

2025年11月27日（木）
重点感染症に対するワクチン等開発
国際共同治験に関するセミナー



日本における 国際共同治験を想定したワクチンの薬事承認に関して

医薬品医療機器総合機構
ワクチン等審査部
矢吹 陽子



はじめに

- 講演内容に関連し、発表者が開示すべきCOI関係にある企業等はありません。
- 発表内容は個人の経験に基づく個人的な見解です。
- 医薬品医療機器総合機構（PMDA）の公式見解ではありません。

本日のアジェンダ

- 感染症予防ワクチンの承認審査における有効性評価の方法
 - 感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン
 - 感染症予防ワクチンの有効性評価項目
 - 国際共同治験の留意点
- 有事における感染症予防ワクチンの承認審査について
 - 新型コロナウイルスワクチン審査の事例
- 今後の展望

本日のアジェンダ

- 感染症予防ワクチンの承認審査における有効性評価の方法
 - ・ 感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン
 - ・ 感染症予防ワクチンの有効性評価項目
 - ・ 国際共同治験の留意点
- 有事における感染症予防ワクチンの承認審査について
 - ・ 新型コロナウイルスワクチン審査の事例
- 今後の展望

感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン（2024年3月27日改訂）

(別添)

感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン

令和6年3月27日改訂

1.はじめに

ワクチンは、特定の抗原を標的として免疫を賦活化して薬効を発揮する医薬品である。多くは感染症の発症予防又は感染予防（以下「感染症の予防」という。）を目的とするが、被接種者のみならず、集団の一定割合以上が免疫を獲得することで当該集団において流行が回避される集団免疫の効果を期待できる場合もある。本ガイドラインは、感染症の予防を目的とするワクチン開発に適用され、「治療用ワクチン」すなわち、抗腫瘍ワクチン（癌ワクチン）、抗イディオタイプ抗体ワクチン（免疫原として使用するモノクロナール抗体を含む）等には適用されない。本ガイドラインが対象とする感染症の予防を目的とするワクチン（以下「ワクチン」という。）は、感染性病原体に対する特異的な免疫を誘導する以下のようなものである。

- 1) 免疫原性を保持したままで、化学的又は物理的に不活化された微生物を有効成分とするワクチン（日本脳炎ワクチン等）
- 2) ヒトに感染する病原性微生物と抗原が類似した微生物、又は適切な免疫原性を残したまま弱毒化された微生物を有効成分とするワクチン（麻しんワクチン、BCGワクチン等）
- 3) 病原性微生物から抽出された抗原、又は病原性微生物が産生するトキシンを不活化したトキソイドを有効成分とするワクチン（インフルエンザHAワクチン、百日せきワクチン、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド等）
- 4) 遺伝子組換え技術によって得られた抗原、又はこれらを凝集化、重合化した抗原や、担体と結合させた抗原を有効成分とするワクチン（B型肝炎ワクチン、肺炎球菌結合型ワクチン等）
- 5) ウィルスや細菌等の遺伝子を組み換えたワクチン
- 6) 発現プラスミド等の核酸を有効成分とするワクチン

(別添)

「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」に関する質疑応答集（Q&A）

3. 臨床開発について考慮すべき点

問1 新規アジュバントを開発する場合に、臨床試験においてどのような検討が必要か。

(答)

製剤処方（アジュバント及び有効成分の含有量・比）の適切性が説明できるよう、用量設定試験を実施し、アジュバントと有効成分の含有量について、複数の組み合わせを検討しておくこと。

3.1.1. 第I相試験

問2 ガイドラインでは第I相試験について、「小児や高齢者等の特定の集団を対象とするワクチンの開発において適切な海外臨床試験成績がある場合には、日本人健康成人を対象とした第I相試験の実施は必要としないこともある。」とあるが、ここで意図される適切な海外臨床試験成績とは具体的にどのような成績なのか。

(答)

小児等の特定の集団を対象とするワクチンの開発において、例えば、健康成人を対象とした海外第I相試験において必要な情報（忍容性、用法・用量の初期検討等）が得られている場合には、健康成人を対象とした国内第I相試験の実施は必要としないこともある。ケースバイケースの判断となるため、PMDAと相談を行うことが望ましい。

