

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

令和2年9月2日

医薬品医療機器総合機構

ワクチン等審査部

1. はじめに

- 感染症予防ワクチンは、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り、感染症予防ワクチンに関する非臨床評価及び臨床開発における一般的な考慮事項については、「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¹⁾（平成22年5月27日付け薬食審査発0527第1号）¹⁾（以下「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」という。）及び「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」について²⁾（平成22年5月27日付け薬食審査発0527第5号）²⁾を参考にすることができる。
- 今般の新型コロナウイルス SARS-CoV-2 による感染症（COVID-19）のパンデミックにより、これまでに全世界での感染者は2000万人を超える状況となっている。SARS-CoV-2による感染症の発症予防を目的とするワクチン（以下「SARS-CoV-2 ワクチン」という。）については、不活化ウイルスワクチンのほか、組換えタンパク質ワクチン、脂質ナノ粒子（LNP：Lipid nanoparticle）をキャリアに用いた mRNA ワクチン（以下「LNP-mRNA ワクチン」という。）、DNA ワクチン、組換えウイルスベクターを用いた組換えウイルスワクチン等の多様なモダリティを用いた開発が進められている。
- 本文書では、2020年8月時点の状況を踏まえた上で、国内での SARS-CoV-2 ワクチンの開発のために求められる有効性及び安全性の評価における考え方を提示する。なお、本文書に示す考え方は、これまでに得られている知見に基づいて検討したものであり、感染症又はワクチン等に関する専門家との意見交換を経て作成したものであるが、今後得られる新たな知見や国内外における SARS-CoV-2 ワクチンの開発状況等により変わりうることに留意されたい。また、本文書は、有効性及び安全性の評価に関する考え方の一つを例示するものであり、製造販売承認審査においては、各 SARS-CoV-2 ワクチンの特性を踏まえて有効性及び安全性を評価することとなる。
- なお、品質については、医薬品及び生物医薬品の品質に関連する ICH ガイドラインに加え、SARS-CoV-2 ワクチン候補に利用されるモダリティに応じて、既存の国内外のガイドライン等の考え方が活用できる³⁾⁻¹⁰⁾。また、臨床試験に用いる治験薬は、「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準」（治験薬 GMP）¹¹⁾に従った管理が求められる。

2. 非臨床試験における評価

- SARS-CoV-2 ワクチン候補の開発については、迅速に臨床試験に移行するために加速化が求められている。SARS-CoV-2 ワクチン候補が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^{12), 13)}により示されている。

2.1. 薬理試験

- 非臨床薬理として評価が求められる事項としては、例えば、以下のものが挙げられる。
 - 免疫原性の評価
 - ✓ SARS-CoV-2 抗原特異的抗体の産生が確認されていること
 - ✓ SARS-CoV-2 に対する中和抗体の産生が確認されていること
 - ✓ 惹起される免疫応答の特性（SARS-CoV-2 抗原特異的抗体価／中和抗体価、IgG サブクラス分画、サイトカイン発現量等）が解析されていること
 - ✓ SARS-CoV-2 に対する細胞性免疫の誘導が確認されていること
 - 感染防御/発症予防効果の評価
 - ✓ 感染動物モデルを用いた SARS-CoV-2 ワクチン候補投与後の攻撃試験（ウイルス曝露試験）において、感染防御/発症予防効果が評価されていること
 - ✓ 感染動物モデルにおいて、SARS-CoV-2 抗原特異的抗体価、中和抗体価、細胞性免疫等の免疫応答の指標との相関が評価されていること

なお、以上の評価を適切に行うためには、それぞれに用いる試験系がバリデートされている必要がある。

- SARS-CoV-2 ワクチン候補が感染症予防ワクチンとして機能することの確認や、ヒトでの安全性を担保する非臨床安全性試験において SARS-CoV-2 ワクチン候補に対して免疫応答を生じる適切な動物種により評価する必要があることから、臨床試験開始前までに SARS-CoV-2 ワクチン候補の免疫原性を評価することが求められる。また、SARS-CoV-2 ワクチン接種により惹起される可能性のある疾患増強（2.4 項参照）に関するリスクの見積りを行うため、惹起される免疫応答の特性解析についても、臨床試験開始前までに実施することが求められる。
- 感染動物モデルを用いた感染防御/発症予防効果の評価は早期の臨床試験と並行して実施することでも差し支えないが、可能な限り早期に実施すべきである。

