

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4）
親ワクチンを改変した変異株ワクチン及び新たな有効成分を用いた追加接種用ワクチンの
免疫原性に基づく評価について

令和4年7月15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（以下「SARS-CoV-2」という。）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・病原性が変化した株が出現しており、その中のいくつかの株については、公衆衛生上懸念される変異株（Variant of Concern。以下「VOC」という。）として取り扱われている。VOCの中には、2022年5月現在、我が国で既承認のSARS-CoV-2ワクチン接種後に得られる抗体では中和されにくいものも含まれており、そのようなVOCに対応する新たなワクチンの開発が求められている。そのため、ワクチンの開発者は、既承認のワクチンを改良することや、新たなワクチンを開発することによって、変異株に対応しようとしている。

このような変異株に対するワクチンの評価について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）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」¹⁾（以下「補遺1」という。）を示したところである。

しかし、SARS-CoV-2ワクチンを取り巻く状況は、補遺1発行時と比較して現在に至るまでに、大きく変化した。

SARS-CoV-2ワクチンを取り巻く国内の状況としては、主に以下の点に変化した。

- ・ mRNAワクチン、ウイルスベクターワクチン、組換えタンパク質ワクチンと、異なる種類の複数のワクチンが承認された。
- ・ 一部の剤では接種対象者が5歳以上の者に拡大されるなど、剤によって接種対象や用途に違いが生じた。
- ・ 総人口の8割以上の国民に対しワクチンの初回免疫が完了した。
- ・ 多くの国民に1回目の追加接種（ブースター接種）が普及しつつある。
- ・ 高齢者及び基礎疾患を有する成人に対して2回目の追加接種が開始された。

ワクチンによって得られる予防効果及びその作用機序については、現時点で以下のことが明らかになっている²⁾。

- ・ 現在実用化されているワクチンによって誘導される予防効果は、S タンパク質に対する中和抗体が重要な役割を果たしている。
- ・ 細胞性免疫や、液性免疫の中和活性以外の効果もワクチンの予防効果に寄与している可能性がある。これらの免疫応答は、ワクチンの有効性の長期的な持続や、重症化予防効果に影響を与える可能性がある。
- ・ ワクチンの予防効果は、様々な種類の免疫応答が複合的に関与しており、産生される血清中の中和抗体の寄与は、ワクチンの種類によって異なる可能性がある。
- ・ 発症予防や重症化予防を確実に予測する血清中の中和抗体の閾値は明確になっていない。

複数のワクチンが実用化され、ワクチン接種済み人口は国際的に広がった。しかし、ワクチンの予防効果が時間経過に伴い減弱するとの報告がなされているほか、前述のとおり、ワクチンによって得られる予防効果を減弱させる VOC が流行するようになった。

これに対して、各国政府は既承認のワクチンを追加接種して対応している。その結果、疫学的な評価から、追加免疫は既承認のワクチンが時間経過で失った有効性を補うことのみならず、新たな VOC に対しても一定程度の有効性が得られることが判明した。このようなワクチンの使用状況の変化を受けて、国際的なワクチンの開発の目標や評価については、以下のような変化がみられる。

- ・ 各国規制当局は、追加免疫の有効性評価に際し、SARS-CoV-2 の従来株のみならず、変異株に対する免疫原性及び有効性の評価を行うようになった。
- ・ ワクチンの開発者の標的が、SARS-CoV-2 の従来株から変異株へ変化した。また幅広い変異株に対応するために、複数の抗原又は抗原遺伝子を含む多価ワクチンの実用化を目指す開発者が現れた。
- ・ 新たな SARS-CoV-2 ワクチンの開発者は、まずは既承認の SARS-CoV-2 ワクチンをすでに接種した者に対する追加接種のためのワクチンの開発を目標とするようになった。

このような社会情勢の変化及び科学的知見の集積を踏まえ、2022 年 1 月 12 日、国際薬事規制当局連携組織（International Coalition of Medicines Regulatory Authorities。以下「ICMRA」という。）は、「COVID-19 ウイルス変異株に関する ICMRA ワークショップ」³⁾を開催し、ワクチン開発、オミクロン株、追加接種、免疫原性等を利用した有効性評価について、規制当局間で検討を行い、米国は変異株に対するワクチンの考え方に関するガイダンス⁴⁾を改訂した。

