

審査報告書の修正表 (3)

[販 売 名] ダイチロナ筋注
[一 般 名] コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン
(有効成分：①ウフレンメラン、②MAFB-7256a)
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 9 月 7 日

令和 5 年 11 月 17 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
13	1	表 7 (修正箇所抜粋)	表 7 (修正箇所抜粋)
		オミクロン株 BA.5 系統	オミクロン株 BA.5 系統
		本剤 (2 価：起源株／ BA.4-5) 群 N=348	本剤 (2 価：起源株／ BA.4-5) 群 N=348
		抗体応答率	抗体応答率
		n2/n1 221/328	n2/n1 211/328

(下線部変更)

以上

(修正反映版)

令和 6 年 3 月 21 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 (2)

[販 売 名] ダイチロナ筋注

[一 般 名] コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン
(有効成分 : ①ウフレンメラン、②MAFB-7256a)

[申 請 者] 第一三共株式会社

[申請年月日] 令和 5 年 9 月 7 日

令和 5 年 11 月 17 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
2	17～ 20	<u>本剤 (1 価 : XBB.1.5) は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の「ワクチン開発推進事業」及び厚生労働省による「ワクチン生産体制等緊急整備事業」の支援を受け、国内で製造する mRNA ワクチンとして開発された。</u>	(記載なし)

(下線部変更)

以上

(修正反映版)

令和 5 年 11 月 22 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] ダイチロナ筋注

[一 般 名] コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン
(有効成分 : ①ウフレンメラン、②MAFB-7256a)

[申 請 者] 第一三共株式会社

[申請年月日] 令和 5 年 9 月 7 日

令和 5 年 11 月 17 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
3	10	セルバンクの管理は、オミクロン株 XBB.1.5 系統の RBD <u>類縁体</u> に特異的な DNA 配列の確認試験を除き、ウフレンメランのセルバンクの管理と同一である。	セルバンクの管理は、オミクロン株 XBB.1.5 系統の RBD に特異的な DNA 配列の確認試験を除き、ウフレンメランのセルバンクの管理と同一である。

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和 5 年 11 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] ダイチロナ筋注
- [一 般 名] コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン
(有効成分: ①ウフレンメラン、②MAFB-7256a)
- [申 請 者] 第一三共株式会社
- [申請年月日] 令和 5 年 9 月 7 日
- [剤形・含量] ①1 バイアル中にウフレンメラン 0.15 mg を含有する注射剤
②1 バイアル中に MAFB-7256a 0.15 mg を含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(10 の 2) その他の医薬品 ((10) の場合であって、生物製剤等の製造方法の変更に係るもの)
- [特 記 事 項] 「医薬品の承認事項一部変更承認申請並びに当該申請に係る審査及び調査の取扱いについて」 (令和 5 年 9 月 5 日付け医薬薬審発 0905 第 3 号) 及び「医薬品の審査及び調査の迅速処理について (依頼)」 (令和 5 年 10 月 23 日付け医薬薬審発 1023 第 2 号) に基づく申請及び迅速審査
- [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期待でき、安全性について重大な懸念は認められておらず、許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

以下の製剤に適用する

- ・ SARS-CoV-2 (起源株) のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤
- ・ SARS-CoV-2 (オミクロン株) のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤

(下線部追加)

[用法及び用量]

追加免疫として、1回 0.6 mL を筋肉内に接種する。

以下の製剤に適用する

- ・ SARS-CoV-2（起源株）のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤
- ・ SARS-CoV-2（オミクロン株）のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤

(下線部追加)

[承認条件]

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

審査報告 (1)

令和 5 年 11 月 16 日

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

申請品目

[販 売 名] ダイチロナ筋注
[一 般 名] コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン
(有効成分：①ウフレンメラン、②MAFB-7256a)
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 9 月 7 日
[剤形・含量] ①1 バイアル中にウフレンメラン 0.15 mg を含有する注射剤
②1 バイアル中に MAFB-7256a 0.15 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]
SARS-CoV-2 による感染症の予防
[申請時の用法・用量]
追加免疫として、1 回 0.6 mL を筋肉内に接種する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
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	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
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	7
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	23
9. 総合評価	23

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

2020年1月以降のCOVID-19の世界的な流行に対してワクチン接種を含む種々の感染対策が講じられてきたが、感染性、伝播性、抗原性等が変化したSARS-CoV-2の変異株が次々と出現することで、SARS-CoV-2の感染拡大の波が繰り返されてきた。WHOは、2023年5月5日にCOVID-19に係る国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態の宣言を終了したが¹⁾、COVID-19への対策として、SARS-CoV-2ワクチンの接種、疫学情報を含む様々なデータの収集と報告、新たなワクチンや治療法の開発等を引き続き推奨している²⁾。本邦では、2023年5月8日に感染症法上の位置付けが「新型インフルエンザ等感染症」（2類相当）から「5類感染症」に変更されたが、SARS-CoV-2ワクチンは引き続き予防接種法に基づく臨時の予防接種の対象とされている。

ダイクロナ筋注（本剤）は、SARS-CoV-2のSタンパク質のRBDをコードするmRNAを有効成分とするワクチンであり、起源株に対応する1価ワクチン（本剤（1価：起源株））として「SARS-CoV-2による感染症の予防」の効能・効果で、2023年8月2日に本邦で製造販売承認された。申請者は、本邦で令和5年秋冬の接種に用いるSARS-CoV-2ワクチンはオミクロン株XBB.1.5系統に対応する1価ワクチンを基本とする方針が示されたこと³⁾を踏まえ、本剤（1価：起源株）を改変したオミクロン株XBB.1.5系統に対応する1価ワクチン（本剤（1価：XBB.1.5））を開発し、その品質、非臨床試験並びに本剤の起源株及びオミクロン株BA.4-5系統に対応する2価ワクチン（本剤（2価：起源株／BA.4-5））の追加免疫に係る臨床試験の成績に基づき、本剤（1価：XBB.1.5）の追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。本剤（1価：XBB.1.5）は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の「ワクチン開発推進事業」及び厚生労働省による「ワクチン生産体制等緊急整備事業」の支援を受け、国内で製造するmRNAワクチンとして開発された。

2023年11月時点で、本邦以外に本剤が承認されている国又は地域はない。

なお、本審査報告書ではSARS-CoV-2の異なる株に対応するワクチンに係る用語として、以下のとおり用いる。

- 本剤（1価：起源株）：ウフレンメラン（起源株のSタンパク質のRBDをコードするmRNA）を有効成分とするワクチン
- 本剤（1価：XBB.1.5）：MAFB-7256a（オミクロン株XBB.1.5系統のSタンパク質のRBD類縁体をコードするmRNA）を有効成分とするワクチン（本申請における追加の対象）
- 本剤（1価：BA.4-5）：MAFB-6282a（オミクロン株BA.4/BA.5系統のSタンパク質のRBD類縁体をコードするmRNA）を有効成分とするワクチン
- 本剤（2価：起源株／BA.4-5）：ウフレンメラン及びMAFB-6282a（オミクロン株BA.4/BA.5系統のSタンパク質のRBD類縁体をコードするmRNA）を有効成分とするワクチン

¹⁾ [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)（最終確認日：2023年11月1日）

²⁾ https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/ihr/covid-19-standing-recommendations_9-august-2023.pdf（最終確認日：2023年11月1日）

³⁾ 第49回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会資料：https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei_127713.html（最終確認日：2023年11月1日）

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請において承認事項への追加が求められている本剤（1 価：XBB.1.5）は、SARS-CoV-2 のオミクロン株 XBB.1.5 系統の S タンパク質の RBD 類縁体をコードする mRNA である MAFB-7256a を LNP に封入したワクチンである。

2.1 原薬

本剤（1 価：XBB.1.5）の原薬である MAFB-7256a は、既承認の本剤（1 価：起源株）の原薬であるウフレンメランと比べて、RBD をコードする領域の RNA 配列が一部異なるが、5'-キャップ構造及びポリ A 配列を含み、全てのシチジン残基及びウリジン残基をそれぞれ 5-メチルシチジン残基及び 5-メチルウリジン残基に置換されている点は同じである。

2.1.1 原材料製造時に用いられる細胞基材の調製及び管理

原材料の一つである鋳型 DNA の作製には、大腸菌セルバンクが用いられる。大腸菌セルバンクは MAFB-7256a をコードするプラスミド DNA を用いる以外はウフレンメランのセルバンクの調製方法から変更はない。セルバンクの管理は、オミクロン株 XBB.1.5 系統の RBD 類縁体に特異的な DNA 配列の確認試験を除き、ウフレンメランのセルバンクの管理と同一である。

2.1.2 原薬の製造方法及び製造工程の開発の経緯

本剤（1 価：XBB.1.5）の原薬の製造方法は、in vitro 転写反応において MAFB-7256a をコードする鋳型 DNA を用いることを除き、ウフレンメラン原薬と同一である。

ウフレンメラン原薬及び MAFB-7256a 原薬に関する同等性／同質性評価が実施され、RNA 配列以外の品質特性に差異はないことが確認されている。

2.1.3 原薬の特性及び管理

本剤（1 価：XBB.1.5）の原薬の特性解析として、RNA 配列（サンガーシーケンス）、5'-キャップ構造（RNase H 処理後、逆相クロマトグラフィー及び質量分析）、ポリ A 鎖長（XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX）、三次構造（円偏光二色性スペクトル）、XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）、電気泳動）、紫外吸収（紫外可視吸光度測定法）及び in vitro 生物活性（セルベースアッセイ（XXXXXXXXXX））が実施された。

本剤（1 価：XBB.1.5）の原薬の規格及び試験方法は、確認試験を除き、ウフレンメラン原薬と同一である。確認試験は PCR 法及びXXXXXXXXXX電気泳動による配列確認並びにXXXXXXXXXX電気泳動による泳動時間確認からサンガーシーケンスによる配列確認へ変更されている。

2.1.4 原薬の安定性

本剤（1 価：XBB.1.5）の原薬の主な安定性試験の概略は表 1 のとおりであり、本申請に際しては長期保存試験の試験計画及び開始時点の成績が提出された。

表 1 原薬の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	-70±10℃	0 カ月 ^{a)}	XXXXXXXXXX バッグ

a) 開始時点。長期保存試験は 24 カ月まで継続中

ウフレンメラン原薬の有効期間は 12 カ月と設定されている（令和 5 年 7 月 19 日付け審査報告書 ダイチロナ筋注）。ウフレンメラン原薬と同一の製造方法（鋳型 DNA を除く）で製造され、品質特性（RNA 配列を除く）に差異はないことが確認された MAFB-7256a 原薬の有効期間は、ウフレンメラン原薬と同一の 12 カ月と設定されている。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

