

審査報告書

令和 8 年 8 月 4 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 7 年 11 月 28 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 の組換えスパイクたん白質抗原を 10 µg 含有する乳濁性注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品、(10 の 2) その他の医薬品 ((10) の場合であって、生物製剤等の製造方法の変更に係るもの)
[特 記 事 項] なし
[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、以下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]

抗原製剤に専用混和液 0.75 mL 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。~~

(取消線部削除)

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 8 年 7 月 1 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 7 年 11 月 28 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 の組換えスパイクたん白質抗原を 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

(変更なし)

[申請時の用法・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。~~

(取消線部削除)

[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. 品質に関する資料の概略	2
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	3
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	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
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	4
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	4
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	35
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	36

[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 月から世界的に流行した COVID-19 について、2023 年 5 月 5 日に 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)の終結が宣言された¹⁾。本邦では、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²⁾、2024 年 3 月 31 日に SARS-CoV-2 ワクチンの特例臨時接種が終了された。しかしながら、現在も感染性や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。

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 の組換えスパイクたん白質抗原を有効成分とする組換えタンパクワクチンであり、本邦では、本剤(起源株)は SARS-CoV-2 による感染症の予防を効能・効果として、初回免疫に係る用法・用量が 2024 年 6 月に製造販売承認された。今般、成人における SARS-CoV-2 に対する追加免疫としての本剤(JN.1)の有効性及び安全性の検討を目的とした国内第Ⅲ相試験(U0531 試験)が実施され、当該試験を主要な臨床試験として、追加免疫の用法・用量の追加及び抗原株の変更(JN.1 への変更)に係る本一変申請が行われた。なお、2026 年 5 月時点で、本剤は本邦のみで承認されている。

2. 品質に関する資料の概略

本剤(JN.1)は、オミクロン株 JN.1 に対応する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り、本剤(起源株)と同一のアジュバント³⁾が使用されている。

本剤(JN.1)の原薬及び製剤は、組換えコロナウイルス(SARS-CoV-2)スパイクたん白質抗原のアミノ酸配列が SARS-CoV-2 の起源株からオミクロン株 JN.1 に変更されていること、アミノ酸配列の違いによる抗原の疎水性の変化に合わせて原薬の[]が変更されていること、及び製剤の[]が変更されていることを除き、本剤(起源株)の原薬及び製剤と同様に製造される。本剤(JN.1)の原薬及び製剤の製造工程は、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。[]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、[]同等以上のウイルスクリアランス能を有することが確認された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき審査を行った結果、本剤(JN.1)の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。なお、本剤の抗原株の変更による影響については以下のように判断した。

2.R.1 本剤の抗原株の変更による影響について

新型コロナワクチンについて、毎年度春頃に、製造に用いる抗原株が世界保健機関(WHO)又は厚生労働省により推奨・選定され、抗原株の変更が必要とされた場合は当該年度の秋頃までに抗原株変更

¹⁾ Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the 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](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：2026 年 7 月 1 日)

²⁾ 「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)

³⁾ 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である。

係る一変承認を受ける必要がある。抗原株変更に係る迅速な一変承認を受けるためには、抗原株の変更による影響を評価し、抗原株の変更によりその品質及び安全性が変更の影響を受けない蓋然性が高く、免疫原性が非臨床試験によって予見できるワクチンであることを明らかにする必要がある（「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日付け医薬薬審発0523第1号、医薬監麻発0523第3号））。申請者は、本剤の抗原株の変更による影響について、以下のように説明している。

本剤（起源株）と本剤（JN.1）では抗原の物性が異なるため、起源株から JN.1 への変更にあたって [] を変更した。変更後の製造方法で製造した本剤（JN.1）の原薬の品質特性は起源株と同等と考える。また、本剤（JN.1）で新たに構築した製造方法の株変更に対する頑健性については、本剤（JN.1）の承認後、 [] 示す予定である。なお、本剤の抗原株が異なる各製剤の安全性及び免疫原性は、各製剤を用いた臨床試験を実施し評価した（7.1～7.7 項参照）。

機構は、本剤（起源株）から本剤（JN.1）への抗原株の変更に関して特段の問題はないことを確認した。ただし、本剤の抗原株の変更に対する製造方法の頑健性については、 [] 最終的に判断する。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

非臨床薬理試験として、本剤（JN.1）及び本剤（起源株）の効力を裏付ける試験の成績が提出された。本項では、申請された製剤である本剤（JN.1）に関する試験成績について記載する。

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、4.2.1.1-2、4.2.1.1-3）

BALB/cAJcl マウス（雌 10 例/群）に初回免疫として本薬（JN.1）⁴⁾ を 14 日間隔で 2 回投与した際の免疫原性が検討された。2 回目投与 14 日後に血清中の中和抗体価（シュードウィルスを用いた中和アッセイ）が測定された結果、オミクロン株（JN.1 及び KP.3）に対する中和抗体価の上昇が認められた。

また、BALB/cAJcl マウス（雌 10 例/群）に初回免疫として本薬（起源株）を 14 日間隔で 2 回投与し、2 回目投与 5 週間後に追加免疫として本薬（JN.1）を 1 回投与した際の免疫原性が検討された。追加免疫 14 日後に血清中の中和抗体価（シュードウィ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（JN.1 及び KP.3）に対する中和抗体価の上昇が確認された。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき審査を行った結果、本剤（JN.1）の非臨床薬理試験に関して特段の問題は認められないことを確認した。

⁴⁾ 1 回投与量 50 μ L あたり、0.02% ポリソルベート 20 緩衝液を溶媒とし、SARS-CoV-2 の組換えスパイクたん白質抗原を 1 μ g、50%v/v A-910823 アジュバントを 25 μ L を含む製剤となるよう、投与日に SARS-CoV-2 の組換えスパイクたん白質抗原を含む溶液と A-910823 アジュバントを混合した製剤

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

本申請は新用量に係るものであるが、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こと⁵⁾から、「非臨床薬物動態試験に関する資料」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

本申請は新用量に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績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

本申請は新用量に係るものであるが、通常、ワクチンでは臨床薬物動態試験の実施を求められていないこと⁶⁾から、「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、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主な資料として、表1に示す臨床試験の成績が提出された。

⁵⁾ WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines, Annex1, Technical Report Series No.927; 2005 及び「「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」について（改訂）」（令和6年3月27日付け医薬薬審発0327第1号）

⁶⁾ 「「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」について（改訂）」（令和6年3月27日付け医薬薬審発0327第4号）

表 1 有効性及び安全性に関する主な臨床試験一覧

資料 区分	実施 地域	試験名 (jRCT 番号)	抗原株	相	参加者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	U0531 試験 (jRCT2031240717)	JN.1	Ⅲ	SARS-CoV-2 ワクチン接種歴のある成人 ^{a)}	734 例	本剤 0.5 mL (JN.1: 抗原として 10 μg) 又はヌバキソビッド 0.5 mL (JN.1: 抗原として 5 μg) を 1 回筋肉内接種	免疫原性 安全性
		U0222 試験 (jRCT2031210383)	起源株	Ⅱ/Ⅲ	<コホート A の追加免疫パート> 本剤による初回免疫を完了した 20 歳以上 64 歳以下の者 (成人 Naïve 群、成人既接種群、成人既感染群及びその他の成人群) ^{b)} 並びに 65 歳以上の者 (その他の高齢者群) ^{b)}	2,291 例	本剤 0.5 mL (起源株: 抗原として 10 μg) を 1 回筋肉内接種	免疫原性 安全性
					<コホート B の追加免疫パート> 本剤による初回免疫を完了した 65 歳以上の者 ^{c)}	88 例		
		U0231 試験 (jRCT2051210151)		Ⅲ	<追加免疫パート> 本剤又はバキスゼブリアによる初回免疫を完了した成人 ^{d)}	738 例	本剤 0.5 mL (起源株: 抗原として 10 μg) を 1 回筋肉内接種	免疫原性 安全性
		U0223 試験 (jRCT2031210470)		Ⅱ/Ⅲ	コミナティによる初回免疫を完了した成人	206 例	本剤 0.5 mL (起源株: 抗原として 10 μg) 又はコミナティ 0.3 mL (起源株: mRNA として 30 μg) を 1 回筋肉内接種	免疫原性 安全性
		U0226 試験 (jRCT2031220224)		Ⅱ/Ⅲ	コミナティによる初回免疫及び 1 回目の追加免疫を完了した 60 歳以上の者	198 例	本剤 0.5 mL (起源株: 抗原として 10 μg) 又はコミナティ 0.3 mL (起源株: mRNA として 30 μg) を 1 回筋肉内接種	免疫原性 安全性
		U0224 試験 (jRCT2031210613)		Ⅲ	<コホート A> スパイクバックスによる初回免疫を完了した 64 歳以下の成人	103 例	本剤 0.5 mL (起源株: 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> コミナティによる初回免疫を完了した 65 歳以上の成人	29 例		
					<コホート C> スパイクバックスによる初回免疫を完了した 65 歳以上の成人	23 例		
参考	国内	U0236 試験 (jRCT2031230503)	XBB.1.5	Ⅲ	SARS-CoV-2 ワクチン接種歴のある成人 ^{e)}	602 例	本剤 0.5 mL (XBB.1.5: 抗原として 10 μg) 又はコミナティ 0.3 mL (XBB.1.5: mRNA として 30 μg) を 1 回筋肉内接種	免疫原性 安全性

a) 18 歳以上の者で、既承認の SARS-CoV-2 ワクチン (JN.1 ワクチンは除く) による初回免疫又は追加免疫完了後 90 日以上経過しており、SARS-CoV-2 (JN.1) の流行時期 (2023 年 10 月以降) に SARS-CoV-2 に感染しておらず、SARS-CoV-2 の抗 N タンパク質抗体検査が陽性ではない者が対象とされた。

b) 20 歳以上 64 歳以下の者で、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 (成人 Naïve 群)、SARS-CoV-2 感染歴によらず SARS-CoV-2 ワクチン接種歴のある者 (成人既接種群)、又は SARS-CoV-2 感染歴があり SARS-CoV-2 ワクチン接種歴のない者 (成人既感染群) 及びその他の者 (その他の成人群)、並びにコホート B の対象とならない 65 歳以上の者 (その他の高齢者群) のうち、初回免疫パートにおいて本剤による初回免疫を完了し、追加免疫を希望した者が対象とされた。

c) 65 歳以上の者で、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 (高齢者 Naïve 群) のうち、初回免疫パートにおいて本剤による初回免疫を完了し、追加免疫を希望した者が対象とされた。

d) 20 歳以上の者で、臨床検査による確定診断に基づく SARS-CoV-2 感染歴又は COVID-19 発症歴を有さず、SARS-CoV-2 ワクチン接種歴がない者のうち、初回免疫パートにおいて本剤又はバキスゼブリアによる初回免疫を完了し、追加免疫を希望した者が対象とされた。

e) 20 歳以上の者で、既承認の SARS-CoV-2 ワクチン (XBB.1.5 ワクチンは除く) による初回免疫又は追加免疫完了後 90 日以上経過しており、SARS-CoV-2 (XBB.1.5) の流行時期 (2023 年 3 月以降) に SARS-CoV-2 に感染していない者が対象とされた。

上記の臨床試験について、主な安全性の評価項目及び評価期間は表 2 のとおりであった。有害事象の治験薬との因果関係 (関連あり、関連なし) 及び重症度 (Grade) は、治験担当医師により判断された。また、有害事象の重症度 (Grade) は、特定有害事象は FDA のガイダンス⁷⁾を参考に判断された。なお、U0531 試験及び U0236 試験では、5～11 歳の小児を対象とした本剤に係る臨床試験 (U0234 試験) を参考に計画されたことを踏まえ、局所性特定有害事象のうち紅斑・発赤、硬結、腫脹は、FDA のガイ

⁷⁾ Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials. September 2007

ダンス⁷⁾を改変した基準(表3)に基づき判断された。非特定有害事象はCTCAE(第5版)に基づき判断された。

表2 臨床試験における主な安全性の評価項目及び評価期間

	U0531 試験	U0222 試験	U0231 試験	U0223 試験	U0226 試験	U0224 試験	U0236 試験
局所性特定有害事象 ^{a)}	治験薬接種 7 日後まで						
全身性特定有害事象 ^{b)}							
非特定有害事象	治験薬接種 28 日後まで			治験薬接種 364 日後まで	治験薬接種 28 日後まで	治験薬接種 364 日後まで	治験薬接種 28 日後まで
重篤な有害事象	治験薬接種 364 日後まで ^{c)}	治験薬接種 182 日後まで		治験薬接種 364 日後まで			
治験中止に至った有害事象							

a) 疼痛、紅斑・発赤、硬結、腫脹とされた。

b) 発熱 (U0231 試験では、口腔内の場合は 38.0℃以上、腋窩の場合は 37.5℃以上、それ以外の試験では腋窩で 37.5℃以上)、悪心・嘔吐、下痢、頭痛、倦怠感又は疲労、筋肉痛とされた。U0223 試験、U0224 試験及び U0226 試験では、関節痛、悪寒も全身性特定有害事象とされた。

c) U0531 試験は実施中であることから、本申請では治験薬接種 28 日後までの情報が提出された。

表3 局所性特定有害事象(紅斑・発赤、硬結、腫脹)の重症度の判断基準

		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
紅斑・発赤	FDA のガイダンス	2.5～5 cm	5.1～10 cm	>10 cm	壊死又は剥脱性皮膚炎
	U0531 試験及び U0236 試験における判断基準	0.5～2.0 cm	>2.0～7.0 cm	>7 cm	壊死又は剥脱性皮膚炎
硬結、腫脹	FDA のガイダンス	2.5～5 cm 及び活動に支障なし	5.1～10 cm 又は活動に支障あり	>10 cm 又は日常活動が困難	壊死
	U0531 試験及び U0236 試験における判断基準	0.5～2.0 cm	>2.0～7.0 cm	>7 cm	壊死

7.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01 : U0531 試験 (JN.1)、実施期間 : 2025 年 3 月～継続中 : データカットオフ日 : 2025 年 6 月 10 日)

SARS-CoV-2 ワクチン接種歴のある成人⁸⁾ (目標例数 : 730 例⁹⁾ (各群 365 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¹⁰⁾ 実薬対照試験が国内 7 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 0.5 mL (JN.1 : 抗原として 10 µg) 又はヌバキソビッド 0.5 mL (JN.1 : 抗原として 5 µg) を 1 回筋肉内接種するとされた。

無作為化¹¹⁾ された 734 例 (本剤群 368 例、ヌバキソビッド群 366 例) 全例に治験薬が接種され、mITT 集団とされた。mITT 集団のうち、治験薬接種後の免疫原性データがない本剤群の 1 例を除く 733 例 (本剤群 368 例、ヌバキソビッド群 365 例) が免疫原性評価対象集団とされた。また、mITT 集団のうち、本剤が誤接種されたヌバキソビッド群の 1 例を本剤群として取り扱った 734 例 (本剤群 369 例、ヌバキソ

⁸⁾ 以下のいずれにも該当する者が対象とされた。

- 18 歳以上の者
- 既承認の SARS-CoV-2 ワクチン (JN.1 ワクチンは除く) による初回免疫又は追加免疫完了後 90 日以上経過した者
- SARS-CoV-2 (JN.1) の流行時期 (2023 年 10 月以降) に SARS-CoV-2 に感染していない者
- SARS-CoV-2 の抗 N タンパク質抗体検査が陽性ではない者

⁹⁾ 2 つの主要評価項目について、以下の検討結果を基に、ヌバキソビッド群に対する本剤群の非劣性を同時に検証するために必要な例数が設定された。なお、免疫原性評価対象集団から除外又は早期中止等により解析対象外となる者の割合を約 6% と想定した。

- 治験薬接種 28 日後における SARS-CoV-2 (JN.1) に対する中和抗体価の GMT 比 (本剤群/ヌバキソビッド群) を 1.0、対数変換後の中和抗体価の標準偏差を 1.3 と仮定し、片側有意水準 0.025 のもとでヌバキソビッド群に対する本剤群の非劣性 (GMT 比の非劣性限界値は 0.67) を検証するための検出力を 90% 以上確保するために必要な例数は 446 例 (各群 223 例) である。
- 治験薬接種 28 日後における SARS-CoV-2 (JN.1) に対する抗体応答率を本剤群及びヌバキソビッド群ともに 80% と仮定し、片側有意水準 0.025 のもとでヌバキソビッド群に対する本剤群の非劣性 (群間差の非劣性限界値は -10%) を検証するための検出力を 90% 以上確保するために必要な例数は 680 例 (各群 340 例) である。

¹⁰⁾ 治験依頼者、治験参加者、治験担当医師、並びに実施医療機関のスタッフ (治験薬調製者及び治験薬接種者は除く) は盲検化された。

¹¹⁾ 年齢 (40 歳未満、40 歳以上 65 歳未満、65 歳以上) 及びオミクロン株ワクチン (オミクロン株 XBB.1.5 (1 価)、起源株/オミクロン株 BA.1 (2 価) 及び起源株/オミクロン株 BA.4-5 (2 価)) 接種歴の有無で層別化され、各群に 1 : 1 の比で割り付けられた。

ビッド群 365 例) が安全性解析対象集団とされた。なお、mITT 集団のうち、観察期間 (治験薬接種 28 日後まで) を完遂しなかったのは 3 例 (本剤群 1 例、ヌバキソビッド群 2 例) であり、中止理由はいずれも参加者からの申し出であった。

免疫原性の主要評価項目は、治験薬接種 28 日後における SARS-CoV-2 (JN.1) に対する中和抗体の GMT 及び抗体応答率¹²⁾ とされ、GMT 比 (本剤群/ヌバキソビッド群) の両側 95%CI の下限値が非劣性限界値 (0.67) を上回り、かつ抗体応答率の差 (本剤群-ヌバキソビッド群) の両側 95%CI の下限値が非劣性限界値 (-10%) を上回った場合に、ヌバキソビッドに対する本剤の非劣性が検証されたと判断するとされた。

