

## 審議結果報告書

令和4年6月1日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名]	ジェコビデン筋注
[一般名]	コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（遺伝子組換えアデノウイルスベクター）
[申請者名]	ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日]	令和3年5月24日

### [審議結果]

令和4年5月30日に開催された医薬品第二部会において、用法及び用量を「通常、1回0.5mLを筋肉内に接種する。」とした上で、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

### [承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤の接種に際し、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。

令和4年5月26日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査報告書の修正表

[販売名] ジェコビデン筋注

[一般名] コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン (遺伝子組換えアデノウイルスベクター)

[申請者] ヤンセンファーマ株式会社

[申請年月日] 令和3年5月24日

令和4年5月16日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後				修正前			
42	表 38		本剤群 (例)			本剤群 (例)			
			解析対象例数	COVID-19確定例	総追跡期間(人年)	解析対象例数	COVID-19確定例	総追跡期間(人年)	
		中等度から重度／致命的なCOVID-19	19,577	484	6,685.60	中等症以上のCOVID-19	19,577	484	6,685.60
42	表 39		本剤群 (例)				本剤群 (例)		
			解析対象例数	COVID-19確定例	総追跡期間(人年)	中等症以上のCOVID-19	解析対象例数	COVID-19確定例	総追跡期間(人年)
		中等度から重度／致命的なCOVID-19	19,577	433	6,658.36	中等症以上のCOVID-19	19,577	433	6,658.36
54	表 52	FAS	本剤群 (例)			本剤群 (例)			
			群 (解析対象例数)	本剤群 (15,708例)	プラセボ群 (15,592例)	群 (解析対象例数)	本剤群 (15,708例)	プラセボ群 (15,592例)	
		重篤な有害事象	104 (0.7%)	136 (0.9%)		重篤な有害事象	104 (0.7)	136 (0.9)	
		死亡	4 (<0.1%)	13 (<0.1%)		死亡	4 (<0.1)	13 (<0.1)	
54	表 53		1回目接種後		因果関係あり		1回目接種後		
			群 (解析対象例数)	本剤群 (3,015例)	プラセボ群 (3,052例)	群 (解析対象例数)	本剤群 (3,015例)	プラセボ群 (3,052例)	
		全身性	疲労	25 (0.8%)	7 (0.2%)	疲労	25 (0.8%)	7 (0.2%)	
			頭痛	21 (0.7%)	5 (0.2%)	頭痛	21 (0.7%)	5 (0.2%)	
			筋肉痛	22 (0.7%)	4 (0.1%)	筋肉痛	22 (0.7%)	4 (0.1%)	
			悪心	8 (0.3%)	5 (0.2%)	悪心	8 (0.3%)	5 (0.2%)	
			発熱	1 (<0.1%)	0	発熱	1 (<0.1%)	0	
73	21	また、mRNA をプラットフォームとするワクチンで認められる副反応を懸念し SARS-CoV-2 ワクチンの接種を躊躇している者や				また、mRNA をプラットフォームとするワクチンで認められる副反応を懸念し SRAS-CoV-2 ワクチンの接種を躊躇している者や			

(下線部変更)

以上

## 審査報告書

令和4年5月16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] ジェコビデン筋注
- [一般名] コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（遺伝子組換えアデノウイルスベクター）
- [申請者] ヤンセンファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和3年5月24日
- [剤形・含量] 1回接種量 0.5 mL 中に、有効成分としてコロナウイルス（SARS-CoV-2）の改変型スパイクタンパク質をコードする遺伝子を導入した非増殖型遺伝子組換えアデノウイルス 26 型を  $8.92 \log_{10}$  IU 以上含有する注射剤
- [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
- [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・効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

### [用法・用量]

通常、18歳以上の者に、1回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

### [承認条件]

- 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

2. 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。

## 審査報告（1）

令和4年4月11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] ジェコビデン筋注  
[一 般 名] コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（遺伝子組換えアデノウイルスベクター）  
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社  
[申請年月日] 令和3年5月24日  
[剤形・含量] 1回接種量 0.5 mL 中に、有効成分としてコロナウイルス（SARS-CoV-2）の改変型スパイクタンパク質をコードする遺伝子を導入した非増殖型遺伝子組換えアデノウイルス26型を  $8.92 \log_{10}$  IU 以上含有する注射剤

## [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]

通常、成人には 0.5 mL を 1 回、筋肉内に注射する。

## [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 .....	12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	15
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	16
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 .....	17
8. カルタヘナ法第四条に基づく遺伝子組換え生物等の一種使用に関する規程への対応 .....	78
9. 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 .....	79
10. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	79
11. その他 .....	79

## [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 ウィルスである。これまでヒトに感染するコロナウイルスとしては、ヒトに日常的に感染し、風邪の原因となる 4 種類のウイルス (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 及び HCoV-HKU1) が知られていたが、近年、動物からヒトへ感染して重症肺炎を引き起こす SARS-CoV 及び MERS-CoV が出現し、2019 年、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 SARS-CoV-2 が同定された (Lancet 2020; 395: 565-74、Nat Microbiol 2020; 5: 536-44 等)。

2019 年 12 月 31 日に、中国湖北省武漢市において認められた原因不明の肺炎の症例が WHO に報告され、2020 年 1 月 30 日に、WHO は当該肺炎が新型コロナウイルスによるものであり、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)<sup>1)</sup> に該当すると発表した ([https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)) (最終確認日 : 2022 年 3 月 13 日) )。また、同年 3 月 11 日に、COVID-19<sup>2)</sup> は世界的なパンデミックであると宣言された (<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (最終確認日 : 2022 年 3 月 13 日) )。以降、現時点において、COVID-19 の流行は全世界に認められ、開発された治療薬や予防ワクチンが世界中の多くの国／地域で使用可能になったものの、新たな変異株の出現による感染再拡大を含め、現在もその脅威が続いている。2022 年 3 月 27 日時点の世界での累計感染者数は、479,311,589 例、死亡例は 6,122,118 例であり (<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---29-march-2022> (最終確認日 : 2022 年 3 月 30 日) )、2022 年 3 月 29 日時点の本邦での累計感染者数は 6,410,635 例、死亡者数は 27,831 例である ([https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_24876.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_24876.html) (最終確認日 : 2022 年 3 月 30 日) )。

本邦では、SARS-CoV-2 による感染症の予防を目的とするワクチンとして、2022 年 3 月 30 日時点で、コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2) (販売名 : コミナティ筋注、コミナティ筋注 5~11 歳用及びスペイクバックス筋注 (旧販売名 : COVID-19 ワクチンモデルナ筋注) ) 及びコロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン (遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター) (販売名 : バキスゼブリア筋注) が製造販売承認されている。これらの既承認ワクチンは、予防接種法における臨時接種のワクチンとして全国で接種が進められており、2022 年 3 月 30 日時点において、国民の約 80%が初回免疫を完了し、約 40%が追加免疫を完了している (<https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html> (最終確認日 : 2022 年 3 月 30 日) )。また、SARS-CoV-2 による感染症に対する複数の治療薬が本邦で製造販売承認されている。しかしながら、感染力の強い SARS-CoV-2 の新たな変異株の出現の影響を受け、海外と同様に、本邦においても依然として COVID-19 の流行が続いていること、また、今後更なる SARS-CoV-2 の変異株の出現も否定できないこと等から、ワクチンによる予防が引き続き公衆衛生上の対策として重要である。

本剤は、SARS-CoV-2 の S タンパク質 (安定化変異体) の遺伝子を挿入した遺伝子組換えアデノウイルスを有効成分とするウイルスベクターワクチンである。本剤に用いられたウイルスベクターは、血清型 26 型の野生型アデノウイルスから E1 遺伝子及び E3 遺伝子の一部を除去し、E4 遺伝子の一部を血清

<sup>1)</sup> 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

<sup>2)</sup> [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (最終確認日 : 2022 年 3 月 13 日)

型 5 型のアデノウイルスの配列に置換した、複製能を持たない非増殖型の組換えヒトアデノウイルス 26 型 (Ad26) ベクターである。本剤の標的抗原は、宿主細胞の受容体アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 2 との結合を介して感染に寄与する SARS-CoV-2 の S タンパク質であり、本剤接種によって生体内で発現された SARS-CoV-2 の S タンパク質 (安定化変異体) に対し、液性免疫及び細胞性免疫が誘導されることが示されている。

SARS-CoV-2 による感染症の予防を目的とした本剤の開発は、2020 年 7 月より米国及びベルギーで臨床試験が開始され、国内においても 2020 年 8 月より第 I 相試験 (COV1002 試験) が開始された。本剤は、米国における緊急使用許可 (2021 年 2 月) 及び欧州における条件付き承認 (2021 年 3 月) がなされている他、2022 年 3 月末時点で、本剤は 100 を超える国／地域及び WHO において条件付き承認や緊急供給の承認等を取得している。今般、国内外で実施された臨床試験成績に基づき、ヤンセンファーマ株式会社により本剤の製造販売承認申請がなされた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本剤は、SARS-CoV-2 の S タンパク質 (安定化変異体) をコードする遺伝子を、複製能を持たないアデノウイルスベクターである Ad26 ベクターに挿入した非増殖型の遺伝子組換えウイルスワクチンである。

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 細胞基材の調製及び管理

本薬の製造に用いる MCB の起源となる PER.C6 細胞は、細胞株樹立時にアデノウイルス E1 遺伝子が導入されており、E1 遺伝子を欠損した非増殖型のアデノウイルスでも複製が可能な細胞である。当該 PER.C6 細胞の遺伝子を改変し、Ad26 ベクターからの S タンパク質の発現を抑制する TetR タンパク質を安定的に発現する PER.C6 TetR 細胞株を樹立し、本薬の製造に用いる MCB が調製された。MCB から WCB が調製され、WCB から調製された LVHD-CB が本薬の原薬の製造に用いられる。

PER.C6 細胞の MCB 及び WCB 並びに PER.C6 TetR 細胞の MCB、WCB、LVHD-CB 及び EOPC について、ICH Q5D に従って特性解析及び純度試験が実施された。実施された試験項目の範囲で、外来性感染性物質は検出されなかった。

PER.C6 TetR 細胞の MCB、WCB 及び LVHD-CB は、██████████に保管される。MCB の更新予定はなく、WCB 及び LVHD-CB は必要に応じてそれぞれ MCB 及び WCB から調製、更新される。

#### 2.1.2 ウイルスシードの調製及び管理

Ad26 ベクターに S タンパク質遺伝子を導入したウイルスを起源として、LVHD-CB を用いて本薬の製造に用いる MVS が調製された。MVS から LVHD-CB を用いて █ 代継代した中間体を経て、WVS (MVS から █ 代継代) が調製された。WVS から LVHD-CB を用いて作製したウイルスハーベストを本薬の原薬の製造に用いる。

MVS 及び WVS は █████℃以下で保管される。MVS の更新予定はなく、WVS は必要に応じてそれぞれ MVS から調製、更新される。

MVS 及び WVS について、表 1 に示す特性解析及び純度試験が実施された。

表1 MVS 及び WVS で実施された特性解析及び純度試験

	試験項目	MVS	WVS
特性解析	全ゲノム配列解析	○	—
	感染力価定量試験	○	○
	導入遺伝子発現能の確認試験	○	○
	遺伝的安定性の確認試験	○ (■継代)	—
純度試験	無菌試験	○	○
	マイコプラズマ否定試験	○	○
	■否定試験	○	○
	in vitro 外来性ウイルス否定試験 <sup>a</sup>	○	○
	in vivo 外来性ウイルス否定試験 <sup>b</sup>	○	○
	レトロウイルス否定試験。	○	—
	増殖性アデノウイルス否定試験	○	○

○：実施した項目、—：実施していない項目、

a : ■細胞、■細胞及び■細胞を用いた試験

b : ■及び■を用いた試験、

c : ■法

### 2.1.3 製造方法

原薬の製造工程は、前培養、拡大培養、ウイルス生産、細胞溶解、DNA沈殿、清澄化、陰イオン交換クロマトグラフィー、ポリッシング及びバッファー交換、原薬の調製、試験及び充填、並びに凍結保存の各工程からなる。重要工程は、■、■、■、■、■並びに■、■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。

### 2.1.4 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、製造用細胞である PER.C6 TetR 細胞以外の生物由来原料は使用されていない。PER.C6 TetR 細胞は、生物由来原料基準に適合することが確認されている。

細胞基材について、セルバンクの純度試験として無菌試験、マイコプラズマ否定試験、■否定試験、■否定試験、in vitro 外来性ウイルス否定試験 (■細胞及び■細胞) 、in vivo 外来性ウイルス否定試験 (■、■、■及び■) 、レトロウイルス否定試験、ヒト由来ウイルス否定試験 (■ウイルス、■ウイルス、■ウイルス、■ウイルス ■及び■、■ウイルス ■及び■、■ウイルス ■及び■、■ウイルス ■、■及び■、■ウイルス ■) が実施され、実施された試験項目の範囲で外来性感染性物質が否定されている。

ウイルスシードについて、各シードにおける純度試験が表1のとおり実施され、実施された試験項目の範囲で外来性感染性物質が否定されている。

WVS から作製する■では、■試験、■否定試験及び■否定試験が、拡大培養後の■では、■、■試験及び■否定試験が、原薬の製造工程におけるウイルス生産後の■では、■試験、■試験、マイコプラズマ否定試験及び in vitro 外来性ウイルス否定試験がそれぞれ設定されている。また、原薬では、微生物限度試験、エンドトキシン試験及び増殖性アデノウイルス否定試験が規格として設定されている。製剤の製造工程では、■試験及び■試験が工程内管理試験として設定されている。また、製剤では、エンドトキシン試験及び無菌試験が規格として設定されて

いる。

### 2.1.5 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、表 2 のとおりである。非臨床試験及び初期の臨床試験で用いられた原薬は製法 a により、臨床試験で用いられた原薬は製法 a、製法 b 及び製法 c により、市販予定製剤は製法 f により製造される。各製法変更にあたり、製法変更前後での原薬の品質について、ロット分析及び特性解析の試験成績に基づき同等性／同質性が確認されている。

表 2 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	・ [ ] の樹立 ・ [ ] の [ ] の変更 ([ ] の変更)
製法 b から製法 c	・ [ ] 工程の条件変更
製法 c から製法 d	・ [ ] の変更
製法 c から製法 e	・ [ ] の [ ] の変更 ・ [ ] 工程及び [ ] 工程のスケールアップ ・ [ ] 工程の条件変更 ・ [ ] の [ ] の変更 ([ ] の [ ] の変更)
製法 e から製法 f	・ [ ] 工程及び [ ] 工程のスケールアップ

### 2.1.6 特性

#### 2.1.6.1 構造、物理化学的性質及び生物学的性質

原薬について、表 3 に示す特性解析が実施された。

表 3 特性解析の概略

項目（試験方法）	
構造	ウイルスゲノム配列 ([ ] 法及び [ ]) 、導入遺伝子及び [ ] の [ ] の解析 ([ ] 分析)
物理化学的性質	ウイルスの分子量 ([ ]) 、ウイルスの粒度分布 ([ ]) 、ウイルスタンパク質の同一性及び分解生成物の定量 ([ ]、[ ])
生物学的性質	発現タンパク質の発現量、分子量、質量 ([ ]、[ ]、[ ]、[ ])

#### 2.1.6.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

目的物質由来不純物として、空アデノウイルス又は不完全アデノウイルス、アデノウイルス凝集体、アデノウイルスタンパク質分解産物又は翻訳後修飾タンパク質及び遊離アデノウイルスタンパク質（遊離ヘキソン）が特定された。このうち、重要な不純物とされた [ ] は製剤の規格及び試験方法 ([ ] ([ ] 及び [ ]) ) により、 [ ] 又は [ ] は原薬及び製剤の規格及び試験方法 ([ ]) により、適切に管理されている。

#### 2.1.6.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来タンパク質及び宿主細胞由来 DNA が重要な製造工程由来不純物として特定され、原薬の規格及び試験方法により適切に管理されている。その他の製造工程由来不純物は、除去状況及び曝露リスクが評価され、いずれも重要ではない不純物として分類されている。

### 2.1.7 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、性状、ウイルス確認試験（PCR 法）、ウイルスプロテインフィンガープリント、宿主細胞由来タンパク質、宿主細胞由来 DNA、導入遺伝子発現、感染ユニット、ウイルス

粒子／感染ユニット比、微生物限度試験、エンドトキシン試験、増殖性アデノウイルス否定試験、pH、ポリソルベート 80 含量及び定量法（ウイルス粒子（ベクター濃度））が設定されている。

### 2.1.8 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 4 のとおりである。長期保存試験では、試験成績が提出された期間において経時的な変化は認められず、規格に適合した。継続中の試験成績については審査報告（2）に記載する。

表 4 原薬の安定性試験（2022 年 3 月時点）

	保存条件	製法	ロット数	試験期間	保存形態
長期保存試験 <sup>a</sup>	■℃±■℃	製法 e	4	■カ月	■製容器
		製法 f	3	実施中	

a：長期保存試験（■℃±■℃）は ■カ月まで継続中

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

本剤は、 $9.22 \log_{10}$  IU/mL の濃度の本薬を含有する 5 回接種用のバイアル製剤である。表示容量 2.5 mL に対し、5 回の採取が可能となるよう過量充填されている。製剤には、塩化ナトリウム、クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物、ポリソルベート 80、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、無水エタノール、水酸化ナトリウム、塩酸及び注射用水が添加剤として含まれる。一次容器はガラス製バイアル及びクロロブチルゴム栓、二次包装は紙箱である。

### 2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、バッファーの調製、原薬の融解、製剤化、無菌ろ過及び充填、並びに表示、包装及び保管の各工程からなる。製剤は、ガラス製バイアルにて $-20 \pm 5^\circ\text{C}$ で保存される。重要工程は、■■■■■の■■、■■、並びに■■■■■及び■■■■■とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールにおける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 5 のとおりである。非臨床試験では製法 A、臨床試験では、製法 A 又は製法 B により製造された製剤が使用されている。製法 C 及び製法 D は■■■■■及び■■■■■は異なるものの製造方法は同じである。本邦における市販予定製剤は製法 D により製造される。各製法変更にあたり、製法変更前後の製剤のロット分析及び特性解析の試験成績より同等性／同質性が確認されている。製法 D は審査期間中に追加された製法であり、実施中の同等性／同質性評価については審査報告（2）に記載する。

表 5 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	・■■■■■の変更 ・■■■■■
製法 B から製法 C	・■■■■■の変更 ・■■■■■
製法 B から製法 D	・■■■■■工程の変更（■■■■■・■■■■■の変更） ・■■■■■の変更（■■■■■から■■■■■へ）

## 2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状（色、濁度）、確認試験（ウイルス確認試験、ウイルスプロテインフィンガープリント）、浸透圧、pH、純度試験（凝集体（平均流体力学半径））、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、ポリソルベート 80 含量、力価（導入遺伝子発現、感染ユニット、ウイルス粒子／感染ユニット比）及び定量法（ウイルス粒子（ベクター濃度））が設定されている。なお、審査の過程で、純度試験（凝集体（多分散性））が設定された。

## 2.2.5 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 6 のとおりである。長期保存試験について、試験成績が提出された期間において経時的な変化は認められず、規格に適合した。継続中の試験成績については審査報告（2）に記載する。

表 6 製剤の安定性試験（2022 年 3 月時点）

	保存条件	原薬の製法	製剤の製法	ロット数	試験期間	保存形態
長期保存試験 <sup>a</sup>	−20±5°C	製法 d	製法 C	3	3 カ月	ガラス製バイアル、 クロロブチルゴム栓
		製法 f	製法 D	3	実施中	
	5±3°C	製法 d	製法 C	3	3 カ月	ガラス製バイアル、 クロロブチルゴム栓
		製法 f	製法 D	3	実施中	

a：長期保存試験は ■ カ月まで継続中。長期保存試験の試験項目のうち ■ の評価については ■ 法で実施されている。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、現時点までに提出された資料から、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がないと判断した。なお、実施中の原薬及び製剤の長期保存試験、並びに、審査中に追加された製剤の製造工程の変更に関する試験成績について、申請者に速やかな提出を求めており、その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

本剤（製剤）には、筋肉内接種での使用前例がないヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンが使用されている。機構は、本添加剤は静脈内投与としての使用前例があることに加え、以下の検討から、特段の問題ないと判断した。

#### 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、設定された規格及び試験方法によりヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの品質は適切に管理され、安定性に問題はないことを確認した。

#### 2.R.1.2 安全性について

機構は、提出された資料から、今回承認申請された製剤中のヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの使用量において、安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

## 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

効力を裏付ける試験として、マウス、ウサギ、ハムスター及びサルを用いた免疫原性試験、並びにハムスター及びサルを用いた攻撃試験の成績が提出された。また、安全性薬理試験は実施されていないが、ウサギを用いた反復投与毒性試験において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が検討され

た（5.2 参照）。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 マウス免疫原性試験（CTD 4.2.1.1.1～2）

##### 3.1.1.1 特異的 IgG 抗体及び中和抗体の検討（CTD 4.2.1.1.1）

BALB/c マウス（本剤群：雌 10 例/群、対照群：雌 5 例）に本剤（ $10^8$ 、 $10^9$  若しくは  $10^{10}$  vp/body）又は陰性対照として遺伝子導入をしていない Ad26 ベクターである Ad26 Empty（ $10^{10}$  vp/body）を単回筋肉内投与後、SARS-CoV-2 に対する免疫原性が評価された。結果は以下のとおりであった。

- 被験物質投与 14 日後及び 28 日後における血清中の S タンパク質特異的 IgG 抗体を ELISA 法により測定した結果、本剤の用量に依存した S タンパク質特異的 IgG 抗体の産生が認められた。
- 本剤（ $10^{10}$  vp/body）投与 14 日後及び 28 日後の血清を用いて、SARS-CoV-2<sup>3)</sup> に対する中和抗体をマイクロ中和法により測定した結果、投与 14 日後及び 28 日後に中和抗体値の上昇が認められた。投与 28 日後の中和抗体値は、投与 14 日の中和抗体値より高かった。

##### 3.1.1.2 S タンパク質特異的 IgG サブタイプ及び T 細胞応答の検討（CTD 4.2.1.1.2）

BALB/c マウス（本剤群及び陽性対照群：各雌 6 例、陰性対照群：雌 3 例）に本剤（ $10^{10}$  vp/body）、Th2 陽性対照として AlPO<sub>4</sub> アジュバント（100 μg/body）を添加した組換え S タンパク質<sup>4)</sup>（50 μg/body）、陰性対照として AlPO<sub>4</sub> アジュバント（100 μg/body）を単回筋肉内投与後、S タンパク質特異的 T 細胞応答及び S タンパク質特異的 IgG サブタイプが評価された。結果は以下のとおりであった。

- 被験物質投与 13 日後の血清を用いて IgG サブタイプ（IgG1 及び IgG2a）を ELISA 法により測定した結果、本剤群では陽性対照群と比較して IgG2a/IgG1 比が高値であり、Th1 優位な免疫応答が確認された。
- S タンパク質特異的 T 細胞応答について、ELISpot 法、ELISA 法及び ICS 法により検討した。被験物質投与 13 日後の各群の脾臓細胞を野生型 S タンパク質のペプチドプールにより刺激し、ELISpot 法及び ELISA 法によりサイトカイン応答を検討した結果、本剤群では Th1 に関連する IFN-γ の分泌の増加が認められたのに対し、Th2 に関連する IL-4、IL-5 及び IL-10 の分泌の増加は認められなかった。一方、Th2 陽性対照群では IL-5 の分泌が認められたが、IFN-γ は検出不能又は低値であった。また、ICS 法による検討では、本剤群で IFN-γ を產生する CD8 陽性 T 細胞、IL-2 を產生する CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞の誘導が認められた。

#### 3.1.2 ウサギ免疫原性試験（CTD 4.2.1.1.3）

NZW ウサギ（雌 5 例/群）に、本剤（ $5 \times 10^9$  若しくは  $5 \times 10^{10}$  vp/body）又は陰性対照（生理食塩液）を 8 週間隔で 2 回筋肉内投与後、SARS-CoV-2 に対する免疫原性が評価された。結果は以下のとおりであった。

- SARS-CoV-2 の S タンパク質特異的 IgG 抗体の検討（ELISA 法）：各群の血清を用いて S タンパク質

<sup>3)</sup> 臨床分離株 SARS-CoV-2/human/NLD/Leiden-0001/2020 (Leiden-0001)

<sup>4)</sup> 膜貫通ドメインを T4 フィブリチンの三量体化ドメインの foldon に置換することにより可溶化し、本剤と同じ安定化変異を導入した可溶性遺伝子組換え安定化 S タンパク質

特異的 IgG 抗体を測定した結果、本剤の初回投与 56 日後（2 回目投与時点）まで S タンパク質特異的 IgG 抗体価の経時的な増加が認められた。また、本剤の 2 回目投与 14 日後時点に更なる抗体価の上昇が認められた後、最終測定ポイント（本剤の初回投与 98 日後）まで高値が持続した。

- 各群の血清を用いて SARS-CoV-2<sup>5)</sup> に対する中和抗体をマイクロ中和法により測定した結果、本剤の初回投与 56 日後（2 回目投与時点）まで SARS-CoV-2 に対する中和抗体の経時的な増加が認められた。また、本剤の 2 回目投与 14 日後時点に中和抗体価の更なる上昇が認められた後、最終測定ポイント（本剤の初回投与 98 日後）まで持続又はわずかに低下した。
- 各群の PBMC を用いて、ELISpot 法により S タンパク質特異的 T 細胞応答の検討を行った。野生型 S タンパク質のペプチドプールで刺激し、サイトカイン応答を検討した結果、本剤の初回投与 21 日後において、本剤のいずれの用量群においても Th1 に関連する IFN- $\gamma$  分泌の増加が認められ、2 回目投与 14 日後の測定ではより高値を示した。陰性対照群ではいずれの測定時点においても IFN- $\gamma$  分泌は認められなかった。

### 3.1.3 ハムスター攻撃試験（CTD 4.2.1.1.4）

シリアンハムスター（雄 6 例/群）に、本剤（ $10^9$  若しくは  $10^{10}$  vp/body）又は陰性対照（Ad26 Empty）（ $10^{10}$  vp/body）を単回又は 2 回（28 日間隔）筋肉内投与後、SARS-CoV-2 に対する免疫応答及び発症予防効果が評価された。結果は以下のとおりであった。

- 各被験物質の単回投与 28 日後又は 2 回投与 28 日後（いずれも SARS-CoV-2 の曝露直前）の各群の血清を用いて、S タンパク質特異的 IgG 抗体及び SARS-CoV-2<sup>6)</sup> に対する中和抗体を ELISA 法及びマイクロ中和法によりそれぞれ測定した結果、本剤群のいずれの用量においても抗体産生が認められた。
- 本剤の単回投与 28 日後又は 2 回投与 28 日後に、SARS-CoV-2<sup>7)</sup> ( $10^2$  TCID<sub>50</sub>/100 μl) で鼻腔内曝露し、発症予防効果を検討した結果、本剤群のいずれの用量においても、陰性対照群と比較して、肺及び咽頭スワブの感染性ウイルス量の減少、並びに気道組織の病理組織学的スコア<sup>8)</sup> の改善が認められた。

### 3.1.4 サル攻撃試験（CTD 4.2.1.1.6）

アカゲザル（本剤群：雌雄 6 例、対照群：雌雄 10 例）に、本剤（ $10^{11}$  vp/body）又は陰性対照（生理食塩液）を単回筋肉内投与後、SARS-CoV-2 に対する免疫応答及び発症予防効果が評価された。結果は以下のとおりであった。

- 各被験物質投与 12、27、35 及び 53 日後における血清中の S タンパク質特異的 IgG 抗体及び RBD 特異的 IgG 抗体を ELISA 法により測定した結果、本剤群では、いずれの抗体も産生が認められた。

<sup>5)</sup> 臨床分離株 SARS-CoV-2/human/NLD/Leiden-0008/2020 (Leiden-0008) (D614G 変異株 (B.1 系統))

<sup>6)</sup> 単回投与 28 日後の血清には臨床分離株 SARS-CoV-2/human/NLD/Leiden-0001/2020 (Leiden-0001) を用い、2 回投与 28 日後の血清には臨床分離株 SARS-CoV-2/human/NLD/Leiden-0008/2020 (Leiden-0008) を用いて試験した。

<sup>7)</sup> BetaCoV/Munich/BavPat1/2020 分離株 (G614)

<sup>8)</sup> 肺胞炎、細気管支炎、気管支炎、気管炎及び鼻炎の重症度を炎症細胞の侵襲度（4 段階）、肺胞炎の範囲（4 段階）、肺胞隔壁の肥厚、肺胞出血及び II 型肺細胞過形成の程度（3 段階）並びに気管支及び血管周囲カフィングの程度（4 段階）を評価し、合計したもの。

- 各被験物質投与 12 及び 27 日後における血清中の遺伝子組換え SARS-CoV-2<sup>9)</sup> に対する中和抗体及びシードウイルス<sup>10)</sup> に対する中和抗体を測定した結果、本剤群では投与 12 日後及び 27 日後に中和抗体値の上昇が認められた。投与 27 日後の中和抗体値は投与 12 日後の中和抗体値より高かった。
- 各被験物質投与 4 週後及び 8 週後 (SARS-CoV-2 の曝露 2 週間後) の各群の PBMC を野生型 S タンパク質ペプチドプールで刺激し、ELISpot 法により S タンパク質特異的細胞性免疫応答を確認した結果、本剤群で Th1 に関連する IFN- $\gamma$  分泌の増加が認められ、SARS-CoV-2 の曝露後では曝露前に比べて低い IFN- $\gamma$  分泌が認められた。陰性対照群ではいずれの測定時点においても IFN- $\gamma$  分泌は認められなかった。
- 各被験物質の単回投与 6 週後に、各群の動物を SARS-CoV-2<sup>11)</sup> ( $10^5$  TCID<sub>50</sub>) で鼻腔内曝露及び気管内曝露し、発症予防効果を検討した結果、本剤群では、陰性対照群と比較して一般状態に差は認められなかつたものの、肺胞洗浄液及び鼻腔スワブ液におけるウイルス RNA 量の減少、並びに気道組織の病理組織学的スコア<sup>12)</sup> の改善が認められた。

### 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。本剤の安全性薬理は、ウサギ反復筋肉内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.1 : 5.2 参照) における一般状態観察で評価され、申請者は、本剤投与による心血管系、呼吸器系及び中枢神経系の生理機能への影響は認められないと説明している。

### 3.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により、機構は、本剤の非臨床薬理に特段の問題はないと判断した。

#### 3.R.1 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。

本剤は筋肉内接種された後、接種部位周辺の細胞に感染し、感染細胞内で S タンパク質が発現すると考えられる。本剤の *in vivo* での検討では、本剤投与による SARS-CoV-2 に対する中和抗体の產生 (マウス、ウサギ、ハムスター及びサル)、高い IgG2a/IgG1 比 (マウス) 及び IFN- $\gamma$  產生 CD8 陽性 T 細胞の増加に認められる Th1 優位の免疫応答 (マウス、ウサギ及びサル)、並びに SARS-CoV-2 に対する一定の発症予防効果が確認されている (ハムスター及びサル)。

以上の試験結果を踏まえ、本剤は、生体内で SARS-CoV-2 に対する中和抗体の產生及び Th1 優位の免疫応答 (液性免疫及び細胞性免疫) を惹起し、これらの免疫応答による SARS-CoV-2 の宿主細胞への侵入阻害作用、並びに SARS-CoV-2 ウィルス粒子及び SARS-CoV-2 感染細胞の除去が、SARS-CoV-2 に対する感染防御に寄与するものと考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

<sup>9)</sup> Seattle Washington 分離株 (D614) の遺伝子配列を用いて作製したルシフェラーゼ及び GFP を発現する全長遺伝子組換え SARS-CoV-2 ウィルス

<sup>10)</sup> ルシフェラーゼレポーター遺伝子を発現するレンチウイルスを用いた Wuhan/WIV04/2019 株由来の SARS-CoV-2 S タンパク質を膜表面に発現したシードウイルス

<sup>11)</sup> SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 分離株 (D614)

<sup>12)</sup> 肺胞浮腫及び浸潤、炎症及び間質/隔壁肥厚、気管支及び血管周囲への单核球浸潤、肺胞腔及び気管支腔へのマクロファージ浸潤、肺胞への好中球浸潤、細気管支肺胞の過形成並びに気管支隨伴リンパ組織の過形成の顕微鏡所見を 6 段階で評価し、合計したもの。

### 3.R.2 SARS-CoV-2 変異株に対する中和抗体の誘導について

機構は、本剤の開発以降に報告されている種々の SARS-CoV-2 変異株に対し、本剤接種により誘導される中和抗体について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

2022 年 3 月 2 日時点で、WHO 及び日本で VOC に分類されている SARS-CoV-2 変異株はアルファ株 (B.1.1.7 系統)、ベータ株 (B.1.351 系統)、ガンマ株 (P.1 系統)、デルタ株 (B.1.617.2 系統、AY.1 系統、AY.2 系統) 及びオミクロン株 (B.1.1.529 系統、BA.1 系統、BA.2 系統) であり、いずれの変異株も SARS-CoV-2 ワクチンによって誘導された中和抗体からの回避が懸念されている。

これらの SARS-CoV-2 変異株に対し本剤接種によって誘導される中和抗体について、本剤を単回又は 2 回投与した NHP 由来の血清を用いて検討した。その結果、アルファ株及び Mink Cluster5 株に対する中和抗体価、並びに S タンパク質の D614G の変異に加えて N439K、Y453F、S477N 及び N501Y 等の変異も有する SARS-CoV-2 変異株に対する中和抗体価は、D614G 変異株に対する中和抗体価と同程度であった (J Exp Med 2021; 218: e20202756)。一方、ベータ株に対する中和抗体価は D614G 変異株に対する中和抗体価と比べて 5~8 倍低下した (J Exp Med 2021; 218: e20202756)。また、本剤を投与した NHP に、D614G 変異株 (Nature 2020; 586: 583-8、J Exp Med 2021; 218: e20202756) 及びベータ株 (Nature 2021; 596: 423-7) を曝露し、感染防御効果を評価したところ、検討した変異株ウイルスに対する感染防御効果が確認された。

オミクロン株について、本剤単回投与又はコミナティ筋注 2 回投与による初回免疫後に本剤を追加投与した NHP において、オミクロン株に対する免疫誘導及びオミクロン株を曝露した場合の感染防御効果の検討結果が報告されている。当該報告によれば、陰性対照群と比較して、本剤の追加投与群ではオミクロン株に対する中和抗体価及び IFN- $\gamma$  分泌が優位に増加し、オミクロン株曝露 4 日後の上気道及び下気道のウイルス量の有意な減少が認められた ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/animal\\_dan-barouch\\_whoconsultation\\_omicron\\_immunity\\_14feb2022.pdf?sfvrsn=5540f88c\\_7](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/animal_dan-barouch_whoconsultation_omicron_immunity_14feb2022.pdf?sfvrsn=5540f88c_7) (最終確認日：2022 年 3 月 8 日))。なお、本剤接種によるオミクロン株を含む VOC に対する中和抗体の誘導に関しては追加の非臨床試験を実施中である。

また、海外 COV3001 試験 (7.2.2 参照) における本剤単回接種 71 日後の被験者血清を用いて、D614G 変異株、アルファ株、ベータ株、ガンマ株及びデルタ株に対する中和抗体価を測定したところ、D614G 変異株に対する中和抗体価と比較して、アルファ株では同程度であったが、ベータ株、ガンマ株及びデルタ株ではそれぞれ 3.6 倍、3.4 倍及び 1.6 倍の中和抗体価の低下が認められた (bioRxiv posted online July 1, 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.01.450707>, preprint)。

今後、新たに出現する変異株への対応として、臨床検体を用いて本剤で誘導された VOC に対する中和活性を評価することにより、各変異株に対する有効性のモニタリングを行う。その上で、VOC に対する血清学的解析結果と新たに得られる本剤の臨床における有効性データとの比較、又は VOC に対する感染防御に関するデータと中和抗体価の相関性の評価により、新たな変異株に対する本剤の有効性を検証する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。変異株に対する本剤の有効性については、7.R.2.5 で引き続き議論する。

### 3.R.3 疾患増強リスクについて

機構は、SARS-CoV 及び MERS-CoV に対するワクチンの動物試験において、ワクチン接種によってウイルス感染時の症状がワクチン非接種時よりも増強するリスク（ワクチンに関連する呼吸器疾患増強（VAERD）リスク）が報告されていることから（J Virol 2015; 89: 2995-3007, Hum Vaccin Immunother 2016; 12: 2351-6）、本剤接種による VAERD リスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

VAERD リスクは、SARS-CoV や MERS-CoV の他に呼吸器疾患を引き起こす RSV 及びインフルエンザに対するワクチンでも報告されており、動物モデルにおいて認められる肺病変の増悪は、Th2 優位のサイトカイン産生、高い CD4 陽性 T 細胞／CD8 陽性 T 細胞比及びその他の細胞浸潤、中和活性の低い抗体の産生、免疫複合体形成又は抗体依存性感染増強に関連していると考えられる（J Virol 1986; 57: 721-8、J Clin Microbiol 1986; 24: 197-202）。各種動物試験（3.1.1、3.1.2、3.1.3 及び 3.1.4 参照）において、本剤投与後の SARS-CoV-2 に対する中和抗体の産生、並びに Th1 優位の液性免疫及び細胞性免疫の誘導が確認されている。さらに、本剤のハムスター及びサルを用いた攻撃試験（3.1.3 及び 3.1.4 参照）において、本剤群では、気管支又は細気管支の炎症及び血管周囲のリンパ球（単核球）浸潤は認められなかつた。また、肺胞への好酸球浸潤も認められていない。よって、本剤投与に起因する肺病変の増悪を示唆する事象は認められなかつた。

以上を踏まえると、本剤接種による VAERD リスクは低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。本剤をヒトに接種した際の疾患増強リスクについては 7.R.3.4 で引き続き議論する。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤と同じ Ad26 ベクターに HIV 遺伝子の一部を挿入した Ad26.ENVA.01 及び RSV 遺伝子の一部を挿入した Ad26.RSV.preF を用いた生体内分布試験の成績が提出された。

### 4.1 生体内分布（CTD 4.2.2.3.1～2）

Ad26.ENVA.01 及び Ad26.RSV.preF をウサギに単回筋肉内投与した際の各組織への分布が検討された（表 7）。

表 7 Ad26.ENVA.01 及び Ad26.RSV.preF の生体内分布試験

試験系 例数	投与経路	観察期間 (日)	用量 (vp/例)	検体	分析法
雌雄ウサギ (NZW) 雌雄各 5 例/時点	筋肉内	11、61、91	$5 \times 10^{10}$	投与部位の筋肉及び皮膚、血液、腸骨リンパ節、腸間膜リンパ節、精巣、卵巣、脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、胸腺、骨髄	Ad26.ENVA.01 のウイルスゲノム DNA は、各組織から抽出した DNA を検体し、定量的 PCR 法で測定され、検体 1 µg DNAあたりのコピー数が産出された。定量下限値は 50 copies/µg DNA、検出限界は 10 copies/µg DNA であった。
雌雄ウサギ (NZW) 雌雄各 5 例/時点	筋肉内	11、90、120 <sup>a</sup> 、 180 <sup>b</sup>	$1 \times 10^{11}$	投与部位の筋肉及び皮膚、腸骨リンパ節、腸間膜リンパ節、膝窩リンパ節、血液、精巣、卵巣、脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、胸腺、骨髄	Ad26.RSV.preF のウイルスゲノム DNA は、各組織から抽出した DNA を検体とし、定量的 PCR 法で測定された。定量下限値は 28.6 copies/µg DNA、検出限界は 7.1 copies/µg DNA であった。

a : 120 日目は腸骨リンパ節、膝窩リンパ節、脾臓、並びに投与部位の皮膚及び筋肉のみを検体とした。

b : 180 日目は腸骨リンパ節、脾臓のみを検体とした。

Ad26.ENVA.01由来のDNA断片が検出された部位は、投与部位の筋肉、その近傍である腸骨リンパ節、脾臓及び投与部位の皮膚であった。投与部位の筋肉中のDNA断片濃度は、投与11日後には $6.1 \times 10^1 \sim 1.2 \times 10^4$  copies/ $\mu\text{g}$  DNA (7/10例：10例中7例から定量下限値以上の濃度で検出。以下、同様に記載。)、投与91日後には $1.2 \times 10^2$  copies/ $\mu\text{g}$  DNA (1/10例)であった。腸骨リンパ節のDNA断片濃度は、投与11日後には $1.2 \times 10^2 \sim 8.7 \times 10^3$  copies/ $\mu\text{g}$  DNA (10/10例)、投与91日後には $5.0 \times 10^1 \sim 1.8 \times 10^3$  copies/ $\mu\text{g}$  DNA (2/10例)であった。脾臓のDNA断片濃度は、投与11日後には $5.0 \times 10^1 \sim 1.2 \times 10^2$  copies/ $\mu\text{g}$  DNA (4/10例)であり、投与61日以降にDNA断片は検出されなかった。投与部位の皮膚では、投与11日後には10例中1例で定量下限値以下のDNA断片が認められ、投与61日以降にDNA断片は検出されなかった。

Ad26.RSV.preF由来のDNA断片が検出された部位は、投与部位の皮膚、その近傍である腸骨リンパ節、脾臓、膝窩リンパ節及び投与部位の筋肉であった。投与部位の皮膚のDNA断片濃度は、投与11日後には $3.9 \times 10^1 \sim 6.3 \times 10^3$  copies/ $\mu\text{g}$  DNA (4/10例)、投与90日後では $2.8 \times 10^2$  copies/ $\mu\text{g}$  DNA (1/10例)であり、投与120日以降にDNA断片は検出されなかった。腸骨リンパ節のDNA断片濃度は、投与11日後には $6.3 \times 10^1 \sim 3.9 \times 10^2$  copies/ $\mu\text{g}$  DNA (9/10例)、投与180日後には $3.8 \times 10^1$  copies/ $\mu\text{g}$  DNA (1/10例)であった。脾臓のDNA断片濃度は、投与11日後には $3.7 \times 10^1 \sim 1.2 \times 10^2$  copies/ $\mu\text{g}$  DNA (6/10例)であり、投与120日後に10例中1例で定量下限値未満のDNA断片が検出されたものの、投与90日及び180日後にDNA断片は検出されなかった。膝窩リンパ節のDNA断片濃度は、投与11日後には $2.9 \times 10^1$  copies/ $\mu\text{g}$  DNA (1/10例)であり、投与90日以降にDNA断片は検出されなかった。筋肉では、投与11日後に10例中1例に定量下限値以下のDNA断片が検出され、投与90日以降にDNA断片は検出されなかった。