本剤（1 価：XBB.1.5）の製剤は、1 バイアル（1.5 mL）あたり MAFB-7256a 原薬を RNA 量として 150 µg 含有する 2 回接種用（1 回量は 0.6 mL）の水性注射剤であり、ウフレンメラン原薬を含む本剤（1 価：起源株）の製剤と原薬を除き製剤処方は同一である。

2.2.2 製剤の製造方法及び製造工程の開発の経緯

本剤（1 価：XBB.1.5）の製剤の製造工程は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、液調、無菌ろ過、充填、巻締、検査及び表示・包装・保管の工程からなり、液調工程の手順の一部を変更したことを除き、本剤（1 価：起源株）の製剤の製造工程と同一である。液調工程は、変更前は XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX を調整する手順とされていたが、変更後は XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX を調整する手順とされている。変更後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。

また、株変更に伴い、本剤（1 価：起源株）及び本剤（1 価：XBB.1.5）の同等性／同質性評価が行われ、RNA 配列及び力価以外の品質特性に差異はないことが確認されている。なお、本申請においては、本剤（2 価：起源株／BA.4-5）を用いた国内第Ⅲ相試験（212 試験）成績が提出されているが、当該臨床試験用製剤（本剤（2 価：起源株／BA.4-5））についても、RNA 配列及び力価以外の品質特性は本剤（1 価：起源株）及び本剤（1 価：XBB.1.5）と差異がないことが確認されている。

2.2.3 製剤の管理

本剤（1 価：XBB.1.5）の製剤の規格及び試験方法は、確認試験、XXXXXXXXXX 及び力価試験を除き、本剤（1 価：起源株）の製剤の規格及び試験方法と同一である。確認試験については XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX 電気泳動による泳動時間確認からサンガーシーケンスによる配列確認へ、XXXXXXXXXX については XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX から XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX へ変更されている。力価試験については XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX には変更はないが、判定基準及び試験方法の細部が変更されている（2.R.1 参照）。

2.2.4 製剤の安定性

本剤（1 価：XBB.1.5）の製剤の主な安定性試験の概略は表 2 のとおりであり、本申請に際しては長期保存試験の試験計画及び開始時点の成績が提出された。

表 2 製剤の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	4	5±3℃	0 カ月 ^{a)}	ガラスバイアル及び XXXXXXXXXX 製ゴム栓

a) 開始時点。長期保存試験は 12 カ月まで継続中

本剤（1価：起源株）の製剤の有効期間は7カ月と設定されている（令和5年7月19日付け審査報告書 ダイチロナ筋注）。本剤（1価：起源株）の製剤と同様の製造方法で製造され、RNA配列及び力価以外の品質特性に差異はないことが確認された本剤（1価：XBB.1.5）の製剤の有効期間は、本剤（1価：起源株）の製剤と同一の7カ月と設定されている。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討に基づき審査を行った結果、原薬及び製剤の品質に関して特段の問題は認められないことを確認した。

2.R.1 製剤の力価試験について

力価試験は[]する試験である。申請者は、本剤（1価：起源株）の製剤の力価試験は[]に基づき判定する設定としていたが、mRNAがコードするワクチン抗原を変更することにより、[]を理由に、本剤（1価：XBB.1.5）の製剤の力価試験では[]に基づき判定することを提案している。

機構は、本剤（1価：起源株）の製剤の力価試験で得られている分析法の精度及び製造ロット間のばらつきに基づき、本剤（1価：XBB.1.5）の製剤の力価試験の判定基準が設定されていたことから、その妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

これまでの開発において取得している本剤（1価：起源株）及び本剤（2価：起源株／BA.4-5）の製剤の力価試験の結果を踏まえると、mRNAがコードするワクチン抗原及び試験方法の変更が力価試験の[]及ぼす影響は小さいと考える。また、本剤（1価：起源株）及び本剤（1価：XBB.1.5）の製剤の製造方法は、鋳型DNAの配列及び液調工程の手順の一部を変更したことを除き同一である。本剤（1価：XBB.1.5）の製剤の製造実績は現時点で限定的であるものの、本剤（1価：起源株）及び本剤（1価：XBB.1.5）の製剤の同等性／同質性は確認されており、製造ロット間のばらつきは同等と推定している。以上を踏まえ、本剤（1価：起源株）の製剤の力価試験で得られた成績（分析法の精度及び製造ロット間のばらつき）を用いて本剤（1価：XBB.1.5）の製剤の判定基準を設定することは可能と判断した。

機構は、本剤（1価：XBB.1.5）の製剤の製造実績から本剤（1価：XBB.1.5）の力価試験の判定基準を設定すべきと考える。しかしながら、本剤（1価：XBB.1.5）は予防接種政策上、早期の実用化が求められている状況であり、本剤（1価：起源株）及び本剤（2価：起源株／BA.4-5）の製剤の力価試験の結果並びに本剤（1価：起源株）及び本剤（1価：XBB.1.5）の原薬及び製剤の同等性／同質性評価の結果を踏まえると、本剤（1価：起源株）の製剤の力価試験で得られた分析法の精度及び製造ロット間のばらつきに基づき本剤（1価：XBB.1.5）の製剤の力価試験の判定基準を設定することはやむを得ないと考える。ただし、今後、本剤（1価：XBB.1.5）の製剤の製造実績に基づき判定基準の妥当性を確認する必要

があると考え。機構は、当該実績が得られ次第、速やかに力価試験の判定基準の検証結果を提出するように申請者に求め、申請者は対応する旨を回答した。

2.R.2 原薬及び製剤の安定性について

機構は、有効期間の根拠となる本剤（1 価：XBB.1.5）の原薬及び製剤の長期保存試験成績が得られていないことから、申請者に本剤（1 価：XBB.1.5）の原薬及び製剤の安定性について説明を求め、申請者は以下のとおり説明した。

MAFB-7256a 原薬の品質特性は、RBD をコードする領域の RNA 配列を除き、ウフレンメラン原薬の品質特性と差異はなく、安定性プロファイルも同様と考えられることから、MAFB-7256a 原薬の有効期間は、ウフレンメラン原薬と同一の 12 カ月と設定可能と考える。

また、本剤（1 価：XBB.1.5）の製剤の品質特性は、RBD をコードする領域の RNA 配列及び力価を除き、本剤（1 価：起源株）の製剤の品質特性と差異はなく、安定性プロファイルも同様と考えられることから、本剤（1 価：XBB.1.5）の製剤の有効期間は、本剤（1 価：起源株）の製剤と同一の 7 カ月と設定可能と考える。

機構は、本剤（1 価：XBB.1.5）の原薬及び製剤の有効期間について、それぞれ本剤（1 価：起源株）の原薬及び製剤の同等性／同質性評価の結果を踏まえた品質特性の類似性から安定性プロファイルは同様と推定でき、本剤（1 価：起源株）の原薬及び製剤と同一の有効期間を設定可能とする申請者の説明は受入れ可能と判断した。しかしながら、MAFB-7256a 原薬及び本剤（1 価：XBB.1.5）の製剤を用いた継続中の長期保存試験において、MAFB-7256a 原薬及び本剤（1 価：XBB.1.5）の製剤の安定性を確認する必要があると考える。機構は、継続中の MAFB-7256a 原薬及び本剤（1 価：XBB.1.5）の安定性試験について成績が得られ次第、速やかに提出するように申請者に求め、申請者は対応する旨を回答した。

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

非臨床薬理試験として、本剤（2 価：起源株／BA.4-5）及び本剤（1 価：XBB.1.5）の効力を裏付ける試験成績が提出された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 免疫原性（CTD 4.2.1.1-2）

初回免疫として本剤（1 価：起源株）⁴⁾ を 2 週間隔で 2 回投与し、2 回目投与 2 週後に追加免疫として本剤（1 価：起源株）⁴⁾、本剤（2 価：起源株／BA.4-5）⁴⁾ 又は本剤（1 価：XBB.1.5）⁴⁾ が投与された BALB/c マウス（雌 8 例/群）における免疫原性が検討された。

追加免疫 2 週後に採血された血清を用いてシュ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より血中中和活性を測定した結果、追加免疫として投与されたそれぞれの製剤が対応する変異株について、中和抗体の誘導が認められた。また、オミクロン株 XBB.1.5 系統に対する中和抗体について、本剤（1 価：起源株）を投与されたマウスではほとんど誘導されなかった一方で、本剤（2 価：起源株／BA.4-5 及び 1 価：XBB.1.5）を投与されたマウスでは誘導が認められた。また、本剤（2 価：起源株／

⁴⁾ 投与量は mRNA 量として 2 µg

BA.4-5 又は 1 価 : XBB.1.5) を投与されたマウスではオミクロン株 XBB.1.16 系統及び XBB.2.3 系統に対する中和抗体の誘導も確認された。

3.R 機構における審査の概略

機構は提出された資料及び以下の検討に基づき、本剤の非臨床薬理に関する申請者の説明は受入れ可能と判断した。

3.R.1 その他の変異株に対する免疫原性について

申請者は、変異株に対する本剤の免疫原性について以下のように説明している。

これまでの COVID-19 の流行において多様な SARS-CoV-2 変異株の出現が認められており、本邦においては、2023 年 9 月時点で、オミクロン株 EG.5.1 系統及び EG.5.1.1 系統が主流となっている（新型コロナウイルス感染症サーベイランス週報：発生動向の状況把握 2023 年第 36 週（9 月 4 日～9 月 10 日）国立感染症研究所⁵⁾、世界の新型コロナウイルス変異株流行状況（2023 年 10 月 11 日）東京都健康安全研究センター⁶⁾）。これを踏まえ、マウス免疫原性試験（3.1.1 参照）においてオミクロン株 EG.5.1 系統に対する免疫応答を検討した結果、初回免疫として本剤（1 価：起源株）を 2 週間隔で 2 回投与し、2 回目投与 2 週後に追加免疫として本剤（2 価：起源株／BA.4-5 又は 1 価：XBB.1.5）を投与したマウスにおいて、オミクロン株 EG.5.1 系統に対する中和抗体の誘導が認められた。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本剤の初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血中抗 SARS-CoV-2 中和抗体価は細胞変性効果法により測定された（定量下限：10）。

6.2 臨床薬理試験

本申請において「臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

⁵⁾ <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/12015-covid19-surveillance-report.html>（最終確認日：2023 年 11 月 1 日）

⁶⁾ https://www.tmph.metro.tokyo.lg.jp/lb_virus/worldmutation/（最終確認日：2023 年 11 月 1 日）

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表3に示す1試験が提出された。212試験は3つのパートから構成されているが、7.1項においてはメインパートの試験の概略のみ示す。

