

審議結果報告書

令和 4 年 4 月 18 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ヌバキソビッド筋注
[一 般 名] 組換えコロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン
[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和 3 年12月16日

[審 議 結 果]

令和 4 年 4 月 18 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤追加接種後の免疫原性及び安全性の確認を目的として実施中の臨床試験について、成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。
4. 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。

審査報告書

令和4年4月11日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] ヌバキソビッド筋注
[一般名] 組換えコロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和3年12月16日
[剤形・含量] 1バイアル中に SARS-CoV-2 rS 50 µg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[特記事項] 「新型コロナウイルス感染症の発生に伴う当面の医薬品、医療機器、体外診断用医薬品及び再生医療等製品の承認審査に関する取扱いについて」 (令和2年4月13日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課、厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課事務連絡) に基づく優先審査
医薬品事前評価相談実施品目

[審査担当部] ワクチン等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の SARS-CoV-2 による感染症の予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

[用法及び用量]

初回免疫：1回 0.5 mL を2回、通常、3週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。

追加免疫：1回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

2. 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤追加接種後の免疫原性及び安全性の確認を目的として実施中の臨床試験について、成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。
4. 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。

審査報告(1)

令和4年3月8日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ヌバキソビッド筋注
[一般名] 組換えコロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和3年12月16日
[剤形・含量] 1バイアル中に SARS-CoV-2 rS 50 µg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果] SARS-CoV-2 による感染症の予防
[申請時の用法・用量] 初回免疫：1回 0.5 mL を2回、通常、3～4週間の間隔において、筋肉内に接種する。
追加免疫：0.5 mL を1回、通常、初回免疫の2回目接種後、6か月以上の間隔において、筋肉内に接種する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	17
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	17
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	65
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	65

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

2020年3月にWHOがSARS-CoV-2によるCOVID-19は世界的パンデミックであると表明して以降（<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>（最終確認日：2022年3月8日））、2020年後半から2021年前半にかけて複数のSARS-CoV-2ワクチンが世界中で承認されてきた。2022年2月28日時点で100億回を超えるワクチン接種が行われているものの（<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19---1-march-2022>）、新たに発生する変異株の影響等もあり、依然としてワクチンによる効果的な予防の必要性は高い。なお、2022年2月28日時点で、世界でのSARS-CoV-2総感染者数は434,154,739例、総死亡例は5,944,342例であり（<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19---1-march-2022>）、また、2022年3月8日時点で、本邦でのSARS-CoV-2の感染者数の累計は5,434,108例、死亡者数は25,049例である（https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_24347.html）。

本邦では、SARS-CoV-2による感染症の予防を目的とするワクチンとして、2022年3月8日時点で、コミナティ筋注及びコミナティ筋注5～11歳用（ファイザー株式会社）、バキスゼブリア筋注（アストラゼネカ株式会社）並びにスパイクボックス筋注（旧販売名：COVID-19ワクチンモデルナ筋注、武田薬品工業株式会社）が承認されており、SARS-CoV-2ワクチンによる初回免疫を完了している者は国民の79%を超えている（<https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html>）。また、既に本邦で「SARS-CoV-2による感染症」の治療に対して複数の医薬品が承認されているが、依然としてパンデミックは進行中であり、医療ニーズは十分に満たされているとはいえない。SARS-CoV-2及びその新規変異株による公衆衛生上の緊急事態が続いていること、世界的大流行による医療及び社会経済への影響、世界規模のワクチン接種に伴う供給量の課題等を踏まえると、複数種類のワクチンプラットフォームを活用した供給戦略が求められる。

本剤は、Sf9細胞を用いて製造されるSARS-CoV-2遺伝子組換えスパイクタンパク質ナノ粒子ワクチン（SARS-CoV-2 rS）であり、本邦で既承認のSARS-CoV-2ワクチン（mRNAワクチン及びアデノウイルスベクターワクチン）とは異なるワクチンプラットフォームを用いている。本剤には、サポニンを主成分とするアジュバント（Matrix-M1）が添加されている。SARS-CoV-2 rSは、完全長の野生型SARS-CoV-2スパイクタンパク質から構築され、精製されたSARS-CoV-2 rSタンパク質三量体は、SARS-CoV-2がヒト細胞へ結合する際の受容体であるhACE2受容体への結合能を有する。

SARS-CoV-2による感染症の予防を目的とした本剤の開発は、米国Novavax社により2020年5月より進められ、海外で第Ⅲ相試験である2019nCoV-301試験及び2019nCoV-302試験がそれぞれ同年12月及び9月より開始された。国内では、武田薬品工業株式会社により国内臨床試験（TAK-019-1501試験）が2021年2月より開始された。欧州において2021年12月20日に本剤2回接種後のCOVID-19の予防に対して条件付き承認がなされたほか、2022年3月4日時点で、本剤は30以上の国又は地域及びWHOにおいて条件付き承認や緊急供給の承認等を取得している。

今般、海外で実施中の臨床試験で本剤の有効性及び安全性が確認されたこと、日本人においても本剤接種後の免疫原性及び安全性が確認されたこと、国内供給の目途が立ったこと等から、2021年12月16日に武田薬品工業株式会社により製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本剤は、Sf9 細胞を用いたバキュロウイルス発現系で SARS-CoV-2 の組換え S タンパク質を産生させ精製した SARS-CoV-2rS に、サポニンを主成分とするアジュバント Matrix-M1 を添加したワクチンである。Matrix-M1 は、Matrix-A 及び Matrix-C から構成される。

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

無血清培地に馴化した Sf9 細胞株を基に、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EOPCB について、「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号）（ICH Q5A ガイドライン）、「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析」（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号）（ICH Q5B ガイドライン）及び「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）（ICH Q5D ガイドライン）に従って、純度試験及び特性解析が実施された。その結果、**■** 代までの細胞増殖特性及びバキュロウイルス増殖性が確認された。WCB で実施された RT-PCR 及び外来性感染性物質スクリーニング解析 (NGS) において、Sf-RV の遺伝子配列の存在が確認されたが (2.1.4 項参照)、それを除き、実施された試験項目の範囲において、外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はなく、WCB は必要に応じて MCB から調製、更新される。

2.1.2 ウイルスシードの調製及び管理

本剤の製造に用いるウイルスシードは、バキュロウイルスに SARS-CoV-2 rS タンパク質遺伝子を導入し調製された。このウイルスシードを起源として、WCB から培養した Sf9 細胞に感染させ、一次ウイルス、プレマスターウイルス、MVS 及び WVB が順次調製された。

MVS 及び WVB は液体窒素の気相中で保管される。MVS の更新の予定はなく、WVB は必要に応じて MVS から調製、更新される。

MVS 及び WVB について、特性解析及び純度試験が実施され、ウイルス力価及びウイルスの遺伝子配列が確認された。また、実施された試験項目の範囲において外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった (2.1.4 項参照)。

2.1.3 製造方法

原薬の製造工程は、フラスコ培養、維持培養、接種ウイルス培養、拡大培養 **■**、生産培養（ウイルス接種）、ハーベスト、界面活性剤及び pH 処理、清澄化、陰イオン交換クロマトグラフィー、ナノフィルトレーション、アフィニティクロマトグラフィー、限外ろ過濃縮及び透析、原液ろ過並びに保管工程からなる。

重要工程は、接種ウイルス培養、**■**、生産培養（ウイルス接種）、界面活性剤及び pH 処理、清澄化、陰イオン交換クロマトグラフィー、ナノフィルトレーション、アフィニティクロマトグラフィー、限外ろ過濃縮及び透析並びに原液ろ過工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでバリデーションが実施されている。

2.1.5 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、表3のとおりである。非臨床試験及び初期の臨床試験で用いられた原薬は製法 a、製法 b 又は製法 c により、第Ⅲ相臨床試験で用いられた原薬は製法 d により製造され、国内市販予定製剤に用いられる原薬は製法 e により製造される。製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

表3 原薬の製造方法の主な変更点

製法	変更点
製法 a から製法 b	<ul style="list-style-type: none"> ■ [REDACTED] ■ [REDACTED]
製法 b から製法 c	<ul style="list-style-type: none"> ■ [REDACTED]
製法 c から製法 d	<ul style="list-style-type: none"> ■ [REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED]
製法 d から製法 e	<ul style="list-style-type: none"> ■ [REDACTED] ■ [REDACTED]

2.1.6 原薬の特性

2.1.6.1 構造、物理化学的性質及び生物学的性質

原薬について、表4に示す特性解析が実施された。

表4 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列 (■)、N 末端及び C 末端アミノ酸配列、ジスルフィド結合 (■)、二次構造 (■)、三次構造 (■)、高次構造 (■)
物理的・化学的性質	サイズバリエーション (■)、電荷バリエーション (■)、粒子径 (■)、熱安定性 (■)
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル (■)、糖鎖結合部位 (■)
生物学的性質	[REDACTED]

2.1.6.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

組換え S タンパク質の分解による断片化体、並びに翻訳後修飾された酸化体、脱アミド化体及びスクンイミド形成体が目的物質由来不純物とされた。断片化体は原薬の規格により、適切に管理されている。

2.1.6.3 製造工程由来不純物

残留宿主細胞由来タンパク質、バキュロウイルス由来タンパク質、宿主由来 DNA、バキュロウイルス DNA、感染性バキュロウイルス、Sf-RV RNA、逆転写酵素、不純物A*、不純物B*、不純物C* 及び不純物D* が製造工程由来不純物とされ、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

残留宿主細胞由来タンパク質、バキュロウイルス由来タンパク質、宿主由来 DNA、バキュロウイルス DNA 及び感染性バキュロウイルスは、原薬の規格及び試験方法により管理される。Sf-RV は、qPCR 法及び感染性否定試験により製造工程において管理される（2.R.1 項参照）

* 新薬承認情報提供時に置き換え

2.1.7 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、外観、確認試験（ウエスタンブロット法）、pH、純度試験（1）純度及び不純物（ポリアクリルアミドゲル電気泳動法）、純度試験（2）残存 DNA（XXXXXXXXXX法）、純度試験（3）残存バキュロウイルス（XXXXXXXXXX法）、エンドトキシン、微生物限度、相対力価（ELISA 法）、タンパク質含量（吸光度測定法）及びXXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX法）が設定されている。

2.1.8 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験の概略は、表 5 のとおりである。

表 5 原薬の主要な安定性試験の概略

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 d	2	-70±10℃	9 カ月*	XXXXXXXXXX
	製法 e	3	-60℃以下	1 カ月*	

* : 36 カ月まで安定性試験継続中

製法 d 及び製法 e で製造された原薬の長期保存試験では、いずれも、測定された期間において実施された試験項目について明確な経時変化の傾向は認められず、規格に適合した。継続中の製法 e による原薬の長期保存試験成績は、審査報告（2）に記載する。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

本剤は、1 バイアルあたり有効成分として SARS-CoV-2 rS を 50 µg 含有する 10 回接種用のバイアル製剤である。表示容量 5 mL に対し、10 回の採取が可能となるよう XXXX mL に過量充填されている。製剤には、Matrix-A、Matrix-C、リン酸水素二ナトリウム七水和物、リン酸二水素ナトリウム一水和物、塩化ナトリウム、ポリソルベート 80、水酸化ナトリウム、塩酸及び注射用水が添加剤として含まれる。一次容器はガラス製バイアル（容量 16.5 mL）及びXXXXXXXXXXゴム栓であり、二次包装は紙箱である。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の融解、緩衝液の調製、原薬の秤量及び貯留、Matrix-M1 の調製、製剤溶液の調製、無菌ろ過、無菌充てん、検査・試験並びに包装・表示・保管工程からなる。

重要工程は、緩衝液の調製、製剤溶液の調製、無菌ろ過及び無菌充てん工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

しているが (J Ethnobiology Ethnomedicine. 2011, <https://doi.org/10.1186/1746-4269-7-2>)、これまで当該地域で Sf-RV を原因とした有害事象や感染症等の発生は確認されていない。なお、申請者と米国ケンタッキー大学と共同研究によって、Sf-RV が植物内で複製されないことも確認されている。

以上のように、Sf-RV についてヒト由来細胞への感染・増殖・複製は認められていない。また、*S. frugiperda* に接触した作物等を通じてヒトは Sf-RV に曝露されてきたと考えられるが、これまでにヒトに対する病原性を示すデータは確認されていない。

機構は、ICH Q5A ガイドラインに基づいて、本剤の製造工程における Sf-RV の除去状況及び Sf-RV の混入リスク評価について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ICH Q5A ガイドラインに基づき、Sf-RV の特異的モデルウイルスである水疱性口炎ウイルスを用いた qPCR 法を検出方法とするスパイク試験により、原薬の製造工程におけるウイルスクリアランス能を評価したところ、原薬の精製工程では 14.66 log 以上のウイルスクリアランス指数が得られた。同じ製造技術を用いた製剤の生産培養液中の Sf-RV ゲノムコピー数を参考にして本剤の原薬中の Sf-RV の残存量を評価すると、得られたクリアランス値は、培養液中の Sf-RV を不活化/除去するのに十分なものと思われる。ウイルスの不活化工程として界面活性剤/低 pH 処理が有用であり、除去工程として陰イオン交換クロマトグラフィー、ナノフィルトレーション及びアフィニティクロマトグラフィー工程が有用であると評価された。したがって、ICH Q5A ガイドラインで求められている複数のウイルス不活化/除去工程が設定されており、本剤の製造工程は、高いウイルスクリアランス能を有する製造方法と判断している。

実際に、国内市販用製法で製造された原薬中の Sf-RV 遺伝子の残存量を qPCR 法により測定したところ、Sf-RV 遺伝子は検出されなかった。

以上のように、WCB 中に Sf-RV が存在していたとしても、原薬の精製工程中で十分に不活化/除去され、感染性を有する Sf-RV が最終製剤に混入している可能性は極めて低いと考える。

機構は、申請者の説明より、本剤の状況は ICH Q5A ガイドラインで示されるケース C (細胞又は未加工/未精製バルク中にげっ歯類のレトロウイルス以外のウイルスが存在しているが、ヒトへの感染性は知られていないケース) に該当すると判断した。また、当該細胞基材を使用する必要性を検討するために、Sf-RV 未感染の細胞基材を用いた製造方法へ変更する可能性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤の製造においては、開発元である Novavax 社から分与されたセルバンクを用いており、Sf-RV 未感染の細胞を用いて本剤の GMP 生産を行うには、GMP 対応細胞株の自社開発が必要となる。新規セルバンクの樹立及び追加の製造プロセス検討には数年を要すると考えられ、また、検討を実施したとしても現行製剤と同等の品質及び生産性が得られないリスクがある。本剤は SARS-CoV-2 rS を抗原とする従来型の組換えタンパク質ワクチンで、既承認の mRNA ワクチンやアデノウイルスベクターワクチンとは異なるプラットフォームを用いたものであり、公衆衛生上の観点からは本剤を早急に開発することを最優先とすべきと考え、本申請で示した製法を用いることとした。

上述のように、Sf-RV は本剤の製造工程で十分に除去され、これまでに製造された製剤について Sf-RV は検出されておらず、また、日本人を含む 30,000 例以上に本剤を接種した臨床試験で安全性が確認されている。加えて、海外では Sf9 細胞を用いて製造された複数の医薬品が承認済みであり、うち 2013 年に米国で承認された季節性インフルエンザワクチンについては欧州及び豪州も含めて現在も年間数百万ド

一ズ以上の単位で製造、販売されているが、これまでに Sf-RV に起因すると考えられる安全性の懸念は確認されていない。以上の状況から、Sf9 細胞のセルバンクを用いて本剤を製造することの安全性上のリスクは低いと考えられる。しかしながら、今後も Sf-RV フリーの細胞基材に変更する必要性については継続的に検討を行うこととしている。

機構は、細胞基材の変更の必要性を継続的に検討するとして申請者の説明を了承した。一方で、原薬又は製剤における Sf-RV 遺伝子の残存量は継続的に管理するべきと判断し、原薬又は製剤の製造工程において、Sf-RV 遺伝子の残存量の管理及び残存遺伝子の感染性の有無を確認することを求めた。

申請者は、以下のように回答した。

機構の意見を踏まえ、本邦で製造される原薬の全ロットについて、**■■■■** Sf-RV **■■■■** **■■■■** を測定する。また、残留する Sf-RV 遺伝子が感染性粒子に由来しないことを確認する感染性否定試験を製造される原薬の全ロットに対して実施する。**■■■■** **■■■■** **■■■■** **■■■■** **■■■■** **■■■■** 測定し、感染性の有無を判定する。

機構は、本剤の状況は ICH Q5A ガイドラインにおけるケース C に該当するものの、申請者の説明から最終製剤における感染性 Sf-RV の混入リスクは極めて低いと考えられ、申請者が国内市販用製法で製造した原薬において Sf-RV 遺伝子が検出されなかったことに加え、SARS-CoV-2 ワクチン開発に係る緊急性及び本剤については良好なリスク・ベネフィットが示されていること(7.R.4 項参照)を踏まえると、製造工程において Sf-RV に係る潜在的なリスクが適切に管理されるとの前提で、Sf9 細胞のセルバンクを使用することは可能と判断した。

2.R.2 新添加剤について

製剤には、新添加剤であるアジュバント Matrix-M1 (Matrix-A 及び Matrix-C) が含有されている。Matrix-A 及び Matrix-C はいずれも、Novavax AB 及び AGC Biologics A/S により MF (MF 登録番号 (304MF20004)、MF 登録番号 (304MF20002)、MF 登録番号 (304MF20003)、MF 登録番号 (304MF20005)) に登録されている。

2.R.2.1 規格及び試験方法並びに安定性について

MF に関する資料に係る審査については、審査報告 (2) 別添で報告する。

2.R.2.2 安全性について

機構は、提出された資料から、本剤の臨床での用法・用量において、本添加剤に関連する安全性に問題が生じる可能性は低いものと判断した。ただし、本添加剤は、アジュバントとして免疫賦活作用を有すること (3.1.1 項参照) 及び投与部位 (筋肉内) に炎症性変化を惹起すること (5.2 項参照) から、一般的な添加剤の使用前例としては取り扱わないことが適切であると判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤に含まれる本薬及び Matrix-M1 の効力を裏付ける試験として、マウス、ハムスター、カニクイザル及びアカゲザルを用いた試験が提出された。

3.1 効力を裏付ける試験

提出された試験（評価資料）の概略は表 8 のとおりである。

表 8 効力を裏付ける試験の概略（評価資料）

動物種 雌雄	例数	用法・用量 (投与経路はすべて筋肉内投与)	主な評価項目	添付資料 CTD
Balb/c マウス 雌	6 例/群 (3 例/プラ セボ群)	・本薬 (10 µg) + Matrix-M1 (0, 5 µg) を 2 回 ・プラセボを 2 回 (2 回投与の間隔は 21 日)	免疫原性	4.2.1.1-2
Balb/c マウス 雌	10 例/群	・本薬 (1, 10 µg) + Matrix-M1 (5 µg) を 2 回 ・本薬 (1, 10 µg) + 水酸化アルミニウム (200 µg) を 2 回 ・本薬 (1, 10 µg) を 2 回 (2 回投与の間隔は 21 日)	免疫原性	4.2.1.1-3
Balb/c マウス 雌	8 例/群 (4 例/プラ セボ群)	・本薬 (1, 10 µg) + Matrix-M1 (0, 5 µg) を 2 回 ・BV2365 (1, 10 µg) + Matrix-M1 (0, 5 µg) を 2 回 ・BV2369 (1, 10 µg) + Matrix-M1 (0, 5 µg) を 2 回 ・プラセボを 2 回投与 (2 回投与の間隔は 14 日)	免疫原性 感染防御作用	4.2.1.1-5
Balb/c マウス 雌	10 例/群	・本薬 (0.01, 0.1, 1, 10 µg) + Matrix-M1 (5 µg) を 1 回又は 2 回 ・本薬 (10 µg) を 2 回 ・プラセボを 2 回 (2 回投与の間隔は 14 日)	免疫原性 感染防御作用	4.2.1.1-6
シリアンハム スター 雌雄	8 例/群	・本薬 (10 µg) + Matrix-M1 (15 µg) を 1 回 ・本薬 (1, 10 µg) + Matrix-M1 (15 µg) を 2 回 ・プラセボを 2 回 (2 回投与の間隔は 14 日)	免疫原性 感染防御作用	4.2.1.1-7
カニクイザル 雌雄	4 例/群	・本薬 (5 µg) + Matrix-M1 (25, 50 µg) を 1 回 ・本薬 (2.5 µg) + Matrix-M1 (25 µg) を 2 回 ・本薬 (5, 25 µg) + Matrix-M1 (50 µg) を 2 回 ・プラセボを 2 回 (2 回投与の間隔は 21 日)	免疫原性 感染防御作用	4.2.1.1-8
アカゲザル 雌雄	5 例/群 (2 例/プラ セボ群)	・本薬 (5, 25 µg) + Matrix-M1 (50 µg) を 1 回又は 2 回 ・プラセボを 1 回又は 2 回 (2 回投与の間隔は 21 日)	免疫原性 感染防御作用	4.2.1.1-9

プラセボ：25 mM リン酸ナトリウム, pH 7.2, 300 mM 塩化ナトリウム, 0.01%ポリソルベート 80

BV2365：プロテアーゼに耐性を持たせるために、完全長 S タンパク質の S1/S2 切断ドメイン内に位置する推定フリン切断部位を変異修飾したワクチン候補抗原

BV2369：プロテアーゼに耐性を持たせるために、完全長 S タンパク質の S1/S2 切断ドメイン内に位置する推定フリン切断部位を変異修飾し、疎水性フュージョンペプチドを削除したワクチン候補抗原

3.1.1 本薬及び Matrix-M1 の免疫原性の検討（CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1.3、4.2.1.1.6～9）

マウス、ハムスター及びサルにおいて、被験物質初回投与後 13～35 日に、ELISA 法による S タンパク質特異的抗体、ELISA 法による hACE2 受容体結合阻害抗体又は SARS-CoV-2 を用いた CPE 法若しくはプラーク中和減少法による中和抗体が測定された。また、ELISA 法によりマウスの血清を用いた IgG サブクラス解析が行われた。さらに、マウスにおいて本薬又は S タンパク質ペプチドプールによる刺激に対する抗原特異的 T 細胞応答を評価するため、被験物質初回投与後 28 日に脾臓が採取され、ELISpot 法及び細胞内サイトカイン染色法により Th1 型サイトカイン (IFN- γ 、TNF- α 及び IL-2) 及び Th2 型サイトカイン (IL-5) が測定された。

下記のとおり、本薬+Matrix-M1 投与後、抗体産生及び Th1 優位の T 細胞応答が誘導され、本薬の免疫原性が確認された。

3.1.1.1 抗体産生 (CTD 4.2.1.1-3, 4.2.1.1-6~9)

マウス、ハムスター及びサルにおいて、本薬+Matrix-M1 の投与により、本薬の用量依存的な抗体誘導が認められた。また、同一用量では、1 回投与群よりも 2 回投与群で各抗体価は高値であった (CTD4.2.1.1-6~9)。

マウスにおいて本薬への Matrix-M1 添加の有無による免疫原性の違いを比較した結果、S タンパク質特異的抗体価、hACE2 受容体結合阻害抗体価及び中和抗体価は、本薬のみを投与した群 (本薬群) よりも本薬+Matrix-M1 群で高値を示した (CTD 4.2.1.1-6)。また、本薬群及びアルミニウムアジュバントを添加した本薬を投与した群では主に IgG1 抗体が誘導され、Th2 優位の応答が認められたが、本薬+Matrix-M1 群では IgG1 抗体及び IgG2a 抗体が誘導され、IgG サブクラス解析においてバランスのとれた Th1/Th2 応答が認められた (CTD 4.2.1.1-3)。

3.1.1.2 T 細胞応答 (CTD 4.2.1.1-2)

プラセボ群では、IFN- γ 及び IL-5 産生細胞は認められなかった。本薬+Matrix-M1 群では、IFN- γ 産生細胞数 (310 細胞/ 10^6 脾臓細胞) が IL-5 産生細胞数 (214 細胞/ 10^6 脾臓細胞) よりも多く、Th1 優位の細胞性免疫応答が認められた。

本薬+Matrix-M1 群では、サイトカイン (IFN- γ 、TNF- α 及び IL-2) 産生細胞数はいずれも本薬群と比べて高かった。また、同一細胞において複数のサイトカイン (IFN- γ 、TNF- α 及び IL-2) を産生する多機能の CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞の割合は、本薬のみ投与群 (CD4 : 2 種類 35%、3 種類 7%、CD8 : 2 種類 33%、3 種類 24%) と比べ、本薬+Matrix-M1 群 (CD4 : 2 種類 41%、3 種類 23%、CD8 : 2 種類 39%、3 種類 28%) で高かった。さらに、濾胞性ヘルパー T 細胞及び胚中心 B 細胞の頻度は、本薬+Matrix-M1 群で本薬群と比べ、それぞれ 3.3 倍及び 13 倍上昇した。以上のことから、本薬+Matrix-M1 の投与により、多機能エフェクター細胞が誘導され、また、親和性の高い抗体の持続的な産生に好ましい免疫応答が誘導されていることが示唆された。

3.1.2 本薬及び Matrix-M1 の感染防御作用の検討 (CTD 4.2.1.1-6~9)

マウス、ハムスター、カニクイザル及びアカゲザルに対して、それぞれ被験物質の最初の接種後 56、35、35 及び 38 日に、SARS-CoV-2 WA1 株 (武漢系統) が経鼻投与 (サルでは経鼻投与及び気管内投与) された。ウイルス曝露後、臨床検査、ウイルス学的検査及び病理組織学的検査が行われた。ウイルス学的検査において、マウスではプラーク法、その他の動物ではウイルス複製を示唆する SARS-CoV-2 サブゲノム mRNA を対象とした RT-PCR 法によるウイルス量の測定が行われた。なお、使用したマウスには、SARS-CoV-2 感染を可能とするため、初回投与後 52 日に hACE2 を発現するアデノウイルスベクターが経鼻投与された。

表 9~表 11 のとおり、本薬+Matrix-M1 の感染防御作用が認められた。

表 9 臨床検査

動物種	結果	添付資料 CTD
マウス	ウイルス感染後 7 日間における体重減少率はプラセボ群と比べて本薬+Matrix-M1 群で低く、本薬+Matrix-M1 群では用量依存的な体重減少の抑制傾向が認められた。	4.2.1.1-6
ハムスター	ウイルス感染後 9 日間における体重減少率は、プラセボ群と比べて本薬+Matrix-M1 群で低かった。また、ウイルス感染後 2 日間はすべての群で活動性が低下し、プラセボ群ではウイルス感染後 7 日まで活動性の低下が認められたが、本剤接種群ではウイルス感染後 6~7 日後にウイルス感染前の活動性まで回復した。	4.2.1.1-7
カニクイザル	ウイルス感染後 7 日間の一般状態の変化、顕著な体重減少、顕著な体温上昇、接種部位の有害な反応、血液学的パラメータの変化（試験終了時までにはベースラインに回復した一過性の変化を除く）はプラセボ群及び本薬+Matrix-M1 群において軽度であり、群間に明確な差は認められなかった。	4.2.1.1-8
アカゲザル	ウイルス感染 7 又は 8 日間の一般状態、接種部位、体重、血液学的パラメータの変化（赤血球の一過性の変化を除く）は、プラセボ群及び本薬+Matrix-M1 群において軽度であり、群間に明確な差は認められなかった。ウイルス感染 3 日後の X 線検査では、本薬+Matrix-M1 群及びプラセボ群に軽微から軽度の所見がみられたが、肺実質の異常は確認されず、群間で明確な差は認められなかった。	4.2.1.1-9

表 10 ウイルス学的検査

動物種	結果	添付資料 CTD
マウス	本薬+Matrix-M1 群では、ウイルス感染後 4 日において、肺組織中のウイルス量はプラセボ群と比べて低く、また、用量及び接種回数に依存してウイルス量の減少傾向が認められた。	4.2.1.1-6
ハムスター	本薬+Matrix-M1 群で、ウイルス感染後 2~14 又は 15 日までの間、口腔スワブ中のウイルス量はプラセボ群に比べて低値を示した。なお、口腔スワブ中のウイルスは、プラセボ群ではウイルス感染後 14 又は 15 日まで検出されたが、本薬+Matrix-M1 群（2 回接種）ではウイルス感染後 7 日までに検出限界未満まで減少した。	4.2.1.1-7
カニクイザル	ウイルス感染後 1~7 日における鼻腔スワブ中のウイルス量について、プラセボ群では 4 例中 2 例で増加傾向が認められ、鼻腔内でのウイルス増殖が示唆されたが、本剤+Matrix-M1 群では検出限界（50 コピー/mL）未満であった。また、ウイルス感染後 2 日における気管支肺胞洗浄液中のウイルス量は、プラセボ群では高値（1,272~16,143 コピー/mL）を示したが、本薬+Matrix-M1 群では 1 例（99 コピー/mL）を除き検出限界未満であった。	4.2.1.1-8
アカゲザル	ウイルス感染後 2~8 日における鼻腔洗浄液中のウイルス量は、プラセボ群では高値（7,060~881,000 コピー/mL）を示したが、本剤+Matrix-M1 群（2 回接種）ではウイルス感染後 2 日に一部の動物で検出（5,160~20,300 コピー/mL）されたものの、ウイルス感染後 4 日以降は検出限界（14 コピー/mL）未満であった。また、ウイルス感染後 2 及び 4 日における気管支肺胞洗浄液中のウイルス量は、プラセボ群で高値（3,640~174,000 コピー/mL）を示したが、本薬+Matrix-M1 群（2 回接種）では検出限界未満であった。	4.2.1.1-9

表 11 病理組織学的検査

動物種	結果	添付資料 CTD
マウス	ウイルス感染後 4 及び 7 日目に、プラセボ群では肺全体の間質、血管周囲及び細気管支周囲に炎症が認められた。一方、本薬+Matrix-M1 群（2 回接種）では、各部位の炎症スコアはプラセボ群に比べて有意に低値を示した。	4.2.1.1-6
ハムスター	ウイルス感染後 4 日目に、プラセボ群の肺において、間質の単核細胞浸潤、肺胞上皮の過形成及びまれに合胞体細胞を伴う軽度から中等度の病理変化が認められた。一方、本薬+Matrix-M1 群では、肺に軽微から軽度な混合細胞浸潤による肺胞の炎症が認められた 1 匹を除き、顕著な病理組織学的所見は認められなかった。 ウイルス感染後 14 又は 15 日目に、プラセボ群では、血管周囲及び間質の単核細胞浸潤、胸膜の線維化、肺胞上皮の過形成、中等度の肺胞マクロファージ浸潤並びに合胞体細胞が認められた。一方、本薬+Matrix-M1 群では軽度から中等度の肺胞マクロファージの増加が認められたものの、それ以外の所見は認められなかった。	4.2.1.1-7
カニクイザル	ウイルス感染後 7 日目に、プラセボ群では、軽度から中等度の肺血管周囲への混合細胞浸潤、肺胞内から気管支粘膜におけるマクロファージ及び好中球を伴う炎症反応が認められた。本薬+Matrix-M1 群では、プラセボと比較して病理変化の程度は軽度であった。ウイルス感染 7 日後に採取した鼻腔の観察において、いずれの群でも顕著な変化はみられなかった。	4.2.1.1-8
アカゲザル	ウイルス感染後 7 又は 8 日目に、プラセボ群及び本薬+Matrix-M1 群において、肺胞マクロファージの増加、2 型肺胞上皮細胞の過形成及びまれに合胞体細胞を伴う炎症反応が認められた。病理組織学的変化は軽微から軽度であり、全肺のごく一部に認められたのみであり、両群に明確な差は認められなかった。	4.2.1.1-9

3.2 安全性薬理試験

本剤を用いた安全性薬理試験は実施されていない。申請者は、本剤の安全性薬理は、ウサギを用いた反復投与毒性試験における一般状態観察等で評価され、本剤を投与による心血管系、呼吸器系、中枢神経系等の生理機能への影響は認められていない旨、また、WHO の非臨床試験ガイドライン²⁾においてもワクチンでは一般的に特定の安全性薬理試験を実施する必要はないとされている旨を説明している。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬及び Matrix-M1 の作用機序について

申請者は、本薬及び Matrix-M1 の作用機序について、以下のように説明した。

本薬+Matrix-M1 の免疫原性及び感染防御作用がマウス、ハムスター、サルを用いた試験により評価された。これらの動物種において、本薬+Matrix-M1 投与後、S タンパク質に対する特異的抗体、hACE2 受容体結合阻害抗体及び中和抗体が産生されると共に、Th1 型サイトカイン（IFN- γ 、TNF- α 及び IL-2）産生を伴う T 細胞応答が誘導された。また、本薬+Matrix-M1 投与により液性免疫及び細胞性免疫が活性化された状態において SARS-CoV-2 に曝露された場合、鼻腔、肺等において複製されるウイルスの減少、肺の病理学的変化の軽減、体重減少の改善及び活動量低下の抑制が確認された。以上のことから、本薬+Matrix-M1 は免疫原性及び感染防御作用を示すものと考えられる。

また、Matrix-M1 を添加した本薬又は他の抗原を用いた試験により、Matrix-M1 の免疫活性化作用が評価された。以下の成績より、Matrix-M1 は、投与局所において免疫細胞の動員及び活性化を誘導することにより免疫活性化作用を示すと考える。

- Matrix-M1 と抗原（エボラウイルスタンパク質）をマウスの異なる部位又は時期に接種した場合、アジュバント効果は示されなかったが、Matrix-M1 と抗原を同じ部位及び同じ時期に接種した場合は、同じ流入領域リンパ節を標的とすることにより抗体誘導が増強し、局所的なアジュバント効果

²⁾ 「WHO Technical Report Series No.927 Annex 1 Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO; 2005」

が認められた (CTD 4.2.1.1-11)。

- Matrix-M1 を添加したインフルエンザワクチンを投与したマウスでは、投与部位の各種サイトカイン及びケモカインの産生量が一過性に増加し、投与部位及び流入領域リンパ節において各種免疫細胞 (好中球、単球、樹状細胞、CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞、B 細胞、NK 細胞及びマクロファージ) の動員及び活性化が認められた (CTD 4.2.1.1-12、4.2.1.1-13)。
- 本薬+Matrix-M1 を投与したマウスでは、本薬のみ又はアルミニウムアジュバントを添加した本薬を投与したマウスと比べ、より高い抗体応答が認められた。また、IgG2a/IgG1 比の増加を伴う抗体応答、IFN- γ 、TNF- α 及び IL-2 の産生、CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞の増加並びに、2~3 種類のサイトカインを産生する多機能エフェクター細胞の割合の増加が認められ、ウイルス感染時に最適な Th1 優位の免疫応答が認められた (CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-3)。

