

審議結果報告書

令和 3 年 5 月 20 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[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 名] 武田薬品工業株式会社
[申 請 年 月 日] 令和 3 年 3 月 5 日

[審 議 結 果]

本品目は、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) による感染症が世界的に流行している昨今の状況において、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 (昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。) 第 14 条の 3 第 1 項に基づく承認に該当することが見込まれるとして、承認申請があったものである。

本品目については、令和 3 年 5 月 20 日に開催された医薬品第二部会において、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定による特例承認の可否について審議された。その結果、下記の承認条件が付されることを前提として、承認して差し支えないものとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は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、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映すること。
3. 現在国内外で実施中又は計画中の臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。また、国が行う本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力すること。
4. 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定に基づき承認され

た特例承認品目であり、製造販売後も引き続き品質に係る情報を収集し、必要な対応を行うこと。

5. 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。
6. 医薬品医療機器等法施行規則第 41 条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して 8 カ月とする。上記に基づいて提出された資料等により、承認事項を変更する必要が認められた場合には、医薬品医療機器等法第 74 条の 2 第 3 項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。

特例承認に係る報告書

令和3年5月17日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[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
[剤形・含量] 1バイアル中に CX-024414 1.0 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[特記事項] 本品目は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づく第14条第1項の承認に該当する品目として取り扱われた。

[審査担当部] ワクチン等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、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判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

[用法及び用量]

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。

[承認条件等]

1. 本剤は、承認に当たり、医薬品医療機器等法第14条の3第2項の規定に基づき、医薬品医療機器等法施行令第28条第3項各号に掲げる以下の義務を課すこととしたこと。

(1) 第1号関係

本剤は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、製造販売後も引き続き品質に係る情報を収集し、必要な対応を行うこと。

(2) 第 2 号関係

本剤の使用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生を知ったときは、速やかに報告すること。

(3) 第 3 号関係

本剤が特例承認を受けたものであること及び当該承認の趣旨が、本剤を使用する医療関係者に理解され、適切に被接種者又は代諾者に説明できるために必要な措置を講じること。

(4) 第 4 号関係

本剤の販売数量又は授与数量を必要に応じて報告すること。

2. 本剤は、承認に当たり医薬品医療機器等法第 79 条第 1 項の規定に基づき、以下の条件を付したこと。

(1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映すること。

(3) 現在国内外で実施中又は計画中の臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。また、国が行う本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力すること。

(4) 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、製造販売後も引き続き品質に係る情報を収集し、必要な対応を行うこと。

(5) 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。

(6) 医薬品医療機器等法施行規則第 41 条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して 8 カ月とする。上記に基づいて提出された資料等により、承認事項を変更する必要が認められた場合には、医薬品医療機器等法第 74 条の 2 第 3 項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。

3. 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項に基づく承認であるため、同法第 75 条の 3 の規定により、同法第 14 条の 3 第 1 項各号のいずれかに該当しなくなると認めるとき、又は保健衛生上の危害の発生若しくは拡大を防止するため必要があると認めるときは、これらの承認を取り消すことがあること。

特例承認に係る報告（1）

令和3年5月10日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

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
[剤形・含量] 1バイアル中に CX-024414 を 1.0 mg 含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

[申請時の用法・用量]

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回注射する。

[目次]

特例承認に係る報告（1）	1
申請品目	1
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	18
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	19
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	23
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	24
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	59
9. 特例承認に係る報告（1）作成時における総合評価	59

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

コロナウイルスは、ニドウイルス目コロナウイルス科に属する一本鎖ポジティブ鎖 RNA ウイルスである。これまでヒトに日常的に感染し、風邪を引き起こすコロナウイルス (Human coronavirus : HCoV) として、HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1 の4種類が知られていたが、近年になり動物からヒトに感染し重症肺炎を引き起こすコロナウイルスとして、2003年に重症急性呼吸器症候群 (SARS) コロナウイルス (SARS-CoV)、2012年に中東呼吸器症候群 (MERS) コロナウイルス (MERS-CoV) が同定されている。

2019年12月31日、中国湖北省武漢市において原因不明の肺炎が発生したことが WHO に報告され、2020年1月12日、WHO は当該肺炎が新型コロナウイルスによるものであると発表した¹⁾。同年1月30日、WHO は、中国湖北省武漢市における新型コロナウイルス関連肺炎の発生状況が国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態 (Public Health Emergency of International Concern)²⁾ に該当すると発表し³⁾、同年2月11日、新型コロナウイルスを severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)、SARS-CoV-2による疾患を coronavirus disease (COVID-19) と命名した⁴⁾。2021年4月18日時点で、世界での総感染者数は140,332,386例、総死亡例は3,004,088例であり、WHO の国・地域分類における感染者数及び死者数の、総感染者数及び総死者数に対する割合は、アメリカ地域42%及び48%、ヨーロッパ地域35%及び34%、南東アジア地域13%及び8%、東地中海地域6%及び6%、アフリカ地域2%及び3%、西太平洋地域2%及び1%である⁵⁾。

本邦では、2020年1月15日に1例目のSARS-CoV-2に関連した肺炎の患者が確認され、同年2月1日、新型コロナウイルス感染症⁶⁾が感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律 (平成10年法律第114号) (感染症法) に基づく指定感染症⁷⁾及び検疫法 (昭和26年法律第201号) に基づく検疫感染症⁸⁾に指定された。また、同年4月7日に改正新型インフルエンザ等対策特別措置法 (平成24年法律第31号) に基づく1度目の緊急事態宣言⁹⁾が、2021年1月7日に2度目の緊急事態宣言¹⁰⁾が行われ、それぞれ2020年5月25日、2021年3月21日に緊急事態解除宣言が行われた。また、2021年4月25日に3度目の緊急事態宣言¹¹⁾が行われた。

¹⁾ <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/> (最終確認日: 2021年4月22日)

²⁾ WHO が定める国際保健規則 (IHR) において次のとおり規定する異常事態をいう。

① 疾病の国際的拡大により他国に公衆衛生リスクの保健上の危険をもたらすと認められる事態

② 潜在的に国際的対策の調整が必要な事態

³⁾ [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)) (最終確認日: 2021年4月22日)

⁴⁾ [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (最終確認日: 2021年4月22日)

⁵⁾ <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---20-april-2021> (最終確認日: 2021年4月21日)

⁶⁾ 病原体がベータコロナウイルス属のコロナウイルス (令和2年1月に、中華人民共和国からWHOに対して、人に伝染する能力を有することが新たに報告されたものに限る。) であるものに限る。

⁷⁾ 既に知られている感染性の疾病 (一類感染症、二類感染症、三類感染症及び新型インフルエンザ等感染症を除く。) であって、感染症法上の規定の全部又は一部を準用しなければ、当該疾病のまん延により国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがあるものとして政令で定めるもの (感染症法第6条)

⁸⁾ 国内に常在しない感染症のうちその病原体が国内に侵入することを防止するためその病原体の有無に関する検査が必要なものとして政令で定めるもの (検疫法第2条第3号)

⁹⁾ 緊急事態措置の実施区域は、当初は埼玉県、千葉県、東京都、神奈川県、大阪府、兵庫県、福岡県であったが、一時全国に拡大された。

¹⁰⁾ 緊急事態措置の実施区域は栃木県、埼玉県、千葉県、東京都、神奈川県、岐阜県、愛知県、京都府、大阪府、兵庫県、福岡県。

¹¹⁾ 2021年4月25時点の緊急事態措置の実施区域は東京都、大阪府、京都府、兵庫県。

2021年4月26日時点、本邦での感染者数は564,211例、死亡者数は9,969例である。これに加え、空港・海港検疫で2,637例の感染及び3例の死亡、チャーター便による海外からの帰国者で15例の感染が報告されている¹²⁾。

COVID-19の初期症状は、インフルエンザや感冒に似ており、発症初期に判別することは困難である。SARS-CoV-2曝露から発症までの潜伏期間は1～14日間であり、通常は5日程度で発症することが多い¹³⁾。発症前から感染性があり、発症から間もない時期の感染性が高いこと及び無症候性の場合もあることが市中感染の原因とされており、ウイルスの伝染を制御することを困難にしている。発熱、咳嗽、倦怠感、呼吸困難、味覚障害、嗅覚障害等の症状が多くの人に認められ、約80%の患者は軽症のまま1週間程度で治癒するが、約20%は肺炎症状が増悪し、約5%は人工呼吸器を必要とする急性呼吸窮迫症候群や多臓器不全に至り、2～3%が致命的な経過をたどる(JAMA 2020; 323: 1239-42)。また、感染・伝播性、抗原性が変化した変異株の存在も指摘されている¹⁴⁾。2021年4月23日時点において本邦でベクルリー点滴静注液100mg及び同点滴静注用100mgが「SARS-CoV-2による感染症」、オルミエント錠2mg及び同錠4mgが「SARS-CoV-2による肺炎(ただし、酸素吸入を要する患者に限る)」の治療薬として承認されており、デキサメタゾン(既承認)は既承認の効能・効果の範囲で使用可能であるが、これらの治療を行っても、本邦の感染者、重症者及び死亡者の報告数は増加が続いており、医療体制のひっ迫も問題となっている。そのため、感染拡大対策として、SARS-CoV-2ワクチンによるCOVID-19の発症予防が期待され、早期のワクチン開発が求められている。

2021年4月時点で、本邦では「SARS-CoV-2による感染症の予防」を効能・効果とするワクチンとして、コミナティ筋注(ファイザー株式会社)が承認されているものの、SARS-CoV-2感染の規模、持続的で急速な感染拡大、世界的な大流行による医療及び社会経済への影響の大きさ、並びに世界規模のワクチン接種に伴う需要と供給量のバランス及び安定供給の課題から、複数種類のワクチンの迅速な供給が求められている。

Moderna TX, Inc.は、以前より、ヒトサイトメガロウイルス(Vaccine 2018; 36: 1689-99)、インフルエンザウイルス(Front. Immunol 2017; 8: 1539)、ジカウイルス(Cell 2017; 168: 1114-25)等に対するmRNAワクチン開発を手がけ、これらのワクチンのプラットフォームを構築していた。mRNAワクチンのプラットフォームは、ウイルスタンパク質をコードしたmRNAを、脂質ナノ粒子(LNP)を用いたデリバリーシステムにより生体内の細胞に取り込ませ、mRNAから翻訳されたウイルスタンパク質抗原を細胞表面に発現させるという原理に基づいている。細胞内へ取り込まれたmRNAは核には入らず、ゲノムと相互作用せずに、一過性にタンパク質を発現させ(Med Sci Monit 2020; 26: e924700)、体内のリボヌクレアーゼにより分解される。本剤は、SARS-CoV-2のSタンパク質を効率的に翻訳するために塩基配列が最適化されたmRNAを有効成分とし、mRNAがLNPに封入されたワクチンである。本剤は、mRNAワクチンのプラットフォームを利用し、SARS-CoV-2による感染症の予防を目的として、Moderna TX, Incにより2020年1月より迅速に開発が進められた。海外臨床試験は第I相試験(20-0003試験)、第IIa相試験(mRNA-1273-P201試験)及び第III相試験(mRNA-1273-P301試験)がそれぞれ2020年3月、5月及び7月より、国内臨床試験(TAK-919-1501試験)は2021年1月より開始され、2021年4月末日時点でいずれも試験継続中である。

¹²⁾ https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/kokunainohasseijoukyou.html#h2_1 (最終確認日: 2021年4月26日)

¹³⁾ <https://www.who.int/publications/i/item/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations> (最終確認日: 2021年4月22日)

¹⁴⁾ <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2484-idsc/10280-covid19-41.html> (最終確認日: 2021年4月26日)

海外 mRNA-1273-P301 試験における中間解析の有効性（COVID-19 発症予防効果）及び安全性データに基づき、COVID-19 の予防に対して、米国では 2020 年 12 月 18 日に Emergency Use Authorization を得ており、欧州では 2021 年 1 月 6 日に条件付き承認がなされた。

今般、米国 FDA による Emergency Use Authorization が得られたこと、欧州において条件付き承認がなされたこと、本邦では免疫原性及び安全性を評価する国内 TAK-919-1501 試験が実施中であったこと等から、2021 年 3 月 5 日に武田薬品工業株式会社により本邦での製造販売承認申請がなされた。なお、国内 TAK-919-1501 試験の一部の試験結果は本承認審査中に提出された。

本報告書は、「特例承認の申請がなされている医薬品の取扱いについて（依頼）」（令和 3 年 4 月 1 日付け薬生薬審発 0401 第 2 号）を踏まえ、申請者から提出された資料に基づき審査を行ったものである。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本剤（mRNA-1273 製剤）は、SARS-CoV-2 の S タンパク質をコードする mRNA（CX-024414）を LNP（脂質混合物）に封入したワクチンである。原薬である CX-024414、4 種類の脂質成分（SM-102、コレステロール、DSPC 及び PEG2000-DMG）から成る脂質混合物及びこれらを混合して製する mRNA-1273 LNP が、Lonza AG により MF（MF 登録番号 303MF10038）に登録されている。新薬情報提供時に置き換え

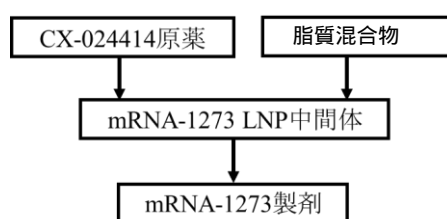


図 1 mRNA-1273 製剤の製造工程の概要

なお、承認申請時は、mRNA-1273 LNP が原薬として位置付けられていたが、審査の過程で、CX-024414 が原薬とされた（2.R.1 参照）。

2.1 原薬（CX-024414）

原薬である CX-024414 は、SARS-CoV-2（Wuhan-Hu-1 株由来）の完全長 S タンパク質をコードする mRNA であり、2つのアミノ酸置換（K986P 及び V987P）によって S タンパク質が融合前構造に安定化するように設計されている。CX-024414 の RNA 配列には、5'末端の Cap1 構造及び非翻訳領域、SARS-CoV-2 の融合前安定化 S タンパク質の翻訳領域、3'末端の非翻訳領域及びポリ A 鎖が含まれる。また、TLR の活性化を回避し、自然免疫応答を減少させるため、UTP の代わりに N1-Me-ΨTP が使用されている。

2.1.1 原薬の特性

表 1 に示す特性解析が実施された。

表 1 特性解析における評価項目

項目		試験方法
一次/構造	RNA 配列	塩基配列解析（サンガー法）、オリゴヌクレオチドマッピング（ XXXXXXXXXX ）、N1-Me-ΨTP の同定（ XXXXXXXXXX ）、次世代シーケンシング
	5'-Cap1 構造	RNase H 処理後、RP-HPLC/ESI MS
	ポリ A 鎖長及び分散度	XXXXXXXXXX
高次構造	三次構造	円偏光二色性
	高次構造	示差走査熱量測定
物理的・化学的性質	吸光係数	UV
生物学的性質	<i>In vitro</i> 翻訳	SDS-PAGE、ウエスタンブロット

原薬の生物学的性質は、mRNA (CX-024414) を無細胞系によりタンパク質に翻訳し、生成物の分子量を SDS-PAGE により確認する *in vitro* 翻訳試験を用いて評価された。また、目的タンパク質と同じ分子量のバンドは SARS-CoV-2 の S タンパク質であることが、ウエスタンブロットにより確認された。

目的物質由来不純物は、低分子量 mRNA、高分子量 mRNA、Cap 変異体、ポリ A 鎖変異体、二本鎖 RNA、点突然変異体、挿入/欠失変異体とされた。低分子量 mRNA、高分子量 mRNA、Cap 変異体及びポリ A 鎖変異体は、原薬の規格及び試験方法により管理される。

また、製造工程由来不純物は、残留 DNA、残留タンパク質（工程由来不純物A、工程由来不純物B、工程由来不純物C、工程由来不純物D、工程由来不純物E 等）、低分子不純物（工程由来不純物F、工程由来不純物G、工程由来不純物H、工程由来不純物I、工程由来不純物J 等）、残留溶媒（工程由来不純物K 及び 工程由来不純物L）、残留 XXXXXXXXXX とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、残留タンパク質は工程管理試験により、残留 DNA は原薬の規格及び試験方法により管理される。 **新薬情報提供時に置き換え**

2.1.2 原薬の製造方法

別添のとおりである。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（塩基配列）、pH、純度試験 [mRNA 純度及び目的物質由来不純物 (RP-HPLC)、5'-Cap 付加体率 (RP-HPLC)、ポリ A 鎖付加体率及び XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX (RP-HPLC)、残留 DNA (qPCR)]、エンドトキシン、微生物限度及び定量法 (UV) が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、長期保存試験の結果は安定であったが、加速試験の結果、XXXX カ月時点で mRNA 純度の低下及び目的物質由来不純物の増加が認められた。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット ^{a)}	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	-20±5℃	なりゆき	XXXXXXXXXX	6 カ月 ^{b)}
加速試験	パイロット 3 ロット	5±3℃	なりゆき	XXXX 製バッグ	6 カ月

a) 国内市販予定製剤の製造に用いる原薬と製造所、製造スケール、製造方法等が異なるが、変更前後の品質同等性が確認されている。

b) 24 カ月まで継続予定。

以上より、原薬の有効期間は、[REDACTED]製バッグに入れて $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ で保存するとき、6カ月と設定された。

2.2 製剤 (mRNA-1273 製剤)

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1バイアル (13.5 mL) に、内容量 5 mL あたり原薬 (CX-024414) 1.0 mg を含有する複数回接種用 (1回 0.5 mL 接種) の懸濁性注射剤である。製剤には、SM-102、コレステロール、DSPC、PEG2000-DMG、氷酢酸、酢酸ナトリウム水和物、トロメタモール、トロメタモール塩酸塩、精製白糖及び注射用水が添加剤として含まれる。4種類の脂質成分 (SM-102、コレステロール、DSPC 及び PEG2000-DMG) から成る脂質混合物は、標的細胞への取り込みの最適化、内包した原薬の細胞質基質への送達、核酸分解酵素の侵入防止がなされるよう設計されている。

2.2.2 製剤の製造方法

脂質混合物及び mRNA-1273 LNP の製造方法は、別添のとおりである。

mRNA-1273 LNP 以降の製剤の製造工程は、mRNA-1273 LNP の希釈、清澄化、無菌ろ過、充てん、凍結・保管、試験からなる。

QbD の手法を利用し、CQA が特定されている (表 3)。

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	規格及び試験方法
確認試験 (mRNA)	規格及び試験方法
確認試験 (脂質)	規格及び試験方法
mRNA 含量	規格及び試験方法
mRNA 純度	規格及び試験方法
mRNA 不純物	規格及び試験方法
脂質含量	規格及び試験方法
脂質不純物	規格及び試験方法
RNA 封入率	規格及び試験方法
<i>In vitro</i> 翻訳	規格及び試験方法
pH	規格及び試験方法
浸透圧	規格及び試験方法
平均粒子径	規格及び試験方法
多分散指数	規格及び試験方法
不溶性微粒子	規格及び試験方法
採取容量	規格及び試験方法
エンドトキシン	規格及び試験方法
無菌	規格及び試験方法

重要工程として、mRNA-1273 LNP の [REDACTED] 工程が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

2.2.3.1 脂質混合物 の管理

脂質混合物 の規格及び試験方法として、[REDACTED]

[REDACTED] が設定されている。

2.2.3.2 mRNA-1273 LNP の管理

mRNA-1273 LNP の管理方法として、含量、性状、確認試験 [mRNA (塩基配列)、SM-102、コレステロール、DSPC 及び PEG2000-DMG (RP-HPLC/CAD)]、純度試験 [mRNA 純度及び目的物質由来不純物 (RP-HPLC)、脂質不純物 (RP-HPLC/CAD)]、RNA 封入率、pH、浸透圧、平均粒子径及び多分散指数、エンドトキシン、微生物限度、脂質含量 [SM-102、コレステロール、DSPC 及び PEG2000-DMG (RP-HPLC/CAD)]、定量法 [AEX-HPLC] が設定されている。

2.2.3.3 製剤 (mRNA-1273 製剤) の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 [mRNA (塩基配列)、SM-102、コレステロール、DSPC 及び PEG2000-DMG (RP-HPLC/CAD)]、純度試験 [mRNA 純度及び目的物質由来不純物 (RP-HPLC)、脂質不純物 (RP-HPLC/CAD)]、RNA 封入率、*in vitro* 翻訳 (SDS-PAGE)、pH、浸透圧、平均粒子径及び多分散指数 (動的光散乱法)、不溶性異物、不溶性微粒子、採取容量、エンドトキシン、無菌、脂質含量 [SM-102、コレステロール、DSPC 及び PEG2000-DMG (RP-HPLC/CAD)]、定量法 [AEX-HPLC] が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤 (mRNA-1273 製剤) で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット ^{a)}	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	-20±5°C	なりゆき	クロロブチル製ゴム栓 及びガラス製バイアル	6 カ月 ^{b,c)}

a) 国内市販予定製剤と製造所、製造スケール、製造方法等が異なるが、変更前後の品質同等性が確認されている。

b) 2~8°Cで30日間及び8~25°Cで12時間を含む。なお、製剤に保存剤が含まれていないため、最初に針を刺してから6時間後に廃棄する。

c) 24カ月まで継続予定。

以上より、製剤の有効期間は、クロロブチル製ゴム栓付きガラス製バイアルを用いて、紙箱による遮光下、-20±5°Cで保存するとき6カ月と設定された。

なお、脂質混合物 及び mRNA-1273 LNP の保存期間は、それぞれの長期保存試験 (パイロット3ロット) の結果から、いずれも-75±15°Cで保存するとき、3カ月と設定された。 新薬情報提供時に置き換え

2.R 機構における審査の概略

機構は、本剤の開発期間が短いこと等から、承認申請時及び審査中に提示されたデータや説明は限定的であったが、本剤を速やかに供給する必要性を考慮し、提出された資料に基づき本審査を行った。

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。また、海外市販用製剤で一貫したロット分析結果が得られており、製造所や製造スケールの異なる国内市販予定製剤との品質同等性が確認されていること等も考慮した。なお、本品目においては、MFに係る資料がMF登録者から別途提出されており、機構においてMFに関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

2.R.1 原薬の位置付けについて

本剤の承認申請時及び mRNA-1273 LNP の MF 登録時に、mRNA-1273 LNP が原薬として位置付けられていたことについて、機構は、抗原タンパク質を合成するためのテンプレートは mRNA であり、LNP は体内動態や mRNA の細胞内及び細胞質内への移行等に重要な役割を果たすとされていることから (Pharm Res 2021; 38: 473-8、Front Mol Biosci 2021; 8: 635245)、本剤の有効成分は mRNA (CX-024414) であると考え、原薬の位置づけを変更するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

mRNA は、単体の場合、標的細胞への取り込みが非効率であり、細胞外に残った mRNA は様々な酵素反応により分解されることから、mRNA 単体では活性を示すことができない。一方、LNP は、分解酵素の侵入を防ぐための脂質二重膜を形成し、標的細胞への取り込みを最適化するように設計されており、LNP の [] のわずかな変化でも、mRNA の活性を完全に阻害することが観察されている。本剤が生物学的機能を発揮するためには、mRNA と LNP が同時に存在する必要がある、 [] [] の組み合わせが生物活性に重大な影響を及ぼすことを考慮すると、mRNA-1273 LNP を原薬とすることが適切と考える。

機構は、申請者が説明している LNP の機能は、日本薬局方製剤総則における添加剤の使用目的と合致するものであること、ナノテクノロジー応用医薬品の開発に関するリフレクションペーパー¹⁵⁾ においても核酸等を有効成分とし、有効成分をナノサイズのキャリアに封入又は結合したものを製剤として取り扱っていること等からも、本剤の有効成分は、mRNA-1273 LNP ではなく mRNA (CX-024414) であるとして、適切に対応するよう申請者に求めた。

申請者は、mRNA (CX-024414) を本剤の原薬とすると述べた。

機構は、申請者の回答を了承した。なお、脂質混合物 及び mRNA-1273 LNP の申請時添付資料は、CTD3.2.P ではなく CTD3.2.S としてそれぞれ作成されていたが、本剤を速やかに供給する必要性を考慮し、本審査において、CTD モジュール 3 の構成については変更を求めなかった。新薬情報提供時に置き換え

2.R.2 原薬の不純物の管理について

申請者は、原薬の純度試験 [mRNA 純度及び目的物質由来不純物 (RP-HPLC)] において、主ピーク (有効成分) の前後に検出される不純物の種類及び当該不純物が mRNA 純度の測定に及ぼす影響について、以下のように説明した。

