

COVID-19予防ワクチン臨床試験の科学と倫理： プラセボ対照と試験終了後アクセスをめぐって

栗原千絵子^{1)*1, 2, 3} 齊尾 武郎^{2)*1, 4} 松山 琴音^{3)*2, 3} 今村 恭子^{4)*3, 5, 6}

1) 神奈川県歯科大学

2) フジ虎ノ門整形外科病院内科・精神科

3) 日本医科大学医療管理学

4) 東京大学大学院薬学系研究科ITヘルスケア社会連携講座

Science and ethics of clinical trial of COVID-19 preventive vaccines: Consideration on placebo and post-trial access

Chieko Kurihara^{1)*1, 2, 3} Takeo Saio^{2)*1, 4} Kotone Matsuyama^{3)*2, 3} Kyoko Imamura^{4)*3, 5, 6}

1) Kanagawa Dental University

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

3) Department of Health Policy and Management, Nippon Medical School

4) Social Cooperation Program of IT Healthcare,

The Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

*1 日本生命倫理学会 COVID-19 タスクフォース (COVID-19 Task Force of the Japanese Association for Bioethics)

*2 国際製薬医学会倫理作業部会 (Ethics Working Group, International Federation of Associations of Pharmaceutical Physicians and Pharmaceutical Medicine)

*3 日本製薬医学会 (The Japanese Association of Pharmaceutical Medicine)

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

*5 国際製薬医学会前代表理事 (Past President, International Federation of Associations of Pharmaceutical Physicians and Pharmaceutical Medicine)

*6 一般社団法人医療開発基盤研究所 (Japanese Institute for Public Engagement)

Abstract

This article is written as a preparation for the forthcoming webinar on “Pandemic and Research Ethics: democracy, placebo, and post-trial access”. This will take place on June 4th and 11th, 2021, as Part 3 of the series on “COVID-19 and Bioethics”, co-organized by the COVID-19 Task Force of the Japanese Association for Bioethics and the Brazilian Society of Bioethics, supported by the Japanese Association of Pharmaceutical Medicine (JAPhMed) and the International Federation of Associations of Pharmaceutical Physicians and Pharmaceutical Medicine (IFAPP). We examine the ethical dilemmas concerning both “placebo-controlled trials” of and “post-trial access” to COVID-19 preventive vaccines under the Emergency Use Authorization (EUA).

Some mRNA vaccines to prevent COVID-19 have been granted EUA on the basis of high rates of efficacy in interim analyses and they are rolled out around the world. With the rapid spread of the vaccination, it is difficult to evaluate either their efficacy over a two-year period or their long-term safety, and to estimate the best timing of vaccination in preparation for the next epidemic season. Ongoing placebo-controlled trials of EUA-granted mRNA vaccines allow participants of the placebo group to switch to the active group. The experts advising the World Health Organization (WHO) recognize the scientific and ethical relevance of this study design. They also state that placebo-controlled trials in areas with limited or no access to an effective vaccine could be ethically permissible, but this statement jeopardizes principles in the World Medical Association’s Declaration of Helsinki and the guidelines by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS).

Meanwhile, it is ethically acceptable for investigators to participate in large-scale global placebo-controlled trials in regions with low morbidity and mortality from COVID-19, such as Japan and some other Asian countries. The Japanese government reached agreements with companies to purchase COVID-19 vaccines to cover its whole population. This is against the principle of justice in bioethics because it means Japan benefits from the results of placebo-controlled confirmatory trials conducted in areas where the illness is endemic, but avoids risks of participation in trials. However, in reality it would be difficult to reach domestic consensus on conducting a placebo-controlled confirmatory study in Japan after inoculation has begun.

To overcome this issue, it is necessary for the Japanese government to initiate prospective registry surveys to compare vaccinated and unvaccinated cohorts, to generate evidence of long-term efficacy of vaccination from real-world data. Additionally, community-based observational studies should be promoted, although the probable value of such studies would be limited. We also believe that Japanese scientists could contribute in the areas of basic and non-clinical research to explore the long-term safety of mRNA vaccines.

Key words

placebo-controlled trial, post-trial access, emergency use authorization, best proven intervention, research ethics

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2021 ; 49(1) : 93-108.

抄録

日本生命倫理学会 COVID-19 タスクフォースとブラジル生命倫理学会の共催による Webinar シリーズ「COVID-19 と生命倫理」の Part 3「パンデミックと研究倫理：民主主義、プラセボ、そして試験終了後アクセス」を、日本製薬医学会 (JAPhMed)・国際製薬医学会 (IFAPP) の後援により、2021 年 6 月 4 日・11 日の両日開催する。本稿ではこの Webinar に先立ち、COVID-19 ワクチン緊急使用承認 (EUA) 下の「プラセボ対照試験」「試験終了後アクセス」について検討する。

いくつかの COVID-19 予防 mRNA ワクチンは中間解析で高い有効性を示し EUA が与えられ、地球的規模の接種が進められている。しかし、当初計画された 2 年間の有効性及び次シーズンの接種時期、さらには長期的な安全性という重要課題の検証が困難な状況となっている。現在、EUA を取得した mRNA ワクチンのプラセボ対照試験は、プラセボ群の参加者が実薬群にスイッチできるという試験デザインの変更が行われて継続されている。WHO 専門委員会はこの試験デザインの科学的・倫理的妥当性を認めているが、一方でワクチンへのアクセスが困難又は不可能な地域でのプラセボ対照試験を容認する見解を示している。これは世界医師会による「ヘルシンキ宣言」や国際医学団体協議会 (CIOMS) による倫理指針に反し、倫理的に許容できない。

一方、日本やいくつかのアジア諸国のように COVID-19 の有病率・死亡率が低い地域の研究者が大規模プラセボ対照グローバル試験に参加することは倫理的に許容しうる。感染が深刻な地域でのプラセボ対照試験の結果による恩恵を受けながら、自国はプラセボ対照の検証的試験に参加せず、他地域で有効性が証明されたワクチンを全国民分確保するという日本政府の対応は生命倫理の「正義」の原則に反する。しかしながら実際には、大規模接種が開始された後に日本でプラセボ対照検証的試験を行うことに国内でコンセンサスを得ることは困難であろう。

このため、証明力は限定的とならざるを得ないが、全国民を登録する前向き症例登録コホート研究によって、被接種群と未接種群のリアルワールド・データ (RWD) により長期的有効性のエビデンスを得るための政府主導のイニシアチブや、地域規模の観察研究を推進することが必要である。さらには、mRNA ワクチンの長期的安全性に関する基礎・非臨床研究において日本が貢献しうる領域があると考えられる。

キーワード

プラセボ対照試験, 試験終了後アクセス, 緊急使用承認, 最善と証明された介入, 研究倫理

1. はじめに

新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019: COVID-19) を克服するための科学と倫理をめぐる、筆者らはこれまで様々な活動を重ねてきた。この度、日本生命倫理学会 COVID-19 タスクフォースとブラジル生命倫理学会の共催による Webinar シリーズ「COVID-19 と生命倫理」の Part 3「パンデミックと研究倫理：民主主義、プラセボ、そして試験終了後アクセス」を、日本製薬医学会 (The Japanese Association of Pharmaceutical Medicine: JAPhMed)・国際製薬医学会 (International Federation of Associations of Pharmaceutical Physicians and Pharmaceutical Medicine: IFAPP) の後援により 2021 年 6 月 4 日・11 日の両日、開催することとなった。筆者らは、この企画の共同作業者として、これまでの活動の成果を総覧した上で、Webinar の Part 3 で議論すべき内容の一部を掘り下げたい。