免疫原性について、主要評価項目の結果は表 4 のとおりであり、いずれも事前に規定された非劣性基準を満たした。

表 4 治験薬接種 28 日後における SARS-CoV-2 (JN.1) に対する中和抗体^{a)} の GMT 及び抗体応答率 (U0531 試験、免疫原性評価対象集団)

GMT [両側 95%CI] ^{b) c)} (解析対象例数)	本剤群 (368 例)	ヌバキソビッド群 (365 例)	比 (本剤群/ヌバキソ ビッド群)
	722.12 [641.63, 812.71] (353 例)	402.92 [357.77, 453.77] (349 例)	1.79 [1.52, 2.12]
抗体応答率 [両側 95%CI] ^{d)} (%) (抗体応答例数/解析対象例数)	本剤群 (368 例)	ヌバキソビッド群 (365 例)	差 (本剤群-ヌバキソ ビッド群) ^{e)}
	76.2 [71.5, 80.3] (269/353 例)	68.2 [63.1, 72.9] (238/349 例)	7.9 [1.3, 14.4]

a) SARS-CoV-2 (JN.1) を用いた中和アッセイにより測定された。

b) GMT、GMT 比及びその両側 95%CI は、対数変換した抗体価に対して、治験薬群を固定効果、ベースライン値 (対数変換)、年齢 (連続量)、並びにオミクロン株ワクチン (オミクロン株 XBB.1.5 (1 価)、起源株/オミクロン株 BA.1 (2 価) 及び起源株/オミクロン株 BA.4-5 (2 価)) 接種歴の有無を共変量とする ANCOVA モデルを適用することにより推定され、逆対数変換された。

c) 抗体価が定量下限 (20) 未満の場合には、0.5×定量下限の値が用いられた。

d) 両側 95%CI は Wilson 法により推定された。

e) 群間差は、年齢 (40 歳未満、40 歳以上)、並びにオミクロン株ワクチン (オミクロン株 XBB.1.5 (1 価)、起源株/オミクロン株 BA.1 (2 価) 及び起源株/オミクロン株 BA.4-5 (2 価)) 接種歴の有無を層別因子とする Mantel-Haenszel 法を用いて推定され、その両側 95%CI は層別 Newcombe 法により推定された。

mITT 集団について、治験薬接種 14 日後からデータカットオフ日まで¹³⁾ に、COVID-19 発症者¹⁴⁾ は認められず、無症候感染者¹⁵⁾ は 1,000 人年あたりの発症率として、本剤群で 168.33 (11 例)、ヌバキソビッド群で 123.00 (8 例) に認められた。

治験薬接種日からデータカットオフ日までの安全性の概要は、表 5 のとおりであった。

¹²⁾ SARS-CoV-2 に対する中和抗体価が、治験薬接種前の 4 倍以上になった者の割合

¹³⁾ 治験薬接種日から治験薬接種 14 日後より前に COVID-19 の発症又は無症候感染が確認された参加者は除外された。

¹⁴⁾ PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性かつ以下のいずれかが認められた者、又は重症 COVID-19 発症例 (脚注 47 参照)

- ・ 腋窩で 37.5℃以上 (U0231 試験では腋窩で 37.5℃又は口腔で 38.0℃以上) の発熱、息切れ、又は呼吸困難
- ・ 悪寒、咳、倦怠感、筋肉痛、体の痛み、頭痛、味覚喪失、嗅覚喪失、喉の痛み、鼻づまり、鼻水、吐き気、嘔吐、又は下痢が、2 日以上継続

¹⁵⁾ 治験薬接種以降に測定した抗 SARS-CoV-2 N タンパク質抗体検査結果が陽性、かつ COVID-19 症状を発症していない者

表 5 安全性の概要 (U0531 試験、安全性解析対象集団)

	本剤群 (369 例)		ヌバキソビッド群 (365 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象 ^{a)}	92.7 (342)	4.9 (18)	79.2 (289)	1.9 (7)
全副反応 ^{a)}	92.4 (341)	4.9 (18)	77.5 (283)	1.9 (7)
局所性特定有害事象 ^{b)}	86.4 (319)	4.1 (15)	70.1 (256)	0.8 (3)
疼痛	85.9 (317)	0	67.7 (247)	0
硬結	22.0 (81)	1.9 (7)	11.8 (43)	0.3 (1)
紅斑・発赤	20.6 (76)	1.1 (4)	15.3 (56)	0.5 (2)
腫脹	19.0 (70)	2.4 (9)	12.9 (47)	0.8 (3)
全身性特定有害事象 ^{b)}	76.2 (281)	1.1 (4)	49.6 (181)	1.1 (4)
筋肉痛	56.9 (210)	0	33.7 (123)	0
倦怠感	46.1 (170)	0.3 (1)	25.2 (92)	0
頭痛	35.0 (129)	0.3 (1)	20.3 (74)	0.5 (2)
悪心・嘔吐	15.2 (56)	0	7.7 (28)	0
下痢	7.6 (28)	0.3 (1)	5.8 (21)	0.3 (1)
発熱	6.2 (23)	0.3 (1)	1.6 (6)	0.3 (1)
非特定有害事象 ^{a)}	9.8 (36)	0	7.9 (29)	0
上咽頭炎 ^{c)}	5.4 (20)	0	4.4 (16)	0
死亡 ^{a)}	0	0	0	0
重篤な有害事象 (死亡を除く) ^{a)}	0	0	0	0
治験中止に至った有害事象 ^{a)}	0	0	0	0

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.27.1

a) 安全性解析対象集団に含まれる全例について、少なくとも追加接種 28 日後までの情報収集を完了した時点までに認められた有害事象

b) 追加接種 7 日後までに認められた事象

c) いずれかの群で 2%以上に認められた非特定有害事象

7.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-02: U0222 試験 (起源株)、実施期間: 2021 年 10 月～2023 年 1 月)

表 6 に示す成人 (目標例数: 3,100 例 (コホート A: 3,000 例、コホート B: 100 例))¹⁶⁾ 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非対照試験が国内 23 施設で実施された。

表 6 U0222 試験のコホート構成

コホート	対象年齢	群	SARS-CoV-2 感染歴 ^{a)}	SARS-CoV-2 ワクチン接種歴	目標例数
A	20 歳以上 64 歳以下	成人 Naïve 群	なし	なし	2,000 例以上
		成人既接種群	あり又はなし	あり	30 例以上
		成人既感染群	あり	なし	30 例以上
	65 歳以上	その他の高齢者群	いずれか又は両方あり		規定なし
B	65 歳以上	高齢者 Naïve 群	なし	なし	100 例

a) 問診により確認された。

用法・用量は、初回免疫パートでは本剤 0.5 mL (起源株: 抗原として 10 µg) を 28 日間隔で 2 回筋肉内接種、追加免疫パートでは初回免疫パートを完了した希望者に対して本剤 0.5 mL (起源株: 抗原として 10 µg) を初回免疫 2 回目接種 182 日後に筋肉内接種するとされた。以降は、追加免疫パートについて記載する。

追加免疫パートにおいて本剤が接種された 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¹⁷⁾ 44 例及びその他の高齢者群 4 例)、コホート B: 88 例) が安全性解析対象集団とされた。有効性の評価対象とされたコホート A の成人 Naïve 群及

¹⁶⁾ コホート A の目標例数は、安全性評価の観点 (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%) から 3,000 例と設定され、コホート B の目標例数は、実施可能性を考慮して 100 例と設定された。追加免疫に関する免疫原性評価はコホートごとに実施することとされ、免疫原性評価対象集団の目標例数は、コホート A では 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が約 300 例、SARS-CoV-2 感染歴によらず SARS-CoV-2 ワクチン接種歴のある者が 30 例以上、SARS-CoV-2 感染歴のある SARS-CoV-2 ワクチン接種歴のない者が 30 例以上、コホート B では約 100 例と設定された。各コホートの免疫原性評価対象集団の例数にて、GMT に関する非劣性 (GMT 比 (3 回目接種後/2 回目接種後) を 1.0 及び対数変換後の中和抗体価の標準偏差を 1.2～1.6 と仮定、GMT 比の非劣性限界値は 0.67) 及び抗体応答率の非劣性 (3 回目接種後の抗体応答率を 99%及び 2 回目接種後の抗体応答率を 90～99%と仮定、抗体応答率の差の非劣性限界値は -10%) の評価にあたり片側有意水準 0.025 でそれぞれ 90%以上の検出力を確保可能とされた。

¹⁷⁾ スクリーニング時の問診において、SARS-CoV-2 感染歴及び SARS-CoV-2 ワクチン接種歴いずれもなしと確認されたものの初回免疫 1 回目接種日に SARS-CoV-2 抗 N タンパク質抗体検査結果が陽性であった 20 歳以上 64 歳以下の成人群

びコホート B ではそれぞれ、安全性解析対象集団と同一の 2,137 例、及び SARS-CoV-2 抗 N タンパク質抗体検査結果が陽性であった 2 例を除く 86 例が mITT 集団とされた。また、初回免疫パートの免疫原性評価対象集団¹⁸⁾とされた者で治験薬接種を受けた 395 例（コホート A：成人 Naïve 群 213 例、成人既接種群 54 例、成人既感染群 50 例、コホート B：78 例）のうち、追加免疫パートへの移行時の同意書に不備があった 6 例（いずれもコホート A の成人 Naïve 群）を除く 389 例（コホート A：311 例（成人 Naïve 群 207 例、成人既接種群 54 例及び成人既感染群 50 例）、コホート B：78 例）が追加免疫パートの免疫原性評価対象集団とされた。

免疫原性の主要評価項目は、コホート A の成人 Naïve 群及びコホート B の高齢者 Naïve 群それぞれの治験薬接種 28 日後における中和抗体の GMT 及び抗体応答率¹²⁾とされ、GMT 比（治験薬接種 28 日後/初回免疫 2 回目接種 28 日後）の両側 95%CI の下限値が非劣性限界値（0.67）を上回り、かつ初回免疫 2 回目接種 28 日後の抗体陽転率¹⁹⁾に対する治験薬接種 28 日後の抗体応答率の差の両側 95%CI の下限値が非劣性限界値（-10%）を上回った場合に、本剤の初回免疫 2 回目接種に対する治験薬接種の非劣性が検証されたと判断するとされた。

免疫原性について、主要評価項目の結果は表 7 のとおりであり、いずれも事前に規定された非劣性基準を満たした。

表 7 治験薬接種 28 日後における SARS-CoV-2（起源株）に対する中和抗体^{a)}の GMT 及び抗体陽転率又は抗体応答率（U0222 試験の追加免疫パート、免疫原性評価対象集団）

		初回免疫 2 回目接種 28 日後	治験薬接種 28 日後	比（治験薬接種 28 日後 /初回免疫 2 回目接種 28 日後）
GMT [両側 95%CI] ^{b) c)} (解析対象例数)	コホート A 成人 Naïve 群 (207 例)	28.67 [25.59, 32.11] (206 例)	154.16 [138.40, 171.71] (205 例)	5.37 [4.74, 6.08] (205 例 ^{e)})
	コホート B 高齢者 Naïve 群 (78 例)	19.13 [15.33, 23.87] (78 例)	113.14 [95.24, 134.40] (78 例)	5.91 [4.82, 7.25] (78 例 ^{e)})
		初回免疫 2 回目接種 28 日後	治験薬接種 28 日後	差（治験薬接種 28 日後－ 初回免疫 2 回目接種 28 日後）
抗体陽転率又は抗体応答率 [両側 95%CI] ^{d)} (%) (抗体陽転又は抗体応答 例数 /解析対象例数)	コホート A 成人 Naïve 群 (207 例)	94.7 [90.6, 97.3] (195/206 例)	96.5 [93.0, 98.6] (194/201 例)	2.0 [-2.1, 6.4] (201 例 ^{e)})
	コホート B 高齢者 Naïve 群 (78 例)	84.6 [74.7, 91.8] (66/78 例)	97.4 [90.9, 99.7] (75/77 例)	11.7 [2.9, 21.7] (77 例 ^{e)})

a) SARS-CoV-2（起源株）を用いた中和アッセイにより測定された。

b) 抗体価が定量下限（5）未満の場合には、0.5×定量下限の値が用いられた。

c) 各時点の GMT 及びその両側 95%CI は、対数変換した抗体価の平均値、及び Student の t 分布に基づくその両側 95%CI を逆対数変換することにより推定された。GMT 比及びその両側 95%CI は、同一参加者内における対数変換した抗体価の時点間差の平均値、及び Student の t 分布に基づくその両側 95%CI を逆対数変換することにより推定された。

d) 抗体陽転率又は抗体応答率は、各時点における割合が算出され、その両側 95%CI は Clopper-Pearson 法により推定された。2 時点間の比較は、同一参加者内の対応関係を考慮した RMLE 法に基づき、抗体陽転率又は抗体応答率の差及びその両側 95%CI が推定された。

e) 初回免疫 2 回目接種 28 日及び治験薬接種 28 日後のいずれの時点においても抗体価が測定された者

コホート A の成人 Naïve 群及びコホート B の mITT 集団について、治験薬接種 14 日後から各参加者の最終来院日まで²⁰⁾に、1,000 人年あたりの発症率として、COVID-19 発症者¹⁴⁾はそれぞれ 139.72 (131 例) 及び 103.48 (4 例)、無症候感染者¹⁵⁾はそれぞれ 280.85 (243 例) 及び 191.66 (7 例) に認められた。

治験薬接種日から治験薬接種 182 日後までにおける安全性の概要は表 8 のとおりであった。なお、特定有害事象はいずれも治験担当医師により副反応と判断された。

¹⁸⁾ 初回免疫パートにおいて治験薬を少なくとも 1 回接種し、接種後少なくとも 1 時点で免疫原性評価項目が観測された者

¹⁹⁾ SARS-CoV-2 に対する中和抗体価が、初回免疫 1 回目接種前の 4 倍以上になった者の割合

²⁰⁾ 治験薬接種日から治験薬接種 14 日後より前に COVID-19 の発症又は無症候感染が確認された参加者は除外された。集計対象は、参加者の最終来院日（治験中止された場合は治験中止日）又は既承認ワクチンの接種日のいずれか早い時点までとされ、無症候感染者については COVID-19 を発症した場合、COVID-19 発症時点までとされた。

表 8 安全性の概要 (U0222 試験、安全性解析対象集団)

	コホート A (2,291 例)		コホート B (88 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	95.3 (2,183)	12.9 (297)	88.6 (78)	13.6 (12)
全副反応	95.0 (2,176)	12.4 (285)	86.4 (76)	9.1 (8)
局所性特定有害事象 ^{a)}	91.0 (2,084)	8.4 (193)	83.0 (73)	8.0 (7)
疼痛	89.2 (2,043)	0.6 (13)	73.9 (65)	0
腫脹	38.8 (889)	4.5 (102)	42.0 (37)	2.3 (2)
硬結	38.0 (871)	2.4 (55)	46.6 (41)	2.3 (2)
紅斑・発赤	34.8 (798)	5.5 (126)	46.6 (41)	6.8 (6)
全身性特定有害事象 ^{a)}	83.7 (1,917)	5.3 (122)	55.7 (49)	1.1 (1)
疲労	72.6 (1,663)	1.8 (42)	45.5 (40)	0
頭痛	55.2 (1,264)	0.9 (21)	23.9 (21)	0
筋肉痛	51.1 (1,171)	0.7 (15)	27.3 (24)	0
悪心・嘔吐	38.5 (882)	0	20.5 (18)	0
発熱	32.6 (748)	3.0 (69)	12.5 (11)	1.1 (1)
下痢	7.2 (164)	0	2.3 (2)	0
非特定有害事象 ^{b)}	8.3 (191)	0.3 (8)	10.2 (9)	1.1 (1)
ワクチン接種部位そう痒感 ^{c)}	1.7 (39)	0	3.4 (3)	0
そう痒症 ^{c)}	0.9 (21)	0	2.3 (2)	0
蕁麻疹 ^{c)}	0.1 (3)	<0.1 (1)	2.3 (2)	0
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象 (死亡を除く)	0.5 (12)	0.5 (11)	4.5 (4)	4.5 (4)
治験中止に至った有害事象	<0.1 (1)	<0.1 (1)	1.1 (1)	1.1 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.24.0

a) 追加接種 7 日後までに認められた事象

b) 追加接種 28 日後までに認められた事象

c) いずれかのコホートで 2%以上に認められた非特定有害事象

重篤な有害事象 (死亡を除く) は、コホート A で COVID-19、蕁麻疹、肺結核、結腸癌、胆嚢炎、上肢骨折、卵巣新生物、浸潤性乳管癌、子宮癌、骨折の変形治癒、精索静脈瘤及び回転性めまいが各 1 例、コホート B で穿孔性虫垂炎、下肢骨折、脳新生物及び機械的イレウスが各 1 例であった。いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は結腸癌、胆嚢炎、浸潤性乳管癌及び脳新生物 (未回復) を除き、いずれも回復又は軽快であった。

治験中止に至った有害事象は、コホート A で結腸癌 1 例、コホート B で脳新生物 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は未回復であった。

7.3 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-03 : U0231 試験 (起源株)、実施期間 : 2022 年 1 月～2023 年 3 月)

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成人²¹⁾ (目標例数 : 1,000 例²²⁾ (各群 500 例)) を対象に、本剤の初回免疫として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¹⁰⁾ 実薬対照試験 (初回免疫パート) 並びに追加免疫としての免疫原性及び安全性の検討を目的とした非盲検試験 (追加免疫パート) が国内 20 施設で実施された。

用法・用量は、初回免疫パートでは、本剤 0.5 mL (起源株 : 抗原として 10 µg) 又はバキスゼブリア

²¹⁾ 以下のいずれにも該当する者が対象とされた。

- 20 歳以上の者
- 臨床検査による確定診断に基づく SARS-CoV-2 感染歴又は COVID-19 発症歴を有しない者
- SARS-CoV-2 ワクチン接種歴がない者

