

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3）
免疫原性に基づく新型コロナウイルスワクチンの評価の考え方

令和3年10月22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

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの接種は各国で飛躍的に進み、今後も各国の公的接種プログラムの取組みにより続伸することが予想される。「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）で示した、プラセボを対照として発症予防効果を評価するデザインの試験は、信頼性の高いエビデンスを得ることができる評価方法であるが、公的接種プログラムが積極的に実施される地域では地域住民への SARS-CoV-2 ワクチン接種が計画されていることから、新たに SARS-CoV-2 ワクチンのプラセボ対照臨床試験を実施することが困難となりつつある。そのため、今後新規の SARS-CoV-2 ワクチンを開発する上では、検証的臨床試験において、既承認の SARS-CoV-2 ワクチンを対照とした、新たなリスク・ベネフィット評価のあり方を考案して評価を行う必要がある。

実薬対照臨床試験を実施するにあたり、有効性の主要評価項目としては、SARS-CoV-2 による感染症（COVID-19）の発症、重症化、感染後の死亡等の事象（以下「臨床的なイベント」という。）の発生を設定する場合と、後述のように免疫原性の指標を設定する場合とが考えられるが、例えば発症予防効果の非劣性を検証する実薬対照臨床試験を実施する場合、プラセボ対照臨床試験を実施する場合の2～3倍の人年を必要とすることがあるとの報告があり¹⁾、試験の実施可能性に課題がある。

そのため昨今、国際社会では、新規 SARS-CoV-2 ワクチンの開発に際し免疫原性の指標を活用できないか、活発な議論がなされつつある。薬事規制当局国際連携組織（ICMRA）では、臨床的エンドポイントでの評価がもはや実現不可能となった場合に新たに開発されるワクチンの有効性評価として、免疫ブリッジングを活用した試験を検討する必要性について、コンセンサスが得られたところである²⁾。この背景には、SARS-CoV-2 ワクチン接種後の中和抗体価が、COVID-19 発症予防効果と相関性を示すことが徐々に明らかになってきたことが挙げられる³⁾⁴⁾。実際に、中和抗体価による免疫ブリッジングについては、SARS-CoV-2 ワクチンの小児への適応拡大や既承認 SARS-CoV-2 ワクチンから株を変更する際の有効性評価に活用されつつある。ただし、ワクチンがもたらす予防効果と免疫原性との関係をワクチンの有効性評価に十全に活用するためには、SARS-CoV-2 ワクチンが予防効果を示す免疫原性の指標の閾値や、ワクチンの予防効果における細胞性免疫の寄与の度合い、ワクチンが

惹起する予防効果に対して変異株が与える影響等、さらなるエビデンスの蓄積が必要な状況であることには留意が必要である。

これらの限界を踏まえた上で、本補遺では、新たな SARS-CoV-2 ワクチンを初回免疫に用いるために開発する際の、プラセボ接種群を設定しない検証的臨床試験のあり方、特に、免疫原性の指標に基づいて有効性評価を行う際に留意すべき事項を中心に、現時点での科学的知見に基づき示す。

なお、ワクチンを追加免疫に用いる際の評価については、「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）等を踏まえ、別途検討する必要がある。

本文書に示す考え方は 2021 年 9 月時点での我が国での社会的な状況を踏まえて検討し、専門家との意見交換を経て作成したものであり、今後の我が国における COVID-19 の流行状況、科学的な知見の集約状況、SARS-CoV-2 ワクチン開発状況及び公的接種プログラムの進捗状況等によって変わり得るものであることに留意されたい。

2. 検証的臨床試験のデザイン

（1）試験デザイン

すでに実用化されている SARS-CoV-2 ワクチンを実対照薬として使用する、ランダム化実薬対照非劣性試験又は優越性試験とする。

（2）試験の対象

SARS-CoV-2 ワクチンを初回免疫に用いる際の評価を行う観点から、対象となる被験者は、SARS-CoV-2 感染歴及び SARS-CoV-2 ワクチン接種歴のない者とする。通常は健康成人を対象とするが、基礎疾患を有し、症状が安定している者等を含める場合もある。

後述のとおり、副次評価項目として発症予防効果の検討を推奨することから、COVID-19 が流行している国・地域での実施が望ましい。被験者の年齢については、基本的に被験薬が承認された際に接種が想定されるすべての年齢層を対象に試験を行う必要があるが、組入れが困難な年齢層については、免疫原性のブリッジングを行うための試験が別途必要となる可能性がある。

また、実対照薬が当該国・地域で使用できる年齢の範囲を踏まえ、特定の年齢層をランダム化実薬対照比較試験から除外するのであれば、当該年齢層における有効性・安全性を検討する計画を併せて検討すること。

