

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^{*1}

Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19 Guidance for Industry

米国保健福祉省
食品医薬品局生物学的製剤評価研究センター
2020年6月

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Biologics Evaluation and Research
June 2020

訳 齊尾 武郎¹⁾ 栗原千絵子²⁾

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2020 ; 48 (3) : 583-602.

1) フジ虎ノ門整形外科病院内科・精神科 (Department of Internal Medicine and Psychiatry, Fuji Toranomon Orthopedic Hospital) ; K&S 産業精神保健コンサルティング (K&S Consulting Office for Occupational Mental Health)

2) 生命倫理政策研究会 (Bioethics Policy Study Group)

^{*1} 訳注：本翻訳の原文はFDA (米国食品医薬品局) のウェブサイトで閲覧できる (<https://www.fda.gov/media/139638/download>)。本文書はその利用についてFDAの許諾を必要としないことを確認の上、翻訳掲載する。

拘束力のない勧告を含む

序 文

パブリックコメント

本ガイダンスは、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）による公衆衛生上の緊急事態に対処するために発行されている。本ガイダンスは、食品医薬品局（FDA、又は当局）が、市民参画を先立って行うことが現実的でない、又は適切ではないと判断したため、予めパブリックコメントを求めることなしに施行されている（連邦食品医薬品化粧品法（FD&C法）701(h)(1)(C) [21 U.S.C.371(h)(1)(C)] 及び21 CFR 10.115(g)(2)を参照）。本ガイダンス文書は直ちに施行されるが、当局の優良ガイダンス実施基準に従って、意見募集の対象となる。

意見はいつでも提出することが可能で、当局の検討対象となる。文書による意見は、5630 Fishers Lane, Rm. Rm.1061, Rockville, MD 20852, 食品医薬品局の文書管理スタッフ（HFA-305）宛てに提出されたい。以下のアドレスからも電子的に提出することができる：<https://www.regulations.gov>

すべての意見は、文書番号FDA-2020-D-1137と当該ガイダンスの完全なタイトルを付し、どのガイダンスに関する意見なのかを識別できるように記載すること。

写しの入手方法

本文書の写しは、以下のFDAのウェブサイトから入手できる。

「産業界、FDAスタッフ、その他のステークホルダーのためのCOVID-19関連ガイダンス」（“COVID-19-Related Guidance Documents for Industry, FDA Staff, and Other Stakeholders”）

<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/covid-19-related-guidance-documents-industry-fda-staff-and-other-stakeholders>

FDAウェブサイトの「FDAガイダンス文書を探す」（“Search for FDA Guidance Documents”）より。

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>

FDAウェブサイトの「生物学的製品ガイダンス」（“Biologics Guidances”）より。

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances>

また、ocod@fda.hhs.gov宛てに電子メールにて、ガイダンスの写しを請求することも可能である。請求時には文書番号FDA-2020-D-1137とガイダンスの完全なタイトルを含めること。

問い合わせ

この文書に関する質問は、コミュニケーション・アウトリーチ・開発局（OCOD）まで、電子メール（ocod@fda.hhs.gov）又は電話（800-835-4709、若しくは240-402-8010）で受け付けている。

目 次

I. 序論	586
II. 背景	587
III. 化学・製造・品質管理（CMC）－主な検討事項	588
A. 一般的な考慮事項	588
B. 原薬及び製剤の製造	588
C. 施設・査察	589
IV. 非臨床データ－主な検討事項	590
A. 一般的な検討事項	590
B. 毒性試験（参考文献10-14）	590
C. 動物モデルにおける免疫応答の特性	591
D. ワクチン関連呼吸器疾患増強の可能性に対応するための研究	592
V. 臨床試験－主な検討事項	592
A. 一般的な検討事項	592
B. 臨床試験の母集団	593
C. 試験デザイン	595
D. 有効性に関する検討事項	595
E. 統計的な検討事項	596
F. 安全性の検討事項	597
VI. 承認後の安全性評価－重要な検討事項	597
A. 一般的な検討事項	597
B. COVID-19 ワクチンに関するファーマコビジランス活動	598
C. 必要とされる市販後安全性調査	598
VII. 診断学的及び血清学的分析－主な検討事項	599
VIII. 追加的検討事項	599
A. ワクチンの有効性の証明における追加的検討事項	599
B. 緊急使用承認	600
IX. 参考文献	600

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

本ガイダンスは、米国食品医薬品局（FDA又は当局）の本課題に関する現在の考え方を示すものである。いかなる人に対しても何らかの権利を規定するものではなく、FDAや公衆を拘束するものでもない。該当する法令や規則の要件を満たすものであれば、代替的方法を用いてもよい。代替的方法についての相談は、表題ページに記載した連絡先の本文書担当FDA職員に連絡すること。

I. 序論

FDAは、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2（SARS-CoV-2）によるコロナウイルス感染症2019（COVID-19）のパンデミックを含む新興感染症などの脅威から米国を保護する上で重要な役割を担っている。FDAは、このパンデミックへの対応の取り組みを支援するため、ガイダンスを適時提供する責任を負っている。

FDAは、COVID-19予防ワクチンの臨床開発と承認に関してスポンサーを支援するため、本ガイダンスを発出する。

本ガイダンスは、2020年1月27日に発効し同年1月31日に保健福祉省（HHS）長官が宣言したCOVID-19に関連する公衆衛生上の緊急事態の期間中に有効なものとするを意図し、HHS長官が公衆衛生サービス法（PHS法）第319条(a)(2) [42 U.S.C. 247d(a)(2)] に従って行うあらゆる更新を含む。ガイダンスに記載された勧告は、COVID-19予防ワクチンの臨床開発と承認において当局及びスポンサーを支援し、当局のこの課題に関する現在の考え方を示すものとなることが期待されている。

この公衆衛生上の緊急事態において、2020年3月25日の官報（*Federal Register*）に掲載した「コロナウイルス感染症2019に関連するガイダンス

文書を利用可能にするプロセス」と題する通知（85 FR 16949）（<https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2020-03-25/pdf/2020-06222.pdf>）でも論じられているように、FDAは、本ガイダンスは市民参画を先立って行うことが現実的でない、又は適切ではないと判断したため、予めパブリックコメントを求めることなしに施行される（連邦食品医薬品化粧品法（FD&C法）701(h)(1)(C) [21 U.S.C. 371(h)(1)(C)] 及び21 CFR 10.115(g)(2)を参照）。本ガイダンス文書は直ちに施行されているが、当局の優良ガイダンス実施基準に従い、意見募集の対象となる。しかしながら、FDAは、このガイダンスの改訂版に記載される勧告は、現在の公衆衛生上の緊急事態の文脈外でも、引き続き適用できるものと期待している。

このため、公衆衛生上の緊急事態の終了後60日以内に、本ガイダンスに寄せられた意見及び当局による施行における経験を踏まえて、適切と考えられるあらゆる変更を加えた改訂版に差し替えることが、FDAの意向である。

一般に、本ガイダンスを含むFDAのガイダンス文書は、法的拘束力のある責任を規定するものではない。そうではなく、FDAのガイダンス文書は、特定の規制又は法的要件に言及していない限り、ある課題に関するFDAの現在の考え方を示しており、単なる推奨として位置づけられるべきものである。当局のガイダンスで「望ましい」

