

審査報告書の修正表

[販 売 名] コブゴーズ筋注
[一 般 名] 組換えコロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 令和4年11月24日

令和5年5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
23	6	特に注目すべき有害事象及び診療に至った有害事象以外は、 <u>3</u> 回目接種 28 日後まで	特に注目すべき有害事象及び診療に至った有害事象以外は、 <u>2</u> 回目接種 28 日後まで
54	1	<u>②</u> U0224 試験	<u>③</u> U0224 試験
58	21	サブ <u>パート</u>	サブ <u>コホート</u>

(下線部変更)

以上

審議結果報告書

令和 6 年 6 月 14 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] コブゴーズ筋注
[一 般 名] 組換えコロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン
[申 請 者 名] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 11 月 24 日

[審議結果]

令和 5 年 7 月 31 日に開催された医薬品第二部会において、別紙 1 のとおり指摘がなされ、継続審議とされた。

その後、令和 6 年 5 月 24 日に開催された医薬品第二部会において、別紙 2 の追加検討の結果に基づき審議された結果、本品目の製造販売承認申請については以下のように用法・用量を整備した上で承認して差し支えないとされ、薬事審議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。

[効能・効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

[用法・用量]

抗原製剤と専用混和液 0.75mL を加え混合する。

初回免疫として 1 回 0.5mL を合計 2 回、通常、4 週間の間隔で筋肉内に接種する。

[承認条件]

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

令和 5 年 7 月 31 日に開催された医薬品第二部会におけるコブゴーズ筋注に係る審議について

令和 6 年 6 月 14 日

令和 5 年 5 月 17 日付で独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）が作成した審査報告書において、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン接種歴及び SARS-CoV-2 感染歴のない 18 歳以上の成人を対象として、コブゴーズ筋注（以下「本剤」という。）群のバキスゼブリア筋注群に対する治験薬 2 回接種後の中和抗体価 GMT の優越性を検証した第Ⅲ相臨床試験（U0231 試験）及びコミナティ筋注を 2 回接種して 6 ヶ月以上経過した 20 歳以上の成人を対象として、本剤群のコミナティ筋注群に対する治験薬 1 回接種後の中和抗体価 GMT の非劣性を検証した第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（U0223 試験）における対照薬群（バキスゼブリア筋注群及びコミナティ筋注群）の中和抗体価は、いずれも先行する他の臨床試験・研究結果等から想定される中和抗体価の値より低値であったことから（下表のとおり）、本品目の医薬品第二部会での審議に先立ち、当該臨床試験における中和抗体価測定機関である 測定機関A*（以下「測定機関A*」という。）及び治験依頼者である塩野義製薬株式会社（以下、「申請者」という。）に対し、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（昭和 35 年法律第 145 号。以下「薬機法」という。）第 80 条の 2 第 7 項及び第 80 条の 5 第 1 項の規定に基づき、厚生労働省及び機構の職員による立入検査が実施された。

【U0231 試験（初回免疫）】

治験薬 2 回目接種 28 日後の中和抗体価（起源株）（U0231 試験：免疫原性評価対象集団）

	本剤群（N=562）		バキスゼブリア群（N=579）	
	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]
1 回目接種前	562	2.61 [2.54, 2.68]	579	2.59 [2.53, 2.66]
2 回目接種 28 日後	497	19.92 [18.68, 21.23]	514	3.63 [3.41, 3.87]

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた（LLOQ=5）
N：解析対象例数、n：各時点で欠測データがない例数

【U0223 試験（追加免疫）】

治験薬接種後の中和抗体価（起源株）（U0223 試験：免疫原性評価対象集団）

	本剤群（N=101）		コミナティ群（N=102）	
	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]
追加免疫前	101	5.47 [4.81, 6.21]	102	6.65 [5.73, 7.72]
接種 14 日後	101	127.57 [112.03, 145.28]	101	139.48 [122.50, 158.82]
接種 28 日後	101	124.97 [108.33, 144.18]	101	109.70 [95.73, 125.70]

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた（LLOQ=5）
N：解析対象例数、n：各時点で欠測データがない例数

1. 測定機関A* に対する立入検査

測定機関A* に対する立入検査では、中和抗体価測定の標準業務手順書、測定記録、バリデーション結果等の確認及び測定担当者からのヒアリングが実施され、特段の問題は認められなかった。また、測定機関A* において測定された承認申請資料の試験以外の検体の中和抗体価は以下の通りであった。

1.1 NIBSC 標準/参照血清の中和抗体価測定結果について

陰性参照血清（WHO reference Panel, Negative）から国際標準血清（WHO international Standard）まで、6 種類の標準/参照血清の中和抗体価を測定した結果、測定機関A* の中和抗体価測定の再現性、測定感度に問題は認められなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

測定
機関A* における NIBSC 標準/参照血清の中和抗体価測定結果（起源株）

ID	検体名	1 回目結果	2 回目結果	3 回目結果
A	WHO international Standard	160	80	80
B	WHO reference Panel, High	80	80	80
C	WHO reference Panel, Mid	40	20	40
D	WHO reference Panel, Low S, high N	20	10	10
E	WHO reference Panel, Low	10	10	10
F	WHO reference Panel, Negative	<5	<5	<5
陽性コントロール（基準範囲：40～160 倍）		80	80	80
陰性コントロール（基準範囲：<5 倍）		<5	<5	<5
攻撃ウイルス力価		75 TCID ₅₀	115 TCID ₅₀	86 TCID ₅₀

申請者は、上記の測定結果による IU 換算データを基に、論文等で報告されている過去のバキスゼブリア筋注又はコミナティ筋注の初回免疫後の中和抗体価から推定される 測定
機関A* の測定による中和抗体価を、2021 年 9 月 16 日の AMED 課題運営委員会において以下のように示している。

ワクチン	IU/mL	測定 機関A* 中和抗体価（推定）
バキスゼブリア筋注	453	46
コミナティ筋注	1435	145

1.2 バキスゼブリア筋注、コミナティ筋注接種者血清の中和抗体価測定結果について

治験依頼者から提供されたバキスゼブリア筋注及びコミナティ筋注で初回免疫後の研究用ヒト血清の中和抗体価を測定した結果、バキスゼブリア筋注接種者の中和抗体価 GMT は 10、コミナティ筋注接種者の中和抗体価 GMT は 63.5 であった。

測定
機関A* におけるバキスゼブリア筋注初回免疫者血清の中和抗体価測定結果（起源株）

	測定 機関A* No.	中和抗体価
バキスゼブリア筋注接種者血清	311-4594	10
	311-4595	10
	311-4596	20
	311-4597	5
	311-4598	20
	311-4599	20
	311-4600	10
	311-4601	20
	311-4602	5
	311-4503	<5
陽性コントロール （基準範囲：20～80 倍）	①	40
	②	40
	③	20
陰性コントロール （基準範囲：<5 倍）	①	<5
	②	<5
	③	<5
攻撃ウイルス力価		87 TCID ₅₀

測定
機関A* におけるコミナティ筋注初回免疫者血清の中和抗体価測定結果（起源株）

	測定 機関A* No.	中和抗体価	再測定結果
コミナティ筋注接種者血清	311-3594	40	
	311-3595	10	
	311-3596	40	
	311-3597	再検	320
	311-3598	80	
	311-3599	80	
	311-3600	80	
	311-3601	再検	320
	311-3602	10	
	311-3603	320	
	311-3604	20	
	311-3605	20	
	311-3606	20	
	311-3607	40	
	311-3608	再検	320
	311-3609	40	
	311-3610	再検	1280
	311-3611	20	
	311-3612	80	
	311-3613	40	
	311-3614	80	
陽性コントロール (基準範囲：20～80 倍)	①	40	40
	②	40	20
	③	20	40
	④	20	40
陰性コントロール (基準範囲：<5 倍)	①	<5	<5
	②	<5	<5
	③	<5	<5
	④	<5	<5
攻撃ウイルス力価		56 TCID ₅₀	87 TCID ₅₀

なお、中和抗体価測定法を 測定
機関A* に技術移管した国立感染症研究所において、コミナティ筋注の初回免疫後及び追加免疫（3 回目接種）後の中和抗体価を測定した結果（GMT）は、以下の通りであった（Med. 2022 Jun 10;3(6):406-421.e4.）。

	1 回接種 12 日後	2 回接種 20 日後	2 回接種 3 ヶ月後	2 回接種 8 ヶ月後	3 回接種 12 日後
中和抗体価	5	94	27	11	476

1.3 測定 機関A* における中和抗体価測定の手順及び精度管理について

検体の受け入れから中和抗体価の測定までの取り扱いについては、測定
機関A* における標準業務手順書及びその実施に伴って生じる記録等が確認され、特段の問題は認められなかった。特に力価に影響する可能性がある検体の凍結融解に関しても問題は認められなかった。また、無作為に抽出した中和抗体価の測定結果が承認申請資料のデータと突合され、一致していることが確認された。

以上の立入検査において、中和抗体価測定の精度/感度に問題は認められなかった。なお、U0231 試験のバキスゼブリア群の初回免疫後中和抗体価が低値であった理由として、治験依頼者が「^{測定機関A*}における中和抗体価の測定法はバキスゼブリア筋注接種後の中和抗体価の測定系として測定感度が低いことが考えられた」と主張していることについて^{測定機関A*}は、本件に関して治験依頼者からの連絡は受けておらず、^{測定機関A*}として関知していないとの見解を示した。

2. 申請者に対する立入検査

2.1 対照薬の品質管理・品質保証について

U0231 試験のバキスゼブリア筋注については、治験依頼者が対照薬提供メーカーから対照薬を受領した後、ラベル貼付、包装等を経て各治験実施医療機関へ配送しており、輸送時の温度管理に問題ないことを記録より確認した。また、残余対照薬は、使用期限後に治験実施医療機関において速やかに廃棄されていたことを記録より確認した。なお、対照薬の最終接種日は 2022 年 3 月 16 日であり、対照薬ロットの使用期限は 2022 年 3 月 19 日であった。

U0223 試験のコミナティ筋注については、国から治験依頼者に譲渡された対照薬が、特例臨時接種の配送と同じスキームにより治験実施医療機関 1 施設に直接配送されていた。また、残余対照薬は、当該治験実施医療機関における特例臨時接種に使用されていた。

医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 9 年厚生省令第 28 号。以下「GCP 省令」という。）第 16 条第 5 項のガイダンス（「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」の改正について」（令和 5 年 12 月 26 日付け医薬品審発 1226 第 4 号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）の別添）では、「治験依頼者は、必要な場合には、治験薬がその規格を満たしていることを再確認できるだけの十分な量のロットサンプルを確保し、経時的にロットサンプルを分析した記録を作成、保存すること。」とされている。U0231 試験及び U0223 試験では、いずれの対照薬についても、ロットサンプルの分析は行われておらず、治験期間中に対照薬がその規格（力価）を満たしていることを確認できる記録は作成されていなかった。

2.2 ^{測定機関A*}における中和抗体価の測定法はバキスゼブリア筋注接種後の中和抗体価の測定系として測定感度が低いと考えた根拠について

^{測定機関A*}における中和抗体価の測定法がバキスゼブリア筋注接種後の中和抗体価の測定系として測定感度が低いと考えた具体的な根拠は示されなかった。また、調査担当者から、^{測定機関A*}における立入検査等において中和抗体価測定精度/感度に問題は認められなかったことが説明され、治験依頼者は、^{測定機関A*}における中和抗体価の測定法及び測定感度に問題はなかったことを了解した。

なお、^{測定機関A*}での中和抗体価測定法と、治験依頼者が事後的に追加で中和抗体価の測定を依頼した^{測定機関B*}（^{測定機関B*}）の測定感度の違いに関しては、細胞変性（CPE）の判定時期、播種細胞種および数等が異なることに起因していると推定されるが、U0231 試験のバキスゼブリア筋注群において先行する他の臨床試験・研究結果等から想定されるよりも中和抗体陽転率が低く、中和抗体価が低値である原因は不明であった。

2.3 その他特記事項

申請者は、対照薬の品質管理・品質保証について、対照薬の受領から配送、医療機関での管理について回答し、治験薬管理として瑕疵などが無いことを確認しているとの見解を示した。また、U0231 試験及び U0223 試験の対照薬群の中和抗体価が先行する他の臨床試験・研究結果等から想定される中和抗体価よりも低値であったことについて、「想定される変動範囲の結果であり、特に低い値ではなかったと考える」との見解を示した。

3. 令和5年7月31日に開催された医薬品第二部会における議論

令和5年5月17日付で機構が作成した審査報告書及び前述の立入検査の結果を基に、以下の議論が行われた。

- SARS-CoV-2 ワクチン接種歴及び SARS-CoV-2 感染歴のない 18 歳以上の成人を対象として、本剤群のバキスゼブリア筋注群に対する治験薬 2 回接種後の中和抗体価 GMT の優越性を検証した U0231 試験及びコミナティ筋注を 2 回接種して 6 ヶ月以上経過した 20 歳以上の成人を対象として、本剤群のコミナティ筋注群に対する治験薬 1 回接種後の中和抗体価 GMT の非劣性を検証した U0223 試験における対照薬群（バキスゼブリア筋注群及びコミナティ筋注群）の中和抗体価 GMT は、いずれも先行する他の臨床試験等の結果から想定される中和抗体価 GMT の値より低く、特にバキスゼブリア筋注群については著しく低い。
- 申請者は、バキスゼブリア筋注群の中和抗体価 GMT が著しく低かった理由について、当該臨床試験における中和抗体価測定機関である 測定機関A* における中和抗体価の測定法はバキスゼブリア筋注接種後の SARS-CoV-2 中和抗体価の測定系として測定感度が低いことが考えられたと説明していたことから、厚生労働省は 測定機関A* に対し薬機法第 80 条の 2 第 7 項及び第 80 条の 5 第 1 項の規定に基づく立入検査を実施し、測定機関A* における中和抗体価測定の精度/感度に問題はないことを確認した。また、申請者に対する同様の立入検査では、申請者は、対照薬の品質管理・品質保証について、対照薬の受領から配送、医療機関での管理について回答し、治験薬管理として瑕疵などがないことを確認しているとの見解を示したものの、U0231 試験及び U0223 試験では、いずれの対照薬についても、ロットサンプルの分析は行われておらず、治験期間中に対照薬がその規格（力価）を満たしていることを直接的に確認できる記録は作成されていなかったことを確認した。

以上より、申請時に提出された臨床試験成績のみでは、本剤の有効性を明確に説明することは困難と判断された。一方で、申請後に参考資料として提出されたベトナムでの大規模発症予防試験（U0232 試験）についても評価すべきとされた。このため、当該臨床試験成績についてデータの信頼性を確認することとされ、その評価結果をもって、次回以降の医薬品第二部会で改めて承認の可否について、審議することが適切と判断された。

コブゴーズ筋注のベトナムにおける大規模発症予防試験（U0232 試験） に対する追加検討の結果等について

令和 6 年 6 月 14 日

令和 5 年 7 月 31 日に開催された医薬品第二部会において、コブゴーズ筋注（以下「本剤」という。）の承認の可否について審議がおこなわれた結果、現在までに評価された臨床試験成績のみでは、本剤の有効性を明確に説明することが難しいと判断され、本剤の承認の可否を判断するためには、審査中に参考資料として提出された臨床試験である「本ワクチンの発症予防効果を検証したベトナムにおけるプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験（U0232 試験）」の成績など新たな臨床試験成績などにに基づき、改めて評価を行うこととされた。これを受け、U0232 試験に対して、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（昭和 35 年法律第 145 号）第 80 条の 2 第 7 項及び第 80 条の 5 第 1 項の規定に基づき、厚生労働省及び機構の職員による立入検査を実施し、データの信頼性を確認するとともに、U0232 試験等の結果を評価した。

1. U0232 試験に対する立入検査

1.1 治験実施医療機関における GCP 遵守状況及びデータの信頼性について

組入れ症例数及び新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）による感染症（COVID-19）発症例数の最も多いベトナム・[] の [] を立入検査対象施設として選定し、GCP 遵守状況及びデータの信頼性について調査を行った。その結果、GCP 遵守状況については、特段の問題はみられなかった。塩野義製薬株式会社（以下、「申請者」という。）より事前に提供された症例報告書と立入検査対象施設に保管されている原資料との間に一部不一致が見られたが、有効性の評価に影響を及ぼすものは確認されなかった。一方で、有効性の評価に影響を及ぼす可能性のある以下の事象が認められた。

- ① COVID-19 を発症した被験者が現地の行政当局の規定により隔離されたことから、治験の手順に従った治験実施医療機関における確定診断のための診察と検体採取が行えず、治験からの脱落例とされた症例が多数認められた。
- ② SARS-CoV-2 の株判別用の検体採取キットが治験依頼者から十分に提供されず、早期に払底したため、COVID-19 を発症した大半の被験者について、株を特定することができなかった。
- ③ 非顕性感染例（COVID-19 様症状の情報がないものの、治験薬 2 回接種 4 週以降のフォローアップ来院において抗 SARS-CoV-2 N 抗体が陽性となった被験者）が多数認められた。
- ④ PCR 検査が実施され、陽性であったにもかかわらず COVID-19 発症を評価されていない症例が散見された。

1.2 申請者における GCP 遵守状況及びデータの信頼性について

申請者における GCP 遵守状況については、特段の問題はみられなかった。また、上記①～④に関しては以下の実態を確認した。

①について

実地調査を実施した [] （施設 1010）の本剤群 11 例、プラセボ群 4 例及び

（施設 1005）のプラセボ群 1 例について、COVID-19 の発症に伴い現地の行政当局の規定により隔離されたため、治験の手順に従った治験実施医療機関における確定診断のための診察と検体採取が行えず、治験からの脱落例とされたことを確認した。

②について

1 回目のデータカットオフにおける COVID-19 発症例 441 例（主要解析対象）のうち SARS-CoV-2 の株を判別するための検体が採取されたのは 74 例であり、得られた症例の多くがオミクロン株（66 例：本剤群 34 例、プラセボ群 32 例）であった。株を判別できなかった COVID-19 発症例の大半についてもオミクロン株であった可能性が高いと考えられる。ただし、株特定例数には医療機関で偏りがあり、COVID-19 発症例の多い施設 1005、1006、1010 では殆どの症例で株が特定されていなかった。本治験が開始された時期のベトナムでは、既に都市部における公的なワクチンの接種が進んでおり、本治験では主に、当時のベトナムに点在した、公的なワクチン接種が進んでいなかった農村地域の医療機関を選定して実施されたため、上記の施設における COVID-19 発症例の大半が他の地域の施設と同様にオミクロン株であったと推定することには一定の限界もあると考えられる。

施設番号：治験実施医療機関	接種群	症例数 mITT	COVID-19 発症例数	株特定 例数	株特定		
					デルタ	オミクロン	不明
1001：	本剤群	153	4	4		3	1
	プラセボ群	53	7	7	1	6	
1002：	本剤群	13	2	2		2	
	プラセボ群	7	1	1		1	
1003：	本剤群	218	6	3		3	
	プラセボ群	121	11	6		6	
1004：	本剤群	150	5	3		3	
	プラセボ群	66	1				
1005：	本剤群	359	24				
	プラセボ群	194	20				
1006：	本剤群	780	60	3		3	
	プラセボ群	405	39	3		3	
1007：	本剤群	54					
	プラセボ群	27	1	1	1		
1008：	本剤群	27	1	1		1	
	プラセボ群	15	1	1	1		
1009：	本剤群	264	20	4		4	
	プラセボ群	131	16	3		3	
1010：	本剤群	974	96	1			1
	プラセボ群	485	79	3	1	1	1
1012：	本剤群	805	6	4		3	1
	プラセボ群	384	3	3		3	
1013：	本剤群	210	3	3		3	
	プラセボ群	115	3	3		3	
1014：	本剤群	633	6	3		3	
	プラセボ群	327	3	1		1	
1015：	本剤群	178	11	6		6	
	プラセボ群	92	12	5		5	
1016：	本剤群	313					
	プラセボ群	158					
1017：	本剤群	101					
	プラセボ群	47					
1019：	本剤群	24					
	プラセボ群	6					
合計	本剤群	5,256	244	37		34	3
	プラセボ群	2,633	197	37	4	32	1
	全体	7,889	441	74	4	66	4

③及び④について

1 回目のデータカットオフまでに本剤群で 388 例、プラセボ群で 254 例の非顕性感染例が確認された。非顕性感染例の発生状況に一定の傾向は認められなかった。

PCR 検査が実施され、陽性であったにもかかわらず COVID-19 発症例として評価されていない症例は、本剤群で 9 例、プラセボ群で 7 例が確認された。これらの症例は、COVID-19 疑い症例として PCR 検査が実施されたものの、その後のフォローアップ来院が行われなかったため、最終的な COVID-19 発症基準への合致を判断できないまま治験を中止した症例であった。

施設番号：治験実施医療機関	接種群	症例数 mITT	COVID-19 発症例数	非顕性感染例	COVID-19未評価の PCR 陽性例
1001 : ██████████	本剤群	153	4	2	1
	プラセボ群	53	7		1
1002 : ██████████	本剤群	13	2		
	プラセボ群	7	1		
1003 : ██████████	本剤群	218	6	14	
	プラセボ群	121	11	15	
1004 : ██████████	本剤群	150	5	31	
	プラセボ群	66	1	17	
1005 : ██████████	本剤群	359	24	17	4
	プラセボ群	194	20	9	3
1006 : ██████████	本剤群	780	60	77	
	プラセボ群	405	39	58	
1007 : ██████████	本剤群	54		1	
	プラセボ群	27	1	2	
1008 : ██████████	本剤群	27	1		
	プラセボ群	15	1		
1009 : ██████████	本剤群	264	20	2	1
	プラセボ群	131	16	2	
1010 : ██████████	本剤群	974	96	96	3
	プラセボ群	485	79	51	3
1012 : ██████████	本剤群	805	6	35	
	プラセボ群	384	3	17	
1013 : ██████████	本剤群	210	3	41	
	プラセボ群	115	3	31	
1014 : ██████████	本剤群	633	6	58	
	プラセボ群	327	3	45	
1015 : ██████████	本剤群	178	11	14	
	プラセボ群	92	12	7	
1016 : ██████████	本剤群	313			
	プラセボ群	158			
1017 : ██████████	本剤群	101			
	プラセボ群	47			
1019 : ██████████	本剤群	24			
	プラセボ群	6			
合計	本剤群	5,256	244	388	9
	プラセボ群	2,633	197	254	7
	全体	7,889	441	642	16

1.3 立入検査の結果について

U0232 試験に対する立入検査の結果、本剤の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす重大な問題は認められず、U0232 試験成績をもって本剤の有効性を評価することに支障はないものと判断した。

2. ベトナムにおける大規模発症予防試験（U0232 試験）の概要

治験実施期間：2021 年 12 月 25 日～2023 年 7 月 19 日

データカットオフ又は DBL 日

1 回目データカットオフ（開鍵を伴う主要解析）：2022 年 3 月 31 日

2 回目データカットオフ（第 2 回中間解析）：2022 年 9 月 30 日

最終 DBL（最終解析）：2023 年 9 月 28 日

18 歳以上の健康成人（目標例数：54,915 例（本剤群 36,610 例、プラセボ群 18,305 例））を対象に、本剤 2 回接種による COVID-19 発症予防効果の検証を目的とした無作為化観察者盲検プラセボ対照並行群間比較試験がベトナムの 24 施設で実施された（症例登録があった施設数は主要解析時 17 施設、最終解析時 21 施設）。用法・用量は、本剤（抗原として 10 µg）又はプラセボを 28 日間隔で 2 回筋肉内接種することとされた。試験開始時点では、66 例の COVID-19 発症例が確認された時点で開鍵を伴う主要解析を実施する計画とされ、2022 年 2 月下旬からベトナムにおいて COVID-19 が大流行し、当初の想定よりも早く多数の COVID-19 発症例が集積したため、2022 年 3 月 31 日をデータカットオフ日として 1 回目のデータベースロック（以下「DBL」という。）が行われ、主要解析が実施された。主要解析時点では主要評価項目に対する追跡期間の中央値が本剤群で 35.0 日、プラセボ群で 27.0 日と短かったため、解析計画を変更した上で（2022 年 12 月 13 日付け統計解析計画書第 3 版）、1 回目のデータカットオフから 6 カ月後の 2022 年 9 月 30 日を 2 回目のデータカットオフとして第 2 回中間解析が実施され、治験参加者全例 6 か月間のフォローアップデータを含む最終解析は 2023 年 9 月 28 日に DBL を行い実施された。

1 回目のデータカットオフにおける主要解析において、無作為化された 8,594 例（本剤群 5,727 例、プラセボ群 2,867 例）のうち、治験薬接種のない被験者、治験薬 1 回目接種前に SARS-CoV-2 感染又は感染歴のある被験者等の 705 例（本剤群 471 例、プラセボ群 234 例）を除く 7,889 例（本剤群 5,256 例、プラセボ群 2,633 例）が mITT 集団とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。主要評価項目は、治験薬 2 回目接種 14 日後以降の COVID-19 発症例数に基づくワクチン有効率（以下「VE」という。）とされた。本剤のプラセボに対する VE [両側 95%CI] は 39.1 [26.6, 49.5] %であり、事前に規定した基準（両側 95%CI の下限が 30%を超える）は達成されなかった。

治験薬 2 回目接種 14 日以降の COVID-19 発症例数（主要解析、mITT 集団）

	本剤群	プラセボ群
解析対象例数	5,256	2,633
COVID-19 発症例数	244	197
総追跡期間（人年）	314.27	154.77
1,000 人年あたりの発症率 [両側 95%CI] ^{a)}	776.41 [682.04, 880.19]	1272.87 [1101.32, 1463.57]
VE [両側 95%CI] ^{b)}	39.1 [26.6, 49.5]	

a) 両側 95%CI は、ポアソン分布を仮定した正確法により推定

b) ベースライン（1 回目接種前）の年齢（連続変数）を共変量とし、ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルにより推定。追跡期間を対数変換したものをオフセット項とした。

無作為化され、治験薬の接種を少なくとも 1 回受けた被験者 8,562 例（本剤群 5,710 例、プラセボ群 2,852 例）が FAS 集団とされ、主要解析における安全性解析対象集団とされた。特定局所有害事象の発現率は本剤群で 34.6% (1,977/5,710 例、3,243 件)、プラセボ群で 12.2% (347/2,852 例、406 件)、特定全身有害事象の発現率は本剤群で 29.8% (1,704/5,710 例、4353 件)、プラセボ群で 20.5% (584/2,852 例、1,368 件) であり、事象別、接種回数別の特定有害事象の発現率は、以下の通りである。

治験薬各回接種後 7 日間における特定有害事象の事象別・接種回数別発現率（主要解析、FAS）

事象		接種回数	本剤群			プラセボ群		
			評価例数 N	事象全体 n (%)	Grade 3 以上 n (%)	評価例数 N	事象全体 n (%)	Grade 3 以上 n (%)
局所	全体	1	5710	1523 (26.7)	1 (0.0)	2852	225 (7.9)	0
		2	4539	1070 (23.6)	2 (0.0)	2274	159 (7.0)	0
	疼痛	1	5710	1485 (26.0)	1 (0.0)	2852	219 (7.7)	0
		2	4539	1043 (23.0)	1 (0.0)	2274	156 (6.9)	0
	紅斑/発赤	1	5710	72 (1.3)	0	2852	7 (0.2)	0
		2	4539	64 (1.4)	0	2274	6 (0.3)	0
	硬結	1	5710	124 (2.2)	0	2852	2 (0.1)	0
		2	4539	87 (1.9)	1 (0.0)	2274	0	0
	腫脹	1	5710	169 (3.0)	0	2852	4 (0.1)	0
		2	4539	159 (3.5)	1 (0.0)	2274	5 (0.2)	0
全身	全体	1	5710	1208 (21.2)	11 (0.2)	2852	439 (15.4)	1 (0.0)
		2	4539	914 (20.1)	17 (0.4)	2274	257 (11.3)	4 (0.2)
	発熱	1	5710	161 (2.8)	7 (0.1)	2852	55 (1.9)	1 (0.0)
		2	4539	241 (5.3)	13 (0.3)	2274	44 (1.9)	4 (0.2)
	悪心/嘔吐	1	5710	195 (3.4)	0	2852	95 (3.3)	0
		2	4539	107 (2.4)	0	2274	43 (1.9)	0
	下痢	1	5710	110 (1.9)	0	2852	45 (1.6)	0
		2	4539	37 (0.8)	1 (0.0)	2274	27 (1.2)	0
	頭痛	1	5710	574 (10.1)	1 (0.0)	2852	235 (8.2)	0
		2	4539	494 (10.9)	0	2274	124 (5.5)	0
	倦怠感	1	5710	710 (12.4)	4 (0.1)	2852	242 (8.5)	0
		2	4539	597 (13.2)	3 (0.1)	2274	157 (6.9)	0
	筋肉痛	1	5710	605 (10.6)	0	2852	142 (5.0)	0
		2	4539	336 (7.4)	0	2274	66 (2.9)	0

特定外有害事象の発現率は、本剤群が 9.9% (566/5,710 例、867 件)、プラセボ群が 11.0% (315/2,852 例、514 件) であった。いずれかの群で発現率が 2%以上の特定外有害事象は、血圧上昇（本剤群 3.0% [169 例]、プラセボ群 2.9% [83 例]）のみで、このうち本剤群 0.4% (21 例)、プラセボ群 0.5% (15 例) は治験薬と関連ありと判断された。

死亡は本剤群で 4 例 (0.1%) (自殺既遂、髄膜腫、頭蓋脳損傷、死因不明)、プラセボ群で 3 例 (0.1%) (悪液質、肝性脳症、肺炎) 報告されたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

その他の重篤な有害事象は、本剤群で 13 例 (0.2%) に 13 件、プラセボ群で 21 例 (0.7%) に 25 件報告され、いずれも治験薬と関連なしと判断された。本剤群で報告されたその他の重篤な有害事象の内訳は、創傷及び COVID-19 が各 2 例、狭心症、てんかん、肝酵素上昇、回転性めまい、肺炎、滑液嚢腫、アルコール精神病、尿管結石症、扁桃炎が各 1 例であり、データカットオフ時点で未回復であった肝酵素上昇を除き、いずれの事象も回復又は軽快した。

最終解析では、無作為化された 9,902 例（本剤群 6,600 例、プラセボ群 3,302 例）のうち、治験薬接種のない被験者、治験薬 1 回目接種前に SARS-CoV-2 感染又は感染歴のある被験者等の 1,501 例（本剤群 1,004 例、プラセボ群 497 例）を除く 8,401 例（本剤群 5,596 例、プラセボ群 2,805 例）が mITT 集団とされ、有効性の解析対象集団とされた。

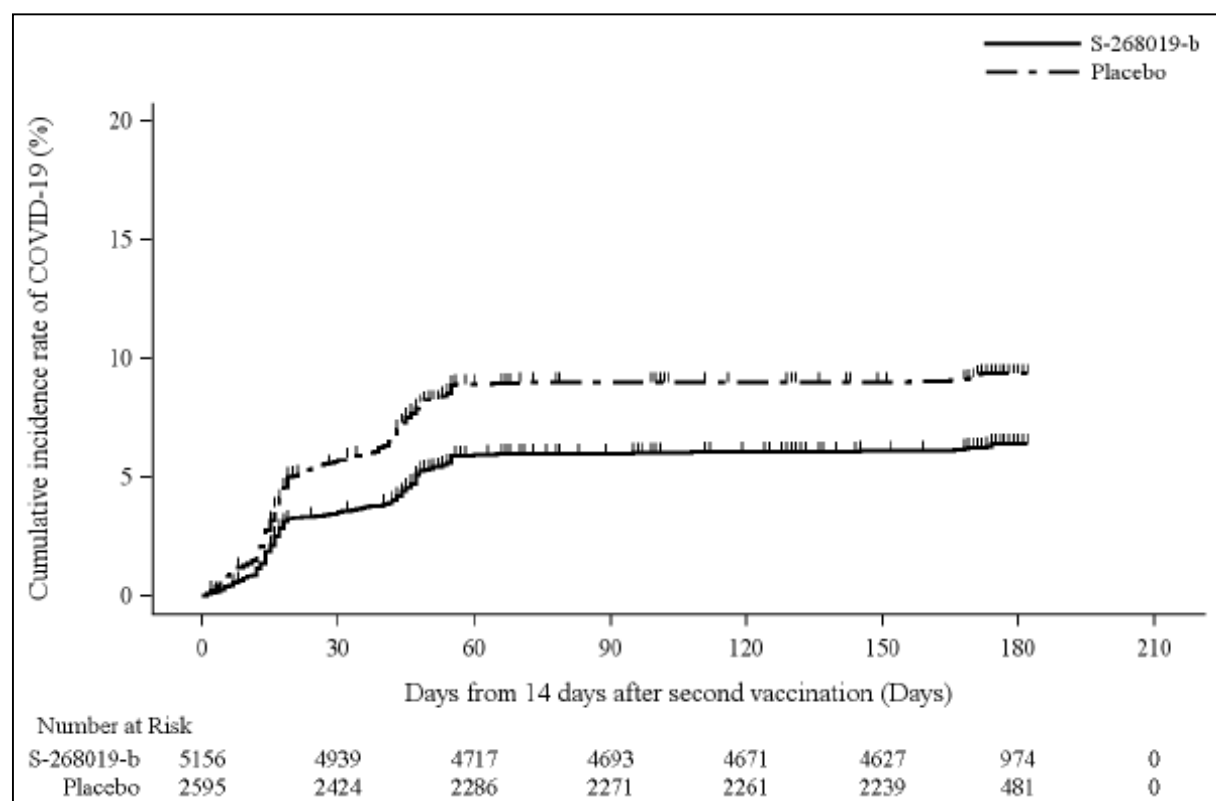
最終解析における治験薬 2 回目接種 14 日後以降の COVID-19 発症例数に基づく VE [両側 95%CI] は 34.2 [21.9, 44.6] %であり、事前に規定した基準（両側 95%CI の下限が 30%を超える）は達成されなかった。

治験薬 2 回目接種 14 日以降の COVID-19 発症例数（最終解析、 mITT 集団）

	本剤群	プラセボ群
解析対象例数	5,596	2,805
COVID-19 発症例数	323	239
総追跡期間（人年）	2272.76	1107.40
1,000 人年あたりの発症率 [両側 95%CI] ^{a)}	142.12 [127.04, 158.49]	215.82 [189.32, 244.99]
VE [両側 95%CI] ^{b)}	34.2 [21.9, 44.6]	

a) 両側 95%CI は、ポアソン分布を仮定した正確法により推定

b) ベースライン（1 回目接種前）の年齢（連続変数）を共変量とし、ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルにより推定。 追跡期間を対数変換したものをオフセット項とした。



治験薬 2 回目接種 14 日以降の COVID-19 累積発症確率（最終解析、mITT 集団）

U0232 試験の結果について

以上のように、本剤のプラセボに対する VE [両側 95%CI] は主要解析（中間解析）で 39.1 [26.6, 49.5] %、最終解析で 34.2 [21.9, 44.6] %であり、事前に規定した基準（両側 95%CI の下限が 30%を超える）は達成されなかったものの、「1. U0232 試験に対する立入検査」に示す通り、U0232 試験はオミクロン株流行下で実施されたものと考えられ、起源株ワクチンである本剤の VE はオミクロン株流行下では低下すると考えられることから、過去に SARS-CoV-2 ワクチン接種歴及び SARS-CoV-2 感染歴のない者に対して本剤を 4 週間の間隔で 2 回接種することで、SARS-CoV-2 による感染症に対し一定の予防効果が得られることは確認されたものと判断した。

3. コブゴーズ筋注（オミクロン株 XBB.1.5、開発番号：S-268023）の臨床試験の概要

本剤のオミクロン株 XBB.1.5 対応ワクチンについて、臨床試験成績の概要が申請者から示された。

対象	既承認 SARS-CoV-2 ワクチンを 2 回以上接種している 20 歳以上の成人
目標被験者数	コブゴーズ筋注（オミクロン株 XBB.1.5）群：300 例 コミナティ RTU 筋注（オミクロン株 XBB.1.5）群：300 例
試験デザイン	無作為化観察者盲検実薬対照比較試験
用法・用量	コブゴーズ筋注：1 回 0.5 mL（抗原量として 10 μ g）を筋肉内に接種する コミナティ RTU 筋注：1 回 0.3 mL を筋肉内に接種する
主要評価項目	接種 28 日後（Day29）の変異株（XBB.1.5 株）中和抗体の GMT，抗体応答率 非劣性の基準 □非劣性マージンを 0.67 とし、GMT 比の両側 95%信頼区間の下限が 0.67 を超える □非劣性マージンを -10% とし、抗体応答率の差の両側 95%信頼区間の下限値が -10% を超える
実施時期	2023 年 11 月～

主要評価項目の結果

- 中和抗体の GMTR（測定機関：測定機関C*）

GMTR の 95%信頼区間の下限が 0.67 を下回り、非劣性を検証できなかった。

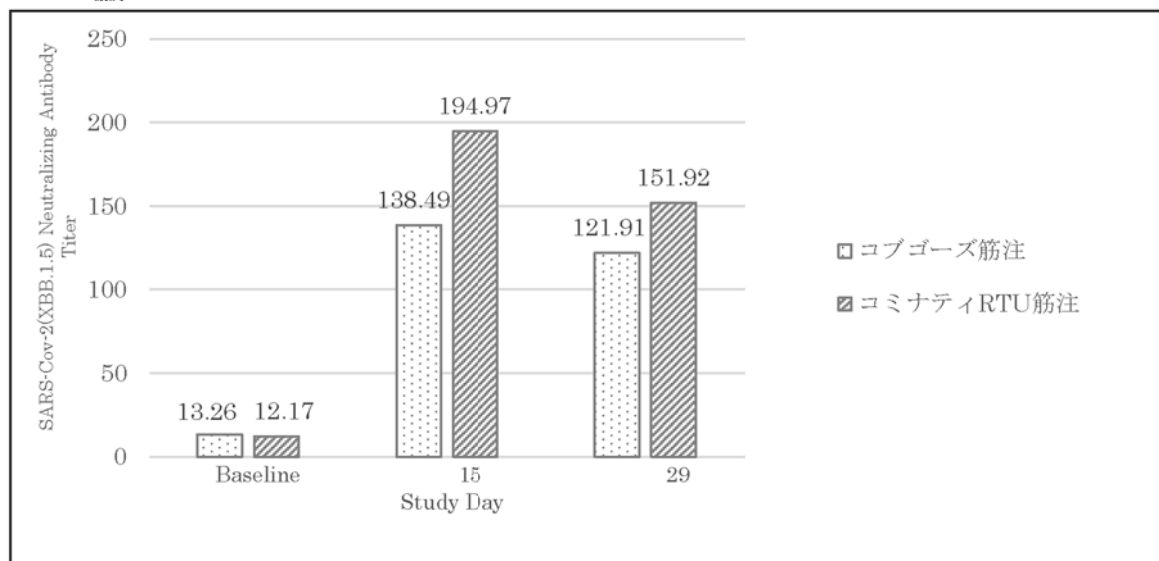
Time point	Statistic	S-268023 N=303	COMIRNATY N=297
Day 29	n	283	281
	GMT [95% CI]	1494.85[1306.44,1710.42]	2161.94[1889.64,2473.48]
	GMTR [95% CI]	0.69[0.58, 0.83]	

- 中和抗体の抗体応答率（測定機関：測定機関C*）

抗体応答率の差の 95%信頼区間の下限が -10% を下回り、非劣性を検証できなかった。

Time point	Statistic	S-268023 N=303	COMIRNATY N=297
Day 29	n	283	281
	抗体応答率 [95% CI]	78.1[72.9, 82.5]	85.8 [81.2, 89.4]
	抗体応答率の差[95% CI]	-7.7[-14.0, -1.3]	