²²⁾ 初回免疫の免疫原性評価について、SARS-CoV-2 中和抗体価の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 (本剤群/バキスゼブリア群) 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、初回免疫 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、かつ初回免疫 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。追加免疫の免疫原性評価について、追加免疫接種後の初回免疫 2 回目接種後に対する GMT に関する非劣性 (GMT 比 (追加免疫接種後/初回免疫 2 回目接種後) を 1.0 及び対数変換後の標準偏差を 1.0 と仮定、GMT 比の非劣性限界値は 0.67) 及び抗体応答率の非劣性 (追加免疫接種後の抗体応答率を 99%及び初回免疫 2 回目接種後の抗体応答率を 95%と仮定、抗体応答率の差の非劣性限界値は -10%) の評価にあたり片側有意水準 0.025 でそれぞれ 90%以上の検出力を確保可能な約 70 例が目標例数とされた。

0.5 mL（起源株：ウイルス粒子として 5×10^{10} 個）を 28 日間隔で 2 回筋肉内接種、追加免疫パートでは初回免疫パートを完了した希望者に対して本剤（起源株）を初回免疫 2 回目接種 182 日後に筋肉内接種するとされた。以降は、追加免疫パートについて記載する。

追加免疫パートにおいて本剤が接種された 738 例（本剤群 361 例、バキスゼブリア群 377 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、SARS-CoV-2 に対する RT-PCR 検査又は SARS-CoV-2 抗 N タンパク質抗体検査結果が陽性であった 137 例を除く 601 例（本剤群 284 例、バキスゼブリア群 317 例）が mITT 集団とされた。また、安全性解析対象集団のうち、SARS-CoV-2 に対する RT-PCR 検査若しくは SARS-CoV-2 抗 N タンパク質抗体検査結果が陽性又は追加接種後の免疫原性データが得られなかった 146 例（本剤群 83 例、バキスゼブリア群 63 例）²³⁾ を除く 592 例（本剤群 278 例、バキスゼブリア群 314 例）が免疫原性評価対象集団とされた。

免疫原性の主要評価項目は、本剤群の治験薬接種 28 日後における SARS-CoV-2（起源株）に対する中和抗体の GMT 及び抗体応答率¹²⁾ とされ、GMT 比（治験薬接種 28 日後/初回免疫 2 回目接種 28 日後）の両側 95%CI の下限値が非劣性限界値（0.67）を上回り、かつ初回免疫 2 回目接種 28 日後の抗体陽転率¹⁹⁾ に対する治験薬接種 28 日後の抗体応答率の差の両側 95%CI の下限値が非劣性限界値（-10%）を上回った場合に、本剤の初回免疫 2 回目接種に対する追加接種の非劣性が検証されたと判断するとされた。

免疫原性について、主要評価項目の結果は表 9 のとおりであり、いずれも事前に規定された非劣性基準を満たした。

表 9 本剤接種 28 日後における SARS-CoV-2（起源株）に対する中和抗体^{a)} の GMT 及び抗体陽転率又は抗体応答率（U0231 試験の追加免疫パート、免疫原性評価対象集団）

GMT [両側 95%CI] ^{b) c)} (解析対象例数)	初回免疫 2 回目接種 28 日後	治験薬接種 28 日後	比（治験薬接種 28 日後 /初回免疫 2 回目接種 28 日後）
	19.31 [17.52, 21.28] (275 例)	128.00 [116.38, 140.78] (264 例)	6.60 [5.89, 7.38] (262 例 ^{e)})
抗体陽転率又は抗体応答率 [両側 95%CI] ^{d)} (%) (抗体陽転又は抗体応答例 数/解析対象例数)	初回免疫 2 回目接種 28 日後 の抗体陽転率	治験薬接種 28 日後 の抗体応答率	差（治験薬接種 28 日後の抗体応答率 －初回免疫 2 回目接種 28 日後の抗 体陽転率）
	90.5 [86.5, 93.7] (249/275 例)	96.9 [94.1, 98.7] (254/262 例)	6.2 [2.2, 10.6] (260 例 ^{e)})

a) SARS-CoV-2（起源株）を用いた中和アッセイにより測定された。

b) 抗体価が定量下限（5）未満の場合には、 $0.5 \times$ 定量下限の値が用いられた。

c) 各時点の GMT 及びその両側 95%CI は、対数変換した抗体価の平均値、及び Student の t 分布に基づくその両側 95%CI を逆対数変換することにより推定された。GMT 比及びその両側 95%CI は、同一参加者内における対数変換した抗体価の時点間差の平均値及び Student の t 分布に基づくその両側 95%CI を逆対数変換することにより推定された。

d) 抗体陽転率又は抗体反応率は、各時点における割合が算出され、その両側 95%CI は Clopper-Pearson 法により推定された。2 時点間の比較は、同一参加者内の対応関係を考慮した RMLE 法に基づき、抗体陽転率又は抗体反応率の差及びその両側 95%CI が推定された。

e) 初回免疫 2 回目接種 28 日及び治験薬接種 28 日後のいずれの時点においても抗体価が測定された者

mITT 集団の本剤群及びバキスゼブリア群について、治験薬接種 14 日後から各参加者の最終来院日まで²⁰⁾ に、1,000 人年あたりの発症率として、COVID-19 発症者¹⁴⁾ はそれぞれ 198.29（24 例）及び 160.70（22 例）、無症候感染者¹⁵⁾ はそれぞれ 365.73（44 例）及び 442.10（60 例）に認められた。

²³⁾ 除外された 146 例の内訳は以下のとおりであった。

- ・ 初回免疫 1 回目接種前の SARS-CoV-2 に対する RT-PCR 検査又は SARS-CoV-2 抗 N タンパク質抗体検査結果が陽性であった 33 例（本剤群 21 例、バキスゼブリア群 12 例）
- ・ 追加免疫接種前までの SARS-CoV-2 に対する RT-PCR 検査又は SARS-CoV-2 抗 N タンパク質抗体検査結果が陽性であった 135 例（本剤群 77 例、バキスゼブリア群 58 例）
- ・ 追加免疫接種後に免疫原性データが得られなかった 5 例（本剤群 3 例、バキスゼブリア群 2 例）

治験薬接種日から治験薬接種 182 日後における安全性の概要は表 10 のとおりであった。なお、特定有害事象はいずれも治験担当医師により副反応と判断された。

表 10 安全性の概要 (U0231 試験、安全性解析対象集団)

	本剤群 (361 例)		バキスゼブリア群 (377 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	90.9 (328)	12.5 (45)	86.5 (326)	6.6 (25)
全副反応	90.9 (328)	11.9 (43)	85.4 (322)	4.8 (18)
局所性特定有害事象 ^{a)}	83.4 (301)	5.0 (18)	78.8 (297)	0.5 (2)
疼痛	80.3 (290)	0.3 (1)	77.7 (293)	0.3 (1)
腫脹	22.4 (81)	3.6 (13)	13.3 (50)	0
紅斑・発赤	19.7 (71)	3.9 (14)	7.7 (29)	0.3 (1)
硬結	15.8 (57)	1.4 (5)	9.5 (36)	0
全身性特定有害事象 ^{a)}	73.4 (265)	9.4 (34)	61.3 (231)	4.5 (17)
倦怠感	57.3 (207)	5.8 (21)	42.4 (160)	1.9 (7)
頭痛	46.3 (167)	1.1 (4)	29.2 (110)	0.5 (2)
筋肉痛	38.8 (140)	0.8 (3)	35.0 (132)	1.6 (6)
発熱	29.4 (106)	5.3 (19)	13.0 (49)	1.3 (5)
悪心・嘔吐	15.5 (56)	0.8 (3)	8.0 (30)	0
下痢	8.9 (32)	0	9.0 (34)	0.3 (1)
非特定有害事象 ^{b) c)}	7.2 (26)	0.3 (1)	7.2 (27)	0.8 (3)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象 (死亡を除く)	0.8 (3)	0.8 (3)	2.1 (8)	1.6 (6)
治験中止に至った有害事象	0.3 (1)	0.3 (1)	0	0

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.24.1

a) 治験薬接種 7 日後までに認められた事象

b) 治験薬接種 28 日後までに認められた事象

c) いずれかの群で 2%以上に認められた非特定有害事象はなかった。

重篤な有害事象 (死亡を除く) は、本剤群で自然流産、胃癌及びくも膜下出血各 1 例、バキスゼブリア群でカンピロバクター胃腸炎、回転性めまい、変形性関節症、リンパ腫、手骨折、うつ病、臓器不全、憩室炎、壊死性膵炎、低血圧、門脈血栓症及び膵性糖尿病各 1 例 (重複例あり) であった。いずれも本剤との因果関係は否定され、転帰はリンパ腫 (未回復) を除き回復又は軽快であった。

治験中止に至った有害事象は、本剤群でくも膜下出血 1 例であり、本剤との因果関係は否定され、転帰は軽快であった。

7.4 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-04: U0223 試験 (起源株)、実施期間: 2021 年 12 月～2023 年 7 月)

コミナティによる初回免疫を完了し、SARS-CoV-2 感染歴のない成人²⁴⁾ (目標例数: 204 例²⁵⁾ (各群 102 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¹⁰⁾ 実薬対照試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 0.5 mL (起源株: 抗原として 10 µg) 又はコミナティ 0.3 mL (起源株: mRNA として 30 µg) を 1 回筋肉内接種するとされた。なお、希望者に対しては、治験薬接種 364 日後に本剤 (起源株) を 1 回筋肉内接種 (治験薬追加接種) するとされた。

²⁴⁾ 以下のいずれにも該当する者が対象とされた。

- 20 歳以上の者
- コミナティを初回免疫として 2 回接種後、6 カ月以上経過した者
- SARS-CoV-2 抗原検査が陽性ではない者
- 治験薬接種前の問診により SARS-CoV-2 の感染歴が明らかではない者

²⁵⁾ 治験薬接種 28 日後における SARS-CoV-2 (起源株) に対する中和抗体価の GMT 比 (本剤群/コミナティ群) を 1.0、対数変換後の中和抗体価の標準偏差を 0.4、本剤群及びコミナティ群の抗体応答率を 95%と想定し、コミナティ群に対する本剤群の非劣性 (GMT 比の非劣性限界値は 0.67、抗体応答率の差の非劣性限界値は -10%) を片側有意水準 0.025 で評価するための検出力を 80%以上確保するために必要な例数は 1 群あたり 100 例、合計 200 例となる。免疫原性評価対象集団はスクリーニング時の SARS-CoV-2 抗 N タンパク質抗体検査が陰性の者であること、及び試験実施時のコミナティは 1 バイアルから 6 回接種であった点を考慮し、目標例数は 204 例と設定された。

無作為化²⁶⁾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(各群1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。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結果が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集団及び免疫原性評価対象集団とされた。なお、無作為化された206例のうち、治験を中止したのは6例(各群3例)であり、中止理由は参加者からの申し出が4例(各群2例)、死亡が1例(コミナティ群)、その他が1例²⁷⁾(本剤群)であった。

免疫原性の主要評価項目は、治験薬接種28日後におけるSARS-CoV-2(起源株)に対する中和抗体のGMT及び抗体応答率¹²⁾とされ、GMT比(本剤群/コミナティ群)の両側95%CIの下限値が非劣性限界値(0.67)を上回り、かつ抗体応答率の差(本剤群－コミナティ群)の両側95%CIの下限値が非劣性限界値(-10%)を上回った場合に、コミナティに対する本剤の非劣性が検証されたと判断するとされた。

免疫原性について、主要評価項目の結果は表11のとおりであり、事前に規定された非劣性基準を満たした。

表11 治験薬接種28日後におけるSARS-CoV-2(起源株)に対する中和抗体^{a)}のGMT及び抗体応答率(U0223試験、免疫原性評価対象集団)

GMT [両側95%CI] ^{b) c)} (解析対象例数)	本剤群 (101例)	コミナティ群 (102例)	比 (本剤群/コミナティ群)
	124.98 [107.98, 144.66] (101例)	109.71 [94.79, 126.99] (101例)	1.14 [0.94, 1.39]
抗体応答率 [両側95%CI] ^{d)} (%) (抗体応答例数/解析対象例数)	本剤群 (101例)	コミナティ群 (102例)	差 (本剤群－コミナティ群) ^{e)}
	100 [96.4, 100] (101/101例)	100 [96.4, 100] (101/101例)	0 [-5.9, 5.9]

a) SARS-CoV-2(起源株)を用いた中和アッセイにより測定された。

b) 抗体価が定量下限(5)未満の場合、解析には0.5×定量下限の値が用いられた。

c) GMT、GMT比及びその両側95%CIは、対数変換した抗体価に対して、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ANCOVAモデルを適用することにより推定され、逆対数変換された。

d) 両側95%CIはClopper-Pearson法により推定された。

e) 両側95%CIはFarrington-Manning法により推定された。

mITT集団の本剤群及びコミナティ群について、治験薬接種14日後から各参加者の最終来院日まで²⁰⁾に、1,000人年あたりの発症率として、COVID-19発症者¹⁴⁾はそれぞれ516.69(42例)及び404.39(34例)、無症候感染者¹⁵⁾はそれぞれ50.01(4例)及び96.73(8例)に認められた。

治験薬接種日から治験薬接種364日後まで²⁸⁾における安全性の概要は表12のとおりであった。なお、特定有害事象はいずれも治験担当医師により副反応と判断された。

²⁶⁾ 年齢(40歳未満、40歳以上)及び性別で層別化され、各群に1:1の比で割り付けられた。

²⁷⁾ 来院が困難となったため。

²⁸⁾ 本剤が追加接種された場合、当該接種時点までの情報が集計された。

表 12 安全性の概要 (U0223 試験、安全性解析対象集団)

	本剤群 (101 例)		コミナティ群 (103 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	98.0 (99)	2.0 (2)	100 (103)	6.8 (7)
全副反応	96.0 (97)	1.0 (1)	98.1 (101)	3.9 (4)
局所性特定有害事象 ^{a)}	67.3 (68)	0	72.8 (75)	0
疼痛	65.3 (66)	0	72.8 (75)	0
紅斑・発赤	5.9 (6)	0	9.7 (10)	0
腫脹	1.0 (1)	0	1.0 (1)	0
硬結	0	0	0	0
全身性特定有害事象 ^{a)}	69.3 (70)	1.0 (1)	79.6 (82)	3.9 (4)
倦怠感	42.6 (43)	0	54.4 (56)	1.0 (1)
筋肉痛	39.6 (40)	0	48.5 (50)	0
発熱	38.6 (39)	1.0 (1)	59.2 (61)	1.9 (2)
頭痛	25.7 (26)	0	41.7 (43)	0
関節痛	7.9 (8)	0	11.7 (12)	0
悪心・嘔吐	5.0 (5)	0	4.9 (5)	0
下痢	4.0 (4)	0	5.8 (6)	1.0 (1)
悪寒	4.0 (4)	0	6.8 (7)	0
非特定有害事象	94.1 (95)	1.0 (1)	93.2 (96)	2.9 (3)
好中球百分率増加 ^{b)}	76.2 (77)	0	78.6 (81)	0
C-反応性蛋白増加 ^{b)}	32.7 (33)	0	44.7 (46)	0
上咽頭炎 ^{b)}	16.8 (17)	0	13.6 (14)	0
白血球数増加 ^{b)}	8.9 (9)	0	10.7 (11)	0
腸炎 ^{b)}	4.0 (4)	0	1.9 (2)	0
歯痛 ^{b)}	3.0 (3)	0	1.0 (1)	0
SARS-CoV-2 抗体検査陽性 ^{b)}	2.0 (2)	0	6.8 (7)	0
咽頭炎 ^{b)}	1.0 (1)	0	6.8 (7)	0
背部痛 ^{b)}	1.0 (1)	0	2.9 (3)	0
発熱 ^{b)}	0	0	2.9 (3)	0
死亡	0	0	1.0 (1) ^{c)}	1.0 (1) ^{c)}
重篤な有害事象 (死亡を除く)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.9 (2)	1.9 (2)
試験中止に至った有害事象	0	0	0	0

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.24.1

a) 治験薬接種 7 日後までに認められた事象

b) いずれかの群で 2%以上に認められた非特定有害事象

c) 治験薬接種 383 日後に認められた。

コミナティ群の死亡 1 例 (心筋虚血²⁹⁾) は、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象 (死亡を除く) は、本剤群で細菌性扁桃炎 1 例、コミナティ群で頭位性回転性めまい及び膀胱乳頭腫各 1 例であった。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であった。

なお、治験薬追加接種日から治験薬追加接種 182 日後まででは、死亡は認められず、重篤な有害事象 (死亡を除く) はコミナティ群で心房細動 1 例であり、転帰は軽快、治験薬との因果関係は否定された。

7.5 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-05 : U0226 試験 (起源株)、実施期間 : 2022 年 7 月～2024 年 1 月)

コミナティによる初回免疫及び追加免疫を完了し、SARS-CoV-2 感染歴のない 60 歳以上の者³⁰⁾ (目標例数 : 180 例³¹⁾ (各群 90 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

²⁹⁾ 31 歳男性、治験薬接種 383 日後に死亡した。本事象は接種後 1 年超を経過しての発現であり、また、参加者は虚血性心疾患のリスクである 1 型糖尿病を患っていたことから、本事象と治験薬との関連はなしと判断された。

³⁰⁾ 以下のいずれにも該当する者が対象とされた。

- ・ コミナティを初回免疫として 2 回、追加免疫として 1 回接種後、5 カ月以上 8 カ月以下経過した者
- ・ SARS-CoV-2 抗原検査が陽性ではない者
- ・ 治験薬接種前の問診により SARS-CoV-2 の感染歴が明らかではない者

