

新たなアプローチとは？

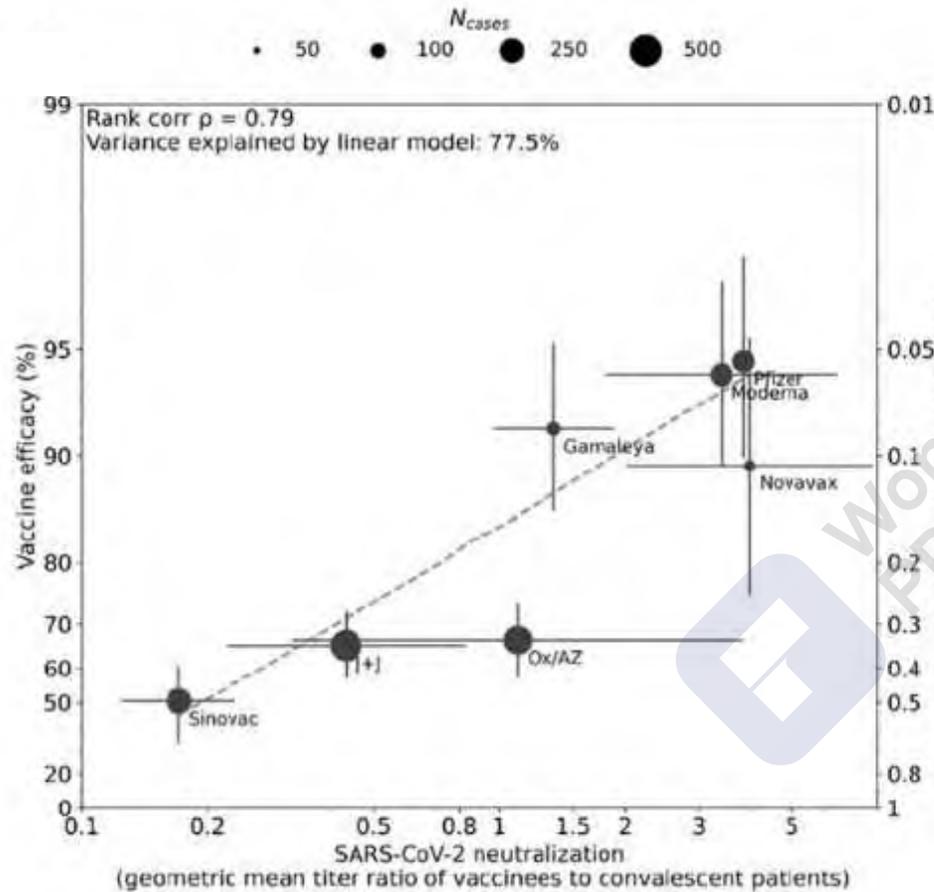
(案1) 臨床的なエンドポイントを用いた実薬対照非劣性試験

- 「このような臨床試験はしばしば、プラセボ対照臨床試験の約2~3倍の人年を要する」¹⁾
- ワクチンを待つ人々や開発企業にとってこれは現実的とは言えない。

(案2) 実薬対照での免疫原性によってワクチンの有効性を評価する

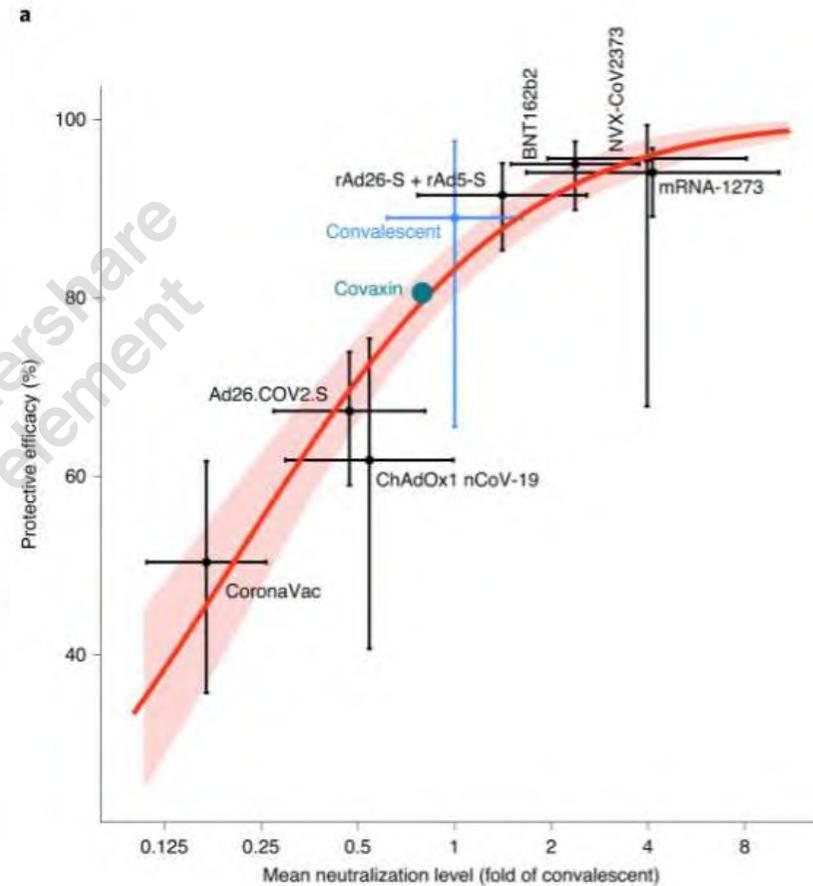
1) Fleming TR *et al.*, Clinical Trials, 2021
DOI: 10.1177/1740774520988244

