

課題番号 : 27指2101

研究課題名 : 日本におけるデング熱ウィルスワクチンの安全性・有効性に関する医師主導治験

主任研究者名 : 大曲 貴夫

キーワード : デング熱、ワクチン、医師主導治験

研究成果 :

背景: デング熱は世界的な問題である。近年では人口の増加、都市化、グローバリゼーション、気候の変化等の影響により世界的にその患者数が急速に増加しつつあり、ワクチンや防蚊対策を含めた予防策の充実が必要である。日本からの海外渡航者は 2015 年には年間 1800 万人を越え、蔓延国への渡航者数は増加しており多くの邦人がデング熱罹患のリスクに晒されている。更に日本では 2014 年に東京で約 80 年ぶりにデング熱が流行した。東京オリンピックを控え、国もデング熱・チクングニア熱対策としての蚊媒介感染症予防指針を策定中であり、デング熱対策としてのデング熱ワクチンの開発が急務である。

目的: 本研究は日本国内でのデング熱開発に資するため、その開発の一部を担う医師主導治験を行う事を企図した。

結果:

1. 現状でのエビデンスおよび開発状況の調査

- 世界的な動向（蔓延国での開発）: デングワクチンの開発状況について調査を行った。現在海外ではサノフィパスツール社のワクチンがラテンアメリカ・東南アジアなどの蔓延国で第 III 層試験を終えた。これによりブラジルではいち早く 2015 年 12 月に小児を対象として同ワクチンを認可した。このほかにも重症化リスクの高い小児を対象として承認する国が出てきており、今度国家の公的なワクチンプログラムに組み入れられ大規模な接種が典型されていく予定である。
- 世界的な動向（非蔓延国での開発）一方で、非蔓延国での開発は小児・成人ともに進んでいない。
- 世界的な開発における日本企業の動向: 2016 年 9 月には武田薬品工業株式会社が 4 価弱毒生デング熱ワクチン (TAK-003) の、二重盲検、無作為化、プラセボ対照の臨床第 3 相試験である TIDES 試験 (Tetravalent Immunization against Dengue Efficacy Study) の開始を発表した。TIDES 試験には、ラテンアメリカおよびアジアのデング熱蔓延国に居住する 4~16 歳の健康な小児約 2 万人が組み込まれる。成人および小児を対象とした臨床第 2 相試験である DEN-203 試験の中間解析では、TAK-003 は良好な安全性プロファイルおよび忍容性を示し、2 回接種を受けた成人では、2 年後も 4 つ全てのデングウイルス血清型に対して持続的な免疫反応を確認した。このように日本企業によるデングワクチンの開発も進んでいる。
- WHO からはデングワクチンに関するポジションペーパーが出され (<http://www.who.int/wer/2016/wer9130.pdf?ua=1>)、1) 有病率（過去の罹患を含む）が 50%以上の国でデングワクチンの接種が勧奨されること、2) 有病率が 50%未満の国では長期的に重篤なデング熱に罹患するリスクがあるため勧奨されないこと、3) 9 歳未満の小児では重篤なデング熱に罹患するリスクがあるため (N Engl J Med 2015;373:1195-206.) 接種は勧奨しないことが示された。

- ・ 2017年12月1日にフィリピン当局は1日、デングウイルスに対する世界初のワクチンの公的接種を中止したと発表した。

2. 日本における開発状況に関する調査

- ・ これまでに日本の武田医薬品が開発中のもも含め、複数のワクチンが開発途中である。また日本国内での将来の開発の可能性を探るため、既にグローバルでワクチン開発を行っているサノフィパスツール日本法人、武田薬品工業株式会社、そしてタイのマヒドン大学との提携のもとにデングワクチンの開発に着手している化学及血清療法研究所等から情報収集を行った。
- ・ この結果現状では世界ではまずは小児を対象に蔓延国で開発が行われており、非蔓延国での開発は進んでいないことと、非蔓延国ではトラベラーズワクチンとしての開発が考えられるが、これは今後検討中の状況であり開発は未だ行われていないことが明らかとなった。
- ・ 本研究では企業のデングワクチンの国内での開発の一部を医師主導治験で担うことを企図している。しかし、このような事情もあり現時点では企業側が日本での開発について具体的に動いておらず、これにより医師主導治験の計画は進められていない。

