

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

以上



特例承認に係る報告 (2)

令和3年5月17日

申請品目

[販 売 名] COVID-19 ワクチンモデルナ筋注
 [一 般 名] コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2)
 [申 請 者] 武田薬品工業株式会社
 [申請年月日] 令和3年3月5日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

申請者より、海外301試験における免疫原性の成績の一部となる2回目接種後28日目のSタンパク質特異的抗体価(データカットオフ日:2021年3月31日)が追加で提出され、結果は表33のとおりであった。なお、海外301試験の免疫原性の解析対象集団は、全被験者からの層別ランダムサンプリング(接種群、ベースライン時のCOVID-19感染の有無、年齢・COVID-19重症化リスク、人種的マイノリティで層別)により選択された被験者のうち、治験薬の2回接種を受け、2回目の接種が1回目の接種後21~42日に行われ、かつ主要なデータに影響するような治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者の集団(PPランダムサブコホート)とされた。また、海外301試験のSタンパク質特異的抗体価は国内1501試験と同一測定法が用いられた。

表33 治験薬2回目接種後28日目のSタンパク質特異的抗体価^{a)}(海外301試験:PPランダムサブコホート)

		N	n	GMT [両側 95%CI]	GMFR [両側 95%CI]	抗体陽転率 ^{b)} (%) [両側 95%CI]
本剤群 (100 µg)	全年齢	1,055	1,051	694.93 [664.87, 726.35]	971.09 [914.34, 1031.37]	99.6 [99.0, 99.9]
	18~64歳	700	697	740.67 [702.09, 781.36]	1,003.84 [928.98, 1084.72]	99.4 [98.5, 99.8]
	65歳以上	355	354	612.98 [567.50, 662.10]	909.21 [828.36, 997.95]	100 [99.0, 100.0]
プラセボ群	全年齢	142	141	0.71 [0.61, 0.84]	1.06 [0.92, 1.23]	7.1 [3.5, 12.7]
	18~64歳	94	93	0.69 [0.57, 0.84]	1.01 [0.84, 1.22]	4.3 [1.2, 10.8]
	65歳以上	48	48	0.76 [0.55, 1.03]	1.17 [0.91, 1.49]	12.5 [4.7, 25.2]

N=解析対象例数、n=測定例数

GMT: 2回目接種後28日目、GMFR: 2回目接種後28日目/1回目接種前

抗体価が定量下限値未満の場合、解析には0.5×定量下限値の値が用いられた。

a) 国内1501試験と同一測定法(報告(1)7.R.2.2 表24参照)

b) 定量下限値未満から定量下限値以上へ変化、又は、ベースラインから4倍以上上昇した被験者の割合

国内 1501 試験の S タンパク質特異的抗体価の GMT (報告 (1) 7.R.2.2 表 24) は、海外 301 試験の S タンパク質特異的抗体価と比較して同程度以上の値であり、報告 (1) 「7.R.2 有効性について」に記載した、日本人における有効性は期待できるとする機構の判断に変更はない。

なお、有効性に関して、専門委員より、以下の意見が出された。

- 海外 101 試験の免疫原性評価において、2 回目接種後 180 日目の中和抗体価は低下を認めており (報告 (1) 7.R.2.2 表 25)、有効性の持続期間は不明と考える。長期の有効性については引き続き検討し、得られた情報は医療現場等に情報提供すると共に、必要に応じて追加接種の要否等について検討する必要がある。
- インドや周辺諸国において新たに拡大中の B.1.617 系統の変異株も含め、今後の新たな変異株に対する本剤の有効性に関する検討を引き続き行い、その結果を医療現場や国民に情報提供する必要がある。

機構は、本剤の長期有効性及び追加接種に関する検討状況について、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 試験について、事前に計画されていない予備的な評価 (人・時間の調整はしていない) ではあるが、2 回目接種後の追跡期間の中央値が約 6 カ月時点の有効性に関する追加データが得られた (データカットオフ日 2021 年 4 月 7 日)。ベースライン時に SARS-CoV-2 感染歴がない被験者 (mITT 集団、本剤群 14,550 例及びプラセボ群 14,598 例) のうち 2 回目接種 14 日目以降の COVID-19 発症例は、本剤群 70 例及びプラセボ群 759 例であった。また、2 回目接種 14 日目以降の重症 COVID-19 発症例は本剤群 3 例及びプラセボ群 106 例であった。この結果から、2 回目接種後約 6 カ月時点の有効性は、DS2 (データカットオフ日 2020 年 11 月 21 日) 時点の有効性と比較しても遜色なかった。

また、抗体価低下時の追加接種の検討として、海外 201 試験の治験実施計画書を改定し、本剤 2 回接種の約 6 カ月後に、本剤 (mRNA-1273)、開発中の B.1.351 変異株ワクチン候補 (mRNA-1273.351) 又は mRNA-1273 と mRNA-1273.351 の混合ワクチン候補 (mRNA-1273.211) のいずれかを追加接種する試験を実施している。本剤の追加接種の必要性及び追加接種のタイミングについての結論は得られていないが、現時点で得られている予備的データでは本剤又は変異株ワクチン候補の追加接種により、本剤のワクチン株及び変異株に対するブースト効果が得られることが確認されている (medRxiv⁶⁰⁾ preprint doi: 10.1101/2021.05.05.21256716)。

専門協議において、報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の機構の判断は、以上の情報を踏まえ専門委員に支持された。

なお、専門協議後に、変異株に関する最新の情報として、B.1.617 系統を含む変異株に対する本剤の中和作用を評価した追加データについて、申請者が新たに示し、以下のとおり説明した。

報告 (1) 「7.R.2.4 変異株に対する有効性について」の各種変異株に対する中和活性の評価と同様に、海外 101 試験で本剤 100 µg を 2 回目接種後 1 週間の被験者の血清を用いて、B.1.617 系統を含む各種変異株⁶¹⁾ の S タンパク質遺伝子を発現させたシュードウイルスに対する中和活性を評価した結果、いずれ

⁶⁰⁾ medRxiv (The Preprint Server For Health Sciences) : <https://www.medrxiv.org/> (最終確認日: 2021 年 5 月 13 日)

⁶¹⁾ D614G 変異株、B.1.351 系統、B.1.526-v1 株、NY-2 株、B.1.525 系統、A.23.1-v1 株、A.23.1-v3 株、B.1.617.1-v1 株、B.1.617.1-v2 株及び A.VOLV2 株について検討された。