

審議結果報告書

令和 3 年 2 月 12 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] コミナティ筋注
[一 般 名] コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（SARS-CoV-2）
（有効成分名：トジナメラン）
[申 請 者 名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 12 月 18 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 2 月 12 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. 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、承認時において長期安定性等に係る情報は限られているため、製造販売後も引き続き情報を収集し、報告すること。
3. 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副作用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。

4. 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。
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 6 カ月とする。上記 2、3 又は 4 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の修正表 (3)

[販 売 名] コミナティ筋注
 [一 般 名] コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2)
 (有効成分名：トジナメラン)
 [申 請 者] ファイザー株式会社
 [申請年月日] 令和2年12月18日

令和3年2月8日付の上記品目の特例承認に係る報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
2	21～ 22	西太平洋 1%及び 1%	西大西洋 1%及び 1%
16	5	<u>血漿</u> 中の ALC-0159	<u>血清</u> 中の ALC-0159
21	6,10,11	全評価免疫原性集団	全評価可能免疫原性集団
33	注釈 35)	<u>慢性</u> 腎臓病	<u>2 型</u> 腎臓病
40	表 24	(嘔吐の 2 回目、プラセボ群の 16～55 歳) 25 (1,2)	(嘔吐の 2 回目、プラセボ群の 16～55 歳) 25 (1,2)
48	29	血性分泌物、筋肉痛、疼痛及び鼻漏各 1 件	血性分泌物、筋肉痛、疼痛及び鼻漏
51	注釈 49)	41～42 日：本剤群 20 例、プラセボ群 12 例	40～42 日：本剤群 20 例、プラセボ群 12 例
別記 i	ALC- 0159	2-[(polyethylene glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide	2-[(polyethylene glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide
別記 i	ALT	Alanine aminotransferase	Alanin aminotransferase
別記 ii	qPCR	Quantitative polymerase chain reaction	Quantitive polymerase chain reaction
別記 ii	S1	RBD を含む S タンパク質の <u>アミノ</u> 末端側領域	RBD を含む S タンパク質の <u>カルボキシ</u> 末端側領域

別記 ii	S2	膜貫通領域を含む S タンパク質の <u>カルボキシ</u> 末端側領域	膜貫通領域を含む S タンパク質の <u>アミノ</u> 末端側領域
----------	----	--------------------------------------	------------------------------------

(下線部追記・変更、取消線部削除)

以上

特例承認に係る報告書の修正表 (2)

[販売名] コミナティ筋注
 [一般名] コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2)
 (有効成分名: トジナメラン)
 [申請者] ファイザー株式会社
 [申請年月日] 令和 2 年 12 月 18 日

令和 3 年 2 月 8 日付の上記品目の特例承認に係る報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後				修正前					
		試験系	投与経路	投与期間	用量 ($\mu\text{g RNA}$ /body)	無毒性量 ($\mu\text{g RNA}$ /body)	試験系	投与経路	投与期間	用量 ($\mu\text{g RNA}$ /body)	無毒性量 ($\mu\text{g RNA}$ /body)
18	表 6	雌雄ラット (Wistar Han)	筋肉内	2 週間 (1 回 / 週 : 計 3 回 ^{a)})	0 ^{b)} 、100 ^{c)}	<u>100</u>	雌雄ラット (Wistar Han)	筋肉内	2 週間 (1 回 / 週 : 計 3 回 ^{a)})	0 ^{b)} 、100 ^{c)}	<u>200</u>
				+ 休薬 3 週	0 ^{d)} 、30 ^{e)}	<u>30</u>			+ 休薬 3 週	0 ^{d)} 、30 ^{e)}	<u>60</u>

(下線部変更)

以上

特例承認に係る報告書の修正表

[販売名] コミナティ筋注
 [一般名] コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2)
 (有効成分名: トジナメラン)
 [申請者] ファイザー株式会社
 [申請年月日] 令和2年12月18日

令和3年2月8日付の上記品目の特例承認に係る報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後					修正前						
				N	GMT [両側 95%CI]	GMFR [両側 95%CI]			N	GMT [両側 95%CI]	GMFR [両側 95%CI]		
57	表 29	評価可能免疫原性集団	プラセボ群	全年齢	40	10.6 [9.8, 11.4] ^{a)}	1.1 [1.0, 1.1] ^{a)}	評価可能免疫原性集団	プラセボ群	全年齢	40	10.6 [9.8, 11.4] ^{a)}	1.1 [1.0, 1.1] ^{a)}
		全評価免疫原性集団	プラセボ群	全年齢	41	10.6 [9.8, 11.4] ^{a)}	1.1 [1.0, 1.1] ^{a)}	全評価免疫原性集団	プラセボ群	全年齢	41	10.6 [9.8, 11.4] ^{a)}	1.1 [1.0, 1.1] ^{a)}
		a) 免疫原性測定用の検体送付時に2回目接種後1カ月時の来院が終了していなかった1例を除いた40例の解析結果(評価可能免疫原性集団: 39例、全評価免疫原性集団: 40例)					a) 免疫原性測定用の検体送付時に2回目接種後1カ月時の来院が終了していなかった1例を除いた解析結果(評価可能免疫原性集団: 39例、全評価免疫原性集団: 40例)						

(下線部変更・取消線部削除)

以上

特例承認に係る報告書

令和3年2月8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] コミナティ筋注
[一 般 名] コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2)
(有効成分名: トジナメラン)
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和2年12月18日
[剤形・含量] 1バイアル中にトジナメラン 0.225 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
[本 質] トジナメランは、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質類縁体 (Lys986Pro、Val987Pro) 全長をコードする mRNA である。トジナメランは、5' キャップ構造及びポリ A 配列を含み、全てのウリジン残基が N¹-メチルシュードウリジン残基に置換された、4284 個のヌクレオチド残基からなる 1 本鎖 RNA である。
Tozinameran is a mRNA encoding full length of spike protein analog (Lys986Pro, Val987Pro) of SARS-CoV-2. Tozinameran is a single-stranded RNA consisting of 4284 nucleotide residues including the 5' cap structure and poly A sequence in which all uridine residues are replaced by N¹-methylpseudouridine residues.

[構 造]

トジナメランの核酸配列は、以下のとおりである。

GAGAAAYAAAC	YAGYAYYCYY	CYGGYCCCCA	CAGACYCAGA	GAGAACCCGC	50
CACCAYGYYC	GYGYCCYGG	YGCGCYGCC	YCYGGYGYCC	AGCCAGYGYG	100
YGAACCYGAC	CACCAGAACA	CAGCYGCCYC	CAGCCYACAC	CAACAGCYYY	150
ACCAGAGGCG	YGYACYACCC	CGACAAGGYG	YYCAGAYCCA	GCGYGCGYCA	200
CYCYACCCAG	GACCYGYGCC	YGCCYYYCYY	CAGCAACGYG	ACCYGGYYCC	250
ACGCCAYCCA	CGYGYCCGGC	ACCAA YGGCA	CCAAGAGAYY	CGACAACCCC	300
GYGCGYCCCY	YCAACGACGG	GGYGYACYYY	GCCAGCACCG	AGAAGYCCAA	350
CAYCAYCAGA	GGCYGGAYCY	YCGGCACCAC	ACYGGACAGC	AAGACCCAGA	400
GCCYGCYGAY	CGYGAACAAC	GCCACCAACG	YGGYCA YCAA	AGYGYGCGAG	450
YYCCAGYYCY	GCAACGACCC	CYYCCYGGGC	GYCYACYACC	ACAAGAACAA	500
CAAGAGCYGG	AYGAAAGCG	AGYYCCGGGY	GYACAGCAGC	GCCAACAACY	550
GCACCY YCGA	GYACGYGYCC	CAGCCYYYCC	YGAYGGACCY	GGAAGGCAAG	600

CAGGGCAACY	YCAAGAACCY	GCGCGAGYYC	GYGYYYAAGA	ACAYCGACGG	650
CYACYYCAAG	AYCYACAGCA	AGCACACCCC	YAYCAACCYC	GYGCGGGAYC	700
YGCCYAGGG	CYYCYCYG	CYGGAACCCC	YGGYGGAYCY	GCCCAYCGGC	750
AYCAACAYCA	CCCGGYYYCA	GACACYG	GCCCYGCACA	GAAGCYACCY	800
GACACCYGGC	GAYAGCAGCA	GCGGAYGGAC	AGCYGGYGCC	GCCGCIYACY	850
AYGYGGGCYA	CCYGCAGCCY	AGAACCYYCC	YGCYGAAGYA	CAACGAGAAC	900
GGCACCAYCA	CCGACGCCGY	GGAYYGYG	CYGGAYCCYC	YGAGCGAGAC	950
AAAGYGCACC	CYGAAGYCCY	YCACCGYGG	AAAGGGCAYC	YACCAGACCA	1000
GCAACYYCCG	GGYGCAGCCC	ACCGAAYCCA	YCGYCGGGY	CCCCAAYAYC	1050
ACCAAYCYGY	GCCCCYICGG	CGAGGYGYC	AAAGCCACCA	GAYYCGCCYC	1100
YGYGYACGCC	YGGAACCGGA	AGCGGAYCAG	CAAYYCGY	GCCGACYACY	1150
CCGYG	CAACYCCGCC	AGCYCAGCA	CCYYCAAGY	CYACGGCGY	1200
YCCCCYACCA	AGCYGAACGA	CCYGYG	ACAAACGY	ACGCCGACAG	1250
CYYCGY	CGGGGAGAYG	AAGYCGGCA	GAYYGCCCY	GGACAGACAG	1300
GCAAGAYCGC	CGACYACAAC	YACAAGCYGC	CCGACGACY	CACCGG	1350
GYGAYYGCCY	GGAACAGCAA	CAACCYGGAC	YCCAAAGYCG	GCGGCAACYA	1400
CAAYYACCY	YACCGG	YCCGGAAGY	CAAYCYGAAG	CCCYCGAGC	1450
GGGACAYCY	CACCGAGAYC	YAYCAGGCCG	GCAGCACCCC	YYGYAACGGC	1500
GYGGAAGGCY	YCAACYG	CYYCCACYG	CAGYCCYACG	GCYCCAGCC	1550
CACAAAYGGC	GYGGGCIYAYC	AGCCYACAG	AGYGGYGGY	CYGAGCIYCG	1600
AACYG	YGCCCCYGCC	ACAGYGYGCG	GCCCYAAGAA	AAGCACCAAY	1650
CYCGYGAAGA	ACAAAYG	GAACYYCAAC	YYCAACGGCC	YGACCGGCAC	1700
CGGCGY	ACAGAGAGCA	ACAAGAAGY	CCYGCCAYC	CAGCAGYYG	1750
GCCGGGAYAY	CGCCGAYACC	ACAGACGCCG	YYAGAGAYCC	CCAGACACYG	1800
GAAAYCCYGG	ACAYCACCCC	YYGCAGCIY	GGCGGAGYGY	CYGYGAYCAC	1850
CCCYGGCACC	AACACCAGCA	AYCAGGYGGC	AGYGCYGYAC	CAGGACGYGA	1900
ACYGYACCGA	AGYGCCCGY	GCCAYYCACG	CCGAYCAGCY	GACACCYACA	1950
YGGCGGGYGY	ACYCCACCGG	CAGCAAYGYG	YYYCAGACCA	GAGCCGGCYG	2000
YCYGAYCGGA	GCCGAGCACG	YGAACAAYAG	CYACGAGYGC	GACAYCCCCA	2050
YCGGCGCYGG	AAICYGCGCC	AGCYACCAGA	CACAGACAAA	CAGCCCYCGG	2100
AGAGCCAGAA	GCGYGGCCAG	CCAGAGCAYC	AYYGCCYACA	CAAYGYCIY	2150
GGGCGCCGAG	AACAGCGYGG	CCYACYCCAA	CAACYCIYAYC	GCYAYCCCCA	2200
CCAACYYCAC	CAYCAGCGY	ACCACAGAGA	YCCYGCCYGY	GYCCAYGACC	2250
AAGACCAGCG	YGGACYGCAC	CAYGYACAYC	YGCGGCGAYY	CCACCGAGY	2300
CYCCAACCY	CYGCYGCAGY	ACGGCAGCIY	CYGCACCCAG	CYGAAYAGAG	2350
CCCYGACAGG	GAYCGCCGY	GAACAGGACA	AGAACACCCA	AGAGGYGYC	2400
GCCCAAGYGA	AGCAGAYCIA	CAAGACCCY	CCYAYCAAGG	ACYYCGGCGG	2450
CYYCAAYY	AGCCAGAYC	YGCCCGAYCC	YAGCAAGCCC	AGCAAGCGGA	2500
GCYYCAYCGA	GGACCYG	YYCAACAAAG	YGACACYGGC	CGACGCCGGC	2550
YYCAYCAAGC	AGYAYGGCGA	YYGYCYGGGC	GACAYYGCCG	CCAGGGAYCY	2600

GAYYYGCGCC	CAGAAGYYYA	ACGGACYGAC	AGYGCGCCY	CCYCYGCGA	2650
CCGAYGAGAY	GAYCGCCAG	YACACAYCYG	CCCYGCGGC	CGGCACAAAYC	2700
ACAAGCGGCGY	GGACAYYYGG	AGCAGGCGCC	GCYCYGCAGA	YCCCCYYYG	2750
YAYGCAGAYG	GCCYACCGGY	YCAACGGCAY	CGGAGYGACC	CAGAAYGYG	2800
YGYACGAGAA	CCAGAAGCYG	AYCGCCAACC	AGYYCAACAG	CGCCAYCGGC	2850
AAGAYCCAGG	ACAGCCYGAG	CAGCACAGCA	AGCGCCCYGG	GAAAGCYGCA	2900
GGACGYGGYC	AACCAGAAYG	CCCAGGCACY	GAACACCCYG	GYCAAGCAGC	2950
YGYCCYCCAA	CYYCGGCGCC	AYCAGCYCYG	YGCGAACGA	YAYCCYGAGC	3000
AGACYGGACC	CYCCYGAGGC	CGAGGYGCAG	AYCGACAGAC	YGAYCACAGG	3050
CAGACYGCAG	AGCCYCCAGA	CAYACGYGAC	CCAGCAGCYG	AYCAGAGCCG	3100
CCGAGAYYAG	AGCCYCYGCC	AAICYGGCCG	CCACCAAGAY	GYCYGAGYGY	3150
GYGCGGGCC	AGAGCAAGAG	AGYGGACYYY	YCGGGCAAGG	GCYACCACCY	3200
GAYGAGCYYC	CCYAGYCYG	CCCCYCACGG	CGYGGYGYYY	CYGCACGYGA	3250
CAYAYGYGCC	CGCYCAAGAG	AAGAAYYCA	CCACCGCYCC	AGCCAYCYGC	3300
CACGACGGCA	AAGCCACYY	YCCYAGAGAA	GGCGYGYCG	YGYCCAACGG	3350
CACCCAYYGG	YYCGYGACAC	AGCGGAACYY	CYACGAGCCC	CAGAYCAYCA	3400
CCACCGACAA	CACCYYCGYG	YCYGGCAACY	GCGACGYCGY	GAYCGGCAYY	3450
GYGAACAAYA	CCGYGYACGA	CCYCYGCAG	CCCGAGCYGG	ACAGCYCAA	3500
AGAGGAACYG	GACAAGYACY	YAAAGAACCA	CACAAGCCCC	GACGYGGACC	3550
YGGGCGAYAY	CAGCGGAAAYC	AAYGCCAGCG	YCGYGAACAY	CCAGAAAGAG	3600
AYCGACCGGC	YGAACGAGGY	GGCCAAGAAAY	CYGAACGAGA	GCCYGAYCGA	3650
CCYGCAAGAA	CYGGGGAAGY	ACGAGCAGYA	CAYCAAGYGG	CCCYGGYACA	3700
YCYGGCYGGG	CYYYAYCGCC	GGACYGAYYG	CCAYCGYGAY	GGYCACAAYC	3750
AYGCGYGYYY	GCAYGACCAG	CYGCGYAGC	YGCCYGAAGG	GCYGYGYAG	3800
CYGYGGCAGC	YGCGCAAGY	YCGACGAGGA	CGAYYCYGAG	CCCGYGCYGA	3850
AGGGCGYGAA	ACYGCACYAC	ACAYGAYGAC	YCGAGCYGGY	ACYGCAYGCA	3900
CGCAAYGCYA	GCYGCCCCY	YCCCGYCCYG	GGYACCCCGA	GYCYCCCCCG	3950
ACCYCGGGYC	CCAGGYAYGC	YCCCACCYCC	ACCYGCCCA	CYCACACCY	4000
CYGCGYAGYYC	CAGACACCYC	CCAAGCACGC	AGCAAYGCAG	CYCAAAACGC	4050
YYAGCCYAGC	CACACCCCA	CGGGAACAG	CAGYGAYYAA	CCYYYAGCAA	4100
YAAACGAAAG	YYYAACYAAG	CYAYACYAAC	CCCAGGGYYG	GYCAAYYYCG	4150
YGCCAGCCAC	ACCCYGGAGC	YAGCAAAAAA	AAAAAAAAAA	AAAAAAAAAA	4200
AAAAGCAYAY	GACYAAAAAA	AAAAAAAAAA	AAAAAAAAAA	AAAAAAAAAA	4250
AAAAAAAAAA	AAAAAAAAAA	AAAAAAAAAA	AAAA		4284

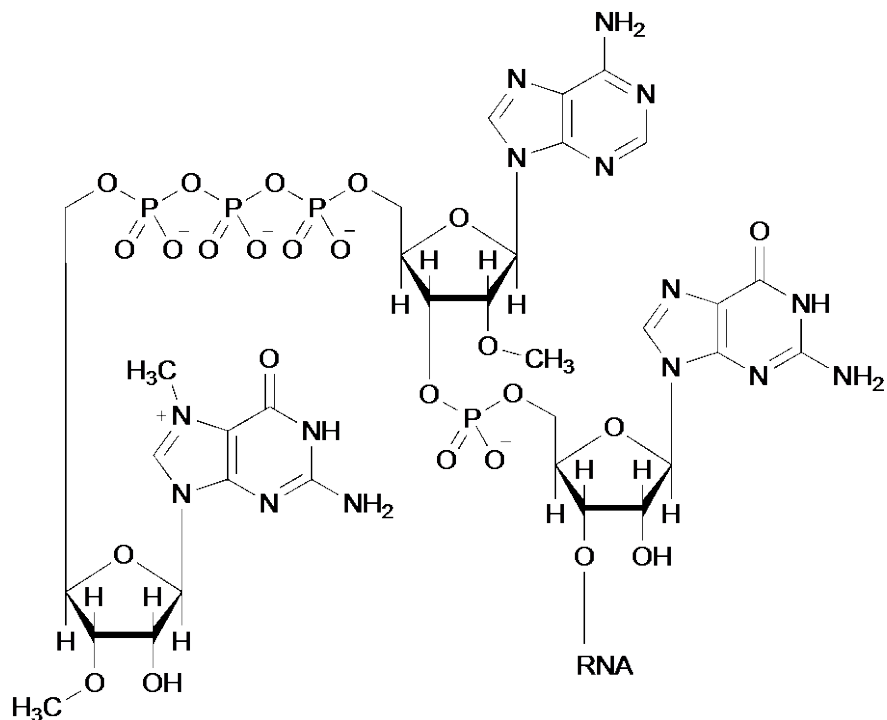
A = アデノシン ; C = シチジン ; G = グアノシン ; Y = N¹-メチルシュードウリジン

1-3 : 5'キャップ構造部分

55-3879 : 翻訳領域

4175-4204, 4215-4284 : ポリ A 転写スリップ

5'キャップ構造部分



[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]

日局生理食塩液 1.8 mL にて希釈し、1回 0.3 mL を合計 2 回、通常、3 週間の間隔で筋肉内に接種する。

[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. 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、承認時において長期安定性等に係る情報は限られているため、製造販売後も引き続き情報を収集し、報告すること。
3. 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副作用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。
4. 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。
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 6 カ月とする。上記 2、3 又は 4 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（1）

令和3年1月29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] コミナティ筋注用（複数回接種）（申請時）
[一般名] コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン（SARS-CoV-2）
（有効成分名：トジナメラン）
[申請者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和2年12月18日
[剤形・含量] 1バイアル中にトジナメラン 0.225 mg を含有する注射剤

[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]

日局生理食塩液 1.8 mL にて希釈し、通常、1回 0.3 mL を合計2回、3週間の間隔で筋肉内に接種する。

[目次]

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.....	10
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.....	15
5.毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	18
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.....	20
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.....	20
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.....	55
9.特例承認に係る報告（1）作成時における総合評価.....	55

[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 (WHO : <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/> (最終確認日:2021 年 1 月 21 日))。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) ¹⁾ に該当すると発表し ([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 1 月 21 日))、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 ([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 1 月 21 日))。2021 年 1 月 17 日時点で、世界での総感染者数は 93,217,287 例、総死亡例は 2,014,957 例であり、WHO の国・地域分類における感染者数及び死亡者数の、総感染者数及び総死亡者数に対する割合は、アメリカ 44%及び 47%、ヨーロッパ 33%及び 33%、東南アジア 13%及び 9%、東地中海 6%及び 6%、アフリカ 2%及び 3%、西大西洋 1%及び 1%である (<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---19-january-2021> (最終確認日:2021 年 1 月 21 日))。

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 ²⁾ 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 (感染症法) に基づく指定感染症 ³⁾ 及び検疫法に基づく検疫感染症 ⁴⁾ 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に基づく 1 度目の緊急事態宣言が行われ、同年 5 月 25 日に緊急事態解除宣言が行われた ⁵⁾。新規感染者数 (PCR 検査陽性者数) は、一旦は減少傾向となったものの、同年 10 月頃から再度増加傾向となり、2021 年 1 月 7 日に 2 度目の緊急事態宣言が行われた ⁶⁾。

¹⁾ 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

²⁾ 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。

³⁾ 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)

⁴⁾ 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)

⁵⁾ 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。

⁶⁾ 2021 年 1 月 20 日時点の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。

2021年1月19日時点、本邦での感染者数は332,231例、死亡者数は4,547例、これに加え、空港検疫で2,082例、チャーター便による海外からの帰国者で15例が確認されており、計334,328例、うち死亡例は空港検疫での死亡1例を加えて4,548例と報告されている。また、2020年2月3日に横浜港に到着したクルーズ船「ダイヤモンド・プリンセス号」の乗客での感染者数は712例、死亡者数は13例と報告されている (https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_16163.html (最終確認日:2021年1月21日))。

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 (<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1月21日))。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)。2021年1月20日時点において本邦で「SARS-CoV-2による感染症」の治療に対して承認されている医薬品はレムデシビルがあり、デキサメタゾンとは既承認の効能・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1月時点で、本邦で承認されている、SARS-CoV-2による感染症の予防等を目的とするワクチン等の医薬品はない。

本剤は、SARS-CoV-2のSタンパク質をコードするmRNAを有効成分とするワクチンである。コードされた標的タンパク質を持続的かつ効率的に翻訳するためmRNAの塩基配列が最適化され、また、生体内でのRNA分解を抑制し、mRNAの細胞内へのトランスフェクションを可能とするためmRNAをLNPに封入している。本剤は、SARS-CoV-2による感染症の予防を目的として、独国BioNTech社及び米国Pfizer社により2020年■月より開発が進められた。海外臨床試験(C4591001試験)は同年4月より、国内臨床試験(C4591005試験)は同年10月より開始され、2021年1月20日時点でいずれも試験継続中である。

海外C4591001試験におけるCOVID-19発症予防効果及び本剤2回目接種後2カ月時点の安全性のデータに基づき、COVID-19の予防に対して、米国では2020年12月11日にEmergency Use Authorizationを得ており、欧州では同年12月21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、製造販売承認申請日時点で、欧州では審査中であったこと、本邦では免疫原性及び安全性を評価する国内C4591005試験が実施中であったこと等から、2020年12月18日にファイザー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C4591005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、「特例承認の検討がなされている医薬品の取扱いについて(依頼)」(令和2年12月17日付け薬生薬審発1217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

本剤は、SARS-CoV-2 の S タンパク質 S1 及び S2 をコードする mRNA を LNP に封入したワクチンである。

2.1 原薬

本薬 (BNT162b2) は、SARS-CoV-2 (Wuhan-Hu-1 株由来) の S タンパク質 S1 及び S2 をコードする mRNA であり、S タンパク質の最適な融合前構造を保つため、2 アミノ酸が置換 (K986P 及び V987P) されるよう設計されている。また、5'末端にキャップ構造、翻訳の効率化のための配列 ()、小胞体輸送のためのシグナル配列 ()、RNA の安定化のための配列 () 及びポリ A 鎖を含み、mRNA に対する免疫原性の抑制及び翻訳の促進のため、すべての UTP が m¹ΨTP に置換されている。

2.1.1 原材料製造時に用いられる細胞基材の調製及び管理

本薬の原材料の一つとなる DNA 鋳型の作製には、セルバンクが用いられる。 、 、 S1 及び S2 タンパク質、 並びにポリ A 鎖をコードするプラスミド DNA を大腸菌 (株) に導入、クローニングした後、MCB が調製された。MCB から 代継代して WCB が調製された。

MCB 及び WCB の特性解析試験 (及び 否定、宿主細胞同定、生存率、 、制限酵素分析、 及び遺伝子配列) 並びに純度試験が実施された。WCB は更新にあたり、上記の特性解析試験及び純度試験への適合性が確認される。

