

4.1 吸収

4.1.1 ルシフェラーゼ遺伝子発現 mRNA-LNP の単回静脈内投与試験 (CTD 4.2.2.2.1)

ラット (雄 3 例/時点) にルシフェラーゼ遺伝子発現 mRNA-LNP が RNA 量として 1 mg/kg (ALC-0159 1.96 mg/kg 及び ALC-0315 15.3 mg/kg) 単回静脈内投与され、ALC-0159 及び ALC-0315 の血漿中 PK パラメータ及び肝臓中への分布が検討された。血清中の ALC-0159 及び ALC-0315 濃度の半減期は分布相ではそれぞれ 1.7 及び 1.6 時間、消失相ではそれぞれ 72.7 及び 139 時間であり、それぞれの血漿中濃度は投与 24 時間までに最高血漿中濃度の 1%未満となった。また、投与 24 時間までに速やかな肝臓への分布が認められ、それぞれ投与量の約 20%及び約 60%が肝臓に分布していると推定された。

4.2 分布

4.2.1 ルシフェラーゼ遺伝子発現 mRNA-LNP の生体内分布 (CTD 4.2.2.3.1)

マウス (雌 3 例/群) にルシフェラーゼ遺伝子発現 mRNA-LNP¹⁴⁾ が RNA 量として 2 µg 単回筋肉内投与され、*in vivo* イメージングシステムを利用して投与 9 日後までの生物発光が測定された。

最初の測定ポイントである投与 6 時間後の投与部位及び肝臓領域の発光シグナルはそれぞれ約 1.0×10^9 及び約 5.0×10^7 p/s であり、その後は経時的に減少した。発光シグナルは肝臓領域では投与 48 時間後には検出されず、投与部位では投与 9 日後に对照群 (リン酸緩衝生理食塩液投与群) で検出されたバックグラウンド値付近まで低下した。

4.2.2 ³H 標識ルシフェラーゼ遺伝子発現 mRNA-LNP の分布 (CTD 4.2.2.3.2)

ラット (雌雄各 3 例/群) にルシフェラーゼ遺伝子発現 mRNA-³H 標識 LNP¹⁵⁾ が RNA 量として 50 µg 単回筋肉内投与され、投与 48 時間後までの放射能の組織分布が検討された。投与部位の放射能濃度は、投与 1 時間後に最高値 (394 µg lipid eq./g) を示した後、経時的に減少し、投与 48 時間後では 165 µg lipid eq./g であった。投与部位以外で放射能が認められた主な組織は、肝臓、脾臓、副腎及び卵巣であり、投与 8~48 時間後に最高値 (それぞれ 26、23、18 及び 12 µg lipid eq./g) を示した。

4.3 代謝

4.3.1 ALC-0159 及び ALC-0315 の代謝 (CTD 4.2.2.4.1~4.2.2.4.7)

マウス、ラット、サル及びヒトの肝ミクロソーム、S9 画分及び肝細胞に、ALC-0159 又は ALC-0315 (最終濃度: 肝ミクロソーム及び S9 画分では 1.5 µmol/L、肝細胞では 1.0 µmol/L) をそれぞれ添加し、37°C で 2 時間 (肝細胞では 4 時間) インキュベートした後の ALC-0159 及び ALC-0315 の未変化体の残存割合は、すべての試料で 90%以上であった。

マウス、ラット、サル及びヒトの S9 画分、肝細胞及び血液に、ALC-0159 又は ALC-0315 (最終濃度 10 µmol/L) をそれぞれ添加し、37°C で 24 時間 (肝細胞では 4 時間) インキュベートした後の代謝物が検討された。各動物種の S9 画分及び肝細胞、並びにマウス及びラットの血液において、ALC-0159 ではアミド基の加水分解物、ALC-0315 ではエステル基の加水分解物が確認された。

¹⁴⁾ 本試験では品質特性の異なる 3 つの LNP にそれぞれルシフェラーゼ遺伝子発現 mRNA を封入した被験物質 (LNP 5、LNP 8 及び LNP C12) についての生体内分布が検討された。本項では、本試験以外のすべての非臨床試験、臨床試験及び本剤 (市販予定製剤) に含有する LNP と同じ脂質成分を有する LNP 8 を用いた検討結果について記載する。

¹⁵⁾ ルシフェラーゼ遺伝子発現 mRNA を、³H で標識した LNP (³H 標識以外は本剤に含有する LNP と同じ成分構成及び品質特性) に封入した被験物質。

また、ラットにルシフェラーゼ遺伝子発現 mRNA-LNP を単回静脈内投与したとき¹⁶⁾の投与 14 日までの血漿、尿、糞及び肝臓サンプルを用いて、代謝物が超高速液体クロマトグラフィー質量分析計で測定された。ALC-0159 の代謝物はいずれの試料からも検出されず、ALC-0315 の代謝物はグルクロン酸抱合体が尿中から、及びエステル基の加水分解物がすべての試料中から検出された。

以上の結果から、ALC-0159 及び ALC-0315 はエステル基又はアミド基の加水分解によって緩やかに代謝されることが示唆された。

4.4 排泄

4.4.1 ALC-0159 及び ALC-0315 の尿糞中排泄 (CTD 4.2.2.2.1)

ラット (雄 3 例) にルシフェラーゼ遺伝子発現 mRNA-LNP を単回静脈内投与したときの糞中及び尿中の ALC-0159 及び ALC-0315 が検討された。投与後 336 時間までに ALC-0159 及び ALC-0315 の未変化体は糞中にそれぞれ約 47.2% 及び約 1.1%¹⁷⁾ が排泄され、尿中の未変化体はいずれも定量下限値未満であった。

4.R 機構における審査の概略

提出された資料及び以下の検討より、機構は、本剤に関する非臨床薬物動態に、特段の問題はないと判断した。

4.R.1 本剤の非臨床薬物動態について

機構は、本剤を用いた非臨床薬物動態試験は実施されていないことから、本剤の薬物動態について申請者に説明を求め、申請者は以下のように説明した。

本剤は mRNA である本薬を LNP に封入した製剤である。通常、mRNA は生体内に投与されると、生体内の核酸と同様に速やかに代謝されるが、LNP に封入することで mRNA が代謝されることなく宿主細胞内に取り込まれ、細胞質内でタンパク質を発現することが可能となる。そのため LNP に封入した mRNA 製剤の体内動態は、封入されている mRNA による影響を受けることなく、LNP に依存すると考えられる。

ルシフェラーゼ遺伝子発現 mRNA-LNP を筋肉内投与したときの生体内分布を評価した試験の結果から (4.2 参照)、本剤を筋肉内投与した場合、本剤は主に投与部位に分布し、一部は全身 (主に肝臓) へ一時的に分布し、それぞれでタンパク質を発現するが、いずれの部位でも時間の経過とともに本剤及び発現したタンパク質は消失すると推察された。

機構は、申請者の説明を了承し、提出された非臨床薬物動態試験成績から、本剤の薬物動態特性について一定の把握は可能と判断した。

¹⁶⁾ CTD 4.2.2.2

¹⁷⁾ ALC-0159 又は ALC-0315 の糞便又は尿中の測定値 (µg) / 投与量中 (µg) × 100

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性試験として、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

本剤を用いた単回投与毒性試験は実施されていないが、本剤の単回投与時の毒性（急性毒性）は、ラットにおける反復筋肉内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.2）の初回投与後の結果から評価され、本剤投与による死亡はなく、本剤投与部位における浮腫、体温上昇（雄：+0.54℃、雌：+0.42℃）、白血球の増加、急性期タンパク質の増加等が認められた。

5.2 反復投与毒性試験

本剤及び本剤のコドン最適化前の製剤（BNT162b2（V8）¹⁸⁾）を用いて、ラットにおける反復筋肉内投与毒性試験が実施された（表 6）。主な所見は、投与部位における炎症性変化であった。

表 6 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 ($\mu\text{g RNA/body}$)	主な所見	無毒性量 ($\mu\text{g RNA/body}$)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar Han)	筋肉内	2 週間 (1 回/週：計 3 回 ^{a)}) + 休薬 3 週	0 ^{b)} 、100 ^{c)}	100 ^{d)} ：体温上昇、投与部位の浮腫・炎症、白血球（リンパ球、単球、好中球、好酸球及び好塩基球）の増加、フィブリノゲン及び急性期タンパク質（ α_1 -酸性糖タンパク質、 α_2 -マクログロブリン）の増加、GGT の増加、肝細胞の空胞化 回復性：あり	200	4.2.3.2.1
			0 ^{d)} 、30 ^{e)}	30 ^{d)} ：体温上昇、投与部位の浮腫・炎症、白血球（リンパ球、単球、好中球、好酸球及び好塩基球）の増加、フィブリノゲン及び急性期タンパク質（ α_1 -酸性糖タンパク質、 α_2 -マクログロブリン）の増加、肝細胞の空胞化 回復性：あり	60	4.2.3.2.2

a) 試験 1、8 及び 15 日に投与

b) 300 mM スクロース含有リン酸緩衝水溶液

c) BNT162b2（V8）（2.0 $\mu\text{L}/\mu\text{g RNA}$ ）

d) 生理食塩液

e) 本剤（2.0 $\mu\text{L}/\mu\text{g RNA}$ ）

f) 試験開始後 17 及び 38 日に中和抗体が確認されている

5.3 遺伝毒性試験

本剤に含まれる mRNA は天然型の核酸から構成され、新添加剤（ALC-0159、ALC-0315 及び DSPC）にも遺伝毒性の懸念がないことから（2.R.4.2 参照）、本剤を用いた遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

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

5.5 生殖発生毒性試験

ラットにおける生殖発生毒性試験が実施された（表 7）。本剤投与により、親動物及び次世代への影響は認められなかった。

¹⁸⁾ 本剤と BNT162b2（V8）は、コードするアミノ酸配列、5'キャップ構造及び 3'ポリ A 鎖が同一であり、品質的に類似することが確認されている。

表 7 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 ($\mu\text{g RNA}$ /body)	主な所見	無毒性量 ($\mu\text{g RNA}$ /body)	添付資料 CTD
受胎能 及び着床ま での初期胚 発生、胚・胎 児発生、出生 前及び出生 後の発生並 びに母体の 機能試験	雌 ラット (Wistar Han)	筋肉内	雌：交配前 21 日～妊娠 20 日 (計 4 回 ^{a)})	0 ^{b)} 、30 ^{c)}	母動物 30 ^{d)} ：体重減少 及び摂餌の減少 胚・胎児 30 ^{d)} ：なし F1 出生児 30 ^{d)} ：なし	母動物（一般毒 性、生殖能）：30 胚・胎児：30 F1 出生児：30	4.2.3.5.1.1

a) 交配前 21 及び 14 日、妊娠 9 及び 20 日に投与

b) 生理食塩液

c) 本剤 (2.0 $\mu\text{L}/\mu\text{g RNA}$)

d) 交配直前、交配後 21 日（帝王切開時）及び分娩後 21 日における母動物、妊娠 21 日（帝王切開時）の胎児、及び分娩後 21 日の F1 出生児において中和抗体が確認されている

5.6 局所刺激性試験

本剤の局所刺激性は、ラットにおける反復筋肉内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.2) の結果から評価され、本剤投与部位に回復性のある軽度から中等度の炎症が認められている。

5.R 機構における審査の概略

提出された資料及び以下の検討より、機構は、本剤の毒性に特段の問題はないと判断した。

5.R.1 肝臓への影響について

機構は、ラットにおける反復筋肉内投与毒性試験で認められた血中 GGT の増加及び肝細胞の空胞化について、本剤接種によるヒトでの安全性を説明するよう求め、申請者は以下のように説明した

ラットにおける反復筋肉内投与毒性試験で認められた血中 GGT の増加及び肝細胞の空胞化の発現機序は不明である。しかしながら、肝細胞の空胞化については、形態学的に脂肪滴に類似し、門脈域の肝細胞に局在すること、本剤に含まれる LNP を用いたラットにおける非臨床薬物動態試験で、脂質の肝臓への分布が確認されていることから (4.1 及び 4.2 参照)、脂質が肝細胞に取り込まれたことにより生じたものと推察される。血中 GGT の増加及び肝細胞の空胞化は、いずれも軽度かつ回復性が認められたこと、本剤投与により肝臓及び胆道系への傷害を示唆する病理組織学的所見及び臨床検査値 (血中 ALT、AST、アルカリホスファターゼ及び総ビリルビン) の変化も認められないことから、いずれも毒性学的意義が低い所見と考える。

