

研究要旨

次のパンデミックに備えた治験実施体制の整備に資するため、我が国で行われた COVID-19 ワクチンの国内第Ⅲ相試験に関し、関係機関における実施状況や課題を調査した。また、国外の事例についても文献調査を行った。

開発企業 3 社の調査では、治験実施に係る公的資金の確保、政府によるワクチンや治験に関する啓発、大規模治験に対応した実施医療機関や人員（臨床開発モニター [CRA] や治験コーディネーター [CRC]）の確保、などが課題として挙げられた。

医薬品開発業務受託機関（CRO）18 社の調査では、政府に対し、手続きの簡略化やパンデミック時のワクチンの臨床試験の実施に必要な資材の確保に向けた支援、平時から正確な情報を国民に提供すること、などの要望があった。また、関係組織（製薬会社、CRO、医療機関など）の間における連携と情報共有、政府・民間の協力によるパンデミック時に対応可能な治験計画の事前策定、などの課題が挙げられた。

治験施設支援機関（SMO）10 社の調査では、多数の被験者を迅速かつ効率的に確保すること、治験スタッフ（治験コーディネーター、医療機関の医師、コメディカルスタッフなど）の確保とスキル向上を図ること、電子日誌の入力プロセスを簡素化する仕組みや資材搬入の遅延リスクを最小化する方法を事前に検討すること、などの課題が挙げられた。また、パンデミック時には感染管理を徹底しながら治験を進めなければならないという困難性が指摘された。

被験者募集機関（PRO）2 社の調査では、COVID-19 に対する社会不安のもと、情報開示に制限がある（製薬メーカー名や治験薬ワクチンについて詳しく広報できない）状況下で、感染管理を徹底しつつ、多数の治験参加者を短期間で集めることは極めて困難であったことが報告された。次回のパンデミックに備えるためには、平時から政府が主体となって、ワクチンや治験に対する啓発を行うことが必要との要望があった。

一般市民については、COVID-19 ワクチン（国産）試験に参加した者 311 人（18 歳以上、男性 52%）、及び試験に参加しなかった者 828 人（12 歳以上、男性 49%）から調査への回答を得た。試験に参加した理由（複数回答）は、「医療への貢献」50%、「社会への貢献」34%、「負担軽減費に対する意識」64%などであった。試験に参加しなかった理由（複数回答）は、「情報が不十分」44%、「安全性が心配」36%。今後パンデミックワクチン（国産）試験が実施される場合、「参加したくない・あまり参加したくない」67%、「どちらともいえない」22%、「やや参加したい・参加したい」11%。「参加したくない・あまり参加したくない・どちらともいえない」者の理由（複数回答）は、「安全性が心配」67%、「情報が不十分」45%。「やや参加したい・参加したい」者の理由（複数回答）は、「報酬が得られる」53%。

米国の事例に関する文献調査の結果は以下のとおりである。

米国では、政府・学術機関・民間企業間の官民パートナーシップのもと、国立アレルギー感染症研究所（NIAID）が 5 つの COVID-19 ワクチン候補品の第Ⅲ相試験を調整・支援した（COVID-19 予防試験ネットワーク、CoVPN）。実施医療機関は、NIAID が資金提供して

きた 4 つの臨床試験ネットワークを中心に組織された。試験実施計画書、臨床評価項目、統計解析計画、被験者の募集・登録などについてはモデル化やハーモナイゼーションを図るとともに、単一のデータ安全性モニタリング委員会が全 5 試験についてモニタリングを実施した。ワクチンの緊急使用許可に伴う盲検解除、その後のクロスオーバーデザインの採用と解析などについても CoVPN 統計チームが適宜関与した。これらの戦略を通じて、合計 136,382 人の参加者からなる 5 つの第 III 相試験が行われ、SARS-CoV-2 発見から 1 年以内に複数のワクチンが一般に提供された。

A. 研究目的

ワクチン開発・生産体制強化戦略（令和 3 年 6 月 1 日、閣議決定）の序文に、「我が国においてワクチン開発・生産を滞らせた全ての要因を明らかにし、解決に向けて国を挙げて取り組む必要がある」との記述がある。

一般に、医薬品の開発・生産を促進するためには、“研究者（所）が行う候補品の創出”や“企業における製造”を対象に資金援助が行われるが、“臨床試験”に関しては専ら企業が主体となって実施するものと考えられてきた。このため、ワクチン候補品の臨床試験から承認へのプロセス、特に第 III 相試験においては、通常の治療薬とは異なる困難性があることにあまり関心が払われてこなかった。

本研究の目的は、COVID-19 ワクチンの国内第 III 相試験の実施状況を調査して治験環境の課題を明らかにすることにより、次のパンデミックに備えた治験実施体制の整備に資することである。

具体的には、COVID-19 ワクチンの第 III 相試験において：①開発企業や医薬品開発業務受託機関（CRO、Contract Research Organization）が経験した困難性（予算、人的リソース、時間的制約、など）；②治験施設支援機関（SMO、Site Management Organization）を含めた治験実施医療機関が経験した困難性（日常診療との業務配分、感染対策下の実施、感染拡大時の人的リソース確保、など）；③被験者募集機関（PRO、Patient Recruitment Organization）が経験した被験者確保の困難性；④一般市民の試験への参加・不参加の意識、などを

調査した。

更に、パンデミックワクチンに係る第 III 相試験の遂行は、既存の治験環境やワクチン開発の進捗状況などにも依存することから、米国の事例について文献調査を実施し、それを参考に国内調査結果の考察を行った。

最後に、この度の国内調査において、日常業務の多忙の中、煩雑な調査にご協力いただいた関係機関の方々に心より感謝を申し上げたい。

なお、調査の性格上多くの調査項目が自由記載形式であったため、調査結果の整理に当たっては、難解な文章による回答は原文の意味を損なわない限りでわかり易い文章に書き換え、どうしても意味をつかみにくい回答については原文のまま掲載することとした。

B. 国内調査

略語一覧

略号	正式名称（英）	正式名称（日）
AMED	Japan Agency for Medical Research and Development	国立研究開発法人日本医療研究開発機構
BCP	Business Continuity Plan	事業継続計画
CDISC	Clinical Data Interchange Standards Consortium	国際的臨床試験データ標準を作成するコンソーシアム
CDMO	Contract Development and Manufacturing Organization	医薬品開発製造受託機関
CMC	Chemistry, Manufacturing and Control	化学、製造及び品質管理／候補化合物の構造決定、候補化合物およびその製剤の製造方法並びに規格及び試験方法の設計や研究、安定性試験等
CRA	Clinical Research Associate	臨床開発モニター
CRC	Clinical Research Coordinator	治験コーディネーター
CRO	Contract Research Organization	医薬品開発業務受託機関
CSV	Computerized System Validation	コンピュータ化システムバリデーション
DDC	Direct Data Capture	電子的記録データの直接入力
EDC	Electronic Data Capture	電子的臨床検査情報収集
eDiary	electrical Diary	電子(被験者)日誌
ePRO	electronic Patient Reported Outcome	電子的患者報告アウトカム
eSource	Electronic Source	原資料となり得る電子的に記録された情報
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICMRA	International Coalition of Medicines Regulatory Authorities	薬事規制当局国際連携組織
IRB	Institutional Review Board	治験審査委員会
IWRS	Interactive Web Response System	双方向 Web 自動応答システム
PRO	Patient Recruitment Organization	被験者募集機関
QC	Quality Control	品質管理
SAS	Statistical Analysis System	統計解析ソフトウェア

SDV	Source Document Verification/Source Data Verification	原資料の直接閲覧あるいは原資料との照合・検証
SMO	Site Management Organization	治験施設支援機関
SOP	Standard Operating Procedures	標準業務手順書
TAUG	Therapeutic area User Guides	疾患領域別ユーザーガイド
UAT	User Acceptance Test	ユーザー受け入れテスト

1. 開発企業

1) 調査方法

COVID-19 ワクチンを開発した国内製薬企業を対象に、臨床試験の実施状況とその課題についてインタビュー調査を実施した。

調査対象企業：ワクチン候補品の研究・開発、製造から販売までを手掛ける 3 社、候補品の創出を中心に行う 1 社

回答企業：調査の対象とした 4 社のうち 3 社から回答を得た。

インタビューでは、経営責任者、臨床開発部門の責任者、製造部門の責任者、渉外部門の責任者等、COVID-19 ワクチン開発において重要な役割を担う方々よりご協力いただいた。

調査期間：2024 年 11 月 28 日から 2024 年 12 月 9 日

調査場所：1 社は来訪してもらい、2 社は訪問調査した。

調査方法：調査内容を事前に通知後、対面によるインタビュー

2) 調査項目

COVID-19 ワクチン開発の背景と目的

1. 開発に取り組むことを決定した背景
2. 開発の主な目標と期待する成果
3. 開発プロジェクトの開始時期
4. パンデミック時の開発プラン

資金（予算）

5. 開発のための資金調達
6. 開発に伴う財務的なリスクや課題

臨床試験

7. デザイン
8. 開始時期
9. 被験者対象や症例数の設定
10. 結果に基づく主な知見
11. 各 Phase（実施時期）による課題
12. 実施医療機関を選定するうえでの基準
13. 他企業や研究機関との協力
14. 公的機関や政府との連携
15. 被験者募集機関(PRO)を選定するうえでの基準
16. 治験薬の製造

課題と解決策

17. 開発における最大の課題
18. 開発における最大の課題をどのように克服したか
19. 臨床経験のある医師、メディカルスタッフ人材の課題
20. 被験者不足時の対応
21. 自社内での開発プロジェクトに携わる人材不足への対応

迅速な開発と承認に向けての将来的な展望

22. 今後の開発や改良の計画
23. 新たな感染症やパンデミックに対する備えとしての戦略

- 24. 医薬品開発業務受託機関(CRO)に対しての期待や要望
- 25. 治験施設支援機関(SMO)に対しての期待や要望
- 26. 実施医療機関に対しての期待や要望
- 27. 被験者募集機関(PRO)に対しての期待や要望
- 28. 国内での大規模症例数確保に向けた施策
- 29. 政府の支援で必要なこと

3) 調査結果

COVID-19 ワクチン開発の背景と目的

1. 開発に取り組むことを決定した背景

- ・ 日本国民に接種の遅れを生じさせないため、海外からの技術導入を検討した。
- ・ 自社開発を検討した上で、当社の利益を追求することなく、当社の技術を最大限活用することに決定した。
- ・ ワクチン開発に特化した企業の使命として、プラットフォームテクノロジーを使って、安全で効果の高い第2世代のワクチンを開発し、国民をCOVID-19 から守ることに貢献するため。
- ・ 感染症有事に対しては、発生した際に、国からの要請には即座に対応するという当社の方針に基づき速やかに取り組むことを決定
- ・ 国からの要請(国産ワクチンが必要)。
など。

2. 開発の主な目標と期待する成果

- ・ COVID-19 が発生してパンデミックで国民の生活の自由度が著しく低下したのでまずは回復すること。利益を上げる為ということではなく、最初は国民の従来の日常生活を取り戻すことが目標であった。
- ・ より安全で有効なワクチンプラットフォームテクノロジーの確立。社会貢献。
- ・ 会社の発展。
- ・ ワクチン開発が完成した場合は、国内向けにとどまらず広く海外も含めて人類の為。

など。

3. 開発プロジェクトの開始時期

各社とも 2020 年 2 月頃より検討を開始。

4. パンデミック時の開発プラン

- ・ パンデミック発生が懸念される新型インフルエンザに対しては、国の支援も受けて生産体制を整備しており、有事の際に担当するワクチン供給量を確保するための BCP は策定済みであるが、新たな感染症のパンデミックに備える BCP はなかった。
- ・ 新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備事業（細胞培養法：第2次事業）の助成を受けて工場を保有しており、新型インフルエンザのパンデミック発生時の BCP として、供給プランを設置していたが、新しい感染症のパンデミックに備える開発プランはなかった。
- ・ マラリア、デングなどの感染症ワクチンの研究開発の実績あり（米国法人）。
など。

資金（予算）

5. 開発のための資金調達

- ・ AMED(創薬支援推進事業のち、ワクチン開発推進事業)
- ・ 厚生労働省(ワクチン生産体制等緊急整備事業)
- ・ 自社
など。

6. 開発に伴う財務的なリスクや課題

- ・ 開発ガイダンス発出前で開発計画が見直しされるため、開発費用や人的リソース等がどれだけかかるのか算定できていない状況で、開発プロジェクトを立ち上げてスタートしたことがリスクであり課題。
- ・ 国からの委託研究費や助成金なしには、開発

し、事業を継続することは困難（特にベンチャー企業の場合）。事業継続には、販売出口戦略が必要であり、パンデミックに備え、突発的需要増に対応する設備、要員を維持することは難しく、平時の事業として成り立つ仕組みが必要である。

- ・ 原薬調達から生産供給体制まで整備されており、円滑に進めることができた。

8. 開始時期

各開発相での開始時期は以下の通りであった。

	A 社	B 社	C 社
Phase1	2021 年 3 月	2021 年 3 月	2023 年 4 月
Phase2	2021 年 10 月	2021 年 3 月	2023 年 6 月
Phase3	2022 年 4 月	2022 年 9 月	2023 年 12 月

* A、B 社は起源株ワクチンの試験、C 社は現在進行中の試験に関する開始時期を回答しており、比較はできない(注：研究班事務局)。

9. 被験者対象や症例数の設定

被験者対象の設定については、以下の通りであった。

- ・ 先行ワクチンの用法用量は、6 ヶ月から 4 歳、5 歳から 11 歳、11 歳以上の 3 つに設定されていた。そこで、12 歳から 17 歳に設定した。
- ・ ブースター試験は 18 歳以上を対象に実施、2 価ワクチンは 12 歳以上に対して実施した。
- ・ 接種歴については、プライマリー試験は未接種の対象者、ブースター試験は 3 回目接種を受けた 2 群で実施した。
- ・ 一般的には公的接種により 5 回または 6 回の接種が行われている状況であり、最も多く行われているオペレーションに基づき、5 回接種を設定。小児に関しては、3 回目接種者が対象。
- ・ 感染歴については、基本的に感染歴は問わない方針とした。
- ・ 公的接種による接種率が低迷している若年齢層での開発を重視した。

など。

臨床試験

7. デザイン

- ・ 主に二重盲検無作為化(実薬またはプラセボ対照)並行群間比較試験であった。また、一部の試験は、非対照や、単盲検、非盲検で行われていた。

症例数の設定については、以下の通りであった。

- ・ 症例数については、非劣性の検証試験を実施し、非劣性マージンに基づいて通常期待される効果と仮説をもとに算出した。
- ・ どの試験も、有効性に関しては 1 群あたり約 200 例、全体で 400 例規模で実施した。
- ・ 既承認ワクチンが販売されている時期においては、接種済みの成人数が増え、未接種群の確保が難しい状況となった。
- ・ 自然感染やワクチン接種により既に免疫を獲得している人が増えたため、未接種群の確保が困難となり、用法用量の制限をなくし、初回免疫後の接種を進めることを想定して、年 4 回の接種スケジュールに設定した。
- ・ 症例数については、ICMRA のリバランスの考え方を参考にし、各試験で評価する内容を設定した。

10. 結果に基づく主な知見

- ・ 先行するワクチンと比較し、良好な免疫原性を確認した。

- ・ 忍容性を確認した。

11. 各 Phase（実施時期）による課題

- ・ Phase1：ヒトに初めて投与する試験であるため、忍容性を慎重に確認する試験デザイン及び実施体制。薬力学的評価を行うための、適切な評価指標の設定。

Phase2：臨床推奨用量を正しく決定するための、適切な用量及びサロゲートエンドポイントの設定。

Phase3：適切なエンドポイントの設定及び検証に必要な症例数の設定。多施設・多症例でのオペレーション。

- ・ 小児に関しては、COVID-19 が五類感染症に移行したことで関心が下がり、罹患しても重症化しにくいとワクチン接種が不要ではないかという社会的な認識が影響し、小児の症例集積が課題。

- ・ 成人に関しては、プライマリー試験の開始が遅れたことにより、既感染者や既接種者が多く、症例の組み入れが非常に困難であった。

- ・ 臨床試験では長期的なフォローアップが求められるが、時間の経過とともにさまざまな課題が発生した。例えば、接種証明書の発行依頼、さらなる接種が必要といった状況に対応する必要があり、次回接種するとなると中止症例とするかなどの判断をしなければならなかった。

12. 実施医療機関を選定するうえでの基準

- ・ あらかじめ国が治験実施可能な医療機関を選定していると、円滑に進行することが可能。理想的には、最終的に国を選定を行う形が望ましいと考える。

- ・ 国による施設選定が行われる場合、施設選定の手続きや手間は大幅に軽減される。一方で、有事の際に各社が同時期に集中するリスクが懸念される。その場合、症例(被験者)確保を巡る競争や、治験遂行に必要なリソースの確保に関する課

題が生じる可能性が考えられる。特に、ボランティアの募集や取り扱いについては、早期に対策を講じる必要がある。

- ・ SMO を通じて治験を受けていただける医療機関の紹介、臨床薬理施設にご協力いただいた。

- ・ パンデミック下でも実施可能な医療機関を選定する方針で進めた。

- ・ 1 日に多症例のオペレーションが可能な実施体制を保持する医療機関が求められる。それ以外は通常の治験と同様の基準が求められる。国が一旦選定しても、選定内容が常に最新の情報に更新されていなければ意味をなさない。

など。

コラボレーションとパートナーシップ

13. 他の企業や研究機関との協力

- ・ 国公立大学や公的研究機関(医薬基盤研究所、国立感染症研究所等)、製造メーカーと協力した。

- ・ アcademia との関係構築においては、様々なところから協力提案を受けることが多くあった。

- ・ 日頃からのお付き合いのあるアカデミアの先生を通して紹介いただいた先生方とは円滑に協力が進んだ。

など。

14. 公的機関や政府との連携

- ・ COVID-19 の五類感染症移行前においては、PMDA による戦略相談が柔軟且つ継続的に行われ、申し込みから 2 週間ほどで相談可能な状況であった。そのため、当局と緊密にコミュニケーションを取りながら、開発を迅速且つ円滑に進めることができた。

- ・ 以前から AMED の費用を活用してワクチン研究を実施しており、政府関係者との情報交換も行っていたため、迅速に話が進展した。

- ・ AMED と厚生労働省からそれぞれ委託研究費、助成金を得た開発を実施しているため、緊密に連携して、情報やアドバイスを得ている。

など。

15. 被験者募集機関(PRO)を選定するうえでの基準

- ・ 国が運営維持しているような大規模なボランティアパネルが存在すれば、大変有用。
 - ・ PRO が行う広告費用やボランティアパネルのリクルート費用を国が管理している場合、製薬会社はその妥当性を確認する必要がなくなり、契約締結の手続きが円滑に進む。理想的には、国がPRO の選定を含む全ての責任を担ってくれれば、より円滑に進行できると考えられる。
 - ・ 会員数、年齢層、地域、実績、費用、サービスを総合的に判断する。
 - ・ 治験が集中する時期において、短期間で症例集積が期待できるか。
 - ・ 会員情報の管理や情報の維持には懸念がある。
 - ・ ワクチン試験においては短期間で多数かつ適切な被験者募集能力。
- など。

16. 治験薬の製造

- ・ 自社で実施した。
- ・ 自社で実施した。充填に関しては一部外部委託
- ・ CDMO(医薬品開発製造受託機関)を使用

課題と解決策

17. 開発における最大の課題

- ・ 製造、非臨床、臨床データ、全てにおいてスピード
 - ・ 有効性評価について指標がなかったこと。ワクチン開発を始めた時にゴールが見えなかった。
 - ・ 研究開発費の確保、規制緩和、当局の要求が株の変異によって変わっていく。
 - ・ 人材の確保は重要
- など。

18. 開発における最大の課題をどのように克服したか

- ・ 現在進行中で克服したとはまだ言えない。
 - ・ パンデミック対応をその時点で一から立ち上げるのは非常に難しいため、普段からリスクを各社が負担するのか、それとも国策として国が主導するのかは不明だが、様々な方面でリスク分散を図っておくことが重要。
 - ・ 大規模な有効性試験の実施が求められ、その結果、実績ができた。
- など。

19. 臨床経験のある医師、メディカルスタッフ人材の課題

- ・ 被験者数の確保が難航している際、施設の追加を試みても、医療機関としては受け入れが可能であっても、SMO 側のリソースが逼迫し試験受託・実施できないという状況があった。このような場合、メディカルスタッフや SMO の人員不足が原因で実施が難しいとのことで、既に治験を実施している医療機関に対して症例追加を依頼し、未接種の健常者不足に対しては、プロトコルの緩和を検討するなどの対応を行った。
 - ・ 特に小児を対象とする治験では小児科等のクリニックで実施することが主となると、対象施設を広げる必要があり、現在は施設拡大を進めている状況。
- など。

20. 被験者不足時の対応

- ・ 健常被験者不足での実施困難はなかったが、ナイーブな健常被験者不足による実施困難はあり、選択・除外基準を見直した。
- ・ 症例追加については小児層が特に課題だが、現時点でも対応ができていない。
- ・ 成人層については、規模が大きくなるにつれて被験者の獲得が一つの課題となる。
- ・ 小児層においては、親が子供に治験を受けさ

せることに対する抵抗があるため、被験者の獲得がさらに難しい。
など。

21. 自社内での開発プロジェクトに携わる人材不足への対応

- ・ 最初は4～5人でプロジェクトを開始し、社内で行進中の他のプロジェクトや基礎研究を一時的に停止させ、人材を派遣してもらった。
 - ・ グループ会社からも派遣を受け入れ、体制を整えた。
 - ・ 優秀な人材を派遣会社から紹介してもらい、すぐに採用することができた。
- など。

迅速な開発と承認に向けての将来的な展望

22. 今後の開発や改良の計画

- ・ 厚生労働省等の公募助成金を活用させていただけると非常に良い。現状では十分な資金がなく、継続的な支援があればワクチンの迅速な開発に向けて改良を進めることが可能。ステークホルダーが多いワクチン事業において企業のみで開発・改良することは難しく、その部分については公的な支援で補っていただけると非常にありがたい。
 - ・ 現在開発中のワクチンについては、まずは承認取得を目指しており、その後、追加接種や株の変更等への対応など、改良を進めていく予定。
 - ・ SCARDA(先進的研究開発戦略センター)のプロジェクトでユニバーサル COVID-19 ワクチンの開発も並行して進めている。主に CMC が律速になるため、経済産業省の補助を受けて治験薬製造所を設立、非臨床から臨床への移行の迅速化を図る（製造工程の見直し。製剤の内作化など）。
- など。

23. 新たな感染症やパンデミックに対する備えとしての戦略

・ パンデミック時に開発を継続しようとする、平時の市場やワクチンの利益が重要な要素となる。パンデミック時には利益を考慮しないが、継続的な製品の提供・改良を行うためには資金が必要となる。変異株のモニタリングや試作製造に関しても、資金面での課題があるため、実施が難しい状況である。

- ・ 新型インフルエンザのパンデミックに備えたワクチンの開発を検討している。
 - ・ SCARDA のプロジェクトでユニバーサル COVID-19 ワクチンの開発も並行して進めている。
 - ・ GHIT(公益社団法人グローバルヘルス技術振興基金)のサポートを受けて、デング熱ワクチンの開発を行っている（米国法人）。
 - ・ COVID-19 ワクチンの開発で実証されたプラットフォームテクノロジーを使って、新たな感染症に対するワクチンも開発できる基盤が整っている。
- など。

24. 医薬品開発業務受託機関(CRO)に対しての期待や要望

- ・ CRO は特にリソースを必要とするため、急遽何かを実施しなければならない状況では、柔軟に対応できる体制が整っているかどうか重要。そのため、迅速に対応できる体制を構築してもらえるかどうか鍵となる。
 - ・ 不確実で変化が激しい状況の中で、様々な課題に直面することが多かったが、その課題に対してどのように対応すべきかを考え、提案していただきたい。
 - ・ 依頼者に意見を求めるだけでなく、積極的に意見を持ち寄り、解決策を提案していただけることを期待する。
- など。

25. 治験施設支援機関(SMO)に対しての期待や要望

- ・ SMO によっては、CRC を派遣しなかった。パンデミックの最も初期には、CRC を派遣しないと判断した SMO もあった。今もその状況は同じであり、いざという時に治験を実施できない施設が出てくることがある。これについては、施設への支援体制を強化していただきたい。

- ・ リソース不足の解消は大きな課題
- ・ クリニックが主体となる場合には、SMO がどれだけ人材を確保できるかにかかっている。そのため、SMO の人材確保が重要。
- ・ 治験においてはデータの品質を守ることが基本であり、これを徹底していただくことを強く求める。

など。

26. 実施医療機関に対しての期待や要望

- ・ 大きな病院では患者対応が優先されるため、ワクチン試験を実施できないという状況が生じた。柔軟に対応できる体制が整っていると、より円滑に進められる。
- ・ 大規模な試験の場合、医療機関の規模に応じた立ち上げの難しさがある。小児対象の場合は必要な施設数が増えるため、さらに対応が難しくなる。
- ・ センtral化の推進(IRB 手続きが個別の施設で行われる場合、次の開催まで待つ必要があるため、手続きの効率化が求められる。)
- ・ IRB の開催頻度を増やすことで、より迅速に治験を進めることができる。
- ・ 日曜、夕刻対応可能な医療機関は大変助かる。

など。

27. 被験者募集機関(PRO)に対しての期待や要望

- ・ 候補者確保(特に小児)
- ・ パネルの維持管理
- ・ 健常被験者パネルについて、小児の情報維持をどのように誰が行うのが課題

など。

28. 国内での大規模症例数確保に向けた施策

- ・ 某社には数万例規模のパネル構築を依頼している。
- ・ 大規模試験において最も苦労しているのは国民に広く治験やワクチンに対する理解が浸透していないこと。
- ・ ワクチンや治験に関する啓発活動を通じて、国民の教育と知識レベルの向上が必要。
- ・ ワクチンを正しく理解するための国民への啓発活動。
- ・ 平時から十分な土壌が整っていなければ、有事の際に日本で数万例規模の試験を実施することは非常に困難である。

29. 政府の支援で必要なこと

- ・ 政府内では、厚生労働省、文部科学省、関連機関間でのコーディネーションが取れていなかったため、全て個別に要望書、嘆願書を作成し、提出を行った。このプロセスを効率化するためにも、手続きの簡略化を含めた改善が必要。
- ・ 医療体制が圧迫しない為にも、医療機関が圧迫されないようにするためにも、ワクチンに対する理解を深める政府の取り組みが不可欠である。
- ・ 公的資金。規制緩和。国民へのさらなる啓発活動(積極的なテレビ、新聞、メディア等での政府広報)。

など。

2. 医薬品開発業務受託機関(CRO、Contract Research Organization)

1) 調査方法

CRO が、パンデミック時にワクチン試験を受託する際の課題を検討するため、国内製薬企業の COVID-19 ワクチン試験の開発支援業務を受託した際の実態と問題点をアンケート形式で調査した。

調査対象 CRO：一般社団法人日本 CRO 協会の協

力の下、18 社から回答が得られた。

回答 CRO：18 社の回答の内、対象とする国内製薬企業の COVID-19 ワクチン試験を支援した企業は 8 社であった

調査期間：2024 年 11 月 7 日から 2024 年 11 月 22 日

調査方法：アンケート回答方式

2) 調査項目

1. 実施医療機関、実施エリアを選定する際の基準・理由
2. 治験開始までのタイムライン
3. 組み入れ時に苦労した点や問題点、成功した取り組み
4. 実施医療機関の治験実施体制に関する問題点
5. 資料、機器・資材、設備、人員、契約手続きに関する問題点
6. 治験で使用するシステムのセットアップに関する問題点
7. 治験薬に関する問題点
8. 治験審査委員会（IRB）に関する問題点
9. モニタリング・SDV の方法、頻度、問題点
10. 監査に関する問題点
11. データマネジメント/統計解析に関する問題点
12. 総括報告書作成に関する問題点
13. 治験依頼者との協力体制について良かった点
14. 治験依頼者との協力体制についての課題
15. 実施医療機関や治験施設支援機関（SMO）との協力体制について良かった点
16. 実施医療機関や SMO との協力体制について

の課題

17. 海外製薬企業の COVID-19 ワクチン Phase3 試験との違い（良かった点・困った点）
18. 政府の支援として何が必要・有用か
19. 製薬企業に求めること
20. 実施医療機関や SMO に求めること
21. 被験者募集会社（PRO）に求めること
22. 短期組み入れのために何が必要・有用か
23. 国産ワクチンの開発に関する意見

3) 調査結果

1. 実施医療機関、実施エリアを選定する際の基準・理由

実施医療機関の選定基準については、回答が多かった順に、症例数、スケジュール、治験責任医師の特徴、実施医療機関の設備、実績であった。その他に、治験費用、治験実施体制、セントラル IRB の利用という回答もあった。

実施エリアを選定する際の主な基準としては、立地、地域人口数、実施医療機関の分散が重視されていた。

2. 治験開始までのタイムライン

治験依頼者と CRO の契約締結から最初の症例登録までの期間は、多くは 2 カ月以内・4 カ月以内であり、6 か月以上の回答はなかった。

また、実施医療機関との治験契約までの期間は、平時のワクチン試験と比較して短いと回答した CRO が多かった。1 社のみ期間は変わらないとの回答であった。

治験開始までのタイムラインに関する主な問題点および改善策は下表の通りである。

問題点	改善策
準備期間が短い	・経験値の高い CRA を配置し、スピードを重要視した ・実施医療機関の立ち上げと同時並行で対応した ・人員を増員した

	・ SMO、実施医療機関、治験依頼者と連携して調整を行った ・ PMDA との協議のうえで、治験届から契約締結及び治験薬投与までの期間を短縮できた
必要資材の搬入に関連した問題点（間に合わない、必要数搬入されない）	・ 製造メーカーに掛け合い、できるだけ早い搬入を調整した ・ 資材搬入先に優先順位をつけて調整した ・ 準備可能な資材を手配することとした ・ 実施医療機関に状況を説明し、組み入れ予定数に応じて、搬入数を管理した
EDC などのシステム構築の遅れ	・ EDC を段階的な構築とした 例）最初の症例登録時点で EDC は Go Live したが、システムクエリ等の実装は約 2 か月遅れとした。 ・ 先行試験のデータベースを活用することでタイムライン短縮につなげた ・ Interactive Response Technology（IRT）の Go-live 前に治験薬を実施医療機関に搬入する手順書を作成し、Go-Live 後に組み入れ可能とした ・ スケジュールを工面し、社内のシステム設定等をできるだけ短縮させた
試験デザインや治験実施計画書の固定に時間を要した	・ 治験依頼者から実施医療機関及び SMO に対して、タイトなスケジュールとなることを事前に説明してもらった ・ 同意説明文書の治験依頼者案（Draft）の段階で医療機関に事前確認を行い、速やかに同意説明文書の医療機関版を作成できるよう調整した
治験依頼者からの情報提供の遅延	・ 各タスクにおける治験依頼者及び CRO 双方での持ち時間を可能な限り短縮し、協議を行った
実施医療機関ごとに IRB 及び契約等の手続きが異なった	・ 実施医療機関及び依頼者と連携して調整を行った

3. 組み入れ時に苦労した点や問題点、成功した取り組み

組み入れ時に苦労した点や問題点は下表の通りである。

	組み入れ時に苦労した点や問題点の詳細
被験者募集	・ COVID-19 の流行 ・ 特定の既承認ワクチン接種済の高齢被験者不足 ・ 接種歴の確認 ・ 予定通りに来院されない ・ 選択基準を満たさず脱落

	・小児被験者の組み入れに際し、保護者の都合や学校行事などによる被験者不足 ・小児被験者の組み入れに際し、治験への抵抗感やワクチン接種の必要性の認識低下による被験者不足 ・実施医療機関や SMO からの被験者募集状況の情報共有不足 ・細かな組み入れ計画による、組み入れ調整 ・被験者募集に消極的な実施医療機関（ワクチン接種に関するポスター掲示や積極的な声掛けができない）
治験薬の手配	・開始直前での治験薬搬入により、実施医療機関での準備期間不足 ・対照薬不足による組み入れスケジュールの再調整 ・保管温度逸脱や配送時トラブル
資材の準備	・開始直前での検査資材準備により、実施医療機関での準備期間不足 ・多症例用の同意説明文書等の印刷物の納品
リソースの確保	・短期間での開始準備による CRA の業務量の多さ
システムトラブル	・症例登録時のシステムトラブル

組み入れ時に成功した取り組みは下表の通りである。

	組み入れ時に成功した取り組みの詳細
SMO 及び PRO との連携	・パネルを用いた候補者の事前選出によるスムーズな来院調整 ・実施医療機関を支援する SMO による PRO 管理により依頼者側が行うよりもスムーズな組み入れ調整 ・SMO と PRO 間の定期的なコミュニケーションによる、試験受託決定時点での一定数の候補者確保 ・国策という旗印の元、治験依頼者-実施医療機関-SMO-CRO が同じ意識で対応し、タイトなスケジュールでの組み入れを達成できた ・SMO での各実施医療機関の登録例数調整
Web 広告の使用	・各実施医療機関に事前に調整した通りの日程で組み入れを実施できた
使用する SMO の制限	・IRB 申請手続きをセントラル IRB で一括して実施することで組み入れ開始までの期間短縮
治験参加に対する懸念の払拭	・同意説明時に使用する参考資料を実施医療機関へ提供し、活用した

また、COVID-19 ワクチンが接種できない時期の治験においては、ワクチン接種に対する需要が大きく、組み入れに苦労しなかった試験もあった。

4. 実施医療機関の治験実施体制に関する問題点

- ・ 実施医療機関への訪問規制（人数制限や行動制限）
- ・ 訪問時、COVID-19 の PCR 検査結果やワクチン接種証明書の提示、フェイスシールドなどの防護具の着用を求められることもあった。
- ・ 実施医療機関スタッフの感染により休診となり、被験者の通院や CRA による SDV が予定通り行えないケースもあった。
- ・ ワクチン試験では実施医療機関で盲検スタッフと非盲検スタッフを分ける必要があるが、Phase3 試験での実施医療機関はクリニックが多いため、体制構築できず実施不可となる医療機関もあった。

5. 資料、機器・資材、設備、人員、契約手続きに関する問題点

機器・資材（ディープフリーザー、温度ロガー、冷蔵庫、体温計、COVID-19 抗体検査キット、接種用資材等）

- ・ 必要な機器・資材が入手できない、希望する時期に納期が間に合わない、必要数を確保できない状況にあり、調整に困難を来した。
- ・ 納期が間に合わないケースにおいては、実施医療機関にバルクで納品され、実施医療機関での工数を費やした。
- ・ 海外からの輸入品の場合、使用できないものが多く含まれていることもあった。
- ・ 感染防止のため、検体の三重梱包が必要となるなど、梱包資材の確保に加え、梱包方法の説明資料の作成が必要となった。

リソース確保

- ・ 試験の立ち上げ期間が短く CRA の負担が大きかった。
- ・ データ固定までのタイムラインがタイトであり、実施医療機関への訪問も制限があったため、CRA の人員調整に苦労した。
- ・ 未成年（学生）が含まれる場合は土日対応も必

要となるケースも発生した。

スケジュール

- ・ 印刷会社のキャパシティに依存して、同意説明文書や被験者に渡す ePRO のマニュアルの印刷スケジュールの調整が難航した。
- ・ 基幹病院や中核病院では IRB 承認から契約締結までに 2-3 週間要したが、SMO フルサポートのクリニックや治験専門病院では同様の事例はなかった。

その他

- ・ 感染防止の観点から通常とは異なる検体受付方法で運用する必要が生じた。そのため、運用変更（利用システムの変更）が発生し、至急で運用ルール等を確立する必要があった。
- ・ 臨床検査会社の一日の検体受入数に上限があった。
- ・ 医療機関ごとに契約書様式や同意説明文書様式が異なる。

6. 治験で使用するシステムのセットアップに関する問題点

ワクチン試験の試験デザインとして、IWRS による割付、ePRO による被験者日誌が必要であり、複数のシステムを同時に開発する期間が十分に確保できない状況であった。

EDC

セットアップの準備期間が短い、試験途中に治験実施計画書が改訂される。

詳細は以下の通りである。

- ・ 標準タイムラインよりも 1 か月半前倒しで行う必要があった
- ・ 類似試験を立ち上げる場合は、契約から 1.5 か月程度での EDC Go Live となった
- ・ 既存 EDC (1 試験) を複数の治験実施計画書で運用する場合、Computerized System Validation (CSV) 文書への影響や運用が煩雑となり、予期せぬミスにつながりやすい状況であった
- ・ 治験実施計画書の Final draft の段階でシステ

ム構築を開始した

- ・ 最初の症例登録にシステムクエリ等の搭載が間に合わず、2 か月程度遅れての実装となり、後日大量のクエリが一気に発行された
- ・ UAT に際して、Field Edit Check のみ実装とし、Edit Check は別の運用で対応した

ePRO

セットアップの準備時間が短い、試験途中に治験実施計画書が改訂される、資材準備詳細は以下の通りである。

- ・ 初回 IRB までに ePRO のスクリーンショットが間に合わなかった
- ・ デモ機器がなく、CRA が CRC に使用方法を説明するのが困難であった
- ・ 貸与デバイスの用意に限りがあり、ほとんどを被験者所有のスマートフォンで対応してもらった
- ・ 試験開始後に Android OS のバージョンアップがあり、ePRO のアプリに動作不良が確認された（CRC から被験者にバージョンアップを控えるよう連絡を行う必要があった）

IWRS

セットアップの準備時間が短い

- ・ 治験薬の搬入開始までにシステム Go Live が間に合わず、システム外での治験薬搬入手順書を作成する必要があった。

DDC/eSource

セットアップの準備時間が短い

7. 治験薬に関する問題点

治験薬搬入時における問題点

- ・ スケジュールが短く、タイトであること及び治験薬の数（在庫が不十分、1 日の搬入数の制限など）
- ・ ワクチンのモダリティによっては超低温保管が必要となり、専用フリーザーの準備や輸送体制のセットアップに時間を要した。

治験薬回収時における問題点

- ・ 回収日調整後に回収手順の変更が発生し、回収日の再調整が必要となるケースもあった。
- ・ 対照薬の有効期限が非常に短く（1 カ月半）、実施医療機関への搬入から限られた日程での被験者来院スケジュールの調整が必要な試験もあった。

8. 治験審査委員会（IRB）に関する問題点

審査依頼した IRB の種類は以下の通りであった。

- ・ 実施医療機関 IRB：8 試験
- ・ SMO 及び実施医療機関指定のセントラル IRB：20 試験
- ・ 治験依頼者指定のセントラル IRB：1 試験（1IRB/1Study）

IRB に関する問題点

- ・ 資料準備にかかる時間が短かった
- ・ 開催日調整に時間を要した
- ・ IRB 資料提出締め切りが IRB 開催 1 カ月前に設定され、各種資料が揃ってから治験開始するまでに時間を要した
- ・ 治験依頼者から IRB の指定があり実施医療機関との調整に時間を要した
- ・ コロナ禍で出社制限がある中で IRB 審議用ファイルセット作成・郵送に手間を要した