2.2. 非臨床安全性試験

- 臨床試験の開始に必要な非臨床安全性試験については、感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドラインや「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」の議事概要を参考にすることができる。
- SARS-CoV-2 ワクチンの開発にあたっては、SARS-CoV-2 ワクチン候補に関する非臨床安全性評価が必要である。LNP-mRNA ワクチン、DNA ワクチン、組換えウイルスワクチン等の場合、SARS-CoV-2 ワクチン候補と同じ LNP、DNA プラスミドベクター、組換えウイルスベクター等を用いた非臨床安全性試験及び臨床試験の結果等に基づき SARS-CoV-2 ワクチン候補の非臨床安全性が説明できる場合には、SARS-CoV-2 ワクチン候補の非臨床安全性試験を臨床試験と並行して実施することが受け入れられる場合がある。
- SARS-CoV-2 ワクチン候補の非臨床安全性は、「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準」(GLP) ¹⁴⁾ 下で評価する必要がある。臨床試験を開始する上では、通常、安全性薬理、一般毒性（反復投与毒性）及び局所刺激性の評価が必要である。
- 非臨床安全性試験に用いる被験物質には、臨床試験に用いる製剤の特性（組成、剤形、製造方法等）を適切に反映した製剤を用いる。

- 用量の設定は、臨床試験での1回接種量と同じ1用量を目安とするが、動物福祉（3Rs）の観点から、動物種により1箇所あたりの最高投与容量¹⁵⁾を考慮し、必要に応じて複数箇所に投与すること等を併せて検討する。
- 非臨床安全性試験に用いる動物種については、SARS-CoV-2 ワクチン候補に対して感受性がある動物種を用いることが望ましいが、少なくとも SARS-CoV-2 ワクチン候補に対して免疫応答を生じる1種類の動物種を用いることが求められる。
- 安全性薬理及び局所刺激性の評価について、反復投与毒性試験の中で適切に評価できる場合には、独立した試験として実施する必要はない。
- 反復投与毒性の評価については、以下の点に留意する。
 - ✓ 投与回数は、臨床での最大接種回数以上が必要
 - ✓ 投与経路について、全身毒性は、臨床適用経路以外でも十分な免疫応答が惹起されれば評価可能であるが、局所刺激性は、臨床適用経路での評価が必要
- 生殖発生毒性の評価については、以下の点に留意する。
 - ✓ 受胎能への影響は、反復投与毒性試験における生殖器の病理組織学的検査で評価可能
 - ✓ SARS-CoV-2 ワクチンの接種対象者には妊娠可能な女性が含まれ得ることを考慮すると、胚・胎児発生と出生前及び出生後の発生並びに母体の機能への影響を評価する生殖発生毒性試験の実施が必要
 - ✓ 試験実施時期は、通常、製造販売承認申請までに実施すればよいが、SARS-CoV-2 ワクチン候補の特性等を踏まえて、生殖発生毒性に懸念がある場合には、大規模な臨床試験開始までに生殖発生毒性試験を実施することが必要
 - ✓ 試験のエンドポイントは、WHO ガイドライン¹⁶⁾及びICH S5 ガイドライン¹⁷⁾を踏まえて、通常、生殖発生ステージ C（着床～硬口蓋閉鎖）からステージ E（出生～離乳）までの評価が必要
- アジュバントについて、新規のアジュバントが SARS-CoV-2 ワクチン候補に利用される場合、その安全性の評価が必要であるが、反復投与毒性及び生殖発生毒性については、SARS-CoV-2 ワクチン候補を用いた各毒性試験の中で評価可能である。一方、遺伝毒性については、新規のアジュバント自体を用いた評価を検討する必要がある。

