

のシュードウイルスに対しても中和作用が確認された。B.1.617.1-v1 株及び B.1.617.1-v2 株に対する中和活性は D614G 変異株よりもそれぞれ 2.9 倍及び 2.8 倍の低下<sup>62)</sup> が認められたが、ID<sub>50</sub>（シュードウイルスに対する 50%阻害希釈倍率）の GMT は 1:546 及び 1:567 であり、中和活性は保たれていると考える。

機構は、変異株に対する本剤の有効性に関する追加データを確認し、検討が行われた変異株に対する中和活性は保たれているとの申請者の説明を了承したが、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を注視し、適切な対応を行う必要があると考える。

機構は、専門委員からの指摘事項である、有効性の持続期間や追加接種の要否等の検討、及び変異株に対する有効性の継続的な検討を行うよう申請者に求め、申請者は、適切に対応する旨を回答した。

## 1.2 安全性について

専門協議において、報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の機構の判断は専門委員に支持された。

その他、現在までに得られている、SARS-CoV-2 ワクチンの国内における製造販売後の情報を踏まえ、追加で以下の意見が出された。

- ワクチン接種の有害事象の発現割合が女性で高い傾向が認められる。本剤についても有害事象の発現頻度に男女差が認められる場合は、その旨を被接種者及び医療従事者に情報提供する必要がある。
- フレイルな状態の者については、ワクチン接種後の有害事象が懸念されており、本剤接種に際しても注意が必要である。

機構は、本剤の臨床試験における有害事象の発現頻度の男女差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。

海外 301 試験及び国内 1501 試験ともに、特定有害事象及び治験薬接種後 28 日までに認められた非特定有害事象の発現頻度は、事象によりその差に違いはあるが、男性と比較して女性で高い結果であった。国内 1501 試験（本剤群の安全性解析対象：女性 65 例及び男性 85 例）において、1 回目接種後、男性と比較して女性で 10%以上発現頻度が高かった特定有害事象は、頭痛（女性 21.5%（14/65 例）、男性 7.1%（6/85 例）、以下同順）、疲労（24.6%（16/65 例）、14.1%（12/85 例））及び筋肉痛（44.6%（29/65 例）、31.8%（27/85 例））であった。2 回目接種後、男性と比較して女性で 10%以上発現頻度が高かった特定有害事象は、紅斑・発赤（28.6%（18/63 例）、9.5%（8/84 例））、腫脹（25.4%（16/63 例）、9.5%（8/84 例））、頭痛（60.3%（38/63 例）、38.1%（32/84 例））、疲労（71.4%（45/63 例）、57.1%（48/84 例））、筋肉痛（58.7%（37/63 例）、42.9%（36/84 例））、関節痛（46.0%（29/63 例）、21.4%（18/84 例））、悪寒（58.7%（37/63 例）、44.0%（37/84 例））及び発熱（57.1%（36/63 例）、27.4%（23/84 例））であった。有害事象の発現頻度に男女差がみられた理由としては、ワクチンの臨床試験において、有害事象の自発報告は男性に比べて女性に多い傾向が認められること（Vaccine 2017; 35: 2600-4、J Infect Dis 2014; 209(S3): S114-9 等）や男性に比べて女性は高い免疫応答を示すことから副反応も多くなる傾向が認められること（Lancet 2021; 397: 966-7）が影響した可能性が考えられる。

機構は、一部の有害事象ではその発現頻度に男女差が認められることに関し医療従事者及び被接種者へ情報提供すること、及びフレイルな状態の者に対する本剤の安全性情報を製造販売後に収集し情報を提供するよう申請者に伝達し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

<sup>62)</sup> 同一の試験系において、B.1.351 系統に対する中和活性は D614G 変異株よりも 6.8 倍の低下が認められた。

なお、報告(1)作成時点において、申請者は、添付文書において遅発性局所反応に特化した注意喚起は行わない旨説明していたが(報告(1) 7.R.3.1)、海外で集積された本剤の最新の安全性情報等を踏まえた検討の結果、資材だけでなく添付文書においても遅発性局所反応を注意喚起することとした旨、説明した。これに関し、機構は了承し、専門協議において、専門委員に支持された。

### 1.3 臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、報告(1)に記載した本剤の臨床的位置付け(7.R.4)、効能・効果(7.R.5)及び用法・用量(7.R.6)に関する機構の判断は専門委員に支持された。

### 1.4 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、報告(1)「7.R.7 製造販売後の検討事項について」に記載したとおり、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表34に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表35、表36及び表37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 34 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	ワクチン関連呼吸器疾患増強 (Vaccine-associated enhanced respiratory disease (VAERD)) を含むワクチン関連疾患増強 (Vaccine-associated enhanced disease (VAED))	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 35 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>一般使用成績調査(新型コロナワクチンの投与開始初期の重点的調査参加者の追跡調査)</li> <li>特定使用成績調査(COVID-19の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者)</li> <li>製造販売後臨床試験(国内1501試験)</li> <li>海外第III相試験(海外301試験)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> <li>医療従事者向け資材の作成及び提供</li> <li>被接種者向け資材の作成及び提供</li> <li>副反応発現状況の定期的な公表</li> </ul>

表 36 一般使用成績調査計画の骨子(案)

目的	本剤最終接種後12カ月までの長期的な安全性の確認(「新型コロナワクチンの投与開始初期の重点的調査」の観察期間(最終接種後約1カ月)終了後の追跡調査として実施)
対象者	「新型コロナワクチンの投与開始初期の重点的調査」の参加者のうち、本調査の参加に同意が得られた者
観察期間	「新型コロナワクチンの投与開始初期の重点的調査」の観察期間(最終接種後約1カ月)終了の翌日から本剤最終接種後12カ月まで
予定例数	「新型コロナワクチンの投与開始初期の重点的調査」の参加者のうち、本調査の参加に同意が得られた全例
主な調査項目	被接種者背景(既往歴、合併症、アレルギー歴、女性のみ:妊娠・授乳の有無等)、本剤の接種状況、他ワクチン接種情報、併用薬、重篤な有害事象、COVID-19情報(SARS-CoV-2検査情報、SARS-CoV-2検査陽性者はCOVID-19の発症有無、診断日、対応・処置の有無及び転帰)等

表 37 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する本剤の被接種者における安全性の確認
調査方法	中央登録方式
対象者	COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する本剤被接種者
観察期間	本剤 1 回目接種日から最終接種後 28 日間
予定例数	1,000 例
主な調査項目	被接種者背景（既往歴、合併症、アレルギー歴、女性のみ：妊娠・授乳の有無等）、本剤の接種状況、他ワクチンの接種情報、併用薬、有害事象、COVID-19 情報（SARS-CoV-2 検査情報、SARS-CoV-2 検査陽性者は COVID-19 の発症有無、診断日、対応・処置の有無及び転帰）等

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員より支持された。

## 2. 特例承認に係る報告（1）の訂正事項

報告（1）について、以下のとおり訂正した。なお、本訂正後も報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
6	1	-20±5℃で遮光保存するとき、	-20±5℃で保存するとき、 (取消線部削除)

## 3. 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

### 3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品医療機器等法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。

### 3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品医療機器等法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.4）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。

## 4. 総合評価

提出された資料に関して以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を、審査を踏まえて以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

[用法・用量]

1 回 0.5 mL を 2 回、通常、4 週間の間隔において、筋肉内に接種する。