本試験は、異なるイオン対試薬を含む移動相での勾配溶出により、完全長 mRNA と、異なる長さのヌクレオチドである目的物質由来不純物を分離することができる試験法である。主ピーク直前のピークは [] [] であり、主ピーク直後のピークは [] [] [] であることが確認されている。これらの不純物は、 [] [] として検出されることから、 [] [] を算出することにより、不純物ピークの混入による主ピークへの影響を最小限にすることが可能と考える。

機構は、主ピークから十分に分離したピークによって不純物を管理することが望ましいと考えるが、少なくとも分離の程度の一貫性を担保するために、 [] [] [] 等を規定する必要はないか申請者に検討を求め、申請者は、今後検討すると述べた。

¹⁵⁾ ブロック共重合体ミセル医薬品の開発に関する厚生労働省/欧州医薬品庁の共同リフレクションペーパーの公表等について (平成 26 年 1 月 10 日付け薬食審査発 0110 第 1 号)、「核酸 (siRNA) 搭載ナノ製剤に関するリフレクションペーパー」について (平成 28 年 3 月 28 日付け事務連絡) 等

また、申請者は、SEC を用いた試験により RNA 多量体を管理する必要性について、以下のように説明した。

RNA 多量体は、[] であり、本原薬と同様に、[] [] [] の検討によって、RNA 多量体が [] を有することが示されている。すなわち、[] [] [] が、単量体と二量体で大きく変わらなかったことから、mRNA の多量体の存在は翻訳に影響を及ぼさないと考えられる。したがって、RNA 多量体を [] として管理する必要はなく、原薬の規格及び試験方法に設定している [] [] ([]) において、RNA 多量体が [] を含めて測定し、[] [] として管理することが適切と考える。

機構は、mRNA 純度及び目的物質由来不純物、5'-Cap 付加体率、ポリ A 鎖付加体率及び [] [] [] の規格値について、製造実績を踏まえ、より厳格に設定すること、また、残留 DNA の規格値についても、製造工程における除去能及び製造実績を踏まえて厳格に設定することを検討するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

現在、世界各国で本剤の製造販売承認申請が行われていること、実生産スケールでの製造実績が限られていることから、現時点で規格値を変更することは困難であるが、今後、製造実績が得られた段階で、最終的な規格値を設定する予定である（2021 年 6 月頃）。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、二本鎖 RNA の管理については、別添のとおりである。

2.R.3 生物活性の管理について

機構は、本剤の力価を評価するために、抗原タンパク質の発現誘導活性（生物活性）を定量的に管理する試験を、製剤の規格及び試験方法として設定する必要はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

製剤の *in vitro* 翻訳試験において、mRNA (CX-024414) にコードされた目的タンパク質に相当する分子量のバンド及びロット間のバンドパターンの一貫性を確認することにより、翻訳された抗原タンパク質の同一性を管理している。これに加えて、RNA 含量、mRNA 純度及び LNP の生物物理学的特性を管理することにより、治験薬ロットと同等であることを確認できると考えることから、抗原タンパク質の発現を定量的に管理する試験は不要と考える。なお、[] の製法変更前後の同等性を評価する特性解析試験として、細胞を用いたタンパク質発現試験を実施している。

機構は、製剤の規格及び試験方法に設定されている *in vitro* 翻訳試験は定性的な試験であり、本剤の力価を定量的に評価できる試験ではないと考える。また、本剤が生物学的機能を発揮するためには、mRNA と LNP が同時に存在する必要がある旨、LNP の [] がタンパク質発現レベル、免疫原性及び活性を有意に調節する旨、[] のわずかな変化でも mRNA の活性を完全に阻害することが観察されている旨等を申請者が説明していることを踏まえると、製剤の *in vitro* 翻訳、RNA 含量、mRNA 純度、LNP の試験等によって、本剤の力価としての生物活性を管理することは困難と考える。機構は、LNP の作用（細胞への効率的な取り込み等）を含めた生物活性の評価が可能な試験を設定することが重要と考えることから、[] の特性解析試験として実施している細胞を用いたタンパク質発現試験等、力価試験として適切な試験を、製剤の規格及び試験方法に設定することを検討するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。

で実施している細胞を用いたタンパク質発現試験は、細胞に を添加して培養し、細胞に取り込まれた mRNA (CX-024414) により に発現した抗原タンパク質を、により定量する試験であり、一定の分析能 (真度、精度、直線性及び特異性) を有することが確認されている。本試験を、製剤の工程管理試験として設定し、生物活性を定量的に管理する。今後、製剤ロットのデータを収集し、試験方法の分析能の評価を継続して行うとともに、製造実績が得られた段階で、管理値の適切性を再検討する。また、本試験を用いて製剤の有効期間内の安定性を評価すること、今後、製剤の有効期間を延長する場合は、本試験の結果も含めて安定性を説明できるようにすること並びに製剤の規格及び試験方法として設定することについても、引き続き検討する。

機構は、申請者の説明を了承した。

2.R.4 製剤の不純物等の管理について

申請者は、製剤の純度試験 [mRNA 純度及び目的物質由来不純物 (RP-HPLC)] の規格値の妥当性について、以下のように説明した。

製剤の mRNA 純度の規格値は、海外第Ⅲ相臨床試験における接種時点の mRNA 純度 () で、有効性が示されたこと等に基づき設定した。mRNA 純度の低下は、有効性に影響を及ぼす可能性はあるが、mRNA の分解生成物は天然のヌクレオチドで構成されるものであり、内因性 RNA と同じ代謝経路で分解されるため、不純物量の増加や不純物の種類の変動が、製剤の安全性プロファイルに影響を及ぼすことはないと考えられる。なお、海外市販用製剤 ロットについて、出荷時の mRNA 純度はロット間で一貫しており、平均値及び標準偏差はそれぞれ % 及び % であった。また、個々の不純物の量及び種類にも変動は認められなかった。

機構は、現在までの製造実績に加えて、長期保存試験 (保存期間 6 カ月) において mRNA 純度に経時的な変化が認められていないこと等から、mRNA 純度及び目的物質由来不純物 (RP-HPLC) の規格値を厳格に設定することを検討するよう申請者に求めた。

申請者は、欧州では、保存時等における mRNA 純度の損失を考慮し、出荷時規格をより厳格に設定しているが、本邦においても出荷時点の mRNA 純度の管理を するとともに、今後、実生産スケールでの製造実績等を踏まえて、mRNA 純度及び個々の不純物の規格値を見直すと説明した (2021 年 6 月予定)。

また、機構は、RNA 封入率及び個々の脂質不純物の規格値についても、製造実績を踏まえ、より厳格に設定することを検討するよう申請者に求め、申請者は、今後検討すると述べた。

機構は、mRNA 純度の規格下限値は、現在までの製造実績と比べて低く、下限値をより高い値に設定する余地があると考えられるが、海外市販用製剤のロット分析結果等からロット間の一貫性が認められていること、出荷時点の管理が されたこと等を考慮し、現在の COVID-19 流行状況及び本剤の社会的必要性から、規格値等の再検討が事後的になることはやむを得ないと判断した。

2.R.5 新添加剤について

製剤には、添加剤として、使用前例がない SM-102 及び PEG2000-DMG、「特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物の取扱いについて」(平成 21 年 6 月 23 日付け事務連絡)におい

て特定の製剤でのみ使用が認められている DSPC、筋肉内接種における使用前例量を超えるコレステロール並びに筋肉内接種での使用前例がないトロメタモール塩酸塩が含まれている。

SM-102 は [REDACTED]、PEG2000-DMG は [REDACTED]、DSPC は [REDACTED]、コレステロールは [REDACTED] 目的で使用されている。

2.R.5.1 規格及び試験方法並びに安定性について

SM-102、PEG2000-DMG、DSPC 及びコレステロールの規格及び試験方法について、機構は、各脂質の使用目的を達成するために重要な品質特性を説明した上で、それらの品質特性が適切に管理されていることを説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

SM-102 は [REDACTED] 脂質であり、これらの機能を発揮する上で重要な [REDACTED] を、SM-102 の CMA としている。また、SM-102 の [REDACTED] 可能性があるため、CMA である。一方、PEG2000-DMG は、 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]。また、 [REDACTED] は PEG2000-DMG の CMA である。さらに、 [REDACTED] は、PEG2000-DMG に加えて、DSPC 及びコレステロールにおいても CMA である。各脂質成分の純度は、mRNA-1273 製剤の製造のための mRNA-1273 LNP の出荷試験（脂質不純物）として管理し、 [REDACTED] [REDACTED] において管理している。

機構は、SM-102 の [REDACTED] は、mRNA と反応して脂質付加物を生成するとされていること、 [REDACTED] PEG2000-DMG の規格に、 [REDACTED] が設定されていないこと並びにコレステロールの [REDACTED] が、 [REDACTED] 管理可能であるのか不明瞭であったことから、各脂質において管理を追加する必要はないか、申請者に検討を求めた。

申請者は以下のように説明した。

SM-102 の [REDACTED] の試験は、 [REDACTED] [REDACTED] と試験条件等が異なることから、当該試験を速やかに追加し、製造実績が蓄積した段階で規格値設定の必要性を検討する。また、PEG2000-DMG は、 [REDACTED]、今後、 [REDACTED] の管理を追加することを検討する。なお、コレステロールは、 [REDACTED] に加えて、 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] への適合も確認しており、これによって CMA である [REDACTED] を管理可能と考えることから、当該試験を追加する。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、SM-102 及び [REDACTED] PEG2000-DMG については、2021 年 5 月に、分析法バリデーションに関する資料が提出される予定である。また、各脂質の安定性、トロメタモール塩酸塩の規格及び試験方法並びに安定性については、提出された資料から問題はないと判断した。

2.R.5.2 安全性について

申請者は、SM-102、PEG2000-DMG、コレステロール及びトリモタモール塩酸塩の単回投与毒性、反復投与毒性、遺伝毒性及び生殖発生毒性について、提出された毒性試験成績（CTD 4.2.3.2-1~6、4.2.3.3.1-1~4、4.2.3.3.2-1、4.2.3.5.3-1、4.2.3.7.7）等から、安全性に懸念がないと説明している。

機構は、以下のように考える。

本新添加剤については、いずれも本剤の製剤特性を担保するために必要と考えられる。また、本添加剤を含む他の mRNA-LNP 製剤を用いたラットにおける反復筋肉内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1~4、4.2.3.2-6）では、肝細胞の単細胞壊死及び空胞化並びに精嚢上皮の単細胞壊死が認められているが、いずれも毒性学的意義は低いと考えられる（5.R.1 参照）ため、これらの添加剤を本剤に使用することは受け入れ可能と考える。しかしながら、SM-102 及び PEG2000-DMG は使用前例がない添加剤であり、他の mRNA-LNP 製剤を用いたラットにおける反復筋肉内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1~6）では長期の安全性が評価されていないことから、これらの添加剤は、本剤の用法・用量に限った使用とすべきであり、使用前例として取り扱わないことが適切と判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験成績が提出された。なお、本剤又は本薬の用量は mRNA 量として示す。

3.1 効力を裏付ける試験

提出された試験の概略（評価資料）は表 5 のとおりである。

表 5 効力を裏付ける試験の概略（評価資料）

細胞又は動物 雌雄	例数	添加量又は用法・用量 投与経路：いずれも筋肉内投与	主な評価項目 (結果概要の項番号)	添付資料 CTD
HEK293T 細胞	–	・本薬 0.003125、0.00625、0.0125、0.025、0.05、0.1、0.2 µg	<i>in vitro</i> 抗原発現 ^{a)} (3.1.1.1)	4.2.1.1.9 MOD-
BALB/c マウス 雌	本剤群：各群 6 PBS 群：4	・本剤 2、10 µg ・PBS 単回	<i>in vivo</i> 抗原発現 ^{b)} (3.1.1.2)	4112.1273
BALB/c マウス 若齢 雌	本剤 10 µg 群、 SARS-CoV-2 S タ ンパク質+アジュ バント群：各群 8 本剤 1 µg 群：7 PBS 群：3	・本剤 1、10 µg ・SARS-CoV-2 S タンパク質 10 µg+アジュバント ^{c)} ・PBS 2回 (14 日間隔)	抗体産生 ^{d)} (3.1.2.1) T 細胞応答 ^{e)} (3.1.2.2)	4.2.1.1.2 MOD3937
BALB/c マウス 若齢 雌	<MOD-3938> 本剤 0.08 µg 群、PBS 群：各群 4 他の本剤群：各群 8 <MOD-3940> 本剤群：各群 8 PBS 群：8	・本剤 0.0025、0.005、0.01、0.02、0.04、0.08、0.16、0.32、0.63、1.25、2.5、5、10、20 µg ・PBS 2回 (21 日間隔)	抗体産生 ^{f)} (3.1.2.1) T 細胞応答 ^{g)} (3.1.2.2)	4.2.1.1.3 MOD3938 / MOD3940
BALB/cJ マウス 若齢 雌	各群 30	・本剤 0.1、1 µg ・二重不活化 SARS-CoV 0.2、1 µg+アジュバント ^{c)} ・SARS-CoV-2 変性 S タンパク質 0.2、1 µg+アジュバント ^{c)} ・PBS 2回 (21 日間隔)	抗体産生 ^{h)} (3.1.2.1) T 細胞応答 ⁱ⁾ (3.1.2.2) 感染防御/発症予防 (3.1.3)	4.2.1.1.4 VRC05
BALB/c マウス 老齢 (約 1 年齢) 雌	各群 10	・本剤 0.1、1 µg ・二重不活化 SARS-CoV 0.1 µg+アジュバント ^{c)} ・PBS 2回 (21 日間隔)	抗体産生 ^{j)} (3.1.2.1) T 細胞応答 ^{k)} (3.1.2.2) 感染防御/発症予防 (3.1.3)	4.2.1.1.5 VRC02
シリアンハムスタ ー 雌	各群 15	・本剤 1、5、25 µg、2回 (21 日間隔) ・本剤 25 µg 又は PBS、単回	抗体産生 ^{l)} (3.1.2.1) 感染防御/発症予防 (3.1.3)	4.2.1.1.6 UTMB01
アカゲザル 雌雄	各群 8	・本剤 10、100 µg ・PBS 2回 (4 週間隔)	抗体産生 ^{m)} (3.1.2.1) T 細胞応答 ⁿ⁾ (3.1.2.2) 感染防御/発症予防 (3.1.3)	4.2.1.1.7 VRC04
アカゲザル 雌雄	各群 6	・本剤 2.5、30 µg ・PBS ・ノンコーディング mRNA 100 µg 2回 (4 週間隔) ・本剤 100 µg、単回	抗体産生 ^{o)} (3.1.2.1) T 細胞応答 ^{p)} (3.1.2.2) 感染防御/発症予防 (3.1.3)	4.2.1.1.8 VRC07

a) 試料採取日：24、48 及び 72 時間後

b) 試料採取日：24、48 及び 72 時間後

c) 水酸化アルミニウム

d) 試料採取日：2 回目投与 13 日後

e) 試料採取日：2 回目投与 18 日後

f) 試料採取日：2 回目投与前日及び 14 日後

g) 試料採取日：2 回目投与 14 日後

h) 試料採取日：2 回目投与 14 日後及び 17 日後

i) 試料採取日：1 回目投与 14 日後及び 2 回目投与 14 日後

j) 試料採取日：ウイルス曝露 2 日及び 4 日後

k) 試料採取日：2 回目投与前日及び 20 日後

l) 試料採取日：1 回目投与 1 週前、投与日、投与 2 週、4 週、6 週、8 週後、ウイルス曝露日、7 日及び 14 日後

m) 試料採取日：1 回目投与 8 週後、ウイルス曝露 2 日及び 4 日後

n) 試料採取日：1 回目投与 1 週前、投与日、投与 2 週、4 週、6 週、7 週後、ウイルス曝露 2 日、4 日及び 7 日後

o) 試料採取日：1 回目投与 6 週後

3.1.1 抗原発現 (CTD 4.2.1.1.9)

3.1.1.1 *in vitro*

SARS-CoV-2 S タンパク質¹⁶⁾ をコードした mRNA を、トランスフェクション試薬を用いて HEK293T 細胞内に導入し、S タンパク質抗原の発現がフローサイトメトリーで評価された。その結果、細胞表面に抗原が発現し、抗原の発現は 72 時間後まで確認された。

3.1.1.2 *in vivo*

BALB/c マウスに本剤を単回投与し、S タンパク質抗原の発現がフローサイトメトリーで評価された。その結果、脾臓とリンパ節から分離した形質細胞様樹状細胞及び従来型樹状細胞において、抗原の発現が確認された。抗原の発現量は、形質細胞様樹状細胞と従来型樹状細胞とで違いはなかった。

3.1.2 免疫原性

3.1.2.1 抗体産生 (CTD 4.2.1.1.2~8)

本剤投与後の血清中の S タンパク質特異的抗体価及び中和抗体価又は ACE2 受容体に対する結合阻害作用が検討された。各抗原特異的抗体 (ELISA 法) 及び中和抗体 (シールドウイルス¹⁷⁾ 若しくは SARS-CoV-2 を用いるルシフェラーゼレポーターアッセイ又は SARS-CoV-2 を用いるプラーク減少法)、又は ACE2 受容体との結合阻害作用 (電気発光法) を検討した結果は以下のとおりである。

マウスを用いた各試験において、本剤投与後の各測定時点で、S タンパク質特異的抗体及び中和抗体 (シールドウイルスを用いたルシフェラーゼレポーターアッセイ) の誘導が確認された。また、S タンパク質特異的抗体、S1 タンパク質特異的抗体、RBD 特異的抗体又は NTD 特異的抗体並びに中和抗体の用量依存的な誘導が確認された (CTD 4.2.1.1.3)。

ハムスターを用いた試験において、本剤投与後の各測定時点で、S タンパク質/RBD 特異的抗体及び中和抗体 (SARS-CoV-2 を用いるプラーク減少法) が確認され、各抗体価はいずれの用量でも 1 回目投与後よりも 2 回目投与後で高値であった。2 回目投与群の中和抗体価はいずれの用量でも、回復者血清¹⁸⁾ の中和抗体価よりも高値であったが、本剤 25 µg 単回投与群では低値であった。

サルを用いた各試験において、本剤投与後の各測定時点で、本剤投与による S タンパク質特異的抗体、RBD 特異的抗体又は S1 タンパク質の NTD 特異的抗体価、ACE2 特異的抗体価及び中和抗体 (シールドウイルス又は SARS-CoV-2 を用いたルシフェラーゼレポーターアッセイによる) の誘導が確認された。S タンパク質特異的抗体、中和抗体価及び ACE2 結合阻害能は、いずれも本剤 30 µg 2 回目投与群、本剤 100 µg 単回投与群、本剤 2.5 µg 2 回目投与群の順に高く、本剤 30 µg 2 回目投与群で回復者血清¹⁹⁾ よりも高値であった (CTD 4.2.1.1.8)。

¹⁶⁾ S タンパク質を融合前の立体構造に安定化させるため、heptad repeat 1 ドメイン内に 2 つのプロリン置換を有するように修飾した完全長の SARS-CoV-2 S タンパク質

¹⁷⁾ SARS-CoV-2 (Whuhan-1 株) 由来 S タンパク質遺伝子及びルシフェラーゼレポーター遺伝子を挿入したレンチウイルス

¹⁸⁾ COVID-19 罹患歴があり、検査による SARS-CoV-2 感染の確認後 1~2 カ月経過した 18~55 歳のドナー 6 例から採取された血清検体

¹⁹⁾ COVID-19 罹患歴があり、検査による SARS-CoV-2 感染の確認後 1~2 カ月経過した 18~84 歳のドナー 42 例から採取された血清検体

3.1.2.2 T細胞応答（CTD 4.2.1.1.2～5、4.2.1.1.7～8）

本剤投与後のマウスの脾臓細胞又はサル末梢血単核球を、S1及びS2ペプチドプールにより刺激した後、サイトカイン応答（マウス：マルチプレックス法、マウス及びサル：フローサイトメトリー／細胞内免疫染色法）を検討した結果は以下のとおりである。

本剤投与後のマウス脾臓細胞において、CD4陽性T細胞応答及びCD8陽性T細胞応答が認められ、Th1関連サイトカイン（IFN- γ 、TNF- α 及びIL-2）がTh2関連サイトカイン（IL-4、IL-5及びIL-13）よりも高値であった。

本剤投与後のサル末梢血単核球において、CD4陽性T細胞応答及び低いCD8陽性T細胞応答が認められ、Th1関連サイトカイン（IFN- γ 、TNF- α 及びIL-2）が認められ、Th2関連サイトカイン（IL-4、IL-5及びIL-13）は低値又は検出限界以下であった。また、Sタンパク質刺激により、CD40L発現CD4陽性T細胞並びにIL-21産生CD4陽性T細胞の誘導が認められた。

3.1.3 攻撃試験による感染防御／発症予防効果の検討（CTD 4.2.1.1.4～8）

本剤投与後のマウス、ハムスター及びサルにおける、SARS-CoV-2曝露後の感染防御／発症予防効果の検討結果は表6のとおりである。これらの結果から、本剤のSARS-CoV-2に対する感染防御／発症予防効果が確認されたと申請者は説明している。

表6 攻撃試験の結果の概要^{a)}

動物 (例数/群)	本剤の用法・用量、 ウイルス曝露方法	主な結果の概要	添付資料 CTD
BALB/cJ マウス 若齢 (雌20)	本剤0.1又は1 μ gを21日間 隔で2回筋肉内投与 本剤2回目投与4週後にマウス 馴化SARS-CoV-2 ^{b)} (1 \times 10 ⁴ PFU/body)を鼻腔内接種	ウイルスRNA(肺及び鼻甲介)： 0.1 μ g群では、ウイルス曝露2日及び4日後の肺及び鼻腔内のいずれでもウイルスが検出されたが、4日後でより低値であった。1 μ g群では、ウイルス曝露2日後の鼻腔内に低値で検出されたが、それ以外のいずれの測定時点及び検体でも検出限界以下であった。 肺出血(ウイルス曝露7日後)： 陰性対照群では、1匹を除き肺出血の所見がみられたが、0.1 μ g群及び1 μ g群(1匹を除く)では、肺出血の所見はみられなかった。 肺組織学的検査(剖検日：ウイルス曝露4日後)： 陰性対照群では、中等度～重度の炎症所見、ウイルス抗原陽性細胞がびまん性に認められた。 0.1 μ g群では、軽度～中等度、1 μ g群は軽微～軽度の炎症所見が認められたが、好酸球優位の炎症反応は認められず、ウイルス抗原陽性細胞の減少又は消失が認められた。	4.2.1.1.4 VRC05
BALB/c マウス 老齢 (雌10)	本剤0.1又は1 μ gを21日間隔 で2回筋肉内投与 本剤2回目投与4週後にマウス 馴化SARS-CoV-2 ^{b)} (1 \times 10 ³ PFU/body)を鼻腔内接種	ウイルスRNA(肺及び鼻甲介)： 0.1 μ g群では、ウイルス曝露2日及び4日後の肺及び鼻腔内のいずれでもウイルスが検出されたが、肺では4日後でより低値であった。1 μ g群は、2日後には数例でウイルスが検出されたが、肺に低値で検出された1例を除き4日後には検出限界以下となった。 肺出血(ウイルス曝露4日後)： 陰性対照群、0.1 μ g群(1匹を除く)では肺出血の所見がみられたが(0.1 μ g群は陰性対照群よりも範囲が減少)、1 μ g群では肺出血の所見はみられなかった。 肺の病理組織学的検査(剖検日：ウイルス曝露4日後)： 陰性対照群では、中等度から重度の炎症所見、ウイルス抗原陽性細胞がびまん性に認められた。 0.1 μ g群では炎症が認められたが、陰性対照群と比較してウイルス抗原陽性細胞の減少が認められた。 1 μ g群でも炎症が認められたが、ウイルス抗原陽性細胞は認められなかった。	4.2.1.1.5 VRC02

