

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す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¹⁻²⁾、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います。」

「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います。」

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

新型コロナ感染症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くださっているので、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

新型コロナ感染症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ます。なかなかルール化しにくいことではあるがある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うえに、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.