(should) という言葉を使用している部分は、何か提案又は推奨されているという意味であって、それは要件ではない。

II. 背景

現在、新型コロナウイルスによって引き起こされる呼吸器疾患が大流行している。このウイルスは「SARS-CoV-2」と命名され、それが引き起こす病気は「COVID-19」と命名された。2020年1月31日、HHS長官はCOVID-19に関連して公衆衛生上の緊急事態を宣言し、HHSの各運営部門を動員した¹。さらに2020年3月13日、合衆国大統領はCOVID-19に対応して国家緊急事態を宣言した²。

SARS-CoV-2のパンデミックは、グローバル・ヘルスに対し、著しい難題を呈している。現在のところFDAに承認されたCOVID-19予防ワクチンは存在しない。商業的ワクチン製造業者その他の事業体が開発をしているCOVID-19ワクチン候補は、RNA、DNA、プロテイン、ウイルスベクター・ワクチンなど、様々な技術を利用したものである。

本ガイダンスは、COVID-19予防ワクチンの臨床開発と承認を促進するため、必要なデータに関するFDAの現在の推奨事項を記したものである。現在、COVID-19ワクチンの臨床的ベネフィットを合理的に予測する可能性のある代替的エンドポイントとして認められたものはない。したがって現時点では、開発プログラムの目標は従来通り、人間をSARS-CoV-2感染及び／又は臨床的疾患

から予防するためのワクチンの安全性及び有効性の直接的エビデンスによる承認に従うことが望ましい。

本ガイダンスでは、21 CFR Part 312の研究用新薬申請 (investigational new drug application : IND) 規則に定める要件、並びに、承認に関する21CFR601に定める化学・製造・品質管理 (chemistry, manufacturing, and controls : CMC)、開発及び承認のための非臨床及び臨床データ、そしてCOVID-19予防ワクチンの市販後安全性評価について³、規制上の要件を満たすための、重要な検討事項について、その概要を示している。FDAには、COVID-19の臨床的衝撃を低減させるため、科学的に正しいすべてのアプローチを支援する責任がある。COVID-19予防ワクチン開発に従事するスポンサーは、以下のスポンサー及び研究者のためのガイダンスも参照されたい。「COVID-19公衆衛生緊急事態：COVID-19関連医薬品及び生物学的製剤のためのPre-IND会議要請における一般的検討事項」(参考文献1)*²。

現在多くのCOVID-19ワクチンの開発が進められており、FDAは、本ガイダンスに示す検討事項は、COVID-19予防を目的とするワクチンの承認に適用される法的及び規制上の要件を満たすために必要なすべての検討事項を示してはしないと認識している。特定のワクチンの特質及び使用目的によって、特定のデータ要件に影響が及ぶ可能性がある。個別の質問については、スポンサーより生物学的製剤評価研究センター (CBER) ワクチン研究・審査部門 (OVRR) へ連絡することを推奨する。

¹ 保健福祉長官アレックス・M・アザール、公衆衛生上の緊急事態が存在するという判断。(2020年1月31日、2020年4月21日更新)は、<https://www.phe.gov/emergency/news/healthactions/phe/Pages/default.aspx> で閲覧可能である。

² 新型コロナウイルス疾患 (COVID-19) のアウトブレイクに関する国家緊急事態の宣言の公布 (2020年3月13日) <https://www.whitehouse.gov/presidential-actions/proclamation-declaring-national-emergency-concerning-novel-corona-virus-disease-covid-19-outbreak/>.

³ COVID-19ワクチンを投与するために使用する新規デバイスは、このガイダンスでは取り上げていない追加的問題を提起する。

*² 訳注：以降、「(参考文献)」は、文末の参考文献を示す。

Ⅲ. 化学・製造・品質管理 (CMC) - 主な検討事項

A. 一般的な検討事項

- 米国で承認取得する COVID-19 予防ワクチンは、品質・開発・製造・管理に関する事項 (公衆衛生サービス法 (PHS 法: 42 U.S.C. 262) 351 (a)) を含むワクチンの開発と承認に関する規制上の要件を満たさなければならない。ワクチン製品は、現行の製造管理及び品質管理の基準 (current good manufacturing practice: cGMP) (FD&C 法 501 (a)(2)(B) [21 U.S.C. 351 (a)(2)(B)] 及び 21CFR Part 210, 211, 600) を含む該当する基準を遵守した適正な特性を持つものを製造しなければならない。各ワクチンのワクチン生産プロセスは、製造の一貫性を確保するためによく定義され、適切に管理されることが決定的に重要である。
- COVID-19 ワクチン開発は、その特性が十分に知られているプラットフォーム技術により製造された類似の製品から得られた知識に基づき、法的及び科学的に許容される範囲で加速される可能性がある。同様に、適切な正当化ができれば、製造及び品質管理のいくつかの側面は、ワクチン・プラットフォームに基づくものであれば良く、場合によっては、製品特有のデータの要件を削減しても良い。FDA は、ワクチン・メーカーが OVRP と早期に連絡を取り、COVID-19 ワクチンの開発と承認取得に必要な化学・製造・品質管理 (CMC) の種類と範囲について協議することを推奨する。

B. 原薬及び製剤の製造

- 製造に使用するすべての原料物質が適切に管理されていることを示すデータ、例えば細胞バンクの沿革及び適格性、ウイルスバンクの

沿革及び適格性、細胞培養およびウイルス増殖に使用するすべての動物由来物質の同定などを含むデータを提出することが望ましい。

- 生物学的製剤承認申請 (Biologics License Application: BLA) (21 CFR 601.2) では、COVID-19 ワクチンの承認の根拠となる製造プロセスの完全な詳細を提出しなければならない。したがってスポンサーは、重要なプロセス・パラメータ、重要な品質特性、バッチ記録、定義された保持時間、及びプロセス内試験 (in-process test) スキームを識別するデータと情報を提出することが望ましい。各重要パラメータについて仕様を規定することが望ましい。プラットフォーム関連製品の製造から得られるバリデーション・データは、特に重要パラメータの同定において、有用な支持的情報となる可能性がある。
- プロセス内管理 (in-process control) 試験は、生産のすべての段階における各ロットの品質が監視されるよう規定しなければならない (FD&C 法 501 (a)(2)(B) 項 [21 U.S.C. 351 (a) (2)(B)] 及び適用される場合には 21 CFR 211.110 (a))。
- 製造プロセスの一貫性を支持するデータを、プロセス・バリデーション・プロトコル、試験報告書、エンジニアリング・ロットからのデータ、原薬プロセス性能の適格性を含め、提出することが望ましい。
- 製造プロセスは、適切にバリデーションされていなければならない (FD&C 法 [21 U.S.C. 351 (a)(2)(B)]、及び該当する場合には 21 CFR 211.100 (a) 及び 211.110)。バリデーションは、典型的には、事前に規定したプロセス内管理、重要プロセス・パラメータ、ロット・リリース仕様を満たし、日常的に製造できる商業規模のバッチ数を十分に含むものである。典型的には、商業規模のバッチの製造に関する少なくとも 3 つのデータが、製造プロセスのバリデーションを支持するデータとして十分であるとされる (参考文献 2)。