本剤接種によるヒトでの安全性について、海外 C4591001 試験の第 II/III 相パート (7.2.2 参照) における肝胆道系の有害事象の発現割合は表 8 のとおりであった。また、国内 C4591005 試験 (7.1 参照) において、肝胆道系障害に関する有害事象はデータカットオフ日 (2021 年 1 月 5 日) 時点で報告されていない。

以上を踏まえると、本剤接種によるヒトでの肝毒性に関するリスクは低いと考える。

表 8 海外 C4591001 試験における肝胆道系の有害事象（安全性解析対象集団、データカットオフ日 2020 年 11 月 14 日）

	本剤群 (N=21,621)	プラセボ群 (N=21,631)
	n (%)	n (%)
肝胆道系障害 ^{a)}	14 (0.1)	5 (0.0)
胆石症	7 (0.0)	2 (0.0)
胆道疝痛	3 (0.0)	0
胆嚢炎	2 (0.0)	0
胆管結石	1 (0.0)	0
アルコール性肝硬変	1 (0.0)	0
胆嚢障害	1 (0.0)	0
急性胆嚢炎	0	3 (0.0)
肝硬変	0	1 (0.0)

N=解析対象例数、n=発現例数

a) MedDRA 器官別大分類「肝胆道系障害」に含まれる事象

機構は、ラットにおける反復筋肉内投与毒性試験で認められた肝臓への影響は、いずれも毒性学的意義が低い所見と判断し、本剤接種によるヒトでの肝毒性に関するリスクは低いとする申請者の見解は受入れ可能と考える。

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

該当する試験は実施されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 9 に示す 2 試験が提出された。本剤の用量は本薬（BNT162b2）の量として示す。

表 9 臨床試験の概要（評価資料）

実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量	試験の目的
国内	C4591005	I / II	20～85 歳健康人	本剤群：120 例 プラセボ群：40 例	本剤 30 µg 又はプラセボを 21 日間隔で 2 回筋肉内接種	安全性 忍容性 免疫原性
海外	C4591001	I / II / III	- 第 I 相パート：18～55 歳及び 65～85 歳健康人 - 第 II / III 相パート：12 歳以上健康人	- 第 I 相パート：本剤又は BNT162b1^{a)} の各用量及び各年齢層：各群^{b)} 12 例 プラセボ群：各群^{b)} 3 例 - 第 II / III 相パート：本剤群：21,999 例 プラセボ群：21,999 例	- 第 I 相パート：本剤 10、20、30 µg、BNT162b1 10、20、30、100 µg のいずれか又はプラセボを 21 日間隔で 2 回筋肉内接種 - 第 II / III 相パート：本剤 30 µg 又はプラセボを 21 日間隔で 2 回筋肉内接種	- 第 I 相パート：安全性 忍容性 - 第 II / III 相パート：有効性 安全性

a) BNT162b1：SARS-CoV-2 の RBD をコードする mRNA を含有する候補ワクチン

b) 本剤及び BNT162b1 の 3 用量（10、20、30 µg）にそれぞれ 18～55 歳及び 65～86 歳の年齢層のグループ、BNT162b1 100 µg に 18～55 歳のグループが設定された。

7.1 国内第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.1.2：C4591005 試験、実施期間 2020 年 10 月～継続中：データカットオフ日 2021 年 1 月 5 日）

20 歳以上 85 歳以下の日本人健康人を対象（目標例数 160 例：本剤群 120 例、プラセボ群 40 例）に、本剤の安全性、忍容性及び免疫原性の検討を目的とした無作為化観察者盲検¹⁹⁾ プラセボ対照並行群間比較試験が国内 2 施設で実施された。

¹⁹⁾ 被験者、治験責任医師、治験コーディネーター、治験スタッフ（治験薬調製者及び接種者除く）は盲検とされた。

用法・用量は、治験薬（本剤 30 µg 又はプラセボ）を 21 日間隔で 2 回（Day 1 及び Day 22（許容期間は Day 19～23））、筋肉内接種することとされた。

無作為化された 160 例（本剤群 119 例、プラセボ群 41 例）全例に 1 回以上治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。

また、無作為化された 160 例（本剤群 119 例、プラセボ群 41 例）全例に、1 回以上治験薬が接種され、免疫原性測定結果が得られ、全評価可能免疫原性集団とされた。主要な免疫原性解析対象集団は、評価可能免疫原性集団（事前に規定した期間内に 2 回目の接種を受け、2 回目接種後の免疫原性測定結果が得られた、治験実施計画書からの重大な逸脱がない適格性が確認された集団）と規定されたが、当該集団の結果について、2021 年 1 月 29 日時点で解析中であり、提出されていない。本報告書では既に得られている全評価可能免疫原性集団の結果を示す。

全評価可能免疫原性集団における治験薬 2 回目接種後 1 カ月の SARS-CoV-2 血清中和抗体価の GMT 及び 1 回目接種前に対する 2 回目接種後 1 カ月の GMFR [両側 95%CI] は、本剤群で 489.9 [420.4, 570.9] 及び 48.1 [41.3, 56.0]、プラセボ群で 10.6 [9.8, 11.4] 及び 1.1 [1.0, 1.1] であった。

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。有害事象の重症度は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）²⁰⁾ に基づき評価された。

- 反応原性事象（局所反応²¹⁾（注射部位疼痛、発赤及び腫脹）及び全身反応（発熱、疲労、頭痛、悪寒、嘔吐、下痢、筋肉痛及び関節痛）：治験薬各回接種後 7 日間（被験者日誌により収集）
- 有害事象（各回接種 7 日目までに被験者日誌で収集される反応原性事象除く）：治験薬 1 回目接種時から最終接種後 1 カ月まで
- 重篤な有害事象：治験薬 1 回目接種時から最終接種後 12 カ月まで

各回接種後 7 日間に発現した反応原性事象を表 10 に示す。

表 10 治験薬各回接種後 7 日間における反応原性事象（安全性解析対象集団）

	1 回目		2 回目	
	本剤群 (N=119)	プラセボ群 (N=41)	本剤群 (N=116)	プラセボ群 (N=41)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所反応				
注射部位疼痛	103 (86.6)	1 (2.4)	92 (79.3)	0
発赤	16 (13.4)	0	12 (10.3)	0
腫脹	15 (12.6)	0	10 (8.6)	0
全身反応				
発熱	17 (14.3)	0	38 (32.8)	0
疲労	48 (40.3)	4 (9.8)	70 (60.3)	1 (2.4)
頭痛	39 (32.8)	6 (14.6)	51 (44.0)	5 (12.2)
悪寒	30 (25.2)	2 (4.9)	53 (45.7)	1 (2.4)
嘔吐	0	0	1 (0.9)	0
下痢	6 (5.0)	0	6 (5.2)	1 (2.4)
筋肉痛	17 (14.3)	1 (2.4)	19 (16.4)	0
関節痛	17 (14.3)	2 (4.9)	29 (25.0)	0

N=解析対象例数、n=発現例数

²⁰⁾ <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/toxicity-grading-scale-healthy-adult-and-adolescent-volunteers-enrolled-preventive-vaccine-clinical>（最終確認日 2021 年 1 月 21 日）

²¹⁾ 被験者日誌の収集項目に注射部位の硬結は含まれていない。

有害事象及び副反応（治験薬との因果関係が否定されない有害事象、以下同様）は本剤群 10.1%（12/119 例）及び 1.7%（2/119 例）、プラセボ群 7.3%（3/41 例）及び 0 例であり、2 例以上に認められた有害事象は上咽頭炎（本剤群 3 例、プラセボ群 1 例）及び頭痛（本剤群 2 例、プラセボ群 1 例）であった。SARS-CoV-2 感染や COVID-19 発症に関連する有害事象は報告されていない。

データカットオフ日（2021 年 1 月 5 日）までに死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

中止に至った有害事象は、本剤群 1 例（悪寒、疲労、注射部位疼痛、関節痛及び頭痛）に認められ、注射部位疼痛及び頭痛は重度であった。いずれも治験薬との因果関係ありと判断され、転帰は回復であった。

7.2 海外第 I/II/III 相試験（CTD 5.3.5.1.1 : C4591001 試験、実施期間 第 I 相パート：2020 年 4 月～継続中（データカットオフ日 本剤 30 µg 群：2020 年 11 月 14 日、その他の接種群：2020 年 8 月 24 日）、第 II/III 相パート：2020 年 7 月～継続中（データカットオフ日 2020 年 11 月 14 日））

7.2.1 第 I 相パート

18 歳以上 55 歳以下及び 65 歳以上 85 歳以下の健康人を対象（目標例数 195 例：本剤群 156 例、プラセボ群 39 例）に、本剤の安全性、忍容性及び免疫原性の検討を目的とした無作為化観察者盲検²²⁾ プラセボ対照並行群間比較試験が米国の 4 施設で実施された。

用法・用量は、治験薬（本剤 10、20、30 µg 若しくは BNT162b1 10、20、30、100 µg、又はプラセボのいずれか）を 21 日間隔で 2 回（Day 1 及び Day 22（許容期間は Day 19～23））、筋肉内接種することとされた。被験者は、各グループ（本剤又は BNT162b1 の用量別及びプラセボと年齢層別の組合せ（BNT162b1 100 µg は 18 歳以上 55 歳以下のみ）、計 13 グループ）ごとに、無作為化された。なお、本剤は SARS-CoV-2 の S タンパク質の全長体をコードする mRNA であり、BNT162b1 は SARS-CoV-2 の S タンパク質の RBD をコードする mRNA である。

無作為化された 195 例（各グループ 15 例：本剤又は BNT162b1 群 12 例、プラセボ群 3 例）全例に 1 回以上治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。

なお、本項では申請対象である本剤の結果について記載し、BNT162b1 の結果は 7.3 項に記載する。

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。有害事象の重症度は予防ワクチンの臨床試験における毒性評価尺度に関する FDA ガイダンス（Guidance for Industry Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, 2007 年 9 月）²⁰⁾ に基づき評価された。

- 反応原性事象（局所反応（注射部位疼痛、発赤及び腫脹）及び全身反応（発熱、疲労、頭痛、悪寒、嘔吐、下痢、筋肉痛及び関節痛））：治験薬各回接種後 7 日間（被験者日誌により収集）
- 有害事象（治験薬各回接種 7 日目までに被験者日誌で収集される反応原性事象除く）：治験薬 1 回目接種時から最終接種後 1 カ月まで
- 重篤な有害事象：治験薬 1 回目接種時から最終接種後 6 カ月まで

