

海外 201 試験及び国内 1501 試験では、治験薬 2 回目接種後 28 日以降のデータは得られていないが、海外 101 試験では、2 回目接種後 180 日目までのデータが得られており、本剤 100 µg 群における中和抗体価の推移は表 25 のとおりであった。2 回目接種後 180 日目でも、S タンパク質特異的抗体及び中和抗体が確認され (N Engl J Med 2021; 384: 80-2、N Engl J Med 2021; doi: 10.1056/NEJMc2103916)、2 回目接種後 90 日目の GMT は、回復者血清³⁹⁾ の抗体価の GMT (106 [60, 189]) よりも高値であった。今後、他の試験についても、免疫原性の持続は確認予定である。

表 25 2 回目接種後 28 日以降の中和抗体価 (50%阻害希釈倍率)^{a)} の推移 (海外 101 試験 : mITT 集団^{b)})

	本剤 100 µg		
	18~55 歳 (N=15)	56~70 歳 (N=10)	71 歳以上 (N=10)
	GMT [両側 95%CI]	GMT [両側 95%CI]	GMT [両側 95%CI]
1 回目接種前	10 [NE]	10 [NE]	10 [NE]
1 回目接種後 28 日目	18 [12, 27]	11 [10, 12]	20 [12, 33]
2 回目接種後 7 日目	263 [188, 368]	340 [219, 527] ^{d)}	310 [202, 475]
2 回目接種後 14 日目	360 [273, 476] ^{c)}	404 [292, 561] ^{d)}	317 [198, 508]
2 回目接種後 28 日目	276 [193, 393] ^{c)}	424 [267, 673] ^{d)}	231 [150, 356]
2 回目接種後 90 日目	182 [112, 296]	167 [88, 318] ^{d)}	109 [68, 175]
2 回目接種後 180 日目 ^{e)}	80 [48, 135]	57 [30, 106] ^{d)}	59 [29, 121] ^{d)}

N=解析対象例数、NE: 評価不能

a) シュードウイルスを用いたルシフェラーゼアッセイ

b) 1 回以上本剤の接種を受け、免疫原性評価のための接種前及び接種後 1 回以上の血清サンプルが得られ、かつそれらが測定可能であったすべての被験者

c) 測定結果が得られた例数は 14 例、d) 測定結果が得られた例数は 9 例

e) N Engl J Med 2021; doi: 10.1056/NEJMc2103916 Supplemental Table 2 より抜粋

本剤接種による SARS-CoV-2 感染防御効果及び COVID-19 発症予防効果と中和抗体価との関連について、現時点では、中和抗体価が COVID-19 の発症予防と相関するという結論は得られていない。しかしながら、非臨床での攻撃試験の結果や (3.1.3 参照)、臨床試験で本剤 2 回接種後に顕著な抗体価上昇が認められ、海外 301 試験で COVID-19 発症予防効果が確認されたことを踏まえると、本剤接種に伴う抗体価の増加は COVID-19 発症予防効果との関連性を示唆する可能性があると考えられる。

COVID-19 発症予防効果と S タンパク質特異的抗体価及び中和抗体価の関連については引き続き検討を行う。

③ 日本人における有効性について

国内 1501 試験における S タンパク質特異的抗体価及び中和抗体価は、プラセボ群と比較して本剤群で顕著に上昇した (表 24 参照)。また、本剤群の抗体陽転率は海外 201 試験と同様、100%であった。なお、海外 201 試験及び国内 1501 試験における S タンパク質特異的抗体価及び中和抗体価の測定方法は異なるため、GMT 及び GMFR の直接比較は困難である。

国内 1501 試験において、海外 201 試験と同様、S タンパク質特異的抗体価及び中和抗体価の上昇が認められていること、海外 301 試験において本剤の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 301 試験と同様の本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、本剤の有効性について、以下のように判断した。