- プロセス内／中間製品の品質、及び製剤化と充てんプロセス全体の製品品質を保証する良く規定された試験プログラムを含め、製造のすべての段階で品質管理システムが設けられていることが望ましい。このシステムには、原薬の品質プロファイルと出荷のための品質を保証するための、十分に定義された試験プログラムを含んでいることが望ましい。アッセイの品質指標 (quality indicating) のクオリフィケーション／バリデーションに関するデータは、承認の根拠とするためBLAで提出することが望ましい。
- ワクチンの純度、同一性および効力 (potency) に関する主要な試験を含むすべての品質管理出荷試験は、バリデーションが必要であり、意図した目的に適合していることが示されていることが望ましい。出荷仕様は製品固有であり、BLA 審査の一環としてスポンサーと協議される。
- 適切に正当化された場合、製品品質への影響が損なわれないならば、製剤および充てん操作の最終バリデーションは、製品の承認後に完了しても良い。製品承認後に提出されるデータは、承認前に合意されるべきであり、適切な提出カテゴリに対し市販後コミットメントとして提出することが重要である。
- ワクチン承認の際に、最終容器内のワクチンの安定性及び使用期限 (expiry date) は、推奨貯蔵温度で維持される場合、別々のワクチン・バルクから作った少なくとも3つの最終ロットから得た最終容器を用いて実証することが望ましい。
- 容器密閉の完全性を含む貯蔵条件は、完全なバリデーションが行われなければならない (21 CFR 211.166)。
- ワクチンは、出荷日から使用期限 (expiry date) までの期間に等しい期間、その効力を維持することが示されていなければならない (21 CFR 601.2及び610.10)。適切な正当化ができれば、市販後コミットメントで完全な

有効期間 (shelf life) のデータを提出することが許容されることがある。

- 承認された製品が定義された有効期間にわたって品質を維持することを確認するため、製品固有の安定性プログラム (stability program) を確立することが望ましい。

C. 施設・査察

- 施設は、業務を円滑に進めるために適切な規模と構造を持ち、汚染、交叉汚染、混同 (mix-up) などを防止するため適切に設計されていなければならない (FD&C法 501 (a)(2) (B) [21 U.S.C. 351 (a)(B)] 及び該当する場合には21 CFR 211.42 (a))。すべての設備 (配管および汚物処理設備を含む) をバリデーションしなければならず、HVACシステムは、空気圧、微生物、塵埃、湿度、温度は適切に管理されていなければならない、必要に応じて十分な保護または封じ込めを行わなければならない (FD&C法 501 (a)(2)(B) [21 U.S.C. 351 (a)(2)(B)]。及び該当する場合には21 CFR 211.46 (c) (文献3参照)。施設及び設備の清掃及び保守プロセスを作成し、それをバリデーションする必要がある (FD&C法 501 (a)(2)(B) [21 U.S.C. 351 (a)(2)(B)] 及び該当する場合には21 CFR 211.56 (c) 及び211.67 (b))。
- 製造設備は適格性評価 (qualified) を行い、滅菌濾過及び滅菌プロセスのバリデーションを行うことが望ましい。無菌プロセスは、培地シミュレーションを使用して適切にバリデーションすることが望ましい。スタッフは意図した職務のために訓練し、適格性を確認することが望ましい。
- 品質管理部門を設置し、ここが製造の監視の責任を担うとともに、成分、容器、施栓、ラベリング、プロセス内物質、及び最終製品の審査及び出荷の責任を担わなければならない (FD&C法 501 (a)(2)(B) (21 U.S.C. 351 (a)(2) (B) 及び該当する場合には21CFR211.22))。

品質管理部門は、バリデーション計画書、報告を承認し、逸脱に対する調査を行い、是正措置と予防処置の責任を担わなければならない。

- FDAは、ワクチン製造業者がCBERのコンプライアンス・生物学的製剤品質局の製造・製品品質部と早期に連絡を取り、施設の準備と査察の時期について協議することを推奨する。
- 製造現場の承認前査察は、BLA審査の一部と見なされており、一般的にBLA申請受理の後行われる(21 CFR 601.20)。COVID-19による公衆衛生上の緊急事態の間は、COVID-19によってFDAの査察能力に衝撃を受けた製造現場を含む申請について、FDAは利用可能なすべてのツールと情報源を利用して規制上の意思決定の根拠とする。この暫定期間中、利用可能な場合には、申請評価の根拠とするため、企業の過去のコンプライアンス歴を確認して、実地調査に先立って、あるいはそれに代わるものとして、記録の提出を求めたり、施設や現場がそれらを自発的に提出するなどして、実地調査の必要性を判断するための追加的ツールを用いている。

IV. 非臨床データ - 主な検討事項

A. 一般的な検討事項

- COVID-19ワクチン候補の非臨床試験の目的は、インビトロおよびインビボ試験により免疫原性及び安全特性を定義することにある。動物モデルの非臨床試験は⁴、ワクチン関連の潜在的な安全性リスクを同定し、臨床試験で使用する用量、投与レジメン、及

び投与経路を選択する指針としてする役立つ。ヒト初回投与 (first in human : FIH) 試験に進む根拠として必要な非臨床データの程度は、ワクチン構成物、当該構成物に関して利用可能なデータ、及び密接に関連するワクチンから得られたデータに依存する。

- 他のコロナウイルス (SARS-CoV 及び MERS-CoV) に対し特定のワクチン構成物を投与した動物モデルによる研究データからは、理論的には、COVID-19ワクチン関連呼吸器疾患増強 (enhanced respiratory disease : ERD) リスクの懸念がある。これらの研究では、動物モデルに他のコロナウイルスに対するワクチン構成物を投与し、その後にそれぞれの野生型ウイルスに曝露させた。これらの研究は、乳児及び動物にホルマリン不活性化呼吸器合胞体ウイルス (RSウイルス : RSV) ワクチンを投与し、その後、それぞれRSVに自然曝露または実験室で曝露させた時にみられたERDに類似する、免疫病理学的肺反応に特徴的なTh-2型過敏性のエビデンスを示している (参考文献4-9)。ワクチン候補は、以下D項に記すように、これらの研究に照らして評価することが望ましい。
- FDAは、ワクチン製造者がFDAと早期に連絡をとり、特定のCOVID-19ワクチン候補をFIH臨床試験やその後の臨床開発につながるのに必要な非臨床試験の種類と程度を協議することを推奨する。

B. 毒性試験 (参考文献10-14)

- 新規製品タイプのCOVID-19ワクチン候補で、過去の非臨床および臨床データが利用できない場合、21 CFR 312.23(a)(8)により、FIH臨床試験に進む前に非臨床安全性試験が

⁴ いかなる試験薬の前臨床試験プログラムも、範囲、複雑さ、全体的なデザインの点から個別化するべきである。我々は、試験での動物の使用を可能な限り削減し、洗練し、置換するという、「3R」の原則を支持する。あらゆる可能な代替法 (例えば、インビトロまたはインシリコ試験) の提案は、FDAとの早期の協議の際に提出することが望ましい (本文書第6章を参照)。我々は、動物実験法の代わりにそうした代替法を利用できるかどうかを検討するであろう。