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0032.html>

感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドラインにおける 第Ⅲ相試験での検討事項

ワクチンの有効性と安全性のデータを得るために
実際の使用条件を考慮してデザインされる臨床試験

【有効性の検討】

- 実用化された際の接種対象者を適切に反映した被験者に対する、予定される用法・用量における発症予防効果（適切な対照群を設定した無作為化二重盲検比較試験）。

ワクチンの真のエンドポイントは発症予防効果

【免疫原性の検討】

- 有効性を裏付けるためのサブセットにおける免疫原性評価
- 以下の場合は、免疫原性の代替指標を用いて評価
 - ✓ 有効性の評価ができない
 - ✓ 発症予防効果等との関連性が確立している抗体価等あり

【安全性の検討】

- 検討する用法・用量における有害事象の検討
- 比較対照群との有害事象の比較
- 非臨床試験、第Ⅰ相試験で得られた安全性情報を踏まえた検討
- 接種後長期間（6ヶ月、1年等）の安全性

発症予防効果を検証する際の留意点

【実施可能性】

- 自然発生的な感染が一定程度あり、かつ比較試験が実施可能な地域及び時期に行う必要がある。
- 多価ワクチンの場合は、ワクチンに含まれる種々の株若しくは血清型について、起因する個々の感染症の発症の予防又は症状の緩和を検討することが望ましい。
- 統計学的に適切に評価できる被験者数を設定する必要がある。

【発症の定義】

- 臨床的な発症予防効果によりワクチンの有効性を評価する場合、発症の定義が重要であり、定義の妥当性を示す根拠が必要である。
- 発症の確認方法の感度及び特異度についても適切性の説明が必要である。

【免疫原性との相関性】

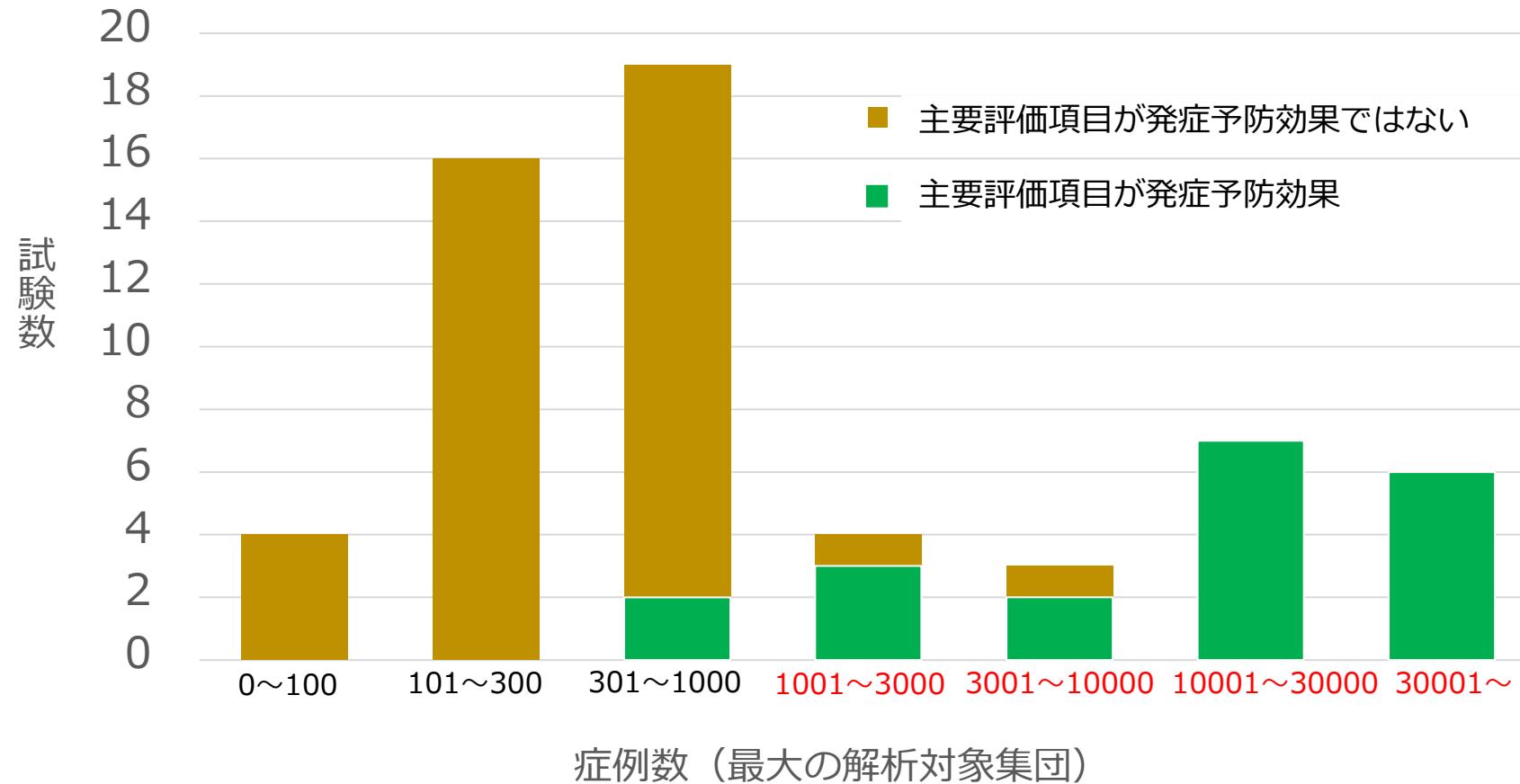
- 免疫原性との相関性が確立していない場合は、有効性を検証する臨床試験中で、発症予防効果等に関連する免疫反応の特定を可能な限り試みるべきである。