セントラル IRB を利用するメリット

- ・ 複数医療機関で同時に審査依頼が可能となり、タイムラインが短縮でき、実施医療機関間のタイムラグがなく治験開始できた
- ・ 手続きがまとめて進められるため効率的であった
- ・ 共通の IRB 審査資料は 1 部でよい
- ・ 複数の実施医療機関の IRB 審査依頼等を一括で手続き可能であり、CRO の IRB 手続き担当者と SMO の IRB 事務局間で完結でき、実施医療機関担当 CRA は医療機関の立ち上げ業務に専念することができた

- ・ IRB 事務局対応や必須文書閲覧などにおいて、CRA 工数を削減できた
- ・ 実施医療機関ごとに対応が大きく変わらないため、他 CRA が代理で対応することもできた
- ・ セントラル IRB の経験が蓄積されており必要書類や提出期限等についてスムーズに調整できた
- ・ シングル IRB では治験依頼者、CRO の工数(資料作成や IRB 出席等)が削減できた

セントラル IRB を利用するデメリット

- ・ 選定の時期により初回 IRB の時期が遅れるリスクがある
- ・ セントラル IRB の導入にあたって実施医療機関との調整が必要となる

9. モニタリング・SDV の方法、頻度、問題点

モニタリングの方法

- ・ 実地のみ：4 社
- ・ 実施及びリモートの両方：4 社

リモートモニタリングの方法

- ・ 電話モニタリング
- ・ eSource によるオフサイトモニタリング
- ・ 電子カルテの画面連携、書画カメラの活用、カルテ PDF の資料共有
- ・ 問い合わせ事項への回答をメールで入手
- ・ ePRO の確認

モニタリングの頻度

- ・ 100%SDV
- ・ リスクベースドモニタリング (RBM、Risk-Based Monitoring)

パンデミック時に特有の問題点

- ・ 実施医療機関への訪問制限(頻度、人数、感染防護対応など)
- ・ 制限がある中で期日内にどのように SDV を実施するか苦慮していた
- ・ モニタリング頻度が通常よりも頻回に必要で

あった

- ・ COVID-19 感染拡大に伴う逸脱対応件数が増えるケースも発生した
- ・ CRA が COVID-19 に感染した場合、予定通りにモニタリングができないため、非常時のサポート体制も検討するなどリソース確保の面でも課題が見られた

10. 監査に関する問題点

- ・ 実施医療機関への訪問制限(人数、感染防護対応など)
- ・ 平時と異なり院内の立ち入り制限により実施医療機関ツアーができない
- ・ 平時より滞在可能時間が短く十分な監査時間の確保が難しいこともあった

11. データマネジメント/統計解析に関する問題点

いずれにおいても、スケジュールが短い、リソースの確保が困難、変更に伴う追加対応などを問題点としてあげていた。また、抗体価データなど検査関連ベンダーに依存して、データマネジメントや統計解析のスケジュールが左右される側面があった。それぞれの詳細は以下の通りである。

データマネジメント

- ・ 着手時点で治験実施計画書が固定していないことも多いなか、短期間でのシステムセットアップが必要であった
- ・ データ固定のスケジュール調整でタイトな対応が必要であった
- ・ 治験の観察期間完了から承認申請までのスケジュールが接種シーズンに合わせてタイトとなり、データ固定、解析を通常より短い期間で対応する必要があった
- ・ 症例数が多く、リソース確保も苦慮した
- ・ リコンシレーションを行う場合には ongoing の症例も多いこと、数千例規模であれば入力ミス

も起きやすいこと、COVID-19 感染が発現した場合には別 Visit に検査データを入力するケースもあるなど、不一致が起きやすい状況であった

- ・ それら全てにクエリを出すことも容易ではなく、CRA に疑義一覧を提供し、CRA から実施医療機関にフォローするなど CRA の負担になる状況であった

- ・ 治験依頼者の SOP で作成が求められる文書に対応するために追加のリソースが必要になった

- ・ 治験依頼者から要望される帳票数が想定より大幅に多く当初のスケジュールやリソースを超えた対応が必要になった

- ・ 治験開始後に治験実施計画書改訂による Visit 追加が発生し、EDC システムの修正は行わず、SAS データで Visit 情報を追加する対応を取った

- ・ 抗体価データの測定会社に変更となり、データ受領が遅れた

- ・ 治験薬の導入元の申請などの影響により、試験途中でのシステム改修や納品物の追加加工等が必要となった

- ・ 治験依頼者の Library 更新に伴い、入力ガイドライン更新や EDC 更新が必要となった

- ・ 入力ルールが定まらず、データ修正が発生した

- ・ COVID-19 感染が発現した際に収集するデータのすり合わせに時間を要した

- ・ 過去のワクチン接種状況や COVID-19 の罹患状況の詳細は覚えていないなどの理由により情報を収集することが困難なケースもあった

統計解析

- ・ 承認申請までの時間を短縮する必要があるため可能な限り早急な対応を求められた

- ・ データベースロックから帳票納品までの納期は通常試験よりも短かった

- ・ FDA 申請用など後から追加で要求される解析が通常の治験と比較して多く、五月雨で依頼されるため、常にリソースを調整する必要があった

- ・ 先行する他社の試験結果、FDA/PMDA ガイダンスの頻繁な更新に伴い、解析計画、プロダクトの開発計画及び申請電子データの必要性が変更となり、業務スケジュールや人的リソースの調整が発生していた

- ・ CDISC、ガイドラインへの対応 (Covid の TAUG) について、開発中にガイドライン等が整備され、それらの対応を行う必要が出てきた

- ・ 追加接種対応、変異株対応と試験デザインの変更や追加試験の必要性など求められるものが高頻度で変わった

- ・ 抗体検査ラボが他社試験を優先し、データ移管に大幅な遅れが生じた

12. 総括報告書作成に関する問題点

タイムラインの大幅な短縮を求められ、未 QC 帳票での着手により二度手間が発生することが多々あった。また、記述量も治験依頼者によって要望が異なり、短いタイムラインの中ですり合わせを行う必要があった。

13. 治験依頼者との協力体制について良かった点

- ・ 実施医療機関選定や治験実施計画書合意時の治験責任医師への説明

- ・ PRO との契約、資材や機材等の手配など治験依頼者が主導して対応した

- ・ 治験依頼者の各部門間での情報共有も十分になされていた

- ・ 課題に対して治験依頼者の決断が早かった

- ・ 治験依頼者と CRO がお互いを信頼し Role and Responsibility を分けて対応し無駄な工数を削減できた

- ・ 先行試験の情報を共有してもらえた

- ・ 密な連携がとれた

- ・ 海外製薬企業と比較してタイムラインが正確であった

14. 治験依頼者との協力体制についての課題

業務分担及び業務量

- ・ Full service order での契約であり、CRO 主体の SOP で進める必要があったが、治験依頼者にプロセスなどの理解を得るのに時間を要した
- ・ Full service order での契約であり、CRO のこれまでの経験をもとに CRO で判断し治験依頼者へ報告する予定であったが、治験依頼者より過去の試験と異なると指示があり、治験依頼者に確認しないと業務を進められず、時間を要することが多かった
- ・ 治験実施計画書など治験依頼者が作成する資料の固定が律速となることがあった
- ・ スケジュールがタイトであり治験実施計画書の固定を待たずに各種資料作成を進める必要があったが、内容の変更が頻発したため修正作業に時間を要した
- ・ 治験実施計画書の作成が遅れたが、組み入れ開始時期は変更されず、実施医療機関や CRA の業務負荷が大きくなった
- ・ コミュニケーション
- ・ グローバルとの通訳を通じてのコミュニケーションが必要であり、理解を得るまでかなりの時間を要した
- ・ 治験依頼者の各部門間での情報共有が不十分であった
- ・ 治験依頼者が実施医療機関の選定を行ったが、十分な説明がされていなかった
- ・ 治験依頼者、SMO、ベンダー間の情報共有がスムーズにできなかった

被験者募集

- ・ 治験依頼者が契約していた PRO からの候補者の紹介がなかった
- ・ 治験依頼者からの事前情報と異なるケースがあり、再度、候補者の情報を収集する必要があった

15. 実施医療機関や治験施設支援機関（SMO）との協力体制について良かった点

- ・ 実施医療機関のワクチン試験の実績が豊富で事前の説明、準備、相談がスムーズであった
- ・ スケジュール変更にも柔軟に対応可能であった
- ・ 実施医療機関の担当者間での情報共有が十分にされていた
- ・ 実施医療機関又は SMO が直接 PRO と契約しており候補者の紹介が円滑であった
- ・ モニタリングや SDV の日程調整も柔軟に対応可能であった
- ・ 実施医療機関又は SMO が主導して資材や機材の手配を行った

16. 実施医療機関や SMO との協力体制についての課題

被験者募集

- ・ 実施エリアによっては PRO からの候補者の紹介が少なかった
- ・ COVID-19 感染拡大状況により治験開始時の実施可能症例数と実際の組み入れ例数に乖離が生じるケースもあった
- ・ 未成年、小児を対象とした試験では、PRO の活用が難しく実施医療機関のみでの被験者募集となり、実施可能な医療機関も少なく、目標症例数の達成の見込みが立たなかった

治験実施体制

- ・ 基幹病院や中核病院における手続きの煩雑さ、IRB・治験費用の調整・契約に時間を要する
- ・ 未成年、小児を対象とした試験を実施可能な医療機関が少なく、同時期に複数の試験が実施されることにより試験の進捗に影響を及ぼしていた
- ・ 1 医療機関あたりの実施症例数が多いため原資料のタイムリーな作成の不備、同意書の不備なども見られたこと、SMO のリソース不足により

EDC 入力遅延や入力ミスが頻発した

- ・ 実施医療機関によっては来院日の制限があり規定来院の欠測や許容範囲の逸脱などが発生するケースもあった

17. 海外製薬企業の COVID-19 ワクチン Phase3 試験との違い（良かった点・困った点）

- ・ 治験依頼者が日本での治験に慣れておらず、PMDA の照会事項に対応できないなど治験届への対応に時間を要した
- ・ 治験依頼者と当局の間で治験開始前に必要なデータに対する考え方に乖離があった

18. 政府の支援として何が必要・有用か

設備・資材

- ・ ワクチンの生産設備への補助
- ・ 対照薬の確保
- ・ 実施医療機関における感染防止対策に必要な設備、資材の供給
- ・ ワクチン試験の実施に必要な体温計、検査キット、治験薬保管用の超低温冷凍庫等の十分な数の確保や生産支援
- ・ 抗体価測定など検査会社の設備、機材の確保

人材確保・人材育成

- ・ CRC の人材確保及び人材教育
- ・ 専用スタッフの確保
- ・ 抗体価測定など検査会社の人材確保

被験者募集

- ・ 候補者の確保及び候補者の確保に対する費用補助
- ・ ワクチン試験に参加した被験者に対するメリット
- ・ 政府からの被験者募集の促進
- ・ 公的ワクチン接種情報を用いた候補者の調査
- ・ ワクチン開発、ワクチン接種、及び治験に対する一般的な正しい理解を世間に浸透させるため

の対応（啓発活動）

- ・ 未成年、小児へのワクチン接種、ワクチン試験への参加に対する支援や情報提供
- ・ 継続的な小児科医に対する治験への理解と協力要請
- ・ 治験に協力的な医師や SMO をつなぐことを目的とする公的なシステムの構築
- ・ 複数の候補ワクチンを政府主導で1つの治験で実施できるような仕組み

規制

- ・ 治験届など規制上、日数が必要となるものの緩和
- ・ 規制上、必要となる事前データについて、パンデミック時に必要最低限の内容を事前に決めておく

公的資金

- ・ 研究等に係る費用補助及び資金の増額
- ・ 公的資金取得に伴う細かな報告等の工数削減
- ・ ワクチン試験への協力に対するインセンティブの検討

試験デザイン

- ・ 有効性の指標の確立
- ・ 試験規模が小さくても有効性を評価できる仕組み、主要評価項目の明確化
- ・ 標準の治験実施計画書の作成
- ・ 試験デザイン、安全性評価項目、収集データ、必要な帳票などの指定
- ・ 頻回の方針変更の回避

その他

- ・ 実施医療機関がオンラインで常時受講し Certificate を発行できる日本語の ICH-GCP トレーニングプログラムの開発
- ・ 既承認薬と同じ測定系又は国として承認可能な測定系を持つ検査会社の確保

19. 製薬企業に求めること

設備・資材

- ・ 超低温冷凍庫や遠心機など入手困難となった機材、資材の備蓄
- ・ ワクチン製造拠点の整備や研究開発体制の強化
- ・ 薬剤管理システム内で治験薬出納表まで作成できるようなシステムの構築
- ・ 実施医療機関向けのオンライントレーニングの日本語対応
- ・ 長期に使用可能な治験薬（対照薬を含む）の準備
- ・ 治験薬在庫の十分な確保
- ・ 十分な検査資材の事前調整
- ・ 実施医療機関への充実した説明資料
- ・ 迅速な方針決定、治験実施計画書固定
- ・ デポのロジスティクス能力の強化

人材確保、人材育成

- ・ 業務負荷が増えることから、各担当者への会社による十分なケア
- ・ CRO、実施医療機関及び SMO の業務負荷への理解と予算確保
- ・ 製薬企業側の人員の増員及び方針の共有
- ・ 迅速な意思決定を行える担当者の確保
- ・ 創薬ベンチャーとの協業体制の確立

被験者募集

- ・ 試験開始前から政府と連携した早期の被験者募集戦略の確立
- ・ PRO の事前調整及び連携強化
- ・ 被験者募集又は組み入れに関連する相談や認識の早期すり合わせ
- ・ 実施時期によっては日本での実施が難しいケースもあるため、状況に応じて海外での治験実施も考慮して欲しい

予算

下記項目に対する十分な予算の確保

- ・ 被験者募集、必要な設備や資材の確保、CRO 及び SMO のリソース確保、SMO の利用、CRC の負担軽減、試験デザイン見直しに伴うチェンジオーダーへの迅速な対応等
- また、公的資金を使用する場合の支払時期の遅延や通常の治験では必要ない書類の作成なども課題としてあげられた。

治験実施体制

- ・ シンプルな治験実施体制
- ・ 部門間の連携強化
- ・ 治験依頼者としての方針の徹底
- ・ 発生した課題に対する速やかな解決策の協議及び判断
- ・ 治験薬及び対照薬の安定的な供給を行いタイムラグなく試験を遂行できる体制
- ・ オーバークオリティの回避
- ・ 実施医療機関及び CRO の工数を考慮したスケジュールや人員を検討して欲しい

コミュニケーション

- ・ グローバルとのコミュニケーションができる体制
- ・ 時間外の対応を含むタイムリーかつ密な情報共有及びコミュニケーション
- ・ 先行試験の情報共有
- ・ コミュニケーションルートの明確化

20. 実施医療機関や SMO に求めること

設備・資材

- ・ ワクチン保管用の超低温冷凍庫、温度管理設備、緊急時のバックアップ電源の準備などワクチン試験を実施するために必要な設備や資材の購入又は貸与における柔軟な対応
- ・ 実施医療機関スタッフ各人へのパソコン及び業務上の個人アカウントの付与
- ・ COVID-19 に罹患された場合の被験者の来院

を受け入れるための設備

人材確保、人材育成

- ・ 治験実施に十分に時間をさける人材の確保
- ・ タイムラインを意識した対応がとれる人材育成
- ・ 治験責任医師や被験者などの対応におけるコミュニケーション能力・調整力のある人材育成、人材確保
- ・ タイトなスケジュールでの規定来院対応や EDC 入力などに対応する人材確保
- ・ 非盲検スタッフの確保
- ・ 医師、看護師などの医療スタッフ及び CRC に対しての治験に関する継続的な教育
- ・ オンライントレーニング受入

被験者募集

- ・ 被験者募集に対して実施医療機関が責任をもって立案すること
- ・ 実現可能な登録症例数の提示
- ・ PRO の管理及び PRO との連携強化
- ・ 重複登録が発生しない施策

治験実施体制

- ・ 実施医療機関と SMO にて作業を完結する意識を持つこと
- ・ 治験責任医師と CRC の連携
- ・ 土日や夜間の受入を含め被験者の来院スケジュールを柔軟に調整
- ・ 実施治験の内容に合わせたスタッフの設置
- ・ 基幹病院や中核病院におけるヒアリングの実施や医療機関様式の同意説明文書の使用の柔軟な対応
- ・ IRB 審議資料、IRB 資料提出期限、契約締結までの期間など実施医療機関特有の対応の改善
- ・ セントラル IRB の導入
- ・ リモートモニタリングの対応
- ・ 実施医療機関や SMO 独自の被験者募集

- ・ SMO の場合、統括リーダー（窓口）を設置し、一括した情報共有が可能となる体制

コミュニケーション

- ・ 治験責任医師と CRC、CRC と CRA の間でのタイムリーかつ密な情報共有及びコミュニケーション

21. 被験者募集会社（PRO）に求めること

- ・ 小児（12 歳以下）の募集が円滑に実施できるような取り組み
- ・ 実施医療機関と紹介候補者がトラブルにならないフロー構築
- ・ 複数試験を同時に実施している場合の公平な候補者の紹介
- ・ 紹介候補者の事前情報の精度向上
- ・ 重複登録を防止する対策
- ・ 事前の組み入れ予測の精度向上
- ・ 従来の広告（新聞・折り込みチラシ、インターネット）に頼らない広告の強化
- ・ PRO 間での価格差、価格変動を是正し価格の統一化を図る
- ・ 常時一定数の候補者を紹介できる体制の構築
- ・ 政府、地方自治体、医師会などの協力を得る形での常日頃からの治験啓発活動
- ・ 治験開始前の登録パネルの情報収集及びスクリーニングや定期的な管理・維持

22. 短期組み入れのために何が必要・有用か

被験者募集

- ・ 早期の PRO 活用、組み入れ開始前からの候補者の特定、治験参加のインセンティブの充実、治験広告の実施

必要な機器・資材・設備等

- ・ 円滑な供給及び準備時間短縮、治験薬の安定供給

実施体制

- ・ 基幹病院と地域病院の連携をはじめとする医療機関ネットワークの充実
- ・ セントラル IRB の導入

手続き等

- ・ 同意説明文書・契約書・実施医療機関で使用するワークシート・症例ファイルなどの共通化、資料の電磁的対応など

リソースの確保

予算の確保

- ・ 製薬企業の予算、国からの助成

23. 国産ワクチンの開発に関する意見

- ・ 治験依頼者、CRO、PRO、実施医療機関及び SMO が開発の必要性を十分理解し一丸となって対応することが重要
- ・ 政府の支援やメディアの活用により、安全性や安定供給の面からも国産ワクチンの必要性を示すことや、他のワクチンとの比較をわかりやすく伝えることが重要

また、COVID-19 ワクチンの治験を実施していない CRO から、下記の回答があった。

- ・ 厚生労働省をはじめとする政府が中心となり専門家と一緒に必要な候補ワクチンの検討及び国内製薬企業の候補品目から迅速な選定を行える体制の構築
- ・ ワクチン試験に参加可能な CRO、PRO、実施医療機関及び SMO のネットワークを構築しておくことで、ワクチン試験の実施体制が迅速に決定可能となる
- ・ 国や地方自治体が設置したワクチン接種会場を治験実施医療機関とすることが可能となれば、スピーディな被験者の確保も実現可能となるのではないかと。

3. 治験施設支援機関（SMO、Site Management Organization）

1) 調査方法

SMO が、パンデミック時の治験実施医療機関において、ワクチン試験を支援する際の課題を検討するため、国内製薬企業の COVID-19 ワクチン試験を支援した際の実態と問題点をアンケート形式で調査した。

調査対象 SMO：日本 SMO 協会の協力の下、10 社を対象とした

回答 SMO：10 社の回答の内、対象とする国内製薬企業の COVID-19 ワクチン試験を支援した企業は 8 社であった

調査期間：2024 年 11 月 20 日から 2024 年 12 月 4 日

調査方法：アンケート回答方式

2) 調査項目

1. 当初の組み入れ計画から、実際の組み入れに要した期間が乖離した理由
2. 組み入れ開始までに生じた問題点
3. 治験薬関連の問題点
4. 設備面の問題点
5. 資料準備の問題点
6. リソース面の問題点
7. リソースを確保するための対策や取り組み
8. ワクチン試験特有の問題点
9. 治験依頼者／医薬品開発業務受託機関（CRO）との協力体制について良かった点
10. 治験依頼者／CRO との協力体制についての問題点
11. パンデミック時におけるモニタリングの問題点
12. ワクチン試験において「病院」と「クリニック」で異なると感じた点
13. 実際の被験者募集方法
14. 被験者組み入れ時に工夫した点

15. 被験者組み入れ時の課題

16. 設備投資に要した費用

17. 費用面で治験依頼者/CRO/医療機関等と交渉した点

18. 被験者募集費用の負担の有無

19. 被験者募集にかかる費用について

20. 海外製薬企業の COVID-19 ワクチン試験との相違～評価点～

21. 海外製薬企業の COVID-19 ワクチン試験との相違～問題点～

22. 政府の支援に求めること

23. 製薬企業、CRO に求めること

24. 被験者募集機関（PRO）に求めること

25. 短期組み入れのために必要（有用）なこと

26. COVID-19 ワクチン試験を円滑に実施・支援するうえで SMO の立場で想定する（理想とする）

1 医療機関あたりの必要な CRC の人数

27. COVID-19 ワクチン試験を円滑に実施・支援するうえで 1 医療機関あたりの必要な CRC の人数

※ワクチン試験 1 試験のみを実施する場合（エントリー5ヶ月想定）

28. 1 医療機関あたりの治験協力者（院内）の人数
※ワクチン試験 1 試験のみを実施する場合（エントリー5ヶ月想定）

29. 国産ワクチンの開発に関する意見

3) 調査結果

1. 当初の組み入れ計画から、実際の組み入れに要した期間が乖離した理由

＜治験実施医療機関：病院、クリニック＞

延長した理由

- ・ 被験者集積が難航した(小児対象試験含む)
- ・ プロトコルの改訂等があった

短縮した理由

- ・ 被験者集積が順調に進んだ
- ・ 治験薬の搬入が遅延し、開始が遅れた

2. 組み入れ開始までに生じた問題点

＜治験実施医療機関：病院、クリニック＞

- ・ 開始時期が変更になった
 - ・ 準備期間が短い
 - ・ プロトコルが固定されない（改版があった）
 - ・ 治験依頼者/CRO からの実施医療機関確定（治験薬搬入時期など含む）の連絡が遅かった
 - ・ 必要資材の搬入が遅延した
 - ・ 必要資材が必要数搬入されない
 - ・ システム構築が遅延した
- など。

3. 治験薬関連の問題点

＜治験実施医療機関：病院、クリニック＞

治験薬搬入・保管時

- ・ 体制（盲検維持）、温度管理など保管条件に合った保管場所の確保が必要だった
 - ・ 搬入が遅延した
 - ・ 対照薬が治験依頼者搬入ではなく、搬入経路が通常の治験と異なるため輸送中の温度管理の確認ができなかった
 - ・ 一度の搬入数に制限があり、十分な治験薬が確保できず一日の来院設定に影響が出た
 - ・ 搬入後の薬剤安定の期間を要する場合や、期間の変更があった
- など。

治験薬調製時

- ・ 非盲検担当者設ける必要があり、通常より多くのリソースを要した
- ・ 一般の大規模接種の影響で、調製及び投与に使用する資材が必要だった
- ・ 1 バイアルから複数人数分調製できる仕様のワクチンであったため、最後の被験者が、すでに解凍まで済んでいる治験薬に割付られなかった場合、新たに治験薬の解凍・調製をする必要があり、時間を要した

など。

その他

- ・ 搬入時に温度逸脱があった
- ・ CRO が盲検手順を規定しており、実施医療機関として盲検維持に必要な事項を意見したが受け入れられなかった

<クリニック特有の事例>

治験薬搬入・保管時

- ・ 搬入可能日の候補が少なく、受領者（薬剤師）の手配に苦慮した
- ・ 予め 1 日あたりの使用可能なバイアル数が制限されたため、バイアル数に応じた被験者数の調整が必要であった

その他

- ・ 薬剤師が常駐しておらず、ワクチン試験のために薬剤師の手配が必要であった
- ・ 薬剤師が常駐しておらず、トレーニングや打ち合わせ等が多く調整が大変だった

4. 設備面の問題点

<治験実施医療機関：病院、クリニック>

感染対策

- ・ 三密（密閉・密集・密接）回避のための体制構築（問診場所、隔離体制、感染対策資材の確保等）

機材

- ・ 被験者数、機材のスペックにより、レンタルの手配、設置場所の確保
- ・ 治験毎の指定機器の準備・購入、設置場所の確保

資材

- ・ 短期間で多数の検査キットや指定された投与針、抗原検査用のスピッツ等を実施医療機関にて準備した

- ・ 公的接種と重なり、必要資材が入手困難となり、実施医療機関の間で譲渡することがあった
- ・ 試験開始前は、機器の校正の運用が未確定であったが、事後に運用が決定された
- ・ 保管スペースが大量に必要であり、搬入された資材の期限の管理・廃棄に労力を要したなど。

5. 準備資料の問題点

<治験実施医療機関：病院、クリニック>

- ・ ワークシートのひな形や改定版、マニュアル等の提供が直前であり、施設カスタマイズをする時間が無かった
 - ・ ワークシート等の資料を作成する時間がなかった
 - ・ 試験の準備期間が短く、治験依頼者側から実施医療機関に対し、短期間でのワークシート等の資料準備が求められるも、治験依頼者側のシステム構築も追いついておらず、開始間際に修正等が発生した。
 - ・ 複写式の同意説明文書の搬入が間に合わず、印刷対応および複写用のカーボン紙を手配した
 - ・ DDC（Direct data capture）導入試験では、DDC 入力の見点から原資料特定や院内動線の検討が必要だった
 - ・ 手順書やマニュアル等の翻訳版が無かった
 - ・ 使用するシステムは、マニュアルが提供されたのみであり、デモ機やデモ画面等なく、対処方法の検討ができなかった
- など。

6. リソース面の問題点

<治験実施医療機関：病院、クリニック>

- ・ CRC 数が足りなかった
- ・ 通常診療に医療機関スタッフが必要であり、別途、治験対応する医療機関スタッフのシフト調整が必要だった
- ・ 実施医療機関からの訪問規制で CRC の人数制

限や行動制限があった

- ・ COVID-19 ワクチンの接種を求められた
- ・ CRC 自身の COVID-19 感染・濃厚接触者に該当した際の待機により、対応できる CRC 数が不足した
- など。

<クリニック特有の事例>

- ・ 被験者が COVID-19 を発症した際の規定外対応の調整が必要だった
- ・ 規定外対応期間の許容期間が短い

7. リソースを確保するための対策や取り組み

<治験実施医療機関：病院、クリニック>

- ・ 担当 CRC が、先行している他の実施医療機関でも対応することで、得られた経験を担当の実施医療機関に共有した
- ・ 他のエリアの CRC が EDC のリモート入力を行うことで、被験者対応と EDC 入力業務を切り離した
- ・ 地方からも CRC を要請して特別チームを編成した
- ・ CRC 業務以外の業務へ他部署の社員も従事し、会社全体で取り組んだ
- ・ 他試験との業務配分、通常業務を調整し、CRC のリソースを集中させた
- ・ CRC 複数名で対応できる体制を構築した
- ・ ボランティア対応の電話専任者を設置した
- など。

8. ワクチン試験特有の問題点

<治験実施医療機関：病院、クリニック>

- ・ 接種歴の確認に多大な労力と時間を要する
- ・ 予定している被験者が来院しない、治験薬接種後に規定来院が途絶した
- ・ 脱落が多い
- ・ 症状観察日誌（電子日誌等）の入力状況の確認のため業務量が増加した（CRC が被験者の入力

状況を毎日確認することを規定している試験や強く要求される試験がある）

- ・ 被験者が COVID-19 に感染した際に、医療機関側における追加検査の受け入れ体制がない（自治体により発熱外来が特定されており、治験実施医療機関において柔軟に COVID-19 様症状者を受け入れられない）

- ・ 一定数の中止例の発生
- ・ 小児を対象とした治験は、医療機関の診療時間に来院可能な候補者が少ない
- ・ 準備期間が短く、負担が大きい
- ・ 反ワクチン活動による風評被害への懸念
- ・ 組み入れ終了が当日に判明した
- ・ 接種後の接種証明書類の問い合わせ対応
- ・ 症状観察日誌（電子日誌等）の確認作業に時間を要する

（まとめでのデータが抽出可能であれば確認も容易だが、1 例ずつしか確認できない仕様が多い）

- ・ 症状観察日誌（電子日誌等）が煩雑で入力期間が長い
- ・ 被験者の COVID-19 発症時の対応が必要な場合、発症時の感染者の移動についての倫理的問題
- ・ 治験薬接種後の観察期間において来院間隔が空くことにより、被験者と連絡が取りづらい
- ・ 試験期間中の別試験への重複参加
- ・ ワクチンに興味がない方、小児対象試験ではワクチン接種に対して抵抗される保護者が多い
- など。

9. 治験依頼者／医薬品開発業務受託機関（CRO）

との協力体制について良かった点

<治験実施医療機関：病院、クリニック>

- ・ 施設選定や合意面談時、担当 CRA より治験責任医師へ直接資料を提供し説明した
- ・ 治験依頼者/CRO が主導で資材を手配した
- ・ 治験依頼者が直接 PRO と契約しており、候補者紹介が円滑だった
- ・ 三密回避や訪問制限のため、サンプリング

SDV*の実施

*効率的にモニタリングするため、全症例ではなく、あらかじめ定められた方法に従って抽出したデータを SDV の対象とし、その結果からデータ全体を分析するモニタリング手法

10. 依頼者／CRO との協力体制についての問題点

＜治験実施医療機関：病院、クリニック＞

- ・実施医療機関選定とモニタリングの担当 CRA が別であり、情報共有が不十分だった。
- ・依頼者が直接 PRO と契約していたが、エリアによっては候補者紹介数が少なかった。
- ・CRA の不足(タイムラインに追われていた)
- ・同一治験薬の試験を複数回受託した際に、前試験のシステム面での問題点をフィードバックしているが改善されない

11. パンデミック時におけるモニタリングの問題点

＜治験実施医療機関：病院、クリニック＞

- ・頻度が通常より頻回だった
- ・手法が通常と異なり煩雑だった
- ・全症例確認する試験もあり、三密回避・訪問制限が遵守されなかった
- ・リモート SDV のため、原資料の PDF 取り込み、施設に赴いての遠隔対応が頻回だった
- ・SDV 時間が長くなった
- ・リモート SDV と称し、電話等での細かい問い合わせが多く CRC の手がとられたなど。

12. ワクチン試験において「病院」と「クリニック」で異なると感じた点

＜病院特有の事例＞

書面手続き（合意書、契約書等の手続き）

- ・契約等の手続きに時間を要する
- ・指定の様式での手続きが必要であり、依頼者

様式等の受け入れが難しい場合がある

- ・関係部門が多いため、確認の時間を要する

院内インフラ整備（関係部門への根回し等）

- ・関係部門が多いため、情報伝達に時間を要する

対策：説明用の資料を準備し、必要に応じて個別に説明を行う

組み入れ方法

- ・主に PRO 活用であるが、院内患者のリクルートも可能

＜クリニック特有の事例＞

書面手続き（合意書、契約書等の手続き）

- ・契約等の手続きが早い
- ・契約等の手続きは施設担当者の事前確認が必要
- ・決裁権のある院長（責任医師）が診療もあり多忙なため、確認に時間を要する

院内インフラ整備（関係部門への根回し等）

- ・関係部門がコンパクトであり、決裁権があるのは院長（責任医師）のため、判断・方針決定が早い
- ・決裁権のある院長（責任医師）が診療もあり多忙なため、情報伝達にも時間を要する
- ・実施医療機関利用について、他試験との調整が必要だった

組み入れ方法

- ・主に PRO を活用した

＜病院とクリニック共通の事例＞

- ・休診日の治験対応依頼のハードルが高い
- ・休診日の被験者受け入れ枠の制限がある場合もある

13. 実際の被験者募集方法

＜治験実施医療機関：病院、クリニック＞

- ・PRO の活用（依頼者にて契約した場合を含む）

- ・ 院内ボランティアパネルの活用
- ・ HP 掲載（院内掲示・新聞広告等も含む）
- ・ 実施医療機関の患者
- ・ 実施医療機関の患者からの紹介（親族等含む）
- ・ 過去の治験参加者への連絡
- ・ SMO 社内公募
- ・

<クリニック特有の事例>

- ・ 被験者からの紹介、CRO からの紹介

14. 被験者組み入れ時に工夫した点

<治験実施医療機関：病院、クリニック>

- ・ 同意説明時の補助説明として動画を使用した
- ・ 個別に同意説明を行うと時間を要するため、一度に多数の参加希望者を集めて説明会を開催した
- ・ 参加者の適性確認も兼ねて、来院調整などは PRO ではなく、CRC が対応した

- ・ 来院前に参加者へ注意喚起のため、リマインダーの連絡をした
- ・

15. 被験者組み入れ時の課題

<治験実施医療機関：病院、クリニック>

- ・ 短期間で承認されるワクチンも多く、試験ごとに初回免疫の有無、ワクチンの種類の指定（mRNA や株）が異なり、接種歴の確認が煩雑で労力を要した
- ・ COVID-19 感染歴の有無が選択/除外基準に必要な場合、みなし陽性者の扱いなど確認に労力を要した
- ・ 同意説明・同意取得から治験薬の接種後の安全性確認のための待機まで含めると、拘束時間が長い
- ・ 負担軽減費の設定

16. 設備投資に要した費用

<治験実施医療機関：病院、クリニック>

1 施設あたりの費用	件数（回答した SMO4 社）	使用目的
5 万円×症例数	1 社	未回答
20 万円～50 万円	1 社	未回答
5,000 万円	1 社	未回答
未回答	1 社	・ 停電等不測の事態に備え、非常電源のレンタル ・ ディープフリーザーの購入

17. 費用面で依頼者/CRO/医療機関等と交渉した点

<治験実施医療機関：病院、クリニック>

- ・ 被験者集積が難抗する対象年齢層に対して被験者募集費用の増額
- ・ 被験者募集で掲載する資料中への依頼者名の記載
- ・ PRO への増額／固定費の確保
- ・ 準備費用の増額

- ・ CRC の月額管理費の設定
- ・

<クリニック特有の事例>

- ・ 資材調達にかかる費用を実費で依頼者等に負担してもらう
- ・ 実施医療機関や CRC へインセンティブの設定
- ・

18. 被験者募集費用の負担の有無

<病院で実施した場合>

負担者	件数（回答 SMO5 社、複数回答）
依頼者（CRO）負担	3 社
SMO（医療機関）負担	2 社
依頼者（CRO）と SMO（医療機関）で按分	1 社

<クリニックで実施した場合>

負担者	件数（回答 SMO7 社、複数回答）
依頼者（CRO）負担	5 社
SMO（医療機関）負担	1 社
依頼者（CRO）と SMO（医療機関）で按分	2 社

19. 被験者募集にかかる費用について

<病院で実施した場合>

- ・ 医療機関または SMO、医療機関及び SMO：10 万円～5,000 万円/1 試験
- ・ SMO：15 万円×症例数/1 試験
- ・ SMO：500 万円/1 試験
- ・ SMO：20～40 万円/1 試験
- ・ 医療機関：20～40 万円/1 試験 ※院内パネルの場合

<クリニックで実施した場合>

- ・ 医療機関または SMO、医療機関及び SMO：10 万円～5,000 万円/1 試験
- ・ SMO：15 万円×症例数/1 試験
- ・ SMO：200 万円/1 試験
- ・ SMO：20～40 万円/1 試験
- ・ 医療機関：20～40 万円/1 試験 ※院内パネルの場合

20. 海外製薬企業の COVID-19 ワクチン試験との相違～評価点～

<治験実施医療機関：病院、クリニック>

- ・ 選定段階で副反応情報や逸脱事例等情報が多く、Global 全体としてのノウハウの蓄積がある。

21. 海外製薬企業の COVID-19 ワクチン試験との相違～問題点～

<治験実施医療機関：病院、クリニック>

- ・ マニュアルや資料の提供が遅い(翻訳に時間がかかる等)。
- ・ 時差の関係で IRT 登録に影響があった。
- ・ FAQ 等のあらゆる問い合わせ事項に対し、Global への確認、時差により回答が遅い。
- ・ 治験薬や資材搬入がギリギリまたは遅れるケースが多い。
- ・ 資材が海外からの搬送の為、到着日が不明
- ・ 違う資材が届く、中身が不良品
- ・ 手順書が英語
- ・ トレーニングが多い(準備期間が短く、時間の確保が難しい)

22. 政府の支援に求めること

<治験実施医療機関：病院、クリニック>

設備・資材

- ・ 精度管理の条件を一定にしてほしい。依頼者毎に要求される条件が異なるため、スピードを求められるワクチン試験においては設備の準備に時間がかかる。
- ・ 補助費用

- ・ 感染対策設備や資材
- ・ 感染予防資材
- ・ 検査キット・注射針等の貸与及び提供

人材確保、人材育成

- ・ 金銭的支援、派遣看護師・派遣薬剤師の設置
- ・ CRC 育成、医療者(医師や看護師等)への教育等

被験者確保

- ・ SNS や広告使用に対する金銭的支援、臨床試験の認知度の向上
- ・ 政府広報(広告等)での被験者募集
- ・ 被験者増加のための教育や啓発
- ・ ワクチンの必要性の啓発

規制

- ・ 接種記録証明書発行手続きの簡略化、マイナポータルで接種した薬剤を確認しにくい、マイナポータルのメンテナンスが多い
- ・ 試験ごとに評価方法が異なり煩雑であったため、対象ワクチン毎に評価方法の統一
- ・ 被験者募集の規制緩和

その他

- ・ 反ワクチン活動に対する適切な対処、ワクチンに対する医学的根拠に基づく情報発信の強化

23. 製薬会社、CRO に求めること

＜治験実施医療機関：病院、クリニック＞

- ・ 調査票やシステム（EDC、IRT、ポータルサイト、eDiary）の統一化
- ・ 正しい情報を正しく早く伝え、医療機関目線での情報発信をしてほしい。（Global に確認しないとわからない、盲検性の観点で自分はわからない、はやめてほしい）
- ・ 時間的余裕を与えてほしい(準備期間確保)
- ・ 資料、見解を固定してから試験準備させて欲しい(正確な情報提供)

・ 治験手順を簡素化したプロトコルにしてほしい

・ 感染状況等も影響するので、実施する時の状況に即した選択除外基準にするなど調整してほしい

・ 必要最小限のデータの収集（選択除外基準に関わらない既往歴・合併症、併用薬の開始時期の特定等）

・ 感染時の Visit を来院ではなくリモートでできるようにしてほしい

・ 契約後からでないと資材搬入や施設での資材購入ができないとの規定があり、開始予定日までに準備が整わない可能性があった

・ 抗原検査用のスピッツなど資材の確保、非常電源やディープフリーザーの貸与

・ ワクチン試験について普段から啓発を行ってほしい

・ 医師、CRC からの問い合わせへの速やかな対応

＜クリニック特有の事例＞

- ・ SMO への支払い費用増額

24. 被験者募集機関（PRO）に求めること

＜治験実施医療機関：病院、クリニック＞

・ PRO によって問診方法が異なるため、問診の精度向上

・ 予約システムの統一化

・ 常識的で理解力の高いボランティア患者(無断キャンセル、連絡が取れない等を避けるため)