ワクチンの有効性と中和抗体価の相関性



Neutralizing Assay

Earle KA, *et al.*, Vaccine, 2021



Khoury DS *et al.*, Nature Med, 2021

ワクチンの第3相のVEとワクチンによって誘導された中和抗体価の回復者血漿の中和抗体価に対する倍率の間に相関性があるとの報告が相次ぐ

サロゲートマーカーとしての中和抗体価

- 昨今の研究により、免疫原性のバイオマーカー、とりわけ中和抗体価は、ワクチン間での有効性比較にも活用できることが示唆されている
- 免疫原性のバイオマーカーはすでに、追加的な投与対象（小児等）や変異株に対する有効性データのブリッジングにすでに用いられている
- ワクチンによって得られた中和抗体価が、既存の有効性評価での有効性の閾値（VE50%以上）を超えることが予想できるのであれば、そのワクチンは承認できるのではないか。

検討すべき事項

どのように対照とする実薬を選ぶか?

- 同じモダリティの剤から選ぶのが良いが、異なるモダリティ間でも許容できるシチュエーションも考えられる（同一モダリティの対照薬が存在しない場合等）。

細胞性免疫について

- 極端に異なる免疫反応を示す剤同士の比較は有効性評価を困難にする恐れがあるため、留意する必要がある。

フォローアップ

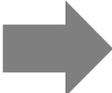
- 免疫原性で有効性評価を行ったワクチンについては、Effectiveness（市販後の効果）を、ハードエンドポイント（死亡、重症化等）で評価すべきであり、有効性の持続期間も確認する必要がある。

プラットフォームデザインへの挑戦

- 複数のCOVID-19ワクチンをより効率的に評価するために、「プラットフォームデザイン」での臨床試験で有効性評価を行うことが出来るかもしれない
- プラットフォームデザインの臨床試験は、同一の実薬対照群を共有可能な際に特に有用である可能性がある
- 臨床試験実施の際には、より正確なイベント評価を行うために、実薬群と実薬対照群の間で同じ時期に組み入れる事が望ましい

6月24日 ICMRA WSのアウトプット

- 新たなCOVID-19ワクチンの開発や、既存のワクチンの改良や変異株への対応に際して、各国及びWHOの国際的な協調の必要性を確認
- プラセボ対照を置くことが困難な場合に、実薬対照で免疫原性等を活用した評価を行う必要性についてコンセンサスを確認
- その際には対照薬の選択、試験のデザイン、適切なエンドポイントの設定、有効性の持続など合意すべき事項があると認識。引き続きICMRAで検討を重ねていくことについて合意
- ブースターとしてのみ用いられるワクチンの有効性評価についてどのように評価を行うべきか新たに検討が必要であるとの問題提起

- 
- 免疫原性を指標とした実薬対照試験で有効性評価を実施することについては国際的なコンセンサスを得た
 - 適切な臨床試験デザインは、剤によって異なる可能性があることから、試験デザインの考え方を引き続き提案していく

日 時：2021年6月24日（木） ※ウェブ会議
議 長：藤原PMDA理事長等

主な結果：

○「発症予防効果をエンドポイントとしたプラセボ対照試験」は依然として重要。しかし、その実施が困難な場合には、「免疫原性の指標（主に中和抗体価）をエンドポイントとしたランダム化実薬対照非劣性試験又は優越性試験」を代替とした開発を進めることに異論無し。