また、世界保健機構（World Health Organization。「WHO」という。）も、SARS-CoV-2 ワクチンの有効性評価に関する考え方⁵⁾及び WHO が推奨する SARS-CoV-2 ワクチンの要件である Target Product Profiles⁶⁾（以下「WHO TPP」という。）を更新した。

本文書は、当該規制当局間の検討、海外及びWHOのガイダンス等の更新を踏まえ、SARS-CoV-2の変異株に対するワクチンの品質、有効性及び安全性の評価について、補遺1の記載内容の必要な箇所を更新するとともに、「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（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」⁷⁾（以下「補遺3」という。）で示した、免疫原性に基づくSARS-CoV-2ワクチンの評価の考え方を、新たな有効成分を用いて追加接種用に開発されるワクチンに対して適用する際の、我が国の現時点での考え方を提供するものである。

2. 本文書の対応する範囲

本文書は、2022年5月時点の状況を踏まえ、Part Iにて、変異株に対するワクチンの品質、有効性及び安全性評価における考え方を更新するとともに、Part IIにて、現在の我が国のSARS-CoV-2ワクチンの接種状況を踏まえ、新たな有効成分を用いて追加接種用に開発されるワクチンを、免疫原性に基づいて評価する考え方について示すものである。本文書の内容が、既存の「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」又はその補遺1から3までと重複する場合は、本文書を優先する。なお、本文書では、我が国で既承認のSARS-CoV-2ワクチンのことを親ワクチン、親ワクチンを改変して製造された変異株に対するワクチンを変異株ワクチンという。

Part I 親ワクチンを改変した変異株ワクチンの評価

3. 変異株ワクチンの品質、有効性及び安全性評価について

3.1. 本文書の適用対象となる変異株ワクチンについて

補遺1の2.で対象としたものと同様とする。ただし、以下の項目で求める追加的な検討を行い、情報を収集する場合は、多価ワクチンについても適用してよい。

3.2. 品質に係る試験成績

原則として補遺1の3.で示したとおりである。

有効成分として複数の抗原又は抗原遺伝子を含む多価ワクチンを開発する場合には、製剤の出荷時及び有効期間終了時までの個々の有効成分の品質保証が検討可能となる、追加的な品質管理戦略を計画することが必要な場合がある。

検討が必要な事項としては、例えば複数の原薬を混合する製造工程、各原薬に由来する不純物の管理、製剤中に含まれる各有効成分を試験するための分析手順の妥当性といった、親ワクチンと異なる製造工程や品質管理方法に関連するものが考えられ、適切な規格や試験方法の設定を行う必要がある。また、一価の親ワクチンから多価ワクチンに移行する場合、

多価ワクチンの製造におけるロット分析データとプロセスバリデーションデータについても収集する必要がある。多価ワクチンの有効期間については、多価ワクチンの長期保存試験成績に基づき設定することを基本とするが、多価ワクチン化による安定性への影響がデータをもとに説明できる場合は、親ワクチンと同じ有効期間を設定できる可能性がある。

3.3. 非臨床試験成績

原則として補遺 1 の 4. で示したとおりである。

なお、多価ワクチンを開発する場合に、臨床試験に先立ち、非臨床試験として、多価ワクチンとそれを構成する単価ワクチンとの間で、抗原遺伝子の発現性や抗原の免疫原性を比較することは有用である。当該試験により、免疫反応の増強又は減弱が生じる可能性を検討することで、複数の抗原又は抗原遺伝子を含むことによる、多価ワクチンのヒトでの有効性及び安全性を見積もることが可能である。

3.4. 有効性に関する臨床試験成績

3.4.1. 初回免疫のための有効性評価

開発者は SARS-CoV-2 ワクチン未接種者を対象に、変異株ワクチン又は親ワクチンを無作為に割付けて接種するランダム化比較試験を実施し、変異株ワクチンを初回免疫に用いる際の有効性評価を行う必要がある。被験者については、補遺 1 の 5. で示した初回免疫の臨床試験の対象者を可能な限り組み入れることが望ましい。それが困難な場合は、SARS-CoV-2 感染歴を問わない被験者を組み入れることは可能である。その際は、臨床試験参加前の SARS-CoV-2 感染歴、免疫学的な背景（抗 SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド抗体の有無、治験薬接種前の中和抗体価）について確認し、群間に偏りがないよう組入れを行い、免疫応答の解釈が可能な試験デザインとすべきである。