・ 適格な患者募集広告

・ ワクチン試験について普段から啓発を行ってほしい。重複登録の防止策（一元化）

25. 短期組み入れのために必要(有用)なこと

＜治験実施医療機関：病院、クリニック＞

・ マンパワーの確保（派遣看護師や薬剤師の手配等）

- ・施設スタッフ補助費や雇用紹介
- ・準備時間短縮の為に共通ツール(ワークシート・同意説明文書等)の提供
- ・必要なツールや資材の早期提供(治験責任医師やCRCがプロトコルやマニュアルを理解する時間確保)
- ・ベンダーの簡略化
- ・ツール類、特に被験者への説明ツールの充実化
- ・候補者の確保(特に小児や高齢者層の声掛け・リクルート方法の検討、柔軟な支援)

<病院特有の事例>

- ・依頼者による必要資材(同意説明文書、紙の日誌、冷凍庫、被験者貸与用デバイス、検査キット等)の貸与および提供
- ・DDC、ePROの活用

<クリニック特有の事例>

- ・準備期間確保(プロトコルの合意から治験開始までの期間が他疾患と比較すると極端に短い)
- ・確実な資材提供(検査キット、投与関連資材等)
- ・必要機材(冷凍庫等)・資材(検査キット・注射針等)の貸与及び提供
- ・検査項目の削減(採血回数の減数)
- ・検査時間の制限

26. COVID-19 ワクチン試験を円滑に実施・支援するうえでSMOの立場で想定する(理想とする)1医療機関あたりの必要なCRCの人数

<病院で実施した場合>

CRC数/医療機関	件数(回答4社)
20名	1社
10名	2社
7名	1社

<クリニックで実施した場合>

CRC数/医療機関	件数(回答4社)
20名	1社
10名	1社
5名	1社
1~3名	1社

組み入れの規模や、1日当たりの対応症例数、試験の時期(投与日、その後のフォローの来院等により異なる)との意見があった)

27. COVID-19 ワクチン試験を円滑に実施・支援するうえで1医療機関あたりの必要なCRCの人数

※ワクチン試験1試験のみを実施する場合(エントリー5ヶ月想定)

<病院で実施した場合>

1試験	人数/1医療機関	件数(回答5社)
～100症例の場合	20名	1社
	9~10名	1社
	7~8名	1社
	5~6名	2社
～200症例の場合	25名	1社
	9~10名	2社
	7~8名	2社
～300症例の場合	25名	1社
	10~15名	1社

	9～10 名	1 社
	7～8 名	2 社

<クリニックで実施した場合>

1 試験	人数/1 医療機関	件数（回答 7 社）
～100 症例の場合	20 名	1 社
	7～8 名	1 社
	5～6 名	2 社
	3～4 名	2 社
	1～2 名	1 社
～200 症例の場合	25 名	1 社
	9～10 名	1 社
	7～8 名	2 社
	5～6 名	2 社
	3～4 名	1 社
～300 症例の場合	25 名	1 社
	10～15 名	1 社
	9～10 名	1 社
	7～8 名	1 社
	5～6 名	3 社

28.1 医療機関あたりの治験協力者（院内）の人数

※ワクチン試験 1 試験のみを実施する場合（エントリー5 ヶ月想定）

1 試験	治験協力者	人数/1 医療機関	病院の場合	クリニックの場合
～100 症例の場合	治験分担医師	4～5 名	1 社	2 社
		3 名	1 社	－
		2～3 名	1 社	－
		2 名	－	1 社
		1～2 名	－	1 社
		0～3 名	2 社	3 社
	看護師	6～10 名	1 社	1 社
		4 名	1 社	1 社
		1～5 名	3 社	5 社
	検査技師	4～5 名	1 社	－
		1～5 名	－	1 社
		3 名	1 社	－
		2 名	－	1 社

		0～3 名	3 社	4 社
～200 症例の場合	治験分担医師	6～10 名	－	1 社
		4～5 名	3 社	3 社
		3 名	1 社	－
		2～3 名	1 社	－
		2 名	－	1 社
		1～2 名	－	1 社
		0～3 名	－	1 社
	看護師	11～20 名	1 社	－
		6～10 名	1 社	3 社
		4 名	1 社	1 社
		1～5 名	2 社	3 社
	検査技師	6～10 名	1 社	－
		4～5 名	1 社	1 社
		1～5 名	－	1 社
		3 名	1 社	－
		2 名	－	1 社
		0～3 名	2 社	3 社
～300 症例の場合	治験分担医師	6～10 名	1 社	1 社
		4～5 名	2 社	3 社
		3 名	1 社	－
		2～3 名	1 社	－
		2 名	－	1 社
		1～2 名	－	1 社
		0～3 名	－	1 社
	看護師	11～20 名	2 社	－
		6～10 名	－	4 社
		5 名	1 社	1 社
		1～5 名	2 社	2 社
	検査技師	6～10 名	2 社	1 社
		4～5 名	－	1 社
		3 名	1 社	－
		2 名	－	1 社
		0～3 名	2 社	3 社

29. 国産ワクチンの開発に関する意見

＜治験実施医療機関：病院、クリニック＞

- ・ プロトコルにはないエントリー条件の設定（年齢層の要望や接種回数等）が多いが、エントリー期間を勘案して設定してほしい。
- ・ 一部、反ワクチン活動が活発化しているため、依頼者、政府ともに適切な対処、ワクチンに対する医学的根拠に基づく情報発信の強化
- ・ 開発時期を被せての実施はしないで欲しい。
- ・ 集積例数を大幅に上回る契約での治験実施。
- ・ これまでのノウハウを公開して欲しい。
- ・ 治験上仕方のない事ではあるが、当日の割付結果によっては、接種可能な薬液が残ることが多々あった。対照薬となる承認済みワクチンに関しては、世間でワクチンの数が足りないからと言われていた時期であったので、勿体ないと感じながら実施していた。
- ・ 国産であることのメリットを患者にいかに伝えていくか。

4. 被験者募集機関（PRO、Patient Recruitment Organization）

1）調査方法

PRO がパンデミック時にワクチン試験を支援する際の課題を検討するため、国内製薬企業の COVID-19 ワクチン試験において被験者募集を実施した際の実態とその課題についてアンケート調査を実施した結果は以下の通りである。

調査対象 PRO：2 社

回答 PRO：2 社ともに対象とする国内製薬企業の COVID-19 ワクチン試験において被験者募集を実施した企業であった。

調査期間：2024 年 11 月 25 日から 2024 年 12 月 2 日

調査方法：アンケート回答方式

2）調査項目

1. 国内製薬企業の COVID-19 ワクチン試験の支援実績
2. 支援期間
3. 治験のフェーズ
4. 調整や契約上の課題
5. 最も苦労した点
6. 工夫した点
7. 使用した主な募集手段
8. 効果的な施策
9. 被験者の応募後、スクリーニング時の課題
10. 次回のパンデミックに備えて、課題を解決するための改善策
11. 被験者の継続的な参加に関して行った施策
12. 被験者の継続的な参加を維持する際に、難しかった点
13. 他社と連携して支援を行った場合の課題
14. 体制についての改善策
15. 医療機関（SMO）への要望
16. 次回のパンデミックに備えて、取り組むべき課題
17. 次回のパンデミックに備えて、必要な施策
18. 立地による被験者募集の進め方や戦略の違い

3）調査結果

1. 国内製薬企業の COVID-19 ワクチン試験の支援実績

試験数・契約症例数・実際の組み入れ症例数について

＜A 社＞

試験数：10 試験以上

契約症例数：各 10 例～数 100 例以上

組み入れ症例数：100 例以上

＜B 社＞

試験数：15 試験

契約症例数：未回答

組み入れ症例数：1300 例以上

2. 支援期間

- ・ 1～3 か月、4～6 か月、7～9 か月、10 か月以上

3. 治験のフェーズ

- ・ フェーズ 1～フェーズ 4

4. 調整や契約上の課題

- ・ 試験開始から PRO へ依頼が来るまで遅かった（実質の登録期間が短かった）
- ・ 契約までに時間を要した（費用交渉など）
- ・ コロナ禍となった当初は、自社でワクチン試験のリクルート経験が乏しかった。

5. 最も苦労した点

- ・ 募集対象者の条件に合致する応募者の確保
- ・ 治験参加時のリスクや副反応に対する被験者の不安を解消すること
- ・ 募集期間内に十分な人数を確保すること
- ・ 募集手段の選定

6. 工夫した点

- ・ 製薬企業名や治験薬のワクチンについて広告に詳しく掲載することができないため、参加希望の応募のあった方には電話にて説明を行った。

7. 使用した主な募集手段

- ・ 自社ウェブサイト（自社パネルの活用）
- ・ 他社リクルートウェブサイト
- ・ メールマガジン
- ・ SNS（Facebook、Instagram）
- ・ オンライン広告（Google、Yahoo!、バナー広告）
- ・ オフライン広告（新聞折込チラシ、電車内広告）

8. 効果的な施策

- ・ ウェブ広告

9. 被験者の応募後、スクリーニング時の課題

- ・ 応募者の数が予想を下回った
- ・ スクリーニング基準に合致する被験者が少なかった
- ・ 応募者の既往歴や現病歴の確認に時間がかかった
- ・ 接種歴や感染歴の確認に時間がかかった
- ・ 応募者のスケジュール調整が困難だった
- ・ 応募者の辞退やキャンセルが多かった
- ・ 接種証明・接種記録を確認しながらでないと正確な情報の聴取ができなかった

10. 次回のパンデミックに備えて、課題を解決するための改善策

- ・ 自社会員の増加
- ・ ワクチン開発における治験の情報を一般の方に向けて厚生労働省からも発信してほしい。

11. 被験者の継続的な参加に関して行った施策

- ・ SMO、医療機関からの依頼で被験者募集したため、初回来院までの案内（募集のみの業務）となり、被験者の継続的な参加には関わっていない。

12. 被験者の継続的な参加を維持する際に、難しかった点

- ・ SMO、医療機関からの依頼で被験者募集したため、初回来院までの案内（募集のみの業務）となり、被験者の継続的な参加には関わっていない。

13. 他社と連携して支援を行った場合の課題

- ・ 他社の募集状況が分からず、試験全体の募集状況・予約状況が確認できなかった。

14. 体制についての改善策

- ・ 試験全体の募集状況・予約状況が把握できるシステムの構築。

15. 医療機関（SMO）への要望

- ・ 同試験での SMO 各社対応を統一していただく

きたい。

- ・試験全体の募集状況・予約状況が把握できるシステムがあると募集がし易い。
- ・小児や高齢者の募集が厳しい状況の時、毎日のように何とかならないかと言われても状況は変わらない。費用含め建設的な話し合いがしたい。

16. 次回のパンデミックに備えて、取り組むべき課題

- ・自社会員の増加
- ・ワクチンの開発が必要な理由の啓発活動
- ・応募者の不安を解消するための情報提供

17. 次回のパンデミックに備えて必要な施策

- ・スクリーニング基準の簡素化
- ・募集期間の延長や柔軟なスケジュール変更対応
- ・応募者の不安を解消するための情報提供
- ・応募者の参加動機を高めるための負担軽減費の見直し

18. 立地による被験者募集の進め方や戦略の違い

- ・都心部と地方のエリアでは、人口比率からも明らかに地方エリアの募集が厳しい状況となる。地方の医療機関で必達すべき症例数が決まっているが、達成困難な場合、都心部の医療機関へ症例を移動するなど柔軟な対応が可能であれば募集が円滑に進む。

5. 一般市民

5-1. 試験に参加した者

1) 調査方法

COVID-19 ワクチン試験に参加した被験者（PROのモニター会員、18歳以上）を対象に、参加時の感想や課題についてのアンケート及び国内製薬企業と海外製薬企業のワクチンに対する意識調査を実施した（Web 調査）。

311名（男性 52%、50歳以上 80%）より回答が得

られ、結果は以下の通りであった。

2) 調査項目

1. COVID-19 ワクチン試験に参加時の治験情報入手経路
2. 参加理由・きっかけ
3. 期待した効果の有無
4. 治験参加を知人へ勧めたか
5. 参加する医療機関を選ぶ際の基準
6. 医療機関の環境
7. 医療機関スタッフの対応や説明
8. 参加期間
9. 負担軽減費
10. 電子日誌
11. 電子日誌に関する要望・意見
12. 治験参加しての意見(前向き)
13. 治験参加しての意見(後ろ向き)
14. その他意見・要望
15. COVID-19 ワクチン以外の治験参加有無
16. COVID-19 ワクチンについての認識
17. COVID-19 ワクチンの印象
18. 国内製薬企業の COVID-19 ワクチン試験への参加意向
19. 前項の理由・意見
20. 海外製薬企業の COVID-19 ワクチン試験への参加意向
21. 前項の理由・意見
22. 新たなパンデミック発生時に国内製薬企業のワクチン試験への参加意向
23. 新たなパンデミック発生時に海外製薬企業のワクチン試験への参加意向

3) 調査結果

1. COVID-19 ワクチン試験に参加時の治験情報入手経路
- 募集会社経由が 62%を占め、次いで SNS25%、クチコミ 5%、その他 8%であった。

2. 参加理由・きっかけ（複数回答可）

医療への貢献(50%)・社会への貢献(34%)といった貢献と合わせ、負担軽減費に対する意識(64%)も高かった。一方で海外製薬企業ワクチンへの拒否感(5%)や国内製薬企業のワクチンへの期待(21%)も見られた。

3. 期待した効果の有無

期待した効果が得られたとの回答は 78%であった。

4. 治験参加を知人へ勧めたか

治験に参加する際に 50%が知人を誘っていた。

5. 参加する医療機関を選ぶ際の基準（複数回答可）

81%が参加する日程・時間を重視し、医療機関の立地(54%)や雰囲気(10%)を挙げていた。一方で 10%は基準を挙げていなかった。

6. 医療機関の環境

スタッフの対応・配慮等ソフト面で前向きな意見が多く、スタッフの適切な受け答えや参加期間中のフォローによって安心感を感じられていた。一方で、発熱等の有害事象が発生した際の対応によって不安・不満を感じたとの意見も見られた。ハード面では、待ち時間が長いことから医療機関の無料 Wi-Fi 環境・テレビや漫画等の設備に満足した意見が多くみられた。継続した通院があることから、交通の利便性についての意見も見られた。

7. 医療機関スタッフの対応や説明

対応や説明に対する感想では、ほとんどの人が満足（満足 81%、やや満足 17%）されていた。

8. 参加期間

参加期間は半年~1 年が 80%を占め、60%の人は妥当との反応であったが、36%は長いと感じられていた。

9. 負担軽減費

83%は妥当と認識されていたが、13%は少ないと感じられていた。

10. 電子日誌

参加期間中に使用した電子日誌については 94%から使いやすかったとの回答であった。

11. 電子日誌に関する要望・意見

自身のスマートフォンでできることには前向きな意見が多かったが、年代によっては普段使わないアプリでの対応に対して不満・不便を感じる意見があった。

機能面では説明の時間が長く、慣れるまでのミスや記載忘れ防止機能に対する要望が多かった。また、入力頻度に応じて対価を求める意見も挙げられていた。

治験参加経験がない人の参加も多く、ユーザー目線での利便性の向上が求められる。

12. 治験参加しての意見（前向き）

早期に(国産)ワクチンの接種ができること、社会や医療への貢献ができることに加えて、自費負担なく負担軽減費が得られる事での満足感・お得感を感じる意見が多くみられた。また、接種後の副反応が起きた際の体制やスタッフの対応により、通常の接種よりも不安を感じずに参加できたとの意見も見られた。

13. 治験参加しての意見（後ろ向き）

医師の対応や態度、通院時の待ち時間に対する意見が多く寄せられており、ソフト面での改善が必要とされ、通院の時間帯の制限等の改善も求められていた。また参加期間中の海外渡航等の制限に対して、(承認後と同様に)普段と変わらない生活を望まれていた。治験協力の意思にかかわらず、ワクチン接種歴で条件に合わず参加を断られる等条件面での意見も挙げられた。

14. その他意見・要望

前項でも挙げられている通院時間帯の柔軟性やワクチン接種歴や証明書の有無等の参加条件の緩和に加えて、実施体制面で多症例を一度に実施することの弊害で待ち時間や対応の悪さにつながり、多くの要望・意見が挙げられていた。また、参加前に条件等のより多くの試験情報開示を行うことで不安の軽減につながると考えられた。

15. COVID-19 ワクチン以外の治験参加有無

61%がその他のワクチンや治療薬の治験参加経験があった。

16. COVID-19 ワクチンについての認識

国内製薬企業・海外製薬企業に大きな違いは無く、多少知っている・聞いたことがある人で 96%を占める。

17. COVID-19 ワクチンの印象（複数回答可）

国内製薬企業のワクチンに対しては信頼(41%)・安心感(36%)・期待(27%)・品質(24%)といった前向きな印象がある一方で、不安(14%)・安全性(13%)に対する後ろ向きな意見も見られた。

一方、海外製薬企業においては、最先端(18%)・期待(17%)が挙げたが、先行ワクチンでの副反応の情報から不安(38%)・安全性(34%)といった後ろ向きな意見がより多くみられた。

18. 国内製薬企業の COVID-19 ワクチン試験への参加意向

90%が参加を希望されていた。

19. 前項の理由・意見

国内製薬企業・海外製薬企業にかかわらず、参加希望者では、社会貢献や負担軽減費、早期・持続した抗体獲得に期待が寄せられる一方で、国内製薬企業のワクチンの方が安心・安全・信頼という印象が強く、日本人に合った（用法用量の）ワク

チン接種の希望や、国内製薬企業を応援したいという意見も見られた。

参加を希望しない人からは、安全性や接種者の入店拒否等の世間でのワクチンに対する否定的な意見と同様の意見が見られた。

20. 海外製薬企業の COVID-19 ワクチン試験への参加意向

60%が参加を希望されていた

21. 前項の理由・意見

国内製薬企業での意見と同様に、参加希望者では、社会貢献や負担軽減費に期待が寄せられた。特に開発スピードに対する評価も多く、早期・持続した抗体獲得の期待が大きい。

一方で国内製薬企業との比較により、先行ワクチンで副反応が強く出たことで、(用法・用量が)日本人の体に合っているのか不安/疑問/情報がないという意見が挙げられた。

22. 新たなパンデミック発生時に国内製薬企業のワクチン試験への参加意向

93%は参加を希望

23. 新たなパンデミック発生時に海外製薬企業のワクチン試験への参加意向

64%が参加を希望

5-2. 試験に参加しなかった者

1) 調査方法

COVID-19 ワクチンの試験に参加歴のない一般市民（調査会社のモニター会員、12 歳以上）を対象に、COVID-19 についてのアンケート及び国内製薬企業と海外製薬企業のワクチンに対する意識調査を実施した（Web 調査）。828 名（男性 49%、50 歳以上 51%）より回答が得られ、結果は以下の通りであった。

2) 調査項目

1. パンデミック時の COVID-19 に対する考え
2. COVID-19 ワクチン接種に関する国の対応についての評価
3. COVID-19 ワクチンについての認識
4. 国内製薬企業の COVID-19 ワクチン試験への参加意向
5. 新たなパンデミック発生時に国内製薬企業のワクチン試験への参加意向

3) 調査結果

1. パンデミック時の COVID-19 に対する考え

感染対策は十分に行いたい

74%の回答者が「十分に行いたい」と考えており、5%が「そう思わない」と回答、また、21%は「どちらともいえない」との回答であった。

自分が感染することが怖い

65%の回答者が「怖い」と感じており、18%が「どちらともいえない」、17%が「そう思わない」との回答であった。

感染しても仕方がないと思う

47%が「感染しても仕方がない」と考えており、26%は「どちらともいえない」、27%は「そう思わない」との回答であった。

感染をあまり気にせず生活する

42%が「感染をあまり気にせず生活する」と回答しており、22%は「どちらともいえない」、36%は「そう思わない」との回答であった。

2. COVID-19 ワクチン接種に関する国の対応についての評価

27%が「高く評価する」と回答し、無償でワクチン接種できたことや、一時的な感染は抑えられたと思う等の意見があり、政府の対応に一定の満足感を示している。しかし、48%の人々は「どちら

ともいえない」との回答であり、評価が分かれる結果となった。逆に、25%の人々は「低く評価する」と回答しており、安全性に関する情報が不足していたこと等、政府の対応に対する不満や懸念があったことを示している。この結果は、政府の施策が一部で評価されている一方、改善を求める意見も多いことを反映していると考えられる。

3. COVID-19 ワクチンについての認識

<国内製薬企業のワクチンに対する認識>

90%が存在を知っているものの、10%は存在も知らないという結果となった。

ワクチンに関する情報提供や啓発活動の強化により、適切な情報にアクセスできるような環境整備が重要な課題であることを示している。

<国内製薬企業のワクチンに対するイメージ>

安心・安全というポジティブなイメージを持ち、信頼性や品質に対する高い評価や、効果に期待する回答と、安全性に対する懸念や信頼の不足、不安を感じている人の割合がほぼ同等で、特に国産という点においても明確にポジティブなイメージが広がっているわけではないことが浮き彫りとなった。また、明確な意見を持たない無関心な回答も一定数存在しており、ワクチンに対する信頼を深めるためには、さらなる啓発活動と透明性の確保が不可欠である。

<海外製薬企業のワクチンに対する認識>

94%が存在を知っているものの、6%は存在も知らないという結果となった。

国内製薬企業のワクチンに対する認識と、ほぼ同等であった。

<海外製薬企業のワクチンに対するイメージ>

国内製薬企業におけるワクチンに対するイメージと比較すると、海外製薬企業のワクチンに対してはマイナスなイメージが強く、不安や安全性に

関する懸念、信頼できないという回答が多かった。一方で、ポジティブな意見としては、国外製薬企業のワクチンが最先端であるという評価が多く見られる結果となった。

4. 国内製薬企業の COVID-19 ワクチン試験への参加意向

治験への参加を考えたことがある人は 10%にとどまり、90%の人は参加を考えたことがないという回答であった。参加を考えたが実際には参加しなかった理由として、安全性への懸念や情報の不十分さが多かった。また、治験を実施している場所が不明であったり、案内がなかったため参加方法が分からなかったとの意見もあった。このような結果から、メディア等を通じた情報提供の活発化と、治験参加の機会を提供するための基盤整備が不可欠であると考えられる。

5. 新たなパンデミック発生時に国内製薬企業のワクチン試験への参加意向

今後、日本国内で国産の感染症ワクチン試験が実施される場合、治験に参加したいという回答はごく少数にとどまり半数以上が参加したくないとの結果となった。その理由としては、かかりつけ医での接種を希望する意見や、治験参加による通院回数の増加や長時間の待機などによる拘束時間が挙げられた。また、特に高齢者層では、持病があり投薬中であることから、安全性に関する情報が不十分な状況での治験参加に不安を感じ、希望しないという回答であった。一方で、参加を希望すると回答した理由としては、国産ワクチンは安心して接種できるという点や、治験に参加することで、負担軽減費を受け取りつつ、医療や社会貢献にも繋がることが挙げられた。また、感染予防に必要な対策はできることは全て実施したい、近隣の医療機関で治験が実施されるのであれば、参加を希望するという回答もあった。

C. 米国の事例：COVID-19 予防試験ネットワーク (CoVPN)

2019 年 12 月に武漢市で原因不明の肺炎が報告されて以降、米国や英国ではワクチン開発を強力に推進した結果、2020 年 12 月に COVID-19 ワクチンの接種が始まった。

一方、我が国における第 I 相試験の開始は 2021 年から、第 III 相試験の開始は早くも 2021 年後期である。2021 年 8 月下旬には第 5 波のピーク（感染者＞25,000 人/日）を経験し、その後、懸念される変異株（Variants of Concern：VOC）である「オミクロン株」の流行も始まった。

このように、パンデミックワクチンの開発が順調に進んだ場合の第 III 相試験の実施環境と、我が国が経験した第 III 相試験の実施環境とは大きく異なることから、米国における第 III 相試験の実施状況に関する総説 [Mena Lora, 2023] を中心に文献調査を行った。

1. 背景

パンデミック時にはワクチンの臨床試験から承認へのプロセスを加速させて、速やかな緊急使用許可（emergency use authorization）と承認を実現しなければならない。そのためには、第 III 相試験の実施に係る環境整備が必要であり、政府・学術機関・民間企業間の官民パートナーシップによる共同研究戦略を展開しなければならない。

米国では COVID-19 への医療対策として、ワクチン・治療法・診断法の開発、およびそれらの生産・流通を前例のないペースで促進するための国家プログラムとして、「COVID-19 迅速対応組織」（OWS, Operation Warp Speed）が設立された。

OWS は、保健福祉省（HHS）の下部組織である国立衛生研究所（NIH）、生物医学先端研究開発局（BARDA, Biomedical Advanced Research and Development Authority）、疾病対策センター（CDC）、食品医薬品局（FDA）など、および国防総省（DOD）、農務省（USDA）、エネルギー省（DOE）、退役軍人省（VA）などの連邦政府機関、それに民

間企業も加えた官民パートナーシップである。NIH の COVID-19 治療的介入とワクチンの加速（ACTIV, Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines）パートナーシップ、診断技術の迅速な加速（RADx, Rapid Acceleration of Diagnostics）イニシアチブ、および BARDA の研究を含み、保健福祉省全体の既存の取り組みを調整する機能も有している。

米国政府はワクチン開発に係る製薬企業の経済的リスクを軽減するため、OWS を通じて数十億ドルの投資を行った。また、第 III 相試験を円滑に遂行するため、NIH を構成する 27 組織の 1 つである米国国立アレルギー感染症研究所（NIAID, National Institute of Allergy and Infectious Diseases）および BARDA を通じて資金援助を行った。

OWS モデルによって、ワクチン開発の各段階を順次進めるのではなく、並行して進めることが可能になったため開発が加速した。例えば、開発中のワクチンが免疫原性の目標を達成する見込みがあれば、臨床試験の進行中に工程開発およびワクチン製造の最適化やスケールアップを行うことができるようになった [Ball, 2021]。

2. COVID-19 予防試験ネットワーク (CoVPN, COVID-19 Prevention Network)

1) CoVPN の設立

前述の背景のもと、米国国立アレルギー感染症研究所（NIAID）は、COVID-19 に対するワクチン候補品およびモノクローナル抗体の第 III 相試験に特化して調整や実施を支援するため、「COVID-19 予防試験ネットワーク」（CoVPN, COVID-19 Prevention Network）を 2020 年 4 月に構想、同 5 月に OWS 内の機能単位として発足させた [NIH, 2020a; Collins, 2020; Corey, 2020; NIH, 2020b; CoVPN, 2020]。

CoVPN は、米国政府のポートフォリオに含ま

れる複数のワクチンプロトタイプについて第 III 相臨床試験を迅速に実施するため、ハーモナイズされた試験実施計画書 [Mena Lora, 2023. Supplement-1, eMethod] を作成するとともに、試験を適切に遂行できる試験実施医療機関の集約システムを構築した。

CoVPN の取り組みを通じ、5 つの COVID-19 ワクチン候補品について計 136,382 人の参加者からなる第 III 相試験が実施され、SARS-CoV-2 発見から 1 年以内に FDA の承認を得て複数のワクチンが一般に提供された。

2) CoVPN の組織

CoVPN は、NIAID が資金提供している以下 4 つの既存の臨床試験ネットワークを中心に組織された。これらのネットワークに属する医療機関は、地域との関連を長期にわたって維持しながら臨床試験を実施してきた。

- HIV Vaccine Trials Network (HVTN), Seattle
1999 年に設立、臨床試験サイトは 16 か国に 70 以上。
- HIV Prevention Trials Network (HPTN), Durham, N.C.
2000 年に設立、臨床試験サイトは 15 か国に 90。
- Infectious Diseases Clinical Research Consortium (IDCRC), Atlanta
2019 年に設立、Leadership Group (LG) と Vaccine and Treatment Evaluation Units (VTEUs) を設置、8 研究所とその関連施設が参加。
- AIDS Clinical Trials Group/ Advancing Clinical Therapeutics Globally for HIV/AIDS and Other Infections (ACTG), Los Angeles
1987 年に設立、臨床試験サイトは 19 か国に 65。

上記のほか、退役軍人省、Native Nations (アメリカ先住民族の複数のコミュニティ) および国防総省の医療機関なども参加した。また、国外では、

南米およびサハラ以南のアフリカの試験実施医療機関も参画した。

3. 第 III 相試験を実施する前提

1) ワクチンプラットフォーム

ワクチン候補品間で安全性および有効性に差異が生じる可能性があるため、種々のプラットフォームについて評価し、製造供給能力を多様化しておかねばならない。米国政府のプログラムに含まれるワクチンは、いずれも SARS-CoV-2 スパイクタンパク質を免疫原とするものであり、5 つのプラットフォームが選択された [Mena Lora, 2023. Supplement-1 eTable 1]。

各ワクチン候補品は、第 I 相および第 II 相試験において、18 歳から 55 歳の成人、続いて 55 歳以上の成人における最大耐量が検討された。また、結合抗体反応および中和抗体反応が、COVID-19 患者の回復期検体パネルの反応と比較された。これらの評価結果を踏まえ、第 III 相試験の前に、各ワクチン候補品が十分な免疫原性と許容できる安全性プロファイルを示すことが確認された。

2) コミュニケーションとハーモナイゼーション

試験実施計画書の作成に先立ち、NIH の「COVID-19 治療的介入とワクチンの加速 (ACTIV)」パートナーシップの中で、学術機関、政府規制当局および業界の幹部によるワーキンググループ (ACTIV ワーキンググループ) が組織され、試験のデザインや実施の課題について幅広い議論が行われた。

ACTIV ワーキンググループは、特に試験結果の解析に用いる臨床評価項目について円滑な議論を可能にするなど、企業とのオープンで透明性のあるコミュニケーションに重要な役割を果たし、欧州および米国の規制当局も頻繁に参加した。

これらの議論は、試験への参加者登録、評価項目や追跡調査方法などのハーモナイゼーションに寄与するとともに、参加者の募集・登録におい

ては、資源の共有や統一された手順の使用を可能にした [Corey, 2020]。

4. 第 III 相試験のデザイン

試験デザインは、CoVPN 統計チーム (CoVPN statistical team)、WHO のワクチン臨床試験専門家連携グループ (Solidarity Vaccine Trial Expert Group)、米国食品医薬品局 (FDA)、および NIAID のデータ安全性モニタリング委員会 (DSMB, Data Safety Monitoring Board) が共同でモデル化した [Krause, 2020] (表)。

主要評価項目は、症候性 COVID-19 と重症度別 COVID-19 に対するワクチン有効性を評価することを目的に検討された。各試験における症候性 COVID-19 の定義は「PCR 検査陽性、かつ COVID-19 症状が 2 つ以上」というものが一般的であり、重症度 (軽症 mild / 中等症 moderate / 重症 severe / 最重症 critical) の定義は CDC の基準によった。

このモデルに基づいた 5 つの第 III 相試験のデザインでは、対象者数と解析までの期間に見込まれる評価項目発生数が同程度であった。また、ほとんどの試験で、参加者はモバイル技術を使用して電子日誌を提出した。これにより、試験チームと常にコミュニケーションが保持され、症状発現の早期に検査を実施して症例を発見することが可能となった。

統計解析計画 (SAP, statistical analysis plan) [Gilbert, 2022] は、CoVPN 統計チームが COVID-19 対応生物統計チーム (COVID-19 Response Biostatistics Team) と共同で策定した。いずれの試験も、ワクチン有効率 50~60%、信頼区間の下限 30% としてデザインされ、各試験で必要とする主要評価項目の発生数は約 150 件と見込まれた。これは顕性感染の頻度にもよるが、登録開始から約 6 か月間で達成できると予測された。試験毎の統計解析は CoVPN 統計チームの支援によって整合が図られた。

単一の DSMB (メンバー 11 人) が全 5 試験に

ついて安全性モニタリングを実施した [Joffe, 2021]。盲検解除後の中間データについてはリアルタイムで安全性および有効性を検討し、必要に応じて試験実施計画書の改訂を行うよう指示した。

実際には、参加者の選択基準・除外基準、投与レジメン、主要評価項目、評価期間、副次的評価項目、安全性評価項目などについて試験間でわずかな差異はあったが、ハーモナイゼーションが図られたことにより結果の比較性が保たれた。

5. 試験実施医療機関と参加者登録

製薬企業は治験依頼者としての役割を担うとともに、開発業務受託機関 (CRO) と提携して臨床試験の運営を管理した。5 つの第 III 相試験の実施医療機関は 5 大陸 16 カ国に分布し、参加者登録を行った CRO と CoVPN 試験実施医療機関の数は、1 試験当たり合わせて 86~130 にのぼった。

参加者の募集と公平な登録に向けた取り組みのハーモナイゼーションには、CoVPN ウェブサイト上にホストされているスクリーニング登録が役立った。この仕組みにより、試験参加の意思を有する者は、米国内の何れかの CoVPN 試験実施医療機関で容易に参加登録することができた [CoVPN, 2020; University of Minnesota]。

CoVPN 試験実施医療機関は、臨床試験の実施において地域との関連を長期にわたって維持しているため、広範な被験者リクルート活動を実施し、幅広い人口統計学的特性の参加者を登録することができた [Chemaitelly, 2021; Nanduri, 2021; Andrasik, 2021]。例えば、白人参加者の登録ペースが少数人種・民族集団に属する参加者の登録ペースを上回った時に、白人非ヒスパニック系参加者の登録を一時中断するといった操作が行われた。同様の操作により重症化リスクが高い高齢者集団の登録も達成された。

その結果、米国内で実施された COVE 試験

[Baden, 2021] は、登録された参加者の 56%を少数人種・民族集団が占めるなど、米国内の多様な人種・民族構成を反映するものとなった。また、重症化リスクが高い高齢者集団に重点を置いたリクルート活動の結果、参加者の 4 分の 1 近くを 65 歳以上が占めた [Mena Lora, 2023. Supplement-1 eTable 2]。

このような募集・登録戦略によって多くの参加者を迅速に組み入れることができたため、十分な安全性データに基づいた評価結果を提示して一般の人々に安心感を提供することができた。また、必要な評価項目のデータ量を速やかに収集することができた。

6. 試験の実施

1) 試験実施中に生じる課題

パンデミックワクチンの第 III 相試験においては、種々の予期せぬ事態が生じる。

試験間で開始日や実施医療機関の地理的分布などが異なれば、公衆衛生対策の地域差、変異株流行の時間差や地域差などが生じる。5 試験の実施中にも、懸念される変異株 (Variants of Concern: VOC) の流行が生じ、VOC の種類は時期と地域により異なった。また、5 試験の評価時期には、各国の主流株が異なっていた。CoVPN 最初の第 III 相試験 (CoVPN3001) である COVE 試験の登録時には、主要な VOC が米国で報告されていなかったが、他の試験の実施時期はより幅広い VOC の流行時期と重なった。

実施中の第 III 相試験で良好な結果が得られれば、速やかなワクチン緊急使用許可という理想的な対策が実現するが、緊急使用許可後の試験継続は更に複雑なものとなった。

2) ワクチンの緊急使用許可に伴う盲検解除

米国では、COVID-19 ワクチンが緊急使用許可 (EUA, emergency use authorization) の下で接種可能になった。

このため、COVE 試験、AZD1222 試験、および ENSEMBLE 試験に登録された参加者は、2020 年 12 月 14 日以降に盲検解除の対象となり、プラセボ接種を受けた者は参加中の試験を通じて、或いは試験外で EUA に基づく実薬ワクチンの接種を受けられるようになった。利用可能な EUA ワクチンへの対応方法は試験ごとに異なり、一部の試験ではクロスオーバーデザインが採用された [Mena Lora, 2023. Supplement-1 eTable 3]。

COVE 試験では、mRNA-1273 ワクチンが 2020 年 12 月に EUA 承認を受けた直後に盲検が解除され、プラセボ接種を受けた者に mRNA-1273 ワクチンが非盲検下で接種された。それと同時に、統計的手法のデザインが変更され、これらの先行参加者は引き続き評価対象となった [Baden, 2021]。

当時、AZD1222 は米国で EUA 承認を受けていなかった。AZD1222 試験の参加者では盲検が予定よりも早く解除され、プラセボ接種を受けた者は EUA 下で使用可能なワクチンの接種を受けられるようになった。

ENSEMBLE 試験では、Ad26.COV2.S が 2021 年 2 月に EUA 承認を受けた後、非盲検期に移行した。

PREVENT-19 試験における参加者登録の開始は、他のワクチンが EUA 下で使用可能となった直後であったため、EUA ワクチンの接種を希望する者には、試験薬接種後に盲検解除を受ける選択肢を与えた。同試験では、2021 年 4 月 20 日に盲検クロスオーバー期が開始され、すべての参加者に対し、初回接種時にワクチン接種を受けた場合には 2 回目接種時にプラセボ、初回接種時にプラセボ接種を受けた場合には 2 回目接種時にワクチンが接種された。これにより、クロスオーバー期が終了するまで試験に参加していた全員が、ワクチン接種を 1 回受けた。

VAT0008 試験は他の複数のワクチンが使用可能になった後に開始されたので、COVID-19 ワク

チン接種歴を除外基準とし未接種者を対象とした。EUA ワクチンの接種を希望する者には、試験ワクチン接種後に盲検解除を受ける選択肢を与えた。

多くの参加者は試験参加を継続し追跡調査を受けたが、試験参加の完全な中止を選択した者もいた。盲検解除のプロセスは労力のかかる作業であるし、加えて利用可能なワクチンの選択肢について参加者に十分な説明をすることも大きな負担となった。

3) 変異株の急増とブースター接種

デルタ変異株の急増後にワクチンの感染防御効果に低下を認めたため [Chemaitelly, 2021; Nanduri, 2021]、一部の試験デザインにワクチンのブースター接種が組み込まれた [Mena Lora, 2023. Supplement-1 eTable 3]。

COVE 試験では、2021 年 9 月から mRNA-1273 のブースター接種が実施された。

AZD1222 試験ではブースター接種を行わず、参加者に対し、EUA ワクチンのブースター接種が可能になった際に接種を受けることを推奨した。

ENSEMBLE 試験では、同ワクチンの別試験における 2 回接種の評価結果を受け、2021 年 10 月に 2 回目接種が開始された [ClinicalTrials.gov, 2020; Sargent, 2021]。

PREVENT-19 試験では、成人参加者に対し 2021 年 12 月 20 日からブースター接種が開始された。

4) 試験の一時中断と安全性評価

安全性に関する懸念から 2 試験が短期間中断された [Mena Lora, 2023. Supplement-1 eTable 3]。AZD1222 試験では同ワクチンの別試験で横断性脊髄炎が 1 件報告され、ENSEMBLE 試験では、原因不明の症状および血栓性血小板減少症と関連する血栓が報告された。これを受けて追加の安全対策に取り組むため、試験実施計画書が改訂さ