海外 301 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。また、海外 301 試験は米国のみで実施され、試験に組み入れられた被験者の人種に偏り (解析対象のうち、白人が 79.2%)

³⁹⁾ COVID-19 罹患歴があり、COVID-19 診断 (症状発現又は PCR 陽性) から 23~54 日 (中央値 34 日) 経過した 20~77 歳 (中央値 49 歳) のドナー 41 例から採取された血清検体

が認められるものの、当該試験で検討されている範囲においては、人種を含めいずれの部分集団でも COVID-19 発症予防効果に顕著な差は認められていない。

申請者も説明するとおり、海外 201 試験と国内 1501 試験の S タンパク質特異的抗体価及び中和抗体価の測定方法は同一ではないことから、各試験の GMT 及び GMFR を直接比較して評価することは困難であるが、国内 1501 試験において、海外 201 試験と同様、本剤 2 回目接種後の S タンパク質特異的抗体価及び中和抗体価が上昇していることを確認した（表 23 及び表 24 参照）。

以上より、日本人においても非日本人と同様、本剤の免疫原性が認められたことから、日本人においても本剤の COVID-19 発症予防効果が期待できると考える。

また、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が、海外 101 試験において、本剤 100 µg の 2 回目接種後 90 日目まで、回復者血清と同程度以上の抗体価が維持され、2 回目接種後 180 日目においても、中和抗体が確認されている（表 25、N Engl J Med 2021; doi: 10.1056/NEJMc2103916）。COVID-19 発症予防効果と抗体価の関連性があると仮定すると、本剤の COVID-19 発症予防効果は一定期間の持続が期待できる可能性があるが、中和抗体価の経時的な低下が認められていることを踏まえると、本剤の長期の有効性について引き続き検討することが必要であると考え。

海外 301 試験及び国内 1501 試験は、製造販売後も継続予定であり、本剤の有効性に関して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。また、COVID-19 発症予防効果と中和抗体価等の関連については引き続き検討を行い、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必要があると考える。

なお、本剤の SARS-CoV-2 感染予防効果は臨床試験では評価されていないことから、現時点では、本剤接種後も、引き続き感染予防対策を行うことは重要であり、その旨を医療従事者や被接種者へ適切に情報提供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

申請者は以下のように説明している。

海外 301 試験において本剤の COVID-19 の重症化抑制効果を検討するために、重症 COVID-19 を、以下の一つ以上の状態が認められることと定義し、判定委員会による判定を受けた重症 COVID-19 確定例の発現状況を評価した。

- ・ 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）
- ・ 呼吸不全又は急性呼吸窮迫症候群（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

この定義は COVID-19 予防ワクチン開発に関する FDA ガイダンス³¹⁾ に準拠しており、また、本邦の新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き（第 4.1 版）⁴⁰⁾ で重症例の臨床状態とされる「集中

⁴⁰⁾ <https://www.mhlw.go.jp/content/000712473.pdf>（最終確認日：2021 年 4 月 23 日）

治療室への入室」及び「人工呼吸器が必要」を含んでおり、重症 COVID-19 の評価に用いることは適切と考える。この定義による重症 COVID-19 確定例 (DS2) は、本剤群 0 例、プラセボ群 30 例であり、VE は 100%であった。

なお、DS2 のデータカットオフ日までに本剤群 1 例が重症 COVID-19 を発症していたが、データカットオフ日までに RT-PCR の結果が報告されていなかったことから、当該症例は上述の解析結果には含まれていない。

機構は、海外 301 試験は COVID-19 重症化抑制効果を検証するための試験ではないことから、解釈に留意する必要があるものの、提示された結果は、本剤の COVID-19 重症化抑制効果を示唆するものとする。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、情報提供の内容の変更を検討する等、適切に対応する必要があると考える。