代替指標を用いる際の留意点

- 発症予防効果を評価する臨床試験の実施が不可能である場合、発症予防効果との関連性が確立している免疫学的エンドポイントが存在する場合等において、代替指標を用いることが考えられる。代替指標については、基準も含めてその妥当性を科学的に説明する必要がある。
- 免疫原性を代替指標として用いる場合は、原則として全ての臨床試験において免疫原性を評価する。複数の株又は血清型からなる多価ワクチンの場合、実施地域において流行している株や血清型ごとの有効性に関しても一定の評価ができるように計画することが望ましい。
- 細胞性免疫応答が発症予防に重要であると予測される場合には、発症予防と細胞性免疫応答の関連性を検討できる臨床試験デザインが望ましい。
- 臨床試験で発症予防効果と免疫学的反応の相関性が評価できない場合は、製造販売承認取得後に、免疫学的反応と短期又は長期の発症予防効果との関連性を明らかにしていくべきである。

主要評価項目と治験の規模

発症予防効果を主要評価項目に使用した治験の多くは、1001例以上の治験規模



2021年度厚生労働科学特別研究事業
「生物統計学的な観点からのワクチン開発における治験計画の立案の迅速化のための研究」（研究代表者：上村夕香理（国立国際医療研究センター））
分担課題：
「我が国のワクチンの承認に際して実施された治験の計画及びデザイン、有効性評価に用いられた情報に関する調査研究」（分担研究者：荒木康弘）より

発症予防効果を検討する臨床試験のデザインの特徴

- ワクチン有効性（VE：発症予防効果）を検討する場合は大規模な試験の実施が必要となる
- 例数確保には**国際共同治験**が有用であるが、イベント発生（感染症の発症）は感染症の流行状況や変異株の発生の影響を受ける

<ワクチンの有効性評価に影響しうる因子>



感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドラインにおける 国際共同治験の留意点

3.3. 国際共同治験

国際共同治験では、国内臨床試験とは異なり、様々な地域及び民族において臨床試験が実施されるため、臨床試験を計画する場合には、民族的要因を考慮して計画することが必要である。したがって、ICH E5 ガイドラインで述べられている事項を検討することは、国際共同治験を計画する場合にも有用である。また、「国際共同治験に関する基本的考え方」(平成 19 年 9 月 28 日薬食審査発第 0928010 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)、「海外で臨床開発が先行した医薬品の国際共同治験開始前の日本人での第 I 相試験の実施に関する基本的考え方について」(令和 5 年 12 月 25 日医薬薬審発 1225 第 2 号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知) 及び「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(ICH E17 ガイドライン) (平成 30 年 6 月 12 日薬生薬審発 0612 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知) も併せて参考されたい。