両試験において、その他の部位からは、いずれの時点においてもDNA断片は検出されなかった。

#### 4.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、本剤に関する非臨床薬物動態について特段の問題はない」と判断した。

##### 4.R.1 本剤の非臨床薬物動態について

機構は、本剤と同じAd26プラットフォーム技術を用いたAd26.ENVA.01及びAd26.RSV.preFの生体内分布試験の結果から本剤の生体内分布を説明可能と考える理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤に用いられているAd26ベクターウィルスは、ウィルスのカプシドタンパク質（ファイバー及びペントン）と宿主細胞の受容体（CD46等）との結合を介して細胞へ侵入する。本剤とAd26.ENVA.01及びAd26.RSV.preFでは、挿入した遺伝子発現カセット（導入遺伝子及びプロモーター配列）が異なるものの、その違いはウィルス粒子構造に影響せず、ウィルスベクターの組織指向性には影響しないものと考えられる。また、Ad26ベクターはウィルスの複製に必要なE1遺伝子領域を欠損しており、細胞に侵入した後は生体内において別の細胞への感染・播種は起こらない。実際に、Ad26.ENVA.01及びAd26.RSV.preFは類似の分布を示すことが確認されている。

以上から、本剤を筋肉内に投与した場合の生体内分布は、Ad26.ENVA.01及びAd26.RSV.preFの分布と類似すると推察されることから、本剤を用いた試験を実施しなくても本剤の生体内分布を評価可能と考える。

機構は、①本剤投与後の本剤及び本剤から発現する S タンパク質の消失、②本剤の排出、③本剤の乳汁移行性及び胎盤移行性、並びに④本剤に含まれる Ad26 ベクターウイルスと野生型アデノウイルスとの組換えリスクについてそれぞれ説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

①本剤投与後の本剤及び本剤から発現する S タンパク質の消失について

Ad26.ENVA.01 及び Ad26.RSV.preF の生体内分布試験では、各被験物質投与 90～91 日後には、Ad26 ベクター由来の DNA の大部分は生体内から消失し、数例（10 例中 2～4 例）の動物の投与部位及び近傍の腸骨リンパ節、被験物質投与 180 日後には腸骨リンパ節において DNA 断片が検出されたものの、その量は微量であったことから、本剤投与後、生体内に分布した本剤由来の DNA は経時に減少し、一定期間後に消失すると推察される。また、本剤から発現する S タンパク質の消失については検討されていないものの、本剤由来の DNA の消失時期を超えて発現する可能性は低いと考える。

②本剤の排出について

本剤と同じ Ad26 ベクターにエボラウイルス遺伝子の一部を挿入したワクチンである Ad26.ZEBOV を筋肉内接種したヒトを対象とした臨床試験では、鼻腔拭い液及び尿検体を用いて当該ワクチンの排出を評価した結果、Ad26 ベクター由来の DNA 断片は検出されなかった。また、本剤と同じ Ad26 ベクターに HIV 遺伝子の一部を挿入したワクチンである Ad26.Mos4.HIV を筋肉内接種したヒトを対象とした臨床試験では、一部の被験者の鼻腔拭い液及び尿において Ad26 ベクター由来の DNA 断片が検出されたが、それらの検体から感染性を有するウイルスは認められなかった。さらに、Ad26.RSV.preF を筋肉内接種したヒトを対象とした臨床試験では、ウイルスベクターDNA は主に接種部位において低濃度で検出されたが、接種 8 日後までに消失が確認された。また、接種部位以外の検体（中鼻甲介スワブ、咽頭スワブ、直腸スワブ、尿、血液及び精液）からは、感染性を有するウイルスは認められなかった。以上より、一部の排泄物から微量かつ一過性に Ad26 ベクター由来の DNA が排泄されるものの、感染性を有するウイルスは認められず、本剤の被接種者以外の者が曝露して感染するリスクは認められないと考える。

③本剤の乳汁移行性及び胎盤移行性について

本剤の乳汁移行性について、生体内分布試験では評価されていないものの、Ad26.ENVA.01 及び Ad26.RSV.preF の生体内分布試験の結果において限定的な分布プロファイル（接種部位、流入領域リンパ節及び脾臓）が示されたこと、並びに Ad26.ZEBOV 及び Ad26.Mos4.HIV の臨床試験における排出評価でも感染性を有するウイルスは認められていないことから、本剤が乳汁中に排泄され、乳児に対して影響を及ぼす可能性は低いと考える。また、本剤の胎盤移行性について、生体内分布試験では評価されていないものの、Ad26.ENVA.01 及び Ad26.RSV.preF の生体内分布試験において示された上記の限定的な分布プロファイルの結果から、胎盤に分布する可能性は低いと考える。

④本剤に含まれる Ad26 ベクターウイルスと野生型アデノウイルスとの組換えリスクについて

本剤に含まれる Ad26 ベクターウイルスと野生型アデノウイルスとの組換えリスクについて、生体内分布試験において示された上記の限定的な分布プロファイルの結果から、両ウイルスが同一細胞に共感染する可能性は低く、組換えリスクは低いと考える。また、理論的に生じ得る組換え体のリスク評価の結果から、万が一、組換え体が生じたとしても、野生型アデノウイルスの病原性を上回ることはないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性試験として、反復投与毒性試験及び生殖発生毒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、ウサギにおける反復筋肉内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.1）の初回投与後の結果から評価された（5.2 参照）。本剤投与による死亡はなく、本剤投与部位における紅斑、浮腫、体温上昇（+0.5°C）等が認められる。

### 5.2 反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.1）

本剤を用いて、ウサギにおける反復筋肉内投与毒性試験が実施された（表 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 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mL/body)	主な所見	無毒性量 (mL/body)	添付資料 CTD
雌雄ウサギ (NZW)	筋肉内	4週間 (1回/2週：計3回) + 休薬3週間	0 <sup>a</sup> 、1 <sup>b,c</sup>	1 <sup>d</sup> ：投与部位の浮腫・炎症 <sup>e</sup> 、白血球・リンパ球・单球の増加、フィブリノゲン及び C 反応性タンパクの増加 回復性：あり	1	4.2.3.2.1

a : 0.9% 塩化ナトリウム水溶液

b :  $1 \times 10^{11}$  vp/dose

c : 1 mL/site で大腿筋（1カ所）に投与

d : 投与開始後 31 日及び 50 日に S タンパク質に対する特異的 IgG が確認されている。

e : 投与部位近傍の坐骨神経周囲に炎症が認められたが、投与部位の炎症が伸展した所見であり、投与手技に起因したウサギに特有の反応と判断されている。

### 5.3 遺伝毒性試験

本剤に用いられる Ad26 ベクターは染色体への組込み能を持たないことから、本剤を用いた遺伝毒性試験は実施されていない。

### 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（CTD 4.2.3.5.2.1）

ウサギにおける生殖発生毒性試験が実施された（表 9）。本剤投与により、親動物及び次世代への影響は認められなかった。

表9 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 (mL/body)	主な所見	無毒性量 (mL/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	雌ウサギ(NZW)	筋肉内	雌：交配前7日～妊娠20日(3回)	0 <sup>a</sup> 、1 <sup>b,c</sup>	母動物 1 <sup>d</sup> ：なし 胚・胎児 1 <sup>d</sup> ：なし F1出生児 1 <sup>d</sup> ：なし	母動物(一般毒性、生殖能)：1 胚・胎児：1 F1出生児：1	4.2.3.5.2.1

a : 0.9%塩化ナトリウム水溶液

b :  $1 \times 10^{11}$  vp/dose

c : 1 mL/site で大腿二頭筋(1カ所)に投与

d : 妊娠29日(帝王切開群)又は28日(自然分娩群)並びに分娩後28日における母動物、妊娠29日(帝王切開群)の胎児及び出生後28日のF1出生児においてSタンパク質に対する特異的IgGが確認されている。

## 5.6 局所刺激性試験

本剤の局所刺激性は、ウサギにおける反復筋肉内投与毒性試験(CTD 4.2.3.2.1)及び生殖発生毒性試験(CTD 4.2.3.5.2.1)の結果から評価され、本剤投与部位に回復性のある軽度の浮腫及び炎症が認められている(5.2参照)。

## 5.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、本剤の毒性に特段の問題はないと判断した。

### 5.R.1 生殖細胞への影響について

機構は、本剤投与による生殖細胞の染色体への組込みリスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

通常、ウイルスベクターの生殖細胞への意図しない組込みリスクは、ベクターの複製能、組込み能(組込み機構)、生体内分布等に依存する(「ICH 見解「生殖細胞への遺伝子治療用ベクターの意図しない組込みリスクに対応するための基本的な考え方」について」(平成27年6月23日付け事務連絡))。本剤に用いたAd26ベクターには、ウイルス複製能及び宿主細胞の染色体への組込み能はない。さらに、本剤と同じAd26ベクターに、SARS-CoV-2以外のウイルスの遺伝子の一部を導入したAd26.ENVA.01及びAd26.RSV.preFをウサギに筋肉内投与した際の生体内分布の検討では、定量的PCR(検出限界:10 copies/μg DNA(Ad26.ENVA.01)、7.1 copies/μg DNA(Ad26.RSV.preF))を用いた検査でも、精巣及び卵巣にAd26ベクター由来のDNAは検出されなかった(4.1参照)。

以上を踏まえると、本剤投与による生殖細胞の染色体への組込みリスクは認められないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 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

該当する試験は実施されていない。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本剤の有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料として、表 10 に示す試験の成績が提出された。

表 10 本剤の有効性及び安全性に関する臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	相	対象*	登録例数	用法・用量**	試験の目的
評価	国内	COV1002 試験	I	20 歳以上 55 歳以下の健康成人及び 65 歳以上の成人 <sup>a</sup>	250 例	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp、本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 又はプラセボを 2 カ月間隔で 2 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
	海外	COV1001 試験	I / II a	18 歳以上 55 歳以下の健康成人及び 65 歳以上の成人 <sup>a</sup>	810 例	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp、本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 又はプラセボを 1 回又は 2 カ月間隔で 2 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
	海外	COV3001 試験	III	18 歳以上の成人 <sup>b</sup>	44,325 例	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 又はプラセボを 1 回筋肉内接種	安全性 有効性 免疫原性
	海外	COV3009 試験	III	18 歳以上の成人 <sup>b</sup>	31,835 例	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 又はプラセボを 2 カ月間隔で 2 回筋肉内接種	安全性 有効性 免疫原性
参考	海外	COV2001 試験	II a	18 歳以上 55 歳以下の健康成人及び 65 歳以上の成人	599 例	<コホート 1 <sup>c</sup> > ・本剤 $1.25 \times 10^{10}$ vp、本剤 $2.5 \times 10^{10}$ vp、本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 又はプラセボを 2 カ月間隔で 2 回筋肉内接種 ・本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 又は本剤 $1 \times 10^{11}$ vp を 1 回筋肉内接種、2 カ月間隔をあけてプラセボを 1 回筋肉内接種 ・本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 又はプラセボを 1 カ月間隔又は 3 カ月間隔で 2 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
				12 歳以上 17 歳以下の青年	33 例	<コホート 2 <sup>d</sup> > 本剤 $2.5 \times 10^{10}$ vp、本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 又はプラセボを 1 回又は 2 カ月間隔で 2 回筋肉内接種	
	海外	DMID 21-0012 試験 <sup>e</sup>	I / II	SARS-CoV-2 ワクチン <sup>f</sup> の接種を 12 週間以上前に完了した 18 歳以上の成人	150 例	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp を 1 回筋肉内接種	安全性 免疫原性

\* : DMID 21-0012 試験を除き、各試験の対象として SARS-CoV-2 ワクチン接種歴のある者は除外された。

\*\* : プラセボには生理食塩液が用いられた。

a : 安定した基礎疾患有する 65 歳以上の高齢者を含む。

b : COVID-19 の重症化リスクに関連する併存疾患有する者を含む。

c : 治験薬 2 回目接種の 4 カ月後に、1 回でも本剤を接種した群には本剤  $1.25 \times 10^{10}$  vp を、プラセボのみを接種した群にはプラセボを 1 回筋肉内接種する。

d : 16~17 歳のセンチネルコホート（本剤  $2.5 \times 10^{10}$  vp 又はプラセボを接種）で認められた反応原性データに基づき、以降の被験者の組入れは中止された。

e : 追加接種として本剤以外の SARS-CoV-2 ワクチン接種を接種する群が設定されているが、本剤群の試験成績のみが提出された。

f : コミナティ筋注（トジナメランとして 30 μg を 2 回接種）、スパイクバックス筋注（エラソメランとして 100 μg を 2 回接種）及び本剤（本剤  $5 \times 10^{10}$  vp を単回接種）

### 7.1 国内臨床試験

#### 7.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.2 : 国内 COV1002 試験、実施期間 2020 年 8 月～2022 年 3 月 : データカットオフ 2020 年 12 月 28 日 (コホート 1) 、2021 年 2 月 22 日 (コホート 2) )

20 歳以上 55 歳以下及び 65 歳以上の日本人（目標被験者数 250 例：本剤群 200 例、プラセボ群 50 例）を対象に、本剤の安全性及び免疫原性の検討を目的とした無作為化二重盲検<sup>13)</sup> プラセボ対照試験が国内 3 施設で実施された。

用法・用量は、治験薬（本剤  $5 \times 10^{10}$  vp、本剤  $1 \times 10^{11}$  vp 又はプラセボ）を 2 カ月間隔で 2 回筋肉内接種することとされた。本試験には、年齢の異なる 2 つのコホート（コホート 1（20 歳以上 55 歳以下）及びコホート 2（65 歳以上））が設定された。各コホートの被験者は、本剤  $5 \times 10^{10}$  vp、本剤  $1 \times 10^{11}$  vp 又はプラセボに 2 : 2 : 1 で割り付けられた。

<sup>13)</sup> 治験実施施設の治験薬調製担当者は非盲検とされた。

無作為化された 250 例（コホート 1 計 125 例（本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 群 51 例、本剤  $1 \times 10^{11}$  vp 群 50 例、プラセボ群 24 例、以下同順）、コホート 2 計 125 例（50 例、49 例、26 例））全例に少なくとも 1 回治験薬が接種され、全例が FAS 及び安全性の解析対象集団とされた。そのうち、免疫原性の結果に影響を与える治験実施計画書の逸脱（併用禁止薬の投与）が認められた 1 例を除く 249 例（コホート 1 全例、コホート 2 計 124 例（50 例、49 例、25 例））が PPI 集団とされ、免疫原性の解析対象集団とされた。なお、海外で実施中の COV3001 試験で認められた重篤な有害事象に関する安全性データの評価（7.2.2 参照）のため、実施中の本剤の全臨床試験が一時的に中断された（2020 年 10 月 11 日～27 日）。この中断に伴って、コホート 1 の被験者への 2 回目の治験薬接種及び 2 回目の治験薬接種日に予定されていた採血に遅延が生じた（2 回目の治験薬接種は 1 回目の治験薬接種後 73～88 日（中央値：78 日））。試験の一時的中断による影響を最小限とするため、治験実施計画書を改訂し（治験実施計画書 改訂 3、2020 年 12 月 1 日付け）、試験の中止による治験薬の 2 回目接種の遅延については免疫原性の結果に影響を与える重要な治験実施計画書からの逸脱とは見なさず、PPI 集団から除外しないこととされた。

免疫原性の評価項目として、SARS-CoV-2 に対する中和抗体価（SARS-CoV-2 野生株<sup>14)</sup> に対するマイクロ中和法）が評価された。

治験薬各回接種後の SARS-CoV-2 に対する中和抗体価の推移は表 11 のとおりであった。

表 11 SARS-CoV-2 に対する中和抗体価（50%阻害希釈倍率）の GMT 及び抗体陽転率<sup>a</sup>（PPI 集団）

コホート		コホート 1 (20 歳以上 55 歳以下)			コホート 2 (65 歳以上)		
群		本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 群	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 群	プラセボ群	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 群	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 群	プラセボ群
ベース ライン	解析対象例数（例）	51	50	24	50	49	25
	GMT [両側 95%CI]	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ
1 回目 接種後	解析対象例数	50	50	24	50	49	25
	GMT [両側 95%CI]	277 [225, 342]	375 [277, 509]	< LLOQ	152 [120, 193]	204 [156, 267]	< LLOQ
	抗体陽転者数（例）	50	47	2	45	44	1
	抗体陽転率（%） [両側 95%CI] <sup>b</sup>	100 [93, 100]	94 [83, 99]	8 [1, 27]	90 [78, 97]	90 [78, 97]	4 [0, 20]
	解析対象例数（例）	50	49	24	50	49	25
	GMT [両側 95%CI]	269 [228, 318]	375 [306, 460]	< LLOQ	311 [259, 374]	405 [323, 507]	< LLOQ
	抗体陽転者数	49	47	0	49	49	0
	抗体陽転率（%） [両側 95%CI] <sup>b</sup>	98 [89, 100]	96 [86, 100]	0 [0, 14]	98 [89, 100]	100 [93, 100]	0 [0, 14]
2 回目 接種後	解析対象例数（例）	43	31	23	48	45	23
	GMT [両側 95%CI]	1049 [828, 1329]	1470 [1156, 1870]	< LLOQ	504 [404, 627]	651 [501, 847]	< LLOQ
	抗体陽転者数（例）	43	31	1	48	45	0
	抗体陽転率（%） [両側 95%CI] <sup>b</sup>	100 [92, 100]	100 [89, 100]	4 [0, 22]	100 [93, 100]	100 [92, 100]	0 [0, 15]
	解析対象例数（例）	43	31	23	48	45	23
	GMT [両側 95%CI]	1088 [817, 1449]	1671 [1155, 2418]	< LLOQ	429 [335, 550]	478 [374, 610]	< LLOQ
	抗体陽転者数（例）	43	31	1	48	45	0
	抗体陽転率（%） [両側 95%CI] <sup>b</sup>	100 [92, 100]	100 [89, 100]	4 [0, 22]	100 [93, 100]	100 [92, 100]	0 [0, 15]

定量下限値（LLOQ）は 58

a : 定量下限値未満から定量下限値以上へ変化、又は、ベースラインから 4 倍以上上昇した被験者の割合

b : Clopper-Pearson 法

<sup>14)</sup> 中国（武漢）からオーストラリアに到着後に COVID-19 を発症した患者から分離された SARS-CoV-2（Victoria/1/2020）由来

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）<sup>15)</sup> を一部改変した重症度分類（表 67～表 69（11.1 参照））に基づき評価された。

- 特定有害事象（局所（注射部位疼痛/圧痛、紅斑、硬結及び腫脹）及び全身性（疲労、頭痛、恶心、筋肉の痛み及び発熱（体温 38°C 以上））：治験薬各回接種後 7 日間（被験者日誌により収集）
- 特定外有害事象（特定有害事象を除く）：治験薬各回接種後 28 日間
- 重篤な有害事象：治験薬初回接種後 1 年間

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 12 及び表 13 に示す。

表 12 治験薬各回接種後 7 日間における特定有害事象（局所）（FAS）

1 回目接種後						
コホート	コホート 1 (20 歳以上 55 歳以下)			コホート 2 (65 歳以上)		
群 (解析対象例数)	本剤 5 × 10 <sup>10</sup> vp 群 (51 例)	本剤 1 × 10 <sup>11</sup> vp 群 (50 例)	プラセボ群 (24 例)	本剤 5 × 10 <sup>10</sup> vp 群 (50 例)	本剤 1 × 10 <sup>11</sup> vp 群 (49 例)	プラセボ群 (26 例)
注射部位疼痛/圧痛	42 (82.4%)	43 (86.0%)	2 (8.3%)	18 (36.0%)	23 (46.9%)	1 (3.8%)
注射部位紅斑	3 (5.9%)	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0
注射部位硬結	0	3 (6.0%)	0	0	1 (2.0%)	0
注射部位腫脹	1 (2.0%)	2 (4.0%)	0	0	2 (4.1%)	0

2 回目接種後						
コホート	コホート 1 (20 歳以上 55 歳以下)			コホート 2 (65 歳以上)		
群 (解析対象例数)	本剤 5 × 10 <sup>10</sup> vp 群 (43 例)	本剤 1 × 10 <sup>11</sup> vp 群 (31 例)	プラセボ群 (23 例)	本剤 5 × 10 <sup>10</sup> vp 群 (48 例)	本剤 1 × 10 <sup>11</sup> vp 群 (45 例)	プラセボ群 (24 例)
注射部位疼痛/圧痛	36 (83.7%)	24 (77.4%)	0	16 (33.3%)	18 (40.0%)	2 (8.3%)
注射部位紅斑	1 (2.3%)	1 (3.2%)	0	1 (2.1%)	1 (2.2%)	0
注射部位硬結	1 (2.3%)	1 (3.2%)	0	0	2 (4.4%)	0
注射部位腫脹	1 (2.3%)	1 (3.2%)	0	0	3 (6.7%)	0

発現例数（発現割合）

表 13 治験薬各回接種後 7 日間における特定有害事象（全身性）（FAS）

1 回目接種後						
コホート	コホート 1 (20 歳以上 55 歳以下)			コホート 2 (65 歳以上)		
群 (解析対象例数)	本剤 5 × 10 <sup>10</sup> vp 群 (51 例)	本剤 1 × 10 <sup>11</sup> vp 群 (50 例)	プラセボ群 (24 例)	本剤 5 × 10 <sup>10</sup> vp 群 (50 例)	本剤 1 × 10 <sup>11</sup> vp 群 (49 例)	プラセボ群 (26 例)
疲労	37 (72.5%)	44 (88.0%)	1 (4.2%)	11 (22.0%)	17 (34.7%)	4 (15.4%)
筋肉痛	34 (66.7%)	37 (74.0%)	2 (8.3%)	7 (14.0%)	13 (26.5%)	0
頭痛	27 (52.9%)	37 (74.0%)	0	8 (16.0%)	12 (24.5%)	0
発熱 <sup>a</sup>	13 (25.5%)	37 (74.0%)	0	2 (4.0%)	5 (10.2%)	0
恶心	8 (15.7%)	7 (14.0%)	0	4 (8.0%)	3 (6.1%)	0

2 回目接種後						
コホート	コホート 1 (20 歳以上 55 歳以下)			コホート 2 (65 歳以上)		
群 (解析対象例数)	本剤 5 × 10 <sup>10</sup> vp 群 (43 例)	本剤 1 × 10 <sup>11</sup> vp 群 (31 例)	プラセボ群 (23 例)	本剤 5 × 10 <sup>10</sup> vp 群 (48 例)	本剤 1 × 10 <sup>11</sup> vp 群 (45 例)	プラセボ群 (24 例)
疲労	20 (46.5%)	19 (61.3%)	0	5 (10.4%)	8 (17.8%)	3 (12.5%)
筋肉痛	20 (46.5%)	14 (45.2%)	0	11 (22.9%)	7 (15.6%)	3 (12.5%)
頭痛	14 (32.6%)	10 (32.3%)	0	2 (4.2%)	4 (8.9%)	1 (4.2%)
発熱 <sup>a</sup>	3 (7.0%)	10 (32.3%)	0	0	0	0
恶心	5 (11.6%)	4 (12.9%)	0	0	1 (2.2%)	0

発現例数（発現割合）

a : 38°C 以上（口腔温又は腋窩温）

治験薬各回接種後 28 日間に認められた特定外有害事象及び副反応の発現割合は、コホート 1 の本剤 5 × 10<sup>10</sup> vp 群で 41.2% (21/51 例) 及び 23.5% (12/51 例) 、本剤 1 × 10<sup>11</sup> vp 群で 46.0% (23/50 例) 及び

<sup>15)</sup> Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials | FDA (最終確認日 : 2022 年 3 月 31 日)

38.0% (19/50 例)、プラセボ群で 12.5% (3/24 例) 及び 0/24 例、コホート 2 の本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 群で 34.0% (17/50 例) 及び 14.0% (7/50 例)、本剤  $1 \times 10^{11}$  vp 群で 30.6% (15/49 例) 及び 6.1% (3/49 例)、プラセボ群で 15.4% (4/26 例) 及び 15.4% (4/26 例) であった。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治験薬接種との因果関係が否定できない特定外有害事象を表 14 及び表 15 に示す。

表 14 治験薬各回接種後 28 日間にいずれかの群で 2 例以上認められた特定外有害事象 (FAS)

1 回目接種後						
コホート	コホート 1 (20 歳以上 55 歳以下)			コホート 2 (65 歳以上)		
群 (解析対象例数)	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 群 (51 例)	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 群 (50 例)	プラセボ群 (24 例)	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 群 (50 例)	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 群 (49 例)	プラセボ群 (26 例)
関節痛	2 (3.9%)	4 (8.0%)	0	0	0	0
下痢	2 (3.9%)	3 (6.0%)	0	0	0	0
湿疹	2 (3.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
回転性めまい	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	0	2 (4.1%)	0
頭痛	1 (2.0%)	2 (4.0%)	0	0	1 (2.0%)	0
咳嗽	0	2 (4.0%)	0	0	0	1 (3.8%)
筋肉痛	0	2 (4.0%)	0	1 (2.0%)	0	0
食欲減退	0	2 (4.0%)	0	0	1 (2.0%)	0
そう痒症	0	2 (4.0%)	0	0	0	0
投与部位そう痒感	0	1 (2.0%)	0	3 (6.0%)	1 (2.0%)	2 (7.7%)
鼻漏	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	3 (6.1%)	1 (3.8%)
変形性関節症	0	0	0	2 (4.0%)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	2 (4.0%)	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	0	2 (4.1%)	0
2 回目接種後						
コホート	コホート 1 (20 歳以上 55 歳以下)			コホート 2		
群 (解析対象例数)	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 群 (43 例)	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 群 (31 例)	プラセボ群 (23 例)	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 群 (48 例)	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 群 (45 例)	プラセボ群 (24 例)
投与部位そう痒感	2 (4.7%)	1 (3.2%)	0	2 (4.2%)	0	1 (4.2%)
下痢	2 (4.7%)	0	0	0	0	0
疲労	2 (4.7%)	0	0	0	0	0
頭痛	2 (4.7%)	0	0	0	0	0

発現例数 (発現割合)

表 15 治験薬各回接種後 28 日間にいずれかの群で 2 例以上認められた治験薬との因果関係が否定できない特定外有害事象 (FAS)

1 回目接種後						
コホート	コホート 1 (20 歳以上 55 歳以下)			コホート 2 (65 歳以上)		
群 (解析対象例数)	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 群 (51 例)	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 群 (50 例)	プラセボ群 (24 例)	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 群 (50 例)	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 群 (49 例)	プラセボ群 (26 例)
関節痛	1 (2.0%)	4 (8.0%)	0	0	0	0
下痢	1 (2.0%)	2 (4.0%)	0	0	0	0
咳嗽	0	2 (4.0%)	0	0	0	1 (3.8%)
筋肉痛	0	2 (4.0%)	0	0	0	0
頭痛	0	2 (4.0%)	0	0	0	0
食欲減退	0	2 (4.0%)	0	0	0	0
投与部位そう痒感	0	1 (2.0%)	0	3 (6.0%)	1 (2.0%)	2 (7.7%)
鼻漏	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (3.8%)
筋骨格硬直	0	0	0	0	2 (4.1%)	0
2 回目接種後						
コホート	コホート 1 (20 歳以上 55 歳以下)			コホート 2 (65 歳以上)		
群 (解析対象例数)	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 群 (43 例)	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 群 (31 例)	プラセボ群 (23 例)	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 群 (48 例)	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 群 (45 例)	プラセボ群 (24 例)
投与部位そう痒感	2 (4.7%)	1 (3.2%)	0	2 (4.2%)	0	1 (4.2%)
関節痛	1 (2.3%)	3 (9.7%)	0	0	0	0

発現例数 (発現割合)

データカットオフ日までに、重篤な有害事象は、コホート 1 の本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 群で 1 例(突発性難聴)、コホート 2 の本剤  $1 \times 10^{11}$  vp 群で 1 例(椎間板突出)認められ、いずれも治験薬接種との因果関係は否定された。それぞれの事象の転帰は、回復及び軽快であった。試験の中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。

## 7.2 海外臨床試験

### 7.2.1 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.1.1.1 : 海外 COV1001 試験、実施期間 2020 年 7 月～継続中 : データカットオフ 2020 年 10 月 30 日 (コホート 1a) 、 2020 年 12 月 14 日 (コホート 1b 及びコホート 3) )

18 歳以上 55 歳以下及び 65 歳以上の成人を対象 (目標被験者数 1,045 例 : 本剤群 860 例、プラセボ群 185 例) に、本剤の安全性及び免疫原性の検討を目的とした無作為化二重盲検<sup>16)</sup> プラセボ対照試験がベルギー及び米国の 12 施設で実施された。

用法・用量は、治験薬 (本剤  $5 \times 10^{10}$  vp、本剤  $1 \times 10^{11}$  vp 又はプラセボ) を単回又は 2 カ月間隔で 2 回筋肉内接種することとされた。本試験には、年齢の異なるコホート (コホート 1 及びコホート 2 (18 歳以上 55 歳以下) 、並びにコホート 3 (65 歳以上) ) が設定された。各コホートにおける各群の用法・用量は表 16 のとおりであり、コホート 1 及びコホート 3 の被験者は、それぞれ用法・用量の異なる 5 群に割り付けられた。なお、コホート 2 はコホート 1a の中間解析結果から用量を設定した上で開始され、本申請においてはコホート 2 を除くコホート 1 及びコホート 3 の解析結果が提出された。

表 16 COV1001 試験の各コホートの用法・用量

コホート	群	1 回目接種 (Day 1)	2 回目接種 (Day 57)	目標例数
コホート 1*及び 3	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 2 回接種群	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp	コホート 1a : 各群 75 例 コホート 1b : 各群 5 例 コホート 3 : 各群 75 例
	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 1 回接種群	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp	プラセボ	
	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 2 回接種群	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp	
	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 1 回接種群	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp	プラセボ	
	プラセボ群	プラセボ	プラセボ	
コホート 2a	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 1 回接種群 (4 群**)	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp	—	120 例
	プラセボ群	プラセボ	—	15 例
コホート 2b	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 2 回接種群 (4 群**)	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp	120 例
	プラセボ群	プラセボ	プラセボ	15 例

\* : コホート 1a と探索的な免疫原性評価 (エピトープマッピング、誘導された抗体の特性等) を行うコホート 1b から構成

\*\* : 本剤の最終接種 (コホート 2a : 1 回目の治験薬接種、コホート 2b : 2 回目の治験薬接種) から 6 カ月後、12 カ月後又は 24 カ月後のいずれかで本剤  $5 \times 10^{10}$  vp が 1 回接種される 3 群 (本剤が接種されない時点ではプラセボを接種) 及び本剤の最終接種 (コホート 2a : 1 回目の治験薬接種又はコホート 2b : 2 回目の治験薬接種) から 6 カ月後、12 カ月後及び 24 カ月後の全ての時点でプラセボが接種される 1 群

コホート 1a で 380 例、コホート 1b で 25 例、コホート 3 で 405 例が無作為化され、うち、コホート 1a の 377 例 (本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 2 回接種群 77 例、本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 1 回接種群 75 例、本剤  $1 \times 10^{11}$  vp 2 回接種群 75 例、本剤  $1 \times 10^{11}$  vp 1 回接種群 73 例、プラセボ群 77 例、以下同順) 、コホート 1b の 25 例 (5 例、5 例、5 例、5 例) 、コホート 3 の 403 例 (81 例、80 例、82 例、79 例、81 例) に少なくとも 1 回治験薬が接種され、FAS 及び安全性の解析対象集団とされた。そのうち、免疫原性の結果に影響を与える治験実施計画書の逸脱がなく、免疫原性のデータが得られたコホート 1a の 369 例 (74 例、75 例、74 例、71 例、75 例) 、コホート 3 の 398 例 (79 例、80 例、82 例、78 例、79 例) が PPI 集団とされ、免

<sup>16)</sup> 治験実施施設の治験薬調製担当者は非盲検とされた。

疫原性の解析対象集団とされた。また、SARS-CoV-2に対する中和抗体価の評価は、PPI 集団のうち、事前に規定していた方法によりランダム抽出された各コホート 125 例（各群 25 例）<sup>17)</sup> を対象に評価された。なお、実施中の海外 COV3001 試験で認められた重篤な有害事象に関する安全性データの評価（7.2.2 参照）のため、実施中の本剤の全臨床試験が一時的に中断された（2020 年 10 月 11 日～27 日）。この中断に伴い、コホート 3 では、最初に組み入れられた 15 例を除き、2 回目の治験薬接種及び 2 回目の治験薬接種日に予定されていた採血に遅延が生じた（2 回目の治験薬接種は 1 回目の治験薬接種後 78～107 日（中央値：87 日））。試験の一時的中断による影響を最小限とするため、治験実施計画書を改訂し（治験実施計画書 改訂 7、2020 年 11 月 3 日付け）、試験の中断による治験薬の 2 回目接種の遅延については免疫原性の結果に影響を与える重要な治験実施計画書からの逸脱とは見なさず、PPI 集団から除外しないこととされた。

免疫原性の評価項目として、コホート 1a 及びコホート 3 の SARS-CoV-2に対する中和抗体価（SARS-CoV-2 野生株<sup>18)</sup>に対するマイクロ中和法）が評価された。

コホート 1a 及びコホート 3 の治験薬各回接種後の SARS-CoV-2に対する中和抗体価の推移は表 17 及び表 18 のとおりであった。

**表 17 SARS-CoV-2に対する中和抗体価（50%阻害希釈倍率）の GMT 及び抗体陽転率<sup>a</sup>（コホート 1a、PPI 集団）**

群		本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 2 回接種群	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 1 回接種群	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 2 回接種群	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 1 回接種群	プラセボ群
治験薬（上段：1 回目／下段：2 回目）		本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 本剤 $5 \times 10^{10}$ vp	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp プラセボ	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 本剤 $1 \times 10^{11}$ vp	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp プラセボ	プラセボ プラセボ
ベース ライン	解析対象例数（例）	25	25	25	25	25
	GMT [両側 95%CI]	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ
治験薬 1 回目 接種後	解析対象例数（例）	25	24	25	25	25
	GMT [両側 95%CI]	224 [168, 298]	224 [158, 319]	354 [220, 571]	215 [169, 273]	< LLOQ
	抗体陽転者数（例）	22	23	23	24	0
	抗体陽転率（%） [両側 95%CI] <sup>b</sup>	88 [69, 97]	96 [79, 100]	92 [74, 99]	96 [80, 100]	0 [0, 14]
	解析対象例数（例）	24	24	25	24	22
治験薬 2 回目 接種後	GMT [両側 95%CI]	827 [651, 1052]	321 [237, 434]	1266 [913, 1757]	388 [303, 497]	< LLOQ
	抗体陽転者数（例）	24	24	25	24	1
	抗体陽転率（%） [両側 95%CI] <sup>b</sup>	100 [86, 100]	100 [86, 100]	100 [86, 100]	100 [86, 100]	5 [0, 23]
	解析対象例数（例）	24	24	24	24	22
28 日	GMT [両側 95%CI]	849 [664, 1086]	338 [230, 496]	1229 [886, 1706]	377 [283, 503]	< LLOQ
	抗体陽転者数（例）	24	24	24	24	1
	抗体陽転率（%） [両側 95%CI] <sup>b</sup>	100 [86, 100]	100 [86, 100]	100 [86, 100]	100 [86, 100]	5 [0, 23]

定量下限値（LLOQ）は 58

a : 定量下限値未満から定量下限値以上へ変化、又は、ベースラインから 4 倍以上上昇した被験者の割合

b : Clopper-Pearson 法

<sup>17)</sup> 米国における中和抗体の測定施設の適切性が確認されなかったことから、ベルギーの施設の被験者のみを対象に解析対象サブセットがランダム抽出された。

<sup>18)</sup> 中国（武漢）からオーストラリアに到着後に COVID-19 を発症した患者から分離された SARS-CoV-2（Victoria/1/2020）由来

表 18 SARS-CoV-2 に対する中和抗体価（50%阻害希釈倍率）の GMT 及び抗体陽転率<sup>a</sup>（コホート 3、FAS<sup>\*</sup>）

群		本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 2 回接種群	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 1 回接種群	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 2 回接種群	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 1 回接種群	プラセボ群
治験薬（上段：1回目／下段：2回目）		本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 本剤 $5 \times 10^{10}$ vp	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp プラセボ	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 本剤 $1 \times 10^{11}$ vp	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp プラセボ	プラセボ プラセボ
ベース ライン	解析対象例数（例）	25	24	25	25	25
	GMT [両側 95%CI]	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ
治験薬 1回目 接種後	14 日	解析対象例数（例）	12	11	14	11
	14 日	GMT [両側 95%CI]	242 [110, 532]	184 [98, 343]	209 [121, 361]	133 [71, 249]
	14 日	抗体陽転者数（例）	10	10	13	8
	14 日	抗体陽転率（%） [両側 95%CI] <sup>b</sup>	83 [52, 98]	100 [69, 100]	93 [66, 100]	73 [39, 94]
	28 日	解析対象例数（例）	25	25	25	25
治験薬 2回目 接種後	28 日	GMT [両側 95%CI]	298 [200, 444]	258 [163, 410]	261 [168, 406]	173 [132, 225]
	28 日	抗体陽転者数	24	23	21	23
	28 日	抗体陽転率（%） [両側 95%CI] <sup>b</sup>	96 [80, 100]	96 [79, 100]	84 [64, 95]	92 [74, 99]
	14 日	解析対象例数（例）	3	3	3	3
	14 日	GMT [両側 95%CI]	658 [< LLOQ, 23233]	349 [< LLOQ, 17219]	771 [126, 4721]	289 [81, 1029]
治験薬 2回目 接種後	14 日	抗体陽転者数（例）	3	3	3	0
	14 日	抗体陽転率（%） [両側 95%CI] <sup>b</sup>	100 [29, 100]	100 [29, 100]	100 [29, 100]	0 [29, 100]

定量下限値（LLOQ）は 58

\*：試験の中断によって治験薬 2 回目接種の遅延が生じた被験者が多かったことを踏まえ、解析対象は FAS（規定された接種間隔外で治験薬 2 回目接種を行った被験者を含む）とされた。

a : 定量下限値未満から定量下限値以上へ変化、又は、ベースラインから 4 倍以上上昇した被験者の割合

b : Clopper-Pearson 法

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。有害事象の重症度は、表 67～表 69（11.1 参照）に基づき評価された。

- 特定有害事象（局所（注射部位疼痛/圧痛、紅斑及び腫脹）及び全身性（疲労、頭痛、恶心、筋肉の痛み及び発熱（体温 38°C 以上））：治験薬各回接種後 7 日間（被験者日誌により収集）
- 特定外有害事象（特定有害事象を除く）：治験薬各回接種後 28 日間
- 重篤な有害事象：治験薬最終接種後 1 年間

コホート 1a 及びコホート 3 において、治験薬各回接種後 7 日間に認められた特定有害事象をそれぞれ表 19 及び表 20 に示す。なお、コホート 1b での特定有害事象の発現傾向は、コホート 1a 及びコホート 3 と同様であった。

表 19 治験薬各回接種後 7 日間における特定有害事象（コホート 1a、FAS）

1 回目接種						
群 (解析対象例数)		本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 2 回接種群 (77 例)	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 1 回接種群 (75 例)	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 2 回接種群 (75 例)	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 1 回接種群 (73 例)	プラセボ群 (77 例)
治験薬		本剤 $5 \times 10^{10}$ vp	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp	プラセボ
局所	注射部位疼痛/圧痛	48 (62.3%)	49 (65.3%)	57 (76.0%)	59 (80.8%)	7 ( 9.1%)
	注射部位腫脹	2 ( 2.6%)	0	3 ( 4.0%)	2 ( 2.7%)	0
	注射部位紅斑	1 ( 1.3%)	0	1 ( 1.3%)	1 ( 1.4%)	0
全身性	疲労	36 (46.8%)	36 (48.0%)	53 (70.7%)	49 (67.1%)	11 (14.3%)
	頭痛	34 (44.2%)	33 (44.0%)	45 (60.0%)	54 (74.0%)	12 (15.6%)
	筋肉痛	28 (36.4%)	33 (44.0%)	43 (57.3%)	46 (63.0%)	2 ( 2.6%)
	恶心	17 (22.1%)	18 (24.0%)	17 (22.7%)	26 (35.6%)	3 ( 3.9%)
	発熱 <sup>a</sup>	11 (14.3%)	14 (18.7%)	29 (38.7%)	29 (39.7%)	0
2 回目接種						
群 (解析対象例数)		本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 2 回接種群 (74 例)	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 1 回接種群 (74 例)	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 2 回接種群 (74 例)	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 1 回接種群 (67 例)	プラセボ群 (74 例)
治験薬		本剤 $5 \times 10^{10}$ vp	プラセボ	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp	プラセボ	プラセボ
局所	注射部位疼痛/圧痛	49 (66.2%)	5 ( 6.8%)	54 (73.0%)	7 (10.4%)	1 ( 1.4%)
	注射部位腫脹	2 ( 2.7%)	0	2 ( 2.7%)	0	0
	注射部位紅斑	1 ( 1.4%)	0	3 ( 4.1%)	0	0
全身性	疲労	36 (48.6%)	16 (21.6%)	36 (48.6%)	14 (20.9%)	10 (13.5%)
	頭痛	25 (33.8%)	15 (20.3%)	34 (45.9%)	10 (14.9%)	7 ( 9.5%)
	筋肉痛	19 (25.7%)	3 ( 4.1%)	33 (44.6%)	4 ( 6.0%)	2 ( 2.7%)
	恶心	5 ( 6.8%)	8 (10.8%)	11 (14.9%)	5 ( 7.5%)	2 ( 2.7%)
	発熱 <sup>a</sup>	3 ( 4.1%)	0	14 (18.9%)	1 ( 1.5%)	0