³¹⁾ 治験薬接種 28 日後における SARS-CoV-2 (起源株) に対する中和抗体価の GMT 比 (本剤群/コミナティ群) を 1.0、対数変換後の中和抗体価の標準偏差を 0.4、本剤群及びコミナティ群の抗体応答率を 97%と想定し、コミナティ群に対する本剤群の非劣性 (GMT 比の非劣性限界値は 0.67、抗体応答率差の非劣性限界値は -10%) を片側有意水準 0.025 で評価するための検出力を 80%以上確保するために必要な症例数は 1 群あたり 85 例、合計 170 例となる。免疫原性評価対象集団はスクリーニング時の SARS-CoV-2 抗 N タンパク質抗体検査が陰性の者であることを考慮し、目標例数は 180 例と設定された。

評価者盲検¹⁰⁾ 実薬対照試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 0.5 mL (起源株：抗原として 10 µg) 又はコミナティ 0.3 mL (起源株：mRNA として 30 µg) を 1 回筋肉内接種するとされた。なお、希望者に対しては、182 日の間隔を空けて本剤 (起源株) を 1～2 回筋肉内接種 (1～2 回目の治験薬追加接種) するとされた。

無作為化³²⁾ された 198 例 (本剤群 99 例、コミナティ群 99 例) 全例に治験薬が接種され³³⁾、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結果が陽性であった 8 例 (本剤群 3 例、コミナティ群 5 例) を除く 190 例 (本剤群 96 例、コミナティ群 94 例) が mITT 集団及び免疫原性評価対象集団とされた。なお、無作為化された 198 例のうち、治験を中止したのは 14 例 (各群 7 例) であり、中止理由は参加者からの申し出 7 例 (本剤群 2 例、コミナティ群 5 例)、追跡不能が 2 例 (本剤群)、有害事象が 1 例 (コミナティ群)、死亡が 1 例 (本剤群)、その他が 3 例²⁷⁾ (本剤群 2 例、コミナティ群 1 例) であった。

免疫原性の主要評価項目は、治験薬接種 28 日後における SARS-CoV-2 (起源株) に対する中和抗体の GMT 及び抗体応答率¹²⁾ とされ、GMT 比 (本剤群/コミナティ群) の両側 95%CI の下限値が非劣性限界値 (0.67) を上回り、かつ抗体応答率の差 (本剤群－コミナティ群) の両側 95%CI の下限値が非劣性限界値 (－10%) を上回った場合に、コミナティに対する本剤の非劣性が検証されたと判断するとされた。

免疫原性について、主要評価項目の結果は表 13 のとおりであり、事前に規定された非劣性基準を満たさなかった。

表 13 治験薬接種 28 日後における SARS-CoV-2 (起源株) に対する中和抗体^{a)}
GMT 及び抗体応答率 (U0226 試験、免疫原性評価対象集団)

GMT [両側 95%CI] ^{b) c)} (解析対象例数)	本剤群 (96 例)	コミナティ群 (94 例)	比 (本剤群/コミナティ群)
	59.14 [49.65, 70.43] (93 例)	91.57 [76.66, 109.39] (90 例)	0.65 [0.50, 0.83]
抗体応答率 [両側 95%CI] ^{d)} (%) (抗体応答例数/解析対象例数)	本剤群 (96 例)	コミナティ群 (94 例)	差 (本剤群－コミナティ群) ^{e)}
	37.6 [27.8, 48.3] (35/93 例)	67.8 [57.1, 77.2] (61/90 例)	－30.1 [－44.5, －15.7]

a) SARS-CoV-2 (起源株) を用いた中和アッセイにより測定された。

b) 抗体価が定量下限 (5) 未満の場合、解析には 0.5×定量下限の値が用いられた。

c) GMT、GMT 比及びその両側 95%CI は、対数変換した抗体価に対して、接種群を固定効果、年齢 (連続変数) を共変量とする ANCOVA モデルを適用することにより推定され、逆対数変換された。

d) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法により推定された。

e) 両側 95%CI は Farrington-Manning 法により推定された。

mITT 集団の本剤群及びコミナティ群について、治験薬接種 14 日後から各参加者の最終来院日まで²⁰⁾ に、1,000 人年あたりの発症率として、COVID-19 発症者¹⁴⁾ はそれぞれ 102.52 (5 例) 及び 188.27 (9 例)、無症候感染者¹⁵⁾ はそれぞれ 212.87 (10 例) 及び 264.02 (12 例) に認められた。

治験薬接種日から治験薬接種 364 日後まで²⁸⁾における安全性の概要は表 14 のとおりであった。なお、特定有害事象はいずれも治験担当医師により副反応と判断された。

³²⁾ 年齢 (65 歳未満、65 歳以上) で層別化され、各群に 1 : 1 の比で割り付けられた。

³³⁾ 1 回目の治験薬追加接種は 125 例 (本剤群 66 例、コミナティ群 59 例)、2 回目の治験薬追加接種は 98 例 (本剤群 55 例、コミナティ群 43 例) に行われた。

表 14 安全性の概要 (U0226 試験、安全性解析対象集団)

	本剤群 (99 例)		コミナティ群 (99 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	87.9 (87)	4.0 (4)	93.9 (93)	5.1 (5)
全副反応	82.8 (82)	2.0 (2)	89.9 (89)	3.0 (3)
局所性特定有害事象 ^{a)}	76.8 (76)	0	82.8 (82)	2.0 (2)
疼痛	76.8 (76)	0	80.8 (80)	0
硬結	15.2 (15)	0	14.1 (14)	0
紅斑・発赤	13.1 (13)	0	12.1 (12)	2.0 (2)
腫脹	13.1 (13)	0	11.1 (11)	0
全身性特定有害事象 ^{a)}	50.5 (50)	2.0 (2)	58.6 (58)	1.0 (1)
筋肉痛	39.4 (39)	0	40.4 (40)	1.0 (1)
倦怠感	25.3 (25)	1.0 (1)	33.3 (33)	1.0 (1)
頭痛	18.2 (18)	0	25.3 (25)	0
関節痛	9.1 (9)	0	14.1 (14)	0
悪心・嘔吐	8.1 (8)	0	11.1 (1)	0
悪寒	4.0 (4)	0	5.1 (5)	0
発熱	2.0 (2)	1.0 (1)	2.0 (2)	0
下痢	0	0	6.1 (6)	0
非特定有害事象 ^{b)}	15.2 (15)	0	7.1 (7)	0
上咽頭炎 ^{c)}	3.0 (3)	0	2.0 (2)	0
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象 (死亡を除く)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
試験中止に至った有害事象	0	0	1.0 (1)	1.0 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.24.1

a) 治験薬接種 7 日後までに認められた事象

b) 治験薬接種 28 日後までに認められた事象

c) いずれかの群で 2%以上に認められた非特定有害事象

重篤な有害事象 (死亡を除く) は、本剤群で硬膜下血腫及び脊柱管狭窄症各 1 例、コミナティ群で腓骨及び鎖骨骨折各 1 例であった。いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は腓骨 (未回復) を除き回復又は軽快であった。

試験中止に至った有害事象は、コミナティ群で腓骨 1 例であり、治験薬との因果関係が否定され、転帰は未回復であった。

なお、1 回目の治験薬追加接種日から 1 回目の治験薬追加接種 182 日後まででは、重篤な有害事象 (死亡を除く) は、コミナティ群で白内障及び黄斑円孔各 1 例 (同一例で発現) であり、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であった。2 回目の治験薬追加接種日から 2 回目の治験薬追加接種 182 日後まで²⁸⁾ では、死亡は本剤群で 1 例 (小脳出血³⁴⁾) であり、治験薬との因果関係は否定され、重篤な有害事象 (死亡を除く) は認められなかった。

7.6 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-01 : U0224 試験 (起源株)、実施期間 : 2022 年 2 月～2023 年 3 月)

表 15 に示す成人 (目標例数 : 150 例 (コホート A : 100 例、コホート B : 25 例、コホート C : 25 例))³⁵⁾ 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 1 施設で実施された。

表 15 U0224 試験のコホート構成

コホート	対象年齢	SARS-CoV-2 感染歴 ^{a)}	SARS-CoV-2 ワクチン接種歴 ^{b)}
A	20 歳以上 65 歳未満	なし	スパイクバックスによる初回免疫を完了
B	65 歳以上		コミナティによる初回免疫を完了
C			スパイクバックスによる初回免疫を完了

a) 問診により確認された。

b) 初回免疫として 2 回接種後、6 カ月以上 8 カ月以下経過した者

³⁴⁾ 71 歳男性、2 回目の治験薬追加接種から 2 カ月超後に死亡した。

³⁵⁾ コホート A の目標例数は、U0223 試験と同程度の精度で安全性を評価するため 100 例と設定された。コホート B 及び C の目標例数は、実施可能性を考慮してそれぞれ 25 例と設定された。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 例以上に観測される確率は 95%である。

用法・用量は、本剤 0.5 mL (起源株：抗原として 10 µg) を 1 回筋肉内接種するとされた。なお、希望者に対しては、治験薬接種 150 日後に本剤 (起源株) を 1 回筋肉内接種 (治験薬追加接種) するとされた。

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 1 回接種され³⁶⁾、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が陽性であった 5 例 (コホート A：3 例、コホート C：2 例) を除く 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 集団及び免疫原性評価対象集団とされた。

副次評価項目とされた免疫原性 (治験薬接種後の SARS-CoV-2 (起源株) に対する中和抗体の GMT 及び抗体応答率¹²⁾) の結果は表 16 のとおりであった。

表 16 治験薬接種後の SARS-CoV-2 (起源株) に対する中和抗体^{a)} の GMT 及び抗体応答率
(U0224 試験、免疫原性評価対象集団)

		コホート A (100 例)	コホート B (29 例)	コホート C (21 例)
GMT [両側 95%CI] ^{b) c)} (解析対象例数)	接種前	12.14 [10.53, 14.00] (100 例)	3.41 [2.93, 3.97] (29 例)	10.34 [6.13, 17.44] (21 例)
	接種 28 日後	99.35 [83.44, 118.29] (96 例)	76.14 [55.38, 104.67] (28 例)	129.96 [88.79, 190.22] (20 例)
抗体応答率 [両側 95%CI] ^{d)} (%) (抗体応答例数/解析対象例数)	接種 28 日後	86.5 [78.0, 92.6] (83/96 例)	100 [87.7, 100] (28/28 例)	95.0 [75.1, 99.9] (19/20 例)

a) SARS-CoV-2 (起源株) を用いた中和アッセイにより測定された。

b) 抗体価が定量下限 (5) 未満の場合、解析には 0.5×定量下限の値が用いられた。

c) 各群、各測定時点の GMT 及びその両側 95%CI は、対数変換した抗体価の平均値、及び Student の t 分布に基づくその両側 95%CI を逆対数変換することにより推定された。

d) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法により推定された。

mITT 集団のコホート A、B 及び C について、1 回目の治験薬接種 14 日後から各参加者の最終来院日まで²⁰⁾に、1,000 人年あたりの発症率として、COVID-19 発症者¹⁴⁾はそれぞれ 175.70 (10 例)、74.62 (1 例) 及び 328.36 (3 例)、無症候感染者¹⁵⁾はそれぞれ 306.02 (16 例)、246.46 (3 例) 及び 0 (0 例) に認められた。

治験薬接種日から治験薬接種 364 日後まで³⁷⁾における安全性の概要は、表 17 のとおりであった。なお、全身性特定有害事象はいずれも治験担当医師により副反応と判断された。

³⁶⁾ 治験薬追加接種は 86 例 (コホート A：51 例、コホート B：18 例、コホート C：17 例) に行われた。

³⁷⁾ 全有害事象、副反応、局所性特定有害事象及び全身性特定有害事象について、本剤が追加接種された場合、当該接種時点までの情報が集計された。

表 17 安全性の概要 (U0224 試験、安全性解析対象集団)

	コホート A (103 例)		コホート B (29 例)		コホート C (23 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	98.1 (101)	2.9 (3)	82.8 (24)	0	87.0 (20)	8.7 (2)
全副反応	97.1 (100)	2.9 (3)	79.3 (23)	0	87.0 (20)	4.3 (1)
局所性特定有害事象 ^{a)}	94.2 (97)	2.9 (3)	79.3 (23)	0	87.0 (20)	4.3 (1)
疼痛	92.2 (95)	1.0 (1)	75.9 (22)	0	78.3 (18)	0
紅斑・発赤	44.7 (46)	1.0 (1)	37.9 (11)	0	43.5 (10)	4.3 (1)
腫脹	31.1 (32)	1.9 (2)	27.6 (8)	0	17.4 (4)	0
硬結	30.1 (31)	0	34.5 (10)	0	34.8 (8)	0
全身性特定有害事象 ^{a)}	68.0 (70)	0	34.5 (10)	0	56.5 (13)	0
倦怠感	49.5 (51)	0	17.2 (5)	0	34.8 (8)	0
頭痛	33.0 (34)	0	24.1 (7)	0	17.4 (4)	0
悪寒	22.3 (23)	0	13.8 (4)	0	8.7 (2)	0
悪心・嘔吐	20.4 (21)	0	6.9 (2)	0	17.4 (4)	0
発熱	20.4 (21)	0	3.4 (1)	0	4.3 (1)	0
関節痛	19.4 (20)	0	3.4 (1)	0	8.7 (2)	0
下痢	9.7 (10)	0	0	0	8.7 (2)	0
筋肉痛	7.8 (8)	0	3.4 (1)	0	8.7 (2)	0
非特定有害事象	47.6 (49)	1.0 (1)	31.0 (9)	0	47.8 (11)	8.7 (2)
上咽頭炎 ^{b)}	6.8 (7)	0	3.4 (1)	0	0	0
ワクチン接種部位そう痒感 ^{b)}	4.9 (5)	0	0	0	8.7 (2)	0
下痢 ^{b)}	2.9 (3)	0	3.4 (1)	0	4.3 (1)	0
関節痛 ^{b)}	2.9 (3)	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛 ^{b)}	2.9 (3)	0	0	0	0	0
発熱 ^{b)}	1.9 (2)	0	3.4 (1)	0	4.3 (1)	0
頭痛 ^{b)}	1.9 (2)	0	0	0	8.7 (2)	0
そう痒症 ^{b)}	1.0 (1)	0	3.4 (1)	0	0	0
挫傷 ^{b)}	1.0 (1)	0	3.4 (1)	0	0	0
疲労 ^{b)}	1.0 (1)	0	0	0	4.3 (1)	0
鼻漏 ^{b)}	1.0 (1)	0	0	0	4.3 (1)	0
上腹部痛 ^{b)}	1.0 (1)	0	3.4 (1)	0	0	0
咳嗽 ^{b)}	1.0 (1)	0	3.4 (1)	0	0	0
膀胱炎 ^{b)}	0	0	3.4 (1)	0	0	0
四肢痛 ^{b)}	0	0	3.4 (1)	0	0	0
一過性脳虚血発作 ^{b)}	0	0	3.4 (1)	0	0	0
心室性期外収縮 ^{b)}	0	0	3.4 (1)	0	0	0
創傷 ^{b)}	0	0	3.4 (1)	0	0	0
軟便 ^{b)}	0	0	3.4 (1)	0	0	0
注射部位疼痛 ^{b)}	0	0	0	0	8.7 (2)	0
腭炎 ^{b)}	0	0	0	0	4.3 (1)	4.3 (1)
腭癌 ^{b)}	0	0	0	0	4.3 (1)	4.3 (1)
脳幹梗塞 ^{b)}	0	0	0	0	4.3 (1)	4.3 (1)
胆汁うっ滞性黄疸 ^{b)}	0	0	0	0	4.3 (1)	0
靱帯捻挫 ^{b)}	0	0	0	0	4.3 (1)	0
悪心 ^{b)}	0	0	0	0	4.3 (1)	0
耳痛 ^{b)}	0	0	0	0	4.3 (1)	0
変形性脊椎症 ^{b)}	0	0	0	0	4.3 (1)	0
回転性めまい ^{b)}	0	0	0	0	4.3 (1)	0
注射部位腫脹 ^{b)}	0	0	0	0	4.3 (1)	0
腹部不快感 ^{b)}	0	0	0	0	4.3 (1)	0
皮膚囊腫 ^{b)}	0	0	0	0	4.3 (1)	0
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象 (死亡を除く)	1.0 (1)	0	0	0	8.7 (2)	8.7 (2)
治験中止に至った有害事象	0	0	3.4 (1)	0	0	0

発現割合% (発現例数) 、MedDRA ver.24.1

a) 治験薬接種 7 日後までに認められた事象

b) いずれかのコホートで 2%以上に認められた非特定有害事象

重篤な有害事象 (死亡は除く) は、コホート C で腭癌 1 例であり、本剤との因果関係は否定され、転帰は未回復であった。なお、治験薬追加接種日から治験薬追加接種 214 日後までの重篤な有害事象 (死亡は除く) は、コホート A で関節内遊離体 1 例、コホート C で脳幹梗塞 1 例に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

治験中止に至った有害事象は、コホート B で一過性脳虚血発作 1 例であり、本剤との因果関係は否定され、転帰は未回復であった。

7.7 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-07 : U0236 試験 (XBB.1.5)、実施期間 : 2023 年 12 月～2025 年 1 月、参考資料)

SARS-CoV-2 ワクチン接種歴のある成人³⁸⁾ (目標例数 : 600 例³⁹⁾ (各群 300 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¹⁰⁾ 実薬対照試験が国内 6 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 0.5 mL (XBB.1.5 : 抗原として 10 µg) 又はコミナティ 0.3 mL (XBB.1.5 : mRNA として 30 µg) を 1 回筋肉内接種するとされた。