必要である。

- 製品の安全性を特徴付ける十分な情報が他の情報源から入手できる可能性のある時は、FIH試験の前に非臨床安全性試験を行う必要のないことがある。例えば、COVID-19ワクチン候補が、既承認ワクチンやその他の既に研究されている試験ワクチンの製造に利用されたプラットフォーム技術を使用して造られており、その特性が十分に明らかにされている場合には、同じプラットフォームを使用して他の製品で得られた毒性データ（例えば、反復投与毒性試験、生体内分布試験のデータなど）や臨床データを用いることにより、当該COVID-19ワクチン候補のFIH臨床試験の根拠にすることができる可能性がある。ワクチン製造者は、非臨床安全性試験を行う代わりにこうしたデータを使用しようとする場合には、知見を要約し、論拠を提示することが望ましい。
- FIH試験実施の根拠とするため、必要な場合には、非臨床試験実施基準（GLP）（21 CFR Part 58）に定める規制に合致する条件の下で、毒性試験及び局所刺激性試験（local tolerance study）を含む非臨床安全性評価を実施しなければならない。このような試験は、FIH試験の開始前に完了し分析されることが望ましい。毒性試験がリスクを十分に特徴付けることができない場合には、必要に応じて追加的な安全性試験を実施することが望ましい。
- COVID-19ワクチン候補をFIH試験に進めることを促進するため、毒性試験のデータを未監査毒性学的報告最終草稿（unaudited final draft toxicologic report）として提出できる場合がある。完全に品質保証された報告書の最終版は、FIH試験の開始後120日以内にFDAに提出することが望ましい。
- 妊娠中及び出産可能な女性におけるCOVID-19予防ワクチンの使用は、ワクチン接種プログラムでは重要な検討事項となる。

このためFDAは、妊婦及び積極的避妊を行っていない出産可能女性を臨床試験に登録するのに先立って、スポンサーが個々のCOVID-19ワクチン候補について、発生・生殖毒性（development and reproductive toxicity：DART）試験を行うことを推奨する。あるいは、スポンサーが当局と協議し、当局が科学的に十分でデータがあると認めた場合には、同等のプラットフォーム技術を使用する類似の製品のDART試験から得られた利用可能なデータを提出しても良い。

- ワクチン構成物が極めて新規なものであり、プラットフォーム技術からの既存の生体内分布データが存在しない場合には、動物種における生体内分布試験を検討することが望ましい。これらの試験は、感染性および組織親和性に変更される可能性がある場合、または新規な投与経路及び製剤が使用される場合には、実施することが望ましい。

C. 動物モデルにおける免疫応答の特性

- COVID-19ワクチン候補の免疫学的特性を評価しFIH試験に進める根拠とするため、選択されたCOVID-19ワクチン抗原に応答する動物モデルで免疫原性試験を実施することが望ましい。測定される免疫原性は、ワクチン構成物とその意図する作用機序に適したものであることが望ましい。
- 試験には、COVID-19抗原のそれぞれに適した、体液性、細胞性、及び機能性の免疫応答の評価を含むことが望ましい。体液性応答の特性を明らかにするため、抗原特異的な酵素結合免疫吸着アッセイ（enzyme linked immunosorbent assay：ELISA）の使用を検討することが望ましい。細胞応答性の評価には、高感度で特異的なアッセイを用いたCD8+及びCD4+のT細胞応答試験を含むことが望ましい。免疫応答の機能活性は、インビトロで野生型ウイルス又は偽ウイルスのいずれかを用

いた中和アッセイにより評価することが望ましい。免疫原性評価に用いるアッセイは、意図した目的に適合していることが証明されていることが望ましい。

D. ワクチン関連呼吸器疾患増強の可能性に対応するための研究

- COVID-19 ワクチン関連呼吸器疾患増強 (ERD) の潜在的リスクに関する現在の知識と理解は、ヒトでそうした問題が発生する可能性を予測するのに利用可能な動物モデルの価値の理解と同じく、限定的である。しかしながら、動物モデル (げっ歯類やヒト以外の霊長類など) による研究は、ワクチン関連ERDの可能性に対応するために重要であると考えられている。
- ワクチン接種後の動物による攻撃試験及び特定のCOVID-19ワクチン候補によって誘発される非臨床的および臨床的免疫応答の種類の特徴を、ワクチンがヒトでワクチン関連ERDを誘発する可能性を検討するのに使用しても良い。
- FIH試験に進む根拠とするため、スポンサーは潜在的なERDアウトカムの免疫マーカーを評価するため、動物モデルを用いてワクチン誘発免疫応答の特性を明らかにする試験を行うことが望ましい。これらには、臨床的に関連する用量のCOVID-19ワクチン候補でワクチン接種した動物での、機能性免疫応答 (例えば、中和抗体) 対総抗体応答やTh1/Th2バランスの評価を含むことが望ましい。
- 中和抗体価高値及びTh1型T細胞極性化を示す免疫原性データを有するCOVID-19ワクチン候補は、FIH試験で適切なリスク低減戦略を実施するならば、先に適切な動物モデルでワクチン接種後攻撃試験を完了することなく、FIH試験に進むことが許容されることがある。このような場合には、多数の被験者を

第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験に登録するに先立って、ワクチン関連ERDの可能性を確認するために、FIH試験と並行してワクチン接種後攻撃試験が行われることが予想される。他のデータによりERDに対する懸念が高いCOVID-19ワクチン候補では、FIH臨床試験に進む前に、予防効果及び／又はERDを評価するため、ワクチン接種後の動物攻撃試験データ及び／又は動物免疫病理学実験が決定的に重要である。

- 呼吸器疾患増強 (ERD) のリスクを検討するためのワクチン接種後攻撃試験のデータがない場合、第Ⅲ相試験に進むことができるかどうかを決定する際には、小動物モデルにおけるワクチン接種後攻撃試験によるデータや、ワクチンの誘起する免疫応答の種類を明らかにするFIH臨床試験のデータなどを含めた、特定のCOVID-19ワクチン候補のデータの総体を考慮して判断する。

V. 臨床試験 – 主な検討事項

A. 一般的な検討事項

- SARS-CoV-2の免疫学、及びワクチンによるCOVID-19に対する防御を予測しうる特定の免疫反応に関する理解は、現在のところ限定的ではあるが、前進してきている。したがって、免疫原性の評価はCOVID-19ワクチン開発の重要な要素ではあるが、現時点では、開発プログラムの目的は、SARS-CoV-2感染及び／又は発症からヒトを防御するという、ワクチンの効果の直接的なエビデンスで承認するという従来の方法を踏襲することが望ましい。
- COVID-19ワクチンの臨床開発プログラムは、アダプティブ及び／又はシームレスな臨床試験デザイン (後述) により迅速化され、これによってワクチン候補と投与レジメンの選択が可能となり、通常の臨床開発の各

相の全体が急速に進捗する可能性がある。

- 臨床開発プログラムを開発相ごとに別々の研究計画として進めるのか、よりシームレスなアプローチを採用するのかわからず、臨床開発が進むに従って、提案された研究対象者集団と参加者数にワクチンを接種する時の安全性の根拠とし、その後の段階の開発を進める際に、目的を達成しうる研究デザインであることを保証するため、ワクチン関連呼吸器疾患増強 (ERD) のリスクに関するデータを含む、総体として適切なデータが必要になる。
- FDAは迅速／シームレスな臨床開発計画に対して、潜在的には原則として協力的に、早期のアドバイスを提供することができる。しかしながら、スポンサーは次の開発相に進むに先立って、開発の各マイルストーンで、利用できるデータの要約をFDAの審査・同意のために提出するよう計画することが望ましい。
- 公衆衛生上の緊急事態状況での臨床試験の実施では、運用上の課題が生じる。FDAは、COVID-19による公衆衛生上の緊急事態の期間中にスポンサーが、臨床試験参加者の安全を確保し、医薬品の臨床試験の実施基準 (GCP) 遵守を維持し、試験の統合性のリスクを最小化することを支持するための一般的な検討事項について、ガイダンスを発出している。そのガイダンスの推奨事項のすべてがワクチン開発に適用可能であるとは限らず、これらの製品には、いくつか異なる検討事項があることに注意されたい (参考文献15)。

