

厚生労働行政推進調査事業費補助金

厚生労働科学特別研究事業

生物統計学的な観点からのワクチン開発における治験計画の

立案の迅速化のための研究

令和2年度 総括・分担研究報告書

研究代表者： 上村 夕香理

令和3（2022）年 4月

## 目次

### I. 総括研究報告

生物統計学的な観点からのワクチン開発における治験計画の立案の迅速化のための研究 3  
〈上村夕香理〉

### II. 分担研究報告

1. 我が国のワクチンの承認に際して実施された治験の計画及びデザイン、有効性評価に  
用いられた情報に関する調査研究……………22  
〈荒木康弘〉

2. ワクチン開発を行う企業を対象とした開発体制及び治験相談等に関する調査……………38  
〈柴田大朗〉

3. 選択し得る治験デザイン・計画の候補の検討と性能評価……………48  
〈安藤友紀〉

4. ワクチンの有効性評価におけるベイズ流統計手法の有用性に関する研究……………63  
〈坂巻顕太郎〉

5. 薬剤疫学的観点からの承認後ワクチンの有効性評価手法に関する研究……………72  
〈石黒智恵子〉

6. ワクチン国内開発におけるマスタープロトコル治験の利用と課題……………85  
〈平川晃弘〉

III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………91

### 別添 3

## 厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業） 総括研究報告書

生物統計学的な観点からのワクチン開発における治験計画の立案の迅速化のための研究

研究代表者： 上村 夕香理

所属： 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

#### 研究要旨：

ワクチン開発の治験計画・開発戦略立案を迅速化するためには様々な観点からの取り組みが必要である。本研究では、国内で承認された既存ワクチンの審査報告書の調査と整理、および、ワクチン開発を行う企業を対象とした PMDA の治験相談等の提供体制に関する書面調査を通じてワクチン開発の実態を把握し、今後の課題を整理した。さらに、緊急でワクチン開発が必要となる蓋然性の高い感染症シナリオとそれに対する代表的な治験デザインの候補を検討し、効率的な有効性評価、迅速な判断に寄与すると考えられる治験デザインや解析手法について生物統計学的な観点から検討し、留意点等を整理した。

その結果、本邦のワクチンの開発状況は変化の兆候があるものの、既承認ワクチンで用いられた治験デザインの分析を通じ、内資起源ワクチンの開発企業では、発症予防等の臨床的イベントを主要評価項目と設定した大規模治験や国際共同治験、海外治験の実施経験がないことが明らかとなった。緊急時に内資系企業が新規ワクチンを開発するためには、平時にて臨床的イベントを評価項目とした治験、国際共同治験や併合解析が可能な治験の実施を通じ、体制整備を始めとした治験環境等を整える必要があるだろう。

また、緊急時に新規ワクチンを開発する上では、迅速に治験デザイン・計画を立案し、効率的にエビデンスを創出する治験デザインを用いた治験実施が重要であることが明らかとなった。ベイズ流アプローチ、アダプティブデザイン、マスタープロトコルなどの応用的な治験デザインは迅速な有効性評価に有用な方法であり、それらを取り入れたデザイン立案に際しては生物統計学的な観点からの動作特性のみならず、そのような治験を実施可能とするような体制整備を含めた平常時からの準備が推奨されると考える。さらに、承認後に日本国内でワクチン評価に利用可能なデータベース基盤の構築等、科学的なエビデンスを創出できる体制整備により、日本のワクチン開発及び承認の迅速化が期待される。

#### 研究分担者（あいうえお順）

- ・ 荒木康弘  
所属：独立行政法人医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部長
- ・ 安藤友紀  
所属：独立行政法人医薬品医療機器総合機構新薬審査第一部  
スペシャリスト（生物統計担当）
- ・ 石黒智恵子  
所属：国立研究開発法人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 臨床疫学研究室長
- ・ 坂巻顕太郎  
所属：横浜市立大学大学院データサイエンス研究科 准教授
- ・ 柴田大朗  
所属：国立研究開発法人 国立がん研究センター 研究支援センター 生物統計部長
- ・ 平川晃弘  
所属：東京医科歯科大学大学院 臨床統計学分野 教授

#### 研究協力者（あいうえお順）

- ・ 朝比奈泰子  
所属：独立行政法人医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部 新薬審査第三部  
審査役補佐
- ・ 浅野淳一  
所属：独立行政法人医薬品医療機器総合機構新薬審査第四部 主任専門員
- ・ 加藤凌輔  
所属：独立行政法人医薬品医療機器総合機構新薬審査第五部 審査専門員
- ・ 佐藤宏征  
臨床試験管理センター/大学院医歯学総合研究科 臨床統計学分野 助教
- ・ 清水陽介  
所属：国立研究開発法人 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 上級研究員
- ・ 三村亘  
所属：国立研究開発法人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 臨床疫学研究室 上級研究員



## A. 研究目的

新型コロナウイルス感染症は 2019 年末に最初の患者が報告されて以降、世界中にパンデミックが広がり、全世界に様々な側面から甚大な影響を与えた。欧米諸外国においては新型コロナウイルスに対する新規ワクチンの開発は、平時の比ではない勢いで進められ、開発後 1 年以内という速さで複数のワクチンが使用されるに至っている。本邦においても、日本政府により令和 2 年補正予算<sup>1)</sup>や、令和 3 年 6 月 1 日に閣議決定された「ワクチン開発・生産体制強化戦略」<sup>2)</sup>に含まれる政策パッケージを通じ、多くの予算<sup>3)</sup>を投じて国産新型コロナウイルスワクチンの開発を積極的に支援した。しかしながら、上記の対策にかかわらず 2022 年 3 月末時点で本邦における国産ワクチンが未だに実用化されておらず、ワクチンの開発体制に様々な課題が存在していることを浮き彫りにした<sup>2)</sup>。

それらの課題の一部として、想定外の状況下で迅速に治験デザイン・計画を立案する体制が不十分であること、すでに確立したワクチンが存在する状況下で新規ワクチンを開発する際の治験デザイン・計画のあり方についての検討が必要であることが挙げられる。

ワクチン開発に係る治験デザイン・計画立案は他の医薬品等と同様に、治験依頼者となる企業が行うものであるが、治療薬と異なり治験実施の頻度が少ないこと、過去に新型インフルエンザのワクチン開発において医師主導治験が行われたケースはあるがアカデミア主導で治験デザインが検討されることが少ないことなどの理由から、十分なノウハウの集積がなされる枠組みが存

在しない。また、緊急で新興感染症に対するワクチン開発が必要となるような有事対応が必要な状況においては、その感染症に対する基礎的・臨床的・疫学的な知見が十分に集積されないことが想定される中で治験デザインを立案する必要がある。このように不確実性が多い中においてもデータに基づき効率的にエビデンスを創出し、透明性をもって適切にワクチンの有効性等を判断する必要があり、昨今注目されている生物統計学的手法を取り入れた治験デザインはこのような場面において有用であると考えられる。

一方で、上記の治験デザイン立案には慎重な検討を要するものの、それを有事に迅速に行うことは事実上不可能である。従って、想定されるシナリオのいくつかに対する治験デザイン・計画を事前に検討し、その計画に際して予め想定しうる考慮すべき留意点等について整理し、代表的な治験デザインの作業特性を可能な限り事前に評価しておくことは重要と考える。また、海外において実施された大規模臨床試験デザインの生物統計学的な観点からの整理は、今後治験計画を迅速に行う上で有用だろう。

以上を踏まえ、本研究班では官学の連携により以下について検討する。1. 国内で新規で承認されたワクチン開発事例・申請データパッケージ内容の調査と整理、2. ワクチン承認審査実績のある企業へのアンケート調査、3. 将来迅速なワクチン開発が必要となる蓋然性が高いシナリオ、4. ワクチン開発が必要となる蓋然性が高いシナリオに対してとりうる治験デザイン、5. ワクチン開発の際に考慮すべき生物統計学的な観点からの要素と留意点の整理、6. 代表的なシナリオに対する作業特性に

ついて検討する。さらに、生物統計学的な検討内容として、特に、7. ベイズ流の手法の活用可能性、8. 薬剤疫学的な手法を用いた有効性評価、9. マスタープロトコル形式の治験の活用可能性について検討する。

## B. 研究方法

### B-1. 既存のワクチン開発事例の整理（分担課題1：荒木分担研究者）

医薬品医療機器総合機構（PMDA）が設立された2004年4月1日以降に新規で承認されたワクチン（「医薬品の承認申請について」（平成26年11月21日薬食発1121第2号）の新有効成分含有医薬品に該当するワクチン）39品目について、添付文書等情報提供 Web ページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）に公開されている新規に承認された際に作成された審査報告書を収集し、審査において有効性の評価に活用したとの記述がある63治験を抽出した。抽出した治験について、審査報告書の記載に基づき対照薬の有無及び種類、主要・副次評価項目及び症例数等について情報を収集・整理した。さらに特徴的なデザイン、解析を行っている試験（ベイズ流の統計解析、併合解析、クラスター臨床試験）についても集計した。

### B-2. ワクチン承認審査実績のある企業へのアンケート調査（分担課題2：柴田分担研究者）

ワクチンの承認審査実績のある企業を上述の申請データパッケージ調査等から特定し、当該企業を候補として調査への協力を仰ぎ、現行の体制・経験に関わる事項（社

内の生物統計学専門家数、過去の治験計画数、採用した経験のある治験デザインの類型等）、並びに、今後の体制整備に関わる事項等（PMDAとの治験相談等をより効果的に行うための要件、産官学で備えるべき事項に関する企業側見解等）の観点から治験デザイン・計画時の課題についてアンケート調査を行った。

### B-3. シナリオ構築

治験デザインを検討するにあたって、ワクチン開発の蓋然性が高いと想定されるシナリオを感染症専門医へのインタビューをもとに検討する。パンデミックポテンシャルが高いと想定される感染症、感染性や病原性の強さからみた公衆衛生上の影響度の大きさ、ワクチンの有効性を確認する上での評価項目の考え方をインタビュー内容に含めた。

### B-4. 選択しうる治験デザインの検討

B-1で整理した既存ワクチンの治験デザイン、B-3で検討した開発の蓋然性が高い感染症シナリオを踏まえ、ワクチン開発において有効性・安全性を評価する上で中核となる検証的試験（ピボタル試験）の治験デザインの考え方について検討した。なお、初発のワクチン開発（初発ワクチン）と後続するワクチン開発（後続ワクチン）では、対照群、症例数、主要評価項目の考え方が異なることが想定されるため、それぞれに対して検討した。

### B-5. 新興感染症ワクチン開発の治験デザインで考慮すべき要素（分担課題3-1：安藤分担研究者）

新型コロナウイルス感染症発生以降のワクチン開発に関する、本邦において既承認のワクチンに関する公開情報、本邦を含む各地域及び WHO 等による国際的な規制や推奨事項、関連する国際的なワークショップ等における議論の内容等を踏まえ、新興感染症に対するワクチンを開発する際に想定される状況、状況に応じて考慮すべき事項、有用と考えられる治験デザインについて検討した。

#### **B-6. 想定するシナリオ下での作業特性・性能評価（分担課題 3-2：安藤分担研究者）**

B-4、B-5 の治験デザインのうち、最も優先度が高いと想定されるシナリオについて作業特性・性能評価を実施した。有効性の早期判断のために事前に計画された中間解析の利用及び必ずしも事前に計画されていないが感染状況等を踏まえた公衆衛生上の必要性から有効性に基づく早期中止を行う状況を想定し、目標症例数、 $\alpha$ エラー、検出力等のパラメータの動作特性をシミュレーションにより確認した。

#### **B-7. ベイズ流の手法の活用可能性の検討（分担課題 4：坂巻分担研究者）**

すでに実用化されている新型コロナウイルス感染症ワクチンに対する治験において、ベイズ流の手法を用いた治験実施計画書を調査し、用いられたベイズ流の手法について整理した。また、本邦のワクチン開発にベイズ流のアプローチを用いた治験デザインが活用しうるか否かの検討を行った。

#### **B-8. 薬剤疫学的な手法を用いた有効性評価に関する検討（分担課題 5：石黒分担研究者）**

日本・米国・欧州で使用されている COVID-19 に対するワクチンが特例承認あるいは緊急使用許可された際の各ワクチンメーカー主体で実施が予定されていた有効性評価目的の調査・試験の情報を取得・整理した。また、承認後ワクチンの有効性評価に関する各種ガイドラインや各種先行研究について文献調査を実施した。さらに、ワクチン開発を迅速に進めるための、開発シナリオ及び治験デザインに応じた製造販売後調査等の選択し得るパターンについて検討した。

#### **B-9. マスタープロトコル形式の治験の活用可能性の検討（分担課題 6：平川分担研究者）**

マスタープロトコル形式の治験は、一つの包括的なプロトコルを用いて複数の薬剤や疾患に対する評価を行うような治験である。米国食品医薬品局が 2018 年 9 月に公開したがん治療のための薬剤開発を目的としたマスタープロトコルのドラフトガイドンスをレビューし、マスタープロトコル治験の事例も踏まえた上で、国内のワクチン開発におけるマスタープロトコル治験の必要性和デザイン上の留意点をまとめた。

（倫理面への配慮）

本研究は公開された審査報告書や文献を対象とした調査および解析手法に関する研究であるため、倫理面への配慮は特段必要とされなかった。

## C. 研究結果

### C-1. 既存のワクチン開発事例（分担課題1 報告書抜粋）

評価の対象となったワクチン 39 品目のうち、ワクチンの有効成分を国内企業が開発したワクチン（以下、内資由来ワクチン）は、14 品目（35.9%）であり、2016 年以降、内資由来ワクチンは承認されていなかった。

また、上記ワクチンの審査において有効性評価に活用された 59 治験のデザインは以下の通りであった。治験の組み入れ人数の平均値は 7480.3 例、中央値は 423 例（第一四分位数：216 例、第三四分位数：4277.5 例）と算出された一方で、内資由来ワクチンについては、1000 例を超える被験者の組入を行った臨床試験を実施したことがないことが明らかになった。1000 例を上回る 20 件の治験のうち 18 件では主要評価項目として臨床的エンドポイントを用いていたものの、1000 例を下回る 39 件の治験では 37 件で免疫学的なサロゲートマーカーを主要評価項目として設定していた。内資由来ワクチンはいずれも主要評価項目に臨床的エンドポイントを用いていなかった。

また、国際共同治験で有効性が評価され、被験者に日本から被験者が登録されたワクチンは 3 件であり、いずれも外資由来ワクチンであった。内資由来ワクチンの開発に対して実施された国際共同治験は存在せず、海外で実施された治験が有効性評価の対象となった事例も存在しなかった。

特徴的な治験デザインが用いられた事例としては、コミナティ筋注の C4591001 試験においてベイズ流の統計手法が用いられ

ていた。また、試験実施中に組入れ症例数や用量選択などの治験計画を変更するための手順が用意されているアダプティブデザインの治験が有効性評価のために実施された剤は、コミナティ筋注（C4591001 試験）、シルガード9 水性懸濁注シリンジ（001 試験）、ロタテック内用液（006 試験）であった。また、クラスター無作為化二重盲検デザインが用いられた治験、併合解析を用いた治験も存在していた。

### C-2. ワクチン承認審査実績のある企業へのアンケート調査結果（分担課題2 報告書抜粋）

2022 年 3 月に電子メールにて調査票（調査該当性の質問、及び詳細な質問を含む）を送付した。調査票を送付した 22 社のうち 17 社（77%）から返信を頂いた。この 17 社のうち、調査対象である「過去にワクチンの薬事承認を取得した経験を有しており、臨床開発の部門を有する場合」との条件に合致した企業は 12 社、うち詳細な質問に回答不能とされた 2 社を除く 10 社の結果について集計等を行った。

調査項目は、A.体制に関わる事項、B.治験相談内容に関わる事項、C.有事対応に関わる事項であり、これら詳細な項目について回答を得た。なお、10 社中 1 社は C のみの回答であった。

調査の結果、多くの企業で企業内に生物統計家が複数名確保されていることが確認された。また、現行の PMDA の体制については大きな問題は指摘されなかった。なお、「有事対応」（ここでは、事前の想定が困難であるものの緊急に開発を行うことが必要なワクチンを想定）が必要な状況にお



いて、迅速な治験デザイン・開発戦略立案のために現状の産官学の体制・制度に変えると良いと考えられる事項を自由記載で質問した。特に有事対応においては、治験デザイン・開発戦略立案を迅速化するための前提として環境要因も影響を与えると推察されるところ、回答において PMDA と厚生労働省、厚生労働省内の関連部署間の連携を密にする必要性を指摘する意見があった。

### C-3. シナリオ構築

ワクチン開発の蓋然性が高いと想定される感染症のタイプについて、以下 4 名の感染症専門医へインタビューを実施した。

- 国立国際医療研究センター国際感染症センター 氏家無限予防接種支援センター長 (2021/8/30)
- 国立感染症研究所 感染症危機管理研究センター 齋藤智也センター長 (2021/9/03)
- 国立国際医療研究センター国際感染症センター 大曲貴夫センター長 (2021/9/03)
- 東北大学大学院医学系研究科微生物学分野 押谷仁教授 (2021/9/07)

公衆衛生危機管理上重要となる新興感染症の勃発としては、ヒトからヒトに感染が容易に広がる種類のウイルス性呼吸器感染症が想定としては可能性が高く、ワクチン開発の蓋然性、優先順位が高いと考えられる。具体的には、コロナウイルス、インフルエンザウイルスによる新たな感染症の可能性はある。新たなコロナウイルス感染症の出現は、2002 年の SARS に始まり、MERS、COVID-19 と続いており、今後も自然界に存

在するコロナウイルスの変異により、ヒト-ヒト感染する新たなウイルスの出現は否定できない。また、A 型インフルエンザウイルスは、抗原不連続変異 (antigenic shift) により、ヒトからヒトに効率よく感染する新たなインフルエンザウイルスを生み出し得るという想定の下、2009 年に H1N1 パンデミックがあった。幸いにして病毒性 (virulence) は低かったが、次にヒトからヒトに効率で感染する新たなインフルエンザウイルスが発生する際は、2009 年と比較して病毒性 (virulence) が高いと考える蓋然性は低くない。また、H5 亜型含めて、ヒト-ヒト感染する能力を獲得する可能性はある。これらは過去流行した感染症と近縁な病原体による感染症として整理可能であるが、SARS や MERS 等の既知のコロナウイルスが国内にて一定レベル以上の流行を起こす可能性も否定できない。

黄熱、デング熱、ウイルス性出血熱等の接触感染や蚊媒介がメインの既知の感染症についても、国内外で一定レベルの流行を起こす可能性がある。これらはパンデミックになりやすく地域限定の局所的な流行となる可能性が高いと考えられるが、現時点で効率よくヒト-ヒト感染が起きていない致死性が高い感染症についても、変異により感染性が高まる可能性は否定できない。開発の蓋然性は上記ウイルス性呼吸器感染症がより高いと想定されるが、治験デザインを検討するシナリオに含めうる。また、エンテロウイルス感染症も重篤な感染症を起こす可能性があり、留意が必要な感染症である。

上記の通り、ウイルス性呼吸器感染症が治験デザインを検討するシナリオとして優

先順位が高いと考えられるものの、今後どの感染症が流行するかの予測は極めて難しく、また、病原体が変異した感染症の感染性の強さ、致死性の強さに関する予見可能性も低い。

#### C-4. 選択しうる治験デザイン

C-1, C-3 で得られた結果を踏まえて、治験デザインについて検討した。国内で承認されている他ワクチンが存在しない状況での開発（初発ワクチン開発）、すでに承認済みのワクチンが存在する状況下での開発（後続ワクチン開発）によって治験デザインは大きく影響を受けると考えられ、それぞれに対する治験デザインを検討した。

##### 1) 初発ワクチン開発に対する治験デザイン

感染症予防ワクチンの有効性・安全性を評価する検証試験としては、臨床イベントを主要評価項目に設定したプラセボ対照ランダム化比較試験が科学的に妥当と考える。特に、開発の蓋然性が高い感染症タイプであるウイルス性呼吸器感染症については、主要評価項目として発症予防の設定が適切と考えられ、その場合は安全性、免疫原性や重症化、死亡等は副次評価項目として適切に評価することが望ましい。ただし、致死性が高いことが開発段階で明らかであり、かつ治療薬が存在しなければ、重症化や死亡を主要評価項目として設定することもあるだろう。

上述の通り、原則、初発ワクチン開発のピボタル試験の治験デザインとしては、発症率等の臨床的イベントを主要評価項目として設定することが妥当と考えられるものの、統計的なイベント数を確保するため必

要となる症例数は多くなる可能性が高い。詳細は分担報告書3（安藤分担研究者）に提示しているが、例えば、新型コロナウイルス感染症シナリオについて、ワクチン群とプラセボ群の割付比を1:1とするランダム化比較試験において、プラセボ群の6ヶ月時点の発症割合を1%、VEの期待値を60%として、ハザード比に基づくVEの95%信頼区間の下限が30%を超えることを検証する状況では、必要症例数として19350例が算出される。

緊急時のワクチン開発の場面では、感染症の実際の感染力の高さや発症率等の情報が少ない状況で、上記の通り比較的大規模な治験を計画することになり得るため、治験実施中の有効性の評価に基づく有効中止／無効中止といった意思決定やアダプティブデザインを利用したデザイン変更を可能とする計画とすることは有用と考える。また、感染症対策や変異株等による感染率の変化や開発ワクチンの増加等による感染環境の時間的变化による影響等、治験計画に影響を及ぼす種々の事項が起こることが想定されるため、事前規定していない理由により早期に試験を中止する可能性も否定できない。このような試験実施中に発生しうる計画に影響を及ぼすと考えられる要因を含め、ワクチン開発の治験計画に際して予め想定し考慮すべき点、及び治験計画に取り得るデザイン上の技法やそれらを用いた場合の留意点について分担報告書3（安藤分担研究者）にてまとめた。さらに、代表的な治験デザインとなる発症予防を主要評価項目としたプラセボ対照ランダム化臨床試験において、早期に試験中止した場合のタイミングと結果の不確実性等の性能評価

をシミュレーション実験により検討した。

上記デザイン上で特に有用と考えられる技法の1つにベイズ流のアプローチがある。ワクチン開発においては、基礎的・臨床的・疫学的な知見が十分に集積されるまでは感染性や致死性、その作用機序等について不明瞭な中で治験デザインを立案せざるを得ないことが想定される。また、上述の通り、試験計画に影響を及ぼす要因が様々な想定され、事前規定せずに試験が早期中止される可能性がある。このような不確実性を定量化する手段としてベイズ流の解析は有用であり、効率的な有効性の評価にも有用である。実際、コミナティ筋注

(C4591001 試験)においても、ベイズ流の解析手法が用いられ、当該試験での活用事例やそれを踏まえたワクチン開発におけるベイズ流の手法の有用性を分担報告書4 (坂巻分担研究者) にまとめた。

上述の通り、初発のワクチンとしては原則、臨床的エンドポイントを主要評価項目としたプラセボ対照ランダム化比較試験による有効性、安全性評価が科学的に妥当と考えるが、クラスター無作為化二重盲検試験を用いた試験デザインも選択肢の1つとなりうる<sup>4)</sup>。

なお、主要評価項目として免疫原性に基づくサロゲートマーカーが設定された珍しい事例として、米国にて2020年7月より実施された Chikungunya (蚊媒介感染症) に対する検証的試験がある。主要評価項目として抗体保有割合が設定された理由として、近隣の国で既にアウトブレイクが起きているものの国内での発症者が非常に限定されていた、かつ phase1 試験等において作用機序として免疫原性がサロゲートとし

て確からしいことが確認されていたことが挙げられると考えられる。一般的には免疫原性に基づくサロゲートマーカーを主要評価項目として設定した際には、試験の規模が小さくなりうるが、本試験では世界保健機構 (WHO) のワクチンの臨床試験に関するガイダンス<sup>5)</sup> (Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations, World Health Organization, 2016, WHO/BS/2016.2287) で安全性評価の目処として例示されている症例数 3000 例を超える 4131 例が組み入れられていた。

## 2) 後続ワクチン開発に対する治験デザイン

発症予防効果が検証された初発ワクチンの接種が実施されている状況においては、プラセボ対照のランダム化比較試験の実施は実施可能性の点から極めて困難となり、有効性が確認された既承認の初発ワクチンを対照としたランダム化比較試験の実施が考えられる。初発ワクチンと同様に、主要評価項目は発症予防等の臨床イベントを設定することが科学的な評価の点からは望ましいものの、例えば発症予防効果の非劣性を検証する実薬対照臨床試験を実施する場合、初発ワクチンのプラセボ対照比較試験で要した症例よりも 2,3 倍の人年を要するとの報告があり<sup>6)</sup>、実施可能性の点で課題がある。

一方で、作用機序に関する科学的な知見が得られ、臨床イベントに対する有効性と相関性が認められる免疫原性に基づくサロゲートマーカーが存在する場合には、適切な免疫原性を主要評価項目として設定した実薬対照ランダム化比較試験が候補となり

うる。実際、COVID-19に対するワクチン開発において臨床的エンドポイントでの評価が実現不可能となった場合に新たに開発されるワクチンの有効性評価として、免疫原性に基づく主要評価項目により評価する考え方が薬事規制当局国際連携組織（ICMRA）<sup>6)</sup>やPMDAワクチン等審査部<sup>7)</sup>により示されている。

免疫原性に基づくサロゲートマーカーを主要評価項目として実薬対照ランダム化比較試験をする場合、優越性試験あるいは非劣性試験のいずれで実施するかは、対照薬で得られる効果の大きさやサロゲートマーカーと臨床イベントの相関性の高さ等を踏まえて検討する必要があるだろう。また、非劣性試験を実施する場合には、非劣性マージンの適切な設定を要する。

また、免疫原性を主要評価項目として設定した場合においても、発症予防や重症化予防、死亡など重要な臨床イベントについて適切に評価することが必要と考える。すなわち、免疫原性を主要評価項目として設定したピボタル試験のデータより薬事申請し、製造販売後調査等によって臨床イベントを評価するスキームが考えられる。本邦で想定し得る製造販売後調査等の活用方法の検討結果は分担報告書5（石黒分担研究者）内にまとめた。

個別のワクチン開発の治験デザインの概要は上述の通り考えられるが、複数の候補ワクチンが想定される場合には、都度、治験を立ち上げる方策は治験参加者や治験施設等のリソースの観点から効率が悪い。昨今、COVID-19の治療薬開発の場面を中心として、より効率的に迅速に開発を可能とするマスタープロトコルを用いたプラット

フォーム治験が実施されている<sup>8)</sup>。さらに、2021年5月にCOVID-19の治療又は予防する薬剤開発を目的としたマスタープロトコルのガイダンスを公開している<sup>9)</sup>。このマスタープロトコル形式の治験のワクチン開発における活用可能性について、分担報告書6（平川分担研究者）にまとめた。

### C-5. 新興感染症のワクチンを開発する際に考慮すべき要素及び取り得る治験デザイン（分担課題3-1 報告書抜粋）

新興感染症発生に対して緊急でワクチン開発をする際、治験計画において考慮が必要と想定される点、関連して取り得る試験のデザインについて、①感染症に関する情報量、②感染症対策や変異株等による感染症の変化、③既承認ワクチン接種率の増加、④同時に開発されるワクチンの増加、の4つの観点から検討した。

新興感染症の発生から流行の初期にかけては、感染症の実際の感染力の高さや発症率等の情報が少ない状況で、比較的大規模な試験を計画することになり得るため、逐次群計画（中間解析）を含むアダプティブデザインを利用し、試験実施中の有効性の評価に基づく有効中止／無効中止といった意思決定や被験者数の再設定等のデザインの変更を行える計画とすることは有用と考えられる。さらに、感染症及びワクチン双方の情報量が少ない状況では、複数の小規模な試験による複数用量の検討、複数の投与対象（コホート）の検討や、特定地域での検討が行われる可能性がある。この場合、個々の試験が特定の目的を持ち、かつ一定の共通性のあるデザインを取ることに



より、事前に計画された統合解析により、検討により多い被験者数を必要とする発症予防効果の評価を行うことも考えられる。

(①感染症に関する情報量)。

また、感染症対策の推進による感染率及び発症率の低下や、感染力の異なる変異株の流行等により、特に感染症流行初期のワクチン開発の試験の主要評価項目となる臨床的なイベントの発現率が、事前の想定から変化する可能性がある。このような変化に対応するため、発症率等に関する情報収集に基づき盲検下での被験者数を変更することが考えられる。その場合においては、特にピボタル試験では考えられ得る計画の変更についてその要否の判断方法含め、予め計画しておくことが有用である。また、上記含めた公衆衛生上の理由により、事前規定していない理由により早期に試験を中止する可能性も否定できず、早期に試験中止した場合のタイミングと結果の不確実性等の性能評価をシミュレーション実験等により確認することは有用だろう (②感染症対策や変異株等による感染率の変化)。

さらに、感染症発生早期に開発が開始され、発症予防効果が検証されて承認されたワクチン(初発ワクチン)の接種が進んだ場合、後続ワクチンの有効性・安全性をプラセボ対照臨床試験によって検証することは実現可能性の観点等から難しくなる。その場合は、既承認ワクチンを対照群とし、臨床的に適切な非劣性マージンを設定した非劣性試験の計画が考えられる。また、主要評価項目としては、C-4.2)の内容を踏まえ、発症予防効果の代替指標として免疫原性の指標を設定することも可能だろう (③既承認ワクチン接種率の増加)。

複数のワクチンが比較的短期間に同時に開発される状況では、それらの有効性評価をより効率的に行うために、複数の被験ワクチンを一つの共通した治験実施計画書

(マスタープロトコル)の下で、共通するプラットフォームを用いて複数の被験ワクチンを評価することも可能と考えられ(プラットフォーム試験<sup>10)</sup>)、特に既承認ワクチンを共通の実対照ワクチンとして用いて評価を行うような場合に有用であると考えられる。ただし、プラットフォーム試験は複数の企業が開発するワクチンが評価され、大規模長期にわたるプラットフォームの管理が必要となる場合には、プラットフォームを通じた臨床試験の管理が適切になされるよう、試験実施体制の整備が重要である (④同時に開発されるワクチンの増加)。

新興感染症のワクチン開発における治験デザインで取り得る方法やその留意点について上記の通り整理されうる。さらに、世界的に流行する状況では、開発中のワクチンに関する海外データの利用や、大規模な国際共同治験による評価も承認申請において重要な位置付けとなるだろう。また、不確実性が多い中でワクチン開発をする上では、ピボタル試験の主要な解析として従来一般的に用いられる統計的仮説検定ではなく、ベイズ流統計手法を用いることも考えられるが、その利用に際しては用いる事前情報の適切性や解析の動作特性の評価等が重要であり、その利用については規制当局との事前の協議が推奨される。

## C-6. 有効性早期判断のための代表的シナリオに基づく治験デザインの性能評価

### (分担課題 3-2 報告書抜粋)

新型コロナウイルス感染症シナリオについて、ワクチン群とプラセボ群の割付比を1:1とするランダム化比較試験において、プラセボ群の6ヶ月時点の発症割合を1%、VEの期待値を60%として、ハザード比に基づくVEの95%信頼区間の下限が30%を超えること<sup>11)</sup>を検証する状況を想定した。組入れ期間3ヶ月、各被験者の観察期間の最大期間を6ヶ月と設定し、試験開始から9ヶ月時点で有効性の評価が実施できる被験者数を算出したところ<sup>12)</sup>、19350例が必要とされた。なお、VEを50%~70%、プラセボ群の6ヶ月時点での発症割合を0.50%~1.50%に変動させたところ、ほとんどの組み合わせで10000例を超えていた。

早期有効中止を目的とした中間解析をイベント数が全体の50%、75%の時点で実施した場合(Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の $\alpha$ 消費関数により多重性調整)、各時点での検出力は20%、60%であった。一方、多重性調整を行わない公衆衛生上の理由での早期中止をイベント数が全体の40%、60%、80%の時点で実施した場合、各時点での検出力は46%、65%、76%となった。

上記設定に加えて、開始から短期間(Carbis Bay G7 Summitにおいて提案された100 Days mission<sup>13)</sup>を参考として3ヶ月)で結論が得られる治験を実施する場合のデザイン、致死率が比較的高い中東呼吸器症候群(MERS)を例としたシナリオに対しても同様に動作特性を検討した。

### C-7. ベイズ流の手法の活用可能性 (分担課

### 題 4 報告書抜粋)

Vaccine Efficacy (VE) はワクチンの有効性を評価する指標の1つである。VEは $100 \times (1 - IRR)$ と定義され、IRRはinfection rate ratio (感染率比) や incidence rate ratio (発生率比) を表す。コミナティ筋注BNT162b2のC4591001試験では、主要評価項目としてVEが設定され、VEが30%以上であるときにワクチンが有効であると判断する基準を置いている。

ベイズ流統計手法を用いると、VEに対して、事前に想定される確信度のようなもの(パラメータの事前分布)と実際に観察されるデータを一緒に用いて、VEの不確実性(パラメータの事後分布)を表現可能である。例えば、事前分布と観察データから、「VEが30%以上である可能性(確率)は99%である」というような推測が行える。

C4591001試験ではVEに対する事前の確信度はほとんどない(事前分布)と想定した上で、観察されたVEが30%を超える可能性を計算した結果、99.99%以上であることが示され、BNT162b2は有効であると判断された。

このような判断基準は、中間解析でも用いることが可能である。各解析時点では、VEに関する確信度がどの程度あるかでワクチンが有効であるかが判断される。具体的には、C4591001試験では、4回の中間解析ではVEが30%以上である可能性が99.50%を超える場合に、最終解析ではVEが30%以上である可能性が98.60%を超える場合にワクチンが有効であると判断し、試験を中止(終了)することが事前規定された。なお、C4591001試験のデザインで

はベータ二項分布を想定しているため、第一種の過誤確率は明示的に計算することが可能であり、上記の判断基準を用いると第一種の過誤確率は2.5%を下回る。

### C-8. 薬剤疫学的な手法を用いた有効性評価 (分担課題5 報告書抜粋)

日米欧3局におけるCOVID-19ワクチンの特例承認あるいは緊急使用許可時点の情報をもとに、有効性評価目的で実施された調査・試験を整理した結果、日本以外の2局(FDAとEMA)では、有効性評価を目的とした比較を置いた観察研究(一次データ収集、二次データ活用の両方)が課されていた。

また、①発症を主要評価項目としたプラセボ対照ランダム化比較試験のデータにより承認する初発ワクチン、②サロゲートマーカーを主要評価項目とした実薬対照ランダム化比較試験により承認する後続ワクチン、の2通りのシナリオに照らして、日本で想定し得る製造販売後調査等のパターンとの対応可能性を整理した。その結果、新規立ち上げあるいは治験継続/研究デザインの観点から、次の5つのパターンに分類可能であった。①治験継続/ランダム化比較臨床試験の組み入れ継続、あるいは、治験継続/ランダム化比較試験の追跡のみ

(組入れ終了)、②治験継続/単群(+外部対照)、③新規開始/ランダム化比較試験、④新規開始/Primary data collectionによる比較観察研究(test negative case control等)、⑤新規開始/データベースを利用した比較観察研究(cohort design, test negative case control等)。それぞれのパターンについて、デザイン概要、GPSP上の枠組み、

取得可能性がある有効性評価項目、開発シナリオとの対応について整理した。

初発ワクチンのシナリオでは上記パターンの①は倫理的に実施できない。後続ワクチンのシナリオでは②、③、④もワクチンの接種状況等によっては実施が難しい可能性があり、①は大規模な症例数確保が必要となり高コストが懸念された。

また、海外では迅速なデータ収集・解析が可能な病院ネットワークや大規模データベース基盤を活用し、ワクチンメーカー主体で④や⑤が実施され、承認後のエビデンス蓄積に貢献している<sup>14)-18)</sup>。一方、日本はそのようなデータベース基盤がなく、ワクチンメーカー主体で④や⑤を実施することは現状では困難である。

### C-9. マスタープロトコル形式の治験の活用 可能性(分担課題6 報告書抜粋)

国内において開発対象となる薬剤が多い場合、同時期に個別の治験を複数行うことで、治験参加者や治験施設等のリソースを奪うことになる。そのため、マスタープロトコル治験を実施し、多数の薬剤をスクリーニングして有望な薬剤を特定し、同時に当該薬剤の有効性と安全性のエビデンスを評価することは、ワクチン開発全体の迅速性と効率性を高めることを可能とする。

マスタープロトコルを用いた治験は、試験デザイン及び統計解析上の特徴や留意点が複数ある。試験デザイン上の主な特徴として、ランダム化の方法と対照群の共有化がある。前者は、マスタープロトコル治験は複数の薬剤を評価することから、2段階のランダム化の手順を踏むことがある点である。例えば、第1段階では薬剤の割り当

てを、第2段階では当該薬剤とプラセボの割り当てが行われる。後者は、薬剤を効率的に評価することを目的に、対照薬を投与される参加者を共有することで対照群の参加者を最小限にし、同時に開発全体のサンプルサイズも抑えることが可能であるという点である。

ただし、いずれも安全性やバイアス等の観点から留意が必要となる。例えば、後者については、感染症対策や変異株等による感染率の変化があった場合、時期の異なる対照群を利用した場合にはワクチン効果の評価にバイアスが入る可能性がある。したがって、時間が経過しても対照群のデータを利用することが可能か、また可能であるならば、どの程度の時間が経過したデータを利用できるのか、といった点を有効性の主たる解析時まで決定する必要がある。

マスタープロトコル治験を用いたプラットフォーム試験では、試験中にワクチン効果の無益性の評価を行い、他の有望な薬剤にリソースを最適化する、盲検下でサンプルサイズを再設計する等のアダプテーションを行う等の複雑なアダプテーション、あるいはベイズ流デザインを組み込む等のデザインを用いることで効率的なワクチン開発に寄与可能である。ただし、このようなデザインは統計解析や結果解釈についての複雑さが増すため注意を要する。また、上記のようなアダプティブデザインを用いる場合には、その統計的性能を大規模なコンピュータシミュレーション実験をとおして評価する必要があるが、パンデミック時にシミュレーションプログラムを一から構築することは現実的ではなく、そのプロトタイプについては事前に構築しておくことが

望ましい。

マスタープロトコル治験を実施する場合、上記の通り、事前計画に必要な時間とリソースが従来のプロトコルの場合をはるかに上回るものの、パンデミックの際に迅速なワクチン開発が求められる状況においても有用な手段である。

#### D. 考察

ワクチン開発の治験計画・開発戦略立案を迅速化するためには様々な観点からの取り組みが必要である。本研究では、国内で承認された既存ワクチンの審査報告書の調査と整理、および、ワクチン開発を行う企業を対象としたPMDAの治験相談等の提供体制に関する書面調査を通じてワクチン開発の実態を把握し、今後の課題を整理した。さらに、緊急でワクチン開発が必要となる蓋然性が高い感染症シナリオに対する代表的な治験デザインの候補を検討し、効率的な有効性評価、迅速な判断に寄与すると考えられる治験デザインや解析手法について生物統計学的な観点から検討し、留意点等を整理した。

##### (1) 日本におけるワクチンの開発状況

PMDA発足後に承認された39品目のワクチンの有効性評価のために実施された59の治験デザインの分析結果、内資起源ワクチンの開発企業による臨床的な評価指標に基づいた有効性評価指標を主要評価項目に設定した大規模治験や国際共同治験、海外での治験は実施されてこなかった現状が明らかとなった。ワクチン開発に関連した政策提言は、2007年の「ワクチン産業ビジョン」をはじめとして複数公表されており、2021年6月1日に閣議決定された



「ワクチン開発・生産体制強化戦略」においても新たな課題点等が指摘されているものの、第Ⅲ相試験の実施が困難な実態、国際開発の実績不足などは14年経った現在に至っても解決されていない問題であることが明らかとなった。現在、臨床イベントに基づく有効性評価を行う治験の実施が徐々に進められつつある現状も確認されているが、内資系企業が新たな疾病に対するワクチン開発をするためには、臨床的評価指標を主要評価項目に設定したピボタルな治験実施、体制等を整える必要がある。

また、ワクチン開発の医薬品開発との特徴的な違いに国際共同開発品目の少なさがある。医薬品開発では日本が参加する国際共同治験の実施件数は近年増加しているところ（2021年度にPMDAに提出された治験計画届780件中440件）、ワクチンでは日本が参加する国際共同治験は59件のうちわずか3件であった。有事においては国際共同開発により世界と同時期にワクチン開発することが重要であり、上述した臨床的イベントを主要評価項目に設定した大規模治験を国内のみで実施が困難である場合には、日本の開発者が、国際共同治験または併合解析が可能な治験が提案できることが重要となる。平時にてこれらの治験を実施し経験を積むこと、体制整備を始めたとした治験環境等を整える必要もあると考える。

さらに、ワクチン開発の治験計画・開発戦略立案の迅速化にあたり、企業側の体制やPMDAの治験相談等の提供体制に課題があるか、ワクチン開発を行う企業10社を対象としてアンケート調査を実施した結果、多くの企業で企業内に生物統計家が

複数確保されていることが確認され、また、現行のPMDA体制については大きな問題は指摘されなかった。一方で、特に有事対応が必要な状況において、迅速な治験デザイン・開発戦略立案のために現状の産官学の体制・制度に関連する事項として、PMDA、厚生労働省、厚生労働省内の関係部署間の連携を密にとる必要性を指摘する意見等が自由記載欄への回答で確認され、今後の検討課題になり得ると考えた。

## (2) ワクチン開発の治験デザインに関する生物統計学的観点からの検討

公衆衛生危機管理上重要となる新興感染症の勃発としては、感染が容易に広がる種類のウイルス性呼吸器感染症が想定としては可能性が高く、ワクチン開発の蓋然性、優先順位が高いシナリオと考えられた。初発ワクチンおよび後続ワクチン別に、効率的な有効性評価、迅速な意思決定するために取り得る治験デザインを生物統計学的な観点から検討した。

初発ワクチンが開発される新興感染症の発生から流行初期にかけては、感染症の感染力、発症機序、重症化の程度、致死率等の情報が十分ではなく、臨床的な評価指標に基づいた有効性評価指標を主要評価項目に設定した、プラセボ対照ランダム化比較試験による有効性及び安全性評価が必要となる。その場合、統計的なイベント数を確保するために必要な症例数は多くなることが想定され、比較的大規模な治験の実施を要する。従って、試験実施中の有効性評価に基づく有効中止／無効中止といった意思決定や被験者数の再設定等の事前計画に基づくデザイン変更を伴うアダプティブデザインを利用した試験デザインは有効と考え

る。また、大規模な治験を国内のみで実施することが困難な状況も想定されるため、

(1) にて記述したような国際共同治験や併合解析が可能な治験の実施が必要となる可能性がある。

さらに、新興感染症のワクチン開発は、他の一般的な疾患の開発と異なり、感染症対策や変異株等による感染率の変化や開発ワクチンの増加等で感染環境の時間的変化による影響等によって、計画時に想定していた治験計画に影響を及ぼす事項が十分に起こり得る。本研究では事前規定に基づく中間解析、公衆衛生上の理由による事前規定していない早期の試験終了を考慮したシミュレーションを実施したが、治験計画時には、想定される計画の変更や緊急時における試験中止等、可能な限り変更の可能性を事前に検討し、その影響をシミュレーションにより評価することが重要である。

