

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 5 月 23 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K10298

研究課題名（和文）新規感染症ワクチン開発における第一相試験の試験デザインと評価方法の創出

研究課題名（英文）Creation of study design and evaluation method for Phase I clinical trials in the development of new infectious disease vaccines

研究代表者

長村 文孝（Nagamura, Fumitaka）

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号：90282491

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、感染症予防ワクチンの第一相試験の新規試験デザイン創出が目的である。第一相文献の取りまとめを行い、特にSARS-CoV-2感染症予防ワクチンについて検討した。新規モダリティのワクチンが大半であったが、開発は他のウイルスを対象として進められており抗原性を乗せ換える形で応用しているため開発が迅速であったことが明らかとなった。また、予防ワクチンは正常健人を対象としているため毒性評価は厳しめで、米国FDAのガイダンスが通常用いられている。臨床試験結果の解析から、ヘモグロビン低下、高ナトリウム血症、低カリウム血症がプラセボを含め多く出現する問題点と対応を明らかにしVaccine誌で発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

SARS-CoV-2パンデミックは、世界のワクチン開発を加速し、かつ激化させた。本邦は新規ワクチンの開発経験が乏しく我が国発のワクチンが承認されたのは、既に接種が数回終了してからであった。また、開発が低調であったため、より迅速により適切に第一相試験を実施するためのデザインの検討はなされてこなかった。本研究では、医科学研究所で実施された新規ワクチンの第一相試験のデータと論文や承認審査報告書等の公表データを元にして研究を行った。研究成果として、従来の毒性評価方法の問題点とその解決方法をVaccine誌で公表しており、今後の試験デザイン策定に大きく寄与するものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to create a new trial design for Phase I studies of infectious disease prevention vaccines. Literature on Phase I trials, especially focused on the prevention of SARS-CoV-2 infection, was reviewed. The majority of the vaccines were of new modalities; however, they were developed very rapidly because they had been tested for other viruses. Since prophylactic vaccines are administered to healthy volunteers, toxicity evaluation is stringent, and guidance from the U.S. FDA is typically followed. We analyzed the results of clinical trials and identified the frequent occurrence of decreased hemoglobin, hypernatremia, and hypokalemia, subsequently developing modifications for the evaluation of these parameters.

研究分野：レギュラトリーサイエンス

キーワード：感染症ワクチン 第一相試験 評価方法 試験デザイン

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦の感染症ワクチン開発は諸外国に遅れていると言われ、研究開始時から過去 10 年間に国内で承認されたワクチンのうち、新たな適応を対象としたものは 7 品目であったが、全てが海外開発品であった。SARS-CoV-2 のワクチン開発においても諸外国企業に比べ開発や承認に遅れが生じた。一方、アカデミアでの開発は決して低調ではない。アカデミアの基礎研究の成果を臨床応用するトランスレーショナル・リサーチ (TR) 推進に際して、非臨床試験や First in Human (FIH) 試験をどのように実施するのか、一部ガイドラインで示されているが十分な情報量とは言えず、実際に準備・実施する際には難渋することが多い。特に最近では、遺伝子導入ワクチン、ウイルスベクターワクチン、DNA ワクチン等の新規性の高い感染症用ワクチン開発が多く、このような新規技術への対応は容易ではない。第一相試験は、初回投与量、用量漸増法、安全性評価の基準と投与量増加の stopping rule、至適投与量の決定、等の項目を試験デザインの大きな柱として、それぞれの項目について検討がなされ、最適な試験デザインが決定される。次のパンデミックに備え、新規感染症予防ワクチンについても試験デザインを検討できるようにしておくことは非常に重要な課題である。

2. 研究の目的

本研究においては、新規感染症ワクチン開発をレギュラトリーサイエンスの手法に基づいた FIH 試験デザインで開発するために、試験デザインを構成する項目の新たな検討を行い、それらに用いられる非臨床試験の項目についても検討を行う。これにより新規ワクチン開発をより容易で信頼性の高いものとし、ひいては新興感染を含めた感染症の征圧に寄与することを目的とする。

