

審議結果報告書

令和 3 年 5 月 20 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] バキスゼブリア筋注
[一般名] コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン (遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター)
[申請者名] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 3 年 2 月 5 日

[審議結果]

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

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

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

[承認条件]

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

本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力すること。

4. 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、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。
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

[販売名] バキサゼブリア筋注

[一般名] コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター）

[申請者] アストラゼネカ株式会社

[申請年月日] 令和2年2月5日

令和3年5月21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	19	アメリカ地域 43%及び 48%、ヨーロッパ地域 35%及び 34%、 <u>南東</u> アジア地域 11% 及び 7%、東地中海地域 5%及び 5%、アフリカ地域 2%及び 2%、 <u>西太平洋</u> 地域 1% 及び 1%である	アメリカ地域 43%及び 48%、ヨーロッパ地域 35%及び 34%、 <u>東南</u> アジア地域 11% 及び 7%、東地中海地域 5%及び 5%、アフリカ地域 2%及び 2%、 <u>西大西洋</u> 地域 1% 及び 1%である
25	12	予め計画されていなかった中間解析が実施された（7.R.2.4 項参照）。	予め計画されていなかった中間解析（ DCO1 ）が実施された（7.R.2.4 項参照）。
28	8	予め計画されていなかった中間解析が実施された（7.R.2.4 項参照）。	予め計画されていなかった中間解析（ DCO1 ）が実施された（7.R.2.4 項参照）。
28	13	本中間解析実施時点において、大部分の被験者がすでに盲検解除されていた。	本中間解析（ DCO1 ）実施時点において、大部分の被験者がすでに盲検解除されていた。
31	10	53 件観察された時点での 1 回の中間解析が計画された。	53 件観察された時点での 1 回の中間解析（ DCO1 ）が計画された。
31	13	中間解析で本剤の有効性が検証された場合であっても各試験を継続し、主要解析を実施する計画とされた。主要解析	中間解析（ DCO1 ）で本剤の有効性が検証された場合であっても各試験を継続し、主要解析（ DCO2 ）を実施する計画とされ

		は、本剤又は対照薬の SDSD が接種された被験者集団において、	た。主要解析 -(DCO2) は、本剤又は対照薬の SDSD が接種された被験者集団において、
31	18	中間解析及び主要解析の有意水準は、	中間解析 -(DCO1) 及び主要解析 -(DCO2) の有意水準は、
41	17	1 回の中間解析と主要解析が計画され	1 回の中間解析 -(DCO1) と主要解析 -(DCO2) が計画され

(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

令和3年5月13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] バキサゼブリア筋注
- [一般名] コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター）
- [申請者] アストラゼネカ株式会社
- [申請年月日] 令和3年2月5日
- [剤形・含量] 1バイアル中に有効成分としてコロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター） 5×10^{11} ウイルス粒子量を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [特記事項] 本品目は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づく第14条第1項の承認に該当する品目として取り扱われた。
- [審査担当部] ワクチン等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の、SARS-CoV-2による感染症の予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

SARS-CoV-2による感染症の予防

[用法及び用量]

1回0.5 mLを4～12週間の間隔をおいて2回筋肉内に接種する。

[承認条件等]

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

(1) 第1号関係

本剤は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づき承認された特例承認品目で

あり、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と。

(1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

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

(4) 本剤は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、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。

(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か月とする。上記に基づいて提出された資料等により、承認事項を変更する必要が認められた場合には、医薬品医療機器等法第74条の2第3項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。

3. 本剤は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項に基づく承認であるため、同法第75条の3の規定により、同法第14条の3第1項各号のいずれかに該当しなくなったと認めるとき、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。

特例承認に係る報告（1）

令和3年4月8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]	バキスゼブリア筋注
[一般名]	コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター）
[申請者]	アストラゼネカ株式会社
[申請年月日]	令和3年2月5日
[剤型・含量]	1 バイアル中に有効成分としてコロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター） 5×10^{11} ウイルス粒子量を含む注射剤
[申請時の効能又は効果]	SARS-CoV-2 による感染症の予防
[申請時の用法及び用量]	通常、成人には、0.5 mL を4～12週間の間隔において2回筋肉内に接種する。

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.....	16
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 ...	18
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.....	19
8. カルタヘナ法第四条に基づく遺伝子組換え生物等の一種使用に関する規程への対応.....	91
9. 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.....	92
10. 特例承認に係る報告（1）作成時における総合評価.....	92
11. その他.....	93

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コロナウイルス (SARS-CoV)、2012年に中東呼吸器症候群コロナウイルス (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 (<https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/> (最終確認日: 2021年4月6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4月6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4月6日))。2021年4月4日時点で、世界での総感染者数は130,459,184例、総死亡例は2,842,325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、アメリカ地域43%及び48%、ヨーロッパ地域35%及び34%、東南アジア地域11%及び7%、東地中海地域5%及び5%、アフリカ地域2%及び2%、西大西洋地域1%及び1%である (<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---6-april-2021> (最終確認日: 2021年4月6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(平成10年法律第114号)(感染症法)に基づく指定感染症³⁾及び検疫法(昭和26年法律第201号)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(平成24年法律第31号)に基づく1度目の緊急事態宣言が、2021年1月7日に2度目の緊急事態宣言が行われ、それぞれ2020年5月25日、2021年3月22日に解除された^{5) 6)}。

2021年4月6日時点で、本邦でのSARS-CoV-2の感染者数の累計は485,085例、死亡者数は9,246例である。これに加え、空港・海港検疫で2,445例の感染と3例の死亡、チャーター便による海外からの

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

帰国者で 15 例の感染が確認されている (https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_17903.html (最終確認日 : 2021 年 4 月 6 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 4 月 6 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 3 月 2 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としてレムデシビルがあり、デキサメタゾン は既承認の効能・効果の範囲で使用可能であるが、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 3 月時点で、本邦では SARS-CoV-2 による感染症の予防等を目的とするワクチンとして、コミナティ筋注 (ファイザー株式会社) が承認されているものの、SARS-CoV-2 感染の規模、持続的で急速な感染拡大、世界的大流行による医療及び社会経済への影響の大きさ、並びに世界規模のワクチン接種に伴う供給量の課題から、複数種類のワクチンの迅速な供給が求められている。

本剤は、SARS-CoV-2 の S タンパク質をコードする非増殖型遺伝子組換えチンパンジーアデノウイルスベクターワクチンである。多くのヒトはヒトアデノウイルス血清型に対する免疫を既に獲得しており、ヒトアデノウイルスを用いたウイルスベクターでは免疫応答が誘導されない懸念があることから、本剤ではチンパンジーアデノウイルスが用いられた。標的抗原として選択された S 糖タンパク質サブユニットは、受容体結合ドメインを介して細胞受容体 ACE2 と結合し、ウイルスと細胞の膜融合を誘導する。本剤の発現する遺伝子組換え S 糖タンパク質の核酸配列は、ChAdOx1 ウイルスベクターへ挿入され、その他の SARS-CoV-2 の成分は本剤には含まれていない。S 糖タンパク質の導入遺伝子及び遺伝子産物は毒性又は病原性を有さず、ウイルスベクターの複製又は組換えに寄与しない。

海外では、SARS-CoV-2 による感染症の予防を目的として、英国オックスフォード大学により開発が開始され、オックスフォード大学を治験依頼者とする海外臨床試験 5 試験 (COV001、COV002、COV003、COV004 及び COV005 試験) が継続中であるが (2021 年 3 月末時点)、現在はオックスフォード大学からアストラゼネカ社に開発が移管されている。国内では、2020 年 8 月よりアストラゼネカ社により国内臨床試験 (D8111C00002 試験) が開始され、2021 年 3 月末時点で試験継続中である。

海外臨床試験 4 試験 (COV001、COV002、COV003 及び COV005 試験) の併合解析における COVID-19 発症予防効果及び安全性のデータに基づき、COVID-19 の予防に対して、英国では 2020 年 12 月 29 日に暫定的使用が許可され、欧州では 2021 年 1 月 29 日に条件付き承認がなされた。

今般、欧州において条件付き承認がなされたこと、免疫原性及び安全性を評価する国内 D8111C00002 試験の成績の一部が得られたこと等から、2021 年 2 月 5 日にアストラゼネカ株式会社により、海外臨床試験 4 試験 (COV001、COV002、COV003 及び COV005 試験) の併合解析の成績を主要な根拠として、本邦での製造販売承認申請がなされた。なお、国内 D8111C00002 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3年4月1日付け薬生薬審発 0401 第1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 タンパク質をコードする遺伝子を、複製能を持たないサルアデノウイルスベクターChAdOx1 (AdvY25) に挿入した、非増殖型の遺伝子組換えウイルスワクチンである。

2.1 原薬

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

本薬の製造に用いる MCB の起源となる HEK293 細胞は、細胞株樹立時にアデノウイルス E1 遺伝子が導入されており、E1 遺伝子を欠損したアデノウイルスでも複製が可能である。HEK293 細胞の遺伝子改変により、TetR タンパク質を安定的に発現する HEK293T-REx 細胞株を用いて MCB が調製された。MCB から Pre-WCB が調製され、Pre-WCB から調製された WCB を本薬の製造に用いる。

MCB、Pre-WCB、WCB 及び CAL について、ICH Q5B 及び Q5D に従って、純度試験及び特性解析（細胞種同定試験）が実施された。その結果、セルバンクシステム及び製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB、Pre-WCB 及び WCB は、[REDACTED] に保管される。MCB の更新の予定はなく、WCB は必要に応じて Pre-WCB から調製、更新される。

2.1.2 ウイルスシードの調製及び管理

本薬の製造に用いるウイルスシードは、E1 及び E3 遺伝子を欠損させた複製欠損型の組換えサルアデノウイルスに、tPA シグナル配列を結合させた SARS-CoV-2 の S タンパク質遺伝子を導入して調製された。このウイルスシードを起源として、Pre-WCB から培養増殖した HEK293T-REx 細胞に感染させ、リサーチウイルスシード、MVS 及び WVS が順次調製された。

MVS 及び WVS は、[REDACTED] °C 以下で保管される。MVS の更新の予定はなく、WVS は必要に応じて MVS から調製、更新される。

MVS 及び WVS について、表 1 に示す特性解析及び純度試験が実施された。なお、MVS の調製時の製造工程（[REDACTED]）において、*in vitro* 外来性ウイルス（ウシ、ブタ、ヒト）、*in vivo* 外来性ウイルス（[REDACTED] 及び [REDACTED]）、[REDACTED]、マイコバクテリア、マイコプラズマ、RCA 及び [REDACTED] 等が否定されており、WVS の調製時の製造工程（[REDACTED]）において、[REDACTED]、マイコバクテリア、マイコプラズマ、RCA 及び [REDACTED] が否定されている。

表1 MVS及びWVSで実施された特性解析及び純度試験

	試験項目	MVS	WVS
特性解析	確認試験 (PCR)	○	○
	導入遺伝子配列	○	○
	全ヌクレオチド配列	○	—
	感染価	○	○
	ベクター粒子濃度 (qPCR)	○	○
純度試験	微生物限度試験	○	○
	エンドトキシン試験	○	○

○：実施した項目、—：実施していない項目

2.1.3 製造方法

原薬の製造工程は、細胞融解、種培養、バイオリアクター拡大培養、XXXXXXXXXX及び生産培養、XXXXXX溶解及びXXXXXXXXXX、XXXXXX、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、濃縮及び限外ろ過、薬液調製、ろ過及び充填、凍結、並びに保管及び試験の各工程からなる。原薬は、XXXXXXXXXX製の容器にて-90~-55℃で保存される。重要工程は、XXXXXXXXXX及びXXXXXX、XXXXXX溶解及びXXXXXXXXXX、XXXXXX、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXX及びXXXXXXXXXX、XXXXXX及びXXXXXXとされている。

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。

2.1.4 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程において、製造用細胞である HEK293T-REx 細胞以外の生物由来原料は使用されていない。HEK293T-REx 細胞は、生物由来原料基準に適合することが確認されている。

MCB の調製時に、無菌試験、マイコバクテリア否定試験、マイコプラズマ否定試験、XXXXXXXXXX否定試験、ウイルス様粒子の混入、*in vitro* 外来性ウイルス試験 (XXXXXX XXXXXX、XXXXXX XXXXXX、HEK293 細胞)、*in vivo* 外来性ウイルス試験 (XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX)、XXXXXXウイルス否定試験 (XXXXXXXXXXウイルス、XXXXXXXXXXウイルス XXXXXX、XXXXXX及び XXXXXX、XXXXXXXXXXウイルス XXXXXX及び XXXXXX、XXXXXXXXXXウイルス XXXXXX)、XXXXXXウイルス否定試験 (XXXXXX XXXXXXウイルス XXXXXX及び XXXXXX、XXXXXX) 及び XXXXXXウイルス否定試験 (9CFR で規定されたウイルス⁷⁾) が実施され、いずれも外来性感染物質による汚染は認められなかった。

また、実生産スケールで得られた生産培養の培養液について、外来性ウイルス否定試験、マイコプラズマ否定試験、マイコバクテリア否定試験、微生物限度試験、RCA 否定試験、XXXXXXXXXX否定試験及び XXXXXX 否定試験が実施され、いずれも陰性であった。なお、生産培養における細胞培養液について、外来性ウイルス否定試験 (*in vitro* 及び *in vivo*)、微生物限度試験、マイコプラズマ否定試験、マイコバクテリア否定試験、RCA 否定試験、XXXXXXXXXX否定試験及び XXXXXX 否定試験が工程内管理試験として設定されている。

2.1.5 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、表 2 のとおりである。非臨床試験及び初期の臨床試験で用いられた原薬は製法 a により、臨床試験で用いられた原薬は製法 b 及び製法 c により、市販予定製剤は製法 d により製造される。各製法変更にあたり、製法変更前後での原薬の品質について、ロッ

7) 9CFR で規定されたウシウイルス性下痢ウイルス、ウシアデノウイルス、ウシパルボウイルス、ブルータンクウイルス、ウシ RS ウイルス、レオウイルス、狂犬病ウイルス、ウシ伝染性鼻気管炎ウイルス、ウシパラインフルエンザウイルス (3 型)

ト分析及び特性解析の試験成績に基づき同等性／同質性が確認されている。

なお、製法 b により製造された一部の原薬において、工程でのポリソルベート 80 の過量添加によりウイルス粒子濃度の定量値の誤りが生じたこと（11.5 項参照）について、審査の項で議論する（2.R.2 項参照）。

表 2 原薬の製造方法の主な変更点

製法	変更点
製法 a ¹⁾ から製法 b ²⁾	<ul style="list-style-type: none"> ● の変更 ● 及び ● の樹立 ● の変更及び ● のスケールアップ ● の削除 ● の条件変更 ● の導入 ● の変更 ● の変更 (● の変更) ● の変更 (● ● ●)
製法 b から製法 c ³⁾	<ul style="list-style-type: none"> ● の変更 ● のスケールアップ ● の条件変更 ● の変更 (● の変更) ● の変更 (● ●)
製法 c から製法 d ⁴⁾	<ul style="list-style-type: none"> ● の変更 ● の追加 ● の条件変更 ● の条件変更 ● ● の追加 ● の変更 (● の変更) ● の変更 (●)

1) ● 原薬、2) ● 社原薬、3) ● 社原薬、4) ● 社原薬

2.1.6 特性

2.1.6.1 構造、物理化学的性質及び生物学的性質

原薬について、表 3 に示す特性解析が実施された。

表 3 特性解析の概略

項目		
構造	一次構造	導入遺伝子配列（サンガー法）、S タンパク質発現遺伝子（qPCR 法）、ウイルスゲノム遺伝子の制限酵素マッピング、ウイルスカプシドタンパク質プロファイリング
	ウイルス粒子	形状（透過型電子顕微鏡）、粒子サイズバリエーション（透過型電子顕微鏡、ナノ粒子トラッキング解析（NTA）、モル分子量（FFF-MALS）、分光法 A320/A260 比、超遠心分析（AUC））
生物学的性質		感染価（アデノウイルス Hexon の免疫染色法）、ACE2 と結合する S タンパク質のイムノアッセイ

2.1.6.2 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、ウイルス粒子の凝集体、ウイルス粒子の断片、挿入遺伝子を含まない空ウイルス粒子、不完全な挿入遺伝子を含むウイルス粒子、非感染性ウイルス粒子及び RCA とされた。ウイルス粒子の凝集体、ウイルス粒子の断片、挿入遺伝子を含まない空ウイルス粒子、不完全な挿入遺伝子を含むウイルス粒子及び非感染性ウイルス粒子は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により適切に管理されている。また、RCA は原薬の工程内管理試験により適切に管理されている。

2.1.6.3 製造工程由来不純物

製造工程由来不純物は、宿主細胞由来 不純物A*、宿主細胞由来 不純物B*、不純物C*、不純物D*、不純物E* 及び 不純物F* とされた。宿主細胞由来 不純物A*、宿主細胞由来 不純物B* 及び

不純物C* 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。また、不純物D*、不純物E* 及び 不純物F* は、いずれも製造工程で恒常的に除去されることが確認されている。

2.1.7 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験（qPCR）、浸透圧、pH 試験、DNA：タンパク質比、ウイルス粒子：感染性ウイルス粒子比、不純物C*、宿主細胞由来 不純物A*（qPCR）、宿主細胞由来不純物B*（ELISA）、エンドトキシン、微生物限度、生物学的活性（感染価）、ポリソルベート 80 及び定量法（ウイルス粒子濃度）が設定されている。

2.1.8 原薬の安定性

原薬の安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 原薬の安定性試験（2021年3月時点）

	保存条件	製法	ロット数	試験期間	保存形態
長期保存試験 ¹⁾	-90℃～ -55℃	製法 c ²⁾	2	4 カ月	■■■■■■■■■■ 製容器
			1	3 カ月	
		製法 d ³⁾	3	2 カ月	■■■■■■■■■■ 製容器
			3	1 カ月	
	5±3℃	製法 c	1	6 カ月	■■■■■■■■■■ 製容器
			2	4 カ月	
製法 d		4	2 カ月	■■■■■■■■■■ 製容器	
2	1.5 カ月				
加速試験	25±2℃/60 ±5%RH	製法 c	3	2 カ月	■■■■■■■■■■ 製容器
		製法 d	3	2 カ月	■■■■■■■■■■ 製容器

1) 長期保存試験（-90℃～-55℃及び5±3℃）は12カ月まで継続中

2) ■■■■ 社原薬、3) ■■■■ 社原薬

長期保存試験では、実施期間を通して、製法 c 及び製法 d の原薬における品質特性に明確な変化は認められず、規格に適合した（有効期間については 2.R.1 項参照）。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

本剤は、1 バイアルあたり 1×10^{11} vp/mL の濃度の本薬を含有する 10 回接種用のバイアル製剤である。表示容量 5 mL に対し、10 回の採取が可能となるよう過量充填されている。製剤には、L-ヒスチジン/L-ヒスチジン塩酸塩水和物、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、エデト酸ナトリウム水和物、精製白糖、ポリソルベート 80、エタノール及び注射用水が添加剤として含まれる。一次容器はガラス製バイアル（容量 10 mL）及びプロモブチルゴム栓、二次包装は紙箱である。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の受入及び保管、融解、■■■■及び混合、バイオバーデン低減ろ過、混合、無菌ろ過、無菌充填、打栓及び巻締め、外観検査、表示、包装並びに保管の各工程からなる。製剤は、ガラス製バイアルにて 2～8℃で保存される。重要工程は、■■■■及び混合、■■■■■■■■■■、■■■■■■■■■■、並びに■■■■及び■■■■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が実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更点は、表 5 のとおりである。臨床試験では、製法 A、製法 B 及び製法 C により製造された製剤が使用されており、それぞれ製法 a、製法 b 及び製法 c の原薬が使用されている。市販予定製剤は製法 D により製造され、製法 d の原薬が使用されている。各製法変更にあたり、製法変更前後での製剤の品質について、ロット分析及び特性解析の試験成績より同等性/同質性が確認されている。

なお、製法 b の原薬におけるポリソルベート 80 の過量添加により、一部の製法 B の製剤でウイルス粒子濃度の定量値の誤りが生じたこと（11.5 項参照）について、審査の項で議論する（2.R.2 項参照）。

表 5 製剤の製造方法の主な変更点

製法	変更点
製法 A ¹⁾ から製法 B ²⁾	<ul style="list-style-type: none"> ・ [] の変更及び [] の変更 ・ [] の変更 ・ [] の変更 ・ [] の変更 ([])
製法 B から製法 C ³⁾	<ul style="list-style-type: none"> ・ [] の変更及び [] の変更 ・ [] の変更 ・ [] の変更 ([]) ・ [] の変更 ([])
製法 C から製法 D ⁴⁾	<ul style="list-style-type: none"> ・ [] の変更 ・ [] の変更 ([])

1) [] 製剤、2) [] 社製剤、3) [] 社製剤、4) [] 社製剤

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（qPCR）、浸透圧、pH 試験、DNA：タンパク質比、ウイルス粒子：感染性ウイルス粒子比、不溶性異物、不溶性微粒子、採取容量、エンドトキシン、無菌試験、生物学的活性（感染価）、ポリソルベート 80 及び定量法（ウイルス粒子濃度）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験の概略は、表 6 のとおりである。

表 6 製剤の安定性試験（2021年3月時点）

	保存条件	原薬の製法	製剤の製法	ロット数	試験期間	保存形態
長期保存試験 ¹⁾	5±3℃、倒立	製法 c ²⁾	製法 C ⁴⁾	3	6 カ月	ガラス製バイアル、 プロモプチルゴム栓
		製法 d ³⁾	製法 D ⁵⁾	3	0 カ月	
加速試験	25±2℃/60± 5%RH、倒立	製法 c	製法 C	3	2 カ月	
		製法 d	製法 D	3	2 カ月	

1) 長期保存試験は 12 カ月まで継続中

2) [] 社原薬、3) [] 社原薬、4) [] 社製剤、5) [] 社製剤

長期保存試験では、製法 C の製剤において、生物活性（感染価）にわずかな減少傾向が認められたものの規格に適合しており、その他の品質特性も実施期間を通して明確な変化は認められず、規格に適合した。現時点において製法 D の長期保存試験成績は得られていないが、継続中の試験成績については報告 (2) に記載する（有効期間については 2.R.1 項参照）。

2.R 機構における審査の概略

機構は、現時点までに提出された資料及び以下の検討から、本剤の非臨床試験・臨床試験成績の評価に影響を及ぼすような重大な品質上の問題はないと判断した。なお、実施中の原薬及び製剤の長期保存試験の成績については申請者に速やかな提出を求めており、審査結果を報告(2)に記載する。

2.R.1 原薬及び製剤の有効期間について

申請者は、本剤の有効期間について、海外における設定と同様に、原薬は $-90^{\circ}\text{C}\sim-55^{\circ}\text{C}$ で保存するとき6カ月、製剤は $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ で保存するとき6カ月と設定し、以下のように説明している。

製法cと製法dで製造された原薬について、品質試験の成績から同等性/同質性は示されている。

原薬の有効期間について、製法c及び製法dで製造された原薬(それぞれ3ロット及び6ロット)の長期保存試験(いずれも $-90^{\circ}\text{C}\sim-55^{\circ}\text{C}$ 及び $5\pm 3^{\circ}\text{C}$)は継続中であるが、製法cで製造された原薬の4カ月時点及び製法dで製造された原薬の2カ月時点までの主な品質特性(性状、pH、感染価、ウイルス粒子濃度、ウイルス粒子:感染性ウイルス粒子比等)に大きな変化は認められていない。なお、製法c及び製法dで製造された原薬の長期保存試験は、12カ月までデータを取得する予定である。

製剤の有効期間について、製法Cで製造された製剤3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(性状、pH、感染価、ウイルス粒子濃度、ウイルス粒子:感染性ウイルス粒子比等)に大きな変化は認められていない。また、製法Dで製造された製剤の長期保存試験成績は現時点において得られていないものの、製法Cと製法Dで製造された製剤の品質試験の成績による同等性/同質性から、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、製法Dで製造された製剤について長期保存試験を継続中であり、12カ月までデータを取得する予定である。

機構は、現時点までに得られている製法c及び製法dで製造された原薬3ロットの長期保存試験、並びに製法Cで製造された製剤の長期保存試験において、安定性に大きな問題は認められていないと考える。ただし、原薬及び製剤の有効期間の設定に際しては6カ月までの安定性を確認する必要があると考えることから、最終的に設定される有効期間に関しては、実施中の長期保存試験成績を確認した上で報告(2)に記載する。

2.R.2 ポリソルベート 80 の過量添加により生じたウイルス粒子濃度の定量値の誤りについて

製法Bで製造された一部の製剤において、吸光度法によるウイルス粒子濃度の定量値の誤りが生じていたことについて、申請者は以下のように説明した。

海外臨床試験(COV002試験)に用いられた製剤のウイルス粒子濃度の測定は吸光度法により実施されていたが、製法Bで製造された製剤の一部のロットについて、吸光度法とqPCR法の両方でウイルス粒子濃度を測定した結果、吸光度法による測定値は、qPCR法による測定値に比べて約2.3倍高い値を示した(11.5項参照)。この原因を解明するため、吸光度法の試験方法を検討した結果、ポリソルベート80が吸光度に干渉作用を起こすことにより、ウイルス粒子濃度が実際よりも高い値を示すことが判明した。また、当該ロットにおけるポリソルベート80の含量は、製法A及び製法Cの製剤の約2倍であることが示され、その原因は、当該ロットで使用された原薬の薬液調製工程において、誤ってポリソルベート80を過量添加していたことであった。当該原因に対応するため、以降の製法bの原薬及び製法Bの製剤においては、ポリソルベート80の含量の影響を受けないqPCR法によりウイルス粒子濃度を測定し、臨床試験用量(5×10^{10} vp)を決定した。なお、製法a及び製法cの原薬、並びに製法A及び製法Cの製剤

におけるウイルス粒子濃度の測定は、吸光度法により実施されているものの、ポリソルベート含量は吸光度に干渉作用を及ぼさない濃度であった。さらに、qPCR法を用いて、製法a、製法b及び製法cの原薬、並びに製法A、製法B及び製法Cの製剤のウイルス粒子濃度を測定した結果、各原薬間及び各製剤間で差がないことを確認した。

その後、申請製法（製法dの原薬及び製法Dの製剤）については、従来の吸光度法に代わるウイルス粒子濃度の測定方法として、ポリソルベート80とウイルス粒子を分離可能な陰イオン交換クロマトグラフィーを用いることとした。当該測定方法を用いて測定したウイルス粒子濃度は、製法b、製法c及び製法dの原薬間、並びに製法A、製法B、製法C及び製法Dの製剤間で、すべて同じ規格を満たしていた。また、すべての製法についてウイルス粒子あたりの感染価を測定した結果、各原薬間及び各製剤間で大きな差は認められなかった。

機構は、以下のように判断した。

ポリソルベート80が過量添加された製剤のウイルス粒子濃度は、qPCR法及び陰イオン交換クロマトグラフィーを用いて再測定した結果から、他の製剤と同等であると考ええる。申請製法では、ポリソルベート80の影響を受けない陰イオン交換クロマトグラフィーを用いることから、適切なウイルス粒子濃度の管理が可能である。なお、臨床試験においてSD用量として用いられた用量（11.5項参照）は、製法間の同等性／同質性に加え、ウイルス粒子濃度の測定方法の再検討や再測定の結果から、表示量どおりであったと考える。

2.R.3 新添加剤について

本剤（製剤）には、筋肉内接種における使用前例を超える塩化マグネシウムが使用されているが、機構は、以下の検討から、特段の問題はないと判断した。

2.R.3.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、提出された資料から、塩化マグネシウムの規格及び試験方法並びに安定性について、特段の問題はないと判断した。

2.R.3.2 安全性について

機構は、提出された資料から、今回承認申請された製剤中の塩化マグネシウムの使用量において、安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

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

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 マウス免疫原性試験（CTD 4.2.1.1.2）

BALB/cマウス（本剤群：雌5例、対照群：雌3例）及びCD1マウス（本剤群：雌8例、対照群：雌3例）に、本剤又はChAdOx1 GFP（各 6×10^9 vp/body）を単回筋肉内投与後、SARS-CoV-2に対する本剤の免疫原性が評価され、結果は以下のとおりであった。

① Sタンパク質S1及びS2に対する特異的IgG抗体の検討（ELISA法）

本剤投与後 14 日目に、各群の血清を用いて IgG 抗体を測定した結果、いずれの本剤群でも S1 及び S2 特異的抗体の産生が認められた。

② SARS-CoV-2 に対する中和抗体の検討（実ウイルスを用いた中和抗体分析法）

本剤投与後 9 日目に、各群の血清を用いて SARS-CoV-2⁸⁾ に対する中和抗体を測定した結果、いずれの本剤群でも SARS-CoV-2 に対する中和抗体の産生が認められた。

③ IgG サブクラスの検討（ELISA 法）

本剤投与後 14 日目に、各群の血清を用いて IgG サブクラス（IgG1、IgG2a、IgG2b 及び IgG3）を測定した結果、いずれの本剤群でも Th1 に関連する IgG2a 及び IgG2b の増加が認められた。

④ 脾臓細胞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）

本剤投与後 14 日目に、各群の脾臓細胞を S タンパク質全長、S1 又は S2 ペプチドで刺激した結果、Th1 に関連する IFN- γ 産生細胞の増加が認められた。また、本剤群では IFN- γ 又は TNF- α を産生する CD3 陽性 T 細胞が増加した一方、Th2 に関連する IL-4 又は IL-10 を産生する CD3 陽性 T 細胞の増加は認められなかった。

3.1.2 ブタ免疫原性試験（CTD 4.2.1.1.7）

ブタ（本剤群：雌 3 例）に、本剤（ 5.12×10^{10} vp/body）を単回又は 2 回（28 日間隔）筋肉内投与後、SARS-CoV-2 に対する本剤の免疫応答が評価され、結果は以下のとおりであった。

① S タンパク質に対する特異的 IgG 抗体及び中和抗体の検討（ELISA 法及びシュードウイルスを用いた中和抗体分析法）

本剤の単回投与又は 2 回投与後に、血清中の特異的 IgG 抗体及び SARS-CoV-2 シュードウイルスに対する中和抗体を測定した結果、いずれの抗体も本剤投与後 14 日目から検出され、2 回投与による増加が認められた。

② 末梢血単核球を用いたサイトカイン産生及び T 細胞応答の検討（ELISpot 法及び細胞内サイトカイン染色法）

本剤投与後 14、28 又は 42 日目に、各群の末梢血単核球を S タンパク質のペプチドプールで刺激した結果、IFN- γ の増加、並びに CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞の応答（細胞内サイトカインの増加）が認められた。

3.1.3 サル攻撃試験（CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.4）

アカゲザルに、本剤又は ChAdOx1 GFP（各 2.5×10^{10} vp/body）を単回（本剤群：6 例、対照群：5 例）又は 2 回（28 日間隔）（本剤群：6 例、対照群：1 例）筋肉内投与後（CTD 4.2.1.1.2）、及び本剤（ 2.5×10^{10} vp/body）又は PBS を単回（本剤群及び対照群：各 6 例）（CTD 4.2.1.1.4）で筋肉内投与後、SARS-

8) nCoV-WA1/2020 株：2020 年 1 月に米国ワシントン州で、中国武漢から帰国後に COVID-19 を発症した患者の口腔咽頭スワブから分離されたウイルス株。Wuhan-Hu-1 株からのアミノ酸変異はなく、感染性は同等と推測される。

CoV-2 に対する本剤の免疫応答及び発症予防効果が評価された。以下の結果から、申請者は、本剤投与により SARS-CoV-2 に対する発症予防効果が認められたと説明している。

① S タンパク質特異的 IgG 抗体及び中和抗体の検討 (ELISA 法及び実ウイルスを用いた中和抗体分析法) (CTD 4.2.1.1.2)

本剤の SARS-CoV-2 に曝露直前 (単回投与又は 2 回投与後 28 日目) に、各群の血清を用いて、S タンパク質特異的抗体並びに SARS-CoV-2⁸⁾ に対する中和抗体を測定した結果、本剤投与により、いずれの抗体産生も認められた (表 7)。

表 7 本剤投与後 SARS-CoV-2 曝露直前の血清中 RBD 特異的 IgG 抗体及び中和抗体

群	RBD 特異的 IgG 抗体価 GMT [両側 95%CI]	中和抗体価 GMT [両側 95%CI]
単回投与群	955 [447, 2041]	15 [9, 26]
2 回投与群	4365 [1698, 11482]	52 [24, 115]
対照群	50	3

② 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) (CTD 4.2.1.1.2)

本剤の単回投与又は 2 回投与後 28 日目に、各群の動物を SARS-CoV-2 (2.6×10^6 TCID₅₀) で鼻腔内、気管内、口腔内又は眼内曝露し、曝露後 1~7 日目に動物から採取した末梢血単核球を S タンパク質全長で刺激した結果、本剤群では曝露後 1 日目に IFN- γ の増加が認められた。一方、TNF- α 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、及び IL-13 では、本剤群と対照群 (ChAdOx1 GFP 投与群) に差異は認められなかった。

③ SARS-CoV-2 曝露後の発症予防効果の検討

1) ウイルス RNA 残存、臨床徴候、肺の病理組織学的所見 (CTD 4.2.1.1.2)

本剤の単回投与又は 2 回投与後 28 日目に、各群の動物を SARS-CoV-2⁸⁾ (2.6×10^6 TCID₅₀) で鼻腔内、気管内、口腔内又は眼内曝露した結果、ウイルス RNA 残存、肺の病理組織学的所見及び臨床徴候スコアは表 8 のとおりであった。

表 8 SARS-CoV-2 曝露後のウイルス RNA 残存、肺の病理組織学的所見及び臨床徴候スコア

評価項目	本剤群 (単回投与)	本剤群 (2 回投与)	対照群 ^{a)}
ウイルス RNA 残存 (気管支肺胞洗浄液及び肺組織) ^{b)}	気管支肺胞洗浄液 : 3 日目 1/6 例、 5 日目 0/6 例 肺組織 : 7 日目 2/6 例	気管支肺胞洗浄液 : 3 日目 1/6 例、 5 日目 0/6 例 肺組織 : 7 日目 2/6 例	気管支肺胞洗浄液 : 3 日目 6/6 例、 5 日目 5/6 例 肺組織 : 7 日目 6/6 例
肺の病理組織学的所見 ^{d)}	0/6 例	0/6 例	2/3 例 ^{e)}
臨床徴候スコア ^{c)} (平均値 [両側 95%CI])	3 日目 7.5 [5.0, 10.0]、 5 日目 1.8 [0.3, 3.4]、 7 日目 2.0 [0.9, 3.1]	3 日目 8.8 [7.3, 10.3]、 5 日目 6.3 [3.5, 9.1]、 7 日目 7.5 [5.8, 9.2]	3 日目 12.5 [10.8, 14.2]、 5 日目 9.3 [6.9, 11.7]、 7 日目 9.5 [6.6, 12.4]

- a) 対照群 : ChAdOx1 GFP 投与群
- b) ウイルス RNA : ウイルス曝露後 3 及び 5 日目に気管支肺胞洗浄液、7 日目に肺組織を採取し、gRNA 陽性例を評価。
- c) 臨床徴候スコア : SARS-CoV-2 曝露後、全身状態、皮膚及び被毛の状態、分泌物、呼吸、糞及び尿の状態、食欲並びに活動性を評価。
- d) ウイルス曝露後 7 及び 13 又は 14 日目に採取し、肺障害が認められた例数を評価。
- e) ウイルス性間質性肺炎が認められた。

2) ウイルス RNA 残存、肺の病理組織学的所見及び CT スコア (CTD 4.2.1.1.4)

本剤の単回投与後 27 日目に、各群の動物を SARS-CoV-2⁹⁾ で鼻腔内又は気管内曝露した結果、ウイルス RNA 残存、肺の病理組織所見及び CT スコアは表 9 のとおりであった。

表 9 SARS-CoV-2 曝露後のウイルス RNA 残存、肺の病理組織所見及び CT スコア

評価項目	群	測定時点		
		曝露後 7 日目	曝露後 13 日目	曝露後 14 日目
気管支肺胞洗浄液中 ウイルス RNA ^{b)} 残存	本剤群	0/2 例	0/2 例	0/2 例
	対照群 ^{a)}	2/2 例	1/2 例	0/2 例
肺組織中ウイルス RNA ^{c)} 残存	本剤群	1/2 例	0/4 例	
	対照群 ^{a)}	2/2 例	3/4 例	
肺の病理組織所見 ^{d)}	本剤群	0/2 例	0/4 例	
	対照群 ^{a)}	1/2 例	1/4 例	
CT スコア ^{e)} (平均値 [両側 95%CI])		曝露後 5 日目	曝露後 12 日目	
	本剤群	7.5 [6.3, 8.7]	8.3 [4.7, 11.9]	
	対照群 ^{a)}	17.8 [13.4, 22.1]	7.0 [3.7, 10.3]	

a) 対照群：PBS 投与群

b) ウイルス曝露後 7、13 及び 14 日目に気管支肺胞洗浄液中のウイルス RNA 陽性例を qPCR により評価。

c) ウイルス曝露後 7 及び 13 又は 14 日目に肺組織中のウイルス RNA 陽性例を ISH により評価。

d) ウイルス曝露後 7 及び 13 又は 14 日目に採取し、肺障害が認められた例数を評価。

e) CT スコア：すりガラス陰影、浸潤影、すりガラス陰影内部に網状影を伴う所見、結節及び小葉辺縁性浸潤影の有無及び分布、及び肺塞栓症を評価

3.1.4 フェレット攻撃試験 (CTD 4.2.1.1.6)

フェレット (本剤群：雌 4 又は 6 例、対照群：雌 2 例、不活化 SARS-CoV-2 群：6 例) に、本剤又は ChAdOx1 GFP (各 2.5×10^{10} vp/body) を単回又は 2 回 (28 日間隔) 筋肉内投与後、又はホルマリンで不活化した SARS-CoV-2 (アラムアジュバント含有) を単回筋肉内投与後、SARS-CoV-2 に対する本剤の免疫応答及び発症予防効果が評価された。以下の結果から、申請者は、本剤投与により SARS-CoV-2 に対する一定の発症予防効果が認められたと説明している。

① SARS-CoV-2 を用いた中和抗体の検討 (PRNT 法)

本剤の単回投与又は 2 回投与後に、各群の血清を用いて SARS-CoV-2⁹⁾ に対する中和抗体を経時的に測定した結果、単回投与により中和抗体の産生が認められ、2 回投与により中和抗体が一過性に増加した。

② SARS-CoV-2 曝露後の感染防御／発症予防効果の検討

本剤の単回投与又は 2 回投与後 28 日目に、各群の動物を SARS-CoV-2⁹⁾ (5×10^6 PFU/body) で鼻腔内曝露し、曝露後 15 日目までの鼻腔洗浄液、咽頭スワブ液及び血液におけるウイルス RNA 量を経時的に測定した。鼻腔洗浄液及び咽頭スワブ液では、本剤群のウイルス RNA 量は、対照群や不活化 SARS-CoV-2 群に比べて低値であった。一方、血液では、いずれの群でもウイルス RNA は検出されなかった。

また、SARS-CoV-2 の鼻腔内曝露後 14 日目に肺の病理組織学的検査を実施したところ、いずれの群でも炎症性病変が認められ、病理組織学的スコアは表 10 のとおりであった。

9) Australia/VIC01/2020 株：2020 年 1 月に中国の武漢からメルボルンに到着直後に COVID-19 を発症した患者の鼻咽頭スワブから分離されたウイルス株。S タンパク質に S247R 変異を有するが、初期に流行したウイルス株と感染性は同等と推測される。

表 10 SARS-CoV-2 曝露後の肺の病理組織学的スコア

項目	SARS-CoV-2 曝露後の日数	本剤群		対照群		不活化 SARS-CoV-2 群
		単回投与	2 回投与	単回投与	2 回投与	単回
肺の病理組織学的累積スコア ^{a)} (平均値 [両側 95%CI])	6~7 日	2.0	3.0	5.0 [2.2, 7.8]	8.0	12.0 [10.6, 13.4]
	13~15 日	4.0 [3.1, 4.9]	4.3 [3.4, 5.6]	6.0 [3.6, 6.4]	7.5 [6.8, 8.2]	5.5 [3.5, 7.5]

a) 肺の病理組織学的スコア：気管支又は細気管支への滲出又は炎症性細胞の浸潤を伴う炎症、血管周囲への炎症性細胞の浸潤、肺胞壁及び肺胞腔への炎症性細胞の浸潤を評価。

3.2 安全性薬理試験 (CTD 4.2.1.3.1)