機構は、申請者の説明を了承した。

3.R.2 疾患増強リスクについて

申請者は、本剤の接種による疾患増強リスクについて以下のように説明した。

マウス、ハムスター及びサルにおいて、Matrix-M1 を添加した本薬の投与により、高い中和抗体及び Th1 優位の細胞性免疫の誘導が認められた。また、マウスにおいて、Th2 優位の免疫応答を誘導するアルミニウムアジュバントを添加した本薬を投与した群と比較して、本薬+Matrix-M1 群では IgG2a/IgG1 比が高く、Th1 優位な免疫応答を誘導していることが確認された。本薬+Matrix-M1 投与後に SARS-CoV-2 を曝露したマウス、ハムスター及びサルにおいて、プラセボ群と比べて一般状態が悪化することはないこと、鼻腔、肺等におけるウイルス感染や複製の増強は認められなかったこと並びに肺の病理組織学的評価において免疫細胞浸潤は少なく、好酸球性の炎症反応はなかったことから、抗体依存性感染増強及びワクチン関連呼吸器疾患増強は認められないと判断した。以上の非臨床試験の結果より、本剤投与による疾患増強リスクは低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。本剤をヒトに接種した際の疾患増強リスクについては 7.R.3.3.1 で引き続き議論する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に関し、非臨床薬物動態試験は実施されていない。なお、WHO の非臨床試験ガイドライン³⁾において、通常、ワクチンでは非臨床薬物動態試験の実施を求められていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性試験として、本剤を用いた反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験のほか、Matrix-M1 アジュバントに関する毒性試験 (遺伝毒性試験) 等の成績が提出された。

³⁾ 「WHO Technical Report Series No.927 Annex 1 Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO; 2005」及び「WHO Technical Report Series No. 987 Annex 2 Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. WHO; 2014」

5.1 単回投与毒性試験

本剤を用いた単回投与毒性試験は実施されていないが、本剤の単回投与時の毒性（急性毒性）は、ウサギにおける反復筋肉内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1）の初回投与後の結果から評価された。本剤投与による死亡はなく、正常範囲内の体温上昇が認められている。

5.2 反復投与毒性試験

本薬+Matrix-M1 を用いたウサギにおける反復筋肉内投与毒性試験が実施された（表 12）。主な所見は、投与部位における炎症性変化であった。

表 12 本剤を用いた反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 ($\mu\text{g}/\text{body}$)	主な所見	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{body}$)	添付資料 CTD
雌雄ウサギ (NZW)	筋肉内	36 日間 (4 回 ^{a)}) + 休薬 21 日間	本薬 (50 μg) ^{b)} 、 本薬 (50 μg) +Matrix-M1 (50 μg) ^{b)} 又は PBS	本薬 (50 μg) ^{c)} : 投与部位の炎症 本薬 (50 μg) +Matrix-M1 (50 μg) ^{c)} : 投与部位の炎症、CRP 及びフィブリノゲンの高値 回復性：あり	本薬 (50 μg) +Matrix-M1 (50 μg)	4.2.3.2-1

a) 試験 1、8、15 及び 36 日に、0.5 mL/site で後肢 (1 カ所) に投与

b) 25 mM リン酸ナトリウム (pH 7.2)、300 mM 塩化ナトリウム及び 0.01% ポリソルベート 80

c) 試験 7、14、35 及び 57 日に S タンパク質に対する特異的 IgG 産生が確認されている

5.3 遺伝毒性試験

本剤を用いた遺伝毒性試験は実施されていないが、申請者は、Matrix-M1 アジュバントを用いた *in vitro* 遺伝毒性試験の結果（表 13）を踏まえて、本剤の遺伝毒性は陰性と判断している。

表 13 遺伝毒性試験

被験物質	試験の種類	試験系	S9 (処置)	用量	試験成績	添付資料 CTD	
Matrix-M1	<i>in vitro</i>	細菌を用いる 遺伝子突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100 TA1535、TA1537 大腸菌： WP2uvrA	+	0 ^{a)} 、100、250、500、750、1000、 2500、3450、4400 $\mu\text{g}/\text{plate}$	陰性	4.2.3.3.1-3
				(2~3 日間)			
	<i>in vitro</i>	哺乳類細胞の 小核試験	チャイニーズ ハムスター細胞 (CHO)	-/+	0 ^{a)} 、0 ^{b)} 、50、100、220、440 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性	4.2.3.3.1-4
				(4 時間)			
			-	(24 時間)			

a) PBS

b) 無処置

5.4 がん原性試験

本剤は臨床での使用が 6 カ月以上継続される医薬品ではないことから、本剤を用いたがん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬+Matrix-M1 を用いて、ラットにおける生殖発生毒性試験が実施された（表 14）。本薬+Matrix-M1 投与により、親動物及び次世代への影響は認められなかった。

表 14 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 ($\mu\text{g}/\text{body}$)	主な所見	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{body}$)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生、胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌 ラット (SD)	筋肉内	交配前 27 日 ～妊娠 15 日 (4 回 ^{a)})	本薬 (5 μg) +Matrix-M1 (10 μg) ^{b)} 、Matrix-M1 (10 μg) ^{c)} 又は PBS	本薬 (5 μg) +Matrix-M1 (10 μg) ^{d)} 母動物：なし 胚・胎児：なし F1 出生児：なし	本薬 (5 μg) +Matrix-M1 (10 μg)	4.2.3.5.3-1

- a) 交配前 27 及び 13 日、妊娠 7 及び 15 日に、0.1 mL/site で後肢 (1 カ所) に投与
 b) 25 mM リン酸ナトリウム (pH 7.2)、300 mM 塩化ナトリウム及び 0.01% ポリソルベート 80
 c) PBS
 d) 交配前 13 日、交配日及び 21 日 (帝王切開時) 並びに分娩後 21 日における母動物において S タンパク質に対する特異的 IgG 産生が確認され、妊娠 21 日 (帝王切開時) の胎児、及び分娩後 21 日の F1 出生児において S タンパク質に対する特異的 IgG が認められている

5.6 局所刺激性試験

本剤の局所刺激性は、ウサギにおける反復筋肉内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-1) の結果から評価され、投与部位に回復性のある炎症性変化が認められている。

5.R 機構における審査の概略

提出された資料から、機構は、本剤の毒性に特段の問題はないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

被験者のベースライン時の血清反応の評価において、血清中のウイルス遺伝子が RT-PCR 法により、血清中の抗 N タンパク質抗体が電気化学発光法を用いたイムノアッセイにより、それぞれ測定された。

液性免疫の評価において、被験者の血清中の抗 S タンパク質抗体が ELISA 法、中和抗体が SARS-CoV-2 (従来株) を用いたマイクロ中和法により測定された。また、細胞性免疫の評価において、101 試験のパート 1 及びパート 2 の被験者の血液により末梢血単核細胞が分離され、Th1 サイトカイン (IFN- γ 、TNF- α 及び IL-2) 及び Th2 サイトカイン (IL-5 及び IL-13) が ELISpot 法及びサイトカイン染色法により測定された。

COVID-19 のウイルス学的な確定検査には、RT-PCR 法が用いられた。

6.2 臨床薬理試験

本申請において、臨床薬理試験は実施されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 15 に示す 4 試験が提出された。

表 15 有効性及び安全性に関する臨床試験（評価資料）の一覧

実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
国内	TAK-019-1501	I/II	20歳以上の健康成人	200	本剤又はプラセボを21日間隔で2回筋肉内接種	安全性、免疫原性
海外	2019nCoV-301	III	18歳以上の健康成人	29,582	本剤又はプラセボを21日間隔で2回筋肉内接種	有効性、安全性、免疫原性
	2019nCoV-302	III	18歳以上84歳以下の健康な者及び安定した慢性疾患を有する者	15,139	本剤又はプラセボを21日間隔で2回筋肉内接種	有効性、安全性、免疫原性
	2019nCoV-101	I/II	パート1：18歳以上59歳以下の健康成人 パート2：18歳以上84歳以下の健康成人	パート1：131 パート2：1,283	パート1：本剤、本薬25µg、本薬25µg+Matrix M1 50µg又はプラセボを21日間隔で2回筋肉内接種、若しくは本薬25µg+Matrix M1 50µg及びプラセボを21日間隔で各1回接種 パート2：（初回免疫）本剤、本薬25µg+Matrix M1 50µg又はプラセボを21日間隔で2回筋肉内接種、若しくは本剤又は本薬25µg+Matrix M1 50µg及びプラセボを21日間隔で各1回接種（追加免疫）本剤又はプラセボを初回免疫168日後に1回筋肉内接種	安全性、免疫原性

7.1 第 I/II 相試験

7.1.1 国内第 I/II 相試験（CTD 5.3.5.1.1：TAK-019-1501 試験、実施期間 2021 年 2 月～実施中、データカットオフ日：2021 年 1 月 1 日）

20歳以上の日本人健康人（目標被験者数 200 例：本剤群 150 例（65歳未満 100 例及び 65歳以上 50 例）、プラセボ群 50 例（65歳未満 40 例及び 65歳以上 10 例））を対象に、本剤の安全性及び免疫原性を検討することを目的とした無作為化観察者盲検⁴⁾ プラセボ対照並行群間比較試験が国内 2 施設で実施中である。

用法・用量は、本剤 0.5 mL 又は生理食塩水を、21 日間隔（許容期間は+3 日）で 2 回筋肉内接種することとされた。なお、2021 年 2 月に本邦で SARS-CoV-2 ワクチンが承認されたことを受け、プラセボ群の被験者における既承認 SARS-CoV-2 ワクチンの接種機会を損なわないために、安全性及び免疫原性の主要解析（2 回目接種後 28 日）のデータ固定後に、被験者に対し割付情報を伝達し盲検解除する計画に変更された（治験実施計画書第 2.0 版、2021 年 1 月 1 日）。

組み入れられた 326 例のうち、無作為化された 200 例全例に少なくとも 1 回治験薬が接種され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。そのうち、2 回目接種を中止したプラセボ群の 1 例を除く 199 例（本剤群 150 例、プラセボ群 49 例）が治験実施計画書に適合した対象集団とされ、免疫原性の解析対象集団とされた。治験薬の 2 回目接種を中止したプラセボ群 1 例の中止理由は有害事象（耳鳴）であった。

すべての被験者が治験薬の 2 回目接種後 28 日の来院を完了した後に、安全性及び免疫原性の主要解析を実施することとされた。

主要評価項目とされた 2 回目接種後 14 日の SARS-CoV-2 rS タンパク質に対する特異的 IgG 抗体価（ELISA 法）について、GMT [両側 95%CI] は本剤群 31,036.8 [26,837.1, 35,893.7] 及びプラセボ群 132.3 [109.6, 159.5] であり、GMFR [両側 95%CI] は本剤群 258.8 [218.8, 306.0] 倍及びプラセボ群 1.0 [1.0, 1.1] 倍であった。また、抗体陽転率及び抗体応答率は、本剤群ではいずれも 100%（150/150 例）であり、プラセボ群では 0%（0/49 例）及び 8.2%（4/49 例）であった。

1 回目接種後 21 日、2 回目接種後 14 日及び 2 回目接種後 28 日における SARS-CoV-2（従来株）に対する中和抗体価の推移は、表 16 のとおりだった。

⁴⁾ 治験実施施設の治験薬管理者、調剤担当者及び外部委託機関の一部の担当者は非盲検とされた。

表 16 従来株に対する中和抗体価（1501 試験：治験実施計画書に適合した対象集団）

		本剤群			プラセボ群		
		全体	20 歳以上 65 歳未満	65 歳以上	全体	20 歳以上 65 歳未満	65 歳以上
ベース ライン	例数	150	100	50	49	39	10
	GMT^{a)}	10.0	10.1	10.0	10.1	10.2	10.0
	[両側 95%CI]	[10.0, 10.1]	[9.9, 10.2]	[10.0, 10.0]	[9.9, 10.4]	[9.8, 10.6]	[10.0, 10.0]
1 回目 接種後 21 日	例数	150	100	50	49	39	10
	GMT	50.2	68.2	27.1	10.4	10.5	10.0
	[両側 95%CI]	[41.2, 61.0]	[54.0, 86.2]	[20.2, 36.5]	[9.9, 10.9]	[9.9, 11.2]	[10.0, 10.0]
	GMFR	5.0	6.8	2.7	1.0	1.0	1.0
	[両側 95%CI]	[4.1, 6.1]	[5.3, 8.6]	[2.0, 3.6]	[1.0, 1.1]	[1.0, 1.1]	[1.0, 1.0]
	抗体陽転率 (% (例))	67.3 (101)	77.0 (77)	48.0 (24)	0	0	0
[両側 95%CI] ^{b)}	[59.2, 74.8]	[67.5, 84.8]	[33.7, 62.6]	[0.0, 7.3]	[0.0, 9.0]	[0.0, 30.8]	
2 回目 接種後 14 日	例数	150	100	50	49	39	10
	GMT	884.4	1061.5	613.9	10.4	10.4	10.7
	[両側 95%CI]	[749.0, 1044.4]	[899.4, 1252.8]	[427.8, 881.1]	[9.9, 10.9]	[9.9, 10.9]	[9.2, 12.5]
	GMFR	88.0	105.4	61.4	1.0	1.0	1.1
	[両側 95%CI]	[74.5, 104.0]	[89.2, 124.6]	[42.8, 88.1]	[1.0, 1.1]	[1.0, 1.1]	[0.9, 1.3]
	抗体陽転率 (% (例))	99.3 (149)	100 (100)	98.0 (49)	0	0	0
[両側 95%CI] ^{b)}	[96.3, 100]	[96.4, 100]	[89.4, 99.9]	[0.0, 7.3]	[0.0, 9.0]	[0.0, 30.8]	
2 回目 接種後 28 日	例数	149	99	50	49	39	10
	GMT	509.5	580.2	394.0	10.4	10.5	10.0
	[両側 95%CI]	[422.5, 614.6]	[471.2, 714.5]	[269.9, 575.0]	[9.9, 10.9]	[9.9, 11.2]	[10.0, 10.0]
	GMFR	50.7	57.6	39.4	1.0	1.0	1.0
	[両側 95%CI]	[42.0, 61.2]	[46.7, 71.0]	[27.0, 57.5]	[1.0, 1.1]	[1.0, 1.1]	[1.0, 1.0]
	抗体陽転率 (% (例))	98.0 (146)	99.0 (98)	96.0 (48)	0	0	0
[両側 95%CI] ^{b)}	[94.2, 99.6]	[94.5, 100]	[86.3, 99.5]	[0.0, 7.3]	[0.0, 9.0]	[0.0, 30.8]	

a) 定量下限値は 20 であり、定量下限値を下回る測定値は 0.5×定量下限値の値が用いられた。

b) Clopper-Pearson 法

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。

- 特定有害事象⁵⁾（局所（注射部位疼痛、圧痛、紅斑／発赤、硬結、腫脹）及び全身（発熱、疲労、倦怠感、筋肉痛、関節痛、悪心／嘔吐、頭痛））：治験薬各回接種後 7 日間（被験者日誌により収集された）
- すべての非特定有害事象：治験薬 1 回目接種後 49 日間（1 回目接種後 21 日間及び 2 回目接種後 28 日間）
- 重篤な有害事象、注目すべき有害事象、診療を要した有害事象及び治験中止に至った有害事象：治験薬 1 回目接種から最終接種後 12 カ月まで

安全性解析対象集団において、治験薬各回接種後 7 日間に発現した特定有害事象を表 17 に示す。

⁵⁾ 特定有害事象の重症度は予防ワクチンの臨床試験における毒性評価尺度に関する FDA ガイダンス（Guidance for Industry Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, 2007 年 9 月）に基づき評価された。

表 17 治験薬 1 回目及び 2 回目接種後 7 日間の特定有害事象 (1501 試験：安全性解析対象集団)

	全体		20 歳以上 65 歳未満		65 歳以上	
	本剤 n (%)	プラセボ n (%)	本剤 n (%)	プラセボ n (%)	本剤 n (%)	プラセボ n (%)
局所 (1 回目接種後)						
	(N=150)	(N=50)	(N=100)	(N=40)	(N=50)	(N=10)
注射部位疼痛	44 (29.3)	2 (4.0)	36 (36.0)	1 (2.5)	8 (16.0)	1 (10.0)
圧痛	65 (43.3)	2 (4.0)	52 (52.0)	1 (2.5)	13 (26.0)	1 (10.0)
紅斑/発赤	4 (2.7)	0	4 (4.0)	0	0	0
硬結	5 (3.3)	0	3 (3.0)	0	2 (4.0)	0
腫脹	4 (2.7)	0	4 (4.0)	0	0	0
局所 (2 回目接種後)						
	(N=150)	(N=49)	(N=100)	(N=39)	(N=50)	(N=10)
注射部位疼痛	75 (50.0)	1 (2.0)	53 (53.0)	1 (2.6)	22 (44.0)	0
圧痛	94 (62.7)	2 (4.1)	68 (68.0)	2 (5.1)	26 (52.0)	0
紅斑/発赤	23 (15.3)	0	16 (16.0)	0	7 (14.0)	0
硬結	17 (11.3)	0	9 (9.0)	0	8 (16.0)	0
腫脹	26 (17.3)	0	20 (20.0)	0	6 (12.0)	0
全身 (1 回目接種後)						
	(N=150)	(N=50)	(N=100)	(N=40)	(N=50)	(N=10)
発熱	0	0	0	0	0	0
疲労	13 (8.7)	3 (6.0)	11 (11.0)	2 (5.0)	2 (4.0)	1 (10.0)
倦怠感	15 (10.0)	2 (4.0)	11 (11.0)	2 (5.0)	4 (8.0)	0
筋肉痛	26 (17.3)	2 (4.0)	21 (21.0)	1 (2.5)	5 (10.0)	1 (10.0)
関節痛	7 (4.7)	0	5 (5.0)	0	2 (4.0)	0
悪心/嘔吐	1 (0.7)	0	0	0	1 (2.0)	0
頭痛	16 (10.7)	1 (2.0)	10 (10.0)	1 (2.5)	6 (12.0)	0
全身 (2 回目接種後)						
	(N=150)	(N=49)	(N=100)	(N=39)	(N=50)	(N=10)
発熱	9 (6.0)	0	7 (7.0)	0	2 (4.0)	0
疲労	31 (20.7)	4 (8.2)	29 (29.0)	4 (10.3)	2 (4.0)	0
倦怠感	44 (29.3)	3 (6.1)	37 (37.0)	3 (7.7)	7 (14.0)	0
筋肉痛	49 (32.7)	2 (4.1)	35 (35.0)	2 (5.1)	14 (28.0)	0
関節痛	20 (13.3)	0	17 (17.0)	0	3 (6.0)	0
悪心/嘔吐	8 (5.3)	0	7 (7.0)	0	1 (2.0)	0
頭痛	32 (21.3)	1 (2.0)	29 (29.0)	1 (2.6)	3 (6.0)	0

N=解析対象例数、n=発現例数

また、治験薬 1 回目接種後 49 日間の非特定有害事象は、本剤群の 54/150 例 (36.0%) 及びプラセボ群の 9/50 例 (18.0%) に認められ、うちそれぞれ 39 例 (26.0%) 及び 3 例 (6.0%) で治験薬接種との因果関係ありとされた。いずれかの群で 2 例以上に発現した非特定有害事象及び治験薬接種との因果関係を否定できない非特定有害事象を表 18 に示す。

2 回目接種後 28 日までに、重篤な有害事象、治験参加の中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。

表 18 治験薬 1 回目接種後 49 日間にいずれかの群で 2 例以上に発現した非特定有害事象及び
治験薬接種との因果関係を否定できない非特定有害事象 (1501 試験：安全性解析対象集団)

事象名 PT (MedDRA/J Ver.24.0)	非特定有害事象		治験薬接種との因果関係を 否定できない非特定有害事象	
	本剤 n (%) (N=150)	プラセボ n (%) (N=50)	本剤 n (%) (N=150)	プラセボ n (%) (N=50)
下痢	5 (3.3)	0	2 (1.3)	0
齲歯	2 (1.3)	0	0	0
注射部位そう痒感	26 (17.3)	0	26 (17.3)	0
悪寒	5 (3.3)	0	5 (3.3)	0
注射部位熱感	4 (2.7)	0	4 (2.7)	0
注射部位腫脹	2 (1.3)	0	2 (1.3)	0
上咽頭炎	4 (2.7)	0	0	0
頭痛	2 (1.3)	0	0	0
蕁麻疹	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0

N=解析対象例数、n=発現例数

7.1.2 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.1.4 : 2019nCoV-101 試験、実施期間 パート 1 : 2020 年 5 月～継続中 (データカットオフ日 20 年 月 日)、パート 2 : 20 年 月～継続中 (データカットオフ日 20 年 月 日))

①パート 1

18 歳以上 59 歳以下の健康人 (目標例数最大 131 例 : 本剤群 100 例、プラセボ群 25 例、非盲検の本剤群センチネルとして 6 例) を対象に、本剤の安全性及び免疫原性の検討を目的とした無作為化観察者盲検⁶⁾ プラセボ対照並行群間比較試験がオーストラリア連邦の 2 施設で実施中である。

用法・用量は、表 19 のとおり筋肉内接種することとされた。

表 19 101 試験パート 1 の治験薬、接種間隔及び目標被験者数

群	治験薬、接種回数	接種間隔 (許容範囲)	目標被験者数
A 群	プラセボ, 2 回	21 日 (+5 日)	無作為化例として 25 例
B 群	本薬 25 µg, 2 回		無作為化例として 25 例
C 群 ^{a)}	本剤, 2 回		無作為化例として 25 例及び センチネル 3 例 ^{b)}
D 群	本薬 25 µg + Matrix M1 50 µg, 2 回		無作為化例として 25 例及び センチネル 3 例 ^{b)}
E 群	本薬 25 µg + Matrix M1 50 µg 及びプラセボ, 各 1 回		無作為化例として 25 例

a) 本剤の申請用法・用量

b) センチネルの被験者 6 例は C 群及び D 群に 1 : 1 で、非盲検下で割り付けることとされた。

265 例が組み入れられ、スクリーニング不適格 114 例と同意撤回 17 例を除く 134 例が無作為化され、うち 1 回以上治験薬が接種された 131 例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。

- 特定有害事象⁷⁾ (局所 (疼痛、圧痛、紅斑及び腫脹/硬結) 及び全身 (悪心/嘔吐、頭痛、疲労、倦怠感、筋肉痛、関節痛及び発熱)) : 治験薬各回接種後 7 日間⁸⁾ (被験者日誌により収集された)
- すべての非特定有害事象 : 治験薬 1 回目接種後 49 日間
- 診療を要した有害事象 : 治験薬 1 回目接種後 105 日間

⁶⁾ 治験実施施設の治験薬管理者、調剤担当者及び外部委託機関の一部の担当者は非盲検とされた。

⁷⁾ 特定有害事象の重症度は予防ワクチンの臨床試験における毒性評価尺度に関する FDA ガイダンス (Guidance for Industry Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, 2007 年 9 月) に基づき評価された。

⁸⁾ 接種から 7 日後以降までグレード 1 以上が継続した事象については、7 日後以降は接種後 7 日目を起点日とした非特定有害事象として事象が消失するまで収集された。

- 因果関係が否定できない診療を要した有害事象、重篤な有害事象、AESI：治験薬 2 回目接種後 365 日間

治験薬各回接種後 7 日間に認められた特定有害事象は、表 20 のとおりであった。

表 20 治験薬各回接種後 7 日間ににおける特定有害事象 (101 試験パート 1：安全性解析対象集団)

事象名	接種回数	A 群 (N1=23, N2=21)	B 群 (N1=25, N2=25)	C 群 (N1=26, N2=26)	D 群 (N1=25, N2=24)	E 群 (N1=26, N2=26)	
		n (%)					
局所 反応	疼痛	1	3 (13.0)	6 (24.0)	10 (38.5)	11 (44.0)	14 (53.8)
		2	2 (9.5)	2 (8.0)	15 (57.7)	15 (62.5)	3 (11.5)
	圧痛	1	7 (30.4)	5 (20.0)	17 (65.4)	13 (52.0)	16 (61.5)
		2	2 (9.5)	3 (12.0)	21 (80.8)	19 (79.2)	2 (7.7)
	紅斑	1	0	0	0	0	1 (3.8)
		2	1 (4.8)	1 (4.0)	2 (7.7)	0	1 (3.8)
腫脹/ 硬結	1	0	0	0	0	0	
	2	0	1 (4.0)	1 (3.8)	2 (8.3)	0	
全身 反応	悪心/ 嘔吐	1	1 (4.3)	4 (16.0)	1 (3.8)	1 (4.0)	4 (15.4)
		2	0	2 (8.0)	2 (7.7)	3 (12.5)	0
	頭痛	1	7 (30.4)	10 (40.0)	6 (23.1)	8 (32.0)	6 (23.1)
		2	6 (28.6)	7 (28.0)	12 (46.2)	14 (58.3)	5 (19.2)
	疲労	1	4 (17.4)	4 (16.0)	8 (30.8)	10 (40.0)	7 (26.9)
		2	3 (14.3)	3 (12.0)	12 (46.2)	12 (50.0)	4 (15.4)
	倦怠感	1	2 (8.7)	1 (4.0)	3 (11.5)	7 (28.0)	4 (15.4)
		2	3 (14.3)	2 (8.0)	9 (34.6)	9 (37.5)	1 (3.8)
	筋肉痛	1	2 (8.7)	3 (12.0)	6 (23.1)	8 (32.0)	8 (30.8)
		2	3 (14.3)	2 (8.0)	12 (46.2)	13 (54.2)	1 (3.8)
	関節痛	1	1 (4.3)	1 (4.0)	1 (3.8)	2 (8.0)	4 (15.4)
		2	2 (9.5)	1 (4.0)	7 (26.9)	3 (12.5)	1 (3.8)
	発熱	1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	1 (4.2)	0

N1=1 回目接種時の解析対象例数、N2=2 回目接種時の解析対象例数、n=発現例数

有害事象及び副反応の発現割合は表 21 のとおりであり、5 例以上認められた非特定有害事象 (2 回目接種後 168 日までの事象を含む) は、上気道感染 (A 群 1 例、B 群 0 例、C 群 4 例、D 群 1 例、E 群 2 例、以下同順) 及び頭痛 (1 例、1 例、2 例、1 例、0 例) であった。

表 21 2 回目接種後 28 日までの非特定有害事象及び副反応 (101 試験パート 1：安全性解析対象集団)

	A 群 (プラセボ群) (N=23)	B 群 (N=25)	C 群 (N=26)	D 群 (N=25)	E 群 (N=26)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	9 (39.1)	11 (44.0)	14 (53.8)	12 (48.0)	11 (42.3)
副反応	1 (4.3)	4 (16.0)	7 (26.9)	4 (16.0)	8 (30.8)

N=解析対象例数、n=発現例数

2 回目接種後 168 日までに、死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬接種の中止に至った有害事象は D 群 1 例 (蜂巣炎) に認められ、治験薬接種との因果関係なしと判定された。

②パート 2

18 歳以上 84 歳以下の健康人（目標例数最大 1,500 例）を対象に、本剤の安全性及び免疫原性の検討を目的とした無作為化観察者盲検⁹⁾プラセボ対照並行群間比較試験が米国及びオーストラリア連邦の 17 施設で実施中である。

用法・用量は、表 22 のとおり筋肉内接種することとされた。

表 22 101 試験パート 2 の治験薬、接種間隔及び目標被験者数

群	治験薬、接種回数	接種間隔 (許容範囲)	目標被験者数
A 群	プラセボ, 2 回	21 日 (-1~+3 日)	各群 150~300 例
B 群 ^{a)}	本剤, 2 回		
C 群	本剤及びプラセボ, 各 1 回		
D 群	本薬 25 µg+Matrix M1 50 µg, 2 回		
E 群	本薬 25 µg+Matrix M1 50 µg 及びプラセボ, 各 1 回		

a) 本剤の申請用法・用量

被験者は、治験実施施設及び年齢（60 歳未満、60 歳以上）を因子として層別割付された。なお、ベースライン時に血清学的に SARS-CoV-2 陽性の者は 15%を超えないこととされた。無作為化された 1,288 例（A 群 257 例、B 群 258 例、C 群 257 例、D 群 258 例、E 群 258 例、以下同順）が ITT 解析対象集団とされ、そのうち治験薬が 1 回以上接種された 1,283 例（255 例、257 例、257 例、258 例、256 例）が FAS 及び安全性解析対象集団とされた。うち、2 回の治験薬の接種を受け、少なくともベースライン及び 2 回目接種後 14 日の血清サンプルの特異的 IgG 抗体価が得られている等の基準を満たす 1,198 例（238 例、240 例、241 例、236 例、243 例）が PP 免疫原性解析対象集団とされ、免疫原性の主要な解析対象集団とされた。また、その他の免疫原性の評価において、以下を満たす被験者が PP 解析対象集団とされた¹⁰⁾。

- 1 回目接種後 21 日までの解析：1 回目の治験薬の接種を受け、少なくともベースライン及び接種後 1 回以上の血清サンプルが得られている等の基準を満たす被験者
- 2 回目接種後 7 日以降の解析：2 回の治験薬の接種を受け、少なくともベースライン及び接種後 1 回以上の血清サンプルが得られている等の基準を満たす被験者

1,256 例（250 例、254 例、255 例、251 例、246 例）に治験薬が 2 回接種された。

データカットオフ時点で 1,252 例が試験を継続中であり、治験を中止した 31 例（5 例、8 例、3 例、9 例、6 例）の主な中止理由は、追跡不能（12 例）、同意撤回（11 例）及び有害事象（7 例）であった。

主要評価項目とされた 2 回目接種後 14 日における SARS-CoV-2 rS タンパク質に対する特異的 IgG 抗体反応（GMT、GMFR 及び抗体陽転率）は、PP 免疫原性解析対象集団において表 23 のとおりであった。

⁹⁾ 治験実施施設の治験薬管理者、調剤担当者及び外部委託機関の一部の担当者は非盲検とされた。

¹⁰⁾ スクリーニングから当該評価時点までに PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性が確認された被験者は、その時点の PP 解析対象集団から除外された。

表 23 SARS-CoV-2 rS タンパク質に対する特異的 IgG 抗体反応 (101 試験パート 2 : PP 免疫原性解析対象集団)

		A 群	B 群	C 群	D 群	E 群
ベース ライン	例数	238	240	241	236	243
	GMT ^{a)}	120.5	115.2	120.9	120.7	126.5
	[両側 95%CI]	[110.6, 131.4]	[106.9, 124.1]	[111.2, 131.5]	[111.2, 131.0]	[115.8, 138.2]
2 回目 接種後 14 日	例数	238	240	241	236	243
	GMT	126.1	44420.9	894.0	46459.3	1951.3
	[両側 95%CI]	[114.0, 139.4]	[37929.1, 52023.8]	[744.1, 1074.0]	[40839.4, 52852.5]	[1658.3, 2296.1]
	GMFR	1.0	385.6	7.4	384.9	15.4
	[両側 95%CI]	[1.0, 1.1]	[325.5, 456.8]	[6.3, 8.7]	[334.7, 442.7]	[13.3, 17.9]
	抗体陽転率 (% (例))	1.3 (3)	98.3 (236)	67.6 (163)	99.6 (235)	86.8 (211)
[両側 95%CI] ^{b)}	[0.3, 3.6]	[95.8, 99.5]	[61.3, 73.5]	[97.7, 100]	[81.9, 90.8]	

a) 定量下限値は 200 EU/mL であり、定量下限値を下回る測定値は 0.5×定量下限値の値が用いられた。

b) Clopper-Pearson 法

PP 解析対象集団において、1 回目接種後 21 日及び 2 回目接種後 14 日における従来株に対する中和抗体価は、表 24 のとおりだった。

表 24 従来株に対する中和抗体価 (101 試験パート 2 : PP 解析対象集団)

		A 群	B 群	C 群	D 群	E 群
ベース ライン	例数	51	51	57	49	48
	GMT ^{a)}	10.0	10.6	10.0	10.0	10.0
	[両側 95%CI]	[10.0, 10.0]	[9.5, 11.8]	[10.0, 10.0]	[10.0, 10.0]	[10.0, 10.0]
1 回目 接種後 21 日	例数	21	21	22	21	20
	GMT	10.0	40.0	30.1	67.8	44.4
	[両側 95%CI]	[10.0, 10.0]	[20.3, 78.7]	[20.2, 44.9]	[37.3, 123.3]	[22.9, 85.8]
	GMFR	1.0	3.5	3.0	6.8	4.4
	[両側 95%CI]	[1.0, 1.0]	[2.0, 6.0]	[2.0, 4.5]	[3.7, 12.3]	[2.3, 8.6]
	抗体陽転率 (% (例))	0	42.9 (9)	50.0 (11)	71.4 (15)	60.0 (12)
[両側 95%CI] ^{b)}	[0.0, 16.1]	[21.8, 66.0]	[28.2, 71.8]	[47.8, 88.7]	[36.1, 80.9]	
2 回目 接種後 14 日	例数	51	49	55	49	47
	GMT	10.7	1433.0	20.8	1335.5	37.7
	[両側 95%CI]	[9.3, 12.3]	[978.2, 2099.4]	[16.3, 26.5]	[973.8, 1831.6]	[26.9, 52.8]
	GMFR	1.1	143.3	2.1	133.5	3.8
	[両側 95%CI]	[0.9, 1.2]	[97.8, 209.9]	[1.6, 2.6]	[97.4, 183.2]	[2.7, 5.3]
	抗体陽転率 (% (例))	2.0 (1)	100 (49)	34.5 (19)	98.0 (48)	55.3 (26)
[両側 95%CI] ^{b)}	[0.0, 10.4]	[92.7, 100]	[22.2, 48.6]	[89.1, 99.9]	[40.1, 69.8]	

a) 定量下限値は 20 であり、定量下限値を下回る測定値は 0.5×定量下限値の値が用いられた。

b) Clopper-Pearson 法

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。

- 特定有害事象¹¹⁾ (局所 (疼痛、圧痛、紅斑及び腫脹/硬結) 及び全身 (悪心/嘔吐、頭痛、疲労、倦怠感、筋肉痛、関節痛及び発熱)) : 治験薬各回接種後 7 日間¹²⁾ (被験者日誌により収集された)