2.3. 薬物動態試験

- 通常、感染症予防ワクチンでは薬物動態試験を必要としない。ただし、新規のアジュバント等が含まれる場合は、その新規物質について薬物動態試験が必要になることがある。
- LNP-mRNA ワクチン、DNA ワクチン及び組換えウイルスワクチンについては、投与後の生体内分布に関する評価が必要である。なお、DNA ワクチン及び組換えウイルスワクチンについては国内における初回の臨床試験開始前に、LNP-mRNA ワクチンについては国内における大規模な臨床試験開始前までに、それぞれ生体内分布に関する評価が実施されている必要がある。
- 生体内分布の評価が求められる場合には、原則として、SARS-CoV-2 ワクチン候補を用いた生体内分布試験の実施が必要である。ただし、SARS-CoV-2 ワクチン候補と同じ LNP、DNA プ

ラスミドベクター、組換えウイルスベクター等を用いた他のワクチンで実施した生体内分布試験及び臨床試験の結果等に基づき SARS-CoV-2 ワクチン候補の生体内分布が説明できる場合には、SARS-CoV-2 ワクチン候補を用いた生体内分布試験を省略できる場合がある。

2.4. SARS-CoV-2 ワクチン接種により引き起こされる疾患増強

- SARS-CoV-2 ワクチン接種により引き起こされる可能性のある疾患増強は、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）と呼ばれる。疾患増強は、感染症予防ワクチン接種により得られた抗体等により、以降の感染又は感染後に生じる炎症が増強される現象と考えられているが、現時点では発現機序の解明には至っていない。コロナウイルスに対する感染症予防ワクチンの開発においては、重症急性呼吸器症候群（SARS）ウイルス及び中東呼吸器症候群（MERS）ウイルスに対する感染症予防ワクチンの動物試験において、疾患増強が起きる可能性が示唆されたとの報告がある^{18),19)}。また、コロナウイルスワクチンの他にも、RSウイルスやデング熱ウイルス等に対する感染症予防ワクチンの臨床試験において、疾患増強が関与した可能性が考えられる死亡例や重症化が報告されている^{20),21)}。
- 臨床試験への移行にあたっては、非臨床薬理試験において実施した免疫原性の特性の解析に基づいて、Th1/Th2 バランス、SARS-CoV-2 抗原特異的抗体価／中和抗体価等を評価し、疾患増強に関するリスクの見積りを行うことが必要である。
- 本来であれば、適切な感染動物モデルによる試験系を検討し、臨床試験開始前に疾患増強のリスク評価を実施すべきである。しかし、現在の COVID-19 の状況を考慮すると、前述の疾患増強のリスクの見積りにおいて低リスクと判断できる場合には、感染動物モデルの開発と並行して早期の臨床試験を実施することはやむを得ない。ただし、この場合でも試験成績が得られ次第、速やかに医薬品医療機器総合機構に報告する必要がある。
- 感染動物モデルが利用可能となった場合には、攻撃試験（ウイルス曝露試験）において、ウイルス曝露後の肺等の標的臓器に関する病理組織学的検査を行い、疾患増強に関するリスクを評価することが重要である。大規模な臨床試験の開始前には感染動物モデルを用いた疾患増強のリスク評価を行うことが推奨される。
- 疾患増強のリスクの評価方法について、今後、新たな知見が得られた場合は、適宜、新たな方法による評価を追加で実施することを検討する。

2.5. カルタヘナ法への対応

- SARS-CoV-2 ワクチン候補の種類又は製造方法により、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」（平成 15 年法律第 97 号。以下「カルタヘナ法」という。）に基づく対応が必要となる場合がある。
- 遺伝子組換えウイルス（非増殖性ウイルスを含む）を有効成分として用いる SARS-CoV-2 ワクチン候補について国内で臨床試験を実施する場合には、カルタヘナ法における第一種使用規程に係る承認が必要となる。また、遺伝子組換え技術を用いて製造するタンパク質、プラスミド DNA 又は遺伝子組換えウイルスを国内で製造する場合には、遺伝子組換え生物等を用いる工程を実施する製造施設について、カルタヘナ法における第二種使用等に係る確認が必要と

なる。

- カルタヘナ法の第一種使用規程承認申請においては、上述の 2.1 項から 2.3 項の内容に加えて、環境影響評価に関する試験成績等が求められる。
- カルタヘナ法への対応にあたって追加試験等が必要となる場合があること、また、第一種使用規程承認又は第二種使用等に係る確認に係る手続きには一定の時間を要することから、できるだけ早期に医薬品医療機器総合機構と相談することが望ましい。