本剤投与による心血管系、呼吸器系への影響を評価する安全性薬理試験の概要は表 11 のとおりであった。中枢神経系への影響は、マウスにおける反復筋肉内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.1) の中で評価された。申請者は、以下の結果を踏まえ、本剤投与による心血管系、呼吸器系、中枢神経系の生理機能への影響は認められないと説明している。

表 11 安全性薬理試験成績の概略

試験系	試験系	評価項目 方法等	用量 ($\mu\text{L}/\text{body}$)	投与経路	主な所見	添付資料 CTD
雄マウス (CD-1) (雄 6 例/群)	心血管系	血圧、心拍数、体温	0、70 ^{a)}	筋肉内	影響なし	4.2.1.3
	呼吸器系	呼吸数、一回換気量、毎分換気量等			影響なし	

a) 本剤 (2.59×10^{10} vp / 70 μL)

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により、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 作用機序について

申請者は、本剤の作用機序について、以下のように説明した。

本剤は筋肉内接種後、接種部位周辺の細胞に感染し、感染細胞内で S タンパク質が発現すると考えられる。本剤の *in vivo* での検討では、本剤投与による SARS-CoV-2 に対する中和抗体の産生 (マウス、ブタ、サル、フェレット)、IgG2a 及び IgG2b の増加 (マウス) 並びに IFN- γ 産生 CD8 陽性 T 細胞の増加に認められる Th1 優位の免疫応答 (マウス、ブタ)、並びに SARS-CoV-2 に対する一定の発症予防効果が確認されている (サル、フェレット)。

以上の試験結果を踏まえると、本剤は、生体内で SARS-CoV-2 に対する中和抗体の産生、及び Th1 優位の免疫応答 (液性免疫及び細胞性免疫) を惹起し、SARS-CoV-2 に対する発症予防効果を惹起すると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

3.R.2 SARS-CoV-2 変異株に対する中和活性の誘導について

機構は、本剤の開発以降に報告されている種々の SARS-CoV-2 変異株に対する本剤による中和活性の誘導について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

2021年1月14日時点で、国内において主に流行しているのは、B.1.1.284及びB.1.1.214系統の変異株である¹⁰⁾。この2系統は2020年3～4月に欧州で流行した変異株を由来とし、抗体の中和活性に影響するアミノ酸変異は認められない。一方、2020年12月上旬以降、国内でも、英国、南アフリカ共和国及びブラジルで2020年9月～12月にかけて報告された変異株（B.1.1.7系統、B.1.351系統及びB.1.1.248系統（P1系統））が報告¹¹⁾され、いずれの変異株も中和抗体からの回避が懸念されている。

SARS-CoV-2変異株に対する本剤による中和活性の誘導を確認するために、COV001試験（7.1.2項参照）で本剤を2回接種した被験者の血清を用いてB.1.1.7、B.1.1.248及びB.1.351変異株に対する中和抗体を測定したところ、Victoria株⁹⁾と比較してB.1.1.7変異株では2.3倍、B.1.1.248変異株（P1系統）では2.9倍、B.1.351変異株では9倍中和活性が低下した。

現在、オックスフォード大学及びウィットウォーターズランド大学との提携で、本剤の有効性と免疫原性に懸念のあるSARS-CoV-2変異株に対する予備的評価を実施しており、包括的なウイルス学的臨床調査プランによって、新たに出現する変異株に対する中和活性の評価も行う予定である（7.R.2.4項参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。変異株に対する本剤の有効性については7.R.2.4項で引き続き議論する。

3.R.3 疾患増強リスクについて

機構は、SARS-CoV及びMERS-CoVに対するワクチンの動物試験において、ワクチン接種によってウイルス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）が報告されていることから、本剤接種による疾患増強リスクについて説明を求め、申請者は以下のように説明した。

疾患増強リスクは、SARS-CoVやMERS-CoVの他に呼吸器疾患を引き起こすRSVに対するワクチンでも報告されており、中和活性のない抗体の産生及びCD4ヘルパーT細胞を誘導し、肺における好酸球浸潤を伴うTh2優位の免疫応答に起因すると考えられる。（Clin Vaccine Immunol 2016; 23: 189-95）。しかしながら、本剤接種後に、動物試験においてSARS-CoV-2に対する中和抗体が産生されること、及びTh1優位の液性免疫及び細胞性免疫が誘導されることが確認されている。さらに、本剤のアカゲザル及びフェレットを用いた攻撃試験（3.1.3項及び3.1.4項参照）において、本剤群では対照群と比較して、SARS-CoV-2の曝露による好酸球浸潤を伴う肺炎の増悪は認められなかった。

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、申請者の説明を了承した。本剤をヒトに接種した際の疾患増強リスクについては7.R.3.4項で引き続き議論する。

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

本剤を用いた生体内分布試験の成績が提出された。

10) 国立感染症研究所 新型コロナウイルス SARS-CoV-2 ゲノム情報による分子疫学調査（2021年1月14日時点）
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2488-idsc/iasr-news/10152-493p01.html>

11) 国立感染症研究所 日本における感染・伝播性の増加や抗原性の変化が懸念される新型コロナウイルスの新規変異株症例について（2021年2月26日時点）。B.1.1.7変異株が152例、B.1.351変異株が4例及びB.1.1.248変異株が2例、国内で報告されている。
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/10221-covid19-37.html>

4.1 生体内分布 (CTD 4.2.2.3.6)

本剤をマウスに筋肉内投与した際の各組織等への分布が検討された (表 12)。

表 12 本剤の生体内分布試験

試験系	投与経路	観察期間 (日)	用量 (vp/例)	検体	分析法
雌雄マウス (CD-1) (雌雄各 5 例/時点)	筋肉内 (左右後肢、2カ所)	2, 3, 9, 29 (血液及び糞: 2, 3, 5, 9)	本剤 3.7×10^{10}	接種部位、鼠径リンパ節、腸間膜リンパ節、腋窩リンパ節、脳、脊髄、坐骨神経、心臓、腎臓、副腎、肝臓、肺、精巣、卵巣、脾臓、骨髄、胸腺、膵臓、乳腺、血液及び糞	本剤由来の DNA 断片は、各組織から抽出した DNA を検体とし、定量的 PCR 法で測定され、検体 1 µg DNA あたりのコピー数が算出された。定量的 PCR 法の LLoQ は 50 copies/reaction であった。

本剤由来の DNA 断片濃度が高値を示した部位は接種部位及びその近傍である坐骨神経であり、接種後 2 日目では $10^4 \sim 10^7$ copies/µg DNA (30 検体中 1 検体は定量限界未満) であったが、経時的な低下傾向が認められ、接種後 29 日目では $10^3 \sim 10^4$ copies/µg DNA (30 検体中 19 検体は定量限界未満) であった。また、接種後 2 日目、骨髄、肝臓、脾臓及び肺において、低値 (定量限界未満 $\sim 10^4$ copies/µg DNA) ではあるものの分布を認めたが、接種後 29 日目まで経時的な低下傾向が認められた。その他、観察期間中、1~2 検体のみに分布が認められた部位は、乳腺 (10^3 copies/µg DNA、接種後 3 日目)、鼠径リンパ節 (10^2 copies/µg DNA、接種後 9 日目及び 10^5 copies/µg DNA、接種後 29 日目)、腸間膜リンパ節 (10^2 copies/µg DNA、接種後 3 日目)、糞 (10^3 copies/µg DNA、接種後 2 日目) 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、本剤に関する生体内分布について特段の懸念はないと判断した。

4.R.1 本剤の生体内分布について

申請者は、本剤の生体内分布について以下のように説明している。

マウスを用いた生体内分布試験において本剤に由来する DNA 断片の分布を評価した結果、本剤を筋肉内接種した際、本剤の分布の大部分は接種部位及びその近傍の組織に限定された。接種部位以外の組織 (骨髄、肝臓、脾臓、肺等) にも DNA 断片の分布が認められたが、接種部位及びその近傍である坐骨神経と比べて低値であり、経時的な減少傾向を示した。接種部位以外の組織へ一時的に分布したとしても、本剤は非増殖型ウイルスであることから複製・播種することなく経時的に消失すると推察される。

機構は、申請者の説明を了承した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性試験として、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、マウスにおける反復筋肉内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.1）の初回投与後の結果から評価された。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（+0.47°C）等が認められている。

5.2 反復投与毒性試験

本剤を用いて、マウスにおける反復筋肉内投与毒性試験が実施された（表 13）。主な所見は、投与部位における炎症性変化であった。

表 13 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (μL/body)	主な所見	無毒性量 (μL/body)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CD-1)	筋肉内	6週間 (1回/3週：計3回 ^{a)}) + 休業28日間	0 ^{b)} 、70 ^{c)}	70 ^{d)} ：体温上昇、投与部位の浮腫・炎症 ^{e)} 回復性：あり	70	4.2.3.2.1

- a) 試験開始後1、22及び43日に、35 μL/siteで左右の大腿四頭筋に投与
b) 10 mM ヒスチジン、7.5% [v/w] スクロース、35 mM 塩化ナトリウム、1 mM 塩化マグネシウム、0.1% ポリソルベート 80、0.1 mM EDTA 及び 0.5% [v/w] エタノール含有水溶液 (pH 6.6)
c) 本剤 (3.7×10¹⁰ vp /70 μL)
d) 試験開始後22、43及び74日にSタンパク質に対する抗体産生が確認されている
e) 投与部近傍の坐骨神経周辺に炎症が認められたが、公表文献 (Toxicol Pathol. 2020; 48: 257-76) 等を踏まえ、投与部位の炎症が伸展した所見であり、投与手技に起因したげっ歯類に特有と判断されている

5.3 遺伝毒性試験

本剤に用いられる ChAdOx1 ベクターは染色体への組込み能を持たないことから、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

マウスにおける生殖発生毒性試験が実施された（表 14）。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。

表 14 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 (μL/body)	主な所見	無毒性量 (μL/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	雌マウス (CD-1)	筋肉内	雌：交配前13日～妊娠15日 (3回 ^{a)})	0 ^{b)} 、70 ^{c)}	母動物 70 ^{d)} ：なし 胚・胎児 70 ^{d)} ：なし F1出生児 70 ^{d)} ：なし	母動物（一般毒性、生殖能）：70 胚・胎児：70 F1出生児：70	4.2.3.5.2.2

- a) 交配前13日、妊娠6及び15日に、35 μL/siteで左右の大腿四頭筋に投与
b) 10 mM ヒスチジン、7.5% [v/w] スクロース、35 mM 塩化ナトリウム、1 mM 塩化マグネシウム、0.1% ポリソルベート 80、0.1 mM EDTA 及び 0.5% [v/w] エタノール含有水溶液 (pH 6.6)
c) 本剤 (3.71×10¹⁰ vp /70 μL)
d) 試験開始後14日、交配後7、15及び17.5日（帝王切開時）及び分娩後7及び21日における母動物、妊娠17.5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Sタンパク質に対する抗体産生が確認されている

5.6 局所刺激性試験

本剤の局所刺激性は、マウスにおける反復筋肉内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.1）の結果から評価され、本剤投与部位に回復性のある軽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 生殖細胞への影響について

機構は、本剤投与による生殖細胞の染色体への組込みリスクについて説明を求め、申請者は以下のように説明した。

一般にアデノウイルスベクターは宿主細胞染色体への組込み能（組込み機構）を持たないため、非組込み型のベクターとされているが（Nature 1997; 389: 239-42）、高用量のアデノウイルスベクターを用いた *in vitro* 試験や *in vivo* 試験では、形質転換細胞株、初代培養細胞、肝臓等において、低頻度（ 1×10^{-3} ～ 1×10^{-6} vp/細胞）ではあるものの、アデノウイルスベクターDNAの染色体への組込みが報告されている（J Virol 1999; 73: 6141-6、Proc Nat Acad Sci USA 2005; 102: 13628-33、J Gene Med 2008; 10: 1176-89、J Virol 2005; 79: 10999-1013）。しかしながら、生殖細胞については、アデノウイルスベクターは精子細胞に感染しないこと（Exp Cell Res 2006; 312: 817-30）、精祖細胞に感染するが染色体には組み込まれないこと（Proc Nat Acad Sci USA 2007; 104: 2596-601）、精巣内に投与しても次世代の動物にベクターDNAは伝達されないこと（Fertil Steril 2008; 89: 1448-54）、及び子宮動脈内に投与しても卵母細胞に感染しないこと（Gene Ther 2003; 10: 580-4）が報告されている。また、定量的PCR法（定量下限：50 copies/reaction）を用いた生体内分布試験（4.1項参照）では、本剤（ 3.7×10^{10} vp/マウス）の筋肉内投与により、本剤由来のDNA断片の分布は雌雄生殖器（精巣・卵巣）で定量限界未満であったこと、及び本剤の感染性ウイルス粒子比が約 300 vp/ifu¹²⁾であることを考慮すると、本剤が筋肉内投与によって生殖器に分布し、生殖細胞に感染するリスクは極めて低いと考える。以上を踏まえると、本剤投与による生殖細胞の染色体への組込みリスクは認められないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

被験者のベースライン時の血清反応の評価において、血清中の抗ヌクレオタンパク質抗体が電気化学発光法を用いたイムノアッセイにより測定された。液性免疫の評価において、被験者の血清中の抗Sタンパク質抗体がマルチプレックス電気化学発光法、中和抗体がシュードウイルス又はSARS-CoV-2の実ウイルス（Victoria/1/2020株）を用いた中和試験法により測定された。また、細胞性免疫の評価において、被験者の血液より末梢血単核球が分離され、Th1サイトカイン（IFN- γ 、IL-2及びTNF- α ）及びTh2サイトカイン（IL-4及びIL-13）が細胞内サイトカイン染色法により、IFN- γ がELISpot法により測定された。COVID-19のウイルス学的な確定検査にはRT-PCR法又はTMA法が用いられた。

12) 臨床試験に用いた本剤中のウイルス粒子量は $4.0 \sim 6.0 \times 10^{10}$ vp/dose、ウイルスゲノムコピー数は $2.9 \sim 4.7 \times 10^{10}$ copies/dose であった（CTD 5.3.4.4.1）。

6.2 臨床薬理試験

本申請において、臨床薬理試験は実施されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 15 に示す国内 1 試験の成績及び海外 4 試験の併合解析の結果が提出された。なお、併合解析に含まれた試験の概略は 7.R.1.1 項表 28 のとおりである。

表 15 臨床試験（評価資料）の概略

実施地域 (実施国)	試験名	相	対象	無作為化例数 ^{a)}	用法・用量	試験の目的
国内	D8111C00002	I/II	18 歳以上 健康人	本剤群：192 例 プラセボ群：64 例	本剤（ 5×10^{10} vp）又は生理食塩水を 4 週間の間隔において 2 回筋肉内に接種	安全性、忍容性、免疫原性
海外	COV001 試験、 COV002 試験、 COV003 試験及び COV005 試験の 併合解析	-	18 歳以上	本剤 1 回接種群：1834 例 本剤 2 回接種群：11977 例 髄膜炎菌ワクチン 1 回接種群：1762 例 髄膜炎菌ワクチン 2 回又は髄膜炎菌ワクチン+プラセボ接種群：10200 例	7.1.2、7.1.3、7.2.1 及び 7.3.1 項参照	有効性、安全性、免疫原性

髄膜炎菌ワクチン：4 価髄膜炎菌結合型ワクチン

a) 海外併合解析については接種例数を記載した。

各試験において使用された本剤の製剤及び用量レベルを 11.1 項表 55 に示す。各試験で併合解析の対象とされた接種群の被験者は、本剤（ $2 \sim 5 \times 10^{10}$ vp）又は対照薬（髄膜炎菌ワクチン又は生理食塩水）のいずれかの 1 回接種群又は 2 回接種群に無作為に割り付けられた。併合解析では、本剤 5×10^{10} vp 又はそれと同等用量を標準用量（SD）として、 2×10^{10} vp、 2.2×10^{10} vp 又は 2.5×10^{10} vp を低用量（LD）として取り扱った。

7.1 第 I/II 相試験

7.1.1 国内第 I/II 相試験（CTD 5.3.5.1.1：D8111C00002 試験、実施期間 2020 年 8 月～実施中、データロック日：20 年 月 日（主要解析）、20 年 月 日（追加解析））

18 歳以上の日本人健康人（目標被験者数 256 例：本剤群 192 例、プラセボ群 64 例）を対象に、本剤の安全性、忍容性及び免疫原性を検討することを目的とした無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 5 施設で実施中である。なお、すべての被験者について初回接種後 56 日の来院完了時点でデータカットオフした。

用法・用量は、治験薬（本剤 5×10^{10} vp 又は生理食塩水）を、4 週間隔で 2 回（2 回目接種時点の許容期間は ± 2 日）、筋肉内接種することとされた。本試験には、年齢の異なる 2 つのコホート（コホート C（18～55 歳）、コホート D（56 歳以上））が設定され、コホート D には、2 つのサブコホート（サブコホート D1（56～69 歳）、サブコホート D2（70 歳以上））が設定された。被験者は、各コホートにおいて、本剤群とプラセボ群に 3:1 の比率で割り付けられた。なお、コホート D では割付時に年齢（D1 又は D2）が層として考慮された。

無作為化された 256 例全例に少なくとも 1 回治験薬が接種され、全例（コホート C（計 128 例、本剤群 96 例、プラセボ群 32 例、以下同順）、コホート D（計 128 例、96 例、32 例、うちサブコホート D1（計 86 例、65 例、21 例）、サブコホート D2（計 42 例、31 例、11 例））が Total Vaccinated Analysis Set (TVS) とされ、安全性の解析対象集団とされた。そのうち、本試験の一時中断（後述）前に組み入れられ、治験

薬を2回接種し、重要な治験実施計画書の逸脱がなく、初回接種後56日までにSARS-CoV-2ヌクレオカプシド抗原に対する抗体応答（ベースライン値に対する4倍以上の抗体価上昇）が認められなかった本剤群61例（コホートC：27例、コホートD：34例（サブコホートD1：22例、サブコホートD2：12例））及びプラセボ群20例（コホートC：9例、コホートD：11例（サブコホートD1：8例、サブコホートD2：3例））が免疫原性評価項目の主要解析に用いるFully Vaccinated Analysis Set-1（FVS-1）とされた。治験薬の2回目の接種を中止した被験者は、コホートCで14例（本剤群12例、プラセボ群2例（以下同順）、試験が一時中断後に再開した際の中止例12例含む）、サブコホートD1で5例（4例、1例、いずれも試験が一時中断後に再開した際の中止例）、サブコホートD2で0例であり、治験薬の接種を中止した理由はいずれも被験者の希望であった。

免疫原性について、当初の計画では、すべての被験者の初回接種後56日までの免疫原性データを主要解析に含める予定であった（治験実施計画書第■版、20■年■月■日付け）。しかし、オックスフォード大学が英国で実施しているCOV002試験（7.2.1項参照）で発現した重篤な有害事象に関する安全性データの評価のために一時的に中断されたことを受けて、本剤に係る全試験が一時的に中断され、国内D8111C00002試験も2020年9月7日～2020年9月30日まで中断された。中断開始時点（2020年9月7日）までに99例の被験者への接種が開始されていた。日本における本剤の評価及び承認申請時期の遅れを避けるために、治験実施計画書を改訂し解析計画の変更が行われた（治験実施計画書第■版、20■年■月■日付け）。改訂後の解析計画では、主要解析にはFVS-1を用いることとした。また、治験薬を2回接種し、治験実施計画書からの重要な逸脱がなかった本剤群174例（コホートC：83例、コホートD：91例（サブコホートD1：61例、サブコホートD2：30例））及びプラセボ群60例（コホートC：29例、コホートD：31例（サブコホートD1：20例、サブコホートD2：11例））が免疫原性評価項目の追加解析に用いるFully Vaccinated Analysis Set-2（FVS-2）とされた。

主要評価項目とされた2回目接種後28日のSARS-CoV-2のSタンパク質に対する特異的IgG抗体の応答率（ベースラインから4倍以上の抗体価上昇がみられた被験者の割合）は、FVS-1及びFVS-2において、コホートC及びコホートDのすべての本剤群で100%、すべてのプラセボ群で0%であった。

2回目接種後28日のシュドウイルスを用いた中和抗体分析法によるSARS-CoV-2に対する中和抗体応答率（ベースラインから4倍以上の抗体価上昇がみられた被験者の割合）〔両側95%CI：Clopper-Pearson法〕は、FVS-1において、コホートCでは本剤群で63.0%（17/27例）〔42.4, 80.6〕、プラセボ群で0%（0/9例）〔0.0, 33.6〕であり、コホートDでは、本剤群で68.8%（22/32例）〔50.0, 83.9〕、プラセボ群で0%（0/11例）〔0.0, 28.5〕であった。FVS-2においては、コホートCでは本剤群で67.5%（54/80例）〔56.1, 77.6〕、プラセボ群で0%（0/29例）〔0.0, 11.9〕であり、コホートDでは、本剤群で57.0%（49/86例）〔45.8, 67.6〕、プラセボ群で0%（0/31例）〔0.0, 11.6〕であった。また、FVS-1及びFVS-2における中和抗体価の推移は、表16のとおりだった。

表 16 コホート別の SARS-CoV-2 に対する中和抗体価の推移（シュードウイルスを用いた中和抗体分析法、FVS）

測定時期		本剤群					プラセボ群
		コホート C	コホート D	サブコホート D1	サブコホート D2	全体	全体
FVS-1（主要解析）							
ベースライン	例数	27	34	22	12	61	20
	GMT	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
	[両側 95%CI]	-	-	-	-	-	-
初回接種後 28 日	例数	25	33	21	12	58	20
	GMT	77.0	67.1	69.0	63.7	71.2	20.0
	[両側 95%CI]	[48.9, 121.2]	[44.8, 100.4]	[40.6, 117.6]	[31.1, 130.6]	[53.1, 95.4]	-
2 回目接種後 28 日	例数	27	32	21	11	59	20
	GMT	83.7	122.8	123.0	122.2	103.0	20.0
	[両側 95%CI]	[57.9, 120.9]	[83.3, 180.9]	[73.7, 205.4]	[61.3, 243.4]	[78.9, 134.4]	-
FVS-2（追加解析）							
ベースライン	例数	83	91	61	30	174	60
	GMT	20.8	20.0	20.0	20.0	20.4	20.4
	[両側 95%CI]	[19.2, 22.6]	-	-	-	[19.6, 21.2]	[19.6, 21.3]
初回接種後 28 日	例数	75	85	56	29	160	58
	GMT	67.3	46.1	44.6	49.1	55.0	20.6
	[両側 95%CI]	[50.7, 89.2]	[36.6, 58.1]	[33.3, 59.8]	[32.9, 73.3]	[45.9, 66.0]	[19.5, 21.7]
2 回目接種後 28 日	例数	80	86	58	28	166	59
	GMT	107.3	90.0	101.5	70.2	98.0	20.0
	[両側 95%CI]	[84.2, 136.7]	[70.1, 115.6]	[74.3, 138.5]	[45.6, 108.1]	[82.4, 116.5]	-

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。

- 特定有害事象（副反応）（局所（注射部位疼痛、紅斑/発赤、圧痛、腫脹及び硬結）及び全身（発熱、悪寒、筋肉痛、疲労、頭痛、倦怠感、悪心及び嘔吐））：治験薬初回及び 2 回目接種後 7 日間（被験者日誌により収集）
- 非特定有害事象：治験薬初回接種時から最終接種後 28 日間
- 重篤な有害事象及び注目すべき有害事象：治験薬初回接種時から最終接種後 12 カ月間
- 臨床検査値のベースラインからの変化量：最終接種後 28 日間（初回接種後 7、28、35 及び 56 日）

特定有害事象について、計画時の観察期間は治験薬接種後 7 日間（計 8 日間）とされていたが、被験者日誌の設定に誤りがあり、治験薬接種後 6 日間（計 7 日間）が評価された。

TVS において、治験薬各回接種後 6 日間に発現した特定有害事象を表 17 に示す。また、治験薬初回又は 2 回目接種後 28 日間に 2 例以上に発現した非特定有害事象及び治験薬との因果関係を否定できない非特定有害事象を表 18-1 及び表 18-2 に示す。

表 17 治験薬初回及び2回目接種後6日間の特定有害事象 (TVS)

	コホート C		コホート D		サブコホート D1		サブコホート D2		全体	
	本剤 n (%)	プラセボ n (%)	本剤 n (%)	プラセボ n (%)	本剤 n (%)	プラセボ n (%)	本剤 n (%)	プラセボ n (%)	本剤 n (%)	プラセボ n (%)
局所 (初回接種後)										
	(N=96)	(N=32)	(N=96)	(N=32)	(N=65)	(N=21)	(N=31)	(N=11)	(N=192)	(N=64)
注射部位疼痛	64 (66.7)	3 (9.4)	36 (37.5)	1 (3.1)	30 (46.2)	1 (4.8)	6 (19.4)	0	100 (52.1)	4 (6.3)
紅斑/発赤	0	0	1 (1.0)	1 (3.1)	1 (1.5)	1 (4.8)	0	0	1 (0.5)	1 (1.6)
圧痛	52 (54.2)	2 (6.3)	33 (34.4)	1 (3.1)	26 (40.4)	1 (4.8)	7 (22.6)	0	85 (44.3)	3 (4.7)
腫脹	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
硬結	3 (3.1)	0	1 (1.0)	0	1 (1.5)	0	0	0	4 (2.1)	0
局所 (2回目接種後)										
	(N=84)	(N=30)	(N=92)	(N=31)	(N=61)	(N=20)	(N=31)	(N=11)	(N=176)	(N=61)
注射部位疼痛	22 (26.2)	2 (6.7)	19 (20.7)	0	13 (21.3)	0	6 (19.4)	0	41 (23.3)	2 (3.3)
紅斑/発赤	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
圧痛	30 (35.7)	2 (6.7)	30 (32.6)	0	25 (41.0)	0	5 (16.1)	0	60 (34.1)	2 (3.3)
腫脹	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (0.6)	0
硬結	1 (1.2)	0	2 (2.2)	0	1 (1.6)	0	1 (3.2)	0	3 (1.7)	0
全身 (初回接種後)										
	(N=96)	(N=32)	(N=96)	(N=32)	(N=65)	(N=21)	(N=31)	(N=11)	(N=192)	(N=64)
発熱	15 (15.6)	0	4 (4.2)	0	3 (4.6)	0	1 (3.2)	0	19 (9.9)	0
悪寒	25 (26.0)	0	13 (13.5)	0	10 (15.4)	0	3 (9.7)	0	38 (19.8)	0
筋肉痛	42 (43.8)	3 (9.4)	26 (27.1)	0	23 (35.4)	0	3 (9.7)	0	68 (35.4)	3 (4.7)
疲労	37 (38.5)	4 (12.5)	17 (17.7)	2 (6.3)	13 (20.0)	0	4 (12.9)	2 (18.2)	54 (28.1)	6 (9.4)
頭痛	33 (34.4)	2 (6.3)	15 (15.6)	0	14 (21.5)	0	1 (3.2)	0	48 (25.0)	2 (3.1)
倦怠感	49 (51.0)	1 (3.1)	18 (18.8)	2 (6.3)	15 (23.1)	1 (4.8)	3 (9.7)	1 (9.1)	67 (34.9)	3 (4.7)
悪心	5 (5.2)	0	4 (4.2)	0	2 (3.1)	0	2 (6.5)	0	9 (4.7)	0
嘔吐	3 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.6)	0
全身 (2回目接種後)										
	(N=84)	(N=30)	(N=92)	(N=31)	(N=61)	(N=20)	(N=31)	(N=11)	(N=176)	(N=61)
発熱	2 (2.4)	0	1 (1.1)	1 (3.2)	1 (1.6)	0	0	1 (9.1)	3 (1.7)	1 (1.6)
悪寒	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
筋肉痛	14 (16.7)	3 (10.0)	15 (16.3)	0	13 (21.3)	0	2 (6.5)	0	29 (16.5)	3 (4.9)
疲労	13 (15.5)	3 (10.0)	6 (6.5)	0	5 (8.2)	0	1 (3.2)	0	19 (10.8)	3 (4.9)
頭痛	14 (16.7)	4 (13.3)	3 (3.3)	1 (3.2)	3 (4.9)	1 (5.0)	0	0	17 (9.7)	5 (8.2)
倦怠感	12 (14.3)	2 (6.7)	7 (7.6)	1 (3.2)	5 (8.2)	1 (5.0)	2 (6.5)	0	19 (10.8)	3 (4.9)
悪心	0	0	2 (2.2)	0	1 (1.6)	0	1 (3.2)	0	2 (1.1)	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

N=解析対象例数、n=発現例数

表 18-1 治験薬初回又は2回目接種後28日間に2例以上に発現した非特定有害事象 (TVS)

事象名 PT (MedDRA/J Ver.23.1)	コホート C		コホート D		サブコホート D1		サブコホート D2		全体	
	本剤 n (%)	プラセボ n (%)	本剤 n (%)	プラセボ n (%)	本剤 n (%)	プラセボ n (%)	本剤 n (%)	プラセボ n (%)	本剤 n (%)	プラセボ n (%)
	(N=96)	(N=32)	(N=96)	(N=32)	(N=65)	(N=21)	(N=31)	(N=11)	(N=192)	(N=64)
圧痛	8 (8.3)	0	3 (3.1)	0	2 (3.1)	0	1 (3.2)	0	11 (5.7)	0
注射部位疼痛	8 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0	8 (4.2)	0
筋肉痛	5 (5.2)	1 (3.1)	1 (1.0)	0	1 (1.5)	0	0	0	6 (3.1)	1 (1.6)
体温上昇	5 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0	5 (2.6)	0
疲労	4 (4.2)	1 (3.1)	0	2 (6.3)	0	0	0	2 (18.2)	4 (2.1)	3 (4.7)
倦怠感	3 (3.1)	0	1 (1.0)	1 (3.1)	1 (1.5)	0	0	1 (9.1)	4 (2.1)	1 (1.6)
背部痛	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (3.2)	0	2 (1.0)	0
胸痛	2 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0
便秘	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (3.2)	0	2 (1.0)	0
齲齒	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (1.5)	0	0	0	2 (1.0)	0
下痢	2 (2.1)	0	0	2 (6.3)	0	1 (4.8)	0	1 (9.1)	2 (1.0)	2 (3.1)
頭痛	2 (2.1)	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	1 (1.6)
注射部位紅斑	0	0	2 (2.1)	0	2 (3.1)	0	0	0	2 (1.0)	0
口腔咽頭痛	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (1.5)	0	0	0	2 (1.0)	0
咽頭炎	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (1.5)	0	0	0	2 (1.0)	0
そう痒症	0	0	2 (2.1)	0	2 (3.1)	0	0	0	2 (1.0)	0

N=解析対象例数、n=発現例数

表 18-2 治験薬初回又は2回目接種後28日間に2例以上に発現した治験薬との因果関係を否定できない非特定有害事象 (TVS)

事象名 PT (MedDRA/J Ver.23.1)	コホート C		コホート D		サブコホート D1		サブコホート D2		全体	
	本剤 n (%)	プラセボ n (%)	本剤 n (%)	プラセボ n (%)	本剤 n (%)	プラセボ n (%)	本剤 n (%)	プラセボ n (%)	本剤 n (%)	プラセボ n (%)
	(N=96)	(N=32)	(N=96)	(N=32)	(N=65)	(N=21)	(N=31)	(N=11)	(N=192)	(N=64)
圧痛	8 (8.3)	0	3 (3.1)	0	2 (3.1)	0	1 (3.2)	0	11 (5.7)	0
注射部位疼痛	8 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0	8 (4.2)	0
筋肉痛	5 (5.2)	1 (3.1)	1 (1.0)	0	1 (1.5)	0	0	0	6 (3.1)	1 (1.6)
疲労	4 (4.2)	1 (3.1)	0	2 (6.3)	0	0	0	2 (18.2)	4 (2.1)	3 (4.7)
倦怠感	3 (3.1)	0	1 (1.0)	1 (3.1)	1 (1.5)	0	0	1 (9.1)	4 (2.1)	1 (1.6)
体温上昇	4 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	4 (2.1)	0
下痢	2 (2.1)	0	0	1 (3.1)	0	1 (4.8)	0	0	2 (1.0)	1 (1.6)
頭痛	2 (2.1)	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	1 (1.6)
注射部位紅斑	0	0	2 (2.1)	0	2 (3.1)	0	0	0	2 (1.0)	0

N=解析対象例数、n=発現例数

主な非特定有害事象（本剤群又はプラセボ群で発現割合が5%以上）は、本剤群で圧痛 11 例（5.7%）であった。最終接種後 28 日までに、死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 1 例（子宮頸部上皮異形成）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

7.1.2 海外第 I/II 相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : COV001 試験、実施期間 2020 年 4 月～実施中)

18～55 歳の健康人を対象に、本剤又は髄膜炎菌ワクチンを接種した際の安全性、免疫原性及び有効性を評価することを目的とした無作為化単盲検比較試験が、英国 7 施設（2020 年 11 月時点）で実施中である。被験者は、3 群を除く各群において本剤群と髄膜炎菌ワクチン群に 1:1 の比率で割り付けられた。

治験実施計画書第 [] 版（20 [] 年 [] 月 [] 日付け）の時点で確定された用法・用量は、本剤 5×10^{10} vp を 1 回 (SD 群) 又は 2 回 (SDSD 群)、本剤 5×10^{10} vp 及び 2.5×10^{10} vp を各 1 回 (SDLD 群)、若しくは髄膜炎菌ワクチン 0.5 mL を 1 回又は 2 回、筋肉内接種することとされ、表 19 のとおりであった。なお、4 群の被験者は、治験薬接種後 24 時間にわたり、アセトアミノフェン 1,000 mg/回を 6 時間ごとに経口投与することが推奨された。本試験を含む併合解析は、表 19 に記載の用法・用量に基づいて併合及び解析された。

本試験計画の治験実施計画書第 [] 版（20 [] 年 [] 月 [] 日付け）までの主要な変更内容を 11.3 項に示した。

安全性について、原則としてすべての被験者において被験者日誌を収集し、特定有害事象及び非特定有害事象を評価することとされた。ただし、2f、2g、4c 及び 4d 群の被験者については、治験薬 2 回目接種後は被験者日誌を記録しないこととされた。

2020 年 12 月までに 1,067 例が無作為化され、1,067 例（SD 群 116 例、SDSD 群 386 例、SDLD 群 32 例、髄膜炎菌ワクチン 1 回接種群 121 例及び 2 回接種群 412 例）に治験薬が接種された。

2021 年 3 月時点で、本試験は継続中である。開始当初、本試験は独立して評価される計画であったが、新型コロナウイルスのパンデミックが急速に進みつつある状況において、本剤の有効性をより早期に確認することを目的として併合解析が計画され（7.R.1.1 項参照）、治験実施計画書第 [] 版（20 [] 年 [] 月 [] 日付け）及び併合解析の統計解析計画書第 [] 版（20 [] 年 [] 月 [] 日付け）の時点で、本試験のデータも併合解析に含め、本試験単独の解析は試験終了時に最終解析として実施する計画に変更された。

表 19 COV001 試験全体の治験薬、目標被験者数及び目的

群	治験薬, 接種回数	接種間隔 (許容範囲)	SD/LD ^{a)} の別	目標被験者数	目的
1 群	1a) 本剤 5×10 ¹⁰ vp, 1 回	-	SD	44 例	第 I 相パート
	1b) 髄膜炎菌ワクチン, 1 回	-	-	44 例	
2 群	2a) 本剤 5×10 ¹⁰ vp, 1 回	-	SD	最大 206 例	第 II 相パート 3 群の免疫原性の結果を 踏まえ、2c~2g 群が追加 された (11.3 項参照)
	2b) 髄膜炎菌ワクチン, 1 回	-	-	最大 206 例	
	2c) 本剤 5×10 ¹⁰ vp, 2 回	8 週 (-7~+14 日)	SDDS	2a の被験者のうち 最大 20 例	
	2d) 本剤 5×10 ¹⁰ vp+本剤 2.5× 10 ¹⁰ vp, 各 1 回	8 週 (-7~+14 日)	SDL	2a の被験者のうち 最大 32 例	
	2e) 髄膜炎菌ワクチン, 2 回	8 週 (-7~+14 日)	-	2b の被験者のうち 最大 10 例	
	2f) 本剤 5×10 ¹⁰ vp+本剤 3.5~6.5 ×10 ¹⁰ vp, 各 1 回	4 週以上 (できるだけ早く)	SDDS	2a の被験者のうち 最大 154 例	
	2g) 髄膜炎菌ワクチン, 2 回	4 週以上 (できるだけ早く)	-	2b の被験者のうち 最大 196 例	
3 群	a1) 本剤 5×10 ¹⁰ vp, 2 回	4 週 (-7~+7 日)	SDDS	10 例	2 回接種の免疫原性の評 価 (非無作為化群)
4 群	4a) 本剤 5×10 ¹⁰ vp, 1 回	-	SD	最大 290 例	第 II 相パート 3 群の免疫原性の結果を 踏まえ、4c 群及び 4d 群 が追加された (11.3 項参 照)
	4b) 髄膜炎菌ワクチン, 1 回	-	-	最大 290 例	
	4c) 本剤 5×10 ¹⁰ vp+本剤 3.5~6.5 ×10 ¹⁰ vp, 各 1 回	4 週以上 (できるだけ早く)	SDDS	4a の被験者のうち 最大 290 例	
	4d) 髄膜炎菌ワクチン, 2 回	4 週以上 (できるだけ早く)	-	4b の被験者のうち 最大 290 例	

a) SD (本剤 5×10¹⁰ vp) 、LD (本剤 2.5×10¹⁰ vp)

7.1.3 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.1.5 : COV005 試験、実施期間 2020 年 6 月~実施中)

18~65 歳の健康人又は HIV 陽性の成人を対象に、本剤又はプラセボを接種した際の安全性、免疫原性及び有効性を評価することを目的とした、無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験が南アフリカ共和国の 10 施設 (2020 年 9 月時点) で実施中である。被験者は、各群において本剤群とプラセボ群に 1 : 1 の比率で割り付けられた。

治験実施計画書第 ■ 版 (20 ■ 年 ■ 月 ■ 日付け) の時点で確定された用法・用量は、本剤 5×10¹⁰ vp 又は生理食塩水 0.5 mL を 2 回、4 週間隔で筋肉内接種することとされ、表 20 のとおりであった。本試験を含む併合解析は、表 20 に記載の用法・用量に基づいて併合及び解析された。

表 20 COV005 試験全体の接種対象、治験薬、目標被験者数及び目的

群	接種対象	治験薬, 接種回数	接種間隔 (許容範囲)	SD/LD の 別	目標被験者数	目的
1 群	HIV 陰性成人	本剤 5×10 ¹⁰ vp 又は生理食塩水, 2 回	4 週 (-7~+7 日)	SDDS	70 例	安全性、免疫原性
2a 群	HIV 陰性成人	本剤 5×10 ¹⁰ vp 又は生理食塩水, 2 回 ^{a)}	4 週 (-7~+7 日)	SDDS 又は LDS	250 例	有効性、安全性、 免疫原性
2b 群	HIV 陰性成人	本剤 5×10 ¹⁰ vp 又は生理食塩水, 2 回 ^{a)}	4 週 (-7~+7 日)	SDDS 又は LDS	1650 例	有効性、安全性、 免疫原性
3 群	HIV 陽性成人	本剤 5×10 ¹⁰ vp 又は生理食塩水, 2 回	4 週 (-7~+7 日)	SDDS	100 例 ^{b)}	安全性、免疫原性

- a) すべての被験者が本剤 SD を接種される予定であったが、ウイルス粒子濃度の定量値の誤りにより、初期の一部の被験者 (44 例 : 2a 群 8 例、2b 群 36 例) では SD (5×10¹⁰ vp) ではなく、LD (約 2×10¹⁰ vp) が接種された。その結果、本試験の SDDS 接種集団のうち、2a 群の 8 例と 2b 群の 15 例は LDS が接種された (11.1 項及び 11.5 項参照)。
- b) 治験実施計画書第 ■ 版にて 50 例から 100 例へ変更 (11.3 項参照)。

本試験計画の治験実施計画書第 ■ 版 (20 ■ 年 ■ 月 ■ 日付け) までの主要な変更内容を 11.3 項に示した。

安全性について、すべての被験者において被験者日誌を収集し、特定有害事象及び非特定有害事象を評価することとされた。

2020年12月までに2,026例が無作為化され、2,021例（SDSD群937例、LSDSD群21例、SDLD群23例、SD群31例、プラセボ群1回接種群27例及びプラセボ2回接種群982例）に治験薬が少なくとも1回接種された。