上述の通り新興感染症の発生時のワクチン開発では種々の不確実性が伴うが、このような状況下でのベイズ流統計手法の活用可能性を検討した。海外試験での使用事例を通じて留意点および有用性を検討し、結果の確信度（不確実性）を確率的に表現できるベイズ流解析方法は、意思決定に関する判断基準を明確にでき、新興感染症のワクチン開発において有用な統計手法となり得ると考えられた。ただし、ベイズ流統計手法の利用に際しては、用いる事前情報の適切性や解析の動作特性の評価等が重要であり、その利用については規制当局との事前の協議が推奨されるだろう。

また、上述した新興感染症に対して有用と考えられる応用的な治験デザインは、多重性による第一種の過誤確率の増大やバイ

アスが一般的なデザインと比較して含まれる可能性が高まるため、適切なシミュレーションを実施した上で、その解析方法や変更内容、記述の詳細が事前に計画され、治験実施計画書等で規定されていることが重要となる。

後続ワクチンの開発では、臨床イベントに対する有効性と相関性が認められる免疫原性に基づくサロゲートマーカーを主要評価項目として設定した実薬対照ランダム化比較試験の実施が考えられる。その場合、免疫原性を主要評価項目として設定したピボタル試験のデータより薬事申請し、製造販売後調査等によって臨床イベントを評価するスキームが検討される。本邦で想定し得る治験デザインと製造販売後調査等のパターンとして5つ想定し、それぞれを選択しうる可能性について定性的に検討した。

製造販売後調査等を活用するパターンの1つとして、データベース基盤を用いた研究が有用であった。具体的には、薬事承認前後のデータが包括的に格納されるデータベース基盤があれば、開発の段階から薬事承認取得前後のデータを統合して評価する枠組みの構築が可能という観点から、新規ワクチンの迅速な開発に繋がり得ると考える。生物統計学の専門家のみならず薬剤疫学の専門家も加え、①製造販売後のデータ収集体制について検討する枠組み・体制の構築や、②申請データパッケージ構成や申請後に得られるデータも含めたパッケージ構成を検討し、その要素となる治験および観察研究等の情報によるエビデンス構築方法を検討する枠組み・体制の構築が、今後必要になると考える。

しかしながら、日本国内にはワクチン評価に利用可能なデータベース基盤が存在しない。これまで海外では数々の大規模なデータベースを活用したコホートデザインや Test Negative Design により、COVID-19 ワクチンの有効性評価の論文が Real World Evidence (RWE) として数多く実施され、これらの研究成果を通じ、大規模データベースは製造販売後のエビデンス創出に向けては非常に重要な役割を果たすことが明らかとなった。日本国内ではワクチン評価に利用可能なデータベース基盤が存在しないため、製造販売後のエビデンス創出が迅速に実施できず、承認後に日本国内でワクチン評価に利用可能なデータベース基盤の構築等、科学的なエビデンスを創出できる体制整備が早急に必要だろう。

さらに、複数のワクチンが同時に開発される状況では、マスタープロトコルを用いたプラットフォーム型治験が有用と考える。パンデミック時には迅速性を重視して科学的な厳密性が犠牲になる場合があるが、マスタープロトコル治験は迅速性、効率性、厳密性の均衡を保つことが重要であり、臨床的に有意義で明確な結果が迅速に得られる強力な手段である。一方で、プラットフォーム治験は、場合によって大規模長期に渡り、複数の重要分野の専門家が有機的に連携した試験実施体制を整備し、適切なプラットフォームの管理が必須である。パンデミック時には主として政府機関が主導して、国内ワクチン開発のパートナーシップを形成することが望ましく、パートナーシップには、規制当局、製薬企業、アカデミアだけでなく、治験施設や CRO 等患者登録・ロジスティクス・治験デー

タの管理 (CDISC を含む) 等を担当するステークホルダーも参画すべきであろう。また、政府と感染症のコミュニティが臨床試験ネットワークを構築し、パンデミック時に試験を実施できるすべての施設をまとめておく等、平常時から「治験の準備」をしておくことが推奨される。

## E. 結語

ワクチン開発の治験計画・開発戦略立案を迅速化するためには様々な観点からの取り組みが必要である。本研究では、国内で承認された既存ワクチンの審査報告書の調査と整理、および、ワクチン開発を行う企業を対象とした PMDA の治験相談等の提供体制に関する書面調査を通じてワクチン開発の実態を把握し、今後の課題を整理した。さらに、緊急でワクチン開発が必要となる蓋然性が高い感染症シナリオに対する代表的な治験デザインの候補を検討し、効率的な有効性評価、迅速な判断に寄与すると考えられる治験デザインや解析手法について生物統計学的な観点から検討し、留意点等を整理した。

その結果、本邦のワクチンの開発状況は変化の兆候があるものの、既承認ワクチンで用いられた治験デザインの分析を通じ、内資起源ワクチンの開発企業では、発症予防等の臨床的イベントを主要評価項目と設定した大規模治験や国際共同治験、海外治験の実施経験がないことが明らかとなった。特に内資系企業が新規ワクチンを開発するためには、平時にて臨床的イベントを評価項目とした治験、国際共同治験や併合解析が可能な治験を実施し、経験を蓄積し、体制整備を始めとした治験環境等を整

える必要があるだろう。

また、緊急時に新規ワクチンを開発する上では、迅速に治験デザイン・計画を立案し、効率的にエビデンスを創出する治験デザインを用いた治験実施が重要であることが明らかとなった。ベイズ流アプローチ、アダプティブデザイン、マスタープロトコルなどの応用的な治験デザインは迅速な有効性評価の上で有用な方法であり、それらを取り入れたデザイン立案に際しては生物統計学的な観点からの動作特性のみならず、そのような治験を実施可能とするような体制整備含めた平常時からの準備が推奨されると考える。さらに、承認後に日本国内でワクチン評価に利用可能なデータベース基盤の構築等、科学的なエビデンスを創出できる体制整備により、日本のワクチン開発及び承認の迅速化が期待される。

本研究は、今後発生しうる新興感染症のワクチン開発を含む広くワクチン一般の治験デザイン・計画時の企業やアカデミア、PMDA との間の計画立案のための相談時の事前知識を広く共有しうるものであり、治験立案準備の一助になることを期待する。

## F. 研究発表

特になし

## G. 知的所有権の取得状況

特になし

### <参考文献>

- 1) 第26回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会, 資料3 ワクチンの研究開発支援について. 2022年3月1日.  
<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000825288.pdf>, (accessed 2021-04-22).
- 2) 日本国政府, ワクチン開発・生産体制強化戦略. 2021年6月1日.  
<https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/tyousakai/dai28/siryoku1-2.pdf>, (accessed 2022-03-31).
- 3) 内閣官房ワクチン開発・生産体制強化関係閣僚会議, ワクチン開発・生産体制強化戦略の推進. 2022.  
[https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/vaccine\\_kyouka/pdf/suishin\\_yosan.pdf](https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/vaccine_kyouka/pdf/suishin_yosan.pdf), (accessed 2022-03-31)).
- 4) Henao-Restrepo AM, et al., Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). Lancet. 2017, 389(10068):505-518.
- 5) World Health Organization, Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations, WHO Technical Report Series 1004, Annex 9, 2017. 2020.  
<https://www.who.int/publications/m/item/WHO-TRS-1004-web-annex-9>, (accessed 2022-05-8).
- 6) Fleming TR, et al. COVID-19 vaccine trials: The use of active controls and non-inferiority studies. Clin Trials. 2021, 18(3):335-342.
- 7) 「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3) 免疫原性に基づく新型コロナウイルスワクチンの評価の考え方」 (令和3年10月22日独立行政法人医



- 薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部) . (accessed 2022-03-31).
- 8) Collins FS, Stoffels P. Accelerating COVID-19 therapeutic interventions and vaccines (ACTIV): an unprecedented partnership for unprecedented times. *JAMA* 323: 2455-2457, 2020.
  - 9) FDA. COVID-19: Master Protocols Evaluating Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention Guidance for Industry. 2021. (accessed 2022-03-31).
  - 10) International Council for Harmonization of Technical Requirement for Pharmaceuticals for Human Use, E8(R1) General Considerations for Clinical Studies. 6 October, 2021.
  - 11) Schoenfeld D, The Asymptotic Properties of Nonparametric Tests for Comparing Survival Distributions. *Biometrika*, 68, 316-319, 1981.
  - 12) World Health Organization, CONSIDERATIONS FOR EVALUATION OF COVID19 VACCINES – Points to consider for manufacturers of COVID 19 vaccines. 25 November, 2020.
  - 13) G7 Summit 2021, 100 Days mission to respond to future pandemic threats. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/992762/100\\_Days\\_Mission\\_to\\_respond\\_to\\_future\\_pandemic\\_threats\\_3\\_.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/992762/100_Days_Mission_to_respond_to_future_pandemic_threats_3_.pdf) (Accessed 23, May 2022).
  - 14) N. Dagan, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med* 384(15): 1412-1423, 2021.
  - 15) J. Lopez Bernal, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ* 373: n1088, 2021.
  - 16) J. Lopez Bernal, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med* 385(7): 585-594, 2021.
  - 17) E J Haas, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet* 397(10287): 1819-1829, 2021.
  - 18) Y M Bar-On, et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med* 385(15) 1393-1400, 2021.

別添 3

厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）  
分担研究報告書

生物統計学的な観点からのワクチン開発における治験計画の立案の迅速化のための研究

分担研究：我が国のワクチンの承認に際して実施された治験の計画及びデザイン、有効性評価に用いられた情報に関する調査研究

研究分担者： 荒木 康弘

所属：独立行政法人医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部長

研究要旨：

PMDA が設立されて以降 2022 年 3 月 31 日までに、39 品目のワクチンが承認され、その有効性評価のために 59 の治験が審査報告書で評価された。我が国におけるワクチンの承認品目数は、2007 年の「ワクチン産業ビジョン」以降、政策提言や感染症に対する関心に伴い増加した時期もあったが、安全性に対する懸念が社会的に課題となると減少し、内資起源ワクチンは 2016 年以降承認されていない実態がある。

我が国で承認されたワクチンの品目の効能・効果や治験のデザインを分析すると、内資系のワクチン開発企業は、新規疾病に対して十分な成果を上げられていないことが明らかになった。また、内資起源ワクチンの開発企業は、臨床的な評価指標に基づいた有効性評価を実施する大規模な治験や、国際共同治験、海外治験を実施した経験がないことが明らかになった。

一方で現在、我が国のワクチンの開発状況は変化の兆候があり、ワクチン・ギャップ解消のためのキャッチアップから、グローバル企業が世界同時開発のために行う国際共同治験への参加や、臨床的な評価指標に基づいた有効性評価を行う治験の実施が徐々に始められつつある。

WHO のワクチンの臨床評価ガイダンス<sup>5)</sup>でも、ワクチンの有効性評価は一般的にワクチン接種後の感染症のイベントによって行うと示されているところ、今後、我が国において、特に内資系企業が新たな疾病に対するワクチンを開発するためには、臨床的な評価指標に基づいた有効性評価は必要不可欠と考えられる。我が国の治験環境はその実施が困難な状況も想定されうることを考えると、政府主導で国際共同治験や併合解析が実施可能な国際的な拠点を構築することは一案であると考えられる。

## A. 研究目的

新型コロナウイルス感染症は全世界に様々な側面から甚大な影響を与え、その感染のインパクトの大きさから、各国における新規ワクチン開発には、産官学の膨大なリソースが投入され、平時の比ではない勢いで進められている。

本邦においても日本政府は迅速なワクチンの開発を求め、令和2年補正予算<sup>1)</sup>、令和3年6月1日に閣議決定された「ワクチン開発・生産体制強化戦略」<sup>2)</sup>に含まれる政策パッケージを通じ、多くの予算<sup>3)</sup>を投じて国産新型コロナウイルスワクチンの開発を積極的に支援した。しかしながら同時に、このような研究開発予算を通じても2022年3月末時点で本邦における国産ワクチンが未だに実用化されていないことは、本邦のワクチンの開発体制に様々な課題が存在していることを浮き彫りにした。

本研究の採択にあたり、本邦のワクチン開発の課題の一部として、想定外の状況下で迅速に治験デザイン・計画を立案する体制が不十分であること等が挙げられた。

そのため、本分担研究では、これまでの既承認ワクチンの開発情報の整理・分析を通じ、今後パンデミックワクチンを含めた新たな疾病に対するワクチンを開発する際の課題や計画時に留意すべき点を明らかにすることを目的に調査・研究を行った。

具体的には、すでに実用化されているワクチンの本邦における承認審査の際に、どのような治験に基づいて有効性評価がなされたか、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の添付文書等情報提供 Web ページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) で公開されて

いる情報等を収集し、実施された治験の計画及びデザイン、有効性評価に用いられた情報、開発時期、開発の国内外の違い、承認の背景などの整理・分析し、今後の新たな疾病に対するワクチン開発において留意すべき点を考察した。

## B. 研究方法

PMDA が設立された 2004 年 4 月 1 日以降 2022 年 3 月 31 日までに新規に承認されたワクチン（「医薬品の承認申請について」（平成 26 年 11 月 21 日薬食発 1121 第 2 号）の新有効成分含有医薬品に該当するワクチン）39 品目（うち、5 品目については、一物多名称などの理由で臨床試験を共有する他剤の承認有り）について、添付文書等情報提供 Web ページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) に公開されている新規に承認された際に作成された審査報告書を収集、各審査報告書の中から、臨床に関する資料の「審査の概略」の項の審査方針に関する記述を確認し、審査において有効性の評価に活用したとの記述がある 63 治験を選別し、重複を除いた 59 治験を抽出した。

ワクチンの各品目については、ワクチンの販売名、成分名、承認申請者、申請効能・効果、審査の区分（希少疾病用医薬品の対象を含む優先審査又は特例承認への該当性）、承認年月日、リスク管理計画

（Risk Management Plan：RMP）又は承認条件で有効性評価（免疫原性評価を含む）を求めたか否か、有効成分の開発起源の国内外の区別（ここでは、内資企業が有効成分を開発したものを内資起源ワクチン、外資企業が有効成分を開発したものを

外資起源ワクチンという。) 承認申請を行った企業の内資・外資の区別等について、情報を整理した。

また治験については、承認の対象となったワクチン、検証的な臨床試験か否か、試験デザイン、対照薬の有無及び種類(プラセボ(アジュバントのみの製剤、生理的食塩水等)、用量違いの同剤、同効の実ワクチン、他ワクチン(目的とする効能なし))、最大の解析対象集団の例数、被験薬群の例数、治験の実施地域(国際共同治験、国内のみ、海外のみ等)、アダプティブデザイン(組入れ例数の変更又は治験中に実薬群の用量選択を行ったことが審査報告書から確認できるもの)を採用しているか、主要評価項目、審査報告書に記載された副次評価項目、試験の実施時期等の情報を収集・整理した。さらに特徴的なデザイン、解析を行っている試験(ベイズ流の統計解析、併合解析、クラスター臨床試験)についても集計した。なお、米国医薬品食品局(FDA)の医薬品開発のアダプティブデザインに関するガイダンス<sup>4)</sup>では、臨床試験に参加した被験者の蓄積されたデータに基づいて、予め計画された変更を行うことができる臨床試験と定義されており、中間解析に基づく試験の中止等を含む幅広い概念であるが、治験計画にアダプティブな要素があるか否かは必ずしも審査報告書に記載されない、例えば日本での承認が治験実施から大きく時間経過している場合、中間解析を行ったか否かは必ずしも審査報告書に書かれるとは限らないため、本研究ではワクチンの開発期間に大きな影響を与え、明示的に審査報告書に記載されると考えられる、組入れ例数の変更または実薬群

の用量選択について集計した。

これらの抽出した情報をクロス集計することにより、我が国におけるワクチンの承認の際に実施された臨床試験の規模、試験のデザイン、国内外の開発による差異などの特徴付けを試みた。

なお、審査資料として併合解析の結果が提出されている治験については、審査報告書で個別の試験で有効性又は免疫原性の評価が実施されている場合は個別の試験毎に集計し、併合解析の結果でのみ有効性の評価が実施されている場合は、併合解析された結果を1治験として取り扱った。

(倫理面への配慮)

本研究は公開された審査報告書を対象とした調査であるため、倫理面への配慮は特段必要とされなかった。

## C. 研究結果

### (1) 我が国でワクチンを開発した主体について(表1、図1)

製造販売業者別では国内企業が開発したワクチンが5割を超え(21品目: 53.8%)、国内企業が多くのワクチンの開発に携わっていることが示されたが、ワクチンの有効成分の起源の内資・外資別については、内資起源ワクチンが39品目中14品目(35.9%)であり、海外企業が開発したワクチンを導入するケースを除くとその割合は逆転した。

ワクチンの承認数の時系列は、ワクチン産業ビジョンの発出(2007年)、A/H1N1新型インフルエンザの流行(2009年)、中東呼吸器症候群(MERS)の流行(2012年)と産業振興策が政府から発出され、感

感染症に対する危機が社会的な関心となった時期は、徐々に増加し 2013 年に年間 6 品目とピークを迎えるが、社会的にワクチンの安全性に厳しい目が向けられた HPV ワクチンの積極的勧奨差し控え（2013 年）の年からは徐々に承認数が減少し、ある企業が、血液製剤などを不正に製造していた問題を受けてとりまとめられた「ワクチン・血液製剤産業タスクフォース」が公表された 2016 年以降は内資起源ワクチンは承認されておらず、内資系企業が開発した細胞培養季節性インフルエンザワクチンの承認申請が取り下げられた 2017 年には承認されたワクチンは内資・外資起源ワクチンともに 0 となり、2020 年に COVID-19 が流行し 2021 年に新型コロナウイルスワクチンが複数承認されるまでは、外資起源ワクチンが年間 1 品目承認されたのみであった。

## (2) 有効性評価に活用された治験の概観について

### (a) 治験の規模と開発主体について (図 2、図 3、表 2)

ワクチンの有効性評価の対象となった治験の例数の平均値は 7480.3 例、中央値は 423 例（第一四分位数：216 例，第三四分位数：4277.5 例）であった。WHO のワクチンの臨床試験に関するガイダンス<sup>5)</sup> で安全性評価の目処として例示されている症例数 3000 例を超える解析対象例数であった臨床試験は、59 試験中 16 試験（22.0%）であった。最も解析対象例数の多い臨床試験は、ロタテック内用液の 006 試験であり、解析対象となった最大の症例

数は 67935 例であった。ただしこの例数は、有効性評価のために組み入れられた例数ではなく、腸重積症の有害事象の検出のために設定されたものであった。有効性評価で解析対象となった症例数が最も多かったものは、シンフロリックス水性懸濁筋注の 10PN-PD-DIT-043 試験の 45977 例であった。

ワクチンの開発起源の内資・外資別と治験の規模をクロス集計したところ、内資起源ワクチンでは、開発の際に、解析対象例数 1000 例を超える臨床試験を実施したことがないことが明らかになった。なお、解析対象例数が最多であったのは、沈降細胞培養インフルエンザワクチン H5N1 筋注 60µg/mL「北里第一三共」及び同 30 µg/mL を開発した際に実施された KIBPCI-A-J302 試験の 794 例であった。

### b) 治験の規模と主要評価項目について (図 4、表 3)

解析対象例数が 1000 例以下の治験 39 件（66.1%）については、ロタテック内用液の日本人を対象とした 2 試験を除き、いずれも免疫学的な評価指標を用いて有効性の主要な評価を行っていた。解析対象例数が 1000 例以上の治験 20 件（33.9%）については、細胞培養インフルエンザワクチン H5N1「タケダ」及び同バクスターの承認申請の際に提出された 810705 試験及びアレバンリックス（H1N1）筋注の承認申請の際に提出された Q-Pan-002 試験以外の 18 件（90.0%）では、いずれも有効性の主要な評価に臨床的な評価指標（臨床的なイベント）を用いていた。

なお、これまで内資起源ワクチンの開発

では、いずれも主要評価項目として臨床的な評価指標が用いられていなかった。一方で外資起源ワクチンは、小規模（解析対象例数が 1000 例以下）の試験及びインフルエンザワクチンを除けば、基本的には臨床的な評価指標を用いて有効性評価を行っていた。

#### c) 国際共同治験の実施状況について (表 4)

日本から被験者が登録された国際共同治験で有効性が検証され、承認されたワクチンは、シングリックス筋注、シルガード 9 水性懸濁筋注シリンジの 2 剤 (5.1%) で、該当する治験は 3 件 (5.1%) 存在し、いずれも外資起源ワクチンであった。

また内資起源ワクチンでは、有効性評価の対象となった治験は国内で実施されており、国際共同治験を含む海外での治験は含まれていなかった。

#### d) 特徴的なデザイン、解析を行っている治験について

ベイズ流の統計検定によって主要評価項目の評価を行った治験は、コミナティ筋注の C4591001 試験のみであった。

試験実施中に B. 研究方法で定義したアダプティブデザインの治験が PMDA の有効性評価に用いられた剤は、コミナティ筋注 (C4591001 試験)、シルガード 9 水性懸濁筋注シリンジ (001 試験)、ロタテック内用液 (006 試験) であった。変更する治験計画の内容はそれぞれ異なり、例えばコミナティ筋注であれば、治験の第 I 相パートから第 II、III 相パートへの移行する際の用量選択、ロタテック内用液であれば、安

全性評価のための組入れ例数についてアダプティブな取扱いがなされていた。

クラスター無作為化二重盲検試験はシングリックス水性懸濁筋注 (10PN-PD-DIT-043 試験) の承認審査の際に用いられていた。また今回の集計の対象ではないが、海外ではエボラ出血熱ワクチン

(Merck 社 Ervebo、欧米承認済み) の開発にも用いられている<sup>6)</sup>。

併合解析を用いた治験は、バキスゼブリア筋注 (COV001 試験、COV002 試験、COV003 試験及び COV005 試験)、ガーダシル水性懸濁注及び同シリンジ (007 試験、013 試験及び 015 試験) の承認申請の際に実施された。ただし、審査における両者の取扱いは異なっており、新型コロナウイルスワクチンのバキスゼブリア筋注は、審査において個別の臨床試験の有効性の検証は行わず、併合解析の結果のみで有効性の検証がなされ、特例承認された。ガーダシルの審査においては基本的に個別の試験の成績をもって有効性の確認をしており、併合解析による有効性評価の検証は補足的な取扱いであった。

## D. 考察

### (1) 本研究から得られた日本のワクチンの臨床開発の状況について

2007 年に日本政府は「ワクチン産業ビジョン」<sup>7)</sup>を公表した。その中で、我が国のワクチン産業は、武田薬品工業株式会社を除き、中小企業（従業員が 1000 人以下、事業収益 100 億円未満の企業）が担っており、ワクチンの主要な売り上げを占めるインフルエンザワクチンを製造しているメーカー 4 社のうち 3 社が財団法人または

社団法人であるため（当時）、世界で集約化が進んでいたワクチン事業を行っている外国製薬企業と比較して、例えば米国のワクチン産業全体の研究開発投資が日本のワクチン製造企業の10倍以上あることなど、研究開発規模が大きく異なることが指摘されていた。

また、「ワクチン産業ビジョン」では、1990年代に開発されたA型肝炎ワクチンを最後に、新規ワクチンが承認されておらず、国内の新規ワクチン開発のシーズが不足していることも指摘されていた。

その他に、ワクチン産業の克服すべき課題として、国際的な臨床開発、規制の水準を踏まえ、ワクチンの有効性、安全性に対する社会的要請に対応できるようなワクチン以外の一般的な治療薬と同水準の開発力、特に臨床開発力を将来的に維持し、大規模な臨床試験を実施できる臨床開発力を保持することが必要とされた。

また2009年に流行した新型インフルエンザ（A/H1N1）に関する対策を総括する「新型インフルエンザ（A/H1N1）対策総括会議 報告書」<sup>8)</sup>では、ワクチンについて、国家の安全保障という観点からも、可及的速やかに国民全員分のワクチンを確保するため、ワクチン製造業者を支援し、細胞培養ワクチンや経鼻ワクチンなどの開発の推進を行うとともに、ワクチン生産体制を強化すべきと指摘されており、ワクチンの開発能力の強化が促されてきた。

このような政策提言がどのように移り変わり、また過去の政策提言に含まれた様々な指摘がどのように改善したか、新型コロナウイルスが発生した後に作成された2021年6月1日に閣議決定された「ワク

チン開発・生産体制強化戦略」<sup>2)</sup>を確認すると、ベンチャー支援や、新たなモダリティのワクチンの開発、モニタリング体制の充実、緊急使用を認めるための薬事承認プロセス、デュアルユースを前提とした製造体制の構築など、これまでのワクチン関連の政策文書に記載されていない新たな要素も示されているが、第Ⅲ相試験の実施が困難な実態、国際開発の実績不足などは「ワクチン産業ビジョン」から14年経った現在に至っても解決されていない問題であることが分かる。

本研究でワクチンの承認審査を調査したところ、内資起源ワクチンの開発で、PMDA発足後に新たに承認されたものは、2005年の風しん・麻しん2種混合ワクチン、2009年に承認された細胞培養型の日本脳炎ワクチン、2013～14年のH5N1新型インフルエンザワクチン及びプロトタイプパンデミックインフルエンザワクチン（細胞培養のものを含む）など、いずれも既存のワクチンの混合型や、培養技術の改変による開発に限定されており、臨床的な評価指標に基づく有効性評価を要するような新たな疾患を予防するワクチンの承認には至っていない。

ただし、内資起源ワクチンが2015年以降承認されていないことは、国内におけるワクチン開発が進められていなかったことを意味しない。2013年12月16日、厚生労働省がワクチン開発企業の業界団体に対して開発要請した<sup>9)</sup>5種混合ワクチンについては、2022年4月に内資系企業2社から相次いで承認申請がなされている<sup>10)11)</sup>。また「新型インフルエンザ（A/H1N1）対策総括会議 報告書」で開発が期待された

経鼻インフルエンザワクチンについては、現在内資系企業が臨床イベントに基づく有効性評価を行う治験を用いて開発を行っている<sup>12)13)</sup>。その他、開発過程であるがマラリアワクチン<sup>14)</sup>やノロウイルスワクチン<sup>15)</sup>などが臨床試験のステージに到達している。またワクチン開発の促進を目指す官民連携パートナーシップである、感染症流行対策イノベーション連合（CEPI）は、東京大学医科学研究所のニパウイルスワクチンの第Ⅰ、Ⅱ相臨床試験に対して3,100万ドルの支援を行うとの報道発表もあった<sup>16)</sup>。

しかし、例示したもののうち、5種混合ワクチンの検証的臨床試験はいずれも免疫原性を評価するものであり<sup>17)18)</sup>、経鼻インフルエンザワクチン以外の開発品目は、いずれも海外のグループとの連携により海外で臨床試験が実施されることとなっている。これはワクチンの有効性評価のための臨床イベントに基づく検証的な治験を実施することについて我が国には何らかの課題があることから、特に新規疾病に対するワクチンの開発が海外で実施されている可能性も否定できない。

さらに、ワクチンの臨床試験の実施状況で、他の治療薬と比較して特徴的な状況として国際共同開発品目の少なさが挙げられる。日本における国際共同治験の実施件数は近年増加しており、2021年度にPMDAへ提出された治験計画届789件中440件（57.0%）が国際共同治験であった<sup>19)</sup>。しかし日本の承認審査で用いられたワクチン関連の治験59件のうち、国際共同治験として実施されたものはわずか3件（5.1%）であり、品目はシングリックス

（ジャパンワクチン（当時）、シルガード（MSD）の2剤であった。また内資起源ワクチンで、国際共同治験又は海外での治験が実施された品目は含まれておらず、内資系企業は、ワクチン開発の際、有効性評価のための主要な試験を、国内でのみ実施してきたことが明らかになった。このような結果を招いている理由は様々なものが考えられるが、本調査の対象年月が、海外で一般的に使用されるワクチンが我が国で使用できないこと、いわゆるワクチン・ギャップのキャッチアップの期間であったことが原因の一つであることは否定できないと考えられる。

## （2）日本におけるワクチンの臨床開発環境について

（1）では、これまで内資起源ワクチンの開発では、臨床的な評価指標に基づいて有効性評価がなされてこなかったことを指摘した。今後もそのような状態が続くのか、といえれば徐々に変わりつつあると考えられる。

我が国の臨床試験のレジストリである臨床研究等提出・公開システム（jRCT）に登録されている「特定臨床研究」「企業治験」又は「治験」について、フリーワード検索で「ワクチン」の条件で検索をすると24件の試験が検出される（2022年4月10日確認）。これらの中から主たる評価項目として臨床的評価指標に基づく有効性評価が計画されている試験を確認したところ、国際共同臨床試験（いずれも外資系企業が治験依頼者）が4試験登録されていることを確認した。（jRCT2051210096、jRCT2031210159、jRCT2031210109、jRCT2031



200167。いずれも 2022 年 3 月 31 日現在未承認医薬品または効能が対象。)

また保健医療科学院が提供する臨床研究情報ポータルサイト (<https://rctportal.nih.go.jp>) で、JAPIC の薬効分類コードの 631 に該当する用語である「ワクチン類」を検索ワードとして入力して検索すると、95 件の試験が検出される (2020 年 4 月 10 日確認)。これらの中で日本を実施地域として含み、臨床的な評価指標に基づく有効性評価を行う試験を探索すると、2 件の外資系企業の国際共同治験 (JapicCTI-205346、JapicCTI-163378)、及び前項で述べた 2 件の経鼻インフルエンザワクチンの国内試験を確認することができた。

これらの治験は、いずれも日本国内で承認されていない医薬品又は、効能・効果の追加のための治験であるため、今回の調査の集計の対象外であるが、ワクチン・ギャップ解消のために海外既承認ワクチンを日本へ導入するだけでなく、国際共同開発により世界と同時期にワクチンが開発される状況が徐々に浸透しつつあること、また内資系企業による臨床的評価指標に基づいた有効性評価を行う治験の実績が今、まさに積み重ねつつあることを示唆している。

ただし、このような治験の実績も今後、順調に進んでいくかは予断を許さない。海外の製薬企業の業界団体である、米国研究製薬工業協会 (PhRMA) 及び欧州製薬団体連合会 (EFPIA) によれば、日本における治験の問題点として、治験実施サイトのレスポンスが遅く、一医療施設当たりの組入が少ないこと、モニタリングや CRA の効率が悪く多くの人員を割く必要があることが指摘されている<sup>20)</sup>。これは新たな疾病

に対する有効性を評価するためには必要な、臨床的評価指標に基づく有効性評価を行う治験を実施するためには不利な状況である。

このような環境下でも我が国におけるワクチン開発を進めるためには、国際共同治験等のプロトコルを含む治験関連文書のひな形の整備、医療機関間で共通した電子化症例報告書 (eCRF) の導入、有効性の中央判定やデータ安全モニタリング委員会を活用した複数医療機関の連携が前提となる治験の実施など、平時において国際共同治験又は併合解析が実施可能な国際的な治験を実施できるような拠点を構築することは、一つの案として考えられた。

### (3) 本研究の限界について

本研究では、審査対象となった全ての治験を網羅的に調査したものではなく、審査に際して有効性評価の主要な検討に用いられたもの以外の治験については集計していない。結果として、製造販売後臨床試験や、日本国内で実施された有効性の国内外差を確認する試験の一部は調査の範囲に含まれていない。また、ワクチンの小児開発など、特定の年齢層をカバーした開発や、開発早期の治験についても調査の対象外である。そのため、承認後に実施されたワクチンの長期有効性を評価するための臨床試験に関する分析や、国内で実施された臨床試験のデザインの網羅的な分析や、我が国における開発早期の臨床試験の課題の抽出はできない。

また、臨床試験の開始時期の情報の収集には大きな限界があった。特に 2013 年以前に承認された剤の治験については、審査

報告書の試験の実施時期に関する情報がマスキングされているものが多い。そのため、JAPICの臨床試験データベース又は米国の臨床試験レジストリサイト、clinicaltrials.govのデータで補足を試みたが、特に国内のみで実施された試験については、開発の内資・外資問わず登録されていないものが多かった。また、特定の品目に関する治験については、審査報告書に記載された臨床試験の名称と一致する試験がレジストリには登録されておらず、試験の実施時期を確認することは困難であった。このように十分な情報を得ることが困難であったことから、各剤の開発に要した時間等については、解析を行うことが困難であった。

その他、臨床研究情報ポータルサイト又はjRCTの調査については、検索条件の詳細を設定することが困難であること、また必ずしも登録者が十分な情報を掲載しないことなどから、条件に当てはまる試験の見落としが発生していることが想定される。

## E. 結語

PMDAが設立されて以降2022年3月31日までに、39品目のワクチンが承認され、その有効性評価のために59の治験が審査報告書で評価された。我が国におけるワクチンの承認品目数は、2007年の「ワクチン産業ビジョン」以降、政策提言や感染症に対する関心に伴い増加した時期もあったが、安全性に対する懸念が社会的に課題となると減少し、内資起源ワクチンは2016年以降承認されていない実態がある。

我が国で承認されたワクチンの品目の効能・効果や治験のデザインを分析すると、

内資系のワクチン開発企業は、新規疾病に対して十分な成果を上げられていないことが明らかになった。また、内資起源ワクチンの開発企業は、臨床的な評価指標に基づいた有効性評価を実施する大規模な治験や、国際共同治験、海外治験を実施した経験がないことが明らかになった。

一方で現在、我が国のワクチンの開発状況は変化の兆候があり、ワクチン・ギャップ解消のためのキャッチアップから、グローバル企業が世界同時開発のために行う国際共同治験への参加や、臨床的な評価指標に基づいた有効性評価を行う治験の実施が徐々に始められつつある。

WHOのワクチンの臨床評価ガイダンス<sup>5)</sup>でも、ワクチンの有効性評価は一般的にワクチン接種後の感染症のイベントによって行うと示されているところ、今後、我が国において、特に内資系企業が新たな疾病に対するワクチンを開発するためには、臨床的な評価指標に基づいた有効性評価は必要不可欠と考えられる。我が国の治験環境はその実施が困難な状況も想定されうることを考えると、政府主導で国際共同治験や併合解析が実施可能な国際的な拠点を構築することは一案であると考えられる。

謝辞：本分担研究については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部の朝比奈泰子審査役補佐が研究班員として研究に参加したほか、他の部員も解析のアイデア等の提供に協力いただきました。

表1 製造販売業者又はワクチンの開発起源による分類

	製造販売業者の由来による分類	ワクチンの開発起源による分類
内資系企業	21 (53.8%)	14 (35.9%)
外資系企業	18 (46.2%)	25 (64.1%)

図1 開発起源の国内外別のワクチン承認数及びワクチンに関する社会的な情勢

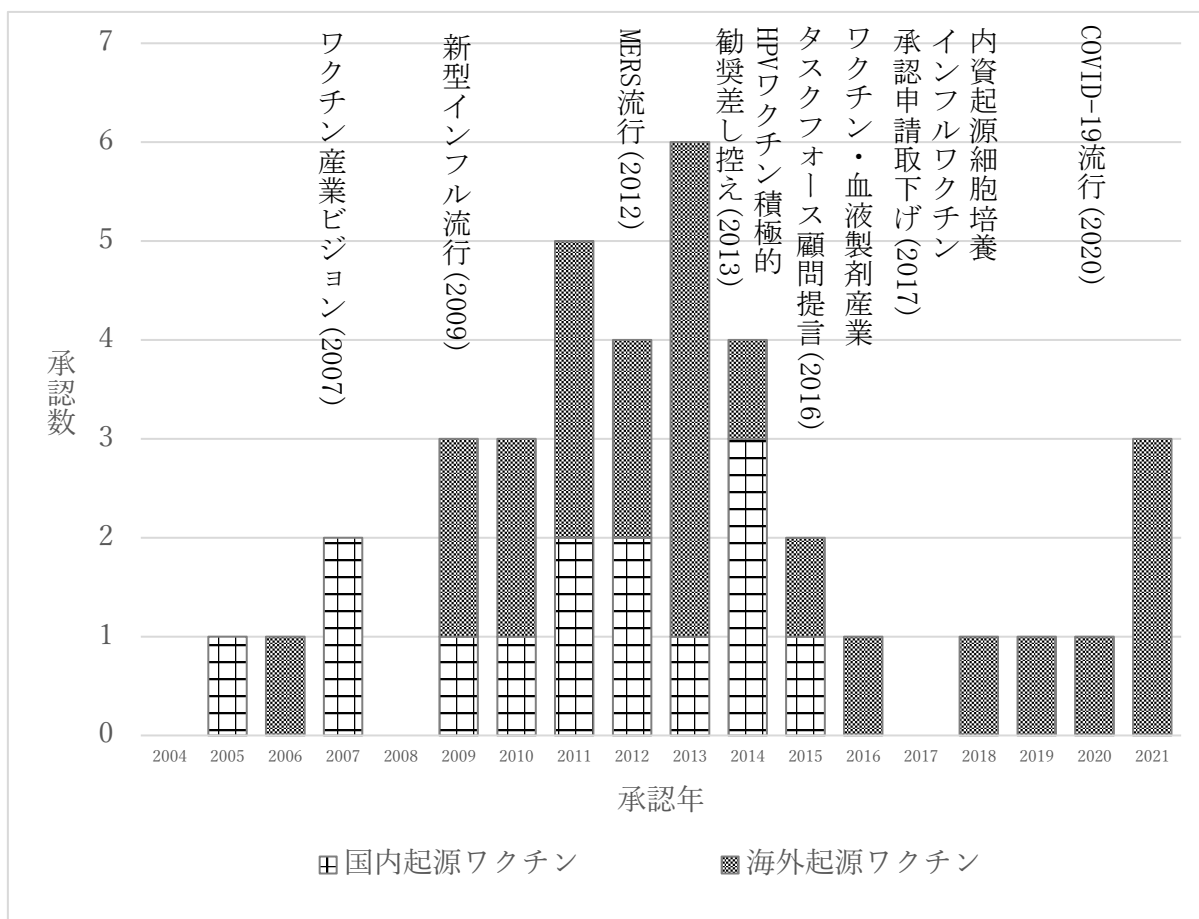


図2 実施された治験の最大の解析対象集団の例数

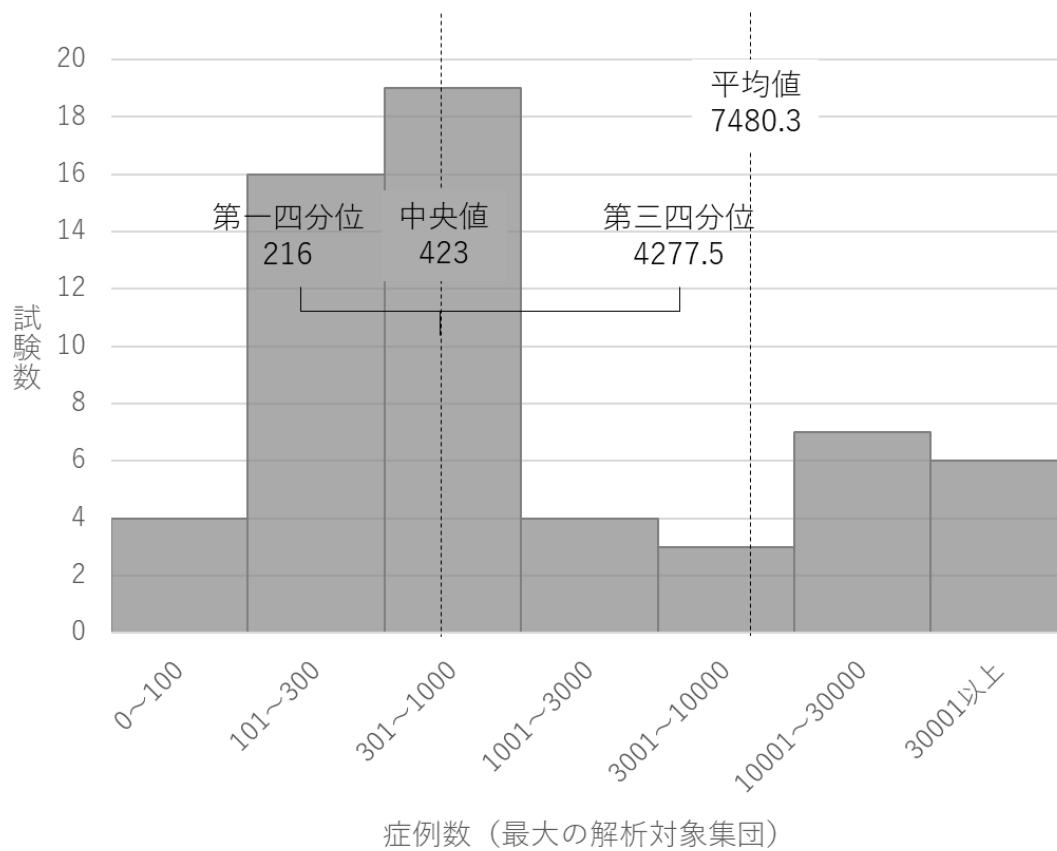


図3 実施された治験の最大の解析対象集団（内資・外資別クロス解析）

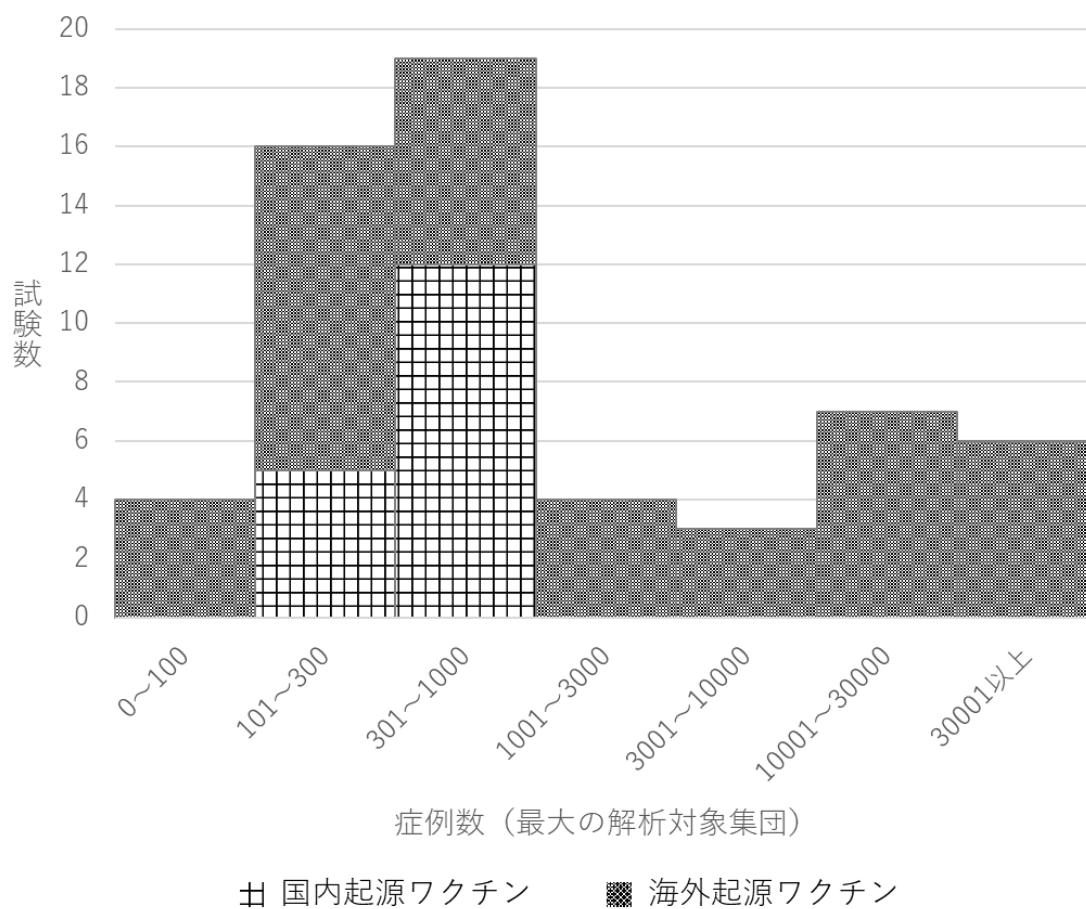


表2 実施された治験の最大の解析対象集団（内資・外資別クロス解析）

最大の解析対象 集団症例数	内資起源 (試験数)	割合	外資起源 (試験数)	割合	合計
0~100	0	0.0%	4	9.5%	4
101~300	5	29.4%	11	26.2%	16
301~1000	12	70.6%	7	16.7%	19
1001~3000	0	0.0%	4	9.5%	4
3001~10000	0	0.0%	3	7.1%	3
10001~30000	0	0.0%	7	16.7%	7
30001 以上	0	0.0%	6	14.3%	6
合計	17	100.0%	42	100.0%	59