¹¹⁾ 特定有害事象の重症度は予防ワクチンの臨床試験における毒性評価尺度に関する FDA ガイダンス (Guidance for Industry Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, 2007 年 9 月) に基づき評価された。

¹²⁾ 接種から 7 日後以降までグレード 1 以上が継続した事象については、7 日後以降は接種後 7 日目を起点日とした非特定有害事象として事象が消失するまで収集された。

- すべての非特定有害事象：治験薬 1 回目接種から 2 回目接種日まで、2 回目接種後 14 日間、2 回目接種後 168 日（追加接種）後 28 日間
- 診療を要した有害事象：治験薬 1 回目接種後 217 日間（うち治験薬接種との因果関係ありとされた事象は治験薬 1 回目接種後 357 日間）
- 重篤な有害事象、AESI：治験薬 1 回目接種後 357 日間

治験薬各回接種後 7 日間に認められた特定有害事象は、表 25 のとおりであった。

表 25 治験薬各回接種後 7 日間における特定有害事象（101 試験パート 2：安全性解析対象集団）

	事象名	接種回数	A 群	B 群	C 群	D 群	E 群
			(N1=252, N2=242) n (%)	(N1=253, N2=250) n (%)	(N1=255, N2=249) n (%)	(N1=252, N2=247) n (%)	(N1=253, N2=236) n (%)
局所反応	疼痛	1	10 (4.0)	68 (26.9)	71 (27.8)	83 (32.9)	105 (41.5)
		2	9 (3.7)	114 (45.6)	16 (6.4)	135 (54.7)	12 (5.1)
	圧痛	1	33 (13.1)	122 (48.2)	122 (47.8)	142 (56.3)	158 (62.5)
		2	18 (7.4)	163 (65.2)	22 (8.8)	188 (76.1)	17 (7.2)
	紅斑	1	0	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)
		2	0	12 (4.8)	0	33 (13.4)	0
	腫脹／硬結	1	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (1.2)	1 (0.4)	3 (1.2)
		2	0	14 (5.6)	0	27 (10.9)	0
全身反応	悪心／嘔吐	1	9 (3.6)	15 (5.9)	10 (3.9)	11 (4.4)	16 (6.3)
		2	9 (3.7)	18 (7.2)	5 (2.0)	27 (10.9)	6 (2.6)
	頭痛	1	48 (19.1)	55 (21.6)	42 (16.5)	48 (19.0)	38 (15.0)
		2	31 (12.9)	74 (29.6)	32 (12.9)	84 (34.0)	28 (11.9)
	疲労	1	52 (20.7)	59 (23.1)	62 (24.3)	41 (16.3)	47 (18.6)
		2	33 (13.7)	89 (35.6)	44 (17.7)	105 (42.5)	31 (13.2)
	倦怠感	1	30 (12.0)	31 (12.2)	31 (12.2)	23 (9.1)	26 (10.3)
		2	19 (7.9)	66 (26.4)	19 (7.6)	74 (30.0)	11 (4.7)
	筋肉痛	1	27 (10.8)	51 (20.0)	52 (20.4)	59 (23.4)	48 (19.0)
		2	16 (6.6)	77 (30.8)	18 (7.2)	101 (40.9)	5 (2.1)
	関節痛	1	15 (6.0)	17 (6.7)	21 (8.2)	12 (4.8)	16 (6.3)
		2	9 (3.7)	37 (14.8)	8 (3.2)	47 (19.0)	4 (1.7)
	発熱	1	6 (2.4)	6 (2.4)	6 (2.4)	3 (1.2)	3 (1.2)
		2	2 (0.8)	11 (4.4)	1 (0.4)	20 (8.2)	1 (0.4)

N1=1 回目接種時の解析対象例数、N2=2 回目接種時の解析対象例数、n=発現例数

有害事象及び副反応の発現割合は、表 26 のとおりであった。いずれかの群で 3 例以上認められた非特定有害事象は、尿路感染（A 群 2 例、B 群 2 例、C 群 1 例、D 群 2 例、E 群 3 例、以下同順）、皮膚裂傷（1 例、0 例、0 例、0 例、3 例）、注射部位そう痒（0 例、3 例、0 例、5 例、0 例）、関節痛（2 例、3 例、0 例、1 例、1 例）、頭痛（2 例、3 例、1 例、2 例、1 例）、リンパ節症（1 例、3 例、1 例、1 例、2 例）、高血圧（1 例、2 例、0 例、0 例、3 例）であった。

表 26 治験薬 1 回目接種後 35 日間の非特定有害事象及び副反応（101 試験パート 2：安全性解析対象集団）

	A 群 (N=255)	B 群 (N=258)	C 群 (N=256)	D 群 (N=259)	E 群 (N=255)
	n (%)				
有害事象	42 (16.5)	51 (19.8)	35 (13.7)	52 (20.1)	43 (16.9)
副反応	6 (2.4)	5 (1.9)	2 (0.8)	15 (5.8)	3 (1.2)

N=解析対象例数、n=発現例数

データカットオフ日までに死亡例は認められなかった。治験中止に至った有害事象は、7 例（2 例、0 例、1 例、4 例、0 例）に認められ、うち D 群 1 例（発熱、筋肉痛及び倦怠感）は治験薬接種との因果関

係ありと判定された。治験薬接種の中止に至った有害事象は13例（4例、1例、3例、4例、1例）に認められ、治験中止に至ったD群1例に加え、A群1例（多発性硬化症）及びC群1例（大腸炎）は治験薬接種との因果関係ありと判定された。重篤な有害事象は、9例（2例、0例、5例、1例、1例）に認められ、A群1例（多発性硬化症）及びC群1例（大腸炎）が治験薬接種との因果関係ありと判定された。

③パート2（追加免疫）

パート2における副次的な評価として、初回免疫として本剤を2回接種されたB群及び1回接種されたC群の一部の被験者で、初回免疫後6カ月時点で本剤を追加接種した際の免疫原性及び安全性が検討された。2回目接種後168日（±15日）に、B群の被験者をB1群又はB2群へ、C群の被験者をC1群又はC2群へ1:1で再度無作為に割り付け、表27のとおり筋肉内接種することとされた（治験実施計画書第8.0版、20██年██月██日）。

表 27 101 試験パート2（追加免疫）の治験薬及び目標被験者数

群 (初回免疫時の用法・用量)	治験薬、接種回数	目標被験者数
A群（プラセボ, 2回）	プラセボ, 1回	各群 150～300例
B1群（本剤, 2回）	プラセボ, 1回	
B2群（本剤, 2回）	本剤, 1回	
C1群（本剤及びプラセボ, 各1回）	プラセボ, 1回	
C2群（本剤及びプラセボ, 各1回）	本剤, 1回	
D群（本薬 25 µg+Matrix M1 50 µg, 2回）	プラセボ, 1回	
E群（本薬 25 µg+Matrix M1 50 µg 及びプラセボ, 各1回）	プラセボ, 1回	

初回免疫時にB群に割り付けられ本剤を2回接種した257例のうち、210例が2回目接種後168日に再度無作為化され、B1群及びB2群に106例及び104例が割り付けられ、102例及び104例が3回目の接種を受けた。なお、このうちB1群の2例には本剤が、B2群の1例にはプラセボが接種された。

B1群及びB2群のPP解析対象集団において、治験薬接種日、2回目接種後168日（追加接種前）及び2回目接種後196日（追加接種後28日）における従来株に対する中和抗体価の推移は、表28のとおりだった。

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。

- 特定有害事象¹³⁾（局所（疼痛、圧痛、紅斑及び腫脹／硬結）及び全身（悪心／嘔吐、頭痛、疲労、倦怠感、筋肉痛、関節痛及び発熱））：治験薬追加接種後7日間¹⁴⁾（被験者日誌により収集された）
- 非特定有害事象：治験薬追加接種後28日まで
- 診療を要した有害事象：治験薬1回目接種後217日まで
- 治験薬に関連があるとされた診療を要した有害事象、重篤な有害事象、AESI：治験薬1回目接種後357日まで

安全性解析対象集団において、治験薬接種後7日までに発現した特定有害事象を表29に示す。

¹³⁾ 特定有害事象の重症度は予防ワクチンの臨床試験における毒性評価尺度に関するFDAガイダンス（Guidance for Industry Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, 2007年9月）に基づき評価された。

¹⁴⁾ 接種から7日後以降までグレード1以上が継続した事象については、7日後以降は接種後7日目を起点日とした非特定有害事象として事象が消失するまで収集された。

表 28 従来株に対する中和抗体価 (101 試験パート 2 (追加免疫) : PP 解析対象集団)

		1 回目接種日をベースラインとした場合		2 回目接種後 168 日をベースラインとした場合	
		B1 群	B2 群	B1 群	B2 群
1 回目 接種日	例数	n1=22	n1=24	-	-
	GMT ^{a)}	10.0	10.0	-	-
	[両側 95%CI]	[10.0, 10.0]	[10.0, 10.0]	-	-
2 回目 接種後 168 日	例数	n1=22	n1=24	n2=86	n2=84
	GMT	80.0	67.3	74.4	63.0
	[両側 95%CI]	[48.9, 131.0]	[44.0, 102.9]	[58.6, 94.4]	[49.1, 80.8]
	GMFR	8.0	6.7	-	-
	[両側 95%CI]	[4.9, 13.1]	[4.4, 10.3]	-	-
	抗体陽転率 (% (例))	86.4 (19)	83.3 (20)	-	-
[両側 95%CI] ^{b)}	[65.1, 97.1]	[62.6, 95.3]	-	-	
2 回目 接種後 196 日 (追加接種 後 28 日)	例数	n1=17	n1=22	n2=67	n2=64
	GMT	55.4	6185.4	65.0	6023.2
	[両側 95%CI]	[34.0, 90.5]	[4640.4, 8244.8]	[49.5, 85.5]	[4541.7, 7987.8]
	GMFR	5.5	618.5	1.0	86.7
	[両側 95%CI]	[3.4, 9.0]	[464.0, 824.5]	[0.8, 1.3]	[59.6, 126.1]
	抗体陽転率 (% (例))	82.4 (14)	100 (22)	11.9 (8)	95.3 (61)
[両側 95%CI] ^{b)}	[56.6, 96.2]	[84.6, 100]	[5.3, 22.2]	[86.9, 99.0]	

a) 定量下限値は 20 であり、定量下限値を下回る測定値は 10 と記録した。

101 試験パート 2 の初回免疫においては、全被験者 1,288 例から各群で均等になるように無作為に抽出された 256 例 (うち B 群は 51 例) を対象として 1 回目接種日の中和抗体価が測定され、追加免疫時の中和抗体価の測定においては、1 回目接種日の中和抗体価が測定されていた被験者 (B1 群 22 例、B2 群 24 例) に加え、当初 B 群であった被験者全例が測定対象とされた。

b) Clopper-Pearson 法

n1 = 各ビジットの PP 解析対象集団のうち、ベースライン (1 回目接種日) 及び当該ビジットのデータを有する被験者数

n2 = 各ビジットの PP 解析対象集団のうち、ベースライン (2 回目接種後 168 日) 及び当該ビジットのデータを有する被験者

表 29 治験薬接種後 7 日間における特定有害事象 (101 試験パート 2 (追加免疫) : 安全性解析対象集団)

	事象名	初回免疫		追加免疫	
		B 群 (本剤群)		B1 群 (プラセボ群)	B2 群 (本剤群)
		1 回目接種後 (N=253)	2 回目接種後 (N=250)	B1 群 (プラセボ群) (N=97)	B2 群 (本剤群) (N=97)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所反応	疼痛	68 (26.9)	114 (45.6)	7 (7.2)	53 (54.6)
	圧痛	122 (48.2)	163 (65.2)	11 (11.3)	79 (81.4)
	紅斑	2 (0.8)	12 (4.8)	1 (1.0)	10 (10.3)
	腫脹/ 硬結	2 (0.8)	14 (5.6)	0 (0)	11 (11.3)
全身反応	悪心/ 嘔吐	15 (5.9)	18 (7.2)	2 (2.1)	13 (13.3)
	頭痛	55 (21.6)	74 (29.6)	10 (10.5)	45 (45.9)
	疲労	59 (23.1)	89 (35.6)	12 (12.6)	62 (63.3)
	倦怠感	31 (12.2)	66 (26.4)	6 (6.3)	46 (46.9)
	筋肉痛	51 (20.0)	77 (30.8)	5 (5.3)	50 (51.0)
	関節痛	17 (6.7)	37 (14.8)	3 (3.2)	28 (28.6)
	発熱	6 (2.4)	11 (4.4)	0 (0)	17 (17.3)

N=解析対象例数、n=発現例数

安全性解析対象集団において、3 回目接種から 28 日後までの非特定有害事象の発現割合は、B1 群 12.7% (13/102 例) 及び B2 群 12.4% (13/105 例) であり、うち治験薬接種との因果関係が否定されなかった非特定有害事象の発現割合は B1 群 1.0% (静脈瘤 1 例) 及び B2 群 3.8% (注射部位そう痒感、リンパ節炎、薬物過敏症、筋肉痛・下痢・悪心・頭痛各 1 例) であった。

死亡、特に注目すべき有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は B1 群の 2 例 (心房細動、腰部脊柱管狭窄症) 及び B2 群の 1 例 (細菌性膿瘍及び蜂巣炎) に認められ、いずれも治験薬接種と関連なしと判定された。

7.2 第Ⅱ相試験

7.2.1 海外第Ⅱa/b 相試験 (CTD 5.3.5.1.5 : 2019nCoV-501 試験、実施期間 2020 年 8 月～実施中、データカットオフ日 : 2020 年 11 月 15 日 (主要解析)、2020 年 11 月 15 日 (主要評価項目の最終解析)) (参考資料)

18 歳以上の HIV 陰性成人及び医学的に安定な HIV 陽性成人 (目標被験者数 HIV 陰性成人約 2,960～4,164 例、HIV 陽性成人約 240 例¹⁵⁾) を対象に、本剤の有効性、安全性及び免疫原性を検討することを目的とした無作為化観察者盲検¹⁶⁾ プラセボ対照並行群間比較試験が南アフリカ共和国 16 施設で実施中である。

用法・用量は、本剤 0.5 mL 又は生理食塩水を、21 日間隔 (許容期間は+7 日) で 2 回筋肉内接種することとされた。HIV 感染の有無別に基づく以下の 2 つのコホートで構成され、各コホートとも本剤群又はプラセボ群に 1 : 1 で割り付けられた。

- コホート 1 : 18 歳以上 85 歳未満の HIV 陰性被験者
- コホート 2 : 18 歳以上 65 歳未満の医学的に安定している HIV 陽性被験者

有効性の主要解析又は主要評価項目の最終解析 (後述) のためのデータカットオフ時点で、6,324 例 (HIV 陰性 5,844 例、HIV 陽性 480 例) 又は 6,350 例 (HIV 陰性 5,867 例、HIV 陽性 483 例) が組み入れられ、うち 4,406 例 (HIV 陰性 4,160 例、HIV 陽性 246 例) 又は 4,419 例 (HIV 陰性 4,173 例、HIV 陽性 246 例) が無作為化され、ITT 解析対象集団とされた。

有効性について、主要解析の時点では、ITT 解析対象集団のうち、ベースライン時に血清学的に SARS-CoV-2 陰性であり、2 回の治験薬の接種を受け、主要評価項目の評価に影響するような重大な治験実施計画書からの逸脱がない 2,684 例 (本剤群 1,357 例、プラセボ群 1,327 例、以下同順) が PP-EFF 解析対象集団とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。PP-EFF 解析対象集団から除外された 1,722 例 (849 例、873 例) の主な除外理由は、2 回目接種から 7 日以内の PCR 検査陽性 1,455 例 (715 例、740 例) であった。なお、主要解析実施後により多くのデータに基づく成績を得る目的で、主要評価項目の最終解析が実施され、主要評価項目の最終解析の時点では 2,770 例 (1,408 例、1,362 例) が PP-EFF 解析対象集団とされ、主要評価項目の最終解析の時点での有効性の主要な解析対象集団とされた。

安全性について、主要評価項目の最終解析の時点での ITT 解析対象集団のうち、治験薬が接種された 4,408 例 (2,209 例、2,199 例) が FAS とされ、実際に接種された治験薬に基づく、4,408 例 (2,211 例、2,197 例) が安全性解析対象集団とされた。

免疫原性については、ベースライン時に B 型肝炎ウイルス及び C 型肝炎ウイルス陰性であり、2 回の治験薬の接種を受け、少なくともベースラインとその来院時点の血清サンプルが得られており、臨床的にその来院時点の免疫原性反応に影響すると考えられる重大な治験実施計画書からの逸脱のない 4,090 例 (2,046 例、2,044 例) が PP 免疫原性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、「ベースラインで血清学的に SARS-CoV-2 陰性のすべての被験者 (医学的に安定な HIV 陽性被験者を含む) における、2 回目接種から 7 日後以降イベントが集積した時点までの、SARS-CoV-2 に対する PCR 検査で確認された症候性の軽症、中等症、又は重症の COVID-19 の発症」とされた (重症度の定義は表 58 参照)。有効性の主要解析は、PP-EFF 解析対象集団において、23～50 件

¹⁵⁾ 主要評価項目について、VE が 0% を上回ることを評価するために、プラセボ群のイベント発症率を 2～6%、VE を 80%、評価不能となる症例の割合を 10% と仮定し、有意水準を両側 5%、イベント数を 23 とした場合、検出力は約 90% となる。VE が 30% を上回ることを評価することも考慮し、必要イベント数を 23～50 とした。以上を踏まえて、目標症例数は約 3,200～4,404 例 (HIV 陰性成人約 2,960～4,164 例、HIV 陽性成人約 240 例) とされた。

¹⁶⁾ 治験実施施設の治験薬管理者、調剤担当者、試験の担当者から独立した外部委託機関の一部の担当者は非盲検とされた。

の症候性 COVID-19 イベントが観察された時点で実施することとされた。なお、本試験は、主要解析実施のために規制当局と協議の上盲検解除され、主要評価項目の達成有無に関わらず、免疫原性及び安全性を評価する目的で継続することとされた。

有効性について、主要解析のデータカットオフ時点で、PP-EFF 解析対象集団における治験薬 2 回目接種 7 日後以降の COVID-19 イベント発現数は本剤群 15/1,357 例 (1.11%)、プラセボ群 29/1,327 例 (2.19%) であり、本剤の VE [両側 95%CI] は 49.4 [6.1, 72.8] %であった。重症の COVID-19 を発症したプラセボ群の 1 例を除き、すべて軽症又は中等症であった。なお、主要評価項目の最終解析のデータカットオフ時点で、COVID-19 イベント発現数は 147 例 (本剤群 51 例 (3.62%)、プラセボ群 96 例 (7.05%)) であり、本剤の VE [両側 95%CI] は 48.6 [28.4, 63.1] %であった。

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。

- 特定有害事象¹⁷⁾ (局所 (疼痛、圧痛、紅斑及び腫脹/硬結) 及び全身 (悪心/嘔吐、頭痛、疲労、倦怠感、筋肉痛、関節痛及び発熱)) : 治験薬各回接種後 7 日間¹⁸⁾ (被験者日誌により収集された)
- すべての非特定有害事象 : 治験薬 1 回目接種から 2 回目接種後 14 日まで
- 診療を要した有害事象 : 治験薬 1 回目接種から 2 回目接種後 14 日まで (うち治験薬接種との因果関係ありとされた事象は 2 回目接種後 12 カ月まで)
- 重篤な有害事象及び AESI : 治験薬 1 回目接種から 2 回目接種後 12 カ月まで

安全性解析対象集団の HIV 陰性者及び HIV 陽性者において、治験薬各回接種後 7 日間に発現した特定有害事象 (ベースラインの SARS-CoV-2 に対する血清学的検査結果別) をそれぞれ表 30 及び表 31 に示す。

安全性解析対象集団において、1 回目接種後 49 日までの非特定有害事象の発現割合は、本剤群 14.9% (329/2,211 例) 及びプラセボ群 14.9% (327/2,197 例) であり、うち、治験薬接種との因果関係が否定されなかった非特定有害事象の発現割合は本剤群 3.2% (70 例) 及びプラセボ群 2.3% (51 例) であった。

安全性解析対象集団において、いずれかの接種群で 0.5%以上に発現した非特定有害事象は、表 32 のとおりであった。これらのうち、いずれかの接種群で 0.5%以上に発現した治験薬接種との因果関係のある非特定有害事象は、頭痛 (本剤群 0.8% (17 例)、プラセボ群 0.6% (14 例)) であった。

¹⁷⁾ 特定有害事象の重症度は予防ワクチンの臨床試験における毒性評価尺度に関する FDA ガイダンス (Guidance for Industry Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, 2007 年 9 月) に基づき評価された。

¹⁸⁾ 接種から 7 日後以降までグレード 1 以上が継続した事象については、7 日後以降は接種後 7 日目を起点日とした非特定有害事象として事象が消失するまで収集された。

表 30 治験薬各回接種後 7 日間における特定有害事象
(501 試験：安全性解析対象集団、HIV 陰性者、ベースラインの SARS-CoV-2 に対する血清学的検査結果別)

	事象名	接種回数	SARS-CoV-2 血清学的陰性		SARS-CoV-2 血清学的陽性	
			本剤群 (N1/N2=1,397/1,350)	プラセボ群 (N1/N2=1,345/1,302)	本剤群 (N1/N2=692/672)	プラセボ群 (N1/N2=730/705)
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所 反応	疼痛	1	390 (27.9)	157 (11.7)	180 (26.0)	88 (12.1)
		2	361 (26.7)	107 (8.2)	178 (26.5)	66 (9.3)
	圧痛	1	223 (16.0)	104 (7.7)	117 (16.9)	54 (7.4)
		2	246 (18.2)	74 (5.7)	107 (15.9)	51 (7.2)
	紅斑	1	7 (0.5)	3 (0.2)	7 (1.0)	1 (0.1)
		2	27 (2.0)	1 (<0.1)	5 (0.7)	2 (0.3)
	腫脹	1	8 (0.6)	5 (0.4)	8 (1.2)	0
		2	33 (2.5)	2 (0.2)	10 (1.5)	2 (0.3)
全身 反応	悪心 / 嘔吐	1	82 (5.9)	67 (5.0)	45 (6.5)	41 (5.6)
		2	68 (5.0)	41 (3.1)	44 (6.5)	39 (5.5)
	頭痛	1	246 (17.6)	224 (16.7)	121 (17.5)	119 (16.3)
		2	214 (15.8)	137 (10.5)	95 (14.1)	87 (12.3)
	疲労	1	165 (11.8)	123 (9.2)	80 (11.6)	66 (9.0)
		2	138 (10.2)	88 (6.8)	65 (9.7)	43 (6.1)
	倦怠感	1	98 (7.0)	82 (6.1)	57 (8.2)	43 (5.9)
		2	95 (7.0)	50 (3.8)	49 (7.3)	35 (5.0)
	筋肉痛	1	175 (12.5)	103 (7.7)	77 (11.1)	61 (8.4)
		2	164 (12.1)	68 (5.2)	77 (11.5)	41 (5.8)
	関節痛	1	122 (8.7)	92 (6.8)	60 (8.7)	58 (7.9)
		2	121 (9.0)	62 (4.8)	54 (8.0)	41 (5.8)
	発熱	1	19 (1.4)	21 (1.6)	12 (1.7)	10 (1.4)
		2	23 (1.7)	16 (1.2)	19 (2.8)	10 (1.4)

N1=1 回目接種時の解析対象例数、N2=2 回目接種時の解析対象例数、n=発現例数

表 31 治験薬各回接種後 7 日間における特定有害事象
(501 試験：安全性解析対象集団、HIV 陽性者、ベースラインの SARS-CoV-2 に対する血清学的検査結果別)

	事象名	接種回数	SARS-CoV-2 血清学的陰性		SARS-CoV-2 血清学的陽性	
			本剤群 (N1/N2=79/78)	プラセボ群 (N1/N2=82/75)	本剤群 (N1/N2=43/40)	プラセボ群 (N1/N2=40/38)
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所 反応	疼痛	1	17 (21.5)	10 (12.2)	8 (18.6)	6 (15.0)
		2	23 (29.5)	9 (11.8)	8 (20.0)	2 (5.3)
	圧痛	1	12 (15.2)	6 (7.3)	8 (18.6)	2 (5.0)
		2	12 (15.4)	7 (9.2)	4 (10.0)	1 (2.6)
	紅斑	1	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (4.7)	0
		2	2 (2.6)	0	0	0
	腫脹	1	0	0	2 (4.7)	0
		2	2 (2.6)	0	0	0
全身 反応	悪心 / 嘔吐	1	6 (7.6)	1 (1.2)	5 (11.6)	0
		2	4 (5.1)	1 (1.3)	2 (5.0)	0
	頭痛	1	11 (13.9)	11 (13.4)	6 (14.0)	2 (5.0)
		2	6 (7.7)	5 (6.6)	3 (7.5)	3 (7.9)
	疲労	1	12 (15.2)	9 (11.0)	5 (11.6)	1 (2.5)
		2	5 (6.4)	4 (5.3)	1 (2.5)	2 (5.3)
	倦怠感	1	7 (8.9)	1 (1.2)	2 (4.7)	1 (2.5)
		2	3 (3.8)	2 (2.6)	1 (2.5)	1 (2.6)
	筋肉痛	1	6 (7.6)	4 (4.9)	3 (7.0)	3 (7.5)
		2	6 (7.7)	0	2 (5.0)	1 (2.6)
	関節痛	1	8 (10.1)	4 (4.9)	6 (14.0)	4 (10.0)
		2	3 (3.8)	4 (5.3)	2 (5.0)	2 (5.3)
	発熱	1	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
		2	3 (3.8)	0	3 (7.5)	1 (2.6)

N1=1 回目接種時の解析対象例数、N2=2 回目接種時の解析対象例数、n=発現例数

表 32 治験薬 1 回目接種から 2 回目接種後 28 日まで^{a)} に本剤群又はプラセボ群のいずれかの群で 0.5%以上認められた非特定有害事象 (501 試験：安全性解析対象集団)

事象名 PT (MedDRA/J Ver.23.0)	本剤群	プラセボ群
	N=2,211 n (%)	N=2,197 n (%)
頭痛	69 (3.1)	50 (2.3)
無嗅覚	5 (0.2)	11 (0.5)
上気道感染	26 (1.2)	19 (0.9)
胃腸炎	13 (0.6)	12 (0.5)
インフルエンザ様疾患	14 (0.6)	24 (1.1)
疲労	12 (0.5)	15 (0.7)
下痢	20 (0.9)	20 (0.9)
悪心	11 (0.5)	7 (0.3)
筋肉痛	14 (0.6)	19 (0.9)
関節痛	12 (0.5)	11 (0.5)
呼吸数増加	15 (0.7)	20 (0.9)
血圧上昇	13 (0.6)	15 (0.7)
咳嗽	13 (0.6)	11 (0.5)
鼻閉	14 (0.6)	9 (0.4)
口腔咽頭痛	11 (0.5)	7 (0.3)
リンパ節症	11 (0.5)	6 (0.3)

N=解析対象例数、n=発現例数

a) すべての非特定有害事象については 2 回目接種後 14 日まで、一部の非特定有害事象（重篤な有害事象、本剤接種との因果関係あり診療を要した有害事象及び AESI）については 2 回目接種後 28 日までを収集、解析対象とした。

主要評価項目の最終解析のデータカットオフ時点で、4 例の死亡（本剤群 2 例、プラセボ群 2 例）が認められ、治験責任医師によりいずれも治験薬接種との因果関係なしと判定された。接種中止に至った有害事象は、プラセボ群で 1 例（ワクチン合併症）に認められた。また、治験中止に至った有害事象は、本剤群 4 例（自然流産、COVID-19、死亡、胃腸炎）、プラセボ群 4 例（COVID-19、胃腸炎、鼻閉、上気道感染症）に認められ、本剤群の 4 例についていずれも本剤接種との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 11 例（0.5%）、プラセボ群 18 例（0.8%）に認められ、治験責任医師によりいずれの事象も治験薬接種との因果関係なしと判定された。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 海外国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : 2019nCoV-301 試験、実施期間 2020 年 12 月～実施中、データカットオフ日：20 年 月 日 (主要解析))

18 歳以上の者（目標被験者数約 30,000 例¹⁹⁾：本剤群 20,000 例、プラセボ群 10,000 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び免疫原性を検討する目的で、本剤又はプラセボを 21 日間隔（許容期間は+7 日）で 2 回筋肉内接種する無作為化観察者盲検²⁰⁾プラセボ対照並行群間比較試験が米国及びメキシコ合衆国計 119 施設で実施中である。なお、試験開始後に、米国において他の SARS-CoV-2 ワクチンが緊急使用許可されたことを受けて、本剤群の被験者にはプラセボを、プラセボ群の被験者には本剤を、21 日間隔で 2 回接種する盲検下クロスオーバー期が追加された（治験実施計画書第 4.0 版、2021 年 1 月 11 日）。その後、中央値 2 カ月の安全性成績が得られ、統計的に有意な VE が示された時点（20 年 月 日）で盲検下クロスオーバー期に移行した。

¹⁹⁾ 主要評価項目について、VE の両側 95%CI の下限が 30%を上回る事及び VE の点推定値が 50%以上であることを評価するために、有意水準を両側 5%、合計イベント数を 144 とし、VE が 60%である場合、検出力は 90%以上となることから、目標症例数は計 30,000 例（本剤群 20,000 例、プラセボ群 10,000 例）とされた。

²⁰⁾ 治験実施施設の治験薬管理者、調剤担当者、試験の担当者から独立した外部委託機関の一部の統計担当者及びプログラミング担当者、割付担当者並びに DSMB のみが非盲検とされた。

被験者は、年齢（65歳未満、65歳以上）を因子として、本剤群又はプラセボ群に2:1で層別割付された。31,588例が組み入れられ、スクリーニング脱落1,639例（選択・除外基準に抵触した1,367例、同意撤回193例等）を除外した29,949例（本剤群19,965例、プラセボ群9,984例、以下同順）が無作為化され、ITT解析対象集団とされた。うち1回以上治験薬を接種された29,582例（19,729例、9,868例）が安全性解析対象集団とされた。このうち28,256例（19,104例、9,422例）が2回の接種を受けた。

ITT解析対象集団のうち、ベースライン時のSARS-CoV-2に対する血清学的検査陽性（1,076例（5.4%）、609例（6.1%））、2回目接種の7日後以前の打ち切り（盲検解除、試験中止、死亡等）（652例（3.3%）、701例（7.0%））、2回の接種未完了（705例（3.5%）、479例（4.8%））、治験実施計画書からの逸脱（415例（2.1%）、576例（5.8%））等の計4,497例を除いた25,452例（17,312例、8,140例）がPP-EFF解析対象集団とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

免疫原性については、年齢層及び実施国に偏りがなく、接種群が盲検化されたNovavax社の統計担当者が無作為に最大約1,200例を免疫原性集団として抽出し、測定することとされた。そのうち、少なくともベースライン及び1回以上のベースライン後の血清サンプルが得られており、臨床的にその来院時点の免疫原性反応に影響すると考えられる重大な治験実施計画書からの逸脱がなく、1回目接種後21日以降に関しては2回の治験薬接種を受けた被験者が、無作為化後の各来院時点におけるPP免疫原性解析対象集団とされた。

有効性の主要（最終）解析のためのデータカットオフ時点で、無作為化された29,949例のうち、治験を中止した3,010例を除く26,939例（18,346例（91.9%）、8,593例（86.1%））が治験継続中である。主な中止理由は、同意撤回（1,097例（5.5%）、1,103例（11.0%））、追跡不能（418例（2.1%）、213例（2.1%））であった。また、5,376例（3,038例（15.2%）、2,338例（23.4%））が盲検解除され、盲検解除の主な理由は、既承認ワクチンの接種のため（3,021例（15.1%）、2,330例（23.3%））であった。

有効性の主要評価項目は、「ベースライン時にSARS-CoV-2に対して血清学的陰性の成人における、PCR検査で確定した症候性（軽症、中等症及び重症）のCOVID-19の最初の発症」とされた（重症度の定義は表58参照）。なお、COVID-19を疑う症状の定義は表59のとおりとされた。PCR検査でSARS-CoV-2感染が確定された全被験者に対して、重症度の判定を含む医師判定の結果、被験者報告による症状、体温及び酸素飽和度に基づいたアルゴリズムに基づくCOVID-19イベントの判定がなされた。

当初の計画では、最終解析は、PP-EFF解析対象集団において、144件の症候性COVID-19イベントが観察された時点で実施することとされ、約50%及び75%のイベント集積時に計2回の中間解析が計画されていた。しかし、米国政府から2021年5月1日時点ですべての成人は緊急使用許可の下で既承認ワクチンを接種できるようにするようとの指示があったこと、米国におけるCOVID-19発生率の低下及び本剤の有効性について本剤の他試験で知見が得られていたことを踏まえ、最終解析のみを実施する計画に変更された（治験実施計画書第7.0版、2021年3月31日）。なお、有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目の主解析は、試験の担当者から独立で盲検解除された統計担当者及びプログラミング担当者が実施し、各被験者のデータについて治験実施施設及び被験者に対する盲検性を維持することとされた。

主要（最終）解析時点のPP-EFF解析対象集団における追跡調査期間（2回目接種後7日以降の観察期間、中央値）は、本剤群64.0日及びプラセボ群58.0日であった。各被験者の安全性については、データカットオフ時点又は盲検下クロスオーバー開始のいずれか早い日までのデータが評価され、安全性解析対象集団における2回目接種後7日以降の追跡期間（平均値±標準偏差）は、本剤群76.5±21.3日及びプラセボ群76.2±24.8日であった。

有効性の主要評価項目について、主要な解析対象とされた PP-EFF 解析対象集団における COVID-19 イベント発現の結果及び累積発現率は表 33 及び図 1 のとおりであり、有効性に関する基準として予め設定された「VE の両側 95%CI の下限値が 30%を上回り、VE の点推定値が 50%以上」との基準が達成された²¹⁾。

表 33 治験薬 2 回目接種 7 日後以降の COVID-19 イベント発現に対するワクチンの有効性 (301 試験：PP-EFF 解析対象集団)