議論の焦点となるのは、新型コロナウイルス (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: SARS-CoV-2) ワクチン、すなわち、COVID-19 予防ワクチンが「緊急使用承認」(emergency use authorization: EUA) を取得し地球規模で接種が広がる中で、同ワクチンの「プラセボ対照試験」と「試験終了後アクセス」をどのように考えるか、という設問である。本稿では、これまでの議論の概要をまとめた上、国際的に問題提起すべき論点と日本の果たすべき役割についての論点を抽出する。

2. 「COVID-19 と生命倫理 Part 3」の設問

「COVID-19 と生命倫理 Part 3」の開催概要を、Table 1 に示す。企画趣旨に記した「2019 年において、その議論は既に過去のものであり、我々は研究倫理の新たな潮流に立ち向かい前進すべきと主張された。」というのは、2019 年 12 月に開催さ

れた日本臨床薬理学会学術総会会長企画シンポジウム¹⁾に、世界医師会事務総長 Otmar Kloiber 氏、ブラジル Minas Gerais 大学感染症学・生命倫理学名誉教授 Dirceu Greco 氏を招いて開催した際に、Kloiber 氏の発表内容から示唆され²⁾、また Greco 氏からは直接的に³⁾得たメッセージである。

Kloiber 氏との議論から筆者らが理解したのは、プラセボ対照試験と試験終了後アクセスの問題は既に世界医師会による「ヘルシンキ宣言」2013 年改訂⁴⁾により国際的合意に達しており、以降は現場でこの宣言をいかに深く理解し遵守するかにかかっている、ということである⁵⁾。Kloiber 氏は、「新たな潮流と直面する課題」としてデータ稼働型研究の重要性を強調し、その基盤として、世界医師会による「台北宣言」(2016 年)⁶⁾が重要な役割を果たすことを示した²⁾。まさに今、日本においても欧州連合の一般データ保護規則 (GDPR) の十分性認定を一部領域について受けた個人情報保護体制と関連して「台北宣言」の示す体制構築は重要課題となっている。

一方、Greco 氏は、ヘルシンキ宣言 2000 年版で「最善と証明された方法が存在しない場合にのみプラセボ対照試験を許容する」という原則が採択される際にとりわけ重要な役割を担ったが、プラセボの議論は“outdated”(時代遅れ)だと言う³⁾。氏はブラジルで HIV/AIDS 大流行に際しワクチンの first-in-human 試験の責任医師を務め、現在はユネスコ国際生命倫理委員会の副議長として国際的研究倫理基準の作成にも携わっている。南米にはヘルシンキ宣言 2000 年版を国内法化したものの、その後の改訂を容認していない国もある⁷⁾。Greco 氏は CIOMS (国際医学団体協議会) の指針 2016 年改訂⁸⁾の作成メンバーでもあるが、同指針ではプラセボ対照試験の許容条件をヘルシンキ宣言 2013 年版よりも狭めている。Greco 氏の主張は、ヘルシンキ宣言 2000 年版の示すプラセボ対照試験の許容条件、終了後アクセスの確保を国の基準としたブラジルでは、この倫理的水準を維持することは実務経験上可能であり、それは既に終わった議論で、我々が取り組まねばならないの

Table 1 Contents of the webinar “COVID-19 and bioethics - Part 3 : Pandemic and research ethics: Democracy, placebo and post-trial access”

COVID-19と生命倫理 Part 3 :

パンデミックと研究倫理：民主主義，プラセボ，そして試験終了後アクセス

COVID-19 and bioethics - Part 3 :

Pandemic and research ethics: democracy, placebo and post-trial access

9:00-11:30am (Brazil)/pm (Japan); 8:00-10:30am (NY, US); 2:00-4:30pm (CET/Johannesburg)

- ◇ 終了後30分程度フリー・トークのためWeb会議室を継続します。
- ◇ Webinar はZoomにより開催され、録画公開及び出版用に記録されます。参加者の発言は事前に了解が得られた場合に公表されます。
- ◇ 使用言語：英語 参加費無料

【登録は以下より】

http://cont.o.oo7.jp/sympo/covid_japanbrazil_part3_eng.pdf

企画趣旨

1990年代、HIV/AIDS 大流行は研究倫理の重要な議論を喚起したが、その主たるものはプラセボ対照試験と試験終了後の確立した医療へのアクセスに関するものである。2019年において、その議論は既に過去のものであり、我々は研究倫理の新たな潮流に立ち向かい前進すべきと主張された。まさにこの時期に、COVID-19パンデミックが発生した。

本ウェビナーでは、以下の課題を議論する。

- COVID-19状況における国際的に合意しうるプラセボ臨床試験の倫理基準とは何か？
- 資源配分における平等主義的な優先順位設定を考慮した場合に、必要とする人々に確立した介入を提供する倫理原則とはどのようなものか？
- 民主主義の成熟と国際人権条約は、COVID-19状況そしてポストコロナ状況において、重要な役割を果たすだろうか？

今回、これらの設問に対し歴史的に極めて重要な役割を果たした講演者を招き、各地域及び地球的規模の状況を踏まえた発表をいただき、議論する。

Moderators:

Takeo Saio, COVID-19 Task Force, Japan Association for Bioethics
Kyoko Imamura, IFAPP/JAPhMed

Lecturers (25 min talk and discussion for each):

- Day 1**
1. Chieko Kurihara, et al.: Opening remarks and situation in Japan
 2. Ruth Macklin: Overview on placebo, post-trial, international covenants, considering COVID-19 situation
 3. Peter Lurie: Revisiting the Debate over Placebo Use in Developing Countries in the Age of COVID-19
 4. Ulf Schmidt: From Nuremberg to Helsinki: Historicising Research Ethics during Health crisis.
- Day 2**
5. Ames Dhari: Ethics in vaccine allocation in developing countries
 6. Tammam Aloudat : Médecins Sans Frontières (MSF) Access Campaign for equitable access in the world (tentative title)
 7. Dirceu Greco: Post-trial access for all
 8. Francis P. Crowley: special comments
 9. Free discussion

日本生命倫理学会 COVID-19 タスクフォース・ブラジル生命倫理学会共催
日本製薬医学会 (JAPhMed)・国際製薬医学会 (IFAPP) 後援
協力：生命倫理政策研究会、くすり勉強会、臨床研究リスク管理研究会