²²⁾ 治験分担医師、治験実施施設のスタッフ及び被験者は盲検とされた。

治験薬各回接種後 7 日間に認められた反応原性事象は表 11 のとおりであった。

表 11 治験薬各回接種後 7 日間における反応原性事象（安全性解析対象集団）

事象名	接種回	18～55 歳				65～85 歳			
		本剤群			プラセボ群	本剤群			プラセボ群
		10 µg (N=12)	20 µg (N=12)	30 µg (N=12)	(N=9)	10 µg (N=12)	20 µg (N=12)	30 µg (N=12)	(N=9)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所反応									
注射部位疼痛	1 回目	8 (66.7)	8 (66.7)	11 (91.7)	0	4 (33.3)	7 (58.3)	9 (75.0)	0
	2 回目	7 (58.3)	10 (83.3)	10 (83.3)	2 (22.2)	4 (33.3)	7 (58.3)	8 (66.7)	1 (11.1)
発赤	1 回目	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0
	2 回目	0	0	0	0	0	0	0	0
腫脹	1 回目	2 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
	2 回目	0	0	0	0	0	0	0	0
全身反応									
発熱	1 回目	0	0	2 (16.7)	0	0	0	0	0
	2 回目	0	1 (8.3)	2 (16.7)	0	0	0	1 (8.3)	0
疲労	1 回目	3 (25.0)	5 (41.7)	5 (41.7)	3 (33.3)	1 (8.3)	4 (33.3)	3 (25.0)	2 (22.2)
	2 回目	4 (33.3)	7 (58.3)	9 (75.0)	5 (55.6)	2 (16.7)	6 (50.0)	5 (41.7)	1 (11.1)
頭痛	1 回目	4 (33.3)	4 (33.3)	6 (50.0)	3 (33.3)	1 (8.3)	3 (25.0)	0	1 (11.1)
	2 回目	3 (25.0)	4 (33.3)	8 (66.7)	1 (11.1)	4 (33.3)	4 (33.3)	3 (25.0)	1 (11.1)
悪寒	1 回目	0	0	4 (33.3)	0	0	2 (16.7)	0	0
	2 回目	1 (8.3)	5 (41.7)	7 (58.3)	1 (11.1)	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (16.7)	0
嘔吐	1 回目	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0
	2 回目	1 (8.3)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0
下痢	1 回目	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (11.1)
	2 回目	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)
筋肉痛	1 回目	3 (25.0)	2 (16.7)	3 (25.0)	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	2 (22.2)
	2 回目	2 (16.7)	5 (41.7)	7 (58.3)	0	1 (8.3)	1 (8.3)	3 (25.0)	1 (11.1)
関節痛	1 回目	1 (8.3)	0	2 (16.7)	0	0	0	0	1 (11.1)
	2 回目	1 (8.3)	0	2 (16.7)	0	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (11.1)

N=解析対象例数、n=発現例数

有害事象及び副反応の発現割合は、表 12 のとおりであった。

表 12 治験薬最終接種後 1 カ月までの反応原性事象以外の有害事象及び副反応（安全性解析対象集団）

	18～55 歳				65～85 歳			
	本剤群			プラセボ群	本剤群			プラセボ群
	10 µg (N=12)	20 µg (N=12)	30 µg (N=12)		10 µg (N=12)	20 µg (N=12)	30 µg (N=12)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	4 (33.3)	5 (41.7)	5 (41.7)	2 (22.2)	1 (8.3)	2 (16.7)	3 (25.0)	2 (22.2)
副反応	2 (16.7)	4 (33.3)	3 (25.0)	1 (11.1)	0	1 (8.3)	0	0

N=解析対象例数、n=発現例数

データカットオフ日（本剤 30 µg 群：2020 年 11 月 14 日、その他の接種群：2020 年 8 月 24 日）までに死亡例及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤 30 µg 群 1 例に末梢神経損傷（当初は神経炎として報告）が報告され、治験薬との因果関係は否定され、転帰は 2020 年 12 月 16 日時点で未回復であった。

臨床検査値異常について、Grade 3 以上の異常変動として、リンパ球数減少が本剤 10 µg 群及び 30 µg 群各 1 例、ビリルビン増加が本剤 10 µg 群 1 例に認められた。いずれも 1 回目接種後 1～3 日に発現し、1 回目接種後 6～8 日までに基準値範囲内に回復した²³⁾。申請者は、本剤接種直後に認められたリンパ球数減少は一過性（接種 6～8 日で回復）であったことから、リンパ球枯渇ではなくリンパ球再分布によるものと考えられ、臨床的意義は低いと判断して、第Ⅱ/Ⅲ相パートでは臨床検査値は検討しないこととしたと説明している。

7.2.2 第Ⅱ/Ⅲ相パート

12 歳以上の健康人を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした無作為化観察者盲検²⁴⁾ プラセボ対照並行群間比較試験が海外 6 カ国（米国、ドイツ、トルコ、ブラジル、アルゼンチン及び南アフリカ）、153 施設で実施された。本試験は当初 18～85 歳健康人を対象として試験開始されたが、より幅広い年齢での評価を行うために、16 歳以上を対象とする計画に変更され（治験実施計画書第 6 版、2020 年 9 月 8 日改定）、その後さらに 12 歳～15 歳を追加する計画に変更された（治験実施計画書第 7 版、2020 年 10 月 6 日改定）。目標例数については、試験開始時は 29,286 例として計画されたが、43,998 例（本剤群及びプラセボ群各 21,999 例）に変更された（治験実施計画書第 6 版、2020 年 9 月 8 日改定）。なお、そのうち 12 歳～15 歳の組入れは最大 2,000 例と設定された。小児に対する開発は別途検討されており、12～15 歳の集団における主要な目的である免疫原性、安全性及び忍容性に関するデータは承認申請時点で得られていない²⁵⁾。そのため、本報告書では 16 歳以上について評価する（本承認申請は 16 歳以上を対象とされている）。

用法・用量は、治験薬（本剤 30 µg 又はプラセボ）を 21 日間隔で 2 回（Day 1 及び Day 22（許容期間は Day 19～23））、筋肉内接種することとされた。被験者は、年齢（12～15 歳、16～55 歳、56 歳以上）で層別され、無作為化された。

安全性について、データカットオフ日（2020 年 11 月 14 日）までに無作為化された 43,548 例のうち、43,449 例に 1 回以上治験薬が接種され、このうち同意を取得していなかった本剤群 1 例を除く 43,448 例（本剤群 21,720 例、プラセボ群 21,728 例）が安全性解析対象集団とされた。また、安全性解析対象集団のうち、被験者日誌が収集された 8,183 例（本剤群 4,093 例、プラセボ群 4,090 例）が反応原性解析対象集団²⁶⁾とされた。

有効性について、データカットオフ日（2020 年 11 月 14 日）までに無作為化された 43,651 例のうち、3,374 例（治験薬未接種又は規定された期間内に 2 回目が接種されなかった 3,111 例、2 回目接種 7 日目までに重大な治験実施計画書の逸脱があった 371 例²⁷⁾、無作為化後に適格性基準に合致しないことが判明した 62 例、同意を取得していなかった 1 例（重複含む））を除く 40,277 例（本剤群 20,033 例、プラセボ群 20,244 例）が有効性評価可能集団²⁸⁾とされ、主要な解析対象集団とされた。

²³⁾ BNT162b1 群では、Grade 3 以上のリンパ球数減少は、18～55 歳集団で 10 µg 群 1 例、20 µg 群 2 例、30 µg 群 1 例、100 µg 群 4 例、65～85 歳集団で 30 µg 群 1 例に認められ、いずれも接種後数日で認められ、数日で回復している。

²⁴⁾ 被験者、治験担当医師、治験コーディネーター、治験スタッフ（治験薬調製者及び接種者除く）は盲検とされた。また、非盲検下での業務が必要となる担当者を除く治験依頼者は盲検とされた。

²⁵⁾ データカットオフ時点で、12～15 歳の年齢層の被験者には本剤 49 例、プラセボ 51 例が接種された。これらの被験者は有効性解析対象集団には含まれるが、安全性解析対象集団には含まれていない。免疫原性については、12～15 歳集団の 16～25 歳集団に対する非劣性を評価することが計画されている。

²⁶⁾ 治験実施計画書において、最初に組み入れられた少なくとも 6,000 例を対象に被験者日誌を収集することが規定されていた。

²⁷⁾ 治験薬接種に関する逸脱 283 例、選択除外基準の逸脱 43 例、データの信頼性に関する逸脱 43 例、併用禁止薬 5 例、検体輸送に関する逸脱 3 例（重複含む）

²⁸⁾ 1 回目接種後 19～42 日に 2 回目の治験薬接種を受け、2 回目接種 7 日目までに治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者と定義された。

有効性について、主要評価項目は、以下の被験者における COVID-19 確定例（1,000 人年あたりの治験薬 2 回目接種後 7 日以降の COVID-19 発症）に基づく VE（VE1 及び VE2）とされた（VE（%）=100×（1-被験者の追跡期間における 1,000 人年あたりの COVID-19 発症率の本剤群とプラセボ群の比（IRR）））。

- VE1：治験薬接種前から 2 回目接種後 7 日以前に SARS-CoV-2 感染歴がない被験者における VE
- VE2：治験薬接種前から 2 回目接種後 7 日以前の SARS-CoV-2 感染歴を問わない被験者における VE

COVID-19 確定例は、COVID-19 が疑われる症状（発熱、新たな咳嗽又は咳嗽の悪化、新たな息切れ又は息切れの悪化、悪寒、新たな筋肉痛又は筋肉痛の悪化、新たな味覚又は嗅覚の消失、咽喉痛、下痢、嘔吐）が 1 つ以上認められ、鼻腔スワブでの核酸増幅検査により SARS-CoV-2 陽性が確認された被験者と定義された。

本試験では、VE1 の評価及び無益性による試験の早期中止を目的とした中間解析が当初 4 回（COVID-19 確定例を少なくとも 32 例、62 例、92 例及び 120 例集積後）計画されていたが、運用上の理由により 1 回目（32 例集積時点）は実施せず、試験実施中に 3 回（COVID-19 確定例を少なくとも 62 例、92 例及び 120 例集積後）に計画変更された（治験実施計画書第 9 版、2020 年 10 月 29 日改定）。真の VE が 30% の場合の試験全体の成功確率を 0.025 未満とするために、中間解析及び最終解析の有効性の評価の基準値（99.5%及び 98.6%）が事前に規定された。

1 回目の中間解析は 94 例集積時点で実施され、当該解析において、真の VE1 が 30%（FDA ガイダンス（Guidance for Industry: Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19）において、統計的な成功基準として VE の第一種の過誤を適切に調整した CI の下限が 30%を上回ることが示されていることに基づき設定）を上回る事後確率（>99.99%）は、事前に規定された有効性の基準（99.5%）を上回った。その後、最終解析として計画された少なくとも 164 例まで、COVID-19 確定例が急速に集積されたことから、2 回目以降の中間解析は実施されなかった。なお、最終解析終了後も盲検性は維持されている。

COVID-19 確定例が 164 例以上に到達した時点（最終解析）における VE1 及び VE2 は表 13 のとおりであった。真の VE1 及び VE2 が 30%を上回る事後確率はいずれも >99.99%であり、事前に規定された有効性の基準（98.6%）を上回った。なお、VE1 及び VE2 の両側 95%CI（Clopper-Pearson 法）はそれぞれ [90.0, 97.9] 及び [89.6, 97.6] であった。

表 13 治験薬 2 回目接種後 7 日以降の COVID-19 発症に対するワクチンの有効性（有効性評価可能集団）^{a)}

		N	COVID-19 確定例	総追跡期間 (1,000 人年)	n	VE [95%信用区間 (%) ^{b)}	事後確率 (VE>30%) ^{b)}
感染歴 ^{c)} なし	本剤群	18,198	8	2,214	17,411	VE1 : 95.0 [90.3, 97.6]	>99.99%
	プラセボ群	18,325	162	2,222	17,511		
感染歴 ^{c)} を問 わない	本剤群	19,965	9	2,332	18,559	VE2 : 94.6 [89.9, 97.3]	>99.99%
	プラセボ群	20,172	169	2,345	18,708		

N=解析対象例数、n=追跡期間に寄与している例数

a) HIV 陽性被験者（有効性評価可能集団のうち本剤群 68 例、プラセボ群 72 例）は別途集計することとされ、解析には含まれていない。HIV 陽性被験者の COVID-19 確定例は感染歴を問わず、本剤群、プラセボ群いずれも 0 例であった。

b) 最小情報量のベータ分布（0.700102, 1）を事前分布とした、ベイズ流のベータ二項分布モデルにより算出

c) 治験薬接種前から 2 回目接種後 7 日以前の SARS-CoV-2 感染歴

安全性について、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）²⁰⁾ に基づき評価された。安全性解析対象集団におけるデータカットオフ日（2020 年 11 月 4 日）までの観察期間は、2 回目接種から、2 週未満 14.9%（6,483/43,448 例）、2～4 週未満 5.6%（2,433/43,448 例）、4～6 週未満 14.9%（6,474/43,448 例）、6～8 週未満 20.7%（8,991/43,448 例）、8～10 週未満 29.1%（12,625/43,448 例）、10～12 週未満 13.0%（5,662/43,448 例）、12～14 週未満 1.8%（780/43,448 例）であった。