3. 国立国際医療研究センター病院総合感染症科外来に関する輸入感染症例、およびトラベルクリニックに受診する受診者のレジストリ構築

- ・ デング熱・ジカウイルス感染症等の蚊媒介感染症については日本でも国際的に脅威となる感染症の一つとして重点項目に掲げられ、今後対策としてのワクチン開発が何らかの事象を契機に急速に進む可能性は十分にある。この歳に資する情報を企業等に提供するために、国立国際医療研究センター病院総合感染症科外来に関する輸入感染症例、およびトラベルクリニックに受診する受診者のレジストリを構築し、運用を開始した。

考察

- ・ 現状ではデングワクチンの開発は主に小児を中心に蔓延国で進められている。非蔓延国から蔓延国へ渡航する者を対象としたトラベラーズワクチンとしてのデングワクチンの開発は検討段階でしかない。
- ・ 一方、WHOからはデングワクチンに関するポジションペーパーが出され (<http://www.who.int/wer/2016/wer9130.pdf?ua=1>)、1) 有病率（過去の罹患を含む）が50%以上の国でデングワクチンの接種が勧奨されること、2) 有病率が50%未満の国では長期的に重篤なデング熱に罹患するリスクがあるため勧奨されないこと、3) 9歳未満の小児では重篤なデング熱に罹患するリスクがあるため (N Engl J Med 2015;373:1195-206.) 接種は勧奨しないことが示された。
- ・ 日本はデング熱の非蔓延国であるため、日本における開発ニーズがあるのは海外渡航者を対象としたトラベラーズワクチンとしてのデングワクチンである。しかしデング熱の有病率の極めて低い日本において、旅行者に対してデングワクチンを接種することはむしろ長期的には重篤なデング熱への罹患のリスクを高めることにつながる可能性がある。トラベラーズワクチンとしての開発を進めるにはこの点検討が必要である。

- ・ 本研究では企業の Dengue ワクチンの国内での開発の一部を医師主導治験で担うことを企図しているが、このような事情もあり現時点では医師主導治験の計画は進んでいない。今後本研究の方針を検証すべく、サノフィパスツール日本法人、武田薬品工業株式会社からは 2016 年 11 月中に再度インタビューを行う予定である。
- ・ 日本でニーズがあるのは成人の海外渡航者を対象としたトラベラーズワクチンとしての Dengue ワクチンである。しかし現状では世界でもトラベラーズワクチンとしての Dengue ワクチンの開発は検討段階でしかない。本研究では企業の Dengue ワクチンの国内での開発の一部を医師主導治験で担うことを企図しているが、このような事情もあり現時点では医師主導治験の計画は進んでいない。
- ・ このような事情もあり現時点では企業側が日本での開発について動いていないため、日本での医師主導治験の計画は全くすすめられない状況である。
- ・ Dengue 熱・ジカウィルス感染症等の蚊媒介感染症については日本でも国際的に脅威となる感染症の一つとして重点項目に掲げられ、今後対策としてのワクチン開発が急速に進む可能性は十分にある。本研究では情報収集および情勢分析を行いながら国立国際医療研究センターで医師主導治験を行って開発に関わることが出来るよう、引き続き検討を続けていきたい。

Project Number: 27 shitei 2101

Project Title: Investigator-initiated clinical trial on the safety and efficacy of dengue virus vaccination in Japan

Lead Researcher: Norio Ohmagari

Key words: Dengue fever, vaccine, investigator-initiated clinical trial

Research Results:

Background: Dengue fever is a world-wide problem. In recent years, the number of patients who developed dengue fever has been rapidly increasing all over the world due to the population growth, urbanization, globalization, climate changes and so forth, thus it is necessary to implement preventive measures including vaccines and mosquito control. The number of overseas travelers from Japan exceeded 1.8 million in 2015, and the number of those who traveled to countries where dengue fever is prevalent has been on the rise, meaning that many Japanese citizens are exposed to the risk of dengue fever. Furthermore, Japan experienced dengue fever onset in Tokyo in 2014 for the first time in about 80 years. In preparation for the Tokyo Olympics, the government is drawing up a preventive policy for mosquito-borne infectious diseases to set measures against dengue fever and Chikungunya fever. Therefore, the development of a dengue fever vaccine is urgently needed as a measure against dengue fever.