	本剤群	プラセボ群
例数	17,312	8,140
COVID-19 イベント発現数 (%)	14 (0.1)	63 (0.8)
VE (%) [両側 95%CI] ^{a)}	90.40 [82.88, 94.62]	

a) 接種群、年齢 (18~64 歳、65 歳以上) を説明変数としたポアソン回帰モデル

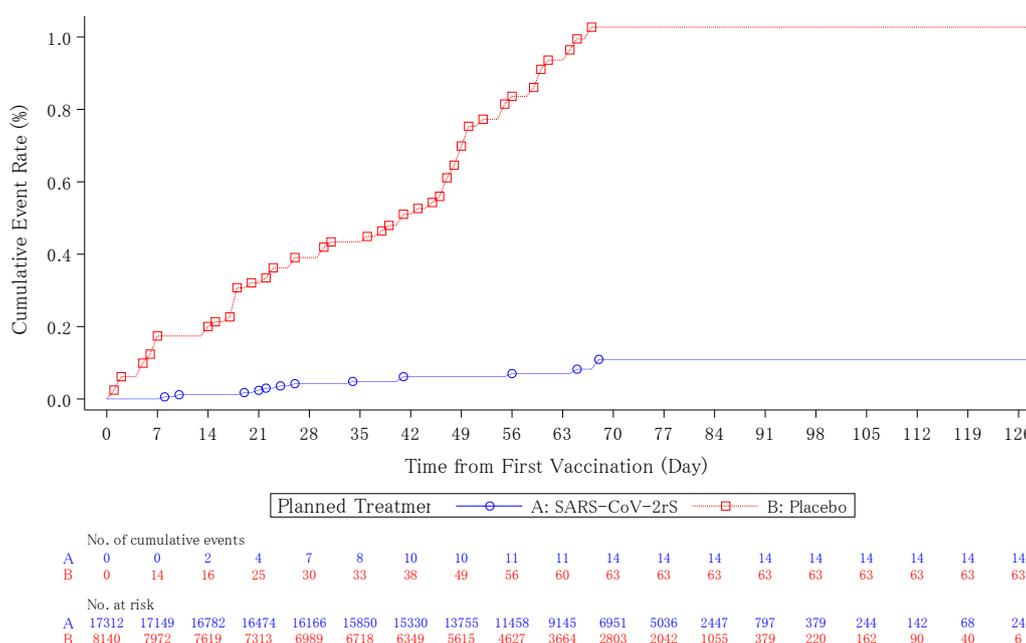


図 1 主要解析時の COVID-19 イベント累積発現率 (PP-EFF 解析対象集団)

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。

- 特定有害事象²²⁾ (局所 (疼痛、圧痛、紅斑及び腫脹/硬結) 及び全身 (悪心/嘔吐、頭痛、疲労、倦怠感、筋肉痛、関節痛及び発熱)) : 治験薬各回接種後 7 日間²³⁾ (被験者日誌により収集された)
- すべての非特定有害事象 : 治験薬 1 回目接種から 2 回目接種後 28 日まで
- 診療を要した有害事象 : 治験薬 1 回目接種から 2 回目接種後 28 日まで (うち治験薬接種との因果関係ありとされた事象は治験薬 2 回目接種後 720 日間まで)
- 重篤な有害事象及び AESI : 同意取得から治験薬 2 回目接種後 720 日間

²¹⁾ PP-EFF 解析対象集団の症例採否の判定は盲検下で行われたが、有効性の主要解析後に、当該集団の一部の被験者について症例採否に誤りがあったことが判明した (詳細は 7.R.2.2 項①参照)。

²²⁾ 特定有害事象の重症度は予防ワクチンの臨床試験における毒性評価尺度に関する FDA ガイダンス (Guidance for Industry Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, 2007 年 9 月) に基づき評価された。

²³⁾ 接種から 7 日後以降までグレード 1 以上が継続した事象については、7 日後以降は接種後 7 日目を起点日とした非特定有害事象として事象が消失するまで収集された。

安全性解析対象集団において、治験薬各回接種後 7 日間に発現した特定有害事象を表 34 に示す。

表 34 治験薬各回接種後 7 日間における特定有害事象 (301 試験：安全性解析対象集団)

事象名	1 回目		2 回目		
	本剤群 (N=19,729)	プラセボ群 (N=9,853)	本剤群 (N=19,104)	プラセボ群 (N=9,422)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
局所反応	疼痛	6211 (34.4)	986 (11.1)	10227 (59.7)	1141 (13.8)
	圧痛	9450 (52.3)	1494 (16.8)	12584 (73.4)	1312 (15.9)
	紅斑	164 (0.9)	27 (0.3)	1138 (6.6)	29 (0.4)
	腫脹/硬結	154 (0.9)	24 (0.3)	1056 (6.2)	25 (0.3)
全身反応	悪心/嘔吐	1152 (6.4)	488 (5.5)	1929 (11.3)	450 (5.4)
	頭痛	4505 (24.9)	2028 (22.8)	7618 (44.5)	1625 (19.6)
	疲労	4632 (25.6)	1993 (22.4)	8486 (49.5)	1811 (21.9)
	倦怠感	2660 (14.7)	1037 (11.7)	6674 (38.9)	1018 (12.3)
	筋肉痛	4102 (22.7)	1188 (13.3)	8240 (48.1)	1001 (12.1)
	関節痛	1388 (7.7)	590 (6.6)	3809 (22.2)	567 (6.9)
	発熱	66 (0.4)	33 (0.4)	973 (5.7)	23 (0.3)

N=解析対象例数、n=発現例数

安全性解析対象集団において、1 回目接種 49 日後までの非特定有害事象の発現割合は、本剤群 12.74% (2,514/19,729 例) 及びプラセボ群 11.54% (1,137/9,853 例) であり、うち、治験薬接種との因果関係が否定されなかった非特定有害事象の発現割合は本剤群 3.96% (782/19,729 例) 及びプラセボ群 2.36% (233/9,853 例) であった。

安全性解析対象集団において、いずれかの接種群で 0.5%以上に発現した非特定有害事象及び治験薬接種との因果関係のある非特定有害事象は、それぞれ表 35 及び表 36 のとおりであった。

表 35 治験薬 1 回目接種から 2 回目接種後 28 日までに本剤群又はプラセボ群のいずれかの群で 0.5%以上に認められた非特定有害事象 (301 試験：安全性解析対象集団)

事象名	本剤群	プラセボ群
PT (MedDRA/J Ver.23.1)	N=19,729	N=9,853
	n (%)	n (%)
下痢	83 (0.4)	57 (0.6)
疲労	185 (0.9)	65 (0.7)
注射部位疼痛	136 (0.7)	36 (0.4)
発熱	112 (0.6)	23 (0.2)
筋肉痛	105 (0.5)	28 (0.3)
頭痛	265 (1.3)	120 (1.2)
鼻閉	100 (0.5)	63 (0.6)

表 36 治験薬 1 回目接種から 2 回目接種後 28 日までに本剤群又はプラセボ群のいずれかの群で 0.5%以上に認められた治験薬接種との因果関係のある非特定有害事象 (301 試験：安全性解析対象集団)

事象名	本剤群	プラセボ群
PT (MedDRA/J Ver.23.1)	N=19,729	N=9,853
	n (%)	n (%)
疲労	127 (0.6)	34 (0.4)
注射部位疼痛	132 (0.7)	30 (0.3)
頭痛	122 (0.6)	42 (0.4)

データカットオフ時点までの死亡は、本剤群 9 例 (0.05%) (心停止 3 例、心筋梗塞、敗血症性ショック、突然死、銃創、脳血管発作、循環虚脱各 1 例)、プラセボ群 5 例 (0.05%) (心停止 3 例、心筋

梗塞、COVID-19 各 1 例) に認められ、プラセボ群の 1 例(心筋梗塞)を除いていずれも治験薬接種との因果関係は否定された。接種の中止に至った有害事象は、本剤群 57 例(0.3%)及びプラセボ群 16 例(0.2%)に認められ、試験の中止に至った有害事象は、本剤群 60 例(0.3%)及びプラセボ群 13 例(0.1%)に認められた。

重篤な有害事象は、本剤群 169 例(0.86%)、プラセボ群 94 例(0.95%)に認められ、いずれかの群で 0.03%以上に発現した事象は、心房細動(本剤群 7 例(0.04%)、プラセボ群 2 例(0.02%)、以下同順)、心停止(3 例(0.02%)、3 例(0.03%))、胸痛(1 例(0.01%)、3 例(0.03%))、急性胆嚢炎(5 例(0.03%)、0 例)、虫垂炎(5 例(0.03%)、4 例(0.04%))、COVID-19(5 例(0.03%)、9 例(0.09%))、COVID-19 肺炎(0 例、6 例(0.06%))、前立腺がん(5 例(0.03%)、0 例)、脳血管発作(7 例(0.04%)、1 例(0.01%))、自殺念慮(3 例(0.02%)、3 例(0.03%))であった。治験薬接種との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、本剤群 5 例(0.02%)及びプラセボ群 5 例(0.05%)に認められ、本剤群の内訳は、血管浮腫、バセドウ病・甲状腺機能亢進症、血小板減少症、腓骨神経麻痺・中枢神経系の炎症・末梢性ニューロパチー、呼吸不全²⁴⁾各 1 例であった。

7.3.2 英国第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1.3 : 2019nCoV-302 試験、実施期間 2020 年 9 月～実施中、データカットオフ日: 20 年 月 日(中間解析)、20 年 月 日(最終解析)、20 年 月 日(その他の評価項目の解析、中間報告書作成時点))

18 歳以上 84 歳以下の健康な者及び安定した慢性疾患を有する者(目標被験者数 15,000 例²⁵⁾: 本剤群 7,500 例、プラセボ群 7,500 例)を対象に、本剤の有効性、安全性及び免疫原性を検討する目的で、本剤又はプラセボを 21 日間隔(許容期間は+7 日)で 2 回筋肉内接種する無作為化観察者盲検²⁶⁾プラセボ対照並行群間比較試験が英国 33 施設で実施中である。なお、英国では試験開始後の 2020 年 12 月に他の SARS-CoV-2 に対するワクチンが承認されたため、それらの接種を希望する被験者に対しては盲検解除を許容する計画に変更された(治験実施計画書第 3 版、2020 年 12 月 23 日)。また、本試験で主要評価項目が達成され、許容可能な安全性プロファイルが示された場合には、本剤群の被験者にプラセボを、プラセボ群の被験者に本剤を、いずれも 21 日間隔で 2 回接種する盲検下クロスオーバー期が追加された(治験実施計画書第 4 版、2021 年 2 月 25 日)。中間報告書には、計 3 回のデータカットオフの成績が記載された。

被験者は、治験実施施設及び年齢(65 歳未満、65 歳以上)を因子として層別割付された。16,641 例が組み入れられ、選択・除外基準に抵触した 1,425 例、同意撤回 29 例を除外した 15,187 例(本剤群 7,593 例、プラセボ群 7,594 例、以下同順)が無作為化された。そのうち治験薬が接種された 15,139 例(7,569 例、7,570 例)が ITT 解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。このうち 14,930 例(7,467 例、7,463 例)が 2 回の接種を受けた。

中間解析時点では、ITT 解析対象集団のうち、2 回目接種 7 日後以前に血清学的陽性が認められた 621 例、治験薬の接種が 1 回のみであった 227 例を含む計 1,086 例を除いた 14,049 例(7,016 例、7,033

²⁴⁾ 当該事象については、データカットオフ後に治験責任医師による判定が「治験薬接種と因果関係なし」に変更された。

²⁵⁾ 主要評価項目について、VE が 30%を上回ることを評価するために、有意水準を両側 5%、合計イベント数を 100 とし、VE が 70%以上である場合、検出力は 95%となる。評価不能割合を 10%と仮定して、目標症例数は計 15,000 例(各群 7,500 例)とされた。また、中間解析でのイベント数を 50 とした場合、試験全体での検出力は 96%となる。

²⁶⁾ 治験実施施設の治験薬管理者、調剤担当者、独立した外部委託機関の統計担当者及び一部の担当は非盲検とされた。なお、試験実施時期に多くの治験実施施設で人員が不足しており、非盲検であった者による治験薬接種が許容されたが、評価者(治験担当医師)は盲検化が維持された。

例)がPP-EFF解析対象集団とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。最終解析(後述)時点では、14,039例(7,020例、7,019例)がPP-EFF解析対象集団²⁷⁾とされた。

特定有害事象については、無作為化され、治験薬を接種された初期の被験者約2,000例及び季節性インフルエンザワクチンを併用するサブスタディの被験者約400例のみで収集することとされ、サブスタディの被験者404例を含む2,714例(1,364例、1,350例)が特定有害事象解析対象集団とされた。

免疫原性については、2回の治験薬の接種を45日以内の間隔で受け、少なくともベースラインとその来院時点の血清サンプルが得られており、かつ臨床的にその来院時点の免疫原性反応に影響すると考えられる重大な治験実施計画書からの逸脱のない被験者が無作為化後の各来院時点におけるPP免疫原性解析対象集団とされた。

中間報告書作成のためのデータカットオフ時点で、最終解析時点で無作為化された15,187例のうち、治験を中止した378例を除く14,809例(7,418例、7,391例)が治験継続中である。主な中止理由は、同意撤回(70例、107例)、追跡不能(19例、19例)であった。また、5,293例(2,589例、2,704例)が盲検解除され、うち5,197例(2,555例、2,642例)は安全性追跡中である。盲検解除の主な理由は、既承認ワクチンの接種のため(2,555例、2,680例)であった。

有効性の主要評価項目は、「ベースライン時にSARS-CoV-2に対して血清学的陰性の成人における、2回目接種から7日後以降の、SARS-CoV-2感染がPCR検査でウイルス学的に確定した、軽度、中等度又は重度の初発の症候性COVID-19」とされた(重症度の定義は表58参照)。なお、COVID-19を疑う症状の定義は表59のとおりとされた。COVID-19イベントの特定及び重症度の判定においては、PCR検査の結果、被験者により電子日誌に入力された症状、被験者から治験責任医師に報告された症状、入院時の記録並びにCOVID-19検査来院時又は入院時のバイタルサイン及び身体所見を考慮したアルゴリズムを事前に規定し、盲検下で当該アルゴリズムを用いた判定がなされた。

本試験では、主要評価項目とされた症候性COVID-19イベントが約100例集積した時点で有効性の最終解析を行うことが治験実施計画書に規定された。また、有効性を早期に確認することを目的として、症候性COVID-19イベントが約50件(目標イベント数の約50%)観察された時点での、独立した統計担当者とプログラミングチームによる1回の中間解析の実施が計画された。中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets法によるPocock型の α 消費関数が用いられ、中間解析の有意水準は両側0.031とされた。なお、中間解析において事前に設定された成功基準が達成された場合、より頑健な安全性及び有効性のデータを得るために、治験依頼者は被験者レベルのデータについての盲検性を維持した上で、予定された期間の試験を継続してよいとされた。

中間解析時点のPP-EFF解析対象集団における追跡調査期間(2回目接種後7日以降の観察期間、中央値)は、本剤群39日及びプラセボ群39日であった。最終解析時点のPP-EFF解析対象集団における追跡調査期間(中央値)は、本剤群56日及びプラセボ群54日であった。中間報告書作成時点の安全性解析対象集団のうち2回接種完了例における2回目接種後7日以降の追跡期間(平均値±標準偏差)は、本剤群89.9±15.69日及びプラセボ群89.6±16.47日であった。

中間解析における有効性の主要評価項目について、主要な解析対象とされたPP-EFF解析対象集団でのCOVID-19イベント発現の結果及び累積発現率は表37及び図2のとおりであり、VEの両側96.9%CIの下限は、有効性に関する基準として予め設定された30%を上回った。

²⁷⁾2回目接種の6日後以前にNタンパク質に対するIgG抗体検査又はPCR検査でSARS-CoV-2感染が確認された被験者及び2回目接種の7日後以前に打ち切りとなるイベント(盲検解除、試験中止、死亡等)が生じた被験者を除外することとされた。

表 37 治験薬 2 回目接種 7 日後以降の COVID-19 イベント発現に対するワクチンの有効性
(302 試験：中間解析、PP-EFF 解析対象集団)

	本剤群	プラセボ群
例数	7,016	7,033
COVID-19 イベント発現数 (%)	6 (<0.1)	56 (0.8)
VE (%) [両側 96.9%CI] ^{a)}	89.3 [73.0, 95.8]	

a) 接種群、地域、年齢層 (18~64 歳、65 歳以上) を説明変数としたポアソン回帰モデル

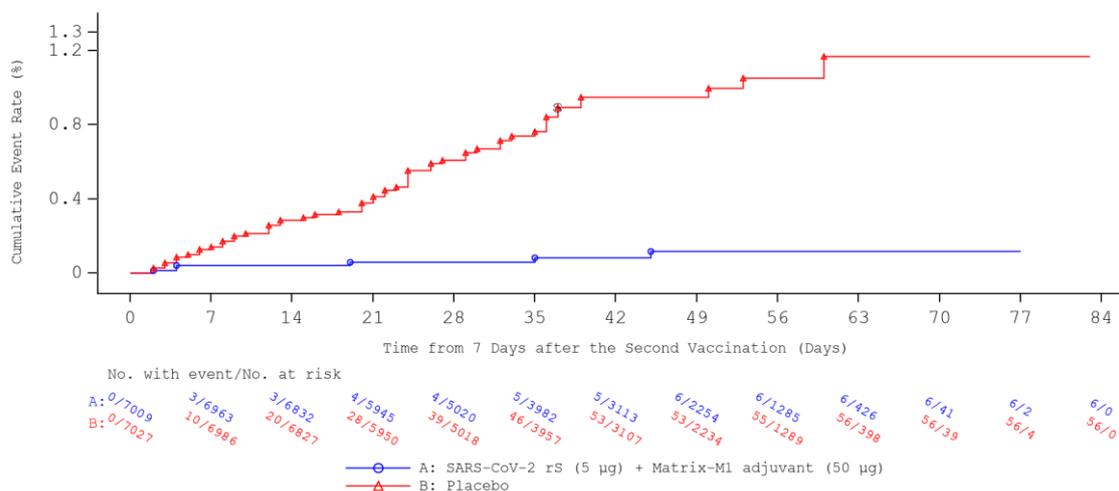


図 2 COVID-19 イベント累積発現率 (302 試験：中間解析、PP-EFF 解析対象集団)

また、最終解析において、主要な解析対象とされた PP-EFF 解析対象集団での COVID-19 イベント発現の結果及び累積発現率は表 38 及び図 3 のとおりであった。

表 38 治験薬 2 回目接種 7 日後以降の COVID-19 イベント発現に対するワクチンの有効性
(302 試験：最終解析、PP-EFF 解析対象集団)

	本剤群	プラセボ群
例数	7,020	7,019
COVID-19 イベント発現数 (%)	10 (0.1)	96 (1.4)
VE (%) [両側 95%CI] ^{a)}	89.7 [80.2, 94.6]	

a) 接種群、地域、年齢層 (18~64 歳、65 歳以上) を説明変数としたポアソン回帰モデル

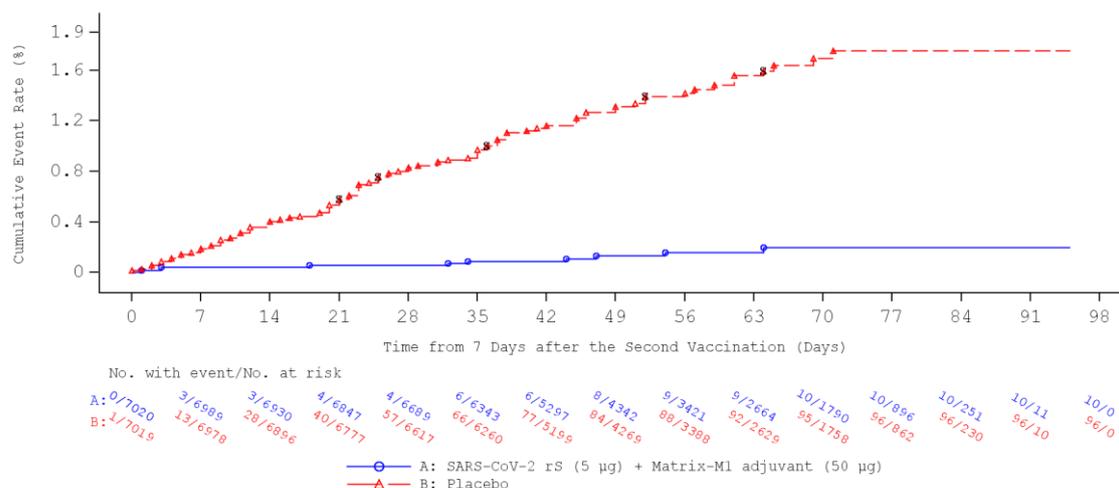


図 3 COVID-19 イベント累積発現率 (302 試験：最終解析、PP-EFF 解析対象集団)

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。

- 特定有害事象²⁸⁾（局所（疼痛、圧痛、紅斑及び腫脹／硬結）及び全身（悪心／嘔吐、頭痛、疲労、倦怠感、筋肉痛、関節痛及び発熱））：治験薬各回接種後 7 日間²⁹⁾（被験者日誌により収集された）
- すべての非特定有害事象：治験薬 1 回目接種から 2 回目接種後 28 日まで
- 診療を要した有害事象：治験薬 1 回目接種から 2 回目接種後 14 日まで（うち治験薬接種との因果関係ありとされた事象は治験薬 2 回目接種後 12 カ月まで）
- 重篤な有害事象及び AESI：同意取得から治験薬 2 回目接種後 12 カ月まで

特定有害事象解析対象集団において、治験薬各回接種後 7 日間に発現した特定有害事象を表 39 に示す。

表 39 治験薬各回接種後 7 日間における特定有害事象（302 試験：特定有害事象解析対象集団）

	事象名	1 回目		2 回目	
		本剤群 (N=1,364)	プラセボ群 (N=1,350)	本剤群 (N=1,348)	プラセボ群 (N=1,335)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所反応	疼痛	394 (30.7)	130 (10.2)	624 (51.9)	107 (9.1)
	圧痛	705 (54.9)	223 (17.5)	922 (76.6)	164 (14.0)
	紅斑	25 (1.9)	5 (0.4)	100 (8.3)	2 (0.2)
	腫脹	12 (0.9)	6 (0.5)	89 (7.4)	4 (0.3)
全身反応	悪心／嘔吐	67 (5.2)	69 (5.4)	128 (10.7)	44 (3.8)
	頭痛	314 (24.5)	274 (21.5)	487 (40.7)	208 (17.9)
	疲労	263 (20.5)	244 (19.2)	491 (41.0)	194 (16.7)
	倦怠感	149 (11.6)	122 (9.6)	377 (31.5)	107 (9.2)
	筋肉痛	286 (22.3)	181 (14.2)	492 (41.1)	113 (9.7)
	関節痛	84 (6.6)	63 (4.9)	205 (17.1)	59 (5.1)
	発熱	28 (2.3)	19 (1.5)	59 (5.1)	9 (0.8)

N=解析対象例数、n=発現例数

安全性解析対象集団において、1 回目接種後 49 日までの非特定有害事象（盲検解除後の事象、他の SARS-CoV-2 ワクチン接種後の事象、及び特定有害事象に該当する事象（各接種 7 日以内に発現した反応原性に該当する基本語）を除く³⁰⁾）の発現割合は、本剤群 23.8%（1,802/7,569 例）及びプラセボ群 18.7%（1,414/7,570 例）であり、うち、治験薬接種との因果関係が否定されなかった非特定有害事象の発現割合は本剤群 10.8%（819 例）及びプラセボ群 4.5%（341 例）であった。

安全性解析対象集団において、いずれかの接種群で 0.5%以上に発現した非特定有害事象及び治験薬接種との因果関係のある非特定有害事象は、それぞれ表 40 及び表 41 のとおりであった。

²⁸⁾ 特定有害事象の重症度は予防ワクチンの臨床試験における毒性評価尺度に関する FDA ガイダンス（Guidance for Industry Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, 2007 年 9 月）に基づき評価された。

²⁹⁾ 接種から 7 日後以降までグレード 1 以上が継続した事象については、7 日後以降は接種後 7 日目を起点日とした非特定有害事象として事象が消失するまで収集された。

³⁰⁾ すべての非特定有害事象については、本剤の安全性プロファイルをより明確にする目的で、盲検解除後の事象、他の SARS-CoV-2 ワクチン接種後の事象、及び特定有害事象に該当する事象（各接種 7 日以内に発現した反応原性に該当する基本語）を除外した集計を行った。死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象、中止に至った有害事象、診療を要した有害事象、特に注目すべき有害事象については、これらを除外しない集計結果を用いた。

表 40 治験薬 1 回目接種から 2 回目接種後 28 日までに本剤群又はプラセボ群のいずれかの群で 0.5%以上に認められた非特定有害事象 (302 試験：安全性解析対象集団)

事象名 PT (MedDRA/J Ver.23.1)	本剤群	プラセボ群
	N=7,569	N=7,570
	n (%)	n (%)
注射部位疼痛	93 (1.2)	25 (0.3)
疲労	51 (0.7)	58 (0.8)
インフルエンザ様疾患	60 (0.8)	12 (0.2)
注射部位そう痒	50 (0.7)	4 (<0.1)
頭痛	92 (1.2)	108 (1.4)
嗜眠	77 (1.0)	29 (0.4)
浮動性めまい	45 (0.6)	33 (0.4)
口腔咽頭痛	103 (1.4)	106 (1.4)
鼻漏	60 (0.8)	86 (1.1)
咳嗽	49 (0.6)	66 (0.9)
鼻閉	28 (0.4)	35 (0.5)
尿路感染	29 (0.4)	40 (0.5)
下痢	75 (1.0)	63 (0.8)
背部痛	41 (0.5)	42 (0.6)
高血圧	66 (0.9)	42 (0.6)
リンパ節症	60 (0.8)	41 (0.5)

表 41 治験薬 1 回目接種から 2 回目接種後 28 日までに本剤群又はプラセボ群のいずれかの群で 0.5%以上に認められた治験薬接種との因果関係のある非特定有害事象 (302 試験：安全性解析対象集団)

事象名 PT (MedDRA/J Ver.23.1)	本剤群	プラセボ群
	N=7,569	N=7,570
	n (%)	n (%)
疼痛	81 (1.1)	18 (0.2)
インフルエンザ様疾患	57 (0.8)	7 (<0.1)
注射部位そう痒	45 (0.6)	3 (<0.1)
嗜眠	69 (0.9)	22 (0.3)
下痢	36 (0.5)	19 (0.3)
リンパ節症	45 (0.6)	29 (0.4)

安全性解析対象集団において、死亡は本剤群 2 例 (COVID-19 肺炎及びモルヒネ/フェンタニル中毒各 1 例)、プラセボ群 1 例 (COVID-19 に関連した敗血症) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。接種の中止に至った有害事象は、本剤群 30 例 (0.4%) 及びプラセボ群 23 例 (0.3%) に認められた。試験の中止に至った有害事象は、本剤群 27 例 (0.4%) 及びプラセボ群 17 例 (0.2%) に認められ、それぞれ 14 例及び 3 例が治験薬接種との因果関係あり (いずれも軽度又は中等度) とされた。

重篤な有害事象は、本剤群 44/7,569 例 (0.6%)、プラセボ群 44/7,570 例 (0.6%) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した事象は、COVID-19 肺炎 (本剤群 1 例、プラセボ群 3 例、以下同順)、虫垂炎 (1 例、2 例)、COVID-19 (2 例、0 例)、肺炎 (0 例、2 例)、足関節部骨折 (3 例、0 例)、大腿骨頸部骨折 (0 例、3 例)、乳癌 (2 例、0 例)、片頭痛 (3 例、0 例)、肺塞栓症 (1 例、2 例) であった。治験薬接種との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、本剤群 1 例 (心筋炎) に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージ及び審査方針について

SARS-CoV-2 ワクチンの開発において、その加速化のために ICMRA³¹⁾、WHO³²⁾、各国の規制当局³³⁾ は開発についてのガイダンス等を公表している。本邦においても、令和2年9月2日に「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」³⁴⁾ が公表されており、臨床試験の考え方として主に以下が提示されている。

- 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 (3.1.3 項)。
- 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必要性は高い (3 項)。
- 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 (3.2.3 項)。

申請者は、これらのガイダンスに従い、国内では免疫原性及び安全性を確認する臨床試験を計画・実施し、発症予防効果を評価した2つの第Ⅲ相試験 (301 試験及び 302 試験) に加え、安全性及び免疫原性を評価した海外第Ⅰ / Ⅱ相試験 (101 試験) 及び国内第Ⅰ / Ⅱ相試験 (1501 試験) を評価資料として、本申請における臨床データパッケージを構築した。

機構は、以下のように考える。

「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」を踏まえると、申請者が構築した臨床データパッケージに基づき本剤の有効性及び安全性を評価することは可能である。本剤の有効性及び安全性については発症予防効果が評価された海外の2つの検証的試験 (301 試験及び 302 試験) の成績を主要な試験成績として評価し、それに加えて国内臨床試験 (1501 試験) 成績から日本人の免疫原性及び安全性を確認することで、日本人における本剤の有効性及び安全性を評価する。安全性については、それらに加え、提出されたその他の臨床試験及び海外の製造販売後等の情報も含めて検討を行う。

なお、申請者は、101 試験及び参考資料である 501 試験において本剤を追加接種した成績に基づき、申請用法・用量に追加免疫に関する用法及び用量を含めている。追加免疫に関する臨床データパッケージの妥当性については、追加免疫の必要性や用法・用量の妥当性も含め、7.R.2.3 項及び 7.R.5.2 項で議論する。

³¹⁾ 「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)

³²⁾ 「Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines, WHO R&D Blueprint, 29 April 2020」及び「An international randomised trial of candidate vaccines against COVID-19, WHO R&D Blueprint, 28 May 2020」

³³⁾ FDA「Guidance for Industry: Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19, CBER FDA, June 2020」、EMA「EMA considerations on COVID-19 vaccine approval」等

³⁴⁾ <https://www.pmda.go.jp/files/000236327.pdf> (最終確認日: 2022年3月8日)

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 主要評価項目について

本剤の有効性を評価するための主要な臨床試験である 301 試験及び 302 試験では、有効性の主要評価項目は、ベースライン時に SARS-CoV-2 が血清学的に陰性の被験者において 2 回目接種後 7 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染が PCR 検査でウイルス学的に確定された、症候性の軽症、中等症又は重症の COVID-19 の最初の発症とされた。

申請者は、主要評価項目の設定について以下のように説明している。

COVID-19 の症例の定義は、米国 FDA 及び英国 MHRA と協議して設定した「SARS-CoV-2 に対する PCR 検査で感染が確定した症例」であり、301 試験と 302 試験で同一の定義を用いた。重症度は軽症、中等症及び重症の 3 段階とし、いずれの定義も、米国 FDA が推奨する COVID-19 の症例定義 (U.S.Department of Health and Human Services. Guidance for Industry: Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19. 2020 Jun) に主に基づき設定した。軽症及び中等症の定義については、さらに、Novavax 社のこれまでの臨床開発の経験をもとに、客観的かつパンデミック下で実施可能な尺度として設定した。

主要評価項目とされたイベントの重症度は、SARS-CoV-2 による症候性感染の臨床像を最も広く捉える目的で、「軽症、中等症又は重症」と設定し、より重症度の高いイベントである「中等症又は重症」に対する予防効果については、副次評価項目として評価した。これまでの既承認 SARS-CoV-2 ワクチンにおいては、ワクチン接種後の長期的な有効性の低下は主に軽症イベントに対して認められ、死亡や入院等の重症度の高いイベントに対してワクチンの有効性はより持続したとの報告があることから (MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021; 70: 1337-43、MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021; 70: 1156-62 等)、本剤の各重症度イベントに対する有効性プロファイルを明らかにする上でも、上述のような評価としたことは妥当と考える。

PCR 検査で確定した COVID-19 症例の判定評価方法について、301 試験では、重症度の判定を含む医師判定の結果等に基づくアルゴリズムによる判定を行うことに加えて、重症と判定された症例について、より厳密に判定を行う目的で、感染症専門医で構成される IMRC が盲検下でメディカルレビューを行い、重症度の判定を再確認した。一方、302 試験では、事前に規定したアルゴリズムを用い、盲検下で主要評価項目の COVID-19 症例の特定及び重症度の判定を行った。アルゴリズムの作成段階において、アルゴリズムの判定結果が試験を担当する臨床医による判断と相違ないことを確認するための臨床的レビューを行ったが、試験開始後は、各症例の最終的なアルゴリズムの判定結果に対する臨床的レビューは行わなかった。したがって、試験間で医師の介入のタイミングが異なるものの、いずれの試験でも臨床的なレビューを実施していることから、主要評価項目の COVID-19 症例は両試験で適切に判定されていると考える。また、両試験で同程度の VE が示されたことも、両試験で同様の評価が行われたことを裏付けるものと考ええる。

なお、301 試験及び 302 試験で使用した PCR 検査のキット及びアッセイは異なっていたものの、いずれの検査キットも米国の緊急使用許可を得ており、また、いずれの検査施設でもバリデートされたアッセイを使用していた。

評価始点を「2 回目接種後 7 日以降」としたことについて、18~59 歳の成人を対象に実施した 101 試験の第 I 相パートで、申請用量である本薬 5 µg + Matrix-M1 50 µg を 2 回接種した群 (C 群) の SARS-CoV-2 rS タンパク質に対する特異的 IgG 抗体価が、2 回目接種後 7 日目 (1 回目接種後 28 日) に極めて高値となったことに基づき (表 42)、設定した。加えて、COVID-19 発症例を速やかに集積し、有効性

の検証を迅速に行うという観点からも2回目接種後7日以降という早期の評価タイミングが望ましいと考えた。以上より、主要評価項目の評価始点を2回目接種後7日以降としたことは妥当であると考えられる。

表 42 SARS-CoV-2rS タンパク質に対する特異的 IgG 抗体価 (101 試験パート 1: PP 解析対象集団、C 群)

	例数	GMT ^{a)}	[両側 95%CI]
接種前	29	113.6	[97.8, 132.0]
1 回目接種後 7 日	29	131.8	[107.6, 161.4]
1 回目接種後 21 日	29	1984.2	[1405.8, 2800.7]
1 回目接種後 28 日	29	15318.8	[9486.8, 24736.0]
1 回目接種後 35 日	29	63160.4	[47117.3, 84666.0]
1 回目接種後 49 日	29	41783.4	[30466.4, 57304.1]
1 回目接種後 105 日	28	14777.3	[11222.5, 19458.1]
1 回目接種後 189 日	27	5434.1	[4161.2, 7096.3]

