

### 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始まつつある。

WHO のワクチンの臨床評価ガイドライン<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、各々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患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、今後の新たな疾患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る、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割を超える（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

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ドンス<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 試験及びアレパンリックス（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水性懸濁筋注シリソジの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、コニナティ筋注の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、コニナティ筋注（C4591001試験）、シルガード9水性懸濁筋注シリソジ（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、例えばコニ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フロ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筋注及び同シリソジ（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、特に新規疾患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ること、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はなく、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、まさに積まれ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須な、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ー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、新規疾患に對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ドライン<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つ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患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ィ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

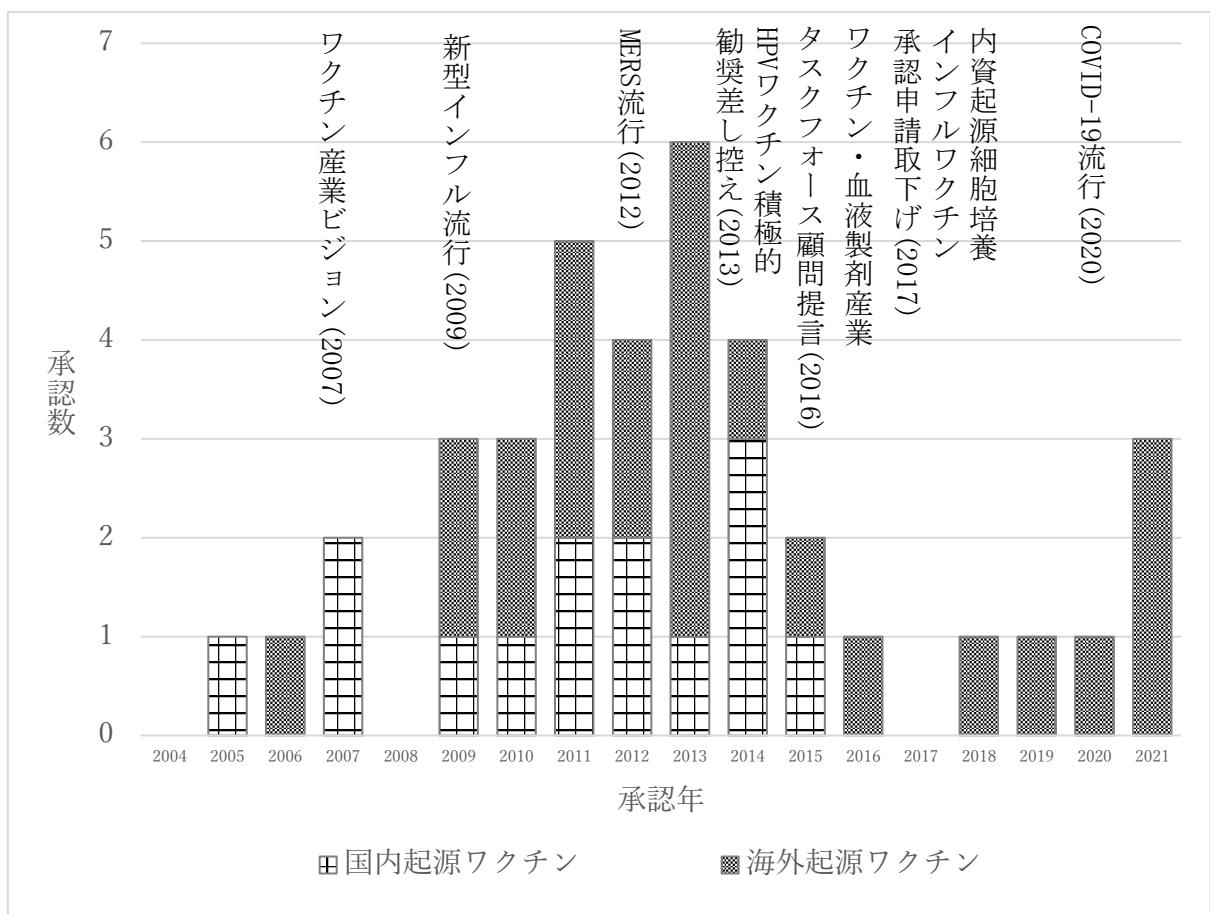


図2 実施された治験の最大の解析対象集団の例数

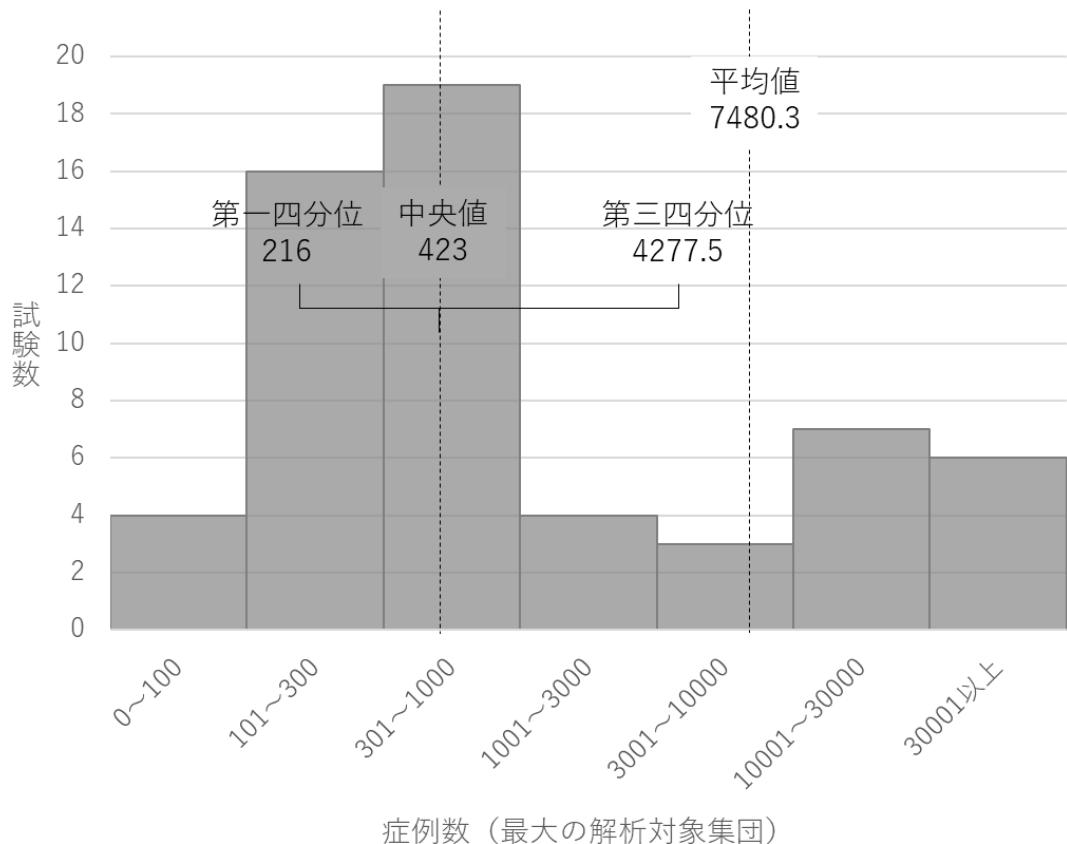


図3 実施された治験の最大の解析対象集団（内資・外資別クロス解析）

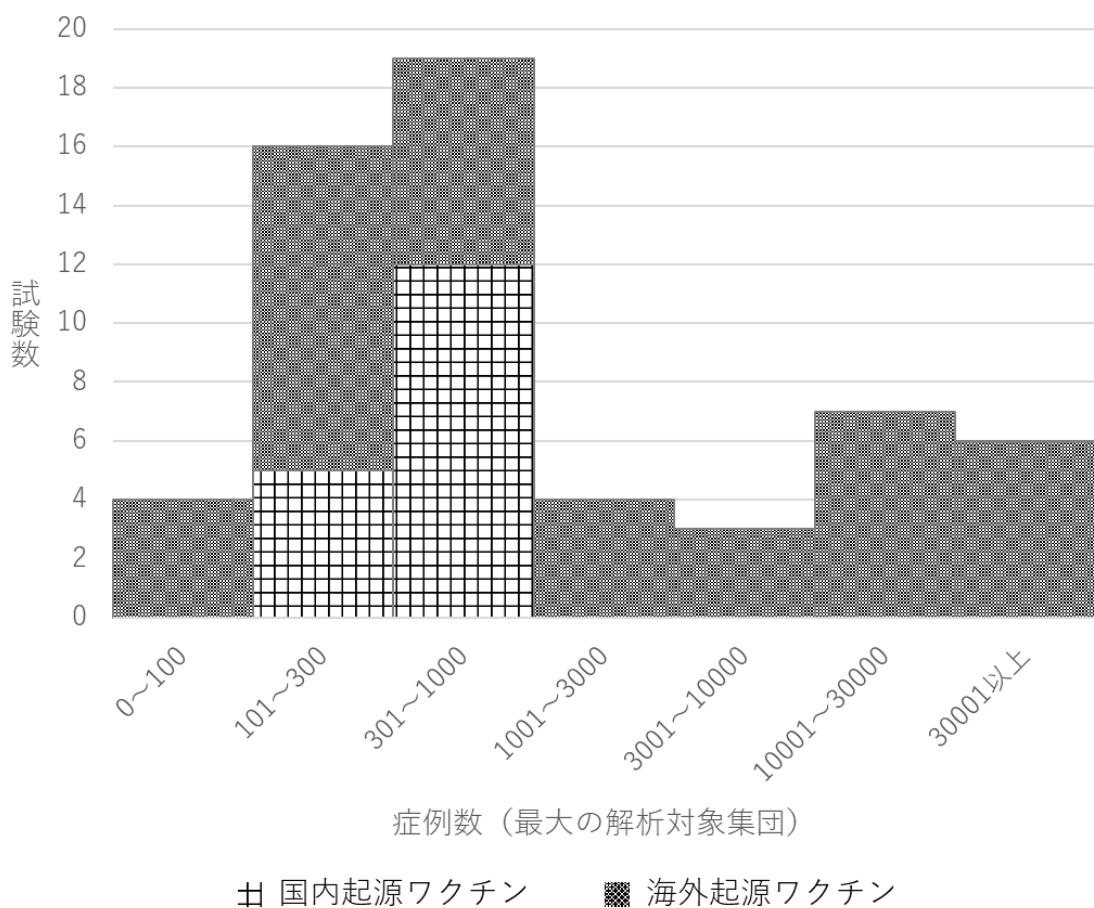


表2 実施された治験の最大の解析対象集団（内資・外資別クロス解析）

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