7.R.2.4 変異株に対する有効性について

国内では、2021 年 1 月時点では D614G 変異を有する B.1.1.284 系統及び B.1.1.214 系統が主流であったが⁴¹⁾、2020 年 12 月下旬以降、S タンパク質に多重変異を有する英国 VOC-202012/01 株 (B.1.1.7 系統)、南アフリカ 501Y.V2 株 (B.1.351 系統) 及びブラジル 501Y.V3 株 (P.1 系統) 等の新たな変異株が報告され、特に VOC-202012/01 株については、国内で確認された変異株のうち、9 割以上 (1,076 例/1,141 例、4 月 13 日時点)⁴²⁾ とされており、持続的な増加が認められている⁴³⁾。これらの変異株は、WHO により懸念される変異株 (VOC)⁴⁴⁾ とされており、いずれも感染・伝播性に影響するとされる N501Y 変異を有し、また、501Y.V2 株及び 501Y.V3 株では免疫逃避の可能性が懸念される E484K 変異も有し、COVID-19 の重症化や感染・伝播性等について、以下のような報告がある。

- VOC-202012/01株 (B.1.1.7系統) : 従来の流行株と比較して感染・伝播性の上昇が報告されている (Science 2021; 372: eabg3055)。変異株感染例の非変異株感染例と比較して、死亡リスク及び入院リスクの上昇と関連している可能性が高いとの報告がある (The New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group (NERVTAG): Update note on B.1.1.7 severity, 11 February 2021⁴⁵⁾)。
- 501Y.V2株 (B.1.351系統) : 従来の流行株と比較して感染・伝播性の上昇が示唆され、E484K変異を有することから、免疫逃避の可能性も推察される (Nature 2021; 592: 438-43)。重症度の変化を示唆

⁴¹⁾ <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2488-idsc/iasr-news/10152-493p01.html> (最終確認日: 2021 年 4 月 23 日)

⁴²⁾ <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000769042.pdf> (最終確認日: 2021 年 4 月 23 日)

⁴³⁾ <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/10280-covid19-41.html> (最終確認日: 2021 年 4 月 23 日)

⁴⁴⁾ WHO は、VOC 及び VOI を以下のように定義している (<https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update> (最終確認日: 2021 年 4 月 23 日))。

VOI: SARS-CoV-2 分離株が以下の場合、注目すべき変異株 (VOI) と定義

- 標準株 (reference isolate) と比較して表現型が変化しているか、表現型への影響に関連することが明らか又は疑われるアミノ酸の変化につながる変異をゲノムが有する場合

且つ

- 市中での散発例/複数の COVID-19 症例/クラスターを引き起こすことが確認されているか、複数の国で検出されている場合又は、その他、WHO SARS-CoV-2 Virus Working Group へのコンサルテーションの下、WHO が VOI として評価する場合

VOC: VOI のうち、比較アセスメントにより以下と関連していることが実証された場合、懸念される変異株 (VOC) と定義

以下のうちいずれかがみられる場合

- 感染・伝播性の増加又は COVID-19 の疫学に有害な変化
- 毒力 (virulence) の増大又は臨床像の変化
- 公衆衛生・社会的措置又は流通する診断法、ワクチン、治療薬の有効性の低下

又は、その他、WHO SARS-CoV-2 Virus Working Group へのコンサルテーションの下、WHO が VOC として評価する場合

⁴⁵⁾ <https://www.gov.uk/government/publications/nervtag-update-note-on-b117-severity-11-february-2021> (最終確認日: 2021 年 4 月 23 日)

する明確な情報は得られていない（Centre for Mathematical Modelling of infectious Diseases, Estimates of severity and transmissibility of novel SARS-CoV-2 variant 501Y.V2 in South Africa, 11 Jan 2021⁴⁶⁾）。

- 501Y.V3 株（P.1 系統）：RBD 領域内に 501Y.V2 株と共通する変異（K417T、E484K、N501Y）を有することから、感染・伝播性の上昇や免疫逃避の可能性が懸念される。重症度の変化を示唆する明確な情報は得られていない（Rapid risk assessment. SARS-CoV-2-Increased circulation of variants of concern and vaccine rollout in the EU/EEA, 14th update. 15 Feb 2021⁴⁷⁾）。