図4 治験の実施された治験の解析対象症例数と有効性の主要評価の関係

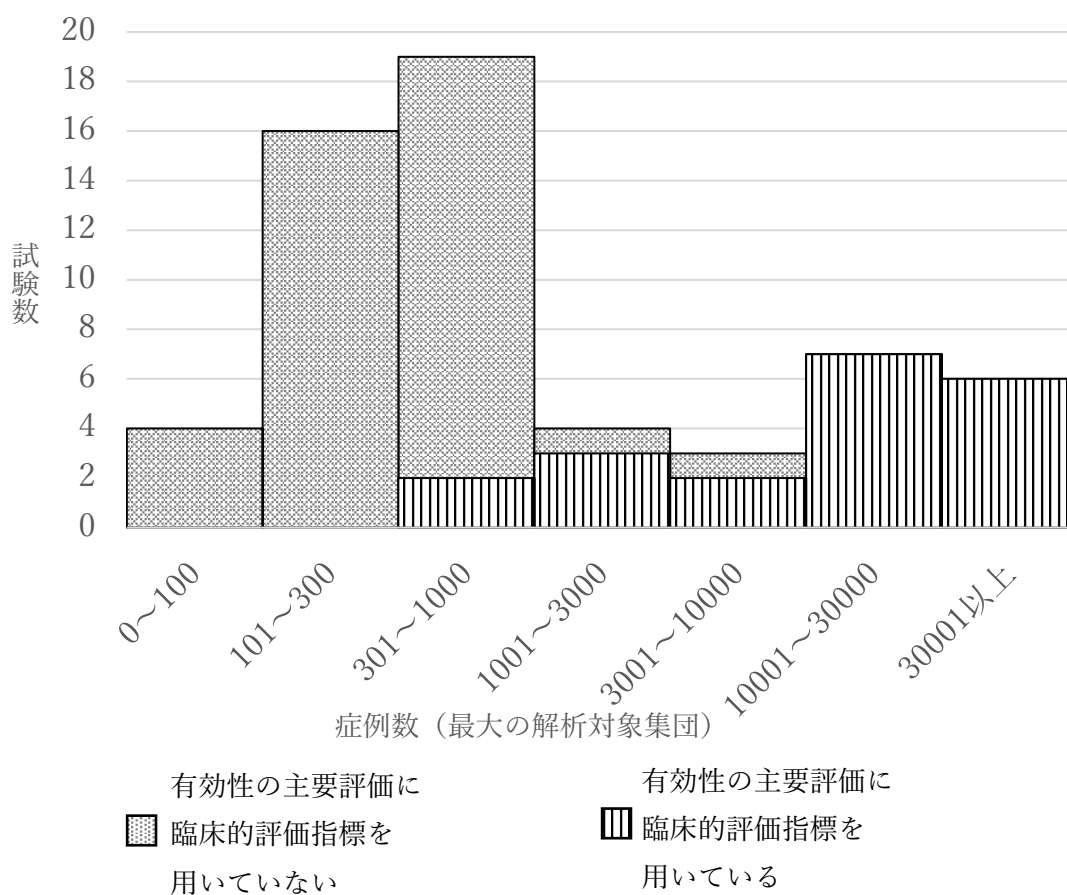


表3 治験の実施された治験の解析対象症例数と有効性の主要評価の関係 (内資・外資別クロス集計)

最大の解析対象 集団症例数	有効性の主要評価に臨床的評価指標を用いていない治験		有効性の主要評価に臨床的評価指標を用いている治験	
	内資起源	外資起源	内資起源	外資起源
0~100	0	4	0	0
101~300	5	11	0	0
301~1000	12	7	0	2
1001~3000	0	4	0	3
3001~10000	0	3	0	2
10001~30000	0	7	0	7
30001以上	0	6	0	6
合計	17	42	0	20

表4 審査報告書で有効性評価の対象となった治験をどの地域で実施したかの品目別分類

(1) ワクチンの有効成分の開発起源の国内外別に基づく分類

	内資起源ワクチン	外資起源ワクチン
国内治験のみ	17 (100.0%)	16 (38.1%)
国際共同治験	0 (0.0%)	3 (7.1%)
海外治験のみ	0 (0.0%)	23 (54.8%)

(2) 製造販売業者の起源の国内外別に基づく分類

	内資系製造販売業者	外資系製造販売業者
国内治験のみ	20 (76.9%)	13 (31.0%)
国際共同治験	2 (7.7%)	1 (2.4%)
海外治験のみ	4 (15.4%)	19 (45.2%)

## F. 参考文献

- 1) 第26回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会, 資料3 ワクチンの研究開発支援について. 2021年9月1日. <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/00082528.pdf>, (accessed 2021-04-22).
- 2) 日本国政府, ワクチン開発・生産体制強化戦略. 2021年6月1日. <https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryoutousakai/dai28/siryoutyou1-2.pdf>, (accessed 2021-04-22).
- 3) 内閣官房ワクチン開発・生産体制強化関係閣僚会議, ワクチン開発・生産体制強化戦略の推進. 2022. [https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/vaccine\\_kyouka/pdf/suishin\\_yosan.pdf](https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/vaccine_kyouka/pdf/suishin_yosan.pdf), (accessed 2022-04-22).
- 4) U.S. Food and Drug Administration, Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics Guidance for Industry. 2019. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/adaptive-design-clinical-trials-drugs-and-biologics-guidance-industry>, (accessed 2022-04-22).
- 5) World Health Organization, Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations, WHO Technical Report Series 1004, Annex 9, 2017. 2020. <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-TRS-1004-web-annex-9>, (accessed 2022-04-22).
- 6) Henao-Restrepo AM. et al., Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet*. 2017, 389(10068):505-518.
- 7) 厚生労働省, ワクチン産業ビジョン. 2007年3月. <https://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/dl/s0322-13d.pdf>, (accessed 2022-04-27).
- 8) 厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部新型インフルエンザ (A/H1N1) 対策総括会議, 新型インフルエンザ (A/H1N1) 対策総括会議 報告書. 2010年6月10日. <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/dl/infu100610-00.pdf>, (accessed 2022-04-27).
- 9) 開発優先度の高いワクチンの研究開発について (開発要請) (平成25年12月16日健感発1216第1号厚生労働省健康局結核感染症課長通知)
- 10) ミクス Online, KM バイオロジクス 5種混合ワクチン「KD-370」を承認申請. 2022年4月26日. <https://www.mixonline.jp/tabid55.html?artid=72940>, (accessed 2022-04-26).
- 11) ミクス Online, 阪大微研と田辺三菱製薬 5種混合ワクチン「BK1310/MT-2355」を承認申請. 2022年4月12日. <https://www.mixonline.jp/tabid55.html?artid=72879>, (accessed 2022-04-12).
- 12) JAPIC, 医薬品情報データベース (Japic CTI-163400) 最終登録日 2017年8月25日. [https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?directLink=PRm9ZBTL5YaFIdel5OK\\_Pg--](https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?directLink=PRm9ZBTL5YaFIdel5OK_Pg--), (accessed 2022-04-27).



- 13) JAPIC, 医薬品情報データベース (JapicCTI-184135) 最終登録日 2022 年 1 月 20 日. <https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?japicId=JapicCTI-184135>, (accessed 2022-04-27).
- 14) Palacpac NM et al., Phase 1b Randomized Trial and Follow-Up Study in Uganda of the Blood-Stage Malaria Vaccine Candidate BK-SE36. *PLoS One*. 2013, 8(5): e64073.
- 15) Sherwood J et al., Efficacy of an intramuscular bivalent norovirus GI.1/GI.4 virus-like particle vaccine candidate in healthy US adults. *Vaccine*. 2020, 38(41):6442-6449.
- 16) The Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI), CEPI awards contract worth up to US\$ 31 million to The University of Tokyo to develop vaccine against Nipah virus. Feb. 25, 2019. [https://cepi.net/news\\_cepi/cepi-awards-contract-worth-up-to-us-31-million-to-the-university-of-tokyo-to-develop-vaccine-against-nipah-virus/](https://cepi.net/news_cepi/cepi-awards-contract-worth-up-to-us-31-million-to-the-university-of-tokyo-to-develop-vaccine-against-nipah-virus/), (accessed 2022-04-28).
- 17) JAPIC, 医薬品情報データベース (JapicCTI-194682) 最終登録日 2021 年 12 月 15 日. <https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?clinicalTrialId=33427>, (2022-04-28).
- 18) JAPIC, 医薬品情報データベース (JapicCTI-183974) 最終登録日 2021 年 3 月 12 日. <https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?clinicalTrialId=27290>, (accessed 2022-04-28).
- 19) 医薬品医療機器総合機構, 令和 3 年度第 2 回審査・安全業務委員会資料 2-1. 2021 年 12 月 23 日. <https://www.pmda.go.jp/files/000244274.pdf>, (accessed 2022-04-28).
- 20) 米国研究製薬工業協会, 欧州製薬団体連合会, 日本がグローバル試験から排除される日. 2018 年 9 月 17 日. [http://www.phrma-jp.org/wordpress/wp-content/uploads/2018/10/2018\\_CRC\\_slide.pdf](http://www.phrma-jp.org/wordpress/wp-content/uploads/2018/10/2018_CRC_slide.pdf), (accessed 2022-05-04).

### 別添 3

#### 厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業） 分担研究報告書

生物統計学的な観点からのワクチン開発における治験計画の立案の迅速化のための研究

分担課題：ワクチン開発を行う企業を対象とした開発体制及び治験相談等に関する調査  
研究分担者： 柴田大朗

所属：国立研究開発法人 国立がん研究センター 研究支援センター 生物統計部

#### 研究要旨：

ワクチン開発の治験計画・開発戦略立案を迅速化するためには様々な観点からの取り組みが必要であるが、仮に企業側の体制や PMDA の治験相談等の提供体制に課題があるのであれば、それらを洗い出すことによって、計画立案等の迅速化に貢献する可能性がある。これまで業界団体等による医薬品全般を対象とした治験相談等に関する調査は行われているが、ワクチンを対象とした調査は無く、実態を把握し今後取るべき対策を検討するために、ワクチン開発を行う企業を対象に書面による調査を実施した。

ワクチン開発に携わると想定される企業に対し調査対象条件に該当するか否かを問い合わせし、条件を満たすと回答のあった 12 社のうち 10 社より詳細な調査項目への回答を得た。調査票により、体制に関わる事項、治験相談内容に関わる事項、有事対応に関わる事項の情報を収集した。

その結果、多くの企業で企業内に生物統計家が複数確保されていた一方で、企業によっては経験のある治験数が少ないところもあった。また、現行の PMDA の体制については大きな問題は指摘されなかった。なお、特に有事対応においては、治験デザイン・開発戦略立案を迅速化するための前提として環境要因も影響を与えうると推察されるところ、回答において PMDA と厚生労働省、厚生労働省内の関連部署間の連携を密に取る必要性を指摘する意見もあり、今後の検討課題になり得るものと考え

## A. 研究目的

ワクチン開発の治験計画・開発戦略立案を迅速化するためには様々な観点からの取り組みが必要であるが、仮に企業側の体制や医薬品医療機器総合機構（PMDA）の治験相談等の提供体制に課題があるのであれば、それらを洗い出すことによって、計画立案等の迅速化に貢献する可能性がある。

これまで業界団体等による医薬品全般を対象とした治験相談等に関する調査は行われているが<sup>1-2)</sup>、ワクチンを主たる対象とした調査は無く、実態を把握し、今後取るべき対策を検討するために、ワクチン開発を行う企業を対象に書面による調査を実施する。

## B. 研究方法

2004年のPMDA設立後にワクチンの承認取得実績のある企業を本研究班で行われた薬事承認申請データパッケージの調査から特定し、加えてワクチンに関する業界団体に所属する企業を候補として調査への協力を仰ぎ、調査対象条件を満たす企業に対し詳細な調査項目、すなわち、現行の体制・経験に関わる事項（社内の生物統計学専門家数、過去の治験計画数、採用した経験のある治験デザインの類型等）、並びに、今後の体制整備に関わる事項等の観点から治験デザイン・計画時の課題について問う書面によるアンケート調査を行った。

本調査は、一般社団法人 日本ワクチン産業協会及び日本製薬工業協会 医薬品評価委員会のご協力を得て実施した。

調査票送付先は、①本研究班で別途実施した審査報告書の調査に基づき PMDA 設立後にワクチンの薬事承認実績を有する企

業、及び、一般社団法人 日本ワクチン産業協会会員企業から、合併等の理由で既に企業が存在していない企業を除いた 22 社とした。この 22 社のうち、一般社団法人 日本ワクチン産業協会のみ所属する企業は 2 社、日本製薬工業協会のみ所属する企業は 7 社、両組織に所属する企業は 13 社であった。

これら 22 社のうち「過去にワクチンの薬事承認を取得した経験を有しており、臨床開発の部門を有する」場合を本調査の対象とし、詳細な調査項目への回答を依頼することとした。

調査項目は体制・経験に関する事項及び治験相談等に関する事項とした。体制・経験に関する事項は、本邦における実態把握とともに、体制・経験によって治験相談等の受け止め方に差があるか否かの考察を念頭に質問した。調査項目を別紙に記す。

## C. 研究結果

2022年3月に電子メールにて調査票（調査該当性の質問、及び詳細な質問を含む）を送付した。調査票を送付した 22 社のうち 17 社（77%）から返信を頂いた。この 17 社のうち、調査対象である「過去にワクチンの薬事承認を取得した経験を有しており、臨床開発の部門を有する」との条件に合致した企業は 12 社、うち詳細な質問に回答不能とされた 2 社を除く 10 社の回答結果を以下に提示する。

調査項目は、A.体制に関わる事項、B.治験相談内容に関わる事項、C.有事対応に関わる事項からなる。なお、10 社中 1 社は C のみの回答であり、A、B の各質問は欠損であった。

A. 体制に関わる事項

(1) 経験のある治験相談等の区分

各相談区分に企業内で経験のある治験相談等の区分は以下の通りであった。

1.新医薬品の事前評価相談	3
2.医薬品拡大治験開始前相談	0
3.医薬品生物学的同等性試験等相談	0
4.医薬品安全性相談	4
5.医薬品品質相談	7
6.医薬品第 I 相試験開始前相談	7
7.医薬品前期第 II 相試験開始前相談	3
8.医薬品後期第 II 相試験開始前相談	4
9.医薬品第 II 相試験終了後相談	6
10.医薬品申請前相談	3
11.医薬品製造販売後臨床試験等計画相談	0
12.医薬品製造販売後臨床試験等終了時相談	0
13.医薬品追加相談	5
14.医薬品レジストリ使用計画相談	0

企業毎の経験区分数は最小 1、最大 8、中央値 5 区分であった。

(2) ワクチンの治験計画に携わった経験のある生物統計専門家の有無

9 社中 6 社で生物統計専門家を有しており、専門家を有する場合の人数は最小 2、最大 5、中央値 4.5 名であった。

(3) 過去に実施したワクチンの治験件数

9 社中 2 社は情報公開ポリシー上回答困難との結果であったため 7 社における集計

となるが、最小 8、最大 28、中央値 11 試験であった。

(4) 過去に薬事承認申請を行ったワクチンに関して、有効性の評価を主目的としたピボタルな試験（検証的試験・申請データパッケージ中で最も重要な位置付けの試験）の治験デザイン

単群の試験（中和抗体価等、代替指標をエンドポイントにしたもの）	6
単群の試験（感染抑制効果等をエンドポイントにしたもの）	0
2 群比較のランダム化比較試験（中和抗体価等、代替指標をエンドポイントにしたもの）	8
2 群比較のランダム化比較試験（感染抑制効果等をエンドポイントにしたもの）	3
3 群以上の群をおいたランダム化比較試験（中和抗体価等、代替指標をエンドポイントにしたもの）	0
3 群以上の群をおいたランダム化比較試験（感染抑制効果等をエンドポイントにしたもの）	0
Bayes 流の判断基準を主たる解析に用いた試験	1
Bayes 流の判断基準を主たる解析以外に副次的に用いた試験	0
Bayes 流以外の、検定に基づかない判断基準を主たる解析に用いた試験	0
試験途中でデザインを変更すること（症例数の変更を含む）を予め計画した試験	2

(5)治験計画に携わる方と製販後の調査の計画に携わる方の連携体制

「治験計画段階から両者で試験計画・調査計画の内容に関わる意見調整を行っている」が2社、「治験が終了し、申請資料作成段階から両者で試験計画・調査計画の内容に関わる意見調整を行っている」が6社、1社は両者がコンタクトを取らないとの回答であった。

## B. 治験相談に関わる事項

(1)治験相談等への生物統計家の出席について

9社中8社で治験相談等に企業側生物統計家が参加している一方、社外の生物統計家の出席はいずれの企業でも無かった。

(2)治験相談等への全般的な満足度

「目的が達成されて満足」が5社、「目的は完全には達成されなかったが満足である」が3社、「不満が残る」が1社であった。

(3)治験相談における PMDA 側の事前知識について

①対象となる感染症に関する事項、②ワクチンの機序、③品質関連の事項各々に対する PMDA 側の事前知識は十分であるか否かという質問に対し、「相談者側の知識を上回る専門知識を有していた」/「相談者側の知識を上回る専門的知識を有するとは考えられないが、対面助言のための資料等により対応可能な水準であった」/「不明」の各件数は、①で4/4/1、②で

3/4/2、③で2/4/2（1社は情報公開ポリシー上回答困難）であり、「対面助言のための資料等により対応が困難な水準であった」との回答は無かった。

(4)治験計画・開発戦略に関わる助言

「具体的な助言が得られた」が8社、「具体的な助言は得られなかったが、相談の目的は達成できる内容であった」が1社であり、「具体的な助言が得られず、相談の目的が達成できない内容であった」との回答は無かった。

(5)企業側が提案した治験デザインについて

「提案した治験デザインについて PMDA 側は受け入れた」が3社、「提案した治験デザインについて PMDA 側は難色を示したが、代替のデザインの提案がなされた」が5社、「提案した治験デザインについて PMDA 側は難色を示したが、代替のデザインの提案は無かった」が1社であった。PMDA 側から代替デザインの提案が無かったとの回答がなされた1社の事例では、対応を問うたところ「PMDA の指摘を踏まえた代替デザインを企業単独で検討可能な内容であった」との回答が選択されていた。

(6)治験相談のタイミング、及び、治験相談の申し込みから対面助言日までの日数について

回答のあった9社全てで「企業側の開発計画立案のために必要なタイミングで対面助言を受けることが出来る」、期間は「許容可能である」との回答であった。

(7)治験相談の対応をする PMDA 側のメンバー構成について

回答のあった9社全てで「メンバー構成は妥当である」とされており、改善の余地があるとの指摘はなかった。

(8)治験相談への PMDA 側生物統計担当の出席の有無について

「あった」は8社、「不明」が1社であった。

(9)治験相談と承認審査結果の関係について

対面助言で PMDA と合意した治験デザインで試験を行ったところ承認できないとの判断が下されたと仮定し、その判断が許容可能であるか否かについて、以下の5つの状況での見解を質問したところ、「承認出来ないとの判断はやむなし」/「承認出来ないとの判断は許容出来ない」/「不明」はそれぞれ以下の通りで会った。

(i)合意したプライマリエンドポイントが未達であった：

8/0/1

(ii)合意したプライマリエンドポイントに関して統計学的有意差は得られたが想定していない重篤な有害事象が発生した：

4/3/2

(iii)合意したプライマリエンドポイントに関して統計学的有意差は得られたがセカンダリエンドポイントがプライマリエンドポイントの結果を支持しない状況であった：

0/8/1

(iv)合意した治験デザインを採用したが治験実施計画書のプライマリエンドポイントの評価に関する規定が守られていなかった：

4/2/3

(v)合意した治験デザインを採用したが治験実施計画書の安全性の評価に関する規定が守られていなかった：

3/3/3

自由記載欄に記された意見（上記回答を提示するための追加条件等）の主なものとして以下が挙げられる。

(i)について：

「ただし、プライマリエンドポイントの設定時点で諸外国などの状況や疫学を考慮した企業側の提案が受け入れられず、PMDA 相談にて助言されたエンドポイントでの実施となり、プライマリエンドポイント未達の場合は議論の余地があるかと思われる。ワクチンの場合、疫学状況が当初想定した前提（あるいは PMDA が前提としていた既存ワクチン開発時の前提）と実際の試験実施の際で異なる場合があり、それが結果に影響を与えることがあるため。」

「ただし、複数の主要評価項目があり、すべて同時に統計的基準を満たす必要がある場合（混合ワクチンなど）は、主要試験の詳細な結果と副次評価等の結果も考慮した評価が必要と考えます。」

(ii)について：

「ただし、重篤な有害事象の発生が特定

の集団・条件において発生することなどが明らかとなった場合で、(使用対象を限定するなどすることにより) ワクチンによるベネフィットがリスクを上回る場合は承認を検討する必要があると思われる」

「有効性の統計的有意差、推定値の差も踏まえ、医療上の必要性、重篤な有害事象の程度、発現しがちな被験者背景等の詳細な検討を以って承認の是非、市販後の注意喚起など判断いただきたいと思えます。」

「重篤な有害事象を発生する患者層が特定できる場合は、その患者層の使用を制限すれば承認可能。重篤な有害事象を発生する患者層が特定できなくとも推定できる場合、その患者層の使用を制限する、注意喚起を追加する、市販後の調査で評価するなどの対応により承認可能な場合がある。重篤な有害事象の発生率を考慮し、リスクがベネフィットを上回ると判断できる場合は承認可能な場合がある。」

(iii)について：

「セカンダリエンドポイントがプライマリエンドポイントの結果を支持しない」を結論付けるだけの例数設計であるか否かなど、考察できる場合。」

(iv)について：

「基本的に、主要評価の規定を守らないことによる有効性への影響がどの程度であったのか、考察する必要があると考えます。守られなかった規定が、臨床的な症状、評価を決定づけるものであった場

合には、その状況で行われた臨床試験の結果に基づき、有効性が示されたと考え、承認に足ると考えるのは困難と考えます。」

「評価に関する規定を守った場合と守らなかった場合で結論に影響がなく、医療ニーズが高い場合」

(v)について：

「程度によると考えられる。」

「薬剤の安全性評価の正確な考察が困難になるので、承認が困難な可能性が高いと考えます。ただ、前述と同様、違反の程度による安全性評価への影響を考察し、得られた有効性とのバランスから承認が可能であるか判断されるべきであると考えます。」

「医療ニーズが高く、規定を守らなかった部分が存在しても安全性を評価できると判断される場合」

(10)PMDA が公開しているワクチンの審査関連情報の十分性について

PMDA の Web サイトで公開されている情報に加え、治験相談等の closed な場では無く一般に公開された方が良い情報について自由記載で質問したところ以下のような回答があった。

「CTD と審査報告書で十分な情報開示をしていると考える。」

「通知ではありませんが、審査報告書について、申請後に取り下げられた、または未承認とされた開発品目の審査報告書についても（承認された品目と同様に）公開されるようになると良いと思えます。」



以上の他に特に不足はないという趣旨の回答もあった。

#### (11)現在の相談区分の適切性について

現在の治験相談の区分は妥当か、また、改善を希望する点はあるかを自由記載で問うたところ以下の回答を得た。

「厚労省が提示している開発優先品目に対する特別な相談区分の設置」

以上の他に妥当、問題と感じたことは特に無いとの趣旨の回答もあった。

### C. 有事対応に関わる事項

新型コロナウイルスを対象としたワクチンを前提として以下の3つの質問を行った。

#### (1)PMDA から公開されている新型コロナ感染症を対象としたワクチンの審査関連情報の不足の有無について

PMDA の Web サイトで公開されている情報に加え、治験相談等の closed な場では無く一般に公開された方が良い情報について自由記載で質問したところ、情報検索ページでリスク管理計画 (Risk Management Plan : RMP) を調べられること、CTD

(Common Technical Document) ・審査報告書が開示されていることなどから、特に問題を指摘するコメントはなかった。

#### (2)相談体制の改善希望について

自由記載で質問したところ、以下の回答を得た。

「現状のコロナ戦略相談では目的に応じたフレキシブルな対応 (相談内容に対する PMDA 側参加者及び開催頻度) をしていただいております、十分と考える。」

「相談のニーズに少しでも迅速に対応するために、無料相談枠を柔軟に最大限活用して下さっているの、相談スキームについては改善を希望する点はありません。」

「新型コロナウイルスワクチン戦略相談のように、有事対応の際はフレキシブルに対応可能な相談枠を設置してほしい。また、その相談枠においても、簡易的で構わないため議事録を作成可能にしてほしい。」

「全般的に柔軟に対応いただいているが、新型コロナワクチン戦略相談の日程が事前に確保し難く、調整を実施1ヵ月前には行う必要がある点を改善いただきたい。

ワクチン等審査部長が戦略相談に参加いただけることで、意思決定が迅速に行えていると感じる。

新型コロナウイルスワクチン戦略相談について「記録あり・なし」が選択できると有り難い。例えば、簡易相談のように端的な記録 (箇条書き) を相談者側が作成し、PMDA がレビューする形式でもよいので検討をお願いしたい。」

以上の他に特に問題はないという趣旨の回答もあった。

#### (3)有事対応に必要な事項

新型コロナウイルスに対するワクチンのような、いわゆる「有事対応」(ここでは、事前の想定が困難であるものの緊急に開発を行うことが必要なワクチンを想定) が必要な状況において、迅速な治験デザイン・開発戦略立案のために現状の産官学の体制・制度に変えると良いと考えられる事項

を自由記載で質問したところ以下の回答を得た。

「BSL の設定は結核感染症課が所管となっているが、新たな感染症に対するワクチン開発を円滑に進めるために、「新型コロナウイルス戦略相談」と同様の枠組みで 早期に規制当局へ相談できることが望ましい。例えば、弱毒生ワクチン等の開発を進めるにあたって、BSL の指定を下げるための指標や具体的に必要なデータ等について、専門家（例えば感染症研）の意見も踏まえて例示することはできないか。」

「有事対応のワクチン開発は投資が大きい一方、リスクも大きい。企業が研究開発を行うためには政府からの迅速かつ潤沢な資金の援助が必要と考える。現在のAMED の支援金額では発症予防効果を検討する試験の実施は不可能。またAMED の資金管理システムが独特であり、企業に有事対応を求めるために適していない。」

「今回の戦略相談のように AMED 資金のもとで無償で迅速に相談に応じて頂くことで良い。」

「(要望) ウイルスベクターワクチン等、遺伝子組換え生物を含みカルタヘナ法の対応が必要な場合のカルタヘナ審査の免除

(背景)

・新型コロナワクチンに関して、ウイルスベクターワクチン等遺伝子組換えウイルスワクチンでは国内で治験を開始する前に、医薬品医療機器法に基づく調査の他、カルタヘナ法に基づく第一種使用規

程の厚生労働大臣、環境大臣の大臣承認が必要です。

・通常、この手続きに約1年が必要ですが、昨今の COVID-19 での対応では、平時の制度を維持したまま、当局側でリソースをかけてこれを短縮していると考えています。

・一方、欧州でも遺伝子組換え生物 (GMO) の治験実施前の GMO 審査が必要ですが、新型コロナ感染症のパンデミックの期間に限り、GMO 審査が免除され、新たなワクチンの迅速なアクセスに寄与するための法制度上の配慮がなされています。

・緊急時は日本においても欧州と同様に GMO 審査 (カルタヘナ法上の手続き) を免除できるような対応を取れるようにすることで、海外になるべく遅れず治験を開始することができると考えます。」

「・国際共同治験の際は、各国規制当局と連携を図ってほしい。

・コンシェルジュ等によって、MHLW・PMDA・企業が連携して迅速に議論できる体制があると良いと考える。

・昨今の新型コロナウイルス感染症の状況を考えると、多様な変異株が次々と現れ感染の強さも変異株によって異なるという状況で必ずしも治験を計画した段階の前提が保たれているとは考えにくい。そのような状況において特にパンデミックであれば柔軟な判断のもと特定のワクチンの使用を可能にするという判断が必要と考える事例もありえると考えている。なかなかルール化しにくいことではあるが意味リスクベネフィットを国として考え

たうえで承認の有無を決めるという余地を残すことは必要ではないだろうか。」

「有事対応用の特別な医療実施機関」

「ファイザーやモデルナ等が行った治験実施計画書の公開等による透明性確保と会社間の情報共有。

戦略相談を無料で実施できる点やタイムリーな通知の発出、行政各所との頻度高い情報共有の場合は迅速な開発要請に際し非常に有用であった。企業が行政間の調整・情報伝達を行う場面もあるため真に All Japan と言えるような体制が構築されればさらに有用と考える。

国内治験の必要性が増すなか、被験者に対してはワクチンパスポート（承認用法・用量のみ対応）や追加接種券の非送付（VSYS 未登録のため）など、治験に参加された被験者のデメリットになり得る治験促進とは相反する施策が厚労省内から発出され、対応に苦慮した。治験参加者にメリットとなる策の検討をお願いしたい。

承認前検査や国家検定等は mRNA ワクチンのような化成品に準ずるモダリティのワクチンに必要なのか。GMP で製造したワクチンの国家検定の必要性と実施時期について、法改正も含めて検討いただきたい。」

（以上、自由記載欄の回答について「」内は原文のまま掲載）

#### D. 考察

本邦において 2004 年の PMDA 設立後にワクチンの薬事承認を取得した経験がある企業、ワクチン関連の業界団体に所属する企業を対象の候補として調査票によるア

ンケート調査を行った。

「過去にワクチンの薬事承認を取得した経験を有しており、臨床開発の部門を有する」との調査対象条件を満たす企業が少ないために、統計学的な要約は難しいが、傾向として、①企業内にワクチンの治験計画に関与できる生物統計家が複数確保されている、②ただし治験の数については経験数の少ない企業もある、③現行の PMDA による治験相談等に対して概ね良好な評価がなされていることがうかがわれた。本研究班が厚生労働行政推進調査事業費補助金によるものであるために、回答にバイアスが入っている可能性は完全には否定できないが、他の項目の自由記載欄へのコメント等においては率直な意見の提示もあり、治験相談体制についての結果も一定の評価をし得るものと考えられる。

また、B.(9)の治験相談と承認審査結果の関係については、あくまで総論としての質問に留まっており、個別具体的な状況を設定した上でなければ厳密な問いとして成り立たないことは当然であるが、一方で、項目によって回答のばらつきの違いも見られ、更に掘り下げて調査することの必要性もうかがわれた。ワクチンに限ったことではないが治験のプライマリエンドポイントが事前の要件を満たしたことが必ずしも薬事承認に繋がらない事例は、多くはないが時に生じるものであり、薬事承認審査が形式的なチェックを行うものではなくデータの内容を精査して行われるものである以上、やむを得ないことと言わざるを得ない。しかし一方で、そのような場合の理由の提示は丁寧に行われる必要があることを示唆する回答結果であったとも思われる。

自由記載欄へのコメントにもあったが、欧州で行われているような、承認に至らなかった製品に関する評価の概要が公開されることが可能となれば、産官学での議論が深まる可能性もある。

その他、定型的な質問項目への回答ではなく自由記載欄への回答を通して、質問項目に収まらない論点がいくつか提示されており、ワクチンの迅速な開発、有事対応等を目指すために、今後、定量的な分析では捉えがたい詳細な意見聴取等の余地があるものと考えられる。

#### E. 結語

過去にワクチンの薬事承認を取得した経験を有しており、臨床開発の部門を有する企業を対象に、書面による調査を実施し、体制に関わる事項、治験相談内容に関わる事項、有事対応に関わる事項の情報を得た。

その結果、現行の PMDA の体制については大きな問題は指摘されなかった。一方で、特に有事対応においては、治験デザイン・開発戦略立案を迅速化するための前提として環境要因も影響を与えうると推察されるところ、回答において PMDA と厚生労働省、厚生労働省内の関連部署間の連携を密に取る必要性を指摘する意見もあり、今後の検討課題になり得るものとする。

謝辞：調査対象に該当するか否かの問い合わせにご協力いただきました企業の皆様、調査票にご回答頂きました企業の皆様（アストラゼネカ株式会社, KM バイオロジクス株式会社, グラクソ・スミスクライン株式会社, サノフィ株式会社, 第一三共株式会社, 武田薬品工業株式会社, デンカ株式

会社, 一般財団法人阪大微生物病研究会, ファイザー株式会社。その他、1社は企業名の非開示を希望されたため社名の記載を控えます）、一般社団法人 日本ワクチン産業協会及び日本製薬工業協会 医薬品評価委員会関係者の皆様に御礼申し上げます。

#### F. 研究発表

特になし

#### G. 知的所有権の取得状況

特になし

#### <参考文献>

- 1) 山田徹, 他. 新医薬品の開発に係る対面助言に関するアンケート, レギュラトリーサイエンス学会誌, Vol.1 Supplement, p49, 2011.
- 2) 日本製薬工業協会 薬事委員会 申請薬事会. 医薬品医療機器総合機構が行う対面助言に対する企業の現状認識に関するアンケート調査 結果報告書, 2022.

### 別添 3

#### 厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業） 総括研究報告書

生物統計学的な観点からのワクチン開発における治験計画の立案の迅速化のための研究

分担研究：選択し得る治験デザイン・計画の候補の検討と性能評価

研究分担者： 安藤 友紀

所属： 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

#### 研究要旨：

本研究では、全世界に様々な側面から影響を与えた新型コロナウイルス感染症と、そのワクチン開発に関する経験や現状を踏まえ、将来的な新興感染症に対するワクチンを開発する際に想定される状況、状況に応じて考慮すべき要素、有用と考えられる治験デザインについて検討した。また、有効性に関する早期判断が必要となる状況を想定し、その際に採用し得るデザインについて、シミュレーションを用いて性能評価を実施した。

特に初期のワクチン開発では感染症等に関する情報量も少なく、また、感染症をとりまく環境は時間的に大きく変化すると考えられる。治験実施途中での判断やデザインの変更を可能とする治験デザイン、最近議論されている治験デザインや解析手法を状況に応じて利用することが有用であると考えられた。また、迅速なワクチン開発のためには、多地域・多ワクチンが関わる可能性もある大規模な治験の計画や実施が可能な実施体制が構築可能であること、最終的に有効性の検証に至るエビデンスの構築のため、各種要因の変化を可能な限り事前に考慮した治験計画が可能であることは重要であると考えられる。感染症の状況によっては有効性に関する早期の判断を行ってワクチンを供給すべきとされる可能性も踏まえ、治験途中での意思決定に伴う不確実性等について、必要時に議論できるよう予め認識しておくことが重要である。平時にこのような想定に関する議論や検討を行うことにより、実際の感染症発生時のワクチン開発者及び審査担当者の双方による必要な対応が可能となると考える。

## A. 研究目的

新型コロナウイルス感染症は全世界に様々な側面から甚大な影響を与え、その感染のインパクトの大きさから、各国における新規ワクチン開発は産官学並びに社会的な支持もあり平時の比ではない勢いで進められてきた。本邦においても迅速なワクチンの導入が求められ、海外で開発されたワクチンの薬事承認申請及び承認手続きが迅速に進められてきている。しかしながら2022年3月末時点で、本邦で開発された国産ワクチンは実用化に至っておらず、その開発体制の様々な課題が浮き彫りにされている。課題の一部として、想定外の状況下で迅速に治験デザイン・計画を立案する体制が不十分であること、すでに確立したワクチンが存在する状況下で新規ワクチンを開発する際の治験デザイン・計画のあり方についての検討が必要であることが挙げられる。

本分担研究では、新型コロナウイルス感染症発生以降の状況や既承認の新型コロナウイルスワクチンの開発の経緯等を参考に、将来的な新興感染症の発生時に迅速にワクチンを開発する際に考慮すべき要素、取り得る治験デザインについて検討した。また、新興感染症の発生初期には、ワクチンの有効性に関する迅速な判断、承認等の意思決定が必要とされることを想定し、考えられるシナリオに対する早期判断のためのデザインについて、その性能評価を行った。

## B. 研究方法

1. 新興感染症のワクチンを開発する際に考慮すべき要素及び取り得る治験デザ

## イン

新型コロナウイルス感染症発生以降のワクチン開発に関する、本邦において既承認のワクチンの公開情報、本邦を含む各地域及びWHO等による国際的な規制や推奨事項、関連する国際的なワークショップ等における議論の内容等を踏まえ、新興感染症に対するワクチンを開発する際に想定される状況、状況に応じて考慮すべき要素、有用と考えられるデザインについて検討した。

### 2. 有効性早期判断のためのデザインの性能評価

1での検討を踏まえ、新興感染症に対するワクチンの開発初期には、関連する情報が少ない中でも、開発されたワクチンの有効性に関する迅速な判断が期待されると考えられた。よって、有効性の早期判断のために事前に計画された中間解析の利用及び必ずしも事前に計画されていないが感染状況等を踏まえた公衆衛生上の必要性から有効性に基づく早期中止を行う状況を取り上げ、新興感染症として考えられるシナリオにおける性能についてシミュレーションを用いた試行的な検討を行った。

新興感染症に対するワクチン開発を想定するにあたり、ワクチン開発の蓋然性が高いと想定される感染症のタイプに関する感染症専門医へのインタビュー結果に基づき、新型インフルエンザ及び新型コロナウイルス感染症を含む呼吸器感染症に関するシナリオを検討することとし、感染性が高いが致死率が比較的低い新型コロナウイルス感染症を例としたシナリオ及び感染性は限定的であるが致死率が比較的高い中東呼吸器症候群(MERS)を例としたシナリオについ

でそれぞれ検討した。シミュレーションにより検討する試験としては、先行する治験により有効性が期待でき安全性が許容されると考えられる適切な用量が設定されている前提で、承認申請のための検証的試験として計画され終了までに比較的長期間を必要とすると考えられる、感染症発症までの時間を主要評価項目としたプラセボ対照試験を想定した。感染症の蔓延状況により、有効性に関する早期の判断と承認に関わる意思決定が必要となる場合を想定し、予定した中間解析及び予定していない早期中止について、その動作特性をシミュレーションにより確認した。また、新型コロナウイルス感染症を例としたシナリオについては、開始から短期間（Carbis Bay G7 Summitにおいて提案された 100 Days mission<sup>1)</sup>を参考として 3 か月）で結論が得られる治験を実施する場合のデザインを検討した。

各シナリオについて想定するパラメータ、シミュレーション条件を含む検討の詳細については、別添 1 に示す。

## C. 研究結果

### 1. 新興感染症のワクチンを開発する際に考慮すべき要素及び取り得る治験デザイン

新興感染症の流行に伴い、ワクチン開発のための治験の計画に際して予め想定し考慮すべき点、及び関連して取り得る治験のデザインについては以下のとおりである。

#### • 感染症に関する情報量

新興感染症の発生から流行の初期にかけては、感染症の感染力、発症機序、発症後の

重症化の程度、致死率等の情報が十分ではない。よって、初期に開発されるワクチンについては、検証的試験として基本的には感染症発症といった臨床的なイベントを主要評価項目として発症予防効果を検討する、プラセボ対照ランダム化比較試験により有効性及び安全性を評価する必要がある<sup>2)</sup>。この場合、感染症の実際の感染力の高さや発症率等の情報が少ない状況で、比較的大規模な治験を計画することになり得るため、逐次群計画（中間解析）や、治験途中での治験計画の変更を可能とするアダプティブデザインを利用し、治験実施中の有効性の評価に基づく有効中止／無効中止といった意思決定や被験者数の再設定等のデザインの変更を可能とする計画とすることは有用と考えられる。これらの治験途中の中止や計画変更については、変更内容やその基準を事前に計画しておくことが重要である。

感染症及びワクチン双方の情報量が少ない状況では、複数の小規模な治験による複数用量の検討、年齢や背景因子による複数の投与対象（コホート）の検討が、特定地域での治験により行われる可能性がある。この場合、個々の治験が特定の目的を持ち、かつ一定の共通性のあるデザインを取ることで、事前に計画された統合解析により、より多くの被験者数を必要とする発症予防効果の評価を行うことも考えられる。このような統合解析を検証的な結果として取り扱うためには、理想的には統合する各治験の計画段階で統合可能性を考慮したデザインとし、具体的な統合解析の方法等についてはいずれの治験の結果も明らかではない時点で計画し規定しておくことが重要である。また、結果の評価においては、治験毎の



結果も踏まえて統合の妥当性について説明する必要がある。

ワクチンの開発や発症予防の機序等の研究が進むのに伴い、ワクチン接種後の中和抗体価と発症予防効果の相関に関する情報が集積されることにより、有効性の代替指標として免疫原性の指標を主要評価項目とした有効性の評価が可能となることが考えられる<sup>3)</sup>。ただし、ワクチンが予防効果を示す免疫原性の指標の閾値や、予防効果における細胞性免疫の寄与等について一定の情報が必要となることに留意が必要である。また、安全性情報の十分性にも配慮が必要である。

予防効果に関連する免疫原性の指標や感染症に関する一定の疫学的情報の蓄積により、追加投与の効果のような特定の検討内容については、必ずしもランダム化されていない対照(外部対照)との比較により一定の評価が可能となる可能性がある。

- 感染症対策や変異株等による感染率等の変化

感染症対策の推進による感染率及び発症率の低下や、感染力の異なる変異株の流行等により、特に感染症流行初期のワクチンの治験の主要評価項目となる発症率等が計画時に想定していた値から変化する可能性がある。このような変化に対応するため、発症率等に関する情報収集に基づき盲検下で被験者数を変更することが考えられる。検証的試験については、考えられ得る計画の変更についてその要否の判断方法も含め、予め計画しておくことが有用である。

