

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 用法・用量の設定根拠について

申請者は、本剤の用法・用量「1回 100 µg を 28 日間隔で 2 回筋肉内接種」の設定根拠について、以下のように説明している。

海外 101 試験における、18～55 歳の被験者に本剤 25 µg、100 µg 又は 250 µg を 28 日間隔で 2 回接種した際の 3 群を比較した中間データより、免疫原性は用量反応性が示され、さらに、安全性及び免疫原性に関して、以下の結果が得られた。

- 本剤 2 回接種後 28 日目の S タンパク質特異的抗体価は、25 µg の 2 回接種と比較して、100 µg の 2 回接種でより上昇した（表 32）。

表 32 S タンパク質特異的抗体価（海外 101 試験：mITT 集団（18～55 歳））

用量 (本剤)	N	GMT [両側 95%CI]				
		1 回目接種前	1 回目接種後 28 日目	2 回目接種後 7 日目	2 回目接種後 14 日目	2 回目接種後 28 日目
25 µg	15	116 [72, 187]	40,227 [29,094, 55,621]	391,018 [267,402, 571,780] ^{a)}	379,764 [281,597, 512,152] ^{a)}	299,751 [206,070, 436,020] ^{a)}
100 µg	15	131 [65, 266]	109,209 [79,051, 150,874]	781,399 [606,247, 1,007,156]	811,119 [656,336, 1,002,404] ^{b)}	782,719 [619,310, 989,244] ^{b)}
250 µg	15	178 [81, 392]	213,526 [128,832, 353,896] ^{b)}	1,261,975 [973,972, 1,635,140] ^{b)}	994,629 [806,189, 1,227,115] ^{b)}	1,255,376 [969,516, 1,625,521] ^{b)}

N=解析対象例数、NE：評価不能

a) 測定結果が得られた例数は 13 例、b) 測定結果が得られた例数は 14 例

- 100 µg の 2 回接種で誘導された中和抗体価は、250 µg の 2 回接種と同程度であった（7.R.2.1、表 20 参照）。
- 安全性について、100 µg の 2 回接種は、250 µg の 2 回接種よりも特定有害事象の発現割合が低かった（7.2、表 13 参照）。

以上の結果から、海外 301 試験で検討する本剤の用法・用量は 1 回 100 µg を 28 日間隔（許容期間は -3～+7 日）で 2 回、筋肉内接種することと設定し、試験を実施した。その結果、本剤の有効性が確認され（7.R.2 参照）、安全性及び忍容性についても許容可能であった（7.R.3 参照）。なお、海外 201 試験は用量確認試験として、海外 301 試験と同時期に開始し、本剤 100 µg 群において S タンパク質特異的抗体及び中和抗体の上昇が確認され（7.R.2.2、表 23 参照）、安全性に懸念は認められず（7.3 参照）、海外 301 試験で検討する本剤の用法・用量の選択を支持する結果であった。

また、国内 1501 試験においても、海外 301 試験と同じ用法・用量を設定して試験を実施し、免疫原性の結果から日本人でも COVID-19 の発症予防効果は期待でき（7.R.2.2 参照）、安全性及び忍容性について、日本人特有の懸念は認められなかった（7.R.3 参照）。

なお、海外 301 試験では、1 回目接種と 2 回目接種の接種間隔を 28 日間隔（2 回目接種：Day 29）、許容期間を -3～+7 日（Day 26～Day 36）と設定し、試験開始当初は PP 集団の定義における 2 回目接種の許容期間も同一としていたが、より多くの被験者を解析対象に含めるため、中間解析の盲検解除前に、PP 集団の定義における 2 回目接種の許容期間を -7～+14 日（Day 22～Day 43）に変更し、有効性の解析を行った。2 回目接種を受けた被験者のうち 94.9%（27,832/29,328 例）が -3～+7 日の間に、99.2%（29,105/29,328 例）の被験者が -7～+14 日の間に 2 回目接種を受けた。PP 集団に含まれない接種間隔が 43 日以上（+14 日の許容範囲を超えた）被験者において、判定委員会が判定した COVID-19 確定例

は、本剤群、プラセボ群のいずれでも認めなかったが、副次評価項目である、臨床症状⁵⁹⁾ 及び RT-PCR 検査により報告された（判定委員会による判定を受けていない）症候性 COVID-19 は、本剤群で 0/101 例、プラセボ群で 2/122 例報告され、VE は 100%であった。接種間隔が 36 日以上（+7 日の許容範囲を超えた）被験者における COVID-19 確定例は、本剤群で 0/262 例、プラセボ群で 2/277 例であり、VE は 100%であった。イベント数が少なく、結果の解釈には限界があるものの、接種間隔の延長により VE の低下は認められておらず、接種間隔が 36 又は 43 日以上の上被接種者において、本剤の有効性の低下を示すデータは現時点では得られていない。

