

ワクチン開発に関する説明会

# ICMRA活動と今後の開発・評価について

令和3年7月15日

Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan

- 新型コロナウイルスワクチンに関連するICMRAの取り組み
- 国内治験/海外治験の協力について
- その他

# 新型コロナウイルスワクチンの評価の考え方 (開発・評価のガイドライン)

- 2020年3月～ ICMRAでの議論(開発の進め方等)
- 2020年9月 PMDAが「新型コロナウイルスワクチンの評価に関する考え方」を策定・公表
- 2021年4月 PMDAが「考え方補遺1」を策定・公表
- 2021年6月 PMDAが「考え方補遺2」を策定・公表
- 2021年3月～ ICMRAでの議論(代替試験法等)

# ICMRA (国際薬事規制当局連携組織)

(International Coalition of Medicines Regulatory Authorities)

## 概要:

- 薬事規制当局トップが参加し、国際活動の重複排除・優先課題等を意見交換する場。
- 2013年より開始。
- アジア・欧州・米州の28国・地域の薬事規制当局トップで構成(令和3年7月1日現在)。
- 合意されたことは、ステートメント等の形で発信
  - ※これまでに、エボラ対応の協働、薬剤耐性(AMR)協働等でのステートメント等をHPに掲載・発信

## 運営:

- 議長:クックEMA長官 副議長:スケリットTGA(豪)長官、藤原PMDA理事長
- 会議運営は、執行委員会(Executive Committee, EC)で検討
  - ※執行委員会の構成:議長(欧州)・副議長(豪州、日本)、イギリス、アイルランド、カナダ、アメリカ、ブラジル

## 会合:

- 対面会合(年2回)、参加者全体電話会議(年2回)、執行委員会電話会議(毎月開催)

## 現在の主要対応事項:

- 現在、次の各案件に関する各国協働・調整を実施
  - (1) 革新的技術の調査(ホライゾン・スキャンニング)に関する各国協働
  - (2) 安全性情報収集に向けた各国協働
  - (3) COVID-19対応に向けた薬事規制当局間の情報交換等
  - (4) コミュニケーション戦略の策定・情報発信



# 国際的な規制当局間の議論について（暫定）

- SARS-CoV-2の感染が急速に拡大する中、SARS-CoV-2ワクチン候補の開発スケジュールについては、**第 I 相臨床試験に迅速に移行するために加速化**が求められている。
- したがって、SARS-CoV-2ワクチンの臨床開発プログラムにおいて求められる非臨床データや予備的臨床データの種類や範囲は、この難題に立ち向かうワクチンのアンメットメディカルニーズに対する**総合的なリスクベネフィット評価を重視**して検討すべきである。

## 臨床試験を始めるための非臨床試験等の要件について

### ● **品質について十分にデータを取得していること**

- FIH試験の開始前には、SARS-CoV-2ワクチンの構成成分の安全性を裏付けるために、CMC（品質及び製造管理）の特性が十分に明らかにされていないといけない。

### ● **同じプラットフォーム技術を用いた他の製品の知見を利用できる場合には、毒性試験等の一部を省略することができること**

- SARS-CoV-2ワクチンの開発を加速するために、同じプラットフォーム技術について集積されている知見を活用することを検討するべきである。
- 既承認ワクチン又は治験中のワクチンの製造に用いられているプラットフォーム技術について特性が十分に明らかにされている場合、同じプラットフォームを利用した他の製品における毒性に関するデータ（例：反復毒性試験や生体内分布試験データ）や臨床データを、SARS-CoV-2ワクチン候補におけるFIH試験開始の根拠データとして利用することは可能である。
- ワクチン製造者は、FIH試験を開始する前に毒性試験等の特定の非臨床試験を実施する必要がないと考える場合には、データに基づいた合理的な根拠を提示しなければならない。

### ● **免疫反応の特徴を明らかにする必要があるが、動物感染モデルで発症予防効果を確認する必要はないこと**

- すべてのSARS-CoV-2ワクチン候補について、動物試験データ入手し、当該ワクチンにより惹起される免疫反応の特徴を明らかにすることが必要である。
- FIH試験を開始する前にSARS-CoV-2ワクチン候補に関する有効性を動物感染モデルで実証する必要はない。

## 臨床試験におけるワクチン誘発性の疾患増悪のリスク評価について

ワクチン接種等で得られた抗体により、以降の感染又はそれによる炎症が増強される**抗体依存性増強（ADE：Antibody-Dependent Enhancement）**の発症リスクに配慮し、以下の点に留意すること

### ● **ワクチン候補の特徴や免疫応答等のデータからADEの発症リスクを予測すること**

- SARS-CoV-2ワクチンのFIH試験開始にあたり、ワクチン誘発性の疾患増悪の可能性を見積もる必要性については、特定のSARS-CoV-2ワクチン候補に関連した利用できるデータ全体に基づいて検討すべきであり、それにはワクチンの構成成分、当該ワクチンにより誘発される免疫応答（例：Th1型への偏向した免疫応答及び中和抗体価）、並びにFIH臨床試験のデザインが含まれる。

### ● **臨床試験の実施と並行して、動物感染モデルにおけるADE発症リスクの評価を実施すること**

- ワクチン誘発性の疾患増悪の可能性を見積もる動物モデル試験を実施せずにFIH試験の開始が許容される場合であっても、通常、第 II 相及び第 III 相試験において多数の被験者を組み入れるまでに動物モデル試験のデータが利用可能となるよう、FIH試験と並行して当該動物モデル試験を実施することが求められる。

### ● **臨床試験の被験者への情報提供やフォローアップを適切に行うこと**

- FIH試験において考慮されるリスク軽減の方策として、若年の健康成人の組入れ、被験者に理論上のリスクを知らせる適切なインフォームドコンセント、入念な安全性に関するフォローアップ及び頻繁なモニタリング等が挙げられる。



# 「新型コロナウイルスワクチンの評価に関する考え方」について①

- PMDAが、ICMRA（欧米日等各国の薬事規制当局国際連携）の議論や米国FDAのガイダンスの内容も踏まえ、専門家と協議して策定したもの（2020年9月2日公表）

## 【ポイント抜粋】

\* 基本的な考え方はICMRAと同じであり、指針として明確化したもの

### <有効性の評価>

- 原則として、発症予防効果を主要評価項目として臨床試験を実施する必要がある。なお、副次評価項目として、重症度に関する項目等についても評価を行う。
- 発症予防効果に係る免疫原性の指標が確認された場合には、当該指標の確認により、有効性を評価できる可能性がある。

### <国内臨床試験における評価>

- 国・地域による流行状況やウイルス株の違い、民族的要因の差等を踏まえると、国内で臨床試験を実施し、日本人被験者における有効性及び安全性を検討する必要がある。

### <海外開発型のワクチン候補、有効性の評価>

- 海外で発症予防効果を主要評価項目とした大規模な検証的臨床試験が実施される場合には、国内で日本人における免疫原性（抗体価等）及び安全性を確認することを目的とした国内臨床試験を実施することで十分な場合がある。



## <安全性評価>

- 接種から少なくとも7日間に認められた特定の局所反応（腫脹、発赤、硬結、疼痛等）、特定の全身反応（発熱、頭痛、倦怠感、筋肉痛等）及び少なくとも28日間に認められた有害事象を収集。 ワクチン候補の特性等に応じて、それ以上の期間の設定もあり得る。

