者として不適当と判断した者

【投与要注意者(投与の判断を行うに際し、注意を要する者)】

1)本治験薬の成分(チメロサル、スクワレン)に対してアレルギーを呈するおそれのある者

2)心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者

3)これまでの予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者

4)過去にけいれんの既往のある者

5)過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者

6)間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者

7)上記に掲げる者のほか、本治験の治験薬投与を行うに際し、注意を要する状態にある者

H7N9- P12 試験

以下の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない健常人を対象とする。

【選択基準】

1)20歳以上のH7N9亜型を対象とするワクチン未接種者

2)該当する治験審査委員会において承認を受けた文書による同意が得られた者

3)治験薬投与後5年間に新型インフルエンザが発生した場合の追跡調査について同意が得られた者

4)治験参加中の遵守事項を守れる者

5)本治験実施計画書に定められた診察を受け、症状などの申告ができる者

【除外基準】

1)明らかにH7亜型インフルエンザの既往のある者(被験者からの聴取による)

2)食物や医薬品等によって、過去にアナフィラキシーを呈したことがある者

3)心臓・血管系、血液系、呼吸器系、肝臓、腎臓、消化器系あるいは神経精神系で重篤な疾患の現病歴のある者

4)過去にギラン・バレー症候群や急性散在性脳脊髄炎の既往のある者

5)本治験開始前4か月以内(投与日より計算)に、治験または臨床試験に参加した者

6)本治験開始前27日以内に生ワクチン、または6日以内(投与日より計算)に不活化ワクチン・トキソイドの投与を受けた者

7)本治験開始前3か月以内に輸血又はガンマグロブリン製剤の投与を受けた者(投与日より計算)または6か月以内(投与日より計算)にガンマグロブリン製剤の大量療法(200 mg/kg以上)を受けた者

8)治験薬の生殖機能に関する安全性は確立していないため、治験期間中(初回治験薬投与日から最終追跡調査日まで)に妊娠を希望する者、パートナーの妊娠を希望する者、または治験期間中に性行為を行う可能性があり適切な避妊法を行えない者

9)授乳中の被験者、妊婦、妊娠している可能性のある者

10)その他、治験責任/分担医師が本治験の被験者として不適当と判断した者

【投与要注意者(投与の判断を行うに際し、注意を要する者)】

1)本治験薬の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者

2)心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者

3)これまでの予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者

4)過去にけいれんの既往のある者

5)過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者

6)間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者

7)上記に掲げる者のほか、本治験の治験薬投与を行うに際し、注意を要する状態にある者

ワクチン

H7N9 _P1 試験

1)低用量群

1 mL中に有効成分として、不活化インフルエンザウイルスをHA含量(相当値)として15 µg、水酸化アルミニウムとして0.3 mg含有し、振り混ぜるとき、均等に白濁する液剤

2)中用量群

1 mL中に有効成分として、不活化インフルエンザウイルスをHA含量(相当値)として30 µg、水酸化アルミニウムとして0.3 mg含有し、振り混ぜるとき、均等に白濁する液剤

3)高用量群

1 mL中に有効成分として、不活化インフルエンザウイルスをHA含量(相当値)として60 μ g、水酸化アルミニウムとして0.3 mg含有し、振り混ぜるとき、均等に白濁する液剤

H7N9 _P2 試験

- 1)中用量アルミアジュバント含有群 1 mL中に有効成分として、不活化インフルエンザウイルスをHA含量(相当値)として30 μ g、水酸化アルミニウムとして0.3 mg含有し、振り混ぜるとき、均等に白濁する液剤
- 2)高用量アルミアジュバント含有群 中に有効成分として、不活化インフルエンザウイルスをHA含量(相当値)として60 μ g、水酸化アルミニウムとして0.3 mg含有し、振り混ぜるとき、均等に白濁する液剤
- 3)高用量アルミアジュバント非含有群 1 mL中に有効成分として、不活化インフルエンザウイルスをHA含量(相当値)として60 μ g含有し、澄明又はわずかに白濁した液剤