は、試験終了後に、証明された介入を必要とする人々すべてに届けることだ、というものであった。

このシンポジウムとラウンドテーブル・ディスカッション⁵⁾は、COVID-19状況に遭遇する前に外国人とリアルワールドで交流し議論を行った最後の貴重な機会であった。では、果たしてこの時点で到達していたプラセボ対照試験と試験終了後アクセスの議論は、COVID-19状況でも有効なのだろうか。新たな基準の設定、新たな基準の解釈は必要ないのだろうか。このWebinarを企画立案した後、COVID-19ワクチンのプラセボ対照大規模検証試験の中間解析結果に基づくEUAや地球規模の大規模接種が開始された。参加期間2年間の試験の参加者らは、「試験終了後アクセス」の倫理原則に従い接種を受けるという選択肢が提供されている。我々はいかにしてワクチンの長期的な効果を実証する、科学的・倫理的に頑健な研究を進めたらよいのだろうか。Webinarは、このような設問に回答するために企画された。

3. COVID-19と製薬医学の課題

Kloiber氏、Greco氏とは、COVID-19状況下でも交流を続けてきた。Kloiber氏は日本臨床薬理学会以前、2018年東京で開催した国際製薬医学大会(ICPM)(本誌47巻2号に記録集を収載)⁹⁾に招聘され、世界医師会の歴史と製薬医学における医師の役割について講演した¹⁰⁾。その後、国際製薬医学会倫理作業部会では世界医師会の「ヘルシンキ宣言」と「台北宣言」とを結びつけることの重要性についての論文作成の共同作業を重ね¹¹⁾、2020年末に発表し国際製薬医学会のパートナーである世界医師会に伝達し、Kloiber氏から高い評価を得た。この内容については別の機会に報告したい。

Greco氏とは、同氏がブラジル生命倫理学会会長であることから、日本生命倫理学会COVID-19タスクフォースとの共催で「COVID-19と生命倫理」シリーズを企画することになった。そのPart 1は医療資源配分に関するもので、記録を本誌48

巻3号に掲載¹²⁾、録画も公表している。Part 2は日本人参加者のみでPart 1の内容を受けて日本語で議論する機会とした。緊急状況下における人工呼吸器の配分といった重い課題を議論し、かつ、ワクチン臨床試験の倫理的課題についても議論した。

さらに、国際製薬医学会有志が設立したIFAPPアカデミーでは、2021年3月末、COVID-19ワクチンのチャレンジ試験、プラセボ対照、試験終了後アクセスについてWebinarが設けられた。ここでは生命倫理の世界的パイオニアでありチャレンジ試験の支持者であるArthur Caplan氏がパネリストとして招聘された。

4. 日本におけるCOVID-19医薬品開発の現況

こうした世界的なCOVID-19克服に向けた取り組みの中で、日本の製薬医学の立ち位置を明確にする目的も伴い、日本製薬医学会(JAPhMed)と国際製薬医学会(IFAPP)の共催により、2021年2月、Table 2に示すWebinarを開催した。

日本製薬医学会は、元々は1967年、製薬企業に所属する医師により設立されたMD会に起源を有する。その後、1969年日本製薬企業医師連合会、2002年日本製薬医学医師連合会を経て、2009年に学会化した。製薬医学専門家の知識、専門性およびスキルの向上を通して製薬医学を推進し、患者と社会のベネフィットのために医薬品へのアクセスと適正使用へと導くことを目標にしており、200名程度の会員を有している。一方で1975年に設立された国際製薬医学会(IFAPP)の使命は、製薬企業に所属する医師やその他の専門家の知識、専門知識、スキルを向上させることにより、製薬医学を促進することであり、IFAPPの日本支部として日本製薬医学会(JAPhMed)がある。

2021年2月25日、Table2に示す通り、JAPhMedの企画に基づき、IFAPPと共催で、「COVID-19 PANDEMIC IN JAPAN: FACTS AND EXPECTA-

Table 2 Contents of the webinar “COVID-19 pandemic in Japan: Facts and expectations”

<p>“The 2nd COVID-19 Webinar” Theme: COVID-19 PANDEMIC IN JAPAN: FACTS AND EXPECTATIONS Organized by IFAPP, IFAPP Academy and JAPhMed Endorse DIA Japan Date; 25 Feb. 2021 On 21:00-22:30 JST (07:00-08:30 EST) Chair; Dr. Stewart Geary (Eisai Co. Ltd), Prof. Kyoko Imamura (The University of Tokyo)</p> <p><Agenda></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Welcome message from IFAPP nMA president: Dr. Kazuya Iwamoto, President of JAPhMed (5 min) 21:00-21:05 2. Brief overview of COVID-19 pandemic situation in Japan: Prof. Kotone Matsuyama, Department of Health Policy and Management, Nippon Medical School (10 min) 21:05-21:15 3. Current situation and challenges in COVID-19 treatments and vaccines development: Dr. Atsushi Tsukamoto, Vice President, New Drug Regulatory Affairs, Daiichi Sankyo Co., Ltd. (20 min) 21:15-21:35 4. Sustainable ethical review and quality assurance in R&D operation in times of Covid-19; Mr. Naoki Tsutsumi, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo (20 min) 21:35-21:55 5. Panel discussion (30 min) 21:55-22:25 6. Closing message by Dr Marco Romano, IFAPP President (5 min) 22:25-22:30 <p><Learning Outcomes></p> <ol style="list-style-type: none"> #1 Understand the epidemiological situation of COVID-19 infection in Japan #2 Understand the current situation and challenges of the vaccines and antivirals development to manage COVID-19 (in Japan) #3 Describe the use of online IRB meetings and remote audits for clinical trials in Japan #4 Discuss future treatment opportunities and clinical trial circumstances under COVID-19 pandemic situation

TIONS」という Webinar を開催したが、このプログラムは、IFAPP における COVID-19 パンデミックシリーズの 2 番目であった。

Webinar ではまず、JAPhMed 理事長である岩本和也氏が開会の辞を述べ、その歴史と現在の活動について簡単に紹介した。最初の演者として、松山琴音（日本医科大学）が日本における COVID-19 パンデミックの状況について、臨床疫学的な観点から概要を簡潔に説明した。日本での COVID-19 の患者は 2020 年 2 月から確認されており、これが最初の第 1 波であった。その後、非常事態宣言が発令され、4 月 7 日から 5 月 25 日まで主要都市の封鎖が実施され、夏には徐々に第 2 波が確認された。第 3 波は、2020 年 10 月頃に発生し、非常事態宣言は 2021 年 1 月 7 日から再発令された。罹患率の点では、日本は韓国やインドネシアと類似しており、米国の約 1/20 であった。疾病コン

トロールの観点において、日本の最大の特徴は、保健所が COVID-19 患者の入院と宿泊治療を調整していることである。都道府県は保健所の上位組織であり、その情報は政府のデータベースに一元管理されていることが報告された。

次に 2 番目の演者である塚本淳氏（第一三共）により、COVID-19 治療とワクチン開発の現状と課題が紹介された。日本における医薬品開発及び予防に関する俯瞰的な考察に基づいて、日本の長所と短所が、感染抑制の成功と医薬品開発の遅れに寄与した可能性のある潜在的な文化のおよび社会的理由とともに議論された。

3 番目の講演者である簡泉直樹氏（東京大学）は、COVID-19 により医療機関でもリモートでの倫理審査が必要になってきた背景に基づき、韓国と日本におけるリモートでの審査の整備及び実施状況について、国際的な比較検討を実施し、持続

