

COVID-19予防ワクチン開発に関する FDA ガイダンスについて

栗原千絵子¹⁾ 齊尾 武郎^{2)*1}

1) 生命倫理政策研究会

2) フジ虎ノ門整形外科病院内科・精神科

On the FDA Guidance for COVID-19 Vaccine development

Chieko Kurihara¹⁾ Takeo Saio²⁾

1) Bioethics Policy Study Group

2) Department of Internal Medicine and Psychiatry, Fuji Toranomom Orthopedic Hospital

Abstract

This article outlines the distinct features and background information of Guidance on Development and Licenses of Vaccines to Prevent COVID-19 issued by the US Food and Drug Administration (FDA), of which we published a Japanese translation in this journal issue. It has three standout features contrastive to the Japanese counterpart.

1. It states that the primary efficacy endpoint estimate for a placebo-controlled efficacy trial should be at least 50%, which two vaccines recently authorized for emergency use cleared far beyond (95% and 94.1%).
2. Regarding chemistry, manufacturing and controls it requires strict control but shows flexibility for accelerated development.
3. It promotes utilization of adaptive design of clinical trial and seamless development strategies.

Meanwhile, Japanese government has reached agreements with some drug companies to procure the large amount of COVID-19 preventive vaccines that can cover whole people of Japan, without performing a large-scale placebo-controlled trials in the country, with its relatively lower prevalence and mortality.

To overcome the global pandemic of COVID-19, it is prerequisite to allocate COVID-19 preventive vaccines to the people who needs most but difficult to access.

Key words

COVID-19, vaccine, Food and Drug Administration, placebo-controlled trial, resource allocation

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2020 ; 48 (3) : 603-7.

*1 K&S産業精神保健コンサルティング (K&S Consulting Office for Occupational Mental Health)

1. FDA ガイダンス翻訳の背景

本号では、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) が2020年6月に発出した産業界のためのガイダンス「COVID-19 予防ワクチンの開発及び承認」¹⁾ (以下「FDA ガイダンス」) の翻訳を掲載した²⁾。筆者らが『現代思想』という人文系の雑誌より依頼を受けて新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の治療薬³⁾、ワクチン⁴⁾それぞれについて、計2報の論説をまとめたことがこの翻訳の契機となった。筆者らの論説はいずれも、めまぐるしく変化する状況の中で、COVID-19の治療薬やワクチンについて、実施中の臨床試験を実施主体、実施地域、研究デザイン、被験者適格基準、評価指標、被験者数などについて要約し全体像を概観するとともに、世界的な研究を牽引する政治力学と、日本のそれとの比較を試みたものである。「ワクチン・レース」とも呼ばれるように、世界中の多くの企業や研究機関がCOVID-19 予防ワクチンの臨床開発を進める中で、被験者適格基準や評価指標、早期試験の結果をプレプリントサーバーやトップジャーナルに発表しつつ数千から数万人の第Ⅲ相プラセボ対照試験を進めるといった、試験デザインや開発戦略が揃っている状況は興味深いものであった。このワクチン・レースの先頭を走る企業や研究機関は米国トランプ政権下の「ワープ・スピード作戦」と称する政府主導のワクチン開発計画に参画しており、そこにFDAも大きく寄与していたのだから当然のことかもしれない。FDA ガイダンスはそうした実践の中から作成されていったものである。

日本では2020年9月に医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部より「新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチンの評価に関する考え方」(以下「考え方」) と題する文書が出されている。これは過去に国内で出された感染症予防ワクチンガイドライン⁵⁻⁷⁾ や、既存の国内外のガイドラインを踏まえたものだが、COVID-19 対応として

は、“ヒト初回投与試験及び第Ⅲ相試験に移行するための考え方については、薬事規制当局国際連携組織 (ICMRA) の下で開催された「COVID-19 ワクチン開発に関する世界規制当局ワークショップ」(2020年3月18日及び2020年6月22日) の議事概要^{8, 9)}”，また“臨床試験における評価の考え方については、「COVID-19 ワクチン開発に関する世界規制当局ワークショップ」の議事概要やWHO^{10, 11)}，FDAのガイダンス等を参考に”している、とある。

このようにFDA ガイダンスは日本の「考え方」でも参考にされたが、日本の「考え方」には含まれない特徴的な事項もあることから、今回ここに翻訳掲載をした。日本の「考え方」に含まれない主要な論点は以下である。

1. プラセボ対照による有効性試験の主要評価項目で少なくとも50%を示す (α 調整信頼区間の下限が30%を超える) べきことを明記している。安全性についてもCOVID-19に特異的でより詳細な検討がある。
2. 製造・品質について従来どおりの厳格な管理を求めつつ、迅速化のための考え方も示している。(日本の「考え方」は製造についての項目は無い。)
3. 臨床試験でアダプティブ・デザインを活用したシームレスな開発を推奨している。