なお、特定のワクチンの有効性及び安全性に関する実施地域や時期の異なる複数の

治験の評価や統合解析の評価、治験の外部情報の利用に際しても、感染症対策や変異株等による発症率の差異や変化の影響があることには留意が必要である。

- 既承認ワクチン接種率の増加

感染症発生早期に開発が開始され、発症予防効果が検証され承認されたワクチン(初発ワクチン)の接種が進むことにより、後続ワクチンの治験の被験者となり得る対象者が減少し、実施中の治験について被験者の集積率が低下する可能性がある。また、既承認ワクチンが存在することにより、実施中のプラセボ対照試験のデザインについて配慮が必要となる可能性や<sup>4)</sup>、新たにプラセボ対照臨床試験を計画、実施することが困難となる可能性がある。一定時期以降の後続ワクチンの検証的試験は、既承認ワクチンを対照とした非劣性試験として計画、実施することが現実的となると考えられる<sup>3)</sup>。この時点で計画される治験としては、前述「感染症に関する情報量」の内容も踏まえ、計画段階で利用可能な有効性の指標について検討した上で主要評価項目を設定し、臨床的に適切な非劣性マージンを設定する必要がある。

- 同時に開発されるワクチンの増加

後続ワクチンの開発段階では、「既承認ワクチン接種率の増加」で述べたとおり、既承認ワクチンの接種が進むことによる潜在的な被験者の減少に加え、複数の後続ワクチンが同時に開発されることにより、さらに被験者の集積が困難となる可能性がある。

複数のワクチンが比較的短期間に同時に開発される状況では、それらの有効性評価

をより効率的に行うために、一つの共通した治験実施計画書(マスタープロトコル)の下で、共通するプラットフォームを用いて複数の被験ワクチンを評価することも可能と考えられ(プラットフォーム試験<sup>3),5)</sup>、特に既承認ワクチンを共通の実対照ワクチンとして用いて評価を行う場合に有用であると考えられる。プラットフォーム試験では、複数の企業が開発するワクチンが評価され、場合によっては大規模かつ長期にわたるプラットフォームの管理が必要となるため、プラットフォームを通じた治験の管理が適切になされるよう、治験実施体制の整備が重要である。また、「感染症対策や変異株等による感染率等の変化」で述べた感染率等の時期による影響を想定すると、複数の被験ワクチンに対して共通の対照ワクチン群の結果を比較対象として用いる場合でも、基本的には各被験ワクチンについて同時期に組み入れられた実対照ワクチン群の被験者との比較を行うことが望ましいと考えられる。

- その他の要素

新興感染症が世界的に流行する状況では、開発中のワクチンに関する海外データの利用や、本邦を含む国際共同治験<sup>6)</sup>による評価も承認申請において重要な位置付けとなる。評価に際しては地域による感染状況や変異株の分布、ワクチン接種率の違い等を考慮する必要がある。その他の民族的要因<sup>7)</sup>についても事前に検討しておくことが重要である。

この他、新型コロナウイルス感染症に対するワクチンの治験では、検証的試験の主要な解析として従来一般的に用いられてい

る統計的仮説検定ではなく、ベイズ流統計手法を用いている例がある<sup>8)</sup>。当該手法の利用は、ワクチンの治験において有効性に関する柔軟な意思決定を行う上で有用な場合があると考えられる。また、アダプティブデザインを利用した試験やプラットフォーム試験の解析手法としても利用されてきている。ベイズ流統計手法の利用に際しては、用いる事前情報の適切性や解析の動作特性の評価等が重要であり、規制当局との事前の協議が推奨される。

## 2. 有効性早期判断のためのデザインの性能評価

新型コロナウイルス感染症シナリオについて、ワクチン群とプラセボ群の割付比を1:1とするランダム化比較試験において、プラセボ群の6ヶ月時点の発症割合を1%、VEの期待値を60%として、ハザード比に基づくVEの95%信頼区間の下限が30%を超えること<sup>9)</sup>を検証する状況を想定した。組入れ期間3ヶ月、各被験者の観察期間の最大期間を6ヶ月と設定し、試験開始から9ヶ月時点で有効性の評価が実施できる被験者数を算出したところ<sup>10)</sup>、19350例が必要とされた。なお、VEを50%~70%、プラセボ群の6ヶ月時点での発症割合を0.50%~1.50%に変動させたところ、必要被験者数は99959~6058例と変動したが、ほとんどの組み合わせで10000例を超えていた(別添1、表1)。早期有効中止を目的とした中間解析をイベント数が全体の50%、75%の時点で実施した場合、それぞれ試験開始から解析までの時間は5ヶ月、6ヶ月と短縮されたが、各時点での検出力は20%、

60%であった。なお、中間解析の多重性の調整方法としては Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数を使用している。一方、多重性調整を行わない公衆衛生上の理由での早期中止をイベント数が全体の 40%、60%、80%の時点で実施した場合、それぞれ解析までの時間は 4 ヶ月、5 ヶ月、6 ヶ月と短縮されたが、各時点での検出力は 46%、65%、76%となった（別添 1、表 2）。シミュレーション結果において早期終了 2（60%時点、81 イベント）の  $\alpha$  エラーが 5.38%と 5%を超えていたが、シミュレーション回数を増加させて確認したところ、シミュレーション回数の不足のためと考えられた（別添 1、表 3）。

同様の条件で 3 ヶ月以内の試験終了を想定した場合（組入れ期間 1 ヶ月、各被験者の観察期間の最大期間を 2 ヶ月）には、必要なイベント数 135 イベントに対して、必要被験者数は 57388 例と算出された。試験開始から解析までの時間は中間解析から最終解析で 2.0~3.0 ヶ月、公衆衛生上の理由での早期中止では 1.8~2.6 ヶ月と短縮されたが、検出力等は前述の結果と変わらなかった（別添 1、表 4）。ロバスト分散を用いたポアソン回帰<sup>11)</sup>によるリスク比に基づく解析も実施したが、結果は変わらなかった（別添 1、表 5）。

MERS シナリオについては、イベントを死亡、プラセボ群の 1 ヶ月時点の死亡割合を 35%とし、その他の設定は新型コロナウイルス感染症シナリオと同様として検討した。必要なイベント数は 135 イベントに対して必要被験者数は 2 群 534 例となった。解析までの時間は中間解析から最終解析で 1.0~1.5 ヶ月、公衆衛生上の理由での早期

中止では 0.9~1.3 ヶ月と短縮されたが、各時点での検出力は他の条件と比較して大きな違いはなかった（別添 1、表 6）。

## D. 考察

### 1. 新興感染症のワクチンを開発する際に考慮すべき要素及び取り得る治験デザイン

治験計画時に考慮すべき要素としては、感染症に関する情報量、感染症対策や変異株等による感染率等の変化、既承認ワクチン接種率の増加、開発されるワクチンの増加等、時間的に変化する要因が多い。特に初期のワクチン開発で大規模かつ長期にわたり実施する治験が必要となる場合、十分な体制で当該治験の計画を迅速に開始するとともに、上述の時間的な変化の可能性について予め認識し可能な限り考慮することが重要である。

感染症発生初期のワクチン開発では、感染状況の拡大等により、治験実施中にワクチンの有効性に関する早期の意思決定のための中間解析や計画変更のためのアダプティブデザインは有用と考えられる。また、初期に開始した治験の統合解析により発症予防効果等を評価することも考えられる。特にこれらのデザインについては共通して、多重性による第一種の過誤確率の増大や、結果に基づくデザイン変更によるバイアスの回避のため、その解析方法や変更内容、基準の詳細が事前に計画され、治験実施計画書等で規定されていることが重要となる。盲検解除を伴わない変更についても、可能な限りその可能性を事前に考慮することが

重要である。既承認ワクチンや開発されるワクチン数の増加等の変化も、有効性について検証すべき内容に影響を与える可能性があるが、治験計画時に適切なデザインを選択するとともに、実施中にこれらの変化が計画に与える影響についても認識し、必要に応じた対応を予め想定しておくこと重要である。

複数の治験の統合や、マスタープロトコルを用いて複数のワクチンをプラットフォーム試験で評価する状況では、一貫した治験管理が適切になされるよう、治験実施計画書やデータ収集等の標準化を含む適切な実施のための治験実施体制の確立が重要である。また、国際共同治験の実施や海外データの利用、さらに最終的に複数地域での承認取得を視野に入れる状況では、治験計画時に考慮すべき要素の各地域における状況を踏まえて、治験の計画や結果の利用を検討できる体制が必要となる。

ワクチンの有効性に関する早期の意思決定が求められる状況においても、ワクチンの安全性評価、さらにはベネフィットリスクのバランスの評価も重要である。治験実施途中の早期の意思決定の際には、その時点での安全性データベースの内容を精査した上で、許容可能なベネフィットリスクバランスがあることを確認する必要がある。特に、有効性が免疫原性の指標で評価される場合には、想定される発症予防効果等を踏まえてそのバランスを検討する必要があることから注意が必要である。

なお、新興感染症に対するワクチン開発にあたっては規制当局への相談は重要であり、特に治験実施中の治験デザインの変更の計画や、その他想定される変更の必要性、

マスタープロトコルやベイズ流統計手法といった比較的新規の手法の利用については、詳細について議論しておくことが有用と考えられる。

## 2. シミュレーションによる性能評価について

新型コロナウイルス感染症シナリオでは、VE を 50%~70%、プラセボ群の 6 ヶ月時点での発症割合を 0.50%~1.50%の範囲内とすると、多くの場合被験者数が 10000 例以上必要であるとされた。初期のワクチン開発では治験計画時点での情報が少なく被験者数が保守的に見積もられる可能性もあり、治験は大規模となり最終的な結果が得られるまで長期間を要すると予想され、状況の変化への計画変更等による対応の事前の考慮や、有効性による早期中止を事前に考慮することが有用と考えられる。

事前に計画していない公衆衛生上の観点からの早期中止について、感染症蔓延状況等に応じていずれかの段階で早期中止し、その時点の結果で有効性の判断を行うことを想定して検討したが、例えばイベント数が全体の 40%の時点での解析では、検出力も 46%程度と低い状況であった。一般的に、事前に計画されていない治験デザインの変更や試験中止は避けるべきであるが、状況等に応じて検討せざるを得ない場合でも、当該時点での有効性の結果の不確実性について十分に考慮するとともに、当該時点の感染状況、得られている安全性の情報、承認後に入手可能と想定される情報等も含めて判断する必要がある。死亡率が高いとされる MERS を例としたシナリオでは、必要イ

イベント数に対する早期中止時点でのイベント数の割合が同様である場合には、検出力について新型コロナウイルス感染症シナリオと類似の結果が得られた。このシナリオでは、イベント発現割合が高いことから有効性評価に必要な治験の規模は比較的小さく、予定される治験の終了までの期間も短い。しかしながら、感染症の重篤性を考えるとより迅速な判断が必要とされる可能性もある。状況の変化による結果の不確実性について考慮すべき点を事前に想定しておくことで、必要に応じた検討が迅速に行えることが望ましい。

本研究では最近の事例を踏まえて、比較的限られた条件でのシミュレーション検討を行ったが、実際の進行感染症発生時、特に初期のワクチン開発においては、その時点で得られている感染症に関する情報の不確実性も踏まえて、実施する治験について様々な観点での想定、検討が必要となる。治験計画に関する規制当局との相談において、計画中の治験に関する各種条件によるシミュレーション結果等を踏まえて議論を行うことは有益であると考えられる。

## E. 結語

本研究では、全世界に様々な側面から影響を与えた新型コロナウイルス感染症と、そのワクチン開発に関する経験や現状を踏まえ、将来的な新興感染症に対するワクチンを開発する際に想定される状況、状況に応じて考慮すべき要素、有用と考えられる治験デザインについて検討した。また、有効性に関する早期判断が必要となる状況を想定し、その際に採用し得るデザインについて、シミュレーションを用いて性能評価を

実施した。

特に初期のワクチン開発では感染症等に関する情報量も少なく、また、感染症をとりまく環境は時間的に大きく変化すると考えられる。ワクチン開発のための治験の計画に際して予め想定し考慮すべき点、及び関連して取り得る治験のデザインについては、その実施を可能とする実施体制の構築について、また、感染症の状況によっては有効性に関する早期の判断を行ってワクチンを供給すべきとされる可能性も踏まえ、治験途中での意思決定に伴う不確実性等については、必要時に議論できるよう予め認識しておくことが重要である。平時にこのような想定に関する議論や検討を行うことにより、実際の感染症発生時のワクチン開発者及び審査担当者の双方による必要な対応が可能となると考える。

謝辞：本分担研究には、独立行政法人医薬品医療機器総合機構新薬審査第四部の浅野淳一主任専門員、新薬審査第五部の加藤凌輔審査専門員が研究協力者として参加した。

## F. 研究発表

特になし

## G. 知的所有権の取得状況

特になし

## <参考文献>

- 1) G7 Summit 2021, 100 Days mission to respond to future pandemic threats. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/992762/100\\_D](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/992762/100_D)

[ays\\_Mission\\_to\\_respond\\_to\\_future\\_pandemic\\_threats\\_3\\_.pdf](#) (Accessed 23, May 2022).

- 2) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 ワクチン等審査部, 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. 令和2年9月2日.
- 3) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 ワクチン等審査部, 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3) 免疫原性に基づく新型コロナウイルスワクチンの評価の考え方. 令和3年10月22日.
- 4) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 ワクチン等審査部. 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) 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. 令和3年6月11日.
- 5) International Council for Harmonization of Technical Requirement for Pharmaceuticals for Human Use, E8(R1) General Considerations for Clinical Studies. 6 October, 2021.
- 6) 厚生労働省, 国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて. 薬生薬審発 0612 第1号, 平成30年6月12日.
- 7) 厚生労働省, 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について. 医薬審第672号平成10年8月11日
- 8) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, コミナティ筋注特例承認に係る報告書. 令和3年2月8日.
- 9) World Health Organization, CONSIDERATIONS FOR EVALUATION OF COVID19 VACCINES – Points to consider for manufacturers of COVID 19 vaccines. 25 November, 2020.
- 10) Schoenfeld D, The Asymptotic Properties of Nonparametric Tests for Comparing Survival Distributions. *Biometrika*, 68, 316-319, 1981.
- 11) Zou G, A Modified Poisson Regression Approach to Prospective Studies with Binary Data. *Am J Epidemiol*, 159:702–706, 2004.

## 【別添 1】実施したシミュレーションの詳細

新型コロナウイルス感染症シナリオについて、治験デザイン、主要評価項目、有効性の判断基準等は以下のとおりとした。

- 既に確立した用量のワクチンとプラセボを比較する、プラセボ対照ランダム化比較試験を想定する。
- 主要評価項目は既承認の新型コロナウイルス感染症ワクチンの第 3 相試験を参考に、感染症発症確定までの時間とする。
- ハザード比  $HR = \lambda_E / \lambda_P$  を Cox 比例ハザードモデルで推定し、ハザード比に基づくワクチン効果 Vaccine efficacy (VE) ( $= (1 - HR) \times 100$ ) の 95%CI の下限値が 30% を超えるか否かを確認する。
  - $t_E$  : 本剤群の被験者のイベントまでの時間
  - $t_P$  : プラセボ群の被験者のイベントまでの時間
  - $\lambda_E$  : 本剤群のハザード  $t_E \sim Exponential(\lambda_E)$
  - $\lambda_P$  : プラセボ群のハザード  $t_P \sim Exponential(\lambda_P)$
  - 帰無仮説  $H_0 : VE \leq 30\%$
  - ハザード比の下での帰無仮説  $H_0 : HR \geq 0.7$
- 早期有効中止を目的した中間解析の実施を計画する。多重性の調整方法としては Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数を使用する。この計画に際し、必要イベント数の再設定は計画せず、試験開始前に被験者数を保守的に見積もることを想定する。
- 計画された中間解析とは別に、公衆衛生上の理由による事前規定していない早期の試験終了が実施されることを想定する。この場合、結果によらず試験は必ず終了するものとする。例えば、早期有効中止を目的とした中間解析を 50% のイベントが起きた時点で実施したものの、早期中止せずに継続するが、60% のイベントが起きた時点で公衆衛生上の理由により事前規定していない早期の試験終了が起きるといった状況を想定する。

シミュレーション条件については、以下のとおりとした。

- ワクチン群とプラセボ群の割付比は 1:1 とする
- プラセボ群の 6 ヶ月時点の発症割合を 1% と仮定する。プラセボ群の発症割合から  $\lambda_P$  を算出すると、 $\exp(-\lambda_P \cdot 0.5) = 0.99 \Rightarrow \lambda_P = 0.02$  となる。
- VE の期待値を 60% と仮定し、 $\lambda_P = 0.02$  としたことから  $\lambda_E = 0.008$  となる。
- 組み入れ期間は 3 ヶ月、各被験者の観察期間の最大期間を 6 ヶ月と設定して、試験開始から 9 カ月時点で有効性の評価が実施できるように被験者数を設定する（観察期間に登録期間は考慮しない）。
- 6 ヶ月時点の脱落割合は 2% と仮定し、指数分布を仮定する ( $\lambda_{censor} = 0.04$ )。



- 試験開始から組入れまでの期間には一様分布を仮定する (*Uniform(0,3)*)。
- 有意水準は両側 5%とする。この場合、仮説検定の検出力として 90%を確保するために必要なイベント数は 135 イベント、必要被験者数は 2 群 19350 例となった (Schoenfeld の方法、表 1)
- 早期有効中止を目的とした中間解析のタイミングは、イベント数が全体の 50% (68 イベント時点)、75% (102 イベント時点) の時点とした。なお、この場合、両側有意水準は 50%の時点では 0.0042、75%の時点では 0.0194、最終解析では 0.043 となる。
- 公衆衛生上の理由による事前規定していない早期終了のタイミングは、イベント数が全体の 40% (54 イベント時点)、60% (81 イベント時点)、80% (108 イベント時点) の時点を検討することとした。なお、早期終了時の有意水準は残りの全ての  $\alpha$  を消費することとした。両側有意水準は 40%の時点では 0.05、60%の時点では 0.048、80%の時点では 0.043 となる。
- 最終解析は 135 イベント時点で実施するものとする。なお、135 イベントを得るために、シミュレーションにおける各被験者の最大の観察期間は 1 年と設定した。
- シミュレーション回数は 10,000 回とした。

なお、Carbis Bay G7 Summit において提案された 100 Days mission を参考として 3 か月以内に試験を終了する場合として、以下の条件でもシミュレーションを実施した。その他の設定については、前述のシミュレーションと同様とした。

- 組み入れ期間は 1 ヶ月、各被験者の観察期間の最大期間を 2 ヶ月と設定して、試験開始から 3 ヶ月時点で有効性の評価を行うこととする (観察期間に登録期間は考慮しない)。
- 有意水準は両側 5%とする。この場合、仮説検定の検出力として 90%を確保するために必要なイベント数 135 イベントに対して、必要被験者数は 2 群 57388 例となる (Schoenfeld の方法)。
- ロバスト分散を用いたポアソン回帰 (Zou G, 2004) によるリスク比に基づく解析も実施した。この場合、リスク比の信頼区間の上限が 0.7 を下回れば有効と判定する。

プラセボ群の 6 ヶ月時点のイベント発現割合及び VE の期待値の組み合わせに対して、有意水準両側 5%、検出力 90%を確保するために必要な被験者数を算出した結果を表 1 に示す。

シミュレーションにより得られた、中間解析及び最終解析、並びに各早期終了における  $\alpha$  エラー、検出力、有意になった場合のハザード比 (真値は 0.4) の推定値、及び試験開始から解析までの時間を表 2 に示す。なお、検出力の計算において、各解析時点よりも前に実施された中間解析は考慮されていない。また、シミュレーション結果において早期終了 60% 時点 (81 イベント) の  $\alpha$  エラーが 5.38%と当該時点の有意水準である 4.8%を超えていたことから、その原因を検討するため、シミュレーション回数を 2 万回、10 万回と増加させ、

$\alpha$  エラーとの関係を確認した。結果を表 3 に示す。結果から、数値の乖離はシミュレーション回数の不足によるものと考えられた。

3 ヶ月以内の試験終了を想定したシミュレーションの結果を表 4 に示した。また、ロバスト分散を用いたポアソン回帰によるリスク比に基づく解析を行う場合の検討を行い、Cox 比例ハザードモデルの場合との比較を行った結果を表 5 に示した。解析方法による差は見られなかった。

感染性は限定的であるが致死率が比較的高い MERS を想定したシナリオについて、試験デザインは新型コロナウイルス感染症を想定したシナリオと同様としたが、シミュレーション条件は以下のとおりとした。また、以下に示した以外の条件は新型コロナウイルス感染症を想定したシナリオと同様とした

- 主要評価項目は死亡までの時間とする。
- ワクチン群とプラセボ群の割付比は 1:1 とする。
- プラセボ群の 1 カ月時点の死亡割合を 35% と仮定する。プラセボ群の死亡割合から  $\lambda_p$  を算出すると、 $\exp(-\lambda_p \cdot 1) = 0.65 \Rightarrow \lambda_p = 0.43$  となる。
- VE の期待値を 60% と仮定し、 $\lambda_p = 0.43$  としたことから  $\lambda_E = 0.17$  となる。
- 組み入れ期間は 1 カ月、各被験者の観察期間の最大期間を 1 カ月と設定して、試験開始から 2 カ月時点で有効性の評価が実施できるように被験者数を設定する（観察期間に登録期間は考慮しない）。
- 1 カ月時点の脱落割合は 4% と仮定し、指数分布を仮定する ( $\lambda_{censor} = 0.04$ )。
- 試験開始から組み入れまでの期間には一様分布を仮定する ( $Uniform(0,1)$ )。
- 有意水準は両側 5% とする。この場合、仮説検定の検出力として 90% を確保するために必要なイベント数は 135 イベント、必要被験者数は 2 群 534 例となった (Schoenfeld の方法)。

シミュレーションにより得られた、各解析及び中止時点における  $\alpha$  エラー、検出力、有意になった場合のハザード比 (真値は 0.4) の推定値、及び試験開始から解析までの時間を表 6 に示す。

表 1. 試験デザインの仮定と目標被験者数

プラセボ群の 6 カ月時点の発症割合	VEの期待値		
	50%	60%	70%
0.50%	99959	38717	18189
0.75%	66626	25806	12124
1.00%	49959	19350	9091
1.25%	39958	15477	7271
1.50%	33292	12895	6058

表 2. シミュレーション結果（新型コロナウイルス感染症シナリオ）

解析目的	時点 イベント数	$\alpha$ エラー (各解析時点で 用いた有意水準)	検出力	有意になった 場合のハザード比 (真値 0.4)	試験開始から 解析までの時間
中間解析 1	50%時点 68	0.034% (0.420%)	20%	0.26	5 カ月
中間解析 2	75%時点 102	1.94% (1.94%)	60%	0.35	6 カ月
最終解析	100%時点 135	4.30% (4.30%)	84%	0.38	8 カ月
早期終了 1	40%時点 54	4.80% (5.00%)	46%	0.30	4 カ月
早期終了 2	60%時点 81	5.38% (4.80%)	65%	0.35	5 カ月
早期終了 3	80%時点 108	4.30% (4.30%)	76%	0.37	6 カ月

表3. シミュレーション回数と  $\alpha$  エラーの関係（下段は各解析時点で用いた有意水準）

解析目的	時点 イベント数	1万回	2万回	10万回
中間解析1	50%時点 68	0.03% (0.42%)	0.25% (0.42%)	0.24% (0.42%)
中間解析2	75%時点 102	1.94% (1.94%)	1.79% (1.94%)	1.62% (1.94%)
最終解析	100%時点 135	4.30% (4.30%)	4.19% (4.30%)	3.84% (4.30%)
早期終了1	40%時点 54	4.80% (5.00%)	4.69% (5.00%)	4.35% (5.00%)
早期終了2	60%時点 81	5.38% (4.80%)	4.91% (4.80%)	4.56% (4.80%)
早期終了3	80%時点 108	4.30% (4.30%)	3.97% (4.30%)	3.74% (4.30%)

表4. シミュレーション結果（新型コロナウイルス感染症シナリオ、3か月以内に試験を終了）

解析目的	時点 イベント数	$\alpha$ エラー (各解析時点で 用いた有意水準)	検出力	有意になった 場合のハザード比 (真値は 0.4)	試験開始から 解析までの時間
中間解析1	50%時点 68	0.22% (0.420%)	19%	0.26	2.0 カ月
中間解析2	75%時点 102	1.46% (1.94%)	60%	0.35	2.5 カ月
最終解析	100%時点 135	3.94% (4.30%)	85%	0.38	3.0 カ月
早期終了1	40%時点 54	4.18% (5.00%)	46%	0.31	1.8 カ月
早期終了2	60%時点 81	4.84% (4.80%)	66%	0.35	2.2 カ月
早期終了3	80%時点 108	4.24% (4.30%)	76%	0.37	2.6 カ月

表 5. Cox 比例ハザードモデルとポアソン回帰モデルの検出力の比較（新型コロナウイルス感染症シナリオ）

解析目的	時点 イベント数	検出力	
		Cox 比例ハザードモデル	ロバスト分散を用いた ポアソン回帰モデル
中間解析 1	50%時点 68	18%	18%
中間解析 2	75%時点 102	60%	60%
最終解析	100%時点 135	84%	84%
早期終了 1	40%時点 54	46%	46%
早期終了 2	60%時点 81	65%	65%
早期終了 3	80%時点 108	75%	75%

表 6. シミュレーション結果（MERS シナリオ）

解析目的	時点 イベント数	$\alpha$ エラー (各解析時点で 用いた有意水準)	検出力	有意になった場合 のハザード比 (真値は 0.4)	試験開始から 解析までの時間
中間解析 1	50%時点 68	0.2% (0.420%)	19%	0.27	1.0 カ月
中間解析 2	75%時点 102	1.58% (1.94%)	62%	0.35	1.2 カ月
最終解析	100%時点 135	3.76% (4.30%)	86%	0.38	1.5 カ月
早期終了 1	40%時点 54	3.92% (5.00%)	47%	0.31	0.9 カ月
早期終了 2	60%時点 81	4.26% (4.80%)	65%	0.35	1.1 カ月
早期終了 3	80%時点 108	4.08% (4.30%)	77%	0.37	1.3 カ月

別添 3

厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）  
分担研究報告書

生物統計学的な観点からのワクチン開発における治験計画の立案の迅速化のための研究

分担課題：ワクチンの有効性評価におけるベイズ流統計手法の有用性に関する研究

研究分担者： 坂巻顕太郎

所属：横浜市立大学大学院データサイエンス研究科

研究要旨：

ベイズ流統計手法により、ワクチンの効果（VE: Vaccine Efficacy）の推測における不確実性を確率的に表現できる。これにより、「VE が 30%以上である可能性」などを数値化して表現できるようになり、中間解析における試験終了などをその可能性を考慮して判断できるようになる。そのため、p 値などと比べ、非統計家にとって試験結果の解釈が容易になるという利点がある。また、事前の規定とは異なる理由で試験が早期中止されるような場合でも、結果の不確実性を確率的に表現することで様々な判断を容易にする可能性がある。本研究では、海外で実施された SARS-CoV2 ワクチンの検証的試験での適用事例を踏まえ、国内のワクチン開発におけるベイズ流統計手法の利用可能性を検討した。

実際の検証的試験では、モニタリングやデータマネジメントなどの試験実施における実務的な側面での負荷を減らすようなベイズ流統計手法が使われていた。また、第一種の過誤確率が制御される手法であることを確認した上で適用されていた。SARS-CoV2 ワクチンの開発には使われていなかったが、ヒストリカルデータの利用に関する議論もあり、今後の適用が期待される。ワクチン開発にベイズ流統計手法を適用できるようにするためには、平常時の承認申請においても規制当局などがベイズ流統計手法を利用可能な状況にしておく準備が推奨される。これにより、新興感染症の流行下において国内でのワクチン開発において効率的な試験の実施が可能となる。

## A. 研究目的

ワクチンの有効性を検証する試験では、対象とする感染症の特徴によって、検証的試験のサンプルサイズが大きくなる、試験期間が長くなるなどの問題が生じる可能性がある。実際、SARS-CoV-2 に対するワクチンの第3相臨床試験でランダム化された対象者数は、Pfizer/BioNTech の試験では43,548人[1]、Moderna の試験では30,420人[2]、AstraZeneca の試験では32,451人[3]、Johnson & Johnson の試験では43,788人[4]であった。新興感染症が流行している状況下では有効なワクチンを迅速に承認することが重要であるため、効率的な試験デザインや解析方法が必要となる。その方法の一つとして、ベイズ流統計手法の利用が考えられる。

ベイズ流統計手法を用いることの利点はいくつかあるが、例えば、中間解析などのプロトコルで規定した解析に対応するだけでなく、感染状況、治療やワクチンの開発状況に応じて必要となる早期の解析などで生じる解析結果の不確実性を考慮した解釈ができることがある。その他にも、過去に実施された試験のデータ（ヒストリカルデータ）の活用などもできる。

本研究では、SARS-CoV-2 に対するワクチンの有効性を評価する検証的試験で用いられたベイズ流統計手法の統計的な背景をレビューし、国内のワクチン開発においてベイズ流統計手法を利用する利点と課題について整理する。

## B. 研究方法

SARS-CoV-2 に対するワクチンの一つである BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) の臨床

試験は、第1/2/3相試験という形式で実施された。第3相試験における有効性の評価では、SARS-CoV-2 を感染した証拠のない対象での VE (Vaccine Efficacy) が 95.0% (95%信用区間：90.3% - 97.6%)、既感染者も含む対象での VE が 94.6% (95%信用区間：89.9% - 97.3%) という結果が示された[1]。

第3相試験では、VE の推測（有効性の有無の判断と効果の推定）に対してベータ二項分布を用いたベイズ流の推測を行っている (C. 研究結果)。また、最終解析に加えて3回の中間解析（プロトコルでは4回）を行う試験デザインを組んでおり、各時点での有効中止に対する判断はベイズ流統計手法に基づいて行っている。この試験デザインを用いるために、頻度論流に第一種の過誤確率が制御される方法であることを確認している。これは、FDA (U.S. Food and Drug Administration) をはじめとする規制当局が要請する、検証的試験（第3相試験）で用いる統計手法が持つべき特徴である。

本研究では、BNT162b2 の第3相試験のプロトコルをレビューし、プロトコルに記載のない統計的な背景を説明する。その上で、国内のワクチン開発においてベイズ流統計手法を用いる利点などをまとめる。

## C. 研究結果

### 1. Vaccine Efficacy (VE) の定義

ワクチンの有効性を評価する指標の一つである VE は、

$$VE = 100 \times (1 - IRR)$$

と定義される。IRR は infection rate ratio (感染率比) や incidence rate ratio (発生



率比)の略で、プラセボ群での SARS-CoV-2 の発生率を  $IR_0$ 、ワクチン群での SARS-CoV-2 の発生率を  $IR_1$  とすると、

$$IRR = IR_1 / IR_0$$

である。発生率は「単位時間当たりの発生数」として計算される。VE は  $-\infty \sim 1$  の間の値をとり、0 の場合は効果がなく、1 (100%) に近づくほど効果が大きいことを意味する。

BNT162b2 の試験では、VE が 30%以上であるときにワクチンが有効であると判断する基準を置いている。

## 2. VE のベイズ流の評価

VE の推測における不確実性を考慮するためには、データから計算される VE (点推定値) だけで何らかの推測を行うのでは不十分である。ベイズ流統計手法を用いると、不確実性を確率的に考慮した推測が行える。例えば、「VE が 30%以上である可能性 (確率) は 99%である」というような推測が行える。正確には、この可能性は観察されたデータのもとで推測するため、

$$\Pr[VE \geq 30\% \mid \text{観察データ}]$$

という、条件付き確率を用いた推測を行うことになる。

ベイズ流統計手法では、推測したいパラメータ (ここでは VE という効果指標) に対して、事前に想定される確信度のようなもの (パラメータの事前分布) を用いる。例えば、VE がどのような値になるか事前にまったくわからなければ、VE が各値をとる可能性 (確率) は同等、VE が 30%であることを事前に完全に確信しているのであれば、VE = 30%である確率は 100%、などを事前に想定したことを踏まえた推測

を行う。事前分布を観察データと一緒に用いて VE の不確実性を表現する (パラメータの事後分布を計算する) のがベイズ流統計手法である。

BNT162b2 の試験では、ワクチン接種から SARS-CoV2 の発生までの時間 (time-to event) に対してモデルを仮定するのではなく、それぞれの治療群における SARS-CoV2 の発生数がポワソン分布という確率分布に従うことを仮定している。この場合、ワクチン群の発生数が二項分布という確率分布に従うと想定できることから、VE の推測を行う (別添資料 1)。さらに、

$$\theta = (1-VE)/(2-VE)$$

という変換から、 $\theta$  の事前分布として、ベータ分布 (Beta(0.700102, 1)) を用いた推測を行っている。 $\theta$  は 0 から 1 の値をとる。Beta(0.700102, 1) の 95%信用区間は (0.005, 0.964) であり、これは  $\theta$  (または VE) が取りうる値の範囲のほとんどを覆っている。そのため、VE に対する事前の確信度はほとんどないと想定していたことになる。

実際の試験では、事前分布と観察されたデータから、VE が 30%を超える可能性を計算した結果、99.99%以上であることが示され、BNT162b2 は有効であると判断された[1]。

## 3. 中間解析と最終解析における判断

各解析時点では、VE に関する確信度がどの程度あるかによってワクチンが有効であるかを判断することになる。BNT162b2 の試験では、4 回の中間解析では VE が 30%以上である可能性が 99.50%を超える場合

$\Pr[VE \geq 30\% \mid \text{観察データ}] > 99.50\%$   
に、最終解析では VE が 30%以上である可能性が 98.60%を超える場合

$\Pr[VE \geq 30\% \mid \text{観察データ}] > 98.60\%$   
にワクチンが有効であると判断し、試験を中止（終了）することとしている。

BNT162b2 のデザインを用いる場合、各解析時点は試験全体での SARS-CoV2 発生数で決めることができる。この試験では、4 回の中間解析は、32 人、62 人、92 人、120 人で SARS-CoV2 の発生が確認された時点で、最終解析は 164 人で SARS-CoV2 の発生が確認された時点で行うこととしている。また、ワクチンが有効であると判断する基準は、前述の試験終了の定義から、ワクチン群での SARS-CoV2 の発生数から再定義できる。この試験では、それぞれの解析時点で、6 人以下、15 人以下、25 人以下、35 人以下、53 人以下であればワクチンが有効であると判断できる。この判断基準を用いると第一種の過誤確率が 2.5% 以下になる。このデザインではベータ二項分布を想定しているため、第一種の過誤確率は明示的に計算できる（別添資料 2）。

#### D. 考察

検証的試験においてベイズ流統計手法を適用することが日本ではいままでなかったため、本研究では、海外試験での適用からワクチン開発におけるベイズ流統計手法の利用可能性を検討した。BNT162b2 の試験では、ベイズ流統計手法を用いて VE の不確実性を確率的に表現し、ワクチンの有効性を判断した。この方法では、発生数のデータのみを用いて確率が計算できるため、SARS-CoV2 に感染するまでの時間などを

モニタリングする必要はない。そのため、モニタリングやデータマネジメントなどの試験実施における実務的な側面での負荷を減らす有用な方法になりうる。また、解析結果に基づく有効性の判断において、VE が 30%以上になる可能性などを数値化して表現できるため、非統計家にとって結果の解釈が容易になるという利点もベイズ流統計手法にはある。基礎的、臨床的、疫学的な知見が十分に集積されるまでは、試験実施に影響する要因などの情報が不確実な状況で試験をデザインすることが想定されるため、実際の試験では事前の規定とは異なる理由で試験が早期中止される可能性がある。このような場合でも、結果の確信度（不確実性）を確率的に表現できるため、ベイズ流統計手法は様々な判断を容易にする可能性がある。

BNT162b2 の試験で用いられた手法にはいくつか留意すべき点がある。その一つは効果指標の定義である。この試験ではポワソン分布の仮定から発生率比を用いて VE を計算していたが、Moderna [2]、AstraZeneca [3]、Johnson & Johnson [4] の試験では IRR はハザード比により規定されている。より柔軟に SARS-Cov2 の発生に対するモデルを考えるには、ハザード比を用いるほうが良い可能性があるため、その点を留意する必要がある。また、解析時点（中間解析の回数）、解析時点での有効性の判断基準の決定にも注意が必要である。この試験で用いた方法は、頻度論流の中間解析で用いるアルファ消費関数などに基づいていないため、試験デザインの事前規定や途中変更には統計的性質に基づいた評価が必要になる。BNT162b2 の試験では明示

的に計算可能なデザインを用いているが、デザインや効果指標によってはシミュレーションなどの評価が必要になることに留意しなければならない。

SARS-CoV2 のワクチン開発には使われていなかったが、ワクチンの開発に有用と考えられているその他のベイズ流統計手法として、ヒストリカルデータの利用がある[5, 6]。新興感染症が流行している状況下において、ヒストリカルデータをどう利用するか議論はまだ成熟していないが、リアルワールドデータ、リアルワールドエビデンスの利用に関する議論[7]などから、今後議論が進んでいくと考えられる。

## E. 結語

ベイズ流統計手法を用いることで効率的に臨床試験を実施することが可能となる。特に、試験実施を容易にしたり、中間解析を含む意思決定に関する判断基準が明確になったりと、柔軟な臨床試験を組むことが可能となる。新興感染症の流行下では、不確実な情報により試験をデザインすることが想定され、規定外の早期中止をする可能性があるなど、通常の臨床試験実施体制とは異なる状況が想定される。そのため、不確実性がある状況で臨床的に有意義な結果が得られているかを判断するための強力な手段としてベイズ流統計手法の適用が考えられる。ワクチン開発にベイズ流統計手法を適用できるようにするためには、平常時の承認申請においても規制当局がベイズ流統計手法を利用可能な状況にしておく準備が推奨される。これにより、新興感染症の流行下において国内でワクチンを開発する際に効率的な試験の実施が可能となる。

## F. 研究発表

特になし

## G. 知的所有権の取得状況

特になし

## <参考文献>

1. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *New England Journal of Medicine* 2020; 383(27): 2603-2615.
2. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *New England Journal of Medicine* 2021; 384: 403-16.
3. Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, et al. Phase 3 safety and efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 vaccine. *New England Journal of Medicine* 2021; 385(25): 2348-2360.
4. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Final analysis of efficacy and safety of single-dose Ad26. COV2. S. *New England Journal of Medicine* 2022; 386(9): 847-860.
5. Liu M, Li Q, Lin J, et al. Innovative trial designs and analyses for vaccine clinical development. *Contemporary Clinical Trials* 2021; 100: 106225.
6. Jin M, Feng D, Liu G. Bayesian approaches on borrowing historical data for vaccine efficacy trials. *Statistics in Biopharmaceutical Research* 2020; 12(3): 284-292.