2.1.2 製造方法

原薬は、直鎖鋳型 DNA を鋳型に 、 ATP、CTP、m¹ΨTP、GTP を用いて *in vitro* 転写反応により製造される。

原薬の製造工程は、*in vitro* 転写反応、 、 、 及び であり、すべて重要工程とされている。なお、直鎖鋳型 DNA は、WCB を培養後、回収された大腸菌を溶菌して環状プラスミド DNA を得て、環状プラスミド DNA を 、 及び により精製後、 処理し、調製する。直鎖鋳型 DNA の管理項目として、性状 (濁度及び色調)、pH、吸光度 ()、制限酵素解析 (の完全性)、純度、残存タンパク量、微生物限度、エンドトキシンが設定されている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程で、生物由来原料等は使用されていない。なお、原材料作製時に用いられる生物由来原料についても確認を行った。MCB 及び WCB の調製時に使用された は、健康な に由来し、 °C 以上で 分以上、 °C 以上で 時間以上の加熱処理及び °C 以上で乾燥処理により病原体の不活化が行われたものである。

2.1.4 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は以下のとおりである。

非臨床試験及び臨床試験で用いられた原薬は Process 1 により製造され、市販予定製剤は Process 2 により製造される。Process 1 では、原薬は [] により作製した鋳型 DNA を用いて *in vitro* 転写反応後、 [] [] を経て、 [] により精製されている。Process 2 では、原薬はプラスミド DNA から作製した直鎖鋳型 DNA を用いて *in vitro* 転写反応後、 [] [] 及び [] を経て、 [] 及び [] により精製されている。なお、Process 1 から Process 2 への変更の際に、品質の同等性／同質性が確認されている。

また、製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 1 に示す特性解析が実施された。

表 1 特性解析における試験項目及び試験方法

項目		試験方法
一次構造	RNA 配列	RNase T1 処理後、オリゴヌクレオチドマッピング (IP-RP-HPLC/ESI/MS/MS 又は LC-MS/MS) 次世代シーケンス (NGS)
	5'キャップ構造	RNase H 処理後、IP-RP-HPLC-UV/ESI MS 及び LC-UV/MS
	ポリ A 鎖	RNase T1 処理後、IP-RP-HPLC-UV/ESI MS 及び LC-UV/MS
高次構造	高次構造	円偏光二色性スペクトル

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

目的物質由来不純物は、二本鎖 RNA とされ、原薬の規格及び試験方法により適切に管理されている。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

製造工程由来不純物は、鋳型 DNA、工程由来不純物A※、工程由来不純物B※、ATP、CTP、GTP、m¹ΨTP、工程由来不純物C※、工程由来不純物D※、工程由来不純物E※、酢酸マグネシウム、塩化カルシウム、硫酸アンモニウム、Triton X-100、トリス塩酸緩衝液、グリセロール、塩化ナトリウム、塩化カリウム、工程由来不純物F※、工程由来不純物G※ 及び 工程由来不純物H※ とされた。

残存鋳型 DNA は、原薬の規格及び試験方法により適切に管理されている。工程由来不純物A※及び工程由来不純物B※は、製造工程において十分に除去されることが確認されている。また、ATP、CTP、GTP、m¹ΨTP、工程由来不純物C※、工程由来不純物D※、工程由来不純物E※、酢酸マグネシウム、塩化カルシウム、硫酸アンモニウム、Triton X-100、トリス塩酸緩衝液、グリセロール、塩化ナトリウム、塩化カリウム、工程由来不純物F※、工程由来不純物G※ 及び 工程由来不純物H※ は、精製工程で不純物を除去できないと仮定しても、本剤の接種量に対して安全性に問題がない量であることが確認されている。

※新薬情報提供時に置き換え

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量規格、性状、確認試験（RT-PCR）、pH、純度試験（二本鎖 RNA（免疫ブロット）及び鋳型 DNA（qPCR））、5'キャップ（逆相 HPLC）、ポリ A 鎖（ddPCR）、RNA 完全性（キャピラリーゲル電気泳動）、エンドトキシン、微生物限度、定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験の概略は、表 2 のとおりである。

表 2 原薬の主要な安定性試験の概略

試験名	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験 加速試験	Process 1	1	-20±5℃	6 カ月	██████████ 製容器
			5±3℃		
長期保存試験 加速試験	Process 1	1	-20±5℃	3 カ月	██████████ 製容器
			5±3℃		
長期保存試験	Process 2	4	-20±5℃	3 カ月	██████████ 製容器

長期保存試験について、Process 1 で製造された 2 ロットは、RNA 完全性及び含量のみ試験が実施され、実施期間を通じて明確な変化は認められなかった。また、Process 2 で製造された連続した 4 ロット中、最初に製造された 1 ロットにおいて、2 及び 3 カ月時点の RNA 完全性が規格に適合しなかった。申請者は、RNA 完全性の規格値は開発過程で █████% から █████% に変更した経緯があり、当該 1 ロットにおいても、実施期間を通じて、試験実施時点で設定していた規格 (████%) は満たしていたと説明している。

加速試験について、Process 1 で製造された 2 ロットは、RNA 完全性及び含量のみ試験が実施され、実施期間を通じて明確な変化は認められなかった。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、希釈した原薬と、LNP を構成する脂質 (ALC-0159、ALC-0315、DSPC 及びコレステロール) を混合して製造し、1 バイアル (0.45 mL) あたり原薬 0.225 mg を含有する複数回接種用のバイアル製剤である。使用時に、生理食塩液 1.8 mL にて希釈し、全量 2.25 mL とする。製剤には、精製白糖、塩化ナトリウム、塩化カリウム、リン酸水素ナトリウム二水和物、リン酸二水素カリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

なお、本剤は、1 バイアルから 5 回分採取可能な製剤として申請されたが、1 バイアルからより多くの接種回数分を採取可能か確認する試験を実施中であり、その結果は報告 (2) で記載する。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の解凍、原薬の希釈、██████調製、██████調製、緩衝液交換、濃縮、ろ過、製剤バルク液の調製、無菌ろ過、無菌充填、表示、包装、保管、試験、保管の各工程からなる。

重要工程は、原薬の希釈、██████調製、██████調製、緩衝液交換、濃縮、ろ過、製剤バルク液の調製、無菌ろ過、無菌充填、表示、包装、保管とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールにおけるプロセスバリデーションは実施中である。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

臨床試験で使用された製剤から申請製法では製造スケールが変更された。当該変更に伴う品質の同等性／同質性について確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている (2.3 参照)。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量規格、性状、確認試験（脂質（HPLC）及びRNA（RT-PCR））、浸透圧、pH、RNA 完全性（キャピラリーゲル電気泳動）、封入 RNA（蛍光分析）、粒子径及び粒子の多分散性（動的光散乱法）、エンドトキシン、採取容量、不溶性微粒子、無菌、脂質含量（HPLC）、定量法（蛍光分析）が設定されている。審査の過程において、生物活性（XXXXXXXXXX）が追加された。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験の概略は、表 3 のとおりである。

表 3 製剤の主要な安定性試験の概略

試験名	原薬の製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	Process 1	2	-70±10℃	6 カ月	XXXXXXXXXX ゴム製ゴム栓の ガラス製容器
長期保存試験	Process 2	2	-90~-60℃	3 カ月	XXXXXXXXXX ゴム製ゴム栓の ガラス製容器

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

● CQA の特定

本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす品質特性として、以下の CQA が特定された。

原薬の CQA：性状（濁度及び色）、pH、RNA 完全性、微生物限度、エンドトキシン

製剤の CQA：粒子径及び粒子の多分散性、封入 RNA、RNA 含量、脂質（ALC-0159、ALC-0315、DSPC 及びコレステロール）含量、*in vitro* 発現、RNA 完全性、5'キャップ構造、ポリ A 鎖

● 工程の特性解析

工程パラメータに基づき、各工程の特性解析が実施された。

● 管理方法の策定

上記の工程特性解析を含む工程知識、製品品質特性、安定性試験等に基づき、工程パラメータ及び性能特性の管理、並びに規格及び試験法の組合せによる本剤の品質特性の管理が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

2.R 機構における審査の概略

2.R.1 原薬の製造方法の変更について

原薬の製造方法の変更 (2.1.4) について、申請者は以下のように説明した。

Process 1 で製造した原薬 4 ロットと Process 2 で製造した 5 ロットについて、性状、pH、確認試験 (RT-PCR)、含量、RNA 完全性 (キャピラリー電気泳動)、5'キャップ構造 (逆相 HPLC)、ポリ A 鎖 (ddPCR)、鋳型 DNA (qPCR)、二本鎖 RNA (免疫ブロット) 及び浸透圧を比較した結果、大きな差異は認められなかった。Process 1 と比較して Process 2 の原薬は、RNA 完全性が低い傾向を示したが、いずれも規格に適合していた。また、Process 1 で製造した 3 ロットと Process 2 で製造した 1 ロットについて、ポリ A 鎖含量にわずかな差が認められたが、すべてのロットが規格に適合していた。また、質量分析及び分光分析により、一次構造及び高次構造が同等であることが確認された。*in vivo* でのタンパク質抗原の翻訳に重要と考える 5'キャップ構造を有する完全な RNA の割合に大きな差異は認められなかった。

以上より、Process 1 と Process 2 の原薬に、安全性及び有効性に影響を与えるような差異はなく、同等性/同質性は示されたと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

2.R.2 不溶性異物について

製剤のロット分析の「不溶性異物」において、白色～灰白色の不透明な無晶性の粒子が検出されている。申請者は、当該粒子について、以下のように説明した。

「白色～灰白色の不透明な無晶性の粒子」は、■■■～■■■%で認められ、脂質供給元、製造所及び充填工程における発生の相関は認められなかった。経時的な粒子の増減はなく、粒子を解析した結果、製剤に含まれる RNA 及び脂質であることが判明した。また、粒子は生理食塩液で希釈することで消失すること、粒子の有無により RNA 含量及び封入 RNA の割合に違いがないことを確認した。

以上から、本剤中に粒子が生じて、本剤の有効性及び安全性に影響を与えることはないと考えられる。

なお、稀に生理食塩液で希釈後の溶液中にも粒子が存在することが確認されているため、添付文書において、生理食塩液で希釈した液に粒子が認められないことを確認した上で使用し、粒子が認められた場合は使用しない旨を記載する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

2.R.3 原薬及び製剤の有効期間について

申請者は、本剤の原薬及び製剤の有効期間について、いずれも海外で設定されている有効期間と同じ 6 カ月と設定している。申請者は、原薬及び製剤の有効期間について、以下のように説明している。

Process 1 と Process 2 で製造された原薬の同等性/同質性は示されている (2.R.1 参照)。

原薬の有効期間について、Process 1 で製造した原薬 2 ロットの長期保存試験及び加速試験 (2.1.7 参照) において RNA 完全性及び RNA 含量に変化は認められなかったことから、原薬の有効期間を 6 カ月と設定することは可能と考える。なお、Process 2 で製造した原薬 4 ロットについて長期保存試験を継続中であり、6 カ月を超えてデータを取得する予定である。

製剤の有効期間について、Process 1 の原薬を用いた製剤 2 ロットの長期保存試験において、6 カ月時点までの主な品質特性（RNA 完全性、封入 RNA、粒子径及び粒子の多分散性、RNA 含量等）に大きな変化がないことを確認した。また、Process 2 の原薬を用いた製剤 2 ロットの長期保存試験（表 3）は、生物活性のデータは得られていないものの、3 カ月まですべて規格に適合していることから、製剤の有効期間を 6 カ月と設定することは可能と考える。なお、Process 2 の原薬を用いた製剤 2 ロットについて長期保存試験を継続中であり、6 カ月を超えてデータを取得する予定である。

機構は、以下のように考える。

原薬の有効期間について、Process 1 で製造した原薬 2 ロットの長期保存試験は規格試験項目のうち一部の項目のみ試験が実施されていること、また、ロット数も ICH Q5C で例示されている 3 ロットに満たないことから、6 カ月までの原薬の安定性を確認するにはさらに追加の情報が必要と考える。しかしながら、提出された安定性試験成績において経時的に大きな変化は認められていないこと、また、Process 2 で製造した原薬の長期保存試験において最初の 1 ロットが RNA 完全性の規格に適合しなかったものの、当該ロットは試験開始時から規格の下限（ \blacksquare %）に近い値を示していたこと、当該ロットの後に製造された連続 3 ロットの長期保存試験では 3 カ月時点まですべて適合していることから、現時点で原薬の安定性に大きな問題は認められていないと判断した。

製剤の有効期間について、提出された 6 カ月の長期保存試験成績は 2 ロットのみであり、6 カ月までの製剤の安定性を確認するにはさらに追加の情報が必要と考える。しかしながら、Process 2 の原薬を用いた製剤の 3 カ月時点までの長期保存試験成績も含め、提出された試験成績はすべての規格に適合しており、経時的に大きな変化は認められていない。

本剤は各国共通の原薬から製剤が製造され、各国へ供給されている。原薬及び製剤の有効期間を別途設定することは製造管理及び流通管理の上で支障となり、日本に供給されるロットや数量に影響する可能性があることから、現在の COVID-19 流行状況及び本剤の社会的必要性を鑑みると、現時点では原薬及び製剤の有効期間を海外の有効期間と同じ 6 カ月と設定することはやむを得ないと判断した。ただし、現在実施中である原薬及び製剤の長期保存試験の試験成績については、取得後速やかに機構に提出する必要があると考える。

以上を踏まえ、原薬の有効期間は \blacksquare 製容器を用いて $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ で保存するとき 6 カ月、製剤の有効期間は $-90\sim -60^{\circ}\text{C}$ で保存するとき 6 カ月とする。

2.R.4 新添加剤について

製剤には、新添加剤として、使用前例がない ALC-0159 及び ALC-0315 並びに「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又は特定の条件下においてのみ使用が認められている DSPC が含まれる。

申請者は、各添加剤の使用理由について、ALC-0159 は本剤と血漿タンパク質との相互作用を抑えること、ALC-0315 は本剤の粒子形成、細胞への取込み及び本剤に含有される RNA のエンドソームからの放出を調節すること、DSPC は \blacksquare \blacksquare \blacksquare することを目的としている旨を説明している。

2.R.4.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、ALC-0159、ALC-0315 及び DSPC の規格及び試験方法並びに安定性について、提出された資料から問題はないと判断した。

2.R.4.2 安全性について

申請者は、ALC-0159、ALC-0315 及び DSPC の単回投与毒性、反復投与毒性及び生殖発生毒性について、本剤の毒性試験（CTD 4.2.3.2.1、4.2.3.2.2 及び 4.2.3.5.1.1）の結果に基づき説明している。また、これら新添加剤の遺伝毒性について、投与経路の異なる使用前例、構造活性相関による変異原性評価（専門的経験に基づくルールベースの方法及び統計ベースの方法）等により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。

ラットにおける反復筋肉内投与毒性試験では、肝臓への影響（血中 GGT の増加及び肝細胞の空胞化）が認められているが、毒性学的意義は低いと考えられる（5.R.1 参照）。また、ALC-0159、ALC-0315 及び DSPC は本剤の製剤特性を担保するために必要と考えられることから、本剤にこれらの添加剤を使用することは可能と考える。しかしながら、本剤の毒性試験では長期間の反復投与毒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。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* における抗原発現（CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.5）

トランスフェクション試薬と混合した本薬（BNT162b2）を HEK293T 細胞内に導入し、抗原（SARS-CoV-2 由来全長 S タンパク質）の発現がウエスタンブロット法及び免疫蛍光法で評価された。その結果、HEK293T 細胞において抗原の発現が確認され、発現した抗原は小胞体に局在していたことから、抗原が小胞体で合成され、プロセッシングを受けることが示唆された。

本剤（LNP 封入 BNT162b2）又はトランスフェクション試薬と混合した本薬（BNT162b2）を HEK293T 細胞内に導入し、細胞への導入効率及び細胞の生存率がフローサイトメトリーで評価された。その結果、本剤群及び本薬群における抗原発現細胞はそれぞれ $98.0 \pm 0.2\%$ 及び $85.1 \pm 4.4\%$ であった。また、本剤群及び本薬群の細胞の生存率は対照群（非トランスフェクション処理細胞）と同程度であった。

Expi293F 細胞に、本薬と同じアミノ酸配列をコードする DNA により S タンパク質を発現させたところ、発現した S タンパク質のヒト細胞受容体であるアンジオテンシン変換酵素 2 及びヒト抗 RBD 中和抗体への結合、並びに細胞表面への発現が確認された。

3.1.2 マウス免疫原性試験（CTD 4.2.1.1.2）

BALB/c マウス（雌 8 例/群）に本剤（RNA 量として 0.2、1.0 又は 5.0 μg ）を単回筋肉内投与した際の免疫応答が評価され、結果は以下のとおりであった。

- S タンパク質 S1 及び RBD に対する特異的 IgG 抗体の検討 (ELISA 法)

検討された測定時点 (本剤投与 7~28 日後) の血清中 S1 特異的 IgG 抗体及び RBD 特異的 IgG 抗体を測定した結果、用量依存的な抗原特異的抗体の産生が認められた。

- シュードウイルスを用いた中和抗体の検討 (中和法)

検討された測定時点 (本剤投与 14~28 日後) の血清中の中和抗体をシュードウイルス⁷⁾を用いて測定した結果、用量依存的な中和抗体の産生が認められた。

- IgG サブタイプの検討 (ELISA 法)

本剤投与 28 日後の血清中 IgG サブタイプ (IgG1 及び IgG2a) について検討した結果、Th2 細胞優位の免疫応答は認められなかった。

- 脾臓細胞におけるサイトカイン産生の検討 (Luminex 法及び細胞内サイトカイン染色法)⁸⁾

本剤投与 28 日後の脾臓細胞を S1 又は RBD ペプチドにより刺激した結果、IFN- γ 、TNF- α 、IL-2、IL-6、IL-18 及び GM-CSF の産生が認められた一方で、IL-4、IL-5 及び IL-13 の産生はわずかであり、Th1 細胞優位の免疫応答が示唆された。また、対照群 (緩衝液投与 28 日目の脾臓細胞) と比較して、本剤投与群における IFN- γ 、TNF- α 又は IL-2 を産生する CD4 又は CD8 陽性 T 細胞の割合は増加したが、IL-4 を産生する CD4 陽性 T 細胞の割合に有意な増加は認められなかった (IL-4 は CD4 陽性 T 細胞のみで評価された)。

3.1.3 サル攻撃試験 (CTD 4.2.1.1.4)

アカゲザル (雄 6 例/群) に、本剤を 21 日間隔で 2 回筋肉内投与したときの免疫応答、及び SARS-CoV-2 曝露後の感染防御/発症予防効果が評価された。

- S1 特異的 IgG 抗体及び中和抗体の検討 (ELISA 法及び中和法)⁹⁾

本剤 (RNA 量として 30 又は 100 μg) 2 回目投与 35 日後における血清中 S1 特異的 IgG 抗体及び中和抗体を測定した結果、表 4 のとおり、いずれの抗体産生も認められた。

表 4 本剤 2 回目投与 35 日後の血清中 S1 特異的 IgG 抗体及び中和抗体

本剤投与量	S1 特異的 IgG 抗体 GMC [両側 95%CI] (U/mL)	中和抗体 GMT [両側 95%CI]
30 μg	4,236 [1,380, 13,003]	285 [136, 598]
100 μg	6,317 [3,877, 10,291]	310 [175, 549]
回復者血清 ^{a)}	631	94

a) PCR 検査により SARS-CoV-2 陽性が確認された日から 14 日後以上経過し、無症状となったドナー 38 例から採取された血清

⁷⁾ SARS-CoV-2 由来 S タンパク質遺伝子を挿入した水疱性口内炎ウイルス

⁸⁾ サイトカイン産生量は蛍光抗体法 (Luminex 法)、サイトカイン産生細胞数は細胞内サイトカイン染色法で検討された。

⁹⁾ S1 特異的 IgG 抗体は ELISA 法で、中和抗体は SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 株) を用いた中和法で評価された。

● 末梢血単核球におけるサイトカイン産生の検討（ELISpot 法及び細胞内サイトカイン染色法）¹⁰⁾
 本剤（RNA 量として 30 又は 100 µg）を投与したサルから採取した末梢血単核球を S タンパク質ペプチドにより刺激し、サイトカイン産生量（IFN-γ 及び IL-4）及びサイトカイン産生細胞数が評価された。IFN-γ は、本剤 2 回目投与 7 日以降の末梢血単核球において高値であったが、IL-4 はいずれの時点でも低値であった。また、本剤 1 回目投与 14 日以降に IFN-γ、IL-2 又は TNF-α を産生する CD4 陽性 T 細胞数及び IFN-γ を産生する CD8 陽性 T 細胞数の増加が認められたが、IL-4 を産生する CD4 陽性 T 細胞数の増加はわずかであった。以上の結果から、申請者は、本剤を投与したサルにおいて Th1 細胞優位の免疫応答が誘導されたと説明している。

● SARS-CoV-2 曝露後の感染防御／発症予防効果の検討

本剤（RNA 量として 100 µg）又は生理食塩水を 2 回目投与 55 日後のサル（本剤群 6 例、対照群 3 例）の鼻腔及び気管内に、SARS-CoV-2（USA-WA1/2020 株、 1.05×10^6 PFU）を曝露させた後の観察及び検査結果は表 5 のとおりであった。申請者は、本剤群では対照群に比べて気道から検出されたウイルス RNA は低値であったことから、本剤投与による感染防御効果が示されたと説明している。

表 5 ウイルス曝露後の観察及び検査結果

評価項目	本剤群	対照群
ウイルス RNA (気管支肺胞洗浄液、鼻腔スワブ及び中咽頭スワブ) a)	気管支肺胞洗浄液：検出されず 鼻腔スワブ：1 日目 (5/6 例) に検出 中咽頭スワブ：1 日目 (3/6 例)、3 日目 (2/6 例)、7 又は 8 日目 (1/6 例) に検出	気管支肺胞洗浄液：3 日目 (2/3 例)、6 日目 (1/3 例) に検出 鼻腔スワブ：1 日目 (2/3 例)、3 日目 (2/3 例)、6 日目 (1/3 例) に検出 中咽頭スワブ：1 日目 (3/3 例)、3 日目 (3/3 例)、10 日目 (1/3 例) に検出
臨床徴候 b)	異常なし	異常なし
胸部 X 線及び CT 検査 c)	正常又は軽度な肺の異常所見 d)	軽度から中等度の肺の異常所見 d)
肉眼的観察 e)	異常なし	異常なし
病理組織学的検査	肺に炎症性細胞浸潤 d)	肺に炎症性細胞浸潤

a) 気管支肺胞洗浄液採取日：ウイルス曝露後 3 及び 6 日目、並びに 7 又は 8 日目（7 又は 8 日目は本剤群のみ）、鼻腔スワブ及び中咽頭スワブ採取日：ウイルス曝露後 1、3 及び 6 日目、並びに本剤群は 7 又は 8 日目、対照群は 10 日目

b) 体重、体温、SpO₂ 及び心拍数、観察日：ウイルス曝露後 1、3 及び 6 日目、並びに本剤群は 7 又は 8 日目、対照群は 10 日目

c) 検査日：ウイルス曝露後 1、3 及び 6 日目、並びに本剤群は 7 又は 8 日目、対照群は 10 日目

d) 対照群ではウイルス曝露後 3 日目をピークに、軽度から中等度の間質影、軟部組織の多発性結節陰影、横隔膜面に沿った限局性肺胞疾患が認められたが、本剤群ではこれらの所見は軽度又は認められなかった。

e) 剖検日：ウイルス曝露後 7 又は 8 日目

f) 本剤群では、対照群と比べて肺における炎症面積が低下する傾向が認められ、炎症部位における好酸球浸潤もわずかであった。

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、ラット反復筋肉内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.2）における一般状態観察等から評価され、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。

¹⁰⁾ IFN-γ 及び IL-4 産生は ELISpot 法で、サイトカイン産生細胞数は細胞内サイトカイン染色法で評価された。

3.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、本剤の非臨床薬理に特段の問題はないと判断した。

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。

本剤の *in vitro* の検討で、産生された S タンパク質の宿主細胞での発現 (3.1.1 参照)、マウス及びサルでの検討で、中和抗体の産生、Th1 細胞優位の免疫応答及び IFN- γ を産生する CD8 陽性 T 細胞の増加 (3.1.2 及び 3.1.3 参照)、並びにサルでの検討で、SARS-CoV-2 曝露に対する一定の感染防御効果が確認された (3.1.3 参照)。

本剤は SARS-CoV-2 の全長 S タンパク質をコードする mRNA を有効成分として含有しており、これにより中和抗体の標的である S タンパク質が宿主細胞内で産生される。産生された S タンパク質により液性免疫及び細胞性免疫が惹起されることで、SARS-CoV-2 による感染症の予防効果が期待できると考えられる。

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 変異株に対する中和作用について

本剤の開発が開始されてから現在までに様々な SARS-CoV-2 変異株が報告されていることを踏まえ、機構は、これらの変異株に対する本剤の中和作用について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

COVID-19 の流行は、当初 SARS-CoV-2 の S タンパク質が D614 (614 番目のアミノ酸がアスパラギン酸) であるウイルスが主流であり、本剤に用いられている mRNA 配列も D614 をコードする。一方、2020 年 2 月頃より D614G (614 番目のアスパラギン酸がグリシンに置換) であるウイルスが増加し、同年 11 月時点において D614G が世界的に最も累積頻度 (89.0%) の高い変異とされている¹¹⁾。また、同年 12 月には、S タンパク質に複数変異を有し、感染性がより高いとされる変異株が、英国 (VOC-202012/01¹²⁾) 及び南アフリカ (501Y.V2¹³⁾) で報告されている。