各観察期間は以下のとおりとされた。

＜反応原性解析対象集団のみ＞

- 反応原性事象（局所反応（注射部位疼痛、発赤及び腫脹）及び全身反応（発熱、疲労、頭痛、悪寒、嘔吐、下痢、筋肉痛及び関節痛））：治験薬各回接種後 7 日間（被験者日誌により収集）

＜安全性解析対象集団＞

- 有害事象（反応原性解析対象集団で治験薬各回接種 7 日目までに被験者日誌で収集される反応原性事象除く）：治験薬 1 回目接種時から最終接種後 1 カ月
- 重篤な有害事象：治験薬 1 回目接種時から最終接種後 6 カ月

治験薬各回接種後 7 日間に認められた反応原性事象は表 14 のとおりであった。

表 14 治験薬各回接種後 7 日間における反応原性事象（反応原性解析対象集団）

	事象名	1 回目		2 回目	
		本剤群 (N=4,093)	プラセボ群 (N=4,090)	本剤群 (N=3,758)	プラセボ群 (N=3,749)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所反応	注射部位疼痛	3,186 (77.8)	488 (11.9)	2,730 (72.6)	372 (9.9)
	発赤	189 (4.6)	45 (1.1)	243 (6.5)	26 (0.7)
	腫脹	250 (6.1)	32 (0.8)	256 (6.8)	16 (0.4)
全身反応	発熱	111 (2.7)	27 (0.7)	512 (13.6)	14 (0.4)
	疲労	1,700 (41.5)	1,172 (28.7)	2,086 (55.5)	756 (20.2)
	頭痛	1,413 (34.5)	1,100 (26.9)	1,732 (46.1)	735 (19.6)
	悪寒	434 (10.6)	203 (5.0)	1,114 (29.6)	125 (3.3)
	嘔吐	37 (0.9)	37 (0.9)	51 (1.4)	30 (0.8)
	下痢	402 (9.8)	388 (9.5)	356 (9.5)	276 (7.4)
	筋肉痛	738 (18.0)	398 (9.7)	1,260 (33.5)	260 (6.9)
	関節痛	406 (9.9)	247 (6.0)	772 (20.5)	170 (4.5)

N=解析対象例数、n=発現例数 (%)

有害事象及び副反応の発現割合は、本剤群 26.7%（5,770/21,621 例）及び 20.7%（4,484/21,621 例）、プラセボ群 12.2%（2,638/21,631 例）及び 5.1%（1,095/21,631 例）であった。いずれかの群で 1%以上に発現した有害事象及び副反応は表 15 のとおりであった。

表 15 治験薬最終接種後 1 カ月までにいずれかの群で 1%以上に認められた有害事象及び副反応（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象		副反応	
	本剤群 (N=21,621)	プラセボ群 (N=21,631)	本剤群 (N=21,621)	プラセボ群 (N=21,631)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	5,770 (26.7)	2,638 (12.2)	4,484 (20.7)	1,095 (5.1)
注射部位疼痛	2,440 (11.3)	322 (1.5)	2,437 (11.3)	316 (1.5)
発熱	1,255 (5.8)	68 (0.3)	1,242 (5.7)	57 (0.3)
疲労	1,145 (5.3)	294 (1.4)	1,118 (5.2)	268 (1.2)
悪寒	1,111 (5.1)	100 (0.5)	1,103 (5.1)	89 (0.4)
頭痛	1,084 (5.0)	345 (1.6)	1,012 (4.7)	249 (1.2)
筋肉痛	999 (4.6)	142 (0.7)	971 (4.5)	120 (0.6)
疼痛	507 (2.3)	45 (0.2)	502 (2.3)	37 (0.2)
悪心	238 (1.1)	75 (0.3)	211 (1.0)	50 (0.2)
関節痛	224 (1.0)	89 (0.4)	168 (0.8)	30 (0.1)
下痢	220 (1.0)	166 (0.8)	166 (0.8)	113 (0.5)

N=解析対象例数、n=発現例数

データカットオフ日（2020 年 11 月 14 日）までに、死亡は本剤群 2 例（動脈硬化症及び心停止各 1 例）、プラセボ群 4 例（原因不明 2 例、出血性卒中及び心筋梗塞各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 126/21,621 例（0.6%）、プラセボ群 111/21,631 例（0.5%）に認められ、そのうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本剤群 4 例（リンパ節症、ワクチン投与関連肩損傷、心室性不整脈、背部痛及び神経根の錯感覚を伴う両下肢の疼痛（MedDRA でコード化されていない事象）各 1 例）であり、転帰はリンパ節症は未回復、心室性不整脈は回復であり、それ以外の事象は軽快であった。

治験中止に至った有害事象は、本剤群 37/21,621 例（0.2%）、プラセボ群 30/21,631 例（0.1%）に認められ、そのうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本剤群 16 例、プラセボ群 9 例に認められた。盲検下で試験継続中であり、接種群ごとの内訳は示されていないが、計 25 例の内訳（複数の事象が認められた被験者あり）は、下痢及び頭痛各 3 例、疲労、注射部位疼痛、蕁麻疹及び浮動性めまい各 2 例、注射部位皮膚炎、回転性めまい、注射部位腫脹、ワクチンアレルギー、眼痛、腹部不快感、筋力低下、四肢痛、リンパ節症、心拍数不整、筋肉痛、口の錯感覚、悪心、頻脈、悪寒、発熱、腹痛、寝汗、片耳難聴、妊娠時曝露及びうつ病各 1 例、コード化されていない事象 2 例（ワクチンによる上半身発赤、疲労）であった。転帰はリンパ節症及びうつ病各 1 例は未回復、妊娠時曝露 1 例は転帰不明であり、その他は回復又は軽快であった。

なお、HIV 陽性被験者は主要な安全性解析には含まれず、HIV 陽性被験者の安全性評価は探索的な解析とされた。HIV 陽性被験者での有害事象及び副反応の発現割合は本剤群 13.1%（13/99 例）及び 10.1%（10/99 例）、プラセボ群 10.3%（10/97 例）及び 0 例であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージ及び審査の方針について

COVID-19 の世界的な流行下において、迅速な SARS-CoV-2 ワクチンの開発が求められており、その加速化のために ICMRA²⁹⁾、WHO³⁰⁾、各国の規制当局³¹⁾は開発についてのガイダンス等を公表している。本邦では機構が、令和2年9月2日に「新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方」³²⁾を公表し、臨床試験に関しては主に以下の考え方を提示している。

- 感染症予防ワクチンの有効性は、原則として発症予防効果を主要評価項目として評価を行うものであり、COVID-19 の発症予防効果について代替となる評価指標が明らかになっていない現状においては、原則として、SARS-CoV-2 ワクチン候補の有効性を評価するために、COVID-19 の発症予防効果を評価する臨床試験を実施する必要がある。
- SARS-CoV-2 については、COVID-19 の流行の程度が国・地域によって異なること、ウイルス株が地理的・時間的条件によって異なっていく可能性があること、また、COVID-19 が重症化する患者の割合が国・地域によって大きく異なり、その背景については様々な検討がなされていることを踏まえると、SARS-CoV-2 ワクチンのベネフィット・リスクの判断については、各国・地域の状況によって異なる可能性がある。その他、民族的要因の差が SARS-CoV-2 ワクチンの有効性及び安全性に影響することもある。そのため、海外で発症予防効果を評価するための大規模な検証的臨床試験が実施される場合においても、国内で臨床試験を実施し、日本人被験者において、ワクチンの有効性及び安全性を検討することは、必要性が高いと考える。
- 海外で発症予防効果を主要評価項目とした大規模な検証的臨床試験が実施される場合には、国内で日本人における発症予防効果を評価することを目的とした検証的臨床試験を実施することなく、日本人における免疫原性及び安全性を確認することを目的とした国内臨床試験を実施することで十分な場合がある。

申請者は、本剤の国内臨床試験の計画時点で、海外で発症予防効果を主要評価項目とした大規模な検証的試験を実施中であったこと、本邦の COVID-19 の流行状況を踏まえると発症予防効果を評価することを目的とした国内臨床試験の実施は実施可能性の観点から困難であったことから、国内では免疫原性及び安全性を確認する国内臨床試験を計画・実施した。海外第 I / II / III 相試験（海外 C4591001 試験）及び国内第 I / II 相試験（国内 C4591005 試験）を評価資料として、本申請における臨床データパッケージを構築した。

機構は、現時点で COVID-19 の発症予防効果の代替となる評価指標が明らかになっておらず、発症予防効果と免疫原性との関連は明確ではないものの、迅速な SARS-CoV-2 ワクチンの開発が求められている状況等を考慮すると、本剤の有効性については、海外の検証的試験（海外 C4591001 試験）の成績に基づき評価し、それに加えて国内臨床試験成績から日本人の免疫原性及び安全性を確認することで、日本人における本剤の有効性及び安全性を評価することとした。

²⁹⁾ 「COVID-19 ワクチン開発に関する世界規制当局ワークショップ」（2020 年 3 月 18 日及び 2020 年 6 月 22 日）

³⁰⁾ 「Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines, WHO R&D Blueprint, 29 April 2020」及び「An international randomised trial of candidate vaccines against COVID-19, WHO R&D Blueprint, 28 May 2020」

³¹⁾ FDA「Guidance for Industry: Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19, CBER FDA, June 2020」、EMA「EMA considerations on COVID-19 vaccine approval」等

³²⁾ <https://www.pmda.go.jp/files/000236327.pdf>（最終確認日 2021 年 1 月 21 日）

7.R.2 有効性について

機構は、提出された試験成績及び以下の検討を踏まえ、海外 C4591001 試験成績から本剤の COVID-19 発症予防効果は示され、海外 C4591001 試験及び国内 C4591005 試験で得られた免疫原性データの結果から、日本人においても同様の有効性が期待できると判断した。

ただし、本剤の長期の有効性及び SARS-CoV-2 変異株に対する有効性については、現時点で得られている情報からは不明であることから、製造販売後に引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には医療現場に情報提供する等、適切に対応する必要があると考える。

以上の機構の判断については専門協議で議論する。

7.R.2.1 有効性の評価項目について

本剤の有効性の評価項目について、申請者は以下のように説明している。

本剤の開発における主要な臨床試験である海外 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートでは、主要な有効性評価として治験薬2回目接種後7日以降に認められた COVID-19 確定例に基づき VE を推定した。COVID-19 確定例は、以下の臨床症状を一つ以上認め、鼻咽頭スワブ検体の核酸増幅検査により、SARS-CoV-2 感染陽性と判定された患者と定義した。

臨床症状：発熱、新たな咳嗽又は咳嗽の悪化、新たな息切れ又は息切れの悪化、悪寒、新たな筋肉痛又は筋肉痛の悪化、新たな味覚又は嗅覚の消失、咽喉痛、下痢、嘔吐

この定義は、FDA ガイダンス（Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19: Guidance for Industry³³⁾）で推奨されている SARS-CoV-2 ワクチンの臨床試験の有効性評価における COVID-19 発症の定義³⁴⁾と矛盾ないと考える。なお、FDA ガイダンスの COVID-19 の臨床症状には、上述の他、疲労、頭痛、鼻閉・鼻汁、悪心が含まれるが、これらは COVID-19 の特異性に欠けると考え、海外 C4591001 試験の主要な有効性評価に用いる COVID-19 確定例の定義には含めなかった。

また、主要な有効性評価における COVID-19 確定例の評価期間を「2 回目接種後 7 日目以降」と設定した根拠としては、海外 C4591001 試験の第Ⅰ相パートで SARS-CoV-2 血清中和抗体価は 2 回目接種後 7 日以降に顕著に高値となったことから（表 16）、COVID-19 の発症予防において中和抗体が重要と仮定し、2 回目接種後 7 日以降に本剤の効果が発揮されるであろうと考え、第Ⅱ/Ⅲ相パートの主要評価項目の評価期間として設定した。

³³⁾ <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19> (最終確認日：2021 年 1 月 21 日)

³⁴⁾ FDA は、臨床試験での有効性評価において、正式な仮説検証の有無にかかわらず、以下の臨床症状を一つ以上認めるウイルス学的に確認された SARS-CoV-2 感染を、臨床試験の主要評価項目又は副次評価項目に設定することを推奨している。