B. 臨床試験の母集団

- 許容しうる前臨床データが得られた時点で、ヒト初回投与試験 (FIH試験) その他の早期・探索的段階の臨床試験 (典型的には評価対象の各ワクチン候補を10～100例の参加者に投与する) を、まずCOVID-19の重症化の

リスクが低い健康成人を組み入れて行うことが望ましい。開発早期にCOVID-19の重症化リスクの高い参加者を除外することは、製品開発の進行中に潜在的リスクに関する追加的データが得られるまでの間、ワクチン関連ERDのリスクを低減するために必要である。

- COVID-19の発生病理 (pathogenesis) の理解が進歩し続ける中で、除外基準は、疾病管理予防センター (CDC) が記述しているようなCOVID-19重症化のリスク因子 (参考文献16) に関する最新の理解を反映することが望ましい。
- 高齢の参加者 (例えば55歳以上) は、COVID-19の重症化リスクの増加に関連する医学的併存疾患を有しない限り、FIHその他の早期試験に組み入れることが可能であろう。若年成人での予備的な安全性データ (例えば、単回ワクチン接種の7日後など) が、特に臨床使用経験のないワクチン・プラットフォームでは、高齢の参加者を組み入れる前に利用可能であることが望ましい。
- 可能であれば、早期臨床試験ではSARS-CoV-2の曝露リスクの高い参加者 (例えば医療従事者) も除外することが望ましい。
- スポンサーは少なくとも、臨床開発を進めることを支持するため、各用量レベル及び年齢層 (例えば、若年成人と高齢者) での予備的な臨床的安全性データ及び免疫原性データを収集・評価し、多数の参加者 (例えば、数百人) やCOVID-19の重症化リスクの高い参加者を組み入れる臨床開発に進むことが望ましい。
- 開発初期における予備的な免疫原性データには、中和抗体応答対総抗体応答の評価や、Th1極性化対Th2極性化の評価を含むことが望ましい。
- ワクチン関連ERDの潜在的なリスクの追加的データで臨床開発を進めることの根拠となるものには、以前の臨床開発相での

COVID-19アウトカムの予備的評価、並びに非臨床試験でのSARS-CoV-2攻撃後のワクチン関連ERDの保護及び／又は組織病理学的マーカーの評価の結果が含まれる可能性がある。

- 生物学的製剤承認申請 (BLA) の承認基準を満たすのに十分なデータを生成するため、正式な仮説検定によってワクチンの有効性を検証する後期臨床試験には、COVID-19の重症化予防を評価するために、医学的併存症のある人も多く含む何千人もの参加者を登録する臨床試験が必要となるであろう。
 - 全体的な安全性、ワクチン有効性の可能性、ワクチン関連ERDのリスクが低いことを支持する、安全性と免疫原性 (例えば、各ワクチン候補、用量レベル、年齢層につき二～三百人の参加者で評価する) が適切に特徴付けられた後に、後期臨床試験を開始することが望ましい。
 - SARS-CoV-2攻撃後のワクチン関連ERDの保護及び／又は組織病理学的マーカーを評価する非臨床研究の結果、並びに前の開発相におけるCOVID-19疾患アウトカムは、参加者が何千人もの臨床試験を支持する情報源として、重要なものとなる可能性がある。
- SARS-CoV-2に感染したことの無い個人におけるワクチンの安全性と有効性の確立は非常に重要だが、承認を受けたCOVID-19ワクチンを展開する際に、接種前に過去に感染したことがあるかどうかを検査することは現実的でないので、SARS-CoV-2感染した個人 (症状がないままに感染していた可能性もある) でのワクチンの安全性及びCOVID-19アウトカムを検討することも重要である。このため、SARS-CoV-2感染の既往のある者又は臨床検査で既感染のエビデンスのある者をスクリーニングしたり除外したりして、COVID-19ワクチン試験に参加させる必要はない。しかし、急性COVID-19

(又は他の急性感染症) を有する個人は、COVID-19ワクチン試験から除外することが望ましい。

- FDAは、ワクチン臨床開発のすべての段階で多様な集団を含めることを奨励する。これによって、ワクチンが適応となる集団のすべての人々に安全で効果があることを確実にするのに役立つ。
 - FDAは、COVID-19に最も感染した集団、特に人種的及び民族的少数者の集団を組み入れることを強く推奨する。
 - 成人の後期臨床開発でのワクチンの安全性と効果の評価には、高齢者および医学的併存症を有する個人を代表する者を適切に含むことが望ましい。
 - FDAはワクチン開発者に対し、妊婦及び積極的に避妊していない妊娠可能女性を承認申請前の臨床試験に組み入れる (参考文献17) ことを支持するデータを検討することを、臨床開発プログラムの早期に検討するよう推奨する。
 - COVID-19ワクチンの開発者は、COVID-19による公衆衛生上の緊急事態の性質を考慮し、また小児科学的研究公平法 (Pediatric Research Equity Act : PREA) (FD&C法第505B条) [21 U.S.C. 355c] 遵守を確実にするため、安全性及び有効性の小児科学的評価を計画することが重要である。COVID-19の疫学、発生病理 (pathogenesis) 及びCOVID-19ワクチンの安全性と有効性は、小児と成人とは異なる可能性がある。21 CFR Part 50サブパートD「臨床試験における小児に対する追加的保護 (Additional safeguards for children in clinical investigations)」の遵守を確保するため、小児科学的研究の開始を支持する直接的ベネフィットと許容可能なリスクの見通しについての検討、及び小児科学的研究の適切なデザインとエンドポイントについて、個別のワクチン開発プログ

ラムの文脈から議論することが望ましい。

C. 試験デザイン

- 早期試験ではしばしば、種々の治療群に参加者をランダム化することにより、複数のワクチン候補や投与レジメンから選択肢を絞ることを目的とする。早期試験ではプラセボ対照やブラインド化を含むことを要求されていないが、それらを含むことで予備的な安全性データの解釈に役立つ可能性がある。
- 有効性試験を含む後期試験は、ランダム化・二重ブラインド化したプラセボ対照試験を含むことが望ましい。
 - ワクチン群とプラセボ群が1対1となるように個人をランダム割付けする試験は、通常、ワクチンの効果を証明するには最も効率的な試験デザインである。クラスター・ランダム化など、その他の種類のランダム化は、許容可能な場合もあるが、個人をランダム化する場合には避けることのできるバイアスが潜在的に存在する可能性があるもので注意深く検討することが不可欠である。
 - 単一のプラセボ群に対して複数のワクチン候補を評価する有効性試験は、有効性を評価するための適切な統計的方法で適切にデザインされているならば、さらに効率を高めうる受容可能なアプローチである。
 - 安全で効果的であることが証明されたCOVID-19ワクチンの利用可能性がプラセボ対照群を倫理的に含むことを妨げる場合、そのワクチンは非劣性仮説検定で効果を評価するようデザインされた試験の対照群として用いることができるかもしれない。
- アダプティブ・デザインによるプロトコルには、ワクチン候補や投与レジメンを追加したり除いたりするために事前に特定した基準を含むことが望ましく、シームレス試験では、