H7N9- -P12 試験

治験薬：インフルエンザウイルス株をリバース・ジェネティクス法で弱毒化し、EB66細胞を用いて調製したワクチン製造株をEB66細胞で増殖させる。ウイルスの増殖した培養液から細胞を分離し、精製・不活化工程などを経て得られたウイルス粒子を界面活性剤で分解した後、超遠心分離工程などにてワクチン抗原を精製し、限外ろ過後、安定剤を加えたものを原薬とする。原薬をリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液で希釈し、保存剤及び安定剤を加えたものをバイアルに小分け充填した後、密封し小分製品(抗原製剤)とする。

H7N9- -P12 試験

治験薬：細胞培養全粒子インフルエンザワクチン(H7N9株)インフルエンザウイルス(H7N9)に対する能動免疫を誘導するアジュバント非添加、単価不活化ウイルスワクチンである。

併用禁止薬剤及び療法

試験期間中は、以下の薬剤及び療法の併用を禁止する。

- 1)輸血、ガンマグロブリン製剤、免疫抑制剤、免疫抑制療法、抗リウマチ剤、鉄剤を除く造血剤、副腎皮質ホルモン剤(外用剤を除く)
- 2)他のワクチン
- 3)他の治験薬
- 4)供血

中止基準

以下のいずれかに該当する被験者は、本試験を中止する。

- 1)同意取得後に、被験者自身が試験参加の撤回を申し出た場合
- 2)試験責任/分担医師が、被験者が試験計画を遵守できないと判断した場合
- 3)除外基準に抵触することが判明した場合
- 4)その他、試験責任/分担医師が試験を中止すべきと判断した場合

評価項目：

H7N9 _P1 試験

- 1)安全性評価項目(主要評価項目) 初回試験薬投与後から最終追跡評価日までに発現した有害事象及び副反応の種類、程度、持続期間及び発現率を検討する。
- 2)免疫原性評価項目 トリインフルエンザ(H7N9)ウイルスに対するSRH抗体価、HI抗体価、中和抗体価 免疫原性評価項目はH7N9 _P2試験と併せて計画し解析を行う。
- 3)本試験に参加した被験者については全例において遺伝子解析、遺伝子バンキングのための検体採取を行い、別途計画する臨床試験にて検討する。

H7N9 _P2 試験

主要評価項目

投与観察時のSRH抗体価の抗体陽転率を算出し、さらにF分布あるいは分布に基づいた正確な両側95%信頼区間を算出する。

副次評価項目

- 1)中和抗体価、HI抗体価の抗体陽転率
- 2)中和抗体価、HI抗体価の推移
- 3)中和抗体価、HI抗体価の変化率
- 4)SRH抗体価の推移

安全性評価項目

初回試験薬投与後から最終追跡評価日までに発現した有害事象及び副反応の種類、程度、持続期間及び発現率を検討する。

H7N9- -P12 試験

主要評価項目

- 1)HI体価の抗体陽転率
- 2)HI体価の推移
- 3)HI抗体価の変化率

副次評価項目

- 1)中和抗体価の抗体陽転率

- 2) 中和抗体価の推移
- 3) 中和抗体価の変化率

安全性評価項目

初回治験薬投与後から最終追跡評価日までに発現した有害事象及び副反応の種類、程度、持続期間及び発現率を検討する。

H7N9- -P12 試験

主要評価項目

投与観察時の SRH 抗体価の抗体陽転率を算出し、さらに F 分布あるいは t 分布に基づいた正確な両側 95% 信頼区間を算出する。

副次評価項目

- 1) HI 抗体価の抗体陽転率
- 2) HI 抗体価の推移
- 3) HI 抗体価の変化率
- 4) 中和抗体価の抗体陽転率
- 5) 中和抗体価の推移
- 6) 中和抗体価の変化率

安全性評価項目

初回治験薬投与後から最終追跡評価日までに発現した有害事象及び副反応の種類、程度、持続期間及び発現率を検討する。

その他

H7N9 _P1 試験/ H7N9 _P2 試験/ H7N9- -P12 試験においては本治験に参加した被験者については全例において遺伝子解析、遺伝子バンキングのための検体採取を行い、別途計画する臨床試験にて検討する。