国内では、これらの変異株に加え、フィリピンで報告された P.3 系統及び米国カリフォルニア州で主に検出された B.1.427/B.1.429 系統等が確認されている⁴³⁾。

機構は、変異株に対する本剤の有効性について申請者に説明を求め、申請者は以下のように Kai, W らの文献報告（N Engl J Med 2021; 384: 1468-70）を用いて説明した。

変異株に対する本剤の中和作用を確認するために、海外 101 試験で本剤 100 µg を 2 回目接種後 1 週間の被験者（8 例）の血清を用いて、Wuhan-1 株（Wild-type）の S タンパク質又は各種アミノ酸変異を有する S タンパク質（B.1.1.7 系統、B.1.351 系統、P.1 系統及び B.1.427/B.1.429 系統の S タンパク質、D614G 変異、EU1 変異株、EU2 変異株、N439K-D614G 変異株又は Mink Cluster 5 の変異を有する S タンパク質）の遺伝子を発現させた水泡性口炎ウイルス（シュードウイルス）に対する中和活性を評価した。検討したすべてのシュードウイルスに対する中和作用が確認された（Kai, W らの報告、Figure 1 及び Figure S4）。なお、B.1.351 系統株に対する中和活性は D614G 変異株よりも低下が認められたが、ID₅₀（シュードウイルスに対する 50%阻害希釈倍率）の GMT は 1:290 であり、すべての血清でシュードウイルスは中和可能であったことから、中和活性は保たれていると考える。

ただし、引き続き新たに出現する変異株のモニタリングを行い、感染リスクが高いと考えられる変異株に対する本剤の中和活性については、製造販売後に情報収集する予定である。

なお、本剤の臨床試験実施時期における流行株は D614G 変異株と想定される。また、現時点では海外 301 試験における COVID-19 発症例のウイルス株を評価中であり、上述の変異株に対する本剤の有効性を評価していない。

機構は、以下のように考える。

D614G 変異及び各種変異を有する S タンパク質遺伝子を挿入したシュードウイルスに対して、本剤の被接種者より得られた血清の中和活性が確認されていること等の結果を踏まえると、2021 年 4 月時点で流行している種々の変異株に対して本剤の一定の有効性は期待できる。しかしながら、今後も新たな変異株の出現が想定されることから、引き続き変異株の発現状況及び流行状況を注視すること、並びに各種変異株に対する本剤の中和作用や臨床的有効性について検討及び情報収集することが必要であり、新たな知見が得られた場合には必要に応じて情報提供する等、適切に対応する必要がある。

⁴⁶⁾ <https://cmmid.github.io/topics/covid19/sa-novel-variant.html>（最終確認日：2021 年 4 月 23 日）

⁴⁷⁾ <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-risk-assessment-variants-vaccine-fourteenth-update-february-2021>（最終確認日：2021 年 4 月 23 日）

7.R.3 安全性について

申請者は、臨床試験及び製造販売後における安全性について、7.R.3.1～7.R.3.5を踏まえ、これまでに得られている情報から本剤のベネフィットはリスクを上回ると考える旨を説明している。

機構は、本剤の安全性について、提出された資料及び7.R.3.1～7.R.3.5における申請者の説明より検討を行った結果、以下のように判断した。

提出された臨床試験の安全性情報において、国内外の安全性プロファイルに大きな差はなく、その他の有害事象及び重篤な有害事象の発現状況や年齢別の発現状況等から判断すると、重大な懸念は認められていない。海外の緊急使用許可又は製造販売後において、臨床試験では検出されなかったアナフィラキシー等の有害事象が報告されているものの、現時点で、本剤に特有な事象は認められていない。