PP 解析対象集団: 1 回以上の治験薬の接種を受け、少なくともベースライン及び接種後 1 回以上の血清サンプルが得られており、当該来院日時点の免疫原性の評価に影響を与えるような治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者

a) 定量下限値は 200 EU/mL であり、定量下限値を下回る測定値は 0.5×定量下限値の値が用いられた。

機構は、301 試験及び 302 試験の主要評価項目について、両試験間で COVID-19 症例の検出方法や判定評価方法等に違いは認められるものの、臨床評価上、大きな問題となるとは考えられず、いずれについても適切な計画に基づき主要評価項目が設定されていたことから、これらの主要評価項目に基づき、本剤の COVID-19 の発症予防効果を評価することは可能と考える。

7.R.2.2 有効性の結果について

有効性の結果について、申請者は以下のように説明している。

① 発症予防効果について

301 試験及び 302 試験それぞれにおいて、主要評価項目の結果は以下のとおりだった。

301 試験では、本剤の VE は表 33 のとおりであり、本剤の COVID-19 発症予防効果が検証された。主要評価項目の副次的な解析として、ベースラインの SARS-CoV-2 に対する血清学的検査陽性の被験者を含めた集団における有効性を検討したところ、2 回目接種後 7 日以降に発症した COVID-19 確定例は本剤群 15/18,438 例、プラセボ群 64/8,740 例であり、VE [両側 95%CI] は 89.7 [82.0, 94.15] %と、主要な解析結果と同様であった。

なお、301 試験で認められた PP-EFF 解析対象集団の症例採否に係る誤り (7.3.1 項脚注参照) については、以下のとおりであった。逸脱記録に基づく PP-EFF 解析対象集団からの除外判定は、逸脱内容の詳細は確認せずに盲検下で行われたが、データ抽出及び盲検解除後の調査により、PP-EFF 解析対象集団から除外された被験者のうち「治験薬接種に関する逸脱」とされた 397 例 (本剤群 51 例、プラセボ群 346 例、以下同順) が実際には除外されるべきではなく、除外されなかった被験者のうち 14 例 (12 例、2 例) が「計画書によらない接種」として実際に除外されるべきであることが判明した。治験薬接種に関する逸脱とされた誤った除外の大部分は、治験薬の温度管理の逸脱に関する除外判定のフラグ設定の誤り等により生じたものであった。誤って除外された被験者がプラセボ群で多い理由は、プラセボとして用いた生理食塩水は製造元により低温での保管が許容されていた一方、ラベルには 20~25°C での保管と記載されており、温度管理が統一されていなかったためである。計画書によらない接種として実際は除外されるべきであった 14 例の逸脱理由は、治験薬の取出し時刻、注射シリンジへの吸い上げ時刻及び接種時刻の記載漏れ等であった。適切な除外基準を適用した場合、PP-EFF 集団は 25,776 例 (17,351 例、8,425 例) となり、主要評価項目のイベント発現数 (%) は本剤群では 14 (0.08%) と変わりなく、プラセボ群では 68 (0.81%) となり、再解析後の VE [両側 95%CI] は 90.71 [83.48, 94.77] %となる。これ

らの逸脱の取扱いや除外判定は試験の盲検性の維持には影響せず、また、結果として主要評価項目の結果に負の影響が生じるものではないと判断している。したがって、本報告書の 301 試験に係る説明は、当初の PP-EFF 解析対象集団で得られた成績に基づくものである。

302 試験では、中間解析のデータカットオフ時点（20 年 月 日）において、本剤の VE は表 37 のとおりであり、本剤の COVID-19 発症予防効果が検証された。また、最終解析のデータカットオフ時点（20 年 月 日）において VE は表 38 のとおりであり、中間解析の結果と同様であった。

② 部分集団解析の結果について

301 試験の部分集団別の有効性は表 43 のとおりであった。65 歳以上、アメリカンインディアン／アラスカ原住民、ハワイ又は他の太平洋諸島住民、多系統人種又は人種不明、メキシコの被験者については、十分なイベント数が集積されず意味のある解析はできなかった。民族の部分集団であるヒスパニック又はラテンでは、非ヒスパニック又はラテン及び全体集団と比較して VE が低値であったが、免疫原性の評価ではヒスパニック系又はラテンの被験者及び非ヒスパニック系又はラテンの被験者の本剤 2 回接種後 14 日の中和抗体価 GMT [両側 95%CI] は、それぞれ 1,124.4 [880.7, 1,435.4]、1,070.7 [949.2, 1,207.8] であり、同程度であった。

表 43 部分集団別の治験薬 2 回目接種後 7 日以降の COVID-19 発症 (301 試験、PPE 集団)

		本剤群 n/N (%)	プラセボ群 n/N (%)	VE (%) [両側 95%CI] ^{b)}
全体		14/17312 (0.1)	63/8140 (0.8)	90.4 [82.9, 94.6]
年齢	18～64 歳	12/15264 (0.1)	61/7194 (0.8)	91.5 [84.1, 95.4]
	65 歳以上	2/2048 (0.1)	2/946 (0.2)	57.5 [-486.9, 96.9]
性別	男性	5/9050 (0.1)	23/4131 (0.6)	90.9 [76.0, 96.5]
	女性	9/8262 (0.1)	40/4009 (1.0)	90.0 [79.4, 95.1]
人種	白人	12/13140 (0.1)	48/6184 (0.8)	89.4 [80.0, 94.4]
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	0/1893 (0)	7/905 (0.8)	100 [67.9, 100]
	アメリカンインディアン又はアラスカ原住民	0/1074 (0)	2/498 (0.4)	100 [-143.6, 100]
	アジア人	0/761 (0)	5/366 (1.4)	100 [52.8, 100]
	ハワイ又は他の太平洋諸島住民	0/47 (0)	0/10 (0)	NE
	多系統	2/293	0/132	NE
	不明	0/104 (0)	1/45 (2.2)	100 [-1549.6, 100]
民族	ヒスパニック又はラテン	8/3733 (0.2)	11/1751 (0.6)	67.3 [18.7, 86.8]
	非ヒスパニック又はラテン	6/13538 (<0.1)	52/6379 (0.8)	95.1 [88.5, 97.9]
実施国	米国	14/16294 (0.1)	62/7638 (0.8)	90.4 [82.8, 94.6]
	メキシコ	0/1018 (0)	1/502 (0.2)	100 [-1791.9, 100]
併存疾患 ^{a)}	あり	7/8109 (0.1)	34/3910 (0.9)	90.8 [79.2, 95.9]
	なし	7/9203 (0.1)	29/4230 (0.7)	89.9 [77.1, 95.6]

n：発症例数、N：解析対象例数

a) 肥満 (BMI \geq 30 kg/m²)、慢性腎疾患、慢性肺疾患、心血管疾患、2 型糖尿病

b) 接種群、年齢 (18～64 歳、65 歳以上)、地域を説明変数としたポアソン回帰モデル

302 試験の部分集団別の有効性は表 44 のとおりであり、本剤の有効性は年齢、性別、人種、併存疾患の有無によらず一貫していた。

表 44 部分集団別の治験薬 2 回目接種後 7 日以降の COVID-19 発症 (302 試験、PPE 集団、最終解析)

		本剤群 n/N (%)	プラセボ群 n/N (%)	VE (%) [両側 95%CI] ^{c)}
全体		10/7020 (0.1)	96/7019 (1.4)	89.7 [80.2, 94.6]
年齢	18~64 歳	9/5067 (0.2)	87/5062 (1.7)	89.8 [79.7, 94.9]
	65 歳以上	1/1953 (0.1)	9/1957 (0.5)	88.9 [20.2, 99.7]
性別	男性	5/3609 (0.1)	43/3629 (1.2)	88.2 [70.2, 95.3]
	女性	5/3411 (0.2)	53/3390 (1.6)	91.0 [77.3, 96.4]
人種 ^{a)}	白人	8/6625 (0.1)	85/6635 (1.3)	90.7 [80.8, 95.5]
	非白人	2/302 (0.7)	8/297 (2.7)	75.7 [-21.6, 97.5]
併存疾患 ^{b)}	あり	3/3117 (0.1)	33/3143 (1.1)	90.9 [70.4, 97.2]
	なし	7/3903 (0.2)	63/3876 (1.6)	89.1 [76.2, 95.0]

n : 発症例数、N : 解析対象例数

a) 報告なし、不明及びその他を除く

b) 病歴として少なくとも 1 つの併存疾患のある被験者又はスクリーニング時に BMI>30 kg/m² の被験者

c) 接種群、年齢 (18~64 歳、65 歳以上)、地域を説明変数としたポアソン回帰モデル

③ 重症化抑制効果について

301 試験の PP-EFF 解析対象集団において、2 回目接種後 7 日以降の PCR 検査で確定した中等症以上の COVID-19 の最初の発症イベントは、本剤群 0 例、プラセボ群 14 例 (中等症 10 例、重症 4 例) で認められ、VE [両側 95%CI] は 100 [87.0, 100] %であった。

302 試験の PP-EFF 解析対象集団 (最終解析) において、2 回目接種後 7 日以降の PCR 検査で確定した中等症以上の COVID-19 の最初の発症イベントは、本剤群 9 例 (いずれも中等症)、プラセボ群 68 例 (中等症 63 例、重症 5 例) で認められ、VE [両側 95%CI] は 86.9 [73.7, 93.5] %であった。重症の COVID-19 イベントについて、VE [両側 95%CI] は 100 [-8.7, 100] %であった。

④ 免疫原性について

301 試験及び 302 試験において、ベースラインの血清学的検査陰性の被験者における従来株に対する中和抗体価はそれぞれ表 45 及び表 46 のとおりであり、全体集団、年齢別の部分集団 (非高齢者 (18~64 歳)、高齢者 (65 歳以上)) のいずれにおいても、本剤群で 2 回目接種後 14 日に顕著に増加した。

表 45 従来株に対する中和抗体価 (301 試験、PP 免疫原性解析対象集団、ベースラインの血清学的検査陰性の被験者)

		全体		18~64 歳		65 歳以上	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
ベースライン	例数	708	331	351	161	357	170
	GMT ^{a)}	10.5	10.1	10.6	10.0	10.4	10.1
	[両側 95%CI]	[10.2, 10.9]	[10.0, 10.1]	[10.1, 11.2]	[10.0, 10.0]	[10.0, 10.9]	[10.0, 10.3]
2 回目 接種後 14 日	例数	703	332	349	163	354	169
	GMT	1078.2	10.7	1292.8	10.6	901.6	10.8
	[両側 95%CI]	[968.0, 1200.9]	[10.2, 11.2]	[1128.0, 1481.6]	[9.9, 11.4]	[764.4, 1063.4]	[10.1, 11.6]
	GMFR	102.8	1.1	122.7	1.1	86.4	1.1
	[両側 95%CI]	[91.9, 115.1]	[1.0, 1.1]	[106.0, 142.2]	[1.0, 1.1]	[73.0, 102.4]	[1.0, 1.1]
	抗体陽転率 (% (例))	96.3 (674/700)	2.1 (7/330)	98.3 (341/347)	1.9 (3/161)	94.3 (333/353)	2.4 (4/169)
[両側 95%CI] ^{b)}	[94.6, 97.6]	[0.9, 4.3]	[96.3, 99.4]	[0.4, 5.3]	[91.4, 96.5]	[0.6, 5.9]	

a) 定量下限値は 20 であり、定量下限値を下回る測定値は 0.5×定量下限値の値が用いられた。

b) Clopper-Pearson 法

表 46 従来株に対する中和抗体価（302 試験、PP 免疫原性解析対象集団、ベースラインの血清学的検査陰性の被験者）

		全体		18～64 歳		65～84 歳	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
ベース ライン	例数	381	380	270	284	111	96
	GMT ^{a)}	10.1	10.1	10.1	10.1	10.3	10.0
	[両側 95%CI]	[10.0, 10.3]	[10.0, 10.2]	[10.0, 10.1]	[10.0, 10.2]	[9.8, 10.8]	[10.0, 10.0]
2 回目 接種後 14 日	例数	381	380	270	284	111	96
	GMT	1133.1	10.4	1241.2	10.5	907.9	10.0
	[両側 95%CI]	[999.4, 1284.7]	[9.9, 10.8]	[1069.4, 1440.5]	[9.9, 11.1]	[720.1, 1144.8]	[10.0, 10.0]
	GMFR	112.1	1.0	123.5	1.0	88.6	1.0
	[両側 95%CI]	[98.7, 127.3]	[1.0, 1.1]	[106.4, 143.3]	[1.0, 1.1]	[69.4, 113.0]	[1.0, 1.0]
	抗体陽転率 (% (例))	98.2 (374/381)	0.5 (2/380)	98.1 (265/270)	0.7 (2/284)	98.2 (109/111)	0.0 (0/96)
	[両側 95%CI] ^{b)}	[96.3, 99.3]	[0.1, 1.9]	[95.7, 99.4]	[0.1, 2.5]	[93.6, 99.8]	[0.0, 3.8]

a) 定量下限値は 20 であり、定量下限値を下回る測定値は 0.5×定量下限値の値が用いられた。

b) Clopper-Pearson 法

非高齢者と比較して高齢者の 2 回目接種後 14 日の中和抗体価は低かったものの、高齢者の抗体価が非高齢者よりも低い傾向は既承認の他の COVID-19 ワクチンにおいても認められていること、及び組み入れられた被験者の約 27%が 65 歳以上であった 302 試験において、年齢層別の VE [両側 95%CI] は 18～64 歳で 89.8 [79.7, 94.9] %、64～84 歳で 88.9 [20.2, 99.7] %であり、高齢者で VE が低下する傾向は認められなかったことを踏まえると、本剤を接種した高齢者における発症予防効果について臨床的な問題は無いものとする。

⑤ 日本人における有効性について

国内 1501 試験における 2 回目接種後 14 日の従来株に対する中和抗体価（GMT [両側 95%CI]）は本剤群で 884.4 [749.0, 1044.4] であり、ベースラインから顕著に増加した。高齢者（65 歳以上）及び非高齢者（20～64 歳）のいずれの年齢層でも、2 回目接種後 14 日に中和抗体価（GMT）の増加が認められたものの、高齢者では非高齢者より抗体価が低い傾向であった（表 16）。これらの傾向は海外 301 試験及び 302 試験と同様であること、301 試験の VE の部分集団解析では症例数は限られているもののアジア人集団における VE [両側 95%CI] は 100 [52.8, 100] %であり、少なくともアジア人集団において他の人種と比較して VE が低くなる傾向は認められていないことから、海外試験で示された本剤の有効性と同等の有効性が日本人においても期待できると考える。

⑥ 変異株に対する有効性について

変異株に対する有効性について、301 試験及び 302 試験の成績に基づき評価を行った。なお、301 試験実施時期の米国及びメキシコ合衆国ではアルファ変異株を含む複数の VOC 及び VOI が優勢であり、302 試験実施時期の英国ではアルファ変異株が優勢であった。

301 試験において、主要評価項目とされた COVID-19 発症例 77 例のうち、WHO によって VOC/VOI と位置付けられたウイルス株に該当する発症例は本剤群 6 例、プラセボ群 38 例であり、これらのウイルス株に対する VE [両側 95%CI] は 93.2 [83.9, 97.1] %であった。なお、最も多く報告されたウイルス株はアルファ変異株で、重症度の内訳は、本剤群で軽症 6 例、プラセボ群で軽症 29 例、中等症 7 例及び重症 2 例であった。

302 試験の最終解析において、主要評価項目とされた COVID-19 発症例 106 例のうち、アルファ変異株に該当する発症例は本剤群 8 例、プラセボ群 58 例であり、アルファ変異株に対する本剤の VE [両側 95%CI] は 86.3 [71.3, 93.5] %であった。なお、重症度の内訳は、本剤群で軽症 1 例及び中等症 7 例であ

り、プラセボ群では軽症 15 例、中等症 39 例及び重症 4 例であった。

また、予備的な結果ではあるものの、501 試験の VE [両側 95%CI] は主要評価項目の最終解析において 48.6 [28.4, 63.1] % であり (7.2.1 項参照)、301 試験及び 302 試験の VE より低かった。ただし、重症 COVID-19 発症は全体集団で 5 例であり、いずれもプラセボ群で報告された。501 試験は南アフリカ共和国でベータ変異株が優勢な流行株である時期に実施されており、501 試験の COVID-19 発症例 44 例のうち、41 例 (93.2%) でウイルス株の配列決定が行われ、そのうち 38 例 (92.7%) でベータ変異株が確認されたことから、501 試験の VE が低い理由はベータ変異株によるものである可能性がある。一方、HIV 患者を含む免疫不全の者はワクチンに対する免疫応答が一般的な集団と異なる可能性があることから、通常、新規ワクチンの有効性を評価する臨床試験では除外されるが、南アフリカ共和国では 15~49 歳人口の約 20% が HIV 陽性であることから、同国で実施された 501 試験では HIV 陽性の者を除外しなかった。結果的に、HIV 陽性の被験者では IgG 抗体価、中和抗体価ともに、HIV 陰性の被験者の約 50% に減っており、主要評価項目の解析結果は HIV 陽性被験者が含まれることによる影響も受けていると考えられる。主要評価項目の最終解析において、HIV 陰性の部分集団における VE [両側 95%CI] は 55.4 [35.9, 68.9] % であり、この成績は FDA や WHO のガイドラインの規定を満たしていることから、本剤の初回免疫はベータ変異株に対して許容可能な有効性を示していると考ええる。

なお、ベータ変異株以外の変異株に対する本剤の有効性については、今後バリデートされたアッセイによる IgG 抗体価及び中和抗体価の評価を実施予定である。

機構は、本剤の有効性について、以下のように判断した。

301 試験及び 302 試験の結果から、本剤の COVID-19 発症予防効果が示された。また、国内 1501 試験の結果から、本剤 2 回接種後の SARS-CoV-2 血清中和抗体価は、本剤接種前及びプラセボ群と比較して上昇していることが確認された。また、国内 1501 試験での本剤 2 回接種後の日本人における血清中和抗体価は、301 試験及び 302 試験の免疫原性評価集団での血清中和抗体価と大きく異ならない結果であった。以上より、日本人においても本剤の COVID-19 発症予防効果が期待できると考える。

重症化抑制効果について、301 試験及び 302 試験はいずれも重症化抑制効果の検証を目的としてデザインされた試験ではないことから、解釈に留意する必要があるものの、提示された結果は、本剤の COVID-19 重症化抑制効果に関して大きな疑義を生じさせるものではないと考える。

変異株に対する有効性について、301 試験及び 302 試験実施時に流行していた変異株に対する有効性は期待できるものとする。一方、501 試験で示された VE は 301 試験や 302 試験と比べて低いものであり、本剤のベータ変異株に対する有効性が低下する可能性は否定できないものの、HIV 陽性等の被験者背景の影響も考えられること、全体のイベント数が限られること、個々の変異株に対する有効性の検証を目的とした試験デザインではないこと等を踏まえると、本試験の成績のみから結論付けることは困難と考える。また、これらの試験が実施された時期以降に、新たな変異株が本邦を含む各国で確認されており、これらの変異株に対する本剤の有効性は臨床試験では検討されていない。今後も引き続き変異株の発現状況及び流行状況を注視するとともに、非臨床での検討も含め、本剤の変異株に対する中和活性や臨床的有効性について検討及び情報収集することが必要であり、新たな知見が得られた場合には必要に応じて情報提供する等、適切に対応する必要がある。

7.R.2.3 効果の持続性について

申請者は、初回免疫後の効果の持続性について、以下のように説明している。

現時点で、本剤の長期的な発症予防効果は得られていない。また、301 試験及び 302 試験におけるプラセボ群の被験者はクロスオーバーにより本剤を接種したため、これらの試験において長期的な発症予防効果に係るデータは今後も得られない。

免疫原性について、101 試験パート 1 では、安全性解析対象集団と同一の集団が PP 解析対象集団とされ、免疫原性の主要な解析対象集団とされた。PP 解析対象集団において、治験薬接種日（ベースライン）、1 回目接種後 21 日、2 回目接種後 14 日、2 回目接種後 168 日における従来株に対する中和抗体価（99% 超阻害濃度）は、表 47 のとおりであり、2 回目接種後 168 日では抗体価の低下が認められた。

表 47 101 試験パート 1 における従来株に対する中和抗体価（PP 解析対象集団）

		A 群	B 群	C 群	D 群	E 群
ベース ライン	例数	23	25	29	28	26
	GMT^{a)}	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
	[両側 95%CI]	[20.0, 20.0]	[20.0, 20.0]	[20.0, 20.0]	[20.0, 20.0]	[20.0, 20.0]
1 回目 接種後 21 日	例数	21	25	29	27	26
	GMT^{a)}	20.0	21.7	103.3	126.2	117.8
	[両側 95%CI]	[20.0, 20.0]	[19.2, 24.6]	[74.8, 142.6]	[79.5, 200.4]	[74.2, 187.0]
	GMFR	1.0	1.1	5.2	6.3	5.9
	[両側 95%CI]	[1.0, 1.0]	[1.0, 1.2]	[3.7, 7.1]	[4.0, 10.0]	[3.7, 9.3]
	抗体陽転率 (% (例))	0 (0)	4.0 (1)	72.4 (21)	74.1 (20)	65.4 (17)
[両側 95%CI ^{b)}	[0, 16.1]	[0.1, 20.4]	[52.8, 87.3]	[53.7, 88.9]	[44.3, 82.8]	
2 回目 接種後 14 日	例数	21	25	29	27	26
	GMT^{a)}	20.0	41.4	3906.3	3305.0	127.6
	[両側 95%CI]	[20.0, 20.0]	[27.5, 62.4]	[2555.9, 5970.0]	[2205.3, 4953.2]	[81.8, 199.1]
	GMFR	1.0	2.1	195.3	165.3	6.4
	[両側 95%CI]	[1.0, 1.0]	[1.4, 3.1]	[127.8, 298.5]	[110.3, 247.7]	[4.1, 10.0]
	抗体陽転率 (% (例))	0 (0)	28.0 (7)	100 (29)	100 (27)	73.1 (19)
[両側 95%CI ^{b)}	[0, 16.1]	[12.1, 49.4]	[88.1, 100]	[87.2, 100]	[52.2, 88.4]	
2 回目 接種後 168 日	例数	20	23	27	25	26
	GMT^{a)}	20.0	21.2	121.7	110.6	26.2
	[両側 95%CI]	[20.0, 20.0]	[18.7, 24.1]	[77.9, 190.1]	[70.3, 174.0]	[21.5, 32.1]
	GMFR	1.0	1.1	6.1	5.5	1.3
	[両側 95%CI]	[1.0, 1.0]	[0.9, 1.2]	[3.9, 9.5]	[3.5, 8.7]	[1.1, 1.6]
	抗体陽転率 (% (例))	0 (0)	4.3 (1)	77.8 (21)	64.0 (16)	11.5 (3)
[両側 95%CI ^{b)}	[0, 16.8]	[0.1, 21.9]	[57.7, 91.4]	[42.5, 82.0]	[2.4, 30.2]	

a) 定量下限値は 20 であった。

b) Clopper-Pearson 法

101 試験のパート 2 においても、本剤を 2 回接種後の SARS-CoV-2 rS タンパク質に対する特異的 IgG 抗体価及び従来株に対する中和抗体価は、2 回目接種後 14 日にピークに達し、その後 2 回目接種後 14 日から 2 回目接種後 168 日まで経時的に低下した。その後、2 回目接種後 168 日に本剤を追加単回接種すると、3 回目接種後 28 日の SARS-CoV-2 rS タンパク質に対する特異的 IgG 抗体価及び従来株に対する中和抗体価は、2 回目接種後 14 日の反応のピークよりそれぞれ 4.7 倍及び 4.0 倍に上昇した。

抗体価と COVID-19 発症予防の相関関係は確立されていないものの、抗体価と新型コロナウイルスワクチンの有効性との相関が示唆され、抗体価が高いほどワクチンの有効性が高いことが報告されている (Vaccine. 2021; 39: 4423-28、Nat Med. 2021; 27: 1205-11)。したがって、中和抗体価の経時的な低下は、

ワクチンの有効性の低下と相関する、又はその原因となる可能性がある。既承認の新型コロナウイルスワクチンについて、有効性は初回免疫から一定期間を経過すると低下する可能性があること（N Engl J Med. 2021; 385: 1761-73、MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021; 70: 1150-1155, doi: 10.15585/mmwr.mm7034e1. 等）、追加接種により SARS-CoV-2 の感染リスク及び COVID-19 の重症化リスクが低下すること（N Engl J Med. 2021; 385: 1393-1400）が報告されている。

なお、101 試験パート 2 においてベータ変異株に対する中和抗体価を評価した結果は、以下のとおりであった。本剤を 2 回接種し、2 回目接種後 168 日にプラセボを追加接種した被験者（B1 群、63 例）及び本剤を追加接種した被験者（B2 群、65 例）における 3 回目接種後 28 日のベータ変異株に対する中和抗体価（GMT [両側 95%CI]）は、B1 群で 11.3 [10.4, 12.2]、B2 群で 660.8 [492.7, 886.2] であった。また、2 回目接種後 168 日をベースラインとした GMFR [両側 95%CI] は B1 群で 1.0 倍 [0.9, 1.1]、B2 群で 48.0 倍 [33.8, 68.2]、抗体陽転率 [両側 95%CI] は B1 群で 0% [0.0, 5.7]、B2 群で 92.3% [83.0, 97.5] であり、いずれも本剤を追加接種した被験者で顕著な増加が認められた。なお、ベータ変異株以外の変異株に対する中和抗体価の評価は今後実施する予定であるが、101 試験パート 2 で得られた検体を用いて以下の予備的な結果が得られている。野生型の従来株、デルタ変異株及びオミクロン変異株に対する中和抗体価 (>99% 中和活性希釈濃度) をバリデーション未実施の方法により測定した結果、B2 群 (n=28) における 2 回目接種後 14 日及び 3 回目接種後 28 日の中和抗体価 (GMT [両側 95%CI]) は、従来株に対して 853 [490.2, 1484] 及び 13123 [7619, 22603]、デルタ変異株に対して 332 [212, 518.5] 及び 4629 [2961, 7236]、オミクロン変異株に対して 232 [169.4, 317.7] 及び 823 [530.8, 1277] であった。

以上より、本剤の有効性を長期的に維持するためには、初回免疫の 2 回接種後から約 6 カ月以降に追加接種が必要と考える。

機構は、以下のように考える。

101 試験パート 1 及びパート 2 の結果から、2 回目接種後 168 日の時点で中和抗体価の低下が認められている。現時点で本剤に関して長期の有効性は明らかでないものの、既承認ワクチンで得られている知見から、抗体価と臨床的有効性の関連性やワクチン接種後一定期間経過後の追加接種の必要性が示されており、本剤についても初回免疫後一定期間経過後に追加接種が必要となる可能性が示唆されている。申請者は、追加接種に係る用法・用量についても本申請に含めているが、現在実施中の試験も存在することから、用法・用量の妥当性や追加接種に関する試験成績の充足性については、7.R.5.2 項において、これまでに提出されている成績に基づき検討する。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 臨床試験における有害事象の発現状況について

申請者は、以下のように説明している。

301 試験及び 302 試験における局所及び全身の特定有害事象の発現状況は、表 48 のとおりであった。

表 48 301 試験及び 302 試験における有害事象の発現状況の概要 (301 : 安全性解析対象集団、302 : 特定有害事象解析対象集団)

	301 試験				302 試験			
	1 回目接種後		2 回目接種後		1 回目接種後		2 回目接種後	
治験薬	本剤群 n (%)	プラセボ群 n (%)	本剤群 n (%)	プラセボ群 n (%)	本剤群 n (%)	プラセボ群 n (%)	本剤群 n (%)	プラセボ群 n (%)
対象被験者数	18072	8904	17139	8278	1364	1350	1348	1335
局所の特定有害事象	10475 (58.0)	1881 (21.1)	13525 (78.9)	1797 (21.7)	762 (59.3)	266 (20.9)	965 (80.2)	199 (17.01)
グレード 3 以上	198 (1.1)	23 (0.3)	1147 (6.7)	26 (0.3)	14 (1.1)	2 (0.2)	63 (5.2)	1 (<0.1)
全身の特定有害事象	8614 (47.7)	3562 (40.0)	11906 (69.5)	2969 (35.9)	610 (47.6)	482 (37.9)	774 (64.6)	359 (30.8)
グレード 3 以上	439 (2.4)	188 (2.1)	2077 (12.1)	170 (2.1)	19 (1.5)	17 (1.3)	83 (6.9)	16 (1.4)

n=発現例数

グレードの定義 : Department of Health and Human Services Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials を用い、米国食品医薬品局の標準的な毒性グレード分類を適用した

例数 (%)

① 301 試験について

301 試験において、特定有害事象は、プラセボ群と比較して本剤群で多く、本剤群では 1 回目接種後より 2 回目接種後に発現頻度が増加した。主な局所の特定有害事象は圧痛及び疼痛、主な全身の特定有害事象は頭痛、疲労、筋肉痛及び倦怠感であった (表 34)。本剤群での発現時期 (中央値 (範囲)) は、局所性の特定有害事象については接種後 1 日 (1~7 日) であり、全身性の特定有害事象については接種後 2 日 (1~7 日) であった。

特定有害事象の重症度は多くがグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 以上の特定有害事象の発現状況は表 49 のとおりであった。局所及び全身の特定有害事象について、グレード 3 以上の事象は本剤群でプラセボ群よりも多かった。2 回目接種後に本剤群のグレード 3 以上の事象の発現割合は、1 回目接種後よりも増加した。

1 回目接種の 49 日後まで (2 回目接種の 28 日後まで) の非特定有害事象の発現割合は、本剤群 12.7% (2,514/19,729 例)、プラセボ群 11.5% (1,137/9,853 例) であり、このうち治験薬接種と因果関係ありと判断された事象は本剤群 782 例 (4.0%)、プラセボ群 233 例 (2.4%) に認められ、主な事象は表 35 及び表 36 のとおりであった。本剤群でプラセボ群より 0.2%以上多く認められた有害事象は、疲労 (本剤群 0.9%、プラセボ群 0.7%、以下同順)、注射部位疼痛 (0.7%、0.4%)、発熱 (0.6%、0.2%)、筋肉痛 (0.53%、0.28%)、悪寒 (0.3%、0.1%) であった。非特定有害事象の多くは軽度又は中等度であり、重度の非特定有害事象の発現割合は本剤群で 0.9% (178/19,729 例)、プラセボ群で 0.6% (63/9,853 例) であった。

表 49 グレード3以上の特定有害事象 (301 試験、安全性解析対象集団)

	全体		18歳～64歳		65歳以上	
	本剤群 n (%)	プラセボ群 n (%)	本剤群 n (%)	プラセボ群 n (%)	本剤群 n (%)	プラセボ群 n (%)
局所 (1回目接種後)						
	N=18072	N=8904	N=15852	N=7806	N=2220	N=1098
全事象	198 (1.1)	23 (0.3)	184 (1.2)	20 (0.3)	14 (0.6)	3 (0.3)
疼痛	55 (0.3)	3 (<0.1)	52 (0.3)	2 (<0.1)	3 (0.1)	1 (0.1)
圧痛	157 (0.9)	19 (0.2)	147 (0.9)	17 (0.2)	10 (0.5)	2 (0.2)
紅斑	3 (<0.1)	0	3 (<0.1)	0	0	0
腫脹/硬結	7 (<0.1)	3 (<0.1)	6 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	0
局所 (2回目接種後)						
	N=17139	N=8278	N=15119	N=7314	N=2020	N=964
全事象	1147 (6.7)	26 (0.3)	1090 (7.2)	23 (0.3)	57 (2.8)	3 (0.3)
疼痛	302 (1.8)	8 (0.1)	288 (1.9)	7 (0.1)	14 (0.7)	1 (0.1)
圧痛	837 (4.9)	18 (0.2)	805 (5.3)	17 (0.2)	32 (1.6)	1 (0.1)
紅斑	143 (0.8)	2 (<0.1)	135 (0.9)	2 (<0.1)	8 (0.4)	0
腫脹/硬結	91 (0.5)	2 (<0.1)	82 (0.5)	1 (<0.1)	9 (0.5)	1 (0.1)
全身 (1回目接種後)						
	N=18072	N=8904	N=15852	N=7806	N=2220	N=1098
全事象	439 (2.4)	188 (2.1)	401 (2.5)	177 (2.3)	38 (1.7)	11 (1.0)
頭痛	151 (0.8)	63 (0.7)	138 (0.9)	59 (0.8)	13 (0.6)	4 (0.4)
疲労	227 (1.3)	101 (1.1)	206 (1.3)	98 (1.3)	21 (1.0)	3 (0.3)
倦怠感	144 (0.8)	55 (0.6)	132 (0.8)	52 (0.7)	12 (0.5)	3 (0.3)
筋肉痛	83 (0.5)	37 (0.4)	80 (0.5)	33 (0.4)	3 (0.1)	4 (0.4)
関節痛	52 (0.3)	29 (0.3)	48 (0.3)	25 (0.3)	4 (0.2)	4 (0.4)
発熱	14 (0.1)	7 (0.1)	12 (0.1)	7 (0.1)	2 (0.1)	0
悪心/嘔吐	21 (0.1)	10 (0.1)	21 (0.1)	10 (0.1)	0	0
全身 (2回目接種後)						
	N=17139	N=8278	N=15119	N=7314	N=2020	N=964
全事象	2077 (12.1)	170 (2.1)	1987 (13.1)	155 (2.1)	90 (4.5)	15 (1.6)
頭痛	518 (3.0)	38 (0.5)	500 (3.3)	36 (0.5)	18 (0.9)	2 (0.2)
疲労	1423 (8.3)	111 (1.3)	1362 (9.0)	100 (1.4)	61 (3.0)	11 (1.1)
倦怠感	1082 (6.3)	59 (0.7)	1042 (6.9)	54 (0.7)	40 (2.0)	5 (0.5)
筋肉痛	846 (4.9)	33 (0.4)	814 (5.4)	31 (0.4)	32 (1.6)	2 (0.2)
関節痛	417 (2.4)	26 (0.3)	400 (2.7)	24 (0.3)	17 (0.8)	2 (0.2)
発熱	64 (0.4)	3 (<0.1)	62 (0.4)	2 (<0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)
悪心/嘔吐	36 (0.2)	9 (0.1)	34 (0.2)	9 (0.1)	2 (0.1)	0

N=解析対象例数、n=発現例数

グレードの定義：Department of Health and Human Services Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials を用い、米国食品医薬品局の標準的な毒性グレード分類を適用した