表3 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	試験の目的
評価	国内	212試験	III	メインパート及びサブAパート： コミナティの初回免疫及び追加免疫を受け、直近の接種から3カ月以上経過した12歳以上の者 サブBパート： 既承認のSARS-CoV-2ワクチンの初回免疫及び追加免疫を受け、直近の接種から3カ月以上経過した12歳以上の者	メインパート： 701例 サブAパート： 301例 サブBパート： 401例	メインパート： 本剤（2価：起源株／BA.4-5）60 μ g ^{a)} 又はコミナティ（2価：起源株／BA.4-5）30 μ g ^{b)} を1回筋肉内接種 サブAパート： 本剤（2価：起源株／BA.4-5）60 μ g ^{a)} 、本剤（1価：起源株）60 μ g又は本剤（1価：BA.4-5）30 μ g若しくは60 μ gを1回筋肉内接種 サブBパート： 本剤（2価：起源株／BA.4-5）60 μ g ^{a)} を1回筋肉内接種	免疫原性 安全性

a) ウフレンメラン及びMAFB-6282a（オミクロン株BA.4/BA.5系統のSタンパク質のRBD類縁体をコードするmRNA）をRNA量として各30 μ g含有

b) トジナメラン及びファムトジナメランをRNA質量比として等量含有

7.1 国内第III相試験（CTD 5.3.5.1-1-1～33：212試験メインパート、実施期間 2023年5月～実施中（データカットオフ日：2023年12月1日））

過去にコミナティの初回免疫及び追加免疫（直近の接種はコミナティ（2価：起源株／BA.4-5））を受け、直近の接種から3カ月以上経過したSARS-CoV-2感染歴のない12歳以上の健康な者（目標被験者数：700例（各群350例）⁷⁾）を対象に、本剤（2価：起源株／BA.4-5）を追加接種したときの免疫原性及び安全性の検討を目的とした多施設共同無作為化評価者盲検⁸⁾実薬対照試験が国内5施設で実施された。

用法・用量は、本剤（2価：起源株／BA.4-5）60 μ g又はコミナティ（2価：起源株／BA.4-5）30 μ gを筋肉内接種することとされた。

無作為化⁹⁾された701例（本剤（2価：起源株／BA.4-5）群349例、コミナティ（2価：起源株／BA.4-5）群352例）の全例に治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団及びFASとされた。FASのうち、有効性評価に影響を与える重大な治験実施計画書の逸脱のあった本剤（2価：起源株／BA.4-5）群1例を除く700例（本剤（2価：起源株／BA.4-5）群348例、コミナティ（2価：起源株／BA.4-5）群352例）がPPSとされた。また、FASのうち、治験薬接種後の免疫原性の結果が得られなかったコミナティ（2価：起源株／BA.4-5）群2例を除く699例（本剤（2価：起源株／BA.4-5）群349例、コミナティ（2価：起源株／BA.4-5）群350例）が免疫原性評価可能FASとされ、このうち免疫原性評価に影響する重大な

⁷⁾ 本試験の主要目的は本剤（2価：起源株／BA.4-5）のコミナティ（2価：起源株／BA.4-5）に対する非劣性を検証することとされ、非劣性の評価にあたっては、治験薬接種4週後の血中抗SARS-CoV-2中和抗体価のGMT比（本剤（2価：起源株／BA.4-5）群／対照群）の両側95%CIの下限値が非劣性マージン0.67を上回ること、かつ治験薬接種4週後の血中抗SARS-CoV-2中和抗体価の抗体応答率の差（本剤（2価：起源株／BA.4-5）群－対照群）の両側95%CIの下限値が非劣性マージン-10%を上回ることを確認することとされた。目標例数700例、割付比1:1、免疫原性評価に寄与しない被験者の割合を10%、有意水準片側0.025とした場合、本剤（2価：起源株／BA.4-5）群の対照群に対するGMT比を1.00、常用対数変換した中和活性の共通の標準偏差を0.490と仮定すると、GMTに関する非劣性を示すための検出力は99.4%となり、本剤（2価：起源株／BA.4-5）群及び対照群の抗体応答率をいずれも90.0%と仮定すると、抗体応答率に関する非劣性を示すための検出力は98.2%となる。

⁸⁾ 独立統計専門家、治験薬管理者（又は治験薬管理者から指名された治験薬管理補助者）、治験薬調製者、治験薬接種者、非盲検の治験分担医師（必要な場合）、非盲検の治験協力者（必要な場合）及び治験依頼者の非盲検担当者が非盲検、被験者、代諾者、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、看護師、モニター、治験依頼者及び抗体価測定を実施する者が盲検とされた。

⁹⁾ 治験実施医療機関、年齢区分（12歳以上18歳未満、18歳以上65歳未満、65歳以上）及び直近のSARS-CoV-2ワクチン接種からの経過期間（3カ月以上5カ月未満、5カ月以上）が層別因子とされた。

治験実施計画書の逸脱のあった本剤（2価：起源株／BA.4-5）群 1 例を除く 698 例（本剤（2価：起源株／BA.4-5）群 348 例、コミナティ（2価：起源株／BA.4-5）群 350 例）が免疫原性評価可能 PPS とされ、免疫原性の主要解析集団とされた。

免疫原性の主要評価項目は、治験薬接種 4 週後の血中抗 SARS-CoV-2（オミクロン株 BA.5 系統）中和抗体価の GMT 及び抗体応答率（治験薬接種前の中和抗体価よりも 4 倍以上上昇した被験者の割合）とされ、以下の 2 点を同時に満たす場合に本剤（2価：起源株／BA.4-5）のコミナティ（2価：起源株／BA.4-5）に対する非劣性が検証されたと判断することとされた。

- コミナティ（2価：起源株／BA.4-5）群に対する本剤（2価：起源株／BA.4-5）群の調整済み GMT 比の両側 95%CI の下限が 0.67 を上回る
- 本剤（2価：起源株／BA.4-5）群とコミナティ（2価：起源株／BA.4-5）群の抗体応答率の差の両側 95%CI の下限が-10%を上回る

免疫原性の主要評価項目の結果は表 4 のとおりであった。調整済み GMT 比の両側 95%CI の下限値は事前に規定された 0.67 を上回り、抗体応答率の差の両側 95%CI の下限値は事前に規定された-10%を上回ったことから、本剤（2価：起源株／BA.4-5）のコミナティ（2価：起源株／BA.4-5）に対する非劣性が検証された。

表 4 治験薬接種 4 週後における血中抗 SARS-CoV-2（オミクロン株 BA.5 系統）中和抗体価及び抗体応答率
(212 試験メインパート：免疫原性評価可能 PPS)

	血清中和抗体価			血清中和抗体応答率		
	n	調整済み GMT [両側 95%CI] ^{a)}	調整済み GMT 比 [両側 95%CI] ^{a)}	n2/n1	抗体応答率 (%) [両側 95%CI] ^{b)}	抗体応答率の差 (%) [両側 95%CI] ^{c)}
本剤（2価：起源株／BA.4-5）群 (N=348)	328	390.741 [353.627, 431.751]	1.720 [1.516, 1.952]	221/328	67.4 [62.0, 72.4]	21.6 [14.0, 28.8]
コミナティ（2価：起源株／BA.4-5）群 (N=350)	321	227.113 [205.169, 251.405]		147/321	45.8 [40.2, 51.4]	

N=解析対象例数、n 又は n1=免疫原性データが得られた例数、n2=治験薬接種 4 週後の抗体価がベースライン値から 4 倍以上上昇した例数、GMT 及び抗体応答率：抗体価が定量下限値未満の場合、解析には 0.5×定量下限の値が用いられた。

a) 調整済み GMT、調整済み GMT 比及びそれぞれの両側 95%CI は、常用対数変換された中和抗体価を被説明変数、接種群を説明変数、常用対数変換された中和抗体価のベースライン値、年齢（12 歳以上 65 歳未満、65 歳以上）及び直近の SARS-CoV-2 ワクチン接種からの経過期間（3 カ月以上 6 カ月未満、6 カ月以上）を共変量とする共分散分析を用いて算出

b) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

c) 両側 95%CI は Newcombe-Wilson score 法に基づき算出

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。有害事象の重症度は FDA のガイダンス「Guidance for Industry Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials」（2007年9月）を参考に設定された基準に基づき評価された。特定有害事象（重篤又は治験中止に至った事象を除く）は全て因果関係ありと判断することとされた。

- 特定有害事象：治験薬接種後 7 日間¹⁰⁾
 - 注射部位有害事象（発赤（紅斑）、腫脹、硬結、疼痛、熱感、そう痒感）
 - 全身性有害事象（発熱（腋窩温 37.5℃以上）、倦怠感、頭痛、発疹、筋肉痛）
- 特定外有害事象：治験薬接種後 28 日間¹⁰⁾
- 重篤な有害事象：同意取得から治験薬接種後 52 週間¹⁰⁾

治験薬接種後 7 日間に認められた特定有害事象を表 5 に示す。

¹⁰⁾ 被験者（12 歳以上 18 歳未満の場合は原則代諾者）は、治験薬接種日から 7 日間（Day 1～8）は特定有害事象の発現有無等について毎日電子日誌に記録することとされ、28 日間（Day 1～29）は特定外有害事象（Day 9 以降に発現した特定有害事象を含む）が認められた場合には発現状況を電子日誌に記録することとされた。治験責任医師又は治験分担医師は、電子日誌、被験者への問診・診察等にて、有害事象の発現状況を確認・評価することとされた。

表 5 特定有害事象 (212 試験メインパート：安全性解析対象集団)

事象名	本剤 (2 価：起源株／BA.4-5) 群 N=349		コミナティ (2 価：起源株／BA.4-5) 群 N=352	
	全て	重度	全て	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
注射部位有害事象	312 (89.4)	8 (2.3)	306 (86.9)	5 (1.4)
注射部位紅斑	28 (8.0)	0	19 (5.4)	0
注射部位腫脹	57 (16.3)	2 (0.6)	36 (10.2)	0
注射部位硬結	54 (15.5)	0	35 (9.9)	1 (0.3)
注射部位疼痛	300 (86.0)	4 (1.1)	300 (85.2)	2 (0.6)
注射部位熱感	133 (38.1)	2 (0.6)	128 (36.4)	2 (0.6)
注射部位そう痒感	52 (14.9)	0	36 (10.2)	1 (0.3)
全身性有害事象	150 (43.0)	8 (2.3)	170 (48.3)	3 (0.9)
発熱	46 (13.2)	5 (1.4)	44 (12.5)	1 (0.3)
倦怠感	115 (33.0)	3 (0.9)	137 (38.9)	2 (0.6)
頭痛	64 (18.3)	0	78 (22.2)	0
発疹	5 (1.4)	0	3 (0.9)	0
筋肉痛	44 (12.6)	1 (0.3)	41 (11.6)	1 (0.3)