○具体的な試験方法については、引き続き議論が必要。

○WHOとの連携の重要性を確認。

（引き続き議論が必要な論点）

○中和抗体価等の測定法の信頼性確保

○中和抗体価以外のエンドポイントとして細胞免疫（T細胞反応性など）の指標を使用することの妥当性

○試験の統計的なクライテリアや、組入れるべき症例の考え方（症例数に影響）

※ なお、日本は代替試験の規模として、安全性の評価の観点から数千例を想定している。FDAガイダンスにおいても、通常ワクチンの承認までに必要な安全性評価例数として、少なくとも3000例を求めている。

○対照となる実薬の選択 等

（今後の予定）

○代替試験の具体的な試験方法、その他の検討項目についてさらに検討。

○次回開催にむけて調整中。

ワクチン開発に係る治験への支援

ワクチン開発・生産体制強化戦略(概要)	
<p>ワクチンを国内で開発・生産出来る力を持つことは、国民の健康保持への寄与はもとより、外交や安全保障の観点からも極めて重要 今回のパンデミックを契機に、我が国においてワクチン開発を滞らせた要因を明らかにし、解決に向けて国を挙げて取り組むため、政府が 一体となって必要な体制を再構築し、長期継続的に取り組む国家戦略としてまとめたもの</p>	
研究開発・生産体制等の課題	ワクチンの迅速な開発・供給を可能にする体制の構築のために必要な改善
<ul style="list-style-type: none"> 最新のワクチン開発が可能な研究機関の機能、人材、産学連携の不足 ワクチン開発への戦略的な研究費配分の不足 輸入ワクチンを含め迅速で予測可能性を高める承認の在り方等 特に第Ⅲ相試験をめぐる治験実施の困難性 ワクチン製造設備投資のリスク シーズ開発やそれを実用化に結び付けるベンチャー企業、リスクマネー供給主体の不足 ワクチン開発・生産を担う国内産業の脆弱性 企業による研究開発投資の回収見通しの困難性 	<ol style="list-style-type: none"> ①世界トップレベルの研究開発拠点形成 <ul style="list-style-type: none"> ・ワクチン開発の拠点を形成、臨床及び産業界と連携し、分野横断的な研究や、新規モダリティを活用 ②戦略性を持った研究費のファンディング機能の強化 <ul style="list-style-type: none"> ・産業界の研究開発状況、国内外の新規モダリティ動向を踏まえ、ワクチン実用化に向け政府と一体となって戦略的な研究費配分を行う体制をAMEDに新設 ③治験環境の整備・拡充 <ul style="list-style-type: none"> ・臨床研究中核病院の緊急時治験の要件化や治験病床等の平時からの確保 ・アジア地域の臨床研究・治験ネットワークを充実 ④治験実施の円滑化と標準整備 <ul style="list-style-type: none"> ・新たな感染症に備えて、あらかじめ臨床試験の枠組みに関する手順を作成 ・緊急事態に使用を認めるための制度の在り方を検討 ⑤ワクチン製造拠点の整備 <ul style="list-style-type: none"> ・ワクチンとバイオ医薬品の両用性(デュアルユース設備)とする施設整備、改修支援 ⑥創薬ベンチャーの育成 <ul style="list-style-type: none"> ・創薬ベンチャーによって特にリスクの大きな第Ⅱ相試験までの実用化開発支援等 ⑦ワクチン開発・製造 <ul style="list-style-type: none"> ・新たな感染症発生時の国によるワクチン買上げなど国内でのワクチン供給が円滑に進むよう検討 ・国際的枠組みを通じた世界的供給やODAの活用等を検討 ・ワクチンの開発企業支援、原材料の国産化、備蓄等を担う体制を厚生労働省に構築 ⑧国際的枠組みの推進 <ul style="list-style-type: none"> ・ワクチン開発、供給、承認の規制調和の国際的合意形成、COVAX等への貢献 ⑨ワクチン開発の前提としてのモニタリングの強化 <p>以上を実現するため研究開発を超えた総合的な司令塔機能や関係閣僚での議論の場を構築すべき</p>
喫緊の新型コロナウイルス感染症への対応	
<p>第Ⅲ相試験の被験者確保の困難性等に対応するため、承認はICMRA(薬事規制当局国際連携組織)の議論を踏まえ、コンセンサスをとり、臨床試験を開始し、速やかに完了できるような体制を構築</p> <p>国産ワクチンの検証試験加速のため、臨床研究中核病院の機能拡充に加え、臨床試験受託機関等も活用 等</p>	

令和3年6月1日閣議決定

各企業の開発戦略やニーズに応じ、以下のような支援を想定
(国内)

- ・ 臨床研究中核病院及びその関連医療機関における治験参加
- ・ 臨床試験受託機関の治験参加や被験者パネル（健常人）の活用 等
- (海外)
- ・ 国際CROの活用
- ・ アジア地域における臨床研究・治験ネットワークの活用