## <臨床試験中のフォローアップ>

- 接種後の長期的な有効性・安全性に関する情報を収集するため、臨床試験において、少なくとも1年間のフォローアップの計画が必要。 抗体価の持続等に関する情報、疾患増強のリスク評価を含む有害事象の情報を収集することが求められる。

## <疾患増強（抗体依存性感染増強（ADE））>

- 臨床試験の前に、非臨床薬理試験において実施した免疫（Th1/Th2）バランス等を評価し、疾患増強に関するリスクの見積りを行うことが必要。
- 新たな知見が得られた場合は、適宜、新たな方法による評価を検討。

## <薬物動態試験※> ※ 投与薬剤の血中濃度の推移や生体内分布、代謝などの状況を確認する試験

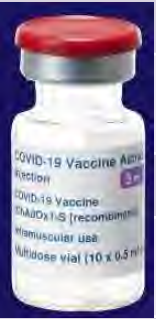
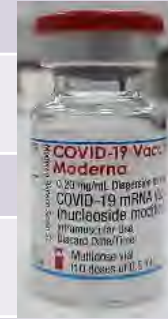
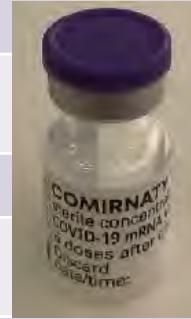
- mRNAワクチン、DNAワクチン、組換えウイルスワクチンについては、投与後の生体内分布に関する評価が必要。

（注）これらのワクチンは、抗原タンパク質そのものを接種する既存のワクチンと異なり、体内の細胞に入りこみ抗原タンパク質を産生するため、予期しない部位でタンパク質が産生し、人体への影響を及ぼす可能性があることから、生体内分布の評価が必要。



# 国内で承認されている新型コロナウイルスワクチンについて

製品名	コミナティ筋注	COVID-19ワクチン モデルナ筋注	バキスゼブリア筋注	
種類	mRNAワクチン	mRNAワクチン	ウイルスベクターワクチン	
製造販売業者	ファイザー株式会社	武田薬品工業株式会社	アストラゼネカ株式会社	
承認申請日	2020年12月18日	2021年3月5日	2021年2月5日	
薬事承認日 (特例承認)	2021年2月14日	2021年5月21日	2021年5月21日	
接種回数等	<ul style="list-style-type: none"> <li>・2回接種（3週間間隔、筋注）</li> <li>・対象年齢：12歳以上</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・2回接種（4週間間隔、筋注）</li> <li>・対象年齢：18歳以上</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・2回接種（4～12週間間隔、筋注）</li> <li>・対象年齢：18歳以上</li> </ul>	
保管条件	-90～-60℃で製造から6ヶ月 -25℃～-15℃に移してから14日間 解凍後2～8℃で1ヶ月	-25～-15℃で製造から6ヶ月	2～8℃で製造から6ヶ月	
臨床試験結果	海外 第Ⅲ相	発症予防効果：95.0%	発症予防効果：94.1%	発症予防効果：概ね70%（併合解析）
	国内 第Ⅰ／Ⅱ相	海外臨床試験と同程度以上の免疫原性 （抗体価の上昇）を確認	海外臨床試験と同程度以上の免疫原性 （抗体価の上昇）を確認	海外臨床試験と同程度以上の免疫原性 （抗体価の上昇）を確認
	見られた 有害事象	<ul style="list-style-type: none"> <li>・接種部位の痛み（&gt;80%）</li> <li>・疲労（&gt;60%）・頭痛（&gt;50%）</li> <li>・筋肉痛（&gt;30%）・悪寒（&gt;30%）</li> <li>・関節痛（&gt;20%）</li> <li>・下痢、発熱、接種部位の腫脹（&gt;10%）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・接種部位の痛み（&gt;80%）</li> <li>・疲労（&gt;60%）・頭痛（&gt;50%）</li> <li>・筋肉痛（&gt;50%）・悪寒（&gt;10%）</li> <li>・関節痛（&gt;40%）</li> <li>・下痢、発熱、接種部位の腫脹（&gt;10%）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・接種部位の痛み（&gt;50%）</li> <li>・圧痛（&gt;50%）・疲労（&gt;40%）</li> <li>・倦怠感（&gt;40%）・頭痛（&gt;40%）</li> <li>・筋肉痛（&gt;40%）・悪寒（&gt;30%）</li> <li>・関節痛（&gt;20%）・悪心（&gt;20%）</li> <li>・熱感、そう痒、挫傷（&gt;10%）</li> </ul>
主な安全上の議論	アナフィラキシー	接種部位の腫脹	極めて稀な血栓症	





# 国内で承認されている新型コロナウイルスワクチンの臨床試験

製品名	海外臨床試験	国内臨床試験	審査における考え方
<b>コミナティ筋注</b> <b>(ファイザー)</b>	第 I / II / III 相試験 (2020.7 ~) ・ 4.4万人規模 ・ 162施設 ⇒発症予防効果 95.0%	第 I / II 相試験 (2020.10 ~) ・ 160例 (20~85歳) ・ 2施設 ⇒海外臨床試験と同等以上の免疫原性を確認	○海外での発症予防効果を検証する大規模臨床試験の成績に基づき、有効性を評価 ○それに加え、国内臨床試験成績から日本人の免疫原性を確認することで、日本人における有効性を評価。あわせて日本人での安全性も評価。
<b>COVID-19 ワクチン</b> <b>モデルナ筋注</b> <b>(モデルナ)</b>	第 III 相試験 (2020.7 ~) ・ 3万例規模 ・ 100施設 ⇒発症予防効果 94.1%	第 I / II 相試験 (2021.1 ~) ・ 200例 (20歳以上) ・ 2施設 ⇒海外臨床試験と同等以上の免疫原性を確認	
<b>バキスゼブリア筋注</b> <b>(アストラゼネカ)</b>	英・伯・南アで実施した4つの臨床試験の併合解析 ・ 計3万例程度 ・ のべ44施設 ⇒発症予防効果 概ね70%	第 I / II 相試験 (2020.8 ~) ・ 256例 (18歳以上) ・ 2施設 ⇒海外臨床試験と同等以上の免疫原性を確認	

新型コロナワクチンについては今後、現行のワクチン（親ワクチン）を一部改変した変異株向けワクチン（変異株ワクチン）の開発が進む見通しであることから、国際的な整合性を踏まえた形で、変異株ワクチンの評価の考え方を整理し、2020年9月に発出した「新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方」の補遺1として発出（2021年4月）。