N=解析対象例数、n=発現例数、MedDRA/J Ver.26.0

いずれかの群で 2 例以上に発現した特定外有害事象及び副反応を表 6 に示す。重度の特定外有害事象は本剤 (2 価：起源株／BA.4-5) 群のみ 4 例 (1.1%：下痢、臍径ヘルニア、注射部位紅斑、注射部位腫脹各 1 例) に認められ、うち下痢、注射部位紅斑、注射部位腫脹の因果関係は否定されなかった。

表 6 治験薬接種後 28 日後までにいずれかの群に 2 例以上認められた特定外有害事象及び副反応 (212 試験メインパート：安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副反応	
	本剤 (2 価：起源株／BA.4-5) 群 N=349	コミナティ (2 価：起源株／BA.4-5) 群 N=352	本剤 (2 価：起源株／BA.4-5) 群 N=349	コミナティ (2 価：起源株／BA.4-5) 群 N=352
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	54 (15.5)	42 (11.9)	22 (6.3)	15 (4.3)
上咽頭炎	8 (2.3)	5 (1.4)	0	0
発熱	4 (1.1)	0	3 (0.9)	0
COVID-19	3 (0.9)	3 (0.9)	0	0
下痢	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
注射部位紅斑	3 (0.9)	0	3 (0.9)	0
頭痛	2 (0.6)	4 (1.1)	2 (0.6)	1 (0.3)
注射部位疼痛	2 (0.6)	3 (0.9)	2 (0.6)	3 (0.9)
鼻漏	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
齲歯	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
悪心	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
蕁麻疹	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
注射部位腫脹	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0
悪寒	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)
口腔咽頭痛	0	3 (0.9)	0	0

N=解析対象例数、n=発現例数、MedDRA/J Ver.26.0

重篤な有害事象は、本剤 (2 価：起源株／BA.4-5) 群 1 例 (臍径ヘルニア)、コミナティ (2 価：起源株／BA.4-5) 群 1 例 (虫垂炎) に認められた。データカットオフ時点の転帰は、本剤 (2 価：起源株／BA.4-5) 群の臍径ヘルニアは軽快 (その後の追跡調査で消失が確認された)、コミナティ (2 価：起源株／BA.4-5) 群の虫垂炎は消失であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

死亡及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査の方針について

2023 年 5 月 5 日、WHO は COVID-19 に関する国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態の終了を宣言した¹¹⁾。本邦においても 2023 年 5 月 8 日から新型コロナウイルス感染症の感染症法上の位置付けが「新型インフルエンザ等感染症」（2 類相当）から「5 類感染症」に変更されたが、感染拡大による公衆衛生上の懸念が完全になくなったわけではない。2020 年 1 月以降、COVID-19 に対して、複数の治療薬や予防ワクチンが開発され、ワクチン接種を含む種々の感染対策が講じられてきたが、SARS-CoV-2 遺伝子の突然変異によって、感染性・伝播性・抗原性・病原性が変化した変異株が次々と出現し、SARS-CoV-2 の感染拡大の波が繰り返されてきた。2022 年以降の流行の主流となったオミクロン株は、ウイルスの抗原性の変化により、既存のワクチン接種後に得られる免疫を回避するためワクチンの有効性が減弱し、持続性も短縮する可能性があること（N Engl J Med 2022; 386: 1532-46、MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 255-63）や起源株に対応した SARS-CoV-2 ワクチンの初回免疫のみではオミクロン株に対する有効性が減弱するものの追加免疫によって回復すること（Nat Med 2022; 28: 1063-71、Nat Commun 2022; 13: 3082）が報告されている。本邦を含む各国の規制当局は、2023 年の秋以降の COVID-19 の流行に備え、SARS-CoV-2 ワクチンの抗原株としてオミクロン株 XBB.1 系統を用いることを推奨しており、本邦で令和 5 年秋冬の接種に用いる SARS-CoV-2 ワクチンはオミクロン株 XBB.1.5 系統に対応する 1 価ワクチンを基本とする方針が示された¹²⁾。

2023 年 5 月 8 日に開催された ICMRA の COVID-19 変異株ワークショップにおいて、SARS-CoV-2 変異株に対応するためのワクチン開発について議論され、2023 年 5 月 8 日時点で承認されているワクチンの抗原株の変更の承認に際しては、承認後にワクチンの品質、有効性、免疫原性及び安全性に関するデータが取得されることを条件として、品質及び非臨床試験の成績のみで受け入れられることが示されている¹³⁾。

申請者は、以上の状況を踏まえ、2023 年 8 月 2 日付けで本邦で製造販売承認された本剤（1 価：起源株）の抗原株をオミクロン株 XBB.1.5 系統に変更した本剤（1 価：XBB.1.5）の開発を行った。申請者は、本剤（1 価：XBB.1.5）の臨床試験成績は得られていないものの、本剤（1 価：XBB.1.5）は本邦で製造販売承認された本剤（1 価：起源株）の抗原株を変更した変異株対応ワクチンであることを踏まえ、本剤（1 価：XBB.1.5）の開発においては、前述の ICMRA の COVID-19 変異株ワークショップの議論を適用可能と考え、品質及び非臨床試験成績に加え、本剤（1 価：起源株）を改変した本剤（2 価：起源株／BA.4-5）の国内第Ⅲ相試験（212 試験）成績に基づき、本剤（1 価：XBB.1.5）の追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。また、申請者は、本剤（1 価：XBB.1.5）の臨床試験を計画中であり、本剤（1 価：XBB.1.5）の有効性、免疫原性及び安全性データを取得予定である旨を説明している。

機構は本審査の方針について、以下のように考える。

本申請で提出された品質に係る資料から、本剤（1 価：XBB.1.5）の品質特性は、RBD をコードする領域の RNA 配列及び力価が異なることを除き、本剤（1 価：起源株）と同等であることが確認され（2 項参照）、非臨床薬理試験においてマウスに本剤（1 価：XBB.1.5）を投与した場合の免疫応答が確認され

¹¹⁾ [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)（最終確認日：2023 年 11 月 1 日）

¹²⁾ 第 49 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会資料：https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei_127713.html（最終確認日：2023 年 11 月 1 日）

¹³⁾ <https://icmra.info/drupal/en/covid-19/8may2023>（最終確認日：2023 年 11 月 1 日）

た（3 項参照）。また、現時点で本剤は 1 価ワクチン（起源株）も含めて使用経験が限られていることを踏まえると、本剤（1 価：XBB.1.5）の抗原株とは異なるものの本剤（2 価：起源株／BA.4-5）の国内第Ⅲ相試験（212 試験）の結果は、本剤（1 価：XBB.1.5）の有効性及び安全性を考察する上で有用なデータとなり得ると考える。以上のことから、2023 年 5 月 8 日に開催された ICMRA の COVID-19 変異株ワークショップでの変異株ワクチンへのアプローチは本剤にも適応可能と考え、本剤（1 価：XBB.1.5）の臨床試験を実施予定であることを前提に、品質及び非臨床試験の成績に加え、本剤（2 価：起源株／BA.4-5）の臨床試験の成績に基づき本剤（1 価：XBB.1.5）の追加に係る審査を行うこととする。ただし、計画中的本剤（1 価：XBB.1.5）の臨床試験を速やかに実施し、本剤（1 価：XBB.1.5）の有効性（免疫原性）及び安全性について評価を行う必要がある。また、本剤（1 価：XBB.1.5）の製造販売後に臨床試験等で得られた有効性（免疫原性）及び安全性に関するデータは速やかに機構に提出すると共に、医療現場に適切に情報提供する等、必要な対策を講じる必要がある。

7.R.2 有効性について

本申請で提出された本剤（2 価：起源株／BA.4-5）の追加免疫に係る国内第Ⅲ相試験（212 試験）における免疫原性について、申請者は以下のように説明している。

既承認の SARS-CoV-2 ワクチンにおいて血中抗 SARS-CoV-2 中和抗体価が SARS-CoV-2 ワクチンの有効性を推測する代替指標となり得ることが報告されている（Nat Med 2021; 27: 1205-11）。また、「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（補遺 4）親ワクチンを改変した変異株ワクチン及び新たな有効成分を用いた追加接種用ワクチンの免疫原性に基づく評価について」（令和 4 年 7 月 15 日付け 独立行政法人医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部）において、新規追加免疫ワクチンが既承認の SARS-CoV-2 ワクチンと類似の作用機序を持つ場合、新規追加免疫ワクチンの有効性評価には免疫原性の指標が利用可能であり、臨床試験の主要評価項目は、開発目的とする SARS-CoV-2 株に対する中和抗体価の GMT 及び免疫応答率とし、適切な対照薬に対する新規追加免疫ワクチンの非劣性を検証する必要があるとされている。これらを踏まえ、本剤（2 価：起源株／BA.4-5）の追加免疫に係る 212 試験メインパートにおいては、治験薬接種 4 週後の SARS-CoV-2（オミクロン株 BA.5 系統）に対する中和抗体価の GMT 及び抗体応答率を主要評価項目として、コミナティ（2 価：起源株／BA.4-5）に対する本剤（2 価：起源株／BA.4-5）の非劣性を検証することを目的として試験を実施した。その結果、コミナティ（2 価：起源株／BA.4-5）に対する本剤（2 価：起源株／BA.4-5）の非劣性が検証された（7.1 参照）。また、212 試験メインパートにおける治験薬接種前後のオミクロン株 BA.5 系統又は起源株に対する免疫原性の結果は表 7 のとおりであった。探索的な目的で評価したオミクロン株 XBB.1 及び BQ.1 系統に対する免疫原性の結果は表 8 のとおりであった。いずれの株又は系統に対しても本剤（2 価：起源株／BA.4-5）の接種により中和抗体価の上昇が確認された。

表 7 血中抗 SARS-CoV-2 (オミクロン株 BA.5 系統及び起源株) 中和抗体価 GMT、GMFR 及び抗体応答率
(212 試験メインパート：免疫原性評価可能 PPS)

	オミクロン株 BA.5 系統		起源株	
	本剤 (2 価：起源株／ BA.4-5) 群 N=348	コミナティ (2 価： 起源株／BA.4-5) 群 N=350	本剤 (2 価：起源株／ BA.4-5) 群 N=348	コミナティ (2 価：起 源株／BA.4-5) 群 N=350
ベースライン (Day 1)				
n	348	349	348	349
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	73.286 [62.084, 86.510]	74.492 [63.156, 87.861]	470.556 [410.490, 539.412]	469.818 [411.229, 536.755]
治験薬接種 4 週間後 (Day 29)				
n	328	321	328	321
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	405.458 [351.356, 467.891]	235.502 [203.819, 272.109]	1933.583 [1752.908, 2132.880]	1015.538 [907.077, 1136.967]
GMFR [両側 95%CI] ^{a)}	5.852 [5.209, 6.574]	3.398 [3.092, 3.733]	4.298 [3.866, 4.777]	2.291 [2.102, 2.498]
抗体応答率 ^{b)}				
n2/n1	221/328	147/321	178/328	75/321
抗体応答率 (%) [両側 95%CI] ^{c)}	67.4 [62.0, 72.4]	45.8 [40.2, 51.4]	54.3 [48.7, 59.8]	23.4 [18.8, 28.4]