臨床症状：発熱又は悪寒、咳、息切れ又は呼吸困難、疲労、筋肉又は体の痛み、頭痛、新たな味覚や嗅覚の消失、咽喉痛、鼻づまり又は鼻汁、嘔気又は嘔吐、下痢

表 16 SARS-CoV-2 血清中和抗体価 (50%中和抗体価) (海外 C4591001 試験第 I 相パート、評価可能免疫原性集団)

	18～55 歳			65～85 歳		
	本剤 10 µg (N=11)	本剤 20 µg (N=12)	本剤 30 µg (N=12)	本剤 10 µg (N=12)	本剤 20 µg (N=12)	本剤 30 µg (N=11)
	GMT [両側 95%CI]	GMT [両側 95%CI]	GMT [両側 95%CI]	GMT [両側 95%CI]	GMT [両側 95%CI]	GMT [両側 95%CI]
1 回目接種前	10.0 [10.0, 10.0]	10.0 [10.0, 10.0]	10.0 [10.0, 10.0]	10.0 [10.0, 10.0]	10.0 [10.0, 10.0]	10.0 [10.0, 10.0]
1 回目接種後 21 日目	16.6 [9.8, 27.9]	18.9 [11.1, 32.3]	14.4 [10.1, 20.4]	10.0 [10.0, 10.0]	10.0 [10.0, 10.0]	12.0 [9.0, 16.0]
2 回目接種後 7 日目	169 [102, 278]	363 [257, 512]	361 [237, 549] ^{a)}	79.3 [50.6, 125]	79.3 [40.9, 154]	156 [80.4, 302]
2 回目接種後 14 日目	109 [54.7, 217]	292 [179, 476]	162 [109, 239] ^{b)}	111 [81.0, 152] ^{a)}	73.7 [32.8, 166] ^{a)}	214 [106, 433] ^{a)}
2 回目接種後 1 カ月	105 [65.1, 171]	252 [144, 441] ^{a)}	144 [104, 199] ^{a)}	69.6 [43.0, 113]	49.6 [23.1, 107] ^{a)}	152 [81.2, 286] ^{a)}

N=解析対象例数

a) 測定結果が得られた例数は 11 例、b) 測定結果が得られた例数は 9 例

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値を用いた

機構は、海外 C4591001 試験で設定された評価項目に基づき、本剤の COVID-19 の発症予防効果を評価することは可能と考える。なお、海外 C4591001 試験は SARS-CoV-2 の感染予防効果を評価する試験計画ではないことに留意する必要があると考える。

7.R.2.2 COVID-19 に対する有効性について

本剤の COVID-19 に対する有効性について、申請者は以下のように説明している。

① 海外臨床試験成績について

海外 C4591001 試験の第 II/III 相パートにおいて、主要評価項目である有効性評価可能集団における VE1 (治験薬接種前から 2 回目接種後 7 日以内に SARS-CoV-2 感染歴がない被験者における VE) 及び VE2 (治験薬接種前から 2 回目接種後 7 日以前の SARS-CoV-2 感染歴を問わない被験者における VE) [95%信用区間] は、それぞれ 95.0 [90.3, 97.6] % 及び 94.6 [89.9, 97.3] % であった。真の VE1 及び VE2 が 30% を上回る事後確率はいずれも >99.99% であり、事前に規定された最終解析時の有効性の基準 (98.6%) を上回った。なお、VE1 及び VE2 の両側 95%CI (Clopper-Pearson 法) は、それぞれ [90.0, 97.9] 及び [89.6, 97.6] であった。また、全有効性評価集団における VE1 及び VE2 [95%信用区間] は、それぞれ 95.2 [90.6, 97.7] % 及び 94.8 [90.2, 97.4] % であり、両側 95%CI (Clopper-Pearson 法) はそれぞれ [90.3, 98.0] 及び [89.9, 97.7] であった。

主要な解析においては、治験薬 2 回目接種後 7 日以前の COVID-19 発症例が含まれていないことから、治験薬を 1 回以上接種されたすべての被験者を対象として、治験薬 1 回目接種以降に発症した COVID-19 確定例について検討した。COVID-19 発症時期別の VE を表 17、COVID-19 の累積発症確率を図 2 に示す。この結果、治験薬 1 回目接種後から約 14 日後までの COVID-19 の累積発症確率は本剤群とプラセボ群で同様に推移しており、2 回目接種以降で本剤群の COVID-19 発症予防効果が期待できると考えられた。

表 17 治験薬 1 回目接種以降の COVID-19 確定例に基づく VE (治験薬を 1 回以上接種されたすべての被験者)

		本剤群	プラセボ群	VE [両側 95%CI] (%) ^{a)}
解析対象例数		21,669 例	21,686 例	
総追跡期間 (1,000 人年)		4.015	3.982	
COVID-19 確定例 (発症時期別)	全期間 (1 回目接種以降)	50 例	275 例	82.0 [75.6, 86.9]
	1 回目接種から 2 回目接種前まで	39 例	82 例	52.4 [29.5, 68.4]
	2 回目接種から 2 回目接種後 6 日まで	2 例	21 例	90.5 [61.0, 98.9]
	2 回目接種後 7 日以降	9 例	172 例	94.8 [89.8, 97.6]

a) Clopper-Pearson 法

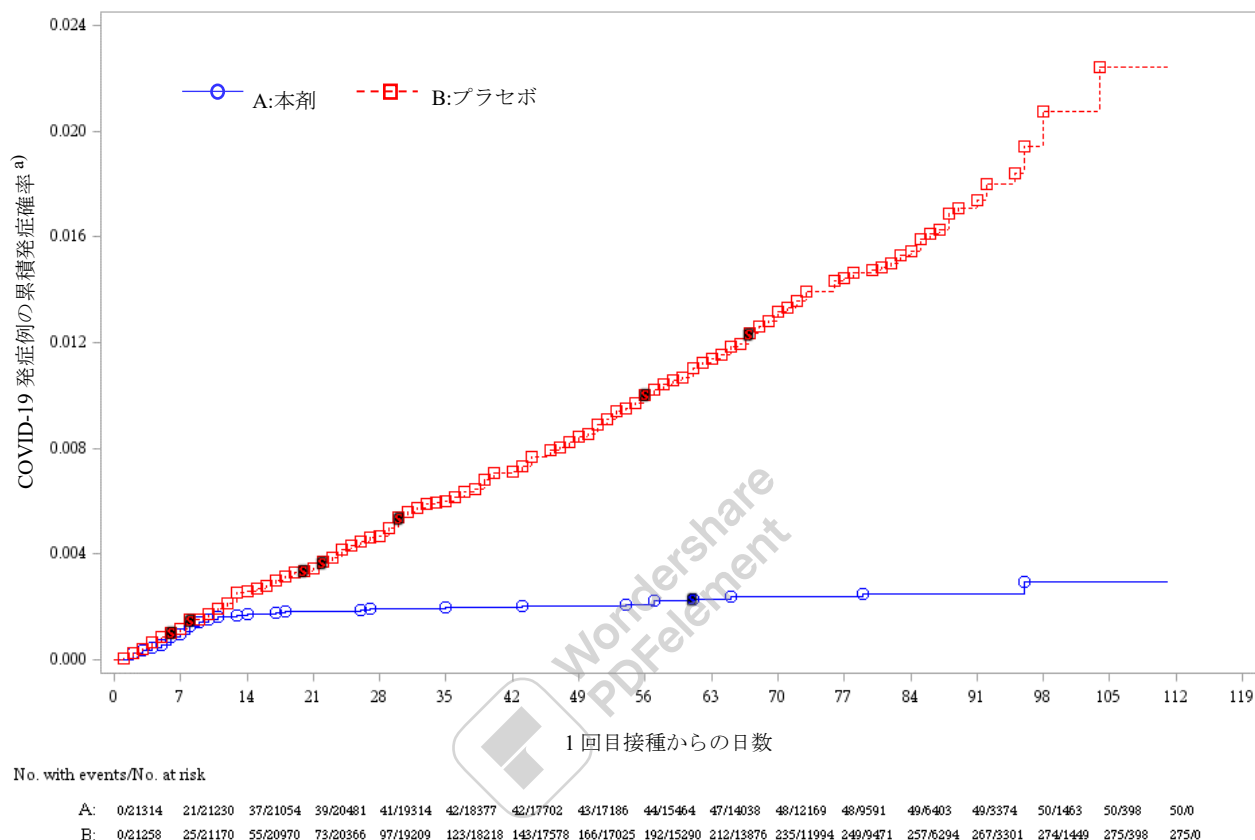


図 2 COVID-19 確定例の累積状況 (治験薬を 1 回以上接種されたすべての被験者)

各群の黒塗りの点は重症例 (本剤群 1 例、プラセボ群 9 例) を示す (症例の重なりあり)

a) Kaplan-Meier 法

部分集団での有効性は表 18（感染歴なし集団）及び表 19（感染歴を問わない集団）のとおりである。

表 18 治験薬 2 回目接種後 7 日以降の COVID-19 発症に対するワクチンの有効性・部分集団解析
（有効性評価可能集団、感染歴なし）^{a)}

		本剤群				プラセボ群				VE1 [両側 95%CI] (%) ^{b)}
		N (%)	COVID-19 確定例	総追跡期間 (1,000 人年)	n	N (%)	COVID-19 確定例	総追跡期間 (1,000 人年)	n	
全体		18,198	8	2.214	17,411	18,325	162	2.222	17,511	95.0 [90.0, 97.9]
年齢	16-19 歳	245 (1.3)	0	0.022	218	266 (1.5)	5	0.024	244	100 [-19.0, 100.0]
	20-55 歳	10,148 (55.8)	5	1.212	9,679	10,200 (55.7)	109	1.215	9,711	95.4 [88.9, 98.5]
	16-55 歳	10,393 (57.1)	5	1.234	9,897	10,466 (57.1)	114	1.239	9,955	95.6 [89.4, 98.6]
	56 歳以上	7,759 (42.6)	3	0.980	7,500	7,817 (42.7)	48	0.983	7,543	93.7 [80.6, 98.8]
	16-17 歳	66 (0.4)	0	0.002	52	68 (0.4)	0	0.003	55	NE
	18-64 歳	14,107 (77.5)	7	1.703	13,497	14,180 (77.4)	143	1.708	13,563	95.1 [89.6, 98.1]
	65 歳以上	3,979 (21.9)	1	0.508	3,848	4,035 (22.0)	19	0.511	3,880	94.7 [66.7, 99.9]
性別	男性	9,288 (51.0)	3	1.124	8,875	9,188 (50.1)	81	1.108	8,762	96.4 [88.9, 99.3]
	女性	8,910 (49.0)	5	1.090	8,536	9,137 (49.9)	81	1.114	8,749	93.7 [84.7, 98.0]
人種	白人	15,091 (82.9)	7	1.889	14,504	15,283 (83.4)	146	1.903	14,670	95.2 [89.8, 98.1]
	黒人又は アフリカ系 アメリカ人	1,594 (8.8)	0	0.165	1,502	1,585 (8.6)	7	0.164	1,486	100 [31.2, 100.0]
	その他 ^{c)}	1,513 (8.3)	1	0.160	1,405	1,457 (8.0)	9	0.155	1,355	89.3 [22.6, 99.8]
	アジア人	815 (4.5)	1	0.092	764	809 (4.4)	4	0.093	769	74.6 [-156.6, 99.5]
実施国	アルゼンチン	2,558 (14.1)	1	0.351	2,545	2,538 (13.8)	35	0.346	2,521	97.2 [83.3, 99.9]
	ブラジル	1,231 (6.8)	1	0.119	1,129	1,222 (6.7)	8	0.117	1,121	87.7 [8.1, 99.7]
	アメリカ	14,013 (77.0)	6	1.732	13,359	14,178 (77.4)	119	1.747	13,506	94.9 [88.6, 98.2]
リスク ^{d)}	有り	8,388 (46.1)	4	1.025	8,030	8,396 (45.8)	86	1.025	8,029	95.3 [87.7, 98.8]
	無し	9,810 (53.9)	4	1.189	9,381	9,929 (54.2)	76	1.197	9,482	94.7 [85.9, 98.6]