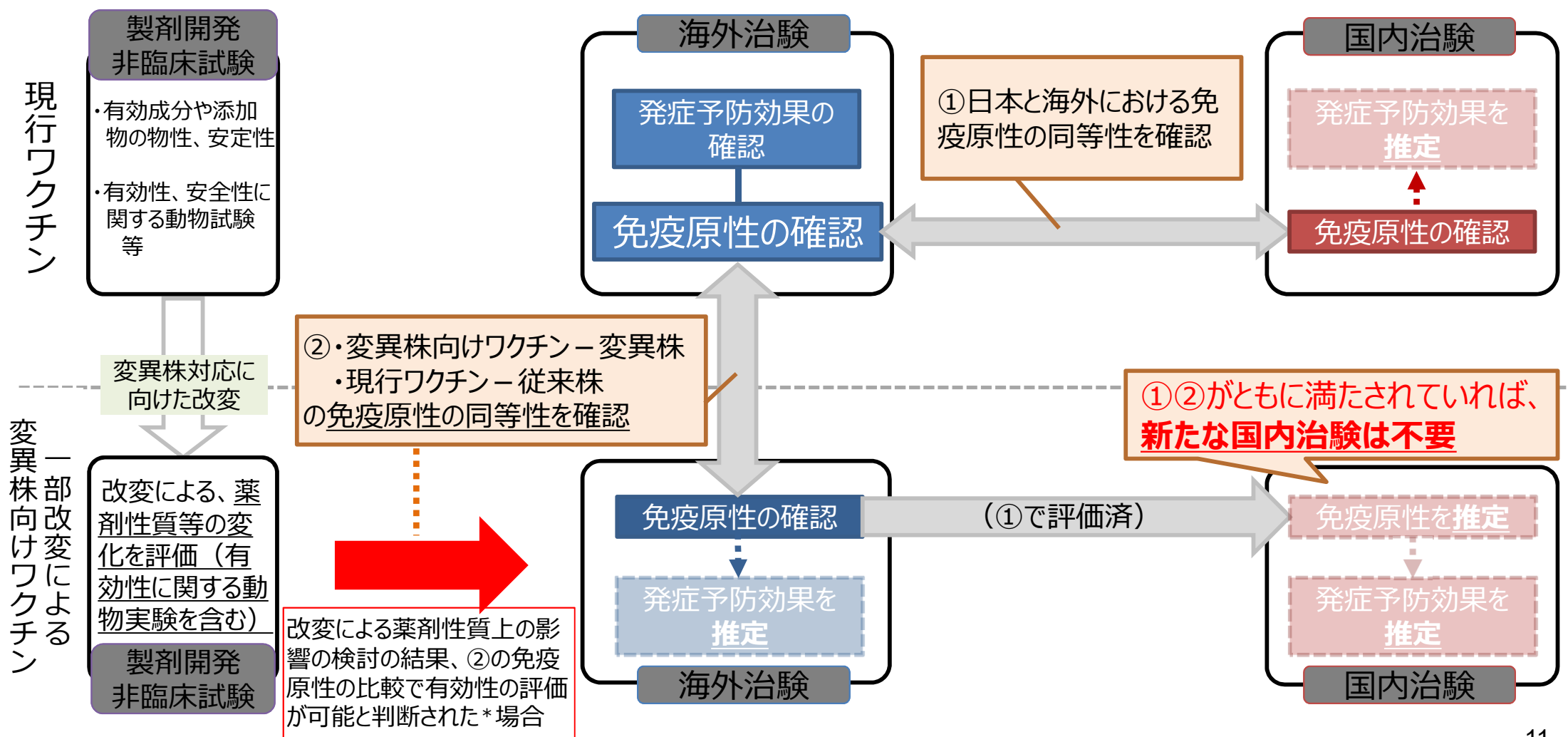
### 考え方のポイント

- 本文書の対象とする改変された変異株ワクチンとしては、
  - ・ 既に我が国で承認された、既存の新型コロナワクチンを親ワクチンとし、
  - ・ 同一の開発者・製造販売業者により、変異株に対する防御を得ることを目的に開発される、
  - ・ 親ワクチンと同様又は極めて類似の製造方法や管理方法により製造されるワクチン を想定。
- 評価に際しては、親ワクチンと変異株ワクチンの差分に着目したデータに基づき、
  - ・ 製造方法や品質規格に関する同等性、一貫性
  - ・ 変異株ワクチン-変異株と、親ワクチン-従来株の免疫原性（中和抗体価）の同等性等を確認することで、発症予防効果を検証する新たな大規模臨床試験を行うことなく評価が可能。
- 変異株ワクチンの国内治験実施の要否に関しては、
  - ・ 親ワクチンにおいて、日本と海外における免疫原性の同等性が確認されており、かつ、
  - ・ 海外において、変異株ワクチン-変異株と、親ワクチン-従来株の免疫原性（中和抗体価）の同等性が確認されている場合には、新たな国内治験の実施は原則不要。



# 変異株向けワクチンの薬事評価の考え方について（補遺1）②

- 現行ワクチンを一部改変した変異株向けワクチンの開発に伴い、ICMRA（薬事規制当局国際連携）においては、現行ワクチンと改変された変異株向けワクチンとの差分に着目したデータに基づき薬事評価を行う方向で議論され、FDA、EMAもガイダンスを発出。
- 特に、改変された変異株向けワクチンに対しても国内治験を求めるかどうかの論点については、
  - ① 現行ワクチンで、日本と海外における免疫原性の同等性が確認されている
  - ② 海外において、変異株向けワクチン－変異株と、現行ワクチン－従来株の免疫原性の同等性が確認されている
 場合には、新たな国内治験は不要ではないかと考えられる。
- これらの内容を含めた変異株向けに改変したワクチンの評価の考え方を、2020年9月に発出した「新型コロナワクチンの評価に関する考え方」の補遺その1として発出。



\* 免疫原性の比較により評価可能と判断できなかった場合、海外においても別ワクチンとしての開発が必要となる（ため、当該開発は早期に進まない）と想定

# 新型コロナウイルスワクチンのプラセボ対照試験の 被験者等に対する倫理的配慮について

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方（補遺2）

## 背景

- 治験実施の際にプラセボ投与群を設定する際には、被験者が最善の医療を得られるような倫理的配慮が必要
- 新型コロナウイルスワクチンの普及に伴い、プラセボ投与群等、COVID-19への予防効果が得られていない被験者への倫理的配慮を、治験依頼者に促す必要あり

## 倫理的な配慮の考え方

被験者に対する倫理的配慮としては以下のものが考えられる

- COVID-19の予防が期待できない者に対し、COVID-19の予防が可能な手段があることを情報提供すること
- 被験者が自らおかれた状況を理解するための助言を行うこと
- COVID-19の予防のための手段を提供すること

## 具体的な対応

- 倫理的な配慮を行うために必要があれば、盲検を解除し、被験者に対し、所属する投与群を説明する
- COVID-19の予防が期待できない者に対して、有効性のある被験薬投与の機会を提供する（または公的接種プログラムへの参加を促す）
- 上記に対応した治験計画等の変更を行う
- これから開始する治験についても同様の対応ができるよう計画を策定する



ワクチンを国内で開発・生産出来る力を持つことは、国民の健康保持への寄与はもとより、外交や安全保障の観点からも極めて重要  
 今回のパンデミックを契機に、我が国においてワクチン開発を滞らせた要因を明らかにし、解決に向けて国を挙げて取り組むため、政府が  
 一体となって必要な体制を再構築し、長期継続的に取り組む国家戦略としてまとめたもの

## 研究開発・生産体制等の課題

- 最新のワクチン開発が可能な研究機関の機能、人材、産学連携の不足
- ワクチン開発への戦略的な研究費配分の不足
- 輸入ワクチンを含め迅速で予見可能性を高める薬事承認の在り方等
- 特に第Ⅲ相試験をめぐる治験実施の困難性
- ワクチン製造設備投資のリスク
- シーズ開発やそれを実用化に結び付けるベンチャー企業、リスクマネー供給主体の不足
- ワクチン開発・生産を担う国内産業の脆弱性
- 企業による研究開発投資の回収見通しの困難性