無作為化⁴⁰⁾ された 602 例 (本剤群 303 例、コミナティ群 299 例) のうち、治験薬が接種されなかったコミナティ群の 2 例を除いた 600 例 (本剤群 303 例、コミナティ群 297 例) が mITT 集団、安全性解析対象集団及び免疫原性評価対象集団とされた。なお、当該 600 例のうち、試験終了時点までに治験を中止したのは 48 例 (本剤群 25 例、コミナティ群 23 例) であり、中止理由は追跡不能が 25 例 (本剤群 11 例、コミナティ群 14 例)、参加者からの申し出が 19 例 (本剤群 11 例、コミナティ群 8 例)、有害事象が 1 例 (本剤群)、治験実施計画書からの逸脱が 1 例 (本剤群)、その他が 2 例⁴¹⁾ (本剤群 1 例、コミナティ群 1 例) であった。

免疫原性の主要評価項目は、治験薬接種 28 日後における SARS-CoV-2 (XBB.1.5) に対する中和抗体の GMT 及び抗体応答率¹²⁾ とされ、GMT 比 (本剤群/コミナティ群) の両側 95%CI の下限値が非劣性限界値 (0.67) を上回り、かつ抗体応答率の差 (本剤群－コミナティ群) の両側 95%CI の下限値が非劣性限界値 (−10%) を上回った場合に、コミナティに対する本剤の非劣性が検証されたと判断するとされた。

免疫原性について、主要評価項目の結果は表 18 のとおりであり、事前に規定された非劣性基準を満たさなかった。

³⁸⁾ 以下のいずれにも該当する者が対象とされた。

- 20 歳以上の者
- 既承認の SARS-CoV-2 ワクチン (XBB.1.5 ワクチンは除く) による初回免疫又は追加免疫完了後 90 日以上経過した者
- SARS-CoV-2 (XBB.1.5 系統) の流行時期 (2023 年 3 月以降) に SARS-CoV-2 に感染していない者

³⁹⁾ 2 つの主要評価項目について、以下の検討結果を基に、コミナティ群に対する本剤群の非劣性を同時に検証するために必要な例数が設定された。なお、免疫原性評価対象集団から除外又は早期中止等により解析対象外となる者の割合を約 10% と想定した。

- 治験薬接種 28 日後における SARS-CoV-2 (XBB.1.5) に対する中和抗体価の GMT 比 (本剤群/コミナティ群) を 1.0、対数変換後の中和抗体価の標準偏差を 1.2 と仮定し、片側有意水準 0.025 のもとでコミナティ群に対する本剤群の非劣性 (GMT 比の非劣性限界値は 0.67) を検証するための検出力を 90% 以上確保するために必要な例数は 380 例 (各群 190 例) である。
- 治験薬接種 28 日後における SARS-CoV-2 (XBB.1.5) に対する抗体応答率を本剤群及びコミナティ群ともに 85% と仮定し、片側有意水準 0.025 のもとでコミナティ群に対する本剤群の非劣性 (抗体応答率の差の非劣性限界値は −10%) を検証するための検出力を 90% 以上確保するために必要な例数は 552 例 (各群 276 例) である。

⁴⁰⁾ 年齢 (40 歳未満、40 歳以上 65 歳未満、65 歳以上)、SARS-CoV-2 感染歴の有無、SARS-CoV-2 ワクチン (2 価) 接種歴の有無で層別化され、各群に 1 : 1 の比で割り付けられた。

⁴¹⁾ 来院が困難となったため (本剤群 1 例)、及びスクリーニング時検査における心電図異常のため (コミナティ群 1 例)。

表 18 治験薬接種 28 日後における SARS-CoV-2 (XBB.1.5) に対する中和抗体^{a)} の GMT 及び抗体応答率 (U0236 試験、免疫原性評価対象集団)

GMT [両側 95%CI] ^{b) c)} (解析対象例数)	本剤群 (303 例)	コミナティ群 (297 例)	比 (本剤群/コミナティ群)
	1494.85 [1306.44, 1710.42] (283 例)	2161.94 [1889.64, 2473.48] (281 例)	0.69 [0.58, 0.83]
抗体応答率 [両側 95%CI] ^{d)} (%) (抗体応答例数/解析対象例数)	本剤群 (303 例)	コミナティ群 (297 例)	差 (本剤群-コミナティ群) ^{e)}
	78.1 [72.9, 82.5] (221/283 例)	85.8 [81.2, 89.4] (241/281 例)	-7.7 [-14.0, -1.3]

a) SARS-CoV-2 (XBB.1.5) を用いた中和アッセイにより測定された。

b) GMT、GMT 比及びその両側 95%CI は、対数変換した抗体価に対して、治験薬群を固定効果、ベースライン値 (対数変換)、年齢 (連続量)、SARS-CoV-2 感染歴の有無、及び SARS-CoV-2 ワクチン (2 価) 接種歴の有無を共変量とする ANCOVA モデルを適用することにより推定され、逆対数変換された。

c) 抗体価が定量下限 (20) 未満の場合には、0.5×定量下限の値が用いられた。

d) 両側 95%CI は Wilson 法により推定された。

e) 群間差は、年齢 (40 歳未満、40 歳以上)、SARS-CoV-2 感染歴の有無及び SARS-CoV-2 ワクチン (2 価) 接種歴の有無を層別因子とする Mantel-Haenszel 法を用いて推定され、その両側 95%CI は層別 Newcombe 法により推定された。

mITT 集団の本剤群及びコミナティ群について、治験薬接種 14 日後から各参加者の最終来院日まで²⁰⁾に、1,000 人年あたりの発症率として、COVID-19 発症者¹⁴⁾はそれぞれ 117.15 (31 例) 及び 102.50 (27 例)、無症候感染者¹⁵⁾はそれぞれ 491.01 (88 例) 及び 393.40 (76 例) に認められた。

治験薬接種日から治験薬接種 364 日後における安全性の概要は表 19 のとおりであった。

表 19 安全性の概要 (U0236 試験、安全性解析対象集団)

	本剤群 (303 例)		コミナティ群 (297 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	90.1 (273)	6.9 (21)	91.9 (273)	3.0 (9)
全副反応	87.8 (266)	5.6 (17)	90.9 (270)	3.0 (9)
局所性特定有害事象 ^{a)}	83.2 (252)	4.3 (13)	87.9 (261)	2.0 (6)
疼痛	81.8 (248)	0.7 (2)	87.2 (259)	0.7 (2)
腫脹	15.5 (47)	2.6 (8)	14.5 (43)	0.7 (2)
硬結	14.5 (44)	1.7 (5)	14.1 (42)	0.7 (2)
紅斑・発赤	13.2 (40)	2.3 (7)	9.4 (28)	0
全身性特定有害事象 ^{a)}	60.7 (184)	1.7 (5)	61.3 (182)	1.3 (4)
倦怠感	40.6 (123)	0.7 (2)	43.4 (129)	0.7 (2)
筋肉痛	38.9 (118)	0	37.7 (112)	0
頭痛	32.0 (97)	0	34.0 (101)	0
悪心・嘔吐	13.9 (42)	0	16.2 (48)	0
発熱	5.9 (18)	0.7 (2)	6.7 (20)	0.3 (1)
下痢	5.0 (15)	0.3 (1)	6.7 (20)	0.3 (1)
非特定有害事象 ^{b)}	12.9 (39)	0.3 (1)	12.1 (36)	0
上咽頭炎 ^{c)}	3.6 (11)	0	4.4 (13)	0
悪寒 ^{c)}	2.3 (7)	0	0.7 (2)	0
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象 (死亡を除く)	1.3 (4)	1.3 (4)	0.3 (1)	0.3 (1)
治験中止に至った有害事象	0.3 (1)	0.3 (1)	0	0

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.26.1

a) 治験薬接種 7 日後までに認められた事象

b) 治験薬接種 28 日後までに認められた事象

c) いずれかの群で 2%以上に認められた非特定有害事象

重篤な有害事象は、本剤群で骨盤骨折、腸炎、緑内障及び白内障各 1 例、コミナティ群で白内障 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は骨盤骨折 (未回復) を除き回復であった。

治験中止に至った有害事象は、本剤群で骨盤骨折 1 例であり、治験薬との因果関係が否定され、転帰は未回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージについて

申請者は、本剤の開発経緯及び追加免疫に係る本申請の臨床データパッケージについて、以下のよう

令和 4 年 11 月 24 日に、本剤（起源株）の初回免疫における免疫原性及び安全性の検討を目的とした国内第Ⅲ相試験（U0231 試験）及び本剤（起源株）の追加免疫における免疫原性及び安全性の検討を目的とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（U0223 試験）を主要な臨床試験として、SARS-CoV-2 に対する初回免疫及び追加免疫に係る承認申請を行った。令和 5 年 7 月 31 日に開催された薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会において、U0231 試験及び U0223 試験における中和抗体価の測定結果に対し疑義が出され、継続審議となった。令和 6 年 5 月 24 日に開催された薬事審議会 医薬品第二部会において、本剤の初回免疫に係る用法・用量については、本剤（起源株）の初回免疫における発症予防効果及び安全性の検討を目的とした海外第Ⅲ相試験（U0232 試験）の成績等も踏まえて承認が了承された。一方、本剤の追加免疫に係る用法・用量については、本剤（XBB.1.5）の追加免疫における免疫原性及び安全性の検討を目的とした国内第Ⅲ相試験（U0236 試験）においてコミナティ群に対する本剤群の免疫原性の非劣性が示されなかったことを踏まえ、更なる臨床試験成績に基づき評価する必要があるとされた⁴²⁾。その後、「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 日付け機構ワクチン等審査部）、「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」（令和 3 年 10 月 22 日付け機構ワクチン等審査部）及び「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 日付け機構ワクチン等審査部）を参考に、本剤と同じ組換えタンパクワクチンであるヌバキソビッドを対照群として、本剤（JN.1）の追加免疫における免疫原性及び安全性の検討を目的とした国内第Ⅲ相試験（U0531 試験）を実施した。U0531 試験において、ヌバキソビッド群に対する本剤群の免疫原性に関する非劣性が検証されたことを踏まえ、U0531 試験を主要な臨床試験とし、本剤（起源株）の追加免疫における免疫原性及び安全性について検討した臨床試験も含めて臨床データパッケージを構築し（表 1）、本一変申請を行った。

機構は、申請者の説明を受入れ可能と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

① U0531 試験の結果について

免疫原性の主要評価項目（治験薬接種 28 日後における SARS-CoV-2（JN.1）に対する中和抗体の GMT 及び抗体応答率¹²⁾）について、対照群（ヌバキソビッド）に対する本剤群の非劣性基準を満たした（7.1 項参照）。

主要評価項目について、主な部分集団（年齢層、SARS-CoV-2 ワクチン接種歴（モダリティ）、SARS-CoV-2 ワクチン接種歴（接種回数））別の結果は（i）～（iii）のとおりであり、部分集団解析であることから結果解釈には限界があるものの、いずれの部分集団においてもヌバキソビッド群と比較して本剤群が劣る傾向は認められていないと考える。

⁴²⁾ 「令和 6 年 6 月 14 日付け審議結果報告書 コブゴーズ筋注」参照

(i) 年齢層 (18～64 歳、65 歳以上) 別

年齢層別の解析結果は表 20 のとおりであり、65 歳以上の参加者数が限られていることに留意する必要があるものの、いずれの年齢層においても、ヌバキソビッド群と比較して本剤群が劣る傾向は認められなかった。

表 20 年齢層別の SARS-CoV-2 (JN.1) に対する中和抗体の GMT 及び抗体応答率 (U0531 試験、免疫原性評価対象集団)

		18～64 歳		65 歳以上	
		本剤 (JN.1) 群 (353 例)	ヌバキソビッド群 (350 例)	本剤 (JN.1) 群 (15 例)	ヌバキソビッド群 (15 例)
GMT [両側 95%CI] ^{a)} (解析対象例数)	接種 28 日後	774.48 [675.47, 888.00] (338 例)	397.09 [344.00, 458.36] (334 例)	342.97 [188.40, 624.35] (15 例)	242.51 [97.67, 602.19] (15 例)
抗体応答率 [両側 95%CI] ^{b)} (%) (抗体応答例数 /解析対象例数)	接種 28 日後	77.2 [72.5, 81.4] (261/338 例)	68.9 [63.7, 73.6] (230/334 例)	53.3 [30.1, 75.2] (8/15 例)	53.3 [30.1, 75.2] (8/15 例)

a) GMT 及びその両側 95%CI は、対数変換した抗体価の平均値、及び Student の t 分布に基づくその両側 95%CI を逆対数変換することにより推定された。

b) 両側 95%CI は Wilson 法により推定された。

(ii) SARS-CoV-2 ワクチン接種歴 (モダリティ) 別

ワクチン接種歴 (モダリティ) 別の解析結果は表 21 のとおりであり、組換えタンパクワクチンのみの集団は参加者数が限られていることに留意する必要があるものの、いずれのワクチン接種歴 (モダリティ) においても、ヌバキソビッド群と比較して本剤群が劣る傾向は認められなかった。

表 21 ワクチン接種歴 (モダリティ) 別の SARS-CoV-2 (JN.1) に対する中和抗体の GMT 及び抗体応答率 (U0531 試験、免疫原性評価対象集団)

		組換えタンパクワクチンのみ		mRNA ワクチンのみ	
		本剤 (JN.1) 群 (5 例)	ヌバキソビッド (JN.1) 群 (4 例)	本剤 (JN.1) 群 (358 例)	ヌバキソビッド (JN.1) 群 (358 例)
GMT [両側 95%CI] ^{a)} (解析対象例数)	接種 28 日後	2791.70 [1088.53, 7159.75] (4 例)	905.10 [367.78, 2227.42] (4 例)	747.41 [653.67, 854.61] (344 例)	382.87 [331.63, 442.02] (342 例)
抗体応答率 [両側 95%CI] ^{b)} (%) (抗体応答例数 /解析対象例数)	接種 28 日後	100 [51.0, 100] (4/4 例)	100 [51.0, 100] (4/4 例)	76.5 [71.7, 80.6] (263/344 例)	67.5 [62.4, 72.3] (231/342 例)

a) GMT 及びその両側 95%CI は、対数変換した抗体価の平均値、及び Student の t 分布に基づくその両側 95%CI を逆対数変換することにより推定された。

b) 両側 95%CI は Wilson 法により推定された。

(iii) SARS-CoV-2 ワクチン接種歴 (接種回数) 別

ワクチン接種歴 (モダリティ) が mRNA ワクチンのみの集団について、ワクチン接種歴 (接種回数) 別の解析結果は表 22 及び表 23 のとおりであり、いずれのワクチン接種歴 (接種回数) においても、ヌバキソビッド群と比較して本剤群が劣る傾向は認められなかった。なお、U0531 試験のワクチン接種歴 (モダリティ) が組換えタンパクワクチンのみの集団は 9 例 (本剤群 5 例、ヌバキソビッド群 4 例) と限られており、ワクチン接種歴 (接種回数) 別の検討は困難であった。

表 22 ワクチン接種歴（接種回数）別の SARS-CoV-2（JN.1）に対する中和抗体価の GMT
 (U0531 試験、免疫原性評価対象集団のうちワクチン接種歴（モダリティ）が mRNA ワクチンのみの集団）

		2 回		3 回			
		本剤 (JN.1) 群 (50 例)	ヌバキソビッド (JN.1) 群 (46 例)	本剤 (JN.1) 群 (108 例)	ヌバキソビッド (JN.1) 群 (121 例)		
GMT [両側 95%CI] ^{a)} (解析対象例数)	接種 28 日後	612.87 [417.10, 900.51] (48 例)	429.62 [278.04, 663.85] (40 例)	1017.07 [802.03, 1289.75] (104 例)	409.71 [315.01, 532.88] (115 例)		
		4 回		5 回		6 回以上	
		本剤 (JN.1) 群 (94 例)	ヌバキソビッド (JN.1) 群 (87 例)	本剤 (JN.1) 群 (79 例)	ヌバキソビッド (JN.1) 群 (71 例)	本剤 (JN.1) 群 (27 例)	ヌバキソビッド (JN.1) 群 (33 例)
GMT [両側 95%CI] ^{a)} (解析対象例数)	接種 28 日後	657.49 [509.14, 849.06] (90 例)	467.38 [353.14, 618.56] (86 例)	725.05 [537.14, 978.69] (75 例)	312.06 [231.83, 420.07] (69 例)	541.64 [337.70, 868.74] (27 例)	236.29 [146.21, 381.87] (32 例)

a) GMT 及びその両側 95%CI は、対数変換した抗体価の平均値、及び Student の t 分布に基づくその両側 95%CI を逆対数変換することにより推定された。

表 23 ワクチン接種歴（接種回数）別の SARS-CoV-2（JN.1）に対する抗体応答率
 (U0531 試験、免疫原性評価対象集団のうちワクチン接種歴（モダリティ）が mRNA ワクチンのみの集団）

		2 回		3 回			
		本剤 (JN.1) 群 (50 例)	ヌバキソビッド (JN.1) 群 (46 例)	本剤 (JN.1) 群 (108 例)	ヌバキソビッド (JN.1) 群 (121 例)		
抗体応答率 [両側 95%CI] ^{a)} (%) (抗体応答例数 /解析対象例数)	接種 28 日後	79.2 [65.7, 88.3] (38/48 例)	72.5 [57.2, 83.9] (29/40 例)	82.7 [74.3, 88.8] (86/104 例)	70.4 [61.5, 78.0] (81/115 例)		
		4 回		5 回		6 回以上	
		本剤 (JN.1) 群 (94 例)	ヌバキソビッド (JN.1) 群 (87 例)	本剤 (JN.1) 群 (79 例)	ヌバキソビッド (JN.1) 群 (71 例)	本剤 (JN.1) 群 (27 例)	ヌバキソビッド (JN.1) 群 (33 例)
抗体応答率 [両側 95%CI] ^{a)} (%) (抗体応答例数 /解析対象例数)	接種 28 日後	82.2 [73.1, 88.8] (74/90 例)	67.4 [57.0, 76.4] (58/86 例)	65.3 [54.1, 75.1] (49/75 例)	63.8 [52.0, 74.1] (44/69 例)	59.3 [40.7, 75.5] (16/27 例)	59.4 [42.3, 74.5] (19/32 例)

a) 両側 95%CI は Wilson 法により推定された。

治験薬接種 28 日後以降における免疫原性について、データが得られている最新時点（2026 年 2 月 20 日）における速報の結果は表 24 のとおりであり、本剤接種 182 日後においても一定の GMT 及び抗体応答率が認められた。また、COVID-19 の感染状況について、当該時点（2026 年 2 月 20 日）における治験薬接種 14 日後以降の COVID-19 発症者及び無症候感染者⁴³⁾の累積発生割合は図 1 のとおりであった。ヌバキソビッド群と比較して本剤群で COVID-19 発症者の累積発生割合が高い傾向が認められたものの⁴³⁾、発症予防効果を統計学的に評価するには例数が不十分であり、ヌバキソビッドと比較して本剤の有効性が劣ると判断されるものではないと考える。