N=解析対象例数、n 又は n1=免疫原性データが得られた例数、n2=治験薬接種 4 週後の抗体価がベースライン値から 4 倍以上上昇した例数、GMT 及び抗体応答率：抗体価が定量下限未満の場合、解析には 0.5×定量下限の値が用いられた。

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

b) 治験薬接種 4 週後の抗体価がベースライン値から 4 倍以上上昇した被験者の割合

c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

表 8 血中抗 SARS-CoV-2 (オミクロン株 XBB.1.5.6 及び BQ.1.1.3) 中和抗体価 GMT、GMFR 及び抗体応答率
(212 試験メインパート：免疫原性評価可能 PPS)

	オミクロン株 XBB.1.5.6 系統		オミクロン株 BQ.1.1.3 系統	
	本剤 (2 価：起源株／ BA.4-5) 群 N=348	コミナティ (2 価：起 源株／BA.4-5) 群 N=350	本剤 (2 価：起源株／ BA.4-5) 群 N=348	コミナティ (2 価：起 源株／BA.4-5) 群 N=350
ベースライン (Day 1)				
n	348	349	348	349
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	25.503 [22.333, 29.124]	26.597 [23.178, 30.521]	46.914 [40.007, 55.013]	49.722 [42.503, 58.168]
治験薬接種 4 週間後 (Day 29)				
n	328	321	328	321
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	148.283 [130.808, 168.092]	84.257 [74.511, 95.278]	184.337 [159.247, 213.380]	157.255 [136.272, 181.469]
GMFR [両側 95%CI] ^{a)}	6.155 [5.592, 6.776]	3.461 [3.186, 3.760]	4.115 [3.741, 4.527]	3.427 [3.140, 3.741]
抗体応答率 ^{b)}				
n2/n1	237/328	138/321	172/328	143/321
抗体応答率 (%) [両側 95%CI] ^{c)}	72.3 [67.1, 77.0]	43.0 [37.5, 48.6]	52.4 [46.9, 58.0]	44.5 [39.0, 50.2]

N=解析対象例数、n 又は n1=免疫原性データが得られた例数、n2=治験薬接種 4 週後の抗体価がベースライン値から 4 倍以上上昇した例数、GMT 及び抗体応答率：抗体価が定量下限未満の場合、解析には 0.5×定量下限の値が用いられた。

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

b) 治験薬接種 4 週後の抗体価がベースライン値から 4 倍以上上昇した被験者の割合

c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

既承認の本剤 (1 価：起源株) の接種対象年齢は 18 歳以上であるが、212 試験においては対象年齢を 12 歳以上に拡大して試験を実施した。年齢層別の免疫原性の検討に際して、212 試験のメインパートでは 12 歳以上 18 歳未満は 6 例と限られていたことから、同試験のサブ A パート及びサブ B パートの被験者データと併せて解析を行った。結果は表 9 のとおりであり、12 歳以上 18 歳未満の被験者における治験薬接種前後の GMT は他の年齢層の被験者よりも高く、GMFR 及び抗体応答率は他の年齢層の被験者と同様の傾向であった。

表 9 年齢層別の SARS-CoV-2 (オミクロン株 BA.5 系統) に対する免疫原性
(212 試験メインパート、サブ A パート及びサブ B パート併合: 免疫原性評価可能 PPS)

	12 歳以上 18 歳未満		18 歳以上 65 歳未満		65 歳以上	
	本剤 (2 価: 起源株/ BA.4-5) 群 N=33	コミナティ (2 価: 起源株/ BA.4-5) 群 N=4	本剤 (2 価: 起源株/ BA.4-5) 群 N=656	コミナティ (2 価: 起源株/ BA.4-5) 群 N=276	本剤 (2 価: 起源株/ BA.4-5) 群 N=132	コミナティ (2 価: 起源株/ BA.4-5) 群 N=70
ベースライン (Day 1)						
n	33	4	656	276	132	69
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	160.034 [85.085, 301.002]	134.447 [11.626, 1554.834]	67.558 [59.450, 76.771]	77.929 [64.489, 94.172]	45.611 [35.325, 58.893]	60.098 [42.502, 84.978]
治験薬接種 4 週後 (Day 29)						
n	30	4	603	253	126	64
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	1222.199 [842.632, 1772.744]	452.487 [74.696, 2741.028]	515.033 [464.219, 571.408]	246.677 [210.044, 289.699]	362.173 [286.071, 458.521]	188.225 [133.364, 265.653]
GMFR [両側 95%CI] ^{a)}	7.998 [4.964, 12.885]	3.366 [0.643, 17.623]	8.276 [7.481, 9.155]	3.356 [3.009, 3.743]	8.156 [6.700, 9.928]	3.569 [2.953, 4.314]
抗体応答率 ^{b)}						
n2/n1	22/30	2/4	441/603	114/253	96/126	31/64
抗体応答率 (%) [両側 95%CI] ^{c)}	73.3 [54.1, 87.7]	50.0 [6.8, 93.2]	73.1 [69.4, 76.6]	45.1 [38.8, 51.4]	76.2 [67.8, 83.3]	48.4 [35.8, 61.3]

N=解析対象例数、n 又は n1=免疫原性データが得られた例数、n2=治験薬接種 4 週後の抗体価がベースライン値から 4 倍以上上昇した例数、GMT 及び抗体応答率: 抗体価が定量下限未満の場合、解析には 0.5×定量下限の値が用いられた。

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

b) 治験薬接種 4 週後の抗体価がベースライン値から 4 倍以上上昇した被験者の割合

c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

なお、治験薬接種 8 日目以降の COVID-19 発症 ¹⁴⁾ について、212 試験メインパートでは治験薬接種 4 週後までのデータが得られており、本剤 (2 価: 起源株/BA.4-5) 群で 2 例に認められ、コミナティ (2 価: 起源株/BA.4-5) 群では認められなかった。

申請者は、本剤 (1 価: XBB.1.5) の有効性について、以下のように説明している。

本剤の初回申請に際して提出した試験成績において、本剤 (1 価: 起源株) はマウス免疫原性試験及び臨床試験のいずれでも血中抗 SARS-CoV2 中和抗体価の上昇が認められた (令和 5 年 7 月 19 日付けダイチロナ筋注審査報告書)。また、本申請に際して提出した試験成績において、本剤 (2 価: 起源株/BA.4-5) はマウス免疫原性試験で血中抗 SARS-CoV-2 (オミクロン株 BA.4-5) 中和活性の上昇が認められ (3.1 参照)、臨床試験でも前述のとおり中和抗体価の上昇が確認された。本剤 (1 価: XBB.1.5) を用いた臨床試験成績は得られていないものの、本剤 (1 価: XBB.1.5) を用いたマウス免疫原性試験において血中抗 SARS-CoV-2 中和活性 (オミクロン株 XBB.1.5、XBB.1.16、XBB.2.3 系統等) の誘導が確認されている (3.1 参照)。7.R.1 で述べたとおり本剤 (1 価: XBB.1.5) の開発においては、2023 年 5 月 8 日に開催された ICMRA の COVID-19 変異株ワークショップの議論を適用可能と考えており、本剤 (1 価: XBB.1.5) の品質特性は、RBD をコードする領域の RNA 配列及び力価が異なることを除き、本剤 (1 価: 起源株) と差異がないことが確認されていること (2 項参照)、並びに以上の非臨床試験及び臨床試験の結果を踏まえると、本剤 (1 価: XBB.1.5) の追加免疫によりオミクロン株に対する血中抗 SARS-CoV-2 中和抗体価の上昇が期待でき、オミクロン株に対する有効性は期待できると考える。

¹⁴⁾ COVID-19 発症の定義: 37.5°C 以上の発熱、咳嗽、息切れ・息苦しさ、疲労・倦怠感、筋肉痛・全身の痛み、頭痛、新規の味覚・嗅覚異常、咽頭痛のうち少なくとも 1 つ以上を認め、RT-PCR 検査、SARS-CoV-2 抗原検査等で SARS-CoV-2 陽性と判定された場合

機構は、以下のように考える。

7.R.1 で述べた審査方針に基づき、本申請に際して提出された資料から以下の点について確認されたことから、本剤（1 価：XBB.1.5）の追加免疫によりオミクロン株に対する有効性が期待できると判断することは可能と考える。ただし、本剤（1 価：XBB.1.5）の臨床試験を速やかに実施し、得られた結果は機構に提出すると共に、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

- 本剤（1 価：XBB.1.5）は、本邦で製造販売承認されている本剤（1 価：起源株）の抗原株を変更した変異株対応ワクチンであること
- 本剤（1 価：XBB.1.5）の品質特性は、RBD をコードする領域の RNA 配列及び力価が異なることを除き、本剤（1 価：起源株）と差異がないことが確認されたこと（2 項参照）
- 非臨床薬理試験においてマウスに本剤（1 価：XBB.1.5）を投与した場合の免疫応答が確認されたこと（3 項参照）
- 本剤（2 価：起源株／BA.4-5）の追加免疫に係る臨床試験の結果、SARS-CoV-2（オミクロン株 BA.5 系統）に対する中和抗体価の GMT 及び抗体応答率について、コミナティ（2 価：起源株／BA.4-5）に対する本剤（2 価：起源株／BA.4-5）の非劣性が検証されたこと。年齢層別の解析において、12～18 歳の年齢層も含めて免疫応答が確認されたこと等

7.R.3 安全性について

機構は、以下の検討の結果、12 歳以上に対する本剤（1 価：XBB.1.5）の追加免疫に係る安全性は許容可能と考えられるものの、心筋炎・心膜炎については類薬と同様に注意喚起及び情報収集が必要と考える。また、本剤（1 価：XBB.1.5）の安全性については、臨床試験や製造販売後調査等により引き続き情報収集し、得られた情報は医療現場に提供すると共に、追加の注意喚起の必要性について検討する必要がある。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、212 試験の安全性について、以下のように説明している。

