

令和4年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

バイオテロ対策のための備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの備蓄等、バイオテロ病原体への検査対応、
公衆衛生との関連のあり方に関する研究
分担報告書

分担研究課題名 サル痘ウイルス感染症に対する曝露前・曝露後予防接種の有効性及び安全性に資する臨床研究

所属 国立研究開発法人国立国際医療研究センター
研究分担者 氏家 無限

研究要旨: <サル痘ウイルス感染症に対する曝露後予防(曝露後予防接種)>

サル痘はサル痘ウイルスによる急性発疹性疾患であり、2022年5月以降欧米等を中心に世界各国で確認されている。サル痘はウイルスに曝露してから通常6-13日(最大5-21日)の潜伏期間の後に発症するとされるが、国内で利用可能な薬事承認された治療薬はない。本研究ではサル痘患者と濃厚接触した被験者を対象とし、痘そうワクチン(「乾燥細胞培養痘そうワクチン LC16[KMB]」、以下 LC16 ワクチン)を曝露後予防目的に投与した際のサル痘の発症及び重症化の予防効果を検討すること、また LC16 ワクチン接種の安全性を確認することを目的とする。

2022年7月の初回組入れより2023年1月の募集終了までの期間に6症例が登録され、全症例に対し LC16 ワクチンが投与された。全ての症例で濃厚接触後21日間のサル痘発症は確認されなかった。副反応として、皮疹5例、発熱2例、リンパ節腫脹2例、頭痛1例、倦怠感1例、掻痒感2例、接種側肩痛1例が確認された。全ての副反応は非重篤、転帰は回復であった。本研究結果により、サル痘患者濃厚接触者に対し LC16 ワクチンが安全に使用できること、また曝露後発症予防効果が期待できることが示唆された。

<日本人健康成人におけるサル痘ウイルスに対する痘そうワクチンの免疫原性及び安全性を評価するための単群試験(曝露前予防接種)>

痘そうワクチンはサル痘ウイルスに対して交差免疫を誘導するとされているが、痘そうワクチン「乾燥細胞培養痘そうワクチン LC16[KMB]」、以下 LC16 ワクチン)のサル痘ウイルスに対する免疫原性は十分に評価されていない。本研究では、日本人健康成人を対象に、痘そうワクチン「乾燥細胞培養痘そうワクチン LC16[KMB]」、以下 LC16 ワクチン)を接種した場合のサル痘ウイルスに対する免疫原性及び安全性を評価する。2022年7月に健康成人50名を対象に LC16 を接種し、接種後 Day14,28,168 において採血及び診察を行い、免疫原性と安全性情報を収集した。主要評価項目は、痘そうワクチン28日後のサル痘ウイルスに対する中和抗体陽転率は、Clade I で72%(36/50例)、Clade II a で70%(35/50例)であり、ワクシニア88%(44/50例)と比較してやや低かった。善感率は93.8%(45/48例)で、サル痘の発症はなかった。有害事象は主に接種部位の局所反応であり、グレード3以上の有害事象は10%(5/50例)に見られ、疲労感3例、発熱、悪寒、下痢、発赤各1例(重複あり)であった。重篤な有害事象の発生はなかった。

<サル痘予防における痘そうワクチンの有効性及び安全性を検討する観察研究(Post-MKP 試験)>

乾燥細胞培養痘そうワクチン LC16「KMB」はサル痘予防の適応症を2022年8月に取得した。しかしサル痘予防における本ワクチンの使用経験は限定的であることから本ワクチンの有効性と安全性を評価する観察研究が2022年12月に CRB 承認され、2023年1月に第1症例が登録された。2023年3月31日時点で14症例の登録があった。うち5症例について接種後28日目までの経過観察を終えている。5症例についてサル痘の発症はなく、そのうち4症例については被験者記入の WEB 回答から善感が確認された。