各群のワクチンの接種量や接種間隔、過去に実施した親ワクチンの臨床試験で得られた血漿サンプルの利用可能性の考え方は補遺 1 の 5. で示したものと同様である。

初回免疫のために接種された変異株ワクチンの有効性を評価する際には、変異株幾何平均抗体価（Geometric Mean Titer。（以下「GMT」という。））及び変異株免疫応答率を主要評価項目（Co-primary）とし、それぞれの評価項目について、親ワクチン接種群に対する変異株ワクチン接種群の優越性、非劣性を検証する必要がある。具体的な水準については表 1 を参照すること。用語の定義は以下の通りである。

- 変異株 GMT

有効性を期待する変異株に対する中和抗体価の幾何平均値

- 変異株免疫応答率

ワクチン接種前から接種後の有効性を期待する変異株に対する中和抗体の免疫応答率

- ・ 起源株 GMT
親ワクチンの開発の起源として用いた株（以下「起源株」という。）に対する中和抗体価の幾何平均値
- ・ 起源株免疫応答率
ワクチン接種前から接種後の起源株に対する中和抗体の免疫応答率

また探索的な評価として、起源株 GMT 及び起源株免疫応答率について群間で比較することや、他の VOC に対する GMT 及び免疫応答率を比較することは、ワクチンの有効性を評価するために有用であり、それらのデータを取得すべきである。

表 1 変異株ワクチンの初回免疫の有効性評価のために確認すべき免疫応答について

免疫応答の解析	変異株ワクチン接種群	親ワクチン接種群
主要評価項目(Co-primary)：優越性 ^{※a}	変異株 GMT	変異株 GMT
主要評価項目(Co-primary)：非劣性 ^{※b}	変異株免疫応答率	変異株免疫応答率
副次的評価項目：非劣性 ^{※c}	変異株 GMT 及び変異株免疫応答率	起源株 GMT 及び起源株免疫応答率
副次的評価項目：大幅な優越性 ^{※a} (主要評価項目を変異株 GMT の通常の優越性とした場合)	変異株 GMT 及び変異株免疫応答率	変異株 GMT 及び変異株免疫応答率

※a. 主要評価項目の優越性については、「大幅な優越性」（GMT 比の両側 95% 信頼区間の下限値が 1.5 倍を超える）と設定することが望ましい。通常の優越性（GMT 比の両側 95% 信頼区間の下限値が 1 倍を超える）を主要評価項目として検証する場合は、副次的評価項目で「大幅な優越性」の検証を行うこと。

※b. 免疫応答率の差の非劣性マージンは 5% 未満とする。なお免疫応答率の優越性（通常の優越性の場合、免疫応答率の差の優越性マージンは 0% 超、大幅な優越性の場合、優越性マージンは 10% 超）を検証することでもよい。

※c. 非劣性の水準は、補遺 1 の 5.1. で示した水準を採用すること。

3.4.2. 追加免疫のための有効性評価

開発者は適切な被験者を対象に、変異株ワクチン又は親ワクチン（追加免疫としての用法・用量が我が国で承認されているものに限る）を無作為に割付けて接種するランダム化比較試験を実施し、変異株ワクチンを追加免疫に用いる際の有効性評価を行う必要がある。臨床試験の被験者については、1 回目の追加免疫を評価する場合は、親ワクチンで初回免疫を行った者を対象とし、2 回目の追加免疫を評価する場合は、親ワクチンで初回免疫及び 1 回目の追加免疫を行った者を対象とすることを原則とする。

一方で、実社会におけるワクチンの接種状況を踏まえ、他のワクチンとの交差接種に関して積極的に有効性の評価を行う場合は、初回免疫と 1 回目の追加免疫のワクチンに、親ワクチン以外のものを用いることも考えられる。その際には、被験者の接種したワクチンの種類や接種時期を適切に管理し、検証の目的に沿った試験を計画すべきである。

被験者については、SARS-CoV-2 感染歴やワクチンの接種歴を管理し、それらなるべく均一な集団となることが望ましい。それが困難な場合は、被験者の臨床試験参加前の SARS-CoV-2 感染歴、免疫学的な背景（抗 SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド抗体の有無、接種したワクチンの種類、治験薬接種前の中和抗体価）について確認し、群間に偏りが無いよう組入れを行い、試験結果の解釈ができるように試験を計画すべきである。