N=解析対象例数、n=追跡期間に寄与している例数

a) HIV 陽性被験者（有効性評価可能集団のうち本剤群 68 例、プラセボ群 72 例）は別途集計することとされ、解析には含まれていない。

b) Clopper-Pearson 法

c) アメリカインディアン、アラスカ出身者、アジア人、ネイティブハワイアン、その他の太平洋諸島人、多民族、又は人種の報告なし

d) 併存疾患（Charlson Comorbidity Index に示される状態）又は肥満（BMI 30 kg/m² 以上）をリスクと定義

表 19 治験薬 2 回目接種後 7 日以降の COVID-19 発症に対するワクチンの有効性・部分集団解析
(有効性評価可能集団、感染歴を問わない) ^{a)}

		本剤群 (例)				プラセボ群 (例)				VE2 [両側 95%CI] (%) ^{b)}
		N (%)	COVID-19 確定例	総追跡期間 (1,000 人年)	n	N (%)	COVID-19 確定例	総追跡期間 (1,000 人年)	n	
全体		19,965	9	2,332	18,559	20,172	169	2,345	18,708	94.6 [89.6, 97.6]
年 齢	16-19 歳	287 (1.4)	0	0.024	242	300 (1.5)	6	0.025	266	100 [8.1, 100.0]
	20-55 歳	11,251 (56.4)	6	1.286	10,411	11,391 (56.5)	114	1.292	10,472	94.7 [88.1, 98.1]
	16-55 歳	11,538 (57.8)	6	1.309	10,653	11,691 (58.0)	120	1.317	10,738	95.0 [88.7, 98.2]
	56 歳以上	8,379 (42.0)	3	1.022	7,892	8,434 (41.8)	49	1.028	7,956	93.8 [80.9, 98.8]
	16-17 歳	77 (0.4)	0	0.003	58	76 (0.4)	1	0.003	61	100 [-3969.9, 100.0]
	18-64 歳	15,549 (77.9)	8	1.799	14,443	15,735 (78.0)	149	1.811	14,566	94.6 [89.1, 97.7]
	65 歳以上	4,291 (21.5)	1	0.530	4,044	4,314 (21.4)	19	0.532	4,067	94.7 [66.8, 99.9]
性 別	男性	10,197 (51.1)	4	1.183	9,457	10,093 (50.0)	85	1.170	9,342	95.3 [87.6, 98.8]
	女性	97,68 (48.9)	5	1.149	9,102	10,079 (50.0)	84	1.176	9,366	93.9 [85.2, 98.1]
人 種	白人	16,362 (82.0)	7	1.975	15,294	16,597 (82.3)	153	1.990	15,473	95.4 [90.3, 98.2]
	黒人又は アフリカ系ア メリカ人	1,916 (9.6)	0	0.187	1,758	1,926 (9.5)	7	0.188	1,758	100 [30.4, 100.0]
	その他 ^{c)}	1,687 (8.4)	2	0.170	1,507	1,649 (8.2)	9	0.167	1,477	78.2 [-5.4, 97.7]
	アジア系	880 (4.4)	1	0.095	796	882 (4.4)	4	0.097	808	74.4 [-158.7, 99.5]
実 施 国	アルゼンチン	2,683 (13.4)	1	0.366	2,664	2,710 (13.4)	36	0.367	2,684	97.2 [83.5, 99.9]
	ブラジル	1,429 (7.2)	2	0.134	1,274	1,424 (7.1)	8	0.132	1,257	75.4 [-23.5, 97.5]
	アメリカ	15,259 (76.4)	6	1.816	14,141	15,443 (76.6)	124	1.830	14,287	95.1 [89.1, 98.2]
リ ス ク ^{d)}	有り	366 (1.8)	0	0.015	362	368 (1.8)	1	0.015	363	100 [-3818.9, 100.0]
	無し	9,210 (46.1)	4	1.083	8,584	9,242 (45.8)	87	1.084	8,609	95.4 [87.8, 98.8]

N=解析対象例数、n=追跡期間に寄与している例数

a) HIV 陽性被験者 (有効性評価可能集団のうち本剤群 68 例、プラセボ群 72 例) は別途集計することとされ、解析には含まれていない。

b) Clopper-Pearson 法

c) アメリカインディアン、アラスカ出身者、アジア人、ネイティブハワイアン、その他の太平洋諸島人、多民族、又は人種の報告なし

d) 併存疾患 (Charlson Comorbidity Index に示される状態) 又は肥満 (BMI 30 kg/m² 以上) をリスクと定義

人種別の「その他」(VE1 : 89.3%及び VE2 : 78.2%) 及び国別の「ブラジル」(VE1 : 87.7%及び VE2 : 75.4%) で、他の集団より VE が低かった。

また、COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる被験者 ³⁵⁾ に対する有効性を検討するために、併存疾患 (Charlson Comorbidity Index に示される状態) 又は肥満 (BMI 30 kg/m² 以上) をリスクと定義し、事後的に解析した。リスク有無別の VE1 は、リスク有 (95.3%) 及びリスク無 (94.7%) であり、年齢ごとのリスク有無別の解析でも結果は同様であった。

以上の部分集団解析の結果、他の集団よりも VE が低い集団が一部認められたが、本試験における COVID-19 確定例が少なく、臨床的に意味のある差ではないと考えた。

³⁵⁾ 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き (第 4.1 版) (<https://www.mhlw.go.jp/content/000712473.pdf> (最終確認日 2021 年 1 月 21 日)) では、重症化のリスク因子として、65 歳以上の高齢者、悪性腫瘍、慢性閉塞性肺疾患、2 型腎臓病、2 型糖尿病、高血圧、肥満 (BMI 30 kg/m² 以上)、喫煙及び固形臓器移植後の免疫不全が挙げられている。

なお、国内 C4591005 試験では、COVID-19 発症予防効果については評価されていないが、試験期間中の COVID-19 の罹患や診断に関する情報は有害事象として収集することとされ、関連する報告は認められていない（データカットオフ日 2021 年 1 月 5 日）。

② 免疫原性について

海外 C4591001 試験の第Ⅱ相パート（第Ⅱ/Ⅲ相パートの最初に組み入れられた約 360 例に該当）の評価可能免疫原性集団及び 2 回接種全評価免疫原性集団における中和抗体価の結果は表 20 のとおりであった。また、国内 C4591005 試験において、主要な免疫原性解析対象集団である評価可能免疫原性集団の結果は、2021 年 1 月 29 日時点で解析中であるため、既に得られている全評価免疫原性集団の結果を表 21 に示す。各集団の定義は以下のとおりである。

＜海外 C4591001 試験＞

● 評価可能免疫原性集団：

無作為化され、事前に規定された期間内に治験薬の 2 回接種を受け、事前に規定された期間内に採血された検体において 1 つ以上の有効かつ確定的な免疫原性測定結果が得られ、治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者集団

● 2 回接種全評価免疫原性集団：

無作為化され、1 回以上治験薬が接種され、2 回目接種後の免疫原性測定結果が得られた被験者集団

＜国内 C4591005 試験＞

● 評価可能免疫原性集団：

無作為化され、治験薬を事前に規定された期間内に 2 回接種を受け、2 回目接種後の免疫原性測定結果が得られた、治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者集団

● 全評価免疫原性集団：

無作為化され、1 回以上治験薬が接種され、免疫原性の測定結果が得られた被験者集団

表 20 治験薬 2 回目接種後 1 カ月の SARS-CoV-2 血清中和抗体価（50%中和抗体価）（海外 C4591001 試験 第Ⅱ相パート）

			N	GMT [両側 95%CI] (2 回目接種後 1 カ月)	GMFR [両側 95%CI] (2 回目接種後 1 カ月 / 1 回目接種前)
評価可能 免疫原性集団	本剤群	全年齢	167	316.1 [275.6, 362.6]	31.1 [27.2, 35.5] ^{b)}
		18 ^{a)} ～55 歳	80	399.4 [342.1, 466.2]	39.4 [34.0, 45.6]
		56～85 歳	87	255.0 [205.7, 316.0]	24.9 [20.2, 30.9] ^{c)}
	プラセボ群	全年齢	167	10.6 [10.0, 11.3]	1.0 [1.0, 1.1]
2 回接種全 評価免疫原性 集団	本剤群	全年齢	176	320.3 [279.8, 366.6]	31.4 [27.5, 35.7] ^{d)}
		18 ^{a)} ～55 歳	85	389.3 [334.1, 453.7]	38.4 [33.2, 44.4]
		56～85 歳	91	266.9 [215.3, 330.8]	25.9 [21.0, 31.9] ^{e)}
	プラセボ群	全年齢	176	10.6 [10.0, 11.3]	1.0 [1.0, 1.1]
回復者血清 ^{f)}				319	—

N=解析対象例数。抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた

a) 第Ⅱ相パートの組入れ時点では、18 歳以上が対象であった、b) 166 例、c) 86 例、d) 175 例、e) 90 例、f) PCR 検査により SARS-CoV-2 陽性が確認された日から 14 日後以上経過し、無症状となったドナー33 例から採取された血清

表 21 治験薬 2 回目接種後 1 カ月の SARS-CoV-2 血清中和抗体価（50%中和抗体価）（国内 C4591005 試験）

			N	GMT [両側 95%CI] (2 回目接種後 1 カ月)	GMFR [両側 95%CI] (2 回目接種後 1 カ月 / 1 回目接種前)
全評価 免疫原性集団	本剤群	全年齢	119	489.9 [420.4, 570.9]	48.1 [41.3, 56.0]
		20～64 歳	97	523.5 [442.0, 619.9]	51.2 [43.3, 60.6]
		65～85 歳	22	365.6 [254.6, 525.0]	36.6 [25.5, 52.5]
	プラセボ群	全年齢	41	10.6 [9.8, 11.4] ^{a)}	1.1 [1.0, 1.1] ^{a)}

N=解析対象例数。抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた

a) 免疫原性測定用の検体送付時に 2 回目接種後 1 カ月時の来院が終了していなかった 1 例を除いた 40 例の解析結果

以上の結果、いずれの試験でも2回目接種後1カ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価のGMT及び1回目接種前に対する2回目接種後1カ月のGMFRは、プラセボ群と比較し、本剤群で顕著に高値であった。いずれの試験でも、高年齢層（56～85歳又は65～85歳）の被験者で非高年齢層（16～55歳又は20～64歳）よりもGMT及びGMFRが低かったが、海外C4591001試験における年齢別のVEはいずれの年齢層でも同様であった（表20及び表21参照）。

なお、海外C4591001試験及び国内C4591005試験では治験薬2回目接種後1カ月より後のデータは得られていないが、別の海外第I相試験（BNT162-01試験、CTD 5.3.5.1.2）では、18～55歳の集団で2回目接種後63日時点のデータが得られており、その結果、SARS-CoV-2血清中和抗体価の維持が確認され、GMTはCOVID-19回復者血清の1.3～1.9倍であった。

③ 日本人における有効性について

免疫原性の結果について、国内C4591005試験のSARS-CoV-2血清中和抗体価のGMT及びGMFRは海外C4591001試験と同程度以上の値であった（表20及び表21）。

COVID-19発症予防効果と中和抗体価の関連について、海外C4591001試験の本剤群でのCOVID-19発症例は21,669例中9例であり、当該結果からCOVID-19発症予防効果と中和抗体価の関連を検討することは困難であり、公表文献等の情報を踏まえても現時点では完全には確立していない。しかしながら、国内C4591005試験の日本人被験者で、海外C4591001試験と同様のSARS-CoV-2血清中和抗体価の上昇が認められていること、複数の国、人種、民族が組み入れられた海外C4591001試験において有効性が示されたことを踏まえると、日本人においても海外C4591001試験と同様の本剤の有効性は期待できると考える。