⁴³⁾ データが得られている最新時点（2026 年 2 月 20 日）の速報において、本剤群及びヌバキソビッド群での治験薬接種 14 日後以降の 1,000 人年あたりの発症率は、①COVID-19 発症者ではそれぞれ 78.73 (24 例) 及び 38.78 (12 例)、②COVID-19 無症候感染者はそれぞれ 181.06 (50 例) 及び 196.02 (55 例) であった。

表 24 SARS-CoV-2 (JN.1) に対する中和抗体の GMT 及び抗体応答率 (U0531 試験、免疫原性評価対象集団)

	GMT [両側 95%CI] ^{a)} (解析対象例数)		抗体応答率 [両側 95%CI] ^{b)} (%) (抗体応答例数/解析対象例数)	
	本剤 (JN.1) 群 (368 例)	ヌバキソビッド (JN.1) 群 (365 例)	本剤 (JN.1) 群 (368 例)	ヌバキソビッド (JN.1) 群 (365 例)
接種 28 日後	748.13 [654.31, 855.39] (353 例)	388.76 [337.29, 448.08] (349 例)	76.2 [71.5, 80.3] (269/353 例)	68.2 [63.1, 72.9] (238/349 例)
接種 182 日後	368.93 [318.83, 426.90] (285 例)	187.55 [161.70, 217.52] (288 例)	62.1 [56.3, 67.5] (177/285 例)	38.5 [33.1, 44.3] (111/288 例)

a) GMT 及びその両側 95%CI は、対数変換した抗体価の平均値、及び Student の t 分布に基づくその両側 95%CI を逆対数変換することにより推定された。

b) 両側 95%CI は Wilson 法により推定された。

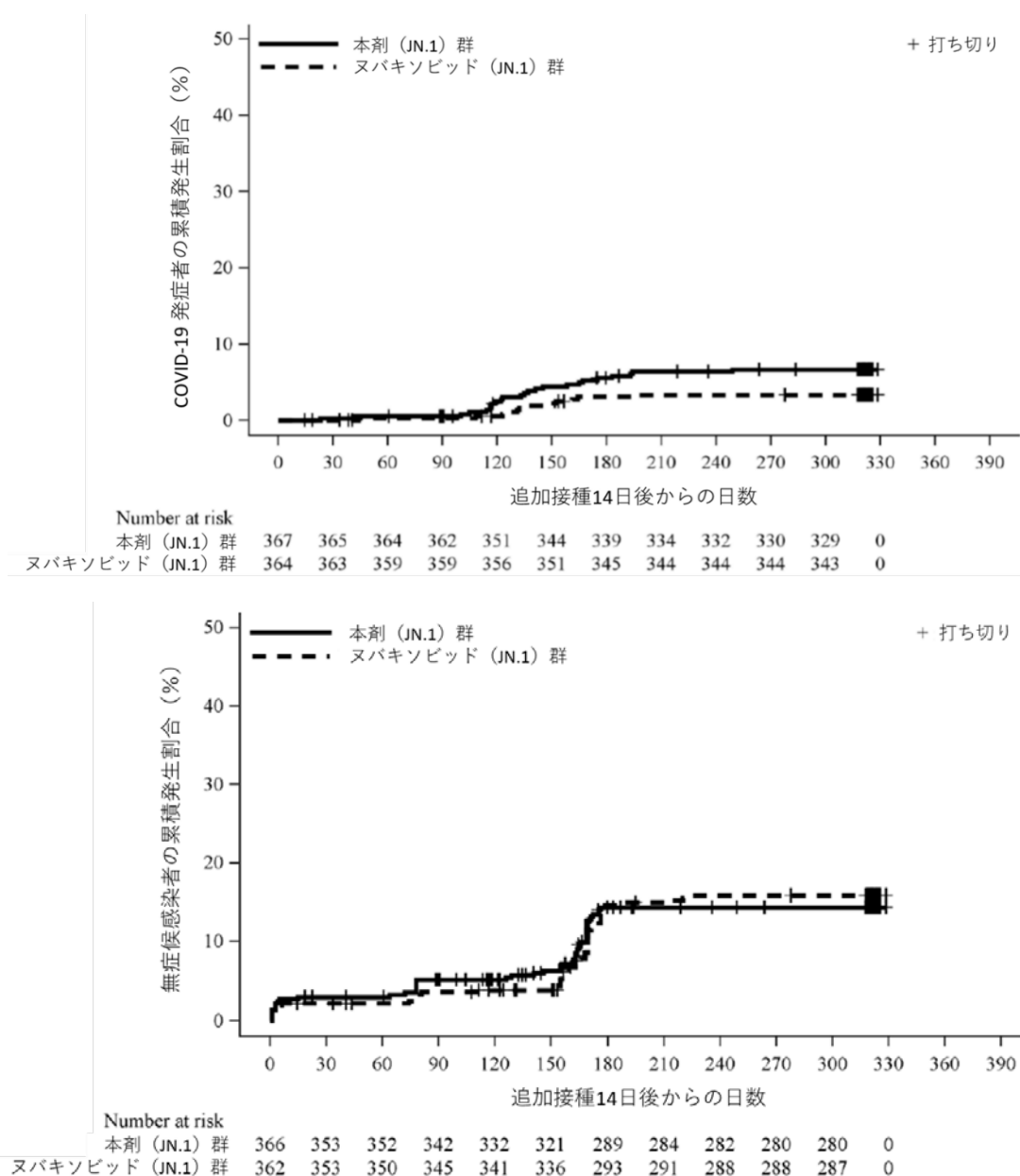


図 1 治験薬接種 14 日後以降からデータが得られている最新時点 (2026 年 2 月 20 日) までの COVID-19 発症者 (上図) 及び無症候感染者 (下図) の累積発生割合の Kaplan-Meier 曲線 (U0531 試験、mITT 集団)

② U0236 試験の結果について

免疫原性の主要評価項目（治験薬接種 28 日後における SARS-CoV-2（XBB.1.5）に対する中和抗体の GMT 及び抗体応答率¹²⁾）について、対照薬（コミナティ）に対する本剤の非劣性基準を満たさなかった（7.7 項参照）。当該結果が得られた理由について、以下の点を踏まえると、過去の SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種回数が一定以上の者を対象とし、mRNA ワクチンであるコミナティを対照薬として実施したことで、免疫原性の主要評価項目の評価時点（治験薬接種 28 日後時点）における免疫反応が本剤群と比較してコミナティ群で高くなった可能性が考えられる。

- 以下の報告から、SARS-CoV-2 mRNA ワクチンの接種回数が多い者では、組換えタンパクワクチンより mRNA ワクチンの方が接種後早期に免疫応答を強く誘導する可能性が示唆されている。
 - 一般的に、記憶免疫の形成により、次のワクチン接種時に速やかな免疫応答が得られることが知られている。抗原提示様式の違いにより、組換えタンパクワクチンでは主に CD4⁺ T 細胞記憶免疫が誘導される一方、mRNA ワクチンでは CD4⁺ T 細胞及び CD8⁺ T 細胞記憶免疫が誘導されること（Cell 2022; 185: 2434-51）、mRNA ワクチンではメモリー B 細胞の体細胞超変異が一定期間生じ、免疫応答の質的成熟が持続すること（Nature 2021; 600: 517-22）、並びに mRNA ワクチンで形成される記憶免疫は mRNA ワクチンの接種回数の増加に伴い増強されること（Immunity 2024; 57: 904-11）が報告されている。
 - SARS-CoV-2 mRNA ワクチンによる初回免疫及び 1 回目の追加接種を完了し、SARS-CoV-2 感染歴のない者において、組換えタンパクワクチンを接種した群と比較して mRNA ワクチンを接種した群の方が、接種 28 日後の SARS-CoV-2 に対する中和抗体価及び抗スパイクタンパク質に対する IgG 抗体価が統計学的に有意に高かったことが報告されている（J Formos Med Assoc 2024; 123: 340-6）。
- U0236 試験の主要評価項目について、過去の SARS-CoV-2 ワクチン接種歴が mRNA ワクチンのみであった部分集団を対象に、過去の SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種回数別の部分集団解析を行った結果は表 25 のとおりであった。過去の SARS-CoV-2 ワクチン接種回数が 2 回の集団と比較して 3 回以上の各集団では本剤群と比較してコミナティ群で中和抗体の GMT 及び抗体応答率が高い傾向が認められた。

表 25 ワクチンの接種回数別の SARS-CoV-2 (XBB.1.5) に対する中和抗体^{a)}の GMT 及び抗体応答率

(U0236 試験、免疫原性評価対象集団)		接種 2 回		接種 3 回	
		本剤群 (43 例)	コミナティ群 (38 例)	本剤群 (162 例)	コミナティ群 (160 例)
GMT [両側 95%CI] ^{b) c)} (解析対象例数)	接種 28 日後	1565.07 [1128.81, 2169.94] (38 例)	1958.53 [1393.23, 2753.19] (35 例)	1515.49 [1270.59, 1807.60] (154 例)	2462.44 [2062.12, 2940.47] (152 例)
	比 (本剤群/コミナティ群) [両側 95%CI]	0.80 [0.50, 1.28]		0.62 [0.48, 0.79]	
		接種 4 回		接種 5 回以上	
		本剤群 (76 例)	コミナティ群 (78 例)	本剤群 (14 例)	コミナティ群 (15 例)
GMT [両側 95%CI] ^{b) c)} (解析対象例数)	接種 28 日後	1200.33 [908.91, 1585.18] (72 例)	1620.40 [1231.66, 2131.84] (74 例)	1514.26 [872.48, 2628.12] (13 例)	2669.75 [1569.43, 4541.49] (14 例)
	比 (本剤群/コミナティ群) [両側 95%CI]	0.74 [0.50, 1.10]		0.57 [0.26, 1.22]	
		接種 2 回		接種 3 回	
		本剤群 (43 例)	コミナティ群 (38 例)	本剤群 (162 例)	コミナティ群 (160 例)
抗体応答率 [両側 95%CI] ^{d)} (%) (抗体応答例数 /解析対象例数)	接種 28 日後	89.5 [75.9, 95.8] (34/38)	82.9 [67.3, 91.9] (29/35)	77.3 [70.0, 83.2] (119/154)	88.8 [82.8, 92.9] (135/152)
	差 (本剤群－コミナティ群) [両側 95%CI]	6.6 [－9.7, 23.4]		－11.5 [－19.9, －3.1]	
		接種 4 回		接種 5 回以上	
		本剤群 (76 例)	コミナティ群 (78 例)	本剤群 (14 例)	コミナティ群 (15 例)
抗体応答率 [両側 95%CI] ^{d)} (%) (抗体応答例数 /解析対象例数)	接種 28 日後	75.0 [63.9, 83.6] (54/72)	83.8 [73.8, 90.5] (62/74)	69.2 [42.4, 87.3] (9/13)	85.7 [60.1, 96.0] (12/14)
	差 (本剤群－コミナティ群) [両側 95%CI]	－8.8 [－21.7, 4.4]		－16.5 [－45.2, 14.9]	

a) SARS-CoV-2 (XBB.1.5) を用いた中和アッセイにより測定された。

b) 抗体価が定量下限 (20) 未満の場合には、0.5×定量下限の値が用いられた。

c) GMT、GMT 比及びその両側 95%CI は、対数変換した抗体価に対して、治験薬群を固定効果、ベースライン値 (対数変換) 及び年齢 (連続量) を共変量とする ANCOVA モデルを適用することにより推定され、逆対数変換された。

d) 両側 95%CI は Wilson 法により推定された。

U0236 試験における治験薬接種後の SARS-CoV-2 (XBB.1.5) に対する中和抗体の GMT 及び抗体応答率の推移は表 26 のとおりであり、治験薬接種 28 日後では本剤群と比較してコミナティ群で高い傾向が認められたものの、治験薬接種 182 日後では明確な差異は認められなかった。また、U0236 試験における治験薬接種 14 日後以降の COVID-19 発症者の累積発生割合 (各参加者の最終来院時点まで) は図 2 のとおりであり、本剤群とコミナティ群で明確な差異は認められなかった⁴⁴⁾。これらの点を踏まえると、U0236 試験の結果により、本剤の追加免疫における有効性が否定されるものではないと考える。

⁴⁴⁾ 本剤群及びコミナティ群における治験薬接種 14 日後以降の COVID-19 発症者は、1,000 人年あたりの発症率として、治験薬接種 180 日後時点ではそれぞれ 90.92 (12 例) 及び 91.26 (12 例)、各参加者の最終来院時点ではそれぞれ 117.15 (31 例) 及び 102.50 (27 例) であった。

表 26 SARS-CoV-2 (XBB.1.5) に対する中和抗体^{a)}の GMT 及び抗体応答率 (U0236 試験、免疫原性評価対象集団)

	GMT [95%CI] ^{b) c)} (解析対象例数)		抗体応答率 [両側 95%CI] ^{d)} (%) (抗体応答例数/解析対象例数)	
	本剤 (XBB.1.5) 群 (303 例)	コミナティ (XBB.1.5) 群 (297 例)	本剤 (XBB.1.5) 群 (303 例)	コミナティ (XBB.1.5) 群 (297 例)
追加接種前	113.40 [93.78, 137.12] (302 例)	110.79 [92.06, 133.32] (297 例)	-	-
接種 28 日後	1446.76 [1254.29, 1668.76] (283 例)	2070.66 [1766.17, 2427.65] (281 例)	78.1 [72.9, 82.5] (221/283)	85.8 [81.2, 89.4] (241/281)
接種 68 日後	877.54 [755.47, 1019.34] (269 例)	1179.68 [1007.55, 1381.20] (276 例)	66.9 [61.1, 72.3] (180/269)	74.6 [69.2, 79.4] (206/276)
接種 182 日後	551.33 [472.94, 642.70] (244 例)	573.36 [483.49, 679.93] (249 例)	52.0 [45.8, 58.2] (127/244)	57.8 [51.6, 63.8] (144/249)
接種 364 日後	575.42 [482.24, 686.60] (202 例)	611.58 [514.61, 726.82] (206 例)	51.0 [44.1, 57.8] (103/202)	56.3 [49.5, 62.9] (116/206)

a) SARS-CoV-2 (XBB.1.5) を用いた中和アッセイにより測定された。

b) GMT 及びその両側 95%CI は、対数変換した抗体価の平均値、及び Student の t 分布に基づくその両側 95%CI を逆対数変換することにより推定された。

c) 抗体価が定量下限 (20) 未満の場合には、 $0.5 \times$ 定量下限の値が用いられた。

d) 両側 95%CI は Wilson 法により推定された。

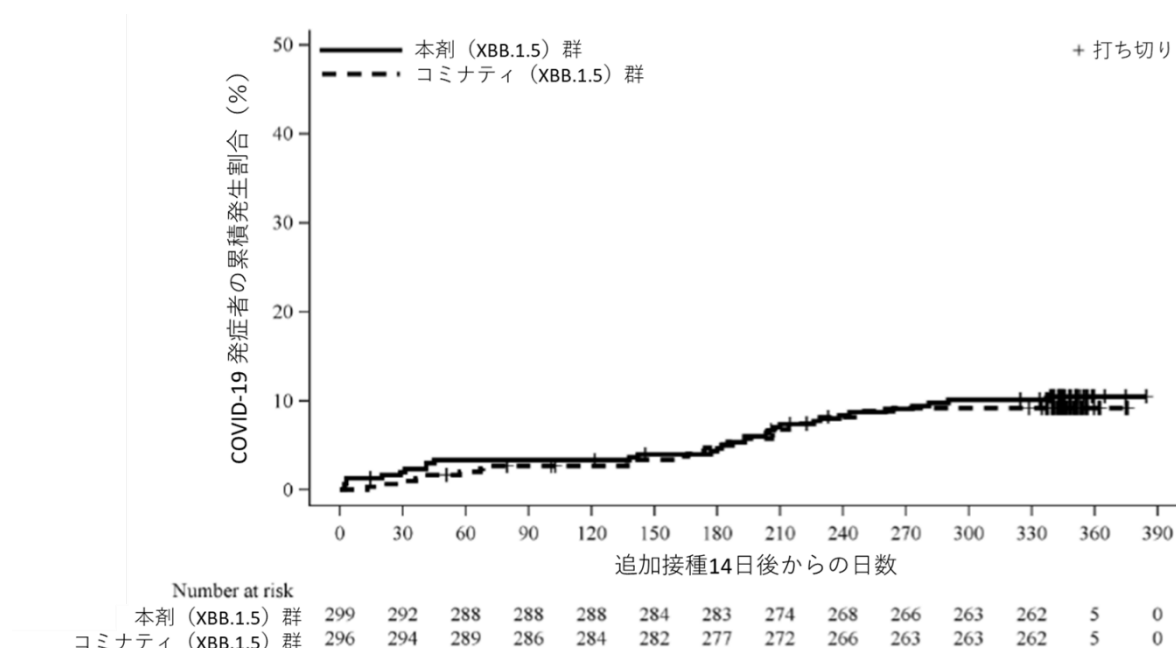


図 2 治験薬接種 14 日後以降から各参加者の最終来院日までの COVID-19 発症者の累積発生割合の Kaplan-Meier 曲線 (U0236 試験、mITT 集団)