2021年3月時点で、本試験は継続中である。開始当初、本試験は独立して評価される計画であったが、新型コロナウイルスのパンデミックが急速に進みつつある状況において、本剤の有効性をより早期に確認することを目的として併合解析が計画され（7.R.1.1項参照）、治験実施計画書第■版（20■年■月■日付け）及び併合解析の統計解析計画書第■版（20■年■月■日付け）の時点で、本試験のデータも併合解析に含め、本試験単独の解析は試験終了時に最終解析として実施する計画に変更された。

なお、公衆衛生への影響を考慮し、本剤の免疫原性及び有効性に対するSARS-CoV-2の変異株の潜在的影響を評価する目的で、予め計画されていなかった中間解析（DCO1）が実施された（7.R.2.4項参照）。解析は、20■年■月■日時点のカットオフデータに基づき、ウィットウォーターズブランド大学のワクチンチームが実施し、独立したデータ安全性モニタリング委員会により、中間データカットオフ時点で得られた有効性及び非盲検の安全性データがレビューされた。ワクチン調製及び接種に関わった者を除くすべての試験スタッフ及び被験者に対して盲検が維持されている。

7.2 第Ⅱ/Ⅲ相試験

7.2.1 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.3：COV002試験、実施期間2020年5月～実施中）

18歳以上の健康人及び18～55歳のHIV感染成人を対象に、本剤又は髄膜炎菌ワクチンを接種した際の有効性、安全性及び免疫原性を評価することを目的とした無作為化単盲検比較試験が、英国21施設（2020年11月時点）で実施中である。

治験実施計画書第■版（20■年■月■日付け）の時点で確定された用法・用量は表21のとおりであり、本試験の接種対象は1～12群から構成された。なお、4、6、9及び10群の被験者は、治験薬接種後24時間にわたり、アセトアミノフェン1,000mg/回を4～6時間ごとに（最大計4,000mg）経口投与することが推奨された。本試験を含む併合解析は、表21に記載の用法・用量に基づいて併合及び解析された。

本試験計画の治験実施計画書第■版（20■年■月■日付け）までの主要な変更内容を11.3項に示した。

安全性について、1、2、3、5、7、8、11及び12群の全被験者並びに4、6、9及び10群の被験者の一部（4及び6群はそれぞれ最大1,000例、9及び10群はそれぞれ約500例）において被験者日誌を収集し、特定有害事象及び非特定有害事象を評価することとされた。1、2、3、5、7、8、11及び12群の被験者は、特定有害事象を治験薬各回接種後7日間、非特定有害事象を治験薬各回接種後28日間報告することとされた。4、6、9及び10群の約3,000例は、特定有害事象及び非特定有害事象共に治験薬各回接種後7日間のみ報告することとされた。

表 21 COV002 試験全体の接種対象、治験薬、目標被験者数及び目的

群	接種対象	治験薬, 接種回数	接種間隔 (許容範囲)	SD/LD の別	目標被験者数	目的
1 群	56~69 歳の成人	a1) 本剤 5×10^{10} vp (Abs 260) ^{a)} , 1 回	-	LD	30 例	56~69 歳の集団における安全性及び免疫原性。 当初は本剤又は対照薬を 1 回又は 2 回接種する 4 つの接種群 (1a1, 1a2, 1b1, 1b2 群) に無作為割付 (3:1:3:1) した。免疫原性の中間結果を受けて、1 回接種の接種群に無作為割付けされていた被験者は、いずれも 2 回接種の接種群 (1a3, 1a4 群) へ移行し、本剤 SD 又は対照薬 (移行前の割付けに基づく) の 2 回目の接種を受けた (治験実施計画書第 [] 版)。
		a2) 髄膜炎菌ワクチン, 1 回	-	-	10 例	
		a3) 本剤 5×10^{10} vp (Abs 260) ^{a)} +本剤 $3.5 \sim 6.5 \times 10^{10}$ vp (Abs 260 補正) ^{b)} , 各 1 回	4 週以上 (できるだけ早く)	LDS	a1 の被験者のうち最大 30 例	
		a4) 髄膜炎菌ワクチン, 2 回	4 週以上 (できるだけ早く)	-	a2 の被験者のうち最大 10 例	
		b1) 本剤 5×10^{10} vp (Abs 260) ^{a)} +本剤 2.2×10^{10} vp (qPCR) ^{o)} , 各 1 回	28 日 (+14 日)	LDL	30 例	
		b2) 髄膜炎菌ワクチン, 2 回	28 日 (+14 日)	-	10 例	
2 群	70 歳以上の成人	a1) 本剤 5×10^{10} vp (Abs 260) ^{a)} , 1 回	-	LD	50 例	70 歳以上の集団における安全性及び免疫原性。 当初は本剤又は対照薬を 1 回又は 2 回接種する 4 つの接種群 (2a1, 2a2, 2b1, 2b2 群) に無作為割付 (5:1:5:1) した。免疫原性の中間結果を受けて、1 回接種の接種群に無作為割付けされていた被験者は、いずれも 2 回接種の接種群 (2a3, 2a4 群) へ移行し、本剤 SD 又は対照薬 (移行前の割付けに基づく) の 2 回目の接種を受けた (治験実施計画書第 [] 版)。
		a2) 髄膜炎菌ワクチン, 1 回	-	-	10 例	
		a3) 本剤 5×10^{10} vp (Abs 260) ^{a)} +本剤 $3.5 \sim 6.5 \times 10^{10}$ vp (Abs 260 補正) ^{b)} , 各 1 回	4 週以上 (できるだけ早く)	LDS	a1 の被験者のうち最大 50 例	
		a4) 髄膜炎菌ワクチン, 2 回	4 週以上 (できるだけ早く)	-	a2 の被験者のうち最大 10 例	
		b1) 本剤 5×10^{10} vp (Abs 260) ^{a)} +本剤 2.2×10^{10} vp (qPCR) ^{o)} , 各 1 回	28 日 (+14 日)	LDL	50 例	
		b2) 髄膜炎菌ワクチン, 2 回	28 日 (+14 日)	-	10 例	
3 群 ^{d)}	5~12 歳の小児	a1) 本剤 2.5×10^{10} vp (qPCR) ^{o)} , 1 回	-	-	30 例	小児での安全性、免疫原性 本剤群又は対照薬群に無作為割付 (1:1) した。
		a2) 髄膜炎菌ワクチン, 1 回	-	-	30 例	
4 群	18~55 歳の成人	a1) 本剤 5×10^{10} vp (Abs 260) ^{a)} , 1 回	-	LD	最大 1775 例	当初の目的は、18 歳以上の集団における本剤 SD と対照薬の有効性を比較することであった。本試験群が本剤 SD ではなく本剤 LD を接種していたことが判明した後、本試験群への被験者登録は終了し、本剤 SD の有効性を評価する新たな試験群 (6 群) が追加された (治験実施計画書第 [] 版)。 本剤群又は対照薬群に無作為割付 (1:1) した。
		a2) 髄膜炎菌ワクチン, 1 回	-	-	最大 1775 例	
		b1) 本剤 5×10^{10} vp (Abs 260) ^{a)} +本剤 2.2×10^{10} vp (qPCR) ^{o)} , 各 1 回	28 日 (+14 日)	LDL	a1 の被験者のうち最大 50 例	
		b2) 髄膜炎菌ワクチン, 2 回	28 日 (+14 日)	-	a2 の被験者のうち最大 50 例	
		c1) 本剤 5×10^{10} vp (Abs 260) ^{a)} +本剤 $3.5 \sim 6.5 \times 10^{10}$ vp (Abs 260 補正) ^{b)} 又は 5×10^{10} vp (qPCR) ^{o)} , 各 1 回	4 週以上	LDS	a1 の被験者 (ただし b1 を除く) のうち最大 1725 例	
		c2) 髄膜炎菌ワクチン, 2 回	4 週以上	-	a2 の被験者 (ただし b2 を除く) のうち最大 1725 例	
5 群	18~55 歳の成人	a1) 本剤 5×10^{10} vp (Abs 260) ^{a)} , 1 回	-	LD	50 例	COV001 試験の 1 群と同じ来院スケジュールで安全性及び免疫原性について製剤間の比較を実施する。 5a 群、5b 群及び 5c 群について、本剤又は対照薬に無作為割付 (1:1) した。 5a 群 (LD []) : 当初は 5a1 群及び 5a2 群として 1 回接種を予定していたが、免疫原性の中間結果を受けて、それぞれの被験者は 5a3 群及び 5a4 群へ移行し、本剤 SD 又は対照薬の 2 回目の接種を受けた (治験実施計画書第 [] 版)。 5b 群及び 5c 群 (SD []) : [] 社による補正された用量の製剤を評価した (1 回接種のみ)。5b 群及び 5c 群では、B 細胞又は T 細胞の分析の検査施設のキャパシティを考慮して、免
		a2) 髄膜炎菌ワクチン, 1 回	-	-	50 例	
		a3) 本剤 5×10^{10} vp (Abs 260) ^{a)} +本剤 $3.5 \sim 6.5 \times 10^{10}$ vp (Abs 260 補正) ^{b)} , 各 1 回	4 週以上 (できるだけ早く)	LDS	a1 の被験者のうち最大 50 例	
		a4) 髄膜炎菌ワクチン, 2 回	4 週以上 (できるだけ早く)	-	a2 の被験者のうち最大 50 例	
		b1) 本剤 5×10^{10} vp (qPCR) ^{o)} , 1 回	-	SD	最大 25 例	
		b2) 髄膜炎菌ワクチン, 1 回	-	-	最大 25 例	
		c1) 本剤 5×10^{10} vp (qPCR) ^{o)} , 1 回	-	SD	最大 25 例	
		c2) 髄膜炎菌ワクチン, 1 回	-	-	最大 25 例	
		d1) 本剤 $3.5 \sim 6.5 \times 10^{10}$ vp (Abs 260 補正) ^{b)} , 2 回	28 日 (+14 日)	SDSD	最大 50 例	
		d2) 髄膜炎菌ワクチン, 2 回	28 日	-	最大 10 例	

			(+14日)			疫原性の採血方法が異なっている(治験実施計画書第 版)。 5d 群 (SD 版) : 治験実施計画書第 版で追加された。
6 群	18~55 歳の成人	a1) 本剤 5×10 ¹⁰ vp (qPCR) ^{a)} , 1 回	-	SD	最大 3000 例	当初の目的は、4 群の代わりに 18 歳以上の集団における本剤 SD の 1 回接種の有効性を評価することであった(治験実施計画書第 版)。各年齢群への目標被験者数の登録を容易にするため、6 群における 56 歳以上の被験者は新たに追加した 9 群又は 10 群へ移行し、6 群には 18~55 歳の被験者のみを含めた(治験実施計画書第 版)。本剤群又は対照薬群に無作為割付(1:1)した。
		a2) 髄膜炎菌ワクチン, 1 回	-	-	最大 3000 例	
		b1) 本剤 5×10 ¹⁰ vp (qPCR) ^{a)} +本剤 3.5~6.5×10 ¹⁰ vp (Abs 260 補正) ^{b)} 又は 5×10 ¹⁰ vp (qPCR) ^{a)} , 各 1 回	4 週以上	SDSD	a1) の被験者のうち最大 3000 例	
		b2) 髄膜炎菌ワクチン, 2 回	4 週以上	-	a2) の被験者のうち最大 3000 例	
7 群	56~69 歳の成人	a1) 本剤 5×10 ¹⁰ vp (qPCR) ^{a)} , 1 回	-	SD	30 例	56~69 歳の集団における本剤 SD を用いた至適用法・用量を設定する試験群(デザインは当初の 1 群と同一)。本剤又は対照薬を 1 回又は 2 回接種する 4 つの接種群(7a1、7a2、7b1、7b2 群)に無作為割付(3:1:3:1)した。
		a2) 髄膜炎菌ワクチン, 1 回	-	-	10 例	
		b1) 本剤 5×10 ¹⁰ vp (qPCR) ^{a)} , 2 回	28 日 (+14 日)	SDSD	30 例	
		b2) 髄膜炎菌ワクチン, 2 回	28 日 (+14 日)	-	10 例	
8 群	70 歳以上の成人	a1) 本剤 5×10 ¹⁰ vp (qPCR) ^{a)} , 1 回	-	SD	50 例	70 歳以上の集団における本剤 SD を用いた至適用法・用量を設定する試験群(デザインは当初の 2 群と同一)。本剤又は対照薬を 1 回又は 2 回接種する 4 つの接種群(8a1、8a2、8b1、8b2 群)に無作為割付(5:1:5:1)した。
		a2) 髄膜炎菌ワクチン, 1 回	-	-	10 例	
		b1) 本剤 5×10 ¹⁰ vp (qPCR) ^{a)} +本剤 3.5~6.5×10 ¹⁰ vp (Abs 260 補正) ^{b)} 又は 5×10 ¹⁰ vp (qPCR) ^{a)} , 各 1 回	28 日 (+14 日)	SDSD	50 例	
		b2) 髄膜炎菌ワクチン, 2 回	28 日 (+14 日)	-	10 例	
9 群	56~69 歳の成人	a1) 本剤 3.5~6.5×10 ¹⁰ vp (Abs 260 補正) ^{b)} , 2 回	28 日 (+14 日)	SDSD	500 例	56~69 歳の集団における有効性。1 群及び 2 群における年齢に関するデータ安全性モニタリング委員会の評価の後に被験者登録を開始した(治験実施計画書第 版)。本剤群又は対照薬群に無作為割付(1:1)した。
		a2) 髄膜炎菌ワクチン, 2 回	28 日 (+14 日)	-	500 例	
10 群	70 歳以上の成人	a1) 本剤 3.5~6.5×10 ¹⁰ vp (Abs 260 補正) ^{b)} , 2 回	28 日 (+14 日)	SDSD	500 例	70 歳以上の集団における有効性。1 群及び 2 群における年齢に関するデータ安全性モニタリング委員会の評価の後に被験者登録を開始した(治験実施計画書第 版)。本剤群又は対照薬群に無作為割付(1:1)した。
		a2) 髄膜炎菌ワクチン, 2 回	28 日 (+14 日)	-	500 例	
11 群	過去に ChAdOx1 ベクターワクチン接種歴のある 18~55 歳の成人	a1) 本剤 3.5~6.5×10 ¹⁰ vp (Abs 260 補正) ^{b)} , 2 回	28 日 (+14 日)	SDSD	最大 60 例	ChAdOx1 ベクターワクチンの接種歴の影響評価(非無作為化群)
12 群	HIV 陽性の 18~55 歳の成人	a1) 本剤 3.5~6.5×10 ¹⁰ vp (Abs 260 補正) ^{b)} , 2 回	28 日 (+14 日)	SDSD	最大 60 例	HIV 感染者での免疫原性(非無作為化群)

- a) 添加剤であるポリソルベート 80 が高濃度に含まれていたロット。吸光度法によってウイルス量を測定したが、ポリソルベート 80 の干渉により計画よりも少ないウイルス量の治験薬が接種された(11.5 項参照)。結果、本試験の SDSD 接種が予定されていた集団のうち、1a3 群の 29 例、2a3 群の 25 例、4c1 群の 1,400 例及び 5a3 群の 41 例は LDSD が接種された。
- b) 添加剤であるポリソルベート 80 が高濃度に含まれていたロット。吸光度法によるウイルス量の測定時に、ポリソルベート 80 の干渉を考慮し吸光度を補正した。
- c) 添加剤であるポリソルベート 80 が高濃度に含まれていたロット。qPCR 法でウイルス量を測定し、計画書どおりのウイルス量を定量した。
- d) 未登録。治験実施計画書第 版(20 年 月 日付け)にて削除された(11.3 項参照)。

2020 年 12 月までに 10,748 例が無作為化され、10,740 例(LD 群 272 例、LDLD 群 127 例、LDS D 群 1,540 例、SD 群 525 例、SDSD 群 3,065 例、髄膜炎菌ワクチン 1 回接種群 657 例、髄膜炎菌ワクチン 2 回接種群 4,554 例)に治験薬が接種された。

2021年3月時点で、本試験は継続中である。開始当初、本試験は独立して評価される計画であったが、新型コロナウイルスのパンデミックが急速に進みつつある状況において、本剤の有効性をより早期に確認することを目的として併合解析が計画され（7.R.1.1項参照）、治験実施計画書第■■版（20■■年■■月■■日付け）及び併合解析の統計解析計画書第■■版（20■■年■■月■■日）の時点で、本試験のデータも併合解析に含めることとされた。なお、本試験単独の解析は試験終了時に最終解析として実施され、有効性については併合解析の結果を補足する位置付けとする計画に変更された。

なお、公衆衛生への影響を考慮し、本剤の免疫原性及び有効性に対する SARS-CoV-2 の変異株の潜在的影響を評価する目的で、予め計画されていなかった中間解析（DCO1）が実施された（7.R.2.4項参照）。予備解析は20■■年■■月■■日時点、フォローアップ解析は20■■年■■月■■日時点のデータベースから抽出したデータを用いて、オックスフォード大学（治験依頼者）の標準的手順に従い、オックスフォード大学チームが実施した。英国において一般集団での SARS-CoV-2 ワクチン接種が2020年12月8日に開始されたが、本試験では、一般にワクチンが入手可能となった場合は盲検が解除される計画であったため、本中間解析（DCO1）実施時点において、大部分の被験者がすでに盲検解除されていた。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.4：COV003試験、実施期間2020年6月～実施中）

18歳以上の成人を対象に、症候性 COVID-19 の発症予防効果を検証することを目的とした、無作為化単盲検比較試験がブラジルの6施設（2020年11月時点）で実施中である。被験者は、本剤群と髄膜炎菌ワクチン群に1：1の比率で割り付けられた。

治験実施計画書第■■版（20■■年■■月■■日付け）の時点で確定された用法・用量は、本剤 5×10^{10} vp を1回又は2回、髄膜炎菌ワクチンを1回若しくは髄膜炎菌ワクチン及び生理食塩水 0.5 mL を各1回、筋肉内接種することとされ、表22のとおりであった。なお、治験薬接種後24時間にわたり、アセトアミノフェン 500～1,000 mg/回を6時間ごとに経口投与することが推奨された。本試験を含む併合解析は、表22に記載の用法・用量に基づいて併合及び解析された。

本試験計画の治験実施計画書第■■版（20■■年■■月■■日付け）までの主要な変更内容を11.3項に示した。

安全性について、全被験者のうち無作為に抽出された200例の被験者において被験者日誌を収集し、特定有害事象及び非特定有害事象を評価することとされた。

表22 COV003試験全体の治験薬、目標被験者数及び目的

群	治験薬、接種回数	接種間隔 (許容範囲)	SD/LD の別	目標被験者数	目的
1a 群	本剤 5×10^{10} vp, 1回	-	SD	最大 1600 例	有効性、安全性、免疫原性
1b 群	髄膜炎菌ワクチン, 1回	-	-	最大 1600 例	
1c 群	本剤 5×10^{10} vp + 3.5～6.5 $\times 10^{10}$ vp, 2回 ^{a)}	4～12 週 (+14 日)	SDSD	最大 5150 例 ^{b)} (1a の被験者のうち最大 1600 例含む)	
1d 群	髄膜炎菌ワクチン + 生理食塩水, 各 1回 ^{a)}	4～12 週 (+14 日)	-	最大 5150 例 ^{b)} (1b の被験者のうち最大 1600 例含む)	

a) 1a 及び 1b 群に組み入れられたすべての被験者は追加接種を受けるよう提示された。

b) 治験実施計画書第■■版（20■■年■■月■■日付け）以降に新たに組み入れられた被験者は全員2回接種に同意する必要があるものとされた。

2020年12月までに10,416例が無作為化され、10,416例（SD群890例、SDSD群4,317例、髄膜炎菌ワクチン1回接種群957例、髄膜炎菌ワクチン1回+プラセボ1回接種群4,252例）に治験薬が接種された。

2021年3月時点で、本試験は継続中である。開始当初、本試験は独立して評価される計画であったが、新型コロナウイルスのパンデミックが急速に進みつつある状況において、本剤の有効性をより早期に確認することを目的として併合解析が計画され（7.R.1.1項参照）、治験実施計画書第■版（20■年■月■日付け）及び併合解析の統計解析計画書第■版（20■年■月■日付け）の時点で、本試験のデータも併合解析に含めることとされた。なお、本試験単独の解析は試験終了時に最終解析として実施され、有効性については併合解析の結果を補足する位置付けとする計画に変更された。

7.4 海外4試験（COV001試験、COV002試験、COV003試験及びCOV005試験）の併合解析（CTD 5.3.5.3.1及び5.3.5.3.2、データカットオフ日：2020年11月4日（DCO1）及び2020年12月7日（DCO2））

18歳以上の成人を対象として英国、ブラジル及び南アフリカ共和国で実施された4試験（COV001試験、COV002試験、COV003試験及びCOV005試験）の被験者24,257例（本剤群12,280例、対照群11,977例）から得られたデータを用いて、有効性及び安全性の併合解析が実施された（7.R.1.1項参照）。上記4試験における本剤の用法・用量は、7.1.2、7.1.3、7.2.1及び7.3.1項に記載のとおりであった。

無作為割付されていない被験者、過去にChAdOx1ベクターワクチンを接種した被験者、HIV陽性成人等、成績の解釈を困難にする可能性がある部分集団が併合解析の統計解析計画書第■版（20■年■月■日付け）において予め特定され、本併合解析対象から除外された。

中間解析（DCO1）及び主要解析（DCO2）時点では、それぞれ23,753例（本剤群12,018例、対照群11,735例、以下同順）及び24,257例（12,280例、11,977例）が無作為化された。

安全性について、無作為化された被験者のうち、初回接種でSDの本剤又はそれに対応する対照薬が接種された被験者が初回SD安全性解析対象集団とされた。初回SD安全性解析対象集団のうち、各試験において被験者日誌が収集された被験者が特定有害事象の評価対象とされた。主要解析（DCO2）時の安全性の主要な解析対象とされた20,458例（10,317例、10,141例）のうち、試験中止例は129例（66例、63例）であり、主な中止理由は被験者による同意撤回（39例、40例）であった。

有効性について、ベースラインにおいて血清反応が陰性で、LSDS又はSDSDの治験薬接種を受け、2回目接種後15日までにSARS-CoV-2感染がウイルス学的に確定¹³⁾されたCOVID-19の既往がなく、2回目の接種後15日以降の追跡データを有する被験者（SDSD+LSDS血清反応陰性有効性解析対象集団）が有効性の主要解析対象とされた。また、解析はすべて実際に接種された治験薬別に実施することとされた。免疫原性については、LSDS又はSDSDの治験薬が接種されすべての測定時点の成績が得られた被験者（SDSD+LSDS免疫原性解析対象集団）が解析対象とされた。なお、本剤群と同時対照群とが1:1で無作為化されていない群の被験者については、有効性解析対象とされなかった。また、個別の試験において認められたCOVID-19イベントが5件未満である試験については、試験の効果について調整する際にモデルが不安定になることを避けるため、併合解析の統計解析計画書第■版（20■年■月■日付け）の事前の規定に基づき、有効性の解析対象とされなかった。したがって、中間解析（DCO1）においてはCOV001試験及びCOV005試験が有効性解析対象とされなかったが、主要解析（DCO2）においては4試験すべてが有効性解析対象とされた。

13) RT-PCR 又はその他の核酸増幅検査による

解析対象集団ごとの被験者数を表 23 に、有効性の検証的な結果と位置付けられた中間解析 (DCO1) における有効性解析対象集団に含まれる被験者の内訳を図 1 に示す。

表 23 解析対象集団ごとの被験者数

解析対象集団	用法・用量	中間解析 (DCO1) 時の被験者数 (COV001 試験/COV002 試験/ COV003 試験/COV005 試験)			主要解析 (DCO2) 時の被験者数 (COV001 試験/COV002 試験/ COV003 試験/COV005 試験)		
		本剤群	対照群	合計	本剤群	対照群	合計
全解析対象集団 (無作為化集団)		12018 (533/5479/ 4999/1007)	11735 (534/5192/ 5003/1006)	23753 (1067/10671/ 10002/ 2013)	12280 (533/5528/ 5206/1013)	11977 (534/5220/ 5210/1013)	24257 (1067/10748/ 10416/2026)
初回 SD 安全性解析対象集団	SDSD SD 単回 SLLD	10069 (534/3551/ 4998/ 986)	9902 (533/3384/ 5002/983)	19971 (1067/6935/ 10000/1969)	10317 (534/3588/ 5205/ 990)	10141 (533/3411/ 5209/ 988)	20458 (1067/6999/ 10414/1978)
初回 SD 安全性解析対象集団のうち特定有害事象が評価された集団	SDSD SD 単回 SLLD	2648 (534/1102/ 100/ 912)	2497 (531/966/ 99/ 901)	5145 (1065/2068/ 199/1813)	2725 (534/1128/ 100/ 963)	2573 (531/983/ 100/959)	5298 (1065/2111/ 200/1922)
SDSD+LSDS 血清反応陰性有効性解析対象集団	SDSD LSDS	5807 (0/3744/ 2063/0)	5829 (0/3804/ 2025/0)	11636 (0/7548/ 4088/0)	8597 (356/4071/ 3414/756)	8581 (385/4136/ 3339/721)	17178 (741/8207/ 6753/1477)
SDSD+LSDS 免疫原性解析対象集団	SDSD LSDS	1664 (122/1011/ 405/126)	1207 (70/619/ 391/127)	2871 (192/1,630/ 796/253)	2135 (129/1370/ 510/126)	1577 (70/883/ 496/128)	3712 (199/2253/ 1006/254)

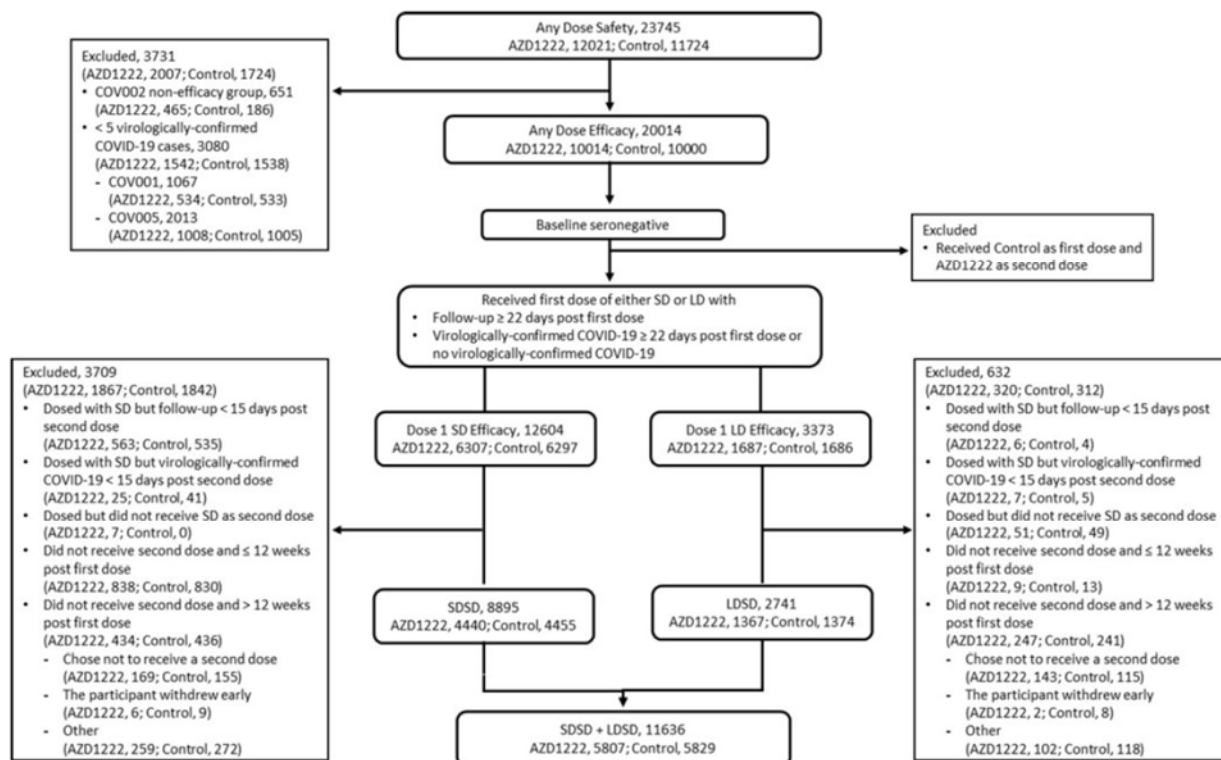


図 1 併合解析の中間解析 (DCO1) における有効性解析集団に含まれる被験者の内訳

AZD1222: 本剤群、Control: 対照群、Any Dose Safety: 全接種安全性解析対象集団、Any Dose Efficacy: 全接種有効性解析対象集団、Baseline seronegative: ベースライン時に血清反応が陰性の被験者、Virologically-confirmed COVID-19: ウイルス学的に確定された COVID-19、Dose 1 SD Efficacy: 初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団、Dose 1 LD Efficacy: 初回 LD 血清反応陰性有効性解析対象集団、SDSD: SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団、LSDS: LSDS 血清反応陰性有効性解析対象集団

併合解析の統計解析計画書第 2 版 (2020 年 10 月 1 日付け) において、有効性の主要評価項目は「2 回目のワクチン接種から接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確定された初発の症候性 COVID-19 であり、37.8°C 以上の発熱、咳嗽、息切れ、無嗅覚、又は味覚消失の少なくとも 1 つ

の症状を有する症例」に基づく VE (VE (%) = $100 \times (1 - \text{本剤群の COVID-19 イベント発現率} / \text{対照群の COVID-19 イベント発現率})$) とされ、RT-PCR 又はその他の核酸増幅検査が陽性となった検体の採取日及び COVID-19 症状の発現日がいずれも 2 回目の接種後 15 日以降であった症例のみがイベントとして集計された。併合された 4 試験すべてにおいて、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確定された全被験者に対して、盲検化された独立かつ同一のエンドポイント判定委員会による COVID-19 イベントの判定が実施された。VE の解析では、有効性に関する基準として、0%を大きく上回るとの観点から 20%が設定され、信頼区間の下限との比較で評価することとされた。

COVID-19 パンデミック下での公衆衛生上の緊急事態における迅速な意思決定を目的として、本剤又は対照薬の SDSD が接種された被験者集団において、有効性主要評価項目とされた COVID-19 イベントが 53 件観察された時点での 1 回の中間解析 (DCO1) が計画された。なお、この場合の検出力は、VE を 70%と仮定し、有意水準を両側 1.13%、閾値を 20%とすると 77%であるとされた。また、高齢者等の部分集団における本剤の予防効果の推定や有効性の持続期間の推定のためにさらなる追跡を行い、より多くの症例を集積するためとの理由から、中間解析 (DCO1) で本剤の有効性が検証された場合であっても各試験を継続し、主要解析 (DCO2) を実施する計画とされた。主要解析 (DCO2) は、本剤又は対照薬の SDSD が接種された被験者集団において、105 件の COVID-19 イベントが観察された時点で実施することとされた。なお、この場合の検出力は、VE を 60%と仮定し、有意水準を両側 4.44%、閾値を 20%とすると 90%であるとされた。中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、ガンマ α 消費関数が用いられ、中間解析 (DCO1) 及び主要解析 (DCO2) の有意水準は、それぞれ両側 1.13%及び 4.44%とされた。しかしながら、中間解析 (DCO1) のためのデータカットオフ前に発症例が急速に蓄積されたために SDSD 接種集団として 98 件の COVID-19 イベントが中間解析 (DCO1) に含まれることとなり (SDSD 及び LDSD 接種集団としては 131 件)、ガンマ α 消費関数 ($\gamma = -2.5$) により中間解析 (DCO1) の有意水準は両側 4.16%とされた。

中間解析 (DCO1) 時点における 2 回目接種後 15 日以降の追跡期間¹⁴⁾ (平均値±標準偏差) は、初回 SD 安全性解析対象集団では本剤群 52.1±24.18 日及び対照群 51.3±22.91 日、SDSD+LSDS 血清反応陰性有効性解析対象集団では本剤群 42.9±18.12 日及び対照群 42.9±17.91 日であった。主要解析 (DCO2) 時点における 2 回目接種後 15 日以降の追跡期間 (平均値±標準偏差) は、初回 SD 安全性解析対象集団では本剤群 68.9±35.75 日及び対照群 68.2±34.87 日、SDSD+LSDS 血清反応陰性有効性解析対象集団では本剤群 64.1±29.86 日及び対照群 64.0±29.49 日であった。

有効性について、主要な解析対象とされた SDSD+LSDS 血清反応陰性有効性解析対象集団において、主要評価項目である COVID-19 イベント発現の中間解析 (DCO1) の結果及び累積発現率は表 24 及び図 2 のとおりであり、VE の両側 95.84%CI の下限は有効性に関する基準として予め設定された 20%を上回った。

14) 追跡期間は [リスクがある最終日 - (治験薬 2 回目接種日 + 15 日)] + 1 (日) として算出された。リスクがある最終日とは、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確定された COVID-19 と診断された患者については最初のイベント発現日、イベントが認められずに試験を完了又は中止した参加者については試験の完了/中止日、解析時点においてイベントが認められずに治験継続している参加者については解析のデータカットオフ日とされた。

表 24 治験薬 2 回目接種後 15 日以降の COVID-19 イベント発現に対するワクチンの有効性 (中間解析結果)
(SDSD+LDSO 血清反応陰性有効性解析対象集団、DCO1)

	本剤群	対照群
例数	5807	5829
COVID-19 イベント発現数 (%)	30 (0.52)	101 (1.73)
VE (%) [両側 95.84%CI] ^{a1}	70.42 [54.84, 80.63]	

*1: 試験番号、接種群、スクリーニング時の年齢 (18~55 歳、56~69 歳、70 歳以上) を因子とし、追跡期間の対数をオフセット変数としたポアソン回帰モデル (有意水準: 両側 0.0416)

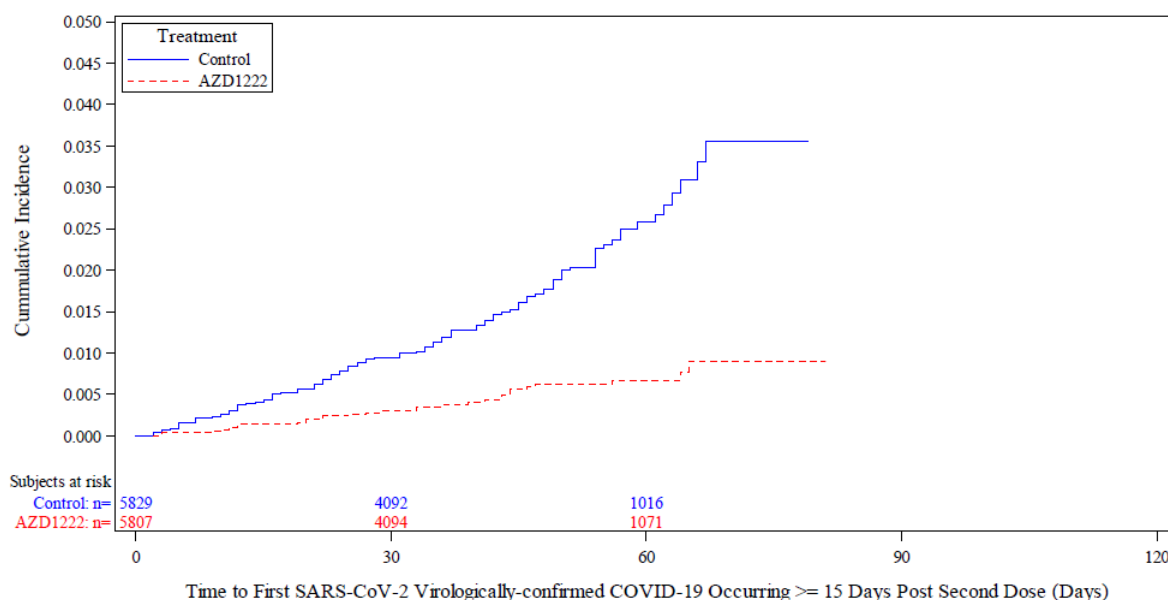


図 2 中間解析 (DCO1) 時の COVID-19 イベント累積発現率 (SDSD+LDSO 血清反応陰性有効性解析対象集団)

また、主要な解析対象とされた SDSD+LDSO 血清反応陰性有効性解析対象集団において、主要評価項目である COVID-19 発症の主要解析 (DCO2) の結果及び累積罹患率は表 25 及び図 3 のとおりであった。なお、英国において一般集団での SARS-CoV-2 ワクチン接種が 2020 年 12 月 8 日に開始され、COV001 及び COV002 試験では、一般にワクチンが入手可能となった場合は盲検が解除される計画であったため、盲検解除の影響を受けずに試験結果を確保する目的で、DCO2 として 2020 年 12 月 7 日が選択された。主要解析 (DCO2) は、本剤又は対照薬の SDSD が接種された被験者集団において 105 件以上の COVID-19 イベントが観察された時点で実施される計画であったが、感染例の急激な増加及びデータカットオフ前の発症例の集積が早かったことにより、主要解析 (DCO2) には 332 件 (うち 271 件は SDSD の接種を受けた被験者) の COVID-19 イベントが含まれた。

表 25 治験薬 2 回目接種後 15 日以降の COVID-19 イベント発現に対するワクチンの有効性 (主要解析結果)
(SDSD+LDSO 血清反応陰性有効性解析対象集団、DCO2)

	本剤群	対照群
例数	8597	8581
COVID-19 イベント発現数 (%)	84 (0.98)	248 (2.89)
VE (%) [両側 95%CI] ^{a)}	66.73 [57.41, 74.01]	

a) 試験番号、接種群、スクリーニング時の年齢 (18~55 歳、56~69 歳、70 歳以上) を因子とし、追跡期間の対数をオフセット変数としたポアソン回帰モデル

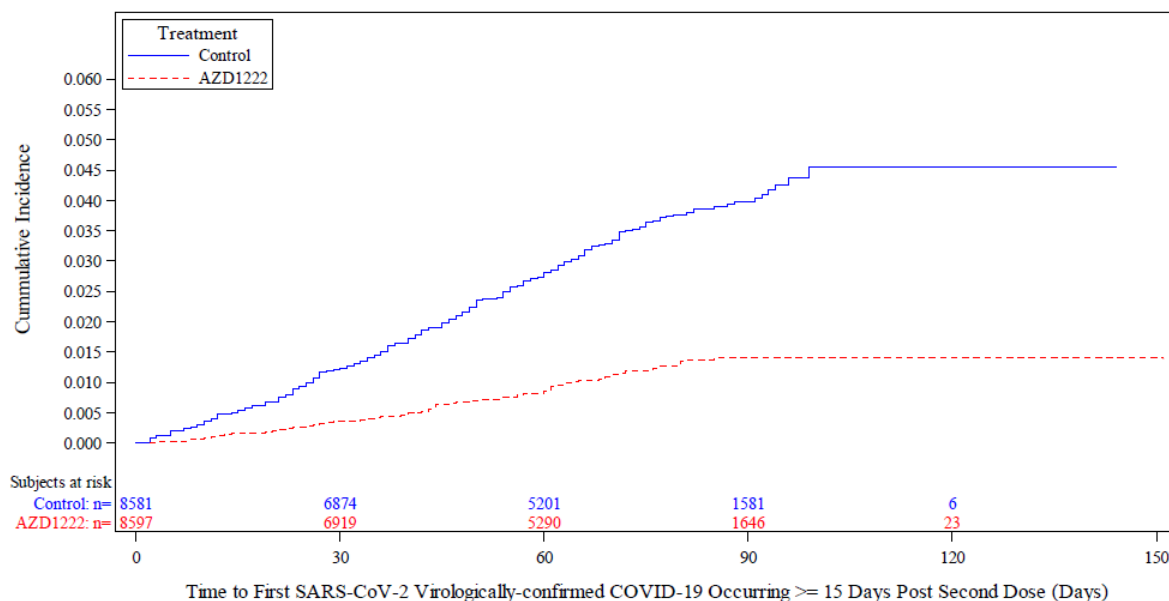


図3 主要解析 (DCO2) 時の COVID-19 イベント累積発現率 (SDSD+LSDS 血清反応陰性有効性解析対象集団)

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。

- 特定有害事象（局所（注射部位疼痛、圧痛、発赤、熱感、そう痒、腫脹及び硬結）及び全身（発熱、発熱感、悪寒、関節痛、筋肉痛、疲労、頭痛、倦怠感、悪心及び嘔吐））：治験薬各回接種後 7 日間（被験者日誌により収集）
- 非特定有害事象：治験薬各回接種後 28 日間
- 重篤な有害事象及び注目すべき有害事象の発現：治験薬初回接種時から最終接種後 12 カ月間

なお、COV005 試験の計画時の特定有害事象について、観察期間は治験薬接種後 7 日間（計 8 日）の計画とされたが、被験者日誌の設定に誤りがあり、治験薬接種後 6 日間（計 7 日）に収集された事象が評価された。