3. 国内臨床試験における評価

- SARS-CoV-2 については、COVID-19 の流行の程度が国・地域によって異なること、ウイルス株が地理的・時間的条件によって異なっていく可能性があること、また、COVID-19 が重症化する患者の割合が国・地域によって大きく異なり、その背景については様々な検討がなされていることを踏まえると、SARS-CoV-2 ワクチンのベネフィット・リスクの判断については、各国・地域の状況によって異なる可能性がある。その他、民族的要因の差が SARS-CoV-2 ワクチンの有効性及び安全性に影響することも考えられる。そのため、海外で発症予防効果を評価するための大規模な検証的臨床試験が実施される場合においても、国内で臨床試験を実施し、日本人被験者において、ワクチンの有効性及び安全性を検討することは、必要性が高いと考える。
- 国内で主要な臨床試験が実施される SARS-CoV-2 ワクチン候補（以下「国内開発型のワクチン候補」という。）と、国内に先行して海外で主要な臨床試験が実施される SARS-CoV-2 ワクチン候補（以下「海外開発型のワクチン候補」という。）では、必要となる国内臨床試験の内容が異なる場合があることから、本項の内容については、それぞれ分けて記載することとする。
- なお、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、FDA のガイダンス²²⁾⁻²⁴⁾等を参考にすることができる。

3.1. 国内開発型のワクチン候補

3.1.1. 用法・用量の選択

- 国内臨床試験の実施にあたっては、非臨床試験において検討した投与経路、投与量、投与回数及び投与間隔を踏まえて、複数の用法・用量を検討する。
- COVID-19 の発症予防効果と抗体価等との関連が解明されていない状況においては、SARS-CoV-2 抗原特異的抗体価、中和抗体価等について、高い免疫応答が得られる接種経路、接種量、接種回数及び接種間隔を選択することが求められる。
- 将来的に、限られた製造量の SARS-CoV-2 ワクチンを国民に広く接種しなければならない状況もあり得ることを想定すると、接種量及び接種回数は少ないことが望ましく、また、複数回接種が必要な場合には、短期間で免疫を獲得できるよう接種間隔は短い方が望ましいことから、早期からこれらを考慮した上で開発を進めることが望ましい。

3.1.2. 免疫原性の評価

- 免疫原性に関する評価項目として、SARS-CoV-2 抗原特異的抗体価、中和抗体価、細胞性免疫、サイトカイン産生等に関する情報を収集することを検討する。また、幾何平均抗体濃度 (GMC)、

幾何平均抗体価（GMT）等を評価する。後期の臨床試験においては、それまでの臨床試験で得られた免疫原性の結果（SARS-CoV-2 抗原特異的抗体価、中和抗体価等）に基づき、可能であれば、抗体濃度又は抗体価について基準値を設定し、抗体陽転率又は抗体保有率を評価することも検討する。

- 非臨床試験における感染動物モデルを用いた攻撃試験により、発症予防効果に関連する指標が推定される場合には、国内臨床試験において当該指標を用いた評価を行うことが有用となる。
- 免疫原性の評価を主目的とする臨床試験においても、観察期間中における COVID-19 発症に関する情報から探索的に有効性及び安全性を評価できる可能性を考慮し、COVID-19 に関連する可能性がある症状等をあらかじめ想定し、適切に情報を収集する必要がある。
- 組換えウイルスワクチンにおいては、組換えウイルスベクターに対する免疫応答及びその影響について評価する必要がある。