可能な倫理審査や品質の確保に関する検討を実施した¹³⁾。また、同様にリモートでの監査、品質保証の実施に関しての企業、CRO、医療機関に対する調査とリモート監査の実証実験による従来の訪問スタイルの監査に代わる新しい監査の実施方法に関しての報告を行った¹⁴⁾。

ディスカッションでは、日本におけるCOVID-19の低罹患率と死亡率への関心、医療行為への社会的影響、効果的なリスク管理などに加え、この困難な時期における医薬品開発を継続して加速するための遠隔監査などのあらたな試みについて、活発な意見交換が実施された。

最後に国際製薬医学会代表理事のMarco Romano氏より挨拶と小括が行われた。本セミナーは、日本やアジアからの参加者も多く、最大で180名程度がアクセスして討議に参加した。IFAPPでは、同様のウェビナーについて継続して実施しており、4月に第3回目、6月には第4回目のWebinarを予定している。

5. プラセボ対照と試験終了後アクセス：議論の焦点

これらの経緯を踏まえて、今回開催するWebinarでは、「プラセボ対照試験」と「試験終了後アクセス」の問題を直接的に扱う。上述したように1980年代のHIV/AIDS大流行時から国際的論争が続いたこの設問は、いくつかのCOVID-19予防ワクチンがEUAを取得し世界的に大規模接種が進められる状況で、新たな様相を示している。

米国FDAが承認に足るCOVID-19予防ワクチンの有効性について50%という目安を示した2020年6月のガイダンス¹⁵⁾、続いて10月に示したCOVID-19予防ワクチンのEUAについてのガイダンス(2021年2月改訂)¹⁶⁾では、中間解析で示された有効性に基づくEUA下でプラセボ群の試験参加者に接種を受ける選択肢を提供することを許容しつつ、フォローアップ情報を収集するためのプラセボ対照試験を継続する戦略を開発者が

持つべきであるとしている。この方針は薬事規制当局国際連携組織(International Coalition of Medicines Regulatory Authorities: ICMRA)の2020年の声明¹⁷⁾、WHO(世界保健機関)及びその諮問委員会の見解^{18, 19)}、国際誌での議論^{20~22)}とも整合し、スポンサー企業はFDA諮問委員会に対応して「戦略」を示している^{23, 24)}(Table 3)。

中間解析で95%の有効率(発症: 1/21,720 vs 9/21,728. 重症化は1/21,720 vs 9/21,728)²⁵⁾を示してEUAを取得したmRNAワクチンの開発者であるファイザー社・BioNTech社の「戦略」は、プラセボ群の参加者は要求に応じてブラインドを解除し、地域でワクチン接種に適格となった場合には試験の一部として実薬群に割り付けを変更して追跡する、というものである。さらに、ブラインド解除を希望しなかったプラセボ群参加者に対しても2回接種後6か月の追跡期間を完了した後には接種を受けるよう提案し、その後はプラセボ対照ではなく安全性と有効性についての18か月の追跡期間を設ける。この戦略を表すプロトコル変更として、臨床試験登録サイト(ClinicalTrials.gov)の記録では2020年12月22日に、プラセボ群を残したまま以下の2群を追加する変更を行っている²⁶⁾。これは、2020年12月にWHOより出されたEUA下のプラセボ対照試験継続に関する方針¹⁹⁾にも沿う。また試験デザインとしてはアダプティブ治療切替デザイン(adaptive treatment-switching design)²⁷⁾に該当すると考えられる。

• プラセボ群参加者に対するBNT162b2接種：ステージ1

16歳以上のプラセボ群参加者であって、地域又は国の勧告に従ってワクチン接種に適格である者に対して、試験の一部としてBNT162b2接種を受ける機会を提供する。

• プラセボ群参加者に対するBNT162b2接種：ステージ2

16歳以上のプラセボ群参加者には、試験により規定された時点でBNT162b2接種を受ける機会を提供する。

6. 有効性に関するRWD

2021年に入り世界中で接種が進み、次々とリアルワールド・データ (RWD) の調査結果が公表されている。イスラエルの接種プログラム開始後の前向き観察研究は、政府発表に続き2月24日 *NEJM*誌で発表され、2回接種後7日以降の約60万人とマッチングした同数の未接種者との比較により、感染・重症化・死亡に至る各エンドポイントで90%前後の有効率が示された (感染: 4,460/596,618 vs 6,100/596,618 (92%) ; 重症化: 55/596,618 vs 174/596,618 (92%))²⁸⁾。続いて3月29日には、米国において過去にSARS-COV-2感染歴のない3,950人を2020年12月から21年3月まで追跡し2つのうちのいずれかのmRNAワクチンの1回以上接種者2,961人とワクチン未接種者989人をperson-dayで比較し1回投与で80%, 2回投与で90%の有効率という結果が米国CDC (Center for Disease Control and Prevention, 疾病管理予防センター) のニューズレターで発表された²⁹⁾。

さらに4月1日にはファイザー社・BioNTech社が、プレスリリースで2021年3月13日までに2回投与後7日目を以降6か月を経過した時点での有効率について発表した³⁰⁾。先に示した検証的臨床試験の枠組みの中でプラセボから実薬にスイッチするデザインに変更後の約3か月間のデータを含んでいることになる。解析対象46,307例、2回投与後6か月を経過した参加者は12,000例を超えているとの数字はあるが、ワクチン群とプラセボ群の正確な参加者実数は示されていない。イベントについては両群の実数が示され、有効率は発症予防で91.3%, 重症化予防はCDC基準で100%, FDA基準で95.3%である。さらに変異株の多い南アフリカでの試験では800人の参加者中9例の感染者はすべてプラセボ群であり、この9例中6例が変異株とみられている。

ここで留意すべきことは、EUA後はプラセボ群がワクチン群に徐々にスイッチしている可能性

があり、試験における比率が1:1ではなくプラセボ群の例数が減少しているはずであるにも関わらず、イベントの実数は実薬群より多くなっていることである。プラセボ群のうち、後にワクチン群にスイッチした人も追跡されているため、理論上ワクチン群における発症が見落とされることはない。このため、倫理的要請からプラセボ群参加者をワクチン群に切り替えて追跡するという戦略は、統計学的頑健性を脆弱にするものではないようにもみえる。ただし、プラセボ群で6か月経過後に未発症の人たちは、何らかの要因 (例えば、細胞免疫など) により未発症であるという、発症し難い集団とも考え得ることから、このプラセボ群のうち後にワクチン群にスイッチした人を、当初のワクチン群と同列に分析してはならず、実薬群に有利に働くかもしれない点にも考慮が必要である。また、RWDにおいては、ハイリスク群から順に接種されていくので、コホートにおける未接種対照群はより低リスクかつ例数は減少しているにも関わらず、発症者や重症者の実数がワクチン接種群より多くなっている。ただし、未接種対照群は全例ではなくマッチングで接種群と同数選択されているため、選択バイアスや恣意性が働く可能性は否定できない。

いずれにしても、現時点で検証的結果が得られているのは半年間の有効性であり、当初計画された2年間の有効性を追跡するには、どのような方法を採用すればよいのが課題となる。