追加免疫のために接種された変異株ワクチンの有効性を評価するためには、変異株 GMT 及び変異株免疫応答率を主要評価項目（Co-primary）とし、それぞれの評価項目について、親ワクチン接種群に対する変異株ワクチン接種群の優越性、非劣性を検証する必要がある。具体的な水準については、表 2 を参照すること。

また、探索的な評価として、起源株、変異株及び他の VOC に対する GMT 及び免疫応答率を、実施した臨床試験の結果、初回免疫時の結果又は 1 回目の追加免疫時の結果（2 回目追加接種の試験の場合）の間で比較することは、ワクチンの有効性を評価するために有用であり、それらのデータを取得すべきである。

なお、免疫応答率については、接種前後で中和抗体価が一定程度以上の倍率となった者の割合で示すことが一般的であるが、特に追加免疫の場合は、検証の目的と比較する対象に依存するため、必要があれば臨床試験で検証する追加接種の意義を踏まえた免疫応答率の定義を事前に設定すること。

表 2 変異株ワクチンの追加免疫の有効性評価のために確認すべき免疫応答について

免疫応答の解析	変異株ワクチン接種群	親ワクチン接種群
主要評価項目(Co-primary)：優越性 ^{※a}	変異株 GMT	変異株 GMT
主要評価項目(Co-primary)：非劣性 ^{※b}	変異株免疫応答率	変異株免疫応答率
副次的評価項目：大幅な優越性 ^{※a} (主要評価項目としなかった場合)	変異株 GMT	変異株 GMT

※a. 主要評価項目の優越性については、「大幅な優越性」（GMT 比の両側 95% 信頼区間の下限値が 1.5 倍を超える）ことが望ましい。通常の優越性（GMT 比の両側 95% 信頼区間の下限値の比が 1 倍を超える）を主要評価項目として検証する場合は、副次的評価項目で「大幅な優越性」の検証を行うこと。

※b. 免疫応答率の差の非劣性マージンは 5% 未満とする。なお免疫応答率の優越性（通常の優越性の場合、免疫応答率の差の優越性マージンは 0% 超、大幅な優越性の場合、優越性マージンは 10% 超）を検証することでもよい。

3.4.3. 免疫原性測定の際の留意事項

臨床試験で免疫原性の評価を行う際には、液性免疫のみならず、少なくとも変異株ワクチン接種後の CD8⁺ 及び CD4⁺T 細胞のサイトカイン産生を、感度及び特異度の高い測定法を用いて確認すべきである。

また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り、野生型ウイルス又はシュードウイルスを用いた *in vitro* 中和試験で測定する。シュードウイルスを用いる場合は、野生型ウイルスを用いた中和試験との試験成績の相関性を確認することが原則として必要である。

なお、可能な場合には、中和抗体価を測定する際、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。

3.4.4. 有効性を期待する変異株に関する留意事項

表 1 及び 2 の「有効性を期待する変異株」については、一般的に変異株ワクチンの開発を企画した段階での最新の VOC が選択されていることが想定される。一方で SARS-CoV-2 の流行株の変化は極めて早く、変異株ワクチンの臨床試験や承認申請時においては開発企画時と異なる VOC が流行している可能性は高い。また、変異株ワクチンが幅広い免疫原性を獲得するために、「有効性を期待する変異株」に、前述の開発企画段階の VOC を選択しないケースも考えられる。このような場合は、申請段階での最新の VOC に対する GMT 及び免疫応答率を探索的に評価するべきである。

また開発中の変異株ワクチンの抗原又は発現遺伝子を、同一 VOC 内の下位系統間で変更する場合には、3.4.項で示した全ての臨床試験を改めて実施する必要はない可能性がある。そのため、このような変更を検討する際には、有効性を評価するための戦略について規制当局と事前に合意する必要がある。

3.5. 安全性に関する臨床試験成績

補遺 1 の 6. で示したとおりである。

3.6. カルタヘナ法への対応

補遺 1 の 7. で示したとおりである。

3.7. 多価ワクチンを開発する際に臨床試験で留意すべき点

多価ワクチンを開発する際には、各抗原又は抗原遺伝子の有効性、混合されたワクチン全体の安全性を評価する必要がある。多価ワクチンではワクチンを構成する物質同士による干渉、抑制を含む相互反応が起こる可能性がある。そのため、多価ワクチンの免疫原性及び安全性を評価する臨床試験においては、親ワクチンなど適切な対照群を設定して比較する必要がある。多価ワクチン接種後のいずれかの抗原に対する中和抗体価が、個々のワクチンを接種した場合と比べて低かった場合、混合ワクチンの使用が臨床的な予防効果に対して問題とならないとする理由、その根拠となるデータを示す必要がある。