発現例数（発現割合）

a : 38°C以上（口腔温）

表 20 治験薬各回接種後 7 日間における特定有害事象（コホート 3、FAS）

1 回目接種						
群 (解析対象例数)		本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 2 回接種群 (81 例)	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 1 回接種群 (80 例)	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 2 回接種群 (82 例)	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 1 回接種群 (79 例)	プラセボ群 (81 例)
治験薬		本剤 $5 \times 10^{10}$ vp	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp	プラセボ
局所	注射部位疼痛/圧痛	36 (44.4%)	26 (32.5%)	32 (39.0%)	31 (39.2%)	5 ( 6.2%)
	注射部位腫脹	2 ( 2.5%)	1 ( 1.3%)	1 ( 1.2%)	1 ( 1.3%)	1 ( 1.2%)
	注射部位紅斑	0	1 ( 1.3%)	1 ( 1.2%)	3 ( 3.8%)	0
全身性	疲労	26 (32.1%)	25 (31.3%)	30 (36.6%)	33 (41.8%)	12 (14.8%)
	頭痛	23 (28.4%)	22 (27.5%)	31 (37.8%)	25 (31.6%)	11 (13.6%)
	筋肉痛	17 (21.0%)	16 (20.0%)	22 (26.8%)	23 (29.1%)	5 ( 6.2%)
	恶心	4 ( 4.9%)	3 ( 3.8%)	7 ( 8.5%)	4 ( 5.1%)	5 ( 6.2%)
	発熱 <sup>a</sup>	4 ( 4.9%)	3 ( 3.8%)	6 ( 7.3%)	7 ( 8.9%)	0
2 回目接種						
群 (解析対象例数)		本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 2 回接種群 (81 例)	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 1 回接種群 (80 例)	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 2 回接種群 (82 例)	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 1 回接種群 (79 例)	プラセボ群 (81 例)
治験薬		本剤 $5 \times 10^{10}$ vp	プラセボ	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp	プラセボ	プラセボ
局所	注射部位疼痛/圧痛	41 (53.2%)	3 ( 3.8%)	50 (62.5%)	11 (14.1%)	9 (11.4%)
	注射部位腫脹	1 ( 1.3%)	0	1 ( 1.3%)	1 ( 1.3%)	0
	注射部位紅斑	1 ( 1.3%)	1 ( 1.3%)	0	0	0
全身性	疲労	23 (29.9%)	15 (18.8%)	29 (36.3%)	15 (19.2%)	17 (21.5%)
	頭痛	20 (26.0%)	10 (12.5%)	27 (33.8%)	16 (20.5%)	16 (20.3%)
	筋肉痛	17 (22.1%)	7 ( 8.8%)	17 (21.3%)	8 (10.3%)	8 (10.1%)
	恶心	1 ( 1.3%)	4 ( 5.0%)	4 ( 5.0%)	7 ( 9.0%)	6 ( 7.6%)
	発熱 <sup>a</sup>	1 ( 1.3%)	0	2 ( 2.5%)	0	1 ( 1.3%)

発現例数（発現割合）

a : 38°C以上（口腔温）

治験薬各回接種後 28 日間に認められた特定外有害事象及び副反応の発現割合は、表 21 のとおりであった。

表 21 治験薬各回接種後 28 日間に認められた特定外有害事象及び副反応 (FAS)

コホート		本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 2 回接種群	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 1 回接種群	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 2 回接種群	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 1 回接種群	プラセボ群
1a	解析対象例数	77 例	75 例	75 例	73 例	77 例
	有害事象	16 (20.8%)	21 (28.0%)	29 (38.7%)	30 (41.1%)	17 (22.1%)
	副反応	9 (11.7%)	13 (17.3%)	20 (26.7%)	17 (23.3%)	5 (6.5%)
1b	解析対象例数	5 例	5 例	5 例	5 例	5 例
	有害事象	4 (80.0%)	3 (60.0%)	5 (100%)	4 (80.0%)	3 (60.0%)
	副反応	1 (20.0%)	0	5 (100%)	3 (60.0%)	0
3	解析対象例数	81 例	80 例	82 例	79 例	81 例
	有害事象	20 (24.7%)	17 (21.3%)	23 (28.0%)	32 (40.5%)	23 (28.4%)
	副反応	5 (6.2%)	8 (10.0%)	10 (12.2%)	14 (17.7%)	3 (3.7%)

発現例数 (発現割合)

コホート 1a 及びコホート 3において、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治験薬接種との因果関係が否定できない特定外有害事象をそれぞれ表 22～表 25 に示す。コホート 1bにおいて、いずれかの群で 2 例以上に発現した特定外有害事象の発現割合は、本剤  $1 \times 10^{11}$  vp 2 回接種群で悪寒 80.0% (4/5 例)、多汗症 60.0% (3/5 例) 及び関節痛 20.0% (1/5 例)、本剤  $1 \times 10^{11}$  vp 1 回接種群で悪寒 60.0% (3/5 例)、多汗症 40.0% (2/5 例) 及び関節痛 40.0% (2/5 例) であり、そのうち、関節痛 1 例 (本剤  $1 \times 10^{11}$  vp 1 回接種群) を除き、いずれも因果関係が否定されなかった。

表 22 治験薬各回接種後 28 日間に 2 例以上認められた特定外有害事象 (コホート 1a、FAS)

群 (解析対象例数)	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 2 回接種群 (77 例)	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 1 回接種群 (75 例)	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 2 回接種群 (75 例)	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 1 回接種群 (73 例)	プラセボ群 (77 例)
疲労	0	3 (4.0%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	5 (6.5%)
悪寒	3 (3.9%)	3 (4.0%)	6 (8.0%)	11 (15.1%)	1 (1.3%)
発熱 <sup>a</sup>	2 (2.6%)	2 (2.7%)	3 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
背部痛	2 (2.6%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0
咽頭痛	1 (1.3%)	2 (2.7%)	0	1 (1.4%)	2 (2.6%)
失神	0	2 (2.7%)	0	1 (1.4%)	0
嘔吐	0	2 (2.7%)	0	0	0
上気道感染	4 (5.2%)	1 (1.3%)	0	1 (1.4%)	0
上咽頭炎	1 (1.3%)	1 (1.3%)	2 (2.7%)	0	1 (1.3%)
食欲減退	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	2 (2.7%)	1 (1.3%)
頭痛	3 (3.9%)	0	1 (1.3%)	3 (4.1%)	1 (1.3%)
下痢	2 (2.6%)	0	0	1 (1.4%)	0
インフルエンザ様症状	0	0	2 (2.7%)	0	0
倦怠感	0	0	1 (1.3%)	3 (4.1%)	0
腹痛	0	0	1 (1.3%)	2 (2.7%)	1 (1.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇	0	0	2 (2.7%)	1 (1.4%)	0

発現例数 (発現割合)

a : 38°C以上 (口腔温)

表 23 治験薬各回接種後 28 日間に 2 例以上認められた因果関係の否定できない特定外有害事象 (コホート 1a、FAS)

群 (解析対象例数)	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 2 回接種群 (77 例)	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 1 回接種群 (75 例)	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 2 回接種群 (75 例)	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 1 回接種群 (73 例)	プラセボ群 (77 例)
悪寒	3 (3.9%)	3 (4.0%)	6 (8.0%)	11 (15.1%)	1 (1.3%)
発熱 <sup>a</sup>	2 (2.6%)	2 (2.7%)	3 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
背部痛	2 (2.6%)	2 (2.7%)	1 (1.3%)	2 (2.7%)	0
疲労	0	2 (2.7%)	1 (1.3%)	0	2 (2.6%)
嘔吐	0	2 (2.7%)	0	0	0
食欲減退	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	2 (2.7%)	1 (1.3%)
インフルエンザ様症状	0	0	2 (2.7%)	0	0
倦怠感	0	0	1 (1.3%)	3 (4.1%)	0

発現例数 (発現割合)

a : 38°C以上 (口腔温)

表 24 治験薬各回接種後 28 日間に 2 例以上認められた特定外有害事象（コホート 3、FAS）

群（解析対象例数）	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 2 回接種群（81 例）	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 1 回接種群（80 例）	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 2 回接種群（82 例）	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 1 回接種群（79 例）	プラセボ群（81 例）
悪寒	1 (1.2%)	2 (2.5%)	6 (7.3%)	6 (7.6%)	1 (1.2%)
疲労	1 (1.2%)	2 (2.5%)	2 (2.4%)	0	1 (1.2%)
浮動性めまい	0	2 (2.5%)	0	1 (1.3%)	0
咳嗽	0	2 (2.5%)	0	0	0
鼻咽頭炎	2 (2.5%)	1 (1.3%)	0	0	0
下痢	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (2.4%)	0	2 (2.5%)
頭痛	0	1 (1.3%)	4 (4.9%)	2 (2.5%)	1 (1.2%)
筋肉痛	0	1 (1.3%)	1 (1.2%)	0	2 (2.5%)
注射部位出血	0	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (2.5%)	1 (1.2%)
高血圧	3 (3.7%)	0	2 (2.4%)	3 (3.8%)	1 (1.2%)
収縮期高血圧	2 (2.5%)	0	0	0	0
関節痛	2 (2.5%)	0	3 (3.7%)	1 (1.3%)	1 (1.2%)
徐脈	2 (2.5%)	0	0	0	1 (1.2%)
上気道感染	0	0	0	3 (3.8%)	1 (1.2%)
背部痛	0	0	3 (3.7%)	0	2 (2.5%)
高カリウム血症	0	0	2 (2.4%)	1 (1.3%)	0
不眠症	0	0	0	3 (3.8%)	0
そう痒症	0	0	0	2 (2.5%)	1 (1.2%)
発熱 <sup>a</sup>	0	0	0	2 (2.5%)	0

発現例数（発現割合）

a : 38°C以上（口腔温）

表 25 治験薬各回接種後 28 日間に 2 例以上認められた因果関係の否定できない特定外有害事象（コホート 3、FAS）

群（解析対象例数）	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 2 回接種群（81 例）	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 1 回接種群（80 例）	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 2 回接種群（82 例）	本剤 $1 \times 10^{11}$ vp 1 回接種群（79 例）	プラセボ群（81 例）
悪寒	1 (1.2%)	2 (2.5%)	6 (7.3%)	6 (7.6%)	0
疲労	0	2 (2.5%)	0	0	1 (1.2%)
注射部位出血	0	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (2.5%)	1 (1.2%)

発現例数（発現割合）

データカットオフ日までに、重篤な有害事象は、コホート 1a では本剤  $1 \times 10^{11}$  vp 1 回接種群で 1 例（発熱）、本剤  $1 \times 10^{11}$  vp 2 回接種群で 1 例（血圧低下）及びプラセボ群で 1 例（多発性硬化症）、コホート 1b では本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 2 回接種群で 1 例（腎結石症）、コホート 3 では本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 1 回接種群で 1 例（レジオネラ菌性肺炎）及びプラセボ群で 1 例（耳鳴）に認められた。そのうち、コホート 1a の発熱及び多発性硬化症の 2 例は、治験薬接種との因果関係が否定されなかったが、いずれも転帰は回復又は軽快であった。試験の中止に至った有害事象は、コホート 1a で 3 例認められ、その内訳は重篤な有害事象を発現した 2 例（発熱及び多発性硬化症各 1 例）及び本剤  $1 \times 10^{11}$  vp 1 回接種群で非重篤な有害事象を発現した 1 例（COVID-19）であったが、発熱及び多発性硬化症を除き、治験薬接種との因果関係は否定された。いずれのコホートにおいても死亡例は認められなかった。

## 7.2.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1 : COV3001 試験、実施期間 2020 年 9 月～継続中（データカットオフ日 : 2021 年 1 月 22 日（主要解析）及び 2021 年 7 月 9 日（二重盲検期終了時の解析））

18 歳以上の者を対象（目標被験者数 40,000 例：本剤群及びプラセボ群各 20,000 例<sup>19)</sup>）に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした無作為化二重盲検<sup>20)</sup> プラセボ対照並行群間比較試験が 8 カ国（米国、

<sup>19)</sup> 2 つの主要評価項目（治験薬接種後 14 日目以降の中等度から重度／致命的な COVID-19 の発現、治験薬接種後 28 日目以降の中等度から重度／致命的な COVID-19 の発現）について、VE の両側 95%CI の下限が 30% を上回ること及び VE の点推定値が 50% 以上であることを評価するために、有意水準を片側 2.5%、検出力を約 90%、VE は 60% であるとした場合、必要となる合計イベント数は 154 となることから、目標症例数は計 60,000 例（本剤群 30,000 例、プラセボ群 30,000 例）とされた。しかしながら、イベント発生が事前の想定よりも高かったことから目標症例数は計 40,000 例（本剤群 20,000 例、プラセボ群 20,000 例）に盲検下で変更された（治験実施計画書 改訂 3、2020 年 12 月 14 日付け）。

<sup>20)</sup> 治験実施施設の治験薬調製担当者は非盲検とされた。

メキシコ、コロンビア、ペルー、チリ、ブラジル、アルゼンチン及び南アフリカ）、210 施設で実施中である。なお、治験実施計画書は試験開始後改訂され、緊急使用許可、条件付き承認等により、本剤が使用可能となった国では、プラセボ群の被験者への既承認 SARS-CoV-2 ワクチンの接種機会を損なわないために、全ての被験者で改訂により治験実施計画書に新たに規定された非盲検化のための来院時又は治験薬接種後 6 カ月目の来院時に盲検を解除した上、二重盲検期にプラセボ群に割り付けられた被験者に対しては、同意が得られた場合、本剤を 1 回接種することとされた（治験実施計画書 改訂 4、2021 年 2 月 22 日付け）。

用法・用量は、治験薬（本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 又はプラセボ）を単回、筋肉内接種することとされた。

被験者は、接種施設、年齢（18 歳以上 60 歳未満、60 歳以上）及び COVID-19 の重症化リスク因子（中等度から重度の喘息、慢性肺疾患、糖尿病、重篤な心疾患、中等度から重度の高血圧症、肥満（BMI 30 kg/m<sup>2</sup> 以上）、慢性肝疾患、鎌状赤血球症、サラセミア、脳血管障害、神経系障害（認知症）、終末期腎障害、臓器移植、悪性腫瘍、HIV 感染及びその他免疫不全症、B 型肝炎感染、睡眠時無呼吸）の有無により層別割付された。本試験では、18 歳以上 40 歳未満の被験者を全集団の約 20%、60 歳以上の被験者を全集団の約 30%組み入れることとされた。

無作為化された 44,325 例（本剤群 22,174 例、プラセボ群 22,151 例、以下同順）のうち、43,783 例（21,895 例、21,888 例）に治験薬が接種され、全例が FAS 及び主要な安全性の解析対象集団とされた。このうち、被験者日誌により特定有害事象及び特定外有害事象のデータが収集された 6,736 例（3,356 例、3,380 例）が特定有害事象及び特定外有害事象の解析対象となる安全性サブセットとされた。また、FAS のうち、4,462 例（ベースライン時の SARS-CoV-2 血清抗体陽性 4,217 例（2,151 例、2,066 例）、ベースライン時の SARS-CoV-2 PCR 検査陽性 238 例（107 例、131 例）、重要な治験実施計画書の逸脱 69 例（33 例、36 例）、重複を含む。）を除く 39,321 例（19,630 例、19,691 例）が PP 集団とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

本試験開始後の 2020 年 10 月 11 日に、事前に規定された「治験薬の接種中断」に該当する重篤な有害事象（脳出血に至った横静脈洞血栓症）が認められ、本試験を含む本剤の全臨床試験が中断された。DSMB における非盲検下の安全性評価の結果、治験薬との因果関係は否定され、試験は再開された（7.R.3.2 参照）。

有効性について、主要評価項目は、試験開始当初、ベースライン時（治験薬接種前）の SARS-CoV-2 血清抗体陰性の被験者における治験薬接種後 14 日以降の初発の中等度から重度／致命的な COVID-19 確定例<sup>21)</sup> とされた（治験実施計画書 改訂 1、2020 年 9 月 15 日付け）。その後、パンデミックが拡大し COVID-19 の発現率が急激に上昇したため、より高い抗体反応が予想される時点での有効性評価を行うことを目的として、ベースライン時（治験薬接種前）の SARS-CoV-2 血清抗体陰性の被験者における治験薬接種後 28 日以降の初発の中等度から重度／致命的な COVID-19 確定例が有効性の主要評価項目として追加された（治験実施計画書 改訂 3、2021 年 12 月 14 日付け）。2 つの主要評価項目については、COVID-19 確定例数が事前に規定された条件を満たした場合<sup>22)</sup> に、治験依頼者とは独立した統計解析チームである SSG が非盲検データに基づく解析結果を DSMB に提供し少なくとも週 1 回の頻度で評価する、有効性のモニタリングを開始することと規定された。有効性のモニタリングにおいては、2 つの主要評価項目の累積イベントデータに基づく truncated SPRT による各主要評価項目の評価が計画され、VE

<sup>21)</sup> RT-PCR 法の分子診断により SARS-CoV-2 感染陽性と判定された場合

<sup>22)</sup> ①治験薬接種後 28 日以降の中等度から重度／致命的な COVID-19 確定例が 42 例以上、②60 歳以上における治験薬接種後 28 日以降の COVID-19 確定例が 6 例以上、及び③治験薬接種後 28 日以降の重度／致命的な COVID-19 確定例が 5 例以上の 3 つの条件をいずれも満たした場合

を 60%と仮定して、帰無仮説：VE $\leq$ 30%、有意水準片側 0.025 とし、約 90%の検出力で有意な結果を検出できるように、主要評価項目に係る合計及び本剤群のイベント数に基づく有効性評価のための境界が設定された。有効性のモニタリング開始後、SSG による逐次的な評価において境界を越え、かつ DSMB により適切と考えられた場合、又は治験薬接種後 28 日以降の中等度から重度／致命的な COVID-19 確定例が 154 例となった場合に、主要解析を実施することとされた。なお、有効性のモニタリングにおいて主要解析の実施を検討する条件が満たされた時点で、追跡調査期間の中央値が 8 週間に満たないが 8 週間に達するまでの時間が極めて短い場合には、追跡調査期間の中央値が 8 週間に達した時点で主要解析を行うこととされた。主要解析の実施後、治験依頼者は非盲検とされるが、治験担当医師及び被験者は盲検性を維持したまま試験を続行することとされた。

中等度から重度／致命的な COVID-19 確定例は、表 26 及び表 27 のようにそれぞれ定義され、重症度も含め、独立した CSAC（重症度判定委員会）において盲検下で判定された。

**表 26 COV3001 試験における中等度の COVID-19 の症例定義**

入手可能な気道検体（例：鼻腔拭い液検体、喀痰検体、咽頭拭い液検体、唾液検体）又はその他の検体から得た RT-PCR 又は分子検査結果で SARS-CoV-2 陽性
上記に加え、観察期間中の任意の時点で以下の①又は②の条件を満たすもの
① 以下の徴候又は症状の新規発現又は悪化のいずれか 1 つを伴う
<ul style="list-style-type: none"> <li>・呼吸数が 20 回／分以上</li> <li>・酸素飽和度 (<math>SpO_2</math>) が異常であるが、1 気圧の室内気で 93%を超える<sup>a</sup></li> <li>・肺炎の臨床的又は放射線学的所見</li> <li>・深部静脈血栓症の放射線学的所見</li> <li>・息切れ（呼吸困難）</li> </ul>
② 以下の徴候又は症状の新たな発現又は悪化のいずれか 2 つを伴う
<ul style="list-style-type: none"> <li>・発熱（38.0°C 以上）</li> <li>・心拍数が 90 回／分以上</li> <li>・寒気（悪寒）又は抑えられない身体の震え</li> <li>・喉の痛み</li> <li>・咳</li> <li>・食欲不振、全体的な体調不良、倦怠感又は脱力感のうち 1 つ以上により確認される不快感</li> <li>・頭痛</li> <li>・筋肉の痛み</li> <li>・胃腸症状（下痢、嘔吐、吐き気、腹部の痛み）<sup>b</sup></li> <li>・新たに生じた又は変化した嗅覚障害又は味覚障害</li> <li>・つま先が赤い又はしもやけのような状態</li> </ul>

a :  $SpO_2$  基準は治験実施地域の標高に応じて調整する。

b : 同一症状クラス内の 2 要素以上（嘔吐及び下痢、又は倦怠感及び食欲不振）が発現した場合は、症状定義では 1 症状としてカウントする。症状定義を満たすには、被験者は少なくとも 2 つの異なる症状を有する必要がある。

**表 27 COV3001 試験における重度／致命的な COVID-19 の症例定義<sup>a</sup>**

入手可能な気道検体（例：鼻腔拭い液検体、喀痰検体、咽頭拭い液検体、唾液検体）又はその他の検体から得た RT-PCR 又は分子検査結果で SARS-CoV-2 陽性
上記に加え、観察期間中の任意の時点で以下のいずれか 1 つを満たすもの
<ul style="list-style-type: none"> <li>・安静時に重度の全身性疾患を示唆する臨床徴候（呼吸数が 30 回／分以上、心拍数が 125 回／分以上、1 気圧の室内気で <math>SpO_2</math> が 93%以下<sup>b</sup>、又は動脈血酸素分圧／吸気酸素濃度比 (<math>PaO_2/FiO_2</math>) が 300 mmHg 未満）を示す。</li> <li>・呼吸不全（高流量酸素療法、非侵襲的換気、機械的換気又は体外式膜型人工肺（ECMO）が必要な状態と定義する）</li> <li>・ショックの所見（収縮期血圧が 90 mmHg 未満、拡張期血圧が 60 mmHg 未満又は昇圧剤を必要とする場合）</li> <li>・重大な急性腎機能障害、肝機能障害又は神経機能障害</li> <li>・ICU 入室</li> <li>・死亡</li> </ul>

a : 重度／致命的の基準に合致する全ての COVID-19 発現例、並びに中等度の基準に合致し、かつ表 25 に示された症状の一覧のうち該当する徴候及び／又は症状が 3 個以上の全ての COVID-19 発現例について、CSAC が重度／致命的な COVID-19 か否か判定する。

b :  $SpO_2$  基準は治験実施施設の標高に応じて調整する。

主要解析は、治験薬接種後の追跡調査期間の中央値が 2 カ月（8 週間）に到達し、DSMB による推奨を受けて実施された。有効性の主要評価項目について、PP 集団における治験薬接種後 14 日以降及び治

験薬接種後 28 日以降の中等度から重度／致命的な COVID-19 確定例の発症率に基づく VE [調整両側 95%CI] は、表 28 のとおりであった。また、FAS における中等度から重度／致命的な COVID-19 確定例の累積発現率は図 1 のとおりであった。治験薬接種後 14 日以降及び治験薬接種後 28 日以降の VE の点推定値はいずれも事前に設定された有効性評価の基準である 50%を上回り、調整両側 95%CI の下限値はいずれも事前に規定された有効性評価の基準である 30% (FDA ガイダンス (Guidance for Industry: Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19、2020 年 6 月) に基づき設定) を上回った。

表 28 治験薬接種後 14 日以降及び治験薬接種後 28 日以降の  
中等度から重度／致命的な COVID-19 発症に対する VE (PP 集団)

		解析対象例数 (例)	中等度から重度/致命的 COVID-19 確定例 (例)	総追跡期間 (人年)	VE (%) <sup>a</sup> [調整両側 95%CI]
接種後 14 日以上 経過後	本剤群	19,630	116	3,116.57	66.9 [59.03, 73.40]
	プラセボ群	19,691	348	3,096.12	
接種後 28 日以上 経過後	本剤群	19,630	66	3,102.00	66.1 [55.01, 74.80]
	プラセボ群	19,691	193	3,070.65	

SPRT 境界を用いて試験全体の第一種の過誤確率を調整。試験全体の有意水準は片側 2.5%とされた。

a : VE = (1 - (本剤群における COVID-19 発現率 / プラセボ群における発現率)) × 100 (%)

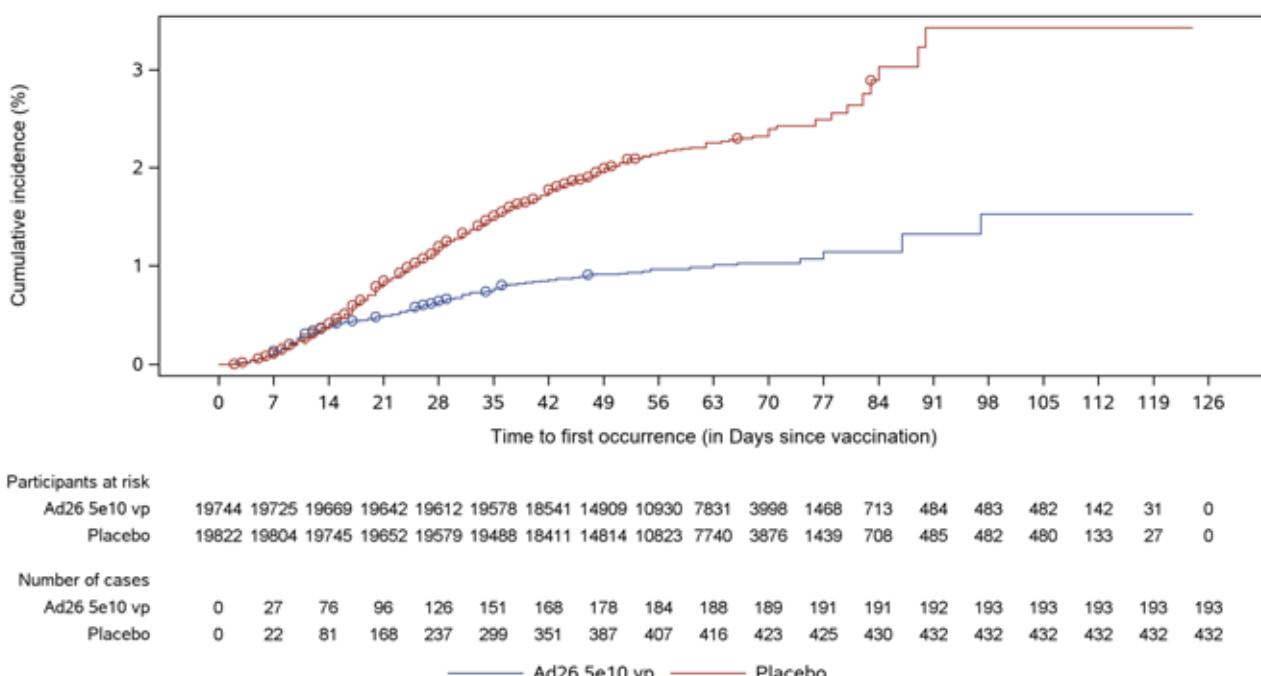


図 1 主要解析時の中等度から重度／致命的な COVID-19 確定例の累積発現率 (FAS)

なお、全ての被験者において盲検を解除するよう治験実施計画書が改訂された際に、被験者が二重盲検期を終了した時点のデータに基づき、二重盲検期終了時の解析を実施するよう計画が変更された（治験実施計画書 改訂 4、2021 年 2 月 22 日付け）。二重盲検期終了時の解析において、追跡期間 123 日（中央値）における中等度から重度／致命的な COVID-19 確定例の発症率に基づく VE [両側 95%CI] は、治験薬接種後 14 日以降の発症例について 56.3 [51.30, 60.84] %、治験薬接種後 28 日以降の発症例について 52.9 [47.06, 58.08] %であった。

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。有害事象の重症度は、表 67～表 69 (11.1 参照)に基づき評価された。

- 特定有害事象（局所（注射部位疼痛/圧痛、紅斑及び腫脹）及び全身性（疲労、頭痛、恶心、筋肉の痛み及び発熱（38°C以上））：治験薬接種後 7 日間（被験者日誌により収集）
- 特定外有害事象（特定有害事象を除く）：治験薬接種後 28 日間
- 重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象：治験薬接種後 1 年間

主要解析時点の安全性の追跡期間は治験薬接種後 2 カ月（中央値）であり、主な結果は以下のとおりである。

治験薬接種後 7 日間に認められた特定有害事象の発現割合は、局所の特定有害事象が本剤群で 50.3% (1,687/3,356 例)、プラセボ群で 19.5% (658/3,380 例) であり、全身性の特定有害事象が本剤群で 55.2% (1,853/3,356 例)、プラセボ群で 35.1% (1,188/3,380 例) であった。各事象の発現状況を表 29 に示す。

表 29 治験薬接種後 7 日間に認められた局所及び全身性の特定有害事象（安全性サブセット）

群 (解析対象例数)		本剤群 (3,356 例)	プラセボ群 (3,380 例)
局所	注射部位紅斑	245 ( 7.3%)	131 ( 3.9%)
	注射部位疼痛	1,634 (48.7%)	565 (16.7%)
	注射部位腫脹	178 ( 5.3%)	53 ( 1.6%)
全身性	疲労	1,286 (38.3%)	729 (21.6%)
	頭痛	1,308 (39.0%)	805 (23.8%)
	筋肉痛	1,115 (33.2%)	432 (12.8%)
	恶心	478 (14.2%)	329 ( 9.7%)
	発熱 <sup>a</sup>	302 ( 9.0%)	20 ( 0.6%)

発現例数（発現割合）

a : 38°C以上（口腔温又は各地域での標準的な測定方法による）

治験薬接種後 28 日間に認められた特定外有害事象の発現割合は、本剤群で 13.1% (440/3,356 例)、プラセボ群で 12.0% (407/3,380 例) であった。そのうち、副反応の発現割合は、本剤群で 7.2% (242/3,356 例)、プラセボ群で 4.6% (154/3,380 例) であった。治験薬接種後 28 日間にいずれかの群で 1%以上に発現した特定外有害事象及び副反応を表 30 に示す。

表 30 治験薬接種後 28 日間にいずれかの群で 1%以上に認められた特定外有害事象及び副反応（安全性サブセット）

群 (解析対象例数)	有害事象		副反応	
	本剤群 (3,356 例)	プラセボ群 (3,380 例)	本剤群 (3,356 例)	プラセボ群 (3,380 例)
頭痛	72 (2.1%)	82 (2.4%)	38 (1.1%)	33 (1.0%)
悪寒	67 (2.0%)	19 (0.6%)	56 (1.7%)	8 (0.2%)
疲労	64 (1.9%)	77 (2.3%)	48 (1.4%)	48 (1.4%)
筋肉痛	49 (1.5%)	58 (1.7%)	28 (0.8%)	31 (0.9%)
ワクチン接種部位疼痛	42 (1.3%)	22 (0.7%)	41 (1.2%)	22 (0.7%)
鼻閉	40 (1.2%)	38 (1.1%)	10 (0.3%)	9 (0.3%)
関節痛	35 (1.0%)	24 (0.7%)	16 (0.5%)	10 (0.3%)
下痢	33 (1.0%)	35 (1.0%)	9 (0.3%)	8 (0.2%)
咳嗽	33 (1.0%)	33 (1.0%)	12 (0.4%)	4 (0.1%)
恶心	26 (0.8%)	35 (1.0%)	14 (0.4%)	20 (0.6%)

発現例数（発現割合）

主要解析のデータカットオフ時までに、死亡は、本剤群 3 例（肺膿瘍、肺炎（COVID-19 ではない）、死亡各 1 例）、プラセボ群 16 例（COVID-19 3 例、死亡、COVID-19 肺炎、肺炎（COVID-19 ではない）各 2 例、自殺既遂、急性心筋梗塞、偶発的過量投与（不正薬物の過量投与）、倦怠感（糖尿病による不調の可能性）、心不全、COVID-19 の疑い、突然死各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象の発現割合は、本剤群で 0.4% (90/21,895 例) 、プラセボ群で 0.6% (137/21,888 例) であった。そのうち、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本剤群 7 例（顔面麻痺 2 例、ギラン・バレー症候群、心膜炎、上腕の神経根炎、ワクチン接種後症候群、4 型過敏症各 1 例）、プラセボ群で 2 例（深部静脈血栓症、エプスタイン・バーウイルス感染、心房細動各 1 例（重複含む））であり、主要解析のデータカットオフ時点で、ギラン・バレー症候群及び上腕の神経根炎を除き、いずれも転帰は回復又は軽快であった。

治験中止に至った有害事象は、いずれの群にも認められなかった。

二重盲検期終了時の解析のデータカットオフ時には、二重盲検期に収集されたデータに基づく解析に加え、非盲検期に収集されたデータを追加した解析も実施された。二重盲検期に収集されたデータに基づく解析について以下に示し、非盲検期に認められた有害事象等については 7.R.3 に示す。二重盲検期終了時の解析のデータカットオフ時の本試験における死亡は、本剤群で 28 例（死亡 7 例、急性呼吸不全、心不全、肺炎、COVID-19 肺炎各 2 例、誤嚥性肺炎、溺死、突然死、偶発的死亡、急性心筋梗塞、うつ血性心不全、心筋梗塞、肺結核、肺膿瘍、腹痛、上部消化器出血、肺塞栓症、肺水腫、多発性外傷、遠隔転移を伴う脳悪性腫瘍、肺の悪性新生物各 1 例（重複含む））及びプラセボ群で 55 例（COVID-19 13 例、COVID-19 肺炎 7 例、死亡 4 例、突然死、肺炎各 3 例、急性心筋梗塞、脳血管発作、自殺既遂各 2 例、肺塞栓症、呼吸窮迫、急性冠動脈症候群、心不全、倦怠感、多臓器機能不全症候群、うつ血性心不全、心筋梗塞、心停止、COVID-19 の疑い、上気道感染、気胸、肺高血圧症、呼吸不全、偶発的過量投与、損傷、癌疼痛、胃癌、肝転移、失血性貧血、脈拍欠損、脳梗塞、てんかん、尿毒症性脳症、慢性腎臓病、身体的暴行、高血圧各 1 例（重複含む））認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の発現割合は、本剤群で 1.1% (235/21,898 例) 及びプラセボ群で 1.6% (358/21,890 例) であり、そのうち、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本剤群 10 例（ベル麻痺 2 例、複合性局所疼痛症候群、ギラン・バレー症候群、虚血性脳卒中、心膜炎、網膜静脈血栓症、過敏症、ワクチン接種後症候群、深部静脈血栓症各 1 例）、プラセボ群 1 例（心房粗動及びエプスタイン・バーウイルス感染）に認められ、複合性局所疼痛症候群を除き、いずれも転帰は回復又は軽快であった。本剤群で認められた複合性局所疼痛症候群は、主要解析のデータカットオフ時は上腕の神経根炎、転帰は未回復として報告された症例で、臨床症状及び検査の結果は上腕の神経炎及び複合性局所疼痛症候群のいずれの臨床定義も満たさなかった。治験中止に至った有害事象は本剤群で 1 例、プラセボ群で 2 例認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

### 7.2.3 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2 : COV3009 試験、実施期間 2020 年 11 月～継続中（データカットオフ日：2021 年 6 月 25 日））

18 歳以上の者を対象（目標被験者数 30,000 例：本剤群及びプラセボ群各 15,000 例<sup>23)</sup>）に、本剤の有効性、安全性及び免疫原性の検討を目的とした無作為化二重盲検<sup>24)</sup> プラセボ対照試験が 10 カ国（ベルギー、ブラジル、コロンビア、フランス、ドイツ、フィリピン、南アフリカ、スペイン、英国及び米国）、125 施設で実施中である。なお、治験実施計画書は試験開始後改訂され、緊急使用許可、条件付き承認等により、本剤が使用可能となった国では、プラセボ群の被験者への既承認 SARS-CoV-2 ワクチンの接種機会を損なわないために、全ての被験者に対して改訂により治験実施計画書に新たに規定された非盲

<sup>23)</sup> 主要評価項目（治験薬接種後 14 日目以降の COVID-19 の発現）について、VE の両側 95%CI の下限が 30% を上回ることを評価するために、有意水準を片側 2.5%、検出力を約 90%、VE は 65% であるとした場合、必要となる合計イベント数は 104 となることから、目標症例数は計 30,000 例（本剤群 15,000 例、プラセボ群 15,000 例）とされた。

<sup>24)</sup> 治験実施施設の治験薬調製担当者は非盲検とされた。

検査のための来院により盲検を解除した上で、二重盲検期にプラセボ群に割り付けられた被験者に対しては、同意が得られた場合、本剤を1回接種することとされ、非盲検期に組み入れられた被験者は、本剤を1回又は2回接種する群に1:1で割り付けられた（治験実施計画書 改訂4、2021年3月12日付け）。

用法・用量は、治験薬（本剤 $5 \times 10^{10}$ vp又はプラセボ）を56日間隔（約2カ月）で2回筋肉内接種することとされた。

被験者は、接種施設、年齢（18歳～59歳、60歳以上）及びCOVID-19の重症化リスク因子（中等度から重度の喘息、慢性肺疾患、糖尿病、重篤な心疾患、中等度から重度の高血圧、肥満（BMI $30\text{ kg/m}^2$ 以上）、慢性肝疾患、鎌状赤血球症、サラセミア、脳血管疾患、神経学的疾患（認知症）、終末期腎疾患、臓器移植、悪性腫瘍、HIV感染症及び他の免疫不全症、B型肝炎、睡眠時無呼吸、並びに介護施設又は長期療養施設への滞在）の有無により層別割付された。

無作為化された31,835例（本剤群15,976例、プラセボ群15,859例、以下同順）のうち、二重盲検期において、31,300例（15,708例、15,592例）に少なくとも1回治験薬が接種され<sup>25)</sup>、FAS及び主要な安全性の解析対象集団とされた。このうち、被験者日誌により特定有害事象及び特定外有害事象のデータが収集された6,067例（3,015例、3,052例）が特定有害事象及び特定外有害事象の解析対象となる安全性サブセットとされた。また、FASのうち、16,808例（治験薬の1回目接種のみの14,549例（7,053例、7,496例）、ベースライン時にSARS-CoV-2血清抗体陽性が確認された3,478例（1,757例、1,721例）、治験薬2回目接種14日後にSARS-CoV-2血清抗体陽性が確認された1,819例（ベースライン時のSARS-CoV-2のPCR陽性例100例（43例、57例）、重要な治験実施計画書の逸脱1,472例（637例、835例）、重複を含む）を除く14,492例（7,484例、7,008例）がPP集団とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は、「ベースライン時（治験薬1回目接種前）のSARS-CoV-2血清抗体陰性の被験者における治験薬2回目接種後14日以降の中等度から重度のCOVID-19確定例に基づくVE」とされた。主要評価項目については、COVID-19確定例数が事前に規定された条件を満たした場合<sup>26)</sup>に、治験依頼者とは独立したSSGが非盲検データに基づく解析結果をIDMCに提供し少なくとも週1回の頻度で評価する、有効性のモニタリングを開始することと規定された。当該モニタリングでは、主要評価項目の累積イベントデータに基づくtruncated SPRTによる評価が計画され、VEを65%と仮定して、帰無仮説：VE $\leq$ 30%、有意水準片側0.025とし、約90%の検出力で有意な結果を検出できるように、主要評価項目に係る合計及び本剤群のイベント数に基づく有効性評価のための境界が設定された。有効性のモニタリング開始後、SSGによる逐次的な評価において境界を越え、かつIDMCにより適切と考えられた場合、又は治験薬接種後14日以降の中等度から重度のCOVID-19確定例が104例となった場合に、主要解析を実施することとされた。この解析計画については、緊急使用許可等に伴う治験実施計画書の改訂（治験実施計画書 改訂4、2021年3月12日付け）に伴い変更され、少なくとも90%の被験者が非盲検となった時点で、二重盲検期におけるデータに基づき主要解析を実施することとされた。なお、2021年6月25日に、少なくとも90%の被験者が非盲検となり非盲検期に移行したことから、IDMCによる推奨を受けて主要解析が実施された。COVID-19確定例は、COV3001試験と同一の定義とされ、各症例の重症度も含め、独立したCSAC（重症度判定委員会）において盲検下で評価された。

<sup>25)</sup> 本剤群の5例及びプラセボ群55例で誤った治験薬の接種が行われたが、解析は実際に接種された治験薬に基づき行われた。

<sup>26)</sup> ①60歳以上における治験薬2回目接種後14日以降の中等度から重度のCOVID-19確定例が少なくとも6例及び②治験薬2回目接種後14日以降の中等度から重度のCOVID-19確定例が少なくとも20例の2点をいずれも満たした場合

有効性の主要評価項目について、ベースライン時（治験薬 1 回目接種前）の SARS-CoV-2 血清抗体陰性の被験者における治験薬 2 回目接種後 14 日以降の中等度から重度の COVID-19 確定例に基づく VE [調整両側 95%CI] は表 31 のとおりであった。また、中等度から重度／致命的な COVID-19 確定例の累積発現率は

図 2 のとおりであった。VE の調整両側 95%CI の下限値は、事前に規定された有効性評価の基準である 30% を上回った。

表 31 治験薬 2 回目接種後 14 日以降の中等度から重度／致命的な COVID-19 発症に対する VE (PP 集団)

	解析対象例数 (例)	中等度から重度/致命的 COVID-19 確定例 (例)	総追跡期間 (人年)	VE (%) <sup>a</sup> [調整両側 95%CI]
本剤群	7,484	14	1,729.99	75.2
プラセボ群	7,008	52	1,594.98	[54.55, 87.30]

a :  $VE = (1 - (\text{本剤群における COVID-19 発現率} / \text{プラセボ群における COVID-19 発現率})) \times 100 (\%)$

