

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。