7. 今後の有効性検証と日本の役割

米国バイデン大統領は既に2021年7月までに約3億人の全国民にワクチンを行き渡らせる計画を発表しているが、このことは米国では接種後半年以降の効果持続に関する有効性データをプラセボ対照やRWD観察研究では検証不可能となることを意味する。このため、2回接種を終えた集団を追跡し発症率が許容範囲を超えた段階で「次のシーズン」の接種を行うという「戦略」が必要になってくる。あるいは、代替エンドポイントであ

る免疫学的効果の持続期間についてのデータに基づき、発症率の上昇を待たずに「次のシーズン」の接種を開始するのかどうか、が今後の議論の焦点である。プラセボ対照試験によらず、2年目に発症率上昇がみられない場合には、それはワクチンの効果なのか別の要因による集団免疫の獲得であるのかは区別できないが、今後のワクチン接種のインターバル決定の科学的根拠を得るための適切な研究デザイン立案が求められる。さらには、mRNA ワクチンを繰り返し投与することによる長期的な安全性の評価は決定的に重要となる。

全世界規模でCOVID-19を克服するためには、既にEUAに到達しているワクチン以外の有望なワクチンの有効性試験も必要であり、日本では「国産ワクチン」の開発が必要との主張もある³¹⁾。WHO 諮問委員会の見解¹⁸⁾では、ワクチンにアクセスできない、あるいはアクセスが限定的である地域でプラセボ対照試験を実施することは倫理的に許容可能としているが、この考え方は、「ヘルシンキ宣言」⁴⁾や「CIOMS 指針」⁸⁾におけるプラセボ対照試験の許容限界をめぐる論争の観点からは倫理的に許容できるものではない。この点については、本稿刊行直前に、Greco氏による批判的見解を含む論説を紹介された³²⁾。この論説では、今後のCOVID-19予防ワクチン臨床試験は、「ヘルシンキ宣言」2000年版の原則に従い、EUAを取得したワクチンとの実薬対照試験を行うべきことを勧告している。「ヘルシンキ宣言」2013年改訂では、最善と証明された介入がある場合には、それが地域によって入手可能であるか否かに関わらず、プラセボ対照による害が「重篤又は回復不能な害のリスクが上昇しない」ことが許容限界である。WHOの2020年12月時点の方針¹⁹⁾ではEUA下のワクチンは「最善と証明された」状態には該当しないとしているが、2021年4月時点の情報に照らせば、有病率・死亡率の高い集団においては、「ヘルシンキ宣言」2000年版・2013年版のいずれの基準であっても、プラセボ対照試験は容認されず、EUA取得ワクチンとの実薬対照試験しか倫理的には許容されないであろう。さらには、

地球規模の蔓延を「連帯」(solidarity)の精神により解決してゆくべきCOVID-19状況においては、「試験終了後アクセス」は、各国政府の薬事制度の枠組みの範囲内の責任ではなく、公的資金を得て、グローバルな規模で開発を行った研究者やスポンサーが全世界に対して負うべき倫理的責務でもある。ワクチンにアクセスできない中・低所得国では、科学的・倫理的に水準の高い臨床試験を実施すること自体が困難である可能性があり、そのような地域ではプラセボ対照試験を実施すべきではなく^{33, 34)}、むしろCOVAXなどの枠組みを通して有効性と安全性の確立されたワクチンの接種プログラムを進めるべきである。あるいは、未だ供給が行き届かない集団との比較によるRWD研究であれば、許容できる場合があるかもしれない。

一方、有病率・死亡率の低い集団におけるプラセボ対照試験は許容しうる可能性がある。日本やアジア地域のように有病率が低い地域において、米国での試験と同様の有効率が示されるとは限らない³⁵⁾。ある集団においては、ヘルシンキ宣言の示す「(世界的に)最善と証明された介入」の概念が該当しない可能性がある。ワクチンに起因する回復可能な副反応とのベネフィット／リスク(負担)比も、有病率・死亡率によって大きく異なる。上述のWHO方針¹⁹⁾にも示されるように、有病率・死亡率の高い地域又は集団でプラセボ群の被験者が実薬群にスイッチするとしたら、そのグローバル試験の科学的妥当性を維持するためにも、日本からそうしたプラセボ対照試験に参加することが、迅速な接種拡大よりも望まれる対応なのではないか。日本では、自国でプラセボ対照の検証的試験を実施することなく(ブリッジング試験としての臨床薬理試験においてのみプラセボ群を設けている)、全国民分のワクチン購入の契約を取り付けたと発表した。このような政府の行動は「正義」の原則に反する。しかしながら大規模接種が開始され接種プログラムの遅れが批判される現状においては、プラセボ対照の検証的試験を実施することのコンセンサスを得ることは困難であろう。そうであれば、せめて、全国民を登録する前

向き観察研究によって、被接種群と未接種群のRWDを収集していく政府主導のイニシアチブが必要である。しかし現状で政府が情報収集しようとしているのは安全性情報であって、有効性検証の枠組みは未だ提示されていない。「データ稼働型対策」を国に期待できない状況においても、地域・集団単位で前方視・後方視的観察研究をアカデミアが主導して行うことは可能である。ただし、大規模であっても頑健性の低い症例登録研究や、小規模な観察研究が、有効性についての証明力ある結果を示すことのできる可能性は低い。

以上、「COVID-19と生命倫理 Part 3」Webinar

で国際的観点から議論を深めたい論点を概観した。EUA下のワクチン有効性に対する疑義^{36, 37)}についてもさらに検討する余地がある。現在我々の手に届けられようとしているワクチンは、深刻な感染状況に苦しむ地域の人々のプラセボ対照試験の結果の恩恵である。自国民の接種を進め、安全性情報を収集するだけではなく、日本発の研究が、世界に貢献しうる「有効性」に関する科学的知識を生成することに僅かながらでも貢献すべきである。さらには、mRNAワクチンの長期的な安全性に関する科学的知識を得ることは、基礎・非臨床研究により日本が貢献しうる領域があるものとする。

Table 3 Opinions of experts on placebo-controlled trials of COVID-19 preventive vaccines under Emergency Use Authorization (EUA)