212 試験メインパートにおける安全性の概要は表 10 とおりであった。

表 10 安全性の概要（212 試験メインパート：安全性解析対象集団）

	本剤（2 価：起源株／BA.4-5）群 (N=349) % (n)	コミナティ（2 価：起源株／BA.4-5）群 (N=352) % (n)
注射部位特定有害事象	89.4 (312)	86.9 (306)
重度	2.3 (8)	1.4 (5)
全身性特定有害事象	43.0 (150)	48.3 (170)
重度	2.3 (8)	0.9 (3)
特定外有害事象	15.5 (54)	11.9 (42)
重度	1.1 (4)	— (0)
特定外副反応	6.3 (22)	4.3 (15)
重度	0.9 (3)	— (0)
死亡	— (0)	— (0)
重篤な有害事象	0.3 (1)	0.3 (1)

N＝解析対象例数、n＝発現例数

①特定有害事象

212 試験のメインパートにおいて、注射部位及び全身性の特定有害事象は本剤（2 価：起源株／BA.4-5）群とコミナティ（2 価：起源株／BA.4-5）群のいずれも高い割合で認められたが、ほとんどが軽度又は中等度であった。主な特定有害事象は注射部位疼痛（本剤（2 価：起源株／BA.4-5）群 86.0%及びコミナティ（2 価：起源株／BA.4-5）群 85.2%、以下同順）、注射部位熱感（38.1%及び 36.4%）、倦怠感（33.0%及び 38.9%）及び頭痛（18.3%及び 22.2%）であった（表 5、7.1 参照）。

注射部位特定有害事象の発現時期の中央値（範囲）（以下同様）は本剤（2 価：起源株／BA.4-5）群 2 日（1～4 日）、コミナティ（2 価：起源株／BA.4-5）群 2 日（1～5 日）であり、持続期間は本剤（2 価：起源株／BA.4-5）群 2 日（1～10 日）、コミナティ（2 価：起源株／BA.4-5）群 2 日（1～7 日）であった。全身性特定有害事象の発現時期は本剤（2 価：起源株／BA.4-5）群 2 日（1～8 日）、コミナティ（2 価：起源株／BA.4-5）群 2 日（1～8 日）であり、持続期間は本剤（2 価：起源株／BA.4-5）群 1 日（1～10 日）、コミナティ（2 価：起源株／BA.4-5）群 1 日（1～10 日）であった。

②特定外有害事象

212 試験のメインパートにおいて、主な特定外有害事象は上咽頭炎（本剤（2 価：起源株／BA.4-5）群 2.3%及びコミナティ（2 価：起源株／BA.4-5）群 1.4%（以下同順））、発熱（1.1%及び 0%）、COVID-19（0.9%及び 0.9%）、下痢（0.9%及び 0.3%）及び注射部位紅斑（0.9%及び 0%）であったが、いずれの接種群でも発現した事象の多くが軽度又は中等度であった。重度の特定外有害事象は、本剤群で下痢、単径ヘルニア、注射部位紅斑及び注射部位腫脹各 1 例であり、単径ヘルニアを除き本剤との因果関係ありとされたが、データカットオフ時点（2020 年 11 月 11 日）の転帰はいずれも回復又は軽快であった。212 試験のメインパート、サブ A パート及びサブ B パートのいずれでもショック又はアナフィラキシーの報告はなく、ショック及びアナフィラキシーに関連する有害事象（MedDRA 標準検索式で「アナフィラキシー反応（狭域及び広域）」及び「過敏症（狭域）」に分類される有害事象）の発現割合（212 試験のメインパート、サブ A パート及びサブ B パート併合）は本剤（2 価：起源株／BA.4-5）群 2.3%（19/824 例）及びコミナティ（2 価：起源株／BA.4-5）群 1.1%（4/352 例）であったが、全て軽度又は中等度であった。

③重篤な有害事象

212 試験で重篤な有害事象は、メインパートで本剤群 1 例（単径ヘルニア）及び対照群 1 例（虫垂炎）、並びにサブ B パート（本剤群のみ）で 1 例（鎖骨骨折）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は軽快又は消失であった。また、死亡例はメインパート、サブ A パート及びサブ B パートのいずれでも認められなかった。

④年齢別の安全性

212 試験のメインパート、サブ A パート及びサブ B パート併合における年齢層別の特定有害事象の発現割合は表 11 のとおりであった。注射部位特定有害事象の発現割合は年齢層による明確な差異は認められなかった。全身性特定有害事象の発現割合は、65 歳以上の集団では他の年齢層よりも低い傾向であったが、12 歳以上 18 歳未満と 18 歳以上 65 歳未満の集団では明確な差異は認められなかった。

表 11 年齢別の特定有害事象 (212 試験メインパート、サブ A パート及びサブ B パート併合：安全性解析対象集団)

事象名	12 歳以上 18 歳未満		18 歳以上 65 歳未満		65 歳以上	
	本剤 (2 価：起源株／BA.4-5) 群 N=33	コミナティ (2 価：起源株／BA.4-5) 群 N=4	本剤 (2 価：起源株／BA.4-5) 群 N=658	コミナティ (2 価：起源株／BA.4-5) 群 N=277	本剤 (2 価：起源株／BA.4-5) 群 N=132	コミナティ (2 価：起源株／BA.4-5) 群 N=71
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)
注射部位有害事象	97.0 (32)	100 (4)	91.6 (603)	89.2 (247)	84.8 (112)	77.5 (55)
重度	3.0 (1)	— (0)	2.6 (17)	1.4 (4)	0.8 (1)	1.4 (1)
注射部位紅斑	9.1 (3)	— (0)	6.4 (42)	4.3 (12)	3.0 (4)	9.9 (7)
重度	3.0 (1)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)
注射部位腫脹	24.2 (8)	— (0)	11.9 (78)	9.4 (26)	11.4 (15)	14.1 (10)
重度	3.0 (1)	— (0)	0.5 (3)	— (0)	— (0)	— (0)
注射部位硬結	15.2 (5)	— (0)	9.9 (65)	10.1 (28)	12.9 (17)	9.9 (7)
重度	3.0 (1)	— (0)	0.2 (1)	0.4 (1)	— (0)	— (0)
注射部位疼痛	93.9 (31)	100 (4)	89.8 (591)	88.1 (244)	79.5 (105)	73.2 (52)
重度	— (0)	— (0)	0.9 (6)	0.4 (1)	0.8 (1)	1.4 (1)
注射部位熱感	48.5 (16)	50.0 (2)	40.6 (267)	36.5 (101)	27.3 (36)	35.2 (25)
重度	— (0)	— (0)	1.2 (8)	0.4 (1)	— (0)	1.4 (1)
注射部位そう痒感	15.2 (5)	— (0)	12.5 (82)	10.5 (29)	9.1 (12)	9.9 (7)
重度	— (0)	— (0)	— (0)	0.4 (1)	— (0)	— (0)
全身性有害事象	60.6 (20)	50.0 (2)	51.1 (336)	52.7 (146)	27.3 (36)	31.0 (22)
重度	— (0)	— (0)	2.3 (15)	1.1 (3)	2.3 (3)	— (0)
発熱	30.3 (10)	50.0 (2)	17.0 (112)	13.7 (38)	9.1 (12)	5.6 (4)
重度	— (0)	— (0)	1.5 (10)	0.4 (1)	0.8 (1)	— (0)
倦怠感	51.5 (17)	50.0 (2)	39.5 (260)	42.6 (118)	21.2 (28)	23.9 (17)
重度	— (0)	— (0)	0.6 (4)	0.7 (2)	1.5 (2)	— (0)
頭痛	30.3 (10)	50.0 (2)	24.0 (158)	25.3 (70)	7.6 (10)	8.5 (6)
重度	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)
発疹	— (0)	— (0)	1.5 (10)	1.1 (3)	— (0)	— (0)
重度	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)
筋肉痛	24.2 (8)	— (0)	15.5 (102)	12.6 (35)	15.9 (21)	8.5 (6)
重度	— (0)	— (0)	0.5 (3)	0.4 (1)	— (0)	— (0)

N=解析対象例数、n=発現例数、MedDRA/J Ver.26.0

以上のとおり 212 試験において認められた有害事象の発現状況は本剤 (2 価：起源株／BA.4-5) 群とコミナティ (2 価：起源株／BA.4-5) 群とで大きな違いは認められず、12 歳以上に対する本剤 (2 価：起源株／BA.4-5) の追加免疫に係る安全性は許容可能と考えられた。

申請者は、本剤 (1 価：XBB.1.5) の安全性について、以下のように説明している。

212 試験における本剤 (2 価：起源株／BA.4-5) の追加免疫に係る安全性については、初回申請に際して提出した本剤 (1 価：起源株) の追加免疫に係る国内第 I/II/III 相試験 (146 試験) の安全性成績 (令和 5 年 7 月 19 日付けダイチロ筋注審査報告書) と比較して大きな差異はなく、新たな懸念は認められなかったこと等より、標的抗原とする SARS-CoV-2 株や価数は本剤の安全性プロファイルに大きな影響を及ぼさないと考えられる。従って、本剤 (1 価：XBB.1.5) の臨床試験成績は得られていないものの、本剤 (1 価：XBB.1.5) の追加免疫に係る安全性プロファイルは本剤 (1 価：起源株) 及び本剤 (2 価：起源株／BA.4-5) と同様と考えられ、安全性は許容可能と考える。

機構は、以下のように考える。

212 試験において本剤 (2 価：起源株／BA.4-5) の追加免疫に係る安全性はコミナティ (2 価：起源株／BA.4-5) と大きな差異は認められておらず、本剤 (1 価：起源株) の初回承認時に検討した臨床試験で認められた安全性プロファイルとも概ね同様と考えられ、12 歳以上に対する本剤 (2 価：起源株／BA.4-5) の安全性は許容可能と考える。本剤 (1 価：XBB.1.5) の臨床試験成績は得られていないものの、本

剤（1 価：XBB.1.5）は本剤（1 価：起源株）を改変したワクチンであり、本剤（1 価：起源株）や本剤（2 価：起源株／BA.4-5）の臨床試験で認められた安全性プロファイル等を踏まえると、本剤（1 価：XBB.1.5）の追加免疫に係る安全性は許容可能と考えられるとの申請者の説明は受入れ可能である。ただし、本剤（1 価：XBB.1.5）接種時の安全性データは得られていないことから、臨床試験や製造販売後調査等により引き続き情報収集し、得られた情報は医療現場に提供すると共に、追加の注意喚起の必要性について検討する必要がある。