Purpose: Since this research will be beneficial for the development of preventive measures for dengue fever inside Japan, it was decided to conduct an investigator-initiated clinical trial as part of the development.

Result:

1. Current evidence and survey of the development status

- World-wide trend (development in endemic countries): We conducted a survey on the development status of a dengue vaccine. At present, a Phase III study for Sanofi Pasteur's vaccine was completed in endemic countries in Latin America and South East Asia. Thus, Brazil became the first country to approve the vaccine for the pediatric population in December 2015. Outside of Brazil, some countries have started to approve the vaccine for use in the pediatric population who are at a high risk of severe disease, and the vaccine is scheduled to be incorporated in the official national vaccine programs and administered on a mass scale.
- World-wide trend (development in non-endemic countries): On the other hand, development of the vaccine has not been proceeding both for adult and pediatric populations in non-endemic countries.
- Trends of Japanese corporations during world-wide development: In September 2016, Takeda Pharmaceutical Company Limited announced the launch of TIDES (Tetravalent Immunization against Dengue Efficacy Study), a randomized double-blind

placebo-controlled Phase III clinical study of a quadrivalent live-attenuated vaccine (TAK-003) for dengue fever. TIDES includes a pediatric population of about 20,000 healthy children between the ages of 4 and 16 who reside in endemic dengue fever countries in Latin America and Asia. TAK-003 showed sound safety profiles and tolerability for the interim analysis of the DEN-203 study, which is a Phase II clinical study targeting adult and pediatric populations. Adults to whom the vaccine has also been administered twice showed a persistent immunoreaction against all four serotypes of dengue virus, even after two years. The development of dengue vaccine by Japanese companies has also been proceeding as described here.

- On the other hand, a position paper regarding dengue vaccine published by WHO (<http://www.who.int/wer/2016/wer9130.pdf?ua=1>) revealed the following; 1) the administration of dengue vaccine is recommended for those living in countries where the prevalence rate (those who had it in the past are also included) is 50% or higher, 2) the administration of the vaccine is not recommended in countries where the prevalence rate is less than 50% since there is a risk of acquiring prolonged serious dengue fever, and 3) the administration of the vaccine is not recommended in children under 9 years of age since the pediatric population under 9 years of age has a risk of acquiring serious dengue fever (N Engl J Med 2015;373:1195-206).
- Philippine government canceled a public inoculation of the world's first vaccine for dengue on December 1, 2017 because of the serious concern of severe adverse event.

2. Survey on the development status in Japan

- Multiple vaccines are currently under development, including one that Takeda Pharmaceutical Company Limited in Japan has been working on. In order to seek the potential of future development in Japan, we collected information from Sanofi Pasteur Japan and Takeda Pharmaceutical Company Limited, both of which are developing a vaccine on a global scale, as well as the Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute and other institutes, which have launched the development of dengue vaccine in collaboration with Mahidol University in Thailand.
- The results have revealed that the development of the vaccine has mainly been for the pediatric population in endemic countries, but has not spread yet to non-endemic countries. It was also revealed that the development of travelers' vaccine will be considered in the future in non-endemic countries, but the development has not proceeded as yet.
- This research project aims to participate in the development of dengue vaccine by a doctor leadership clinical trial. However, given this circumstances, the plan of the doctor leadership clinical trial is not in this way pushed forward