動物 (例数/群)	本剤の用法・用量、 ウイルス曝露方法	主な結果の概要	添付資料 CTD																																																		
シリアンハムスター (雌 15)	<p>・本剤 25 µg を 1 回筋肉内投与 ・本剤 1、5 又は 25 µg を 21 日間隔で 2 回筋肉内投与</p> <p>本剤 2 回目投与 21 日後 (単回投与群は本剤投与 42 日後) に USA-WA1/2020 株 (1 × 10⁵ PFU/body) を鼻腔内接種</p>	<p>ウイルス RNA (肺及び鼻甲介) : ウイルス曝露 4 日後には、2 回投与群のいずれの用量でもウイルス RNA は検出限界以下であった。ウイルス複製の指標となる sgRNA は、肺では 1 µg 群の 1 例を除き、検出限界以下、鼻甲介では陰性対照群と比較して減少した。単回投与群では、ウイルス RNA は 1 例を除き検出限界以下であったが、sgRNA は肺及び鼻甲介のいずれも観察された。</p> <p>肺の病理組織学的検査 (剖検日: ウイルス曝露 2、4 及び 14 日後) : 陰性対照群では、ウイルス曝露 4 日後より中等度の炎症が認められ、ウイルス曝露 14 日後まで持続した。 本剤 2 回投与群では、陰性対照群よりも軽度の炎症であった。ウイルス曝露 4 日後にはウイルス抗原が検出されない又はわずかに検出された。 単回投与群では、投与局所にびまん性の炎症又は多巣性の炎症が認められたが、陰性対照群よりも軽度であった。</p>	4.2.1.1.6 UTMB01																																																		
アカゲザル (雌雄 8)	<p>本剤 10 又は 100 µg を 4 週間隔で 2 回筋肉内投与 本剤 2 回目投与 4 週後に USA-WA1/2020 株 (7.6 × 10⁵ PFU/body) を鼻腔及び気管内接種</p>	<p>ウイルス RNA (各群 8 例) : 本剤群のいずれの用量でも陰性対照群よりもウイルス RNA (sgRNA) コピー数及び検出動物数は減少した。</p> <p>表 ウイルス RNA の検出例数</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>検体</th> <th>1 日目</th> <th>2 日目</th> <th>4 日目</th> <th>7 日目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">本剤 10 µg</td> <td>BAL 液</td> <td>—</td> <td>1 例</td> <td>1 例</td> <td>0 例</td> </tr> <tr> <td>鼻腔スワブ</td> <td>4 例</td> <td>5 例</td> <td>2 例</td> <td>0 例</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">本剤 100 µg</td> <td>BAL 液</td> <td>—</td> <td>1 例</td> <td>0 例</td> <td>0 例</td> </tr> <tr> <td>鼻腔スワブ</td> <td>3 例</td> <td>0 例</td> <td>1 例</td> <td>0 例</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">陰性対照 (PBS)</td> <td>BAL 液</td> <td>—</td> <td>8 例</td> <td>4 例</td> <td>1 例</td> </tr> <tr> <td>鼻腔スワブ</td> <td>6 例</td> <td>6 例</td> <td>4 例</td> <td>0 例</td> </tr> </tbody> </table> <p>肺の病理組織学的検査 (各群 4 例、剖検日: ウイルス曝露後 7 又は 8 日目) 陰性対照群は気道と肺胞に中等度から重度の炎症、肺に炎症性細胞の浸潤が認められた。 10 µg 群は気道と肺胞に軽度の炎症が認められ、1 例にウイルス抗原が検出された。 100 µg 群は明らかな炎症所見及びウイルス抗原は認められなかった。</p>	投与群	検体	1 日目	2 日目	4 日目	7 日目	本剤 10 µg	BAL 液	—	1 例	1 例	0 例	鼻腔スワブ	4 例	5 例	2 例	0 例	本剤 100 µg	BAL 液	—	1 例	0 例	0 例	鼻腔スワブ	3 例	0 例	1 例	0 例	陰性対照 (PBS)	BAL 液	—	8 例	4 例	1 例	鼻腔スワブ	6 例	6 例	4 例	0 例	4.2.1.1.7 VRC04											
投与群	検体	1 日目	2 日目	4 日目	7 日目																																																
本剤 10 µg	BAL 液	—	1 例	1 例	0 例																																																
	鼻腔スワブ	4 例	5 例	2 例	0 例																																																
本剤 100 µg	BAL 液	—	1 例	0 例	0 例																																																
	鼻腔スワブ	3 例	0 例	1 例	0 例																																																
陰性対照 (PBS)	BAL 液	—	8 例	4 例	1 例																																																
	鼻腔スワブ	6 例	6 例	4 例	0 例																																																
アカゲザル (雌雄 6)	<p>・本剤 2.5 又は 30 µg を 4 週間隔で 2 回筋肉内投与 ・本剤 100 µg を 1 回筋肉内投与</p> <p>本剤 2 回目投与 4 週後 (単回投与群は投与 8 週後) に USA-WA1/2020 株 (7.6 × 10⁵ PFU/body) を鼻腔及び気管内接種</p>	<p>ウイルス RNA (各群 6 例) : 本剤群のいずれの用量でも陰性対照群よりもウイルス RNA (sgRNA) コピー数及び検出動物数は減少した。</p> <p>表 ウイルス RNA の検出例数</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>検体</th> <th>1 日目</th> <th>2 日目</th> <th>4 日目</th> <th>7 日目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">本剤 2.5 µg</td> <td>BAL 液</td> <td>—</td> <td>3 例</td> <td>0 例</td> <td>0 例</td> </tr> <tr> <td>鼻腔スワブ</td> <td>2 例</td> <td>4 例</td> <td>1 例</td> <td>0 例</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">本剤 30 µg</td> <td>BAL 液</td> <td>—</td> <td>1 例</td> <td>0 例</td> <td>0 例</td> </tr> <tr> <td>鼻腔スワブ</td> <td>0 例</td> <td>1 例</td> <td>0 例</td> <td>0 例</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">本剤 100 µg (単回)</td> <td>BAL 液</td> <td>—</td> <td>0 例</td> <td>0 例</td> <td>0 例</td> </tr> <tr> <td>鼻腔スワブ</td> <td>0 例</td> <td>2 例</td> <td>0 例</td> <td>0 例</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">陰性対照 (PBS)</td> <td>BAL 液</td> <td>—</td> <td>6 例</td> <td>1 例</td> <td>0 例</td> </tr> <tr> <td>鼻腔スワブ</td> <td>3 例</td> <td>4 例</td> <td>2 例</td> <td>1 例</td> </tr> </tbody> </table> <p>肺の病理組織学的検査 (各群 6 例、剖検日: ウイルス曝露後 7~9 日目) 陰性対照群では、中度から重度の炎症が認められ、全例でウイルス抗原が検出された。 2.5 µg 群では、炎症がない又は軽度の炎症が認められ、3 例にウイルス抗原が検出された。 30 µg 群では、炎症がない又は軽度の炎症が認められ、ウイルス抗原は検出されなかった。 100 µg 単回群では、炎症がない又は軽度の炎症が認められ、2 例にウイルス抗原が検出された。</p>	投与群	検体	1 日目	2 日目	4 日目	7 日目	本剤 2.5 µg	BAL 液	—	3 例	0 例	0 例	鼻腔スワブ	2 例	4 例	1 例	0 例	本剤 30 µg	BAL 液	—	1 例	0 例	0 例	鼻腔スワブ	0 例	1 例	0 例	0 例	本剤 100 µg (単回)	BAL 液	—	0 例	0 例	0 例	鼻腔スワブ	0 例	2 例	0 例	0 例	陰性対照 (PBS)	BAL 液	—	6 例	1 例	0 例	鼻腔スワブ	3 例	4 例	2 例	1 例	4.2.1.1.8 VRC07
投与群	検体	1 日目	2 日目	4 日目	7 日目																																																
本剤 2.5 µg	BAL 液	—	3 例	0 例	0 例																																																
	鼻腔スワブ	2 例	4 例	1 例	0 例																																																
本剤 30 µg	BAL 液	—	1 例	0 例	0 例																																																
	鼻腔スワブ	0 例	1 例	0 例	0 例																																																
本剤 100 µg (単回)	BAL 液	—	0 例	0 例	0 例																																																
	鼻腔スワブ	0 例	2 例	0 例	0 例																																																
陰性対照 (PBS)	BAL 液	—	6 例	1 例	0 例																																																
	鼻腔スワブ	3 例	4 例	2 例	1 例																																																

- a) いずれの試験の本剤群でも、S タンパク質特異的抗体及び中和抗体産生が確認されている (3.1.2.1 参照)。
b) 野生型 SARS-CoV-2 はマウスに感染しないため、マウスに感染するよう馴化された株が用いられた。この株は若齢マウスに感染すると軽度の症状を誘発し、高齢マウスではより重度の症状を示す (Nature 2020; 586: 560-6)。

3.2 安全性薬理試験

本剤を用いた安全性薬理試験は実施されていないが、本剤の安全性薬理は、ラット反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2)、生殖発生毒性試験 (CTD 4.2.3.5.3) における一般状態観察等で評価され、申請者は、本

剤投与による心血管系、呼吸器系、中枢神経系等の生理機能への影響は認められていないと説明している。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本剤の作用機序について

機構は、本剤の作用機序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。

本剤は、マウスへの筋肉内投与により脾臓及びリンパ節の樹状細胞に S タンパク質抗原の発現 (3.1.1.2 参照)、各種動物モデルにおいて、SARS-CoV-2 特異的抗体産生並びに CD8 陽性 T 細胞及び CD4 陽性 T 細胞応答を誘導し、SARS-CoV-2 曝露に対する一定の感染防御効果が確認された (3.1.2 及び 3.1.3 参照)。

本剤は抗原提示細胞に取り込まれ、自然免疫受容体を活性化するとともに、細胞質中では本剤の mRNA が翻訳されて S タンパク質抗原が発現する。S タンパク質抗原は、自然免疫系の活性化により B 細胞及び T 細胞を活性化する。B 細胞により産生される抗体は、気道及び全身のウイルスを中和し、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞は気道の感染細胞を標的とすることで、感染予防効果を示すと考えられる。

機構は、本剤の作用機序に関する申請者の説明を了承した。

3.R.2 疾患増強リスクについて

機構は、本剤接種による免疫応答により、SARS-CoV-2 感染時の症状がワクチン非接種時よりも増強するリスク (疾患増強リスク) 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。

ワクチン関連疾患増強は、二つの主要な発現機序が知られている (Front Microbiol 2018; 9: 2991、Vaccine 2009; 27: 505-12)。一つ目の機序として、初回感染時に免疫複合体形成又は補体活性化を伴う好中球と好酸球を含む骨髄系細胞により、Th2 優位な免疫応答を引き起こすことが考えられている。Th2 優位な免疫応答として、IL-4、IL-5 及び IL-13 の高値、好中球及び好酸球浸潤を伴う局所的な炎症、免疫複合体の沈着並びに肺の炎症及び閉塞を特徴とする所見が認められる。二つ目の機序として、結合能を有するが中和活性の低い抗体に起因する抗体依存性免疫増強 (ADE) が考えられ、当該抗体の結合により、Fcγ 受容体を介したウイルスのマクロファージへの侵入が促進され、ウイルス血症が加速し重症化を引き起こす可能性が示唆されている。

複数の動物種を用いた試験で、本剤投与により、高い中和活性及び Th1 優位なサイトカインの産生が認められた (3.1.2 参照)。また、マウスの試験において、本剤により産生された IgG のサブクラスは、疾患増強モデルとされるアルミニウムアジュバントと抗原を組み合わせた際の免疫反応と比較して、Th1 優位な IgG のサブクラスであることが確認された。本剤接種後のマウス、ハムスター及びサルを用いた攻撃試験では、ウイルス量の増加は認められず、肺の病理組織学的評価でも、陰性対照群と比較して炎症、免疫複合体の沈着及び免疫細胞浸潤の減少が認められ、好中球及び好酸球優位の顕著な炎症反応も認められなかった (3.1.3 参照)。以上の結果から、非臨床薬理の観点からは本剤接種による疾患増強リスクは低いと考える。

機構は、薬理の観点からの申請者の説明を了承するが、ヒトでの疾患増強リスクについては、7.R.3.4 で引き続き検討する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤又は本薬を用いた非臨床薬物動態試験は実施されていない。

サイトメガロウイルスの6種類の糖タンパク質 (gB、gH、gL、UL128、UL130 及び UL131A) をそれぞれコードする mRNA (各 mRNA の目標質量比 1 : 1 : 1 : 1 : 1) を、本剤の LNP と同じ組成の LNP に封入した mRNA-1647 を用いた生体内分布試験の成績が提出された。

ラットの血漿及び組織中の mRNA の濃度は分岐 DNA を用いたハイブリダイゼーション法 (定量下限 : gB 及び UL130 をコードする mRNA では 0.05 ng/mL、gH、gL、UL128 及び UL131A をコードする mRNA では 0.01 ng/mL) により測定された。

なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示している。

4.1 分布

4.1.1 ラットの生体内分布 (CTD 4.2.2.3.1)

ラット (雄 5 例/時点) に mRNA-1647 が 6 種類の mRNA の総 RNA 量として 100 µg 単回筋肉内投与 (大腿側部) され、投与前及び投与 2~120 時間後までの計 7 時点において血漿中及び各組織中 (筋肉 (投与部位)、膝窩リンパ節、腋窩リンパ節、脳、眼、骨髄、心臓、肺、腎臓、肝臓、脾臓、精巣、胃及び空腸) の mRNA 濃度が測定された。

血漿では、mRNA-1647 を構成する 6 種類の mRNA はいずれも投与 2 時間後に最高値を示し、gB、gL、UL128、UL130 及び UL131A をコードする mRNA は投与 48 時間後に検出限界以下、gH をコードする mRNA は投与 120 時間後に検出限界値又は検出限界以下となった。

組織中の mRNA は、腎臓以外のすべての検討組織で検出された。mRNA 濃度は筋肉 (投与部位)、膝窩リンパ節、腋窩リンパ節、脾臓の順に高く、これらの組織では 120 時間後でも検出可能であり、血漿中 AUC_{0-t} に対する組織中 AUC_{0-t} の比はそれぞれ 939、201、62.8 及び 13.4、消失半減期 (6 種類の mRNA の消失半減期の平均値) はそれぞれ 14.9 時間、34.8 時間、31.1 時間及び 63.0 時間であった。その他の組織では 24~72 時間後には検出下限未満となった。

4.R 機構における審査の概略

提出された資料及び以下の検討より、機構は、本剤に関する非臨床薬物動態に、特段の問題はないと判断した。

4.R.1 本剤の非臨床薬物動態について

申請者は、本剤の非臨床薬物動態について、以下のように説明した。

本申請時に提出した非臨床薬物動態試験の被験物質である mRNA-1647 は、本剤に含まれる LNP と同じ製造方法及び組成の LNP に mRNA を封入した製剤である。通常、mRNA は生体内に投与されると、生体内の核酸と同様に速やかに代謝されるが、LNP に封入することで mRNA が代謝されることなく細胞内に取り込まれ、細胞質内でタンパク質を発現することが可能となる。そのため、LNP に封入した mRNA 製剤の体内動態は、封入されている mRNA による影響を受けることなく、主に LNP の組成や大きさに依存すると考えられ (Mol Ther Nucleic Acids 2019; 15: 1-11、Nanomedicine (Lond) 2016; 11: 673-92)、それらが本剤と同等である mRNA-1647 の生体内分布試験の結果は、本剤に外挿可能であると考えた。

mRNA-1647 をラットに筋肉内投与したときの生体内分布を評価した試験の結果 (4.1 参照)、mRNA は主に投与部位及びリンパ節に分布し、他の筋肉内接種ワクチンと同様にリンパ系を介して分布すること

が示唆された。また、その他の組織への mRNA の分布も認められたが、投与部位、リンパ節及び脾臓以外の組織ではいずれの mRNA も投与 24～72 時間後までに定量下限未満となった。

前述のとおり、mRNA-1647 の生体内分布試験の結果は本剤に外挿可能であると考えられることから、本剤の生体内分布は mRNA-1647 と同様と推察される。

機構は、申請者の説明を了承し、提出された非臨床薬物動態試験成績から、本剤の薬物動態特性について一定の把握は可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性を評価する試験として、本剤を用いた反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の他、本剤とは異なるウイルスタンパク質をコードした mRNA を、本剤の LNP と同じ組成の LNP に封入した製剤（以下、「他の mRNA-LNP 製剤」）を用いた反復投与毒性試験等の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

本剤を用いた単回投与毒性試験は実施されていないが、本剤の単回投与時の毒性（急性毒性）は、ラットにおける反復筋肉内投与毒性試験（GLP 非適用）（CTD 4.2.3.7.7）の初回投与後の結果から評価され、本剤投与による死亡はなく、本剤投与部位における浮腫、削瘦等が認められている。

5.2 反復投与毒性試験

5.2.1 本剤を用いた試験

本剤を用いたラットにおける反復筋肉内投与毒性試験（GLP 適用）は 2021 年 4 月 26 日時点で実施中である。当該試験前に、本剤を用いて、ラットにおける反復筋肉内投与免疫原性及び毒性試験（GLP 非適用）が実施された（表 7）。主な所見は、投与部位における炎症性変化であった。

表 7 本剤を用いた反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 ($\mu\text{g RNA/body}$)	主な所見	無毒性量 ($\mu\text{g RNA/body}$)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	筋肉 内	22 日間 (2 回 ^{a)}) + 休薬 13 日間	0 ^{b)} 、30、60、100	病理組織学的検査：実施なし ≥ 30 ^{c)} ：投与部位の浮腫、好中球及 び好酸球の増加 回復性：あり		参考 4.2.3.7.7

a) 試験 1 及び 22 日に、200 $\mu\text{L/site}$ で大腿部に投与

b) 20 mM トリス、87 mg/mL スクロース及び 10.7 mM 酢酸ナトリウム含有水溶液 (pH 7.5)

c) 試験 35 日に S タンパク質に対する特異的抗体産生が確認されている

5.2.2 他の mRNA-LNP 製剤を用いた試験

他の mRNA-LNP 製剤を用いて、ラットにおける反復筋肉内投与毒性試験（GLP 適用）が実施された（表 8）。主な所見は、投与部位における炎症性変化であった。

表 8 他の mRNA-LNP 製剤を用いた反復投与毒性試験

被験物質	試験系	投与経路	投与期間	用量 ($\mu\text{g RNA/body}$)	主な所見	無毒性量 ($\mu\text{g RNA/body}$)	添付資料 CTD
mRNA-1706 ^{a)}	雌雄 ラット (SD)	筋肉 内	4 週間 (3 回 ^{d)}) + 休薬 2 週間	13 ^{d)} 、65、129、又は PBS	$\geq 13^j)$: 投与部位の腫脹及び炎症、白血球、好中球及び好酸球の増加、フィブリノゲンの増加、肝細胞の空胞化 129 : IP-10 及び MCP-1 の増加 ^{k)} 回復性 : あり	129	4.2.3.2-1
10 ^{d)} 、50、100、又は PBS				$\geq 10^j)$: 体重増加量の減少、投与部位の腫脹及び炎症、白血球、好中球、単球、好酸球及び大型非染色細胞の増加、APTT の延長、フィブリノゲンの増加、クッパー細胞の肥大 ≥ 50 : 副腎皮質の肥大 100 : IP-10、MIP-1 α 及び MCP-1 の増加 ^{k)} 、肝臓の小葉中心性壊死/変性 回復性 : あり	100	4.2.3.2-2	
10 ^{g)} 、50、150、 又は PBS				$\geq 10^{j,d)}$: 投与部位の腫脹及び炎症、白血球、好中球、好酸球及び大型非染色細胞の増加、フィブリノゲンの増加 ≥ 50 : 体重増加量の減少、APTT の延長 150 : IP-10、MIP-1 α 及び MCP-1 の増加 ^{k)} 、肝細胞の空胞化 回復性 : あり	150	4.2.3.2-3	
mRNA-1893 ^{a)}			6 週間 (4 回 ^{e)}) + 休薬 2 週間	10 ^{h)} 、30、96、又は PBS	$\geq 10^{j,d)}$: 投与部位の腫脹及び炎症、好中球及び好酸球の増加、フィブリノゲンの増加、APPT の延長、クッパー細胞の肥大 ≥ 30 : 単球及び白血球の増加、 α_1 -酸性糖タンパク質、 α_2 -マクログロブリン、IL-1 β 及び IP-10 の増加 ^{k)} 、肝細胞の空胞化 96 : 精嚢上皮の単細胞壊死	96	4.2.3.2-4
mRNA-1647 ^{c)}				8.9 ⁱ⁾ 、27、89、又は PBS	$\geq 8.9^{l,m)}$: 体重増加量の減少、投与部位の腫脹、炎症及び浮腫、好中球、好酸球及び大型非染色細胞の増加、 α_1 -酸性糖タンパク質及びフィブリノゲンの増加、APPT の延長 ≥ 27 : α_2 -マクログロブリンの増加 89 : 血小板の減少、IP-10 及び MCP-1 の増加 ^{k)}	89	4.2.3.2-5
mRNA-1443 ^{c)}				9.6 ⁱ⁾ 、29、96、又は PBS	$\geq 9.6^{l,m)}$: 投与部位の炎症、好酸球の増加、フィブリノゲンの増加、肝細胞の空胞化 ≥ 29 : 投与部位の腫脹、好中球の増加、 α_1 -酸性糖タンパク質及び α_2 -マクログロブリンの増加、APPT の延長 96 : 白血球の増加、血小板の減少、IP-10 の増加 ^{k)}	96	4.2.3.2-6

a) ジカウイルスワクチン

b) ヒトメタニューモウイルス及びパラインフルエンザウイルス 3 型ワクチン

c) サイトメガロウイルスワクチン

d) 試験 1、15 及び 29 日に、200 $\mu\text{L/site}$ で大腿部に投与

e) 試験 1、15、29 及び 43 日に、200 $\mu\text{L/site}$ で大腿部に投与

f) 20 mM トリス緩衝液及び 8% スクロース (pH 7.4)

g) 93 mM トリス、7% プロピレングリコール及び 1 mM DTPA 含有水溶液 (pH 7.4)

h) 100 mM トリス、7% プロピレングリコール及び 1 mM DTPA 含有水溶液 (pH 7.5)

i) 93 mM トリス、7% プロピレングリコール及び 60 mM 塩化ナトリウム含有水溶液

j) 試験 30 及び 43 日に mRNA がコードするタンパク質特異的抗体産生が確認されている

k) PBS 群及び高用量群のみ測定

l) 投与部近傍の坐骨神経周辺に炎症が認められた。本所見は、投与液量がラット大腿四頭筋あたり過剰量であったために生じた炎症性変化であり、ラットを用いた本試験に特有のものと判断されている。

m) 試験 43 及び 57 日に mRNA がコードするタンパク質特異的抗体産生が確認されている

5.3 遺伝毒性試験

本剤を用いた遺伝毒性試験は実施されていないが、他の mRNA-LNP 製剤を用いた *in vivo* 遺伝毒性試験、及び新添加剤 (SM-102 及び PEG2000-DMG) を用いた *in vitro* 試験の結果 (表 9) を踏まえて、本剤の遺伝毒性が評価された。mRNA-1706 を用いた *in vivo* 小核試験では、雄動物のみで、明確な用量反応性のない軽度な小核の増加が認められた。当該所見は、高用量の静脈内投与で認められたものであり、臨床での用量・用法を踏まえると、極めて高い曝露量下での結果と考えられることから、毒性学的意義は低いと申請者は説明している。さらに、本剤に含まれる mRNA は天然型の核酸から構成されること、新添加剤 (SM-102 及び PEG2000-DMG) の *in vitro* 試験における陰性結果も踏まえて、本剤の遺伝毒性のヒトでのリスクは低いと申請者は判断している。