将来全ての試験において、治験薬投与 5 年以内にトリインフルエンザ A (H7 亜型) ウイルスのパンデミックが発生した場合、発症率等を調査し有効性を別途計画する臨床試験にて検討する。

【H7N9 _P1 試験スケジュール】

1. 第 相試験 スケジュール

VISIT	治験薬投与期間										中止時 ⁶	最終追跡調査日 ⁷
	スクリーニング ベースライン 初回投与日		投与後 観察期間		治験薬2回目 投与日		投与後 観察期間		最終 来院日			
経過日 (Day) ¹	0	1	2~7	8~	21	22	23~28	29~	42		-	-
入院												
許容範囲 (日)	-	-			±7	-			±7		-	
治験薬投与												
	治験薬 投与前	治験薬 投与後			治験薬 投与前	治験薬 投与後						
同意取得 ²												
選択除外基準の確認												
病歴の確認												
診察		3				3						
体温・血圧・脈拍測定		3				3						
採血・採尿 (安全性項目)									5			
採血 (抗体価測定)												
採血 (遺伝子解析・遺伝子バンキング)												
被験者日誌記載 ⁴ (腋窩体温測定、有害事象観察)												
電話等による有害事象の確認												

○:必須、△:有害事象が生じた場合

- 1: 治験薬初回投与日 (VISIT) を Day0 とする。
- 2: 文書同意は治験薬投与-7日~1回目投与前までに取得する。
- 3: 治験薬投与約 30 分後に実施する。
- 4: 1 回目投与前時の被験者日誌は VISIT で回収する。
- 2 回目投与前時の被験者日誌は VISIT で回収する。ただし、治験薬 2 回目投与前から 28 日を経過した日までの有害事象の有無については電話連絡等にて被験者に確認を行う。
- 中止の場合は、中止時のための来院時に回収する。
- 5: VISIT (最終来院日) におけるバイオマーカーの採血は行わない。
- 6: 中止時検査の実施は治験薬最終投与前日から 14 日を経過した日以降に実施するものとする。
- 7: 治験薬 2 回目の投与前まで行った場合は、VISIT の来院に係わらず最終追跡調査日は、治験薬最終投与前から 28 日を経過した日となる。治験薬初回投与前に中止となった場合は初回投与前日から 28 日を経過した日となる。

【H7N9 _P2 試験スケジュール】

単施設非盲検安全性確認試験

VISIT	治験薬投与期間										観察期間
	VISIT	投与後観察期間			VISIT	投与後観察期間			VISIT	中止時 ⁶	
	スクリーニング ベースライン 初回投与日				治験薬2回目 投与日				最終 来院日		
経過日 (Day) ¹	0	1	2~7	8~	21	22	23~28	29~	42	-	
許容範囲 (日)	-				±7				±7	-	
治験薬投与											
	治験薬 投与前	治験薬 投与後			治験薬 投与前	治験薬 投与後					
同意取得 ²											
選択除外基準の確認											
病歴の確認											
診察		3			3						
体温測定											
妊娠検査 ⁴											
採血 (抗体価測定)											
採血 (遺伝子解析・遺 伝子バンキング)											
被験者日誌記載 ⁵ (腋窩体温測定、有害 事象観察)											
電話等による 有害事象の確認											

多施設共同被験者・評価者盲検無作為化比較試験

VISIT	治験薬投与期間										観察期間
	VISIT	投与後観察期間			VISIT	投与後観察期間			VISIT	中止時 ⁶	
	スクリーニング ベースライン 初回投与日				治験薬2回目 投与日				最終 来院日		
経過日 (Day) ¹	0	1~7	8~		21	22~28	29~		42	-	
許容範囲 (日)	-				±7				±7	-	
治験薬投与											
	治験薬 投与前	治験薬 投与後			治験薬 投与前	治験薬 投与後					
同意取得 ²											
無作為割付											
選択除外基準の確認											
病歴の確認											
診察		3			3						
体温測定											
妊娠検査 ⁴											
採血 (抗体価測定)											
採血 (遺伝子解析・遺 伝子バンキング)											
被験者日誌記載 ⁵ (腋窩体温測定、有害 事象観察)											
電話等による 有害事象の確認											

