

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（補遺 1）  
変異株に対するワクチンの評価について

令和 3 年 4 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
ワクチン等審査部

## 1. 背景

SARS-CoV-2 については、ウイルス遺伝子の突然変異の結果、感染性・伝播性・抗原性が変化した株（以下「変異株」という。）が出現し、世界各国で検出されている（<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/10220-covid19-36.html>（最終確認日：令和 3 年 3 月 31 日））。その中でも新型コロナウイルス SARS-CoV-2 による感染症（COVID-19）からの回復者の獲得免疫や、SARS-CoV-2 を中和するモノクローナル抗体から逃避する変異株の流行に備え、国内外で承認又は緊急使用許可等を取得した SARS-CoV-2 ワクチンの開発企業のうちいくつかは、既存のワクチンを改良することによって、これらの変異株に対するワクチン（以下「変異株ワクチン」という。）の開発を行うことを表明している。

本文書は、2021 年 3 月時点の状況を踏まえ、これらの変異株ワクチンの有効性及び安全性評価における考え方を提示することで、「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 日付け医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部）の内容を補完するものであり、本文書の内容が前述の「考え方」と重複する場合は、本文書を優先する。

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や変異株ワクチンの開発に関する海外のガイダンス<sup>1) 2) 3)</sup>等に基づいて検討し、感染症又は感染症予防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科学的知見や国内外における SARS-CoV-2 ワクチンの開発状況により変わり得るものであることに留意されたい。また、本文書では、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、個別の SARS-CoV-2 ワクチンの承認申請においては、各ワクチンの特性を踏まえて、個別に有効性及び安全性を評価することとなる。

## 2. 本文書の対応する範囲

本文書は、変異株ワクチンの承認申請の際に必要な、品質、非臨床及び臨床試験成績について概要を説明するものである。本文書の適用対象となる変異株ワクチンは、原則として、すでに我が国で承認された SARS-CoV-2 ワクチン（以下「親ワクチン」という。）の開発者

又は製造販売業者により、親ワクチンの開発の際の起源として用いた SARS-CoV-2 株（以下「起源株」という。）とは異なる変異株に対する防御を得ることを目的に開発され、親ワクチンから置換えて使用される、一価のワクチンであることを想定している。また、変異株ワクチンの製造方法や管理方法は、親ワクチンと同様又は極めて類似したものであることを前提としている。したがって、多価のワクチンを含む、その他の変異株ワクチンの開発に対しては、個別の追加的な検討が必要な場合がある。

なお、本文書では、SARS-CoV-2 ワクチンの予防効果が、主としてワクチン接種によって惹起される抗体の SARS-CoV-2 に対する中和活性によってもたらされるものである可能性が高いことを前提として記述している。

このような前提を提示する背景としては、SARS-CoV-2 に感染したサルにおける IgG 抗体の感染防御効果に関する非臨床試験<sup>4)</sup> や、英国における SARS-CoV-2 の S タンパク質に対する抗体と SARS-CoV-2 感染との関係に関する観察研究<sup>5)</sup>、実用化された SARS-CoV-2 ワクチンの臨床試験成績と抗 S タンパク質 IgG 抗体価の再解析<sup>6)</sup> 等の科学的な知見の集積から、SARS-CoV-2 に対する抗体の中和活性の、ワクチンの予防効果との関係が判明してきたことが挙げられる。ただし、現時点では、ワクチンの予防効果と免疫原性のマーカーの相関関係は確立されておらず、予防効果を予測することが可能な免疫反応の閾値についても不明であることから、本文書の考え方は、あくまでも親ワクチンと作用原理及び投与経路が同じで、免疫原性のプロファイルが類似していると判断できる変異株ワクチンの開発にのみ適用することに留意する必要がある。

また、変異株ワクチンの開発対象とする変異株については、変異株の疫学情報、ウイルス学的情報、変異株の今後の流行予測、免疫学的情報、国際機関の発信する株選択に関するガイダンス等を総合的に確認して、開発者又は製造販売業者が決定する必要がある。

### 3. 品質に係る試験成績

承認申請の際の品質に係る試験成績には、変異株ワクチンの製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料、安定性に関する資料、変異株ワクチンの製造方法等が親ワクチンと同様又は極めて類似しているものであること、また、両者が相違している点を説明する資料を含める必要がある。具体的には、以下の点について申請資料に含めることを考慮すべきである。