## ワクチンの迅速な開発・供給を可能にする体制の構築のために必要な政策

- ①世界トップレベルの研究開発拠点形成<フラッグシップ拠点を形成>**
  - ワクチン開発の拠点を形成、臨床及び産業界と連携し、分野横断的な研究や、新規モダリティを活用
- ②戦略性を持った研究費のファンディング機能の強化<先進的研究開発センターをAMEDに新設・機能強化>**
  - 産業界の研究開発状況、国内外の新規モダリティ動向を踏まえ、ワクチン実用化に向け政府と一体となって戦略的な研究費配分を行う体制をAMEDに新設
- ③治験環境の整備・拡充<国内外治験の充実・迅速化>**
  - 臨床研究中核病院の緊急時治験の要件化や治験病床等の平時からの確保
  - アジア地域の臨床研究・治験ネットワークを充実
- ④薬事承認プロセスの迅速化と基準整備**
  - 新たな感染症に備えて、あらかじめ臨床試験の枠組みに関する手順を作成
  - 緊急事態に使用を認めるための制度の在り方を検討
- ⑤ワクチン製造拠点の整備<平時にも緊急時にも活用できる製造設備の整備>**
  - ワクチンとバイオ医薬品の両用性(デュアルユース設備)とする施設整備、改修支援
- ⑥創薬ベンチャーの育成<創薬ベンチャーエコシステム全体の底上げ>**
  - 創薬ベンチャーにとって特にリスクの大きな第Ⅱ相試験までの実用化開発支援等
- ⑦ワクチン開発・製造産業の育成・振興**
  - 新たな感染症発生時の国によるワクチン買上げなど国内でのワクチン供給が円滑に進むよう検討、国際的枠組みを通じた世界的供給やODAの活用等を検討
  - ワクチンの開発企業支援、原材料の国産化、備蓄等を担う体制を厚生労働省に構築
- ⑧国際協調の推進**
  - ワクチン開発、供給、薬事承認の規制調和の国際的合意形成、COVAX等への貢献
- ⑨ワクチン開発の前提としてのモニタリング体制の強化**
  - 以上を実現するため研究開発を超えた総合的な司令塔機能や関係閣僚での議論の場を構築すべき

## 喫緊の新型コロナウイルス感染症への対応

- 第Ⅲ相試験の被験者確保の困難性等に対応するため、薬事承認はICMRA(薬事規制当局国際連携組織)の議論を踏まえ、コンセンサスを先取りし、検証試験を開始・速やかに完了できるよう強力に支援
- 国産ワクチンの検証試験加速のため、臨床研究中核病院の機能拡充に加え、臨床試験受託機関等も活用等

## 短期的な対応

- 新型コロナワクチンの有効性評価については、ICMRA（薬事規制当局国際連携組織）での議論を踏まえた国際的なコンセンサスとして、発症予防効果を検証するプラセボ対照試験（数万例規模）を行うことが必要とされてきた一方、先行して開発されたワクチンの接種が進むにつれ、後続ワクチンについては、プラセボ対照試験の実施が困難となっており、世界的に共通の課題となっている。
- 国産ワクチンの開発の観点からもこの課題解決は重要であるため、プラセボ対照試験に代わる検証試験のデザインに関し、我が国主導でICMRAにおける議論に着手。今後、早期の合意形成を目指す。
- ICMRAでの議論の状況を踏まえ、最終的なコンセンサスが得られる前から、そのコンセンサスの方針を先取りして、国内企業での検証試験を開始し、速やかに完了できるよう、既定の予算措置ともあわせて政府として強力に支援する。

※ なお、実際に国内企業が上記の治験を実施するに際しては、治験体制の整備状況を踏まえ、適切に代替試験が実施できるよう、企業・医療機関と連携し、迅速な実施体制の構築を行う（詳細は「ワクチン開発に係る治験環境の整備・拡充」参照）

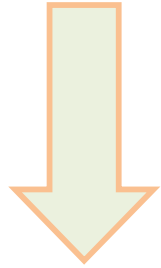
## 中長期的な対応

- 新たな感染症の発生時に治療薬・ワクチンに係る迅速な臨床試験が実施できるよう、国際的な合意形成に則った形で、あらかじめ緊急時における国主導型の臨床試験の枠組みに関するプロトコル（ドラフト）を作成し、試験実施時の留意点とともに取りまとめる。
- 緊急時に必要な科学的評価の考え方を迅速に示すためには、平時から最新の技術モダリティも含めた、様々な技術に関する評価法の開発・指針（ガイダンス）の発出を行っていく必要があるため、そのための部門・体制整備を行う。
- さらに、今般の諸外国の対応を参考に、緊急事態における特別に使用を認めるための制度の在り方（要件、基準、補償、免責など）について、今後、新型コロナウイルスの感染拡大の収拾に目処が立ち、政府全体における緊急事態の対処にかかる議論が行われる中で、今般の対策の検証を行った上で検討する。



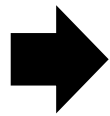
# 新型コロナウイルスワクチンの臨床試験について

- 現時点で、ワクチンの効果を検証するための国際的なコンセンサスが得られた試験は、発症予防をエンドポイントとしたプラセボ対照臨床試験。



しかしながら、先行ワクチンの接種が進むに伴い、後続ワクチンはプラセボ対照臨床試験の実施が困難

- プラセボ対照臨床試験に代わる試験について、国際的なコンセンサスが必要



**ICMRA\*で代替試験に関する調整を実施中**

( \* 薬事当局トップで構成される薬事規制当局国際連携組織)

