

審議結果報告書

令和 5 年 7 月 31 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ダイチロナ筋注
[一 般 名] コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNAワクチン
[申 請 者 名] 第一三共株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 1 月 13 日

[審 議 結 果]

令和 5 年 7 月 31 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及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、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. 現在国内で実施中の 本剤に係る 臨床試験の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 5 年 7 月 19 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] ダイチロナ筋注
[一 般 名] コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 1 月 13 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にウフレンメラン 0.15 mg 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]

追加免疫として、1 回 0.6 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. 現在国内で実施中の本剤に係る臨床試験の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5年6月12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] ダイチロナ筋注
[一般名] コロナウイルス(SARS-CoV-2) RNA ワクチン
[申請者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 令和5年1月13日
[剤形・含量] 1バイアル中にウフレンメラン 0.15 mg 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]
追加免疫として、1回 0.6 mL を筋肉内に接種する。

[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 7
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10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略13
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
15
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18
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57
9. 審査報告(1)作成時における総合評価57

[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

SARS-CoV-2 は、ニドウイルス目コロナウイルス科に属する一本鎖プラス鎖 RNA ウイルスであり、2019 年に新たにヒトに感染し、病原性を示すコロナウイルスとして同定された（Lancet 2020; 395: 565-74、Nat Microbiol 2020; 5: 536-44 等）。

SARS-CoV-2 による感染症（COVID-19）については、2020 年 1 月に WHO により国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態（Public Health Emergency of International Concern ; PHEIC）¹⁾ に該当するとされ、2023 年 6 月 4 日までに世界で 7.5 億人超が感染した（COVID-19 Weekly Epidemiological Update）²⁾。COVID-19 の世界的な流行に対して、複数の治療薬や予防ワクチンが開発され、種々の感染対策が講じられること等により、集団免疫が向上し、世界的な死者数が減少したこと等を踏まえ、2023 年 5 月 5 日に PHEIC の終結が宣言されたものの³⁾、SARS-CoV-2 の流行は続いており、SARS-CoV-2 の感染性、伝播性等が変化した変異株の出現を踏まえると、SARS-CoV-2 の感染症への対応は依然として必要な状況である。また、本邦では、令和 5 年 5 月 8 日付けで、COVID-19 の感染症法上の位置付けが新型インフルエンザ等感染症から 5 類感染症へ変更されたが、令和 5 年度の SARS-CoV-2 ワクチンの公的接種については継続して実施することとされている（令和 5 年 3 月 10 日付け新型コロナウイルス感染症対策本部決定「新型コロナウイルス感染症の感染症法上の位置づけの変更に伴う医療提供体制及び公費支援の見直し等について」）。2021 年末に出現し、2022 年に世界的に流行を引き起こしたオミクロン株は、その抗原性が起源株とは異なり、2021 年より接種が開始されたワクチンによって賦与された免疫を回避することから、ワクチンの有効性の減弱が報告されている。繰り返される流行やワクチン効果の減弱に対し、これまでに、免疫応答の再賦活化のためのワクチンの追加接種が複数回行われ、更に、オミクロン株に対する免疫原性を高めた 2 価のワクチンによる追加接種が行われている。

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、2023 年 6 月 12 日時点で、コミナティ筋注他（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）、スパイクバックス筋注（モデルナ・ジャパン株式会社）、ヌバキソビッド筋注（武田薬品工業株式会社）及びジェコビデン筋注（ヤンセンファーマ株式会社）が承認されている。2022 年 9 月には、オミクロン株に対応した 2 価のワクチンによる追加接種も開始された。これらのワクチン（ジェコビデン筋注を除く）による公的接種により、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約 80%、追加免疫（1 回目）を完了している者は約 70%である⁴⁾。

SARS-CoV-2 に対するワクチンが製造販売されて 2 年以上が経過した現時点でもワクチンの供給の多くを海外からの輸入に依存しており、現在、本邦で流通可能なオミクロン株に対応したワクチンはいずれも海外からの輸入品である。COVID-19 では多くの変異株の出現により世

¹⁾ WHO が定める国際保健規則（IHR）において次のとおり規定する異常事態をいう。

① 疾病の国際的拡大により他国に公衆衛生リスクの保健上の危険をもたらすと認められる事態

② 潜在的に国際的対策の調整が必要な事態

²⁾ <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---8-june-2023>（最終確認日：2023 年 6 月 9 日）

³⁾ [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)（最終確認日：2023 年 6 月 9 日）

⁴⁾ <https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html>（2023 年 6 月 6 日公表）（最終確認日：2023 年 6 月 9 日）

界的な流行は継続しており、国内において新たな変異株に対応したワクチンを迅速に開発及び供給する上でも、日本国内でワクチン開発・生産能力を保持することが重要であることは、政府の「ワクチン開発・生産体制強化戦略」（令和3年6月1日閣議決定）でも述べられている。

本剤は、SARS-CoV-2（起源株）のSタンパク質のRBDを抗原とするmRNAをLNPに封入したワクチンである。本剤は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の「ワクチン開発推進事業」及び厚生労働省による「ワクチン生産体制等緊急整備事業」の支援を受け、国内で製造するmRNAワクチンとして開発されている。今般、日本人成人を対象とした第I/II/III相試験において本剤の追加免疫としての有効性及び安全性が確認されたことから製造販売承認申請された。なお、2023年6月現在、本剤は海外では承認されていない。

2. 品質に関する資料機構における審査の概略

2.1 原薬

本剤の原薬であるMAFB-7566aはSタンパク質RBDをコードするmRNAである。MAFB-7566aは、5'-キャップ構造及びポリA配列を含み、全てのシチジン残基及びウリジン残基が、それぞれ5-メチルシチジン残基及び5-メチルウリジン残基に置換されている。

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

本剤の原材料の一つである鋳型DNA（MAFB-7563a）の作製には、大腸菌セルバンクが用いられる。大腸菌セルバンクのMCBは、XXXXXXXXXX、Sタンパク質のシグナルペプチド及びRBD並びにポリA鎖をコードする遺伝子を導入した環状プラスミドDNAを導入した大腸菌（JM109株）から調製された。WCBは、MCBからXXXXXXXXXX代継代して調製された。

MCB及びWCBでは特性解析試験（XXXXXXXXXX否定試験、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、DNA塩基配列試験、確認試験、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX）並びに純度試験が実施されている。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、in vitro 転写反応、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXの工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXとされている。

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

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程において、生物由来原料等として、XXXXXXXXXX工程におけるXXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXの作製時にXXXXXXXXXXとして添加されるカゼインペプトンが使用されている。カゼインペプトンは健康な牛から得られた乳に由来し、XXXXXX°C、XXXXXX分以上の高圧蒸気滅菌処理により病原体の不活化／除去処理が行われており、生物由来原料基準に適合することが確認されている。

2.1.4 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 1 のとおりである。非臨床試験に用いられた原薬は製法 a、臨床試験に用いられた原薬は製法 b 又は製法 c により製造され、市販用製剤に用いられる原薬は製法 d 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 1 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"> ● [] の変更 ● [] ● [] の変更 ([] → [])
製法 b から製法 c	<ul style="list-style-type: none"> ● [] の変更 ● [] ● [] の [] の変更 ● [] の条件変更 ● [] の条件変更 ● [] 及び [] の条件変更 ● [] の追加 ([]) ● [] の [] 条件変更
製法 c から製法 d	<ul style="list-style-type: none"> ● [] の条件変更 ● [] の条件の変更

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

原薬について、表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における試験項目及び試験方法

項目		試験方法
一次構造	RNA 配列	サンガーシーケンス
	5'-キャップ構造	RNase H 処理後、逆相クロマトグラフィー及び質量分析
	ポリ A 鎖長	[]、[]
高次構造	三次構造	円偏光二色性スペクトル
	[]	[] 電気泳動
物理化学的性質	紫外吸収スペクトル	紫外可視吸光度測定法
生物学的特性	In vitro 生物活性 ([])	セルベースアッセイ ([])

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

目的物質関連物質は、[] (物質A*) とされた。

目的物質由来不純物は、[] (不純物A* 及び 不純物B*)、5'-キャップ未修飾体、ポリ A 鎖長変化体、二本鎖 RNA 及び転写変異体とされた。[] (不純物A* 及び 不純物B*)、5'-キャップ未修飾体、ポリ A 鎖長変化体及び二本鎖 RNA は原薬の規格により適切に管理されている。転写変異体は一貫した製造方法によって、一定の範囲内に制御される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

大腸菌由来不純物 (宿主細胞由来タンパク質及び DNA)、酵素類 ([]、[]、[]、及び [])、鋳型 DNA、ヌクレオチド ([]、[]、[])

及び [REDACTED]) 及びキャッピング試薬 ([REDACTED]) が製造工程由来不純物とされた。大腸菌由来不純物、酵素類、ヌクレオチド及びキャッピング試薬は製造工程で十分に除去されることが確認されている。また、残留タンパク質 (酵素類) は原薬の規格及び試験方法により、宿主細胞由来タンパク質及び DNA 並びに鋳型 DNA は原薬の工程内管理において適切に管理されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、性状 (外観)、確認試験 (1) (配列確認: PCR 及び [REDACTED] [REDACTED] 電気泳動)、確認試験 (2) (泳動時間: [REDACTED] 電気泳動)、pH、純度試験 (1) (mRNA 純度: [REDACTED] 電気泳動)、純度試験 (2) (二本鎖 RNA: [REDACTED])、5'-キャップ化率 (液体クロマトグラフィー)、ポリ A 鎖長分布 ([REDACTED])、残留タンパク質 (ピシンコニン酸法)、エンドトキシン、微生物限度及び含量 (紫外可視吸光度測定法) が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験の概略は、表 3 のとおりである。

表 3 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 c	3	-70±10℃	9 カ月 ^{a)}	[REDACTED] バッグ
	製法 d	3		0 カ月 ^{a)}	

a) 24 カ月まで安定性試験継続中

製法 c で製造された原薬の長期保存試験では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継時的変化の傾向は認められず、規格に適合した。なお、mRNA 純度については [REDACTED] カ月時点までは原薬の規格及び試験方法における確認試験 ([REDACTED]) の試験方法を用いて測定された。[REDACTED] カ月以降は [REDACTED] を用いて実施された。また、商用製法である製法 d の実生産バリデーションで製造された原薬を用いた安定性試験を実施中である。

以上より、原薬の有効期間は、 [REDACTED] バッグを用いて、-80~-60℃ で保存するとき、9 カ月と設定されている。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル (1.5 mL) あたり原薬 (MAFB-7566a) 150 µg を含有する 2 回接種用 (1 回 0.6 mL) の水性注射剤である。製剤には、T168-1857a、コレステロール、DSPC (1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine)、PEG₂₀₀₀-DMG、精製白糖、L-ヒスチジン及び注射用水が添加剤として含まれる。なお、T168-1857a、コレステロール、DSPC 及び PEG₂₀₀₀-DMG は原薬を封入する LNP の構成成分である。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、██████████、██████████、██████████、液調（混合）、濃度調整、無菌ろ過、充填、巻締、検査及び表示・包装・保管の工程からなる。

重要工程は、██████████及び██████████工程とされている。

製剤の製造工程について、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。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更点は、表4のとおりである。非臨床試験に用いられた製剤は製法A、臨床試験に用いられた製剤は製法B又は製法Cにより製造され、市販用製剤は製法C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、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

表4 製剤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"> ██████████の変更 ██████████の変更 ██████████及び██████████の変更(██████████→██████████)
製法Bから製法C	<ul style="list-style-type: none"> ██████████の変更 ██████████の変更(██████████→██████████) ██████████の追加(██████████→██████████及び██████████)

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（1）（泳動時間確認：██████████、██████████電気泳動）、確認試験（2）（██████████：██████████）、浸透圧比、pH、純度試験（mRNA 純度：██████████電気泳動）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、脂質含量（液体クロマトグラフィー）、封入率（██████████）、粒子径（動的光散乱法）、含量（██████████）、力価（██████████）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験の概略は、表5のとおりである。

表5 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c	製法C	3	5±3℃	6カ月 ^{a)}	ガラスバイアル
	製法d	製法C	3		0カ月 ^{a)}	

a) 12カ月まで安定性試験継続中

製法cの原薬を用いて製法Cで製造された製剤の長期保存試験では測定された期間において、mRNA 純度について不純物A*の増加が認められた。それ以外の実施された試験項目について明確な継時的変化の傾向は認められず、規格に適合した。また、製法dの原薬を用いて製法Cの実生産バリデーションで製造された製剤を用いた安定性試験を実施中である。

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルを用いて、2～8℃で保存するとき、6カ月と設定されている。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、現段階で、本剤の非臨床試験・臨床試験成績の評価に影響を及ぼすような重大な品質上の問題は認められないと判断した。なお、現在、申請者に製剤の純度試験（mRNA 純度）の規格値の設定根拠、及び実施中の原薬並びに製剤の長期保存試験成績の提出を求めているところであり、審査結果を審査報告（2）に記載する。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、添加剤として、使用前例がない T168-1857a、「特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物の取扱いについて」（平成 21 年 6 月 23 日付け事務連絡）において使用が認められているものとは異なる規格の DSPC 及び PEG₂₀₀₀-DMG が使用されている。なお、T168-1857a、DSPC 及び PEG₂₀₀₀-DMG について、感染症予防ワクチンにおいて使用されることは許容するが、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。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、提出された資料から、T168-1857a、DSPC 及び PEG₂₀₀₀-DMG の規格及び試験方法並びに安定性について、特段の問題はないと判断した。

2.R.1.2 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。

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

本剤の効力を裏付ける試験として、マウス、ラット及びカニクイザルを用いた試験が提出された。なお、本剤の用量は RNA 量として記載する。

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 6 のとおりである。

表 6 効力を裏付ける試験の概略

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	10 例/群	・本剤（0.03 µg、0.3 µg 又は 3 µg）若しくはプラセボ ^{a)} 又はアジュバント添加 RBD タンパク質 ^{b)} を 3 週間隔で 2 回投与	免疫原性 ^{c)}	4.2.1.1-1 4.2.1.1-2 4.2.1.1-3
SD ラット /Wistar ラット 雌	SD：陰性対 照 4 例 本剤 6 例/群 Wistar：2 例 /群	・本剤（5 µg 又は 15 µg）若しくはプラセボ ^{a)} を 2 週間 隔で 2 回投与	免疫原性 ^{d)}	4.2.1.1-4
カニクイザル 雌雄	雌雄各 2 例/ 群	・本剤 100 µg 又はプラセボ ^{a)} を 3 週間隔で 2 回投与 ・2 回目投与から 3 週間後に 10 ⁶ TCID ₅₀ /例の起源株 ^{e)} を 鼻腔内及び気管内接種	感染防御 ^{e),f)}	4.2.1.1-5

a) プラセボ：処方緩衝液（10 mM ヒスチジン、300 mM スクロース、pH 7.0）

b) アジュバント添加 RBD タンパク質：100 µg/body のアラムアジュバントを添加した 1.0 µg/body の RBD タンパク質

c) 試料採取日：2 回目投与から 2 週間後

d) 試料採取日：SD ラットは 1 回目投与から、2、4、6 及び 9 週後、Wistar ラットは 1 回目投与から、2、4 及び 7 週後

e) 試料採取日（スワブ）：ウイルス曝露 2、4、6 及び 8 日後

f) 試料採取日（臓器）：ウイルス曝露 8 及び 9 日後

g) SARS-CoV-2 USA_WA1/2020

3.1.1 本剤の免疫原性の検討（CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-3 及び 4.2.1.1-4）

BALB/c マウス（雌 10 例/群）に本剤（0.03 µg、0.3 µg 又は 3 µg）若しくはプラセボ又はアジュバント添加 RBD タンパク質を 3 週間隔で 2 回投与した際の SARS-CoV-2 USA_WA1/2020（起源株）に対する血清中の中和抗体価及び血中抗 RBD IgG 価が評価された。また、マウス脾臓細胞を用いて RBD 特異的サイトカイン産生量及び T 細胞応答が評価された。

その結果、本剤群では中和抗体価の用量依存的な誘導及び中和抗体価と抗 RBD IgG 価の正の相関が認められた。

本剤群の RBD IgG2a 価/IgG1 価比は、アジュバント添加 RBD タンパク質群と比較して高く、また、本剤を 0.3 µg 又は 3 µg を投与した群では IFN-γ/IL-5 比及び IFN-γ/IL-13 比は有意に高く、Th1 に偏向した T 細胞応答が認められた。

SD ラット（本剤群は雌 6 例/群、プラセボ群は雌 4 例）又は Wistar ラット（雌 2 例/群）に本剤（5 µg 又は 15 µg）又はプラセボを 2 週間隔で 2 回接種した際の血中抗 RBD IgG 価が評価された。

いずれの系統でも抗 RBD IgG 価は、本剤の初回投与から 4 週間後にプラトーに達した後、最終測定時点（SD ラットは初回投与 9 週間後、Wistar ラットは初回投与 7 週間後）まで緩やかに低下した。

3.1.2 本剤の感染防御応答の検討（CTD 4.2.1.1-5）

カニクイザル（雌雄各 2 例/群）に、本剤（100 µg）又はプラセボを 21 日間隔で 2 回投与したときの免疫応答及び SARS-CoV-2 曝露後の感染防御応答が評価された。2 回目投与から 3 週間後に、SARS-CoV-2 USA_WA1/2020（起源株）10⁶ TCID₅₀ が気管内又は鼻腔内に投与され、ウイルス曝露 2、4、6 及び 8 日後に鼻咽頭スワブ及び気管支肺胞洗浄液中のウイルス RNA 量が測定された。また、ウイルス曝露 8 又は 9 日後に肺組織が回収され、炎症部位の面積を基に病理学的評価が実施された。

その結果、本剤群における鼻咽頭スワブのウイルス RNA 量は、プラセボ群よりも低値であったが、気管支肺胞洗浄液中のウイルス RNA 量は個体により異なった。病理学的解析による肺組織の炎症レベルは両群において軽微から軽度であった。

3.2 安全性薬理試験

本剤を用いた独立し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、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験における血圧、心電図、心拍数、呼吸数及び血液ガス成分の測定、並びに機能観察総合評価法による評価の結果に基づき、本剤の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を説明している（CTD 4.2.3.2-2）。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本剤の作用機序について

申請者は、本剤の作用機序について、以下のように説明している。

本剤をマウスの筋肉内に投与後、投与部位、所属リンパ節及び血中において RBD タンパク質が産生され、中和活性を有する RBD 特異的抗体応答及び Th1 偏向の RBD 特異的細胞性免疫応答が惹起された（CTD 4.2.1.1-1、CTD 4.2.1.1-2 及び CTD 4.2.1.1-3）。また、本剤を投与したカニクイザルでは、上気道において、SARS-CoV-2 感染に対する感染防御効果が確認された（CTD 4.2.1.1-5）。

本剤は、有効成分である SARS-CoV-2 由来 S タンパク質の RBD をコードする mRNA が宿主細胞内に取り込まれることにより、中和抗体の標的である RBD タンパク質が産生され、液性免疫及び細胞性免疫が惹起されることで、SARS-CoV-2 による感染症の予防に寄与すると考える。

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ている。

既承認の COVID-19 ワクチンの接種による疾患増強リスクの有無は未だ明らかでないが、SARS-CoV-1 については、動物を用いた疾患増強モデルが報告されており、Th2 偏向の免疫応答との関連が示唆されている（PLoS ONE 2012; 7: e35421）。COVID-19 ワクチンでも、Th1 偏向の免疫応答を惹起することで、SARS-CoV-2 感染後の疾患増強リスクが低くなると考えられている（Vaccine 2020; 38: 4783-91）。

本剤の非臨床薬効薬理試験では、本剤投与後のマウスにおいて血中 RBD IgG2a 価/ RBD IgG1 価、Th1 関連のサイトカインの発現及び Th1 関連サイトカイン/Th2 関連サイトカイン比の評価により、Th1 偏向の免疫応答の惹起が認められた（CTD 4.2.1.1-1、CTD 4.2.1.1-2 及び CTD 4.2.1.1-3）。また、本剤を投与したカニクイザルに SARS-CoV-2 を感染させ、肺組織の病理組織学的検査を実施した結果、プラセボ群と比較して、本剤群で炎症性所見の増悪は認められなかった。

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、実施された非臨床薬理試験からは本剤投与による疾患増強リスクは低いと考えるが、本剤をヒトに接種した際の疾患増強リスクについては、臨床試験成績も踏まえて評価する（7.R.3 参照）。

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

本剤に含まれる mRNA である MAFB-7566a 並びに LNP を構成する脂質成分である T168-1857a 及び PEG₂₀₀₀-DMG の薬物動態に関する試験として、SD ラット及びカニクイザルを用いた試験が提出された。

ラット及びサル の血漿中 MAFB-7566a 濃度は、定量的 PCR 法（定量下限は 0.001 ng/mL）により測定された。ラット及びサル の血漿中 T168-1857a 及び PEG₂₀₀₀-DMG 濃度は、液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法（定量下限はそれぞれ 10 ng/mL 及び 5 ng/mL）により測定された。ラットの組織中 MAFB-7566a 濃度は、定量的 PCR 法（定量下限は 0.0317 ng/mL。組織中濃度換算した定量下限は大腿骨骨髄で 1.62 ng/g tissue、甲状腺で 1.34～5.98 ng/g tissue、その他の組織で 0.983 ng/g tissue）により測定された。

なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示している。

4.1 吸収

4.1.1 ラット及びサル の 4 週間間歇筋肉内投与試験（CTD 4.2.3.2-1、4.2.3.2-2）

ラット（雌雄各 8 例/用量群）に本剤が RNA 量として 5、15 又は 50 µg/body の用量にて 2 週間隔で 3 回筋肉内投与、サル（雌雄各 3 例/用量群）に本剤が RNA 量として 10、30 又は 100 µg/body の用量にて 2 週間隔で 3 回筋肉内投与され、それぞれ MAFB-7566a、T168-1857a 及び PEG₂₀₀₀-DMG の血漿中濃度が測定された。PK パラメータは表 7 のとおりであった。MAFB-7566a、T168-1857a 及び PEG₂₀₀₀-DMG の C_{max} 及び AUC は概ね用量の増加に伴い増加し、反復投与により減少した。ラット及びサル の低用量群の一部の C_{max} 及び AUC について雄で雌より高値を示したものの、総じて顕著な雌雄差を示す傾向は認められなかった。

表7 ラット及びサルへの PK パラメータ

PK パラメータ	Day	ラット						サル					
		5 µg/body		15 µg/body		50 µg/body		10 µg/body		30 µg/body		100 µg/body	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
MAFB-7566a													
C _{max} (ng/mL)	1	5.87	5.74	27.5	28.5	77.0	107	8.55	0.674	7.11	11.8	59.8	40.1
	29	2.13	0.032	6.92	2.24	50.3	41.0	0.006	0.000	0.002	0.005	0.078	0.010
AUC (ng·h/mL)	1	60.8	26.3	112	179	362	1070	109	9.38	85.7	173	810	628
	29	1.22	0.149	7.79	1.94	25.7	140	0.076	0.000	0.018	0.090	0.992	0.145
T _{max} (h)	1	0.3	1.0	1.0	1.0	0.3	1.0	3.0	2.8	8.7	5.0	6.8	5.8
	29	0.3	1.0	0.3	0.3	0.3	1.0	15.5	NC	7.0	15.5	12.6	13.8
T168-1857a													
C _{max} (ng/mL)	1	32.2	37.4	356	179	592	676	79.8	4.2	94.6	181	621	662
	29	10.5	0.0	54.8	24.1	354	248	0.0	0.0	9.0	12.6	49.7	26.3
AUC (ng·h/mL)	1	417	206	1340	1730	3350	9920	1150	48.3	1630	2810	9400	9590
	29	5.3	0.0	66.9	62.8	375	1250	0.0	0.0	134	145	860	387
T _{max} (h)	1	0.3	1.0	1.0	1.0	1.0	7.0	5.0	7.0	8.7	7.0	4.6	7.0
	29	0.3	NC	0.3	0.3	0.3	1.0	NC	NC	7.0	7.0	13.8	13.8
PEG ₂₀₀₀ -DMG													
C _{max} (ng/mL)	1	0.0	0.0	12.2	7.1	45.7	31.4	6.8	0.0	14.5	13.3	50.7	32.9
	29	0.0	0.0	5.1	2.0	34.8	12.6	4.9	3.4	17.5	16.1	47.9	33.8
AUC (ng·h/mL)	1	0.0	0.0	46.1	26.9	114	89.6	22.8	0.0	153	161	555	447
	29	0.0	0.0	2.5	1.0	22.5	45.5	63.5	39.1	227	192	646	417
T _{max} (h)	1	NC	NC	1.0	1.0	0.3	0.3	1.0	NC	1.0	3.0	2.2	7.0
	29	NC	NC	0.3	0.3	0.3	1.0	1.0	7.0	7.0	7.0	5.8	7.0

AUC は 24h

NC : not calculated

4.2 分布

4.2.1 ラット生体内分布試験 (CTD4.2.2.3-1)

