

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<sup>39)</sup> 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)<sup>a)</sup> の推移 (海外 101 試験 : mITT 集団<sup>b)</sup>)

	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] <sup>d)</sup>	310 [202, 475]
2 回目接種後 14 日目	360 [273, 476] <sup>c)</sup>	404 [292, 561] <sup>d)</sup>	317 [198, 508]
2 回目接種後 28 日目	276 [193, 393] <sup>c)</sup>	424 [267, 673] <sup>d)</sup>	231 [150, 356]
2 回目接種後 90 日目	182 [112, 296]	167 [ 88, 318] <sup>d)</sup>	109 [ 68, 175]
2 回目接種後 180 日目 <sup>e)</sup>	80 [ 48, 135]	57 [ 30, 106] <sup>d)</sup>	59 [ 29, 121] <sup>d)</sup>

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%)

<sup>39)</sup> 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、SpO<sub>2</sub> 93%以下又は PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> 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<sup>31)</sup> 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）<sup>40)</sup> で重症例の臨床状態とされる「集中

<sup>40)</sup> <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<sup>41)</sup>、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)<sup>42)</sup> とされており、持続的な増加が認められている<sup>43)</sup>。これらの変異株は、WHO により懸念される変異株 (VOC)<sup>44)</sup> 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 2021<sup>45)</sup>)。
- 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

<sup>41)</sup> <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)

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

<sup>43)</sup> <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)

<sup>44)</sup> 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

<sup>45)</sup> <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)