（3）実対照薬の選択

原則として、被験薬が mRNA ワクチンであれば mRNA ワクチン、組換えウイルスワクチンであれば組換えウイルスワクチンを選択する等、同種の素材及び作用機序（以下「モダリティ」という。）で、免疫原性のプロファイルが類似しており、発症予防効果が示されている既承認の SARS-CoV-2 ワクチンを選択する必要がある。被験薬がアジュバントを使用した製剤の場合は、アジュバントの異同が免疫原性に与える影響にも留意した上で対照薬を選択することが望ましい。また、盲検化を適切に行う観点から、接種回数が同じで同一の接種間隔を採用できるものを優先して検討し、可能であれば選択すべきである。

ただし、同じモダリティのワクチンが治験を実施する国・地域で承認されておらず入手困難である、同じモダリティのワクチンがまだ実用化されていない等の理由で選択できない場合は、異なるモダリティの既承認ワクチンを選択することも可能である。その場合、開発者は非臨床試験や臨床試験データに基づき、被験薬と実対照薬の間で免疫原性のプロファイルが類似していること等、対照薬としての適切性を説明する必要がある。

また、ICMRA の報告書では、免疫原性に基づく有効性評価を行う際に、対照群として有効性が高いワクチンを用いる場合は非劣性試験を、有効性が中程度のものを用いる場合は優越性試験によって評価する考え方が示されている²⁾。それを踏まえ、実対照薬との非劣性試験により評価を行う際には、SARS-CoV-2 ワクチンとして必要な有効性が示されることを保証する観点から、発症予防効果が 60%以上となるものを対照薬として選択することが適切である。その際、初回免疫時の接種間隔等、発症予防効果に対して影響を与える因子に留意し、対照薬の部分集団解析の結果等も参考にして試験デザインを決定する必要がある。

（４）盲検化

基本的に二重盲検試験を実施する必要があるが、被験薬と実対照薬の間での最適な接種間隔や接種回数等の違いから、盲検化が困難な場合も想定される。その場合でも、可能な限りバイアスを最小にするための方策を講じた上で試験を実施する。盲検化が困難な場合は、盲検化を妨げた要素が、特に安全性の評価に与える影響について考察する必要がある。

（５）評価項目

① 主要評価項目

検証的臨床試験における有効性の主要評価項目として免疫原性の指標を用いる際は、被験薬及び実対照薬の開発の際に起源として用いたそれぞれの SARS-CoV-2 株に対する中和抗体価の幾何平均値（以下「GMT」という。）を主要評価項目とする。中和抗体価の測定には可能な限り精度、直線性等の分析能が検証された、十分な信頼性を有する方法を用いる必要があるほか、中和抗体価の測定に際しては、世界保健機構（WHO）の提供する抗 SARS-CoV-2 国際標準抗体を用いて校正し、力価を求めるべきである。

免疫原性を評価するタイミングは、被験薬の探索的臨床試験等で得られた情報に基づき、対照薬の有効性評価にとって不利な設定とならないよう適切な時期を設定する。また、長期

的な有効性を確認するために、免疫原性について少なくとも 1 年間の追跡調査を行う必要がある。

また、GMT を主要評価項目として非劣性試験を行う場合には、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）についても、主要評価項目として対照薬との非劣性を検証する必要がある。

② 副次評価項目

副次評価項目として、主要評価項目で測定した SARS-CoV-2 株以外にも、WHO が指定する注目すべき変異株 (Variants of Interest; VOI)、懸念される変異株 (Variants of Concern; VOC) に対する中和抗体価を測定し、各変異株に対する免疫原性の評価を行うべきである。

また、中和抗体価の GMT を主要評価項目として優越性試験を行う場合には、中和抗体陽転率について、対照薬との非劣性を検証する必要がある。

なお、被験薬群及び実対照薬群での臨床的なイベントの発生状況を、主要評価項目の検証後も継続して確認し、免疫原性による有効性評価を裏付けることが望ましい。

(6) 非劣性マージン

変異株ワクチンの有効性評価の基準として採用した水準⁵⁾を踏まえ、免疫原性の各指標について非劣性試験を実施する場合は、原則として、中和抗体価の GMT 比については 0.67、中和抗体陽転率の差については-10%とし、それぞれ 95%信頼区間の下限との比較で評価する。

実対照薬として被験薬と異なるモダリティのワクチンを選択せざるを得ない等の理由により、非劣性マージンとして他の値を選択する場合は、個別にその妥当性を説明する必要がある。その際は、実対照薬との非劣性を示すことにより被験薬の SARS-CoV-2 ワクチンとして最低限の有効性（WHO 及び米国食品医薬品局（FDA）の SARS-CoV-2 ワクチンの評価に関するガイダンス文書^{6) 7)}に基づき、発症予防効果が 50%以上、その 95%信頼区間の下限值が 30%を超える）が示されるとの観点も考慮し、適切な非劣性マージンを設定する必要がある。