ラット (雌雄各 3 例/時点) に本剤が RNA 量として 40 µg/body の用量にて単回筋肉 (大腿) 内投与され、投与 1~336 時間後までの計 6 時点において血漿中及び各組織中 (筋肉 (投与部位)、膝窩リンパ節、腋窩リンパ節、脾臓、肝臓、肺、腎臓、膵臓、脳、心臓、大腿骨髄、胸腺、甲状腺、胃、十二指腸、空腸、回腸、精巣及び卵巣) の MAFB-7566a 濃度が測定された。また、反復投与後の組織への蓄積評価のため、ラット (雄 3 例) に単回投与と同一用量の本剤が 2 週間隔で 2 回筋肉内投与され、2 回目投与 1 時間後に血漿中及び各組織中の MAFB-7566a 濃度が測定された。

投与部位筋肉中の MAFB-7566a 濃度は、単回筋肉内投与 1 時間後に最高値 (66,700 ng/g tissue) を示し、投与 336 時間までに定量限界以下に低下した。膝窩リンパ節、腋窩リンパ節及び脾臓の MAFB-7566a 濃度は、それぞれ 7、24 及び 24 時間後に最高値 (10,600、3,720 及び 2,020 ng/g tissue) を示し、投与 336 時間後にそれぞれ 1,200、417 及び 302 ng/g tissue まで低下した。これらの臓器に比べ、その他の組織及び血漿中の MAFB-7566a 濃度は低値を示し、24~72 時間までに定量限界以下まで低下した。

1 回目及び 2 回目投与 1 時間後の MAFB-7566a 濃度比 (2 回目/1 回目の比) は、腋窩リンパ節、甲状腺、脳、膝窩リンパ節及び脾臓においてそれぞれ 92.4、17.4、5.48、2.56 及び 2.38 を示し、その他の組織では 1 回目と 2 回目投与 1 時間後の MAFB-7566a 濃度は同程度又はそれ以下であった。

4.3 代謝

本剤を用いた試験は実施されていない。

4.4 排泄

本剤を用いた試験は実施されていない。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本剤の非臨床薬物動態について

申請者は、本剤の非臨床薬物動態について、以下のように説明した。mRNA の分子量は大きく、負電荷に帯電している性質から、細胞膜透過性や組織移行性は限定的と考えられている (Nat Rev Drug Discov 2014; 13: 759-80、Pharmaceutics 2020; 12: 102)。また、生体内の mRNA はリボヌクレアーゼにより速やかに分解され、半減期は 30 分未満から 1 時間、長くても数時間程度と報告されている (DNA Res 2009; 16: 45-58)。このような mRNA の特性を踏まえ、本剤では mRNA を LNP へ封入する等の製剤設計により、免疫誘導に必要な生体内の組織移行性及び安定性の向上が図られている。筋肉内へ接種された本剤は、主にリンパ経路又は筋肉内の免疫細胞に取り込まれることにより所属リンパ節へ流入し、次いで遠位のリンパ節や循環血を介して脾臓等へ分布し、これらの組織中の免疫細胞に取り込まれると考える。なお、甲状腺の mRNA 濃度は接種部位の筋肉及び膝窩リンパ節に対して 1%未満であり、非臨床試験において甲状腺に関連する毒性所見は認められていないことから蓄積性に懸念はないと考える。また、脳に関して、検討した 3 例中 2 例が定量下限未満であり、蓄積性は認められていない (4.2.1 参照)。

本剤の LNP に含まれるコレステロール及び DSPC (1,2-Distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine) はほ乳類の細胞膜に存在する天然型脂質であり、内因性脂質と同様に代謝及び排泄されると考える。

本剤の LNP に含まれる T168-1857a の分布、代謝及び排泄は、放射性物質で標識した T168-1857a を用いて作製した LNP に本剤とは異なる mRNA を封入した LNP-mRNA をラットに単回筋肉内投与した薬物動態試験により、放射能濃度は筋肉、リンパ節、リンパ液、脾臓及び肝臓において比較的高く、それ以外の組織では血液と同等かそれ以下であること、投与 168 時間までに尿中、呼気中、糞中から投与量の 22.9%が排泄され、残りは主に投与部位筋肉内及びリンパ節に残存していること、筋肉中では T168-1857a に加えてエステル加水分解された代謝物が認められることが示されている (CTD 4.2.2.3-2 及び 4.2.2.4-1 参照)。

本剤の LNP に含まれる PEG₂₀₀₀-DMG の分布、代謝及び排泄は検討されていないが、構造が類似した PEG₂₀₀₀-C-DMG の *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験 (ラット又はサルに静脈内投与) において、PEG₂₀₀₀-C-DMG は主に肝臓及び脾臓へ分布し、代謝はわずかで、主に胆汁を介して糞中に排泄されると報告されている (オンパットロ点滴静注 2 mg/mL 審査報告書 (令和元年 5 月 16 日付け))。

本剤の胎盤移行性は検討されていないが、既承認の mRNA ワクチン (コミナティ及びスパイクボックス) の臨床研究では、妊婦の母体血液、臍帯血及び胎盤のいずれにも mRNA は検出されなかったと報告されている (Nat Commun 2022; 13: 4422)。本剤のラット生殖発生毒性試験より臨床用量について十分な安全域が確認されており、仮に本剤が胎盤を通過したとしても、その影響は無視できると考える。また、本剤の乳汁移行性は検討されていないが、既承認の mRNA ワクチンの臨床研究において低濃度 (1.3~11.7 pg/mL) の mRNA が乳汁中に検出されるとの報告がある (JAMA Pediatr. 2022; e223581)。一方で、授乳した乳幼児の血液中には抗 SARS-CoV-

2 IgG 抗体は検出されないとの報告もあり（Front Immunol 2021; 12: 777103）、乳幼児に免疫原性を誘導する程の本剤の乳汁移行はないものと考ええる。

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、本剤の薬物動態特性について一定の把握は可能と考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性に関する試験として、本剤を用いた反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及び局所刺激性試験の成績が提出された。

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、ラット及びカニクイザルにおける反復筋肉内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1 及び 4.2.3.2-2）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、ラットにおいて一過性の体温上昇（雄：1.42°C、雌：0.35°C）が認められた。

5.2 反復投与毒性試験

本剤を用いたラット及びカニクイザルにおける反復筋肉内投与毒性試験が実施された（表 8）。主な所見は、投与部位における炎症性変化であった。

表 8 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 ($\mu\text{g RNA}^{\text{d}}$ /body)	主な所見	無毒性量 ($\mu\text{g RNA}$ /body)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	筋肉内	4 週間 (3 回 ^{a)} ^{b)}) + 休薬 4 週間	0 ^{e)} , 5, 15 又は 50	≥ 5 : 投与部位における筋線維の変性・壊死、炎症性細胞浸潤及び水腫、白血球、好中球、好酸球、フィブリノゲン及び Cxc110 の増加 ≥ 15 : 投与部位の出血、APTT 延長 50: 血小板減少 回復性: あり	50	4.2.3.2-1
雌雄 カニクイ ザル		4 週間 (3 回 ^{a)} ^{c)}) + 休薬 4 週間	0 ^{e)} , 10, 30 又は 100	≥ 10 : 投与部位における炎症性細胞浸潤及び水腫、フィブリノゲン及び C 反応性タンパクの増加 ≥ 30 : IL-6 の増加 100: 投与部位における筋線維の変性・壊死、好中球の増加 回復性: あり	100	4.2.3.2-2

a) 1、15 及び 29 日に、大腿部（1 又は 2 カ所）に投与

b) 本剤を用いたラット（SD）における薬理試験（CTD 4.2.1.1-4）では、初回筋肉内投与後 2 から 9 週まで RBD タンパク質に対する IgG 産生が認められている。

c) 本剤を用いたカニクイザルにおける薬理試験（CTD 4.2.1.1-5）では、初回筋肉内投与後 42 日に SARS-CoV-2 に対する中和抗体が認められている。

d) 本剤：0.212 mg RNA /mL

e) 溶媒：10 mM ヒスチジン、300 mM スクロース、pH 7.0

5.3 遺伝毒性試験

本剤を用いた *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験が実施され（表 9）、本剤の遺伝毒性は陰性と判断されている。

表 9 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	S9 (処置)	用量	試験 成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いた 復帰変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100 TA1535、TA1537 大腸菌： WP2 <i>uvrA</i>	-/+ (48 時間)	0 ^{a)} 、0 ^{b)} 、0.291、0.582、1.16、 2.33、4.66、9.31、18.6、37.3、 74.5、149 µg RNA/plate	陰性	4.2.3.3.1-1
	哺乳類細胞を用いた <i>in vitro</i> 小核試験	ヒト リンパ芽球細胞 (TK6)	-/+ (3 時間) - (24 時間)	0 ^{c)} 、0.663、1.33、2.65、5.30、 10.6、15.9、21.2 µg RNA/mL	陰性	4.2.3.3.1-2
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いた小 核試験	雄ラット(SD) 骨髓		0 ^{c)} 、12.5、25、50 µg RNA/body (筋肉内単回投与)	陰性	4.2.3.3.2-1

a) PBS

b) 無処置

c) 溶媒：10 mM ヒスチジン、300 mM スクロース、pH 7.0

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

本剤を用いて、ラットにおける生殖発生毒性試験が実施された（表 10）。本剤投与による親動物及び次世代における安全性上の懸念はないと判断されている。

表 10 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 (µg RNA ^{c)} /body)	主な所見	無毒性量 (µg RNA /body)	添付資料 CTD
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 20 日 ～分娩後 1 日 (3 回又は 4 回 ^{a) b)})	0 ^{d)} 、5、15 又は 50	母動物：なし 胚・胎児：なし F1 出生児：なし	50	4.2.3.5.2-1

a) 交配前 20 及び 6 日、妊娠 6 日、分娩後 1 日に、大腿部（1 カ所又は 2 カ所）に投与

b) 本剤を用いたラット（SD）における薬理試験（CTD 4.2.1.1-4）では、初回筋肉内投与後 2 から 9 週まで RBD タンパク質に対する IgG 産生が認められている。

c) 本剤：0.212 mg RNA/mL

d) 溶媒：10 mM ヒスチジン、300 mM スクロース、pH 7.0

5.6 局所刺激性試験

本剤を用いて、ウサギにおける筋肉内投与による局所刺激試験が実施され（表 11）、投与部位の忍容性は良好と判断されている。

表 11 局所刺激性試験

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄性ウサギ (JW)	筋肉内 ^{a)}	本剤 (100 µg RNA/body) ^{b)} 又は処方緩衝液を同一部位に投与 (3回 ^{c)}) し、投与部位の病理組織学的検査を実施	投与部位の出血、水腫、細胞浸潤、線維化、鈣質沈着等 回復性：あり ^{d)}	4.2.3.6-1

- a) 本剤 0.48 mL/site を大腿部外側広筋 (左脚：本剤、右脚：溶媒) の 1カ所に投与
 b) 溶媒：10 mM ヒスチジン、300 mM スクロース、pH 7.0
 c) 1、15 及び 29 日に投与
 d) 休薬 2 週間

5.7 新添加剤の遺伝毒性試験

本剤に含まれる新添加剤 (T168-1857a 及び PEG₂₀₀₀-DMG) について、*in vitro* 遺伝毒性試験が実施され (表 12)、新添加剤の遺伝毒性は陰性と判断されている。

表 12 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
T168-1857a	<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌：TA98、TA100 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	-/+ (48 時間)	0 ^{a)} 、9.77、19.5、39.1、78.1、156、313、625、1250 ^{b)} 、2500 ^{b)} 、5000 ^{b)} µg/plate	陰性	4.2.3.7.7-1
		哺乳類細胞を用いた <i>in vitro</i> 小核試験	ヒトリンパ芽球細胞 (TK6)	-/+ (3 時間) - (24 時間)	0 ^{a)} 、31.3、62.5、125、250、500 µg/mL	陰性	4.2.3.7.7-2
PEG ₂₀₀₀ -DMG	<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌：TA98、TA100 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	-/+ (48 時間)	0 ^{a)} 、9.77、19.5、39.1、78.1、156、313、625、1250、2500 ^{b)} 、5000 ^{b)} µg/plate	陰性	4.2.3.7.7-3
		哺乳類細胞を用いた <i>in vitro</i> 小核試験	ヒトリンパ芽球細胞 (TK6)	-/+ (3 時間) - (24 時間)	0 ^{a)} 、7.81、15.6、31.3、62.5、125、250 µg/mL	陰性	4.2.3.7.7-4

- a) 溶媒：DMSO
 b) 被験物質の析出物あり

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

本剤の PK の評価項目として、血漿中 MAFB-7566a 濃度は定量的 PCR 法で、LNP 構成脂質であるカチオン性脂質及び PEG 脂質濃度は液体クロマトグラフィータンデム質量分析で、PEG 脂質に対する ADA はリガンド結合法でそれぞれ測定した。

本剤の免疫原性の評価項目として、血中抗 SARS-CoV-2 中和抗体価は細胞変性効果法により、血中抗 RBD IgG 価、IgG サブクラス (IgG1~IgG4) 価及びサイトカイン濃度は ELISA により測

定した。

6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験に関する評価資料として、国内第 I / II 相試験 (J101 試験) 及び国内第 II 相試験 (116 試験) の結果が提出された。なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値 (±標準偏差) で示している。

6.2.1 国内第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : J101 試験、実施期間 : 2021 年 3 月 ~ 継続中、データカットオフ日 : 20■■年 ■月 ■日)

20 歳以上 65 歳未満の日本人健康成人 80 例 (16 例/群) 及び 65 歳以上 75 歳未満の日本人健康高齢者 62 例 (9~15 例/群) に本剤 10 µg、30 µg、60 µg 又は 100 µg 若しくはプラセボが 28 日間隔で 2 回筋肉内接種された。このうち、プラセボ群を除く健康成人 64 例及び健康高齢者 47 例において、血漿中の MAFB-7566a、カチオン性脂質及び PEG 脂質の濃度は、各接種前から接種後 28 日までの 7~9 時点で測定され、PK パラメータが算出された。

MAFB-7566a 濃度は、健康成人では 1 回目接種後の約 2~4 時間 (各接種群の中央値) に最高値 (10 µg 群 ; 0.001±0.002 ng/mL、30 µg 群 ; 0.005±0.007 ng/mL、60 µg 群 ; 0.015±0.021 ng/mL、100 µg 群 ; 0.050±0.042 ng/mL) を示した。健康高齢者では 1 回目接種後の約 1~2 時間 (各接種群の中央値) に最高値 (10 µg 群 ; 0.003±0.003 ng/mL、30 µg 群 ; 0.011±0.020 ng/mL、60 µg 群 ; 0.019±0.011 ng/mL、100 µg 群 ; 0.077±0.167 ng/mL) を示した。健康成人及び健康高齢者いずれにおいても、MAFB-7566a 濃度は 2 回目接種前に検出限界未満まで低下し、2 回目接種後の C_{max} 及び AUC_{last} の平均値は 1 回目接種と同程度又は低かった。

カチオン性脂質濃度は、健康成人及び健康高齢者ともに 10 µg 及び 30 µg 群ではすべての時点で検出限界未満であった。60 µg 群では接種 1~24 時間後、100 µg 群では接種 2~72 時間後に数例で検出限界値付近 (~6.33 ng/mL) を示したが、その他の時点では検出限界未満であった。

PEG 脂質濃度は、ほとんどの時点で検出限界未満であった。

6.2.2 国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 116 試験、実施期間 : 2021 年 11 月 ~ 継続中、データカットオフ日 : 20■■年 ■月)

20 歳以上 65 歳未満の日本人健康成人 80 例 (40 例/群) が登録され、本剤 30 µg 又は 60 µg が 28 日間隔で 2 回筋肉内接種された (60 µg 群の 1 例は、1 回目接種後に治験を中止した)。登録された被験者のうち、20 例 (10 例/群) を対象に、血漿中の MAFB-7566a、カチオン性脂質及び PEG 脂質の濃度が各接種前から接種後 7 日までの各 7 時点で測定され、PK パラメータが算出された。

MAFB-7566a 濃度は、1 回目接種後の約 14~23 時間 (各接種群の中央値) に最高値 (30 µg 群 ; 0.03±0.02 ng/mL、60 µg 群 ; 0.08±0.10 ng/mL) を示し、2 回目接種前に検出限界未満まで低下した。2 回目接種後の C_{max} 及び AUC_{last} の平均値は 1 回目よりも低かった。

カチオン性脂質濃度は、30 µg 群では 1 回目及び 2 回目接種後のほとんどの時点で検出限界未満、60 µg 群では接種 1~72 時間後に検出限界又はその付近の値 (~11 ng/mL) を示したが 168 時間後には検出限界未満であった。

PEG 脂質はすべての時点で検出限界未満であった。

6.R 機構における審査の概略

提出された資料及び以下の検討より、機構は、本剤の臨床薬理評価に特段の問題はないと判断した。

6.R.1 ADA について

申請者は PEG 脂質に対する ADA について以下のように説明した。

ADA 解析対象集団 (J101 試験では健康成人 80 例 (16 例/群) 及び健康高齢者 62 例 (9~15 例/群)、116 試験では 80 例 (各群 40 例)) を対象に本剤に含まれる PEG 脂質に対する ADA の発現割合⁵⁾ が評価された。J101 試験における ADA 発現割合は健康成人では、本剤 10 µg 群で 68.8% (11/16 例)、30 µg 群で 87.5% (14/16 例)、60 µg 群で 81.3% (13/16 例)、100 µg 群で 75.0% (12/16 例)、プラセボ群で 0% (0/16 例)、健康高齢者では、本剤 10 µg 群で 64.3% (9/14 例)、30 µg 群で 64.3% (9/14 例)、60 µg 群で 70.0% (7/10 例)、100 µg 群で 88.9% (8/9 例)、プラセボ群で 0% (0/15 例) であった。116 試験における ADA 発現割合は 30 µg 群で 82.5% (33/40 例)、60 µg 群で 90.0% (36/40 例) であった。

また、本剤の PK、血清中 SARS-CoV-2 中和活性及び安全性に対する ADA の影響を評価するため、ADA 発現の有無によるサブグループ解析が実施された。

J101 試験では、1 回目接種後の MAFB-7566a の C_{max} 及び AUC_{last} の平均値には ADA 発現の有無で一貫した傾向は認められなかったが、2 回目接種後の MAFB-7566a の C_{max} 及び AUC_{last} の平均値は、J101 試験の複数の用量群において ADA 発現なしに比べて ADA 発現ありの被験者において低い傾向であった。カチオン性脂質の C_{max} 及び AUC_{last} の平均値は、多くの群で検出されていないことから比較が困難であったが、比較可能な健康成人の 100 µg 群では、2 回目接種後では ADA 発現なしに比べて ADA 発現ありの被験者において低い傾向であった。116 試験では、ADA 発現なしの被験者が少なく評価は限定的であるものの、ADA 発現の有無により MAFB-7566a 及びカチオン性脂質の C_{max} 及び AUC_{last} の平均値に顕著な違いは認められなかった。

血中抗 SARS-CoV-2 中和活性は、J101 試験及び 116 試験ともに、ADA 発現なしに比べて ADA 発現ありの被験者で高い傾向であった。

有害事象の発現割合について、J101 試験では ADA 発現の有無による明確な相違は認められず、116 試験では治験薬との因果関係が否定できない特定外有害事象を除き、ADA 発現の有無による明確な相違は認められなかった。116 試験における治験薬との因果関係が否定できない特定外有害事象の発現割合は、ADA 発現ありの被験者では本剤 30 µg 群で 33.3% (11/33 例)、60 µg 群で 47.2% (17/36 例) であったが、ADA 発現なしの被験者では 30 µg 群で 0% (0/7 例)、60 µg 群で 0% (0/4 例) であった。116 試験の ADA 発現ありの被験者で認められた治験薬との因果関係が否定できない主な特定外有害事象は、体温上昇 14 例、注射部位紅斑 12 例、注射部位そう痒感 9 例、注射部位腫脹 7 例、注射部位硬結 6 例、注射部位疼痛 3 例及び注射部位熱感 3 例であり、ほとんどの事象は軽度又は中等度で、すべての事象が回復した。重度の事象は注射

⁵⁾ ADA 発現を以下の 3 つの場合と定義した。

- ベースラインでの ADA が陰性であり、投与後に ADA 陽性となった場合。
- ベースラインでの ADA が陽性であり、投与後の ADA 力価がベースライン値の 4 倍以上となった場合。
- ベースライン値が欠測であり、投与後の ADA が陽性であった場合。

部位紅斑 2 例及び発熱 1 例であり、いずれも 1 回日本剤接種 10～13 日後に発現し、持続期間は注射部位紅斑で 24～27 日間、発熱で 3 日であった。

ADA 発現と血中抗 SARS-CoV-2 中和活性の因果関係は不明であるが、少なくとも ADA 発現は有効性に負の影響を与えないと考える。また、116 試験で治験薬との因果関係が否定できない特定外有害事象の発現割合が ADA 発現なしの被験者と比較してありの被験者で高かったことについては、116 試験の ADA 発現なしの被験者数が少なかったこと、ADA 発現ありで認められた事象はワクチン接種後に一般的に認められる有害事象であり、多くは軽度又は中等度で一過性のものであったこと、また、J101 試験では ADA 発現の有無により治験薬との因果関係が否定できない特定外有害事象の発現割合に明確な相違は認められていないことを考慮すると、偶発的に生じた可能性があると考えられる。

以上より、本剤接種後、比較的高い割合で ADA が発現し、2 回目接種後の血漿中 MAFB-7566a 及びカチオン性脂質濃度が低下する可能性はあるが、有効性及び安全性に与える臨床的な影響は限定的であると考えられる。

機構は、現時点までに得られている情報からは、ADA の発現に伴う臨床上の重大な懸念は示唆されていないと考える。ただし、検討例数が限られているため評価に限界はあるものの、ADA 発現なしの被験者に比して ADA 発現ありの被験者において、治験薬との因果関係が否定できない特定外有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められていること、本剤と同様に PEG 脂質を含む他の mRNA ワクチンにおいても接種後の PEG 脂質に対する ADA の発現が有効性及び安全性に及ぼす影響は明らかではないことから (Vaccine 2022; 40: 6114-24、ACS Nano 2022; 16: 11769-80 等)、ワクチン接種における ADA の影響について新たな知見が得られた場合には、安全対策措置等の要否を検討する必要がある。

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 13 に示す 1 試験が提出された。また、参考資料として、表 13 に示す 2 試験が提出された。

表 13 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	試験の目的
評価	国内	146 試験	I / II / III	SARS-CoV-2 ワクチン（コミナティ又はスパイクボックス）の初回免疫を 6 カ月以上前に完了した 18 歳以上の健康成人	パート 1 : 485 例 パート 2 : 4,518 例	パート 1 : <用量漸増パート> 本剤（10 µg、30 µg、60 µg）又はプラセボを 1 回筋肉内接種 <並行比較パート> 本剤（10 µg、30 µg、60 µg）、コミナティ（トジナメランとして 30µg）又はスパイクボックス（エラソメランとして 50µg）を 1 回筋肉内接種 パート 2 : 本剤 60 µg、コミナティ（トジナメランとして 30µg）又はスパイクボックス（エラソメランとして 50µg）を 1 回筋肉内接種	有効性 （免疫原性） 安全性
参考	国内	J101 試験	I / II	SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のない 20 歳以上 75 歳未満の健康成人	健康成人 コホート : 80 例 健康高齢者 コホート : 62 例	本剤 ^{a)} （10 µg、30 µg、60 µg、100 µg）又はプラセボを 4 週間隔で計 2 回筋肉内接種	安全性 PK
	国内	116 試験	II	SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のない 20 歳以上 65 歳未満の健康成人	パート 1 : 6 例 パート 2 : 74 例	本剤（30 µg、60 µg）を 4 週間隔で計 2 回筋肉内接種	安全性 PK

a) 146 試験及び 116 試験とは力価が異なる製剤である

なお、参考資料として提出された J101 試験は、146 試験及び 116 試験で用いられた治験薬よりも力価が低い製剤の結果であるため試験の概略の記載は省略する。

7.1 国内第 I / II / III 相試験（CTD 5.3.5.1-2 : 146 試験、実施期間 パート 1 : 2022 年 1 月～実施中（データカットオフ日 : 2022 年 1 月 14 日）、パート 2 : 2022 年 5 月～実施中（データカットオフ日 : 2022 年 1 月 14 日））

7.1.1 パート 1

初回免疫としてコミナティ又はスパイクボックスを 2 回接種完了後 6 カ月以上経過した SARS-CoV-2 感染歴のない 18 歳以上の健康成人（パート 1 の目標被験者数 : 用量漸増パート 48 例（本剤群 36 例、プラセボ群 12 例）、並行比較パート 480 例（本剤群 360 例、対照薬群 120 例））を対象に、本剤を追加接種したときの本剤の安全性、忍容性及び免疫原性の検討を目的とした無作為化評価者盲検⁶⁾ プラセボ対照試験（用量漸増パート）及び無作為化評価者盲検⁶⁾ 実薬対照並行群間比較試験（並行比較パート）が国内 18 施設で実施された。

用法・用量は、用量漸増パートでは、本剤 10 µg、30 µg、60 µg 又はプラセボ（生理食塩液）を、並行比較パートでは、本剤 10 µg、30 µg、60 µg 又は対照薬（コミナティ又はスパイクボックス）⁷⁾ を筋肉内接種することとされた。