- 変異株ワクチンと親ワクチンとの相違点に関する情報（例：DNA テンプレート、ウイルスシード等の親ワクチンとの相違箇所等）
- 変異株ワクチンの重要品質特性（例：純度、含量等）が、親ワクチンと同様の品質管理によって親ワクチンの有する特性と同様となることを示すことが可能な試験成績。仮に逸脱する場合は、それが科学的又は臨床的に適切であることを示す説明。

- 変異株ワクチンの製造方法の一貫性があることを示すための情報（例：原薬及び製剤の特性解析結果、工程内管理試験成績、ロット分析結果等）
- 変異株ワクチンの品質管理戦略について、親ワクチンの承認時から更新された点（例：規格及び試験方法、不純物、添加剤、容器及び施栓系等）
- 変異株ワクチンの承認申請時点での安定性試験成績及び以降の安定性試験成績の取得計画

開発される変異株ワクチンの貯法及び有効期間は、親ワクチンの有する品質特性と同様であること的前提をもって、原則として承認された親ワクチンと同じものが適用される。その際に、変異株ワクチンの承認申請の時点で得られている原薬及び製剤の安定性試験成績（長期保存試験成績、加速試験成績等）に基づき、親ワクチンと変異株ワクチンの安定性が類似していることを示し、設定する貯法及び有効期間の妥当性を説明する必要がある。また、変異株ワクチンの原薬及び製剤の安定性試験は承認後も適切に継続し、承認された有効期間までの試験成績を、速やかに独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出する必要がある。

#### 4. 非臨床試験成績

変異株ワクチンを開発する際、通常は、変異株ワクチンに関して新たに非臨床薬理試験、薬物動態試験又は毒性試験を実施する必要はなく、親ワクチンのデータ又は親ワクチンと同一プラットフォームのワクチン（親ワクチンと同じ脂質ナノ粒子（LNP：Lipid nanoparticle）、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）のデータを踏まえて、その必要性を確認することとなる。ただし、弱毒生ワクチン等については、抗原等の改変により親ワクチンと変異株ワクチンで増殖性等が異なることがあるため、その限りではない。

なお、変異株ワクチンの動物モデルを用いた攻撃試験（ウイルス曝露試験）については、臨床試験成績の解釈の一助となる可能性がある。その試験結果は、特に SARS-CoV-2 に対する免疫を獲得していない被験者を臨床試験に組み入れることが困難である場合や、臨床試験における免疫原性データの解釈が曖昧な場合に有用である。

#### 5. 有効性に関する臨床試験成績

臨床試験については、想定される変異株ワクチンの使用状況に応じて、これまでに親ワクチンを含む SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴がなく、過去に SARS-CoV-2 の感染歴がない者に対し変異株ワクチンを接種する場合（以下「初回免疫」という。）と、親ワクチンを接種した者に対して変異株ワクチンを接種する場合（以下「追加免疫」という。）の2つのデザインの片方又は双方を実施する。

なお、親ワクチンの臨床試験で得られた血清サンプルが十分に存在する場合、親ワクチン

と変異株ワクチンで中和抗体価を検討する際のアッセイ法が同じであり、親ワクチンの臨床試験で検討された用法・用量が変異株ワクチンの用法・用量と同一であれば、比較される対象集団が十分に類似しているという条件の下、当該サンプルを以下の臨床試験の比較対照群として用いることも可能である。

#### 5.1. 初回免疫としての変異株ワクチン接種

臨床試験では、被験者を変異株ワクチン接種群と親ワクチン接種群にランダム化し、それぞれのワクチンの接種量や接種間隔は、原則として親ワクチンで承認された用法・用量と同一とし、血清の採取スケジュールは親ワクチンの開発の際に実施された試験成績を参考に設定する。

有効性の評価に際しては、変異株ワクチン接種群の変異株に対する免疫原性が、親ワクチン接種群の起源株に対する免疫原性に対して非劣性であることを、事前に設定された非劣性マージンを用いて統計学的に評価する必要がある。臨床試験はそのための十分な検出力を確保したものとする必要がある。主要評価項目は、中和抗体陽転率（ワクチン接種前と接種後で中和抗体価が4倍以上に増加した被験者の割合と定義する）及び中和抗体価の幾何平均値（以下「GMT」という。）とする。

原則として、非劣性マージンは、中和抗体陽転率の差については-10%、GMT比については0.67とし、それぞれ95%信頼区間の下限との比較で評価する。非劣性マージンとして他の値を採用する場合は、個別の事例に応じて、その正当性を十分に説明する必要がある。