本剤の被接種者より得られた血清の変異株に対する中和作用を確認するために、Wuhan-Hu-1 株の S タンパク質 (本剤の mRNA がコードする SARS-CoV-2 の S タンパク質と同じ配列を有する) にアミノ酸変異を加えた 19 種類の S タンパク質遺伝子を用いてシュードウイルスを作製し、本剤の被接種者より得られた血清を用いて各シュードウイルスに対する中和活性を測定した (図 1)。

¹¹⁾ SARS-CoV-2 臨床分離株のアミノ酸配列情報を有するデータベース (Global Initiative on Sharing All Influenza Data) において、2020 年 11 月 24 日までに世界的に収集された 208,147 株のアミノ酸配列情報を解析した結果を利用した。なお、D614G に次いで累積頻度が高かった変異は、A222V (14.0%)、L18F (6.7%)、S477N (6.4%)、L5F (1.2%) 等であった。また、同データベースを利用した国内臨床分離株 (913 株) の解析では、D614G (63.3%)、M153T (6.1%)、S12F (1.4%)、Q613H (1.2%) 等であった。

¹²⁾ 69-70 番目及び 144 番目のアミノ酸が欠損、N501Y、A570D、D614G、P681H、T716I、S982A 及び D1118H

¹³⁾ L18F、D80A、D215G、L242H、R246I、E484K、K417N、N501Y、D614G、A701V 及び H227V

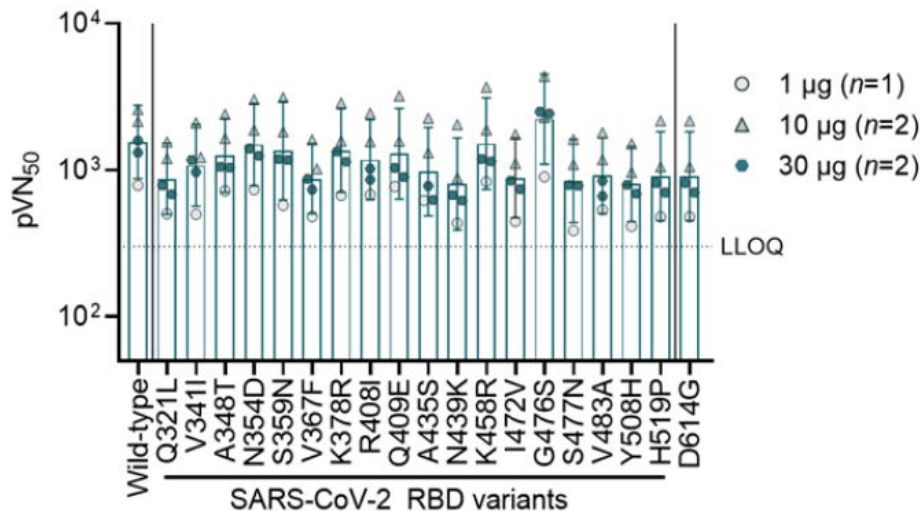


図1 本剤被接種者血清を用いた変異Sタンパク質を発現するシュードウイルス中和試験

Wild-type (Wuhan-Hu-1 株) のSタンパク質遺伝子、及びアミノ酸変異を加えた19種類のSタンパク質遺伝子をそれぞれ挿入したシュードウイルス(水痘性口内炎ウイルス)に対する、本剤被接種者(5例)の血清におけるpVN₅₀(シュードウイルス感染細胞が50%低下したときの中和抗体価)を示す(定量下限値(LLOQ)は300)。

その結果、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。また、英国及び南アフリカで報告された変異株に共通するN501Yのアミノ酸変異を有するSタンパク質遺伝子、K417N、E484K及びN501Yの複数の変異を同時に持つSタンパク質遺伝子、英国で報告された変異株と同じ変異を有する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も、本剤の被接種者より得られた血清で一定の中和作用が確認されたことから(<https://doi.org/10.1101/2021.01.07.425740>、<https://doi.org/10.1101/2021.01.15.426911>、<https://doi.org/10.1101/2021.01.18.426984>(最終確認日:2021年1月27日))、本剤は種々のSタンパク質変異ウイルスに対して一定の有効性を示すことが期待できると考える。ただし、現在流行しているSARS-CoV-2の一部には、中和作用を有するモノクローナル抗体の反応性が低い変異が報告されていること(Cell 2020; 182: 1284-94)、今後も新たな変異株が出現する可能性があることも考慮すると、変異株に対する本剤の評価は現時点で網羅されているわけではなく、変異株に対する本剤の中和作用については、製造販売後に引き続き情報収集する予定である。

機構は、以下のように考える。

現在の主流のウイルスで認められるD614G及び各種の変異を有するSタンパク質遺伝子を挿入した様々な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作用が確認されていること等の研究結果を踏まえると、2021年1月27日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と考える。しかしながら、SARS-CoV-2のRNAウイルスとしての生物学的特性や、COVID-19回復者血清の反応性が低い変異株が報告されていること(<https://doi.org/10.1101/2021.01.18.427166>(最終確認日:2021年1月27日))等も考慮すると、今後の流行において、本剤による免疫応答を回避する変異株が出現する可能性もあり、各変異株に対する本剤の中和作用については、製造販売後も引き続き情報収集し、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。

3.R.3 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。

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)。したがって、SARS-CoV ワクチンと同様の Th2 型細胞優位の免疫応答による疾患増強を想定すると、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)。

本剤の免疫応答を評価した非臨床薬理試験では、本剤投与によりマウス及びサルで Th1 型細胞優位の免疫応答が惹起された (3.1.2 及び 3.1.3 参照)。また、サル攻撃試験では、本剤接種後 SARS-CoV-2 を曝露しても、気管支、肺胞、鼻腔及び中咽頭においてウイルス RNA 量の速やかな低下が認められ、本剤非接種の対照群と比較して、胸部 X 線及び CT 画像診断による肺の異常所見の程度は軽度であった。さらに、肺の病理組織学的検査でも Th2 型細胞優位の免疫応答を示唆する好酸球浸潤を伴う炎症性所見の増悪は認められなかった。

加えて、ヒトでの本剤接種によるサイトカイン産生の評価を行った。海外第 I 相試験 (BNT162-01 試験、CTD 5.3.5.1.2) では、本剤接種後の被験者から得られた末梢血単核細胞を S タンパク質のペプチドで刺激したところ、CD8 陽性 T 細胞では INF- γ の増加が、また CD4 陽性 T 細胞では INF- γ 及び IL-2 の増加が確認されたが、IL-4 の増加はほとんど確認されず、Th1 型細胞優位の免疫応答が認められた。

以上を踏まえると、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.3.6 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。

本剤に含有される LNP 又はその構成脂質である ALC-0159 及び ALC-0315 を用いた非臨床薬物動態試験として、吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験の成績が提出された。

ラットの血漿、肝臓、尿及び糞中における ALC-0159 及び ALC-0315 の濃度は LC-MS/MS 法 (定量下限: 血漿及び尿: 4.88 ng/mL, 糞: 6.592 ng/mL, 肝臓: 19.53 ng/g) により測定された。マウスの生体内におけるルシフェラーゼ遺伝子発現量は *in vivo* イメージングシステムにより測定された。LNP を ³H で標識したルシフェラーゼ遺伝子発現 mRNA-LNP をラットに投与したときの生体試料中の放射能濃度は液体シンチレーション計数法により測定された。*in vivo* イメージングシステム及び液体シンチレーション計数法の定量下限は評価されていない。

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 吸収

4.1.1 ルシフェラーゼ遺伝子発現 mRNA-LNP の単回静脈内投与試験 (CTD 4.2.2.2.1)

ラット (雄 3 例/時点) にルシフェラーゼ遺伝子発現 mRNA-LNP が RNA 量として 1 mg/kg (ALC-0159 1.96 mg/kg 及び ALC-0315 15.3 mg/kg) 単回静脈内投与され、ALC-0159 及び ALC-0315 の血漿中 PK パラメータ及び肝臓中への分布が検討された。血清中の ALC-0159 及び ALC-0315 濃度の半減期は分布相ではそれぞれ 1.7 及び 1.6 時間、消失相ではそれぞれ 72.7 及び 139 時間であり、それぞれの血漿中濃度は投与 24 時間までに最高血漿中濃度の 1%未満となった。また、投与 24 時間までに速やかな肝臓への分布が認められ、それぞれ投与量の約 20%及び約 60%が肝臓に分布していると推定された。

4.2 分布

4.2.1 ルシフェラーゼ遺伝子発現 mRNA-LNP の生体内分布 (CTD 4.2.2.3.1)

マウス (雌 3 例/群) にルシフェラーゼ遺伝子発現 mRNA-LNP¹⁴⁾ が RNA 量として 2 µg 単回筋肉内投与され、*in vivo* イメージングシステムを利用して投与 9 日後までの生物発光が測定された。

最初の測定ポイントである投与 6 時間後の投与部位及び肝臓領域の発光シグナルはそれぞれ約 1.0×10^9 及び約 5.0×10^7 p/s であり、その後は経時的に減少した。発光シグナルは肝臓領域では投与 48 時間後には検出されず、投与部位では投与 9 日後に对照群 (リン酸緩衝生理食塩液投与群) で検出されたバックグラウンド値付近まで低下した。

4.2.2 ³H 標識ルシフェラーゼ遺伝子発現 mRNA-LNP の分布 (CTD 4.2.2.3.2)

ラット (雌雄各 3 例/群) にルシフェラーゼ遺伝子発現 mRNA-³H 標識 LNP¹⁵⁾ が RNA 量として 50 µg 単回筋肉内投与され、投与 48 時間後までの放射能の組織分布が検討された。投与部位の放射能濃度は、投与 1 時間後に最高値 (394 µg lipid eq./g) を示した後、経時的に減少し、投与 48 時間後では 165 µg lipid eq./g であった。投与部位以外で放射能が認められた主な組織は、肝臓、脾臓、副腎及び卵巣であり、投与 8~48 時間後に最高値 (それぞれ 26、23、18 及び 12 µg lipid eq./g) を示した。

4.3 代謝

4.3.1 ALC-0159 及び ALC-0315 の代謝 (CTD 4.2.2.4.1~4.2.2.4.7)

マウス、ラット、サル及びヒトの肝ミクロソーム、S9 画分及び肝細胞に、ALC-0159 又は ALC-0315 (最終濃度: 肝ミクロソーム及び S9 画分では 1.5 µmol/L、肝細胞では 1.0 µmol/L) をそれぞれ添加し、37°C で 2 時間 (肝細胞では 4 時間) インキュベートした後の ALC-0159 及び ALC-0315 の未変化体の残存割合は、すべての試料で 90%以上であった。

マウス、ラット、サル及びヒトの S9 画分、肝細胞及び血液に、ALC-0159 又は ALC-0315 (最終濃度 10 µmol/L) をそれぞれ添加し、37°C で 24 時間 (肝細胞では 4 時間) インキュベートした後の代謝物が検討された。各動物種の S9 画分及び肝細胞、並びにマウス及びラットの血液において、ALC-0159 ではアミド基の加水分解物、ALC-0315 ではエステル基の加水分解物が確認された。

¹⁴⁾ 本試験では品質特性の異なる 3 つの LNP にそれぞれルシフェラーゼ遺伝子発現 mRNA を封入した被験物質 (LNP 5、LNP 8 及び LNP C12) についての生体内分布が検討された。本項では、本試験以外のすべての非臨床試験、臨床試験及び本剤 (市販予定製剤) に含有する LNP と同じ脂質成分を有する LNP 8 を用いた検討結果について記載する。

¹⁵⁾ ルシフェラーゼ遺伝子発現 mRNA を、³H で標識した LNP (³H 標識以外は本剤に含有する LNP と同じ成分構成及び品質特性) に封入した被験物質。

また、ラットにルシフェラーゼ遺伝子発現 mRNA-LNP を単回静脈内投与したとき¹⁶⁾の投与 14 日までの血漿、尿、糞及び肝臓サンプルを用いて、代謝物が超高速液体クロマトグラフィー質量分析計で測定された。ALC-0159 の代謝物はいずれの試料からも検出されず、ALC-0315 の代謝物はグルクロン酸抱合体が尿中から、及びエステル基の加水分解物がすべての試料中から検出された。

以上の結果から、ALC-0159 及び ALC-0315 はエステル基又はアミド基の加水分解によって緩やかに代謝されることが示唆された。

4.4 排泄

4.4.1 ALC-0159 及び ALC-0315 の尿糞中排泄 (CTD 4.2.2.2.1)

ラット (雄 3 例) にルシフェラーゼ遺伝子発現 mRNA-LNP を単回静脈内投与したときの糞中及び尿中の ALC-0159 及び ALC-0315 が検討された。投与後 336 時間までに ALC-0159 及び ALC-0315 の未変化体は糞中にそれぞれ約 47.2%及び約 1.1%¹⁷⁾が排泄され、尿中の未変化体はいずれも定量下限値未満であった。

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

機構は、本剤を用いた非臨床薬物動態試験は実施されていないことから、本剤の薬物動態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 mRNA である本薬を LNP に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宿主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、LNP に依存すると考えられる。

ルシフェラーゼ遺伝子発現 mRNA-LNP を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から (4.2 参照)、本剤を筋肉内投与した場合、本剤は主に投与部位に分布し、一部は全身 (主に肝臓) へ一時的に分布し、それぞれでタンパク質を発現するが、いずれの部位でも時間の経過とともに本剤及び発現したタンパク質は消失すると推察された。

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。

¹⁶⁾ CTD 4.2.2.2

¹⁷⁾ ALC-0159 又は ALC-0315 の糞便又は尿中の測定値 (µg) / 投与量中 (µg) × 100

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性試験として、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験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（CTD 4.2.3.2.2）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、体温上昇（雄：+0.54°C、雌：+0.42°C）、白血球の増加、急性期タンパク質の増加等が認められた。

5.2 反復投与毒性試験

本剤及び本剤のコドン最適化前の製剤（BNT162b2（V8）¹⁸⁾）を用いて、ラットにおける反復筋肉内投与毒性試験が実施された（表 6）。主な所見は、投与部位における炎症性変化であった。

表 6 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 (Wistar Han)	筋肉内	2 週間 (1 回/週：計 3 回 ^{a)}) + 休薬 3 週	0 ^{b)} 、100 ^{c)}	100 ^{d)} ：体温上昇、投与部位の浮腫・炎症、白血球（リンパ球、単球、好中球、好酸球及び好塩基球）の増加、フィブリノゲン及び急性期タンパク質（ α_1 -酸性糖タンパク質、 α_2 -マクログロブリン）の増加、GGT の増加、肝細胞の空胞化 回復性：あり	200	4.2.3.2.1
			0 ^{d)} 、30 ^{e)}	30 ^{d)} ：体温上昇、投与部位の浮腫・炎症、白血球（リンパ球、単球、好中球、好酸球及び好塩基球）の増加、フィブリノゲン及び急性期タンパク質（ α_1 -酸性糖タンパク質、 α_2 -マクログロブリン）の増加、肝細胞の空胞化 回復性：あり	60	4.2.3.2.2

a) 試験 1、8 及び 15 日に投与

b) 300 mM スクロース含有リン酸緩衝水溶液

c) BNT162b2（V8）（2.0 $\mu\text{L}/\mu\text{g RNA}$ ）

d) 生理食塩液

e) 本剤（2.0 $\mu\text{L}/\mu\text{g RNA}$ ）

f) 試験開始後 17 及び 38 日に中和抗体が確認されている

5.3 遺伝毒性試験

本剤に含まれる mRNA は天然型の核酸から構成され、新添加剤（ALC-0159、ALC-0315 及び DSPC）にも遺伝毒性の懸念がないことから（2.R.4.2 参照）、本剤を用いた遺伝毒性試験は実施されていない。

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

ラットにおける生殖発生毒性試験が実施された（表 7）。本剤投与により、親動物及び次世代への影響は認められなかった。

¹⁸⁾ 本剤と BNT162b2（V8）は、コードするアミノ酸配列、5'キャップ構造及び 3'ポリ A 鎖が同一であり、品質的に類似することが確認されている。

表 7 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 (Wistar Han)	筋肉内	雌：交配前 21 日～妊娠 20 日 (計 4 回 ^{a)})	0 ^{b)} 、30 ^{c)}	母動物 30 ^{d)} ：体重減少 及び摂餌の減少 胚・胎児 30 ^{d)} ：なし F1 出生児 30 ^{d)} ：なし	母動物（一般毒 性、生殖能）：30 胚・胎児：30 F1 出生児：30	4.2.3.5.1.1

a) 交配前 21 及び 14 日、妊娠 9 及び 20 日に投与

b) 生理食塩液

c) 本剤 (2.0 $\mu\text{L}/\mu\text{g RNA}$)

d) 交配直前、交配後 21 日（帝王切開時）及び分娩後 21 日における母動物、妊娠 21 日（帝王切開時）の胎児、及び分娩後 21 日の F1 出生児において中和抗体が確認されている

5.6 局所刺激性試験

本剤の局所刺激性は、ラットにおける反復筋肉内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.2) の結果から評価され、本剤投与部位に回復性のある軽度から中等度の炎症が認められている。

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、本剤の毒性に特段の問題はないと判断した。

5.R.1 肝臓への影響について

機構は、ラットにおける反復筋肉内投与毒性試験で認められた血中 GGT の増加及び肝細胞の空胞化について、本剤接種によるヒトでの安全性を説明するよう求め、申請者は以下のように説明した

ラットにおける反復筋肉内投与毒性試験で認められた血中 GGT の増加及び肝細胞の空胞化の発現機序は不明である。しかしながら、肝細胞の空胞化については、形態学的に脂肪滴に類似し、門脈域の肝細胞に局在すること、本剤に含まれる LNP を用いたラットにおける非臨床薬物動態試験で、脂質の肝臓への分布が確認されていることから (4.1 及び 4.2 参照)、脂質が肝細胞に取り込まれたことにより生じたものと推察される。血中 GGT の増加及び肝細胞の空胞化は、いずれも軽度かつ回復性が認められたこと、本剤投与により肝臓及び胆道系への傷害を示唆する病理組織学的所見及び臨床検査値 (血中 ALT、AST、アルカリホスファターゼ及び総ビリルビン) の変化も認められないことから、いずれも毒性学的意義が低い所見と考える。

本剤接種によるヒトでの安全性について、海外 C4591001 試験の第 II/III 相パート (7.2.2 参照) における肝胆道系の有害事象の発現割合は表 8 のとおりであった。また、国内 C4591005 試験 (7.1 参照) において、肝胆道系障害に関する有害事象はデータカットオフ日 (2021 年 1 月 5 日) 時点で報告されていない。

以上を踏まえると、本剤接種によるヒトでの肝毒性に関するリスクは低いと考える。

表 8 海外 C4591001 試験における肝胆道系の有害事象（安全性解析対象集団、データカットオフ日 2020 年 11 月 14 日）

	本剤群 (N=21,621)	プラセボ群 (N=21,631)
	n (%)	n (%)
肝胆道系障害 ^{a)}	14 (0.1)	5 (0.0)
胆石症		
胆道疝痛		
胆嚢炎		
胆管結石		
アルコール性肝硬変		
胆嚢障害		
急性胆嚢炎		
肝硬変		

N=解析対象例数、n=発現例数

a) MedDRA 器官別大分類「肝胆道系障害」に含まれる事象

機構は、ラットにおける反復筋肉内投与毒性試験で認められた肝臓への影響は、いずれも毒性学的意義が低い所見と判断し、本剤接種によるヒトでの肝毒性に関するリスクは低いとする申請者の見解は受入れ可能と考える。

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

該当する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 9 に示す 2 試験が提出された。本剤の用量は本薬 (BNT162b2) の量として示す。

表 9 臨床試験の概要（評価資料）

実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量	試験の目的
国内	C4591005	I / II	20～85 歳健康人	本剤群：120 例 プラセボ群：40 例	本剤 30 µg 又はプラセボを 21 日間隔で 2 回筋肉内接種	安全性 忍容性 免疫原性
海外	C4591001	I / II / III	<ul style="list-style-type: none"> 第 I 相パート： 18～55 歳及び 65～85 歳健康人 第 II / III 相パート： 12 歳以上健康人 	<ul style="list-style-type: none"> 第 I 相パート： 本剤又は BNT162b1^{a)} の各用量及び各年齢層：各群^{b)} 12 例 プラセボ群：各群^{b)} 3 例 第 II / III 相パート： 本剤群：21,999 例 プラセボ群：21,999 例 	<ul style="list-style-type: none"> 第 I 相パート： 本剤 10、20、30 µg、BNT162b1 10、20、30、100 µg のいずれか又はプラセボを 21 日間隔で 2 回筋肉内接種 第 II / III 相パート： 本剤 30 µg 又はプラセボを 21 日間隔で 2 回筋肉内接種 	<ul style="list-style-type: none"> 第 I 相パート： 安全性 忍容性 第 II / III 相パート： 有効性 安全性

a) BNT162b1：SARS-CoV-2 の RBD をコードする mRNA を含有する候補ワクチン

b) 本剤及び BNT162b1 の 3 用量（10、20、30 µg）にそれぞれ 18～55 歳及び 65～86 歳の年齢層のグループ、BNT162b1 100 µg に 18～55 歳のグループが設定された。

7.1 国内第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.1.2：C4591005 試験、実施期間 2020 年 10 月～継続中：データカットオフ日 2021 年 1 月 5 日）

20 歳以上 85 歳以下の日本人健康人を対象（目標例数 160 例：本剤群 120 例、プラセボ群 40 例）に、本剤の安全性、忍容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¹⁹⁾ 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。

¹⁹⁾ 被験者、治験責任医師、治験コーディネーター、治験スタッフ（治験薬調製者及び接種者除く）は盲検とされた。

用法・用量は、治験薬（本剤 30 µg 又はプラセボ）を 21 日間隔で 2 回（Day 1 及び Day 22（許容期間は Day 19～23））、筋肉内接種することとされた。

無作為化された 160 例（本剤群 119 例、プラセボ群 41 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、無作為化された 160 例（本剤群 119 例、プラセボ群 41 例）全例に、1 回以上治験薬が接種され、免疫原性測定結果が得られ、全評価可能免疫原性集団とされた。主要な免疫原性解析対象集団は、評価可能免疫原性集団（事前に規定した期間内に 2 回目の接種を受け、2 回目接種後の免疫原性測定結果が得られた、治験実施計画書からの重大な逸脱がない適格性が確認された集団）と規定されたが、当該集団の結果について、2021 年 1 月 29 日時点で解析中であり、提出されていない。本報告書では既に得られている全評価可能免疫原性集団の結果を示す。

全評価可能免疫原性集団における治験薬 2 回目接種後 1 カ月の SARS-CoV-2 血清中和抗体価の GMT 及び 1 回目接種前に対する 2 回目接種後 1 カ月の GMFR [両側 95%CI] は、本剤群で 489.9 [420.4, 570.9] 及び 48.1 [41.3, 56.0]、プラセボ群で 10.6 [9.8, 11.4] 及び 1.1 [1.0, 1.1] 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関する 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）²⁰⁾ に基づき評価された。

- 反応原性事象（局所反応²¹⁾（注射部位疼痛、発赤及び腫脹）及び全身反応（発熱、疲労、頭痛、悪寒、嘔吐、下痢、筋肉痛及び関節痛）：治験薬各回接種後 7 日間（被験者日誌により収集）
- 有害事象（各回接種 7 日目までに被験者日誌で収集される反応原性事象除く）：治験薬 1 回目接種時から最終接種後 1 カ月まで
- 重篤な有害事象：治験薬 1 回目接種時から最終接種後 12 カ月まで

各回接種後 7 日間に発現した反応原性事象を表 10 に示す。

表 10 治験薬各回接種後 7 日間における反応原性事象（安全性解析対象集団）

	1 回目		2 回目	
	本剤群 (N=119)	プラセボ群 (N=41)	本剤群 (N=116)	プラセボ群 (N=41)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所反応				
注射部位疼痛	103 (86.6)	1 (2.4)	92 (79.3)	0
発赤	16 (13.4)	0	12 (10.3)	0
腫脹	15 (12.6)	0	10 (8.6)	0
全身反応				
発熱	17 (14.3)	0	38 (32.8)	0
疲労	48 (40.3)	4 (9.8)	70 (60.3)	1 (2.4)
頭痛	39 (32.8)	6 (14.6)	51 (44.0)	5 (12.2)
悪寒	30 (25.2)	2 (4.9)	53 (45.7)	1 (2.4)
嘔吐	0	0	1 (0.9)	0
下痢	6 (5.0)	0	6 (5.2)	1 (2.4)
筋肉痛	17 (14.3)	1 (2.4)	19 (16.4)	0
関節痛	17 (14.3)	2 (4.9)	29 (25.0)	0

N=解析対象例数、n=発現例数

²⁰⁾ <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/toxicity-grading-scale-healthy-adult-and-adolescent-volunteers-enrolled-preventive-vaccine-clinical>（最終確認日 2021 年 1 月 21 日）

²¹⁾ 被験者日誌の収集項目に注射部位の硬結は含まれていない。

治験薬各回接種後 7 日間に認められた反応原性事象は表 11 のとおりであった。

表 11 治験薬各回接種後 7 日間における反応原性事象 (安全性解析対象集団)