初回 SD 安全性解析対象集団 (DCO2) のうち特定有害事象が評価された集団（初回 SD 特定有害事象評価対象例）において、治験薬各回接種後 7 日までに発現した特定有害事象を表 26 に示す。

表 26 治験薬初回及び2回目接種後7日間^{a)}の特定有害事象（初回SD特定有害事象評価対象例、DCO2）

事象名	接種回数	本剤群	対照群			
			全対照群	髄膜炎菌ワクチン2回接種群	髄膜炎菌ワクチン+プラセボ群	プラセボ2回接種群
			n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
局所						
注射部位疼痛 ^{a)}	初回	893/1745 (51.2)	521/1593 (32.7)	467/1493 (31.3)	54/100 (54.0)	-
	2回目	273/1011 (27.0)	190/895 (21.2)	179/825 (21.7)	11/70 (15.7)	-
圧痛	初回	1587/2655 (59.8)	892/2496 (35.7)	748/1493 (50.1)	30/100 (30.0)	114/903 (12.6)
	2回目	732/1920 (38.1)	411/1794 (22.9)	331/825 (40.1)	6/70 (8.6)	74/899 (8.2)
発赤	初回	63/2623 (2.4)	30/2466 (1.2)	24/1493 (1.6)	2/100 (2.0)	4/873 (0.5)
	2回目	23/1877 (1.2)	6/1744 (0.3)	5/825 (0.6)	0/70 (0)	1/849 (0.1)
熱感 ^{a)}	初回	274/1745 (15.7)	207/1593 (13.0)	197/1493 (13.2)	10/100 (10.0)	-
	2回目	78/1011 (7.7)	75/895 (8.4)	74/825 (9.0)	1/70 (1.4)	-
そう痒	初回	278/2655 (10.5)	150/2495 (6.0)	69/1493 (4.6)	3/100 (3.0)	78/902 (8.6)
	2回目	161/1920 (8.4)	78/1794 (4.3)	23/825 (2.8)	0/70 (0)	55/899 (6.1)
腫脹	初回	73/2622 (2.8)	34/2466 (1.4)	27/1493 (1.8)	3/100 (3.0)	4/873 (0.5)
	2回目	27/1876 (1.4)	10/1745 (0.6)	7/825 (0.8)	0/70 (0)	3/850 (0.4)
硬結 ^{a)}	初回	45/1745 (2.6)	28/1593 (1.8)	26/1493 (1.7)	2/100 (2.0)	-
	2回目	7/1011 (0.7)	12/895 (1.3)	12/825 (1.5)	0/70 (0)	-
挫傷 ^{a)}	初回	124/910 (13.6)	41/902 (4.5)	-	-	41/902 (4.5)
	2回目	85/909 (9.4)	33/899 (3.7)	-	-	33/899 (3.7)
全身						
発熱	初回	184/2588 (7.1)	22/2422 (0.9)	6/1476 (0.4)	0/49 (0)	16/897 (1.8)
	2回目	23/1873 (1.2)	19/1765 (1.1)	3/813 (0.4)	0/63 (0)	16/889 (1.8)
発熱感 ^{a)}	初回	546/1745 (31.3)	141/1593 (8.9)	122/1493 (8.2)	19/100 (19.0)	-
	2回目	94/1011 (9.3)	46/895 (5.1)	45/825 (5.5)	1/70 (1.4)	-
悪寒 ^{a)}	初回	544/1745 (31.2)	107/1593 (6.7)	101/1493 (6.8)	6/100 (6.0)	-
	2回目	54/1011 (5.3)	37/895 (4.1)	34/825 (4.1)	3/70 (4.3)	-
関節痛	初回	634/2655 (23.9)	242/2494 (9.7)	130/1493 (8.7)	8/100 (8.0)	104/901 (11.5)
	2回目	195/1921 (10.2)	134/1794 (7.5)	61/825 (7.4)	1/70 (1.4)	72/899 (8.0)
筋肉痛	初回	1071/2655 (40.3)	463/2495 (18.6)	319/1493 (21.4)	21/100 (21.0)	123/902 (13.6)
	2回目	364/1921 (18.9)	193/1794 (10.8)	111/825 (13.5)	3/70 (4.3)	79/899 (8.8)
疲労	初回	1317/2655 (49.6)	834/2496 (33.4)	645/1493 (43.2)	25/100 (25.0)	164/903 (18.2)
	2回目	515/1922 (26.8)	360/1796 (20.0)	238/825 (28.8)	8/70 (11.4)	114/901 (12.7)
頭痛	初回	1291/2655 (48.6)	844/2496 (33.8)	571/1493 (38.2)	43/100 (43.0)	230/903 (25.5)
	2回目	514/1922 (26.7)	381/1796 (21.2)	203/825 (24.6)	14/70 (20.0)	164/901 (18.2)
倦怠感 ^{a)}	初回	711/1745 (40.7)	267/1593 (16.8)	240/1493 (16.1)	27/100 (27.0)	-
	2回目	172/1011 (17.0)	100/895 (11.2)	95/825 (11.5)	5/70 (7.1)	-
悪心 ^{a)}	初回	353/1745 (20.2)	176/1593 (11.0)	164/1493 (11.0)	12/100 (12.0)	-
	2回目	83/1011 (8.2)	64/895 (7.2)	62/825 (7.5)	2/70 (2.9)	-
嘔吐 ^{a)}	初回	24/1745 (1.4)	13/1593 (0.8)	11/1493 (0.7)	2/100 (2.0)	-
	2回目	7/1011 (0.7)	3/895 (0.3)	3/825 (0.4)	0/70 (0)	-

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 注射部位疼痛、熱感、硬結、発熱感、悪寒、倦怠感、悪心及び嘔吐について、COV005試験ではこれらの事象が収集されていない又は判定方法の違いがあったことから、解析からCOV005試験は除外された。また、挫傷はCOV005試験のみにおいて収集された。

初回SD安全性解析対象集団（DCO2）の非特定有害事象の発現割合は、本剤群 44.8%（4,625/10,317例）及び対照群 33.7%（3,421/10,141例）であり、うち、治験薬との因果関係が否定されなかった非特定有害事象の発現割合は本剤群 36.2%（3,735/10,317例）及び対照群 23.0%（2,333/10,141例）であった。

初回SD安全性解析対象集団（DCO2）において、いずれかの接種群で1%以上に発現した非特定有害事象は表 27-1、並びに初回接種後及び2回目接種後にいずれかの接種群で1%以上に発現した治験薬との因果関係のある非特定有害事象は表 27-2 及び表 27-3 のとおりであった。

表 27-1 治験薬最終接種後 28 日間に本剤群又はプラセボ群のいずれかの群で 1%以上に認められた非特定有害事象
(初回 SD 安全性解析対象集団、DCO2)

事象名 PT (MedDRA/J Ver.23.1)	本剤群	対照群			
		全対照群	髄膜炎菌ワクチン 2 回接種群	髄膜炎菌ワクチン +プラセボ群	プラセボ 2 回接種群
		N=10141	N=3944	N=5209	N=988
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
ワクチン接種部位疼痛	1471 (14.3)	902 (8.9)	91 (2.3)	811 (15.6)	0
頭痛	1278 (12.4)	872 (8.6)	120 (3.0)	656 (12.6)	96 (9.7)
筋肉痛	1031 (10.0)	425 (4.2)	41 (1.0)	364 (7.0)	20 (2.0)
発熱	982 (9.5)	246 (2.4)	29 (0.7)	214 (4.1)	3 (0.3)
疲労	565 (5.5)	352 (3.5)	104 (2.6)	229 (4.4)	19 (1.9)
悪寒	470 (4.6)	119 (1.2)	7 (0.2)	109 (2.1)	3 (0.3)
無力症	315 (3.1)	172 (1.7)	2 (0.1)	154 (3.0)	16 (1.6)
倦怠感	302 (2.9)	167 (1.6)	48 (1.2)	119 (2.3)	0
悪心	236 (2.3)	149 (1.5)	31 (0.8)	104 (2.0)	14 (1.4)
咳嗽	164 (1.6)	191 (1.9)	22 (0.6)	130 (2.5)	39 (3.9)
疼痛	162 (1.6)	64 (0.6)	14 (0.4)	37 (0.7)	13 (1.3)
関節痛	161 (1.6)	94 (0.9)	38 (1.0)	44 (0.8)	12 (1.2)
下痢	160 (1.6)	148 (1.5)	27 (0.7)	112 (2.2)	9 (0.9)
ワクチン接種部位紅斑	142 (1.4)	171 (1.7)	15 (0.4)	152 (2.9)	4 (0.4)
四肢痛	131 (1.3)	86 (0.8)	44 (1.1)	37 (0.7)	5 (0.5)
口腔咽頭痛	127 (1.2)	135 (1.3)	40 (1.0)	74 (1.4)	21 (2.1)
インフルエンザ様疾患	109 (1.1)	71 (0.7)	12 (0.3)	3 (0.1)	56 (5.7)
鼻炎	105 (1.0)	137 (1.4)	3 (0.1)	134 (2.6)	0
嚥下痛	92 (0.9)	106 (1.0)	1 (<0.1)	105 (2.0)	0

N=解析対象例数、n=発現例数

表 27-2 治験薬初回接種後 28 日間に本剤群又はプラセボ群のいずれかの群で 1%以上に認められた治験薬との因果関係のある
非特定有害事象 (初回 SD 安全性解析対象集団、DCO2)

事象名 PT (MedDRA/J Ver.23.1)	本剤群	対照群			
		全対照群	髄膜炎菌ワクチン 2 回接種群	髄膜炎菌ワクチン +プラセボ群	プラセボ 2 回接種群
		N = 10141	N = 3944	N = 5209	N = 988
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
ワクチン接種部位疼痛	1261 (12.2)	796 (7.8)	53 (1.3)	743 (14.3)	0
頭痛	953 (9.2)	509 (5.0)	47 (1.2)	440 (8.4)	22 (2.2)
発熱	906 (8.8)	188 (1.9)	14 (0.4)	173 (3.3)	1 (0.1)
筋肉痛	895 (8.7)	307 (3.0)	21 (0.5)	281 (5.4)	5 (0.5)
疲労	432 (4.2)	222 (2.2)	54 (1.4)	163 (3.1)	5 (0.5)
悪寒	415 (4.0)	91 (0.9)	2 (0.1)	87 (1.7)	2 (0.2)
無力症	253 (2.5)	116 (1.1)	1 (<0.1)	108 (2.1)	7 (0.7)
倦怠感	250 (2.4)	108 (1.1)	23 (0.6)	85 (1.6)	0
悪心	159 (1.5)	77 (0.8)	12 (0.3)	61 (1.2)	4 (0.4)
疼痛	117 (1.1)	38 (0.4)	8 (0.2)	28 (0.5)	2 (0.2)
関節痛	110 (1.1)	40 (0.4)	10 (0.3)	27 (0.5)	3 (0.3)
ワクチン接種部位紅斑	109 (1.1)	159 (1.6)	10 (0.3)	146 (2.8)	3 (0.3)

N=解析対象例数、n=発現例数

表 27-3 治験薬 2 回目接種後 28 日間に本剤群又はプラセボ群のいずれかの群で 1%以上に認められた治験薬との因果関係のある非特定有害事象 (初回 SD 安全性解析対象集団、DCO2)

治験薬 PT (MedDRA/J Ver.23.1)	本剤群	対照群			
		全対照群	髄膜炎菌ワクチン 2 回接種群	髄膜炎菌ワクチン +プラセボ群	プラセボ 2 回接種群
		N = 10141	N = 3944	N = 5209	N = 988
	N = 10317	N = 10141	N = 3944	N = 5209	N = 988
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ワクチン接種部位疼痛	361 (3.5)	129 (1.3)	38 (1.0)	91 (1.7)	-
頭痛	189 (1.8)	140 (1.4)	34 (0.9)	93 (1.8)	13 (1.3)
筋肉痛	109 (1.1)	51 (0.5)	16 (0.4)	32 (0.6)	3 (0.3)
疲労	103 (1.0)	65 (0.6)	36 (0.9)	23 (0.4)	6 (0.6)

N=解析対象例数、n=発現例数

主要解析 (DCO2) までに、死亡は本剤群 2 例 (真菌性気道感染及び遠隔転移を伴う新生物)、対照群 5 例 (COVID-19 肺炎、頭蓋脳損傷、損傷、殺人及び血液学的悪性疾患) に認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。試験の中止に至った有害事象は、本剤群 0 例、対照群 2 例に認められた。

重篤な有害事象は、本剤群 108/12,282 例 (0.9%)、対照群 127/11,962 例 (1.1%) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した事象は、虫垂炎 (本剤群 6 例、対照群 7 例、以下同順)、憩室炎 (3 例、0 例)、膵炎 (3 例、0 例)、子宮付属器捻転 (2 例、0 例)、狭心症 (2 例、0 例)、子宮内膜症 (2 例、0 例)、出血性卵巣嚢胞 (2 例、0 例)、椎間板突出 (2 例、0 例)、半月板損傷 (2 例、0 例)、腎盂腎炎 (2 例、0 例)、発熱 (2 例、0 例)、腸の軸捻転 (2 例、0 例)、腹痛 (2 例、1 例)、自然流産 (2 例、1 例)、尿路結石 (2 例、2 例)、COVID-19 (2 例、17 例)、腎結石症 (1 例、2 例)、心膜炎 (1 例、2 例)、急性心筋梗塞 (0 例、2 例)、胆石症 (0 例、2 例)、企図的過量投与 (0 例、2 例)、毛嚢嚢胞 (0 例、2 例)、交通事故 (0 例、2 例)、敗血症 (0 例、2 例)、小腸閉塞 (0 例、2 例)、くも膜下出血 (0 例、2 例)、失神 (0 例、2 例)、上肢骨折 (0 例、2 例)、尿管結石症 (0 例、2 例)、手首関節骨折 (0 例、2 例)、一過性脳虚血発作 (0 例、3 例)、COVID-19 肺炎 (0 例、4 例) であった。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、本剤群 2 例 (発熱及び横断性脊髄炎) (7.R.3.1.2 及び 7.R.3.2.2 参照)、対照群 2 例 (自己免疫性溶血性貧血及び脊髄炎) に認められた。

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 ICMRA¹⁵⁾、WHO¹⁶⁾、各国の規制当局¹⁷⁾ 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、令和 2 年 9 月 2 日に機構が「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」 (<https://www.pmda.go.jp/files/000236327.pdf> (最終確認日: 2021 年 4 月 6 日)) を公表し、臨床試験に関して主に以下の考え方を提示している。

15) ICMRA statement on COVID-19: International regulators pledge collective support to combat COVID-19 (http://www.icmra.info/drupal/news/statement_on_COVID-19 (最終確認日: 2021 年 4 月 6 日))、ICMRA statement on clinical trials: International regulators provide guidance on prioritisation of COVID-19 clinical trials (http://www.icmra.info/drupal/news/statement_on_clinical_trials (最終確認日: 2021 年 4 月 6 日))

16) 「WHO R&D Blueprint; Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines. WHO; 2020」及び「WHO R&D Blueprint; An international randomised trial of candidate vaccines against COVID-19. WHO; 2020」

17) 「Guidance for Industry: Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19. FDA; 2020、 「EMA considerations on COVID-19 vaccine approval. EMA; 2020」 等

- 感染症予防ワクチンの有効性については、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 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。
- 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る可能性があること、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ること等を踏まえると、SARS-CoV-2 ワクチンのベネフィット・リスクの判断は、各国・地域の状況によって異なる可能性がある。また、民族的要因の差異が 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必要性は高い。
- 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。

機構は、以下の 7.R.1.1 及び 7.R.1.2 項での検討結果も踏まえ、本剤の審査方針について、以下のよう
に判断した。

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して、本剤の有効性及び安全性については発症予防効果が評価された海外試験の併合解析の結果を主要な試験成績として評価し（7.R.1.1 項参照）、それに加えて国内 D8111C00002 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。なお、米国では 18 歳以上の成人を対象に本剤 SD を 4 週間隔で 2 回接種したときの有効性及び安全性をプラセボ対照と比較する第Ⅲ相試験（D8110C00001 試験）が実施中であり、2021 年 4 月頃に有効性の速報結果が得られる予定であることから、本申請の臨床データパッケージには含まれないものの、D8110C00001 試験の結果については速報結果が得られ次第、確認する方針とした。

7.R.1.1 海外 4 試験の併合解析を行ったことについて

申請者は、海外 4 試験の併合解析を行った経緯及び妥当性について以下のように説明した。

併合解析を行った海外 4 試験の概要は、表 28 のとおりである。

本併合解析に含まれた各試験（COV001 試験、COV002 試験、COV003 試験及び COV005 試験）の開始当初は、いずれもそれぞれ独立して評価される計画であったが、これらの試験が開始された後、新型コロナウイルスのパンデミックが急速に進みつつある状況において、本剤の有効性をより早期に確認することを目的として本併合解析が計画された。本併合解析については、20■年■月及び■月から EMA 及び MHRA との相談がそれぞれ開始され、統計解析計画書第■版は 20■年■月■日付けで作成された。各試験については、個々の試験の中間解析は実施せず、補足的な位置付けで各試験終了時に解析を実施する計画に変更された。なお、併合解析前に各試験の解析は行わないこととされた。

表 28 併合解析を行った海外4試験の概要

試験名	COV001 試験 ^{a)}	COV002 試験 ^{b)}	COV003 試験 ^{c)}	COV005 試験 ^{d)}
実施国	英国	英国	ブラジル	南アフリカ共和国
試験開始日 実施状況	2020年4月 実施中	2020年5月 実施中	2020年6月 実施中	2020年6月 実施中
開発相	I/II	II/III	III	I/II
試験デザイン	単盲検無作為化比較試験	単盲検無作為化比較試験	単盲検無作為化比較試験	二重盲検無作為化比較試験
目標例数	約1090例	約12390例	約10300例	約2070例
併合解析に含めた被験者の年齢	18～55歳	18歳以上	18歳以上	18～65歳
対象者	健康成人	成人(医療従事者及びSARS-CoV-2に曝露している可能性が高い成人を優先)	成人(医療従事者及びSARS-CoV-2に曝露している可能性が高い成人を優先)	HIV感染又は非感染の成人
主な背景疾患/状態に関する除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 基礎疾患等のある者 アナフィラキシー、血管浮腫の既往 本剤又は髄膜炎菌ワクチンの成分によって悪化するようなアレルギー疾患又はアレルギー反応の既往 	<ul style="list-style-type: none"> 重度及びコントロールされていない基礎疾患/病態のある者 確定診断された免疫抑制又は免疫不全状態若しくはその疑いのある者 アナフィラキシー、血管浮腫の既往 本剤又は髄膜炎菌ワクチンの成分によって悪化するようなアレルギー疾患又はアレルギー反応の既往 	<ul style="list-style-type: none"> 重度及びコントロールされていない基礎疾患/病態のある者 確定診断された免疫抑制又は免疫不全状態若しくはその疑いのある者 アナフィラキシー、血管浮腫の既往 本剤又は髄膜炎菌ワクチンの成分によって悪化するようなアレルギー疾患又はアレルギー反応の既往 	<ul style="list-style-type: none"> 基礎疾患等のある者 アナフィラキシー、血管浮腫の既往 本剤又は髄膜炎菌ワクチンの成分によって悪化するようなアレルギー疾患又はアレルギー反応の既往
妊婦、授乳婦又は試験期間内に妊娠を計画/希望する者の取扱い	組入れから除外された			
COVID-19に関連する除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 検査で確定されたCOVID-19の既往 2020年2月以降に発熱、咳嗽、息切れ等を認めた者又はSARS-CoV-2抗体陽性 組入れ前にCOVID-19患者と接触リスクの高い者 COVID-19の重症化リスクの高い者と同居している 	<ul style="list-style-type: none"> 検査で確定されたCOVID-19の既往(5d、9、10及び11群を除く) 	<ul style="list-style-type: none"> 検査で確定されたCOVID-19の既往(血清学的、抗原又は抗体に基づく迅速検査、又は核酸増幅検査) リクルート前のSARS-CoV-2抗体陽性(治験実施計画書第■版以降は適用されない) 	<ul style="list-style-type: none"> 無作為化前の96時間以内に分子学的検査で最近のSARS-CoV-2感染が確定された 検査で確定されたCOVID-19の既往又はSARS-CoV-2感染者との濃厚接触(同居等) スクリーニング/登録前30日以内に発熱、咳嗽、息切れの新規発現を認めた者
治験薬の接種回数(筋注)	1回又は2回(試験群に基づく)	1回又は2回(試験群に基づく)	2回	2回
本剤の用量	SD: 5×10^{10} vp LD: 2.5×10^{10} vp	SD: 5×10^{10} vp LD: 2.2×10^{10} vp	SD: 5×10^{10} vp	SD: 5×10^{10} vp LD: 2×10^{10} vp
対照薬	髄膜炎菌ワクチン	髄膜炎菌ワクチン	初回: 髄膜炎菌ワクチン 2回目: プラセボ(生理食塩水)	プラセボ(生理食塩水)
接種間隔の設定	4～8週間	4週間以上	4～12週間	4週間
COVID-19発症例の検出方法	受動的	受動的及び能動的(週1回の鼻腔ぬぐい液検体又は唾液検体のSARS-CoV-2の核酸増幅検査)	受動的	受動的及び能動的(来院による鼻腔ぬぐい液検体又は唾液検体のSARS-CoV-2の核酸増幅検査)
安全性情報の収集方法	特定有害事象	特定有害事象	特定有害事象	特定有害事象
	<ul style="list-style-type: none"> 一部の被験者での被験者日誌 収集期間: 各回接種後7日間(Day 0～7) 7種の局所事象及び10種の全身事象についてCOV002試験と同一 	<ul style="list-style-type: none"> 一部の被験者での被験者日誌 収集期間: 各回接種後7日間(Day 0～7) 7種の局所事象及び10種の全身事象についてCOV001試験と同一 	<ul style="list-style-type: none"> 一部の被験者での被験者日誌 収集期間: 各回接種後7日間(Day 0～7) 7種の局所事象及び10種の全身事象についてCOV001試験及びCOV002試験と同義語を用いた 	<ul style="list-style-type: none"> 一部の被験者での被験者日誌 収集期間: 各回接種後6日間(Day 0～6) 5種の局所事象及び7種の全身事象についてCOV001試験及びCOV002試験と同一又は同義語を使用した。一部の事象(疼痛、熱感、倦怠感、悪心、嘔吐)は被験者

					日誌で収集せず、治験実施計画書に規定のない挫傷を収集
	非特定有害事象	・収集期間：各回接種後 28 日まで	・収集期間：各回接種後 28 日まで	・収集期間：各回接種後 28 日まで	・収集期間：各回接種後 28 日まで
	重症度分類	FDA のガイダンス Toxicity grading scale for healthy adult and adolescent volunteers enrolled in preventive vaccine clinical trials (FDA, 2007)			NIH のガイダンス DAIDS grading the severity of adult and paediatric adverse events
予定追跡期間		最終接種後 364 日	最終接種後 364 日	最終接種後 364 日	初回接種後 364 日
a)	治験実施計画書第	版 (20	年	月	日) 時点
b)	治験実施計画書第	版 (20	年	月	日) 時点
c)	治験実施計画書第	版 (20	年	月	日) 時点
d)	治験実施計画書第	版 (20	年	月	日) 時点

併合解析の計画時点で COV001 試験、COV002 試験、COV003 試験及び COV005 試験の 4 試験以外に米国 D8110C00001 試験等も実施中であつたが、併合解析に含める試験として当該 4 試験を選択した理由は、これらの試験が深刻な SARS-CoV-2 流行が始まってすぐに開始され、試験の進捗が先行していたためである。また、いずれの臨床試験もオックスフォード大学が治験依頼者として実施している試験であり、表 28 のとおり、試験デザイン、データ収集法、SARS-CoV-2 感染症確認法及び中央判定プロセスは試験間で類似していることから、これらの試験を併合することは妥当と考えた。

4 試験の試験デザインは、いずれも原則として無作為化比較試験で、何らかの盲検を確保する方法を採用しており (COV001 試験、COV002 試験及び COV003 試験は単盲検、COV005 試験は二重盲検)、同様の対象集団において、同様の評価項目 (安全性、免疫原性及び有効性) を用いている。4 試験の試験デザインには不均一な部分もあり、いくつかの差異についての解析上の取扱いは、例えば下記のとおり、あらかじめ併合解析の統計解析計画書において規定された。

- 無作為化を行っていない群 (例：COV001 試験の 3 群、COV002 試験の 11 群)、過去に ChAdOx1 ベクターワクチンを接種した被験者 (例：COV002 試験の 11 群)、試験開始時に HIV 陽性と診断された被験者 (COV002 試験の 12 群及び COV005 試験の 3 群) 及び小児 (18 歳未満) は、すべての解析対象集団から除外する。また、本剤群が同時対照群と 1:1 で無作為化されていない群 (例：COV002 試験の 1、2、5、7 及び 8 群) は、有効性の解析対象集団から除外する。
- 主要目的として、18 歳以上の成人における COVID-19 の予防について、2 回目の接種量を SD とした時の本剤の 2 回の筋肉内接種時の有効性を対照と比較して推定する (7.R.2.1.2 項参照)。
- 有効性の主要解析は、SDSD + LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団に基づくこととし、 5×10^{10} vp 又は同等なウイルス粒子量を SD、 2×10^{10} vp、 2.2×10^{10} vp 又は 2.5×10^{10} vp を LD とする (7.R.2.1.1 項参照)。
- 解析はすべて実際に受けた治験薬の用法・用量別に実施する。
- 有効性の主要評価項目は、治験薬 2 回目接種後 15 日以降に発現した SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確定された初発の症候性 COVID-19 とする。核酸増幅検査が陽性となった検体の採取日と COVID-19 症状の発現日が 2 回目接種から 15 日以上経過している症例のみをイベントとして含める。イベント発現日は核酸増幅検査日又は症状発現日のいずれか早い方の日とし、エンドポイント判定委員会が分析のために定義する。複数のイベントが認められた被験者については、最初の発現のみを有効性の主要評価項目の解析に用いる (7.R.2.1.2 項参照)。
- 特定有害事象について、治験薬接種後 7 日間 (治験薬接種日とそれ以降の 7 日間。ただし COV005 試験では治験薬接種日とそれ以降の 6 日間¹⁸⁾) 収集した局所性有害事象及び全身性有害事象をそ

18) 治験実施計画書の解釈に誤りがあったため。

れぞれ要約する。

- 特定有害事象の併合は、試験間における重症度の評価法の違いを考慮して行うこととし、具体的な方法は併合解析の統計解析計画書において予め規定する。また、非特定有害事象の重症度判定について、COV001 試験、COV002 試験及び COV003 試験と COV005 試験とでは用いたガイダンスが異なる（11.2 項参照）が、これらの試験を統合したデータはすべて、COV001 試験、COV002 試験及び COV003 試験で用いた FDA のガイダンスを用いて一律に分類する。

なお、併合解析の統計解析計画書を作成した申請者（アストラゼネカ社）のグローバルチームは、データ安全性モニタリング委員会によって 20 年 月 日に本剤の有効性が宣言されるまで盲検下に置かれていたため、事前に各試験の成績を確認することは不可能であった。盲検が解除されたデータについては、データ安全性モニタリング委員会対応のための解析を実施したオックスフォード大学の独立した立場のバイオメトリクスチームのみが知ることができた。中間解析データはデータ安全性モニタリング委員会のみ提供され、データ安全性モニタリング委員会は、そのデータが事前に規定した有効性基準に適合しているか否かを治験依頼者（オックスフォード大学）に連絡することとされた。

以上のこと及び現在の COVID-19 の世界的流行に鑑みると、本併合解析は、規制当局の判断に必要な有効性、安全性及び免疫原性の結果を得る方法として妥当であると考ええる。

機構は、海外 4 試験の併合解析を行ったことについて、以下のように判断した。

本併合解析は、併合の対象とされた 4 試験すべてが開始された後に計画されたものであり、各試験の用法・用量や評価項目等の試験デザインにおいても差異が認められていた。さらに、併合解析に含まれたいずれの試験についても、試験開始後に用法・用量や目標例数等について多くの改訂・変更がなされている（11.3 項参照）。しかしながら、本剤の開発に求められている迅速性を踏まえると、これらの試験の計画当初は SARS-CoV-2 感染状況、本剤の至適用法・用量や評価方法等について不確かな点があり、不十分な情報に基づき本剤の開発戦略を策定せざるを得なかったという点について一定の理解は可能である。また、7.R.2.1.1 及び 2 項における検討も踏まえると、用法・用量や対象集団、試験実施地域が異なっても、得られる免疫原性が類似しているという前提に基づけば、各試験を併合して本剤の有効性及び安全性を評価できる程度には試験デザインが類似していると判断できる。さらに、いずれの試験についても、併合解析を計画した申請者に関しては盲検性が担保され、中間解析（DCO1）の実施前に併合解析の解析計画が決定されており、また、併合された 4 試験すべてにおいて、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確定された全被験者に対して、盲検化された独立かつ同一のエンドポイント判定委員会による COVID-19 イベントの判定が実施された。以上を踏まえて、海外 4 試験の併合解析に基づき本剤の有効性及び安全性を評価することが可能と考え、また、可能な限り迅速に本剤の有効性及び安全性を評価する上で、先行している海外 4 試験を併合するとして申請者の方針はやむを得なかったと考える。

7.R.1.2 臨床データパッケージの構成について

申請者は、臨床データパッケージの構成について、以下の旨を説明している。

本剤の国内臨床試験の計画時点で、海外で別途発症予防効果の検証を目的とした大規模な試験を実施中又は開始見込みであったこと、及び本邦の COVID-19 の流行状況を踏まえると発症予防効果を評価する国内臨床試験の実施は困難と考えたことから、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実施し、海外の検証的試験で得られた安全性及び免疫原性データと比較検討する計画とした。

英国及び欧州においては、現在の SARS-CoV-2 感染拡大に伴う深刻な公衆衛生上の緊急事態を考慮し、本剤の有効性及び安全性を早期に評価すること、並びに MHRA 及び EMA がワクチン使用に関する決定を 2020 年末又は 2021 年早期に行うための根拠データを提供することを目的として、実施中の海外 4 試験（COV001 試験、COV002 試験、COV003 試験及び COV005 試験）の併合解析に基づき、本剤の有効性及び安全性を迅速に評価する方法を選択した。一方、現在、米国を中心に本剤の第Ⅲ相試験（D8110C00001 試験）が実施中であるが、D8110C00001 試験を本邦の製造販売承認申請に用いる場合、製造販売承認取得が遅れる可能性がある。したがって、本邦の製造販売承認申請にあたり、海外 4 試験の併合解析を本剤の有効性及び安全性を評価するための主要な試験として位置付け、国内臨床試験を加えて臨床データパッケージを構築した。

機構は、臨床データパッケージについて、以下のように判断した。

迅速なワクチンの開発が求められている状況において、米国 D8110C00001 試験の結果が得られる時期を考慮すると、海外の発症予防効果を検証する主要な成績として 4 試験の併合解析の結果を用いることはやむを得ず、7.R.1.1 項における検討も踏まえると申請者の提示する臨床データパッケージにて本剤の審査を行うことは可能と考える。

なお、併合解析（7.4 項参照）の有効性及び安全性については、以下の方針に基づき評価した。

- 有効性については、1 回の中間解析（DCO1）と主要解析（DCO2）が計画され（統計解析計画書第 ■ 版、20 ■ 年 ■ 月 ■ 日付け）、中間解析（DCO1）において本剤の有効性が検証されたことから、中間解析（DCO1）の成績を併合解析における有効性の検証的な結果と位置付け、主要解析（DCO2）の成績については中間解析（DCO1）の成績の補足的な位置付けとされた。一方、主要解析（DCO2）の評価対象集団では、中間解析（DCO1）の評価対象集団に比べてより長期間の観察がなされ、より多様な背景を有するより多くの被験者が含まれることを踏まえ、審査においては、主要な有効性は中間解析（DCO1）の結果に基づき評価するものの、有効性の詳細な検討や安全性の検討は主要解析（DCO2）の結果に基づき行った。
- 本剤の安全性プロファイルの評価にあたっては、初回 SD 安全性解析対象集団の結果に基づき評価を行い、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象については全接種安全性解析対象集団における結果を評価した。なお、特定有害事象については、初回 SD 安全性解析対象集団のうち被験者日誌により特定有害事象が収集された被験者を初回 SD 特定有害事象評価対象例として評価した。
- 有効性の対照群について、各国における臨床試験の実施可能性等から、髄膜炎菌ワクチン 2 回接種群、髄膜炎菌ワクチン（初回）及びプラセボ（2 回目）接種群、並びにプラセボ 2 回接種群が混在していたが、いずれの対照薬にも SARS-CoV-2 に対する有効成分は含まれておらず、SARS-CoV-2 感染や COVID-19 発症のリスク曝露又は経過に影響しないと推測されることから、併合解析における有効性評価にあたり、複数の対照を併合した群を対照群として評価を行った。
- 安全性の対照群について、申請資料においては有効性の対照群と同様に、複数の対照を併合した群が一つの対照群として取り扱われていたが、安全性評価を行う上では実薬対照群とプラセボ対照群を分けて評価することが適切と考えたことから、髄膜炎菌ワクチン 2 回接種群、髄膜炎菌ワクチン（初回）及びプラセボ（2 回目）接種群、並びにプラセボ 2 回接種群の 3 群に分けて評価を行った。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 有効性の主要評価について

併合解析における有効性の主要解析対象集団は、ベースライン時の血清反応が陰性で、LDS D 又は SDS D の治験薬接種を受け、2 回目接種後 15 日までに SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確定¹⁹⁾された COVID-19 の既往がなく、2 回目接種後 15 日以降の追跡データを有する被験者とされ、有効性の主要評価項目は、治験薬 2 回目接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確定された初発の症候性 COVID-19 とされた。

以下、有効性の主要評価に関する事項について検討を行った。

7.R.2.1.1 有効性の主要解析対象集団を LDS D 又は SDS D の接種を受けた集団としたことについて

併合解析における有効性の主要な解析対象を LDS D 又は SDS D の接種を受けた集団とした理由について、申請者は以下のように説明している。

本剤の最初の試験である COV001 試験の本剤の用量は、それより以前に実施された ChAdOx1 ベクターワクチンにおける臨床試験結果に基づき、忍容性が良好で最も免疫原性が高い用量である 1 接種あたり 5×10^{10} vp (SD) が選択された (7.R.6.1 項参照)。また、一部の被験者群では 2 回接種が設定され、2 回目の接種用量として SD 又は用量を節約するための 2.5×10^{10} vp (LD) が選択された (7.1.2 項、Nat Med 2021; 27: 279-88)。COV002 試験では、SD 又は LD を接種後に、2 回目の用量として、SD を接種された被験者には SD、LD を接種された被験者には LD を接種する計画であったが (Lancet 2020; 396: 1979-93)、試験実施中に、意図しない接種用量の誤りが発覚したため (11.5 項参照)、結果的に、SD、LD、SDSD、LDS D 及び LDLD の用法・用量群が生じた (7.2.1 項参照)。また、COV 005 試験でも意図しない用量の誤りがあり、結果的に SD、LD、SDSD、LDS D 及び LDLD の用法・用量群が生じた (7.1.3 項及び 11.5 項参照)。

COV002 試験から得られたデータによると、初回接種 28 日後の免疫原性データは本剤 LD 接種時と SD 接種時で類似しており、18~55 歳、56~69 歳、70 歳以上のいずれの部分集団においても、LD 又は SD を 1 回接種後の中和抗体価は大きく異ならなかった (Lancet 2020; 396: 1979-93)。以上より、初回接種を LD としても意味のある差は生じず、これらの被験者を解析に含めることで評価の対象となる被験者数が増大し、より早期に有効性シグナルを検出できる可能性が高まると考えたことから、有効性の主要評価項目の解析では LDS D 及び SDS D のデータを併合した。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本剤 1 回接種後の免疫原性の結果に基づき、有効性の主要解析対象集団について LDS D を接種された集団と SDS D を接種された集団とを一つの集団とする計画としたことは理解可能と考える。両集団を一つの集団として取り扱ったことの妥当性については、併合解析における有効性及び免疫原性の結果も踏まえて、改めて議論する (7.R.2.2.1.2 項参照)。

7.R.2.1.2 主要評価項目について

併合解析の主要目的は、18 歳以上の成人を対象として、COVID-19 に対する予防効果について本剤群と対照群とを比較することにより、本剤の有効性を評価することとされ、主要評価項目は、2 回目接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確定された初発の症候性 COVID-19 とされた。主要評価項目の設定について、申請者は以下のように説明している。

19) RT-PCR 又はその他の核酸増幅検査による

① COVID-19の発症予防効果としたことについて

SARS-CoV-2 ワクチン候補を評価するための臨床試験の要件については、EMA 及び FDA が共同議長を務めた ICMRA のワークショップで各国の規制当局により 2020 年 6 月に合意に至っており、主要評価項目を「重症度を問わず、検査で確定された COVID-19」とすることが推奨されている (http://www.icmra.info/drupal/covid-19/vaccines_confidence_statement_for_hcps (最終確認日: 2021 年 4 月 6 日))。その後、WHO 及び EMA から同様の勧告がなされた²⁰⁾。したがって、オックスフォード大学による臨床試験の主要な有効性評価項目は、重症度を問わない、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確定された症候性 COVID-19 とされた。

なお、無症候性 SARS-CoV-2 感染は疾患が発症している状態ではなく、主要評価項目には含まれていない。また、重症 COVID-19 症例のみについて有効性評価を実施する場合、十分な検出力を得るために非常に大規模な試験が必要となり、実施が困難である。公衆衛生上、軽度や中等度の疾患も予防することは重要であるため、重症度を問わない症候性 COVID-19 を主要評価項目としたことは適切と考える。

② 評価対象期間について

有効性の主要評価項目の評価対象期間について、免疫反応が得られる時間を考慮し、ワクチンの生物学的作用が十分に発現され、ワクチン接種のベネフィットが十分に評価できる期間として 2 回目接種後 15 日以降と設定した。この期間の設定は臨床データに基づくものではないが、WHO ガイダンスの「主要評価項目の解析対象には、初回接種から 14 日以上経過したのちに発現した被験者ごとの最初の COVID-19 イベントが含まれるべき」との記載内容²¹⁾を踏まえても、適切であると考える。

③ 主要評価項目とされた COVID-19 イベントの定義について

COVID-19 イベントの定義は、「SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確定され、37.8°C以上の発熱、咳嗽、息切れ、無嗅覚又は味覚消失の少なくとも 1 つの症状を有し、エンドポイント判定委員会により確認された症例」とした。なお、核酸増幅検査が陽性となった検体の採取日及び COVID-19 症状の発現日がいずれも治験薬 2 回目の接種後 15 日以降であった症例のみ、イベントとして集計した。この主要評価項目における COVID-19 の臨床症状は、COVID-19 の世界的流行の初期に、英国公衆衛生庁及び WHO のガイドライン²²⁾並びに専門家による分析に基づいて設定されたものである。この症例の定義は、適切な COVID-19 症例の特定と確認、臨床試験の検出力及び臨床的有用性を担保するのに必要な感度と特異度を有しており、本剤について感染症予防ワクチンとして期待される予防効果及び公衆衛生的な必要性に基づいて予防すべき事象を反映していると考えられる。また、これらの臨床症状 (37.8°C以上の発熱、咳嗽、息切れ、無嗅覚又は味覚消失) は、臨床的に COVID-19 が疑われる症例を特定するために頻用されている。

④ SARS-CoV-2 感染のウイルス学的な診断に複数の核酸増幅検査を用いたことについて

COV003 試験及び COV005 試験では SARS-CoV-2 感染のウイルス学的な診断は RT-PCR のみによったが、オックスフォード大学が COV001 試験及び COV002 試験を開始した時には、検査試薬の供給が十分

20) Considerations for the Assessment of COVID-19 Vaccines – Points to consider for manufacturers of COVID-19 vaccines. WHO; 2020 及び EMA considerations on COVID-19 vaccine approval. EMA; 2020

21) WHO R&D Blueprint: novel Coronavirus. An international randomized trial of candidate vaccines against COVID-19. WHO; 2020

22) <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-stay-at-home-guidance/stay-at-home-guidance-for-households-with-possible-coronavirus-covid-19-infection#symptoms> (最終確認日: 2021 年 4 月 6 日) 及び https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3 (最終確認日: 2021 年 4 月 6 日)