参考：測定機関A*における中和抗体価測定結果



4. 追加検討の結果について

以上より、SARS-CoV-2 ワクチン接種歴及び SARS-CoV-2 感染歴のない者に本剤を 2 回接種することで SARS-CoV-2 による感染症に対する一定の予防効果が得られることは確認されたことから、承認申請された用法・用量を以下のように整備した上で承認することは可能と判断する。

なお、追加免疫としての用法・用量については、過去に SARS-CoV-2 ワクチンを 2 回以上接種している 20 歳以上の成人を対象として、本剤（オミクロン株 XBB.1.5）接種後の中和抗体価の上昇がコミナティ RTU 筋注（オミクロン株 XBB.1.5）接種後のそれに対して非劣性であることを検証するための臨床試験が令和 5 年 11 月より実施され、「3. コブゴーズ筋注（オミクロン株 XBB.1.5、開発番号：S-268023）の臨床試験の概要」に示す通り、主要評価項目である中和抗体の GMT 比及び抗体応答率いずれについても非劣性を検証することはできなかった。本剤を追加免疫に使用するためには、更なる臨床試験による評価が必要と考えられる。

[効能・効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

[用法・用量]

抗原製剤と専用混和液 0.75mL を加え混合する。

初回免疫として 1 回 0.5 mL を合計 2 回、通常、4 週間の間隔で筋肉内に接種する。

審査報告書

令和5年5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] コブゴーズ筋注
- [一 般 名] 組換えコロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン
- [申 請 者] 塩野義製薬株式会社
- [申請年月日] 令和4年11月24日
- [剤形・含量] 抗原製剤に添付の専用混和液 0.75 mL を混合するとき、1回接種量 0.5 mL 中に有効成分として SARS-CoV-2 の組換えスパイクタンパク質を 10 µg 含有する乳濁性注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [特 記 事 項] 「新型コロナウイルス感染症の発生に伴う当面の医薬品、医療機器、体外診断用医薬品及び再生医療等製品の承認審査に関する取扱いについて」(令和2年4月13日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課、厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課事務連絡)に基づく優先審査
医薬品事前評価相談実施品目
- [審査担当部] ワクチン等審査部

[審 査 結 果]

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

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

[効能又は効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

[用法及び用量]

抗原製剤に専用混和液 0.75 mL を加え混合する。

初回免疫の場合、1回 0.5 mL を合計2回、通常、4週間の間隔で筋肉内に接種する。

追加免疫の場合、1回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

2. 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 現在国内外で実施中の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 4 月 7 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] コブゴーズ筋注
- [一 般 名] 組換えコロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン
- [申 請 者] 塩野義製薬株式会社
- [申請年月日] 令和 4 年 11 月 24 日
- [剤形・含量] 抗原製剤に添付の専用混和液 0.75 mL を混合するとき、1 回接種量 0.5 mL 中に有効成分として SARS-CoV-2 の組換えスパイクタンパク質を 10 µg 含有する乳濁性注射剤
- [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]
- 抗原製剤と専用混和液を混合する。
- 初回免疫の場合、1 回 0.5 mL を合計 2 回、通常、4 週間の間隔で筋肉内に接種する。
- 追加免疫の場合、1 回 0.5 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	10
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料 及び機構における審査の概略	14
5. 毒性試験に関する資料 及び機構における審査の概略	14
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. 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	67
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	68

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

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

SARS-CoV-2 による感染症 (COVID-19) については、2020 年 1 月に WHO により国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態 (Public Health Emergency of International Concern)¹⁾ に該当するとされ、2023 年 3 月時点においても事態は収束していない。COVID-19 の世界的な流行に対して、複数の治療薬や予防ワクチンが開発され、種々の感染対策が講じられているが、SARS-CoV-2 の感染性、伝播性等が変化した変異株が次々と出現することにより、SARS-CoV-2 による感染症は流行の波が繰り返されている。2021 年末に出現し、2022 年に世界的に流行を引き起こしたオミクロン株は、その抗原性が起源株とは異なり、2021 年より接種が開始されたワクチンによって賦与された免疫を回避することから、ワクチンの有効性の減弱が報告されている。繰り返される流行やワクチン効果の減弱に対し、これまでに、免疫応答の再賦活化のためのワクチンの追加接種が複数回行われ、更に、オミクロン株に対する免疫原性を高めた 2 価のワクチンによる追加接種が行われている。

本邦では、SARS-CoV-2 による感染症の予防を目的とするワクチンとして、2023 年 3 月 31 日時点で、コミナティ筋注他 3 製剤 (ファイザー株式会社)、バキスゼブリア筋注 (アストラゼネカ株式会社)、スパイクバックス筋注 (モデルナ・ジャパン株式会社)、ヌバキソビッド筋注 (武田薬品工業株式会社) 及びジェコビデン筋注 (ヤンセンファーマ株式会社) が承認されている。2022 年 9 月には、オミクロン株に対応した 2 価のワクチンによる追加接種も開始された。これらのワクチン (ジェコビデン筋注を除く) による公的接種により、SARS-CoV-2 ワクチンによる初回免疫を完了している者は国民の約 80%、追加免疫 (1 回目) を完了している者は約 70% である²⁾。現在、本邦で流通可能なオミクロン株に対応したワクチンは追加免疫にのみに使用可能とされ、いずれのワクチンも mRNA ワクチンであるため、初回免疫や mRNA ワクチンを接種できない者に対する追加免疫には、起源株を標的抗原とするワクチンが用いられている (令和 5 年 3 月 8 日付け厚生労働省発健 0308 第 15 号「新型コロナウイルス感染症に係る予防接種の実施について (指示)」の一部改正について、新型コロナウイルス感染症に係る臨時の予防接種実施要領 (令和 5 年 3 月 8 日更新版) 等)。初回免疫に用いることが可能なワクチンの選択肢及び mRNA ワクチンを接種できない者に対するワクチンの選択肢が限定的であること、SARS-CoV-2 に対するワクチンが製造販売されて 2 年が経過した現時点でもワクチンの供給の多くを海外からの輸入に依存しているという状況等を踏まえると、今後も引き続き SARS-CoV-2 に対する予防接種が実施されることを見据え、国内外で様々な開発起源を持つ、複数種類のワクチンの供給が可能であることは保健衛生上重要であり、日本国内におけるワクチン開発・生産の重要性は、政府の「ワクチン開発・生産体制強化戦略」 (令和 3 年 6 月 1 日閣議決定) でも述べられている。

本剤は、イラクサギンウワバ由来細胞・バキュロウイルス発現系により製造される SARS-CoV-2 (起源株) のスパイクタンパク質 (安定化変異体) を有効成分とする遺伝子組換えタンパク質ワクチンである。スクワレン、トコフェロール及びポリソルベート 80 を主な成分とするアジュバント (免疫補助剤) を含有する専用混和液と使用時に混合して用いる。本剤は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構による創薬支援推進事業「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対するワクチン開発」 (公募) に採

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

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

② 潜在的に国際的対策の調整が必要な事態

²⁾ <https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html> (2023 年 3 月 30 日公表) (最終確認日: 2023 年 3 月 31 日)

扱われ、これまで本邦で主に使用されてきた mRNA ワクチンとは異なるワクチンプラットフォームで、かつ国内で製造するワクチンとして開発されている。今般、日本人成人を対象とした第Ⅲ相臨床試験等において本剤の有効性及び安全性が確認されたこと、製造に関する検討についても一定の目処が立ったこと等から、製造販売承認申請された。なお、2023 年 3 月現在、本剤は海外では承認されていない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本剤は、イラクサギンウワバ胚由来の [REDACTED] 細胞を用いたバキュロウイルス発現系により産生させ、精製した遺伝子組換えコロナウイルス (SARS-CoV-2) スパイクたん白質抗原を有効成分とするワクチンである。また、スクワレン、トコフェロール及びポリソルベート 80 を主成分とする水中油滴乳濁性のアジュバントを使用している。

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

[REDACTED] 細胞を浮遊培養及び無血清培地に馴化させ、その細胞を起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び CAL について、ICH Q5A、ICH Q5B 及び ICH Q5D ガイドラインに従って、純度試験及び特性解析が実施された。その結果、[REDACTED] 代までの遺伝的安定性、細胞増殖特性、ウイルス複製及び目的タンパク質の発現が確認され、かつ実施された試験項目の範囲において、外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった (2.1.4 参照)。

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

2.1.2 ウイルスシードの調製及び管理

本剤の製造に用いるウイルスシードは、バキュロウイルスに SARS-CoV-2 (Wuhan-Hu-1 由来) のスパイクタンパク質³⁾ 遺伝子を導入し調製された。このウイルスシードを起源として、WCB を用いて [REDACTED] 代継代した MVB が、さらに [REDACTED] 代継代した WVB が順次調製された。

MVB 及び WVB について、特性解析及び純度試験が実施された。その結果、遺伝子配列、タンパク質発現及びウイルス力価が確認され、かつ、実施された試験項目の範囲において外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった (2.1.4 参照)。

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

2.1.3 製造方法

原薬の製造工程は、拡大培養、ウイルス前培養、ウイルス培養、発現培養、細胞回収・抽出・粗ろ過、アフィニティークロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー、陰イオン交換クロマトグラフィー、UF/DF、原薬化及び試験・保管からなる。

重要工程は、発現培養、細胞回収・抽出・粗ろ過、アフィニティークロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー、陰イオン交換クロマトグラフィー、UF/DF とされている。

³⁾ 構造の安定化のため、S1/S2 開裂部及び CH ドメインにアミノ酸置換を行っている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでバリデーションが実施されている。

2.1.4 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、製造用細胞である ████████ 細胞以外の生物由来原料は使用されていない。

MCB、WCB 及び CAL 並びに MVB 及び WVB については、外来性感染性物質に対して表 1 の試験が実施され、実施された範囲において、外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質による汚染は認められなかった。

表 1 MCB、WCB 及び CAL 並びに MVB 及び WVB で実施された外来性感染性物質に係る試験

試験項目	MCB	WCB	CAL	MVB	WVB
外来性感染性物質否定試験					
無菌試験	■	■	■	■	■
マイコプラズマ否定試験	■	■	■	■	■
マイコプラズマ否定試験	■	■	■	■	■
スピロプラズマ否定試験	■	■	■	■	■
<i>in vitro</i> 外来性ウイルス等否定試験 ■	■	■	■	■	■
<i>in vivo</i> 外来性ウイルス等否定試験 ■	■	■	■	■	■
レトロウイルス否定試験 (電子顕微鏡観察、逆転写酵素活性試験 ■)	■	■	■	■	■
██████ ■ 否定試験	■	■	■	■	■
██████ ■ 否定試験	■	■	■	■	■
██████ ■ 否定試験	■	■	■	■	■
特性解析					
全ゲノムシーケンス解析 ■	■	■	■	■	■

また、発現培養工程における発現培養液（未精製バルク）について、マイコプラズマ否定試験、スピロプラズマ否定試験及び *in vitro* 外来性ウイルス等否定試験が工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、関連ウイルス及びモデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 2）。

表 2 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	BCV	BVDV	EMCV	PPV
抽出	■	■	■	■
アフィニティークロマトグラフィー	■	■	■	■
疎水性クロマトグラフィー	■	■	■	■
陰イオン交換クロマトグラフィー	■	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数	≥ 11.31 ■	≥ 9.31 ■	7.35	6.23

2.1.5 製造工程の開発の経緯

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

表3 原薬の製造方法の主な変更点

製法	変更点
製法aから製法b	■ [REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED]
製法aから製法c	■ [REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED]

2.1.6 原薬の特性

2.1.6.1 構造、物理化学的性質及び生物学的性質

原薬について、表4に示す特性解析が実施された。

表4 特性解析における評価項目

一次／高次構造	アミノ酸配列、N末端及びC末端を含むアミノ酸配列、ジスルフィド結合、二次構造、分子量分布
物理的・化学的性質	紫外線吸収スペクトル、[REDACTED]、[REDACTED]
糖鎖構造	糖鎖解析、糖ペプチド
生物学的性質	[REDACTED] [REDACTED]

2.1.6.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

関連物質1*

が

目的物質由来不純物とされた。当該目的物質由来不純物は原薬の規格及び試験方法により適切に管理されている。目的物質関連物質は、

関連物質2*

とされた。当該目的物質関連物質は、原薬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 DNA、バキュロウイルス由来 DNA、宿主細胞由来タンパク質、リン酸二水素ナトリウム水和物、リン酸水素ナトリウム水和物、塩化ナトリウム、不純物1*、不純物2*、不純物3*、水酸化ナトリウム、不純物4*、不純物5*、不純物6*、不純物7* 及び不純物8* が製造工程由来不純物とされ、製造工程におけるクロマトグラフィー及びろ過で十分に除去されることが説明されている。

宿主細胞由来 DNA、バキュロウイルス由来 DNA、宿主細胞由来タンパク質は、原薬の規格及び試験方法により管理されている。

2.1.7 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験(1)(SDS-PAGE)、確認試験(2)(ウェスタンブロット法)、pH、純度試験(SDS-PAGE)、残存DNA([REDACTED])、宿主細胞由来タンパク質(SDS-PAGE)、バキュロウイルス否定試験([REDACTED]法)、エンドトキシン、微生物限度、[REDACTED]([REDACTED]法)、定量法(1)タンパク質含量([REDACTED]法)及び定量法(2)力価(ELISA)が設定されている。

2.1.8 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表 5 のとおりである。

表 5 原薬の主要な安定性試験の概略

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 c	3	5±3℃、遮光	6 カ月 ^{a)}	■

a) 12 カ月まで継続中

製法 c で製造された原薬の長期保存試験では、測定された期間において実施された試験項目について明確な経時変化の傾向は認められなかった。以上より、原薬の有効期間は ■ を用いて、2～8℃で、遮光保存するとき、6 カ月とされた。

2.2 製剤

本剤は、有効成分を含む抗原製剤及びアジュバントを含む専用混和液から構成され、それぞれのバイアルに 2 回接種可能な容量分の薬液が充填されている。使用時に、専用混和液 0.75 mL を抗原製剤のバイアルに加えて混合し、用時調製する。二次包装は紙箱である。

2.2.1 抗原製剤

2.2.1.1 製剤及び処方並びに製剤設計

抗原製剤は、1 ガラスバイアル (■ mL) に、内容液量 0.75 mL あたり本薬 30 µg を含有する水性注射剤である。当該製剤には、添加剤として、リン酸二水素ナトリウム水和物、リン酸水素ナトリウム水和物、塩化ナトリウム、ポリソルベート 20 及び注射用水が含まれる。

2.2.1.2 製造方法

抗原製剤の製造工程は、添加剤溶液調製、薬液調製、無菌ろ過・充てん・巻き締め、検査、試験、表示・包装及び試験・保管からなる。

重要工程は薬液調製及び無菌ろ過・充てん・巻き締めとされている。

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

2.2.1.3 製造工程の開発の経緯

抗原製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、表 6 のとおりである。非臨床試験には製法 A 又は製法 B、臨床試験には製法 B 又は製法 C で製造された製剤が使用されている。製法 A には製法 b、製法 B には製法 a、製法 C には製法 a 又は製法 c で製造された原薬が使用されている。市販予定の抗原製剤は製法 C で製造されている。製法変更に伴い、製法変更前後での製剤の品質について、ロット分析の試験成績より同等性／同質性が確認されている。

表 6 抗原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	■ ■ ■
製法 B から製法 C	■

2.2.1.4 抗原製剤の管理

抗原製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（1）（SDS-PAGE）、確認試験（2）（ウェスタンブロット法）、pH、純度試験（SDS-PAGE）、エンドトキシン、質量偏差、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法（1）タンパク質含量（ 法）及び定量法（2）力価（ELISA）が設定されている。

2.2.1.5 抗原製剤の安定性

抗原製剤の主要な安定性試験は表 7 のとおりである。

表 7 製剤の主要な安定性試験の概略

	原薬製法	製剤製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 a	製法 C	1	5±3℃、遮光 (正立及び倒立)	12 カ月 ^{a)}	 ゴム栓及び ガラスバイアル
	製法 c		2		12 カ月 ^{b)}	

a) 18 カ月まで継続中

b) 36 カ月まで継続中

製法 a 又は製法 c の原薬を用いて製法 C により製造された 3 ロットについて長期保存試験が実施され、測定された期間において実施された試験項目について明確な経時変化の傾向は認められなかった。以上より、製剤の有効期間は、 ゴム栓及びガラスバイアルを用いて、2～8℃で、遮光保存するとき、12 カ月とされた。

2.2.2 専用混和液

2.2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

専用混和液は、1 ガラスバイアル (mL) に、内容液量 0.75 mL あたりスクワレン 32.070 mg、トコフェロール 35.580 mg 及びポリソルベート 80 14.580 mg を含有する水中油滴乳濁型のアジュバント製剤である。専用混和液には、その他の添加剤として、リン酸二水素ナトリウム水和物、リン酸水素ナトリウム水和物、塩化ナトリウム及び注射用水が含まれる。2 回接種分の薬液を調製するため、0.75 mL の専用混和液を抗原製剤に添加し混合できるように過量充填されている。

2.2.2.2 製造方法

専用混和液の製造工程は、液調製、乳化、バルク充てん・バルク包装・表示、専用混和液バルクの試験・保管工程、無菌ろ過・充てん・巻き締め、検査、試験、表示・包装及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、乳化及び無菌ろ過・充てん・巻き締めとされている。

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

2.2.2.3 製造工程の開発の経緯

専用混和液の開発過程における製造方法の主な変更は、表 8 のとおりである。非臨床試験には製法 1 又は製法 2 で製造された専用混和液が、臨床試験には、製法 2 又は製法 3 で製造された専用混和液が使用されている。市販予定の専用混和液は製法 3 で製造されている。製法変更に伴い、製法変更前後での製剤の品質について、ロット分析の試験成績より同等性／同質性が確認されている。

表 8 専用混和液の製造方法の主な変更点

製法	変更点
製法 1→製法 2	██████████ ██████████ ████████████████████
製法 2→製法 3	██████████ ██████████████ ██████████ ██████████████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████████████ ██████████ ██████████

2.2.2.4 専用混和液の管理

専用混和液の規格及び試験方法として、性状、確認試験（1）トコフェロール及びスクワレン（液体クロマトグラフィー）、確認試験（2）ポリソルベート 80（液体クロマトグラフィー）、pH、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、██████████（██████████法）、含量（1）トコフェロール及びスクワレン（液体クロマトグラフィー）、含量（2）ポリソルベート 80（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

2.2.2.5 専用混和液の安定性

専用混和液の主要な安定性試験は表 9 のとおりである。

表 9 専用混和液の主要な安定性試験の概略

	製剤製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 3	3	5±3℃、遮光 (正立及び倒立)	6 カ月 ^{a)}	██████████ゴム栓、 ガラスバイアル

a) 36 カ月まで継続中

製法 3 により製造された 3 ロットについて長期保存試験が実施され、測定された期間において実施された試験項目について明確な経時変化の傾向は認められなかった。以上より、製剤の有効期間は、██████████
██████████ゴム栓及びガラスバイアルを用いて、2～8℃で、遮光保存するとき、6 カ月とされた。

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から、現段階で、本剤の非臨床試験・臨床試験成績の評価に影響を及ぼすような重大な品質上の問題は認められないと判断した。

2.R.1 本剤における有効成分の構造及び管理方法について

確認試験である SDS-PAGE 及びウエスタンブロット法において ██████████
██████████が認められる。申請者は、██████████本剤の有効成分として管理している。

機構は、有効成分である抗原タンパク質の構造及び管理方法の適切性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

抗原タンパク質の一次構造については、ペプチドマップによるアミノ酸配列の分析結果から、コロナウイルス（SARS-CoV-2）スパイクタンパク質であることが確認されている。また、抗原タンパク質を ██████████
██████████法（██████████）により解析した結果、██████████が観察され、██████████

が存在することが推定された。さらに、を検討した結果、抗原タンパク質はが推定された。は、及び法において検出されることから、スパイクタンパク質の抗原性を有すると考えられた。一方、本剤の開発の段階では、としてのが、と判断し、を有効成分の本質として開発を進めることとした。

原薬の規格及び試験方法として確認試験及び純度試験を設定するにあたっては、を検討したが、は困難であった。このような抗原タンパク質の特性から、「確認試験」及び「純度試験」では、として検出及び定量する試験方法とした。また、確認試験及び純度試験によるに加え、()を設定し、抗原タンパク質のとなるよう併せて管理することとした。

機構は、有効成分について、し、その品質を管理することが望ましいと考えるが、抗原タンパク質の特性としてことから、本剤がと考える。本剤の有効成分に関する考え方について、確認試験における試験検体のがあり、当該試験のみではとは言いえないものの、法においてことを踏まえると、確認試験においてとすると申請者の説明は受入れ可能と判断した。また、有効成分がことを踏まえ、純度試験及び()と併せて複数の規格及び試験方法による管理を行うとの申請者の考えについて了承した。

2.R.2 新添加剤（スクワレン）について

本剤（製剤）には、使用前例とは異なる規格のスクワレンが使用されているが、機構は以下の検討から、特段の問題はないと判断した。

2.R.2.1 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、スクワレンの規格及び試験方法並びに安定性について、特段の問題はないと判断した。

2.R.2.2 安全性について

機構は、提出された資料から、本剤の臨床での用法・用量において、本添加剤に関連する安全性に問題が生じる可能性は低いものと判断した。ただし、本添加剤は、アジュバントとして免疫賦活作用を有すること（3.1 参照）及び投与部位（筋肉内）に炎症性変化を惹起すること（5.2 参照）から、一般的な添加剤の使用前例としては取り扱わないことが適切であると判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬及びアジュバント A-910823 の効力を裏付ける試験として、マウス及びサルを用いた試験の成績が提出された。主な試験の概略は表 10 のとおりである。

表 10 効力を裏付ける試験の概略

動物種 雌雄	例数	用法・用量／SARS-CoV-2 感染試験のウイルス曝露方法	主な評価項目	添付資料 CTD
BALB/c マウス 雌	7～8 例/群	・本薬 (0.1、1 又は 10 µg) + A-910823 ^{a)} ・本薬 (0.1、1 又は 10 µg) ・プラセボ ^{b)} 1 回 50 µL を 14 日間隔で 2 回、筋肉内投与	免疫原性	4.2.1.1-01
BALB/c マウス 雌	3～6 例/群	・本薬 (0.01、0.1 又は 1 µg) + A-910823 ^{a)} ・本薬 (0.01、0.1 又は 1 µg) ・プラセボ ^{b)} 1 回 50 µL を 14 日間隔で 2 回、筋肉内投与 2 回目投与後 21 日目に、B.1 系統のマウス馴化株 ^{c)} を鼻腔内接種 (2.3 × 10 ⁴ TCID ₅₀ /30 µL)	免疫原性 SARS-CoV-2 感 染防御効果	4.2.1.1-02 4.2.1.1-03 4.2.1.1-04
BALB/c マウス 雌	5～8 例/群	・本薬 (0.01、0.1 又は 1 µg) + A-910823 ^{a)} ・本薬 (0.01、0.1 又は 1 µg) ・プラセボ ^{b)} 1 回 50 µL を 14 日間隔 2 回、筋肉内投与 2 回目投与後 20 日目に、ベータ株 ^{d)} を鼻腔内接種 (2.3 × 10 ⁴ TCID ₅₀ /50 µL ^{e)} 又は 2.3 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /50 µL ^{f)})	SARS-CoV-2 感 染防御効果	4.2.1.1-05
カニクイザル 雌	4 例/群	・本薬 (1、2.5、5、10 又は 25 µg) + A-910823 ^{a)} ・本薬 (10 µg) ^{b)} ・プラセボ ^{b)} 1 回 0.5 mL を 21 日間隔で 2 回、筋肉内投与	免疫原性	4.2.1.1-06 4.2.1.1-07 4.2.1.1-08
カニクイザル 雌	4 例/群	・本薬 (10 µg) + A-910823 ^{a)} ・本薬 (10 µg) ・プラセボ ^{b)} 1 回 0.5 mL を 21 日間隔で 2 回、筋肉内投与 2 回目投与 8 週間後又は 13 週間後 ^{g)} に、起源株 ^{h)} を経鼻及び経気管接種 (10 ^{6.5} TCID ₅₀ /1.8 mL)	免疫原性 SARS-CoV-2 感 染防御効果	4.2.1.1-09 4.2.1.1-10

- a) 21.38 mg/mL スクワレン、23.72 mg/mL トコフェノール、9.72 mg/mL ポリソルベート 80、0.10 mg/mL ポリソルベート 20、0.24 mg/mL リン酸二水素ナトリウム水和物、4.84 mg/mL リン酸水素ナトリウム水和物及び 8.77 mg/mL 塩化ナトリウム (本薬と混和後の濃度)
b) 0.20 mg/mL ポリソルベート 20、0.24 mg/mL リン酸二水素ナトリウム水和物、4.84 mg/mL リン酸水素ナトリウム水和物及び 8.77 mg/mL 塩化ナトリウム
c) マウスにおける感染性を高めるため、2020 年に臨床検体から分離された hCoV-19/Japan/QH-329-037/2020 株をマウスに馴化させた QHmusX 株。本株に感染した BALB/c マウスはびまん性肺胞傷害等の急性呼吸器疾患を誘発し、好酸球浸潤を伴う肺炎病理所見を示す (Sci Adv 2022; 8: eabh3827)。
d) 2021 年に臨床検体から分離された hCoV-19/Japan/TY8-612/2021 株。マウスへの感染性を有し、本株に感染した BALB/c マウスは体重減少を示す。
e) ウイルス増殖抑制効果を評価する群への接種量
f) 生存率及び体重推移を評価する群への接種量
g) 試験施設における収容例数に制限があったため、各群を 2 例ずつに分け、被験物質投与 8 週間後又は 13 週間後に起源株が接種された。
h) 2020 年に臨床検体から分離された hCoV-19/Japan/TY-WK-521/2020 株

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 免疫原性試験 (CTD 4.2.1.1-01、CTD 4.2.1.1-06～08)

液性免疫の評価として、抗 SARS-CoV-2 スパイクタンパク質総 IgG 抗体価、IgG1 抗体価及び IgG2 抗体価 (サルでは総 IgG 抗体価のみ) 並びに抗受容体結合ドメイン IgG 抗体価 (サルのみ) が ELISA により、SARS-CoV-2 に対する中和抗体価が起源株を用いたマイクロタイター法により測定された。

細胞性免疫の評価として、マウスでは脾臓細胞を用いて、サルでは採取した血液から単離した末梢血単核球を用いて、抗原 (SARS-CoV-2 スパイクタンパク質のペプチド混合物) 刺激後のサイトカイン (IFN-γ、IL-4 及び IL-5) 産生細胞数が ELISPOT 法により測定された。

その結果、以下のとおり、A-910823 を添加して本薬を投与することにより、IgG 抗体及び中和抗体の産生並びに Th1 優位の細胞性免疫が誘導されることが確認された。

3.1.1.1 抗体産生（液性免疫の評価）

マウスにおいて、抗 SARS-CoV-2 スパイクタンパク質総 IgG 抗体価、IgG1 抗体価及び IgG2 抗体価並びに中和抗体価は、いずれの群においても 1 回目投与後 13 日目に比べ 2 回目投与後 14 又は 15 日目で高値を示し、いずれの用量においても本薬単独群に比べ A-910823 を添加して本薬を投与した群（以下、「本薬+A-910823 群」）で高値を示した。また、本薬単独群及び本薬+A-910823 群において用量依存的な抗体誘導が認められた。

サルにおいて、抗 SARS-CoV-2 スパイクタンパク質総 IgG 抗体価、抗受容体結合ドメイン IgG 抗体価及び中和抗体価はいずれの群においても 1 回目投与後 20 日目に比べ 2 回目投与後 14 日目で高値を示した。同量の本薬（10 µg）を投与した群間での比較では、いずれの抗体価も本薬単独群に比べ本薬+A-910823 群で高値を示した。本薬+A-910823 群のうち、本薬 5～25 µg を投与した群の 2 回目投与後の中和抗体価は、陽性対照に用いた WHO リファレンスサンプル（中和抗体価：1473 IU/mL）と同程度であった。

3.1.1.2 T 細胞応答（細胞性免疫の評価）

マウスにおいて、IFN- γ 、IL-4 及び IL-5 のいずれのサイトカイン産生細胞数も本薬単独群に比べ、本薬+A-910823 群で高値を示した。

サルにおいて、本薬単独群ではサイトカイン産生細胞がほとんど認められなかったが、本薬+A-910823 群では IFN- γ 、IL-4 及び IL-5 のいずれのサイトカイン産生細胞も認められ、サイトカイン産生細胞数は 1 回目投与後 20 日目に比べ 2 回目投与後 14 日目で増加した。本薬+A-910823 群では 2 回目投与後 14 日目において用量依存的な IFN- γ 産生細胞数の増加が認められ、いずれの用量においても、IFN- γ 産生細胞数は IL-4 産生細胞数及び IL-5 産生細胞数と比べて高値を示した。

3.1.2 SARS-CoV-2 感染試験（CTD 4.2.1.1-02～05、CTD 4.2.1.1-09～10）

サルにおける SARS-CoV-2 曝露後の評価では、臨床徴候は摂食、飲水、排便等をスコア化することにより、ウイルスの増殖抑制効果は定量的 RT-PCR 法で測定された鼻咽頭ぬぐい液及び肺におけるウイルスゲノム RNA 量及びサブゲノム RNA 量により、肺は病理組織学的検査により評価された。

マウスにおける SARS-CoV-2 曝露後の評価では、重症化予防の指標として生存率及び体重の推移がウイルス感染後 10 日間評価され、ウイルス増殖抑制効果の指標として感染後の肺ホモジネート中のウイルス量が、TCID₅₀法により測定された⁴⁾。また、ウイルス感染後 10 日目の肺組織の病理組織学的検査により、好酸球浸潤の程度が評価された（起源株を接種した試験のみ実施）。

その結果、以下のとおり、本薬に A-910823 を添加して投与することにより、臨床症状の抑制効果及びウイルス増殖抑制効果が確認された。

⁴⁾ 感染後の肺ホモジネート中のウイルス量は本薬+A-910823 群及びプラセボ群で評価

3.1.2.1 臨床検査

- サルを用いた評価

起源株を用いた評価において、ウイルス感染後 7 日間の臨床徴候スコアは、プラセボ群では感染後 2 日目まで感染前に比べて低下し、その後回復する傾向が認められた。一方、本薬+A-910823 群では感染後も臨床徴候スコアにほとんど変動は認められなかった。ウイルス感染後、プラセボ群及び本薬+A-910823 群では全例生存した。

- マウスを用いた評価

B.1 系統のマウス馴化株を用いた評価において、プラセボ群ではウイルス感染後 2 日目から体重が減少した。一方、本薬+A-910823 群では 0.1 又は 1 µg を投与した群においてウイルス感染後に明確な体重減少は認められなかった。また、プラセボ群ではウイルス感染後 6 日目には 6 例中 5 例が死亡したが、本薬+A-910823 群では全例生存した。

ベータ株を用いた評価において、プラセボ群及び本薬+A-910823 群のうち本薬 0.01 又は 0.1 µg を投与した群では、ウイルス感染後 2~4 日目まで体重減少が認められ、その後増加した。一方、本薬+A-910823 群のうち本薬 1 µg を投与した群では、体重減少はほとんど認められなかった。ウイルス感染後、プラセボ群及び本薬+A-910823 群では全例生存した。

3.1.2.2 ウイルス学的検査

- サルを用いた評価

起源株を用いた評価において、ウイルス感染後 1 日目、4 日目及び 7 日目における鼻咽頭ぬぐい液中のウイルスゲノム RNA 量及びサブゲノム RNA 量はプラセボ群に比べて本薬+A-910823 群で低かった。また、ウイルス感染後 7 日目における肺のウイルスゲノム RNA 及びサブゲノム RNA はプラセボ群では検出されたが、本薬+A-910823 群ではほとんど検出されず、ウイルス増殖抑制効果が認められた。

- マウスを用いた評価

B.1 系統のマウス馴化株を用いた評価において、ウイルス感染後 6 時間、1 日目及び 3 日目の肺ホモジネート中のウイルス量は、プラセボ群に比べ本薬+A-910823 群で低く、本薬+A-910823 群において本薬の用量依存的にウイルス増殖抑制効果が認められた。

ベータ株を用いた評価において、ウイルス感染後 6 時間、1 日目及び 3 日目における肺ホモジネート中のウイルス量はプラセボ群に比べて本薬+A-910823 群で低く、本薬+A-910823 群において本薬の用量依存的にウイルス増殖抑制効果が認められた。

3.1.2.3 病理組織学的検査

- サルを用いた評価

起源株を用いた評価において、本薬+A-910823 群の感染後 7 日目の肺では血栓、リンパ組織病変、急性間質性肺炎、気管支炎の各スコアはプラセボ群よりも低値を示した。また、本薬+A-910823 群の好酸球性肺炎スコアはプラセボ群と同程度であった。

- マウスを用いた評価

B.1 系統のマウス馴化株を用いた評価において、プラセボ群のウイルス感染後 10 日目の肺では、炎症所見として好中球、リンパ球、マクロファージ等の炎症性細胞が細気管支周囲及び肺胞の広範囲に浸潤

し、びまん性肺胞傷害が認められた。一方、本薬+A-910823 群での炎症は細気管支周囲に限られ、びまん性肺胞傷害の所見は認められなかった。肺における好酸球浸潤はプラセボ群で認められなかった一方で本薬単独群及び本薬+A-910823 群において認められた。本薬単独群及び本薬+A-910823 群における好酸球数は同程度で、A-910823 の併用の有無によらず、本薬 0.01 µg を投与した群に比べて本薬 0.1 又は 1 µg を投与した群で低値を示した。

3.2 安全性薬理試験

本剤を用いた安全性薬理試験は実施されていない。申請者は、本剤の安全性薬理について、ラットを用いた反復投与毒性試験における一般状態観察で評価し、本剤投与による心血管系、呼吸系、中枢神経系の生理機能への影響は認められていないと説明している。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本剤の作用機序について

申請者は、本剤及び本剤中に含まれるアジュバント (A-910823) の作用機序について以下のとおり説明した。

本薬と A-910823 との相互作用が A-910823 のアジュバントとしての活性に影響を与えるかを検討するため、マウスにおいて、本薬及び A-910823 を混合して投与した場合又は別々に投与した場合の免疫反応を評価した結果、投与方法の違いによる免疫反応の差は認められなかった (CTD 4.2.1.1-11)。また、マウスにおいて、A-910823 投与後の投与部位におけるサイトカイン及びケモカインの産生に関する検討を行ったところ、A-910823 群における IL-6、MCP-1、MIP-1α/β 等の各種サイトカイン及びケモカイン産生量はプラセボ群と比較して高値を示した (CTD 4.2.1.1-12)。A-910823 と同様の組成のアジュバントである AS03 について、抗原との直接的な結合を介さずに投与部位及び所属リンパ節に局限して免疫を増強することが示唆されており (平成 26 年 2 月 17 日付け審査報告書 乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン H5N1 筋注用「化血研」)、A-910823 を用いたマウスでの検討結果も踏まえると、A-910823 は AS03 と同様に、抗原である本薬と複合体を形成することなく機能し、投与局所へのサイトカイン及びケモカインを誘導することにより単球や好中球を含む免疫細胞の遊走を促し、その結果として免疫原性の向上に寄与していると考ええる。本薬は A-910823 と併用することにより抗 SARS-CoV-2 スパイクタンパク質 IgG 抗体及び SARS-CoV-2 に対する中和抗体の産生及び細胞性免疫応答を誘導し、SARS-CoV-2 による感染症の予防に寄与すると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

3.R.2 本剤の疾患増強リスクについて

申請者は、本剤の接種による疾患増強リスクについて以下のように説明した。

マウスの脾臓細胞又はサル末梢血単核球を用いたサイトカイン産生細胞数を評価した結果、本薬+A-910823 群において Th2 優位の細胞性免疫の誘導は認められなかった。また、マウス及びサルを用いた SARS-CoV-2 感染試験では、プラセボ群と比較して、本薬+A-910823 群ではウイルス増殖の抑制、体重減少の抑制及び肺病変の軽減が認められ、感染の増強及び症状の悪化を示唆する結果は認められなかった。マウスを用いた SARS-CoV-2 感染試験で本薬単独群及び本薬+A-910823 群に認められた肺における好酸球浸潤については、本薬単独群及び本薬+A-910823 群で好酸球浸潤は同程度であり、いずれの群で

も本薬投与による用量依存的な増加は認められていないことから、本剤の疾患増強リスクの上昇を示唆する結果ではないと考えている。以上の非臨床薬理試験の結果より、本剤投与による疾患増強リスクは低いと考える。

機構は、実施された非臨床薬理試験からは本剤投与による疾患増強を示唆する結果は認められていないと考えるが、本剤の疾患増強リスクについては、臨床試験の結果を踏まえて議論する必要がある。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に関し、非臨床薬物動態試験は実施されていない。なお、WHO の非臨床試験ガイドライン⁵⁾において、通常、ワクチンでは非臨床薬物動態試験の実施を求められていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性試験として、本剤を用いた反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及び局所刺激性試験のほか、アジュバント A-910823 を用いた遺伝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、ラットにおける反復筋肉内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-01）及びウサギにおける局所刺激性試験（CTD 4.2.3.6-01）の初回投与後の結果から評価された。本剤投与による死亡はなく、一般状態にも変化は認められなかった。

5.2 反復投与毒性試験

本剤を用いて、ラットにおける反復筋肉内投与毒性試験が実施され、サルにおける免疫原性試験でも本剤の反復投与毒性が評価された（表 11）。主な所見は、投与部位における炎症性変化であった。

⁵⁾ 「WHO Technical Report Series No.927 Annex 1 Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO; 2005」及び「WHO Technical Report Series No. 987 Annex 2 Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. WHO; 2014」