7.R.3.2 心筋炎、心膜炎について

機構は、本剤接種後の心筋炎、心膜炎の発現リスクについて、以下のように考える。

類薬である既承認の SARS-CoV-2 RNA ワクチン接種後の心筋炎、心膜炎について、10～20 歳代の男性の報告頻度が高いとされている（MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 517-23、第 82 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和 4 年度第 8 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）¹⁵⁾）。これまでに本剤（1 価：起源株）及び本剤（2 価：起源株／BA.4-5）の臨床試験では心筋炎・心膜炎の報告は認められていないが、本剤の接種経験は限られており、本剤は SARS-CoV-2 RNA ワクチンであること、及び本剤の対象年齢が今回、18 歳以上から 12 歳以上に拡大されること（7.R.5.2 参照）を踏まえると、類薬と同様に心筋炎・心膜炎の発現については注意が必要と考える。心筋炎・心膜炎については類薬と同様の注意喚起を行うと共に、引き続き情報収集を行い、得られた情報に基づき適切な対応を検討する必要がある。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は本剤（1 価：XBB.1.5）の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように考える。

2023 年 11 月時点で、オミクロン株 XBB.1.5 系統に対応する SARS-CoV-2 ワクチンとしてコミナティ及びスパイクバックス筋注が本邦で製造販売されている。有効性及び安全性に係る検討から、12 歳以上の者に対する本剤（1 価：XBB.1.5）の追加免疫に係る有効性は期待でき（7.R.2 参照）、安全性についても許容可能と考えられたことから（7.R.3 参照）、本剤（1 価：XBB.1.5）はオミクロン株 XBB.1.5 系統に対応する SARS-CoV-2 ワクチンの選択肢の一つとなり得ると考える。また、SARS-CoV-2 はこれまでに多くの変異株が出現しており、今後も新たな変異株による感染拡大が発生した場合は、新たな変異株対応ワクチンの開発が必要となる可能性がある。mRNA ワクチンは従来のワクチンと比較して速やかな開発・生産が可能であり、国内で本剤の変異株対応ワクチンの生産・供給体制を構築することは、速やかな COVID-19 対策を講じることが可能となる点でも意義がある可能性がある。

また、本剤（1 価：XBB.1.5）の効能・効果については、本剤（1 価：起源株）の初回承認時の効能・効果と同様に「SARS-CoV-2 による感染症の予防」と設定することは可能と考える。

7.R.5 用法・用量について

機構は以下の検討から、本剤（1 価：XBB.1.5）の用法・用量を「追加免疫として、1 回 0.6 mL を筋肉内に接種する。」と設定することは可能と判断した。また、添付文書の用法及び用量に関連する注意の項における接種対象年齢を「12 歳以上」及び直近の SARS-CoV-2 ワクチン接種からの経過期間を「少なくとも 3 カ月」と設定することは可能と判断した。

¹⁵⁾ https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00046.html（最終確認日：2023 年 11 月 1 日）

7.R.5.1 用量設定について

申請者は、本剤（1価：XBB.1.5）の用量設定根拠について、以下のように説明している。

本剤（1価：起源株）の承認用法・用量は、「追加免疫として、1回 0.6 mL を筋肉内に接種する。」であり、0.6 mL 中に有効成分であるウフレンメラン 60 µg が含まれる。

コミナティによる初回免疫及び追加免疫の接種歴がある者を対象とした 212 試験メインパートにおいて、本剤（2価：起源株／BA.4-5）60 µg（ウフレンメラン及び MAFB-6282a（オミクロン株 BA.4/BA.5 系統の S タンパク質の RBD 類縁体をコードする mRNA）を等量含有）接種 4 週後の血中抗 SARS-CoV-2（オミクロン株 BA.5 系統）中和抗体価の GMT 及び抗体応答率について、対照薬であるコミナティ（2価：起源株／BA.4-5）に対する非劣性が検証され（7.R.2 参照）、安全性は許容可能であった（7.R.3 参照）。212 試験のサブ A パートでは、本剤（2価：起源株／BA.4-5）の用量設定の適切性を確認するため、本剤（2価：起源株／BA.4-5）60 µg、本剤（1価：起源株）60 µg、本剤（1価：BA.4-5）30 µg 又は 60 µg における免疫原性を検討した結果、接種 4 週後の血中抗 SARS-CoV-2（オミクロン株 BA.5 系統）中和抗体価の GMT は、本剤（2価：起源株／BA.4-5）60 µg 群において本剤（1価：起源株）60 µg 群及び本剤（1価：BA.4-5）30 µg 群よりも高く、本剤（1価：BA.4-5）60 µg 群と同程度であった。また、血中抗 SARS-CoV-2（起源株）中和抗体価の GMT は、本剤（1価：起源株）60 µg 群と同程度であり、本剤（1価：BA.4-5）30 µg 又は 60 µg よりも高かった。サブ B パートでは、本邦で承認されている様々な SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴¹⁶⁾のある者を対象として、本剤（2価：起源株／BA.4-5）60 µg の免疫原性を検討したが、SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴の違いによる影響は認められなかった。

212 試験の結果を踏まえると、本剤の 1 価ワクチンでは 30 µg よりも 60 µg の用量で標的抗原とする SARS-CoV-2 株に対して高い中和抗体価が期待される。また、本剤は価数によらず 60 µg の用量において、標的抗原とする SARS-CoV-2 株に対する有効性が期待され、標的抗原とする SARS-CoV-2 株や価数は本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼさないと考えられた（7.R.3 参照）。

以上のことから、本剤（1価：XBB.1.5）の用量を、既承認の本剤（1価：起源株）及び 212 試験における本剤（2価：起源株／BA.4-5）の用量と同様に、60 µg と設定することは適切と考えられ、用法・用量は「追加免疫として、1回 0.6 mL を筋肉内に接種する。」と設定した。

機構は、本剤（1価：XBB.1.5）の有効性及び安全性に係る検討（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、並びに以上の申請者の説明を踏まえると、本剤（1価：XBB.1.5）の追加免疫の用法・用量を、本剤（1価：起源株）と同様に、接種量として 1回 0.6 mL（MAFB-7256a 60 µg）を筋肉内接種と設定することは可能と判断した。

7.R.5.2 接種対象年齢について

本剤（1価：起源株）は 18 歳以上を対象とした臨床試験成績等に基づき承認され（令和 5 年 7 月 19 日付けダイチロナ筋注審査報告書）、接種対象年齢は 18 歳以上とされている。

申請者は、212 試験では 12 歳以上を対象として本剤（2価：起源株／BA.4-5）に係る免疫原性及び安全性を検討し、年齢層別の免疫原性（7.R.2 参照）及び安全性（7.R.3 参照）の解析結果に特段の懸念は認められなかったこと、類薬（コミナティ及びスパイクボックス筋注）で 12 歳以上 18 歳未満と 18 歳以

¹⁶⁾ コミナティ（1価：起源株）又はスパイクボックス筋注（1価：起源株）による初回免疫及びコミナティ（1価：起源株、2価：起源株／BA.1、2価：起源株／BA.4-5）、スパイクボックス筋注（1価：起源株、2価：起源株／BA.1、2価：起源株／BA.4-5）、本剤（1価：起源株）又はヌバキソビッド筋注による追加免疫の接種歴のある 12 歳以上の者が対象とされた。

上の有効性及び安全性について両年齢層で差異が認められなかったと報告されていること（MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 1401-6、Advisory Committee on Immunization Practices. Updates to COVID-19 vaccine effectiveness (VE) in the U.S (Sep 12, 2023)等）も踏まえ、本剤の接種対象年齢を 12 歳以上とすることを提案している。

機構は、本剤（1 価：XBB.1.5）の有効性（7.R.2 参照）及び安全性（7.R.3 参照）の検討、212 試験の年齢層別の免疫原性（7.R.2 参照）及び安全性（7.R.3 参照）の解析結果、既承認の SARS-CoV-2 ワクチンにおける接種経験等から、心筋炎及び心膜炎の発現リスクについては類薬と同様に注意喚起が必要と考えるものの、本剤の接種対象年齢を 12 歳以上 18 歳未満の集団に対する本剤接種に係るベネフィット・リスクのバランスについて、18 歳以上の集団に対するものと比較して、現時点で接種可否の判断に影響を及ぼすような追加の懸念は認められないと考えた。従って、本剤の接種対象年齢を 12 歳以上と設定することは可能と判断した。

7.R.5.3 直近のSARS-CoV-2ワクチン接種からの経過期間について

申請者は、直近の SARS-CoV-2 ワクチン接種からの経過期間について、以下のように説明している。

212 試験では、直近の SARS-CoV-2 ワクチン接種から 3 カ月以上経過した者を組み入れる計画とした。212 試験メインパートの被験者における直近の SARS-CoV-2 ワクチン接種から治験薬接種までの経過期間の中央値（範囲）は、本剤（2 価：起源株／BA.4-5）群 6.10（3.1～7.8）カ月、コミナティ（2 価：起源株／BA.4-5）群 6.00（3.0～7.6）カ月であった。経過期間別の免疫原性の結果は表 12 のとおりであり、全体集団における結果と大きな違いはなかった。

表 12 直近の SARS-CoV-2 ワクチン接種からの経過期間別の血中 SARS-CoV-2 オミクロン株 BA.5 系統の中和抗体価及び抗体応答率
(212 試験メインパート：免疫原性評価可能 PPS)

	6 カ月未満		6 カ月以上	
	本剤群 N=158	コミナティ群 N=160	本剤群 N=190	コミナティ群 N=190
ベースライン (Day 1)				
n	158	159	190	190
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	87.725 [68.378, 112.547]	91.994 [71.892, 117.715]	63.107 [50.542, 78.795]	62.432 [50.049, 77.880]
治験薬接種 4 週間後 (Day 29)				
n	146	149	182	172
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	442.999 [356.775, 550.061]	253.591 [204.334, 314.722]	377.657 [311.630, 457.673]	220.878 [181.619, 268.624]
GMFR [両側 95%CI] ^{a)}	5.343 [4.503, 6.341]	2.782 [2.444, 3.167]	6.294 [5.367, 7.380]	4.040 [3.544, 4.606]
抗体応答率 ^{b)}				
n2/n1	95/146	54/149	126/182	93/172
抗体応答率 (%) [両側 95%CI] ^{c)}	65.1 [56.7, 72.8]	36.2 [28.5, 44.5]	69.2 [62.0, 75.8]	54.1 [46.3, 61.7]

N＝解析対象例数、n 又は n1＝免疫原性データが得られた例数、n2＝治験薬接種 4 週間後の抗体価がベースライン値から 4 倍以上上昇した例数、GMT 及び抗体応答率：抗体価が定量下限未満の場合、解析には 0.5×定量下限の値が用いられた。