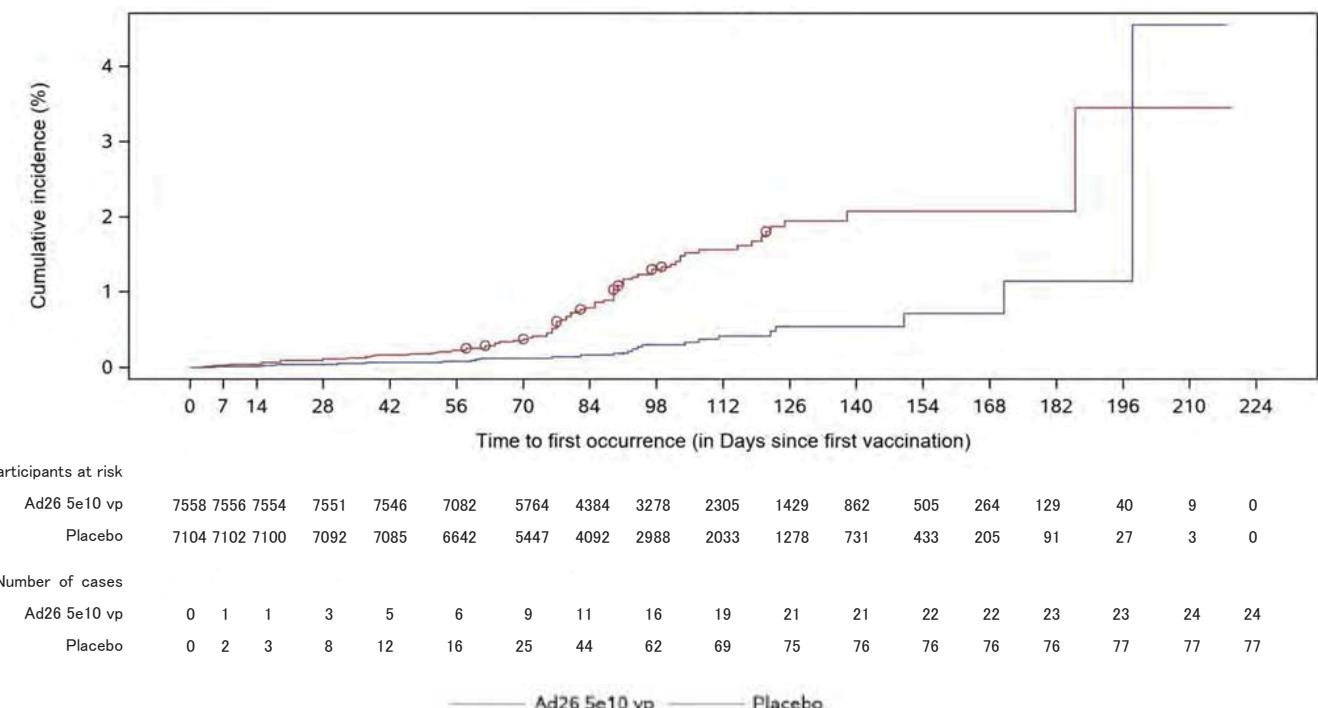


図 2 主要解析時の中等度から重度/致命的な COVID-19 確定例の累積発現率 (PP 集団)

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、表 67～表 69 (11.1 参照)に基づき評価された。

- 特定有害事象（局所（注射部位疼痛/圧痛、紅斑及び腫脹）及び全身性（疲労、頭痛、恶心、筋肉の痛み及び発熱 (38°C以上)）：治験薬接種後 7 日間（被験者日誌により収集）
- 特定外有害事象（特定有害事象を除く）：治験薬各回接種後 28 日間
- 重篤な有害事象：治験薬 2 回接種後 2 年間

治験薬各回接種後 7 日間において認められた特定有害事象を表 32 に示す。

表32 治験薬接種後7日間に認められた局所及び全身性の特定有害事象（安全性サブセット）

		1回目接種		2回目接種	
群 (解析対象例数)		本剤群 (3,015例)	プラセボ群 (3,052例)	本剤群 (1,559例)	プラセボ群 (1,425例)
局所	注射部位疼痛	1,634 (54.2%)	556 (18.2%)	877 (56.3%)	225 (15.8%)
	注射部位紅斑	263 ( 8.7%)	142 ( 4.7%)	128 ( 8.2%)	56 ( 3.9%)
	注射部位腫脹	167 ( 5.5%)	52 ( 1.7%)	88 ( 5.6%)	18 ( 1.3%)
全身性	疲労	1,355 (44.9%)	760 (24.9%)	641 (41.1%)	293 (20.6%)
	頭痛	1,291 (42.8%)	749 (24.5%)	558 (35.8%)	270 (18.9%)
	筋肉痛	1,172 (38.9%)	468 (15.3%)	541 (34.7%)	186 (13.1%)
	悪心	546 (18.1%)	316 (10.4%)	225 (14.4%)	100 ( 7.0%)
	発熱 <sup>a</sup>	150 ( 5.0%)	14 ( 0.5%)	38 ( 2.4%)	4 ( 0.3%)

発現例数（発現割合）

a : 38℃以上（口腔温又は各地域での標準的な測定方法による）

治験薬接種後28日間に認められた特定外有害事象の発現割合は、本剤群で18.6%（560/3,015例）、プラセボ群で13.7%（418/3,052例）であった。そのうち、副反応の発現割合は、本剤群で11.0%（333/3,015例）、プラセボ群で7.1%（217/3,052例）であった。治験薬接種後28日間にいずれかの群で1%以上に発現した有害事象及び副反応を表33に示す。

表33 治験薬接種後28日間にいずれかの群で1%以上に認められた特定外有害事象及び副反応（安全性サブセット）

群 (解析対象例数)	有害事象		副反応	
	本剤群 (3,015例)	プラセボ群 (3,052例)	本剤群 (3,015例)	プラセボ群 (3,052例)
疲労	129 (4.3%)	119 (3.9%)	98 (3.3%)	92 (3.0%)
ワクチン接種部位疼痛	73 (2.4%)	23 (0.8%)	70 (2.3%)	21 (0.7%)
注射部位疼痛	32 (1.1%)	10 (0.3%)	30 (1.0%)	10 (0.3%)
ワクチン接種部位紅斑	31 (1.0%)	15 (0.5%)	31 (1.0%)	15 (0.5%)
悪寒	29 (1.0%)	8 (0.3%)	24 (0.8%)	3 (0.1%)
頭痛	140 (4.6%)	120 (3.9%)	101 (3.3%)	82 (2.7%)
筋肉痛	100 (3.3%)	86 (2.8%)	81 (2.7%)	67 (2.2%)
悪心	42 (1.4%)	32 (1.0%)	27 (0.9%)	27 (0.9%)

発現例数（発現割合）

データカットオフ日までの二重盲検期に、死亡は、本剤群で4例（心筋梗塞、肺腺癌、脳出血、死亡各1例）、プラセボ群で13例（COVID-19、COVID-19肺炎各3例、突然死、評価不能の事象、呼吸窮迫、心停止、心筋炎、播種性結核、殺人各1例）認められ、プラセボ群の呼吸窮迫1例を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。因果関係の否定されなかった呼吸窮迫1例は、治験薬（プラセボ）接種36日後に盲検解除後の本剤接種が行われたが、同日に呼吸窮迫の発現が認められた症例であり、死因はCOVID-19肺炎に伴う急性呼吸窮迫症候群であった。非盲検期に、死亡は9例（本剤群6例（心筋梗塞2例、慢性閉塞性肺疾患、呼吸窮迫、COVID-19肺炎、過量投与（ヘロイン過量投与）各1例）、プラセボ群2例（COVID-19肺炎2例）、盲検解除後に他のSARS-CoV-2ワクチンを接種した2例（死亡、急性心筋梗塞各1例））報告され、いずれも治験薬接種との因果関係は否定された。

二重盲検期の重篤な有害事象の発現割合は、本剤群で0.7%（104/15,705例）及びプラセボ群で0.9%（136/15,558例）であり、そのうち、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本剤群で8例（発熱、心膜炎、ワクチンアレルギー、喀血、顔面不全麻痺、肺塞栓症、脳血管発作、注射部位腫脹、回転性めまい、心筋壊死マーカー上昇各1例（重複あり））、プラセボ群で3例（肺塞栓症、呼吸窮迫、急性膀胱炎各1例）に認められ、プラセボ群の呼吸窮迫を除き、いずれも転帰は回復又は軽快であった。

二重盲検期の治験中止に至った有害事象は、本剤群で5例（脳出血、双極性障害、自殺念慮、蕁麻疹、良性前立腺肥大症、頸椎骨折各1例（重複あり））及びプラセボ群で9例（COVID-195例、播種性結核

2例、心室性期外収縮、肺塞栓症、便秘、譫妄、下痢、COVID-19肺炎、殺人、心停止、糖尿病性ケトアシドーシス、尿路感染、HIV感染各1例（重複あり））に認められたが、本剤群の蕁麻疹1例を除き、いずれも治験薬接種との因果関係は否定された。なお本剤群の蕁麻疹1例は非重篤であり、転帰は回復であった。

## 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方針について

SARS-CoV-2ワクチンの開発において、その加速化のためにICMRA<sup>27)</sup>、WHO<sup>28)</sup>、各国の規制当局<sup>29)</sup>は開発についてのガイダンス等を公表している。本邦においても、令和2年9月2日に「新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方」<sup>30)</sup>が公表されており、臨床試験の考え方として主に以下が提示されている。

- 原則として、SARS-CoV-2ワクチン候補の有効性を評価するために、COVID-19の発症予防効果を評価する臨床試験を実施する必要がある。
- 海外で発症予防効果を評価するための大規模な検証的試験が実施される場合においても、国内で臨床試験を実施し、日本人被験者において、ワクチンの有効性及び安全性を検討することは、必要性が高い。
- 海外で発症予防効果を主要評価項目とした大規模な検証的試験が実施される場合には、国内で日本人における発症予防効果を評価することを目的とした検証的試験を実施することなく、日本人における免疫原性及び安全性を確認することを目的とした国内臨床試験を実施することで十分な場合がある。

申請者は、これらのガイダンスに従い、国内では免疫原性及び安全性を確認する臨床試験を計画・実施し、COVID-19の発症予防効果を評価した2つの海外第Ⅲ相試験(COV3001試験及びCOV3009試験)に加え、安全性及び免疫原性を評価する海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(COV1001試験)及び国内第Ⅰ相試験(COV1002試験)を評価資料とし、本申請における臨床データパッケージを構築した。

機構は、本剤の審査方針について以下のように判断した。

「新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方」を踏まえると、申請者が構築した臨床データパッケージに基づき、本剤の有効性及び安全性を評価することは可能である。本剤の1回接種における有効性及び安全性については発症予防効果が評価された海外COV3001試験の成績を主要な試験成績として評価し、それに加えて国内臨床試験(COV1002試験)成績から日本人の免疫原性及び安全性を確認することで、日本人における本剤の有効性及び安全性を評価する。さらに、本剤の2回接種における発症予防効果が評価された海外COV3009試験の成績を中心に、本剤の2回接種における有効性及び安全性を評価する。また、本剤の安全性については、提出されたその他の臨床試験及び海外の製造販売後等の情報も含めて検討を行う。

<sup>27)</sup> 「COVID-19ワクチン開発に関する世界規制当局ワークショップ」（2020年3月18日及び2020年6月22日）

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

<sup>29)</sup> FDA「Guidance for Industry: Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19, CBER FDA, June 2020」、EMA「EMA considerations on COVID-19 vaccine approval」等

<sup>30)</sup> <https://www.pmda.go.jp/files/000236327.pdf>（最終確認日2022年4月1日）

## 7.R.2 有効性について

### 7.R.2.1 有効性の評価指標及び有効性の基準について

本剤の有効性を評価するための主要な臨床試験である海外 COV3001 試験では、有効性の主要評価項目は、治験実施計画書 改訂 3（2020 年 12 月 14 日付け）において、以下の 2 項目とされた

- ベースライン時に SARS-CoV-2 に対する血清抗体陰性の被験者において治験薬接種後 14 日（Day 15）以降に初めて発現し、SARS-CoV-2 感染が中央検査機関で PCR 検査により確定された、中等度から重度／致命的な COVID-19
- ベースライン時に SARS-CoV-2 に対する血清抗体陰性の被験者において治験薬接種後 28 日（Day 29）以降に初めて発現し、SARS-CoV-2 感染が中央検査機関で PCR 検査により確定された、中等度から重度／致命的な COVID-19

有効性の評価項目における中等度の COVID-19 の症例定義及び重度／致命的な COVID-19 の症例定義は、表 26 及び表 27 のとおりとされた。申請者は、主要評価項目の設定について以下のように説明している。

海外 COV3001 試験の計画当初、先行して実施していた海外 COV1001 試験の免疫原性の結果から、本剤接種後 14 日目から頑健な液性免疫応答及び細胞性免疫応答が示されることが確認された。当該結果を踏まえ、本剤の発症予防効果について、パンデミック下のワクチン開発の緊急性を考慮し、公衆衛生上、臨床的に意義のある情報をより早期に提供するため、比較的早期での単回ワクチン接種の有効性が検討できる接種後 14 日以降のイベント発現に係る有効性を評価することとした（治験実施計画書 改訂 1、2020 年 9 月 15 日付け）。さらに、海外 COV3001 試験開始後、試験実施地域において COVID-19 の発症率が急激に上昇したため、ワクチンによる免疫応答が成熟し、より高い抗体反応が予想される時点での有効性についても評価する必要があると考えた。そのため、本剤接種後 14 日以降で免疫原性がより高くなると予想される時点として「ワクチン接種後 28 日目以降に発現した COVID-19」を 2 つ目の主要評価項目として追加した（治験実施計画書 改訂 3、2020 年 12 月 14 日付け）。これらの 2 つの主要評価項目のいずれについても検証することで、本剤の有効性をより厳格かつ適切に評価できると考えた。

海外 COV3001 試験において、軽度、中等度から重度／致命的な COVID-19 の症例定義は、FDA ガイダンス（Guidance for Industry: Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19, 2020 年 6 月）で推奨された症例定義に基づいて設定した。そのうち、中等度の COVID-19 の症例定義（表 26）は、疫学的な情報に基づき、COVID-19 症例の 80～90% が合致することを想定し、十分に広い範囲を意図して設定した。一方、試験における軽度の COVID-19 の症例定義は表 34 のように設定し、主要評価項目には含めないが、軽度の症例定義に該当する症例を含めた副次評価項目を設定することとした。

表 34 海外 COV3001 試験における軽度の COVID-19 の症例定義

入手可能な気道検体（例：鼻腔拭い液検体、喀痰検体、咽頭拭い液検体、唾液検体）又はその他の検体から得た RT-PCR 又は分子検査結果で SARS-CoV-2 陽性	上記に加え、観察期間中の任意の時点で以下の症状のいずれか 1 つが認められ、中等度から重度／致命的な COVID-19 の症例定義に該当しないもの
	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 発熱（38.0°C以上）</li><li>・ 喉の痛み</li><li>・ 不快感（食欲不振、全体的な体調不良、倦怠感又は脱力感）</li><li>・ 頭痛</li><li>・ 筋肉の痛み</li><li>・ 胃腸症状</li><li>・ 咳</li><li>・ 胸の詰まり</li><li>・ 鼻汁</li><li>・ 喘鳴</li><li>・ 皮膚発疹</li><li>・ 目の不快感又は目やに</li><li>・ 寒気（悪寒）</li><li>・ 新たに生じたか変化した嗅覚障害又は味覚障害</li><li>・ 足又はつま先が赤い又はしもやけのような状態</li><li>・ 抑えられない身体の震え</li></ul>

これらの COVID-19 の重症度別の症例定義に基づき、海外 COV3001 試験の主要評価項目として設定した中等度の COVID-19 及び重度／致命的な COVID-19 の症例定義（表 26 及び表 27）は、米国国立衛生研究所等における軽度も含めた症候性 COVID-19 の症例定義とも一致しており、本剤の COVID-19 の発症予防効果を評価するための症例定義として適切であったと考える。また、海外 COV3001 試験の主要解析時点で、治験薬接種後 14 日以降に報告され、軽度の COVID-19 に該当した症例は 4 例のみであり、海外 COV3001 試験で設定した中等度から重度／致命的な COVID-19 の症例定義は症候性 COVID-19 症例のほぼ全てを含んでいることが確認された。当該結果からも、海外 COV3001 試験における設定は、本剤の有効性の評価における主要評価項目として妥当であったと考える。

機構は、以下のように判断した。

本剤の COVID-19 の発症予防効果を検証する海外 COV3001 試験において、主要評価項目を試験開始後に追加し、2 つの異なる時期以降に発現した COVID-19 を評価する計画としたことについて、WHO は有効性評価の指標として最初のワクチン接種から 14 日以上経過後の発症例に基づくことを推奨していること<sup>31)</sup> を踏まえると、「治験薬接種後 14 日以降」の設定は適切であったと考える。一方、「治験薬接種後 28 日以降」の設定についても、ワクチンによる免疫応答が成熟し、より高い抗体反応が予想される時点での有効性についても評価することとしたとの申請者の説明は理解可能である。また、主要評価項目とされた中等度から重度／致命的な COVID-19 の症例定義に該当する者は、既承認の SARS-CoV-2 ワクチンの発症予防効果を評価した際の症例定義や米国国立衛生研究所等における症候性の COVID-19 の症例定義に該当する者と大きく異なるものではなく、結果として海外 COV3001 試験において治験薬接種後 14 日以降に報告された中等度から重度／致命的な COVID-19 に該当しないイベントはわずかであったことを踏まえると、本剤の有効性の評価に必要なイベントをとらえることができていたと考える。以上より、海外 COV3001 試験の主要評価項目の主要解析結果に基づき、本剤の COVID-19 の発症予防効果を評価することは可能と考える。

## 7.R.2.2 有効性について

有効性の結果について、申請者は以下のように説明している。

### ① 発症予防効果について

海外 COV3001 試験の結果、2 つの主要評価項目（7.R.2.1 参照）に基づく VE は表 28 のとおりであり、本剤の COVID-19 発症予防効果が検証された。

<sup>31)</sup> WHO R&D Blueprint, novel Coronavirus, May 2020

副次評価項目であるベースラインの血清抗体価を問わない集団における治験薬接種後 14 日以降に発症した中等度から重度／致命的な COVID-19 確定例は本剤群 116 例（総追跡期間、以下、同様：3,453.14 人年）、プラセボ群 349 例（3,417.14 人年）であり、VE [両側 95%CI] は 67.1 [59.43, 73.35] % であった。同集団における治験薬接種後 28 日以降に発症した中等度から重度／致命的な COVID-19 確定例は本剤群 66 例（3,438.14 人年）、プラセボ群 194 例（3,390.75 人年）であり、VE [両側 95%CI] は 66.5 [55.72, 74.67] % で、いずれの VE も主要評価項目に係る結果と同様であった。また、ベースライン時に SARS-CoV-2 に対する血清抗体陰性の被験者における治験薬接種後 14 日以降に発症した全ての症候性 COVID-19 確定例は本剤群 117 例（3,116.46 人年）、プラセボ群 351 例（3,095.92 人年）であり、VE [両側 95%CI] は 66.9 [59.07, 73.37] % であった。同集団における治験薬接種後 28 日以降に発症した全ての症候性 COVID-19 確定例は本剤群 66 例（3,102.00 人年）、プラセボ群 195 例（3,070.53 人年）であり、VE [両側 95%CI] は 66.5 [55.50, 75.05] % で、いずれも主要評価項目に係る結果と同様であった。

なお、海外 COV3001 試験の実施期間中は COVID-19 の発現率が高く、急速に COVID-19 発現例が集積したため、主要解析のデータカットオフ時点までに治験実施医療機関における PCR 検査で陽性と判定された 1,197 例のうち、PCR 検査を行う中央検査機関への検体配送に時間を要する中南米及び南アフリカの一部の国での COVID-19 発現例の一部が主要解析対象から除外されていた（147 例が中央検査機関での PCR 検査結果が未報告、215 例が中央検査機関への検体未送付）。主要解析実施後、これらのうち中央検査機関で PCR 陽性が確認された 171 例を含めて探索的に評価した結果、COVID-19 発現例数（総追跡期間）及び VE [両側 95%CI] は、治験薬接種後 14 日以降では本剤群 144 例（3,115.00 人年）、プラセボ群 438 例（3,090.73 人年）、67.4 [60.53, 73.17] %、治験薬接種後 28 日以降では本剤群 93 例（3,100.47 人年）、プラセボ群 272 例（3,065.82 人年）、66.2 [57.07, 73.58] % であり、主要解析の結果と同様であった。

## ② 部分集団解析の結果について

海外 COV3001 試験における有効性の部分集団別の解析結果は、表 35 及び表 36 のとおりであった。部分集団に含まれる被験者数によっては評価に限界があるものの、いずれの部分集団でも一定の発症予防効果が認められたと考える。ただし、HIV 感染を有する被験者について、検討された被験者数及び COVID-19 の確定例が限られる点には留意が必要であるが、中等度から重度／致命的な COVID-19 確定例は、接種後 14 日以降では本剤群及びプラセボ群各 5 例、接種後 28 日以降では本剤群 2 例、プラセボ群 4 例に認められており、現時点では HIV 感染者での本剤の有効性は認められていない。また、併存疾患（肥満、高血圧、2 型糖尿病等）を有する集団では、本剤接種後 28 日における中等度から重度／致命的な COVID-19 確定例に基づく VE は低かった。その要因としては、併存疾患有する被験者の組入れが併存疾患有しない被験者より遅く、そのために追跡期間がより短かったこと等が考えられる。COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる疾患等を有する被接種者の背景は様々であるため、引き続き、製造販売後も含めて、本剤の有効性に影響を与える因子について評価する必要がある。なお、南アフリカにおける VE は他の国／地域に比べて低値であり、南アフリカでの COVID-19 確定例のうちウイルスの塩基配列解析結果の得られた症例の 94.5%（86/91 例）が SARS-CoV-2 のベータ株（B.1.351 系統）による感染であったことから、試験実施時期に流行していた変異株の影響によるものと考えられた（7.R.2.5 参照）。

表 35 治験薬接種後 14 日以降の中等度から重度／致命的な COVID-19 確定例の発症に基づく有効性の主な部分集団別解析結果（海外 COV3001 試験（主要解析）：PP 集団）

		本剤群（例）			プラセボ群（例）			VE (%) [両側 95% CI]
		解析対象例 数	COVID-19 確定例	総追跡期間 (人年)	解析対象例 数	COVID-19 確定例	総追跡期間 (人年)	
全体	19,514	116	3,116.57	19,544	348	3,096.12	66.9 [59.03, 73.40] <sup>c</sup>	
年齢	18～64 歳	15,544	107	2,530.27	15,552	297	2,511.23	64.2 [55.26, 71.61]
	65 歳以上	3,970	9	586.31	3,992	51	584.89	82.4 [63.90, 92.38]
性別	男性	10,861	59	1,740.21	10,832	180	1,719.65	67.6 [56.31, 76.28]
	女性	8,649	57	1,375.67	8,708	168	1,375.84	66.1 [53.92, 75.33]
人種 <sup>a</sup>	白人	12,123	62	1,976.98	12,133	196	1,962.31	68.6 [58.03, 76.79]
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	3,362	30	496.00	3,361	70	492.75	57.4 [33.82, 73.21]
	アジア系	714	5	99.55	649	6	90.86	23.9 [-199.14, 81.64]
	混血	1,028	4	166.97	1,080	30	171.63	86.3 [61.11, 96.49]
	アメリカインディアン又はアラスカ先住民	1,634	13	279.23	1,621	32	275.82	59.9 [21.39, 80.67]
実施地域	南米	7,922	45	1,323.72	7,962	148	1,321.45	69.6 [57.37, 78.76]
	北米（米国）	9,119	32	1,414.94	9,086	135	1,394.15	76.6 [65.45, 84.63]
	南アフリカ	2,473	39	377.91	2,496	65	380.52	39.6 [8.77, 60.46]
併存疾患 <sup>b</sup>	あり	7,777	47	1,139.96	7,798	126	1,133.67	62.9 [47.76, 74.05]
	なし	11,737	69	1,976.62	11,746	222	1,962.45	69.1 [59.40, 76.80]

a : ハワイ原住民／その他、不明、報告なし、欠測を除く

b : 肥満、1型糖尿病、2型糖尿病、高血圧、HIV 感染、重篤な心疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺線維症、神経学的疾患、脳血管疾患、慢性腎疾患、悪性新生物、肝疾患、造血細胞移植後の免疫抑制状態にある患者、臓器移植後の免疫抑制状態にある患者、サラセミア、鎌状赤血球症、囊胞性線維症

c : 調整両側 95%CI

表 36 治験薬接種後 28 日以降の中等度から重度／致命的な COVID-19 確定例の発症に基づく有効性の主な部分集団別解析結果（海外 COV3001 試験（主要解析）、PP 集団）

		本剤群（例）			プラセボ群（例）			VE (%) [両側 95% CI]
		解析対象例 数	COVID-19 確定例	総追跡期間 人年	解析対象例 数	COVID-19 確定例	総追跡期間 人年	
全体	19,306	66	3,102.00	19,178	193	3,070.65	66.1 [55.01, 74.80] <sup>c</sup>	
年齢	18～64 歳	15,378	60	2,518.73	15,253	170	2,490.11	65.1 [52.91, 74.45]
	65 歳以上	3,928	6	583.27	3,925	23	580.54	74.0 [34.40, 91.35]
性別	男性	10,764	33	1,733.12	10,649	103	1,706.86	68.4 [52.88, 79.36]
	女性	8,538	33	1,368.18	8,525	90	1,363.17	63.5 [45.01, 76.26]
人種 <sup>a</sup>	白人	11,994	37	1,968.07	11,912	106	1,947.53	65.5 [49.35, 76.91]
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	3,330	15	493.85	3,300	45	487.98	67.1 [39.80, 82.95]
	アジア系	689	2	97.93	626	3	89.22	—
	混血	1,018	1	166.05	1,055	14	169.69	92.7 [52.02, 99.83]
	アメリカインディアン、アラスカ先住民	1,628	10	278.59	1,604	19	274.66	48.1 [-17.29, 78.45]
実施地域	南米	7,899	27	1,321.95	7,880	79	1,315.64	66.0 [46.75, 78.88]
	北米	8,958	19	1,403.79	8,835	67	1,377.40	72.2 [53.12, 84.22]
	南アフリカ	2,449	20	376.26	2,463	47	377.61	57.3 [26.51, 76.03]
併存疾患 <sup>b</sup>	あり	7,684	27	1,133.60	7,626	52	1,121.67	48.6 [16.69, 68.98]
	なし	11,622	39	1,968.40	11,552	141	1,948.98	72.6 [60.71, 81.30]

— : COVID-19 確定例が 6 例未満の場合は、VE の算出は行われなかった。

a : ハワイ原住民／その他、不明、報告なし、欠測を除く

b : 肥満、1型糖尿病、2型糖尿病、高血圧、HIV 感染、重篤な心疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺線維症、神経学的疾患、脳血管疾患、慢性腎疾患、悪性新生物、肝疾患、造血細胞移植後の免疫抑制状態にある患者、臓器移植後の免疫抑制状態にある患者、サラセミア、鎌状赤血球症、囊胞性線維症

c : 調整両側 95%CI

### ③ 重度／致命的な COVID-19 に対する有効性について

海外 COV3001 試験においては、副次評価項目として重度／致命的な COVID-19 確定例の発症率に基づく VE が評価された。治験薬接種後 14 日以降の重度／致命的な COVID-19 確定例の発現例数は、本剤群 14 例、プラセボ群 60 例であり、VE [調整両側 95%CI] は 76.7 [54.56, 89.09] % であった。また、治験薬接種後 28 日以降の重度／致命的な COVID-19 確定例の発現例数は、本剤群 5 例、プラセボ群 34 例であり、VE [調整両側 95%CI] は 85.4 [54.15, 96.90] % であった。

また、医学的介入（入院、ICU 入室、人工呼吸器及び ECMO）を要する COVID-19 確定例の発現例数及び VE [両側 95%CI] は、治験薬接種後 14 日以降の発現については本剤群 2 例、プラセボ群 8 例で 75.0 [-25.28, 97.41] % であった。治験薬接種後 28 日以降の発現については本剤群 0 例、プラセボ群 5 例であり、6 例未満であったため VE は算出しなかった。

### ④ 免疫原性について

海外 COV1001 試験における本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 単回接種後 28 日の中和抗体価は、18 歳以上 55 歳以下の者（コホート 1a）及び 65 歳以上の者（コホート 3）において表 17 及び表 18 のとおりであり、いずれの年齢層においても本剤接種による中和抗体の誘導が認められた。また、本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 単回接種後 14 日の中和抗体価 [両側 95%CI] の結果の得られたコホート 3 の結果から、本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 単回接種の中和抗体価は接種後 14 日と比較して接種後 28 日で増加していた。

海外 COV3001 試験において、南アフリカ、ブラジル及び米国の治験実施施設から無作為抽出した被験者 380 例（本剤群 252 例及びプラセボ群 128 例）を対象に、ベースライン時及び治験薬接種後 28 日の ELISA による SARS-CoV-2 の S タンパク質結合抗体濃度が測定された<sup>32)</sup>。その結果は表 37 のとおりであり、治験薬接種後 28 日における S タンパク質結合抗体濃度は国別で大きな差異は認められなかった。また、海外 COV1001 試験の本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 単回接種後の ELISA による SARS-CoV-2 の S タンパク質結合抗体の GMC [両側 95%CI] は、本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 1 回接種群及び  $5 \times 10^{10}$  vp 2 回接種群の治験薬 1 回目接種後 28 日で、それぞれ 478 [379, 603] EU/mL 及び 586 [445, 771] EU/mL であり、海外 COV3001 試験の結果（表 37）と大きな差異はなかった。なお、海外 COV1001 試験における本剤 1 回接種後 28 日の SARS-CoV-2 に対する中和抗体価と S タンパク質結合抗体濃度との相関性について Spearman の相関係数を算出したところ、コホート 1a 及びコホート 3 ではそれぞれ 0.84 及び 0.72 であった。

**表 37 SARS-CoV-2 の S タンパク質結合抗体の GMC (ELISA)  
(海外 COV3001 試験 (主要解析) : 免疫原性評価集団)**

群 (免疫原性評価集団例数)		南アフリカ		ブラジル		米国	
		本剤群 (88 例)	プラセボ群 (30 例)	本剤群 (114 例)	プラセボ群 (74 例)	本剤群 (50 例)	プラセボ群 (24 例)
ベース ライン	解析対象例数 (例)	84	30	114	74	50	24
	GMC (EU/mL) [両側 95%CI]	<LLOQ [<LLOQ, <LLOQ]	<LLOQ [<LLOQ, <LLOQ]	<LLOQ [<LLOQ, <LLOQ]	<LLOQ [<LLOQ, <LLOQ]	<LLOQ [<LLOQ, <LLOQ]	<LLOQ [<LLOQ, <LLOQ]
1 回接 種後 28 日	解析対象例数 (例)	80	28	86	49	48	23
	GMC (EU/mL) [両側 95%CI]	388 [297, 506]	<LLOQ [<LLOQ, <LLOQ]	402 [321, 505]	<LLOQ [<LLOQ, <LLOQ]	412 [306, 554]	<LLOQ [<LLOQ, <LLOQ]

結合抗体濃度の定量下限値は 50.3 であった。

<sup>32)</sup> 海外 COV3001 試験の計画当初は免疫原性の評価を行わないととしていたが、試験開始後にブラジルの一部の治験実施施設で SARS-CoV-2 感染率の上昇が認められ、有効性評価への影響を確認するため、本剤接種による SARS-CoV-2 に対する免疫応答の相違の有無が確認された。感染率の増加の認められたブラジルの施設を含め、3 カ国の治験実施施設から無作為に抽出した被験者を免疫原性評価集団とした。

## ⑤ 日本人における有効性について

海外 COV1001 試験において、SARS-CoV-2 に対する中和抗体価と S タンパク質結合抗体濃度との相関性が確認されたこと、海外 COV3001 試験及び海外 COV1001 試験において、S タンパク質抗体濃度は同様であったことを踏まえ、日本人及び非日本人との免疫応答の差異について、主に中和抗体価の結果を指標として海外 COV1001 試験と国内 1002 試験の結果を比較した。国内 COV1002 試験における本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 単回接種後の SARS-CoV-2 に対する中和抗体価（マイクロ中和法）は表 11 のとおりであり、いずれのコホート（20 歳以上 55 歳以下のコホート 1 及び 65 歳以上のコホート 2）においてもベースライン時からの上昇が認められており、海外 COV1001 試験における本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 単回接種後の結果（表 17 及び表 18）と同様であった。なお、SARS-CoV-2 の S タンパク質結合抗体濃度（ELISA）の結果について、国内 COV1002 試験における本剤  $5 \times 10^{10}$  vp の 1 回目接種後 28 日の S タンパク質結合抗体の GMC [両側 95%CI] はコホート 1 で 488 [382, 623] EU/mL、コホート 2 で 321 [242, 424] EU/mL であり、海外 COV3001 試験の本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 単回接種後 28 日の結果（表 37）及び海外 COV1001 試験（前述）と同様であった。

以上より、海外 COV3001 試験では中和抗体価を測定していないが、国内 COV1002 試験及び海外 COV1001 試験の免疫原性の結果も踏まえると、日本人においても SARS-CoV-2 に対する免疫応答が同様に確認されており、海外 COV3001 試験で確認された本剤の COVID-19 に対する発症予防効果は日本人でも期待できると考える。

機構は、本剤の有効性について、以下のように判断した。

海外 COV3001 試験の結果から、本剤  $5 \times 10^{10}$  vp の 1 回接種における COVID-19 の発症予防効果が示された。また、国内 COV1002 試験の結果から、本剤  $5 \times 10^{10}$  vp の 1 回接種により、ベースライン時及びプラセボ群と比較して SARS-CoV-2 に対する血清中和抗体価が上昇することが確認された。国内外の臨床試験における免疫原性の結果を比較したところ、国内 COV1002 試験の中和抗体の誘導は、中和抗体の GMT 及び抗体陽転率ともに海外 COV1001 試験と同様であった。また、国内 COV1002 試験での本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 1 回接種後の日本人における S タンパク質結合抗体の誘導は、海外 COV1001 試験及び海外 COV3001 試験で認められた非日本人での S タンパク質結合抗体に関する結果と比較して大きく異なる結果であった。これらの有効性及び免疫原性の結果を踏まえると、本剤接種による抗体応答は日本人及び非日本人で同様に認められ、日本人においても本剤の COVID-19 の発症予防効果が期待できると考える。

SARS-CoV-2 ワクチンには、COVID-19 の発症予防効果に加え、重症化予防効果も期待されるが、海外 COV3001 試験は本剤の COVID-19 の重症化抑制効果の検証を目的としてデザインされた試験ではないため、その評価を行うことは難しい。しかしながら、海外 COV3001 試験の副次評価項目である重度／致命的な COVID-19 確定例の発症率に基づく VE の結果からは、本剤の COVID-19 重症化抑制効果について大きな疑義を生じさせるものではないと考える。

なお、COVID-19 の流行が続く中、既承認の SARS-CoV-2 ワクチンについては、初回免疫の接種後に一定期間経過後に追加接種が行われている。本剤の追加接種における有効性については、7.R.2.4 において述べる。

### 7.R.2.3 有効性の持続について

本剤の有効性の持続について、申請者は以下のように説明している。

#### ① 本剤単回接種後の有効性の持続に関する検討について

海外 COV3001 試験の主要解析（データカットオフ日：2021年1月22日）の結果を得た以降、二重盲検期終了時の解析（データカットオフ日：2021年7月9日）における主要評価項目に基づく有効性の結果は表38及び表39のとおりであり、当該結果のVEは主要解析で示されたVEより低かった。しかしながら、重度／致命的なCOVID-19に対するVEは、主要解析時と同様の高い値を維持していた。

**表38 治験薬接種後14日以降の中等度から重度／致命的なCOVID-19確定例の発症に基づくVEの最終解析結果  
(海外COV3001試験(二重盲検期終了時の解析)：PP集団)**

		本剤群(例)			プラセボ群(例)			VE (%) <sup>a</sup> [両側95%CI]
		解析対象例数	COVID-19確定例	総追跡期間(人年)	解析対象例数	COVID-19確定例	総追跡期間(人年)	
中等症以上のCOVID-19		19,577	484	6,685.60	19,608	1,067	6,440.18	56.3 [51.30, 60.84]
年齢別	18～64歳	15,441	438	5,571.99	15,437	944	5,363.61	55.3 [49.92, 60.21]
	65歳以上	3,959	46	1,113.61	3,961	123	1,076.57	63.8 [48.88, 74.81]
全てのCOVID-19		19,577	495	6,683.78	19,608	1,082	6,437.40	55.9 [50.95, 60.46]
重症度別	重度／致命的	—	56	6,774.58	—	205	6,625.15	73.3 [63.94, 80.49]
	中等度	—	429	6,685.60	—	862	6,440.18	52.1 [46.11, 57.40]
	軽度	—	11	6,683.78	—	15	6,437.40	29.4 [-64.57, 70.66]

a : VE = (1 - (本剤群におけるCOVID-19発現率 / プラセボ群における発現率)) × 100 (%)

**表39 治験薬接種後28日以降の中等度から重度／致命的なCOVID-19確定例の発症に基づくVEの最終解析結果  
(海外COV3001試験(二重盲検期終了時の解析)：PP集団)**

		本剤群(例)			プラセボ群(例)			VE (%) <sup>a</sup> [両側95%CI]
		解析対象例数	COVID-19確定例	総追跡期間(人年)	解析対象例数	COVID-19確定例	総追跡期間(人年)	
中等症以上のCOVID-19		19,577	433	6,658.36	19,608	883	6,400.36	52.9 [47.06, 58.08]
年齢別	18～64歳	15,222	393	5,549.90	15,053	790	5,330.47	52.2 [46.01, 57.77]
	65歳以上	3,891	40	1,108.46	3,871	93	1,069.89	58.5 [39.25, 72.09]
全てのCOVID-19		19,577	443	6,656.82	19,608	895	6,398.29	52.4 [46.63, 57.64]
重症度別	重度／致命的	—	46	6,733.82	—	176	6,542.13	74.6 [64.70, 82.06]
	中等度	—	388	6,658.36	—	707	6,400.36	47.2 [40.21, 53.51]
	軽度	—	10	6,656.82	—	12	6,398.29	19.9 [-102.28, 69.00]

a : VE = (1 - (本剤群におけるCOVID-19発現率 / プラセボ群における発現率)) × 100 (%)

海外 COV3001 試験の主要解析時点では、主な治験実施国における SARS-CoV-2 の主な流行株は米国では Wuhan B.1 (D614G) 変異株、南アフリカではベータ株及びブラジルではゼータ株であった。しかしながら、試験の追跡期間中にこれらの変異株の検出割合の著しい低下及び新たな系統の変異株の流行が認められ、米国では治験薬接種後約 4 カ月目にアルファ株が出現し、南アフリカでは治験薬接種後 5.5 カ月以上経過後の非盲検／クロスオーバー期間にデルタ株が認められ、ブラジルではゼータ株からガンマ株に置き換わった。ペルー、アルゼンチン及びコロンビアでも主要解析後の様々な時点でのガンマ株の出現が認められた。これと同時期に、ペルーではラムダ株、コロンビアではミュー株が出現した。変異株に対しては、SARS-CoV-2 ワクチンの有効性が低減することが知られており (Nature Med 2021; 27: 1205-11, Nature 2021; 593: 130-5) 、治験実施国において流行する SARS-CoV-2 変異株の経時的な変化が、中等度から重度／致命的な COVID-19 に対する本剤の有効性に関する主要解析時と二重盲検期終了時の解析結果との相違に関連している可能性はある。一方、海外 COV3001 試験の本剤接種後の中等度から重度／致命的な COVID-19 発症に基づく VE を接種後の期間別に解析した結果、本剤接種後の VE の経時的な低下が認められており (表40) 、異なる時点での解析結果の相違が本剤の予防効果の経時的な減弱を示している可能性も否定できない。

**表 40 中等度から重度／致命的な COVID-19 発症に基づく接種後の時期別 VE  
(海外 COV3001 試験 (二重盲検期終了時の解析) : PP 集団)**

接種後の期間	本剤群 (19,577 例)			プラセボ群 (19,608 例)			VE (%) [両側 95%CI]
	解析対象 例数 (例)	COVID-19 確定例 (例)	総追跡期間 (人年)	解析対象 例数 (例)	COVID-19 確定例 (例)	総追跡期間 (人年)	
2~14 日	19,577	82	748.66	19,608	88	749.83	6.7 [-27.54, 31.77]
15~28 日	19,400	51	1,483.44	19,398	184	1,480.09	72.3 [62.10, 80.13]
29~56 日	19,113	119	2,877.42	18,924	306	2,837.44	61.7 [52.46, 69.23]
57 日～二重盲検終了時	17,586	314	6,460.98	17,090	573	6,158.91	47.8 [39.95; 54.62]
57~112 日	17,586	157	5,040.02	17,090	308	4,860.10	50.8 [40.24; 59.70]
113 日～二重盲検終了時	11,379	157	4,900.35	10,572	265	4,529.34	45.2 [33.04; 55.34]

なお、現在、本剤の長期の COVID-19 の発症予防効果も含めた使用実態下における有効性を検討する目的で、米国の医療費請求データ<sup>33)</sup>を利用した観察研究（海外 COV4002 試験）を実施中である。2021 年 3 月 1 日～8 月 17 日に本剤を単回接種した 18 歳以上の者（本剤群）422,034 例及びワクチン未接種群（対照群）<sup>34)</sup> 1,645,397 例の COVID-19 の発現に関するデータに基づき、本剤接種後 183 日までの追跡調査期間で得られた有効性に関する中間解析が実施された。その結果、自主検査、若しくは受診による診断記録又は PCR 検査陽性（推定を含む）の記録のある者における本剤の VE [両側 95%CI] は 76 [75, 77] %、COVID-19 による入院に対する VE [両側 95%CI] は 81 [78, 82] %であり、海外 COV3001 試験の二重盲検期の最終解析の米国における結果（治験薬接種後 14 日以降の中等度から重度／致命的な COVID-19 に対する VE [両側 95%CI] 72.9 [65.74, 78.70] %、重度／致命的な COVID-19 に対する VE [両側 95%CI] 69.0 [37.31, 85.82] %及び客観的所見に基づく入院を含む医学的介入を要する COVID-19 に対する VE [両側 95%CI] 73.8 [0.94, 95.31] %）と矛盾しないものと考える。海外 COV4002 試験で示された本剤単回接種の有効性の結果は、試験デザイン、対象者の背景等の違いを考慮する必要はあるものの、複数の研究結果とも矛盾しないものであった（MMWR 2021; 70: 1088-93、MMWR 2021; 70: 1291-3 等）。

## ② 本剤単回接種後の免疫原性の持続に関する検討について

本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 単回接種後の免疫原性の持続については、海外 COV1001 試験のコホート 1a 及びコホート 3 において接種後 8～9 カ月まで、海外 COV2001 試験において接種後 6 カ月までの SARS-CoV-2 に対する中和抗体価（SARS-CoV-2<sup>35)</sup> に対するマイクロ中和法）及び SARS-CoV-2 の S タンパク質結合抗体濃度（ELISA）が検討された（表 41 及び表 42）。海外 COV1001 試験において、本剤単回接種後の SARS-CoV-2 の中和抗体価及び S タンパク質結合抗体濃度は、18 歳以上 55 歳以下の集団（コホート 1a）では、1 回目接種から約 3 カ月後まで持続的な増加が認められ、その後接種後 8 カ月では接種後 2～3 カ月目のピークと比較してわずかに低下した。65 歳以上の集団（コホート 3）では接種後 1 カ月と比較して接種後 9 カ月では、中和抗体価の減少及び結合抗体濃度のわずかな減少が認められた。海外 COV2001 試験では、本剤単回接種後の SARS-CoV-2 の中和抗体価及び S タンパク質結合抗体濃度は、接種後 1 カ月から 2 カ月まで上昇した後わずかに低下した。接種後 5～6 カ月では接種後 1 カ月と比較して中和抗体価が低値であったが、S タンパク質結合抗体濃度は同程度であった。