7. U.S. Food and Drug Administration. Considerations for the use of real-world data and real-world evidence to support regulatory decision-making for drug and biological products. Draft guidance

for industry. Available at <https://www.fda.gov/media/154714/> download. (Accessed 2022/4/18)

## 別添資料1 SARS-CoV-2 の発生数と二項分布の関係

Vaccine Efficacy (VE) は

$$VE = 100 \times (1 - IRR)$$

と定義される。IRR は infection rate ratio (感染率比) や incidence rate ratio (発生率比) の略で、プラセボ群での SARS-CoV-2 の発生率を  $IR_0$ 、ワクチン群での SARS-CoV-2 の発生率を  $IR_1$  とすると、

$$IRR = IR_1 / IR_0$$

である。ここで、 $VE = 1 - IRR$  とし、以下の変換を考える。

$$\begin{aligned}\theta &= (1-VE)/(2-VE) \\ &= (1-1+IRR)/(2-1+IRR) \\ &= IRR/(1+IRR) \\ &= (IR_1/IR_0)/(1+(IR_1/IR_0)) \\ &= IR_1/(IR_0+IR_1)\end{aligned}$$

ここで、プラセボ群での観察人年を  $T_0$ 、SARS-CoV-2 の発生数を  $E_0$ 、ワクチン群での観察人年を  $T_1$ 、SARS-CoV-2 の発生数を  $E_1$  とすると、

$$(E_1/T_1)/(E_0/T_0 + E_1/T_1)$$

と  $IR_1/(IR_0+IR_1)$  を推定できる。さらに、 $E_0$ 、 $E_1$  がポワソン分布に従い、観察人年が等しいとすると、

$$\begin{aligned}(E_1/T_1)/(E_0/T_0 + E_1/T_1) \\ = E_1/(E_0 + E_1)\end{aligned}$$

となる。このとき、分母の十分統計量 ( $E_0 + E_1$ ) を条件づけると、 $E_1$  が従う分布は二項分布になる。

## 別添資料2 BNT162b2 試験における第一種の過誤確率を計算するためのRプログラム

```
### On: March, 2022
### By: Kentaro Sakamaki
### For: 第一種の過誤確率の計算

### 関数の引数の説明 ###
#VE: VE
#total.event.X: X 回目の解析時点での観察イベント数
#crit.X: X 回目の解析時点で試験治療群が優れていると判断するイベント数の上限

### 第一種の過誤確率を計算する関数 ###
alpha <- function(VE,
  total.event.1, total.event.2, total.event.3, total.event.4, total.event.5,
  crit.1, crit.2, crit.3, crit.4, crit.5
){

  TE <- list()
  TE[[1]] <- total.event.1; TE[[2]] <- total.event.2; TE[[3]] <- total.event.3; TE[[4]] <-
total.event.4; TE[[5]] <- total.event.5;

  CV <- list()
  CV[[1]] <- crit.1; CV[[2]] <- crit.2; CV[[3]] <- crit.3; CV[[4]] <- crit.4; CV[[5]] <- crit.5;

  #2 項分布のパラメータ
  theta = (1-VE)/(2-VE)

  #各インターバルで観察されるイベント数
  N <- list()
  N[[1]] <- TE[[1]];
  for (i in 1:4) N[[i+1]] <- TE[[i+1]] - TE[[i]];

  #棄却確率を保存するためのリスト
  P <- list()
```

#1 回目の解析で生じる第一種の過誤確率

```
pb <- NULL;
for (event.group1 in 0:CV[[1]]) {
  pb <- c(pb, choose(N[[1]], event.group1)*(theta**event.group1)*((1-theta)**(TE[[1]]-
event.group1)))
}
P[[1]] <- pb
```

#2 回目以降の解析で生じる第一種の過誤確率

```
for (i in 1:4){
  pb <- NULL;
  for (event.group1.1 in ((CV[[i]]+1):CV[[i+1]])) {
    for (event.group1.2 in 0:(CV[[i+1]] - event.group1.1)) {
      pb <- c(pb, choose(TE[[i]], event.group1.1)*(theta**event.group1.1)*((1-
theta)**(TE[[i]]-event.group1.1)) *
        choose(N[[i+1]], event.group1.2)*(theta**event.group1.2)*((1-
theta)**(N[[i+1]]-event.group1.2)))
    }
  }
  P[[i+1]] <- pb
}
print(c(sum(P[[1]]), sum(P[[2]]), sum(P[[3]]), sum(P[[4]]), sum(P[[5]])))
}
```

#第一種の過誤確率

```
sum(alpha(0.3, 32, 62, 92, 120, 164, 6, 15, 25, 35, 53))
```



### 別添 3

#### 厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業） 分担研究報告書

生物統計学的な観点からのワクチン開発における治験計画の立案の迅速化のための研究

分担課題：薬剤疫学的観点からの承認後ワクチンの有効性評価手法に関する研究

研究分担者 石黒智恵子

所属：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 臨床疫学研究室長

#### 研究要旨：

**【背景】** COVID-19 の後続するワクチン開発において、治験の主要な有効性評価項目を免疫原性に関するサロゲートマーカーを用いる場合、承認後に長期の免疫原性および臨床イベントに基づく有効性評価の必要性が規制当局より示されたが、治験計画から製造販売後までの包括的な検討はこれまでなされていない。

**【目的】** 承認後ワクチンの製造販売後調査等として選択し得るパターンの洗い出しと、各開発シナリオでの実施可能性の整理を目的とした。

**【方法】** 日米欧のワクチンメーカー主体で実施されている COVID-19 ワクチンの有効性評価を目的とした各種調査・試験に関する情報やその他文献情報をもとに、選択し得る製造販売後調査等のデザインをパターン化した。最後に、他の分担研究で整理された開発シナリオに照らし、各パターンと各シナリオとの実施可能性を研究班で検討した。

**【結果・考察】** 全部で5つのパターンが想定された：①治験継続・RCT、②治験継続・単群コホート、③新規・RCT、④新規・比較観察研究（1次データ収集）、⑤新規・比較観察研究（既存データベース利用）。開発シナリオとして、初発ワクチン（プラセボ対照・臨床イベント）と、後続ワクチン（実薬対照・免疫原性）の2通りに照らして対応可能性を整理した。初発ワクチンでは①は倫理的に不可であるものの、②③④⑤は適切な環境を整えば可能性があると考えられた。後続ワクチンでは特に①⑤が優先度の高い選択肢だと考えられた。しかしながら、臨床アウトカム評価の有力な選択肢である④⑤の比較観察研究は、現状の日本のデータ基盤では実施不可能なため、日本人における承認後のエビデンス創出は限定的となり、海外データに依存せざるを得ない状況が続いている。

**【結論】** 日本での承認後に科学的なエビデンスを創出できる体制整備により、日本のワクチン開発及び承認の迅速化が期待される。

## A. 研究目的

昨年、COVID-19 ワクチン開発に関する薬事規制当局国際連携組織（ICMRA）の議論[1]や、医薬品医療機器総合機構

（PMDA）のワクチン評価の考え方が公表された[2]。特に後者では、後続のワクチン開発におけるランダム化比較臨床試験（RCT）の主要な有効性評価項目として、免疫原性に関するサロゲートマーカーである中和抗体の幾何平均値を用いることを容認し、製造販売後には、長期の免疫原性および臨床的なイベント（発症等）の有効性評価項目の評価を求める方針が示された。

一般的に、承認時点で得られている情報に依存して製造販売後の有効性の課題が設定される。免疫原性のサロゲートマーカーでの治験計画を立てる場合、製造販売後に臨床イベントによる評価の必要性を見据えて計画する必要がある。具体的には、リスク管理計画（Risk Management Plan：RMP）案の「有効性検討事項」を設定し、対応する製造販売後調査等の計画を立案し、申請資料に含めることとなる。

これまで、ワクチン以外の領域（抗がん剤、生物学的製剤等）ではサロゲートマーカーで承認され、製造販売後に臨床イベントによる評価が実施されることがあった。しかしながら、ワクチン開発においては過去にほとんど前例がなく、治験計画から製造販売後調査等計画までの包括的な検討はされたことがない。そこで、本分担研究は、開発シナリオ及び治験デザインに応じた製造販売後調査等の選択し得るパターンを提示することを目的とした。

## B. 研究方法

はじめに、ワクチンに関する既存の製造販売後調査の実施状況把握を目的として、日本・米国・欧州で COVID-19 ワクチンが特例承認あるいは緊急使用許可された際に、各ワクチンメーカーで実施が計画されている有効性評価目的の調査・試験の種類を定性的に調査した。主に各ワクチンの J-RMP、EU-RMP、審査報告書を参照した。

次に、先述の実施状況や承認後ワクチンの有効性評価に関するガイドライン等をもとに、日本で選択し得る製造販売後調査等のパターンの洗い出しを行った。また、各パターンが該当し得る「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令（平成十六年厚生労働省令第百七十一号）（平成三十年四月一日施行）」[3]（以下、改正 GPSP 省令）上の枠組みを検討した。

最後に、製造販売後調査等の各パターンについて、ワクチン開発におけるシナリオへの対応可能性を検討した。その情報源として、上村夕香理氏より、想定される・開発の蓋然性が高い感染症の発生状況、治験実施環境のシナリオについて情報共有いただいた。また、荒木康弘氏より、過去の国内承認ワクチンにおける治験の有効性評価項目や製造販売後調査等の実施状況等の情報を共有いただいた。これらの情報源をもとに、各シナリオにおいて優先度の高い製造販売後調査等のパターンを他の分担研究者とディスカッションを重ねた。

本研究は文献調査中心となるため倫理指針の対象外である。

## C. 研究結果

### C-1. 承認後 COVID19-ワクチンの企業主体による有効性評価目的の調査・試験

日米欧における COVID-19 ワクチンの特例承認あるいは緊急使用許可時点で有効性評価目的として計画された調査・試験の一覧を参考表に示した。3局全てで治験の単群での継続追跡した調査・試験が課されていた。また、日本以外の2局では、有効性評価目的の比較を置いた観察研究（一次データ収集及び二次データ活用）が計画されていたのに対し、日本では単群の使用成績調査のみが計画されていた。

### C-2. 製造販売後調査等のパターン

日本で想定し得る製造販売後調査等のパターンは、治験からの継続/新規の観点と、データ収集方法の観点から、5パターンに分類された。各パターンで評価できる可能性のあるアウトカムと、該当し得る GPSP 上の分類を示した（表1上段）

#### 【パターン1】 治験継続/曝露群と対照群

・**デザイン概要**：主たる承認根拠となった治験の対象集団の追跡を継続し、アウトカムを測定する。有効性目的では特定の疾患領域の医薬品で実施されている（例：抗がん剤領域の標準治療との比較において奏効率を主要評価項目として承認後、製造販売後臨床試験に切り替えて生存率を評価）。また、組み入れ（ランダム割付）終了後に追跡のみ継続する場合と、組み入れ自体も継続する場合の2通りがある。

・**改正 GPSP 省令上の扱い**：「製造販売後臨床試験」の枠となる。

・**取得可能性がある有効性評価項目**：免疫原性に関するサロゲートマーカー、発症、重症化、死亡

#### 【パターン2】 治験継続/曝露群のみ追跡+外部対照

・**デザイン概要**：治験の曝露群のみ追跡する。ただし、単群だと得られた結果の解釈が困難である。そのため、この結果と比較可能な情報（例：non-GPSP の研究から得られる背景発現率等）を事前に規定しておく必要がある。外部対照として利用可能な適切な情報があるかどうか、このデザインを選択する際に重要となる。

・**改正 GPSP 省令の扱い**：検査実施を決まったタイミングで定期的実施して追跡する場合は「製造販売後臨床試験」の枠組み、日常診療下での追跡であれば単群の「一般使用成績調査」の枠組み。

・**取得可能性がある有効性評価項目**：発症、重症化（製造販売後臨床試験の場合は免疫原性に関するサロゲートマーカーも可）

#### 【パターン3】 新規/RCT

・**デザイン概要**：製造販売後に新規に立ち上げる RCT。

・**改正 GPSP 省令の扱い**：「製造販売後臨床試験」の枠組み。

・**取得可能性がある有効性評価項目**：免疫原性に関するサロゲートマーカー、発症、重症化、死亡

#### 【パターン4】 新規/比較観察研究 (primary data collection)

・**デザイン概要**：対照群を設定した観察研究を、CRF や EDC 等による primary data

collection より実施する。このパターンで推奨されているデザインとして Test-Negative control Design (TND) がある [4]。TND はケースコントロール研究の一種である。有効性評価項目として発症を捉えたい場合、特定の医療機関や保健所等を対象に、その施設に有症状で検査を実施された患者をコホートとして、その集団における曝露情報（曝露：過去にワクチン接種有、非曝露：過去にワクチン接種無）と、アウトカム情報（ケース：検査陽性、コントロール：検査陰性）を収集する。この場合、症状があると受診行動をとる性質を持つ集団に限定されることで、コホートデザインのような接種群・非接種群の比較のデザインよりも、背景因子の違い（healthy seeking behavior 等）による影響を受けにくいという利点がある。

・改正 GPSP 省令の扱い：「使用成績調査（一般、比較、特定のいずれか）」の枠（医療機関等とワクチンメーカーとの直接契約となるため）。

・取得可能性がある有効性評価項目：発症、治療を有する入院、重症化、死亡。

#### 【パターン 5】新規/比較観察研究 (database)

・デザイン概要：ワクチンの曝露情報とアウトカム情報が取得可能なデータベース基盤が整備されている場合に選択肢となり得る。これまで海外では数々の大規模なデータベースを活用したコホートデザインや TND により、COVID-19 ワクチンの有効性評価の論文が、Real World Evidence (RWE) として数多く実施されている [5]– [9]。また、COVID-19 の有効性評価の観

察研究手法に関する WHO ガイドラインでも推奨されている [2], [10]。

・改正 GPSP 省令の扱い：現時点では non-GPSP（将来的にデータベース基盤が整備されれば「製造販売後データベース調査」）

・取得可能性がある有効性評価項目：データベースで利用可能な情報に依存する。PCR 検査結果がリンケージされていれば COVID-19 陽性、症状の情報があれば発症、レセプト等で治療介入が定義できる場合は治療を有する入院や重症化、台帳情報が利用できり場合は死亡など。

#### C-3.開発シナリオとの対応

上村夕香理氏の研究を踏まえ、代表的な開発シナリオとして次の 2 通りを設定した。各シナリオに対して、選択可能性の高い製造販売後調査等のパターンについての議論を以下にまとめた（表 1 下段）。

#### 【シナリオ 1】初発ワクチン（臨床イベント、プラセボ対照 RCT）

前提として、初発ワクチンが臨床イベントで承認された場合は、RMP に有効性検討事項が設定され、有効性評価目的の製造販売後調査等が課されることは稀と考えられる。ただし、薬理学的機序が明確でサロゲートマーカーも知られている感染症が近隣国で流行し、国内でまだ広がっていない場合、初発であってもサロゲートマーカーで承認される例 [11] や、妊婦のように接種が進んでいない集団で別途実施される RCT の例もコミナティ® では見られたことから、初発ワクチンについても各パターンの選択可能性を検討した。

パターン1：倫理的に不可能。治験のプラセボ対照群は承認後にワクチン接種の機会が与えられ、ほぼ100%接種群となる。

パターン2：外部対照を事前に規定できれば、最も実現化可能性が高い。治験のプラセボ群は承認後接種群となり、元の接種群に追加されて追跡される。

パターン3：接種が進みにくく、かつ、治験対象外となる集団における有効性は、新規のプラセボ対照 RCT が選択され得る。

パターン4：リアルワールドにおいて、承認時とは異なる集団、異なる流行株、異なるアウトカム定義（重症化や死亡）による評価に対応可能である。

パターン5：リアルワールドにおいて、データベース基盤さえあれば、承認時とは異なる集団、異なる流行株、異なるアウトカム定義（重症化や死亡）による評価に対応可能である。

## 【シナリオ2】後続ワクチン（サロゲートマーカー、実薬対照 RCT 非劣性試験）

PMDA の補遺3でも述べられていたように、サロゲートマーカーで承認された場合に長期の免疫原性と、臨床イベントによる評価が有効性検討事項として課されることが想定される。以下に各パターンの実施可能性を検討した結果を示す。

パターン1：現実的である。実薬対照の非劣性試験なので、倫理的に製造販売後も割付を保ったまま追跡延長が可能である。また、組み入れ終了後に追跡のみ延長するだけでなく、組み入れ自体も続けることも選択肢となり得る。後者の場合は、治験計画の段階から、対象集団の一部を免疫原性

に関するサロゲートマーカーによる有効性評価が可能なサンプルサイズで設計し、対象集団全体は承認後に発症による有効性評価が可能なサンプルサイズ設計していくこと等が重要となる。

パターン2：実現性は高いものの、パターン1のほうがより適切である。パターン1が不可能な場合にパターン2が選択肢となり得る。

パターン3：既に初発ワクチンや他の後続ワクチンが承認され、国民への接種が進んでいる場合、非接種群の人が非常に少なく、プラセボ対照 RCT はサンプルサイズ的に厳しい可能性がある。

パターン4：後続ワクチンの接種率が非常に低い（先発ワクチン接種が進んでいる）場合、TND をする場合でもケース群にもコントロール群にも後続ワクチン接種者（曝露）がおらず、サンプルサイズの確保が困難な可能性がある。

パターン5：既存の大規模なデータベース基盤さえあれば、承認時とは異なる集団、異なる流行株、異なるアウトカム定義（重症化や死亡）による評価に対応可能である。

## D. 考察

本研究では、製造販売後調査等としての5つのパターンを想定し、ワクチンの蓋然性の高いシナリオにおいて選択され得る可能性について検討を定性的に行った。

パターン1～3は、ワクチン特有の状況（感染症の感染拡大状況、ワクチンの供給状況等）に応じて可能性は変化するものの、治験継続であり、長期の免疫原性のサ

ロゲートマーカーの取得に関しては、いずれかの方法を選択することになるだろう。

パターン4は、製薬企業が単体で実施するアプローチとしてはハードルが高い。アカデミアであれば、感染研究所や長崎大学が実施し、COVID-19 ワクチンの TND の結果が報告されている[12], [13]。日本には欧米のような既存の病院ネットワークはない。したがって、日本のアカデミアは研究者間の繋がりを使って協力病院と契約している。海外では、米 CDC は毎年インフルエンザワクチンの有効性を TND により評価しているが[14]、これを可能とする4つの大規模な病院ネットワークが存在し、それを利用して今回の COVID-19 ワクチンについても TND による有効性評価が報告されている[15]。ファイザー社ではコミナティ®の EU-RMP にも既存ネットワークを活用した有効性評価と、アカデミアが実施する TND の有効性評価についても同一プロトコルで実施される旨が記載されている[16]。このように、国主体、メーカー主体、アカデミア主体の3者が各自の立場で承認後ワクチンの有効性評価を実施できる盤石な体制が整備されている。

パターン5は、2022年3月現在、日本には GPSP 対応したワクチン情報を含む既存のデータベースは存在しないため、製造販売後調査等としての選択肢になり得ない。海外では、欧米諸国だけでなく、多くのアジア諸国においてワクチン情報を含む大規模データベースが整備されている[17]。そして承認後に多くの RWE を創出している。日本におけるワクチン開発の促進化においては、製造販売後の未知の副反応に対して、迅速に有効性や安全性が評価

可能な体制整備が必要不可欠である。基盤がなければ適切な使用を推進できない。それが無い現状の日本において進めていく必要性がある。

## E. 結語

本研究は、承認後のワクチンの有効性評価を目的とした製造販売後調査のパターン提示ならびに各シナリオにおける選択可能性について提示した。パターンを提示することで、製造販売後調査等の迅速な計画立案の一助になることを期待する。一方で、日本国内でワクチン評価に利用可能なデータベース基盤がなく、製造販売後のエビデンス創出が迅速に実施できず、そこは海外データ依存となる。日本国内でのワクチン開発・承認の迅速化には、製造販売後のエビデンス創出のための基盤整備が早急に必要である。

## F. 研究発表

特になし

## G. 知的所有権の取得状況

特になし

## <参考文献>

[1] “ICMRA statement on clinical trials.” [Online]. Available: [https://www.icmra.info/drupal/news/statement\\_on\\_clinical\\_trials](https://www.icmra.info/drupal/news/statement_on_clinical_trials). [Accessed: 13-Apr-2022].

- [2] ワクチン等審査部独立行政法人医薬品医療機器総合機構, “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 3) 免疫原性に基づく新型コロナウイルスワクチンの評価の考え方.” .
- [3] 厚生労働省, “医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令 (平成十六年厚生労働省令第百七十一号) (令和二年九月一日施行).” [Online]. Available: <https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=416M60000100171>.
- [4] W. Fukushima and Y. Hirota, “Basic principles of test-negative design in evaluating influenza vaccine effectiveness,” *Vaccine*, vol. 35, no. 36, pp. 4796–4800, Aug. 2017.
- [5] N. Dagan *et al.*, “BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 384, no. 15, pp. 1412–1423, Apr. 2021.
- [6] J. Lopez Bernal *et al.*, “Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study,” *BMJ*, vol. 373, p. n1088, May 2021.
- [7] J. Lopez Bernal *et al.*, “Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 385, no. 7, pp. 585–594, Aug. 2021.
- [8] E. J. Haas *et al.*, “Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data,” *Lancet*, vol. 397, no. 10287, pp. 1819–1829, May 2021.
- [9] Y. M. Bar-On *et al.*, “Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 385, no. 15, pp. 1393–1400, Oct. 2021.
- [10] W. H. Organization and Others, “Evaluation of COVID-19 vaccine effectiveness: interim guidance, 17 March 2021,” World Health Organization, 2021.
- [11] “Valneva Successfully Completes Pivotal Phase 3 Trial of Single-Shot Chikungunya Vaccine Candidate,” *VALNEVA SE*, 08-Mar-2022. [Online]. Available: <https://ml-eu.globenewswire.com/Resource/Download/2343f26a-99d0-4345-916a-d404bf974196>.
- [12] 国立感染研究所, “新型コロナウイルスワクチンの有効性を検討した症例対照研究.” [Online]. Available: <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/10966-covid19-71.html>.
- [13] 遙, 森本浩之輔前田, “新型コロナウイルスワクチンの有効性,” *COVID-19 Research Japan*. [Online]. Available: <https://covid-19-japan-epi.github.io/output/index.html>.
- [14] CDC, “CDC Seasonal Flu Vaccine Effectiveness Studies,” *Influenza (Flu)*. [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/effectiveness-studies.htm>.



- [15] CDC, “COVID-19 Vaccine Effectiveness and Safety,” *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. [Online]. Available: [https://www.cdc.gov/mmwr/covid19\\_vaccine\\_safety.html](https://www.cdc.gov/mmwr/covid19_vaccine_safety.html).
- [16] Pfizer-BioNTech, “COMIRNATY (COVID-19 mRNA VACCINE) RISK MANAGEMENT PLAN.” .
- [17] K. M. Duszynski *et al.*, “Suitability of databases in the Asia-Pacific for collaborative monitoring of vaccine safety,” *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, vol. 30, no. 7, pp. 843–857, Jul. 2021.

表 1. 有効性評価を目的とした製造販売後調査等のパターンと開発シナリオと対比表

#パターン	1		2	3	4	5
継続・新規	治験継続			新規開始		
デザイン	RCT (組み入れ継続)	RCT (組み入れ終了、 追跡のみ)	単群 (+外部対照)	RCT	Primary data collection による比較 観察研究 (Test Negative Case Control 等)	データベースを利用し た比較観察研究 (Cohort design、 Test Negative Case Control 等)
取得可能性がある有効性評価項目	免疫原性に関するサロゲートマーカー、発症、重症化、死亡		発症、重症化、死亡	発症、重症化、死亡	感染、発症、重症化、死亡	感染、発症、重症化、死亡
GPSP 上の枠組み	製造販売後臨床試験		一般使用成績調査 or 製造販売後臨床試験	製造販売後 臨床試験	使用成績比較調査 or 製造販売後臨床試験	製造販売後 データベース調査
シナリオ 1. 初発ワクチン ・治験デザイン：プラセボ対照 RCT ・主要評価項目：発症	×	×				
	倫理的に不可。	倫理的に不可。 承認以降すぐプラセボ群にワクチン接種の機会が与えられるため割付の保持は不可。	ワクチン接種機会が与えられたプラセボ群を試験薬群と合わせて追跡可能。	治験に含まれなかった集団 (例：妊婦) など。	医療機関との契約が個別に必要なが、実施可能	実施可能性はデータベース基盤に依存。治験時とは異なる集団、異なる株、異なる臨床アウトカムによる評価の可能性はある。
シナリオ 2. 後続ワクチン ・治験デザイン：実薬対照 RCT ・主要評価項目：サロゲートマーカー			△	△	△	
	倫理的には可。 臨床アウトカムを主要評価項目とした場合、非劣性試験として必要なサンプルサイズ次第で実施可能性は変わり得る。	倫理的には可。 臨床アウトカムを主要評価項目とした場合、非劣性試験として必要なサンプルサイズ次第で実施可能性は変わり得る。	パターン 1 が優先されるため 2 が選ばれる可能性は低い。	国内は先行ワクチンが接種済みなので難しい可能性はある。(接種されていないエリアでの実施はあり得る)	後続ワクチンの接種率が非常に低い(稀な曝露)場合、TNDでは、ケース群にもコントロール群にも後続ワクチン接種者(曝露)がおらず、十分なサンプルサイズを確保することが難しい可能性がある。	実施可能性はデータベース基盤に依存。治験時とは異なる集団、異なる株、異なる臨床アウトカムによる評価の可能性はある。

【参考】 COVID-19 ワクチンの特定承認あるいは緊急使用許可時点における RMP 等に記載された有効性評価目的の調査・試験の一覧  
 (赤字は primary data collection またはデータベース基盤を利用した比較観察研究)

		BNT162b2 (コミナティ筋注®)
日本	J-RMP	<p><b>C1: 製造販売後臨床試験 (C4591005) 国内治験継続・追跡延長</b>                      160 例 (本剤: 120 例, プラセボ: 40 例) 第 1/2 相, プラセボ対照, 無作為化, 観察者盲検試験 (C4591005 試験) を製造販売後臨床試験に切り替え継続実施する。</p> <p><b>C2: 妊婦対象海外第 2/3 相試験 (C4591015) 海外治験【妊婦】</b>                      国際共同第 2/3 相, プラセボ対照, 無作為化, 観察者盲検試験。妊娠 24-34 週に本剤またはプラセボを接種した約 4000 人(第 2 相パートは約 350 例, 第 3 相パートは約 3,650 例)の 18 歳以上の健康な妊婦における安全性, 忍容性, 免疫原性を評価する。被験者は本剤群またはプラセボ群に 1:1 で無作為に割付。</p> <p><b>C3: 海外第 2/3 相試験 (C4591001) 海外治験継続・追跡延長</b>                      本剤接種者: 21,999 例, プラセボ: 本剤接種者と同数。全被験者を対象に重症度に関する情報を含む COVID-19 の発症について追跡調査し, SARS-CoV-2 抗原に特異的な抗体および SARS-CoV-2 中和抗体価測定用に採血する。被験者に COVID-19 を疑う症状が発現した場合, COVID-19 発症およびその後の回復期に来院する。</p>
FDA	Review Memorandum	<p><b>C3: C4591001 治験継続・追跡延長</b></p>
EMA	EU-RMP	<p><b>C2: C4591015 海外治験【妊婦】</b>  <b>C3: C4591001 治験継続・追跡延長</b></p> <p>C4: BNT162-01 Cohort 13 Immunogenicity of COVID-19 継続                      mRNA vaccine in immunocompromised subjects, including assessment of antibody responses and cellmediated responses</p> <p>C5: C4591018 Phase II study of BNT162b2 in adults receiving immunomodulators for rheumatoid arthritis (RA) 継続</p> <p>C6: Safety and immunogenicity in high risk adults: Phase II study in high risk adults Planned 新規</p> <p>C7: Co-administration study with seasonal influenza vaccine Planned 新規</p> <p>C8: C4591014 Non-interventional, testnegative design study to evaluate the effectiveness of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine (BNT162b2) against acute respiratory illness due to SARS-CoV-2 infection among individuals more than equal 16 years of age in a realworld setting (Kaiser Permanente Southern California health system) <b>新規 (カイザー基盤利用テストネガティブデザイン: 対象コホート=救急入院)</b></p> <p>C9: WI235284 low-interventional, test-negative design study to evaluate the effectiveness of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine (BNT162b2) against acute respiratory illness due to SARS-CoV-2 infection among individuals more than equal 18 years of age in a real-world setting (Atlanta, Georgia, USA). (Casecontrol nested in prospective Research Collaboration <b>新規 (病院基盤: テストネガティブデザイン: 対象コホート=入院)</b></p> <p>C10: WI255886 A non-interventional, test negative design study to evaluate the effectiveness of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine (BNT162b2) against acute respiratory illness due to SARS-CoV-2 infection among individuals .18 years of age in a real world setting. Non-Interventional (Case control nested in prospective Research Collaboration) Planned UK <b>新規 (テストネガティブデザイン: 対象コホート=入院)</b></p>

mRNA1237 (モデルナ筋注®)	
日本 J-RMP	<p><b>M1:</b> 製造販売後臨床試験 (TAK-919-1501) <u>国内治験継続・追跡延長</u> 製造販売承認日以降は、日本人健康成人を対象としたプラセボ対照第 1/2 相臨床試験を製造販売後臨床試験に切り替え継続実施する。</p> <p><b>M2:</b> 海外第 3 相臨床試験 (mRNA-1273-P301) <u>海外治験継続</u> 実施期間：製造販売承認取得日～2022 年 10 月 計画被験者数：約 30,000 例 主要評価項目：有効性( 治験薬の 2 回目接種 14 日後以降に発症した初回の COVID-19 の予防に対する本剤の有効性 Vaccine Efficacy : VE) ,安全性</p>
FDA Review Memorandum	<p><b>M2 :</b> Continuing Blinded, Placebo-Controlled Follow-Up (Study mRNA-1273-P301?) <u>治験継続</u></p> <p><b>M3:</b> Real World Effectiveness Study: This study is a prospective cohort study to be conducted at Kaiser Permanente Southern California to evaluate vaccine effectiveness in preventing the following outcomes; laboratory confirmed and clinical COVID-19 infection, hospitalization, and mortality for COVID-19. <u>(カイザー：テ</u> <u>ストネガティブ救急入院) 新規</u></p>
EMA EU-RMP	<p><b>M2:</b> mRNA-1273- P301 US <u>治験継続</u></p> <p><b>M3:mRNA-1273- P901 :</b> Real-world study to evaluate mRNA-1273 effectiveness and long-term effectiveness in the U.S. Study Status: Planned <u>新規の観察研究</u></p> <p><b>M4:</b> 20-0003 US Phase I, Open-Label, Dose-Ranging Study of the Safety and Immunogenicity of 2019-nCoV Vaccine (mRNA-1273) in Healthy Adults (DMID Protocol No. 20-0003 [NCT04283461]) <u>治験継続</u></p> <p><b>M5:</b> mRNA-1273- P201 US Phase 2a, Randomized, Observer-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Confirmation Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity, and Immunogenicity of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adults more than equal 18 Years (mRNA-1273-P201) <u>治験継続</u></p> <p><b>M6:</b> Safety and immunogenicity in immunocompromised adults : Safety, Reactogenicity, and Immunogenicity of mRNA-1273 SARSCoV-2 Vaccine in Adult <u>治験継続</u></p>

ChAdOXI-S (バキスゼブリア筋注®)	
日本	<p style="text-align: center;"><b>A1: D8111C00002</b> 製造販売後臨床試験 <u>国内治験継続・追跡延長</u></p> <p><b>A2: COV001</b> 海外第 I/II 相試験 <u>海外治験中</u> 英国の健康成人被験者を対象とするコロナウイルス感染症（COVID-19）に対する本剤の有効性、安全性及び免疫原性を評価する第 I/II 相試験□ 登録症例数: 1,077 例</p> <p><b>A3: COV002</b> 海外第 II/III 相試験 <u>海外治験中</u> コロナウイルス感染症（COVID-19）の本剤の有効性、安全性及び免疫原性を評価する第 II/III 相試験□ 目標症例数: 約 12,390 例</p> <p><b>A4: COV003</b> 海外第 III 相試験 <u>海外治験中</u> 本剤の安全性、有効性及び免疫原性を評価する無作為化、比較対照、第 III 相試験□ 目標症例数: 約 10,300 例</p> <p><b>A5: COV005</b> 海外第 I/II 相試験 <u>海外治験中</u> 南アフリカの HIV に感染していない成人被験者を対象に本剤の安全性、有効性及び免疫原性を評価し、HIV 感染者を対象に安全性及び免疫原性を評価する無作為化、プラセボ対照、アダプティブ第 I/II 相試験□ 目標症例数: 約 2,070 例</p> <p><b>A6: D8110C00001</b> 海外第 III 相試験 <u>海外治験中</u> □ 成人被験者を対象として COVID-19 予防における本剤の安全性、有効性及び免疫原性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同第 III 相試験□ 目標症例数: 約 30,000 例</p>
E M A	<p><b>A2: COV001</b> <u>海外治験中</u></p> <p><b>A3: COV002</b> <u>海外治験中</u></p> <p><b>A4: COV003</b> <u>海外治験中</u></p> <p><b>A5: COV005</b> <u>海外治験中</u></p> <p><b>A6: D8110C00001</b> <u>海外治験中</u></p> <p><b>A7: D8111R00005(EU/UK) • D8110R00003(US):</b> Post-authorisation/ Postmarketing retrospective cohort study to evaluate the effectiveness of the AZD1222 vaccine to prevent serious COVID19 infection in conditions of usual care through public-private partnership with COVIDRIVE utilizing primary data collected prospectively through the COVIDRIVE platform. <u>(テストネガティブデザイン)</u></p> <p><b>A8: COV004</b> A Phase IB/II SingleBlinded, Randomised, Controlled Study to Determine Safety, Immunogenicity and Efficacy of the Candidate Coronavirus Disease (COVID-19) Vaccine ChAdOx1 nCoV-19 in Adults in Kenya A8: D8111C00002: A Phase I/II Randomized, Double-blind, Placebocontrolled Multicentre Study in Participants Aged 18 Years or Older to Determine the Safety and Immunogenicity of AZD1222, a Nonreplicating ChAdOx1 Vector Vaccine, for the Prevention of COVID-19</p>

**WB4470 (Johnson & Johnson/ Janssen)**

F D A	Review Memorandum	<p><b>J1:</b> Continuing Blinded, Placebo-Controlled Follow-up <u>治験継続</u></p> <p><b>J2:</b> Active surveillance study of effectiveness: retrospective, observational propensity-scored matched cohort study using health insurance claims and electronic health records to estimate the effectiveness of Ad26.COV2.S to prevent medically attended COVID-19 in individuals vaccinated according to national immunization recommendations (EHR とレセプト) <b>新規</b></p>
E M A	EU-RMP	<p><b>J1: VAC31518COV3001</b> –randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study to assess the efficacy and safety of Ad26.COV2.S for the prevention of SARS-CoV-2-mediated COVID-19 in adults aged 18 years and older. <b>治験継続</b></p> <p><b>J2: VAC31518COV4002 US</b> - Post-authorization, observational study to assess the effectiveness of Ad26.COV2.S using health insurance claims and/or electronic health record (EHR) database(s) in the United States. (EHR とレセプト <b>medical attend アウトカム</b>)</p> <p><b>J3: VAC31518COV4004</b> - EU Post-authorization, observational, prospective study to assess the effectiveness of Ad26.COV2.S in Europe. (入院アウトカム : テストネガティブデザイン/ケースコントロール)</p> <p><b>J4: VAC31518COV3009</b> –randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study to assess the efficacy and safety of Ad26.COV2.S for the prevention of SARS-CoV-2-mediated COVID-19 in adults aged 18 years and older. <b>治験中</b></p> <p><b>J5: VAC31518COV2001</b> –randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 2a study to evaluate a range of dose levels and vaccination intervals of Ad26.COV2.S in healthy adults aged 18 to 55 years inclusive and adults aged 65 years and older and to evaluate 2 dose levels of Ad26.COV2.S in healthy adolescents aged 12 to 17 years inclusive. <u>治験中</u></p>

### 別添 3

#### 厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業） 分担研究報告書

生物統計学的な観点からのワクチン開発における治験計画の立案の迅速化のための研究

ワクチン国内開発におけるマスタープロトコル治験の利用と課題

研究分担者； 平川 晃弘

所属：東京医科歯科大学大学院 臨床統計学分野

#### 研究要旨：

マスタープロトコルは、1つ以上の疾患で1つ以上の薬剤を評価することを目的として作成される包括的プロトコルである。マスタープロトコルを用いた治験（マスタープロトコル治験）では、治験から得られる情報量を最大化することができ、また、治験インフラストラクチャを共有することで治験の効率を高めることもできるため、医薬品開発全体の効率化を図ることができる。しかしながら、試験デザインや統計解析、またロジスティクスが複雑であり、慎重な事前計画が求められる。米国食品医薬品局（Food and Drug Administration; FDA）は、COVID-19のパンデミックを受けて、公衆衛生上の緊急事態において、効率的な医薬品開発を行う必要性に応えるために、COVID-19の治療又は予防する薬剤開発を目的としたマスタープロトコルに関するガイダンスを公刊し、マスタープロトコルを用いる際の試験の計画・実施に係る留意点を周知している。本研究では、FDAガイダンスやマスタープロトコル治験の事例も踏まえた上で、国内のワクチン開発においてマスタープロトコル治験を実施することの利点と課題について整理した。

## A. 研究目的

マスタープロトコルとは、1つ以上の疾患で1つ以上の薬剤を評価するために、共通の治験インフラストラクチャ、試験デザイン、プロトコルを使用し、効率的で迅速な創薬を行うための包括的プロトコルである<sup>1</sup>。マスタープロトコルを用いた治験（マスタープロトコル治験）を実施することで、治験から得られる情報量を最大化することができ、また共通のインフラストラクチャをとおして効率的に治験を進めることもできるため、医薬品開発のスピードを上げることができる。他方で、試験デザインや統計解析、またロジスティクスが複雑であり、慎重な事前計画が求められる。

本研究では、国内のワクチン開発においてマスタープロトコル治験を実施することの利点と課題について整理する。

## B. 研究方法

米国食品医薬品局（Food and Drug Administration; FDA）は、2018年9月にがん治療のための薬剤開発を目的としたマスタープロトコルのドラフトガイダンス<sup>2</sup>を公刊し、さらに、COVID-19のパンデミックを受けて、2021年5月にCOVID-19の治療又は予防する薬剤開発を目的としたマスタープロトコルのガイダンス<sup>3</sup>を公刊している。これらのガイダンスでは、統計的な側面も含め、マスタープロトコルを用いる際の計画・実施に関する留意点が述べられている。ここでは、これらのFDAガイダンスをレビューし、マスタープロトコル治験の事例も踏まえた上で、国内のワクチン開発におけるマスタープロトコル治験の必要性とデザイン上の留意点をまとめる。

## C. 研究結果

ワクチン開発では、原則プラセボを対照としたランダム化対照試験を実施することになるため、それらをサブ試験として含むマスタープロトコル治験に焦点を当てる。

### 1. 国内ワクチン開発におけるマスタープロトコル治験の必要性

厚生労働省によると、2021年11月11日時点で、国内開発されているコロナワクチンは5薬剤であり、そのうち4薬剤が2021年度内に第III相試験を開始することを目標としている。国内において、同時期に個別の治験を複数行うことは、治験参加者や治験施設等のリソースの奪い合いが起こる。開発対象となる薬剤が多い場合、複数の薬剤を単一の包括的プロトコルで評価することは、ワクチン開発全体の迅速性と効率性を高める。具体的には、マスタープロトコル治験を実施することで、多数の薬剤をスクリーニングして有望な薬剤を特定し、同時に当該薬剤の有効性と安全性のエビデンスを示して規制当局の承認を得ることもできる。また、マスタープロトコル治験の場合、事前計画に必要な時間とリソースは、従来のプロトコルの場合をはるかに上回るものの、試験対象となる薬剤が増えたときに、薬剤ごとに新規の治験を立ち上げずに済むことから、マスタープロトコル治験は、パンデミックの際に迅速なワクチン開発が求められる状況においても有用な手段である。

### 2. マスタープロトコル治験のデザイン上の留意点

本節では、試験デザインに係る留意点に



ついて述べる。なお、統計解析等の留意点は、別添資料に記載する。

#### <ランダム化の方法>

マスタープロトコル治験は複数の薬剤を評価することから、2段階のランダム化の手順を踏むことがある。例えば、第1段階では薬剤の割り当てを、第2段階では当該薬剤とプラセボの割り当てを行うことがあり、第1段階では必要に応じて割付比率を調整することもできる。また、試験開始後に経時的に新しい薬剤が追加される場合、ランダム化の比率を変更する必要があるかもしれない。例えば、薬剤A、薬剤B、対照薬のランダム化を実施している途中で3番目の薬剤である薬剤Cが追加されると、ランダム化の比率を1:1:1（対照：薬剤A：薬剤B）から2:1:1:1（対照：薬剤A：薬剤B：薬剤C）に変更するかもしれない。なお、複数の薬剤を評価するマスタープロトコルの場合、安全上の理由（例：腎機能低下、肝機能低下）から、特定の薬物を投与できない参加者がいる可能性がある。そのような状況では、参加者が投与条件を満たしていない薬剤の群に割付けられないようにデザインすることが望ましい。

#### <対照群>

マスタープロトコル治験では、薬剤を効果的に評価することを目的に、対照薬を投与される参加者を共有することで対照群の参加者を最小限にし、同時に開発全体のサンプルサイズも抑えることが可能である。この対照群の参加者を共有できることこそ、マスタープロトコル治験の画期的な点である。ただし、特定の薬剤の有効性を評

価する際、その時点で対照群に含まれる全例を対照集団としてよいかについては、慎重に検討すべきである。例えば、薬剤Aをプラットフォームに追加する前に対照群に登録されていた参加者のデータは、薬剤Aが追加されるまでの間に疾患の進展や医療環境等の変化があれば、薬剤Aの追加以降に登録された対照群の参加者のデータとは対照薬に対する反応性が異なるかもしれない。つまり、時期の異なる対照群を利用した場合にはワクチン効果の評価にバイアスが入る可能性がある。したがって、時間が経過しても対照群のデータを利用することが可能か、また可能であるならば、どの程度の時間が経過したデータを利用できるのか、といった点を有効性の主たる解析時まで決定する必要がある。また、サブ試験ごとに選択・除外基準が異なるのであれば、対照群の中から評価する薬剤の投与条件を満たす集団に限定する必要もある。さらに、対照群の反応性が偶然に低い又は高いと、複数の薬剤との対比較の際に誤った結論を導く可能性が試験全体で高まるため、対照群の割付比率を高めることも検討する必要がある。

#### D. 考察

マスタープロトコル治験を成功させるためには、複数の重要分野の専門家が有機的に連携する必要がある。パンデミック時には主として政府機関が主導して、国内ワクチン開発のパートナーシップを形成することが望ましい。パートナーシップには、規制当局、製薬企業、アカデミアだけでなく、治験施設やCRO等患者登録・ロジスティクス・治験データの管理（CDISC

を含む)等を担当するステークホルダーも参画すべきである。

米国では、ワクチンと治療の開発を促進し、COVID-19の罹患率と死亡率を抑え、パンデミックの収束につなげることを目的に、ACTIVが発足した<sup>4</sup>。ACTIVでは、製薬会社18社と、NIH、米国生物医学先端研究開発局(Biomedical Advanced Research and Development Authority)、米国疾病管理予防センター(Centers for Disease Control and Prevention)、及びその他の米国の政府機関と研究者が集結し、4つの作業部会(前臨床、治療学的臨床、ワクチン、臨床的試験キャパシティ)が編成された。ACTIVによって、2020年4月14日から2021年5月31日の期間に9件のマスタープロトコル試験が考案され始動している。本邦においても、次のパンデミックが発生する前に、ACTIVと同様に、官民が迅速に連携し、専門知識やリソースを集めて、適切なマスタープロトコル試験を速やかに実施できる体制を整備しておくことが推奨される。パンデミック時に安全かつ有効な薬剤を特定し、かつ正確な有効性及び安全性評価を行うためには、既存のプロトコルやインフラストラクチャを速やかに再利用する体制や、政府から資金提供を受けている研究者や臨床試験ネットワークを早期に関与させる仕組みが極めて必要となる。

## E. 結語

マスタープロトコル試験では、迅速性、効率性、厳密性を重視すべきである。これらを追求すれば、試験中にどのような意思決定が必要となるかが明確になり、そのた

めに適したサンプルサイズや統計的アプローチも決まる。パンデミック時には迅速性を重視して科学的な厳密性が犠牲になる場合があるが、マスタープロトコル試験は迅速性、効率性、厳密性の均衡を保った上で、臨床的に有意義で明確な結果が得るための強力な手段となる。このためには、政府と感染症のコミュニティが臨床試験ネットワークを構築し、パンデミック時に試験を実施できるすべての施設をまとめておく等平常時から「試験の準備」をしておくことが推奨される。マスタープロトコル試験をとおして国としてワクチン開発に係る対応を統一することで、パンデミック時に臨床的に意義の低い小規模な試験の競合をなくすこともできる。

## F. 研究発表

特になし

## G. 知的所有権の取得状況

特になし

## <参考文献>

1. Woodcock J, LaVange LM. Master protocols to study multiple therapies, multiple diseases, or both. *N Engl J Med* 377: 62-70, 2017.
2. FDA. Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies To Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics Draft Guidance for Industry. 2018.
3. FDA. COVID-19: Master Protocols Evaluating Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention Guidance for

Industry. 2021.

4. Collins FS, Stoffels P. Accelerating COVID-19 therapeutic interventions and vaccines (ACTIV): an unprecedented

partnership for unprecedented times.  
JAMA 323: 2455-2457, 2020.