以上の臨床試験の結果に基づき本剤の用法・用量を設定することは可能と考えた。

7.R.6.2 接種対象年齢について

申請者は、本剤の接種対象年齢について、以下のように説明している。

国内 1501 試験では、20 歳以上を対象として実施し、日本人での安全性、忍容性及び免疫原性を評価した。一方、海外 301 試験においては、18 歳以上の被験者での有効性及び安全性が確認され、年齢層別での評価においても臨床的に懸念となるような結果は認められなかったことから（7.R.2.2 及び 7.R.3.1.3 参照）、本邦においても、18 歳以上を接種対象とすることは可能と考える。なお、18 歳未満の開発については、12 歳～17 歳を対象とした試験、及び 6 カ月～11 歳を対象とした試験を海外で実施中である。

以上の 7.R.6.1 及び 7.R.6.2 より、申請用法・用量は、「通常、18 歳以上に対し、0.5 mL を 4 週間の間隔において、筋肉内に 2 回接種する」と設定した。

機構は、用法・用量について、以下のように判断した。

本剤の有効性（7.R.2 参照）及び安全性（7.R.3 参照）に関する検討結果から、用法・用量について、本剤 100 µg に相当する 0.5 mL を 1 回分として、4 週間の間隔で 2 回筋肉内接種と設定することは可能である。また、国内 1501 試験では 20 歳以上が対象とされ、日本人においては、18～19 歳におけるデータは得られていないものの、7.R.6.2 の申請者の説明、国内 1501 試験において日本人における本剤の免疫原性が確認され、日本人と非日本人の安全性プロファイルに大きな差異は認められなかったこと、現時点の本邦での SARS-CoV-2 の流行状況等を踏まえると、本剤の接種対象年齢を 18 歳以上とすることは可能と考える。

なお、本剤の臨床試験はいずれも 28 日間隔で 2 回接種として実施されており、1 回接種のみでの有効性は評価されていないこと、及び有効性の対象集団には接種間隔が 42 日までの被験者が含まれるものの接種間隔が 35 日以内の被験者が約 95%であり、接種間隔を 36 日以上又は 43 日以上とした場合の有効性は十分に確立していないと考えることから、臨床試験の設定に基づき 4 週間間隔で 2 回接種とすることが適切である。

以上の検討、並びに既承認の SARS-CoV-2 ワクチン及び他の感染症予防ワクチンの用法・用量を踏まえ、以下のように記載を整備することが適切である。

- ・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。」
- ・用法・用量に関連する注意：「本剤の接種は 18 歳以上の者に行う。」

⁵⁹⁾ 38℃以上の発熱、悪寒、咳嗽、息切れ又は呼吸困難、疲労、筋肉痛又は身体痛、頭痛、咽喉痛、新たな嗅覚又は味覚消失、鼻閉又は鼻漏、悪心又は嘔吐、下痢のうち一つ以上

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の調査について、以下のように説明している。

本剤の長期データを含む日本人の安全性について、製造販売承認時までに得られる情報は限定的であり（7.R.3 参照）、本剤接種後の SARS-CoV-2 感染時に、疾患増強が理論上引き起こされる可能性もあることから（3.R.2 参照）、本剤の最終接種後 12 カ月までの安全性を検討することを目的とした一般使用成績調査を実施する予定である。本調査は、「新型コロナワクチンの投与開始初期の重点的調査（コホート調査）」（令和 2 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）の追跡調査として計画している。また、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（7.R.3.3.1 参照）については、本剤の最終接種後 1 カ月までの安全性を検討する特定使用成績調査を別途計画している。

これらの調査に加え、本剤承認後に国内 1501 試験から切り替えて実施する製造販売後臨床試験、継続中の海外臨床試験等の情報を踏まえて本剤の安全性等を検討する予定である。

また、本剤の適正使用を促し安全性の確保を図るため、追加のリスク最小化活動として、医療従事者及び被接種者に対して情報提供資料を作成するとともに、本剤の副反応集計一覧を一定期間毎に作成し、最新の安全性に関する情報を医療従事者に提供する予定である。

機構は、製造販売後調査等の計画に関する申請者の方針は受入れ可能と考える。ただし、一般使用成績調査の対象は、「新型コロナワクチンの投与開始初期の重点的調査（コホート調査）」に依存し、既承認の SARS-CoV-2 ワクチンの接種の進捗状況によって変わりうることから、状況に応じて、製造販売後調査計画については再検討する必要があると考える。また、国内の情報に加え、海外の情報（海外臨床試験、海外での使用許可後又は製造販売承認後の検討結果等）を含め、得られた情報に基づいて本剤の安全性の継続的な評価を行い、更なる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。

以上の機構の判断については専門協議で議論する。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は報告（2）で報告する。

9. 特例承認に係る報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の、SARS-CoV-2 による感染症の予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。複数種類の COVID-19 の予防を目的とするワクチンの迅速な供給が求められている現状において、本品目を医療現場に提供する意義はあると考える。機構は、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。