れた。

5) クロスオーバー後のワクチン有効率の評価

クロスオーバーデザインが使用されたことを受け、COVID-19 Response Biostatistics Team は、新たな統計的手法を開発した。この手法により、プラセボ群にワクチンを接種して以降の、新たな変異株に対するワクチン有効性と効果の持続性についての評価が可能になった [Follmann, 2021; Fintzi, 2021; Follmann, 2022]。

クロスオーバー後も調査を継続することにより、ワクチン接種後の免疫指標の解析や安全性の評価に利用できる対象者数を 2 倍にすることができた。また、クロスオーバーデザインは、追加のブースター接種の必要性に試験を対応させる際にも役立った。

7. 主要な結果

いずれのワクチン候補品も第 III 相試験で良好な成績を示し [Mena Lora, 2023. Table 2]、スパイクタンパク質に対する免疫応答が、SARS-CoV-2 に対する防御免疫に重要であることが確認された。

主要解析でのワクチン有効率（高い順）は、mRNA-1273（モデルナ社）94.1%、NVX-CoV2373（ノババックス社）90.4%、ChAdOx1-S/nCoV-19（アストラゼネカ社）74.0%、Ad26.COV2.S（ヤンセン社／ジョンソン＆ジョンソン）の単回投与レジメン 66.9%、アジュバント AS03 を用いた 2 価ワクチンの 2 回投与レジメン（サノフィ社／GSK 社）64.7%であった。すべての試験において、副次的評価項目に対しても高いワクチン有効性を認めた [Mena Lora, 2023. Table 3]。

盲検期が終了した 3 試験の最終解析では、主要解析時と比較してワクチン有効率の低下を認めた [Mena Lora, 2023. Table 3]。この低下は、抗体の減衰、および懸念される変異株出現の両者に起因すると考えられる。

8. プラットフォーム横断的な解析

試験に関する評価項目などの基本事項について、および統計解析計画（SAP）についてハーモナイゼーションが図られたことにより、5つのワクチン候補品の試験に参加した136,382人分のデータをプールして横断的に解析することが可能となった。

1) 臨床検査データのハーモナイゼーション

感染防御能と関連する免疫学的指標の測定法はFDAの支援を受けて開発されたが、その開発時期は試験開始後であることが少なかった。各試験で異なる提携検査機関が使用されたが、臨床検査データを試験間で併合・比較できるよう、世界保健機関の抗SARS-CoV-2免疫グロブリン国際標準品に基づく共通の尺度に補正された[Kristiansen, 2021; Huang, 2021]。

これら免疫学的指標の解析においては、前述のSAP（統計解析計画、CoVPN統計チームがCOVID-19 Response Biostatistics Teamと共同で策定）が、すべてのCoVPN試験で適用された[Fong, 2022; Moderna, 2021]。このSAPは、2020年5月に研究者間で広く支持され、その後に編集されている。

2) データと事後分析

CoVPNの統計専門家と単一のDSMBは、全試験のデータにアクセスし、各試験から得られた知見を共有しながら、実施中の試験間の一貫性を確保した。

臨床評価項目および臨床検査項目がハーモナイズされているため、各試験のデータをプールした大規模データセット（136,382例以上。数千例の無症候性感染者および様々な重症度のCOVID-19の2,539症例を含む）を利用して、プラットフォーム横断的な事後分析をすることができる。

例えば、個別の試験では検出力が不十分で解析できない、以下のような多くの課題に対する答え

を導くことが可能となる。

- ・特定の集団（高齢者、種々の基礎疾患患者、HIV陽性者、免疫不全者、など）におけるワクチンの安全性、免疫原性および有効性
- ・試験対象集団全体および特定の集団に対する変異株の影響
- ・COVID-19急性感染後の合併症に対するワクチンの影響
- ・既感染者におけるワクチンプラットフォーム間での免疫原性の差異
- ・既感染者におけるCOVID-19罹患に対するワクチン有効性
- ・複数回接種がワクチンの安全性、免疫原性および有効性に及ぼす影響
- ・様々な変異株の流行期を含む長期間にわたる免疫指標の経時変化

また、以下のような項目が明らかになれば、公衆衛生当局が推奨事項を決定する際に役立つであろう。

- ・ワクチン接種者と非接種者におけるCOVID-19のリスク因子（年齢やBMIなど）
- ・ウイルス曝露の強さと関連する特定の環境要因（職業、公共交通機関の利用、現地の公衆衛生対策など）

現在、これら5試験で得られたデータにアクセスできる研究者用リソースが利用可能となっている[CoVPN, 2020]。ここで述べた試験のデザインと実施手法は、将来の臨床試験のスタンダードとなり得る。

CoVPNを通じて遂行した5つの第III相試験の経験は、COVID-19に関する緊急課題の解決に今後も役立つであろうし、将来のパンデミック発生時の対応モデルとしても機能するであろう。

表. CoVPN 臨床試験

CoVPN 試験	COVE 試験 (CoVPN3001)	AZD1222 試験 (CoVPN3002)	ENSEMBLE 試験 (CoVPN3003)	PREVENT-19 試験 (CoVPN3004)	VAT00008 試験 (CoVPN3005)
メーカー	モデルナ社	アストラゼネカ社/オックスフォード大学	ヤンセン社/ジョンソン&ジョンソン社	ノババックス社	サノフィパスツール社/ GSK 社
ワクチン	mRNA-1273	ChAdOx1-S/nCoV-19	Ad26.COV2.S	NVX-CoV2373	CoV2 preS dTM-AS03
試験実施国	米国	チリ、ペルー、米国	アルゼンチン、ブラジル、チリ、コロンビア、メキシコ、ペルー、南アフリカ、米国	メキシコ、米国	コロンビア、ガーナ、ホンジュラス、インド、日本、ケニア、メキシコ、ネパール、ナイジェリア、ウガンダ、ウクライナ、米国
試験開始日	2020 年 7 月 27 日	2020 年 8 月 28 日	2020 年 9 月 21 日	2020 年 12 月 27 日	2021 年 5 月 26 日
解析対象数 (人)	30,346	32,380	43,788	29,868	表作成時にデータ未入手
主な適格基準 ^a	18 歳以上で、SARS-CoV-2 感染リスクが高い環境にいるか、COVID-19 重症化リスクが高い者、またはその両方に該当する者	18 歳以上で、医学的状態が安定しており、SARS-CoV-2 感染リスクが高い者 (症候性および重症 COVID-19 のリスクが高い者を含む)	18 歳以上で、健康状態が良好または安定しており、なおかつ重症 COVID-19 のリスクと関連する併存疾患を有していない者	18 歳以上で、SARS-CoV-2 への曝露リスクが高く、なおかつ医学的状態が安定している者	18 歳以上で、既承認の COVID-19 ワクチン接種を予定していない者
主な除外基準 ^a	SARS-CoV-2 感染歴が確認されている者	検査確定 SARS-CoV-2 の感染歴を有する者、免疫抑制または免疫不全状態が確定または疑われる者	臨床的に重大な急性疾患に罹患している者	検査確定 SARS-CoV-2 の感染歴を有する者、免疫抑制状態が確認されている者	臨床的に重大な医学的状態にある者、COVID-19 ワクチン投与歴を有する者
主な接種レジメン	28 日間隔で 2 回接種	28 日間隔で 2 回接種	1 回接種	21 日間隔で 2 回接種	21 日間隔で 2 回接種
有効性評価の観察	2 回目接種の 14 日後から	2 回目接種の 14 日後から	初回接種の 14 日後から	2 回目接種の 7 日後から	2 回目接種の 14 日後から

安全性の主要評価項目	局所性および全身性の特定 (solicited) AR (IP の各接種後 7 日間); 非特定 (unsolicited) AE (IP の各接種後 28 日間); MAAE または中止に至った AE (全試験期間); SAE (全試験期間)	AE (IP の各接種後 28 日間); SAE、MAAE および AESI (接種後 1～730 日の間); 局所性および全身性の特定 AE (IP の各接種後 7 日間)	SAE (全試験期間)、MAAE (ワクチン接種後 6 ヶ月間) および試験中止に至った MAAE (全試験期間)	MAAE および非特定 AE の発現と重症度 (2 回目 IP 接種後 28 日間); 試験ワクチンに起因する MAAE、SAE および AESI の発現と重症度 (接種後 2 ヶ月間、および接種 12 ヶ月後から 24 ヶ月後または試験終了まで); 全死亡	局所性および全身性の非特定 AE (IP の各接種後 30 分間); 局所性および全身性の非特定 AE (IP 接種後 21 日間); MAAE、SAE および AESI (全試験期間); 反応原性サブセットにおける特定 AE (IP の各接種後 7 日間)
有効性の主要評価項目	血清学的に未感染の対象者において PCR 検査で確定した軽症、中等症、または重症～最重症 COVID-19 の最初の発症	血清学的に未感染の対象者において PCR 検査で確定した軽症、中等症、または重症～最重症 COVID-19 の最初の発症	血清学的に未感染の対象者において PCR 検査で確定した中等症ないし重症～最重症 COVID-19 の最初の発症	血清学的に未感染の対象者において PCR 検査で確定した軽症、中等症、または重症～最重症 COVID-19 の最初の発症	PCR 検査で確定した症候性 COVID-19 の最初の発症
有効性の主要評価項目の評価開始	2 回目接種の 14 日後	2 回目接種の 14 日後	接種の 14 日後	2 回目接種の 7 日後	2 回目接種の 14 日後
追跡調査期間	2 年	2 年	2 年	2 年	1 年
有効性の重要な副次的評価項目 ^b	重症 COVID-19 (2 回目接種の 14 日後以降)	SARS-CoV-2 感染陽性となった参加者の割合 (スクレオカブシンド抗体陽転によって評価)	血清学的に未感染の対象者においてワクチン接種の 28 日後以降に分子学的検査で確定した中等症または重症～最重症の COVID-19 の最初の発症	懸念される変異株や注目すべき変異株に分類されない変異株を代表する遺伝子配列による PCR 検査で確認された COVID-19 の最初の発症	SARS-CoV-2 感染および重症 COVID-19 の発生状況 (2 回目接種の 14 日後以降); 2 価ワクチンについてのみ第二段階 (stage 2) の結果

COVID-19 の定義 (いずれの試験でも、SARS-CoV-2 感染が PCR または NAAT で確定され、なおかつ右記の症状を呈する場合)	咳嗽、息切れもしくは肺炎 (いずれか 1 つ以上) ; または発熱 (38°C 以上)、悪寒、筋肉痛、頭痛、咽頭痛、嗅覚消失または味覚消失 (いずれか 2 つ以上)	1 日以上続く発熱、呼吸困難もしくは息切れ、または 2 日以上続く悪寒、咳嗽、筋肉痛、疲労、頭痛、嘔吐、下痢、嗅覚消失、味覚消失、咽頭痛、鼻閉、鼻汁	呼吸器症状または DVT (いずれか 1 つ以上) ; または FDA 基準に該当する中等症 COVID-19、嗅覚消失もしくは味覚消失 (いずれか 2 つ以上) 赤色化もしくは挫傷様変化 (いずれか 2 つ以上)	発熱または咳嗽 (いずれか 1 つ以上) ; または FDA 基準に該当する軽症 COVID-19、息切れ、嗅覚消失もしくは味覚消失 (いずれか 2 つ以上) 嗽、嗅覚消失、味覚消失 (いずれか 1 つ以上)、または 24 時間以上続く咽頭痛、悪寒、筋肉痛、疲労、倦怠感、頭痛、鼻漏、腹痛、悪心、下痢または嘔吐 (いずれか 2 つ以上)	発熱、息切れ、意識レベルの変化、心筋炎、血栓塞栓症、電撃性紫斑病、肺炎、凍瘡 (いずれか 1 つ以上)、または 24 時間以上続く咳嗽、嗅覚消失、味覚消失 (いずれか 1 つ以上)、または 24 時間以上続く咽頭痛、悪寒、筋肉痛、疲労、倦怠感、頭痛、鼻漏、腹痛、悪心、下痢または嘔吐 (いずれか 2 つ以上)
重症の定義	重症または最重症の CDC 基準	重症または最重症の CDC 基準	重症または最重症の CDC 基準	重症または最重症の CDC 基準	重症または最重症の CDC 基準

略語：AE = 有害事象、AESI = 注目すべき有害事象、AR = 副反応、CDC = 米国疾病対策センター、DVT = 深部静脈血栓症、FDA = 米国食品医薬品局、IP

= 試験製剤、MAAE = 診療を要した有害事象、NAAT = 核酸増幅検査、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応、SAE = 重篤な有害事象

^a 選択基準および除外基準の全一覧は、[Mena Lora, 2023. Supplement-1 eMethods] に記載する試験実施計画書のリンク先に示す。

^b 副次的評価項目の全一覧は、[Mena Lora, 2023. Supplement-1 eMethods] に記載する試験実施計画書のリンク先に示す。

D. 考察とまとめ

一般に、医薬品の開発を促進するためには、「研究者（所）が行う候補品の創出」や「企業における製造」を対象に資金援助が行われるが、「臨床試験」に関しては専ら企業が主体となって実施するものと考えられてきた。しかし、今般の COVID-19 ワクチンの開発過程において、治験実施体制を整備することの重要性が認識されることとなった。

1. 治験やワクチンに関する啓発

調査した 4 種の治験関連組織（開発企業、医薬品開発業務受託機関 [CRO]、治験施設支援機関 [SMO]、および被験者募集機関 [PRO]）の総てが、表現に差はあるものの同様にあげた課題は、「政府が主体となった治験やワクチンに関する啓発」、「多数の治験参加者の迅速な確保」、「実施医療機関や専門スタッフ（医師、臨床開発モニター [CRA]、治験コーディネーター [CRC] など）の確保」、である。また、一般市民が治験に参加しなかった理由、および今後治験が行われる場合に参加したくない理由について、最も多い回答は「情報が不十分」と「安全性が心配」であった。

米国政府の研究機関であり funding agency の機能も有する国立アレルギー感染症研究所 (NIAID) は、COVID-19 ワクチンの第 III 相試験を調整・支援する目的で「COVID-19 予防試験ネットワーク (CoVPN)」を設置し、主に 4 臨床試験ネットワークに属する医療機関を組織することにより、試験参加者の募集・登録から試験の実施および結果の解析・報告までを成功裏に遂行した。

これら 4 つの臨床試験ネットワークの 1 つめは、HIV/AIDS の予防・治療法の臨床試験を推進するため 1987 年に設立された AIDS Clinical Trials Group (ACTG) である。ACTG は臨床試験についての啓発を通じて HIV 感染者や AIDS 患者の理解を促し、社会の偏見の中で治験に参加・協力してもらうことを可能にした。2 つめは HIV ワクチンの臨床試験を推進するため 1999 年に発足した HIV Vaccine Trials Network (HVTN)

である。HVTN はワクチンの臨床試験の被験者が健康ボランティア（基礎疾患を有する被験者の場合は otherwise healthy volunteer）であるという特性について理解を促し、一般の人々がワクチン試験に参加する動機付けや環境整備を行ってきた。更に、2000 年には HIV Prevention Trials Network (HPTN) を、2019 年には Infectious Diseases Clinical Research Consortium (IDCRC) を設立し、それまでの臨床試験ネットワークと同様に試験や研究を実施しながら、臨床試験に関する啓発、および実施施設・専門スタッフ・参加者リクルート法など臨床試験実施基盤の整備や強化を進めてきた。これらの活動により、「予防法や治療法の評価にはヒト集団を対象とする試験が必須」、および「感染症対策の最も有効な方法はワクチンによる予防」という認識が米国の社会で涵養されてきた。

わが国では同時期、1980 年代後半には生態学的錯誤に基づいたインフルエンザワクチン無効論が台頭し、1994 年には予防接種法の対象疾患からインフルエンザが除外される、という状況に陥った [Hirota, 1996]。しかし、1999 年に当時の厚生省と日本医師会が「インフルエンザはかぜじゃない」というポスターを作成して共同でキャンペーンを展開した。その後、2001 年にはインフルエンザが予防接種法の定期接種の対象（高齢者など）に復し、25 年を経た現在、インフルエンザに関しては、疾病としての重要性和予防接種の意義が十分に理解されるに至っている [Hirota, 2008; Hirota, 2017]。今回の調査で課題として挙げられた「政府が主体となった治験やワクチンに関する啓発」についても、COVID-19 流行を経験した現在、人々の理解を促す社会環境は整っていると考えられる。

2. 実施医療機関および治験参加者の確保

開発企業からは、「予め国が治験実施可能な医療機関を選定していると円滑に進行する」、「各社の治験が同時期に集中すると治験参加者の確保を巡る競合が起こる」といった意見が寄せられた。

また、SMO からは、「年齢層によっては被験者集積が難航し、被験者募集費用の増額を要した」との報告もあった。

米国では、臨床試験ネットワークによって治験やワクチンに関する一般の理解がかなり醸成されており、そのような社会環境が実施医療機関や治験参加者の円滑な確保につながったようである。特に、CoVPN としての立場および実施医療機関としての立場の 2 段階で参加者の募集・登録に関する広報を行うことにより [CoVPN, 2020; University of Minnesota]、多くの医療機関において多数の参加者を迅速に登録することができた。その結果、早期に安全性データを提示することが可能となり、更に試験が加速するという好循環も生まれた。また、被験者の特性（人種、年齢など）別に募集・登録ペースを変化させることによって、必要な特性を有する参加者の確保が可能となった。

我が国でも米国のような臨床試験ネットワークを組織することが理想であるが、直ちに研究者、医療機関、および地域との連携を構築することは困難であろう。特筆すべきこととして、2008 年に国立病院や検疫所の医療従事者等を対象に、H5N1 インフルエンザワクチンの安全性（対象者 6,000 人）、Priming と Boosting による免疫誘導（200 人）、抗体持続および異なる株間での交差性（200 人）についての試験を実施した経験がある。国立病院や検疫所などを試験参加者の登録ソース、或いは試験実施機関として活用できる可能性はあるが、パンデミック時には当該患者への対応で精一杯といった状況になることも予想される。CoVPN で、退役軍人省や国防総省の医療機関が参加できたのは、一般患者の受診が限られているという理由もある。

なお、我が国の第 I 相試験の専門医療機関には数千人の健康ボランティアからなる被験者パネルを有しているところがあるので、パンデミックワクチンの第 III 相試験に協力を得られる可能性がある。実際、健康人対象の臨床試験を専門とする強みを生かして、ワクチンの試験に豊富な経験

を有する専門医療機関もある。例えば、ポリオ生ワクチンと不活化ワクチンの互換性 [Ohfujii, 2017]、インフルエンザワクチン株選定時に考慮すべき交差反応 [Kase, 2020; Kato 2023]、妊婦への百日咳含有ワクチン接種による児への抗体移行 [吉原, 2024] などの試験を通じて、ワクチン行政の転換期に貴重なエビデンスを提示してきた実績を有している。

3. ハーモナイゼーション

CRO からは、「標準プロトコルが作成されていると良い、しかし状況に応じて柔軟に変更可能としてほしい」、「試験デザインや評価項目、収集データ、必要帳票などは国である程度指定いただければ各依頼者が悩まず、決定に要する期間が短縮される」、「既承認薬と測定系を統一するため、抗体価測定を海外測定機関で実施しなければならず、海外輸送に時間を要し、また意思疎通や測定完了までのスケジュール調整に時間を要した」といった、刮目すべき意見が寄せられた。これらはまさに CoVPN が複数の第 III 相試験を迅速に遂行するためにハーモナイズした中心的事項である。治験における CRO の役割や機能の中では、核心的な課題が集約され顕在化することが考えられる。CRO から寄せられたこれらの意見は、規制や競合から脱却し、パートナーシップやハーモナイゼーションへと思考の転換が必要であることを示している。

CoVPN では、試験実施計画書、有効性・安全性評価指標、統計解析計画などのハーモナイゼーションが図られた。また、各試験で提携検査機関は異なったが、臨床検査データの比較性が確保された。なお、有効性評価指標の決定時には CDC が定義を既に確立していたこと、安全性モニタリングは NIAID のデータ安全性モニタリング委員会 (DSMB) が単独で全 5 試験を担当したことなど、政府の研究所やセンターがハーモナイゼーションに果たした役割にも注目すべきである。

我が国では残念ながら、ヒト集団を対象にワクチンの有効性や安全性を評価する研究の特殊性

や困難性が十分理解されているとは言い難い。例えば、有効性・安全性評価指標に関しては、臨床の場で一人一人の患者に適用する定義と、多数の対象者を長期にわたって観察する状況下で適用できる定義は、同一とは限らない。統計解析に関しては、患者を対象に治癒・寛解を評価する通常医薬品の試験で適用する方法と、健康人を対象に感染症の予防を評価するワクチンの試験で適用できる方法は、同一とは限らない。従って、第 III 相試験のデザインから解析までのハーモナイゼーションを検討する過程には、ワクチンの免疫原性、有効性、安全性などの評価に関して豊富な経験を有する疫学者の参画が必要である。

4. 試験実施中に生じる課題

今回の調査対象 3 社における国内第 III 相試験の開始時期は、それぞれ 2021 年 10 月、2022 年 9 月、および 2023 年 12 月である。わが国での COVID-19 流行は、第 5 波のピーク（2021 年 8 月下旬、感染者＞25,000 人/日、デルタ株中心）から、第 6 波ピーク（2022 年 2 月上旬、感染者＞100,000 人/日、オミクロン株中心）、第 7 波ピーク（2022 年 8 月中旬、感染者＞260,000 人/日、ほぼすべてオミクロン株）へと推移し、この間 2021 年 11 月 27 日には WHO が「オミクロン株」を懸念される変異株（VOC）に指定した。従って我が国の第 III 相試験は、相当数の既感染者がいること、および変異株への置き換えわりがあることを前提に計画・実施されたと言える。

一方、CoVPN の 4 試験の開始時期（2020 年 7 月から 12 月）は流行の拡大前であったため、我が国の第 III 相試験からは想定できない課題に遭遇している。COVE 試験の途中結果に基づき、mRNA-1273 ワクチンが 2020 年 12 月 18 日に緊急使用許可（EUA, emergency use authorization）になったことから、他の試験においてもプラセボ投与を受けた者に EUA ワクチン接種の機会を与える必要が生じた。このため、盲検を解除して、或いは盲検を維持したまま、参加中の試験を通じて、或いは試験外で、被験者に EUA ワクチンの

接種を受ける機会を提供し、その後クロスオーバーデザインに組み替えるなどして試験が継続された。また、デルタ変異株の急増後にワクチンの感染防御効果に低下を認めたため、一部の試験デザインにワクチンのブースター接種が組み込まれた。このような試験デザインの変更に対応するため、クロスオーバー後のワクチン有効率の評価など、プロトコルに無い新たな統計解析手法が開発され、その指導や助言が行われた。

これらは、パンデミック時にワクチン開発が順調に進展したがゆえに遭遇した課題である。一般に薬剤の有効性に係る臨床試験では、プロトコルに忠実で、過大評価を避けた厳正な解析を良しとするが、状況によっては、型にはまった硬直した解析に固執することとなる恐れもある。パンデミックワクチンの試験では、試験デザインの組み換えや解析法の変更を余儀なくされる事態が生じることを考慮しておかねばならない。

5. ヒト集団から得られる情報の意義

前記の「3. ハーモナイゼーション」で述べたように、CoVPN においては、5 つの第 III 相試験のデータをプールして解析することを可能とし、また当該データにアクセスできる研究者用リソースの整備も行われている。このような大規模データセットからは、例えば、特定の集団（基礎疾患患者、免疫不全者、複数回接種者、既感染者など）におけるワクチンの安全性、免疫原性および有効性など、通常規模の研究では得にくい結果を導くことができる。逆に、そのような研究の重要性を認識し志向する研究者の参画があったことにより、堅固なハーモナイゼーションが達成されたともいえる。研究への志向が、治験に傾注すべき力量を抑制することがあってはならないが、そのような研究志向の存在は第 III 相試験における質の維持・向上に不可欠である。CoVPN において経験した試験のデザインと実施手法は、将来の臨床試験のスタンダードになり得ると期待されている。

なお、CoVPN が可能とした 5 試験横断的解析

は治験データの事後解析ではあるものの、ヒト集団から得られるそのようなワクチン評価に関する情報は、ワクチン承認と同時に、或いは承認後速やかに必要となる場合があり、決して治験と無関係ではない。

例えば我が国では、2012 年にポリオ生ワクチン(OPV)から不活化ワクチン(IPV、DPT-IPV)への切り替えが行われたが、当時、ワクチン関連麻痺(VAPP, vaccine associated paralytic poliomyelitis)の問題が継続していたことから、IPVとDPT-IPVの承認後は速やかに定期接種に導入すべきとの社会的要請があった。従って、ワクチン疫学研究班(予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等についての分析疫学研究)は、OPV/IPV/DPT-IPVの互換性や、DPT既接種者がDPT-IPV接種を受けることによって生じるDPT過剰接種の安全性について試験を実施し、IPVとDPT-IPVの承認に合わせてデータを整備した[Ohfuji, 2017]。当時は、未承認医薬品2つを用いた試験を治験審査委員会(IRB)の承認下で研究として行うことができたが、現在の認定臨床研究審査委員会(CRB)の下では実施困難であろう。

また、2009年の新型インフルエンザA/H1N1pdm09の流行時、ワクチンの接種スケジュールは「医療従事者→妊婦→基礎疾患患者→幼児→小学生→中・高生→高齢者→健康成人」の順に組まれた。当時のワクチン疫学研究班(インフルエンザ及び近年流行が問題となっている呼吸器感染症の分析疫学研究)は、国産ワクチンの出荷と同時に研究用ワクチンの優先配布を受け、妊婦、身障者、慢性肝疾患患者、血液悪性腫瘍患者、糖尿病患者、神経筋疾患患者などにおける免疫原性や安全性、有効性[Ohfuji, 2011; Hara, 2011; Fukushima, 2012; Ohfuji, 2013; Ide, 2014; Egawa, 2014; Saito, 2015]、中・高生における接種回数別抗体誘導[Kobayashi, 2012]などの研究を行い、接種スケジュールに合わせてデータを報告した。一方、2020年のCOVID-19流行時には、ワクチンの供給は接種の実施主体である市町村へ原則

一本化されたため、ワクチン疫学研究班(ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究)は研究用ワクチンの優先配布を受けることができず、研究参加者は各自が市町村の接種キャンペーンに応じて接種を受けるという困難な研究環境となった。

迅速なワクチン開発や新規ワクチンの導入に際しては、通常、承認後直ちに接種キャンペーンへと移行するので、承認までのタイムラインの中で治験以外の臨床研究が必要であるかどうかについても注意が必要である。

6. その他

パンデミック時のワクチン開発は時間との戦いになるが、開発の各ステップを加速化させても、パンデミックならではの障害に遭遇し進行を阻まれることがある。

国内第III相試験に係る今回の調査では、「実施医療機関が行う訪問規制のため、治験コーディネーター(CRC)や臨床開発モニター(CRA)の人数制限や行動制限があった」、「実施医療機関自体がスタッフの感染により休診・閉院となったため、被験者の治験来院や診療記録などの直接閲覧(SDV、Source Document (Data) Verification)が予定通り行えなかった」との意見がCROより報告された。また、CRO自体においても「出社制限がある中でIRB審議用ファイルセットの作成・郵送に手間を要した」といった状態が生じていた。

政府に対しては、「必要資材が必要数搬入されない。ディープフリーザー、体温計、検査キット等の通常時と比較して大幅に必要なことが明確な資材に関しては、政府で生産を支援するなど量産に協力いただけるとありがたい。」、「政府内では、厚生労働省、関連機関間でのコーディネーションが取れていなかったため、全て個別に要望書、嘆願書を作成し、提出を行った。このプロセスを効率化するためにも、手続きの簡略化を含めた改善が必要である。」との要望があった。その他、試験の迅速性とは異なるが、「治験薬であ

るため、被験者に接種証明書を発行できない」という指摘もあった。

次のパンデミックに備えて治験の実施環境を整備することは重要であるが、如何に注力したとしても、実際には“手探り状態”での対応とならざるを得ないであろう。その時に、少しでも余裕をもって効率的にワクチン開発に取り組むことができるよう、予想される高次の対応組織内（間）で今回の調査結果を共有していただきたい。なお、個々のテクニカルな課題への対応策を準備しておくことは有用であるが、調査で寄せられた多くの意見から、最も有効かつ確実な事前対応は“システムの整備”と考えられる。この報告書の中で米国における COVID-19 予防試験ネットワーク（CoVPN）の例を紹介したが、文献等に基づく調査であるため誤認した部分があるかもしれな

い。米国国立アレルギー感染症研究所（NIAID）や臨床試験ネットワーク（HVTN、HPTN、IDCRC、ACTG）から直接詳細な情報を収集することができれば、システム構築に有益であろう。

最後に記すが、米国の例が示すように、パンデミック時にワクチンの速やかな開発・供給を可能にする基盤は、関係者間のパートナーシップ、コミュニケーション、およびハーモナイゼーションである。然るに、我が国の「ワクチン生産体制等緊急整備事業（令和5年1月13日時点）」において高額の交付を受けた開発企業〔厚生労働省、2023〕から本調査への協力が得られなかったのは残念であった。

E. 参考文献

- Andrasik MP, Broder GB, Wallace SE, et al. Increasing black, indigenous and people of color participation in clinical trials through community engagement and recruitment goal establishment. *PLoS One*. 2021;16(10):e0258858.
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al; COVE Study Group. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-16.
- Ball P. The lightning-fast quest for COVID vaccines—and what it means for other diseases. *Nature*. 2021;589(7840):16-8.
- Chemaitelly H, Tang P, Hasan MR, et al. Waning of BNT162b2 vaccine protection against SARS-CoV-2 infection in Qatar. *N Engl J Med*. 2021;385(24):e83.
- ClinicalTrials.gov. A study of Ad26.COV2.S for the prevention of SARS-CoV-2-mediated COVID-19 in adults (ENSEMBLE 2). 2020. NCT04614948.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04614948> (アクセス 2025/04/15)
- Collins FS, Stoffels P. Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines (ACTIV): an unprecedented partnership for unprecedented times. *JAMA*. 2020;323(24): 2455-7.
- Corey L, Mascola JR, Fauci AS, Collins FS. A strategic approach to COVID-19 vaccine R&D. *Science*. 2020;368(6494):948-50.
- CoVPN (COVID-19 Prevention Network), 2020.
<http://www.preventcovid.org/> (アクセス 2025/04/15)
- Egawa Y, Ohfuji S, Fukushima W, et al. Immunogenicity of influenza A(H1N1)pdm09 vaccine in patients with diabetes mellitus: With special reference to age, body mass index and HbA1c. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(5):1187-94.
- Fintzi J, Follmann D. Assessing vaccine durability in randomized trials following placebo crossover. *Stat Med*. 2021;40(27):5983-6007.
- Follmann D, Fintzi J, Fay MP, et al. A deferred-vaccination design to assess durability of COVID-19 vaccine effect after the placebo group is vaccinated. *Ann Intern Med*. 2021;174(8):1118-25.
- Follmann D, Fay M, Magaret C, Gilbert P. Estimation of vaccine efficacy for variants that emerge after the placebo group is vaccinated. *Stat Med*. 2022;41(16):3076-89.
- Fong Y, McDermott AB, Benkeser D, et al. Immune correlates analysis of a single Ad26.COV2.S dose in the ENSEMBLE COVID-19 Vaccine Efficacy Clinical Trial.
medRxiv. Preprint posted online April 12, 2022.
<https://doi.org/10.1101/2022.04.06.22272763> (アクセス 2025/04/15)
- Fukushima W, Ohfuji S, Deguchi M, et al. Effectiveness of an influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine among Japanese pregnant women: A prospective observational study assessing antibody efficacy. *Vaccine*. 2012;30:7630-6.
- Gilbert PB, Montefiori DC, McDermott AB, et al. Immune correlates analysis of the mRNA-1273 COVID-19 vaccine efficacy clinical trial. *Science*. 2022;375(6576):43-50.
- Hara M, Hanaoka T, Mizushima T, et al. Diminished immunogenicity to pandemic H1N1 2009 influenza vaccine in subjects with severe motor and intellectual disability. *Vaccine*. 2011;29(46): 8323-9.
- Hiorta Y, Fedson DS, Kaji M. Japan lagging in influenza jabs. *Nature*. 1996;380(6569):18.

- Hirota Y, Kaji M. History of influenza vaccination programs in Japan. *Vaccine* 2008;26:6451-4.
- Hirota Y, Ozasa K, Nakano T. Vaccine epidemiology its role in promoting sound immunization programs in Japan. *Vaccine* 2017;37:4787-90.
- Huang Y, Borisov O, Kee JJ, et al. Calibration of two validated SARS-CoV-2 pseudovirus neutralization assays for COVID-19 vaccine evaluation. *Sci Rep*. 2021;11(1):23921.
- Ide Y, Imamura Y, Ohfuji S, et al. Immunogenicity of a monovalent influenza A(H1N1)pdm09 vaccine in patients with hematological malignancies. *Hum Vaccines Immunother* 2014;10(8): 1-8.
- Joffe S, Babiker A, Ellenberg SS, et al. Data and safety monitoring of COVID-19 vaccine clinical trials. *J Infect Dis*. 2021;224(12):1995-2000.
- Kase T, Inoue M, Morikawa S, Kumashiro H, Hiroi S, Nakata K, Ito K, Ishibashi M, Tsuru T, Irie S, Maeda A, Ohfuji S, Fukushima W, Hirota Y. Comparison of immunogenicity between candidate influenza A(H3N2) virus vaccine strains in Japan: A randomized controlled trial using a monovalent vaccine of A/Saitama/103/2014 (CEXP-002) and A/Hong Kong/4801/2014 (X-263). *Vaccine* 2020;38(42):6524-32.
- Kato H, Hozawa T, Fukushima W, et al. Influenza vaccine viruses and the development of seasonal vaccines: A Japanese perspective. *Vaccine* 2023;41:4625-31.
- Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, et al. A prospective, internet-based study of the effectiveness and safety of influenza vaccination in the 2001-2002 influenza season. *Vaccine* 2003;21:4507-13.
- Kobayashi M, Ohfuji S, Fukushima W, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a monovalent inactivated 2009 influenza A vaccine in adolescents: with special reference to pre-existing antibody. *J Pediatr* 2012;160(4) :632-7.
- Krause P, Fleming TR, Longini I, et al. COVID-19 vaccine trials should seek worthwhile efficacy. *Lancet*. 2020;396(10253):741-3.
- Kristiansen PA, Page M, Bernasconi V, et al. WHO international standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin. *Lancet*. 2021;397(10282):1347-8.
- Mena Lora AJ, Long JE, Huang Y, et al. Rapid development of an integrated network infrastructure to conduct phase 3 COVID-19 vaccine trials. *JAMA Netw Open* 2023; 6:e2251974.
- Moderna. Moderna announces TeenCOVE study of its COVID-19 vaccine in adolescents meets primary endpoint and plans to submit data to regulators in early June. Press release. May 25, 2021.
<https://www.businesswire.com/news/home/20210525005552/en/Moderna-Announces-TeenCOVE-Study-of-its-COVID-19-Vaccine-in-Adolescents-Meets-Primary-Endpoint-and-Plans-to-Submit-Data-to-Regulators-in-Early-June>
(アクセス 2025/04/15)
- Nanduri S, Pilishvili T, Derado G, et al. Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection among nursing home residents before and during widespread circulation of the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) variant—National Healthcare Safety Network, March 1-August 1, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(34):1163-6.
- NIH (National Institutes of Health). NIH to launch public-private partnership to speed COVID-19 vaccine and treatment options. April 17, 2020a
<https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-launch-public-private-partnership-speed-covid-19-vaccine-treatment-options> (アクセス 2025/04/15)

- NIH (National Institutes of Health). Testimony on vaccines: saving lives, ensuring confidence, and protecting public health. September 9, 2020b.
<https://www.nih.gov/about-nih/who-we-are/nih-director/testimony-vaccines-saving-lives-ensuring-confidence-protecting-public-health> (アクセス 2025/04/15)
- Ohfuji S, Fukushima W, Deguchi M, et al. Immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A(H1N1) vaccine among pregnant women: lowered antibody response by prior seasonal vaccination. *J Infect Dis* 2011;203(9):1301-8.
- Ohfuji S, Fukushima W, Tamori A, et al. Immunogenicity of influenza A(H1N1)pdm09 vaccine and the associated factors on lowered immune response in patients with hepatitis C. *Influenza Other Respi Viruses*. 2013;7: 456-65.
- Ohfuji S, Ito K, Ishibashi M, et al. Immunogenicity study to investigate the interchangeability among three different types of polio vaccine: a cohort study in Japan. *Medicine (Baltimore)* 2017 Jun; 96(23): e7073.
- Saito T, Ohfuji S, Matsumura T, et al. Safety of a pandemic influenza vaccine and immune response in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Intern Med*. 2015;54(10): 1199-205.
- Sargent J. Johnson & Johnson announces real-world evidence and phase 3 data confirming strong and longlasting protection of single-shot COVID-19 vaccine in the US. September 21, 2021.
<https://www.jnj.com/media-center/press-releases/johnson-johnson-announces-real-world-evidence-and-phase-3-data-confirming-strong-and-long-lasting-protection-of-single-shot-covid-19-vaccine-in-the-u-s>
(アクセス 2025/04/15)
- University of Minnesota: COVID-19 Vaccination & Transmission Study
<https://preventcovidu.umn.edu/> (アクセス 2025/04/15)
- 吉原達也, 大藤さとし, 入江伸, ほか. 妊婦に対する百日咳含有ワクチン接種の抗体応答と反応原性及び児への移行抗体に関する研究. 厚生労働行政推進調査事業費補助金 ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究. 令和 4 年度繰越事業 総括・分担研究報告書. p.133-43. 令和 6 年 3 月.
- 厚生労働省. 新型コロナワクチンの開発支援について. 2023.
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00223.html
(アクセス 2025/04/15)

F. ワクチン臨床試験の実際（文献抄訳）

以下、1. と 2. に該当する論文、計 12 編を抄訳し、本章の後にまとめて掲載した。なお、著作物の引用への配慮から、各論文につき図表は最も基本となる 1 点のみを掲載した。必要に応じて原論文を参照ありたい。

1. CoVPN 試験結果の発表論文（CoVPN3001～3005）

「C. 米国の事例」に関する総説（Mena Lora, 2023）が述べている 5 つの CoVPN 試験（COVE 試験、AZD1222 試験、ENSEMBLE 試験、PREVENT-19 試験、VAT00008 試験）について、各々の結果を発表した論文を抄訳した。なお、総説が示す発表論文（Mena Lora, 2023. Supplement 1, eMethods）の中で、VAT00008 試験については未刊行の原稿であることから、以降に結果が公表された論文 2 編を抄訳した。

【COVE 試験 （CoVPN3001）】

* Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al.
Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine.
N Engl J Med. 2021;384(5):403-16.

【AZD1222 試験 （CoVPN3002）】

Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, et al.
Phase 3 safety and efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) COVID-19 Vaccine.
N Engl J Med. 2021;385(25):2348-60.

【ENSEMBLE 試験 （CoVPN3003）】

Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al.
Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against COVID-19.
N Engl J Med. 2021;384(23):2187-201.