表 11 反復投与毒性試験及び免疫原性試験

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
反復投与 毒性試験	雌雄 ラット (SD)	筋肉内	2 週間 (2 回 ^{b)}) + 休薬 15 日間	本剤 (0.2 ^{d)} 、 ^{e)})、 A-910823 (0.2 ^{e)}) 又は陰性対照 (0.2 ^{f)})	本剤 ^{j)} ：投与部位の炎症・浮腫、 白血球、好中球、単球、好酸球、 フィブリノゲンの高値等 回復性：あり	本剤：0.2	4.2.3.2-01
免疫原性 試験 ^{a)}	雌性カ ニクイ ザル	筋肉内	9 週間 (4 回 ^{c)}) + 休薬なし	本剤 (0.5 ^{g)} 、 ^{h)})	本剤 ^{j)} ：投与部位の炎症、好酸 球、C 反応性タンパク質及びフ ィブリノゲンの高値等		4.2.3.2-02 (参考)

a) 医薬品毒性試験法ガイドライン（平成 11 年 4 月 5 日付け、医薬審第 655 号「反復投与毒性試験ガイドラインに係るガイドラインの一部改正について」）に準じた一般状態観察、体重測定及び血液検査並びに世界保健機関（WHO）のガイドライン（Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines, 2013）に準じた体温測定及び病理組織学的検査を GLP 非適用下で実施

b) 試験 1 及び 15 日に、0.2 mL/site で後肢（1 カ所）に投与

c) 試験 1、22、43 及び 61 日に、0.5 mL/site で後肢（1 カ所）に投与

d) 本薬 27.58 µg/body

e) 21.05 mg/mL スクワレン、23.2 mg/mL トコフェノール、9.4 mg/mL ポリソルベート 80、0.1 mg/mL ポリソルベート 20、0.24 mg/mL リン酸二水素ナトリウム水和物、4.84 mg/mL リン酸水素ナトリウム水和物及び 8.765 mg/mL 塩化ナトリウム

f) 0.2 mg/mL ポリソルベート 20、0.24 mg/mL リン酸二水素ナトリウム水和物、4.84 mg/mL リン酸水素ナトリウム水和物及び 8.765 mg/mL 塩化ナトリウム

g) 本薬 10 µg/body

h) 21.38 mg/mL スクワレン、23.72 mg/mL トコフェノール、9.72 mg/mL ポリソルベート 80、0.1 mg/mL ポリソルベート 20、0.24 mg/mL リン酸二水素ナトリウム水和物、4.84 mg/mL リン酸水素ナトリウム水和物及び 8.766 mg/mL 塩化ナトリウム

i) 試験 17 及び 30 日に本薬に対する特異的 IgG 産生が確認されている。

j) 試験 15～57 日に SARS-CoV-2 スパイクタンパク質に対する特異的 IgG 産生が確認されている。

5.3 遺伝毒性試験

本剤を用いた遺伝毒性試験は実施されていないが、A-910823 に含まれるスクワレン、トコフェノール及びポリソルベート 80 の使用前例、並びに A-910823 を用いた *in vivo* 遺伝毒性試験の結果（表 12）を踏まえて、本剤の遺伝毒性は陰性と判断されている。

表 12 遺伝毒性試験

被験物質	試験の種類		試験系	用量 (mL/kg)	試験 成績	添付資料 CTD
A-910823	<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いた小 核試験	雄性ラット (SD) 骨髄	A-910823 (1.25、2.5 又は 5 ^{a)}) 陰性対照 (5 ^{b)}) (静脈内投与、1 日 1 回 2 日間)	陰性	4.2.3.7.7-03

a) 43.9 mg/mL スクワレン、45.9 mg/mL トコフェノール、18.9 mg/mL ポリソルベート 80、0.24 mg/mL リン酸二水素ナトリウム水和物、4.84 mg/mL リン酸水素ナトリウム水和物及び 8.766 mg/mL 塩化ナトリウム

b) 生理食塩液

5.4 がん原性試験

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

5.5 生殖発生毒性試験

本剤を用いて、ラットにおける生殖発生毒性試験が実施され（表 13）、本剤投与による親動物及び次世代における安全性上の懸念はないと判断されている。

表 13 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・胎児発生に関する試験	雌性 ラット (SD)	筋肉内	交配前 12 日 ～妊娠 17 日 (4 回 ^{a)})	本剤 (0.2 ^{c)} 、 ^{d)})、 A-910823 (0.2 ^{d)}) 又は陰性対照 (0.2 ^{e)})	本剤 ^{f)} 母動物：なし 胚・胎児：なし	本剤：0.2	4.2.3.5.2-01
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験			交配前 12 日 ～分娩後 7 日 (5 回 ^{b)})		本剤 ^{g)} 母動物：なし F1 出生児：なし	本剤：0.2	4.2.3.5.3-01

a) 交配前 12 日、妊娠 1、7 及び 17 日に、0.2 mL/site で後肢 (1 カ所) に投与

b) 交配前 12 日、妊娠 1、7 及び 17 日、分娩後 7 日に、0.2 mL/site で後肢 (1 カ所) に投与

c) 本薬：3.9 µg/body

d) 21.05 mg/mL スクワレン、23.25 mg/mL トコフェノール、9.55 mg/mL ポリソルベート 80、0.1 mg/mL ポリソルベート 20、0.24 mg/mL リン酸二水素ナトリウム水和物、4.84 mg/mL リン酸水素ナトリウム水和物及び 8.765 mg/mL 塩化ナトリウム

e) 0.2 mg/mL ポリソルベート 20、0.24 mg/mL リン酸二水素ナトリウム水和物、4.84 mg/mL リン酸水素ナトリウム水和物及び 8.765 mg/mL 塩化ナトリウム

f) 妊娠 7 及び 20 日 (帝王切開時) における母動物、並びに妊娠 20 日 (帝王切開時) の胎児において本薬に対する特異的 IgG が認められている。

g) 分娩後 21 日の母動物及び F1 出生児において本薬に対する特異的 IgG が認められている。

5.6 局所刺激性試験

本剤を用いて、ウサギにおける筋肉内投与による局所刺激性試験が実施され (表 14)、投与部位の忍容性は良好と判断されている。

表 14 局所刺激性試験

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄性ウサギ (JW)	筋肉内	本剤 ^{a)} 、 ^{b)} 、A-910823 ^{b)} 又は陰性対照 ^{c)} を筋肉内に投与 (2 回 ^{d)}) し、投与部位の病理組織学的検査を実施 ^{e)}	本剤：軽度な浮腫及び炎症性細胞浸潤 回復性：あり	4.2.3.6-01

a) 本薬：68.95 µg/site

b) 21.05 mg/mL スクワレン、23.2 mg/mL トコフェノール、9.4 mg/mL ポリソルベート 80、0.1 mg/mL ポリソルベート 20、0.24 mg/mL リン酸二水素ナトリウム水和物、4.84 mg/mL リン酸水素ナトリウム水和物及び 8.766 mg/mL 塩化ナトリウム

c) 0.2 mg/mL ポリソルベート 20、0.24 mg/mL リン酸二水素ナトリウム水和物、4.84 mg/mL リン酸水素ナトリウム水和物及び 8.766 mg/mL 塩化ナトリウム

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

e) 試験 17 及び 29 日に実施

5.R における審査の概略

提出された資料から、機構は、本剤の毒性に特段の問題はないと判断した。

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

本申請において、本剤の生物薬剤学試験及び臨床薬理試験に関する資料は提出されていない。本申請において示された臨床試験における本剤の免疫原性の測定方法に関する資料に関する事項については、必要に応じて 7 項に記載する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 15 に示す臨床試験の成績が提出された。

表 15 臨床試験の概要（評価資料）

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
国内	U0221	I / II	SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のない 20 歳以上 64 歳以下の健康成人	60 例	本剤（抗原として 5 µg、10 µg）又はプラセボを 3 週間隔で 2 回筋肉内接種	安全性 忍容性 免疫原性
国内	U0222	II / III	コホート A 20 歳以上の成人 ^{a)} ^{b)}	3,166 例	<メインパート> 本剤（抗原として 10 µg）を 4 週間隔で 2 回筋肉内接種 <サブパート> メインパートの被験者のうち希望者に対し、Day 211 に、本剤（抗原として 10 µg）を 1 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
			コホート B SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のない 65 歳以上の成人 ^{b)}	118 例		
国内	U0223	II / III	コミュニティ筋注の初回免疫 ^{c)} 後 6 カ月以上経過した 20 歳以上の成人 ^{b)}	206 例	本剤（抗原として 10 µg）又はコミュニティ筋注（トジナメランとして 30 µg）を 1 回筋肉内接種	免疫原性 安全性
国内	U0231	III	SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のない 18 歳以上の成人 ^{b)}	1,225 例	本剤（抗原として 10 µg）又はバキスゼブリア筋注（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） 5×10 ¹⁰ ウイルス粒子）を 4 週間隔で 2 回筋肉内接種	免疫原性 安全性
国内	U0224	III	コホート A スパイクバックス筋注の初回免疫 ^{d)} 後 6 カ月以上 8 カ月以下経過した 20 歳以上 64 歳以下の成人 ^{b)}	103 例	本剤（抗原として 10 µg）を 1 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
			コホート B コミュニティ筋注の初回免疫 ^{c)} 後 6 カ月以上 8 カ月以下経過した 65 歳以上の成人 ^{b)}	29 例		
			コホート C スパイクバックス筋注の初回免疫 ^{d)} 後 6 カ月以上 8 カ月以下経過した 65 歳以上の成人 ^{b)}	23 例		

a) SARS-CoV-2 の感染歴・SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のいずれもない者（20～64 歳）に加え、SARS-CoV-2 の感染歴によらず SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のある者及び SARS-CoV-2 の感染歴のある SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のない者を少数例組み入れることとされた。

b) 基礎疾患を有し、状態の安定した者を含む。

c) トジナメランとして 30 µg を 2 回接種

d) エラソメランとして 100 µg を 2 回接種

7.1 第 I / II 相試験

7.1.1 国内第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.1-01 : U0221 試験、実施期間 2021 年 8 月～継続中：データカットオフ日：2021 年 10 月 7 日）

SARS-CoV-2 ワクチン接種歴及び SARS-CoV-2 感染歴のない 20 歳以上 64 歳以下の健康成人（目標例数 60 例⁶⁾：本剤群 48 例、プラセボ群 12 例）を対象に、本剤の安全性、忍容性及び免疫原性の検討を目的とした無作為化評価者盲検⁷⁾ プラセボ対照試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、治験薬（本剤 5 µg⁸⁾、本剤 10 µg⁹⁾ 又はプラセボ（生理食塩液）のいずれかを 3 週間隔で 2 回筋肉内接種することとされ、被験者は、本剤 5 µg 群、本剤 10 µg 群又はプラセボ群に 2 : 2 : 1 で割り付けられた。

⁶⁾ 目標例数は、安全性評価の精度（本剤 5 µg 及び 10 µg 各群の安全性解析対象例数が 24 例であるとき、真の発現確率が 10%、15%である有害事象が 1 例以上に観測される確率はそれぞれ 92%、98%である）に基づいて設定された。

⁷⁾ 治験依頼者、被験者、治験責任医師、治験分担医師、実施医療機関スタッフ（治験薬調製者及び治験薬接種者以外）は盲検とされた。

⁸⁾ S-910823（抗原）5 µg 及び A-910823（アジュバント）0.25 mL を含む。

⁹⁾ S-910823（抗原）10 µg 及び A-910823（アジュバント）0.25 mL を含む。

無作為化された 60 例（本剤 5 µg 群 24 例、本剤 10 µg 群 24 例及びプラセボ群 12 例）全例に治験薬が 2 回接種され、全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされた。また、FAS が免疫原性解析対象集団とされた。

免疫原性について、治験薬各回接種後の SARS-CoV-2 中和抗体（SARS-CoV-2 起源株¹⁰⁾ に対するマイクロ中和アッセイ）の GMT 及び抗体陽転率（接種後抗体価が治験薬接種前¹¹⁾ から 4 倍以上に増加した被験者の割合）は表 16、抗スパイクタンパク質 IgG 抗体（ELISA）の GMT の推移は表 17 のとおりである。

表 16 SARS-CoV-2 中和抗体の GMT 及び抗体陽転率（U0221 試験：FAS）

中和抗体価	本剤 5 µg 群 (N=24)		本剤 10 µg 群 (N=24)		プラセボ群 (N=12)	
	GMT [両側 95%CI] ^{a)}		GMT [両側 95%CI] ^{a)}		GMT [両側 95%CI] ^{a)}	
1 回目接種前	2.57 [2.42, 2.73]		2.50 [-, -]		2.50 [-, -]	
1 回目接種 21 日後	2.97 [2.08, 4.25]		2.57 [2.42, 2.73]		2.50 [-, -]	
2 回目接種 14 日後	37.75 [25.94, 54.95]		46.21 [34.72, 61.51]		2.50 [-, -]	
2 回目接種 28 日後	21.81 [15.23, 31.23]		28.28 [21.53, 37.16]		2.50 [-, -]	
抗体陽転率	本剤 5 µg 群 (N=24)		本剤 10 µg 群 (N=24)		プラセボ群 (N=12)	
	n	抗体陽転率 ^{b)} [両側 95%CI] ^{c)} (%)	n	抗体陽転率 ^{b)} [両側 95%CI] ^{c)} (%)	n	抗体陽転率 ^{b)} [両側 95%CI] ^{c)} (%)
1 回目接種 21 日後	1	4.2 [0.1, 21.1]	0	0.0 [0.0, 14.2]	0	0.0 [0.0, 26.5]
2 回目接種 14 日後	22	91.7 [73.0, 99.0]	24	100.0 [85.8, 100.0]	0	0.0 [0.0, 26.5]
2 回目接種 28 日後	22	91.7 [73.0, 99.0]	24	100.0 [85.8, 100.0]	0	0.0 [0.0, 26.5]

SARS-CoV-2 起源株に対するマイクロ中和アッセイ

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた（LLOQ=5）

N：解析対象例数、n：抗体陽転の認められた被験者数

a) 対数変換した抗体価に対して各群、各測定時点の平均値及びその両側 95%CI を算出し、それらを逆対数変換することにより推定

b) 接種後抗体価が治験薬接種前から 4 倍以上に増加した被験者の割合

c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法により推定

表 17 抗スパイクタンパク質 IgG 抗体の GMT（U0221 試験：FAS）

	本剤 5 µg 群 (N=24)		本剤 10 µg 群 (N=24)		プラセボ群 (N=12)	
	GMT [両側 95%CI] ^{a)}		GMT [両側 95%CI] ^{a)}		GMT [両側 95%CI] ^{a)}	
1 回目接種前	54.5 [45.6, 65.2]		50.0 [-, -]		50.0 [-, -]	
1 回目接種 21 日後	1037.5 [652.8, 1,648.8]		1131.4 [747.9, 1711.5]		50.0 [-, -]	
2 回目接種 14 日後	28735.0 [21676.5, 38092.0]		38356.7 [27797.6, 52926.6]		50.0 [-, -]	
2 回目接種 28 日後	15667.9 [11156.7, 22003.2]		23475.3 [17560.5, 31382.3]		63.0 [42.6, 93.1]	

ELISA

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた（LLOQ=100）

N：解析対象例数

a) 対数変換した抗体価に対して各群、各測定時点の平均値及びその両側 95%CI を算出し、それらを逆対数変換することにより推定

安全性について、各事象の観察期間は以下のとおりとされた。

- 特定有害事象¹²⁾（特定局所有害事象（疼痛、紅斑／発赤、硬結、腫脹）及び特定全身有害事象（発熱、悪心／嘔吐、下痢、頭痛、倦怠感、筋肉痛））：治験薬各回接種後 7 日間
- 特定外有害事象等¹³⁾（特定有害事象を除く）：治験薬 1 回目接種時から 2 回目接種 12 カ月後まで

治験薬各回接種後 7 日間に認められた特定有害事象を表 18 に示す。

¹⁰⁾ 2019-nCoV/Japan/TY/WK-521/2020（2020 年に臨床検体から分離されたウイルス株）

¹¹⁾ 治験薬接種前の抗体価が LLOQ 未満の場合、ベースラインの値は 0.5×LLOQ とされた。

¹²⁾ 特定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）を参考に分類された。

¹³⁾ 特定外有害事象の重症度は米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準第 5 版（Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0, Nov 27, 2017）を参考に分類された。

表 18 治験薬各回接種後 7 日間における特定有害事象 (U0221 試験：安全性解析対象集団)

		1 回目接種			2 回目接種		
		本剤 5 µg 群 (N=24)	本剤 10 µg 群 (N=24)	プラセボ群 (N=12)	本剤 5 µg 群 (N=24)	本剤 10 µg 群 (N=24)	プラセボ群 (N=12)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所	全体	22 (91.7)	21 (87.5)	3 (25.0)	23 (95.8)	22 (91.7)	3 (25.0)
	疼痛	21 (87.5)	21 (87.5)	3 (25.0)	23 (95.8)	22 (91.7)	3 (25.0)
	紅斑／発赤	2 (8.3)	0	0	6 (25.0)	6 (25.0)	0
	硬結	3 (12.5)	1 (4.2)	0	9 (37.5)	8 (33.3)	0
	腫脹	2 (8.3)	0	0	9 (37.5)	5 (20.8)	0
全身	全体	10 (41.7)	13 (54.2)	2 (16.7)	21 (87.5)	19 (79.2)	2 (16.7)
	発熱 ^{a)}	0	0	0	5 (20.8)	12 (50.0)	0
	悪心／嘔吐	0	4 (16.7)	0	8 (33.3)	11 (45.8)	0
	下痢	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
	頭痛	6 (25.0)	7 (29.2)	0	13 (54.2)	15 (62.5)	1 (8.3)
	倦怠感	7 (29.2)	7 (29.2)	2 (16.7)	21 (87.5)	18 (75.0)	1 (8.3)
	筋肉痛	1 (4.2)	7 (29.2)	0	7 (29.2)	11 (45.8)	1 (8.3)

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 腋窩体温による

治験薬 1 回目接種後からデータカットオフ日（観察期間中央値：本剤 5 µg 群 48.0 日、本剤 10 µg 群 47.0 日、プラセボ群 48.0 日）までに認められた特定外有害事象及び副反応の発現割合は、本剤 5 µg 群で 16.7%（4/24 例）及び 4.2%（1/24 例）、本剤 10 µg 群で 20.8%（5/24 例）及び 12.5%（3/24 例）、プラセボ群で 8.3%（1/12 例）及び 0%であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた特定外有害事象は上咽頭炎（本剤 5 µg 群 2 例（8.3%）、本剤 10 µg 群 1 例（4.2%）、プラセボ群 0 例）、ワクチン接種部位疼痛（本剤 5 µg 群 0 例、本剤 10 µg 群 2 例（8.3%）、プラセボ群 0 例）であり、そのうち副反応はワクチン接種部位疼痛（本剤 10 µg 群 2 例（8.3%））であった。

また、データカットオフ日までに、重篤な有害事象、治験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 第Ⅱ/Ⅲ相試験

7.2.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-01：U0222 試験、実施期間 メインパート：2021 年 10 月～継続中（データカットオフ日：2022 年 1 月 24 日（1 回目）、2022 年 8 月 31 日（2 回目））、サブパート：2022 年 4 月～継続中（データカットオフ日：2022 年 8 月 31 日））

7.2.1.1 メインパート

20 歳以上の成人（コホート A）及び SARS-CoV-2 ワクチン接種歴及び SARS-CoV-2 感染歴のない 65 歳以上の成人（コホート B）（目標例数¹⁴⁾ 3,100 例：コホート A 3,000 例、コホート B 100 例）¹⁵⁾ 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非対照試験が国内 23 施設で実施された。

用法・用量は、治験薬として本剤（抗原として 10 µg）を 4 週間隔で 2 回筋肉内注射することとされた。

本試験はコホート A 及びコホート B の 2 つのコホートで構成され、登録された 3,284 例のうち、本剤

¹⁴⁾ コホート A の目標例数は、安全性評価の精度（安全性解析対象例数が 3,000 例であるとき、発現確率 0.10%である有害事象が 1 例以上に観測される確率は 95%である）に基づいて設定され、コホート B の目標例数は、実施可能性を考慮して設定された。なお、安全性解析例数が 100 例であるとき、発現確率 3%である有害事象が 1 例以上に観測される確率は 95%である。

¹⁵⁾ コホート A には、20 歳以上の成人で、SARS-CoV-2 感染歴及び SARS-CoV-2 ワクチン接種歴のいずれもない者を 2,000 例以上、SARS-CoV-2 感染歴によらず SARS-CoV-2 ワクチン接種歴のある者及び SARS-CoV-2 感染歴のある SARS-CoV-2 ワクチン接種歴のない者を各 30 例以上組み入れることとされた。コホート B に組み入れられない 65 歳以上の者はコホート A に組み入れることとされた。

を1回以上接種された3,279例（コホートA 3,161例（成人Naïve群¹⁶⁾ 2,952例、成人既接種群¹⁷⁾ 76例、成人既感染群¹⁸⁾ 68例、その他の成人群¹⁹⁾ 60例、その他の高齢者群²⁰⁾ 5例）及びコホートB 118例（高齢者Naïve群²¹⁾ 115例及び高齢者非Naïve群²²⁾ 3例）が安全性解析対象集団とされた。本剤を1回以上接種され、接種後少なくとも1時点で副次評価項目である免疫原性の測定結果が得られた被験者が免疫原性評価対象集団とされた。

安全性について、各事象の観察期間は以下のとおりとされた。

- 特定有害事象¹²⁾（特定局所有害事象（疼痛、紅斑／発赤、硬結、腫脹）及び特定全身有害事象（発熱、悪心／嘔吐、下痢、頭痛、倦怠感、筋肉痛））：本剤各回接種後7日間
- 特定外有害事象等¹⁾（特定有害事象を除く）：本剤1回目接種時から2回目接種12カ月後まで（重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象及び診療に至った有害事象以外は、2回目接種28日後まで）

本剤各回接種後7日間に認められた特定有害事象を表19に示す。

表19 本剤各回接種後7日間における特定有害事象（U0222試験：安全性解析対象集団）

		1回目接種		2回目接種	
		コホートA (N=3,161)	コホートB (N=118)	コホートA (N=3,114)	コホートB (N=115)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所	全体	2,781 (88.0)	81 (68.6)	2,787 (89.5)	85 (73.9)
	疼痛	2,744 (86.8)	77 (65.3)	2,728 (87.6)	77 (67.0)
	紅斑／発赤	443 (14.0)	21 (17.8)	945 (30.3)	45 (39.1)
	硬結	553 (17.5)	20 (16.9)	1,033 (33.2)	42 (36.5)
	腫脹	470 (14.9)	20 (16.9)	991 (31.8)	43 (37.4)
全身	全体	1,819 (57.5)	41 (34.7)	2,241 (72.0)	47 (40.9)
	発熱 ^{a)}	103 (3.3)	0	671 (21.5)	9 (7.8)
	悪心／嘔吐	337 (10.7)	5 (4.2)	772 (24.8)	9 (7.8)
	下痢	161 (5.1)	6 (5.1)	181 (5.8)	4 (3.5)
	頭痛	816 (25.8)	17 (14.4)	1,381 (44.3)	26 (22.6)
	倦怠感	1,055 (33.4)	22 (18.6)	1,825 (58.6)	34 (29.6)
	筋肉痛	1,023 (32.4)	17 (14.4)	1,085 (34.8)	15 (13.0)

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 腋窩体温による

本剤1回目接種後から1回目のデータカットオフ日²³⁾（観察期間中央値（範囲）：コホートA 57.0（4～90）日、コホートB 57.0（8～63）日）までに認められた特定外有害事象及び特定外副反応の発現割合は、コホートAは19.8%（625/3,161例）及び7.9%（249/3,161例）、コホートBは35.6%（42/118例）及び14.4%（17/118例）であった。いずれかのコホートで発現割合が1%以上の特定外有害事象及び特定外副反応は表20のとおりであった。

¹⁶⁾ SARS-CoV-2感染歴及びSARS-CoV-2ワクチン接種歴がなく、スクリーニング時にSARS-CoV-2抗Nタンパク質抗体検査陰性の20歳以上64歳以下の者

¹⁷⁾ SARS-CoV-2感染歴の有無によらずSARS-CoV-2ワクチン接種歴のある20歳以上64歳以下の者

¹⁸⁾ SARS-CoV-2感染歴があり、SARS-CoV-2ワクチン接種歴のない20歳以上64歳以下の者

¹⁹⁾ SARS-CoV-2感染歴及びSARS-CoV-2ワクチン接種歴がなく、スクリーニング時にSARS-CoV-2抗Nタンパク質抗体検査陽性の20歳以上64歳以下の者

²⁰⁾ コホートBに含まれない65歳以上の者

²¹⁾ SARS-CoV-2感染歴及びSARS-CoV-2ワクチン接種歴がなく、スクリーニング時にSARS-CoV-2抗Nタンパク質抗体検査陰性の65歳以上の者

²²⁾ SARS-CoV-2感染歴及びSARS-CoV-2ワクチン接種歴がなく、スクリーニング時にSARS-CoV-2抗Nタンパク質抗体検査陽性の65歳以上の者

²³⁾ 全被験者の2回目接種後28日目までの評価を完了後

表 20 観察期間中に認められた特定外有害事象及び特定外副反応 (U0222 試験：安全性解析対象集団)

	コホート A (N=3,161)		コホート B (N=118)	
	有害事象	副反応	有害事象	副反応
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
上咽頭炎	83 (2.6)	2 (0.1)	6 (5.1)	0
そう痒症	52 (1.6)	47 (1.5)	7 (5.9)	7 (5.9)
ワクチン接種部位そう痒感	41 (1.3)	41 (1.3)	4 (3.4)	4 (3.4)
頭痛	29 (0.9)	4 (0.1)	2 (1.7)	0
悪寒	18 (0.6)	17 (0.5)	2 (1.7)	1 (0.8)
背部痛	17 (0.5)	2 (0.1)	2 (1.7)	0
鼻漏	9 (0.3)	1 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.8)
湿疹	7 (0.2)	3 (0.1)	2 (1.7)	0
発熱	4 (0.1)	0	2 (1.7)	0

N：解析対象例数、n：発現例数、MedDRA/J Version 24.0

1 回目のデータカットオフまでに、重篤な有害事象は、コホート A で 12 例 (0.4%) (狭心症、脳出血、精巣癌、変形性関節症、外傷性骨折、直腸癌、鎖骨骨折、扁桃周囲膿瘍、甲状腺新生物、虫垂炎、虚血性大腸炎及び単径ヘルニア各 1 例)、コホート B で 1 例 (0.8%) (前立腺癌) 認められた。いずれも本剤との因果関係は否定され、転帰は全て回復又は軽快とされた。

治験中止に至った有害事象は、コホート A で 13 例 (0.4%) (成人 Naïve 群で 12 例 (紅斑、悪心、気管支炎、脳出血、末梢性ニューロパチー、呼吸困難、蕁麻疹、突発性難聴、外傷性骨折、背部痛、腹部不快感及びアレルギー性皮膚炎各 1 例)、成人既感染群で 1 例 (発熱))、コホート B で 1 例 (0.8%) (疲労) 報告され、脳出血及び外傷性骨折以外はいずれも非重篤であった。治験中止に至った有害事象のうち、コホート A の気管支炎、脳出血、呼吸困難、突発性難聴、外傷性骨折、背部痛及び腹部不快感以外はいずれも本剤との因果関係が否定されなかった。本剤との因果関係が否定されなかった有害事象の転帰は、末梢性ニューロパチーを除き、軽快又は回復とされた。死亡例は認められなかった。

1 回目のデータカットオフ日以降、2 回目のデータカットオフ日までに、重篤な有害事象は、コホート A で 18 例 (発熱 2 例、COVID-19、糖尿病性壊疽、自然流産、稽留流産、心不全、慢性好酸球性肺炎、子宮頸部癌第 0 期、腸炎、再発乳癌、歯肉炎、背部痛、2 型糖尿病、胆石症、術後創感染、足骨折、心房細動及び腱断裂各 1 例 (重複症例含む))、コホート B で 2 例 (子宮内膜癌及び急性心不全各 1 例) 認められ、いずれも本剤との因果関係は否定された。また、転帰が死亡の急性心不全、並びに治療継続中等で未回復の糖尿病性壊疽、再発乳癌及び子宮内膜癌を除き、いずれも転帰は回復又は軽快とされた。

7.2.1.2 サブパート

本試験のメインパートにおいて本剤を 2 回接種された被験者のうち、3 回目の接種を希望する被験者を対象に、本剤による追加免疫の免疫原性及び安全性を検討するサブパートが本試験のメインパート実施中に追加された (治験実施計画書第 3 版、2022 年 4 月 22 日)。

用法・用量は、メインパートの 1 回目接種 210 日後 (Day 211) に、治験薬として本剤 (抗原として 10 µg) を 1 回 (3 回目接種) 筋肉内接種することとされた。

本剤の 3 回目接種を受けた 2,379 例 (コホート A 2,291 例 (成人 Naïve 群 2,137 例、成人既接種群 55 例、成人既感染群 51 例、その他の成人群及びその他の高齢者群 48 例)、コホート B 88 例) が安全性解析対象集団とされ、本剤の 3 回目接種を受け、3 回目接種後の少なくとも 1 時点で免疫原性評価項目が観測された被験者 389 例 (コホート A 311 例 (成人 Naïve 群 207 例、成人既接種群 54 例、成人既感染群 50 例)、コホート B 78 例) が追加免疫用免疫原性評価対象集団とされた。

免疫原性について、本剤の3回目接種後の本剤の2回目接種後に対する非劣性を検証する計画²⁴⁾とされた。主要評価項目として、コホートAの成人Naïve群及びコホートBの高齢者Naïve群におけるSARS-CoV-2中和抗体価が評価され、以下の①及び②の非劣性基準をいずれも満たした場合に、3回目接種の2回目接種に対する非劣性が検証されたと判断することとされた。

- ① 本剤2回目接種28日後の中和抗体価のGMTに対する本剤3回目接種28日後の中和抗体価のGMTの比の両側95%CI下限が非劣性マージンである0.67を上回る。
- ② 本剤2回目接種28日後の中和抗体価の抗体陽転率（SARS-CoV-2中和抗体価が1回目接種前に比べて4倍以上となった被験者の割合）に対する3回目接種28日後の中和抗体価の抗体応答率（SARS-CoV-2中和抗体価が3回目接種前の値に比べて4倍以上となった被験者の割合）の差の両側95%CI下限が非劣性マージンである-10%を上回る。

本剤3回目接種28日後及び本剤2回目接種28日後のSARS-CoV-2中和抗体価の結果は表21のとおりであり、成人Naïve群及び高齢者Naïve群ともに、GMT比の両側95%CIの下限値は非劣性マージンとされた0.67を上回り、事前に規定された非劣性基準を満たした。

表21 本剤接種後のSARS-CoV-2中和抗体価（U0222試験：追加免疫用免疫原性評価対象集団）

測定時期	コホートA 成人Naïve群 (N=207)		コホートB 高齢者Naïve群 (N=78)	
	n	GMT [両側95%CI] ^{a)}	n	GMT [両側95%CI] ^{a)}
2回目接種28日後	206	28.67 [25.59, 32.11]	78	19.13 [15.33, 23.87]
3回目接種前	201	4.97 [4.45, 5.54]	77	3.55 [3.06, 4.13]
3回目接種28日後	205	154.16 [138.40, 171.71]	78	113.14 [95.24, 134.40]
GMT比	n	GMT比 [両側95%CI] ^{b)}	n	GMT比 [両側95%CI] ^{b)}
3回目接種28日後 ／2回目接種28日後	205	5.37 [4.74, 6.08]	78	5.91 [4.82, 7.25]

SARS-CoV-2 起源株に対するマイクロ中和アッセイ

抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた（LLOQ=5）

N：解析対象例数、n：評価時点で欠測データがない例数

a) 対数変換した抗体価に対して各群、各測定時点の平均値及びその両側95%CIを算出し、それらを逆対数変換することにより推定

b) GMT比とその両側95%CIは、対数変換した抗体価に対して対応のあるt検定を適用することにより求めた時点間差と両側95%CIを逆対数変換することにより推定

本剤2回目接種28日後の中和抗体価の抗体陽転率及び本剤3回目接種28日後の中和抗体価の抗体応答率について、結果は表22のとおりであり、成人Naïve群及び高齢者Naïve群ともに、3回目接種後抗体応答率と2回目接種後抗体陽転率の差の両側95%CIの下限値は非劣性マージンとされた-10%を上回り、事前に規定された非劣性基準を満たした。

²⁴⁾ 免疫原性の非劣性検証の評価に必要な例数は、以下の検討から、コホートA及びコホートBでそれぞれ70例とされた。

- ① 中和抗体価のGMTに関する非劣性検証について、非劣性マージンを0.67として、時点間の中和抗体価の比較を対応のあるt検定で行うこととし、中和抗体価を自然対数で変換した値の時点間の差の標準偏差を1.0、2時点の中和抗体GMTが一致すると仮定した時、片側有意水準0.025、検出力90%で必要な例数は68例である。
- ② 中和抗体価の抗体応答率に関する非劣性検証について、非劣性マージンを-10%として、時点間の抗体応答率の比較を対応のある割合の比較検定で行うこととし、3回目接種28日後時点の抗体応答率を99%、2回目接種28日後時点の抗体陽転率を95%と仮定したとき、片側有意水準0.025、検出力90%で必要な例数は63例である。

表 22 本剤接種後の SARS-CoV-2 中和抗体陽転率又は中和抗体応答率 (U0222 試験：追加免疫用免疫原性評価対象集団)

	コホート A 成人 Naïve 群 (N=207)		コホート B 高齢者 Naïve 群 (N=78)	
	n/N ₁	抗体陽転率 ^{a)} 又は抗体応答率 ^{b)} [両側 95%CI] ^{c)} (%)	n/N ₁	抗体陽転率 ^{a)} 又は抗体応答率 ^{b)} [両側 95%CI] ^{c)} (%)
2 回目接種 28 日後 (抗体陽転率 ^{a)})	195/206	94.7 [90.6, 97.3]	66/78	84.6 [74.7, 91.8]
3 回目接種 28 日後 (抗体応答率 ^{b)})	194/201	96.5 [93.0, 98.6]	75/77	97.4 [90.9, 99.7]
3 回目接種と 2 回目接種の差	N ₁	差 (3 回目接種－2 回目接種) [両側 95%CI] ^{d)} (%)	N ₁	差 (3 回目接種－2 回目接種) [両側 95%CI] ^{d)} (%)
	201	2.0 [－2.1, 6.4]	77	11.7 [2.9, 21.7]

SARS-CoV-2 起源株に対するマイクロ中和アッセイ

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた (LLOQ=5)

N：解析対象例数、N₁：評価時点で欠測データがない例数、n：抗体陽転又は抗体応答が認められた例数

a) 本剤 2 回目接種 28 日後の SARS-CoV-2 中和抗体価が 1 回目接種前に比べて 4 倍以上となった被験者の割合

b) 本剤 3 回目接種 28 日後の SARS-CoV-2 中和抗体価が 3 回目接種前の値に比べて 4 倍以上となった被験者の割合

c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法により推定

d) 中和抗体応答率と中和抗体陽転率の差及びその両側 95%CI は、対応のある割合の比較検定に基づき推定

安全性について、各事象の観察期間は以下のとおりとされた。

- ・ 特定有害事象¹²⁾ (特定局所有害事象 (疼痛、紅斑／発赤、硬結、腫脹) 及び特定全身有害事象 (発熱、悪心／嘔吐、下痢、頭痛、倦怠感、筋肉痛))：本剤 3 回目接種後 7 日間
- ・ 特定外有害事象等¹³⁾ (特定有害事象を除く)：本剤 3 回目接種 (Day 211) 後 6 カ月間 (重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象及び診療に至った有害事象以外は、3 回目接種 28 日後まで)

本剤接種後 7 日間に認められた特定有害事象を表 23 に示す。

表 23 本剤接種後 7 日間ににおける特定有害事象 (U0222 試験：安全性解析対象集団)

		コホート A 全体 (N=2,291)	コホート B (N=88)
		n (%)	n (%)
局所	全体	2,080 (90.8)	73 (83.0)
	疼痛	2,038 (89.0)	65 (73.9)
	紅斑／発赤	796 (34.7)	41 (46.6)
	硬結	869 (37.9)	41 (46.6)
	腫脹	887 (38.7)	37 (42.0)
全身	全体	1,916 (83.6)	49 (55.7)
	発熱 ^{a)}	748 (32.6)	11 (12.5)
	悪心／嘔吐	881 (38.5)	18 (20.5)
	下痢	164 (7.2)	2 (2.3)
	頭痛	1,264 (55.2)	21 (23.9)
	倦怠感	1,659 (72.4)	40 (45.5)
	筋肉痛	1,169 (51.0)	24 (27.3)

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 腋窩体温による

サブパートのデータカットオフ日 (観察期間中央値 (範囲))：コホート A 29.0 日 (1～80 日)、コホート B 29.0 日 (1～38 日)) までに認められた特定外有害事象及び特定外副反応の発現割合は、コホート A は 7.9% (180/2,291 例) 及び 4.0% (91/2,291 例)、コホート B は 9.1% (8/88 例) 及び 5.7% (5/88 例) であった。いずれかのコホートで発現割合が 1% 以上の特定外有害事象は、ワクチン接種部位そう痒感 (コホート A：1.7%、コホート B：3.4%、以下同順)、そう痒症 (0.9%、2.3%)、蕁麻疹 (0.1%、2.3%) 及び脳新生物 (0%、1.1%) であった。いずれかのコホートで発現割合が 1% 以上の特定外副反応は、ワクチン接種部位そう痒感 (1.7%、3.4%) 及びそう痒症 (0.9%、2.3%) であった。

データカットオフ日 (観察期間中央値 (範囲))：コホート A 29.0 日 (1～80 日)、コホート B 29.0 日 (1～38 日)) までに、重篤な有害事象は、コホート A で 7 例 (0.3%) (蕁麻疹、結核、胆嚢炎、上肢骨折、橈骨頭脱臼、精索静脈瘤及び回転性めまい各 1 例)、コホート B で 1 例 (1.1%) (脳新生物) 認

められた。いずれも本剤との因果関係は否定され、未回復の胆嚢炎及び脳新生物を除き、いずれも転帰は回復又は軽快とされた²⁵⁾。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。

7.2.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-03 : U0223 試験、実施期間 2021 年 12 月～継続中 (データカットオフ日 : 1 回目 2022 年 2 月 4 日、2 回目 2022 年 8 月 31 日))

コミナティ筋注による初回免疫 (2 回接種) を完了し 6 カ月以上経過した 20 歳以上の成人 (目標例数²⁶⁾ 204 例、各群 102 例) を対象に、本剤による追加免疫の免疫原性及び安全性の検討を目的とした無作為化評価者盲検²⁷⁾ 実薬対照試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、治験薬 (本剤 (抗原として 10 µg) 又はコミナティ筋注 (トジナメランとして 30 µg)) を 1 回筋肉内接種することとされた。

無作為化²⁸⁾された 206 例 (本剤群 102 例、コミナティ群 104 例) 全例に治験薬が接種され、接種された治験薬が不明であった 2 例を除く 204 例 (本剤群 101 例、コミナティ群 103 例) が安全性解析対象集団とされた。このうち、スクリーニング時の SARS-CoV-2 抗 N タンパク質抗体検査で陽性であったコミナティ群の 1 例を除く、203 例 (本剤群 101 例、コミナティ群 102 例) が mITT 集団とされ、その全例で治験薬接種後の少なくとも 1 時点で免疫原性評価項目の測定結果が得られ、免疫原性評価対象集団とされた。

免疫原性について、主要評価項目は治験薬接種 28 日後 (Day 29) の SARS-CoV-2 中和抗体価に基づく GMT 比及び抗体応答率の差とされ、以下の①及び②の非劣性基準をいずれも満たした場合に、本剤群のコミナティ群に対する非劣性が検証されたと判断することとされた。

- ① 治験薬接種 28 日後の中和抗体の GMT について、コミナティ群に対する本剤群の比の両側 95%CI 下限が非劣性マージンである 0.67 を上回る
- ② 治験薬接種 28 日後の中和抗体応答率について、本剤群とコミナティ群の差の両側 95%CI 下限が非劣性マージンである -10%を上回る

治験薬接種 28 日後の中和抗体の GMT 及び抗体応答率について、結果は表 24 及び表 25 のとおりであった。GMT 比の両側 95%CI の下限値が 0.67 を上回り、抗体応答率の差の両側 95%CI の下限値が -10%を上回ったことから、本剤群のコミナティ群に対する非劣性が検証された。

表 24 SARS-CoV-2 中和抗体価 (U0223 試験 : 免疫原性評価対象集団)

測定日	本剤群 (N=101)		コミナティ群 (N=102)		GMT 比 (本剤群/コミナティ群) [両側 95%CI]
	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]	
治験薬接種前	101	5.47 [4.81, 6.21] ^{a)}	102	6.65 [5.73, 7.72] ^{a)}	—
治験薬接種 28 日後	101	124.98 [107.98, 144.66] ^{b)}	101 ^{c)}	109.71 [94.79, 126.99] ^{b)}	1.14 [0.94, 1.39] ^{b)}