<sup>33)</sup> 米国の入院、外来、薬局及び検査サービスの提供者から提出されたオープンソースの医療費請求データを Health Verity 社が集計

<sup>34)</sup> 本剤群被験者と地域、年齢、性別、併存疾患等でマッチングさせた

<sup>35)</sup> SARS-CoV-2/ Victoria/1/2020 由来株

表 41 本剤  $5 \times 10^{10}$  vp を 1 回接種後の免疫原性  
(海外 COV1001 試験<sup>a</sup>、コホート 1a (PPI 集団) 及びコホート 3 の本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 1 回接種群 (FAS) )

SARS-CoV-2 に対する中和抗体		コホート 1a の $5 \times 10^{10}$ vp 1 回接種群 (PPI 集団)		コホート 3 の $5 \times 10^{10}$ vp 1 回接種群 (FAS*)	
		解析対象 例数	GMT [両側 95%CI]	解析対象 例数	GMT [両側 95%CI]
ベースライン		25	<LLOQ	24	<LLOQ
治験薬接種後	14 日	—	—	11	184 [98, 343]
	28 日	24	224 [158, 319]	25	258 [163, 410]
	56 日	25	310 [228, 422]	24	180 [120, 270]
	70 日	24	321 [237, 434]	25	183 [117, 289]
	84 日	24	338 [230, 496]	25	185 [111, 309]
	238 日	22	226 [154, 331]	22	126 [72, 222]
S タンパク質結合抗体		コホート 1a の $5 \times 10^{10}$ vp 1 回接種群 (PPI 集団)		コホート 3 の $5 \times 10^{10}$ vp 1 回接種群 (FAS)	
		解析対象 例数	GMC [両側 95%CI]	解析対象 例数	GMC [両側 95%CI]
ベースライン		75	<LLOQ [<LLOQ, <LLOQ]	79	<LLOQ [<LLOQ, <LLOQ]
治験薬接種後	14 日	—	—	63	108 [81, 145]
	28 日	69	478 [379, 603]	80	294 [238, 364]
	56 日	73	662 [518, 844]	75	366 [289, 462]
	70 日	67	612 [471, 795]	79	367 [290, 466]
	84 日	70	658 [502, 862]	78	348 [272, 444]
	238 日	68	471 [345, 642]	70	385 [245, 605]

中和抗体値の定量下限値は 58、結合抗体濃度の定量下限値は 50.3 であった。

a : データカットオフ日 2021 年 7 月 21 日

表 42 本剤  $5 \times 10^{10}$  vp を 1 回接種後の免疫原性 (海外 COV2001 試験 : PPI 集団)

		本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 1 回接種群 (80 例)			
		SARS-CoV-2 に対する中和抗体		S タンパク質結合抗体	
		解析対象 例数	GMT [両側 95%CI]	解析対象 例数	GMC [両側 95%CI]
ベースライン		38	<LLOQ [<LLOQ, <LLOQ]	79	<LLOQ [<LLOQ, <LLOQ]
治験薬接種後	14 日	38	184 [129, 262]	77	131 [99, 173]
	28 日	38	262 [215, 318]	75	353 [275, 455]
	56 日	35	281 [192, 413]	72	476 [369, 615]
	63 日	37	200 [140, 286]	76	488 [379, 628]
	70 日	37	206 [154, 274]	75	442 [341, 573]
	84 日	36	220 [153, 317]	74	455 [352, 589]
	168 日	33	171 [109, 268]	73	331 [245, 446]

中和抗体値の定量下限値は 58、結合抗体濃度の定量下限値は 50.3 であった。

a : データカットオフ日 2021 年 5 月 11 日

以上より、本剤の使用実態下における疫学研究等の結果から、本剤の単回接種における有効性は一定期間維持されることが示唆されているものの、海外 COV3001 試験では本剤単回接種後の COVID-19 に対する発症予防効果の経時的な低下が示唆され、海外 COV1001 試験の結果から、免疫原性の経時的な低下も認められた。

機構は、以下のように判断した。

海外 COV3001 試験において、本剤単回接種後の二重盲検期終了時の解析では、中等度から重度／致命的な COVID-19 発症に基づく VE は主要解析時と比較して低かった。また、海外 COV1001 試験の結果、本剤単回接種後の免疫原性についても接種後 3 カ月は接種後 1 カ月と同程度かそれ以上が維持されたものの、8 カ月後には低下が認められた。ただし、海外 COV4002 試験及び複数の観察研究において、本剤単回接種は重度／致命的な COVID-19 に対する良好な VE が報告されており、本剤単回接種後、検討された範囲内では一定の有効性は維持されることが期待できる。本剤で認められた経時的な VE 低下については、試験実施中の流行株の変化、つまり、変異株の出現による影響も否定できないものの(7.R.2.5

参照)、既承認 SARS-CoV-2 ワクチンから得られた知見等も踏まえると、本剤についても経時に中和抗体価及び VE が低下する可能性が否定できない。追加接種の必要性等については、次項で引き続き議論する。

#### 7.R.2.4 追加接種について

海外 COV3001 試験では本剤の単回接種における有効性が検討された一方で、Ad26 ベクターを用いた他のワクチンの開発において接種後 1 年間で抗体価の緩やかな低下が認められていたことから、本剤の 2 回接種によって持続的な免疫応答、より高く長期の有効性が期待できる可能性を考え、本剤の 2 回接種における有効性及び安全性を検討する海外 COV3009 試験が実施された。

本剤の 2 回接種における有効性について、申請者は以下のように説明している。

##### ① 本剤の 2 回接種における有効性について

海外 COV3009 試験では、本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 又はプラセボを 1 回目接種した後、2 カ月間隔で本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 又はプラセボの 2 回目の接種を行った。有効性の主要解析の結果、主要評価項目である 2 回目接種後 14 日以上経過後の中等度から重度／致命的な COVID-19 に対する VE [調整両側 95%CI] は 75.2 [54.55, 87.30] %であった（表 31 及び表 43）。また、重度／致命的な COVID-19 に対する VE は 100 [32.62, 100] %であった。なお、治験実施計画書において規定された 1 回目接種から 2 回目接種までの接種間隔の許容範囲は 37～75 日であり、FAS のうち本剤群 8,594/8,653 例 (99.3%)、プラセボ群 8,037/8,075 例 (99.5%) が許容範囲内に接種され、PP 集団は全て許容範囲内に接種された。

表 43 本剤の 2 回接種における有効性（海外 COV3009 試験：PP 集団）

	本剤群 (例)			プラセボ群 (例)			VE (%) <sup>a</sup> [両側 95% CI <sup>b</sup> ]
	解析対象 例数 (例)	COVID-19 確定例 (例)	総追跡期間 (人年)	解析対象 例数 (例)	COVID-19 確定例 (例)	総追跡期間 (人年)	
中等症及び重度／致命的な COVID-19	7,484	14	1,729.99	7,008	52	1,594.98	75.2 [54.55, 87.30]
年齢別	18～64 歳	5,358	11	1,556.34	5,008	45	77.4 [54.52, 89.44]
	65 歳以上	666	3	173.65	607	7	62.3 [-65.34, 93.70]
全ての COVID-19	7,484	60	1,729.35	7,008	113	1,593.37	51.1 [29.50, 66.45]
重症度別	重度／致命的	—	0	1,730.72	—	8	1,598.87
	中等度	—	14	1,729.99	—	44	1,594.98
	軽度	—	0	1,729.99	—	1	1,594.92

COVID-19 確定例が 6 例未満の場合、VE は算出されなかった。

a : VE =  $(1 - (\text{本剤群における COVID-19 発現率} / \text{プラセボ群における発現率})) \times 100$  (%)

b : 中等症から重度／致命的な COVID-19、全ての COVID-19、重度／致命的な COVID-19 は調整両側 95%CI

部分集団別の VE は表 44 のとおりであり、年齢、性別及び併存疾患の有無によらず一貫した結果であった。また、一部の人種で被験者数が少なかったことにより、VE の CI が広く精度は低くなるが、いずれの人種でも本剤の有効性は認められたと考える。

一方、実施地域別の VE には差が認められ、米国以外の地域では VE が低かった。試験期間中 SARS-CoV-2 感染の発生は時期及び地域で大きく変動し、実施国のはんどんで新たな系統の変異株が優勢となつた。主要解析時点で、二重盲検期に確認された COVID-19 症例 469 例のうち、319 例 (68.0%) でウイルス配列データが得られ、そのうち 6.0% (19/319 例) が参照株<sup>36)</sup>であり、米国で配列データが得られた 22.9% (19/83 例) が参照株であった。変異株のうち多数を占めていたのは、アルファ株 (38.2%、主に米

<sup>36)</sup> SARS-CoV-2 Wuhan-Hu1 の遺伝子配列に D614G のアミノ酸置換となる変異を有するウイルス株

国、コロンビア、スペイン、英国及びフィリピン）、ミュー株（14.2%、主にコロンビア）であり、その他の変異株であるベータ株、デルタ株、ガンマ株及びゼータ株の割合は低かった。以上の結果から、VE の地域差は変異株による影響を受けている可能性が考えられた。

**表 44 治験薬 2 回目接種後 14 日以降の中等度から重度／致命的な COVID-19 確定例の発症に基づく有効性  
(海外 COV3009 試験 : PP 集団)**

		本剤群			プラセボ群			VE (%) [両側 95% CI]
		解析対象 例数	COVID-19 確定例	総追跡期間 (人年)	解析対象 例数	COVID-19 確定例	総追跡期間 (人年)	
全体	7,484	14	1,729.99	7,008	52	1,594.98	75.2 [54.55, 87.30] °	
年齢	18～64 歳	5,358	11	1,556.34	5,008	45	1,442.04	77.4 [55.53, 89.44]
	65 歳以上	666	3	173.65	607	7	152.94	62.3 [-65.34, 93.70]
性別	男性	3,320	9	958.29	3,139	29	900.45	70.8 [36.72, 87.86]
	女性	2,702	5	771.24	2,474	23	693.91	80.4 [47.40, 94.19]
人種 <sup>a</sup>	白人	5,014	5	1,407.78	4,608	32	1,277.23	85.8 [63.35, 95.69]
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	352	1	122.40	383	2	133.48	—
	アジア系	327	0	96.42	301	5	88.82	—
	アメリカインディアン、アラスカ先住民	151	6	48.47	158	12	48.91	49.6 [-45.24, 84.46]
	オーストラリア	2,966	5	833.34	2,813	15	779.24	68.8 [9.78, 91.14]
実施地域	米国	2,232	1	632.40	1,999	14	559.74	93.7 [58.45, 99.85]
	南アフリカ	407	2	140.98	400	5	141.10	60.0 [-144.53, 96.19]
	南米	280	6	84.97	269	16	78.83	65.2 [6.40, 88.85]
	フィリピン	139	0	38.30	134	2	36.07	—
	併存疾患 有り	2,116	5	592.77	2,008	21	550.31	77.9 [39.77, 93.49]
併存疾患 無し	無し	3,908	9	1,137.23	3,607	31	1,044.67	73.3 [42.61, 88.83]

a : ネイティブハワイアン／その他、混血、不明、報告なし、欠測を除く

b : 喘息、癌、脳血管疾患、囊胞性線維症、慢性腎疾患、慢性閉塞性肺疾患、重篤な心疾患、高血圧、造血細胞移植後の免疫抑制状態にある患者、臓器移植後の免疫抑制状態にある患者、肝疾患、神経学的疾患、肥満、肺線維症、鎌状赤血球症、1型糖尿病、2型糖尿病、サラセミア

c : 調整両側 95%CI

## ② 本剤の 2 回接種における免疫原性及びその持続について

海外 COV3009 試験の二重盲検期終了時点において、治験薬を 2 カ月間隔で 2 回接種した際の免疫原性について、中和抗体価は評価されていないが、S タンパク質結合抗体 (ELISA) の GMC [両側 95%CI] は本剤群の 1 回目接種 28 日、2 回目接種前及び 2 回目接種 14 日で、それぞれ 367 [295, 456] EU/mL、518 [422, 635] EU/mL 及び 2220 [1794, 2748] EU/mL であった。

海外 COV1001 試験のコホート 1a (18 歳以上 55 歳以下) 及びコホート 3 (65 歳以上) において、本剤  $5 \times 10^{10}$  vp を 2 回接種した場合の中和抗体価の結果は表 45 のとおりであり、いずれの年齢層においても、2 回接種後に中和抗体価のさらなる増加が認められた。本剤 2 回目接種後 14 日の、本剤 2 回目接種前に対する GMFR は、コホート 1a で 2.9 [2.3, 3.8]、コホート 3 で 4.1 [3.1, 5.4] であった。なお、コホート 3 で中和抗体価の増加がより大きかったのは、接種間隔が長いことに起因する可能性がある。

表45 本剤  $5 \times 10^{10}$  vp を2回接種したときの中和抗体価  
(海外 COV1001 試験<sup>b</sup>:コホート1aの(PPI集団)及びコホート3の本剤群(FAS))

	コホート1a (18歳以上 55歳以下)			コホート3 (65歳以上)		
	解析対象例数	GMT [両側 95%CI]	ベースラインからのGMFR [両側 95%CI]	解析対象例数	GMT [両側 95%CI]	ベースラインからのGMFR [両側 95%CI]
ベースライン	25	<LLOQ [ $<\text{LLOQ}$ , $<\text{LLOQ}$ ]	—	25	<LLOQ [ $<\text{LLOQ}$ , $<\text{LLOQ}$ ]	—
1回目接種後 28日	25	224 [168, 298]	3.8 [2.8, 5.0]	25	298 [200, 444]	4.8 [3.3, 6.9]
2回目接種前 <sup>a</sup>	25	288 [221, 376]	4.9 [3.7, 6.3]	24	223 [139, 359]	3.8 [2.6, 5.6]
2回目接種後	14日	827 [651, 1052]	13.9 [10.9, 17.7]	24	903 [567, 1438]	14.5 [9.4, 22.5]
	28日	849 [664, 1086]	14.3 [11.2, 18.3]	24	973 [587, 1611]	15.6 [9.7, 25.0]
	6カ月	465 [348, 620]	7.8 [5.9, 10.4]	0	<LLOQ (-;-)	—

a: コホート1aの接種間隔は2カ月(1回目接種から53~63日)であったが、コホート3では、試験の中止による影響を受け、接種間隔が78~107日(中央値87日)となった。

b: データカットオフ日 2021年7月21日

国内COV1002試験では、コホート1(20歳以上55歳以下)及びコホート2(65歳以上)で本剤  $5 \times 10^{10}$  vp を1回接種後2カ月の間隔をあけてに本剤  $5 \times 10^{10}$  vp の2回目を接種した。いずれのコホートにおいても2回目接種後に中和抗体価の増加が認められ、治験薬2回目接種後14日の、中和抗体価の2回目接種前にに対するGMFR [両側 95%CI] は、コホート1で2.2 [1.8, 2.8]、及びコホート2で1.7 [1.3, 2.4] であり、海外臨床試験で認められた免疫原性の結果と同様に、日本人においても本剤の2回目接種による免疫応答が確認された(表46)。

表46 本剤  $5 \times 10^{10}$  vp を2カ月間隔で2回接種したときの中和抗体価(国内COV1002試験、PPI集団)

	コホート1 (20歳以上 55歳以下)			コホート2 (65歳以上)		
	解析対象例数	GMT [両側 95%CI]	ベースラインからのGMFR [両側 95%CI]	解析対象例数	GMT [両側 95%CI]	ベースラインからのGMFR [両側 95%CI]
ベースライン	51	<LLOQ [ $<\text{LLOQ}$ , $<\text{LLOQ}$ ]	—	50	<LLOQ [NE, NE]	—
1回目接種後	14日	50	277 [225, 342]	4.7 [3.9, 5.8]	50	152 [120, 193]
	28日	50	269 [228, 318]	4.6 [3.9, 5.4]	50	311 [259, 374]
2回目接種前	45	456 [373, 559]	7.8 [6.4, 9.5]	49	281 [204, 386]	4.9 [3.6, 6.7]
2回目接種後	14日	43	1049 [828, 1329]	17.9 [14.2, 22.7]	48	504 [404, 627]
	28日	43	1088 [817, 1449]	18.6 [14.0, 24.7]	48	429 [335, 550]

以上より、本剤  $5 \times 10^{10}$  vp の単回接種レジメンは引き続き有用であるが、本剤を1回接種後2カ月以上経過後に追加接種することにより免疫応答が増強され、SARS-CoV-2 の新たな変異株を含む COVID-19 に対する予防効果を増強する可能性があると考える。

機構は、以下のように判断した。

本剤と同様に Ad26 ベクターをプラットフォームとする他のワクチン開発における経験から、海外COV3001試験と並行して、本剤を2カ月間隔で2回接種した際の有効性を検証する海外COV3009試験が実施され、COVID-19 の発症予防効果が検証された。さらに、海外COV1001試験等における本剤の2回接種時の免疫原性の結果から、本剤の2回接種によるSARS-CoV-2に対する中和抗体価の上昇及び一定期間の免疫応答の維持も確認されている。現時点において、COVID-19 の発症予防に必要なSARS-CoV-2に対する免疫原性に係る代替指標は確立していないが、発症予防と中和抗体価との相関性が示唆されており(Nature Med 2021; 27: 1205-11)、既承認 SARS-CoV-2 ワクチンで得られている知見も踏まえると(N Engl J Med 2021; 385: 1393-1400)、中和抗体価の高い状態を維持することで、新たに出現した変異株による COVID-19 流行の再拡大への対応も含め、COVID-19 の発症予防効果の持続において意義があるものと考える。本剤単回接種の用法・用量によっても重度／致命的な COVID-19 に対する VE は維持

されることが示唆されるものの、経時的な VE の低下が認められること（7.R.2.3 参照）を踏まえると、SARS-CoV-2 感染症のパンデミックが収束せず、SARS-CoV-2 に対する免疫原性をより長期に維持することが重要となる状況においては、COVID-19 に対する予防効果を持続させるため、他の SARS-CoV-2 ワクチンと同様に、本剤単回接種から一定期間後に追加接種を行うことを検討する必要がある。

以上の追加接種に関する機構の判断については、専門協議において議論したい。

#### 7.R.2.5 変異株に対する有効性について

変異株に対する本剤の有効性について、申請者は以下のように説明している。

##### ① 本剤の単回接種における変異株に対する VE について

SARS-CoV-2 の遺伝子変異が本剤の有効性に及ぼす影響を検討するため、海外 COV3001 試験の主要解析時において、治験薬単回接種後 14 日以降及び治験薬接種後 28 日以降の COVID-19 確定例について、SARS-CoV-2 の全ゲノム配列を解析した。COVID-19 確定例 714 例のうち、512 例において SARS-CoV-2 のゲノム配列が確認され、米国では 96.4% (190/197 例) が参考株<sup>37)</sup>、南アフリカでは 94.5% (86/91 例) がベータ株 (B.1.351 系統)、ブラジルでは 69.4% (86/124 例) がゼータ株 (P.2 系統)、30.6% (38/124 例) が参考株であった。実施地域別の VE の結果（表 35 及び表 36）では、南アフリカ（主にベータ株を検出）でも本剤接種後 28 日以降に一定の有効性が認められ、ブラジルを含む南米（ゼータ株の検出割合が高い）での VE は米国（主に参考株を検出）での VE と類似していた。したがって、海外 COV3001 試験期間中に認められた変異株に対する本剤の有効性について、流行ウイルスの変異による影響はない、又は小さいことが示されたと考える。

海外 COV3001 試験においては、主要解析以降も治験実施地域における流行ウイルス株の変化が生じたことを踏まえ、流行ウイルス株の変異による本剤の有効性への影響を評価した。二重盲検期終了時の解析における変異株（試験実施中に WHO により VOC 及び VOI に指定されていた変異株）に対する VE の結果を表 47 に示す。COVID-19 の発現例数が少ない変異株の結果の解釈には注意が必要であるが、参考株の VE と比較して、アルファ株の VE は、同等又はそれ以上、ベータ株の接種後 14 日以降の VE は低いものの接種後 28 日以降の VE はほぼ同等であり、ガンマ株、ラムダ株及びミュード株に対する VE は低かった。なお、デルタ株は、海外 COV3001 試験の後期（治験薬接種後 5.5 カ月以上経過後）に出現したため、デルタ株に対するデータは限定的であり、VE の両側 95%CI が広いため、適切な結論を導くことはできなかった。

<sup>37)</sup> SARS-CoV-2 Wuhan-Hu1 の遺伝子配列に D614G のアミノ酸置換となる変異を有するウイルス株

表 47 治験薬単回接種後 14 日以降及び 28 日以降の中等度から重度／致命的な COVID-19 確定例の発症に基づく変異株<sup>a</sup>別の VE (海外 COV3001 試験：二重盲検期終了時の解析、PP 集団)

	治験薬接種後 14 日以降			治験薬接種後 28 日以降		
	本剤群	プラセボ群	VE (%) [両側 95%CI]	本剤群	プラセボ群	VE (%) [両側 95%CI]
解析対象例数	19,577 例	19,608 例		19,577 例	19,608 例	
総追跡期間	6685.6 人年	6440.2 人年		6658.4 人年	6400.4 人年	
COVID-19 確定例	COVID-19 確定例	COVID-19 確定例	COVID-19 確定例	COVID-19 確定例		
全例	484	1,067	56.3 [51.30, 60.84]	433	883	52.9 [47.08, 58.08]
参照株 <sup>b</sup>	32	108	71.5 [57.31, 81.39]	30	69	58.2 [34.96, 73.72]
参照株以外	265	454	43.8 [34.43, 51.86]	239	413	44.4 [34.61, 52.76]
VOCs						
アルファ <sup>c</sup>	9	29	70.1 [35.13, 87.55]	9	29	70.2 [35.27, 87.58]
ベータ <sup>c</sup>	36	56	38.1 [4.20, 60.43]	23	46	51.9 [19.06, 72.19]
ガンマ <sup>c</sup>	74	112	36.4 [13.87, 53.20]	74	112	36.5 [14.05, 53.30]
デルタ	11	10	-6.0 [-178.30, 59.15]	11	10	-5.7 [-177.71, 59.23]
VOIs <sup>d</sup>						
ゼータ	34	93	64.8 [47.32, 76.95]	25	67	64.1 [42.45, 78.30]
ミュー	38	57	35.8 [1.49, 58.56]	38	57	35.9 [1.69, 58.65]
ラムダ	43	46	10.0 [-39.53, 41.98]	43	46	10.1 [-39.23, 42.11]
イプシロン	8	17	54.7 [-10.83, 83.07]	5	14	65.7 [-0.86, 90.32]
イオタ	0	4	—	0	4	—
イータ	0	0	—	0	0	—
カッパ	0	0	—	0	0	—
シータ	0	0	—	0	0	—

a : COV3001 試験実施中に WHO により VOC 又は VOI として指定されていた SARS-CoV-2 変異株

b : Wuhan-Hu reference sequence + D614G

c : 「previously circulating VOCs」に位置付けが変更された（変更日：2022 年 3 月 9 日）。

d : いずれの変異株も「previously circulating VOIs」に位置付けが変更された（変更日：2021 年 7 月 6 日（イプシロン、ゼータ及びシータ）、2021 年 9 月 21 日（イータ、イオタ及びカッパ）、2022 年 3 月 9 日（ラムダ及びミュー））。

海外 COV3009 試験において、主要評価項目として評価された COVID-19 確定例のうち、42 例（本剤群 7 例及びプラセボ群 35 例）で SARS-CoV-2 のゲノム配列の解析結果が得られた。各変異株（6 例以上のイベントが認められた株に限る）に対する有効性を解析した結果、本剤  $5 \times 10^{10}$  vp を 2 回目接種後 14 日以上経過後の中等度から重度／致命的な COVID-19 発症に基づく VE [両側 95%CI] は、アルファ株で 94.2 [62.91, 99.86] %、ミュー株で 63.1 [-27.86, 91.56] %であった。デルタ株の発現例数は、治験薬 2 回目接種後 14 日以上経過後では 3 例（本剤群 2 例、プラセボ群 1 例）であり、本剤の有効性評価は困難であった。

南アフリカにおいて、South Africa Medical Research Council (SAMRC) が 18 歳以上の医療従事者を対象に実施中の本剤の単回接種による有効性を検討する実装研究（海外 COV3012 試験）において、本剤接種後 28 日以降の COVID-19 の発現率に基づき、臨床実態下における本剤の有効性が検討されている。本剤の単回接種における VE [両側 95%CI] は、ベータ株に起因する COVID-19 による死亡及び COVID-19 での入院については 86 [57, 100] %及び 62 [42, 76] %、デルタ株については 82 [74, 89] %及び 67 [62, 71] %であった (Lancet 2022; 399: 1141-53)。また、本剤の有効性を検討した海外 COV3001 試験及び海外 COV3009 試験の成績が得られた後に出現したオミクロン株に対する本剤の有効性は、海外 COV3012 試験の拡大試験 (COV3021 試験) で検討された。当該試験は、18 歳以上の医療従事者に本剤 1 回目接種後 6~9 カ月目に本剤を接種した試験であり、2021 年 11 月初旬に南アフリカにおいて新たに出現したオミクロン株の流行期の直前に登録が開始された。2021 年 11 月 15 日から 12 月 20 日までの期間の COVID-19 による入院に対する VE [両側 95%CI] は、本剤の 2 回目接種後 0~13 日、14~27 日、1~2 カ月で、それぞれ 63 [31, 81] %、84 [67, 92] %、85 [54, 95] %であった (medRxiv published online Dec 29, 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.28.21268436>, preprint)。

## ② 変異株に対する本剤の免疫原性について

海外 COV1001 試験のコホート 1a の本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 1 回接種群の一部の被験者の血清検体を用い、SARS-CoV-2 のアルファ株、ベータ株及びデルタ株に対する中和抗体価を測定した（表 48）。アルファ株、ベータ株及びデルタ株に対する中和抗体価は、参照株（野生株<sup>38)</sup>）に対する中和抗体価と比較して、本剤接種後 28 日ではそれぞれ 1/8 未満、1/40 未満、1/37 未満であったが、接種後 70 日にはいずれの変異株に対しても GMT が上昇した。デルタ株についてのみ、接種後 8 カ月の中和抗体価を測定した結果、GMT は参照株に対する GMT に比べて低かった。

**表 48 本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 単回接種後の主な変異株に対する中和抗体の GMT [両側 95%CI]  
(海外 COV1001 試験<sup>a</sup>：コホート 1a)**

本剤単回接種後 経過時間	測定 例数	参照株	変異株		
			アルファ	ベータ	デルタ
28 日	6	573.09 [267.88, 1226.08]	64.78 [29.82, 140.71]	14.02 [7.78, 25.28]	15.21 [7.65, 30.25]
70 日	6	403.32 [170.26, 955.37]	119.37 [54.71, 260.46]	40.78 [23.52, 70.69]	27.59 [11.24, 67.74]
	14 <sup>b</sup>	374.84 [270.54, 519.35]	112.72 [82.19, 154.59]	26.88 [17.58, 41.09]	—
8 カ月	6	224.17 [125.17, 401.45]	—	—	21.58 [8.76, 53.16]

a : データカットオフ日 2021 年 7 月 21 日

b : 本剤単回接種後 28 日の測定対象の 6 例を含む

また、本剤  $5 \times 10^{10}$  vp を 2 カ月間隔で 2 回接種したときの変異株に対する免疫原性について、海外 COV1001 試験コホート 1a の本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 2 回接種群の一部の被験者の血清検体を用いて、2 回目接種後 14 日（Day 71）におけるアルファ株及びベータ株に対する中和抗体価を測定した。その結果、中和抗体の GMT [両側 95%CI] はアルファ株及びベータ株でそれぞれ 397.96 [282.06, 561.50] 及び 108.52 [80.72, 145.90] であり、いずれも参照株に対する中和抗体の GMT (1656.06 [1046.03, 2621.87]) と比較して低かったが、本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 単回接種後 70 日（Day 71）の本剤単回接種後 28 日の測定対象の 6 例を含む 14 例の結果（表 48）と比較してそれぞれ 3.5 倍及び 4 倍高かった。

なお、オミクロン株に対する本剤の免疫原性について、本剤単回接種後の中和抗体価及び S タンパク質結合抗体濃度は、海外 COV3001 試験において得られた血清検体の測定により、接種後 1 カ月及び 8 カ月において、いずれも参照株に比べて低かったことが報告されている（Nature 2022; 603: 493-6）。コミナティ筋注の 2 回接種により初回免疫完了後 6 カ月以上経過後にコミナティ筋注又は本剤を 1 回接種したところ、参照株に対する中和抗体価に比べて低いものの、本剤接種後のオミクロン株に対する中和抗体価は、接種後 2 週目、4 週目と経時的に増加が認められ、接種後 4 週目には中和抗体価（中央値）が追加接種前の 41 倍となった。一方、コミナティ筋注の接種後では、オミクロン株に対する中和抗体価は接種後 2 週目に増加し、本剤接種後に比べて高かったが、接種後 4 週目には接種後 2 週目に比べて低下が認められた（medRxiv published online Dec 29, 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.02.21267198, preprint>）。

機構は、以下のように判断した。

変異株のうち海外 COV3001 試験実施時に流行していたアルファ株に対する有効性について、本剤  $5 \times 10^{10}$  vp の単回接種により、参照株に対する有効性と同様に期待できると考える。一方、アルファ株以外の変異株に対しては、海外 COV3001 試験においてベータ株に対する本剤の有効性は参照株に比べて低

<sup>38)</sup> 中国（武漢）からオーストラリアに到着後に COVID-19 を発症した患者から分離された SARS-CoV-2（Victoria/1/2020）由来

い傾向があり、ベータ株に対する中和抗体価も低いとの結果が得られていること等を踏まえると、本剤単回接種時の有効性が低下する可能性は否定できない。ただし、海外 COV3001 試験では各変異株に起因する COVID-19 のイベント数が限られること、個々の変異株に対する有効性の検証を目的とした試験デザインではないことも踏まえると、本試験の成績のみから、アルファ株以外の変異株に起因する COVID-19 の発症予防効果がどの程度期待できるか、低下するのか等、変異株毎の有効性の差異について結論付けることは困難と考える。また、本剤  $5 \times 10^{10}$  vp を 2 回接種した場合のアルファ株以外の変異株に対する有効性についても、変異株毎の有効性の差異を海外 COV3009 試験の成績のみから結論付けることは困難である。

なお、これらの試験が実施された時期以降に、急速に流行が拡大したオミクロン株を含む新たな変異株が本邦を含む各国で確認されているが、これらの変異株に対する本剤の有効性は臨床試験では検討されていない。ただし、S タンパク質領域の変異が多く、他の SARS-CoV-2 ワクチンでも有効性の低下が懸念されるオミクロン株に対しては、本剤でも中和活性の著しい低下が報告されている（Nature 2022; 602: 664-70、Nature 2022; 603: 493-6）。

以上のように、本剤の変異株に起因する COVID-19 の発症予防効果について、臨床試験から得られている情報としては限られており、現時点で得られている主な臨床試験成績及び文献情報からは、海外 COV3001 試験で確認された有効性結果とは異なる可能性が否定できない。しかしながら、使用実態下における有効性を検討する海外 COV3012 試験や海外 COV3021 試験等から、アルファ株以外の流行変異株に起因する COVID-19 による入院や死亡の抑制効果は報告されており、現在流行しているオミクロン株に対する一定程度の有効性が認められる可能性も含め、本剤の臨床的意義を一律に否定するものではないと考える。今後も引き続き変異株の発現状況及び流行状況を注視するとともに、非臨床試験での検討も含め、本剤の変異株に対する中和活性誘導能等の免疫原性や臨床的有効性について検討及び情報収集することが必要である。また、新たな知見が得られた場合には必要に応じて情報提供を行う等、適切に対応する必要がある。

#### 7.R.2.6 アデノウイルスに対する既存免疫が有効性に及ぼす影響について

本剤はヒトアデノウイルスペクターを利用した製剤であることから、接種対象者における既存のアデノウイルスに対する免疫応答が本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性がある。アデノウイルスに対する既存免疫による影響について、申請者は以下のように説明している。

開発するワクチンのプラットフォームとして Ad26 ベクターを選択した理由は、欧米において Ad26 がヒトへの感染率の低いウイルスであるという背景データが得られていたからである。一方、日本における Ad26 に対する血清中和抗体の陽性率に関する背景データは得られておらず、Ad26 に対する血清中和抗体の陽性率は地域によって 10~80% と大きく異なることが報告されている（Vaccine 2011; 29: 5203-59、J Virol 2010; 84: 10522-32 等）。

Ad26 に対する血清抗体陽性率を評価するため、海外 COV1001 試験のコホート 1a 及びコホート 3 の被験者、国内 COV1002 試験の被験者並びに海外 COV3001 試験のブラジル及び米国の一帯の被験者の血清検体について、抗 Ad26 中和抗体価（ルシフェラーゼレポーターアッセイ）を測定した。ベースラインの血清抗 Ad26 中和抗体が陽性であった被験者の割合は、海外 COV1001 試験のコホート 1a で 2.0% (2/100 例)、コホート 3 で 16.3% (16/98 例)、国内 COV1002 試験のコホート 1 (20 歳以上 55 歳以下) で 3.2% (4/125 例)、コホート 2 (65 歳以上) で 29.0% (36/124 例)、海外 COV3001 試験の米国の被験

者では本剤群で 2.0% (1/50 例) 、プラセボ群で 4.2% (1/24 例) 、ブラジルの被験者では本剤群 32.5% (37/114 例) 、プラセボ群 28.4% (21/74 例) であった。

国内 COV1002 試験のコホート 2 における治験薬接種後 28 日の SARS-CoV-2 (野生株) に対する中和抗体価について、ベースラインの抗 Ad26 中和抗体の有無別の解析結果を表 49 に示す。ベースラインの抗 Ad26 中和抗体が陽性／陰性いずれの被験者でも SARS-CoV-2 に対する中和抗体価の上昇が認められ、ベースラインの抗 Ad26 中和抗体の存在は本剤接種後の SARS-CoV-2 (野生株) に対する中和抗体の誘導に影響しないと考えられる。

**表 49 ベースラインの抗 Ad26 中和抗体の有無別の SARS-CoV-2 (野生株) に対する中和抗体価 (GMT)  
(国内 COV1002 試験：コホート 2)**

	ベースラインの抗 Ad26 中和抗体陰性			ベースラインの抗 Ad26 中和抗体陽性		
	5×10 <sup>10</sup> vp 群	1×10 <sup>11</sup> vp 群	プラセボ群	5×10 <sup>10</sup> vp 群	1×10 <sup>11</sup> vp 群	プラセボ群
解析対象例数	35	38	15	15	11	10
ベースライン [両側 95%CI]	<LLOQ [NE, NE]	<LLOQ [NE, NE]	<LLOQ [NE, NE]	<LLOQ [NE, NE]	<LLOQ [NE, NE]	<LLOQ [NE, NE]
治験薬接種後 28 日 [両側 95%CI]	278 [222, 348]	423 [321, 559]	<LLOQ [NE, NE]	406 [296, 556]	347 [244, 494]	<LLOQ [NE, NE]

海外 COV1001 試験では、本剤 5×10<sup>10</sup> vp 又は 1×10<sup>11</sup> vp を単回接種又は 2 カ月間隔で 2 回接種し、Ad26 に対する免疫についても評価した。その結果、ベースライン時の抗 Ad26 中和抗体価又は 1 回接種後の抗 Ad26 中和抗体価は、1 回目接種後 28 日、70 日及び 2 回目接種後 28 日の本剤の SARS-CoV-2 中和抗体誘導に影響を及ぼさないことが示された (N Engl J Med 2021; 384: 1824-35)。

また、これまでに申請者が開発した他の Ad26 ベクターワクチンを用いた臨床試験では、既存の抗 Ad26 中和抗体が、単回接種後又は反復接種後に誘導された免疫応答に及ぼす明確な影響は示されていない (Lancet HIV 2020; 7: e688-98、Lancet 2018; 392: 232-43 等)。

以上より、ベースラインで既に存在していた抗 Ad26 中和抗体は、SARS-CoV-2 (野生株) に対する中和抗体の上昇に影響を及ぼさないと考える。なお、国内 COV1002 試験、海外 COV3001 試験等において、ベースラインの抗 Ad26 中和抗体の有無により有害事象の発現状況の差異は認められなかった。

機構は、以下のように判断した。

本剤の国内外臨床試験では、ベースラインの抗 Ad26 中和抗体陽性者においても SARS-CoV-2 (野生株) に対する中和抗体の上昇が認められ、ベースラインの抗 Ad26 中和抗体が本剤の免疫応答に明らかな影響を及ぼすという懸念は示唆されておらず、現時点では、抗 Ad26 中和抗体陽性者に対する本剤の接種において、特に注意すべき点は認められていない。しかしながら、国内 COV1002 試験での日本人の抗 Ad26 中和抗体の陽性率の結果が日本人における抗 Ad26 中和抗体の陽性率を代表するものであるか不明であること及びベースラインにおける抗 Ad26 中和抗体の有無が本剤の発症予防効果にどの程度影響を及ぼすかは不明であることから、引き続き情報収集を行うとともに、新たな知見が得られた場合には適切に対応する必要がある。

### 7.R.3 安全性について

安全性について、海外 COV3001 試験、国内 COV1002 試験及び海外 COV3009 試験において、申請用量である本剤 5×10<sup>10</sup> vp が接種された集団における評価を中心に行い、死亡、死亡以外の重篤な有害事象、注目すべき有害事象については、提出された本剤の臨床試験における申請用量以外の用量が接種された集団の結果も含めて評価を行う。

### 7.R.3.1 臨床試験における安全性について

申請者は、臨床試験における本剤の安全性について、以下のように説明している。

#### 7.R.3.1.1 有害事象について

##### ① 海外 COV3001 試験について

海外 COV3001 試験において、治験薬単回接種後に認められた有害事象の概要は、表 50 のとおりであった。なお、本剤の全ての臨床試験において、局所の特定有害事象は、治験実施計画書の規定上、全て治験薬と関連ありとみなすこととされた。また、局所の特定有害事象以外の有害事象については、治験薬との関連性を治験担当医師が判断した。

表 50 有害事象の発現状況の概要（海外 COV3001 試験（主要解析）：安全性サブセット又は FAS）

	有害事象		因果関係あり		
安全性サブセット	群（解析対象例数）	本剤群（3,356 例）	プラセボ群（3,380 例）	本剤群（3,356 例）	プラセボ群（3,380 例）
局所の特定有害事象	1,687（50.3%）	658（19.5%）	1,687（50.3%）	658（19.5%）	
グレード 3	23（0.7%）	6（0.2%）	23（0.7%）	6（0.2%）	
グレード 4	0	0	0	0	
全身性の特定有害事象	1,853（55.2%）	1,188（35.1%）	1,819（54.2%）	1,131（33.5%）	
グレード 3	61（1.8%）	21（0.6%）	60（1.8%）	20（0.6%）	
グレード 4	0	0	0	0	
特定外有害事象	440（13.1%）	407（12.0%）	242（7.2%）	154（4.6%）	
グレード 3	16（0.5%）	16（0.5%）	5（0.1%）	1（<0.1%）	
グレード 4	3（0.1%）	2（0.1%）	0	0	
FAS					
群（解析対象例数）	本剤群（21,895 例）	プラセボ群（21,888 例）	本剤群（21,895 例）	プラセボ群（21,888 例）	
重篤な有害事象	90（0.4%）	137（0.6%）	7（0.03%）	2（0.01%）	
死亡	3（0.01%）	16（0.07%）	0	0	

発現例数（発現割合）

グレード 3・4 の定義は表 67～表 69 参照

局所及び全身性の特定有害事象の発現状況は、表 29 のとおりであった。重症度について、グレード 3 以上の局所及び全身性の特定有害事象は、表 51 のとおりであった。局所及び全身性の特定有害事象のいずれもグレード 3 以上の発現割合は低く、グレード 4 の事象は認められなかった。

表 51 グレード 3 以上の局所及び全身性の特定有害事象（海外 COV3001 試験（主要解析）：安全性サブセット）

		有害事象		因果関係あり	
群 (解析対象例数)		本剤群 (3,356 例)	プラセボ群 (3,380 例)	本剤群 (3,356 例)	プラセボ群 (3,380 例)
局所	注射部位疼痛	11（0.3%）	2（0.1%）	11（0.3%）	2（0.1%）
	注射部位紅斑	7（0.2%）	2（0.1%）	7（0.2%）	2（0.1%）
	注射部位腫脹	7（0.2%）	2（0.1%）	7（0.2%）	2（0.1%）
全身性	疲労	35（1.0%）	9（0.3%）	35（1.0%）	9（0.3%）
	頭痛	23（0.7%）	9（0.3%）	22（0.7%）	9（0.3%）
	筋肉痛	32（1.0%）	6（0.2%）	32（1.0%）	5（0.1%）
	悪心	6（0.2%）	6（0.2%）	6（0.2%）	6（0.2%）
	発熱	8（0.2%）	0	8（0.2%）	0

発現例数（発現割合）

グレード 3 の定義は表 67～表 69 参照

特定有害事象の発現時期及び持続期間について、局所の特定有害事象の発現時期の中央値は、本剤群では接種後 2 日、プラセボ群では接種後 1～2 日であり、持続期間の中央値はいずれの群も 3 日以内であった。全身の特定有害事象の発現時期の中央値は、本剤群では接種後 2 日、プラセボ群では接種後 2～3 日であり、持続期間の中央値はいずれの群も 1～2 日であった。

特定外有害事象の発現状況は表 30 のとおりであった。グレード 3 以上は本剤群で 0.6% (19/3,356 例)、プラセボ群で 0.5% (18/3,380 例) でこのうち、本剤群で 5 例（悪寒、疲労、倦怠感、下痢、四肢痛及び頭痛各 1 例（重複あり））、プラセボ群で 1 例（関節痛、浮動性めまい、鼻閉、くしゃみ及び喘鳴各 1 例（重複あり））について、治験薬接種との因果関係ありと判断されたが、いずれの事象も回復が確認されている。グレード 4 の事象は認められなかった。