以下で、各論点について補足する。

2. FDA ガイダンスに特徴的な事項

2.1 有効性・安全性評価について

50%の有効性という論点は、既に95%^{12, 13)}、94.1%¹⁴⁾の有効率を示して2つのワクチンがFDAの緊急使用承認 (EUA) を得た現在では目新しいものではなくなったが、当初、多くの専門家が開発開始から1年未満で新規ワクチンが承認に至るとは考えていなかったため、50%の有効性というハードルはインパクトの高いものだった。大統領選挙戦略としての拙速な早期承認が懸念される中、「ワープ・スピード作戦」に参加する企業9社

がFDAガイダンスに従い有効性・安全性を証明できない限りはCOVID-19予防ワクチンの承認申請（緊急使用承認を含む）を行わない、という「歴史的誓約」¹⁵⁾を発表したが、現在ではそれをはるかに超える好成績をあげていることになる。

ただし、この有効性については多くの専門家が疑念を呈してもいる。ワクチンの開発がこのような速度に進むこと自体が異例だが、これはワープ・スピード作戦が資金投入だけでなく、規制当局が協働する体制を構築し、多くの実務的な障壁を取り去っていることにもよる。生物医学的な観点から様々な論争があるが、その評価は今後に委ねたい。さらに、日本を含むアジア諸国など感染者数が欧米と比較して少ない地域における有効性評価についても検討が必要である。

また、ワクチンにより引き起こされる抗体依存性疾患増強（ADE：Antibody-Dependent Enhancement）又は呼吸器疾患増強（ERD：Enhanced Respiratory Disease）については日本の「考え方」にも言及されているが、FDAガイダンスではERDについてより詳細に論じている。非臨床における攻撃試験（ウイルス曝露試験）をヒト初回投与試験の前・（適切ならば）後に行い、それをいかに臨床における評価や意思決定に活かすかについても明示されており、今後、多くの情報が得られていくだろう。なお「ヒト感染モデル」については確立していないとして判断保留している。

2.2 製造・品質について

製造・品質については、日本の「考え方」では既存のガイドラインへの言及はあるが、特段に項目を設けて論じてはいない。FDAガイダンスの「化学・製造・品質管理」（CMC）についての記載内容は通常どおりの厳格な管理を求める記述が大部分だが、「適切な正当化ができれば、製造及び品質管理のいくつかの側面は、ワクチン・プラットフォームに基づくものであれば良く、場合によっては、製品特有のデータの要件を削減しても良い。」「適切に正当化された場合、製品品質への影響が損なわれないならば、製剤および充てん操

作の最終バリデーションは、製品の承認後に完了しても良い。製品承認後に提出されるデータは、承認前に合意されるべきであり、適切な提出カテゴリに対し市販後コミットメントとして提出することが重要である。」など、迅速化のための考え方も示している。

ワープ・スピード作戦では、承認に至った企業のワクチンを承認に至らなかった企業が製造できる体制構築を行っている。このガイダンスがそうした戦略にどのように寄与するのか、今後注視したい。

2.3 アダプティブ・デザインによるシームレスな開発

アダプティブ・デザインについては2019年11月にFDAよりガイダンスが出され¹⁶⁾、これについても本誌前号で翻訳掲載し¹⁷⁾、その解説¹⁸⁾の中で、COVID-19治療薬臨床試験においてアダプティブ・デザインが多く採用されていることを既に述べたが、COVID-19ワクチン臨床試験でも同様にアダプティブ・デザインが多く採用されている。中でもファイザー社による開発は、通常は別個の試験として報告書を取りまとめた後で次の段階に進むI、II、III相試験を、1つの臨床試験登録で、実施中にデザイン変更を繰り返す形で進めてきた（NCT04368728）。こうした戦略はFDAガイダンスでは「シームレスな臨床開発計画」として、開発の各マイルストーンでFDAの評価を得るためのデータを提出するよう推奨している。

3. 今後の課題

治療薬開発は、日本では「観察研究」を政府が唱道し、有効性が期待される未承認薬（remdesivir）のコンパッションエート使用を他国より優先的に提供され、プラセボ対照試験にはその初期には参加せず中間結果が発表される間際になって参加し、エビデンス創出への貢献度は高くないが、一方で、他国で実施された臨床試験のエビデンス（アジア人では有効性の有意差は示されていない¹⁹⁾）

に基づき世界に先駆けて「特例承認」を与えた (Veklury[®])。承認の根拠となった米国国立衛生研究所 (National Institutes of Health : NIH) 国立アレルギー感染症研究所 (National Institute of Allergy and Infectious Diseases : NIAID) によるプラセボ対照試験は、その第1例目が横浜に停泊していたダイヤモンドプリンセス号に乗船し米国に帰国した患者であったことが印象的であった。アジアでの治療薬臨床試験は、中国の他、香港、韓国、シンガポール、台湾などが日本よりも先に参画した (NCT04280705 ; jRCT2031190264)。