パート 1 において、初回免疫に用いられたワクチンの種類別に初回コミナティコホート及び初回スパイクボックスコホート、さらに、それぞれのコホート内に健康成人（18 歳以上 65 歳未満）コホート及び健康高齢者（65 歳以上）コホートが設けられた。用量漸増パートは各コホー

⁶⁾ 被験者、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、看護師、モニター、治験依頼者及び抗体価測定を実施する者が盲検者とされた。

⁷⁾ 対照薬は、初回コミナティコホートではコミナティ、初回スパイクボックスコホートではスパイクボックスとされた。

ト 12 例とされ、被験者は、各コホートにおいて本剤 10 µg、30 µg 又は 60 µg の用量群ごとに、本剤群又はプラセボ群に 3 : 1 の比で無作為に割り付けられた。並行比較パートは各コホート 120 例とされ、被験者は、各コホートにおいて本剤 10 µg 群、30 µg 群、60 µg 群又は対照薬群（コミナティ群又はスパイクバックス群）に 1 : 1 : 1 : 1 の比で無作為に割り付けられた。

用量漸増パートでは、無作為化された 48 例全例に治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。並行比較パートでは、無作為化された 437 例（初回コミナティコホートの健康成人コホート及び健康高齢者コホート各 120 例、初回スパイクバックスコホートの健康成人コホート 120 例及び健康高齢者コホート 77 例（本剤 10 µg 群及び 30 µg 群、並びにスパイクバックス群各 19 例、本剤 60 µg 群 20 例））全例に治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団⁸⁾ 及び FAS とされた。なお、いずれのパートにおいても有効性（免疫原性）の主たる解析対象集団は FAS とされ、免疫原性解析においては免疫原性データの測定時点で SARS-CoV-2 感染が否定できるデータ⁹⁾ のみを解析に用いることとされた。

FAS における初回免疫の 2 回目接種から追加接種までの間隔の中央値（範囲）は、用量漸増パートの健康成人コホートでは本剤群 6.456 カ月（6.08～8.94 カ月）、プラセボ群 6.456 カ月（5.85～14.26 カ月）、健康高齢者コホートでは本剤群 7.047 カ月（6.31～7.62 カ月）、プラセボ群 7.129 カ月（6.34～7.89 カ月）であり、並行比較パートの健康成人コホートでは本剤群 6.686 カ月（6.05～14.92 カ月）、コミナティ群 6.719 カ月（6.05～14.72 カ月）、スパイクバックス群 6.604 カ月（6.11～11.79 カ月）、健康高齢者コホートでは本剤群 7.294 カ月（6.24～11.89 カ月）、コミナティ群 7.146 カ月（6.31～14.88 カ月）、スパイクバックス群 7.294 カ月（6.60～11.86 カ月）であった。

有効性の主要評価項目である治験薬接種 28 日後の血中抗 SARS-CoV-2（起源株）中和抗体価の GMFR¹⁰⁾ を含む免疫原性の結果はそれぞれ表 14 及び表 15 のとおりであった。なお、用量漸増パートの主目的は安全性の確認のため、並行比較パートの結果のみを示す。

⁸⁾ 初回スパイクバックスコホートの健康成人コホートの本剤 30 µg 群の 1 例は、スパイクバックスが誤投与されたため、安全解析対象集団では実際に投与されたスパイクバックス群として採用された。

⁹⁾ 免疫原性データの測定時点で①及び②を同時に満たす場合とされた。①免疫原性データの測定時点までの SARS-CoV-2 抗体検査が陰性である、②免疫原性データの測定時点までに、COVID-19 を発症していない。

¹⁰⁾ 治験薬接種前の中和抗体価に対する接種後の中和抗体価の比

表 14 健康成人における SARS-CoV-2 中和抗体価の GMT、GMFR 及び抗体応答率 (FAS) (並行比較パート)

	初回コミナティコホート				初回スパイクバックスコホート			
	本剤 10 µg 群 N=30	本剤 30 µg 群 N=30	本剤 60 µg 群 N=30	コミナティ群 N=30	本剤 10 µg 群 N=30	本剤 30 µg 群 N=30	本剤 60 µg 群 N=30	スパイクバック クス群 N=30
ベースライン								
n	30	30	30	30	30	30	30	30
GMT [両側 95%CI] a)	24.953 [17.695, 35.190]	28.006 [19.621, 39.975]	23.286 [16.541, 32.781]	28.655 [17.642, 46.543]	43.938 [32.935, 58.617]	46.017 [36.120, 58.625]	31.060 [22.834, 42.250]	38.699 [23.776, 62.988]
治験薬接種 28 日後								
n	29	30	27	29	29	27	30	29
GMT [両側 95%CI] a)	858.711 [504.963, 1460.273]	798.388 [527.058, 1209.399]	922.935 [628.184, 1355.988]	922.546 [711.056, 1196.939]	668.116 [489.935, 911.097]	1049.343 [799.091, 1377.968]	836.092 [582.880, 1199.302]	592.848 [460.224, 763.690]
GMFR [両側 95%CI] a)	34.784 [22.228, 54.434]	28.508 [19.545, 41.580]	41.877 [29.063, 60.340]	37.832 [26.566, 53.876]	15.438 [10.095, 23.607]	23.819 [18.319, 30.969]	26.918 [20.024, 36.186]	16.984 [11.639, 24.784]
抗体応答率 b)								
n	29	30	27	29	29	27	30	29
抗体応答例数	28	30	26	29	27	27	30	28
抗体応答率 (%) [両側 95%CI] c)	96.6 [82.2, 99.9]	100 [88.4, 100.0]	96.3 [81.0, 99.9]	100 [88.1, 100.0]	93.1 [77.2, 99.2]	100 [87.2, 100.0]	100 [88.4, 100.0]	96.6 [82.2, 99.9]

N=解析対象例数、n=免疫原性の評価対象例数

a) 両側 95% CI は抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値について t 分布を仮定し算出

b) 治験薬接種前の中和抗体価に対して、接種後の中和抗体価が 4 倍以上になった被験者の割合

c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

表 15 健康高齢者における SARS-CoV-2 中和抗体価の GMT、GMFR 及び抗体応答率 (FAS) (並行比較パート)

	初回コミナティコホート				初回スパイクバックスコホート			
	本剤 10 µg 群 N=30	本剤 30 µg 群 N=30	本剤 60 µg 群 N=30	コミナティ群 N=30	本剤 10 µg 群 N=19	本剤 30 µg 群 N=19	本剤 60 µg 群 N=20	スパイクバック クス群 N=19
ベースライン								
n	30	30	30	30	19	19	20	19
GMT [両側 95%CI] a)	14.844 [11.773, 18.716]	22.227 [16.169, 30.554]	16.094 [12.655, 20.466]	17.049 [13.645, 21.302]	30.552 [22.293, 41.872]	26.876 [19.704, 36.657]	28.660 [19.301, 42.558]	27.877 [18.781, 41.380]
治験薬接種 28 日後								
n	29	30	29	29	19	18	20	19
GMT [両側 95%CI] a)	303.601 [196.608, 468.820]	719.412 [445.157, 1162.632]	789.773 [569.710, 1094.841]	621.874 [457.955, 844.466]	575.968 [376.567, 880.958]	832.856 [517.947, 1339.227]	1296.868 [781.768, 2151.362]	814.476 [499.247, 1328.745]
GMFR [両側 95%CI] a)	21.048 [13.606, 32.560]	32.366 [21.011, 49.860]	48.009 [37.795, 60.983]	36.047 [28.831, 45.068]	18.852 [13.294, 26.732]	32.633 [20.608, 51.676]	45.250 [31.426, 65.154]	29.216 [20.043, 42.589]
抗体応答率 b)								
n	29	30	29	29	19	18	20	19
抗体応答例数	28	29	29	29	18	18	20	19
抗体応答率 (%) [両側 95%CI] c)	96.6 [82.2, 99.9]	96.7 [82.8, 99.9]	100 [88.1, 100.0]	100 [88.1, 100.0]	94.7 [74.0, 99.9]	100 [81.5, 100.0]	100 [83.2, 100.0]	100 [82.4, 100.0]

N=解析対象例数、n=免疫原性の評価対象例数

a) 両側 95%CI は抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値について t 分布を仮定し算出

b) 治験薬接種前の中和抗体価に対して、接種後の中和抗体価が 4 倍以上になった被験者の割合

c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。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)を参考に設定された基準に基づき評価された。

- 特定有害事象：治験薬接種後 7 日間¹¹⁾
 - 注射部位有害事象（発赤、腫脹、硬結、疼痛、熱感、そう痒感）
 - 全身性有害事象（発熱、倦怠感、頭痛、発疹（全身性／局所）、筋肉痛）
- 特定外有害事象：治験薬接種後 28 日間¹¹⁾
- 重篤な有害事象：同意取得から治験薬接種後 52 週間¹²⁾

① 用量漸増パート

用量漸増パートにおいて、注射部位の特定有害事象の発現割合は、健康成人コホートのうち、初回コミナティコホートでは、本剤 10 µg 群、30 µg 及び 60 µg 群で各 100% (3/3 例)、プラセボ群で 0% (0/3 例) であり、初回スパイクバックスコホートでは、本剤 10 µg 及び 60 µg 群で各 100% (3/3 例)、本剤 30 µg 群で 66.7% (2/3 例)、プラセボ群で 0% (0/3 例) であった。健康高齢者コホートのうち、初回コミナティコホートでは、本剤 10 µg 群で 0% (0/3 例)、本剤 30 µg 及び 60 µg 群で各 100% (3/3 例)、プラセボ群で 0% (0/3 例) であり、初回スパイクバックスコホートでは、本剤 10 µg、30 µg 及び 60 µg 群で各 100% (3/3 例)、プラセボ群で 0% (0/3 例) であった。

全身性の特定有害事象の発現割合は、健康成人コホートのうち、初回コミナティコホートでは、本剤 10 µg、30 µg 及び 60 µg 群で各 33.3% (1/3 例)、プラセボ群で 0% (0/3 例) であり、初回スパイクバックスコホートでは、本剤 10 µg 群で 66.7% (2/3 例)、本剤 30 µg 及び 60 µg 群で各 33.3% (1/3 例)、プラセボ群で 0% (0/3 例) であった。健康高齢者コホートのうち、初回コミナティコホートでは、本剤 10 µg、30 µg 及び 60 µg 群並びにプラセボ群いずれも 0% (0/3 例) であり、初回スパイクバックスコホートでは、本剤 10 µg 群及び 30 µg 群で各 33.3% (1/3 例)、本剤 60 µg 群で 66.7% (2/3 例)、プラセボ群で 0% (0/3 例) であった。

特定外有害事象の発現割合は、健康成人コホートのうち、初回コミナティコホートでは、本剤 10 µg 群で 33.3% (1/3 例)、本剤 30 µg 及び 60 µg 群で各 0% (0/3 例)、プラセボ群で 66.7% (2/3 例) であり、初回スパイクバックスコホートでは、本剤 10 µg 及び 60 µg 群で各 33.3% (1/3 例)、本剤 30 µg 群で 66.7% (2/3 例)、プラセボ群で 0% (0/3 例) であった。このうち、初回コミナティコホートのプラセボ群 33.3% (1/3 例) 及び初回スパイクバックスコホートの全例が治験薬接種との因果関係が否定できない有害事象（副反応）とされた。健康高齢者コホートのうち、初回コミナティコホートでは、本剤 10 µg 及び 60 µg 群で各 0% (0/3 例)、本剤 30 µg 群及びプラセボ群で各 33.3% (1/3 例) であり、初回スパイクバックスコホートでは、本剤 10 µg 及び 60 µg 群で各 33.3% (1/3 例)、本剤 30 µg 群で 66.7% (2/3 例)、プラセボ群で 0% (0/3 例) であった。このうち、初回スパイクバックスコホートの全例が副反応とされた。

用量漸増パートにおいて重篤な有害事象は認められなかった。

¹¹⁾ 被験者は、治験薬接種日から 7 日間は特定有害事象の発現有無及び発現状況を、28 日間は特定外有害事象が認められた場合には発現状況を電子日誌に記録した。治験責任医師又は治験分担医師は、電子日誌のほか、被験者への問診等にて記載内容を確認し、有害事象を確認・評価した。

¹²⁾ 治験責任医師又は治験分担医師は、電子日誌（治験薬接種後 28 日間のみ）及び被験者への問診等にて重篤な有害事象を確認・評価した。

② 並行比較パート

並行比較パートにおける治験薬接種後 7 日間に認められた特定有害事象を表 16 及び表 17 に示す。

表 16 健康成人における特定有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	初回コミナティコホート				初回スパイクバックスコホート			
	本剤 10 µg 群 N=30	本剤 30 µg 群 N=30	本剤 60 µg 群 N=30	コミナ ティ群 N=30	本剤 10 µg 群 N=30	本剤 30 µg 群 N=29	本剤 60 µg 群 N=30	スパイク バックス群 N=31
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
注射部位 有害事象	25 (83.3)	24 (80.0)	29 (96.7)	28 (93.3)	22 (73.3)	27 (93.1)	29 (96.7)	29 (93.5)
紅斑	0	1 (3.3)	3 (10.0)	2 (6.7)	0	1 (3.4)	4 (13.3)	7 (22.6)
腫脹	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (6.7)	2 (6.7)	1 (3.3)	6 (20.7)	6 (20.0)	6 (19.4)
硬結	2 (6.7)	1 (3.3)	2 (6.7)	5 (16.7)	2 (6.7)	6 (20.7)	3 (10.0)	5 (16.1)
疼痛	23 (76.7)	24 (80.0)	29 (96.7)	28 (93.3)	21 (70.0)	26 (89.7)	28 (93.3)	28 (90.3)
熱感	4 (13.3)	5 (16.7)	7 (23.3)	8 (26.7)	5 (16.7)	12 (41.4)	14 (46.7)	13 (41.9)
そう痒感	0	4 (13.3)	5 (16.7)	2 (6.7)	4 (13.3)	2 (6.9)	10 (33.3)	11 (35.5)
全身性有 害事象	7 (23.3)	13 (43.3)	20 (66.7)	23 (76.7)	14 (46.7)	13 (44.8)	23 (76.7)	24 (77.4)
発熱	2 (6.7)	3 (10.0)	15 (50.0)	11 (36.7)	2 (6.7)	5 (17.2)	9 (30.0)	11 (35.5)
倦怠感	4 (13.3)	9 (30.0)	17 (56.7)	18 (60.0)	9 (30.0)	8 (27.6)	16 (53.3)	17 (54.8)
頭痛	5 (16.7)	6 (20.0)	14 (46.7)	9 (30.0)	9 (30.0)	7 (24.1)	13 (43.3)	14 (45.2)
発疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)
筋肉痛	1 (3.3)	2 (6.7)	5 (16.7)	13 (43.3)	4 (13.3)	3 (10.3)	4 (13.3)	9 (29.0)

N=解析対象例数、n=発現例数、MedDRA/J Ver.24.1

健康成人コホートにおける重度の特定有害事象は、注射部位有害事象が本剤 30 µg 群に 2 例、60 µg 群に 3 例、スパイクバックス群に 2 例認められ、全身性有害事象が本剤 60 µg 群に 2 例（倦怠感、倦怠感／頭痛各 1 例）及びスパイクバックス群に 1 例（倦怠感）認められた。

表 17 健康高齢者における特定有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	初回コミナティコホート				初回スパイクバックスコホート			
	本剤 10 µg 群 N=30	本剤 30 µg 群 N=30	本剤 60 µg 群 N=30	コミナ ティ群 N=30	本剤 10 µg 群 N=19	本剤 30 µg 群 N=19	本剤 60 µg 群 N=20	スパイク バックス群 N=19
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
注射部位有害事象	14 (46.7)	22 (73.3)	26 (86.7)	26 (86.7)	14 (73.7)	15 (78.9)	20 (100)	17 (89.5)
紅斑	0	1 (3.3)	2 (6.7)	2 (6.7)	1 (5.3)	0	3 (15.0)	5 (26.3)
腫脹	1 (3.3)	1 (3.3)	0	2 (6.7)	1 (5.3)	0	5 (25.0)	6 (31.6)
硬結	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (10.0)	1 (5.3)	1 (5.3)	3 (15.0)	4 (21.1)
疼痛	13 (43.3)	20 (66.7)	24 (80.0)	24 (80.0)	13 (68.4)	15 (78.9)	19 (95.0)	15 (78.9)
熱感	2 (6.7)	3 (10.0)	8 (26.7)	8 (26.7)	3 (15.8)	4 (21.1)	8 (40.0)	6 (31.6)
そう痒感	2 (6.7)	2 (6.7)	3 (10.0)	3 (10.0)	0	1 (5.3)	3 (15.0)	3 (15.8)
全身性有害事象	5 (16.7)	7 (23.3)	11 (36.7)	9 (30.0)	2 (10.5)	4 (21.1)	12 (60.0)	8 (42.1)
発熱	1 (3.3)	0	5 (16.7)	3 (10.0)	0	0	3 (15.0)	4 (21.1)
倦怠感	0	5 (16.7)	6 (20.0)	4 (13.3)	1 (5.3)	2 (10.5)	9 (45.0)	6 (31.6)
頭痛	5 (16.7)	1 (3.3)	6 (20.0)	1 (3.3)	0	1 (5.3)	3 (15.0)	4 (21.1)
発疹	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
筋肉痛	0	3 (10.0)	1 (3.3)	4 (13.3)	1 (5.3)	3 (15.8)	4 (20.0)	3 (15.8)

N=解析対象例数、n=発現例数、MedDRA/J Ver.24.1

健康高齢者コホートにおける重度の特定有害事象は、注射部位有害事象が本剤 60 µg 群に 2 例、全身性有害事象では認められなかった。

並行比較パートにおけるいずれかの群で 2 例以上に発現した特定外有害事象及び副反応を表 18 及び表 19 に示す。

表 18 健康成人における特定外有害事象及び副反応（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	初回コミナティコホート				初回スパイクバックスコホート			
	本剤 10 µg 群 N=30	本剤 30 µg 群 N=30	本剤 60 µg 群 N=30	コミナ ティ群 N=30	本剤 10 µg 群 N=30	本剤 30 µg 群 N=29	本剤 60 µg 群 N=30	スパイク バックス群 N=31
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	5 (16.7)	5 (16.7)	7 (23.3)	8 (26.7)	8 (26.7)	8 (27.6)	8 (26.7)	7 (22.6)
注射部位 紅斑	0	2 (6.7)	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (10.0)	5 (17.2)	6 (20.0)	3 (9.7)
注射部位 腫脹	1 (3.3)	1 (3.3)	3 (10.0)	3 (10.0)	0	3 (10.3)	3 (10.0)	2 (6.5)
注射部位 硬結	0	0	0	0	1 (3.3)	3 (10.3)	3 (10.0)	0
腋窩痛	1 (3.3)	0	0	4 (13.3)	0	0	0	0
注射部位 そう痒感	0	2 (6.7)	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.3)	0
リンパ節 症	0	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)	2 (6.5)
細菌性咽 頭炎	0	0	0	0	0	2 (6.9)	0	0
関節痛	0	0	2 (6.7)	0	0	0	0	0
副反応	4 (13.3)	4 (13.3)	7 (23.3)	8 (26.7)	4 (13.3)	5 (17.2)	8 (26.7)	6 (19.4)
注射部位 紅斑	0	2 (6.7)	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (10.0)	5 (17.2)	6 (20.0)	3 (9.7)
注射部位 腫脹	1 (3.3)	1 (3.3)	3 (10.0)	3 (10.0)	0	3 (10.3)	3 (10.0)	2 (6.5)
注射部位 硬結	0	0	0	0	1 (3.3)	3 (10.3)	3 (10.0)	0
腋窩痛	1 (3.3)	0	0	4 (13.3)	0	0	0	0
注射部位 そう痒感	0	2 (6.7)	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.3)	0
リンパ節 症	0	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)	2 (6.5)
関節痛	0	0	2 (6.7)	0	0	0	0	0

N=解析対象例数、n=発現例数、MedDRA/J Ver.24.1

表 19 健康高齢者における特定外有害事象及び副反応（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	初回コミナティコホート				初回スパイクバックスコホート			
	本剤 10 µg 群 N=30	本剤 30 µg 群 N=30	本剤 60 µg 群 N=30	コミナ ティ群 N=30	本剤 10 µg 群 N=19	本剤 30 µg 群 N=19	本剤 60 µg 群 N=20	スパイク バックス群 N=19
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	6 (20.0)	3 (10.0)	5 (16.7)	7 (23.3)	5 (26.3)	4 (21.1)	6 (30.0)	7 (36.8)
注射部位 紅斑	2 (6.7)	1 (3.3)	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (10.0)	3 (15.8)
注射部位 硬結	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0	2 (10.5)	1 (5.3)	2 (10.0)	4 (21.1)
注射部位 腫脹	0	0	2 (6.7)	0	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.0)	1 (5.3)
副反応	4 (13.3)	1 (3.3)	5 (16.7)	3 (10.0)	4 (21.1)	1 (5.3)	6 (30.0)	6 (31.6)
注射部位 紅斑	2 (6.7)	1 (3.3)	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (10.0)	3 (15.8)
注射部位 硬結	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0	2 (10.5)	1 (5.3)	2 (10.0)	4 (21.1)
注射部位 腫脹	0	0	2 (6.7)	0	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.0)	1 (5.3)

N=解析対象例数、n=発現例数、MedDRA/J Ver.24.1

並行比較パートにおいて重篤な有害事象は認められなかった。

7.1.2 パート 2

初回免疫としてコミナティ又はスパイクバックスを 2 回接種完了後 6 カ月以上経過した SARS-CoV-2 感染歴のない 18 歳以上の健康成人（パート 2 の目標被験者数：4,500 例（本剤群 3,000 例、対照薬群 1,500 例））を対象に、本剤を追加接種したときの本剤の免疫原性及び安全性の検討を目的とした無作為化評価者盲検¹³⁾ 実薬対照非劣性検証試験が国内 18 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 60 µg 又は対照薬（コミナティ又はスパイクバックス）¹⁴⁾ を筋肉内接種することとされた。

パート 2 において、初回免疫に用いられたワクチンの種類別に初回コミナティコホート及び初回スパイクバックスコホートが設けられた。被験者は、各コホートにおいて、年齢区分（18 歳以上 65 歳未満／65 歳以上）を層別因子として、本剤 60 µg 群又は対照薬群（コミナティ群又はスパイクバックス群）に 2：1 の比で無作為に割り付けられ、各コホートの被験者登録開始から 213 例¹⁵⁾（初回コミナティコホート：本剤群 142 例、コミナティ群 71 例、初回スパイクバックスコホート：本剤群 142 例、スパイクバックス群 71 例）を免疫原性評価対象集団として採用することとされた。

無作為化された 4,518 例¹⁶⁾（初回コミナティコホート 2,311 例（本剤群 1,540 例、コミナティ

¹³⁾ 被験者、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、看護師、モニター、治験依頼者及び抗体価測定を実施する者が盲検者とされた。

¹⁴⁾ 対照薬は、初回コミナティコホートではコミナティ、初回スパイクバックスコホートではスパイクバックスとされた。

¹⁵⁾ 本剤の対照薬（コミナティ又はスパイクバックス）に対する GMFR 比をそれぞれ 1.10、常用対数変換した GMFR の標準偏差を 0.405 と仮定し、非劣性マージン 0.67、有意水準片側 1.25%、検出力 90%、脱落 5%のもと、それぞれの非劣性検証のために必要となる被験者数として設定された。なお、検定の多重性の調整には Bonferroni 補正が用いられた。

¹⁶⁾ 3 例の被験者が、2 回無作為化され 2 回被験者番号が付与されたが、いずれも、1 回目に付与された被験者番号では治験薬接種前に中止、2 回目に付与された被験者番号では治験薬が接種された（2 例：初回コミナティコホートの本剤群、1 例：初回スパイクバックスコホートの本剤群）

群 771 例)、初回スパイクバックスコホート 2,207 例(本剤群 1,473 例、スパイクバックス群 734 例)のうち、4,511 例(初回コミナティコホート 2,307 例(本剤群 1,538 例、コミナティ群 769 例)、初回スパイクバックスコホート 2,204 例(本剤群 1,469 例、スパイクバックス群 735 例))に治験薬が接種され、治験薬を接種された 4,511 例が安全性解析対象集団¹⁷⁾ 及び有効性評価可能 FAS とされた。重大な治験実施計画書からの逸脱のあった 15 例を除外した 4,496 例(初回コミナティコホート 2,297 例(本剤群 1,531 例、コミナティ群 766 例)、初回スパイクバックスコホート 2,199 例(本剤群 1,468 例、スパイクバックス群 731 例))が有効性評価可能 PPS とされた。また、免疫原性評価可能 PPS は、421 例(初回コミナティコホート 209 例(本剤群 140 例、コミナティ群 69 例)、初回スパイクバックスコホート 212 例(本剤群 142 例、スパイクバックス群 70 例))とされた。