表 9 遺伝毒性試験

被験物質	試験の種類		試験系	S9 (処置)	<i>in vivo</i> : 用量 (mg/kg) <i>in vitro</i> : 濃度 (µg/mL)	試験 成績	添付資料 CTD
mRNA-1706 ^{a)}	<i>in vivo</i>	小核試験	雌雄ラット (SD) 骨髄		単回静脈内投与 雄 : 0 ^{b)} 、1.3 ^{c)} 、2.6、5.2 ^{d)} 雌 : 0 ^{b)} 、0.6、1.3、2.6 ^{e)}	陽性	4.2.3.3.2-1
SM-102	<i>in vitro</i>	細菌を用いる 遺伝子突然変異試験	ネズミチフス菌 : TA98、TA100 TA1535、TA1537 大腸菌 : WP2uvrA	+	0、1.58、5、15.8、50、158、500 ^{f)} 、1581 ^{f)} 、5000 ^{f)}	陰性	4.2.3.3.1-1
				(3 日間)	0、1.58、5、15.8、50、158、500、1581 ^{f)} 、5000 ^{f)}		
		ほ乳類細胞を用いる 試験	ヒト末梢血リンパ球	+	0、163、286、500	陰性	4.2.3.3.1-2
				(4 時間)	0、163、286、500 ^{f)}		
PEG2000-DMG	<i>in vitro</i>	細菌を用いる 遺伝子突然変異試験	ネズミチフス菌 : TA98、TA100 TA1535、TA1537 大腸菌 : WP2uvrA	+	0、50、158、500、1581、5000 ^{f)}	陰性	4.2.3.3.1-3
				(3 日間)	0、50、158、500、1581、5000		
		ほ乳類細胞を用いる 試験	ヒト末梢血リンパ球	+	0、163、286、500	陰性	4.2.3.3.1-4
				(4 時間)	0、53.3、93.3、163 ^{d)} 、286 ^{g)} 、500 ^{g)}		
				(4 又は 24 時間)			

a) ジカウイルスワクチン

b) PBS

c) 投与 24 時間後 : $p \leq 0.001$

d) 投与 24 時間後 : $p \leq 0.01$ 、投与 48 時間後 : $p \leq 0.001$

e) 投与 48 時間後、統計学的に有意な小核の増加 ($p \leq 0.05$) がみられたが、背景データの範囲内であった

f) 被験物質の析出あり

g) 24 時間処理後に S9 非存在下で細胞毒性あり

5.4 がん原性試験

本剤は臨床での使用が 6 カ月以上継続される医薬品ではないことから、本剤を用いたがん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本剤を用いて、マウスにおける生殖発生毒性試験が実施された（表 10）。本剤投与による親動物及び次世代への安全性上の懸念は低いと判断されている。

表 10 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 ($\mu\text{g RNA/ body}$)	主な所見	無毒性量 ($\mu\text{g RNA/ body}$)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生、胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌 ラット (SD)	筋肉内	交配前 28 日 ～妊娠 13 日 (4 回 ^{a)})	0 ^{b)} 、100	母動物 100 ^{c)} ：なし 胚・胎児 100 ^{c)} ：波状肋骨 ^{d)} F1 出生児 100 ^{c)} ：なし	母動物（一般毒性、 生殖能）：100 胚・胎児：100 F1 出生児：100	4.2.3.5.3-1

a) 交配前 28 及び 14 日、妊娠 1 及び 13 日に、200 $\mu\text{L/site}$ で大腿部に投与

b) 20 mM トリス、8.7% スクロース、17.5mM 酢酸ナトリウム含有水溶液 (pH 7.5)

c) 試験 15 日（交配前 14 日）、妊娠 1、13 及び 21 日（帝王切開時）並びに分娩後 21 日における母動物において S タンパク質特異的抗体産生が確認され、妊娠 21 日（帝王切開時）の胎児、及び分娩後 21 日の F1 出生児において母動物からの S タンパク質特異的抗体移行が認められている

d) 本剤投与群の F1 出生児において波状肋骨の発生頻度増加が認められたが、当該所見は、母動物の一時的な状態悪化に起因する二次的な影響であり、毒性学的意義は低いと判断されている

5.6 局所刺激性試験

本剤の局所刺激性は、他の mRNA-LNP 製剤を用いた反復筋肉内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.1～6）の結果から評価され、投与部位に回復性のある炎症性変化が認められている。

5.R 機構における審査の概略

提出された資料及び以下の検討より、機構は、現時点において本剤の毒性に特段の懸念はないと判断した。

5.R.1 反復投与毒性について

機構は、本剤の反復投与毒性を、他の mRNA-LNP 製剤を用いた反復筋肉内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1～6）の試験成績（5.2.2、表 8 参照）で評価可能と考える理由を説明するよう申請者に求め、申請者は以下のように説明した。

他の mRNA-LNP 製剤を用いた反復筋肉内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1～6）の試験成績で本剤の反復投与毒性が評価可能と考える理由は以下のとおりである。

- ① 本剤と、他の mRNA-LNP 製剤の製造原理、製造工程、製造管理及び品質管理等は同様であること。
- ② LNP に封入した mRNA の生体内分布は LNP の組成に影響されると考えられ（4.R.1 参照）、本剤及び他の mRNA-LNP 製剤に含まれる mRNA は、いずれも分布した器官・組織において抗原タンパク質として翻訳され、同様の免疫応答を惹起すると考えられること。
- ③ 反復筋肉内投与毒性試験で使用された被験物質の品質試験成績から、mRNA の塩基配列以外、本剤と他の mRNA-LNP 製剤は同等と考えられること。

なお、実施中の本剤を用いた反復筋肉内投与毒性試験（GLP 適用）では、2021 年 4 月 26 日時点で安全性上の懸念は認められないが、試験終了後、速やかに試験結果を機構に報告する。

機構は、他の mRNA-LNP 製剤を用いた反復筋肉内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-1~4、4.2.3.2-6) において、肝臓及び精嚢への影響が認められることから、本剤接種によるヒトでの安全性を説明するよう申請者に求め、申請者は以下のように、いずれの所見もヒトでのリスクを示唆するものではないと考えると説明した。

① 肝臓への影響について

mRNA-1706 を用いた試験 (CTD 4.2.3.2-2) において、肝細胞の単細胞壊死 (軽微～軽度) が少数例に認められた。当該所見は、被験物質投与に伴い類洞内に蓄積した炎症細胞に隣接して認められたことから、炎症細胞の蓄積による微小環境の変化によって惹起されたと考えられる。また、mRNA-1706、mRNA-1653、mRNA-1893 及び mRNA-1443 を用いた各試験 (CTD 4.2.3.2-1、4.2.3.2-3~4、4.2.3.2-6) では、肝細胞空胞化の発現頻度増加が認められた。いずれの所見も回復性が認められ、血液生化学的検査において肝臓に関連したパラメータの変化も認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考える。また、本剤接種によるヒトでの安全性について、海外第Ⅲ相試験 (mRNA-1273-P301 試験、7.4 参照) では、肝胆道系の有害事象の発現頻度は低値 (0.1%以下) であり、本剤群とプラセボ群で明らかな差は認められなかった。

② 精嚢への影響について

mRNA-1893 を用いた試験 (CTD 4.2.3.2-4) において、精嚢上皮の単細胞壊死 (軽微～軽度) が高用量群に認められた。当該所見には回復性が認められ、精嚢以外の生殖器官 (精巣、前立腺、精巣上体) の重量及び病理組織学検査結果にも被験物質投与による影響は認められなかった。これらの結果から、当該所見は、被験物質投与によるストレスに起因するものと考えられ (Toxicol Pathol 2013; 41: 560-614)、毒性学的意義は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤の反復筋肉内投与毒性試験 (GLP 適用) の結果を確認することは必要であるが、現時点では、本剤の反復投与毒性を、他の mRNA-LNP 製剤を用いた反復筋肉内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-1~6) の試験成績で評価することは受入れ可能であり、本剤の反復投与毒性に特段の懸念はないと考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

被験者のベースライン時のウイルス感染の評価において、血清中のウイルス遺伝子が RT-PCR 法により、血清中の抗ヌクレオタンパク質抗体が電気化学発光法を用いたイムノアッセイによりそれぞれ測定された。免疫原性の評価において、被験者の血清中の SARS-CoV-2 S タンパク質特異的抗体が ELISA 法、中和抗体が SARS-CoV-2 臨床分離株 (USA-WA1/2020 株) を用いたマイクロ中和法 (*in situ* ELISA) (TAK-919-1501 試験、mRNA-1273-P201 試験及び mRNA-1273-P301 試験) 及びシュードウイルスを用いたリソフェラーゼアッセイ (20-0003 試験 (101 試験)) により測定された。また、細胞性免疫の評価において、20-0003 試験の被験者の血液より末梢血単核球が分離され、CD4 陽性及び CD8 陽性 T 細胞応答が細胞内サイトカイン染色法により測定された。

6.2 臨床薬理試験

本申請において、臨床薬理試験は実施されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 11 に示す 4 試験が提出された。

表 11 臨床試験の概要 (評価資料)

実施地域 (実施国)	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量	試験の 目的
国内	TAK-919-1501	I / II	20 歳以上の健康人	本剤群：150 例 (20～64 歳 100 例、≥65 歳 50 例) プラセボ群：50 例 (20～64 歳 40 例、≥65 歳 10 例)	本剤 100 μg 又はプラセボを 28 日間隔で 2 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
海外 (米国)	20-0003 (101)	I	18 歳以上の健康人	本剤 25、50、100 μg 群：各群 35 例 (18～55 歳 15 例、56～70 歳 10 例、≥71 歳 10 例) 本剤 250 μg 群：15 例 (18～55 歳)	本剤 25、50、100、250 μg のいずれかを 28 日間隔で 2 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
	mRNA-1273-P201	II a	18 歳以上の健康人	本剤 50 μg、100 μg 群：各群 200 例 プラセボ群：200 例 (いずれの群も 18～54 歳 100 例、≥55 歳 100 例)	本剤 50、100 μg 又はプラセボのいずれかを 28 日間隔で 2 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
	mRNA-1273-P301	III	18 歳以上	本剤群：15,000 例 プラセボ群：15,000 例	本剤 100 μg 又はプラセボを 28 日間隔で 2 回筋肉内接種	有効性 安全性 免疫原性

7.1 国内第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.1.4 : TAK-919-1501 試験、実施期間 2021 年 1 月～継続中 : データカットオフ日 2021 年 3 月 31 日)

20 歳以上の日本人健康人を対象 (目標例数 : 200 例 (本剤群 150 例、プラセボ群 50 例)) に、本剤の安全性及び免疫原性の検討を目的とした無作為化観察者盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 2 施設で実施された。なお、被験者、データ収集及び評価担当者は盲検化された。

用法・用量は、治験薬 (本剤 100 μg 又はプラセボ) を 28 日間隔で 2 回 (Day 1 及び Day 29、2 回目接種の許容期間は Day 29～Day 32)、筋肉内接種することとされた。

無作為化された 200 例 (本剤群 150 例、プラセボ群 50 例) 全例に 1 回以上治験薬が接種され、全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされた。また、FAS のうち、事前に規定された期間内に治験薬の 2 回接種を受け、免疫原性の評価に影響を与える重大な治験実施計画書からの逸脱²⁰⁾ がなく、事前に規定された期間内に採血された検体において評価可能な免疫原性データがある 196 例 (本剤群 147 例、プラセボ群 49 例) が PP 集団とされ、免疫原性の解析対象集団とされた。

免疫原性の主要評価項目である Day 57 (治験薬 2 回目接種後 28 日) の SARS-CoV-2 S タンパク質特異的抗体価の GMT、1 回目接種前に対する 2 回目接種後 28 日の GMFR 及び抗体陽転率²¹⁾ はそれぞれ、本剤群 (測定例数 147 例) で 813.05 [759.31, 870.60]、1009.25 [865.11, 1177.40] 及び 100% [97.5, 100.0]、プラセボ群 (49 例) で 0.60 [0.53, 0.68]、0.90 [0.83, 0.98] 及び 2.0% [0.1, 10.9] であった。なお、SARS-CoV-2 に対する中和抗体価 (SARS-CoV-2 を用いたマイクロ中和法) は副次評価項目とされた。

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。有害事象²²⁾ の重症度は、予防ワクチンの臨床試験における毒性評価尺度における FDA ガイダンス (Guidance for Industry. Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials., 2007 年 9 月)²³⁾ を一部改訂して

²⁰⁾ 治験実施計画書に記載された禁止薬を使用した場合、治験薬 1 回目接種前に SARS-CoV-2 感染が確認された場合、及び Day 57 の免疫原性評価のための採血がない場合

²¹⁾ 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

²²⁾ すべての有害事象は MedDRA Version 24.0 を用いてコード化された

²³⁾ <https://www.fda.gov/media/73679/download> (最終確認日 : 2021 年 4 月 23 日)

評価された。

- 以下の特定有害事象：治験薬各回接種後 7 日まで（Day 1～Day 7 及び Day 29～Day 35）
 - 局所性（注射部位）：疼痛、紅斑・発赤、腫脹、硬結、及びリンパ節症²⁴⁾
 - 全身性：頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪心・嘔吐、悪寒、及び発熱
- 非特定有害事象（治験薬各回接種後 7 日までに於ける特定有害事象を除く）：治験薬各回接種後 28 日まで（Day 1～Day 28、Day 29～Day 56）
- 重篤な有害事象：治験薬 1 回目接種時から 2 回目接種後 12 カ月まで（Day 1～Day 394）

治験薬各回接種後 7 日までに発現した特定有害事象を表 12 に示す。

表 12 治験薬各回接種後 7 日までに於ける特定有害事象（国内 1501 試験：安全性解析対象集団）

	1 回目		2 回目	
	本剤群 (N=150) n (%)	プラセボ群 (N=50) n (%)	本剤群 (N=147) n (%)	プラセボ群 (N=50) n (%)
局所性（注射部位）の特定有害事象				
すべて	129 (86.0)	5 (10.0)	125 (85.0)	3 (6.0)
疼痛	124 (82.7)	3 (6.0)	125 (85.0)	1 (2.0)
紅斑・発赤	3 (2.0)	0	26 (17.7)	0
腫脹	16 (10.7)	0	24 (16.3)	0
硬結	9 (6.0)	0	19 (12.9)	0
リンパ節症 ^{a)}	17 (11.3)	2 (4.0)	15 (10.2)	3 (6.0)
全身性の特定有害事象				
すべて	71 (47.3)	9 (18.0)	121 (82.3)	10 (20.0)
頭痛	20 (13.3)	0	70 (47.6)	5 (10.0)
疲労	28 (18.7)	5 (10.0)	93 (63.3)	4 (8.0)
筋肉痛	56 (37.3)	2 (4.0)	73 (49.7)	5 (10.0)
関節痛	12 (8.0)	0	47 (32.0)	0
悪心・嘔吐	1 (0.7)	0	6 (4.1)	0
悪寒	8 (5.3)	1 (2.0)	74 (50.3)	0
発熱 ^{b)}	3 (2.0)	1 (2.0)	59 (40.1)	0

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) 38℃以上（口腔内体温）

治験薬各回接種後 28 日までに認められた非特定有害事象及び副反応は本剤群 30.0%（45/150 例）及び 18.0%（27/150 例）、プラセボ群 22.0%（11/50 例）及び 2.0%（1/50 例）であり、本剤群で 2 例以上に認められた非特定有害事象は注射部位そう痒感 9 例、上咽頭炎及び頭痛各 4 例、下痢 3 例、回転性めまい、齲歯、胸部不快感、疲労、注射部位発疹、注射部位熱感、浮動性めまい、頻尿、鼻漏及び口腔咽頭痛各 2 例であった。

データカットオフ日（2021 年 3 月 31 日）までに死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。2 回目接種中止に至った有害事象は、本剤群 3 例に認められた。その内訳は非特定有害事象として報告された注射部位発疹 2 例、特定有害事象として報告された注射部位疼痛、疲労、関節痛、頭痛及び腋窩痛各 1 例（すべて同一症例）であった。注射部位疼痛 1 例は重度であった。いずれも治験薬との因果関係ありと判断され、転帰は回復であった。

²⁴⁾ 被験者日誌では、注射部位側の腋窩の腫脹又は圧痛として収集された

7.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 20-0003 (101) 試験、実施期間 : 2020 年 3 月～継続中 (データカットオフ日 2020 年 10 月 7 日 (安全性)、10 月 15 日 (免疫原性)))

18 歳以上の健康人を対象 (目標例数 : 155 例) に、本剤の安全性及び免疫原性の検討を目的とした非盲検用量反応試験が米国の 4 施設で実施された。本試験は当初、18～55 歳を対象に、25 µg、100 µg 及び 250 µg の 3 用量を接種する計画 (目標例数 : 45 例) として試験が開始されたが、高年齢層での検討を行うために 56～70 歳及び 71 歳以上の年齢コホートが追加され (治験実施計画書第 3 版、2020 年 3 月 30 日)、その後、10 µg (18～55 歳のみ) 及び 50 µg の用量が追加され (治験実施計画書第 4 版、2020 年 5 月 20 日)、目標例数は 155 例に変更された。各コホートへの被験者の組入れは段階的に行われた。試験実施中、18～55 歳コホートの 250 µg 群の 15 例中 4 例で重度の特定有害事象が認められたため、56～70 歳及び 71 歳以上のコホートにおける 250 µg 群の被験者の組入れは行われなかった。また、25 µg、50 µg 及び 100 µg の免疫原性の中間評価の結果を踏まえて 10 µg 群の被験者の組入れは行われなかった。

用法・用量は、治験薬 (本剤 25 µg、50 µg、100 µg、250 µg のいずれか) を 28 日間隔で 2 回 (Day 1 及び Day 29、2 回目接種の許容期間は -2～+2 日)、筋肉内接種することとされた。

本試験に組入れられた 120 例 (18～55 歳 : 25 µg、50 µg、100 µg、250 µg の各群 15 例、56～70 歳 : 25 µg、50 µg、100 µg の各群 10 例、71 歳以上 : 25 µg、50 µg、100 µg の各群 10 例) 全例に 1 回以上治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。有害事象²⁵⁾ の重症度は予防ワクチンの臨床試験における毒性評価尺度における FDA ガイダンス²³⁾ に基づき評価された。

- 以下の特定有害事象 : 治験薬各回接種後 8 日まで (Day 1～Day 8 及び Day 29～Day 36)
 - 局所性 (注射部位) : 疼痛、紅斑・発赤、及び浮腫・硬結
 - 全身性 : 頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪心、発熱、及び悪寒
- 非特定有害事象 (治験薬各回接種後 8 日までに於ける特定有害事象を除く) : 治験薬各回接種後 29 日まで (Day 1～Day 29、Day 29～Day 57)
- 重篤な有害事象 : 治験薬 1 回目接種時から 2 回目接種後 12 カ月まで (Day 1～Day 394)
治験薬各回接種後 8 日までに認められた特定有害事象を表 13 に示す。

²⁵⁾ すべての有害事象は MedDRA Version 23.0 を用いてコード化された

表 13 治験薬各回接種後 8 日までににおける特定有害事象 (海外 101 試験：安全性解析対象集団)

		18~55 歳				56~70 歳			71 歳以上		
用量		25 µg	50 µg	100 µg	250 µg	25 µg	50 µg	100 µg	25 µg	50 µg	100 µg
接種回	1 回目	N=15	N=15	N=15	N=15	N=10	N=10	N=10	N=10	N=10	N=10
	2 回目	N=13	N=15	N=15	N=14	N=10	N=10	N=9	N=10	N=10	N=10
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所性 (注射部位) の特定有害事象											
疼痛	1 回目	10(66.7)	13(86.7)	14(93.3)	15 (100)	3 (30.0)	6 (60.0)	8 (80.0)	6 (60.0)	7 (70.0)	8 (80.0)
	2 回目	10(76.9)	13(86.7)	15 (100)	14 (100)	5 (50.0)	8 (80.0)	8 (88.9)	6 (60.0)	4 (40.0)	10 (100)
紅斑・ 発赤	1 回目	0	0	2 (13.3)	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
	2 回目	0	0	2 (13.3)	3 (21.4)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (11.1)	2 (20.0)	0	2 (20.0)
腫脹・ 硬結	1 回目	0	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (20.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	0	0	1 (10.0)	0
	2 回目	0	0	1 (6.7)	3 (21.4)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (11.1)	2 (20.0)	0	3 (30.0)
全身性の特定有害事象											
頭痛	1 回目	3 (20.0)	3(20.0)	4(26.7)	7(46.7)	2 (20.0)	1 (10.0)	0	3 (30.0)	1 (10.0)	0
	2 回目	3 (23.1)	10(66.7)	9(60.0)	14 (100)	3 (30.0)	3 (30.0)	7 (77.8)	2 (20.0)	0	4 (40.0)
疲労	1 回目	4 (26.7)	8(53.3)	4(26.7)	5(33.3)	2 (20.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	4 (40.0)	3 (30.0)
	2 回目	5 (38.5)	10(66.7)	12(80.0)	10(71.4)	4 (40.0)	5 (50.0)	7 (77.8)	1 (10.0)	5 (50.0)	7 (70.0)
筋肉痛	1 回目	1 (6.7)	2(13.3)	1(6.7)	4(26.7)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	0	2 (20.0)
	2 回目	3 (23.1)	6(40.0)	8(53.3)	13(92.9)	6 (60.0)	2 (20.0)	7 (77.8)	1 (10.0)	2 (20.0)	6 (60.0)
関節痛	1 回目	0	2(13.3)	2(13.3)	1(6.7)	3 (30.0)	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0
	2 回目	2 (15.4)	2(13.3)	2(13.3)	8(57.1)	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (22.2)	0	0	2 (20.0)
悪心	1 回目	1 (6.7)	1(6.7)	0	1(6.7)	0	2 (20.0)	0	0	0	0
	2 回目	1 (7.7)	2(13.3)	7(46.7)	4(28.6)	2 (20.0)	0	4 (44.4)	0	0	1 (10.0)
発熱 ^{a)}	1 回目	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2 回目	0	1(6.7)	6(40.0)	8(57.1)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (11.1)	0	0	1 (10.0)
悪寒	1 回目	0	0	1(6.7)	2(13.3)	0	0	0	0	0	1 (10.0)
	2 回目	1 (7.7)	3(20.0)	12(80.0)	12(85.7)	2 (20.0)	2 (20.0)	5 (55.6)	0	0	4 (40.0)

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 38℃以上 (口腔内体温)

治験薬各回接種後 29 日までに認められた非特定有害事象及び副反応の発現割合は、表 14 のとおりであった。

表 14 治験薬各回接種後 29 日までににおける非特定有害事象及び副反応 (海外 101 試験：安全性解析対象集団)

		18~55 歳				56~70 歳			71 歳以上		
用量		25 µg	50 µg	100 µg	250 µg	25 µg	50 µg	100 µg	25 µg	50 µg	100 µg
		N=15	N=15	N=15	N=15	N=10	N=10	N=10	N=10	N=10	N=10
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象		12 (80.0)	10 (66.7)	11 (73.3)	11 (73.3)	7 (70.0)	7 (70.0)	8 (80.0)	9 (90.0)	6 (60.0)	8 (80.0)
副反応		4 (26.7)	6 (40.0)	3 (20.0)	7 (46.7)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	4 (40.0)	0	3 (30.0)

N=解析対象例数、n=発現例数

データカットオフ日 (2020 年 10 月 7 日) までに重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

治験の中止に至った有害事象は認められなかったが、3 例が有害事象 (下肢の蕁麻疹 (25 µg 群 1 例)、咽喉痛 (250 µg 群 1 例) 及び斑状丘疹状皮疹 (100 µg 群 1 例)) のため、1 例が COVID-19 患者への曝露 (25 µg 群) を理由に 2 回目の接種を中止した。

7.3 海外第Ⅱa 相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : mRNA-1273-P201 試験、実施期間 : 2020 年 5 月～継続中 (データカットオフ日 2020 年 11 月 5 日))

18 歳以上の健康人を対象 (目標例数 : 600 例 (本剤 50 µg、100 µg、プラセボの各群 200 例)) に、本剤の安全性及び免疫原性の検討を目的とした無作為化観察者盲検プラセボ対照並行群間比較試験が米国の 8 施設で実施された。なお、被験者、治験責任医師、治験スタッフ及び治験依頼者 (治験薬調製者、接種者及び非盲検での業務が必要となる担当者を除く) は盲検化された。

用法・用量は、治験薬 (本剤 50 µg、100 µg、プラセボのいずれか) を 28 日間隔で 2 回 (Day 1 及び Day 29、2 回目接種の許容期間は+7 日)、筋肉内接種することとされた。

本試験に組み入れられ、無作為化された 600 例 (18 歳以上 55 歳未満 : 本剤 50 µg、100 µg、プラセボの各群 100 例、55 歳以上 : 本剤 50 µg、100 µg、プラセボの各群 100 例) 全例に 1 回以上治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。また、全例で、被験者日誌による特定有害事象のデータが得られ、特定安全性データの解析対象集団とされた。無作為化され、事前に規定された期間内に治験薬の 2 回接種及び免疫原性評価のための採血が実施され、治験薬接種後の有効な測定結果が 1 つ以上得られ、ベースライン時に SARS-CoV-2 感染がなく、治験実施計画書からの重大な逸脱がない 560 例 (本剤 50 µg 群 185 例、本剤 100 µg 群 189 例、プラセボ群 186 例) が PP 集団とされ、免疫原性の解析対象集団とされた。