以上の①及び②の検討を踏まえ、U0531 試験における結果等に基づき、成人における SARS-CoV-2 に対する追加免疫としての本剤の有効性が示されたと考える。なお、追加免疫における本剤の発症予防効果の持続期間は明確になっていないと考える。

機構は、申請者の説明を受入れ可能と判断した。また、SARS-CoV-2 による感染症の発症予防効果の持続期間について製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、成人における SARS-CoV-2 に対する追加免疫としての本剤の安全性は許容可能と判断した。また、追加免疫としての本剤接種時に注意が必要な有害事象は、初回免疫としての本剤接種時と同様であると判断した。

7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

① U0531 試験における安全性の結果（表 5）について

全有害事象及び全副反応の発現割合は、本剤群はヌバキソビッド群と比較して高い傾向が認められた。

局所性特定有害事象について、全 Grade の発現割合はヌバキソビッド群（70.1%）と比較して本剤群（86.4%）で高い傾向が認められ、Grade 3 以上の発現割合もヌバキソビッド群（0.8%）と比較して本剤群（4.1%）で高い傾向が認められたものの、Grade 3 以上の局所性特定有害事象の転帰はいずれも回復であり、重篤例は認められなかった。局所性特定有害事象の発現日の中央値は本剤群で 2 日及びヌバキソビッド群で 1～2 日、持続期間の中央値は本剤群で 3～4 日及びヌバキソビッド群で 2～3 日であり、両群で明確な差異は認められなかった。

全身性特定有害事象について、全 Grade の発現割合はヌバキソビッド群（49.6%）と比較して本剤群（76.2%）で高い傾向が認められたものの、Grade 3 以上の発現割合は両群ともに 1.1%であり、差異は認められなかった。全身性特定有害事象の発現日及び持続期間の中央値はいずれも両群ともに 2～3 日であり、両群で差異は認められなかった。

治験薬接種 28 日後までの非特定有害事象について、発現割合は本剤群（9.8%）とヌバキソビッド群（7.9%）で明確な差異は認められず、両群ともに主な事象は上咽頭炎であった。Grade 3 以上の非特定有害事象は両群ともに認められなかった。

治験薬接種 28 日後までに死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。なお、2026 年 2 月 19 日時点までに、死亡は認められず、重篤な有害事象は本剤群で 1.4%（5/369 例：リンパ腫、うつ病、外骨腫、子宮平滑筋腫及び糖尿病各 1 例）、ヌバキソビッド群で 1.4%（5/365 例：狭心症、頭蓋骨骨折、外傷性くも膜下出血、骨軟骨腫、子宮頸部上皮異形成及び大腸ポリープ各 1 例（重複例あり））に認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰はリンパ腫及びうつ病（いずれも未回復）を除き回復又は軽快であった。

② 初回免疫時との安全性の比較について

本剤の追加免疫時の安全性について、初回免疫時の安全性と比較検討した。本剤（起源株）の臨床試験について、初回免疫を検討した U0222 試験及び U0231 試験における本剤による初回免疫実施例を併合した集団（初回免疫併合集団⁴⁵⁾）と、追加免疫を検討した U0222 試験、U0223 試験、U0224 試験、U0226 試験及び U0231 試験における本剤による追加免疫実施例を併合した集団（追加免疫併合集団⁴⁶⁾）における安全性の概要は表 27 のとおりであった。初回免疫併合集団と追加免疫併合集団の間で有害事象の発現状況に明確な差異は認められず、追加免疫時の安全性は初回免疫時の安全性と同様と考えられた。

⁴⁵⁾ 各試験において、初回免疫完了までの期間を集計対象とした。

⁴⁶⁾ U0222 試験、U0223 試験、U0224 試験、U0226 試験及び U0231 試験において、追加免疫として本剤を接種した以降の期間を集計対象とした。

表 27 安全性の概要（本剤による初回免疫併合集団^{a)}及び本剤による追加免疫併合集団^{b)}）

	初回免疫併合集団		追加免疫併合集団	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	96.9 (3,694/3,813)	8.8 (335/3,813)	93.7 (3,405/3,635)	11.1 (404/3,635)
全副反応	96.4 (3,676/3,813)	7.7 (293/3,813)	92.8 (3,373/3,635)	10.2 (371/3,635)
局所性特定有害事象 ^{c)}	88.5 (3,294/3,723)	5.5 (206/3,723)	86.5 (3,546/4,098)	5.7 (232/4,098)
疼痛	86.4 (3,215/3,723)	0.3 (10/3,723)	84.6 (3,468/4,098)	0.4 (17/4,098)
硬結	30.8 (1,146/3,723)	1.7 (64/3,723)	28.3 (1,160/4,098)	1.5 (63/4,098)
腫脹	30.5 (1,137/3,723)	3.1 (114/3,723)	29.4 (1,204/4,098)	3.0 (122/4,098)
紅斑・発赤	28.8 (1,073/3,723)	3.7 (137/3,723)	28.0 (1,146/4,098)	3.8 (154/4,098)
全身性特定有害事象 ^{c)}	70.4 (2,622/3,723)	2.1 (80/3,723)	74.1 (3,038/4,098)	4.5 (183/4,098)
倦怠感	56.7 (2,112/3,723)	0.8 (29/3,723)	59.4 (2,434/4,098)	1.8 (74/4,098)
頭痛	43.2 (1,608/3,723)	0.2 (6/3,723)	44.1 (1,808/4,098)	0.7 (27/4,098)
筋肉痛	34.1 (1,268/3,723)	0.3 (13/3,723)	43.1 (1,765/4,098)	0.6 (25/4,098)
悪心・嘔吐	23.0 (857/3,723)	<0.1 (1/3,723)	26.6 (1,092/4,098)	0.1 (3/4,098)
発熱	21.2 (788/3,723)	1.4 (52/3,723)	25.9 (1,063/4,098)	2.4 (99/4,098)
下痢	5.7 (214/3,723)	0.1 (2/3,723)	6.7 (274/4,098)	<0.1 (2/4,098)
非特定有害事象 ^{d)}	20.6 (786/3,813)	0.4 (16/3,813)	11.7 (424/3,635)	0.4 (14/3,635)
上咽頭炎 ^{e)}	2.5 (96/3,813)	0	0.7 (25/3,635)	0
好中球百分率増加 ^{e)}	0	0	2.1 (77/3,635)	0
死亡	<0.1 (1/3,813)	<0.1 (1/3,813)	<0.1 (1/3,635)	<0.1 (1/3,635)
重篤な有害事象（死亡を除く）	1.3 (50/3,813)	1.0 (40/3,813)	1.0 (35/3,635)	0.9 (31/3,635)
治験中止に至った有害事象	0.5 (18/3,813)	0.1 (5/3,813)	0.1 (4/3,635)	0.1 (3/3,635)

発現割合%（発現例数又は発現例数/解析対象例数）、MedDRA ver.27.1

a) U0222 試験及び U0231 試験における初回免疫完了までの期間を集計

b) U0222 試験、U0223 試験、U0224 試験、U0226 試験及び U0231 試験において、追加免疫として本剤を接種した以降の期間を集計

c) 本剤接種 7 日後までに認められた事象（初回免疫併合集団は、初回免疫として 2 回接種した者を解析対象とし、2 回目接種から 2 回目接種 7 日後までを集計。追加免疫併合集団は、追加免疫として本剤を複数回接種した者を接種ごとに 1 例として取扱い、各接種 7 日後までを集計。）

d) 本剤接種 28 日後までに認められた事象（初回免疫併合集団は、2 回目を接種した者は 2 回目接種 28 日後まで、2 回目を接種しなかった者は 1 回目接種 28 日後までを集計。）

e) いずれかの集団で 2%以上に認められた非特定有害事象

③ 高齢者における安全性について

U0531 試験、追加免疫併合集団⁴⁶⁾について、年齢層（65 歳未満、65 歳以上）別の安全性の概要は表 28 及び表 29 のとおりであった。65 歳未満の集団と比較して 65 歳以上の集団で本剤後の有害事象の発現割合が高い傾向は認められなかった。

表 28 年齢層別の安全性の概要 (U0531 試験、安全性解析対象集団)

	本剤群				ヌバキンビッド群			
	全 Grade		Grade 3 以上		全 Grade		Grade 3 以上	
	65 歳未満 (354 例)	65 歳以上 (15 例)	65 歳未満 (354 例)	65 歳以上 (15 例)	65 歳未満 (350 例)	65 歳以上 (15 例)	65 歳未満 (350 例)	65 歳以上 (15 例)
全有害事象	93.2 (330)	80.0 (12)	4.8 (17)	6.7 (1)	80.6 (282)	46.7 (7)	2.0 (7)	0
全副反応	92.9 (329)	80.0 (12)	4.8 (17)	6.7 (1)	79.1 (277)	40.0 (6)	2.0 (7)	0
局所性特定有害事象 ^{a)}	87.6 (310)	60.0 (9)	4.2 (15)	0	71.4 (250)	40.0 (6)	0.9 (3)	0
疼痛	87.0 (308)	60.0 (9)	0	0	68.9 (241)	40.0 (6)	0	0
硬結	22.6 (80)	6.7 (1)	2.0 (7)	0	12.3 (43)	0	0.3 (1)	0
腫脹	19.2 (68)	13.3 (2)	2.5 (9)	0	13.4 (47)	0	0.9 (3)	0
紅斑・発赤	20.9 (74)	13.3 (2)	1.1 (4)	0	16.0 (56)	0	0.6 (2)	0
全身性特定有害事象 ^{a)}	77.1 (273)	53.3 (8)	0.8 (3)	6.7 (1)	50.9 (178)	20.0 (3)	1.1 (4)	0
倦怠感	47.7 (169)	6.7 (1)	0.3 (1)	0	26.0 (91)	6.7 (1)	0	0
頭痛	36.2 (128)	6.7 (1)	0.3 (1)	0	20.9 (73)	6.7 (1)	0.6 (2)	0
筋肉痛	57.9 (205)	33.3 (5)	0	0	34.6 (121)	13.3 (2)	0	0
悪心・嘔吐	15.8 (56)	0	0	0	7.7 (27)	6.7 (1)	0	0
発熱	6.5 (23)	0	0.3 (1)	0	1.7 (6)	0	0.3 (1)	0
下痢	7.3 (26)	13.3 (2)	0	6.7 (1)	5.7 (20)	6.7 (1)	0.3 (1)	0
非特定有害事象 ^{b)}	10.2 (36)	0	0	0	8.0 (28)	6.7 (1)	0	0
上咽頭炎 ^{c)}	5.6 (20)	0	0	0	4.6 (16)	0	0	0
関節炎 ^{c)}	0	0	0	0	0	6.7 (1)	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象 (死亡を除く)	0	0	0	0	0	0	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.27.1

a) 本剤接種 7 日後までに認められた事象

b) 本剤接種 28 日後までに認められた事象

c) いずれかの集団で 2%以上に認められた非特定有害事象

表 29 年齢層別の安全性の概要 (本剤による追加免疫併合集団^{a)})

	全 Grade		Grade 3 以上	
	65 歳未満	65 歳以上	65 歳未満	65 歳以上
全有害事象	93.9 (3,148/3,353)	91.1 (257/282)	11.4 (381/3,353)	8.2 (23/282)
全副反応	93.2 (3,125/3,353)	87.9 (248/282)	10.7 (360/3,353)	3.9 (11/282)
局所性特定有害事象 ^{b)}	87.3 (3,208/3,674)	79.7 (338/424)	6.1 (223/3,674)	2.1 (9/424)
疼痛	85.6 (3,145/3,674)	76.2 (323/424)	0.4 (16/3,674)	0.2 (1/424)
硬結	28.7 (1,054/3,674)	25.0 (106/424)	1.7 (61/3,674)	0.5 (2/424)
腫脹	30.2 (1,109/3,674)	22.4 (95/424)	3.3 (120/3,674)	0.5 (2/424)
紅斑・発赤	28.4 (1,045/3,674)	23.8 (101/424)	4.0 (147/3,674)	1.7 (7/424)
全身性特定有害事象 ^{b)}	76.6 (2,814/3,674)	52.8 (224/424)	4.9 (181/3,674)	0.5 (2/424)
倦怠感	62.8 (2,307/3,674)	30.0 (127/424)	2.0 (73/3,674)	0.2 (1/424)
頭痛	47.1 (1,731/3,674)	18.2 (77/424)	0.7 (27/3,674)	0
筋肉痛	44.2 (1,625/3,674)	33.0 (140/424)	0.7 (25/3,674)	0
悪心・嘔吐	28.6 (1,051/3,674)	9.7 (41/424)	0.1 (3/3,674)	0
発熱	28.3 (1,039/3,674)	5.7 (24/424)	2.7 (98/3,674)	0.2 (1/424)
下痢	7.2 (264/3,674)	2.4 (10/424)	0.1 (2/3,674)	0
非特定有害事象 ^{c)}	11.4 (381/3,353)	15.2 (43/282)	0.3 (9/3,353)	1.8 (5/282)
好中球百分率増加 ^{d)}	2.3 (77/3,353)	0	0	0
ワクチン接種部位そう痒感 ^{d)}	1.4 (48/3,353)	2.5 (7/282)	0	0
死亡	0	0.4 (1/282)	0	0.4 (1/282)
重篤な有害事象 (死亡を除く)	0.7 (23/3,353)	4.3 (12/282)	0.6 (19/3,353)	4.3 (12/282)
治験中止に至った有害事象	0.1 (2/3,353)	0.7 (2/282)	0.1 (2/3,353)	0.4 (1/282)

発現割合% (発現例数又は発現例数/解析対象例数)、MedDRA ver.27.1

a) U0222 試験、U0223 試験、U0224 試験、U0226 試験及び U0231 試験において、追加免疫として本剤を接種した以降の期間を集計

b) 本剤接種 7 日後までに認められた事象 (追加免疫として本剤を複数回接種した者を接種ごとに 1 例として取扱い、各接種 7 日後までを集計)

c) 本剤接種 28 日後までに認められた事象

d) いずれかの集団で 2%以上に認められた非特定有害事象

以上の①～③の検討を踏まえ、成人における SARS-CoV-2 に対する追加免疫としての本剤の安全性は許容可能であり、また、追加免疫としての本剤接種時に注意が必要な有害事象は初回免疫としての本剤接種時と同様と考える。

機構は、申請者の説明を受入れ可能と判断した。

7.R.3.2 注目すべき有害事象について

申請者は、本剤の注目すべき有害事象として、本邦において既承認の SARS-CoV-2 に対する組換えタンパクワクチンにおいて安全性検討事項とされている「ショック・アナフィラキシー」、「心筋炎・心膜炎」及び「ワクチン関連呼吸器疾患増強を含むワクチン関連疾患増強」について、以下のように説明している。

① ショック・アナフィラキシー

「ショック・アナフィラキシー」は、本剤の初回免疫に係る承認時に、RMP において本剤の重要な潜在的リスクとし、添付文書において注意喚起している。本剤の追加免疫に関する臨床試験について、「ショック・アナフィラキシー」として MedDRA SMQ の「アナフィラキシー反応」（狭域）に該当する事象を集計した結果は以下のとおりであった。本剤との因果関係が否定できないショック・アナフィラキシーは認められていないものの、本邦既承認の SARS-CoV-2 ワクチンの RMP において「ショック・アナフィラキシー」は重要な特定されたリスクとされていること、一般的にワクチンには「ショック・アナフィラキシー」が発現するリスクがあること等を踏まえ、本剤の RMP でも重要な特定されたリスクとし、引き続き添付文書において注意喚起する。

- U0531 試験及び U0236 試験において、該当する症例は認められなかった。
- 追加免疫併合集団⁴⁶⁾において、該当する症例は1例（アナフィラキシー反応）に認められた。当該症例は、本剤3回目接種29日後にアナフィラキシー反応が発現し、本剤との因果関係は否定された。

② 心筋炎・心膜炎

「心筋炎・心膜炎」は、本剤の初回免疫に係る承認時に、RMP において本剤の重要な潜在的リスクとした。本剤の追加免疫に関する臨床試験（U0531 試験、U0236 試験及び追加免疫併合集団⁴⁶⁾）について、「心筋炎・心膜炎」として MedDRA PT の「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」、「胸膜心膜炎」、「心筋心膜炎」及び「免疫性心膜炎」に該当する事象を集計した結果、該当する症例は認められなかった。「心筋炎・心膜炎」については、引き続き本剤の RMP において重要な潜在的リスクとする。

③ ワクチン関連呼吸器疾患増強を含むワクチン関連疾患増強

「ワクチン関連呼吸器疾患増強を含むワクチン関連疾患増強」は、本剤の初回免疫に係る承認時に、RMP において本剤の重要な潜在的リスクとした。本剤の追加免疫に関する臨床試験について、MedDRA PT の「抗体依存性増強」及び「呼吸器疾患増強」、MedDRA SMQ の「COVID-19」（狭域）、並びに重症 COVID-19 発症例⁴⁷⁾に該当する事象を集計した結果は以下のとおりであった。該当する症

⁴⁷⁾ SARS-CoV-2 に対する RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性、かつ以下のいずれかが認められた場合と定義された。

- 重度の全身性疾患を示す臨床徴候（呼吸数 ≥ 30 回/分、心拍数 ≥ 125 回/分、海面の高さでの室内空気で経皮的動脈血酸素飽和度 $\leq 93\%$ 、又は動脈血酸素分圧/吸入中酸素濃度 < 300 mmHg）
- 呼吸不全（高流量酸素、非侵襲的換気、機械的換気、又は体外式膜型人工肺を要する）
- ショックの兆候（収縮期血圧 < 90 mmHg、拡張期血圧 < 60 mmHg、又は昇圧剤を要する）
- 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