### マスタープロトコル治験の分類

マスタープロトコルは、複数の仮説を評価することを目的に作成された包括的プロトコルである。この包括的プロトコルには、その傘下に入り、並行して実施される複数のサブ試験の実施計画が含まれる。マスタープロトコル治験では、この包括的なプロトコルに基づき、共通の患者選定、運営管理、データマネジメント等のインフラストラクチャを用いて、各サブ試験を並行して実施する。マスタープロトコル治験は、対象集団の特性と試験治療の種類・数に基づいて、バスケット試験、アンブレラ試験、及びプラットフォーム試験に分類される。

- ▶ バスケット試験：複数の疾患や複数の疾患サブタイプに対して単一の標的治療を評価する試験
- ▶ アンブレラ試験：単一又は共通化できる疾患に対して複数の標的治療を評価する試験
- ▶ プラットフォーム試験：永続的に単一の疾患に対して複数の標的治療を評価し、さらに試験中に新たな治療法や対象患者の追加や除外することを認める試験

ワクチン開発においては、薬剤の有効性と安全性の検証を目的としたランダム化対照試験を実施することになるため、それらをサブ試験として含むアンブレラ試験やプラットフォーム試験が計画・実施される。

### マスタープロトコル治験のデザイン上の留意点

#### <試験の目的>

サブ試験の目的は、主として有望な薬剤を特定するためのスクリーニング（第2相試験）、又は承認申請のための有効性と安全性のエビデンスを得る検証的試験（第3相試験）のいずれかになる。ただし、実際はより複雑な状況に柔軟に対応していくことになる。例えば、1つ以上の薬剤と適切な対照薬の準備が完了した時点で、治験のインフラストラクチャが確立され、マスタープロトコルが策定され、試験開始となる。他の薬剤の準備が完了すれば、マスタープロトコルの修正を経てプラットフォームに加えられる。試験中は、蓄積されるデータの間中解析を実施し、各薬剤の無益性評価や、初期の有効性・安全性評価等が適宜行われる。

#### <中間解析とトライアルシミュレーション>

マスタープロトコル試験では、試験中にワクチン効果の無益性の評価を行い、他の有望な薬剤にリソースを最適化していくことが可能である。また、盲検下でサンプルサイズを再設計する等のアダプテーションを行い、試験の成功確率を高めることもできる。シームレス第2/3相試験として実施している場合は、第2相から第3相への移行の可否を判断することになる。また、マスタープロトコルによっては、複雑なアダプテーションやベイズ流デザインを組み込むことができる。このようなデザインは統

計解析や結果解釈についての複雑さが増す。これらの意思決定やデザインの変更については、その統計的性能を大規模なコンピュータシミュレーション実験をとおして評価し、すべてのステークホルダー（製薬会社、規制当局、アカデミア等）がそれらについて理解・合意する必要がある。シミュレーション実験は、生物統計家がリードし、臨床医学専門家と共に想定されるシナリオを選定して進めていくことになる。パンデミック時にシミュレーションプログラムを一から構築することは現実的ではなく、そのプロトタイプについては事前に構築しておくことが望ましい。

#### <統計解析>

マスタープロトコル試験においては、特定の薬剤の有効性及び安全性を評価する際、その薬剤と同時期にランダム化された対照群のデータを用いることが望ましい。また、薬剤によって解析対象集団を構成する選択・除外基準が異なるのであれば、対照群の参加者についても同様の基準に基づいて選定する必要がある。統計解析においては、複数の薬剤群と対照群との対比較が行われ、検定の多重性の問題が生じるが、マスタープロトコル試験全体の第一種の過誤確率を制御するためにそれらを調整する必要はない。ただし、対照群の反応性の高低に伴う過誤については留意する必要がある。また、有効性を評価する際には、単一の比較に基づく p 値だけでなく、観察された群間差の臨床的意義、ベイズ流の評価結果、マスタープロトコル試験に含まれる他の薬剤の結果等を考慮することが重要である。

## 研究成果の刊行に関する一覧表

・書籍

特になし

・雑誌

特になし

厚生労働大臣  
 (国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
 (国立保健医療科学院長)

機関名 国立研究開発法人  
 国立国際医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 國土 典宏

次の職員の令和 3 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業
2. 研究課題名 生物統計学的な観点からのワクチン開発における治験計画の立案の迅速化のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 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  
 (氏名・フリガナ) 上村 夕香理・ウエムラ ユカリ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

#### その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

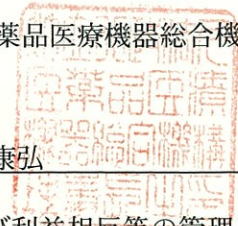
令和4年3月8日

厚生労働大臣  
—(国立医薬品食品衛生研究所長)—殿  
—(国立保健医療科学院長)—

機関名 (独) 医薬品医療機器総合機構

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 藤原 康弘



次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業
- 研究課題名 生物統計学的な観点からのワクチン開発における治験計画の立案の迅速化のための研究
- 研究者名 (所属部署・職名) ワクチン等審査部・部長  
(氏名・フリガナ) 荒木 康弘・アラキ ヤスヒロ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

#### その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



厚生労働大臣  
 (国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
 (国立保健医療科学院長)

機関名 国立研究開発法人国立がん研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 中釜 斉

次の職員の(令和)3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業
- 研究課題名 生物統計学的な観点からのワクチン開発における治験計画の立案の迅速化のための研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 研究支援センター生物統計部・部長  
(氏名・フリガナ) 柴田大朗・シバタタロウ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

#### その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



薬機発第 0308014 号

令和 4 年 3 月 8 日

令和 3 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金  
研究者 安藤 友紀 殿

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構理事長 藤原 康弘

令和 3 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金研究者の  
利益相反の審査結果について

報告いただいた利益相反管理のための自己申告書の内容について、令和 4 年 2 月 3 日に開催されたレギュラトリーサイエンス研究選定・評価委員会において審査を行った結果を、下記のとおりお知らせいたします。

(事業名) 厚生労働科学特別研究事業

(課題名) 生物統計学的な観点からのワクチン開発における治験計画の立案の迅速化のための研究

記

提出された自己申告書に記載された内容又は令和 3 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金の研究課題に関して、レギュラトリーサイエンス研究選定・評価委員会から改善に向けた特段の措置等の意見は示されませんでした。

ただし、利益相反管理における一般的事項として、下記の点について、留意願います。

- 1) 研究が企業や団体の意向によってその公正性・信頼性を損なうことなく進められていることが適切に説明できること。
- 2) 研究の研究成果がどのように取りまとめられるのか、そのプロセスについて適切に説明できること。
- 3) 産学官連携活動による研究成果がどのような形で資金提供側に提供されるのか契約上明確になっているとともに、産学官連携活動として実施される官民共同研究以外の厚生労働行政推進調査事業とは明確に区別して研究が進められていることが適切に説明できること。

事務局：研究支援・推進部 企画調整課

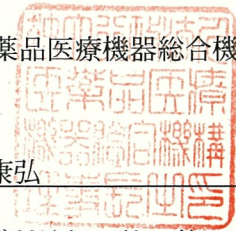
令和4年3月8日

厚生労働大臣  
—(国立医薬品食品衛生研究所長)—殿  
—(国立保健医療科学院長)—

機関名 (独) 医薬品医療機器総合機構

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 藤原 康弘



次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業
- 研究課題名 生物統計学的な観点からのワクチン開発における治験計画の立案の迅速化のための研究
- 研究者名 (所属部署・職名) スペシャリスト (生物統計担当)  
(氏名・フリガナ) 安藤 友紀・アンドウ ユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2022年 3月 24日

厚生労働大臣  
—(国立医薬品食品衛生研究所長)—殿  
(国立保健医療科学院長)

機関名 横浜市立大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 小山内 いづ美

次の職員の(元号) 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業
- 2. 研究課題名 生物統計学的な観点からのワクチン開発における治験計画の立案の迅速化のための研究
- 3. 研究者名 (所属部署・職名) データサイエンス研究科 特任准教授  
(氏名・フリガナ) 坂巻顕太郎・サカマキケンタロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2022年 3月 25日

厚生労働大臣  
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
(国立保健医療科学院長)

機関名 国立国際医療研究センター

所属研究機関長 職 名 室長

氏 名 石黒 智恵子

次の職員の(元号) 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業
- 研究課題名 生物統計学的な観点からのワクチン開発における治験計画の立案の迅速化のための研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 臨床研究センター データサイエンス部 臨床疫学研究室 室長  
(氏名・フリガナ) 石黒 智恵子 イシグロ チエコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名 称: )	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東京医科歯科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 田 中 雄 二 郎

次の職員の令和3年度 厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業
2. 研究課題名 生物統計学的な観点からのワクチン開発における治験計画の立案の迅速化のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 東京医科歯科大学病院 ・ 教授  
(氏名・フリガナ) 平川 晃弘 ・ ヒラカワ アキヒロ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



## **Appendix 3**

### **Grant-in aid for Health, Labour and Welfare Administration Promotion Survey Project (Special Research Project for Health, Labour Sciences) Research Reports**

#### **A Biostatistical Perspective to Accelerate the Planning of Clinical Trials in Vaccine Development**

**Principal Investigator: Yukari Uemura**

**Affiliation: Biostatistics Section, Department of Data Science, Center for Clinical Science,  
National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan**

#### **Study Abstract:**

Efforts from various perspectives are required to accelerate the planning of clinical trials and development strategies for vaccine development. In this study, we assessed the current status of vaccine development in Japan and identified issues to be addressed through an investigation and summarization of review reports on approved vaccines. We also conducted a questionnaire survey regarding the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency's system for providing clinical trial consultation and other services to companies that are developing vaccines. In addition, we identified highly probable infectious disease scenarios that require rapid vaccine development and representative candidate clinical trial designs for these scenarios. Further, we examined clinical trial designs and analysis methods that may contribute to efficient efficacy evaluation and rapid decision-making from a biostatistical perspective and reviewed points to be considered. Based on an analysis of clinical trial designs used for approved vaccines, we found that, although there are signs of change in the vaccine development landscape in Japan, domestic-origin vaccine development companies currently have no experience in conducting large-scale clinical trials that evaluate clinical outcomes such as the prevention of disease onset, nor experience in conducting multi-regional clinical trials and trials in other countries. In order to enable domestic companies to develop new vaccines under urgent conditions, it is essential to improve the clinical trial environment by establishing a clinical trial system and conducting clinical trials that evaluate clinical events as endpoints and multi-regional clinical trials, as well as trials that enable combined analyses under normal circumstances.

Further, in developing new vaccines under urgent situation, it is clearly important to design and

plan clinical trials rapidly and conduct trials using designs that efficiently generate evidence. Complex clinical trial designs, such as those using Bayesian approach, adaptive designs, and master protocols, are useful methods for rapid efficacy evaluation. For designing a clinical trial that incorporates these features, we recommend preparing not only the operating characteristics from a biostatistical viewpoint, but also a system to enable such a trial to be conducted. Furthermore, it is expected that the development and approval of vaccines in Japan will be accelerated by establishing a platform for generating scientific evidence that includes the construction of a database infrastructure for post-approval vaccine evaluation in Japan.



### **Investigators (in order) and their affiliations**

- Yasuhiro Araki  
Director of the Office of Vaccines, Pharmaceuticals, and Medical Devices Agency
- Yuki Ando  
Senior Scientist for Biostatistics, Office of New Drug I, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
- Chieko Ishiguro  
Section head of Clinical Epidemiology Research, Department of Data Science, Clinical Center of Science, National Center for Global Medicine
- Kentaro Sakamaki  
Associate Professor, Graduate School of Data Science, Yokohama City University
- Shibata Taro  
Director, Biostatistics Department, National Cancer Research Center Research Support Center
- Akihiro Hirakawa  
Professor, Department of Clinical Statistics, Tokyo Medical and Dental University Graduate School

### **Research collaborators (in order) and their affiliations**

- Yasuko Asahina  
Deputy Review Director of the Vaccine Evaluation Department of the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
- Junichi Asano  
Principal reviewer for biostatistics of the Office of New Drug IV, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
- Ryosuke Kato  
Biostatistics reviewer of the Office of New Drug V of the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
- Hirosaki Sato  
Assistant Professor, Clinical Statistics Department, Center for Clinical Trial Management/Graduate School of General Dentistry, Graduate School of Medicine and Dentistry
- Shimizu Yousuke  
Senior Investigator, Section of Biostatistics, Department of Data Science, Clinical Center of Science, National Center for Global Medicine
- Mimura Wataru  
Senior Investigator, Clinical Epidemiology Research, Department of Data Science, Clinical

Center of Science, National Center for Global Medicine

## A. Research objective

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has had a significant impact from various perspectives worldwide since the first patient was reported at the end of 2019. In Europe and the United States, developing new vaccines against novel coronaviruses has been moving at a breakneck pace. Several vaccines are currently in practical use within one year of development. The Japanese government has also called for rapid vaccine development, actively supporting the development of domestic new coronavirus vaccines by investing heavily<sup>1)</sup> in policy packages included in the "Strategy for Strengthening Vaccine Development and Production Systems"<sup>2)</sup>, which the Cabinet approved on June 1, 2021<sup>3)</sup>. This effort was also reflected in the supplementary budget of 2020. However, despite the spending of these budgets, no domestic vaccines were made available for practical use in Japan as of the end of March 2022. This fact highlights the existence of various issues in the vaccine development system in Japan. Some of these challenges include the lack of a system for designing and planning clinical trials under unexpected, rapidly changing circumstances, and the necessity to consider planning and designing clinical trials when developing a new vaccine in the presence of an already established vaccine.

The sponsor company conducts the designing and planning of clinical trials for vaccine development, as with other pharmaceutical products. However, unlike therapeutic drugs, clinical trials for new vaccines are conducted rather infrequently. Although there have been

cases of investigator-initiated clinical trials for the development of vaccines against novel influenza viruses, there is no framework for the accumulation of sufficient expertise in the design of clinical trials under academic initiatives. In addition, in situations requiring the rapid development of vaccines against emerging infectious diseases, the clinical trial design must be planned without sufficient basic, clinical, and epidemiological knowledge of infectious diseases. Even under such uncertainties, it is necessary to efficiently generate evidence based on data and appropriately evaluate the efficacy of vaccines with transparency. Clinical trial designs that incorporate biostatistical methods which have recently drawn attention, are considered to be useful in such situations.

While careful consideration is required in designing clinical trials, it is not feasible to do so rapidly during an emergent situation. Therefore, it is important to consider in advance, as much as possible, clinical trial designs and plans for possible scenarios, summarize the points to be considered and evaluate the operating characteristics of typical clinical trial designs. In addition, it would be valuable to review large-scale clinical trial designs conducted in other countries from a biostatistical perspective to aid in the rapid planning of clinical trials in the future.

Based on the above information, this research group, in collaboration with government and academia, aimed to examine the following: 1) review and summarize cases of newly approved vaccine development in Japan and contents of the application data packages; 2) a questionnaire

survey of companies with experience in vaccine approval review; 3) possible scenarios expected to require rapid vaccine development in the future; 4) possible clinical trial designs for highly expected scenarios that require rapid vaccine development; 5) features and considerations from a biostatistical perspective that should be taken into account in vaccine development; and 6) operating characteristics of the representative scenarios. Further, regarding biostatistical considerations in particular, we aimed to address the following points: 7) the possibility of utilizing Bayesian approach; 8) efficacy evaluation using pharmacoepidemiologic methods; and 9) clinical trials utilizing a master protocol format.

## **B. Methods**

### **B-1. Summarization of development cases of approved vaccines (Shared Research 1: Yasuhiro Araki, Co-investigator)**

We collected the review reports for vaccines that were newly approved (defined as new active ingredient-containing drugs in the “Application for Product Approval” [Notification No. 1121-2] of the Pharmaceutical and Food Safety Bureau, November 21, 2014) and published on the package insert information service web page, <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>. In total, there were 39 newly approved vaccines from April 1, 2004, when the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) was established, to March 31, 2022 (including five vaccines sharing clinical trials with other drugs for reasons such as a single

product with multiple names). In total, 63 studies were selected for review, and the following data were collected and summarized for each clinical trial: control drugs used, types of control drugs (placebo [adjuvant-only, saline, etc.]), primary and secondary endpoints, and the number of participants in the test group. In addition, the use of characterized designs and analyses (Bayesian approach, combined analysis, cluster randomized clinical trials) was summarized.

### **B-2. Questionnaire survey of companies with vaccine approval review (Shared Research 2: Taro Shibata, Co-investigator )**

We identified companies with experience in the approval review of vaccines based on the above-mentioned review of application data packages and requested their cooperation in the survey as candidates. We then conducted a questionnaire survey on issues in the designing and planning of clinical trials related to their current systems and experience (number of in-house biostatisticians, number of past clinical trial plans, types of clinical trial designs that have been employed, etc.), and issues related to system development to be addressed in the future (requirements for more effective clinical trial consultation with the PMDA, company views regarding matters requiring preparation by industry, government, and academia, etc.).

### **B-3. Scenario construction**

With consideration for clinical trial designs, scenarios assumed to have a high potential for

vaccine development were identified by interviews with infectious disease specialists. The interviews included discussion on the infectious diseases assumed to have high pandemic potential, the magnitude of public health impact in terms of infectiousness and virulence, and the endpoints that should be evaluated in vaccine efficacy.

#### **B-4. Considerations for candidate clinical trial designs**

Based on the clinical trial designs of existing vaccines identified in B-1 and the infectious disease scenarios with high development potential identified in B-3, we examined important considerations for the clinical trial design of confirmatory studies (pivotal studies), which are central in evaluating efficacy and safety in vaccine development. Since approaches regarding the definition of the control group, number of cases, and primary endpoints are expected to differ between the initial and subsequent vaccine development, we examined these issues for each stage of vaccine development.

#### **B-5. Factors to be considered and possible trial designs in the development of vaccines for emerging infectious diseases (Shared Research 3: Yuki Ando, Co-investigator)**

Based on public information for approved vaccines in Japan; international regulations; recommendations by various entities, including Japan and the World Health Organization (WHO); and the content of discussions at

relevant international workshops regarding vaccine development since the outbreak of new coronavirus infectious diseases, we reviewed the factors to be considered, as well as possible clinical trial designs, in the development of vaccines against emerging infectious diseases.

#### **B-6. Operating characteristics and performance evaluation under assumed scenarios (Shared Research 3: Yuki Ando, Co-investigator)**

The operating characteristics and performance of trial designs identified in B-4 and B-5 were evaluated for scenarios assumed to have the highest priority. Assuming that the spread of infectious disease would require early decisions regarding the efficacy and vaccine approval, the operating characteristics (such as the target number of cases, alpha error, and power) were evaluated in a simulation study.

#### **B-7. Consideration of the potential use of Bayesian approach (Shared Research 4: Kentaro Sakamaki, Co-investigator)**

We reviewed and summarized the protocols of clinical trials using the Bayesian approach for a novel coronavirus vaccine already in practical use. In addition, we examined whether clinical trial designs using Bayesian approach could be utilized in vaccine development in Japan.

#### **B-8. Efficacy evaluation using pharmacoepidemiologic methods (Shared Research 5: Chieko Ishiguro, Co-investigator)**

We collected and summarized information on

surveys and studies on efficacy evaluation that were planned by each vaccine manufacturer for vaccines against COVID-19 used in Japan, the United States, and Europe that received special approval or were approved for emergency use. We also conducted a document review of various guidelines and previous studies on the efficacy evaluation of post-approval vaccines. In addition, possible patterns of post-marketing surveillance, etc. that could be selected according to the development scenario and clinical trial design to accelerate vaccine development were discussed.

#### **B-9. Feasibility of master protocol clinical trials (Shared Research 6: Akihiro Hirakawa, Co-investigator)**

A master protocol clinical trial is a clinical trial in which multiple drugs or diseases are evaluated using a single comprehensive protocol. We reviewed the draft guidance on master protocols for drug development for cancer treatment published by the United States Food and Drug Administration (FDA) in September 2018. We summarized design considerations for master protocol trials for vaccine development in Japan based on examples of master protocol trials.

(Ethical considerations)

No ethical considerations were required because this study was an investigation of previously published review reports.

### **C. Results**

#### **C-1. Summarization of development cases of**

#### **approved vaccines (Abstract of Reports for Shared Research 1)**

The active ingredient of 14 of 39 (35.9%) evaluated vaccines were developed by a domestic company (domestic-origin vaccines), and no domestic-origin vaccines have been approved since 2016.

In the 59 clinical trial designs evaluating the efficacy of the above vaccines, the mean and median number of participants were 7480.3 and 423, respectively (first quartile: 216; third quartile: 4277.5). However, no clinical trial for a domestic-origin vaccine had more than 1000 participants. Among 18 of the 20 trials with more than 1000 participants, a clinical endpoint (clinical event) was used as the primary endpoint. On the other hand, 37 of 39 trials with fewer than 1000 participants used an immunological surrogate marker as the primary endpoint. No clinical trials using a clinical endpoint as the primary efficacy endpoint have been conducted in the development of domestic-origin vaccines.

In addition, the efficacy of three vaccines was evaluated in multi-regional clinical trials, with participants enrolled from Japan; all of these trials were for foreign-origin vaccines. No clinical trials for a domestic-origin vaccine have been conducted in foreign countries or as multi-regional clinical trials for efficacy evaluation.

One example of a distinctive trial design was the C4591001 Study of the Comirnaty intramuscular injection, BNT162b2, in which a Bayesian approach was used in the statistical methods. Adaptive design trials were conducted to evaluate the efficacy of the following agents,

which allowed for pre-planned modifications based on factors such as the number of participants enrolled or dose selection: Comirnaty intramuscular injection (Study C4591001), Silgard 9 aqueous suspension for Intramuscular Injection Syringes (Study 001), and RotaTeq oral solution (Study 006). In addition, some trials employed a cluster-randomized, double-blind design and trials utilizing a combined analysis.

### **C-2. Questionnaire survey of companies with vaccine approval review (Abstract of Reports for Shared Research 2)**

The questionnaire (including questions on eligibility for the survey and other detailed questions) was sent via e-mail to 22 companies in March 2022. We received replies from 17 (77%) companies. Of these, 12 met the survey criteria of "having experience in obtaining regulatory approval for vaccines in the past and having a clinical development department." The results were summarized for 10 companies, after excluding two companies that could not answer the detailed questions.

The questions were categorized as follows: A) matters related to the organization; B) matters related to the content of clinical trial consultation; and C) matters related to measures to be taken in an emergency. One of the 10 companies responded only to item C.

The survey results indicated that most companies have more than one biostatistician within the company. No major problems were identified with the current PMDA system. In addition, respondents were asked to provide

their suggestions for changes to the current industry-government-academia structure and system to design clinical trials and formulate development strategies more rapidly "in response to an emergency situation" (here, vaccines requiring urgent development were assumed, although it is difficult to assume this in advance). In particular, in the case of an urgent situation, it was assumed that environmental factors might also influence the speed of the clinical trial design and development strategy planning. Some respondents pointed out the need for closer collaboration between the PMDA, Ministry of Health, Labour, and Welfare (MHLW), and related departments within the MHLW.

### **C-3. Scenario construction**

We interviewed the following four infectious disease specialists regarding the types of infectious diseases that are assumed to have a high potential for vaccine development.

- Dr. Mugen Ujiie, Director of Vaccination Support Center, Disease Control and Prevention Center, National Center for Global Health and Medicine (2021/8/30)

- Dr. Tomoya Saito, Director of the Center for Emergency Preparedness and Response, National Institute of Infectious Diseases (2021/9/03)

- Dr. Takao Omagari, Director of the Center for Global Infectious Diseases, National Center for Global Health and Medicine (2021/9/03)

- Professor Hitoshi Oshitani, Professor, Graduate School of Medicine Medical Sciences Pathology Virology, Tohoku University

(2021/9/07)

The most likely outbreak of an emerging infectious disease critical to public health risk management would be a viral respiratory infection of a type that spreads easily from human to human, and thus has a high probability and priority for vaccine development. Specifically, new infectious diseases caused by coronaviruses and influenza viruses were considered likely. The emergence of new coronavirus infections began with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in 2002, followed by (Middle East Respiratory Syndrome (MERS) and COVID-19, and the emergence of new viruses with human-to-human transmission cannot be ruled out due to mutations of naturally occurring coronaviruses in the future. In addition, H1N1 pandemic occurred in 2009 under the assumption that influenza A viruses can produce new influenza viruses that may transmit efficiently from human to human through antigenic discontinuous mutations (antigenic shift). Fortunately, the virulence was low in the 2009 pandemic, although, it is not unlikely that the next outbreak of a new influenza virus could be efficiently transmitted from human to human with higher virulence. It is also possible that some viruses, including the H5 subtype, may acquire the ability to be transmitted from human to human. Although these outbreaks can be categorized as infectious diseases caused by pathogens closely related to past outbreaks, the possibility that known coronaviruses such as SARS and MERS may cause an outbreak above a certain level in Japan cannot be ruled out.

Known infectious diseases such as yellow fever, dengue fever, and viral hemorrhagic fever, mainly transmitted by contact or mosquito vectors, may also cause a certain level of epidemic in Japan and abroad. Although these diseases are unlikely to become pandemics and are more likely to be localized epidemics, the possibility that highly lethal infectious diseases currently without efficient human-to-human transmission may become more infectious in the future through mutation cannot be denied. Although the probability of development is assumed to be higher for the above-mentioned viral respiratory infections, these diseases should be included in the scenarios for consideration in clinical trial design. Enterovirus infections should also be considered because of their potential to cause serious infections.

As mentioned above, although viral respiratory infections are considered a high priority scenario for clinical trial design, it is extremely difficult to predict which infections will be prevalent in the future. There is low predictability regarding the intensity of infectiousness and lethality of infections with mutated pathogens.

#### **C-4. Considerations as candidates for clinical trial designs**

Candidate trial designs were examined with consideration of the results reported in C-1 and C-3. Trial designs were highly influenced by whether a vaccine was developed in the absence of other vaccines approved in Japan (initial vaccine development) or in the presence of an already approved vaccine (subsequent



vaccine development).

1) *Trial designs for initial vaccine development*

A placebo-controlled randomized trial with clinical events as the primary endpoint was considered scientifically appropriate as a confirmative study of the efficacy and safety of vaccines for the prevention of infectious diseases. In particular, regarding viral respiratory infections (an infectious disease type with a high probability of development), it was considered appropriate to evaluate the prevention of disease onset as the primary endpoint, with safety, immunogenicity, severe disease, and death as secondary endpoints. However, if it was clear at the development stage that mortality was high and no therapeutic agents existed, severe disease or death may be defined as the primary endpoint<sup>5)</sup>.

As noted above, in principle, the clinical trial design for a pivotal trial for developing an initial vaccine would be appropriate to set clinical events such as incidence as the primary endpoint, and the number of required participants is likely to be large. For instance, we may assume a randomized controlled trial of a novel coronavirus infection scenario, with an allocation ratio of 1:1 between the vaccine and placebo groups, incidence rate of 1% at 6 months for the placebo group and expected VE of 60%. Based on the above assumption, the required sample size would be 19,350 to confirm the lower limit of the 95% confidence interval for VE, based on the hazard ratio, exceeds 30%.

In urgent vaccine development situations, where information on the actual infectiousness

and incidence of an infectious disease is limited, a relatively large-scale clinical trial may be planned as described above. Therefore, it would be useful to use an adaptive design, allowing for decision-making such as efficacy/non-efficacy discontinuation based on efficacy evaluation during the trial.

Furthermore, as various factors can affect the clinical trial plan, such as changes in the infection rate due to infectious disease countermeasures and mutant strains, or the impact of temporal changes in the infection environment due to an increase in vaccines in development, the possibility of early discontinuation of the trial not pre-planned may be required according to the infection situation based on public health needs. In this report, we summarized the points that should be assumed and considered in advance when planning a clinical trial for vaccine development, including such factors that may occur during the study, as well as possible design techniques and points to consider when utilizing those in the clinical trial plan. In addition, regarding a placebo-controlled randomized clinical trial with prevention of disease onset as the primary endpoint, which is a representative trial design, we conducted simulation experiments to evaluate the performance of the trial, including the timing and uncertainty of the results if the trial was discontinued early.

A Bayesian approach is one of the techniques that can be particularly valuable in such scenarios. During the initial stages of vaccine development, it is likely that clinical trials will need to be designed with limited basic, clinical,

and epidemiological knowledge and in the face of uncertainties regarding infectivity, lethality, and the vaccine's mechanism of action. Additionally, as previously mentioned, various factors may affect the trial design, and the trial may be terminated prematurely without prior specification. Bayesian approach is effective in quantifying such uncertainties and is also useful in efficiently evaluating efficacy. In fact, the Bayesian approach was used in the Comirnaty intramuscular injection trial (Study C4591001); the use and potential benefits of Bayesian approach in vaccine development have been summarized in Shared Report 4 (by Dr. Sakamaki). As noted above, in principle, for initial vaccine development, we consider the evaluation of efficacy and safety by a placebo-controlled randomized controlled trial with a clinical outcome as the primary endpoint to be scientifically valid; however, a cluster randomized double-blind trial design may also be an option.

A rare example of a surrogate marker based on immunogenicity as a primary endpoint is the confirmative study of Chikungunya (mosquito-borne infection) conducted in the United States in July 2020. The main reasons for setting the prevalence of antibody as the primary endpoint were that outbreaks had already occurred in neighboring countries, although the number of cases in United States was very limited, and immunogenicity had been confirmed as a surrogate for the pathogenesis in the phase 1 study and other studies. In general, studies with immunogenicity-based surrogate markers as primary endpoints are likely to be small in size;

however, this study included 4131 patients, which is more than the minimum of 3000 patients as the target population for safety evaluation recommended in the WHO guidelines on the clinical evaluation of vaccines<sup>5</sup>).

## 2) *Clinical trial designs for subsequent vaccine development*

In situations where initial vaccination with a validated efficacy in preventing the onset of disease is in place, it would be impractical to conduct a placebo-controlled randomized trial. Instead, conducting a randomized controlled trial using a previously approved primary vaccine with confirmed efficacy as a control may be recommended. Although clinical events such as the prevention of disease onset are desirable as primary endpoints from the viewpoint of scientific evaluation, it has been reported that conducting a controlled clinical trial to verify non-inferiority in efficacy for the prevention of disease onset would require 2 to 3 times more patient-years than that required for a placebo-controlled trial in initial vaccine development<sup>6</sup>), thus raising issues in terms of feasibility.

On the other hand, when scientific knowledge of the mechanism of action is available and an immunogenicity-based surrogate marker that correlates with efficacy against a clinical event exists, a randomized active vaccine-controlled trial with appropriate immunogenicity as the primary endpoint may be an option. In fact, the International Collaboration of Medicinal Regulatory

Agencies (ICMRA)<sup>6</sup> and the PMDA Vaccine and Other Products Review Division<sup>7</sup> have proposed the use of immunogenicity-based primary endpoints for efficacy evaluation of newly developed vaccines when clinical endpoints are no longer feasible in vaccine development against COVID-19.

When conducting a randomized, active drug-controlled trial with an immunogenicity-based surrogate marker as the primary endpoint, deciding whether to conduct a superiority or non-inferiority trial should consider the magnitude of the effect obtained by the control drug and the degree of correlation between the surrogate marker and the clinical event. In addition, if a non-inferiority trial is conducted, an appropriate margin of non-inferiority should be established. Furthermore, even when immunogenicity is set as the primary endpoint, we consider it necessary to appropriately evaluate important clinical events, such as the prevention of disease onset, severe disease, and death. In other words, a possible scheme would be to submit a regulatory application based on data from pivotal studies with immunogenicity as the primary endpoint and then evaluate clinical events through post-marketing surveillance and other means. Results regarding the possible utilization of post-marketing surveillance in Japan are summarized in Shared Report 5 (by Dr. Ishiguro).

Furthermore, when multiple candidate vaccines are expected, conducting individual clinical trials for each vaccine is an inefficient strategy, from the viewpoint of the utilization of resources such as clinical trial participants and

sites. Recently, platform clinical trials using a master protocol to enable more efficient and rapid development have been conducted, mainly in the field of therapeutic drug development for COVID-19<sup>8</sup>. Furthermore, in May 2021, guidance on master protocols for drug development to treat or prevent COVID-19 was published<sup>9</sup>. Potential utilization of a master protocol format for clinical trials in vaccine development is summarized in Shared Report 6 (by Dr. Hirakawa).

#### **C-5. Factors to be considered and possible trial designs in the development of vaccines for emerging infectious diseases (Abstract of Reports for Shared Research 3-1)**

The following four points should be considered in the design of clinical trials and possible study designs for urgent vaccine development against emerging infectious disease outbreaks: (1) the amount of information on the infectious disease; (2) changes in the infectious disease due to infectious disease control measures and mutant strains; (3) increases in immunization rates of already approved vaccines; and (4) increases in the number of vaccines developed concurrently.

1. *The amount of information on the infectious disease.*

In the period between the outbreak of an emerging infectious disease and the beginning of an epidemic, when information on the actual infectiousness and incidence of infectious diseases is scarce, a relatively large-scale study may be planned. Therefore, adaptive designs,

including a sequential group design (interim analysis), could be utilized for decision-making, such as effective/ineffective discontinuation based on efficacy evaluation during study implementation. Furthermore, in situations where the amount of information on both infectious diseases and vaccines is limited, multiple doses may be studied in multiple small trials, multiple administration targets (cohorts) may be studied, or studies may be conducted in specific regions. In such cases, an evaluation of the effect on the prevention of disease onset, which typically requires a large number of participants, could be conducted in a pre-planned integrated analysis using a design in which individual trials have specific objectives and a certain degree of similarity.

#### *2. Changes in the infection rate due to infectious disease control measures and mutant strains*

The incidence of clinical events, which is typically considered the primary endpoint in vaccine development trials, especially in the early stages of an infectious disease epidemic, may change due to the decreases in infection and incidence rates resulting from the promotion of infectious disease control measures or the prevalence of mutant strains with different infectious potential. To accommodate such changes, the number of participants may be modified based on the accumulation of information on the incidence rate in a blinded manner. Accordingly, it is useful to plan in advance for possible design modification, including determining whether or not the modification is necessary, especially in

pivotal trials. In addition, the possibility that the trial be terminated early for public health reasons not specified in advance cannot be ruled out. Therefore, it would be useful to confirm the performance evaluation regarding the timing and uncertainty of the results by simulation tests in such cases.

#### *3. Increases in the immunization rates of previously approved vaccines*

If development is initiated early in an infectious disease outbreak and vaccination proceeds with an approved vaccine with verified efficacy in preventing the disease onset (initial vaccine development), it becomes difficult to conduct placebo-controlled clinical trials to confirm the efficacy and safety of subsequent vaccines from the viewpoint of feasibility and other factors. In such cases, a non-inferiority study may be planned using the approved vaccine in the control group, with a clinically appropriate non-inferiority margin. As the primary endpoint, an immunogenicity index could be set as a surrogate measure of efficacy in the prevention of disease onset based on the contents of C-4<sup>2)</sup>.

#### *4. Increases in the number of vaccines developed*

In situations in which multiple vaccines have been developed simultaneously in a relatively short period, multiple test vaccines may be evaluated under one common clinical trial protocol (master protocol) using a common platform in order to evaluate their efficacy more efficiently (platform study)<sup>10)</sup>. This may be particularly useful in cases where evaluation is conducted using an approved vaccine as a

common control vaccine. However, vaccines developed by multiple companies evaluated in platform studies require large-scale, long-term platform management. Developing a study implementation system is important to ensure that the clinical trials are simultaneously appropriately managed through the platform.

Further, efficacy evaluation through large-scale global clinical trials also has an important place in applications for approval. In addition, in vaccine development under many uncertainties, Bayesian statistical approaches may be used as the main analysis in pivotal trials, in place of the statistical hypothesis testing that has been commonly used in the past. Therefore, prior consultation with regulatory authorities is recommended.

#### **C-6. Operating characteristics and performance evaluation under assumed scenarios (Abstract of Reports for Shared Research 3-2)**

In a randomized controlled trial of a novel coronavirus infection scenario with an allocation ratio of 1:1 between vaccine and placebo groups, assuming an incidence rate of 1% at 6 months for the placebo group and an expected vaccine efficacy (VE) of 60%, we confirmed that the lower limit of the 95% confidence interval for VE based on the hazard ratio exceeded 30%<sup>11</sup>). Assuming an enrollment period of 3 months and a maximum observation period of 6 months for each participant, 19350 participants would be required to evaluate efficacy at 9 months from the start of the study. The requirement exceeded 10000 for most

combinations<sup>12</sup>).

When interim analyses for early discontinuation due to efficacy were conducted at 50% and 75% of the total number of events, the time period from study start to analysis was reduced to 5 and 6 months, respectively.

However, the power at each time point was 20% and 60%. The O'Brien-Fleming type  $\alpha$ -spending function, based on the Lan-DeMets method, was used for multiplicity adjustment in the interim analysis. When early termination for public health reasons was conducted at 40%, 60%, and 80% of the total number of events without multiplicity adjustment, the time required for analysis was reduced to 4, 5, and 6 months from the study start, respectively. The power at each time point was 46%, 65%, and 76%, respectively.

In addition, for clinical trial designs that can obtain a conclusion within a short period from the start of the study (3 months in accordance with the 100 Days mission proposed at the Carbis Bay G7 Summit<sup>13</sup>), we used MERS as an example scenario with a relatively high mortality rate.

#### **C-7. Considerations in the potential use of Bayesian methods (Abstract of Reports for Shared Research 4)**

VE is one of the indicators used to evaluate the efficacy of a vaccine, which is defined as  $100 \times (1 - IRR)$ , where IRR represents the infection rate ratio or incidence rate ratio. In the C4591001 Study of Comirnaty intramuscular injection, BNT162b2, VE was set as the primary endpoint, and the vaccine was

considered effective when the VE was 30% or greater.

Using Bayesian approach, it is possible to express uncertainty of the VE (posterior distribution of parameters) by using a type of confidence level assumed in advance for the VE (prior distribution of parameters), along with actually observed data. From the prior distribution and observed data, inferences such as the following can be made: "the likelihood (probability) that the VE is greater than 30% is 99%." Assuming little prior confidence in the VE in the C4591001 Study (pre-distribution), the likelihood of an observed VE exceeding 30% was calculated to be greater than 99.99%, indicating that BNT162b2 is effective.

These criteria could also be used in interim analyses. At each analysis time point, the VE is evaluated based on the confidence level of the VE. For example, the C4591001 study pre-specified that the vaccine would be considered effective if the probability of the VE exceeding 30% was greater than 99.50% at the four interim analyses and greater than 98.60% at the final analysis, and the study would be stopped (terminated) due to efficacy. The design of the C4591001 Study assumed a beta-binomial distribution (thus, the probability of a Type 1 error was explicitly calculable); using the above criteria, the probability of a Type 1 error was less than 2.5%.

**C-8. Efficacy evaluation using  
pharmacoepidemiologic methods  
(Abstract of Reports for Shared  
Research 5)**

Based on the information at the time of special approval or emergency use approval for COVID-19 vaccines in Japan, the United States, and Europe, we found that only two bureaus outside Japan (the FDA and European Medicines Agency) imposed observational studies (both primary data collection and secondary data utilization) with comparisons for the purpose of efficacy evaluation.

Additionally, we summarized potential patterns in post-marketing surveillance, etc. in Japan according to two scenarios: (1) an initial vaccine is approved based on data from a randomized placebo-controlled trial with the prevention of disease onset as the primary endpoint; and (2) a subsequent vaccine is approved based on a randomized active drug-controlled trial with surrogate markers as the primary endpoint. As a result, the following five patterns were identified in terms of either starting a new trial or continuing a clinical trial/study design: (1) continuation of clinical trials/continuation of enrollment in randomized controlled trials, or continuation of clinical trials/follow-up of randomized controlled trials only (completion of enrollment); (2) continuation of clinical trials/single group (+ external control) studies; (3) newly started/randomized controlled trials; (4) newly started/comparative observational studies using primary data collection (test, negative case-control); and (5) newly started/comparative observational studies using a database (cohort design, test, negative case-control). We summarized the design, GSPS framework, possible efficacy endpoints, and

correspondence with the development scenario for each pattern.

### **C-9. Feasibility of master protocol clinical trials (Abstract of Reports for Shared Research 6)**

In cases where there are many drugs to be developed in Japan, conducting multiple simultaneous individual clinical trials would consume resources, such as clinical trial participants and sites. Therefore, the implementation of a master protocol clinical trial to screen multiple drugs and identify promising drugs, while simultaneously evaluating the evidence for efficacy and safety of such drugs, can increase the overall speed and efficiency of vaccine development.

Clinical trials using master protocols have several features and considerations for the design and statistical analysis. The main features in terms of the study design are the randomization method and sharing of control groups. As an example of the former feature, a master protocol trial may involve a two-stage randomization procedure since it evaluates multiple drugs (e.g. the first stage involves the assignment of the drug, and the second stage involves the assignment of the concerned drug and a placebo). Regarding the latter feature, to efficiently evaluate the drugs, the number of participants in the control group can be minimized by sharing the participants who receive the control drug; this simultaneously reduces the overall sample size for vaccine development. However, there are considerations in terms of safety, bias, etc. for

both features. For example, with regard to the latter feature, if there is a change in the infection rate due to infection control measures or mutant strains, etc., there is a possibility of bias in the evaluation of vaccine effectiveness when using a single control group at different time points. Therefore, it is necessary to determine whether it is possible to use data from the control group over time, and if so, to what extent data over time can be used in the primary analysis of efficacy.

In platform studies using master protocol trials, complex adaptations are possible, such as those assessing the futility of VE during the trial and optimizing resources to other promising agents, sample size re-estimation under blinded review, or incorporating a Bayesian approach.

However, such designs require careful consideration because of the increased complexity of the statistical analysis and interpretation of the results. In addition, if an adaptive design such as the one described above is used, its statistical performance should be evaluated through large-scale simulation experiments. Therefore, a prototype of the simulation program should be constructed in advance.

Although the time and resources required for preplanning master protocol clinical trials substantially exceed those required for conventional protocols, as described above, master protocols are still a useful approach in situations where rapid vaccine development is required because of a pandemic.

## **D. Discussion**



Efforts from various perspectives are needed to expedite clinical trial planning and development strategy formulation for vaccine development. In this study, the actual status of vaccine development was ascertained and issues to be addressed in the future were summarized through a survey on the PMDA's system for providing clinical trial consultations and other services to companies that develop vaccines and a review of reports on existing vaccines approved in Japan. In addition, we reviewed candidate representative clinical trial designs for infectious disease scenarios with a high probability of requiring urgent vaccine development. Further, we discussed clinical trial designs and analytic methods that may contribute to efficient efficacy evaluation and rapid decision-making from a biostatistical perspective and summarized the points to be considered.

#### **(1) Current status of the clinical development of vaccines in Japan**

An analysis of 59 clinical trial designs for efficacy evaluation of 39 vaccines approved since the establishment of the PMDA revealed that there have been no large-scale clinical trials, multi-regional clinical trials, or foreign clinical trials using efficacy endpoints based on clinical outcomes as primary endpoints conducted by domestic-origin vaccine companies. Several policy proposals related to vaccine development have been published, including the "Vaccine Industry Vision" in 2007, and the "Strategy for Strengthening Vaccine Development and Production Systems" approved by the Cabinet on June 1, 2021,

which have also raised new concerns. However, it has become clear that difficulties in conducting Phase III trials and the lack of results in international development remain even after 14 years of effort. Currently, clinical trials are gradually beginning to evaluate efficacy based on clinical events. However, for domestic companies to efficiently develop vaccines against new diseases, it is necessary to conduct pivotal clinical trials and establish a system with clinical endpoints as the primary endpoints.

A characteristic difference between vaccine and drug development is the number of products under international co-development. While the number of multi-regional clinical trials for pharmaceutical development with participation by Japan has been increasing in recent years (440 of 780 clinical trial plan notifications submitted to the PMDA in FY2021), Japan has participated in only 3 of 59 cases of multi-regional clinical trials for vaccine development. In emergencies, it is crucial to develop vaccines through international joint development. When conducting large-scale clinical trials with clinical events as the primary endpoint in Japan alone is challenging, Japanese developers may propose multi-regional clinical trials or trials that can be analyzed by combined analysis. Moreover, it is necessary to conduct such trials under normal circumstances to gain experience and establish a robust clinical trial environment, including development system for clinical trials.

In addition, we conducted a questionnaire



survey of 10 companies that develop vaccines to determine whether there are any issues with the company's system or the PMDA's system for providing clinical trial consultations and other services to speed the planning of clinical trials and development of strategies for vaccine development. No major problems with the current PMDA system were identified. On the other hand, some respondents pointed out the need for closer collaboration among PMDA, MHLW, and related departments within MHLW regarding issues concerning the current industry-government-academia structure and system for the rapid design of clinical trials and development strategies, especially in situations where an emergency response is needed. This may be an issue to be considered in the future.