Part II 新たな有効成分を用いた追加接種用ワクチンの免疫原性での評価

4. 新たな有効成分を用いた追加免疫用ワクチンの有効性・安全性

本項では、新たな有効成分を用いて追加免疫用に開発された SARS-CoV-2 ワクチン（以下「新規追加免疫ワクチン」という。）を追加免疫に用いるために実施する検証的臨床試験について留意点を示す。

検証的臨床試験を実施する際に必要な非臨床試験及びヒト初回投与臨床試験については、「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」を参考にしながら、検証的臨床試験に用いる最適なワクチンの用法・用量をあらかじめ検討すること。

なお、本項では、新規追加免疫ワクチンが、既承認の SARS-CoV-2 ワクチンと類似の作用機序を持ち、免疫原性の比較にて有効性評価を行えることを想定している。作用機序が、既承認のいかなる SARS-CoV-2 ワクチンとも大きく異なる場合など、免疫原性の観点では適切な対照群が設定できない場合は、下に記した免疫原性に基づく有効性評価によらず、「新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチンの評価の考え方」の 3.1.3. で示した発症予防効果を評価する臨床試験を実施するとともに、追加免疫によって、経時的に減弱した重症化予防効果を含む有効性の回復が得られるか検討すべきである。

4.1. 試験デザイン

検証的臨床試験は、すでに追加免疫のための使用が実用化されている SARS-CoV-2 ワクチンを対照として使用する、ランダム化実薬対照二重盲検試験を基本とする。特に当該試験で本剤の安全性データの主要な情報を収集する必要があるのであれば、盲検性は重要である。

対照群に用いる SARS-CoV-2 ワクチン（以下「実対照薬」という。）については、補遺 3 の 2. (3) の第 1 から第 2 段落を参考にして選択する。また、実対照薬については、新規追加免疫ワクチンで承認を目指す用途及び対象年齢に応じた効能・効果及び用法・用量が承認されている必要があるほか、試験実施時点で流行している VOC に起因する臨床的な有効性に関する情報が得られている必要がある。

4.2. 臨床試験の被験者

新規追加免疫ワクチンについて承認を目指す用途や対象年齢に応じた者、例えば 1 回目の追加免疫であれば初回免疫を終えて一定期間が経過した者、2 回目の追加免疫であれば 1 回目の追加免疫を終えて一定期間が経過した者を組み入れる。

被験者については、SARS-CoV-2 感染歴やワクチンの接種歴を管理し、それらになるべく均一な集団となることが望ましい。それが困難な場合は、被験者の臨床試験参加前の SARS-CoV-2 感染歴、免疫学的な背景（抗 SARS-CoV-2 スクロオカプシド抗体の有無、接種したワクチンの種類、治験薬接種前の中和抗体価）について確認し、群間に偏りがないう組入れを行い、サブグループ解析を行って、試験結果の解釈ができるように試験を計画すること。

その際必要に応じて、検証的臨床試験では組入れが困難な、特定の免疫学的な背景を持つ者を集めた群を対象とした試験を追加的に実施すること。

4.3. 評価項目

① 免疫原性の主要評価項目・副次評価項目

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には、開発目的とする SARS-CoV-2 株に対する中和活性の GMT 及び免疫応答率を主要評価項目として、実対照薬に対する新規追加免疫ワクチンの非劣性を検証する必要がある。なお、実対照薬の開発目的とする SARS-CoV-2 株に対するワクチン有効性が十分ではない場合は、3.4. の記載を参考に、優越性の検証が必要となる場合がある。なお、免疫応答率については、3.4.2. に記載の通り、追加接種の意義を踏まえて事前に適切に設定すること。

副次評価項目として、主要評価項目で測定した SARS-CoV-2 株以外の 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。