- 「実薬（既存のワクチン）を対照とした中和抗体価を比較する臨床試験」等を想定

\* 早期開始に向け、ICMRAの議論と並行して国内企業と調整を実施。

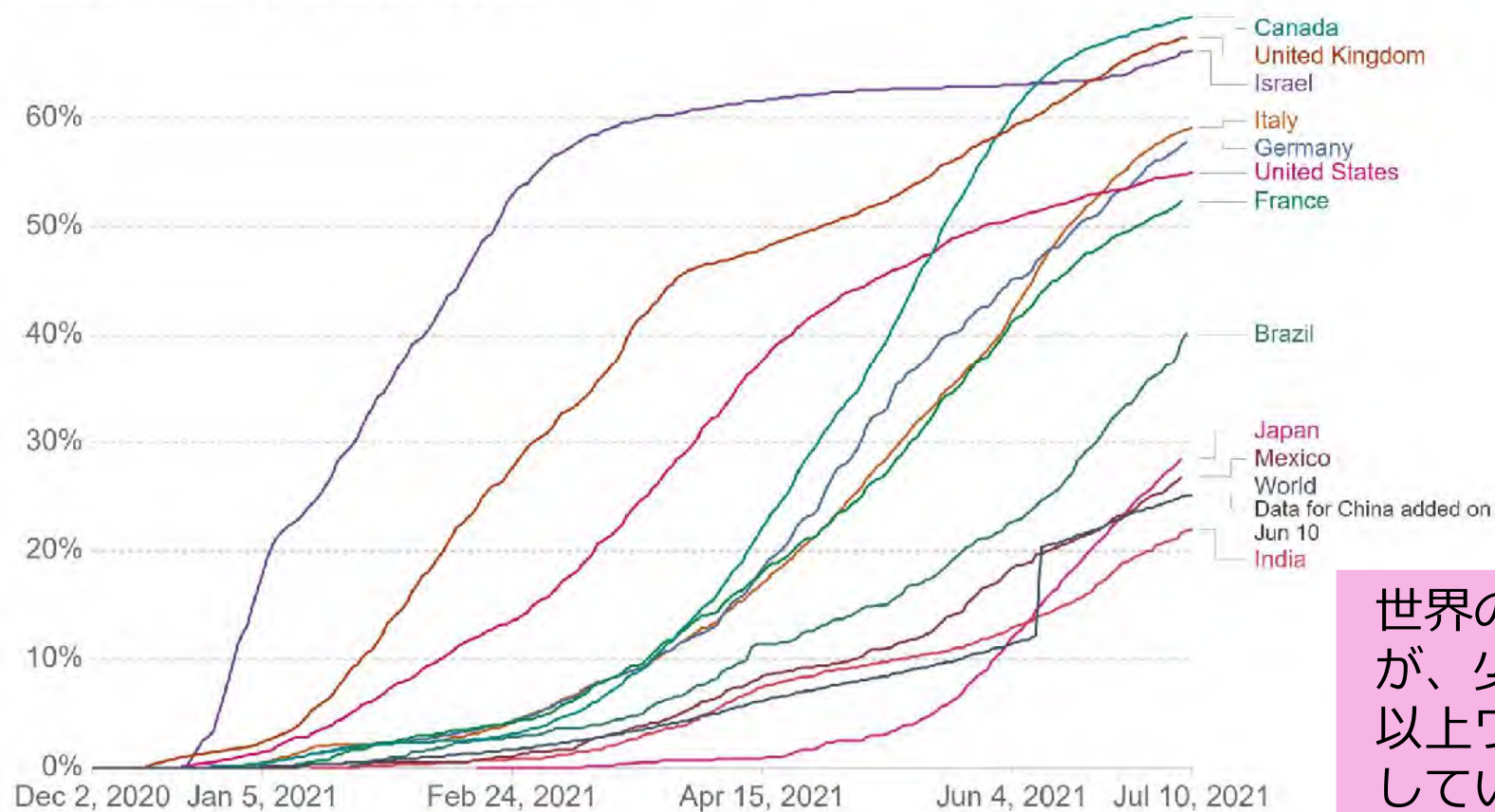
- 代替試験の迅速な実施のため、以下の支援措置を実施。

- 治験を実施する医療機関の確保
- 被験者（健常人）の確保
- 国際共同治験の実施

# 進む世界のワクチン接種

## Share of people who received at least one dose of COVID-19 vaccine

Share of the total population that received at least one vaccine dose. This may not equal the share that are fully vaccinated if the vaccine requires two doses. This data is only available for countries which report the breakdown of doses administered by first and second doses.



Source: Official data collated by Our World in Data

世界の人口の25%  
が、少なくとも1回  
以上ワクチンを接種  
している。  
(日本は30%弱)



# ワクチン接種が進むとプラセボ群の維持が難しくなる

The screenshot shows the top navigation bar of The Washington Post website with the logo and tagline "Democracy Dies in Darkness". Below the navigation bar, there are links for "Coronavirus", "U.S. map", "World map", "Vaccine tracker", "Vaccine FAQ", "Variants FAQ", "A pandemic year", and "Coronavirus L". The main article is in the "Business" section and has the headline "Elderly begin to drop out of Novavax vaccine trial to get Pfizer and Moderna shots". The sub-headline reads: "States have responded to the slow rollout of coronavirus vaccine by expanding eligibility to people over 65. But that is making it more difficult to recruit subjects for clinical trials of other vaccines that have yet to win approval." Below the text are two images: on the left, a syringe with the word "NOVAVAX" in blue text; on the right, a close-up of a watch with the logos for "ASTON MARTIN" and "GIRARD-PERREGAUX" and the text "OFFICIAL WATCH PARTNER".

公的接種が始まると米国高齢者は相次いでNovavax社のワクチンの治験から脱落した。

# 新たなワクチン開発のための挑戦

- ワクチンの有効性評価のためにはプラセボ対照試験を実施することが望ましい
- しかし、多くの国ではプラセボ群の設置は困難になりつつある
- WHOによれば100種類を超えるCOVID-19ワクチンが臨床段階に到達している<sup>1)</sup>
- ワクチンの国際的なアクセスを確保するためには、「新たな」ワクチンの評価と承認が依然重要である

1) WHO COVID-19 vaccine tracker and landscape, accessed 23 June.



(参考)

# 新たな検証的臨床試験の考え方 ①

(プラセボ対照臨床試験)

※どのような試験で有効性を検証する場合でも、安全性の検討のために最低限数千例以上の症例組入れを行った臨床試験の実施と、承認後を含めた長期有効性と安全性を検証するための長期（1年以上）フォローアップは求められる。

## • 発症予防をエンドポイントとしたプラセボ対照臨床試験

- 臨床試験実施可能で、ワクチンがまだ普及しておらず、イベントが発生率がある程度高い地域を選択する必要あり
- 倫理的課題に配慮する必要がある

## • ヒトチャレンジ試験

- 感染阻止を確認することができる可能性がある
- 妥当なプロトコールの開発と倫理的課題の解消が必要（治療薬の開発進捗が必要）
- 実施可能医療施設が極めて限られ、少数例の試験となる
- 別途、安全性の検討のための長期試験の実施が求められる

(参考)

# 新たな検証的臨床試験の考え方 ②

(実薬対照非劣性試験)

- 発症予防をエンドポイントとした実薬対照非劣性試験
  - 国際的なワクチン不足の中、実薬の入手をどのように行うか
  - 適切な対照薬の設定、妥当な非劣性マージンの検討が必要
  - 実施地域や対照薬によっては実現可能な例数・期間とならない可能性がある
- 中和抗体価をエンドポイントとした実薬対照非劣性試験
  - 中和抗体価とワクチンの有効性の相関関係の解明や、有効性の閾値が検討される必要がある
  - 国際的なワクチン不足の中、実薬の入手をどのように行うか
  - 適切な対照薬の設定、妥当な非劣性マージンの検討が必要
  - 製造販売後臨床試験や調査による追加的検証が必要（治験の長期フォローアップ他、Test-negative case control試験（診断陰性例コントロール試験）で、有効性の検証を行う等）