なお、親ワクチンの発症予防効果が60%を下回る場合は、より厳しい非劣性マージンを設定するよう求められる可能性がある。

また、副次的な解析として、変異株ワクチン被接種者の血清の起源株に対する中和抗体価及び親ワクチン被接種者の血清の変異株に対する中和抗体価についても評価すべきである。なお、中和抗体価の比較に際しては、逆累積度数分布図を作成すべきである。

#### 5.2. 追加免疫としての変異株ワクチン接種

変異株ワクチンを追加免疫として接種する臨床試験では、追加免疫として変異株ワクチンを接種した際の変異株への免疫原性と、親ワクチンの初回免疫時に得られた起源株への免疫原性を比較する。

変異株ワクチンの接種を受ける被験者は、親ワクチンの臨床試験に参加し、承認用法・用量の親ワクチンの接種を受け、初回免疫時の中和抗体価のデータを取得した者とする 것을推奨する。それが不可能な場合は、比較対照とする親ワクチンの初回免疫時の中和抗体価のデータを、年齢、性別、重要な基礎疾患の有無等が変異株ワクチンを接種する群と一致する集団から取得する等、比較可能性を高めるための配慮を行う必要がある。

臨床試験の主要評価項目とその統計学的評価、副次的解析及び評価に関するその他の検討事項については、5.1を参照すること。

### 5.3. 臨床試験を実施する際の留意事項

上記の臨床試験は、単一の年齢層（例えば 18～65 歳、親ワクチンの臨床試験で設定された年齢層等）で実施し、その結果は一般的に、親ワクチンで承認されている他の年齢層に外挿可能である。

また、初回免疫としての変異株ワクチン接種を評価する臨床試験の実施するにあたり、SARS-CoV-2 ワクチン被接種者や SARS-CoV-2 既感染者が増加し、SARS-CoV-2 に対する免疫がない者を対象として臨床試験を実施することが困難である場合は、被験者が背景として有する免疫状態が、変異株ワクチンの有効性にどのような影響を与えるのか追加的に考察を行い、試験成績が解釈可能であることを説明する必要がある。

なお、海外において上記のような臨床試験を実施し、変異株ワクチンの免疫原性及び免疫原性プロファイルが親ワクチンと類似していることが評価されており、親ワクチンの製造販売承認の際に、国内臨床試験で日本人における親ワクチンの免疫原性及び安全性が確認され、有効性及び安全性について特段の懸念が認められていない場合には、変異株ワクチンについて追加の国内臨床試験を行う必要はない。変異株ワクチンの国内臨床試験を実施せずに変異株ワクチンの承認申請を行う際には、日本人における変異株ワクチンの免疫原性について、海外臨床試験成績を援用できることの考察を申請に含めること。

## 6. 安全性に関する臨床試験成績

安全性評価については、実施する臨床試験毎に、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及び特定の全身反応、免疫原性の確認期間における重篤な有害事象及びその他の有害事象を収集することが必要である。また、実施した臨床試験において、何らかの安全性に関するシグナルが検出された場合には、親ワクチンの接種実績等から更なる安全性評価を行うことや、状況に応じて変異株ワクチンの大規模な安全性試験が必要となる可能性がある。

なお、開発される変異株ワクチンに対しては、国内外の製造販売後における有害事象に関する情報収集を含めた、長期的な安全性情報を収集する計画を立案する必要がある。臨床試験の計画と併せ、早期に独立行政法人医薬品医療機器総合機構と相談することが望ましい。

## 7. カルタヘナ法への対応

親ワクチンの開発において、「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。）への対応が必要であった場合、変異株ワクチンの開発において、追加のカルタヘナ法への対応が必要となる可能性があることから、可能な限り早期に独立行政法人医薬品医療機器総合機構と相談することが望ましい。

## 8. 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。

尾内 一信	川崎医科大学 小児科学講座 教授
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)

- 
- 1) Guidance of Industry: Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19, APPENDIX2: EVALUATION OF VACCINES TO ADDRESS EMERGING SARS-COV-2, CBER FDA, February 2021
  - 2) Reflection paper on the regulatory requirements for vaccines intended to provide protection against variant strain(s) of SARS-CoV-2, CHMP EMA, February 2021
  - 3) ADDENDUM to Considerations for Evaluation of COVID-19 Vaccines for Prequalification or Emergency Use Listing - Points to consider for manufacturers of COVID-19 vaccines, WHO, March 2021
  - 4) McMahan K, et al. Correlates of protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Nature. 2021; 590: 630-4.
  - 5) Lumley SF, et al. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. N Engl J Med. 2021; 384: 533-40.
  - 6) Voysey M, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. Lancet. 2021; 397: 881-91.