Discussion

- Currently, the development of a dengue vaccine is predominantly focused on the pediatric population in endemic countries. The development of a travelers' vaccine for those who travel from non-endemic to endemic countries is only under discussion.
- On the other hand, a position paper regarding dengue vaccine published by WHO (<http://www.who.int/wer/2016/wer9130.pdf?ua=1>) revealed the following; 1) the administration of dengue vaccine is recommended for those living in countries where the prevalence rate (those who had it in the past are also included) is 50% or higher, 2) the administration of the vaccine is not recommended in countries where the prevalence rate is less than 50% since there is a risk of acquiring prolonged serious dengue fever, and 3) the administration of the vaccine is not recommended in children under 9 years of age since the pediatric population under 9 years of age has a risk of acquiring serious dengue fever (**N Engl J Med 2015;373:1195-206.**).
- Japan is a dengue fever non-endemic country. Therefore, the vaccine that needs to be developed is a traveler's vaccine for those who travel overseas. However, in Japan where the prevalence rate of dengue fever is extremely small, deliberations need to be conducted on whether a travelers' vaccine should be developed, since the administration of a dengue vaccine to travelers may possibly cause prolonged serious dengue fever in them.
- In this research, an investigator-initiated clinical trial is planned as part of the dengue vaccine development led by corporations, but the plan for the trial has not been formally completed yet under these circumstances. We are planning to conduct another interview with Sanofi Pasteur Japan and Takeda Pharmaceutical Company Limited in November 2016 to discuss the policy for this research.
- A vaccine in high demand in Japan is a traveler's dengue vaccine that is intended for adult overseas travelers; however, the development of a dengue vaccine as a traveler's vaccine is only still under consideration, even outside Japan at the moment. In this research, the investigator-initiated clinical trial will be part of the dengue vaccine development by corporations, but the plan for the trial has not been formally completed yet under these circumstances.
- Because of such circumstances, the plan of the doctor leadership clinical trial in Japan is the situation that is not pushed forward at all.
- Mosquito-borne infectious diseases including dengue fever and Zika virus infectious disease are said to be important matters in Japan because they can become international threats, and there is thus a high potential that the development of vaccines may proceed at a steep rate. In

this research, we will collect information and analyze the situation, and will continue to inquire into this matter so that we can take a role in the development by conducting an investigator-initiated clinical trial at the National Center for Global Health and Medicine.

日本における Dengue 熱ウィルスワクチンの安全性・有効性に関する医師主導治験

背景

- ① 日本からの海外渡航者は年間1800万人越え→ 熱蔓延国への渡航者数は多い
- ② 日本では2014年に東京で約80年ぶりに Dengue 熱流行→ 東京オリンピックを控え、Dengue 熱対策は最重要課題
- ③ 厚生労働省は蚊媒介感染症予防指針を策定中

→ 国内での Dengue 熱ワクチン開発が急務

ワクチンの開発状況

- ① 海外
 - 蔓延国で第III層試験終了し近々承認。小児が対象、既感染者で特に有効性高いことを証明。
- ② 日本を含めた先進国の開発状況
 - トラベラーズワクチンおよび国内流行時の緊急対策としてニーズあり。成人が主な対象。

→ 非流行国での成人対象の治験が必要

研究体制

- DCC トラベルクリニックで施行
- 臨床研究センターとの密な連携
- 治験管理室との密な連携
- CRC の確保
- 開発業務受託機関への業務委託

Dengue 熱ワクチンの安全性・有効性に関する医師主導治験を NCGM で施行

治験対象者の集積

- トラベルクリニック
- 企業・JICA・防衛省等との提携

成果の最大化

企業による国内での薬事承認申請に本治験結果を使用

① 海外渡航者を Dengue 熱から守ることで本邦の国際化を後押し

② 国内流行時の緊急対策に用いる事で国家危機管理に貢献

③ NCGM 主導の医師主導治験としての実績となり、臨床研究中核病院申請に貢献

日本における Dengue 熱ウィルスワクチンの安全性・有効性に関する医師主導治験

結果

1. 現状でのエビデンスおよび開発状況の調査

- ・ サノフィパスツール社のワクチンがラテンアメリカ・東南アジアなどの蔓延国で第III層試験を終え複数の国が同ワクチンを認可した。
- ・ 非蔓延国での開発は小児・成人ともに進んでいない。
- ・ 日本企業では2016年9月に武田薬品工業株式会社が4価弱毒生 Dengue 熱ワクチン (TAK-003) の、二重盲検、無作為化、プラセボ対照の臨床第3相試験である TIDES 試験 (Tetravalent Immunization against Dengue Efficacy Study) の開始を発表した。
- ・ WHOからは Dengue ワクチンに関するポジションペーパーが出され(<http://www.who.int/wer/2016/wer9130.pdf?ua=1>)、 1) 有病率 (過去の罹患を含む) が50%以上の国で Dengue ワクチンの接種が勧奨されること、2) 有病率が50%未満の国では長期的に重篤な Dengue 熱に罹患するリスクがあるため勧奨されないこと、3) 9歳未満の小児では重篤な Dengue 熱に罹患するリスクがあるため (N Engl J Med 2015;373:1195-206.) 接種は勧奨しないことが示された。
- ・ 本年12月1日にフィリピン当局は1日、Dengue ウィルスに対する世界初のワクチンの公的接種を中止したと発表しました。これはワクチンを開発したサノフィパスツール社が同年12月29日にワクチン接種によってより深刻な症状が出る可能性があるとして警告した。