## ② 海外 COV3009 試験について

海外 COV3009 試験の本剤群及びプラセボ群の治験薬各回接種後の有害事象の発現状況の概要は、表 52 のとおりであった。

表 52 有害事象の要約（海外 COV3009 試験：安全性サブセット又は FAS）

	1 回目接種後		2 回目接種後	
<b>安全性サブセット</b>				
群（解析対象例数）	本剤群（3,015 例）	プラセボ群（3,052 例）	本剤群（1,559 例）	プラセボ群（1,425 例）
局所の特定有害事象	1,676 (55.6%)	653 (21.4%)	896 (57.5%)	252 (17.7%)
グレード 3 以上	9 (0.3%)	6 (0.2%)	10 (0.6%)	3 (0.2%)
全身性の特定有害事象	1,764 (58.5%)	1,138 (37.3%)	821 (52.7%)	442 (31.0%)
グレード 3 以上	55 (1.8%)	14 (0.5%)	25 (1.6%)	5 (0.4%)
因果関係ありとされた全身の特定有害事象	1,715 (56.9%)	1,081 (35.4%)	810 (52.0%)	423 (29.7%)
グレード 3 以上	53 (1.8%)	14 (0.5%)	25 (1.6%)	5 (0.4%)
特定外有害事象	454 (15.1%)	332 (10.9%)	159 (10.2%)	120 (8.4%)
グレード 3 以上	21 (0.7%)	16 (0.5%)	12 (0.8%)	7 (0.5%)
因果関係ありとされた特定外有害事象	283 (9.4%)	179 (5.9%)	79 (5.1%)	49 (3.4%)
グレード 3 以上	9 (0.3%)	5 (0.2%)	5 (0.3%)	1 (0.1%)
<b>FAS</b>				
群（解析対象例数）	本剤群（15,708 例）		プラセボ群（15,592 例）	
重篤な有害事象	104 (0.7)		136 (0.9)	
死亡	4 (<0.1)		13 (<0.1)	

発現例数（発現割合）

グレード 3 の定義は表 67～表 69 参照

局所及び全身性の特定有害事象の発現状況は、表 32 のとおりであった。重症度について、グレード 3 以上の局所の特定有害事象及び全身性の特定有害事象は表 53 のとおりであり、グレード 4 の事象は認められなかった。

表 53 治験薬各回接種後のグレード 3 以上の局所及び全身性の特定有害事象  
(海外 COV3009 試験：安全性サブセット)

	1 回目接種後				2 回目接種後			
	有害事象		因果関係あり		有害事象		因果関係あり	
群 (解析対象例数)	本剤群 (3,015 例)	プラセボ群 (3,052 例)	本剤群 (3,015 例)	プラセボ群 (3,052 例)	本剤群 (1,559 例)	プラセボ群 (1,425 例)	本剤群 (1,559 例)	プラセボ群 (1,425 例)
局所	注射部位紅斑	2 (0.1%)	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	1 (<0.1%)	7 (0.4%)	2 (0.1%)	7 (0.4%)
	注射部位疼痛	3 (0.1%)	4 (0.1%)	3 (0.1%)	4 (0.1%)	3 (0.2%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)
	注射部位腫脹	4 (0.1%)	1 (<0.1%)	4 (0.1%)	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	0	2 (0.1%)
全身性	疲労	26 (0.9%)	7 (0.2%)	25 (0.8%)	7 (0.2%)	14 (0.9%)	2 (0.1%)	14 (0.9%)
	頭痛	23 (0.8%)	5 (0.2%)	21 (0.7%)	5 (0.2%)	10 (0.6%)	3 (0.2%)	10 (0.6%)
	筋肉痛	23 (0.8%)	4 (0.1%)	22 (0.7%)	4 (0.1%)	9 (0.6%)	1 (0.1%)	9 (0.6%)
	恶心	9 (0.3%)	5 (0.2%)	8 (0.3%)	5 (0.2%)	3 (0.2%)	0	3 (0.2%)
	発熱	2 (0.1%)	0	1 (<0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)

発現例数（発現割合）

グレード 3 の定義は表 67～表 69 参照

特定有害事象の発現時期と持続期間について、局所の特定有害事象について、発現時期の中央値は本剤群では 1～2 日、プラセボ群では 1 日であり、持続期間の中央値は本剤群では 2～3 日、プラセボ群で

は1～2日であった。1回目接種後と2回目接種後で発現時期及び持続期間について大きな違いはなかった。全身性の特定有害事象について、発現時期の中央値は本剤群では2日、プラセボ群では2～5日であり、持続期間の中央値は本剤群及びプラセボ群とともに1～2日であった。本剤群について1回目接種後と2回目接種後で発現時期及び持続期間について大きな違いはなかった。

特定外有害事象の発現状況は、表33のとおりであった。重症度について、グレード3以上は1回目接種後では本剤群、プラセボ群でそれぞれ0.7%（21/3,015例）、0.5%（16/3,052例）、2回目接種後では本剤群、プラセボ群でそれぞれ0.8%（12/1,559例）、0.5%（7/1,425例）であり、治験薬接種との因果関係ありと判断されたグレード3以上の特定外有害事象は表54のとおりであった。

**表54 治験薬接種との因果関係ありと判断されたグレード3以上の特定外有害事象  
(海外COV3009試験:安全性サブセット)**

1回目接種後		
	本剤群（3,015例）	プラセボ群（3,052例）
治験薬接種との因果関係ありとされたグレード3以上の事象	9（0.3%）	5（0.2%）
頭痛	5（0.2%）	2（0.1%）
疲労	1（<0.1%）	2（0.1%）
注射部位疼痛	1（<0.1%）	0
注射部位紅斑	0	1（<0.1%）
圧痛	0	1（<0.1%）
ワクチン注射部位紅斑	0	1（<0.1%）
心膜炎	1（<0.1%）	0
下痢	1（<0.1%）	0
嘔気	0	2（0.1%）
筋肉痛	1（<0.1%）	1（<0.1%）
尋麻疹	1（<0.1%）	0
2回目接種後		
	本剤群（1,559例）	プラセボ群（1,425例）
治験薬接種との因果関係ありとされたグレード3以上の事象	5（0.3%）	1（0.1%）
疲労	1（0.1%）	1（0.1%）
ワクチン注射部位紅斑	1（0.1%）	0
恶心	1（0.1%）	0
筋肉痛	1（0.1%）	0
発疹	1（0.1%）	0

発現例数（発現割合）

グレード3の定義は表67～表69参照

特定有害事象及び特定外有害事象ともに、1回目接種後及び2回目接種後の安全性プロファイルは同様であり、2回目接種後に発現割合の上昇は認められなかった。

### ③ 国内 COV1002 試験について

国内 COV1002 試験の本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 群及びプラセボ群の有害事象の概要は、表 55 のとおりであった。

表 55 有害事象の概要（国内 COV1002 試験：FAS）

1回目接種	コホート 1				コホート 2			
	有害事象		因果関係あり		有害事象		因果関係あり	
群 (解析対象例数)	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 群 (51 例)	プラセボ群 (24 例)	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 群 (51 例)	プラセボ群 (24 例)	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 群 (50 例)	プラセボ群 (26 例)	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 群 (50 例)	プラセボ群 (26 例)
局所の特定有害事象	42 (82.4%)	2 (8.3%)	42 (82.4%)	2 (8.3%)	18 (36.0%)	1 (3.8%)	18 (36.0%)	1 (3.8%)
グレード 3 以上	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
全身性の特定有害事象	45 (88.2%)	2 (8.3%)	45 (88.2%)	2 (8.3%)	13 (26.0%)	4 (15.4%)	13 (26.0%)	4 (15.4%)
グレード 3 以上	4 (7.8%)	0	4 (7.8%)	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0
特定外有害事象	15 (29.4%)	2 (8.3%)	7 (13.7%)	0	15 (30.0%)	4 (15.4%)	6 (12.0%)	4 (15.4%)
グレード 3 以上	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	1 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
2回目接種	コホート 1				コホート 2			
	有害事象		因果関係あり		有害事象		因果関係あり	
群 (解析対象例数)	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 群 (43 例)	プラセボ群 (23 例)	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 群 (43 例)	プラセボ群 (23 例)	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 群 (48 例)	プラセボ群 (24 例)	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 群 (48 例)	プラセボ群 (24 例)
局所の特定有害事象	36 (83.7%)	0	36 (83.7%)	0	16 (33.3%)	2 (8.3%)	16 (33.3%)	2 (8.3%)
グレード 3 以上	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性の特定有害事象	28 (65.1%)	0	27 (62.8%)	0	13 (27.1%)	5 (20.8%)	13 (27.1%)	4 (16.7%)
グレード 3 以上	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0
特定外有害事象	12 (27.9%)	1 (4.3%)	6 (14.0%)	0	6 (12.5%)	3 (12.5%)	2 (4.2%)	1 (4.2%)
グレード 3 以上	0	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0

発現例数（発現割合）

グレード 3 の定義は表 67～表 69 参照

国内 COV1002 試験の局所及び全身性の特定有害事象の発現状況は、表 12 及び表 13 のとおりであり、グレード 3 以上の事象の発現状況を表 56 に示す。全身性の特定有害事象も含めていずれも治験薬接種との因果関係ありと判断された。特定有害事象及びグレード 3 以上の特定有害事象の発現割合は非高齢者群（コホート 1）と比較して高齢者群（コホート 2）で低い傾向が認められた。1回目接種後及び2回目接種後の特定有害事象の発現状況は同様であり、特定有害事象及びグレード 3 以上の特定有害事象の発現割合が1回目接種後と比較して2回目に増加することはなかった。

表 56 治験薬各回接種後のグレード 3 以上の特定有害事象（国内 COV1002 試験：FAS）

1 回目接種後	コホート 1		コホート 2		
	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 群 (51 例)	プラセボ群 (24 例)	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 群 (50 例)	プラセボ群 (26 例)	
局所	注射部位疼痛/圧痛	1 (2.0%)	0	0	0
	注射部位紅斑	0	0	0	0
	注射部位腫脹	0	0	0	0
	注射部位硬結	0	0	0	0
全身性	疲労	3 (5.9%)	0	0	0
	筋肉痛	2 (3.9%)	0	0	0
	頭痛	4 (7.8%)	0	1 (2.0%)	0
	発熱 <sup>a</sup>	0	0	1 (2.0%)	0
	悪心	1 (2.0%)	0	0	0
2 回目接種後	コホート 1		コホート 2		
	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 群 (43 例)	プラセボ群 (23 例)	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp 群 (48 例)	プラセボ群 (24 例)	
	注射部位疼痛/圧痛	0	0	0	0
	注射部位紅斑	0	0	0	0
全身性	注射部位硬結	0	0	0	0
	注射部位腫脹	0	0	0	0
	疲労	1 (2.3%)	0	0	0
	筋肉痛	1 (2.3%)	0	0	0
	頭痛	1 (2.3%)	0	0	0
<sup>a</sup>	発熱 <sup>a</sup>	0	0	0	0
	悪心	0	0	0	0

発現例数（発現割合）

グレード 3 の定義は表 67～表 69 参照

a : 38°C以上（口腔温又は腋窩温）

特定有害事象の発現時期と持続期間について、接種部位の疼痛／圧痛の発現時期の中央値は本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 群で接種後 1 日、プラセボ群で接種後 1～2 日であり、持続期間の中央値は本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 群で 2～3 日、プラセボ群で 1 日であった。全身の特定有害事象の発現時期の中央値は本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 群及びプラセボ群でいずれも接種後 1～3.5 日であり、持続期間の中央値は本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 群で 1～2 日、プラセボ群で 1～6 日であった。

特定外有害事象については、コホート 2 の本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 群の 2 回目接種後にグレード 3 の高血圧が 1 例認められたが、本剤との因果関係は否定された。

以上より、日本人において、特に 20～55 歳では海外 COV3001 試験及び海外 COV3009 試験と比較して有害事象の発現割合が高かったが、これは、国内 COV1002 試験の接種容量が 1.0 mL であったこと、第 I 相試験として治験担当医師及び被験者の有害事象報告が慎重かつ重視されていたことも要因である可能性が考えられた。また、国内 COV1002 試験の被験者数は少なく、海外 COV3001 試験及び海外 COV3009 試験との比較には限界があるものの、国内 COV1002 試験で認められた有害事象のプロファイルは海外臨床試験の結果と同様であること、ほとんどの事象がグレード 1 又は 2 であり、死亡及び死亡以外の重篤な有害事象が認められていないことから、日本人特有の安全性上の懸念は認められていないと考える。

#### 7.R.3.1.2 年齢層別の有害事象について

海外 COV3001 試験で認められた年齢層別の有害事象の概要を表 57、特定有害事象の発現状況を表 58 に示す。海外 COV3001 試験の本剤群において、65 歳以上では 18～64 歳と比較して、有害事象の発現割合及びグレード 3 以上の事象の発現割合は低い傾向が認められた。

表 57 年齢部分集団別の有害事象の要約（海外 COV3001 試験（主要解析）：安全性サブセット又は FAS）

	18～64 歳		65 歳以上	
安全性サブセット				
群 (解析対象例数)	本剤群 (2,593 例)	プラセボ群 (2,594 例)	本剤群 (763 例)	プラセボ群 (786 例)
局所の特定有害事象	1,444 (55.7%)	505 (19.5%)	243 (31.8%)	153 (19.5%)
グレード 3 以上	19 (0.7%)	4 (0.2%)	4 (0.5%)	2 (0.3%)
全身の特定有害事象	1,546 (59.6%)	941 (36.3%)	307 (40.2%)	247 (31.4%)
グレード 3 以上	52 (2.0%)	12 (0.5%)	9 (1.2%)	9 (1.1%)
因果関係ありとされた 全身の特定有害事象	1,523 (58.7%)	895 (34.5%)	296 (38.8%)	236 (30.0%)
グレード 3 以上	51 (2.0%)	12 (0.5%)	9 (1.2%)	8 (1.0%)
特定外有害事象	361 (13.9%)	327 (12.6%)	79 (10.4%)	80 (10.2%)
グレード 3	10 (0.4%)	13 (0.5%)	6 (0.8%)	3 (0.4%)
グレード 4	2 (0.1%)	2 (0.1%)	1 (0.1%)	0
因果関係ありとされた 特定外有害事象	202 (7.8%)	118 (4.5%)	40 (5.2%)	36 (4.6%)
FAS				
群 (解析対象例数)	本剤群 (17,636 例)	プラセボ群 (17,586 例)	本剤群 (4,259 例)	プラセボ群 (4,302 例)
重篤な有害事象	60 (0.3%)	90 (0.5%)	30 (0.7%)	47 (1.1%)
死亡	2 (<0.1%)	10 (0.1%)	1 (<0.1%)	6 (0.8%)

発現例数（発現割合）

グレード 3 の定義は表 67～表 69 参照

表 58 年齢部分集団別の局所及び全身性の特定有害事象（海外 COV3001 試験（主要解析）：安全性サブセット）

		18～64 歳		65 歳以上	
		本剤群 (2,593 例)	プラセボ群 (2,594 例)	本剤群 (763 例)	プラセボ群 (786 例)
局 所	注射部位紅斑	210 (8.1%)	103 (4.0%)	35 (4.6%)	28 (3.6%)
	グレード 3	6 (0.2%)	2 (0.1%)	1 (0.1%)	0
	注射部位疼痛	1,408 (54.3%)	439 (16.9%)	226 (29.6%)	126 (16.0%)
	グレード 3	8 (0.3%)	0	3 (0.4%)	2 (0.3%)
	注射部位腫脹	160 (6.2%)	39 (1.5%)	18 (2.4%)	14 (1.8%)
	グレード 3	6 (0.2%)	2 (0.1%)	1 (0.1%)	0
全 身 性	疲労	1,069 (41.2%)	574 (22.1%)	217 (28.4%)	155 (19.7%)
	グレード 3	28 (1.1%)	4 (0.2%)	7 (0.9%)	5 (0.6%)
	頭痛	1,121 (43.2%)	649 (25.0%)	187 (24.5%)	156 (19.8%)
	グレード 3	20 (0.8%)	5 (0.2%)	3 (0.4%)	4 (0.5%)
	筋肉痛	955 (36.8%)	331 (12.8%)	160 (21.0%)	101 (12.8%)
	グレード 3	29 (1.1%)	1 (<0.1%)	3 (0.4%)	5 (0.6%)
	悪心	398 (15.3%)	248 (9.6%)	80 (10.5%)	81 (10.3%)
	グレード 3	3 (0.1%)	3 (0.1%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)
	発熱	284 (11.0%)	16 (0.6%)	18 (2.4%)	4 (0.5%)
グレード 3 以上		7 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0

発現例数（発現割合）

グレード 3 の定義は表 67～表 69 参照

海外 COV3009 試験における年齢部分集団別の各回接種後の有害事象の概要を表 59、特定有害事象の発現状況を表 60 に示す。本剤群において、65 歳以上では 18～64 歳と比較して、各回接種後の有害事象及びグレード 3 以上の事象の発現割合は低い傾向が認められた。

表 59 年齢部分集団別の各回接種後の有害事象の概要（海外 COV3009 試験：安全性サブセット又は FAS）

	18~64 歳				65 歳以上			
	1 回目接種後		2 回目接種後		1 回目接種後		2 回目接種後	
<b>安全性サブセット</b>								
群（解析対象例数）	本剤群 (2,402 例)	プラセボ群 (2,408 例)	本剤群 (1,370 例)	プラセボ群 (1,245 例)	本剤群 (613 例)	プラセボ群 (644 例)	本剤群 (189 例)	プラセボ群 (180 例)
局所の特定有害事象	1,465 (61.0%)	545 (22.6%)	820 (59.9%)	233 (18.7%)	211 (34.4%)	108 (16.8%)	76 (40.2%)	19 (10.6%)
グレード 3 以上	7 (0.3%)	5 (0.2%)	9 (0.7%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
全身性の特定有害事象	1,511 (62.9%)	955 (39.7%)	742 (54.2%)	392 (31.5%)	253 (41.3%)	183 (28.4%)	79 (41.8%)	50 (27.8%)
グレード 3 以上	48 (2.0%)	11 (0.5%)	24 (1.8%)	4 (0.3%)	7 (1.1%)	3 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
因果関係ありとされた全身性の特定有害事象	1,478 (61.5%)	909 (37.7%)	733 (53.5%)	376 (30.2%)	237 (38.7%)	172 (26.7%)	77 (40.7%)	47 (26.1%)
グレード 3 以上	47 (2.0%)	11 (0.5%)	24 (1.8%)	4 (0.3%)	6 (1.0%)	3 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)
特定外有害事象	362 (15.1%)	278 (11.5%)	137 (10.0%)	104 (8.4%)	92 (15.0%)	54 (8.4%)	22 (11.6%)	16 (8.9%)
グレード 3 以上	15 (0.6%)	13 (0.5%)	8 (0.6%)	7 (0.6%)	6 (1.0%)	3 (0.5%)	4 (2.1%)	0
因果関係ありとされた特定外有害事象	231 (9.6%)	153 (6.4%)	69 (5.0%)	45 (3.6%)	52 (8.5%)	26 (4.0%)	10 (5.3%)	4 (2.2%)
グレード 3 以上	6 (0.2%)	5 (0.2%)	4 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
<b>FAS</b>								
群（解析対象例数）	本剤群 (12,883 例)	プラセボ群 (12,725 例)	本剤群 (2,821 例)	プラセボ群 (2,863 例)				
重篤な有害事象	69 (0.5%)	94 (0.7%)	35 (1.2%)	42 (1.5%)				
死亡	2 (<0.1%)	8 (<0.1%)	2 (0.1%)	8 (0.3%)				

グレード 3 の定義は表 67～表 69 参照

表 60 年齢部分集団別の各回接種後の特定有害事象（海外 COV3009 試験：安全性サブセット）

	18~64 歳				65 歳以上			
	1 回目接種後		2 回目接種後		1 回目接種後		2 回目接種後	
	本剤群 (2,402 例)	プラセボ群 (2,408 例)	本剤群 (1,370 例)	プラセボ群 (1,245 例)	本剤群 (613 例)	プラセボ群 (644 例)	本剤群 (189 例)	プラセボ群 (180 例)
局所	注射部位紅斑	234 (9.7%)	118 (4.9%)	121 (8.8%)	53 (4.3%)	29 (4.7%)	24 (3.7%)	7 (3.7%)
	グレード 3 以上	2 (0.1%)	1 (<0.1%)	6 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.5%)
	注射部位疼痛	1,432 (59.6%)	464 (19.3%)	806 (58.8%)	207 (16.6%)	202 (33.0%)	92 (14.3%)	71 (37.6%)
	グレード 3 以上	3 (0.1%)	3 (0.1%)	3 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0
	注射部位腫脹	148 (6.2%)	48 (2.0%)	85 (6.2%)	15 (1.2%)	19 (3.1%)	4 (0.6%)	3 (1.6%)
	グレード 3 以上	2 (0.1%)	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	0	2 (0.3%)	0	0
全 身 性	疲労	1,181 (49.2%)	639 (26.5%)	587 (42.8%)	266 (21.4%)	174 (28.4%)	121 (18.8%)	54 (28.6%)
	グレード 3 以上	23 (1.0%)	7 (0.3%)	14 (1.0%)	2 (0.2%)	3 (0.5%)	0	0
	頭痛	1,128 (47.0%)	632 (26.2%)	510 (37.2%)	246 (19.8%)	163 (26.6%)	117 (18.2%)	48 (25.4%)
	グレード 3 以上	20 (0.8%)	4 (0.2%)	10 (0.7%)	2 (0.2%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.6%)
	筋肉痛	1,030 (42.9%)	398 (16.5%)	497 (36.3%)	166 (13.3%)	142 (23.2%)	70 (10.9%)	44 (23.3%)
	グレード 3 以上	21 (0.9%)	4 (0.2%)	9 (0.7%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	0
	悪心	474 (19.7%)	255 (10.6%)	204 (14.9%)	83 (6.7%)	72 (11.7%)	61 (9.5%)	21 (11.1%)
	グレード 3 以上	8 (0.3%)	3 (0.1%)	2 (0.1%)	0	1 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.5%)
	発熱	137 (5.7%)	11 (0.5%)	36 (2.6%)	4 (0.3%)	13 (2.1%)	3 (0.5%)	2 (1.1%)
	グレード 3 以上	2 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0

グレード 3 の定義は表 67～表 69 参照

国内 COV1002 試験における年齢層別の結果は、表 55 及び表 56 のとおりである。非高齢者群（コホート 1、20～55 歳）と比較して高齢者群（コホート 2、65 歳以上）で、有害事象及びグレード 3 以上の事象の発現割合は低い傾向が認められた（7.R.3.1.1 参照）。

特定有害事象の発現割合は、コホート2（65歳以上）では海外COV3001試験及び海外COV3009試験の65歳以上の結果（表57～表60）と大きな違いはなかったが、コホート1（20～55歳）では、これらの海外臨床試験に比べて発現割合が高い傾向が認められた。特定外有害事象の発現割合について、国内COV1002試験では、海外COV3001試験及び海外COV3009試験と比較して発現割合が高い傾向が認められた（表55、表57、表59）。

#### 7.R.3.1.3 重篤な有害事象について

継続中の海外COV1001試験のデータカットオフ日（2021年7月21日）までに、本剤（全ての用法・用量）接種後に重篤な有害事象は12例（7.2.1に記載した有害事象の他、子宮脱2例、股関節部骨折、心房細動、冠動脈疾患、乳癌第2期、乳房障害、窒息、アナフィラキシーショック各1例（重複あり））で認められ、発熱1例（コホート1a、 $1 \times 10^{11}$ vp 1回接種群）を除き、いずれも本剤接種との因果関係は否定された。本剤接種後の死亡例は1例（コホート2a、 $5 \times 10^{10}$ vp 接種群：窒息（絞殺による））報告されたが、本剤接種との因果関係は否定された。

国内COV1002試験では、データカットオフ日（コホート1：2020年12月28日、コホート2：2021年2月22日）までに、本剤（全ての用法・用量）接種後に認められた重篤な有害事象は2例（7.1.1参照）であり、いずれも本剤接種との因果関係は否定された。また、死亡例は認められなかった。

海外COV2001試験では、データカットオフ日（コホート1：2021年5月11日、コホート2：2021年4月23日）までに、本剤（全ての用法・用量）接種後に重篤な有害事象は6例（肝嚢胞、変形性関節症、脳脊髄液漏、発熱、汎血球減少症、急性骨髓性白血病、肺炎、全身性カンジダ感染、肺腺癌、菌血症各1例（重複あり）、いずれもコホート1）で認められ、いずれも本剤接種との因果関係は否定された。死亡例は、 $2.5 \times 10^{10}$ vp 2回接種群で1例（死亡（原因不明の死亡））が報告されたが、本剤接種との因果関係は否定された。

海外COV3001試験では、二重盲検期終了時の解析時点（データカットオフ日：2021年7月9日）で、本剤群の二重盲検期における死亡例は28例認められ（7.2.2参照）、非盲検期に更に12例（COVID-19 4例、肺塞栓症及び死亡各2例、敗血症、自殺既遂、心肺停止、心停止各1例）が報告された。このうち、肺塞栓症1例では治験担当医師により本剤接種との因果関係が否定されなかった。当該症例は本剤接種後57日目に肺塞栓症が認められ、████████及び████████等の既往があることから、申請者は本剤接種との因果関係なしと判断した。なお、死後に測定された抗PF4抗体は境界付近での陽性であった。本剤群における重篤な有害事象の発現割合は、非盲検期における報告も含めると1.2%（436/35,618例）であり、うち18例（虚血性脳卒中3例、ベル麻痺、肺塞栓症及び深部静脈血栓症各2例、ギラン・バレー症候群、四肢静脈血栓症、網膜静脈血栓症、心房細動、心膜炎、複合性局所疼痛症候群、ワクチン接種後症候群、過敏症、頭痛及び喘息各1例（重複あり））では本剤接種との因果関係が否定されなかった。このうち、深部静脈血栓症、肺塞栓症、複合性局所疼痛症候群（7.2.2参照）、四肢静脈血栓症及び死亡に至った肺塞栓症を除き、いずれも回復又は軽快が確認されている（本試験で認められた本剤接種後の血栓塞栓症については7.R.3.2参照）。

海外COV3009試験では、データカットオフ日（2021年6月25日）までに、本剤群で認められた死亡例は二重盲検期における4例の他、非盲検期にさらに6例（心筋梗塞2例、慢性閉塞性肺疾患、COVID-19肺炎、ヘロイン過量投与、呼吸窮迫各1例）報告された。いずれも本剤接種との因果関係は否定された。本剤群における重篤な有害事象の発現割合は、非盲検期における報告も含めると0.8%（191/23,755例）であり、うち12例（発熱、心膜炎、ワクチンアレルギー、喀血、顔面不全麻痺、肺塞栓症、脳血管

発作 2 例、注射部位腫脹、回転性めまい、心筋壊死マーカー上昇、深部静脈血栓症、白血球減少症、血小板減少症、四肢静脈血栓症、血栓症各 1 例（重複あり））では本剤接種との因果関係が否定されなかった。深部静脈血栓症を除き、いずれも回復又は軽快が確認されている。

7.R.3.1.1～7.R.3.1.3 に示したとおり、国内外の臨床試験における有害事象の発現状況から、グレード 3 以上の有害事象の発現割合は低いこと、死亡及び重篤な有害事象の発現割合は低く、ほとんどで本剤接種との因果関係なしと判断されていたことを踏まえると、本剤単回接種及び 2 回接種の安全性プロファイルに重大な懸念はなく、忍容性は良好であると考える。

機構は、以下のように判断した。

提出された国内外の臨床試験成績において認められた局所及び全身性の特定有害事象のほとんどがグレード 1 又は 2 であり、回復が認められた。また、1 回接種後と 2 回接種後で明らかに異なる傾向は認められなかつた。加えて、特定外有害事象及び重篤な有害事象の発現状況や年齢層別の有害事象の発現状況等を踏まえると、現時点での本剤の承認の可否に影響する重大な懸念は認められない。ただし、割合が低いながらも日常生活に影響を及ぼすグレード 3 以上の特定有害事象が認められていることは、被接種者にとって重要な情報であり、医療従事者や被接種者に適切に情報提供する必要がある。なお、本剤の注目すべき有害事象については、7.R.3.2 にて述べる。

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

### 7.R.3.2 注目すべき有害事象について

注目すべき有害事象について、申請者は以下のように説明している。

本剤の臨床試験では、試験開始当初は特に注目すべき有害事象を規定しなかつた。しかしながら、海外製造販売後に本剤で認められた血小板減少症を伴う血栓症に関するリスク評価を行うために本剤の全ての臨床試験が中断され（2021 年 4 月）、この時点で、全ての臨床試験の治験実施計画書を改訂し、試験における特に注目すべき有害事象として血小板減少症を伴う血栓症を規定した（治験実施計画書改訂、2021 年 5～6 月付け）。全ての血栓性事象及び血小板減少症（血小板数が 15 万/ $\mu\text{L}$  未満）は特に注目すべき有害事象疑いとし、治験ワクチン接種時点から試験終了又は早期の試験中止まで記録することとした。

一方、注射用ワクチンではアナフィラキシーを含む重度のアレルギー反応が起こる可能性があることが知られているため、アナフィラキシーを含む重度のアレルギー反応は注目すべき事象である。当該事象に加え、本剤の臨床試験及び製造販売後等の情報に基づき、定期的に評価を行っている注目すべき有害事象のうち、特に背景発現率との比較から、本剤接種後の発現率がより高い等の不均衡が認められている血栓性及び血栓塞栓性事象、並びに免疫介在性及び炎症性に関する事象を評価した。

#### ① アナフィラキシーを含む重度のアレルギー反応

海外 COV3001 試験において、主要解析時までに、Brighton Collaboration のアナフィラキシーの症例定義（Vaccine 2007; 25: 5675-84）に合致する有害事象の発現は認められなかつた。本剤群で 6 例以上認められたアレルギー反応は、発疹（本剤群 24 例、プラセボ群 16 例、以下同順）、蕁麻疹（8 例、3 例）及び過敏症（6 例、4 例）であった。また、重度のアレルギー反応として、本剤との因果関係が否定できな

い4型過敏症1例が認められたが、当該事象は Brighton Collaboration のアナフィラキシーの症例定義には合致しなかった。

南アフリカで実施中の非対照試験である海外 COV3012 試験において、20■年■月■日までにアナフィラキシーを含む重度のアレルギー反応が6例（潮紅及び息切れ（胸部絞扼感）の報告、頭痛及び背部痛の報告、めまい感及び下肢錯覚の報告、発熱、舌腫脹及び軽度の呼吸困難の報告、アナフィラキシーの報告、並びに過敏症の報告各1例）で認められ、めまい感及び下肢錯覚以外の事象は本剤接種との因果関係ありと判断された。いずれの事象も軽快又は回復が認められた。発熱、舌腫脹及び軽度の呼吸困難を発現した1例は、Brighton Collaboration のアナフィラキシーの症例定義におけるアナフィラキシー（レベル2）と判断された。

最新のPBRER（対象期間：20■年■月■日（国際誕生日）から20■年■月■日<sup>39)</sup>）における海外製造販売後の重度のアレルギー反応の発現状況として、アナフィラキシー及び関連事象（MedDRA SMQ「アナフィラキシー反応」）は、178例180件（年齢中央値（範囲）40（19～80）歳）報告され、全て重篤であった。その内訳は、アナフィラキシー様反応102件、アナフィラキシーショック29件、ショック19件、アナフィラキシー反応18件及び循環虚脱12件であった。転帰は、回復66件、軽快19件、未回復15件、死亡14件、報告なし66件であった。

以上の主な臨床試験及び海外製造販売後の評価において、本剤接種とアナフィラキシー及びアナフィラキシーショックとの因果関係が明確と考えられる症例が認められることから、当該事象を重要な特定されたリスクと判断し、本剤の成分に対して重度の過敏症の既往歴がある者は接種不適当者に該当すること等、添付文書等において注意喚起を行う。

## ② 血栓性及び血栓塞栓性事象

本剤やバキスゼブリア筋注の接種後に、極めてまれに血小板減少症を伴う血栓症が認められている（N Engl J Med 2021; 384: 2092-101、N Engl J Med 2021; 384: 2124-30）。血小板減少症を伴う血栓症は、ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）と類似した病態であり、PF4ヘパリン複合体に対する抗体がFc受容体を介して血小板を活性化及び凝固を亢進することにより誘発され（N Engl J Med 2021; 384: 2092-2101、N Engl J Med 2021; 384: 2124-30）、ヘパリンの非存在下で抗体がPF4に結合し、血小板を活性化する可能性が報告されている（Blood Adv 2021; 5: 4256-64）。また、バキスゼブリア筋注接種後に血小板減少症を伴う血栓症を発現した16例の多くの症例でPF4ヘパリン複合体に対する抗体値の上昇が認められている（Ann Intern Med 2021; 174: 1480-2）。血小板減少症を伴う血栓症も含めた血栓性及び血栓塞栓性事象の発現状況等については以下のとおりである。

### ● 臨床試験における発現状況

海外 COV3001 試験の主要解析のデータカットオフ（2021年1月22日）までに、血栓性及び血栓塞栓性事象（動脈及び静脈）は本剤群14例（0.1%）及びプラセボ群10例（0.1%未満）に認められた（表61）。血栓性及び血栓塞栓性事象を発現した被験者の多くは、その要因となり得る併存疾患（肥満、甲状腺機能低下症、糖尿病等）を有していた。本剤群とプラセボ群との間で深部静脈血栓の発現例数に不均衡が認められたが、治験担当医師により治験薬接種と関連ありと判断されたのは2例（本剤群及びプラセボ群各1例）であった。本剤群で認められた治験薬接種と関連ありと判断された1例は、本剤接種27日後に認められた非重篤な深部静脈血栓症であり、■及び■の既往歴を有していた。

<sup>39)</sup> 本剤の累積使用例数又は接種回数は、臨床試験において62,358例（20■年■月■日まで）、製造販売後において33,584,049接種回（20■年■月■日から20■年■月■日まで）と報告されている。

表 61 血栓性及び血栓塞栓性事象の発現状況（海外 COV3001 試験：FAS）

	本剤群		プラセボ群	
	重篤	非重篤	重篤	非重篤
深部静脈血栓症	4	5	2	1
深部静脈血栓症 <sup>a</sup>	1	4	1	1
肺塞栓症	3	1	1	0
脳血管イベント <sup>b</sup>	4 <sup>c</sup>	0	2	1
心血管イベント	2	0	3	0
胃腸イベント	0	0	0	1
計	9	5	7	3

a : 下肢の静脈血栓症（非重篤）として報告された 1 例を含む

b : 試験の中止の基準に該当した横静脈洞血栓症の 1 例を含む

c : 2 つのイベントが同じ被験者で報告された

海外 COV3001 試験の二重盲検期終了時の解析のデータカットオフ（2021 年 7 月 9 日）までに、認められた血小板減少症を伴う血栓塞栓事象について社内の注目すべき有害事象評価委員会が判定を行い、以下の症例定義への該当性を評価した。

- Brighton Collaboration の暫定症例定義 (Brighton Collaboration. Interim case definition of thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS). v 10.16.3, 2021 年 5 月 8 日. <https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/05/TTS-Interim-Case-Definition-v10.16.3-May-23-2021.pdf> (最終確認日 : 2022 年 4 月 3 日) )
- CDC の Tier1 又は Tier2 の症例定義 (ACIP. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination, 2021 年 5 月 12 日. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf> (最終確認日 : 2022 年 4 月 3 日) )

当該試験で報告された 17 件の事象について検討した結果、このうち 13 件が Brighton Collaboration のレベル 1～3 を満たした。本剤接種後に認められた重篤な血小板減少症を伴う血栓塞栓事象（脳出血に至った横静脈洞血栓症）の 1 件が、Brighton Collaboration のレベル 1 及び CDC の症例定義の両方を満たす血小板減少症を伴う血栓症に分類された。なお、当該症例は、盲検下で治験薬接種と因果関係ありと判断され、治験実施計画書における治験薬接種の中断に係る規定（1 例以上の本剤と因果関係が否定できない重篤な有害事象が生じた場合）に該当し、これにより進行中の本剤の全ての臨床試験で治験薬接種が中断され（2020 年 10 月）、本剤の安全性評価が行われた。なお、独立した外部の DSMB が症例を評価後、治験薬接種が本事象を引き起こす明確な根拠はなく、治験の継続は許容されると判断された。追加の検討において、当該症例の被験者の血清検体で抗 PF4 抗体陽性の結果が得られ、この重篤な有害事象は治験薬接種と因果関係ありと判断した。

海外 COV3009 試験において、動脈血栓塞栓症が本剤群 6 例及びプラセボ群 9 例で、静脈血栓塞栓症が本剤群 2 例及びプラセボ群 6 例で認められた。また、本剤群の 1 例で血小板減少症を伴う深部静脈血栓症、プラセボ群の 1 例で深部静脈血栓症及び肺塞栓症が認められ、Brighton Collaboration の症例定義ではそれぞれ、レベル 3、レベル 1（深部静脈血栓症）及びレベル 3（肺塞栓症）と評価されたが、いずれの事象も CDC の症例定義の基準は満たさなかった。データカットオフ日以降の安全性の追跡期間（データロック日 : 2021 年 8 月 23 日）に、本剤群で心筋梗塞による死亡が 1 例で認められた。本症例は Brighton Collaboration の症例定義のレベル 5（TTS に該当）と評価されたが、CDC の基準を満たさなかった。

海外 COV1001 試験のコホート 3 において、血栓性及び血栓塞栓性事象が疑われる事象が 5 例認められ、その内訳は、深部静脈血栓症 2 例、一過性脳虚血発作、血小板減少症及び心筋梗塞各 1 例であった。本剤  $1 \times 10^{11}$  vp 1 回接種群に認められた深部静脈血栓症の 1 例（データカットオフ（2021 年 7 月 21 日）

時点で未回復) を除き、転帰は回復又は軽快であった。いずれも治験薬接種との因果関係はなしと判断され、血小板減少症を伴う血栓症と判定された被験者はいなかった。

海外 COV2001 試験において、血栓性事象が 2 例認められ、その内訳は血栓性静脈炎及び虚血性脳卒中が各 1 例であった。いずれも治験薬接種との因果関係はなしと判断された。

### ● 症例対照研究

本剤及びバキスゼブリア筋注において認められた血小板減少症を伴う血栓症については、抗 PF4 抗体との関連が示唆されている。抗 PF4 抗体と本剤接種後に認められている血栓塞栓性事象<sup>40)</sup>との関連を検討するため、海外 COV3001 試験のデータに基づく症例対照研究を行った。20■年■月■日時点で血小板数を問わない血栓塞栓性事象を発現した 58 例（本剤群 32 例、プラセボ群 26 例）とその対照<sup>41)</sup>（本剤群 32 例、プラセボ群 26 例）を対象に、被験者の治験薬接種前後の抗 PF4 抗体の測定結果（抗 PF4 IgG ELISA<sup>42)</sup>）から血栓塞栓性事象の発現の有無との関連性について検討した。血栓塞栓性事象を発現した 58 例のうち 7 例（本剤群 6/32 例（19%）、プラセボ群 1/26 例（4%））で、測定したいずれかの時点で抗 PF4 抗体陽性を示し、血栓塞栓性事象を発現しなかった、対照とした被験者では抗 PF4 抗体陽性例はなかった。本剤群で抗 PF4 抗体陽性であった 6 例のうち 3 例（不全片麻痺、心筋梗塞及び脳血管発作各 1 例）では、ベースライン時に抗 PF4 抗体が存在したが、本剤接種後の抗 PF4 抗体値の上昇は認められなかった。残りの 3 例はベースライン時に抗 PF4 抗体陰性であり、本剤接種後に抗 PF4 抗体値の上昇が認められた。当該 3 例の抗 PF4 抗体陽性が確認された時期と血栓塞栓症発現時期は以下のとおりである。

- ・ 治験薬接種後 10 日時点の抗 PF4 抗体陽性（OD 値 2.626）が確認された。接種後 20 日に横静脈洞血栓症を発現した症例であり、当該事象は血小板減少症を伴う血栓症と判断された（CDC Titer 1/2、Brighton Collaboration レベル 1）。
- ・ 治験薬接種後 39 日に深部静脈血栓症を発現した症例で、接種後 85 日時点の抗 PF4 抗体陽性（OD 値 0.849）が確認されている。
- ・ 治験薬接種後 35 日に静脈塞栓症を発現した症例で、接種後 69 日時点の抗 PF4 抗体陽性（OD 値 0.612）が確認されている。なお、当該被験者は血栓塞栓事象発現の 13 日前に SARS-CoV-2 感染が認められた。

プラセボ群で治験薬接種後に抗 PF4 抗体陽性を示した 1 例の被験者で認められた血栓塞栓性事象は不全対麻痺であった。なお、抗 PF4 抗体陽性の症例について、セロトニン放出アッセイによる血小板活性化の確認では、いずれの症例でも陰性であった。

以上より、治験薬接種後に血栓塞栓性事象が認められた被験者では、プラセボ群と本剤群のいずれにおいても治験薬接種前後に抗 PF4 抗体陽性例が認められた。一方、血栓塞栓性事象が認められていない対照ではどちら時点でも抗 PF4 抗体陽性例は認められなかった。本検討においては、対照に比べて本剤接種後に血栓塞栓性事象を発現した被験者でより高い割合で抗 PF4 抗体陽性が確認された。しかしながら、検討した症例数が限られているため、引き続き検討する必要がある。

### ● 海外製造販売後における発現状況

最新の PBRER（対象期間：20■年■月■日から 20■年■月■日）では、この期間に報告された血小板減少症を伴う血栓症（MedDRA SMQ「塞栓および血栓」、「造血障害による血小板減少症」又は MedDRA HLT「血小板減少症」）は 206 例 454 件（性別：女性 107 例、男性 93 例、不明 6 例、年齢：18