事象名	接種回	18~55 歳				65~85 歳			
		本剤群			プラセボ群	本剤群			プラセボ群
		10 µg (N=12)	20 µg (N=12)	30 µg (N=12)	(N=9)	10 µg (N=12)	20 µg (N=12)	30 µg (N=12)	(N=9)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
局所反応									
注射部位疼痛	1回目	8 (66.7)	8 (66.7)	11 (91.7)	0	4 (33.3)	7 (58.3)	9 (75.0)	0
	2回目	7 (58.3)	10 (83.3)	10 (83.3)	2 (22.2)	4 (33.3)	7 (58.3)	8 (66.7)	1 (11.1)
発赤	1回目	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0
	2回目	0	0	0	0	0	0	0	0
腫脹	1回目	2 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
	2回目	0	0	0	0	0	0	0	0
全身反応									
発熱	1回目	0	0	2 (16.7)	0	0	0	0	0
	2回目	0	1 (8.3)	2 (16.7)	0	0	0	1 (8.3)	0
疲労	1回目	3 (25.0)	5 (41.7)	5 (41.7)	3 (33.3)	1 (8.3)	4 (33.3)	3 (25.0)	2 (22.2)
	2回目	4 (33.3)	7 (58.3)	9 (75.0)	5 (55.6)	2 (16.7)	6 (50.0)	5 (41.7)	1 (11.1)
頭痛	1回目	4 (33.3)	4 (33.3)	6 (50.0)	3 (33.3)	1 (8.3)	3 (25.0)	0	1 (11.1)
	2回目	3 (25.0)	4 (33.3)	8 (66.7)	1 (11.1)	4 (33.3)	4 (33.3)	3 (25.0)	1 (11.1)
悪寒	1回目	0	0	4 (33.3)	0	0	2 (16.7)	0	0
	2回目	1 (8.3)	5 (41.7)	7 (58.3)	1 (11.1)	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (16.7)	0
嘔吐	1回目	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0
	2回目	1 (8.3)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0
下痢	1回目	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (11.1)
	2回目	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)
筋肉痛	1回目	3 (25.0)	2 (16.7)	3 (25.0)	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	2 (22.2)
	2回目	2 (16.7)	5 (41.7)	7 (58.3)	0	1 (8.3)	1 (8.3)	3 (25.0)	1 (11.1)
関節痛	1回目	1 (8.3)	0	2 (16.7)	0	0	0	0	1 (11.1)
	2回目	1 (8.3)	0	2 (16.7)	0	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (11.1)

N=解析対象例数、n=発現例数

有害事象及び副反応の発現割合は、表 12 のとおりであった。

表 12 治験薬最終接種後 1 カ月までの反応原性事象以外の有害事象及び副反応 (安全性解析対象集団)

	18~55 歳				65~85 歳			
	本剤群			プラセボ群	本剤群			プラセボ群
	10 µg (N=12)	20 µg (N=12)	30 µg (N=12)	プラセボ (N=9)	10 µg (N=12)	20 µg (N=12)	30 µg (N=12)	(N=9)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	4 (33.3)	5 (41.7)	5 (41.7)	2 (22.2)	1 (8.3)	2 (16.7)	3 (25.0)	2 (22.2)
副反応	2 (16.7)	4 (33.3)	3 (25.0)	1 (11.1)	0	1 (8.3)	0	0

N=解析対象例数、n=発現例数

データカットオフ日 (本剤 30 µg 群 : 2020 年 11 月 14 日、その他の接種群 : 2020 年 8 月 24 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 30 µg 群 1 例に末梢神経損傷 (当初は神経炎として報告) が報告され、治験薬との因果関係は否定され、転帰は 2020 年 12 月 16 日時点で未回復であった。

臨床検査値異常について、Grade 3以上の異常変動として、リンパ球数減少が本剤 10 µg 群及び 30 µg 群各 1 例、ビリルビン増加が本剤 10 µg 群 1 例に認められた。いずれも 1 回目接種後 1～3 日に発現し、1 回目接種後 6～8 日までに基準値範囲内に回復した²³⁾。申請者は、本剤接種直後に認められたリンパ球数減少は一過性（接種 6～8 日で回復）であったことから、リンパ球枯渇ではなくリンパ球再分布によるものと考えられ、臨床的意義は低いと判断して、第Ⅱ/Ⅲ相パートでは臨床検査値は検討しないこととしたと説明している。

7.2.2 第Ⅱ/Ⅲ相パート

12 歳以上の健康人を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした無作為化観察者盲検²⁴⁾ プラセボ対照並行群間比較試験が海外 6 カ国（米国、ドイツ、トルコ、ブラジル、アルゼンチン及び南アフリカ）、153 施設で実施された。本試験は当初 18～85 歳健康人を対象として試験開始されたが、より幅広い年齢での評価を行うために、16 歳以上を対象とする計画に変更され（治験実施計画書第 6 版、2020 年 9 月 8 日改定）、その後さらに 12 歳～15 歳を追加する計画に変更された（治験実施計画書第 7 版、2020 年 10 月 6 日改定）。目標例数については、試験開始時は 29,286 例として計画されたが、43,998 例（本剤群及びプラセボ群各 21,999 例）に変更された（治験実施計画書第 6 版、2020 年 9 月 8 日改定）。なお、そのうち 12 歳～15 歳の組入れは最大 2,000 例と設定された。小児に対する開発は別途検討されており、12～15 歳の集団における主要な目的である免疫原性、安全性及び忍容性に関するデータは承認申請時点で得られていない²⁵⁾。そのため、本報告書では 16 歳以上について評価する（本承認申請は 16 歳以上を対象とされている）。

用法・用量は、治験薬（本剤 30 µg 又はプラセボ）を 21 日間隔で 2 回（Day 1 及び Day 22（許容期間は Day 19～23））、筋肉内接種することとされた。被験者は、年齢（12～15 歳、16～55 歳、56 歳以上）で層別され、無作為化された。

安全性について、データカットオフ日（2020 年 11 月 14 日）までに無作為化された 43,548 例のうち、43,449 例に 1 回以上治験薬が接種され、このうち同意を取得していなかった本剤群 1 例を除く 43,448 例（本剤群 21,720 例、プラセボ群 21,728 例）が安全性解析対象集団とされた。また、安全性解析対象集団のうち、被験者日誌が収集された 8,183 例（本剤群 4,093 例、プラセボ群 4,090 例）が反応原性解析対象集団²⁶⁾とされた。

有効性について、データカットオフ日（2020 年 11 月 14 日）までに無作為化された 43,651 例のうち、3,374 例（治験薬未接種又は規定された期間内に 2 回目が接種されなかった 3,111 例、2 回目接種 7 日目までに重大な治験実施計画書の逸脱があった 371 例²⁷⁾、無作為化後に適格性基準に合致しないことが判明した 62 例、同意を取得していなかった 1 例（重複含む））を除く 40,277 例（本剤群 20,033 例、プラセボ群 20,244 例）が有効性評価可能集団²⁸⁾とされ、主要な解析対象集団とされた。

²³⁾ BNT162b1 群では、Grade 3 以上のリンパ球数減少は、18～55 歳集団で 10 µg 群 1 例、20 µg 群 2 例、30 µg 群 1 例、100 µg 群 4 例、65～85 歳集団で 30 µg 群 1 例に認められ、いずれも接種後数日で認められ、数日で回復している。

²⁴⁾ 被験者、治験担当医師、治験コーディネーター、治験スタッフ（治験薬調製者及び接種者除く）は盲検とされた。また、非盲検下での業務が必要となる担当者を除く治験依頼者は盲検とされた。

²⁵⁾ データカットオフ時点で、12～15 歳の年齢層の被験者には本剤 49 例、プラセボ 51 例が接種された。これらの被験者は有効性解析対象集団には含まれるが、安全性解析対象集団には含まれていない。免疫原性については、12～15 歳集団の 16～25 歳集団に対する非劣性を評価することが計画されている。

²⁶⁾ 治験実施計画書において、最初に組み入れられた少なくとも 6,000 例を対象に被験者日誌を収集することが規定されていた。

²⁷⁾ 治験薬接種に関する逸脱 283 例、選択除外基準の逸脱 43 例、データの信頼性に関する逸脱 43 例、併用禁止薬 5 例、検体輸送に関する逸脱 3 例（重複含む）

²⁸⁾ 1 回目接種後 19～42 日に 2 回目の治験薬接種を受け、2 回目接種 7 日目までに治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者と定義された。

有効性について、主要評価項目は、以下の被験者における COVID-19 確定例（1,000 人年あたりの治験薬 2 回目接種後 7 日以降の COVID-19 発症）に基づく VE（VE1 及び VE2）とされた（VE（%）=100×（1-被験者の追跡期間における 1,000 人年あたりの COVID-19 発症率の本剤群とプラセボ群の比（IRR）））。

- VE1：治験薬接種前から 2 回目接種後 7 日以前に SARS-CoV-2 感染歴がない被験者における VE
- VE2：治験薬接種前から 2 回目接種後 7 日以前の SARS-CoV-2 感染歴を問わない被験者における VE

COVID-19 確定例は、COVID-19 が疑われる症状（発熱、新たな咳嗽又は咳嗽の悪化、新たな息切れ又は息切れの悪化、悪寒、新たな筋肉痛又は筋肉痛の悪化、新たな味覚又は嗅覚の消失、咽喉痛、下痢、嘔吐）が 1 つ以上認められ、鼻腔スワブでの核酸増幅検査により SARS-CoV-2 陽性が確認された被験者と定義された。

本試験では、VE1 の評価及び無益性による試験の早期中止を目的とした中間解析が当初 4 回（COVID-19 確定例を少なくとも 32 例、62 例、92 例及び 120 例集積後）計画されていたが、運用上の理由により 1 回目（32 例集積時点）は実施せず、試験実施中に 3 回（COVID-19 確定例を少なくとも 62 例、92 例及び 120 例集積後）に計画変更された（治験実施計画書第 9 版、2020 年 10 月 29 日改定）。真の VE が 30% の場合の試験全体の成功確率を 0.025 未満とするために、中間解析及び最終解析の有効性の評価の基準値（99.5%及び 98.6%）が事前に規定された。

1 回目の中間解析は 94 例集積時点で実施され、当該解析において、真の VE1 が 30%（FDA ガイダンス（Guidance for Industry: Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19）において、統計的な成功基準として VE の第一種の過誤を適切に調整した CI の下限が 30%を上回ることが示されていることに基づき設定）を上回る事後確率（>99.99%）は、事前に規定された有効性の基準（99.5%）を上回った。その後、最終解析として計画された少なくとも 164 例まで、COVID-19 確定例が急速に集積されたことから、2 回目以降の中間解析は実施されなかった。なお、最終解析終了後も盲検性は維持されている。

COVID-19 確定例が 164 例以上に到達した時点（最終解析）における VE1 及び VE2 は表 13 のとおりであった。真の VE1 及び VE2 が 30%を上回る事後確率はいずれも >99.99%であり、事前に規定された有効性の基準（98.6%）を上回った。なお、VE1 及び VE2 の両側 95%CI（Clopper-Pearson 法）はそれぞれ [90.0, 97.9] 及び [89.6, 97.6] であった。

表 13 治験薬 2 回目接種後 7 日以降の COVID-19 発症に対するワクチンの有効性（有効性評価可能集団）^{a)}

		N	COVID-19 確定例	総追跡期間 (1,000 人年)	n	VE [95%信用区間] (%) ^{b)}	事後確率 (VE>30%) ^{b)}
感染歴 ^{c)} なし	本剤群	18,198	8	2,214	17,411	VE1 : 95.0 [90.3, 97.6]	>99.99%
	プラセボ群	18,325	162	2,222	17,511		
感染歴 ^{c)} を問わない	本剤群	19,965	9	2,332	18,559	VE2 : 94.6 [89.9, 97.3]	>99.99%
	プラセボ群	20,172	169	2,345	18,708		

N=解析対象例数、n=追跡期間に寄与している例数

a) HIV 陽性被験者（有効性評価可能集団のうち本剤群 68 例、プラセボ群 72 例）は別途集計することとされ、解析には含まれていない。HIV 陽性被験者の COVID-19 確定例は感染歴を問わず、本剤群、プラセボ群いずれも 0 例であった。

b) 最小情報量のベータ分布（0.700102, 1）を事前分布とした、ベイズ流のベータ二項分布モデルにより算出

c) 治験薬接種前から 2 回目接種後 7 日以前の SARS-CoV-2 感染歴

安全性について、有害事象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関する 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）²⁰⁾ に基づき評価された。安全性解析対象集団におけるデータカットオフ日（2020 年 11 月 4 日）までの観察期間は、2 回目接種から、2 週未満 14.9%（6,483/43,448 例）、2～4 週未満 5.6%（2,433/43,448 例）、4～6 週未満 14.9%（6,474/43,448 例）、6～8 週未満 20.7%（8,991/43,448 例）、8～10 週未満 29.1%（12,625/43,448 例）、10～12 週未満 13.0%（5,662/43,448 例）、12～14 週未満 1.8%（780/43,448 例）であった。

各観察期間は以下のとおりとされた。

<反応原性解析対象集団のみ>

- 反応原性事象（局所反応（注射部位疼痛、発赤及び腫脹）及び全身反応（発熱、疲労、頭痛、悪寒、嘔吐、下痢、筋肉痛及び関節痛））：治験薬各回接種後 7 日間（被験者日誌により収集）

<安全性解析対象集団>

- 有害事象（反応原性解析対象集団で治験薬各回接種 7 日目までに被験者日誌で収集される反応原性事象除く）：治験薬 1 回目接種時から最終接種後 1 カ月
- 重篤な有害事象：治験薬 1 回目接種時から最終接種後 6 カ月

治験薬各回接種後 7 日間に認められた反応原性事象は表 14 のとおりであった。

表 14 治験薬各回接種後 7 日間における反応原性事象（反応原性解析対象集団）

	事象名	1 回目		2 回目	
		本剤群 (N=4,093)	プラセボ群 (N=4,090)	本剤群 (N=3,758)	プラセボ群 (N=3,749)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所反応	注射部位疼痛	3,186 (77.8)	488 (11.9)	2,730 (72.6)	372 (9.9)
	発赤	189 (4.6)	45 (1.1)	243 (6.5)	26 (0.7)
	腫脹	250 (6.1)	32 (0.8)	256 (6.8)	16 (0.4)
全身反応	発熱	111 (2.7)	27 (0.7)	512 (13.6)	14 (0.4)
	疲労	1,700 (41.5)	1,172 (28.7)	2,086 (55.5)	756 (20.2)
	頭痛	1,413 (34.5)	1,100 (26.9)	1,732 (46.1)	735 (19.6)
	悪寒	434 (10.6)	203 (5.0)	1,114 (29.6)	125 (3.3)
	嘔吐	37 (0.9)	37 (0.9)	51 (1.4)	30 (0.8)
	下痢	402 (9.8)	388 (9.5)	356 (9.5)	276 (7.4)
	筋肉痛	738 (18.0)	398 (9.7)	1,260 (33.5)	260 (6.9)
	関節痛	406 (9.9)	247 (6.0)	772 (20.5)	170 (4.5)

N=解析対象例数、n=発現例数 (%)

有害事象及び副反応の発現割合は、本剤群 26.7%（5,770/21,621 例）及び 20.7%（4,484/21,621 例）、プラセボ群 12.2%（2,638/21,631 例）及び 5.1%（1,095/21,631 例）であった。いずれかの群で 1%以上に発現した有害事象及び副反応は表 15 のとおりであった。

表 15 治験薬最終接種後 1 カ月までにいずれかの群で 1%以上に認められた有害事象及び副反応 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副反応	
	本剤群 (N=21,621)	プラセボ群 (N=21,631)	本剤群 (N=21,621)	プラセボ群 (N=21,631)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	5,770 (26.7)	2,638 (12.2)	4,484 (20.7)	1,095 (5.1)
注射部位疼痛	2 440 (11.3)	322 (1.5)	2,437 (11.3)	316 (1.5)
発熱	1,255 (5.8)	68 (0.3)	1,242 (5.7)	57 (0.3)
疲労	1,145 (5.3)	294 (1.4)	1,118 (5.2)	268 (1.2)
悪寒	1,111 (5.1)	100 (0.5)	1,103 (5.1)	89 (0.4)
頭痛	1,084 (5.0)	345 (1.6)	1,012 (4.7)	249 (1.2)
筋肉痛	999 (4.6)	142 (0.7)	971 (4.5)	120 (0.6)
痒痛	507 (2.3)	45 (0.2)	502 (2.3)	37 (0.2)
悪心	238 (1.1)	75 (0.3)	211 (1.0)	50 (0.2)
関節痛	224 (1.0)	89 (0.4)	168 (0.8)	30 (0.1)
下痢	220 (1.0)	166 (0.8)	166 (0.8)	113 (0.5)

N=解析対象例数、n=発現例数

データカットオフ日 (2020 年 11 月 14 日) までに、死亡は本剤群 2 例 (動脈硬化症及び心停止各 1 例)、プラセボ群 4 例 (原因不明 2 例、出血性卒中及び心筋梗塞各 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。

重篤な有害事象は、本剤群 126/21,621 例 (0.6%)、プラセボ群 111/21,631 例 (0.5%) 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 4 例 (リンパ節症、ワクチン投与関連肩損傷、心室性不整脈、背部痛及び神経根の錯感覚を伴う両下肢の疼痛 (MedDRA でコード化されていない事象) 各 1 例) であり、転帰はリンパ節症は未回復、心室性不整脈は回復であり、それ以外の事象は軽快であった。

治験中止に至った有害事象は、本剤群 37/21,621 例 (0.2%)、プラセボ群 30/21,631 例 (0.1%) 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 16 例、プラセボ群 9 例に認められた。盲検下で試験継続中であり、接種群ごとの内訳は示されていないが、計 25 例の内訳 (複数の事象が認められた被験者あり) は、下痢及び頭痛各 3 例、疲労、注射部位疼痛、蕁麻疹及び浮動性めまい各 2 例、注射部位皮膚炎、回転性めまい、注射部位腫脹、ワクチンアレルギー、眼痛、腹部不快感、筋力低下、四肢痛、リンパ節症、心拍数不整、筋肉痛、口の錯感覚、悪心、頻脈、悪寒、発熱、腹痛、寝汗、片耳難聴、妊娠時曝露及びうつ病各 1 例、コード化されていない事象 2 例 (ワクチンによる上半身発赤、疲労) であった。転帰はリンパ節症及びうつ病各 1 例は未回復、妊娠時曝露 1 例は転帰不明であり、その他は回復又は軽快であった。

なお、HIV 陽性被験者は主要な安全性解析には含まれず、HIV 陽性被験者の安全性評価は探索的な解析とされた。HIV 陽性被験者での有害事象及び副反応の発現割合は本剤群 13.1% (13/99 例) 及び 10.1% (10/99 例)、プラセボ群 10.3% (10/97 例) 及び 0 例であった。

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

COVID-19 の世界的な流行下において、迅速な SARS-CoV-2 ワクチンの開発が求められており、その加速化のために ICMRA²⁹⁾、WHO³⁰⁾、各国の規制当局³¹⁾ は開発についてのガイダンス等を公表している。本邦では機構が、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」³²⁾ を公表し、臨床試験に関しては主に以下の考え方を提示している。

- 感染症予防ワクチンの有効性は、原則として発症予防効果を主要評価項目として評価を行うものであり、COVID-19 の発症予防効果について代替となる評価指標が明らかになっていない現状においては、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。
- SARS-CoV-2 については、COVID-19 の流行の程度が国・地域によって異なること、ウイルス株が地理的・時間的条件によって異なっていく可能性があること、また、COVID-19 が重症化する患者の割合が国・地域によって大きく異なり、その背景については様々な検討がなされていることを踏まえると、SARS-CoV-2 ワクチンのベネフィット・リスクの判断については、各国・地域の状況によって異なる可能性がある。その他、民族的要因の差が SARS-CoV-2 ワクチンの有効性及び安全性に影響することも考えられる。そのため、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、必要性が高いと考える。
- 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。

申請者は、本剤の国内臨床試験の計画時点で、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試験を実施中であったこと、本邦の COVID-19 の流行状況を踏まえると発症予防効果を評価することを目的とした国内臨床試験の実施は実施可能性の観点から困難であったことから、国内では免疫原性及び安全性を確認する国内臨床試験を計画・実施した。海外第 I / II / III 相試験 (海外 C4591001 試験) 及び国内第 I / II 相試験 (国内 C4591005 試験) を評価資料として、本申請における臨床データパッケージを構築した。

機構は、現時点で COVID-19 の発症予防効果の代替となる評価指標が明らかになっておらず、発症予防効果と免疫原性との関連は明確ではないものの、迅速な SARS-CoV-2 ワクチンの開発が求められている状況等を考慮すると、本剤の有効性については、海外の検証的試験 (海外 C4591001 試験) の成績に基づき評価し、それに加えて国内臨床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こととした。

²⁹⁾ 「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)

³⁰⁾ 「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」

³¹⁾ 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

³²⁾ <https://www.pmda.go.jp/files/000236327.pdf> (最終確認日 2021 年 1 月 21 日)

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 C4591001 試験成績から本剤の COVID-19 発症予防効果は示され、海外 C4591001 試験及び国内 C4591005 試験で得られた免疫原性データの結果から、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及び SARS-CoV-2 変異株に対する有効性については、現時点で得られている情報からは不明であることから、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。

以上の機構の判断については専門協議で議論する。

7.R.2.1 有効性の評価項目について

本剤の有効性の評価項目について、申請者は以下のように説明している。

本剤の開発における主要な臨床試験である海外 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートでは、主要な有効性評価として治験薬2回目接種後7日以降に認められた COVID-19 確定例に基づき VE を推定した。COVID-19 確定例は、以下の臨床症状を一つ以上認め、鼻咽頭スワブ検体の核酸増幅検査により、SARS-CoV-2 感染陽性と判定された患者と定義した。

臨床症状：発熱、新たな咳嗽又は咳嗽の悪化、新たな息切れ又は息切れの悪化、悪寒、新たな筋肉痛又は筋肉痛の悪化、新たな味覚又は嗅覚の消失、咽喉痛、下痢、嘔吐

この定義は、FDA ガイダンス（Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19: Guidance for Industry³³⁾）で推奨されている 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³⁴⁾と矛盾ないと考え。なお、FDA ガイダンスの COVID-19 の臨床症状には、上述の他、疲労、頭痛、鼻閉・鼻汁、悪心が含まれるが、これらは COVID-19 の特異性に欠けると考え、海外 C4591001 試験の主要な有効性評価に用いる COVID-19 確定例の定義には含めなかった。

また、主要な有効性評価における COVID-19 確定例の評価期間を「2 回目接種後 7 日目以降」と設定した根拠としては、海外 C4591001 試験の第Ⅰ相パートで SARS-CoV-2 血清中和抗体価は 2 回目接種後 7 日以降に顕著に高値となったことから（表 16）、COVID-19 の発症予防において中和抗体が重要と仮定し、2 回目接種後 7 日以降に本剤の効果が発揮されるであろうと考え、第Ⅱ/Ⅲ相パートの主要評価項目の評価期間として設定した。

³³⁾ <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19> (最終確認日：2021 年 1 月 21 日)

³⁴⁾ 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、以下の臨床症状を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

表 16 SARS-CoV-2 血清中和抗体価 (50%中和抗体価) (海外 C4591001 試験第 I 相パート、評価可能免疫原性集団)

	18~55 歳			65~85 歳		
	本剤 10 µg (N=11)	本剤 20 µg (N=12)	本剤 30 µg (N=12)	本剤 10 µg (N=12)	本剤 20 µg (N=12)	本剤 30 µg (N=11)
	GMT [両側 95%CI]	GMT [両側 95%CI]	GMT [両側 95%CI]	GMT [両側 95%CI]	GMT [両側 95%CI]	GMT [両側 95%CI]
1 回目接種前	10.0 [10.0, 10.0]	10.0 [10.0, 10.0]	10.0 [10.0, 10.0]	10.0 [10.0, 10.0]	10.0 [10.0, 10.0]	10.0 [10.0, 10.0]
1 回目接種後 21 日目	16.6 [9.8, 27.9]	18.9 [11.1, 32.3]	14.4 [10.1, 20.4]	10.0 [10.0, 10.0]	10.0 [10.0, 10.0]	12.0 [9.0, 16.0]
2 回目接種後 7 日目	169 [102, 278]	363 [257, 512]	361 [237, 549] ^{a)}	79.3 [50.6, 125]	79.3 [40.9, 154]	156 [80.4, 302]
2 回目接種後 14 日目	109 [54.7, 217]	292 [179, 476]	162 [109, 239] ^{b)}	111 [81.0, 152] ^{a)}	73.7 [32.8, 166] ^{a)}	214 [106, 433] ^{a)}
2 回目接種後 1 カ月	105 [65.1, 171]	252 [144, 441] ^{a)}	144 [104, 199] ^{a)}	69.6 [43.0, 113]	49.6 [23.1, 107] ^{a)}	152 [81.2, 286] ^{a)}

N=解析対象例数

a) 測定結果が得られた例数は 11 例、b) 測定結果が得られた例数は 9 例
抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値を用いた

機構は、海外 C4591001 試験で設定された評価項目に基づき、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。なお、海外 C4591001 試験は SARS-CoV-2 の感染予防効果を評価する試験計画ではないことに留意する必要があると考える。

