

I . 総括研究報告

Mpox に対する予防・治療法等に資する研究

所属 国立国際医療研究センター国際感染症センター
研究代表者 氏家 無限

研究要旨:

世界的なエムポックスの流行に対応するため、乾燥細胞培養痘そうワクチン LC16「KMB」(以下痘そうワクチン LC16 とする)の実臨床におけるエムポックス発症予防効果および安全性の検討ならびに HIV 感染者における免疫原性について検討することを目的として、痘そうワクチン LC16 によるエムポックス発症予防効果を評価するランダム化比較試験を実施した。また、外来管理可能な軽症のエムポックス症例に対する Tecovirimat 使用の臨床的有効性と安全性を評価するため、エムポックスの軽症症例に対する Tecovirimat の安全性と有効性に関するランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。

痘そうワクチン LC16 によるエムポックス発症予防効果を評価するランダム化比較試験では、エムポックス発症予防効果について検証できなかった。しかし、抗 HIV 薬によりよくコントロールされた HIV 感染者において、痘そうワクチン LC16 の使用は安全性上特段の懸念は認めなかった。エムポックスの軽症症例に対する Tecovirimat の安全性と有効性に関するランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験は継続中であるため、解析結果は未定である。

研究分担者氏名

大曲貴夫・国立研究開発法人国立国際医療研究センター国際感染症センター・センター長
齋藤翔・国立研究開発法人国立国際医療研究センター・医師
倭正也・りんくう総合医療センター感染症センター・センター長
水島大輔 国立研究開発法人国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター・治療開発室長
木内英・東京医科大学病院・臨床検査医学科・主任教授
福島一彰・東京都立駒込病院・感染症科・医長

このような世界的なエムポックスの流行に対応するため、我が国でエムポックスの予防に適応を有する第三世代痘そうワクチンである乾燥細胞培養痘そうワクチン LC16「KMB」(以下痘そうワクチン LC16 とする)の実臨床におけるエムポックス発症予防効果および安全性の検討、ならびに HIV 感染者における免疫原性について検討する。また、我が国においては承認されたエムポックス治療薬はないが、欧州においては Tecovirimat がエムポックスの治療薬として承認されている。我が国では Tecovirimat 入院症例に対する非ランダム化試験は実施されているが、外来症例に対する臨床研究は実施されていない。アメリカ国立アレルギー・感染症研究所(以下 NIAID とする)を主幹として実施されているエムポックスにおける Tecovirimat の国際共同臨床試験(STOMP 試験)に参画し、外来管理可能な軽症のエムポックス症例に対する Tecovirimat 使用の臨床的有効性と安全性を評価する。

A. 研究目的

エムポックス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感染症である。その自然界での宿主は齧歯類と考えられており、西アフリカから中央アフリカにおいて齧歯類とサルなどの間で生活環が形成されていた。1970 年にザイール(現コンゴ民主共和国)で初めてヒトへの感染が報告され、それ以降コンゴ民主共和国やナイジェリアでアウトブレイクが確認された。2022 年 5 月以降、欧州や米国などアフリカ以外でエムポックス患者が複数報告され、日本でも同年 7 月に 1 例目が確認された。これ以降も国内でのエムポックス患者は増加し、2023 年 3 月 15 日時点で 46 例の患者が報告されている。エムポックス患者の多くは自然に治癒するが、主に免疫不全を背景とした一部の患者では時に重症化し致死的となる(Lancet 2023; 401: 939-49)。

B. 研究方法

痘そうワクチン LC16 の実臨床におけるエムポックス発症予防効果および安全性の検討ならびに HIV 感染者における免疫原性について検討することを目的として、痘そうワクチン LC16 によるエムポックス発症予防効果を評価するランダム化比較試験を実施した。また、外来管理可能な軽症のエムポックス症例に対する Tecovirimat 使用の臨床的有効性と安全性を評価するため、エムポックスの軽症症例に対する Tecovirimat の安全性と有効性に関するランダム化

プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。痘そうワクチン LC16 によるエムポックス発症予防効果を評価するランダム化比較試験は、多施設共同非盲検化ランダム化比較試験であり、東京都内の 8 施設において、エムポックス感染のハイリスク者をリクルートし、早期接種群または後期接種群に 1:1 に無作為に割り付けた。HIV 感染者においても CD4 陽性細胞数 200/ μ l 上かつ抗 HIV 薬を内服し定期的に医療機関にてフォローされていることを条件に組み入れた。HIV 感染者においてはエムポックスウイルスおよびワクシニアウイルスに対する中和抗体を測定し、免疫原性を評価した。エムポックスの軽症症例に対する Tecovirimat の安全性と有効性に関するランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験は、NIAID を主幹研究機関とした国際共同治験として実施され、国内では医師主導治験として実施した。参加者は、Tecovirimat またはプラセボのいずれかを投与するために 2:1 でランダム化される (Arm A/B)。登録後、治験薬の投与は 14 日間で、参加者は皮膚と粘膜病変を毎日自己監視する。参加者は 57 日目に診察を受け、感染の再発の可能性を評価される。

【倫理面への配慮】

痘そうワクチン LC16 によるエムポックス発症予防効果を評価するランダム化比較試験はヘルシンキ宣言、人間を対象とする医学研究の倫理的原則に則り行った。また、国立国際医療研究センターの倫理審査委員会での承認を得て実施した。被験者全員が痘そうワクチン LC16 を接種できるよう非接種群は設定しなかった。エムポックスの軽症症例に対する Tecovirimat の安全性と有効性に関するランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験はヘルシンキ宣言に規定された倫理的原則、関連通知を遵守して実施した。また、国際的な治験基準である ICH-GCP および日本国内の基準である J-GCP を遵守して実施した。