例は認められなかったことから、「ワクチン関連呼吸器疾患増強を含むワクチン関連疾患増強」については、引き続き本剤の RMP において重要な潜在的リスクとする。

- U0531 試験、U0236 試験及び追加免疫併合集団⁴⁶⁾において、抗体依存性増強又は呼吸器疾患増強の事象が発現した症例は認められなかった。
- 本剤接種後の重症 COVID-19 発症例について情報収集された U0531 試験、U0236 試験及び U0231 試験において、重症 COVID-19 発症例は認められなかった。

機構は、申請者の説明を受入れ可能と判断した。

7.R.3.3 妊婦及び授乳婦への接種について

申請者は、本剤の妊婦及び授乳婦への接種について、以下のように説明している。

本剤の初回免疫に係る承認時には、本剤及び本剤にアジュバントとして含まれる A-910823 を用いた生殖発生毒性試験並びに本剤の臨床試験において妊婦への接種に関する懸念は認められなかった。しかしながら、妊婦における本剤の安全性情報は限られていること及び授乳婦における本剤の安全性情報は得られていないことを踏まえ、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種する旨及び授乳婦には予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し授乳の継続又は中止を検討する旨を添付文書において注意喚起した。また、妊婦又は授乳婦における安全性を本剤の RMP において重要な不足情報とした。

本剤の臨床試験では、妊婦又は妊娠している可能性がある者及び授乳婦は組入れの対象外としており、妊娠例は U0531 試験（データが得られている最新時点（2026 年 2 月 19 日）の速報）及び U0236 試験では報告されず、追加免疫併合集団⁴⁶⁾において 2 例（U0222 試験及び U0231 試験で各 1 例）報告された。U0222 試験の 1 例は、本剤 3 回目接種 63 日後に妊娠 8 週目であることが判明し、本剤 3 回目接種 98 日後時点で胎児に異常は認められなかったものの、その後の経過は不明である。U0231 試験の 1 例は、本剤 3 回目接種後に妊娠が確認され、本剤 3 回目接種 26 日後に自然流産が認められたものの、本剤との因果関係は否定された。

以上を踏まえ、妊婦及び授乳婦への接種については引き続き、添付文書における注意喚起を行い、本剤の RMP において重要な不足情報とする。

機構は、申請者の説明を受入れ可能と判断した。また、妊婦及び授乳婦への接種について製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

成人における SARS-CoV-2 に対する追加免疫としての本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした U0531 試験において、本剤の有効性は示され（7.R.2 項参照）、安全性は許容可能であったこと（7.R.3 項参照）等を踏まえ、本剤は成人に対して、既承認の初回免疫に加えて追加免疫においても、SARS-CoV-2 による感染症の予防を目的としたワクチンの選択肢の一つとして位置付けられると考える。なお、本邦において、複数の SARS-CoV-2 ワクチンが承認されているものの、組換えタンパクワクチンはヌバキソ

ビッドのみであることから、新たな組換えタンパクワクチンとして本剤を医療現場に提供する意義はあると考える。

以上より、本剤の効能・効果について、初回免疫に係る承認時に設定した「SARS-CoV-2 による感染症の予防」から変更する必要はないと考える。また、成人における SARS-CoV-2 に対する追加免疫について本剤の予防効果の持続期間は明確になっていないと考えること（7.R.2 項参照）から、初回免疫に係る承認時に設定した「本剤の予防効果の持続期間は確立していない。」との効能・効果に関連する注意についても変更する必要はないと考える。

なお、小児に対する本剤の開発について、

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]

機構は、申請者の説明を受入れ可能と判断した。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

本剤の初回免疫に係る承認時に設定した用法・用量及び用法・用量に関連する注意は表 30 のとおりである。

表 30 初回免疫に係る承認時に設定した用法・用量及び用法・用量に関連する注意

用法・用量	用法・用量に関連する注意
抗原製剤に専用混和液 0.75 mL 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。	初回免疫 <接種対象者> 20 歳以上の者 <接種間隔> 1 回目の接種から 4 週間を超えた場合には、できる限り速やかに 2 回目の接種を実施すること。 <接種回数> 本剤は 2 回接種により効果が確認されていることから、原則として、同一の効能・効果をもつ他のワクチンと混同することなく 2 回接種するよう注意すること。

本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意について、本申請では以下の点等を踏まえ、表 31 のように変更した。

- 「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 日付け医薬薬審発 0306 第 4 号・医薬安発 0306 第 1 号）に基づき、追加免疫としての接種（SARS-CoV-2 ワクチン接種歴又は SARS-CoV-2 感染歴のある者への接種）を想定した内容とする。
- U0531 試験等において、追加免疫としての本剤の有効性が示され（7.R.2 項参照）、安全性は許容可能であったこと（7.R.3 項参照）から、当該試験における用法・用量に基づき、1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する旨を本剤の用法・用量として設定する。

- 初回承認時に設定した接種対象者に係る用法・用量に関連する注意について、U0531 試験では「民法の一部を改正する法律」（令和 4 年 4 月 1 日付け）等を踏まえ、成人として 18 歳以上の者を対象としたことから、接種対象者を 18 歳以上の者に変更する。
- 初回免疫に係る承認時に設定した接種間隔及び接種回数に係る用法・用量に関連する注意について、過去に SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のない者にはおよそ 4 週間の間隔において 2 回接種を行うことができる旨に変更する。
- U0531 試験では、前回の SARS-CoV-2 ワクチンの接種から 90 日以上経過した者を対象とした。しかしながら、U0531 試験において前回の SARS-CoV-2 ワクチンの接種から 6 カ月未満で本剤を接種したのは 1 例であったこと、追加免疫についてコミナティに対する本剤の非劣性が示された U0223 試験等では前回の SARS-CoV-2 ワクチンの接種から 6 カ月以上経過した者を対象としたこと等を踏まえ、前回の SARS-CoV-2 ワクチンの接種から少なくとも 6 カ月経過した後に接種することができる旨を用法・用量に関連する注意として設定する。
- 「異なるワクチンの接種間隔に係る添付文書の「使用上の注意」の改訂について」（令和 2 年 2 月 28 日付け薬生安発 0228 第 5 号）等を踏まえ、他のワクチンとの同時接種に関する用法・用量に関連する注意を設定する。

なお、本剤（JN.1）を初回免疫として接種（SARS-CoV-2 ワクチン接種歴及び SARS-CoV-2 感染歴のいずれもない者に接種）した臨床試験成績は得られていないものの、以下の点を踏まえると、本剤（起源株）と同様に本剤（JN.1）を初回免疫として接種することは許容され则认为。

- 現時点ではほとんどの成人が SARS-CoV-2 に対する抗体を保有していると考えられることから、初回免疫としての本剤（JN.1）の有効性及び安全性を検討する臨床試験の実施は困難である。
- 本剤（起源株）と本剤（JN.1）の品質特性は同等であり（2.R.1 項参照）、追加免疫ではあるものの本剤（JN.1）を用いた U0531 試験において本剤の有効性は示され、安全性は許容可能であった。
- マウス免疫原性試験において、初回免疫として本剤（JN.1）を投与した結果、オミクロン株 JN.1 に対する中和抗体価の上昇が認められた（3.1.1 項参照）。

表 31 本申請における用法・用量及び用法・用量に関連する注意の変更

用法・用量	用法・用量に関連する注意
抗原製剤に専用混和液 0.75 mL 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。	初回免疫 <接種対象者> 2018 歳以上の者 <接種間隔> 1 回目の接種から 4 週間を超えた場合には、できる限り速やかに 2 回目の接種を実施すること。 <接種時期> 通常、前回の SARS-CoV-2 ワクチンの接種から少なくとも 6 カ月経過した後に接種することができる。 <接種回数> 本剤は 2 回接種により効果が確認されていることから、原則として、同一の効能・効果をもつ他のワクチンと混同することなく 2 回接種するよう注意すること。 過去に SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のない者には、およそ 4 週間の間隔において 2 回目接種を行うことができる。 <同時接種> 医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。

下線部追加、取消線部削除

機構は、申請者の説明を受入れ可能と判断した。ただし、本剤の接種対象者は SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴の有無によらないことを踏まえると、申請者が設定した「通常、前回の SARS-CoV-2 ワクチンの接種から少なくとも 6 カ月経過した後に接種することができる。」との用法・用量に関連する注意は

「過去に SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のある者には、前回の接種から少なくとも 6 カ月経過した後に接種することができる。」に整備することが妥当と判断した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査について、以下のように説明している。

本剤の初回承認時の審査の結果、表 32 に示す製造販売後調査を実施することとしていた⁴⁸⁾。しかしながら、本剤が初回免疫に係る用法・用量のみで承認されたこと（7.R.1 項参照）を踏まえ、本剤の製造販売は開始しておらず、製造販売後調査も開始していない。

表 32 初回承認時の審査において実施予定であった製造販売後調査計画の骨子

目 的	本剤の使用実態下における安全性等を確認する。
安全性検討事項	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を含むワクチン関連疾患増強、妊婦及び授乳婦に接種した際の安全性
対象者	本剤の接種を受けた者
予定例数	1,000 例
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：本剤接種日から 24 週後まで

本剤による追加免疫時の安全性は初回免疫時と同様と考えられたこと（7.R.3.1 項参照）から、表 32 の計画に基づき製造販売後調査を実施する。ただし、観察期間について、初回承認時の審査時点では、SARS-CoV-2 ワクチンが初回免疫完了後は概ね 24 週間間隔で追加接種されていたことを踏まえ本剤接種 24 週後までとしていたものの（表 32）、以下の点を踏まえ本剤接種 4 週後までとする。安全性検討事項のうち「ワクチン関連呼吸器疾患増強を含むワクチン関連疾患増強」については、本剤接種 52 週後まで⁴⁹⁾の COVID-19 の発症状況（重症度を含む）も踏まえて評価する。

- U0531 試験の本剤群、初回免疫併合集団⁴⁵⁾及び追加免疫併合集団⁴⁶⁾において、特定有害事象の発現時期の中央値は本剤接種後 1～3 日の間であり、非特定有害事象について本剤接種 5 週以降に特段の懸念は認められていない。
- 安全性検討事項のうち、「ショック・アナフィラキシー」については、一般的にワクチン接種後早期に発現することが知られており、「心筋炎・心膜炎」については、本邦既承認の SARS-CoV-2 ワクチン接種後に発現した心筋炎・心膜炎疑い事象の大部分の発現時期は接種後 28 日以内であった旨が報告されている⁵⁰⁾。

機構は、申請者の説明を受入れ可能と判断した。

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。

⁴⁸⁾ 「令和 5 年 5 月 17 日付け審査報告書 コブゴーズ筋注」参照

⁴⁹⁾ 現在、本邦において SARS-CoV-2 ワクチンは、65 歳以上の者及び COVID-19 の重症化リスクを有する 60 歳以上 64 歳未満の者に対して 1 年 1 回の定期接種が推奨されていることを踏まえ、COVID-19 の発症状況に関する情報収集期間を本剤接種 52 週後までとした。

⁵⁰⁾ 「第 73 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和 3 年度第 23 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）資料 1-7-1 「副反応疑い報告の状況について」」参照

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 5.3.5.1-01）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追加免疫に係る用法・用量の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本品目は SARS-CoV-2 の組換えタンパクワクチンであり、成人に対する SARS-CoV-2 による感染症の予防を目的としたワクチンの選択肢の一つとして医療現場に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 8 年 8 月 4 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 7 年 11 月 28 日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 臨床データパッケージについて」、「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」、「7.R.5 用法・用量について」及び「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 33 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 34 及び表 35 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 33 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ ショック・アナフィラキシー	・ 心筋炎・心膜炎 ・ ワクチン関連呼吸器疾患増強を含むワクチン関連疾患増強	・ 妊婦及び授乳婦に接種した際の安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 34 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、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 一般使用成績調査	・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資材の作成及び提供 ・ 被接種者向け資材の作成及び提供 ・ 副反応発現状況の定期的な公表

表 35 一般使用成績調査計画の骨子 (案)

目 的	本剤の使用実態下における安全性等を確認する。
調 査 方 法	中央登録方式
対 象 者	本剤の接種を受けた者
観 察 期 間	初回免疫：本剤 1 回目接種日から 2 回目接種 4 週後まで ^{a)} 追加免疫：本剤接種日から接種 4 週後まで ^{a)}
予 定 例 数	1,000 例
主な調査項目	被接種者の背景（本剤以外の SARS-CoV-2 ワクチン接種歴、SARS-CoV-2 感染歴、合併症等）、本剤の使用状況、臨床経過（SARS-CoV-2 ワクチンの追加接種、COVID-19 の発症状況等）、有害事象

a) ワクチン関連呼吸器疾患増強を含むワクチン関連疾患増強については、本剤接種日（初回免疫の場合は 2 回目接種日、追加免疫の場合は接種日）から 52 週後までの COVID-19 の発症状況も踏まえて評価する。

2. 審査報告 (1) の修正事項

審査報告 (2) 作成時に、審査報告 (1) を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後																												
17	表 16	表 16 治験薬接種後の SARS-CoV-2 (起源株) に対する中和抗体の GMT 及び抗体応答率 (U0224 試験、免疫原性評価対象集団) <table><tr><td></td><td></td><td>コホート A (100 例)</td><td>コホート B (29 例)</td><td>コホート C (21 例)</td></tr><tr><td rowspan="3">GMT 〔両側 95%CI〕 (解析対象例数)</td><td>接種前</td><td>(略) (96 例)</td><td>(略) (28 例)</td><td>(略) (20 例)</td></tr><tr><td>接種 28 日後</td><td>(略) (100 例)</td><td>(略) (29 例)</td><td>(略) (21 例)</td></tr></table>			コホート A (100 例)	コホート B (29 例)	コホート C (21 例)	GMT 〔両側 95%CI〕 (解析対象例数)	接種前	(略) (96 例)	(略) (28 例)	(略) (20 例)	接種 28 日後	(略) (100 例)	(略) (29 例)	(略) (21 例)	表 16 治験薬接種後の SARS-CoV-2 (起源株) に対する中和抗体の GMT 及び抗体応答率 (U0224 試験、免疫原性評価対象集団) <table><tr><td></td><td></td><td>コホート A (100 例)</td><td>コホート B (29 例)</td><td>コホート C (21 例)</td></tr><tr><td rowspan="3">GMT 〔両側 95%CI〕 (解析対象例数)</td><td>接種前</td><td>(略) (100 例)</td><td>(略) (29 例)</td><td>(略) (21 例)</td></tr><tr><td>接種 28 日後</td><td>(略) (96 例)</td><td>(略) (28 例)</td><td>(略) (20 例)</td></tr></table>			コホート A (100 例)	コホート B (29 例)	コホート C (21 例)	GMT 〔両側 95%CI〕 (解析対象例数)	接種前	(略) (100 例)	(略) (29 例)	(略) (21 例)	接種 28 日後	(略) (96 例)	(略) (28 例)	(略) (20 例)
		コホート A (100 例)	コホート B (29 例)	コホート C (21 例)																											
GMT 〔両側 95%CI〕 (解析対象例数)	接種前	(略) (96 例)	(略) (28 例)	(略) (20 例)																											
	接種 28 日後	(略) (100 例)	(略) (29 例)	(略) (21 例)																											
			コホート A (100 例)	コホート B (29 例)	コホート C (21 例)																										
GMT 〔両側 95%CI〕 (解析対象例数)	接種前	(略) (100 例)	(略) (29 例)	(略) (21 例)																											
	接種 28 日後	(略) (96 例)	(略) (28 例)	(略) (20 例)																											
	18	表 17	表 17 安全性の概要 (U0224 試験、安全性解析対象集団) <table><tr><td></td><td colspan="2">コホート C (23 例)</td></tr><tr><td></td><td>全 Grade</td><td>Grade 3 以上</td></tr><tr><td>全副反応</td><td>(略)</td><td>1.9 (1)</td></tr></table>		コホート C (23 例)			全 Grade	Grade 3 以上	全副反応	(略)	1.9 (1)	表 17 安全性の概要 (U0224 試験、安全性解析対象集団) <table><tr><td></td><td colspan="2">コホート C (23 例)</td></tr><tr><td></td><td>全 Grade</td><td>Grade 3 以上</td></tr><tr><td>全副反応</td><td>(略)</td><td>4.3 (1)</td></tr></table>		コホート C (23 例)			全 Grade	Grade 3 以上	全副反応	(略)	4.3 (1)									
	コホート C (23 例)																														
	全 Grade	Grade 3 以上																													
全副反応	(略)	1.9 (1)																													
	コホート C (23 例)																														
	全 Grade	Grade 3 以上																													
全副反応	(略)	4.3 (1)																													

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下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 14 年 6 月 23 日まで）と設定する。

[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。

1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
BA.1	—	オミクロン株BA.1
BA.4-5	—	オミクロン株BA.4-5
CI	Confidence interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease 2019	SARS-CoV-2による感染症
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
FDA	Food and drug administration	米国食品医薬品局
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GMR	Ratio of geometric mean titers	幾何平均抗体価の比
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
JN.1	—	オミクロン株 JN.1
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	国際医薬品用語集
mITT	Modified intent-to-treat	—
PT	Preferred term	基本語
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画書
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
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA標準検索式
WHO	World health organization	世界保健機関
XBB.1.5	—	オミクロン株 XBB.1.5
一変申請	—	製造販売承認事項一部変更承認申請
起源株	—	Wuhan-Hu-1 株
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
コミナティ	—	コミナティ筋注
承認申請	—	製造販売承認申請
スパイクバックス	—	スパイクバックス筋注
ヌバキソビッド	—	ヌバキソビッド筋注
バキスゼブリア	—	バキスゼブリア筋注
本剤	—	コブゴーズ筋注
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