3. 研究の方法

公開情報の検討：FIH 試験での、ワクチンの種類、初回投与量の設定根拠（根拠となる非臨床試験データを含め）、用量増加率（設定根拠を含め）、安全性・有効性の評価指標、設定があれば stopping rule と至適投与量の決定方法等について論文、添付文書/インタビューフォームや規制当局の審査報告書等を検索して取り纏める。法規・ガイドラインは、国別、用いる臨床段階別、ベースとなるワクチン技術別に取り纏める。

実施支援を行った臨床試験の解析：非臨床試験段階は、動物種、動物数、評価法、投与量の設定根拠等についてデータを整理し、臨床試験データでは、特に有害事象評価を各種評価方法でシミュレーションを行い最適な評価方法を検討する。

4. 研究成果

公開情報の検討

PubMed で 2000 年以降に発表された論文で、感染症予防ワクチンの第一相試験に関するものを検索した。ここから第一相試験の初回投与量あるいはコホートの設定根拠について論文検索を行い、非臨床試験の論文についても検索を行った。しかし、これらの検索では十分な情報が得られなかったため、治験実施計画書、インタビューフォーム、規制当局の審査報告書を検索情報に含めて検討を行った。その結果、承認にまで至らないと第一相試験にて判断した設定用量と投与スケジュールが適切であるかが判断できないことも明らかとなったため、特に本邦で 2014 年以降に承認され十分な情報が得られる 20 品目を重点的に検討した。特徴的なのは、SARS-CoV-2 予防ワクチンの開発前と開発後での開発状況の差であり、開発前は、empiric なデザインであり、免疫応答が得られるであろう用量を非臨床試験にて求め、それを基に第一相試験での投与量を求めるものであった。このような開発では新規の手法は導入が困難で、むしろ臨床試験の実施中に adaptive design で検討を行うことが適当と考えられた。SARS-CoV-2 予防ワクチン開発後の特徴は、被験者数を 1 コホートあたりに数十名として早期に投与量を決定する第一相試験が多いことである。これは、mRNA ワクチン、アデノウイルスワクチンなどで多く認められ、SRAS-CoV-2 の抗原ではなく、他の感染症の抗原での非臨床・臨床の開発経験を基にしている。そのため、モックアップワクチンとしての先行実施、あるいはプラットフォームとしてのワクチン開発が重要であることを示すことができた。

実施支援を行った臨床試験の解析

過去に実施支援を行った臨床試験の結果を基に第一相試験のデザインに影響を与える因子について検討を行った。その中で、旅行者下痢症に対するコメ型経口ワクチンの第一相試験 (Yuki Y et al. Lancet Microbe 2:E429, 2021) における有害事象について着目した。この試験では、多くの予防ワクチン臨床試験で用いられている米国 FDA の "Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials" が用いられていた。この臨床試験は、プラセボ群を設定してワクチンの有効性と安全性を検討するデザインであったが、プラセボ群においても試験参加時からの血中ヘモグロビンの低下、高ナトリウム血症、低カリウム血症の有害事象が認められていた。図 1 は、A が試験参加時からの血

中ヘモグロビンの低下、B が血中ナトリウム濃度、C が血中カリウム濃度を示している。いずれにおいてもワクチン群とプラセボ群において有害事象の発生について有意差はなかった。