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、申請者は以下のように説明している。

① 海外臨床試験成績について

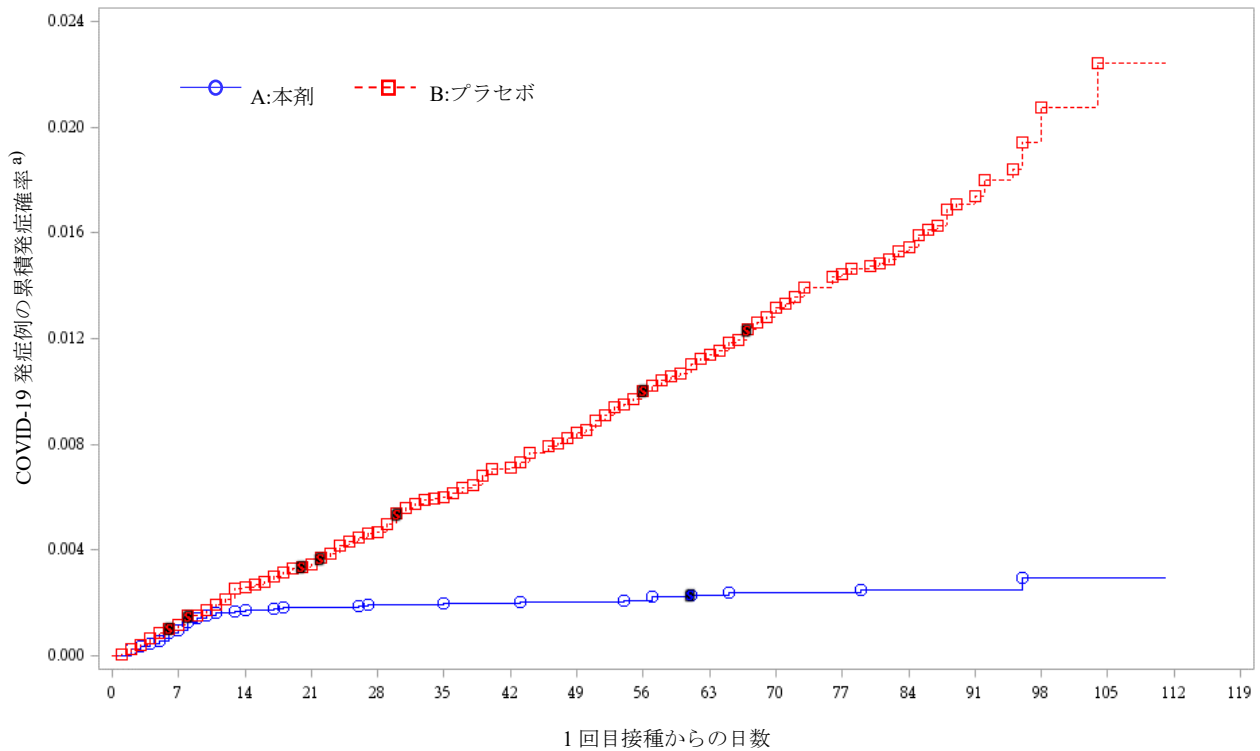
海外 C4591001 試験の第 II/III 相パートにおいて、主要評価項目である有効性評価可能集団における VE1 (治験薬接種前から 2 回目接種後 7 日以内に SARS-CoV-2 感染歴がない被験者における VE) 及び VE2 (治験薬接種前から 2 回目接種後 7 日以前の SARS-CoV-2 感染歴を問わない被験者における VE) [95%信用区間] は、それぞれ 95.0 [90.3, 97.6] % 及び 94.6 [89.9, 97.3] % であった。真の VE1 及び VE2 が 30% を上回る事後確率はいずれも >99.99% であり、事前に規定された最終解析時の有効性の基準 (98.6%) を上回った。なお、VE1 及び VE2 の両側 95%CI (Clopper-Pearson 法) は、それぞれ [90.0, 97.9] 及び [89.6, 97.6] であった。また、全有効性評価集団における VE1 及び VE2 [95%信用区間] は、それぞれ 95.2 [90.6, 97.7] % 及び 94.8 [90.2, 97.4] % であり、両側 95%CI (Clopper-Pearson 法) はそれぞれ [90.3, 98.0] 及び [89.9, 97.7] であった。

主要な解析においては、治験薬 2 回目接種後 7 日以前の COVID-19 発症例が含まれていないことから、治験薬を 1 回以上接種されたすべての被験者を対象として、治験薬 1 回目接種以降に発症した COVID-19 確定例について検討した。COVID-19 発症時期別の VE を表 17、COVID-19 の累積発症確率を図 2 に示す。この結果、治験薬 1 回目接種後から約 14 日後までの COVID-19 の累積発症確率は本剤群とプラセボ群で同様に推移しており、2 回目接種以降で本剤群の COVID-19 発症予防効果が期待できると考えられた。

表 17 治験薬 1 回目接種以降の COVID-19 確定例に基づく VE (治験薬を 1 回以上接種されたすべての被験者)

		本剤群	プラセボ群	VE [両側 95%CI] (%) ^{a)}
解析対象例数		21,669 例	21,686 例	
総追跡期間 (1,000 人年)		4.015	3.982	
COVID-19 確定例 (発症時期別)	全期間 (1 回目接種以降)	50 例	275 例	82.0 [75.6, 86.9]
	1 回目接種から 2 回目接種前まで	39 例	82 例	52.4 [29.5, 68.4]
	2 回目接種から 2 回目接種後 6 日まで	2 例	21 例	90.5 [61.0, 98.9]
	2 回目接種後 7 日以降	9 例	172 例	94.8 [89.8, 97.6]

a) Clopper-Pearson 法



No. with events/No. at risk

A: 0/21314 21/21230 37/21054 39/20481 41/19314 42/18377 42/17702 43/17186 44/15464 47/14038 48/12169 48/9591 49/6403 49/3374 50/1463 50/398 50/0
 B: 0/21258 25/21170 55/20970 73/20366 97/19209 123/18218 143/17578 166/17025 192/15290 212/13876 235/11994 249/9471 257/6294 267/3301 274/1449 275/398 275/0

図 2 COVID-19 確定例の累積状況 (治験薬を 1 回以上接種されたすべての被験者)

各群の黒塗りの点は重症例 (本剤群 1 例、プラセボ群 9 例) を示す (症例の重なりあり)

a) Kaplan-Meier 法

部分集団での有効性は表 18（感染歴なし集団）及び表 19（感染歴を問わない集団）のとおりである。

表 18 治験薬 2 回目接種後 7 日以降の COVID-19 発症に対するワクチンの有効性・部分集団解析
（有効性評価可能集団、感染歴なし）^{a)}

	本剤群				プラセボ群				VE1 [両側 95%CI (%) ^{b)}	
	N (%)	COVID-19 確定例	総追跡期間 (1,000 人年)	n	N (%)	COVID-19 確定例	総追跡期間 (1,000 人年)	n		
全体	18,198	8	2.214	17,411	18,325	162	2.222	17,511	95.0 [90.0, 97.9]	
年齢	16-19 歳	245 (1.3)	0	0.022	218	266 (1.5)	5	0.024	244	100 [-19.0, 100.0]
	20-55 歳	10,148 (55.8)	5	1.212	9,679	10,200 (55.7)	109	1.215	9,711	95.4 [88.9, 98.5]
	16-55 歳	10,393 (57.1)	5	1.234	9,897	10,466 (57.1)	114	1.239	9,955	95.6 [89.4, 98.6]
	56 歳以上	7,759 (42.6)	3	0.980	7,500	7,817 (42.7)	48	0.983	7,543	93.7 [80.6, 98.8]
	16-17 歳	66 (0.4)	0	0.002	52	68 (0.4)	0	0.003	55	NE
	18-64 歳	14,107 (77.5)	7	1.703	13,497	14,180 (77.4)	143	1.708	13,563	95.1 [89.6, 98.1]
	65 歳以上	3,979 (21.9)	1	0.508	3,848	4,035 (22.0)	19	0.511	3,880	94.7 [66.7, 99.9]
性別	男性	9,288 (51.0)	3	1.124	8,875	9,188 (50.1)	81	1.108	8,762	96.4 [88.9, 99.3]
	女性	8,910 (49.0)	5	1.090	8,536	9,137 (49.9)	81	1.114	8,749	93.7 [84.7, 98.0]
人種	白人	15,091 (82.9)	7	1.889	14,504	15,283 (83.4)	146	1.903	14,670	95.2 [89.8, 98.1]
	黒人又は アフリカ系 アメリカ人	1,594 (8.8)	0	0.165	1,502	1,585 (8.6)	7	0.164	1,486	100 [31.2, 100.0]
	その他 ^{c)}	1,513 (8.3)	1	0.160	1,405	1,457 (8.0)	9	0.155	1,355	89.3 [22.6, 99.8]
	アジア人	815 (4.5)	1	0.092	764	809 (4.4)	4	0.093	769	74.6 [-156.6, 99.5]
実施国	アルゼンチン	2,558 (14.1)	1	0.351	2,545	2,538 (13.8)	35	0.346	2,521	97.2 [83.3, 99.9]
	ブラジル	1,231 (6.8)	1	0.119	1,129	1,222 (6.7)	8	0.117	1,121	87.7 [8.1, 99.7]
	アメリカ	14,013 (77.0)	6	1.732	13,359	14,178 (77.4)	119	1.747	13,506	94.9 [88.6, 98.2]
リスク ^{d)}	有り	8,388 (46.1)	4	1.025	8,030	8,396 (45.8)	86	1.025	8,029	95.3 [87.7, 98.8]
	無し	9,810 (53.9)	4	1.189	9,381	9,929 (54.2)	76	1.197	9,482	94.7 [85.9, 98.6]

N=解析対象例数、n=追跡期間に寄与している例数

a) HIV 陽性被験者（有効性評価可能集団のうち本剤群 68 例、プラセボ群 72 例）は別途集計することとされ、解析には含まれていない。

b) Clopper-Pearson 法

c) アメリカインディアン、アラスカ出身者、アジア人、ネイティブハワイアン、その他の太平洋諸島人、多民族、又は人種の報告なし

d) 併存疾患（Charlson Comorbidity Index に示される状態）又は肥満（BMI 30 kg/m²以上）をリスクと定義

表 19 治験薬 2 回目接種後 7 日以降の COVID-19 発症に対するワクチンの有効性・部分集団解析
(有効性評価可能集団、感染歴を問わない)^{a)}

	本剤群 (例)				プラセボ群 (例)				VE2 [両側 95%CI (%) ^{b)}	
	N (%)	COVID-19 確定例	総追跡期間 (1,000 人年)	n	N (%)	COVID-19 確定例	総追跡期間 (1,000 人年)	n		
全体	19,965	9	2,332	18,559	20,172	169	2,345	18,708	94.6 [89.6, 97.6]	
年齢	16-19 歳	287 (1.4)	0	0.024	242	300 (1.5)	6	0.025	266	100 [8.1, 100.0]
	20-55 歳	11,251 (56.4)	6	1.286	10,411	11,391 (56.5)	114	1.292	10,472	94.7 [88.1, 98.1]
	16-55 歳	11,538 (57.8)	6	1.309	10,653	11,691 (58.0)	120	1.317	10,738	95.0 [88.7, 98.2]
	56 歳以上	8,379 (42.0)	3	1.022	7,892	8,434 (41.8)	49	1.028	7,956	93.8 [80.9, 98.8]
	16-17 歳	77 (0.4)	0	0.003	58	76 (0.4)	1	0.003	61	100 [-3969.9, 100.0]
	18-64 歳	15,549 (77.9)	8	1.799	14,443	15,735 (78.0)	149	1.811	14,566	94.6 [89.1, 97.7]
	65 歳以上	4,291 (21.5)	1	0.530	4,044	4,314 (21.4)	19	0.532	4,067	94.7 [66.8, 99.9]
性別	男性	10,197 (51.1)	4	1.183	9,457	10,093 (50.0)	85	1.170	9,342	95.3 [87.6, 98.8]
	女性	97,68 (48.9)	5	1.149	9,102	10,079 (50.0)	84	1.176	9,366	93.9 [85.2, 98.1]
人種	白人	16,362 (82.0)	7	1.975	15,294	16,597 (82.3)	153	1.990	15,473	95.4 [90.3, 98.2]
	黒人又は アフリカ系ア メリカ人	1,916 (9.6)	0	0.187	1,758	1,926 (9.5)	7	0.188	1,758	100 [30.4, 100.0]
	その他 ^{c)}	1,687 (8.4)	2	0.170	1,507	1,649 (8.2)	9	0.167	1,477	78.2 [-5.4, 97.7]
	アジア系	880 (4.4)	1	0.095	796	882 (4.4)	4	0.097	808	74.4 [-158.7, 99.5]
実施 国	アルゼンチン	2,683 (13.4)	1	0.366	2,664	2,710 (13.4)	36	0.367	2,684	97.2 [83.5, 99.9]
	ブラジル	1,429 (7.2)	2	0.134	1,274	1,424 (7.1)	8	0.132	1,257	75.4 [-23.5, 97.5]
	アメリカ	15,259 (76.4)	6	1.816	14,141	15,443 (76.6)	124	1.830	14,287	95.1 [89.1, 98.2]
リス ク ^{d)}	有り	366 (1.8)	0	0.015	362	368 (1.8)	1	0.015	363	100 [-3818.9, 100.0]
	無し	9,210 (46.1)	4	1.083	8,584	9,242 (45.8)	87	1.084	8,609	95.4 [87.8, 98.8]

N=解析対象例数、n=追跡期間に寄与している例数

- a) HIV 陽性被験者 (有効性評価可能集団のうち本剤群 68 例、プラセボ群 72 例) は別途集計することとされ、解析には含まれていない。
b) Clopper-Pearson 法
c) アメリカインディアン、アラスカ出身者、アジア人、ネイティブハワイアン、その他の太平洋諸島人、多民族、又は人種の報告なし
d) 併存疾患 (Charlson Comorbidity Index に示される状態) 又は肥満 (BMI 30 kg/m²以上) をリスクと定義

人種別の「その他」(VE1 : 89.3%及び VE2 : 78.2%) 及び国別の「ブラジル」(VE1 : 87.7%及び VE2 : 75.4%) で、他の集団より VE が低かった。

また、COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる被験者³⁵⁾ に対する有効性を検討するために、併存疾患 (Charlson Comorbidity Index に示される状態) 又は肥満 (BMI 30 kg/m²以上) をリスクと定義し、事後的に解析した。リスク有無別の VE1 は、リスク有 (95.3%) 及びリスク無 (94.7%) であり、年齢ごとのリスク有無別の解析でも結果は同様であった。

以上の部分集団解析の結果、他の集団よりも VE が低い集団が一部認められたが、本試験における COVID-19 確定例が少なく、臨床的に意味のある差ではないと考えた。

³⁵⁾ 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き (第 4.1 版) (<https://www.mhlw.go.jp/content/000712473.pdf> (最終確認日 2021 年 1 月 21 日)) では、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、2 型腎臓病、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。

なお、国内 C4591005 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、関連する報告は認められていない（データカットオフ日 2021 年 1 月 5 日）。

② 免疫原性について

海外 C4591001 試験の第Ⅱ相パート（第Ⅱ/Ⅲ相パートの最初に組み入れられた約 360 例に該当）の評価可能免疫原性集団及び 2 回接種全評価免疫原性集団における中和抗体価の結果は表 20 のとおりであった。また、国内 C4591005 試験において、主要な免疫原性解析対象集団である評価可能免疫原性集団の結果は、2021 年 1 月 29 日時点で解析中であるため、既に得られている全評価免疫原性集団の結果を表 21 に示す。各集団の定義は以下のとおりである。

<海外 C4591001 試験>

- 評価可能免疫原性集団：
無作為化され、事前に規定された期間内に治験薬の 2 回接種を受け、事前に規定された期間内に採血された検体において 1 つ以上の有効かつ確定的な免疫原性測定結果が得られ、治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者集団
- 2 回接種全評価免疫原性集団：
無作為化され、1 回以上治験薬が接種され、2 回目接種後の免疫原性測定結果が得られた被験者集団

<国内 C4591005 試験>

- 評価可能免疫原性集団：
無作為化され、治験薬を事前に規定された期間内に 2 回接種を受け、2 回目接種後の免疫原性測定結果が得られた、治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者集団
- 全評価免疫原性集団：
無作為化され、1 回以上治験薬が接種され、免疫原性の測定結果が得られた被験者集団

表 20 治験薬 2 回目接種後 1 カ月の SARS-CoV-2 血清中和抗体価（50%中和抗体価）（海外 C4591001 試験 第Ⅱ相パート）

			N	GMT [両側 95%CI] (2 回目接種後 1 カ月)	GMFR [両側 95%CI] (2 回目接種後 1 カ月 / 1 回目接種前)
評価可能 免疫原性集団	本剤群	全年齢	167	316.1 [275.6, 362.6]	31.1 [27.2, 35.5] ^{b)}
		18 ^{a)} ~55 歳	80	399.4 [342.1, 466.2]	39.4 [34.0, 45.6]
		56~85 歳	87	255.0 [205.7, 316.0]	24.9 [20.2, 30.9] ^{c)}
	プラセボ群	全年齢	167	10.6 [10.0, 11.3]	1.0 [1.0, 1.1]
2 回接種全評 価免疫原性集 団	本剤群	全年齢	176	320.3 [279.8, 366.6]	31.4 [27.5, 35.7] ^{d)}
		18 ^{a)} ~55 歳	85	389.3 [334.1, 453.7]	38.4 [33.2, 44.4]
		56~85 歳	91	266.9 [215.3, 330.8]	25.9 [21.0, 31.9] ^{e)}
	プラセボ群	全年齢	176	10.6 [10.0, 11.3]	1.0 [1.0, 1.1]
回復者血清 ^{f)}			319	—	

N=解析対象例数。抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた

a) 第Ⅱ相パートの組入れ時点では、18 歳以上が対象であった、b) 166 例、c) 86 例、d) 175 例、e) 90 例、f) PCR 検査により SARS-CoV-2 陽性が確認された日から 14 日後以上経過し、無症状となったドナー 33 例から採取された血清

表 21 治験薬 2 回目接種後 1 カ月の SARS-CoV-2 血清中和抗体価（50%中和抗体価）（国内 C4591005 試験）

			N	GMT [両側 95%CI] (2 回目接種後 1 カ月)	GMFR [両側 95%CI] (2 回目接種後 1 カ月 / 1 回目接種前)
全評価 免疫原性集団	本剤群	全年齢	119	489.9 [420.4, 570.9]	48.1 [41.3, 56.0]
		20~64 歳	97	523.5 [442.0, 619.9]	51.2 [43.3, 60.6]
		65~85 歳	22	365.6 [254.6, 525.0]	36.6 [25.5, 52.5]
	プラセボ群	全年齢	41	10.6 [9.8, 11.4] ^{a)}	1.1 [1.0, 1.1] ^{a)}

N=解析対象例数。抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた

a) 免疫原性測定用の検体送付時に 2 回目接種後 1 カ月時の来院が終了していなかった 1 例を除いた 40 例の解析結果

以上の結果、いずれの試験でも2回目接種後1カ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価のGMT及び1回目接種前に対する2回目接種後1カ月のGMFRは、プラセボ群と比較し、本剤群で顕著に高値であった。いずれの試験でも、高年齢層（56～85歳又は65～85歳）の被験者で非高年齢層（16～55歳又は20～64歳）よりもGMT及びGMFRが低かったが、海外C4591001試験における年齢別のVEはいずれの年齢層でも同様であった（表20及び表21参照）。

なお、海外C4591001試験及び国内C4591005試験では治験薬2回目接種後1カ月より後のデータは得られていないが、別の海外第I相試験（BNT162-01試験、CTD 5.3.5.1.2）では、18～55歳の集団で2回目接種後63日時点のデータが得られており、その結果、SARS-CoV-2血清中和抗体価の維持が確認され、GMTはCOVID-19回復者血清の1.3～1.9倍であった。

③ 日本人における有効性について

免疫原性の結果について、国内C4591005試験のSARS-CoV-2血清中和抗体価のGMT及びGMFRは海外C4591001試験と同程度以上の値であった（表20及び表21）。

COVID-19発症予防効果と中和抗体価の関連について、海外C4591001試験の本剤群でのCOVID-19発症例は21,669例中9例であり、当該結果からCOVID-19発症予防効果と中和抗体価の関連を検討することは困難であり、公表文献等の情報を踏まえても現時点では完全には確立していない。しかしながら、国内C4591005試験の日本人被験者で、海外C4591001試験と同様のSARS-CoV-2血清中和抗体価の上昇が認められていること、複数の国、人種、民族が組み入れられた海外C4591001試験において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C4591001試験と同様の本剤の有効性は期待できると考える。

なお、COVID-19発症予防効果と中和抗体価の関連については今後も検討を行う。

機構は、7.R.1に記載のとおり、本剤の有効性は、海外の検証的試験（海外C4591001試験）の成績に基づき評価し、それに加えて国内臨床試験成績から日本人の免疫原性を確認することで、日本人における有効性を評価することとした。また、国内C4591005試験の免疫原性の主要な解析対象集団である評価可能免疫原性集団の結果は2021年1月29日時点で解析中であるが、本剤の緊急性に鑑み、既に提出されている全評価免疫原性集団の結果を用いて検討することとした。機構は、本申請で提出された資料から、以下を確認した。

- 海外C4591001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こと。
 - 海外C4591001試験で組み入れられた被験者の人種及び国に偏り（解析対象のうち、白人が82.8%、米国が77.0%）が認められるものの、試験で検討されている範囲では人種及び国別のCOVID-19発症予防効果に顕著な差は認められていないこと。
 - 国内C4591005試験の結果から、本剤接種後のSARS-CoV-2血清中和抗体価は、本剤接種前及びプラセボ群と比較して上昇していること。また、海外C4591001試験の結果との比較について、試験間比較であり、集団の定義も異なることから、結果の解釈には留意が必要であるものの、国内C4591005試験の全評価免疫原性集団での血清中和抗体価は、海外C4591001試験の評価可能免疫原性集団及び2回接種全評価免疫原性集団のいずれと比較しても、同程度以上の値であること。
- 以上を踏まえると、日本人においても本剤の有効性が期待できると考える。

ただし、海外 C4591001 試験成績において、本剤の長期の有効性に関する情報は現時点で得られておらず、海外 C4591001 試験及び国内 C4591005 試験は、製造販売後も継続予定であり、これらの被験者については観察期間終了まで引き続き観察することが適切と考える。また、製造販売後に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。

なお、COVID-19 発症予防効果と中和抗体価の関連について、今後新たな知見が得られた場合には、追加的な検討の必要性も含めて、適切に対応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

本剤の 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。

本剤の COVID-19 の重症化抑制効果を評価するため、海外 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートで、2 回目接種後 7 日以降の COVID-19 確定例のうち、重症例の発生状況を検討した。重症例は、FDA ガイダンス（Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19: Guidance for Industry³⁶⁾）の基準に従い、以下の一つ以上の状態が認められることと規定した。

- 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（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

有効性評価可能集団のうち、治験薬 2 回目接種 7 日目以前に SARS-CoV-2 感染歴がない被験者において、COVID-19 の重症例は、本剤群 1 例、プラセボ群 3 例に認められ、VE1 [95%信用区間] は 66.4 [-124.8, 96.3] %であった。真の VE1 が 30%を上回る事後確率は 74.29%であり、事前に規定した成功基準（98.6%）を満たさなかった。治験薬 2 回目接種 7 日目以前に SARS-CoV-2 感染歴の有無を問わない被験者でも結果は同様であった（VE2 [95%信用区間] : 66.3 [-125.5, 96.3] %）。なお、治験薬を 1 回以上接種されたすべての被験者における治験薬 1 回目接種以降の COVID-19 の重症例は、本剤群 1 例、プラセボ群 9 例であり、VE [両側 95%CI] は 88.9 [20.1, 99.7] %であった。

以上の結果からは本剤の COVID-19 の重症化抑制効果は確認できていないが、これは COVID-19 の重症例が少なかったことに起因すると考えられた。

機構は、申請者の説明を了承し、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、必要に応じて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。

³⁶⁾ <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19> (最終確認日: 2021 年 1 月 21 日)

7.R.2.4 変異株に対する有効性について

機構は、変異株に対する有効性について、以下のように考える。

2020年12月以降、英国や南アフリカ等、世界各地で新たな変異株が報告され、本邦を含む各国でも確認されている。これらは、本申請に際して提出された臨床試験実施時期における流行株とは異なる株であり(3.R.2参照)、これらの変異株に対する本剤の有効性は臨床試験では検討されていないと考える。非臨床薬理での検討は3.R.2に記載のとおりであり、今後も変異株の発現状況及び流行状況に注視し、非臨床での検討も含め、本剤の有効性については引き続き情報収集し、適宜、状況に応じた対応を検討する必要がある。

7.R.3 安全性について

機構は、本剤の安全性について、以下のように判断した。

提出された資料における本剤の安全性情報は、海外C4591001試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートでは2回目接種後1~3カ月を中心とするデータ(観察期間が2回目接種後4週以上12週未満の被験者の割合は77.7%(33,752/43,448例))及び国内C4591005試験では2回目接種後1カ月のデータであり、現時点で本剤接種後長期の十分な安全性データは得られていないことには留意が必要である。その上で、提出された資料に基づき以下の検討を行った結果、現時点で本剤の承認の可否に影響する重大な懸念は認められていない。

以下の情報については製造販売後に情報収集を行い、本剤の情報については、継続中の臨床試験や海外の情報を含め、速やかに情報収集し、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と考える。