3.1.3. 有効性の評価

- 感染症予防ワクチンの有効性は、原則として発症予防効果を主要評価項目として評価を行うものであり、COVID-19 の発症予防効果について代替となる評価指標が明らかになっていない現状においては、原則として、SARS-CoV-2 ワクチン候補の有効性を評価するために、COVID-19 の発症予防効果を評価する臨床試験を実施する必要がある。その他の重要な評価項目として、ウイルス学的又は血清学的手法により確認される SARS-CoV-2 感染の他、動脈血酸素飽和度（SpO₂）、酸素療法の要否、人工呼吸器又は ECMO による管理、死亡等の COVID-19 の重症度に関する項目の評価を行うことが想定される。
- 海外で発症予防効果が確認された他の SARS-CoV-2 ワクチンが国内で利用可能となった場合、以降に臨床試験が実施される SARS-CoV-2 ワクチン候補については、有効性が確認された他の SARS-CoV-2 ワクチンを対照とした比較臨床試験を実施することで有効性を評価できる可能性がある。その際のエンドポイントについては、その時点の SARS-CoV-2 ワクチンの発症予防効果の機序に関する科学的な理解の状況に基づき検討する必要がある。
- なお、今後、他の SARS-CoV-2 ワクチンの臨床試験において発症予防効果が確認され、発症予防効果に関連する免疫原性の指標が複数の試験で確認された場合には、当該ワクチンの免疫原性の結果を参考にできる可能性がある。例えば、開発予定の SARS-CoV-2 ワクチン候補について、非臨床試験における発症予防効果並びに国内臨床試験における免疫原性の確認により、有効性を評価することが可能かもしれない。

3.1.4. 安全性の評価

- 有害事象については、SARS-CoV-2 ワクチン接種から少なくとも 7 日間に認められた特定の局所反応（腫脹、発赤、硬結、疼痛等）及び特定の全身反応（発熱、頭痛、倦怠感、筋肉痛等）並びに少なくとも 28 日間に認められた有害事象を収集することが求められる。SARS-CoV-2 ワクチン候補の特性等に応じて、それ以上の適切な期間を設定することが必要な場合もある。
- 有害事象の収集については、SARS-CoV-2 ワクチン接種から少なくとも 7 日間は、①被験者日誌により記録された有害事象を電話連絡により確認する、②被験者の来院時に被験者日誌を

回収する等の方法が考えられる。接種後 8 日目以降の期間については、1 週間ごとの被験者への電話連絡、被験者による電子端末入力等により確認する等、適切に情報が収集できる計画とすることが求められる。

- 臨床試験においても、免疫原性の特性の解析に基づいて、Th1/Th2 バランス、SARS-CoV-2 抗原特異的抗体価、中和抗体価等に基づき、疾患増強のリスクを評価する。なお、臨床試験の実施にあたっては、被験者に対して疾患増強の理論上のリスクを知らせる適切なインフォームドコンセント、安全性に関する入念なフォローアップ、疾患増強発現時の診療体制の確保等の実施が求められる。

3.1.5. 臨床試験中のフォローアップ

- SARS-CoV-2 ワクチン接種後の長期的な有効性及び安全性に関する情報を収集するため、臨床試験において、少なくとも 1 年間のフォローアップを計画することが求められる。SARS-CoV-2 ワクチン候補の特性等に応じて、1 年以上の期間が必要な場合もある。
- フォローアップ期間においては、抗体価の持続等に関する情報、並びに COVID-19 の発症及び疾患増強のリスク評価を含む有害事象の情報を収集することが求められる。
- ワクチン接種後に臨床試験を中止した被験者についても、疾患増強のリスクを考慮し、臨床試験期間中は可能な限り安全性のフォローアップを行うことが望ましい。

3.1.6. 臨床試験の進め方

- 臨床試験は、「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP)²⁵⁾に従って適切に実施することが求められる。
- ヒト初回投与試験においては、「「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」の改訂等について」(令和元年 12 月 25 日付け薬生薬審発 1225 第 1 号)²⁶⁾を参考に、被験者の安全性を確保する方策を講じる必要がある。なお、以下の点には特に留意すること。
 - ✓ ヒト初回投与試験は、リスクを低減するため、例えば、初回接種時及び用量を上げるたびに、まず 1 名から数名で安全性を評価してから進める(安全性の評価が終わるまで次の被験者又は次の用量の接種を行わない)ことがより適切である。このような場合には、引き続き被験者への接種の前に、被験者に現れた反応及び有害事象を観察し、結果を解釈することが必要である。
 - ✓ 治験実施計画書には、当該試験内の次の段階への移行(用量漸増、対象年齢の拡大等)の判断及び試験の中断・中止の判断に係る基準を事前に規定するとともに、その判断の手順、体制及び責任の所在についても事前に規定すべきである。
- 治験依頼者が臨床試験を実施する医療機関を選択する際には、以下の点に留意すべきである。
 - ✓ 緊急事態(心肺停止状態、アナフィラキシー、サイトカイン放出症候群、意識消失、けいれん、ショック等)に対応可能な設備を備え、適切な緊急時の対応が可能な医師等が配置されていること
 - ✓ 仮に当該医療機関で対応困難な有害事象が発生した場合に備え、被験者を適切な外部の救命救急施設へ搬送するための手順やその有害事象に対応可能な医療機関及び