(7) 被験者数

安全性評価に必要な被験者数を確保した上で、主要評価に必要な被験者数を確保しつつ、副次評価に関する被験者数にも一定の配慮を行い、臨床試験の被験者数を設定する。WHO 及び FDA の SARS-CoV-2 ワクチンの評価に関するガイダンス文書では、一般的な感染症予防ワクチンの開発の際、承認までに、臨床開発する製剤及び用法・用量で、少なくとも 3,000 例以上の被験者に関する安全性データを収集し、評価を行っているとの指摘もあることを踏まえ^{3) 8)}、原則として、安全性評価の観点から被験薬群として少なくとも 3,000 例を確保する。これは 0.1%の確率で発生する有害事象が 95%の確率で 1 件以上検出可能な水準とな

る。なお、有効性評価に十分な被験者数となるのであれば、被験薬群に割付けられる例数をより多くすることは差し支えない。目安としては被験薬群：実対照薬群の割合を3：1程度までとする。

ただし、安全性評価について、開発中に重大な安全性上の懸念が生じ、さらなる評価を必要とするような場合には、被験者の追加や特定の集団を対象とした臨床試験の実施等、評価のために適切な対応を行う必要がある。

主要評価項目とする抗体価の測定は、必ずしも全被験者で行う必要はない。必要な被験者数は、探索的臨床試験で得られた被験薬の免疫原性の結果と、対照薬において公表されている免疫原性の情報から検討することが可能である。国際共同治験等で SARS-CoV-2 の流行株の違いがある複数の地域で試験を行う場合は、地域の流行株の影響も検討可能な地域毎の例数を設定し、ランダム化の際に地域を層別因子として考慮する方策を講じることが望ましい。

(8) 有効性の早期の評価のための臨床試験のデザイン上の工夫

臨床試験における有効性の早期の評価のため、被験薬の用法・用量の設定のための探索的段階から、事前に設定された基準による用法・用量選択を経て検証的段階に移行する、途切れない（シームレスな）デザインの臨床試験を実施することが考えられる。その場合は、非臨床試験及び安全性情報収集のための早期の臨床試験で得られた情報に基づき、対照薬群として選択する既承認の SARS-CoV-2 ワクチンの候補を設定するとともに、被験薬の至適用法・用量の選択基準及び安全性の評価方法等、検証的臨床試験への移行基準を治験実施計画書に規定する必要がある。

主要評価項目及び副次評価項目の評価方法及びそのタイミングについては、事前に十分に計画する必要がある、事前に規制当局と合意することが望ましい。副次評価項目として、被験薬群と実対照薬群間の臨床的なイベントの発生状況を統計学的な比較を行う場合については、評価に長期間を要する可能性があるが、事前の計画に基づく中間解析の実施も可能である。その際には中間解析の実施に伴う検定の多重性を考慮するための統計学的な検討を行うとともに、有効中止の基準を事前に明確に定める必要がある。なお、早期有効中止を行った場合であっても、2.（5）に示す免疫原性や、2.（7）で示す安全性評価については、少なくとも1年間の追跡調査が必要である。

検証的臨床試験においては、免疫原性の成績により有効性を評価して承認申請を行った場合でも、前述の通り被験薬群及び実対照薬群での COVID-19 発症予防効果等の臨床的なイベントの発生状況を確認し、製造販売後まで継続して観察を続け、臨床的なイベントの発生に関する評価を継続することが望ましい。

また、主要評価項目で有効性が検証された場合でも、副次評価項目として情報収集される、臨床的なイベントの発生状況から、効果が極めて低いことが想定される結果となった場合

には、被験薬の有効性に疑義が生じる可能性がある。中間解析の計画の際には、無益性の判断基準も併せて設定する等、発症予防効果が想定より低い可能性も併せて考慮することが望ましい。

(9) 安全性評価

実施する臨床試験毎に、「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)の3.1.4.安全性の評価の項を参考に、被験薬及び実対照薬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、並びに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について、情報収集する必要がある。また、最終接種後少なくとも1年間の追跡調査を行う必要がある。

仮に、実施した臨床試験等から、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、状況に応じてより大規模な安全性試験が必要となる可能性がある。

3. プラットフォーム試験の利用

(1) 基本的な考え方

複数の SARS-CoV-2 ワクチンが比較的短期間に同時進行して開発されることを想定した場合、それらの有効性評価をより効率的に行うために、複数の被験薬を一つの共通した治験実施計画書下で評価するプラットフォーム試験による有効性評価を行うことも可能と考えられ、特に、同一の実対照薬を対照とする場合には有用と考えられる。例えば米国では、SARS-CoV-2 ワクチンや治療薬の評価を、マスタープロトコールに基づき実施する臨床試験により行うことについてガイダンス文書⁹⁾が発出されており、このような試験を実施する際の試験デザインの設計の参考とすることができる。