なお、COVID-19発症予防効果と中和抗体価の関連については今後も検討を行う。

機構は、7.R.1に記載のとおり、本剤の有効性は、海外の検証的試験（海外C4591001試験）の成績に基づき評価し、それに加えて国内臨床試験成績から日本人の免疫原性を確認することで、日本人における有効性を評価することとした。また、国内C4591005試験の免疫原性の主要な解析対象集団である評価可能免疫原性集団の結果は2021年1月29日時点で解析中であるが、本剤の緊急性に鑑み、既に提出されている全評価免疫原性集団の結果を用いて検討することとした。機構は、本申請で提出された資料から、以下を確認した。

- 海外C4591001試験の結果から、全体集団で本剤のCOVID-19発症予防効果は示されていること。
 - 海外C4591001試験で組み入れられた被験者の人種及び国に偏り（解析対象のうち、白人が82.8%、米国が77.0%）が認められるものの、試験で検討されている範囲では人種及び国別のCOVID-19発症予防効果に顕著な差は認められていないこと。
 - 国内C4591005試験の結果から、本剤接種後のSARS-CoV-2血清中和抗体価は、本剤接種前及びプラセボ群と比較して上昇していること。また、海外C4591001試験の結果との比較について、試験間比較であり、集団の定義も異なることから、結果の解釈には留意が必要であるものの、国内C4591005試験の全評価免疫原性集団での血清中和抗体価は、海外C4591001試験の評価可能免疫原性集団及び2回接種全評価免疫原性集団のいずれと比較しても、同程度以上の値であること。
- 以上を踏まえると、日本人においても本剤の有効性が期待できると考える。

ただし、海外 C4591001 試験成績において、本剤の長期の有効性に関する情報は現時点で得られていない。海外 C4591001 試験及び国内 C4591005 試験は、製造販売後も継続予定であり、これらの被験者については観察期間終了まで引き続き観察することが適切と考える。また、製造販売後に得られた情報については、適宜、医療現場等に情報提供する必要があると考える。

なお、COVID-19 発症予防効果と中和抗体価の関連について、今後新たな知見が得られた場合には、追加的な検討の必要性も含めて、適切に対応する必要があると考える。

7.R.2.3 COVID-19 の重症化抑制効果について

本剤の COVID-19 の重症化抑制効果について、申請者は以下のように説明している。

本剤の COVID-19 の重症化抑制効果を評価するため、海外 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートで、2 回目接種後 7 日以降の COVID-19 確定例のうち、重症例の発生状況を検討した。重症例は、FDA ガイダンス（Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19: Guidance for Industry³⁶⁾）の基準に従い、以下の一つ以上の状態が認められることと規定した。

- 重度全身性疾患を示唆する安静時の臨床的徴候（呼吸数 30 回/分以上、心拍数 125 回/分以上、SpO₂ 93%以下又は PaO₂/ FiO₂ 300 mmHg 未満）
- 呼吸不全（高流量酸素療法、非侵襲性換気、機械換気又は体外式膜型人工肺（ECMO）による治療が必要）
- ショック（収縮期血圧 90 mmHg 未満、拡張期血圧 60 mmHg 未満、又は昇圧剤の投与が必要）
- 急性腎機能障害、肝機能障害又は神経系機能障害
- 集中治療室への入室
- 死亡

有効性評価可能集団のうち、治験薬 2 回目接種 7 日目以前に SARS-CoV-2 感染歴がない被験者において、COVID-19 の重症例は、本剤群 1 例、プラセボ群 3 例に認められ、VE1 [95%信用区間] は 66.4 [-124.8, 96.3] %であった。真の VE1 が 30%を上回る事後確率は 74.29%であり、事前に規定した成功基準（98.6%）を満たさなかった。治験薬 2 回目接種 7 日目以前に SARS-CoV-2 感染歴の有無を問わない被験者でも結果は同様であった（VE2 [95%信用区間] : 66.3 [-125.5, 96.3] %）。なお、治験薬を 1 回以上接種されたすべての被験者における治験薬 1 回目接種以降の COVID-19 の重症例は、本剤群 1 例、プラセボ群 9 例であり、VE [両側 95%CI] は 88.9 [20.1, 99.7] %であった。

以上の結果からは本剤の COVID-19 の重症化抑制効果は確認できていないが、これは COVID-19 の重症例が少なかったことに起因すると考えられた。

機構は、申請者の説明を了承し、今後、本剤や SARS-CoV-2 ワクチンの COVID-19 の重症化抑制効果に関する新たな知見が得られた場合には、必要に応じて情報提供の要否を検討する等、適切に対応する必要があると考える。

³⁶⁾ <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19> (最終確認日: 2021 年 1 月 21 日)

7.R.2.4 変異株に対する有効性について

機構は、変異株に対する有効性について、以下のように考える。

2020 年 12 月以降、英国や南アフリカ等、世界各地で新たな変異株が報告され、本邦を含む各国でも確認されている。これらは、本申請に際して提出された臨床試験実施時期における流行株とは異なる株であり(3.R.2 参照)、これらの変異株に対する本剤の有効性は臨床試験では検討されていないと考える。非臨床薬理での検討は 3.R.2 に記載のとおりであり、今後も変異株の発現状況及び流行状況に注視し、非臨床での検討も含め、本剤の有効性については引き続き情報収集し、適宜、状況に応じた対応を検討する必要がある。

7.R.3 安全性について

機構は、本剤の安全性について、以下のように判断した。

提出された資料における本剤の安全性情報は、海外 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートでは 2 回目接種後 1～3 カ月を中心とするデータ（観察期間が 2 回目接種後 4 週以上 12 週未満の被験者の割合は 77.7%（33,752/43,448 例））及び国内 C4591005 試験では 2 回目接種後 1 カ月のデータであり、現時点で本剤接種後長期の十分な安全性データは得られていないことには留意が必要である。その上で、提出された資料に基づき以下の検討を行った結果、現時点で本剤の承認の可否に影響する重大な懸念は認められていない。

以下の情報については製造販売後に情報収集を行い、本剤の情報については、継続中の臨床試験や海外の情報を含め、速やかに情報収集し、得られた知見に応じて追加の注意喚起や情報提供の要否を検討する等、適切に対応する必要があると考える。

- 本剤接種後の長期の安全性
- COVID-19 の重症化リスクとなる基礎疾患及び背景を有する被接種者の安全性
- 本剤の疾患増強リスク

以上の機構の判断については専門協議で議論する。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、臨床試験における安全性について、以下のように説明している。

① 有害事象について

海外 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートでは、最初に組み入れられた 8,214 例（本剤群 4,108 例、プラセボ群 4,106 例）について、事前に規定した局所反応（注射部位疼痛、発赤及び腫脹）及び全身反応（発熱、疲労、頭痛、悪寒、嘔吐、下痢、筋肉痛及び関節痛）を、治験薬各回接種後 7 日間、被験者日誌により重点的に収集し、これらを反応原性事象として解析した。結果は表 22 のとおりであり、本剤群の多くの被験者で 1 回目又は 2 回目接種後 7 日間のいずれかに、局所反応及び全身反応が認められ（それぞれ 84.7%及び 77.4%）、発現割合はいずれもプラセボ群よりも高かった。各事象の発現割合は、嘔吐及び下痢は本剤群とプラセボ群で同程度であったが、それ以外は本剤群でプラセボ群よりも高く、また、本剤群ではほとんどの事象が 10%以上に認められた。Grade 3 以上が 1%以上に認められた事象は、疲労、頭痛、筋肉痛、悪寒、注射部位疼痛であった。発熱（38℃以上）は Grade 分類されていないが、本剤群の体温別の発現割合は 38.0～38.4℃は 9.2%（378 例）、38.5～38.9℃は 4.1%（167 例）、39.0～40.0℃は 0.9%（35 例）、40.0℃超は 0.0%（2 例）であった。

表 22 治験薬 1 回目又は 2 回目接種後 7 日間における反応原性事象
(反応原性解析対象集団、海外 C4591001 試験第II/III相パート)

	事象名	全体		Grade 3 以上	
		本剤群 (N=4,108)	プラセボ群 (N=4,106)	本剤群 (N=4,108)	プラセボ群 (N=4,106)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所反応	全体	3,481 (84.7)	748 (18.2)	—	—
	注射部位疼痛	3,455 (84.1)	700 (17.0)	59 (1.4)	2 (0.0)
	発赤	389 (9.5)	64 (1.6)	27 (0.7)	6 (0.1)
	腫脹	430 (10.5)	42 (1.0)	17 (0.4)	4 (0.1)
全身反応	全体	3,181 (77.4)	2,255 (54.9)	—	—
	発熱 ^{a)}	582 (14.2)	38 (0.9)	— ^{a)}	— ^{a)}
	疲労	2,585 (62.9)	1,461 (35.6)	172 (4.2)	26 (0.6)
	頭痛	2,265 (55.1)	1,402 (34.1)	98 (2.4)	40 (1.0)
	悪寒	1,312 (31.9)	289 (7.0)	71 (1.7)	3 (0.1)
	嘔吐	84 (2.0)	62 (1.5)	5 (0.1)	1 (0.0)
	下痢	644 (15.7)	576 (14.0)	12 (0.3)	7 (0.2)
	筋肉痛	1,573 (38.3)	549 (13.4)	74 (1.8)	9 (0.2)
	関節痛	968 (23.6)	360 (8.8)	34 (0.8)	6 (0.1)

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 38℃以上。Grade 分類されていない

局所反応は多くが治験薬接種当日～3 日目に認められ、一部約 1 カ月間持続した症例や転帰不明の症例もあるが、ほとんどが 1～2 日後に消失した。全身反応は多くが治験薬接種 2～3 日目に認められ、一部約 1 カ月間持続した症例や転帰不明の症例もあるが、ほとんどが 1 日後に消失した。

なお、治験薬接種に伴う症状の治療に対する解熱鎮痛剤の使用は許容されており（予防投与は許容されない）、解熱鎮痛剤を 1 回以上使用した被験者は本剤群 46.5%（1,909 例）、プラセボ群 19.7%（810 例）であった。

治験薬最終接種後 1 カ月までの有害事象（反応原性解析対象集団における治験薬各回接種後 7 日間の被験者日誌で収集された反応原性事象除く）の発現割合は、本剤群 26.7%（5,770/21,621 例）、プラセボ群 12.2%（2,638/21,631 例）であった。本剤群の 1%以上に認められた有害事象は、注射部位疼痛、発熱、疲労、悪寒、頭痛、筋肉痛、疼痛、悪心、関節痛及び下痢であり、疼痛以外は反応原性事象として規定した事象であり、これらの事象の多くが接種後 7 日間に認められ、本剤との因果関係ありと判断された（7.2.2、表 15 参照）。

MedDRA 器官別大分類「神経系障害」に分類される有害事象は本剤群 5.9%（1,277/21,621 例）、プラセボ群 2.3%（501/21,631 例）（以下、同順）に認められ、事象別の発現割合は、頭痛（5.0%、1.6%）、浮動性めまい（0.3%、0.2%）、錯感覚（0.1%、0.1%）、片頭痛（0.1%、0.0%）、嗜眠（0.1%、0.0%）等であった³⁷⁾。ギラン・バレー症候群及び急性散在性脳脊髄炎は認められなかった。なお、顔面麻痺については 7.R.3.3 項に記載する。

³⁷⁾ その他に発現割合 0.1%未満の有害事象として、本剤群では坐骨神経痛 9 例、傾眠、味覚不全、失神及び失神寸前の状態各 8 例、緊張性頭痛及び振戦 7 例、脳血管発作、嗅覚錯誤、くも膜下出血、顔面麻痺及び知覚過敏各 4 例、感覚鈍麻、灼熱感、副鼻腔炎に伴う頭痛及び一過性脳虚血発作各 3 例等が認められた。

リンパ節症は、本剤群 0.3% (70/21,621 例)、プラセボ群 0.0% (7/21,631 例) に認められ、このうち本剤群 50 例、プラセボ群 4 例で治験薬との因果関係ありと判断された。リンパ節症は大部分の症例で腕又は頸部に発現した。多くは治験薬接種後 2～4 日以内に発現したが、本剤群 12 例及びプラセボ群 3 例で接種後 8 日目以降（最長 98 日目）に認められた。また、本剤群 1 例で接種後 30 分以内に認められた。本剤群 1 例は重篤例であり、因果関係はありとされ、転帰は未回復であった（データカットオフ日 2020 年 11 月 14 日）。発現状況からリンパ節症については、本剤により発現した反応原性事象と判断し、添付文書で注意喚起を行う。