- 本剤接種後の長期の安全性
- COVID-19の重症化リスクとなる基礎疾患及び背景を有する被接種者の安全性
- 本剤の疾患増強リスク

以上の機構の判断については専門協議で議論する。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

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。

① 有害事象について

海外C4591001試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートでは、最初に組み入れられた8,214例(本剤群4,108例、プラセボ群4,106例)について、事前に規定した局所反応(注射部位疼痛、発赤及び腫脹)及び全身反応(発熱、疲労、頭痛、悪寒、嘔吐、下痢、筋肉痛及び関節痛)を、治験薬各回接種後7日間、被験者日誌により重点的に収集し、これらを反応原性事象として解析した。結果は表22のとおりであり、本剤群の多くの被験者で1回目又は2回目接種後7日間のいずれかに、局所反応及び全身反応が認められ(それぞれ84.7%及び77.4%)、発現割合はいずれもプラセボ群よりも高かった。各事象の発現割合は、嘔吐及び下痢は本剤群とプラセボ群で同程度であったが、それ以外は本剤群でプラセボ群よりも高く、また、本剤群ではほとんどの事象が10%以上に認められた。Grade3以上が1%以上に認められた事象は、疲労、頭痛、筋肉痛、悪寒、注射部位疼痛であった。発熱(38℃以上)はGrade分類されていないが、本剤群の体温別の発現割合は38.0~38.4℃は9.2%(378例)、38.5~38.9℃は4.1%(167例)、39.0~40.0℃は0.9%(35例)、40.0℃超は0.0%(2例)であった。

表 22 治験薬 1 回目又は 2 回目接種後 7 日間における反応原性事象
(反応原性解析対象集団、海外 C4591001 試験第II/III相パート)

事象名	全体		Grade 3 以上		
	本剤群 (N=4,108)	プラセボ群 (N=4,106)	本剤群 (N=4,108)	プラセボ群 (N=4,106)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
局所反応	全体	3,481 (84.7)	748 (18.2)	—	—
	注射部位疼痛	3,455 (84.1)	700 (17.0)	59 (1.4)	2 (0.0)
	発赤	389 (9.5)	64 (1.6)	27 (0.7)	6 (0.1)
	腫脹	430 (10.5)	42 (1.0)	17 (0.4)	4 (0.1)
全身反応	全体	3,181 (77.4)	2,255 (54.9)	—	—
	発熱 ^{a)}	582 (14.2)	38 (0.9)	— ^{a)}	— ^{a)}
	疲労	2,585 (62.9)	1,461 (35.6)	172 (4.2)	26 (0.6)
	頭痛	2,265 (55.1)	1,402 (34.1)	98 (2.4)	40 (1.0)
	悪寒	1,312 (31.9)	289 (7.0)	71 (1.7)	3 (0.1)
	嘔吐	84 (2.0)	62 (1.5)	5 (0.1)	1 (0.0)
	下痢	644 (15.7)	576 (14.0)	12 (0.3)	7 (0.2)
	筋肉痛	1,573 (38.3)	549 (13.4)	74 (1.8)	9 (0.2)
	関節痛	968 (23.6)	360 (8.8)	34 (0.8)	6 (0.1)

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 38℃以上。Grade 分類されていない

局所反応は多くが治験薬接種当日～3 日目に認められ、一部約 1 カ月間持続した症例や転帰不明の症例もあるが、ほとんどが 1～2 日後に消失した。全身反応は多くが治験薬接種 2～3 日目に認められ、一部約 1 カ月間持続した症例や転帰不明の症例もあるが、ほとんどが 1 日後に消失した。

なお、治験薬接種に伴う症状の治療に対する解熱鎮痛剤の使用は許容されており（予防投与は許容されない）、解熱鎮痛剤を 1 回以上使用した被験者は本剤群 46.5%（1,909 例）、プラセボ群 19.7%（810 例）であった。

治験薬最終接種後 1 カ月までの有害事象（反応原性解析対象集団における治験薬各回接種後 7 日間の被験者日誌で収集された反応原性事象除く）の発現割合は、本剤群 26.7%（5,770/21,621 例）、プラセボ群 12.2%（2,638/21,631 例）であった。本剤群の 1%以上に認められた有害事象は、注射部位疼痛、発熱、疲労、悪寒、頭痛、筋肉痛、疼痛、悪心、関節痛及び下痢であり、疼痛以外は反応原性事象として規定した事象であり、これらの事象の多くが接種後 7 日間に認められ、本剤との因果関係ありと判断された（7.2.2、表 15 参照）。

MedDRA 器官別大分類「神経系障害」に分類される有害事象は本剤群 5.9%（1,277/21,621 例）、プラセボ群 2.3%（501/21,631 例）（以下、同順）に認められ、事象別の発現割合は、頭痛（5.0%、1.6%）、浮動性めまい（0.3%、0.2%）、錯感覚（0.1%、0.1%）、片頭痛（0.1%、0.0%）、嗜眠（0.1%、0.0%）等であった³⁷⁾。ギラン・バレー症候群及び急性散在性脳脊髄炎は認められなかった。なお、顔面麻痺については 7.R.3.3 項に記載する。

³⁷⁾ その他に発現割合 0.1%未満の有害事象として、本剤群では坐骨神経痛 9 例、傾眠、味覚不全、失神及び失神寸前の状態各 8 例、緊張性頭痛及び振戦 7 例、脳血管発作、嗅覚錯誤、くも膜下出血、顔面麻痺及び知覚過敏各 4 例、感覚鈍麻、灼熱感、副鼻腔炎に伴う頭痛及び一過性脳虚血発作各 3 例等が認められた。

リンパ節症は、本剤群 0.3% (70/21,621 例)、プラセボ群 0.0% (7/21,631 例) に認められ、このうち本剤群 50 例、プラセボ群 4 例で治験薬との因果関係ありと判断された。リンパ節症は大部分の症例で腕又は頸部に発現した。多くは治験薬接種後 2~4 日以内に発現したが、本剤群 12 例及びプラセボ群 3 例で接種後 8 日目以降 (最長 98 日目) に認められた。██████████ 例で接種後 30 分以内に認められた。本剤群 1 例は重篤例であり、因果関係はありとされ、転帰は未回復であった (データカットオフ日 2020 年 11 月 14 日)。発現状況からリンパ節症については、本剤により発現した反応原性事象と判断し、添付文書で注意喚起を行う。

国内 C4591005 試験では治験薬各回接種後 7 日間の反応原性事象は安全性解析対象集団全例で評価され、本剤群の多くの被験者で 1 回目又は 2 回目接種後 7 日間のいずれかに、局所反応及び全身反応 (それぞれ 91.6%及び 78.2%) が認められ、発現割合はプラセボ群よりも高かった (表 23)。各事象の発現割合は、嘔吐は本剤群とプラセボ群で同程度であったが、それ以外は本剤群でプラセボ群よりも高く、また、本剤群ではほとんどの事象が 10%以上に認められた。Grade 3 以上の事象は、疲労、注射部位疼痛、頭痛、悪寒及び関節痛に認められた。発熱 (37.5°C以上) は Grade 分類されていないが、本剤群の体温別の発現割合は 37.5~37.9°Cは 17.6% (21 例)、38.0~38.4°Cは 9.2% (11 例)、38.5~38.9°Cは 8.4% (10 例)、39.0~40.0°Cは 0.8% (1 例)、40.0°C超は 0 例であった。国内 C4591005 試験の発熱の発現割合 (36.1%) は、海外 C4591001 試験の第 II/III 相パート (14.2%) よりも高かったが、国内 C4591005 試験では、発熱の定義を 37.5°C以上とし、海外 C4591001 試験で収集した発熱 (38°C以上) よりも広い体温の範囲を収集し、37.5°C~37.9°Cの発熱が多く収集されたことが、国内 C4591005 試験で発現割合が高くなった要因と考えた。

表 23 治験薬 1 回目又は 2 回目接種後 7 日間における反応原性事象 (安全性解析対象集団、国内 C4591005 試験)

	事象名	全体		Grade 3 以上	
		本剤群 (N=119)	プラセボ群 (N=41)	本剤群 (N=119)	プラセボ群 (N=41)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所反応	全体	109 (91.6)	1 (2.4)	—	—
	注射部位疼痛	109 (91.6)	1 (2.4)	4 (3.4)	0
	発赤	23 (19.3)	0	0	0
	腫脹	19 (16.0)	0	0	0
全身反応	全体	93 (78.2)	9 (22.0)	—	—
	発熱 ^{a)}	43 (36.1)	0	— ^{a)}	— ^{a)}
	疲労	75 (63.0)	4 (9.8)	5 (4.2)	0
	頭痛	64 (53.8)	8 (19.5)	3 (2.5)	0
	悪寒	58 (48.7)	3 (7.3)	3 (2.5)	0
	嘔吐	1 (0.8)	0	0	0
	下痢	10 (8.4)	1 (2.4)	0	0
	筋肉痛	29 (24.4)	1 (2.4)	0	0
関節痛	35 (29.4)	2 (4.9)	2 (1.7)	0	

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 37.5°C以上。Grade 分類されていない

局所反応は多くが治験薬接種当日~3 日目に認められ、ほとんどが発現から 1~3.5 日後に消失した。全身反応は多くが接種 2~4 日目に認められ、ほとんどが発現から 1 日後に消失した。

なお、解熱鎮痛剤を 1 回以上使用した被験者は本剤群 37.8% (45 例)、プラセボ群 4.9% (2 例) であった。

治験薬最終接種後 1 カ月までの有害事象の発現割合（治験薬各回接種後 7 日間の被験者日誌で収集された反応原性事象を除く）は、本剤群 10.1%（12/119 例）、プラセボ群 7.3%（3/41 例）であり、本剤群で 2 例以上に認められた有害事象は上咽頭炎（3 例）及び頭痛（2 例）であった。なお、神経系障害に分類される有害事象は頭痛（2 例）のみであり、リンパ節症は認められなかった。

② 接種回別及び年齢別の有害事象について

反応原性事象について、接種回別及び年齢別の結果を表 24（海外 C4591001 試験 第Ⅱ/Ⅲ相パート）及び表 25（国内 C4591005 試験）に示す。

表 24 治験薬各回接種後 7 日間における反応原性事象（反応原性解析対象集団、海外 C4591001 試験 第Ⅱ/Ⅲ相パート）

	事象名	接種回	本剤群			プラセボ群		
			全体	16～55 歳	56～85 歳	全体	16～55 歳	56～85 歳
			1 回目 N=4,093	1 回目 N=2,291	1 回目 N=1,802	1 回目 N=4,090	1 回目 N=2,298	1 回目 N=1,792
			2 回目 N=3,758	2 回目 N=2,098	2 回目 N=1,660	2 回目 N=3,749	2 回目 N=2,103	2 回目 N=1,646
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所反応	注射部位疼痛	1 回目	3,186 (77.8)	1,904 (83.1)	1,282 (71.1)	488 (11.9)	322 (14.0)	166 (9.3)
		2 回目	2,730 (72.6)	1,632 (77.8)	1,068 (66.1)	372 (9.9)	245 (11.7)	127 (7.7)
	発赤	1 回目	189 (4.6)	104 (4.5)	85 (4.7)	45 (1.1)	26 (1.1)	19 (1.1)
		2 回目	243 (6.5)	123 (5.9)	120 (7.2)	26 (0.7)	14 (0.7)	12 (0.7)
	腫脹	1 回目	250 (6.1)	132 (5.8)	118 (6.5)	32 (0.8)	11 (0.5)	21 (1.2)
		2 回目	256 (6.8)	132 (6.3)	124 (7.5)	16 (0.4)	5 (0.2)	11 (0.7)
全身反応	発熱 ^{a)}	1 回目	111 (2.7)	85 (3.7)	26 (1.4)	27 (0.7)	20 (0.9)	7 (0.4)
		2 回目	512 (13.6)	331 (15.8)	181 (10.9)	14 (0.4)	10 (0.5)	4 (0.2)
	疲労	1 回目	1,700 (41.5)	1,085 (47.4)	615 (34.1)	1,172 (28.7)	767 (33.4)	405 (22.6)
		2 回目	2,086 (55.5)	1,247 (59.4)	839 (50.5)	756 (20.2)	479 (22.8)	277 (16.8)
	頭痛	1 回目	1,413 (34.5)	959 (41.9)	454 (25.2)	1,100 (26.9)	775 (33.7)	325 (18.1)
		2 回目	1,732 (46.1)	1,085 (51.7)	647 (39.0)	735 (19.6)	506 (24.1)	229 (13.9)
	悪寒	1 回目	434 (10.6)	321 (14.0)	113 (6.3)	203 (5.0)	146 (6.4)	57 (3.2)
		2 回目	1,114 (29.6)	737 (35.1)	377 (22.7)	125 (3.3)	79 (3.8)	46 (2.8)
	嘔吐	1 回目	37 (0.9)	28 (1.2)	9 (0.5)	37 (0.9)	28 (1.2)	9 (0.5)
		2 回目	51 (1.4)	40 (1.9)	11 (0.7)	30 (0.8)	25 (1.2)	5 (0.3)
	下痢	1 回目	402 (9.8)	255 (11.1)	147 (8.2)	388 (9.5)	270 (11.7)	118 (6.6)
		2 回目	356 (9.5)	219 (10.4)	137 (8.3)	276 (7.4)	177 (8.4)	99 (6.0)
	筋肉痛	1 回目	738 (18.0)	487 (21.3)	251 (13.9)	398 (9.7)	249 (10.8)	149 (8.3)
		2 回目	1,260 (33.5)	783 (37.3)	477 (28.7)	260 (6.9)	173 (8.2)	87 (5.3)
関節痛	1 回目	406 (9.9)	251 (11.0)	155 (8.6)	247 (6.0)	138 (6.0)	109 (6.1)	
	2 回目	772 (20.5)	459 (21.9)	313 (18.9)	170 (4.5)	109 (5.2)	61 (3.7)	

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 38.0℃以上

表 25 治験薬各回接種後 7 日間における反応原性事象 (安全性解析対象集団、国内 C4591005 試験)

事象名	接種回	本剤群			プラセボ群			
		全体	20~64 歳	65~85 歳	全体	20~64 歳	65~85 歳	
		1 回目 N=119	1 回目 N=97	1 回目 N=22	1 回目 N=41	1 回目 N=33	1 回目 N=8	
		2 回目 N=116	2 回目 N=94	2 回目 N=22	2 回目 N=41	2 回目 N=33	2 回目 N=8	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
局所反応	注射部位疼痛	1 回目	103 (86.6)	85 (87.6)	18 (81.8)	1 (2.4)	1 (3.0)	0
		2 回目	92 (79.3)	76 (80.9)	16 (72.7)	0	0	0
	発赤	1 回目	16 (13.4)	14 (14.4)	2 (9.1)	0	0	0
		2 回目	12 (10.3)	8 (8.5)	4 (18.2)	0	0	0
	腫脹	1 回目	15 (12.6)	13 (13.4)	2 (9.1)	0	0	0
		2 回目	10 (8.6)	8 (8.5)	2 (9.1)	0	0	0
全身反応	発熱 ^{a)}	1 回目	17 (14.3)	17 (17.5)	0	0	0	0
		2 回目	38 (32.8)	35 (37.2)	3 (13.6)	0	0	0
	疲労	1 回目	48 (40.3)	44 (45.4)	4 (18.2)	4 (9.8)	4 (12.1)	0
		2 回目	70 (60.3)	62 (66.0)	8 (36.4)	1 (2.4)	1 (3.0)	0
	頭痛	1 回目	39 (32.8)	34 (35.1)	5 (22.7)	6 (14.6)	5 (15.2)	1 (12.5)
		2 回目	51 (44.0)	43 (45.7)	8 (36.4)	5 (12.2)	5 (15.2)	0
	悪寒	1 回目	30 (25.2)	30 (30.9)	0	2 (4.9)	2 (6.1)	0
		2 回目	53 (45.7)	50 (53.2)	3 (13.6)	1 (2.4)	1 (3.0)	0
	嘔吐	1 回目	0	0	0	0	0	0
		2 回目	1 (0.9)	1 (1.1)	0	0	0	0
	下痢	1 回目	6 (5.0)	6 (6.2)	0	0	0	0
		2 回目	6 (5.2)	6 (6.4)	0	1 (2.4)	1 (3.0)	0
	筋肉痛	1 回目	17 (14.3)	15 (15.5)	2 (9.1)	1 (2.4)	1 (3.0)	0
		2 回目	19 (16.4)	19 (20.2)	0	0	0	0
	関節痛	1 回目	17 (14.3)	17 (17.5)	0	2 (4.9)	2 (6.1)	0
		2 回目	29 (25.0)	29 (30.9)	0	0	0	0

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 37.5℃以上

海外 C4591001 試験第 II/III 相パートについて、接種回別では、局所反応の各事象や、全身反応のうち嘔吐及び下痢の発現割合は各回接種後で同程度であったが、それ以外の全身反応は 1 回目接種後よりも 2 回目接種後で発現割合が高かった。また、Grade 3 以上の事象の発現割合は、1 回目接種後ではいずれも 1%未満であったが、2 回目接種後では疲労 (3.8%)、頭痛 (2.0%)、筋肉痛 (1.7%) 及び悪寒 (1.6%) で 1%以上に認められた。

年齢別では、各事象の発現割合及び Grade 3 以上の事象の発現割合はほとんどが非高齢層で高齢層よりも発現割合が高く、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。

発熱 (38.0℃以上) について、本剤群の発現割合は 1 回目接種後よりも 2 回目接種後で高く、高齢層よりも非高齢層で高かった。そのうち 38.9℃超は 1 回目接種後 0.2% (8 例：非高齢層 6 例、高齢層 2 例)、2 回目接種後 0.8% (32 例：非高齢層 27 例、高齢層 5 例)、40.0℃超は 2 例 (1 回目接種後・高齢層及び 2 回目接種後・非高齢層各 1 例) に認められた。発現日 (中央値) は接種 2 日目、持続期間 (中央値) は 1 日であり、接種回別及び年齢層別で同様であった。

また、治験薬最終接種後 1 カ月までの有害事象（反応原性解析対象集団における治験薬各回接種後 7 日間の被験者日誌で収集された反応原性事象除く）については、ほとんどが反応原性事象として規定した局所反応又は全身反応であり、接種回別及び年齢別の発現傾向についても反応原性事象の結果と同様の傾向であった。なお、16～17 歳の被験者での有害事象発現割合は、本剤群 11.6%（16/138 例）、プラセボ群 4.8%（7/145 例）であり、本剤群で認められた事象は、反応原性事象として規定した事象がほとんどであった。

国内 C4591005 試験の接種回別及び年齢別の結果については、海外 C4591001 試験第Ⅱ/Ⅲ相パートと同様の傾向であった。

③ 重篤な有害事象について

海外 C4591001 試験の第Ⅰ相パート（データカットオフ日 2020 年 8 月 24 日）に、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。なお、本剤 30 µg 群の 2 回目接種後の追加の観察期間中に末梢神経損傷（当初は神経炎として報告）1 例が報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。

海外 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パート（データカットオフ日 2020 年 11 月 14 日）に、重篤な有害事象は本剤群 126/21,621 例（0.6%）、プラセボ群 111/21,631 例（0.5%）に認められ、治験薬との関連が否定されなかった事象は、本剤群 4 例（リンパ節症、ワクチン投与関連肩損傷、心室性不整脈、背部痛及び神経根の錯感覚を伴う両下肢の疼痛（MedDRA でコード化されていない事象）各 1 例）であり、転帰はリンパ節症は未回復、心室性不整脈は回復であり、それ以外の事象は軽快であった。死亡例は、本剤群 2 例（動脈硬化症及び心停止各 1 例）、プラセボ群 4 例（原因不明 2 例、出血性卒中及び心筋梗塞各 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。

また、データカットオフ日以降 2020 年 12 月 29 日までに、死亡例は 10 例（盲検下で試験継続中であり接種群不明：心肺停止 2 例、心停止、うっ血性心不全、高血圧性心疾患、動脈硬化症、肺炎、COVID-19、COVID-19 肺炎、胆嚢機能低下、敗血症性ショック、大動脈破裂、糖尿病各 1 例（重複含む））に認められ、重篤な有害事象は 91 例に認められたが、すべて治験薬との因果関係は否定された。

国内 C4591005 試験では死亡及び重篤な有害事象は認められなかった（データカットオフ日 2021 年 1 月 5 日）。

以上、国内外の臨床試験の結果において、被験者の多くに反応原性事象が認められ、非高年齢層で高年齢層よりも多く認められる傾向であったが、ほとんどの事象は軽度又は中等度であり、接種後短期間で消失していること、死亡及び重篤な有害事象の発現割合は低く、ほとんどで本剤群との因果関係は否定されていること等から、16 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。

機構は以下のように考える。

提出された国内外の臨床試験成績において、本剤接種後長期の十分な安全性データは得られていないことには留意が必要である。その上で、現時点の情報において、被験者の多くに反応原性事象として収集された局所反応及び全身反応が認められていたものの、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、その他の有害事象の発現状況や年齢別の発現状況等から判断すると、本剤の承認の可否に影響する重大な懸念は認められていないと考える。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、Grade 3の全身反応及び37.5℃以上の発熱も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る。これらの情報については発現時期や持続期間等も含めて、医療従事者や被接種者等に対して適切に情報提供する必要がある。

また、本剤接種後長期の安全性情報については、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

なお、個別の事象や特定の集団における安全性については、以降の項に記載する。

7.R.3.2 ショック、アナフィラキシーについて

本剤の海外での使用許可後又は製造販売後に、重篤な過敏症反応が報告されていることから（7.R.3.7参照）、機構は、本剤接種後の過敏症反応の発現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 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートでは、MedDRA 器官別大分類「免疫系障害」に分類される事象は本剤群 0.1%（26/21,621 例）、プラセボ群 0.1%（22/21,631 例）に認められ、このうち本剤群 6 例（ 5 例、 1 例）、プラセボ群 1 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免疫系障害に分類される事象はいずれも軽度又は中等度であり、1回目又は2回目の接種当日又は翌日に発現した。また、MedDRA SMQ（狭義）で血管浮腫及び過敏症に該当する事象を抽出したところ、本剤群でそれぞれ 0.1%（25/21,621 例）及び 0.7%（144/21,621 例）、プラセボ群でそれぞれ 0.1%（23/21,631 例）及び 0.6%（120/21,631 例）であった。本剤接種直後（30 分以内）の即時型アレルギー反応は認められなかった。

重篤例は、本剤群 2 例（アナフィラキシー反応及び薬物過敏症各 1 例）、プラセボ群 1 例（アナフィラキシーショック）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されている³⁸⁾。

海外 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートでは、非重篤なアレルギーの既往がある被験者が本剤群 5,839 例、プラセボ群 5,834 例（うち、アナフィラキシーの既往がある被験者は本剤群 15 例、プラセボ群 22 例）組み入れられた。これらの被験者で治験薬との関連のあるアレルギー関連の事象は、本剤群 1 例³⁹⁾（薬物過敏症及び蕁麻疹）、プラセボ群 1 例⁴⁰⁾（ワクチンアレルギー及び咽頭腫脹）に認められ、いずれも中等度であり、転帰は回復であった。

国内 C4591005 試験ではアレルギー関連の事象は認められなかった（データカットオフ日 2021 年 1 月 5 日）。

³⁸⁾ 本剤群のアナフィラキシー反応は、2 回目接種後 8 日目、蜂に刺された後に発現した。本剤群の薬物過敏症は 2 回目接種後 9 日目に発現し、抗生物質が原因とされている。プラセボ群のアナフィラキシーショックは、2 回目接種後 18 日目、蟻に咬まれた後に発現した。

³⁹⁾ 樹木花粉アレルギー（アナフィラキシー）の既往を有する被験者

⁴⁰⁾ 甲殻類及びヨウ素アレルギーの既往を有する被験者

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は、7.R.3.7に記載する。

臨床試験及び海外における使用許可後又は製造販売後の安全性情報でショックを含むアナフィラキシーが認められていることから、ショック、アナフィラキシーについては、添付文書で注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

臨床試験及び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けるショック、アナフィラキシー等の発現状況を確認し、これらについて添付文書で注意喚起を行うとの申請者の説明を了承した。また、接種前には、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ことが望ましく、異常が認められた場合には適切な処置を行う必要がある旨についても、情報提供する必要がある。

7.R.3.3 顔面麻痺（ベル麻痺）について

海外 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートで顔面麻痺が本剤群 4 例に認められていることについて、申請者は以下のように説明している。

海外 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートの本剤群 4 例で認められた顔面麻痺について、2 例が治験薬との関連ありと判断され、いずれも軽度又は中等度であり、転帰は回復又は消失であった。

国内 C4591005 試験において顔面麻痺は認められなかった（データカットオフ日 2021 年 1 月 5 日）。

また、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 1 日～同年 12 月 31 日）において顔面麻痺は 21 例報告された（7.R.3.7 参照）。

顔面麻痺の発症率は、申請者が保有する米国の電子健康記録データベースでは、10 万人年当たり 77 人であり、本剤の臨床試験での発現割合は若干高いものの、予測の範囲内であった。一方、複数の文献報告によれば発症率は 10 万人年当たり 15～30 人であり（NEJM. 2004; 351: 1323-31、Vaccine. 2017; 35: 1972-83、J Neurol. 2020; 267: 1896-905 等）、本剤の臨床試験での発現例数は文献報告の発症率に基づき予想される例数よりも 4.3 倍高かった。現時点では本剤と顔面麻痺との因果関係は不明であり、引き続き検討を行うが、顔面麻痺については添付文書で注意喚起を行う。