更に、3.2. に記載されている **3つの点**についても考慮する必要がある。

国際共同治験に先立って国内臨床試験を実施する場合には、日本人集団における安全性評価に加え、免疫原性等による有効性の評価を行い、それまでに得られている海外臨床試験の情報と比較した上で、国際共同治験に日本が参加することが可能か否かの判断に資する情報を得ることが望ましい。

- 1) 発症予防効果等を指標とする際、ワクチンの有効性、安全性等における日本人と海外臨床試験を実施した民族との間の民族的要因による違い。
- 2) 海外臨床試験と日本で実施される臨床試験の接種スケジュール、接種量、接種経路、対照薬あるいは同時に接種するワクチンの違い。
- 3) 国内外での対象とする感染症の流行状況、流行株又は血清型分布の違い

国際共同治験として実施されたワクチンの臨床試験の評価

● 国・地域の差異を考慮したデザイン

▶ 国・地域ごとの、ワクチン接種歴（接種時期）、感染歴、感染症・変異株等の流行状況、医療環境等を把握して、

<計画段階>

- ランダム化の際に層別因子としての設定の必要性を検討する

<評価段階>

- 試験実施期間における感染症の流行状況の情報を把握した上で、国・地域別の結果を確認する
- 試験期間に各国の流行時期が含まれているかも確認する

● 試験実施時の留意点

▶ イベントの発現有無に関する追跡体制に地域間で差異がないか

▶ 試験内で一貫した対応がなされるよう、対応事例の共有も重要

● 発症予防効果を検討した試験における地域間の成績の一貫性について、免疫原性の結果も一定程度考慮できる場合もある

● 発症予防効果と免疫原性の関係が明らかになっていない場合は、日本人集団でも可能な限り発症予防効果が推定できなか検討する



国際共同治験デザインの論点（例）

● 国内第I相試験の要否

- 海外で臨床開発が先行した医薬品の国際共同治験開始前の日本人での第I相試験実施の基本的考え方について（2023年12月25日付通知）等に基づき判断
 - ✓ 日本が国際共同治験に参加する前に、利用可能なデータから、国際共同治験で検討される用法・用量が日本人治験参加者に適用されたときの安全性・忍容性が説明でき、かつ、安全性が臨床的に許容・管理可能かを検討した上で、必要と考えられる場合を除き、原則として、日本人での第I相試験を追加実施する必要はない。
 - ✓ 品目ごとに、リスクの大きさ、民族的要因の影響の受けやすさ、及び医療上の必要性、並びに国際共同治験に日本が参加しない場合の不利益等のバランスを踏まえた検討に基づき日本人第I相試験の必要性を判断する必要がある。

● 接種スケジュール

- 特に小児の定期接種ワクチンの場合、治験薬の接種スケジュールの実施国間での統一が難しいことが課題
 - ✓ 実施国ごとにスケジュールを設定する場合、接種間隔や接種スケジュールが有効性、免疫原性、安全性評価に与える影響を考察する必要がある。