でなく、ウイルス学的な診断にいずれの核酸増幅検査法を用いるかは施設ごとに決定がなされた。その結果、COV001 試験及び COV002 試験では、18 種類の RT-PCR 法及び 1 種類の TMA 法によりウイルス学的な診断が実施された。これらの検査法はいずれもバリデーションがなされるか適格性が確認されており、可能な場合には EMA の自己認証手続において *in vitro* 診断薬として承認済みの検査試薬が用いられた。また、これらの検査の感度及び特異度が十分に高い（感度：80%～100%、特異度：93.07%～100%）ことを考慮すると、ウイルス学的な診断に複数種類の核酸増幅検査法を用いたことが本剤の有効性評価に影響を及ぼすとは考えにくく、異なる検査法による結果を同様に扱うことは可能と考える。

⑤ COVID-19 イベントの検出方法について

有効性評価のための COVID-19 イベント検出方法は併合解析に含まれた試験間で一貫しており、主要評価項目に対する中央判定に基づく評価を実施する基準は以下のとおりであった。

- 観察期間に症状（発熱、咳、息切れ、又は嗅覚／味覚の消失）を発現した被験者は、試験実施チームに電話し、必要に応じて COVID-19 の検査へ進む方法についてアドバイスを受けるよう指示される。
- COVID-19 の検査を受ける目的で受診した際には、鼻腔／咽頭ぬぐい検体と唾液検体のいずれか又はその両方、安全性及び免疫原性測定のための血液検体、バイタルサイン及びその他の臨床情報が収集される。

COVID-19 の疫学情報や病態に関する情報の集積に伴い、試験中にイベントの定義及び確認方法について 11.3 項表 57～60 のような変更がなされたが、早期の治療選択肢がなく、盲検下の状況において、イベントの定義や確認方法に関する軽微な変更が有効性の評価に大きな影響やバイアスを生じさせた可能性はないと考える。中央判定プロセスについて、4 試験すべてで共通かつ独立したエンドポイント判定委員会を設置し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確定された全被験者について事前に定義された基準に従って盲検下で COVID-19 発症例の判定評価が行われており、各試験間で、科学的な整合性と一貫性は担保されていると考える。

⑥ ウイルス学的検査のための検体採取方法として、受動的な検体採取と能動的な検体採取が混在していることについて

併合解析を行った 4 試験では、上記⑤のとおり、各試験の実施計画書で定義されている COVID-19 が疑われる症状が発現した場合に、受動的な検体採取が行われた。

一方、COV002 試験では、上記の受動的な検体採取の他、検査施設の検査実施可能性等に応じて、被験者自身による週 1 回の自己による能動的な検体採取が行われた。能動的な検体採取を行った被験者において症状が発現した場合は、症状を有する被験者に関する手順（COVID-19 検査来院、核酸増幅検査用の検体採取等）に従うこととされた。また、COV005 試験では、最大限に感染を特定する目的で、毎回の規定来院で鼻腔ぬぐい液及び/又は唾液による能動的な検体採取が行われた。

利用可能な治療法がない感染症については、その早期発見がその後の経過や症状の出現に影響を及ぼす可能性は低い。また、これらの試験は無作為化盲検試験であるため、治験薬以外の要因（症例の定義及び確認方法の軽微な変更等）が本剤群と対照群の間の症候性の SARS-CoV-2 感染への進展の差に与える影響は低い。加えて、自己採取検体での陽性症例も含め、主要評価項目の定義を満たしているか否かの判定は、盲検化された独立のエンドポイント判定委員会により、データを確認した上でなされた。以

上より、各試験間で科学的な整合性と一貫性は担保されており、COV002 試験及び COV005 試験での能動的な検体採取が本剤の有効性評価に影響を与えた可能性は低いと考える。

機構は、主要評価項目について、以下のように判断した。

「新型コロナウイルス感染症に係るワクチンの接種について（令和 3 年 2 月 9 日内閣官房厚生労働省）」（https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/bunkakai/wakuchin_sesyuu.pdf（最終確認日：2021 年 4 月 6 日））によると、SARS-CoV-2 ワクチンの接種目的は「新型コロナウイルス感染症の発症を予防し、死亡者や重症者の発生をできる限り減らし、結果として新型コロナウイルス感染症のまん延の防止を図る」こととされている。現在の SARS-CoV-2 パンデミックの状況を考えると、公衆衛生上は COVID-19 の発症を予防することが重要であり、発症数を抑制することで重症者数の抑制にもつながるものと考えられる。したがって、併合解析の主要評価項目を、症候性 COVID-19 の発症予防効果としたことは妥当であったと考える。なお、重症化予防効果については副次評価項目として検討されていることから、7.R.2.3 項において確認する。

主要評価項目について、COVID-19 イベントの定義は、国際的なガイドライン等の推奨状況と大きく異ならず、本剤の有効性を評価するにあたり大きな問題はなかったと考える。また、評価期間についても、現時点で本剤の発症予防効果を評価するにあたり 15 日が最適かは明らかではないものの、WHO のガイドラインにおいて複数回接種のワクチンの場合は最終接種後 14 日超以降の VE を評価する旨記載されていること²³⁾も踏まえると、2 回目接種後 15 日以降と設定した申請者の計画について一定の理解は可能と考える。

SARS-CoV-2 感染のウイルス学的な診断に複数の核酸増幅検査法を用いたことについて、本来であれば検査方法を統一する、中央検査を行う等の対応をとるべきであったが、パンデミック下に早急にワクチン開発を進める必要があった海外試験開始時に検査体制が十分確立されていなかった状況では実施上やむを得ず、各検査の感度及び特異度等も踏まえると、本剤の有効性を評価する上で大きな問題とはならないものとする。

COVID-19 発症の確定診断のためのウイルス学的検査を行うトリガーとなる症状の定義は、原則として試験の途中で変更するべきではないと考えるが、COVID-19 の疫学情報や病態に関する知見の集積に伴い、トリガーとすべき症状の定義を変更せざるを得なかった状況は理解可能である。さらに、いずれの試験も盲検下で同時対照が存在する状況であり、また、各症例は、SARS-CoV-2 感染の確認及び盲検下のエンドポイント判定委員会による確認がなされた上で、主要評価項目に合致するイベントとして集計された。加えて、組入れ開始後に症状の定義が変更されたのは COV001 試験のみであり、その変更も組入れ開始直後であったことを踏まえると、有効性の評価において影響はほとんどないものとする。また、ウイルス学的検査を実施するための検体採取方法に受動的な検体採取と能動的な検体採取が混在したことについて、能動的な検体採取では、ウイルス学的検査対象のトリガーとなる症状を有さない場合にもウイルス学的検査が実施されるものの、最終的に主要評価項目に係るイベントに合致した症例として集計されるのは、定義された症状のある場合に限られるため、有効性の評価において影響はほとんどないものとする。

7.R.2.2 有効性の結果について

23) WHO R&D Blueprint: novel Coronavirus. An international randomized trial of candidate vaccines against COVID-19. WHO; 2020

7.R.2.2.1 海外併合解析における有効性について

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。

7.R.2.2.1.1 海外併合解析における発症予防効果について

併合解析において主要評価項目とされた、2 回目接種後 15 日以降に発症し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確定された初発の COVID-19 発症に対する本剤の VE の結果を表 29 に示す。中間解析 (DCO1) 及び主要解析 (DCO2) のいずれにおいても、SDSD+LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団における VE の両側 95.84%CI 又は両側 95%CI の下限は事前に規定した有効性の基準である 20%を上回った。本剤の有効性は中間解析 (DCO1) において検証され、その中間解析 (DCO1) における結論はその後の主要解析 (DCO2) により補強されたと考える。

表 29 主要評価項目：2 回目接種後 15 日以降に発現した初発の COVID-19 発症に対する VE
中間解析 (DCO1) 及び主要解析 (DCO2)

	本剤群		対照群		VE% [両側 95.84%CI] ^{a)}
	例数 N	イベント数 n (%)	例数 N	イベント数 n (%)	
DCO1 : COV002 試験+COV003 試験					
主要解析対象集団 SDSD+LSDSD、血清陰性	5807	30 (0.52)	5829	101 (1.73)	70.42 [54.84, 80.63]
ITT SDSD+LSDSD、血清陰性	5814	31 (0.53)	5831	100 (1.71)	69.13 [53.10, 79.68]
SDSD、血清陰性	4440	27 (0.61)	4455	71 (1.59)	62.10 [39.96, 76.08]
LSDSD、血清陰性	1367	3 (0.22)	1374	30 (2.18)	90.05 [65.84, 97.10]
DCO2 : COV001 試験+COV002 試験+COV003 試験+COV005 試験					
主要解析対象集団 SDSD+LSDSD、血清陰性	8597	84 (0.98)	8581	248 (2.89)	66.73 [57.41, 74.01] ^{b)}
ITT SDSD+LSDSD、血清陰性	8603	86 (1.00)	8586	246 (2.87)	65.65 [56.11, 73.11] ^{b)}
SDSD、血清陰性	7201	74 (1.03)	7179	197 (2.74)	63.09 [51.81, 71.73] ^{b)}
LSDSD、血清陰性	1396	10 (0.72)	1402	51 (3.64)	80.31 [60.77, 91.09] ^{b)}

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 試験番号、接種群、スクリーニング時の年齢 (18~55 歳、56~69 歳、70 歳以上) を因子とし、追跡期間の対数をオフセット変数としたポアソン回帰モデル

b) 両側 95%CI

主要解析 (DCO2) 時点の SDSD+LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団における有効性に関する部分集団の結果は表 30 のとおりである。

実施国別の VE について、SDSD+LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団のうち、英国及びブラジルの部分集団では、本剤による COVID-19 に対する予防効果が認められた。VE の点推定値はブラジルの被験者と比較して英国の被験者で高い傾向が認められたが、これは、英国では接種間隔が長い被験者が多かったためと考えられる (本剤群で接種間隔 9 週以上の被験者の割合は英国 71.0%、ブラジル 12.3%) (7.R.2.2.1.3 項参照)。南アフリカ共和国の部分集団 (本剤群で接種間隔 9 週以上の被験者の割合は 0.5%) では、VE を評価するためのイベント数が少なかった。

その他、年齢別 65 歳以上及び 55~64 歳、並びに白人以外の人種では、VE を評価するためのイベント数が少なかった。基礎疾患を有する成人では、それ以外の部分集団と同様の VE が認められた。

表 30 治験薬 2 回目接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確定された初発の症候性 COVID-19 の発現に対する VE に関する部分集団の結果 (SDSD+LSDS 血清反応陰性有効性解析対象集団、DCO2)

	本剤群 (例)		プラセボ群 (例)		VE [両側 95%CI] (%)	
	N (%)	COVID-19 確定例 n (n/N)	N (%)	COVID-19 確定例 n (n/N)		
全体	8597 (100)	84 (0.98)	8581 (100)	248 (2.89)	66.73 [57.41, 74.01] ^{c)}	
年齢	18-64 歳	7894 (91.8)	80 (1.01)	7901 (92.1)	240 (3.04)	67.15 [57.70, 74.49] ^{d)}
	65 歳以上	703 (8.2)	4 (0.57)	680 (7.9)	8 (1.18)	51.91 [-59.98, 85.54] ^{d)}
	18-54 歳	7062 (82.1)	73 (1.03)	7046 (82.1)	226 (3.21)	68.32 [58.76, 75.66] ^{d)}
	55-64 歳	832 (9.7)	7 (0.84)	855 (10.0)	14 (1.64)	47.78 [-29.60, 78.96] ^{d)}
	65 歳以上	703 (8.2)	4 (0.57)	680 (7.9)	8 (1.18)	51.91 [-59.98, 85.54] ^{d)}
性別	男性	3781 (44.0)	28 (0.74)	3701 (43.1)	101 (2.73)	73.19 [59.25, 82.36] ^{d)}
	女性	4816 (56.0)	56 (1.16)	4880 (56.9)	147 (3.01)	62.01 [48.33, 72.07] ^{d)}
人種 ^{a)}	白人	6443 (74.9)	68 (1.06)	6556 (76.4)	202 (3.08)	66.17 [55.47, 74.29] ^{d)}
	黒人	872 (10.1)	6 (0.69)	820 (9.6)	10 (1.22)	44.79 [-51.92, 79.93] ^{d)}
	アジア系	320 (3.7)	0 (0)	285 (3.3)	16 (5.61)	100 [76.91, NE] ^{e), f)}
	混血	358 (4.2)	8 (2.23)	359 (4.2)	6 (1.67)	-22.29 [-251.07, 57.40] ^{d)}
	その他	592 (6.9)	2 (0.34)	548 (6.4)	13 (2.37)	85.45 [35.32, 96.73] ^{d)}
実施国	英国	4427 (51.5)	33 (0.75)	4521 (52.7)	133 (2.94)	75.20 [63.71, 83.06] ^{d)}
	ブラジル	3414 (39.7)	49 (1.44)	3339 (38.9)	112 (3.35)	57.61 [40.73, 69.68] ^{d)}
	南アフリカ共和国	756 (8.8)	2 (0.26)	721 (8.4)	3 (0.42)	37.04 [-277.20, 89.49] ^{e), f)}
併存疾患 ^{b)}	あり	3056 (35.5)	34 (1.11)	3102 (36.1)	93 (3.00)	62.71 [44.79, 74.82] ^{d)}
	なし	5241 (61.0)	50 (0.95)	5156 (60.1)	149 (2.89)	67.70 [55.51, 76.55] ^{d)}

N=解析対象例数、n=発現例数、NE : Not Evaluable

- アラブ系は白人としてカウントされた。本剤群 12 例 (不明 11 例、データなし 1 例) 及び対照群 13 例 (不明 11 例、データなし 2 例) は人種カテゴリーに含まれていない。
- ベースラインの BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ 、心血管異常、呼吸器疾患又は糖尿病のいずれかを有する場合に「あり」とした。データの無い本剤群 300 例及び対照群 323 例は含まれていない。
- 試験番号、接種群、スクリーニング時の年齢 (18~55 歳、56~69 歳、70 歳以上) を因子とし、追跡期間の対数をオフセット変数としたポアソン回帰モデル
- 接種群を因子とし、追跡期間の対数をオフセット変数としたポアソン回帰モデル
- 接種群を因子とした exact conditional ポアソン回帰モデル
- 片側 97.5%CI

機構は、以下のように判断した。

海外併合解析の中間解析 (DCO1) において、SDSD+LSDS 血清反応陰性有効性解析対象集団で VE の両側 95.84%CI 下限は表 29 に示したとおりであり、下限に対して事前に設定された基準 (20%) の妥当性は必ずしも明確ではないものの、FDA のガイドライン等で示された下限値 (30%) も上回っていること²⁴⁾も踏まえると、本剤の有効性は示されていると考える。さらに、SDSD+LSDS 血清反応陰性有効性 ITT 解析対象集団 (試験中止の有無にかかわらず無作為化された接種群に基づく集団) における主要解析 (DCO2) と同様の解析及び接種レジメン別の部分集団解析においても、中間解析 (DCO1) と同様の結果が示された。

一部の部分集団については被験者数が非常に限られるため、各部分集団の有効性について明確にすることは困難であるが、免疫原性の成績等 (7.R.2.2.1.2 項及び 7.R.2.2.3 項参照) を考慮すると、概ね全体集団と傾向は異ならず、パンデミックの状況下においては本剤接種によるベネフィットが期待できると考える。ただし、国別の成績のうち南アフリカ共和国の部分集団における VE が他の部分集団と比べて低値を示したことについては、7.R.2.4 項で議論する。また、各部分集団について示された本剤の VE の精度については、米国 D8110C00001 試験等のさらなるデータの集積を待って再度評価する必要がある。

24) Guidance for Industry: Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19. FDA;2020、WHO R&D Blueprint: novel Coronavirus. An international randomized trial of candidate vaccines against COVID-19. WHO; 2020 等

また、併合解析における有効性の観察期間は限られており（DCO2 において SDSD+LSDS 血清反応陰性有効性解析対象集団の本剤群で 64.1 ± 29.86 日（平均値±標準偏差））、長期の有効性データは得られていないことから、有効性の持続期間については製造販売後も引き続き検討が必要と考える。

なお、年齢別、異なる接種間隔別、及び接種レジメン（SDSD 及び LSDS）別の検討結果については、それぞれ 7.R.2.2.3 項、7.R.2.2.1.3 項及び 7.R.2.2.1.2 項で議論する。

7.R.2.2.1.2 海外併合解析における免疫原性の結果について

併合解析における免疫原性の結果について、申請者は以下のように説明している。

① 液性免疫について

併合解析における免疫原性解析対象集団における接種レジメンによる部分集団別の SARS-CoV-2 に対する中和抗体価を表 31 に示す。SDSD+LSDS 免疫原性解析対象集団におけるベースライン時に血清反応が陰性の被験者では、初回接種後 28 日に中和抗体価の上昇が認められ、2 回目接種後 28 日にさらに顕著な上昇が認められた。

表 31 併合解析における SARS-CoV-2 に対する中和抗体価（シュードウイルスを用いた中和抗体分析法）
（免疫原性解析対象集団、血清反応陰性、DCO2）

測定時期		SDSD+LSDS		SDSD	LSDS
		本剤群	対照群	本剤群	本剤群
	N	2122	1569	1746	376
初回接種 後 28 日	n/N _{sub}	801/2079	684/1536	652/1706	149/373
	GMT	60.081	20.817	61.266	55.162
	[両側 95%CI]	[54.91, 65.74]	[20.25, 21.39]	[55.46, 67.68]	[44.61, 68.21]
2 回目接種 後 28 日	n/N _{sub}	834/2079	683/1536	676/1706	158/373
	GMT	180.881	21.721	174.773	209.516
	[両側 95%CI]	[167.07, 195.83]	[20.93, 22.55]	[159.73, 191.23]	[177.48, 247.34]

N=各サブグループの例数、n=評価例数

人種別の SARS-CoV-2 に対する中和抗体価を表 32 に示す。すべての人種サブグループにおいて、本剤 1 回及び 2 回目接種後に中和抗体価の上昇が認められた。

実施国別の SARS-CoV-2 に対する中和抗体価を表 33 に示す。ブラジルの被験者では、英国及び南アフリカ共和国の被験者と比較して 2 回目接種後の中和抗体価の GMT が低かった。英国の被験者とブラジルの被験者の間の中和抗体価の差は、接種間隔との交絡に起因する可能性がある（7.R.2.2.1.3 項参照）。南アフリカ共和国の被験者では高い液性免疫の値が観測されており、その理由は不明であるものの、ベースラインに存在する季節性コロナウイルスへの交差反応、遺伝的要因、訓練免疫（trained immunity）等の仮説がある（J Glob Health 2020; 10: 020348、Int J Infect Dis 2021; 102: 577）。

表 32 併合解析における人種別の SARS-CoV-2 に対する中和抗体価（シュードウイルスを用いた中和抗体分析法）
（免疫原性解析対象集団、血清反応陰性、DCO2）

人種	測定時期		SDSD+LDS		SDSD
			本剤群	対照群	本剤群
白人	初回接種後 28日	N	2077	1534	1704
		n/N _{sub}	607 / 1665	484 / 1173	474 / 1322
		GMT	53.996	20.346	54.429
	[両側 95%CI]	[48.85, 59.68]	[19.93, 20.77]	[48.69, 60.85]	
	2回目接種後 28日	n/N _{sub}	632 / 1665	486 / 1173	491 / 1322
		GMT	171.398	21.600	161.840
[両側 95%CI]		[156.42, 187.81]	[20.72, 22.51]	[145.54, 179.96]	
黒人	初回接種後 28日	n/N _{sub}	96 / 158	107 / 157	92 / 153
		GMT	107.630	22.167	107.335
		[両側 95%CI]	[81.15, 142.75]	[19.97, 24.60]	[80.08, 143.87]
	2回目接種後 28日	n/N _{sub}	108 / 158	105 / 157	104 / 153
		GMT	258.871	23.456	255.909
		[両側 95%CI]	[207.95, 322.26]	[20.31, 27.09]	[204.21, 320.69]
アジア系	初回接種後 28日	n/N _{sub}	41 / 89	25 / 61	30 / 71
		GMT	68.286	20.000	66.238
		[両側 95%CI]	[43.42, 107.40]	[NE, NE]	[37.43, 117.21]
	2回目接種後 28日	n/N _{sub}	40 / 89	24 / 61	29 / 71
		GMT	152.788	20.000	148.913
		[両側 95%CI]	[106.96, 218.25]	[NE, NE]	[97.46, 227.53]
混血	初回接種後 28日	n/N _{sub}	16 / 60	21 / 49	16 / 56
		GMT	55.479	20.000	55.479
		[両側 95%CI]	[29.33, 104.93]	[NE, NE]	[29.33, 104.93]
	2回目接種後 28日	n/N _{sub}	18 / 60	22 / 49	17 / 56
		GMT	196.745	20.000	204.227
		[両側 95%CI]	[115.39, 335.45]	[NE, NE]	[116.37, 358.40]
その他	初回接種後 28日	n/N _{sub}	40 / 105	46 / 94	39 / 102
		GMT	69.766	23.833	69.403
		[両側 95%CI]	[46.92, 103.74]	[18.56, 30.60]	[46.19, 104.29]
	2回目接種後 28日	n/N _{sub}	35 / 105	45 / 94	34 / 102
		GMT	180.728	21.017	172.054
		[両側 95%CI]	[120.77, 270.45]	[19.02, 23.23]	[115.03, 257.34]

N=各サブグループの例数、n=評価例数、NE: Not Evaluable

表 33 併合解析における実施国別の SARS-CoV-2 に対する中和抗体価（シュードウイルスを用いた中和抗体分析法）
（免疫原性解析対象集団、血清反応陰性、DCO2）

実施国	測定時期		SDSD+LDS		SDSD
			本剤群	対照群	本剤群
英国	初回接種後 28日	N	2079	1536	1706
		n/N _{sub}	499/1474	378/944	353/1104
		GMT	53.218	20.221	52.572
	[両側 95%CI]	[47.67, 59.41]	[19.91, 20.54]	[46.26, 59.74]	
	2回目接種後 28日	n/N _{sub}	527/1474	375/944	372/1104
		GMT	187.482	21.403	179.318
[両側 95%CI]		[170.26, 206.44]	[20.45, 22.40]	[159.49, 201.61]	
ブラジル	初回接種後 28日	n/N _{sub}	217/495	205/486	217/495
		GMT	61.870	20.752	61.870
		[両側 95%CI]	[52.13, 73.43]	[19.71, 21.85]	[52.13, 73.43]
	2回目接種後 28日	n/N _{sub}	205/495	206/486	205/495
		GMT	133.883	21.091	133.883
		[両側 95%CI]	[112.61, 159.18]	[20.12, 22.11]	[112.61, 159.18]
南アフリカ共和国	初回接種後 28日	n/N _{sub}	85/110	101/106	82/107
		GMT	113.627	23.351	115.361
		[両側 95%CI]	[83.57, 154.49]	[20.26, 26.91]	[83.94, 158.54]
	2回目接種後 28日	n/N _{sub}	102/110	102/106	99/107
		GMT	275.149	24.335	275.588
		[両側 95%CI]	[223.86, 338.19]	[20.73, 28.56]	[223.01, 340.57]

N=各サブグループの例数、n=評価例数

機構は、LDS 接種集団と SDS 接種集団を一つの集団として取り扱ったことの妥当性について併合解析で得られた有効性及び免疫原性の成績に基づき説明するように求め、申請者は以下のように回答した。

併合解析では、主要解析対象とされた SDSD+LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団において、初回及び 2 回目とも SD を接種された集団 (SDSD) と、初回に LD を接種され 2 回目に SD を接種された集団 (LDSD) とを一つの集団として取り扱う計画とした (7.R.2.1.1 項参照)。結果的に、両接種レジメンでは VE が異なった (7.R.2.2.1.1 項参照) もの、CI は重なっており、また、認められた差異には接種間隔が寄与していると示唆されること (7.R.2.2.1.3 項参照) から、有効性の差が初回接種の用量に起因するものであることを示すエビデンスはないと考える。なお、LDSD 接種集団はすべて非高齢者であった。

免疫原性の結果について、LDSD 接種集団においては接種間隔 8 週以下の被験者がほとんど認められなかったが、接種間隔 9~12 週の部分集団における本剤 2 回接種後のシュードウイルス中和抗体価は、SDSD 解析対象集団及び LDSD 解析対象集団で類似していた (7.R.2.2.1.3 項表 35 参照)。

以上のことから、2 回目に SD 接種を受けた集団を一つの主要解析対象集団として扱ったことは妥当であったと考える。

また、機構は、本剤の COVID-19 発症予防効果と中和抗体価の関連性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

併合解析における免疫原性は一部の被験者のみで評価しており、2021 年 2 月 26 日時点で、免疫原性解析対象集団において COVID-19 陽性が確認された被験者のうち、シュードウイルス中和抗体価及び実ウイルス中和抗体価が測定されたのはそれぞれ 4 例及び 1 例のみであった。したがって、この限られた部分集団では、COVID-19 発症予防効果と中和抗体価との関係性について意味のある解析を実施することは困難と考える。しかしながら、利用可能なデータの集積を待って COVID-19 発症予防効果と中和抗体価との関係性について分析を行う予定である。

② 細胞性免疫について

申請者は、以下のように説明した。

SDSD + LDSD 血清反応陰性免疫原性解析対象集団における IFN- γ ELISpot 法による S タンパク質に特異的な T 細胞応答を評価した結果、IFN- γ スポット形成細胞数 (SFC) の幾何平均 [両側 95%CI] は、本剤の初回接種後 28 日では 607.7[518.8, 711.9]SFC/ 10^6 PBMC、2 回目接種後 28 日では 421.6[344.5, 516.0] SFC/ 10^6 PBMC であり、本剤の 1 回接種後に T 細胞応答の誘導が認められたが、2 回目接種による T 細胞応答の増強は認められなかった。

また、COV001 試験及び COV002 試験で本剤 SDSD の接種を受けた被験者における細胞内サイトカイン染色法による S タンパク質に特異的な T 細胞応答の評価では、本剤初回及び 2 回目接種後 28 日において Th1 サイトカイン (IFN- γ 、IL-2 及び TNF- α) の増加が認められた一方、Th2 サイトカイン (IL-4 及び IL-13) はほとんど増加せず、本剤接種後に S タンパク質特異的な Th1 優位の免疫応答が認められた。

機構は、以下のように判断した。

本剤の COVID-19 発症予防効果と中和抗体価の関連性についてはさらなる情報収集及び評価が必要と考えるものの、被験者背景によらずいずれの部分集団においても、本剤 SD の接種により免疫反応が認められ、2 回接種によりさらなる中和抗体価の上昇が認められた。

LDSD 解析対象集団において本剤 2 回目接種後の中和抗体価が SDSD 解析対象集団と比べて見かけ上高かったものの、接種間隔の影響を考慮すると中和抗体価は両集団間で類似していたことから (7.R.2.2.1.3 項)、本申請において本剤の有効性及び安全性を評価するにあたり、LDSD 接種集団と SDSD 接種集団を一つの集団として評価したことについて問題はなかったものとする。

ただし、国別の南アフリカ共和国の部分集団において、接種間隔が4週以上の被験者が大部分を占めていた（接種間隔5週以下が本剤群の93.7%）にも関わらず、他の部分集団と比べて高い中和抗体価が認められたことについては、変異株の影響（7.R.2.4項参照）も含め、製造販売後も引き続き情報収集が必要と考える。

7.R.2.2.1.3 接種間隔が有効性に及ぼす影響について

接種間隔が有効性に及ぼす影響について、申請者は以下のように説明している。

本臨床開発プログラムでは、当初は接種回数1回のみで開発する予定であったが、COV001試験3群における免疫原性の評価で2回目の接種後に免疫原性の増強が認められた（7.R.6.1項参照）ため、各試験開始後に、より大規模に2回接種の評価を実施することが決定された。また、治験薬の製造スケールの拡大と並行して本臨床開発プログラムが急速に拡大された結果、4試験すべてで2回目のワクチン接種のための治験薬の供給が遅延し、主に英国の試験（COV001試験及びCOV002試験）が影響を受けた。これらに起因する遅延のため、初回と2回目の実際の接種間隔は4～26週間の範囲であったが、接種レジメン間に真の差はないと推測し、接種間隔の異なる集団を一つの集団として解析対象とした。

主要解析（DCO2）時点の血清反応陰性有効性解析対象集団における有効性（VE）に関する接種間隔別の結果は、表34のとおりである。4週以上の接種間隔では、SDSD+LDSD血清反応陰性有効性解析対象集団及びSDSD血清反応解析対象集団のいずれにおいても、接種間隔が長いほどVEが高くなる傾向が認められた。

表34 併合解析における接種間隔別の2回目接種後15日以降に発現し、SARS-CoV-2感染がウイルス学的に確定された初発のCOVID-19の発現に対するVE（DCO2）

接種間隔	COVID-19発現数		VE (%)	両側95%CI (%) ^{a)}
	本剤群 n/N (%)	対照群 n/N (%)		
SDSD+LDSD血清反応陰性有効性解析対象集団				
4週未満	1/206 (0.49)	3/203 (1.48)	66.56	[-221.83, 96.53]
4週以上8週未満	47/4312 (1.09)	90/4200 (2.14)	50.48	[29.56, 65.19]
8週以上12週以下	23/2308 (1.00)	92/2348 (3.92)	74.97	[60.48, 84.14]
12週超	13/1771 (0.73)	63/1830 (3.44)	78.91	[61.68, 88.39]
SDSD血清反応陰性有効性解析対象集団				
4週未満	1/206 (0.49)	3/203 (1.48)	66.56	[-221.83, 96.53]
4週以上8週未満	47/4294 (1.09)	90/4183 (2.15)	50.48	[29.55, 65.19]
8週以上12週以下	18/1555 (1.16)	66/1580 (4.18)	72.64	[53.95, 83.75]
12週超	8/1146 (0.7)	38/1213 (3.13)	77.62	[51.98, 89.57]
LDSD血清反応陰性有効性解析対象集団				
4週未満	0/0	0/0	NA	NA
4週以上8週未満	0/18	0/17	NC	NC
8週以上12週以下	5/753 (0.66)	26/768 (3.39)	80.80	[50.05, 92.62]
12週超	5/625 (0.80)	25/617 (4.05)	80.78	[49.86, 92.63]

N=解析対象例数、n=発現例数、NA：該当せず、NC：算出せず

a) 接種群を因子とし、追跡期間の対数をオフセット変数としたポアソン回帰モデル

接種間隔別の免疫原性（中和抗体価）の結果は表35のとおりであり、VEと同様に、4週以上の接種間隔では、接種間隔が長いほど2回目接種後の中和抗体価が高くなる傾向が認められた。

表 35 併合解析における接種間隔別の 2 回目接種後の SARS-CoV-2 に対する中和抗体価
(シュードウィルスを用いた中和抗体分析法) (免疫原性解析対象集団、DCO2)

接種間隔		SDSD+LDS		SDSD	LDS
		本剤群	対照群	本剤群	本剤群
4 週未満	N	2079	1536	1706	373
	n/N _{sub}	17/32	20/32	17/32	NA
	GMT	326.744	24.389	325.744	NA
	[両側 95%CI]	[207.22, 515.22]	[16.10, 36.94]	[207.22, 515.22]	NA
4 週以上 8 週未満	n/N _{sub}	359/818	369/674	356/815	3/3
	GMT	131.693	21.184	130.936	261.046
	[両側 95%CI]	[115.98, 149.54]	[20.27, 22.13]	[115.22, 148.79]	[45.31, 1503.97]
	n/N _{sub}	274/775	170/557	182/587	92/188
8 週以上 12 週以下	GMT	213.815	21.674	215.953	209.647
	[両側 95%CI]	[189.94, 240.69]	[20.23, 23.22]	[187.10, 249.25]	[169.37, 259.50]
	n/N _{sub}	184/454	124/273	121/272	63/182
	GMT	247.973	23.035	272.323	207.145
12 週超	[両側 95%CI]	[209.22, 293.90]	[20.57, 25.80]	[219.92, 337.22]	[156.34, 274.47]

N=各サブグループの例数、n=評価例数、NA:該当せず

機構は、以下のように判断した。

併合解析では、各臨床試験実施時における様々な制限から実際に接種された被験者の接種間隔は様々であった(本剤群:4~26 週間)ものの、接種間隔の異なる集団を一つの集団として解析され、結果的に、接種間隔の延長とともに VE、中和抗体価ともに上昇する傾向が認められた。本来であれば、申請者はより適切な本剤の接種間隔について検討すべきであったと考えるが、迅速に SARS-CoV-2 ワクチンの供給が求められている現状等に加え、国別、年齢別の部分集団解析の結果からも全体の結果と矛盾ない結果が得られていることを踏まえると、接種間隔による影響に十分配慮した上で、本剤の有効性について評価することは可能と考える。

なお、接種間隔を含めた本剤の用法・用量については、7.R.6 項で議論する。

7.R.2.2.2 日本人における有効性について

申請者は以下のように説明した。

国内 D8111C00002 試験の主要な解析対象とされた FVS-1 及び追加解析対象とされた FVS-2 では、本剤群のいずれのコホートにおいても、初回接種後 56 日の抗 S タンパク質抗体応答率(ベースラインから 4 倍以上の抗体価上昇がみられた被験者の割合)は 100%であり、併合解析で外国人被験者に本剤 SD を 2 回接種した際の結果(99%以上。65 歳以上では 100%)と同様であった。一方、FVS-1 において、SARS-CoV-2 に対するシュードウィルス中和抗体応答率は、日本人被験者及び外国人被験者でそれぞれ 66.1%及び 79.1%であり、日本人被験者で低かった。ただし、国内 D8111C00002 試験に参加したすべての日本人被験者では一律に 4 週間間隔で 2 回接種されていたのに対し、併合解析に組み入れられた外国人被験者ではより長い接種間隔で 2 回接種されており、これに起因して日本人で低い中和抗体応答率が示された可能性がある(7.R.2.2.1.3 項参照)。

主要解析対象とされた FVS-1 及び追加解析対象とされた FVS-2 において、日本人被験者における 2 回目接種後 28 日のシュードウィルス中和抗体価の GMT [両側 95%CI] はそれぞれ 103.0 [78.9, 134.4] 及び 98.0 [82.4, 116.5] であった。一方、併合解析の主要解析(DCO2)において、4 週以上 8 週未満の接種間隔で本剤 SD を 2 回接種した SDSD 免疫原性解析対象集団における 2 回目接種後 28 日のシュードウィルス中和抗体価の GMT [両側 95%CI] は、130.936 [115.22, 148.79] であり、国内 D8111C00002 試験における値と比較して高かった。しかし、外国人被験者におけるシュードウィルス中和抗体価には地域差が認められており、接種間隔 4 週以上 8 週未満の部分集団において、本剤 2 回目接種後 28 日の

シュードウイルス中和抗体価の GMT [両側 95%CI] は、英国及びブラジルでそれぞれ 97.434 [79.81, 118.95] 及び 110.964 [91.06, 135.22] であったのに対し、南アフリカ共和国では 268.614 [211.63, 340.94] であった。英国及びブラジルで得られた値と国内 D8111C00002 試験で認められた値は類似しており、国内外の中和抗体価の違いは南アフリカ共和国で得られた中和抗体価が高いことによるものと考えられた。

これらの結果に基づくと、本剤 SD の 2 回接種によって誘導される免疫原性について、日本人と外国人の間に明らかな違いはないと考える。

機構は、申請者に対して、以下の点を説明した上で、日本人においても本剤接種後に海外と同様の免疫原性が得られていると考えるのか改めて説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

① 国内 D8111C00002 試験の FVS-1 のコホート C (18～55 歳) における GMT がコホート D (56 歳以上) と比較して低かった理由

FVS-1 のうち、コホート C では、本剤 2 回目接種後 28 日のシュードウイルス中和抗体価の GMT [両側 95%CI] が 83.7 [57.9, 120.9] であり、コホート D の 122.8 [83.3, 180.9] と比べて低かったが (7.1.1 項表 16 参照)、複数の少数例コホートに分割したことで、データのばらつきが影響した可能性が考えられた。FVS-2 の結果に基づくと、コホート C 及び D の 2 回目接種後 28 日におけるシュードウイルス中和抗体価の GMT [両側 95%CI] はそれぞれ 107.3 [84.2, 136.7] 及び 90.0 [70.1, 115.6] であり、非高齢者と比較して高齢者では数値的に低い抗体価が認められた。また、FVS-2 のうちサブコホート D1 (56～69 歳) 及び D2 (70 歳以上) における GMT [両側 95%CI] はそれぞれ 101.5 [74.3, 138.5] 及び 70.2 [45.6, 108.1] であり、年齢の上昇に応じて抗体価が低下する傾向が認められた。しかし、個別の抗体価には大きなばらつきが認められ、両側 95%CI にはコホート間で重なりが認められていることから、これら GMT の違いについて臨床的な意味はないと考えられた。

② 2 回目接種後の中和抗体価の上昇 (ブースター効果) が認められない被験者がいることについて

FVS-1 (81 例) の結果に基づくと、初回接種後 28 日目に対する 2 回接種後 28 日目の GMT の上昇幅は、抗 S タンパク質抗体価及び中和抗体価のいずれについても小さく、特にコホート C ではわずかな上昇しか認められなかった (7.1.1 項表 16 参照)。しかし、追加の 153 例を含めた FVS-2 (234 例) で比較すると、GMT の上昇幅は、抗 S タンパク質抗体価及び中和抗体価のいずれについても、コホート C を含めて、併合解析で観測されたものと同程度であった。

また、国内 D8111C00002 試験の FVS-2 のうち本剤の 2 回目接種後にシュードウイルス中和抗体価のブースター効果が認められなかった被験者の割合²⁵⁾は、全体で 26.6% (41/154 例) であった。一方、併合解析 (ベースライン時血清反応陰性集団) においてブースター効果が認められなかった被験者の割合は、全体で 17.1% (102/597 例) であった。国内 D8111C00002 試験、併合解析ともに、ブースター効果が認められなかった被験者の割合は非高齢者 (18～55 歳) と比較して高齢者 (56 歳以上) で低く、男女間に明らかな違いは認められなかった。BMI や接種間隔の違いによる影響も認められなかった。

シュードウイルス中和抗体価の測定に用いた分析法は適切にバリデーションがなされ、細胞アッセイとしては十分な精度を有していたものの、測定値のばらつきは比較的大きかったことから (CV : 34.7%～56.7%)、一部の被験者で本剤の 2 回目接種後にブースター効果がみられなかった可能性が考えられた。実際、併合解析においてシュードウイルス中和抗体価に対するブースター効果が認められなかった

25) FVS-2 の本剤群 174 例のうち、中和抗体価が LLoQ 以上を示したものの、特異性に関する規定 (陰性対照の中和抗体価の 3 倍以上) を満たさない 20 例を除いて解析が行われた。

被験者の中で実ウイルス中和抗体価が測定されていた5例のうち4例では、実ウイルス中和抗体価の上昇が認められた。

③ 試験中断前後の症例を一つの集団として評価することの妥当性

国内 D8111C00002 試験の免疫原性評価結果については、FVS-1 に基づく解析と FVS-2 に基づく解析との間に差異が認められたが、FVS-1 の 81 例と FVS-1 以外の 153 例で、コホートごとに比較した被験者背景は類似していた。一般的に、免疫応答に関しては、ベースライン時の背景を一致させた被験者内であっても宿主因子及び環境因子の多様性に起因する本質的なばらつきが認められる。治験実施施設全 5 施設のうち FVS-1 に含まれていたのは 2 施設のみであり、うち 1 施設に追加例は含まれていなかったが、すべての治験実施施設において、治験薬及び検体はそれぞれの手順書に従って取り扱われており、重大な治験実施計画書違反はなかった。また、抗 S タンパク質抗体及びシュードウイルス中和抗体の測定は、いずれも同一の測定機関にて測定された。

以上を踏まえると、本剤の免疫原性評価結果について FVS-1 と FVS-2 の間で違いが認められた原因は、標本集団のランダムな不均一性及び測定値のばらつきに係る可能性が最も高く、可能な限り大きな標本集団で評価することにより、より適切な解釈が可能になると考える。

④ 本剤 SD の初回及び 2 回目のいずれの接種後においても中和抗体価が LLoQ 未満の被験者が認められることについて

国内 D8111C00002 試験及び併合解析の主要解析 (DCO2) において本剤 SD を 2 回接種した際の初回及び 2 回目のいずれの接種後においてもシュードウイルス中和抗体価が LLoQ 未満であった被験者の割合は、表 36 のとおりであった。なお、シュードウイルス中和抗体価は、国内 D8111C00002 試験及び併合解析に含まれたすべての試験において、同一の測定機関で測定された。

表 36 国内 D8111C00002 試験及び併合解析の主要解析 (DCO2) において本剤 SD を 2 回接種した際に初回及び 2 回目のいずれの接種後においてもシュードウイルス中和抗体価が LLoQ 未満であった被験者の割合