免疫原性を評価する際の留意点については、3.4.3.を参照すること。

② 非劣性マージン

中和抗体価の GMT 比については 0.67、免疫応答率の差については 10%以下とし、それぞれ両側 95%信頼区間の下限との比較で評価する。

③ 免疫原性測定の際の留意事項

3.4.3.に記載した内容を参考に検討すること。

④ 開発目的とする SARS-CoV-2 株に関する留意事項

4.3.①の「開発目的とする SARS-CoV-2 株」については、一般的に開発を企画した段階での最新の VOC が選択されていることが想定される。一方で SARS-CoV-2 の流行株の変化は極めて早く、変異株ワクチンの臨床試験や承認申請時においては開発企画時と異なる VOC が流行している可能性は高い。また、変異株ワクチンが幅広い免疫原性を獲得するために、有効性を期待する変異株に、前述の開発企画段階の VOC を選択しないケースも考えられる。このような場合は、申請段階での最新の VOC に対する GMT 及び免疫応答率を探索的に評価するべきである。

4.4. 被験者数

新規追加免疫ワクチンについて、十分な数の被験者を組み入れた信頼性の高い臨床試験により安全性評価を実施したことがない場合は、安全性評価の観点から、検証的臨床試験において新規追加免疫ワクチン投与群として 3,000 例以上の被験者数を確保する必要がある。

一方で、例えば初回免疫における安全性を評価する臨床試験が実施されている場合は、追加免疫については、より少ない例数で安全性評価が可能となる可能性がある。また、一般成人と高齢者への追加免疫を個別の臨床試験で検証する場合や、1回目の追加免疫と2回目の追加免疫の検証のための試験を並行して行う場合等、複数の追加免疫を行う状況に対して個別の臨床試験を実施する場合は、各個別の臨床試験で新規追加免疫ワクチンの安全性に一貫性があると説明が出来れば、個別の臨床試験ごとに必ずしも上記の被験者数を確保する必要はない。

最終的に臨床試験で評価されるべき被験者数を決定するためには、ワクチン及び被験者の特性、臨床試験のデザインを考慮する必要がある。

その他、安全性及び抗体価測定対象例数に関する留意すべき事項については、補遺3の2.(7)を参考にすること。

4.5. ワクチンの有効性の確認及び持続期間の追跡について

検証的臨床試験では、副次評価項目として、COVID-19の発症や重症化といった臨床的なイベントの発生状況を、免疫原性に基づく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。また、長期的な免疫応答の推移及び安全性評価を検討するために、少なくとも1年間の追跡調査を計画すべきである。

検証的臨床試験の主要評価項目及び副次評価項目の評価のタイミングについては、補遺3の2.(8)の第2段落を参考に、統計学的な検討を踏まえて事前に十分に計画し、PMDAと合意すること。

4.6. 安全性評価

補遺3の2.(9)を参考に情報収集を行うこと。

4.7. 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検証的臨床試験に基づいて製造販売承認を得た場合は、有用性を評価するために、実臨床下での発症及び重症化を含む臨床的なイベントを適切に評価可能な臨床試験又は調査を実施する必要がある。

試験又は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が、試験又は調査の結果に基づき日本における有用性を考察する際には、外因性及び内因性の民族的要因を考慮する必要がある。なお、実施方法は前述の臨床的なイベントの発生を主要評価項目とした、新規追加免疫ワクチン及び実対照薬の比較を行う臨床試験の他、製造販売後データベース調査、コホート研究や、テストネガティブデザインのケースコントロール研究なども考えられる。

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／医学系研究科公共健康医学専攻生物統計学分野（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
竹田 誠	国立感染症研究所 ウイルス三部 部長
立川 愛	国立感染症研究所 エイズ研究センター第二室 室長
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 教育・評価担当理事、副学長
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) 「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）
 - 2) Developing a framework for evaluation new COVID-19 vaccines. WHO. 23 February 2022
 - 3) ICMRA COVID-19 Omicron variant workshop. ICMRA. 12 January 2022. <https://www.icmra.info/drupal/covid-19/12january2022>
 - 4) Appendix 2. Evaluation of Vaccines to Address Emerging SARS-CoV-2 Variants. Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19 Guidance for Industry. FDA. 31 March 2022.
 - 5) Considerations for Evaluation of COVID19 Vaccines (Revised). Points to consider for manufacturers of COVID19 vaccines. Version 30 March 2022. WHO.
 - 6) WHO Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines. Revised version April 2022. WHO, 1 April 2022.
 - 7) 「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）