免疫原性について、主要評価項目である Day 57 (治験薬 2 回目接種後 28 日) の SARS-CoV-2 S タンパク質特異的抗体価の GMT [両側 95%CI] 及び 1 回目接種前に対する 2 回目接種後 28 日の GMFR [両側 95%CI] はそれぞれ、本剤 50 µg 群 (測定例数 176 例、以下同) で 123.89 [113.07, 135.75] 及び 20.39 [18.31, 22.70]、本剤 100 µg 群 (177 例) で 147.42 [134.47, 161.61] 及び 25.04 [22.51, 27.86]、プラセボ群 (175 例) で 5.86 [5.46, 6.29] 及び 0.98 [0.94, 1.03] であった。また、SARS-CoV-2 に対する中和抗体価 (SARS-CoV-2 を用いたマイクロ中和法) の GMT [両側 95%CI] 及び 1 回目接種前に対する 2 回目接種後 28 日の GMFR [両側 95%CI] はそれぞれ、本剤 50 µg 群 (150 例) で 1,091.0 [1,035.5, 1,149.5] 及び 53.65 [50.54, 56.95]、本剤 100 µg 群 (152 例) で 1,095.8 [1,038.8, 1,155.9] 及び 54.79 [51.94, 57.80]、プラセボ群 (171 例) で 21.2 [19.8, 22.6] 及び 1.06 [0.99, 1.13] であった。

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。有害事象²⁵⁾の重症度は予防ワクチンの臨床試験における毒性評価尺度における FDA ガイダンス²³⁾に基づき評価された。

- 以下の特定有害事象 : 治験薬各回接種後 7 日まで (Day 1～7 及び Day 29～35)
 - 局所性 (注射部位) : 疼痛、紅斑・発赤、腫脹・硬結、及びリンパ節症²⁴⁾
 - 全身性 : 頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪心・嘔吐、悪寒、発熱、及び発疹
- 非特定有害事象 (治験薬各回接種後 7 日までに於ける特定有害事象を除く) : 治験薬各回接種後 28 日まで (Day 1～Day 28、Day 29～Day 56)
- 重篤な有害事象 : 治験薬 1 回目接種時から 2 回目接種後 12 カ月まで (Day 1～Day 394)

治験薬各回接種後 7 日までに認められた特定有害事象を表 15 に示す。

表 15 治験薬各回接種後 7 日までににおける特定有害事象 (海外 201 試験：特定安全性データの解析対象集団)

	1 回目			2 回目		
	本剤 50 µg N=200 n (%)	本剤 100 µg N=200 ^{c)} n (%)	プラセボ N=199 n (%)	本剤 50 µg N=195 n (%)	本剤 100 µg N=198 n (%)	プラセボ N=194 n (%)
局所性 (注射部位) の特定有害事象						
疼痛	131 (65.5)	166 (83.4)	21 (10.6)	155 (79.5)	169 (85.4)	15 (7.7)
紅斑・発赤	5 (2.5)	5 (2.5)	1 (0.5)	10 (5.1)	15 (7.6)	0
腫脹・硬結	8 (4.0)	8 (4.0)	1 (0.5)	12 (6.2)	21 (10.6)	1 (0.5)
リンパ節症 ^{a)}	10 (5.0)	18 (9.0)	5 (2.5)	19 (9.7)	20 (10.1)	1 (0.5)
全身性の特定有害事象						
頭痛	58 (29.0)	43 (21.6)	36 (18.1)	96 (49.2)	104 (52.5)	33 (17.0)
疲労	48 (24.0)	50 (25.1)	35 (17.6)	104 (53.3)	128 (64.6)	41 (21.1)
筋肉痛	21 (10.5)	28 (14.1)	14 (7.0)	81 (41.5)	104 (52.5)	15 (7.7)
関節痛	18 (9.0)	18 (9.0)	10 (5.0)	68 (34.9)	77 (38.9)	13 (6.7)
悪心・嘔吐	11 (5.5)	6 (3.0)	10 (5.0)	25 (12.8)	41 (20.7)	2 (1.0)
悪寒	13 (6.5)	10 (5.0)	6 (3.0)	49 (25.1)	78 (39.4)	5 (2.6)
発熱 ^{b)}	0	1 (0.5)	0	12 (6.2)	26 (13.1)	1 (0.5)
発疹	6 (3.0)	5 (2.5)	5 (2.5)	10 (5.1)	6 (3.0)	1 (0.5)

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) 38℃以上 (口腔内体温)

c) 腫脹・硬結以外の事象の解析対象例数は N=199

治験薬各回接種後 28 日までに認められた非特定有害事象及び副反応の発現割合は、本剤 50 µg 群 28.5% (57/200 例) 及び 8.0% (16/200 例)、本剤 100 µg 群 28.0% (56/200 例) 及び 13.5% (27/200 例)、プラセボ群 25.5% (51/200 例) 及び 6.5% (13/200 例) であった。

データカットオフ日 (2020 年 11 月 5 日) までに死亡例及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤 50 µg 群 (55 歳以上) 1 例に肺炎が報告され、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

7.4 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.3 : mRNA-1273-P301 試験、実施期間：2020 年 5 月～継続中 (データ抽出日：2020 年 11 月 11 日 (DS1)²⁶⁾ (中間解析) 及び 2020 年 11 月 25 日 (DS2)²⁷⁾ (主要解析))

18 歳以上の者を対象 (目標例数 30,000 例：本剤群及びプラセボ群各 15,000 例) に、本剤の有効性、安全性及び免疫原性の検討を目的とした無作為化観察者盲検プラセボ対照並行群間比較試験が米国 99 施設で実施された。目標例数は、VE を 60%と仮定し、有意水準を片側 2.5%、閾値を 30%とすると、COVID-19 確定例が 151 例の場合に 90%の検出力が確保できること及び COVID-19 発生率等が考慮され、30,000 例と設定された。本試験では、治験責任医師、治験スタッフ、被験者及び治験依頼者 (治験薬調製者、接種者及び非盲検での業務が必要となる担当者を除く) は盲検化された。

用法・用量は、治験薬 (本剤 100 µg 又はプラセボ) を 28 日間隔で 2 回 (Day 1 及び Day 29、2 回目接種日の許容期間は -3~+7 日)、筋肉内接種することとされた。

被験者は、年齢 (18~65 歳未満、65 歳以上) 及び COVID-19 の重症化リスク因子 (慢性肺疾患又は中等度から重度の喘息、重大な心疾患、重度の肥満 (BMI 40 kg/m² 以上)、糖尿病、肝疾患、HIV 感染症)

²⁶⁾ データカットオフ日：2020 年 11 月 7 日

²⁷⁾ データカットオフ日：2020 年 11 月 21 日

(以下、「重症化リスク因子」)の有無(65歳未満の場合)により層別割付された。

本試験では本剤の有効性を早期に確認することを目的に、計画されたCOVID-19確定例(151例)の35%(53例)及び70%(106例)の集積時点で、2回の中間解析が計画された。いずれかの中間解析で本剤の有効性が検証された場合でも試験は継続することとされ、当該中間解析結果を本試験の主要な結果として取り扱い、その後の中間解析及び主要解析の結果は、当該中間解析結果を補足する位置付けとすることとされた。中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の α 消費関数が用いられた。2回の中間解析及び主要解析の有意水準は、それぞれ片側0.0002、片側0.0073、片側0.0227とされた。しかしながら、1回目の中間解析のためのデータカットオフ前に発症例が急速に蓄積されたために95例のCOVID-19確定例が中間解析に含まれることとなり、当該中間解析(DS1)の有意水準は片側0.0047に変更され、2回目の中間解析は行われなかった。

無作為化され、治験薬が1回以上接種された被験者がFAS及び安全性解析対象集団とされた。1回目の中間解析(DS1)及び主要解析(DS2)までに、それぞれ30,418例及び30,420例が無作為化され、治験薬が1回以上接種された30,350例(本剤群15,180例、プラセボ群15,170例)及び30,351例(本剤群15,181例、プラセボ群15,170例)がFASとされた。安全性解析対象集団は、割り付けられた群とは異なる治験薬が接種された被験者は実際に接種された治験薬の群に含めることとされ、30,351例が主要解析(DS2)時点の安全性解析対象集団(本剤群15,185例、プラセボ群15,166例)とされた。このうち、被験者日誌により特定有害事象のデータが得られた、30,342例(本剤群15,179例、プラセボ群15,163例)が特定安全性データの解析対象集団とされた。

FASのうちベースライン時にSARS-CoV-2感染がない被験者がmITT集団とされた。mITT集団のうち、事前に規定された期間内に2回目の治験薬接種を受け、2回目接種後14日目までに治験実施計画書からの重要な逸脱がない被験者がPP集団とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。1回目の中間解析(DS1)時点で、FASのうち、2,533例(ベースライン時のSARS-CoV-2が陽性又は不明1,668例(本剤群868例、プラセボ群800例、以下同順)、割り付けられた治験薬以外を接種12例(5例、7例)、2回目の治験薬接種前に治験中止又は2回目の治験薬接種を中止339例(136例、203例)、2回目の治験薬接種が許容期間²⁸⁾外179例(81例、98例)、データカットオフ日時点で2回目の治験薬接種を受けず、許容期間(+14日)²⁷⁾を超えた299例(144例、155例)、その他治験実施計画書からの重大な逸脱36例²⁹⁾(12例、24例)を除く27,817例(本剤群13,934例、プラセボ群13,883例)がPP集団とされた。また、主要解析(DS2)時点で、FASのうち、2,144例(ベースライン時のSARS-CoV-2感染が陽性又は不明1,203例(631例、572例)、割り付けられた治験薬以外を接種13例(6例、7例)、2回目の治験薬接種前に治験中止又は2回目の治験薬接種を中止399例(168例、231例)、2回目の治験薬接種が許容期間²⁷⁾外202例(93例、109例)、データカットオフ日時点で2回目の治験薬接種を受けず、許容期間(+14日)²⁷⁾を超えた292例(138例、154例)、その他治験実施計画書からの重大な逸脱35例³⁰⁾(11例、24例)を除く28,207例(本剤群14,134例、プラセボ群14,073例)がPP集団とされた。

²⁸⁾ PP集団の定義における2回目接種の許容期間は、1回目の中間解析前(盲検下)に、-3~+7日から-7日~+14日に変更された

²⁹⁾ 内訳：温度管理の逸脱が認められた治験薬を接種16例、除外基準逸脱4例、2回目接種日が許容期間外4例、併用禁止薬又は併用禁止ワクチンを使用4例、規定来院日に来院せず又は許容期間外に来院4例、選択基準逸脱1例、割り付けられた正しい治験薬が処方されなかった1例、治験薬の接種回数が2回未満1例、規定されたPCR検査用検体未採取1例

³⁰⁾ 内訳：温度管理の逸脱が認められた治験薬を接種16例、除外基準逸脱4例、2回目接種日が許容期間外3例、併用禁止薬又は併用禁止ワクチンを使用4例、規定来院日に来院せず又は許容期間外に来院4例、選択基準逸脱1例、割り付けられた正しい治験薬が処方されなかった1例、治験薬の接種回数が2回未満1例、規定されたPCR検査用検体未採取1例(なお、DS1で除外された2回目接種日が許容期間外の1例について、DS2のデータ固定前に逸脱に該当していないことが判明し、DS2の解析に含められた)

有効性の評価はデータカットオフ日までに得られたデータに基づき、安全性の評価はデータ抽出日までに得られたデータに基づき行われた。

有効性について、主要評価項目は、治験薬 1 回目接種前（ベースライン時）に SARS-CoV-2 感染歴がない被験者における COVID-19 確定例（治験薬 2 回目接種後 14 日以降の COVID-19 発症）に基づく VE とされた（VE = 1 - ハザード比（本剤群とプラセボ群の比較））。

COVID-19 確定例は、以下のとおり定義され、判定委員会で判定評価された。

- 全身性症状（38℃以上の発熱、悪寒、筋肉痛、頭痛、咽喉痛、新たな嗅覚及び味覚障害）が 2 つ以上発現した
- 又は、呼吸器系の徴候・症状（咳嗽、息切れ又は呼吸困難）が 1 つ以上、又は、臨床所見又は放射線画像で肺炎が確認された
- 上記 2 つのいずれかに加え、鼻咽頭ぬぐい液検体、鼻腔ぬぐい液検体、又は唾液又は呼吸器検体のうち 1 つ以上で核酸増幅検査により SARS-CoV-2 陽性が確認された

1 回目の中間解析（DS1）において、COVID-19 発症率に基づいた VE [両側 99.1%CI] は、94.5% [81.8, 98.3] であり（表 16）、両側 99.1%CI の下限は事前に規定された有効性の基準である 30%（FDA との協議結果及び COVID-19 予防ワクチン開発に関する FDA ガイダンス（Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19: Guidance for Industry. , 2020 年 6 月）³¹⁾ に基づき設定）を上回った。

表 16 2 回目接種後 14 日以降の COVID-19 発症に対する VE（海外 301 試験：PP 集団、中間解析（DS1））

	N	COVID-19 確定例	VE ^{a)} (%) [両側 99.1%CI]	p 値 ^{a, b)}
本剤群	13,934	5	94.5 [81.8, 98.3]	<0.0001
プラセボ群	13,883	90		

N = 解析対象例数

a) 投与群を共変量とし、年齢・COVID-19 重症化リスク（18～64 歳（重症化リスク因子なし）、18～64 歳（重症化リスク因子あり）、65 歳以上）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

b) 有意水準：片側 0.0047（帰無仮説：VE ≤ 0.3）

また、主要解析は COVID-19 確定例が 151 例以上集積された時点で実施することが計画されており、196 例集積時点で実施された主要解析（DS2）における VE は表 17 のとおりであった。

表 17 2 回目接種後 14 日以降の COVID-19 発症に対する VE（海外 301 試験：PP 集団、主要解析（DS2））

	N	COVID-19 確定例	VE ^{a)} (%) [両側 95%CI]
本剤群	14,134	11	94.1 [89.3, 96.8]
プラセボ群	14,073	185	

N = 解析対象例数

a) 投与群を共変量とし、年齢・COVID-19 重症化リスク（18～64 歳（重症化リスク因子なし）、18～64 歳（重症化リスク因子あり）、65 歳以上）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。有害事象²⁵⁾の重症度は予防ワクチンの臨床試験における毒性評価尺度における FDA ガイダンス²³⁾に基づき評価された。

- 以下の特定有害事象：治験薬各回接種後 7 日まで（Day 1～7 及び Day 29～35）
 - 局所性（注射部位）：疼痛、紅斑・発赤、腫脹・硬結、及びリンパ節症²⁴⁾
 - 全身性：頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪心・嘔吐、悪寒、及び発熱

³¹⁾ <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19> (最終確認日：2021 年 4 月 23 日)

- ・ 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）：治験薬各回接種後 28 日まで（Day 1～Day 28、Day 29～Day 56）
- ・ 重篤な有害事象：治験薬 1 回目接種時から 2 回目接種後 24 カ月まで（Day 1～Day 759）

安全性について、主要解析（DS2）時点の安全性追跡期間は治験薬 2 回目接種後 2 カ月（中央値）であり、主な結果は以下のとおりである。

治験薬各回接種後 7 日までに認められた特定有害事象を表 18 に示す。

表 18 治験薬各回接種後 7 日までににおける特定有害事象（海外 301 試験：特定安全性データの解析対象集団、主要解析（DS2））

事象名	1 回目		2 回目	
	本剤群 (N=15,168)	プラセボ群 (N=15,155)	本剤群 (N=14,677)	プラセボ群 (N=14,566)
	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
すべて	12,765 (84.2)	2,997 (19.8)	13,006 (88.6)	2,735 (18.8)
疼痛	12,690 (83.7)	2,658 (17.5)	12,943 (88.2)	2,477 (17.0)
紅斑・発赤	430 (2.8) ^{c)}	67 (0.4)	1,257 (8.6)	56 (0.4)
腫脹・硬結	932 (6.1) ^{c)}	52 (0.3)	1,789 (12.2)	49 (0.3)
リンパ節症 ^{a)}	1,553 (10.2) ^{c)}	722 (4.8)	2,090 (14.2)	567 (3.9)
全身性の特定有害事象				
	N=15,167	N=15,155	N=14,677	N=14,565
すべて	8,320 (54.9)	6,399 (42.2)	11,652 (79.4)	5,323 (36.5)
頭痛	4,951 (32.7) ^{e)}	4,027 (26.6) ^{e)}	8,602 (58.6) ^{g)}	3,410 (23.4) ⁱ⁾
疲労	5,635 (37.2) ^{e)}	4,133 (27.3) ^{e)}	9,582 (65.3) ^{g)}	3,403 (23.4) ^{j)}
筋肉痛	3,441 (22.7) ^{e)}	2,071 (13.7) ^{e)}	8,508 (58.0) ^{g)}	1,809 (12.4) ^{j)}
関節痛	2,511 (16.6) ^{e)}	1,783 (11.8) ^{e)}	6,284 (42.8) ^{g)}	1,569 (10.8) ^{j)}
悪心・嘔吐	1,262 (8.3) ^{e)}	1,074 (7.1) ^{e)}	2,785 (19.0) ^{g)}	934 (6.4) ^{j)}
悪寒	1,253 (8.3) ^{e)}	878 (5.8) ^{e)}	6,482 (44.2) ^{g)}	809 (5.6) ^{j)}
発熱 ^{b)}	115 (0.8) ^{d)}	44 (0.3) ^{f)}	2,278 (15.5) ^{h)}	43 (0.3) ^{k)}

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) 38℃以上（口腔内体温）

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

治験薬各回接種後 28 日までに認められた非特定有害事象及び副反応の発現割合は、本剤群 23.9% (3,632/15,185 例) 及び 8.2% (1,242/15,185 例)、プラセボ群 21.6% (3,277/15,166 例) 及び 4.5% (686/15,166 例) であった。治験薬接種後 28 日までにいずれかの群で 1%以上に発現した有害事象及び副反応を表 19 に示す。

表 19 治験薬各回接種後 28 日までにいずれかの群で 1%以上に認められた非特定有害事象及び副反応（海外 301 試験：安全性データの解析対象集団、主要解析（DS2））

事象名	有害事象		副反応	
	本剤群 (N=15,185)	プラセボ群 (N=15,166)	本剤群 (N=15,185)	プラセボ群 (N=15,166)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	3,632 (23.9)	3,277 (21.6)	1,242 (8.2)	686 (4.5)
頭痛	466 (3.1)	458 (3.0)	211 (1.4)	143 (0.9)
疲労	372 (2.4)	336 (2.2)	222 (1.5)	178 (1.2)
関節痛	207 (1.4)	167 (1.1)	121 (0.8)	77 (0.5)
筋肉痛	200 (1.3)	181 (1.2)	97 (0.6)	90 (0.6)
下痢	189 (1.2)	162 (1.1)	40 (0.3)	30 (0.2)
咳嗽	164 (1.1)	156 (1.0)	13 (<0.1)	6 (<0.1)
口腔咽頭痛	147 (1.0)	203 (1.3)	11 (<0.1)	16 (0.1)
注射部位疼痛	151 (1.0)	54 (0.4)	120 (0.8)	38 (0.3)

N=解析対象例数、n=発現例数

2020年12月3日までに、死亡は、本剤群6例（心肺停止、自殺既遂、頭部損傷、心筋梗塞、多臓器機能不全症候群及び死亡 NOS 各1例）、プラセボ群7例（心筋梗塞2例、胃穿孔、心肺停止、COVID-19及び死亡 NOS 各1例、並びに全身性炎症反応症候群と水疱性皮膚炎を合併した1例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

主要解析（DS2）までに、重篤な有害事象は、本剤群147/15,185例（1.0%）、プラセボ群153/15,166例（1.0%）に認められ、そのうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本剤群7例（顔面腫脹2例、自律神経失調、呼吸困難、悪心、嘔吐、関節リウマチ、末梢性浮腫、B細胞性小リンパ球性リンパ腫各1例）、プラセボ群5例（錯感覚、肺塞栓症、リウマチ性多発筋痛、顔面腫脹、熱感、ワクチン接種に対する不安関連反応、処置による出血、急性心筋梗塞、低マグネシウム血症、急性腎障害、心房細動、器質化肺炎、呼吸不全各1例）であり、自律神経失調、関節リウマチ、及びB細胞性小リンパ球性リンパ腫を除き、転帰は回復又は軽快であった。

主要解析（DS2）までに治験中止に至った有害事象は、本剤群2/15,185例（0.1%未満）、プラセボ群3/15,166例（0.1%未満）に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本剤群及びプラセボ群共に認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージ及び審査の方針について

SARS-CoV-2 ワクチンの開発において、その加速化のために ICMRA³²⁾、WHO³³⁾、各国の規制当局³⁴⁾ は開発についてのガイダンス等を公表している。本邦においても、機構が、令和2年9月2日に「新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方」³⁵⁾ を公表しており、臨床試験の考え方として主に以下を提示している。

- 原則として、SARS-CoV-2 ワクチン候補の有効性を評価するために、COVID-19 の発症予防効果を評価する臨床試験を実施する必要がある（3.1.3 項）。
- 海外で発症予防効果を評価するための大規模な検証的臨床試験が実施される場合においても、国内で臨床試験を実施し、日本人被験者において、ワクチンの有効性及び安全性を検討することは、必要性が高い（3 項）。
- 海外で発症予防効果を主要評価項目とした大規模な検証的臨床試験が実施される場合には、国内で日本人における発症予防効果を評価することを目的とした検証的臨床試験を実施することなく、日本人における免疫原性及び安全性を確認することを目的とした国内臨床試験を実施することで十分な場合がある（3.2.3 項）。

申請者は、これらのガイダンス等に従い、国内では免疫原性及び安全性を確認する臨床試験を計画・実施した。本申請における臨床データパッケージは、発症予防効果を評価する海外第Ⅲ相試験（mRNA-1273-P301 試験、以下、「海外 301 試験」）に加え、安全性及び免疫原性を評価する海外第Ⅰ相試験（20-0003（101）試験、以下、「海外 101 試験」）、海外第Ⅱ相試験（mRNA-1273-P201 試験、以下、「海外

³²⁾ 「COVID-19 ワクチン開発に関する世界規制当局ワークショップ」（2020年3月18日及び2020年6月22日）

³³⁾ 「Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines, WHO R&D Blueprint, 29 April 2020」及び「An international randomised trial of candidate vaccines against COVID-19, WHO R&D Blueprint, 28 May 2020」

³⁴⁾ FDA「Guidance for Industry: Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19, CBER FDA, June 2020」、EMA「EMA considerations on COVID-19 vaccine approval」等

³⁵⁾ <https://www.pmda.go.jp/files/000236327.pdf>（最終確認日 2021年4月23日）

201 試験」) 及び国内第 I / II 相試験 (TAK-919-1501 試験 (以下、「国内 1501 試験」)) を評価資料として構築した (7、表 11 参照)。

機構は、本剤の審査方針について以下のように判断した。

「新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチンの評価に関する考え方」に基づき、申請者が構築した臨床データパッケージは受入れ可能である。本剤の有効性及び安全性については発症予防効果が評価された海外の検証的試験 (海外 301 試験) の成績を主要な試験成績として評価し、それに加えて国内臨床試験 (国内 1501 試験) 成績から日本人の免疫原性及び安全性を確認することで、日本人における本剤の有効性及び安全性を評価する。また、安全性については海外の製造販売後等の情報も加えて検討を行う。

なお、海外 301 試験の結果について、1 回目の中間解析 (DS1) において有効性が検証されたことから、事前の規定のとおり、中間解析 (DS1) の結果が有効性の主要な結果として取り扱われた (7.4 参照)。本審査においては、主要な有効性評価は中間解析 (DS1) の結果に基づき評価するものの、当初計画した主要解析の時点に相当する 2020 年 11 月 25 日 (DS2) のデータには中間解析時点の 2020 年 11 月 11 日 (DS1) のデータよりも有効性及び安全性に関する多くの情報が含まれることを踏まえ、本剤の有効性の詳細な検討や安全性については 2020 年 11 月 25 日 (DS2) のデータによる解析結果に基づき評価することとした。

7.R.2 有効性について

機構は、提出された試験成績及び以下の検討を踏まえ、海外 301 試験成績から、本剤の COVID-19 発症予防効果は示され、海外 201 試験及び国内 1501 試験で得られた免疫原性の結果から、日本人においても同様の有効性が期待できると判断した。

ただし、本剤の長期の有効性については、現時点で得られている情報は限られていること、SARS-CoV-2 変異株に対する有効性については、今後も新たな変異株の出現が想定されることから、製造販売後に引き続き情報収集し、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等、適切に対応する必要があると考える。

本剤の有効性については、専門協議での議論を踏まえて、最終的に判断する。

7.R.2.1 有効性の評価項目について

本開発における主要な臨床試験である海外 301 試験では、有効性の主要評価項目は、PP 集団における治験薬 2 回目接種後 14 日以降に発症した COVID-19 確定例に基づく VE と設定された。