## **(2) Biostatistical Considerations in Clinical Trial Designs for Vaccine Development**

The most likely outbreak of an emerging infectious disease critical to public health risk management was considered a viral respiratory infection of a type that spreads easily, and thus has a high probability and priority for vaccine development. Potential trial designs for efficient efficacy evaluation and rapid decision-making in both initial and subsequent vaccine development were examined from a biostatistical point of view.

During an outbreak and the early epidemic period of emerging infectious diseases for which initial vaccines are being developed, there is insufficient information on the infectivity, pathogenesis, degree of severity, and mortality of the infectious disease. Efficacy and safety evaluation through placebo-

controlled randomized trials with efficacy endpoints based on clinical outcomes as the primary endpoints is required. In such cases, the number of participants required to ensure a statistical number of events is expected to be large, compelling the implementation of a relatively large-scale clinical trial. Therefore, we considered the use of an adaptive design, which involves design changes based on preplanned decisions, such as effective/ineffective discontinuation based on efficacy evaluation during the study and re-estimation of the sample size. In addition, as conducting a large-scale clinical trial in Japan alone may be difficult, conducting a multi-regional clinical trial or a clinical trial that enables combined analysis may be necessary, as described in (1) above.

Furthermore, unlike other common diseases, the development of vaccines for emerging infectious diseases may be affected by changes in the infection rate due to infectious disease countermeasures, mutant strains, and increases in the number of vaccines developed, all of which may affect the clinical trial plan assumed at the time of planning. In this study, simulation study was performed, with interim analyses based on a specified protocol and early termination of the trial that were not pre-specified for public health reasons. It is important to consider potential changes in the clinical trial plan as far in advance as possible and to evaluate the impact of such changes through the simulation studies.

Vaccine development for emerging infectious disease outbreaks involves various

uncertainties, and we examined the possibility of using Bayesian approach under such circumstances. We examined the points to be considered and the usefulness of these approach through examples of their application in foreign studies. Bayesian approach can probabilistically express the confidence (uncertainty) of the results and clarify the criteria for decision-making in vaccine development for emerging infectious diseases. However, when using Bayesian approach, it is important to evaluate the appropriateness of the prior information used and the operating characteristics of the analysis. Accordingly, we recommend consultation with regulatory authorities concerning its use. Moreover, since applied clinical trial designs useful for emerging infectious diseases (as mentioned above) are more likely to include an increased probability of Type 1 errors and bias due to multiplicity compared to that for general designs, it is important to specify details of the analysis methods, changes, and descriptions in advance, in the clinical trial protocol, after appropriate simulations are conducted.

In subsequent vaccine development, it is recommended to conduct a randomized, active vaccine-controlled trial with a defined immunogenicity-based surrogate marker. In such cases, a scheme could be considered where data from pivotal studies with immunogenicity as the primary endpoint are used for regulatory approval, and clinical events are evaluated through post-marketing surveillance. We have examined the possibility of selecting each of the five possible patterns of

clinical trial design and post-marketing surveillance in Japan. In terms of post-marketing surveillance, research using a database infrastructure was considered useful. Specifically, a database infrastructure that comprehensively includes both pre- and post-marketing data could lead to the rapid development of new vaccines, as it would be possible to construct a framework to integrate and evaluate both pre- and post-marketing data from the development stage. In addition to biostatistics specialists, it would be important to include pharmacoepidemiology specialists to (1) establish a framework and system to examine post-marketing data collection systems; (2) examine the composition of application data packages and packages that include post-application data; and (3) establish evidence-building methods using information from clinical trials and observational studies, which are the elements of such data packages.

However, no such database infrastructure is currently available for vaccine evaluation in Japan. Numerous studies evaluating the efficacy of COVID-19 vaccines have been conducted abroad using cohort and test-negative designs utilizing large-scale databases as real-world evidence. Through these studies, it has become clear that large-scale databases play a very valuable role in the generation of post-marketing evidence. Since database infrastructure for vaccine evaluation is lacking in Japan, post-marketing evidence generation cannot be conducted rapidly. Therefore, it is urgently necessary to establish a system for generating scientific evidence that includes the

construction of database infrastructure for post-approval vaccine evaluation in Japan.

Furthermore, in situations in which multiple vaccines are developed simultaneously, a master protocol platform-based clinical trial would be useful. While scientific rigor may be sacrificed in favor of speed during a pandemic, master protocol trials are a powerful means of achieving balance between speed, efficiency, and rigor, quickly producing clinically meaningful and definitive results. On the other hand, platform clinical trials are, in some cases, large-scale and long-term, and it is essential to establish a system for conducting such trials in which experts in several important fields collaborate organically, and manage the platform appropriately. In the event of a pandemic, partnerships for domestic vaccine development led primarily by government agencies are desirable. Such partnerships may include not only regulatory authorities, pharmaceutical companies, and academia, but also clinical trial sites, contract research organizations (CROs), and other stakeholders responsible for patient registration, logistics, and clinical trial data management (including CDISC). Establishing a clinical trial network, unifying all facilities capable of conducting trials in the absence of an active pandemic, is a recommended measure for the government and the infectious disease community. This approach ensures proactive "clinical trial preparation" during normal conditions, thus enabling rapid and efficient clinical trial implementation in the event of a pandemic.

## **E. Conclusion**

Efforts from various perspectives are needed to accelerate clinical trial planning and development strategy formulation for vaccine development. In this study, the actual status of vaccine development was identified, and future issues were summarized through a survey and summarization of review reports on existing vaccines approved in Japan and through a written questionnaire survey on the PMDA's system for providing clinical trial consultation and other services to companies that develop vaccines. In addition, we reviewed representative candidate clinical trial designs for infectious disease scenarios that have a high probability of requiring urgent vaccine development. We examined clinical trial designs and analysis methods that may contribute to efficient efficacy evaluation and rapid decision-making from a biostatistical perspective, and summarized points to be considered. Although there are signs of change in the status of vaccine development in Japan, companies developing domestic-origin vaccines lack experience in conducting large-scale, multi-regional, and foreign clinical trials with clinical events, such as the prevention of disease onset, as the primary endpoint. In order to rapidly develop new vaccines, clinical trials that evaluate clinical events, as well as multi-regional clinical trials and clinical trials that enable combined analysis, are necessary. Further, the establishment of a clinical trial environment, including the development of a clinical trial system, is needed.

Moreover, to develop new vaccines in

emergency situations, the ability to rapidly design and plan clinical trials using designs that efficiently generate evidence are important. Applied clinical trial designs such as Bayesian approach, adaptive designs, and master protocols are valuable methods for rapid efficacy evaluation. Accordingly, we recommend preparing for such clinical trials under normal conditions. This would include the development of a system to enable such trials, as well as determining the operating characteristics from a biostatistical perspective for incorporating such methods. Furthermore, the development and approval of vaccines in Japan are expected to be accelerated by establishing a system that can generate scientific evidence, including the development of database infrastructure for post-approval vaccine evaluation.

This study provides the knowledge that may be widely shared in advance when designing and planning clinical trials for vaccines in general, including the development of vaccines for emerging infectious diseases that may occur in the future, during consultations with companies, academia, and PMDA for planning the trial. We also hope that this study contributes to the planning the clinical trial.

#### **F. Research presentation**

Not applicable

#### **G. Status of the acquisition of intellectual property rights**

Not applicable

#### **<References>**

- 1) Promotion of the Ministerial Council on the Relationship to Strengthening the Vaccine Development and Production System, and Strategies to Strengthen the Vaccine Development and Production System. 2022.  
[https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/vaccine\\_kyouka/pdf/suishin\\_yosan.pdf](https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/vaccine_kyouka/pdf/suishin_yosan.pdf), (accessed 2022-03-31))
- 2) Strategy to strengthen the vaccine development and production system in the government of Japan. June 1, 2021.  
<https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryoutyousakai/dai28/siryou1-2.pdf>, (accessed 2022-03-31)
- 3) The 26th Subcommittee on Immunization and Vaccine, Research and Development, Production and Distribution Subcommittee, Data 3 Support for Vaccine Research and Development of the Health Sciences Council. March 1, 2022.  
<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000825288.pdf>, (accessed 2021-04-22)
- 4) Henao-Restrepo AM, et al., Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet*. 2017, 389(10068): 505-518.
- 5) World Health Organization, Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations, WHO Technical Report Series 1004, Annex 9, 2017. 2020.  
<https://www.who.int/publications/m/item/>

- WHO-TRS-1004-web-annex-9, (accessed 2022-05-8).
- 6) Fleming TR, et al. COVID-19 vaccine trials: The use of active controls and non-inferiority studies. *Clin Trials*. 2021, 18(3):335-342.
  - 7) Concepts related to the evaluation of new coronavirus (SARS-CoV-2) vaccines (Appendix 3) Concepts related to the evaluation of new coronavirus vaccines based on immunogenicity (Evaluation Department of Pharmaceuticals and Medical Devices Agency Vaccines, etc. on October 22, 2021). (accessed 2022-03-31)
  - 8) Collins FS, Stoffels P. Accelerating COVID-19 therapeutic interventions and vaccines (ACTIV): an unprecedented partnership for unprecedented times. *JAMA* 323: 2455-2457, 2020.
  - 9) FDA. COVID-19: Master Protocols Evaluating Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention Guidance for Industry. 2021. (accessed 2022-03-31).
  - 10) International Council for Harmonization of Technical Requirement for Pharmaceuticals for Human Use, E8(R1) General Considerations for Clinical Studies. 6 October, 2021.
  - 11) Schoenfeld D, The Asymptotic Properties of Nonparametric Tests for Comparing Survival Distributions. *Biometrika*, 68, 316-319, 1981.
  - 12) World Health Organization, CONSIDERATIONS FOR EVALUATION OF COVID19 VACCINES – Points to consider for manufacturers of COVID 19 vaccines. 25 November, 2020.
  - 13) G7 Summit 2021, 100 Days mission to respond to future pandemic threats. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/992762/100\\_Days\\_Mission\\_to\\_respond\\_to\\_future\\_pandemic\\_threats\\_3\\_.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/992762/100_Days_Mission_to_respond_to_future_pandemic_threats_3_.pdf) (Accessed 23, May 2022)
  - 14) N. Dagan, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med* 384(15): 1412-1423, 2021.
  - 15) J. Lopez Bernal, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ* 373: n1088, 2021.
  - 16) J. Lopez Bernal, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med* 385(7): 585-594, 2021.
  - 17) E J Haas, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet* 397(10287): 1819-1829, 2021.
  - 18) Y M Bar-On, et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med* 385(15) 1393-1400, 2021.

**Grant-in aid for Health, Labour and Welfare Administration Promotion Survey Project  
(Special Research Project for Health, Labour Sciences)**

**Research Reports**

**Biostatistical Perspective to Accelerate the Planning of Clinical Trials in Vaccine  
Development**

**Shared Research: Research on Clinical Trial Planning and Design and Information Used to  
Evaluate the Efficacy of Vaccines for Approval in Japan**

**Co-investigator: Yasuhiro Araki**

**Affiliation: Director of the Office of Vaccines, Pharmaceuticals, and Medical Devices Agency**

**Abstract:**

Thirty-nine vaccines have been approved since the inception of PMDA until March 31, 2022, while 59 studies have been evaluated in review reports to determine their efficacy. The number of approved vaccines in Japan increased due to policy recommendations and interest in infectious diseases after the Japanese government issued the "Vaccine Industry Vision" in 2007. Nevertheless, it fell when vaccine safety concerns became a social issue, and no vaccine of domestic origin has been approved since 2016.

An analysis of the indications and clinical trial designs of vaccine products approved in Japan revealed that domestic-origin vaccine development companies had not made sufficient progress against new diseases. Moreover, it became apparent that companies developing vaccines of domestic origin have no experience in conducting large-scale clinical trials evaluating the efficacy outcomes based on the clinical endpoint, nor experience conducting multi-regional clinical trials, nor studies in other countries.

In contrast, there are signs of change in the vaccine development landscape in Japan currently. There is a gradual shift from catching up to closing the vaccine gap to participating in multi-regional clinical trials conducted by global pharmaceutical companies for simultaneous worldwide development and clinical trials to evaluate efficacy based on clinical evaluation endpoints.

According to the WHO Guidance on Clinical Evaluation of Vaccines<sup>5)</sup>, vaccine efficacy is generally evaluated based on the clinical event onset of infectious diseases after vaccination. Thus, conducting clinical trials evaluating efficacy based on clinical endpoints is considered essential in the future for developing vaccines against new diseases, particularly for domestic companies.

Owing to the circumstances in the clinical trial environment in Japan, which may be challenging to conduct such trials, intervention by the government may be a viable option in establishing an international platform for multi-regional clinical trials and combined analyses.

## A. Objective

The coronavirus infectious disease pandemic has had a significant impact from various perspectives worldwide. The development of new vaccines in various countries has been moving at a breakneck pace due to the magnitude of the impact of the infection, with the enormous resources of industry, government, and academia.

The Japanese government also called for rapid vaccine development. It actively supported the development of domestic new coronavirus vaccines by investing heavily<sup>3)</sup> in policy packages included in the "Strategy for Strengthening Vaccine Development and Production Systems"<sup>2)</sup>, which the Cabinet approved on June 1, 2021<sup>1)</sup>. This was captured in the supplementary budget of 2020. Simultaneously, despite such research and development budgets being spent, no domestic vaccines were made available for practical use in Japan as of the end of March 2022. This fact highlighted the existence of various issues in the development system for vaccines in Japan,

One of the challenges in vaccine development in Japan is the lack of a system to design clinical trials and plan them under unexpected circumstances rapidly.

Therefore, by summarizing and analyzing the information on the development of approved vaccines to date, this study aimed to clarify issues and points to consider when developing vaccines for new diseases, including vaccines used during pandemics.

We specifically collected information on how the efficacy of commercialized vaccines was

evaluated during the approval review in Japan. This is based on the information on the package insert information service web page (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) of the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). In addition, we summarized and analyzed the clinical trial planning and design, information used for efficacy evaluation, development period, differences in development between domestic and other countries, and approval background, and discussed points to consider in developing future vaccines for new diseases.

## B. Methods

We collected the review reports for vaccines that were newly approved (defined as new active ingredient-containing drugs in the "Application for Product Approval" [Notification No. 1121-2] of the Pharmaceutical and Food Safety Bureau of November 21, 2014) and published on the package insert information service web page,

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>. In total, there were 39 newly approved vaccines from April 1, 2004, when the PMDA was established, to March 31, 2022 (including five vaccines sharing clinical trials with other drugs, for reasons such as a single product with multiple names). We confirmed that the review policies in the "Outline of Review" section of the clinical data were checked in each review report. In addition, we selected 63 studies used in the efficacy evaluation review and then extracted 59 studies excluding duplicates.

The following information was provided for



each vaccine product: brand name, ingredient name, approval applicant, indication, and classification of the review (eligibility for a review for special approval or preferential review, such as that for orphan drugs). Other information provided includes the approval date, whether the post-market efficacy assessment (including immunogenicity assessment) was requested in the approval condition or Risk Management Plan (RMP), and the classification of the origin of the development of the active ingredient (herein, in which the domestic company developed the active ingredient is referred to as domestic origin vaccine, and the foreign company developed the active ingredient is referred to as foreign origin vaccine). We also summarized the distinction between companies with domestic- and foreign investment that applied for approval.

The following data were collected and summarized for a clinical trial: vaccines used in the trial for approval, whether it was a confirmatory clinical trial or not (such as an exploratory trial), study designs, control drugs used, and types of control drugs (placebo [adjuvant-only, saline, etc.], drugs at various doses, other vaccines [same efficacy or no indication regarding the purpose]), number of participants in the full analysis set, number of participants in the test group, region of the clinical trial (global multi-regional clinical trials including Japan, domestic only, foreign only, etc.), adaptive designs (including the plan to change the number of participants enrolled or dose selection of the active drug group during the study that can be confirmed from the review

report), the primary endpoint, secondary endpoints described in the review report, and study implementation period. In addition, the use of characterized designs and analyses (Bayesian statistical, combined analysis and cluster randomized clinical trials) were summarized. According to the Guidance on Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics of the U.S. Food and Drug Administration (FDA) <sup>4)</sup>, adaptive design is defined as a clinical trial allowing prospectively planned modification based on data accumulated from clinical trial participants. It is a broad concept that includes discontinuing a trial based on an interim analysis, among other things. However, the adaptive elements in the trial design are not always described in the review reports. For example, suppose the approval in Japan is obtained long after the trial is completed. In that case, whether an interim analysis was conducted is not always specified in the review report. Therefore, we focused on changes in the number of participants enrolled or the dose selection in the active treatment group, which are thought to have a significant impact on the period of vaccine development and would be explicitly described in the review reports.

By cross tabulating the extracted data, we attempted to characterize the size of clinical trials conducted during vaccine approval in Japan, trial design, and differences due to domestic and foreign development.

Further, if efficacy or immunogenicity was evaluated in an individual trial in the review report for which the combined analysis results

were submitted as review documents, the results were summarized for each trial. However, if efficacy was evaluated only in the combined analysis results, the combined analysis results were treated as a single study.

(Ethical considerations)

No ethical considerations were required because this study was an investigation of a previously published review report.

### **C. Study conclusion**

#### **(1) Principal developers of vaccines in Japan (Table 1, Figure 1)**

Domestic companies released > 50% (21 products: 53.8%) of the vaccines into the market. This indicates domestic companies are developing many vaccines. However, when the active ingredients of vaccines developed by domestic and foreign companies were compared, domestic vaccines accounted for 14 out of 39 products (35.9%). The proportion reversed when foreign vaccines were excluded.

Following the announcement of the Vaccine Industry Vision (2007), the emergence of the A/H1N1 influenza pandemic (2009), and the Middle East respiratory syndrome (MERS) outbreak (2012), the number of approved vaccines gradually increased during the period following the launch of industry promotion measures by the government and rising social concern about the infectious disease crisis. It peaked at six yearly in 2013. Nevertheless, the number of approved vaccines gradually decreased after 2013. An active HPV vaccination campaign was halted that year, and

people expressed concerns about vaccine safety. Furthermore, domestic vaccines have not been approved since 2016. This was when the “Vaccine and Blood Products Industry Task Force” was formed in response to the issue of a specific company illegally manufacturing blood products, among other things. Moreover, when the application for approval of a cell culture seasonal influenza vaccine developed by a domestic company was withdrawn in 2017, the number of approved vaccines for domestic- and foreign-origin vaccines fell to zero. Only one foreign-origin vaccine was approved yearly until the COVID-19 epidemic in 2020, following which approval was granted to several new coronavirus vaccines in 2021.

#### **(2) Overview of Clinical Trials Utilized for Efficacy Evaluation**

##### **a) Size of the clinical trial and development entities**

##### **(Figure 2, Figure 3, Table 2)**

The average number of participants in the vaccine efficacy trials was 7,480.3, with a median of 423 (first quartile: 216; third quartile: 4277.5). The number of cases analyzed in 16 of 59 trials (22.0%) exceeded 3,000 participants, which is the sample size for safety evaluation exemplified in the WHO Guidance on Clinical Evaluation of Vaccines<sup>5</sup>). The clinical study with the most participants included in the analysis was the 006 study of RotaTeq Oral Solution, which had 67,935 participants. This number was not used to assess efficacy; however, it was for detecting patients with intussusception. In the 10PN-PD-DIT-043 study of Synflorix aqueous

suspension intramuscular injection, the largest sample size analyzed for efficacy was 45,977.

A cross-tabulation of clinical trial size based on vaccine development origin, domestic or foreign, showed that no domestic-origin vaccine clinical trial included more than 1,000 patients. The KIBPCI-A-J302 study conducted to develop Adsorbed Cell-Cultured Influenza Vaccine H5N1 Intramuscular Injection, “Kitasato Daiichi Sankyo,” of 60 µg/mL and 30 µg/mL had the most patients included in the analysis for domestic-origin vaccines, with 794 patients.

#### **b) Study size and the primary endpoint**

##### **(Figures 4, Table3)**

Except for the two studies with RotaTeq Oral Solution for Japanese patients, immunological endpoints were used as the primary efficacy endpoints in the 39 clinical trials (66.1%) with less than 1,000 patients for analysis. Twenty trials (33.9%) with 1,000 or more participants were analyzed, except for two trials, where a clinical endpoint (clinical event) was used as the primary efficacy endpoint, resulting in 18 studies (90.0%). The 810705 study for the approval of cell culture influenza vaccine H5N1 "Takeda" and the same vaccines approved to Baxter and Study Q-Pan-002 submitted for the approval of Alepanrix (H1N1) intramuscular injection were the two trials that were excluded.

No clinical trials using clinical endpoint as the primary efficacy endpoint have been conducted in developing domestic vaccines. Except for small studies (less than 1,000 participants analyzed) and influenza vaccines, the efficacy of

foreign-origin vaccines was primarily assessed using clinical endpoints.

#### **c) Implementation status of multi-regional clinical trials**

##### **(Table 4)**

Two vaccines (5.1%), Shingrix intramuscular injection and Silgard 9 aqueous suspension for Intramuscular Injection Syringes, which are foreign-origin vaccines, were confirmed and approved in multi-regional clinical trials with participants from Japan, and three corresponding clinical trials (5.1%).

All the clinical trials for the domestic-origin vaccine that were evaluated for efficacy were conducted in Japan. No clinical trials were conducted in foreign countries or as multi-regional clinical trials, including Japan.

#### **d) Clinical trials with a distinctive design and analysis**

The C4591001 study for Comirnaty intramuscular injection was the only one in which the primary endpoint was evaluated using the Bayesian statistical test.

Comirnaty intramuscular injection (C4591001 study), Silgard 9 aqueous suspension for Intramuscular Injection Syringes (Study 001), and RotaTeq oral solution (Study 006) were the agents that used adaptive design studies defined in "B. Methods" for the efficacy evaluation by PMDA. The specifics of the trial plan that needed to be modified differed. For example, in the case of Comirnaty intramuscular injection, the dose was chosen when the trial progressed from Phase I to Phase II/III. In

addition, the number of participants to be included in the safety evaluation or the RotaTeq oral solution was chosen.

A cluster-randomized, double-blind study was used in the regulatory review of Synflorix aqueous suspension intramuscular injection (OOBPD-DIT-043 study). It was also used to evaluate an Ebola vaccine (Merck's Ervebo, approved in the U.S. and Europe)<sup>6)</sup>, though this is not in the scope of this study.

Clinical trials for Vaxzevria intramuscular injection (COV001, COV002, COV003, and COV005 studies) and Gardasil aqueous suspension for intramuscular injection syringes (007, 013, and 015 studies) were conducted using the combined analysis. However, the drugs were handled differently during the review process. Vaxzevria intramuscular injection, a novel coronavirus vaccine, was not assessed separately for each study, but the combined analysis was used to determine efficacy in the special approval. The efficacy of Gardasil was verified with the results of individual studies in the review, and the confirmation of the efficacy evaluation using the combined analysis was addressed in a supplemental manner.

#### **D. Discussion**

##### **(1) Current status of clinical development of vaccines in Japan obtained from this study**

The Japanese government issued the "Vaccine Industry Vision<sup>7)</sup>" in 2017. It stated that the vaccine industry in Japan is dominated by small and medium-sized enterprises (companies with < 1,000 employees and business revenues of <

10 billion yen), except for Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. Furthermore, three of the four influenza vaccine manufacturers, accounting for most vaccine sales, were foundations or incorporated associations at the time. Therefore, it was noted that the scale of R&D differs significantly from that of foreign pharmaceutical companies involved in the vaccine business, which increasingly became consolidated worldwide. For example, the R&D investment of the U.S. vaccine industry is more than ten times that of Japanese vaccine manufacturing companies.

"Vaccine Industry Vision" also pointed out that no new vaccine has been approved since the last hepatitis A vaccine was developed in the 1990s and that Japan lacks seeds for developing new vaccines.

Further, other issues the vaccine industry should address include maintaining the same development capability level as general therapeutic agents other than vaccines. This is especially essential for development capability that will enable quick response to future social demands for vaccine efficacy and safety based on international clinical development and regulatory standards and the clinical development capability to conduct large-scale clinical trials.

In addition, the "Report of the General Conference on Countermeasures against H1N1 Influenza (A/H1N1),"<sup>8)</sup> which summarizes the countermeasures against the 2009 A/H1N1 influenza pandemic, recommends that vaccine manufacturers are supported, and production systems should be strengthened. This is

necessary while encouraging the development of cell culture and intranasal vaccines to ensure citizens are vaccinated as quickly as possible from a national security standpoint.

We reviewed the "Strategy for Strengthening the Vaccine Development and Production System" approved by the Cabinet on June 1, 2021, which was prepared after the outbreak of the new coronavirus, to see how these policy recommendations have shifted and how the various points raised in previous policy recommendations have been improved. The document includes new elements not previously included in vaccine-related policy documents, such as venture support, vaccine development in new modalities, monitoring system enhancement, a pharmaceutical approval process to allow for emergency use, and establishing a dual-use manufacturing system. However, 14 years after the "Vaccine Industry Vision, the reality that Phase III trials are challenging to conduct and a lack of international development experience remain unresolved."

According to the review of vaccine approvals in this study, the development of domestic vaccines that were newly approved after the establishment of the PMDA was limited to the development of a combination of existing vaccines or modification of culture technology. This includes the 2005 rubella-measles vaccine, 2009 cell culture-based Japanese encephalitis vaccine, 2013-14 H5N1 novel influenza vaccine, and prototype pandemic influenza vaccines (including those derived from cell culture), which have not resulted in the approval of

vaccines to prevent new diseases that require efficacy evaluation based on clinical endpoints.

However, the fact that domestic vaccines have not been approved since 2015 does not mean that vaccine development in Japan has not stopped. On December 16, 2013<sup>9)</sup>, the Ministry of Health, Labor, and Welfare requested a five-in-one vaccine (DTaP/IPV/HIB) from the industry association of vaccine development companies. In April 2022, two domestic companies submitted applications for approval<sup>10)11)</sup>. In addition, domestic companies are currently developing intranasal influenza vaccines, which were expected to be developed according to the "Report of the General Conference on Countermeasures against Pandemic Influenza (A/H1N1)," using clinical trials to evaluate efficacy based on clinical events<sup>12)13)</sup>. Other vaccines in development, such as malaria<sup>14)</sup> and norovirus vaccines<sup>15)</sup>, have reached the clinical trial stage. In addition, the Coalition for Pandemic Preparedness Innovation (CEPI), a public-private partnership that aimed at promoting vaccine development, announced in a press release that it would provide \$31 million in support for phase I and II clinical trials of a Nipah virus vaccine at the Institute of Medical Science, University of Tokyo<sup>16)</sup>.

However, all confirmative clinical trials for 5-in-1 vaccines are designed to evaluate immunogenicity<sup>17)18)</sup>. Clinical trials for all development products other than intranasal influenza vaccines will be conducted in foreign countries in collaboration with foreign groups. Nonetheless, this does not rule out the

possibility that vaccine development, especially for new diseases, is being conducted overseas due to challenges in conducting verifiable clinical trials to evaluate the efficacy of vaccines based on clinical events in Japan.

Furthermore, compared to other therapeutic agents, one of the characteristics of vaccine clinical trials developed in Japan is the small number of multi-regional clinical trial projects. However, the number of multi-regional clinical trials conducted in Japan has recently increased. For example, 440 (57.0%) of the 789 clinical trial plan notifications submitted to PMDA in fiscal 2021 were multi-regional clinical trials conducted in Japan<sup>19</sup>). However, only 3 (5.1%) of the 59 vaccine-related studies used in the approval review in Japan were conducted as multi-regional clinical trials including Japanese participants, and the two drugs were Singrix (Japan Vaccine Co., Ltd. (at that time)) and Sylgard (MSD). Moreover, there were no domestic-origin vaccines for which multi-regional clinical trials or foreign clinical trials were conducted, indicating that when developing vaccines, domestic companies conducted the main trials for evaluating efficacy only in Japan. There are various possible explanations for this result; nonetheless, it is undeniable that one of them is that the years covered by this survey were a period of catch-up for the so-called “vaccine gap” in Japanese society, during which vaccines commonly used overseas were unavailable in Japan.

## **(2) Clinical Development Landscape of Vaccines in Japan**

In section (1), we stated that, to date, no efficacy evaluations based on clinical endpoints have been conducted in developing vaccines of domestic origin. However, we believe the situation is gradually improving.

Using a free word search with the term "vaccine," 24 trials were discovered when searching for "specified clinical trials," "sponsor initiated clinical trials," or "clinical trials for pharmaceutical application" registered in the Japan Registry of Clinical Trials (jRCT), which is a registry of clinical trials in Japan (confirmed as of April 10, 2022). Furthermore, we confirmed that four multi-regional clinical trials involving Japanese participants (all sponsored by foreign companies) were registered as trials with efficacy evaluation based on clinical endpoints planned as the primary endpoint (jRCT2051210096, jRCT2031210159, jRCT2031210109, and jRCT2031200167, all of which cover drugs or indications not approved as of March 31, 2022).

In addition, when we searched on the Clinical Research Information Portal (<https://rctportal.niph.go.jp>) provided by the National Institute of Public Health using the term "Vaccines," which corresponds to 631 of JAPIC Drug Efficacy Classification Codes, 95 trials were found (confirmed on 2020 April 10, 2020). Among these, two international clinical trials by foreign companies (JapicCTI-205346 and JapicCTI-163378) and the two domestic intranasal influenza vaccine trials described in the previous section were identified when searching for trials that included Japan as the study site and evaluated efficacy based on the

clinical endpoint.

The current investigation does not cover these clinical trials because they are not approved in Japan or are being conducted for other indications. However, it is gradually becoming more apparent that vaccines are being developed in Japan concurrently with other countries worldwide through multi-regional trials rather than simply introducing foreign-approved vaccines to Japan to close the vaccine gap and that domestic companies are now accumulating experience in clinical trials evaluating efficacy based on clinical endpoints.

Nevertheless, it is unclear whether such advances in clinical trials will continue to be made in the future. According to the Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) and European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA), industry organizations of foreign pharmaceutical companies, the issues of clinical trials in Japan are the slow response of sites implementing clinical trials and the low recruitment per site, and the inefficient monitoring and CRA requirement, necessitating a reasonable number of personnel. This is a disadvantage when conducting a clinical trial to evaluate efficacy based on clinical endpoints, which is required when evaluating efficacy against new diseases.

Under such conditions, one possible way to promote vaccine development in Japan was establishing a platform that can help developers design multi-regional clinical trials or combined analyses under normal circumstances. This is essentially the preparation of a template for

clinical trial-related documents, including protocols for multi-regional clinical trials, the implementation of common electronic case report forms (eCRF) among medical institutions, and conducting clinical trials based on the premise that multiple medical institutions collaborate through the use of central data review committees of efficacy and data safety monitoring committees.

### **(3) Limitations of this study**

This study had some limitations. First, it did not comprehensively cover all reviewed clinical trials. We did not tabulate clinical trials other than those used as primary studies for efficacy evaluation during the review process. Hence, some post-marketing clinical trials and trials conducted in Japan to confirm domestic and foreign efficacy differences were excluded from the scope of the study. Second, development for specific age groups, such as pediatric vaccine development and clinical trials in the early stages of development, are not included in the scope of this study. Therefore, it was impossible to analyze clinical trials conducted after approval to evaluate vaccine long-term efficacy, conduct a comprehensive analysis of the clinical trial design conducted in Japan, or identify issues related to clinical trials at an early stage of development.

Third, there were also significant limitations in collecting data on the start date of clinical trials. For clinical trials of drugs approved before 2013, information on trial timing was frequently masked in review reports. Therefore, we attempted to supplement the data with

information from the clinical trial database of JAPIC or the U.S. clinical trials registry site, clinicaltrials.gov; however, many trials, especially those conducted solely in Japan, were not registered, regardless of whether the development was domestic or foreign-funded. Fourth, for clinical trials related to a specific product, it was difficult to confirm the timing of clinical trials related to a specific product because the registry did not have trials that corresponded to the names of the clinical trials listed in the review reports. Due to the difficulties in obtaining sufficient information, it was challenging to analyze the time required to develop each drug.

Fifth, as for surveys of clinical research information portals or jRCTs in this report, some trials that met the criteria may be overlooked due to the difficulty of specifying detailed search conditions and the fact that registrants do not always provide sufficient information.

## **E. Conclusion**

Thirty-nine vaccines have been approved since the inception of PMDA until March 31, 2022, while 59 clinical trials have been evaluated in review reports to assess efficacy. The number of approved vaccines in Japan increased at times following the 2007 "Vaccine Industry Vision" due to policy recommendations and interest in infectious diseases. However, it decreased as safety concerns became a social issue, and no domestically produced vaccines have been approved since 2016.

An analysis of the indications and clinical trial designs of vaccine products approved in

Japan revealed that domestic-origin vaccine development companies had not made sufficient progress against new diseases. Moreover, it became apparent that companies developing domestic vaccines have no experience conducting large-scale clinical trials evaluating efficacy outcomes based on clinical endpoints, multi-regional clinical trials, or clinical trials conducted in other countries.

In contrast, there are signs of change in the vaccine development landscape in Japan. In addition to catching up to close the vaccine gap, global companies are gradually beginning to include participants from Japan in multi-regional clinical trials for simultaneous worldwide development and conducting clinical trials to evaluate efficacy based on clinical evaluation endpoints.

According to the WHO Guidance on Clinical Evaluation of Vaccines<sup>5</sup>), vaccine efficacy is generally evaluated based on clinical events after and in the future. In Japan, the ability to complete clinical trials in which efficacy evaluation is based on the clinical endpoint is essential for developing vaccines against new diseases. This is especially for domestic companies. However, due to the difficulties in conducting such trials in a clinical trial environment in Japan, the government may take the lead in establishing an international platform where multi-regional clinical trials and combined analyses can be designed, which may prove beneficial.



**Acknowledgment:** Dr. Yasuko Asahina, Deputy Review Director of the Vaccine Evaluation Department of the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), participated in the research as a study member, and other members of the department provided ideas for analysis and other assistance.

Table 1. Classification based on the origin of vaccines, the manufacture, or the vaccine development

	Classification by the origin of the manufacture	Classification by the origin of vaccine development
Domestic company	21 (53.8%)	14 (35.9%)
Foreign company	18 (46.2%)	25 (64.1%)

Figure 1. Number of approved vaccines by domestic and foreign origin of development and the social condition regarding vaccines in Japan

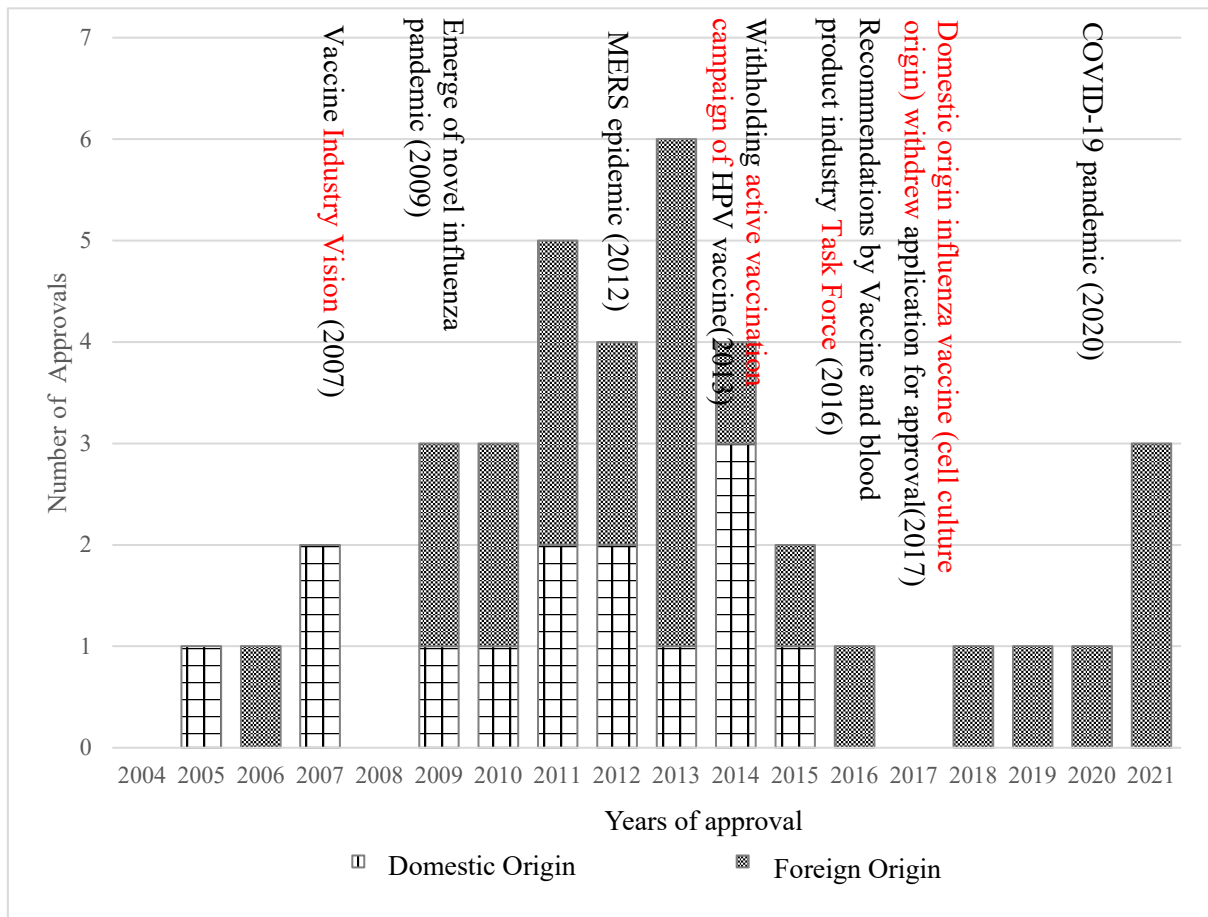


Figure 2. Number of participants in full analysis set of the conducted clinical trials

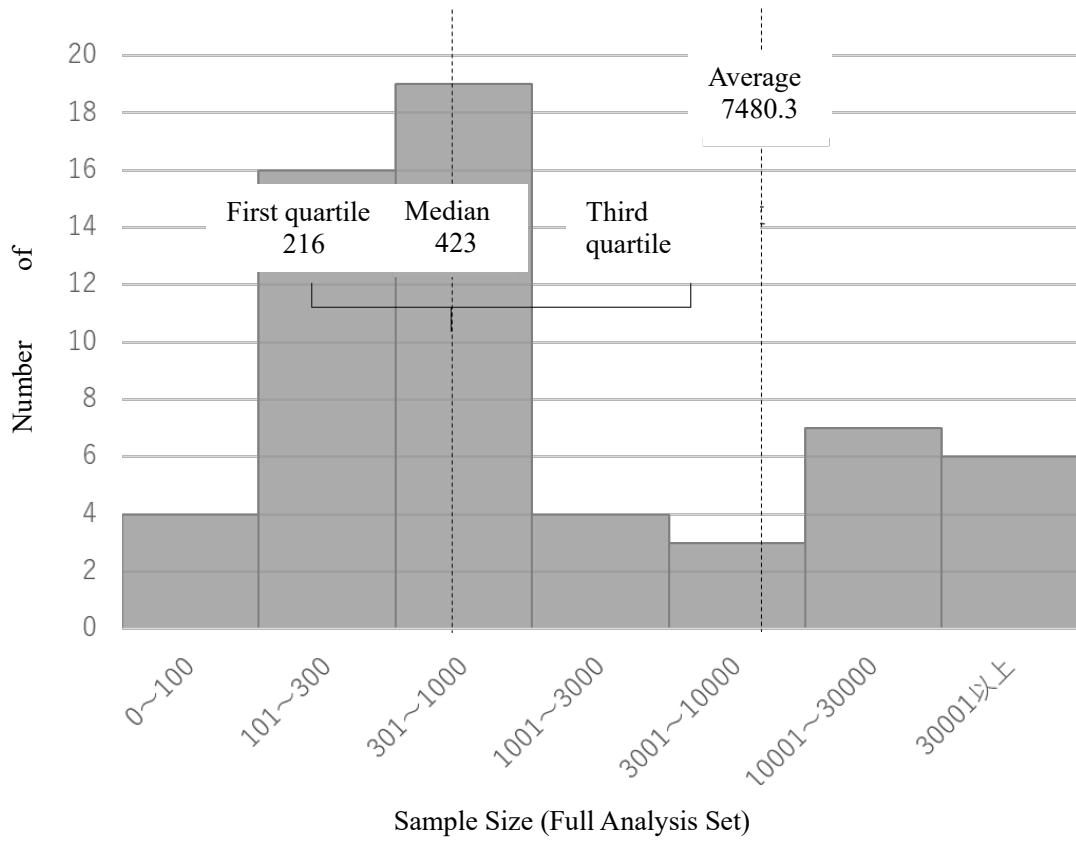


Figure 3. Number of participants in full analysis set of the conducted clinical trials (cross-analysis by domestic and foreign entities)

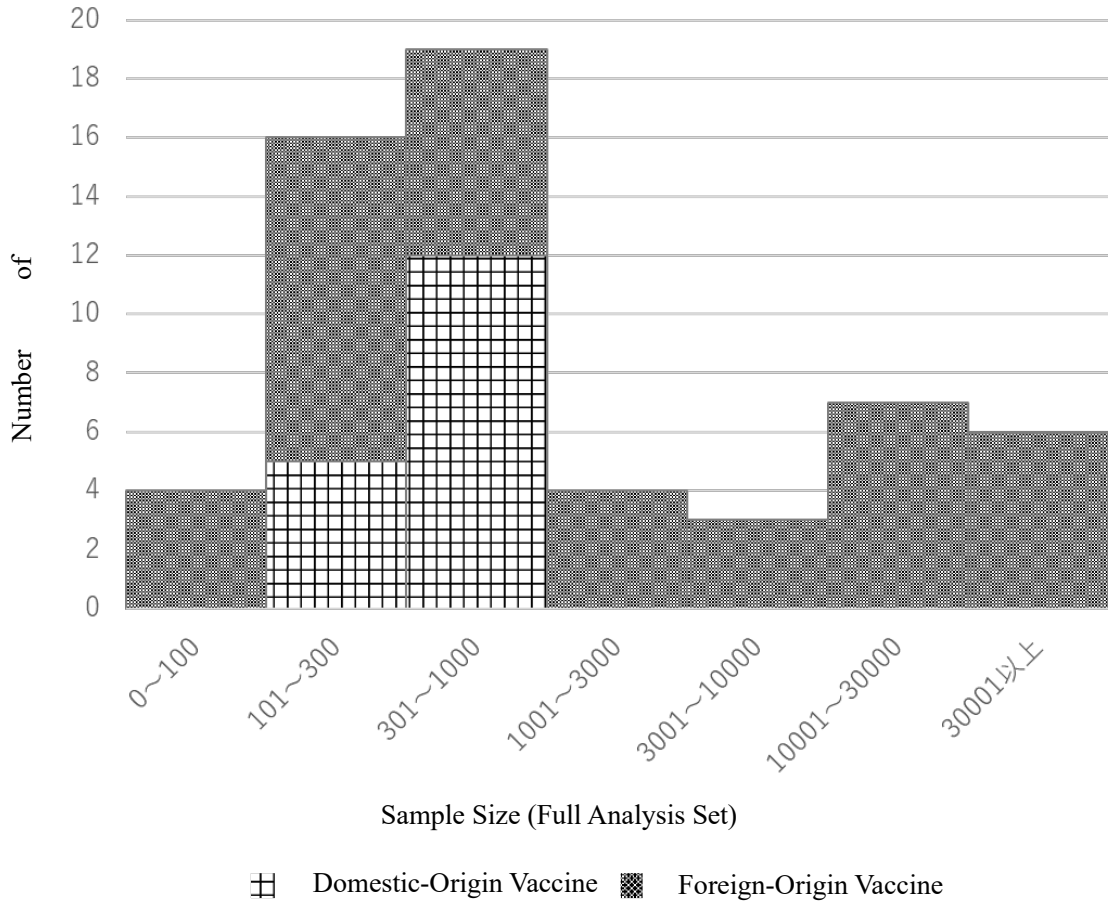


Table 2. Full analysis set of the clinical trials conducted (cross-analysis by domestic or foreign entities)

Number of participants in the full analysis set	Domestic origin (number of studies)	Percentage	Foreign origin (number of studies)	Percentage	Total
0~100	0	0.0%	4	9.5%	4
101~300	5	29.4%	11	26.2%	16
301~1000	12	70.6%	7	16.7%	19
1001~3000	0	0.0%	4	9.5%	4
3001~10000	0	0.0%	3	7.1%	3
10001~30000	0	0.0%	7	16.7%	7

30001 or more	0	0.0%	6	14.3%	6
Total	17	100.0%	42	100.0%	59

Figure 4. Relationship between the number of participants included in the analysis set and the primary evaluation of efficacy in the study.