SARS-CoV-2 起源株に対するマイクロ中和アッセイ

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた (LLOQ=5)

N : 解析対象例数、n : 評価時点で欠測データがない例数

a) 対数変換した抗体価に対して各群の平均値及びその両側 95%CI を算出し、それらを逆対数変換することにより推定

b) 対数変換した中和抗体価に、治験薬群を固定効果、年齢 (連続変数) 及び性別を共変量とする共分散分析モデルをあてはめて求めた推定値を逆対数変換して算出

c) Day 17 に抗 SARS-CoV-2 N タンパク質抗体が陽性となった 1 例を除いた。

²⁵⁾ 結核、胆嚢炎及び橈骨頭脱臼についてはデータカットオフ時点で転帰が未報告であったが、結核及び橈骨頭脱臼は軽快が確認された。

²⁶⁾ 治験薬接種 28 日後 (Day 29) の SARS-CoV-2 中和抗体価の GMT、かつ抗体応答率で、コミナティ群に対する本剤群の非劣性を片側有意水準 0.025、検出力 80%で検出するために必要な例数は 1 群当たり 100 例、合計 200 例となる。コミナティ群に対する本剤群の GMT 比を 1.0、10 を底とする SARS-CoV-2 中和抗体価の対数変換値の標準偏差を 0.4、本剤群とコミナティ群の抗体応答率を 95%と想定した。また、コミナティ筋注の 1 バイアルが 6 回接種分である点を考慮して、目標例数を 204 例とした。

²⁷⁾ 治験依頼者、被験者、治験責任医師、治験分担医師、実施医療機関スタッフ (治験薬調製者及び治験薬接種者以外) は盲検とされた。

²⁸⁾ 年齢 (40 歳未満、40 歳以上) 及び性別を層別因子とした無作為化割付が実施された。

表 25 治験薬接種 28 日後の SARS-CoV-2 中和抗体応答率 (U0223 試験：免疫原性評価対象集団)

本剤群 (N=101)		コミナティ群 (N=102)		抗体応答率の差 (本剤群－コミナティ群)
n/N	抗体応答率 [両側 95%CI] ^{b)}	n/N	抗体応答率 [両側 95%CI] ^{b)}	[両側 95%CI] ^{a)}
101/101	100.0 [96.4, 100.0]	101/101 ^{c)}	100.0 [96.4, 100.0]	0.0 [-5.9, 5.9]

SARS-CoV-2 起源株に対するマイクロ中和アッセイ

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には $0.5 \times \text{LLOQ}$ の値が用いられた (LLOQ=5)

N：解析対象例数、n：抗体応答の基準（接種後の抗体価が接種前の抗体価から 4 倍以上に上昇）を満たした例数

a) 両側 95%CI は Farrington-Manning 法により推定

b) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法により推定

c) Day 17 に抗 SARS-CoV-2 N タンパク質抗体が陽性となった 1 例を除いた。

安全性について、各事象の観察期間は以下のとおりとされた。

- ・ 特定有害事象 ¹²⁾（特定局所有害事象（疼痛、紅斑／発赤、硬結、腫脹）及び特定全身有害事象（発熱、悪心／嘔吐、下痢、頭痛、倦怠感、筋肉痛、関節痛、悪寒））：治験薬接種後 7 日間
- ・ 特定外有害事象等 ¹³⁾（特定有害事象を除く）：治験薬接種 12 カ月後まで

治験薬接種後 7 日間に認められた特定有害事象を表 26 に示す。

表 26 治験薬接種後 7 日間における特定有害事象 (U0223 試験：安全性解析対象集団)

		本剤群 (N=101)	コミナティ群 (N=103)
		n (%)	n (%)
局所	全体	68 (67.3)	75 (72.8)
	疼痛	66 (65.3)	75 (72.8)
	紅斑／発赤	6 (5.9)	10 (9.7)
	硬結	0	0
	腫脹	1 (1.0)	1 (1.0)
全身	全体	70 (69.3)	82 (79.6)
	発熱 ^{a)}	39 (38.6)	61 (59.2)
	悪心／嘔吐	5 (5.0)	5 (4.9)
	下痢	4 (4.0)	6 (5.8)
	頭痛	25 (24.8)	43 (41.7)
	倦怠感	43 (42.6)	56 (54.4)
	筋肉痛	40 (39.6)	50 (48.5)
	関節痛	8 (7.9)	12 (11.7)
	悪寒	4 (4.0)	7 (6.8)

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 腋窩体温による

1 回目のデータカットオフ日（観察期間中央値（範囲）：本剤群 30.0 日（26～42 日）、コミナティ群 29.0 日（26～39 日））までに認められた特定外有害事象及び副反応の発現割合は、本剤群では 84.2%（85/101 例）及び 82.2%（83/101 例）、コミナティ群では 84.5%（87/103 例）及び 82.5%（85/103 例）であった。いずれかの群で 2 例以上認められた特定外有害事象及び副反応を表 27 に示す。治験中止に至った有害事象、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 27 治験薬接種後に 2 例以上に認められた特定外有害事象及び特定外副反応 (U0223 試験：安全性解析対象集団)

	本剤群 (N=101)		コミナティ群 (N=103)	
	有害事象	副反応	有害事象	副反応
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
好中球百分率増加	77 (76.2)	77 (76.2)	80 (77.7)	80 (77.7)
C-反応性蛋白増加	33 (32.7)	33 (32.7)	46 (44.7)	46 (44.7)
白血球数増加	9 (8.9)	9 (8.9)	11 (10.7)	11 (10.7)
月経困難症	2 (2.0)	0	2 (1.9)	0
コロナウイルス感染	1 (1.0)	0	2 (1.9)	0

N：解析対象例数、n：発現例数、MedDRA/J Version 24.1

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-02：U0231 試験、実施期間 2022 年 1 月～継続中（データカットオフ日：2022 年 4 月 20 日））

SARS-CoV-2 ワクチン接種歴及び SARS-CoV-2 感染歴のない 18 歳以上の成人（目標例数約 1,000 例²⁹⁾、各群約 500 例）を対象に、本剤の免疫原性及び安全性の検討を目的とした無作為化評価者盲検³⁰⁾ 実薬対照試験が国内 20 施設で実施された。

用法・用量は、治験薬（本剤（抗原として 10 µg）又はバキスゼブリア筋注（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）として 5×10^{10} ウイルス粒子））を 4 週間隔で 2 回筋肉内注射することとされた。

無作為化³¹⁾ された 1,225 例（本剤群 613 例、バキスゼブリア群 612 例）のうち、4 例（本剤群 2 例：未接種の 2 例（本剤群への二重割付けがあり、未接種となった 1 例を含む）、バキスゼブリア群 2 例：未接種 1 例及び本剤群に割り付けられ本剤を接種後、別施設でバキスゼブリア群に二重割付けされた後、バキスゼブリア筋注を接種された 1 例）を除く 1,221 例（本剤群 611 例、バキスゼブリア群 610 例）が安全性解析対象集団とされた。また、無作為化された 1,225 例のうち、5 例（本剤群 3 例：未接種 2 例（二重割付けが判明したため未接種となった 1 例を含む）及び本剤群として 1 回目接種後、別施設でバキスゼブリア群に二重割付けされバキスゼブリア筋注を接種された 1 例、バキスゼブリア群 2 例：未接種 1 例、1 回目接種時に本剤群に割り付けられたが、2 回目接種時にバキスゼブリア群として二重割付けされバキスゼブリア筋注を接種された 1 例）を除く 1,220 例が FAS とされた。FAS のうち、スクリーニング時の RT-PCR 検査又は SARS-CoV-2 抗 N タンパク質抗体検査で陽性であった 59 例（本剤群 37 例、バキスゼブリア群 22 例）を除いた 1,161 例（本剤群 573 例、バキスゼブリア群 588 例）が mITT 集団とされ、mITT 集団のうち治験薬 1 回接種後に免疫原性評価のための採血が一度も実施されなかった 20 例（本剤群 11 例、バキスゼブリア群 9 例）を除く 1,141 例（本剤群 562 例、バキスゼブリア群 579 例）が免疫原性評価対象集団とされ、免疫原性の主要解析対象とされた。

免疫原性について、主要評価項目は治験薬 2 回目接種 28 日後（Day 57）の SARS-CoV-2 中和抗体価に基づく中和抗体価の GMT とされ、GMT について本剤群のバキスゼブリア群に対する優越性を検証する計画とされた。治験薬 2 回目接種 28 日後の SARS-CoV-2 中和抗体価 GMT の結果は表 28 のとおりであった。バキスゼブリア群に対する本剤群の GMT 比の 95%CI の下限値が 1.0 を上回り、事前に規定した優越性の基準が達成された。

表 28 2 回目接種 28 日後の SARS-CoV-2 中和抗体価（U0231 試験：免疫原性評価対象集団）

	本剤群 (N=562)		バキスゼブリア群 (N=579)		GMT 比 (本剤群/バキスゼブリア群) [両側 95%CI]
	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]	
1 回目接種前	562	2.61 [2.54, 2.68] ^{a)}	579	2.59 [2.53, 2.66] ^{a)}	—
2 回目接種 28 日後	497	19.92 [18.68, 21.23] ^{b)}	514	3.63 [3.41, 3.87] ^{b)}	5.48 [5.01, 6.00] ^{b)}

SARS-CoV-2 起源株に対するマイクロ中和アッセイ

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には $0.5 \times \text{LLOQ}$ の値が用いられた（LLOQ=5）

N：解析対象例数、n：各時点で欠測データがない例数

a) 対数変換した抗体価に対して各群の平均値及びその両側 95%CI を算出し、それらを逆対数変換することにより推定

b) 対数変換した中和抗体価に、治験薬群を固定効果、年齢（連続変数）を共変量とする共分散分析モデルをあてはめて求めた推定値を逆対数変換して算出

²⁹⁾ SARS-CoV-2 中和抗体価の自然対数変換後の標準偏差を 1.2、本剤群とバキスゼブリア群間の真の GMT 比を 1.3 と仮定すると、免疫原性の主要解析において、両側有意水準 0.05 で 90%以上の検出力で優越性を検証するためには、免疫原性評価対象集団に含まれ、2 回目接種 28 日後の中和抗体価が得られる例数が 882 例必要となる。早期中止例が存在することを考慮し、免疫原性評価を受け、かつベースライン時（治験薬 1 回目接種前）の SARS-CoV-2 血清反応が陽性でない被験者の目標例数として 1,000 例が設定された。

³⁰⁾ 治験依頼者、被験者、治験責任医師、治験分担医師、実施医療機関スタッフ（治験薬調製者及び治験薬接種者以外）は盲検とされた。

³¹⁾ 年齢（18～39 歳、40～64 歳、65 歳以上）を層別因子とした無作為化割付けが実施された。

安全性について、各事象の観察期間は以下のとおりとされた。

- 特定有害事象¹²⁾ (特定局所有害事象 (疼痛、紅斑／発赤、硬結、腫脹) 及び特定全身有害事象 (発熱、悪心／嘔吐、下痢、頭痛、倦怠感、筋肉痛)) : 治験薬各回接種後 7 日間
- 特定外有害事象等¹³⁾ (特定有害事象を除く) : 治験薬 1 回目接種時から 2 回目接種 12 カ月まで (重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象及び診療に至った有害事象以外は、2 回目接種 28 日後まで)

治験薬各回接種後 7 日間に認められた特定有害事象を表 29 に示す。

表 29 治験薬各回接種後 7 日間ににおける特定有害事象 (U0231 試験：安全性解析対象集団)

		1 回目接種		2 回目接種	
		本剤群 (N=611)	バキスゼブリア群 (N=610)	本剤群 (N=571)	バキスゼブリア群 (N=574)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所	全体	485 (79.4)	487 (79.8)	469 (82.1)	322 (56.1)
	疼痛	477 (78.1)	480 (78.7)	457 (80.0)	312 (54.4)
	紅斑／発赤	34 (5.6)	60 (9.8)	79 (13.8)	31 (5.4)
	硬結	43 (7.0)	39 (6.4)	72 (12.6)	12 (2.1)
	腫脹	50 (8.2)	44 (7.2)	104 (18.2)	27 (4.7)
全身	全体	304 (49.8)	470 (77.0)	373 (65.3)	240 (41.8)
	発熱 ^{a)}	38 (6.2)	178 (29.2)	113 (19.8)	15 (2.6)
	悪心／嘔吐	50 (8.2)	111 (18.2)	85 (14.9)	29 (5.1)
	下痢	37 (6.1)	82 (13.4)	32 (5.6)	36 (6.3)
	頭痛	142 (23.2)	288 (47.2)	223 (39.1)	112 (19.5)
	倦怠感	172 (28.2)	349 (57.2)	280 (49.0)	146 (25.4)
	筋肉痛	153 (25.0)	236 (38.7)	183 (32.0)	99 (17.2)

N : 解析対象例数、n : 発現例数

a) 口腔体温又は腋窩体温による

データカットオフ日 (観察期間中央値 (範囲)) : 本剤群 57.0 (1~75) 日、バキスゼブリア群 57.0 (1~72) 日) までに認められた特定外有害事象及び特定外副反応の発現割合は、本剤群では 19.0% (116/611 例) 及び 5.4% (33/611 例)、バキスゼブリア群では 14.9% (91/610 例) 及び 4.3% (26/610 例) であった。いずれかの群で発現割合が 1%以上の特定外有害事象及び特定外副反応を表 30 に示す。

表 30 治験薬接種後に 1%以上に認められた特定外有害事象及び特定外副反応 (U0231 試験：安全性解析対象集団)

	本剤群 (N=611)		バキスゼブリア群 (N=610)	
	有害事象	副反応	有害事象	副反応
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発熱	12 (2.0)	7 (1.1)	8 (1.3)	3 (0.5)
頭痛	10 (1.6)	0	8 (1.3)	0
下痢	8 (1.3)	0	5 (0.8)	0
上咽頭炎	7 (1.1)	0	5 (0.8)	0
そう痒症	7 (1.1)	7 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)
鼻漏	6 (1.0)	2 (0.3)	6 (1.0)	1 (0.2)

N : 解析対象例数、n : 発現例数、MedDRA/J Version 24.1

治験中止に至った有害事象は、本剤群で 1 例 (0.2%) (脳出血)、バキスゼブリア群で 1 例 (0.2%) (咳嗽及び非心臓性胸痛を発現した 1 例) 認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。バキスゼブリア群の 1 例の転帰は未回復であったが、いずれも非重篤な事象であった。重篤な有害事象は、本剤群の 6 例 (1.0%) (COVID-19 4 例、十二指腸潰瘍及び脳出血各 1 例)、バキスゼブリア群の 1 例 (0.2%) (COVID-19) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復又は軽快とされた。データカットオフ日までに死亡例は認められなかった。

7.3.2 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-02：U0224 試験、実施期間 2022 年 2 月～継続中（データカットオフ日：2022 年 4 月 27 日））

SARS-CoV-2 感染歴がなく、スパイクバックス筋注による初回免疫（2 回接種）を完了し 6 カ月以上 8 カ月以下経過した 20 歳以上 64 歳以下の成人（コホート A、目標例数³²⁾ 100 例）及び SARS-CoV-2 感染歴がなく、コミナティ筋注又はスパイクバックス筋注による初回免疫（2 回接種）を完了し 6 カ月以上 8 カ月以下経過した 65 歳以上の高齢者（コホート B 又はコホート C、目標例数各コホート 25 例³²⁾）を対象に、本剤による追加免疫の安全性及び免疫原性の検討を目的とした非対照試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、治験薬として本剤（抗原として 10 µg）を 1 回筋肉内接種することとされた。

登録された 155 例（コホート A 103 例、コホート B 29 例、コホート C 23 例）全例に本剤が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、スクリーニング時の SARS-CoV-2 抗 N タンパク質抗体検査で陽性であった 5 例（コホート A 3 例、コホート C 2 例）を除いた 150 例（コホート A 100 例、コホート B 29 例、コホート C 21 例）が mITT 集団とされ、その全例で本剤接種後の少なくとも 1 時点で免疫原性評価項目の測定結果が得られ、免疫原性評価対象集団とされた。

免疫原性について、本剤接種後の SARS-CoV-2 中和抗体の GMT 及び抗体応答率（接種後の抗体価が接種前の抗体価（LLOQ 未満の場合には $0.5 \times \text{LLOQ}$ ）から 4 倍以上に上昇した被験者の割合）は表 31 のとおりであった。

表 31 本剤接種後の SARS-CoV-2 中和抗体の GMT 及び抗体応答率（U0224 試験：免疫原性評価対象集団）

中和抗体価	コホート A (N=100)			コホート B (N=29)			コホート C (N=21)		
	GMT [両側 95%CI] ^{a)}			GMT [両側 95%CI] ^{a)}			GMT [両側 95%CI] ^{a)}		
接種前	12.14 [10.53, 14.00]			3.41 [2.93, 3.97]			10.34 [6.13, 17.44]		
接種 14 日後	92.16 [79.70, 106.56]			52.52 [38.39, 71.84]			115.22 [86.99, 152.61]		
接種 28 日後	99.35 [83.44, 118.29]			76.14 [55.38, 104.67]			129.96 [88.79, 190.22]		
抗体応答率	コホート A (N=100)			コホート B (N=29)			コホート C (N=21)		
	n1	n2	抗体応答率 [両側 95%CI] ^{b)} (%)	n1	n2	抗体応答率 [両側 95%CI] ^{b)} (%)	n1	n2	抗体応答率 [両側 95%CI] ^{b)} (%)
接種 14 日後	98	83	84.7 [76.0, 91.2]	28	28	100.0 [87.7, 100.0]	19	17	89.5 [66.9, 98.7]
接種 28 日後	96	83	86.5 [78.0, 92.6]	28	28	100.0 [87.7, 100.0]	20	19	95.0 [75.1, 99.9]

SARS-CoV-2 起源株に対するマイクロ中和アッセイ

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には $0.5 \times \text{LLOQ}$ の値が用いられた（LLOQ=5）

N：解析対象例数、n1：各時点で欠測データがない例数、n2：抗体応答の基準（接種後の抗体価が接種前の抗体価から 4 倍以上に上昇）を満たした例数

a) 対数変換した抗体価に対して各群、各測定時点の平均値及びその両側 95%CI を算出し、それらを逆対数変換することにより推定

b) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法により推定

安全性について、各事象の観察期間は以下のとおりとされた。

- 特定有害事象¹²⁾（特定局所有害事象（疼痛、紅斑／発赤、硬結、腫脹）及び特定全身有害事象（発熱、悪心／嘔吐、下痢、頭痛、倦怠感、筋肉痛、関節痛、悪寒））：本剤接種後 7 日間
- 特定外有害事象等¹³⁾（特定有害事象を除く）：本剤接種 12 カ月後まで

本剤各回接種後 7 日間に認められた特定有害事象を表 32 に示す。

³²⁾ コホート A（20～64 歳）の成人の目標例数は、U0223 試験と同程度の精度で評価するため 100 例とされた。コホート B 及びコホート C の対象となる高齢者では実施可能性を考慮して各コホート 25 例と設定した。安全性解析対象例数が 150 例であるとき、発現確率が 2%の有害事象が 1 例以上に観察される確率は 95%である。

表 32 本剤接種後 7 日間における特定有害事象 (U0224 試験：安全性解析対象集団)

		コホート A (N=103)	コホート B (N=29)	コホート C (N=23)
		n (%)	n (%)	n (%)
局所	全体	97 (94.2)	23 (79.3)	20 (87.0)
	疼痛	95 (92.2)	22 (75.9)	18 (78.3)
	紅斑／発赤	46 (44.7)	11 (37.9)	10 (43.5)
	硬結	31 (30.1)	10 (34.5)	8 (34.8)
	腫脹	32 (31.1)	8 (27.6)	4 (17.4)
全身	全体	70 (68.0)	10 (34.5)	13 (56.5)
	発熱 ^{a)}	21 (20.4)	0 ^{b)}	1 (4.3)
	悪心／嘔吐	21 (20.4)	2 (6.9)	4 (17.4)
	下痢	10 (9.7)	1 (3.4) ^{b)}	2 (8.7)
	頭痛	34 (33.0)	7 (24.1)	4 (17.4)
	倦怠感	51 (49.5)	5 (17.2)	8 (34.8)
	筋肉痛	9 (8.7)	1 (3.4)	2 (8.7)
	関節痛	19 (18.4)	1 (3.4)	2 (8.7)
	悪寒	23 (22.3)	4 (13.8)	2 (8.7)

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 腋窩体温による

b) 「発熱」が誤って「下痢」として報告され、集計された。最終報告書において発熱 1 例 (3.4%) 及び下痢 0 例に修正予定。

データカットオフ日（観察期間中央値（範囲）：コホート A 30.0（2～31）日、コホート B 29.0（2～31）日、コホート C 30.0（10～31）日）までに認められた特定外有害事象及び特定外副反応の発現割合は、コホート A では 13.6%（14/103 例）及び 4.9%（5/103 例）、コホート B では 6.9%（2/29 例）及び 0%、コホート C では 13.0%（3/23 例）及び 0%であった。いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた特定外有害事象は、頭痛（コホート A 2 例、コホート B 0 例、コホート C 1 例、以下同順）、口腔咽頭痛（2 例、0 例、0 例）、関節痛（2 例、0 例、1 例）、ワクチン接種部位そう痒感（2 例、0 例、0 例）及び血圧上昇（2 例、0 例、0 例）であった。特定外副反応は、ワクチン接種部位そう痒感 2 例、口腔咽頭痛、関節痛及び挫傷各 1 例であった（いずれもコホート A）。重篤な有害事象は、コホート C の 1 例（膵癌）が認められたが、本剤との因果関係は否定され、転帰は未回復とされた。データカットオフ日までに治験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.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージ及び審査の方針について

申請者は、臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

SARS-CoV-2 パンデミック初期からワクチンの開発の加速化のために ICMRA³³⁾、WHO³⁴⁾、各国の規制当局³⁵⁾ がワクチン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」³⁶⁾ が公表され、その後の科学的知見の蓄積や開発環境の変化に応じて複数の補遺が公表されている。

令和 3 年 10 月 22 日に公表された「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 3）免疫原性に基づく新型コロナウイルスワクチンの評価の考え方」（以下、「考え方（補遺 3）」）においては、SARS-CoV-2 ワクチン接種後の中和抗体価が COVID-19 発症予防効果と相関性を示

³³⁾ 「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）

³⁴⁾ 「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」

³⁵⁾ 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

³⁶⁾ <https://www.pmda.go.jp/files/000236327.pdf>（最終確認日：2023 年 3 月 31 日）

すことが徐々に明らかになってきたこと（Vaccine 2021; 39: 4423-8、Nat Med 2021; 27: 1205-11）を背景として、新規の SARS-CoV-2 ワクチンの開発において、発症予防効果が示されている既承認の SARS-CoV-2 ワクチンを比較対照として、免疫原性の指標に基づき有効性を評価する免疫ブリッジングの手法を活用できることが述べられている。

これらのガイダンスに従い、本剤の臨床試験は、既承認の SARS-CoV-2 ワクチンによる公的接種が進められる中で実施する状況であったこと、国内外問わず発症予防効果を検証するためのプラセボ対照試験を容易には実施できない状況となっていたこと等を踏まえ、国内で免疫原性及び安全性を確認する臨床試験を計画・実施し、当該試験成績から本剤の有効性及び安全性を評価する方針とした。一方で、本剤の臨床的有効性を検討するため、SARS-CoV-2 ワクチンの接種率が低い海外においてプラセボ対照試験の実施の可否を検討し、国内での臨床開発と並行してプラセボ対照の発症予防効果比較試験である海外第Ⅲ相試験（U0232 試験）³⁷⁾ を実施中である。

本剤の初回免疫については、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（U0221 試験）、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（U0222 試験）及び既承認の SARS-CoV-2 ワクチンとの免疫ブリッジングを活用したデザインの国内第Ⅲ相試験（U0231 試験）を評価資料とし、追加免疫については、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（U0222 試験及び U0223 試験）、国内第Ⅲ相試験（U0224 試験）を評価資料として、本申請における臨床データパッケージを構築した。なお、海外第Ⅲ相試験（U0232 試験）は、臨床データパッケージの充足性及び各試験成績を提出可能となる時期を考慮し、本申請の臨床データパッケージに含めていない。

機構は、本剤の審査方針について以下のように判断した。

2020 年 1 月以降の COVID-19 の世界的な流行に対して、複数の治療薬やワクチンが開発され、国内でも公的接種プログラムにより、多くの国民が SARS-CoV-2 ワクチンの初回免疫及び追加免疫を受けている。初回免疫の検討での対象者となり得る SARS-CoV-2 ワクチンの未接種者が限られることに加え、既承認の SARS-CoV-2 ワクチンを実薬対照として発症予防効果の非劣性を検証する試験を実施する場合、プラセボ対照試験の 2～3 倍の年数を要することがあるとの報告があり（Clin Trials 2021; 18: 335-42）、試験の実施可能性に課題がある。このような状況を踏まえると、有効性については、「考え方（補遺 3）」に基づき、発症予防効果が示されている既承認の SARS-CoV-2 ワクチンを比較対照として、事前に設定された免疫ブリッジングに係る成功基準に基づき評価するという申請者の評価方針は受入れ可能と考える。

なお、免疫ブリッジングによる評価手法を用いた場合であっても、臨床的なイベントの発生状況を確認し、免疫原性による有効性評価を裏付けることが望ましいことから、実施された臨床試験における COVID-19 の発症状況に加え、本審査中に提示された、申請者が実施中の海外臨床試験（U0232 試験）における本剤の発症予防に関する検討結果についても確認することとした。

安全性については、提出された全ての評価資料について評価することとした。ただし、提出された資料に示された本剤の安全性に関する主要な結果は各試験のデータカットオフ日までの限られた期間で収集されたデータであり、現時点で本剤接種後の長期の安全性データは十分得られていないことには留意が必要である。そのため、審査中に追加で示された本剤の安全性に係るデータも併せて検討した。

³⁷⁾ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05212948>（最終確認日：2023 年 3 月 31 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評価の基準について

申請者は、本剤の有効性の評価指標及び評価の基準について、以下のように説明している。

感染症予防ワクチンの有効性は、原則として発症予防効果を主要評価項目として評価される（平成 22 年 5 月 27 日付け薬食審査発 0527 第 5 号「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」について）。しかしながら、本剤の初回免疫の有効性評価のための主要な臨床試験（U0231 試験）及び追加免疫の有効性評価のための主要な臨床試験（U0223 試験）の計画当時（2021 年 11 月頃）、本邦での流行株はデルタ株であり、当時の COVID-19 の発症状況を踏まえると、プラセボ対照試験を実施し本剤の初回免疫の発症予防効果を検証するためには、評価に必要な例数として膨大な被験者数が試算された。加えて、国内外では公的接種により SARS-CoV-2 ワクチンの初回免疫及び追加免疫が進められており、倫理的配慮からプラセボ対照試験の実施は困難と考えられた。また、プラセボ対照試験より多くの被験者が必要となるため、実薬対照試験により初回免疫時及び追加免疫時の発症予防効果を検証する試験を実施することは困難と判断した。このため、「考え方（補遺 3）」も踏まえ、U0231 試験では SARS-CoV-2 に対する中和抗体を評価指標とし、既承認ワクチンとの免疫ブリッジングを活用した比較評価を行うこととした。「考え方（補遺 3）」では、対照薬として同じモダリティの既承認 SARS-CoV-2 ワクチンを設定することが望ましいとされているが、U0231 試験及び U0223 試験の計画立案当時、本剤と同じモダリティの組換えタンパク質ワクチンは国内では未承認であり、対照薬として異なるモダリティの SARS-CoV-2 ワクチンを選択せざるを得なかった。また、公的接種が進められる中であったため、臨床試験の対照薬として入手可能な既承認 SARS-CoV-2 ワクチン及びその入手可能時期等は限られていた。これらの状況から、初回免疫の有効性を評価した U0231 試験では、初回免疫に係る中程度の発症予防効果（VE [両側 95.84%CI] : 70.42 [54.84, 80.63] %）が示され、本邦を含む世界の複数国／地域で広く使用されているウイルスベクターワクチンであるバキスゼブリア筋注を対照薬とし、本剤の免疫原性の優越性を検証することとした。また、追加免疫の有効性を評価した U0223 試験では、高い発症予防効果（VE [95%信用区間] : 94.6 [89.9, 97.3] %）が示され、追加免疫にも使用されている mRNA ワクチンであるコミナティ筋注を対照薬とし、本剤の免疫原性の非劣性を検証することとした。

本剤の有効性を対照薬との免疫原性の比較により評価するにあたり、免疫原性の評価項目は、「考え方（補遺 3）」に示された以下の内容に基づき設定した。

- 検証的臨床試験における有効性の主要評価項目として免疫原性の指標を用いる際は、被験薬及び実対照薬の開発の際に起源として用いたそれぞれの SARS-CoV-2 株に対する中和抗体の GMT を主要評価項目とする。
- 中和抗体の GMT を主要評価項目として優越性試験を行う場合には、中和抗体陽転率について、対照薬との非劣性を検証する必要がある。

これらの内容に従い、初回免疫の有効性評価のための U0231 試験では、2 回目接種後 28 日後の SARS-CoV-2 起源株に対する中和抗体の GMT を主要評価項目、抗体陽転率を重要な副次評価項目とした。また、追加免疫の有効性評価のための U0223 試験では、追加免疫としての治験薬接種 28 日後の起源株に対する SARS-CoV-2 中和抗体の GMT 及び抗体応答率を主要評価項目として設定した。初回免疫として本剤を接種した者に対する本剤の追加免疫の有効性を評価した U0222 試験では、追加免疫（3 回目接種）後の免疫原性データについて、初回免疫の 2 回目接種後に対する非劣性を評価した。

なお、抗体陽転率及び抗体応答率は、「考え方（補遺 3）」を参考に「抗体価がベースライン（抗体陽転率では治験薬 1 回目接種前、抗体応答率では追加接種前）と比較して 4 倍以上に増加した被験者の割合」と定義した。

機構は、以下のように判断した。

初回免疫に係る主要な臨床試験である U0231 試験計画時に同じモダリティの既承認ワクチンが存在しなかったこと等から、対照薬をバキスゼブリア筋注とし、本剤及びバキスゼブリア筋注の抗原となる SARS-CoV-2 の起源株に対する中和抗体の GMT を主要評価項目として、バキスゼブリア筋注に対する本剤の優越性検証から初回免疫における本剤の有効性を説明するとの申請者の方針は受入れ可能と考える。また、7.R.1 項に記載したとおり、申請者は海外において、本剤の有効性について臨床イベントに基づく発症予防効果を検討中であり、審査中に入手可能な U0232 試験の結果についても併せて確認することで、本剤の有効性の評価を行うこととした。

追加免疫に係る主要な試験である U0223 試験では、コミナティ筋注による初回免疫を完了した被験者に対し、追加免疫として本剤又はコミナティ筋注を 1 回追加接種し、接種 28 日後の起源株に対する SARS-CoV-2 中和抗体の GMT 及び抗体応答率を主要評価項目として、本剤のコミナティ筋注に対する非劣性を検証することで追加免疫における本剤の有効性を説明するとの申請者の方針も受入れ可能である。また、U0222 試験における、初回免疫が完了した者に同一のワクチンを追加接種した場合の有効性評価については、「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 1）変異株に対するワクチンの評価について」（令和 3 年 4 月 5 日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）における、変異株に対応するワクチンの追加接種後の有効性を親ワクチンの初回免疫との免疫原性の比較に基づき評価する方法に係る考え方を準用可能であり、評価の方針は受入れ可能である。

本邦では、初回免疫としてコミナティ筋注以外の SARS-CoV-2 ワクチンも使用されていることを踏まえ、追加免疫に関する有効性評価においては、主要な試験である U0223 試験に加え、初回免疫としてスパイクバックス筋注等のコミナティ筋注以外の SARS-CoV-2 ワクチン又は本剤を接種された被験者に対する本剤の追加接種時の免疫原性を評価した U0222 試験サブパート及び U0224 試験のデータも確認することとした。

7.R.2.2 初回免疫における有効性について

申請者は、本剤の初回免疫に係る有効性について、以下のように説明している。

7.R.2.2.1 初回免疫における SARS-CoV-2（起源株）に対する有効性について

U0221 試験、U0222 試験のメインパート及び U0231 試験のいずれの試験でも、SARS-CoV-2（起源株）に対する中和抗体の GMT は、本剤の 2 回目接種 28 日後にベースライン時（治験薬 1 回目接種前）に比べて上昇した。

U0231 試験では、バキスゼブリア筋注との免疫原性の比較において、バキスゼブリア群に対する本剤群の中和抗体の GMT 比は事前に規定した優越性の評価基準を達成した（表 28）。また、GMT について優越性が示された場合、重要な副次評価項目として、抗体陽転率（2 回目接種 28 日後の SARS-CoV-2 中和抗体価が治験薬接種前から 4 倍以上に増加した被験者の割合）について本剤群のバキスゼブリア群に対する非劣性を検証する計画とし、結果は表 33 のとおりであった。バキスゼブリア群と本剤群の抗体陽転率の差の 95%CI の下限値が－10%を上回り、事前に規定した非劣性の基準を達成した。

表 33 治験薬 2 回目接種 28 日後の SARS-CoV-2 中和抗体価の抗体陽転率 (U0231 試験：免疫原性評価対象集団)

	本剤群 (N=562)			バキスゼブリア群 (N=579)			抗体陽転率の差 [両側 95%CI] ^{b)}
	n1	n2	抗体陽転率 [両側 95%CI] ^{a)} (%)	n1	n2	抗体陽転率 [両側 95%CI] ^{a)} (%)	
2 回目接種 28 日後	497	453	91.1 [88.3, 93.5]	514	42	8.2 [6.0, 10.9]	83.0 [76.8, 89.1]

SARS-CoV-2 起源株に対するマイクロ中和アッセイ

N: 解析対象例数、n1: 評価例数、n2: 抗体陽転の基準 (接種後抗体価が治験薬接種前から 4 倍以上に増加 (治験薬接種前の抗体価が LLOQ 未満の場合、治験薬接種前の値は 0.5×LLOQ とされた。)) を満たした例数

a) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法により推定

b) 両側 95%CI は Farrington-Manning 法により推定

U0231 試験におけるこれらの結果から、本剤の SARS-CoV-2 (起源株) に対する初回免疫の有効性が示されたと考えている。なお、U0231 試験のバキスゼブリア群において、治験薬接種後の中和抗体価が低値及び抗体陽転の定義を満たさなかった被験者が多数存在したこと及び当該結果に関する考察については、7.R.2.2.2 項に記載する。

本剤の初回免疫における免疫原性プロファイルの更なる検討として、部分集団別 (年齢層別及び COVID-19 重症化リスク因子の有無別) の評価及び抗体価の持続性の評価を行った。

U0222 試験のメインパートにおける本剤 2 回目接種約 6 カ月後までの各測定時点の SARS-CoV-2 中和抗体の GMT、GMFR 及び抗体陽転率について、免疫原性評価対象集団の各群の結果を表 34 に示す。

表 34 本剤接種後の SARS-CoV-2 中和抗体の GMT 及び抗体陽転率 (U0222 試験メインパート：免疫原性評価対象集団)

中和抗体価		成人 Naïve 群 (N=304)			成人既接種群 (N=76)			成人既感染群 (N=68)			高齢者 Naïve 群 (N=115)		
		n1	GMT	[両側 95%CI] ^{a)}	n1	GMT	[両側 95%CI] ^{a)}	n1	GMT	[両側 95%CI] ^{a)}	n1	GMT	[両側 95%CI] ^{a)}
1 回目接種前		304	2.52	[2.50, 2.54]	76	5.33	[4.51, 6.30]	68	6.01	[4.72, 7.64]	115	2.53	[2.47, 2.59]
1 回目 接種	28 日後	303	2.72	[2.57, 2.88]	76	69.77	[60.14, 80.95]	65	90.92	[71.19, 116.11]	112	2.64	[2.49, 2.81]
2 回目 接種	14 日後	296	46.14	[41.91, 50.80]	75	106.54	[89.70, 126.55]	66	125.67	[105.70, 149.40]	110	26.56	[21.72, 32.47]
	28 日後	294	30.72	[27.97, 33.73]	76	108.09	[92.10, 126.87]	66	117.99	[98.84, 140.86]	110	20.38	[16.89, 24.60]
	68 日後	284	13.44	[12.34, 14.63]	70	68.96	[57.73, 82.37]	64	79.14	[63.70, 98.32]	109	8.86	[7.44, 10.56]
	182 日後	246	5.13	[4.62, 5.70]	63	43.68	[36.43, 52.37]	59	51.19	[40.22, 65.17]	99	3.70	[3.21, 4.27]
GMFR		成人 Naïve 群 (N=304)			成人既接種群 (N=76)			成人既感染群 (N=68)			高齢者 Naïve 群 (N=115)		
		n1	GMFR	[両側 95%CI] ^{b)}	n1	GMFR	[両側 95%CI] ^{b)}	n1	GMFR	[両側 95%CI] ^{b)}	n1	GMFR	[両側 95%CI] ^{b)}
1 回目 接種	28 日後	303	1.08 [1.03, 1.14]		76	13.09 [10.87, 15.77]		65	14.85 [10.69, 20.63]		112	1.04 [1.00, 1.09]	
2 回目 接種	14 日後	296	18.33 [16.67, 20.15]		75	19.97 [16.30, 24.48]		66	20.37 [15.17, 27.36]		110	10.49 [8.59, 12.81]	
	28 日後	294	12.20 [11.13, 13.38]		76	20.28 [16.81, 24.46]		66	19.13 [14.18, 25.80]		110	8.05 [6.67, 9.72]	
	68 日後	284	5.35 [4.92, 5.82]		70	12.62 [10.32, 15.42]		64	12.61 [9.16, 17.35]		109	3.50 [2.95, 4.15]	
	182 日後	246	2.05 [1.84, 2.27]		63	7.91 [6.37, 9.82]		59	8.29 [5.83, 11.79]		99	1.46 [1.28, 1.67]	
抗体陽転率		成人 Naïve 群 (N=304)			成人既接種群 (N=76)			成人既感染群 (N=68)			高齢者 Naïve 群 (N=115)		
		n1	n2	抗体陽転率 [両側 95%CI] ^{c)} (%)	n1	n2	抗体陽転率 [両側 95%CI] ^{c)} (%)	n1	n2	抗体陽転率 [両側 95%CI] ^{c)} (%)	n1	n2	抗体陽転率 [両側 95%CI] ^{c)} (%)
1 回目 接種	28 日後	303	8	2.6 [1.1, 5.1]	76	75	98.7 [92.9, 100.0]	65	60	92.3 [83.0, 97.5]	112	3	2.7 [0.6, 7.6]
2 回目 接種	14 日後	296	286	96.6 [93.9, 98.4]	75	74	98.7 [92.8, 100.0]	66	63	95.5 [87.3, 99.1]	110	94	85.5 [77.5, 91.5]
	28 日後	294	282	95.9 [93.0, 97.9]	76	76	100.0 [95.3, 100.0]	66	64	97.0 [89.5, 99.6]	110	94	85.5 [77.5, 91.5]
	68 日後	284	236	83.1 [78.2, 87.3]	70	66	94.3 [86.0, 98.4]	64	57	89.1 [78.8, 95.5]	109	61	56.0 [46.1, 65.5]
	182 日後	246	64	26.0 [20.6, 32.0]	63	55	87.3 [76.5, 94.4]	59	50	84.7 [73.0, 92.8]	99	13	13.1 [7.2, 21.4]