# 新たなアプローチとは？

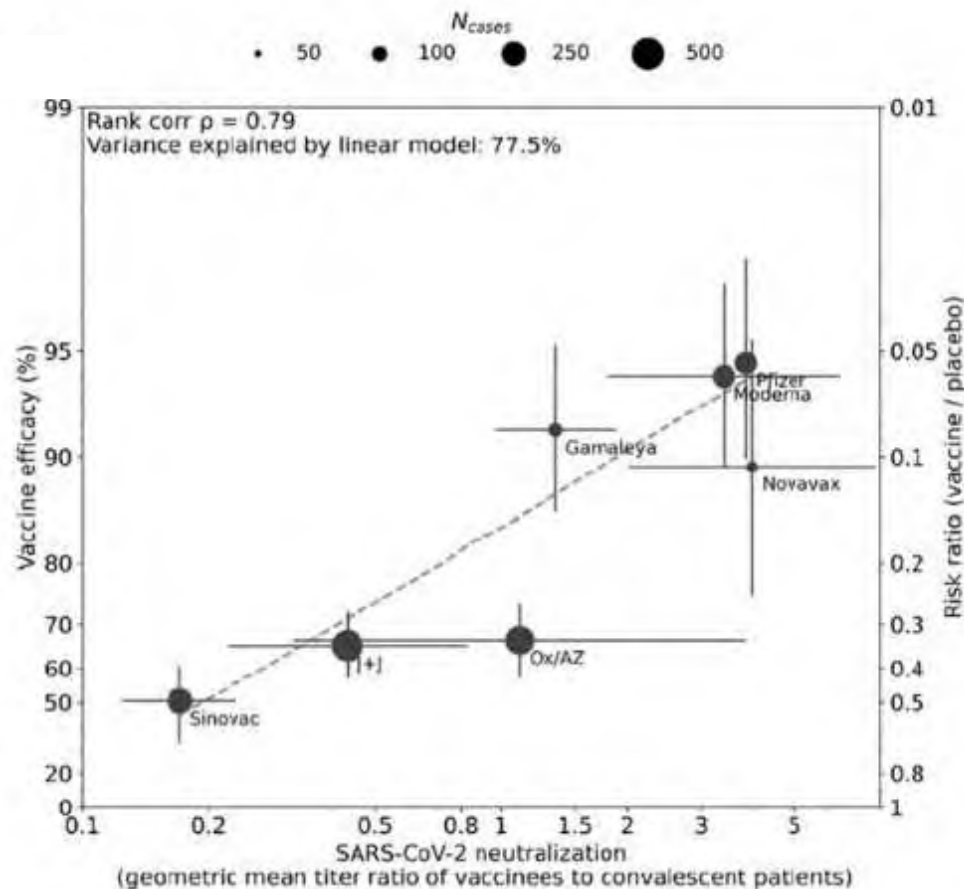
## (案1) 臨床的なエンドポイントを用いた実薬対照非劣性試験

- 「このような臨床試験はしばしば、プラセボ対照臨床試験の約2~3倍の人年を要する」<sup>1)</sup>
- ワクチンを待つ人々や開発企業にとってこれは現実的とは言えない。

## (案2) 実薬対照での免疫原性によってワクチンの有効性を評価する

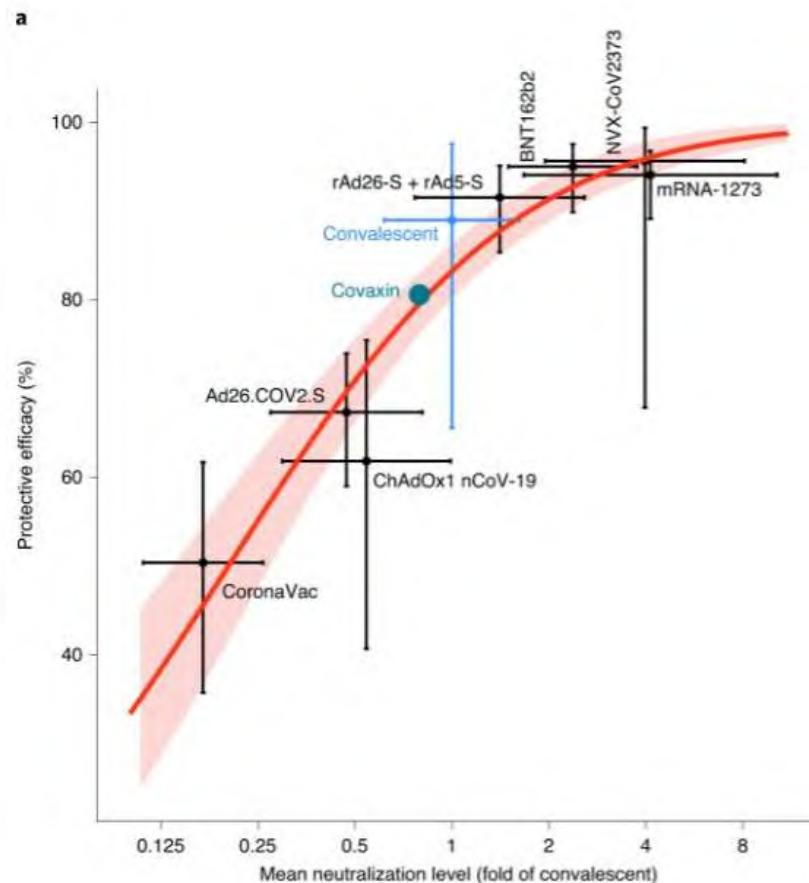
1) Fleming TR *et al.*, Clinical Trials, 2021  
DOI: 10.1177/1740774520988244

# ワクチンの有効性と中和抗体価の相関性



## Neutralizing Assay

Earle KA, *et al.*, Vaccine, 2021



Khoury DS *et al.*, Nature Med, 2021

ワクチンの第3相のVEとワクチンによって誘導された中和抗体価の回復者血漿の中和抗体価に対する倍率の間に相関性があるとの報告が相次ぐ

# サロゲートマーカーとしての中和抗体価

- 昨今の研究により、免疫原性のバイオマーカー、とりわけ中和抗体価は、ワクチン間での有効性比較にも活用できることが示唆されている
- 免疫原性のバイオマーカーはすでに、追加的な投与対象（小児等）や変異株に対する有効性データのブリッジングにすでに用いられている
- ワクチンによって得られた中和抗体価が、既存の有効性評価での有効性の閾値（VE50%以上）を超えることが予想できるのであれば、そのワクチンは承認できるのではないか。



# 検討すべき事項

## どのように対照とする実薬を選ぶか？

- 同じモダリティの剤から選ぶのが良いが、異なるモダリティ間でも許容できるシチュエーションも考えられる（同一モダリティの対照薬が存在しない場合等）。

## 細胞性免疫について

- 極端に異なる免疫反応を示す剤同士の比較は有効性評価を困難にする恐れがあるため、留意する必要がある。

## フォローアップ


- 免疫原性で有効性評価を行ったワクチンについては、Effectiveness（市販後の効果）を、ハードエンドポイント（死亡、重症化等）で評価すべきであり、有効性の持続期間も確認する必要がある。

# プラットフォームデザインへの挑戦

- 複数のCOVID-19ワクチンをより効率的に評価するために、「プラットフォームデザイン」での臨床試験で有効性評価を行うことが出来るかもしれない
- プラットフォームデザインの臨床試験は、同一の実薬対照群を共有可能な際に特に有用である可能性がある
- 臨床試験実施の際には、より正確なイベント評価を行うために、実薬群と実薬対照群の間で同じ時期に組み入れる事が望ましい

# 6月24日 ICMRA WSのアウトプット

- 新たなCOVID-19ワクチンの開発や、既存のワクチンの改良や変異株への対応に際して、各国及びWHOの国際的な協調の必要性を確認
- プラセボ対照を置くことが困難な場合に、実薬対照で免疫原性等を活用した評価を行う必要性についてコンセンサスを確認
- その際には対照薬の選択、試験のデザイン、適切なエンドポイントの設定、有効性の持続など合意すべき事項があると認識。引き続きICMRAで検討を重ねていくことについて合意
- ブースターとしてのみ用いられるワクチンの有効性評価についてどのように評価を行うべきか新たに検討が必要であるとの問題提起