<サル痘ウイルス感染症に対する曝露後予防接種(曝露後予防接種)>

研究協力者

氏名・所属研究機関名・職名

1. データマネジメント

大柳一 国立国際医療研究センター臨床研究センター

データセンター・センター長

2. モニタリング責任者

矢野里奈・国立国際医療研究センター臨床研究セン

ター臨床研究企画室・CRC

3. 統計解析

上村夕香理・国立国際医療研究センター臨床研究センター・データサイエンス部生物統計研究室・室長

4. 研究・開発計画支援

寺田純子・国立国際医療研究センター臨床研究センター・臨床研究推進部臨床研究企画室・室長

5. 調整・管理実務

富田典子・国立国際医療研究センター臨床研究セン

ター・臨床研究推進部主任研究員

6. 研究責任医師以外の研究を統括する者

大曲貴夫・国立国際医療研究センター病院国際感染症センター・センター長

7. 研究協力者

岩崎春香・国立国際医療研究センター病院国際感染症センター・CRC

平井音衣・国立国際医療研究センター臨床研究センター臨床研究企画室・CRC

8. 効果安全性評価委員会

委員長: 泉川公一・長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床感染症学分野・教授

委員: 齋藤智也・厚生労働省 国立感染症研究所 感染症危機管理研究センター・センター長

A. 研究目的

サル痘患者と濃厚接触した被験者を対象に、痘そうワクチンを曝露後予防目的に投与することで、サル痘の発症や重症化の予防効果を検討する。また、サル痘患者と濃厚接触した被験者に痘そうワクチンを接種した際の安全性を確認する。

B. 研究方法

サル痘患者の濃厚接触者と判断され、接触日から14日以内に文書同意を得られた被験者に対し「乾燥細胞培養痘そうワクチン LC16[KMB]」を接種した。接種は二又針を用いた多刺法にて行い、圧迫回数は初種痘で5回、再種痘で10回とした。接種後28日目までの経過観察を行い、主要評価項目は濃厚接触してから21日後の発症の有無とし、副次評価項目はワクチン接種後の副反応、及びサル痘の重症化割合、死亡割合、発現症状並びに合併症の割合とした。【倫理面への配慮】

ヘルシンキ宣言に規定された倫理的原則、臨床研究法、関連通知並びに本研究計画書を遵守して実施する。研究計画書と実施計画を含む、法で定められた資料は、認定臨床研究審査委員会での審議と承認を受ける。その後、実施医療機関の管理者の許可を得て、jRCTへの登録を完了してから研究を開始する。研究責任医師は、自己の実施医療機関において、自身を含む全ての研究関係者が研究倫理及びその他の必要な知識・技術に関する教育研修を完了し、さらに研究実施期間中も継続して教育研修を受けることを保証する。

C. 研究結果

(1) 有効性

LC16 ワクチンを接種した6例全ての被験者で濃厚接触から21日目までサル痘の発症、重症化、及び合併症を疑う所見は認められなかった。なお、全ての症例において接種後10～14日目で接種部位の善感が確認された。

(2) 安全性

ワクチンを接種した6例全ての被験者において副

反応が確認された。ワクチンとの因果関係あり又は否定できない有害事象は、皮疹5例(ワクチン接種部位5例、背中1例)、発熱2例、リンパ節腫脹2例(接種側腋窩部1例、接種側頸部1例)、頭痛1例、倦怠感1例、掻痒感2例(接種部位1例、背部1例)、接種側肩痛1例が確認された。重症度については、発熱1例が中等度、他の有害事象はいずれも軽度であった。いずれの有害事象も非重篤であり観察期間中に回復となった。重篤な有害事象としてCOVID-19が1例で確認されたが、ワクチンとの因果関係は否定された。

D. 考察

(1) 有効性

濃厚接触日より14日以内のワクチン接種は初種痘、再種痘に関わらずサル痘発症の予防に効果がある可能性が示唆されたものの、目標とした症例が登録されず、発症割合が閾値7.4%を下回る事後確率は41.0%であり、明確な有効性を提示することは困難であった。今後さらなる症例の蓄積が望まれる。また、2022年以降のサル痘流行における病変部位の特性を踏まえ、濃厚接触の程度と曝露後予防効果の関係を精査すること、また予防効果の裏付けとして中和抗体価の解析等による免疫原性の定量的評価が必要であると考ええる。

(2) 安全性

1) 本研究における副反応及び有害事象の発生状況

本研究結果より、特定の既往症/併存症(HIV感染症、脂質異常症、または糖尿病等)を有しているケースを含めて、濃厚接触者に対するLC16ワクチンの安全性が示唆された。LC16ワクチンの安全性については、健康成人を対象に米国で実施された第I/II相試験、国内臨床研究、国内第IV相試験、小児を対象とした国内観察研究において確認されており、重篤な副反応は報告されていない^{1), 2), 3), 4)}。今後症例を蓄積し、被験者背景との関連性も含め、濃厚接触者に対するLC16ワクチンの安全性を引き続き検討したいと考えている。