COVID-19予防ワクチンのEUA後プラセボ対照試験に関する見解諸説

文書名及び位置づけ	該当する／関連する内容
FDA「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」(2020年6月) ¹⁵⁾	「有効性試験には、安全で効果的なワクチンが利用可能になった場合(例えば、計画的な中間解析で証明されたり、他の臨床試験で証明された、など)に、継続的な経過追跡及び安全性と有効性アウトカムの解析を行うための緊急時対策を含むことが望ましい。そのような場合には、ブラインドを解除し、プラセボ群の参加者にワクチンを提供するという倫理的主張を検討するため、当局との相談が必要になるだろう。」(「V.臨床試験—主な検討事項」[C.試験デザイン])
ICMRA 声明 (2020年) ¹⁷⁾	(略)「以上の理由から、試験責任医師とスポンサーは、試験進行中の実施を計画されていた解析に基づき規制当局の承認を得た後にも可能な限り長期にワクチン接種群と対照群の追跡を継続し、さらに最終解析完了後にも追跡を継続するための戦略を策定することが望ましい。 したがって、ワクチン承認後、ランダム化された治療群(ワクチン接種群又は対照群)の参加者を維持することが明らかに非現実的でない限り、臨床試験は当初の計画どおりに進め、規定の接種完了から少なくとも1年以上の継続を勧告する。この勧告にあたり、割り付けを少なくとも1年間維持することの実現可能性は、登録された人口集団等の要因(例えば、若く健康か、COVID-19重症化の素因があるか、など)、試験参加者の情報に基づく意思決定、COVID-19ワクチンの入手可能性、及びSARS-CoV-2感染状況の特徴、等に依存すると認識している。スポンサー、試験責任医師、公衆衛生当局及び規制当局は、起こりうる状況について評価する必要がある。」
「ワクチン及び関連生物学的製品諮問委員会のための文書No. FDA2020-N-1898: 公的文書作成のための意見募集」に対するコメント ²³⁾ (2020年10月15日付) (2020年10月22日開催「ワクチン及び関連生物学的製品諮問委員会 (VRBPAC)」に向けての2020年9月30日Federal Register noticeに対するファイザー社によるパブリックコメントであり、2020年10月EUAガイダンスを歓迎しそれに対する見解を述べる意図も含むとしている。)	「ブラインドによる試験をできる限り長期に継続したいが、その一方ですべての参加者にワクチンの緊急使用について伝える倫理的責務がある。もし緊急使用承認を取得した場合には、プラセボ群の適切な対象者がそれを望んだ場合にはいつでもクロスオーバーでワクチン群に割り付けることを許容するというプロトコル変更を提案する。統計学的検討、計画書や説明文書の記載、手順のロジスティクスについては当局と注意深く作成したい。ワクチン接種者の長期的な有効性と安全性の評価のための追跡についての科学的・統計学的妥当な方法についてはCBERと協議したい(例えば安全追跡コホートや登録など)。」

Table 3 Opinions of experts on placebo-controlled trials of COVID-19 preventive vaccines under Emergency Use Authorization (EUA) (cont'd)

文書名及び位置づけ	該当する／関連する内容
<p>FDA ガイダンス「COVID-19 予防ワクチンの緊急使用承認」(2020年10月、21年2月改訂)¹⁶⁾ 及び「ワクチン及び関連する生物学的製品諮問委員会 2020年12月10日」²⁴⁾ に示されたFDAの方針 (ガイダンス2020年10月版から2021年2月版改訂では、該当部分についての変更は無い。下線部は、2020年12月10日諮問委員会でガイダンスと同一の記載に対して追加されている記載。)</p>	<p>「2.6 COVID-19 ワクチンのEUA後の臨床試験継続に関する検討 FDAは、EUA下でCOVID-19ワクチンが入手可能となること自体が、進行中の臨床試験でブラインドによる追跡を直ちに中止する根拠。又はすべてのプラセボ群参加者にワクチンを提供する根拠になるとは考えていない。EUA下の未承認ワクチン使用により進行中の試験での安全性と有効性の長期的評価が妨げられるリスクを最小限に抑えるために、EUAで利用可能になった後もワクチンに関するデータを収集し続けることが重要である。したがって、EUA申請には、進行中の臨床試験においてワクチン承認を支持するのに十分な数の参加者により長期的な安全性と有効性を評価(ワクチン関連の呼吸器疾患増強と免疫力低下に伴う有効性の低下の評価を含む)できるようにするために講じる戦略を含んでいることが望ましい。これらの戦略は、EUA下でワクチンを受けるために中止を選択した参加者についての追跡情報の喪失を進行中の試験が取り扱う方法を含んでいることが望ましい。 FDAは、一部のCOVID-19ワクチン開発者が、プラセボに割り付けられた参加者にワクチンを迅速に提供するためにEUAの発行後すぐにブラインドを解除したいと考える場合があることを認識している。一部の開発者は、プラセボ群参加者にワクチンを提供し、ワクチン群参加者にプラセボを提供するクロスオーバーデザインで盲検を維持することを提案している。そのような戦略は、長期のプラセボ対照による安全性データの収集とワクチン有効性の持続期間の評価に影響することになる。プラセボ群参加者へのワクチン提供に関連する倫理的・科学的問題は、最近の声明および論文で議論されている。」</p>
<p>「ワクチン及び関連する生物学的製品諮問委員会 2020年12月10日」²⁴⁾ に示されたスポンサーの方針</p>	<p>「スポンサーは、参加時にプラセボ投与を受けたが地域又は国の推奨に従ってBNT162b2接種を受ける資格を得た16歳以上の参加者にワクチン接種を提供することを計画している。これらの参加者は要求に応じてブラインドを解除され、研究の一部としてBNT162b2接種を受けることを提案している。また、ワクチン接種を受けたいという要求をしなかった16歳以上のすべてのプラセボ群参加者に対して、2回接種から6か月の追跡期間を完了した後はBNT162b2接種を受けることを提案する。参加者はワクチン接種を受け、追跡期間において参加継続することに同意を与える。これらの参加者に対しては、ワクチン接種1か月後に1回、その後は接種1、6、18か月後に電話連絡による合計18か月の追跡期間を計画している。この期間中の安全性と有効性のモニタリングには、AE、SAEの収集、COVID-19発症のスクリーニングと診断が含まれる。」 (上記に続く「7. ファーマコビジランス活動」では、副反応情報収集のプロトコル概説、「8. EUA下の適応での使用におけるベネフィット／リスク評価」では既に得られている有効性の範囲と、十分な情報が得られていない領域についての概説が記載されている。そのうち、長期の効果持続については現時点までの解析では評価できていないことのみ述べられ、今後の「戦略」については記載が無い。)</p>
<p>WHO 諮問委員会 (2020.11.6開催 NEJM¹⁸⁾ 2020.12.2公表)</p>	<p>(要点のみ) <ul style="list-style-type: none"> • 長期のプラセボ対照試験を継続すべきである。観察研究はバイアスが入り込む余地がある。 • 新たな有望なワクチンの検証的臨床試験においてはプラセボ対照試験が必須である。試験参加者は各地域における標準治療にアクセスできるようにすべきであり、有効なワクチンへのアクセスが限定的又はアクセスできない国においては、有効なワクチンが他の地域で販売されているとしても、プラセボ対照試験を行うことは倫理的に許容される。[筆者注：この方針は「ヘルシンキ宣言」におけるプラセボ対照試験についての論争に照らして賛否両論があると考えられる。筆者らの論点は本文に記述した。] </p>

Table 3 Opinions of experts on placebo-controlled trials of COVID-19 preventive vaccines under Emergency Use Authorization (EUA) (cont'd)