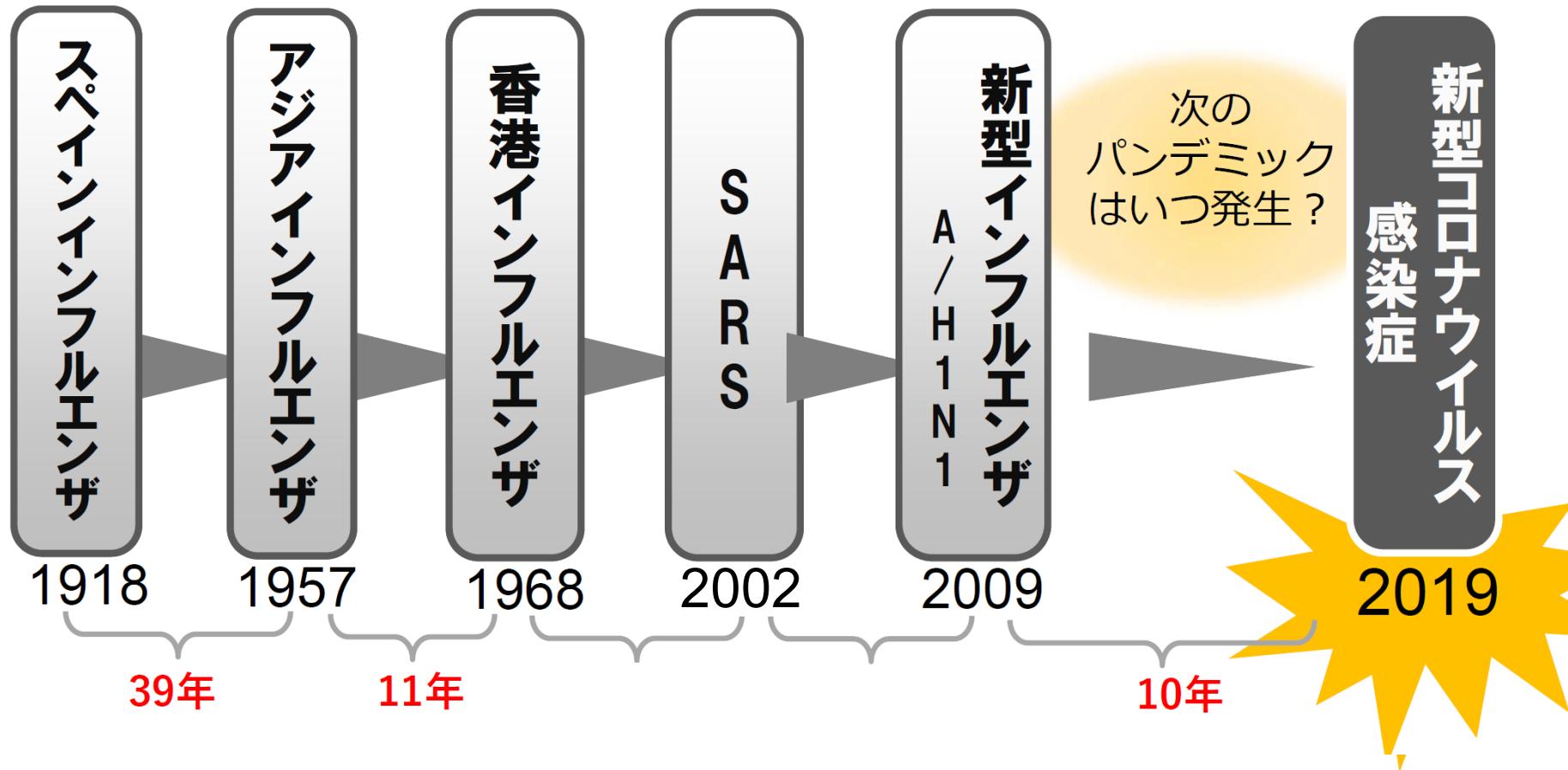
● 日本人被験者数

- ICH-E17（国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドライン）等に基づき判断
 - ✓ 国際共同治験は、地域間の治療効果の一貫性を評価できるよう計画されるべき。（中略）地域への症例数配分は科学的根拠に基づいて行われるべきであり、一貫性評価を支持し、規制当局の意思決定に役立つ情報を提供できるよう計画されるべき。
 - ✓ 各地域への症例数配分は、地域ごとの有病率の違い、各地域の患者数及び予想される被験者の集積率、治療効果に影響を及ぼすことが既知である内因性・外因性民族的要因、各地域におけるこれらの民族的要因の分布、被験者の集積に影響を及ぼすと考えられるその他の試験実施上の留意点を考慮に入れて行われるべき。

本日のアジェンダ

- 感染症予防ワクチンの承認審査における有効性評価の方法
 - ・ 感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン
 - ・ 感染症予防ワクチンの有効性評価項目
 - ・ 国際共同治験の留意点
- 有事における感染症予防ワクチンの承認審査について
 - ・ **新型コロナウイルスワクチン審査の事例**
- 今後の展望