ある開発相から次の開発相に進めるための、事前に特定した基準（例えば、安全性や免疫原性データ）を含むことが望ましい。

- ワクチンの予防期間やワクチン減衰に対する免疫応答としてワクチン関連呼吸器疾患増強（ERD）が起きる可能性を評価するため、実現可能な限り、理想的には少なくとも1年又は2年間、試験参加者のCOVID-19アウトカムを（特に、COVID-19症状の重症者では）追跡することが望ましい。
- 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。
- 製造における一貫性（臨床的ロット間一貫性試験）を支持するため、ヒトにおけるワクチン免疫応答の統計的等価性検定が必要な場合、この検定を有効性試験のデザインの中に組み込むことができ、別の研究として行う必要はない。

D. 有効性に関する検討事項

- 臨床検査で確認されたCOVID-19又は臨床検査で確認されたSARS-CoV-2感染のいずれかが、COVID-19ワクチン有効性試験の許容可能な主要エンドポイントである。
 - COVID-19の急性例は、ウイルス学的に確認されることが望ましい（例えばRT-PCRによる）。
 - 無症候性感染を含むSARS-CoV-2感染は、ウイルス学的方法またはSARS-CoV-2抗原に対する抗体でワクチンに含まれていないものを評価する血清学的方法のいずれか

により、測定および確認できる。

- 臨床試験デザイン又は対象者集団の違いが交絡とならない限り、臨床試験に共通する有効性エンドポイントを標準化することにより、配備プログラム間の比較的評価が促進される可能性がある。このため、FDAは主要評価項目又は副次的評価項目（正式な仮説検定の有無にかかわらず）を、次の1つ以上の症状を伴い、ウイルス学的に確認されたSARS-CoV-2感染と定義することを推奨する。

- 発熱又は悪寒
- 咳嗽
- 息切れ又は呼吸困難
- 疲労
- 筋肉又は身体の痛み
- 頭痛
- 味覚や嗅覚の新たな脱失
- 咽頭痛
- 鼻閉又は鼻汁
- 嘔気又は嘔吐
- 下痢

- COVID-19 ワクチンが軽症COVID-19の予防より重症COVID-19の予防に効果がある可能性があるため、スポンサーは重症COVID-19をエンドポイントとする、正式な仮説検定を行う検出力のある有効性試験を検討することが望ましい。重症COVID-19を主要評価項目としない場合も、重症COVID-19を（正式な仮説検定の有無にかかわらず）副次的評価項目として評価することが望ましい。FDAは、重症COVID-19を、以下のいずれかを伴うウイルス学的に確認されたSARS-CoV-2感染と定義することを推奨する。

- 重篤な全身性疾患を示唆する安静時の臨床徴候（呼吸数毎分30回以上、心拍数毎分125回以上、海面位・室内気でのSpO₂が93%以下またはPaO₂ / FiO₂ <300未満）
- 呼吸不全（高流量酸素、非侵襲的換気、人工呼吸又はECMOを必要とする場合と定

義される）

- ショックのエビデンス（SBP <90 mm Hg, DBP <60 mm Hg, または昇圧薬を必要とする）
- 著明で急性の腎、肝または神経の機能障害
- ICUへの入院
- 死亡
- SARS-CoV-2感染（症状の有無にかかわらず）は、主要評価項目として評価されない場合は、副次的評価項目または探索的評価項目として評価する必要がある。
- 上記の診断基準は、特定の集団では修正する必要があるかもしれない。例えば、小児患者や呼吸器併存症を有する患者などの場合である。スポンサーは登録開始前に、提案する症状に関する定義を、当局と協議することが望ましい。

E. 統計的な検討事項

- 広く展開するCOVID-19ワクチンが有効であることを確実にするため、プラセボ対照有効性試験の主要効果評価項目の点推定は少なくとも50%であり、統計的成功基準（statistical success criterion）は、主要効果評価項目の点推定を含む適切な α 調整信頼区間の下限が30%を超えることが望ましい。
 - 早期に効果を探知するために計画されたあらゆる中間解析では、同じ統計的成功基準を用いることが望ましい。
 - 副次的評価項目の仮説検定が主要評価項目の成功に依存する場合、統計的成功基準として、副次的評価項目の下限が0%を超え30%以下であることが許容される場合がある。
- 既に有効であることが証明されているCOVID-19ワクチンとの非劣性比較の場合、統計的成功基準は、主要相対的効果の点推定を含む適切な α 調整信頼区間の下限が-10%を超えることが望ましい。

- 各ワクチン候補について、複数エンドポイント及び／又は中間効果解析の仮説検定では、第一種の過誤を制御するため、適切な統計的方法を用いることが望ましい。
- 後期試験では、ワクチン関連ERD（セクションFを参照）のリスク及び無益性を評価するための中間解析を含むことが望ましい。
- 中間解析の標本サイズ及びタイミングは、主要及び（可能ならば）副次的有効性解析の統計的成功基準、及び現実的なデータ駆動型ワクチン効果の推定、試験が実施される集団及び地域におけるCOVID-19（またはSARS-CoV-2感染）の発生率に基づくことが望ましい。

F. 安全性の検討事項

- COVID-19ワクチンの全般的な安全性評価は、ワクチンの認可を支持する安全性データベースのサイズを含め、他の感染症予防ワクチンと違いがあるべきではない。臨床開発全体の安全性評価は以下を含むことが望ましい。
 - 各試験ワクチンの接種後少なくとも7日後において発生した、反応原性を特徴づけるのに十分な数の研究参加者（後期段階有効性試験の参加者の少なくともサブセットを含む）における局所的及び全身的な非自発的（solicited）有害事象。
 - 各試験ワクチン接種後少なくとも21～28日間の、すべての研究参加者における自発的（unsolicited）有害事象。
 - 試験ワクチン接種完了後少なくとも6ヶ月間の、すべての研究参加者における重篤、及びその他の受診を要する有害事象（medically attended adverse events）。特定のワクチン・プラットフォーム（例えば新規の補助剤を含むものなど）では、より長期の安全性モニタリングを必要とすることがある。

- 受胎日がワクチン接種前またはワクチン接種後30日以内のあらゆる妊娠では、流産、死産、先天異常を含む妊娠アウトカムを追跡することが望ましい。
- 感染症予防ワクチンの承認前の安全性データベースは、通常は承認申請目的の投与レジメンでワクチン接種された、少なくとも3,000人の試験参加者の情報で構成されている。FDAは、臨床開発中に追加的な承認前評価を必要とする重大な安全性上の懸念が発生しない限り、適切な検出力のあるCOVID-19ワクチンの有効性試験は、若年成人及び高齢者集団のいずれでも受容可能な安全性データベースを提供するのに十分な規模であると予想している。
- COVID-19ワクチン試験では、特にCOVID-19の重症例ではワクチン関連呼吸器疾患増強（ERD）の可能性のあるシグナルなど、ワクチン接種群と対照群の間の好ましくない不均衡を定期的に監視することが望ましい。
 - 試験では、ワクチン関連ERDの可能性のあるシグナルに基づいて試験を中断する基準を事前に定めておくことが望ましい。
 - ワクチン関連ERD及びその他の安全性についてのシグナルを監視するため、特に後期の開発相では、独立データ安全性モニタリング委員会（DSMB）（参考文献18）を用いることを、FDAは推奨する。