2) 種痘歴

再種痘者(1例)で確認された副反応は接種部位の紅斑及び腫れを伴う皮疹のみであり、初種痘者(5例)で発生した、発熱、倦怠感、頭痛、リンパ節腫脹、掻痒感などの全身症状、接種部位のしこり、痛みなどは確認されなかった。濃厚接触者においても種痘歴が有害事象の発生に影響を与えるかどうか、今後症例を蓄積し引き続き検討したいと考えている。

3) 圧迫回数

LC16 ワクチンのサル痘予防適応追加に伴い、接種時の圧迫回数が 15 回に変更となった。米国での健康成人を対象とした臨床試験において、初種痘時の圧迫回数 15 回での安全性は確認されているものの³⁾、濃厚接触者に対する安全性については今後も継続して注視する必要がある。

【参考文献】

- 1) Kennedy JS, et al. Safety and immunogenicity of LC16m8, an attenuated smallpox vaccine in vaccinia-naive adults. J Infect Dis. 2011;204:1395-402.
- 2) Saito T, et al. Clinical and immunological response to attenuated tissue-cultured smallpox vaccine LC16m8. JAMA. 2009;301(10):1025-33.
- 3) Nishiyama Y, et al. Freeze-dried live attenuated smallpox vaccine prepared in cell culture "LC16-KAKETSUKEN": Post-marketing surveillance study on safety and efficacy compliant with Good Clinical Practice. Vaccine. 2015; 33(45):6120-7.
- 4) 山口正義ほか. 種痘研究班研究報告書 -厚生省特別研究:種痘後副反応および合併症の治療に関する研究-. 臨床とウイルス. 1975; 3:269-79.

E. 結論

本研究において登録されたサル痘患者濃厚接触者6症例を対象とした研究成果において、LC16 ワクチンを投与安全性、及び曝露後発症予防効果が期待できることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし(論文2報を投稿中)

2. 学会発表

富田典子、寺田純子、上村夕香里、鈴木哲也、岩崎春香、平井音衣、矢野里奈、森野英里子、杉浦互、大曲貴夫、氏家無限
サル痘における曝露後予防としての痘そうワクチンの有効性及び安全性を検討する非盲検単群試験

日本臨床試験学会 第14回学術集会 in 金沢
2023年2月9日、金沢、ポスター発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

<日本人健康成人におけるサル痘ウイルスに対する痘そうワクチンの免疫原性及び安全性を評価するための単群試験(曝露前予防接種)>

研究協力者

氏名・所属研究機関名・職名

1. 研究・開発計画支援

森野英里子・国立国際医療研究センター臨床研究センター・臨床研究推進部臨床研究企画室・室長

2. 調整・管理実務

富田典子・国立国際医療研究センター臨床研究センター・臨床研究推進部主任研究員

3. 研究責任医師以外の研究を統括する者

大曲貴夫・国立国際医療研究センター病院国際感染症センター・センター長

4. データマネジメント

大柳一・国立国際医療研究センター臨床研究センターデータセンター・センター長

5. モニタリング責任者

矢野里奈・国立国際医療研究センター臨床研究センター臨床研究企画室・CRC

6. 統計解析

上村夕香理・国立国際医療研究センター臨床研究センター・データサイエンス部生物統計研究室・室長

7. 研究協力者

岩崎春香・国立国際医療研究センター病院国際感染症センター・CRC

平井音衣・国立国際医療研究センター臨床研究センター・CRC

A. 研究目的

健康成人に対する LC16 のサル痘ウイルスに対する免疫原性及び安全性の評価を行う。

B. 研究方法

2022年7月に健康成人50名を対象にLC16を接種し、接種後Day14、28、168において採血及び診察を行った。

【倫理面への配慮】

被験者にはヘルシンキ宣言に規定された倫理的原則、臨床研究法、関連通知並びに本研究計画書を遵守して実施する。研究計画書と実施計画を含む、法で定められた資料は、認定臨床研究審査委員会での審議と承認を受ける。その後、研究責任医師は実施医療機関の管理者の許可を得て、jRCTへの登録を完了してから研究を開始する。これらの資料等に変更がある場合も、同様の手順を踏んでから変更事項を施行する。研究責任医師は、自己の実施医療機関において、自身を含む全ての研究関係者が研究倫理及びその他の必要な知識・技術に関する教育研修を完了し、さらに研究実施期間中も継続して教育研修を受けることを保証する。