安全性解析対象集団における初回免疫の 2 回目接種から追加接種までの間隔の中央値(範囲)は、初回コミナティコホートでは本剤群 8.9 カ月(5.3~19.9 カ月)、コミナティ群 8.9 カ月(6.0~19.7 カ月)、初回スパイクバックスコホートでは本剤群 9.3 カ月(6.2~16.1 カ月)、スパイクバックス群 9.3 カ月(6.1~16.2 カ月)、免疫原性評価可能 PPS における初回免疫の 2 回目接種から追加接種までの間隔の中央値(範囲)は、初回コミナティコホートでは本剤群 7.9 カ月(6.0~18.4 カ月)、コミナティ群 8.0 カ月(6.0~12.6 カ月)、初回スパイクバックスコホートでは本剤群 8.3 カ月(6.2~10.5 カ月)、スパイクバックス群 8.6 カ月(6.4~10.2 カ月)であった。

有効性について、主要評価項目は、治験薬接種 28 日後の血中抗 SARS-CoV-2(起源株)中和抗体価の GMFR とされた。また、副次評価項目として、治験薬接種 28 日後の血中抗 SARS-CoV-2(起源株)中和抗体価の GMT 及び抗体応答率が設定された。

治験薬接種 28 日後における免疫原性の主要評価項目及び副次評価項目の結果は表 20 のとおりであった。起原株に対する中和抗体価の GMFR 比の両側 97.5%CI の下限値は、いずれの対照薬(コミナティ及びスパイクバックス)に対しても非劣性の限界値とされた 0.67 を上回り、事前に規定された非劣性の成功基準が達成された。

¹⁷⁾ 初回スパイクバックスコホート 1 例、初回コミナティコホート 2 例が本剤群として採用された。

表 20 SARS-CoV-2 中和抗体価の GMT、GMFR 及び抗体応答率（免疫原性評価可能 PPS）

	初回コミュニティコホート		初回スパイクバックスコホート	
	本剤群 N=140	コミュニティ群 N=69	本剤群 N=142	スパイクバックス群 N=70
ベースライン				
n	140	69	142	70
GMT 〔両側 95%CI〕 ^{a)}	24.292 〔20.431, 28.882〕	29.468 〔21.614, 40.175〕	62.576 〔50.873, 76.971〕	45.185 〔34.608, 58.995〕
治験薬接種 28 日後				
n	137	66	136	69
GMT 〔両側 95%CI〕 ^{a)}	1345.327 〔1153.683, 1568.806〕	951.373 〔768.559, 1177.672〕	2078.015 〔1795.209, 2405.372〕	1096.038 〔878.747, 1367.058〕
GMFR 〔両側 95%CI〕 ^{a)}	58.690 〔49.643, 69.386〕	38.044 〔29.704, 48.726〕	36.074 〔29.292, 44.426〕	25.402 〔19.163, 33.671〕
調整 GMFR 〔両側 95%CI〕 ^{a)}	57.700 〔50.330, 66.149〕	39.410 〔32.365, 47.989〕	38.864 〔33.687, 44.837〕	21.932 〔17.935, 26.819〕
調整 GMFR 比 〔両側 97.5%CI〕 ^{b)}	1.464 〔1.112, 1.927〕		1.772 〔1.335, 2.353〕	
抗体応答率 ^{c)}				
n	137	66	136	69
抗体応答例数	133	65	129	64
抗体応答率 (%) 〔両側 95%CI〕 ^{d)}	97.1 〔92.7, 99.2〕	98.5 〔91.8, 100.0〕	94.9 〔89.7, 97.9〕	92.8 〔83.9, 97.6〕
抗体応答率の差 〔両側 95%CI〕 ^{e)}	-1.4 〔-5.9, 5.4〕		2.1 〔-4.4, 11.1〕	

N=解析対象例数、n=免疫原性の評価対象例数

- a) 両側 95%CI は抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値について t 分布を仮定し算出
- b) 常用対数変換した中和活性を被説明変数、投与群を説明変数、常用対数変換した中和活性のベースライン値を共変量とする共分散分析モデルに基づき GMFR の比（本剤群／対照群）を算出。区間推定においては、コホート毎に非劣性評価することを考慮し Bonferroni 補正による両側 97.5%CI を算出。
- c) 治験薬接種前の中和抗体価に対して、接種後の中和抗体価が 4 倍以上になった被験者の割合
- d) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出
- e) 両側 95%CI は年齢層で調整した層別 Newcombe-Wilson score 法に基づき算出

安全性について、観察期間及び有害事象の重症度は、パート1と同一の設定とされた。

治験薬接種後 7 日間に認められた特定有害事象を表 21 に示す。

表 21 特定有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	初回コナティコホート				初回スパイクバックスコホート			
	本剤群 N=1,538		コナティ群 N=769		本剤群 N=1,469		スパイクバックス群 N=735	
	全て	重度	全て	重度	全て	重度	全て	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
注射部位有害事象	1,440 (93.6)	43 (2.8)	727 (94.5)	14 (1.8)	1,411 (96.1)	56 (3.8)	700 (95.2)	39 (5.3)
紅斑	152 (9.9)	15 (1.0)	74 (9.6)	1 (0.1)	194 (13.2)	20 (1.4)	140 (19.0)	13 (1.8)
腫脹	222 (14.4)	13 (0.8)	118 (15.3)	2 (0.3)	248 (16.9)	16 (1.1)	176 (23.9)	11 (1.5)
硬結	150 (9.8)	6 (0.4)	82 (10.7)	0	156 (10.6)	6 (0.4)	117 (15.9)	4 (0.5)
疼痛	1,420 (92.3)	9 (0.6)	709 (92.2)	6 (0.8)	1,380 (93.9)	10 (0.7)	688 (93.6)	13 (1.8)
熱感	609 (39.6)	15 (1.0)	345 (44.9)	7 (0.9)	757 (51.5)	21 (1.4)	425 (57.8)	13 (1.8)
そう痒感	258 (16.8)	0	128 (16.6)	0	277 (18.9)	2 (0.1)	152 (20.7)	0
全身性有害事象	1,051 (68.3)	68 (4.4)	538 (70.0)	33 (4.3)	1,156 (78.7)	82 (5.6)	599 (81.5)	53 (7.2)
発熱	521 (33.9)	42 (2.7)	276 (35.9)	17 (2.2)	626 (42.6)	44 (3.0)	349 (47.5)	30 (4.1)
倦怠感	851 (55.3)	30 (2.0)	447 (58.1)	17 (2.2)	984 (67.0)	38 (2.6)	498 (67.8)	29 (3.9)
頭痛	591 (38.4)	8 (0.5)	319 (41.5)	6 (0.8)	677 (46.1)	10 (0.7)	358 (48.7)	13 (1.8)
発疹	25 (1.6)	0	8 (1.0)	1 (0.1)	22 (1.5)	0	17 (2.3)	0
筋肉痛	316 (20.5)	6 (0.4)	180 (23.4)	7 (0.9)	342 (23.3)	10 (0.7)	191 (26.0)	9 (1.2)

N=解析対象例数、n=発現例数、MedDRA/J Ver.25.0

いずれかの群で2%以上に発現した特定外有害事象及び副反応を表22に示す。

表 22 特定外有害事象及び副反応（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	初回コナティコホート				初回スパイクバックスコホート			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	本剤群 N=1,538	コナティ群 N=769	本剤群 N=1,538	コナティ群 N=769	本剤群 N=1,469	スパイクバックス群 N=735	本剤群 N=1,469	スパイクバックス群 N=735
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象/副反応	523 (34.0)	279 (36.3)	396 (25.7)	220 (28.6)	563 (38.3)	267 (36.3)	449 (30.6)	201 (27.3)
注射部位紅斑	132 (8.6)	78 (10.1)	128 (8.3)	78 (10.1)	209 (14.2)	65 (8.8)	207 (14.1)	65 (8.8)
注射部位腫脹	103 (6.7)	52 (6.8)	103 (6.7)	52 (6.8)	142 (9.7)	61 (8.3)	141 (9.6)	61 (8.3)
注射部位硬結	91 (5.9)	54 (7.0)	91 (5.9)	54 (7.0)	101 (6.9)	63 (8.6)	100 (6.8)	63 (8.6)
発熱	59 (3.8)	27 (3.5)	53 (3.4)	26 (3.4)	46 (3.1)	16 (2.2)	35 (2.4)	13 (1.8)
COVID-19	25 (1.6)	14 (1.8)	0	0	29 (2.0)	12 (1.6)	0	0
注射部位そう痒感	19 (1.2)	2 (0.3)	17 (1.1)	2 (0.3)	31 (2.1)	2 (0.3)	29 (2.0)	2 (0.3)
リンパ節症	21 (1.4)	18 (2.3)	21 (1.4)	18 (2.3)	25 (1.7)	10 (1.4)	25 (1.7)	10 (1.4)
腋窩痛	26 (1.7)	19 (2.5)	24 (1.6)	19 (2.5)	19 (1.3)	11 (1.5)	19 (1.3)	10 (1.4)

N=解析対象例数、n=発現例数、MedDRA/J Ver.25.0

重篤な有害事象は、本剤群 2/3,007 例に 3 件(脳梗塞及び卵巣嚢胞破裂/子宮平滑筋腫各 1 例)、コナティ群 2/769 例に 2 件(半月板損傷及び肝機能異常各 1 例)及びスパイクバックス群 1/735 例に 1 件(胆嚢炎)認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：116 試験、実施期間 2021 年 11 月～継続中：データカットオフ日：20 年 月 日）

SARS-CoV-2 ワクチン接種歴及び SARS-CoV-2 感染歴のない 20 歳以上 65 歳未満の健康成人

(目標被験者数：パート1；6例、パート2；74例)を対象に、本剤の安全性、忍容性及び免疫原性の検討を目的とした非盲検非対照用量漸増試験(パート1)及び無作為化二重盲検¹⁸⁾並行群間比較試験(パート2)が国内2施設で実施された。

用法・用量は、いずれのパートにおいても、本剤30 µg又は60 µgを28日間隔で2回筋肉内接種することとされた。

被験者は、いずれのパートにおいても本剤30 µg又は60 µg群に1：1の比で割り付けられた(パート2は無作為化割付)。登録された80例(パート1の6例(本剤30 µg群3例、本剤60 µg群3例)、及びパート2の74例(本剤30 µg群37例、本剤60 µg群37例))のうち、パート2の本剤60 µg群1例¹⁹⁾を除く79例に治験薬が2回接種され、80例全例が安全性解析対象集団及び免疫原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。有害事象の重症度は、146試験と同様に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)を参考に設定された基準に基づき評価された。

- 特定有害事象：1回目及び2回目の治験薬接種後7日間¹¹⁾
 - 注射部位有害事象(発赤、腫脹、硬結、疼痛、熱感、そう痒感)
 - 全身性有害事象(発熱、倦怠感、頭痛、発疹(全身性/局所)、筋肉痛)
- 特定外有害事象：1回目治験薬接種から2回目治験薬接種後28日間¹¹⁾
- 重篤な有害事象：同意取得から2回目治験薬接種12カ月後又は抗薬物抗体追跡検査の最終時点のいずれか遅い時点まで

治験薬各回接種後7日間に認められた特定有害事象を表23に示す。

¹⁸⁾ 独立統計責任者、独立統計専門家、治験薬接種者、治験薬管理者、非盲検治験薬管理補助者及び治験薬割付責任者/担当者以外のすべての関係者(被験者、治験責任医師等の前述以外の実施医療施設の担当者、治験依頼者)が盲検者とされた。

¹⁹⁾ パート2の本剤60 µg群1例で1回目の治験薬接種後に同意撤回し、2回目の治験薬を接種せず治験を中止した。

表 23 治験薬各回接種後 7 日間における特定有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	1 回目		2 回目	
	本剤 30 µg 群 N=40	本剤 60 µg 群 N=40	本剤 30 µg 群 N=40	本剤 60 µg 群 N=40 ^{a)}
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
注射部位有害事象	34 (85.0)	36 (90.0)	34 (85.0)	32 (80.0)
紅斑	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (5.0)	6 (15.0)
腫脹	1 (2.5)	1 (2.5)	0 (0.0)	3 (7.5)
硬結	1 (2.5)	3 (7.5)	0 (0.0)	1 (2.5)
疼痛	34 (85.0)	36 (90.0)	34 (85.0)	32 (80.0)
熱感	5 (12.5)	7 (17.5)	5 (12.5)	7 (17.5)
そう痒感	1 (2.5)	2 (5.0)	3 (7.5)	6 (15.0)
全身性有害事象	22 (55.0)	23 (57.5)	18 (45.0)	30 (75.0)
発熱	0 (0.0)	4 (10.0)	3 (7.5)	8 (20.0)
倦怠感	6 (15.0)	10 (25.0)	9 (22.5)	17 (42.5)
頭痛	3 (7.5)	7 (17.5)	4 (10.0)	16 (40.0)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	18 (45.0)	19 (47.5)	13 (32.5)	19 (47.5)

N=解析対象例数、n=発現例数、MedDRA/J Ver.24.1

a) 安全性解析対象集団であるため、1 回目接種後に同意撤回し、2 回目の治験薬接種を受けていない 1 例を含む

いずれかの群で 2 例以上に発現した特定外有害事象及び副反応を表 24 に示す。

表 24 1 回目治験薬接種から治験薬 2 回接種後 28 日間における特定外有害事象及び副反応（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	有害事象		副反応	
	本剤 30 µg 群 N=40	本剤 60 µg 群 N=40	本剤 30 µg 群 N=40	本剤 60 µg 群 N=40
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
体温上昇	5 (12.5)	9 (22.5)	5 (12.5)	9 (22.5)
注射部位紅斑	4 (10.0)	8 (20.0)	4 (10.0)	8 (20.0)
注射部位そう痒感	2 (5.0)	7 (17.5)	2 (5.0)	7 (17.5)
注射部位腫脹	0	7 (17.5)	0	7 (17.5)
注射部位硬結	1 (2.5)	5 (12.5)	1 (2.5)	5 (12.5)
COVID-19	2 (5.0)	1 (2.5)	0	0
注射部位疼痛	1 (2.5)	2 (5.0)	1 (2.5)	2 (5.0)
注射部位熱感	1 (2.5)	2 (5.0)	1 (2.5)	2 (5.0)
悪心	0	2 (5.0)	0	2 (5.0)

N=解析対象例数、n=発現例数、MedDRA/J Ver.24.1

重篤な有害事象はいずれの群においても認められなかった。

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の方針について

申請者は、臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

146 試験開始当時、SARS-CoV-2 ワクチンが本邦でも承認され、接種が急速に進んだことから、本剤が製造販売承認を取得する頃には、広く追加接種が実施されていることが想定されたこと、及び本邦における 18 歳以上の初回免疫完了率は 70%を超えており²⁰⁾、当該年齢層における本邦での初回免疫に係る開発は困難であったことを踏まえ、初回免疫に係る開発よりも優先して追加免疫に係る開発を実施することとした。

既承認の SARS-CoV-2 ワクチン接種による血中抗 SARS-CoV-2 中和抗体価が COVID-19 発症

²⁰⁾ <https://info.vrs.digital.go.jp/dashboard/>（最終確認日：2023 年 6 月 9 日）

予防効果と相関性を示すことが徐々に明らかとなってきたこと（Vaccine 2021; 39: 4423-8、Nat Med 2021; 27: 1205-11）を踏まえ、「新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方（補遺3）免疫原性に基づく新型コロナウイルスワクチンの評価の考え方」（医薬品医療機器総合機構、令和3年10月22日付け）（以下、「考え方（補遺3）」）では、発症予防効果が示されている既承認のSARS-CoV-2ワクチンを対照薬として、免疫原性を指標とした有効性評価を行う免疫ブリッジングの活用が可能とされている。したがって、146試験パート2では、免疫原性に基づく評価指標を用いて、コミナティ及びスパイクバックスに対する非劣性を検証することとした。なお、146試験パート2の対象被験者は、初回免疫完了者であるため追加接種前の時点で一定程度の中和抗体価を有しており、追加接種後の中和抗体価は、治験薬接種による影響及び接種前の中和抗体価の両者に影響を受けることから、146試験パート2の主要評価項目はGMFRとし、副次評価項目としてGMT及び抗体応答率を設定することとした。

今般の承認申請は、SARS-CoV-2（起源株）に対する、SARS-CoV-2ワクチンによる初回免疫完了者への本剤の追加免疫の適応取得を目的としていることから、146試験を評価資料として本剤の有効性及び安全性を評価する方針とした。

機構は、以下のように考える。

146試験開始当時の本邦のSARS-CoV-2ワクチン接種状況について、初回免疫完了割合が70%を超えていたことを踏まえると、本剤の追加免疫に係る開発を先行させたことは理解可能と考える。また、146試験開始時には既に複数のSARS-CoV-2ワクチンが承認されていたこと、「考え方（補遺3）」に示すように、既承認のSARS-CoV-2ワクチンを対照として臨床試験を実施するに際し、COVID-19の発症予防効果の非劣性検証には、プラセボを対照とする場合の2～3倍の年数を要することがあるとの報告があり（Clin Trials 2021; 18: 335-42）、プラセボ対照試験の実施可能性は乏しく、免疫ブリッジングを活用した試験を検討する必要性についてコンセンサスが得られていた（ICMRA COVID-19 Virus Variants Workshop, 24 June 2021²¹⁾）ことを踏まえると、「考え方（補遺3）」に基づき、発症予防効果が示されている既承認のSARS-CoV-2ワクチンを比較対照として、事前に設定された免疫ブリッジングに係る成功基準に基づき評価するという申請者の評価方針は受入れ可能と考える。

有効性について、146試験の主要評価項目はGMFRとされており、申請者の説明は一定の理解が可能であると考えられるものの、「考え方（補遺3）」において、免疫原性の主要評価項目はGMTとし、GMTによる非劣性試験を行う場合には、中和抗体応答率についても主要評価項目として対照薬との非劣性を検証する必要があると示しているとおおり、副次評価項目として設定されているGMT及び中和抗体応答率を含めて、本剤の有効性について検討することとした。加えて、免疫ブリッジングによる評価手法を用いた場合であっても、臨床的なイベントの発生状況を確認し、免疫原性による有効性評価を裏付けることが望ましいことから、146試験におけるCOVID-19の発症状況については可能な限り確認することとした。

安全性については、本剤の接種経験は限られることから、146試験に加え、参考資料として提出された初回免疫にかかる臨床試験（J101試験及び116試験）における安全性情報も併せて確

²¹⁾ <http://www.icmra.info/drupal/en/covid-19/24june2021>（最終確認日：2023年6月9日）

認することとした。

7.R.2 有効性について

本剤の追加接種時の有効性について、申請者は以下のように説明している。

146 試験パート1の結果を踏まえて146 試験パート2では本剤の用量として60 µgを選択し、既承認 SARS-CoV-2 ワクチンの初回免疫完了者を対象に、本剤と対照薬（コミナティ又はスパイクバックス）の追加接種28日後のSARS-CoV-2（起源株）に対する免疫原性を比較した。その結果、初回コミナティコホート又は初回スパイクバックスコホートのいずれにおいても、治験薬接種28日後の血中SARS-CoV-2（起源株）中和抗体価のGMFRについて、対照薬（コミナティ又はスパイクバックス）に対する本剤の非劣性が検証された（7.1.2 参照）。

また、年齢層別の有効性について、健康高齢者の被験者数が非常に限られているため、免疫原性評価可能PPSの対象に加え、免疫原性評価可能PPS対象外ではあるものの免疫原性評価可能PPSの条件のうち「パート2の登録開始から免疫原性評価に必要な最初の被験者213名」という条件以外の全ての条件に該当する健康高齢者も含めて免疫原性を検討した結果、表25のとおりであり、健康成人と健康高齢者において明確な差異は認められなかった。

表 25 年齢層別 SARS-CoV-2 中和抗体価の GMT、GMFR 及び抗体応答率（免疫原性評価 PPS^{a)}）（146 試験パート 2）

	初回コミナティコホート				初回スパイクバックスコホート			
	健康成人		健康高齢者		健康成人		健康高齢者	
	本剤群 N=133	コミナ ティ群 N=67	本剤群 N=90	コミナ ティ群 N=45	本剤群 N=139	スパイク バックス群 N=68	本剤群 N=29	スパイク バックス群 N=13
ベースライン								
n	133	67	90	45	139	68	29	13
GMT [両側 95%CI] ^{b)}	25.269 [21.131, 30.217]	30.261 [22.038, 41.554]	25.243 [17.950, 35.500]	28.780 [20.212, 40.981]	61.995 [50.525, 76.069]	45.792 [34.899, 60.085]	70.654 [38.966, 128.114]	61.274 [27.941, 134.371]
治験薬接種 28 日後								
n	130	64	82	42	133	67	28	13
GMT [両側 95%CI] ^{b)}	1367.897 [1171.214, 1597.609]	973.321 [782.968, 1209.951]	1491.014 [1137.166, 1954.967]	1254.776 [901.567, 1746.362]	2108.455 [1818.471, 2444.683]	1096.201 [874.617, 1373.924]	2626.100 [1523.745, 4525.957]	1501.714 [865.947, 2604.252]
GMFR [両側 95%CI] ^{b)}	57.494 [48.390, 68.311]	38.048 [29.476, 49.114]	75.779 [58.270, 98.549]	44.128 [31.273, 62.268]	37.029 [30.349, 45.181]	25.099 [18.783, 33.538]	42.012 [21.808, 80.932]	24.508 [11.453, 52.445]
抗体応答率 ^{c)}								
n	130	64	82	42	133	67	28	13
抗体応答例数	126	63	81	39	127	62	25	12
抗体応答率 (%) [両側 95%CI] ^{d)}	96.9 [92.3, 99.2]	98.4 [91.6, 100.0]	98.8 [93.4, 100.0]	92.9 [80.5, 98.5]	95.5 [90.4, 98.3]	92.5 [83.4, 97.5]	89.3 [71.8, 97.7]	92.3 [64.0, 99.8]

N=解析対象例数、n=免疫原性の評価対象例数

- 健康高齢者では、免疫原性評価 PPS 対象外の被験者のうち、免疫原性評価 PPS の条件のうち「パート2の登録開始から免疫原性評価に必要な最初の被験者213名」という条件以外の全ての条件に該当する被験者を含む
- 両側 95%CI は抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値について t 分布を仮定し算出
- 治験薬接種前の中和抗体価に対して、接種後の中和抗体価が4倍以上になった被験者の割合
- 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

また、146 試験パート2で、治験参加時に少なくとも1つ以上の合併症（既往歴を含む）を有する被験者の有効性を評価する目的で事後解析を実施した。合併症（一部 COVID-19 の重症化

リスクが高い基礎疾患又はリスク因子²²⁾を有する被験者を含む) 有無別の有効性について表 26 のとおりであり、GMFR の比は、初回コミナティコホート及び初回スパイクバックスコホートのいずれにおいても合併症なしの被験者と比較して、合併症ありの被験者で高い傾向にあり、合併症ありの被験者で本剤の効果が減弱することはないと考えられる。

表 26 合併症有無別の治験薬接種 28 日後の SARS-CoV-2 中和抗体価の GMT、GMFR 及び抗体応答率 (事後解析、免疫原性評価可能 PPS) (146 試験パート 2)

	合併症あり				合併症なし			
	初回コミナティコホート		初回スパイクバックスコホート		初回コミナティコホート		初回スパイクバックスコホート	
	本剤群 N=56	コミナティ群 N=26	本剤群 N=41	スパイクバックスコホート N=25	本剤群 N=84	コミナティ群 N=43	本剤群 N=101	スパイクバックスコホート N=45
n	56	26	39	25	81	40	97	44
GMT 比 [両側 95%CI] ^{a)}	1.791 [1.180, 2.718]		2.144 [1.307, 3.516]		1.195 [0.863, 1.655]		1.782 [1.315, 2.417]	
調整 GMFR 比 [両側 95%CI] ^{b)}	1.731 [1.166, 2.570]		2.080 [1.279, 3.385]		1.305 [0.973, 1.750]		1.623 [1.215, 2.170]	
抗体応答率の差 (%) [両側 95%CI] ^{c)}	-3.6 [-12.1, 9.6]		6.9 [-7.3, 25.2]		0.0 [-6.4, 10.6]		-0.6 [-7.8, 10.4]	

N=解析対象例数、n=免疫原性の評価対象例数

- a) GMT の比 (本剤群/対照群)。両側 95%CI は抗体価の対数変換値について t 分布を仮定し算出
b) GMFR の比 (本剤群/GMFR)。共分散分析モデルに基づき調整。両側 95%CI は抗体価の対数変換値について t 分布を仮定し算出
c) 抗体応答率の差 (本剤群-対照群)。両側 95%CI は Newcombe-Wilson 法に基づき算出

2021 年 12 月 26 日から 2022 年 6 月 30 日までのオミクロン株流行期の米国で実施されたテストネガティブデザインを用いた症例対照研究で、既承認 mRNA SARS-CoV-2 ワクチンの初回免疫後の追加接種時の COVID-19 関連の入院に対する有効性を検討したところ、基礎疾患有無別の入院予防効果はそれぞれ 65 [95%CI : 58, 72] %及び 45 [95%CI : -3, 71] %であったことが報告されており (BMJ 2022; 379: e072065)、基礎疾患を有する場合でも本剤の有効性は期待できるものとする。