2. 日本における開発状況に関する調査

- ・ 既にグローバルでワクチン開発を行っているサノフィパスツール日本法人、武田薬品工業株式会社、化学及血清療法研究所等から情報収集し、非蔓延国ではトラベラーズワクチンとしての開発が考えられるが、未だ検討中の状況であることが明らかとなった。
- ・ 本研究では企業の Dengue ワクチンの国内での開発の一部を医師主導治験で担うことを企図しているが、このような事情もあり現時点では企業側が日本での開発について具体的に動いておらず、これにより医師主導治験の計画は進められていない。

3. 国立国際医療研究センター病院総合感染症科外来に関する輸入感染症例、およびトラベルクリニックに受診する受診者のレジストリ構築

- ・ Dengue 熱・ジカウィルス感染症等の蚊媒介感染症については日本でも国際的に脅威となる感染症の一つとして重点項目に掲げられ、今後対策としてのワクチン開発が何らかの事象を契機に急速に進む可能性は十分にある。この歳に資する情報を企業等に提供するために、国立国際医療研究センター病院総合感染症科外来に関する輸入感染症例、およびトラベルクリニックに受診する受診者のレジストリを構築し、運用を開始した。

日本におけるデング熱ウィルスワクチンの安全性・有効性に関する医師主導治験

考察

- 非蔓延国から蔓延国へ渡航する者を対象としたトラベラーズワクチンとしての開発は検討段階である。
- WHOのポジションペーパーでは1)有病率（過去の罹患を含む）が50%以上の国でデングワクチンの接種が勧奨されること、2) 有病率が50%未満の国では長期的に重篤なデング熱に罹患するリスクがあるため勧奨されないこと、3) 9歳未満の小児では重篤なデング熱に罹患するリスクがあるため（**N Engl J Med 2015;373:1195-206.**）接種は勧奨しないことが示された。
- デング熱の有病率の極めて低い日本において、旅行者に対してデングワクチンを接種することはむしろ長期的には重篤なデング熱への罹患のリスクを高めることにつながる可能性がある。トラベラーズワクチンとしての開発を進めるにはこの点検討が必要である。
- 本年12月1日にフィリピン当局は1日、デングウイルスに対する世界初のワクチンの公的接種を中止したと発表しました。これはワクチンを開発したサノフィパスツール社が同年12月29日にワクチン接種によってより深刻な症状が出る可能性があるかと警告したためです。これによりサノフィパスツール社のデングワクチンのトラベラーズワクチンとしての開発は事実上ほぼ不可能な状態になった。
- このような事情もあり現時点では企業側が日本での開発について動いていないため、日本での医師主導治験の計画は全くすすめられない状況である。

日本におけるデング熱ウィルスワクチンの安全性・有効性に関する医師主導治験

デング熱ウィルスワクチンの開発状況

種類	スポンサー	名称	方法	Phase
生ワクチン	サノフィパスツール	CYD-TDV	黄熱ウィルス17Dを用いたデングウィルスとのキメラワクチン	Ⅲ、ブラジルなどで既に認可
	武田	TDV	DENV-2 とPDK-53を用いたデングウィルスキメラワクチン	Ⅲ
	NIH, Butantan 毒蛇研究所 (ブラジル), VaBiotech社 (ベトナム), Panacea Pharmaceuticals, Serum Institute of India (インド), メルク	TV003/TV005	直接変異を用いたDENV-2/4キメラワクチン	前臨床、Ⅱ、Ⅲ
蛋白サブユニット	メルク	V180	DENV 80%リコンビナントE蛋白+アジュバント	I
不活化全ウィルスワクチン	GSK, オズワルドクルズ財団、米国陸軍	DPIV	ホルマリン不活化ウィルス+アジュバント	前臨床、I
DNAワクチン	米国海軍	TVDV	プラスミドDNA+アジュバント	I
異種プライム-ブーストワクチン	米国陸軍	TDENV-LAV + TDENV-PIV	生ワクチンと不活化全ウィルスの混合	I