主要評価項目の設定について、申請者は以下のように説明している。

COVID-19 確定例は、Council of State and Territorial Epidemiologists (CSTE) の Standardized surveillance case definition and national notification for 2019 novel coronavirus disease (COVID-19)³⁶⁾ における症例定義を用い、以下の①又は②、かつ③を満たし、判定委員会による判定を受けた症候性 COVID-19 と定義した。

- ① 全身症状 (38°C 以上の発熱、悪寒、筋肉痛、頭痛、咽喉痛、新たな嗅覚及び味覚障害) を二つ以上発現
- ② 呼吸器症状 (咳嗽、息切れ又は呼吸困難) を一つ以上認めるか、臨床所見又は放射線画像検査で肺炎を確認
- ③

³⁶⁾ https://cdn.ymaws.com/www.cste.org/resource/resmgr/2020ps/Interim-20-ID-01_COVID-19.pdf (最終確認日: 2021 年 4 月 23 日)

- ③ 鼻咽頭ぬぐい液検体、鼻腔ぬぐい液検体、又は唾液若しくは呼吸器検体のうち一つ以上で RT-PCR 検査により SARS-CoV-2 陽性を確認

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³¹⁾ で推奨される SARS-CoV-2 ワクチンの臨床試験の有効性評価における COVID-19 発症の定義³⁷⁾ と矛盾なく、同ガイダンスより特異的に COVID-19 を検出できるよう、臨床症状を定義したものである。

COVID-19 確定例を集積する評価対象期間「2 回目接種後 14 日以降」については、海外 101 試験において、本剤接種により誘導される中和抗体価が最も高値を示す時点が概ね 2 回目接種後 14 日目であったことから（表 20）、本剤による免疫反応が得られる時期として設定した。

表 20 中和抗体価 (50%阻害希釈倍率)^{a)} (海外 101 試験: mITT 集団^{b)})

年齢	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
18～ 55 歳	25 µg	15	10 [NE]	12 [10, 14]	106 [70, 160] ^{c)}	112 [71, 177] ^{c)}	90 [57, 143] ^{c)}
	50 µg	15	10 [NE]	14 [9, 21]	294 [178, 487]	351 [214, 575] ^{d)}	234 [153, 358]
	100 µg	15	10 [NE]	18 [12, 27]	263 [188, 368]	360 [273, 476] ^{d)}	276 [193, 393] ^{d)}
	250 µg	15	10 [NE]	21 [13, 32] ^{d)}	378 [306, 468] ^{d)}	342 [267, 438] ^{d)}	277 [231, 332] ^{d)}
56～ 70 歳	25 µg	10	10 [NE]	10 [NE]	85 [51, 142]	119 [68, 209]	100 [49, 204]
	50 µg	10	10 [NE]	12 [9, 16]	108 [56, 211]	220 [162, 299]	163 [115, 230]
	100 µg	10	10 [NE]	11 [10, 12]	340 [219, 527] ^{e)}	404 [292, 561] ^{e)}	424 [267, 673] ^{e)}
71 歳 以上	25 µg	10	10 [NE]	11 [9, 12]	121 [69, 211]	112 [67, 188]	100 [56, 179]
	50 µg	10	10 [NE]	12 [9, 17]	75 [30, 190]	217 [86, 542]	150 [53, 419]
	100 µg	10	10 [NE]	20 [12, 33]	310 [202, 475]	317 [198, 508]	231 [150, 356]

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 13 例、d) 測定結果が得られた例数は 14 例、e) 測定結果が得られた例数は 9 例

また、治験薬接種回数が 2 回に満たない被験者や治験実施計画書からの重大な逸脱は、有効性評価に影響する可能性が考えられたことから、これらに該当する被験者を除外した集団 (PP 集団) を解析対象集団として設定した。

機構は、海外 301 試験で設定された主要評価項目に基づき、本剤の COVID-19 の発症予防効果を評価することは可能と考える。

7.R.2.2 COVID-19 に対する有効性について

本剤の COVID-19 に対する有効性について、申請者は以下①～③のように説明している。

① 発症予防効果 (VE) について

海外 301 試験では、事前に計画した 1 回目の中間解析 (DS1) において、主要な評価である SARS-CoV-2 感染歴のない PP 集団における 2 回目接種後 14 日以降に発症した COVID-19 確定例に基づく VE [両側 99.1%CI] は 94.5 [81.8, 98.3] % であり、両側 99.1%CI の下限は事前に規定した有効性基準 (30%) を上回り、有効性が検証された (7.4 参照)。また、補足的な位置付けとなった 2020 年 11 月 25 日 (DS2)

³⁷⁾ FDA は、臨床試験での有効性評価において、正式な仮説検証の有無にかかわらず、以下の臨床症状の一つ以上認めるウイルス学的に確認された SARS-CoV-2 感染を、臨床試験の主要評価項目又は副次評価項目に設定することを推奨している。

臨床症状：発熱又は悪寒、咳、息切れ又は呼吸困難、疲労、筋肉又は体の痛み、頭痛、新たな味覚や嗅覚の消失、咽喉痛、鼻づまり又は鼻汁、嘔気又は嘔吐、下痢

のデータによる VE [両側 95%CI] は、94.1 [89.3, 96.8] %であり、中間解析 (DS1) の結果と同様であった。

副次評価とした感染歴の有無を問わない集団 (FAS) における 2 回目接種後 14 日以降に発症した COVID-19 確定例 (DS2) は本剤群 12/15,181 例、プラセボ群 187/15,170 例、VE [両側 95%CI] は 93.6 [88.6, 96.5] %であり、主要な評価の結果と同様であった。なお、FAS のうち感染歴のある被験者は本剤群 343 例、プラセボ群 337 例と少なく³⁸⁾、COVID-19 確定例はプラセボ群 1 例のみであることから、感染歴のある被験者における本剤の有効性の結果解釈には限界があると考えられる。

mITT 集団における COVID-19 確定例の累積発症率を図 2 に示す。曲線は、治験薬 1 回目接種後 14 日から本剤群とプラセボ群で分離し始めており、2 回目接種前から本剤の有効性が現れていることを示唆する結果と考えられた。

また、PP 集団における無作為化以降の発症時期別の COVID-19 発症例に基づく VE を表 21 に示す。なお、発症時期別の VE については、判定委員会による判定有無を問わない症候性 COVID-19 に基づく結果を示している (「COVID-19 確定例」は、全身症状又は呼吸器症状を認め、RT-PCR 検査結果陽性が確認され、判定委員会による判定を受けた症候性 COVID-19 と定義 (7.R.2.1 参照))。

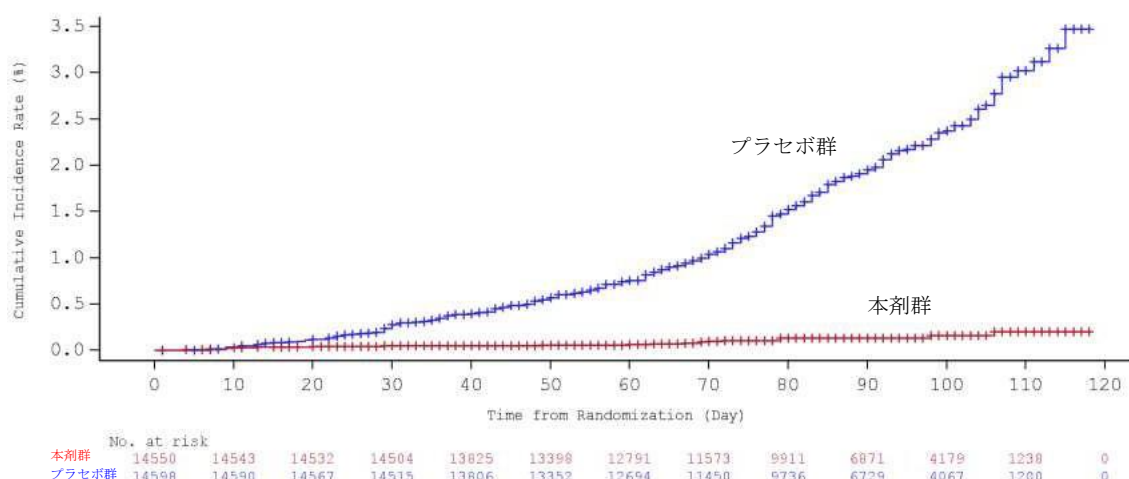


図 2 無作為化以降の COVID-19 確定例の累積発症率 (海外 301 試験 : mITT 集団 (DS2))

表 21 発症時期別の症候性 COVID-19 (海外 301 試験 : PP 集団 (DS2))

解析対象例数		本剤群	プラセボ群	VE (%) ^{a)} [両側 95%CI]
症候性 COVID-19 (発症時期別)	全期間 (無作為化以降)	14,134 例	14,073 例	94.8 [90.6, 97.1]
	1 回目接種 14 日以降	12 例	225 例	95.2 [91.2, 97.4]
	1 回目接種から 2 回目接種前まで ^{b)}	1 例	4 例	74.9 [-124.2, 97.2]
	2 回目接種から 2 回目接種後 13 日まで	0 例	19 例	100 [NE, 100]
	2 回目接種後 14 日以降	11 例	202 例	94.7 [90.2, 97.1]

NE : 評価不能

a) 投与群を共変量とし、年齢・COVID-19 重症化リスク (18~64 歳 (重症化リスク因子なし)、18~64 歳 (重症化リスク因子あり)、65 歳以上) を層別因子とした Cox 比例ハザードモデル

b) 2 回目接種日までにイベントが発生していない被験者は、2 回目接種日前日で打ち切りとして取り扱った。

³⁸⁾ 海外 301 試験では、組入れ時点で既知の SARS-CoV-2 の感染歴のある者は除外されたが、本試験に組み入れられた被験者のうち、ベースライン時の検査で SARS-CoV-2 感染歴があることが事後的に判明した者が組み入れられた。

部分集団での有効性は表 22 のとおりであり、年齢、性別、人種、重症化リスク因子又は年齢・COVID-19 重症化リスクのいずれの部分集団でも VE に大きな違いはなかった。

表 22 部分集団別の治験薬 2 回目接種後 14 日以降の COVID-19 発症 (海外 301 試験: PP 集団 (DS2))

		本剤群		プラセボ群		VE (%) ^{a)} [両側 95%CI]
		N (%)	COVID-19 確定例	N (%)	COVID-19 確定例	
全体		14,134	11	14,073	185	94.1 [89.3, 96.8]
年齢	18~65 歳未満	10,551 (74.6)	7	10,521 (74.8)	156	95.6 [90.6, 97.9]
	65 歳以上	3,583 (25.4)	4	3,552 (25.2)	29	86.4 [61.4, 95.2]
	18~19 歳	92 (0.7)	0	116 (0.8)	2	100 [NE, 100]
	20~64 歳	10,459 (74.0)	7	10,405 (73.9)	154	95.5 [90.5, 97.9]
	65~75 歳未満	2,953 (20.9)	4	2,864 (20.4)	22	82.4 [48.9, 93.9]
	75 歳以上	630 (4.5)	0	688 (4.9)	7	100 [NE, 100]
性別	男性	7,366 (52.1)	4	7,462 (53.0)	87	95.4 [87.4, 98.3]
	女性	6,768 (47.9)	7	6,611 (47.0)	98	93.1 [85.2, 96.8]
人種	白人	11,253 (79.6)	11	11,174 (79.4)	166	93.5 [88.0, 96.5]
	黒人又は アフリカ系アメリカ人	1,385 (9.8)	0	1,349 (9.6)	6	100 [NE, 100]
	アジア人	620 (4.4)	0	689 (4.9)	5	100 [NE, 100]
	その他 ^{b)} ・不明	876 (6.2)	0	861 (6.1)	8	100 [NE, 100]
重症化リスク因子	あり	3,206 (22.7)	4	3,167 (22.5)	43	90.9 [74.7, 96.7]
	なし	10,928 (77.3)	7	10,906 (77.5)	142	95.1 [89.6, 97.7]
年齢・ COVID-19 重症化リスク	18~64 歳 重症化リスク因子なし	8,396 (59.4)	5	8,403 (59.7)	121	95.9 [90.0, 98.3] ^{c)}
	18~64 歳 重症化リスク因子あり	2,155 (15.2)	2	2,118 (15.1)	35	94.4 [76.9, 98.7] ^{c)}
	65 歳以上	3,583 (25.4)	4	3,552 (25.2)	29	86.4 [61.4, 95.2] ^{c)}

N=解析対象例数、NE: 評価不能

a) 投与群を共変量とし、年齢・COVID-19 重症化リスク (18~64 歳 (重症化リスク因子なし)、18~64 歳 (重症化リスク因子あり)、65 歳以上) を層別因子とした Cox 比例ハザードモデル

b) 白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アジア人以外

c) 投与群を共変量とした Cox 比例ハザードモデル

なお、国内 1501 試験では、COVID-19 発症予防効果については評価されていないが、試験期間中の COVID-19 の罹患や診断に関する情報は有害事象として収集することとされ、COVID-19 発症に関連する報告は認められなかった (データカットオフ日 2021 年 3 月 31 日)。

② 免疫原性について

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結果について、それぞれ表 23 及び表 24 に示す。

表 23 治験薬 2 回目接種後 28 日目の抗体価 (海外 201 試験：S タンパク質特異的抗体又は中和抗体に関する PP 集団)

		S タンパク質特異的抗体価 ^{a)}				中和抗体価 (50%中和抗体価) ^{b, c)}			
		N	n	GMT (µg/mL) [両側 95%CI]	GMFR [両側 95%CI]	N	n	GMT [両側 95%CI]	GMFR [両側 95%CI]
本剤 100 µg 群	全年齢	189	177	147.42 [134.47, 161.61]	25.04 [22.51, 27.86]	186	152	1,655.1 [1,563.2, 1,752.4]	36.3 [34.3, 38.5]
	18~54 歳	95	87	181.15 [164.17, 199.88]	29.13 [25.68, 33.03]	95	82	1,691.9 [1,585.7, 1,805.3]	37.1 [34.8, 39.6]
	55 歳以上	94	90	120.79 [104.60, 139.49]	21.63 [18.29, 5.59]	91	70	1,612.9 [1,460.0, 1,781.9]	35.4 [32.1, 39.1]
プラセボ 群	全年齢	186	175	5.86 [5.46, 6.29]	0.98 [0.94, 1.03]	181	171	47.8 [45.2, 50.5]	1.1 [1.0, 1.1]
	18~54 歳	92	84	6.54 [5.91, 7.23]	1.01 [0.95, 1.08]	92	84	48.5 [44.4, 53.0]	1.1 [1.0, 1.2]
	55 歳以上	94	91	5.30 [4.81, 5.84]	0.96 [0.90, 1.01]	89	87	47.1 [44.0, 50.5]	1.0 [1.0, 1.1]

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) コーティング抗原：市販 S-2P タンパク質 (S1+S2 ECD、His-tag)、測定系参照品：モノクローナル抗体、検出限界：0.49 µg/mL、定量範囲：3.9~487 µg/mL

b) マイクロ中和法

c) 宿主細胞：BBRC VERO E6 細胞、測定系陽性対照血清：COVID-19 患者の回復期のプール血清、検出限界：70.08、定量範囲：91.10~2,031.87

表 24 治験薬 2 回目接種後 28 日目の抗体価 (国内 1501 試験：PP 集団)

		S タンパク質特異的抗体価 ^{a)}				中和抗体価 (50%中和抗体価) ^{b, c)}			
		N	n	GMT (AU/mL) [両側 95%CI]	GMFR [両側 95%CI]	N	n	GMT [両側 95%CI]	GMFR [両側 95%CI]
本剤群 (100 µg)	全年齢	147	147	813.05 [759.31, 870.60]	1,009.25 [865.11, 1,177.40]	147	146	1731.1 [1579.0, 1897.8]	21.7 [19.8, 23.8]
	20~64 歳	98	98	810.61 [750.45, 875.60]	1,037.79 [867.37, 1,241.69]	98	97	1727.4 [1549.0, 1926.5]	21.6 [19.4, 24.1]
	65 歳以上	49	49	817.95 [711.35, 940.52]	954.51 [706.61, 1,289.37]	49	49	1738.3 [1459.9, 2069.8]	21.8 [18.3, 25.9]
プラセボ群	全年齢	49	49	0.60 [0.53, 0.68]	0.90 [0.83, 0.98]	49	49	79.9 [79.9, 79.9]	1.0 [1.0, 1.0]
	20~64 歳	39	39	0.59 [0.52, 0.67]	0.88 [0.79, 0.98]	39	39	79.9 [79.9, 79.9]	1.0 [1.0, 1.0]
	65 歳以上	10	10	0.66 [0.48, 0.91]	1.00 [0.93, 1.07]	10	10	79.9 [79.9, 79.9]	1.0 [1.0, 1.0]

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) コーティング抗原：S-2P タンパク質、測定系参照品：COVID-19 患者の回復期のプール血清、検出限界：0.24 AU/mL、定量範囲：1.0~2,052AU/mL (海外 301 試験と同一測定法)

b) マイクロ中和法

c) 宿主細胞：Quidel VERO E6 細胞、測定系陽性対照血清：海外臨床試験の本剤接種群の被験者のプール血清、検出限界：82.11、定量範囲：159.79~11,173.11 (海外 301 試験と同一測定法)

海外 201 試験及び国内 1501 試験において、2 回目接種後 28 日目の S タンパク質特異的抗体価及び中和抗体価の GMT 及び 1 回目接種前に対する 2 回目接種後 28 日目の GMFR は、プラセボ群と比較し、本剤群で顕著に高値であった。両試験とも本剤群の抗体陽転率は 100%であった。いずれの試験においても、S タンパク質特異的抗体価及び中和抗体価の GMT は非高齢層 (16~55 歳又は 20~64 歳) と高齢層 (56 歳以上又は 65 歳以上) で同程度であった。なお、海外 301 試験の免疫原性の成績は現時点で得られていない。

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³⁹⁾ 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)^{a)} の推移 (海外 101 試験 : mITT 集団^{b)})

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

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%)

³⁹⁾ 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、SpO₂ 93%以下又は PaO₂/ FiO₂ 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³¹⁾ 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）⁴⁰⁾ で重症例の臨床状態とされる「集中

⁴⁰⁾ <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⁴¹⁾、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)⁴²⁾ とされており、持続的な増加が認められている⁴³⁾。これらの変異株は、WHO により懸念される変異株 (VOC)⁴⁴⁾ 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 2021⁴⁵⁾)。
- 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

⁴¹⁾ <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)

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

⁴³⁾ <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)

⁴⁴⁾ 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

⁴⁵⁾ <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)

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) ^{e)}	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) ^{e)}	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) ^{e)}	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) ^{e)}	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) ^{e)}	11 (<0.1) ^{j)}	30 (0.2)	23 (0.2) ^{m)}
悪寒	24 (0.2) ^{c)}	14 (<0.1) ^{c)}	191 (1.3) ^{e)}	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（Day 7 及び Day 35）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。

表 27 治験薬接種後の遅発性局所反応（海外 301 試験：安全性解析対象集団（DS2））

	本剤群	プラセボ群
	N=15,185	N=15,166
	n (%)	n (%)
遅発性局所反応全体	189 (1.2)	54 (0.4)
疼痛	70 (0.5)	37 (0.2)
紅斑	92 (0.6)	13 (<0.1)
腫脹	60 (0.4)	8 (<0.1)
リンパ節症 ^{a)}	7 (<0.1)	2 (<0.1)

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

②国内 1501 試験

国内 1501 試験における、治験薬各回接種後 7 日間の特定有害事象は表 12 (7.1 参照) のとおりであり、本剤群の多くの被験者で局所性の特定有害事象及び全身性の特定有害事象が認められ、各事象の発現割合はプラセボ群よりも高かった。海外 301 試験と同様、ほとんどの特定有害事象の発現割合は 2 回目接種で増加し、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。グレード 3 以上の特定有害事象は表 28 のとおりであり、本剤群でいずれかの接種後に 5% 以上に認められたグレード 3 以上の事象は注射部位疼痛、頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛及び発熱であり、いずれの事象も発現割合は 2 回目接種後に増加した。

表 28 グレード 3 以上の特定有害事象（国内 1501 試験：安全性データの解析対象集団）

	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=150	N=50	N=147	N=50	N=150	N=50
すべて	4 (2.7)	0	15 (10.2)	0	18 (12.0)	0
疼痛	2 (1.3)	0	6 (4.1)	0	8 (5.3)	0
紅斑・発赤	0	0	5 (3.4)	0	5 (3.3)	0
腫脹	2 (1.3)	0	4 (2.7)	0	5 (3.3)	0
硬結	0	0	0	0	0	0
リンパ節症 ^{a)}	0	0	0	0	0	0
全身性の特定有害事象						
	N=150	N=50	N=147	N=50	N=150	N=50
すべて	2 (1.3)	1 (2.0)	38 (25.9)	0	39 (26.0)	1 (2.0)
頭痛	0	0	10 (6.8)	0	10 (6.7)	0
疲労	0	0	26 (17.7)	0	26 (17.3)	0
筋肉痛	1 (0.7)	0	10 (6.8)	0	11 (7.3)	0
関節痛	0	0	11 (7.5)	0	11 (7.3)	0
悪心・嘔吐	0	0	0	0	0	0
悪寒	0	0	7 (4.8)	0	7 (4.7)	0
発熱 ^{b)}	1 (0.7)	1 (2.0)	8 (5.4)	0	9 (6.0)	1 (2.0)

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°C、グレード 4 : 40°C超

局所性及び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、持続日数の中央値は、局所性の特定有害事象で 1.0～3.0 日、全身性の特定有害事象で 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の発現割合（治験薬各回接種後 7 日までにおける特定有害事象を除く）は、本剤群 30.0%（45/150 例）、プラセボ群 22.0%（11/50 例）であり、本剤群で 2 例以上に認められた事象は注射部位そう痒感（9 例）、上咽頭炎及び頭痛（各 4 例）、下痢（3 例）、回轉性めまい、齲齒、疲労、胸部不快感、注射部位熱感、注射部位発疹、浮動性めまい、頻尿、鼻漏及び口腔咽頭痛（各 2 例）であった。

遅発性局所反応は本剤群の 8 例（10 件）に認められ、すべて 1 回目接種後に発現し、接種から発現までの日数は 8～22 日であり、持続期間は 2～15 日であった。2 例が治験責任医師の判断で 2 回目接種を中止し、2 回目接種された 6 例では 2 回目接種後に同様の事象は認められなかった。1 例 1 件を除きいずれの事象も本剤接種との因果関係が否定されなかったが、いずれも軽度又は中等度であり、転帰は回復であった。

7.R.3.1.2 重篤な有害事象について

海外 101 試験（データカットオフ日 2020 年 10 月 26 日）では、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。海外 201 試験（データカットオフ日 2020 年 11 月 5 日）では、重篤な有害事象は、55 歳以上の本剤 50 µg 群 1 例に肺炎（回復に至るまでの間、SARS-CoV-2 の検査は陰性であった）が認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。死亡は認められなかった。

海外 301 試験（データ抽出日 2020 年 11 月 25 日）では、重篤な有害事象は本剤群 147/15,185 例（1.0%）、プラセボ群 153/15,166 例（1.0%）に認められ、そのうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本剤群 7 例（顔面腫脹 2 例、自律神経失調、呼吸困難、悪心、嘔吐、関節リウマチ、末梢性浮腫、B 細胞性小リンパ球性リンパ腫各 1 例）、プラセボ群 5 例（錯感覚、肺塞栓症、リウマチ性多発筋痛、顔面腫脹、熱感、ワクチン接種に対する不安関連反応、処置による出血、急性心筋梗塞、低マグネシウム血症、急性腎障害、心房細動、器質化肺炎、呼吸不全各 1 例）であり、自律神経失調、関節リウマチ、及び B 細胞性小リンパ球性リンパ腫を除き、転帰は回復又は軽快であった。死亡は、2020 年 12 月 3 日までに本剤群 6 例（心肺停止、自殺既遂、頭部損傷、心筋梗塞、多臓器不全症候群、死亡 NOS 各 1 例）、プラセボ群 7 例（心筋梗塞 2 例、胃穿孔、心肺停止、COVID-19、死亡 NOS 各 1 例、及び全身性炎症反応症候群と水疱性皮膚炎を合併した 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

国内 1501 試験では、死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった（データカットオフ日 2021 年 3 月 31 日）。