- 
- 免疫原性を指標とした実薬対照試験で有効性評価を実施することについては国際的なコンセンサスを得た
  - 適切な臨床試験デザインは、剤によって異なる可能性があることから、試験デザインの考え方を引き続き提案していく



# ICMRAワクチン開発ワークショップ概要について

日 時：2021年6月24日（木） ※ウェブ会議  
議 長：藤原PMDA理事長等

## 主な結果：

○「発症予防効果をエンドポイントとしたプラセボ対照試験」は依然として重要。しかし、その実施が困難な場合には、「免疫原性の指標（主に中和抗体価）をエンドポイントとしたランダム化実薬対照非劣性試験又は優越性試験」を代替とした開発を進めることに異論無し。

○具体的な試験方法については、引き続き議論が必要。

○WHOとの連携の重要性を確認。

## （引き続き議論が必要な論点）

○中和抗体価等の測定法の信頼性確保

○中和抗体価以外のエンドポイントとして細胞免疫（T細胞反応性など）の指標を使用することの妥当性

○試験の統計的なクライテリアや、組入れるべき症例の考え方（症例数に影響）

※ なお、日本は代替試験の規模として、安全性の評価の観点から数千例を想定している。FDAガイダンスにおいても、通常ワクチンの承認までに必要な安全性評価例数として、少なくとも3000例を求めている。

○対照となる実薬の選択 等

## （今後の予定）

○代替試験の具体的な試験方法、その他の検討項目についてさらに検討。

○次回開催にむけて調整中。

# ワクチン開発に係る治験への支援

ワクチン開発・生産体制強化戦略(概要)	
<p>ワクチンを国内で開発・生産出来る力を持つことは、国民の健康保持への寄与はもとより、外交や安全保障の観点からも極めて重要                      今回のパンデミックを契機に、我が国においてワクチン開発を滞らせた要因を明らかにし、解決に向けて国を挙げて取り組むため、政府が                      一体となって必要な体制を再構築し、長期継続的に取り組む国家戦略としてまとめたもの</p>	
研究開発・生産体制等の課題	ワクチンの迅速な開発・供給を可能にする体制の構築のために必要な改善
<ul style="list-style-type: none"> <li>最新のワクチン開発が可能な研究機関の機能、人材、産学連携の不足</li> <li>ワクチン開発への戦略的な研究費配分の不足</li> <li>輸入ワクチンを含め迅速で予測可能性を高める薬事承認の在り方等</li> <li>特に第Ⅲ相試験をめぐる治験実施の困難性</li> <li>ワクチン製造設備投資のリスク</li> <li>シーズ開発やそれを実用化に結び付けるベンチャー企業、リスクマネー供給主体の不足</li> <li>ワクチン開発・生産を担う国内産業の脆弱性</li> <li>企業による研究開発投資の回収見通しの困難性</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>①世界トップレベルの研究開発拠点形成                             <ul style="list-style-type: none"> <li>・ワクチン開発の拠点を形成、臨床及び産業界と連携し、分野横断的な研究や、新規モダリティを活用</li> </ul> </li> <li>②戦略性を持った研究費のファンディング機能の強化                             <ul style="list-style-type: none"> <li>・産業界の研究開発状況、国内外の新規モダリティ動向を踏まえ、ワクチン実用化に向け政府と一体となって戦略的な研究費配分を行う体制をAMEDIL新設</li> </ul> </li> <li>③治験環境の整備・拡充                             <ul style="list-style-type: none"> <li>・臨床研究中核病院の緊急時治験の要件化や治験病床等の平時からの確保</li> <li>・アジア地域の臨床研究・治験ネットワークを充実</li> </ul> </li> <li>④治験実施の円滑化と標準整備                             <ul style="list-style-type: none"> <li>・新たな感染症に備えて、あらかじめ臨床試験の仕組みに関する手順を作成</li> <li>・緊急事態に使用を認めるための制度の在り方を検討</li> </ul> </li> <li>⑤ワクチン製造拠点の整備                             <ul style="list-style-type: none"> <li>・ワクチンとバイオ医薬品の両用性(デュアルユース設備)とする施設整備、改修支援</li> </ul> </li> <li>⑥創薬ベンチャーの育成                             <ul style="list-style-type: none"> <li>・創薬ベンチャーによって特にリスクの大きな第Ⅱ相試験までの実用化開発支援等</li> </ul> </li> <li>⑦ワクチン開発・製造                             <ul style="list-style-type: none"> <li>・新たな感染症発生時の国によるワクチン買上げなど国内でのワクチン供給が円滑に進むよう検討</li> <li>・国際的枠組みを通じた世界的供給やODAの活用等を検討</li> <li>・ワクチンの開発企業支援、原材料の国産化、備蓄等を担う体制を厚生労働省に構築</li> </ul> </li> <li>⑧国際的枠組みの推進                             <ul style="list-style-type: none"> <li>・ワクチン開発、供給、薬事承認の規制調和の国際的合意形成、COVAX等への貢献</li> </ul> </li> <li>⑨ワクチン開発の前提としてのモニタリングの強化</li> </ol> <p>以上を実現するため研究開発を超えた総合的な司令塔機能や関係閣僚での議論の場を構築すべき</p>
喫緊の新型コロナウイルス感染症への対応	
<ul style="list-style-type: none"> <li>第Ⅲ相試験の被験者確保の困難性等に対応するため、薬事承認はICMRA(薬事規制当局国際連携組織)の議論を踏まえ、コンセンサスを先取りし、臨床試験を開始し速やかに完了できるような体制を構築</li> <li>国産ワクチンの検診試験加速のため、臨床研究中核病院の機能拡充に加え、臨床試験受託機関等も活用 等</li> </ul>	

令和3年6月1日閣議決定

各企業の開発戦略やニーズに応じ、以下のような支援を想定  
 (国内)

- ・ 臨床研究中核病院及びその関連医療機関における治験参加
- ・ 臨床試験受託機関の治験参加や被験者パネル(健常人)の活用 等
- (海外)
- ・ 国際CROの活用
- ・ アジア地域における臨床研究・治験ネットワークの活用

探索段階の試験にも対応します。

# ワクチン開発に係る治験への支援（国内）

## 短期的な対応

目標：国産ワクチンの検証試験の推進

開発企業（及び委託を受けたCRO※）のニーズを踏まえ、以下のサポートを実施

※Contract Research Organization:医薬品の市場調査やプロジェクト進行管理、試験計画策定や結果の統計解析等の臨床試験支援を行う機能

### 1. 国内の対応

#### ➤ 治験実施医療機関の参加促進

国内においてワクチン治験に対応可能な医療機関として、臨床研究中核病院※及びその関連機関への治験参加の要請、臨床試験受託機関や国立病院機構（NHO）等への治験参加を依頼