② 302 試験について

特定有害事象はプラセボ群と比較して本剤群で多く、本剤群では1回目接種後より2回目接種後に発現割合が増加した。主な局所の特定有害事象は圧痛及び疼痛、主な全身の特定有害事象は頭痛、疲労及び筋肉痛であった(表39)。本剤群での発現時期(中央値(範囲))は、局所性の特定有害事象については接種後1日(1~7日)であり、全身性の特定有害事象については接種後2日(1~7日)であった。

特定有害事象の重症度は多くがグレード1又は2であり、グレード3以上の特定有害事象の発現状況は表50のとおりであった。グレード3の事象は本剤群でプラセボ群と比較して多く認められ、本剤群における発現割合は1回目より2回目接種後に増加した。

1回目接種の49日後までの非特定有害事象の発現割合は、本剤群37.8%(2,860/7,569例)、プラセボ群23.1%(1,748/7,570例)であり、このうち治験薬接種と因果関係ありと判断された事象は本剤群1,936例(25.6%)、プラセボ群677例(8.9%)であり、主な事象は表40及び表41のとおりであった。本剤群でプラセボ群より1%以上多く認められた非特定有害事象は、頭痛(本剤群7.7%、プラセボ群4.2%、以下同順)、注射部位疼痛(5.8%、0.9%)、疲労(5.4%、2.7%)、筋肉痛(5.2%、1.1%)、四肢痛(4.8%、0.7%)、発熱(2.5%、0.4%)、悪寒(1.3%、0.2%)、であった。非特定有害事象の多くは軽度であり、重度の非特

定有害事象の発現割合は、本剤群 1.2% (93 例)、プラセボ群 0.8% (63 例) であった。

表 50 グレード 3 以上の特定有害事象 (302 試験、特定有害事象解析対象集団)

	全体		18 歳～64 歳		65 歳～84 歳	
	本剤群 n (%)	プラセボ群 n (%)	本剤群 n (%)	プラセボ群 n (%)	本剤群 n (%)	プラセボ群 n (%)
局所 (1 回目接種後)						
	N=1285	N=1272	N=1060	N=1037	N=225	N=235
全事象	14 (1.1)	2 (0.2)	14 (1.3)	2 (0.2)	0	0
疼痛	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0	0
圧痛	14 (1.1)	1 (<0.1)	14 (1.3)	1 (<0.1)	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	0
腫脹	0	0	0	0	0	0
局所 (2 回目接種後)						
	N=1203	N=1172	N=981	N=950	N=222	N=222
全事象	63 (5.2)	1 (<0.1)	60 (6.1)	1 (0.1)	3 (1.4)	0
疼痛	11 (0.9)	0	11 (1.1)	0	0	0
圧痛	49 (4.1)	1 (<0.1)	47 (4.8)	1 (0.1)	2 (0.9)	0
紅斑	11 (0.9)	0	11 (1.1)	0	0	0
腫脹	5 (0.4)	0	4 (0.4)	0	1 (0.5)	0
全身 (1 回目接種後)						
	N=1281 ^{a)}	N=1273 ^{b)}	N=1056 ^{c)}	N=1037 ^{d)}	N=225 ^{e)}	N=236 ^{f)}
全事象	19 (1.5)	17 (1.3)	18 (1.7)	14 (1.4)	1 (0.4)	3 (1.3)
悪心/嘔吐	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	0	0
頭痛	7 (0.5)	3 (0.2)	6 (0.6)	3 (0.3)	1 (0.4)	0
疲労	7 (0.5)	6 (0.5)	7 (0.7)	4 (0.4)	0	2 (0.8)
倦怠感	5 (0.4)	4 (0.3)	5 (0.5)	3 (0.3)	0	1 (0.4)
筋肉痛	2 (0.2)	4 (0.3)	2 (0.2)	4 (0.4)	0	0
関節痛	1 (<0.1)	2 (0.2)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0	1 (0.4)
発熱	6 (0.5)	2 (0.2)	6 (0.6)	1 (<0.1)	0	1 (0.4)
全身 (2 回目接種後)						
	N=1198 ^{g)}	N=1164 ^{h)}	N=977 ⁱ⁾	N=945 ^{j)}	N=221 ^{k)}	N=219 ^{l)}
全事象	83 (6.9)	16 (1.4)	80 (8.2)	13 (1.4)	3 (1.4)	3 (1.4)
悪心/嘔吐	1 (<0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0
頭痛	17 (1.4)	3 (0.3)	17 (1.7)	2 (0.2)	0	1 (0.5)
疲労	43 (3.6)	9 (0.8)	42 (4.3)	8 (0.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
倦怠感	34 (2.8)	7 (0.6)	34 (3.5)	5 (0.5)	0	2 (0.9)
筋肉痛	34 (2.8)	3 (0.3)	33 (3.4)	3 (0.3)	1 (0.5)	0
関節痛	24 (2.0)	2 (0.2)	23 (2.4)	2 (0.2)	1 (0.5)	0
発熱	8 (0.7)	2 (0.2)	7 (0.7)	1 (0.1)	1 (0.5)	1 (0.5)

N=解析対象例数、n=発現例数

グレードの定義: Department of Health and Human Services Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials を用い、米国食品医薬品局の標準的な毒性グレード分類を適用した

a) 頭痛は N=1280、発熱は N=1230、b) 発熱は N=1233、c) 頭痛は N=1055、発熱は N=1014、d) 発熱は N=1006、e) 発熱は N=216、f) 発熱は N=227、g) 発熱は N=1152、h) 発熱は N=1123、i) 発熱は N=942、j) 発熱は N=910、k) 発熱は N=210、l) 発熱は N=213

③ 1501 試験について

有害事象の発現状況の概要は表 51 のとおりであり、本剤群の有害事象は 1 回目接種後より 2 回目接種後に多く認められた。

表 51 国内 1501 試験における有害事象発現状況の概要（安全性解析対象集団）

治験薬	1 回目接種後		2 回目接種後	
	本剤群 n (%)	プラセボ群 n (%)	本剤群 n (%)	プラセボ群 n (%)
対象被験者数	150	50	150	49
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
局所の特定有害事象	76 (50.7)	3 (6.0)	103 (68.7)	2 (4.1)
グレード 3 以上	0	0	15 (10.0)	0
全身の特定有害事象	44 (29.3)	6 (12.0)	75 (50.0)	6 (12.2)
グレード 3 以上	1 (0.7)	0	8 (5.3)	0
非特定有害事象	15 (10.0)	4 (8.0)	44 (29.3)	6 (12.2)
グレード 3 以上	0	0	0	0
非特定の副反応	7 (4.7)	2 (4.0)	34 (22.7)	1 (2.0)

n=発現例数

グレードの定義：Department of Health and Human Services Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials を用い、米国食品医薬品局の標準的な毒性グレード分類を一部改訂して適用した

本剤群における局所の特定有害事象の発現時期の中央値（範囲）は接種日（接種日～接種後 2 日）であり、持続期間の中央値（範囲）は接種後 2 日（接種日～接種後 9 日）であった。本剤群における全身性の特定有害事象の発現時期の中央値（範囲）は接種後 1 日（接種日～接種後 6 日）であり、持続期間の中央値（範囲）は接種後 1 日（接種日～接種後 12 日）であった。

特定有害事象の重症度について、局所の特定有害事象について、グレード 3 以上の事象は本剤群 15/150 例（10.0%）に認められ、事象別の内訳は、圧痛 9 例、紅斑／発赤 3 例、注射部位疼痛 2 例、硬結及び腫脹各 1 例であり、すべて 2 回目接種後であった。全身の特定有害事象について、グレード 3 以上の事象は 1 回目接種後に本剤群で 1/150 例（0.7%）に認められ、事象別の内訳は、疲労及び倦怠感各 1 例であり、2 回目接種後に本剤群で 8/150 例（5.3%）に認められ、事象別の内訳は、疲労及び倦怠感各 6 例、頭痛 4 例、筋肉痛及び関節痛各 2 例、発熱 1 例であった。プラセボ群ではグレード 3 以上の事象は認められなかった。

主な非特定有害事象は、1 回目接種後 21 日までの期間では、注射部位そう痒感（5 例（3.3%））、下痢（3 例（2.0%））、注射部位腫脹（2 例（1.3%））及び上咽頭炎（2 例（1.3%））であり、2 回目接種後 28 日までの期間では、注射部位そう痒感（24 例（16.0%））、悪寒（5 例（3.3%））、注射部位熱感（3 例（2.0%））及び上咽頭炎（3 例（2.0%））であり、転帰はすべて回復であった。非特定有害事象はすべて軽度又は中等度であった。

④ 部分集団別の有害事象について

301 試験及び 302 試験における年齢別の有害事象について、高齢者では非高齢者と比較して、特定有害事象及びグレード 3 以上の特定有害事象の発現割合が低かった（表 52 及び表 53）。

国内 1501 試験では、全体的に高齢者（65 歳以上）で非高齢者（20～64 歳）と比べて有害事象の発現割合が低い傾向であった（表 17）。本剤群の非高齢者で発現割合が高齢者の 2 倍以上であった特定有害事象は、疲労（非高齢者 35.0%、高齢者 8.0%、以下同順）、倦怠感（42.0%、16.0%）、関節痛（21.0%、6.0%）、頭痛（33.0%、16.0%）であり、本剤群の高齢者で発現割合が非高齢者の 2 倍以上であった特定有害事象はなかった。発現した非特定有害事象及びその発現割合について、高齢者と非高齢者で大きな差は認められなかった。

性別ごとの特定有害事象の発現状況について、301 試験では、本剤群及びプラセボ群ともに特定有害

事象の発現割合及びグレード3以上の特定有害事象の発現割合が女性と比較して男性で低かった（表52及び表53）。302試験でも同様の傾向であり、男女差が認められたが、プラセボ群でも同様の傾向が認められていること、有害事象は被験者の自発報告による評価であるため生物学的因子と行動因子の双方の影響を受けると考えられること、ワクチンの臨床試験において有害事象の自発報告は男性に比べて女性に多い傾向が認められるとする報告（Vaccine. 2017; 35: 2600-04）もあることから、認められた男女差は本剤接種による副反応の性差を示唆するものではないと考える。

表 52 部分集団別の特定有害事象の発現状況（301試験、安全性評価対象集団）

		接種回数	全グレード		グレード3以上	
			本剤群 n/N (%)	プラセボ群 n/N (%)	本剤群 n/N (%)	プラセボ群 n/N (%)
局所の特定有害事象						
全集団		1	10475/18072 (58.0)	1881/8904 (21.1)	198/18072 (1.1)	23/8904 (0.3)
		2	13525/17139 (78.9)	1797/8278 (21.7)	1147/17139 (6.7)	26/8278 (0.3)
年齢	18～64歳	1	9624/15852 (60.7)	1704/7806 (21.8)	184/15852 (1.2)	20/7806 (0.3)
		2	12269/15119 (81.1)	1637/7314 (22.4)	1090/15119 (7.2)	23/7314 (0.3)
	65歳以上	1	851/2220 (38.3)	177/1098 (16.1)	14/2220 (0.6)	3/1098 (0.3)
		2	1256/2020 (62.2)	160/964 (16.6)	57/2020 (2.8)	3/964 (0.3)
性	男性	1	5027/9447 (53.2)	800/4510 (17.7)	59/9447 (0.6)	6/4510 (0.1)
		2	6609/8926 (74.0)	779/4188 (18.6)	405/8926 (4.5)	7/4188 (0.2)
	女性	1	5448/8625 (63.2)	1081/4394 (24.6)	139/8625 (1.6)	17/4394 (0.4)
		2	6916/8213 (84.2)	1018/4090 (24.9)	742/8213 (9.0)	19/4090 (0.5)
全身の特定有害事象						
全集団		1	8614/18072 (47.7)	3562/8904 (40.0)	439/18072 (2.4)	188/8904 (2.1)
		2	11906/17139 (69.5)	2969/8278 (35.9)	2077/17139 (12.1)	170/8278 (2.1)
年齢	18～64歳	1	7890/15852 (49.8)	3217/7806 (41.2)	401/15852 (2.5)	177/7806 (2.3)
		2	10923/15119 (72.3)	2701/7314 (36.9)	1987/15119 (13.1)	155/7314 (2.1)
	65歳以上	1	724/2220 (32.6)	345/1098 (31.4)	38/2220 (1.7)	11/1098 (1.0)
		2	983/2020 (48.7)	268/964 (27.8)	90/2020 (4.5)	15/964 (1.6)
性	男性	1	4013/9447 (42.5)	1620/4510 (35.9)	164/9447 (1.7)	54/4510 (1.2)
		2	5818/8926 (65.2)	1295/4188 (30.9)	893/8926 (10.0)	55/4188 (1.3)
	女性	1	4601/8625 (53.3)	1942/4394 (44.2)	275/8625 (3.2)	134/4394 (3.0)
		2	6088/8213 (74.1)	1674/4090 (40.9)	1184/8213 (14.4)	115/4090 (2.8)

N=解析対象例数、n=発現例数

グレードの定義：Department of Health and Human Services Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials を用い、米国食品医薬品局の標準的な毒性グレード分類を適用した

表 53 部分集団別の特定有害事象の発現状況（302 試験、特定有害事象解析対象集団）

		接種回数	全グレード		グレード3以上	
			本剤群 n/N (%)	プラセボ群 n/N (%)	本剤群 n/N (%)	プラセボ群 n/N (%)
局所の特定有害事象						
全集団		1	762/1285 (59.3)	266/1272 (20.9)	14/1285 (1.1)	2/1272 (0.2)
		2	965/1203 (80.2)	199/1172 (17.0)	63/1203 (5.2)	1/1172 (<0.1)
年齢	18～64 歳	1	683/1060 (64.4)	244/1037 (23.5)	14/1060 (1.3)	2/1037 (0.2)
		2	823/981 (83.9)	179/950 (18.8)	60/981 (6.1)	1/950 (0.1)
	65～84 歳	1	79/225 (35.1)	22/235 (9.4)	0/225 (0)	0/235 (0)
		2	142/222 (64.0)	20/222 (9.0)	3/222 (1.4)	0/222 (0)
性	男性	1	342/624 (54.8)	122/634 (19.2)	5/624 (0.8)	1/634 (0.2)
		2	429/570 (75.3)	77/571 (13.5)	23/570 (4.0)	1/571 (0.2)
	女性	1	420/661 (63.5)	144/638 (22.6)	9/661 (1.4)	1/638 (0.2)
		2	536/633 (84.7)	122/601 (20.3)	40/633 (6.3)	0/601 (0)
全身の特定有害事象						
全集団		1	610/1281 (47.6)	482/1273 (37.9)	19/1281 (1.5)	17/1273 (1.3)
		2	774/1198 (64.6)	359/1164 (30.8)	83/1198 (6.9)	16/1164 (1.4)
年齢	18～64 歳	1	545/1056 (51.6)	423/1037 (40.8)	18/1056 (1.7)	14/1037 (1.4)
		2	666/977 (68.2)	311/945 (32.9)	80/977 (8.2)	13/945 (1.4)
	65～84 歳	1	65/225 (28.9)	59/236 (25.0)	1/225 (0.4)	3/236 (1.3)
		2	108/221 (48.9)	48/219 (21.9)	3/221 (1.4)	3/219 (1.4)
性	男性	1	288/622 (46.3)	217/637 (34.1)	8/622 (1.3)	4/637 (0.6)
		2	342/567 (60.3)	157/570 (27.5)	28/567 (4.9)	6/570 (1.1)
	女性	1	322/659 (48.9)	265/636 (41.7)	11/659 (1.7)	13/636 (2.0)
		2	432/631 (68.5)	202/594 (34.0)	55/631 (8.7)	10/594 (1.7)

N=解析対象例数、n=発現例数

グレードの定義：Department of Health and Human Services Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials を用い、米国食品医薬品局の標準的な毒性グレード分類を適用した

⑤ 重篤な有害事象・副反応について

301 試験において、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の 2 回目接種中止に至った有害事象の発現状況は以下のとおりだった。

データカットオフ時点までの死亡は、本剤群 9 例、プラセボ群 5 例に認められ、このうちプラセボ群の 1 例（心筋梗塞）を除いて治験薬接種との因果関係なしと判定された。

治験薬 1 回目接種からデータカットオフ又は盲検下クロスオーバー開始までに、治験薬接種との因果関係ありと判定された重篤な有害事象は、本剤群 5 例（0.1%未満）プラセボ群 5 例（0.1%）に認められた。本剤群 5 例の事象は、腓骨神経麻痺を除き、データカットオフ時点又は盲検下クロスオーバー期開始までに回復又は軽快した。

治験薬 1 回目接種からデータカットオフ時点又は盲検下クロスオーバー期開始までに治験薬の接種中

止に至った有害事象は、本剤群 0.3% (57/19,729 例)、プラセボ群 0.2% (16/9,853 例) に認められた。このうち治験薬接種との因果関係ありと判断された事象は、本剤群 14 例 (疲労 3 例、頭痛 2 例、血圧上昇・浮動性めまい・洞性徐脈、血管浮腫・蕁麻疹、下痢、筋肉痛、胸痛、筋骨格硬直、リンパ節症、注射部位そう痒感、傾眠各 1 例) 及びプラセボ群 2 例 (心筋梗塞、痙攣発作各 1 例) に認められ、本剤群の血管浮腫及びプラセボ群の心筋梗塞を除き非重篤で、本剤群の筋骨格硬直及びプラセボ群の心筋梗塞を除き転帰は回復であった。

302 試験において、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の 2 回目接種中止に至った有害事象の発現状況は以下のとおりだった。

試験期間中の死亡は本剤群 2 例、プラセボ群 1 例に認められ、いずれも治験薬接種との因果関係なしと判定された。

治験薬接種との因果関係ありと判断された重篤な有害事象として、本剤群で心筋炎 1 例が認められた。本症例は既往歴のない 10 代男性で、本剤 2 回目接種後 3 日に激しい胸痛、頭部ふらふら感、息切れ及びトロポニン上昇が認められ入院した後、2 回目接種後 6 日に処置なしで退院し、転帰は回復であった。なお、本症例は治験責任医師により治験薬接種との因果関係が否定されなかったものの、独立安全性モニタリング委員会による評価の結果、臨床経過等を踏まえるとウイルス感染に起因する可能性が高く、治験薬接種との因果関係はなしとされた。

治験薬の接種中止に至った有害事象は本剤群の 0.4% (30 例)、プラセボ群の 0.3% (23 例) に認められ、このうち治験薬接種との因果関係ありと判断された事象は本剤群 11 例 (頭痛・胃腸炎・不眠症・浮動性めまい、筋肉痛・発熱・頭痛・注射部位疼痛、悪寒と疼痛・注射部位疼痛、筋肉痛、骨盤痛、錯感覚、そう痒性皮疹、四肢痛、接種部位炎症、ラ音、蕁麻疹各 1 例) プラセボ群 9 例 (筋力低下・関節痛・背部痛、関節障害、全身性炎症反応症候群、四肢腫瘍、呼吸困難、紅斑性皮疹、ばら色糝糠疹、悪心、多発性関節炎各 1 例) に認められ、いずれも軽度又は中等度で、本剤群のラ音並びにプラセボ群の関節障害及び呼吸困難を除き回復した。

国内 1501 試験において、データカットオフまでの死亡は認められなかった。また、治験薬接種と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった。治験薬 2 回目接種中止に至った事象は耳鳴 1 例 (プラセボ群) であり、重症度は軽度で、治験薬接種との因果関係ありと判断され、転帰は回復であった。

101 試験において、試験期間中の死亡はなかった。治験薬接種との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は、パート 2 における多発性硬化症 1 例 (プラセボ群) 及び大腸炎 1 例 (本剤 1 回接種群) であり、データカットオフ時点の転帰は、多発性硬化症は未回復、大腸炎は軽快であった。治験薬接種の中止に至った有害事象は、パート 1 で 1 例、パート 2 で 13 例に認められ、このうち治験薬接種との因果関係ありと判断された事象は、パート 2 の多発性硬化症 1 例 (プラセボ群)、大腸炎 1 例 (本剤 1 回接種群) 及び発熱・筋肉痛・倦怠感 1 例 (本薬 25 µg+Matrix M1 群) であった。多発性硬化症及び大腸炎各 1 例は治験薬接種との因果関係ありと判断された重篤な有害事象と同じ症例であり、本薬 25 µg+Matrix M1 群の 1 例の転帰は回復であった。

501 試験において、データカットオフ時点で、COVID-19 感染後の症状悪化 3 例を含む 4 例 (本剤群 2 例、プラセボ群 2 例) の死亡が認められ、いずれも治験薬接種との因果関係なしと判断された。本剤群 1 例の死亡は原因不明であったものの、2 回目接種から死亡に至るまでの期間が長かったこと等から本剤接種との因果関係は否定された。治験薬接種との因果関係ありとされた重篤な有害事象又は接種中止に至った有害事象は、認められなかった。

⑥ 注目すべき有害事象について

特に注目すべき有害事象として、潜在的な免疫介在性事象（表 60）及び COVID-19 に特有の有害事象（表 61）が評価された。なお、302 試験、101 試験及び 501 試験では、COVID-19 に特有の有害事象は、COVID-19 に関連する注目すべき有害事象（表 62）として治験実施計画書に規定された。

治験実施計画書に規定した潜在的な免疫介在性事象について、301 試験では、1 回目接種からデータカットオフ時点又は盲検下クロスオーバー期開始までに各群の 0.12%（本剤群 23/19,729 例、プラセボ群 12/9,853 例）に認められた。本剤群でプラセボ群より発現割合が高く、かつ本剤群で 2 例以上に認められた事象は、バセドウ病及び円形脱毛症（各 2 例）であった。302 試験では、本剤群 0.1%未満（5/7,569 例）、プラセボ群 0.1%（8/7,570 例）に認められ、両群で発現割合は同程度で、2 例以上に発現した事象はなかった。101 試験では、実薬群では認められず、プラセボ群に多発性硬化症 1 例が認められた。501 試験では、データカットオフ時点で、プラセボ群に 1 例（COVID-19）が認められた。国内 1501 試験では認められなかった。

COVID-19 に特有の事象について、301 試験での発現割合は本剤群及びプラセボ群ともに 0.1%未満であった。本剤群でプラセボ群より発現割合が高い事象は、心筋炎、洞性頻脈及びレイノー現象であり、いずれも本剤群で 1 例認められた。302 試験では本剤群の 0.1%（8/7,569 例）、プラセボ群の 0.3%（23/7,570 例）に認められ、本剤群でプラセボ群より発現割合が高い事象はなかった。501 試験では、1 回目接種から 2 回目接種後 28 日までに本剤群で 0.5%（11 例）、プラセボ群で 0.6%（14 例）に認められ、両群で 2 例以上に認められた事象（無嗅覚、味覚消失等）について、両群での発現割合は同程度であった。国内 1501 試験及び 101 試験では認められなかった。

以上①から⑥のとおり、国内外の臨床試験における有害事象の発現状況に加え、死亡及び重篤な有害事象の発現割合は低く、ほとんどで本剤接種との因果関係なしと判断されていたことを踏まえると、本剤 2 回接種の安全性プロファイルに重大な懸念はなく、忍容性は良好であると考えられる。

機構は、以下のように判断した。

提出された国内外の臨床試験成績において、特に本剤 2 回目接種後に、被験者の多くで局所性及び全身性の特定有害事象が認められたものの、ほとんどが軽度又は中等度であり、回復性が認められた。加えて、その他の有害事象及び重篤な有害事象の発現状況や年齢層別の有害事象発現状況等を踏まえると、現時点で本剤の初回免疫に係る承認の可否に影響する重大な懸念は認められない。ただし、日常生活に影響を及ぼすグレード 3 以上の特定有害事象が認められていること、及び 1 回目接種後よりも 2 回目接種後で発現割合が高い事象が認められていることは、本剤の被接種者にとって重要な情報であり、医療従事者や被接種者に適切に情報提供する必要がある。

また、本剤接種後長期の安全性については、十分なデータが得られていないことから、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3.2 特殊な背景を有する集団における安全性について

7.R.3.2.1 基礎疾患を有する人

301 試験及び 302 試験の基礎疾患又は状態別の特定有害事象の発現状況を、表 54 及び表 55 に示す。

表 54 基礎疾患又は状態別の特定有害事象発現状況 (301 試験、安全性解析対象集団)

	接種回数	全グレード n/N (%)		グレード3以上 n/N (%)	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
局所の特定有害事象					
全集団	1	10475/18072 (58.0)	1881/8904 (21.1)	198/18072 (1.1)	23/8904 (0.3)
	2	13525/17139 (78.9)	1797/8278 (21.7)	1147/17139 (6.7)	26/8278 (0.3)
肥満 (BMI \geq 30 kg/m ²)	1	3306/6728 (49.1)	697/3371 (20.7)	70/6728 (1.0)	9/3371 (0.3)
	2	4588/6393 (71.8)	661/3120 (21.2)	303/6393 (4.7)	12/3120 (0.4)
慢性肺疾患	1	1498/2561 (58.5)	317/1330 (23.8)	39/2561 (1.5)	1/1330 (0.1)
	2	1881/2400 (78.4)	311/1225 (25.4)	195/2400 (8.1)	3/1225 (0.2)
慢性腎疾患	1	51/120 (42.5)	15/52 (28.8)	2/120 (1.7)	0/52 (0)
	2	74/113 (65.5)	11/50 (22.0)	4/113 (3.5)	0/50 (0)
循環器疾患	1	82/203 (40.4)	16/112 (14.3)	1/203 (0.5)	0/112 (0)
	2	113/186 (60.8)	15/105 (14.3)	0/186 (0)	0/105 (0)
2型糖尿病	1	583/1369 (42.6)	124/721 (17.2)	8/1369 (0.6)	3/721 (0.4)
	2	754/1279 (59.0)	109/677 (16.1)	38/1279 (3.0)	2/677 (0.3)
全身の特定有害事象					
全集団	1	8614/18072 (47.7)	3562/8904 (40.0)	439/18072 (2.4)	188/8904 (2.1)
	2	11906/17139 (69.5)	2969/8278 (35.9)	2077/17139 (12.1)	170/8278 (2.1)
肥満 (BMI \geq 30 kg/m ²)	1	3088/6728 (45.9)	1377/3371 (40.8)	172/6728 (2.6)	84/3371 (2.5)
	2	3922/6393 (61.3)	1093/3120 (35.0)	477/6393 (7.5)	45/1330 (3.4)
慢性肺疾患	1	1368/2561 (53.4)	596/1330 (44.8)	92/2561 (3.6)	45/1330 (3.4)
	2	1670/2400 (69.6)	524/1225 (42.8)	337/2400 (14.0)	43/1225 (3.5)
慢性腎疾患	1	48/120 (40.0)	23/52 (44.2)	4/120 (3.3)	1/52 (1.9)
	2	61/113 (54.0)	14/50 (28.0)	6/113 (5.3)	1/50 (2.0)
循環器疾患	1	69/203 (34.0)	33/112 (29.5)	4/203 (2.0)	3/112 (2.7)
	2	89/186 (47.8)	31/105 (29.5)	8/186 (4.3)	2/105 (1.9)
2型糖尿病	1	503/1369 (36.7)	254/721 (35.2)	33/1369 (2.4)	10/721 (1.4)
	2	586/1279 (45.8)	196/677 (29.0)	54/1279 (4.2)	11/677 (1.6)

N=解析対象例数、n=発現例数

グレードの定義：Department of Health and Human Services Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials を用い、米国食品医薬品局の標準的な毒性グレード分類を適用した

表 55 基礎疾患又は状態別の特定有害事象発現状況（302 試験、特定有害事象解析対象集団）

	接種回数	全グレード		グレード3以上	
		n/N (%)		n/N (%)	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
局所の特定有害事象					
全集団	1	762/1285 (59.3)	266/1272 (20.9)	14/1285 (1.1)	2/1272 (0.2)
	2	965/1203 (80.2)	199/1172 (17.0)	63/1203 (5.2)	1/1172 (<0.1)
肥満 (BMI \geq 30 kg/m ²)	1	175/335 (52.2)	84/312 (26.9)	4/335 (1.2)	0/312 (0)
	2	246/323 (76.2)	59/293 (20.1)	14/323 (4.3)	1/293 (0.3)
呼吸器疾患	1	88/156 (56.4)	32/157 (20.4)	0/156 (0)	0/157 (0)
	2	116/142 (81.7)	25/145 (17.2)	7/142 (4.9)	0/145 (0)
心疾患	1	3/13 (23.1)	0/15 (0)	0/13 (0)	0/15 (0)
	2	6/13 (46.2)	1/15 (6.7)	0/13 (0)	0/15 (0)
血管疾患	1	68/161 (42.2)	19/147 (12.9)	1/161 (0.6)	0/147 (0)
	2	97/158 (61.4)	22/147 (15.0)	3/158 (1.9)	0/147 (0)
代謝疾患	1	27/62 (43.5)	9/45 (20.0)	0/62 (0)	0/45 (0)
	2	44/60 (73.3)	5/46 (10.9)	1/60 (1.7)	0/46 (0)
全身の特定有害事象					
全集団	1	610/1281 (47.6)	482/1273 (37.9)	19/1281 (1.5)	17/1273 (1.3)
	2	774/1198 (64.6)	359/1164 (30.8)	83/1198 (6.9)	16/1164 (1.4)
肥満 (BMI \geq 30 kg/m ²)	1	176/334 (52.7)	142/314 (45.2)	10/343 (3.0)	10/314 (3.2)
	2	202/323 (62.5)	98/290 (33.8)	16/323 (5.0)	5/290 (1.7)
呼吸器疾患	1	82/154 (53.2)	54/157 (34.4)	5/154 (3.2)	3/157 (1.9)
	2	92/141 (65.2)	53/142 (37.3)	12/141 (8.5)	1/142 (0.7)
心疾患	1	3/13 (23.1)	4/15 (26.7)	0/13 (0)	0/15 (0)
	2	2/13 (15.4)	3/15 (20.0)	0/13 (0)	0/15 (0)
血管疾患	1	56/161 (34.8)	41/148 (27.7)	2/161 (1.2)	2/148 (1.4)
	2	72/157 (45.9)	39/144 (27.1)	5/157 (3.2)	0/144 (0)
代謝疾患	1	27/62 (43.5)	16/45 (35.6)	0/62 (0)	1/45 (2.2)
	2	28/60 (46.7)	15/46 (32.6)	2/60 (3.3)	0/46 (0)

N=解析対象例数、n=発現例数

グレードの定義：Department of Health and Human Services Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials を用い、米国食品医薬品局の標準的な毒性グレード分類を適用した

慢性肺疾患又は呼吸器疾患を有する集団では、他の疾患又は状態を有する被験者の集団と比較して、特定有害事象の発現割合及びグレード3以上の事象の発現割合が高い傾向にあった。しかし、慢性肺疾患又は呼吸器疾患を有する被験者で認められた発現割合は、全体集団での発現割合と同程度であり、慢性肺疾患又は呼吸器疾患を有する集団への本剤接種に対するリスク増加を示すものではないと考える。

機構は、臨床試験の結果からは、基礎疾患又は状態を有する被験者において全体集団と比較して特別に注意を要する安全性上の懸念は認められないことを確認した。ただし、臨床試験に組み入れられた基礎疾患又は状態を有する被験者は限られる一方で、製造販売後には様々な状態の基礎疾患を有する者への接種が想定される。したがって、これらの被接種者における情報も含めて、幅広い被接種者に対する安全性情報の収集や適切な対応が必要と考える。

7.R.3.2.2 妊婦、授乳婦

2021年10月26日データカットオフの安全性データベースに基づくと、臨床試験において本剤接種後に計137例（本剤群95例、プラセボ群42例）の妊娠が報告されている（表56）。

本剤群で報告された妊娠95例の転帰は、8例が出生、11例が中絶、16例が自然流産、55例が妊娠継続及び5例が不明であった。本剤の臨床試験において、胎児死亡及び死産は報告されていない。なお、授乳婦に本剤を接種した際の安全性データは得られていない。

表 56 妊娠が報告された被験者の転帰

	本剤を接種された被験者 ^{a)}				プラセボのみを接種された被験者
	合計	最終月経の 30 日より前に接種	最終月経の 30 日前の妊娠可能期間に接種	最終月経不明	
妊娠総数	95	48	34	13	42
妊娠の転帰 n (%)					
出生	8 (8.4)	1 (2.1)	6 (17.6)	1 (7.7)	13 (31.0)
中絶	11 (11.6)	5 (10.4)	4 (11.8)	2 (15.4)	5 (11.9)
自然流産	16 (16.8)	7 (14.6)	7 (20.6)	2 (15.4)	4 (9.5)
胎児死亡/流産	0	0	0	0	0
異所性妊娠	0	0	0	0	1 (2.4)
妊娠継続	55 (57.9)	34 (70.8)	15 (44.1)	6 (46.2)	18 (42.9)
不明	5 (5.3)	1 (2.1)	2 (5.9)	2 (15.4)	1 (2.4)

n=発現例数

a) 本剤のみ又は本剤及びプラセボの両方を接種された被験者を含む

本剤の生殖毒性試験及び臨床試験の結果を含め、これまでに得られた情報から妊娠及び授乳婦への接種に対する特別な懸念は認められていない。一方で、妊婦が SARS-CoV-2 に感染した場合、重症化及び早産のリスクが高まるとの報告があること (MMWR Morb Mortal Wkly Rep.2020;69:1635-40、MMWR Morb Mortal Wkly Rep.2020;69:1641-47) を踏まえると、添付文書において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ接種する旨の注意喚起を行うことが適切と考える。

また、本剤の医薬品リスク管理計画書では、妊婦、授乳婦への投与を重要な不足情報として設定し、製造販売後において、妊婦への投与情報を入手した際には、必要に応じ追跡調査及び評価を実施し、追加の安全対策の要否を検討する。なお、欧州で妊婦と出生児を対象としたレジストリによる観察研究が計画されている。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3.3 その他

7.R.3.3.1 疾患増強リスクについて

申請者は、以下のように説明している。

国内外で実施された本剤の臨床試験において、これまでに約 5 万例に本剤が接種されたが、VAERD と判断された症例は認められていない。海外試験では安全性モニタリング委員会によるレビューの結果、いずれの試験においても VAERD に関する懸念は示されておらず、また、301 試験及び 302 試験の有効性の最終解析時点で、本剤群で重症の COVID-19 症例は認められていない。なお、101 試験パート 1 及びパート 2 において、Th1 及び Th2 細胞より分泌されるサイトカインプロファイルの細胞性免疫応答を評価した結果、非臨床試験の成績 (3.1.1.2 項参照) と同様に Th1 優位の免疫応答が得られており、本剤による疾患増強のリスクは低いことが示唆されている。