7.R.3.1.3 年齢別の有害事象について

特定有害事象について、年齢別の結果を表 29（海外 301 試験）及び表 30（国内 1501 試験）に示す。

表 29 治験薬各回接種後 7 日間における特定有害事象（海外 301 試験：特定安全性データの解析対象集団（DS2））

事象名	接種回	本剤群			プラセボ群			
		全体	18～64 歳	65 歳以上	全体	18～64 歳	65 歳以上	
		1 回目 N=15,168	1 回目 N=11,406	1 回目 N=3,762	1 回目 N=15,155	1 回目 N=11,407	1 回目 N=3,748	
		2 回目 N=14,677	2 回目 N=10,985	2 回目 N=3,692	2 回目 N=14,566	2 回目 N=10,918	2 回目 N=3,648	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
局所性	疼痛	1 回目	12,690 (83.7) ^{b)}	9,908 (86.9) ^{g)}	2,782 (74.0)	2,658 (17.5) ^{o)}	2,177 (19.1) ^{u)}	481 (12.8) ^{x)}
		2 回目	12,943 (88.2) ^{c)}	9,873 (89.9) ^{h)}	3,070 (83.2) ^{l)}	2,477 (17.0) ^{p)}	2,040 (18.7) ^{v)}	437 (12.0)
	紅斑・ 発赤	1 回目	430 (2.8) ^{d)}	344 (3.0) ^{g)}	86 (2.3) ^{k)}	67 (0.4) ^{o)}	47 (0.4) ^{u)}	20 (0.5) ^{x)}
		2 回目	1,257 (8.6) ^{c)}	982 (8.9) ^{h)}	275 (7.5) ^{l)}	56 (0.4) ^{p)}	43 (0.4) ^{v)}	13 (0.4)
	腫脹・ 硬結	1 回目	932 (6.1) ^{d)}	767 (6.7) ^{g)}	165 (4.4) ^{k)}	52 (0.3) ^{o)}	34 (0.3) ^{u)}	18 (0.5) ^{x)}
		2 回目	1,789 (12.2) ^{c)}	1,389 (12.6) ^{h)}	400 (10.8) ^{l)}	49 (0.3) ^{p)}	36 (0.3) ^{v)}	13 (0.4)
リンパ 節症 ^{a)}	1 回目	1,553 (10.2) ^{d)}	1,322 (11.6) ^{g)}	231 (6.1) ^{k)}	722 (4.8) ^{o)}	567 (5.0) ^{u)}	155 (4.1) ^{x)}	
	2 回目	2,090 (14.2) ^{c)}	1,775 (16.2) ^{h)}	315 (8.5) ^{l)}	567 (3.9) ^{p)}	470 (4.3) ^{v)}	97 (2.7)	
全身性	頭痛	1 回目	4,951 (32.7) ^{d)}	4,030 (35.3) ^{g)}	921 (24.5) ^{k)}	4,027 (26.6) ^{q)}	3,304 (29.0) ^{w)}	723 (19.3) ^{y)}
		2 回目	8,602 (58.6) ^{e)}	6,898 (62.8) ^{h)}	1,704 (46.2) ^{l)}	3,410 (23.4) ^{p)}	2,760 (25.3) ^{v)}	650 (17.8)
	疲労	1 回目	5,635 (37.2) ^{d)}	4,384 (38.4) ^{g)}	1,251 (33.3) ^{k)}	4,133 (27.3) ^{q)}	3,282 (28.8) ^{w)}	851 (22.7) ^{y)}
		2 回目	9,582 (65.3) ^{e)}	7,430 (67.6) ^{h)}	2,152 (58.3) ^{l)}	3,403 (23.4) ^{r)}	2,687 (24.6) ^{w)}	716 (19.6)
	筋肉痛	1 回目	3,441 (22.7) ^{d)}	2,699 (23.7) ^{g)}	742 (19.7) ^{k)}	2,071 (13.7) ^{q)}	1,628 (14.3) ^{w)}	443 (11.8) ^{y)}
		2 回目	8,508 (58.0) ^{e)}	6,769 (61.6) ^{h)}	1,739 (47.1) ^{l)}	1,809 (12.4) ^{r)}	1,411 (12.9) ^{w)}	398 (10.9)
	関節痛	1 回目	2,511 (16.6) ^{d)}	1,893 (16.6) ^{g)}	618 (16.4) ^{k)}	1,783 (11.8) ^{q)}	1,327 (11.6) ^{w)}	456 (12.2) ^{y)}
		2 回目	6,284 (42.8) ^{e)}	4,993 (45.5) ^{h)}	1,291 (35.0) ^{l)}	1,569 (10.8) ^{r)}	1,172 (10.7) ^{w)}	397 (10.9)
	悪心・ 嘔吐	1 回目	1,262 (8.3) ^{d)}	1,068 (9.4) ^{g)}	194 (5.2) ^{k)}	1,074 (7.1) ^{q)}	908 (8.0) ^{w)}	166 (4.4) ^{y)}
		2 回目	2,785 (19.0) ^{e)}	2,348 (21.4) ^{h)}	437 (11.8) ^{l)}	934 (6.4) ^{r)}	801 (7.3) ^{w)}	133 (3.6)
	悪寒	1 回目	1,253 (8.3) ^{d)}	1,051 (9.2) ^{g)}	202 (5.4) ^{k)}	878 (5.8) ^{q)}	730 (6.4) ^{w)}	148 (4.0) ^{y)}
		2 回目	6,482 (44.2) ^{e)}	5,341 (48.6) ^{h)}	1,141 (30.9) ^{l)}	809 (5.6) ^{r)}	658 (6.0) ^{w)}	151 (4.1)
	発熱	1 回目	115 (0.8) ^{b)}	105 (0.9) ⁱ⁾	10 (0.3) ^{m)}	44 (0.3) ^{s)}	37 (0.3) ^{t)}	7 (0.2)
		2 回目	2,278 (15.5) ^{f)}	1,908 (17.4) ^{j)}	370 (10.0) ⁿ⁾	43 (0.3) ^{u)}	39 (0.4) ^{w)}	4 (0.1) ^{z)}

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) N=15,164、c) N=14,673、d) N=15,163、e) N=14,673、f) N=14,669、g) N=11,402、h) N=10,984、i) N=11,404、j) N=10,979、k) N=3,761、l) N=3,689、m) N=3,760、n) N=3,690、o) N=15,151、p) N=14,562、q) N=15,150、r) N=14,560、s) N=15,153、t) N=14,559、u) N=11,405、v) N=10,914、w) N=10,912、x) N=3,746、y) N=3,745、z) N=3,647

表 30 治験薬各回接種後 7 日間における特定有害事象（国内 1501 試験：安全性解析対象集団）

事象名	接種回	本剤群			プラセボ群			
		全体	20～64 歳	65 歳以上	全体	20～64 歳	65 歳以上	
		1 回目 N=150	1 回目 N=100	1 回目 N=50	1 回目 N=50	1 回目 N=40	1 回目 N=10	
		2 回目 N=147	2 回目 N=98	2 回目 N=49	2 回目 N=50	2 回目 N=40	2 回目 N=10	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
局所性	疼痛	1 回目	124 (82.7)	88 (88.0)	36 (72.0)	3 (6.0)	3 (7.5)	0
		2 回目	125 (85.0)	81 (82.7)	44 (89.8)	1 (2.0)	0	1 (10.0)
	紅斑・発赤	1 回目	3 (2.0)	2 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0
		2 回目	26 (17.7)	13 (13.3)	13 (26.5)	0	0	0
	腫脹	1 回目	16 (10.7)	8 (8.0)	8 (16.0)	0	0	0
		2 回目	24 (16.3)	10 (10.2)	14 (28.6)	0	0	0
	硬結	1 回目	9 (6.0)	3 (3.0)	6 (12.0)	0	0	0
		2 回目	19 (12.9)	7 (7.1)	12 (24.5)	0	0	0
	リンパ節症 ^{a)}	1 回目	17 (11.3)	12 (12.0)	5 (10.0)	2 (4.0)	1 (2.5)	1 (10.0)
		2 回目	15 (10.2)	12 (12.2)	3 (6.1)	3 (6.0)	0	3 (30.0)
全身性	頭痛	1 回目	20 (13.3)	18 (18.0)	2 (4.0)	0	0	0
		2 回目	70 (47.6)	53 (54.1)	17 (34.7)	5 (10.0)	5 (12.5)	0
	疲労	1 回目	28 (18.7)	21 (21.0)	7 (14.0)	5 (10.0)	3 (7.5)	2 (20.0)
		2 回目	93 (63.3)	64 (65.3)	29 (59.2)	4 (8.0)	4 (10.0)	0
	筋肉痛	1 回目	56 (37.3)	41 (41.0)	15 (30.0)	2 (4.0)	2 (5.0)	0
		2 回目	73 (49.7)	43 (43.9)	30 (61.2)	5 (10.0)	2 (5.0)	3 (30.0)
	関節痛	1 回目	12 (8.0)	9 (9.0)	3 (6.0)	0	0	0
		2 回目	47 (32.0)	34 (34.7)	13 (26.5)	0	0	0
	悪心・嘔吐	1 回目	1 (0.7)	1 (1.0)	0	0	0	0
		2 回目	6 (4.1)	3 (3.1)	3 (6.1)	0	0	0
	悪寒	1 回目	8 (5.3)	5 (5.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	0	1 (10.0)
		2 回目	74 (50.3)	58 (59.2)	16 (32.7)	0	0	0
	発熱	1 回目	3 (2.0)	2 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (10.0)
		2 回目	59 (40.1)	42 (42.9)	17 (34.7)	0	0	0

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

海外 301 試験の本剤群では、特定有害事象のすべての事象において非高齢層で高齢層よりも発現割合が高かった。国内 1501 試験の本剤群では、高齢層で非高齢層よりも発現割合が高い事象も認められた。なお、グレード 3 以上の特定有害事象については、いずれの試験においても高齢層で顕著に発現割合が高い事象は認められなかった。

海外 301 試験及び国内 1501 試験のいずれにおいても、治験薬各回接種後 28 日までに発現した非特定有害事象（治験薬各回接種後 7 日までに発現した特定有害事象を除く）について、年齢層による発現傾向の明らかな違いは認められなかった。

以上より、臨床試験成績に基づく本剤の安全性について、申請者は以下のように説明している。

国内外の臨床試験において、被験者の多くに特定有害事象が認められたが、ほとんどの事象は軽度又は中等度であり、症状出現後数日で消失（持続期間の中央値は 1～3 日）している。死亡及び重篤な有害事象の発現割合は低く、ほとんどで本剤接種との因果関係は否定されている。また、年齢層別の有害事象の発現割合は、特定有害事象は非高齢層で高齢層よりも高い傾向を示し、非特定有害事象は年齢層による違いは認められなかった。18 歳以上の被接種者において本剤の安全性プロファイルに重大な懸念は認められておらず、忍容性は確認されたと考える。

なお、海外 301 試験で認められた遅発性局所反応については、スイス当局（2021 年 2 月 19 日付け）⁴⁸⁾ や論文（N Engl J Med 2021; 384: 1273-77）でも報告されている。一部の症例について、皮膚科病理医に

⁴⁸⁾ <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/news/coronavirus-covid-19/sicherheit-covid-19-impfstoffe-verzoegert-lokalreaktionen.html>（最終確認日：2021 年 4 月 23 日）

より画像及び臨床所見に基づいて皮膚の過敏症反応と評価され、長期的な安全性の懸念を示す可能性は低いことが示唆された。現時点では、遅発性局所反応が本剤の接種に起因して生じた副反応と確定できていないこと、ほとんどの症例は軽度又は中等度であり、1回目接種後に発現した場合であっても2回目接種は可能であること、本剤接種後の局所反応については添付文書や資材等で注意喚起することから、現時点では、遅発性局所反応に特化した添付文書における注意喚起をする必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験の安全性情報においては、被験者の多くに局所性及び全身性の特定有害事象が認められたものの、ほとんどが軽度又は中等度であり回復性が認められていること、国内外の安全性プロファイルに大きな差異は認められていないこと、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、現時点では、重大な懸念は認められていない。

ただし、多くの被験者に認められた全身反応は日常生活に影響を及ぼす可能性があり、グレード3の全身性の特定有害事象が一定の割合で認められていること、並びに1回目接種後よりも2回目接種後で発現割合が高い事象が認められていることは、本剤の被接種者にとって重要な情報であり、情報提供が必要である。遅発性の局所反応については、1回目接種時に発現割合が高い傾向が認められたが、ほとんどが軽度又は中等度であり、重度でもすべて回復している。現時点で得られている情報からは、添付文書においては本剤接種後の局所反応について注意喚起を行い、遅発性局所反応に特化した注意喚起をする必要はないという申請者の考えは受入れ可能である。ただし、1回目の接種時に遅発性の局所反応が起こった場合でも、一律に2回目の接種を控える必要はない旨を資材等で情報提供する必要がある。

7.R.3.2 注目すべき事象について

7.R.3.2.1 ショック、アナフィラキシー

本剤接種後の過敏症反応について、申請者は以下のとおり説明している。

海外 201 試験では、MedDRA 標準検索式「過敏症」に分類される事象の発現割合は、本剤群 (50 µg 群及び 100 µg 群) 2.8% (11/400 例)、プラセボ群 3.0% (6/200 例) と同程度であり、本剤群の 11 例について、治験薬接種との因果関係は認められなかった。アナフィラキシーはいずれの接種群でも認められていない。

海外 301 試験では、MedDRA 標準検索式「過敏症」に分類される事象の発現割合は、本剤群 1.5% (233/15,185 例)、プラセボ群 1.1% (166/15,166 例) と同程度であり、このうち本剤群 98 例、プラセボ群 19 例で治験薬との因果関係が否定されなかった。本剤群で認められた事象の多くはグレード 1 又はグレード 2 であり、グレード 4 の事象は小水疱性皮疹 1 例、グレード 3 の事象は発疹 3 例、4 型過敏症、顔面腫脹、斑状皮疹、注射部位発疹及び皮膚炎各 1 例であった。そのうち発疹、4 型過敏症、顔面腫脹、斑状皮疹、注射部位発疹及び皮膚炎各 1 例が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とされた。アナフィラキシーは、本剤群 1 例 (治験薬接種後 63 日目に発現、グレード 2)、プラセボ群 1 例 (治験薬接種後 11 日目に発現、グレード 3) で認められ、ともに治験薬接種との因果関係は否定され、転帰はともに回復であった。

海外 301 試験では、MedDRA 標準検索式「過敏症」の既往がある被験者が本剤群 83 例、プラセボ群 85 例 (うち、MedDRA 標準検索式「アナフィラキシー」の既往がある被験者は本剤群 0 例、プラセボ群 4 例) 組み入れられた。これらの被験者で治験薬との因果関係が否定されなかったアレルギー関連の事象 (MedDRA 標準検索式「過敏症」) は、認められなかった。

国内 1501 試験（データカットオフ日 2021 年 3 月 31 日）では、MedDRA 標準検索式「過敏症」に分類される事象の本剤群での発現割合は 3.3%（5/150 例）であり、プラセボ群では認められなかった。本剤群の 2 例で認められた注射部位発疹（いずれも中等度）は治験薬接種との因果関係が否定されず、転帰はいずれも回復であった。アレルギー性結膜炎、接触皮膚炎、湿疹（各 1 例、いずれも軽度）は治験薬接種との因果関係は認められず、転帰はいずれも回復であった。アナフィラキシーは認められなかった。

海外における使用許可後又は製造販売後の自発報告において、2020 年 12 月 21 日～2021 年 1 月 10 日までに本剤 1 回目接種を受けた 4,041,396 例のうち 10 例にアナフィラキシーが報告され、発現頻度は 2.5 例/100 万回接種であった（MMWR 2021; 70: 125-9）。また、最新の安全性報告（2021 年 4 月 15 日付け）において、2020 年 12 月 18 日～2021 年 3 月 31 日の自発報告について、MedDRA 標準検索式「アナフィラキシー反応」で検索された報告を、ブライトンコラボレーションのアナフィラキシーの症例定義（Vaccine 2007; 25: 5675-84）に従って分類した。アナフィラキシーと確定診断された、ブライトン分類 1～3 に該当する報告は 244 例（レベル 1：99 例、レベル 2：120 例、レベル 3：25 例）であった。これらの症例において女性の割合が多かった（79.5%）。接種後の発現時期は表 31 のとおりであり、接種の翌日以降に発現した症例も認められた。

表 31 アナフィラキシーの発現時期（海外における使用許可後又は製造販売後の自発報告、2020 年 12 月 18 日～2021 年 3 月 31 日）

ブライトン分類	接種後 15 分以内	接種後 15～60 分	接種後 1～4 時間	接種当日	接種翌日	接種 2 日 目以降	不明
全体（244 例）	46	18	15	90	34	30	11
レベル 1（99 例）	9	5	4	37	20	17	7
レベル 2（120 例）	27	11	10	45	14	10	3
レベル 3（25 例）	10	2	1	8	0	3	1

Monthly Safety Report 03, ATC CODE: J07BX03, 18 Feb.-31 Mar 2021, Report date; April 2021 より

当該期間の自発報告 244 例について、ワクチン接種後の 3 日間のリスクウィンドウに基づき、アナフィラキシーの報告率を検討したところ、本剤での報告率は 37.85 例/10 万人・年と算出され、この報告率は ACCESS（vACcine Covid-19 monitoring readinESS）によって提供されている、欧州各国において発症事例として報告されているアナフィラキシーの報告率（最大値 24.43 例/10 万人年）⁴⁹⁾ よりも高かった。

国内外の臨床試験において本剤接種との因果関係が否定されないショック、アナフィラキシーの報告はないが、海外における使用許可後又は製造販売後の安全性情報において重篤なアナフィラキシー及びアナフィラキシーショックが報告されている。これらは生命を脅かす可能性があり医学的介入が必要となることから、ショック、アナフィラキシーを重要な特定されたリスクとし、製造販売後にも引き続き発現状況のモニタリングを行うと共に、添付文書で注意喚起を行う。

機構は、申請者の説明を了承し、以下のように考える。

ショック、アナフィラキシーについては、添付文書において注意喚起をするとともに、本剤接種前に被接種者の既往歴等を確認し、接種後一定時間は被接種者の観察を行う旨及び異常が認められた場合には速やかに適切な処置を行う必要がある旨を、医療従事者に対して情報提供する必要がある。また、接種後 1 時間以降や接種日翌日以降に発現した症例も一定数報告されていることから、被接種者に対して、

⁴⁹⁾ <http://www.encepp.eu/documents/DraftReport.pdf>（最終確認日：2021 年 4 月 25 日）

帰宅時や帰宅後も体調の変化に気をつけ、異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう、情報提供する必要がある。

7.R.3.2.2 顔面麻痺（ベル麻痺）について

申請者は、顔面麻痺（ベル麻痺）について、以下のとおり説明している。

海外 301 試験において、顔面麻痺は、本剤群 0.02% (3/15,184 例)、プラセボ群 0.007% (1/15,165 例) に認められた（追跡期間の中央値 9 週間の時点）。本剤群 3 例の内訳は、グレード 4 が 1 例、グレード 2 が 2 例であり、転帰はグレード 2 の 1 例が未回復の他は、回復又は軽快であった。いずれも治験薬接種との因果関係は否定されている。

海外 101 試験（Day 119 までの解析結果）及び海外 201 試験（Day 57 までの解析結果）及び国内 1501 試験（2021 年 3 月 31 日時点）においては、顔面麻痺は認められていない。

海外での使用許可後又は製造販売後の自発報告（2020 年 12 月 18 日～2021 年 3 月 31 日）において、顔面麻痺は 249 例報告され、そのうち重篤な事象は 246 例に認められた。

公表文献に基づき、一般的な集団におけるベル麻痺の発現頻度を検討した結果、保守的に見積もった場合でも 10 万人年あたり 11.5 例と考えられ（J Neurol 2020; 267: 1896-905、Eur J Neurol 2002; 9: 63-7 等）、本剤の臨床試験及び海外での使用許可後又は製造販売後での顔面麻痺の発現割合（10 万人年あたり 5.52 例）はそれよりも低く、顔面麻痺に関して特段のシグナルは検出されていない。なお、米国の Vaccine Safety Datalink（VSD）を用いて実施されたワクチン接種後のリスク評価（2021 年 2 月 13 日時点、コミナティ筋注も含めた評価）において、ベル麻痺のリスクの増加は認められていない（<https://www.fda.gov/media/146269/download>（最終確認日：2021 年 4 月 23 日））。

顔面麻痺については、注目すべき有害事象として臨床試験及び市販後調査において慎重にモニタリングを行っており、添付文書での注意喚起が必要と考えている。本剤による顔面麻痺のリスクについては今後も継続してデータを収集し、新たな情報が得られた場合には、追加の注意喚起の必要性等について検討を行う。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3.3 特殊な集団における安全性について

7.R.3.3.1 基礎疾患を有する者

申請者は、基礎疾患を有する者における安全性について、以下のように説明している。

海外 301 試験には、健康被験者のみでなく、COVID-19 の重症化リスクが高く、SARS-CoV-2 ワクチン接種の必要性が高いと考えられる、基礎疾患を有する者を組み入れた。

海外 301 試験の結果から、治験参加時に基礎疾患を有する被験者及び COVID-19 の重症化リスクとされる肥満（BMI 40 kg/m² 以上）の被験者について、事後的に評価した。評価に含まれる基礎疾患を有する被験者（6,817 例、うち併存疾患が 2 つ以上の被験者は 1,244 例）には、慢性肺疾患 1,454 例、心疾患 1,496 例、高度の肥満 2,046 例、糖尿病 2,875 例、肝疾患 196 例、HIV 感染 179 例が含まれ、新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き（第 4.1 版）⁴⁰⁾ で COVID-19 の重症化リスクが高いとされる基礎疾患や状態⁵⁰⁾ が含まれていた。

⁵⁰⁾ 重症化のリスク因子として、65 歳以上の高齢者、悪性腫瘍、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病、2 型糖尿病、高血圧、肥満（BMI 30 kg/m² 以上）、喫煙及び固形臓器移植後の免疫不全が挙げられている。

これらの集団での非特定有害事象及び副反応（治験薬との因果関係が否定されない有害事象）の発現割合は、本剤群で 26.1%（888/3,399 例）及び 8.3%（283/3,399 例）、プラセボ群で 23.6%（806/3,418 例）及び 4.8%（163/3,418 例）であった。また、重篤な有害事象及び重篤な副反応の発現割合は、本剤群で 1.0%（34/3,399 例）及び 0.1%（2/3,399 例）、プラセボ群で 1.3%（43/3,418 例）及び 0.1%（2/3,418 例）であった。非特定有害事象及び副反応の発現割合は、プラセボ群よりも本剤群で若干高い傾向が認められたが、重篤な有害事象の発現割合は、本剤群とプラセボ群で同程度であり、海外 301 試験の全体集団の結果（7.R.3.1.2 参照）と同様であった。以上より、COVID-19 重症化リスクのある基礎疾患を有する者に対する本剤の安全性に懸念はないが、海外 301 試験では、基礎疾患等の状態が安定した被験者が組み入れられており、基礎疾患の症状が重度で状態が安定していない者についての情報は限られている。そのため製造販売後に COVID-19 の重症化リスクが高い基礎疾患を有する被接種者における本剤の安全性について情報収集する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。製造販売後には様々な状態の基礎疾患を有する者への接種が想定されることから、COVID-19 の重症化リスクが高い基礎疾患を有する被接種者における本剤の安全性情報を収集し、得られた情報に基づき、追加の注意喚起や情報提供の要否を検討する等、申請者は適切な対応を行う必要があると考える。

7.R.3.3.2 妊婦及び授乳婦

申請者は、妊婦及び授乳婦における安全性について、以下のように説明している。

本剤の臨床試験では、妊婦は除外基準に規定され、海外 301 試験では、女性の被験者は組入れ時の妊娠検査が陰性であり、最終の治験薬接種後 3 カ月まで有効な避妊法を使用することとされていた。海外 301 試験では治験薬 1 回以上接種を受けた 13 例（本剤群 6 例、プラセボ群 7 例）に妊娠が報告され、2020 年 12 月 2 日時点で 10 例の妊娠が継続しており、これらの被験者で合併症は報告されていない。その他の 3 例（自然流産、人工妊娠中絶、追跡不能各 1 例）は、いずれもプラセボ群であった。