<sup>40)</sup> MedDRA 標準検索式（SMQ）「塞栓および血栓」に基づき特定（血小板数は問わない）

<sup>41)</sup> 年齢、性別、国に基づき血栓塞栓性事象を発現していない被験者から設定

<sup>42)</sup> 米国 FDA 承認のバリデート済みの測定法（吸光度のカットオフ値は 0.4 とした）

～35歳40例、36～50歳63例、51～64歳60例、65歳以上34例、不明9例（成人1例含む））であり、205例451件が重篤であった。報告された事象のうち5件以上認められた事象の内訳は、肺塞栓症65件、血栓症47件、深部静脈血栓症38件、大脳静脈洞血栓症32件、門脈血栓症15件、ドップラー超音波異常及び脳血管発作12件、静脈造影異常11件、大脳静脈血栓症、播種性血管内凝固及び頸静脈血栓症各10件、脳血栓症及び上矢状洞静脈血栓症各8件、横静脈洞血栓症、血栓性血小板減少性紫斑病及び脳血管造影異常各7例、出血性卒中、不全片麻痺、静脈血栓症、腸間膜静脈血栓症及び血栓除去各6件、表在性血栓性静脈炎、心筋梗塞、門脈脾静脈腸間膜静脈血栓症、脾静脈血栓症、一過性脳虚血発作及び肺血栓症各5件であった。転帰は、未回復179件、死亡68件、軽快61件、回復32件、回復したが後遺症あり3件、報告なし111件であった。

また、同期間に報告された静脈血栓症（MedDRA SMQ「静脈の塞栓および血栓」、「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓」）は2,709例3,726件（性別：女性1,477例、男性1,146例、報告なし86例、年齢：17歳1例、18～35歳325例、36～50歳677例、51～64歳832例、65歳以上641例、成人18例、高齢者3例、報告なし212例）であり、2,645例3,611件が重篤であった。本事象に含まれる50件以上に認められた事象の内訳は、血栓症826件、肺塞栓症601件、深部静脈血栓症517件、脳血管発作370件、ドップラー超音波異常169件、不全片麻痺113件、肺血栓症102件、大脳静脈洞血栓症80件、表在性血栓性静脈炎63件、脳血管造影異常55件及び脳血栓症52件であった。転帰は、未回復1,688件、回復493件、軽快287件、死亡217件、回復したが後遺症あり14件、報告なし1,027件であった。

最新のSafety summary report（対象期間：20■年■月■日から20■年■月■日）で評価された血栓性及び血栓塞栓性事象は978例であり（累積例数4,398例）、そのうち50件は追加接種後（うち、40件は本剤を2回接種（以下、「同種追加接種」）、残りの10件は異なるSARS-CoV-2ワクチンによる初回免疫後の本剤による追加接種（以下、「異種追加接種」））であった。本剤の単回接種後に認められた928件のうち、911件が重篤と報告された。内訳は血栓症271件、肺塞栓症149件及び脳血管発作126件の順に多かった。928件のうち、61件が血小板減少症（15万/ $\mu$ L未満）を伴う血栓性及び血栓塞栓性事象であり、33件は詳細情報不明であった。

834件の血小板減少症を伴わない血栓性及び血栓塞栓性事象のうち、163件を除き、接種後28日以内に発現していた。また、61件の血小板減少症を伴う血栓性及び血栓塞栓性事象はいずれも接種後28日以内に発現が認められた。接種後28日以内に発現した事象のうち3件以上認められた事象を表62に示す。血小板減少症を伴わない血栓性及び血栓塞栓性事象834件のうち、106件の転帰が死亡であり、このうち3件では他の血栓性及び血栓塞栓性事象のリスク因子を有しておらず、本剤接種との関連が示唆された。

表 62 Safety summary report (対象期間：20■年■月■日から 20■年■月■日) における評価において  
3 件以上に認められた血栓性及び血栓塞栓性事象

	血小板減少症を伴わない血栓性及び血栓塞栓性事象 (671 件)	血小板減少症を伴う血栓性及び血栓塞栓性事象 (61 件)
混合性	血栓症（194）、脳血管障害（96）、不全片麻痺（27）、超音波ドップラー異常（20）、片麻痺（16）、脳梗塞（12）、脳血栓症（12）、心臓内血栓（9）、単麻痺（9）、不全単麻痺（6）、血栓除去（5）、血管造影異常（4）、播種性血管内凝固（4）、塞栓性脳卒中（4）、梗塞（4）、対麻痺（4）、四肢不全麻痺（4）、両麻痺（3）、塞栓症（3）、出血性卒中（3）、血栓性痔核（3）、不全対麻痺（3）、腎梗塞（3）	血栓症（23）、血小板減少を伴う血栓症（11）、脳血栓症（3）、播種性血管内凝固（3）
静脈性	肺塞栓症（93）、深部静脈血栓症（65）、肺血栓症（29）、大脳静脈洞血栓症（8）、血栓性静脈炎（8）、四肢静脈血栓症（8）、表在性静脈血栓症（6）、静脈血栓症（5）、門脈血栓症（4）、腸間膜静脈血栓症（3）、網膜静脈閉塞（3）	大脳静脈洞血栓症（14）、肺塞栓症（13）、深部静脈血栓症（8）、大脳静脈血栓症（4）、門脈血栓症（4）、頸靜脈血栓症（3）、上矢状洞血栓症（3）、横静脈洞血栓症（3）、静脈血栓症（3）
動脈性	心筋梗塞（61）、一過性脳虚血発作（18）、虚血性脳卒中（16）、急性心筋梗塞（13）、一過性失明（6）、末梢動脈血栓症（5）、一過性黒内障（4）、動脈血栓症（3）、冠動脈ステント挿入（3）、網膜動脈閉塞（3）	血栓性血小板減少性紫斑病（3）

( ) 内は件数

61 件の血小板減少症 (15 万/ $\mu\text{L}$  未満) を伴う血栓性及び血栓塞栓性事象のうち 51 件が 18~64 歳での報告で、年齢別では、50 歳以下の女性での報告が多くたが、18~90 歳と幅広い年代で報告されている。転帰死亡の事象は 19 件であった。4 件で本剤接種との関連が示唆され、うち 2 件の転帰が死亡であった。

本剤を追加免疫として接種された際に認められた事象は 50 件であり、異種追加接種後の 1 件が血小板減少症を伴う脳静脈洞血栓症が認められた。当該症例では、本剤を追加接種した 12 日後に頭痛、手の脱力等の症状が認められ、その後、血小板減少症を伴う脳静脈洞血栓症と診断され、転帰は死亡であった。また、血小板減少症を伴わない血栓性及び血栓塞栓性事象は、同種追加接種後に 40 件（うち転帰死亡 5 件）、異種追加接種後に 9 件（うち転帰死亡 3 件）認められた。これらの事象の多くは混合型又は静脈性の血栓症であった。

以上の臨床試験及び海外製造販売後において得られた情報より、本剤接種と血小板減少症を伴う血栓症の発症との因果関係は否定できないと考え、本剤の重要な特定されたリスクであると考える。したがって、本剤接種後に、脳静脈洞血栓症、内臓静脈血栓症（門脈血栓症等）、動脈血栓症等の血栓症がまれに認められ、血小板減少症を伴い、致死的転帰に至る可能性があること、これらの症例の多くは本剤接種の 3 週間以内に発現していること等について注意喚起する必要がある。また、血小板減少症を伴う血栓症が疑われる患者に対する治療においては、ヘパリンの使用は有害であり、代替治療が必要となる場合があるため、本剤接種後に認められた血栓性及び血栓塞栓性事象に対しては、国内外の適切なガイドラインを参照し、血栓・塞栓症の専門家等に相談して診断及び治療を行う必要がある。これらを踏まえ、本剤の接種後は血栓塞栓症及び／又は血小板減少症の兆候及び症状に注意することについて、医療従事者及び被接種者に対して情報提供及び注意喚起を行う。また、得られている本剤の安全性情報から、静脈血栓塞栓症も本剤の重要な潜在的リスクであると考える。一方、動脈血栓塞栓症の発現率は背景発現率との比較において不均衡は認められないことから、本剤の安全性上の懸念ではないと考える。

### ③ 免疫介在性及び神経炎症性の事象

海外 COV3001 試験において、免疫介在性及び神経炎症性の事象として、脱髓性疾患が本剤群 4 例（末梢性ニューロパチー 2 例、良性単クローン性高ガンマグロブリン血症及びギラン・バレー症候群各 1 例）、プラセボ群 5 例（末梢性ニューロパチー及び感覚消失各 2 例、ギラン・バレー症候群 1 例）で認められ

た。当該結果を踏まえ、免疫介在性及び神経炎症例の事象について、広く注目すべき事象として安全性監視を行っている。最新の PBRER（対象期間：20■年■月■日から20■年■月■日）における免疫介在性及び神経炎症性の事象に関する海外製造販売後の安全性情報は、以下のとおりである。

#### ● ギラン・バレー症候群（GBS）

20■年■月■日から20■年■月■日の期間に、GBS 及び関連事象（MedDRA SMQ「ギラン・バレー症候群」）は 255 例 263 件（年齢の中央値（範囲）55（22～87）歳）報告され、全て重篤であった。報告された事象（2 件以上）内訳は、ギラン・バレー症候群 239 件、慢性炎症性脱髓性多発根ニューロパチー 7 件、脱髓性多発ニューロパチー 6 件、ミラー・フィッシャー症候群 6 件、亜急性炎症性脱髓性多発ニューロパチー 4 件であった。転帰は未回復 133 件、軽快 41 件、回復 15 件、回復したが後遺症あり 5 件、死亡 1 件、報告なし 68 件であった。海外製造販売後に認められた症例の多くは、本剤接種と GBS との因果関係を評価するための情報が不足しているが、本剤接種後における発現率と背景発現率との比較で不均衡が認められていることを踏まえ、GBS を本剤の重要な特定されたリスクと判断した。当該事象については、重大な副反応として添付文書等で注意喚起する予定である。

#### ● 脳炎（急性散在性脳脊髄炎（ADEM）及び髄膜脳炎を含む）

20■年■月■日から20■年■月■日の期間に、脳炎に関する事象（MedDRA SMQ「非感染性髄膜炎」、「非感染性脳症／譫妄」及び「非感染性脳炎」）は 159 例 165 件（年齢中央値（範囲）41（18～101）歳）報告され、このうち 165 例 114 件が重篤であった。報告された事象（2 件以上）の内訳は、羞明 67 件、脳炎 26 件、せん妄 22 件、脳症 8 件、ADEM、髄膜炎及び非感染性脳炎各 7 件、代謝性脳症 4 件、脳脊髄炎 3 件、熱性せん妄、無菌性髄膜炎及び可逆性後白質脳症症候群 2 件であった。転帰は、未回復 54 件、回復 42 件、軽快 19 件、死亡 6 件、回復したが後遺症あり 2 件及び報告なし 42 件であった。本剤接種後における発現率と背景発現率との比較では、ADEM について不均衡が認められた。なお、最新の Summary safety report（対象期間：20■年■月■日～20■年■月■日）の作成時点の脳炎（ADEM 及び髄膜脳炎を含む）の評価において、羞明を除く脳炎（ADEM を含む）及び ADEM について、本剤接種後における発現率と背景発現率との比較における不均衡が認められた。

以上、脳炎（急性散在性脳脊髄炎（ADEM）及び髄膜脳炎を含む）に関する事象は多く報告され、本剤接種後における発現率と背景発現率との比較では不均衡が認められている。しかしながら、認められた症例の多くは事象と本剤との関連性を確認するための情報が不十分であり、現時点では本剤との関連性は明確でないと考える。炎症性の中枢神経系の症状は、依然として注目すべき有害事象であり、引き続き発現状況を注視する。

#### ● 横断性脊髄炎

20■年■月■日から20■年■月■日の期間に横断性脊髄炎に関する事象（MedDRA 基本語（PT）「横断性脊髄炎」、「免疫介在性神経障害」、「非感染性脊髄炎」等）は 41 例 51 件（年齢中央値（範囲）42.5（18～75）歳）報告され、全例が重篤であった。報告された事象の内訳は、横断性脊髄炎 29 件、脱髓 9 件、脊髄炎 7 件、視神経脊髄炎スペクトラム障害 4 件及び自己免疫性脱髓性疾患 2 件であった。転帰は、未回復 35 件、軽快 8 件、回復 2 件、報告なし 6 件であった。本剤接種後における発現率と背景発現率との比較では、不均衡が認められた。なお、横断性脊髄炎の評価を含む最新の Summary safety report（対象期間：20■年■月■日～20■年■月■日）の作成時点の横断性脊髄炎に関する評価においても、本剤接種後における発現率と背景発現率との比較で不均衡が認められた。

以上、本剤接種後における発現率と背景発現率との比較では不均衡が認められたが、文献情報、認められた症例における本剤接種との因果関係評価を踏まえると、本剤接種後に認められた症例の多くは事

象と本剤との関連性が明確ではないと考えることから、横断性脊髄炎について、引き続き、注目すべき有害事象として、発現状況を注視する。

機構は、以下のように判断した。

ショック、アナフィラキシーを含むアレルギー反応について、臨床試験及び海外製造販売後における発現状況を確認し、「ショック、アナフィラキシー」を本剤の医薬品リスク管理計画における重要な特定されたリスクとし、添付文書等で注意喚起するとの申請者の方針は適切であると考える。他のワクチンと同様に、本剤の接種前には、被接種者の既往歴等を確認した上で接種の適否を確認すること、接種後一定時間は被接種者の観察を行うことが必要であり、異常が認められた場合には適切な処置を行う旨についても注意喚起する必要がある。

血小板減少症を伴う血栓症について、本剤の重要な特定されたリスクとして添付文書等で注意喚起するとともに、初期症状の早期検出や治療における留意事項を医療従事者及び被接種者に対して情報提供し、リスク最小化を図るとの申請者の説明を了承した。ただし、申請者は静脈性の血栓塞栓症のみを本剤の重要な潜在的リスクとして説明していることについて、申請者が提示したデータにおいては、本剤接種後に、血小板減少症を伴わない血栓症が動脈性及び静脈性のいずれについても認められていることを踏まえると、「血栓症」を本剤の重要な潜在的リスクとして設定し、製造販売後も引き続き情報収集を行い、適切に対応する必要がある。本剤の追加接種としての使用においても、血栓性及び血栓塞栓性事象が報告されており、現時点では得られている情報は限られているが、本剤の初回接種時と同様に、安全性監視を行う必要があると考える。製造販売後の対応としては、血小板減少症を伴う血栓症も含め、本剤接種後に血栓性及び血栓塞栓性事象の発現が認められること、その発現時期、初期症状等について、医療従事者及び被接種者に情報提供することが重要と考える。

免疫介在性及び神経炎症性の事象のうち、「ギラン・バレー症候群」について、本剤の重要な特定されたリスクとして添付文書等で注意喚起するとの申請者の説明を了承した。添付文書においては、重大な副反応として起こり得るというだけではなく、初期症状や症状が認められる場合の対応について被接種者に対して説明する旨も記載する必要があると考える。ギラン・バレー症候群以外の免疫介在性及び神経炎症性の事象について、臨床試験及び海外製造販売後に本剤接種の重篤な事象が報告されており、背景発現率との比較においても本剤群で不均衡が認められていることを踏まえると、本剤の重要な潜在的リスクとして設定し、添付文書において、海外製造販売後に ADEM や横断性脊髄炎等が報告されている旨の情報提供を行うとともに、被験者に対してこれらの発現が疑われる症状について説明する旨を記載し、注意喚起する必要があると考える。また、背景発現率との比較で不均衡は認められていないが、臨床試験で認められた因果関係の否定できない免疫介在性及び神経炎症性の事象として、顔面麻痺についても注意喚起する必要があると考える。本邦においても、製造販売後に引き続き情報収集を行い、適切に対応する必要がある。

### 7.R.3.3 特殊な集団における安全性について

#### 7.R.3.3.1 基礎疾患を有する者

海外 COV3001 試験及び海外 COV3009 試験におけるベースラインの基礎疾患の有無別の有害事象の要約を表 63 及び表 64 に示す。本剤単回接種後及び 2 回目接種後のいずれにおいても、局所及び全身性の特定有害事象の発現割合は、基礎疾患を有する被験者の方が、基礎疾患を有しない被験者に比べて低か

った。なお、基礎疾患の有無別の特定外有害事象の発現割合は、重篤な事象も含め、本剤群及びプラセボ群において、それぞれ大きく異なる傾向はなかった。

表 63 ベースラインの基礎疾患\*の有無別の有害事象の要約（海外 COV3001 試験（主要解析）：安全性サブセット）

	基礎疾患あり		基礎疾患なし	
	本剤群 (1,135 例)	プラセボ群 (1,164 例)	本剤群 (2,221 例)	プラセボ群 (2,216 例)
局所の特定有害事象	487 (42.9%)	226 (19.4%)	1,200 (54.0%)	432 (19.5%)
グレード 3 以上	7 (0.6%)	2 (0.2%)	16 (0.7%)	4 (0.2%)
全身の特定有害事象	563 (49.6%)	423 (36.3%)	1,290 (58.1%)	765 (34.5%)
グレード 3 以上	15 (1.3%)	10 (0.9%)	46 (2.1%)	11 (0.5%)
因果関係ありとされた全身の特定有害事象	547 (48.2%)	411 (35.3%)	1,272 (57.3%)	720 (32.5%)
グレード 3 以上	15 (1.3%)	10 (0.9%)	45 (2.0%)	10 (0.5%)
特定外有害事象	147 (13.0%)	144 (12.4%)	293 (13.2%)	263 (11.9%)
グレード 3	4 (0.4%)	7 (0.6%)	12 (0.5%)	9 (0.4%)
グレード 4	0	1 (0.1%)	3 (0.1%)	1 (<0.1%)
因果関係ありとされた特定外有害事象	64 (5.6%)	52 (4.5%)	178 (8.0%)	102 (4.6%)

\* : 肥満、1型糖尿病、2型糖尿病、高血圧、重篤な心疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、神経学的疾患、脳血管疾患、慢性腎疾患、癌、肝疾患、造血細胞移植後の免疫抑制状態にある患者、サラセミア、鎌状赤血球症

グレード 3・4 の定義は表 67～表 69 参照

表 64 ベースラインの基礎疾患\*の有無別の各回接種後の有害事象の要約（海外 COV3009 試験：安全性サブセット）

	基礎疾患あり				基礎疾患なし			
	1 回目接種後		2 回目接種後		1 回目接種後		2 回目接種後	
	本剤群 (1,257 例)	プラセボ群 (1,297 例)	本剤群 (599 例)	プラセボ群 (550 例)	本剤群 (1,758 例)	プラセボ群 (1,755 例)	本剤群 (960 例)	プラセボ群 (875 例)
局所の特定有害事象	637 (50.7%)	275 (21.2%)	290 (48.4%)	97 (17.6%)	1,039 (59.1%)	378 (21.5%)	606 (63.1%)	155 (17.7%)
グレード 3 以上	5 (0.4%)	2 (0.2%)	6 (1.0%)	0	4 (0.2%)	4 (0.2%)	4 (0.4%)	3 (0.3%)
全身の特定有害事象	685 (54.5%)	467 (36.0%)	273 (45.6%)	174 (31.6%)	1,079 (61.4%)	671 (38.2%)	548 (57.1%)	268 (30.6%)
グレード 3 以上	16 (1.3%)	9 (0.7%)	10 (1.7%)	5 (0.9%)	39 (2.2%)	5 (0.3%)	15 (1.6%)	0
因果関係ありとされた全身の特定有害事象	659 (52.4%)	443 (34.2%)	268 (44.7%)	164 (29.8%)	1,056 (60.1%)	638 (36.4%)	542 (56.5%)	259 (29.6%)
グレード 3 以上	15 (1.2%)	9 (0.7%)	10 (1.7%)	5 (0.9%)	38 (2.2%)	5 (0.3%)	15 (1.6%)	0
特定外有害事象	202 (16.1%)	149 (11.5%)	62 (10.4%)	48 (8.7%)	252 (14.3%)	183 (10.4%)	97 (10.1%)	72 (8.2%)
グレード 3 以上	9 (0.7%)	10 (0.8%)	7 (1.2%)	4 (0.7%)	12 (0.7%)	6 (0.3%)	5 (0.5%)	3 (0.3%)
因果関係ありとされた特定外有害事象	126 (10.0%)	85 (6.6%)	28 (4.7%)	19 (3.5%)	157 (8.9%)	94 (5.4%)	51 (5.3%)	30 (3.4%)
グレード 3 以上	5 (0.4%)	1 (0.1%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	4 (0.2%)	4 (0.2%)	2 (0.2%)	0

\* : 肥満、1型糖尿病、2型糖尿病、高血圧、重篤な心疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、神経学的疾患、脳血管疾患、慢性腎疾患、癌、肝疾患、造血細胞移植後の免疫抑制状態にある患者、サラセミア、鎌状赤血球症

グレード 3・4 の定義は表 67～表 69 参照

機構は、臨床試験の結果から、基礎疾患有する被験者において、全体集団及び基礎疾患有さない被験者と比較して特別に注意を要する安全性上の懸念は認められないことを確認した。ただし、臨床試験に組み入れられた被験者の有していた基礎疾患は限られる一方で、製造販売後には、フレイルの者、免疫不全・免疫抑制状態にある者等を含め、様々な状態の基礎疾患有する者への接種が想定されるため、多様な背景を有する被接種者における安全性情報の収集及び適切な対応が必要と考える。

### 7.R.3.3.2 妊婦及び授乳婦

妊娠及び授乳婦に対する本剤投与について、申請者は以下のように説明している。

妊娠への投与について、海外 COV3001 試験では、主要解析のデータカットオフ日（2021 年 7 月 9 日）までに、妊娠が 49 例（うち、36 例に本剤を接種）で認められた。大部分の妊娠の転帰は不明であるが、妊娠前 3 カ月以内に本剤が接種されたと考えられる 22 例において不全流産及び稽留流産が各 1 例、妊娠中に本剤が接種された 14 例において自然流産、異所性妊娠及び不全流産が各 1 例報告されている。一方、妊娠前 3 カ月以内にプラセボが接種された 11 例において、不全流産、稽留流産及び胎児発育異常各 1 例が報告された。いずれも重篤な有害事象として報告されたが、治験薬接種との因果関係は否定された。海外 COV3009 試験では、安全性評価のためのデータロック日（2021 年 8 月 23 日）までに 30 例の妊娠が報告され、このうち 21 例は妊娠前 3 カ月以内又は妊娠中に本剤を接種されており、残りの 9 例はプラセボを接種されていた。報告された妊娠の多くが妊娠の転帰不明であるが、妊娠前 3 カ月以内に本剤が接種されたと考えられる 12 例において自然流産及び流産が各 1 例、妊娠中に本剤が接種された 9 例において先天異常が 1 例報告されている。一方、妊娠前 3 カ月以内にプラセボが接種された 4 例において自然流産が 1 例、妊娠中にプラセボが接種された 5 例において異所性妊娠が報告された。いずれも重篤な有害事象として報告されたが、治験薬接種との因果関係は否定されている。

また、本剤の臨床試験及び海外製造販売後において、一定の期間に得られた安全性情報を踏まえ、本剤の妊娠及び授乳婦への接種に関する包括的な評価を行った。20■年■月■日までに、本剤の安全性データベースにおいて、妊娠又は授乳婦等への本剤の接種例として 691 件（臨床試験 146 件、海外製造販売後 545 件）が確認された。このうち、569 件が妊娠中、90 件が授乳中、1 件が妊娠中及び授乳中に本剤が曝露され、31 件はパートナーの臨床試験への参加による本剤の曝露であった。601 件の妊娠に関する報告のうち、個別の妊娠例として 549 例が特定された。妊娠の転帰が判明している 118 例のうち 45 例の転帰が流産（不全流産及び稽留流産を含む）であり、受胎日に近い時期から妊娠初期に本剤を接種した女性に多かった。現時点で妊娠継続中の者も多いことから、更なる追跡調査によって更なる妊娠転帰が明らかになった際には、流産の発生率が自然発生率と異なるか評価される予定である。妊娠及び／又はその出生児で報告された重篤な有害事象は、通常のワクチン接種後の反応原性を除くと 1 例のみ報告されている事象であり、本剤接種との間に明確な因果関係ありと判断された事象はなかった。なお、血小板減少症を伴う血栓症、静脈血栓症、免疫性血小板減少症及びギラン・バレー症候群を含む本剤と関連があるまれで重篤な有害事象の報告はなかった。しかしながら、妊娠以外の者と比較して妊娠でこれらの事象の発現状況が異なるか否かを判断するには情報が不足している。なお、開発中のものも含む、他の Ad26 ベクターウクチン（エボラワクチン（欧州にて 2020 年 7 月承認（販売名 : Zabdeno）、RSV ワクチン等）では、妊娠への曝露に関する多くの情報が得られており、この集団での Ad26 ベクターの使用について、これまでに安全性上の懸念は認められていない。

授乳婦への投与について、本剤の第Ⅲ相試験（海外 COV3001 試験及び海外 COV3009 試験）は、授乳中の女性も参加可能であり、約 200 例の授乳婦が本剤を接種した。これらの女性では、本剤接種と関連のある重篤な有害事象は認められなかった。なお、これまでに、1,042 例の授乳中の女性が Ad26 ベクターをプラットフォームとするエボラワクチンを接種されたが、本剤の成分又は本剤により誘導される抗体のヒトにおける乳汁移行性は明らかではない。また、本剤接種による乳汁產生への影響及び母乳栄養児に対する影響について、ヒトでのデータは得られていない。入手可能な臨床及び非臨床生体内分布試験又は排出試験においても、Ad26 ベクターの母乳への移行については評価していない。しかしながら、これまでの他の Ad26 ベクターのワクチンの非臨床試験において、体内分布は限られていること及び当該ワクチンの臨床試験において排出経路が限られていたことを踏まえると、本剤が母乳中に移行する可能性は低いと考える。また、仮に少量の本剤が一過性に乳汁中に移行するとしても、本剤は複製能のな

いウイルスベクターワクチンであり、完全な SARS-CoV-2 ウィルス情報をコードしていないことから、母乳栄養児に対するリスクになるとは考えられない。

以上より、妊婦及び授乳婦に本剤を接種した際に特定の安全性上の懸念はなく、全体的なベネフィット・リスク評価は肯定的であり、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、この集団で SARS-CoV-2 の感染症予防のために、本剤を接種することは妥当であると考える。一方、現時点では妊婦及び授乳中の女性における本剤の安全性情報は限られることから、引き続き海外における安全性情報に基づく評価に加え、国内においても製造販売後調査や自発報告等から得られる情報も踏まえて安全性監視を行う予定である。

機構は、申請者の考え方を了承した。

#### 7.R.3.4 疾患増強リスクについて

SARS-CoV-2 ワクチンについては、VAERD を含む VAED が理論上のリスクとして考えられる (Vaccine 2020; 38: 4783-91、Science 2020; 368: 945-6)。本剤の VAERD を含む VAED について、申請者は以下のように説明している。

COVID-19 の臨床症状は、呼吸器症状に限定されないため、VAERD だけでなく、より広域の VAED も考慮し、本剤の安全性監視が行われている。本剤の非臨床試験成績からは、本剤の VAERD 及び VAED のリスクは低いことが示唆された (3.R.3 参照)。また、海外 COV1001 試験の免疫原性評価において、本剤が Th1 優位な CD4 免疫応答による細胞免疫を誘導することが示され、VAERD 及び VAED のリスクは低いことが示唆された。

海外 COV3001 試験では、VAED/VAERD のリスクに関する検討として、COVID-19 と診断された事象について、重度／致命的な疾患又は死亡の発現率がプラセボ群より本剤群で上回ることがないか評価した。重度／致命的な COVID-19 の例数は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ治験薬接種後 28 日以降に 5 例及び 34 例、接種後 14 日以降に 14 例及び 60 例であった。さらに、試験を通して、重篤な有害事象として報告された COVID-19 は、本剤群 8 例に対し、プラセボ群で 44 例であり、プラセボ群で発現例数がより多かった。したがって、臨床試験の結果から、VAERD を含む VAED のリスクの徴候は示されていないと考える。

最新の PBRER (対象期間 : 20■ 年 ■ 月 ■ 日から 20■ 年 ■ 月 ■ 日) 及び最新の Summary safety report (対象期間 : 20■ 年 ■ 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日) に示された累積の安全性データにおいても、本剤の VAERD を含む VAED のリスクを示唆する情報は得られていない。

しかしながら、長期安全性及び有効性データが得られていないことからリスクを完全に除外するにはエビデンスは十分ではないと考えるため、国内外で実施中の臨床試験及び製造販売後の最新情報に基づき、引き続き本剤の当該リスクに関する検討を行い、本剤のリスク・ベネフィットバランスに影響を与える情報が得られた場合には、適切に対応する予定である。

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

### 7.R.3.5 海外における使用許可後又は製造販売後の安全性情報について

7.R.3.2 に記載した事象を除き、海外製造販売後の安全性情報に基づき検討が行われた主な事象について、申請者は以下のように説明している。

#### ① 免疫性血小板減少症（ITP）

本剤の臨床試験及び海外製造販売後の報告から、免疫性血小板減少症に関する MedDRA SMQ 「造血障害による血小板減少症」又は HLT 「血小板減少症」に該当する症例を抽出し（データロック日：20■年■月■日）、米国血液学会による 2018 年の ITP の症例定義（Hematology 2018; v2018: 561-7）を用い、ITP 事象を特定した。国内外臨床試験では、本剤接種後に ITP に該当する症例の報告はなかった。海外 COV3012 試験（非盲検、非企業主導）では、ITP が 2 件（confirmed（確定）及び likely（可能性あり）が各 1 件）報告された。海外製造販売後においては ITP が 217 件報告され、suspected（疑われる）が 151 件、likely が 63 件、confirmed が 3 件であった。転帰死亡は 4 件であった（suspected が 3 件、likely が 1 件）。Likely の 9 件、suspected の 2 件及び confirmed の 3 件は ITP の既往があり、本剤接種から 34 日（中央値 7 日）の間に増悪を認めた症例であった。症例報告の半数は米国の症例であった。多くの自発報告症例の詳細情報は得られておらず、評価には限界があるが、本剤における発現率と背景発現率との比較では、血小板減少症の全症例と ITP に該当する症例のいずれの比較においても不均衡を示した。本剤接種後の ITP の発現は非常にまれであるが、臨床試験及び海外製造販売後において症例が報告されており、死亡に至った例もあることから、ITP を重要な潜在的リスクと考え、添付文書等において、ITP が発現する可能性や必要に応じて血小板数の検査を行う旨等を医療関係者及び被接種者に注意喚起し、製造販売後調査等において情報収集及び安全性監視を行う。

#### ② 毛細血管漏出症候群（CLS）

20■年■月■日までに、海外製造販売後における使用において、本剤接種後に CLS が 3 例認められたことから、本剤接種後の CLS のリスクについて評価を行った。臨床試験では、本剤接種後に CLS は報告されていなかった。20■年■月■日から 20■年■月■日の期間に、本剤の安全性データベースで特定された CLS は 7 例（男性 3 例、女性 4 例、年齢中央値（範囲）62.1（50～92）歳）であった。本剤接種から発症までの期間の中央値は 1 日であった。7 例全例が重篤で、転帰は死亡 4 例、軽快、未回復及び報告なし各 1 例であった。

本剤接種と CLS の発現との時間的関連等から、本剤との因果関係が示唆されたため、添付文書等において注意喚起が必要と判断した。また、転帰が死亡の症例の中には、CLS の既往のある者がいたことから、本剤接種が CLS の既往歴のある者における CLS の発現や増悪に寄与する可能性は否定できないため、CLS の既往歴がある者への本剤接種は不適当である旨を添付文書において記載する。

機構は、ITP を本剤の重要な潜在的リスクとして設定し、当該リスクに関する情報提供を行うとともに、血小板数検査の必要性等のリスク最小化を図るための注意喚起を行うとの申請者の方針は適切と考える。また、CLS について、既往歴のある者を接種不適当者に設定し、添付文書において注意喚起を行うとの申請者の説明を了承した。本剤の安全性については、実施中の臨床試験における継続的な評価に加え、海外製造販売後等に収集される安全性情報に基づき、定期的な評価が行われ、必要に応じて安全対策措置が講じられている。今後も、引き続き国内外における本剤の安全性情報を適切に収集し、必要に応じた安全対策を行うことが重要と考える。

#### 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。本剤の臨床的位置付けについて、申請者は以下のように説明している。

海外 COV3001 試験の結果、本剤は単回接種で中等症以上の COVID-19 の発症に対して有効なワクチンであることが示された。また、重度／致命的な COVID-19 の予防効果も期待でき、安全性についても忍容性が確認された。また、COVID-19 に対する予防効果の強化及び持続を期待し、本剤を 2 カ月間隔で 2 回接種した海外 COV3009 試験を実施し、本剤を 2 回接種した場合においても、中等症以上の COVID-19 の発症について有効性が示され、安全性について特段の問題は認められなかった。海外 COV3001 試験成績に基づく本剤の単回接種による COVID-19 の発症予防は世界的なパンデミックへ対処するために有用であると考えている。一方、COVID-19 の継続的な流行においては、本剤を 1 回接種後 2 カ月以上経過後に本剤を追加接種することにより、COVID-19 に対する予防効果の増強及び維持に加え、新たな変異株に対しても一定の有効性が期待できると考える。

また、本剤は解凍後、2~8°Cで保管可能であり、医療機関等での取扱いが簡便であること、単回接種であることから、接種の実施が比較的容易であり、接種に係る医療機関及び医療スタッフの負担も軽減されるものと考える。

本邦においては、現時点で、多くの国民が SARS-CoV-2 ワクチンの初回免疫を完了し、追加免疫のための接種も進められている。しかしながら、既承認の SARS-CoV-2 ワクチンの初回免疫は 2 回接種であるため、仕事の都合、副反応への懸念等の様々な理由から複数回接種が受けらず、未接種の者又は初回免疫を完了していない者が少数ながら存在する。本剤は 1 回の接種でも初回免疫としての予防効果が得られることから、接種に伴う負担を軽減し、COVID-19 への対策としてのワクチン接種の促進に貢献することができる。また、mRNA をプラットフォームとするワクチンで認められる副反応を懸念し SRAS-CoV-2 ワクチンの接種を躊躇している者や mRNA ワクチンの 1 回目接種時にアレルギー反応等の副反応の経験から追加接種ができていない者に対して、本剤は選択肢の 1 つとなる。

本剤は世界で 100 を超える国／地域及び WHO 条件付き承認や緊急供給の承認を取得しており、米国では 2021 年 10 月に本剤の追加接種に係る緊急使用許可が得られ、欧州では 2021 年 12 月に本剤の追加接種を可能とする一部変更承認がなされた。米国や欧州では追加接種用のワクチンとしても使用されている状況を踏まえると、海外等で本剤の接種を受けた後に本邦で本剤の追加接種を希望する者に対する使用も想定される。また、海外では、本剤、スパイクバックス筋注又はコミナティ筋注による初回免疫の最終接種から 12 週以上経過した 18 歳以上の成人を対象に、本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 又は他の SARS-CoV-2 ワクチン（スパイクバックス筋注又はコミナティ筋注）を追加接種した際の安全性及び免疫原性を検討する非盲検試験（NIH/NIAID 主導の第 I / II 相試験（DMID21-0012）、CTD 5.3.5.1.4）が実施されている。初回免疫として本剤、スパイクバックス筋注及びコミナティ筋注を接種された各群（初回本剤群 50 例、初回スパイクバックス群 49 例、初回コミナティ群 51 例）に本剤が接種され、150 例全例が安全性及び免疫原性の解析対象集団とされた。本剤による追加接種後 14 日における SARS-CoV-2 に対する中和抗体価（シードウイルスを用いたルシフェラーゼレポーターアッセイ）に基づき、本剤による追加接種前後の GMFR を検討したところ、初回本剤群、初回スパイクバックス群、初回コミナティ群でそれぞれ 4.1 倍、6.2 倍、12.5 倍であり、初回免疫に用いたワクチンがいずれの場合も本剤の追加接種により液性免疫応答の増強が認められた。安全性について、本剤の追加接種後 7 日までに認められた特定有害事象（局所：疼痛／圧痛、紅斑／発赤、硬結／腫脹、全身性：頭痛、倦怠感・疲労、筋肉痛、関節痛、恶心、悪寒、発熱（38°C以上））のうち、主な事象は、局所の特定有害事象としては疼痛／圧痛、全身性の特

定有害事象としては、倦怠感／疲労、筋肉痛、頭痛であった。本剤の追加接種後 28 日までに認められた特定外有害事象及び副反応（本剤との因果関係が否定できないと判断された特定外有害事象）の発現割合は、初回本剤群で 36.0%（18/50 例）及び 6.0%（3/50 例）、初回スパイクバックス群で 30.6%（15/49 例）及び 14.3%（7/49 例）、初回コミナティ群で 39.2%（20/51 例）及び 15.7%（8/51 例）であった。データカットオフ日（2021 年 9 月 24 日）までに、重篤な有害事象が初回スパイクバックス群で 1 例（急性胆囊炎）報告されたが、本剤接種との因果関係は否定された。死亡、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

加えて、現在、実施中の海外 COV2008 試験ではコミナティ筋注による初回免疫後に本剤を接種したときの免疫原性及び安全性を評価しており、結果が得られた際には当該結果に基づき、添付文書を改訂する等の適切な対応を行う予定である。本邦における公的接種による既承認の SARS-CoV-2 ワクチンの接種状況を踏まえると、本剤は、本剤とは異なる SARS-CoV-2 ワクチンを接種した者に対する追加免疫（異種追加免疫）のための新たな選択肢の一つになり得ると考える。

機構は以下のように考える。

本邦では、2022 年 3 月 31 日時点で、複数の SARS-CoV-2 感染症に対する治療薬が承認され、本剤と同様に SARS-CoV-2 による感染症の予防を目的とするワクチンとして、コミナティ筋注（ファイザー株式会社）、バキスゼブリア筋注（アストラゼネカ株式会社）及びスパイクバックス筋注（旧販売名：COVID-19 ワクチンモデルナ筋注、武田薬品工業株式会社）が承認されている。これらの先行 3 剤とは異なり、本剤は、単回接種で有効性が確認され（7.2.2 及び 7.R.2.2 参照）、2 カ月以上の間隔で追加接種後にも有効性が認められた（7.2.3 及び 7.R.2.4 参照）。また、安全性について、本剤の臨床試験及び海外製造販売後において、本剤と類似のプラットフォームのワクチンであるバキスゼブリア筋注で注意すべきとされている血小板減少症を伴う血栓症等の事象が認められている。当該事象については、バキスゼブリア筋注と同様に本剤の接種にあたっても注意が必要であるが、適切な注意喚起及び適正使用の徹底によりリスク管理は可能であり、本剤で確認された COVID-19 に対する有効性及び SARS-CoV-2 の変異株に対して期待される有効性のベネフィットを考慮すると、本剤の安全性は忍容可能と判断できる。さらに、本剤は解凍後に 2~8°C で冷蔵保管可能な製剤として開発されていることから、基本的に日本で使用されている季節性インフルエンザワクチン等の一般的な感染症予防ワクチンの取扱いと同様に冷蔵庫保存が可能であり、流通、配送及び保管において特別な対応は不要である。加えて、既承認 SARS-CoV-2 による感染症の予防ワクチンの初回免疫が 2 回接種である一方、本剤は 1 回接種で有効性が検証されているワクチンであることも踏まえると、依然としてパンデミックが進行中であり、SARS-CoV-2 ワクチンによる効果的な予防が必要とされる現状において、本剤は SARS-CoV-2 感染症を予防するワクチンとしての新たな選択肢の 1 つとなり得る。本邦では、既承認の SARS-CoV-2 ワクチンによる初回免疫完了者は国民の約 80% に達し、そのうち mRNA ワクチンを接種した者が 99.9% を占める状況下であるが、mRNA ワクチン接種後に副反応が認められた者や様々な理由により mRNA ワクチンの接種を躊躇している者を含め、初回免疫が完了していない者が存在していること等から、有効な SARS-CoV-2 ワクチンの一つとして海外において広く使用されているワクチンであり、本邦において主に使用されている mRNA ワクチンとは異なるプラットフォームの本剤を承認し、COVID-19 の発症予防における新たな選択肢を増やす意義はあると考える。

以上を踏まえ、本剤の効能・効果は、申請時の効能・効果のとおり、「SARS-CoV-2 による感染症の予防」と設定することが適切と判断した。

## 7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量の設定について、以下のように説明している。

### 7.R.5.1 用量及び接種回数について

本剤の用量及び接種回数の設定について、申請者は以下のように説明している。

本剤の最初の臨床試験である海外 COV1001 試験で検討した  $5 \times 10^{10}$  vp 及び  $1 \times 10^{11}$  vp の 2 用量は、他の Ad26 ベクターウクチンについて成人を対象に実施した臨床試験の実績に基づき選択した。

海外 COV1001 試験の 18 歳以上 55 歳以下の被験者 375 例の 1 回目接種後 28 日間の免疫原性及び安全性の結果及び 65 歳以上の被験者の入手可能な結果に基づく中間解析において、本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 及び  $1 \times 10^{11}$  vp いずれの用量でも単回接種により液性免疫応答及び Th1 優位の細胞性免疫応答が誘導されることが示された。当該試験結果から、1 回接種でも液性免疫及び細胞性免疫に対するレスポンダーの割合が高い結果であったこと及び単回接種による発症予防効果が得られる場合、供給、接種促進等の観点から COVID-19 のパンデミック下では大きな利点となり得ることから、本剤の有効性に係る検証的試験である海外 COV3001 試験における本剤の用法・用量として  $5 \times 10^{10}$  vp の単回接種を選択した。

海外 COV3001 試験の結果、本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 単回接種の有効性が確認され（7.R.2 参照）、安全性及び忍容性についても許容可能であった（7.R.3 参照）ことから、SARS-CoV-2 による感染症予防のための初回免疫として、本剤  $5 \times 10^{10}$  vp を 1 回接種すると設定することは適切と考える。

一方で、海外 COV3001 試験等から、経時的な有効性の低下及び免疫原性の減少が示唆されたため、症候性 COVID-19 及び重度以上の COVID-19 の予防を優先すべき場合又は新たに出現した VOC が懸念される場合は、追加免疫のための接種を検討すべきである。

初回免疫から追加免疫までの接種間隔については、以下のように考える。

海外 COV1001 試験において、本剤  $5 \times 10^{10}$  vp を 1 回接種後、2 カ月又は 3 カ月の間隔で 2 回目を接種したコホートの中和抗体価の結果を表 65 に示す。本剤 2 回目接種後 14 日及び 28 日の GMT 及びベースラインに対する GMFR は、接種間隔が 3 カ月間隔のコホートで 2 カ月間隔のコホートに比べて高かった。

表 65 本剤  $5 \times 10^{10}$  vp を 2 カ月又は 3 カ月の接種間隔で 2 回接種したときの中和抗体価  
(海外 COV1001 試験 : PPI 集団)