過去に起こったパンデミック



- 10~40年の周期で発生しているが、予知は困難
- 発生した場合、国家の危機管理として対応する必要がある

新型インフルエンザ等対策政府行動計画（平成25年6月閣議決定・平成29年9月変更）



国内で承認された新型コロナウイルスワクチン

(2025年11月21日時点)

ワクチン名 (申請者・開発者)	状況
mRNA製剤	
コミナティ筋注 (ファイザー株式会社)	2021年 2月 14日 特例承認 2025年 8月 7日 承認(1価、オミクロン株LP.8.1)
スパイクバックス筋注 (モデルナ・ジャパン株式会社)	2021年 5月 21日 特例承認 2025年 8月 4日 承認(1価、オミクロン株LP.8.1)
ダイチロナ筋注 (第一三共株式会社)	2023年 8月 2日 承認 2025年 8月 28日 承認(1価、オミクロン株XEC)
コスタイル筋注用 (Meiji Seikaファルマ株式会社)	2023年 11月 28日 承認 2025年 8月 28日 承認(1価、オミクロン株XEC)
遺伝子組換えタンパク製剤	
ヌバキソビッド筋注 (武田薬品工業株式会社)	2022年 4月 19日 承認 2025年 8月 27日 承認(1価、オミクロン株LP.8.1)
コブゴーズ筋注 (塩野義製薬株式会社)	2024年 6月 24日 承認(1価、起源株)
遺伝子組換えウイルスベクター製剤	
バキスゼブリア筋注 (アストラゼネカ株式会社)	2021年 5月 21日 特例承認 ※承認整理済み
ジェコビデン筋注 (ヤンセンファーマ株式会社)	2022年 6月 20日 承認 ※承認整理済み