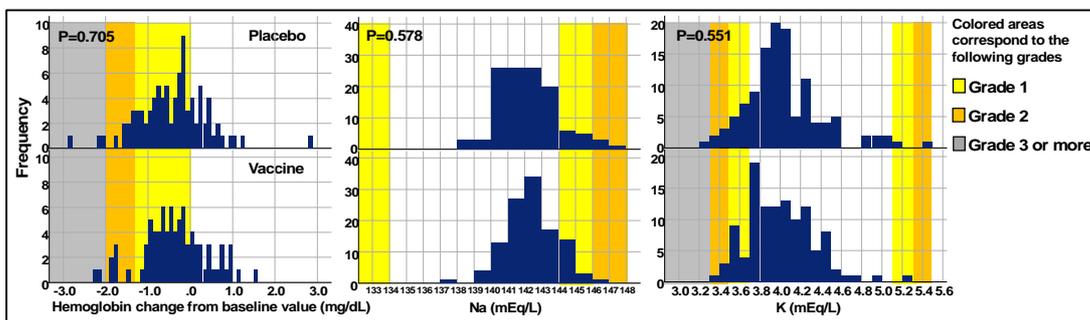


図1. 出現した血中ヘモグロビンの低下、高ナトリウム血症、低カリウム血症の有害事象

FDA ガイダンスでの Grade 1 有害事象は、試験参加時からの血中ヘモグロビンの低下は「Any decrease -1.5」, 高ナトリウム血症は「144-145」, 低カリウム血症は「3.5-3.6」と定義されている。このため、施設による測定値の正常値や測定系の違いにより図1の結果となった可能性がある。このことについてFDA ガイダンスの Grade 0、当院、日本、中国、オーストラリア、英国

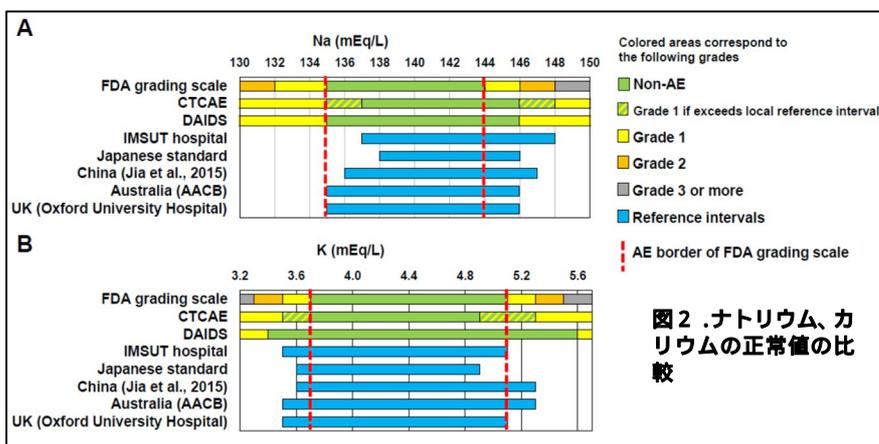


図2. ナトリウム、カリウムの正常値の比較

の正常範囲を比較したのが図2である。ナトリウムではFDA ガイダンスの Grade 0 の上限よりも各国において正常の基準値上限は高く設定されており、カリウム値についてはFDA ガイダンスの低カリウムの Grade 0 下限値よりも低い値を正常下限と定義している国が多

く、この実態を反映していないために有害事象となってしまう可能性があると考えられた。また、このような傾向が他の臨床試験で出現していないかを確認するために、論文の調査を行った。FDA ガイダンスを用いている臨床試験は、67 の論文で同定できた。このうち、臨床試験の結果について詳細が記載されている論文は43 論文であった。そして、有害事象評価が確実に行われ、FDA ガイダンスが使用されていることを確認して結果を精査した。局所反応、症状、vita sign は全ての論文で確認できた。AST/ALT は14/43 論文、クレアチニンは12/43 論文で確認できた。一方、電解質の有害事象は1/43 の論文でしか確認されなかった。同様に、ヘモグロビンの減少は4/43 の論文で確認されたのみであった。このようにナトリウム、カリウムを含む電解質とヘモグロビンの低下は有害事象として評価されていない実態が推測できた。その他の問題としては、局所反応の評価が挙げられる。注射部位の局所症状については、圧痛の grade 3 は「安静時の著しい不快感」である。「安静時」と定義されているため、被接種者が不動でも自発的に不快感があることを意味している可能性があり、自発痛もこれに含まれる。しかし、「疼痛」の定義があり、これは自発痛とも解釈できる。したがって、grade 1 の疼痛は grade 3 の圧痛と明確に区別できない。

