

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¹⁾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」²⁾に含まれる政策パッケージを通じ、多くの予算³⁾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²⁾。

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、 α 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⁴⁾。

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⁵⁾ (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⁶⁾、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）⁶⁾やPMDAワクチン等審査部⁷⁾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⁸⁾。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⁹⁾。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¹⁰⁾)、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¹¹⁾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¹²⁾、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 α 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 mission¹³⁾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¹⁴⁾⁻¹⁸⁾。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, (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 (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.