国内 C4591005 試験では治験薬各回接種後 7 日間の反応原性事象は安全性解析対象集団全例で評価され、本剤群の多くの被験者で 1 回目又は 2 回目接種後 7 日間のいずれかに、局所反応及び全身反応（それぞれ 91.6%及び 78.2%）が認められ、発現割合はプラセボ群よりも高かった（表 23）。各事象の発現割合は、嘔吐は本剤群とプラセボ群で同程度であったが、それ以外は本剤群でプラセボ群よりも高く、また、本剤群ではほとんどの事象が 10%以上に認められた。Grade 3 以上の事象は、疲労、注射部位疼痛、頭痛、悪寒及び関節痛に認められた。発熱（37.5℃以上）は Grade 分類されていないが、本剤群の体温別の発現割合は 37.5～37.9℃は 17.6%（21 例）、38.0～38.4℃は 9.2%（11 例）、38.5～38.9℃は 8.4%（10 例）、39.0～40.0℃は 0.8%（1 例）、40.0℃超は 0 例であった。国内 C4591005 試験の発熱の発現割合（36.1%）は、海外 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パート（14.2%）よりも高かったが、国内 C4591005 試験では、発熱の定義を 37.5℃以上とし、海外 C4591001 試験で収集した発熱（38℃以上）よりも広い体温の範囲を収集し、37.5℃～37.9℃の発熱が多く収集されたことが、国内 C4591005 試験で発現割合が高くなった要因と考えた。

表 23 治験薬 1 回目又は 2 回目接種後 7 日間における反応原性事象（安全性解析対象集団、国内 C4591005 試験）

	事象名	全体		Grade 3 以上	
		本剤群 (N=119)	プラセボ群 (N=41)	本剤群 (N=119)	プラセボ群 (N=41)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所反応	全体	109 (91.6)	1 (2.4)	—	—
	注射部位疼痛	109 (91.6)	1 (2.4)	4 (3.4)	0
	発赤	23 (19.3)	0	0	0
	腫脹	19 (16.0)	0	0	0
全身反応	全体	93 (78.2)	9 (22.0)	—	—
	発熱 ^{a)}	43 (36.1)	0	— ^{a)}	— ^{a)}
	疲労	75 (63.0)	4 (9.8)	5 (4.2)	0
	頭痛	64 (53.8)	8 (19.5)	3 (2.5)	0
	悪寒	58 (48.7)	3 (7.3)	3 (2.5)	0
	嘔吐	1 (0.8)	0	0	0
	下痢	10 (8.4)	1 (2.4)	0	0
	筋肉痛	29 (24.4)	1 (2.4)	0	0
	関節痛	35 (29.4)	2 (4.9)	2 (1.7)	0

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 37.5℃以上。Grade 分類されていない

局所反応は多くが治験薬接種当日～3 日目に認められ、ほとんどが発現から 1～3.5 日後に消失した。全身反応は多くが接種 2～4 日目に認められ、ほとんどが発現から 1 日後に消失した。

なお、解熱鎮痛剤を 1 回以上使用した被験者は本剤群 37.8%（45 例）、プラセボ群 4.9%（2 例）であった。

治験薬最終接種後 1 カ月までの有害事象の発現割合（治験薬各回接種後 7 日間の被験者日誌で収集された反応原性事象を除く）は、本剤群 10.1%（12/119 例）、プラセボ群 7.3%（3/41 例）であり、本剤群で 2 例以上に認められた有害事象は上咽頭炎（3 例）及び頭痛（2 例）であった。なお、神経系障害に分類される有害事象は頭痛（2 例）のみであり、リンパ節症は認められなかった。

② 接種回別及び年齢別の有害事象について

反応原性事象について、接種回別及び年齢別の結果を表 24（海外 C4591001 試験 第Ⅱ/Ⅲ相パート）及び表 25（国内 C4591005 試験）に示す。

表 24 治験薬各回接種後 7 日間における反応原性事象（反応原性解析対象集団、海外 C4591001 試験 第Ⅱ/Ⅲ相パート）

	事象名	接種回	本剤群			プラセボ群		
			全体	16～55 歳	56～85 歳	全体	16～55 歳	56～85 歳
			1 回目 N=4,093	1 回目 N=2,291	1 回目 N=1,802	1 回目 N=4,090	1 回目 N=2,298	1 回目 N=1,792
			2 回目 N=3,758	2 回目 N=2,098	2 回目 N=1,660	2 回目 N=3,749	2 回目 N=2,103	2 回目 N=1,646
局所反応	注射部位疼痛	1 回目	3,186 (77.8)	1,904 (83.1)	1,282 (71.1)	488 (11.9)	322 (14.0)	166 (9.3)
		2 回目	2,730 (72.6)	1,632 (77.8)	1,068 (66.1)	372 (9.9)	245 (11.7)	127 (7.7)
	発赤	1 回目	189 (4.6)	104 (4.5)	85 (4.7)	45 (1.1)	26 (1.1)	19 (1.1)
		2 回目	243 (6.5)	123 (5.9)	120 (7.2)	26 (0.7)	14 (0.7)	12 (0.7)
	腫脹	1 回目	250 (6.1)	132 (5.8)	118 (6.5)	32 (0.8)	11 (0.5)	21 (1.2)
		2 回目	256 (6.8)	132 (6.3)	124 (7.5)	16 (0.4)	5 (0.2)	11 (0.7)
	発熱 ^{a)}	1 回目	111 (2.7)	85 (3.7)	26 (1.4)	27 (0.7)	20 (0.9)	7 (0.4)
		2 回目	512 (13.6)	331 (15.8)	181 (10.9)	14 (0.4)	10 (0.5)	4 (0.2)
	疲労	1 回目	1,700 (41.5)	1,085 (47.4)	615 (34.1)	1,172 (28.7)	767 (33.4)	405 (22.6)
		2 回目	2,086 (55.5)	1,247 (59.4)	839 (50.5)	756 (20.2)	479 (22.8)	277 (16.8)
全身反応	頭痛	1 回目	1,413 (34.5)	959 (41.9)	454 (25.2)	1,100 (26.9)	775 (33.7)	325 (18.1)
		2 回目	1,732 (46.1)	1,085 (51.7)	647 (39.0)	735 (19.6)	506 (24.1)	229 (13.9)
	悪寒	1 回目	434 (10.6)	321 (14.0)	113 (6.3)	203 (5.0)	146 (6.4)	57 (3.2)
		2 回目	1,114 (29.6)	737 (35.1)	377 (22.7)	125 (3.3)	79 (3.8)	46 (2.8)
	嘔吐	1 回目	37 (0.9)	28 (1.2)	9 (0.5)	37 (0.9)	28 (1.2)	9 (0.5)
		2 回目	51 (1.4)	40 (1.9)	11 (0.7)	30 (0.8)	25 (1.2)	5 (0.3)
	下痢	1 回目	402 (9.8)	255 (11.1)	147 (8.2)	388 (9.5)	270 (11.7)	118 (6.6)
		2 回目	356 (9.5)	219 (10.4)	137 (8.3)	276 (7.4)	177 (8.4)	99 (6.0)
	筋肉痛	1 回目	738 (18.0)	487 (21.3)	251 (13.9)	398 (9.7)	249 (10.8)	149 (8.3)
		2 回目	1,260 (33.5)	783 (37.3)	477 (28.7)	260 (6.9)	173 (8.2)	87 (5.3)
	関節痛	1 回目	406 (9.9)	251 (11.0)	155 (8.6)	247 (6.0)	138 (6.0)	109 (6.1)
		2 回目	772 (20.5)	459 (21.9)	313 (18.9)	170 (4.5)	109 (5.2)	61 (3.7)

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 38.0℃以上

表 25 治験薬各回接種後 7 日間における反応原性事象（安全性解析対象集団、国内 C4591005 試験）

	事象名	接種回	本剤群			プラセボ群		
			全体	20～64 歳	65～85 歳	全体	20～64 歳	65～85 歳
			1 回目 N=119	1 回目 N=97	1 回目 N=22	1 回目 N=41	1 回目 N=33	1 回目 N=8
			2 回目 N=116	2 回目 N=94	2 回目 N=22	2 回目 N=41	2 回目 N=33	2 回目 N=8
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所反応	注射部位疼痛	1 回目	103 (86.6)	85 (87.6)	18 (81.8)	1 (2.4)	1 (3.0)	0
		2 回目	92 (79.3)	76 (80.9)	16 (72.7)	0	0	0
	発赤	1 回目	16 (13.4)	14 (14.4)	2 (9.1)	0	0	0
		2 回目	12 (10.3)	8 (8.5)	4 (18.2)	0	0	0
	腫脹	1 回目	15 (12.6)	13 (13.4)	2 (9.1)	0	0	0
		2 回目	10 (8.6)	8 (8.5)	2 (9.1)	0	0	0
全身反応	発熱 ^{a)}	1 回目	17 (14.3)	17 (17.5)	0	0	0	0
		2 回目	38 (32.8)	35 (37.2)	3 (13.6)	0	0	0
	疲労	1 回目	48 (40.3)	44 (45.4)	4 (18.2)	4 (9.8)	4 (12.1)	0
		2 回目	70 (60.3)	62 (66.0)	8 (36.4)	1 (2.4)	1 (3.0)	0
	頭痛	1 回目	39 (32.8)	34 (35.1)	5 (22.7)	6 (14.6)	5 (15.2)	1 (12.5)
		2 回目	51 (44.0)	43 (45.7)	8 (36.4)	5 (12.2)	5 (15.2)	0
	悪寒	1 回目	30 (25.2)	30 (30.9)	0	2 (4.9)	2 (6.1)	0
		2 回目	53 (45.7)	50 (53.2)	3 (13.6)	1 (2.4)	1 (3.0)	0
	嘔吐	1 回目	0	0	0	0	0	0
		2 回目	1 (0.9)	1 (1.1)	0	0	0	0
	下痢	1 回目	6 (5.0)	6 (6.2)	0	0	0	0
		2 回目	6 (5.2)	6 (6.4)	0	1 (2.4)	1 (3.0)	0
	筋肉痛	1 回目	17 (14.3)	15 (15.5)	2 (9.1)	1 (2.4)	1 (3.0)	0
		2 回目	19 (16.4)	19 (20.2)	0	0	0	0
	関節痛	1 回目	17 (14.3)	17 (17.5)	0	2 (4.9)	2 (6.1)	0
		2 回目	29 (25.0)	29 (30.9)	0	0	0	0

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 37.5℃以上

海外 C4591001 試験第Ⅱ/Ⅲ相パートについて、接種回別では、局所反応の各事象や、全身反応のうち嘔吐及び下痢の発現割合は各回接種後で同程度であったが、それ以外の全身反応は 1 回目接種後よりも 2 回目接種後で発現割合が高かった。また、Grade 3 以上の事象の発現割合は、1 回目接種後ではいずれも 1%未満であったが、2 回目接種後では疲労 (3.8%)、頭痛 (2.0%)、筋肉痛 (1.7%) 及び悪寒 (1.6%) で 1%以上に認められた。

年齢別では、各事象の発現割合及び Grade 3 以上の事象の発現割合はほとんどが非高年齢層で高年齢層よりも発現割合が高く、高年齢層で顕著に発現割合が高い事象は認められなかった。

発熱 (38.0℃以上) について、本剤群の発現割合は 1 回目接種後よりも 2 回目接種後で高く、高年齢層よりも非高年齢層で高かった。そのうち 38.9℃超は 1 回目接種後 0.2% (8 例：非高年齢層 6 例、高年齢層 2 例)、2 回目接種後 0.8% (32 例：非高年齢層 27 例、高年齢層 5 例)、40.0℃超は 2 例 (1 回目接種後・高年齢層及び 2 回目接種後・非高年齢層各 1 例) に認められた。発現日 (中央値) は接種 2 日目、持続期間 (中央値) は 1 日であり、接種回別及び年齢層別で同様であった。