【PREVENT-19 試験 （CoVPN3004）】

Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, et al.
Efficacy and safety of NVX-CoV2373 in adults in the United States and Mexico.
N Engl J Med. 2022;386(6):531-43.

【VAT00008 試験 （CoVPN3005 monovalent, CoVPN3005 bivalent）】

• Dayan GH, Roupael N, Walsh SR, et al.
Efficacy of a monovalent (D614) SARS-CoV-2 recombinant protein vaccine with AS03 adjuvant in adults: a phase 3, multi-country study.
eClinicalMedicine 2023;64: 102168
• Dayan GH, Roupael N, Walsh SR, et al.
Efficacy of a bivalent (D614+B.1.351) SARS-CoV-2 recombinant protein vaccine with AS03 adjuvant in adults: a phase 3, parallel, randomised, modified double-blind, placebo-controlled trial
Lancet Respir Med 2023;11: 975–90.

2. その他の関連論文（関連論文 (1)～(6)）

前項「1. CoVPN 試験結果の発表論文」以外に、下記6編の論文を紹介する。

(1)と(2)は、COVID-19 ワクチンに関する CoVPN 試験以外の臨床試験である。(1)は我が国で最も多く接種されたコミナティ筋注（ファイザー社）の試験、(2)はキューバで実施された ABDALA 試験の結果である。

(3)と(4)は、かなり以前に実施されたインフルエンザワクチンに関する試験である。(3)は小児において生ワクチンの有効性を調べた試験、(4)は高齢者において高用量ワクチンと標準用量ワクチンの有効性を比較した試験である。ワクチンの有効性試験では、参加者に生じた評価項目に係るエピソードを漏れなく、かつ、接種者と非接種者で等しく把握しなければならない。CoVPN 試験の多くは、参加者がモバイル技術を使用して電子日誌を提出することにより、症状発現の早期に検査を実施して発病者を発見する、という手法を用いている。(3)と(4)の試験は、モバイル技術による電子日誌が普及する以前であったため、試験実施者が参加者に毎週電話して症状の聞き取りを行い、有症状時に速やかに検査を実施するといった手法が採られている。一方、我が国では、受診した患者のみから発病者を確認するといった手法を用いた調査がある（Kawai, 2003）。査読者がわが国の医療環境を理解していないことが幸いして当該論文が受理されたものと考えられる。受診しない者の中には発病者がいない、或いはワクチン接種者と非接種者で受診行動が等しいとの前提に基づくこのような研究は容認されない。

(5)は近年多くのメーカーが開発を進めている RSV 感染症に対するワクチンの試験結果である。(6)は開発が待たれているマラリアワクチンに関する試験結果であり、呼吸器感染症以外のパンデミックに対応するワクチン開発の参考のため抄訳の対象とした。

【関連論文 (1)】

Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al; C4591001 Clinical Trial Group
Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine.
N Engl J Med 2020;383(27):2603-15.

【関連論文 (2)】

Hernández-Bernal F, Ricardo-Cobas MC, Martín-Bauta Y, et al.
A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluation of the efficacy and safety of a SARS-CoV-2 recombinant spike RBD protein vaccine in adults (ABDALA-3 study).
Lancet Reg Health Am. 2023 May 5;21:100497.

【関連論文 (3)】

Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al.
The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children.
N Engl J Med. 1998;338(20):1405-12.

【関連論文 (4)】

DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, et al.
Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults.
N Engl J Med 2014;371(7):635-45.

【関連論文 (5)】

Walsh EE, Marc GP, Zareba AM, et al; RENOIR Clinical Trial Group.
Efficacy and safety of a bivalent RSV Prefusion F vaccine in older adults.
N Engl J Med 2023;388(16):1465-77.

【関連論文 (6)】

Dattoo MS, Dicko A, Tinto H, et al.
Safety and efficacy of malaria vaccine candidate R21/Matrix-M in African children: a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial.
Lancet 2024;403(10426):533-44.

【COVE 試験 (CoVPN3001)】

N Engl J Med. 2021;384(5):403-416.

Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine.

Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al; COVE Study Group.

モデルナ社製の新型コロナワクチン (mRNA-1273) の有効性と安全性

【要約】

背景：COVID-19 を予防し、合併症リスクの高い人々を守るためにはワクチンが必要である。mRNA-1273 ワクチンは、Covid-19 を引き起こすウイルスである重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) の融合前安定化全長スパイクタンパク質をコードする脂質ナノ粒子でカプセル化された mRNA ベースのワクチンである。

方法：この第Ⅲ相ランダム化、観察者盲検、プラセボ対照試験は、米国全土の 99 施設で実施された。SARS-CoV-2 感染またはその合併症のリスクが高い人は、1 : 1 の比率でランダムに割り当てられ、28 日間隔で mRNA-1273 (100µg) またはプラセボの 2 回の筋肉内注射を受けた。主要評価項目は、以前に SARS-CoV-2 に感染したことの無い参加者における 2 回目の注射から少なくとも 14 日後に発症する COVID-19 疾患の予防とした。

結果：試験には 30,420 人のボランティアが登録され、ワクチンまたはプラセボを接種する群に 1:1 の比率で無作為に割り付けられた (各群 15,210 人)。参加者の 96%以上が 2 回の注射を受け、2.2%はベースラインで SARS-CoV-2 感染の証拠 (血清学的、ウイルス学的、またはその両方) があった。プラセボ群 185 人 (1000 人年あたり 56.5 人、95%信頼区間[CI] : 48.7-65.3)、mRNA-1273 群 11 人 (1000 人年あたり 3.3 人、95% CI : 1.7-6.0) で有症状の COVID-19 が確認された。ワクチンの有効性は 94.1% (95% CI : 89.3-96.8%、 $P<0.001$) であった。最初の投与から 14 日後の評価、ベースラインで SARS-CoV-2 感染の証拠があった参加者を含む解析、および 65 歳以上の参加者の解析を含む主要な二次解析全体で有効性は同様だった。重度の COVID-19 は 30 人の参加者に発生し、1 人が死亡し、30 人全員がプラセボ群だった。ワクチン接種後の中等度の一過性反応性は、mRNA-1273 群でより頻繁に発生した。重篤な有害事象はまれであり、2 つのグループで発生率は同様だった。

まとめ：mRNA-1273 ワクチンは、重症化を含む新型コロナウイルス感染症の予防に 94.1%の有効性を示した。一時的な局所および全身反応を除けば、安全性に関する懸念は確認されなかった。

【対象と方法】

- ・ この第Ⅲ相ランダム化、層別化、観察者盲検化、プラセボ対照試験では、米国の 99 施設で医学的に安定した状態の成人が登録された。参加者は、2020 年 7 月 27 日から 10 月 23 日の間に最初の治験薬注射を受けた。
- ・ SARS-CoV-2 感染歴がなく、SARS-CoV-2 感染の明らかなリスクあり、重症 COVID-19 の高リスクあり、またはその両方を満たす 18 歳以上の人を組み合わせ、ワクチンまたはプラセボを接種する群に 1 : 1 の比率でランダムに割り当てられた。
- ・ 割り当ては、年齢と COVID-19 合併症リスク基準に基づいて、次のリスクグループに層別化された : 65 歳以上の人、重症 COVID-19 のリスクが高い (リスクがある) 65 歳未満の人、およびリスクが低い (リスクがない) 65 歳未満の人。
- ・ mRNA-1273 ワクチンは、濃度 0.2 mg/ml の滅菌液として提供され、28 日間隔で同じ腕に 100 µg

の mRNA-1273 または生理食塩水プラセボを含む 0.5 ml を投与された。

- ・ 安全性評価には、各注射後 7 日間の局所的および全身の有害事象のモニタリング、各注射後 28 日間の有害反応のモニタリングが含まれた。投与中止、治験参加中止、またはその両方につながる有害事象、および 1 日目から 759 日目までの医学的に治療された有害事象および重篤な有害事象も観察した。
- ・ 主要評価項目は、ベースラインで血清陰性であった参加者のうち、プロトコルに準拠した集団において、2 回目の接種から少なくとも 14 日後に発症する有症状 COVID-19 の発生予防に関する mRNA-1273 ワクチンの有効性とした。
- ・ 主要評価項目におけるワクチンの有効性の一貫性は、年齢グループ（18～65 歳未満および 65 歳以上）、年齢および重症疾患に対する健康リスク（18～65 歳未満でリスクなし、18～65 歳未満でリスクあり、および 65 歳以上）、性別（女性または男性）、人種および民族グループ、および重症の Covid-19 疾患に対するリスクを含むさまざまなサブグループにわたって評価された。
- ・ 副次的評価項目は、次の基準のいずれかで定義される重症 Covid-19 の予防における mRNA-1273 の有効性とした：呼吸数 30 回/分、心拍数 125 回/分以上、酸素飽和度が 93% 以下、または酸素分圧と吸入酸素分圧の比が 300 mmHg 未満、呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群、ショックの証拠（収縮期血圧 <90 mmHg、拡張期血圧 <60 mmHg、または昇圧剤の必要性）、臨床的に重大な急性腎機能障害、肝機能障害、または神経機能障害、集中治療室への入院、または死亡。
- ・ 主要評価項目の分析では、mRNA-1273 ワクチンの有効性が 30% 以下であるという帰無仮説を立てて試験が計画された。各解析での有効性境界の計算には、Lan-DeMets アルファ消費関数を使用した。ワクチンの有効性は、主要エンドポイント（mRNA-1273 対プラセボ）のハザード比の減少率として定義された。層別 Cox 比例ハザードモデルを使用して、プラセボと比較した mRNA-1273 のワクチン有効性をハザード低減率の観点から評価した。

【結果】

- ・ 2020 年 7 月 27 日から 2020 年 10 月 23 日までの間に、合計 30,420 人の参加者がランダム化され、各グループの 15,210 人の参加者はプラセボまたは mRNA-1273（100μg）のいずれかの 2 回投与を受けるように割り当てられ（図 1）、参加者の 96% 以上が 2 回目の投与を受けた。
- ・ 1 回目の接種を受けた参加者のうち、プラセボ群の 14,073 人と mRNA-1273 群の 14,134 人が主要な有効性解析に含まれた。参加者の 2 回目の接種後の追跡期間の中央値は 64 日（範囲 0～97 日）であり、参加者の 61% が 56 日以上追跡調査を受けていた。
- ・ 参加者の平均年齢は 51.4 歳、参加者の 47.3% が女性、24.8% が 65 歳以上、16.7% が 65 歳未満で重症 Covid-19 のリスクとなる何らかの病状を抱えていた（表 1）。ベースラインでの SARS-CoV-2 感染は、mRNA-1273 群の 2.3%、プラセボ群の 2.2% にみられた。
- ・ 注射部位の有害事象は、初回投与後（84.2%、プラセボ群で 19.8%）および 2 回目投与後（88.6%、プラセボ群で 18.8%）の両方で、mRNA-1273 群の方がプラセボ群よりも頻繁に発生した（図 2）。mRNA-1273 群では、注射部位の事象は主に重症度がグレード 1 または 2 であり、初回投与後および 2 回目投与後それぞれ平均 2.6 日および 3.2 日続いた。最も一般的な注射部位の事象は注射後の痛み（86.0%）であった。遅延性注射部位反応（8 日目以降に発症したもの）は、初回投与後に 244 人（0.8%）、2 回目投与後に 68 人（0.2%）に認められた。
- ・ mRNA-1273 群では、全身性事象の重症度が 2 回目の投与後に増加し、グレード 2 の事象（初回

投与後の 16.5% から 2 回目投与後の 38.1%) およびグレード 3 の事象 (2.9% から 15.8%) の割合が増加した。

- ・ プラセボ群では 3 人が死亡し (腹腔内穿孔 1 人、心肺停止 1 人、慢性リンパ性白血病およびまん性水疱性発疹のある重篤な全身性炎症症候群 1 人)、ワクチン群では 2 人が死亡した (心肺停止 1 人、自殺 1 人)。プラセボ群におけるグレード 3 の有害事象の頻度 (1.3%) はワクチン群 (1.5%) とほぼ同様であり、医療処置が必要な有害事象 (9.7% 対 9.0%) および重篤な有害事象 (両グループとも 0.6%) の頻度も同様だった。
- ・ 計 269 件の COVID-19 症例が特定され、1000 人年あたり 79.8 件の発生率 (95%信頼区間[CI]、70.5～89.9) であった。主要な解析では、196 例の COVID-19 が診断され、ワクチン群では 11 例 (1000 人年あたり 3.3 例、95%CI : 1.7-6.0)、プラセボ群では 185 例 (1000 人年あたり 56.5 例、95%CI : 48.7-65.3) であり、プラセボと比較した mRNA-1273 ワクチンの症候性 SARS-CoV-2 感染の予防に対する有効性は 94.1% (95%CI : 89.3-96.8%、 $P<0.001$) であることが示された (図 3A)。
- ・ COVID-19 を予防するワクチンの有効性は、人口統計学およびベースライン特性で層別化されたサブグループ全体で一貫していた (図 4)。

【考察】

- ・ 本 COVE 試験は、成人試験集団における有症状 SARS-CoV-2 感染の予防における mRNA-1273 ワクチンの短期的有効性の証拠を示した。本試験は、新しい感染症の出現から 1 年以内に、病原体ならびにワクチンターゲットを特定し、ワクチンの構成が作られ、大量生産が開発され、フェーズ 1 からフェーズ 3 までの試験の実施とデータが報告されたという点において後世に語り継ぐべき試験である。

研究場所：米国

シーズン：2020 年 7 月 27 日から 10 月 23 日

流行株：野生型 (武漢株)

ワクチン株：野生型 (武漢株)

対象：SARS-CoV-2 感染歴がない 18 歳以上の成人

研究デザイン：第Ⅲ相ランダム化、層別化、観察者盲検化、プラセボ対照試験

主要結果：症候性 COVID-19 感染予防に関するワクチンの有効性は 94.1% (95% CI : 89.3-96.8%、 $P<0.001$) であった。

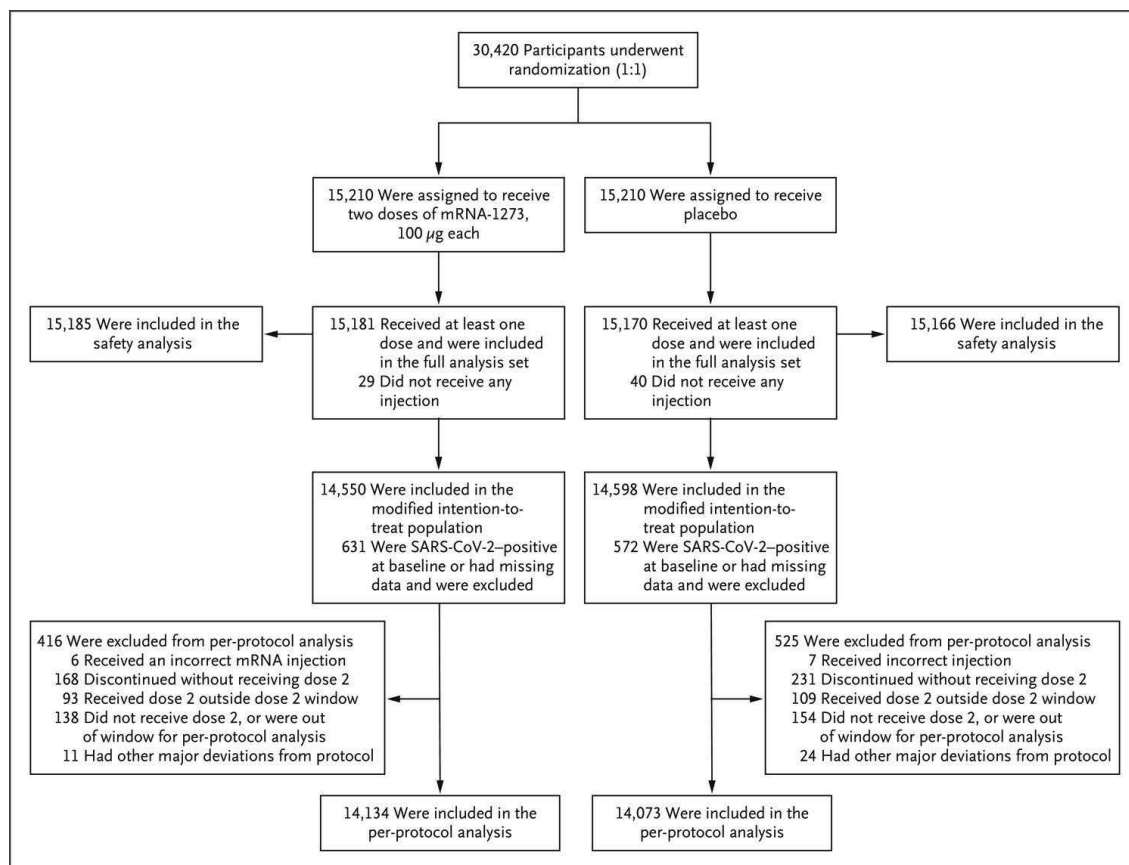


Figure 1. Randomization and Analysis Populations.

The data cutoff for the primary analysis occurred on November 25, 2020. The full analysis population consisted of participants who underwent randomization and received at least one dose of mRNA-1273 or placebo; the modified intention-to-treat population comprised participants in the full analysis population who had no immunologic or virologic evidence of Covid-19 on day 1, before the first dose; and the per-protocol analysis population included participants in the modified intention-to-treat population who received two doses, with no major protocol deviations. The safety population included all participants who received at least one injection. Among participants who received an incorrect injection, three participants in the mRNA-1273 group received at least one dose of placebo and no dose of mRNA-1273 and were included in the placebo safety population, and three received one dose of placebo and one dose of mRNA-1273 and were included in the mRNA-1273 safety population. Participants who received dose 2 outside the window for the per-protocol analysis are those who did not receive the second dose between 7 days before and 14 days after day 29.

【AZD1222 試験 (CoVPN3002)】

N Engl J Med. 2021; 385 (25): 2348-2360.

Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine

Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, et al; AstraZeneca AZD1222 Clinical Study Group.

AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19)新型コロナウイルスワクチンの第Ⅲ相臨床試験における安全性および有効性

【要約】

背景：米国、チリ、ペルーにおける重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2)感染のリスクが高い多様な大規模集団における AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19)ワクチンの安全性および有効性は不明である。

方法：本研究は進行中の二重盲検、無作為化、プラセボ対照の第Ⅲ相臨床試験であり、米国、チリ、ペルーにおいて、AZD1222 ワクチンの 2 回投与について、2 回目の接種から 15 日以上経過した高齢者を含む成人を対象に、プラセボと比較した際の症候性および重症の新型コロナウイルス感染症 (Covid-19)の発症を予防する安全性、有効性、および免疫原性を検討した。

結果：合計 32,451 名の参加者が、2 対 1 の比率で AZD1222 (21,635 名)またはプラセボ (10,816 名)の無作為割り付けを受けた。AZD1222 は安全であり、重篤な有害事象、医療介入を要する有害事象、または特別な関心がもたれる有害事象の発生率は低く、プラセボ群で観察された発生率と同様であった。局所および全身の副反応は、いずれの群でも一般に軽度から中等度であった。全体の推定ワクチン有効率は 74.0% (95%信頼区間[CI], 65.3~80.5; $P<0.001$)であり、65 歳以上の参加者における推定ワクチン有効率は 83.5% (95% CI, 54.2~94.1)であった。高いワクチン有効率は、さまざまな人口統計学的サブグループ全体で一貫して認められた。ワクチン接種完了者群の解析において、重症または致命的な症候性 Covid-19 症例は AZD1222 群の 17,662 名では認められなかったが、プラセボ群の 8,550 名中 8 例 (<0.1%)で報告された。SARS-CoV-2 感染 (ヌクレオカプシド抗体の陽転化)の予防に対する推定ワクチン有効率は 64.3% (95% CI, 56.1~71.0; $P<0.001$)であった。SARS-CoV-2 スパイクタンパク質結合および中和抗体は、初回投与後に増加し、2 回目投与の 28 日後にさらに増加した。

結論：AZD1222 は、高齢者を含む多様な集団において、症候性および重症の Covid-19 を予防する上で、安全かつ有効であった。

【対象と方法】

- ・対象は、18 歳以上の安定した健康状態で、居住地や状況的により SARS-CoV-2 感染リスクの高い者であった。参加者は AZD1222 またはプラセボ(生理食塩水)を、1 日目と 29 日目 (-3~+7 日)に 4 週間間隔で 2 回筋肉内注射された。
- ・安全性の解析対象集団は、少なくとも 1 回の AZD1222 またはプラセボを受けたすべての参加者を対象とし、実際に受けたワクチンまたはプラセボに基づいて分類された。
- ・ワクチン接種完了者群の解析対象は、ベースラインで SARS-CoV-2 抗体陰性であり、ワクチンまたはプラセボを 2 回接種し、2 回目接種後 15 日以上試験に参加し、過去に SARS-CoV-2 の RT-PCR 陽性が確認されていないすべての参加者が含まれた。
- ・参加者は毎週、Covid-19 症状をモニターするように促され、症候が出た場合は病状評価と SARS-CoV-2 検査が実施された。全参加者は、症状の有無に関係なく、ワクチンの有効性を評価するために SARS-

CoV-2 抗体検査のための血清を採取された。AZD1222 の反応原性および免疫原性をさらに評価するためのサブスタディには、米国の各年齢群で無作為化された最初の参加者 (18~55 歳 1500 名、56~69 歳 750 名、70 歳以上 750 名)が含まれていた。これらの参加者は、ワクチン接種後に症状日誌を記入し、15 日目および 43 日目に追加の血液サンプルを提供した。

- ・安全性および反応原性：自発的に報告された有害事象は、AZD1222 またはプラセボの各投与後 28 日間、全参加者で記録された。反応原性はサブスタディグループで評価され、AZD1222 またはプラセボの各投与後 7 日間にわたり、計画書に規定した局所および全身の有害事象の発生率が調査された。
- ・有効性：主要有効性評価項目は、RT-PCR 検査で陽性となった SARS-CoV-2 による症候性疾患の初回発症であり、これはワクチンまたはプラセボの 2 回目接種後 15 日以降に発症し、ベースラインで Covid-19 に対して陰性であった参加者において確認された。主な副次評価項目には、症候性疾患の発症 (ベースラインでの SARS-CoV-2 感染歴を問わない)、重症または致命的な症候性 Covid-19、Covid-19 関連の救急外来受診、疾病対策予防センター (CDC)基準に基づく症候性 Covid-19、SARS-CoV-2 スクレオカプシド抗体に対する治療後の血清反応の陽転として定義された SARS-CoV-2 感染が含まれる。探索的評価項目として、Covid-19 関連の入院および集中治療室 (ICU)入院に対する推定ワクチン有効率が分析された。
- ・体液性免疫原性と全ゲノムシーケンシング：サブスタディグループの参加者から得られた血清サンプルを使用してスパイクタンパク質およびスクレオカプシドタンパク質に対する抗体および中和抗体の分析を含む免疫原性分析を行い、抗体価および SARS-CoV-2 抗原に対する応答を評価した。唾液検体は臨床施設で収集されるか、または研究参加者が疾病のために医療機関を訪れた際に提供した。
- ・統計解析：主解析に必要な症候性 Covid-19 のイベント数は約 150 であり、中間解析基準が満たされた後に到達した。主解析のデータ締切日は 2021 年 3 月 5 日であった。Covid-19 関連として審査されたすべての死亡は主な有効性評価項目として含まれた。Covid-19 に関連しないと審査された死亡は、介在イベントとして扱われ、死亡日で打ち切られた。主な有効性評価項目は二値応答であり、参加者の状態は追跡期間終了前に「症候性 Covid-19 発症」または「非発症」として分類された。ロバスト分散を用いた修正ポアソン回帰分析で追跡期間を調整し、AZD1222 群とプラセボ群における症候性感染の発症の相対リスクを推定した。ワクチン有効率は「1-相対リスク」として計算され、結果はパーセンテージで表された。

【結果】

- ・研究対象集団：2020 年 8 月 28 日から 2021 年 1 月 15 日にかけて、合計 34117 名の対象者がスクリーニングを受け、そのうち 32451 名が適格基準を満たし、AZD1222 ワクチン (21635 名)またはプラセボ (10816 名)を受けるよう無作為化された (図 1)。対象者の大半は男性 (55.6%)で、少なくとも 1 つの既往疾患を有していた (59.2%)。平均年齢 ($\pm$ SD)は 50.2 $\pm$ 15.9 歳であった (表 1)。
- ・安全性：AZD1222 群では 8,771 名 (40.6%)、プラセボ群では 3,201 名 (29.7%)の計 11972 名 (37.0%)が 23538 件の有害事象を報告した。28 日以内にどちらの群でも少なくとも 5%の対象者に発生した最も一般的な有害事象は、全身の痛み (AZD1222 群 8.2%、プラセボ群 2.3%)、頭痛 (それぞれ 6.2% および 4.6%)、接種部位の痛み (6.8% および 2.0%)、および倦怠感 (5.1% および 3.5%)であった。各群において同じくらいの頻度で、いずれかの接種後 28 日以内に重篤な有害事象を発症した (AZD1222 群 119 件(101 名、0.5%)、プラセボ群 59 件(53 名、0.5%))。研究の全期間中、AZD1222 群

では 7 人の対象者に死亡に至る有害事象が 7 件発生し、プラセボ群では 7 人の対象者に死亡に至る有害事象が 9 件発生した。いずれの死亡も、ワクチンまたはプラセボに関連なしと研究者によって判断された。AZD1222 群では新型コロナウイルス感染症 (Covid-19) による死亡は発生せず、プラセボ群では Covid-19 に関連した死亡が 2 件発生した。

- ・医療が必要となる有害事象および特別関心のある有害事象は、投与後 28 日以内に両群で同程度に発生した。免疫関連の可能性がある状態の発生率は、両群で同程度であった (AZD1222 群 1.8%、プラセボ群 3.4%)。また、特別関心のある有害事象の発生率も同様で、神経系 (AZD1222 群 0.5%、プラセボ群 0.4%)、血管系 (AZD1222 群 0.1%、プラセボ群<0.1%)、および血液系 (両群とも<0.1%)であった。特に、深部静脈血栓症 (両群とも<0.1%)、肺塞栓症 (両群とも<0.1%)、血小板減少症 (AZD1222 群では<0.1%、プラセボ群では発生なし)、免疫性血小板減少症 (AZD1222 群では発生なし、プラセボ群では<0.1%)の発生率は低く、両群で同程度であった。両群とも、血小板減少症を伴う血栓症、脳静脈洞血栓症、または通常とは異なる部位での静脈血栓症は発生しなかった。
- ・反応原性：サブスタディ集団では、AZD1222 群の方がプラセボ群よりも局所の有害事象 (AZD1222 群 74.1%、プラセボ群 24.4%)および全身の有害事象 (71.6%、53.0%)が多く発生した (図 2)。両群の有害事象の大多数 (92.6%)は軽度または中等度であった。いずれの年齢層でも、2 回目の接種後の有害事象の発生頻度は 1 回目接種後よりも少なく、特に 18 歳から 64 歳の対象者でその違いが顕著であった。局所および全身の有害事象の大半は、発症後 1~2 日以内に消失した。
- ・有効性：データ締め切り前に発生したすべてのイベントの審査が完了した時点で、203 件の症候性 Covid-19 イベントが主要評価項目の症例定義に合致し、完全接種解析集団 (AZD1222 群 17662 名、プラセボ群 8550 名)に含まれた (図 1)。全体で AZD1222 群では 73 件 (0.4%)、プラセボ群では 130 件 (1.5%)のイベントが発生した (図 3)。主要有効性評価項目については、完全接種解析集団に基づく全体のワクチン推定有効率は 74.0% (95%信頼区間 [CI] 65.3-80.5、 $P<0.001$)であり、成功基準は満たされた。AZD1222 の 2 回目接種後の SARS-CoV-2 RT-PCR 陽性の症候性疾患の累積発生率に関する結果 (図 4)では、AZD1222 の効果は 2 回目接種後すぐに現れた。
- ・18 歳から 64 歳の対象者における症候性疾患に対する推定ワクチン有効率は高く (72.8%、95%CI 63.4-79.9)、65 歳以上の対象者でも同様に高い有効率が示された (83.5%、95%CI 54.2-94.1) (図 3)。以前の SARS-CoV-2 感染の有無に関係なく症候性 Covid-19 に対する推定ワクチン有効率 (二次評価項目)は 73.7% (95%CI 65.1-80.1、 $P<0.001$)であった。
- ・完全接種解析集団において、AZD1222 群の 17662 名の対象者の中では重症または致命的な症候性 Covid-19 の症例は確認されなかったのに対し、プラセボ群の 8550 名の対象者では 8 例 (<0.1%)が報告された。症候性 Covid-19 の予防に対する AZD1222 の推定ワクチン有効率は高く (69.7%、95%CI 60.7-76.6、 $P<0.001$)、Covid-19 に起因する救急外来受診に対しても高い有効率が示された (94.8%、95%CI 59.0-99.3、 $P=0.005$)。Covid-19 関連の入院に対する推定ワクチン有効率 (探索的評価項目)は 94.2% (95%CI 53.3-99.3)であった (図 3)。
- ・体液性免疫原性：ベースラインで血清陰性だった AZD1222 接種を受けた対象者は、スパイクタンパクに対する強力なワクチン誘導血清 IgG 応答を示した。中和抗体レベルは、すべての時点で AZD1222 群ではベースラインよりも高く、2 回目接種後にさらに上昇したが、プラセボ群では研究全期間を通じて低いままであった。
- ・SARS-CoV-2 サンプルの全ゲノムシーケンス：完全解析集団において、176 名の AZD1222 群および 183 名のプラセボ群の対象者から採取された唾液サンプルの全ゲノムシーケンスにより、懸念される

変異株 4 例 (アルファ株およびベータ株を含む)が確認された。最も多かったのはイプシロン株 (B.1.429 が 14 名、B.1.427 が 3 名)で、次いでイオタ株 (B.1.526 が 1 名)であった。

【考察】

4 週間隔での 2 回の AZD1222 の接種は、症候性 COVID-19 の予防において、全体で 74%の有効率を示した。AZD1222 接種群では、重症または致命的な COVID-19 の症例は認められず、COVID-19 に関連する救急外来の受診、ICU 入院の頻度がプラセボ接種群と比較して有意に少なかった。AZD1222 の接種後に新たな安全性シグナルは確認されず、軽度から中等度の副反応が主であり、副反応は 2 回目の接種後は 1 回目よりも少なかった。AZD1222 は成人において COVID-19 の予防に有効であり、重症化リスクを低減する安全なワクチンである。

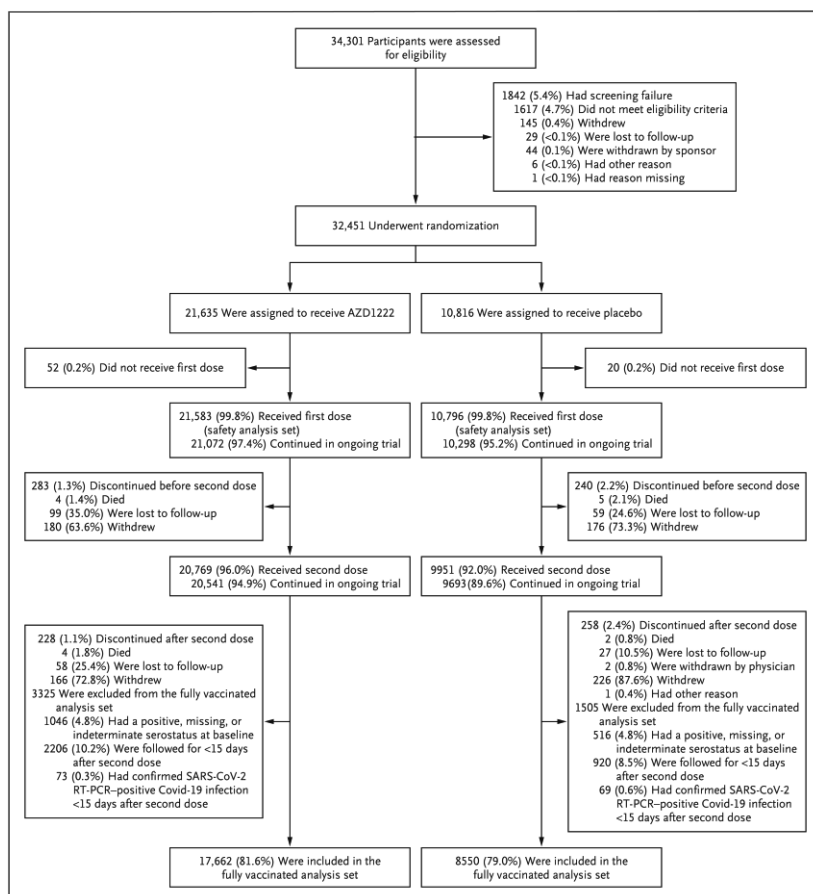


Figure 1 (facing page). Screening, Randomization, and Analyses.

Of the 34,301 persons initially screened, 184 were screened twice and counted twice. A total of 34,117 unique participants were screened for the trial; 181 persons failed screening twice and were counted twice, and 1661 unique participants failed screening, which does not include 4 persons who were screened and did not undergo randomization but are not included in the number of failed screenings. Of the total 32,451 participants who underwent randomization, 1 participant was enrolled at two separate sites under two subject identification numbers, underwent randomization at both sites, and received both doses of assigned vaccine or placebo. This participant is included once in the all-participants analysis population but is excluded from all other analysis populations. Three participants underwent randomization twice in error. The safety analysis population for each group reflects treatment actually received. The number of participants in each group who received the second dose are those included as of data cutoff. Participants could be excluded from the fully vaccinated analysis population for more than one reason, including for not receiving two doses, and may therefore be counted for exclusion twice. Group assignment was unblinded for 7635 participants (35.3%) in the AZD1222 group and 4157 participants (38.4%) in the placebo group after the second dose. Covid-19 denotes coronavirus disease 2019, RT-PCR reverse transcriptase–polymerase chain reaction, and SARS-CoV-2 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

【ENSEMBLE 試験 (CoVPN3003)】

N Engl J Med. 2021;384(23):2187-2201.

Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19

Covid-19 に対する単回投与 Ad26.COV2.S ワクチンの安全性と有効性

【要約】

背景：Ad26.COV2.S ワクチンは、融合前に安定化された構造で SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の全長をコード化する、組み換え型複製不能ヒトアデノウイルス 26 型ベクターである。

方法：国際ランダム化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験で、成人参加者を 1:1 の割合でランダムに割り当て、Ad26.COV2.S (ウイルス粒子 5×10¹⁰ 個) またはプラセボを 1 回投与した。主要評価項目は、SARS-CoV-2 の検査陰性であったプロトコル準拠集団の参加者における、投与後少なくとも 14 日および 28 日後に発症した中等度から重度・致命的な Covid-19 に対するワクチンの有効性と安全性とした。

結果：プロトコルに準拠した集団は全て SARS-CoV-2 検査陰性であり、Ad26.COV2.S ワクチンを投与された 19,630 人とプラセボを投与された 19,691 人が含まれた。Ad26.COV2.S ワクチンにより、投与後少なくとも 14 日後に発症した中等度から重度・致命的な Covid-19 (Ad26.COV2.S ワクチン群 116 例 vs. プラセボ群 348 例、有効性 66.9%、調整 95%信頼区間 59.0~73.4) および投与後少なくとも 28 日後に発症した中等度から重度・致命的な Covid-19 (Ad26.COV2.S ワクチン群 66 例 vs. プラセボ群 193 例、有効性 66.1%、調整 95%信頼区間 55.0~74.8) は減少した。ワクチンの有効性は、重度・致命的な Covid-19 に対してより高かった (14 日以上発症に対して 76.7% [調整 95%信頼区間 54.6~89.1]、28 日以上発症に対して 85.4% [調整 95%信頼区間 54.2~96.9])。南アフリカでは 91 例中 86 例 (94.5%) が 20H/501Y.V2 変異体による感染であったにもかかわらず、ワクチンの有効性は、投与後 14 日以上および 28 日以上で発症する中等度から重度・致命的な Covid-19 に対してそれぞれ 52.0% および 64.0% であり、重度・致命的な Covid-19 に対する有効性はそれぞれ 73.1% および 81.7% であった。反応原性は Ad26.COV2.S ワクチンの方がプラセボよりも高かったが、一般的に軽度から中等度で一過性であった。重篤な有害事象の発生率は、2 つのグループ間で均衡していた。Ad26.COV2.S ワクチン群では 3 人が死亡し (いずれも Covid-19 に関連)、プラセボグループでは 16 人が死亡した (5 人は Covid-19 に関連)。

結論：Ad26.COV2.S ワクチンの単回投与は、入院や死亡を含む Covid-19 感染に対して有効であった。安全性は、Covid-19 ワクチンの他のフェーズ 3 試験と同様である可能性がある。(Janssen Research and Development and others による資金提供あり ClinicalTrials.gov 番号 NCT04505722)

【方法】

- ・ アルゼンチン、ブラジル、チリ、コロンビア、メキシコ、ペルー、南アフリカ、米国で、2 年間にわたる国際ランダム化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験を実施した。試験はスポンサー (ヤンセン・リサーチ・アンド・ディベロップメントとオペレーション・ワープ・スピード Covid-19 迅速対応チーム) によって設計および実施された。
- ・ 参加者は、地域・年齢層・併存疾患の有無で層別化され、ブロックランダム化により、1:1 の比率で Ad26.COV2.S またはプラセボ (生理食塩水) (1 回の筋肉内注射 0.5 ml) のいずれかを投与されるようにランダムに割付けされた。

- ・ 独立した安全性監視委員会・臨床重症度判定委員会がワクチンの有効性と安全性(重症度を含む)を継続的に監視した。参加者は、質問票を使用して電子的に Covid-19 の症状を報告した。
- ・ プロトコルに準拠した集団は、Ad26.COV2.S ワクチンまたはプラセボの投与を受け、ワクチンまたはプラセボの投与時に血清陰性または血清状態不明であり、ワクチンの有効性に影響を与える可能性のあるプロトコルからの逸脱がなかった参加者で構成された。1 日目から 14 日目の間または 1 日目から 28 日目の間に RT-PCR 陽性であった参加者は、それぞれ投与後少なくとも 14 日および少なくとも 28 日後に発症した症例の解析から除外された。試験中の Covid-19 の発生率が高く、サンプルサイズは約 40,000 に設定した。
- ・ FDA 指定の中央値 8 週間の追跡調査に達し、事前に指定されたデータ要件が満たされた後、データおよび安全性監視委員会からの肯定的な推奨に基づいて、主解析を開始した。ポアソン回帰を用いて、追跡期間を考慮したワクチン有効性の解析と関連する信頼区間を計算した。ワクチンの有効性の経時的変化を評価するために、 Kaplan-Meier 法を用いて経時的累積発生率を推定した。参加者のデータは追跡調査終了時に打ち切られた。重篤な有害事象の頻度は、全解析セットで集計された。有害事象の頻度と重症度は、安全性サブpopulationで集計された。

【結果】

- ・ 試験は 2020 年 9 月 21 日に参加者登録を開始し、今回の分析のデータカットオフ日は 2021 年 1 月 22 日であった。合計 44,325 人の参加者がランダム化され、そのうち 43,783 人が Ad26.COV2.S ワクチンまたはプラセボを接種した。プロトコルに準拠した集団には、SARS-CoV-2 陰性の参加者 39,321 人が含まれ、そのうち 19,630 人が Ad26.COV2.S ワクチンを、19,691 人がプラセボを接種した。
- ・ ベースラインの人口統計学的特性と併存疾患は、2 つのグループ間でバランスが取れていた (Table 1)。ベースラインで参加者の合計 9.6% が SARS-CoV-2 血清陽性であった。追跡期間の中央値は 58 日 (範囲 1~124 日) で、参加者の 55% が少なくとも 8 週間の追跡調査を受けた。
- ・ 安全性サブpopulationには、Ad26.COV2.S ワクチン群の参加者 3356 人とプラセボ群の参加者 3380 人が含まれた。Ad26.COV2.S ワクチンまたはプラセボの投与後 7 日間に、Ad26.COV2.S ワクチン接種者の方がプラセボ接種者よりも、また 18 歳から 59 歳の参加者の方が 60 歳以上の参加者よりも、より多くの有害事象が報告された (Figure 1)。Ad26.COV2.S ワクチン群では、最も一般的な局所反応は注射部位の痛み (参加者の 48.6%) であり、最も一般的な全身反応は頭痛 (38.9%)、疲労 (38.2%)、筋肉痛 (33.2%)、吐き気 (14.2%) であった。重篤な有害事象は、Ad26.COV2.S ワクチン接種者 21,895 人中 83 人 (0.4%)、プラセボ接種者 21,888 人中 96 人 (0.4%) から報告された。7 件の重篤な有害事象は、Ad26.COV2.S ワクチン群でワクチン接種に関連していると判断された。静脈血栓塞栓症の件数には不均衡が見られた (Ad26.COV2.S ワクチン群 11 件に対しプラセボ群 3 件)。これらの参加者のほとんどには、これらの事象に寄与した可能性のある基礎疾患や素因があった。けいれん発作 (Ad26.COV2.S ワクチン群 4 人に対しプラセボ群 1 人) および耳鳴り (6 人に対し 0 人) についても不均衡が見られた。これらの事象と Ad26.COV2.S ワクチンとの因果関係は確定できなかった。Ad26.COV2.S ワクチン群では 3 件の死亡が報告され、プラセボ群では 16 件の死亡が報告されたが、いずれも治験介入とは無関係であると判断された。Ad26.COV2.S ワクチン群では Covid-19 に関連した死亡は報告されなかったが、

プラセボ群では Covid-19 に関連した死亡が 5 件報告された。Ad26.COV2.S ワクチン接種者 1 名に、脳出血を伴う横静脈洞血栓症とギランバレー症候群の症例がそれぞれ認められた。

- ・ 投与後少なくとも 14 日後に症状のある Covid-19 の中央確認症例が 468 件観察され、そのうち 464 件が中等度から重度・致命的であり（Ad26.COV2.S ワクチン群 116 件、プラセボ群 348 件）、Ad26.COV2.S ワクチンの有効性は 66.9%（調整 95%信頼区間、59.0～73.4）であることが示された（Table 2）。投与後少なくとも 28 日後の発症という主要評価項目では、中等度から重度・致命的な Covid-19 の症例が Ad26.COV2.S ワクチン群で 66 件、プラセボ群で 193 件が観察され、ワクチンの有効性は 66.1%（調整 95%信頼区間、55.0～74.8）であることが示された（Table 2）。中等度から重度・致命的な Covid-19 の初回発症の累積発生率は、Ad26.COV2.S ワクチンまたはプラセボの投与後約 14 日で 2 つの試験グループ間で分岐しており、これは Ad26.COV2.S ワクチンによる予防効果が早期に発現したことを示している（Figure 2A）。Ad26.COV2.S ワクチン群では 14 日目以降に症例数が減少したのに対し、プラセボ群では症例の発生が継続したため、時間の経過とともにワクチンの有効性が増加した。投与後 28 日以上経過して発症した疾患に対する有効性は年齢層間で同様であったが、投与後 14 日後に発症した疾患に対する有効性は、年齢の高い参加者の方が若い参加者よりも高かった（Table 2）。この相違は、追跡期間の違い、またはサブグループのサンプル数が小さいことが原因であると考えられた。主要評価項目の症例数は、FDA の統一定義に従って定義された症候性 Covid-19 の症例数と同数であった（Table 2）。中央確認症例の 2 つの主要評価項目と副次評価項目の解析におけるワクチン有効性の推定値は、すべての情報源からの陽性症例の解析における推定値との差は 2 パーセントポイント未満で、信頼区間も同様であった（Table 2 および 3）。重度・致命的 Covid-19 に関しては、投与後 14 日以上経過して発症した疾患に対するワクチン有効性は 76.7%（調整後 95%信頼区間、54.6～89.1）、投与後 28 日以上経過して発症した疾患に対するワクチン有効性は 85.4%（調整後 95%信頼区間、54.2～96.9）であった（Table 2）。累積発生率曲線は投与後約 7 日で分離し始めた。ワクチンの有効性は追跡期間が長くなるにつれて増加し、42 日目以降は 92.4%であった（Figure 2B）。
- ・ 重度・致命的 Covid-19 に対するワクチンの有効性の推定値は、解析に十分な症例があった国々では一貫して高かった（Table 3）。SARS-CoV-2 感染者 714 人（71.7%）から得られた 512 の固有の RT-PCR 陽性検体の中間配列データに基づく、参照配列（D614G 変異を含む Wuhan Hu-1）は主に米国（197 配列中 190 [96.4%]）で検出され、20H/501Y.V2 変異体（B.1.351 と呼ばれる）は主に南アフリカ（91 配列中 86 [94.5%]）で検出されたが、ブラジルでは参照配列は 124 配列中 38 (30.6%) で検出され、E484K 変異（P.2 系統）を含む参照配列は 124 配列中 86 (69.4%) で検出された。南アフリカおよび治験における Covid-19 症例における 20H/501Y.V2 変異体の有病率が高いにも関わらず、ワクチンの有効性は維持された（投与後 14 日以降に発症した中等症から重度・致命的の疾患に対して 52.0%、重度・致命的の疾患に対して 73.1%、投与後 28 日以降に発症した中等症から重度・致命的の疾患に対して 64.0%、重度・致命的の疾患に対して 81.7%）（Figure 2C および Table 3）。南アフリカでは、Ad26.COV2.S ワクチン群では投与後 28 日以上経過して Covid-19 を発症した参加者の入院は発生しなかったが、プラセボ群では 6 人の入院が発生した。南アフリカの治験における Covid-19 関連の死亡例 5 例はすべてプラセボ群で発生した。
- ・ カプランマイヤー解析に基づく有効性の経時的推定値は、60 歳以上の併存疾患のある参加者と併存疾患のない参加者で同様であった。Ad26.COV2.S ワクチン群では併存疾患のある 60 歳以上の

参加者 2 名が入院したのに対し、プラセボ群では 11 名が入院した（ワクチン有効性、81.6%、95% 信頼区間、15.8～98.0）。

【結論】

この試験では、Ad26.COV2.S の単回投与が、症状のある Covid-19 を予防し、抗体中和に対して比較的耐性があると考えられる変異体が優勢な国を含め、重篤な疾患（入院や死亡を含む）に対して特に有効であることがわった。安全性は、Covid-19 ワクチンの以前の第Ⅲ相試験の結果と同様であった。このワクチンの単回投与スケジュールと好ましい保管条件は、世界中での展開と効果に大きな利点をもたらす。

Characteristic	Ad26.COV2.S (N = 21,895)	Placebo (N = 21,888)	Total (N = 43,783)
Age			
Median (range) — yr	52 (18–100)	52 (18–94)	52 (18–100)
Distribution — no. (%)			
18–59 yr	14,564 (66.5)	14,547 (66.5)	29,111 (66.5)
≥60 yr	7,331 (33.5)	7,341 (33.5)	14,672 (33.5)
Sex — no. (%)			
Female	9,820 (44.9)	9,902 (45.2)	19,722 (45.0)
Male	12,071 (55.1)	11,982 (54.7)	24,053 (54.9)
Nonbinary	2 (<0.1)	4 (<0.1)	6 (<0.1)
Unknown	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
Race or ethnic group — no. (%)†			
American Indian or Alaskan Native	92 (0.4)	95 (0.4)	187 (0.4)
Indigenous South American	1,991 (9.1)	1,965 (9.0)	3,956 (9.0)
Asian	743 (3.4)	687 (3.1)	1,430 (3.3)
Black	4,251 (19.4)	4,264 (19.5)	8,515 (19.4)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	58 (0.3)	48 (0.2)	106 (0.2)
White	12,858 (58.7)	12,838 (58.7)	25,696 (58.7)
Multiracial	1,204 (5.5)	1,245 (5.7)	2,449 (5.6)
Not reported, unknown, or missing	698 (3.2)	746 (3.4)	1,444 (3.3)
Hispanic ethnic group — no. (%)†			
Hispanic	9,874 (45.1)	9,963 (45.5)	19,837 (45.3)
Non-Hispanic	11,472 (52.4)	11,362 (51.9)	22,834 (52.2)
Not reported, unknown, or missing	549 (2.5)	563 (2.6)	1,112 (2.5)
Country or region — no. (%)			
Latin America	8,954 (40.9)	8,951 (40.9)	17,905 (40.9)
Argentina	1,498 (6.8)	1,498 (6.8)	2,996 (6.8)
Brazil	3,644 (16.6)	3,634 (16.6)	7,278 (16.6)
Chile	563 (2.6)	570 (2.6)	1,133 (2.6)
Colombia	2,125 (9.7)	2,123 (9.7)	4,248 (9.7)
Mexico	238 (1.1)	241 (1.1)	479 (1.1)
Peru	886 (4.0)	885 (4.0)	1,771 (4.0)
South Africa	3,286 (15.0)	3,290 (15.0)	6,576 (15.0)
United States	9,655 (44.1)	9,647 (44.1)	19,302 (44.1)
SARS-CoV-2 serostatus — no. (%)			
Positive	2,151 (9.8)	2,066 (9.4)	4,217 (9.6)
Negative	19,104 (87.3)	19,191 (87.7)	38,295 (87.5)
Missing	640 (2.9)	631 (2.9)	1,271 (2.9)
Body-mass index‡			
Median	27.0	27.0	27.0
≥30 — no./total no. (%)	6264/21,871 (28.6)	6217/21,853 (28.4)	12,481/43,724 (28.5)
≥1 Coexisting condition — no. (%)	8,936 (40.8)	8,922 (40.8)	17,858 (40.8)

* The full analysis set included all the participants who underwent randomization and received a dose of Ad26.COV2.S vaccine or placebo. Percentages may not total 100 because of rounding. SARS-CoV-2 denotes severe acute respiratory coronavirus 2.

† Race and ethnic group were reported by the participants. American Indian or Alaskan Native was reported only by participants residing in the United States.

‡ The body-mass index (BMI) is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters. A BMI of 30 or higher indicates obesity.

【PREVENT-19 試験 (CoVPN3004)】

N Engl J Med 2022;386:531-543.

Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico.

L.M. Dunkle, K.L. Kotloff, C.L. Gay, et al; 2019nCoV-301 Study Group.

米国およびメキシコにおける成人を対象とした NVX-CoV2373 の有効性と安全性

【要約】

背景：NVX-CoV2373 は、アジュバントを添加した組換えスパイク蛋白ナノ粒子ワクチンで、英国および南アフリカでの第Ⅱb-Ⅲ相試験において、コロナウイルス感染症 2019 (Covid-19) の予防に対する臨床的有效性が示されたが、北米ではその有効性はまだ試験されていなかった。

方法：重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) に感染していない成人 (18 歳以上) を対象に、NVX-CoV2373 の有効性と安全性を評価するため、2021 年前半に米国とメキシコで第Ⅲ相無作為化観察者盲検プラセボ対照試験を実施した。参加者は、NVX-CoV2373 またはプラセボを 21 日間隔で 2 回接種する群に 2:1 の割合で無作為に割り付けられた。主要目的は、2 回目の投与から少なくとも 7 日後に発生した逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応により確認された Covid-19 に対するワクチンの有効性を判定することであった。また、中等度から重症の疾患および異なる亜型に対するワクチンの有効性も評価した。

結果：2020 年 12 月 27 日から 2021 年 2 月 18 日の間に無作為化を受けた 29,949 人の参加者のうち、合計 29,582 人 (年齢中央値 47 歳、12.6% ≥ 65 歳) が少なくとも 1 回の投与を受けた：19,714 人がワクチンを、9868 人がプラセボを受けた。3 ヶ月間に 77 例の Covid-19 が認められ、ワクチン接種者で 14 例、プラセボ接種者で 63 例であった (ワクチン有効率 90.4%; 95%信頼区間[CI], 82.9~94.6; P<0.001)。10 例の中等症例と 4 例の重症例が発生し、すべてプラセボ群であったことから、中等症から重症例に対するワクチン有効性は 100% (95%信頼区間、87.0~100) であった。配列決定されたウイルスゲノムの大部分 (61 個中 48 個、79%) は、懸念または関心のある変異株であり、その大部分は B.1.1.7 (α) であった (懸念のある変異株 35 個中 31 個、89%)。懸念または関心のある変異株に対するワクチンの有効性は 92.6% (95%信頼区間、83.6~96.7) であった。反応原性のほとんどは軽度から中等度であり、一過性であったが、NVX-CoV2373 接種者ではプラセボ接種者よりも頻度が高く、初回接種後よりも 2 回目接種後の方が頻度が高かった。

まとめ：NVX-CoV2373 は Covid-19 の予防に安全かつ有効であった。ほとんどのブレイクスルー症例は同時期の変異株によるものであった。

【対象と方法】

- ・米国内の 113 の臨床施設とメキシコの 6 つの臨床施設で、この第Ⅲ相無作為化観察者盲検プラセボ対照試験を実施した。
- ・18 歳以上の健康な成人、または慢性肺疾患、腎疾患、心血管疾患、2 型糖尿病、コントロール良好なヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症などの安定した慢性疾患を有する成人が参加対象となった。
- ・除外基準には、過去に検査で SARS-CoV-2 感染が確認されていること、または既知の免疫抑制状態が含まれた。
- ・参加者は 2020 年 12 月 27 日から 2021 年 2 月 18 日の間に初回注射を受け、2021 年 4 月 19 日まで追跡された。

- ・参加者は年齢（18～64 歳または 65 歳以上）によって層別化され、NVX-CoV2373（SARS-CoV-2 組換えスパイク蛋白 5 μ g に Matrix-M 50 μ g をアジュバントとしたもの）または生理食塩水のプラセボの 0.5ml 筋肉内注射を 21 日間隔で 2 回受けるように 2：1 の割合で無作為に割り付けられた。
- ・有効性の評価：主要評価項目は、2 回目の投与から少なくとも 7 日後に発症した、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）により確認された症候性の軽度、中等度、または重度の Covid-19 の初回発症に対する NVX-CoV2373 の有効性を推定することであった。
- ・主な副次的評価項目は、SARS-CoV-2 の Wuhan-Hu-1 由来株に起因する RT-PCR 確認 Covid-19 に対する NVX-CoV2373 のワクチン有効性を判定することである。
- ・エンドポイント症例発生時に米国疾病予防管理センター（CDC）が定義した、懸念変異株または関心変異株に起因する RT-PCR 確認 Covid-19 に対するワクチン有効性を、探索的エンドポイントとして推定した。
- ・中等度 Covid-19 は高熱と下気道感染の客観的証拠、重度 Covid-19 は臨床的に重大な頻呼吸、頻脈、低酸素の存在、集中的呼吸補助の実施、1 つ以上の臓器系の重大な機能障害、集中治療室への入院、死亡と定義した。
- ・安全性評価：各注射後 7 日間、参加者が記録した電子日誌を用いて、特定の局所のおよび全身的な有害事象に関するデータを収集した。その他の有害事象は初回投与から 2 回目投与 28 日後まで収集され、重篤な有害事象、特に注目される有害事象、および医療機関を受診した有害事象は初回投与からデータカットオフまで収集された（副次的エンドポイント）。
- ・ワクチンの有効性は $(1-RR) \times 100$ で定義され、RR は NVX-CoV2373 投与群とプラセボ投与群の発生率に基づくエンドポイントの相対リスクである。推定相対リスクと両側 95%信頼区間は、ロバスト誤差分散を用いたポアソン回帰を用いて導出した。

【結果】

- ・スクリーニングを受けた 31,588 人の参加者のうち、29,949 人が 2020 年 12 月 27 日から 2021 年 2 月 18 日の間に無作為化を受けた（図 1）。NVX-CoV2373（19,714 人）またはプラセボ（9868 人）の投与を少なくとも 1 回受け、全解析集団に含まれた 29,582 人（年齢中央値 47 歳、12.6%が 65 歳以上）のうち、25,452 人（NVX-CoV2373 投与群 17,312 人、プラセボ投与群 8140 人）がプロトコルに準拠した有効性解析集団に含まれた。
- ・ベースライン時、全解析集団の NVX-CoV2373 投与者の 6.3%およびプラセボ投与者の 6.9%が SARS-CoV-2 の血清陽性または RT-PCR 陽性であった。
- ・プロトコルに準拠した有効性解析集団の人口統計学的特性は、治療群間でバランスがとれていた；48.2%が女性、75.9%が白人、11.0%が黒人またはアフリカ系アメリカ人、6.2%がアメリカ先住民またはアラスカ先住民（アメリカンインディアンおよびメキシコ先住民を含む）、21.5%がヒスパニックまたはラテン系であった。年齢中央値は 47 歳で、参加者の 11.8%が 65 歳以上であった（表 1）。
- ・全解析集団において、投与 1 日目以降に観察期間を開始した場合の Covid-19 の発症率は、NVX-CoV2373 群で 1000 人年あたり 21.2 例（95%信頼区間[CI]、16.2～27.7）、プラセボ群で 1000 人年あたり 51.9 例（95%CI、40.9～66.0）であった。累積罹患率曲線は 14 日目と 21 日目の間で分離した（図 2A）。
- ・参加者 25,452 人の中で、Covid-19 症例が 77 例発生した： NVX-CoV2373 投与群では 14 例、プラセボ投与群では 63 例であった（発生率はそれぞれ、1000 人年あたり 3.3 例 [95%信頼区間、1.6～6.9]、

1000 人年当たり 34.0 例[95%信頼区間、20.7～55.9])。これらの結果から、ワクチンの有効性は 90.4% (95%CI、82.9～94.6； $P<0.001$) となった (図 2B)

- ・ NVX-CoV2373 投与群で報告された症例はすべて軽症であったが、プラセボ群では中等症から重症の 14 例 (中等症 10 例、重症 4 例) が発生し、中等症から重症の Covid-19 に対するワクチン有効性は 100% (95%CI、87.0～100) であった。
- ・ Covid-19 の感染または合併症のリスクが高い参加者において、主要評価項目の定義を満たす Covid-19 に対するワクチン有効性は 91.0% (95%CI、83.6～95.0) であった (図 3)。
- ・ RT-PCR 確認 Covid-19 症例 77 人中 61 人 (79%) の鼻腔ぬぐい液から、全ゲノム配列決定による塩基配列が得られた。この 61 検体のうち 48 検体の塩基配列が懸念または関心のある変異株と同定された。 α 変異株は、懸念変異株のほとんどを占めた (35 例中 31 例、89%)。懸念変異株または関心変異株に対するワクチン有効性は 92.6% (95%信頼区間、83.6～96.7) であった (図 2E)。
- ・ 局所および全身性の有害事象は、主に軽度から中等度で一過性のものであった。これらの事象は、NVX-CoV2373 投与群ではプラセボ投与群よりも高頻度に発現した。
- ・ 重度 (グレード 3 以上) の局所反応は全体的にまれであったが、NVX-CoV2373 投与群ではプラセボ投与群よりも多く、特に投与 2 回目以降に多かった (図 4)。
- ・ 重度な全身反応は、NVX-CoV2373 接種者、特に 2 回目の接種後に多くみられた (図 4) が、他の Covid-19 ワクチンで報告されているよりも頻度は低かった。

【考察】

NVX-CoV2373 は新しいアジュバント組換え蛋白質ワクチンで、現代の SARS-CoV-2 株に対して安全かつ高い予防効果を有し、許容可能な副反応プロファイルを有する。NVX-CoV2373 は、中等症から重症の Covid-19 だけでなく、Covid-19 の感染や合併症のリスクが高い人々におけるあらゆる症候性 Covid-19 の予防にも有効であることから、このワクチンはパンデミックとその最も深刻な健康・経済的影響を抑制するための貴重な手段となるであろう。

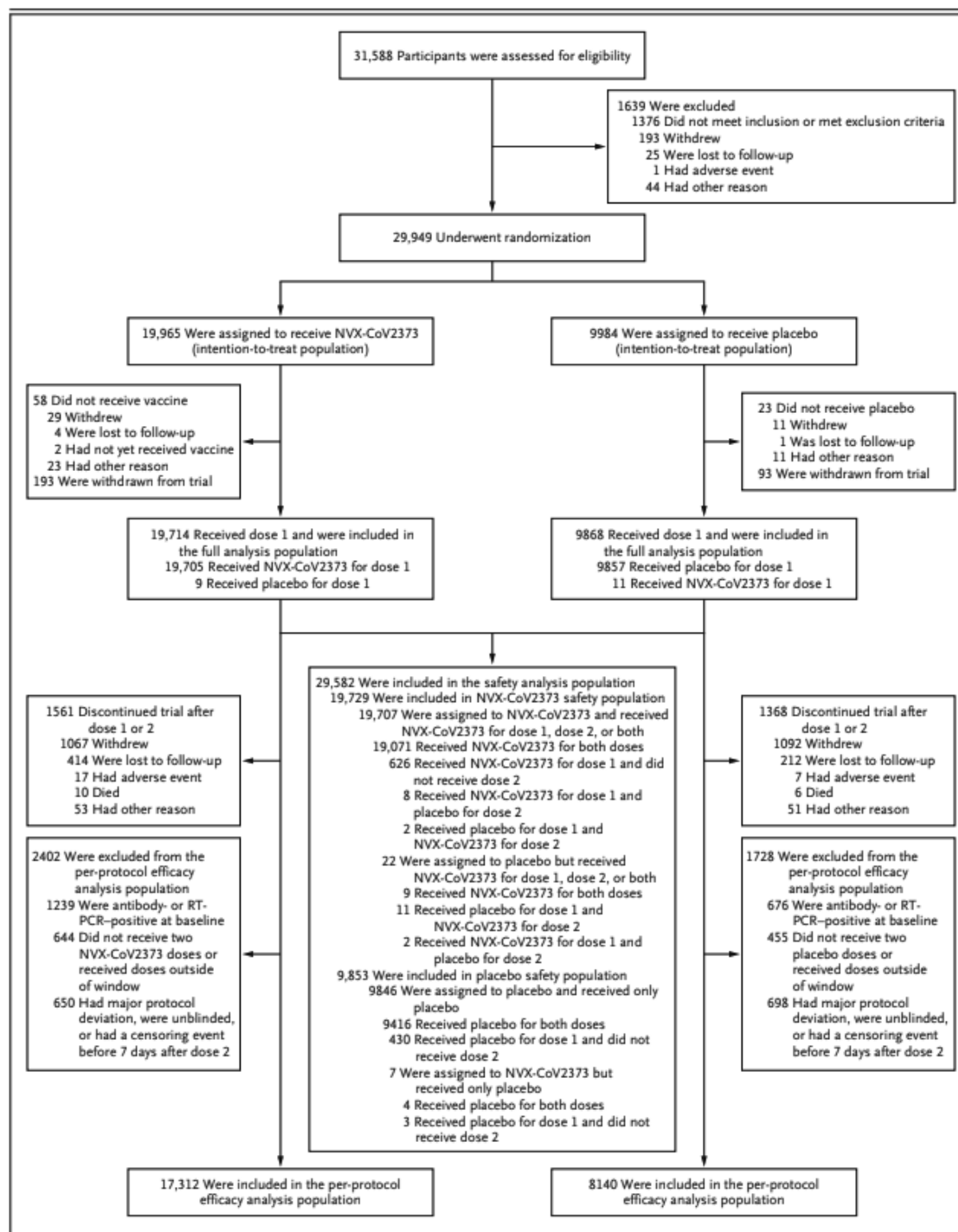


Figure 1 (facing page). Screening, Randomization, and Follow-up.

The full analysis population included all participants who underwent randomization and received at least one dose of vaccine or placebo, regardless of protocol violations or missing data; participants in the full analysis population are included in the analysis according to the group to which they were randomly assigned. The safety analysis population included all participants who received at least one dose of vaccine or placebo. The per-protocol efficacy analysis population included all participants who underwent randomization and received both doses as assigned, were seronegative for anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) nucleoprotein and had a SARS-CoV-2 RNA reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction (RT-PCR)-negative nasal swab at baseline, and did not have a censoring event at any time before 7 days after the second injection. Data from participants at two sites (193 assigned to receive NVX-CoV2373 and 93 assigned to receive placebo) were excluded from analyses because of Good Clinical Practice quality concerns. The window for the first dose of vaccine or placebo was December 20, 2020, to February 18, 2021.

【VAT00008 試験 (CoVPN3005 monovalent)】

eClinicalMedicine 2023;64: 102168

Efficacy of a monovalent (D614) SARS-CoV-2 recombinant protein vaccine with AS03 adjuvant in adults: a phase 3, multi-country study.

Dayan GH, Rouphael N, Walsh SR, et al; the VAT00008 study team.

成人における AS03 アジュバントを使用した一価 (D614) SARS-CoV-2 組換えタンパクワクチンの有効性：第Ⅲ相多国間試験

【要約】

背景：初期の COVID-19 ワクチンは SARS-CoV-2 変異株、特にオミクロン (BA.1、BA.2、BA.4、および BA.5 のサブ変異株) に対して効果が低いことが文献上言われていた。変異株に対して開発された新しいワクチンは、ブースターとして使用することで、新たに出現する変異株に対して交叉防御能を提供できる可能性があるが、これらのワクチンを初回投与として使用した場合のデータは存在しない。

方法：18 歳以上の成人を対象とした国際的な第Ⅲ相段階有効性試験を 8 か国 53 研究センターで実施した。参加者は AS03 アジュバント添加モノバレント SARS-CoV-2 組換えタンパク質ワクチン (親株 D614 由来のスパイク (S) タンパク質 10 μ g)、またはプラセボを、1 日目と 22 日目に筋肉内注射で 2 回接種する群に 1:1 の割合で無作為に割り付けられた。主要評価項目は、SARS-CoV-2 未感染者における 2 回目接種後 14 日以降の症候性 SARS-CoV-2 感染の予防効果とした。

結果：10,114 人が 1 回以上の注射を受け、9,441 人が 2 回の接種を完了した。主要評価項目の分析対象となった未感染者 2,051 人において、ワクチン群 81 人 (7.8%)、プラセボ群 88 人 (8.7%) が症候性 COVID-19 を発症し、ワクチン有効性は 15.3% (95%CI: -15.8~38.2) であった。既感染者における有効性は 52.7% (95%CI: 31.2~67.9) であった。デルタ株に対する有効性は未感染者で 64.2% (95%CI: 10.2~87.4)、既感染者で 100% (95%CI: 31.3~100.0) を示した。安全性プロファイルは許容範囲内であった。

結論：流行するウィルス変異株が変化する中で、親株 D614 に基づいた 2 回投与の予防接種スケジュールでは、未感染者に対する感染予防効果が十分に発揮されることはなかったが、SARS-CoV-2 に既感染の個人においては有効性が示された。

【方法】

- ・本研究は 2 段階からなる多段階プラットフォーム試験として設計された第Ⅲ相、無作為化並行群間比較、二重盲検、プラセボ対照試験である (NCT04904549)。Stage 1 では、GSK AS03 アジュバントを含む親株 D614 組換え S タンパクを含む試作モノバレントワクチン (CoV2 preS dTM-AS03 [D614]) の有効性、安全性、免疫原性を評価した。研究は 8 カ国 (コロンビア、ガーナ、ホンジュラス、インド、日本、ケニア、ネパール、米国) の 53 臨床研究センターで実施された。
- ・研究の対象は COVID-19 ワクチン未接種の 18 歳以上の成人とした。研究者は、試験参加者に承認済み/許可済み COVID-19 ワクチンが研究実施国で利用可能であることを説明し、接種を推奨した。参加者は承認済み/許可済みワクチンの接種を希望しない場合にのみ試験に登録された。重症 COVID-19 のリスクが高い参加者も含まれた。
- ・インタラクティブ・レスポンス・テクノロジー (IRT) を用いて、参加者をモノバレントワクチンまたはプラセボ (生理食塩水) 群に 1:1 で無作為に割り付けた。年齢 (18~59 歳/60 歳以上)、SARS-

CoV-2 迅速血清診断検査のベースライン陽性率、研究施設で層別化し、ブロックサイズ 8 の置換サブブロック無作為化を使用した。研究介入準備者を除くすべての関係者は割付に対して盲検化された。

- ・主要評価項目は、Day 1 および Day 22 で SARS-CoV-2 未感染の参加者における 2 回目接種後 14 日以降の症候性 COVID-19 の予防効果とした。二次評価項目には、血清状態（抗体の有無）によらない症候性 COVID-19 発症、既感染者の発症、中等度以上または入院を要する COVID-19 の発症が含まれた。
- ・ワクチン有効性 (VE) は、mFAS-PD2 参加者における 1000 人年あたりの発生率に基づき算出された。主要有効性の目標達成には、VE が 50%を超え、95% CI の下限が 30%を超えることが必要とされた。

【結果】

- ・2021 年 5 月 26 日から 11 月 7 日までに、10,139 人が無作為化され（ワクチン群：5,061 人、プラセボ群：5,078 人）、10,114 人（99.8%）が 1 回以上、9,441 人（93.1%）が 2 回の接種を完了した。参加者の平均年齢は 37.9 歳（SD: 13.9）、56.6%が男性で、73.8%が既感染者であった。
- ・mFAS-PD2 における未感染者 2,051 人において、2 回目接種後 14 日以降の症候性 COVID-19 発症は、ワクチン群 81 人（7.8%）、プラセボ群 88 人（8.7%）で、ワクチン有効性は 15.3%（95%CI: -15.8～38.2）であった。Kaplan-Meier 曲線では、約 165 日後からワクチン群での症例数がプラセボ群を上回った。
- ・二次的有効性評価：血清状態によらない全参加者（mFAS-PD2）では、ワクチン群 126 人（2.7%）、プラセボ群 182 人（3.9%）が症候性 COVID-19 を発症し（VE: 32.9%, 95%CI: 15.3～47.0）、非ナイーブ参加者では、ワクチン群 43 人（1.2%）、プラセボ群 90 人（2.5%）が発症（VE: 52.7%, 95%CI: 31.2～67.9）した。

重症 COVID-19 は、未感染者で 8 例（ワクチン群 3 例、プラセボ群 5 例；VE: 44.8%, 95%CI: -183.7～91.4）、既感染者で 4 例（各群 2 例；VE: 1.0%, 95%CI: -1266.1～92.8）発生した。入院例は未感染のプラセボ群 5 例のみであった。

- ・未感染者におけるデルタ株に対する有効性は 64.2%（95%CI: 10.2～87.4）、オミクロン株に対しては -44.5%（95%CI: -141.1～12.0）であった。一方、既感染者ではデルタ株に対して 100%（95%CI: 31.3～100.0）、オミクロン株に対して 53.4%（95%CI: 13.2～76.0）の有効性を示した。
- ・Day 43 における D614G 変異株に対する中和抗体価（GMT）は、未感染者で 1,409（95%CI: 1,180～1,682）、既感染者で 9,109（95%CI: 7,164～11,583）であった。ワクチン/プラセボの GMT 比は、全参加者で 37.95、未感染者で 62.40、既感染者で 13.91 であった。
- ・即時性の有害事象は両群とも約 0.1%で、すべて非重篤であった。死亡例はプラセボ群の 9 例のみ（うち 2 例が COVID-19 関連）で、研究介入との関連性は否定された。重篤な有害事象（SAE）は 145 件報告され、ワクチン関連と評価された 4 件はいずれもスポンサーにより「関連性なし」と判断された。
- ・注射部位反応はワクチン群 56.7%、プラセボ群 35.7%に認められ、大部分は 1～3 日間の一過性の反応であった。ワクチン接種に伴う疾患増強（VAED）は認められなかった。

【考察】

- ・本研究により CoV2 preS dTM-AS03 モノバレントワクチンは許容される安全性プロファイルを示し

たが、未感染者における症候性 COVID-19 に対する有効性は FDA の基準（95%CI の下限>30%）を満たさなかった。しかし、既感染者では有効性が確認され、特にデルタ株に対して良好な予防効果を示した。

- ・本研究の制限として、高齢者（60 歳以上）の登録数が限られていたこと、重症例や入院例が少なかったことが挙げられた。また、D614G 変異株に対する高い中和抗体価は、現在流行している他の変異株に対する効果を必ずしも反映しない可能性がある。

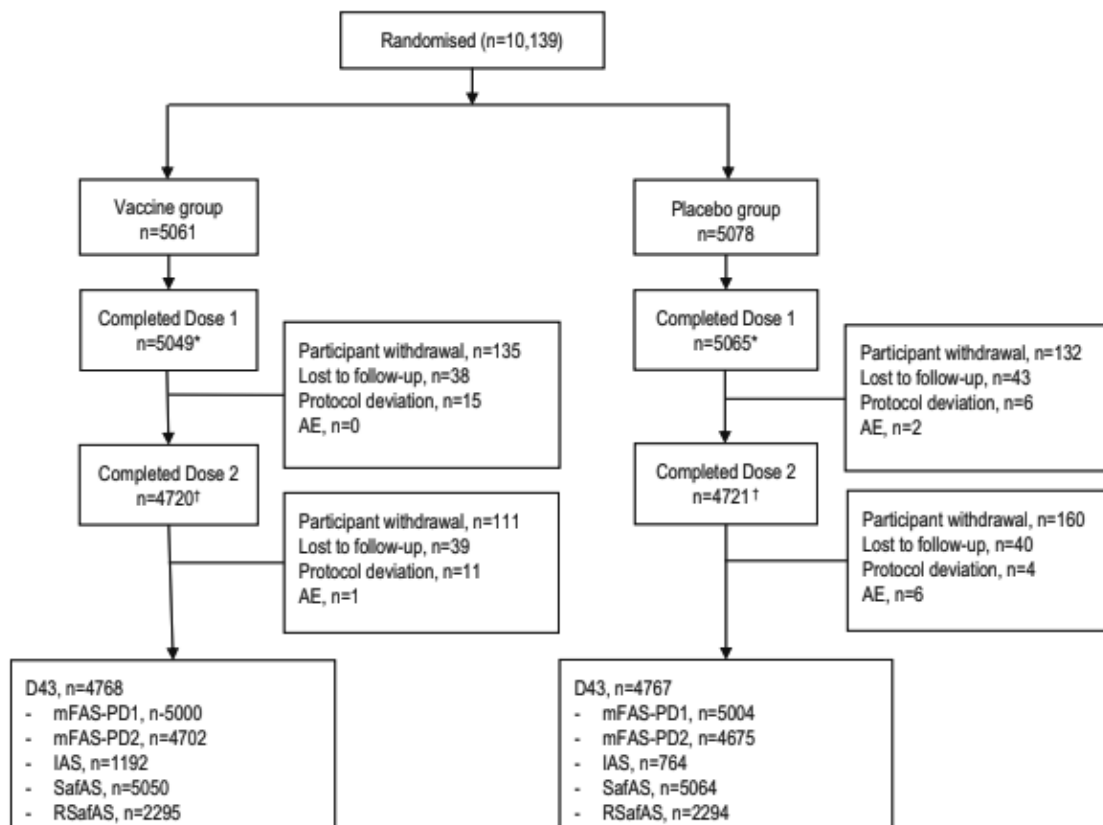


Fig.1. CONSORT diagram for patient flow through the study. * Among the randomized participants, 12 participants in the vaccine group and 13 participants in the placebo group did not receive any injection. † According to the study protocol, participants were permitted to miss an injection and still attend the later visits; these participants were not considered to have discontinued from the study, and are not included in the figure.

【VAT00008 試験 (CoVPN3005 bivalent)】

Lancet Respir Med. 2023;11: 975–90.

Efficacy of a bivalent (D614+B.1.351) SARS-CoV-2 recombinant protein vaccine with AS03 adjuvant in adults: a phase 3, parallel, randomized, modified double-blind, placebo-controlled trial.

Dayan GH, Roupheal N, Walsh SR, et al; the VAT00008 study team.

成人における AS03 アジュバントを使用した二価 (D614 + B.1.351) SARS-CoV-2 組換えタンパク質ワクチンの有効性：第Ⅲ相、並行群間、無作為化、修正二重盲検、プラセボ対照試験

【要約】

背景：COVID-19 の変異株の流行に伴い、異なる株成分を含むワクチンによる広範な防御の提供が求められている。

方法：本研究では、D614（祖先株）および B.1.351（ベータ株）を組み合わせた二価組換えタンパク質ワクチンの有効性と安全性を評価するために、無作為化、modified 二重盲検、プラセボ対照試験を国際的に実施した。

結果：13,002 人の成人を対象に、オミクロン株流行期に二回接種の初回接種シリーズとして試験が行われ、ワクチン接種による有効性 64.7%が確認された。また、ワクチンは非ナীবの対象者（感染歴あり）において 75.1%の有効性を示した。

まとめ：本試験により、二価ワクチンがオミクロン株に対しても交差防御を提供する可能性が確認された。

【対象と方法】

・研究デザイン：本研究は、無作為化、modified 二重盲検、プラセボ対照試験として設計され、コロンビア、メキシコ、ガーナ、ケニア、ウガンダ、ウクライナ、ネパール、インドの 8 か国 54 施設で実施された。対象者は、18 歳以上で COVID-19 ワクチンの接種歴がない成人 13,002 人とし、参加者は 1:1 の比率で二価ワクチンまたはプラセボに無作為に割り付けられ、21 日間隔で二回接種した。

・対象者の条件：対象者は、COVID-19 ワクチンを接種していない 18 歳以上の成人とし、未感染者（ナীব）と既感染者（非ナীব）の両者が含まれた。感染歴の確認には、血清検査と鼻咽頭拭い液検査が用いられ、75%の参加者は非ナীবと確認された。感染リスクが高いとされる成人も含まれており、特定の医学的リスクがある場合や少数民族も対象に含まれた。

・アウトカムおよび評価方法：主要評価項目は、2 回目の接種から 14 日以上経過後の症候性 COVID-19 の発症予防とし、有効性の評価は PCR 検査に基づき、ワクチン群とプラセボ群の発症率を比較した。また、ワクチン接種による安全性も副次評価項目として評価された。有害事象 (AEs) や副反応（注射部位の痛み、全身性反応など）は、反応原性解析対象 (4,823 人) で評価され、重篤な有害事象や死亡例の報告も調査された。

【結果】

・ワクチン有効性：主要評価項目である症候性 COVID-19 発症に対する有効性は、64.7% (95%信頼区間 46.6–77.2%) と確認された。特に過去に COVID-19 感染歴のある非ナীবの対象者に対して 75.1% (95%信頼区間 56.3–86.6%) と高い予防効果を示した。また、オミクロン株 BA.1 および BA.2

サブ変異株に対する効果が確認された一方、ナイーブの対象者に対する有効性は30.9%と低かった。

- ・副反応と安全性：副反応はワクチン群において比較的高頻度に報告されたが、主に軽度から中等度の注射部位反応や全身性反応にとどまり、接種に関連する重大な有害事象や死亡例は報告されなかった。注射後30分以内の即時有害事象は両群とも0.1%未満であった。特定の反応発生率は、ワクチン群57.8%、プラセボ群40.9%であり、グレード3の重度反応もワクチン群8.1%、プラセボ群4.9%と低く、安全性は概ね良好と評価された。

【考察】

- ・本研究は、D614（祖先株）と B.1.351（ベータ株）を組み合わせた二価ワクチンが、オミクロン株（BA.1 および BA.2 サブ変異株）の流行下で、症候性 COVID-19 に対して有意な予防効果を示した。特に非ナイーブの対象者において高い有効性を示したことは、このワクチンが過去に感染歴のある人々において強力な交差防御を提供する可能性を示唆している。これは、ワクチンのブースターとしての利用も考えられ、既存のワクチン接種者に対する追加接種としての有用性が期待される。
- ・さらに、ワクチンの安全性プロファイルが良好であり、副反応の発生率も許容範囲内であった点は、広範囲での接種に対する安心材料となる。本研究の限界として、試験期間が短いため、長期的な免疫持続性の評価が未完了であり、今後の追跡調査が必要である。また、高齢者層のデータが限定されているため、重症化リスクの高い集団に対する効果の検証も今後の課題である。
- ・このように、二価ワクチンは、オミクロン株に対しても予防効果を持つことが示され、今後のパンデミック対応における重要なワクチン選択肢の一つと考えられる。

Tables and Figures

Table 1: Demographics and clinical characteristics at baseline in the participants who received at least one injection (SafAS)

*Two participants received a vaccine at V1 but whether they received the vaccine or the placebo is unknown. Therefore, there is a difference of 2 participants in the total number of participants of the SafAS.