文書名及び位置づけ	該当する／関連する内容
WHO方針文書「COVID-19ワクチン候補に対する緊急使用指定：現在及び将来のCOVID-19プラセボ対照ワクチン試験とブラインド解除」2020年12月18日 ¹⁹⁾ (WHO Access to COVID-19 Tools (ACT) Accelerator Ethics and Governance Working Groupによる)	(要点のみ) <ul style="list-style-type: none"> 中間解析によるEUA後もプラセボ対照試験を続行する必要性があり、ブラインドの解除は試験結果の妥当性を損ねない方法で行うべき。 現状のEUA取得ワクチンは「ヘルシンキ宣言」による「最善と証明された介入」、CIOMS指針による「効果の確立した介入」に該当しない。 参加者がブラインド解除を求め、ワクチン投与を受ける場合には計画的に追跡する。
Science 記事 (2020年12月11日) ¹⁹⁾	(要点のみ) <ul style="list-style-type: none"> 有効で安全なワクチンが明らかにされた後にプラセボ対照を継続するのは非倫理的だとの見解には反対である。この考え方は研究者の責務と臨床家の責務を区別していない。 すなわち研究者の責務は、実施地域の有病率、対象者集団、ハイリスクグループかどうか、プラセボ対照の期間、未だ接種が開始されていない集団などを考慮し、倫理的に許容可能なプラセボ対照試験を考案することである。 ブラインドを解除し実薬を提供した対象者を追跡する、クロスオーバー試験を実施する等の選択肢もある。 <p>他の有望なワクチンの開発が進んできた場合には実薬対照試験が適切となる場合もある。</p>
BMJ ニュース記事 ²⁰⁾ (2020年12月8日)	(要点のみ) <ul style="list-style-type: none"> Stanford大学のGoodmanはNIHのFauciが推奨するクロスオーバー試験(プラセボ群と実薬群の対象者をブラインド下でスイッチする)を推奨した。 ファイザー社は2020年12月10日にワクチンが承認された1週間後に、要求に応じてプラセボ群であったかどうかを開示しCDCの勧告に従ってワクチン接種を受けることができる旨を通知する書状を送った。 ファイザー社のワクチンで75歳以上のCOVID-19感染者は5例しかいないことを警告する意見もあった。

利益相反

本稿の内容と関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- Shimoda K, Watanabe H, Organizers and chairs. Kurihara C, Organizer and Presentation, Opening Remarks: The Declaration of Helsinki, CIOMS guidelines, ICH Renovation and New Trend of Research Ethics. *Clin Eval*. 2020; 48(1): W1-W8. [下田和孝, 渡邊裕司, 企画・座長. 栗原千絵子, 企画・発表・訳. 開催にあたって・企画趣旨: 「ヘルシンキ宣言」 「CIOMS指針」 「ICHリノベーション」と研究倫理の新潮流. 臨床評価. 2020; 48(1): 5-13.] Available from: http://cont.o.oo7.jp/48_1/48_1contents.html
- Kloiber O, Shimoda K, Watanabe H, Organizers and chairs. Imamura K, Discussant. Kurihara C, organizer. Declaration of Helsinki: Challenges and new trends ahead of us. *Clin Eval*. 2020; 48(1): W9-W27. [Kloiber O, 下田和孝, 渡邊裕司, 企画・座長. 今村恭子, 指定発言. 栗原千絵子, 企画・訳. 「ヘルシンキ宣言」: 新たな潮流と直面する課題. 臨床評価. 2020; 48(1): 15-34.]
- Greco D, Shimoda K, Watanabe H, Organizer. The Past, Present, and Future of Ethics of International Health Research: Research as a stepping-stone to Universal Public Health Care Access. *Clin Eval*. 2020; 48(1): W29-W53. [Greco D, 下田和孝, 渡邊裕司, 企画・座長. 栗原千絵子, 企画・訳. 国際共同健康関連研究に関する倫理の過去, 現在, 未来: ユニバーサル・ヘルスケア・アクセスに向けて. 臨床評価. 2020; 48(1): 35-59.] Available from: <http://>

- cont.o.o7.jp/48_1/48_1contents.html
- 4) World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research involving Human Subjects. Adopted Jun 1964, last amended in Oct 2013. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
 - 5) Kloiber O, Greco D, Watanabe H, Imamura K, Yamamoto Y, Matsuyama K, Saio T, Kurihara C. International collaborative research and new trends of research ethics: Follow-up session. *Clin Eval.* 2020; 48(1): W55-W87. [Kloiber O, Greco D, 渡邊裕司, 今村恭子, 山本洋一, 松山琴音, 齊尾武郎, 栗原千絵子. 栗原千絵子, 訳. 国際共同研究における研究倫理の新潮流: フォロアアップ・セッション. 臨床評価. 2020 ; 48(1) : 61-94.] Available from: http://cont.o.o7.jp/48_1/48_1contents.html
 - 6) World Medical Association. Declaration of Taipei on Ethical Considerations regarding Health Databases and Biobanks. Adopted in Oct 2002, revised in Oct 2016. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-taipei-on-ethical-considerations-regarding-health-databases-and-biobanks/>
 - 7) Otmar Kloiber, Kurihara C, Saio T, Interview. Discussion toward the 50th anniversary of the Declaration of Helsinki: Interview with Dr. Otmar Kloiber, Secretary General, World Medical Association. *Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)*. 2013; 41(2): 351-72. Available from: http://cont.o.o7.jp/41_2/p351-72eng.pdf [Kloiber O. 栗原千絵子, 齊尾武郎, インタビュー・訳. 「ヘルシンキ宣言」50周年に向けた議論の経緯—世界医師会事務総長Dr. Otmar Kloiber インタビュー—. 臨床評価. 2013 ; 41 (2) : 351-72. Available from: http://cont.o.o7.jp/41_2/p351-72.pdf]
 - 8) 栗原千絵子, 齊尾武郎, 訳. 渡邊裕司, 監修. 人間を対象とする健康関連研究の国際的倫理指針. 臨床評価. 2018 ; 45 (4) : 745-862. [原本: CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences). International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. 2016.]
 - 9) 第19回国際製薬医学大会 (ICPM) 2018年大会 (東京): 医薬品開発の将来. 臨床評価. 2019 ; 47 (2). Available from: http://cont.o.o7.jp/47_2/47_2contents.html
 - 10) Kloiber O. Changing role of biomedical professionals in medicines development. *Clin Eval.* 2019; 47(2): 315-26. [Kloiber O. 栗原千絵子, 訳. 医薬品開発における生物医学専門家の役割の変化. 臨床評価. 2019 ; 47 (2) : 231-42.]
 - 11) Kurihara C, Baroutsou V, Becker S, Brun J, Franke-Bray B, Carlesi R, Chan A, Colli LF, Kleist P, Laranjeira LF, Matsuyama K, Naseem S, Schenk J, Silva H and Kerpel-Fronius S. Linking the Declarations of Helsinki and of Taipei: Critical Challenges of Future- Oriented Research Ethics. *Front. Pharmacol.* 2020; 11: 579714. doi: 10.3389/fphar.2020.579714
 - 12) Greco D, Kurihara C, Saio T, Nakazawa E, Kimura R, Reid L, Criscuolo D, Kerpel-Fronius S, Imamura K. COVID-19 and bioethics: Part1 Ethical Challenges and COVID-19: The Recommendation No. 01/2020 of the Brazilian Society of Bioethics (SBB). *Clin Eval.* 2020; 48(3): 661-84. [Greco D, 栗原千絵子, 齊尾武郎, 中澤栄輔, 木村利人, Reid L, Criscuolo D, Kerpel-Fronius S, 今村恭子. 栗原千絵子, 齊尾武郎, 訳. COVID-19と生命倫理: Part 1 ブラジル生命倫理学会勧告No. 01/2020と直面する課題. 臨床評価. 2020 ; 48(3) : 551-74.] Available from: http://cont.o.o7.jp/48_3/48_3contents.html
 - 13) Tsutsumi N, Kurihara C, Matsuyama K, Tsukahara K, Yoshida K, Tsuda T, Oi H, Tokai Y, Nagao N, Imamura K. Utilization of Information and Communication Technology in IRBs as a countermeasure against the COVID-19 outbreak and future challenges. *Clin Eval.* 48(2): 355-66. Available from: http://cont.o.o7.jp/48_2/p355-66.pdf
 - 14) Tsutsumi N, Matsuyama K, Nagashima H, Imamura K. A study on a strategic model to implement remote auditing. *Clin Eval.* 49(1): W1-W11. Available from: http://cont.o.o7.jp/49_1/w1-w11.pdf
 - 15) 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. [齊尾武郎, 栗原千絵子, 訳. COVID-19 予防ワクチンの開発及び承認 産業界のためのガイドダンス. 臨床評価. 2020 ; 48 (3) : 583-602.]
 - 16) US Dept of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Emergency use authorization