診療科へ紹介するための手順等が適切に策定されていること

- 臨床試験期間中に COVID-19 が疑われる兆候又は症状が認められた場合の対応について、あらかじめ治験実施計画書に規定し、被験者にも説明する必要がある。

3.1.7. その他の評価項目の必要性

- 新規のアジュバントや新規の添加物等が含まれる場合は、当該物質について薬物動態試験が必要になることがある。
- 組換えウイルスワクチン又は弱毒生ワクチンについては、被験者からのワクチン株の排出の有無の評価及び第三者への伝播リスクの管理方法について検討が必要である。ワクチン株の排出が認められる SARS-CoV-2 ワクチン候補では、被験者に接触した者への感染の可能性、ワクチン株の遺伝的安定性、強毒株への変異の可能性等も検討項目に含めるべきである。また、排出の可能性、第三者への伝播リスク等について被験者に説明の上、適切な対応を取ることが必要である。

3.1.8. 試験計画

- 臨床試験の評価項目等に基づき、SARS-CoV-2 ワクチン候補の有効性及び安全性を適切に評価できる被験者数を設定する必要がある。
- LNP-mRNA ワクチン、DNA ワクチン、組換えウイルスワクチンといった新規性の高い技術を用いた SARS-CoV-2 ワクチン候補や、新規のアジュバントを用いた SARS-CoV-2 ワクチン候補については、臨床試験において特に慎重な安全性の評価が求められる。
- SARS-CoV-2 ワクチン候補接種後の SARS-CoV-2 の自然感染による抗体価上昇の影響の評価、ワクチン接種に係る安全性の評価、並びに COVID-19 の発症及び疾患増強のリスク評価のため、原則として、対照（プラセボ等）群を設定したランダム化二重盲検比較試験とすることが必要である。

3.1.9. 高齢者、妊婦・授乳婦及び小児における評価

- 高齢者では COVID-19 罹患後に重症化するリスクが高い²⁷⁾ことを考慮して、成人（高齢者を除く）における接種経験が一定程度得られた後、できるだけ早期に高齢者を対象とした臨床試験を実施することが望ましい。また、後期の臨床試験においては、COVID-19 が重症化するリスクが高いと考えられる者（基礎疾患を有する者等）の組入れを検討することが望ましい。
- 感染症予防ワクチンでは、生殖発生毒性試験が実施されなくても妊娠可能な女性を組み入れた臨床試験を開始することが可能であるが、その場合、被験者に対して胚・胎児へのリスクが確定されていないことを伝達した上で、妊娠を回避する十分な予防措置が必要である。
- 妊婦及び授乳婦については、SARS-CoV-2 ワクチン候補の種類、非臨床試験成績、それまでに実施した臨床試験成績等から、生殖発生毒性のリスクを評価し、臨床試験への組入れの可否を検討する。
- 小児については、成人での有効性及び安全性に関する情報が得られた後に、適切な臨床試験を計画し実施することが望ましい。

3.2. 海外開発型のワクチン候補

- 海外で開発が先行し、海外で有効性及び安全性を評価する大規模な臨床試験が実施されている場合であっても、国内開発型のワクチン候補と評価の考え方は同様であるが、日本人における有効性及び安全性の確認のため、原則として、国内において臨床試験を実施する必要がある。必要となる国内臨床試験については、できるだけ早期に医薬品医療機器総合機構と相談することが望ましい。

3.2.1. 用法・用量の選択

- SARS-CoV-2 ワクチン候補の海外臨床試験が先行しており、海外で選択された用法・用量を国内臨床試験で用いることが適切と判断できる場合は、用法・用量の選択のための国内臨床試験を新たに実施することなく、海外で選択された用法・用量を国内臨床試験で用いることが可能である。