以上より、添付文書等において VAERD に係る注意喚起の必要性はないと考えるが、本剤の医薬品リスク管理計画書においては既承認の他の COVID-19 ワクチンと同様、VAERD を含む VAED を本剤の重要な潜在的リスクと設定し、製造販売後の VAED の発現状況に応じて注意喚起の必要性を検討する。また、医療従事者向け適正使用ガイドにおいて VAED に関する情報提供を実施し、医療従事者に対して本リスクに関する情報提供を行う。

機構は、申請者の説明を了承した。本剤接種による疾患増強リスクについては、製造販売後において引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに対応検討及び情報提供を行うことが適切と考える。

7.R.3.3.2 季節性インフルエンザワクチンとの同時接種について

申請者は、以下のように説明している。

302 試験では、最初に組み入れられた約 400 例を対象として、本剤と季節性インフルエンザワクチンを同時接種した際の安全性及び免疫原性を評価するサブスタディが実施された。431 例（本剤群 217 例、プラセボ群 214 例）が無作為化され、1 回目接種に本剤又はプラセボを接種した側と反対の三角筋に海外既承認の季節性インフルエンザワクチン（18～64 歳の被験者には 4 価インフルエンザワクチン、65 歳以上の被験者にはアジュバント添加 3 価インフルエンザワクチン）が接種された。

本剤と季節性インフルエンザワクチンを同時接種したサブセットの安全性解析対象集団において、局所性特定有害事象の発現割合は、1 回目接種後では本剤群 70.1%及びプラセボ群 39.4%、2 回目接種後では本剤群 85.0%及びプラセボ群 21.6%であり、全身の特定有害事象の発現割合は、1 回目接種後では本剤群 60.1%及びプラセボ群 47.2%、2 回目接種後では本剤群 69.7%及びプラセボ群 37.9%であった。本剤群、プラセボ群ともに有害事象は季節性インフルエンザワクチンを同時接種していない集団と比較して多く認められたが、本剤と季節性インフルエンザワクチンを同時接種した際の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは主試験で示されたものと同様であった（表 57）。

季節性インフルエンザワクチンを同時接種した際の免疫原性について、PP 免疫原性解析対象集団のうち、ワクチン接種前に ELISA 法により SARS-CoV-2 rS タンパク質に対する特異的 IgG 抗体価が測定されており、かつ 2 回目接種後 14 日の血清サンプルが 2 回目接種後 14 日以降 28 日以前に採取された被験者 359 例（本剤群 178 例、プラセボ群 181 例）において、2 回目接種後 14 日の SARS-CoV-2 rS タンパク質に対する特異的 IgG 抗体価（GMT）〔両側 95%CI〕は、本剤群で 31,236.1 [26,295.5, 37,104.9] EU/mL、プラセボ群で 115.7 [106.1, 126.1] EU/mL であった。302 主試験（本剤群 44,678.3 [40,352.2, 49,468.2] EU/mL、プラセボ群 113.2 [106.8, 120.0] EU/mL）と比較して本剤群の抗体価が約 30%減少したものの、プラセボ群と比較して顕著な増加が認められた。また、本剤群における抗体陽転率〔両側 95%CI〕は 97.8 [94.3, 99.4] %であり、主試験（99.0 [97.5, 99.7] %）と同程度であった。本サブスタディにおいて SARS-CoV-2 に対する中和抗体価は測定されていない。なお、1 回目接種後 21 日の季節性インフルエンザワクチンによるヘマグルチニン阻害抗体価を評価した結果、本剤群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった。

表 57 季節性インフルエンザワクチンの同時接種有無別の特定有害事象発現状況 (302 試験、特定有害事象解析対象集団)

	インフルエンザワクチン同時接種なし		インフルエンザワクチン同時接種あり	
	本剤群 n (%)	プラセボ群 n (%)	本剤群 n (%)	プラセボ群 n (%)
局所 (1 回目接種後)				
	N=1111	N=1092	N=174	N=180
全事象	640 (57.6)	195 (17.9)	122 (70.1)	71 (39.4)
注射部位疼痛	325 (29.3)	100 (9.2)	69 (39.7)	30 (16.7)
圧痛	592 (53.3)	156 (14.3)	113 (64.9)	67 (37.2)
紅斑/発赤	23 (2.1)	3 (0.3)	2 (1.1)	2 (1.1)
腫脹	10 (0.9)	6 (0.5)	2 (1.1)	0
局所 (2 回目接種後)				
	N=1070	N=1047	N=133	N=125
全事象	852 (79.6)	172 (16.4)	113 (85.0)	27 (21.6)
注射部位疼痛	548 (51.2)	92 (8.9)	76 (57.1)	14 (11.2)
圧痛	817 (76.4)	139 (13.3)	105 (78.9)	25 (20.0)
紅斑/発赤	85 (7.9)	2 (0.2)	15 (11.3)	0
腫脹	75 (7.0)	4 (0.4)	14 (10.5)	0
全身 (1 回目接種後)				
	N=1108 ^{a)}	N=1093 ^{b)}	N=173 ^{c)}	N=180 ^{d)}
全事象	506 (45.7)	397 (36.3)	104 (60.1)	85 (47.2)
悪心/嘔吐	58 (5.2)	57 (5.2)	9 (5.2)	12 (6.7)
頭痛	271 (24.5)	235 (21.5)	43 (24.9)	39 (21.7)
疲労	215 (19.4)	192 (17.6)	48 (27.7)	52 (28.9)
倦怠感	124 (11.2)	93 (8.4)	25 (14.5)	30 (16.7)
筋肉痛	237 (21.4)	145 (13.3)	49 (28.3)	36 (20.0)
関節痛	71 (6.4)	60 (5.5)	13 (7.5)	3 (1.7)
発熱	21 (2.0)	16 (1.5)	7 (4.3)	3 (1.7)
全身 (2 回目接種後)				
	N=1066 ^{e)}	N=1040 ^{f)}	N=132 ^{g)}	N=124 ^{h)}
全事象	682 (64.0)	312 (30.0)	92 (69.7)	47 (37.9)
悪心/嘔吐	114 (10.7)	38 (3.7)	14 (10.6)	6 (4.8)
頭痛	426 (40.0)	185 (17.8)	61 (46.2)	23 (18.5)
疲労	430 (40.3)	162 (15.6)	61 (46.2)	32 (25.8)
倦怠感	321 (30.1)	87 (8.4)	56 (42.4)	20 (16.1)
筋肉痛	430 (40.3)	99 (9.5)	62 (47.0)	14 (11.3)
関節痛	182 (17.1)	54 (5.2)	23 (17.4)	5 (4.0)
発熱	49 (4.8)	9 (0.9)	10 (8.3)	0

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 頭痛は N=1107、発熱は N=1067、b) 発熱は N=1061、c) 発熱は N=163、d) 発熱は N=172、e) 発熱は N=1031、

f) 発熱は N=1003、g) 発熱は N=121、h) 発熱は N=120

現時点で厚生労働省の定期接種実施要領 (<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/teiki-yobou/10.html> (最終確認日: 2022 年 3 月 8 日)) において、不活化ワクチンを含む各種ワクチンの同時接種が認められている。季節性インフルエンザは COVID-19 との鑑別という点からも重要な疾患であり、COVID-19 流行下における季節性インフルエンザワクチン接種の重要性は昨今増加している。302 試験のサブスタディの結果を含め、現時点で得られている情報からは、本剤と季節性インフルエンザワクチンの同時接種について併用禁忌にする必要はなく、組換えタンパク質ワクチンである本剤についても、定期接種実施要領の原則に従い、他のワクチンとの同時接種が可能と考える。

機構は、以下のように判断した。

本剤と季節性インフルエンザワクチンを同時接種した際に、SARS-CoV-2 rS タンパク質に対する特異的 IgG 抗体価の低下が認められている。その臨床的有効性への影響の有無は不明であり、また、本剤と季節性インフルエンザワクチン併用時の安全性に大きな懸念はないことから、同時接種を禁忌とする必要はないとする申請者の考えは理解可能であるものの、現時点で両剤の同時接種を推奨するための十分な根拠となるデータは得られていない。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

予定する効能・効果は「SARS-CoV-2による感染症の予防」とされている。

申請者は、本剤の位置付けについて、以下のように説明している。

これまでに世界中で複数の COVID-19 ワクチンが承認されており、本邦を含め、ワクチン接種は進んでいるものの、薬剤保管の容易さ及び安定性に優れた新たなワクチンの世界的ニーズは依然として高い。現在も COVID-19 を予防するための複数のワクチン開発が進められているが、SARS-CoV-2 から国際社会を守るために複数の有効なワクチンアプローチが必要となる可能性が示されている (Science. 2020; 368: 948-50)。また、継続して発生している変異株への対応や、初回免疫後の時間経過による抗体価の低下等、追加接種に対する必要性も高まっている。

本剤の2つの第Ⅲ相試験 (301 試験及び 302 試験) において、PCR 検査で確定した症候性 COVID-19 に対する VE は約 90%であり、変異株に対しても同程度の有効性が示された。各試験での変異株に対する VE は、アルファ株 (B.1.1.7) 以外の変異株に対して 96.4% (302 試験)、米国 CDC の分類で VOC/VOI と考えられる変異株に対して 93.2% (301 試験)、アルファ変異株に対して 86.3% (302 試験) 及び 93.6% (301 試験) であった。本剤を接種した被験者では、2 回目接種後 7 日以降に発症した重症例は認められなかった (7.R.2.2 項参照)。安全性について、大部分は短期間 (持続期間の中央値 1~2 日) の軽度又は中等度の特定有害事象であり、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は本剤群及びプラセボ群でわずかに認められ、それらの事象は両群で同様であり概ね均衡していた (7.R.3.1 項参照)。また、国内 1501 試験の結果から、免疫原性は海外試験と同様に中和抗体価の顕著な上昇が認められ、安全性プロファイルは海外試験と大きな相違はなく、良好であった。

以上より、COVID-19 の発症予防効果を示し、忍容可能な安全性プロファイルを有するワクチンである本剤の有用性は高いと考えられ、SARS-CoV-2 及びその新規変異株による公衆衛生上の緊急事態が続いていること、効果的な新規ワクチンが必要とされていることを考慮すると、本剤の臨床的意義はあると考える。

機構は、以下のように判断した。

本邦では、2022 年 3 月 8 日時点で、複数の SARS-CoV-2 感染症に対する治療薬が承認され、本剤と同様に SARS-CoV-2 による感染症の予防を目的とするワクチンとして、コミナティ筋注 (ファイザー株式会社)、バキソゼブリア筋注 (アストラゼネカ株式会社) 及びスパイクバックス筋注 (旧販売名: COVID-19 ワクチンモデルナ筋注、武田薬品工業株式会社) (以下、「先行 3 剤」) が承認されている。本剤は先行 3 剤とは異なるプラットフォームのワクチンであり、7.R.2.1 及び 2 並びに 7.R.3 項のとおり、有効性が確認され、安全性についても承認の可否に影響する重大な懸念は認められていない。したがって、依然としてパンデミックが進行中であり、SARS-CoV-2 ワクチンによる効果的な予防が必要とされる現状において、冷蔵保存可能なタンパク質ワクチンである本剤は SARS-CoV-2 感染症を予防するワクチンとしての新たな選択肢の 1 つとなると考える。

本邦では既承認の SARS-CoV-2 ワクチンによる初回免疫完了者は国民の 78%に達している状況下ではあるが、先行 3 剤接種後に副反応が認められた者や様々な理由により先行 3 剤の接種を躊躇している者等、初回免疫が完了していない者も少ないながら存在していること等から、先行 3 剤とは異なるプラットフォームの本剤を承認し、新たな選択肢を増やす意義はあると考える。

また、以上を踏まえ、本剤の効能・効果は、申請時の効能・効果のとおり、「SARS-CoV-2 による感染

症の予防」と設定することが適切と判断した。

7.R.5 用法・用量について

予定する用法・用量は、「初回免疫：1回 0.5 mL を2回、通常、3～4週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。追加免疫：0.5 mL を1回、通常、初回免疫の2回目接種後、6カ月以上の間隔をおいて、筋肉内に接種する。」とされている。

7.R.5.1 初回免疫に係る用法・用量について

① 用量及び接種回数について

申請者は、本剤の用量及び接種回数の設定について、以下のように説明している。

本剤の2つの第Ⅲ相試験（301試験及び302試験）における用量及び接種回数は、101試験のデータに基づいて設定した。101試験において、本薬 5 µg + Matrix-M1 50 µg（本剤）を2回接種した群又は本薬 25 µg + Matrix-M1 50 µg を2回接種した群で、本薬 25 µg + Matrix-M1 50 µg を1回接種した群、本薬 25 µg のみを2回接種した群又はプラセボ群よりも強い免疫応答が誘導された（表 23 及び表 24、2回接種の場合いずれも21日間隔）。安全性の評価では、いずれも良好な忍容性を示したが（7.1.2項参照）、ベネフィットーリスクプロファイルの観点から、至適用法・用量は本薬 5 µg + Matrix-M1 50 µg を21日間隔で2回接種することであると判断し、18歳以上を対象とした以降の相の臨床試験ではこの用法・用量を評価することとした。

2つの第Ⅲ相試験（301試験及び302試験）の結果、本剤の症候性 COVID-19 に対する VE 及び重症の COVID-19 に対する VE により有効性が示され、変異株に対しても同様に有効性が示唆され、安全性について大きな懸念は認められなかった。なお、これらの試験において、2回目接種までの接種間隔の許容範囲は1回目接種の21日後からその7日後までとされ、接種間隔の中央値及び四分位範囲は21.0日及び21～23日であり、大部分の被験者が1回目接種から21日目以降に2回目接種を受けていた。

国内1501試験では、301試験及び302試験と同じ用法・用量が用いられ、その結果、安全性プロファイルは良好であり、日本人に特有の懸念は特定されず、免疫原性の結果は海外試験の結果と一貫していた。なお、2回目接種までの接種間隔の許容範囲は、1回目接種の21日後からその3日後までとされた。

以上のように、本剤の第Ⅲ相試験において本剤の有効性及び許容可能な安全性が示され、日本人においても海外と同様の有効性及び安全性が期待できると考えたことから、本剤の初回免疫の用法・用量を「初回免疫：1回 0.5 mL を2回、通常、3～4週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。」と設定した。

② 接種対象年齢について

本剤の接種対象年齢は、用法及び用量に関連する注意において、18歳以上の者とされている。現在 Novavax 社は、12歳以上18歳未満を対象とした評価を301試験の拡大パートとして実施中であり、また、12歳未満を対象とした評価を今後 2019nCoV-503 試験として実施する予定である。

機構は、初回免疫に係る用法・用量について、以下のように判断した。

本剤の有効性（7.R.2.1 及び2項参照）及び安全性（7.R.3 項参照）に関する検討結果から、2つの検証的試験である301試験及び302試験で用いられた用法・用量に基づき、本薬 5 µg + Matrix-M1 50 µg に相当する 0.5 mL を1回分として、3週間の間隔で2回筋肉内接種すると設定することは可能である。なお、本剤の主要な臨床試験では、1回目から2回目の接種間隔は1回目接種から21日+3日間又は7日

間として実施され、実際に接種された間隔も多くの被験者で 21 日から数日であったことを踏まえ、本剤の接種間隔は、通常、3 週間間隔で 2 回接種とすることが適切と考える。

本剤の接種対象年齢について、国内 1501 試験では 20 歳以上が対象とされ、日本人について 18～19 歳におけるデータは得られていないものの、国内 1501 試験で日本人における免疫応答が確認され、日本人と非日本人の安全性プロファイルに大きな差異は認められなかったこと、並びに既承認の SARS-CoV-2 ワクチンにおける国内試験の対象集団及び承認状況を踏まえると、18 歳以上とすることは可能と考える。

7.R.5.2 追加免疫に係る用法・用量について

申請者は、追加免疫の用法・用量を設定した根拠について、以下のように説明している。

101 試験パート 2 において追加接種を行った結果は、表 28 のとおりであった。追加免疫として同用量の本剤を 2 回目接種後 168 日に追加単回接種すると免疫応答は著しく増加し、追加免疫後 28 日における従来株に対する中和抗体価の GMT [両側 95%CI] は、同一の集団 (n=22) での初回免疫後 14 日における GMT [両側 95%CI] よりも高値を示した (それぞれ 6185.4 [4640.4, 8244.8] 及び 1546.4 [989.3, 2417.1])。

安全性に関して、安全性解析対象集団 (B2 群、n=97) において、追加免疫後の局所及び全身の特定有害事象の発現割合は初回免疫の 2 回目接種後に比べて高かったものの、大部分はグレード 2 以下であった。また、各事象の持続期間 (中央値) は、局所性の事象では接種後 2.0～2.5 日、全身性の事象では筋肉痛 (接種後 2.0 日) を除きすべて接種後 1.0 日と短かった。以上のように、2 回の初回免疫の 24 週間後に追加接種した際の本剤の忍容性は良好であった。

以上より、追加免疫の用法・用量を「0.5 mL を 1 回、通常、初回免疫の 2 回目接種後、6 カ月以上の間隔において、筋肉内に接種する。」と設定した。

なお、現在、追加免疫時の免疫原性の評価を目的とした臨床試験として、Novavax 社により 301 試験の継続試験が、申請者により国内追加免疫試験が実施中である。

機構は、以下のように考える。

7.R.2.3 項で述べたとおり、現時点で本剤に関して長期の臨床的有効性は明らかでないものの、101 試験における本剤初回免疫約 6 カ月後の中和抗体価の成績等を踏まえると、本剤についても既承認の COVID-19 ワクチンと同様に初回免疫後一定期間経過後に追加免疫が必要となる可能性が示唆されている。一方、本剤追加免疫後の免疫原性及び安全性について現時点で得られているデータは 101 試験パート 2 の成績のみである。当該試験の結果、本剤の追加接種により中和抗体価の上昇が認められているものの (7.1.2 項③参照)、当該試験における追加免疫の検討は探索的なものであり、免疫原性を指標とした追加免疫時の有効性について事前の計画に基づき検証されたものではない。さらに、SARS-CoV-2 ワクチンについては中和抗体価と臨床的有効性の相関が示唆されているが、初回免疫又は追加免疫時に有効性が得られる中和抗体価の閾値等が確立されているものではなく、事前に適切な試験計画がなされていない 101 試験パート 2 の記述的な結果に基づき本剤の追加免疫に係る有効性が検証された結論付けることは難しい。

以上より、追加免疫に係る用法・用量を承認することの可否については、現在実施中の追加免疫に係る臨床試験における免疫原性及び安全性の成績を確認した上で改めて判断することがより適切と考える。

なお、現時点で、本剤の初回免疫に係る用法・用量が承認されている欧州を含め、本剤について追加免疫の用法・用量が承認されている国・地域はない。

本剤の用法・用量については、専門協議での議論等も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査について、以下のように説明している。

本剤による初回免疫を受けた者、本剤による初回免疫を受けた後に本剤の追加接種を受けた者及び本剤以外のワクチンによる初回免疫を受けた後に本剤の追加接種を受けた者を対象として、本剤1回目接種から本剤最終接種8カ月後までの安全性を検討することを目的とした特定使用成績調査（新型コロナウイルスの投与開始初期の安全性調査、調査予定例数：3,000例、観察期間：8カ月）を実施する予定である。

機構は、製造販売後調査等の計画について以下のように判断した。

本剤の臨床試験における安全性の成績及び製造販売承認時までに得られた日本人での安全性に係る情報は限られることを踏まえ（7.R.3項参照）、本剤製造販売承認後に、本剤最終接種8カ月後までの安全性を検討する使用成績調査を実施するとの方針をとることは可能と考える。ただし、7.R.5.2項のとおり、本剤の追加免疫に係る用法・用量の妥当性を現在実施中の試験成績を踏まえて改めて判断する必要がある。その場合、当面の調査対象は本剤による初回免疫を受けた者に限定される。一方で、公的接種により本剤以外のワクチンによる初回免疫及び追加接種が進められていることを踏まえると、調査対象を、初回免疫を受ける者に限定した使用成績調査の実施には困難が伴う恐れがある。そのため本剤の製造販売後調査については、本邦における製造販売後の使われ方を想定し、追加免疫に係る用法・用量を設定する際に改めて調査計画の妥当性を検討する必要があると考える。

製造販売後の検討事項については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のSARS-CoV-2による感染症の予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は既承認のSARS-CoV-2ワクチンとは異なるワクチンプラットフォームを用いた遺伝子組換えタンパク質ワクチンであり、COVID-19予防における新たな選択肢を提供するものであることから、本品目を医療現場に提供する意義はあると考える。また機構は、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

10.1 COVID-19の重症度の定義について

301 試験、302 試験及び 501 試験における COVID-19 の重症度の評価基準は、表 58 のとおりとされた。

表 58 COVID-19 の重症度の定義

重症度	定義
ウイルス学的確定 ^{a)}	1つ以上の COVID-19 症状 及び 軽症、中等症又は重症の定義にあてはまらない
軽症	以下のうち 1 つ以上 <ul style="list-style-type: none"> 発熱（解熱剤の使用に関わらず、主観的又は客観的計測によって定義される） 新たに発現した咳嗽 2 つ以上の COVID-19 呼吸器／非呼吸器症状^{b)} 及び 中等症又は重症の定義にあてはまらない ^{c)}
中等症	以下のうち 1 つ以上 <ul style="list-style-type: none"> 発熱（解熱剤の使用に関わらず、主観的又は客観的計測によって定義される） +3 日間以上（連続する日である必要はない）の COVID-19 症状 2 つ^{b)} 3 日間以上（連続する日である必要はない） 高熱（38.4℃以上） 著しい下気道感染徴候 <ul style="list-style-type: none"> ベースライン以上の労作時又は安静時の息切れ（又は息切れ又は呼吸困難） 頻呼吸（安静時に 20～29 回／分）^{d)} ルームエアで SpO₂ 94～95% 胸部単純レントゲン又は CT の肺炎又は下気道感染に一致する異常 肺聴診による複雑音（断続性ラ音／ラ音、喘鳴、低音性連続性ラ音、胸膜摩擦音、上気道性喘鳴） 及び 重症の定義にあてはまらない ^{c)}
重症	以下のうち 1 つ以上 <ul style="list-style-type: none"> 頻呼吸（安静時に 30 回／分以上） 安静時心拍数 125 回／分以上 ルームエアで SpO₂ 93%以下又は PaO₂/ FiO₂<300 mmHg 高流量酸素投与又は NIV/NIPPV（CPAP 又は BiPAP） 人工呼吸器又は体外式膜型人工肺（ECMO）の使用 1 つ以上の（診断テスト／臨床的症候群／治療介入によって定義される心／循環器、肺、腎、肝及び／又は神経学的な）主要臓器機能低下又は機能不全で、以下のいずれかを含む <ul style="list-style-type: none"> 急性呼吸窮迫症候群（ARDS）^{e)} 急性腎不全 急性肝不全 急性右心不全又は左心不全 敗血症性ショック又は心原性ショック（収縮期血圧 90 mmHg 未満又は拡張期血圧 60 mmHg 未満と定義されるショックを伴う） 急性脳梗塞（虚血性又は出血性） 急性塞栓事象（急性心筋梗塞、深部静脈血栓、肺梗塞） 昇圧剤、全身性副腎皮質ステロイド又は透析の必要性 ICU 入院 死亡

a) 501 試験のみ規定

b) 症状

301 試験：新たに発現した又はベースラインと比べて悪化した息切れ又は呼吸困難、新たに発現した疲労、新たに発現した全身筋肉痛又は全身痛、新たに発現した頭痛、新たな味覚消失又は嗅覚消失、急に発現した咽頭痛、鼻閉又は鼻汁、新たに発現した悪心、嘔吐又は下痢

302 試験：発熱、新たに発現した咳嗽、新たに発現した又はベースラインと比べて悪化した息切れ又は呼吸困難、新たに発現した疲労、新たに発現した全身筋肉痛又は全身痛、新たに発現した頭痛、新たな味覚又は嗅覚消失、急に発現した咽頭痛・鼻閉及び鼻汁、新たに発現した悪心・嘔吐又は下痢

501 試験：新たに発現した咳嗽、新たに発現した呼吸促拍、新たに発現した息切れ又は呼吸困難、咽頭痛、嗅覚消失、鼻閉、鼻汁、発熱（解熱剤の使用に関わらず、主観的又は客観的計測によって定義される、37.8℃以上）、筋肉痛、悪寒、味覚消失、頭痛、下痢、疲労、悪心又は嘔吐、食欲不振

c) 301 試験では規定なし

d) 302 試験及び 501 試験では 20～29 回／分と設定した。一方、両試験において本定義を容易に満たすことが判明したため、以降に実施した試験では頻呼吸の定義を 24～29 回／分とした。

e) 301 試験では ARDS を含む急性呼吸不全

10.2 COVID-19 を疑う症状の定義について

301 試験及び 302 試験の主要評価項目について、COVID-19 を疑う症状の定義は表 59 のとおりとされた。

表 59 COVID-19 を疑う症状の定義

301 試験	302 試験
<ul style="list-style-type: none"> 発熱（体温>38℃、他の症状がない）又は悪寒 新たに発現した又はベースラインと比べて悪化した咳嗽 新たに発現した又はベースラインと比べて悪化した息切れ又は呼吸困難 新たに発現した疲労 新たに発現した疲労又は全身痛 新たに発現した頭痛 新たな味覚又は嗅覚消失 急に発現した咽頭痛 急に発現した鼻閉又は鼻汁 新たに発現した嘔気又は嘔吐 新たに発現した下痢 	<ul style="list-style-type: none"> 発熱（37.8℃以上の発熱又は主観による発熱（熱感）） 新たに発現した咳嗽 新たに発現した又はベースラインと比べて悪化した息切れ又は呼吸困難 新たに発現した疲労 新たに発現した全身筋肉痛又は全身痛 新たに発現した頭痛 新たな味覚又は嗅覚消失 急に発現した咽頭痛、鼻閉及び鼻汁 新たに発現した嘔気、嘔吐又は下痢

10.3 特に注目すべき有害事象について

本剤の臨床試験においては、特に注目すべき有害事象として潜在的な免疫介在性事象（表 60）及び COVID-19 に特有の有害事象（表 61）が設定された。なお、302 試験、101 試験及び 501 試験では、COVID-19 に特有の有害事象は治験実施計画書に COVID-19 に関連する注目すべき有害事象（表 62）として規定された。

表 60 潜在的な免疫介在性事象（全試験共通）

分類	疾患名（MedDRA 基本語）
神経炎性疾患	急性散在性脳脊髄炎（非感染性脳炎、脳脊髄炎、脊髄炎、脊髄性神経根脊髄炎のような局在病変を含む）、麻痺及び不全麻痺を含む脳神経障害（例えば、ベル麻痺）、全身痙攣、ギラン・バレー症候群（ミラー・フィッシャー症候群等含む）、免疫介在性末梢性ニューロパチー及び神経叢障害（慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー、単クローン性免疫グロブリン血症に関連した多発ニューロパチーを含む）、重症筋無力症、多発性硬化症、ナルコレプシー、視神経炎、横断性脊髄炎、ぶどう膜炎
筋骨格系及び結合組織障害	抗合成酵素症候群、皮膚筋炎、若年性関節リウマチ（スチル病含む）、混合性結合組織疾患、リウマチ性多発筋痛、多発性筋炎、乾癬性関節症、再発性多発軟骨炎、関節リウマチ、強皮症（びまん性全身性及びクレスト症候群を含む）、脊椎関節炎（強直性脊椎炎、反応性関節炎（ライター症候群）及び分類不能脊椎関節炎を含む）、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、シェーグレン症候群
血管炎	大血管炎（高安動脈炎、側頭動脈炎等の巨細胞性動脈炎を含む）、中血管及び／又は小血管炎（結節性多発動脈炎、川崎病、顕微鏡的多発血管炎、多発性血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（アレルギー性肉芽腫性血管炎）、バージャー病（血栓性閉塞性血管炎）、壊死性血管炎及び ANCA 関連血管炎（タイプ不明）、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、ベーチェット症候群、白血球破砕性血管炎を含む）
胃腸障害	クローン病、セリアック病、潰瘍性大腸炎、潰瘍性直腸炎
肝障害	自己免疫性肝炎、自己免疫性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変
腎障害	自己免疫性糸球体腎炎（IgA 腎症、急速進行性糸球体腎炎、膜性腎症、膜性増殖性糸球体腎炎及びメサンギウム増殖性糸球体腎炎を含む）
心臓障害	自己免疫性心筋炎／心筋症
皮膚障害	円形脱毛症、乾癬、尋常性白斑、レイノー現象、結節性紅斑、自己免疫性水疱性皮膚疾患（天疱瘡、類天疱瘡及び疱疹状皮膚炎を含む）、皮膚エリテマトーデス、モルフェア、扁平苔癬、ステイーヴンス・ジョンソン症候群、スウィート症候群
血液学的疾患	自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少症、抗リン脂質抗体症候群、血小板減少症
代謝性障害	自己免疫性甲状腺炎、グレーブス・バセドウ病、橋本病（新規発症のみ）、1 型糖尿病、アジソン病
その他の障害	グッドパスチャー症候群、特発性肺線維症、悪性貧血、サルコイドーシス

ANCA：抗好中球細胞質抗体、IgA：免疫グロブリン A

表 61 COVID-19 に特有の有害事象^{a)} (301 試験及び 1501 試験)

分類	疾患名 (MedDRA 器官別大分類/基本語)
呼吸器/感染性疾患	急性呼吸窮迫症候群、肺臓炎、敗血症性ショック症候群
心臓障害	急性心臓障害、不整脈
凝血異常	深部静脈血栓症、心筋梗塞、脳卒中
腎障害	急性腎障害
血液学的疾患	血小板減少症、敗血症性ショック症候群
炎症性障害	COVID-19 に関連するサイトカイン放出症候群 ^{b)} 、小児多臓器炎症症候群
神経学的障害	全身痙攣

- a) 疾患増強を考慮した、より重度な症状及び代償不全に関連する COVID-19 症状。当該一覧は CEPI/Brighton Collaboration Consensus Meeting (Vaccine. 2020; 38: 4783-91) に基づいており、知見の蓄積に応じて修正される。
- b) COVID-19 に関連するサイトカイン放出症候群は、悪心、頭痛、頻脈、低血圧、発疹及び/又は息切れを特徴とする障害

表 62 COVID-19 に関連する注目すべき有害事象^{a)} (302 試験、101 試験及び 501 試験)

	疾患名
免疫系	予防接種後の疾患増強 ^{b)} 、COVID-19 に関連するサイトカイン放出症候群 ^{c)} 、小児多臓器炎症症候群
呼吸器	急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)
心臓	以下を含む心損傷 <ul style="list-style-type: none"> • 微小血管障害 • 心不全及び心原性ショック • ストレス心筋症 • 冠動脈疾患 • 不整脈 • 心筋炎、心膜炎
血液	凝固障害 <ul style="list-style-type: none"> • 深部静脈血栓症 • 肺塞栓 • 脳血管発作 • 肢虚血 • 出血性疾患 • 血栓性合併症
腎臓	急性腎障害
消化器	肝障害
神経系	ギラン・バレー症候群、無嗅覚、味覚消失、髄膜脳炎
皮膚	凍瘡様病変、単一臓器血管炎、多形紅斑

- a) PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性の COVID-19 に合併した注目すべき有害事象
- b) 疾患増強の可能性が考慮されるより重症な症状及び代償不全に関連する COVID-19 の兆候
- c) 嘔気、頭痛、頻脈、低血圧、発疹及び/又は息切れを特徴とする

以上

審査報告 (2)

令和4年4月8日

申請品目

[販売名] ヌバキソビッド筋注
[一般名] 組換えコロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和3年12月16日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 臨床データパッケージ及び審査方針について

審査報告(1)の「7.R.1 臨床データパッケージ及び審査方針について」の機構の判断は、専門委員より支持された。

1.2 有効性について

専門協議では、専門委員より以下の意見が出され、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の機構の判断は支持された。

- 変異株に対する本剤の有効性については、今後、エビデンスの蓄積が望ましいと考えられるものの、一定の有効性は示されている。
- 本剤接種後長期のデータは十分に確認されていないが、中和抗体価は徐々に低下し、2回目接種後168日後には大きく低下している。現行ワクチンと同様に2回目接種後6カ月頃に追加接種を検討したい。

1.3 安全性について

専門協議では、専門委員より、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の機構の判断を支持する意見に加えて、現在、新型コロナウイルスワクチン副反応の報告基準として「定期の予防接種等による副反応疑いの報告等の取扱いについて」(平成25年3月30日付け健発0330第3号、薬食発0330第1号)に挙げられているアナフィラキシー、心筋炎・心膜炎及び血栓症について、説明が必要と考える旨の意見が出された。

機構は、以下のように説明した。

本剤は、2022年3月17日現在、EU諸国のほかインドネシア、フィリピン、アラブ首長国連邦、インド、韓国、オーストラリア、英国、シンガポール、ニュージーランド、カナダ及びバングラデシュで承認されている。2021年12月20日から2022年2月28日までに収集された自発報告は8例18件であり、重篤な有害事象としては血清反応陰性関節炎1件の報告があった。2件以上報告された非重篤な事象は、頭痛及び四肢痛（各2件）であった。

国内1501試験及び海外試験（101試験、301試験、302試験及び501試験）において、ショック・アナフィラキシーは認められておらず、海外製造販売後においてもこれまでにショック・アナフィラキシーの報告はない。ただし、申請者は、アナフィラキシー及びアナフィラキシーショックはワクチン全般に発現する可能性があることを踏まえ、重要な潜在的リスクとして設定し、添付文書、医療従事者向けガイド及び被接種者向けガイドにおいて注意喚起を行うと説明している。