		国内 D8111C00002 試験 (FVS-2 ^{a)})		併合解析の主要解析 (DCO2) (SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団)	
		反応なし ^{b)}		反応なし ^{b)}	
		n/N	%	n/N	%
全体		32/154	20.8	64/597	10.7
年齢	18~55 歳	12/73	16.4	23/428	5.4
	56 歳以上	20/81	24.7	41/169	24.3
	56~69 歳	12/54	22.2	33/117	28.2
	70 歳以上	8/27	29.6	8/52	15.4
性別	男性	25/99	25.3	33/308	10.7
	女性	7/55	12.7	31/289	10.7
BMI	< 30 kg/m ²	30/148	20.3	46/496	9.3
	≥ 30 kg/m ²	2/6	33.3	18/99	18.2
接種間隔	4 週間 (±2 日)	32/154	20.8	12/123	9.8
	6 週間未満	32/154	20.8	47/283	16.6
	6~8 週間	ND	NC	7/110	6.4
	9~11 週間	ND	NC	4/83	4.8
	12 週間以上	ND	NC	6/121	5.0

N=各サブグループの例数、n=中和抗体価が LLoQ 未満であった被験者数、ND = データなし、NC = 算出せず^{a)}

a) FVS-2 の本剤群 174 例のうち、中和抗体価が LLoQ (40) 以上を示したものの、陰性対照の中和抗体価の 3 倍未満であった 20 例を除く。

b) 反応なし：本剤接種後 1 回目及び 2 回目ともに中和抗体価が LLoQ 未満である

国内 D8111C00002 試験及び併合解析のいずれにおいても、シュードウイルス中和抗体価が LLoQ 未満であった被験者の割合は、非高齢者（18～55 歳）と比較して高齢者（56 歳以上）で高かった。併合解析では、接種間隔の延長に伴ってシュードウイルス中和抗体価が LLoQ 未満であった被験者の割合が低下する傾向が認められたが、併合解析の高齢者は概して接種間隔が短かったことから、年齢区分と接種間隔の間に交絡が示唆され（7.R.2.2.1.3 項参照）、国内外で傾向に違いはないと考えられた。

以上の結果から、国内 D8111C00002 試験の各コホートにおいて観測された本剤の免疫原性は、併合解析で認められた免疫原性と類似しており、日本人においても同様の有効性が期待できると考えられる。

機構は、以下のように判断した。

中和抗体価の測定値にはばらつきが認められることも踏まえると、限られた日本人被験者数のデータからは成績の解釈が困難な点もあるが、国内 D8111C00002 試験で本剤 2 回目接種後に認められた中和抗体価は、併合解析における英国及びブラジルの接種間隔 4～8 週の部分集団で得られた 2 回目接種後の結果と大きく異ならず、また、日本人高齢者についても高齢者以外の集団と同様の中和抗体価の上昇が認められた。また、抗 S タンパク質抗体の応答等からも日本人において外国人と同様の免疫原性が示されていることも踏まえると、日本人について本剤接種後の免疫応答が外国人と大きく異なる傾向は示されていないものとする。

以上のこと、及び併合解析において実施国や人種の違いが VE 及び免疫原性の成績に大きな影響を及ぼす可能性は一部の SARS-CoV-2 変異株（B.1.351 系統）による影響を除いて（7.R.2.4 項参照）示唆されていないことを踏まえると、年齢を問わず 18 歳以上の日本人において本剤の有効性は期待できると考える。

7.R.2.2.3 高齢者における有効性について

併合解析における年齢による部分集団解析の結果は、7.R.2.2.1.1 項表 30 のとおりである。高齢者における有効性について、申請者は以下のように説明している。

主要解析（DCO2）時点において、併合解析の有効性の主要解析対象集団（SDSD+LSDS 血清反応陰性有効性解析対象集団）における 65 歳以上の成人は全体の 8.2%と少なかった（本剤群 703 例及び対照群 680 例）。すべての 65 歳以上の被験者は SDSD の用量を接種され、大部分（本剤群の 89.6%、対照群の 87.8%）の被験者の接種間隔は 6 週未満であった。また、初回接種後の追跡期間（平均値±標準偏差）は 82.9±21.5 日、2 回目接種後 15 日以降の追跡期間（平均値±標準偏差）は 34.9±20.9 日であった。

SDSD+LSDS 血清反応陰性有効性解析対象集団の 65 歳以上の成人において、2 回目接種後 15 日以降に発現した COVID-19 症例は、本剤群 4/703 例（0.57%）、対照群 8/680 例（1.18%）であった。また、初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団の 65 歳以上の成人において、初回 SD 接種後 22 日以降に発現した COVID-19 症例は本剤群 6/945 例（0.63%）、対照群 13/896 例（1.45%）であり、うち、COVID-19 に関連した入院は本剤群 0 例、対照群 2 例で、重症 COVID-19 は本剤群及び対照群ともに認められなかった。

以上のように、65 歳以上の高齢者では、VE を評価するためのイベント数が少なかったが、全体集団の結果と一貫した結果が認められた。

また、併合解析における年齢別の中和抗体価の推移は表 37 のとおりであり、交絡因子として接種間隔の違いを考慮すれば（7.R.2.2.1.3 項参照）、すべての年齢区分において本剤接種による中和抗体の誘導が

認められた。高齢者における中和抗体価は非高齢者と比較して低い傾向が認められたが、現時点ではこの所見の臨床的な意味は不明である。

表 37 併合解析における本剤 SD を 2 回接種したときの年齢層別の SARS-CoV-2 に対する中和抗体価の推移
(シールドウイルスを用いた中和抗体分析法) (免疫原性解析対象集団、血清反応陰性、DCO2)

		18～55 歳		56～69 歳		70 歳以上	
		本剤群 N=1287	対照群 N=962	本剤群 N=250	対照群 N=222	本剤群 N=169	対照群 N=131
ベースライン	n	549	391	133	127	56	58
	GMT [両側 95% CI]	20.710 [20.13, 21.31]	20.375 [19.95, 20.81]	20.0 [NE, NE]	20.0 [NE, NE]	20.0 [NE, NE]	20.0 [NE, NE]
初回接種後 28 日	n	476	380	122	122	54	54
	GMT [両側 95% CI]	74.268 [65.84, 83.78]	21.172 [20.27, 22.12]	36.568 [30.66, 43.61]	20.963 [19.51, 22.52]	36.037 [27.12, 47.89]	20.0 [NE, NE]
2 回目接種後 28 日	n	493	375	128	126	55	58
	GMT [両側 95% CI]	221.642 [200.80, 244.65]	22.505 [21.20, 23.90]	85.511 [69.72, 104.89]	20.450 [19.57, 21.37]	109.684 [81.14, 148.26]	20.0 [NE, NE]

N=各サブグループの例数、n=評価例数、NE: Not Evaluable

また、日本人高齢者における中和抗体価の結果は、高齢者以外の集団と大きく異ならないと考える (7.R.2.2.2 項参照)。

機構は、以下のように判断した。

併合解析に含まれた高齢者の例数は限られるため、高齢者の部分集団における本剤の有効性は明らかでない。また、高齢者の部分集団において本剤接種後の中和抗体価はそれ以外の部分集団と比較して低値を示していたものの、併合解析のほとんどの高齢者が接種間隔 6 週未満で本剤を接種されており、接種間隔が長くなるほど中和抗体価が上昇する傾向が認められていたことも考慮すると (7.R.2.2.1.3 項参照)、高齢者においてもそれ以外の集団と同様に本剤接種により中和抗体価が上昇すると考えることが妥当である。加えて、現時点で、高齢者部分集団とそれ以外の部分集団とで有効性が異なることを示唆するエビデンスも得られていないことを踏まえると、高齢者も含め、18 歳以上のすべての年齢層において本剤の有効性が期待できると考える。

高齢者における本剤の有効性については、専門協議での議論及び現在実施中の米国 D8110C00001 試験の速報結果も踏まえて、最終的に判断したい。

7.R.2.3 COVID-19 の重症化抑制効果について

本剤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。

本剤の重症化抑制効果を検討するにあたり、重症例を WHO の定義 (表 38-1、Lancet Infect Dis 2020; 20: e192-7) に基づき表 38-2 のように定義し、発現状況を検討した。なお、英国の試験 (COV001 試験及び COV002 試験) では、治験実施計画書で ICU への入院を評価項目としたが、併合解析にあたり医療実態の地域差を試験間で標準化するため ICU への入院を再定義し、人工呼吸器が必要な WHO の重症度に該当する症例とした。

表 38-1 WHO 重症度評価尺度

患者の状態	定義	スコア
非感染	非感染、ウイルス RNA の検出なし	0
外来：軽度の疾患	無症候性、ウイルス RNA の検出あり	1
	症候性、介助の必要なし	2
	症候性、介助の必要あり	3
入院：中等度の疾患	入院、酸素療法なし（隔離だけが目的の場合は外来に分類する）	4
	入院、酸素療法（マスク又は経鼻カニューレ）あり	5
入院：重度の疾患	入院、酸素療法（Non Invasive Ventilation 又は高流量）あり	6
	気管内挿管及び人工呼吸器（ $pO_2/FiO_2 \geq 150$ 又は $SpO_2/FiO_2 \geq 200$ ）	7
	人工呼吸器（ $pO_2/FiO_2 < 150$ （ $SpO_2/FiO_2 < 200$ ）又は昇圧剤）	8
	人工呼吸器（ $pO_2/FiO_2 < 150$ ）及び昇圧剤、透析又は ECMO	9
死亡	死亡	10

表 38-2 重症例の定義

症例	定義
COVID-19 に関連した入院	WHO の重症度がスコア 4 以上
重症 COVID-19	WHO の重症度がスコア 6 以上
COVID-19 に関連した ICU への入院	WHO の重症度がスコア 7 以上
COVID-19 関連死	WHO の重症度がスコア 10

主要解析（DCO2）時点の SDDS+LDSO 血清反応陰性有効性解析対象集団において、COVID-19 に関連した入院及び重症 COVID-19 に対する有効性は表 39 のとおりであり、集積されたイベントはいずれも少なかったが、本剤の有効性の一貫した傾向が認められた。その他の解析集団においても本剤の有効性の一貫した傾向が認められた。

表 39 COVID-19 に関連した入院及び重症 COVID-19 に対する有効性（DCO2）

解析対象集団	評価期間	COVID-19 に関連した入院					重症 COVID-19				
		本剤群		対照群		VE% [97.5% CI] a)	本剤群		対照群		VE% [97.5% CI] a)
		N	n (%)	N	n (%)		N	n (%)	N	n (%)	
SDDS+LDSO、血清反応陰性	2 回目接種後 15 日以降	8597	0	8581	9 (0.10)	100 [50.19, NE]	8597	0	8581	2 (0.02)	100 [-432.68, NE]
SDDS、血清反応陰性	2 回目接種後 15 日以降	7201	0	7179	8 (0.11)	100 [42.58, NE]	7201	0	7179	1 (0.01)	100 [-3742.53, NE]
Any dose	初回接種以降	11794	2 ^{b)} (0.02)	11776	22 (0.19)	90.92 [63.06, 98.97]	11794	0	11776	3 (0.03)	100 [-143.64, NE]

NE : Not Evaluable

a) 接種群を因子とし、試験番号、スクリーニング時の年齢（18～55 歳、56～69 歳、70 歳以上）を層別因子とした層別化ポアソン回帰モデル

b) 2 例はそれぞれ本剤初回接種後 1 日及び 10 日に COVID-19 を発症した。

機構は、COVID-19 に関連した入院及び重症 COVID-19 の発現例数は非常に限られており、現時点で、本剤の COVID-19 に関連した入院及び重症 COVID-19 に対する有効性は明らかではないものの、本剤の重症化抑制効果に関して大きな疑義を生じさせる結果は得られていないと考える。今後、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要否を検討する等、適切に対応する必要がある。

7.R.2.4 変異株に対する有効性について

機構は、日本を含め英国、南アフリカ共和国、ブラジル、米国等で報告されている新たな SARS-CoV-2 変異株（B.1.1.7 系統、B.1.351 系統、B.1.1.248 系統、B.1.429 系統等）に対する本剤の有効性について説

明した上で、今後出現する新たな変異株についても本剤の有効性をどのように検討する予定であるか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

オックスフォード大学及びウィットウォーターズランド大学と提携した予備的評価において、COV002 試験から得られたデータ（20██年██月██日時点、未ロックデータ）に基づき、B.1.1.7 系統の変異株に対する本剤の有効性及び免疫原性を評価した（Lancet 2021; DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00628-0)）。有効性の主要評価の対象となったイベントであってウイルスの塩基配列が得られているもののうち、34 イベント（28.3%）が B.1.1.7 変異株、86 イベント（71.7%）が非 B.1.1.7 変異株であった。本剤の VE は、B.1.1.7 変異株及び非 B.1.1.7 変異株でそれぞれ 74.6% [両側 95% CI: 41.6, 88.9] 及び 84.1% [両側 95% CI: 70.7, 91.4] であり、類似していた。一方、本剤を接種された被験者の血清を用いた実ウイルス中和抗体分析法では、B.1.1.7 変異株に対する中和抗体価は Victoria 株²⁶⁾ に対する中和抗体価の 9 分の 1 であった（GMT [両側 95%CI] はそれぞれ 58 [44, 77] 及び 517 [424, 631]）。

また、オックスフォード大学及びウィットウォーターズランド大学と提携した予備的評価において、COV005 試験から得られたデータ（20██年██月██日時点、未ロックデータ）に基づき、B.1.351 系統の変異株に対する本剤の有効性及び免疫原性を評価した（N Engl J Med 2021; DOI: 10.1056/NEJMoa2102214）。主要な解析において、本剤群の 2.5%（19/750 例）、プラセボ群の 3.2%（23/717 例）に COVID-19 の発症が認められ、VE は 21.9% [両側 95% CI: -49.9, 59.8] であった。COVID-19 を発症した被験者 42 例のうち、ウイルスの塩基配列が得られ、かつ B.1.351 系統であった被験者は 39 例であり、B.1.351 変異株に対する本剤の VE は 10.4% [両側 95% CI: -76.8, 54.8] であった。一方、本剤を接種された被験者の血清を用いた実ウイルス中和抗体分析法では、B.1.1 株²⁷⁾ に対する中和活性を示した 12 検体のうち、7 検体（58%）では B.1.351 変異株に対する中和活性が認められず、残りの 5 検体では 4.1～31.5 倍の活性低下が認められた。したがって、B.1.351 変異株について、軽症～中等症の COVID-19 に対する防御効果は確立されていないが、T 細胞エピトープの交差反応性及び開発中の他のワクチンにおけるデータから、本剤は B.1.351 株による重症の COVID-19 に対してなお防御効果を示す可能性がある。申請者は現在、関連する変異株が蔓延している地域における、入院や重症化に対する有効性に関するデータを取得する方策について検討中である。

P.1 系統（B.1.1.248 系統）についても、可能な限り早期にこの分離株の表現型に関する解析を実施する計画である。B.1.429 変異株については、2021 年 2 月時点で米国において流行している SARS-CoV-2 の 10～20%程度が B.1.429 変異株であったことから（https://outbreak.info/situation-reports?pango=B.1.429&loc=USA&loc=USA_US-CA&selected=USA_US-CA（最終確認日：2021 年 4 月 6 日））、米国、チリ及びペルーで実施中の D8110C00001 試験から、B.1.429 系統について有効性に関する何らかのデータが得られる可能性がある。

また、COV001 試験（7.1.2 項参照）で本剤を 2 回接種した被験者の血清を用いて B.1.1.7、B.1.1.248 変異株及び B.1.351 変異株に対する中和抗体を測定した結果は、3.R.2 項のとおりであった。

申請者は、以下の包括的なウイルス学的臨床調査プランを作成しており、今後も引き続き実施する。

- 本剤の臨床試験における COVID-19 症例から採取した SARS-CoV-2 陽性検体から増幅され塩基配列が決定されたウイルスゲノムについて、同時に生じているアミノ酸変異の頻度を決定し系統を割り

26) Australia/VIC01/2020 株：2020 年 1 月に中国の武漢からメルボルンに到着直後に COVID-19 を発症した患者の鼻咽頭スワブから分離されたウイルス株。S タンパク質に S247R 変異を有するが、初期に流行したウイルス株と感染性は同等と推測される。

27) 南アフリカ共和国の COVID-19 流行第 1 波において得られた検体から分離させた B.1.1 D614G 変異株。

当てる。

- 表現型評価のために、世界的及び地域的調査における規定された閾値をもって、同時に流行しているウイルス株の頻度及び地理的分布を追跡し、懸念となる変異株を同定する。
- 変異株に対する防御効果をもたらす指標として、品質が保証されたシュードウイルス及び実ウイルスを用いた中和活性アッセイにおいて、本剤の被接種者から採取された血清の、懸念となる変異株ウイルスに対する中和活性を評価する。
- 各臨床試験につき、地理別及び全体において、懸念となる変異株（variant of concern, VOC）による COVID-19 に対する本剤の臨床的有効性を、非 VOC 系統と比較することで評価する。

また、以上に加えて、リスク緩和の方策として変異株に対するワクチンの開発が進行中である。

機構は、以下のように判断した。

申請者の説明を踏まえると、併合解析に含まれた試験が実施された期間において主流であったウイルスに関しては、B.1.351 変異株を除き、本剤について一定の有効性は期待できると考える。なお、B.1.351 変異株に関しては、今後も引き続き本剤接種のベネフィットについて情報収集する必要がある。また、上記以外にも現在までに報告されている変異株や今後出現してくる変異株について、本剤による中和活性の誘導や有効性に関して製造販売後も引き続き検討、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。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

機構は、以下の検討の結果、併合解析及び国内 D8111C00002 試験では、被験者の多くに接種部位及び全身性の有害事象が認められたものの、そのほとんどは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に加え、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、本剤の安全性プロファイルについて、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判断した。

併合解析における安全性の追跡期間（平均値±標準偏差）は初回 SD 安全性解析対象集団の本剤群で 68.9 ± 35.74 日と限られることから、本剤接種後の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、注目すべき事象や特殊な集団における安全性については、7.R.3.2 以降の項でさらに検討を行う。

7.R.3.1.1 臨床試験における有害事象の発現状況

① 併合解析

併合解析における有害事象の発現状況について、申請者は以下のように説明している。なお、以下では、「初回 SD 安全性解析対象集団のうち被験者日誌が収集された被験者」を初回 SD 特定有害事象評価対象例とした。

申請用法・用量に対応する解析として、併合解析の初回 SD 安全性解析対象集団における特定有害事象及び非特定有害事象について評価を行った。初回 SD 特定有害事象評価対象例における治験薬接種後 7 日間（接種回を問わない、初回接種後及び 2 回目接種後）の特定有害事象の発現状況の概要は、表 40-1、表 40-2 及び表 40-3 のとおりであった。

表 40-1 併合解析における接種回を問わない接種後 7 日間の特定有害事象の発現状況の概要
(初回 SD 特定有害事象評価対象例、DCO2)

治験薬	本剤群	対照群			
		全対照群	髄膜炎菌ワクチン 2 回接種群	髄膜炎菌ワクチン + プラセボ群	プラセボ 2 回接種群
対象被験者数	2725	2537	1514	100	959
特定有害事象	2332 (85.6)	1835 (71.3)	1280 (84.5)	81 (81.0)	474 (49.4)
局所の特定有害事象	2002 (73.5)	1224 (48.3)	968 (63.9)	60 (60.0)	216 (22.5)
グレード 3 以上	52 (1.9)	19 (0.7)	6 (0.4)	1 (1.0)	12 (1.3)
全身の特定有害事象	1991 (73.1)	1548 (60.2)	1066 (70.4)	65 (65.0)	417 (43.5)
グレード 3 以上	229 (8.4)	67 (2.6)	26 (1.7)	1 (1.0)	40 (4.2)

() 内は割合%

グレード 3 以上の定義は 11.2 項表 56-1~3 参照

表 40-2 併合解析における治験薬初回接種後 7 日間の特定有害事象の発現状況の概要
(初回 SD 特定有害事象評価対象例、DCO2)

治験薬	本剤群	対照群			
		全対照群	髄膜炎菌ワクチン 2 回接種群	髄膜炎菌ワクチン + プラセボ群	プラセボ 2 回接種群
対象被験者数	2664	2503	1493	100	910
特定有害事象	2199 (82.5)	1642 (65.6)	1198 (80.2)	78 (78.0)	366 (40.2)
局所の特定有害事象	1845 (69.3)	1094 (43.7)	871 (58.3)	57 (57.0)	166 (18.2)
グレード 3 以上	38 (1.4)	14 (0.6)	4 (0.3)	1 (1.0)	9 (1.0)
全身の特定有害事象	1851 (69.5)	1342 (53.6)	968 (64.8)	62 (62.0)	312 (34.3)
グレード 3 以上	197 (7.4)	41 (1.6)	18 (1.2)	1 (1.0)	22 (2.4)

() 内は割合%

グレード 3 以上の定義は 11.2 項表 56-1~3 参照

表 40-3 併合解析における治験薬 2 回目接種後 7 日間の特定有害事象の発現状況の概要
(初回 SD 特定有害事象評価対象例、DCO2)

治験薬	本剤群	対照群			
		全対照群	髄膜炎菌ワクチン 2 回接種群	髄膜炎菌ワクチン + プラセボ群	プラセボ 2 回接種群
対象被験者数	1926	1799	825	70	904
特定有害事象	1177 (61.1)	847 (47.1)	541 (65.6)	27 (38.6)	279 (30.9)
局所の特定有害事象	886 (46.0)	498 (27.7)	375 (45.5)	13 (18.6)	110 (12.2)
グレード 3 以上	18 (0.9)	7 (0.4)	3 (0.4)	0	4 (0.4)
全身の特定有害事象	855 (44.4)	648 (36.0)	387 (46.9)	18 (25.7)	243 (26.9)
グレード 3 以上	40 (2.1)	32 (1.8)	8 (1.0)	0	24 (2.7)

() 内は割合%

グレード 3 以上の定義は 11.2 項表 56-1~3 参照

局所及び全身の特定有害事象の各事象の発現状況は 7.4 項表 26 のとおりであった。本剤群における 1 回又は 2 回目接種後 7 日間の主な局所の特定有害事象は、圧痛 (1,739/2,725 例、63.8%) 及び注射部位疼痛 (957/1,762 例、54.3%) であり、その他発現割合が 10%以上の局所の特定有害事象は熱感 (315/1,762 例、17.9%)、そう痒 (356/2,725 例、13.1%) 及び挫傷 (172/963 例、17.9%) であった。主な全身の特定有害事象は疲労 (1,445/2,725 例、53.0%) と頭痛 (1,435/2,725 例、52.7%) であり、その他の発現割合が高かった全身の特定有害事象は筋肉痛 (1,197/2,725 例、43.9%)、倦怠感 (783/1,762 例、44.4%)、発熱感 (591/1,762 例、33.5%)、悪寒 (568/1,762 例、32.2%)、関節痛 (724/2,725 例、26.6%)、悪心 (391/1,762 例、22.2%) 及び発熱 (205/2,695 例、7.6%) であった。本剤群における局所及び全身の特定有害事象の発現割合は、初回接種後と比較すると 2 回目接種後の方が低かった。

重症度 (11.2 項参照) について、本剤群における特定有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、治験薬初回及び 2 回目接種後 7 日間に認められたグレード 3 以上の特定有害事象は表 41 のとおりであった。本剤群におけるグレード 3 以上の局所及び全身の特定有害事象の発現割合は、初回接種後と比較して 2 回目接種後で概して低かった。

表 41 併合解析における治験薬初回及び2回目接種後7日間におけるグレード3以上の特定有害事象
(初回SD特定有害事象評価対象例、DCO2)

事象名	治験薬初回接種後					治験薬2回目接種後				
	本剤群	対照群				本剤群	対照群			
		全対照群	髄膜炎菌ワクチン2回接種群	髄膜炎菌ワクチン+プラセボ群	プラセボ2回接種群		全対照群	髄膜炎菌ワクチン2回接種群	髄膜炎菌ワクチン/プラセボ群	プラセボ2回接種群
n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
局所										
全体	38/2656 (1.4)	14/2496 (0.6)	4/1493 (0.3)	1/100 (1.0)	9/903 (1.0)	18/1922 (0.9)	7/1796 (0.4)	3/825 (0.4)	0/70 (0)	4/901 (0.4)
注射部位疼痛	9/1745 (0.5)	2/1593 (0.1)	2/1493 (0.1)	0/100 (0)	-	0/1011 (0)	1/895 (0.1)	1/825 (0.1)	0/70 (0)	-
圧痛	25/2655 (0.9)	4/2496 (0.2)	3/1493 (0.2)	0/100 (0)	1/903 (0.1)	14/1920 (0.7)	4/1794 (0.2)	2/825 (0.2)	0/70 (0)	2/899 (0.2)
発赤	2/2623 (0.1)	2/2466 (0.1)	1/1493 (0.1)	1/100 (1.0)	0/873 (0)	0/1877 (0)	1/1744 (0.1)	1/825 (0.1)	0/70 (0)	0/849 (0)
熱感	0/1745 (0)	0/1593 (0)	0/1493 (0)	0/100 (0)	-	0/1011 (0)	0/895 (0)	0/825 (0)	0/70 (0)	-
そう痒	8/2655 (0.3)	5/2495 (0.2)	0/1493 (0)	0/100 (0)	5/902 (0.6)	7/1920 (0.4)	1/1794 (0.1)	0/825 (0)	0/70 (0)	1/899 (1.0)
腫脹	2/2622 (0.1)	0/2466 (0)	0/1493 (0)	0/100 (0)	0/873 (0)	0/1876 (0)	0/1745 (0)	0/825 (0)	0/70 (0)	0/850 (0)
硬結	2/1745 (0.1)	0/1593 (0)	0/1493 (0)	0/100 (0)	-	0/1011 (0)	0/895 (0)	0/825 (0)	0/70 (0)	-
挫傷	4/910 (0.4)	4/902 (0.4)	-	-	4/902 (0.4)	4/909 (0.4)	1/899 (0.1)	-	-	1/899 (0.1)
全身										
全体	197/2664 (7.4)	41/2502 (1.6)	18/1493 (1.2)	1/100 (1.0)	22/909 (2.4)	40/1925 (2.1)	32/1799 (1.8)	8/825 (1.0)	0/70 (0)	24/904 (2.7)
発熱	17/2588 (0.7)	4/2422 (0.2)	0/1476 (0)	0/49 (0)	4/897 (0.4)	2/1873 (0.1)	3/1765 (0.2)	1/813 (0.1)	0/63 (0)	2/889 (0.2)
発熱感	61/1745 (3.5)	1/1593 (0.1)	1/1493 (0.1)	0/100 (0)	-	2/1011 (0.2)	1/895 (0.1)	1/825 (0.1)	0/70 (0)	-
悪寒	61/1745 (3.5)	0/1593 (0)	0/1493 (0)	0/100 (0)	-	2/1011 (0.2)	0/895 (0)	0/825 (0)	0/70 (0)	-
関節痛	28/2655 (1.1)	7/2494 (0.3)	3/1493 (0.2)	0/100 (0)	4/901 (0.4)	7/1921 (0.4)	7/1794 (0.4)	0/825 (0)	0/70 (0)	7/899 (0.8)
筋肉痛	43/2655 (1.6)	6/2495 (0.2)	1/1493 (0.1)	0/100 (0)	5/902 (0.6)	10/1921 (0.5)	5/1794 (0.3)	0/825 (0)	0/70 (0)	5/899 (0.6)
疲労	71/2655 (2.7)	18/2496 (0.7)	9/1493 (0.6)	0/100 (0)	9/903 (1.0)	20/1922 (1.0)	11/1796 (0.6)	3/825 (0.4)	0/70 (0)	8/901 (0.9)
頭痛	63/2655 (2.4)	15/2496 (0.6)	6/1493 (0.4)	0/100 (0)	9/903 (1.0)	16/1922 (0.8)	16/1796 (0.9)	2/825 (0.2)	0/70 (0)	14/901 (1.6)
倦怠感	62/1745 (3.6)	4/1593 (0.3)	4/1493 (0.3)	0/100 (0)	-	7/1011 (0.7)	3/895 (0.3)	3/825 (0.4)	0/70 (0)	-
悪心	12/1745 (0.7)	1/1593 (0.1)	0/1493 (0)	1/100 (1.0)	-	3/1011 (0.3)	1/895 (0.1)	1/825 (0.1)	0/70 (0)	-
嘔吐	4/1745 (0.2)	1/1593 (0.1)	0/1493 (0)	1/100 (1.0)	-	2/1011 (0.2)	1/895 (0.1)	1/825 (0.1)	0/70 (0)	-

N=解析対象例数、n=発現例数

グレード3以上の定義は11.2項表56-1~3参照

発現時期について、本剤群における1回又は2回目接種後7日間の特定有害事象の発現割合は、接種後1日(接種日の翌日)が最も高く、局所及び全身の特定有害事象の発現割合はそれぞれ63.4%及び60.8%であった。基本語別の特定有害事象の発現割合は、大部分が接種後7日までに5%以下に低下し、これらの事象の持続期間は短かったことが示唆された。

初回SD安全性解析対象集団における治験薬最終接種後28日以内に認められた非特定有害事象の発現状況は7.4項表27-1~3のとおりであり、主な非特定有害事象は感染症予防ワクチン接種時に共通して認められる一般的な事象と一致していた。非特定有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、グレード3以上の非特定有害事象の発現割合は、初回接種後について、本剤群で1.6%(166/10,317例)、対照

群全体で 1.1% (116/10,141 例) (髄膜炎菌ワクチン 2 回接種群 0.7% (26/3,944 例)、髄膜炎菌ワクチン + プラセボ群 1.6% (81/5,209 例)、プラセボ 2 回接種群 0.9% (9/988 例))、2 回目接種後について、本剤群で 0.6% (66/10,317 例)、対照群全体で 0.6% (60/10,141 例) (髄膜炎菌ワクチン 2 回接種群 0.6% (24/3,944 例)、髄膜炎菌ワクチン + プラセボ群 0.5% (25/5,209 例)、プラセボ 2 回接種群 1.1% (11/988 例)) であった。本剤群におけるグレード 3 以上の非特定有害事象の発現割合は、初回接種後と比較して 2 回目接種後で概して低かった。

発現時期について、本剤群における接種回数を問わない接種後 7 日間及び 8 日以降の非特定有害事象の発現割合は、それぞれ 35.5% (対照群 24.2%) 及び 11.4% (対照群 10.9%) であり、発現割合の高い主な非特定有害事象の大部分は本剤接種後 7 日以内に発現していた。

なお、併合解析の対象とされた試験のうち、COV001 試験及び COV002 試験の一部の群、並びに COV003 試験の全被験者では、アセトアミノフェンの予防投与が許容されていたが (7.1.2 項、7.2.1 項及び 7.3.1 項参照)、いずれの試験でも予防投与は必須ではなく被験者の任意であった。加えて、得られた成績の範囲で、特定有害事象の発現割合はアセトアミノフェンの予防投与を受けた被験者では予防投与を受けなかった被験者と比較して低かったものの、その効果は限定的であったこと、及び本剤の安全性プロファイルはアセトアミノフェンの予防投与なしでも許容可能と考えることも踏まえると、本剤を接種する際にアセトアミノフェンの予防投与を推奨する必要はないと考える。

②国内 D8111C00002 試験

国内 D8111C00002 試験における有害事象の発現状況は、7.1.1 項表 17、並びに表 18-1 及び 2 のとおりである。

日本人における本剤の安全性プロファイルについて、申請者は以下のように説明している (グレードの定義は 11.2 項表 56-1、2 及び 4 参照)。

TVS の本剤群における局所の特定有害事象について、初回又は 2 回目接種後の局所の特定有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、重度 (グレード 3) の事象は 2 例 (注射部位疼痛・圧痛 1 例及び圧痛 1 例、いずれも初回接種後、コホート C) に認められ、グレード 4 以上は認められなかった。プラセボ群では重度 (グレード 3) 以上の事象は認められなかった。本剤群における局所の特定有害事象の重症度及び発現割合は、初回接種後と比較して 2 回目接種後で概して低かった。また、本剤群において、70 歳以上のサブコホート D2 では、コホート C 又はサブコホート D1 と比較して、局所の特定有害事象の重症度及び発現割合が低かった。

TVS の本剤群における全身の特定有害事象について、初回又は 2 回目接種後の全身の特定有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、重度 (グレード 3) の事象は 9 例 (発熱・悪寒・筋肉痛・疲労・頭痛・倦怠感・悪心・嘔吐 1 例、悪寒・疲労・頭痛・倦怠感 1 例、悪寒・筋肉痛・疲労・頭痛・倦怠感 1 例、発熱 3 例、悪寒 1 例、頭痛 1 例、筋肉痛 1 例、いずれも初回接種後、コホート C) に認められ、グレード 4 以上は認められなかった。プラセボ群では重度 (グレード 3) 以上の事象は認められなかった。本剤群における全身の特定有害事象の重症度及び発現割合は、初回接種後と比較して 2 回目接種後で概して低かった。また、本剤群において、56 歳以上の被験者が含まれるサブコホート D1 及び D2 では、コホート C と比較して、全身の特定有害事象の重症度及び発現割合が低かった。

特定有害事象の発現時期及び回復性について、本剤群における接種回数を問わない局所の特定有害事象の発現割合は、接種後 1 日 (接種日の翌日) 及び 2 日がそれぞれ 53.6% 及び 56.8% と高く、全身の特

定有害事象の発現割合は、接種後 1 日が 47.4%と高かった。ほとんどの局所及び全身の特定有害事象の発現割合は、接種後 6 日までに 10%未満に低下し、これらの事象の持続期間は短かったと考えられた。

非特定有害事象について、接種回数を問わない非特定有害事象の大部分は、軽度又は中等度であり、重度の非特定有害事象は本剤群 6 例（コホート C で 4 例（疲労・倦怠感・圧痛・筋肉痛 1 例、倦怠感 1 例、頭痛 1 例、齲歯 1 例）、サブコホート D1 で 2 例（好中球数減少 1 例、蕁麻疹 1 例））、プラセボ群 2 例（サブコホート D1 で 2 例（子宮頸部上皮異形成 1 例、気管支炎 1 例））に認められた。このうち、本剤群のコホート C の 3 例（疲労・倦怠感・圧痛・筋肉痛 1 例、倦怠感 1 例、頭痛 1 例）、本剤群のサブコホート D1 の 1 例（好中球数減少）は治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、本剤群のサブコホート D1 の 1 例では初回接種後 7 日にグレード 3、2 回目接種後 7 日にグレード 2 の好中球減少が認められたが、いずれも一過性であり、各回接種から 3 週間後に基準範囲に戻った。本剤群における非特定有害事象の重症度及び発現割合は、初回接種後と比較して 2 回目接種後で概して低かった。また、本剤群において、70 歳以上の被験者が含まれるサブコホート D2 では、コホート C 又はサブコホート D1 と比較して、非特定有害事象の重症度及び発現割合が低かった。

国内 D8111C00002 試験において初回又は 2 回目の本剤接種後に認められた、主な局所の特定有害事象（20%以上）は注射部位疼痛及び圧痛、主な全身の特定有害事象（20%以上）は倦怠感、筋肉痛、疲労及び頭痛であり（7.1.1 項表 17）、併合解析と類似していた。また、発現時期について、日本人の結果及び併合解析の結果のいずれにおいても接種後 2 日までに最も高くなり、接種後 6～7 日までに発現割合が低下し、持続期間は短かったと考えられた。日本人における主な非特定有害事象は、感染症予防ワクチン接種時に共通して認められる一般的な事象と一致しており、ワクチン接種と一般的に関連がないと考えられる事象の種類や発現割合には、本剤群とプラセボ群の間で明らかな不均衡は認められず、併合解析における所見と一致していた。以上のように、日本人における本剤の安全性プロファイルは、併合解析で認められた安全性プロファイルと概ね同様であり、日本人に特有の安全性上の問題は認められないと考える。

7.R.3.1.2 重篤な有害事象・副反応

重篤な有害事象及び副反応の発現状況について、申請者は以下のように説明している。

併合解析の全接種安全性解析対象集団において、重篤な事象の発現割合は本剤群 108/12,282 例 (0.9%)、対照群 127/11,962 例（髄膜炎菌ワクチン 2 回接種群 72/5,744 例（1.3%）、髄膜炎菌ワクチン+プラセボ群 45/5,209 例（0.9%）、プラセボ 2 回接種群 10/1,009 例（1.0%））に認められ（7.1.1 項参照）、このうち治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象は、本剤群 2 例（発熱（グレード 4（40.5℃））1 例、横断性脊髄炎（グレード 3）1 例）、対照群 2 例（自己免疫性溶血性貧血（グレード 2）1 例、脊髄炎（グレード 3）1 例、いずれも髄膜炎菌ワクチン 2 回接種群）であった。これらの事象の転帰は、本剤群の発熱は同日に回復、横断性脊髄炎はデータベースロック時点で不明であり最終転帰は未回復、対照群の自己免疫性溶血性貧血は治験薬接種後 55 日に回復、脊髄炎はデータベースロック時点で不明であり、最終転帰は未回復であった。

重篤な有害事象として報告された免疫介在性の可能性がある神経学的兆候が 3 例に認められた（これらの事象については 7.R.3.2 項参照）。

データカットオフ時点で死亡に至った重篤な有害事象は 7 例に認められ、本剤群 2 例（治験開始後に診断された HIV 感染症患者における真菌性気道感染、遠隔転移を伴う新生物各 1 例）、髄膜炎菌ワクチン 2 回接種群 1 例（頭蓋脳損傷）、髄膜炎菌ワクチン+プラセボ群 2 例（COVID-19 肺炎、血液学的悪

性疾患各 1 例)、プラセボ 2 回接種群 2 例(損傷、殺人各 1 例)であった。いずれの群における死亡に至った重篤な有害事象は治験薬接種との因果関係なしと判断された。

国内 D8111C00002 試験では、治験薬の初回接種後 56 日までに、死亡は報告されなかった。重篤な有害事象はプラセボ群に 1 例(サブコホート D1、初回接種後、重度の子宮頸部上皮異形成)認められ、治験薬との因果関係は否定された。

7.R.3.1.3 部分集団別の有害事象の発現状況

① 年齢別

年齢別の本剤の安全性について、申請者は以下のように説明している。

併合解析の初回 SD 特定有害事象評価対象例において、局所及び全身の特定有害事象の重症度及び発現割合は、18~64 歳と比較して 65 歳以上で低く、いずれの年齢の部分集団でも特定有害事象の重症度及び発現割合は、初回接種後と比較して 2 回目接種後で低かった。また、初回 SD 安全性解析対象集団において、接種回数を問わない本剤接種後 28 日間の非特定有害事象の発現割合も 18~64 歳(46.7%)と比較して 65 歳以上(29.7%)で低かった。非特定有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、グレード 3 以上の非特定有害事象の発現割合は 65 歳以上(1.7%)と 18~64 歳(2.3%)のいずれでも低かった。

併合解析の全接種安全性解析対象集団における重篤な有害事象の発現割合は、18~64 歳では本剤群 0.8%(90 例)及び対照群 1.0%(114 例)であり、65 歳以上では本剤群 1.4%(18 例)及び対照群 1.3%(13 例)であった。

以上のように、本剤の安全性プロファイルは、65 歳以上と 18~64 歳で類似していた。また、日本人についても高齢の被験者では、他の年齢層の被験者と比較して有害事象の重症度及び発現割合が低かった(7.R.3.1.1②項参照)。

② 国別

国別の安全性プロファイルについて、申請者は以下のように説明している。

併合解析において、特定有害事象について国別の結果で臨床的に意味のある不均衡は認められなかった(表 42)。非特定有害事象の発現割合は、英国及び南アフリカ共和国と比較してブラジルで高い傾向が認められた(表 42)。

併合解析に含めた 4 試験では、一部の被験者のみが日誌を用いて各接種後 1 週間の特定有害事象を記録したが、英国(COV001 及び COV002 試験)、ブラジル(COV003 試験)及び南アフリカ共和国(COV005 試験)で日誌を配布された被験者の割合は、それぞれ 36%、2%及び 93%であった。ブラジルでは、被験者の 98%ですべての有害事象が非特定有害事象として収集された結果、本剤群、対照群ともに、非特定有害事象の発現割合が他の国より高くなったと考えられる。ブラジルで本剤群又は対照群のいずれかで 3%以上に報告された非特定有害事象は本剤群で多い順に、ワクチン接種部位疼痛、頭痛、筋肉痛、発熱、悪寒、疲労及び無力症であり、南アフリカ共和国及び英国で収集された特定有害事象と一致していた。南アフリカ共和国では、特定有害事象の発現割合が英国及びブラジルと比較して低かったが、これは、日誌で収集する特定有害事象の種類と日数が異なったこと等が原因であると考えられた。COV005 試験では 5 種類の局所事象及び 5 種類の全身性事象を 7 日間収集し、COV001 試験、COV002 試験及び COV003 試験では、7 種類の局所事象及び 10 種類の全身性事象を 8 日間収集した。また、南アフリカ共和国で本剤群とプラセボ群の非特定有害事象の発現割合が同程度であったが、南アフリカ共和国では被験者の大部分に日誌が配布されたために、本剤接種から予期される副反応の徴候及び症状はほとんどが特定有害