C. 研究結果

痘そうワクチン LC16 によるエムポックス発症予防効果を評価するランダム化比較試験では、合計 1135 例の被験者がリクルートされ、前期接種群に 570 例、後期接種群に 565 例が割り付けられた。実際に痘そうワクチン LC16 が接種されたのはそれぞれ 530 例、476 例だった。重点的な観察期間では両群ともエムポックスの発症はなく、痘そうワクチン LC16 の有効性は算出不能だった。研究との因果関係があると評価された有害事象は、HIV 感染者で 96.6%、非感染者

で 98.0%だった。死亡に至る有害事象の発現は HIV 感染者・非感染者とも観察されず、重篤な有害事象は HIV 感染者で 0.6%、非感染者で 0.5%、Grade3 以上の有害事象は HIV 感染者で 15.9%、非感染者で 22.6%であった。HIV 感染者における中和抗体価評価のための採血を 27 例で実施した。中和抗体価は今後測定予定である。

エムポックスの軽症症例に対する Tecovirimat の安全性と有効性に関するランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験研究の事務局の立ち上げを行い、2023 年 5 月に倫理委員会の承認を得て、同月に治験届を提出した。さらに NIAID のモニターによる site initiation visit への対応を行い、症例登録を開始。2024 年 1 月に 1 例目の登録を行い、最終的に 2 例の症例登録を行った。現在も症例登録を継続中である。

D. 考察

本研究ではエムポックスの世界的流行に対応するため、2つの研究を実施した。

痘そうワクチン LC16 によるエムポックス発症予防効果を評価するランダム化比較試験では重点的な観察期間内でのエムポックスの発症がなかったため痘そうワクチン LC16 の有効性を評価できなかったが、有害事象については接種部位の皮膚局所反応、全身反応、重篤な有害事象いずれも HIV の有無による有意な差は観察されず、本研究の組み入れ対象となった HIV 感染者における痘そうワクチン LC16 接種の安全性が確認された。

エムポックスの軽症症例に対する Tecovirimat の安全性と有効性に関するランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験により、日本国内におけるエムポックス患者に対する Tecovirimat の有効性・安全性を評価するためのランダム化比較試験の実施が可能となった。結果は試験終了後に公開される予定であるが、新興再興感染症に対する MCM (Medical Countermeasures) の薬事承認へのプロセスとして重要な位置づけであると考えられる。

これらの研究を通して、新興再興感染症の世界的な流行時は国内の他施設との連携、国外機関との共同治験の実施が重要であることが示唆され、今後の我が国の新興再興感染症対策の一助となりうる。

E. 結論

痘そうワクチン LC16 によるエムポックス発症予防効果を評価するランダム化比較試験では、エムポックス発症予防効果について検証できなかった。しかしながら、抗 HIV 薬によりよくコントロールされた HIV

感染者において、痘そうワクチン LC16 の使用は安全性上特段の懸念は認めなかった。

エムポックスの軽症症例に対する Tecovirimat の安全性と有効性に関するランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験は継続中であるため、解析結果は未定である。

本研究を通して、新興再興感染症の世界的な流行時の我が国の対応として、国内の関連機関との連携や国外機関との共同研究が重要であることが明らかになった。

F. 健康危険情報

痘そうワクチン LC16 によるエムポックス発症予防効果を評価するランダム化比較試験では、重篤な有害事象として両肺血栓塞栓症 (sub-massive)、深部静脈血栓症 (左下肢) を厚生労働省に報告した。以下詳細である。

侵襲・介入の内容: 痘そうワクチン LC16 の接種

種類: 医薬品

名称: 乾燥細胞培養痘そうワクチン LC16「KMB」

薬事承認および適応の有無: 国内で薬事承認され、適応範囲内での使用

内容: 二又針を用いて多刺法により接種する

因果関係: 因果関係を否定できない

転帰: 軽快

重篤な有害事象に対する措置等:

倫理審査委員会にて本有害事象例について同様の内容を報告、審査を受けた。委員からは痘そうワクチン LC16 との因果関係に関する質問があった。本有害事象の発生要因として患者背景の影響も十分に考えられるが、痘そうワクチン LC16 接種時期等との関連をふまえると、本有害事象と痘そうワクチン LC16 の因果関係を完全に否定することは困難であるため、因果関係の否定できない未知の事象として報告した旨を研究代表者より説明した。2023年10月4日に開催した効果安全性評価委員会において重篤な有害事象報告(第1報)を用いて試験継続の可否が討議され、継続の承認を得ている旨、痘そうワクチン LC16 は既承認薬であり、因果関係も断定できるものではないため、この1例の報告をもって現時点で特段追加の措置等とはとらないが、同様の報告がないかについて今後も情報の収集に努める旨を併せて説明した。倫理審査委員会の審査結果: 2023年10月17日承認。

エムポックスの軽症症例に対する Tecovirimat の安全性と有効性に関するランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験では特記事項はなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

痘そうワクチン LC16 によるエムポックス発症予防効果を評価するランダム化比較試験については、今後論文として発表を予定している。エムポックスの軽症症例に対する Tecovirimat の安全性と有効性に関するランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験については特記すべき事項なし。

2. 学会発表

痘そうワクチン LC16 によるエムポックス発症予防効果を評価するランダム化比較試験については今後、国内外の学会での発表を予定している。エムポックスの軽症症例に対する Tecovirimat の安全性と有効性に関するランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験については、特記すべきことなし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特記事項なし

2. 実用新案登録

特記事項なし

3. その他

特記事項なし