: 必須、 : 有害事象が生じた場合

- 1: 治験薬初回投与日 (VISIT) を Day0 とする。
- 2: 文書同意は治験薬投与 -7 日 ~ 1 回目投与前までに取得する。
- 3: 治験薬投与約 30 分 ~ 1 時間後に実施する。
- 4: 男性被験者及び女性被験者のうち閉経後 2 年以上経過、子宮摘出、卵巣摘出等の明らかに妊娠の可能性が否定される場合は実施不要とする。
- 5: 1 回目投与時の被験者日誌は VISIT で回収する。
2 回目投与時の被験者日誌は VISIT で回収する。ただし、治験薬 2 回目投与から 28 日を経過した日までの有害事象の有無については電話連絡等にて被験者に確認を行う。
中止の場合は、中止時のための来院時に回収する。
- 6: 中止時検査の実施は治験薬最終投与日から 14 日を経過した日以降に実施するものとする。
- 7: 治験薬 2 回目の投与まで行った場合、VISIT の来院に係わらず最終追跡調査日は、治験薬最終投与から 28 日を経過した日となる。治験薬初回投与後に中止となった場合は初回投与日から 28 日を経過した日となる。

【H7N9- -P12 試験 スケジュール】

VISIT	治験薬投与期間							中止時 ⁶	最終追跡調査日 ⁷
	スクリーニング ベースライン 初回投与日	投与後 観察期間		治験薬2回目 投与日	投与後 観察期間		最終 来院日		
経過日 (Day) ¹	0	1~7	8~20	21	22~28	29~41	42	-	
許容範囲(日)	-			±7			±7	-	+14
治験薬投与									
	治験薬 投与前	治験薬 投与後		治験薬 投与前	治験薬 投与後				
同意取得 ²									
選択除外基準の確認									
病歴の確認									
診察		3		3					
体温測定									
妊娠検査 ⁴									
採血(抗体価測定)									
採血 (遺伝子バンキング)									
被験者日誌記載 ⁵ (腋窩体温測定、有害事 象観察)									
電話等による 重篤な有害事象/pIMDs 発現の有無確認									

: 必須、 : 有害事象が生じた場合

- 1: 治験薬初回投与日 (VISIT) を Day0 とする。
- 2: 文書同意は治験薬投与 -7 日 ~ 1 回目投与前までに取得する。
- 3: 治験薬投与約 30 分 ~ 1 時間後に実施する。
- 4: 男性被験者及び女性被験者のうち閉経後 2 年以上経過、子宮摘出、卵巣摘出等の明らかに妊娠の可能性が否定される場合は実施不要とする。
- 5: 1 回目投与時の被験者日誌は VISIT で回収する。2 回目投与時の被験者日誌は VISIT で回収する。
中止の場合は、中止時のための来院時に回収する。
- 6: 中止時検査の実施は治験薬最終投与日から 14 日を経過した日以降に実施するものとする。
- 7: 治験薬 2 回目の投与まで行った場合、VISIT の来院に係わらず最終追跡調査日は、治験薬最終投与日から 180 ~ 194 日となる。治験薬初回投与後に中止となった場合は初回投与日から 180 ~ 194 日となる。

【H7N9- P12 試験 スケジュール】

VISIT	治験薬投与期間						中止時 ⁶	最終追跡調査日 ⁷
	スクリーニング ベースライン 初回投与日	投与後 観察期間		治験薬2回目 投与日	投与後 観察期間			
経過日 (Day) ¹	0	1~7	8~	21	22~28	29~	42	-
許容範囲 (日)	-			±7			±7	-
治験薬投与								
	治験薬 投与前	治験薬 投与後		治験薬 投与前	治験薬 投与後			
同意取得 ²								
選択除外基準の確認								
病歴の確認								
診察		3			3			
体温測定								
妊娠検査 ⁴								
採血 (抗体価測定)								
被験者日誌記載 ⁵ (腋窩体温測定、有害 事象観察)								
電話等による 有害事象の確認								