① COVID-19 発症率について

146 試験では、治験薬接種後 52 週間までの COVID-19 発症率を副次評価項目として設定しており、本承認申請では治験薬接種後 28 日までの結果を提示した。COVID-19 発症²³⁾の評価期間は、コミナティの臨床試験 (海外 C4591001 試験) の設定²⁴⁾を踏まえて、治験薬接種から 7 日以降と設定した。146 試験パート 2 において、COVID-19 発症率の主たる解析対象集団は有効性評価可能 PPS とされ、治験薬接種後 7 日から 28 日までの COVID-19 発症率は表 27、COVID-19 累積発症割合は図 1 及び図 2 に示すとおりであり、初回免疫ワクチンの種類によらず、本剤群

²²⁾ COVID-19 の重症化リスクが高い基礎疾患又はリスク因子として、第 44 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会 (令和 3 年 3 月 18 日) 又は新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第 9.0 版 (2023 年 2 月 10 日) に記載がある疾患とした。

²³⁾ COVID-19 発症の定義は、「37.5°C以上の発熱」、「咳嗽」、「息切れ・息苦しさ」、「疲労・倦怠感」、「筋肉痛・全身の痛み」、「頭痛」、「新規の味覚・嗅覚異常」、「咽頭痛」のうち少なくとも一つ以上を認め、RT-PCR 検査、SARS-CoV-2 抗原検査又はその他の核酸検出検査等で陽性と判定された場合とされた。

²⁴⁾ コミナティ筋注の臨床試験 (海外 C4591001 試験の第 I 相パート) の結果、治験薬 2 回目接種 7 日後以降に SARS-CoV-2 血清中和抗体価が顕著に高値であり (N Engl J Med 2020; 383: 2439-50)、当該結果を基にコミナティの次相 (海外 C4591001 試験の第 II/III 相パート) における COVID-19 発症予防効果の評価期間は治験薬接種 7 日後以降と設定された (N Engl J Med 2020; 383: 2603-15)。

と対照薬群の結果は同程度であった。なお、146 試験パート 1（並行比較パート）では、本剤 10 µg 群で 1 例（初回コミナティコホート、成人）、30 µg 群で 2 例（いずれも初回スパイクバックスコホート、成人及び高齢者各 1 例）に COVID-19 の発症が認められ、他の接種群では認められなかった。

表 27 治験薬接種後 7 日から 28 日までの COVID-19 発症率（有効性評価可能 PPS）（146 試験パート 2）

	初回コミナティコホート		初回スパイクバックスコホート	
	本剤群 N =1,531	コミナティ群 N =766	本剤群 N =1,468	スパイクバックス群 N =731
n	1,525	765	1,463	729
COVID-19 発症例数	21	14	29	13
観察人年	103.76	51.99	99.25	49.34
COVID-19 発症率（件数 /1,000 人年） ^{a)} [両側 95%CI] ^{b)}	202.40 [125.29, 309.39]	269.27 [147.21, 451.79]	292.19 [195.69, 419.64]	263.50 [140.30, 450.59]
対照薬に対する COVID-19 発症率の比 [両側 95%CI] ^{c)}	0.75 [0.36, 1.60]		1.11 [0.56, 2.32]	
COVID-19 累積発症割合（%） ^{d)} [両側 95%CI] ^{e)}	1.38 [0.90, 2.11]	1.83 [1.09, 3.07]	1.98 [1.38, 2.84]	1.78 [1.04, 3.05]

N=解析対象例数、n=評価対象例数

a) 各時点の発症率は該当期間における発症例数を該当期間のリスク集団の観察人年で割ることにより算出

b) 両側 95%CI はポアソン分布を仮定して正確法に基づき算出

c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

d) 累積発症割合（%）=（1-非発症割合（KM 推定値））×100

e) 両側 95%CI は Greenwood 法に基づき算出

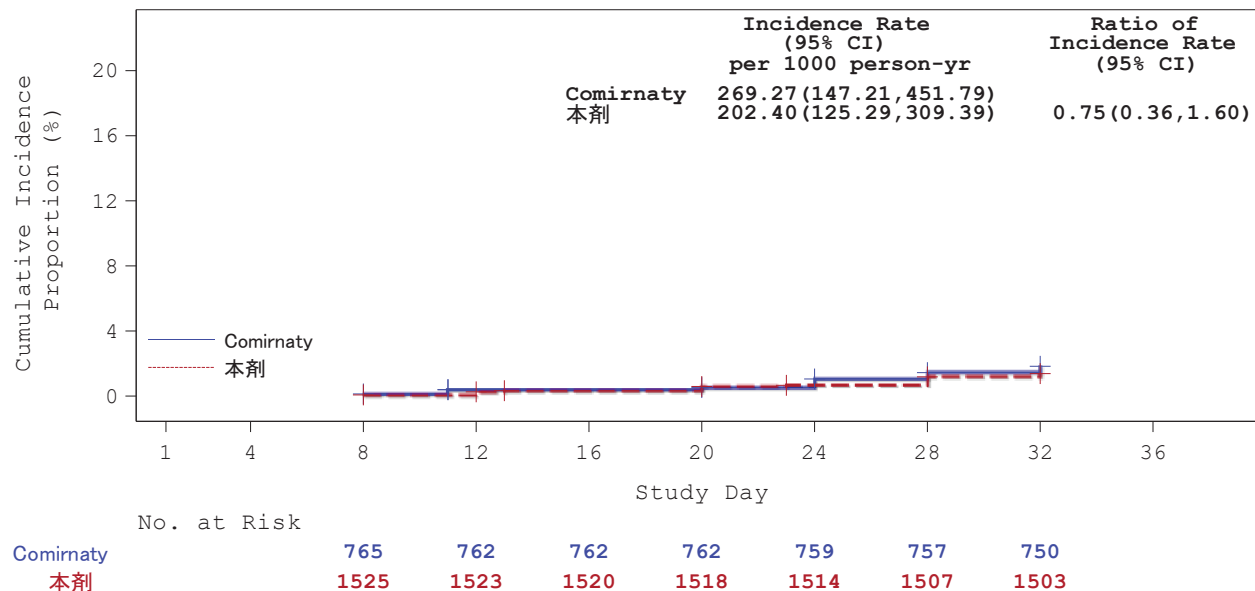


図 1 治験薬接種 7 日後から 28 日後までの COVID-19 累積発症割合（初回コミナティコホート：有効性評価可能 PPS）

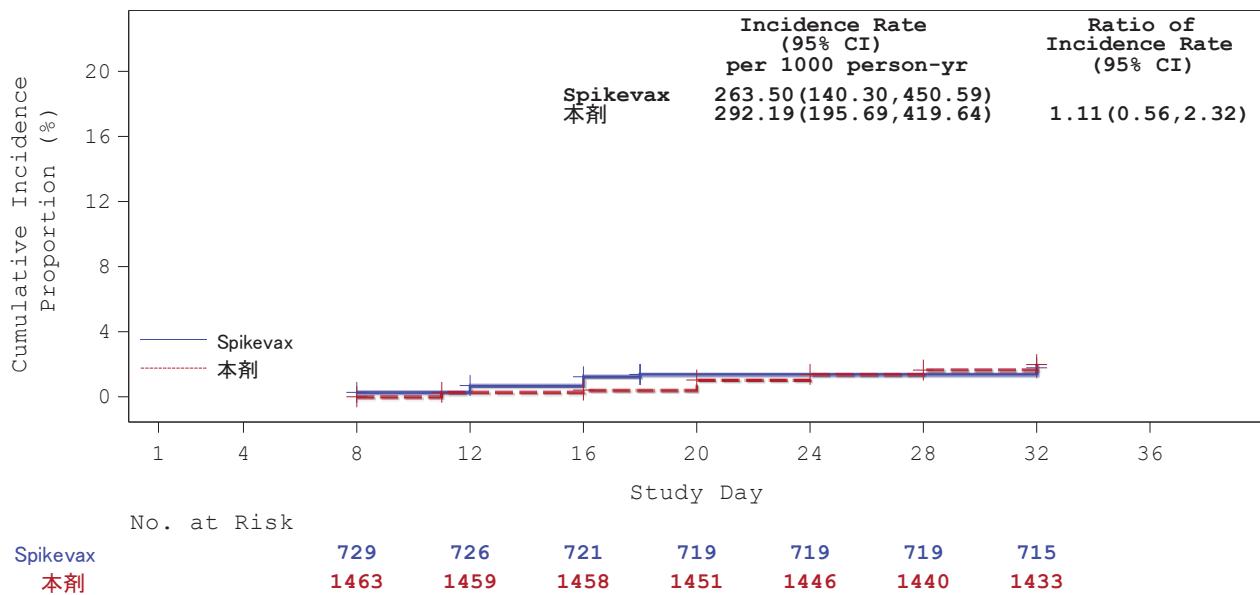


図2 治験薬接種7日後から28日後までのCOVID-19累積発症割合
(初回スパイクバックスコホート：有効性評価可能PPS)

② 変異株に対する有効性について

146試験パート1において、探索的評価項目として血中抗SARS-CoV-2(変異株)に対する免疫原性が設定されており、パート1計画時の流行株であったデルタ株及び承認申請時の流行株であるオミクロン株(BA.1系統)に対する中和抗体価は表28及び表29のとおりであった。また、残余検体を用いて探索的に実施したオミクロン株(BA.4-5系統、BQ.1.1系統及びXBB.1.5系統)における結果は表30、表31及び表32のとおりであった。本剤追加接種により、初回免疫ワクチンの種類や成人又は高齢者問わず、変異株(デルタ株、オミクロン株(BA.1系統及びBA.4-5系統))に対しても中和抗体価の上昇が確認され、対照薬と比較しても同程度又は上回る結果であった。また、オミクロン株(BQ.1.1系統及びXBB.1.5系統)に対する中和抗体価は、治験薬を接種した一部の被験者で上昇がみられた。

表 28 デルタ株に対する SARS-CoV-2 中和抗体価の GMT、GMFR 及び抗体応答率 (FAS) (並行比較パート)

	初回コミナティコホート				初回スパイクバックスコホート			
	健康成人		健康高齢者		健康成人		健康高齢者	
	本剤 60 µg 群 N=30	コミナティ群 N=30	本剤 60 µg 群 N=30	コミナティ群 N=30	本剤 60 µg 群 N=30	スパイクバック クス群 N=30	本剤 60 µg 群 N=20	スパイクバック クス群 N=19
ベースライン								
n	30	30	30	30	30	30	20	19
GMT 〔両側 95%CI〕 ^{a)}	8.225 〔6.370, 10.620〕	11.223 〔7.756, 16.241〕	6.307 〔5.545, 7.173〕	8.224 〔6.312, 10.716〕	9.882 〔8.096, 12.061〕	11.100 〔7.126, 17.290〕	8.711 〔5.931, 12.794〕	8.191 〔6.335, 10.590〕
治験薬接種 28 日後								
n	27	29	29	29	30	29	20	19
GMT 〔両側 95%CI〕 ^{a)}	476.384 〔334.337, 678.780〕	382.828 〔263.403, 556.397〕	457.980 〔332.562, 630.694〕	267.490 〔192.709, 371.290〕	288.398 〔200.270, 415.307〕	163.866 〔123.097, 218.138〕	510.887 〔275.764, 946.482〕	162.941 〔89.114, 297.929〕
GMFR 〔両側 95%CI〕 ^{a)}	63.924 〔46.832, 87.253〕	39.214 〔28.642, 53.689〕	72.915 〔54.610, 97.356〕	31.971 〔22.683, 45.062〕	29.185 〔21.034, 40.495〕	16.777 〔12.225, 23.024〕	58.647 〔36.332, 94.669〕	19.893 〔11.425, 34.637〕
抗体応答率 ^{b)}								
n	27	29	29	29	30	29	20	19
抗体応答例数	27	29	29	28	30	28	20	18
抗体応答率 (%) 〔両側 95%CI〕 ^{c)}	100.0 〔87.2, 100.0〕	100.0 〔88.1, 100.0〕	100.0 〔88.1, 100.0〕	96.6 〔82.2, 99.9〕	100.0 〔88.4, 100.0〕	96.6 〔82.2, 99.9〕	100.0 〔83.2, 100.0〕	94.7 〔74.0, 99.9〕

N=解析対象例数、n=免疫原性の評価対象例数

a) 両側 95%CI は抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値について t 分布を仮定し算出

b) 治験薬接種前の中和抗体価に対して、接種後の中和抗体価が 4 倍以上になった被験者の割合

c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

表 29 オミクロン株 (BA.1 系統) に対する SARS-CoV-2 中和抗体価の GMT、GMFR 及び抗体応答率 (FAS) (並行比較パート)

	初回コミナティコホート				初回スパイクバックスコホート			
	健康成人		健康高齢者		健康成人		健康高齢者	
	本剤 60 µg 群 N=30	コミナティ群 N=30	本剤 60 µg 群 N=30	コミナティ群 N=30	本剤 60 µg 群 N=30	スパイクバック クス群 N=30	本剤 60 µg 群 N=20	スパイクバック クス群 N=19
ベースライン								
n	30	30	30	30	30	30	20	19
GMT 〔両側 95%CI〕 ^{a)}	5.878 〔4.603, 7.505〕	6.231 〔4.373, 8.877〕	5.000 〔5.000, 5.000〕	5.000 〔5.000, 5.000〕	5.748 〔5.266, 6.274〕	7.939 〔5.135, 12.274〕	6.486 〔5.332, 7.890〕	6.113 〔5.206, 7.177〕
治験薬接種 28 日後								
n	27	29	29	29	30	29	20	19
GMT 〔両側 95%CI〕 ^{a)}	162.077 〔108.684, 241.701〕	102.820 〔77.929, 135.662〕	169.855 〔120.041, 240.341〕	79.048 〔58.201, 107.362〕	188.092 〔134.193, 263.640〕	98.031 〔71.744, 133.948〕	226.246 〔121.639, 420.812〕	113.139 〔66.325, 192.996〕
GMFR 〔両側 95%CI〕 ^{a)}	30.792 〔20.805, 45.574〕	19.593 〔15.144, 25.349〕	33.971 〔24.008, 48.068〕	15.810 〔11.640, 21.472〕	32.722 〔23.837, 44.918〕	14.366 〔10.543, 19.574〕	34.883 〔20.351, 59.793〕	18.509 〔11.346, 30.194〕
抗体応答率 ^{b)}								
n	27	29	29	29	30	29	20	19
抗体応答例数	27	29	29	28	30	28	19	18
抗体応答率 (%) 〔両側 95%CI〕 ^{c)}	100.0 〔87.2, 100.0〕	100.0 〔88.1, 100.0〕	100.0 〔88.1, 100.0〕	96.6 〔82.2, 99.9〕	100.0 〔88.4, 100.0〕	96.6 〔82.2, 99.9〕	95.0 〔75.1, 99.9〕	94.7 〔74.0, 99.9〕

N=解析対象例数、n=免疫原性の評価対象例数

a) 両側 95%CI は抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値について t 分布を仮定し算出

b) 治験薬接種前の中和抗体価に対して、接種後の中和抗体価が 4 倍以上になった被験者の割合

c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

表 30 オミクロン株 (BA.4-5 系統) に対する SARS-CoV-2 中和抗体価の GMT、GMFR 及び抗体応答率 (FAS) (並行比較パート)

	初回コミナティコホート				初回スパイクバックスコホート			
	健康成人		健康高齢者		健康成人		健康高齢者	
	本剤 60 µg 群 N=33	コミナティ群 N=30	本剤 60 µg 群 N=33	コミナティ群 N=30	本剤 60 µg 群 N=33	スパイクバツ クス群 N=30	本剤 60 µg 群 N=23	スパイクバツ クス群 N=19
ベースライン								
n	33	30	33	30	33	30	23	19
GMT [両側 95%CI] a)	51 [48, 55]	55 [45, 68]	50 [50, 50]	50 [50, 50]	56 [44, 71]	62 [46, 83]	50 [50, 50]	53 [47, 60]
治験薬接種 28 日後								
n	33	30	33	30	33	30	23	19
GMT [両側 95%CI] a)	203 [148, 279]	236 [174, 321]	229 [147, 358]	116 [86, 156]	294 [202, 429]	181 [122, 268]	378 [217, 656]	189 [116, 309]
GMFR [両側 95%CI] a)	3.9 [2.9, 5.4]	4.3 [3.1, 5.8]	4.6 [2.9, 7.2]	2.3 [1.7, 3.1]	5.2 [3.6, 7.5]	2.9 [2.2, 3.9]	7.6 [4.3, 13.1]	3.6 [2.1, 5.9]
抗体応答率 b)								
n	33	30	33	30	33	30	23	19
抗体応答例数	16	18	18	6	22	8	15	8
抗体応答率 (%) [両側 95%CI] c)	48.5 [30.8, 66.5]	60.0 [40.6, 77.3]	54.5 [36.4, 71.9]	20.0 [7.7, 38.6]	66.7 [48.2, 82.0]	26.7 [12.3, 45.9]	65.2 [42.7, 83.6]	42.1 [20.3, 66.5]

シールドウイルスを用いたルシフェラーゼアッセイ

N=解析対象例数、n=免疫原性の評価対象例数

a) 両側 95%CI は抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値について t 分布を仮定し算出

b) 治験薬接種前の中和抗体価に対して、接種後の中和抗体価が 4 倍以上になった被験者の割合

c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

表 31 オミクロン株 (BQ1.1) に対する SARS-CoV-2 中和抗体価の GMT、GMFR 及び抗体応答率 (FAS) (並行比較パート)

	初回コミナティコホート				初回スパイクバックスコホート			
	健康成人		健康高齢者		健康成人		健康高齢者	
	本剤 60 µg 群 N=33	コミナティ群 N=30	本剤 60 µg 群 N=33	コミナティ群 N=30	本剤 60 µg 群 N=33	スパイクバツ クス群 N=30	本剤 60 µg 群 N=23	スパイクバツ クス群 N=19
ベースライン								
n	33	30	33	30	33	30	23	19
GMT [両側 95%CI] a)	50 [50, 50]	52 [48, 56]	50 [50, 50]	50 [50, 50]	57 [44, 73]	59 [46, 74]	50 [50, 50]	50 [50, 50]
治験薬接種 28 日後								
n	33	30	33	30	33	30	23	19
GMT [両側 95%CI] a)	56 [50, 63]	63 [54, 74]	56 [52, 61]	79 [58, 106]	63 [50, 78]	74 [55, 99]	98 [65, 149]	84 [57, 123]
GMFR [両側 95%CI] a)	1.1 [1.0, 1.3]	1.2 [1.0, 1.4]	1.1 [1.0, 1.2]	1.6 [1.2, 2.1]	1.1 [1.0, 1.3]	1.3 [1.1, 1.5]	2.0 [1.3, 3.0]	1.7 [1.1, 2.5]
抗体応答率 b)								
n	33	30	33	30	33	30	23	19
抗体応答例数	1	1	0	4	0	1	5	3
抗体応答率 (%) [両側 95%CI] c)	3.0 [0.1, 15.8]	3.3 [0.1, 17.2]	0.0 [0.0, 10.6]	13.3 [3.8, 30.7]	0.0 [0.0, 10.6]	3.3 [0.1, 17.2]	21.7 [7.5, 43.7]	15.8 [3.4, 39.6]

シールドウイルスを用いたルシフェラーゼアッセイ

N=解析対象例数、n=免疫原性の評価対象例数

a) 両側 95%CI は抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値について t 分布を仮定し算出

b) 治験薬接種前の中和抗体価に対して、接種後の中和抗体価が 4 倍以上になった被験者の割合

c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

表 32 オミクロン株 (XBB.1.5) に対する SARS-CoV-2 中和抗体価の GMT、GMFR 及び抗体応答率 (FAS) (並行比較パート)

	初回コミナティコホート				初回スパイクバックスコホート			
	健康成人		健康高齢者		健康成人		健康高齢者	
	本剤 60 µg 群 N=33	コミナティ群 N=30	本剤 60 µg 群 N=33	コミナティ群 N=30	本剤 60 µg 群 N=33	スパイクバック群 N=30	本剤 60 µg 群 N=23	スパイクバック群 N=19
ベースライン								
n	33	30	33	30	33	30	23	19
GMT 〔両側 95%CI〕 ^{a)}	50 [50, 50]	52 [48, 57]	50 [50, 50]	50 [50, 50]	56 [45, 70]	57 [47, 69]	50 [50, 50]	50 [50, 50]
治験薬接種 28 日後								
n	33	30	33	30	33	30	23	19
GMT 〔両側 95%CI〕 ^{a)}	60 [52, 68]	54 [50, 59]	59 [53, 66]	63 [51, 79]	69 [55, 87]	61 [49, 77]	109 [69, 172]	64 [49, 82]
GMFR 〔両側 95%CI〕 ^{a)}	1.2 [1.0, 1.4]	1.0 [1.0, 1.1]	1.2 [1.1, 1.3]	1.3 [1.0, 1.6]	1.2 [1.0, 1.4]	1.1 [1.0, 1.2]	2.2 [1.4, 3.4]	1.3 [1.0, 1.6]
抗体応答率 ^{b)}								
n	33	30	33	30	33	30	23	19
抗体応答例数	0	0	0	3	1	0	7	1
抗体応答率 (%) 〔両側 95%CI〕 ^{c)}	0.0 [0.0, 10.6]	0.0 [0.0, 11.6]	0.0 [0.0, 10.6]	10.0 [2.1, 26.5]	3.0 [0.1, 15.8]	0.0 [0.0, 11.6]	30.4 [13.2, 52.9]	5.3 [0.1, 26.0]

シールドウイルスを用いたルシフェラーゼアッセイ

N=解析対象例数、n=免疫原性の評価対象例数

a) 両側 95%CI は抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値について t 分布を仮定し算出

b) 治験薬接種前の中和抗体価に対して、接種後の中和抗体価が 4 倍以上になった被験者の割合

c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

機構は、以下のように考える。

146 試験パート 2 において、主要評価項目とされた GMFR について、コミナティ及びスパイクバックいずれに対しても本剤の非劣性が検証され(7.1.2 参照)、副次評価項目とされた GMT 及び抗体応答率についても、コミナティ及びスパイクバックと比較して、本剤において同程度の結果であることを確認した。また、年齢層別の検討において、健康成人と健康高齢者とで、免疫原性の結果に明確な差異は認められておらず、18 歳以上の健康成人においては、年齢によらず本剤による有効性は期待できると考える。

また、変異株に対する有効性について、オミクロン株流行下では、起源株に対して高い有効性が確認された既存の SARS-CoV-2 ワクチンであっても、初回免疫のみでは有効性 (effectiveness) がオミクロン株 BA.1 系統又は BA.2 系統に対して 35.9~71.0%との報告があり、経時的な有効性の低下が認められている (Nat Med 2022; 28: 1063-71, Nat Commun 2022; 13: 3082, MMWR 2022; 71: 931-9)。また、各種変異株に対する中和活性の検討においても、起源株に比べてオミクロン株に対する中和活性は低くなることが報告されている (Nature 2022; 603: 493-6, N Engl J Med 2022; 386: 698-700 等)。一方で、追加免疫後におけるオミクロン株に対する有効性 (effectiveness) が 56~84%であるとの報告 (MMWR 2022; 71: 931-9)、追加免疫後 2~4 週間における有効性 (effectiveness) がデルタ株及びオミクロン株に対してそれぞれ 94.7~96.6%及び 64.9~73.9%との報告 (N Engl J Med 2022; 386: 1532-46) 等があり、オミクロン株に対しても、初回免疫のみの場合に比べて有効性が高い傾向が認められている。本剤による追加免疫についても、146 試験における検討から、コミナティやスパイクバックと同様に初回免疫後に減衰

した中和抗体価を再上昇させること及び変異株（デルタ株、オミクロン株（BA.1 系統及び BA.4-5 系統））に対する一定の中和抗体価を誘導することが確認されており、起源株の他、オミクロン株を含む変異株に対しても一定の有効性が期待できると判断した。

ただし、本剤においては臨床的有効性のデータ及び長期の有効性のデータが得られておらず、製造販売後には継続して情報収集を行い、得られた情報を速やかに医療現場に提供する必要がある。なお、副次評価項目として設定されている COVID-19 発症率について、評価期間が極めて短く、本剤群及び対照薬群いずれも COVID-19 発症例数が限られるため、現時点で当該データに基づく明確な判断は困難であるが、少なくとも現時点で得られている情報からは、初回免疫ワクチンの種類によらず、対照薬と比較して有効性が大きく劣る傾向はみられていないと考える。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

146 試験パート 2 における有害事象の発現状況の概要は表 33 のとおりであり、本剤群と対照薬群（コミナティ及びスパイクバックス）の間で大きな差異は認められなかった。