以上より、適切な注意喚起及び情報提供を前提として、本剤の安全性に懸念はないと考える。

ただし、本剤の臨床試験はいずれの試験も継続中であり、提出された国内外の臨床試験成績において、本剤接種後長期の安全性データは限られていることから、本剤接種後長期の安全性情報について、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。また、その他の必要な情報収集も含め、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。

本剤の安全性については、専門協議での議論を踏まえて、最終的に判断したい。

7.R.3.1 臨床試験における安全性

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。

7.R.3.1.1 有害事象について

①海外 301 試験

海外 301 試験では、事前に規定した局所性（注射部位）の特定有害事象（疼痛、紅斑・発赤、腫脹・硬結、及びリンパ節症）及び全身性の特定有害事象（頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪心・嘔吐、悪寒及び発熱）を、治験薬各回接種後 7 日間、被験者日誌により収集し、解析した。治験薬各回接種後 7 日間の特定有害事象は表 18（7.4 参照）のとおりであり、グレード 3 以上の特定有害事象は表 26 のとおりであった。本剤群の多くの被験者で 1 つ以上の特定有害事象が認められ、各事象の発現割合はいずれも本剤群でプラセボ群よりも高かった。本剤群で最も多く認められた局所性の特定有害事象は疼痛であり、1 回目接種後（83.7%）と 2 回目接種後（88.2%）で同程度だった。本剤群における全身性の特定有害事象の発現割合は 1 回目接種後（54.9%）よりも 2 回目接種後（79.4%）に増加した。本剤群で認められた特定有害事象の大部分はグレード 1～2 であったが、いずれの事象においても 2 回目接種において重症度は増加した。本剤群で認められたグレード 3 以上の事象の発現割合は、1 回目接種後では疼痛（2.7%）、頭痛（1.8%）、疲労（1.0%）以外はいずれも 1%未満であった。一方、2 回目接種後に本剤群で認められたグレード 3 以上の事象の発現割合はすべての事象で 1 回目接種後より高く、2 回目接種後、1%以上に認められた事象は、疲労（9.7%）、筋肉痛（9.0%）、関節痛（5.2%）、頭痛（4.5%）、疼痛（4.1%）、紅斑・発赤（2.0%）、腫脹・硬結（1.7%）、発熱（1.5%）及び悪寒（1.3%）であった。1 回目又は 2 回目接種後においてグレード 4 の特定有害事象は本剤群で 19 例認められ、すべて全身性の事象であり、発熱が 17 例であった。

表 26 グレード3以上の特定有害事象（海外 301 試験：特定安全性データの解析対象集団（DS2））

	1回目接種後		2回目接種後		いずれかの接種後	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所性（注射部位）の特定有害事象						
	N=15,164	N=15,151	N=14,673	N=14,562	N=15,179	N=15,162
すべて	529 (3.5)	78 (0.5)	1,020 (7.0)	72 (0.5)	1,418 (9.3)	145 (1.0)
疼痛	416 (2.7)	55 (0.4)	604 (4.1)	40 (0.3)	922 (6.1)	92 (0.6)
紅斑・発赤	42 (0.3) ^{c)}	13 (<0.1)	287 (2.0)	15 (0.1)	324 (2.1)	27 (0.2)
腫脹・硬結	82 (0.5) ^{c)}	6 (<0.1)	254 (1.7)	11 (<0.1)	326 (2.1)	16 (0.1)
リンパ節症 ^{a)}	49 (0.3) ^{c)}	27 (0.2)	67 (0.5)	19 (0.1)	110 (0.7)	45 (0.3)
全身性の特定有害事象						
	N=15,167	N=15,155	N=14,677	N=14,565	N=15,179	N=15,163
すべて	452 (3.0)	314 (2.1)	2,339 (15.9)	285 (2.0)	2,629 (17.3)	565 (3.7)
頭痛	271 (1.8) ^{c)}	196 (1.3) ^{c)}	659 (4.5) ^{g)}	162 (1.1) ⁱ⁾	869 (5.7)	341 (2.2) ^{m)}
疲労	151 (1.0) ^{c)}	105 (0.7) ^{c)}	1,428 (9.7) ^{g)}	106 (0.7) ^{j)}	1,529 (10.1)	200 (1.3) ^{m)}
筋肉痛	90 (0.6) ^{c)}	47 (0.3) ^{c)}	1,318 (9.0) ^{g)}	52 (0.4) ^{j)}	1,382 (9.1)	98 (0.6) ^{m)}
関節痛	61 (0.4) ^{c)}	37 (0.2) ^{c)}	770 (5.2) ^{g)}	44 (0.3) ^{j)}	813 (5.4)	80 (0.5) ^{m)}
悪心・嘔吐	10 (<0.1) ^{c)}	12 (<0.1) ^{c)}	21 (0.1) ^{g)}	11 (<0.1) ^{j)}	30 (0.2)	23 (0.2) ^{m)}
悪寒	24 (0.2) ^{c)}	14 (<0.1) ^{c)}	191 (1.3) ^{g)}	17 (0.1) ^{j)}	211 (1.4)	31 (0.2) ^{m)}
発熱 ^{b)}	15 (<0.1) ^{d)}	8 (<0.1) ^{f)}	215 (1.5) ^{h)}	5 (<0.1) ^{k)}	229 (1.5) ^{l)}	13 (<0.1) ^{m)}