SARS-CoV-2 起源株に対するマイクロ中和アッセイ

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた (LLOQ=5)

N: 解析対象例数、n1: 評価時点で欠測データがない例数、n2: 抗体陽転の認められた被験者数

a) 対数変換した抗体価に対して各群、各測定時点の平均値及びその両側 95%CI を算出し、それらを逆対数変換することにより推定

b) 対数変換した抗体価のベースライン (1 回目接種前) からの変化に対して各群、各測定時点の平均値及びその両側 95%CI を算出し、それらを逆対数変換することにより推定

c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法による推定

年齢層別の結果について、U0222 試験における本剤 2 回目接種 28 日後の SARS-CoV-2 中和抗体の GMT [両側 95%CI] は、20～64 歳（成人 Naïve 群）及び 65 歳以上（高齢者 Naïve 群）でそれぞれ 30.72 [27.97, 33.73] 及び 20.38 [16.89, 24.60] であり、20～64 歳と比較して 65 歳以上での GMT は低い傾向が認められたが、いずれの年齢層においても 2 回目接種後に SARS-CoV-2 中和抗体の誘導が確認された（表 34）。U0231 試験の免疫原性評価対象集団における治験薬 2 回目接種 28 日後 SARS-CoV-2 中和抗体の GMT [両側 95%CI] は、本剤群の 20～64 歳（476 例）及び 65 歳以上（21 例）でそれぞれ 20.12 [18.71, 21.63] 及び 15.87 [11.35, 22.21]、バキスゼブリア群の 20～64 歳（492 例）及び 65 歳以上（22 例）でそれぞれ 3.65 [3.44, 3.87] 及び 3.22 [2.69, 3.85] であり、65 歳以上の免疫原性評価対象集団の例数は限られていたものの、いずれの群でも年齢層間で大きな差はなかった。

COVID-19 重症化リスク因子³⁸⁾の有無別の結果について、U0222 試験のメインパートの成人 Naïve 群における本剤 2 回目接種 28 日後の SARS-CoV-2 中和抗体の GMT [両側 95%CI] は、COVID-19 重症化リスク因子あり（110 例）及び COVID-19 重症化リスク因子なし（184 例）でそれぞれ 26.22 [22.56, 30.49] 及び 33.76 [30.00, 38.00] であり、COVID-19 重症化リスク因子の有無による大きな差はなかった。U0231 試験における、治験薬 2 回目接種 28 日後 SARS-CoV-2 中和抗体の GMT [両側 95%CI] は、本剤群の COVID-19 重症化リスク因子あり（193 例）及び COVID-19 重症化リスク因子なし（304 例）でそれぞれ 17.83 [15.86, 20.04] 及び 21.37 [19.57, 23.33]、バキスゼブリア群の COVID-19 重症化リスク因子あり（210 例）及び COVID-19 重症化リスク因子なし（304 例）でそれぞれ 3.52 [3.26, 3.81] 及び 3.71 [3.43, 4.02] であり、いずれの群でも COVID-19 重症化リスク因子の有無による大きな差はなかった。

以上より、高齢者及び COVID-19 重症化因子を有する者においても、本剤の初回免疫による有効性は期待できると考える。

また、表 34 に示された U0222 試験における本剤接種後各測定時点の SARS-CoV-2 中和抗体の GMT の結果のとおり、成人 Naïve 群及び高齢者 Naïve 群では、2 回目接種 14 日後にベースライン時（1 回目接種前）より上昇し、その後経時的な低下が認められ、いずれの群も 2 回目接種 182 日後にはベースラインと同程度となった。成人既接種群及び成人既感染群では、成人 Naïve 群よりも全ての測定時点で高値を示し、2 回目接種 28 日後以降は経時的に緩やかな減衰が認められた。各群の GMFR 及び抗体陽転率の本剤接種後の経時的推移についても、GMT の結果と同様の傾向を示した。また、抗スパイクタンパク質 IgG 抗体の GMT の推移は表 35 のとおりであり、中和抗体価の推移と同様の経時的変化がみられた。

以上の結果より、本剤の免疫原性の持続性について、既承認 SARS-CoV-2 ワクチンと同様に、本剤接種後に上昇した抗体価は経時的に減衰することが確認された。

³⁸⁾ 65 歳以上の高齢者、悪性腫瘍、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病、糖尿病、高血圧、脂質異常症、BMI30 以上の肥満、喫煙、固形臓器移植後の免疫不全、妊娠後半期

表 35 抗スパイクタンパク質 IgG 抗体の GMT (U0222 試験メインパート：免疫原性評価対象集団)

		成人 Naïve 群 (N=304)		成人既接種群 (N=76)		成人既感染群 (N=68)		高齢者 Naïve 群 (N=115)	
		n	GMT [両側 95%CI] a)	n	GMT [両側 95%CI] a)	n	GMT [両側 95%CI] a)	n	GMT [両側 95%CI] a)
1 回目接種前		304	61.7 [57.9, 65.7]	76	2028.2 [1681.4, 2446.4]	68	1616.4 [1154.9, 2262.3]	115	53.1 [48.7, 58.0]
1 回目接種	28 日後	303	655.6 [577.1, 744.8]	76	17138.0 [14730.1, 19939.4]	65	25600.0 [19413.7, 33757.5]	112	506.1 [400.7, 639.1]
2 回目接種	14 日後	296	32430.7 [29448.8, 35714.5]	75	26564.1 [21649.2, 32594.8]	66	30284.3 [24834.3, 36930.2]	110	12880.9 [10083.1, 16455.1]
	28 日後	294	29213.2 [26314.9, 32430.7]	76	44653.6 [38151.3, 52264.0]	66	65877.2 [54707.7, 79327.2]	110	27093.8 [22548.2, 32555.7]
	68 日後	284	7073.6 [6431.4, 7779.9]	70	20588.8 [17136.6, 24736.4]	64	19740.3 [15888.8, 24525.4]	109	5599.9 [4627.4, 6776.9]
	182 日後	246	3111.1 [2755.1, 3513.1]	63	16852.6 [13769.1, 20626.5]	59	18423.8 [14487.1, 23430.1]	99	2030.0 [1645.4, 2504.6]

ELISA

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には $0.5 \times \text{LLOQ}$ の値が用いられた (LLOQ=100)

N：解析対象例数、n：評価時点で欠測データがない例数

a) 対数変換した抗体価に対して各群、各測定時点の平均値及びその両側 95%CI を算出し、それらを逆対数変換することにより推定

7.R.2.2.2 U0231 試験における免疫原性の評価について

U0231 試験は、本剤の初回免疫の有効性の主要な評価として、成人及び高齢者を対象に、初回免疫として本剤又はバキスゼブリア筋注を 2 回接種した際の本剤のバキスゼブリア筋注に対する免疫原性の優越性及び臨床的有效性を検討した。主要評価項目である治験薬 2 回目接種 28 日後の SARS-CoV-2 中和抗体の GMT について、本剤群のバキスゼブリア群に対する GMT 比 [両側 95%CI] は 5.48 [5.01, 6.00] であり、事前に規定した優越性の評価基準 (バキスゼブリア群に対する本剤群の GMT 比の両側 95%CI の下限値が 1.0 を上回る) を達成した (表 28)。その上で固定順序法により、重要な副次的評価項目である抗体陽転率について評価した結果、本剤群のバキスゼブリア群に対する非劣性の評価基準 (バキスゼブリア群に対する本剤群の抗体陽転率の差の両側 95%CI の下限値が -10% を上回る) を達成した (表 33)。

U0231 試験では、SARS-CoV-2 中和抗体価は 測定機関A* にて測定され、対照群であるバキスゼブリア群において、治験薬 2 回目接種 28 日後の SARS-CoV-2 中和抗体の GMT は 3.63 (表 28)、抗体陽転率は 8.2% であった (表 33)。試験間で測定法が異なるため厳密な比較は困難ではあるものの、U0231 試験におけるバキスゼブリア群の抗体陽転率の結果は、バキスゼブリア筋注の国内添付文書 (最終確認日：令和 5 年 3 月 31 日) で公表されている国内第 I / II 相試験における抗体陽転率 (18~55 歳で 67.5% 及び 56 歳以上で 57.0%) と比べて著しく低値であった。U0231 試験において治験薬 2 回目接種 28 日後の中和抗体価が LLOQ 未満であった被験者の割合は、本剤群では 2.2%、バキスゼブリア群では 63.4% であり、これらの被験者全例が抗体陽転の定義を満たしていなかったことから、バキスゼブリア群の免疫原性の結果は、試験計画時にバキスゼブリア筋注の過去の臨床試験成績から想定した結果とは異なるものと考えられる。このような結果が得られた理由として、測定機関A* における中和抗体価の測定法はバキスゼブリア筋注接種後の SARS-CoV-2 中和抗体価の測定系として測定感度が低いことが考えられた。そのため、バキスゼブリア筋注を対照薬とした実薬対照試験として、本試験における分析感度が確保できていたかどうかを評価するために、以下の①~③の検討を事後的に行った。

① 副次評価項目の抗スパイクタンパク質 (S1/S2) IgG 抗体価に関する検討

U0231 試験における治験薬 2 回目接種 28 日後の抗スパイクタンパク質 (S1/S2) IgG 抗体 (化学発光免疫測定法) の GMT 及び抗体陽転率をそれぞれ表 36 及び表 37 に示す。ベースライン (1 回目接種前) と比較して本剤群では 149.57 倍、バキスゼブリア群では 29.3 倍 GMT が増加した。

表 36 治験薬 2 回目接種 28 日後の抗スパイクタンパク質 (S1/S2) IgG 抗体価 (U0231 試験: 免疫原性評価対象集団)

	本剤群 (N=562)		バキスゼブリア群 (N=579)		GMT 比 ^{a)} (本剤/バキスゼブリア) [両側 95%CI]
	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]	
1 回目接種前	561	2.56 [2.38, 2.77]	579	2.61 [2.43, 2.80]	—
2 回目接種 28 日後	497	370.05 [346.73, 394.93]	514	77.92 [73.09, 83.08]	4.75 [4.34, 5.20]

化学発光免疫測定法

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には $0.5 \times \text{LLOQ}$ の値が用いられた (LLOQ=3.8 AU/mL)

N: 解析対象例数、n: 評価時点で欠測データがない例数

a) 対数変換した抗スパイクタンパク質 (S1/S2) IgG 抗体価に、治験薬群を固定効果、年齢 (連続変数) を共変量とする共分散分析モデルをあてはめて求めた推定値を逆対数変換して算出

表 37 治験薬 2 回目接種 28 日後の抗スパイクタンパク質 (S1/S2) IgG 抗体価の抗体陽転率 (U0231 試験: 免疫原性評価対象集団)

	本剤群 (N=562)			バキスゼブリア群 (N=579)			抗体陽転率の差 [両側 95%CI]
	n1	n2	抗体陽転率 ^{a)} [両側 95%CI] ^{b)} (%)	n1	n2	抗体陽転率 ^{a)} [両側 95%CI] ^{b)} (%)	
2 回目接種 28 日後	496	495	99.8 [98.9, 100.0]	514	505	98.2 [96.7, 99.2]	1.5 [0.3, 2.7]

化学発光免疫測定法

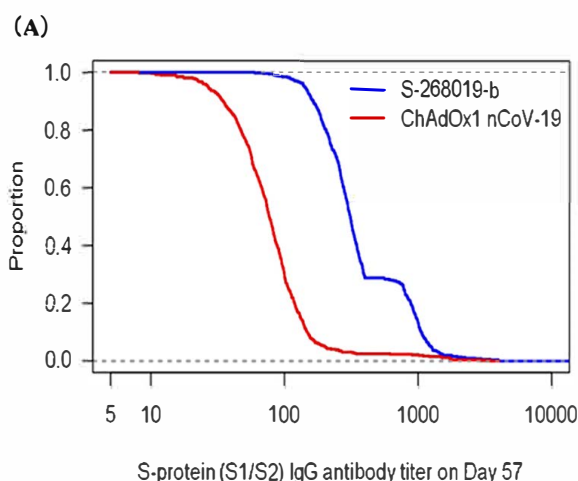
抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には $0.5 \times \text{LLOQ}$ の値が用いられた (LLOQ=3.8 AU/mL)

N: 解析対象例数、n1: 評価例数、n2: 抗体陽転の認められた被験者数

a) 接種後抗体価が治験薬接種前から 4 倍以上に増加した被験者の割合

b) 両側 95% CI は Clopper-Pearson 法により推定

治験薬 2 回目接種 28 日後の抗スパイクタンパク質 (S1/S2) IgG 抗体価の分布に対する逆累積分布曲線は図 1- (A) のとおりで、バキスゼブリア群と比較して本剤群で全体的に高い値で分布していた。また、各群について、同一被験者内での SARS-CoV-2 中和抗体価と抗スパイクタンパク質 (S1/S2) IgG 抗体価の関係をプロットした散布図を図 1- (B) に示す。各抗体価の相関を検討したところ、対数変換値に対するピアソンの相関係数は本剤群で 0.7146、バキスゼブリア群で 0.7658 であり、いずれの群も測定結果間で相関があると考えられた。



S-268019: 本剤群

ChAdOx1 nCoV-19: バキスゼブリア群

n: 該当被験者数

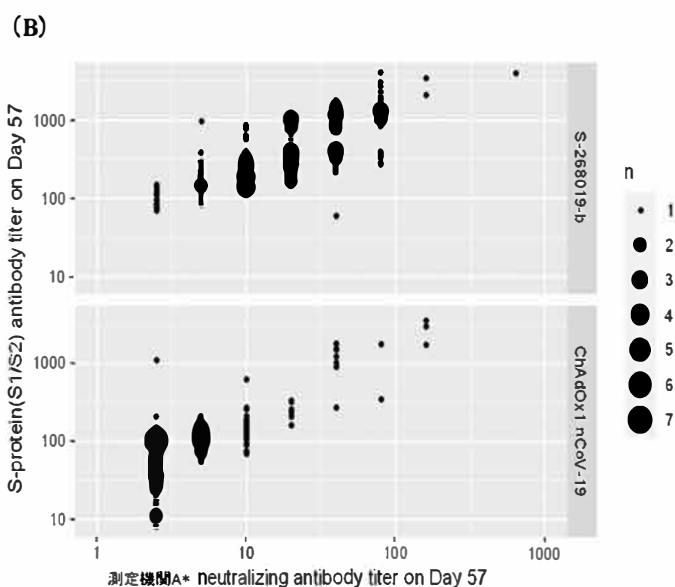


図 1 治験薬 2 回目接種 28 日後の抗スパイクタンパク質 (S1/S2) IgG 抗体価に関する検討 (U0231 試験: 免疫原性評価対象集団)

(A) 治験薬 2 回目接種 28 日後の抗スパイクタンパク質 (S1/S2) IgG 抗体価に対する逆累積分布曲線を示す。IgG 抗体価が 400 未満と 400 以上で定量可能範囲の異なる測定系 (いずれも標準単位 (AU/mL) で定量) を用いたため、IgG 抗体価 400 付近が見かけ上累積されていない。(B) SARS-CoV-2 中和抗体価と抗スパイクタンパク質 (S1/S2) IgG 抗体価の散布図を両対数グラフで示す。測定機 A* における測定による中和抗体価 (横軸) は、LLOQ 未満の場合、解析には $0.5 \times \text{LLOQ}$ の値が用いられた (LLOQ=5)。抗スパイクタンパク質 (S1/S2) IgG 抗体価 (縦軸) は、LLOQ 未満の場合は $0.5 \times \text{LLOQ}$ の値が、ULOQ 超の場合は ULOQ の値がそれぞれ用いられた (LLOQ=3.8、ULOQ=4000)。

U0231 試験の免疫原性評価対象集団のうち 48 例（各群 24 例）について、変異シュードウイルス中和アッセイにより D614G 株(参照株)³⁹⁾ 及び各変異株に対する中和抗体価を測定した結果を表 38 に示す。2 回目接種 28 日後の D614G 株に対する SARS-CoV-2 中和抗体 (NT₅₀) の GMT は本剤群で 906、バキスゼブリア群で 96 であり、WHO 国際標準換算値は本剤群で 381 IU/mL、バキスゼブリア群で 40 IU/mL であった。一方、バキスゼブリア筋注の開発時に実施された臨床試験において、2 回目接種 28 日後の SARS-CoV-2 中和抗体 (シュードウイルスを用いた中和抗体測定⁴⁰⁾) の GMT は、国内第 I / II 相試験の主要解析では 103.0、海外 4 試験の併合解析では 180.881 とされ（令和 3 年 5 月 13 日付け特例承認に係る報告書 バキスゼブリア筋注）、WHO 国際標準値に換算すると（換算係数は 0.1458 (Nat Med 2021; 27: 2032-40)）、それぞれ 15.02 IU/mL、26.37 IU/mL であったことから、U0231 試験のバキスゼブリア群における変異シュードウイルス中和アッセイの測定値 (40 IU/mL) は同等以上であった。

表 38 治験薬 2 回目接種 28 日後の変異株に対する SARS-CoV-2 中和抗体価
(U0231 試験：免疫原性評価対象集団の一部)

	本剤群 (N=24)		バキスゼブリア群 (N=24)	
	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]
D614G 株 (参照株)	24	906 [645, 1273]	24	96 [56, 163]
デルタ株	24	825 [592, 1148]	24	43 [25, 75]
オミクロン株 (BA.1)	24	59 [37, 94]	24	29 [18, 44]
オミクロン株 (BA.2)	24	43 [27, 68]	24	27 [18, 40]

変異シュードウイルス中和アッセイ

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた (LLOQ=40)

N：解析対象例数、n：評価例数

変異シュードウイルス中和アッセイを実施した 48 例について、治験薬 2 回目接種 28 日後の変異シュードウイルス中和アッセイ測定値の WHO 国際標準換算値に対する逆累積分布曲線は図 2- (A) のとおりで、バキスゼブリア群と比較して本剤群で全体的に高い値で分布していた。また、同一被験者内での SARS-CoV-2 中和抗体価と変異シュードウイルス中和アッセイ測定値の WHO 国際標準換算値の関係をプロットした散布図を図 2- (B) に示す。測定結果間の相関を検討したところ、対数変換値に対するピアソンの相関係数は本剤群で 0.7762、バキスゼブリア群で 0.8304 であり、いずれの群も測定結果間で相関があると考えられた。

³⁹⁾ SARS-CoV-2 起源株のスパイクタンパク質のアミノ酸配列に変異 (D614G) を加え感染力を向上させたシュードウイルス株

⁴⁰⁾ Monogram Biosciences, Inc にて測定 (Lancet 2021; 397: 881-91)

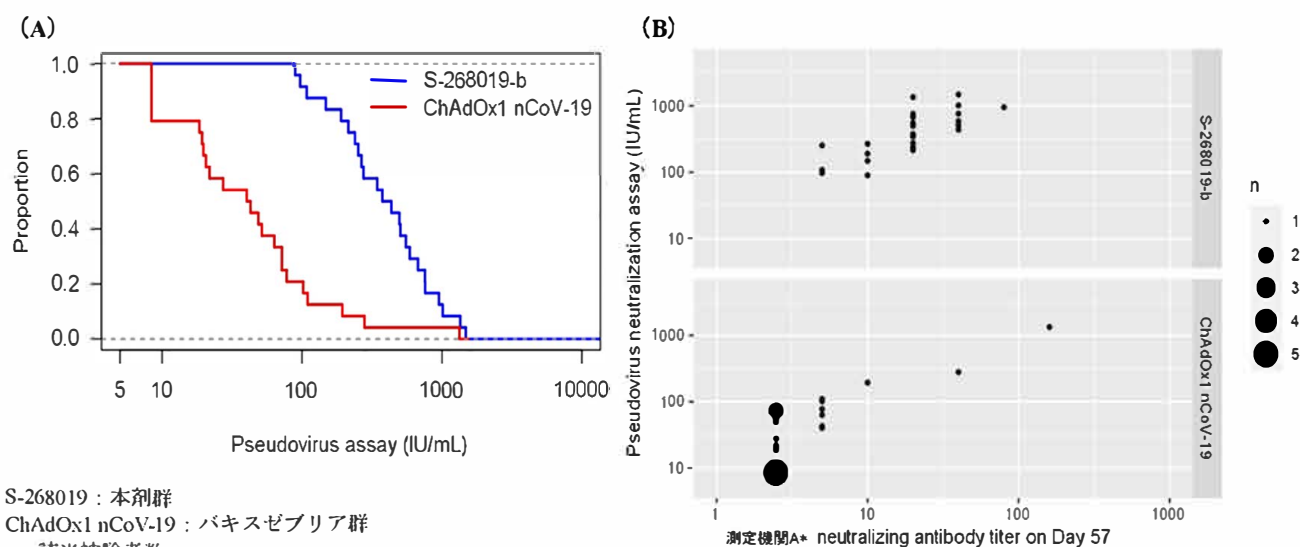


図2 治験薬2回目接種28日後の変異シュードウイルス中和アッセイ測定値のWHO国際標準換算値からの検討
(U0231試験: 免疫原性評価対象集団の一部)

(A) 治験薬2回目接種28日後の変異シュードウイルス中和アッセイ測定値のWHO国際標準換算値の逆累積分布曲線を示す(解析対象例数各群24例)。(B) SARS-CoV-2中和抗体価(測定機関A*における測定)と変異シュードウイルス中和アッセイ測定値のWHO国際標準換算値の散布図を両対数グラフで示す。測定機関A*における測定による中和抗体価(横軸)は、ILOQ未満の場合、解析には $0.5 \times \text{ILOQ}$ の値が用いられた($\text{ILOQ}=5$)。

③ 異なる測定機関(測定機関B*)におけるSARS-CoV-2中和抗体価の事後測定結果に関する検討

測定機関A*とは異なる測定機関(測定機関B*)の測定法(SARS-CoV-2起源株⁴¹⁾に対するマイクロ中和アッセイ)によりU0231試験の治験薬2回目接種28日後のSARS-CoV-2中和抗体価を事後的に測定した結果は表39のとおりで、バキスゼブリア群に対する本剤群のGMT比の95%CI下限値は6.55であり、U0231試験の主要解析で事前に規定されていた優越性の基準を上回った。さらに抗体陽転率は表40のとおりであり、バキスゼブリア群の結果はバキスゼブリアの国内添付文書(最終確認日: 令和5年3月31日)で公表されている国内第I/II相試験の数値(18~55歳67.5%及び56歳以上で57.0%)と同程度であった。

測定機関B*で測定した治験薬2回目接種後28日後のSARS-CoV-2中和抗体価の分布の逆累積分布曲線は図3-(A)のとおりで、バキスゼブリア群と比較して本剤群で全体的に高い値で分布していた。また、同一被験者内での治験薬2回目接種後28日後のSARS-CoV-2中和抗体価について、測定機関A*と測定機関B*における各測定結果の関係をプロットした散布図を図3-(B)に示す。測定結果間の相関を検討したところ、対数変換値に対するピアソンの相関係数は本剤群で0.6877、バキスゼブリア群で0.7275であり、いずれの群も測定結果間で相関があると考えられた。

表39 治験薬2回目接種28日後のSARS-CoV-2中和抗体価(U0231試験: 免疫原性評価対象集団)
(測定機関B*における事後測定結果)

	本剤群 (N=562)		バキスゼブリア群 (N=579)		GMT比 ^{a)} (本剤/バキスゼブリア) [両側95%CI]
	n	GMT [両側95%CI]	n	GMT [両側95%CI]	
1回目接種前	562	5.45 [5.23, 5.68]	579	5.37 [5.17, 5.58]	—
2回目接種28日後	497	183.25 [168.04, 199.84] ^{a)}	514	24.79 [22.77, 27.00] ^{a)}	7.39 [6.55, 8.35]

SARS-CoV-2起源株に対するマイクロ中和アッセイ

ILOQ=11.22

N: 解析対象例数、n: 評価時点で欠測データがない例数

a) 対数変換した中和抗体価に、治験薬群を固定効果、年齢(連続変数)を共変量とする共分散分析モデルにあてはめて求めた推定値を逆対数変換して算出

⁴¹⁾ 2019-nCoV/USA-WA1/2020 (2020年に臨床検体から分離されたウイルス株)

表 40 治験薬 2 回目接種 28 日後の SARS-CoV-2 中和抗体価の抗体陽転率^{a)} (U0231 試験：免疫原性評価対象集団)
(測定機関B*における事後測定結果)

	本剤群 (N=562)			バキスゼブリア群 (N=579)			抗体陽転率の差 [両側 95%CI] ^{c)} (%)
	n1	n2	抗体陽転率 [両側 95%CI] ^{b)} (%)	n1	n2	抗体陽転率 [両側 95%CI] ^{b)} (%)	
2 回目接種 28 日後	497	491	98.8 [97.4, 99.6]	514	339	66.0 [61.7, 70.0]	32.8 [27.8, 37.9]

SARS-CoV-2 起源株に対するマイクロ中和アッセイ

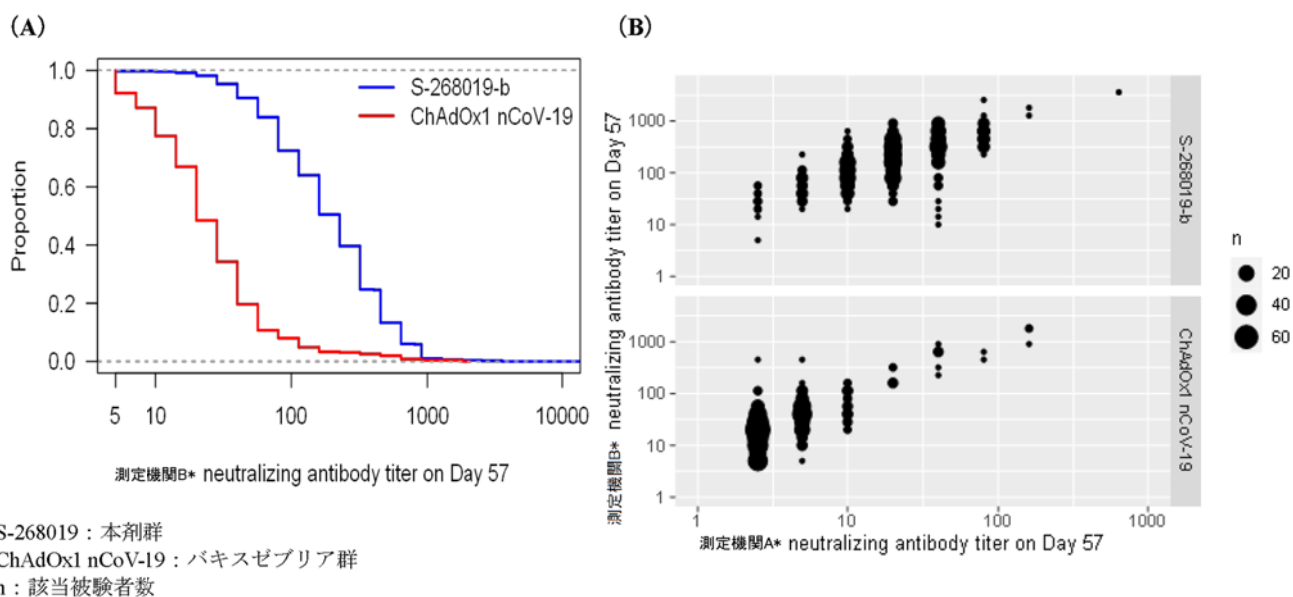
LLOQ=11.22

n1：評価例数、n2：抗体陽転の認められた被験者数

a) 接種後抗体価が治験薬接種前から 4 倍以上に増加した被験者の割合

b) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法により推定

c) 両側 95%CI は Farrington-Manning 法により推定



S-268019：本剤群

ChAdOx1 nCoV-19：バキスゼブリア群

n：該当被験者数

図 3 測定機関B*で測定した治験薬 2 回目接種 28 日後の SARS-CoV-2 中和抗体価に関する検討
(U0231 試験：免疫原性評価対象集団)

(A) 測定機関B*で測定した治験薬 2 回目接種 28 日後の SARS-CoV-2 中和抗体価の逆累積分布曲線を示す。(B) 各測定機関 (測定機関A*及び測定機関B*)で測定した SARS-CoV-2 中和抗体価の散布図を両対数グラフで示す。測定機関A*における測定による中和抗体価 (横軸) は、LLOQ 未満の場合、解析には $0.5 \times \text{LLOQ}$ の値が用いられた (LLOQ=5)。測定機関B*における測定による中和抗体価 (縦軸) の LLOQ は 11.22 である。

以上の①～③で示した複数の評価項目及び測定方法の結果より、U0231 試験の対照薬であるバキスゼブリア群において適切に免疫応答は誘導されており、本試験は実薬対照試験として分析感度を確保できていると考えられた。

さらに、U0231 試験の主要解析の適切性について、次のような検討を行った。

U0231 試験の主要評価項目である 2 回目接種 28 日後の SARS-CoV-2 中和抗体価 (測定機関A*) の群別の分布を表 41 に示した。前述のとおり、U0231 試験のバキスゼブリア群では、2 回目接種 28 日後の SARS-CoV-2 中和抗体価が LLOQ 未満であった被験者の割合が 63.4%と高かったことから、主要評価項目の群間比較において解析対象となったバキスゼブリア群の対数変換した抗体価の分布は切断分布となり正規分布から乖離していた。主要評価項目に対する主要な解析では、SARS-CoV-2 中和抗体価の対数変換値の平均値に対して t 検定に基づく仮説検定及び CI 算出を実施しており、データは正規分布に従うものと仮定する必要がある。ただし、データの分布が切断分布のように歪んだ分布で正規分布に従わない場合でも、データ数が各群 100 例程度であれば、中心極限定理によって平均値の分布を正規分布で近似でき、t 検定から頑健な結論を得られることが報告されている (Contemp Clin Trials 2009; 30: 490-6, BMC Med Res Methodol 2012; 12: 78) ことから、t 検定に基づく主要解析を適用することは可能であったと考える。

表 41 治験薬 2 回目接種 28 日後の SARS-CoV-2 中和抗体価 (測定機関 A*) の分布
(U0231 試験：免疫原性評価対象集団)

2 回目接種 28 日後 の中和抗体価 (測定機関 A*)	本剤群 (N=497)	バキスゼブリア群 (N=514)
	n (%)	n (%)
<5	11 (2.2)	326 (63.4)
5	32 (6.4)	140 (27.2)
10	114 (22.9)	28 (5.4)
20	181 (36.4)	7 (1.4)
40	115 (23.1)	8 (1.6)
80	41 (8.2)	2 (0.4)
160	2 (0.4)	3 (0.6)
640	1 (0.2)	0

SARS-CoV-2 起源株に対するマイクロ中和アッセイ

LLOQ=5

N=解析対象例数、n：該当する例数

また、U0231 試験の事後解析として、主要評価項目である 2 回目接種 28 日後の SARS-CoV-2 中和抗体価 (測定機関 A*) に対して、データの分布を仮定しないノンパラメトリックな解析方法として Wilcoxon 順位和検定を適用した場合においても、本剤群の GMT の分布がバキスゼブリア群の GMT の分布を名目上有意に上回っていることが示され ($p<0.0001$ 、Wilcoxon 順位和検定 (両側検定))、主要解析の結果 (表 28) を支持する結果が得られた。以上より、U0231 試験の主要評価項目において本剤のバキスゼブリアに対する優越性が示されたものと判断できると考えた。

7.R.2.2.3 初回免疫の臨床的有効性について

本剤の有効性は免疫原性の評価指標に基づき評価することとしたが (7.R.1 及び 7.R.2.1 参照)、実施した各臨床試験においては、副次的又は探索的に COVID-19 の発症⁴²⁾ 及び SARS-CoV-2 感染等の発現状況の評価を行う計画とされた。

初回免疫に係る試験のうち、U0231 試験 (追跡期間 (範囲) : 13~52 日) 及び U0222 試験 (追跡期間 (範囲) : 1~276 日) の mITT 集団における治験薬 2 回目接種 14 日以降の COVID-19 発症例数及び無症候 SARS-CoV-2 感染例数を表 42 に示す。既承認 SARS-CoV-2 ワクチンを対照薬とした U0231 試験ではいずれの群においても COVID-19 発症例は認められなかったが、無症候性 SARS-CoV-2 感染例は本剤群とバキスゼブリア群とで同程度であった。

⁴²⁾ COVID-19 発症の定義は、SARS-CoV-2 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) 検査結果が陽性かつ以下の COVID-19 症状 (症状の期間の規定がないもの : 発熱 (腋窩体温 37.5°C 以上又は口腔体温 38.0°C 以上)、息切れ、呼吸困難、2 日以上継続するもの : 悪寒、咳、倦怠感、筋肉痛、体の痛み、頭痛、味覚喪失、嗅覚喪失、のどの痛み、鼻づまり、鼻水、吐き気、嘔吐、下痢) を少なくとも 1 つ有する、あるいは重度の COVID-19 発症の定義を満たすこととされた。

重度の COVID-19 発症の定義は、SARS-CoV-2 RT-PCR 検査が陽性かつ以下の 1 つを満たすこととされた。

- ・ 重度の全身性疾患を示す臨床徴候 (呼吸数 30 回/分以上、心拍数 125 回/分以上、 SpO_2 93% 以下又は $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 300 mmHg 未満)
- ・ 呼吸不全 (高流量酸素、非侵襲性換気、機械的換気、又は体外式膜型人工肺を必要とする)
- ・ ショックの徴候 (収縮期血圧 90 mmHg 未満、拡張期血圧 60 mmHg 未満、又は昇圧剤が必要)
- ・ 重大な急性腎機能障害、肝機能障害、又は神経機能障害
- ・ 集中治療室への入室
- ・ 死亡

表 42 治験薬 2 回目接種後 14 日以降の COVID-19 発症例及び無症候性 SARS-CoV-2 感染例
(U0231 試験・U0222 試験：mITT 集団)

	U0231 試験		U0222 試験	
	本剤群 (N=573)	バキスゼブリア群 (N=588)	成人 Naïve 群 (N=2,951)	高齢者 Naïve 群 (N=115)
COVID-19 発症例数	0	0	151	3
総追跡期間 (人年)	65.07	67.15	1,468.73	55.62
1,000 人年あたりの発症率 [両側 95%CI] ^{a)}	0.00 [0.00, 56.70]	0.00 [0.00, 54.93]	102.81 [87.07, 120.58]	53.93 [11.12, 157.61]
無症候性感染例数	20	15	130	4
総追跡期間 (人年)	63.01	65.87	1,447.63	55.41
1,000 人年あたりの発症率 [両側 95%CI] ^{a)}	317.39 [193.87, 490.18]	227.71 [127.45, 375.58]	89.80 [75.03, 106.63]	72.19 [19.67, 184.84]

N：解析対象例数

a) 両側 95%CI は、ポアソン分布を仮定した正確法により推定

本剤の初回免疫による COVID-19 発症予防効果の検証を目的とした第Ⅲ相臨床試験 U0232 試験がベトナムの 24 施設で実施中である。U0232 試験は、SARS-CoV-2 感染歴のない 18 歳以上の健康成人（目標例数 ⁴³⁾：54,915 例（本剤群 36,610 例、プラセボ群 18,305 例）を対象とした無作為化二重盲検 ⁴⁴⁾ プラセボ対照試験であり、66 例の COVID-19 発症例が確認された時点で開鍵を伴う主要解析を実施するとの計画で開始された。当該計画に基づき、2022 年 3 月 31 日にデータカットオフし、1 回目のデータベースロック (DBL) が実施された。これはベトナムでの COVID-19 の大流行を背景として想定より早期となった主要解析のための DBL であり、治験薬 2 回目接種 14 日後からの追跡期間の中央値は 35 日と短かった。このため、より長期のフォローアップ期間での有効性を確認するため、解析計画を変更した上で（2022 年 12 月 13 日付け統計解析計画書第 3 版）、1 回目のデータカットオフから 6 カ月後の 2022 年 9 月 30 日に 2 回目の DBL を行い、現在解析を実施中である。

1 回目のデータカットオフにおける解析において、無作為化された 8,594 例（本剤群 5,727 例、プラセボ群 2,867 例）のうち、治験薬接種のない被験者、治験薬 1 回目接種前に SARS-CoV-2 感染又は感染歴のある被験者等の 705 例（本剤群 471 例、プラセボ群 234 例）を除く 7,889 例（本剤群 5,256 例、プラセボ群 2,633 例）が mITT 集団とされた。

1 回目の DBL 時の mITT 集団における 2 回目接種 14 日後以降の COVID-19 発症例数に基づいて本剤のプラセボに対する臨床的有効性を評価した結果は表 43 のとおりで、VE [両側 95%CI] は 39.1 [26.6, 49.5] %であり、事前に規定した基準（両側 95%CI の下限が 30%を超える）は達成されなかった。

表 43 治験薬 2 回目接種 14 日以降の COVID-19 発症例数 (U0232 試験：主要解析、mITT 集団)

	本剤群	プラセボ群
解析対象例数	5,256	2,633
COVID-19 発症例数	244	197
総追跡期間 (人年)	314.27	154.77
1,000 人年あたりの発症率 [両側 95%CI] ^{a)}	776.41 [682.04, 880.19]	1272.87 [1101.32, 1463.57]
VE [両側 95%CI] ^{b)} (%)	39.1 [26.6, 49.5]	

a) 両側 95%CI は、ポアソン分布を仮定した正確法により推定

b) ベースライン (1 回目接種前) の年齢 (連続変数) を共変量とし、ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルにより推定。追跡期間を対数変換したものをオフセット項とした。

治験薬 2 回目接種 28 日後の SARS-CoV-2 (起源株) に対する中和抗体の GMT は、本剤群で上昇が認

⁴³⁾ 主要評価項目 (治験薬 2 回目接種後 14 日以後の COVID-19 の発現) について、真の VE を 70%と仮定し、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 0.025 とし、検出力を 90%以上確保とした場合、必要となる合計イベント数は 66 件とされた。プラセボ群における発症率を 0.5%/年とし、ベースラインの免疫原性陽性や脱落等を 10%と見積もり、6 カ月間のフォローアップを行う試験として必要な例数は計 54,915 例 (本剤群 36,610 例、プラセボ群 18,305 例) とされた。

⁴⁴⁾ 治験薬の調製に関わる担当者 (薬剤師) 及び治験薬接種者は非盲検とされた。

められ、U0231 試験における本剤 2 回目接種 28 日後の値と同程度であった。

U0232 試験において、本剤接種により SARS-CoV-2 に対する免疫応答が認められたにも関わらず、ブラセボに対する発症予防効果で優越性検証が成立しなかった要因として、治験実施国で流行していた変異株の影響が考えられた。治験薬 2 回目接種 14 日以降の最初の COVID-19 発症例は 2022 年 2 月 10 日に確認されたが、2022 年 2 月中旬以降にベトナムで検出された主な変異株はオミクロン株であることから (<https://covariants.org/per-country?country=Vietnam> (最終確認日: 2023 年 1 月 12 日))、本試験における COVID-19 発症例の大部分がオミクロン株によるものと推測された。オミクロン株流行下の発症予防効果を評価したスパイクバックス筋注の臨床試験では VE [両側 95%CI] は 36.8 [12.5, 54.0] % という報告や (N Engl J Med 2022; 387: 1673-87)、リアルワールドデータを利用したコホート研究でもオミクロン株流行下における初回免疫の発症予防効果はデルタ株やそれ以前に流行した株に比べて低下するとの報告があり (N Engl J Med 2022; 387: 1865-76、COVID-19 vaccine monthly surveillance reports (weeks 39 to 48, 2021 to 2022)⁴⁵⁾)、U0232 試験で確認された本剤の VE は、これらの結果と同程度と考えられた。

以上より、オミクロン株流行下では、本剤は、初回免疫として高い発症予防効果は期待しがたいものの、本邦で初回免疫として使用可能な他の 1 価起源株の SARS-CoV-2 ワクチンと同程度の効果がある可能性がある。

7.R.2.2.4 変異株に対する本剤の初回免疫の有効性について

初回免疫時の変異株に対する本剤の免疫原性について、U0221 試験の本剤 10 µg 群の 24 例、U0222 試験の成人 Naïve 群の被験者から抽出⁴⁶⁾された 24 例、U0222 試験と同様の方法で抽出された U0231 試験の本剤群及びバキスゼブリア群各 24 例の血清検体を用いて評価した。変異シュードウイルス中和アッセイにより測定した各変異株に対する SARS-CoV-2 中和抗体価 (NT₅₀) を表 44 及び表 45 に示す。本剤接種により、D614G 株 (参照株)、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の上昇が認められたのに対し、オミクロン株に対する中和抗体価は、いずれの群でも多くの検体が LLOQ 未満であった。

表 44 本剤接種後の変異株に対する中和抗体価 (U0221 試験: 免疫原性評価対象集団)

測定対象	本剤 10 µg 群 (N=24)					
	1 回目接種前		2 回目接種 14 日後		2 回目接種 28 日後	
測定対象	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]
D614G 株 (参照株) a)	24	20 [20, 20]	24	1469 [1120, 1926]	24	895 [674, 1190]
アルファ株	24	20 [20, 20]	24	874 [650, 1174]	-	—
ベータ株	24	20 [20, 20]	24	248 [177, 349]	24	166 [106, 260]
ガンマ株	24	20 [20, 20]	24	291 [209, 405]	-	—
デルタ株	24	20 [20, 20]	24	1023 [729, 1436]	24	1499 [994, 2260]
オミクロン株 BA.1	24	20 [20, 20]	—	—	23	35 [27, 45]
オミクロン株 BA.2	24	20 [20, 20]	—	—	24	30 [23, 38]
オミクロン株 BA.4-5	24	20 [20, 20]	—	—	24	24 [20, 29]

変異シュードウイルス中和アッセイ

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた (LLOQ=40)

N: 解析対象例数、n: 測定値の得られた例数、—: 測定なし

a) 起源株のスパイクタンパク質をエンベロープとしたシュードウイルスがアッセイに十分な感染力を有していないため、起源株のス

⁴⁵⁾ <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccine-weekly-surveillance-reports> (最終確認日: 2023 年 3 月 31 日)

⁴⁶⁾ SARS-CoV-2 中和抗体価と年齢の分布が母集団の分布に近似した集団を抽出するにあたり、二群間の分布を比較する Wilcoxon 順位和検定で母集団と抽出集団を比較した場合の p 値が 0.8 以上とする基準を設定した。抽出時点の母集団と比較した場合の SARS-CoV-2 中和抗体価と年齢の p 値が共に 0.8 以上となった 24 例を抽出した。

パイクタンパク質のアミノ酸配列に1箇所変異を加え感染力を向上させたシュードウイルス (D614G 株) を参照株として用いた。

表 45 治験薬 2 回目接種 28 日後の変異株に対する中和抗体価 (U0222・U0231 試験: 免疫原性評価対象集団の一部)

測定対象	U0222 試験		U0231 試験			
	成人 Naïve 群 (N=24)		本剤群 (N=24)		バキスゼブリア群 (N=24)	
	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]
D614G 株 (参照株) ^{a)}	24	880 [612, 1266]	24	906 [645, 1273]	24	96 [56, 163]
アルファ株	24	672 [478, 945]	—	—	—	—
ベータ株	24	181 [118, 279]	—	—	—	—
ガンマ株	24	240 [149, 386]	—	—	—	—
デルタ株	24	522 [327, 833]	24	825 [592, 1148]	24	43 [25, 75]
オミクロン株 BA.1	24	38 [27, 54]	24	59 [37, 94]	24	29 [18, 44]
オミクロン株 BA.2	—	—	24	43 [27, 68]	24	27 [18, 40]

変異シュードウイルス中和アッセイ

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には $0.5 \times \text{LLOQ}$ の値が用いられた (LLOQ=40)

N: 解析対象例数、n: 測定値の得られた例数、—: 測定なし

a) 起源株のスパイクタンパク質をエンベロープとしたシュードウイルスがアッセイに十分な感染力を有していないため、起源株のスパイクタンパク質のアミノ酸配列に1箇所変異を加え感染力を向上させたシュードウイルス (D614G 株) を参照株として用いた。

さらに、U0231 試験の本剤群の 24 例 (治験薬 2 回目接種 28 日後) については、オミクロン株 XBB.1 系統及び BQ.1 系統を含む変異シュードウイルスを用いた検討を行い、SARS-CoV-2 中和抗体 (NT₅₀) の GMT [両側 95%CI] は、D614G 株で 808 [577, 1,132]、オミクロン株 BA.4-5 系統で 30 [20, 44]、XBB.1 系統で 22 [18, 29]、BQ.1.1 系統で 22 [18, 29] であり、オミクロン株 (BA.4-5、XBB.1、BQ.1.1) に対する中和抗体価の GMT は D614G 株に対する中和抗体価と比較していずれも低く、多くの検体で LLOQ 未満であった。

機構は、初回免疫の有効性について、以下のように判断した。

本剤の初回免疫の有効性 (免疫原性) について、既承認ワクチンのバキスゼブリア筋注を対照薬とし免疫原性を比較した U0231 試験において、主要評価項目である SARS-CoV-2 中和抗体の GMT の結果は事前に規定した優越性基準を達成した。しかしながら、U0231 試験では、バキスゼブリア群の多くの検体で中和抗体価の測定値が LLOQ 未満であった。U0231 試験計画時に想定されたバキスゼブリア群の中和抗体価は、本剤との探索的な比較結果はなかったためバキスゼブリア筋注の過去の臨床試験成績に基づく値であり、一定の妥当性はあると考えられるものの、U0231 試験ではバキスゼブリア筋注接種後の免疫原性の評価結果が過去の臨床試験成績を再現していない点で、本剤群との比較評価における解釈は注意を要する。申請者の実施した U0231 試験の分析感度に係る検討 (7.R.2.2.2 参照) における、複数の免疫原性関連の項目の結果及び同一被験者内での測定結果間の相関性を踏まえると、測定系の違いがバキスゼブリア群の中和抗体の GMT の値に影響した可能性があるとの申請者の考察に合理的な点があり、U0231 試験のバキスゼブリア群でも一定の免疫応答が認められていたものと推察することは可能である。その上で、U0231 試験の主要評価項目の結果に加えて、U0231 試験における主要評価項目の SARS-CoV-2 に対する中和抗体以外の免疫原性評価項目の結果 (表 36～38、表 45) も踏まえると、本剤とバキスゼブリアの免疫原性を比較した場合、本剤がバキスゼブリアの免疫原性を上回る傾向が示されていると考えることは可能である。なお、U0231 試験の主要評価項目に対する主要解析において、各群の GMT の分布が正規分布に従うものと仮定した解析手法を適用することについては、結果的にバキスゼブリア群の分布が極端な切断分布になっていたため適切な手法であったとは言い難いものの、事後的に実施されたノンパラメトリックな解析方法 (Wilcoxon 順位和検定) を適用した場合においても、バキスゼブリア群と比較して本剤群で GMT が高い傾向にあることが示されており、主要解析の結果を支持する結果が得られていることも勘案すると、本剤の免疫原性はバキスゼブリアの免疫原性を上回るものと判断す

ることは可能と考える。

一方、初回免疫の臨床的有効性について、発症予防を検討するために実施中の U0232 試験において、発症予防効果は検証できなかった。その要因として、SARS-CoV-2 の起源株とは異なる抗原性を有するオミクロン株が、試験実施国において試験実施時期に流行していたことが考えられる。オミクロン株流行下では、起源株に対して高い有効性が確認された既存の SARS-CoV-2 ワクチンであっても、初回免疫のみでは有効性 (effectiveness) がオミクロン株 BA.1 系統又は BA.2 系統に対して 35.9～71.0% であるとの報告もあり (Nat Med 2022; 28: 1063-71、Nat Commun 2022; 13: 3082、Morbidity and Mortality Weekly Report 2022; 71: 931-9)、経時的な有効性の低下が認められている。また、各種変異株に対する中和活性の検討においても、起源株に比べてオミクロン株に対する中和活性は低くなることが報告されている (Nature 2022; 603: 493-6、N Engl J Med 2022; 386: 698-700 等)。変異シュードウイルスの中和活性の検討から、本剤のオミクロン株に対する免疫原性は起源株に近い他の変異株に比べて大幅に低くなることが確認されており (表 44 及び表 45)、本剤の標的抗原が SARS-CoV-2 起源株であることを考えると、U0232 試験で示された発症予防効果に係る結果も既存の SARS-CoV-2 ワクチンでの報告と矛盾していない。既承認 SARS-CoV-2 ワクチンにおいては、初回免疫のみではオミクロン株に対する有効性が低いことが示されると共に、追加免疫によって回復していることも報告されていることから (Nat Med 2022; 28: 1063-71、Nat Commun 2022; 13: 3082 等)、初回免疫のみではオミクロン株に対する有効性は十分とは言えず、追加免疫が必要となるものと考えられる。なお、U0232 試験については、本申請において臨床データパッケージに含まれておらず、実施された解析結果の一部のみが示された状況であることから、試験成績についてはとりまとめられた段階で改めて評価を行い、適切に医療従事者等に対して情報提供する必要があると考える。

また、U0222 試験において、本剤 2 回目接種 28 日後の SARS-CoV-2 中和抗体価が非高齢者に比べ高齢者で低い傾向が認められたことについて (7.R.2.2.1 参照)、U0231 試験においても同様の傾向が認められていると考えるが、いずれの年齢層においても本剤群の SARS-CoV-2 中和抗体価はバキソゼブリア群に比べて高かった。高齢者における免疫原性が非高齢者よりも低くなる傾向は既承認の COVID-19 ワクチンにおいても認められているものの、COVID-19 の発症予防効果は高齢者でも確認されており (令和 3 年 2 月 8 日付け審査報告書 コミナティ筋注、令和 4 年 4 月 11 日付け審査報告書 ヌバキソビッド筋注等)、U0222 試験において認められた SARS-CoV-2 中和抗体価の年齢層間の差が臨床的な有効性に影響を与える程の差であると現時点で判断することは難しいと考える。

これらの検討を踏まえ、本剤を 2 回接種することで起源株に対する中和抗体価は十分上昇し、起源株に対する初回免疫の有効性は期待できると判断した。ただし、前述のとおり既存の SARS-CoV-2 ワクチンの初回免疫での報告と同様、本剤についても、初回免疫のみではオミクロン株に対する中和活性を有する抗体はほとんど誘導されないことから、流行の続くオミクロン株に起因する COVID-19 に対しては高い有効性を期待することはできず、追加免疫が必要と考える。本剤の追加免疫における有効性については、7.R.2.3 項で議論する。

以上の機構の判断については専門協議での議論等も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.3 追加免疫における本剤の有効性について

申請者は、本剤の追加免疫における有効性について、以下のように説明している。

7.R.2.3.1 初回免疫として mRNA ワクチンを接種した場合の追加免疫の免疫原性とその持続性について

追加免疫の有効性を評価する主たる臨床試験 U0223 試験では、コミナティ筋注による初回免疫が完了した被験者に本剤又はコミナティ筋注を 1 回接種し、本剤のコミナティ筋注に対する免疫原性の非劣性が検証された (7.2.2 参照)。U0223 試験の年齢の選択基準は 20 歳以上の成人とされていたが、65 歳以上の被験者の組入れがなく、20～64 歳の成績のみが得られている。U0223 試験で検討できなかった 65 歳以上の成人も含めて本剤の追加免疫における安全性及び免疫原性を検討するため、U0224 試験では、初回免疫としてスパイクバックス筋注を接種済みの 20～64 歳の成人、コミナティ筋注又はスパイクバックス筋注を接種済みの 65 歳以上の高齢者を組み入れる計画とした。U0223 試験及び U0224 試験における SARS-CoV-2 中和抗体価の GMT は表 46 のとおりで、追加免疫として本剤を 1 回追加接種することで、ベースライン (追加免疫前) と比較して SARS-CoV-2 中和抗体価が上昇することが示された。なお、コミナティ筋注による初回免疫を完了した高齢者では、追加免疫前及び追加免疫後のいずれの時点においても、コミナティ筋注による初回免疫を完了した非高齢者と比較して SARS-CoV-2 中和抗体価の GMT が低い傾向が認められた。

表 46 治験薬接種後の SARS-CoV-2 中和抗体の GMT (U0223・U0224 試験：免疫原性評価対象集団)

	U0223 試験				U0224 試験					
	本剤群 (N=101)		コミナティ群 (N=102)		コホート A (N=100)		コホート B (N=29)		コホート C (N=21)	
年齢	20～64 歳		20～64 歳		20～64 歳		65 歳以上		65 歳以上	
初回免疫ワクチン	コミナティ筋注		コミナティ筋注		スパイクバックス筋注		コミナティ筋注		スパイクバックス筋注	
追加免疫ワクチン (治験薬)	本剤		コミナティ筋注		本剤		本剤		本剤	
測定時期	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]
追加免疫前	101	5.47 [4.81, 6.21]	102	6.65 [5.73, 7.72]	100	12.14 [10.53, 14.00]	29	3.41 [2.93, 3.97]	21	10.34 [6.13, 17.44]
接種 14 日後	101	127.57 [112.03, 145.28]	101	139.48 [122.50, 158.82]	98	92.16 [79.70, 106.56]	28	52.52 [38.39, 71.84]	19	115.22 [86.99, 152.61]
接種 28 日後	101	124.97 [108.33, 144.18]	101	109.70 [95.73, 125.70]	96	99.35 [83.44, 118.29]	28	76.14 [55.38, 104.67]	20	129.96 [88.79, 190.22]

SARS-CoV-2 起源株に対するマイクロ中和アッセイ

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には $0.5 \times \text{LLOQ}$ の値が用いられた (LLOQ=5)

N：解析対象例数、n：評価例数

免疫原性の持続性について、U0223 試験において、治験薬接種後 14 日以降の SARS-CoV-2 中和抗体の GMT を経時的に評価した結果は表 47 のとおりで、本剤群及びコミナティ群ともに接種 14 日後が最も高く、接種 182 日後の GMT [両側 95%CI] は、それぞれ 49.60 [41.01, 59.99] 及び 32.85 [27.42, 39.36] まで低下したが、初回免疫後 6 カ月以上経過した追加免疫前の値より高かった。

表 47 治験薬接種後の SARS-CoV-2 中和抗体の GMT (U0223 試験：免疫原性評価対象集団)

	本剤群 (N=101)		コミナティ群 (N=102)	
	20～64 歳		20～64 歳	
初回免疫ワクチン	コミナティ筋注		コミナティ筋注	
追加免疫 (治験薬)	本剤		コミナティ筋注	
測定時期	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]
追加免疫前	101	5.47 [4.81, 6.21]	102	6.65 [5.73, 7.72]
接種 14 日後	101	127.57 [112.03, 145.28]	101	139.48 [122.50, 158.82]
接種 28 日後	101	124.97 [108.33, 144.18]	101	109.70 [95.73, 125.70]
接種 68 日後	97	76.10 [65.51, 88.40]	97	68.85 [60.30, 78.61]
接種 182 日後	87	49.60 [41.01, 59.99]	88	32.85 [27.42, 39.36]

SARS-CoV-2 起源株に対するマイクロ中和アッセイ

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には $0.5 \times \text{LLOQ}$ の値が用いられた (LLOQ=5)

N：解析対象例数、n：評価例数

7.R.2.3.2 初回免疫として本剤を接種した被験者における追加免疫の免疫原性について

U0222 試験のサブパートとして、メインパートの被験者のうち希望者を対象に追加免疫として本剤を接種した際の SARS-CoV-2 中和抗体価を指標として初回免疫時の結果と比較した結果、成人 Naïve 群及び高齢者 Naïve 群ともに、事前に規定された非劣性基準を満たした（表 21 及び表 22）。U0222 試験に組み入れられた背景の異なる主な群の SARS-CoV-2 中和抗体の GMT を表 48 に示す。いずれの群においても、追加免疫として本剤を接種することで SARS-CoV-2 中和抗体価が増加することが示された。高齢者 Naïve 群における追加免疫後の SARS-CoV-2 中和抗体価は成人 Naïve 群に比べて低かった。

表 48 本剤接種後の SARS-CoV-2 中和抗体の GMT（U0222 試験サブパート：追加免疫用免疫原性評価対象集団）

	成人 Naïve 群 (N=207)		高齢者 Naïve 群 (N=78)		成人既感染群 (N=50)		成人既接種群 (N=54)	
	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]
追加接種前	201	4.97 [4.45, 5.54]	77	3.55 [3.06, 4.13]	50	50.63 [38.70, 66.24]	48	43.62 [34.67, 54.89]
接種 28 日後	205	154.16 [138.40, 171.71]	78	113.14 [95.24, 134.40]	50	173.88 [138.04, 219.02]	49	107.67 [85.25, 135.99]

SARS-CoV-2 起源株に対するマイクロ中和アッセイ

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には $0.5 \times \text{LLOQ}$ の値が用いられた（LLOQ=5）

N：解析対象例数、n：評価例数

7.R.2.3.3 追加免疫における変異株に対する有効性について

追加免疫時の変異株に対する本剤の免疫原性について、U0222 試験サブパートの成人 Naïve 群の被験者、U0223 試験の本剤群及びコミナティ群の被験者、並びに U0224 試験の成人スパイクバックス群からそれぞれ抽出⁴⁷⁾した 24 例から採取した血清を用いて評価した。変異シュードウイルス中和アッセイを用いて測定した各変異株に対する SARS-CoV-2 中和抗体価は表 49 及び表 50 のとおりであった。追加免疫として本剤を接種することで、デルタ株及びオミクロン株（BA.1、BA.2、BA.2.12.1、BA.4.6 及び BA.4-5）に対する中和抗体の誘導が認められた。オミクロン株（BA.1、BA.2、BA.4.6 及び BA.4-5）に対する抗体価は初回免疫時の D614G 株（参照株）に対する抗体価と同等以上であった。オミクロン株（BA.2.12.1、BA.4.6 及び BA.4-5）に対する抗体価は追加免疫時の D614G 株に対する抗体価より低値であったが、オミクロン株（BA.1 及び BA.2）に対する抗体価では同程度であった（表 49）。U0223 試験の検体では追加免疫 28 日後及び 68 日後の SARS-CoV-2 中和抗体価（変異シュードウイルス中和アッセイ）を測定した結果、本剤による追加免疫 28 日後においては D614G 株（参照株）、デルタ株及びオミクロン株（BA.1）に対する抗体価はいずれも同程度であったが、追加免疫 68 日後においては D614G 株（起源株）に対する抗体価と比較してデルタ株に対する抗体価で低く、オミクロン株（BA.1）に対する抗体価は同程度であった。各変異株に対する抗体価は、いずれの時点でも本剤群とコミナティ群で同程度だった（表 50）。

⁴⁷⁾ 母集団と分布が近似した集団を抽出するにあたり、二群間の分布を比較する Wilcoxon 順位和検定で母集団と抽出集団を比較した場合の p 値が 0.7 以上（U0222 試験）又は 0.8 以上（U0223 試験及び U0224 試験）とする基準を設定した。抽出時点の母集団と比較した場合の SARS-CoV-2 中和抗体価と年齢の p 値が共に 0.7 以上（U0222 試験）又は 0.8 以上（U0223 試験及び U0224 試験）となった 24 例を抽出した。

表 49 変異株に対する SARS-CoV-2 中和抗体の GMT (U0222 試験サブパート・U0224 試験：免疫原性評価対象集団の一部)

	U0222 試験／本剤 Naïve 群 (N=24)				U0224 試験／コホート A (N=24)			
初回免疫ワクチン (2 回)	本剤				スパイクバックス筋注			
追加免疫ワクチン (3 回目)	本剤				本剤			
測定対象	2 回目接種 28 日後		3 回目接種 28 日後		追加免疫前		追加免疫 28 日後	
	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]
D614G 株 (参照株) ^{a)}	24	807 [610, 1068]	24	1749 [1316, 2323]	24	119 [93, 153]	24	1043 [718, 1513]
オミクロン株 BA.1	24	41 [29, 57]	24	1113 [807, 1537]	24	24 [18, 32]	24	426 [252, 721]
オミクロン株 BA.2	24	58 [38, 90]	24	1513 [1088, 2105]	—	—	—	—
オミクロン株 BA.2.12.1	—	—	—	—	24	22 [18, 26]	24	169 [107, 267]
オミクロン株 BA.4.6	24	29 [21, 40]	24	465 [331, 655]	—	—	—	—
オミクロン株 BA.4-5	24	29 [22, 40]	24	465 [331, 652]	24	22 [18, 26]	24	149 [99, 225]

変異シュードウイルス中和アッセイ

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた (LLOQ=40)

N：解析対象例数、n：評価例数、—：測定なし

a) 起源株のスパイクタンパク質をエンベロップとしたシュードウイルスがアッセイに十分な感染力を有していないため、起源株のスパイクタンパク質のアミノ酸配列に 1 箇所変異を加え感染力を向上させたシュードウイルス (D614G 株) を参照株として用いた。

表 50 変異株に対する SARS-CoV-2 中和抗体の GMT (U0223 試験：免疫原性評価対象集団の一部)

	本剤群 (N=24)				コミナティ群 (N=24)			
初回免疫ワクチン	本剤				コミナティ筋注			
追加免疫ワクチン	本剤				コミナティ筋注			
測定対象	追加免疫 28 日後		追加免疫 68 日後		追加免疫 28 日後		追加免疫 68 日後	
	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]
D614G 株 (参照株) ^{a)}	24	618 [428, 892]	23	737 [431, 1258]	24	659 [538, 806]	24	698 [500, 974]
デルタ株	24	455 [306, 678]	23	181 [108, 303]	24	387 [306, 488]	24	120 [90, 160]
オミクロン株 BA.1	24	593 [381, 925]	23	266 [139, 509]	24	522 [373, 729]	24	289 [167, 499]

変異シュードウイルス中和アッセイ

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた (LLOQ=40)

N：解析対象例数、n：評価例数

a) 起源株のスパイクタンパク質をエンベロップとしたシュードウイルスがアッセイに十分な感染力を有していないため、起源株のスパイクタンパク質のアミノ酸配列に 1 箇所変異を加え感染力を向上させたシュードウイルス (D614G 株) を参照株として用いた。

継続中の U0224 試験のコホート A (初回免疫としてスパイクバックス筋注を 2 回接種した成人) の被験者のうち、希望する被験者に対して 2 回目の追加免疫として本剤を接種し、接種後の血清検体について、オミクロン株 XBB.1 系統及び BQ.1 系統を含む変異シュードウイルスを用いて SARS-CoV-2 中和抗体価を測定した結果を表 51 に示す。追加免疫として本剤の 1 回目接種 28 日後及び 2 回目接種 28 日後のいずれにおいても、オミクロン株 (BA.4/BA.5、XBB.1、BQ.1.1) に対する中和抗体価の GMT は D614G 株 (参照株) に対する中和抗体価の GMT に比べて低値であったが、2 回目の追加免疫 (4 回目接種) 28 日後の抗体価は本剤の 1 回目の追加免疫 (3 回目接種) 28 日後に比べて高い傾向が認められた。

表 51 変異株に対する SARS-CoV-2 中和抗体の GMT (U0224 試験コホート A：免疫原性評価対象集団)

測定対象	初回免疫 (2 回)：スパイクバックス／追加免疫 (3 回目及び 4 回目)：本剤 (N=24)			
	3 回目接種 ^{a)} 28 日後		4 回目接種 ^{b)} 28 日後	
	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]
D614G 株 (参照株) ^{c)}	23	1087 [823, 1436]	24	1213 [884, 1664]
オミクロン株 BA.4-5 系統	24	129 [93, 180]	24	203 [129, 319]
オミクロン株 XBB.1 系統	24	43 [30, 62]	24	73 [45, 118]
オミクロン株 BQ.1.1 系統	24	62 [45, 88]	24	114 [69, 187]

変異シュードウイルス中和アッセイ

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた (LLOQ=40)

N：解析対象例数、n：評価例数

a) SARS-CoV-2 ワクチンとして 3 回目接種 (本剤 (治験薬)) の 1 回目接種)

b) SARS-CoV-2 ワクチンとして 4 回目接種 (本剤 (治験薬)) の 2 回目接種)

c) 起源株のスパイクタンパク質をエンベロップとしたシュードウイルスがアッセイに十分な感染力を有していないため、起源株のスパイクタンパク質のアミノ酸配列に 1 箇所変異を加え感染力を向上させたシュードウイルス (D614G 株) を参照株として用いた。

以上の結果より、現在本邦で主に流行している SARS-CoV-2 オミクロン株に対する本剤の有効性について、初回免疫のみによる免疫賦与では高い発症予防効果は期待しがたいものの、初回免疫を完了している者に対して本剤を追加免疫として接種した場合は、オミクロン株を含む代表的な変異株に対して中和活性を有する抗体誘導により、既承認の SARS-CoV-2 ワクチンと同様に一定の有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように判断した。

本剤の追加免疫の有効性について、U0223 試験の結果、コミナティ筋注で初回免疫を完了している者においてコミナティ筋注と同程度の SARS-CoV-2 起源株に対する中和抗体価の上昇が認められた(表 24 及び表 25)。また、U0222 試験及び U0224 試験の結果より、初回免疫のワクチンの種類によらず、SARS-CoV-2 起源株に対する中和抗体価の上昇が認められている。

変異株に対する免疫原性について、本剤の初回免疫後にはオミクロン株に対する中和抗体価の上昇は認められなかったが、本剤の追加免疫により、オミクロン株に対する中和抗体も一定程度誘導されている。既承認 SARS-CoV-2 ワクチンの 1 価ワクチンにおいても、初回免疫のみではオミクロン株に対する有効性は起源株に対する有効性より低い傾向が認められ経時的に低下することが報告されているが(7.R.2.2 参照)、追加免疫後におけるオミクロン株に対する有効性(effectiveness)が 56～84%であるとの報告(Morbidity and Mortality Weekly Report 2022; 71: 931-9)、追加免疫後 2～4 週間においてデルタ株及びオミクロン株に対してそれぞれ 94.7～96.6%及び 64.9～73.9%との報告(N Engl J Med 2022; 386: 1532-46)等があり、オミクロン株に対しても、初回免疫のみの場合に比べて有効性が高い傾向が認められている。本剤の追加免疫についても、既承認 SARS-CoV-2 ワクチンと同様に初回免疫後に減衰した中和抗体価を再上昇させること及び各種変異株に対する一定の中和活性の誘導が確認されており、起源株の他、オミクロン株を含む変異株に対しても一定の有効性が期待できると判断した。

ただし、臨床的有効性も含め、追加免疫の長期の有効性のデータは得られていないことから、製造販売後の検討又は継続中の臨床試験において新たな情報が得られた場合には速やかに医療現場に対し情報提供する必要がある。

7.R.3 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、臨床試験成績に基づき、7.R.3.1～7.R.3.6 項に示すとおり説明している。

機構は、審査中に追加で得られた情報も踏まえた申請者の説明及び提出された資料から、本剤の安全性について、以下のように判断した。

提出された臨床試験において、初回免疫時及び追加免疫時のいずれでも、本剤の接種後に認められた特定有害事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 の事象であり、回復が認められた。また、臨床試験においては、死亡を含む重篤な有害事象の発現割合は初回免疫時及び追加免疫時ともに低かった。特定外有害事象の発現状況(7.1～7.3、7.R.3.1 参照)、高齢者を含む特別な背景を有する集団における安全性の結果(7.R.3.2、7.R.3.5 参照)、対照薬として用いた既承認 SARS-CoV-2 ワクチンとの比較(7.2.2、7.3.1 参照)等を踏まえても、現時点で本剤の承認の可否に影響を与える重大な安全性上の懸念は認められておらず、本剤の安全性について忍容可能と判断した。ただし、本邦における SARS-CoV-2 ワクチンの接種が高齢者や基礎疾患を有する者を優先的に進められていた背景もあり、国内臨床試験において、高齢者やその

他の特別な背景を有する者における本剤の接種に係るデータは限られている。また、妊婦等、臨床試験で対象から除外されていた者における安全性についても情報が不足していることから、製造販売後の使用実態下における安全性監視が必要であり、VAED等のリスクに関する評価も含めて継続的なリスク・ベネフィットの評価が重要である。製造販売後に収集された本剤の情報、継続中の臨床試験成績等から得られた知見に応じて、追加の注意喚起や情報提供の要否を検討する等、適切に対応する必要があると考える。

追加免疫については、初回免疫を完了した者を対象に本剤を1回接種した際のデータが得られているが、それ以降の接種に関する検討結果は限られている。初回免疫での2回の接種も含め、接種回数が増えるのに伴い発現割合が高くなる傾向が認められる有害事象（発熱、倦怠感等）もあり、追加免疫として接種回数を重ねた場合の安全性については、今後、実施中の臨床試験において得られた情報等に基づき、適切に評価する必要があると考える。

現時点で、本剤接種後に、因果関係の否定できないショック、アナフィラキシー等の重大な副反応は認められていないが、既承認のSARS-CoV-2ワクチンと有害事象の発現割合が大きく異なることはないと考えられる。また、標的抗原が既承認のSARS-CoV-2ワクチンと類似していること、本剤は強い免疫賦活能に寄与するアジュバントを含むワクチンであること等を踏まえると、注目された有害事象とともに検討された心筋炎・心膜炎については、本剤の重要な潜在的リスクとして、製造販売後の発現状況等に注視し、安全対策の必要性を検討していく必要があると考える。

以上の機構の判断については専門協議での議論等も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

7.R.3.1.1 初回免疫における有害事象について

① U0222 試験メインパート

U0222 試験メインパート（初回免疫）のコホートAのうち成人Naïve群、成人既接種群及び成人既感染群とコホートBにおける治験薬各回接種後の特定局所有害事象及び特定全身有害事象の発現状況は表52のとおりであった。疼痛を除く特定局所有害事象、下痢及び筋肉痛を除く特定全身有害事象については、成人Naïve群及びコホートBでは1回目接種後に比べて2回目接種後の発現割合が高かったが、成人既接種群及び成人既感染群ではSARS-CoV-2ワクチンを未接種の群とは異なる傾向が認められた。また、コホートBに比べて成人Naïve群では発現割合が高い傾向が認められた。重症度がGrade3以上の特定局所有害事象及び特定全身有害事象の発現状況は表53のとおりで、Grade3以上の特定有害事象は全て副反応と判断された。Grade4以上の特定有害事象は、成人Naïve群の2回目接種後に認められたGrade4の発熱1例であった。

表 52 治験薬各回接種後 7 日間における特定有害事象 (U0222 試験メインパート：安全性解析対象集団)

		接種 回数	コホート A						コホート B	
			成人 Naïve 群		成人既接種群		成人既感染群			
事象			N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
局所	全体	1	2,952	2,580 (87.4)	76	74 (97.4)	68	65 (95.6)	118	81 (68.6)
		2	2,910	2,607 (89.6)	76	64 (84.2)	66	60 (90.9)	115	85 (73.9)
	疼痛	1	2,952	2,544 (86.2)	76	74 (97.4)	68	65 (95.6)	118	77 (65.3)
		2	2,910	2,552 (87.7)	76	64 (84.2)	66	59 (89.4)	115	77 (67.0)
	紅斑 ／発赤	1	2,952	392 (13.3)	76	23 (30.3)	68	13 (19.1)	118	21 (17.8)
		2	2,910	909 (31.2)	76	7 (9.2)	66	12 (18.2)	115	45 (39.1)
	硬結	1	2,952	494 (16.7)	76	23 (30.3)	68	16 (23.5)	118	20 (16.9)
		2	2,910	983 (33.8)	76	10 (13.2)	66	16 (24.2)	115	42 (36.5)
	腫脹	1	2,952	419 (14.2)	76	21 (27.6)	68	16 (23.5)	118	20 (16.9)
		2	2,910	948 (32.6)	76	11 (14.5)	66	11 (16.7)	115	43 (37.4)
全身	全体	1	2,952	1,667 (56.5)	76	50 (65.8)	68	56 (82.4)	118	41 (34.7)
		2	2,910	2,100 (72.2)	76	50 (65.8)	66	47 (71.2)	115	47 (40.9)
	発熱 ^{a)}	1	2,952	75 (2.5)	76	8 (10.5)	68	14 (20.6)	118	0
		2	2,910	644 (22.1)	76	7 (9.2)	66	11 (16.7)	115	9 (7.8)
	悪心 ／嘔吐	1	2,952	291 (9.9)	76	14 (18.4)	68	16 (23.5)	118	5 (4.2)
		2	2,910	730 (25.1)	76	15 (19.7)	66	14 (21.2)	115	9 (7.8)
	下痢	1	2,952	144 (4.9)	76	5 (6.6)	68	7 (10.3)	118	6 (5.1)
		2	2,910	167 (5.7)	76	4 (5.3)	66	4 (6.1)	115	4 (3.5)
	頭痛	1	2,952	742 (25.1)	76	27 (35.5)	68	30 (44.1)	118	17 (14.4)
		2	2,910	1,304 (44.8)	76	28 (36.8)	66	24 (36.4)	115	26 (22.6)
	倦怠感	1	2,952	947 (32.1)	76	37 (48.7)	68	42 (61.8)	118	22 (18.6)
		2	2,910	1,711 (58.8)	76	36 (47.4)	66	40 (60.6)	115	34 (29.6)
	筋肉痛	1	2,952	941 (31.9)	76	30 (39.5)	68	26 (38.2)	118	17 (14.4)
		2	2,910	1,027 (35.3)	76	20 (26.3)	66	20 (30.3)	115	15 (13.0)

N：評価例数、n：発現例数

a) 腋窩体温による

表 53 治験薬各回接種後 7 日間における Grade 3 以上の特定有害事象 (U0222 試験メインパート：安全性解析対象集団)

			コホート A						コホート B	
			成人 Naïve 群		成人既接種群		成人既感染群			
事象		接種回数	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
局所	全体	1	2,952	21 (0.7)	76	3 (3.9)	68	1 (1.5)	118	3 (2.5)
		2	2,910	161 (5.5)	76	1 (1.3)	66	2 (3.0)	115	10 (8.7)
	疼痛	1	2,952	1 (0.0)	76	0	68	0	118	0
		2	2,910	6 (0.2)	76	0	66	0	115	0
	紅斑 ／発赤	1	2,952	8 (0.3)	76	1 (1.3)	68	0	118	2 (1.7)
		2	2,910	107 (3.7)	76	1 (1.3)	66	0	115	8 (7.0)
	硬結	1	2,952	8 (0.3)	76	1 (1.3)	68	0	118	0
		2	2,910	49 (1.7)	76	0	66	1 (1.5)	115	5 (4.3)
	腫脹	1	2,952	6 (0.2)	76	3 (3.9)	68	1 (1.5)	118	2 (1.7)
		2	2,910	90 (3.1)	76	0	66	1 (1.5)	115	4 (3.5)
全身	全体	1	2,952	4 (0.1)	76	0	68	0	118	0
		2	2,910	54 (1.9)	76	0	66	0	115	0
	発熱 ^{a)}	1	2,952	0	76	0	68	0	118	0
		2	2,910	35 (1.2)	76	0	66	0	115	0
	悪心 ／嘔吐	1	2,952	0	76	0	68	0	118	0
		2	2,910	0	76	0	66	0	115	0
	下痢	1	2,952	0	76	0	68	0	118	0
		2	2,910	2 (0.1)	76	0	66	0	115	0
	頭痛	1	2,952	2 (0.1)	76	0	68	0	118	0
		2	2,910	4 (0.1)	76	0	66	0	115	0
	倦怠感	1	2,952	0	76	0	68	0	118	0
		2	2,910	16 (0.5)	76	0	66	0	115	0
	筋肉痛	1	2,952	2 (0.1)	76	0	68	0	118	0
		2	2,910	7 (0.2)	76	0	66	0	115	0

N：評価例数、n：発現例数

a) 腋窩体温による

特定有害事象の発現時期及び持続期間について、いずれの群のいずれの事象も、特定局所有害事象の発現時期の中央値は接種 1.0～2.0 日後、持続期間の中央値は発現後 2.0～4.0 日で、特定全身有害事象の発現時期の中央値は接種 2.0～3.0 日後、持続期間の中央値は発現後 1.0～3.0 日であった。特定局所有害事象及び特定全身有害事象のいずれについても、1 回目接種後と 2 回目接種後で同様であった。

データカットオフ日まで（観察期間中央値（範囲）：成人 Naïve 群 57.0 日（4～90 日）、成人既接種群 57.0 日（54～59 日）、成人既感染群 57.0 日（12～63 日）、その他の成人群 57.0 日（28～62 日）、その他の高齢者群 55.0 日（53～57 日）、コホート B 57.0 日（8～63 日））に認められた特定外有害事象及び特定外副反応の発現状況は表 54 のとおりで、重症度が Grade 3 以上の特定外有害事象は、成人 Naïve 群に 13 例（虫垂炎、扁桃周囲膿瘍、結腸癌、精巣癌、貧血、脳出血、頻脈、狭心症、虚血性大腸炎、変形性関節症、ワクチン接種部位腫脹、外傷性骨折及び鎖骨骨折）及びコホート B に 1 例（前立腺癌）認められた。このうち、治験薬との因果関係が否定されなかった Grade 3 以上の特定外副反応は、成人 Naïve 群の 3 例（貧血、頻脈及びワクチン接種部位腫脹）であった。

表 54 特定外有害事象及び特定外副反応の発現状況（U0222 試験メインパート：安全性解析対象集団）

		N	特定外有害事象		特定外副反応	
			事象全体 n (%)	Grade 3 以上 n (%)	事象全体 n (%)	Grade 3 以上 n (%)
コホート A	全体	3,161	625 (19.8)	13 (0.4)	249 (7.9)	3 (0.1)
	成人 Naïve 群	2,952	582 (19.7)	13 (0.4)	232 (7.9)	3 (0.1)
	成人既接種群	76	16 (21.1)	0	3 (3.9)	0
	成人既感染群	68	18 (26.5)	0	10 (14.7)	0
	その他の成人群	60	6 (10.0)	0	3 (5.0)	0
	その他の高齢者群	5	3 (60.0)	0	1 (20.0)	0
コホート B		118	42 (35.6)	1 (0.8)	17 (14.4)	0

N：評価例数、n：発現例数

② U0231 試験

U0231 試験における特定局所有害事象及び特定全身有害事象の発現状況について、重症度が Grade 3 以上の有害事象の発現状況とともに表 55 に示す。本剤群及びバキスゼブリア群のいずれの群においても Grade 4 及び Grade 5 の特定局所有害事象、Grade 5 の特定全身有害事象は認められず、各群で治験薬 1 回目接種後に Grade 4 以上の発熱が 1 例認められた。バキスゼブリア群では 1 回目接種後の特定有害事象の発現割合がより高いのに対し、本剤群では 2 回目接種後の発現割合が高かった。特定有害事象の発現時期及び持続期間について、いずれの群のいずれの事象も、特定局所有害事象の発現時期の中央値は接種 1.0～2.0 日後、持続期間の中央値は発現後 2.0～4.0 日、特定全身有害事象の発現時期の中央値は接種 2.0～3.0 日後、持続期間の中央値は発現後 2.0～3.0 日であった。特定局所有害事象及び特定全身有害事象のいずれについても、1 回目接種後と 2 回目接種後で同様であった。

表 55 治験薬各回接種後 7 日間における Grade 3 以上の特定有害事象 (U0231 試験：安全性解析対象集団)

事象		1 回目接種				2 回目接種			
		本剤群 (N=611)		バキスゼブリア群 (N=610)		本剤群 (N=571)		バキスゼブリア群 (N=574)	
		事象全体 n (%)	Grade 3 以上 n (%)	事象全体 n (%)	Grade 3 以上 n (%)	事象全体 n (%)	Grade 3 以上 n (%)	事象全体 n (%)	Grade 3 以上 n (%)
局所	全体	485 (79.4)	2 (0.3)	487 (79.8)	2 (0.3)	469 (82.1)	25 (4.4)	322 (56.1)	0
	疼痛	477 (78.1)	0	480 (78.7)	1 (0.2)	457 (80.0)	3 (0.5)	312 (54.4)	0
	紅斑／発赤	34 (5.6)	0	60 (9.8)	1 (0.2)	79 (13.8)	18 (3.2)	31 (5.4)	0
	硬結	43 (7.0)	1 (0.2)	39 (6.4)	1 (0.2)	72 (12.6)	6 (1.1)	12 (2.1)	0
	腫脹	50 (8.2)	2 (0.3)	44 (7.2)	0	104 (18.2)	14 (2.5)	27 (4.7)	0
全身	全体	304 (49.8)	9 (1.5)	470 (77.0)	49 (8.0)	373 (65.3)	24 (4.2)	240 (41.8)	3 (0.5)
	発熱 ^{a)}	38 (6.2)	5 (0.8)	178 (29.2)	26 (4.3)	113 (19.8)	15 (2.6)	15 (2.6)	1 (0.2)
	悪心／嘔吐	50 (8.2)	1 (0.2)	111 (18.2)	1 (0.2)	85 (14.9)	1 (0.2)	29 (5.1)	0
	下痢	37 (6.1)	0	82 (13.4)	2 (0.3)	32 (5.6)	0	36 (6.3)	0
	頭痛	142 (23.2)	1 (0.2)	288 (47.2)	7 (1.1)	223 (39.1)	2 (0.4)	112 (19.5)	0
	倦怠感	172 (28.2)	3 (0.5)	349 (57.2)	21 (3.4)	280 (49.0)	13 (2.3)	146 (25.4)	1 (0.2)
	筋肉痛	153 (25.0)	2 (0.3)	236 (38.7)	11 (1.8)	183 (32.0)	6 (1.1)	99 (17.2)	1 (0.2)

N：評価例数、n：発現例数

a) 口腔体温又は腋窩体温による

観察期間中に Grade 3 以上の特定外有害事象は本剤群 2 例 (COVID-19 及び脳出血各 1 例)、バキスゼブリア群 1 例 (高脂血症) 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た。本剤群の 2 例はいずれも重篤な有害事象とされ、転帰は回復又は軽快であった。バキスゼブリア群の 1 例は非重篤であるが、データカットオフ時点で転帰は未回復であった。

7.R.3.1.2 追加免疫における有害事象について

① U0222 試験サブパート

U0222 試験サブパートのコホート A の成人 Naïve 群、成人既接種群及び成人既感染群とコホート B における特定局所有害事象及び特定全身有害事象の発現状況は、表 56 のとおりであった。成人 Naïve 群及びコホート B では、特定局所有害事象の紅斑／発赤、硬結、腫脹、特定全身有害事象の発熱、悪心／嘔吐、頭痛、倦怠感及び筋肉痛の発現割合が、接種回を追うごとに増加傾向が認められた (表 52 及び表 56)。重症度が Grade 3 以上の特定局所有害事象及び特定全身有害事象の発現状況は表 57 のとおりであり、初回免疫としての接種時と比べ、Grade 3 の特定有害事象の発現割合は同程度又はより高い傾向が認められた (表 53 及び表 57)。Grade 4 及び Grade 5 の特定局所有害事象は認められず、特定全身有害事象については成人 Naïve 群で Grade 4 の発熱が 3 例認められた。特定有害事象の発現時期及び持続期間について、いずれの群のいずれの事象も、特定局所有害事象の発現時期の中央値は接種後 1.0～2.0 日、持続期間の中央値は発現後 2.5～4.0 日であり、特定全身有害事象の発現時期の中央値は接種後 1.0～3.0 日、持続期間の中央値は発現後 1.0～3.0 日であった。

表 56 本剤接種後 7 日間における特定有害事象の発現状況 (U0222 試験サブパート：安全性解析対象集団)

事象		コホート A						コホート B	
		成人 Naïve 群		成人既接種群		成人既感染群			
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
局所	全体	2,137	1,938 (90.7)	55	50 (90.9)	51	48 (94.1)	88	73 (83.0)
	疼痛	2,137	1,899 (88.9)	55	50 (90.9)	51	46 (90.2)	88	65 (73.9)
	紅斑／発赤	2,137	761 (35.6)	55	4 (7.3)	51	18 (35.3)	88	41 (46.6)
	硬結	2,137	830 (38.8)	55	9 (16.4)	51	16 (31.4)	88	41 (46.6)
	腫脹	2,137	851 (39.8)	55	6 (10.9)	51	16 (31.4)	88	37 (42.0)
全身	全体	2,137	1,803 (84.4)	55	39 (70.9)	51	40 (78.4)	88	49 (55.7)
	発熱 ^{a)}	2,137	722 (33.8)	55	4 (7.3)	51	13 (25.5)	88	11 (12.5)
	悪心／嘔吐	2,137	841 (39.4)	55	11 (20.0)	51	17 (33.3)	88	18 (20.5)
	下痢	2,137	156 (7.3)	55	3 (5.5)	51	3 (5.9)	88	2 (2.3)
	頭痛	2,137	1,191 (55.7)	55	22 (40.0)	51	29 (56.9)	88	21 (23.9)
	倦怠感	2,137	1,564 (73.2)	55	32 (58.2)	51	35 (68.6)	88	40 (45.5)
	筋肉痛	2,137	1,100 (51.5)	55	17 (30.9)	51	29 (56.9)	88	24 (27.3)

N：評価例数、n：発現例数

a) 腋窩体温

表 57 本剤接種後 7 日間における Grade 3 以上の特定有害事象の発現状況 (U0222 試験サブパート：安全性解析対象集団)

事象		コホート A						コホート B	
		成人 Naïve 群		成人既接種群		成人既感染群			
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
局所	全体	2,137	188 (8.8)	55	1 (1.8)	51	2 (3.9)	88	7 (8.0)
	疼痛	2,137	13 (0.6)	55	0	51	0	88	0
	紅斑／発赤	2,137	123 (5.8)	55	0	51	1 (2.0)	88	6 (6.8)
	硬結	2,137	54 (2.5)	55	0	51	0	88	2 (2.3)
	腫脹	2,137	98 (4.6)	55	1 (1.8)	51	1 (2.0)	88	2 (2.3)
全身	全体	2,137	114 (5.3)	55	1 (1.8)	51	3 (5.9)	88	1 (1.1)
	発熱 ^{a)}	2,137	64 (3.0)	55	1 (1.8)	51	1 (2.0)	88	1 (1.1)
	悪心／嘔吐	2,137	0	55	0	51	0	88	0
	下痢	2,137	0	55	0	51	0	88	0
	頭痛	2,137	19 (0.9)	55	0	51	1 (2.0)	88	0
	倦怠感	2,137	41 (1.9)	55	0	51	1 (2.0)	88	0
	筋肉痛	2,137	15 (0.7)	55	0	51	0	88	0

N：評価例数、n：発現例数

a) 腋窩体温

U0222 試験のサブパートにおいて、2 回目のデータカットオフ日まで（観察期間中央値（範囲）：成人 Naïve 群 29.0（1～80）日、成人ワクチン歴有群 29.0（26～49）日、成人既感染群 29.0（15～64）日、その他の成人群 29.0（1～78）日、その他の高齢者群 29.0（27～31）日及びコホート B 29.0（1～38）日）の特定外有害事象及び特定外副反応の発現状況は表 58 のとおりで、重症度が Grade 3 以上の特定外有害事象は、成人 Naïve 群に 7 例（結核、下痢、胆嚢炎、肝機能異常、蕁麻疹、ワクチン接種部位腫脹、上肢骨折及び橈骨頭脱臼各 1 例（重複症例含む））、その他の高齢者群に 1 例（回転性めまい）及びコホート B に 1 例（脳新生物）認められた。このうち、治験薬との因果関係が否定されなかった Grade 3 以上の特定外副反応は、成人 Naïve 群の 1 例（ワクチン接種部位腫脹）であった。

表 58 本剤接種後の特定外有害事象及び特定外副反応の発現状況 (U0222 試験サブパート：安全性解析対象集団)

		N	特定外有害事象		特定外副反応	
			事象全体 n (%)	Grade 3 以上 n (%)	事象全体 n (%)	Grade 3 以上 n (%)
コホート A	全体	2,291	180 (7.9)	8 (0.3)	91 (4.0)	1 (0.0)
	成人 Naïve 群	2,137	170 (8.0)	7 (0.3)	88 (4.1)	1 (0.0)
	成人既接種群	55	4 (7.3)	0	1 (1.8)	0
	成人既感染群	51	5 (9.8)	0	2 (3.9)	0
	その他の成人群	44	0	0	0	0
	その他の高齢者群	4	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0
コホート B		88	8 (9.1)	1 (1.1)	5 (5.7)	0

N：評価例数、n：発現例数

② U0224 試験

U0224 試験における特定局所有害事象及び特定全身有害事象の発現状況は、表 32 のとおりであった。このうち、重症度が Grade 3 以上の有害事象は、特定局所有害事象がコホート A で 3 例 (2.9%、腫脹 2 例、疼痛及び紅斑／発赤各 1 例) 及びコホート C で 1 例 (4.3%、紅斑／発赤) に認められ、いずれの事象も副反応と判断された。コホート B では Grade 3 以上の特定有害事象の発現は認められず、いずれのコホートにおいても Grade 4 以上の特定局所有害事象及び Grade 3 以上の特定全身有害事象は認められなかった。特定有害事象の発現時期及び持続期間について、いずれのコホートのいずれの事象も特定局所有害事象の発現時期の中央値は接種後 1.0～2.0 日、持続期間の中央値は発現後 3.0～5.0 日であり、特定全身有害事象の発現時期の中央値は接種後 1.0～3.0 日、持続期間の中央値は発現後 2.0～4.0 日であった。

観察期間中、特定外有害事象は、コホート A、コホート B 及びコホート C でそれぞれ 13.6% (14/103 例)、6.9% (2/29 例) 及び 13.0% (3/23 例) で認められ、特定外副反応はコホート A の 5 例 (4.9%) であった。重症度が Grade 3 以上の特定外有害事象はコホート C の 1 例 (4.3%) の腓膵及び腓膵炎であり、腓膵炎は回復したが、腓膵は未回復である。これらの事象はいずれも本剤接種との因果関係は否定された。

③ U0223 試験における特定外有害事象の発現状況について

U0223 試験における特定外有害事象の発現割合 (本剤群 84.2%、コミナティ群 84.5%) は、本剤による追加免疫に係る検討を行った U0222 試験サブパート (コホート A 7.9%、コホート B 9.1%) 及び U0224 試験 (コホート A 13.6%、コホート B 6.9%、コホート C 13.0%) での発現割合と大きく異なっていた。U0223 試験で認められた特定外有害事象の多くは臨床検査に関連する有害事象 (好中球百分率増加、C-反応性蛋白増加及び白血球数増加) であり (表 27)、いずれも Grade 3 以上の事象の発現は認められず、治験薬接種前の検査結果と比較して接種翌日 (Day 2) に上昇し、接種 14 日後 (Day 15) にはベースラインの値に戻っていた。これらの臨床検査値の経時的な変化は、U0224 試験においても同様の傾向が認められており、試験によって特定外有害事象の発現割合に相違があった要因として、U0223 試験が単一施設で実施された試験であり、当該施設の治験責任医師の有害事象の報告の要否判断による影響を受けた可能性が考えられた。他の試験に比べて発現割合の高かった有害事象について、U0223 試験の本剤群とコミナティ群での発現割合が同程度であったこと、Grade 3 以上の事象は認められていないこと、回復が確認されていることから、U0223 試験の特定外有害事象の発現状況を踏まえても、本剤の追加免疫時の安全性に大きな懸念はないと考える。

7.R.3.2 年齢層別の有害事象について

本剤の年齢層別 (65 歳以上の高齢者／65 歳未満の成人) の安全性は、以下のとおりである。

U0231 試験における初回免疫時の年齢層別の有害事象の概要を表 59、各回接種後の特定有害事象及び Grade 3 以上の特定有害事象の発現状況を表 60 に示す。U0231 試験の本剤群において、65 歳以上では 20～64 歳と比較して特定有害事象、特定外有害事象及び Grade 3 以上の特定有害事象の発現割合は低い傾向が認められた。

表 59 年齢層別の有害事象の概要 (U0231 試験：安全性解析対象集団)

	20～64 歳		65 歳以上	
	本剤群 (N=585)	パキスゼブリア群 (N=584)	本剤群 (N=26)	パキスゼブリア群 (N=26)
特定局所有害事象	534 (91.3)	501 (85.8)	20 (76.9)	18 (69.2)
特定局所副反応	534 (91.3)	501 (85.8)	20 (76.9)	18 (69.2)
特定全身有害事象	435 (74.4)	475 (81.3)	12 (46.2)	14 (53.8)
特定全身副反応	435 (74.4)	475 (81.3)	12 (46.2)	14 (53.8)
特定外有害事象	114 (19.5)	86 (14.7)	2 (7.7)	5 (19.2)
特定外副反応	31 (5.3)	23 (3.9)	2 (7.7)	3 (11.5)

発現例数 (%), N: 解析対象例数

表 60 治験薬各回接種後に認められた特定有害事象の年齢層別の発現状況 (U0231 試験：安全性解析対象集団)

		20～64 歳				65 歳以上			
		全体		Grade 3 以上		全体		Grade 3 以上	
		本剤群	パキスゼブリア群	本剤群	パキスゼブリア群	本剤群	パキスゼブリア群	本剤群	パキスゼブリア群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所	1 回目接種	N=585	N=584	N=585	N=584	N=26	N=26	N=26	N=26
	全体	469 (80.2)	470 (80.5)	2 (0.3)	2 (0.3)	16 (61.5)	17 (65.4)	0	0
	疼痛	461 (78.8)	464 (79.5)	0	1 (0.2)	16 (61.5)	16 (61.5)	0	0
	紅斑／発赤	34 (5.8)	56 (9.6)	0	1 (0.2)	0	4 (15.4)	0	0
	硬結	40 (6.8)	38 (6.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (11.5)	1 (3.8)	0	0
	腫脹	48 (8.2)	43 (7.4)	2 (0.3)	0	2 (7.7)	1 (3.8)	0	0
	2 回目接種	N=547	N=550	N=547	N=550	N=24	N=24	N=24	N=24
	全体	452 (82.6)	309 (56.2)	24 (4.4)	0	17 (70.8)	13 (54.2)	1 (4.2)	0
	疼痛	440 (80.4)	300 (54.5)	3 (0.5)	0	17 (70.8)	12 (50.0)	0	0
	紅斑／発赤	76 (13.9)	29 (5.3)	17 (3.1)	0	3 (12.5)	2 (8.3)	1 (4.2)	0
全身	硬結	69 (12.6)	12 (2.2)	6 (1.1)	0	3 (12.5)	0	0	0
	腫脹	99 (18.1)	25 (4.5)	14 (2.6)	0	5 (20.8)	2 (8.3)	0	0
	1 回目接種	N=585	N=584	N=585	N=584	N=26	N=26	N=26	N=26
	全体	297 (50.8)	457 (78.3)	9 (1.5)	47 (8.0)	7 (26.9)	13 (50.0)	0	2 (7.7)
	発熱 ^{a)}	38 (6.5)	175 (30.0)	5 (0.9)	25 (4.3)	0	3 (11.5)	0	1 (3.8)
	悪心／嘔吐	50 (8.5)	109 (18.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (7.7)	0	0
	下痢	36 (6.2)	79 (13.5)	0	2 (0.3)	1 (3.8)	3 (11.5)	0	0
	頭痛	140 (23.9)	281 (48.1)	1 (0.2)	7 (1.2)	2 (7.7)	7 (26.9)	0	0
	倦怠感	170 (29.1)	344 (58.9)	3 (0.5)	20 (3.4)	2 (7.7)	5 (19.2)	0	1 (3.8)
	筋肉痛	149 (25.5)	230 (39.4)	2 (0.3)	10 (1.7)	4 (15.4)	6 (23.1)	0	1 (3.8)
	2 回目接種	N=547	N=550	N=547	N=550	N=24	N=24	N=24	N=24
	全体	362 (66.2)	231 (42.0)	24 (4.4)	3 (0.5)	11 (45.8)	9 (37.5)	0	0
	発熱 ^{a)}	112 (20.5)	14 (2.5)	15 (2.7)	1 (0.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
	悪心／嘔吐	85 (15.5)	27 (4.9)	1 (0.2)	0	0	2 (8.3)	0	0
	下痢	32 (5.9)	34 (6.2)	0	0	0	2 (8.3)	0	0
	頭痛	219 (40.0)	107 (19.5)	2 (0.4)	0	4 (16.7)	5 (20.8)	0	0
	倦怠感	273 (49.9)	141 (25.6)	13 (2.4)	1 (0.2)	7 (29.2)	5 (20.8)	0	0
	筋肉痛	177 (32.4)	93 (16.9)	6 (1.1)	1 (0.2)	6 (25.0)	6 (25.0)	0	0

N: 解析対象例数、n: 発現例数

a) 口腔体温又は腋窩体温

U0222 試験メインパートの初回免疫時の年齢層別の有害事象の概要は表 61、各回接種後の特定有害事象の発現状況は表 52 及び表 53 のとおりで、特定有害事象の発現割合は、65 歳以上の高齢者（コホート B）が 20～64 歳の非高齢者と比較して発現割合は低い傾向が認められた。特定外有害事象は高齢者で発現割合が他の群より高かったが、高齢者で主に認められた特定外有害事象は、そう痒症、ワクチン接種部位そう痒感であり（表 20）、発現の認められた有害事象に 20～64 歳の集団と大きく異なる傾向はなかった。

表 61 年齢層別の有害事象の概要 (U0222 試験メインパート：安全性解析対象集団)

	20～64 歳			65 歳以上
	成人 Naïve 群 (N=2,952)	成人既接種群 (N=76)	成人既感染群 (N=68)	コホート B (N=118)
特定局所有害事象	2,818 (95.5)	75 (98.7)	66 (97.1)	97 (82.2)
特定局所副反応	2,817 (95.4)	75 (98.7)	66 (97.1)	97 (82.2)
特定全身有害事象	2,387 (80.9)	61 (80.3)	61 (89.7)	63 (53.4)
特定全身副反応	2,386 (80.8)	61 (80.3)	60 (88.2)	63 (53.4)
特定外有害事象	582 (19.7)	16 (21.1)	18 (26.5)	42 (35.6)
特定外副反応	232 (7.9)	3 (3.9)	10 (14.7)	17 (14.4)

発現例数 (%、N：解析対象例数)

U0222 試験サブパートの追加免疫時における年齢層別の有害事象の概要を表 62 に示す。特定有害事象の発現割合は非高齢者に比べ高齢者において低い傾向が認められた。

表 62 年齢層別の有害事象の概要 (U0222 試験サブパート：安全性解析対象集団)

	20～64 歳			65 歳以上
	成人 Naïve 群 (N=2,137)	成人既接種群 (N=55)	成人既感染群 (N=51)	コホート B (N=88)
特定局所有害事象／副反応	1,938 (90.7)	50 (90.9)	48 (94.1)	73 (83.0)
Grade 3 以上	188 (8.8)	1 (1.8)	2 (3.9)	7 (8.0)
特定全身有害事象／副反応	1,803 (84.4)	39 (70.9)	40 (78.4)	49 (55.7)
Grade 3 以上	114 (5.3)	1 (1.8)	3 (5.9)	1 (1.1)
特定外有害事象	170 (8.0)	4 (7.3)	5 (9.8)	8 (9.1)
Grade 3 以上	7 (0.3)	0	0	1 (1.1)
特定外副反応	88 (4.1)	1 (1.8)	2 (3.9)	5 (5.7)
Grade 3 以上	1 (0.0)	0	0	0

発現例数 (%、N：解析対象例数)

U0224 試験の追加接種時における有害事象の概要を表 63 に示す。特定有害事象の発現割合は、非高齢者と比較して高齢者で低い傾向が認められた。

表 63 年齢層別の有害事象の要約 (U0224 試験：安全性解析対象集団)

	20～64 歳	65 歳以上	
	コホート A (N=103)	コホート B (N=29)	コホート C (N=23)
特定局所有害事象	97 (94.2)	23 (79.3)	20 (87.0)
Grade 3 以上	3 (2.9)	0	1 (4.3)
特定局所副反応	97 (94.2)	23 (79.3)	19 (82.6)
Grade 3 以上	3 (2.9)	0	1 (4.3)
特定全身有害事象／副反応	70 (68.0)	10 (34.5)	13 (56.5)
Grade 3 以上	0	0	0
特定外有害事象	14 (13.6)	2 (6.9)	3 (13.0)
Grade 3 以上	0	0	1 (4.3)
特定外副反応	5 (4.9)	0	0
Grade 3 以上	0	0	0

発現例数 (%、N：解析対象例数)

以上の年齢別の有害事象の発現状況について検討した結果、初回免疫及び追加免疫における 65 歳以上の高齢者の安全性は、65 歳未満の成人と大きな差はなく、重大な懸念はないと考える。

7.R.3.3 重篤な有害事象について

評価資料として提出した臨床試験のデータカットオフ以降に認められた重篤な有害事象及び海外で実施中の U0232 試験において認められた重篤な有害事象について、2023 年 3 月 16 日時点で収集された情報は以下のとおりである。

U0231 試験のデータカットオフ日までに、本剤群で重篤な有害事象は 6 例 6 件 (COVID-19 4 例、十二指腸潰瘍及び脳出血各 1 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、転帰は回復又は軽快とされた。データカットオフ日以降、本剤接種後に報告された重篤な有害事象⁴⁸⁾は、16 例 16 件 (腰部脊柱管狭窄症、扁桃肥大、脳梗塞、自然流産、てんかん、くも膜下出血、胃癌、慢性扁桃炎、臓器不全、回転性めまい、カンピロバクター胃腸炎、変形性関節症、手骨折、壊死性膵炎、うつ病及びリンパ腫各 1 例) 報告され、いずれも本剤接種との因果関係は否定された。転帰は、未回復の 2 例 (腰部脊柱管狭窄症及びリンパ腫各 1 例) 及び回復したが後遺症ありとされた 1 例 (脳梗塞) を除き、いずれも回復又は軽快であった。

U0222 試験メインパートにおいて、2 回目のデータカットオフ日までに、コホート B の 1 例に急性心不全による死亡が報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、32 例 33 件 (成人 Naïve 群で 27 例 (発熱 2 例、COVID-19、狭心症、脳出血、糖尿病性壊疽、精巣癌、自然流産、変形性関節症、稽留流産、外傷性骨折、心不全、直腸癌、鎖骨骨折、慢性好酸球性肺炎、子宮頸部癌第 0 期、扁桃周囲膿瘍、腸炎、甲状腺新生物、再発乳癌、歯肉炎、虫垂炎、虚血性大腸炎、背部痛、2 型糖尿病、足骨折、胆石症及び術後創感染各 1 例 (重複症例含む))、成人既感染群で 2 例 (心房細動及び腱断裂各 1 例)、その他の高齢者群で 1 例 (単径ヘルニア)、コホート B で 2 例 (前立腺癌及び子宮内膜癌各 1 例)) 認められた。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定され、転帰は、糖尿病性壊疽、再発乳癌及び子宮内膜癌を除き回復又は軽快であった。2 回目のデータカットオフ日以降、本剤接種後に報告された重篤な有害事象は、7 例 8 件 (扁桃炎、変形性関節症、胸郭出口症候群、下咽頭癌、単径ヘルニア、子宮平滑筋腫及び脊椎圧迫骨折各 1 例) で、転帰は、単径ヘルニア及び脊椎圧迫骨折で未回復であるのを除きいずれも回復又は軽快であった。

U0222 試験サブパートにおいて、データカットオフ日までに、8 例 8 件 (成人 Naïve 群で 6 例 (蕁麻疹、結核、胆嚢炎、上肢骨折、橈骨頭脱臼及び精索静脈瘤各 1 例)、その他の高齢者群で 1 例 (回転性めまい)、コホート B で 1 例 (脳新生物)) 認められた。いずれの有害事象も、治験薬との因果関係は否定され、転帰は、胆嚢炎及び脳新生物を除き、回復又は軽快とされた (データカットオフ日以降に確認された転帰に関する情報を含む)。当該試験のサブパートにおいて、データカットオフ以降に重篤な有害事象は 8 例 9 件 (機械的イレウス、結腸癌、下肢骨折、穿孔性虫垂炎、卵巣新生物、浸潤性乳管癌、COVID-19 及び子宮癌各 1 例) 報告され、転帰は、結腸癌及び浸潤性乳管癌を除き、いずれも回復又は軽快であった。

U0223 試験及び U0224 試験において、各試験のデータカットオフ日までに重篤な有害事象は報告されなかった。データカットオフ日以降、本剤接種後に報告された重篤な有害事象は、U0223 試験において、2 例 2 件 (細菌性扁桃炎及び心房細動各 1 例) 報告され、転帰は心房細動の 1 例は未回復、細菌性扁桃炎の 1 例は回復であった。U0224 試験では 2 例 2 件 (脳幹梗塞及び関節内遊離体各 1 例) 認められ、いずれも回復が認められたが、脳幹梗塞を発現した症例では後遺症ありと報告されている。U0221 試験において、データカットオフ日以降に重篤な有害事象は認められなかった。

U0232 試験において、重篤な有害事象は直近で本剤を接種された被験者 (プラセボ群に割り付けられ、クロスオーバーで Day 225 に本剤を接種された者を含む) で 147 例 178 件認められ、そのうち 2 例以上に認められた事象は、死亡 10 例、COVID-19 7 例、肺炎 6 例、気管支炎 5 例、虫垂炎、胃炎及び頭痛各

⁴⁸⁾ 治験実施計画書の変更により、U0231 試験の被験者のうち、本剤による追加免疫を希望する者に対して Day 211 に 3 回目の接種として本剤を接種した際の安全性及び免疫原性を検討する追加免疫パートの計画が設定された (2022 年 6 月 15 日付け治験実施計画書第 5 版)。本試験においてバキスゼブリア群に割り付けられ、Day 211 に本剤の接種を受けた者における重篤な有害事象を含む。

4 例、前庭障害、貧血、リケッチア症、狭心症、急性膵炎及び高血圧各 3 例、頭蓋脳損傷、肝硬変、脳血管発作、交通事故、多発性外傷、軟部組織損傷、関節炎、呼吸不全、てんかん、創傷、四肢膿瘍、胸部損傷、胃食道逆流性疾患、結核、自殺既遂、背部痛、心不全、精神病性障害、坐骨神経痛及び喘息各 2 例であった。また、本剤群に割り付けられた被験者で、クロスオーバーで Day 225 にプラセボを接種された被験者において重篤な有害事象は 42 例 45 件認められ、そのうち 2 例以上に認められた事象は肺炎 4 例、前庭障害 3 例、四肢損傷、肝硬変、頭蓋脳損傷、気管支炎及び死亡各 2 例であった。U0232 試験で認められた本剤との因果関係が否定されていない重篤な有害事象として頭痛が 1 例認められたが、転帰は回復であった。

7.R.3.4 注目すべき有害事象等について

臨床試験で評価した注目すべき有害事象を含め、他の SARS-CoV-2 ワクチンで特定されているリスクに関する検討結果を以下に示す。

① 注目すべき有害事象について

本剤の臨床試験では、アジュバントを含むワクチンであることを踏まえ、注目すべき有害事象として潜在的な免疫介在性疾患を収集した。潜在的な免疫介在性疾患の定義は、他のワクチンの臨床試験における設定 (Lancet Infect Dis 2021; 21: 1257-70、Vaccine 2013; 31: 1870-6) より治験実施計画書に定義した。

各試験のデータカットオフ日までに認められた注目すべき有害事象は、U0222 試験において、初回免疫としての本剤接種後に 5 例 (成人 Naïve 群で痛風 4 例、コホート B で円形脱毛症 1 例) 報告された。痛風についてはいずれも治験薬との因果関係は否定された。円形脱毛症は治験薬との因果関係が否定されず、転帰は未回復とされた。いずれも非重篤であり、重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった。追加免疫に関する検討を行った U0222 試験のサブパート、U0223 試験及び U0224 試験においては注目すべき有害事象の発現は認められなかった。

② ショック、アナフィラキシーについて

既存のワクチンで注意喚起されているリスクの一つとして、本剤のショック、アナフィラキシーのリスクについて評価を行った。各試験のデータカットオフ日までに、ショック、アナフィラキシーに該当する有害事象の報告は認められていない。一方、ショック、アナフィラキシーに関連する事象も含めた定義 (MedDRA SMQ「アナフィラキシー反応」(広域)) に該当する事象が副反応として、初回免疫に関する検討として U0222 試験及び U0231 試験 (計 3,681 例) でそう痒症 58 例 (1.6%)、蕁麻疹 9 例 (0.2%) 及び発疹 6 例 (0.2%) 等が、追加免疫に関する検討として、U0222 試験、U0223 試験及び U0224 試験 (計 2,551 例) でそう痒症 23 例 (0.9%)、発疹 2 例 (0.1%) 等が認められている。タンパク質抗原を有効成分とする本剤においても他のワクチンと同様に、ショック、アナフィラキシーの発現リスクは否定できないと考えることから、添付文書において注意喚起するとともに、製造販売後において安全性監視を行う予定である。

③ 心筋炎・心膜炎について

既存の SARS-CoV-2 ワクチンの mRNA ワクチン (コミナティ筋注及びスパイクバックス筋注) 又は組換えタンパク質ワクチン (ヌバキソビッド筋注) の医薬品リスク管理計画 (RMP) において、心筋炎・心膜炎を安全性検討事項として設定し、注意喚起を行い、発現状況について継続的に評価されている。MedDRA 基本語として自己免疫性心筋炎、好酸球性心筋炎、巨細胞性心筋炎、過敏性心筋症、免疫性心

筋炎、心筋炎、自己免疫性心膜炎、心膜炎、癒着性心膜炎、収縮性心膜炎及び胸膜心膜炎を心筋炎、心膜炎と定義して、本剤の臨床試験における発現状況を確認した結果、各試験のデータカットオフ日（U0222 試験は2回目のデータカットオフ日）までに、心筋炎・心膜炎に該当する有害事象の報告はなかった。

本邦において、本剤と同じ組換えタンパク質ワクチンでは、心筋炎・心膜炎を特定されたリスクとしてはおらず、また、既承認のウイルスベクターを用いた SARS-CoV-2 ワクチンでは、心筋炎・心膜炎を安全性検討事項として設定していない。したがって、心筋炎・心膜炎はモダリティを問わない SARS-CoV-2 ワクチンに共通するリスクではないと考えるため、本剤の RMP の安全性検討事項に心筋炎・心膜炎は設定せず、他の既存の SARS-CoV-2 ワクチンでの最新の安全性情報や継続中の本剤の臨床試験における心筋炎・心膜炎の発現状況を確認し、必要に応じて注意喚起を行う。

7.R.3.5 特別な背景を有する集団における安全性について

COVID-19 重症化リスク因子を有する者及び妊婦及び授乳婦に対する本剤の安全性については以下のとおりである。

① COVID-19 重症化リスク因子を有する者

基礎疾患を有する者等の COVID-19 の重症化リスク因子を有する者も対象被験者に含めて実施された U0222 試験及び U0231 試験の成績から、COVID-19 重症化リスク因子を有する者における本剤の安全性について検討した。

初回免疫時の安全性について、U0222 試験メインパート（成人 Naïve 群、成人既感染群、コホート B）及び U0231 試験（本剤群及びバキスゼブリア群）において認められた有害事象及び副反応について、COVID-19 重症化リスク因子（定義：65 歳以上の高齢者、悪性腫瘍、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病、糖尿病、高血圧、脂質異常症、BMI30 以上の肥満、喫煙、固形臓器移植後の免疫不全、妊娠後半期）の有無別の発現状況を表 64 及び表 65 に示す。重症化リスク因子の有無による有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。なお、U0222 試験のコホート B の被験者は全例 65 歳以上であり、全例重症化リスク因子ありとして取り扱った。

表 64 初回免疫における COVID-19 重症化リスク因子^{a)}の有無別の有害事象及び副反応
(U0222 試験メインパート：安全性解析対象集団)

	成人 Naïve 群		成人既感染群		コホート B
	リスク因子あり (N=1,129)	リスク因子なし (N=1,823)	リスク因子あり (N=28)	リスク因子なし (N=40)	リスク因子あり（高齢者） (N=118)
特定局所有害事象	1,066 (94.4)	1,752 (96.1)	26 (92.9)	40 (100.0)	97 (82.2)
特定局所副反応	1,066 (94.4)	1,751 (96.1)	26 (92.9)	40 (100.0)	97 (82.2)
特定全身有害事象	877 (77.7)	1,510 (82.8)	26 (92.9)	35 (87.5)	63 (53.4)
特定全身副反応	876 (77.6)	1,510 (82.8)	25 (89.3)	35 (87.5)	63 (53.4)
特定外有害事象	222 (19.7)	360 (19.7)	6 (21.4)	12 (30.0)	42 (35.6)
特定外副反応	87 (7.7)	145 (8.0)	4 (14.3)	6 (15.0)	17 (14.4)

発現例数 (%), N: 解析対象例数

a) 65 歳以上の高齢者、悪性腫瘍、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病、糖尿病、高血圧、脂質異常症、BMI30 以上の肥満、喫煙、固形臓器移植後の免疫不全、妊娠後半期

表 65 初回免疫における COVID-19 重症化リスク因子^{a)}の有無別の有害事象及び副反応
(U0231 試験：安全性解析対象集団)

	リスク因子あり		リスク因子なし	
	本剤群 (N=241)	パキスゼブリア群 (N=256)	本剤群 (N=370)	パキスゼブリア群 (N=354)
特定局所有害事象	215 (89.2)	211 (82.4)	339 (91.6)	308 (87.0)
特定局所副反応	215 (89.2)	211 (82.4)	339 (91.6)	308 (87.0)
特定全身有害事象	170 (70.5)	197 (77.0)	277 (74.9)	292 (82.5)
特定全身副反応	170 (70.5)	197 (77.0)	277 (74.9)	292 (82.5)
特定外有害事象	42 (17.4)	44 (17.2)	74 (20.0)	47 (13.3)
特定外副反応	13 (5.4)	15 (5.9)	20 (5.4)	11 (3.1)

N：解析対象例数、発現例数 (%)

a) 65 歳以上の高齢者、悪性腫瘍、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病、糖尿病、高血圧、脂質異常症、BMI30 以上の肥満、喫煙、固形臓器移植後の免疫不全、妊娠後半期

また、追加免疫時の COVID-19 重症化リスク因子の有無別の安全性について、初回免疫及び追加免疫に用いた治験薬別に以下の A～E の集団について解析した結果を表 66 に示す。COVID-19 重症化リスク因子の有無による有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。

- A) 初回免疫としてコミナティ筋注を 2 回接種後、追加免疫として本剤を 1 回接種した被験者について、U0222 試験メインパートの成人既接種群、U0223 試験の本剤群、U0224 試験のコホート B の結果から解析
- B) 初回免疫としてスパイクバックス筋注を 2 回接種後、追加免疫として本剤を 1 回接種した被験者について、U0224 試験のコホート A 及びコホート C の結果から解析
- C) U0222 試験メインパートで初回免疫として本剤を 2 回接種後、追加免疫として本剤を 1 回接種した被験者について、U0222 試験の成人 Naïve 群及びコホート B の結果から解析
- D) U0222 試験メインパートで初回免疫として本剤を 2 回接種後、追加免疫として本剤を 1 回接種した成人既感染群の結果から解析
- E) 初回免疫としてコミナティ筋注を 2 回接種後、追加免疫としてコミナティ筋注を 1 回接種した被験者について、U0223 試験のコミナティ群の結果から解析

表 66 追加免疫における COVID-19 重症化リスク因子^{a)}の有無別の有害事象及び副反応 (安全性解析対象集団)

	A	B	C	D	E
解析対象試験	U0222・U0224・ U0223 試験併合	U0224 試験	U0222 試験 (成人 Naïve + コホート B)	U0222 試験 (既感染者)	U0223 試験
初回免疫ワクチン	コミナティ筋注	スパイクバックス筋注	本剤	本剤	コミナティ筋注
追加免疫ワクチン	本剤	本剤	本剤	本剤	コミナティ筋注
リスク因子あり					
	N=95	N=71	N=938	N=21	N=46
特定局所有害事象	78 (82.1)	65 (91.5)	821 (87.5)	20 (95.2)	34 (73.9)
特定局所副反応	78 (82.1)	64 (90.1)	821 (87.5)	20 (95.2)	34 (73.9)
特定全身有害事象	55 (57.9)	46 (64.8)	741 (79.0)	16 (76.2)	35 (76.1)
特定全身副反応	55 (57.9)	46 (64.8)	741 (79.0)	16 (76.2)	35 (76.1)
特定外有害事象	39 (41.1)	8 (11.3)	77 (8.2)	3 (14.3)	38 (82.6)
特定外副反応	33 (34.7)	3 (4.2)	38 (4.1)	1 (4.8)	37 (80.4)
リスク因子なし					
	N=105	N=55	N=1,287	N=30	N=57
特定局所有害事象	83 (79.0)	52 (94.5)	1,190 (92.5)	28 (93.3)	41 (71.9)
特定局所副反応	83 (79.0)	52 (94.5)	1,190 (92.5)	28 (93.3)	41 (71.9)
特定全身有害事象	73 (69.5)	37 (67.3)	1,111 (86.3)	24 (80.0)	47 (82.5)
特定全身副反応	73 (69.5)	37 (67.3)	1,111 (86.3)	24 (80.0)	47 (82.5)
特定外有害事象	58 (55.2)	9 (16.4)	101 (7.8)	2 (6.7)	49 (86.0)
特定外副反応	52 (49.5)	2 (3.6)	55 (4.3)	1 (3.3)	48 (84.2)

発現例数 (%), N：解析対象例数

a) 65 歳以上の高齢者、悪性腫瘍、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病、糖尿病、高血圧、脂質異常症、BMI30 以上の肥満、喫煙、固形臓器移植後の免疫不全、妊娠後半期

② 妊婦・授乳婦について

本剤の臨床試験では、妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦は被験者対象から除外されていた。妊婦への本剤の接種に関連する情報として、2023 年 2 月 8 日までに、国内 U0222 試験及び U0231 試験において本剤を接種した被験者における妊娠例が 7 例（U0222 試験で 6 例、U0231 試験で 1 例）認められ、そのうち自然流産 2 例と稽留流産 1 例が重篤な有害事象として報告された。いずれも治験薬との因果関係は否定された。これらの重篤な有害事象以外で妊娠例に発現した有害事象は、いずれも重症度が Grade 2 以下の特定有害事象であり、転帰はいずれも回復とされている。

海外で実施中の U0232 試験（クロスオーバー試験のため、妊娠判明時点の直前に接種した治験薬で例数を集計）では、2023 年 2 月 8 日までに本剤接種例として 33 例、プラセボ接種例として 25 例の妊娠例が認められ、そのうち、自然流産 2 例（本剤接種例、プラセボ接種例各 1 例）、母体死亡及び胎児死亡を発現した 1 例（プラセボ接種例）、弯足 1 例（プラセボ接種例）が重篤な有害事象として報告された。いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象以外に認められた有害事象の多くは特定有害事象であり、Grade 3 の発熱 1 例を除き、重症度は Grade 2 以下であった。特定外有害事象として Grade 3 の頻脈 1 例が認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。

本剤接種後に報告された妊娠に関連する有害事象は、いずれも治験薬接種との時間的関連性が認められない又は他の要因の関与が疑われ、本剤接種との因果関係が明確でないこと、現時点で出産が報告されている 6 例（U0222 試験、U0232 試験各 3 例）ではいずれも母子ともに有害事象が認められていない。

以上、臨床試験で得られた情報及び非臨床試験における評価において、現時点で、妊娠中の本剤接種によるリスクは特定されていないが、妊婦又は妊娠している可能性のある女性における本剤の安全性については情報が不足しており、製造販売後において安全性監視を行うとともに、情報収集を行い、必要に応じて適切に安全対策措置を講じる予定である。また、授乳婦に対する本剤の接種に係る情報が得られていないことから、妊婦に対する接種と同様に情報収集及び安全性評価が必要と考える。

7.R.3.6 ワクチン関連疾患増強（VAED）について

本剤の臨床試験では、Brighton Collaboration の VAED 評価に関するガイドライン（Vaccine. 2021; 39: 3053-66）を参考に、①VAED 又は VAERD が報告された症例及び②本剤接種後の重度の COVID-19 発症例のいずれかの条件に該当する症例を、VAED 及びワクチン関連呼吸器疾患増強（VAERD）の可能性のある症例として検討した。

本剤の初回免疫後の各試験のデータカットオフ日（U0222 試験は 2 回目のデータカットオフ日）までに、VAED 及び VAERD は報告されなかった。また、本剤による初回免疫後の重度の COVID-19 発症例は、U0222 試験及び U0231 試験で各 2 例認められた。U0222 試験の 2 例は、2 型糖尿病及び脂質異常症の合併症を有する 5■ 歳女性における 2 回目接種 116 日目の発症及び合併症のない 5■ 歳男性における 2 回目接種 109 日目の発症であった。U0231 試験では、合併症のない 2■ 歳女性における 1 回目接種 2 日目の発症及び合併症のない 5■ 歳の女性における 1 回目接種 11 日目の発症であった。1 例を除き、合併症を有する被験者での発症例、免疫獲得前の発症と考えられる症例であり、明確に VAED 及び VAERD を示唆する症例は認められていない。本剤の追加免疫に関する各試験のデータカットオフ日までに VAED、VAERD 及び重度の COVID-19 発症例は報告されなかった。

理論上、本剤接種後に VAED が発現する可能性は否定できず、VAED を発現した場合、呼吸器疾患の増強などを引き起こし、重大な転帰に至る可能性があることから、RMP において重要な潜在的リスクに設定し、製造販売後も引き続き VAED 及び VAERD の発現状況を確認する。

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。

2023 年 3 月現在、本邦において流行している SARS-CoV-2 は主にオミクロン株であり、公的接種として主に使用されているワクチンは、起源株及びオミクロン株に由来する有効成分を含む 2 価ワクチンであり、追加免疫のみに用いられる。初回免疫には、起源株に由来する有効成分のみを含む 1 価ワクチンが使用されている。

本剤の初回免疫に関する検討を行った U0221 試験、U0222 試験メインパート及び U0231 試験の被験者から採取した血清について、過去の VOC も含む主な SARS-CoV-2 変異株に対する中和抗体価を測定したところ、D614G 株、アルファ株、ベータ株、ガンマ株及びデルタ株に対しては中和活性が認められたのに対し、オミクロン株に対する中和抗体価は多くの検体で LLOQ 未満であった（7.R.2.2.4 参照）。また、本剤の初回免疫による COVID-19 発症予防効果を検討する U0232 試験の結果から、本剤の初回免疫では、オミクロン株流行下において高い発症予防効果は期待できないものの、既承認の SARS-CoV-2 ワクチンによる初回免疫時と同程度の効果が期待できると考えている（7.R.2.2.3 参照）。

一方、本剤を追加免疫として接種した U0222 試験サブパート、U0223 試験及び U0224 試験の被験者の血清検体を用いて SARS-CoV-2 変異株に対する中和抗体価を測定したところ、オミクロン株（BA.1、BA.2、BA.2.12.1、BA.4.2 及び BA.4-5）に対する中和活性は初回免疫後に比べて高く、コミナティ群と本剤群の中和抗体価は同程度であった（7.R.2.3.3 参照）。これらの結果から、本剤を追加免疫として接種した場合、オミクロン株を含む変異株に対しても一定の有効性が期待できると考える。

2023 年 3 月末時点で、初回免疫（20 歳以上）又は追加免疫（20 歳以上、3 回目接種）の接種未完了者数は、それぞれ約 1,200 万人、約 2,500 万人と推定される⁴⁹⁾。現在、本邦における SARS-CoV-2 ワクチンの接種については、初回免疫（1 回目及び 2 回目の接種）には、コミナティ筋注（1 価：起源株）及びヌバキソビッド筋注が、追加免疫には、オミクロン株対応 2 価ワクチン（mRNA ワクチンのみ）の接種が使用されている（令和 5 年 3 月 8 日付け厚生労働省発健 0308 第 15 号「新型コロナウイルス感染症に係る予防接種の実施について（指示）」の一部改正について、新型コロナウイルス感染症に係る臨時の予防接種実施要領（令和 5 年 3 月 8 日更新版）等）。追加免疫においては、オミクロン株対応 2 価ワクチンの接種が推奨されているが、起源株に対する抗原のみを含むヌバキソビッド筋注は、追加免疫（3 回目又は 4 回目接種）を検討した臨床試験において、経時的な中和抗体価の減衰に対する再賦活化及び変異株に対する中和活性の上昇が示されていることを根拠に、アレルギーの既往等により mRNA ワクチンを接種できない者に対する選択肢として使用されている。したがって、本剤は、ヌバキソビッド筋注と同様に、初回免疫及び追加免疫に用いるワクチンの選択肢の一つとなり得る。

本申請での接種対象は成人であるが、5 歳以上の小児を含む 19 歳以下の者を対象とした臨床試験を実施中であり、今後、青少年及び小児に対しても本剤が新たな選択肢となるよう接種対象年齢の拡大を目指している。

なお、SARS-CoV-2 による感染症は、今後も新たな変異株の発生と急速な感染拡大を繰り返す可能性のある疾病であり、流行している又は流行することが予測される変異株に対するワクチンが必要になることが議論されており、本剤を親ワクチンとして新たな変異株に対応するワクチンの開発を計画している。

⁴⁹⁾ 2023 年 3 月 27 日公表「年齢階級別の実績」 (<https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html>) 最終確認日：2023 年 3 月 30 日) から算出

機構の判断は以下のとおりである。

本邦では、2023年3月31日時点で、SARS-CoV-2感染症に対する治療薬及びSARS-CoV-2による感染症の予防を目的とするワクチンがそれぞれ複数承認されている。

本剤の初回免疫に係る有効性は、有効性を評価するための主要な試験であるU0231試験において、中和抗体のGMTについて対照薬に対する優越性、抗体応答率について、対照薬に対する非劣性が検討された(7.3.1、7.R.2.2.3参照)。本剤の追加免疫における有効性については、U0223試験において、コミナティ筋注による初回免疫を完了した者を対象に、中和抗体のGMT及び抗体応答率について、本剤の対照薬に対する非劣性が示されるとともに、本剤を追加接種することで初回免疫に用いたワクチンの種類に限らず、初回免疫後経時的に低下した中和抗体価の再上昇が確認された(7.R.2.3参照)。また、安全性について、本剤の臨床試験で示された安全性プロファイルは既承認のSARS-CoV-2ワクチンと大きく異なる傾向は認められておらず、忍容可能と考える。

本邦では、既承認のSARS-CoV-2ワクチンによる初回免疫完了者は80.2%、追加免疫(1回目)完了者は68.6%であり²⁾、そのほとんどがmRNAワクチンによる接種を受けている。一方、mRNAワクチン接種後の副反応の懸念やその他様々な理由により、mRNAワクチンの接種やワクチン接種自体を躊躇している者が存在していると考えられる。したがって、mRNAワクチンとは異なるプラットフォームのワクチンの一つとして、本剤を承認し、SARS-CoV-2による感染症に対するワクチンの新たな選択肢を増やす意義はあると考える。また、現在実施されている公的接種については、感染症法上の位置づけを、現時点の2類感染症から5類感染症への変更が予定されているが、当面の間はCOVID-19の重症化リスクの高い高齢者等を主要な接種対象者として、継続して予防接種を実施することが検討されている(令和5年1月27日付け新型コロナウイルス感染症対策本部決定「新型コロナウイルス感染症の感染症法上の位置づけの変更等に関する対応方針について」⁵⁰⁾、令和5年3月7日開催 第45回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会⁵¹⁾)。このような状況を踏まえると、本剤の導入が今後のSARS-CoV-2ワクチンの安定的な供給に資することが期待される。

本剤の有効性の評価は主として免疫原性の結果に基づくものであり、現時点で得られているU0232試験に関する情報から、初回免疫としての本剤の接種のみでは現在流行中のオミクロン株に対して高い有効性を期待することはできないものの、本剤の初回免疫に加えて追加免疫を行うこと、また、他のSARS-CoV-2ワクチンで初回免疫を完了した者に対して本剤による追加免疫を行うことにより、SARS-CoV-2に対する免疫賦与及び免疫の再賦活化が可能であり、一定の有効性は期待できると考えられる。以上より、既承認のSARS-CoV-2ワクチンと同様に、本剤の効能・効果を「SARS-CoV-2による感染症の予防」と設定することは可能と判断した。

7.R.5 用法・用量について

本剤の申請時の用法・用量は、「抗原製剤と専用混和液を混合する。初回免疫の場合、1回0.5mL(抗原として10µg)を合計2回、通常4週間の間隔で筋肉内に接種する。追加免疫の場合、1回0.5mLを筋肉内に接種する」とされていた。

申請者は、用量設定及び接種対象年齢等について、以下のように説明している。

初回免疫の用量は、20歳以上の健康成人を対象としたU0221試験において本剤を抗原量として5µg又は10µgを21日間隔で2回接種した時の安全性及び免疫原性の結果から検討した。免疫原性の評価で

⁵⁰⁾ https://www.kantei.go.jp/jp/singi/novel_coronavirus/th_siryoku/kihon_r2_050127.pdf (最終確認日: 2023年3月31日)

⁵¹⁾ 資料 1-1: https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_31559.html (最終確認日: 2023年3月31日)

は、治験薬 2 回目接種 28 日後の SARS-CoV-2 中和抗体価が本剤 5 µg 群と比較して本剤 10 µg 群で高かった (表 16)。また、細胞性免疫の指標としてスパイク抗原特異的な IFN-γ 産生細胞数は本剤 5 µg 群及び 10 µg 群のいずれの群でも増加が認められた。安全性の評価では、本剤 10 µg 群で発現割合がより高い有害事象が認められているものの (表 18)、いずれの用量でもほとんどの有害事象は重症度が Grade 2 以下であり、全ての有害事象はデータカットオフ日までに回復が認められ、忍容性は良好であった。以上の結果から、以降の臨床試験では、安全性に問題が認められず、より高い中和抗体価が示された 10 µg (抗原量として) を 1 回接種あたりの用量と設定した。

本剤の初回免疫の有効性を検討する主要な試験である U0231 試験も含め、U0221 試験以外の臨床試験では、初回免疫としての 1 回目接種及び 2 回目接種の接種間隔を 4 週間と設定した。U0231 試験におけるバキスゼブリア筋注との免疫原性の比較結果から、本剤の SARS-CoV-2 起源株に対する有効性は一定程度期待でき (7.R.2.2 参照)、U0222 試験も含めた本剤の初回免疫における安全性及び忍容性は許容可能と判断したことから (7.R.3 参照)、本剤の初回免疫の用法・用量は抗原 10 µg を含有する 0.5 mL を 1 回分として、4 週間隔で 2 回筋肉内接種することと設定した。

追加免疫に係る検討では、本剤 1 回接種あたりの用量を初回免疫における用量と同様に抗原量として 10 µg とし、臨床試験を実施した。U0223 試験において、コミナティ筋注で初回免疫を完了した者を対象に追加免疫として本剤を接種したときの免疫原性及び安全性と検討した結果、免疫原性について、コミナティ筋注に対する本剤の非劣性が示された (7.R.2.3 参照)。また、U0222 試験サブパート及び U0224 試験の結果からも、U0223 試験と同様にベースライン (追加接種前) と比較した本剤の追加接種 28 日後の中和抗体価の上昇が確認された (7.2.1.2 及び 7.3.2 参照)。安全性も初回免疫時と同様に大きな懸念は認められなかったことから、上記の用法・用量を設定した。

なお、用法・用量における「抗原製剤と専用混和液を混合する。」との記載については、専用混和液を適切な容量 (0.75 mL) 採取し、抗原製剤に加えて混合するとの手順を用法・用量において明確化する必要があると考え、「抗原製剤に専用混和液 0.75 mL を加え混合する。」とする。また、本剤の接種対象については、以下のように設定し、既承認 SARS-CoV-2 ワクチンの添付文書を参考に、添付文書の「用法・用量に関連する注意」にて情報提供及び注意喚起する予定である。

本剤の初回免疫及び追加免疫の接種対象者は、本申請に係る臨床試験で検討した 20 歳以上の者とする。なお、5 歳以上の小児を含む 19 歳以下の者を対象とした臨床試験を実施中であり、本剤の接種対象年齢の引下げが可能であるか検討予定である。

本剤の追加免疫について、本申請の評価資料とした臨床試験では、初回免疫完了後の被験者に対する本剤の 3 回目接種 (追加免疫として 1 回目接種) に係る検討を行った (7.2.1.2、7.2.2 及び 7.3.2 参照)。しかしながら、本邦における SARS-CoV-2 ワクチンの公的接種では、成人は 2 回目以降の追加免疫 (4 回目以降の接種) が可能とされており、SARS-CoV-2 ワクチンの 3 回接種完了者の割合も高いことを踏まえ、2 回目以降の追加免疫に関する検討を U0223 試験及び U0224 試験において実施中である。U0224 試験における 2 回目の追加免疫における変異株に対する免疫原性の結果は表 51 に示すとおり、1 回目の追加免疫と同等又はそれを上回る免疫応答が確認された。さらに、既承認ワクチンによる 1 回目の追加免疫を完了した 60 歳以上の成人を対象に本剤又はコミナティ筋注を 1 回接種した際の安全性及び免疫原性を検討する国内臨床試験 (U0226 試験)⁵²⁾ を実施中であり、2 回目の追加免疫後において、接種前に比べて中和抗体価の上昇が認められた (表 67)。

⁵²⁾ <https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220224> (最終確認日: 2023 年 3 月 31 日)

表 67 2 回目の追加免疫後の SARS-CoV-2 中和抗体の GMT (U0226 試験：免疫原性評価対象集団)

	本剤群 (N=96)		コミナティ群 (N=94)	
	n	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	n	GMT [両側 95%CI] ^{a)}
接種前	96	24.66 [20.05, 30.33]	94	24.41 [19.97, 29.82]
接種 14 日後	94	72.15 [59.42, 87.61]	90	133.00 [113.54, 155.78]
接種 28 日後	93	58.94 [48.51, 71.59]	90	91.90 [78.53, 107.54]

SARS-CoV-2 起源株に対するマイクロ中和アッセイ

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には $0.5 \times \text{LLOQ}$ の値が用いられた (LLOQ=5)

N：解析対象例数、n：評価例数

a) 対数変換した抗体価に対して各群、各測定時点の平均値及びその両側 95%CI を算出し、それらを逆対数変換することにより推定

U0226 試験における本剤の 2 回目の追加免疫における安全性の結果について、治験薬接種後 7 日間に収集された特定有害事象 ⁵³⁾ の発現割合を表 68 に示す。これまで得られている 1 回目の追加免疫として使用した際の本剤の安全性プロファイルと大きく異なる傾向は認められていない。また、重篤な有害事象は認められなかった。

表 68 治験薬接種後 7 日間における特定有害事象 (U0226 試験：安全性解析対象集団)

		本剤群 (N=99)		コミナティ群 (N=99)	
		全体	Grade 3 以上	全体	Grade 3 以上
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所	全体	76 (76.8)	0	82 (82.8)	2 (2.0)
	疼痛	76 (76.8)	0	80 (80.8)	0
	紅斑／発赤	13 (13.1)	0	12 (12.1)	2 (2.0)
	硬結	15 (15.2)	0	14 (14.1)	0
	腫脹	13 (13.1)	0	11 (11.1)	0
全身	全体	50 (50.5)	2 (2.0)	58 (58.6)	1 (1.0)
	発熱	2 (2.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	0
	悪心／嘔吐	8 (8.1)	0	11 (11.1)	0
	下痢	0	0	6 (6.1)	0
	頭痛	18 (18.2)	0	25 (25.3)	0
	倦怠感	25 (25.3)	1 (1.0)	33 (33.3)	1 (1.0)
	筋肉痛	39 (39.4)	0	40 (40.4)	1 (1.0)
	関節痛	9 (9.1)	0	14 (14.1)	0
	悪寒	4 (4.0)	0	5 (5.1)	0

N：解析対象例数、n：発現例数

現時点で得られている免疫原性及び安全性の結果から、既承認の SARS-CoV-2 ワクチンと同様に、2 回目以降の追加免疫における本剤の使用は可能であり、減衰した免疫の再賦活化の点で一定の有効性が期待できるものとする。U0226 試験では、5 回目接種に関する検討を行うために継続中であり、U0223 試験等の現在実施中の試験において、本剤の追加免疫に関する新たな結果が得られた場合には、適切に医療現場等に情報提供する。

機構は、以上の申請者の説明、並びに 7.R.2 項及び 7.R.3 項の検討を踏まえ、接種対象者を 20 歳以上の者とし、本剤の用法・用量について、初回免疫及び追加免疫における用量及び接種回数、並びに初回免疫における接種間隔を申請内容のとおりを設定することは可能と判断した。また、製剤の用時調製に関する記載の変更についても、適正使用の観点から、申請者の提案する記載とすることは受入れ可能である。

なお、本申請で評価資料として提出された本剤の追加免疫に係る臨床試験においては、いずれにおいても初回免疫後に 1 回目の追加免疫として本剤を接種した際の安全性及び免疫原性の結果が示されているが (7.2.1.2、7.2.2、7.3.2 参照)、追加で示された U0224 試験及び U0226 試験の結果 (表 51 及び表 67)

⁵³⁾ 特定局所有有害事象 (疼痛、紅斑／発赤、硬結、腫脹) 及び特定全身有害事象 (発熱、悪心／嘔吐、下痢、頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪寒)

から、既承認の SARS-CoV-2 ワクチンによる 1 回目の追加接種を完了した 60 歳以上の成人に対する 2 回目の追加免疫としての本剤の接種においても一定の免疫応答が確認され、安全性上の問題も特段認められていないと考えられた。既承認の SARS-CoV-2 ワクチンでは接種可能な追加免疫の回数を規定しておらず、現在の本邦における SARS-CoV-2 ワクチンの接種状況として過去の接種回数や用いられたワクチンの種類は年齢や職業等により異なることから、SARS-CoV-2 ワクチンの初回免疫を完了した者に対しては、それ以降の接種回数や過去に用いたワクチンの種類を限定せず、本剤の追加免疫としての使用を可能とすることには一定の意義があると考ええる。ただし、追加接種を行う時期については、初回免疫完了から 6 カ月以上の間隔をあけて本剤の追加接種に関する検証的試験が実施されたこと、本邦において既承認の組換えコロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチンであるヌバキソビッド筋注を追加免疫に用いる場合は前回の SARS-CoV-2 ワクチン接種から 6 カ月以上経過後に行うこととされており、医療現場における理解のし易さ等を考慮し、本剤による追加接種については「前回の SARS-CoV-2 ワクチンの接種から少なくとも 6 カ月経過した後」に実施する旨を用法・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る。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

7.R.6.1 製造販売後の調査等について

申請者は、本剤の製造販売後の調査について、以下のように説明している。

本剤の重要な潜在的リスクとしてショック、アナフィラキシー、並びに VAED 及び VAERD を、重要な不足情報として妊婦又は授乳婦における安全性を安全性検討事項として設定する。これらの安全性検討事項について、本剤の使用実態下における安全性を確認するための使用成績調査(目標例数:1,000 例)を実施する予定である。なお、現在本邦において実施中の SARS-CoV-2 ワクチンによる予防接種は、主にオミクロン株対応の 2 価ワクチンによる追加免疫であり、起源株に対応した 1 価ワクチンである本剤の追加免疫としての使用は限定的であると考えられる一方で、現時点では初回免疫及び追加免疫のそれぞれについて本剤がどの程度用いられるかを想定することは困難である。したがって、調査における初回免疫及び追加免疫の各調査対象の例数については現時点では設定していない。

また、実施中の U0232 試験については、VAED 及び VAERD 等の安全性監視活動として継続的に評価を行い、また、最終的な結果が得られた段階で本剤の安全性及び臨床的有効性の評価を改めて行う予定である。

機構は以下のように考える。

7.R.3 項に記載したとおり、現時点では、本剤の臨床試験の対象から除外されていた者も含め、高齢者、妊婦等の特別な背景を有する者における本剤の安全性及び有効性のデータは限定的であることから、使用実態下における安全性監視として製造販売後調査を実施するとの申請者の方針については受入れ可能である。特に、今後も引き続き SARS-CoV-2 ワクチンの接種推奨の対象となると考えられる高齢者については、現時点で得られている情報からは特段の安全性上の懸念は認められていないが、SARS-CoV-2 ワクチンの接種が優先的に進められていた背景の影響もあり臨床試験において十分な例数での検討が困難であったことを踏まえ、調査においても適切に情報収集を行い、基礎疾患の有無等の背景も踏まえて新たな注意喚起の要否等を評価する必要があると考える。また、現時点では本剤が初回免疫と追加免疫でどの程度使用されるか等の想定が困難であるとの申請者の説明について一定の理解はできるものの、本剤の追加免疫に係る臨床試験に組み入れられた被験者数は限られており、追加免疫としての接種回数が

増えた場合の安全性等の情報についても今後収集する必要があることから、製造販売後調査においては、追加免疫について一定数の調査が可能となるよう計画することが適切と考える。

なお、本剤の安全性検討事項について、7.R.3 項にも記載したとおり、心筋炎・心膜炎についても本剤の重要な潜在的リスクとして設定する必要がある。当該安全性検討事項については製造販売後調査、継続中の臨床試験等の追加の医薬品安全性監視活動で得られた結果からも評価を行う必要がある。また、本申請では中間報告書のみが提出されていることから、継続中の U0232 試験も含め、本剤の臨床試験で今後得られる情報に基づく本剤の安全性・有効性評価も製造販売後の検討として重要であり、評価結果を適切に医療従事者に情報提供する必要があると考える。

製造販売後の検討事項及び製造販売後調査については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6.2 接種過誤防止について

本剤は、抗原製剤及び専用混和液から構成され、用時調製の上使用するワクチンであり、いずれの製剤もバイアルに充てんされた液剤である。7.R.5 項にて申請者が説明するとおり、適切な量の専用混和液を抗原製剤に混合するという手順を遵守する必要がある。専用混和液に抗原製剤を混合する、専用混和液以外の溶液を抗原製剤と混合する、両剤の混合操作を失念し、専用混和液又は抗原製剤のいずれかの製剤のみを接種する等の接種過誤が懸念される。

申請者は、想定される接種過誤防止策について、以下を行う旨を説明している。

- ・ 識別性を確保するため、両剤のキャップの色を分け、各バイアルのラベルの色調もキャップに合わせたものとする。
- ・ 各バイアルに記号を付した上で、ラベルに混合する手順に関する記載を含める。
- ・ 両バイアルを包装する紙箱には、2 つのバイアルから構成されるワクチンであること、両バイアルの薬液を混合して使用する旨を記載する。
- ・ 用時調製方法に関する情報提供資材、その他説明用動画資材等を用いた複数の方法での適正使用に係る情報提供を行う。

機構は以下のように考える。

本剤は製剤 1 単位が 2 回接種分であり、専用混和液が抗原製剤と同梱されて提供される点で流通している既承認の SARS-CoV-2 ワクチンとは異なる状況であるため、他のワクチンの用法・用量と混同する可能性は低く、本剤の添付文書等に表示された用法・用量に従って適切に調製及び接種が行われると期待される。しかしながら、上記のとおり接種過誤に係る懸念は想定されることから、本剤の導入に際しては、本剤の使用方法やその注意すべき事項について適切に情報提供を行い、医療従事者等の理解を得ることが必要と考える。申請者の予定している上記の接種過誤防止策を講じた上で、本剤の適正使用上のリスク情報が得られた場合には、速やかに評価を行い、必要に応じて更なる安全対策を講じることが重要と考える。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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 5.3.5.1-02、CTD 5.3.5.1-03）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. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の、SARS-CoV-2 による感染症の予防に対する有効性が示され、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。本品目は、既承認の 2 価ワクチンの接種対象ではない SARS-CoV-2 ワクチン未接種者に対する初回免疫及び mRNA ワクチンの接種ができない被接種者に対する使用において、選択肢の一つとして医療現場に本品目を提供する臨床的意義はあると考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和 5 年 5 月 16 日

申請品目

[販 売 名] コブゴーズ筋注
[一 般 名] 組換えコロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 11 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。

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 有効性について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.1 臨床データパッケージ及び審査の方針について」及び「7.R.2 有効性について」に関する機構の判断について、以下の意見が出された。

- 本剤の有効性の評価について、免疫原性を指標とせざるを得なかったことについては理解するが、実施中の海外第Ⅲ相試験 (U0232 試験) で検討された COVID-19 の発症予防効果の結果についても併せて評価することは必要である。また、症候性 COVID-19 に基づく発症予防効果だけではなく、COVID-19 の重症化の抑制効果等の結果についても確認する必要がある。
- 初回免疫のみではオミクロン株に対して高い有効性を期待できないことについて情報提供が必要である。
- 追加免疫に関して、変異株に対する有効性に関する検討は限られていることから、実施中の臨床試験から得られる免疫原性に関する検討結果や臨床的有効性の検討結果等、新たな情報が得られた場合には適切な情報提供が必要である。

申請者より提出された、海外第Ⅲ相試験 (U0232 試験) における本剤の有効性に係る主要評価項目以外の検討結果 (1 回目のデータベースロック時点) は以下のとおりである。なお、いずれについても発現例数が限られており、結果の解釈には注意する必要がある。

- ・ 治験薬 2 回目接種 14 日以降に mITT 集団（本剤群 5,256 例、プラセボ群 2,633 例）において認められた重度の COVID-19 発症例⁵⁴⁾ は、本剤群で 0 例（1,000 人年あたりの発症率 [両側 95%CI] : 0.00 [0.00, 11.31] ）、プラセボ群で 1 例（1,000 人年あたりの発症率 [両側 95%CI] : 6.06 [0.15, 33.75] ）であり、VE は 100.0%であった。
- ・ 事後解析として、治験薬 2 回目接種 14 日以降に mITT 集団において認められた入院を伴う COVID-19 発症例について検討したところ、本剤群で 1 例（1,000 人年あたりの発症率 [両側 95%CI] : 3.07 [0.08, 17.09] ）、プラセボ群で 3 例（1,000 人年あたりの発症率 [両側 95%CI] : 18.18 [3.75, 53.14] ）であり、VE [両側 95%CI] は 83.2 [−61.5, 98.2] %であった。

本剤の開発時において、追加免疫による臨床的有効性に関する検討は行われていないが、申請者は、製造販売後調査において COVID-19 の発症状況を確認する計画としており、また、継続中の臨床試験において追加免疫に関する検討を予定している。

以上の検討結果及び今後の検討予定も踏まえ、「7.R.2 有効性について」において示した本剤の有効性に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、初回免疫のみではオミクロン株に対する高い有効性は期待できないこと、追加免疫に関して今後得られる検討結果について適切に情報提供するよう申請者に求め、申請者は適切に対応する旨を回答した。

1.2 安全性について

専門協議において、専門委員から、以下の意見が出され、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

- ・ 本剤の接種を選択する者には、mRNA を有効成分とする既承認 SARS-CoV-2 ワクチン接種の際に重い副反応を経験した者も含まれることが想定されるため、当該背景を有する者における本剤接種時の安全性に関する情報が収集できれば有用な情報となると考える。
- ・ 高齢者や妊婦等、本剤接種時の安全性の検討が不十分又は検討されていない集団への本剤の接種も想定されるため、既承認の SARS-CoV-2 ワクチンと同様に、重篤な有害事象等の発現状況にも注視しながら慎重に使用する必要がある。

機構は、開発時に得られた情報が限られている又は情報が得られていない集団が本剤の接種対象となり得ることを踏まえ、本剤に関する医療従事者及び被接種者に対する適切な情報提供、製造販売後調査や副反応報告等からの情報収集を行うとともに、製造販売後に得られた情報から評価及び医療現場への適切な情報提供を行うよう申請者に求め、申請者は適切に対応する旨を回答した。

⁵⁴⁾ COVID-19 発症例のうち以下のいずれかの基準を満たす場合に重度の COVID-19 発症例とされた。

- ・ 重度の全身性疾患を示す臨床徴候（呼吸数 30 回/分以上、心拍数 125 回/分以上、SpO₂ 93%以下又は PaO₂/FiO₂ 300 mmHg 未満）
- ・ 呼吸不全（高流量酸素、非侵襲性換気、機械的換気、又は体外式膜型人工肺を必要とする）
- ・ ショックの徴候（収縮期血圧 90 mmHg 未満、拡張期血圧 60 mmHg 未満、又は昇圧剤が必要）
- ・ 重大な急性腎機能障害、肝機能障害、又は神経機能障害
- ・ 集中治療室への入室
- ・ 死亡

1.3 本剤の位置付けについて

専門協議において、専門委員から以下の意見が出され、審査報告(1)の「7.R.4 本剤の位置付け及び効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

- mRNAを有効成分とする既承認のSARS-CoV-2ワクチンの接種による副反応が強かったために継続して接種ができなかった者、副反応を懸念して接種を控えている者等に対して、本剤の導入により選択肢を増やす意義はある。
- SARS-CoV-2のオミクロン株に対する有効性は高くないと考えられるものの、起源株に対する免疫の付与、追加免疫による免疫の再賦活化のための使用は可能と考える。今後流行する株が不明であることも考慮すると、SARS-CoV-2ワクチンの選択肢の1つとして本剤を使用可能とすることに意義はある。

なお、WHOは2023年5月5日、COVID-19に係る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)の宣言を終了したが、COVID-19は確立された継続的な健康問題であり、今後も引き続き、SARS-CoV-2ワクチン接種率の向上、疫学的なモニタリング、新たなワクチンや治療薬の開発等が必要である旨を表明しており([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5月9日)、本邦におけるワクチン供給において、国内で製造される本剤を導入する意義は引き続きあると考える。

1.4 医薬品リスク管理計画(案)について

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

- 製造販売後においては、本剤の安全性に限らず、追加免疫時の免疫原性及び有効性の評価を含め、本剤の臨床的な有効性についても可能な限り情報収集し、評価することが期待される。
- 製造販売後における安全性の情報収集と慎重な評価が必要である。
- ワクチンの選択肢が増えるメリットの一方で、生じ得る接種過誤のリスクに対しては、医療現場の負担が少なくかつわかりやすい情報提供等の工夫が必要である。

機構は、本剤の製造販売後においては、引き続き本剤の臨床的有效性の評価が重要であること及び慎重な安全性評価が必要であり、可能な限り本剤の安全性及び有効性に関する情報収集を行い、継続的に本剤のリスク・ベネフィットについて評価するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表69に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表70及び表71に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 69 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	・ ショック、アナフィラキシー ・ 心筋炎、心膜炎 ・ ワクチン関連呼吸器疾患増強（Vaccine-associated enhanced respiratory disease : VAERD）を含むワクチン関連疾患増強（Vaccine-associated enhanced disease : VAED）	・ 妊婦又は授乳婦における安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 70 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 ・ 海外臨床試験（海外第Ⅲ相試験（U0232 試験）） ・ 製造販売後臨床試験（国内第Ⅲ相試験（U0226 試験）） ・ 製造販売後臨床試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（U0223 試験））	・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・ 被接種者向け資材（コブゴーズ筋注の接種を受ける方へ）の作成と提供 ・ 副反応発現状況の定期的な公表

表 71 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	本剤を初回免疫又は追加免疫として接種した場合の使用実態下における安全性を確認する。また、本剤の被接種者における COVID-19 発症状況についても確認する。
調 査 方 法	中央登録方式
対 象 者	本剤を初回免疫又は追加免疫として接種を受けた者
観 察 期 間	初回免疫：本剤 1 回目接種日から 2 回目接種 24 週後まで 追加免疫：接種日から 24 週後まで
予 定 例 数	1,000 例
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、硬結、腫脹、紅斑／発赤）及び全身性有害事象（発熱、悪心、嘔吐、下痢、頭痛、倦怠感、筋肉痛、関節痛、悪寒）の発現の有無

1.5 品質について

1.5.1 原薬及び専用混和液の有効期間について

審査報告（1）において、本剤の原薬及び専用混和液の有効期間について、表 5 及び表 9 に示された長期保存試験の成績に基づき、それぞれの保存容器を用いて、2～8℃で、遮光保存するとき、6 カ月に設定することとされていた（2.1.8 参照及び 2.2.2.5 参照）。

今般、継続中の長期保存試験の 9 カ月時点の成績が追加提出された。申請者は、実施された期間において、原薬及び専用混和液の品質に明確な経時変化の傾向は認められなかったことから、いずれの有効期間についても 9 カ月と設定することは可能と考える旨説明した。

機構は、提出された長期保存試験の成績及び申請者の説明を踏まえ、原薬及び専用混和液の有効期間について、それぞれ、以下のように設定することは可能と判断した。

- ・ 原薬：[] を用いて、2～8℃で、遮光保存するとき、9 カ月
- ・ 専用混和液：[] ゴム栓及びガラスバイアルを用いて、2～8℃で、遮光保存するとき、9 カ月

頁	行	訂正前	訂正後
2～	29～	本剤は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構による創薬支援推進事業「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対するワクチン開発」（公募）に採択され、これまで本邦で主に使用されてきた mRNA ワクチンとは異なるワクチンプラットフォームで、かつ国内で製造するワクチンとして開発されている。	本剤は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構による創薬支援推進事業「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対するワクチン開発」（公募）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（公募）に採択され、これまで本邦で主に使用されてきた mRNA ワクチンとは異なるワクチンプラットフォームで、かつ国内で製造するワクチンとして開発されている。
57	29～33	U0223 試験及び U0224 試験において、各試験のデータカットオフ日までに重篤な有害事象は報告されなかった。データカットオフ日以降、本剤接種後に報告された重篤な有害事象は、U0223 試験において、2 例 2 件（細菌性扁桃炎及び心房細動各 1 例）報告され、転帰は心房細動の 1 例は未回復、細菌性扁桃炎の 1 例は回復であった。U0224 試験では 2 例 2 件（脳幹梗塞及び関節内遊離体各 1 例）認められ、いずれも回復が認められたが、脳幹梗塞を発現した症例では後遺症ありと報告されている。	U0223 試験において、データカットオフ日までに重篤な有害事象は報告されなかった。データカットオフ日以降、本剤接種後に報告された重篤な有害事象は、U0223 試験において、2 例 2 件（細菌性扁桃炎及び心房細動各 1 例）報告され、転帰は心房細動の 1 例は未回復、細菌性扁桃炎の 1 例は回復であった。U0224 試験では、データカットオフ日までに重篤な有害事象が 1 例（膀胱癌）が認められたが、本剤接種との因果関係は否定された。データカットオフ日以降、重篤な有害事象は 2 例 2 件（脳幹梗塞及び関節内遊離体各 1 例）認められ、いずれも回復が認められたが、脳幹梗塞を発現した症例では後遺症ありと報告されている。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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]

抗原製剤に専用混和液 0.75 mL を加え混合する。

初回免疫の場合、1 回 0.5 mL を合計 2 回、通常、4 週間の間隔で筋肉内に接種する。

追加免疫の場合、1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

[承認条件]

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

(修正反映版)

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A-910823	—	スクワレン、トコフェロール及びポリソルベート 80 を含むアジュバント
AU	arbitrary units	—
■	■	■
BCV	Baculovirus	バキュロウイルス
■ 細胞	■ cell	■ 細胞株
BMI	body mass index	体格指数
■	—	■
BVDV	Bovine viral diarrhea virus	ウシウイルス性下痢ウイルス
CAL	cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限にまで培養した細胞
CH ドメイン	central helix domain	—
■	■	—
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease (COVID-19)	SARS-CoV-2 による感染症
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
■	■	■
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
ELISPOT	enzyme-linked immune absorbent spot	酵素結合免疫スポット
EMCV	Encephalomyocarditis Virus	脳心筋炎ウイルス
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
FiO ₂	fraction of inspired oxygen	吸気酸素濃度
■ ■	■	■
GMFR	geometric mean fold rise	幾何平均増加倍率
GMT	geometric mean titer	幾何平均抗体価
■	■	■
■	■	—
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
IFN- γ	interferon-gamma	インターフェロン γ
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	interleukin	インターロイキン
IU	international units	国際単位
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限値
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MCP-1	monocyte chemotactic protein 1	単球走化性タンパク質 1
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MIP-1 α/β	macrophage inflammatory proteins 1 α/β	マクロファージ炎症タンパク質 1 α/β
mITT	modified intent-to-treat	—

細胞	—	—
mRNA	messenger RNA	メッセンジャーRNA
MVB	master virus bank	マスター・ウイルス・バンク
N タンパク質	nucleocapsid protein	ヌクレオカプシドタンパク質
NT ₅₀	50% neutralization titer	50%中和抗体価
PaO ₂	partial pressure of oxygen	動脈血酸素分圧
PBS	phosphate buffered saline	リン酸緩衝食塩水
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PPV	Porcine Parvovirus	ブタパルボウイルス
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
RT-PCR	reverse transcription PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
SDS-PAGE	sodium dodecyl sulfate -polyacrylamide gel electrophoresis	SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動
細胞	—	細胞株
SpO ₂	saturation of percutaneous Oxygen	経皮的動脈血酸素飽和度
	—	—
	—	—
S1	—	RBD を含むスパイクタンパク質のアミノ末端側領域
S2	—	膜貫通領域を含むスパイクタンパク質のカルボキシ末端側領域
TCID ₅₀	50% tissue culture infective dose	組織培養感染用量
Th	helper T cell	ヘルパーT 細胞
UF/DF	ultrafiltration/diafiltration	限外ろ過／透析ろ過
ULOQ	upper limit of quantification	定量上限値
VAED	vaccine-associated enhanced disease	ワクチン関連疾患増強
VAERD	vaccine-associated enhanced respiratory disease	ワクチン関連呼吸器疾患増強
VE	vaccine efficacy	ワクチン有効率
細胞	—	細胞株
VOC	variants of concern	WHO が指定する懸念される変異株
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WVB	working virus bank	ワーキングウイルスバンク
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本薬	—	組換えコロナウイルス (SARS-CoV-2) スパイクたん白質抗原
本剤	—	コブゴーズ筋注