心筋炎は、国内1501試験及び海外試験（101試験、301試験、302試験及び501試験）において、本剤群で2例（0.03件/100人年）、プラセボ群で1例（0.02件/100人年）に認められた。本剤群の1例は、胸痛の症状を訴えて来院した1■歳の健康男性で、2回目接種後3日に発症し、トロポニン増加及び心臓のMRIにより確定された。2回目接種22日後、処置なしで本事象は回復した。本症例における心筋炎症状の初回発症前に先行する感染症症状は認められていないが、初回発症から11日後に咽頭炎及び頸部リンパ節腫脹が認められた。申請者は、感染症検査は陰性だったが、本治験におけるウイルス及び細菌検査の対象は限られていたことから、本症例が他の病原に起因した可能性は否定できないと説明している。治験責任医師により治験薬接種との因果関係が否定されなかったものの、独立安全性モニタリング委員会が本症例を評価し、臨床経過及び一般的なウイルス性呼吸器疾患の経過に鑑み、ウイルス性心筋炎の例であると判断され、治験薬接種との因果関係はなしとされた。本剤群のもう1例は、肥満及び高血圧を有する6■歳の男性で、1回目接種の28日後に報告されたもので、1回目接種の7日後に発症した重症のCOVID-19に関連すると判断され、治験薬接種との因果関係は否定された。

血栓症について、国内1501試験及び海外試験（101試験、301試験、302試験及び501試験（初回免疫期間））において、MedDRA標準検索式（SMQ）「塞栓および血栓（狭域）」によって抽出した血栓性、血栓塞栓性及び神経血管性イベントの発現割合は、本剤群で0.11%（35/30,802例）及びプラセボ群で0.10%（19/19,941例）であり、両群で同様であった。これらの事象とともに血小板減少症を発現した症例は認められなかった。一方、301試験では、SMQ「塞栓および血栓（狭域）」に該当するMedDRA基本語「脳血管発作」が本剤群で7例（0.04%）、プラセボ群で1例（0.01%）と、本剤群で多く認められた。本剤群で報告された7例の内訳は、男性4例、女性3例で、年齢の中央値（範囲）は5■歳（4■～7■歳）だった。発現時期は治験薬最終接種の10～83日後だった。いずれの症例も脳血管発作のリスク因子を1つ以上有していた。いずれの事象も血小板減少症を伴う血栓症の定義に該当せず、血小板数は1例を除くすべての症例で正常であった。残りの1例は7■歳女性であり、2回目接種後48日に軽度の血小板減少症を伴う脳血管発作が発現したものの、以降の血小板数は基準値内であった。7例全例で治験薬接種との因果関係は否定された。

以上より、機構は、これらの事象について現時点で追加の注意喚起が必要な状況ではないと考えている旨を説明し、最終的に機構の判断は専門委員により支持された。

1.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

専門協議では、専門委員より以下の意見が出され、審査報告（1）の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の機構の判断は支持された。

- 既存3剤（mRNA ワクチン、アデノウイルスベクターワクチン）に比べるとある意味でなじみ深いタンパク質ワクチンであり、選択肢の一つとなり得る。また、このことは、わが国のみならず世界規模で考えても意義がある。
- 接種を躊躇しているとされる未接種者、初回免疫未完了者、さらに、既存のワクチン接種時に副反応が強かった人に対しても本剤は選択肢となりうる。

1.5 用法・用量について

1.5.1 審査報告（1）以降の動向と機構の判断について

審査報告（1）の「7.R.5.2 追加免疫に係る用法・用量について」について、審査報告（1）作成以降の動向及び機構の判断（2022年3月14日時点）は以下のとおりであり、専門協議においては、下記③の機構意見について1.5.2②項のとおり専門委員から意見が出された。

① 審査報告（1）確定後の動向について

2022年3月11日時点で、新規感染者数はやや減少したものの減少速度が遅く、一部地域では病床使用率の高止まりが続いていた。加えて新たな変異株の出現も懸念される中、本邦において3回目接種を完了した者は30%に満たず（<https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html>）、副反応等への懸念から mRNA ワクチンの追加接種ができない者や追加接種を見送っている者も一定数存在することも想定された。一方で、審査報告（1）確定後に501試験のクロスオーバー期間に本剤の追加接種を実施した成績が提出されたこと、本剤を追加接種した際の免疫原性について検証する臨床試験の成績提出に時間を要する可能性が高いこと等も踏まえると、公衆衛生上の観点からは、追加免疫に係る用法・用量の承認の可否について、現在実施中の試験成績の提出を待って判断するよりも、現時点で最大限利用可能な情報に基づき判断することを積極的に考慮すべき状況であると考えられた。

以上のことから、改めて追加免疫に係る用法・用量の承認可否を検討した。

② 海外第Ⅱa/b 相試験（CTD 5.3.5.1.5：2019nCoV-501 試験、クロスオーバー期間（追加免疫）（データカットオフ日：20■年■月■日））（参考資料）

501試験のクロスオーバー期間に本剤の追加接種を実施した成績の概要は、下記のとおりであった。501試験では、副次的な評価として、初回免疫として本剤を2回接種された一部の被験者で、本剤を追加接種した際の免疫原性及び安全性が検討された。初回免疫後の有効性の主要解析において統計学的に有意なVEと許容可能な安全性が示された場合、盲検下クロスオーバー期間を開始することとされ、被験者は2回目接種後180日（許容期間：±15日）に、表63のとおり本剤又はプラセボを2回筋肉内接種することとされた。

表 63：501 試験クロスオーバー期間の治験薬及び接種間隔

群 (初回免疫時の接種群)	コホート	初回免疫時の 無作為化例数	クロスオーバー期間の治験薬、 接種回数	接種間隔
本剤追加接種群 (本剤群)	HIV 陰性	1480-2082	本剤 1 回及びプラセボ 1 回	21 日間隔 (+7 日間)
	HIV 陽性	120		
プラセボ後本剤接種群 (プラセボ群)	HIV 陰性	1480-2082	本剤 2 回	
	HIV 陽性	120		

クロスオーバー期間は20■年■月■日に開始され、3,791例（本剤追加接種群1,896例、プラセボ後本剤接種群1,895例、以下同順）が無作為化され、ITT解析対象集団とされ、実際に接種された治験薬に

に基づき、そのうち治験薬が1回以上接種された3,791例（1,898例、1,893例）が安全性解析対象集団とされた。うち3,730例（1,874例、1,856例）が治験を継続した。3,791例が3回目の接種（両群とも本剤）を受け、3,702例（1,857例、1,845例）が4回目の接種（それぞれプラセボ、本剤）を受けた。

HIV陰性コホート及びHIV陽性コホートそれぞれのPP免疫原性解析対象集団（ベースライン時に血清学的にSARS-CoV-2陰性、ベースライン時に血清学的にSARS-CoV-2陽性、ベースライン時血清状態によらない）の本剤追加接種群において、1回目接種日、2回目接種後14日（初回免疫後）、2回目接種後180日（追加接種前）及び2回目接種後215日（本剤3回目接種後35日）における従来株に対する中和抗体価の推移は、表64のとおりであった。

表64 従来株に対する中和抗体価（PP免疫原性解析対象集団、本剤追加接種群）

		HIV陰性者			HIV陽性者		
		ベースライン血清陰性	ベースライン血清陽性	血清状態によらない	ベースライン血清陰性	ベースライン血清陽性	血清状態によらない
		N=1111	N=591	N=1704	N=62	N=38	N=100
1回目接種日	例数	n=1106	n=587	n=1695	n=62	n=38	n=100
	GMT ^{a)}	10.2	58.0	18.6	10.5	70.4	21.6
	[両側95%CI]	[10.0, 10.3]	[52.3, 64.3]	[17.6, 19.6]	[10.0, 10.9]	[45.8, 108.2]	[16.9, 27.6]
2回目接種後14日	例数	n=1088	n=568	n=1658	n=60	n=38	n=98
	GMT ^{a)}	724.2	3150.2	1199.2	323.7	2655.1	732.1
	[両側95%CI]	[670.6, 782.0]	[2851.1, 3480.7]	[1118.7, 1285.5]	[229.6, 456.3]	[1409.4, 5001.8]	[501.7, 1068.2]
	GMFR ^{b)}	71.1	53.8	64.6	30.9	37.7	33.4
	[両側95%CI]	[65.8, 76.8]	[48.6, 59.5]	[60.8, 68.8]	[22.1, 43.3]	[20.6, 68.9]	[24.6, 45.3]
	抗体陽転率 ^{c)} (% (例))	97.3 (1059)	97.7 (555)	97.5 (1616)	98.3 (59)	92.1 (35)	95.9 (94)
[両側95%CI ^{d)}	[96.2, 98.2]	[96.1, 98.8]	[96.6, 98.2]	[91.1, 100]	[78.6, 98.3]	[89.9, 98.9]	
2回目接種後180日	例数	n=958	n=514	n=1474	n=62	n=38	n=100
	GMT ^{a)}	69.4	575.3	145.1	56.6	688.4	146.2
	[両側95%CI]	[62.8, 76.6]	[505.4, 654.9]	[132.1, 159.4]	[39.1, 81.9]	[419.1, 1130.9]	[100.1, 213.6]
	GMFR ^{b)}	6.8	9.8	7.7	5.4	9.8	6.8
	[両側95%CI]	[6.2, 7.5]	[8.7, 11.0]	[7.1, 8.3]	[3.8, 7.8]	[6.3, 15.2]	[5.1, 9.0]
	抗体陽転率 ^{c)} (% (例))	70.6 (676)	83.9 (431)	75.2 (1109)	58.1 (36)	84.2 (32)	68.0 (68)
[両側95%CI ^{d)}	[67.6, 73.4]	[80.4, 86.9]	[73.0, 77.4]	[44.8, 70.5]	[68.7, 94.0]	[57.9, 77.0]	
2回目接種後215日 (2回目の追加接種後14日＝本剤3回目接種後35日)	例数	n=395	n=237	n=632	n=30	n=28	n=58
	GMT ^{a)}	3687.7	4004.8	3803.5	2619.8	3445.5	2990.3
	[両側95%CI]	[3332.0, 4081.5]	[3567.9, 4495.1]	[3522.9, 4106.6]	[1884.6, 3641.9]	[2060.1, 5762.4]	[2229.1, 4011.4]
	GMFR ^{b)}	361.4	55.3	178.8	238.9	42.0	103.2
	[両側95%CI]	[325.8, 400.8]	[47.0, 64.9]	[159.7, 200.3]	[168.5, 338.6]	[26.4, 66.9]	[71.9, 148.2]
	抗体陽転率 ^{c)} (% (例))	99.5 (393)	99.6 (236)	99.5 (629)	100 (30)	100 (28)	100 (58)
[両側95%CI ^{d)}	[98.2, 99.9]	[97.7, 100]	[98.6, 99.9]	[88.4, 100]	[87.7, 100]	[93.8, 100]	

a) 定量下限値は20であり、定量下限値を下回る測定値は0.5×定量下限値の値が用いられた。

b) 1回目接種日に対する幾何平均増加倍率

c) 1回目接種日から4倍以上の抗体価の上昇

d) Clopper-Pearson法

N=解析対象例数、n=各ビジットのPP解析対象集団のうち、当該ビジットのデータを有する被験者数

安全性について、評価項目及び観察期間は以下のとおりとされた。

- 治験薬に関連があるとされた診療を要した有害事象、重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象：

治験薬 1 回目接種後 386 日間

クロスオーバー期間においては、特定有害事象及び上記以外の非特定有害事象は収集されなかった。

安全性解析対象集団において、3 回目接種から 3 回目接種後 35 日までの「治験薬に関連があるとされた診療を要した有害事象」、「重篤な有害事象」及び「特に注目すべき有害事象」を合計した発現割合は、コホートによらないすべての本剤追加接種群で 0.9% (17/1,898 例) 及びすべてのプラセボ後本剤接種群で 0.5% (10/1,893 例) であり、うち治験薬接種との因果関係が否定されなかった有害事象の発現割合はすべての本剤追加接種群で 0.4% (8/1,898 例：注射部位疼痛、注射部位腫脹各 3 例、注射部位紅斑、注射部位硬結、ワクチン接種部位リンパ節腫脹、ワクチン接種部位結節、高血圧各 1 例 (重複あり)) 及びすべてのプラセボ後本剤接種群で 0.1% (2/1,893 例：注射部位硬結、処置による頭痛、ワクチン接種合併症各 1 例 (重複あり)) であった。

3 回目接種後データカットオフまでに、プラセボ後本剤接種群で 4 例の死亡 (死因不明、殺人、銃創、身体的暴行各 1 例) が認められ、いずれも治験薬接種との因果関係なしと判定された。クロスオーバー期間に接種中止に至った有害事象は、プラセボ後本剤接種群で 1 例 (自然流産) に認められた。また、治験中止に至った有害事象は、プラセボ後本剤接種群で 3 例 (死亡 2 例、身体的暴行 1 例) に認められた。

3 回目接種後データカットオフまでに、死亡以外の重篤な有害事象は、すべての本剤追加接種群で 0.3% (6 例：気管支炎、消化不良、胃腸炎、自然流産、精神病を伴ううつ病、腎不全各 1 例) 及びすべてのプラセボ後本剤接種群で 0.1% (5 例：肺炎、自然流産、糖尿病性ケトアシドーシス、肩回旋筋腱板症候群、関節痛・関節腫脹各 1 例) に認められ、いずれの事象も治験薬接種との因果関係なしと判定された。

③ 機構の判断について

機構は、以下のように判断した。

有効性について、追加免疫の有効性を示す中和抗体価の閾値等は明確でなく、有効性の代替指標としての中和抗体価の位置付けは確立しているとは言い難いものの、本剤については臨床的なイベントに基づき初回免疫の有効性を検証する試験が実施され、良好な成績が得られており、初回免疫後の中和抗体価について試験間で大きな差は認められないことも踏まえると、中和抗体価の変動から一定の有効性が推測可能と考えられる。また、101 試験の追加接種パートにおいて、本剤の初回免疫の臨床的有効性が検証されている 2 回目接種後 14 日の中和抗体価と比較して、追加接種後 28 日に約 4 倍の中和抗体価の上昇が認められており (審査報告 (1) 7.R.5.2 項)、1 回目接種日 (本剤初回免疫前) をベースラインとした被験者 (22 例) のみならず、2 回目接種後 168 日 (追加接種前) をベースラインとした被験者 (84 例) においても追加接種後に同程度まで中和抗体価 (GMT) が上昇する傾向が認められている (審査報告 (1) 表 28)。さらに、審査報告 (1) 確定後に追加の成績が提出された 501 試験について、初回免疫後の VE や中和抗体価の結果は他の試験とは異なる傾向が認められているものの (審査報告 (1) 7.R.2.2 ⑥項)、本剤追加接種後 35 日の中和抗体価 (GMT) は 2 回目接種後 14 日と比べて、ベースライン時 SARS-CoV-2 血清陰性の HIV 陰性被験者では約 5.1 倍、ベースライン時 SARS-CoV-2 血清陰性の HIV 陽性被験者では約 8.1 倍に上昇しており (表 64)、本剤追加接種による有効性を補完するデータとなりうる。以上のことを総合的に評価すると、101 試験及び 501 試験の成績から本剤の追加免疫に係る有効性が検証されたとは言い難いものの、一定の有効性は期待できると判断することは可能と考える。

安全性について、101 試験パート 2 で追加接種された安全性評価対象例 (105 例) において大きな懸念はなかった (審査報告 (1) 7.1.2③項及び 7.R.5.2 項)。加えて、本剤の初回免疫については 30,000 例を

超える被験者を対象とした観察者盲検試験において安全性が確認されており（審査報告（1）7.R.3項）、既承認 SARS-CoV-2 ワクチンにおいても追加免疫後に初回免疫後を超える安全性の懸念は確認されていないことを踏まえると、本剤追加接種についても安全性は許容可能と考える。なお、501 試験で本剤が追加接種された安全性解析対象例 1,898 例において評価された安全性情報は限られるものの、その範囲で大きな懸念は認められていない。

以上に加えて本剤に係る公衆衛生上の有用性も踏まえると、製造販売承認後に追加免疫に係る試験成績を提出することを承認条件として付した上で、101 試験及び 501 試験の成績に基づき、本剤の追加免疫に係る用法・用量を以下のとおりとすることは可能と考える。

用法及び用量

追加免疫：1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

用法及び用量に関連する注意

接種時期：通常、本剤 2 回目の接種から少なくとも 6 カ月経過した後に 3 回目の接種を行うことができる。

一方、本剤以外のワクチンによる初回免疫を受けた者に本剤を追加接種した場合（異種追加接種）の免疫原性及び安全性について、現時点で、本剤による初回免疫を受けた者に本剤を追加接種した場合（同種追加接種）の成績に基づき評価可能とは判断できない。したがって、添付文書等においては、異種追加接種における有効性及び安全性について確立していない旨を情報提供する必要があると考える。既承認 SARS-CoV-2 ワクチンについては、製造販売承認後に厚生科学審議会等において初回免疫や追加免疫における交接種の可否が検討され、追加免疫では初回免疫時に用いたワクチンの種類にかかわらず、コミナティ筋注又はスパイクバックス筋注のいずれかを使用可能とされてきたところであり、本剤も同様に承認後に異種追加接種に係る検討がなされる可能性はあるものと考え。なお、現在、申請者は、国内で本剤の異種追加接種を行った際の免疫原性及び安全性について評価する臨床試験を実施中である。

仮に本剤の追加免疫に係る用法・用量が承認された場合、製造販売後の安全性検討事項として「他の新型コロナワクチンでの初回免疫後に本剤を追加接種した際の安全性」を設定した上で、副反応発現状況を定期的に評価し、情報提供する必要があると考える。

なお、現時点で、本剤について追加免疫の用法・用量が承認されている国・地域はないものの、本剤の承認、使用許可等がなされている複数の国及び機関において、mRNA ワクチンの接種が適切ではない又は接種を希望しない等の 18 歳以上の成人に対する本剤の追加免疫としての接種が認められている³⁵⁾。

1.5.2 専門協議における用法・用量に係る議論について

①初回免疫について

専門協議では、審査報告（1）の「7.R.5.1 初回免疫に係る用法・用量について」の機構の判断は専門委員より支持された。

³⁵⁾ Australia Technical Advisory Group on Immunization (ATAGI) (<https://www.health.gov.au/ministers/the-hon-greg-hunt-mp/media/atagi-recommends-novavax-for-use-as-a-covid-19-booster> (最終確認日：2022 年 4 月 8 日))、Canada National Advisory Committee on Immunization (NACI) Recommendations (<https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/recommendations-use-novavax-nuvaxovid-covid-19-vaccine.html> (最終確認日：2022 年 4 月 8 日))、Germany Standing Committee on Vaccination (STIKO) Recommendations (https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/PM_2022-02-03.html (最終確認日：2022 年 4 月 8 日))、Sweden Public Health Agency (PHA) Recommendations (<https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2022/mars/covid-19-vaccinet-nuvaxovid-rekommenderas-fran-18-ar/> (最終確認日：2022 年 4 月 8 日)) 等

②追加免疫について

専門協議では、専門委員より、1.5.1 項及び審査報告(1)の「7.R.5.2 追加免疫に係る用法・用量について」の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- mRNA ワクチンの追加接種を躊躇される方はある程度存在するので、本剤の追加免疫を承認することにより、追加接種率の向上及び公衆衛生上の有益性が期待できるだろう。
- 異種追加接種のニーズはそれなりに高いと予想するが、有効性・安全性に関するデータは乏しく、使用可とする場合は国内外の情報収集を積極的に行い、フィードバックする必要がある。
- 101 試験パート 2 や 501 試験の追加接種に係る成績等から、本剤を追加接種として使用した場合の有効性には問題がないと考えるが、局所及び全身の特定有害事象が初回免疫よりも追加免疫でやや増強している。
- 現時点では本剤の追加免疫に係る用法・用量は確立されていない。今後の抗体価の推移や、変異株への効果等を考慮すべきである。
- 海外では追加接種に係る用法・用量が承認されていない中、それに先立って日本が本剤による追加接種を承認する理由を説明してほしい。
- 追加免疫に係る成績を提出することを承認条件とするとの機構の判断は妥当なものとする。
- 既存のワクチンによる初回免疫後の追加接種に係る追加の臨床試験について説明が必要である。

機構は以下のように説明し、最終的に機構の判断は支持された。

本剤追加免疫後の安全性について、101 試験の追加接種パートの本剤群(105 例)で得られた成績からは、同種追加接種においては初回免疫よりも追加免疫で特定有害事象の発現割合が上昇する可能性は否定できないものの、多くの事象は軽度から中等度であり速やかに回復していた。また、接種間隔等が実際の想定と異なる条件下で実施されたことから参考の位置付けではあるものの、バキスゼブリア筋注又はコミナティ筋注の初回免疫を完了した者に対して約3カ月後に本剤を含む SARS-CoV-2 ワクチンを追加接種した COV-BOOST 試験(CTD2.7.6.6、Lancet 2021; 398: 2258-76)において、本剤を追加接種した場合に大きな安全性の懸念は報告されていない。

現在、本剤の追加免疫に係る試験として、主に 301 試験で本剤による初回免疫を受けた者を対象として、本剤追加免疫後の中和抗体価を評価する 301(継続)試験、及び国内においてコミナティ筋注による初回免疫を受けた者 150 例を対象として、本剤追加免疫後の中和抗体価を評価する TAK-019-3001 試験が実施中である。301 試験の継続試験は主に同種追加接種について評価するもの、TAK-019-3001 試験は本剤を異種追加接種に用いた場合の免疫原性及び安全性を評価するものであり、いずれの試験についても今後得られる成績を評価するとともに、必要に応じて添付文書や情報提供資料の改訂を行う等、引き続き適切な情報提供を行う。さらに、本剤製造販売後においては、既承認 SARS-CoV-2 ワクチンと同様に、本剤接種後に認められた副反応の発現状況を定期的に公表することも想定している。

現時点で諸外国において追加免疫の用法・用量が承認されている国・地域はないものの、前述のとおり、多くの国では実質本剤による異種追加接種が可能とされている状況である。一方、日本においては、コミナティ筋注及びスパイクバックス筋注と同様に、追加免疫に係る用法・用量について評価し、添付文書において少なくとも同種追加接種における使用は可能と判断されている旨を示すことが今後の本剤の使用に際して保健衛生上有用であると考え、現在の判断に至った。

1.6 製造販売後の検討事項について

専門協議では、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の機構の判断、追加接種に関する議論等を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画(案)について表65に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表66及び表67に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切との機構の考えは専門委員より支持された。

表 65 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ ショック、アナフィラキシー ・ ワクチン関連呼吸器疾患増強 (Vaccine-associated enhanced respiratory disease : VAERD) を含むワクチン関連疾患増強 (Vaccine-associated enhanced disease : VAED) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 妊婦及び授乳婦に接種した際の安全性 ・ 他の新型コロナワクチンでの初回免疫後に本剤を追加接種した際の安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 66 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 一般使用成績調査 ・ 製造販売後臨床試験 [国内 TAK-019-1501 試験] ・ 海外第Ⅲ相試験 (2019nCoV-301 試験) ・ 海外第Ⅲ相試験 (2019nCoV-302 試験) ・ 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (2019nCoV-101 試験) ・ 海外第Ⅱ相試験 (2019nCoV-501 試験) ・ 製造販売後臨床試験 [国内追加接種試験 (TAK-019-3001 試験)] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成・提供 ・ 被接種者向け資材 (ヌバキソビッド筋注の接種を受ける方へ) の作成・提供 ・ 副反応発現状況の定期的な公表

表 67 一般使用成績調査計画の骨子(案)

目的	本剤の初回免疫 (1 回目・2 回目) 又は追加免疫 (3 回目: 同種接種及び異種接種*) 接種後の安全性、有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象者	本剤の初回免疫 (1 回目・2 回目) 接種者又は追加免疫 (同種接種及び異種接種*) 接種者
観察期間	本剤 1 回目接種から本剤最終接種 8 カ月 (32 週) 後
予定例数	3,000 例 (初回免疫接種者については可能な範囲)
主な調査項目	被接種者背景 (病歴 (新型コロナワクチン接種における国が定めた基礎疾患、その他合併症及び既往歴)、本剤以外の新型コロナワクチン接種歴 (有無、ワクチン名及び接種日)、新型コロナワクチン以外のワクチンの接種歴 (有無及びワクチン名 (本剤 1 回目接種日前 2 週間以内))、アレルギー情報 (アレルギーの有無、アレルギーの種類及びアレルゲンに関する情報))、女性のみ: 妊娠・授乳の有無、有害事象、COVID-19 情報 (SARS-CoV-2 検査情報、病原体検査陽性者: 発症の有無、診断日、対応・処置の有無、転帰、転帰日) 等

*申請者案では、交互接種と表記

1.7 品質について

1.7.1 原薬及び製剤の有効期間について

審査報告(1)で継続中とされていた原薬及び製剤の安定性試験(製法 e 及び製法 E)について、試験成績が以下のとおり提出された。実施された期間において、原薬及び製剤の品質に大きな変化は認められないことが確認された。

表 68 原薬の主要な安定性試験の概略

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間*	保存形態
長期保存試験	製法 d	2	-70±10°C	9 カ月	■ ■ ■ ■
	製法 e	3	-60°C以下	1~3 カ月	

*: 36 カ月まで安定性試験継続中

表 69 製剤の主要な安定性試験の概略

	原薬製法	製剤製法	ロット数	保存条件	実施期間*	保存形態
長期保存試験	製法 d	製法 C	2	2~8℃ (正立及び倒立)	9 カ月	ゴム栓及び ガラスバイアル
	製法 e	製法 E	3		0~1 カ月	

* : 24 カ月まで安定性試験継続中

申請者は、海外で製造された原薬及び製剤の安定性試験に基づいて、原薬の有効期間は-60℃以下で保存するとき9カ月、製剤の有効期間は2~8℃で保存するとき9カ月と設定し、以下のように説明している。

原薬の有効期間について、製法 e で製造された原薬は製法 d と同じ製造技術で製造しており、製造に用いる WCB、培地成分及び原薬保管容器等の重要な原材料は製法 d と同一のものを使用していること、並びに原薬の同等性/同質性がロット分析及び特性解析により示されていることを踏まえると、原薬の有効期間を9カ月と設定することは可能と考える。なお、製法 d 及び製法 e で製造された原薬の長期保存試験（-60℃以下）が実施中であり、製法 d で製造された原薬の9カ月時点及び製法 e で製造された原薬の3カ月時点までの安定性に懸念は認められていない。

製剤の有効期間について、製法 C で製造された製剤の長期保存試験（2~8℃）において9カ月時点までの安定性に大きな変化は認められておらず、製法 C 及び製法 E で製造された製剤の同等性/同質性がロット分析により示されていることを踏まえると、製剤の有効期間を9カ月と設定することは可能と考える。なお、製法 E で製造された製剤の長期保存試験（2~8℃）が実施中であり、1カ月時点までの安定性に懸念は認められていない。

機構は、申請者の説明を踏まえ、原薬の有効期間を-60℃以下で保存するとき9カ月、製剤の有効期間を2~8℃で保存するとき9カ月とすることは可能と判断した。ただし、継続中の製法 e で製造された原薬3ロット及び製法 E で製造された製剤3ロットの長期保存試験について、9カ月時点までの試験成績が得られ次第、速やかに機構に提出する必要がある。

1.7.2 新添加剤について

審査報告(1)で示した新添加剤であるアジュバント Matrix-A 及び Matrix-C における規格及び試験方法並びに安定性試験について、管理方法を別添に記載する。

機構は、提出された資料から適切に管理されていることを確認した。

2. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後																
	全体	Matrix-M1	Matrix-M																
30	表 30	腫脹	腫脹／硬結																
30	表 31	腫脹	腫脹／硬結																
38	表 39	腫脹	腫脹／硬結																
46	16	なお、アルファ変異株及びベータ変異株以外の変異株に対する本剤の有効性については、今後バリデートされたアッセイによる IgG 抗体価及び中和抗体価の評価を実施予定である。	なお、ベータ変異株以外の変異株に対する本剤の有効性については、今後バリデートされたアッセイによる IgG 抗体価及び中和抗体価の評価を実施予定である。																
50	7	特定有害事象の重症度は多くがグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 以上の特定有害事象の発現状況は表 32 のとおりであった。グレード 3 の事象は本剤群でプラセボ群と比較して多く認められ、本剤群における発現割合は 1 回目より 2 回目接種後に増加した。	特定有害事象の重症度は多くがグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 以上の特定有害事象の発現状況は表 32 のとおりであった。グレード 3 以上の事象は本剤群でプラセボ群と比較して多く認められ、本剤群における発現割合は 1 回目より 2 回目接種後に増加した。																
56	9	本剤群でプラセボ群より発現割合が高く、かつ本剤群で 2 例以上に認められた事象は、バセドウ病及び円形脱毛症（各 2 例）であった。	本剤群でプラセボ群より発現割合が高く、かつ本剤群で 2 例以上に認められた事象は、バセドウ病、円形脱毛症及び乾癬（各 2 例）であった。																
61	表 57	局所（2 回目接種後） 注射部位疼痛 <table border="1" data-bbox="391 884 821 940"> <tr> <td>548</td> <td>92</td> <td>76</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>(51.2)</td> <td>(8.9)</td> <td>(57.1)</td> <td>(11.2)</td> </tr> </table>	548	92	76	14	(51.2)	(8.9)	(57.1)	(11.2)	局所（2 回目接種後） 注射部位疼痛 <table border="1" data-bbox="901 884 1332 940"> <tr> <td>548</td> <td>93</td> <td>76</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>(51.2)</td> <td>(8.9)</td> <td>(57.1)</td> <td>(11.2)</td> </tr> </table>	548	93	76	14	(51.2)	(8.9)	(57.1)	(11.2)
548	92	76	14																
(51.2)	(8.9)	(57.1)	(11.2)																
548	93	76	14																
(51.2)	(8.9)	(57.1)	(11.2)																
67	表 59	(301 試験) 新たに発現した疲労又は全身痛	(301 試験) 新たに発現した全身筋肉痛又は全身痛																

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、全体としては承認申請資料が信頼性の基準に従って収集、かつ、作成されていたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、CTD5.3.5.1-2 において以下の事項が認められたため、承認申請者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・ 治験依頼者は、上記試験の有効性の主要な解析の対象集団への採否判定に必要な情報を把握せずに採否判定し、解析を行っていた。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

SARS-CoV-2による感染症の予防

[用法・用量]

初回免疫：1回0.5 mLを2回、通常、3週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。

追加免疫：1回0.5 mLを筋肉内に接種する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤追加接種後の免疫原性及び安全性の確認を目的として実施中の臨床試験について、成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。
4. 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACE2	Angiotensin-converting enzyme 2	アンジオテンシン変換酵素 2
AESI	Adverse events of special interest	注目すべき有害事象
BMI	Body mass index	体格指数
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	アメリカ疾病予防管理センター
CI	Confidence interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
CPE	Cytopathic effect	細胞変性効果
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
ELISpot	Enzyme-linked immune absorbent spot	酵素結合免疫スポット法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EOPCB	End-of-Production Cell Bank	最終製造用セルバンク
EU	European Union	欧州連合
DSMB	Data and Safety Monitoring Board	データ安全性モニタリング委員会
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GMFR	Geometric mean fold rise	幾何平均増加倍率
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
hACE2	Human angiotensin-converting enzyme 2	ヒトアンジオテンシン変換酵素 2
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICMRA	International Coalition of Medicines Regulatory Authorities	薬事規制当局国際連携組織
ICU	Intensive Care Unit	集中治療室
IFN- γ	Interferon-gamma	インターフェロン γ
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
IMRC	Independent Medical Review Committee	—
ITT	Intent-to-treat	—
LC-MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency	英国医薬品・医療製品規制庁
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
MVS	Master Virus Seed	マスター・ウイルス・シード
N タンパク質	Nucleocapsid protein	ヌクレオカプシドタンパク質
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝食塩水

PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PO ₂	Partial pressure of oxygen	酸素分圧
PP	Per Protocol	—
PP-EFF	Per-protocol Efficacy	—
qPCR	Quantitative polymerase chain reaction	定量ポリメラーゼ連鎖反応
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RT-PCR	Reverse transcription PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
SEC	Size exclusion liquid chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
Sf9 細胞	—	ツマジロクサヨトウ (<i>Spodoptera frugiperda</i>) 卵巣由来細胞株
Sf-RV	Sf Rhabdovirus	2014 年に Sf9 細胞で発見されたラブドウイルス
S タンパク質	Spike protein	スパイクタンパク質
S1	—	RBD を含む S タンパク質のアミノ末端側領域
S2	—	膜貫通領域を含む S タンパク質のカルボキシ末端側領域
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SpO ₂	Saturation of percutaneous Oxygen	経皮的動脈血酸素飽和度
Th1/2	Type 1/2 T helper	1/2 型ヘルパーT 細胞
TNF- α	Tumor necrosis factor - alpha	腫瘍壊死因子
VAED	Vaccine-associated enhanced disease	ワクチン接種に関連する疾患増悪
VAERD	Vaccine-associated enhanced respiratory disease	ワクチン接種に関連する呼吸器疾患の増悪
VE	Vaccine efficacy	ワクチンの有効性
VOC	Variants of concern	懸念される変異株
VOI	Variants of interest	注目すべき変異株
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WVB	Working Virus Bank	ワーキングウイルスバンク
機構	— (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
抗体応答率	— (該当なし)	ベースラインの全被験者の抗体価の 95% 点の抗体価に対して、各測定時点でそれ以上の抗体価を示した被験者の割合
抗体陽転率	— (該当なし)	ベースライン時に血清陰性かつ抗体価が 4 倍以上上昇した被験者 国内 1501 試験：ベースライン時に血清陰性かつ抗体価が 4 倍以上上昇した被験者又はベースライン時に血清陽性かつ抗体価が 2 倍以上上昇した被験者の割合 101 試験パート 2 追加免疫：ベースライン時から抗体価の 4 倍以上の上昇を抗体陽転と定義し、全被験者のうち抗体陽転した被験者の割合
従来株	— (該当なし)	Wuhan-Hu-1 株
2019nCoV-101 試験	— (該当なし)	101 試験

2019nCoV-301 試験	－（該当なし）	301 試験
2019nCoV-302 試験	－（該当なし）	302 試験
2019nCoV-501 試験	－（該当なし）	501 試験
TAK-019-1501 試験	－（該当なし）	1501 試験
接種後 X 日	－（該当なし）	接種日を 1 日目として X 日目
接種後 X 日間	－（該当なし）	接種日を 1 日目として X 日間が経過するまで
本剤	－（該当なし）	ヌバキソビッド筋注、組換えコロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン、TAK-019、SARS-CoV-2 rS 5 µg+Matrix M1 50 µg
本薬	－（該当なし）	SARS-CoV-2 rS
本薬+Matrix-M1	－（該当なし）	Matrix M1 を添加した SARS-CoV-2 rS