新型コロナウイルスワクチンの一刻も早い実用化のために PMDAが行ったこと

【審査段階】

- ・緊急時の承認制度（特例承認）
- ・最優先で審査
- ・審査期間の大幅短縮（実質的なローリング・レビューの実施、一部データの事後提出）

【開発段階】

- ・「ワクチン評価の考え方」の公表とアップデート
- ・専用相談枠の設置（迅速、無料、何度でも）
- ・治験の迅速開始（30日調査の特例）

【国際連携】

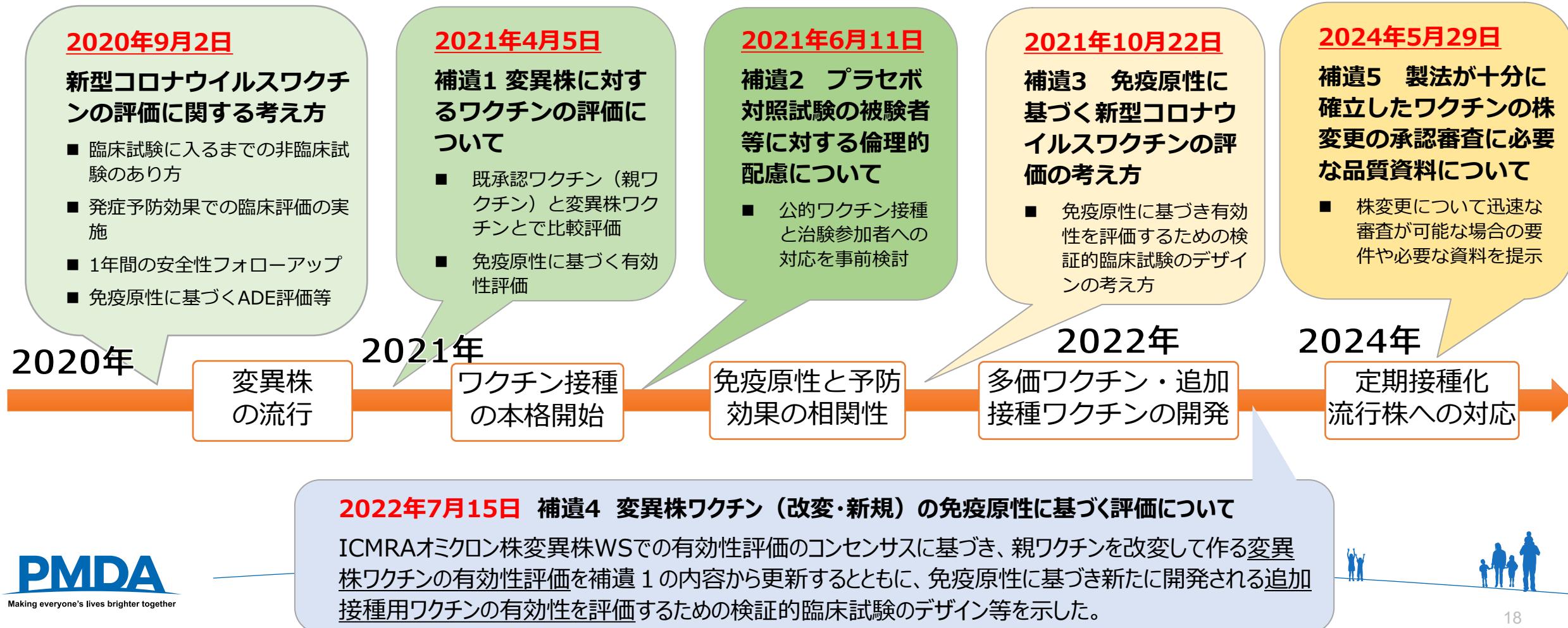
- ・ICMRAを通じた規制調和・情報共有



新型コロナワクチンの評価に関する考え方

背景

- 我が国で接種されるワクチンの有効性及び安全性を担保するとともに、ワクチンの早期開発を進めるため、臨床試験の開始や、承認申請の際に必要となる非臨床試験、臨床試験の評価の考え方をまとめ、2020年9月2日に初版を発出。
- その後、今般の社会情勢や新型コロナワクチン開発における最新の知見を踏まえ、初版を補完する補遺を作成し、これまでに補遺1～5を発出した。



特例承認における海外許認可との時期の比較

ワクチン	海外		特例承認日 (申請日)	欧米許認可 との日数差	日本
	許認可日	評価したデータ			評価したデータ
コミナティ筋注 (ファイザー)	米：2020.12.11 (EUA) EU：2020.12.21 (条件付承認)	第Ⅲ相試験 (約44,000例)	2021.2.14 (2020.12.18) 審査:58日	約2ヶ月	○ 海外第Ⅲ相試験（約44,000例） ○ 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（160例）
スパイクバックス筋注 (モデルナ)	米：2020.12.18 (EUA) EU：2021.1.6 (条件付承認)	第Ⅲ相試験 (約30,000例)	2021.5.21 (2021.3.5) 審査:77日	約5ヶ月	○ 海外第Ⅲ相試験（約30,000例） ○ 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（200例）
バキスゼブリア筋注 (アストラゼネカ)	米：－ EU：2021.1.29 (条件付承認)	第Ⅲ相試験 (約24,000例)	2021.5.21 (2021.2.5) 審査:105日	約4ヶ月	○ 海外第Ⅲ相試験（約24,000例） ○ 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（256例）

免疫原性による
ブリッジング

特例承認制度の課題

- 特例承認制度は、海外で流通している医薬品等を対象に、有効性と安全性の両方を確認し、迅速な承認を行うもの。GMP調査、国家検定、容器包装等の各種特例が措置されており、一定程度の薬事承認の早期化が可能。
- しかし、特例承認制度は
 - 国内企業が世界に先駆けて開発し、国内での承認申請が行われた場合には適用できない
 - 通常の承認制度と同様に、有効性・安全性の「確認」が承認の要件であることから、日本人での安全性、有効性を確認するための臨床データが不十分な場合には、その確認のため国内治験を追加で実施しなければならないことがある等の課題がある。



緊急承認制度における承認審査の考え方（ガイドライン）

- 全ての医薬品を対象とした緊急承認制度を創設（令和4年5月20日薬機法改正）
- 承認審査の考え方について、ガイドラインとして課長通知において規定

有効性・安全性の評価

- ・緊急時におけるリスクとベネフィットのバランスを考慮し、有効性を推定するために必要な臨床試験成績に基づき、推定される有効性に比して、安全性が許容可能であることを確認する必要がある。
- ・感染症の治療薬とワクチンについては具体的には次のとおり。