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 注射部位側の腋窩の腫脹又は圧痛

b) グレード3：39～40℃、グレード4：40℃超

c) N=15,163、d) N=15,164、e) N=15,150、f) N=15,153、g) N=14,673、h) N=14,669、i) N=14,562、j) N=14,560、k) N=14,559、l) N=15,178、m) N=15,162

局所性の特定有害事象の大部分（17,711例／18,477例）が治験薬接種当日～2日目に認められ、約3カ月間持続した症例や転帰不明の症例もあるが、持続日数の中央値は1.0～3.0日であった。全身性の特定有害事象の多くが治験薬接種当日～2日目に認められ、約2カ月以上持続した症例や転帰不明の症例もあるが、持続日数の中央値は1.0～2.0日であった。

治験薬各回接種後28日までの非特定有害事象（治験薬各回接種後7日までににおける特定有害事象を除く）の発現割合は、本剤群23.9%（3,632/15,185例）、プラセボ群21.6%（3,277/15,166例）であった。本剤群の1%以上に認められた事象は、頭痛、疲労、関節痛、筋肉痛、下痢、咳嗽、口腔咽頭痛及び注射部位疼痛であり、本剤との因果関係ありと判断された割合は、頭痛、疲労、関節痛、筋肉痛及び注射部位疼痛で50%程度、下痢で25%、咳嗽及び口腔咽頭炎では10%以下であった（7.4、表19参照）。また、グレード3以上の非特定有害事象の発現割合は低く（本剤群1.5%（234/15,185例）、プラセボ群1.3%（202/15,166例））、本剤群とプラセボ群で顕著な差は認められなかった。

海外301試験では、治験薬各回接種後7日（Day7及びDay35）以降に発現した局所反応（以下、「遅発性局所反応」）が本剤群の1.2%（189/15,185例）、プラセボ群の0.4%（54/15,166例）に認められ（表27）、重篤例は認められなかった。本剤群における接種回別の内訳は、1回目接種後166例（209件）、2回目接種後25例（28件）であり、処置としては、局所的なステロイド剤又はジフェンヒドラミン等が報告された。1回目接種後に当該事象が認められた166例のうち、160例（96.4%）が2回目接種を受け、そのうち2例は、2回目接種後にも1回目接種と同じ遅発性局所反応（疼痛及び腋窩痛各1例）が認められたが、いずれも軽度であった。重度の事象は本剤群で10例（11件）報告され、8例は本剤接種との因果関係が否定されなかったが、転帰はいずれも回復又は軽快であった。10例とも1回目接種後に発現し、そのうち2例は2回目の接種を中止した。