†One of the 2 participants who had missing information about the vaccine/placebo was American Indian or Alaska Native.

	Vaccine group (N=6472)	Placebo group (N=6450)	Total (N=12,924*)
Sex, n (%)			
Male	3789 (58.5)	3751 (58.2)	7542 (58.4)
Female	2683 (41.5)	2699 (41.8)	5382 (41.6)
Age, years			
Mean (SD)	36.1 (13.0)	36.0 (12.9)	36.1 (12.9)
Age categories, n (%)			
18-59 years	6078 (93.9)	6067 (94.1)	12,147 (94.0)
≥60 years	394 (6.1)	383 (5.9)	777 (6.0)
BMI (kg/m ²), mean (SD)	23.8 (4.61)	23.8 (4.41)	23.8 (4.51)
Race, n (%)			
American Indian or Alaskan native	408 (6.3)	402 (6.2)	811† (6.3)
Asian	2562 (39.6)	2567 (39.8)	5129 (39.7)
Black or African American	2873 (44.4)	2854 (44.2)	5727 (44.3)
White	36 (0.6)	38 (0.6)	74 (0.6)
Multiracial	5 (<0.1)	6 (<0.1)	11 (<0.1)
Not reported	95 (1.5)	82 (1.3)	177 (1.4)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	1056 (16.3)	1051 (16.3)	2109† (16.3)
Not Hispanic or Latino	5381 (83.1)	5372 (83.3)	10,753 (83.2)
Not reported	15 (0.2)	13 (0.2)	28 (0.2)
Country, n (%)			
Mexico	495 (7.6)	493 (7.6)	989 (7.7)
Colombia	537 (8.3)	532 (8.2)	1070 (8.3)
India	1661 (25.7)	1672 (25.9)	3333 (25.8)
Uganda	212 (3.3)	206 (3.2)	418 (3.2)
Ghana	597 (9.2)	598 (9.3)	1195 (9.2)
Kenya	2066 (31.9)	2052 (31.8)	4118 (31.9)
Nepal	904 (14.0)	897 (13.9)	1801 (13.9)
Prior SARS-CoV-2 infection, n (%)			
Naïve at Day 1	588 (9.1)	588 (9.1)	1176 (9.1)
Non-naïve at Day 1	4860 (75.1)	4831 (74.9)	9693 (75.0)
Undetermined at Day 1	1024 (15.8)	1031 (16.0)	2055 (15.9)
Naïve at Day 22	333 (5.1)	350 (5.4)	683 (4.3)
Non-naïve at Day 22	5478 (84.6)	5486 (85.1)	10,966 (84.8)
Undetermined at Day 22	661 (10.2)	614 (9.5)	1275 (9.9)
High-risk medical condition			
Yes	2095 (32.4)	2070 (32.1)	4165 (32.2)
No	4377 (67.6)	4380 (67.9)	8759 (67.8)

For the other participant, the race was unknown although the ethnicity was Hispanic or Latino.

BMI, body mass index; Q1, quartile 1; Q3, quartile 3; SD, standard deviation.

【関連論文 (1)】

N Engl J Med 2020;383(27):2603-15.

Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine.

Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al; C4591001 Clinical Trial Group

ファイザー社製の新型コロナワクチン（BNT162b2 mRNA）の安全性と有効性

【要約】

背景：重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2（SARS-CoV-2）感染症とその結果生じるコロナウイルス疾患 2019（COVID-19）は、世界的なパンデミックによって数千万人の人々を苦しめている。安全かつ効果的なワクチンが喫緊に必要とされている。

方法：進行中の多国籍、プラセボ対照、観察者盲検、有効性に関する重要な試験では、16 歳以上の人を 1:1 の比率でランダムに割り当て、プラセボまたは BNT162b2 ワクチン候補（1 回あたり 30 μ g）のいずれかを 21 日間隔で 2 回接種した。BNT162b2 は、脂質ナノ粒子で覆われたヌクレオシド修飾 RNA ワクチンであり、融合前に安定化された膜アンカー型 SARS-CoV-2 全長スパイクタンパク質をコード化している。主要評価項目は、検査で確定した COVID-19 に対するワクチンの有効性と安全性とした。

結果：計 43,548 人の参加者がランダム化され、うち 43,448 人が注射を受け、21,720 人が BNT162b2 を、21,728 人がプラセボを接種した。BNT162b2 接種群では 2 回目の接種から 7 日以上経過してから発症した COVID-19 が 8 例、プラセボ接種群では 162 例あった。BNT162b2 は COVID-19 の予防に 95%有効であった（95%信頼区間、90.3～97.6）。年齢、性別、人種、民族、ベースラインの BMI、併存疾患の有無で定義されたサブグループ全体で同様のワクチン有効性（通常 90～100%）が示された。1 回目の接種後に発症した重症 COVID-19 の 10 人のうち、9 人はプラセボ接種者、1 人は BNT162b2 接種者であった。BNT162b2 の安全性プロファイルでは、注射部位の短期的な軽度から中等度の痛み、疲労、頭痛を特徴としていた。重篤な有害事象の発生率は低く、ワクチン群とプラセボ群で同様であった。

まとめ：BNT162b2 の 2 回接種により、16 歳以上の人では新型コロナウイルス感染症に対する 95%の予防効果が得られた。中央値 2 か月間の安全性は、他のウイルスワクチンと同様であった。

【対象と方法】

- ・ 本試験では、プラセボと比較して 21 日間隔で筋肉内に投与された BNT162b2 の 30 μ g の 2 回の投与の安全性と有効性を評価した。試験への参加資格は、健康もしくは慢性疾患が安定している 16 歳以上の人とした。COVID-19 の病歴、免疫抑制療法による治療または免疫不全状態の診断は除外した。
- ・ 治験参加者は 1:1 の割合でランダムに割り当てられ、21 日間隔で 30 μ g の BNT162b2 (1 回あたり 0.3 ml) または生理食塩水プラセボを投与された。
- ・ 安全性における主要評価項目は、投与後 7 日以内に報告された特定の局所的または全身的な有害事象および解熱剤または鎮痛剤の使用、および 2 回目の投与後 1 か月までの自発的な有害事象（参加者からの報告）、および 2 回目の投与後 6 か月までの自発的な重篤な有害事象とした。
- ・ 効果に関する主要評価項目は、2 回目の接種後 7 日目までに SARS-CoV-2 感染の血清学的またはウイルス学的証拠がなかった参加者における 2 回目の接種後少なくとも 7 日目以降に発症した確定

COVID-19 に対する BNT162b2 の有効性とした。さらに、以前の感染の証拠がある参加者とない参加者における有効性を評価した。

- ・ 安全性分析は、接種後の局所反応、全身イベント、およびあらゆる有害事象の数、割合、および関連する Clopper–Pearson 95%信頼区間で評価した。ワクチンの有効性は $100 \times (1 - \text{IRR})$ で推定した。ワクチンの有効性の 95.0% 信頼区間と 30% を超えるワクチンの有効性の確率は、Bayesian ベータ二項モデルを使用して計算された。主要なサブグループについては、記述分析 (ワクチンの有効性の推定値と 95% 信頼区間) を用いて評価した。

【結果】

- ・ 2020 年 7 月 27 日から 2020 年 11 月 14 日までの間に、合計 44,820 人がスクリーニングを受け、16 歳以上の 43,548 人が世界 152 施設 (米国 130 施設、アルゼンチン 1 施設、ブラジル 2 施設、南アフリカ 4 施設、ドイツ 6 施設、トルコ 9 施設) で第 II/III 相試験として無作為化を受けた。計 43,448 人の参加者が注射を受け、21,720 人が BNT162b2 を、21,728 人がプラセボを投与された (図 1)。
- ・ 37,706 人の参加者のうち、83%が白人、9%が黒人またはアフリカ系アメリカ人、28%がヒスパニックまたはラテン系であり、35%が肥満、21%が少なくとも 1 つの併存疾患を抱えていた。年齢の中央値は 52 歳であり、42%が 55 歳以上であった (表 1)。
- ・ BNT162b2 群のうち、注射後 7 日以内に注射部位に生じた軽度から中等度の痛みが最も多く報告された局所反応であり、すべての年齢層の参加者のうち重度の痛みを報告したのは 1% 未満であった (図 2)。多くの局所反応は 1~2 日以内に軽快した。
- ・ 全身性有害事象は、若年ワクチン接種者 (16~55 歳) の方が高齢ワクチン接種者 (55 歳以上) よりも多く報告され、1 回目接種後よりも 2 回目接種後に多く報告された (図 2B)。発熱や悪寒などの全身症状はワクチン接種後 1~2 日以内に観察され、その後すぐに軽快した。
- ・ BNT162b2 接種者の方がプラセボ接種者よりも、何らかの有害事象 (それぞれ 27%と 12%) または関連する有害事象 (それぞれ 21%と 5%) を報告した人が多かった。両群ともに重篤な有害事象、深刻な有害事象、または試験からの離脱につながる有害事象を経験した参加者はほとんどいなかった。BNT162b2 接種者 2 名が死亡 (1 名は動脈硬化症、1 名は心停止)、プラセボ接種者 4 名が死亡した (2 名は原因不明、1 名は出血性脳卒中、1 名は心筋梗塞)。
- ・ 既存または過去の SARS-CoV-2 感染の証拠がない 36,523 人の参加者のうち、2 回目の接種から 7 日以上経過して発症した COVID-19 は、ワクチン接種者では 8 件、プラセボ接種者では 162 件であった。この症例割合は、95.0%のワクチン有効性 (95%信頼区間[CI]: 90.3~97.6、表 2) に相当する。
- ・ 補足分析による年齢、性別、人種、民族、肥満、併存疾患の有無で定義されたサブグループにおけるワクチン有効性は、全体の集団で観察されたものと概ね一致していることが示された (表 3)。
- ・ 図 3 は、初回投与後の任意の時点で発症した COVID-19 または重症 COVID-19 の症例 (mITT 集団) を示している。

【考察】

- ・ BNT162b2 の 2 回接種レジメン (1 回 30 μ g、21 日間隔で投与) は安全かつ COVID-19 に対して 95% の予防効果があることを示した。COVID-19 流行開始から 11 か月も経たないうちに安全性と有効性が示された本試験は、RNA ベースのワクチンが有望な新しいプラットフォームであるという概念

を実証した。BNT162b2 は、COVID-19 の世界的な蔓延によって生じた健康、生命、経済的、社会的幸福の壊滅的な損失を軽減できる有益なワクチンであると言える。

研究場所：世界 152 施設（米国 130 施設、アルゼンチン 1 施設、ブラジル 2 施設、南アフリカ 4 施設、ドイツ 6 施設、トルコ 9 施設）

シーズン：2020 年 7 月 27 日から 11 月 14 日

流行株：野生型（武漢株）

ワクチン株：野生型（武漢株）

対象：健康もしくは慢性疾患が安定している 16 歳以上の人

研究デザイン：多国籍、プラセボ対照、観察者盲検試験

主要結果：BNT162b2 は COVID-19 の予防に 95%有効であった（95%信頼区間、90.3～97.6）。

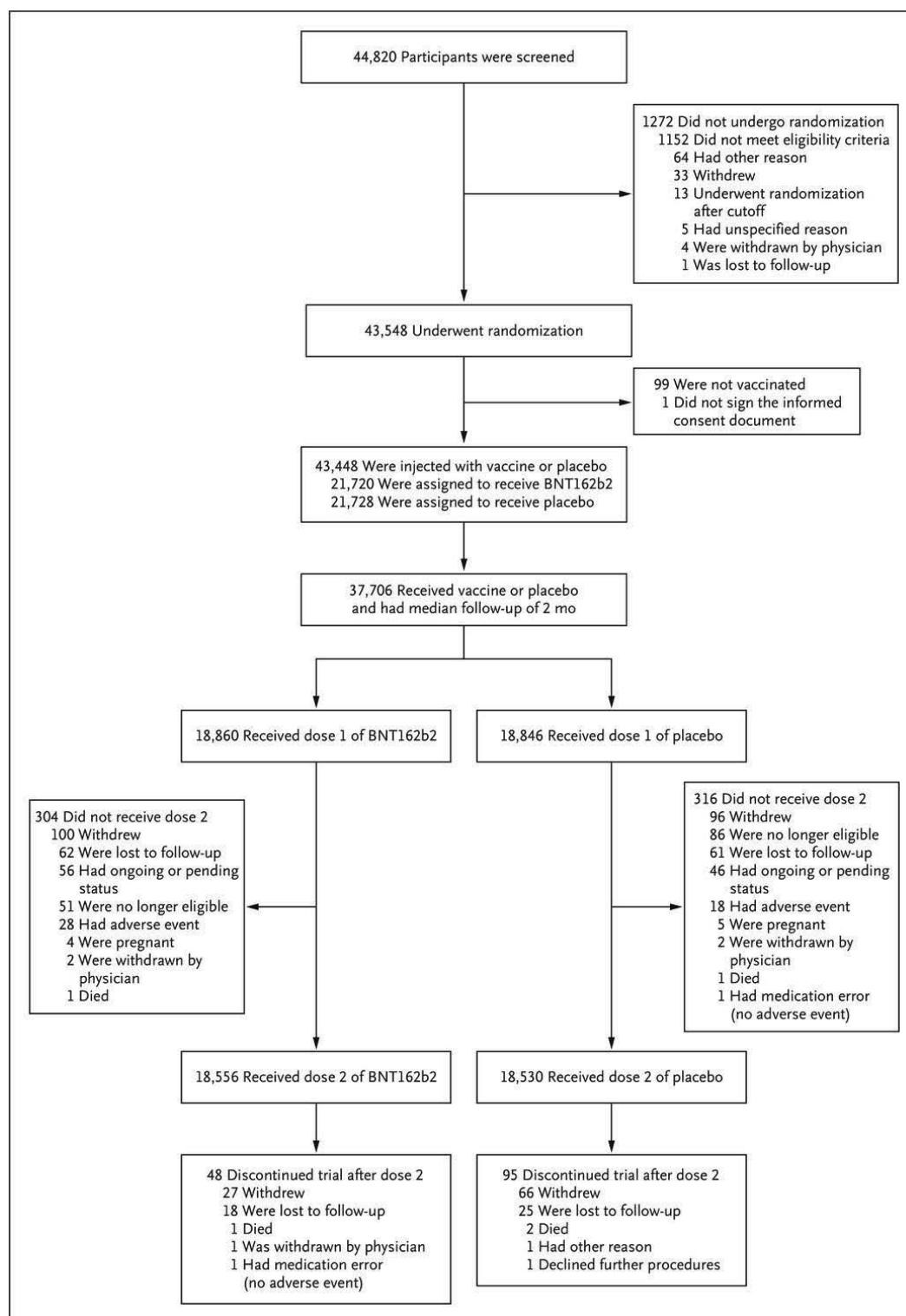


Figure 1 (facing page). Enrollment and Randomization.

The diagram represents all enrolled participants through November 14, 2020. The safety subset (those with a median of 2 months of follow-up, in accordance with application requirements for Emergency Use Authorization) is based on an October 9, 2020, data cut-off date. The further procedures that one participant in the placebo group declined after dose 2 (lower right corner of the diagram) were those involving collection of blood and nasal swab samples.

【関連論文 (2)】

The Lancet Regional Health – Americas 2023; 21, 100497.

A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluation of the efficacy and safety of a SARS-CoV-2 recombinant spike RBD protein vaccine in adults (ABDALA-3 study).

Hernández-Bernal F, Ricardo-Cobas MC, Martín-Bauta Y. et al.

成人における SARS-CoV-2 組換えスパイク RBD タンパク質ワクチンの有効性と安全性を評価する第Ⅲ相ランダム化二重盲検プラセボ対照臨床試験（ABDALA-3 試験）

【要約】

背景：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックに伴い、安全で効果的なワクチンの開発が急務となった。

方法：本研究では、CIGB（キューバ遺伝子工学・バイオテクノロジーセンター）が開発した SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の受容体結合ドメイン（RBD）を基にしたアブダラワクチンの有効性と安全性を評価するため、ランダム化二重盲検プラセボ対照試験（ABDALA-3 研究）を実施した。

結果：キューバ南東部における 18 の臨床施設で、19～80 歳の成人を対象に、三回接種（0 日目、14 日目、28 日目）で実施され、ベータ株が主流の期間における有効性を調査した。試験結果からアブダラワクチンは有効性 92.28%を示し、安全であり、重篤な有害事象は見られなかった。

まとめ：アブダラワクチンは COVID-19 の予防および制御において重要な選択肢となり得る。

【対象と方法】

- ・研究デザイン：ABDALA-3 研究は、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験の第Ⅲ相試験として設計された。試験はキューバのサンティアゴ・デ・クーバ、グアンタナモ、グランマの 3 州にある 18 の臨床施設で行われ、CIGB がスポンサーとなり、試験の全てのプロセスで治験実施規範（GCP）が遵守された。
- ・対象：19 歳から 80 歳の健康な成人、または制御された慢性疾患を有する成人が対象とされ、SARS-CoV-2 感染が確認された者や急性感染症患者、または免疫調整剤の投与を受けた者は除外された。合計 48,290 人が試験に参加し、プラセボ群（24,144 人）およびアブダラワクチン群（24,146 人）にランダムに割り当てられた。ワクチン接種は 0 日目、14 日目、28 日目の三回に分けて行われ、各回ともに 50 μ g の RBD タンパク質を含むアブダラワクチン、またはプラセボを筋肉内注射で接種した。
- ・終点および評価方法：主要評価項目は、アブダラワクチンの有効性、すなわち症候性 COVID-19 の発症率の低減であった。ワクチンの有効性は、発症率に基づき、ワクチン群とプラセボ群の累積発症率を比較することで評価した。さらに、副反応（有害事象）の発生状況や重症度も調査され、ワクチンと因果関係があるとされる有害事象については詳細に記録された。

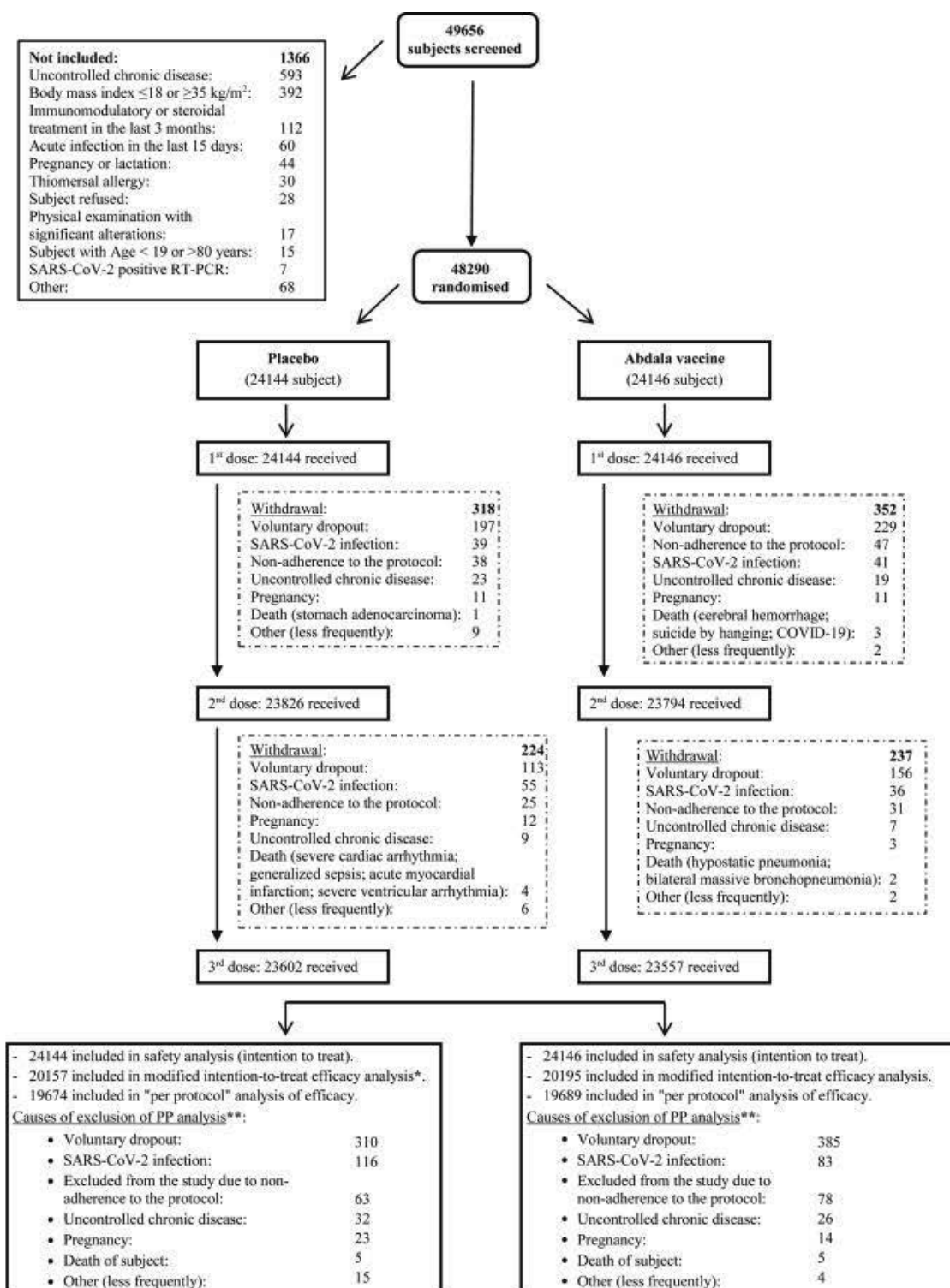
【結果】

- ・有効性：試験期間中、COVID-19 のベータ株が主に流行しており、プラセボ群では 142 人が症候性 COVID-19 を発症したのに対し、ワクチン群では 11 人のみが発症した。これにより、アブダラワクチンの有効性は 92.28%（95%信頼区間：85.74-95.82）と算出された。また、中等度から重度の COVID-19 の予防における有効性も 92.88%（95%信頼区間：70.12-98.31）で、ワクチン群においては、重症例および死亡例が見られなかった。

- ・副反応：全体として有害事象の発生率はワクチン群が 6.7%、プラセボ群が 5.1%であり、主に注射部位の痛みなど軽度の反応が報告された。重篤な有害事象やワクチンに直接起因する死亡例は認められず、ほとんどの副反応は 24～48 時間以内に回復した。
- ・サブグループ解析：年齢や性別、基礎疾患の有無によるワクチン有効性の違いは大きくなかったが、特に若年層（19～50 歳）での有効性は 94.74%と高く、また年齢層が高くなるほど有効性が若干低下する傾向が見られた。複数の基礎疾患を有する対象者においても 90%以上の有効性が示され、アブダラワクチンは幅広い成人層に効果的であることが確認された。

【考察】

- ・ ABDALA-3 試験は、三回接種のアブダラワクチンが COVID-19 の予防に非常に効果的であることを示し、特に中等度以上の重篤な症状の予防においても 92%以上の有効性を示した点が特筆される。本研究は、変異株ベータ株が流行していた状況下で実施され、変異株に対しても効果があることが示唆される。
- ・ 本ワクチンの特長として、既存の酵母培養プラットフォームを活用していることが挙げられる。この製造プラットフォームは、キューバにおいて 30 年以上にわたり使用されてきたものであり、高い生産性と品質管理が可能である。さらに、2～8℃での安定性が保たれているため、保管や輸送が容易であり、リソースが限られた地域でも適用が可能である。これにより、今後のパンデミック対策の一環として、グローバルに使用可能なワクチン候補としての可能性を持つ。
- ・ 本研究の限界として、フォローアップ期間が短いため、長期的な効果や免疫持続性に関するデータが不足している点がある。また、若年層や妊婦、授乳中の女性については本試験で評価されておらず、今後の追跡調査や追加の臨床試験が求められる。



* one individual was excluded of the efficacy analysis in mITT population, considering that it was not possible to specify precisely the date of onset of the symptoms after the second dose of the immunization schedule.

** There are 169 subjects (80 and 89 in the Placebo and Abdala groups, respectively) that discontinued the trial for various reasons (counting in the causes of exclusion from the PP analysis), but also had total antibodies against SARS-CoV-2 at baseline (consequently discounted from the mITT population). In each efficacy analysis the participant counted only once.

Fig. 1. Study flow chart.

【関連論文 (3)】

N Engl J Med. 1998; 338(20): 1405-12.

The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenzavirus vaccine in children.

Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al.

小児における弱毒生-低温馴化-三価経鼻インフルエンザワクチンの有効性

【要約】

背景：インフルエンザウイルスワクチンは、健康な子供においてはインフルエンザの罹患率が高いにもかかわらず、使用頻度が低い。そこで、15～71 か月の子供を対象に、弱毒生-低温馴化-三価経鼻インフルエンザワクチンを用いた多施設共同二重盲検プラセボ対照試験を実施した。

方法：288 人の子供が、鼻腔内噴霧で 1 回投与のワクチンまたはプラセボを受ける群に割り付けられ、1314 人の子供が約 60 日間隔で 2 回投与される群に割り付けられた。使用されたワクチン株は、当時使用されていた不活化インフルエンザウイルスワクチンと抗原的に同等であった。対象者はその後のインフルエンザシーズン中、ウイルス培養によりインフルエンザ感染が監視された。インフルエンザの症例は、呼吸器分泌物から分離された野生型インフルエンザウイルスと関連する疾患と定義された。

結果：鼻腔内ワクチンは受け入れられ、忍容性は良好であった。初回時に血清陰性であった子供のうち、インフルエンザ株に応じて 61～96%の割合で抗体価が 4 倍に増加した。ウイルス培養陽性のインフルエンザは、ワクチン群 (1070 人中 14 例)でプラセボ群 (532 人中 95 例)より有意に少なかった。ワクチンの有効性は、ウイルス培養で確認されたインフルエンザに対して 93% (95%信頼区間 88-96%)であった。1 回接種のワクチン群でも有効性は 89%、2 回接種群では 94%といずれも有効であり、1996～1997 年に流行した A(H3N2)型および B 型インフルエンザの両株に対して有効であった。ワクチン接種を受けた子供は、発熱性疾患の発症が有意に少なく、発熱性中耳炎の発症回数も 30%減少した (95%信頼区間 18-45%, $P<0.001$)。

結論：弱毒生-低温馴化-三価経鼻インフルエンザワクチンは、健康な子供において A(H3N2)型および B 型インフルエンザに対して安全で免疫原性があり、有効であった。

【対象と方法】

- ・ワクチンおよびプラセボ：ワクチンは、A/Texas/36/91 様 (H1N1)、A/Wuhan/359/95 様 (H3N2)、B/Harbin/7/94 様ウイルスの 3 つの弱毒化株が選択された(1996-1997 年のインフルエンザシーズンにおける米国食品医薬品局が推奨した不活化インフルエンザワクチンの株と一致)。プラセボは、外観および匂いはワクチンと区別がつかなかった。個別にランダム化された各小児は、ワクチンまたはプラセボの 0.5ml (片方の鼻腔に 0.25ml ずつ)の接種を受けた。
- ・対象者：月齢 15～71 か月の健康な小児が研究に登録された。2 回投与群に割り付けられた対象者は、1996 年 8 月 21 日から 1996 年 10 月 23 日の間に最初の投与を受け、1996 年 10 月 15 日から 1997 年 1 月 11 日の間に 2 回目の投与を受けた。1 回投与群の対象者は、1996 年 9 月 30 日から 1996 年 12 月 5 日の間に登録され、ワクチンを接種された。
- ・研究デザイン：前向き、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同研究としてデザインされた。主要な有効性の評価項目は、ワクチンまたはプラセボの最初の投与から 28 日以降、または 2 回目の投与後のいずれかの時点でインフルエンザシーズン中に発症したウイルス培養で確認されたインフルエンザの最初のエピソードであった。ワクチンのサブタイプ特有の有効性も評価され、A 型

または B 型インフルエンザのすべての初回症例が解析に含まれた。ワクチンまたはプラセボは、1 回投与または 2 回投与のいずれかのレジメンで投与された。

- ・ワクチン株に対する特異的抗体反応を特徴づけるために、203 名の対象者が免疫原性のサブスタディに参加した。このコホートは、各施設で有効性研究のために最初に募集された約 21 人の子供で構成されていた。対象者は各投与の前に採血を受け、2 回目の投与の 4 週間後にも採血を行った。2 回目のワクチン接種は、1 回目の投与から約 60 日後に行われ、前後 14 日間は許容期間とされた。
- ・ワクチン接種後の反応：ワクチン接種による副作用を評価するために、各対象者の両親または保護者に電子体温計が提供され、各接種後 10 日間、対象者の体温や特定の症状 (活動量の低下、易刺激性、鼻汁または鼻閉、咽頭痛、咳嗽、頭痛、筋肉痛、悪寒、嘔吐) を毎日記録するように依頼された。接種後 42 日以内に生じた重篤な有害事象と、研究期間中に発生したワクチン関連の重篤な有害事象は、研究担当者によって記録された。
- ・インフルエンザのサーベイランスと症例定義：保護者には、そのコミュニティでインフルエンザの流行開始が確認されるまで、2~3 週間ごとに電話で連絡が取られた。その後は毎週連絡が行われ、対象者にインフルエンザが疑われる症状 (発熱、鼻汁または鼻閉、咽頭痛、咳嗽、頭痛、筋肉痛、悪寒、嘔吐、中耳炎の疑いまたは確定診断、活動量の低下、易刺激性、喘鳴、呼吸困難、肺うっ血) があれば研究スタッフに通知するように促された。これらの症状のいずれかが報告されると、ウイルス培養が実施された。インフルエンザの症例は、前述した積極的サーベイランスによって検出され、野生型インフルエンザウイルスの培養で陽性が確認された全ての疾患として定義された。インフルエンザの症状および徴候の積極的なサーベイランスの一環として、発病の報告には、かかりつけ医の診察があったかどうかを含めた。また、かかりつけ医の診断および治療も記録された。診断には、発熱の有無に関わらず中耳炎が含まれ、抗生物質治療も記録された。発熱性中耳炎の症例は、医療従事者によって診断された中耳炎のうち、発熱に関連するものとして定義された。
- ・統計解析：効果の点推定値は以下の式を用いて計算された： $100 \times (1 - \text{相対リスク}) = 100 \times (1 - P_v/P_p)$ 。 P_v はワクチン接種者における症例の観察割合、 P_p はプラセボ接種者における症例の観察割合である。Koopman の二項比率に対する方法を用いて 95% 信頼区間の推定が行われた。研究には複数の家族メンバーが含まれる場合が多いため、家族内の影響の可能性を排除するために、交換可能な共分散行列を持つロジスティック一般化推定方程式が使用された。両側 P 値が報告された。ワクチン接種反応の分析においては、P 値は各ワクチン接種および症状ごとにボンフェローニ法で調整された。平均エピソードの比率に対する信頼区間は、観察可能な時間の長さを反映するオフセット値を用いたポアソン回帰により計算した。平均エピソード数の百分率減少は以下の式を用いて計算された： $100 \times (1 - \text{平均エピソードの比率})$ 。

【結果】

- ・1996 年 8 月に登録が開始され、2 回投与群には合計 1,314 人、1 回投与群には 288 人の小児が登録された。ワクチン群とプラセボ群の間で、年齢、性別、人種、保育園の利用、または家族構成に統計的に有意な差は見られなかった (表 1)。
- ・安全性：2 回投与群に登録された小児の 97% がワクチンまたはプラセボの 2 回投与を受けた。鼻汁・鼻閉 (投与後 2、3、8、9 日目)、発熱 (2 日目)、および活動低下 (2 日目) は、ワクチン接種と有意に関連していた (表 2)。発熱は短期間で (平均持続期間 1.4 日)、グレードは低かった (発熱した小児の平

均体温は 38.2°C [100.7°F])。両群で高熱が発生することはまれであり、投与 2 日目に 38.3°C (101°F) 以上の体温を示した小児は、ワクチン群で 20 人、プラセボ群で 4 人であった (P=0.08)。

- ・ 1 日目から 10 日目までの任意の日において、評価された他の症状や徴候 (咳嗽、頭痛、咽頭痛、易刺激性、悪寒、嘔吐、筋肉痛) に関しては、グループ間に有意な差は見られなかった。
- ・ ワクチン群では、接種後 42 日以内に重篤な有害事象が 4 件発生した (黄色ブドウ球菌による足感染症、腹痛、交通事故、脱水症状)。プラセボ群では 1 件発生した (脳室腹腔シャントの再手術のための入院)。いずれの事例においても、研究者はワクチン接種に関連なしと判断した。
- ・ 免疫原性：免疫原性サブスタディに参加した 203 人の小児のうち、ワクチン接種前にインフルエンザ A(H1N1) に対する抗体がない小児は 67%、インフルエンザ A(H3N2) に対する抗体がない小児は 47%、インフルエンザ B に対する抗体がない小児は 67%であった(表 3)。年齢が小さい小児は年齢が大きい小児よりも抗体がない傾向が強かった。ワクチンは 1 回目接種後に、インフルエンザ A(H3N2) および B 型に対して高い免疫原性を示した。全体として、ワクチンの 2 回目の接種後に、初回接種前に抗体を持っていなかった小児の 61%がインフルエンザ A(H1N1) に対する抗体を持ち、96%が他のワクチン亜型に対する抗体を持った。
- ・ 有効性：ワクチン接種から研究施設でのインフルエンザ流行が終わるまで (1997 年 4 月)、研究対象者において 3009 疾病が評価され、サンプルにおけるインフルエンザウイルスの培養が行われた。研究対象集団におけるインフルエンザ A または B の分離は、一般的なコミュニティでの発生と並行していた (図 1)。インフルエンザ A(H3N2) 感染症が 71 例確認され、1996 年 12 月 29 日の週にピークを迎えた。インフルエンザ B は 44 例確認され、1997 年 2 月 16 日の週にピークを迎えた。ワクチンは、研究対象集団における培養で確認されたインフルエンザの発生を有意に減少させた (表 4)。
- ・ ワクチンを接種した 1070 人の小児のうち、14 人が培養で確認されたインフルエンザに感染し、プラセボを受けた 532 人のうち、95 人が 1 回以上インフルエンザに感染した。
- ・ ワクチンは 1 回投与でも 2 回投与でも効果があり、この流行シーズン中に病気を引き起こした 2 つのウイルス亜型であるインフルエンザ A(H3N2) およびインフルエンザ B に対する感染を予防した (表 4)。
- ・ ワクチン群でインフルエンザに感染した少数の小児の疾病の程度は、プラセボ群よりも軽度であった。対照的に、プラセボ群では培養陽性のインフルエンザに感染した小児 95 人中 80 人 (84%、P<0.05) が発熱を伴い、20 人が中耳炎を併発した。
- ・ ウイルス培養が実施された 3009 疾病のうち、培養結果に関係なく、インフルエンザ A(H3N2) の流行のピーク時 (1996 年 12 月 15 日の週) における発熱性疾患は、ワクチン接種群では少ないことが確認された (相対リスク 0.5、補正なし P<0.01)。
- ・ ワクチン接種群では、1 回目のワクチン接種から 1997 年 4 月までの間に、発熱性疾患が 21%減少した (95%信頼区間 11-30%、ワクチン接種者 1 人あたり 0.71 人、対照群 1 人あたり 0.90 人、P<0.001)。さらに、その期間中の発熱性中耳炎の発生率は、ワクチン接種者では 30%低かった (95%信頼区間 18-45%、ワクチン接種者 1 人あたり 0.14 人、対照群 1 人あたり 0.20 人、P<0.001)。

【考察】

低温馴化-三価経鼻インフルエンザワクチンは、良好な耐容性を示し、接種による深刻な有害事象は認められなかった。このワクチンは、その安全性、投与の容易さ、有効性から、小児、その中でも特に幼児のインフルエンザ予防に適した選択肢であると思われる。

TABLE 1. DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF THE CHILDREN
IN THE STUDY.*

CHARACTERISTIC	VACCINE GROUP (N=1070)	PLACEBO GROUP (N=532)
Sex — no. (%)		
Female	571 (53)	272 (51)
Male	499 (47)	260 (49)
Race or ethnic group — no. (%)		
White	906 (85)	449 (84)
Black	93 (9)	52 (10)
Hispanic	38 (4)	17 (3)
Asian	10 (1)	4 (1)
Other	23 (2)	10 (2)
Age — mo	43.0±16.6	41.5±16.5
Primary caretaker works outside home — no. (%)	524 (49)	265 (50)
Enrollment in day care or preschool — no. (%)		
0 days/wk	378 (35)	193 (36)
<1 day/wk	6 (<1)	4 (1)
1 day/wk	32 (3)	25 (5)
2 days/wk	113 (11)	59 (11)
3 days/wk	146 (14)	59 (11)
4 days/wk	46 (4)	25 (5)
5 days/wk	345 (32)	166 (31)
>5 days/wk	4 (<1)	1 (<1)
Mean days/wk	2.4±2.1	2.3±2.1
Household makeup		
No. of adults	2.1±0.6	2.1±0.6
No. of children	2.6±1.2	2.6±1.1
No. of household members in study — no. (%)		
1	513 (48)	258 (48)
2	463 (43)	221 (42)
3	86 (8)	49 (9)
4	8 (1)	4 (1)

*Plus-minus values are means ±SD. Because of rounding, not all percentages total 100.