事象として報告されていると考えられることから、接種後 7 日以降に報告された非特定有害事象は本剤とは関連性がないと考える。

表 42 併合解析における国別の治験薬接種後 7 日以内に発現した特定有害事象及び治験薬接種後 28 日以内に発現した非特定有害事象の要約（初回 SD 安全性解析対象集団^{a)}、DCO2）

	初回接種後		2 回目接種後	
	本剤群	対照群 ^{b)}	本剤群	対照群 ^{b)}
英国 (COV001、COV002)	N=4122	N=3944	N=4122	N=3944
特定有害事象評価対象例数	1645	1493	932	825
局所の特定有害事象 n (%)	1343 (81.6)	871 (58.3)	535 (57.4)	375 (45.5)
グレード 3 以上 ^{c)}	13 (0.8)	4 (0.3)	0	3 (0.4)
全身の特定有害事象 n (%)	1312 (79.8)	968 (64.8)	515 (55.3)	387 (46.9)
グレード 3 以上 ^{c)}	145 (8.8)	18 (1.2)	15 (1.6)	8 (1.0)
非特定有害事象 n (%)	923 (22.4)	559 (14.2)	403 (9.8)	436 (11.1)
グレード 3 以上 ^{c)}	41 (1.0)	26 (0.7)	25 (0.6)	24 (0.6)
ブラジル (COV003)	N=5205	N=5209	N=5205	N=5209
特定有害事象評価対象例数	100	100	82	70
局所の特定有害事象 n (%)	81 (81.0)	57 (57.0)	46 (56.1)	13 (18.6)
グレード 3 以上 ^{c)}	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
全身の特定有害事象 n (%)	63 (63.0)	62 (62.0)	39 (47.6)	18 (25.7)
グレード 3 以上 ^{c)}	8 (8.0)	1 (1.0)	0	0
非特定有害事象 n (%)	2857 (54.9)	1978 (38.0)	915 (17.6)	605 (11.6)
グレード 3 以上 ^{c)}	115 (2.2)	81 (1.6)	37 (0.7)	25 (0.5)
南アフリカ共和国 (COV005)	N=990	N=988	N=990	N=988
特定有害事象評価対象例数	919	910	912	904
局所の特定有害事象 n (%)	421 (45.8)	166 (18.2)	305 (33.4)	110 (12.2)
グレード 3 以上 ^{c)}	24 (2.6)	9 (1.0)	18 (2.0)	4 (0.4)
全身の特定有害事象 n (%)	476 (51.8)	312 (34.3)	301 (33.0)	243 (26.9)
グレード 3 以上 ^{c)}	44 (4.8)	22 (2.4)	25 (2.7)	24 (2.7)
非特定有害事象 n (%)	180 (18.2)	164 (16.6)	170 (17.2)	160 (16.2)
グレード 3 以上 ^{c)}	10 (1.0)	9 (0.9)	4 (0.4)	11 (1.1)

N=解析対象例数、n=発現例数

- a) 特定有害事象については初回 SD 特定有害事象評価対象例を評価した。
b) COV001 試験及び COV002 試験では髄膜炎菌ワクチン 2 回接種群、COV003 試験では髄膜炎菌ワクチン+プラセボ群、COV005 試験ではプラセボ 2 回接種群とされた。
c) グレード 3 以上の定義は 11.2 項表 56-1~3 参照

なお、本剤の人種別の有害事象発現状況について、特定有害事象の発現割合は、白人 (94.8%)、アジア人 (97.2%) 及び混血 (92.3%) で同程度であったが、黒人 (64.8%) では低かった。治験薬接種後 28 日間の非特定有害事象の発現割合は、全人種で同程度 (白人 40.4%、アジア人 41.6%、黒人 40.2%及び混血 57.6%) であった。人種間で認められた差は人口統計学的及び社会経済的差に起因するものであり、人種間で安全性プロファイルに臨床的な差はないと考える。

日本人 (国内 D8111C00002 試験) と併合解析の安全性プロファイルについては、概ね同様であった (7.R.3.1.1②項参照)。

以上より、本剤の安全性プロファイルについて、各国間で臨床的に意味のある差はないと考える。

③ 接種間隔別

申請者は、接種間隔別の治験薬 2 回目接種後の有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

併合解析における接種間隔を 1 カ月毎に分けたときの特定有害事象発現割合は、接種間隔が 4 週未満及び 4 週以上 8 週未満の被験者において、8 週以上 12 週未満及び 12 週以上の被験者と比較して低かった (表 43)。接種間隔が短いほど特定有害事象の発現割合が減少する原因は不明であるが、集団特性の

違い等、何らかの交絡因子に起因している可能性がある。例えば、全般的に高齢者では有害事象の発現割合が低い傾向にあったが、その高齢者の多く（87.8%）は、初回接種後から6週間未満に2回目の接種を受けていた。非特定有害事象の発現割合についても、接種間隔による差はなかった。

表 43 併合解析における接種間隔別の本剤2回目接種後の有害事象発現状況の要約
(初回SD安全性解析対象例又は全接種安全性解析対象集団、DCO2)

	接種間隔			
	4週未満	4週以上8週未満	8週以上12週以下	12週超
局所の特定有害事象 ^{a)}	75/222 (33.8)	497/1253 (39.7)	237/338 (70.1)	77/109 (70.6)
グレード3以上	4/222 (1.8)	14/1253 (1.1)	0	0
全身の特定有害事象 ^{a)}	57/223 (25.6)	511/1253 (40.8)	213/339 (62.8)	74/110 (67.3)
グレード3以上	7/223 (3.1)	24/1253 (1.9)	6/339 (1.8)	3/110 (2.7)
非特定有害事象 ^{b)}	44/282 (15.6)	965/5762 (16.7)	434/2425 (17.9)	251/1979 (12.7)
グレード3以上	1/282 (0.4)	52/5762 (0.9)	15/2425 (0.6)	11/1979 (0.6)
本剤と関連のある非特定有害事象 ^{b)}	18/282 (6.4)	559/5762 (9.7)	291/2425 (12.0)	129/1979 (6.5)

n/N (%)

a) 初回SD 特定有害事象評価対象例、b) 全接種安全性解析対象集団
グレード3以上の定義は11.2項表56-1～3参照

以上より、接種間隔の差に基づく本剤の安全性上の懸念は特定されていないと考える。

7.R.3.2 注目すべき有害事象・副反応

国内D8111C00002試験、並びに海外COV001試験、COV002試験、COV003試験及びCOV005試験では、Brighton Collaboration case definition (Safety Platform for Emergency vACcines (SPEAC) project, 2020, https://media.tghn.org/articles/COVID-19_AESIs_SPEAC_V1.1_5Mar2020.pdf (最終確認日:2021年4月6日))、臨床経験及び科学的関心に基づき、注目すべき有害事象が設定された(11.4項表61参照)。申請者は、注目すべき有害事象・副反応の発現状況について、以下のように説明している。

併合解析の全接種安全性解析対象集団における注目すべき有害事象の発現割合は本剤群0.9%(115/12,282例)、対照群1.3%(155/11,962例)と低かった。本剤群で発現割合が0.1%以上であった有害事象は、錯感覚、感覚鈍麻、筋力低下及びCOVID-19であり(7.R.3.2.2項及び7.R.3.4項参照)、いずれの発現割合も対照群の発現割合と同等以下であった。いずれの注目すべき有害事象についても、分類別又は基本語別の発現割合に意味のある不均衡は認められなかった。

国内D8111C00002試験において、治験薬の初回接種後56日までに、注目すべき有害事象は本剤群に1例(左手指の軽度の感覚異常、サブコホートD1、2回目接種後2日目)認められた。当該事象は、神経内科医により軽度の頸椎椎間板突出と診断され、治験薬との因果関係は否定された。本事象は初回接種後56日のデータカットオフ以降に、治験担当医師により注目すべき有害事象から取り下げると判断された。

注目すべき有害事象のうち、特に、ショック及びアナフィラキシー等の免疫反応、神経系有害事象並びに血栓性、血栓塞栓性及び神経血管性有害事象について、以下のとおり検討した。疾患増強リスクについては7.R.3.4項に記載する。

7.R.3.2.1 ショック、アナフィラキシー等の免疫反応

本剤接種後のショック、アナフィラキシー等の免疫反応の発現状況について、申請者は以下のように説明している。

併合解析の本剤群では、初回接種後 63 日後に非重篤なグレード 2 のアナフィラキシー反応が 1 例認められた。被験者は発疹及び息切れを発現し、低血圧又は気道の問題は認められず、アドレナリン及びクロルフェニラミンの筋肉内投与による治療を受け同日回復した。当該事象発現時、被験者は抗生物質による扁桃炎の治療を実施中であった。また、事前に規定した注目すべき有害事象には含まれないものの、本剤群では、初回接種 8 日後に非重篤なグレード 2 の血管浮腫が 1 例認められた。本事象はカニを摂取した後に発現し、同日回復した。

本剤の安全性データベース（臨床、自発的及び非自発的報告並びに文献）において、海外製造販売後（国際誕生日：2020 年 12 月 29 日（英国））2021 年 2 月 5 日までに本剤と関連のあるアナフィラキシー反応（狭義）及び血管浮腫（狭義）（いずれも SMQ）、並びに過敏症（PT 基本語）で収集された事象は 75 例 85 件であった。11 例が非重篤、64 例が重篤であった。死亡例はなかった。平均年齢は 46 歳（範囲：18～90 歳）であり、71 例が女性、4 例が男性であった。

75 例中 14 例でアナフィラキシー反応が報告された。うち 7 例が Sampson 基準（J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 391-7）に合致しており、6 例が 28～60 歳の女性であった。発症時期は、ワクチン接種日（5 例）又は接種翌日（2 例）であった。Sampson 基準に合致しなかった 7 例は Sampson 基準に合致する十分な情報はなかったものの、本剤接種との因果関係は否定されなかった。75 例のうち残りの 61 例は、情報が限られる、及び/又は他に原因のある可能性がある、又は発現時期を踏まえると急性過敏反応には該当しない事象であった。61 例中 48 例は、Sampson 基準に合致するアナフィラキシーと判断できる情報がなかった。

ショック又は循環虚脱が 3 例報告され、すべて女性であった。発症時期はすべて 0～1 日以内で、転帰は軽快 2 件、未回復 1 件で、全例が重篤であった。本剤接種との因果関係は否定されなかった。

75 例中 33 例で血管浮腫又は局所腫脹が報告され、その内訳は、血管浮腫 7 例、口唇腫脹 7 例、顔面腫脹 6 例、舌膨張 6 例、眼部腫脹 5 例、咽頭腫脹 4 例、口腔腫脹 2 例及び眼窩周囲腫脹 2 例であった。33 例のうち 27 例は接種後 2 日以内の発現であり、残りの 6 例は発現日までの期間が得られていない又は接種 4 日後の発現であった。血管浮腫 7 例のうち 4 例は接種後 24 時間以内の発現であり、21～73 歳の女性であった。これらの 7 例はすべて重篤で、1 例は生命を脅かす事象であった。

なお、海外製造販売後（国際誕生日：2020 年 12 月 29 日（英国））2 月 28 日までの情報に基づくと、アナフィラキシーに関連する報告は 522 件（ショック、ショック症状及び循環虚脱 18 件を含む）、このうち重篤例は 408 件であった。

重篤な過敏症／アナフィラキシー反応については本剤接種との間に合理的な因果関係が否定できず、本剤の重要な特定されたリスクであると考えため、添付文書等において、本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかなる者には本剤を接種すべきでないこと、及び接種に際してはアナフィラキシー様症状に対し適切な処置のとれる準備をすることを注意喚起する。

機構は、ショック・アナフィラキシー等の免疫反応について、臨床試験及び海外製造販売後における発現状況を確認し、これらについて本剤の重要な特定されたリスクとして、添付文書で注意喚起すると申請者の説明を了承した。また、本剤の接種前には、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と考える。

7.R.3.2.2 神経系有害事象

本剤接種後の神経系有害事象の発現状況について、申請者は以下のように説明している。

併合解析において、神経系有害事象及び免疫介在性の可能性がある神経学的兆候のうち、本剤群で5例以上に発現した基本語別の事象は、錯感覚（本剤群 0.3% (42 例)、対照群 0.4% (51 例)、以下同順）、感覚鈍麻（0.1% (15 例)、0.2% (20 例)）、筋力低下（0.1% (7 例)、0.1% (9 例)）であった。

重篤な事象として報告された免疫介在性の可能性がある神経学的兆候が本剤群で2例（横断性脊髄炎及び多発性硬化症）、対照（髄膜炎菌ワクチン）群で1例（脊髄炎）認められた。横断性脊髄炎及び脊髄炎は軽快し、多発性硬化症については回復が認められた。本剤群の横断性脊髄炎及び対照群の脊髄炎については因果関係が否定されず、多発性硬化症は因果関係なしとされた。

本剤群で4例、対照群で3例に顔面神経麻痺が認められた。いずれも非重篤な事象で、本剤群の3例は初回接種後（約3カ月、約80日、2日）、1例は2回目接種後21日（初回接種後51日）に発現した。いずれもステロイド治療により転帰は1例回復、3例軽快であった。

また、本剤群で重篤な第6神経麻痺（外転神経麻痺）が、2回目接種後約3カ月に認められ、転帰は未回復で、本剤との因果関係はないと判断された。

国内D8111C00002試験では、上述のとおり本剤群1例に左手指の軽度の感覚異常が発現したが、頸椎椎間板突出の症状であると診断され、本剤との因果関係は否定された。本事象は初回接種後56日のデータカットオフ以降に、治験担当医師により注目すべき有害事象から取り下げると判断された。

海外での使用許可後又は製造販売後の自発報告（報告期間：2021/1/1～2021/2/28）に基づく、免疫介在性神経学的事象は101件報告されており、うち86件が重篤例であった。PT基本語による内訳は、神経痛54件、多発性硬化症及び末梢性ニューロパチー各8件、ギラン・バレー症候群及び感覚消失各6件、感覚障害5件、多発性硬化症再発及び横断性脊髄炎各4件、視神経炎3件、脳炎、脳症及び末梢性感覚運動ニューロパチー各1件であり、このうち重篤例は神経痛48件、末梢性ニューロパチー7件、ギラン・バレー症候群6件、多発性硬化症5件、多発性硬化症再発4件、横断性脊髄炎及び感覚消失各4件、感覚障害3件、視神経炎2件、脳炎、脳症及び末梢性感覚運動ニューロパチー各1件であった。また、これら以外の神経系障害としてPT基本語で痙攣発作77件、顔面麻痺39件、てんかん15件、顔面不全麻痺9件、全身性强直性間代性発作5件、強直性痙攣3件、ナルコレプシー2件、熱性痙攣2件、てんかん重積状態2件、間代性痙攣1件が認められ、顔面麻痺6件、顔面不全麻痺2件及びてんかん1件を除き重篤例であった。

神経学的事象に含まれる多くの事象の発現件数は文献等に基づく背景発現率から予測された件数より少なく、神経学的症状と本剤との関連性は確立されていないものの、併合解析において本剤接種後に重篤な脱髄関連事象が報告されていること等を踏まえ、添付文書等において注意喚起を行うとともに、免疫介在性の神経学的反応をRMPにおいて重要な潜在的リスクに設定する。

機構は、神経系有害事象について、申請者の説明を了承した。ただし、臨床試験及び海外製造販売後に本剤接種後に重篤な脱髄関連事象等の神経系有害事象が発現していることについては、添付文書及び資材等において情報提供する必要があると考える。

7.R.3.2.3 血栓性、血栓塞栓性及び神経血管性イベント

本剤接種後の血栓性、血栓塞栓性及び神経血管性イベントの発現状況について、申請者は以下のように説明している。

併合解析において、血栓性、血栓塞栓性及び神経血管性イベントのうち、本剤群で1例以上に発現した基本語別の事象は、冠動脈閉塞（本剤群1例、対照群1例、以下同順）、虚血性脳卒中（1例、0例）、肺塞栓症（1例、1例）、血栓症（1例、0例）、一過性失明（1例、1例）、心筋梗塞（1例、1例）及び一過性脳虚血発作（1例、4例）であった。いずれも本剤との関連なしと判断された。

国内D8111C00002試験では、該当する事象の発現はなかった。

海外での使用許可後又は製造販売後の自発報告によると、海外製造販売後2021年3月8日までに塞栓および血栓（SMQ）として収集された事象は、267例294件であり、287件が重篤、7件が非重篤であった。また3月9日以降3月10日までに2例（肺塞栓）が追加された。これら269例296件の概要は表44のとおりである。

表44 海外製造販売後2021年3月10日までに報告された塞栓性又は血栓性事象

事象名 (PT、MedDRA/J Ver.23.1)	発現件数	重篤例数
総発現件数	296	281
急性心筋梗塞	5	5
一過性黒内障	2	2
大動脈塞栓	1	1
一過性失明	3	3
脳幹梗塞	1	1
脳幹卒中	1	1
脳梗塞	1	1
脳血栓症	2	2
大脳静脈洞血栓症	4	4
脳血管発作	59	53
脳血管障害	1	1
深部静脈血栓症	18	15
両麻痺	9	8
播種性血管内凝固	1	1
塞栓性脳卒中	1	1
塞栓症	1	1
動脈塞栓症	1	1
出血性梗塞	1	1
出血性卒中	3	3
不全片麻痺	15	15
片麻痺	6	6
肝静脈血栓症	1	1
虚血性脳卒中	11	11
腸間膜静脈血栓症	1	1
不全単麻痺	10	10
単麻痺	33	31
心筋梗塞	34	34
不全対麻痺	2	2
対麻痺	1	1
不全麻痺	3	2
骨盤静脈血栓症	1	1
門脈血栓症	1	1
肺塞栓症	22	22
肺梗塞	1	1
四肢麻痺	1	1
脾臓梗塞	1	1
脾静脈血栓症	1	1
上矢状洞血栓症	1	1
血栓性静脈炎	1	1
表在性血栓性静脈炎	2	0
血栓症	3	3
一過性脳虚血発作	28	28
血管ステント閉塞	1	1

269例のうち性別は男性95例、女性166例及び性別不明8例であった。転帰は、未回復75例、回復44例、軽快73例、回復したが後遺症あり13例、不明24例、死亡40例であった。転帰死亡のうち18

例の死因は心筋梗塞であり、10例は70歳以上の被接種者、5例は心疾患、大動脈狭窄、高血圧、糖尿病及び高脂血症の既往症があった。8例の死因は脳血管障害であり、全例79歳以上であった。その他の死亡例の死因は、肺塞栓／梗塞6例、脳血栓症2例、一過性脳虚血発作・リンパ増殖性障害（寛解）・無力症1例、心停止1例、脳幹梗塞・上矢状洞血栓症・頭蓋内出血・脳出血1例、死亡・大動脈塞栓1例、出血性卒中1例、死亡1例であった。これらのうち、脳卒中とその他の脳血管イベント（73件）及び静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症13件及び肺塞栓症16件）の発現件数は、いずれも文献等に基づく背景発現率から予測された件数より少なく、血栓性イベントについて何らかのパターンやリスク因子は認められなかった。

海外製造販売後に報告された深部静脈血栓症（DVT）、肺塞栓症（PE）及び脳静脈洞血栓症（CVST）について、さらに検討した。2021年1月1日から2021年3月24日までに報告されたDVT、PE及びCVSTは、それぞれ241例、292例及び72例であった。なお、CVSTについては脳静脈血栓（CVT）に対象を広げて検索し、また、PT「脳血栓症」のうち、医学的レビューを受けた5症例も含めた。

DVTについて、性別では男性117例（48.5%）、女性122例（50.6%）及び不明2例（0.8%）であり、年齢別では20歳代11例（4.6%）、30歳代18例（7.5%）、40歳代27例（11.2%）、50歳代33例（13.7%）、60歳代61例（25.3%）、70歳代55例（22.8%）、80歳代13例（5.4%）、90歳代8例（3.3%）、不明15例（6.2%）であった。本剤接種から発現までの日数は、接種後14日以内136件、15日以上28日以内34件、29日以降17件、不明97件（重複あり）であった。転帰は、回復15件、軽快131件、未回復75件、後遺症あり6件、死亡2件、不明55件（重複あり）であった。また、転帰死亡の症例は表45のとおりであった。

PEについて、性別では男性128例（43.8%）、女性157例（53.8%）及び不明7例（2.4%）であり、年齢別では10代1例（0.3%）、20歳代12例（4.1%）、30歳代21例（7.2%）、40歳代30例（10.3%）、50歳代40例（13.7%）、60歳代62例（21.2%）、70歳代66例（22.6%）、80歳代27例（9.2%）、90歳代5例（1.7%）、不明28例（9.6%）であった。本剤接種から発現までの日数は、接種後14日以内137件、15～28日46件、29日以降32件、不明81件（重複あり）であった。転帰は、回復17件、軽快121件、未回復50件、後遺症あり21件、死亡34件、不明52件（重複あり）であった。また、転帰死亡の症例は表46のとおりであった。

CVSTについて、性別では男性15例（20.8%）、女性54例（75.0%）及び不明3例（4.2%）であり、年齢別では10歳代1例（1.4%）、20歳代12例（16.7%）、30歳代16例（22.2%）、40歳代14例（19.4%）、50歳代12例（16.7%）、60歳代4例（5.6%）、70歳代0例（0.0%）、80歳代2例（2.8%）、90歳代0例（0.0%）、不明11例（15.3%）であった。本剤接種から発現までの日数は、接種後14日以内40件、15～28日3件、29日以降5件、不明31件（重複あり）であった。転帰は、回復2件、軽快8件、未回復34件、死亡15件、不明20件（重複あり）であった。また、転帰死亡の症例は表47のとおりであった。

表 45 DVT 死亡例一覧

年齢	性別	TTO	既往歴	その他の有害事象	報告された国
60歳代	女	10	てんかん	なし	英国
80歳代	女	25	不明	肺塞栓症	英国

TTO: 本剤接種から発現までの日数

表 46 PE 死亡例一覧

年齢	性別	TTO	既往歴	その他の有害事象	報告された国
80 歳代	女	3	COVID-19 免疫	死亡、急性心不全、多臓器機能不全症候群、僧帽弁閉鎖不全症、気胸	英国
70 歳代	女	4	2 型糖尿病、脳血管発作、本態性高血圧症、甲状腺機能低下症	四肢痛、深部静脈血栓症、低血圧、末梢腫脹、呼吸困難、低酸素症	英国
80 歳代	女	不明	心筋梗塞、黄斑変性、胆嚢切除、一過性脳虚血発作、心筋虚血、胃食道逆流性疾患	COVID-19、ウイルス性胃腸炎、咳嗽、発熱	英国
40 歳代	女	不明	不明	播種性血管内凝固	オーストリア
70 歳代	女	4	不明	倦怠感	英国
70 歳代	女	2	肺塞栓症	倦怠感、嗜眠	英国
60 歳代	女	不明	歯肉出血、鼻出血、子宮頸部円錐切除	血小板減少症、大脳静脈洞血栓症、急性心筋梗塞、嘔吐、脳出血、後腹膜出血、横静脈洞血栓症、発熱、頭痛、下痢、腹痛、浮動性めまい、インフルエンザ様疾患、悪心、複視、冷汗	スウェーデン
80 歳代	男	28	血栓症、糖尿病、慢性閉塞性肺疾患、下気道感染、呼吸困難	頭痛	英国
60 歳代	男	6	蜂巣炎	脈拍欠損、深部静脈血栓症、痙攣発作	英国
70 歳代	男	不明	心房細動、虚血性脳卒中、片麻痺、健忘、アルツハイマー型認知症	なし	英国
80 歳代	女	9	関節リウマチ	心停止	英国
90 歳代	女	3	認知症、外傷性肺損傷、運動不能、股関節部骨折、結核、肺結核、消化性潰瘍、骨折内固定、悪液質、薬物過敏症、非タバコ使用者、子宮卵管卵巣摘除、食物アレルギー	突然死、頻脈、呼吸困難、状態悪化	クロアチア
50 歳代	男	15	2 型糖尿病、炎症、慢性副鼻腔炎、神経痛	深部静脈血栓症、心停止	英国
70 歳代	女	12	心筋虚血、転倒、慢性閉塞性肺疾患、甲状腺機能低下症、高脂血症	関節腫脹、転倒	英国
80 歳代	女	不明	不明	深部静脈血栓症	英国
70 歳代	男	22	不明	なし	英国
不明	男	不明	高血圧	血栓症	英国
30 歳代	女	不明	不明	なし	ドイツ
50 歳代	女	11	不明	出血性卒中、失語症、急性冠動脈症候群、播種性血管内凝固、昏睡、片麻痺	イタリア
70 歳代	男	10	不明	狭心症	英国
80 歳代	男	23	肺塞栓症	頭痛、疲労、発熱、悪寒、倦怠感、疲労	英国
不明	男	不明	不明	不快感	英国
60 歳代	女	14	肺塞栓症	なし	英国
70 歳代	男	2	肺塞栓症、慢性腎臓病	呼吸困難	英国
10 歳代	女	不明	肥満	なし	英国
60 歳代	男	3	心拡大、心筋虚血	心筋虚血	英国
70 歳代	男	24	高血圧、認知症、2 型糖尿病	なし	英国
80 歳代	女	2	不明	循環虚脱、胸部不快感、呼吸困難、熱感、死亡、倦怠感	英国
90 歳代	女	不明	認知症、無力症、肺塞栓症	なし	英国
70 歳代	男	23	COVID-19 疑い	COVID-19、悪心	英国
60 歳代	女	不明	大動脈瘤、高血圧、膝関節形成	突然死	英国
70 歳代	女	15	不明	なし	ラトビア
80 歳代	女	15	関節リウマチ、肺異型腺腫様過形成、変形性関節症、肺気腫、閉経後骨粗鬆症、人工心臓弁使用者、甲状腺腫、形質細胞性骨髄腫、本態性高血圧症、医療機器不具合、変形性脊椎症、2 型糖尿病、脊椎圧迫骨折、貧血、慢性心不全	呼吸困難	ラトビア

TTO: 本剤接種から発現までの日数

表 47 CVST 死亡例一覧

年齢	性別	TTO	既往歴	その他の有害事象	報告された国
40 歳代	女	9	喘息、自己免疫性甲状腺炎、椎間板突出	急性呼吸不全、歩行障害、嘔吐、四肢痛、血小板減少症、協調運動異常、痙攣発作、悪寒、頭痛、浮動性めまい、不全片麻痺、発熱	ドイツ
60 歳代	女	不明	歯肉出血、鼻出血、子宮頸部円錐切除	血小板減少症、肺塞栓症、急性心筋梗塞、嘔吐、脳出血、後腹膜出血、発熱、頭痛、下痢、腹痛、浮動性めまい、インフルエンザ様疾患、悪心、複視、冷汗	スウェーデン
不明	女	不明	不明	血小板減少症、播種性血管内凝固、静脈血栓症、動脈血栓症、凝血異常	デンマーク
30 歳代	女	7	不明	脳死、頭蓋内出血、血小板減少症	ドイツ
20 歳代	男	不明	免疫性血小板減少症、ステロイド療法、硬化性胆管炎、自己免疫性肝炎、片頭痛	免疫性血小板減少症、硬膜下血腫、痙攣発作、頭痛、脳死	英国
60 歳代	女	13	裂孔ヘルニア、乳汁分泌抑制、変形性関節症、胃潰瘍、耐糖能障害	脳梗塞、血小板減少症、意識レベルの低下、血栓症、頭痛	英国
40 歳代	女	11	不明	出血性脳梗塞、血小板減少症、脳血腫	ノルウェー
30 歳代	女	7	過敏症	脳浮腫、くも膜下出血、小脳血腫、播種性血管内凝固、血小板減少症	ノルウェー
50 歳代	女	10	不明	脳梗塞、脳出血	イタリア
40 歳代	女	10	不明	呼吸不全、血小板減少症、卒中の出血性変化、血栓性脳卒中、脳浮腫、胃出血、意識レベルの低下、凝固亢進、肺うっ血、点状出血、頭痛、脳圧迫、脳循環不全	ポーランド
40 歳代	女	11	高血圧、クローン病、炎症性腸疾患、子癇前症、高血圧	凝血異常、失語症、血小板数減少、脳出血、視覚の明るさ、幻覚、片麻痺、意識消失、視力障害、羞明、聴覚過敏、血栓症、頭痛、浮動性めまい	英国
不明	男	不明	脳死	血栓性血小板減少性紫斑病、頭痛、脳出血	英国
不明	女	不明	血栓性血小板減少性紫斑病、頭痛、脳出血	静脈出血	英国
60 歳代	女	9	不明	血小板減少症、筋力低下、血腫、嘔吐、浮動性めまい、傾眠	英国

TTO: 本剤接種から発現までの日数

さらに、DVT、PE 及び CVST の国内外における背景発現率について検索した結果を以下に示す。

米国において、DVT の年間発症率は 10 万人あたり 80 例であると考えられる (Chest 2012; 141 Suppl: e419S-e496S)。米国では毎年 20 万人以上が静脈血栓症を発症しており、そのうち 50,000 例が肺塞栓症を合併している。発症率は年齢とともに経時的に増加する (Chest 2016; 149: 315-52)。日本における発症数は、2006 年の厚生労働省血液凝固異常症の研究における短期アンケート調査では年間 14,674 人と推計されており、この発症率は年間 10 万人あたり 12 人となる (肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン (2017 年改訂版))。

英国において、1997～2015 年の間に、464,046 人 (53.9%が女性) が PE と診断されて入院した (Chest 2012; 141 Suppl: e419S-e496S)。PE の年間入院数はこの期間に 2 倍以上となり、PE 発生率は人口 10 万人年あたり 50.2 例から 97.8 例に増加した。PE 発生率はすべての年齢区分で上昇しており、高齢者で増加が最も高かった。日本において、2006 年の発症数は 7,864 人と報告されており (Circ J 2009; 73: 305-9)、人口 100 万人あたり 62 人と推定される。米国における人口 100 万人あたり 500 人前後の発症数と比較すると、2006 年の人口あたりの発症数は米国の約 1/8 である (肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン (2017 年改訂版))。日本人では急性 PTE は男性より女性に多く、60 歳代から 70 歳代にピークを有していることが報告されている (Clin Cardiol 2001; 24: 132-8)。

CVST に限定した発現率に関する報告は認められなかったものの、2011～2017 年にノルウェーの初期急性期病院の入院患者全員を対象として実施されたレトロスペクティブ研究において、年齢別及び性別

の CVT（脳静脈血栓症）の発生率 [95% CI] は、18～49 歳では男性 1.39 [0.73, 2.42] /10 万人年、女性 2.22 [1.34-3.48] /10 万人年であり、50 歳以上では男性 2.35 [1.31-3.92] /10 万人年、女性 1.86 [0.98-3.24] /10 万人年であった（Stroke 2020; 51: 3023-9）。日本における CVST の発症率に関する報告は見つからなかった。

上記の検討の結果から、現時点では新たな注意喚起は不要と考えるが、注目すべき有害事象の 1 つとして引き続き監視、評価を継続する。

機構は、海外製造販売後に報告された血栓性、血栓塞栓性及び神経血管性イベントに関連した欧州当局等における動向は下記のとおりであることを確認した（2021 年 3 月末時点）。

オーストリアにおいて本剤接種後に 2 例の血栓性事象が認められたことを踏まえ、2021 年 3 月 7 日に、オーストリア当局は同国内における本剤の接種を中断することを発表した（<https://www.basg.gv.at/en/market-surveillance/official-announcements/detail/zwischenfaelle-nach-impfung-mit-covid-19-impfstoff-von-astrazeneca>（最終確認日：2021 年 4 月 6 日））。以降、他の欧州諸国でも類似の症例が報告されたことから、各国で本剤の接種を中断することとなった。

EMA の報告²⁸⁾によると、2021 年 3 月 14 日時点で英国及び EU/EEA において約 2,000 万人に本剤が接種された。接種量は、英国において同年 2 月 28 日時点で約 970 万回分、EU/EEA において同年 3 月 11 日時点で 550 万回分超であった。同年 3 月 16 日時点で EudraVigilance において検索された本剤接種後に認められた血栓塞栓性イベントは 469 件（うち 276 件が英国からの報告）であり、重篤は 436 件（93%）で 59 例（13%）が転帰死亡であった。これらの多く（63%）は女性であり、平均年齢は 60 歳であった。本事象の発現数は一般集団において推定される発現数よりも少なく、本剤接種と血栓塞栓性イベントのリスク上昇の関連性を示唆する十分なエビデンスはなかった。ただし、それらの中には非常にまれな事象のシグナルも検出されており、7 件の DIC、18 件の CVST（脳静脈血栓症及び脳血栓症を含む）が報告された。うち DIC の 4 件及び CVST の 6 件は転帰が死亡であった。多くは 55 歳以下の女性で認められたが、本剤を接種された母集団の偏りを反映している可能性がある。また、多くは本剤接種から 14 日以内に認められた。これらの事象は非常にまれであり、ワクチンを接種しなかった場合の自然発生率と比較することは困難であるものの、COVID-19 流行前のデータに基づく、14 日以内に本剤接種を受けた 50 歳未満の者から 3 月 16 日までに英国及び EEA で報告されると推定された DIC の症例数は約 2 件（実際は 5 件）であり、同様に推定された CVST の症例数は約 3.3 件（実際は 13 件）であった。なお、CVST については、EudraVigilance での調査のデータロック後に、EU/EEA 諸国からさらに 8 例の報告があったが、これらについて十分な情報は得られていない。

EMA は以上の検討を踏まえ、同年 3 月 18 日に、予備的な評価の結果、本剤が血栓性イベント全体のリスクを上昇させることは示唆されず、本剤接種のベネフィットは有害事象のリスクを依然として上回ると発表した（<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>（最終確認日：2021 年 4 月 6 日））。一方で、EMA は、本剤接種と、CVST を含む非常にまれな、血小板減少症を伴う血栓性イベントとの関連性は否定できず、さらなる評価が必要とした。医療従事者に対しては、息切れ、胸痛、下肢の腫脹、持続性の腹痛、激しい又は持続

28) EMA, Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) – COVID-19 Vaccine AstraZeneca (Other viral vaccines) (https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant-covid_en.pdf（最終確認日：2021 年 4 月 6 日））

性の頭痛、若しくは霧視が本剤接種後に認められた場合や、本剤接種数日後に接種部位を越えて挫傷（点状出血）が認められた場合は、直ちに受診するよう被接種者に指導する旨が注意喚起されている。

同年4月7日時点で、ほとんどのEU諸国は本剤の接種を再開しているが、一部の国では本剤接種の年齢制限を設け、一部の国は中断の継続を公表している。

機構は、以下のように判断した。

血栓性、血栓塞栓性及び神経血管性イベントについて、本剤との因果関係は現時点では不明であるものの、臨床試験及び海外製造販売後において本剤接種後に血栓性、血栓塞栓性及び神経血管性イベントが複数発現していること並びに発現した事象の重篤性を踏まえ、本剤の製造販売後の安全性検討事項として設定した上で、製造販売後に発現状況について調査する必要があると考える。また、海外製造販売後に報告されているこれらの事象の中にはCVST等のまれな事象もあり、これらの多くは非高齢者で認められていることも踏まえ、本剤接種後に血栓性、血栓塞栓性及び神経血管性イベントの発現が報告されていること、これらの血栓性イベントの内容、発現が認められている年齢層、発現時期（多くは本剤接種から14日以内）、初期症状等について、添付文書及び資料等において情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

7.R.3.3 特殊な集団における安全性について

基礎疾患を有する人、高齢者及び妊婦における安全性について、以下のとおり検討を行った。

7.R.3.3.1 基礎疾患を有する人における安全性

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における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ている。

併合解析に用いた4つの臨床試験のベースライン時において、COVID-19の悪化、合併症の発現及び死亡の危険因子として、事前に設定した基礎疾患及び背景を有する被験者の情報を収集した。これらの基礎疾患には、心血管疾患（高血圧及びその他の心血管疾患を含む）、呼吸器疾患、2型糖尿病、及びBMI 30 kg/m²以上が含まれる。3分の1を超える被験者（本剤群 36.5%、対照群 36.7%）がベースライン時にCOVID-19のリスク因子と考えられる基礎疾患を有していた。その主な内訳は、肥満（54.5%）、高血圧（25.5%）及び喘息（18.8%）であった。

ベースライン時に基礎疾患を有さない被験者と比較して、基礎疾患を有する被験者で、特定有害事象及び非特定有害事象の発現割合及び重症度は類似していた。なお、基礎疾患として、悪性腫瘍、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎疾患又は固形臓器移植による免疫不全状態を有する被験者における本剤の安全性に関するデータは得られていないものの、安全性が一般集団と異なることを示唆するエビデンスは得られていない。

重度又はコントロール不良の基礎疾患を有する患者及び重度の免疫不全の患者における安全性情報は不足しており、安全性が一般集団と異なる可能性は否定できないことから、RMPの重要な不足情報に設定し、製造販売後の使用実態下において情報を収集し、追加の安全対策の要否を検討する。

機構は、申請者の説明を了承した。ただし、臨床試験に組み入れられた基礎疾患を有する被験者は比較的安定した状態であった一方、製造販売後には様々な状態の基礎疾患を有する人への接種が想定され

ることから、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、情報収集及び評価を継続する必要がある。

7.R.3.3.2 高齢者における安全性について

高齢者における安全性について、申請者は以下のように説明している。

併合解析及び国内 D8111C00002 試験の結果、本剤の安全性プロファイルは高齢者と若年成人で概ね同様であり、高齢者の方が有害事象の発現頻度が低かった（7.R.3.1.3 項参照）。

なお、併合解析に用いた 4 試験の全被験者数のうち、65 歳以上が全体の 9.4%、70 歳以上が 6.4%と、高齢者の割合が少ないこと、及び高齢者は追跡期間が他の集団より短いことから、海外使用許可取得後の安全性情報についても検討を行った。

海外での使用許可後又は製造販売後の自発報告（報告期間：2021/1/1～2021/2/28）に基づくと、海外での承認後、高齢者において自発報告として有害事象が 14,303 件報告されており、主な副反応は表 48 のとおりである。多くの報告は一般の被接種者から報告されたものであり、医学的確認がなされていないこと、重篤性の定義も医学的確認がなされたものとは異なる可能性があること、及び高齢者の多くは既存疾患を有していることも考慮すると、臨床試験において報告された安全性プロファイルと異なる傾向は認められていない。

以上より、高齢者において非高齢者と比較して新たに安全性の懸念は認められておらず、現時点で高齢者において特定された注意を要する事象はないと考える。

表 48 海外製造販売後に 65 歳以上の高齢者で 50 件以上報告された副反応 (PT)
(期間：2021 年 1 月 1 日～2021 年 2 月 28 日)

SOC	PT (MedDRA/J Ver.23.1)	件数	重篤例数
心臓障害	動悸	73	61
胃腸障害	腹痛	82	70
	上腹部痛	77	63
	下痢	256	204
	悪心	785	714
	嘔吐	378	322
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	126	115
	胸痛	52	45
	悪寒	1067	935
	死亡	132	131
	疲労	965	838
	冷感	167	147
	疾患	103	97
	インフルエンザ様疾患	232	197
	倦怠感	404	348
	痒痛	169	144
	発熱	1200	1014
感染症および寄生虫症	インフルエンザ	190	167
傷害、中毒および処置合併症	注射に伴う反応	55	47
代謝および栄養障害	食欲減退	161	149
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	413	372
	背部痛	74	64
	筋肉痛	423	379
	四肢痛	236	180
神経系障害	浮動性めまい	341	298
	頭痛	1691	1465
	嗜眠	112	95
	錯感覚	62	53
	失神	71	62
	振戦	403	361
精神障害	錯乱状態	79	67
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	54	46
	呼吸困難	100	80
	口腔咽頭痛	51	41
皮膚および皮下組織障害	多汗症	153	134
	そう痒症	66	47
	発疹	82	40

機構は、臨床試験における安全性の結果から、65 歳以上の高齢者では局所及び全身の特定有害事象の重症度及び発現割合、非特定有害事象の発現割合は、18～64 歳と比較して低く、発現した有害事象は類似していることから、18～64 歳と比較して 65 歳以上においてさらなる注意喚起を要する事項はないと判断した。