機構は、臨床試験及び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ける顔面麻痺の発現状況を確認し、これについて添付文書で注意喚起を行うとの申請者の説明を了承した。

7.R.3.4 基礎疾患を有する人における安全性について

機構は、SARS-CoV-2 ワクチン接種の必要性が高いと考えられる COVID-19 の重症化リスクが高い基礎疾患を有する被接種者での本剤の安全性について、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 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートの結果から、治験参加時に基礎疾患（Charlson Comorbidity Index に示される疾患）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 30 kg/m² 以上）の被験者について、事後解析を実施した。解析に含まれる基礎疾患を有する被験者（8,978 例）には、慢性肺疾患 3,443 例、糖尿病：慢性合併症なし 3,368 例、慢性合併症あり 237 例、悪性疾患 1,561 例等が含まれ、新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き（第 4.1 版）⁴¹⁾ で COVID-19 の重症化リスクが高いとされる基礎疾患が含まれていた。また、AIDS/HIV も 197 例含まれていた。これらの集団での反応原性事象は表 26 のとおりであった。

表 26 治験薬接種後 7 日間における反応原性事象
(反応原性解析対象集団のうち基礎疾患を有する又は肥満の被験者、海外 C4591001 試験第Ⅱ/Ⅲ相パート)

事象名	全体		Grade 3 以上		
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	
	1,986 例	1,942 例	1,986 例	1,942 例	
局所反応	全体	1,631 (82.1)	320 (16.5)	—	—
	注射部位疼痛	1,614 (81.3)	297 (15.3)	20 (1.0)	1 (0.1)
	発赤	191 (9.6)	32 (1.6)	10 (0.5)	4 (0.2)
	腫脹	204 (10.3)	21 (1.1)	6 (0.3)	2 (0.1)
全身反応	全体	1,486 (74.8)	1,094 (56.3)	—	—
	発熱 ^{a)}	230 (11.6)	25 (1.3)	— ^{a)}	— ^{a)}
	疲労	1,177 (59.3)	707 (36.4)	68 (3.4)	15 (0.8)
	頭痛	1,016 (51.2)	673 (34.7)	36 (1.8)	25 (1.3)
	悪寒	523 (26.3)	133 (6.8)	28 (1.4)	2 (0.1)
	嘔吐	44 (2.2)	31 (1.6)	3 (0.2)	1 (0.1)
	下痢	344 (17.3)	314 (16.2)	9 (0.5)	5 (0.3)
	筋肉痛	709 (35.7)	285 (14.7)	30 (1.5)	6 (0.3)
関節痛	455 (22.9)	187 (9.6)	17 (0.9)	2 (0.1)	

例数 (%)

a) 38.0°C以上。Grade 分類されていない。

有害事象の発現割合は本剤群 25.0% (2,172/8,697 例)、プラセボ群 13.0% (1,125/8,641 例) であり、治験薬との因果関係ありとされた事象は、本剤群 18.1% (1,575/8,697 例)、プラセボ群 5.1% (439/8,641 例) であった。本剤群の 1%以上に認められた有害事象は、注射部位疼痛、発熱、疲労、悪寒、頭痛、筋肉痛、疼痛、悪心、関節痛、下痢であった。

以上の解析結果は全体集団の結果（7.R.3.1 参照）と同様であった。

現在、厚生労働省で新型コロナウイルスワクチンの接種順位の上位に位置付ける基礎疾患について検討されている⁴²⁾。現時点で新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き（第 4.1 版）⁴¹⁾ においては、COVID-19 の重症化リスクが高い基礎疾患及び背景として、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、脂質異常症、BMI 30 kg/m² 以上の肥満、固形臓器移植後の免疫不全等が挙げられている。海外 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートの結果における基礎疾患等を有する被験者の事後解析にはこれらの基礎疾患を有する情報も一部含まれるものの、現時点で十分な情報は得られていない。

⁴¹⁾ <https://www.mhlw.go.jp/content/000712473.pdf> (最終確認日 2021 年 1 月 21 日)

⁴²⁾ 第 43 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会（令和 2 年 12 月 25 日開催）資料：
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_15767.html (最終確認日 2021 年 1 月 21 日)

そのため製造販売後には 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、以下のように考える。

海外 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートの結果から、基礎疾患を有する又は肥満の被験者における安全性は全体集団と同様であったことを確認した。ただし、臨床試験で組み入れられた基礎疾患は比較的安定した状態であり、製造販売後には様々な状態の基礎疾患を有する人に接種されると想定される。そのため、使用実態下における情報収集は重要と考えることから、製造販売後には、本剤の必要性が高いと考えられる 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、情報収集するとの申請者の説明を了承した。

7.R.3.5 妊婦に対する安全性について

妊婦に対する安全性について、申請者は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ていたが、海外 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートで、23 例に妊娠が報告され、そのうち 9 例は妊娠を理由に治験中止された。これらの被験者の妊娠の転帰については現時点で情報は得られておらず、引き続き追跡する。

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 1 日～同年 12 月 31 日）において妊婦への投与は 28 例に確認され、特段の懸念は認められていない（7.R.3.7 参照）。

なお、生殖発生毒性試験では特段の懸念は認められていないことから（5.5 参照）、妊婦に対して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ことは可能と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。臨床試験で本剤接種された妊婦の妊娠の転帰や製造販売後の情報から、新たな知見が得られた場合には、追加の注意喚起の可否を検討する等、適切に対応する必要があると考える。

7.R.3.6 疾患増強リスクについて

本剤接種後の疾患増強リスクについて、申請者は以下のように説明している。

薬理での検討では、動物及びヒトにおける本剤接種後のサイトカイン産生の検討等から、本剤接種による疾患増強リスクは低いと考えられた（3.R.3 参照）。

臨床試験では、COVID-19 に罹患した患者が少ないこと、また、疾患増強リスクの評価については長期の観察が必要と考えられるが、現時点で得られている情報は治験薬 2 回目接種後 1～3 カ月までのデータが中心（観察期間が治験薬 2 回目接種後 4 週以上 12 週未満の被験者の割合は 77.7%（33,752/43,448 例））であることから、本剤による疾患増強リスクを評価することは困難である。

現時点で本剤のヒトでの疾患増強リスクは不明であることから、製造販売後に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、製造販売後に引き続き海外の情報を含めて情報収集し、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.3.7 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。2020年12月31日時点で、本剤は32カ国で条件付販売承認を取得、また、19カ国で緊急供給の仮承認を取得し、同年12月31日までに約26,079,300回接種分が出荷されたと推定される。主な出荷先(国又は地域)の総出荷量に対する割合は、米国39.3%、英国22.4%、EU18.4%、アジア17.9%であった。

本剤の第1回 Summary Monthly Safety Report (2021年1月13日付け)における報告対象期間(2020年12月1日～同年12月31日)に、3,615例の自発報告がされ、12の有効な安全性シグナル(アナフィラキシー、注射部位発赤、注射部位腫脹、倦怠感、悪心、嘔吐、下痢、過敏症、不眠症、注射部位そう痒感、四肢痛、顔面麻痺)が検出された。アナフィラキシーは重要な特定されたリスク、注射部位発赤、注射部位腫脹、倦怠感及び悪心は特定されたリスク(重要なリスクではない)、嘔吐及び下痢はリスクではないと判断され、残りは継続して評価することとされた。評価の結果、当該報告対象期間における本剤のベネフィット・リスクプロファイルは良好と判断している。

主な自発報告の概要を以下に示す。

● 死亡

死亡の報告は10例(うち医学的に確認された報告は7例)であった。報告事象名は、死亡5件、心停止3件、心不全、下痢及び心筋梗塞各1件であった。年齢は41～95歳であり、7例が65歳以上であった。10例中4例は基礎疾患を有するフレイル患者⁴³⁾、1例は免疫不全患者、1例は高血圧患者、残り4例は情報不足であった。

● アナフィラキシー

MedDRA SMQ(広域及び狭域)でアナフィラキシー反応に該当する報告は824例(うち医学的に確定された報告は613例)であり、報告件数は1,245件であり、このうち314件が重篤であった。転帰は死亡3件、未回復259件、回復したが後遺症あり31件、回復又は軽快603件、不明350件であった。転帰が死亡3例(3件)のうち、2例(報告事象名:心停止)はいずれも複数の基礎疾患を有するフレイル患者であり、1例は情報不足であった。

また、MedDRA SMQでアナフィラキシー反応(狭域)に該当する事象は43例に報告され、アナフィラキシー反応32件、アナフィラキシー様反応5件、アナフィラキシーショック4件、循環虚脱及びショック症状各1件であった。43名中13名は喘息、アナフィラキシー又は過敏症の既往を有していた。

● 免疫介在性/自己免疫障害

免疫介在性/自己免疫障害の報告は91例(うち医学的に確定された報告は68例)であった。報告件数は92件であり、うち27件が重篤であった。2件以上報告された事象は、過敏症42件、無嗅覚31件、自己免疫障害、顔面不全麻痺及び心膜炎各2件であった。転帰は、未回復24件、回復したが後遺症あり2件、回復又は軽快31件、不明35件であった。

⁴³⁾ 「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」に関する質疑応答集(Q&A)について(ICHE7 Q&A:平成22年9月17日付け事務連絡) QA3において、有害事象を生じる可能性が高い脆弱な高齢患者(いわゆる"frail" geriatric patients(精神的・身体的に脆弱あるいは社会的に養護又は介護の状態にある高齢患者か、若しくはそれらのリスクが高い高齢患者)とされている。

● 顔面麻痺

顔面麻痺の報告は21例（うち医学的に確定された報告は11例）であった。報告件数は21件であり、うち14件が重篤であった。転帰は、未回復7件、回復したが後遺症あり1件、回復又は軽快4件、不明9件であった。

● 神経系事象

神経系事象の報告は18例（うち医学的に確定された報告は13例）であった。報告件数は22件であり、うち18件が重篤であった。2件以上報告された事象は、痙攣発作6件、脳血管発作5件、てんかん、全身性強直性間代性発作及びギラン・バレー症候群各2件であった。転帰は、未回復4件、回復したが後遺症あり3件、回復又は軽快7件、不明8件であった。

● 疾患増強

疾患増強について、現時点で統一された定義はないが、自発報告のうち、以下の条件で疾患増強の可能性のある報告を検索した。

<検索条件>

Standard Decreased Therapeutic Response Search AND PTs Dyspnoea; Tachypnoea; Hypoxia; COVID 19 pneumonia; Respiratory Failure; Acute Respiratory Distress Syndrome; Cardiac Failure; Cardiogenic shock; Acute myocardial infarction; Arrhythmia; Myocarditis; Vomiting; Diarrhoea; Abdominal pain; Jaundice; Acute hepatic failure; Deep vein thrombosis; Pulmonary embolism; Peripheral Ischaemia; Vasculitis; Shock; Acute kidney injury; Renal failure; Altered state of consciousness; Seizure; Encephalopathy; Meningitis; Cerebrovascular accident; Thrombocytopenia; Disseminated intravascular coagulation; Chillblains; Erythema multiforme; Multiple organ dysfunction syndrome; Multisystem inflammatory syndrome in children;

その結果、4例の症例が検索され、全例で呼吸器系事象（呼吸困難4件、低酸素症1件）が報告され、1例では消化器系事象（下痢）も報告された。いずれも接種後短期間（7時間～1週間）で症状発現しており、3例は軽度であったが、1例では重度の症状を認めた。しかしながら、本症例は1回目接種後24時間以内に発現しており、疾患増強は免疫学的な機序で発症すると考えられていることを踏まえると、疾患増強の証拠になるとは判断されなかった。

● 基礎疾患を有するフレイル患者⁴³⁾に対する接種

自発報告のうち、基礎疾患を有するフレイル患者は274例含まれていた。これらの集団で1,182件の事象が報告され、主な事象は頭痛77件、疲労59件、発熱、悪寒及び悪心各46件、ワクチン接種部位疼痛35件、浮動性めまい32件であった。転帰は死亡4件、未回復92件、回復したが後遺症あり6件、回復又は軽快130件、不明42件であった。死亡4例（4件）のうち、1例は重度の心臓及び肺疾患患者であり心停止（報告事象名）による死亡、1例は心臓発作、活動性の心臓病及び悪性腫瘍の病歴を有する患者であり心不全及び心停止（報告事象名）による死亡、2例は認知症の既往を有する高齢者（84歳及び91歳）であり原因不明の死亡であった。

● 妊婦及び授乳婦に対する接種

自発報告のうち、妊婦は28例及び授乳婦は39例確認された。

妊婦28例のうち、26例で妊娠中のワクチン曝露が報告され、そのうち9例で臨床症状を伴う非重篤な事象（ワクチン接種部位疼痛4件、頭痛及び四肢疼痛各2件、血性分泌物、筋肉痛、疼痛及び鼻漏）が報告された。

授乳中の乳児 39 例において、4 例で非重篤の事象（腹部不快感、食欲減退、過敏症、疾患、乳児嘔吐、乳児易刺激性、不眠、易刺激性、嗜眠、発熱、発赤及び嘔吐各 1 件）が報告された

また、アナフィラキシーについては、詳細に検討するため、申請者が有する安全性データベースから 2021 年 1 月 4 日までに受領した本剤に関する報告について、アルゴリズムを用いた MedDRA SMQ（広域及び狭域）でアナフィラキシー反応に該当する報告を検索した。その結果、81 例が該当し、うち 53 例が重篤例であった。81 例のうち、Brighton Collaboration の症例定義基準（Vaccine. 2007; 25: 5675-84）⁴⁴ でレベル 1 を満たした症例は 18 例、レベル 2 を満たした症例は 26 例、レベル 3 を満たした症例はなし、証拠が不十分な症例は 21 例、いずれの条件も満たしていない症例は 16 例であった。81 例の転帰は死亡 1 例、未回復 14 例、回復・軽快又は回復したが後遺症あり 44 例、不明 22 例であった。過去にアレルギー、過敏症、アナフィラキシー反応等の既往を有していた症例は 27 例であった。

以上の情報から、これまでに得られている情報から本剤のベネフィット・リスクプロファイルは良好と判断した。アナフィラキシー及び顔面麻痺については、7.R.3.2 及び 7.R.3.3 に記載のとおり、添付文書で注意喚起を行う。

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た。また、アナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応に関して、以下の報告を確認している。

米国では緊急使用許可下で本剤の接種が開始された 2020 年 12 月 14 日から同年 12 月 23 日までに、1,893,360 例に本剤の 1 回目接種が実施され、有害事象 4,393 例（0.2%）が Vaccine Adverse Event Reporting System（VAERS）に報告された（MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021; 70: 46-51）。重篤なアレルギー反応の可能性のある報告は 175 例あり、このうちアナフィラキシーは 21 例、非アナフィラキシー性アレルギー反応は 86 例であった。アナフィラキシーの 21 例について、19 例はエピネフリンの投与を受けた。また、17 例はアレルギー（薬物、食物、虫刺され）の既往があり、このうち 7 例はアナフィラキシーの既往があった。非アナフィラキシー性アレルギー反応の 86 例について、56 例はアレルギーの既往があった。

英国では、一時的認可下で本剤の接種が開始された 2020 年 12 月 8 日から同年 12 月 11 日までに、3 例の重篤なアレルギー反応が報告された。このうち 2 例は食物又は薬剤アレルギーの既往を有していた。

機構は、本剤は 2020 年 12 月から接種開始され、死亡例を含む重篤な事象が報告されているものの、現時点では因果関係が明らかではないこと、海外での安全性情報は今後蓄積される状況であることから、得られた情報に基づき、本剤の安全性について継続的に評価し、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と考える。

⁴⁴ レベル 1：1 つ以上の Major な皮膚症状及び 1 つ以上の Major な循環器症状（及び／又は 1 つ以上の Major な呼吸器症状）
レベル 2：① 1 つ以上の Major な循環器症状及び 1 つ以上の Major な呼吸器症状
② 1 つ以上の Major な循環器症状（又は 1 つ以上の Major な呼吸器症状）及び 1 つ以上の異なる器官で 1 つ以上の Minor な症状
③ 1 つ以上の Major な皮膚症状及び 1 つ以上の Minor な循環器症状（及び／又は 1 つ以上の Minor な呼吸器症状）
レベル 3：1 つ以上の Minor な循環器症状（又は呼吸器症状）及び 2 つ以上の異なる器官で 1 つ以上の Minor な症状

7.R.4 臨床的位置付けについて

本剤の臨床的位置付けについて、機構は以下のように考える。

2021年1月20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332,231例、うち重症例は71,129例、死亡は4,547例である⁴⁵⁾。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⁴⁶⁾。

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⁴⁷⁾。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）⁴¹⁾）。

本邦では、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レムデシビルが治療薬として承認された。また、デキサメタゾン⁴⁸⁾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）⁴¹⁾）が、これらの治療を行っても感染者数、重症例及び死亡例は増加している。また、COVID-19との因果関係は明らかとなっていないが、一部の感染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;7:0faa507.doi:10.1093/ofid/ofaa507）。2021年1月時点で、本邦で感染者数の増加が続いており、医療体制がひっ迫している状況であること、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を踏まえると、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対策分科会での議論と政府としての中間とりまとめ」⁴⁸⁾によると、「新型コロナウイルス感染症による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が、本邦でCOVID-19の予防を目的として承認されているワクチンはない。

海外C4591001試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートの結果から、本剤のCOVID-19の発症予防効果は示され、国内C4591005試験で海外C4591001試験と同程度以上の血清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ると考えられ（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や重症化抑制効果は現時点では不明であり（7.R.2及び7.R.3参照）、変異株に対する本剤の有効性に不確実性はある（3.R.2参照）ものの、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こと、2021年1月時点で感染者数が増加し医療体制がひっ迫している現状を踏まえると、本邦初のCOVID-19に対する予防ワクチンとして、本剤を接種可能とすることは意義があると考えられる。

⁴⁵⁾ https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/kokunainohasseijoukyou.html#h2_1（最終確認日2021年1月21日）

⁴⁶⁾ <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000716059.pdf>（最終確認日2021年1月21日）

⁴⁷⁾ <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1月21日）

⁴⁸⁾ https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/bunkakai/corona_vaccine_2.pdf（最終確認日2021年1月21日）

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 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートの結果から、本剤の COVID-19 の発症予防効果は示され、国内 C4591005 試験で海外 C4591001 試験と同程度以上の血清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」³²⁾ の記載、既承認のワクチンの効能・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。

以上の機構の判断については専門協議で議論する。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

用量設定試験として実施した海外 C4591001 試験の第Ⅰ相パートでは、本剤 10、20 又は 30 µg を 21 日間隔で 2 回接種したときの安全性、忍容性及び免疫原性について検討し、結果は以下のとおりであった。

- 本剤接種後の SARS-CoV-2 血清中和抗体価について、いずれの用量でも 1 回目接種後 21 日目の上昇はわずかであったが、2 回目接種後 7 日目以降に顕著な上昇が認められた (7.R.2.1、表 16 参照)。
- COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる高齢層集団において、中和抗体価は 20 µg 群よりも 30 µg 群で高値であった (7.R.2.1、表 16 参照)。
- 安全性については、いずれの用量でも懸念は認められなかった。

以上の結果から、第Ⅱ/Ⅲ相パートで検討する本剤の用法・用量は 1 回 30 µg を 21 日間隔 (許容期間は 19~23 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と判断した (7.R.3 参照)。

なお、第Ⅱ/Ⅲ相パートにおける、治験薬 1 回目接種以降の COVID-19 累積発症確率の推定結果は、1 回目接種後 14 日目までは本剤群とプラセボ群で同様に推移し、その後、プラセボ群は増加する一方で本剤群はほとんど増加せず、2 回目接種以降で本剤群とプラセボ群とで大きな差が認められた (7.R.2.2 参照)。1 回接種のみの有効性については検討していないが、第Ⅰ相パートにおいて中和抗体の誘導には 2 回接種が必要であったことも踏まえると、1 回接種のみでは効果持続性の観点から十分でないとする。

また、1 回目接種と 2 回目接種の間隔について、第Ⅱ/Ⅲ相パートでは 21 日間隔 (許容期間は 19~23 日) として設定していたが、有効性の解析は 1 回目接種から 19~42 日後に 2 回目接種された被験者も含む集団で解析を行うことと事前に規定しており、当該集団で本剤の COVID-19 の発症予防効果が示された (7.R.2 参照)。有効性評価可能集団のうち、1 回目接種から 24~42 日後に 2 回目接種された被験者は、本剤群 18,198 例中 616 例、プラセボ群 18,325 例中 659 例が含まれていた⁴⁹⁾。これらの集団における 2 回目接種後 7 日目以降の COVID-19 確定例は本剤群 1 例、プラセボ群 4 例であり、VE [両側 95%CI] (治験薬接種前から 2 回目接種後 7 日以内に SARS-CoV-2 感染歴がない被験者) は 73.3 [-170, 99.5] %であった。

⁴⁹⁾ 接種間隔の内訳は以下のとおりであった。24~25 日：本剤群 212 例、プラセボ群 242 例、26~30 日：本剤群 264 例、プラセボ群 273 例、31~35 日：本剤群 88 例、プラセボ群 91 例、36~40 日：本剤群 32 例、プラセボ群 41 例、40~42 日：本剤群 20 例、プラセボ群 12 例

例数が少なく、確定的な評価は困難であるが、接種間隔が 24～42 日間であった集団でも有効性は期待できると考える。

また、国内 C4591005 試験でも、海外 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パート同じ用法・用量を設定して試験実施し、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）。

以上より、これら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。本剤 1 バイアルを日局生理食塩液 1.8 mL で希釈した場合、本剤 30 µg に相当する容量は 0.3 mL であることから、申請用法・用量は、「日局生理食塩液 1.8 mL にて希釈し、通常、1 回 0.3 mL を合計 2 回、3 週間の間隔で筋肉内に接種する」と設定した。

機構は、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 30 µg に相当する、生理食塩液 1.8 mL にて希釈後 0.3 mL を 1 回分として、合計 2 回、3 週間間隔で筋肉内接種と設定することは可能と判断した。なお、1 回接種のみでの有効性及び接種間隔を 24 日以上に延長した場合の有効性については十分に確立していないことから、臨床試験の設定に基づき 3 週間間隔で 2 回接種とすることが適切と考える。

7.R.6.1 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 C4591005 試験では、20～85 歳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 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートにおいて、16 歳以上の被験者での有効性及び安全性が確認され、年齢層別の解析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、本邦においても、16 歳以上を接種対象とすることは可能と考える。

なお、海外 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートでは、試験実施中に 12～15 歳の小児についての免疫原性、安全性及び忍容性を検討する計画を追加している。これらの年齢層の被験者は有効性解析において一部のデータが含まれているものの、現時点で十分な結果は得られていない。したがって、小児を対象とした開発計画については、当該結果を踏まえて検討する。

機構は、国内 C4591005 試験では 20～85 歳が対象とされ、日本人においては、16～19 歳におけるデータは得られていないものの、以上の申請者の説明、国内 C4591005 試験と海外 C4591001 試験における 20 歳以上の免疫原性及び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 16 歳以上とすることは可能と考える。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように本剤の製造販売後の調査を計画している。

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.3 参照）、疾患増強等のリスクを含め、本剤 2 回目接種後 12 カ月間の安全性を検討することを目的とした使用成績調査（医療従事者を対象とした先行接種者健康状況調査（<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000721004.pdf>（最終確認日：2021 年 1 月 21 日））での被接種者のうち、本剤 2 回目接種後 12 カ月間の追跡調査に同意するすべての被接種者を対象）を実施する予定である。

また、本剤の臨床試験で十分な安全性情報が得られていない、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.3.4 参照）に対する本剤接種後の安全性の検討を目的として、基礎疾患を有する者を対象とした特定使用成績調査（観察期間：1 回目接種日から 2 回目接種後 1 カ月）を実施する予定である。

国内 C4591005 試験については、本剤承認後に製造販売後臨床試験に切り替えて長期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、本剤の副反応集計一覧を一定期間毎に作成し、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。また、国内の情報のみならず、海外の情報（継続中の海外 C4591001 試験、海外での使用許可後又は製造販売承認後の情報）を含めて収集し、得られた情報に基づき、本剤の安全性について継続的に評価し、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。

7.3 臨床試験において本剤以外（BNT162b1）で認められた有害事象等

海外 C4591001 試験の第 I 相パート（7.2.1 参照）の BNT162b1 群における安全性について、以下に示す。なお、100 µg 群は、1 回目接種後に同用量での 2 回目接種は中止されたことから⁵⁰⁾、1 回目接種時のデータのみを示している。