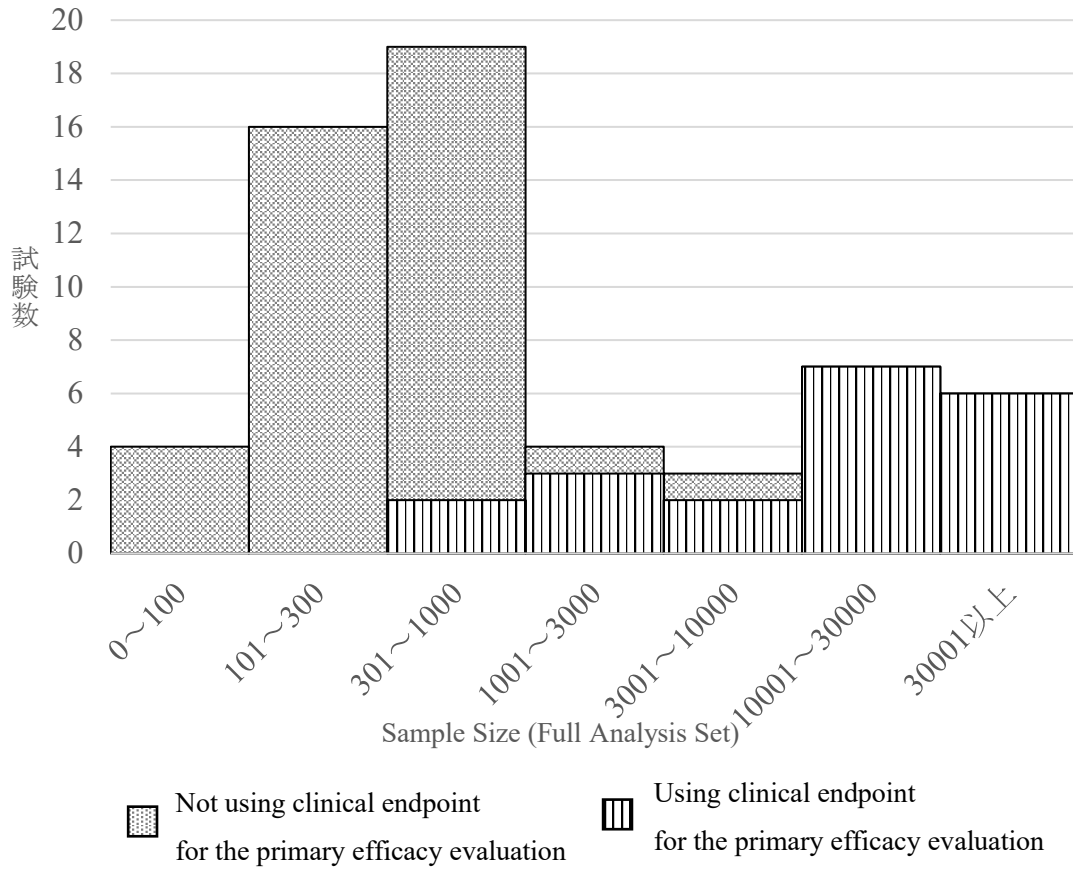


Table 3. Relationship between the number of participants included in the analysis of the clinical trial and the primary evaluation of efficacy (cross-tabulation by domestic and foreign entities)

Number of participants in the full analysis set	Clinical studies not using clinical endpoints for the primary efficacy evaluation		Clinical studies not using clinical endpoints to assess primary efficacy evaluation	
	Domestic origin	Foreign origin	Domestic origin	Foreign origin
0~100	0	4	0	0
101~300	5	11	0	0
301~1000	12	7	0	2
1001~3000	0	4	0	3
3001~10000	0	3	0	2
10001~30000	0	7	0	7

30001 or more	0	6	0	6
Total	17	42	0	20

Table 4. Classification based on products in which region the clinical trial was conducted for efficacy evaluation in the review report.

(1) Classification based on the domestic and foreign origins of the development of the active ingredients of vaccines

	Domestic origin vaccine	Foreign origin vaccine
Clinical trials conducted only in Japan	17 (100.0%)	16 (38.1%)
Multi-regional clinical trials, including Japan	0 (0.0%)	3 (7.1%)
Clinical trials conducted only in foreign countries	0 (0.0%)	23 (54.8%)

(2) Classification based on the domestic and foreign origins of marketing authorization holder

	Domestic marketing authorization holders	Foreign-affiliated manufacturers and distributors
Clinical trials conducted only in Japan	20 (76.9%)	13 (31.0%)
Multi-regional clinical trials, including Japan	2 (7.7%)	1 (2.4%)
Clinical trials conducted only in foreign countries	4 (15.4%)	19 (45.2%)





## F. References

- 1) The 26th Subcommittee on Immunization and Vaccine, Research and Development, Production and Distribution Subcommittee, Material 3 Support for Vaccine Research and Development of the Health Sciences Council. September 1, 2021.  
<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000825288.pdf>, (accessed 2021-04-22)
- 2) Strategy to strengthen the vaccine development and production system in the government of Japan. June 1, 2021.  
<https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/tyousakai/dai28/siryou1-2.pdf>, (accessed 2021-04-22)
- 3) Promotion of the Ministerial Council on the Relationship to Strengthening the Vaccine Development and Production System, and Strategies to Strengthen the Vaccine Development and Production System. 2022.  
[https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/vaccine\\_kyouka/pdf/suishin\\_yosan.pdf](https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/vaccine_kyouka/pdf/suishin_yosan.pdf), (accessed 2022-04-22)
- 4) U.S. Food and Drug Administration, Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics Guidance for Industry. 2019.  
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/adaptive-design-clinical-trials-drugs-and-biologics-guidance-industry> (accessed 2022-04-22).
- 5) World Health Organization, Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations, WHO Technical Report Series 1004, Annex 9, 2017. 2020.  
<https://www.who.int/publications/m/item/WHO-TRS-1004-web-annex-9>, (accessed 2022-04-22).
- 6) Henao-Restrepo AM. et al., Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet*. 2017, 389(10068):505-518.
- 7) MHLW, Vaccine Industry Vision. In March 2007.  
<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/dl/s0322-13d.pdf>, (accessed 2022-04-27)
- 8) Report of the General Conference on Pandemic Influenza (A/H1N1) Control and the General Conference on Pandemic Influenza (A/H1N1) Control at the HQ for Pandemic Influenza Control Promotion, Ministry of Health, Labour and Welfare. June 10, 2010.  
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekka-kansenshou04/dl/infu100610-00.pdf>, (accessed 2022-04-27)
- 9) Research and Development of Vaccines with High Development Priority (Requested for Development) (Notification No. 1216 No. 1 of the Health Sensitivity dated December 16, 2013 by the Director of the Division of Tuberculosis and Infectious Diseases, Health Bureau, MHLW)
- 10) Application for approval of KD-370, a five-species mixed-vaccine for mixing Online, KM biologics. April 26, 2022.  
<https://www.mixonline.jp/tabid55.html?articleid=72940>, (accessed 2022-04-26)
- 11) Application for approval of

- BK1310/MT-2355, a five-species mixed-vaccine, at the Mitsubishi Tanabe Pharmaceutical Co., Ltd., with the Mix Online, Osaka Koken. April 12, 2022. <https://www.mixonline.jp/tabid55.html?article=72879>, (accessed 2022-04-12)
- 12) JAPIC, Drug Information Database (JapicCTI-163400) last registered August 25, 2017. [https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?directLink=PRm9ZBTL5YaFlde15OK\\_Pg--](https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?directLink=PRm9ZBTL5YaFlde15OK_Pg--) (accessed 2022-04-27)
- 13) JAPIC, Drug Information Database (JapicCTI-184135) last registered 20 January 2022. <https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?japicId=JapicCTI-184135>, (accessed 2022-04-27).
- 14) Palacpac NM et al., Phase 1b Randomized Trial and Follow-Up Study in Uganda of the Blood-Stage Malaria Vaccine Candidate BK-SE36. *PLoS One*. 2013, 8(5): e64073.
- 15) Sherwood J et al., Efficacy of an intramuscular bivalent norovirus GI.1/GII.4 virus-like particle vaccine candidate in healthy US adults. *Vaccine*. 2020, 38(41):6442-6449.
- 16) The Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI), CEPI awards contract worth up to US\$ 31 million to The University of Tokyo to develop vaccine against Nipah virus. Feb. 25, 2019. [https://cepi.net/news\\_cepi/cepi-awards-contract-worth-up-to-us-31-million-to-the-university-of-tokyo-to-develop-vaccine-against-nipah-virus/](https://cepi.net/news_cepi/cepi-awards-contract-worth-up-to-us-31-million-to-the-university-of-tokyo-to-develop-vaccine-against-nipah-virus/), (accessed 2022-04-28).
- 17) JAPIC, Drug Information Database (JapicCTI-194682) last registered December 15, 2021. <https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?clinicalTrialId=33427>, (accessed 2022-04-28)
- 18) JAPIC, Drug Information Database (JapicCTI-183974) last registered March 12, 2021. <https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?clinicalTrialId=27290>, (accessed 2022-04-28)
- 19) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, 2021 Second Review and Safety Operating Committee Data 2-1. 2021 December 23. <https://www.pmda.go.jp/files/000244274.pdf>, (accessed 2022-04-28).
- 20) The American Association of Research and Pharmaceutical Industries, the European Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations, and the date Japan is eliminated from global trials. September 17, 2018. [http://www.phrma-jp.org/wordpress/wp-content/uploads/2018/10/2018\\_CRC\\_slide.pdf](http://www.phrma-jp.org/wordpress/wp-content/uploads/2018/10/2018_CRC_slide.pdf), (accessed 2022-05-04)

**Grant-in Aid for Health, Labor, and Welfare Administration Promotion Survey Project  
(Special Research Project for Health and Labor Sciences)**

**Research Report**

**Biostatistical Perspective on Accelerating the Planning of Clinical Trials for Vaccine  
Development**

**Shared research: Assessment and performance evaluation of potential clinical trial  
designs/plans**

**Co-investigator: Yuki Ando**

**Affiliation: Senior Scientist for Biostatistics, Office of New Drug I, Pharmaceuticals and  
Medical Devices Agency**

**Abstract:**

The novel coronavirus infection has impacted the entire world in a number of ways. Based on prior experience and current vaccine development conditions, this study examined potential situations that may affect vaccine development for future novel infectious diseases, investigated situationally specific factors that should be considered, and assessed clinical trial designs that may be considered useful. We also conducted a simulation study to evaluate the operating characteristics of possible designs that could be applied in situations where an early decision on vaccine efficacy is required.

In the early stages of vaccine development, the available information on infectious diseases is limited; moreover, the environment of infectious diseases may change substantially over time. The use of trial designs that allow for decision-making and modifications to the design during trial implementation is considered helpful, and innovative and recent trial designs and analysis methods may be utilized based on specific circumstances. In addition, to accelerate vaccine development, an implementation system capable of planning and conducting large-scale clinical trials should be constructed that can also incorporate multi-regional conditions and multi-vaccines. To provide evidence confirming vaccine efficacy, it is essential to design clinical trials that consider various factors that lead to potential changes as early as possible. Considering that an early decision on efficacy is needed to supply vaccines based on the infectious disease circumstances, it is crucial to understand decision-making uncertainties during clinical trials in advance to ensure that these issues can be discussed at the earliest. Discussing and considering such expectations during normal non-epidemic periods will facilitate appropriate action by both vaccine developers and regulatory

reviewers when an actual outbreak of infectious disease occurs.

## A. Objective

The coronavirus disease pandemic has had a great impact worldwide, and due to the magnitude of the impact of this novel infection, the development of new vaccines in many countries has proceeded at an extremely rapid speed compared to that under normal situations because of the support from industry, government, academia, and society. Rapid implementation of vaccines is required in Japan, and regulatory approval applications and procedures for vaccines developed abroad have been accelerated. However, by the end of March 2022, domestic vaccines developed in Japan had not reached the practical application stage, thus highlighting various issues in the development system in Japan. Some of these issues include the lack of a system for prompt clinical trial design and planning under unexpected circumstances and the need to consider appropriate designs and planning of clinical trials for the development of new vaccines in situations where established vaccines already exist.

In this shared research, we examined the factors that should be considered for the rapid development of vaccines for future outbreaks of emerging infectious diseases and possible clinical trial designs that could be used. Our work references the situation since the outbreak of the novel coronavirus infection and the development of approved novel coronavirus vaccines. In addition, assuming that rapid decisions regarding vaccine efficacy or approval will be required in the early stages of emerging infectious disease outbreaks, we evaluated the

performance of designs for early decision-making in response to potential scenarios.

## B. Methods

### 1. Factors to be considered and possible trial designs for developing vaccines for emerging infectious diseases

Based on public information on approved vaccines in Japan, international regulations and recommendations by various regions, including Japan and the WHO, and the content of discussions during relevant international workshops regarding vaccine development since the outbreak of new coronavirus infectious diseases, we reviewed the factors to be considered and possible clinical trial designs for developing vaccines against emerging infectious diseases.

### 2. Evaluation of the design performance for early decisions on efficacy

The findings in 1 indicated that a rapid decision on the efficacy of the developed vaccine is expected, even with limited relevant information during the early stage of development. Therefore, we conducted a simulation study on the performance of such designs in a possible emerging infectious disease scenario. Specifically, we considered a situation in which a pre-planned interim analysis for early efficacy determinations is conducted and early termination of the study (which is not necessarily pre-planned) is required based on public health needs according to the infection situation.

Based on the results of interviews with infectious disease specialists to identify the types of infectious diseases that have high potential for vaccine development, we considered scenarios for respiratory infections, including novel influenza and novel coronavirus infections, with the aim of developing a vaccine for emerging infectious diseases. Specifically, a scenario for a novel coronavirus infection with high infectivity but relatively low mortality and a scenario with limited infections but relatively high mortality using Middle East Respiratory Syndrome (MERS) as an example were considered. The simulation study was designed under the assumption that an appropriate dose with efficacy and acceptable safety has been established based on prior clinical trials and that the study was designed as a confirmatory study for regulatory approval. A placebo-controlled study with the onset of symptomatic infection as the primary endpoint, which required a relatively long study duration, was planned. Assuming that the spread of infectious disease would require early decisions regarding efficacy and vaccine approval, the operating characteristics for both the planned interim analysis and unplanned early termination of the study were evaluated using a simulation study. In addition, for the scenario with the new coronavirus infection as an example, we also examined the design of a clinical trial in which the conclusion can be obtained in a short period from the start (3 months using the 100 Days mission proposed in Carbis Bay G7 Summit<sup>1</sup>) as a reference).

Details on the assumed parameters and

simulation conditions for each scenario are provided in Appendix 1.

## C. Results

### 1. Factors to be considered and possible trial designs for developing vaccines for emerging infectious diseases

The following points should be assumed and considered in advance, and the possible trial designs should be considered when planning a clinical trial for vaccine development in the context of an emerging infectious disease epidemic.

- Amount of information on infectious diseases

From the outbreak of an emerging infectious disease to the early stages of an epidemic, insufficient information is available on the infectiousness, pathogenesis, severity, and fatality rate of the disease. Therefore, vaccines developed in the early stages of an epidemic require randomized placebo-controlled trials to evaluate efficacy and safety, with the primary endpoint represented by prevention of clinical events, such as the onset of symptomatic infection<sup>2</sup>). In this case, a relatively large clinical trial would be planned, and it would have little information on the actual infectiousness and incidence of the infectious disease. Therefore, it would be helpful to consider a group sequential design (interim analysis) and an adaptive design to enable decision-making on efficacy/futility and/or sample size re-estimations during the course of the clinical trial. It is important to pre-

plan the details of such interim evaluations and modifications along with the criteria for decision-making.

In situations where little information is available on both infectious diseases and vaccines, multiple doses may be evaluated in several small trials and multiple target populations (cohorts) with different ages and background factors may be studied in clinical trials in specific regions. In such cases, by designing each trial with specific objectives and a certain degree of commonality, a pre-planned integrated analysis can be conducted to evaluate preventive effects that require a larger number of subjects. To consider such an integrated analysis as a confirmatory result, it is important that the design of each trial consider the possibility of integration, especially in the planning of each trial. Additionally, integrated analyses should be planned and defined prior to obtaining any of the results of the trials. To evaluate the results, the adequacy of the integration based on the results of each trial should be explained.

With the progress of vaccine development and research on the mechanisms to prevent disease onset, information on the correlations between post-vaccination neutralizing antibody titers and efficacy in preventing disease onset is expected to accumulate, which facilitate evaluations of vaccine efficacy using an indicator of immunogenicity as the primary endpoint of efficacy. However, certain information is needed on the threshold for immunogenicity indicators of vaccine preventive efficacy and the contribution of cell-mediated immunity to preventive efficacy. In addition, the sufficiency

of safety information should also be considered.

Accumulated information on immunogenicity indicators associated with prophylaxis and certain epidemiological information on infectious diseases may allow for certain assessments of specific considerations, such as the effects of additional doses, by comparison with non-randomized external controls.

- Changes in infection rates due to infectious disease countermeasures, variants, etc.

Infection and incidence rates may decrease due to the implementation of countermeasures against infectious diseases or the spread of variants with different infection rates. Such factors may lead to changes in the expected incidence rate from the values assumed at the time of planning, which may be the primary endpoint of clinical trials for vaccines, particularly in the early stages of an infectious disease epidemic. To compensate for such changes, the sample size may be changed in a blinded manner based on information collected on incidence and other factors. For confirmatory trials, possible changes in the design should be planned in advance, including the decision-making process and criteria for determining whether changes are necessary.

Differences or changes in incidence rates associated with infectious disease countermeasures, variants, and other factors may occur when evaluating the efficacy and safety of a particular vaccine based on multiple clinical trials conducted in different regions and at different times, assessing integrated analyses, and using external information from clinical

trials.

- Increase in the vaccination rate of approved vaccines

Increased vaccination with approved vaccines developed early in the course of an infectious disease outbreak may result in a decrease in the number of subjects who may be eligible to participate in clinical trials for subsequent vaccines and may reduce the recruitment rate of subjects in ongoing clinical trials. In addition, the presence of an approved vaccine may require careful consideration in the design of ongoing placebo-controlled trials<sup>4)</sup> and may make it difficult to design and conduct new placebo-controlled clinical trials. After a certain time, trials of subsequent vaccines may be realistically planned and conducted as non-inferiority trials, using approved vaccines as controls<sup>3)</sup>. For clinical trials planned at this point, it is necessary to establish efficacy measures available at the planning stage according to the "amount of information available on infectious diseases" and set a clinically appropriate margin of non-inferiority.

- Increasing number of concurrently developed vaccines

In the development phase of a subsequent vaccine, in addition to the potential decrease of subjects due to the increased immunization with approved vaccines, the simultaneous development of multiple subsequent vaccines may make it even more difficult to enroll subjects.

In situations where multiple vaccines are

developed simultaneously in a relatively short period of time, they could be evaluated using a common platform under a single common protocol (master protocol) for more efficient efficacy evaluations (platform studies<sup>3),5)</sup>). This platform study design may be particularly beneficial when using approved vaccines as common active control vaccines. In a platform study, vaccines developed by multiple companies are evaluated, and in some cases, large-scale and long-term management of the platform is required. Therefore, a clinical trial implementation system should be established to ensure that a clinical trial is appropriately managed through the platform. Moreover, considering the effect of changes in infection rates due to infectious disease countermeasures and variants, as previously described, the results of a study vaccine group should be compared with those of control vaccine group subjects enrolled at the same time period, even when using the results of the common control vaccine group for multiple study vaccines.

- Other factors

In the context of a global epidemic of emerging infectious diseases, the use of available worldwide data on vaccines under development and the evaluation of such data from global clinical trials<sup>6)</sup>, including those conducted in Japan, are also important elements for regulatory approval. In such evaluations, it is necessary to address regional differences in infection status, distribution of variants, and differences in vaccination rates. It is also important to consider other ethnic factors<sup>7)</sup> in



advance.

Some vaccine trials for new coronavirus infections have used the Bayesian approach for statistical analysis<sup>8)</sup> rather than statistical hypothesis testing, which is traditionally used for the primary analysis of confirmatory trials. The Bayesian approach may be potentially useful in making flexible decisions regarding efficacy in vaccine trials. In addition, this approach has been used for the analyses of trials using adaptive design and platform studies. In the Bayesian approach, it is important to evaluate the appropriateness of the prior information used and the operational characteristics of the analysis. Prior consultations with regulatory agencies are recommended before Bayesian approach is used for statistical analyses.

## 2. Evaluation of design performance for early decisions on efficacy

In a randomized controlled trial of a novel coronavirus infection scenario with an allocation ratio of 1:1 between the vaccine and placebo groups and assuming an incidence rate of 1% at 6 months for the placebo group and an expected VE of 60%, we investigated the situation to confirm that the lower limit of the 95% confidence interval for VE based on the hazard ratio exceeded 30%<sup>9)</sup>. Assuming an enrollment period of 3 months and a maximum observation period of 6 months for each subject, 19350 subjects were required to evaluate the efficacy at 9 months from the start of the study<sup>10)</sup>. When the VE varied from 50% to 70% and the incidence rate of the placebo group at 6 months varied

from 0.50% to 1.50%, the number of required subjects varied from 99959 to 6058 and exceeded 10000 for most combinations (Appendix 1, Table 1). When interim analyses for early discontinuation due to efficacy were conducted at 50% and 75% of the total number of events, the time period from study start to analysis was reduced to 5 and 6 months, respectively; however, the power at each time point was 20% and 60%, respectively. The O'Brien-Fleming type  $\alpha$ -spending function based on the Lan-DeMets method was used for the multiplicity adjustment for the interim analysis. However, when early termination was conducted at 40%, 60%, and 80% of the total number of events without multiplicity adjustment for reasons due to public health, the time required for analysis was reduced to 4, 5, and 6 months from the start of the study, respectively, and the power at each time point was 46%, 65%, and 76%, respectively (Appendix 1, Table 2). In the simulation results, the Type I error rate for early termination 2 (at 60%, 81 events) was 5.38%, which exceeded 5%; however, this finding could be explained by an insufficient number of simulations, as confirmed by the increasing number of simulations (Appendix 1, Table 3).

Assuming the completion of the study within 3 months under similar conditions (1 month for enrollment and 2 months for the maximum duration of observation for each subject), the number of required subjects was 57388 for a required number of 135 events. The duration from study start to analysis was reduced from 2.0 to 3.0 months for the interim to final analysis

and from 1.8 to 2.6 months for early termination for public health reasons, and the power and other results did not change relative to the aforementioned results (Appendix 1, Table 4). Analysis based on the risk ratio using Poisson regression<sup>11)</sup> with robust variance was also performed, but the results did not change (Appendix 1, Table 5).

For the MERS scenario, events were considered deaths, with a 35% mortality rate at 1 month in the placebo group, and other settings were the same as for the novel coronavirus infection scenario. The required number of events was 135, resulting in 534 subjects in the two groups. The time from study start to analysis was shortened from 1.0 to 1.5 months for the interim and final analysis and from 0.9 to 1.3 months for early termination for public health reasons, and the power at each time point did not differ substantially compared to the other conditions (Appendix 1, Table 6).

#### D. Discussion

1. Factors to be considered and possible trial designs for developing vaccines for emerging infectious diseases

When planning a clinical trial, many factors should be considered, especially those that change over time, such as the amount of information on infectious diseases, changes in infection rates due to infectious disease countermeasures and variants, increases in immunization rates of approved vaccines, and increases in the number of vaccines to be

developed. Especially in the early stages of vaccine development, when a large-scale, long-term clinical trial is required, rapid initiation of the clinical trial plan with adequate infrastructure is critical and the possibility of time variability, as described above, should be recognized and considered.

In vaccine development in the early stages of an infectious disease outbreak, interim analysis for early decision-making on vaccine efficacy and adaptive designs for design modification during the course of clinical trials are considered useful for addressing the issues of the spread of the infectious disease and other factors. In addition, an integrated analysis of clinical trials initiated in the early stages of development may be used to evaluate disease-preventive effects. In particular, for these designs, it is important that the details of the analysis methods, modifications, and criteria be planned in advance and specified in the study protocol and statistical analysis plan to avoid an increase in the probability of Type I errors due to multiplicity and avoid bias resulting from design changes based on the results. Even for changes that do not involve unblinding, it is important to consider the possibility of such changes a priori, whenever possible. Although an increase in the number of approved vaccines and vaccines to be developed may affect the efficacy to be confirmed, it is important to select an appropriate design when planning a clinical trial, recognize the impact of these changes on the plan during implementation, and prepare in advance for any necessary actions.

Under circumstances in which multiple

clinical trials are integrated or multiple vaccines are evaluated in a platform study using a master protocol, it is important to establish a clinical trial management system for appropriate implementation. Such a system includes the development of the clinical trial protocol and standardization of data collection, which improves the consistency of clinical trial management. In addition, when conducting a global clinical trial or using foreign data and then applying for regulatory approval in multiple regions, it is necessary to have a framework that considers the planning of the clinical trial and the usage of the results based on the conditions in each region corresponding to the factors to be considered.

Even when early decision-making regarding vaccine efficacy is required, safety evaluations of the vaccine and assessments of the benefit-risk balance are also important. When making decisions early in the course of a clinical trial, careful review of the contents of the safety database at that point in time is necessary to confirm that there is an acceptable benefit-risk balance. Particular attention should be given when efficacy is evaluated based on immunogenicity indicators, where the balance needs to be considered based on the assumed efficacy of the disease-preventive effect.

Furthermore, in the development of vaccines against emerging infectious diseases, consultation with regulatory authorities is important, and the planned modification of the trial design during the trial, need for other anticipated changes, and use of relatively new methods, such as master protocols and statistical

methods utilizing the Bayesian approach, should be discussed in detail in such consultations.

## 2. Performance evaluation by simulation

Under the pandemic coronavirus infection scenario, which had a VE of 50% to 70% and a placebo incidence of 0.50% to 1.50% at 6 months, more than 10,000 subjects were required in most cases. In early vaccine development, the number of subjects may be conservatively estimated because of the small amount of information at the time of study planning. Therefore, a large-scale clinical trial is expected to take a long time until the final results are obtained, and it may be useful to consider how to respond to any changes in circumstances in advance, such as modification of the design and early discontinuation based on efficacy.

In this study, early termination from the viewpoint of public health, which is not planned in advance, was examined based on the assumption that early termination could occur at any stage depending on the spread of infectious diseases, and the efficacy evaluation was based on the results at that point in time. For example, an analysis of 40% of the overall number of events showed a low power of 46%. Although unplanned design changes and termination should be avoided in general, in circumstances when it is necessary to consider these, the uncertainty of the efficacy results at the time should be fully considered. In addition, the infection status at that time as well as safety information and information expected to be available after approval should be considered.

For scenarios using MERS as an example, which is considered to have a high mortality rate, the estimated power was similar to that of the novel coronavirus infection scenario when the proportion of events at the time of early termination was similar. In this scenario, because of the high event rate, the number of subjects of trials required for the efficacy evaluation was relatively small and the expected time to completion of the planned trial was relatively short. However, given the severity of the infection, a more rapid decision may be required. Points on the uncertainty of outcomes as a result of changes in circumstances should be assumed beforehand so that studies and decision-making can be conducted quickly as needed.

In this study, the simulations conducted are based on the experiences of recent cases and do not reflect every possible condition. However, during actual outbreaks of advanced infectious diseases, especially in the early stages of vaccine development, it is necessary to consider various aspects of the clinical trial to be conducted; moreover, the uncertainty of information on infectious diseases available at that time should be considered. Discussions with regulatory agencies on clinical trial design should include the results of simulations under various settings for the planned clinical trial.

#### E. Conclusion

In this study, the novel coronavirus infection that has affected the entire world and experience and current conditions of vaccine development were considered to examine the possible

situations that could be assumed when developing a vaccine against future emerging infectious diseases, evaluate factors that should be considered depending on the situation, and assess clinical trial designs that may be useful. In addition, assuming a situation in which an early decision on efficacy is necessary, we conducted a performance evaluation using simulations of possible scenarios for designs that could be employed in such a situation.

In early vaccine development, the amount of information on infectious diseases is limited and the environment surrounding infectious diseases is expected to change significantly over time. It is important to recognize in advance the points to assume and consider when planning a clinical trial for vaccine development, and the possible trial designs should also be considered to facilitate the development of an implementation system for conducting trials when necessary. For situations in which an early decision on efficacy is required to supply vaccines rapidly depending on the status of infectious diseases, it is important to recognize in advance the uncertainties associated with decision-making during the course of a clinical trial to facilitate actual discussions. We believe that discussing and considering such expectations during normal times will facilitate the implementation of necessary actions by both vaccine developers and regulatory authorities when an actual outbreak of infectious disease occurs.

Acknowledgments: The authors acknowledge Junichi Asano, principal reviewer for biostatistics of the Office of New Drug IV, and

Ryosuke Kato, biostatistics reviewer of the Office of New Drug V of the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, for their contributions as research collaborators in this shared research.

**F. Research presentation**

Not applicable

**G. Status of acquisition of intellectual property rights**

Not applicable

<References>

- 1) G7 Summit 2021, 100 Days mission to respond to future pandemic threats. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/992762/100\\_Days\\_Mission\\_to\\_respond\\_to\\_future\\_pandemic\\_threats\\_\\_3\\_.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/992762/100_Days_Mission_to_respond_to_future_pandemic_threats__3_.pdf) (Accessed 23, May 2022).
- 2) Office of Vaccines and Blood Products, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Principles for the evaluation of Vaccines Against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. September 2, 2020.
- 3) Office of Vaccines and Blood Products, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Principles for the evaluation of Vaccines Against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (Appendix 3) Evaluation of the Vaccines Based on Immunogenicity. October 22, 2021.
- 4) Office of Vaccines and Blood Products, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Principles for the evaluation of Vaccines Against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (Appendix 2) Ethical Considerations for Subjects in Placebo-Controlled Studies. June 11, 2021.
- 5) International Council for Harmonization of Technical Requirement for Pharmaceuticals for Human Use, E8(R1) General Considerations for Clinical Studies. October 6, 2021.
- 6) MHLW, General Principles for Planning and Design of Multi-Regional Clinical Trials. PMSB/ELD Notification No. 612 No. 1, June 12, 2018.
- 7) MHLW, Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data. PMSB/ELD Notification No. 672, August 11, 1998
- 8) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Review report on COMIRNATY intramuscular injection. Feb 8, 2021.
- 9) World Health Organization, CONSIDERATIONS FOR EVALUATION OF COVID19 VACCINES – Points to consider for manufacturers of COVID 19 vaccines. November 25, 2020.
- 10) Schoenfeld D, The Asymptotic Properties of Nonparametric Tests for Comparing Survival Distributions. *Biometrika*, 68, 316-319, 1981.
- 11) Zou G, A Modified Poisson Regression Approach to Prospective Studies with Binary Data. *Am J Epidemiol*, 159:702–706, 2004.

## [Appendix 1] Details of the simulations performed

For the novel coronavirus infection scenario, we set the study design, primary endpoints, and criteria for efficacy as follows:

- We conducted a placebo-controlled randomized controlled trial comparing a previously established vaccine dose with a placebo.
- The primary endpoint was the time to onset of symptomatic infectious disease based on phase 3 trials of approved novel coronavirus SARS-CoV-2 vaccines.
- Hazard ratios,  $HR = \lambda_E/\lambda_P$ , were estimated using the Cox proportional hazards model to ascertain whether the lower bound of the 95% CIs of the hazard ratio-based vaccine efficacy ( $VE = (1 - HR) \times 100$ ) was more than 30%.
  - $t_E$ : Time to event for subjects in the vaccine group
  - $t_P$ : Time to event for subjects in the placebo group
  - $\lambda_E$ : Hazard in the vaccine group  $t_E \sim Exponential(\lambda_E)$
  - $\lambda_P$ : Hazards in the placebo group,  $t_P \sim Exponential(\lambda_P)$
  - Null hypotheses  $H_0: VE \leq 30\%$
  - Null hypothesis for the hazard ratio  $H_0: HR \geq 0.7$
- An interim analysis aimed at the early discontinuation of efficacy is planned. We use the alpha spending function of the O'Brien-Fleming type based on the Lan-DeMets method for the multiplicity adjustment for the interim analyses. In this plan, it is assumed that no sample size re-estimation based on events is planned and the required sample size is conservatively estimated prior to the trial.
- Apart from the planned interim analysis, early termination of the trial for public health reasons that have not been pre-planned is assumed to be implemented. In this case, the trial will always be terminated, regardless of the results. For example, an interim analysis for efficacy is conducted for 50% of the events, the trial continues because the results do not meet the efficacy criteria, and early termination for public health reasons can be performed at 60% of the events.

Simulation conditions were as follows:

- The allocation ratio of the vaccine and placebo groups was 1:1.
- The incidence rate at six months for the placebo group was 1%. The  $\lambda_P$  calculated from the incidence rate in the placebo group was 0.02.
- Assumed the expected  $VE$  of 60% then the  $\lambda_E$  was 0.008.
- The enrollment period was set to three months, and the maximum observation period for each subject was set to six months (i.e., the final analysis was conducted at nine months from the start of the study).

- The dropout rate at six months was set to 2%, assuming an exponential distribution for the rate ( $\lambda_{censor} = 0.04$ ).
- For the enrollment period, a uniform distribution of enrollment was assumed from the start of the study ( $Uniform(0,3)$ ).
- The two-sided significance level was set at 5%. In this case, the required number of events to ensure 90% power for the hypothesis test was 135 and the required number of subjects was 19350 in the two groups (Schoenfeld's method, Table1).
- The interim analysis for efficacy was performed at 50% (68 events) and 75% (102 events) of the total number of events. The two-sided significance levels were 0.0042 for the first interim analysis, 0.0194 for the second interim analysis, and 0.043 for the final analysis.
- The early termination not prespecified due to public health reasons was performed at 40% (at 54 events), 60% (at 81 events), and 80% (at 108 events) of the total number of events. The significance level for early termination consumed all remaining alphas. The two-sided significance levels were 0.05, 0.048, and 0.043 for the 40%, 60%, and 80% time-points, respectively.
- The final analysis was performed for 135 events. To obtain 135 events in the simulation, the maximum observation period for each subject was set at 1 year.
- The number of simulations was set at 10,000.

Simulations were also conducted based on the following conditions under the assumption that the study would be completed within three months, which referenced the 100 Days mission proposed at the Carbis Bay G7 Summit:

- The final analysis was conducted at 3 months from the start of the study, with an enrollment period of 1 month and a maximum observation period of 2 months for each subject.
- The two-sided significance level was set at 5%. In this case, the number of subjects required was 57388 for the vaccine and placebo groups to obtain 135 events to ensure that the hypothesis test achieved 90% power.
- An analysis based on the risk ratio by Poisson regression with robust variance (Zou G, 2004) was also performed. The vaccine was effective if the upper limit of the confidence interval for the risk ratio was lower than 0.7.

Other simulation settings were the same as those used in the previous simulations.

Table 1 shows the number of subjects required to ensure a two-sided significance level of 5% and a power level of 90% for the combination of event rates and the expected value of VE at 6 months in the placebo group.

The simulation results for the interim and final analyses as well as for each early termination are shown in Table 2. These results indicate the Type I error rate, power, point estimate of the hazard ratio (calculated from the case with statistical significance; true value of hazard ratio is 0.4), and duration

from the start of the study until each analysis. Note that the power for each interim analysis was not calculated based on the results of the other interim analyses. In addition, because the Type I error rate at the 60% point of early termination (81 events) was 5.38%, which exceeded the significance level at 4.8%, the number of simulations was increased from 10,000 to 20,000 and 100,000 to investigate the accuracy of the Type I error rate. The results are presented in Table 3. We found that the discrepancy in the values occurred because of an insufficient number of simulations.

Table 4 shows the results of the simulation, which assumed that the study was closed within three months. Table 5 shows the power using the Poisson regression with robust variance and Cox proportional hazards model. We found that the power of the analysis methods was very similar.

For the scenario assuming MERS, which has limited infectiousness but relatively high mortality, although the study design was the same as that for the scenario assuming novel coronavirus infection, the settings differed as follows:

- The primary endpoint was time to death.
- The mortality rate at one month in the placebo group was assumed to be 35%. The  $\lambda_p$  calculated from the mortality rate in the placebo group was 0.43.
- An expected *VE* of 60% was assumed; thus,  $\lambda_E$  was 0.17.
- The enrollment period was set to one month, and the maximum observation period for each subject was set to one month (i.e., the final analysis was conducted at two months from the start of the study).
- The dropout rate at six months was set to 4%, which assumed an exponential distribution for the rate ( $\lambda_{censor} = 0.04$ ).
- For the enrollment period, a uniform distribution of enrollment was assumed from the start of the study (*Uniform*(0,1)).
- The two-sided significance level was set at 5%. In this case, the required number of events to ensure 90% power for hypothesis testing was 135 events and 534 subjects in the two groups (Schoenfeld's method).

The simulation results are shown in Table 6, including the Type I error rate, power, point estimate of hazard ratio calculated from the simulation with statistical significance (true value of the hazard ratio is 0.4), and the time period from the start of the study until the analysis.



Table 1. Study design assumptions and required sample size

Incidence rate at 6 months for placebo group	Expected value of VE		
	50%	60%	70%
0.50%	99959	38717	18189
0.75%	66626	25806	12124
1.00%	49959	19350	9091
1.25%	39958	15477	7271
1.50%	33292	12895	6058

Table 2. Simulation results under the new coronavirus infection scenario

Objective of the analysis	Time point Number of events	Type I error rate (Significance level at each time point)	Power	Point estimate of HR <sup>a),b)</sup>	Duration from the start of the study until analysis
Interim Analysis 1	50% time point 68	0.034% (0.420%)	20%	0.26	5 months
Interim Analysis 2	75% time point 102	1.94% (1.94%)	60%	0.35	6 months
Final analysis	100% time point 135	4.30% (4.30%)	84%	0.38	8 months
Early termination 1	40% time point 54	4.80% (5.00%)	46%	0.30	4 months
Early termination 2	60% time point 81	5.38% (4.80%)	65%	0.35	5 months
Early termination 3	80% time point 108	4.30% (4.30%)	76%	0.37	6 months

HR: hazard ratio

- a) Point estimate of the hazard ratio calculated from the simulation with statistical significance
- b) True value of HR is 0.4.

Table 3. Relationship between the number of simulations and Type I error rate (the bottom row represents the level of significance used at each analysis time point).

Objective of the analysis	Time point Number of events	10000 times	20000 times	100000 times
Interim Analysis 1	50% time point 68	0.03% (0.42%)	0.25% (0.42%)	0.24% (0.42%)
Interim Analysis 2	75% time point 102	1.94% (1.94%)	1.79% (1.94%)	1.62% (1.94%)
Final analysis	100% time point 135	4.30% (4.30%)	4.19% (4.30%)	3.84% (4.30%)
Early termination 1	40% time point 54	4.80% (5.00%)	4.69% (5.00%)	4.35% (5.00%)
Early termination 2	60% time point 81	5.38% (4.80%)	4.91% (4.80%)	4.56% (4.80%)
Early termination 3	80% time point 108	4.30% (4.30%)	3.97% (4.30%)	3.74% (4.30%)

Table 4. Simulation results under the new coronavirus infection scenario, in which the study was completed within 3 months

Objective of the analysis	Time point Number of events	Type I error rate (Significance level at each time point)	Power	Point estimate of HR <sup>a),b)</sup>	Duration from the start of the study until analysis
Interim Analysis 1	50% time point 68	0.22% (0.420%)	19%	0.26	2.0 months
Interim Analysis 2	75% time point 102	1.46% (1.94%)	60%	0.35	2.5 months
Final analysis	100% time point 135	3.94% (4.30%)	85%	0.38	3.0 months
Early termination 1	40% time point 54	4.18% (5.00%)	46%	0.31	1.8 months
Early termination 2	60% time point 81	4.84% (4.80%)	66%	0.35	2.2 months
Early termination 3	80% time point 108	4.24% (4.30%)	76%	0.37	2.6 months

HR: hazard ratio

- a) Point estimate of the hazard ratio calculated from the simulation with statistical significance
- b) True value of HR is 0.4.

Tabular 5. Power for the Cox proportional hazards and Poisson regression models with robust variance under the new coronavirus infection scenario

Objective of analysis	Timepoint Number of events	Power	
		Cox proportional hazards models	Poisson regression model with robust variance
Interim Analysis 1	50% time point 68	18%	18%
Interim Analysis 2	75% time point 102	60%	60%
Final analysis	100% time point 135	84%	84%
Early termination 1	40% time point 54	46%	46%
Early termination 2	60% time point 81	65%	65%
Early termination 3	80% time point 108	75%	75%

Table 6. Simulated results under the MERS scenario

Objective of the analysis	Time point Number of events	Type I error rate (Significance level at each time point)	Power	Point estimate of HR <sup>a),b)</sup>	Duration from the start of the study until analysis
Interim Analysis 1	50% time point 68	0.2% (0.420%)	19%	0.27	1.0 months
Interim Analysis 2	75% time point 102	1.58% (1.94%)	62%	0.35	1.2 months
Final analysis	100% time point 135	3.76% (4.30%)	86%	0.38	1.5 months
Early termination 1	40% time point 54	3.92% (5.00%)	47%	0.31	0.9 months
Early	60% time point	4.26%	65%	0.35	1.1 months

termination 2	81	(4.80%)			
Early termination 3	80% time point 108	4.08% (4.30%)	77%	0.37	1.3 months

HR: hazard ratio

- a) Point estimate of the hazard ratio calculated from the simulation with statistical significance
- b) True value of HR is 0.4.