【関連論文 (4)】

N Engl J Med 2014;371:635-45.

Efficacy of High-Dose versus Standard-Dose Influenza Vaccine in Older Adults

高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの有効性の比較

【要約】

背景：65 歳以上の成人において、高用量三価不活化インフルエンザワクチン (IIV3-HD) は、標準用量の三価不活化インフルエンザワクチン (IIV3-SD) と比較して、インフルエンザに対する抗体反応を改善することがわかっている。本研究では、IIV3-HD が IIV3-SD と比較して、検査で確認されたインフルエンザ疾患も改善するかどうかを評価した。

方法： 65 歳以上の成人を対象に、IIV3-HD (株あたり 60 μ g のヘマグルチニン) と IIV3-SD (株あたり 15 μ g のヘマグルチニン) を比較する第 IIIb-IV 相多施設ランダム化二重盲検実薬対照試験を実施した。相対的有效性、有効性、安全性 (重篤な有害事象)、および免疫原性 (ヘマグルチニン阻害[HAI]力価) の評価は、2011～2012 年 (1 年目) および 2012～2013 年 (2 年目) の北半球インフルエンザシーズン中に実施された。

結果：米国とカナダの 126 の研究センターから合計 31,989 人の参加者が登録された (15,991 人が IIV3-HD、15,998 人が IIV3-SD を受けるように無作為に割り当てられた)。IIV3-HD グループの 228 人 (1.4%) と IIV3-SD グループの 301 人 (1.9%) において、検査で確認されたインフルエンザ疾患があった (相対的有效性 24.2%、95%信頼区間 9.7～36.5)。期間中に少なくとも 1 件の重篤な有害事象が報告された参加者は、IIV3-HD グループで 1,323 人 (8.3%)、IIV3-SD グループでは 1,442 人 (9.0%) であった (相対リスク 0.92、95%信頼区間 0.85～0.99)。ワクチン接種後、HAI 力価と血清防御率 (HAI 力価 $\geq$ 1:40 の参加者の割合) は IIV3-SD グループと比較して、IIV3-HD グループで有意に高かった。**結論：**65 歳以上の人では、IIV3-HD は IIV3-SD よりも有意に高い抗体反応を誘発し、検査で確認されたインフルエンザ疾患に対する優れた予防効果を示した。(サノフィパスツールの資金提供、ClinicalTrials.gov 番号、NCT01427309)

【方法】

- 2011 年 9 月 6 日から 2013 年 5 月 31 日まで、米国とカナダの 126 施設で、65 歳以上の人を対象に IIV3-HD と標準用量ワクチン (IIV3-SD) を比較する第 IIIb-IV 相、多施設、ランダム化、二重盲検、実薬対照試験を実施した。
- 独立した安全性モニタリング委員会が研究データを評価した。スポンサー (サノフィパスツール) が研究デザイン、プロトコル開発、研究モニタリング、データ管理、統計分析を行った。研究センターの研究者がプロトコルのレビュー、研究手順、データ収集を行った。調整研究者 (最終著者) は、プロトコルと臨床研究報告書のレビューと承認において主たる役割を担った。原稿は責任著者によって起草された。著者全員が原稿を厳密なレビュー、編集、承認し、出版のために提出する決定を下した。
- この研究には、中等度または重度の急性疾患のない 65 歳以上の成人が含まれた。参加者は 1:1 の割合で IIV3-HD または IIV3-SD の単回投与を受けるようにランダムに割り当てられた。この研究では、コンピューターで生成されたブロックランダム化に基づいて参加者を一元的に割り当

てた対話型音声応答システムによる隠蔽割り当てが使用された。参加者、研究者、およびスポンサーの研究スタッフは、研究の割り当てについて知らされなかった。

- ・ ワクチンは、FDA の推奨に従って調査された。標準用量ワクチン (IIV3-SD、Fluzone、サノフィパスツール) には、株あたり 15 µg の HA が含まれた。IIV3-HD (Fluzone High-Dose、サノフィパスツール) には、株あたり 60 µg の HA が含まれた。両ワクチンは発育鶏卵で製造され、ホルムアルデヒドで不活化され、非イオン性界面活性剤で分割された。ワクチンはすぐに使用できる 0.5ml 注射器で提供され、三角筋に筋肉内投与した。
- ・ 参加者は、呼吸器症状がある場合は研究施設に連絡するよう指示された。さらに、参加者はコールセンターから週 2 回 (1 月初旬から 2 月末まで)、または疾病監視期間終了まで (毎年 4 月 30 日) 毎週連絡を受けた。
- ・ この研究では、臨床疾患の 3 つの定義が評価された。呼吸器疾患は、くしゃみ、鼻づまりまたは鼻漏、咽頭痛、咳、痰、喘鳴、または呼吸困難のうち 1 つ以上の発生と定義された。インフルエンザ様疾患は、咽頭痛、咳、痰、喘鳴、呼吸困難を伴う呼吸器疾患で、37.2°C を超える発熱、悪寒、疲労感、頭痛、筋肉痛のいずれか 1 つ以上を伴うものと定義された。参加者が呼吸器疾患の基準を満たした場合、研究施設のスタッフは発症後 5 日以内に鼻咽頭スワブを採取した。鼻咽頭スワブでのインフルエンザの検査による確認は、培養、PCR、またはその両方で陽性の結果を得ることによって行われた。安全性監視はワクチン接種から翌年の 5 月 15 日頃まで延長された。本試験では、収集された安全性データのうち、重篤な有害事象のみを評価した。
- ・ 免疫原性サブセットの参加者からワクチン接種後約 28 日目に血液サンプルを採取し、Focus Diagnostics 社によって HAI 力価を測定した。HAI 力価は幾何平均力価と血清防御率 (すなわち、HAI 力価 $\geq 1:40$ の参加者の割合) としてまとめられた。
- ・ この研究の主要評価項目は、ワクチン接種後少なくとも 14 日後に、プロトコルで定義されたインフルエンザ様疾患と関連して、あらゆるインフルエンザウイルス型または亜型によって引き起こされる、検査で確認されたインフルエンザの発生とした。また、さまざまな臨床疾患の定義、検査による確認方法、およびワクチンとの類似性のレベルに従って、いくつかの副次的有効性および観察的有效性評価項目も評価した。
- ・ IIV3-HD の優れた有効性を 80% の検出力で示すために必要なサンプルサイズの合計は、相対ワクチン有効性を 30%、IIV3-SD グループのインフルエンザ発症率を 2% と想定して 30,000 人であった。さらに、主要評価項目の相対ワクチン有効性の 95% 信頼区間の下限が 9.1% を超えた場合、IIV3-HD は IIV3-SD より優れていると見なされる。FDA との合意により、主要評価項目のリスクが IIV3-SD の投与の場合、IIV3-HD の投与の場合より少なくとも 10% 高くなるという信頼を提供するために、優れたワクチン有効性の 9.1% のマージンが使用された。IIV3-SD に対する IIV3-HD の有効性は、1 から相対リスクを引いたものとして推定された。有効性推定値の信頼区間は、二項比率のクロッパー・ピアソン正確法を用いて計算した。完全解析セットは、試験ワクチンを接種したすべての参加者で構成され、参加者は、有効性の解析については治療割付に従って、安全性の解析については実際に接種されたワクチンに従ってグループ分けされた。有効性は、プロトコル準拠解析セットでも解析された。参加者がプロトコル準拠解析セットから除外された条件を Figure 1 に示す。

【結果】

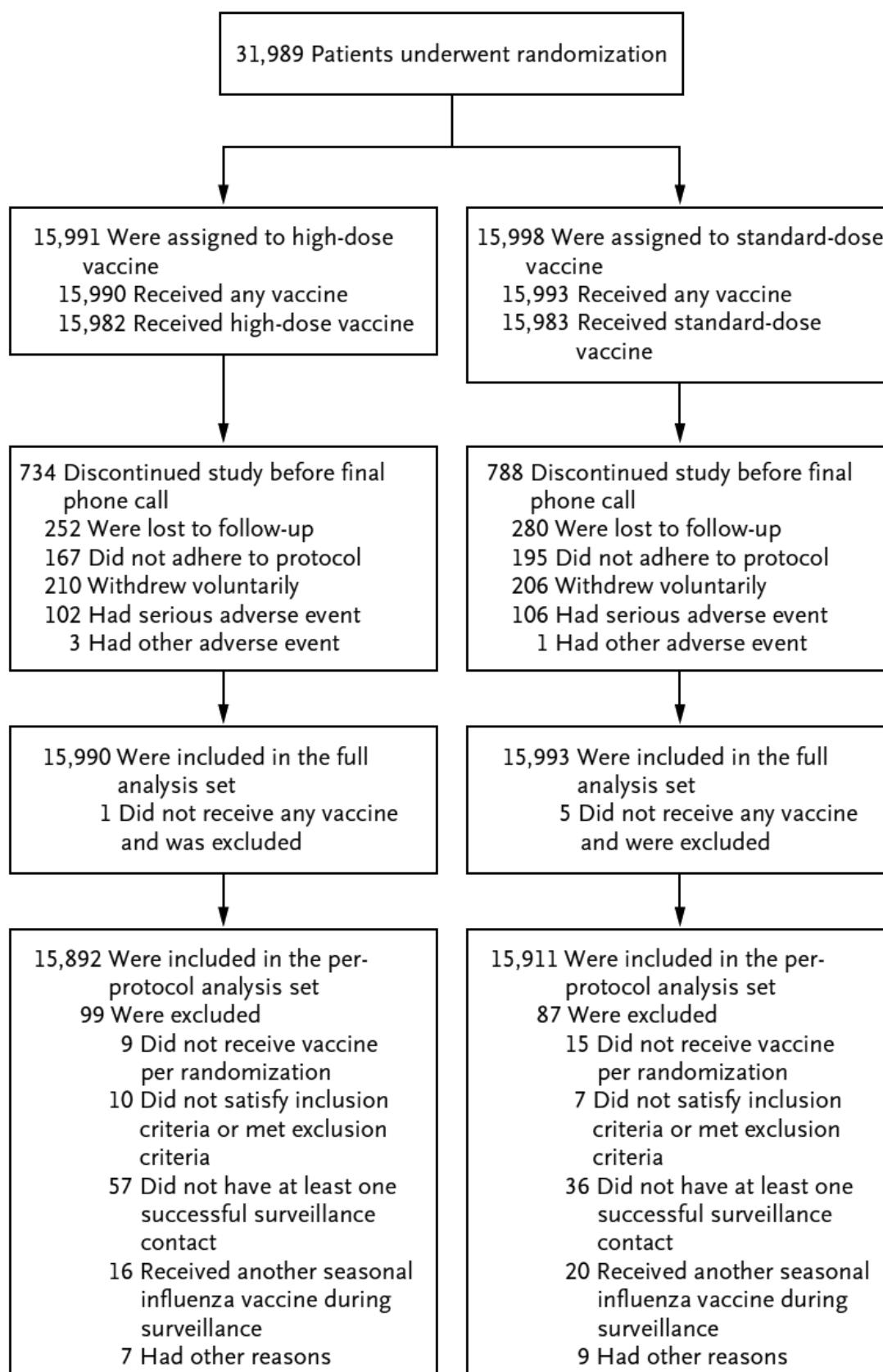
- ・ 登録された全 31,989 人の参加者のうち、15,991 人が IIV3-HD に、15,998 人が IIV3-SD に無作為割付された (Figure 1)。無作為化された参加者のうち、31,983 人 (>99.9%) が試験ワクチンを接種し、31,983 人全員が完全解析セットに含まれ、31,803 人 (99.4%) がプロトコル準拠解析セットに含まれた。IIV3-HD グループと IIV3-SD グループのベースライン特性は類似していた (Table 1)。
- ・ 完全解析セット (治療割付による) では、IIV3-HD グループの参加者 3745 人 (23.4%) がプロトコル定義のインフルエンザ様疾患に 1 回以上罹患しており、758 人 (4.7%) が修正 CDC 定義のインフルエンザ様疾患に 1 回以上罹患しており、8168 人 (51.1%) が呼吸器疾患に 1 回以上罹患していた。IIV3-SD グループでは、参加者 3827 人 (23.9%) がプロトコル定義のインフルエンザ様疾患に 1 回以上罹患しており、838 人 (5.2%) が修正 CDC 定義のインフルエンザ様疾患に 1 回以上罹患しており、8270 人 (51.7%) が呼吸器疾患に 1 回以上罹患していた。IIV3-HD グループでは、プロトコル定義のインフルエンザ様疾患の 80.0%、修正 CDC 定義のインフルエンザ様疾患の 73.6%、呼吸器疾患の 67.2% について、プロトコルで指定された時間枠内に鼻咽頭スワブが収集された。IIV3-SD グループでは、プロトコル定義のインフルエンザ様疾患の 79.3%、修正 CDC 定義のインフルエンザ様疾患の 73.7%、呼吸器疾患の 66.8% について、プロトコルで指定された時間枠内に鼻咽頭スワブが収集された。
- ・ 完全解析セットでは、529 人が主要評価項目に合致し、うち 228 人 (1.4%) が IIV3-HD グループ、301 人 (1.9%) が IIV3-SD グループであった。主要評価項目に対する IIV3-HD の IIV3-SD に対する有効性は、完全解析セットとプロトコル準拠解析セットの両方で 24.2%であった (Table 2)。両解析において、相対的ワクチン有効性の 95%信頼区間の下限は 9.7%であり、事前に規定された優越性基準を満たしていた。さらに、相対的ワクチン有効性の点推定値は、インフルエンザの型、臨床疾患の定義、検査法 (Table 2)、研究年を問わず、一貫して正であった。全体的に、ワクチン類似株による症例に限定した解析では相対的有効性の推定値が高くなった (Table 3)。類似株による、プロトコル定義のインフルエンザ様疾患に対する相対的なワクチン有効性は 35.4% (95% 信頼区間、12.5~52.5) であった。
- ・ 安全性調査期間中 (ワクチン接種後約 6~8 か月)、IIV3-HD グループの 1323 人 (8.3%) と IIV3-SD グループの 1442 人 (9.0%) に少なくとも 1 件の重篤な有害事象が認められた。IIV3-HD グループで少なくとも 1 件の重篤な有害事象が認められる相対リスクは、IIV3-SD グループと比較して 0.92 (95% 信頼区間、0.85~0.99) であった。調査期間中、IIV3-HD グループの参加者のうち 83 人 (0.5%) が死亡し、IIV3-SD グループの参加者のうち 84 人 (0.5%) が死亡した。IIV3-HD 接種を受けた 6 人がワクチン接種後 30 日以内に死亡した。2 件の死亡は偶発的 (煙の吸入および外傷性頭部損傷) とみなされ、他の 4 件は心不全、脳出血、肺炎および心筋梗塞が原因で、これら疾患の確立した危険因子を有した参加者で発生した。施設の研究者は、これら 6 件の事象を治験ワクチンとは無関係と分類した。IIV3-SD グループでは、ワクチン接種後 30 日以内に死亡者は発生しなかった。3 名の IIV3-HD 接種者で、施設の研究者によってワクチン接種に関連すると分類された重篤な有害事象が発生した。ワクチン接種後 1 日目から始まる第 6 脳神経麻痺、ワクチン接種後 1 日目から始まる下痢を伴う循環血液量減少性ショック、およびワクチン接種後 117 日目から始まる急性散在性脳脊髄炎であった。3 件の事象はすべて研究完了前に改善し、研究中止に至らなかった。IIV3-SD 接種者に発生した重篤な有害事象は、研究者によってワクチン接種に関連すると判断されたものはなかった。IIV3-HD グループでは合計 99 名 (0.6%)、IIV3-SD グループ

プでは合計 103 名 (0.6%) が重篤な有害事象のため研究を中止したが、いずれもワクチン接種とは関係がないと考えられた。両群で最も多くみられた重篤な有害事象は心臓障害と感染症であった。

- ・ ワクチン接種後 28 日目の HAI 抗体幾何平均力価および血清防御率は、3 つのワクチン株すべてにおいて、IIV3-HD グループの方が IIV3-SD グループよりも有意に高かった (Table 4)。

【結論】 この研究では、65 歳以上の人において IIV3-HD は IIV3-SD と比較して、検査で確認されたインフルエンザ疾患に対する予防効果が大幅に向上した。また、IIV3-HD は IIV3-SD と比較して優れた免疫反応を示した。

Figure 1. Enrollment and Follow-up of Study Participants.



【関連論文 (5)】

N Engl J Med 2023;388:1465-77.

Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults.

Walsh EE, Marc G, Zareba AM, Falsey AR, et al; RENOIR Clinical Trial Group.

高齢者における 2 価 RSV プレフュージョン F ワクチンの有効性と安全性

【要約】

背景： 呼吸器合胞体ウイルス (RSV) 感染は、高齢者に相当の病気を引き起こす。このような集団における RSV プレフュージョン F 蛋白ベースの 2 価ワクチン (RSVpreF) の有効性と安全性は不明である。

方法： 現在進行中のこの第Ⅲ相試験では、成人 (60 歳以上) を 1:1 の割合で無作為に割り付け、RSVpreF ワクチン 120 μ g (RSV サブグループ A および B、各 60 μ g) またはプラセボを単回筋肉内注射した。2 つの主要エンドポイントは、少なくとも 2 つまたは少なくとも 3 つの徴候または症状を伴う季節性 RSV 関連下気道疾患に対するワクチンの有効性であった。副次的エンドポイントは、RSV 関連急性呼吸器疾患に対するワクチン有効性であった。

結果： 中間解析 (データカットオフ日、2022 年 7 月 14 日) の時点で、34,284 人の参加者が RSVpreF ワクチン (17,215 人) またはプラセボ (17,069 人) を接種していた。少なくとも 2 つの徴候または症状を伴う RSV 関連下気道疾患は、ワクチン群 11 人 (観察期間 1,000 人年あたり 1.19 例)、プラセボ群 33 人 (観察期間 1,000 人年あたり 3.58 例) に発生した (ワクチン有効性、66.7% ; 96.66%信頼区間[CI]、28.8~85.8) ; それぞれ 2 例 (観察 1000 人年あたり 0.22 例) および 14 例 (観察 1000 人年あたり 1.52 例) が少なくとも 3 つの徴候または症状を伴って発症した (ワクチン有効性、85.7% ; 96.66%CI、32.0~98.7)。RSV 関連急性呼吸器疾患は、ワクチン群 22 例 (観察期間 1000 人年あたり 2.38 例)、プラセボ群 58 例 (観察期間 1000 人年あたり 6.30 例) に発現した (ワクチン有効率、62.1% ; 95%CI、37.1~77.9)。局所反応の発現率は、プラセボ (7%) よりもワクチン (12%) の方が高かったが、全身性事象の発現率は同程度であった (それぞれ 27%と 26%)。注射後 1 ヶ月までの有害事象の発生率は同程度であり (ワクチン : 9.0%、プラセボ : 8.5%)、治験責任医師はそれぞれ 1.4%と 1.0%を注射に関連したものとし、重篤または生命を脅かす有害事象は、ワクチン接種者の 0.5%、プラセボ接種者の 0.4%に報告された。重篤な有害事象は、データカットオフ日までに各群の参加者の 2.3%で報告された。

まとめ： RSVpreF ワクチンは、成人 (60 歳以上) の RSV 関連下気道疾患および RSV 関連急性呼吸器疾患を予防し、明らかな安全性の懸念は認められなかった。

【対象と方法】

- ・Ⅲ相多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照試験の本中間解析では、参加資格は 60 歳以上であり、アルゼンチン、カナダ、フィンランド、日本、オランダ、南アフリカ、米国の 240 施設から、健康な参加者、または慢性心肺疾患 (慢性閉塞性肺疾患や喘息など) を含む安定した慢性疾患を有する参加者が対象となった。安定したヒト免疫不全ウイルス、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス感染者以外の免疫不全者は除外した。
- ・参加者は、120 μ g (RSV A および RSV B 抗原各 60 μ g を含む) のアジュバント化されていない RSVpreF ワクチンまたはプラセボの筋肉内注射を 1 回受ける群に 1:1 の割合で無作為に割り付けられた。
- ・最初の主要評価項目は、RSV 関連下気道疾患 (すなわち急性呼吸器疾患) の予防における RSVpreF

ワクチンの有効性で、少なくとも2つの徴候または症状（咳、喘鳴、喀痰、息切れ、頻呼吸など）が1日以上持続し、徴候または症状発現後7日以内に逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）アッセイ（RT-PCR 検査ができない場合は核酸増幅検査）によって RSV 感染が確認されたものであった。

- ・主要評価項目については、最初の RSV シーズンで、注射後 15 日目からの RSV 関連下気道疾患の初回エピソードの相対リスクを、プラセボ群と比較して RSVpreF ワクチン群で算出した。
- ・副次的評価項目は、RSV に関連した急性呼吸器疾患の最初のエピソードとし、急性呼吸器疾患の症状（咽頭痛、咳、鼻づまりや鼻汁、喘鳴、喀痰、息切れのうち少なくとも1つ—新規のもの、または強度が増したもの）があり、症状発現後7日以内に RT-PCR で RSV 感染が確認されたものと定義した。
- ・米国と日本のサブグループにおいて、注射後 7 日間、参加者が電子日誌に記録した発熱を含む反応原性事象の評価が安全性評価に含まれた。
- ・ワクチンの有効性は、 $(1 - \text{リスク比}) \times 100\%$ と定義した。リスク比は、RSVpreF ワクチン群における RSV 関連下気道疾患の初回エピソードの確定症例数とプラセボ群における対応する症例数の比である。信頼区間は、P の二項分布（両群の総症例数に対する RSVpreF ワクチン群の症例数）に基づく条件付き正確検定を用いて算出し、中間解析のために Pocock error spending¹⁹を用いて調整した（関連する I 型エラー、3.34%；信頼区間 96.66%）。副次的エンドポイントである RSV 関連急性呼吸器疾患は、I 型エラー支出なしで記述するため、公称 95%信頼区間を適用した。
- ・安全性エンドポイントについては、2 値変数の記述統計量を用い、Clopper–Pearson 95%信頼区間をパーセンテージで示した。
- ・反応原性事象に関しては、連続変数には記述統計量を用い、連続変数の平均値の信頼区間は Student の t 検定分布を用いて算出した。

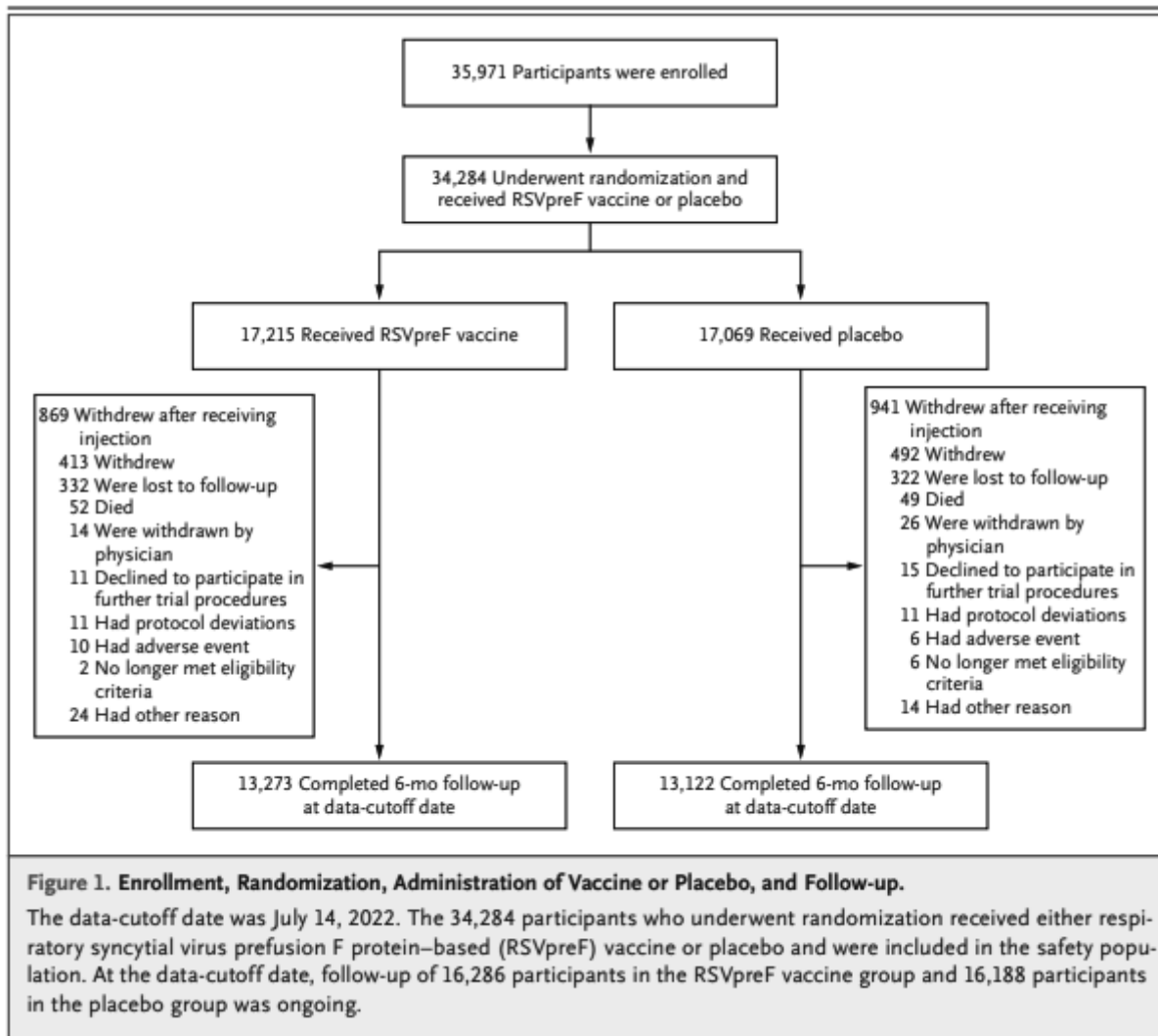
【結果】

- ・2021 年 8 月 31 日から 2022 年 7 月 14 日までに、合計 35,971 人が登録された。中間解析の時点では、合計 34,284 人の参加者が RSVpreF ワクチン（17,215 人）またはプラセボ（17,069 人）の投与を受けた（図 1）。
- ・参加者の年齢中央値は 67 歳（範囲 59～97 歳）、男性 51%、白人 78%、黒人 13%、ヒスパニックまたはラテン系 37%であった。人口統計学的特性は試験グループ間でほぼ同様であった（表 1）。
- ・図 2 に、15 日目（注射後 14 日目）以降の RSV 関連下気道疾患の初発に対する RSVpreF ワクチンの有効性を示す。少なくとも2つの徴候または症状を伴う RSV 関連下気道疾患は合計 44 例（ワクチン群 11 例 [観察期間 1,000 人年あたり 1.19 例]、プラセボ群 33 例 [観察期間 1,000 人年あたり 3.58 例]）であり、ワクチン有効率は 66.7%（96.66%信頼区間 [CI]、28.8～85.8）であった。少なくとも3つの徴候または症状を伴う RSV 関連下気道疾患は合計 16 例（ワクチン群 2 例 [観察 1000 人年あたり 0.22 例]、プラセボ群 14 例 [観察 1000 人年あたり 1.52 例]）発生し、ワクチン有効率は 85.7%（96.66%CI、32.0～98.7）に相当した。
- ・RSV に関連した下気道疾患の全参加者における、下気道疾患の 5 つの徴候および症状の発生率を図 3 に示す。喘鳴と息切れは、少なくとも3つの徴候・症状を有する参加者（それぞれ 93.8%と 68.8%）において、少なくとも2つの徴候・症状を有する参加者（それぞれ 37.8%と 28.9%）よりも多かった。

- ・ RSV 関連急性呼吸器疾患はワクチン群で 22 例（観察 1000 人年当たり 2.38 例）、プラセボ群で 58 例（観察 1000 人年当たり 6.30 例）発生し、ワクチン有効率は 62.1%（95%CI、37.1～77.9）であった（図 2C）。
- ・ 安全性集団サブグループの 7169 人の参加者において、RSVpreF ワクチン接種者はプラセボ接種者より多くの局所反応が報告された（12%対 7%）；全身性事象の発生率は両群で同程度であった（それぞれ 27%と 26%）（図 4）。これらの事象は一般に自己限定的であり、重症度は軽度から中等度であった。重篤な事象は各群とも 0.7%以下に発生した。
- ・ 注射後 1 ヶ月までに発生した有害事象は、ワクチン接種者の 9.0%、プラセボ接種者の 8.5%が報告した。
- ・ 治験責任医師が試験介入に関連すると評価した有害事象は、ワクチン接種者の 1.4%、プラセボ接種者の 1.0%から報告された。重篤または生命を脅かす有害事象はワクチン接種者の 0.5%、プラセボ接種者の 0.4%で報告された。
- ・ データカットオフの時点で、ワクチン接種者の 2.3%、プラセボ接種者の 2.3%が重篤な有害事象を報告しており、このうち 3 件は治験の介入に関連していると治験責任医師により考えられた。試験介入に関連した死亡や試験からの離脱につながる有害事象は報告されなかった。

【考察】

60 歳以上の成人を対象としたこの中間解析では、2 つ以上の徴候または症状を伴う RSV 関連下気道疾患および 3 つ以上の徴候または症状を伴う RSV 関連急性呼吸器疾患（2 つの主要評価項目）に関して、ワクチン有効性の成功基準を満たした。RSVpreF ワクチンの安全性プロファイルは許容範囲内であった。



【関連論文 (6)】

Lancet 2024; 403: 533–44.

Safety and efficacy of malaria vaccine candidate R21/Matrix-M in African children: a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial

Dattoo MS, Dicko A, Tinto H, et al.

アフリカの小児におけるマラリアワクチン候補 R21/Matrix-M の安全性と有効性について：多施設共同、二重盲検、無作為化、第Ⅲ相試験

【要約】

背景：新規マラリアワクチン R21/Matrix-M は、ブルキナファソでの第Ⅱb 相試験において、季節性投与で臨床マラリアに対して 75%以上の有効性を示した。本研究では、4 か国 4,800 人以上の小児を対象とした第Ⅲ相試験における安全性と有効性を報告する。

方法：マラリア伝播強度と季節性の異なるアフリカ 4 か国 5 施設で、R21/Matrix-M マラリアワクチンの二重盲検無作為化第Ⅲ相試験を実施した。5-36 か月齢の小児を対象とし、5 µg R21 に 50 µg Matrix-M を添加したワクチン群と対照群（狂犬病ワクチン）に 2:1 で無作為に割り付けた。4 週間隔で 3 回接種し、3 回目接種 12 か月後に追加接種を行った。

結果：2021 年 4 月 26 日から 2022 年 1 月 12 日までに 5,477 人がスクリーニングを受け、4,878 人が 1 回目の接種を受けた。R21/Matrix-M ワクチンは良好な忍容性を示し、注射部位の疼痛（18.6%）と発熱（46.7%）が最も多い有害事象であった。12 か月時点でのワクチン有効性は、季節流行地域で 75%（95%CI: 71-79）、通年流行地域で 68%（61-74）であった。若年者群（5-17 か月）で高い有効性が観察された。

結論：R21/Matrix-M はアフリカの小児において良好な忍容性と高い有効性を示した。本ワクチンは、低コストで効果が高く、既に複数のアフリカ諸国で認可され、WHO 勧告と事前認証を受けており、サハラ以南アフリカのマラリアの影響を軽減する効果が期待される。

【対象と方法】

- 研究デザインはマラリア伝播強度と季節性の異なるアフリカ 4 か国 5 施設で二重盲検無作為化第Ⅲ相試験を実施した。季節性流行地域（以下、季節性サイト）の 2 施設（ブルキナファソ・ナノロとマリ・バマコ/ブグニ）と通年性流行地域（以下、通年性サイト）の 3 施設（ブルキナファソ・ダンデ、ケニア・キリフィ、タンザニア・バガモヨ）で実施した。これらの施設は、サハラ以南アフリカにおける季節性/通年性のマラリア伝播を代表するように選択された。
- 研究対象は 5-36 か月齢の小児とし、各施設 1,200 名（キリフィとバガモヨは各 600 名）、合計 4,800 名の登録を行った。研究への適格基準は両親/保護者からの文書による同意、研究期間中の研究地域在住などとした。
- 研究参加者は 2:1 の割合で、R21/Matrix-M 群（R21 5µg + Matrix-M 50µg）または対照群（狂犬病ワクチン）に無作為に割り付けられた。4 週間隔で 3 回の初回接種を行い、3 回目接種から 12 か月後に追加接種を実施した。季節性サイトではマラリア流行期前に初回シリーズを実施し、通年性サイト

では年間を通じて接種を行った。電子インタラクティブウェブレスポンスシステムを用いて、研究サイト、年齢（5-12/13-24/25-36 か月）、性別で層別化した無作為化を実施した。

- ・主要評価項目は3回目接種14日後から12か月後までの症候性マラリアに対する予防効果とした。症候性マラリアは、腋窩温 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ または24時間以内の発熱既往があり、血中熱帯熱マラリア原虫密度 $>5,000/\mu\text{L}$ と定義した。
- ・統計解析は修正 per-protocol 集団で実施し、ワクチン有効性は $(1-\text{ハザード比}) \times 100\%$ として算出した。Cox 回帰分析を用い、年齢、性別、蚊帳使用、季節的マラリア予防の回数で調整を行った。

【結果】

- ・2021年4月26日から2022年1月12日までに5,477名がスクリーニングを受け、5,139名が無作為化された(R21/Matrix-M群3,434名、対照群1,705名)。修正 per-protocol 解析対象は4,644名(R21/Matrix-M群3,103名、対照群1,541名)であった。
- ・主要評価項目について、R21/Matrix-Mの有効性は季節性サイトで75% (95%CI: 71-79%, $p<0.0001$)、通年性サイトで68% (61-74%, $p<0.0001$)であった。全サイトを統合した解析では73% (95%CI: 70-76%, $p<0.0001$)の有効性を示した。年齢層別解析では、5-17か月群で78% (95%CI: 73-82%)、18-36か月群で70% (95%CI: 64-74%)と、若年齢群でより高い有効性を示し ($p=0.024$)、特に季節性サイトの5-17か月群で79% (73-84%)、通年性サイトで75% (65-83%)と顕著であった。
- ・経時的な有効性評価では、季節性サイトで接種後1-3か月の80%から10-12か月後には67%へ、通年性サイトで79%から63%へと漸減したが、サイト間での低下率に有意差は認められなかった。
- ・安全性について、R21/Matrix-M群で最も多い有害事象は注射部位の疼痛(18.6%)と発熱(46.7%)で、大部分は軽度から中等度であった。重篤な有害事象は141件(129名)報告され、うち6件が発熱性痙攣としてワクチン関連と判断された。重篤な有害事象や死亡に群間差はなく、ワクチン関連死亡は認められなかった。

【考察】

- ・本第Ⅲ相試験により、R21/Matrix-M ワクチンはアフリカの小児において良好な忍容性と高い有効性を示した。特に若年齢層での高い有効性が確認され、季節性・通年性の両投与方法で有効性が実証された。低コストかつ大規模供給（年間約2億回分）が可能なことから、サハラ以南アフリカのマラリア対策に大きく貢献することが期待される。

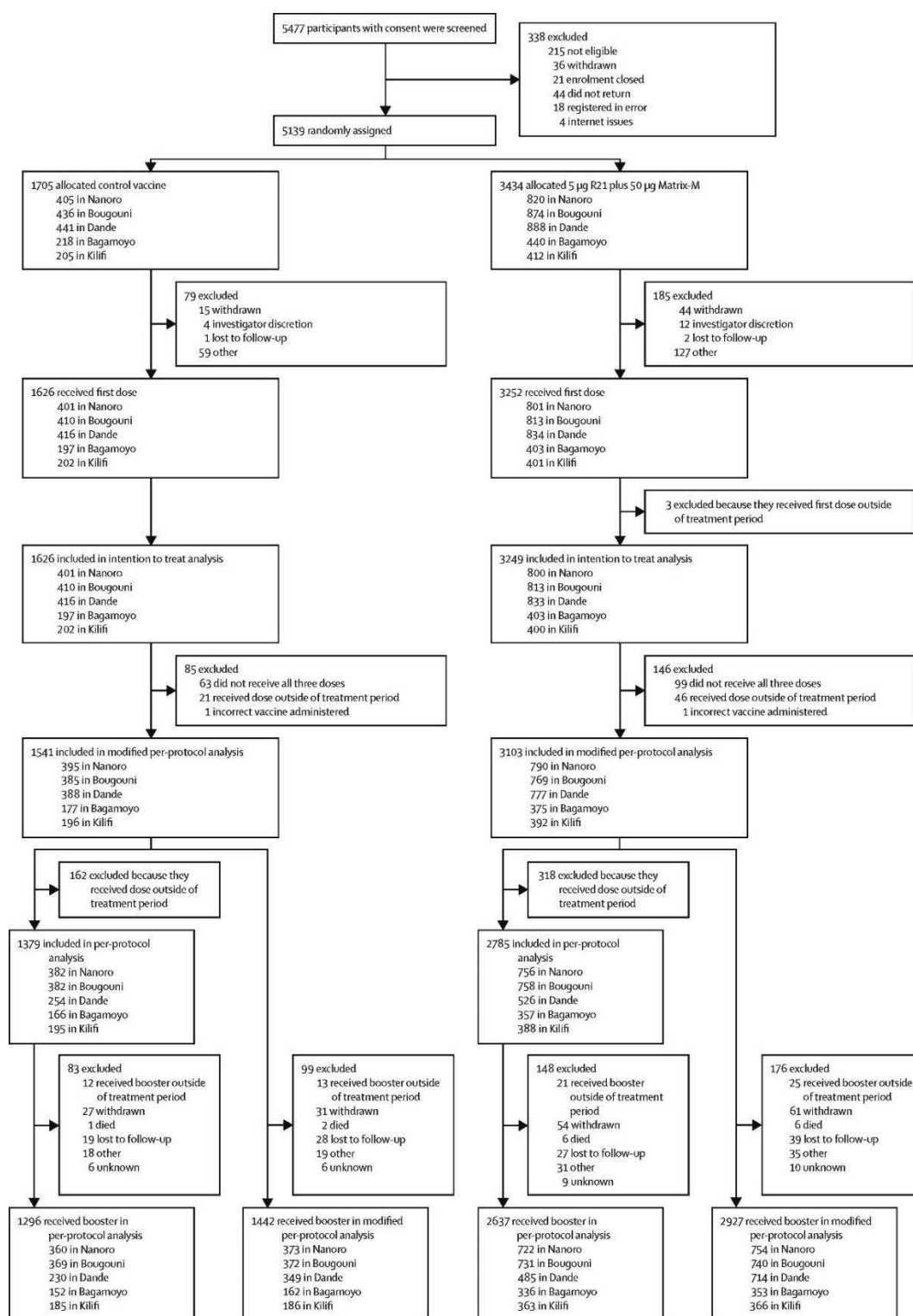


Figure 1: Trial profile Participants were aged 5–36 months at enrolment. Enrolment was the day of first vaccination. 4800 participants ($\pm 4\%$) was the target enrolment number. The first 50% of participants enrolled at each site underwent additional safety and immunogenicity monitoring