: 必須、 : 有害事象が生じた場合

- 1: 治験薬初回投与日 (VISIT) を Day0 とする。
- 2: 文書同意は治験薬投与 -7 日 ~ 1 回目投与前までに取得する。
- 3: 治験薬投与約 30 分 ~ 1 時間後に実施する。
- 4: 男性被験者及び女性被験者のうち閉経後 2 年以上経過、子宮摘出、卵巣摘出等の明らかに妊娠の可能性が否定される場合は実施不要とする。
- 5: 1 回目投与前時の被験者日誌は VISIT で回収する。
2 回目投与前時の被験者日誌は VISIT で回収する。ただし、治験薬 2 回目投与前から 28 日を経過した日までの有害事象の有無については電話連絡等にて被験者に確認を行う。
中止の場合は、中止時のための来院時に回収する。
- 6: 中止時検査の実施は治験薬最終投与前日から 14 日を経過した日以降に実施するものとする。
- 7: 治験薬 2 回目の投与前まで行った場合、VISIT の来院に係わらず最終追跡調査日は、治験薬最終投与前から 28 日を経過した日となる。治験薬初回投与前後に中止となった場合は初回投与前日から 28 日を経過した日となる。

C . 結果

1) 医師主導治験

すべての試験において症例報告書データが未固定であるため、報告可能な内容はない。

H7N9 _P1 試験：被験者対応終了。データクリーニング中。

H7N9 _P2 試験：被験者対応終了。データクリーニング中。

H7N9- -P12 試験：被験者対応中。

H7N9- -P12 試験：被験者対応中。

被験者数（ワクチン接種者数）

H7N9 _P1 試験：15名

H7N9 _P2 試験：

単施設非盲検安全性確認試験 5名

多施設共同被験者・評価者盲検無作為化比較試験 140名

H7N9- -P12 試験：50名

H7N9- -P12 試験：50名

免疫原性評価指標

H7N9 _P1 試験/H7N9 _P2 試験、H7N9- -P12 試験の有効性の主要評価項目である SRH 抗体価は検査会社(国外)と契約済みで、4月に検体送付予定である。

安全性データ

全ての試験において症例報告書データが未固定の為、報告可能な情報はないが、3月31日現在、医薬品医療機器等法に基づく有害事象報告および、治験審査委員会に報告すべき重篤な有害事象は発現していない。

2) H7N9 野生株等を用いた動物攻撃試験

鶏卵培養ワクチンのプロトタイプ申請に必要な H7N9 野生株等を用いた動物攻撃試験については国立感染症研究所で実施し結果を取りまとめ中である。

D . 結論

鶏卵培養不活化全粒子トリインフルエンザ A(H7N9)ワクチンの第 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にて審議を受けた後、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、偶発的であるとは考えられたが、カニクイザルの死亡例 1 例が発現したことが

ら、低用量群を設定し、1日1人ずつ入院下で投与した。本試験では、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、治験薬投与および抗体価測定用採血まで終了した。いずれの群も、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 相試験では、治験薬投与群は、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、現在実施中である。主要評価項目である SRH 抗体価については検査会社(国外)と契約し、測定予定である。

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の医師主導治験の試験計画は、国立病院機構中央治験審査委員会にて審議を受けた後、治験計画届書を提出した。2施設（被験者数50名）で実施中である。さらにプロトタイプワクチンの製法で製造された H7N9 細胞培養全粒子ワクチンの医師主導治験の試験計画も同様、国立病院機構中央治験審査委員会にて審議を受け、治験計画届書を提出した。2施設（被験者数50名）で実施中である。鶏卵培養ワクチンのプロトタイプ申請に必要な H7N9 野生株等を用いた動物攻撃試験についても結果を取りまとめ中である。

E . 健康危険情報

厚生労働省健康危機管理調整官への報告および、医薬品医療機器等法に基づく有害事象は発現していない。

F . 研究発表

なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし