

審査報告書

令和6年8月21日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] ヌバキソビッド筋注 1 mL
[一般名] 組換えコロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和6年4月12日
[剤形・含量] 1バイアル中に SARS-CoV-2 rS 10 µg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(8) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの)、(10の2) その他の医薬品 ((10) の場合であって、生物製剤等の製造方法の変更に係るもの)
[特記事項] 「医薬品の承認事項一部変更承認申請並びに当該申請に係る審査及び調査の取扱いについて」 (令和6年3月18日付け医薬薬審発0318第1号) に基づく申請及び迅速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期待でき、期待される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

(変更なし)

[用法及び用量]

〈12歳以上の者〉

1回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

〈6歳以上12歳未満の者〉

初回免疫として、1回0.5 mLを2回、通常、3週間の間隔において、筋肉内に接種する。

(変更なし)

[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又は計画中の臨床試験について、成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。
4. 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。

審査報告

令和6年8月21日

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

申請品目

- [販売名] ヌバキソビッド筋注 1 mL
[一般名] 組換えコロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和6年4月12日
[剤形・含量] 1バイアル中に SARS-CoV-2 rS 10 µg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

以下の製剤に適用する

・ SARS-CoV-2 (オミクロン株) の組換えスパイクタンパク質を含む製剤

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

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

追加免疫：1回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

以下の製剤に適用する

・ SARS-CoV-2 (オミクロン株) の組換えスパイクタンパク質を含む製剤

(下線部追加)

[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	3
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	4
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	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
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	5
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
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	26
9. 総合評価	27

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

2020年1月以降、COVID-19の世界的な流行が繰り返されてきたが、2023年5月5日、WHOにより、COVID-19によ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: PHEIC）の終結が宣言された。本邦においては、2023年5月8日付けでCOVID-19の感染症法上の位置付けが「新型インフルエンザ等感染症」（2類相当）から「5類感染症」に変更され¹⁾、2024年3月31日をもってSARS-CoV-2ワクチンの特例臨時接種は終了となった。

しかしながら、現在も感染性、伝播性等が変化したSARS-CoV-2変異株が出現し、断続的に流行を繰り返しており、SARS-CoV-2既感染者であっても再度感染する可能性がある。また、一部のCOVID-19発症者には罹患後症状（いわゆる後遺症）の報告がある。2024年度以降のSARS-CoV-2ワクチンの接種は、個人の重症化予防により重症者を減らすことを目的とし、定期接種（B類疾病）として高齢者等を対象として行われることとなっており、公衆衛生上、流行株に対する有効なSARS-CoV-2ワクチンの供給が引き続き求められている。

ヌバキソビッド筋注は、SF9細胞を用いて製造されるSARS-CoV-2の組換えスパイクタンパク質（SARS-CoV-2rS）を有効成分とし、サポニンを主成分とするMatrix-Mアジュバントを添加したワクチンであり、本邦では、起源株に対応した1価ワクチン（1価（起源）ワクチン）の10人用製剤が、「SARS-CoV-2による感染症の予防」の効能・効果で2022年4月19日に製造販売承認された。申請者は、2024年度の秋冬接種に供給するワクチンとしてSARS-CoV-2オミクロン株JN.1系統に対応した1価ワクチン（1価（JN.1）ワクチン）を2人用製剤として開発し、今般、1価（JN.1）ワクチンの品質試験成績及び非臨床試験成績、並びにSARS-CoV-2オミクロン株BA.5系統に対応したワクチン及びSARS-CoV-2オミクロン株XBB.1.5系統に対応したワクチンの品質試験成績、非臨床試験成績及び臨床試験成績に基づき、1価（JN.1）ワクチンの製造及び2人用製剤の追加に係る製造販売承認申請を行った。本剤は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の「ワクチン開発推進事業」及び厚生労働省による「ワクチン生産体制等緊急整備事業」の支援を受け、開発されている。

海外において、本剤は1価（起源）ワクチンとして2021年12月に欧州で条件付き承認、2022年7月に米国で緊急使用許可がなされ、1価（XBB.1.5）ワクチンは2023年10月に米国及び欧州で承認されており、2024年7月末時点で40以上の国又は地域で承認等を取得している。本剤の1価（JN.1）ワクチンは、米国及び欧州において2024年6月にNovavax社により承認申請されているが、2024年7月末時点で承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請において追加される1価（JN.1）ワクチンは、SARS-CoV-2オミクロン株JN.1系統のSARS-CoV-2rSを有効成分とし、1価（起源）ワクチンと同一のMatrix-Mアジュバントを添加したワクチンである。1価（起源）ワクチンは、1バイアルあたり10回分の接種が可能となるよう表示用量5mLの製剤であるが、1価（JN.1）ワクチンでは、1バイアルあたり2回分の接種が可能となるよう表示用量1mLの製剤とされている。SARS-CoV-2rSのアミノ酸配列がSARS-CoV-2の起源株からオミクロン株JN.1系統に変更されていること、並びに製剤のバイアルサイズ及びバイアルへの薬液の充てん量に変更されていることを除き、原薬及び製剤は、1価（起源）ワクチンと同様に製造される。なお、1価（JN.1）ワク

¹⁾ 「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律施行規則の一部を改正する省令」（令和5年4月28日付け厚生労働省令第74号）

チンの開発に先立ち、表示用量 1 mL の製剤となる 1 価（起源）ワクチン及び 1 価（BA.5）ワクチンが製造され、同等性／同質性評価等の資料が提出されている。

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

非臨床薬理試験として、SARS-CoV-2 オミクロン株 BA.5 系統に対応したワクチン、SARS-CoV-2 オミクロン株 XBB.1.5 系統に対応したワクチン及び 1 価（JN.1）ワクチンの効力を裏付ける試験の成績が提出された。

本項では、申請された製剤となる 1 価（JN.1）ワクチンの効力を裏付ける試験成績を示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 マウス免疫原性試験（CTD 4.2.1.1-1）

BALB/c マウス（雌 20 例/群²⁾）に初回免疫として 1 価（JN.1）ワクチン³⁾ を 14 日間隔で 2 回投与した際の免疫応答が検討された。初回免疫（2 回目投与）1 週間後に血清中の中和抗体価（シュードウイルスを用いた中和アッセイ）を測定した結果、起源株及びオミクロン株亜系統（XBB.1.5 及び HV.1）に対する中和抗体の GMT（50～56）は中和アッセイの検出限界付近であったが、その他のオミクロン株亜系統（JN.1、JN.4、JN.1.11.1、JN.1.7、JN.1.13.1、JN.1.16、KP.2、KQ.1、KP.1.1、KP.3 及び LA.2）に対する中和抗体の GMT（2,028～14,583）は上昇した。

また、BALB/c マウス（雌 20 例/群⁴⁾）に初回免疫として 1 価（XBB.1.5）ワクチン⁵⁾ を 14 日間隔で 2 回投与し、初回免疫 2 カ月後に追加免疫として 1 価（JN.1）ワクチンを 1 回投与した際の免疫応答が検討された。追加免疫 2 週間後に血清中の中和抗体価を測定した結果、測定したすべてのオミクロン株亜系統（XBB.1.5、HV.1、JN.1、JN.1.11.1、JN.1.7、JN.1.13.1、JN.1.16、KP.2、KQ.1、KP.1.1、KP.3 及び LA.2）に対する中和抗体の GMT（928～46,668）は上昇した。

3.1.2 アカゲザル免疫原性試験（CTD 4.2.1.1-2）

アカゲザル（雌雄計 5 例/群）に初回免疫として 1 価（XBB.1.5）ワクチン⁵⁾ を 21 日間隔で 2 回投与し、初回免疫（2 回目投与）6 カ月後に追加免疫として 1 価（XBB.1.5）ワクチンを 1 回、初回免疫 11 カ月後に 1 価（JN.1）ワクチン⁵⁾ を 1 回投与した際の免疫応答が検討された。2 回目の追加免疫 2 週間後に血清中の中和抗体価（シュードウイルスを用いた中和アッセイ）を測定した結果、オミクロン株亜系統（XBB.1.5、HV.1、JN.1、JN.1.11.1、JN.1.7、JN.1.13.1、JN.1.16、KP.2、KQ.1、KP.1.1、KP.3 及び LA.2）に対する中和抗体の GMT（1,841～13,394）は上昇した。

²⁾ 各オミクロン株亜系統に対する中和抗体価の測定においては、オミクロン株亜系統 XBB.1.5、HV.1、JN.1、JN.1.11.1、JN.1.7 及び JN.1.13.1 では 20 例、オミクロン株亜系統 JN.4、JN.1.16、KP.2、KQ.1 及び KP.1.1 では 10 例、オミクロン株亜系統 KP.3 及び LA.2 では 8 例の検体が用いられた。

³⁾ 1 回投与量 50 µL あたり、25 mM リン酸ナトリウム（pH 7.2）、300 mM 塩化ナトリウム及び 0.01% ポリソルベート 80 を溶媒とし、SARS-CoV-2 rS を 1 µg、Matrix-M アジュバントを 5 µg 含む製剤となるよう、投与日に SARS-CoV-2 rS を含む溶液と Matrix-M アジュバントを混合した製剤

⁴⁾ 各オミクロン株亜系統に対する中和抗体価の測定においては、オミクロン株亜系統 XBB.1.5、HV.1、JN.1、JN.1.11.1、JN.1.7 及び JN.1.13.1 では 20 例、オミクロン株亜系統 JN.1.16、KP.2、KQ.1 及び KP.1.1 では 10 例、オミクロン株亜系統 KP.3 及び LA.2 では 8 例の検体が用いられた。

⁵⁾ 1 回投与量 500 µL あたり、25 mM リン酸ナトリウム（pH 7.2）、300 mM 塩化ナトリウム及び 0.01% ポリソルベート 80 を溶媒とし、SARS-CoV-2 rS 5 µg、Matrix-M アジュバントを 50 µg 含む製剤

3.R 機構における審査の概略

申請者はマウス及びアカゲザル免疫原性試験の結果は、1 価 (JN.1) ワクチンを投与することにより現在流行しているオミクロン株亜系統に対する中和抗体を誘導することを示しており、2024/2025 シーズン用ワクチンとして1 価 (JN.1) ワクチンを用いることを支持するものであると説明している。

機構は、非臨床薬理試験に基づく申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

本申請において「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」は提出されていない。本申請において提出された臨床試験における免疫原性評価の測定方法については、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

1 価 (JN.1) ワクチンの有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す 2 試験の成績が提出された。311 試験は、SARS-CoV-2 オミクロン株 BA.1 系統に対応したワクチンの免疫原性及び安全性を評価するパート 1 及び SARS-CoV-2 オミクロン株 BA.5 系統に対応したワクチンの免疫原性及び安全性を評価するパート 2 で構成され、本申請ではパート 2 に係る試験成績が提出された。また、SARS-CoV-2 オミクロン株 XBB.1.5 系統に対応したワクチンの免疫原性及び安全性の評価を目的とした 313 試験は、mRNA SARS-CoV-2 ワクチン既接種者を対象としたパート 1 及び SARS-CoV-2 感染歴のある SARS-CoV-2 ワクチン未接種者を対象としたパート 2 で構成され、本申請ではパート 1 に係る試験成績が提出された。

表 1 臨床試験の概略

実施国	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量	試験の目的
オーストラリア	2019nCoV-311 試験パート 2	III	mRNA ワクチン ^{a)} を 3 回以上接種し、その最終接種日から 90 日以上経過した 18 歳以上の者	766 例	1 価 (BA.5) ワクチン、1 価 (起源) ワクチン又は 2 価 (起源/BA.5) ワクチンを 90 日間隔で 2 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
米国	2019nCoV-313 試験パート 1	II/III	mRNA ワクチン ^{a)} を 3 回以上接種し、その最終接種日から 90 日以上経過した 18 歳以上の者	332 例	1 価 (XBB.1.5) ワクチンを 1 回筋肉内接種	安全性 免疫原性

a) コミナティ又はスパイクボックス 1 価又は 2 価ワクチン

7.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：2019nCoV-311 試験パート 2、実施期間：2023 年 3 月～継続中（データカットオフ日：2023 年 5 月 31 日））

過去にコミナティ又はスパイクバックス（1 価ワクチン又は 2 価ワクチン）を 3 回以上接種し、その最終接種日から 90 日以上経過した 18 歳以上の者⁶⁾（目標被験者数：約 750 例（各群約 250 例）⁷⁾）を対象に、本剤の 1 価（BA.5）ワクチン、1 価（起源）ワクチン又は 2 価（起源/BA.5）ワクチンを接種したときの免疫原性及び安全性の検討を目的とした無作為化観察者盲検⁸⁾ 並行群間比較試験がオーストラリア 21 施設で実施された。

用法・用量は、1 価（BA.5）ワクチン、1 価（起源）ワクチン又は 2 価（起源/BA.5）ワクチンを 90 日間隔で 2 回、筋肉内接種することとされた⁹⁾。

無作為化¹⁰⁾ された 766 例（1 価（BA.5）ワクチン群 255 例、1 価（起源）ワクチン群 252 例、2 価（起源/BA.5）ワクチン群 259 例）のうち、1 価（BA.5）ワクチン群及び 1 価（起源）ワクチン群の各 1 例を除く 764 例に治験薬が接種され、治験薬が接種された 764 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS のうち、1 価（BA.5）ワクチン群 18 例、1 価（起源）ワクチン群 24 例、2 価（起源/BA.5）ワクチン群 28 例を除く¹¹⁾ 694 例（1 価（BA.5）ワクチン群 236 例、1 価（起源）ワクチン群 227 例、2 価（起源/BA.5）ワクチン群 231 例）が PPAS とされ¹²⁾、免疫原性の主要な解析対象とされた。

免疫原性の主要評価項目は、1 回目の治験薬接種 28 日後における、血清中抗 SARS-CoV-2（オミクロン株 BA.5 系統）中和抗体（シュードウイルスを用いた中和アッセイ）の GMT 及び抗体応答率（測定時点の抗体価がベースライン（治験薬接種前）の抗体価（LLOQ 未満の場合は LLOQ）よりも 4 倍以上上昇した被験者の割合）並びに血清中抗 SARS-CoV-2（起源株）中和抗体（シュードウイルスを用いた中和アッセイ）の GMT とされた。主要な解析は 1 価（起源）ワクチン及び 2 価（起源/BA.5）ワクチンを対象に行われ、中和抗体の GMTR（2 価（起源/BA.5）ワクチン/1 価（起源）ワクチン）及び抗体応答率の差（2 価（起源/BA.5）ワクチン-1 価（起源）ワクチン）に基づき、2 価（起源/BA.5）ワクチンの 1 価（起源）ワクチンに対する優越性及び非劣性を評価することとされた。優越性及び非劣性の

⁶⁾ 18 歳以上の医学的に安定した男女（女性の場合は妊娠していない者）とされ、医学的な安定については、治験責任医師によりスクリーニング時に健康状態、バイタルサイン、既往歴及び身体所見に基づいて評価された。

⁷⁾ 本試験の主要な目的である 2 価（起源/BA.5）ワクチンの 1 価（起源）ワクチンに対する優越性（SARS-CoV-2 オミクロン株 BA.5 系統に対する中和抗体価）及び非劣性（SARS-CoV-2 起源株に対する中和抗体価及び SARS-CoV-2 オミクロン株 BA.5 系統に対する中和抗体の抗体応答率）の検証について、それぞれの下記の検証仮説を設定した。試験全体の有意水準を片側 2.5%、評価不能な被験者の割合を全体の 10%として、各ワクチン接種群 250 例とした場合、試験全体の検出力は約 89%であった。

- SARS-CoV-2 オミクロン株 BA.5 系統に対する中和抗体の GMT についての優越性：GMTR を 1.5、対数変換した中和抗体価の標準偏差を 0.5、優越性のマージンを 1.0 と仮定
- SARS-CoV-2 オミクロン株 BA.5 系統に対する中和抗体の抗体応答率についての非劣性：2 価（起源/BA.5）ワクチン群の抗体応答率を 50%、1 価（起源）ワクチン群の抗体応答率を 28%、非劣性マージンを 5%と仮定
- SARS-CoV-2 起源株に対する中和抗体の GMT についての非劣性：GMTR を 1.0、対数変換した中和抗体価の標準偏差を 0.5、非劣性マージンを 0.67 と仮定

⁸⁾ 治験実施医療機関の治験薬調製者及び治験薬管理者、並びに開発業務受託機関の非盲検プロジェクトチーム（プロジェクトマネジャー及び臨床開発モニター）及び生物統計担当者（治験薬接種 28 日後までは盲検、統計解析時に盲検解除）が非盲検、それ以外の治験実施医療機関の担当者（評価者（治験担当医師）、治験薬接種担当者を含む）及び開発業務受託機関の担当者、並びに治験依頼者が盲検とされた。

⁹⁾ 本試験では 90 日間隔で 2 回の接種が計画されたが、主要評価項目である治験薬 1 回目接種 28 日後の評価に必要なデータが得られた時点で中間解析することとされ、本申請では中間解析の結果が提出された。

¹⁰⁾ 治験実施医療機関ごとに 18～54 歳及び 55 歳以上（55 歳以上は目標症例数の 25%）を層別因子として無作為化された。

¹¹⁾ ベースライン（治験薬接種前）の SARS-CoV-2 PCR 検査陽性者、来院前に COVID-19 罹患経験がある者、治験実施計画書からの重大な逸脱があった者及び解析結果が得られなかった者が除外された。

¹²⁾ FAS のうち、ほとんどの被験者が既往歴として COVID-19 罹患経験はないと報告したが、スクリーニング時の抗 N 抗体検査又は SARS-CoV-2 PCR 検査の陽性者は、1 価（BA.5）ワクチン群 76.0%、1 価（起源）ワクチン群 73.3%、2 価（起源/BA.5）ワクチン群 79.5%であり、既往歴による COVID-19 罹患者と治験薬接種前時点の SARS-CoV-2 PCR 陽性者を除く被験者が PPAS とされた。

基準は以下のとおりとされ、3つの基準をいずれも満たした場合に試験の成功基準が達成されたと判断することとされた（試験全体の有意水準は片側2.5%に制御）。

- 抗SARS-CoV-2（オミクロン株BA.5系統）中和抗体のGMTについて、GMTRの両側95%CIの下限値が優越性限界値1.0を上回る
- 抗SARS-CoV-2（オミクロン株BA.5系統）中和抗体の抗体応答率について、抗体応答率の差の両側95%CIの下限値が非劣性限界値-5%を上回る
- 抗SARS-CoV-2（起源株）中和抗体のGMTについて、GMTRの両側95%CIの下限値が非劣性限界値0.67を上回る

免疫原性の主要な解析の結果は表2のとおりであった。GMTRの両側95%CIの下限値は事前に規定された基準をいずれも上回り、抗体応答率の差の両側95%CIの下限値は事前に規定された-5%を上回ったことから、1価（起源）ワクチンに対する2価（起源/BA.5）ワクチンの、抗SARS-CoV-2（オミクロン株BA.5系統）中和抗体のGMTの優越性及び抗体応答率の非劣性、並びに抗SARS-CoV-2（起源株）中和抗体のGMTの非劣性が検証された。

表2 1回目の治験薬接種28日後における血清中抗SARS-CoV-2（オミクロン株BA.5系統/起源株）中和抗体価及び抗体応答率（311試験パート2：PPAS）

	オミクロン株BA.5系統		起源株	
	2価（起源/BA.5）ワクチン群 N=231	1価（起源）ワクチン群 N=227	2価（起源/BA.5）ワクチン群 N=231	1価（起源）ワクチン群 N=227
GMT				
n1	231	227	231	227
調整 GMT [両側 95%CI] ^{a)}	1017.8 [891.0, 1162.6]	515.1 [450.4, 589.0]	2211.1 [1932.9, 2529.3]	2205.6 [1926.4, 2525.1]
GMTR [両側 95%CI] ^{a)} (2 価 (起源/BA.5) ワクチン / 1 価 (起源) ワクチン)	2.0 [1.69, 2.33]		1.0 [0.84, 1.20]	
抗体応答率				
n3/n2	92/231	28/227	54/230	52/227
抗体応答率 (%) [両側 95%CI] ^{b)}	39.8 [33.5, 46.5]	12.3 [8.4, 17.3]	23.5 [18.2, 29.5]	22.9 [17.6, 28.9]
抗体応答率の差 (%) [両側 95%CI] ^{c)} (2 価 (起源/BA.5) ワクチン - 1 価 (起源) ワクチン)	27.5 [19.8, 35.0]		0.6 [-7.2, 8.3]	

N：解析対象例数、n1：免疫原性データが得られた例数、n2：治験薬接種前後の免疫原性データが得られた例数、n3：抗体応答（ベースライン値（ベースライン値がLLOQ未満の場合はLLOQ）から4倍以上上昇）の基準を満たした例数

GMT及びGMTRの算出においては、抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられ、抗体価がULOQより大きく実測値が入りできない場合、解析にはULOQの値が用いられた（定量範囲（LLOQ～ULOQ）：36～15,856（オミクロン株BA.5系統）、42～14,863（起源株））

a) 治験薬接種後の中和抗体価（対数変換値）を応答変数、ワクチン接種群と年齢層（18歳～54歳/55歳以上）を固定効果、ベースラインの中和抗体価（対数変換値）を共変量とした共分散分析

b) 両側95%CIはClopper-Pearson法に基づき算出

c) 両側95%CIはMiettinen-Nurminen法に基づき算出

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた¹³⁾。

- 特定有害事象（局所（疼痛、圧痛、発赤及び腫脹）及び全身（悪心/嘔吐、頭痛、疲労、倦怠感、

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

筋肉痛、関節痛及び発熱)) : 治験薬各回接種後 7 日間 (治験薬接種日から接種 6 日後まで) ¹⁴⁾
(被験者日誌により収集された)

- 非特定有害事象 : 治験薬接種から各回接種 28 日後まで
 - 診療を要した有害事象 : 治験薬接種から各回接種 28 日後まで (うち治験薬接種との因果関係ありとされた事象は 1 回目接種 270 日後 (治験終了時点) まで)
 - 重篤な有害事象及び AESI : 治験薬接種から 1 回目接種 270 日後 (治験終了時点) まで
- 1 回目の治験薬接種後 7 日間に認められた特定有害事象は表 3 のとおりであった。

表 3 治験薬接種後 7 日間に認められた特定有害事象 (311 試験パート 2 : 安全性解析対象集団)

事象名	2 価 (起源/BA.5) ワクチン群 N=259		1 価 (起源) ワクチン群 N=251		1 価 (BA.5) ワクチン群 N=254	
	全て	Grade 3 以上	全て	Grade 3 以上	全て	Grade 3 以上
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所性 (全体)	169 (65.3)	2 (0.8)	168 (66.9)	2 (0.8)	153 (60.7)	4 (1.6)
疼痛	98 (37.8)	2 (0.8)	98 (39.0)	0	83 (32.9)	3 (1.2)
圧痛	153 (59.1)	1 (0.4)	149 (59.4)	2 (0.8)	140 (55.6)	1 (0.4)
発赤	6 (2.3)	0	8 (3.2)	0	5 (2.0)	0
腫脹	6 (2.3)	0	6 (2.4)	0	8 (3.2)	0
全身性 (全体)	155 (59.8)	10 (3.9)	139 (55.4)	10 (4.0)	142 (56.3)	5 (2.0)
発熱 ^{a)}	4 (1.5)	1 (0.4)	2 (0.8)	0	2 (0.8)	0
疲労	88 (34.0)	8 (3.1)	94 (37.5)	7 (2.8)	97 (38.5)	2 (0.8)
倦怠感	36 (13.9)	4 (1.5)	42 (16.7)	3 (1.2)	48 (19.0)	3 (1.2)
筋肉痛	67 (25.9)	2 (0.8)	71 (28.3)	2 (0.8)	59 (23.4)	1 (0.4)
悪心/嘔吐	19 (7.3)	0	18 (7.2)	0	19 (7.5)	1 (0.4)
関節痛	19 (7.3)	1 (0.4)	20 (8.0)	1 (0.4)	18 (7.1)	0
頭痛	74 (28.6)	3 (1.2)	73 (29.1)	2 (0.8)	73 (29.0)	4 (1.6)

N : 解析対象例数、n : 発現例数、a) 38.0°C以上 (Grade 3 : 39.0~40°C) (口腔内体温)

治験薬接種 28 日後までにいずれかの群で 1%以上に認められた非特定有害事象及びそのうちの副反応は表 4 のとおりであった。重度の非特定有害事象は、2 価 (起源/BA.5) ワクチン群 3/259 例 (1.2% : 四肢損傷、骨盤痛及び下痢各 1 例)、1 価 (BA.5) ワクチン 1/254 例 (0.4% : 免疫反応) に認められ、2 価 (起源/BA.5) ワクチン群の下痢は治験責任医師により治験薬接種と関連ありと判定された。

表 4 治験薬接種 28 日後までにいずれかの群で 1%以上に認められた非特定有害事象及び副反応 (311 試験パート 2 : 安全性解析対象集団)

事象名	有害事象			副反応		
	2 価 (起源/BA.5) ワクチン群 N=259	1 価 (起源) ワクチン群 N=251	1 価 (BA.5) ワクチン群 N=254	2 価 (起源/BA.5) ワクチン群 N=259	1 価 (起源) ワクチン群 N=251	1 価 (BA.5) ワクチン群 N=254
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	58 (22.4)	64 (25.5)	54 (21.3)	8 (3.1)	5 (2.0)	3 (1.2)
上気道感染	14 (5.4)	11 (4.4)	8 (3.1)	1 (0.4)	0	0
COVID-19	6 (2.3)	6 (2.4)	4 (1.6)	0	0	0
リンパ節症	3 (1.2)	2 (0.8)	0	3 (1.2)	2 (0.8)	0
上咽頭炎	3 (1.2)	1 (0.4)	0	0	0	0
頭痛	2 (0.8)	4 (1.6)	5 (2.0)	0	0	1 (0.4)
胃腸炎	2 (0.8)	0	3 (1.2)	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.4)	4 (1.6)	1 (0.4)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.4)	2 (0.8)	4 (1.6)	0	0	0
咳嗽	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.6)	0	0	0

N : 解析対象例数、n : 発現例数、MedDRA version 25.0

¹⁴⁾ 接種 7 日後以降も Grade 1 以上が継続した事象については、7 日後以降は接種 7 日後を起点日とした非特定有害事象として事象が消失するまで収集された。

データカットオフ（2023年5月31日）時点までに、重篤な有害事象は2価（起源/BA.5）ワクチン群1例（四肢損傷）、1価（起源）ワクチン群1例（過量投与）、1価（BA.5）ワクチン群4例（急性冠動脈症候群、急性心筋梗塞、非心臓性胸痛及び第4脳神経麻痺各1例）に認められ、1価（BA.5）ワクチン群の第4脳神経麻痺は医師により治験薬接種との関連ありと判定された。

データカットオフ時点までに死亡に至った有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2：2019nCoV-313 試験パート1、実施期間：2023年9月～継続中（データカットオフ日：2023年10月16日））

過去にコミナティ又はスパイクボックスの1価又は2価ワクチンを3回以上接種し、その最終接種から90日以上経過した18歳以上の者¹⁵⁾（目標被験者数：約330例¹⁵⁾）を対象に、本剤の1価（XBB.1.5）ワクチンを接種したときの免疫原性及び安全性の検討を目的とした非盲検試験が米国30施設で実施された。

用法・用量は、1価（XBB.1.5）ワクチンを1回筋肉内接種することとされた。

本試験に組み入れられた332例全例に治験薬が接種され、治験薬が接種された332例全例が安全性解析対象集団及びFASとされた。FASのうち、23例を除く¹⁶⁾309例がPPASとされ、免疫原性の主要な解析対象とされた。

免疫原性の主要評価項目は、治験薬接種28日後の血清中抗SARS-CoV-2（オミクロン株XBB.1.5系統）中和抗体（シュードウイルスを用いた中和アッセイ）のGMT及び抗体応答率（ベースライン（治験薬接種前）の抗体価（LLOQ未満の場合はLLOQ）よりも4倍以上上昇した被験者の割合）とされた。主要な解析は、311試験パート2における1価（起源）ワクチン群を比較対照として、中和抗体のGMTR（1価（XBB.1.5）ワクチン/1価（起源）ワクチン）及び抗体応答率の差（1価（XBB.1.5）ワクチン-1価（起源）ワクチン）に基づき、1価（XBB.1.5）ワクチンの1価（起源）ワクチンに対する優越性及び非劣性を評価することとされた。優越性及び非劣性の成功基準は以下のとおりとされ、2つの基準をいずれも満たした場合に試験の成功基準が達成されたと判断することとされた（試験全体の有意水準は片側2.5%に制御）。

- 抗SARS-CoV-2（オミクロン株XBB.1.5系統）中和抗体のGMTについて、GMTRの両側95%CIの下限值が優越性限界値1.0を上回る
- 抗SARS-CoV-2（オミクロン株XBB.1.5系統）中和抗体の抗体応答率について、抗体応答率の差の両側95%CIの下限值が非劣性限界値-10%を上回る

免疫原性の主要評価項目の結果は表5のとおりであった。GMTRの両側95%CIの下限值及び抗体応答率の差の両側95%CIの下限値は事前に規定された基準を上回ったことから、1価（起源）ワクチンに対する1価（XBB.1.5）ワクチンの、抗SARS-CoV-2（オミクロン株XBB.1.5系統）中和抗体のGMTの優越性及び抗体応答率の非劣性が検証された。

¹⁵⁾ 本試験の主要評価項目である、1価（XBB.1.5）ワクチンの1価（起源）ワクチン（311試験パート2の1価（起源）ワクチン群）に対する優越性（XBB.1.5に対する中和抗体価）及び非劣性（XBB.1.5に対する抗体応答率）の検証について、対数変換した中和抗体価の標準偏差を0.6と仮定し、試験全体の有意水準を片側2.5%、評価不能な被験者の割合を全体の25%とした。目標被験者数を330例とした場合、GMTについての優越性（優越性マージン1.0）かつ抗体応答率についての非劣性（非劣性マージン10%）をいずれも示す検出力は少なくとも95%である。

¹⁶⁾ 治験実施計画書からの重大な逸脱があった者及びベースライン（治験薬接種前）のSARS-CoV-2 PCR検査陽性者が除外された。

表5 治験薬接種28日後における血清中抗SARS-CoV-2（オミクロン株XBB.1.5系統）中和抗体価及び抗体応答率
（313試験パート1：PPAS）

	313試験パート1	311試験パート2
	1価（XBB.1.5）ワクチン群 N=309	1価（起源）ワクチン群 N=227
GMT		
n1	305	227
調整 GMT [両側 95%CI] ^{a)}	905.9 [807.1, 1016.8]	156.6 [137.0, 179.0]
GMTR [両側 95%CI] ^{a)} (1 価 (XBB.1.5) ワクチン / 1 価 (起源) ワクチン)	5.8 [4.85, 6.91]	
抗体応答率		
n2	196	16
抗体応答率 (%) [両側 95%CI] ^{b)}	64.3 [58.6, 69.6]	7.0 [4.1, 11.2]
抗体応答率の差 (%) [両側 95%CI] ^{c)} (1 価 (XBB.1.5) ワクチン - 1 価 (起源) ワクチン)	57.2 [50.5, 63.2]	

N：解析対象例数、n1：治験薬接種前後の免疫原性データが得られた例数、n2：抗体応答（ベースライン値（ベースライン値がLLOQ未満の場合はLLOQ）から4倍以上上昇）の基準を満たした例数

GMT及びGMTRの算出においては、抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられ、抗体価がULOQより大きく実測値が入手できない場合、解析にはULOQの値が用いられた（定量範囲（LLOQ～ULOQ）：37～7,561（オミクロン株XBB.1.5系統））

a) 治験薬接種後の中和抗体価（対数変換値）を応答変数、ワクチン接種群を固定効果、ベースラインの中和抗体価（対数変換値）を共変量とした共分散分析

b) 両側95%CIはClopper-Pearson法に基づき算出

c) 両側95%CIはMiettinen-Nurminen法に基づき算出

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた¹³⁾。

- 特定有害事象（局所（疼痛、圧痛、発赤及び腫脹）及び全身（悪心／嘔吐、頭痛、疲労、倦怠感、筋肉痛、関節痛及び発熱））：治験薬接種後7日間（治験薬接種日から接種6日後まで）¹⁴⁾（被験者日誌により収集された）
- 非特定有害事象：治験薬接種から接種28日後まで
- 診療を要した有害事象：治験薬接種から接種28日後まで（うち治験薬接種との因果関係ありとされた事象は治験薬接種180日後（治験終了時点）まで）
- 重篤な有害事象及びAESI：治験薬接種から接種180日後（治験終了時点）まで

治験薬接種後7日間に認められた特定有害事象は表6のとおりであった。

表6 治験薬接種後7日間に認められた特定有害事象（313試験パート1：安全性解析対象集団）

事象名	1 価 (XBB.1.5) ワクチン N=332	
	全て	Grade 3 以上
	n (%)	n (%)
局所反応（全体）	189 (56.9)	1 (0.3)
疼痛	98 (29.5)	0
圧痛	171 (51.5)	1 (0.3)
発赤	6 (1.8)	0
腫脹	4 (1.2)	0
全身性（全体）	158 (47.6)	4 (1.2)
発熱 ^{a)}	2 (0.6)	0
疲労	97 (29.2)	1 (0.3)
倦怠感	54 (16.3)	3 (0.9)
筋肉痛	97 (29.2)	1 (0.3)
悪心／嘔吐	25 (7.5)	0
関節痛	39 (11.7)	0
頭痛	74 (22.3)	2 (0.6)

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 38.0°C以上（Grade 3：39.0～40°C）（口腔内体温）

治験薬接種 28 日後までに 2 例以上に発現した非特定有害事象及びそのうちの副反応は表 7 のとおりであった。

表 7 治験薬接種 28 日後までに複数例認められた非特定有害事象及び副反応
(313 試験パート 1：安全性解析対象集団)

有害事象／副反応	1 価 (XBB.1.5) ワクチン N=332	
	有害事象 n (%)	副反応 n (%)
全体	29 (8.7)	5 (1.5)
COVID-19	5 (1.5)	0
高血圧	2 (0.6)	1 (0.3)
歯膿瘍	2 (0.6)	0
片頭痛	2 (0.6)	0
咳嗽	2 (0.6)	0

N：解析対象例数、n：発現例数、MedDRA Version 26.0

データカットオフ（2023 年 10 月 16 日）時点までに、重篤な有害事象は 2 例（消化管間質性腫瘍及び虫垂膿瘍各 1 例、いずれも重度）に認められ、いずれも治験責任医師により治験薬接種との関連なしと判定された。

データカットオフ時点までに死亡に至った有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

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、オミクロン株に対応したワクチンの初回免疫及び追加免疫に関する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 はパンデミック発生当初は起源株（武漢株）であったが、その後 SARS-CoV-2 遺伝子の頻繁な突然変異が繰り返され、2022 年に世界的に流行したオミクロン株は、起源株からのウイルスの抗原性の変化により、既存のワクチン接種により得られた免疫を回避することが報告されている（Nat Microbiol. 2022; 7: 1161-79.）。起源株をベースとした既承認の 1 価（起源）ワクチンにおいても、3 回目又は 4 回目の接種を行うことでオミクロン株 BA.1 や BA.4-5 の変異株に対する交差反応性が高まることが報告されており（N Engl J Med. 2023; 388: 857-59.）、追加免疫により一定の有効性の回復が期待されるものの、今後も新たな変異株が出現する可能性があること、変異株に対応する改変ワクチン開発の必要性が国際的に議論されていること¹⁷⁾を踏まえると、十分な免疫防御を確保するためには変異株に対応したワクチンが必要であり、変異株対応ワクチンを開発している。2023 年 10 月 3 日、Novavax 社は米国において 12 歳以上の者を対象にオミクロン株 XBB.1.5 対応ワクチンの緊急使用許可を取得し、初回免疫及び追加免疫への使用が可能となった。Novavax 社及び申請者は流行株の監視を継続し、流行の懸念が高まった株に対してはプレマスターシードを作製し変異株対応ワクチン製造の可能性に備えており、今般、2024 年度の秋冬接種のためのワクチンの製造に用いるウイルス株を SARS-CoV-2 オミクロン株 JN.1 系統とすることとした。

新型コロナウイルスワクチンの株変更の承認申請に関して、2023 年 5 月 8 日に開催された ICMRA の COVID-19 変異株ワークショップにおいて、プラットフォーム・アプローチが提示され、ワクチンの株変更時の有効性、安全性及び品質についてある程度推定が可能と判断される場合は基盤技術が確立して

¹⁷⁾ <https://icmra.info/drupal/en/covid-19/8may2023>（最終確認日：2024 年 8 月 21 日）

いると考え、次の株変更時には非臨床試験及び品質試験データを確認することで承認可能であることが示された¹⁷⁾。一方、本邦における既承認の本剤は起源株をベースとした1剤のみである。したがって、SARS-CoV-2 オミクロン株 JN.1 系統に対応した1価 (JN.1) ワクチンの製造販売を可能にするための本申請においては、SARS-CoV-2 の変異株に対応したワクチンとして、1価 (BA.5) ワクチン及び1価 (XBB.1.5) ワクチンを用いた非臨床試験、臨床試験及び品質試験により、株変更を実施した場合の有効性、安全性及び品質への影響を評価し、株変更時の有効性、安全性及び品質について推定が可能であることを説明したうえで、これらの成績に加え、1価 (JN.1) ワクチンを用いた非臨床試験成績及び品質試験成績に基づき、1価 (JN.1) ワクチンの有効性及び安全性を評価する方針とした。

また、311 試験パート 2 及び 313 試験パート 1 はいずれも 18 歳以上の者を対象とした試験であるが、「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 日付け独立行政法人医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部) (以下、「補遺 1」) において、単一の年齢層で実施した変異株ワクチンの有効性に関する臨床試験の結果は一般的に親ワクチンで承認されている他の年齢層に外挿可能であるとの見解が示されていること、これまでに実施した1価 (起源) ワクチンの臨床試験において、初回免疫と追加免疫とで同程度の免疫原性が認められ、安全性プロファイルに大きな違いはみられなかったことから、変異株対応ワクチンについて、6 歳以上の者における初回免疫及び 12 歳以上の者における追加免疫の有効性及び安全性は説明可能と考えた。

以上より、オミクロン株 BA.5 をベースとした1価 (BA.5) ワクチン及び2価 (起源/BA.5) ワクチンの免疫原性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相臨床試験 311 試験のパート 2、並びに1価 (XBB.1.5) ワクチンの免疫原性及び安全性を検討した海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 313 試験のパート 1 成績からなる臨床データパッケージで本申請を行った。

機構は本審査の方針について、以下のように考える。

2020 年 1 月以降、COVID-19 に対して、複数の治療薬や予防ワクチンが開発され、ワクチン接種を含む種々の感染対策が講じられてきたが、SARS-CoV-2 遺伝子の突然変異によって、感染性・伝播性・抗原性・病原性が変化した変異株が次々と出現し、SARS-CoV-2 の感染拡大の波が繰り返されてきた。2023 年 5 月 5 日、WHO は COVID-19 に関する国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態の終了を宣言し¹⁸⁾、本邦においても 2023 年 5 月 8 日から新型コロナウイルス感染症の感染症法上の位置付けが「新型インフルエンザ等感染症」(2 類相当) から「5 類感染症」に変更された¹⁹⁾。しかしながら、現在も感染性、伝播性等が変化した SARS-CoV-2 変異株が出現し、断続的に流行を繰り返している。また、SARS-CoV-2 ワクチンについては、2024 年度以降、高齢者等が対象となる定期接種 (B 類疾病) が行われることとなっており²⁰⁾、公衆衛生上、流行株に対する有効な SARS-CoV-2 ワクチンの供給が引き続き求められている。

2023 年 5 月 8 日に開催された ICMRA の COVID-19 変異株ワークショップ¹⁷⁾において、プラットフォーム・アプローチの活用について規制当局間でのコンセンサスに到達しており、プラットフォーム・ア

¹⁸⁾ [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: 2024 年 8 月 21 日)

¹⁹⁾ 「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律施行規則の一部を改正する省令」(令和 5 年 4 月 28 日付け厚生労働省令第 74 号)

²⁰⁾ 「令和 6 年度以降の新型コロナワクチンの接種について」(令和 5 年 11 月 22 日付け厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部予防接種課事務連絡)

ブローチにより変異株に対応した SARS-CoV-2 ワクチンの承認取得を目指す申請者の方針は受入れ可能である。1 価 (JN.1) ワクチンを用いた臨床試験は実施されていないことから、オミクロン株 BA.5 系統に対応したワクチン及びオミクロン株 XBB.1.5 系統に対応したワクチンの臨床試験成績、非臨床試験成績及び品質試験成績を基に、株変更時の有効性、安全性及び品質について推定が可能でありプラットフォーム・アプローチが利用可能であることを確認した上で、1 価 (JN.1) ワクチンの品質試験成績及び非臨床試験成績を確認し、1 価 (JN.1) ワクチンの有効性及び安全性を評価することとした。

本申請は 1 価 (JN.1) ワクチンによる 6 歳以上の者における初回免疫、12 歳以上の者における追加免疫を可能とすることを目的とした申請であるが、提出された臨床試験はいずれも 18 歳以上の者を対象とした追加免疫の試験であり、変異株ワクチンを用いた初回免疫に係る試験及び 18 歳未満の者を対象とした変異株ワクチンを用いた試験の成績は示されていない。しかしながら、広く SARS-CoV-2 ワクチンの接種が実施され、度重なる COVID-19 の流行により既感染者が大幅に増えていることにより、SARS-CoV-2 ワクチン未接種の者や SARS-CoV-2 未感染の者が限定的となった今般 (新型コロナワクチンの接種回数について (令和 6 年 4 月 1 日公表)²¹⁾、新型コロナウイルス感染症に関する抗体保有割合実態調査について²²⁾)、SARS-CoV-2 ワクチンの初回免疫に関する検討は困難であること、補遺 1 を踏まえると、申請者の示す説明方針は理解可能である。また、2023 年度より本邦において変異株対応ワクチンが初回免疫に使用可能となっていることも考慮すると、本剤の変異株対応ワクチンについても初回免疫を可能とすることは合理性があり臨床的意義があると考えられる。したがって、本申請においては、提出された臨床試験 2 試験及び非臨床試験成績等に基づき、審査することとした。

7.R.2 有効性について

1 価 (JN.1) ワクチンの有効性について、申請者は以下のように説明している。

国内での変異株に対するワクチンの評価方法を示した「新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチンの評価に関する考え方 (補遺 4) 親ワクチンを改変した変異株ワクチン及び新たな有効成分を用いた追加接種用ワクチンの免疫原性に基づく評価について」(令和 4 年 7 月 15 日付け独立行政法人医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部) (以下、「補遺 4」) において、追加免疫のために接種された変異株ワクチンの有効性を評価するためには、変異株に対する中和抗体の GMT 及び抗体応答率を主要評価項目 (co-primary endpoint) とし、それぞれの評価項目について、親ワクチン接種群に対する変異株ワクチン接種群の優越性、非劣性を検証する必要がある旨が示されている。311 試験パート 2 及び 313 試験パート 1 では補遺 4 の内容に則った方法で変異株に対するワクチンの免疫原性を評価しており、これらの試験成績に基づき各変異株ワクチンの有効性を評価した。

<311 試験パート 2>

311 試験パート 2 において、既承認の mRNA SARS-CoV-2 ワクチン (コミナティ又はスパイクバックス) を 3 回以上 (初回免疫 + 追加免疫 1 回以上) 接種し、最終接種から 3 カ月以上経過した 18 歳以上の者を対象に、2 価 (起源/BA.5) ワクチン又は 1 価 (起源) ワクチン接種後の免疫応答を比較した。その結果、治験薬接種 28 日後における SARS-CoV-2 オミクロン株 BA.5 系統又は起源株に対する中和抗体価からそれぞれ算出した GMTR 及び抗体応答率の差について、いずれも事前に規定された優越性及び非劣性の基準を満たした (7.1 参照)。

²¹⁾ https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou/yobou-sesshu/syukeihou_00002.html (最終確認日: 2024 年 8 月 21 日)

²²⁾ https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00132.html (最終確認日: 2024 年 8 月 21 日)

また、探索的評価項目とされた1価（BA.5）ワクチン接種後の免疫原性評価を含む311試験パート2の治験薬接種前後の中和抗体価の結果は表8のとおりであった。2価（起源/BA.5）及び1価（BA.5）ワクチンを接種した場合、1価（起源株）ワクチンを接種した場合に比べオミクロン株BA.5系統に対しより高い中和抗体の上昇が認められた。

表8 血清中抗SARS-CoV-2（オミクロン株BA.5系統/起源株）中和抗体価及び抗体応答率（311試験パート2：PPAS）

	オミクロン株BA.5系統			起源株		
	2価（起源/BA.5）ワクチン群 N=231	1価（起源）ワクチン群 N=227	1価（BA.5）ワクチン群 N=236	2価（起源/BA.5）ワクチン群 N=231	1価（起源）ワクチン群 N=227	1価（BA.5）ワクチン群 N=236
GMT						
ベースライン（治験薬接種前）						
n1	231	227	236	230	227	236
GMT	293.3	326.6	348.4	1222.1	1259.7	1355.4
[両側95%CI] ^{a)}	[237.3, 362.6]	[260.0, 410.4]	[283.9, 427.6]	[1024.5, 1457.9]	[1044.1, 1519.8]	[1141.7, 1609.2]
治験薬接種28日後						
n1	231	227	235	231	227	236
GMT	1068.1	582.0	1507.3	2310.1	2337.7	2220.0
[両側95%CI] ^{a)}	[886.3, 1287.2]	[476.3, 711.1]	[1259.0, 1804.5]	[1985.1, 2688.3]	[2007.5, 2722.2]	[1940.1, 2540.3]
n2	231	227	235	230	227	236
GMFR	3.6	1.8	4.4	1.9	1.9	1.6
[両側95%CI] ^{a)}	[3.2, 4.2]	[1.6, 2.0]	[3.8, 5.1]	[1.6, 2.2]	[1.6, 2.1]	[1.4, 1.9]
抗体応答率						
n3/n2	92/231	28/227	107/235	54/230	52/227	53/236
抗体応答率（%）	39.8	12.3	45.5	23.5	22.9	22.5
[両側95%CI] ^{b)}	[33.5, 46.5]	[8.4, 17.3]	[39.0, 52.1]	[18.2, 29.5]	[17.6, 28.9]	[17.3, 28.3]

N：解析対象例数、n1：免疫原性データが得られた例数、n2：治験薬接種前後の免疫原性データが得られた例数、n3：抗体応答（ベースライン値（ベースライン値がLLOQ未満の場合はLLOQ）から4倍以上上昇）の基準を満たした例数

GMT及びGMFRの算出においては、抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられ、抗体価がULOQより大きく実測値が入手できない場合、解析にはULOQの値が用いられた（定量範囲（LLOQ～ULOQ）：36～15,856（オミクロン株BA.5系統）、42～14,863（起源株））

a) 両側95%CIは対数変換値に対してt分布を仮定することにより算出

b) 両側95%CIはClopper-Pearson法に基づき算出

なお、事後的な追加解析として、1価（BA.5）ワクチン群と1価（起源）ワクチン群の比較を行った結果、オミクロン株BA.5系統に対する中和抗体の調整GMT [両側95%CI] は1価（BA.5）ワクチン群1279.1 [1119.7, 1461.1]、1価（起源）ワクチン群515.1 [450.4, 589.0]、GMTR [両側95%CI]（1価（BA.5）ワクチン/1価（起源）ワクチン）は2.5 [2.10, 2.94]であった。抗体応答率の差 [両側95%CI]（1価（BA.5）ワクチン-1価（起源）ワクチン）は33.2 [25.4, 40.7] %であった。いずれも、補遺4に記載された大幅な優越性の基準を満たした。

治験薬接種前後の中和抗体価について年齢別及びSARS-CoV-2感染歴の有無別（ベースラインの抗N抗体の陽性・陰性別）の結果はそれぞれ表9及び表10のとおりであった。

表9 年齢別の血清中抗 SARS-CoV-2 (オミクロン株 BA.5 系統/起源株) 中和抗体価及び抗体応答率 (311 試験パート 2 : PPAS)

	抗オミクロン株 BA.5 系統			起源株		
18～54 歳						
	2 価 (起源/ BA.5) ワクチン群 N=190	1 価 (起源) ワク チン群 N=188	1 価 (BA.5) ワク チン群 N=198	2 価 (起源/ BA.5) ワクチン群 N=190	1 価 (起源) ワク チン群 N=188	1 価 (BA.5) ワク チン群 N=198
ベースライン (治験薬接種前)						
n1	190	188	198	190	188	198
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	314.8 [250.6, 395.4]	344.7 [270.9, 438.6]	392.5 [317.0, 485.9]	1260.3 [1040.5, 1526.6]	1226.0 [1007.7, 1491.6]	1421.0 [1187.6, 1700.4]
治験薬接種 28 日後						
n1	190	188	197	190	188	198
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	1275.0 [1048.2, 1550.8]	616.9 [501.6, 758.8]	1667.9 [1380.7, 2014.8]	2485.3 [2103.0, 2937.1]	2358.0 [2019.3, 2753.5]	2316.6 [2001.7, 2681.0]
n2	190	188	197	190	188	198
GMFR [両側 95%CI] ^{a)}	4.1 [3.5, 4.7]	1.8 [1.6, 2.1]	4.3 [3.6, 5.0]	2.0 [1.6, 2.4]	1.9 [1.7, 2.2]	1.6 [1.4, 1.9]
n3/n2	85/190	25/188	89/197	48/190	44/188	44/198
抗体応答率 (%) [両側 95%CI] ^{c)}	44.7 [37.5, 52.1]	13.3 [8.8, 19.0]	45.2 [38.1, 52.4]	25.3 [19.3, 32.1]	23.4 [17.6, 30.1]	22.2 [16.6, 28.7]
群間比較	2 価 (起源/ BA.5) vs 1 価 (起源)	1 価 (BA.5) vs 1 価 (起源)	1 価 (BA.5) vs 2 価 (起源/ BA.5)	2 価 (起源/ BA.5) vs 1 価 (起源)	1 価 (BA.5) vs 1 価 (起源)	1 価 (BA.5) vs 2 価 (起源/ BA.5)
GMTR [両側 95%CI] ^{b)}	2.2 [1.84, 2.62]	2.5 [2.08, 2.99]	1.1 [0.95, 1.39]	1.0 [0.86, 1.25]	0.9 [0.77, 1.07]	0.9 [0.73, 1.06]
抗体応答率の差 (%) [両側 95%CI] ^{d)}	31.4 [22.7, 39.8]	31.9 [23.2, 40.2]	0.4 [-9.4, 10.3]	1.9 [-6.8, 10.5]	-1.2 [-9.6, 7.2]	-3.0 [-11.6, 5.4]
55 歳以上						
	2 価 (起源/ BA.5) ワクチン群 N=41	1 価 (起源) ワク チン群 N=39	1 価 (BA.5) ワク チン群 N=38	2 価 (起源/ BA.5) ワクチン群 N=41	1 価 (起源) ワク チン群 N=39	1 価 (BA.5) ワク チン群 N=38
ベースライン (治験薬接種前)						
n1	41	39	38	40	39	38
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	211.4 [119.6, 373.6]	251.8 [129.1, 490.9]	187.3 [102.6, 342.0]	1056.0 [663.7, 1680.2]	1435.9 [812.5, 2537.6]	1059.6 [625.5, 1794.9]
治験薬接種 28 日後						
n1	41	39	38	41	39	38
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	470.1 [293.6, 753.0]	439.2 [235.7, 818.3]	891.8 [531.2, 1497.4]	1646.4 [1151.2, 2354.5]	2242.1 [1365.0, 3682.9]	1778.3 [1246.7, 2536.5]
n2	41	39	38	40	39	38
GMFR [両側 95%CI] ^{a)}	2.2 [1.6, 3.0]	1.7 [1.3, 2.3]	4.8 [3.1, 7.2]	1.5 [1.1, 2.3]	1.6 [1.0, 2.5]	1.7 [1.0, 2.8]
n3/n2	7/41	3/39	18/38	6/40	8/39	9/38
抗体応答率 (%) [両側 95%CI] ^{c)}	17.1 [7.2, 32.1]	7.7 [1.6, 20.9]	47.4 [31.0, 64.2]	15.0 [5.7, 29.8]	20.5 [9.3, 36.5]	23.7 [11.4, 40.2]
群間比較	2 価 (起源/ BA.5) vs 1 価 (起源)	1 価 (BA.5) vs 1 価 (起源)	1 価 (BA.5) vs 2 価 (起源/ BA.5)	2 価 (起源/ BA.5) vs 1 価 (起源)	1 価 (BA.5) vs 1 価 (起源)	1 価 (BA.5) vs 2 価 (起源/ BA.5)
GMTR [両側 95%CI] ^{b)}	1.2 [0.86, 1.75]	2.5 [1.64, 3.93]	2.1 [1.34, 3.15]	0.8 [0.52, 1.39]	0.9 [0.53, 1.52]	1.1 [0.70, 1.70]
抗体応答率の差 (%) [両側 95%CI] ^{d)}	9.4 [-5.9, 25.0]	39.7 [20.9, 56.7]	30.3 [9.8, 48.8]	-5.5 [-23.1, 11.9]	3.2 [-15.7, 22.1]	8.7 [-9.2, 26.8]

N : 解析対象例数、n1 : 免疫原性データが得られた例数、n2 : 治験薬接種前後の免疫原性データが得られた例数、n3 : 抗体応答 (ベースライン値 (ベースライン値が LLOQ 未満の場合は LLOQ) から 4 倍以上上昇) の基準を満たした例数

GMT、GMFR 及び GMTR の算出においては、抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられ、抗体価が ULOQ より大きく実測値が入りできない場合、解析には ULOQ の値が用いられた (定量範囲 (LLOQ～ULOQ) : 36～15,856 (オミクロン株 BA.5 系統)、42～14,863 (起源株))

a) 両側 95%CI は対数変換値に対して t 分布を仮定することにより算出

b) 治験薬接種後の中和抗体価 (対数変換値) を応答変数、ワクチン接種群を固定効果、ベースライン値の中和抗体価 (対数変換値) を共変数とした共分散分析

c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

d) 両側 95%CI は Miettinen-Nurminen 法に基づき算出

表 10 SARS-CoV-2 感染歴の有無別の血清中抗 SARS-CoV-2 (オミクロン株 BA.5 系統/起源株) 中和抗体価及び抗体応答率 (311 試験パート 2 : PPAS)

	オミクロン株 BA.5 系統			起源株		
抗 N 抗体陰性						
	2 価 (起源/ BA.5) ワクチン群 N=49	1 価 (起源) ワク チン群 N=62	1 価 (BA.5) ワク チン群 N=53	2 価 (起源/ BA.5) ワクチン群 N=49	1 価 (起源) ワク チン群 N=62	1 価 (BA.5) ワク チン群 N=53
ベースライン (治験薬接種前)						
n1	49	62	53	48	62	53
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	41.6 [31.9, 54.2]	64.9 [42.7, 98.8]	70.9 [47.8, 105.1]	358.6 [247.7, 519.2]	451.4 [300.4, 678.3]	541.3 [363.1, 806.9]
治験薬接種 28 日後						
n1	49	62	53	49	62	53
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	242.2 [163.1, 359.7]	148.3 [100.4, 219.1]	439.4 [275.2, 701.5]	1243.1 [854.2, 1809.0]	1204.5 [862.6, 1681.8]	1223.5 [911.1, 1643.2]
n2	49	62	53	48	62	53
GMFR [両側 95%CI] ^{a)}	5.8 [4.3, 7.9]	2.3 [1.6, 3.2]	6.2 [4.1, 9.3]	3.4 [2.2, 5.3]	2.7 [2.0, 3.6]	2.3 [1.5, 3.4]
n3/n2	23/49	13/62	25/53	21/48	22/62	21/53
抗体応答率 (%) [両側 95%CI] ^{c)}	46.9 [32.5, 61.7]	21.0 [11.7, 33.2]	47.2 [33.3, 61.4]	43.8 [29.5, 58.8]	35.5 [23.7, 48.7]	39.6 [26.5, 54.0]
群間比較	2 価 (起源/ BA.5) vs 1 価 (起源)	1 価 (BA.5) vs 1 価 (起源)	1 価 (BA.5) vs 2 価 (起源/ BA.5)	2 価 (起源/ BA.5) vs 1 価 (起源)	1 価 (BA.5) vs 1 価 (起源)	1 価 (BA.5) vs 2 価 (起源/ BA.5)
GMTR [両側 95%CI] ^{b)}	2.2 [1.40, 3.37]	2.8 [1.73, 4.51]	1.2 [0.75, 2.05]	1.1 [0.74, 1.73]	0.9 [0.64, 1.38]	0.9 [0.57, 1.41]
抗体応答率の差 (%) [両側 95%CI] ^{d)}	26.0 [8.4, 42.6]	26.2 [8.9, 42.4]	0.2 [-18.9, 19.3]	8.3 [-10.0, 26.4]	4.1 [-13.5, 21.7]	-4.1 [-23.0, 15.0]
抗 N 抗体陽性						
	2 価 (起源/ BA.5) ワクチン群 N=181	1 価 (起源) ワク チン群 N=164	1 価 (BA.5) ワク チン群 N=181	2 価 (起源/ BA.5) ワクチン群 N=181	1 価 (起源) ワク チン群 N=164	1 価 (BA.5) ワク チン群 N=181
ベースライン (治験薬接種前)						
n1	181	164	181	181	164	181
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	492.8 [403.4, 602.0]	608.8 [495.1, 748.6]	561.0 [462.0, 681.2]	1696.5 [1425.1, 2019.4]	1861.5 [1557.4, 2225.0]	1769.9 [1489.1, 2103.6]
治験薬接種 28 日後						
n1	181	164	180	181	164	181
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	1591.6 [1339.5, 1891.0]	987.8 [825.5, 1181.9]	2167.4 [1852.8, 2535.3]	2733.1 [2333.7, 3200.8]	3000.7 [2571.4, 3501.7]	2635.1 [2280.1, 3045.3]
n2	181	164	180	181	164	181
GMFR [両側 95%CI] ^{a)}	3.2 [2.8, 3.8]	1.6 [1.5, 1.8]	3.9 [3.3, 4.5]	1.6 [1.4, 1.9]	1.6 [1.4, 1.9]	1.5 [1.3, 1.7]
n3/n2	69/181	15/164	80/180	33/181	30/164	31/181
抗体応答率 (%) [両側 95%CI] ^{c)}	38.1 [31.0, 45.6]	9.1 [5.2, 14.6]	44.4 [37.1, 52.0]	18.2 [12.9, 24.6]	18.3 [12.7, 25.1]	17.1 [11.9, 23.4]
群間比較	2 価 (起源/ BA.5) vs 1 価 (起源)	1 価 (BA.5) vs 1 価 (起源)	1 価 (BA.5) vs 2 価 (起源/ BA.5)	2 価 (起源/ BA.5) vs 1 価 (起源)	1 価 (BA.5) vs 1 価 (起源)	1 価 (BA.5) vs 2 価 (起源/ BA.5)
GMTR [両側 95%CI] ^{b)}	1.9 [1.59, 2.20]	2.3 [1.98, 2.71]	1.3 [1.06, 1.50]	1.0 [0.79, 1.16]	0.9 [0.76, 1.07]	0.9 [0.78, 1.13]
抗体応答率の差 (%) [両側 95%CI] ^{d)}	29.0 [20.5, 37.2]	35.3 [26.6, 43.6]	6.3 [-3.8, 16.4]	-0.1 [-8.4, 8.1]	-1.2 [-9.4, 6.9]	-1.1 [-9.1, 6.8]

N : 解析対象例数、n1 : 免疫原性データが得られた例数、n2 : 治験薬接種前後の免疫原性データが得られた例数、n3 : 抗体応答 (ベースライン値 (ベースライン値が LLOQ 未満の場合は LLOQ) から 4 倍以上上昇) の基準を満たした例数

GMT、GMFR 及び GMTR の算出においては、抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられ、抗体価が ULOQ より大きく実測値が入りできない場合、解析には ULOQ の値が用いられた (定量範囲 (LLOQ~ULOQ) : 36~15,856 (オミクロン株 BA.5 系統)、42~14,863 (起源株))

a) 両側 95%CI は対数変換値に対して t 分布を仮定することにより算出

b) 治験薬接種後の中和抗体価 (対数変換値) を応答変数、ワクチン接種群と年齢層 (18 歳~54 歳/55 歳以上) を固定効果、ベースラインの中和抗体価 (対数変換値) を共変数とした共分散分析

c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

d) 両側 95%CI は Miettinen-Nurminen 法に基づき算出

<313 試験パート 1>

313 試験パート 1 においては、既承認の mRNA SARS-CoV-2 ワクチン（コミナティ又はスパイクバックス）を 3 回以上（初回免疫＋追加免疫 1 回以上）接種し、最終接種から 3 カ月以上経過した 18 歳以上の者を対象に、1 価（XBB.1.5）ワクチン接種 28 日後の SARS-CoV-2（オミクロン株 XBB.1.5 系統）に対する免疫応答を 311 試験パート 2 の 1 価（起源）ワクチン接種群と比較する計画とした。その結果、治験薬接種 28 日後の SARS-CoV-2 オミクロン株 XBB.1.5 系統に対する中和抗体からそれぞれ算出した GMTR 及び抗体応答率の差について、いずれも事前に規定された優越性及び非劣性の基準を満たした（7.2 参照）。

313 試験パート 1 と 311 試験パート 2 の被験者背景について、年齢分布及びベースラインのオミクロン株 XBB.1.5 に対する中和抗体価以外の因子（性別、人種、体重、SARS-CoV-2 ワクチン接種歴等）は同様であった。年齢分布について、18～54 歳及び 55 歳以上の割合は、それぞれ 1 価（XBB.1.5）ワクチン群では 52.8%（163/309 例）及び 47.2%（146/309 例）、1 価（起源）ワクチン群では 82.8%（188/227 例）及び 17.2%（39/227 例）と試験間で年齢分布に差が認められた。しかしながら、1 価（起源）ワクチン群の接種 28 日後の GMFR は、18～54 歳及び 55 歳以上でそれぞれ 1.5 及び 1.3 であり（表 11）、年齢層間で大きな差がみられなかったことを考慮すると、年齢分布の違いは試験間の比較可能性の観点から免疫原性評価に大きな影響は及ぼさなかったと考える。また、ベースラインにおけるオミクロン株 XBB.1.5 に対する中和抗体価について、試験間で若干の差異はあったものの、治験薬接種 28 日後の調整 GMT 及び GMTR は、ベースラインの中和抗体価を共変量とした共分散分析により算出された結果であり、解析上はベースラインの中和抗体価を考慮している。

313 試験パート 1 における治験薬接種前後の中和抗体価について、年齢別及び SARS-CoV-2 感染歴の有無別（ベースラインの抗 N 抗体の陽性・陰性別）の結果は、それぞれ表 11 及び表 12 のとおりであった。

表 11 年齢別の血清中抗 SARS-CoV-2 (オミクロン株 XBB.1.5 系統) 中和抗体価及び抗体応答率 (313 試験パート 1 : PPAS)

	全体		18~54 歳		55 歳以上	
	313 試験パート 1	311 試験パート 2	313 試験パート 1	311 試験パート 2	313 試験パート 1	311 試験パート 2
	1 価 (XBB.1.5) ワクチン群	1 価 (起源) ワクチン群	1 価 (XBB.1.5) ワクチン群	1 価 (起源) ワクチン群	1 価 (XBB.1.5) ワクチン群	1 価 (起源) ワクチン群
	N=309	N=227	N=163	N=188	N=146	N=39
ベースライン (治験薬接種前)						
n1	305	227	161	188	144	39
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	120.8 [101.5, 143.8]	100.0 [80.8, 123.8]	122.8 [98.0, 153.9]	102.0 [81.5, 127.7]	118.5 [90.3, 155.6]	90.9 [48.3, 171.0]
治験薬接種 28 日後						
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	955.5 [814.0, 1121.4]	145.8 [119.4, 177.9]	1027.9 [829.5, 1273.9]	152.8 [124.0, 188.4]	880.5 [691.2, 1121.5]	116.1 [64.3, 209.8]
GMFR [両側 95%CI] ^{a)}	7.9 [6.8, 9.2]	1.5 [1.3, 1.6]	8.4 [6.8, 10.3]	1.5 [1.3, 1.7]	7.4 [5.9, 9.3]	1.3 [1.0, 1.6]
調整 GMT [両側 95%CI] ^{b)}	905.9 [807.1, 1016.8]	156.6 [137.0, 179.0]	960.4 [825.0, 1118.0]	162.0 [140.7, 186.4]	849.5 [707.7, 1019.7]	132.5 [93.3, 188.3]
GMTR [両側 95%CI] ^{b)}	5.8 [4.85, 6.91]		5.9 [4.82, 7.29]		6.4 [4.31, 9.53]	
n2	196	16	112	15	84	1
抗体応答率 (%) [両側 95%CI] ^{c)}	64.3 [58.6, 69.6]	7.0 [4.1, 11.2]	69.6 [61.8, 76.6]	8.0 [4.5, 12.8]	58.3 [49.8, 66.5]	2.6 [0.1, 13.5]
抗体応答率の差 (%) [両側 95%CI] ^{d)}	57.2 [50.5, 63.2]		61.6 [53.0, 69.1]		55.8 [43.5, 64.3]	

N : 解析対象例数、n1 : 治験薬接種前後の免疫原性データが得られた例数、n2 : 抗体応答 (ベースライン値 (ベースライン値が LLOQ 未満の場合は LLOQ) から 4 倍以上上昇) の基準を満たした例数、GMTR : 1 価 (XBB.1.5) ワクチン / 1 価 (起源) ワクチン、抗体応答率の差 : 1 価 (XBB.1.5) ワクチン - 1 価 (起源) ワクチン

GMT、GMFR 及び GMTR の算出においては、抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられ、抗体価が ULOQ より大きく実測値が入手できない場合、解析には ULOQ の値が用いられた (定量範囲 (LLOQ~ULOQ) : 37~7,561 (オミクロン株 XBB.1.5 系統))

a) 両側 95%CI は対数変換値に対して t 分布を仮定することにより算出

b) 治験薬接種後の中和抗体価 (対数変換値) を応答変数、ワクチン接種群を固定効果、中和抗体価のベースライン値を共変量とした共分散分析

c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

d) 両側 95%CI は Miettinen-Nurminen 法に基づき算出

表 12 SARS-CoV-2 感染歴の有無別の血清中抗 SARS-CoV-2 (オミクロン株 XBB.1.5 系統) 中和抗体価及び抗体応答率
(313 試験パート 1 : PPAS)

	抗 N 抗体陰性		抗 N 抗体陽性	
	313 試験パート 1	311 試験パート 2	313 試験パート 1	311 試験パート 2
	1 価 (XBB.1.5) ワクチン群	1 価 (起源) ワクチン群	1 価 (XBB.1.5) ワクチン群	1 価 (起源) ワクチン群
	N=94	N=62	N=215	N=164
ベースライン (治験薬接種前)				
n1	91	62	214	164
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	44.9 [35.0, 57.8]	35.0 [24.6, 49.7]	183.9 [150.5, 224.6]	150.3 [118.6, 190.5]
治験薬接種 28 日後				
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	404.8 [296.6, 552.4]	43.5 [32.1, 59.0]	1376.7 [1167.7, 1623.0]	233.1 [188.8, 287.9]
GMFR [両側 95%CI] ^{a)}	9.0 [6.7, 12.0]	1.2 [0.9, 1.6]	7.5 [6.3, 8.9]	1.6 [1.4, 1.7]
調整 GMT [両側 95%CI] ^{b)}	381.7 [299.4, 486.8]	47.4 [35.3, 63.7]	1306.4 [1154.4, 1478.4]	249.6 [216.7, 287.5]
GMTR [両側 95%CI] ^{b)}	8.0 [5.49, 11.80]		5.2 [4.34, 6.32]	
n2	51	1	145	15
抗体応答率 (%) [両側 95%CI] ^{c)}	56.0 [45.2, 66.4]	1.6 [0.0, 8.7]	67.8 [61.0, 74.0]	9.1 [5.2, 14.6]
抗体応答率の差 (%) [両側 95%CI] ^{d)}	54.4 [43.2, 64.5]		58.6 [50.4, 65.8]	

N : 解析対象例数、n1 : 治験薬接種前後の免疫原性データが得られた例数、n2 : 抗体応答 (ベースライン値 (ベースライン値が LLOQ 未満の場合は LLOQ) から 4 倍以上上昇) の基準を満たした例数、GMTR : 1 価 (XBB.1.5) ワクチン / 1 価 (起源) ワクチン、抗体応答率の差 : 1 価 (XBB.1.5) ワクチン - 1 価 (起源) ワクチン

GMT、GMFR 及び GMTR の算出においては、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、抗体価が ULOQ より大きく実測値が入りできない場合、解析には ULOQ の値が用いられた (定量範囲 (LLOQ~ULOQ) : 37~7,561 (オミクロン株 XBB.1.5 系統))

a) 両側 95%CI は対数変換値に対して t 分布を仮定することにより算出

b) 治験薬接種後の中和抗体価 (対数変換値) を応答変数、ワクチン接種群を固定効果、中和抗体価のベースライン値を共変数とした共分散分析

c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

d) 両側 95%CI は Miettinen-Nurminen 法に基づき算出

以上より、2 価 (起源/BA.5) ワクチン、1 価 (XBB.1.5) ワクチンに加え、311 試験パート 2 で探索的に評価を行った 1 価 (BA.5) ワクチンについても、既承認の 1 価 (起源) ワクチンと比較して、ワクチンが対応する変異株に対する高い免疫応答が認められ、いずれのワクチンを用いた追加免疫についても有効性が期待できると考える。

補遺 1 において、単一の年齢層で実施した変異株ワクチンの有効性に関する臨床試験の結果は一般的に親ワクチンで承認されている他の年齢層に外挿可能であるとの見解が示されていることを踏まえると、311 試験パート 2 及び 313 試験パート 1 において 18 歳以上の年齢層で確認された各ワクチンの追加免疫に係る有効性の成績は、1 価 (起源) ワクチンの追加免疫が承認されている 12~17 歳の年齢層にも外挿できると考える。

また、変異株対応ワクチンによる初回免疫について検討した臨床試験成績はないが、既承認の 1 価 (起源) ワクチンの初回免疫及び追加免疫について検討した臨床試験 (2019nCoV-301 試験及び TAK-019-3001 試験) の成績から、18 歳以上の年齢層において、1 価 (起源) ワクチンの初回免疫における免疫原性と追加免疫における免疫原性は同程度であることが確認されており (令和 4 年 4 月 11 日付け審査報告書ヌバキソビッド筋注、Vaccine 2023; 41: 3763-71) 、1 価 (BA.5) ワクチン及び 1 価 (XBB.1.5) ワクチンについても、これらのワクチンを 18 歳以上の年齢層への初回免疫に用いたときに、18 歳以上の年齢層への追加免疫で確認された有効性 (免疫原性) と同様の結果が期待できると考えられる。さらに、1 価 (起源) ワクチンの免疫原性及び安全性を検討した臨床試験 (2019nCoV-301 試験及び 2019nCoV-503 試

験)において、1価(起源)ワクチンの免疫原性は年齢層間(6~11歳、12~17歳及び18歳以上)で同程度であったことから²³⁾、1価(BA.5)ワクチン及び1価(XBB.1.5)ワクチンの初回免疫においても、1価(起源)ワクチンの初回免疫と同様に、各年齢層間(6~11歳、12~17歳及び18歳以上)で同程度の免疫原性が示され、有効性は期待できるものと考える。

以上のとおり、これまでに実施した臨床試験成績により、変異株に対応したワクチンの有効性が期待できること、1価(JN.1)ワクチンの免疫原性が非臨床試験で確認できたことから(3.1参照)、1価(JN.1)ワクチンの有効性が期待できると考える。

機構は以下のように考える。

2価(起源/BA.5)ワクチン、1価(XBB.1.5)ワクチンの追加免疫について検討した311試験パート2及び313試験パート1において、それぞれの変異株に対する中和抗体のGMT及び抗体応答率は試験の成功基準を達成したことから、2価(起源/BA.5)ワクチン及び1価(XBB.1.5)ワクチンの追加免疫による有効性は期待できる。また、探索的な評価ではあるものの、311試験パート2における1価(BA.5)ワクチンの免疫原性の結果から、1価(BA.5)ワクチンによる追加免疫についても、オミクロン株BA.5系統に対する有効性は期待できる。

311試験パート2及び313試験パート1は18歳以上の者を対象とした追加免疫の試験であるが、これらの試験成績に基づき、1価(XBB.1.5)ワクチン及び1価(BA.5)ワクチンの6歳以上の者における初回免疫、12歳以上の者における追加免疫の有効性は期待できるとする申請者の説明は受入れ可能である。また、これらの変異株対応ワクチンの品質試験成績を確認した結果、ワクチンの株変更時の有効性、安全性及び品質についてある程度推定が可能であり、プラットフォーム・アプローチの考え方を適用することは可能である。

以上を踏まえ、7.R.1で述べた審査方針に基づき、本申請に際して提出された1価(JN.1)ワクチンに係る資料から以下の点を確認したことから、1価(JN.1)ワクチンについて、6歳以上の者に対する初回免疫及び12歳以上の者に対する追加免疫による有効性が期待できると判断することは可能である。

- 1価(JN.1)ワクチンは、本邦で製造販売承認されている本剤の1価(起源)ワクチンの抗原株を変更した変異株対応ワクチンであること
- 1価(JN.1)ワクチンの品質特性は、SARS-CoV-2 rSのアミノ酸配列が変更されていることを除き、1価(起源)ワクチンと大きく異なることが確認されたこと(2項参照)
- 非臨床薬理試験において、マウス又はアカゲザルに1価(JN.1)ワクチンを投与した際に、SARS-CoV-2 オミクロン株 JN.1 系統及びその他のオミクロン株亜系統に対する免疫応答の誘導が確認されたこと(3.1参照)

なお、SARS-CoV-2の流行株は引き続き変化しており、オミクロン株の別の亜系統や新たな変異株の出現が推測されることから、今後も、変異株の発現状況及び流行状況やワクチンの有効性に関する疫学的な情報について、国内外で蓄積される情報や研究報告等を情報収集し、得られた情報に基づき対応を検討する必要がある。

²³⁾ 2019nCoV-301試験における12歳以上18歳未満の者を対象としたパートの試験成績、及び2019nCoV-503試験における6歳以上12歳未満の者を対象としたコホートの試験成績に基づき、「用法及び用量に関連する注意」の初回免疫に係る「接種対象者」を、それぞれ「18歳以上の者」から「12歳以上の者」に、「12歳以上の者」から「6歳以上の者」に変更する添付文書の改訂がそれぞれ令和4年7月21日及び令和6年3月21日に行われた。試験成績については「ヌバキソビッド筋注」の添付文書における「17.臨床成績」の項参照。

7.R.3 安全性について

申請者は、1 価（JN.1）ワクチンの安全性について、以下のように説明している。

(1) 臨床試験における有害事象の発現状況について

311 試験パート 2 及び 313 試験パート 1 における安全性の概要は表 13 のとおりであった。

表 13 安全性の概要（安全性解析対象集団）

	311 試験パート 2			313 試験パート 1
	2 価（起源/BA.5）ワクチン群 N=259	1 価（起源）ワクチン群 N=251	1 価（BA.5）ワクチン群 N=254	1 価（XBB.1.5）ワクチン群 N=332
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所性特定有害事象 ^{a)}	169 (65.3)	168 (66.9)	153 (60.7)	189 (56.9)
Grade 3 以上	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (1.6)	1 (0.3)
全身性特定有害事象 ^{a)}	155 (59.8)	139 (55.4)	142 (56.3)	158 (47.6)
Grade 3 以上	10 (3.9)	10 (4.0)	5 (2.0)	4 (1.2)
非特定有害事象 ^{b)}	58 (22.4)	64 (25.5)	54 (21.3)	29 (8.7)
重度	3 (1.2)	0	1 (0.4)	2 (0.6)
非特定副反応 ^{b)}	8 (3.1)	5 (2.0)	3 (1.2)	5 (1.5)
重度	1 (0.4)	0	0	0
死亡 ^{c)}	0	0	0	0
重篤な有害事象 ^{c)}	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.6)	2 (0.6)

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 治験薬接種 7 日後までに認められた有害事象

b) 治験薬接種 28 日後までに認められた有害事象

c) データカットオフ時点までに認められた有害事象

① 特定有害事象

311 試験パート 2 において、局所性特定有害事象の発現割合は 2 価（起源/BA.5）ワクチン群、1 価（起源）ワクチン群及び 1 価（BA.5）ワクチン群（以下、同順）でそれぞれ 65.3%、66.9%及び 60.7%で、3 つの接種群で同程度であった。多くは Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 の事象の発現割合はそれぞれ 0.8%、0.8%及び 1.6%で、Grade 4 の事象は認められなかった。主な局所性特定有害事象は疼痛/圧痛であった。各事象の発現までの期間の中央値は 1.0~2.0 日であり、持続期間の中央値は 1.5~2.5 日であった。全身性特定有害事象の発現割合はそれぞれ 59.8%、55.4%及び 56.3%で 3 つの接種群で同程度であった。多くは Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 の事象の発現割合はそれぞれ 2.0%、4.0%及び 3.9%で、Grade 4 の事象は認められなかった。主な全身性特定有害事象は疲労/倦怠感、頭痛及び筋肉痛であった。各全身性特定有害事象の発現までの期間の中央値は 1.0~4.0 日であり、持続期間の中央値は、1 価（起源）ワクチン群の発熱で 3.5 日であったのを除き、1~2 日であった。

313 試験パート 1 において、局所性特定有害事象の発現割合は 56.9%であった。多くは Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 の事象の発現割合は 0.3%（圧痛 1 例のみ）で、Grade 4 の事象は認められなかった。主な局所性特定有害事象は疼痛/圧痛であった。局所性特定有害事象の発現までの期間の中央値は 1.0~3.0 日であり、持続期間の中央値は 1.0~2.0 日であった。全身性特定有害事象の発現割合は 47.6%であった。多くは Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 の事象の発現割合は 1.2%で、Grade 4 の事象は認められなかった。主な全身性特定有害事象は疲労/倦怠感、頭痛及び筋肉痛であった。全身性特定有害事象の発現までの期間の中央値は 2.0~4.0 日であり、持続期間の中央値は 1.0~3.5 日であった。

年齢別の特定有害事象は、表 14 のとおりであった。

表 14 年齢別の特定有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	311 試験パート 2						313 試験パート 1	
	18～54 歳			55 歳以上			18～54 歳	55 歳以上
	2 価（起源／ BA.5）ワクチン 群 N=212	1 価（起源） ワクチン群 N=209	1 価（BA.5） ワクチン群 N=211	2 価（起源／ BA.5）ワクチン 群 N=47	1 価（起源） ワクチン群 N=42	1 価（BA.5） ワクチン群 N=43	1 価 （XBB.1.5） ワクチン N=176	1 価 （XBB.1.5） ワクチン N=156
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
局所反応（全体）	143 (67.5)	146 (69.9)	136 (65.1)	26 (55.3)	22 (52.4)	17 (39.5)	113 (64.2)	76 (48.7)
Grade 3 以上	2 (0.9)	2 (1.0)	4 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)	0
疼痛	86 (40.6)	88 (42.1)	78 (37.3)	12 (25.5)	10 (23.8)	5 (11.6)	60 (34.1)	38 (24.4)
Grade 3 以上	2 (0.9)	0	3 (1.4)	0	0	0	0	0
圧痛	129 (60.8)	132 (63.2)	124 (59.3)	24 (51.1)	17 (40.5)	16 (37.2)	102 (58.0)	69 (44.2)
Grade 3 以上	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.6)	0
発赤	5 (2.4)	6 (2.9)	5 (2.4)	1 (2.1)	2 (4.8)	0	2 (1.1)	4 (2.6)
Grade 3 以上	0	0	0	0	0	0	0	0
腫脹	5 (2.4)	5 (2.4)	7 (3.3)	1 (2.1)	1 (2.4)	1 (2.3)	2 (1.1)	2 (1.3)
Grade 3 以上	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性（全体）	137 (64.6)	120 (57.4)	127 (60.8)	18 (38.3)	19 (45.2)	15 (34.9)	91 (51.7)	67 (42.9)
Grade 3 以上	8 (3.8)	9 (4.3)	5 (2.4)	2 (4.3)	1 (2.4)	0	3 (1.7)	1 (0.6)
発熱	4 (1.9)	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0	0	2 (1.3)
Grade 3 以上	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
疲労	78 (36.8)	84 (40.2)	89 (42.6)	10 (21.3)	10 (23.8)	8 (18.6)	58 (33.0)	39 (25.0)
Grade 3 以上	6 (2.8)	6 (2.9)	2 (1.0)	2 (4.3)	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)
倦怠感	34 (16.0)	39 (18.7)	44 (21.1)	2 (4.3)	3 (7.1)	4 (9.3)	34 (19.3)	20 (12.8)
Grade 3 以上	3 (1.4)	2 (1.0)	3 (1.4)	1 (2.1)	1 (2.4)	0	2 (1.1)	1 (0.6)
筋肉痛	61 (28.8)	63 (30.1)	55 (26.3)	6 (12.8)	8 (19.0)	4 (9.3)	58 (33.0)	39 (25.0)
Grade 3 以上	2 (0.9)	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.6)
悪心／嘔吐	17 (8.0)	15 (7.2)	18 (8.6)	2 (4.3)	3 (7.1)	1 (2.3)	19 (10.8)	6 (3.8)
Grade 3 以上	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
関節痛	17 (8.0)	16 (7.7)	16 (7.7)	2 (4.3)	4 (9.5)	2 (4.7)	20 (11.4)	19 (12.2)
Grade 3 以上	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
頭痛	65 (30.7)	59 (28.2)	64 (30.6)	9 (19.1)	14 (33.3)	9 (20.9)	51 (29.0)	23 (14.7)
Grade 3 以上	3 (1.4)	2 (1.0)	4 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)

N：解析対象例数、n：発現例数

② 非特定有害事象

311 試験パート 2 において、治験薬接種 28 日後までの非特定有害事象の発現割合は 2 価（起源／BA.5）ワクチン、1 価（起源）ワクチン群及び 1 価（BA.5）ワクチン群（以下、同順）でそれぞれ 22.4%、25.5% 及び 21.3%であった。非特定有害事象の多くは、重症度は軽度又は中等度であった。治験薬接種と関連ありと判定された非特定有害事象の発現割合はそれぞれ 3.1%、2.0%及び 1.2%であった（7.1 参照）。

313 試験パート 1 において、治験薬接種 28 日後までの非特定有害事象の発現割合は 8.7%であり、最も多くみられた有害事象は、COVID-19（1.5%）であった。副反応は 5 例（1.5%：下痢、腋窩痛、失神寸前の状態、喘息及び高血圧各 1 例）に認められた。重度の有害事象は 2 例（0.6%：消化管間質性腫瘍及び虫垂膿瘍各 1 例）であり、いずれも治験薬接種と関連なしと判定された。

③ 重篤な有害事象

311 試験パート 2 において、データカットオフ（2023 年 5 月 31 日）時点までに 6 例で 6 件の重篤な有害事象が認められた（四肢損傷、過量投与、急性冠動脈症候群、急性心筋梗塞、非心臓性胸痛及び第 4 脳神経麻痺各 1 例）。第 4 脳神経麻痺（1 価（BA.5）ワクチン群）は治験薬接種と関連ありと判定され、当該被験者の 2 回目の治験薬接種は中止された。

313 試験パート 1 において、データカットオフ（2023 年 10 月 16 日）時点までに重篤な有害事象は 2 例に認められたが（消化管間質性腫瘍及び虫垂膿瘍各 1 例）、いずれも治験薬接種と関連なしと判定された。

死亡例はいずれの試験においても認められなかった。

(2) 製造販売後等における安全性情報について

本剤の製造販売後安全性データとして、最新の Summary Safety Report（第 30 回、調査単位期間：2024 年 6 月 1 日～6 月 30 日）に基づく、2021 年 12 月 20 日（国際誕生日）から 2024 年 6 月 30 日までに、本剤の接種回数の情報が得られている国又は地域²⁴⁾において、1 価（起源）ワクチンは累計で 2,989,177 回、1 価（XBB.1.5）ワクチンは 1,203,001 回接種された。また、1 価（起源）ワクチンに関する製造販売後の有害事象報告²⁵⁾は 5,159 例 18,394 件（うち重篤有害事象 1,009 例 2,846 件）であり、そのうち死亡に至った症例報告は 34 例であった。1 価（XBB.1.5）ワクチンに関する製造販売後の有害事象報告は、526 例 2,056 件（うち重篤有害事象 67 例 177 件）であり、そのうち死亡に至った症例報告は 8 例であった。報告された主な重篤な有害事象（件数で上位の 3 事象）は 1 価（起源）ワクチンで胸痛（91 件）、頭痛（84 件）、疲労（80 件）等、1 価（XBB.1.5）ワクチンで発熱（7 件）、無力症（6 件）、予防接種の効果不良（6 件）等であった。死亡に至った有害事象として報告された主な事象（件数で上位の 3 事象）は、1 価（起源）ワクチンで死亡 14 件、呼吸困難 4 件、発熱 3 件等、1 価（XBB.1.5）ワクチンで死亡 5 件、無力症及び発熱各 2 件等であった。本剤のグローバル安全性データベースを有する Novavax 社での、1 価（起源）ワクチンと 1 価（XBB.1.5）ワクチンとの比較において、現時点で、1 価（XBB.1.5）ワクチンに関し新たな安全性シグナルは認められておらず、安全性プロファイルは 1 価（起源）ワクチン及び 1 価（XBB.1.5）ワクチン間で一貫している。

以上、1 価（起源）ワクチン及び 1 価（XBB.1.5）ワクチンについて、全世界においてこれまでに得られた安全性情報に基づく評価の結果、ベネフィット・リスクバランスは引き続き良好であることが示されている。

以上、311 試験パート 2 及び 313 試験パート 1 の結果より、BA.5 対応ワクチン及び 1 価（XBB.1.5）ワクチンを 18 歳以上の者に追加免疫として接種したときの忍容性は良好で、安全性プロファイルは許容可能であり、製造販売後の安全性情報からも安全性上の懸念は認められていない。BA.5 対応ワクチン及び 1 価（XBB.1.5）対応ワクチンの追加免疫における安全性プロファイルとこれまでに得られている既承認の 1 価（起源）ワクチンの追加免疫における安全性プロファイルは同様であった。BA.5 対応ワクチン及び 1 価（XBB.1.5）ワクチンについて、初回免疫における安全性及び 12 歳以上 18 歳未満の者への追加免疫における安全性は臨床試験において検討していないが、1 価（起源）ワクチンの臨床試験において、年齢層間や初回免疫と追加免疫の間で安全性プロファイルに違いは認められなかった（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²³⁾）。これらを踏まえると、BA.5 対応ワクチン及び 1 価（XBB.1.5）対応ワクチンについても、6 歳以上の者に対する初回免疫及び 12 歳以上 18 歳未満の者に対する追加免疫における安全性プロファイルは、18 歳以上の者に対する追加免疫時の安全性プロファイルと同様と推測され、許容可能であると考えられる。

²⁴⁾ 1 価（起源）ワクチン：オーストラリア連邦、カナダ、欧州連合、イスラエル、インド、ニュージーランド、シンガポール、大韓民国、スイス連邦、台湾、英国、米国及び日本、1 価（XBB.1.5）ワクチン：カナダ、欧州連合、大韓民国、台湾及び米国

²⁵⁾ 自発報告された全ての有害事象について、本剤との因果関係評価は、因果関係ありとみなされている。

さらに、1 価 (JN.1) ワクチンの品質試験成績及び非臨床試験成績を踏まえ、プラットフォーム・アプローチを用いることで、1 価 (JN.1) ワクチンの安全性についても、許容可能な安全性プロファイルを示すものとする。

機構は、以下のように考える。

311 試験パート 2 及び 313 試験パート 1 において 2 価 (起源/BA.5) ワクチン、1 価 (BA.5) ワクチン及び 1 価 (XBB.1.5) ワクチンの追加免疫に係る安全性は、いずれも 1 価 (起源) ワクチンと大きな差異は認められておらず、1 価 (起源) ワクチンの初回承認時に検討した臨床試験で認められた安全性プロファイルとも概ね同様と考えられ、2 価 (起源/BA.5) ワクチン、1 価 (BA.5) ワクチン及び 1 価 (XBB.1.5) ワクチンの安全性は許容可能と考える。また、提出された 311 試験パート 2 及び 313 試験パート 1 は 18 歳以上の者を対象とした追加免疫の試験であるが、これまでに得られている 1 価 (起源) ワクチンの臨床試験成績等を踏まえ、BA.5 対応ワクチン又は 1 価 (XBB.1.5) ワクチンによる初回免疫及び 18 歳未満の者に対する追加免疫に係る安全性は許容可能と推察する申請者の考えは受入れ可能である。

1 価 (JN.1) ワクチンの臨床試験成績は得られていないものの、1 価 (JN.1) ワクチンは 1 価 (起源) ワクチンを改変したワクチンであり、1 価 (JN.1) ワクチンの品質特性、臨床試験で認められた、1 価 (起源) ワクチン、2 価 (起源/BA.5) ワクチン、1 価 (BA.5) ワクチン及び 1 価 (XBB.1.5) ワクチンの安全性プロファイル並びに 1 価 (起源) ワクチン及び 1 価 (XBB.1.5) ワクチンの製造販売後の安全性情報を踏まえると、プラットフォーム・アプローチの考え方に基づき、1 価 (JN.1) ワクチンに係る安全性は許容可能と考えられるとの申請者の説明は受入れ可能である。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、本剤の臨床的位置付けについて以下のように考える。

有効性及び安全性に係る検討から、1 価 (JN.1) ワクチンの有効性は期待でき (7.R.2 参照)、安全性についても許容可能と考えられた (7.R.3 参照)。本邦では、2024 年 7 月末時点で、変異株に対応した SARS-CoV-2 ワクチンとしては mRNA ワクチンのみが承認されており、mRNA ワクチンとは異なるモダリティを用いた遺伝子組換えタンパク質ワクチンであるヌバキソビッド筋注が変異株に対応した SARS-CoV-2 ワクチンの選択肢の 1 つとして使用可能となることは意義がある。

1 価 (JN.1) ワクチンの効能・効果については、既承認の 1 価 (起源) ワクチンの効能・効果と同様に「SARS-CoV-2 による感染症の予防」と設定することは可能と考える。また、本申請では臨床試験成績に基づき変異株対応ワクチンの免疫原性及び安全性を評価したことを踏まえ、申請時の効能・効果においては適用する製剤を特定する記載が追加されていたが、本申請において提出された資料の評価から、本剤の品質及び安全性は抗原株の変更による影響を受けない蓋然性が高く、抗原株を変更したワクチンの免疫原性が非臨床試験により予見できるワクチンと考えられる。したがって、本剤の抗原株の変更に係る次回以降の申請においては、「新型コロナウイルスワクチンの株の変更に関する取扱い等について (通知)」(令和 6 年 5 月 23 日付け医薬審発 0523 第 1 号、医薬監麻発 0523 第 3 号) に基づき、基本的に臨床試験成績を根拠とした効能・効果や用法・用量の変更を伴わない迅速な審査の対象となることが想定されることから、申請者が設定した、適用する製剤を特定する記載については不要と判断した。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本申請後に「新型コロナワクチンの用法及び用量に係る記載整備について」（令和6年3月6日付け医薬審発0306第4号、医薬安発0306第1号）（以下、「通知」）を踏まえ、既承認製剤の「ヌバキソビッド筋注」の用法・用量の記載整備を行ったことから、申請製剤であるヌバキソビッド筋注1mLの用法・用量を、既承認製剤の用法・用量と同様に整備し、1価（JN.1）ワクチンの用法・用量としても設定する旨を説明している。審査中に提示された用法・用量は以下のとおりである。

〈12歳以上の者〉

1回0.5mLを筋肉内に接種する。

〈6歳以上12歳未満の者〉

初回免疫として、1回0.5mLを2回、通常、3週間の間隔において、筋肉内に接種する。

以下の製剤に適用する

・SARS-CoV-2（オミクロン株）の組換えスパイクタンパク質を含む製剤

（下線部追加）

申請者は、用法・用量の設定について、以下のように説明している。

1価（起源）ワクチンが承認されている既承認製剤の用法・用量は、用法・用量の記載整備を行うまでは、初回免疫及び追加免疫に係る用法・用量が承認され、初回免疫の接種対象者は6歳以上の者、追加免疫の接種対象者は12歳以上の者とされていた。

7.R.2及び7.R.3において説明したとおり、1価（JN.1）ワクチンについて、6歳以上の者に対する初回免疫及び12歳以上の者に対する追加免疫における有効性は期待でき、安全性は許容可能と考えられた。したがって、1価（JN.1）ワクチンの用法・用量を、既承認の1価（起源）ワクチン、並びに311試験パート2及び313試験パート1における各ワクチンの用法・用量と同じく1回あたり0.5mL（SARS-CoV-2rSとして5µg）、筋肉内接種とし、初回免疫は6歳以上の者、追加免疫は12歳以上の者を接種対象とした。また、通知に基づき既承認製剤の用法・用量を記載整備したことから、申請製剤についてもその内容を反映し、1価（JN.1）ワクチンの用法・用量を、12歳以上の者においては「0.5mLを筋肉内に接種する」、6歳以上12歳未満の者において、「初回免疫として、1回0.5mLを2回、通常、3週間の間隔において、筋肉内に接種する」と設定した。なお、現在、6歳未満の小児における初回免疫及び12歳未満の者における追加免疫を可能とするための臨床試験を実施しており、今後、接種対象年齢の拡大を予定している。

機構の判断は以下のとおりである。

「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」での検討結果を踏まえ、1価（JN.1）ワクチンの用量を1価（起源）ワクチンの用量と同じく1回あたり0.5mL（SARS-CoV-2rSとして5µg）とすることは可能であり、各年齢層における用法・用量を申請者の提示するのとおりを設定することは可能である。また、申請者が設定した、適用する製剤を特定する記載については、7.R.4において効能・効果の記載について言及したとおり、用法・用量においても不要である。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査等について、以下のように説明している。

本申請に際して提出した臨床試験成績、1 価（起源）ワクチン及び変異株対応ワクチンに係る国内外の臨床試験成績、製造販売後調査等から得られている安全性情報から、標的抗原とする SARS-CoV-2 の株やワクチンの価数によらず、本剤の安全性は同様であり、1 価（JN.1）ワクチンの安全性についても許容可能と考えられ（7.R.3 参照）、本申請に際して新たな安全性検討事項の設定は必要ないと考えている。したがって、通常の医薬品安全性監視活動において国内外の自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

現時点で 1 価（JN.1）ワクチンの接種に係る情報は得られていないものの、これまでに得られている本剤の安全性情報より、新たな安全性の懸念は認められていないことから、現時点では、1 価（JN.1）ワクチンに関する安全性情報を収集するための製造販売後調査等を実施する必要はなく、通常の医薬品安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと考える。ただし、安全性監視活動により本剤の安全性情報を収集し分析した結果、新たな安全性上の懸念が認められた場合には、必要に応じて対策を講じることが必要となると考える。以上を踏まえ、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 15 に示す安全性検討事項を設定すること、及び表 16 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ショック、アナフィラキシー 	<ul style="list-style-type: none"> 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） 心筋炎、心膜炎 	<ul style="list-style-type: none"> 妊婦及び授乳婦に接種した際の安全性 他の新型コロナワクチンでの初回免疫後にヌバキソビッド筋注（1 価：起源株）を追加接種した際の安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

下線部：今回の申請に伴う変更

表 16 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> コホート調査（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）〔ヌバキソビッド筋注（1 価：起源株）〕 国内追加接種臨床試験（TAK-019-3001 試験）より継続する製造販売後臨床試験〔ヌバキソビッド筋注（1 価：起源株）〕 海外第Ⅲ相臨床試験（2019nCoV-301 試験）〔ヌバキソビッド筋注（1 価：起源株）〕 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（2019nCoV-101 試験）〔ヌバキソビッド筋注（1 価：起源株）〕 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 被接種者向け資材（ヌバキソビッド筋注の接種を受ける方へ）の作成及び提供

下線部：今回の申請に伴う変更

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

9. 総合評価

提出された資料から、1 価（JN.1）ワクチンについて、SARS-CoV-2 による感染症の予防に対する一定の有効性は期待でき、安全性に重大な懸念は認められることは想定されにくく、許容可能と判断する。SARS-CoV-2 の流行状況や個々の背景因子等を踏まえたベネフィット・リスクバランスの判断の下で、変異株に対応した本ワクチンを使用可能とすることの臨床的意義はあると考える。

なお、「7.R.4 臨床的位置づけ及び効能・効果」及び「7.R.5 用法・用量について」における機構の判断のとおり、申請時の効能・効果及び用法・用量において追加されていた、適用する製剤を特定する記載については不要と判断した。

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 12 年 4 月 18 日まで）、本品目は生物由来製品に該当し、製剤は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]

〈12 歳以上の者〉

1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

〈6 歳以上 12 歳未満の者〉

初回免疫として、1 回 0.5 mL を 2 回、通常、3 週間の間隔において、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又は計画中の臨床試験について、成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。
4. 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AESI	Adverse events of special interest	注目すべき有害事象
CI	Confidence interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GMFR	Geometric mean fold rise	幾何平均増加倍率
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
GMTR	Ratio of GMT	幾何平均抗体価の比
ICMRA	International Coalition of Medicines Regulatory Authorities	薬事規制当局国際連携組織
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PPAS	Per-Protocol Analysis Set	治験実施計画書に適合した対象集団
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
SARS-CoV-2 rS	SARS-CoV-2 recombinant spike protein	SARS-CoV-2 組換えスパイクタンパク質
ULOQ	Upper limit of quantification	定量上限
VAED	Vaccine-associated enhanced disease	ワクチン接種に関連する疾患増悪
VAERD	Vaccine-associated enhanced respiratory disease	ワクチン接種に関連する呼吸器疾患の増悪
WHO	World Health Organization	世界保健機関
1 価 (起源) ワクチン	— (該当なし)	SARS-CoV-2 rS (SARS-CoV-2 起源株) 5 µg 及び Matrix-M (アジュバント) 50 µg を含む製剤
1 価 (BA.5) ワクチン	— (該当なし)	SARS-CoV-2 rS (SARS-CoV-2 オミクロン株 BA.5 系統) 5 µg 及び Matrix-M (アジュバント) 50 µg を含む製剤
1 価 (JN.1) ワクチン	— (該当なし)	SARS-CoV-2 rS (SARS-CoV-2 オミクロン株 JN.1 系統) 5 µg 及び Matrix-M (アジュバント) 50 µg を含む製剤
1 価 (XBB.1.5) ワクチン	— (該当なし)	SARS-CoV-2 rS (SARS-CoV-2 オミクロン株 XBB.1.5 系統) 5 µg 及び Matrix-M (アジュバント) 50 µg を含む製剤
2 価 (起源 / BA.5) ワクチン	— (該当なし)	SARS-CoV-2 rS (SARS-CoV-2 オミクロン株 BA.5 系統) 及び SARS-CoV-2 rS (SARS-CoV-2 起源株) を 1 : 1 の割合で合計 5 µg 並びに Matrix-M (アジュバント) 50 µg を含む製剤
機構	— (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
起源株	— (該当なし)	Wuhan-Hu-1 株
311 試験	— (該当なし)	2019nCoV-311 試験
313 試験	— (該当なし)	2019nCoV-313 試験
本剤	— (該当なし)	ヌバキソビッド筋注