#### ➤ 被験者確保（ワクチンの場合は、健常人が対象）

臨床試験受託機関の被験者パネルや臨床研究中核病院における被験者募集の枠組みの活用

※令和3年4月現在で、下記の14病院承認

- ・ 国立がん研究センター中央病院
- ・ 東北大学病院
- ・ 大阪大学医学部附属病院
- ・ 国立がん研究センター東病院
- ・ 名古屋大学医学部附属病院
- ・ 九州大学病院
- ・ 東京大学医学部附属病院
- ・ 慶應義塾大学病院
- ・ 千葉大学医学部附属病院
- ・ 京都大学医学部附属病院
- ・ 岡山大学病院
- ・ 北海道大学病院
- ・ 順天堂大学医学部附属順天堂医院
- ・ 神戸大学医学部附属病院



# ワクチン開発に係る治験への支援（海外）

- アジア諸国における国際的な技術水準を確保する治験実施拠点整備の必要性については、「アジア医薬品・医療機器規制調和グランドデザイン」(令和元年6月20日健康・医療戦略推進本部決定)においても言及されてきたところであるが、今般のCOVID-19拡大に伴い、迅速かつ質の高い、グローバルな臨床研究・治験体制構築の必要性が改めて明らかになった。
- これを受け、日本主導の国際共同治験の強化へつなげ、治療薬等の開発・供給の加速を目指すため、アジア地域における臨床研究・治験ネットワークの構築を進めているところ(アジア地域における臨床研究・治験ネットワークの構築事業(臨床研究・治験推進研究事業))。
- 当該事業において、ソフト面(現地教育研修)及びハード面(現地拠点構築)の整備を行っている。
- 感染症領域においては、R2年度から国立国際医療研究センター(NCGM)が事業実施中。



## 臨床研究・治験の国際基盤形成 グローバル臨床研究ネットワーク拠点形成事業

### ■アジア各国の拠点施設との連携

-アジアのアライアンス形成に向けて-

(二国間連携 & アライアンスを通じたマルチカントリー連携)

- ・各施設のPost in Charge設置
- ・Academic-Public-Private Partnership
- ・AROの構築
- ・データマネジメント強化
- ・標準化の推進、共通SOP
- ・臨床研究の質管理

### ■主要マイルストーン

#### 2020年度末

- ・コンセプトペーパー、活動計画作成
- ・各国拠点施設AROでの担当者設置
- ・日本、タイ、フィリピン、インドネシア間での企画合意
- ・研修プログラム実施
- ・フィリピンNIH 新設ARO計画作成協力

#### 2021年度末

- ・ベトナム、マレーシアのアライアンス
- ・6つのWGの設置、及び活動開始
- ・シーズ・ニーズマッチング推進PAPPイベント
- ・SOP作成・共有、共通EDC企画
- ・パンデミックなど国際緊急時対応スキーム検討
- ・日本と各国の協力オフィスの設置

<アジアAROアライアンス計画>



各国との活動状況 (2021年6月現在)

タイ	マヒドン大学内にNCGM協力オフィス設置済。2021年1月より現地に担当者派遣し、複数のstudyをマネジメント。
フィリピン	フィリピン大学、フィリピンNIHとARO整備協力計画を策定。
インドネシア	インドネシア大学と協力内容について協議中。
ベトナム	バクマイ病院に設置済みのNCGMオフィスを通じて連絡。今後予定される臨床試験の現地実施に向け活動中。
マレーシア	マラヤ大学、CRMとの協力予定。
シンガポール	既存プロジェクトでパンデミック下の緊急承認取得。シンガポール大学・SCRIなどを通じた国際臨床研究の推進基盤を整備中。
ミャンマー	各国の事情に合わせた臨床試験基盤強化が計画されている。
カンボジア	国際水準の臨床試験への対応レベルの状況に応じて、アライアンス参加を通じた各国との国際共同臨床試験への参加を行う。
ラオス	

# ご相談にあたって

ワクチンの開発にあたって、ご相談がある場合には、以下の連絡先にご連絡ください。

【審査～承認にかかる全般的な相談事項、ICMRA関係の照会等について】

厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課 東、山下

メール：azuma-yuuichirou.22l(at)mhlw.go.jp / yamashita-yuuta(at)mhlw.go.jp

電話：03-5253-1111 (ext.4235、2745)

【開発～審査における技術的な相談事項等について】

(独) 医薬品医療機器総合機構「新型コロナウイルスワクチン戦略相談」

<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/strategies/0010.html> 参照

【開発・供給にかかる全般的な相談事項等について】

厚生労働省 健康局 予防接種室 阪口

メール：sakaguchi-ayako.yo0(at)mhlw.go.jp

電話：03-5253-1111 (ext.8901)

【治験実施施設の選定や被験者の組入等について】

厚生労働省 医政局 研究開発振興課 治験推進室 田中

メール：vaccine-CTP(at)mhlw.go.jp

電話：03-5253-1111 (ext.4165)

メールの問い合わせの場合：以下の書式でお願いします。

○件名：ワクチンの治験の実施について【企業名】

○本文：①対象となる試験の開発フェーズ ②試験の実施予定時期（未定の場合は未定でも可）

③試験の実施予定規模 ④相談内容

⑤面会希望の有無（有の場合は実施方法、候補日程）

# 新型コロナウイルスワクチン戦略相談

- AMEDの支援により2020年10月1日開始（無料）
- 新型コロナウイルスワクチンの早期開発（臨床試験の開始）を目指すことを目的に幅広く対応中
- アカデミア、製薬企業を対象
- これまで129件の相談申込みあり（2021年5月末）
- 申込みから相談までの期間が短く即応性あり





## 事前質問への回答①

Q. 有効性に関してICMRAで意見交換されていると伺っているが、安全性に関する考え方も、ご教示頂きたい。

(答)

- ICMRAの議論の中で、第Ⅲ相試験においては、一定の規模で実施して副反応の検出をはかる一方、組み入れの現実性を踏まえた議論が為されている。
- 一つの目安として、FDAのガイダンス<sup>1)</sup>では、通常、ワクチンの承認申請までに少なくとも3000例の安全性情報が求められる旨が記載されており、これは0.1%の副反応を検出できる水準となる。そのことを踏まえ、ICMRAにおける日本の立場としては、実薬群で3000例程度の規模での試験実施を想定している。
- またその上で、上市後の市販後調査により、更なる安全性を確認していくことも重要。

## 事前質問への回答②

Q. 今後、国民の多くが自治体等においてワクチンを接種する見通しであり、国産ワクチンの開発においては、未接種の被験者のリクルートが困難になることが予想される。

これに対し、例えば、中和抗体価の比較試験に関し、ワクチンを開発中の複数の国内企業により、マルチアーム試験を実施するといった方策は考えられるのか？

(答)

- 一義的には、第 I / II 相試験の実施段階において、第 III 相試験実施の想定時期を踏まえ、適切な試験計画や被験者確保の方策について、PMDA及び厚労省にご相談いただきたい。
  - 複数企業の開発品目をとりまとめ、マルチアームの臨床試験として行うプラットフォーム試験は、海外の事例からしても有用な手段となる可能性もあるが、実際に実施する場合には、各社の開発段階・検討課題が揃っていることや、取りまとめを行うPIの選定が必要。
  - こうした点を踏まえ、迅速な開発には各社による開発が原則と考えるが、実施を検討する場合には、PMDA及び厚労省にご相談いただきたい。
- ※ なお、緊急時の臨床試験のあり方として、プラットフォーム試験についても、今後考え方を整備する必要があり、ワクチン戦略においても、その点も含め、臨床試験のあり方について整理・検討を行う旨が示されている。