以上より、今後の有害事象評価としては下記を提唱する。

1. ヘモグロビンのベースラインからの減少については、「いかなる減少も」という基準を省略し、有害事象評価としては、ヘモグロビン濃度として評価すべきである。
2. ナトリウム、カリウムについては、各施設の正常範囲を基に正常下限値と正常上限値を確認し手設定するか、または基準値間隔を一定量上回った場合、もしくは一定量下回った場合として基準を設定すべきである。この考え方は、肝機能検査など他の検査項目と整合する。
3. 「疼痛」と「圧痛」の明確な定義が必要である。特に、グレード3の圧痛と自発痛の違いを明確にすべきである。これには、様々な投与経路に対応した尺度の開発についても事前に検討しておくべきことが含まれる。

<引用文献>

Amai M, Nojima M, Yuki Y, Kiyono H, Nagamura F. A review of criteria strictness in "Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials".

Vaccine. 2023 Aug 31;41(38):5622-5629. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.07.072. Epub 2023 Aug 1.

SARS-CoV-2 のワクチン開発の検討から、モックアップワクチンも含まれるが事前に十分な検討が迅速な臨床導入のために重要であることを改めて示すことができ、また、有害事象評価の設定が適切な評価としては重要であり、考慮すべき点を明確化することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Motoki Amai, Masanori Nojima, Yoshikazu Yuki, Hiroshi Kiyono, Fumitaka Nagamura.	4. 巻 41
2. 論文標題 A review of criteria strictness in "Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials".	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Vaccine	6. 最初と最後の頁 5622-5629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vaccine.2023.07.072. Epub 2023 Aug 1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akiko Hori, Atsuko Takahashi, Yuta Mihar, Satoru Yamaguchi, Masatoshi Sugita, Takeo Mukai, Fumitaka Nagamura, Tokiko Nagamura-Inoue.	4. 巻 11
2. 論文標題 Superior migration ability of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells (MSCs) toward activated lymphocytes in comparison with those of bone marrow and adipose-derived MSCs.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Front. Cell Dev. Biol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2024.1329218. eCollection 2024.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Tokiko Nagamura-Inoue, Fumitaka Nagamura.	4. 巻 43
2. 論文標題 Umbilical cord blood and cord tissue banking as somatic stem cell resources to support medical cell modalities.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Inflamm Regen	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41232-023-00311-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shin-ichiro Fujii, Toyotaka Kawamata, Kanako Shimizu, Jun Nakabayashi, Satoru Yamasaki, Tomonori Iyoda, Jun Shinga, Hiroshi Nakazato, An Sanpei, Masami Kawamura, Shogo Ueda Jan arie, Stefanie Gros, Svetlana Mojsov, Masanori Nojima, Fumitaka Nagamura, Shigemi Yoshida, Toshio Goto, Arinobu Tojo.	4. 巻 27
2. 論文標題 Reinvigoration of innate and adaptive immunity via therapeutic cellular vaccine for AML patients.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Therap Oncolytics	6. 最初と最後の頁 315-332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omto.2022.09.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tokiko Nagamura-Inoue, Seiko Kato, Yuho Najima, Masamichi Isobe, Noriko Doki, Hisashi Yamamoto, Naoyuki Uchida, Atsuko Takahashi, Akiko Hori, Masanori Nojima, Kazuteru Ohashi, Fumitaka Nagamura, Arinobu Tojo.	4. 巻 116
2. 論文標題 Immunological influence of serum-free manufactured umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells for steroid-resistant acute graft-versus-host disease.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 754-769
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-022-03408-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 3. 衰手沙織、佐藤詩織、柳真志帆、河野美和子、柴田美穂子、大和田理代、長村文孝	4. 巻 50