なお、プラットフォーム試験を実施する際には、各被験薬の治験依頼者から独立した共通のデータモニタリング委員会 (DMC) /効果安全性評価委員会 (DSMB) を設置する等、プラットフォームを通じた臨床試験の管理が必要となることに留意する必要がある。

(2) プラットフォーム試験を用いる場合の留意点

プラットフォーム試験で評価を予定する被験薬について、プラットフォーム試験の開始又は試験への追加前に、適切な実対照薬を選択しておく必要がある。同一の実対照薬との比較を計画している複数の被験薬が同時期に評価される場合には、実対照薬群の一部の被験者を共有することが可能となる。なお、SARS-CoV-2 については流行株が短期間で変化する可能性がある等、時期による影響が想定されることから、基本的には各被験薬について、同時期に組み入れられた実対照薬群の被験者との比較を行うことが望ましい。異なる時期に取得された被験者のデータを利用する場合には、有効性及び安全性評価に際して、試験中に COVID-19 を発症した者のウイルスのゲノム解析や、地域における流行株に関する情報収集

を行い、地域又は時期毎の流行株の違いが免疫原性に与える影響を併せて考察する必要がある。

各被験薬の評価における早期有効中止の可能性については、2.(8)の副次評価に関する記載を参照すること。

4. 臨床試験での有効性評価を補足する情報収集

(1) 非臨床試験

免疫原性の指標に基づいて有効性評価を行う場合、適切な動物モデルを用いた攻撃試験により、被験薬の発症予防効果について補足的な情報を得られる可能性があるため、承認を目指す用法・用量を踏まえた攻撃試験を実施することを推奨する。

(2) 変異株に対する有効性の考察

各種変異株に対する有効性については、上述の非臨床試験における攻撃試験又は、2.(5)②に示す通り主要評価項目の評価のために中和抗体価を測定する際に、併せて各種変異株に対する中和活性を測定することにより確認する。また、可能であれば、2.(5)②における臨床的なイベントの発生状況、治験に参加し SARS-CoV-2 に感染した被験者が感染した SARS-CoV-2 の株を同定すること等も検討する。

(3) 製造販売後調査等

仮に、SARS-CoV-2 ワクチンの製造販売承認申請者が、免疫原性の指標を主要評価項目とした臨床試験成績に基づいて製造販売承認を得た場合は、製造販売後に SARS-CoV-2 ワクチンの実臨床下での臨床的なイベントに基づく有用性を評価するための前向き調査や後向き調査を実施する必要がある。調査を実施する地域は、必ずしも日本国内である必要はない。実施方法は、例えば電子健康記録 (EHR) システムが整備されている地域での実臨床に基づく大規模データ (リアルワールドデータ) を用いた後向きコホート研究を実施してエビデンスを構築することが有効である可能性が考えられるほか、交絡を可能な限り軽減したデザインでのケースコントロール研究の実施、又は前向きコホート研究の実施等も考えられる。

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。

尾内 一信	川崎医療福祉大学医療福祉学部子ども医療福祉学科特任教授
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
濱田 篤郎 東京医科大学病院渡航者医療センター特任教授
林 邦彦 国立大学法人群馬大学大学院保健学研究科教授
(敬称略)

-
- ¹⁾ Fleming TR, et al. COVID-19 vaccine trials: The use of active controls and non-inferiority studies. *Clin Trials*. 2021; 18(3):335-342.
- ²⁾ International Coalition of Medicines Regulatory Authorities. ICMRA COVID-19 Vaccine development: Future steps Workshop. 24 June 2021. <http://www.icmra.info/drupal/en/covid-19/24june2021> (Accessed 2021-09-27)
- ³⁾ Earle KA, et al. Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines *Vaccine*. 2021; 39(32):4423-4428.
- ⁴⁾ Khoury DS, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection, *Nature Med*. 2021; 27(7):1205-1211.
- ⁵⁾ 「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 日医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部)
- ⁶⁾ Considerations for Evaluation of COVID-19 Vaccines Points to consider for manufacturers of COVID19 vaccines, WHO, November 2020
- ⁷⁾ Guidance for Industry: Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19, CBER FDA, June 2020
- ⁸⁾ Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations, World Health Organization, 2016, WHO/BS/2016.2287
- ⁹⁾ COVID-19: Master Protocols Evaluating Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention Guidance for Industry, CBER, CDER and OCE FDA, May 2021