VI. 承認後の安全性評価－重要な検討事項

A. 一般的な検討事項

- すべての承認されたワクチンと同様に、COVID-19ワクチンの承認前臨床試験から生じた情報で作る安全性データベースには限界がある。例えば以下のようなことである。
 - 承認前臨床試験でCOVID-19ワクチンの投与を受ける被験者の数は、稀な有害反応を検出するには適切でない可能性がある。

- COVID-19 ワクチン接種を受ける可能性の高い、ある種の集団（例えば妊娠中の個人、又は医学的併存症を有する個人）についての承認前の安全性データは、承認取得時には限定的である可能性がある。
- 一部の COVID-19 ワクチンでは、ワクチン関連 ERD その他の有害反応の可能性を監視するための安全性追跡期間は、承認前臨床試験に登録したすべての被験者では、ワクチンが承認される前には満了していない可能性がある。
- COVID-19 ワクチンは市販開始後の初期に、比較的短期間に多数の人に接種する可能性がある。このため、FDA は承認前にファーマコビジランス活動の計画を早期に立てることを推奨する。
- 医療記録 (health record) の中でワクチンの正確な記録と同定を促進するため、製造業者は個々の医師診療行為 (Current Procedural Terminology : CPT) コードの確立及び直接の容器 (immediate container) にバーコードでラベルを付けることを考慮することが望ましい。

B. COVID-19 ワクチンに関するファーマコビジランス活動

- 承認された生物学的製品の日常的なファーマコビジランスには、21 CFR 600.80 (市販後の好ましくない経験の報告) に従って、重篤かつ予期しない有害事象の迅速報告と定期安全性報告を含む。
- FDA は、COVID-19 ワクチンの生物学的製剤承認申請 (Biologics License Application : BLA) の提出時に、「産業界のための FDA ガイダンス : E2E ファーマコビジランス計画立案」(参考文献 20) に記載されているファーマコビジランス計画 (PVP) を申請者が提出することを推奨する。COVID-19 ワクチンの PVP の内容は、その安全性プロファイルに

依存し、承認前臨床安全性データベース、前臨床データ、及び関連するワクチンの利用可能な安全性情報を含むデータに基づく。

- PVP には、同定されたすべての重要なリスク、重要な潜在的リスク、又は重要な欠損情報に対処することを企図した活動を含むことが望ましい。薬剤疫学的研究又はワクチン関連 ERD などの顕著な潜在的リスクを評価するためのその他の活動を検討することが望ましい。FDA は、COVID-19 ワクチンの PVP の構成要素として、以下の 1 つ以上を含むことを推奨する場合がある。
 - 日常的に必要とされる報告を超えて、特に注目すべき有害事象 (adverse events of special interest) の報告を迅速な手順で提出する。
 - 有害事象報告の要約の提出を、定期報告として必要とされるよりも高い頻度で行う。
 - 承認前臨床試験に登録した被験者のワクチン関連 ERD に関する継続的及び／又は拡大した安全性追跡 (IND 下) ;
 - ワクチン関連 ERD 又は稀な若しくは遅発性の特に注目すべき有害事象など、臨床開発プログラムによって得られた重要な同定されたリスク又は潜在的なリスクをさらに評価するための薬剤疫学的研究。
 - 妊娠中の予防接種や、妊娠及び乳幼児アウトカムに関する情報を積極的に収集する妊娠曝露レジストリ (参考文献 21)。

C. 必要とされる市販後安全性調査

- FD&C 法 505 (o)(3) [21 U.S.C. 355 (o)(3)] は、FD&C 法第 505 条 (b) [21 U.S.C. 355 (b)] に基づいて承認された処方薬及び PHS 法 (42 U.S.C. 262) 第 351 条に基づいて承認された生物学的製品) に対し、FDA が特定の市販後研究又は臨床試験を要求することを認めている (参考文献 22)。505 (o)(3) の下、FDA は、当該医薬品使用に関連する既知の重大なり

スク、若しくは当該医薬品の使用に関連する重大なリスクのシグナルを評価するため、又は利用可能なデータが重大なリスクの可能性を示す場合に予期せぬ重大なリスクを同定するため、承認時にそうした研究又は試験を要求することができる。505(o)(3)の下、FDAが新たな安全性情報を認識した場合には、FDAは承認後にそうした研究又は試験を要求することができる。このことは、FD&C Act 505-1(b)(3) [21 U.S.C. 355-1(b)(3)] に定められている。

- COVID-19 ワクチンでは、既知又は潜在的な重大なリスクを評価するために市販後の研究又は試験が必要な時は、FDAはそうした研究や試験を要求することがある。

Ⅶ. 診断学的及び血清学的分析－ 主な検討事項

- ピボタルな (pivotal) 有効性分析を支持するために使用する診断アッセイ (例えば、RT-PCR) は、感染を確認する目的で高い感度と正診率を備えていることが望ましく、使用前に検証されていることが望ましい。
- 免疫原性評価に使用するアッセイは、ワクチン接種に関連する免疫応答を評価するという所期の目的に適したものであることが望ましく、ピボタルな臨床試験で使用する前に検証することが望ましい。

Ⅷ. 追加的検討事項

A. ワクチンの有効性の証明における 追加的検討事項

- COVID-19に関する知識の現状を考えると、COVID-19 ワクチン候補の有効性を証明するための最も直接的なアプローチは、疾患予防を示す臨床的エンドポイントの有効性試験に基づくものである (V章D.を参照)。
- SARS-CoV-2の免疫学に関する追加的な理解、特にCOVID-19予防を予測できる可能性が相対的に高い免疫応答の理解が得られた場合には、FD&C法506 [21 U.S.C. 356] 及び21 CFR 601.40に従って、適用される法的要件を満たす十分なデータと情報を申請者が提供するのであれば、迅速承認 (accelerated approval) が検討される可能性がある。COVID-19ワクチンでは、臨床的ベネフィットを予測する可能性が相対的に高い代替エンドポイント (例えば免疫応答) で製品の効果を確立する適切かつ十分に管理された臨床試験に基づき、これらの規定によって製品を承認する可能性がある。
- 潜在的な代替エンドポイントは、ワクチンの特性、例えば抗原の構造、接種モード (mode of delivery)、ワクチン接種を受けた個人における抗原の処理及び提示などに依存する可能性が高い。例えば、アデノウイルスを基盤とするワクチンで確立された免疫マーカーは、2つのワクチンが異なる方法で抗原を提示し、異なるタイプの防御免疫応答を生じることを考えると、水泡性口内炎ウイルス (vesicular stomatitis virus : VSV) を基盤とするワクチンに適用可能であると考えられない。
- SARS-CoV-2は新しい病原体に該当するので、COVID-19予防を予測する可能性が相対的に高い代替エンドポイントは、理想的には、臨床的疾患エンドポイントを検討するヒト有効性試験に由来することが望ましい。代替エンドポイントが他の情報源に由来する場合、スポンサーは、代替エンドポイントの使用に関する合意に達するためにFDAと協議する必要がある。
- ヒトにおけるワクチンの安全性を評価するのに適切なデータセットは、承認を検討するにあたり提供される必要がある。
- 迅速承認が認められた医薬品では、市販後の検証的試験は、臨床的ベネフィットに対する