表 33 146 試験パート 2 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	初回コミナティコホート		初回スパイクバックスコホート	
	本剤群 n (%)	コミナティ群 n (%)	本剤群 n (%)	スパイクバックス群 n (%)
対象被験者数	1,538	769	1,469	735
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
注射部位の特定有害事象	1,440 (93.6)	727 (94.5)	1,411 (96.1)	700 (95.2)
重度	43 (2.8)	14 (1.8)	56 (3.8)	39 (5.3)
全身性の特定有害事象	1,051 (68.3)	538 (70.0)	1,156 (78.7)	599 (81.5)
重度	68 (4.4)	33 (4.3)	82 (5.6)	53 (7.2)
特定外有害事象	523 (34.0)	279 (36.3)	563 (38.3)	267 (36.3)
重度	10 (0.7)	3 (0.4)	28 (1.9)	3 (0.4)

n=発現例数

① 特定有害事象

特定有害事象の発現状況は表 21（7.1.2 参照）のとおりであり、多くが軽度又は中等症の有害事象であった。初回コミナティコホート及び初回スパイクバックスコホートのいずれにおいても、本剤接種時の特定有害事象の発現状況は同様であった。

治験薬接種から特定有害事象の発現までの日数と持続日数を表 34 及び表 35 に示す。特定有害事象の発現までの日数及び持続日数に、接種群間で明確な違いは認められなかった。

表 34 特定有害事象の発現までの日数と持続日数（146 試験パート 2、初回コミナティコホート、安全性解析対象集団）

MedDRA PT	発現までの日数（日）				持続日数（日） ^{a)}			
	本剤群（N=1,538）		コミナティ群（N=769）		本剤群（N=1,538）		コミナティ群（N=769）	
	n	中央値 [範囲]	n	中央値 [範囲]	n	中央値 [範囲]	n	中央値 [範囲]
注射部位有害事象（全体）	1,440	2.0 [1, 6]	727	2.0 [1, 5]	1,440	4.0 [1, 34]	727	4.0 [1, 32]
紅斑	152	3.0 [1, 7]	74	3.0 [1, 4]	152	4.0 [1, 29]	74	3.5 [1, 11]
腫脹	222	2.0 [1, 7]	118	2.0 [1, 4]	222	3.0 [1, 28]	118	3.0 [1, 15]
硬結	150	2.0 [1, 7]	82	2.0 [1, 5]	150	3.0 [1, 25]	82	4.0 [1, 9]
疼痛	1,420	2.0 [1, 4]	709	2.0 [1, 3]	1,420	4.0 [1, 34]	709	4.0 [1, 32]
熱感	609	2.0 [1, 7]	345	2.0 [1, 4]	609	3.0 [1, 15]	345	3.0 [1, 29]
そう痒感	258	4.0 [1, 8]	128	4.0 [1, 7]	258	3.0 [1, 28]	128	2.0 [1, 28]
全身性有害事象（全体）	1,051	2.0 [1, 8]	538	2.0 [1, 8]	1,051	3.0 [1, 42]	538	3.0 [1, 32]
発熱	521	2.0 [1, 5]	276	2.0 [1, 7]	521	2.0 [1, 9]	276	2.0 [1, 26]
倦怠感	851	2.0 [1, 8]	447	2.0 [1, 8]	851	2.0 [1, 42]	447	3.0 [1, 32]
頭痛	591	2.0 [1, 8]	319	2.0 [1, 8]	591	2.0 [1, 32]	319	2.0 [1, 27]
発疹	25	4.0 [1, 8]	8	3.0 [2, 5]	25	3.0 [1, 19]	8	2.0 [1, 15]
筋肉痛	316	2.0 [1, 7]	180	2.0 [1, 5]	316	2.0 [1, 29]	180	2.0 [1, 28]

N=解析対象例数、n=発現例数、MedDRA/J Ver.25.0

- a) データカットオフ日までに有害事象が回復しなかった場合は、当該有害事象が認められた被験者における接種後 29 日目を持続期間の最終日として取り扱った

表 35 特定有害事象の発現までの日数と持続日数
（146 試験パート 2、初回スパイクバックスコホート、安全性解析対象集団）

MedDRA PT	発現までの日数（日）				持続日数（日） ^{a)}			
	本剤群（N=1,469）		スパイクバックス群（N=735）		本剤群（N=1,469）		スパイクバックス群（N=735）	
	n	中央値 [範囲]	n	中央値 [範囲]	n	中央値 [範囲]	n	中央値 [範囲]
注射部位有害事象（全体）	1,411	2.0 [1, 6]	700	1.0 [1, 3]	1,411	4.0 [1, 34]	700	4.0 [1, 29]
紅斑	194	3.0 [1, 8]	140	3.0 [1, 10]	194	4.0 [1, 34]	140	3.0 [1, 10]
腫脹	248	2.0 [1, 6]	176	2.0 [1, 4]	248	3.0 [1, 16]	176	3.0 [1, 12]
硬結	156	2.0 [1, 8]	117	2.0 [1, 4]	156	4.0 [1, 18]	117	4.0 [1, 26]
疼痛	1,380	2.0 [1, 4]	688	2.0 [1, 3]	1,380	4.0 [1, 34]	688	4.0 [1, 29]
熱感	757	2.0 [1, 7]	425	2.0 [1, 5]	757	3.0 [1, 19]	425	3.0 [1, 11]
そう痒感	277	4.0 [1, 8]	152	4.0 [1, 7]	277	3.0 [1, 28]	152	3.0 [1, 13]
全身性有害事象（全体）	1,156	2.0 [1, 8]	599	2.0 [1, 7]	1,156	3.0 [1, 29]	599	3.0 [1, 25]
発熱	626	2.0 [1, 7]	349	2.0 [1, 6]	626	2.0 [1, 9]	349	2.0 [1, 24]
倦怠感	984	2.0 [1, 8]	498	2.0 [1, 6]	984	2.0 [1, 29]	498	2.0 [1, 25]
頭痛	677	2.0 [1, 8]	358	2.0 [1, 8]	677	2.0 [1, 19]	358	2.0 [1, 19]
発疹	22	4.0 [1, 6]	17	3.0 [1, 6]	22	3.0 [1, 27]	17	2.0 [1, 7]
筋肉痛	342	2.0 [1, 5]	191	2.0 [1, 3]	342	2.0 [1, 14]	191	2.0 [1, 12]

N=解析対象例数、n=発現例数、MedDRA/J Ver.25.0

- a) データカットオフ日までに有害事象が回復しなかった場合は、当該有害事象が認められた被験者における接種後 29 日目を持続期間の最終日として取り扱った

重度の注射部位の特定有害事象は、初回コミナティコホートの本剤群では治験薬接種後 2 日目まで（中央値 1.0 日）に認められ、持続日数は発現から 3～29 日（中央値 6.0 日）であり、コミナティ群では治験薬接種後 2 日目まで（中央値 2.0 日）に認められ、持続日数は発現から 2～8 日（中央値 6.0 日）であった。転帰は本剤群の 2 例（注射部位紅斑及び注射部位腫脹が各 1 例）

はデータカットオフ時点で未回復²⁵⁾、それ以外は回復であった。初回スパイクバックスコホートの本剤群では治験薬接種後 2 日目まで（中央値 1.0 日）に認められ、持続日数は発現から 3～34 日（中央値 8.0 日）であり、スパイクバックス群では治験薬接種後 2 日目まで（中央値 2.0 日）に認められ、持続日数は発現から 2～12 日（中央値 4.0 日）であった。転帰は本剤群の 2 例（いずれも注射部位紅斑）はデータカットオフ時点で未回復²⁶⁾、それ以外は回復であった。重度の全身性の特定有害事象は、初回コミナティコホートの本剤群では治験薬接種後 3 日目まで（中央値 2.0 日）に認められ、持続日数は発現から 1～19 日（中央値 4.0 日）であり、コミナティ群では治験薬接種後 2 日目まで（中央値 2.0 日）に認められ、持続日数は発現から 2～29 日（中央値 5.0 日）であった。転帰はコミナティ群の 1 例（筋肉痛/倦怠感）はデータカットオフ時点で未回復²⁷⁾、それ以外は回復であった。初回スパイクバックスコホートの本剤群では治験薬接種後 2 日目まで（中央値 2.0 日）に認められ、持続日数は発現から 2～14 日（中央値 4.0 日）であり、スパイクバックス筋注群では治験薬投与 2 日目まで（中央値 2.0 日）に認められ、持続日数は発現から 2～25 日（中央値 4.0 日）であった。転帰はスパイクバックス群の 1 例（倦怠感）はデータカットオフ時点で未回復²⁷⁾、それ以外は回復であった。

また、治験薬接種後 9 日目から 29 日目までに発現が認められた遅発性の注射部位有害事象及び全身性有害事象は表 36 のとおりであった。データカットオフ時点において、注射部位有害事象について本剤群の転帰は未回復²⁸⁾ 11 例及び軽快の 1 例を除き回復、コミナティ群及びスパイクバックス群は全例回復、全身性有害事象について本剤群の転帰は未回復²⁹⁾ 2 例及び軽快 1 例を除き回復、コミナティ群は未回復²⁹⁾ 1 例、スパイクバックスは未回復²⁹⁾ 2 例を除き回復であった。なお、重篤な遅発性の注射部位有害事象及び全身性有害事象は認められなかった。

²⁵⁾ 注射部位紅斑（1 例）は接種後 42 日目に回復、注射部位腫脹（1 例）は接種後 12 日目に回復した。

²⁶⁾ 注射部位紅斑（2 例）は、それぞれ接種後 57 日目及び 66 日目に回復した。

²⁷⁾ コミナティ群の 1 例（筋肉痛/倦怠感）は治験中止しており最終転帰は不明、スパイクバックス群の 1 例（倦怠感）は接種後 57 日目に回復した。

²⁸⁾ 注射部位紅斑又は注射部位腫脹（6 例）は接種後 33～46 日目に回復、注射部位そう痒感及び注射部位紅斑（各 2 例）並びに注射部位硬結（1 例）は 2023 年 6 月 8 日時点で未回復である。

²⁹⁾ 本剤群の 2 例について頭痛（1 例）は接種後 44 日目、発疹（1 例）は接種後 57 日目に、コミナティ群の 1 例について筋肉痛（1 例）は接種後 129 日に、スパイクバックス群の 2 例のうち 1 例の倦怠感は接種後 33 日目に回復した。なお、スパイクバックス群の 1 例は 2023 年 6 月 8 日時点で未回復である。

表 36 遅発性の注射部位有害事象及び全身性有害事象 (146 試験パート 2 : 安全性解析対象集団)

MedDRA PT	初回コミナティコホート				初回スパイクバックスコホート			
	本剤群 N =1,538		コミナティ群 N =769		本剤群 N =1,469		スパイクバックス群 N =735	
	全て	重度	全て	重度	全て	重度	全て	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
注射部位有害事象 (全体)	48 (3.1)	5 (0.3)	3 (0.4)	0	104 (7.1)	24 (1.6)	4 (0.5)	1 (0.1)
紅斑	37 (2.4)	5 (0.3)	0	0	87 (5.9)	22 (1.5)	2 (0.3)	0
腫脹	16 (1.0)	2 (0.1)	0	0	34 (2.3)	6 (0.4)	0	0
硬結	3 (0.2)	0	0	0	7 (0.5)	1 (0.1)	0	0
疼痛	0	0	1 (0.1)	0	3 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
熱感	7 (0.5)	0	0	0	5 (0.3)	0	0	0
そう痒感	19 (1.2)	0	2 (0.3)	0	31 (2.1)	1 (0.1)	2 (0.3)	0
全身性有害事象 (全体)	37 (2.4)	1 (0.1)	13 (1.7)	0	37 (2.5)	4 (0.3)	16 (2.2)	0
発熱	10 (0.7)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	13 (0.9)	4 (0.3)	3 (0.4)	0
倦怠感	7 (0.5)	0	1 (0.1)	0	3 (0.2)	0	5 (0.7)	0
頭痛	15 (1.0)	0	7 (0.9)	0	20 (1.4)	0	8 (1.1)	0
発疹	9 (0.6)	0	3 (0.4)	0	7 (0.5)	0	2 (0.3)	0
筋肉痛	2 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0

MedDRA/J Ver.25.0

② 特定外有害事象及び重篤な有害事象

特定外有害事象 (表 22、7.1.2 参照) については、本剤群と対照薬群の安全性プロファイルに大きな差異はなく、重篤な有害事象について、7.1.2 項に記載のとおり、数件で発現が認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定されており、本剤接種により特段懸念すべき状況は認められなかった。

③ 年齢別の有害事象

年齢別の特定有害事象 (全体及び重度) は、表 37 及び表 38 のとおりであった。なお、146 試験における高齢者の被験者数が限られるため、パート 1 及びパート 2 を併合した結果を示す。初回コミナティコホート及び初回スパイクバックスコホートともに高齢者では非高齢者と比較して、特定有害事象及び重度の特定有害事象の発現割合が低い傾向が認められた。

表 37 初回コミナティコホートにおける年齢別の特定有害事象
(146 試験 (パート 1 及びパート 2 併合) : 安全性解析対象集団)

MedDRA PT	特定有害事象全体				重度の特定有害事象			
	本剤 60 µg 群		コミナティ群		本剤 60 µg 群		コミナティ群	
	健康成人 N =1,475	健康高齢者 N =123	健康成人 N =754	健康高齢者 N =75	健康成人 N =1,475	健康高齢者 N =123	健康成人 N =754	健康高齢者 N =75
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
注射部位 有害事象	1,386 (94.0)	109 (88.6)	715 (94.8)	66 (88.0)	40 (2.7)	3 (2.4)	13 (1.7)	1 (1.3)
紅斑	144 (9.8)	13 (10.6)	72 (9.5)	6 (8.0)	14 (0.9)	1 (0.8)	1 (0.1)	0
腫脹	206 (14.0)	18 (14.6)	113 (15.0)	9 (12.0)	11 (0.7)	2 (1.6)	2 (0.3)	0
硬結	132 (8.9)	22 (17.9)	81 (10.7)	9 (12.0)	5 (0.3)	1 (0.8)	0	0
疼痛	1,366 (92.6)	107 (87.0)	698 (92.6)	63 (84.0)	9 (0.6)	0	5 (0.7)	1 (1.3)
熱感	582 (39.5)	42 (34.1)	332 (44.0)	29 (38.7)	15 (1.0)	0	6 (0.8)	1 (1.3)
そう痒感	247 (16.7)	19 (15.4)	120 (15.9)	13 (17.3)	0	0	0	0
全身性有 害事象	1,031 (69.9)	51 (41.5)	541 (71.8)	29 (38.7)	67 (4.5)	2 (1.6)	29 (3.8)	4 (5.3)
発熱	517 (35.1)	24 (19.5)	278 (36.9)	12 (16.0)	41 (2.8)	1 (0.8)	16 (2.1)	1 (1.3)
倦怠感	840 (56.9)	34 (27.6)	449 (59.5)	20 (26.7)	30 (2.0)	1 (0.8)	15 (2.0)	2 (2.7)
頭痛	583 (39.5)	28 (22.8)	321 (42.6)	8 (10.7)	8 (0.5)	0	5 (0.7)	1 (1.3)
発疹	22 (1.5)	3 (2.4)	6 (0.8)	2 (2.7)	0	0	0	1 (1.3)
筋肉痛	308 (20.9)	14 (11.4)	181 (24.0)	16 (21.3)	5 (0.3)	1 (0.8)	5 (0.7)	2 (2.7)

N=解析対象例数、n=発現例数、MedDRA/J Ver.25.0

表 38 初回スパイクバックスコホートにおける年齢別の特定有害事象
(146 試験 (パート 1 及びパート 2 併合) : 安全性解析対象集団)

MedDRA PT	特定有害事象全体				重度の特定有害事象			
	本剤 60 µg 群		スパイクバックス群		本剤 60 µg 群		スパイクバックス群	
	健康成人 N =1,470	健康高齢者 N =49	健康成人 N =753	健康高齢者 N =32	健康成人 N =1,470	健康高齢者 N =49	健康成人 N =753	健康高齢者 N =32
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
注射部位 有害事象	1,413 (96.1)	47 (95.9)	720 (95.9)	26 (81.3)	57 (3.9)	4 (8.2)	41 (5.4)	0
紅斑	193 (13.1)	8 (16.3)	144 (19.1)	8 (25.0)	18 (1.2)	3 (6.1)	14 (1.9)	0
腫脹	250 (17.0)	9 (18.4)	179 (23.8)	9 (28.1)	16 (1.1)	2 (4.1)	11 (1.5)	0
硬結	155 (10.5)	7 (14.3)	119 (15.8)	7 (21.9)	6 (0.4)	1 (2.0)	4 (0.5)	0
疼痛	1,381 (93.9)	46 (93.9)	707 (93.9)	24 (75.0)	10 (0.7)	0	13 (1.7)	0
熱感	759 (51.6)	20 (40.8)	431 (57.2)	13 (40.6)	22 (1.5)	0	14 (1.9)	0
そう痒感	277 (18.8)	13 (26.5)	159 (21.1)	7 (21.9)	2 (0.1)	0	0	0
全身性有 害事象	1,160 (78.9)	31 (63.3)	617 (81.9)	14 (43.8)	81 (5.5)	2 (4.1)	54 (7.2)	0
発熱	624 (42.4)	14 (28.6)	358 (47.5)	6 (18.8)	43 (2.9)	1 (2.0)	30 (4.0)	0
倦怠感	983 (66.9)	26 (53.1)	511 (67.9)	10 (31.3)	39 (2.7)	0	30 (4.0)	0
頭痛	686 (46.7)	7 (14.3)	368 (48.9)	8 (25.0)	11 (0.7)	0	13 (1.7)	0
発疹	21 (1.4)	1 (2.0)	18 (2.4)	0	0	0	0	0
筋肉痛	342 (23.3)	8 (16.3)	198 (26.3)	5 (15.6)	9 (0.6)	1 (2.0)	9 (1.2)	0

N=解析対象例数、n=発現例数、MedDRA/J Ver.25.0

7.R.3.2 注目すべき有害事象について

他の mRNA ワクチンで注目すべき有害事象・副反応として懸念されているショック・アナフィラキシー、心筋炎・心膜炎、VAERD・VAED 及びギラン・バレー症候群について検討した。

① ショック・アナフィラキシー

ショック・アナフィラキシーに関連する有害事象として、MedDRA 標準検索式 (SMQ) 「アナフィラキシー反応 (狭域及び広域)」及び「過敏症 (狭域)」に該当する PT を集計した。

146 試験パート 1 では、本剤 60 µg 群 3/122 例 (2.5% : 発疹 2 例、蕁麻疹 1 例)、スパイク

ボックス群 1/50 例 (2.0% : 発疹) に認められた。いずれも重症度は軽度であり、本剤群で認められた有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。転帰は、本剤 60 µg 群の蕁麻疹はデータカットオフ時点で未回復であり、その他の事象は回復であった。

146 試験パート 2 では、本剤 60 µg 群で 105/3,007 例 (3.5% : 発疹 63 例、そう痒症 9 例、咳嗽及び湿疹各 6 例、紅斑 5 例、蕁麻疹及び注射部位発疹各 4 例、眼瞼腫脹及び呼吸困難各 2 例、眼そう痒症、眼充血、歯肉腫脹、口唇腫脹、日光蕁麻疹、手皮膚炎、接触皮膚炎、多形紅斑、胸部不快感及び腫脹各 1 例 (重複あり))、コミナティ群で 20/769 例 (2.6% : 発疹 12 例、そう痒症 2 例、咳嗽、蕁麻疹、眼瞼腫脹、呼吸困難、手皮膚炎、胸部不快感及び喘息各 1 例 (重複あり))、スパイクボックス群で 34/735 例 (4.6% : 発疹 18 例、咳嗽及び蕁麻疹各 5 例、湿疹 3 例、そう痒症及び呼吸困難各 2 例、眼そう痒症、日光蕁麻疹、アレルギー性鼻炎及び浮腫各 1 例 (重複あり)) に認められた。このうち、重度の有害事象は、コミナティ群 1/769 例 (0.1% : 発疹) のみに認められ、治験薬との因果関係は否定された。中等度の有害事象が、本剤 60 µg 群 12/3,007 例 (0.4% : 発疹 7 例、蕁麻疹 2 例、そう痒症、眼そう痒症、眼充血及び多形紅斑各 1 例 (重複あり))、コミナティ群 1/769 例 (0.4% : 蕁麻疹 1 例)、スパイクボックス群 4/735 例 (0.5% : 発疹、咳嗽、そう痒症、呼吸困難及び日光蕁麻疹各 1 例 (重複あり)) に認められた。また、本剤 60 µg 群 79/3,007 例 (2.6% : 発疹 59 例、そう痒症 5 例、紅斑及び注射部位発疹各 4 例、湿疹 3 例、咳嗽及び呼吸困難各 2 例、眼瞼腫脹、口唇腫脹、胸部不快感及び腫脹各 1 例 (重複あり))、コミナティ群 16/769 例 (2.1% : 発疹 11 例、そう痒症、咳嗽、眼瞼腫脹、呼吸困難及び蕁麻疹各 1 例)、スパイクボックス群 22/735 例 (3.0% : 発疹 17 例、そう痒症及び蕁麻疹各 2 例、咳嗽、アレルギー性鼻炎及び浮腫各 1 例 (重複あり)) では治験薬との因果関係が否定されず、このうち、本剤 60 µg 群 7/3,007 例 (0.2% : 発疹 7 例)、コミナティ群 2/769 例 (0.3% : 発疹及び蕁麻疹各 1 例)、スパイクボックス群 2/735 例 (0.3% : 発疹及びそう痒症各 1 例) は中等度であった。

転帰は、データカットオフ時点において本剤 60 µg 群 3 例 (発疹、そう痒症、蕁麻疹及び紅斑各 1 例 (重複あり)) 及びスパイクボックス群 2 例 (そう痒症及び蕁麻疹各 1 例) が軽快、本剤群 10 例 (咳嗽 3 例、そう痒症 2 例、湿疹、発疹、歯肉腫脹、口唇腫脹及び手皮膚炎各 1 例)、コミナティ群 2 例 (蕁麻疹及び手皮膚炎各 1 例) 及びスパイクボックス群 6 例 (咳嗽、蕁麻疹及び湿疹各 2 例) が未回復³⁰⁾ であり、それ以外は回復であった。

J101 試験では、本剤 30 µg 群 3/30 例 (10.0% : 接触皮膚炎、蕁麻疹及び胸部不快感各 1 例)、本剤 60 µg 群 2/26 例 (7.7% : 発疹 2 例)、プラセボ群 1/31 例 (3.2% : アレルギー性鼻炎) に認められた。いずれも重症度は軽度であり、本剤 60 µg 群の発疹 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。転帰は、本剤 30 µg 群の胸部不快感はデータカットオフ時点で未回復であったが、その他の事象は回復であった。

116 試験では、パート 1 の本剤 30 µg 群 1/3 例 (33.3% : 咳嗽)、パート 2 の本剤 60 µg 群 2/37 例 (5.4% : 咳嗽及び胸部不快感各 1 例) に認められた。いずれも重症度は軽度であり、本剤 60 µg 群の胸部不快感は治験薬との因果関係が否定されなかった。転帰はいずれの事象も回復で

³⁰⁾ 本剤群 2 例 (口唇腫脹及びそう痒症)、スパイクボックス群の 2 例 (咳嗽及び蕁麻疹) を除き、2023 年 6 月 8 日時点で転帰は回復だった。

あった。

② 心筋炎・心膜炎、ギラン・バレー症候群、VAED・VAERD

心筋炎・心膜炎に関連する有害事象として、MedDRA 高位用語 (HLT) 「非感染性心筋炎」及び「非感染性心膜炎」に該当する PT を、ギラン・バレー症候群に関連する有害事象として、MedDRA SMQ 「ギラン・バレー症候群 (狭域)」に該当する PT を、VAED・VAERD に関連する有害事象として、MedDRA PT 「VAED」、「VARED」、並びに COVID-19 確定被験者での重度 MedDRA PT 「呼吸困難」、「頻呼吸」、「低酸素症」、「COVID-19 肺炎」、「呼吸不全」及び「急性呼吸窮迫症候群」を集計した。

146 試験パート 1 及びパート 2、J101 試験及び 116 試験では、いずれの投与群でも、心筋炎・心膜炎、ギラン・バレー症候群及び VAED・VAERD に関連する有害事象の発現は認められなかった。

7.R.3.1 及び 7.R.3.2 の内容より、申請者は、本剤接種時の安全性について以下のとおり説明している。

本剤追加接種時の安全性プロファイルは、初回免疫ワクチンの種類、成人及び高齢者によらず、顕著な差違は認められず、また、コミナティ又はスパイクバックスの追加接種時と比較して明確な差異は認められず、忍容可能であった。比較的よく見られた注射部位の特定有害事象は疼痛及び熱感であり、全身性の特定有害事象は倦怠感、頭痛、及び発熱であった。発現した有害事象の多くが軽度又は中等度かつ一過性のものであり、重度の有害事象も、多くが無治療又は治療によって回復し、一過性のものであった。また、因果関係が否定されない重篤な有害事象は認められなかった。コミナティ及びスパイクバックスで注意喚起されているショック・アナフィラキシー、心筋炎・心膜炎、ギラン・バレー症候群及び VAERD・VAED について、ショック・アナフィラキシー関連有害事象以外、現時点で発現は認められていないが、本剤は、コミナティ及びスパイクバックスと同一モダリティの mRNA ワクチンであることから、これらの有害事象の発現リスクには同様に注意が必要と考える。