3.2.2. 免疫原性の評価

- 免疫原性に関する評価項目として、SARS-CoV-2 抗原特異的抗体価、中和抗体価、細胞性免疫、サイトカイン産生等に関する情報を収集することを検討する。また、幾何平均抗体濃度 (GMC)、幾何平均抗体価 (GMT) 等々を評価する。可能であれば、海外臨床試験において得られた免疫原性の結果 (SARS-CoV-2 抗原特異的抗体価、中和抗体価等) に基づき、抗体濃度又は抗体価について基準値を設定し、抗体陽転率又は抗体保有率を評価することも検討する。
- 免疫原性の評価を主目的とする臨床試験においても、観察期間中における COVID-19 発症に関する情報から探索的に有効性及び安全性を評価できる可能性を考慮し、COVID-19 に関連する可能性がある症状等をあらかじめ想定し、適切に情報を収集することが必要である。
- 海外において当該 SARS-CoV-2 ワクチン候補の臨床試験が実施されている場合には、国内臨床試験で得られた免疫応答に関する結果を海外臨床試験の結果と比較して考察することが有用となる。
- 組換えウイルスワクチンにおいては、組換えウイルスベクターに対する免疫応答及びその影響について評価する必要がある。

3.2.3. 有効性の評価

- 海外で発症予防効果を主要評価項目とした大規模な検証的臨床試験が実施される場合には、国内で日本人における発症予防効果を評価することを目的とした検証的臨床試験を実施することなく、日本人における免疫原性及び安全性を確認することを目的とした国内臨床試験を実施することで十分な場合がある。また、発症予防効果を目的としたグローバル開発 (multi-regional clinical trial) が計画されている場合には、日本から参画することによっても有効性を評価できる可能性がある。
- なお、今後、他の SARS-CoV-2 ワクチンの臨床試験において発症予防効果が確認され、発症予防効果に関連する免疫原性の指標が複数の試験で確認された場合には、当該ワクチンの免疫原性の結果を参考にできる可能性がある。例えば、開発予定の SARS-CoV-2 ワクチン候補について、非臨床試験における発症予防効果並びに国内臨床試験における免疫原性の確認により、

有効性を評価することが可能かもしれない。

3.2.4. 安全性の評価

- 3.1.4.項参照

3.2.5. 臨床試験中のフォローアップ

- 3.1.5.項参照

3.2.6. 臨床試験の進め方

- 海外で同時期に開発が進められる場合には、海外で実施される臨床試験の安全性情報等を速やかに入手し、国内臨床試験に反映できる体制を整える必要がある。
- 3.1.6.項参照

3.2.7. その他の評価項目の必要性

- 3.1.7.項参照

3.2.8. 試験計画

- 3.1.8.項参照

3.2.9. 高齢者、妊婦・授乳婦及び小児における評価

- 3.1.9.項参照

4. 製造販売後の対応

- 実施された臨床試験の結果を踏まえ、SARS-CoV-2 ワクチンの製造販売承認がなされた際には、承認取得者は、臨床試験で得られた安全性情報を踏まえて製造販売後の安全対策を行う必要がある。例えば、現在開発が進められている SARS-CoV-2 ワクチン候補については、一定の局所及び全身性の有害事象が報告されていることから、それらを踏まえた接種時の安全対策や情報提供は欠かせない。
- 製造販売承認時までに実施された臨床試験で得られている安全性情報は、限定的と考えられることから、広く国民に接種を開始することについては、慎重に検討されるものである。
- 製造販売承認後においても、承認取得者は、国内外の安全性情報を適切かつ速やかに収集し、新たに得られた安全性情報を速やかに医療機関等に提供する体制を構築する必要がある。
- 大規模臨床試験の長期的な観察結果については、製造販売承認後に得られる可能性もあることから、それらの試験成績について、製造販売業者は速やかに医薬品医療機器総合機構に報告するとともに、広く周知し、必要な対応を行う必要がある。