2. 論文標題 新型コロナウイルス影響下での他院と連携した「検査委受託契約」による治験継続	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 薬理と治療	6. 最初と最後の頁 310-313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yuki Y, Nojima M, Hosono O, Tanaka H, Kimura Y, Satoh T, Imoto S, Uematsu S, Kurokawa S, Kashima K, Mejima M, Nakahashi-Ouchida R, Uchida Y, Marui T, Yoshikawa N, Nagamura F, Fujihashi K, Kiyono H.	4. 巻 S2666-5247(20)
2. 論文標題 Assessment of Oral MucRice-CTB vaccine for the safety and microbiota-dependent immunogenicity in humans: A Randomized Trial.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Lancet Microbe	6. 最初と最後の頁 30196-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S2666-5247(20)30196-8.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiroaki Taniguchi, Yukikazu Natori, Yohei Miyagi, Kotaro Hayashi, Fumitaka Nagamura, Kazunori Kataoka, Kohzoh Imai.	4. 巻 149(3)
2. 論文標題 Treatment of primary and metastatic breast and pancreatic tumors upon intravenous delivery of a PRDM14-specific chimeric siRNA/nanocarrier complex.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Cancer	6. 最初と最後の頁 646-656
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 3. 石垣知寛、高橋理、長村文孝、東條有伸	4. 巻 69(12)
2. 論文標題 生物学的製剤/療法に対する安全性検証試験のデータベース化管理の取組	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本臨床検査医学会誌	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 4. 蓑手沙織、佐藤詩織、柳真志帆、河野美和子、柴田美穂子、大和田理代、長村文孝	4. 巻 50(3)
2. 論文標題 新型コロナウイルス影響下での他院と連携した「検査委委託契約」による治験継続	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 薬理と治療	6. 最初と最後の頁 310-313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 長村文孝
2. 発表標題 アカデミアにおけるワクチン開発プラットフォーム構築
3. 学会等名 日本臨床薬理学会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 河野美那子、古賀道子、四柳宏、長村文孝
2. 発表標題 COVID-19患者を対象とした臨床試験の支援経験から見えてきた課題 ~ 今後より良い体制を構築するために ~
3. 学会等名 日本感染症学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大和田理代、河野美那子、蓑手沙織、佐藤詩織、長村文孝
2. 発表標題 健常成人対象のワクチン試験のトランスレーショナルリサーチ・コーディネーター (TRC)による支援体制の整備
3. 学会等名 ARO協議会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長村文孝
2. 発表標題 臨床試験実施に向けた試験物製造の取組と現状
3. 学会等名 ARO協議会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長村登紀子、名島悠峰、磯部優理、土岐典子、山本久史、内田直之、野島正寛、大橋一輝、長村文孝、南谷泰仁、横山和明、東條有伸
2. 発表標題 Umbilical cord-derived MSCs therapy for steroid-resistant acute GVHD (Phase I).
3. 学会等名 日本血液学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長村文孝
2. 発表標題 造血幹細胞移植におけるGVHDの再生医療の研究
3. 学会等名 日本臨床薬理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河野美那子、大和田理代、蓑手沙織、武藤美和子、米富さつき、岡田美和子、野島正寛、長村文孝
2. 発表標題 新規ワクチン開発のための迅速な第一相試験開始を目指した体制整備
3. 学会等名 日本臨床試験学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 河野美那子、大和田理代、佐藤詩織、蓑手沙織、柳真志帆、長村文孝
2. 発表標題 CRCによる適格性確認の標準化を目的とした選択・除外基準確認シートの考案
3. 学会等名 CRCと臨床試験のあり方会議
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長村文孝
2. 発表標題 臨床研究コーディネーターをスタディマネージャーとする取組について
3. 学会等名 革新的医療技術創出拠点・成果報告会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長村文孝、河野美和子、大和田理代、蓑手沙織
2. 発表標題 橋渡し研究におけるスタディマネージャー育成の取組
3. 学会等名 ARO協議会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 袁手沙織、佐藤詩織、柳真志帆、河野美和子、柴田美穂子、大和田理代、長村文孝
2. 発表標題 新型コロナウイルス影響下での他院と連携した「検査委託契約」による治験継続
3. 学会等名 CRCと臨床試験のあり方を考える会議
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 遠藤明史、鈴木由加利、高嶋泰之、松本和彦、森豊隆志、長村文孝、岩崎甫、中村哲也、田中基嗣、荒川義弘、小池竜司
2. 発表標題 大学病院臨床試験アライアンス（UHCTA）におけるコロナ禍の臨床試験支援IT化の進展と課題
3. 学会等名 日本臨床薬理学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------