

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行的に行った。

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. [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.
- [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となるが、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>C1: 製造販売後臨床試験 (C4591005) 国内治験継続・追跡延長 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>C2: 妊婦対象海外第 2/3 相試験 (C4591015) 海外治験【妊婦】 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>C3: 海外第 2/3 相試験 (C4591001) 海外治験継続・追跡延長 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	C3: C4591001 治験継続・追跡延長
EMA	EU-RMP	<p>C2: C4591015 海外治験【妊婦】 C3: C4591001 治験継続・追跡延長</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) 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)</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 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)</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 新規 (テストネガティブデザイン: 対象コホート=入院)</p>

mRNA1237 (モデルナ筋注®)	
日本 J-RMP	<p>M1: 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>M2: 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>M2 : Continuing Blinded, Placebo-Controlled Follow-Up (Study mRNA-1273-P301?) <u>治験継続</u></p> <p>M3: 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>M2: mRNA-1273- P301 US <u>治験継続</u></p> <p>M3:mRNA-1273- P901 : 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>M4: 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>M5: 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>M6: 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;">A1: D8111C00002 製造販売後臨床試験 <u>国内治験継続・追跡延長</u></p> <p>A2: COV001 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>A3: COV002 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>A4: COV003 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>A5: COV005 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>A6: D8110C00001 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>A2: COV001 <u>海外治験中</u></p> <p>A3: COV002 <u>海外治験中</u></p> <p>A4: COV003 <u>海外治験中</u></p> <p>A5: COV005 <u>海外治験中</u></p> <p>A6: D8110C00001 <u>海外治験中</u></p> <p>A7: D8111R00005(EU/UK) • D8110R00003(US): Post-authorization/ 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>A8: COV004 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>J1: Continuing Blinded, Placebo-Controlled Follow-up <u>治験継続</u></p> <p>J2: 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) 新規</p>
E M A	EU-RMP	<p>J1: VAC31518COV3001 –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. 治験継続</p> <p>J2: VAC31518COV4002 US - 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 medical attend アウトカム)</p> <p>J3: VAC31518COV4004 - 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>J4: VAC31518COV3009 –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. 治験中</p> <p>J5: VAC31518COV2001 –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. 治験中</p>