治療薬

- ・探索的な臨床試験において、臨床的意義の認められた評価指標により一定の有効性が示されている場合が想定。
- ・探索的な臨床試験としては、通常、後期第Ⅱ相試験程度の臨床試験が該当。
- ・外来因子であるウイルスをターゲットとする抗体医薬品などの場合は、日本人成績は必要でない場合がある。

ワクチン

- ・代替指標の臨床的意義が明らかになっていない場合は、**発症予防効果を評価指標とした検証的な第Ⅲ相臨床試験が原則**。ただし、**第Ⅲ相臨床試験の中間解析等の段階で有効性を推定できる場合は想定される**。

※ なお、今後の技術革新等を否定するものではない。

- ・海外の検証的な大規模臨床試験で顕著な成績が得られている場合には、**日本国内での臨床試験成績は必要でない場合がある**。

適用の要件

緊急性の要件

- ・最も想定されるのは**感染症のアウトブレイク**
- ・原子力事故、放射能汚染、バイオテロ等も想定

代替性の要件

- ・①既承認薬がない、②既承認薬はあるが複数の治療選択肢が必要、③供給が不十分、④極めて高い有効性・安全性が見込まれること、のいずれかに該当すること。
- ・②の例としては、作用機序が異なる場合や、禁忌の対象が異なる場合等が含まれる。

期限内の本承認申請の際の取扱い

- ・有効性確認のため、**原則として検証的な第Ⅲ相臨床試験が必要**。
- ・感染者が急速に減少するなど、**検証的な第Ⅲ相臨床試験の完遂が困難であると合理的に考えられる場合**その他の場合には、**リアルワールドデータを活用して有効性の確認を行う方法を検討できる場合がある**。

その他

- ・申請資料、猶予資料の取扱い、GCP調査・GMP調査の取扱い、期限、機構における審査の取扱いについて規定

緊急時の感染症領域特有のデザイン上の留意事項

新興感染症のワクチン開発に際して想定される状況

時間的に変化する要因が多い

感染症に関する
情報量

感染症対策や
変異株等による
感染率の変化

公衆衛生上等の理
由により想定外の
早期中止の可能性

同時に開発される
ワクチンの増加

既承認ワクチンの
接種率の増加

情報が少ない中で
大規模プラセボ対照
RCTの実施

- ・事前に想定した発
症率から変化する
可能性
- ・必要症例数の変更

必要症例数が集積さ
れず、不十分な情報
に基づいて評価

- ・症例集積の低下
- ・症例登録の期間の
延長

プラセボ対照試験の
実施／継続が困難

デザイン上で具体的に考慮すべき要素

効率的に多くの症例を評価する方策として、**国際共同治験**が有用

2022年2月3日臨床試験学会
「新興感染症のワクチン開発の迅速化に際し
て活用可能な試験デザイン」にて発表



新型コロナウイルスワクチンの開発・承認から学ぶことについて

パンデミックワクチン開発の実際

平時の準備がなければ、開発競争に乗ることすらできない。

- ・特に初期のエビデンス構築においては、臨床イベントに基づいた有効性・安全性評価が、可能な限り実施される。
- ・パンデミック下では最初のワクチン承認がゴールではなく、接種対象者拡大や追加免疫用途など、徐々に使う対象者や用途が拡大されていく。



平時からワクチン開発のための臨床試験を計画し、実行していなければ、
有事に試験計画を立案し、実行できない。

平時から、日本が国際共同治験に積極的に参画することが望まれる。

今後の展望

- ワクチンは国民の公衆衛生に大きな影響を与える重要な医薬品である。今後の新興感染症に対するワクチン開発に備えて、考え得る臨床試験デザインについて議論を深めておくことは有用。
- 平時からワクチン開発の臨床試験として、アジア地域をはじめ国際共同試験の経験を蓄積しておくことは重要。日本からの積極的な参画が望まれる。
- 適切かつ効率よくワクチン開発を進めるための方法論について、規制当局、開発企業、アカデミアで協力して検討したい。

ご清聴ありがとうございました。



ワクチンの迅速な実用化に向け、
PMDAは引き続き皆さんと共に邁進します。