予測される影響を証明し、記述することが要求される。これらの研究は、通常は21 CFR パート601, サブパートEの迅速承認の時点で進行中であることが望ましく、また、適切な注意 (due diligence) を以て完了しなければならない (FD&C法506(c)(3)(A) [21 U.S.C. 356(c)(3)(a)] 及び21 CFR 601.41)。

- 臨床的疾患エンドポイントを用いた有効性試験を実施することによってワクチンの有効性を証明することがもはや不可能な場合、ワクチンの有効性を支持するエビデンスを得るため、制御されたヒト感染モデル (controlled human infection model) を用いることが検討されることがある。しかしながら、ロジスティクス、研究対象者保護、倫理的、科学的な問題を含む多くの課題に十分に対応する必要がある。現時点では、SARS-CoV-2の制御されたヒト感染モデルは確立しておらず、またその特性も明らかにされていない。

B. 緊急使用承認

- 緊急使用承認 (Emergency Use Authorization : EUA) は、いくつかの法的要件が満たされた後にのみ許可することができる (FD&C法564条 [21 U.S.C. 360bbb-2]) (文献23)。これらの要件の中には、製品の既知および潜在的なベネフィットが、重篤又は致死的な疾患の診断、予防、若しくは治療に使用される場合、製品の既知及び潜在的なリスクを上回るというFDAによる判断が含まれる。
- EUAを発行するための基準が満たされている場合、COVID-19ワクチンに対するEUA (参考文献23) の許可が適切である可能性がある。大規模なランダム化比較臨床試験が完了する前にCOVID-19ワクチンに対するEUAを許可することは、承認を支持するための臨床的疾患エンドポイントを用いた有効性試験における試験ワクチンの有効性を証明する能力を低下させる可能性があるが、

こうした臨床的疾患エンドポイントを用いた有効性試験は、ワクチン関連呼吸器疾患増強 (ERD) の可能性を調査するために必要なことがある。したがって、適切な製造情報があるワクチンでは、試験によってワクチンの安全性と有効性を証明した後、製造業者が申請を提出し、FDAが生物学的製剤承認申請の正式な審査を完了する前に、EUAを許可するという手順が適切なことがある。

- COVID-19予防のために開発された試験ワクチンの場合、EUAに関する評価はすべて、対象集団、製品の特性、製品に関する前臨床およびヒト臨床研究のデータ、および製品に関連する利用可能な科学的エビデンスの総体を考慮して、ケース・バイ・ケースで行われる。

IX. 参考文献

1. COVID-19 Public Health Emergency: General Considerations for Pre-IND Meeting Requests for COVID-19 Related Drugs and Biological Products; Guidance for Industry, May 2020, <https://www.fda.gov/media/137927/download>.
2. Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices, January 2011, <https://www.fda.gov/media/71021/download>.
3. Guidance for Industry: Content and Format of Chemistry, Manufacturing and Controls Information and Establishment Description Information for a Vaccine or Related Product, January 1999, <https://www.fda.gov/media/73614/download>.
4. Perlman S and Dandekar AA, 2005, Immunopathogenesis of Coronavirus Infections: Implications for SARS, *Nat Rev Immunol* 5: 917-927, <https://doi.org/10.1038/nri1732>.
5. Haagmans BL, Boudet F, Kuiken T, deLang A, et al., 2005, Protective immunity induced by

- the inactivated SARS coronavirus vaccine, Abstract S 12-1 Presented at the X International Nidovirus Symposium, Colorado, Springs, CO.
6. Tseng C-T, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, Newman P, et al., 2012, Immunization with SARS Coronavirus Vaccines Leads to Pulmonary Immunopathology on Challenge with the SARS Virus, *PloS One*, 7(4): e35421, <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0035421>.
 7. Yasui F, Kai C, Kitabatake M, Inoue S, et al., 2008, Prior Immunization With Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) – associated Coronavirus (SARS-CoV) Nucleocapsid Protein Causes Severe Pneumonia in Mice Infected with SARS-CoV, *J Immunol*, 181(9): 6337-6348, <https://www.jimmunol.org/content/181/9/6337.long>.
 8. Bolles M, Deming D, Long K, Agnihothram S, et al., 2011, A Double-Inactivated Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Vaccine Provides Incomplete Protection In Mice And Induces Increased Eosinophilic Proinflammatory Pulmonary Response Upon Challenge, *J Virol* 85(23) 12201-12215, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3209347/>.
 9. Agrawal AS, Tao X, Algaissi A, Garron T, et al., 2016, Immunization With Inactivated Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Vaccine Leads To Lung Immunopathology On Challenge With Live Virus, *Hum Vaccin Immunother*, 12(9): 2351-2356, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5027702/>.
 10. Guidance for Industry: Considerations For Plasmid DNA Vaccines For Infectious Disease Indications, November 2007, <https://www.fda.gov/media/73667/download>.
 11. Guidance for Industry: Content And Format Of Chemistry, Manufacturing, And Controls Information And Establishment Description Information For A Vaccine Or Related Product, January 1999, <https://www.fda.gov/media/73614/download>.
 12. Guidance for Industry: Considerations For Developmental Toxicity Studies For Preventive And Therapeutic Vaccines For Infectious Disease Indications, February 2006, <https://www.fda.gov/media/73986/download>.
 13. World Health Organization, WHO Guidelines On Nonclinical Evaluation Of Vaccines, Annex 1, WHO Technical Report Series, 2005; 927:31-63, https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/nonclinical_evaluation/ANN_EX%201Nonclinical.P31-63.pdf?ua=1.
 14. World Health Organization, Guidelines On The Nonclinical Evaluation Of Vaccine Adjuvants And Adjuvanted Vaccines, Annex 2, WHO Technical Report Series, TRS 987:59-100, https://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/TRS_987_Annex2.pdf?ua=1.
 15. FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Public Health Emergency; Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards, March 2020 and updated June 2020, <https://www.fda.gov/media/136238/download>.
 16. Centers for Disease Control and Prevention, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) At Risk for Severe Illness, last reviewed May 14, 2020, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html>.
 17. Pregnant Women: Scientific and Ethical Considerations for Inclusion in Clinical Trials; Draft Guidance for Industry, April

- 2018, <https://www.fda.gov/media/112195/download>.*
18. Draft Guidance for Industry: How to Comply with the Pediatric Research Equity Act, September 2005, <https://www.fda.gov/media/72274/download>.*
 19. Guidance for Industry: Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees, March 2006, <https://www.fda.gov/media/75398/download>.
 20. Guidance for Industry: E2E Pharmacovigilance Planning, April 2005, <https://www.fda.gov/media/71238/download>.
 21. Postapproval Pregnancy Safety Studies; Draft Guidance for Industry, May 2019, <https://www.fda.gov/media/124746/download>.*
 22. Guidance for Industry: Postmarketing Studies and Clinical Trials — Implementation of Section 505(o)(3) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, April 2011, <https://www.fda.gov/media/133746/download>.
 23. Emergency Use Authorization of Medical Products and Related Authorities; Guidance for Industry and Other Stakeholders, January 2017, <https://www.fda.gov/media/97321/download>.

* * *

* 最終化の後、本ガイダンスはFDAの現在の考え方を示すものとなる。