各回接種後 7 日間に認められた反応原性事象は表 27 のとおりであった。

表 27 治験薬各回接種後 7 日間における反応原性事象（安全性解析対象集団）

事象名	接種回	18～55 歳					65～85 歳			
		BNT162b1				プラセボ ^{a)}	BNT162b1			プラセボ
		10 µg (N=12)	20 µg (N=12)	30 µg (N=12)	100 µg ^{a)} (N=12)	(N=12) ^{b)}	10 µg (N=12)	20 µg (N=12)	30 µg (N=12)	(N=9)
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
局所反応										
注射部位 疼痛	1 回目	7 (58.3)	9 (75.0)	12 (100)	12 (100) [1]	2 (16.7)	7 (58.3)	11 (91.7)	11 (91.7)	1 (11.1)
	2 回目	10 (83.3)	11 (91.7)	12 (100)	—	2 (22.2)	8 (66.7)	9 (75.0)	9 (75.0)	0
発赤	1 回目	0	0	2 (16.7)	4 (33.3)	0	0	0	0	0
	2 回目	0	0	2 (16.7)	—	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0
腫脹	1 回目	0	3 (25.0)	2 (16.7)	5 (41.7)	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	0
	2 回目	0	1 (8.3)	3 (25.0)	—	0	1 (8.3)	2 (16.7)	3 (25.0)	0
全身反応										
発熱	1 回目	1 (8.3)	0	1 (8.3)	6 (50.0)	0	0	0	3 (25.0)	0
	2 回目	1 (8.3)	2 (16.7)	9 (75.0)	—	0	0	6 (50.0)	4 (33.3) [1]	0
疲労	1 回目	4 (33.3)	8 (66.7)	6 (50.0)	10 (83.3) [2]	3 (25.0)	2 (16.7)	7 (58.3)	6 (50.0) [1]	4 (44.4)
	2 回目	8 (66.7) [1]	10 (83.3) [1]	10 (83.3)	—	2 (22.0)	3 (25.0)	7 (58.3) [1]	8 (66.7) [1]	2 (22.2)
頭痛	1 回目	5 (41.7)	6 (50.0)	6 (50.0)	9 (75.0) [1]	3 (25.0)	3 (25.0)	4 (33.3)	6 (50.0)	0
	2 回目	10 (83.3)	8 (66.7)	12 (100)	—	0	5 (41.7)	9 (75.0) [1]	9 (75.0)	1 (11.1)
悪寒	1 回目	1 (8.3)	3 (25.0)	7 (58.3) [1]	10 (83.3) [1]	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	2 (22.2)
	2 回目	3 (25.0)	6 (50.0)	8 (66.7)	—	0	3 (25.0)	7 (58.3)	4 (33.3)	0
嘔吐	1 回目	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2 回目	0	0	0	—	0	0	0	1 (8.3)	0
下痢	1 回目	2 (16.7)	0	1 (8.3)	4 (33.3)	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0
	2 回目	0	1 (8.3)	1 (8.3)	—	0	0	1 (8.3)	2 (16.7)	0
筋肉痛	1 回目	1 (8.3)	4 (33.3)	3 (25.0)	7 (58.3) [1]	0	2 (16.7)	2 (16.7) [1]	5 (41.7)	1 (11.1)
	2 回目	5 (41.7)	9 (75.0)	7 (58.3)	—	0	4 (33.3)	4 (33.3)	4 (33.3)	0
関節痛	1 回目	2 (16.7)	1 (8.3)	0	3 (25.0) [1]	1 (11.1)	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	0
	2 回目	4 (33.3)	6 (50.0)	3 (25.0)	—	0	3 (25.0)	3 (25.0)	2 (16.7)	0

N=解析対象例数、n=発現例数

[] 内は Grade 3（発熱は 38.9℃超）の例数（Grade 4（発熱は 40℃超）は認められていない）

a) BNT162b1 100 µg 及び対応するプラセボは、1 回目接種後の結果のみ。

b) 2 回目 N=9

⁵⁰⁾ 18～55 歳集団に対する 1 回目接種後に、重度の注射部位疼痛が認められたこと、疲労、頭痛、悪寒、発熱の発現頻度が 30 µg 群よりも高かったこと等から、同用量での 2 回目接種は中止され、代わりに BNT162b1 10 µg 又は対応するプラセボが接種された。

反応原性事象以外の有害事象及び副反応の発現割合は、表 28 のとおりであった。

表 28 治験薬最終接種後 1 カ月までの有害事象及び副反応の発現割合 (安全性解析対象集団)

事象名	18～55 歳						65～85 歳			
	BNT162b1			プラセボ	BNT162b1	プラセボ	BNT162b1			プラセボ
	10 µg (N=12)	20 µg (N=12)	30 µg (N=12)	(N=9)	100 µg1 回 ^{a)} (N=12)	1 回 ^{a)} (N=3)	10 µg (N=12)	20 µg (N=12)	30 µg (N=12)	(N=9)
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
有害事象	6 (50.0)	5 (41.7)	6 (50.0)	2 (22.2)	6 (50.0)	1 (33.3)	6 (50.0)	7 (58.3)	3 (25.0)	4 (44.4)
副反応	3 (25.0)	4 (33.3)	6 (50.0)	1 (11.1)	6 (50.0)	1 (33.3)	3 (25.0)	4 (33.3)	2 (16.7)	1 (11.1)

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 観察期間は 1 回目接種後 3 週間まで

死亡例、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。

臨床検査値異常について、Grade 3 以上の異常変動として、18～55 歳集団で BNT162b1 10 µg 群 1 例、20 µg 群 2 例、30 µg 群 1 例、100 µg 群 4 例、65～85 歳集団で 10 µg 群及び 30 µg 群各 1 例に認められた。いずれも接種後数日で認められ、数日で基準値範囲内まで回復した。

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。本剤は本邦で初めて製造販売承認申請された SARS-CoV-2 による感染症の予防を目的とするワクチンであり、本剤を接種可能とすることは臨床的意義があると考ええる。

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。

特例承認に係る報告（2）

令和3年2月8日

申請品目

[販売名] コミナティ筋注
[一般名] コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン（SARS-CoV-2）
（有効成分名：トジナメラン）
[申請者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和2年12月18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。

専門協議では、報告（1）に記載した本剤の品質、有効性、安全性等に関する機構の判断は専門委員から支持され、以下の点については追加の意見が出された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 有効性及び効能・効果について

専門協議では、専門委員より、報告（1）の「7.R.2 有効性について」及び「7.R.5 効能・効果について」の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 海外 C4591001 試験について、長期の有効性データは得られておらず、VEの結果は2回目接種後短期間のデータであることは医療現場に情報提供する必要がある。また、長期の有効性データは引き続き収集するとともに、有効性の持続期間が明らかとなった場合は、追加接種の要否についても検討する必要がある。
- SARS-CoV-2 変異株について、現時点で得られている *in vitro* のデータは、海外 C4591001 試験で認められた本剤の有効性を否定するものではない。一方で、今後新たな変異株の出現も想定されることから、変異株の出現状況及び流行状況は継続的にフォローアップし、変異株を用いた *in vitro* 中和試験等を実施し、新たな知見が得られた場合は医療現場に情報提供するとともに、状況に応じた措置を検討する必要がある。
- 本剤の COVID-19 重症化抑制効果は、臨床試験の結果からは十分な情報が得られていない。しかしながら、本剤の COVID-19 発症予防効果により発症者数が低減することで、結果的に重症者数や死亡者数の低減につながる可能性は期待できる。

- 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。本剤を接種した場合であっても、感染拡大防止のため、密集、密接及び密閉の回避、手洗いや咳エチケット等の基本的な感染予防対策は継続して行う必要があり、この点は医療従事者及び被接種者にも伝えるべきである。
- 免疫原性と発症予防効果との関連については、今後検討する必要がある。

機構は、専門委員の意見を申請者に伝達し、申請者は製造販売後の長期の有効性及び変異株に対する検討、感染予防対策の実践に関する医療従事者や被接種者への情報提供等について、適切に対応する旨を回答した。

また、国内 C4591005 試験の主要解析である評価可能免疫原性集団の結果が専門協議後に提示された。結果は表 29 のとおりである。機構は、既に提出されていた全評価免疫原性集団の結果と同様であること（全評価免疫原性集団の結果は報告 (1) 7.R.2.2 表 21 の再掲）、また、海外 C4591001 試験の結果（報告 (1) 7.R.2.2 表 20）と同程度であることを確認した。確認結果は専門委員に報告し、追加の意見はなかった。

表 29 治験薬 2 回目接種後 1 カ月の SARS-CoV-2 血清中和抗体価（50%中和抗体価）（国内 C4591005 試験）

			N	GMT [両側 95%CI]	GMFR [両側 95%CI]
				(2 回目接種後 1 カ月)	(2 回目接種後 1 カ月 / 1 回目接種前)
評価可能 免疫原性集団	本剤群	全年齢	116	524.5 [459.7, 598.4]	51.5 [45.2, 58.7]
		20～64 歳	94	570.7 [497.6, 654.5]	55.8 [48.7, 63.9]
		65～85 歳	22	365.6 [254.6, 525.0]	36.6 [25.5, 52.5]
	プラセボ群	全年齢	40	10.6 [9.8, 11.4] ^{a)}	1.1 [1.0, 1.1] ^{a)}
全評価 免疫原性集団	本剤群	全年齢	119	489.9 [420.4, 570.9]	48.1 [41.3, 56.0]
		20～64 歳	97	523.5 [442.0, 619.9]	51.2 [43.3, 60.6]
		65～85 歳	22	365.6 [254.6, 525.0]	36.6 [25.5, 52.5]
	プラセボ群	全年齢	41	10.6 [9.8, 11.4] ^{a)}	1.1 [1.0, 1.1] ^{a)}

N=解析対象例数。抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた

a) 免疫原性測定用の検体送付時に 2 回目接種後 1 カ月時の来院が終了していなかった 1 例を除いた解析結果（評価可能免疫原性集団：39 例、全評価免疫原性集団：40 例）

1.2 安全性について

専門協議では、専門委員より、報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。なお、疾患増強リスクについては、「1.4 医薬品リスク管理計画 (案) について」に記載する。

- 国内外の臨床試験で、本剤接種後に認められた有害事象はほとんどが軽度又は中等度であり、本剤のベネフィットを覆すものではない。しかしながら、一部の被験者で日常生活に影響する程度の全身反応等が認められたこと、また、有害事象の発現割合が、1 回目接種時よりも 2 回目接種時、高年齢層よりも非高年齢層で高かったことは、本剤の医療従事者や被接種者にとって重要な情報であり、本剤の安全性情報については、これらの情報も含めて提供する必要がある。また、副反応の具体的な症状、接種後の好発時期、持続期間、症状発現時や症状持続時の対応（解熱鎮痛剤の使用、医療機関への受診が必要な症状等）についても、情報提供する必要がある。
- アナフィラキシー等のアレルギー反応については、海外の使用許可後又は製造販売後に重篤な反応も認められており、特に注意が必要である。添付文書で注意喚起を行うとともに、医療従事者、被接種者等には好発時期や初期症状等も含めて情報提供が重要である。また、接種に際しては既往歴

等の確認を行い、接種後は一定時間の観察を行い、症状発現時には適切な対応・処置を行えるよう、接種時の体制整備を含めた対応が必要である。

- 過敏症の既往歴等がある人について、医師が接種可否の判断に迷う可能性がある。医師が接種の可否を判断できるような具体的な情報提供が必要である。
- 申請者が保有する安全性データベースの情報において、海外の使用許可後又は製造販売後のアナフィラキシー反応に該当する報告 81 例中、女性が 57 例、アレルギー、過敏症、アナフィラキシー反応等の既往がある症例が 27 例、COVID-19 の既往を有する症例が 4 例含まれていた旨記載されていた。アナフィラキシー等については、今後集積された情報に基づき発現リスクとなる背景因子等の分析を行い、重要な知見が得られた場合には、適切に注意喚起する必要がある。
- 基礎疾患を有するフレイル患者について、海外の使用許可後又は製造販売後に、因果関係は不明であるが、本剤接種後に死亡を含む有害事象が報告されている。当該患者における安全性情報は現時点で十分に集積されていないが、COVID-19 重症化リスクが高い可能性があり、SARS-CoV-2 ワクチン接種の必要性は高いと想定されるため、本剤接種によるベネフィットがリスクを上回ると医師が判断し、かつ被接種者本人又は代諾者が本剤の効果や副反応等を理解の上、接種について同意した場合は、本剤を接種することは可能である。当該患者に対する安全性情報は引き続き収集し、集積された情報は速やかに公表するとともに、その後も適宜、情報を更新する必要がある。

以上の専門委員の意見について、機構は申請者に伝達し、申請者は製造販売後の安全性情報の収集及び医療従事者、被接種者等への情報提供について、適切に対応する旨を回答した。

1.3 用法・用量について

専門協議では、専門委員より、報告(1)の「7.R.6 用法・用量について」の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本剤の1回目接種から3週間隔で2回目接種されなかった人への対応について情報提供する必要がある。

機構は、以下の点について検討した。

報告(1)の「7.R.6 用法・用量について」に記載のとおり、海外 C4591001 試験における接種間隔は19～23日と設定され、一部の被験者で42日までの間隔での接種経験はあるが、接種間隔を24日以上に延長した場合の有効性は十分に確立していない。また、本剤1回接種のみでの有効性も確立していない。したがって、本剤は3週間隔で2回接種することが適切と考える。一方で、使用実態下においては、3週間隔での接種ができない場合も想定され、その場合は、できる限り速やかに2回目接種を実施するよう促す必要がある。

以上の専門委員の意見及び機構の検討結果について、機構は申請者に伝達し、申請者は、臨床試験での接種間隔の情報及び2回目接種の必要性を、医療従事者及び被接種者に情報提供することについて、適切に対応する旨を回答した。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議では、製造販売後の疾患増強リスク評価に関する以下の機構の判断は、専門委員から支持された。

疾患増強リスク評価は重要な論点ではあるが、その標準的な評価方法は国際的にも十分定まっておらず⁵¹⁾、個別の患者の臨床的な状況だけでは疾患増強の有無は判断しがたいこと、海外 C4591001 試験では本剤接種後の COVID-19 発症例及び重症例の発生は少なく、接種後長期的な COVID-19 の発症状況も不明であることから、日常診療下で実施される従来の使用成績調査等において、疾患増強リスクを十分に評価することには限界があると考えられる。そのため、製造販売後、当面は海外 C4591001 試験のフォローアップ、申請者が実施する使用成績調査等を通じて、本剤接種後長期の COVID-19 発症状況及び重症例の情報を分析し、今後、疾患増強リスクの評価方法に関する知見や SARS-CoV-2 ワクチンの疾患増強リスクに関する知見が新たに得られた場合には、本剤接種後の長期のデータも踏まえて、本剤の疾患増強リスクに関する評価について、改めて検討する必要がある。

また、専門協議では、専門委員より、報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 製造販売後、本剤は非常に多くの国民に使用され、多くの製造販売後の安全性情報が収集されると想定される。本剤の安全性情報の収集、ベネフィットリスクバランスの評価及び公表について、高い透明性の下で迅速に行われることが重要である。

以上の専門委員の意見を踏まえ、機構は製造販売後の安全性情報の収集、ベネフィットリスクバランスの評価及び公表を迅速に行うよう、申請者に対応を求め、申請者は了承した。

機構は、以上の議論を踏まえ、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 30 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 31、32 及び 33 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 30 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
<ul style="list-style-type: none"> ● ショック、アナフィラキシー 	<ul style="list-style-type: none"> ● ワクチン接種に伴う疾患増強（Vaccine-associated enhanced disease (VAED)）及びワクチン関連の呼吸器疾患増強（Vaccine-associated enhanced respiratory disease (VAERD)） 	<ul style="list-style-type: none"> ● 妊婦又は授乳婦に接種した際の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ● 該当なし 		

⁵¹⁾ 疾患増強に関しては、Brighton 標準化症例定義「Vaccine-associated Enhanced Disease: Case Definition and Guidelines for Data Collection, Analysis, and Presentation of Immunization Safety Data」(<https://brightoncollaboration.us/vaed/>（最終確認日 2021 年 2 月 3 日））があるが、具体的な症例の定義等は記載されていない。

表 31 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 製造販売後臨床試験（C4591005 試験：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験） 承認後早期に接種される被接種者（医療従事者）を対象とした一般使用成績調査（追跡調査） 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を対象とした特定使用成績調査 海外臨床試験（C4591001 試験：海外第Ⅱ/Ⅲ相試験、及び C4591015 試験：妊婦対象の海外第Ⅱ/Ⅲ相試験） 	<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（適正使用ガイド）の作成と提供 被接種者向け資材（被接種者指導箋）の作成と提供 副反応発現状況の定期的な公表

表 32 医療従事者を対象とした一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本剤 2 回目接種後 12 カ月までの長期的な安全性の確認（医療従事者を対象とした先行接種者健康状況調査の観察期間（2 回目接種後約 1 カ月）終了後の追跡調査として実施）
対象者	医療従事者を対象とした先行接種者健康状況調査の対象者のうち、本調査の参加に同意が得られた者
観察期間	先行接種者健康状況調査の観察期間（2 回目接種後約 1 カ月）終了の翌日から本剤 2 回目接種後 12 カ月まで
予定例数	医療従事者を対象とした先行接種者健康状況調査の対象者のうち、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、病原体検査陽性者は発症有無、診断日、対応・処置の有無）等

表 33 COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる者を対象とした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本剤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本剤被接種者
観察期間	1 回目接種日から 2 回目接種 28 日後（約 7 週間）
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、他ワクチン接種情報、併用薬、有害事象、COVID-19 情報（SARS-CoV-2 検査情報、病原体検査陽性者：発症有無、診断日、対応・処置の有無）等

1.5 品質について

1.5.1 プロセスバリデーションについて

報告（1）で実施中とされていた製剤のプロセスバリデーションについて、申請者は、2021 年 11 月に成績が得られる予定であると説明した。

機構は、以下のように考える。

海外において実製造スケールで製造され、緊急使用許可下で使用されている製剤について、3 ロット以上のロット分析結果がすべての規格に適合していたことを確認したものの、本来であれば、最終的な製法に基づく連続する 3 ロットのプロセスバリデーション成績をもって、本剤が恒常的に製造できることを確認する必要がある。しかしながら、現在の COVID-19 流行状況及び本剤の社会的必要性から、恒常的に製造できることの確認が事後的になることはやむを得ないと判断した。ただし、製剤のプロセスバリデーションの成績が得られ次第、速やかに機構に提出する必要がある。

1.5.2 1 バイアルから採取可能な接種回数について

審査中に1バイアルから6回分採取可能か確認する試験が追加実施され、結果が提出された。

国内で流通している又は流通予定の注射用シリンジ（1 mL）及び注射針のうち、入手可能であった、通常又はデッドスペースの少ない注射用シリンジ（計10製品）及び注射針（計6製品）を用いて、生理食塩液2.17 mLを入れたバイアルから0.3 mLずつ6回採取が可能か検討された。その結果、特定のシリンジ及び注射針の組合せで、6回分の採取が可能であった。

機構は提出された試験結果を確認し、申請者に対し、1バイアルから6回分採取を行うことが可能なシリンジ及び注射針の情報については、医療現場に適切に情報提供するよう指示した。

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）の結論に影響はない。

頁	行	訂正前	訂正後																								
16	3	mRNA-LNP ¹⁴⁾	mRNA-LNP ¹⁴⁾																								
27	13~14	計27例の内訳	計25例の内訳（複数の事象が認められた被験者あり）																								
31	表17	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">解析対象例数</th> <th>本剤群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>COVID-19 確定例（発症時期別）</td> <td>2回目接種から2回目接種後6日まで</td> <td>2例</td> <td>121例</td> </tr> </tbody> </table>	解析対象例数		本剤群	プラセボ群	COVID-19 確定例（発症時期別）	2回目接種から2回目接種後6日まで	2例	121例	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">解析対象例数</th> <th>本剤群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>COVID-19 確定例（発症時期別）</td> <td>2回目接種から2回目接種後6日まで</td> <td>2例</td> <td>21例</td> </tr> </tbody> </table>	解析対象例数		本剤群	プラセボ群	COVID-19 確定例（発症時期別）	2回目接種から2回目接種後6日まで	2例	21例								
		解析対象例数		本剤群	プラセボ群																						
COVID-19 確定例（発症時期別）	2回目接種から2回目接種後6日まで	2例	121例																								
解析対象例数		本剤群	プラセボ群																								
COVID-19 確定例（発症時期別）	2回目接種から2回目接種後6日まで	2例	21例																								
34	表20	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">GMFR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2回接種全評価免疫原性集団</td> <td>プラセボ群</td> <td>全年齢</td> <td>1.2 [1.0, 1.3]</td> </tr> </tbody> </table>	GMFR				2回接種全評価免疫原性集団	プラセボ群	全年齢	1.2 [1.0, 1.3]	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">GMFR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2回接種全評価免疫原性集団</td> <td>プラセボ群</td> <td>全年齢</td> <td>1.0 [1.0, 1.1]</td> </tr> </tbody> </table>	GMFR				2回接種全評価免疫原性集団	プラセボ群	全年齢	1.0 [1.0, 1.1]								
GMFR																											
2回接種全評価免疫原性集団	プラセボ群	全年齢	1.2 [1.0, 1.3]																								
GMFR																											
2回接種全評価免疫原性集団	プラセボ群	全年齢	1.0 [1.0, 1.1]																								
34	表21	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">GMT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全評価免疫原性集団</td> <td>プラセボ群</td> <td>全年齢</td> <td>10.6 [9.8, 11.4]</td> </tr> </tbody> </table>	GMT				全評価免疫原性集団	プラセボ群	全年齢	10.6 [9.8, 11.4]	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">GMT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全評価免疫原性集団</td> <td>プラセボ群</td> <td>全年齢</td> <td>10.6 [9.8, 11.4] ^{a)}</td> </tr> </tbody> </table>	GMT				全評価免疫原性集団	プラセボ群	全年齢	10.6 [9.8, 11.4] ^{a)}								
GMT																											
全評価免疫原性集団	プラセボ群	全年齢	10.6 [9.8, 11.4]																								
GMT																											
全評価免疫原性集団	プラセボ群	全年齢	10.6 [9.8, 11.4] ^{a)}																								
35	15	21,699例中9例であり	21,669例中9例であり																								
41	表25	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"></td> <td>20~64歳</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td>n (%)</td> </tr> <tr> <td>疲労</td> <td>2回目</td> <td>5 (15.2)</td> </tr> </tbody> </table>			プラセボ群			20~64歳			n (%)	疲労	2回目	5 (15.2)	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"></td> <td>20~64歳</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td>n (%)</td> </tr> <tr> <td>疲労</td> <td>2回目</td> <td>1 (3.0)</td> </tr> </tbody> </table>			プラセボ群			20~64歳			n (%)	疲労	2回目	1 (3.0)
				プラセボ群																							
		20~64歳																									
		n (%)																									
疲労	2回目	5 (15.2)																									
		プラセボ群																									
		20~64歳																									
		n (%)																									
疲労	2回目	1 (3.0)																									

(下線部追記・変更、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 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.1.2）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]

日局生理食塩液 1.8 mL にて希釈し、1回 0.3 mL を合計 2 回、通常、3 週間の間隔で筋肉内に接種する。

[承認条件]

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、承認時において長期安定性等に係る情報は限られているため、製造販売後も引き続き情報を収集し、報告すること。
 - (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、副作用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。
 - (5) 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 6 カ月とする。上記 1.－ (1)、2.－ (2) 又は 2.－ (3) 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
ALC-0159	2-[(polyethylene glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide	2- [(ポリエチレングリコール) -2000] -N,N-ジテトラデシルアセトアミド
ALC-0315	[[4-hydroxybutyl) azanediy]bis (hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoate)	[(4-ヒドロキシブチル) アザンジイル]ビス(ヘキサン-6,1-ジイル) ビス (2-ヘキシルデカン酸エステル)
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BMI	Body mass index	体格指数
BNT162b1	—	SARS-CoV-2 の S タンパク質の RBD をコードする mRNA
BNT162b2	—	SARS-CoV-2 の S タンパク質の全長体をコードする mRNA
CI	Confidence interval	信頼区間
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
CTP	Cytidine triphosphate	シチジン三リン酸
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
ddPCR	Droplet digital polymerase chain reaction	液滴デジタルポリメラーゼ連鎖反応
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
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
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
ELISpot	Enzyme-linked immunospot	酵素免疫スポット
ESI MS	ElectroSpray ionization-mass spectrometry	エレクトロスプレーイオン化質量分析
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GMC	Geometric mean concentration	幾何平均抗体濃度
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony-stimulating factor	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
GMFR	Geometric mean fold rise	幾何平均上昇倍率
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
GTP	Guanosine triphosphate	グアノシン三リン酸
GGT	γ -glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
HEK293T 細胞	Human embryonic kidney 293 T cells	ヒト胎児由来腎臓細胞
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
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-2/4/5/6/13/18	Interleukin 2/4/5/6/13/18	インターロイキン 2/4/5/6/13/18
IP-RP-HPLC	Ion pair reversed phase-high performance liquid chromatography	イオン対逆相高速液体クロマトグラフィー

略語	英語	日本語
IRR	Incidence rate ratio	疾病発症率の比
LNP	Lipid nanoparticle	脂質ナノ粒子
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限値
^{m1} ΨTP	N ¹ -methylpseudouridine triphosphate	N ¹ -メチルシュードウリジン三リン酸
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
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
p/s	Photons per second	光源の光度の単位
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
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
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
S タンパク質	Spike protein	スパイクタンパク質
S1	—	RBD を含む S タンパク質のカルボキシ末端側領域
S2	—	膜貫通領域を含む S タンパク質のアミノ末端側領域
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SpO ₂	Oxygen saturation of peripheral artery	末梢動脈血酸素飽和度
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
UTP	Uridine triphosphate	ウリジン三リン酸
UV	Ultraviolet	紫外線
VE	Vaccine efficacy	ワクチン効果
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
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) / (2)	— (該当なし)	特例承認に係る報告 (1) / (2)
本剤	— (該当なし)	コミナティ筋注用、LNP 封入 BNT162b2
本薬	— (該当なし)	BNT162b2、トジナメラン