海外での使用許可後又は製造販売後の自発報告（報告対象期間 2020 年 12 月 18 日～2021 年 3 月 31 日）において妊娠及び妊娠に関連する転帰の報告が 1,255 例 1,334 件あり、50 件以上報告のあった事象は、妊娠時曝露 1,071 件、妊娠 99 件、妊娠時の母体の曝露 71 件であった。重篤な事象は 69 件あり、最も多かった事象は自然流産 23 件であり、2 例を除きすべて妊娠第 1 期に発生していた。臨床試験では認められなかった事象の報告もあるものの、妊娠及び妊娠に関連する転帰の報告の内容より、現時点では、本剤接種後に認められた妊娠関連事象及び流産と本剤との関連を示唆するエビデンスは得られていないと考える。

授乳婦への接種は 152 例 161 件報告された。

妊娠と COVID-19 の重症化との明確な関連性及び SARS-CoV-2 感染と妊娠の転帰や胎児への影響を示す明確な根拠はないが、妊婦は、COVID-19 の重症化リスクや早産のリスク等が高まることを示唆する研究結果がある（MMWR 2020: 69; 1635-40、MMWR 2020: 69; 1641-7）。妊婦に対する本剤接種後の安全性情報は限られているものの、生殖発生毒性試験において特段の懸念は認められていない（5.5 参照）ことから、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に、妊婦に対して本剤を接種することは可能と考えている。添付文書では、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に接種する旨、注意喚起を行う。また、授乳婦への本剤の使用経験は限られており、本剤及び本剤に対する抗体の授乳による移行については不明であることから、添付文

書において、予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する旨の注意喚起を行う。

妊婦を対象とした本剤の臨床試験は計画していないが、海外の臨床試験において本剤接種後に妊娠が判明した被験者の転帰を追跡調査しており、今後、本剤接種後の妊婦及び授乳婦に関する評価を実施する。また、海外において、本剤が接種された妊婦を対象とし、妊娠期間及び出生児の12カ月間の追跡調査を行う観察研究を計画している。国内においては、妊婦及び授乳婦への接種後の安全性を重要な不足情報として設定し、通常的安全性監視活動において自発報告等として収集された情報を評価し、妊娠後の転帰を含む副反応発現状況を確認するとともに、本剤の一般使用成績調査及び特定使用成績調査においても、妊婦及び授乳婦に関する情報収集を行う。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、米国 CDC は Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) 等の複数の副反応報告システムから得られた、mRNA ワクチン（本剤又はコミナティ筋注）の接種を受けた妊婦の安全性情報からは、現時点では特段の安全性上のシグナルは得られなかったが、長期間のフォローアップが不可欠との情報を論文発表している（N Engl J Med. 2021; doi: 10.1056/NEJMoa2104983）こと等も踏まえ、製造販売後の情報から、新たな知見が得られた場合には、追加の注意喚起の要否を検討する等、申請者は適切な対応を行う必要があると考える。

7.R.3.4 本剤接種による疾患増強リスクについて

申請者は、本剤接種による疾患増強リスクについて、以下のとおり説明している。

SARS-CoV-2 ワクチン接種による疾患増強リスクの有無は現時点で不明であるが、SARS-CoV-2 に類似する SARS-CoV では動物試験においてワクチン接種による疾患増強リスクが報告されており、Th2 型細胞優位の免疫応答が関連することが示唆されている（PLoS ONE 2012; 7: e35421）。SARS-CoV-2 ワクチン接種により Th1 型細胞優位の免疫応答が惹起されれば、SARS-CoV-2 感染時の疾患増強リスクは低くなると考えられている（Vaccine 2020; 38: 4783-91）。

以下に示す理由から、現時点で本剤接種による疾患増強の可能性は低いと考える。

- 非臨床薬理試験において、マウス及びハムスターで本剤接種後に Th1 指向性免疫応答が見られ、ウイルス攻撃試験では、本剤を接種したマウス、ハムスター及び NHP でウイルス攻撃後に肺病変の増加の欠如及びウイルス複製の防御がみられ、疾患増強の所見はなかった（3.R.2 参照）。
- 海外 101 試験において、本剤群の被験者から得られた末梢単核球を用いて抗原刺激による CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞応答を細胞内サイトカイン染色にて評価した結果、CD4 陽性 T 細胞で Th1 誘導がみられた。
- 海外 301 試験において、DS2 のデータカットオフ日までに報告された重症 COVID-19 の確定例 30 例は、すべてプラセボ群であった（7.R.2.3 参照）。本剤群では、DS2 のデータカットオフ日以降に報告された 1 例に重症 COVID-19 が認められたのみであり、疾患増強の徴候は認められていない。なお、疾患増強リスクの評価には長期の観察が必要と考えられ、現時点で得られている臨床試験における情報は本剤接種後 2 カ月までのデータが中心であることから、今後も引き続き情報収集する。

また、海外における使用許可後又は製造販売後（報告対象期間 2020 年 12 月 18 日～2021 年 3 月 31 日）に報告された COVID-19 症例は 1,659 例であった。ブライトンコラボレーションによる、ワクチン関連疾患増強を定義するためのガイダンス（Vaccine. 2021; S0264-410X(21)00094-3.

doi:10.1016/j.vaccine.2021.01.055.) を踏まえ、ワクチン接種日から COVID-19 発症日までの期間に関する情報のある症例 1,018 例について、COVID-19 発症日及びガイドランスにおける注目すべき臨床症状と一致する有害事象について評価したところ、疾患増強と特定される症例は認められなかった。現時点において、疾患増強に関連する事象について特段のシグナルは検出されていない。

以上より、ワクチン関連呼吸器疾患増強を含むワクチン関連疾患増強を重要な潜在的リスクに設定し、国内外の製造販売後臨床試験及び製造販売後の調査において、引き続き情報収集する。

機構は、申請者の説明を了承した。本剤のヒトでの疾患増強リスクについては、製造販売後において、海外の情報を含めて引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに情報提供を行うことが適切と考える。

7.R.3.5 海外における使用許可後又は製造販売後の安全性情報について

申請者は、海外における使用許可後又は製造販売後の安全性情報について、以下のように説明している。

2021 年 3 月 31 日時点で、本剤は 10 の国又は地域で条件付販売承認又は緊急供給の承認を取得し、35 カ国に供給され、約 124,025,500 回分が出荷され、78,494,588 回分が接種されたと推定される。総出荷量の約 89%が米国に出荷されている。

2020 年 12 月 18 日（米国 EUA 承認日）から 2021 年 3 月 31 日までに、自発報告は 61,121 例 217,685 件報告された。主な報告の概要を以下に示す。

死亡の報告は 1,137 例、転帰死亡に至った有害事象の報告は 2,482 件（うち医学的に確認された報告は 1,065 件）であった。転帰死亡の有害事象名は、死亡 702 件、呼吸困難 83 件、心停止 78 件、刺激無反応 75 件、COVID-19 50 件等であり、死亡例のうち 911 例が 65 歳以上（このうち 679 例が 75 歳以上）であった。また、死亡例のうち、死亡のリスク因子となる基礎疾患を 1 つ以上有する人は 681 例であり、基礎疾患別では、心血管疾患 359 例、高血圧 340 例、糖尿病及びその関連疾患 214 例、慢性腎疾患 125 例、不整脈 124 例、神経疾患 124 例等が多く、このうち 75 歳以上が 425 例であった。

死亡例のうち 1,057 例（93.0%）が米国での報告であり、転帰死亡に至った有害事象は、米国で一般的に最も高頻度な死因として報告されている事象⁵¹⁾と類似した分布を示した。また、死亡例の年齢、性別、基礎疾患等の人口統計学的特性は、米国における本剤被接種者の主要な分布と一致し、また死亡リスクが高いベースライン集団とも一致していた。また、米国でワクチンを少なくとも 1 回接種した人の年齢分布（2021 年 3 月 8 日時点）⁵²⁾を適用して算出した本剤被接種者の予測死亡率は、すべての年齢層で、米国の年齢別の死亡率⁵³⁾より低い値であった。以上より、本剤と死亡との間に潜在的な因果関係を示唆する十分な根拠はないと判断した。

注目すべき有害事象（ショック、アナフィラキシー及び顔面麻痺（ベル麻痺））については 7.R.3.2 のとおりである。

⁵¹⁾ 米国における 2019 年の上位死因における 10 万人当たりの死亡者数（年齢で調整）：心疾患 161.5、がん 146.2、不慮の事故 49.3、慢性下部呼吸器疾患 38.2、脳卒中 37.0、アルツハイマー病 29.8、糖尿病 21.6、腎疾患 12.7、インフルエンザ及び肺炎 12.3、自殺 13.9 (<https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db395.htm>（最終確認日：2021 年 4 月 25 日））

⁵²⁾ <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#vaccination-demographic>（最終確認日：2021 年 4 月 25 日）

⁵³⁾ <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db395.htm>（最終確認日：2021 年 4 月 25 日）

免疫性血小板減少症の報告は30例30件であり、すべて重篤な事象であった。血小板減少症（免疫性血小板減少症等を含む）⁵⁴⁾の報告は95例であり、この報告数より算出された報告率0.66/10万人・年は、ACCESSから取得した2019年の英国Clinical Practice Research Datalink (CPRD)での最も低い報告率20.24例/10万人・年を下回っていることから、現時点では、血小板減少症については本剤のリスクとは考えていない。

血栓塞栓症関連の報告（2021年3月22日まで）は505例605件であり、10件以上報告のあった事象（MedDRA基本語）は、脳血管発作138件、肺塞栓症79件、心筋梗塞52件、血栓症49件、不全片麻痺46件、深部静脈血栓症35件、急性心筋梗塞27件、一過性脳虚血発作22件、片麻痺19件、単麻痺17件、虚血性脳卒中10件であった。発症日は1回目接種日から2回目接種後39日までの範囲であり、発症時期に明確な傾向は認められなかった。

フレイルな状態の者での有害事象の報告は5,207例22,281件あり、このうち2,415例7,979件が重篤であった。主な事象は頭痛851件、発熱837件、疲労708件、悪寒637件等であった。フレイルな状態の者の死亡は573例あり、このうち354例が75歳以上であり、562例が死亡リスク因子となる基礎疾患を有していた。報告された有害事象のほとんどが、本剤の臨床試験で報告された特定有害事象又はフレイルな状態の者や高齢者で多くみられる症状（無力症、咳嗽、転倒等）と一致した。また、死亡は基礎疾患に関連して死亡するリスクが高いと考えられ、現時点でフレイルな状態の者への接種について特段のリスクはないと判断した。

妊婦及び授乳婦に関する報告は7.R.3.3.2のとおりであった。

これまでに得られた海外における使用許可後又は製造販売後の安全性情報より、本剤のベネフィットリスクバランスは良好であると考えられる。

機構は、海外における使用許可後又は製造販売後の安全性情報について確認し、申請者の説明を了承した。なお、注目すべき事象について、並びに妊婦及び授乳婦における安全性についてはそれぞれ7.R.3.2及び7.R.3.3.2のとおりである。

7.R.4 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように考える。

2021年4月26日時点の、本邦でのSARS-CoV-2の感染者数（PCR検査陽性者数）の累計は564,211例、うち重症例は898例、死亡は9,969例である⁵⁵⁾。無症状感染者はすべてを把握できないため、無症状者を含めた感染者数はさらに多いと推測される。年代別の感染者数は20代が最も多く、次いで30代、40代、50代の順に多いが、死亡者数や重症者数は60代以上に多い⁵⁶⁾。

SARS-CoV-2曝露から発症までの潜伏期間は1～14日間で、通常は5日程度で発症することが多い⁵⁷⁾。また、症状が発現する前から感染性があり、発症から間もない診断される前の時期の感染性が高いことが市中感染の原因とされている（新型コロナウイルス感染症COVID-19診療の手引き（第4.1版）⁴⁰⁾）。

⁵⁴⁾ 造血障害による血小板減少症（SMQ）（SMQレベル2-広域、ただし、新生児血小板減少症のPTを除く）、免疫血小板減少症（PT）、HELLP症候群（PT）、血性血小板減少性紫斑病（PT）、血小板減少性紫斑病（PT）を含む

⁵⁵⁾ https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/kokunainohasseijoukyou.html#h2_1（最終確認日2021年4月26日）

⁵⁶⁾ <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000759133.pdf>（最終確認日2021年4月23日）

⁵⁷⁾ <https://www.who.int/publications/i/item/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>（最終確認日：2021年4月23日）

本邦では、SARS-CoV-2 感染症に対する治療薬として、2020 年 5 月 7 日に SARS-CoV-2 による感染症の効能・効果で抗ウイルス薬であるベクルリー点静注液 100 mg 及び同点静注用 100 mg（レムデシビル）が、2021 年 4 月 23 日に SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）の効能・効果で、レムデシビルとの併用を前提にオルミエント錠 2 mg 及び同錠 4 mg が承認された。また、デキサメタゾン は既承認の効能・効果の範囲で使用可能であり、その他、医療現場では重症度や症状に応じて各種治療薬が用いられている（新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き（第 4.1 版）⁴⁰⁾）が、これらの治療を行っても 2021 年 4 月時点で、本邦で感染者数、重症者数及び死亡者数は増加しており、一部の地域では、医療体制がひっ迫している状況である。また、原因は明確になっていないが、一部の COVID-19 発症者ではウイルス消失後も、嗅覚障害、味覚障害、呼吸困難、脱毛等の症状が遷延するという報告もある（Open Forum Infect Dis 2020; 7: ofaa507）。COVID-19 を発症すると、重症化や死亡の転帰となる場合もあること、重症化しない場合であっても後遺症が長引く事例が報告されていることを踏まえると、ワクチンによる COVID-19 の発症予防は極めて重要である。

「新型コロナウイルス感染症に係るワクチンの接種について（令和 3 年 2 月 9 日内閣官房厚生労働省）」⁵⁸⁾によると、「新型コロナウイルス感染症の発症を予防し、死亡者や重症者の発生をできる限り減らし、結果として新型コロナウイルス感染症のまん延の防止を図る」ことがワクチン接種の目的とされている。本邦では、COVID-19 の予防を目的とするワクチンとしてコミナティ筋注（ファイザー株式会社）が 2021 年 2 月 14 日に承認されたものの、SARS-CoV-2 感染の規模、持続的で急速な感染拡大、世界的な大流行による医療及び社会経済への影響の大きさ、並びに世界規模のワクチン接種に伴う供給量の課題から、複数のワクチンの迅速な供給が求められている。

本剤は、海外 301 試験の結果から、COVID-19 に対する発症予防効果が示され、国内 1501 試験において、海外 201 試験と同様に S タンパク質特異的抗体価及び中和抗体価の上昇が確認されたことから、日本人に対しても同様の COVID-19 の発症予防効果が期待でき（7.R.2 参照）、安全性及び忍容性についても承認の可否に影響する懸念はないと考えられた（7.R.3 参照）。本剤接種後の長期の有効性及び安全性は不明であり（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、変異株に対する本剤の有効性は引き続き検討・情報収集する必要はあるものの（7.R.2.4 参照）、本剤の接種により COVID-19 の発症予防効果が期待でき、国内の発症者数の低減につながることを期待できる。また、COVID-19 重症化抑制効果により重症者が減少する可能性も示唆される。現時点で既承認のワクチンは一品目のみであり、COVID-19 の流行下において迅速により多くの SARS-CoV-2 予防ワクチンを接種可能とすることは重要であり、安定供給に資するべく、本剤を医療現場に提供する意義は高いと考える。

7.R.5 効能・効果について

機構は、本剤の効能・効果について、以下のように考える。

海外 301 試験の結果から、COVID-19 に対する本剤の発症予防効果が示され、国内 1501 試験において、海外 201 試験と同様に S タンパク質特異的抗体価及び中和抗体価の上昇が確認されたことから、日本人に対しても同様の COVID-19 の発症予防効果は期待できると判断した（7.R.2 参照）。「新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方」の記載、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効能・効果等を踏まえると、本剤の効能・効果は、申請時の効能・効果のとおり、「SARS-CoV-2 による感染症の予防」とすることが適切と判断した。

⁵⁸⁾ https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/bunkakai/wakuchin_sesyu.pdf（最終確認日：2021 年 4 月 23 日）

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 of 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可否を検討する等、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。

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	GMFR	抗体陽転率 ^{b)} (%)
				[両側95%CI]	[両側95%CI]	[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。

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⁶²⁾ 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 1:546 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。

⁶²⁾ 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"> 市販直後調査 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) 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) 製造販売後臨床試験(国内1501試験) 海外第Ⅲ相試験(海外301試験) 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成及び提供 被接種者向け資材の作成及び提供 副反応発現状況の定期的な公表

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。

[承認条件等]

1. 本剤は、承認に当たり、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 2 項の規定に基づき、医薬品医療機器等法施行令第 28 条第 3 項各号に掲げる以下の義務を課すこととしたこと。
 - (1) 第 1 号関係
本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、製造販売後も引き続き品質に係る情報を収集し、必要な対応を行うこと。
 - (2) 第 2 号関係
本剤の使用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生を知ったときは、速やかに報告すること。
 - (3) 第 3 号関係
本剤が特例承認を受けたものであること及び当該承認の趣旨が、本剤を使用する医療関係者に理解され、適切に被接種者又は代諾者に説明できるために必要な措置を講じること。
 - (4) 第 4 号関係
本剤の販売数量又は授与数量を必要に応じて報告すること。

2. 本剤は、承認に当たり医薬品医療機器等法第 79 条第 1 項の規定に基づき、以下の条件を付したこと。
 - (1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
 - (2) 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映すること。
 - (3) 現在国内外で実施中又は計画中の臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。また、国が行う本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力すること。
 - (4) 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、製造販売後も引き続き品質に係る情報を収集し、必要な対応を行うこと。
 - (5) 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。
 - (6) 医薬品医療機器等法施行規則第 41 条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して 8 カ月とする。上記に基づいて提出された資料等により、承認事項を変更する必要があると認められた場合には、医薬品医療機器等法第 74 条の 2 第 3 項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。

3. 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項に基づく承認であるため、同法第 75 条の 3 の規定により、同法第 14 条の 3 第 1 項各号のいずれかに該当しなくなったと認めるとき、又は保健衛生上の危害の発生若しくは拡大を防止するため必要があると認めるときは、これらの承認を取り消すことがあること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACE2	Angiotensin-converting enzyme 2	アンジオテンシン変換酵素 2
ADE	Antibody-dependent enhancement	抗体依存性免疫増強
AEX- HPLC	Anion exchange chromatography-high performance liquid chromatography	イオン交換高速液体クロマトグラフィー
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC _{0-t}	Area under the concentration versus time curve from the start of dose administration to the time after dosing at which the last quantifiable concentration was observed	接種開始から最終定量可能時間までの濃度-時間曲線下面積
BAL	Bronchoalveolar lavage	気管支肺胞洗浄
BME	2-mercaptoethanol	2-メルカプトエタノール
BMI	Body mass index	体格指数
BZ	Benzonase	ベンゾナーゼ
CAD	Charged aerosol detection	荷電化粒子検出
CI	Confidence interval	信頼区間
CMA	Critical material attribute	重要物質特性
COVID-19	Coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CX-024414	—	SARS-CoV-2 の S タンパク質をコードする mRNA
DTT	Dithiothreitol	ジチオトレイトール
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DTPA	Diethylenetriamine pentaacetic acid	ジエチレントリアミン五酢酸
DS1	Data Snapshot 1	データスナップショット 1 (2020 年 11 月 11 日 抽出データ)
DS2	Data Snapshot 2	データスナップショット 2 (2020 年 11 月 25 日 抽出データ)
DSPC	1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine	1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
ESI MS	ElectroSpray ionization-mass spectrometry	エレクトロスプレーイオン化質量分析
EUA	Emergency use authorization	緊急使用許可
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
gB/ gH/ gL	Glycoprotein B/ H/ L	糖タンパク質 B/ H/ L
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GMFR	Geometric mean fold rise	幾何平均上昇倍率
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICMRA	International Coalition of Medicines Regulatory Authorities	薬事規制当局国際連携組織
IFN- γ	Interferon-gamma	インターフェロン γ
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL-1 β /2/4/5/13/21	Interleukin 1 β /2/4/5/13/21	インターロイキン 1 β /2/4/5/13/21
IP	Interferon inducible protein	インターフェロン誘導タンパク質
LNP	Lipid nanoparticle	脂質ナノ粒子
LOD	Limit of detection	検出限界
MCP-1	Monocyte chemotactic protein 1	単球走化性タンパク質 1

略語	英語	日本語
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MIP-1 α	Macrophage inflammatory protein 1 α	マクロファージ炎症タンパク質 1 α
mITT	Modified intention-to-treat	—
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
mRNA-1273 LNP	—	CX-024414 及び 脂質混合物 の混合物
MS	Mass spectrometry	質量分析
2'-O-MT	2'-O-methyltransferase	2'-O-メチルトランスフェラーゼ
N1-Me- Ψ TP	N ¹ -methylpseudouridine triphosphate	N ¹ -メチルシュードウリジン三リン酸
NE	Not evaluable	評価不可能
NTD	N-terminal domain	N 末端ドメイン
PaO ₂ / FiO ₂	Partial pressure of arterial oxygen/ Fraction of inspiratory oxygen	動脈血酸素分圧/吸入酸素濃度
PEG2000-DMG	1,2-Dimyristoyl- <i>rac</i> -glycero-3-methylpolyoxyethylene	1,2-ジミリストイル- <i>rac</i> -グリセロ-3-メチルポリオキシエチレン
PFU	Plaque-forming units	プラーク形成単位
PBS	Phosphate-buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PDE1	Phosphodiesterase I	ホスホジエステラーゼ
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PP 集団	Per-protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PPiase	Inorganic pyrophosphatase	無機ピロホスファターゼ
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QCIP	Quick calf intestinal phosphatase	クイック仔ウシ腸管粘膜由来アルカリホスファターゼ
qPCR	Quantitative polymerase chain reaction	定量ポリメラーゼ連鎖反応
RBD	Receptor binding domain	受容体結合ドメイン
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RT-PCR	Reverse transcription PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
RP-HPLC	Reversed phase-high performance liquid chromatography	逆相高速液体クロマトグラフィー
S1	—	RBD を含む S タンパク質のアミノ末端側領域
S2	—	膜貫通領域を含む S タンパク質のカルボキシ末端側領域
S-2P	Spike protein modified with 2 proline substitutions within the heptad repeat 1 domain	heptad repeat 1 ドメイン内に2つのプロリン置換を有するように修飾した SARS-CoV-2 スパイクタンパク質
SARS	Severe acute respiratory syndrome	重症急性呼吸器症候群
SARS-CoV	SARS-associated coronavirus	SARS コロナウイルス
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis	ドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
sgRNA	subgenomic RNA	サブゲノム RNA
SM-102	Heptadecan-9-yl 8- (2-hydroxyethyl) (6-oxo-6- (undecyloxy) hexyl)amino) octanoate	ヘプタデカン-9-イル 8- (2-ヒドロキシエチル) (6-オキソ-6- (ウンデシルオキシ) ヘキシル) アミノ) オクタノ酸エステル
脂質混合物	—	4 種類の脂質成分 (SM-102、コレステロール、DSPC、及び PEG2000-DMG) から成る脂質混合物
SpO ₂	Oxygen saturation of peripheral artery	末梢動脈血酸素飽和度
S タンパク質	Spike protein	スパイクタンパク質
T7 RNP	T7 RNA polymerase	T7 RNA ポリメラーゼ
Th1/2	T helper cell type 1/2	1/2 型ヘルパーT 細胞
TNF- α	Tumor necrosis factor - alpha	腫瘍壊死因子 α

略語	英語	日本語
TLR	Toll-like receptors	Toll 様受容体
UL128	Unique long 128	—
UL130	Unique long 130	—
UL131A	Unique long 131A	—
UTP	Uridine triphosphate	ウリジン三リン酸
UV	Ultraviolet	紫外線
VCE	Vaccinia virus capping enzyme	Vaccinia ウイルスキャップ化酵素
VE	Vaccine efficacy	ワクチンの発症予防効果
VOC	Variants of concern	懸念される変異株
VOI	Variants of interest	注目すべき変異株
WHO	World Health Organization	世界保健機関
医薬品医療機器等法	— (該当なし)	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 (昭和 35 年 8 月 10 日法律第 145 号)
医薬品医療機器等法施行規則	— (該当なし)	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則 (昭和 36 年 2 月 1 日厚生省令第 1 号)
医薬品医療機器等法施行令	— (該当なし)	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令 (昭和 36 年 2 月 1 日政令第 11 号)
機構	— (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
報告 (1)	— (該当なし)	特例承認に係る報告 (1)
報告 (2)	— (該当なし)	特例承認に係る報告 (2)
本剤	— (該当なし)	COVID-19 ワクチンモデルナ筋注
本薬	CX-024414	— (該当なし)