5. 謝辞

- 本文書は、以下の専門家からの意見の聴取を経て作成されたものであり、ここに厚く御礼申し上げます。

| | |
|-------|---|
| 岩田 敏 | 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 感染症部 部長 |
| 尾内 一信 | 川崎医科大学 小児科学講座 教授 |
| 大石 和徳 | 富山県衛生研究所 所長 |
| 大庭 幸治 | 国立大学法人東京大学大学院 情報学環／医学系研究科生物統計学分野（兼）准教授 |
| 岡田 賢司 | 福岡看護大学 基礎・基礎看護部門 基礎・専門基礎分野 教授 |
| 岡部 信彦 | 川崎市健康安全研究所 所長 |
| 高橋 宜聖 | 国立感染症研究所 免疫部 部長 |
| 竹田 誠 | 国立感染症研究所 ウイルス第三部 部長 |
| 濱田 篤郎 | 東京医科大学病院 渡航者医療センター 教授 |
| 林 邦彦 | 国立大学法人群馬大学大学院 保健学研究科 教授 |
| 平林 容子 | 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター センター長 |
| 山口 照英 | 日本薬科大学 薬学部 客員教授 |

（敬称略）

6. 参考文献

- 1) 「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 日付け薬食審査発 0527 第 1 号）
- 2) 「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 日付け薬食審査発 0527 第 5 号）
- 3) 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 日付け薬生薬審査発 0927 第 3 号）
- 4) 遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保について（令和元年 7 月 9 日付け薬生機審査発 0709 第 2 号）
- 5) 「リポソーム製剤の開発に関するガイドライン」について（平成 28 年 3 月 28 日付け薬生審査発 0328 第 19 号）
- 6) ブロック共重合体ミセル医薬品の開発に関する厚生労働省／欧州医薬品庁の共同リフレクションペーパーの公表等について（平成 26 年 1 月 10 日付け薬食審査発 0110 第 1 号）
- 7) 「核酸（siRNA）搭載ナノ製剤に関するリフレクションペーパー」について（平成 28 年 3 月 28 日付け事務連絡）
- 8) 感染症の予防を目的とした組換えウイルスワクチンの開発に関する考え方（平成 29 年度厚生労働行政推進調査事業（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）「異種抗原を発現する組換え生ワクチンの開発における品質／安全性評価のありかたに関する研究」総合報告書 別紙）
- 9) Guidelines for assuring the quality and nonclinical safety evaluation of DNA vaccines, World Health Organization, 2007, Annex 1（WHO Technical Report Series No 941）
- 10) Guidance for Industry: Considerations for Plasmid DNA Vaccines for Infectious Disease Indications, CBER FDA, November 2007
- 11) 治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬 GMP）について（平成 20 年 7 月 9 日付

け薬食発第 0709002 号)

- 12) 「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
- 13) 「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
- 14) 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年3月26日付け厚生省令第21号)
- 15) 実験動物の被験物質の投与(投与経路、投与容量)及び採血に関する手引き(EPPIA(欧州連邦製薬工業協会)、ECVAM(欧州代替法バリデーションセンター)、2000年2月)
- 16) Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines, World Health Organization, 2014, Annex 2 (WHO Technical Report Series No. 987)
- 17) Detection of reproductive and developmental toxicity for human pharmaceuticals S5(R3), ICH harmonized guideline, 2020
- 18) Honda-Okubo Y, et al. Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus vaccines formulated with delta inulin adjuvants provide enhanced protection while ameliorating lung eosinophilic immunopathology. *J Virol.* 2015;89(6):2995-3007.
- 19) Agrawal AS, et al. Immunization with inactivated Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(9):2351-56.
- 20) Castilow EM, et al. Understanding respiratory syncytial virus (RSV) vaccine-enhanced disease. *Immunol Res.* 2007;39(1-3):225-39
- 21) Halstead SB. Safety issues from a Phase 3 clinical trial of a live-attenuated chimeric yellow fever tetravalent dengue vaccine. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(9):2158-62.
- 22) Guidance for Industry: Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19, CBER FDA, June 2020
- 23) Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines, WHO R&D Blueprint, 29 April 2020
- 24) An international randomised trial of candidate vaccines against COVID-19, WHO R&D Blueprint, 28 May 2020
- 25) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年3月27日付け厚生省令第28号)
- 26) 「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」の改訂等について(令和元年12月25日付け薬生薬審発1225第1号)
- 27) 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き・第2.2版(令和2年7月17日付け事務連絡)