探索段階の試験にも対応します。

ワクチン開発に係る治験への支援（国内）

短期的な対応

目標：国産ワクチンの検証試験の推進

開発企業（及び委託を受けたCRO※）のニーズを踏まえ、以下のサポートを実施

※Contract Research Organization:医薬品の市場調査やプロジェクト進行管理、試験計画策定や結果の統計解析等の臨床試験支援を行う機能

1. 国内の対応

➤ 治験実施医療機関の参加促進

国内においてワクチン治験に対応可能な医療機関として、臨床研究中核病院※及びその関連機関への治験参加の要請、臨床試験受託機関や国立病院機構（NHO）等への治験参加を依頼

➤ 被験者確保（ワクチンの場合は、健常人が対象）

臨床試験受託機関の被験者パネルや臨床研究中核病院における被験者募集の枠組みの活用

※令和3年4月現在で、下記の14病院承認

- ・ 国立がん研究センター中央病院
- ・ 東北大学病院
- ・ 大阪大学医学部附属病院
- ・ 国立がん研究センター東病院
- ・ 名古屋大学医学部附属病院
- ・ 九州大学病院
- ・ 東京大学医学部附属病院
- ・ 慶應義塾大学病院
- ・ 千葉大学医学部附属病院
- ・ 京都大学医学部附属病院
- ・ 岡山大学病院
- ・ 北海道大学病院
- ・ 順天堂大学医学部附属順天堂医院
- ・ 神戸大学医学部附属病院

ワクチン開発に係る治験への支援（海外）

- アジア諸国における国際的な技術水準を確保する治験実施拠点整備の必要性については、「アジア医薬品・医療機器規制調和グランドデザイン」(令和元年6月20日健康・医療戦略推進本部決定)においても言及されてきたところであるが、今般のCOVID-19拡大に伴い、迅速かつ質の高い、グローバルな臨床研究・治験体制構築の必要性が改めて明らかになった。
- これを受け、日本主導の国際共同治験の強化へつなげ、治療薬等の開発・供給の加速を目指すため、アジア地域における臨床研究・治験ネットワークの構築を進めているところ(アジア地域における臨床研究・治験ネットワークの構築事業(臨床研究・治験推進研究事業))。
- 当該事業において、ソフト面(現地教育研修)及びハード面(現地拠点構築)の整備を行っている。
- 感染症領域においては、R2年度から国立国際医療研究センター(NCGM)が事業実施中。



臨床研究・治験の国際基盤形成 グローバル臨床研究ネットワーク拠点形成事業

■アジア各国の拠点施設との連携

-アジアのアライアンス形成に向けて-

(二国間連携&アライアンスを通じたマルチカントリー連携)

- ・各施設のPost in Charge設置
- ・人材育成
- ・Academic-Public-Private Partnership
- ・AROの構築
- ・マネジメント強化
- ・薬事対応
- ・データマネジメント強化
- ・デジタル化推進
- ・標準化の推進、共通SOP
- ・調査機能整備
- ・臨床研究の質管理
- ・KOLコネクション

■主要マイルストーン

2020年度末

- ・コンセプトペーパー、活動計画作成
- ・各国拠点施設AROでの担当者設置
- ・日本、タイ、フィリピン、インドネシア間での企画合意
- ・研修プログラム実施
- ・フィリピンNIH 新設ARO計画作成協力

2021年度末

- ・ベトナム、マレーシアのアライアンス
- ・6つのWGの設置、及び活動開始
- ・シーズ・ニーズマッチング推進PAPPイベント
- ・SOP作成・共有、共通EDC企画
- ・パンデミックなど国際緊急時対応スキーム検討
- ・日本と各国の協力オフィスの設置

<アジアAROアライアンス計画>



各国との活動状況（2021年6月現在）

タイ	マヒドン大学内にNCGM協力オフィス設置済。2021年1月より現地に担当者派遣し、複数のstudyをマネジメント。
フィリピン	フィリピン大学、フィリピンNIHとARO整備協力計画を策定。
インドネシア	インドネシア大学と協力内容について協議中。
ベトナム	バクマイ病院に設置済みのNCGMオフィスを通じて連絡。今後予定される臨床試験の現地実施に向け活動中。
マレーシア	マラヤ大学、CRMとの協力予定。
シンガポール	既存プロジェクトでパンデミック下の緊急承認取得。シンガポール大学・SCRIなどを通じた国際臨床研究の推進基盤を整備中。
ミャンマー	各国の事情に合わせた臨床試験基盤強化が計画されている。
カンボジア	国際水準の臨床試験への対応レベルの状況に応じて、アライアンス参加を通じた各国との国際共同臨床試験への参加を行う。
ラオス	