C. 研究結果

(1) 免疫原性

主要評価項目は、痘そうワクチン28日後のサル痘ウイルスに対する中和抗体陽転率であった。Clade Iで72%(36/50例)、Clade IIaで70%(35/50例)であり、ワクチニア88%(44/50例)と比較してやや低かった。副次評価項目である

14日後の中和抗体陽転率は、Clade I、Clade IIa、ワクチニアでそれぞれ、44%(22/46例)、54%(27/46例)、54%(27/46例)であった。168日後の中和抗体陽転率は、Clade I、Clade IIa、ワクチニアでそれぞれ、30%(15/50例)、30%(15/50例)、76%(38/50例)であった。

(2) 善感率

広義の善感率は93.8%(45/48例)であった。狭義の善感率は80%(40/50例)であった。

(3) サル痘の発症

サル痘を発症した症例はいなかった。

(4) 安全性

有害事象は98%(49/50例)に見られ、主に接種部位の局所反応であった。グレード3以上の有害事象は10%(5/50例)に見られ、疲労感3例、発熱、悪寒、下痢、発赤各1例(重複あり)であった。転帰は全例で回復又は軽快であった。重篤な有害事象の発生はなかった。

D. 考察

LC16接種による28日目のサル痘ウイルスに対する中和抗体陽転率はワクチニアに対する中和抗体陽転率よりもやや低かったが、多くの症例(7-8割)の症例で陽転化が見られた。半年後(168日後)では、ワクチニアウイルスに対する注和抗体陽転率はほぼ維持されたのに対し、サル痘ウイルスに対する中和抗体陽転率の低下は著明であった。安全性に関する新たな懸念は認めなかった。

E. 結論

LC16の接種後28日目において、サル痘ウイルスに対する中和抗体の陽転化が観察された。安全性に新たな懸念は認められなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Noriko T. Evaluating the Immunogenicity and Safety of Smallpox Vaccine to Monkeypox in Healthy Japanese Adults: A Single-Arm Study. Life 2023,13(3),787

2. 学会発表

新型コロナウイルス感染症およびサル痘ウイル

ス感染症に対する早期ワクチン開発に向けた特
定臨床研究への支援体制の報告. 第 43 回 日
本臨床薬理学会学術総会(2022 年 11 月 30 日
～12 月 3 日 _パシフィコ横浜)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

图表

Table 1. The proportion of participants with seroconversion of neutralizing antibodies to mpox virus

Days of post vaccination	No. of participants	Clade I				Clade II a				Vaccinia			
		No. of participants with sero-conversion	Percentage (%)	95% CI ⁽¹⁾		No. of participants with sero-conversion	Percentage (%)	95% CI ⁽¹⁾		No. of participants with sero-conversion	Percentage (%)	95% CI ⁽¹⁾	
				Lower limit	Upper limit			Lower limit	Upper limit			Lower limit	Upper limit
Day14	46	22	44.0	30.0	58.7	27	54.0	39.3	68.2	27	54.0	39.3	68.2
Day28	50	36	72.0	57.5	83.8	35	70.0	55.4	82.1	44	88.0	75.7	95.5
Day168	47	15	30.0	17.9	44.6	15	30.0	17.9	44.6	38	76.0	61.8	86.9

(1) Calculated by the Clopper-Pearson method

Table 2. Adverse events by causality

	Causality		No Causality		
	N	(%)	N	(%)	
Name of adverse event					
No. of subjects	50		50		
Adverse events	49	98	10	20	
Vaccine site reaction	Redness	48	96	0	0
	Swelling	42	84	0	0
	Eschar	37	74	0	0
	Induration	32	64	0	0
	Pruritus	23	46	0	0
	Pain	22	44	0	0
	Blisters	18	36	0	0
	Ulcer	1	2	0	0
Other than vaccine site reaction	Fatigue and malaise	20	40	3	6
	Lymphadenopathy (left axilla)	13	26	0	0
	Myalgia	11	22	2	4
	Headache	10	20	4	8
	Arthralgia	9	18	2	4
	Diarrhoea	6	12	2	4
	Skin rash	5	10	0	0
	Pyrexia	3	6	3	6
	Chills	2	4	2	4
	Vomiting	1	2	0	0
	Lymphadenopathy (right axilla)	1	2	0	0
Lymphadenopathy (right umbilical region)	1	2	0	0	