以上より、臨床試験において発現が認められた有害事象及び類薬での有害事象の発現状況を踏まえた適切な注意喚起等が必要であるが、既承認の mRNA SARS-CoV-2 ワクチンの初回免疫を完了した 18 歳以上の者に対する本剤 60 µg の追加接種は忍容可能と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤群と対照群とされたコミナティ群及びスパイクバックス群との比較において、発現した有害事象の種類及び発現割合に大きな差異は見られておらず、多くが軽度又は中等度の有害事象であったこと、年齢による安全性プロファイルの差違は認められなかったこと等から、18 歳以上の者における本剤 60 µg の追加接種時の安全性については忍容可能と判断した。しかしながら、①コミナティ群及びスパイクバックス群と比較して、本剤群では遅発性の注射部位反応の発現割合が高かったこと、及び②初回コミナティコホートと比較して初回スパイクバックスコホートにおいて、本剤追加接種時に発現割合が高い傾向を示す有害事象があることについては留意する必要がある。また、注目すべき有害事象のうち、本剤接種後に発現が認められた

ショック・アナフィラキシー関連有害事象については、いずれも軽度又は中等度の過敏症であり、忍容可能と考える。その他、コミナティ及びスパイクバックスで注目すべき有害事象とされている心筋炎・心膜炎、ギラン・バレー症候群及び VAERD・VAED について、①当該有害事象は発現頻度が低く、提出された臨床試験では、コミナティ及びスパイクバックスを接種した対照群を含めて発現が認められていないことから現時点で得られている情報に基づき明確なリスク判断を行うことは困難と考えること、及び②本剤がコミナティ及びスパイクバックスと同一モダリティの mRNA ワクチンであることを踏まえると、当該事象が発現する可能性は否定できないことから、いずれも注意が必要であり、申請者の説明どおり、注意喚起等を行うことが適当と判断した。なお、製造販売後には、これらの有害事象の発現状況に注視し、適時適切なリスク判断と安全対策措置の見直し等の対応が必要と考える。

7.R.3.3 特殊な背景を有する集団について

本剤の特殊な背景を有する集団における安全性について、申請者は以下のように説明している。

① 基礎疾患を有する者について

146 試験では、重篤な心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、精神神経疾患、発育障害、血小板減少症又は凝固障害を有する者が除外基準として設定された。一方で、除外基準には該当しないものの 146 試験パート 2 で、治験参加時に 1 つ以上の合併症（既往歴を含む）を有する被験者の安全性を評価する目的で事後解析を実施した。合併症ありの被験者は安全性解析対象集団 2,059/4,511 例が該当し、このうち COVID-19 の重症化リスクが高いとされている基礎疾患又はリスク因子³¹⁾ に該当する疾患の内訳は呼吸器疾患 63 例、心疾患 220 例（高血圧症 199 例を含む）、肝疾患 105 例、腎疾患 8 例、糖尿病 120 例、血液疾患 6 例、悪性腫瘍 27 例、脂質異常症 390 例及び脳血管疾患 1 例であった。合併症の有無別の特定有害事象の発現割合は表 39 のとおりであった。特定外有害事象を含む有害事象の発現割合は、合併症ありの被験者では、初回コミナティコホートの本剤群 96.7%（722/747 例）及びコミナティ群 98.7%（366/371 例）、初回スパイクバックスコホートの本剤群 98.7%（613/621 例）及びスパイクバックス群 98.4%（315/320 例）、合併症なしの被験者では初回コミナティコホートの本剤群 96.3%（762/791 例）及びコミナティ群 96.5%（384/398 例）、初回スパイクバックスコホートの本剤群 97.6%（828/848 例）及びスパイクバックス群 96.9%（402/415 例）であり、個別の有害事象の発生頻度を踏まえても、合併症の有無による安全性の明確な差異は認められなかった。

以上より、合併症のある被験者において本剤による有害事象の発現割合及び重症度が増加するという懸念はないと考える。

³¹⁾ COVID-19 の重症化リスクが高い基礎疾患として、第 44 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 予防接種基本方針部会（令和 3 年 3 月 18 日）、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き・第 9.0 版（2023 年 2 月 10 日）に記載がある疾患とした。

表 39 合併症有無別の特定有害事象（146 試験パート 2：安全性解析対象集団）

MedDRA PT		合併症あり				合併症なし			
		初回コミナティコホート		初回スパイクバックスコホート		初回コミナティコホート		初回スパイクバックスコホート	
		本剤群 N=747	コミナティ群 N=371	本剤群 N=621	スパイクバックス群 N=320	本剤群 N=791	コミナティ群 N=398	本剤群 N=848	スパイクバックス群 N=415
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
注射部位有害事象	全て	702 (94.0)	359 (96.8)	598 (96.3)	311 (97.2)	738 (93.3)	368 (92.5)	813 (95.9)	389 (93.7)
	重度	24 (3.2)	10 (2.7)	29 (4.7)	20 (6.3)	19 (2.4)	4 (1.0)	27 (3.2)	19 (4.6)
紅斑	全て	72 (9.6)	37 (10.0)	84 (13.5)	60 (18.8)	80 (10.1)	37 (9.3)	110 (13.0)	80 (19.3)
	重度	5 (0.7)	0	11 (1.8)	5 (1.6)	10 (1.3)	1 (0.3)	9 (1.1)	8 (1.9)
腫脹	全て	120 (16.1)	60 (16.2)	108 (17.4)	81 (25.3)	102 (12.9)	58 (14.6)	140 (16.5)	95 (22.9)
	重度	10 (1.3)	1 (0.3)	9 (1.4)	6 (1.9)	3 (0.4)	1 (0.3)	7 (0.8)	5 (1.2)
硬結	全て	82 (11.0)	47 (12.7)	84 (13.5)	59 (18.4)	68 (8.6)	35 (8.8)	72 (8.5)	58 (14.0)
	重度	5 (0.7)	0	4 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.1)	0	2 (0.2)	2 (0.5)
疼痛	全て	691 (92.5)	351 (94.6)	585 (94.2)	307 (95.9)	729 (92.2)	358 (89.9)	795 (93.8)	381 (91.8)
	重度	5 (0.7)	4 (1.1)	6 (1.0)	7 (2.2)	4 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)	6 (1.4)
熱感	全て	325 (43.5)	176 (47.4)	332 (53.5)	196 (61.3)	284 (35.9)	169 (42.5)	425 (50.1)	229 (55.2)
	重度	8 (1.1)	6 (1.6)	10 (1.6)	5 (1.6)	7 (0.9)	1 (0.3)	11 (1.3)	8 (1.9)
そう痒感	全て	131 (17.5)	70 (18.9)	124 (20.0)	73 (22.8)	127 (16.1)	58 (14.6)	153 (18.0)	79 (19.0)
	重度	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0	0
全身性有害事象	全て	530 (71.0)	256 (69.0)	493 (79.4)	266 (83.1)	521 (65.9)	282 (70.9)	663 (78.2)	333 (80.2)
	重度	39 (5.2)	17 (4.6)	40 (6.4)	25 (7.8)	29 (3.7)	16 (4.0)	42 (5.0)	28 (6.7)
発熱	全て	271 (36.3)	139 (37.5)	271 (43.6)	164 (51.3)	250 (31.6)	137 (34.4)	355 (41.9)	185 (44.6)
	重度	26 (3.5)	10 (2.7)	19 (3.1)	14 (4.4)	16 (2.0)	7 (1.8)	25 (2.9)	16 (3.9)
倦怠感	全て	427 (57.2)	210 (56.6)	427 (68.8)	223 (69.7)	424 (53.6)	237 (59.5)	557 (65.7)	275 (66.3)
	重度	16 (2.1)	9 (2.4)	21 (3.4)	12 (3.8)	14 (1.8)	8 (2.0)	17 (2.0)	17 (4.1)
頭痛	全て	303 (40.6)	156 (42.0)	304 (49.0)	169 (52.8)	288 (36.4)	163 (41.0)	373 (44.0)	189 (45.5)
	重度	5 (0.7)	6 (1.6)	5 (0.8)	5 (1.6)	3 (0.4)	0	5 (0.6)	8 (1.9)
発疹	全て	15 (2.0)	5 (1.3)	14 (2.3)	11 (3.4)	10 (1.3)	3 (0.8)	8 (0.9)	6 (1.4)
	重度	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	全て	151 (20.2)	85 (22.9)	150 (24.2)	88 (27.5)	165 (20.9)	95 (23.9)	192 (22.6)	103 (24.8)
	重度	2 (0.3)	4 (1.1)	3 (0.5)	5 (1.6)	4 (0.5)	3 (0.8)	7 (0.8)	4 (1.0)

N=解析対象例数、n=発現例数、MedDRA/J Ver.25.0

② 妊婦、授乳婦について

非臨床の生殖発生毒性試験では、母動物の一般毒性及び生殖能並びに次世代発生、次世代の出生前及び出生後の発生に対する影響はなかった（5.5 参照）。しかし、いずれの臨床試験でも、妊婦の参加は不適格としており、妊娠中の女性における本剤の接種に関する安全性は確立していない。なお、いずれの臨床試験でも、各試験のデータカットオフ日までに妊娠の報告はなかった。そのため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、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にのみ接種すること、との内容を注意喚起することが適切と判断した。また、授乳婦についても、妊婦と同様に臨床試験での接種経験はないため、予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること、並びにヒト母乳中への移行は不明であることを注意喚起することが適切と判断した。

以上のように、①、②等の類薬の添付文書で接種要注意者として注意喚起されている者に対しては、本剤のこれまでの臨床試験で組入れから除外されていること、及び「新型コロナウイルス感染症に係る臨時の予防接種実施要領」（厚生労働省（令和 4 年 8 月 1 日））に基づき、類薬と同様の注意喚起が必要と考える。

機構は、以下のように考える。

146 試験において、合併症を有する被験者で全体集団と比較して特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ており、現時点において合併症を有する者に対して特段の注意喚起が必要な状況にはないと考える。ただし、合併症を有する者に対する本剤の接種経験は限られており、接種時にはより注意を要すると考えることから、類薬と同様に注意喚起することが適切と判断した。

妊婦又は授乳婦について、米国 CDC は、Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) 等の複数の副反応報告システムから得られた mRNA ワクチン(コミナティ又はスパイクバックス)の接種を受けた妊婦の安全性情報より、現時点で特段の安全性上のシグナルは得られておらず、妊婦は COVID-19 感染により重症化しやすいことからワクチン接種を推奨しており、授乳婦も含めて新型コロナワクチンを接種することを推奨している³²⁾ こと、本邦においても妊婦における COVID-19 重症化リスクを踏まえ SARS-CoV-2 ワクチンの接種が呼びかけられていること(令和 3 年 8 月 23 日付け厚生労働省健康局健康課予防接種室及び厚生労働省子ども家庭局母子保健課事務連絡「妊娠中の者への新型コロナワクチンの接種及び新型コロナウイルス感染症対策の啓発について」)等を踏まえると、当該集団に対する本剤の接種は想定される。非臨床試験において本剤投与による親動物及び次世代への安全性上の懸念は認められていないものの妊婦に対する本剤の接種経験はないこと、及び本剤の乳汁中移行性は検討されておらず不明であることに加え授乳婦に対する本剤の接種経験はないことから、妊婦及び授乳婦に対する注意喚起は類薬と同様の設定とすることが適切と判断した。

臨床試験で組入れから除外された特殊な背景を有する集団を含め、製造販売後には様々な背景を有する者への接種が想定されることから、これらの被接種者を含め、本剤の安全性情報を広く収集し、得られた情報に基づき、適時適切に追加の安全対策措置の要否を検討する必要がある。

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、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本邦で承認されているコミナティやスパイクバックスでは、海外で実施された臨床試験で、本剤の有効性及び安全性について、146 試験パート 2 において、①本剤群の対照群に対する GMFR 比の 97.5%CI の下限は、初回免疫ワクチンの種類に関わらず、事前に設定した非劣性マージンである 0.67 を上回り、本剤の対照薬に対する非劣性が検証され(7.1.2 参照)、②コミナティ又はスパイクバックスを追加接種したときと比較して本剤追加接種による安全性に明らかな懸念がある状況ではなく、忍容可能と考えられた。以上より、本剤は、既承認の SARS-CoV-2 による初回免疫完了後の追加接種の一剤として臨床的有用性があると考えられる。

コミナティやスパイクバックスでは、初回免疫後の血中抗 SARS-CoV-2 中和抗体の誘導が確認されており、有効性及び安全性に年齢、性別、人種、民族による懸念されるような差異は認められず、90%以上の高い発症予防効果が報告されている(N Engl J Med 2020; 383: 2603-15、N Engl J Med 2021; 384: 403-16)。一方で、ワクチン接種により誘導される免疫応答は経時的に減

³²⁾ <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html> (最終確認日: 2023 年 6 月 9 日)

弱することが明らかになっており（MMWR 2022; 71: 139-45）、初回免疫完了から一定期間が経過した者、高齢者、又は基礎疾患を有するハイリスク者を中心に、SARS-CoV-2 感染者の重症化、入院、又は死亡を予防する効果が低下する可能性が懸念されている。初回免疫完了後、時間経過により低下した免疫応答は、追加接種により、初回免疫完了後の血中抗 SARS-CoV-2 中和抗体レベルよりも上昇することが報告されている（N Engl J Med.2021; 385: 1627-9 等）。変異株による感染拡大や上述するような免疫応答の減弱が明らかになったことを受け、コミナティ及びスパイクバックスは、国内外において初回免疫完了後の追加接種に使用されてきた。現在、本邦では、起源株対応ワクチンとして、コミナティ、スパイクバックス、ヌバキソビッド筋注及びジェコビデン筋注が初回免疫完了後の追加接種について承認されており、さらに変異株対応ワクチンの研究・開発が進み、オミクロン株対応の 2 価ワクチンとして、コミナティ（2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5、2 価：起源株／オミクロン株 BA.1）及びスパイクバックス（2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）が承認されている。SARS-CoV-2 は、これまでに多くの変異株が出現しており、抗原となるウイルスの遺伝子情報が判明次第、速やかにワクチン開発が可能となる mRNA ワクチンの開発・生産能力を国内に保持することは、国内での新興・再興感染症などの発生時やパンデミック時など有事の際に、諸外国の影響を受けることなく感染対策を講じることが可能となる点で臨床的な意義があると考えられる。

なお、18 歳以上の SARS-CoV-2 ワクチン未接種の非感染者を対象として、本剤の初回免疫としての有効性（免疫原性）及び安全性を検証する、コミナティ対照第Ⅲ相比較試験（DS5670-103 試験）の結果、コミナティに対する非劣性が検証されなかった。当該結果並びにオミクロン株流行時での起源株ワクチンの実用性及び SARS-CoV-2 ワクチンの接種方法の変更方針³³⁾を踏まえ、本剤の初回免疫としての承認申請は行わないこととした。

現在、本剤を親ワクチンとした変異株対応の 2 価ワクチンを開発中³⁴⁾である。

機構は、以下のように考える。

複数のワクチンが実用化され、ワクチン接種済み人口は国際的に広がっているものの、既存ワクチンの予防効果について時間経過に伴う減弱が指摘されるようになり、予防効果を維持するためにはワクチンの追加接種が必要とされている（Lancet 2021; 398: 1377-80）。また、成人に対し、起源株対応ワクチン（1 価）の追加接種により、低下していた血中抗 SARS-CoV-2 中和抗体価が回復し、COVID-19、入院及び COVID-19 関連死亡に対する臨床効果が増大したことが報告されている（Nat Med 2022; 28:1042-9、Nat Med 2022; 28: 1063-71）。

現在、オミクロン株を含む 2 価 mRNA ワクチンの有効性に関する報告が複数示されており（Results of COVID-19 Vaccine Effectiveness Studies: An Ongoing Systematic Review. March 9, 2023）³⁵⁾、本邦では、2022 年 9 月に変異株対応ワクチンとしてコミナティ及びスパイクバックス（2 価：起源株／オミクロン株）が追加接種について承認され mRNA ワクチンとしては当

³³⁾ <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-changes-simplify-use-bivalent-mrna-covid-19-vaccines>（最終確認日：2023 年 6 月 9 日）

³⁴⁾ https://www.daiichisankyo.co.jp/files/news/pressrelease/pdf/202305/20230519_J.pdf、

https://www.daiichisankyo.com/files/news/pressrelease/pdf/202305/20230519_E.pdf（最終確認日：2023 年 6 月 9 日）

³⁵⁾ https://view-hub.org/sites/default/files/2023-03/COVID19%20VE%20Studies_Bivalent%20VE%20Plots.pdf（最終確認日：2023 年 6 月 9 日）

該 2 価ワクチンを使用することとされている（令和 5 年 3 月 8 日付け厚生労働省発健 0308 第 15 号「新型コロナウイルス感染症に係る予防接種の実施について（指示）」の一部改正について）。現時点での流行株及びそれを踏まえて接種が推奨されているワクチンに鑑みると、起源株に対するワクチンである本剤の臨床的位置付けは不明と言わざるを得ないと考える。しかしながら、起源株に対するワクチンであっても追加接種により新型コロナウイルス感染による救急受診や入院等の重症化は防げるとされていること（MMWR 2022; 71: 139-45）、本剤の追加接種により一定の中和抗体価を誘導することが確認されており、一定の有効性は期待できると考えられること、またワクチンの開発・生産能力を国内に保持することは、他国の事情に左右されることなく国民に対して確実なワクチン供給を確保する上で、また新たな変異株に対応したワクチンを迅速に開発・供給する上でも特に重要な課題とされていること（「ワクチン開発・生産体制強化戦略」令和 3 年 6 月 1 日閣議決定）を踏まえると、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一つとして、本剤の臨床的意義はあると考える。

以上を踏まえ、本剤の効能・効果は、既承認の SARS-CoV-2 ワクチンと同様に、申請効能・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。なお、現時点で得られているデータから、本剤は既承認の SARS-CoV-2 ワクチンによる初回免疫完了後の追加接種に用いるワクチンとしてのみ有用性があるものと判断する。

7.R.5 用法・用量について

申請用法・用量は、「追加免疫として、1 回 0.6 mL を筋肉内に接種する。」と設定されている。

また、用法・用量に関連する注意において、過去に初回又は追加免疫として SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のある 18 歳以上の者を対象とする旨、コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン（SARS-CoV-2）以外の SARS-CoV-2 ワクチンを接種した者に本剤を接種した際の実効性及び安全性は確立していない旨、及び前回の SARS-CoV-2 ワクチン接種からの接種間隔を 3 カ月以上とする旨を設定する案が申請者より提示されている。

機構は、7.R.2～7.R.4 及び以下の項の検討を踏まえ、申請どおりの用法・用量を設定することは可能であり、用法・用量に関連する注意は前回の SARS-CoV-2 ワクチン接種からの接種間隔を 6 カ月以上と変更した上で申請者の提案の内容を設定することが適切であると判断した。

7.R.5.1 追加免疫における用法・用量について

申請者は、追加免疫における用法・用量について、以下のように説明している。

146 試験パート 1 並行比較パートにおいて、初回免疫ワクチンの種類や成人又は高齢者に関わらず、本剤の追加接種による血中抗 SARS-CoV-2（起源株）中和抗体価の上昇が確認され、GMFR は本剤 60 µg 群で最大であり、対照群の GMFR を上回った。GMT は、初回免疫ワクチンの種類に関わらず、本剤 30 µg 群及び 60 µg 群で成人、高齢者ともに対照群と同程度か上回り、抗体応答率は、初回免疫ワクチンの種類や成人又は高齢者に関わらず、いずれの接種群でも 90% を超える値であった。以上より、本剤の追加接種の推奨用量として、初回免疫ワクチンの種類に関わらず、成人及び高齢者ともに高い有効性が期待でき、かつ安全性にも大きな懸念が認め

られなかった 60 µg を選択した。

146 試験パート 2 の成績から、本剤 60 µg の追加接種による有効性が期待でき (7.R.2 参照)、安全性プロファイルについて重大な懸念は認められないと判断したことから (7.R.3 参照)、本申請において、本剤の追加接種の用量を 60 µg (接種量として 0.6 mL) と設定した。

機構は、7.R.2～7.R.4 の検討を踏まえ、本剤の追加接種の用量を 60 µg (接種量として 0.6 mL) と設定することは可能と判断した。

7.R.5.2 接種対象について

申請者は、本剤の接種対象に関する①～③について、以下のように説明している。

① 接種対象年齢について

本剤の追加接種の対象年齢について、146 試験の対象年齢を踏まえ 18 歳以上と設定した。

なお、18 歳未満の者に対しては、別途開発を進めている本剤を親ワクチンとした変異株対応ワクチンで適応取得することを計画している。

② 既感染者への接種について

146 試験では、SARS-CoV-2 感染歴のある被験者は除外基準に設定しており、既感染者に対する本剤の有効性及び安全性の結果は得られていない。しかしながら、既感染者の場合、ワクチン接種前から抗スパイクタンパク抗体価は一定量あるものの、mRNA SARS-CoV-2 ワクチン接種後に抗スパイクタンパク抗体価が更に高くなり、未感染者のワクチン接種後の値に比べ高いことが報告されている (N Engl J Med 2021; 384: 1372-4)。また、米国での 2021 年 6 月～2022 年 2 月の調査では、オミクロン株流行期における既感染者の COVID-19 に関連した入院に対する mRNA SARS-CoV-2 ワクチンのワクチン有効率は、2 回目ワクチン接種後で 34.6 [95%CI: 25.5, 42.5] %、追加接種後で 67.6 [61.4, 72.8] %であり、ワクチン接種は既感染者に対し COVID-19 に関連した入院を防ぐ効果があり、既感染者を含むワクチン接種対象者には追加接種を行い高い予防効果を保つことが推奨されている (MMWR 2022; 71: 549-55)。また、安全性については、mRNA SARS-CoV-2 ワクチン接種後、既感染者の方が全身性副反応の発現割合が高い傾向が見られたものの入院を要する副反応は認められなかったとの報告がある (N Engl J Med 2021; 384: 1372-4)。

以上より、既承認の mRNA SARS-CoV-2 ワクチンにおいて、既感染者に対してもワクチンを接種することにより得られるベネフィットを上回るリスクは確認されておらず、ワクチン接種が推奨されている状況であり、146 試験で対照薬とされた既承認 mRNA SARS-CoV-2 ワクチンと同程度の有効性と安全性が確認されていることを踏まえると、本剤を既承認 mRNA SARS-CoV-2 ワクチンと同様に既感染者に接種することは可能であると考え。なお、今後実施予定の臨床試験においては、既感染者も対象に含まれるため、既感染者へ接種した場合の有効性と安全性については、当該試験成績にて評価可能になると考える。

③ 本剤接種前のワクチン接種歴について

146 試験では初回免疫完了後の 1 回目追加接種 (以下、3 回目接種) での有効性及び安全性を

検討しているのみだが、現在、国内では初回免疫完了後の2回目追加接種（以下、4回目接種）、及び3回目追加接種（以下、5回目接種）が行われている状況にある。既承認 mRNA SARS-CoV-2 ワクチンでの4回目以降の接種における有効性及び安全性について、以下が報告されている。2021年12月～2022年8月での、米国10州におけるCOVID-19様疾患での救急受診及び入院の82,229件の調査では、オミクロン BA.4-5 株流行期での入院に対する推定ワクチン有効率は、1価起源株ワクチン2回接種に比べ3回目接種、4回目接種でより高い有効率が報告されている（JAMA Network Open 2023; 6: e232598）。また、2022年3月29日～7月10日の間に、米国では50歳以上の約1,680万人が mRNA SARS-CoV-2 ワクチンの4回目接種を受けたが、うち同種の mRNA SARS-CoV-2 ワクチン接種を受けた者では、4回目接種後の注射部位及び全身性の副反応の発現割合が、3回目接種の後よりも低かったこと、有害事象として報告された8,515件のうち、94.8%は非重篤であったことが報告されている（MMWR 2022; 71: 971-76）。

以上の報告や現在のワクチン接種状況、さらに146試験で3回目接種時の有効性及び安全性はコミナティ及びスパイクバックスと同様であったことから、同一モダリティの本剤も既承認 mRNA SARS-CoV-2 ワクチンと同様に初回免疫を完了した者に限らず、追加接種した者にも回数制限を設けることなく接種可能となる設定とした。SARS-CoV-2 ワクチンの有効性は経時的に減弱することが報告されており（MMWR 2022;71:235-63）、追加接種が必要と認識されていることから、本剤も接種回数制限なく使用できることは臨床的有用性があると考えられる。なお、本剤での4回目以降の接種での有効性及び安全性については、今後実施する予定の臨床試験で評価することを予定している。

また、mRNA SARS-CoV-2 ワクチン以外の SARS-CoV-2 ワクチンを過去に接種したことがある者に追加免疫として本剤を接種することを検討する臨床試験は現在まで実施しておらず、異なるモダリティの SARS-CoV-2 ワクチン接種を受けた者に対する本剤の追加免疫の有効性及び安全性の知見はない。コミナティ又はスパイクバックスにおいては、初回免疫と追加免疫とでモダリティが異なるワクチン（バキスゼブリア筋注又はジェコビデン筋注）を接種した際の報告があり（Lancet 2021; 398: 2258-76、N Engl J Med 2022; 386: 1046-57 等）、免疫原性及び安全性において懸念は認められていない。本剤と同じモダリティである mRNA ワクチンでの報告等を踏まえると、mRNA SARS-CoV-2 ワクチン以外の SARS-CoV-2 ワクチンを過去に接種したことがある者に対する本剤の追加接種の有効性及び安全性に大きな懸念はないと考えるが、データが得られていないため有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。