一方ワクチンは、接種後の感染の有無というエンドポイントで有意差を出すためには感染者の多い地域で実施する必要がある。このため、アジアの中では、早期 (2020年7月) に緊急使用承認を決定した中国は別として、通常グローバル臨床試験を多く実施している韓国、台湾などの参加がみられず、感染者の多いインド、インドネシアなどが数万人規模の被験者による臨床試験の実施地域となっている。こうした開発状況と、プラセボ対照試験に参加する以前、臨床開発の結果が出る前から、実効性ある公衆衛生政策を講じることのないままいち早く国民全員分に接種しうる量を確保するため開発企業と基本合意を取り付けている日本政府の政策にはギャップがある。

地球規模の公平なワクチン配分のため設置されたCOVAX (COVID-19ワクチン配分計画) (Gaviワクチンアライアンス、感染症流行対策イノベーション連合 (CEPI)、WHO (世界保健機関) により主導される) への日本政府の参画には、途上国への供給を支援する姿勢もみられる。今後、各国の規制当局によっていくつかのワクチンが承認されるに従い、その供給の優先順位、強制接種と任意接種の判断、健康被害補償なども含めた接種プログラムが問題となってくる。欧米と比べて感染者が少ない日本では、ワクチン接種の優先順位がcriticalな問題になってくる可能性は低く、むしろワクチン接種に懐疑的な見解もある中で、いかにして適切な接種プログラムを立案・実行していくかが課題になる。

さらに、この地球規模の感染症を克服するためには、有限な医療資源の一つであるワクチンを、地球全体の中でどのように配分していくか、が重要になる。この地球上で、より必要性が高いにも関わらずワクチンへのアクセスが困難な地域の人々にも高い優先度で配分していけるように国際世論と実効性ある計画の立案に寄与することも、グローバル社会において医療・保健に取り組む者の責務である。

こうした課題を見据えつつ、本誌に掲載したガイダンスが、今後市場で使用される、また新たに開発が進められるワクチンの安全性・有効性を見極めていく指標として日本においても広く参考にされることを願う。

文 献

- 1) US Dept of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry: Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19. 2020 Jun.
- 2) 齊尾武郎, 栗原千絵子, 訳. 米国食品医薬品局. COVID-19 予防ワクチンの開発及び承認 産業界のためのガイダンス. 臨床評価. 2020 ; 48 (3) : 583-602.
- 3) 栗原千絵子, 齊尾武郎. 国際共同臨床試験の倫理 : 新型コロナの政治学. 現代思想. 2020年5月号. 70-8.
- 4) 栗原千絵子, 齊尾武郎. 国際共同臨床試験の倫理 : 新型コロナの政治学・ワクチン編. 現代思想. 2020年11月号. 14-27.
- 5) 「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」について. 平成22年5月27日 薬食審査発0527第1号.
- 6) 「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」について. 平成22年5月27日 薬食審査発0527第5号.
- 7) 核酸医薬品の品質の担保と評価において考慮すべき事項について. 平成30年9月27日付け薬生薬審発0927第3号.
- 8) 「COVID-19ワクチン開発に関する世界規制当局ワークショップ」(2020年3月18日) 議事概要.
- 9) 「COVID-19ワクチン開発に関する世界規制当局ワークショップ」(2020年6月22日) 議事概要.

- 10) Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines, WHO R&D Blueprint, 29 April 2020.
- 11) An international randomised trial of candidate vaccines against COVID-19, WHO R&D Blueprint, 28 May 2020.
- 12) Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 10. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. Epub ahead of print. PMID: 33301246.
- 13) Food and Drug Administration. Letter of Authorization. December 11. <https://www.fda.gov/media/144412/download>
- 14) Food and Drug Administration. Letter of Authorization. December 18. <https://www.fda.gov/media/144636/download>
- 15) Pfizer. News. Biopharma leaders unite to stand with science. 2020 Sep 8.
- 16) Food and Drug Administration. Guidance for industry: Adaptive designs for clinical trials of drugs and biologics. 2019 November.
- 17) 齊尾武郎, 栗原千絵子, 訳. 米国保健福祉省食品医薬品局医薬品評価研究センター (CDER), 生物学的製剤評価研究センター (CBER). 医薬品及び生物学的製剤の臨床試験のためのアダプティブ・デザイン産業界のためのガイダンス. 臨床評価. 2020; 48(2): 417-48. [原本: Food and Drug Administration. Guidance for industry: Adaptive designs for clinical trials of drugs and biologics. 2019 November.]
- 18) [解説] 齊尾武郎, 栗原千絵子. FDAガイダンス「臨床試験のためのアダプティブ・デザイン」概要とアダプティブ・デザイン概論. 臨床評価. 48(2): 411-6.
- 19) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh MD, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5; 383(19): 1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Epub 2020 Oct 8. PMID: 32445440; PMCID: PMC7262788.

* * *