		2 カ月間隔		3 カ月間隔	
		解析対象 例数	GMT [両側 95%CI]	解析対象 例数	GMT [両側 95%CI]
ベースライン		38	<LLOQ [<LLOQ, <LLOQ]	—	37 <LLOQ
1 回目 接種後	14 日	39	154 [113, 211]	2.9 [2.2, 3.7]	—
	28 日	39	260 [196, 346]	4.4 [3.3, 5.7]	—
2 回目接種前		39	212 [142, 314]	3.7 [2.6, 5.2]	35 236 [169, 328] 4.1 [3.0, 5.7]
2 回目 接種後	7 日	39	313 [219, 446]	5.6 [4.0, 7.7]	19 376 [290, 488] 6.5 [5.0, 8.4]
	14 日	39	518 [354, 758]	8.8 [6.1, 12.8]	34 904 [691, 1184] 15.6 [11.9, 20.4]
	28 日	38	424 [301, 597]	7.4 [5.4, 10.2]	37 694 [473, 1018] 12.2 [8.4, 17.6]

また、海外 COV1001 試験のコホート 2a (18 歳以上 55 歳以下の健康成人) において、本剤  $5 \times 10^{10}$  vp を 1 回接種後 6 カ月の間隔で 2 回目を接種した場合の中和抗体価（シュードウイルス<sup>43)</sup>を用いたルシフエラーゼレポーター・アッセイ）及び S タンパク質結合抗体濃度（ELISA）の推移を表 66 に示す。2 回目

<sup>43)</sup> HIV-1 ベクターを用いて作成された SARS-CoV-2 (D614G 変異株及びベータ株) 由来 S タンパク質を発現するシュードウイルス

接種前に対する中和抗体の GMFR [両側 95%CI] は、2 回目接種後 28 日では 5.6 [2.5, 12.6] であり、急速かつ顕著に中和抗体価の上昇が認められた。

**表 66 本剤  $5 \times 10^{10}$  vp を 6 カ月間隔で 2 回接種したときの中和抗体の GMT 及び S タンパク質結合抗体の GMC  
(海外 COV1001 試験：コホート 2a (PPI 集団) )**

	中和抗体			S タンパク質結合抗体 (ELISA)		
	解析対象例数	GMT [両側 95%CI]	ベースラインからの GMFR [両側 95%CI]	解析対象例数	GMC (EU/mL) [両側 95%CI]	ベースラインからの GMFR [両側 95%CI]
ベースライン	17	<LLOQ	—	27	<LLOQ (-;-)	—
1 回目接種後 28 日	17	150 [77, 294]	4.0 [2.3, 7.2]	27	420 [322, 549]	8.4 [6.4, 10.9]
2 回目接種前	17	319 [131, 779]	8.6 [3.9, 19.0]	20	798 [441, 1443]	15.9 [8.8, 28.7]
2 回目	7 日	1136 [703, 1835]	27.0 [16.7, 43.7]	17	3779 [2583, 5529]	75.1 [51.3, 109.9]
接種後	28 日	2127 [1426, 3171]	50.6 [30.4, 75.5]	15	5108 [3402, 7669]	101.6 [67.6, 152.5]

これらの結果から、本剤  $5 \times 10^{10}$  vp を 2 カ月以上の間隔で 2 回接種することにより中和抗体価の上昇が認められ、中和抗体価は 1 回目からの接種間隔が長くなるほど高くなると予想される。海外 COV3009 試験においては、本剤  $5 \times 10^{10}$  vp を 2 カ月の間隔で 2 回接種の有効性が確認されており、また、本剤の 2 回目接種後の安全性について、初回接種と比較して新たな安全性の懸念は認められていない。

以上より、用法・用量を「0.5 mL を 1 回、筋肉内に注射する」と設定し、使用上の注意において、本剤の初回接種から少なくとも 2 カ月以上経過した後に追加接種を行うことができる旨を記載し、初回接種と追加接種の間隔が長くなるほど免疫反応は高くなると予想されることについて情報提供する予定である。なお、海外 COV1001 試験等の海外試験において、本剤を 2 カ月又は 3 カ月間隔で 2 回接種した以降 6 カ月間は一定の免疫応答の持続が確認されているが、本剤の 2 回接種における有効性の持続については引き続きモニタリングを行い、SARS-CoV-2 の新たな変異体の出現への対応としても、更なる追加接種の必要性について、検討する予定である。

### 7.R.5.2 接種対象年齢について

本申請の臨床データパッケージに含まれる臨床試験の主な対象年齢は、18 歳以上である。18 歳未満の者を対象に含めた海外 COV2001 試験の計画当初は、12 歳以上 17 歳以下のコホートでも本剤  $2.5 \times 10^{10}$  vp 及び本剤  $5 \times 10^{10}$  vp の 2 用量を検討する予定であったが、16~17 歳を組み入れたセンチネルコホートから得られた本剤  $2.5 \times 10^{10}$  vp の免疫原性データに基づき、12~17 歳では本剤  $5 \times 10^{10}$  vp の評価は行わないことを決定した。したがって、本剤  $5 \times 10^{10}$  vp の接種対象年齢は、有効性、安全性及び免疫原性の評価を行った 18 歳以上の成人とすることが適切と考える。なお [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] 本邦においても、海外の臨床試験の結果を踏まえて開発を検討する予定である。

機構は、以下のように判断した。

海外 COV3001 試験の成績から、本剤  $5 \times 10^{10}$  vp の単回接種による COVID-19 の発症予防効果が検証され、忍容性が認められたことから、当該用法・用量を設定することは可能である。また、国内 COV1002 試験、海外 COV1001 試験及び海外 COV3001 試験の免疫原性の結果を踏まえると、日本人においても当該用法・用量により有効性は期待できる (7.R.2.2 参照)。

一方、海外 COV3001 試験と並行して実施された海外 COV3009 試験の成績から、本剤を 2 カ月間隔で 2 回接種した際にも、COVID-19 の発症予防効果が検証され、国内 COV1002 試験も含めた他の臨床試験

においても本剤を2回接種した際の安全性について、忍容性が認められた。海外COV3001試験の主要解析以降の二重盲検期終了時点での有効性の解析結果、海外COV1001試験等で認められた本剤の単回接種後の免疫原性の経時的な低下を踏まえると、既承認のワクチンと同様に、本剤においてもCOVID-19に対する発症予防効果の減弱が懸念されることから、7.R.2.3に記載したとおり、パンデミックが継続し、引き続きSARS-CoV-2に対する免疫維持が必要な状況下においては、海外COV3009試験で検討された本剤の2回目接種についても可能とする用法・用量を設定する必要がある。本剤の2回目接種の要否については、SARS-CoV-2の感染流行状況や被接種者の背景等を考慮し、本剤の2回接種により期待されるベネフィット及び本剤の安全性情報等から慎重に判断する必要があり、その旨を併せて情報提供すること、さらに、本剤の追加接種の要否を適切に判断するためのベネフィット及びリスクに関する最新且つ十分な情報提供を行うことも重要である。なお、本剤の追加接種以降の有効性の持続性は現時点で確認されておらず、更なる追加接種については必要に応じて検討されるものと考えられるが、現時点で得られているデータからは、本剤を3回接種した際の有効性及び安全性は評価されていない旨を併せて情報提供する必要があると考える。

本剤の初回接種後に追加接種を行う時期については、本剤の追加接種の有効性及び安全性に係る主要な根拠が海外COV3009試験であることを踏まえ、「本剤初回接種から少なくとも2カ月後」とし、添付文書において情報提供することが適切と考える。なお、海外COV1001試験等の安全性及び免疫原性の結果を踏まえると、本剤の初回接種と追加接種との間隔がやむを得ず2カ月を超える場合であっても、本剤の2回目接種は安全性の観点からは許容されると考える。臨床試験で本剤の2回目接種において忍容性の確認されている接種間隔に関する情報を、別途臨床現場及び被接種者に対して提供する必要があると考える。一方、海外COV1001試験等の成績から、より長い接種間隔で接種した場合により高い免疫応答が期待できる旨を情報提供するとの申請者の方針について、COVID-19の発症予防効果を發揮するに必要な中和抗体価等の免疫原性の閾値は確立していないことを踏まえると、接種間隔の違いによる免疫応答の上昇の臨床的意義は不明であり、また、許容される接種間隔の上限が設定されていないことから、適切ではないと考える。

既承認のSARS-CoV-2ワクチン接種後の追加免疫において本剤を使用することについては、現時点で示された情報のみからは、その有効性及び安全性を評価することは困難である。したがって、現時点では、異なるSARS-CoV-2ワクチンを接種した者に対する本剤の有効性及び安全性は評価されていない旨を情報提供する必要がある。しかしながら、既承認のSARS-CoV-2ワクチンによる公的接種が進められている本邦での本剤の位置付けを踏まえると、実施中の海外COV2008試験を含め、今後得られる試験成績に基づき、異種追加免疫における本剤の有効性及び安全性を評価し、臨床現場及び被接種者に対して情報提供すべき事項を検討する必要がある。

以上の点及び本剤の接種対象年齢に関する申請者の説明から、本剤の用法・用量は、以下のとおり設定することが適切と判断した。

#### [用法及び用量]

通常、18歳以上の者に、1回0.5mLを筋肉内に接種する。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項への対応について、以下のように説明している。

本剤の RMP における安全性検討事項としては、ショック、アナフィラキシーや血小板減少症を伴う血栓症等の事象を設定する予定である。日本人の安全性情報は限られていることを踏まえ、本剤の接種を受けた者を対象として、RMP に設定された各検討事項を含め、本剤の使用実態下における安全性を検討する使用成績調査（調査予定例数：3,000 例、観察期間：28 日間）を実施する予定である。また、本調査において、COVID-19 が報告された場合には、VAERD を含む VAED に関する詳細情報の収集を行う。また、当該リスクについては、より長期の安全性としての評価も必要と考えることから、国内で実施する本調査に加え、継続して実施中の臨床試験から得られるデータ、2 カ月に 1 度の頻度で検討される本剤の安全性評価（Safety summary report の発行）、半年に 1 度のリスク・ベネフィット評価（PBRER の発行）や自発報告等の通常の医薬品安全性監視活動から得られる情報も踏まえた評価を行う。

海外における使用において、本剤を含むアデノウイルスベクターをプラットフォームとする SARS-CoV-2 ワクチンのリスクとして検出及び特定された血小板減少症を伴う血栓症については、当該リスクに関する主な症状や所見、診断・治療に際しての注意事項を医療従事者及び被接種者が理解し、早期発見、早期診断・治療に繋がるような情報提供を行う予定である。当該リスクについては、バキスゼブリア筋注の本邦における承認後に、診断及び治療の手引きが関連学会により作成されている。本剤の製造販売後においても、バキスゼブリア筋注と同様に注意喚起等が必要であるため、最新情報に基づく診断及び治療の手引きの改訂等、本剤の安全対策の一環として、関連する学会や専門家とも連携して検討を行う。

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。

本剤の日本人における安全性に係る情報は限られていることを踏まえると、本剤の製造販売承認後に、使用実態下の安全性を検討する使用成績調査を実施する方針については受け入れ可能である。ただし、申請者が計画している使用成績調査の観察期間は 28 日間であり、当該調査の検討事項としている血小板減少症伴う血栓症等の重要な特定されたリスクや ITP 等の重要な潜在的リスクを評価するには不十分であること、SARS-CoV-2 の流行状況によって本剤接種後に本剤や他の SARS-CoV-2 ワクチンを追加接種した場合の情報（例えば、追加接種された場合の接種間隔に関する情報等）を収集することができないことから、28 日間の観察期間に加え、追跡期間の設定をする等、より長期の使用実態下に係る情報を収集できる調査計画とすることがより適切であると考える。

血小板減少症を伴う血栓症について、リスク低減を目的とした医療従事者向け及び被接種者向けの情報提供、関連学会や専門家との連携等の申請者の方針は適切と考える。また、その他の特定されたリスク、免疫介在性及び神経炎症性の事象や ITP 等の潜在的リスク、並びに妊婦等への本剤の接種に関する安全性等、引き続き情報収集を行い、海外製販後の情報も踏まえて評価を行った上で、必要な注意喚起・情報提供を行う必要があると考える。

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

## 8. カルタヘナ法第四条に基づく遺伝子組換え生物等の一種使用に関する規程への対応

現在、審査中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

## 9. 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

### 9.1 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。

### 9.2 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。

## 10. 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、本剤の SARS-CoV-2 による感染症の予防に対する有効性が示され、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。また、本剤は、COVID-19 の流行が拡大し始めてから早期に開発に着手され、海外 COV3001 試験において SARS-CoV-2 による感染症の発症予防効果の検証結果が得られており、欧米を含めた世界中で使用可能とされている。なお、本邦においては、令和4年2月24日付け「水際対策強化に係る新たな措置（27）」において、当該措置で有効と認められる新型コロナウイルス感染症に対するワクチン接種証明書の適用対象として指定されている。このような状況や本剤で考えられ得る位置付けを踏まえると、COVID-19 の予防における新たな選択肢の1つとして本剤を使用可能とすることの臨床的意義はあるものと考える。

機構は、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考えるが、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。

## 11. その他

### 11.1 有害事象のための重症度評価尺度

本剤の臨床試験における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）を改変した表 67～表 69 のとおりであり、当該評価尺度に基づき評価された。

表 67 局所反応（局所の特定有害事象を含む）の重症度分類

	軽度 (グレード 1)	中等度 (グレード 2)	重度 (グレード 3)	生命を脅かす可能性がある (グレード 4)
疼痛／圧痛	症状は認識しているが、容易に耐えられる。 活動に支障はない。 触れたときに不快感を感じるにすぎない。	顕著な症状がある。活動の変更又は薬物の使用が必要である。運動に伴う不快感がある。	耐え難い症状がある。 仕事、学業又は日常活動ができない。麻薬系鎮痛薬を使用する。	入院する。 疼痛／圧痛によって基本的な自己管理ができない。
紅斑 <sup>a</sup>	25～50 mm	51～100 mm	> 100 mm	入院する。壊死又は剥脱性皮膚炎が認められる。
腫脹 <sup>a</sup>	25～50 mm	51～100 mm	> 100 mm	入院する。壊死が認められる。
硬結 <sup>a, b</sup>	25～50 mm	51～100 mm	> 100 mm	入院する。壊死が認められる。

a : 直径から判定する。

b : 国内 COV1002 試験のみ設定

表 68 バイタルサインの重症度分類

	軽度 (グレード1)	中等度 (グレード2)	重度 (グレード3)	生命を脅かす可能性がある (グレード4)
発熱 (°C) **	38.0～38.4	38.5～38.9	39.0～40.0	> 40
頻脈 (拍/分)	101～115	116～130	> 130	不整脈により入院する。
徐脈 (拍/分) ***	50～54	45～49	< 45	不整脈により入院する。
高血圧：収縮期 (mmHg)	141～150	151～155	> 155	悪性高血圧により入院する。
高血圧：拡張期 (mmHg)	91～95	96～100	> 100	悪性高血圧により入院する。
低血圧：収縮期 (mmHg)	85～89	80～84	< 80	低血圧性ショックにより入院する。
呼吸数 (回/分)	17～20	21～25	> 25	挿管する。

\* バイタルサインの測定はいずれも安静時に行う。

\*\* 体温測定の直前に、熱い又は冷たい飲み物を飲んだり、喫煙したりしないこと。

\*\*\* 安静時の心拍数は 60～100 拍/分である。一部の健康被験者集団（例：訓練されたスポーツ選手）において徐脈を確認する際には臨床的判断を行う。

表 69 全身反応（全身性の特定有害事象を含む）・全身性疾患の重症度分類

全身反応				
	軽度 (グレード1)	中等度 (グレード2)	重度 (グレード3)	生命を脅かす可能性がある (グレード4)
嘔吐	活動に支障はない、又は嘔吐が1～2回/24時間	活動にやや支障がある、又は嘔吐が2回超/24時間	日常生活が妨げられ、外来での静脈内水分補給が必要である。	入院する。低血圧性ショックが認められる。
悪心	軽微な症状がある。症状による仕事、学業又は自己管理行動への支障が軽微である又は全くない。	顕著な症状がある。活動の変更又は薬物の使用が必要である。欠勤、学校の欠席又は社会的活動の取り止めは生じない。	耐え難い症状がある。安静にする必要がある、及び／あるいは欠勤、学校の欠席又は社会的活動の取り止めが生じる。	入院する。基本的な自己管理ができない。
下痢	軟便が2～3回又は400 g 未満/24時間	便が4～5回又は400～800 g/24時間	水様便が6回以上又は800 g 超/24時間、あるいは経口補液が必要である。	入院する。低血圧性ショックが認められる、又は静脈内補液の適応がある。
頭痛	軽微な症状がある。症状による仕事、学業又は自己管理行動への支障が軽微である又は全くない。	顕著な症状がある。活動の変更又は薬物の使用が必要である。欠勤、学校の欠席又は社会的活動の取り止めは生じない。	耐え難い症状がある。安静にする必要がある、及び／あるいは欠勤、学校の欠席又は社会的活動の取り止めが生じる。 麻薬系鎮痛薬を使用する。	入院する。基本的な自己管理ができない。
疲労	軽微な症状がある。症状による仕事、学業又は自己管理行動への支障が軽微である又は全くない。	顕著な症状がある。活動の変更又は薬物の使用が必要である。欠勤、学校の欠席又は社会的活動の取り止めは生じない。	耐え難い症状がある。安静にする必要がある、及び／あるいは欠勤、学校の欠席又は社会的活動の取り止めが生じる。 麻薬系鎮痛薬を使用する。	入院する。基本的な自己管理ができない。
筋肉痛	軽微な症状がある。症状による仕事、学業又は自己管理行動への支障が軽微である又は全くない。	顕著な症状がある。活動の変更又は薬物の使用が必要である。欠勤、学校の欠席又は社会的活動の取り止めは生じない。	耐え難い症状がある。安静にする必要がある、及び／あるいは欠勤、学校の欠席又は社会的活動の取り止めが生じる。 麻薬系鎮痛薬を使用する。	入院する。基本的な自己管理ができない。
全身性疾患				
	軽度 (グレード1)	中等度 (グレード2)	重度 (グレード3)	生命を脅かす可能性がある (グレード4)
疾患又は臨床的有害事象	活動に支障なし。	活動にやや支障はあるが医学的介入の必要はない。	日常生活が妨げられ、医学的介入の必要がある。	入院する。

以上

## 審査報告（2）

令和4年5月16日

### 申請品目

[販売名] ジェコビデン筋注  
[一般名] コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（遺伝子組換えアデノウイルスベクター）  
[申請者] ヤンセンファーマ株式会社  
[申請年月日] 令和3年5月24日

### [略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

#### 1.1 臨床データパッケージ及び審査方針について

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

#### 1.2 有効性について

専門協議では、専門委員より審査報告（1）の「7.R.2 有効性について」の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本剤の変異株に対する有効性について、中和抗体価を含む免疫原性に基づき有効性をどのように判断するのか明確でないことは懸念事項であり、本邦において本剤の実臨床下での有効性や有効性の持続性をどのように確認していくかという点は今後の課題である。既承認の SARS-CoV-2 ワクチンも含め、海外における有効性の検討結果等に関する情報も踏まえて評価せざるを得ないと考えるが、新たな変異株に対する本剤の有効性については引き続き検討を行い、その結果を医療現場や被接種者に対して適切に情報提供する必要がある。
- 国内 COV1002 試験では、65歳以上（コホート2）において、20歳以上55歳未満（コホート1）に比べて本剤の2回目接種の中和抗体価が低い結果が示されている。本邦において高齢者は既に他の SARS-CoV-2 ワクチンを接種済みであり、本剤が用いられる場合は異種追加免疫の目的で接種されると想定されるため、今後、異種追加免疫における本剤の免疫応答や有効性に関する情報について、年齢等の背景因子が及ぼす影響の有無も含め、医療現場に必要な情報を可能な限り提供してほしい。
- 海外 COV3001 試験の部分集団解析における地域や人種による有効性の差異については、検討された COVID-19 確定例が少ないとや変異株の影響等から結果の解釈には限界があるが、今後も本剤

の有効性に影響を及ぼし得る背景因子に関する評価を行い、検討結果については引き続き情報提供する必要がある。

機構は、現在国内で流行中のオミクロン株も含めた変異株に対する最新の有効性に関する情報、有効性及び免疫原性に影響を与える背景因子に関する情報等、今後新たに得られる情報も含めて、適切に医療現場及び被接種者に対して情報提供するよう申請者に伝達し、申請者は適切に対応する旨回答した。

### 1.3 安全性について

専門協議では、審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」の機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、国内の既承認の SARS-CoV-2 ワクチンの接種の進捗状況を踏まえると、国内での本剤の使用数や得られる安全性情報は限定的となると考えられることから、海外において先行して集積する安全性情報を踏まえ、本邦においても必要な情報を遅滞なく医療現場及び被接種者に提供するよう申請者に求め、申請者は、適切に対応する旨回答した。なお、申請者は、海外での最新の注意喚起内容を反映する旨、及び今後も引き続き適切に対応する旨回答した。

### 1.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

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

- 本邦で SARS-CoV-2 ワクチンの接種を推進するにあたって、選択肢が多いことは重要であり、既承認 SARS-CoV-2 ワクチンを接種できない者等において、本剤は新たな選択肢の一つとして臨床的意義のあるワクチンである。
- 使用するワクチンの選択にあたり、本剤の単回接種の有効性が確認されている点は重要なポイントとなり得る。ただし、SARS-CoV-2 の変異株に対する有効性を含め、本剤の有効性については継続的に評価する必要があり、必要に応じて変異株に対応したワクチンへの切換えも検討することは重要と考える。
- 解凍後に一定期間の冷蔵保存が可能であり、流通、配送及び保管において超低温保存等の特別な対応は不要である点は本剤を導入するにあたっての利点の一つと考える。

機構は、専門委員の意見を申請者に伝達し、申請者は、本剤の変異株に対する有効性について継続的に評価し、必要に応じて変異株に対応したワクチンの開発についても検討する旨を回答した。

### 1.5 用法・用量について

専門協議では、専門委員より審査報告（1）の「7.R.5 用法・用量について」の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 既承認の SARS-CoV-2 ワクチンの用法・用量も参考に、本剤の用法・用量に、追加免疫に関する記載も併せて記載してはどうか。また、医療現場で本剤の 2 回目の接種の要否をどのように判断すべきか疑問が生じる可能性がある。
- 本邦における SARS-CoV-2 ワクチンの接種状況を踏まえると、本剤を異種追加免疫として用いる場合の評価は重要であり、今後得られる臨床試験（海外 COV2008 試験）の成績を踏まえて、適切な情報提供を行う必要がある。

機構は、本剤の用法・用量について、以下のように説明し、機構の判断は専門委員より支持された。

審査報告（1）7.R.5 項における機構の判断に加え、本剤は初回免疫として単回接種による有効性が示されている点、並びに初回免疫としての用法・用量及び追加免疫としての用法・用量が同一であるという点で他の SARS-CoV-2 ワクチンとは異なることを踏まえ、SARS-CoV-2 ワクチン以外のワクチンの用法・用量の記載も参考に、本剤の用法・用量としては 1 回あたりの接種量及び接種経路を規定し、追加免疫として 2 カ月間隔で 2 回目の接種ができる旨を用法及び用量に関連する注意として情報提供することが適切と考えた。

また、2 回目の接種の要否は、本剤を用いる時点での COVID-19 の流行状況（流行する SARS-CoV-2 の変異株に関する情報を含む）、当該変異株に対する本剤の有効性に係る情報の有無、被接種者の状態等、本剤接種によるリスクとベネフィットに基づき判断する必要がある。については、医療従事者向けの情報提供資材及び被接種者向けの情報提供資材等において、2 回目の接種の要否の判断に必要な情報を適切に提供することが必要と考える。

さらに、異種追加免疫について、現時点では本剤を異種追加免疫として用いた場合の有効性及び安全性は評価されていないため、その旨を添付文書や資材等で情報提供するとともに、今後、海外 COV2008 試験の結果が得られ次第、速やかに異種追加免疫に関する情報を医療現場に提供する必要があると考える。

機構は、専門委員の意見を申請者に伝達し、申請者は適切に対応する旨回答した。

## 1.6 製造販売後の検討事項について

専門協議では、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の機構の判断、追加接種に関する議論等を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について表 70 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 71 及び表 72 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切との機構の考えは、専門委員より支持された。

表 70 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
・ショック、アナフィラキシー ・血小板減少症を伴う血栓症 ・ギラン・パレー症候群	・ワクチンに関連する疾患増強（ワクチンに関連する呼吸器疾患増強を含む） ・血栓症 ・免疫性血小板減少症 ・免疫介在性及び神経炎症性の事象	・妊娠又は授乳婦における安全性 ・他の新型コロナウイルスワクチンでの初回免疫後に本剤を追加接種した際の安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 71 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
・市販直後調査 ・一般使用成績調査 ・海外第Ⅲ相試験（COV3001 試験） ・海外第Ⅲ相試験（COV3009 試験） ・海外第Ⅰ/Ⅱa 相試験（COV1001 試験） ・海外第Ⅱ相試験（COV2008 試験）	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資料（適正使用ガイド）の作成・提供 ・被接種者向け資料（ジェコビデン筋注を接種される方へ）の作成・提供 ・副反応発現状況の定期的な公表

表 72 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確認
調査方法	中央登録方式
対象者	本剤の接種を受けた者
観察期間	本剤の初回接種日から 90 日間
予定期例数	3,000 例（安全性解析対象として）
主な調査項目	被接種者の背景、本剤の接種状況、併用薬剤、有害事象の有無及び詳細情報、COVID-19 発症の有無、健康観察日誌により収集される本剤接種後 7 日間の局所有害事象（注射部位の疼痛／圧痛、紅斑、腫脹、硬結）及び全身性有害事象（疲労、頭痛、恶心、筋肉痛、発熱）の発現の有無。

## 1.7 品質について

### 1.7.1 原薬の有効期間について

審査報告（1）で継続中とされていた原薬の安定性試験（製法 e 及び市販予定製剤に用いる原薬の製法 f）について、表 73 に示す試験期間の成績が提出され、申請者は以下のように説明した。なお、実施された期間において、原薬の品質に大きな変化はなく、規格に適合した結果が示された。

表 73 原薬の安定性試験

	保存条件	製法	ロット数	試験期間	保存形態
長期保存試験 <sup>a</sup>	■℃±■℃	製法 e	4	■カ月	■ 製容器
		製法 f	3	■カ月	

a：長期保存試験（■℃±■℃）は ■ カ月まで継続中

製法 e と製法 f との差異は ■ の違いのみであること、各製法により製造された原薬の同等性／同質性がロット分析及び特性解析により示されていることから、製法 e により製造された原薬の長期保存試験成績に基づき、原薬の有効期間を ■℃ 以下で保管するとき ■ カ月と設定することが可能と考える。なお、製法 f により製造された原薬の ■ カ月時点の安定性に懸念は認められていないことを確認した。また、製法 f により製造された原薬 3 ロットの長期保存試験は継続中であり、原薬の有効期間である ■ カ月時点までの安定性について評価する予定である。

機構は、申請者の説明を踏まえ、原薬の有効期間を ■℃ 以下で保管するとき ■ カ月とすることは可能と判断した。ただし、申請者は、製法 f により製造された原薬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。

### 1.7.2 製剤の製造方法の変更について

審査報告（1）において実施中とされていた製法 A～C と製法 D により製造された製剤との同等性／同質性評価の結果が申請者から追加提出され、各製法により製造された製剤の同等性／同質性が示された。また、審査報告（1）確定直前に、申請者は市販予定製剤の製造方法の更なる変更を検討し、製造工程のうち ■ 工程が、■ を ■ した ■ に ■ を ■ 後、■ する製法 D から、■ を ■ した ■ を ■ した後に ■ にて ■ 、■ 及び ■ を行う製法 E に変更された。

申請者は、製法 D から製法 E へ変更した際の製剤の品質への影響について、以下のように説明した。

審査報告（1）の表 5 に示した内容も含め、製剤の製造方法の主な変更点は表 74 に示すとおりである。製法 D と製法 E は ■ 工程における ■ ・ ■ の有無が異なるが、■ の ■ 工程までの

製造工程は同一である。なお、製法 D から製法 E への変更に際し、製法 E と既存の製法により製造された製剤との同等性／同質性評価の結果は得られていない。

一方、製法 E と同様に [REDACTED]・[REDACTED] 工程を含む製法 F が開発されており、本邦での市販予定製剤の [REDACTED] で採用されている。この製法 F により製造された製剤については、[REDACTED]・[REDACTED] 工程を含まない製法 D により製造された製剤との同等性／同質性が確認されており、製法 F と製法 D は [REDACTED] 等の相違点はあるものの、当該同等性／同質性の評価結果から、製剤の [REDACTED]・[REDACTED] 工程の有無は本剤の品質には影響がないものと考える。したがって、市販予定製剤の製造方法を製法 D から製法 E へ変更し、製造工程に [REDACTED] 後の [REDACTED]・[REDACTED] 工程を追加しても、製剤の品質への影響はないと考える。なお、今後、製法 E で製造された本邦の市販製剤を用いて、既存の製法により製造された製剤との同等性／同質性評価を実施する予定である。

表 74 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"><li>[REDACTED] の変更</li><li>[REDACTED]</li></ul>
製法 B から製法 C 製法 B から製法 D	<ul style="list-style-type: none"><li>[REDACTED] の変更</li><li>[REDACTED]</li><li>[REDACTED] 工程の変更 ([REDACTED] の [REDACTED]・[REDACTED] の変更)</li><li>[REDACTED] の変更 ([REDACTED] から [REDACTED] へ)</li></ul>
製法 D から製法 E	<ul style="list-style-type: none"><li>[REDACTED] 後の [REDACTED]・[REDACTED] 工程の追加</li></ul>
製法 B から製法 F	<ul style="list-style-type: none"><li>[REDACTED] の変更</li><li>[REDACTED]</li><li>[REDACTED] 工程の変更 ([REDACTED] の [REDACTED]・[REDACTED] の変更)、</li><li>[REDACTED] 後の [REDACTED]・[REDACTED] 工程の追加</li><li>[REDACTED] の変更 ([REDACTED] から [REDACTED] へ)</li></ul>

機構は、製法 D により製造された製剤と製法 F により製造された製剤との同等性／同質性の評価結果より、[REDACTED] 後 [REDACTED] の [REDACTED]・[REDACTED] 工程の追加は製剤の品質に影響を及ぼさないことが確認されており、製法 D から製法 E への変更においても製剤の品質への影響はないと考えられることから、本邦における市販予定製剤の製造方法を、製法 D から製法 E へ変更することは可能と判断した。ただし、申請者は、今後、本邦で市販する製法 E により製造された製剤と既存の製法により製造された製剤との同等性／同質性評価成績が得られ次第、速やかに機構に提出する必要がある。

### 1.7.3 製剤の有効期間について

審査報告 (1) の表 6 に示した内容も含め、最終的に製剤の安定性の評価に利用された長期保存試験は表 75 のとおりである。審査報告 (1) で継続中とされていた製法 C により製造された製剤の長期保存試験について、申請者から 9 カ月までの試験成績が追加提出され、実施された期間において、製剤の品質に大きな変化はなく、規格に適合した結果が示された。また、本邦における市販予定製剤の製造方法が製法 D から製法 E へ変更されたことに伴い、製法 E により製造された製剤の長期保存試験計画が示された。さらに、製法 E により製造された製剤の安定性を説明するために、製法 E に類似する製法 F により製造された製剤の長期保存試験成績が示された。

表 75 製剤の安定性試験

	保存条件	原薬の製法	製剤の製法	ロット数	試験期間	保存形態
長期保存試験 <sup>a</sup>	-20±5°C	製法 d	製法 C	3	9 カ月	ガラス製バイアル、 クロロプロチルゴム栓
		製法 f	製法 E	3	実施予定	
		製法 c	製法 F	3	12 カ月	
	5±3°C	製法 d	製法 C	3	9 カ月	
		製法 f	製法 E	3	実施予定	
		製法 c	製法 F	3	12 カ月	

a : 長期保存試験は [ ] カ月まで継続中。長期保存試験の試験項目のうち [ ] の評価については、製法 C では [ ] 法で実施、製法 E では [ ] で計画されている。製法 F では [ ] の評価は行われていない。

製剤の有効期間について、申請者は以下のように説明した。

製造工程に [ ] ・ [ ] 工程がないものの、製法 E と同様に [ ] 試験を含む長期保存試験が行われた製法 C により製造された製剤の長期保存試験において、9 カ月までの製剤の安定性が示されている。また、長期保存試験の評価項目として [ ] の評価が実施されていないものの、製法 E と同様に [ ] ・ [ ] 工程を含む製法 F により製造された製剤と製法 C により製造された製剤との長期保存試験の比較において、定量的な評価項目である感染ユニット、ウイルス粒子、凝集体（平均流体力学半径及び多分散性）及び pH の 9 カ月までの成績に明らかな差は認められておらず、[ ] ・ [ ] 工程の追加が製剤の安定性に影響がないことが確認されている。したがって、製法 C 及び製法 F により製造された製剤の長期保存試験成績に基づき、製剤の有効期間は -20°C±5°C で保管するとき 9 カ月と設定した。なお、実施予定の製法 E により製造された製剤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。

機構は、申請者の説明を踏まえ、製剤の有効期間は -20°C±5°C で保管するとき 9 カ月とすることは可能と判断した。ただし、申請者は、製法 E の製剤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。

## 2. 審査報告（1）の訂正事項

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

頁	行	訂正前			訂正後		
14	表 7	試験系 例数	分析法		試験系 例数	分析法	
		雌雄ウサギ (NZW) 雌雄各 5 例/時点	Ad26.ENVA.01 のウイルスゲノム DNA は、各組織から抽出した DNA を検体し、(以下、略)		雌雄ウサギ (NZW) 雌雄各 5 例/時点	Ad26.ENVA.01 のウイルスゲノム DNA は、各組織から抽出した DNA を検体とし、(以下、略)	
28	表 24	鼻咽頭炎			上咽頭炎		
48	表 44			プラセボ群		プラセボ群	
				解析対象 例数	COVID-19 確定例	総追跡期間 (人年)	解析対象 例数
		年齢	18~64 歳	5,008	45	1,442.04	年齢
		人種 <sup>a</sup>	黒人又はア フリカ系ア メリカ人	383	2	133.48	人種 <sup>a</sup>
57	表 54	嘔気			悪心		
64	13~14	その内訳は、アナフィラキシー様反応 102 件、アナフィラ キシーショック 29 件、ショック 19 件、アナフィラキシー 反応 18 件及び循環虚脱 12 件であった。			その内訳は、アナフィラキシー反応 102 件、アナフィラキ シーショック 29 件、ショック 19 件、アナフィラキシー様 反応 18 件及び循環虚脱 12 件であった。		
67	4	ドップラー超音波異常及び脳血管発作 12 件、			ドップラー超音波異常及び脳血管発作各 12 件		
67	5	上矢状洞静脈血栓症			上矢状洞血栓症		
68	表 62	血小板減少症を伴わない 血栓性及び血栓塞栓性事象 (671 件)		血小板減少症を伴わない 血栓性及び血栓塞栓性事象 (671 件)		血小板減少症を伴わない 血栓症 (194)、脳血管障害 (96)、不全片麻痺 (27)、 超音波ドップラー異常 (20) 片麻痺 (16)、(以 下、略)	
		混合性	血栓症 (194)、脳血管障害 (96)、不全片麻痺 (27)、 超音波ドップラー異常 (20) 片麻痺 (16)、(以 下、略)	混合性	混合性	血栓症 (194)、脳血管発作 (96)、不全片麻痺 (27)、 ドップラー超音波異常 (20) 片麻痺 (16)、(以 下、略)	混合性
69	17	このうち 165 例 114 件が重篤であった。			165 件のうち 114 件が重篤であった。		
69	19	可逆性後白質脳症症候群 2 件であった。			可逆性後白質脳症症候群各 2 件であった。		
71	表 64 脚注	*: 肥満、1 型糖尿病、2 型糖尿病、高血圧、重篤な心疾患、 喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、神経学的疾患、脳血 管疾患、慢性腎疾患、癌、肝疾患、造血細胞移植後の免疫 抑制状態にある患者、サラセミア、鎌状赤血球症			*: 肥満、1 型糖尿病、2 型糖尿病、高血圧、重篤な心疾患、 喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、神経学的疾患、脳血 管疾患、慢性腎疾患、癌、肝疾患、造血細胞移植後の免疫 抑制状態にある患者、サラセミア、鎌状赤血球症、その他 の肺疾患、睡眠時無呼吸		

下線部：追記又は修正

### 3. カルタヘナ法第四条に基づく遺伝子組換え生物等の一種使用に関する規程への対応

本剤の使用は、カルタヘナ法第四条に基づく遺伝子組換え生物等の第一種使用等に該当し、同法同条に基づき、遺伝子組換え生物等の第一種使用等に関する規程について承認を取得している（承認番号：22-36V-0003）。

### 4. 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

#### 4.1 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。

#### 4.2 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 5.3.1.1.2-7）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 5. 総合評価

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

### [効能・効果]

SARS-CoV-2による感染症の予防

### [用法・用量]

通常、18歳以上の者に、1回0.5mLを筋肉内に接種する。

### [承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤の接種に際し、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
Ad26	adenovirus type 26	アデノウイルス 26 型
Ad26.ENVA.01	Ad26 vector encoding the Clade A envelope protein of HIV type 1	HIV 1 型の Clade A エンベロープタンパク質をコードする遺伝子を導入した非増殖型 Ad26 ベクター
Ad26.Mos4.HIV	Tetravalent HIV vaccine which is based on recombinant replication incompetent adenovirus serotype 26 (Ad26) vectors that are consist of Ad26.Mos1.Gag-Pol, Ad26.Mos2.Gag-Pol, Ad26.Mos1.Env, and Ad26.Mos2.Env.	HIV-1 の 4 つの配列の異なる構造タンパク質 (Mos1.Gag-Pol, Mos2.Gag-Pol, Mos1.Env 及び Mos2.Env) をコードする遺伝子をそれぞれ導入した非増殖型 Ad26 ベクターを用いた 4 個の HIV ワクチン
Ad26.RSV.preF	Ad26 vector encoding the pre-fusion conformation-stabilized F protein [pre-F] of RSV A2 strain	RSV A2 株の融合前構造安定化 F タンパク質 (pre-F) をコードする遺伝子を導入した非増殖型 Ad26 ベクター
Ad26.ZEBOV	recombinant, replication-incompetent, adenovirus type 26 (Ad26) vector encoding the GP of EBOV Mayinga variant	Zaïre エボラウイルス Mayinga 変異株の糖タンパク質をコードする遺伝子を導入した非増殖型 Ad26 ベクター
ADEM	Acute disseminated encephalomyelitis	急性散在性脳脊髄炎
AlPO <sub>4</sub>	aluminum phosphate	リン酸アルミニウム
BMI	Body mass index	体格指数
CD	Clustr of differentiation	—
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
CI	Confidence interval	信頼区間
CLS	Capillary leak syndrome	毛細血管漏出症候群
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
COVID-19	Coronavirus disease-19	SARS-CoV-2 による感染症
COVxxxx	—	VAC31518COVxxxx 試験
CSAC	Clinical Severity Adjudication Committee	重症度判定委員会
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DSMB	Data Safety Monitoring Board	—
D614G 変異株	—	S タンパク質の 614 位が G の SARS-CoV-2 変異株
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation	体外式模型人工肺
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
ELISpot	Enzyme-linked immunospot	酵素結合免疫スポット法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EOPC	End of production cells	生産培養終了後の細胞
EU	ELISA units	—
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FiO <sub>2</sub>	fraction of inspired oxygen	吸気酸素濃度
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GMC	Geometric mean concentration	幾何平均抗体濃度
GMFR	Geometric mean fold rise	幾何平均増加倍率
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HIV-1	Human immunodeficiency virus Type 1	ヒト免疫不全ウイルス 1 型
HLT	High level term	高位語

略語	英語	日本語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICMRA	International Coalition of Medicines Regulatory Authorities	薬事規制当局国際連携組織
ICS	intracellular cytokine staining	細胞内サイトカイン染色
ICU	intensive care unit	集中治療室
IDMC	independent Data Monitoring Committee	—
IFN- $\gamma$	Interferon-gamma	インターフェロン $\gamma$
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
ITP	Immune thrombocytopenia	免疫性血小板減少症
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限値
LVHD-CB	large volume high density cell bank	PER.C6 TetR 大容量高密度セルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集
MERS-CoV	Middle East respiratory syndrome coronavirus	中東呼吸器症候群コロナウイルス
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA
MVS	Master Virus Seed	マスターウイルスシード
NE	Not estimable	—
NHP	nonhuman primate(s)	非ヒト霊長類
NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Diseases	—
NIH	National Institutes of Health	—
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OD	Optical density	光学密度
PaO <sub>2</sub>	partial pressure of oxygen	動脈血酸素分圧
PBMC	peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核球
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	—
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PF4	Platelet factor 4	血小板第4因子
PPI	Per Protocol Immunogenicity	—
PP 集団	Per Protocol Set	—
RBD	Receptor binding domain	受容体結合ドメイン
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RSV	Respiratory syncytial virus	呼吸器合胞体ウイルス
RT-PCR	reverse-transcriptase polymerase chain reaction	逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応
SAMRC	South Africa Medical Research Council	—
SARS-CoV	severe acute respiratory syndrome coronavirus	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス
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型
SMQ	Standard MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SpO <sub>2</sub>	Saturation of percutaneous Oxygen	経皮的動脈血酸素飽和度
SPRT	Sequential Probability Ratio Test	—
SSG	Statistical Support Group	—
S タンパク質	Spike protein	スパイクタンパク質
TCID <sub>50</sub>	50% tissue culture infective dose	50%組織培養感染用量

略語	英語	日本語
TetR	Tetracycline Repressor	テトラサイクリンリプレッサー
Th	helper T cell	ヘルパーT細胞
vp	Virus particles	ウイルス粒子
VAERD	vaccine-associated enhanced respiratory disease	ワクチンに関連する呼吸器疾患増強
VE	Vaccine Efficacy	ワクチン有効率
VOC	Variants of Concern	WHOが指定する懸念される変異株
VOI	Variants of Interest	WHOが指定する注目すべき変異株
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WVS	Working Virus Seed	ワーキングウイルスシード
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	－（該当なし）	ジェコビデン筋注、コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチン(非増殖型遺伝子組換えアデノウイルス26型ベクター)
本薬	－（該当なし）	Ad26.COV2.S