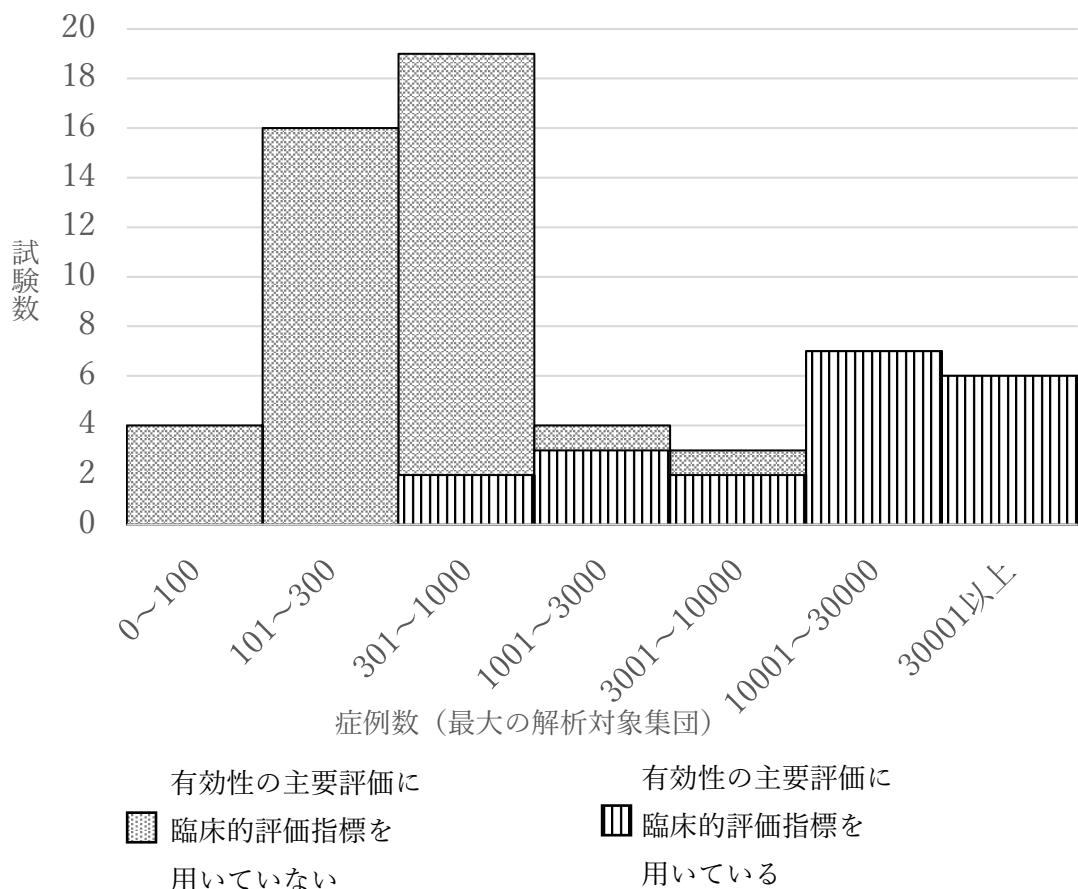


表3 治験の実施された治験の解析対象症例数と有効性の主要評価の関係（内資・外資別クロス集計）

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/10906000/000825288.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/tousakai/dai28/siryou1-2.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.cass.go.jp/jp/seisaku/vaccine\\_kyouka/pdf/suishin\\_yosan.pdf](https://www.cass.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/stngi/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/kekaku-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=PRm9ZBTL5YaF1del5OK\\_Pg--](https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial>ShowDirect.jsp?directLink=PRm9ZBTL5YaF1del5OK_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.pharma-jp.org/wordpress/wp-content/uploads/2018/10/2018\\_CRC\\_slide.pdf](http://www.pharma-jp.org/wordpress/wp-content/uploads/2018/10/2018_CRC_slide.pdf), (accessed 2022-05-04).