①～③のいずれについても、申請者の説明は了承可能と考える。接種回数制限を設けないことについて、本剤での試験成績は得られていないものの、同一モダリティの既承認 mRNA SARS-CoV-2 ワクチンは接種回数制限なく用いられている状況にある。現時点における本邦での SARS-CoV-2 ワクチンの接種状況に照らすと接種回数は年齢や職種等によっても異なっており一律ではないこと等から、SARS-CoV-2 ワクチンの初回免疫完了例であれば、それ以降の接種回数を制限することなく本剤の追加接種を使用可能とすることには一定の意義があると考えられる。なお、既感染者への接種及び4回目以降の接種に関する本剤の有効性及び安全性について、新たな情報が得られた場合には、医療現場に情報提供することが適切と考える。

7.R.5.3 接種間隔について

申請者は、前回の SARS-CoV-2 ワクチンから本剤の接種までの間隔について、以下のように説明している。

146 試験では、既承認 SARS-CoV-2 ワクチン（コミナティ又はスパイクバックス）の初回免疫を完了し、かつ 2 回目接種から 6 カ月を経過した者を対象としており、パート 2 における免疫原性評価可能 PPS における初回免疫の 2 回目接種から治験薬投与までの期間の中央値（範囲）は、8.1（6.0～18.4）カ月であった。パート 2 における 8 カ月未満と 8 カ月以上における免疫原性について対照群との比較を検討したところ、表 40 のとおりであり、接種間隔別における免疫応答について既承認の SARS-CoV-2 ワクチンとの差異は認められなかった。

表 40 接種間隔別の治験薬接種 28 日後の免疫原性（免疫原性評価可能 PPS）（146 試験パート 2）

	8 カ月未満		8 カ月以上	
	初回コミナティコホート	初回スパイクバックスコホート	初回コミナティコホート	初回スパイクバックスコホート
	本剤群/コミナティ群	本剤群/スパイクバックス群	本剤群/コミナティ群	本剤群/スパイクバックス群
N	75/37	54/26	65/32	88/44
n	73/35	51/25	64/31	85/44
GMT 比 [両側 95%CI] ^{a)}	1.203 [0.843, 1.718]	2.041 [1.417, 2.940]	1.697 [1.136, 2.535]	1.814 [1.277, 2.577]
調整 GMFR 比 [両側 95%CI] ^{a)}	1.168 [0.847, 1.610]	1.830 [1.280, 2.616]	1.888 [1.311, 2.718]	1.757 [1.254, 2.461]
抗体応答率の差 [両側 95%CI] ^{c)}	-1.4 [-7.4, 8.6]	2.1 [-9.5, 19.5]	-1.5 [-10.1, 11.9]	2.1 [-6.0, 13.9]

N=解析対象例数、n=免疫原性の評価対象例数

a) GMT 比は GMT（本剤群）/GMT（対照群）。両側 95%CI は抗体価の対数変換値について t 分布を仮定し算出

b) GMFR 比は GMFR（本剤群）/GMFR（対照群）。共分散モデルに基づき調整。両側 95%CI は抗体価の対数変換値について t 分布を仮定し算出

c) 抗体応答率の差は（本剤群）－（対照群）。両側 95%CI は Newcombe-Wilson 法に基づき算出

安全性について、パート 2 における 8 カ月未満と 8 カ月以上における特定有害事象については、表 41 のとおりであり、接種間隔別で発現割合に明らかな差異は認められなかった。

表 41 接種間隔別の特定有害事象（146 試験パート 2：安全性解析対象集団）

MedDRA PT		8 カ月未満				8 カ月以上			
		初回コミナティコ ホート		初回スパイクバック スコホート		初回コミナティコ ホート		初回スパイクバック スコホート	
		本剤群 N=366	コミナ ティ群 N=186	本剤群 N=219	スパイク バック群 N=116	本剤群 N=1,172	コミナ ティ群 N=583	本剤群 N=1,250	スパイク バック群 N=619
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
注射部位有 害事象	全て	342 (93.4)	176 (94.6)	210 (95.9)	109 (94.0)	1,098 (93.7)	551 (94.5)	1,201 (96.1)	591 (95.5)
	重度	9 (2.5)	2 (1.1)	7 (3.2)	8 (6.9)	34 (2.9)	12 (2.1)	49 (3.9)	31 (5.0)
紅斑	全て	32 (8.7)	13 (7.0)	30 (13.7)	18 (15.5)	120 (10.2)	61 (10.5)	164 (13.1)	122 (19.7)
	重度	3 (0.8)	0	2 (0.9)	3 (2.6)	12 (1.0)	1 (0.2)	18 (1.4)	10 (1.6)
腫脹	全て	48 (13.1)	23 (12.4)	34 (15.5)	29 (25.0)	174 (14.8)	95 (16.3)	214 (17.1)	147 (23.7)
	重度	4 (1.1)	0	2 (0.9)	3 (2.6)	9 (0.8)	2 (0.3)	14 (1.1)	8 (1.3)
硬結	全て	36 (9.8)	17 (9.1)	16 (7.3)	19 (16.4)	114 (9.7)	65 (11.1)	140 (11.2)	98 (15.8)
	重度	2 (0.5)	0	0	2 (1.7)	4 (0.3)	0	6 (0.5)	2 (0.3)
疼痛	全て	340 (92.9)	171 (91.9)	205 (93.6)	106 (91.4)	1,080 (92.2)	538 (92.3)	1,175 (94.0)	582 (94.0)
	重度	3 (0.8)	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (2.6)	6 (0.5)	5 (0.9)	8 (0.6)	10 (1.6)
熱感	全て	141 (38.5)	82 (44.1)	103 (47.0)	64 (55.2)	486 (39.9)	263 (45.1)	654 (52.3)	361 (58.1)
	重度	3 (0.8)	2 (1.1)	3 (1.4)	0	12 (1.0)	5 (0.9)	18 (1.4)	13 (2.1)
そう痒感	全て	63 (17.2)	29 (15.6)	39 (17.8)	26 (22.4)	195 (16.6)	99 (17.0)	238 (19.0)	126 (20.4)
	重度	0	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0
全身性有害 事象	全て	233 (63.7)	138 (74.2)	166 (75.8)	94 (81.0)	818 (69.8)	400 (68.6)	990 (79.2)	505 (81.6)
	重度	18 (4.9)	13 (7.0)	17 (7.8)	7 (6.0)	50 (4.3)	20 (3.4)	65 (5.2)	46 (7.4)
発熱	全て	120 (32.8)	68 (36.6)	84 (38.4)	49 (42.2)	401 (34.2)	208 (35.7)	542 (43.4)	300 (48.5)
	重度	10 (2.7)	7 (3.8)	9 (4.1)	2 (1.7)	32 (2.7)	10 (1.7)	35 (2.8)	28 (4.5)
倦怠感	全て	184 (50.3)	111 (59.7)	144 (65.8)	80 (69.0)	667 (56.9)	336 (57.6)	840 (67.2)	418 (67.5)
	重度	9 (2.5)	5 (2.7)	8 (3.7)	4 (3.4)	21 (1.8)	12 (2.1)	30 (2.4)	25 (4.0)
頭痛	全て	139 (38.0)	82 (44.1)	106 (48.4)	53 (45.7)	452 (38.6)	237 (40.7)	571 (45.7)	305 (49.3)
	重度	1 (0.3)	3 (1.6)	1 (0.5)	1 (0.9)	7 (0.6)	3 (0.5)	9 (0.7)	12 (1.9)
発疹	全て	9 (2.5)	2 (1.1)	3 (1.4)	2 (1.7)	16 (1.4)	6 (1.0)	19 (1.5)	15 (2.4)
	重度	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
筋肉痛	全て	68 (18.6)	43 (23.1)	49 (22.4)	24 (20.7)	248 (21.2)	137 (23.5)	293 (23.4)	167 (27.0)
	重度	1 (0.3)	4 (2.2)	2 (0.9)	2 (1.7)	5 (0.4)	3 (0.5)	8 (0.6)	7 (1.1)

N=解析対象例数、n=発現例数、MedDRA/J Ver.25.0

現時点では、146 試験での長期的な有効性の結果は得られていないが、本剤と同様の mRNA ワクチン（1 価：起源株）に関して、以下が報告されている。

コミナティを 3 回（初回免疫として 2 回、及び追加接種 1 回）接種した際、追加接種約 3 カ月後までの感染予防効果は 95.3%と算出されている（N Engl J Med 2022; 386: 1910-1921）。しかしながら、オミクロン株流行期では、コミナティ 3 回接種時の感染予防効果は追加接種 1 カ月後で 53.4%、追加接種 3 カ月後には 16.5%まで低下したこと（Nat Commun 2022; 13: 3203）、デルタ株とオミクロン株流行期のいずれも、ワクチンの有効性は、初回免疫後からの経過時間が長くなるにつれて低下すること（MMWR 2022; 71:235-63）が報告されている。オミクロン株 BA.4-5 系統流行期での COVID-19 による入院に対する有効性は、mRNA ワクチン 3 回目接種 7~119 日後までは 68%であったのに対し、120 日以上経過すると 36%にまで低下した（JAMA Netw Open 2023; 6: e232598）。抗体価の推移としても、追加接種の 2~3 カ月後から徐々に低下が認められている（N Engl J Med 2022; 387: 2092-2094）。

また、本剤の 116 試験で初回免疫として本剤 60 µg の 2 回目接種 6~7 カ月後の起源株に対する中和抗体価は、2 回目接種 4 週間後の値の約 10 分の 1 まで低下した。コミナティに関しても同様に、起源株に対して 2 回目接種約 8 カ月後には 2 回接種 4 週間後の値の約 10 分の 1 まで低

下していたことが報告されている（Cell Host Microbe 2022; 30: 485-488.e3）。

一方、スパイクバックス（2 価：起源株／オミクロン株 BA.1）の追加免疫を検討した臨床試験では、スパイクバックス（1 価：起源株）の 1 回目追加接種から 3 カ月以上経過後に 2 回目の追加接種としてスパイクバックス（2 価：起源株／オミクロン株 BA.1）を接種した際の安全性及び免疫原性が評価されており、コミナティ及びスパイクバックスでは、前回の SARS-CoV-2 ワクチンの接種から少なくとも 3 カ月経過した後に接種することができる状況である。

本剤では、初回免疫完了後の接種間隔を 3 カ月に設定した臨床試験成績はなく、当該接種間隔における有効性及び安全性の知見は得られておらず、また本剤の初回免疫完了後 3 カ月以上にわたり観察した経時的な免疫原性の推移データも得られていない。しかしながら、同一モダリティの mRNA SARS-CoV-2 ワクチンでは、有効性が経時的に減弱する傾向が認められており、初回免疫完了から 3 カ月後の追加接種により有効性及び安全性が示されていること、日本を含む諸外国では、SARS-CoV-2 ワクチンの接種間隔が 3 カ月程度となっていること、本剤を実際に臨床の場に供することになった際、他の mRNA SARS-CoV-2 ワクチンと接種時期の違いによる混乱をきたす可能性も考慮し、他の mRNA SARS-CoV-2 ワクチンと同様に本剤の接種間隔も、前回の SARS-CoV-2 ワクチンの接種から少なくとも 3 カ月経過後と設定することとした。なお、接種間隔を 3 カ月とした場合の本剤の追加接種時の安全性については、今後実施する予定の臨床試験で評価する予定である。

機構は、以下のように考える。

本邦における SARS-CoV-2 感染状況について、新規 SARS-CoV-2 感染患者が極めて多いとは言えず、3 カ月毎に接種が必要な状況ではないと考える³⁶⁾。現時点において、本剤を 6 カ月未満の接種間隔で接種した臨床試験成績は得られておらず、6 カ月未満の接種間隔で本剤を接種した際の有効性及び安全性は不明である。既承認の SARS-CoV-2 ワクチンは、3 カ月以上の接種間隔で接種できる状態ではあるが、現在の感染状況等を踏まえると、6 カ月未満の接種間隔での試験成績が得られていない現時点では、本剤の接種間隔は 6 カ月以上と設定することが適切と判断した。

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等について、以下のように説明している。

過去に初回免疫又は追加接種として既承認の SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のある 18 歳以上の者を対象に、本剤の追加接種後における安全性及び COVID-19 の発現状況を把握することを目的とした使用成績調査（調査予定例数：3,000 例、観察期間：3 カ月）を実施する予定である。調査予定例数の 3,000 例は、重要な特定されたリスクである「ショック、アナフィラキシー」の関連事象の発現割合及び発現要因を分析することが可能となる例数であること等から設定した。また、観察期間は、SARS-CoV-2 ワクチンの接種間隔が 3 カ月以上であることを踏まえて設定した。今後の SARS-CoV-2 ワクチンの接種対象は、主に高齢者、COVID-19 の重症化リスクの高い基礎疾患を有する者となると考えられるが、開発時に検討対象に含まれていない妊婦等に

³⁶⁾ <https://covid19.mhlw.go.jp/>（最終確認日：2023 年 6 月 9 日）

ついでの情報も収集する予定である。なお、SARS-CoV-2 の起源株を標的抗原とした本剤の供給予定はないことから、開発中の本剤を親ワクチンとした変異株に対応した製剤が供給可能になった際に、計画中の調査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いて得られている安全性及び臨床的有効性の情報が限られていることを踏まえ（7.R.2、7.R.3 参照）、本剤の製造販売後に使用実態下における安全性の確認を行う方針については適切であると考え。調査予定例数及び観察期間について、本剤における有害事象の発現状況も踏まえた場合、申請者の提案のとおり設定することで差し支えないと考える。また、提示されている使用成績調査は、変異株に対応した製剤の供給が可能となった場合に実施予定とされており、「新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方（補遺 4）親ワクチンを改変した変異株ワクチン及び新たな有効成分を用いた追加接種用ワクチンの免疫原性に基づく評価について」（令和 3 年 7 月 15 日付け独立行政法人医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部）も踏まえ、COVID-19 の発症イベントの発現状況も含めて評価することが重要である。なお、COVID-19 が感染症法上の 5 類感染症に移行した後の COVID-19 の検査体制、COVID-19 の確定診断状況等の変化の有無も踏まえ、適切に情報収集が行えるよう、調査の実実施計画の詳細を検討する必要があると考える。

また、実施中の 146 試験において、長期観察時の有効性及び安全性の情報、並びに COVID-19 発現状況の最終結果が得られ次第、本剤の臨床的な有用性も含めて評価するとともに、当該情報を医療現場に速やかに提供する必要があると考える。

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、国内で生産される追加接種として使用可能な mRNA SARS-CoV-2 ワクチン（1 価：起源株）であり、本品目を親ワクチンとした変異株対応ワクチンの開発も見据え、国内において確実にワクチン供給を可能とするものであり、臨床的意義があると考え。

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。

以上

審査報告 (2)

令和 5 年 7 月 18 日

申請品目

[販 売 名] ダイチロナ筋注
[一 般 名] コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 1 月 13 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。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 有効性について

専門協議において、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」に関する機構の判断は支持された。

- 146 試験の結果から、起源株に加え、オミクロン株 (BA.1 系統及び BA.4-5 系統) を含む変異株に対しても、本剤の追加接種において一定の有効性は期待できるとの機構の判断に同意する。一方で、オミクロン株 (BQ.1.1 系統及び XBB.1.5 系統) に対する中和抗体の誘導は限定的であり (審査報告 (1) 表 31 及び表 32 参照)、現在の主な流行株である XBB.1 系統に対して、令和 5 年秋冬に用いることとされている XBB.1 系統を含有するワクチン³⁷⁾の使用に比して同程度の有効性が期待できるというものではない。

機構は、専門協議における議論のとおり、現在の主な流行株である XBB.1 系統に対する本剤の有効性は限定的であり、本剤を親ワクチンとした変異株対応ワクチンの開発を、引き続き、遅滞なく進めることが重要と考える。

³⁷⁾ 第 47 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 (2023 年 6 月 16 日開催) 「令和 5 年秋冬に用いるワクチンについて」 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001108705.pdf> (最終確認日: 2023 年 7 月 18 日)

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、専門委員より以下の意見が出され、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は支持された。

- SARS-CoV-2 ワクチンの接種が特に推奨される基礎疾患を有する者は 146 試験で組入れから除外されていることから、製造販売後調査等において当該集団の安全性情報を収集することは有用である。また、得られた情報については、医療現場及び SARS-CoV-2 ワクチンに関わる者に対して、広く情報提供する必要がある。
- 発現頻度の低い副反応の発現については、通常の製造販売後調査や自発報告での把握のみならず、ワクチン全体を評価する薬剤疫学的研究を国主導で行うことも一案と考える。予防接種に関する情報も含めた薬剤疫学的システムを国内に保有することは、「ワクチン開発・生産体制強化戦略」（令和 3 年 6 月 1 日閣議決定）に大いに貢献するものとする。

機構は、以下の内容について対応するよう申請者に求め、申請者は適切に対応する旨を回答した。

- 実施中の 146 試験において、長期観察時の有効性及び安全性の情報、並びに COVID-19 発現状況の最終結果が得られ次第、本剤の臨床的な有用性も含めて評価するとともに、当該情報を医療現場等の SARS-CoV-2 ワクチンの接種に携わる関係者及び被接種者等に適切に提供すること。
- 製造販売後には、基礎疾患を有する者等、本剤の開発時に得られた情報が限られている又は情報が得られていない集団が本剤の接種対象となり得ることから、これらの集団も含めて適切に情報収集を行い、得られた結果は速やかに医療現場等の SARS-CoV-2 ワクチンの接種に携わる関係者及び被接種者等に提供すること。

機構は、以上の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 42 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 43 及び表 44 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判断した。

表 42 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
<ul style="list-style-type: none"> ・ ショック、アナフィラキシー 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 心筋炎・心膜炎 ・ ギラン・バレー症候群 ・ ワクチン接種に伴う疾患増強（Vaccine-associated enhanced disease : VAED）及びワクチン関連の呼吸器疾患増強（Vaccine-associated enhanced respiratory disease : VAERD） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 妊婦及び授乳婦における安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 43 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 	<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の作成と提供 被接種者向け資材の作成と提供 副反応発現状況の定期的な公表

表 44 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本剤の使用実態下における安全性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	過去に初回免疫又は追加免疫として既承認の他の SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴があり、前回の接種から少なくとも 6 カ月経過した後に本剤を初めて接種する 18 歳以上の者
観察期間	本剤初回接種日から 90 日間
予定症例数	3,000 例
主な調査項目	被接種者の背景、本剤の接種状況、有害事象、COVID-19 発症等

1.3 品質について

1.3.1 製剤の mRNA 純度について

本剤の mRNA 純度は、製剤の純度試験として、XXXXXXXXXX電気泳動法により得られる主ピーク（完全長の mRNA）、不純物A* 及び 不純物B* について、XXXXXXXXXXで算出された各ピーク面積が規格値により管理される。

機構は、製剤の mRNA 純度の規格値について、主ピーク及び不純物A*が製造実績及び臨床試験で使用された治験薬の実測値から乖離していることから、主ピーク及び不純物A*の設定根拠及び規格値設定の考え方について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

mRNA 純度の主ピークは、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXを規格値として設定した。また、不純物A*の規格値は、XXXXXXXXXX設定している。設定された不純物A*の規格値の安全性は、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX不純物A*から説明可能であり、理論的な核酸の分解メカニズムにおいても、不純物A*は mRNA と同様に生体内で分解され天然型の核酸モノマーになることから、本剤の安全性には影響しないと考えている。

以上のことから、臨床試験で使用された治験薬の実測値よりも主ピークの規格値が低く、不純物A*の規格値は高いものの、設定した規格値により臨床試験で使用された治験薬と同等の有効性及び安全性は担保されると考える。

機構は、申請者が提案する非臨床試験成績及び理論的な考察を基に設定された規格値は、治験薬と同等の品質が担保される規格値とは言えないと判断し、当該判断は専門協議で支持された。したがって、機構は、治験薬と同等の品質を担保可能な主ピーク及び不純物A*の規格値を設定することを申請者に求めるとともに、本剤では保存中に mRNA 純度の低下傾向が認められていることから、有効期間内の mRNA 純度を担保するための管理方法について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

機構の意見を踏まえ、製造実績、mRNA 純度の経時的な低下傾向及び接種時の治験薬の品質を考慮し、治験薬と同等の品質を担保可能な主ピーク及び不純物A*の規格値を設定する。また、

有効期間内の mRNA 純度を担保するため、製剤の管理として出荷時の mRNA 純度をモニタリングし、管理する。

機構は、申請者から提出された mRNA 純度における主ピーク及び不純物A*の規格値について、受入れ可能と判断し、その管理方法についても了承した。

1.3.2 原薬及び製剤の有効期間について

審査報告 (1) において、提出を求めていた原薬並びに製剤の長期保存試験成績について、以下のとおり提出された。

表 45 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 c	3	-70±10℃	12 カ月 ^{a)}	[redacted] バッグ
	製法 d	3		6 カ月 ^{a)}	

a) 24カ月まで安定性試験継続中

表 46 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 c	製法 C	3	5±3℃	9 カ月 ^{a)}	ガラスバイアル
	製法 d	製法 C	3		6 カ月 ^{a)}	

a) 12カ月まで安定性試験継続中

審査報告 (1) において、本剤の原薬及び製剤の有効期間について、表 3 及び表 5 に示された長期保存試験の成績に基づき、それぞれの保存容器及び保存条件で保存するとき、原薬は 9 カ月、製剤は 6 カ月に設定することとされていた (審査報告 (1) 2.1.7 及び 2.2.5 参照)。

今般、継続中の製法 c 及び製法 d の原薬の長期保存試験の 12 カ月及び 6 カ月の成績並びに製法 c 又は製法 d の原薬を用いて製法 C で製造された製剤の長期保存試験の 9 カ月及び 6 カ月の成績が追加提出された。

申請者は、実施された期間において原薬の品質に明確な経時的な変化の傾向は認められなかったことから、原薬の有効期間を 12 カ月と設定する旨、また実施された期間 (9 カ月まで) において、製剤の規格には適合するものの mRNA 純度の低下傾向が認められたことを考慮し、製剤の有効期間を 7 カ月と設定する旨を説明した。

機構は、提出された長期保存試験の成績及び申請者の説明を踏まえ、原薬及び製剤の有効期間について、それぞれ、以下のように設定することは可能と判断した。ただし、継続中の製法 d で製造された原薬 3 ロットの 12 カ月時点までの試験成績及び製法 d で製造された原薬を用いた製法 C で製造された製剤 3 ロットの 9 カ月時点までの長期保存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。

- 原薬： [redacted] バッグを用いて、-80～-60℃で保存するとき、12 カ月
- 製剤：ガラスバイアルを用いて、2～8℃で保存するとき、7 カ月

なお、専門協議において、2～8℃での保存中に mRNA の純度の低下傾向が認められたことを踏まえて、将来的に、より安定に保存できるように最適な貯蔵方法等を再度検討することが望ましい、との意見が出された。

機構は、専門協議での意見を申請者に伝達し、申請者は、LNP-mRNA ワクチンの最適な貯蔵方法について引き続き検討する旨を回答した。

2. 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

2.1 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、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。

2.2 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 5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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、一部の治験実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該治験実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

治験実施医療機関

- 治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の記載不備

3. 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、以下の効能・効果及び用法・用量で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、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、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]

追加免疫として、1 回 0.6 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. 現在国内で実施中の本剤に係る臨床試験の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
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
CI	Confidence interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
Cxcl10	C-X-C motif chemokine ligand 10	C-X-C モチーフケモカインリガンド 10
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
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:	幾何平均上昇倍率
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
HLT	High level term	高位用語
ICMRA	International Coalition of Medicines Regulatory Authorities	薬事規制当局国際連携組織
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
LNP	Lipid nanoparticle	脂質ナノ粒子
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
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PT	preferred term	基本語
RBD	Receptor-binding domain	受容体結合ドメイン
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
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
S タンパク質	Spike protein	スパイクタンパク質
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
Th	helper T cell	ヘルパーT細胞
VAED	Vaccine-associated enhanced disease	ワクチン接種に関連する疾患増強
VAERD	Vaccine-associated enhanced respiratory disease	ワクチン接種に関連する呼吸器疾患増強
VE	Vaccine efficacy	ワクチンの有効性
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
WHO	World Health Organization	世界保健機関
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
起源株	—	Wuhan-Hu-1 株
コミナティ	—	コミナティ筋注
スパイクバック	—	スパイクバックス筋注

ス		
116 試験	—	DS5670-116 試験
146 試験	—	DS5670-146 試験
J101 試験	—	DS5670- A-J101 試験
接種後 X 日	—	接種日を 1 日目として X 日目
接種後 X 日間	—	接種日を 1 日目として X-1 日間が経過する まで
本剤	—	DS-5670a