＜サル痘予防における痘そうワクチンの有効性及び安全性を検討する観察研究 (Post-MKP 試験)＞

研究協力者

氏名・所属研究機関名・職名

齋藤翔・国立国際医療研究センター病院国際感染症センター・医師

早川佳代子・国立国際医療研究センター病院総合感染症科診療科総合感染症科医長・医長

森野英里子・国立国際医療研究センター病院吸器内科診療科第一呼吸器内科医師・医師

森岡慎一郎・国立国際医療研究センター病院国際感染症センター・国際感染症対策室医長

石金正裕・国立国際医療研究センター病院国際感染症センター・医師

岩元典子・国立国際医療研究センター病院国際感染症センター・医師

山元佳・国立国際医療研究センター病院国際感染症センター・医師

野本英俊・国立国際医療研究センター病院国際感染症センター・フェロー

鈴木哲也・国立国際医療研究センター病院・国際感染症センター・特任研究員

秋山裕太郎・国立国際医療研究センター病院国際感染症センター・医師

守山祐樹・国立国際医療研究センター病院国際感染症センター・医師

佐藤ルブナ・国立国際医療研究センター病院国際感染症センター・フェロー

山田玄・国立国際医療研究センター病院国際感染症センター・フェロー

稲田誠・国立国際医療研究センター病院国際感染症センター・フェロー

丸木孟知・国立国際医療研究センター病院国際感染症センター・フェロー

匹田さやか・国立国際医療研究センター病院国際感染症センター・フェロー

奥村暢将・国立国際医療研究センター病院国際感染症センター・フェロー

亀谷航平・国立国際医療研究センター病院国際感染症センター・フェロー

櫻井彩奈・国立国際医療研究センター病院総合感染症科・フェロー

水島遼・国立国際医療研究センター病院国際感染症センター・フェロー

久保赳人・国立国際医療研究センター病院国際感染症センター・フェロー

川島亮・国立国際医療研究センター病院国際感染症センター・レジデント

小野村樹・国立国際医療研究センター病院国際感染症センター・レジデント

上村夕香理・国立国際医療研究センター臨床研究センターデータサイエンス部生物統計研究室・室長

中本貴人・国立国際医療研究センター病院国際感染症センター・フェロー

岩崎春香国立国際医療研究センター病院国際感染症センター・特任研究員

A. 研究目的

サル痘はポックスウイルス科オルソポックスウイルス属に属するサル痘ウイルスによる人畜共通感染症で、日本では感染症法において四類感染症に指定されている。乾燥細胞培養痘そうワクチン LC16「KMB」はサル痘予防の適応症を2022年8月に取得した。しかしサル痘予防における本ワクチンの使用経験は限定的であることから本ワクチンの有効性と安全性を評価する観察研究を行う。

B. 研究方法

サル痘予防のために痘そうワクチンを接種した又は接種する者を対象に、文書同意を得る。痘そうワクチン接種後14日、28日において研究責任医師、研究分担医師、CRCが電話をして有害事象等を確認する。発症の定義については感染症法に基づく届け出の定義に従う。

【倫理面への配慮】

ヘルシンキ宣言に規定された倫理的原則、臨床研究法、関連通知並びに本研究計画書を遵守して実施する。研究計画書と実施計画を含む、法で定められた資料は、認定臨床研究審査委員会での審議と承認を受ける。その後、実施医療機関の管理者の許可を得て、JRCTへの登録を完了してから研究を開始する。研究責任医師は、自己の実施医療機関において、自身を含む全ての研究関係者が研究倫理及びその他の必要な知識・技術に関する教育研修を完了し、さらに研究実施期間中も継続して教育研修を受けることを保証する。

C. 研究結果

2022年12月9日にNCGM臨床研究審査委員会にて承認された。2023年1月に第1症例が登録され、2023年1月31日までに14症例が登録された。そのうち5症例は観察期間が終了している。本研究は来年度以降もAMEDの研究として継続するため、観察期間の終了していない9症例については継続して観察する。

D. 考察

本研究は継続中であるため、考察については記載しない。

E. 結論

本研究は継続中であるため、考察については記載しない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

3. 論文発表

なし

4. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

4. 特許取得

なし

5. 実用新案登録

なし

6. その他

なし