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

b) 治験薬接種 4 週間後の抗体価がベースライン値から 4 倍以上上昇した被験者の割合

c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

212 試験メインパートにおける経過期間別の特定有害事象の発現状況は表 13 のとおりであった。重度の注射部位特定有害事象は、本剤（2 価：起源株／BA.4-5）群及びコミナティ（2 価：起源株／BA.4-5）群でそれぞれ 6 カ月未満 1.9%（3/158 例：注射部位腫脹、注射部位疼痛及び注射部位熱感各 1 例）及び 2.5%（4/161 例：注射部位疼痛 2 例、注射部位硬結、注射部位熱感及び注射部位そう痒感各 1 例（重複あり））（以下、同順）、6 カ月以上 2.6%（5/191 例：注射部位疼痛 3 例、注射部位腫脹及び注射部位熱感各

1 例)) 及び 0.5% (1/191 例：注射部位熱感 1 例)、重度の全身性特定有害事象は、6 カ月未満 2.5% (4/158 例：発熱 3 例、筋肉痛 1 例) 及び 1.9% (3/161 例：倦怠感 2 例、発熱、筋肉痛各 1 例 (重複あり))、6 カ月以上 2.1% (4/191 例：倦怠感 3 例、発熱 2 例 (重複あり)) 及び 0 例であった。本剤 (2 価：起源株／BA.4-5) 群において、6 カ月未満の集団で 6 カ月以上の集団よりも発現割合が 5%以上高い特定有害事象として、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結、注射部位そう痒感、倦怠感及び筋肉痛が認められたものの、重度の特定有害事象の発現状況については明確な差異はなく、直近の SARS-CoV-2 ワクチン接種からの経過期間によらず本剤 (2 価：起源株／BA.4-5) は忍容可能と考えられた。

表 13 直近の SARS-CoV-2 ワクチン接種からの経過期間別の特定有害事象 (安全性解析対象集団：212 試験メインパート)

事象名	本剤 (2 価：起源株／BA.4-5) 群 N=349		コミナティ (2 価：起源株／BA.4-5) 群 N=352	
	6 カ月未満 N=158	6 カ月以上 N=191	6 カ月未満 N=161	6 カ月以上 N=191
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)
注射部位有害事象	89.9 (142)	89.0 (170)	83.9 (135)	89.5 (171)
注射部位紅斑	11.4 (18)	5.2 (10)	4.3 (7)	6.3 (12)
注射部位腫脹	22.8 (36)	11.0 (21)	9.3 (15)	11.0 (21)
注射部位硬結	18.4 (29)	13.1 (25)	8.1 (13)	11.5 (22)
注射部位疼痛	85.4 (135)	86.4 (165)	81.4 (131)	88.5 (169)
注射部位熱感	39.9 (63)	36.6 (70)	31.7 (51)	40.3 (77)
注射部位そう痒感	20.9 (33)	9.9 (19)	9.3 (15)	11.0 (21)
全身性有害事象	47.5 (75)	39.3 (75)	50.9 (82)	46.1 (88)
発熱	15.2 (24)	11.5 (22)	14.3 (23)	11.0 (21)
倦怠感	38.6 (61)	28.3 (54)	39.1 (63)	38.7 (74)
頭痛	20.9 (33)	16.2 (31)	24.8 (40)	19.9 (38)
発疹	2.5 (4)	0.5 (1)	1.9 (3)	0
筋肉痛	17.7 (28)	8.4 (16)	13.7 (22)	9.9 (19)

N=解析対象例数、n=発現例数、MedDRA/J Ver.26.0

以上の 212 試験の結果、及び本剤 (1 価：XBB.1.5) の安全性プロファイルが、本剤 (1 価：起源株) や本剤 (2 価：起源株／BA.4-5) と大きく変わることは想定されないこと (7.R.3 参照) を踏まえると、本剤の用法・用量に関連する注意における直近の SARS-CoV-2 ワクチン接種からの経過期間を、「少なくとも 3 カ月」と設定することに懸念はないと考えた。

機構は、以下のように考える。

212 試験において直近の SARS-CoV-2 ワクチン接種から 3 カ月以上経過した者が対象とされ、経過期間別の免疫原性の解析結果に明確な差はないことを確認した。また、経過期間別の特定有害事象の解析結果について、本剤 (2 価：起源株／BA.4-5) 群の 6 カ月未満の集団で 6 カ月以上の集団よりも発現割合が高い事象が認められたものの、重度の事象の発現状況は明らかな差異はなく、経過期間によらず本剤 (2 価：起源株／BA.4-5) は忍容可能との申請者の説明は受入れ可能と考える。現在、本邦において、新規 SARS-CoV-2 感染患者が極めて多いとは言えず、3 カ月毎に追加の SARS-CoV-2 ワクチン接種が必要な状況ではないと考えるものの、既承認の類薬 (コミナティ及びスパイクバックス筋注) の追加免疫においては、直近の SARS-CoV-2 ワクチン接種からの経過期間が少なくとも 3 カ月と設定されていることも考慮すると、本剤でも同様に「少なくとも 3 カ月」と設定することは可能と判断した。

7.R.6 製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、本剤の製造販売後調査等について、以下のように説明している。

本申請に際して提出した 212 試験の結果及び本剤（1 価：起源株）について得られている安全性情報から、標的抗原とする SARS-CoV-2 株や価数によらず、本剤の安全性は同様であり、本剤（1 価：XBB.1.5）の 12 歳以上の追加接種による安全性についても忍容可能と考えられ（7.R.3 参照）、本申請に際して新たな安全性検討事項の設定は必要ないと考えている。設定済みの安全性検討事項等を踏まえ、本剤（1 価：起源株）の承認審査時に説明したように（令和 5 年 7 月 19 日付けダイチロナ筋注審査報告書）、追加の医薬品安全性監視活動として一般使用成績調査（調査予定例数：3,000 例）を実施する。当該調査では、開発時に得られた情報が限られている集団（基礎疾患を有する者、12～17 歳の者等）又は開発時に情報が得られていない集団（妊婦等）における本剤の安全性情報も含め、使用実態下における本剤の安全性情報を収集する予定である。また、得られた結果を速やかに医療現場等の SARS-CoV-2 ワクチンの接種に携わる関係者及び被接種者等に提供する。

機構は、以下のように考える。

現時点で本剤（1 価：XBB.1.5）の接種に係るデータは得られておらず、212 試験においても 12～17 歳の者におけるデータは限定的であることから、本剤（1 価：XBB.1.5）の製造販売後には、本剤（1 価：起源株）の承認審査時に製造販売後に情報収集を行うと説明されていた内容に加え、12～17 歳の年齢層を含む全ての接種対象における本剤（1 価：XBB.1.5）の安全性情報を収集し、評価を行う必要がある。また、得られた情報に基づく評価結果を速やかに情報提供するという申請者の方針は適切と考える。したがって、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 14 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 15 及び表 16 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。なお、既承認の SARS-CoV-2 RNA ワクチンにおいて報告され、本剤の重要な潜在的リスクとして設定された「心筋炎、心膜炎」等の発現頻度が低いと考えられる事象については、計画された一般使用成績調査のみで評価することは難しいと考えることから、自発報告も含め、幅広く収集された情報に基づき評価を行い、必要に応じた安全対策措置を遅滞なく講じることが重要と考える。

表 14 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	・ 心筋炎、心膜炎 ・ ギラン・バレー症候群 ・ ワクチン接種に伴う疾患増強（VAED）及びワクチン関連の呼吸器疾患増強（VAERD）	・ 妊婦または授乳婦に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 15 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	・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資材の作成と提供 ・ 被接種者向け資材の作成と提供 ・ 副反応発現状況の定期的な公表

表 16 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及び COVID-19 の発症状況等の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	過去に初回免疫又は追加免疫として既承認の他の SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴があり、前回の接種から少なくとも 3 カ月経過した後に本剤を初めて接種する 12 歳以上の者
観察期間	本剤接種から 90 日間
予定症例数	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、SARS-CoV-2 感染及び COVID-19 発症の有無等

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

9. 総合評価

提出された資料から、本品目の追加免疫について、SARS-CoV-2 による感染症の予防に対する一定の有効性は期待でき、安全性に重大な懸念は認められることは想定されにくく、許容可能と判断する。SARS-CoV-2 の流行状況や個々の背景因子等を踏まえたベネフィットリスクバランスの判断の下で、オミクロン株 XBB.1.5 に対応する本ワクチンを使用可能とすることの臨床的意義があると考ええる。

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。なお、再審査期間は残余期間 (令和 13 年 8 月 1 日まで) と設定する。

[効能又は効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

以下の製剤に適用する

- ・ SARS-CoV-2 (起源株) のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤
- ・ SARS-CoV-2 (オミクロン株) のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤

(下線部追加)

[用法及び用量]

追加免疫として、1 回 0.6 mL を筋肉内に接種する。

以下の製剤に適用する

- ・ SARS-CoV-2 (起源株) のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤
- ・ SARS-CoV-2 (オミクロン株) のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤

(下線部追加)

[承認条件]

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
CI	Confidence interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GMFR	Geometric mean fold rise	幾何平均上昇倍率
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
ICMRA	International Coalition of Medicines Regulatory Authorities	薬事規制当局国際連携組織
LNP	Lipid Nanoparticle	脂質ナノ粒子
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
PPS	Per-protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
RBD	Receptor-binding domain	受容体結合ドメイン
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
S タンパク質	Spike protein	スパイクタンパク質
WHO	World Health Organization	世界保健機関
機構	— (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
起源株	— (該当なし)	Wuhan-Hu-1 株
コミナティ	— (該当なし)	コミナティ筋注又はコミナティ RTU 筋注
コミナティ (2 価 : 起源株/BA.1)	— (該当なし)	コミナティ RTU 筋注 (2 価 : 起源株/オミクロン株 BA.1)
コミナティ (2 価 : 起源株/BA.4-5)	— (該当なし)	コミナティ RTU 筋注 (2 価 : 起源株/オミクロン株 BA.4-5)
212 試験	— (該当なし)	DS5670-212 試験
本剤	— (該当なし)	本剤 (1 価 : 起源株) 及び本剤 (1 価 : 起源株) を改変した変異株対応ワクチン
本剤 (1 価 : 起源株)	— (該当なし)	ウフレンメラン (起源株の S タンパク質の RBD をコードする mRNA) を有効成分とするワクチン (ダイチロナ筋注)
本剤 (1 価 : XBB.1.5)	— (該当なし)	MAFB-7256a (オミクロン株 XBB.1.5 系統の S タンパク質の RBD 類縁体をコードする mRNA) を有効成分とするワクチン
本剤 (1 価 : BA.4-5)	— (該当なし)	MAFB-6282a (オミクロン株 BA.4/BA.5 系統の S タンパク質の RBD 類縁体をコードする mRNA) を有効成分とするワクチン
本剤 (2 価 : 起源株/BA.4-5)	— (該当なし)	ウフレンメラン及び MAFB-6282a (オミクロン株 BA.4/BA.5 系統の S タンパク質の RBD 類縁体をコードする mRNA) を有効成分とするワクチン