- for vaccines to prevent covid-19: guidance for industry. February 22, 2021. Available from: <https://www.fda.gov/media/142749/download>
- 17) International Coalition of Medicines Regulatory Authorities. Statement on continuation of vaccine trials. 2020 [cited 2021 Apr 20]. Available from: http://www.icmra.info/drupal/en/covid-19/statement_on_continuation_of_vaccine_trials
 - 18) WHO Ad Hoc Expert Group on the Next Steps for Covid-19 Vaccine Evaluation, Krause PR, Fleming TR, Longini IM, Peto R, Beral V, Bhargava B, Cravioto A, Cramer JP, Ellenberg SS, Figueroa JP, Halloran E, Henao-Restrepo AM, Ryan MJ, Levine MM, Nason M, Nohynek HM, Plotkin S, Rees H, Singh JA, Swaminathan S. Placebo-Controlled Trials of Covid-19 Vaccines - Why We Still Need Them. *N Engl J Med*. 2021 Jan 14; 384(2): e2. doi: 10.1056/NEJMp2033538. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33264543.
 - 19) World Health Organization. Emergency Use Designation of COVID-19 candidate vaccines: Ethical considerations for current and future COVID-19 placebo-controlled vaccine trials and trial unblinding Policy brief 18 December 2020. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337940/WHO-2019-nCoV-Policy_Brief-EUD_placebo-controlled_vaccine_trials-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y (18 December 2020).
 - 20) Wendler D, Ochoa J, Millum J, Grady C, Taylor HA. COVID-19 vaccine trial ethics once we have efficacious vaccines. *Science*. 2020 Dec 11; 370(6522): 1277-1279. doi: 10.1126/science.abf5084. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33273060.
 - 21) Lenzer J. Covid-19: Should vaccine trials be unblinded? *BMJ*. 2020 Dec 29; 371: m4956. doi: 10.1136/bmj.m4956. PMID: 33376088
 - 22) Singh JA, Kochhar S, Wolff J; WHO ACT-Accelerator Ethics & Governance Working Group. Placebo use and unblinding in COVID-19 vaccine trials: recommendations of a WHO Expert Working Group. *Nat Med*. 2021 Apr; 27(4): 569-570. doi: 10.1038/s41591-021-01299-5. PMID: 33727699.
 - 23) Pfizer Inc. Comment on “Docket No. FDA-2020-N-1898 for Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee; Notice of Meeting; Establishment of a Public Docket; Request for Comments”. October 15, 2020 [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://www.regulations.gov/comment/FDA-2020-N-1898-0018>
 - 24) U.S. Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee December 10, 2020 Meeting Announcement. December 10, 2020. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting FDA Briefing Document. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. Sponsor: Pfizer and BioNTech [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-december-10-2020-meeting-announcement>
 - 25) 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.
 - 26) U.S. National Library of Medicine, Clinical Trials.gov archive. History of Changes for Study: NCT04368728 [cited 2021 Apr 20]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT04368728?V_22=View#StudyPageTop
 - 27) 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. 2020 ; 48(2) : 411-6.
 - 28) Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, Hernán MA, Lipsitch M, Reis B, Balicer RD. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 2021 Feb 24; NEJMoa2101765. doi: 10.1056/NEJMoa2101765. Epub ahead of print. PMID: 33626250; PMCID: PMC7944975.
 - 29) Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner HL, Yoon SK, Meece J, Olsho LEW, Caban-Martinez

- AJ, Fowlkes A, Lutrick K, Kuntz JL, Dunnigan K, Odean MJ, Hegmann KT, Stefanski E, Edwards LJ, Schaefer-Solle N, Grant L, Ellingson K, Groom HC, Zunie T, Thiese MS, Ivacic L, Wesley MG, Lamberte JM, Sun X, Smith ME, Phillips AL, Groover KD, Yoo YM, Gerald J, Brown RT, Herring MK, Joseph G, Beitel S, Morrill TC, Mak J, Rivers P, Harris KM, Hunt DR, Arvay ML, Kutty P, Fry AM, Gaglani M. Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers - Eight U.S. Locations, December 2020-March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Apr 2; 70(13): 495-500. doi: 10.15585/mmwr.mm7013e3. PMID: 33793460.
- 30) Pfizer: Businesswire. Pfizer and BioNTech Confirm High Efficacy and No Serious Safety Concerns Through Up to Six Months Following Second Dose in Updated Topline Analysis of Landmark COVID-19 Vaccine Study. April 1, 2021 [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-confirm-high-efficacy-and-no-serious>
- 31) 一般社団法人日本医学会連合. COVID-19 ワクチンの普及と開発に関する提言. 2021年3月29日.
- 32) Greco D. Ethical limits to placebo use and access to Covid-19 vaccines as a human right. *Indian Journal of Medical Ethics.* Published online first on March 8, 2021. 1-7.
- 33) Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) 2007. Ethical considerations in biomedical HIV prevention trials: Guidance Document. 2007.
- 34) World Health Organization. Guidance on ethics of tuberculosis prevention, care and control. 2010.
- 35) 日本医師会 COVID-19 有識者会議. 栗原千絵子, 齊尾武郎. 新型コロナワクチン開発と臨床試験の倫理—ポストコロナへの道標—. 2021 Jan 15. Available from: <https://www.covid19-jma-medical-expert-meeting.jp/topic/4068>
- 36) Thebmjopinion. Peter Doshi: Pfizer and Moderna's "95% effective" vaccines—we need more details and the raw data. January 4, 2021 [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/01/04/peter-doshi-pfizer-and-modernas-95-effective-vaccines-we-need-more-details-and-the-raw-data/>
- 37) Doshi P. Will covid-19 vaccines save lives? Current trials aren't designed to tell us. *BMJ.* 2020 Oct 21; 371: m4037. doi: 10.1136/bmj.m4037. PMID: 33087398.
- (投稿日：2021年4月20日)
(受理日：2021年4月26日)
(公表日：2021年5月12日)

* * *