7.R.3.3.3 妊婦における安全性について

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。

併合解析に含まれた海外 4 試験では、妊娠中、授乳中又は妊娠を希望する女性は除外し、妊娠可能な女性は有効性の高い避妊法を継続して使用することを必須とした。併合解析の主要解析 (DCO2) 時点では、妊娠が 40 例 (本剤群 24 例、対照群 16 例) に認められた。妊娠中絶は本剤群 4 例及び対照群 3 例、自然流産は本剤群 4 例及び対照群 3 例に認められた。妊娠中の女性での本剤接種、本剤接種後に妊娠した女性及び授乳中の女性における本剤接種のデータは限られているが、すべての妊娠について、転帰が確認されるまで追跡調査を実施する予定である。なお、本剤の生殖発生毒性試験において特段の懸念は認められていない (5.5 項参照)。

海外での使用許可後又は製造販売後の自発報告（報告期間：2021年1月1日～2021年2月28日）において152件の有害事象が報告されており、特段の懸念は認められていない。妊婦において2件以上報告された有害事象は表49のとおりであった。授乳婦における報告は確認されていない。

表49 海外製造販売後に妊婦において2件以上報告された有害事象
(期間：2021年1月1日～2021年2月28日)

SOC	PT (MedDRA/J Ver. 23.1)	件数	重篤例数
胃腸障害	悪心	13	10
一般・全身障害および投与部位の状態	医薬品副作用	2	0
	悪寒	10	7
	疲労	7	5
	倦怠感	4	4
	疼痛	2	1
	発熱	17	10
傷害、中毒および処置合併症	妊娠時の母体の曝露	13	10
筋骨格および結合組織障害	関節痛	4	3
	筋肉痛	9	6
神経系障害	頭痛	14	11
	錯感覚	2	2
	振戦	3	3
妊娠、産褥および周産期の状態	自然流産	2	2
	妊娠	2	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	2	2
皮膚および皮下組織障害	多汗症	4	3
	寝汗	2	2
	発疹	3	2

なお、本邦において、妊婦又は授乳婦を対象とした試験及び製造販売後の調査は予定していないが、今後欧州における製造販売後臨床試験で検討する予定である。また、製造販売後に妊婦又は授乳婦からの有害事象報告を入手した場合は、通常的安全性監視活動として出産の転帰を含む追跡調査を行う予定である。

機構は、妊婦及び授乳婦は本申請で提出された臨床試験からは除外され、これまでの使用経験は少なく安全性情報は限られるため、重要な不足情報として設定して製造販売後に情報収集する必要があると考える。臨床試験で本剤が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.3.4 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。

本剤の初回接種及び2回目接種後のTh1に偏ったCD4反応、IgG1/IgG3抗体の生成、及び中和抗体の誘導を総合的に考えると(7.R.2.2.1.2②項参照)、本剤のVAEDリスクは非常に低いと推測される。

本剤の臨床試験では、注目すべき有害事象(11.4項表61参照)として、ワクチン接種に関連する呼吸器疾患の増悪(VAERD)を含むワクチン接種に関連する疾患増悪(VAED)を設定し、情報を収集した。VAERD/VAEDは、長期間の発熱が持続する呼吸器疾患、並びに領域が拡大する肺浸潤影、気管支間質性肺炎、壊死性細気管支炎等で特徴づけられる疾患の重症度及び病理学的変化の多様な臨床症状と定義した(J Gen Virol 2016; 97: 1489-99)。VAEDの情報収集にあたり、治験担当医師は、COVID-19に関するエピソード、特にICU入室情報、酸素飽和度、呼吸数及びバイタルサイン等の臨床検査値、酸素療法の要否、人工呼吸器の要否、画像及び血液検査の結果等を収集するよう指示されていた。

併合解析の全接種安全性解析対象集団において、主要解析（DCO2）時点で、COVID-19の有害事象に関連する基本語（COVID-19、COVID-19肺炎、COVID-19の疑い）の発現例数は、本剤15例（0.1%）は対照群36例（0.3%）と比較して数値的に少なかった。また、COVID-19の重篤な有害事象の発現例数は、本剤群2例、対照群21例（COVID-19が17例、COVID-19肺炎が4例）であった。

また、VAERDを含めたVAEDは、注目すべき有害事象（11.4項表61参照）として海外での使用許可後又は製造販売後に監視している。海外での使用許可後又は製造販売後の自発報告（報告期間：2021/1/1～2021/2/28）に基づく、VAERDを含むVAEDの自発報告は43例43件であり、このうち高齢者の報告は28例、重篤は39例であった。内訳は、肺炎31件、肺臓炎3件、COVID-19肺炎2件、凝血異常2件、多臓器機能不全症候群2件、心原性ショック1件、呼吸不全1件及び肺出血1件であった。18/43例の転帰は死亡であった。8/43例はCOVID-19検査陽性（初回接種後2～26日）で、死亡は4例であり死因はCOVID-19肺炎／肺臓炎と報告された。ワクチン接種に関連するCOVID-19検査のタイミングやVAED／VAERDの評価に必要な検査に関する情報が限られていたものの、評価を行った結果、これらの報告例はVAED又はVAERDの兆候を示唆するものではないと考えられた。

現時点では、本剤とVAED／VAERDの関連性は示唆されていないため、注意喚起は不要と考える。しかしながら、本剤接種によりVAERDを含むVAEDが発現する理論上の懸念があるため、RMPにおいて重要な潜在的リスクに設定する。

機構は、申請者の説明を了承した。ただし、本剤の疾患増強リスクについては、製造販売後に引き続き国内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.3.5 海外における使用許可後又は製造販売後の安全性情報について

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

2021年3月27日時点で、本剤は78カ国及びWHOにおいて条件付販売承認を取得又は緊急供給の承認を取得している。同年2月28日までに116,952,960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、英国10.8%、EU9.5%、北米*0.4%、その他（韓国、オーストラリア、タイ、ベトナム、インド*等）79.3%であった（*は申請者のライセンスパートナーであるSerum Institute of Indiaの製剤）。

海外での使用許可後又は製造販売後の自発報告（報告期間：2021年1月1日～2021年2月28日）において、自発報告として収集された有害事象は、53,023件（既知42,320件、未知10,703件）であり、このうち死亡は374件、重篤な有害事象は41,121件（既知32,652件、未知8,469件）であった。これらのうち注目すべき有害事象については、7.R.3.2項のとおりであった。また、高齢者、妊婦及び小児における有害事象については、それぞれ7.R.3.3.2、7.R.3.3.3及び7.R.4.2.5項のとおりであった。なお、事象の新規性は最新のCCDS（20██年██月██日改訂）に基づき判断した。

5件以上報告された死亡の内訳は表50のとおりであった。死亡例では125/236例が80歳以上の高齢者であった。また、死亡例の背景として、認知症、フレイル、慢性閉塞性肺疾患、進行性悪性腫瘍、脳血管障害、糖尿病、虚血性心疾患、心不全、心房細動、てんかん、慢性腎疾患及び高血圧が重要な併存疾患又は状態として報告された。これらの被接種者の大部分は英国の高齢者又は併存疾患等のある者で

あった。現時点で、製造販売後の安全性情報から、死亡例について懸念のある特定のパターンや特定の事象の集積は認められていないと考える。

海外における使用許可後又は製造販売後に得られた情報から本剤のベネフィット・リスクプロファイルは変わらず良好であると考ええる。

表 50 海外製造販売後に 5 件以上報告された死亡の内訳
(期間：2021 年 1 月 1 日～2021 年 2 月 28 日)

SOC	PT (MedDRA/J Ver.23.1)	件数
心臓障害	心停止	17
	心筋梗塞	13
胃腸障害	嘔吐	5
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	5
	死亡	150
	倦怠感	8
	発熱	6
	突然死	7
感染症および寄生虫症	COVID-19	13
	肺炎	10
神経系障害	脳血管発作	7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	8
	誤嚥性肺炎	5

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。なお、注目すべき有害事象については、7.R.3.2 項、高齢者、妊婦及び小児における有害事象については、それぞれ 7.R.3.3.2、7.R.3.3.3 及び 7.R.4.2.5 項のとおりである。

7.R.4 臨床的位置付け及び特殊な集団に対する接種について

7.R.4.1 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 4 月 6 日時点で、本邦での SARS-CoV-2 の感染者数の累計は 485,085 例、死亡者数は 9,246 例である (https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_17903.html (最終確認日 2021 年 4 月 6 日))。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 (<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000716059.pdf> (最終確認日：2021 年 4 月 6 日))。

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 (<https://www.who.int/publications/i/item/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations> (最終確認日：2021 年 4 月 6 日))。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 4.2 版) (<https://www.mhlw.go.jp/content/000742297.pdf> (最終確認日：2021 年 4 月 6 日)))。

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 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 4.2 版)) 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)。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に係るワクチンの接種について（令和 3 年 2 月 9 日内閣官房厚生労働省）」（https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/bunkakai/wakuchin_sesyuu.pdf（最終確認日：2021 年 4 月 6 日））によると、「新型コロナウイルス感染症の発症を予防し、死亡者や重症者の発生をできる限り減らし、結果として新型コロナウイルス感染症のまん延の防止を図る」ことがワクチン接種の目的とされている。本邦では、2021 年 2 月 14 日に COVID-19 の予防を目的とする感染症予防ワクチンとしてコミナティ筋注（ファイザー株式会社）が「SARS-CoV-2 による感染症の予防」の効能・効果で承認されているものの、SARS-CoV-2 感染の規模、持続的で急速な感染拡大、世界的な大流行による医療及び社会経済への影響の大きさ、並びに世界規模のワクチン接種に伴う供給量の課題から、複数種類のワクチンの迅速な供給が求められている。

本剤について、海外併合解析の結果から COVID-19 の発症予防効果が示され、国内 D8111C00002 試験で併合解析と同程度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ものと期待される。

また、本剤は 2～8℃で冷蔵保管する製剤であることから、基本的に日本で使用されている季節性インフルエンザワクチン等の一般的な感染症予防ワクチンの取扱いと同様に冷蔵庫保存が可能であり、流通、配送及び保管において一般的な感染症予防ワクチンを超える特別な対応は不要である。したがって、広域に多くのワクチン接種会場で接種が可能で、接種に関わる関係者の負担を軽減できるため、本剤は COVID-19 の流行下においてワクチン接種を広く促進することに貢献すると考えられる。

以上を踏まえ、本邦において、COVID-19 に対する予防ワクチンとして、本剤を医療現場に提供する意義はあるものとする。

7.R.4.2 特殊な集団に対する接種について

本剤の製造販売後には、臨床試験で組み入れられなかった様々な状態又は背景を有する人に接種されることが想定されるため、機構は以下のとおり特殊な集団に対する接種について検討を行った。

7.R.4.2.1 基礎疾患を有する人

本邦において優先接種対象とされる基礎疾患及び背景として、悪性腫瘍、慢性呼吸器疾患、慢性腎臓病、2 型糖尿病、高血圧、BMI 30 kg/m² の肥満、免疫の機能が低下した状態等が挙げられている（https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/bunkakai/wakuchin_sesyuu.pdf（最終確認日：2021 年 4 月 6 日））。申請者は、これらの基礎疾患及び背景を有する者に対する本剤の接種について、以下のように説明している。

本邦において優先接種対象とされる基礎疾患及び背景を有する者に、本剤を接種した際の有効性及び安全性に関する臨床試験データはほとんど得られていない。本剤の一部の臨床試験では、ベースライン時に基礎疾患及び背景（心血管疾患（高血圧及びその他の心血管疾患を含む）、呼吸器疾患、2 型糖尿病及び BMI ≥ 30 kg/m²）を有する者を組み入れており、これらの集団における有効性は全体集団で認めら

れた感染予防効果と同等で、安全性プロファイルも類似していた（7.R.2.2.1.1 項及び 7.R.3.3.1 項参照）。ただし、臨床試験では重度の疾患を有する被験者を除外したため、悪性腫瘍、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎疾患又は固形臓器移植による免疫不全状態を有する被験者等、重度の疾患を有する集団におけるベネフィット・リスクプロファイルは確認されていない。

また、本剤の臨床試験では除外された免疫不全状態の者では、一般にワクチンで予防可能な疾患の罹患率、及びその疾患による死亡のリスクが高い。一方、重度の免疫不全を有する者においては、免疫系が十分な反応を示さず、ワクチンの効果は減弱すると考えられる。免疫抑制薬の投与を受けた者を含め、免疫応答に障害を有する者において、免疫系に異常のない者と同じ免疫反応が本剤接種により誘発されるか否かは未知であり、本剤の安全性について得られているデータは限られているものの、現在のところ本剤の安全性プロファイルが一般集団と異なるというエビデンスは得られていない。

これらの者に本剤を接種した際の安全性については、製造販売後にも引き続き調査、情報収集を行う。なお、COV002 試験及び COV005 試験では、医学的に安定している HIV 陽性者を対象とし、免疫原性及び安全性を検討しており、この結果は得られ次第提出する予定である。

機構は、以下のように判断した。

本邦において優先接種の対象とされる基礎疾患等を有する者に本剤を接種したときの有効性及び安全性について、今回申請された臨床データパッケージに含まれる臨床試験成績から得られるデータは限られている（7.R.2.2.1.1 項及び 7.R.3.3.1 項参照）。一方で、これらの基礎疾患等は COVID-19 重症化のリスク因子とされ（新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き（第 4.2 版））、これらの基礎疾患等を有する者では COVID-19 の予防が重要であることから、本剤の必要性は高いと考えられる。個々の患者の状況又は状態を踏まえ、接種するベネフィットが本剤のリスクを上回ると判断された場合に本剤は接種されるものと想定される。したがって、製造販売後の調査又は観察研究、現在実施中の臨床試験における HIV 陽性者における情報等から、基礎疾患等を有する人に対する本剤接種について新たな知見が得られた場合には、速やかに情報提供する必要がある。

7.R.4.2.2 高齢者

申請者は、高齢者に対する本剤接種について、以下のように説明している。

2021 年 3 月 27 日時点で、本剤は 70 カ国以上で承認されており、すべての国で 65 歳以上の高齢者を含む 18 歳以上の者における COVID-19 の予防を適応として承認されている。また、WHO から 65 歳以上の高齢者を含めた 18 歳以上の成人における COVID-19 の予防のための能動免疫獲得を目的とした緊急使用許可を受けている。なお、米国では、65 歳以上の高齢者を含む大規模（30,000 例以上）の臨床試験が実施中であり、被験者の 23 %以上が 65 歳以上である。

7.R.2.2.3 項及び 7.R.3.3.2 項で検討したとおり、併合解析及び国内 D8111C00002 試験の有効性及び安全性データ及び海外製造販売後の安全性情報から、本剤は高齢者においても有効性が期待でき、安全性についても忍容可能である。高齢者は COVID-19 の重症化リスクが特に高い集団であり、現在の COVID-19 の緊急事態において、本剤は高齢者の COVID-19 罹患リスクを低減するという公衆衛生上の目的を十分に果たすものとする。

機構は、以下のように判断した。

7.R.2.2.3 項における検討のとおり、本剤は高齢者にも有効性は期待できる。また、7.R.3.3.2 項における検討のとおり、高齢者での安全性プロファイルは他の集団と大きな差はなく、有害事象の発現割合は低く、非高齢者と比較して高齢者でさらなる注意喚起が必要な事象はないと考える。また、65歳以上の高齢者は COVID-19 重症化のリスク因子とされ(新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き(第 4.2 版))、本邦における優先接種対象であり、COVID-19 の予防が重要であることから、本剤の必要性は高いと考えられる。

7.R.4.2.3 妊婦及び授乳婦

妊婦及び授乳婦は本剤の臨床試験では対象から除外されていた。臨床試験実施中の妊娠及び妊婦における安全性については、7.R.3.3.3 項に記載したとおりである。

申請者は、妊婦及び授乳婦に対する本剤接種について、以下のように説明している。

妊婦に本剤を接種したときのデータは限られているため、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性には母体及び胎児の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のみ接種すること」と注意喚起を行う。本剤の生殖発生毒性試験において特段の懸念は認められていないことから(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。また、授乳婦に本剤を接種したときのデータはないことを踏まえ、「予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること」と注意喚起を行う。

機構は、7.R.3.3.3 項での検討も踏まえ、申請者の説明を了承した。

7.R.4.2.4 既感染者を含む抗体陽性者

申請者は、以下のように説明している。

併合解析の結果では、有効性解析血清反応陽性部分集団における 2 回目接種後 15 日以降の COVID-19 の発症数は、SDSD+LSDSD 部分集団では本剤群 0/264 例、対照群 3/284 例、SDSD 部分集団では本剤群 0/246 例、対照群 2/271 例であった。安全性について、ベースライン時に血清反応陽性であった被験者(本剤群 366 例、対照群 387 例)は限られるが、ベースライン時の血清状態別の部分集団間で、副反応の発現プロファイル、並びに非特定有害事象のプロファイル及び重症度について、臨床的に意味のある差は認められなかった。また、ベースラインの血清状態により、本剤群と対照群の間で重篤な有害事象又は注目すべき有害事象の発現割合について、臨床的に意味のある不均衡は認められなかった。

併合解析の主要解析(DCO2)の結果、血清反応陽性集団の被験者は、接種前の時点で高いレベルの液性免疫を有していたが、本剤接種後に中和抗体価の大幅な誘導が認められた(表 51)。

表 51 併合解析における SARS-CoV-2 に対する中和抗体価（シュードウイルスを用いた中和抗体分析法）
（免疫原性解析対象集団、DCO2）

ベースラインの血清状態	測定時期	SDSD+LDSD		SDSD	
		本剤群	対照群	本剤群	
陰性	初回接種後 28日	N	2122	1569	1746
		n/N _{sub}	801/2079	684/1536	652/1706
		GMT	60.081	20.817	61.266
	[両側 95%CI]	[54.91, 65.74]	[20.25, 21.39]	[55.46, 67.68]	
	2回目接種後 28日	n/N _{sub}	834/2079	683/1536	676/1706
		GMT	180.881	21.721	174.773
[両側 95%CI]		[167.07, 195.83]	[20.93, 22.55]	[159.73, 191.23]	
陽性	初回接種後 28日	n/N _{sub}	26/43	25/33	25/40
		GMT	1484.921	122.801	1473.330
		[両側 95%CI]	[959.00, 2299.27]	[72.66, 207.54]	[934.07, 2323.93]
	2回目接種後 28日	n/N _{sub}	26/43	21/33	25/40
		GMT	1004.487	124.464	1026.915
		[両側 95%CI]	[648.43, 1556.05]	[69.87, 221.73]	[652.15, 1617.04]

N=各サブグループの例数、n=評価例数

SARS-CoV-2 感染割合が上昇していること及び血清疫学調査で高リスク集団（医療従事者及び都市居住者等）の 16%超が SARS-CoV-2 に対する血清反応陽性であることに加え、この割合は大規模なワクチン接種が実施されるまで上昇し続けると予想されることを考慮すると（JAMA 2020; 9: 893-5）、既に SARS-CoV-2 に対する高い抗体価を有する被接種者においても本剤接種による免疫反応の誘導が可能であることは重要な所見である。

なお、本剤の 2 回接種による免疫原性の増強が示されていることから、併合解析の対象となった 4 試験においては、初回接種後に SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に認められた被験者についても、2 回目接種による免疫学的な潜在利益を担保するため 2 回目接種の対象から除外しなかった。各試験の規定では、被験者が 2 回目接種の前に COVID-19 を発症した場合又は無症候性で SARS-CoV-2 感染の検査で陽性である場合であっても、一定の期間を経た上で、この被験者は割り当てられた治験薬の 2 回目接種を受けることが可能とされた。併合解析において、ベースラインで血清反応陰性であり、ウイルス学的に確定された COVID-19 の後に治験薬の 2 回目接種を受けた被験者の数は、全体の 1%未満（本剤群 89/11,319 例、対照群 102/11,291 例）であり、そのうち、2 回目接種以降に SARS-CoV-2 の再感染が認められた症例はいなかった。

機構は、ベースラインの血清陽性の被験者集団において陰性の被験者集団と比較して安全性上の懸念は認められていないこと、及び実際に本剤が接種される際には接種前に血清陰性を確認する運用は現実的ではないことから、既感染者を含む抗体陽性者を接種対象から除外する必要はないと考える。

7.R.4.2.5 小児

本申請の臨床データパッケージには小児を対象とした臨床試験成績は含まれていない。これまでの海外での小児への本剤接種状況について、申請者は以下のように説明している。

本剤は、いずれの国でも小児適応の承認は取得しておらず、海外製造販売後における小児接種者数は不明である。しかしながら、海外製造販売後に 18 歳未満の小児において自発報告として有害事象が 534 件報告されており、これらは適応外使用であると考えられ、報告された主な副反応は、成人で報告されたものと一致していた。5 件以上報告された副反応は表 52 のとおりであった。

表 52 海外製造販売後に 18 歳未満の小児において 5 件以上報告された副反応 (PT)
(期間: 2021 年 1 月 1 日~2021 年 2 月 28 日)

SOC	PT (MedDRA/J Ver.23.1)	件数	重篤例数
胃腸障害	上腹部痛	5	5
	下痢	16	8
	悪心	27	16
	嘔吐	9	5
一般・全身障害および投与部位の状態	医薬品副作用	6	3
	悪寒	48	32
	疲労	29	15
	疾患	6	4
	インフルエンザ様疾患	10	6
	倦怠感	9	3
	疼痛	12	6
	発熱	59	24
	感染症および寄生虫症	インフルエンザ	5
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	13	7
	筋肉痛	16	11
	四肢痛	10	3
神経系障害	浮動性めまい	13	8
	頭痛	67	35
	錯感覚	7	3
	振戦	10	5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	6	1
	呼吸困難	8	3
皮膚および皮下組織障害	多汗症	10	4
血管障害	末梢冷感	5	3

現在グローバルでは、0~18 歳の小児を対象に 20 年 月に試験への組入れを開始することを目標として開発を進めており、本邦においても成人での用法・用量が確定次第本剤の小児開発について検討を開始する予定である。なお、オックスフォード大学は、6~18 歳の小児を対象に本剤を接種した際の安全性と免疫応答を評価する臨床試験を開始している。

機構は、以下のように判断した。

本邦における SARS-CoV-2 の小児での感染状況について、日本小児科学会及び日本川崎病学会によると、COVID-19 は比較的軽症で、多くの場合は治療を必要としないものであり、2021 年 2 月 23 日時点で、国内において 10 歳未満の小児は約 1 万人、10 歳代の小児は約 2 万人が COVID-19 に罹患しているが死亡例の報告はないこと、及び少数ながら重症化した小児も認められるもののいずれも治療によって回復したことが報告されている(「新型コロナウイルス感染症の小児重症例について」日本小児科学会、日本川崎病学会、http://www.jpeds.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=129 (最終確認日: 2021 年 4 月 6 日))。18 歳未満の小児に本剤を接種したときの有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られておらず、現時点では積極的に本剤の接種を推奨すべき対象ではないと考える。一方で、上記のとおり少数ながら重症化する小児も認められることから、小児を対象とした臨床試験を実施し、小児に対する本剤の有効性及び安全性について検討することは重要であると考えます。

7.R.4.2.6 過去に本剤を含むアデノウイルスベクター製剤(ワクチン、遺伝子治療用製品等)を使用した者

① 本剤 2 回目接種時の抗 ChAdOx1 ベクター免疫が SARS-CoV-2 抗原に対する免疫に及ぼす影響について

申請者は、以下のように説明した。

COV001 試験において、本剤を 4 週間の接種間隔で 2 回接種された被接種者（10 例）の抗 ChAdOx1 ベクター中和抗体価の中央値 [範囲] は、初回接種後 28 日目で 506 [321, 1246]、2 回目接種後 28 日目で 432 [181, 622] であり、2 回目接種後に抗 ChAdOx1 ベクター中和抗体価の増加は認められなかった。また、2 回目接種後 28 日目の抗 ChAdOx1 ベクター中和抗体価と抗 S タンパク質抗体価又は S タンパク質特異的 T 細胞応答の相関性を解析した結果、2 回目接種後の SARS-CoV-2 抗原に対する免疫応答は抗 ChAdOx1 ベクター免疫による影響をほとんど受けないことが示唆された。なお、今後、併合解析の免疫原性解析対象集団においても抗 ChAdOx1 ベクター中和抗体の分析が行われる計画である。

② 過去に本剤以外のアデノウイルスベクター製剤（ワクチン、遺伝子治療用製品等）を使用した者に本剤を接種した場合の有効性及び安全性について

申請者は、以下のように説明した。

本剤の臨床データパッケージに含まれた試験のうち COV002 試験以外の臨床試験では、過去にアデノウイルスベクターワクチンの接種を受けたことがある被験者を除外し、併合解析においても過去に ChAdOx1 ベクターワクチンを接種したことがある群の被験者（COV002 試験の 11 群）は除外した。したがって、併合解析の成績からは、過去に他の ChAdOx1 ベクターワクチン又は他のアデノウイルスベクター製剤を接種したことがある被験者に本剤を接種した場合の有効性及び安全性は不明である。

一方、COV002 試験では、過去に本剤以外の ChAdOx1 ベクターワクチンを接種したことがある被験者に特化したコホート（11 群）を設定することにより、SARS-CoV-2 抗原に対する免疫応答への抗 ChAdOx1 ベクター免疫が及ぼす影響を評価している。11 群の被験者及び過去に ChAdOx1 ベクターワクチンの接種歴のない 18～55 歳の被験者における本剤初回接種後 28 日目の抗 S タンパク質抗体価（GMT [95% CI]）は、それぞれ 132.1 [54.55, 319.9] 及び 214.10 [156.26, 293.36] であり、11 群の被験者の抗 S タンパク質抗体価がわずかに低かった。しかしながら 4 週間の接種間隔で本剤 2 回目接種後 28 日目の抗 S タンパク質抗体価（GMT [95% CI]）は、それぞれ 679.5 [399.4, 1156] 及び 627.88 [475.82, 828.53] であり、被験者の間で類似していた。

以上のことから、本剤を 2 回接種する場合、既存の抗 ChAdOx1 ベクター免疫による影響はほとんど受けないことが示唆された。したがって、過去に本剤以外の ChAdOx1 ベクターワクチンを接種したことのある者への本剤接種は可能と考える。

機構は、以下のように判断した。

申請者の説明に加え、免疫原性解析対象集団において SARS-CoV-2 に対する中和抗体価が 2 回目接種後に増加してブースター効果が認められていることも踏まえると（7.R.2.2.1.2 参照）、2 回目接種後の S タンパク質に対する免疫応答への抗 ChAdOx1 ベクター免疫が及ぼす影響は限定的であると考えられる。ただし、抗 ChAdOx1 ベクター免疫が本剤の有効性、免疫原性及び安全性に及ぼす影響に関する情報は限られること、また、過去に本剤以外のアデノウイルスベクター製剤を使用した者に対する本剤の接種経験はほとんどないことを踏まえると、製造販売後にも引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、追加の注意喚起の要否を検討する等、適切に対応する必要がある。

7.R.5 効能・効果について

申請時の効能・効果は、「SARS-CoV-2 による感染症の予防」とされていた。

機構は、併合解析の結果、本剤の COVID-19 に対する発症予防効果が示され、国内 D8111C00002 試験の結果、併合解析と同程度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（7.R.2 参照）、安全性について本剤は忍容可能と判断した（7.R.3 参照）。したがって、「新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方」の記載、既承認の SARS-CoV-2 ワクチン及び他の感染症予防ワクチンの効能・効果等を踏まえると、本剤の効能・効果は、申請時の効能・効果のとおり、「SARS-CoV-2 による感染症の予防」と設定することが適切と判断した。

7.R.6 用法・用量について

申請時の用法・用量は、「通常、成人には、0.5 mL を 4～12 週間の間隔をおいて 2 回筋肉内に接種する。」とされていた。

機構は、以下の検討の結果、本剤の用法及び用量は「1 回 0.5 mL を 4～12 週間の間隔をおいて 2 回筋肉内に接種する。」とすることが適切と判断した。また、用法及び用量に関連する注意において、「本剤について最大の効果を得るためには 8 週以上の間隔をおいて接種することが望ましい。」と注意喚起することが適切と判断した。

本剤の用法・用量については、専門協議での議論及び現在実施中の米国 D8110C00001 試験の速報結果も踏まえて、最終的に判断したい。

7.R.6.1 用量及び接種回数について

本剤の用量及び接種回数の設定について、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、異なる導入遺伝子を発現する ChAdOx1 ベクターワクチン及び他の類似のアデノウイルスベクター（ChAd63 ベクター等）ワクチンの臨床経験における以下のような結果に基づいて用法・用量を選択した。

- 関連ベータコロナウイルスである MERS-CoV の完全長スパイクタンパク質を発現する ChAdOx1 ベクターワクチンを用いた第 I 相試験では、3 用量（ 5×10^9 vp、 2.5×10^{10} vp 及び 5×10^{10} vp）の評価が実施され、いずれの用量でも 1 回接種後の忍容性は良好であり、すべての接種群で IgG 反応は増強され、接種後約 28 日に最高値に達した（Lancet Infect Dis 2020; 20: 816-26）。 5×10^{10} vp の用量では中和抗体が増加したが、より低用量ではベースラインからの明らかな増加は認められなかった。
- 同じプラットフォーム技術を用いた異なる導入遺伝子を発現する ChAdOx1 ベクターワクチンにおけるデータから、 5×10^{10} vp の用量の免疫原性が高いことが示された（PloS One 2012; 7: e40385、Vaccine 2009; 27: 3501-4 等）。
- 接種回数について、初回接種後に異種ワクチンを追加接種することによりアデノウイルスベクターに対する免疫反応が高まることは知られている（Zabdeno: EPAR-Public assessment report. EMA/323670/2020. 28 May 2020.1）が、アデノウイルス 5 型を用いたエボラワクチンによる同種ワクチンの 2 回接種でも、細胞性及び液性免疫反応の両方が増強され、2 回接種後の幾何平均抗体価が 1 回接種後の約 9 倍に上昇した（Lancet Glob Health 2017; 5: e324-34）。

さらに、併合解析に含まれていた 4 試験については、先行する COV001 試験 3 群において本剤の 2 回目の接種後（4 週間間隔）に免疫原性の増強が認められたため（Nat Med 2021; 27: 279-88、Lancet 2020; 396: 466-78）、本プログラム全体として 2 回接種を行うことが決定された。

機構は、以下のように判断した。

併合解析の主要な解析対象とされた SDS+LSD 血清反応陰性有効性解析対象集団において、本剤の有効性が示されており、SDS 血清反応陰性有効性解析対象集団においても同様の結果が示されている（7.R.2.2.1 項参照）。主要な解析において、SDS レジメンと LSD レジメンを同様に扱ったことについて大きな問題はなかったこと（7.R.2.2.1.2 項参照）も踏まえると、本剤の 1 回あたりの用量を SD である 5×10^{10} vp とした上で、2 回接種する用法・用量とすることは妥当と考える。

なお、LD ($2 \sim 2.5 \times 10^{10}$ vp) については、併合解析は LD の有効性を検証する目的で計画されたものではなく、LSD を接種された部分集団での有効性の評価は、探索的な位置付けの評価に過ぎないことを踏まえると、用法・用量には含めないことが適切であると考えられる。

7.R.6.2 接種間隔について

接種間隔を 4～12 週間と設定したことについて、申請者は以下のように説明している。

併合解析の各試験の治験実施計画書で規定された 2 回の接種の間隔は、4 週間から 12 週間と試験間及び接種レジメン間で異なっていた。中間解析 (DCO1) 及び主要解析 (DCO2) の結果に基づき、接種間隔による免疫原性及び有効性への影響を評価したところ、4 週以上の接種間隔で有効性が得られることが確認され、さらに 4 週間から 12 週間までの範囲で接種間隔の延長に伴い 2 回目接種後の中和抗体価が上昇する傾向が認められた（7.R.2.2.2 項参照）。また、併合解析結果において安全性の懸念は特に認められていない（7.R.3.1.3 項参照）。上記を踏まえ、本剤は、4～12 週間の間隔において 2 回筋肉内に接種することが適切と判断した。

なお、本剤の暫定的使用が許可されている英国及び条件付き承認がなされている欧州において、本剤の接種間隔はいずれも「4～12 週」と推奨されている。WHO は本剤の接種間隔を「8～12 週」として推奨しているが（https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-AZD1222-background-2021.1（最終確認日：2021 年 4 月 6 日））、これは、主要解析 (DCO2) 時点の SDS 血清反応陰性有効性解析対象集団での VE に基づくものと考えられる。加えて、WHO は、国によってはワクチン供給可能量に限界があるという懸念から、接種間隔を長くすれば、ワクチンの供給量に制限がある国でも、より多くの人々にワクチンの初回接種を行うことが可能になることも考慮して、推奨接種間隔を選択したものと考えられる。

機構は、本剤の臨床データパッケージに含まれた試験について、治験実施計画書における接種群ごとの初回接種後の接種間隔の規定（許容期間）及び設定根拠、並びに群ごとの目標症例数及び実際に有効性解析対象とされた例数について説明した上で、併合成績に含まれた試験での実際の接種間隔の分布を示すよう求め、申請者は以下のように回答した。

接種群ごとの初回接種後の接種間隔の規定、並びに群ごとの目標症例数及び実際に有効性解析対象とされた例数は、表 53 のとおりであった。

当初は本剤の接種回数を 1 回とする予定であったが、サル攻撃試験（3.1.3 項参照）及び COV001 試験 3 群において 2 回目の接種後（4 週間隔）に免疫原性の増強が認められたため（7.R.6.1 項参照）、本プログラム全体で 2 回接種を行うことが決定された。接種間隔について、A 型肝炎ウイルスワクチン等でみられるように、接種間隔が長い方が免疫の成熟度が高まることが示されているものの、多くの感染症予防ワクチンは接種間隔を 4 週間として接種されている。よって、世界的な大流行の際は速やかに免疫を誘導できるワクチン接種法の導入が好ましいことも踏まえ、物流面での制約がない限り、初回接種と 2

回目接種の標準的な接種間隔を4週間と設定したいと考えていた。そのため、COV002試験の一部の群やCOV005試験等については、接種間隔を「4週」と設定した。

一方で、より早期に開始となっていた試験群においては、2回目接種導入決定の遅れ、及び物流面の制約による製剤供給の遅れにより、4週間隔で2回目接種を行うことが不可能なことも多く、製剤の供給状況や流通上の問題により実施可能性に基づき設定した。

表 53 併合解析の対象とされた試験（COV001試験、COV002試験、COV003試験及びCOV005試験）及び国内D8111C00002試験における接種群ごとの初回接種後の接種間隔の規定等

試験	治験実施計画書に規定された接種間隔（許容範囲）	接種群（SDSD+LDSO有効性解析対象集団のみ、対照群含む）	目標被験者数（合計）	併合解析の解析対象者数（SDSD+LDSO有効性解析対象集団）
COV001	8週（7～10週）	2c, 2e	最大30例	17例
	4週以上	2f, 2g, 4c, 4d	最大930例	724例
COV002	4週（4～6週）	9-a1, a2, 10-a1, a2	2000例	1592例
	4週以上	4-c1, c2, 6-b1, b2	最大9450例	6615例
COV003	4～12週（4～14週）	1c, 1d	最大10300例	6753例
COV005	4週（3～5週）	1, 2a, 2b	1970例	1477例
国内D8111C00002	4週（±2日）	すべて	256例	-

また、併合解析の有効性解析対象とされたSDSD+LDSO血清反応陰性有効性解析対象集団において、実際の試験における接種間隔は図4のとおりであった。

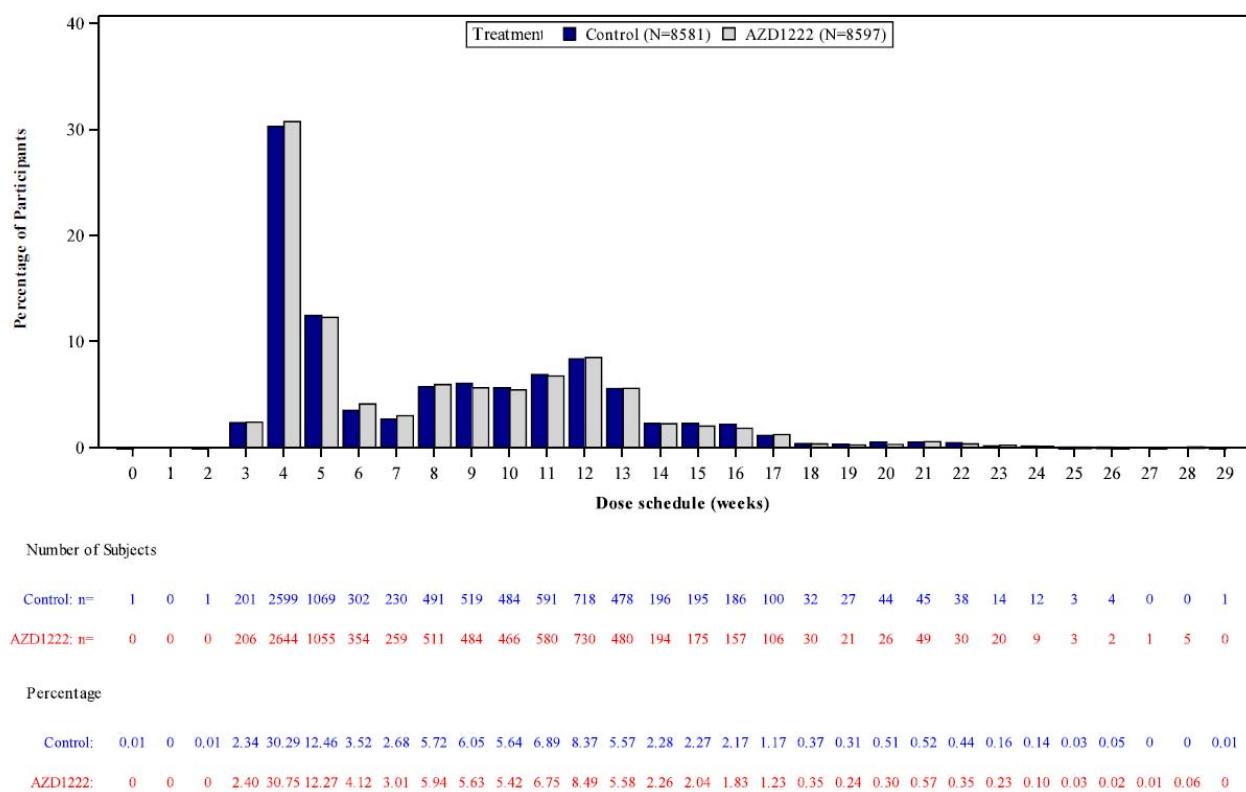


図 4 主要解析（DCO2）時点での併合解析対象集団（COV001試験、COV002試験、COV003試験及びCOV005試験）における接種間隔ごとの接種例数（SDSD+LDSO血清反応陰性有効性解析対象集団）

機構は、予定用法・用量において接種間隔の上限を12週とした理由を説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

接種間隔の上限については、4～12 週間の接種間隔で 2 回目接種を行った場合の本剤の VE の確実性、及び 12 週を超える接種間隔に関する情報が限られていることの両面を主に考慮して 12 週間と設定した。

併合解析の主要な有効性の解析である中間解析 (DCO1) の結果から、2 回接種 (SDSD 又は LDSD) を受けたベースライン時の血清反応陰性例における 2 回目接種後 15 日目以降の VE [両側 95.84% CI] は 70.42% [54.84, 80.6] であり、本剤の COVID-19 に対する予防効果が確認された。また、SD を 2 回接種した (SDSD) 被験者集団及び SDSD+LSDSD 血清反応陰性有効性 ITT 解析対象集団のいずれにおいても同様の VE (それぞれ、62.10%及び 69.13%) が示されていることから、本解析の結果が裏付けられている。さらに、SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団を対象とする接種間隔 4～12 週間の解析でも VE [両側 95% CI] は 60.86% [36.61, 75.84] と一貫した結果が得られている。

なお、SDSD+LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 (DCO1) における VE に対する接種間隔の影響を探索的に解析した結果から、接種間隔が 12 週間を超えた場合、推定される VE の頑健性が低下することが示唆された。当該解析では、接種間隔 30 日から 100 日まで 1 日ごとに、各日数に対して接種間隔がその日数以上であった被験者を対象としてブートストラップ法による無作為復元抽出を 1,000 回実施し、抽出した標本から VE 及びその信頼区間を求めた (図 5)。接種後約 12 週以降については、症例数が大幅に減少し、信頼区間が非常に広くなった。そのため、現時点では 12 週を超える接種間隔の妥当性を示す十分なデータは得られていないと考えている。

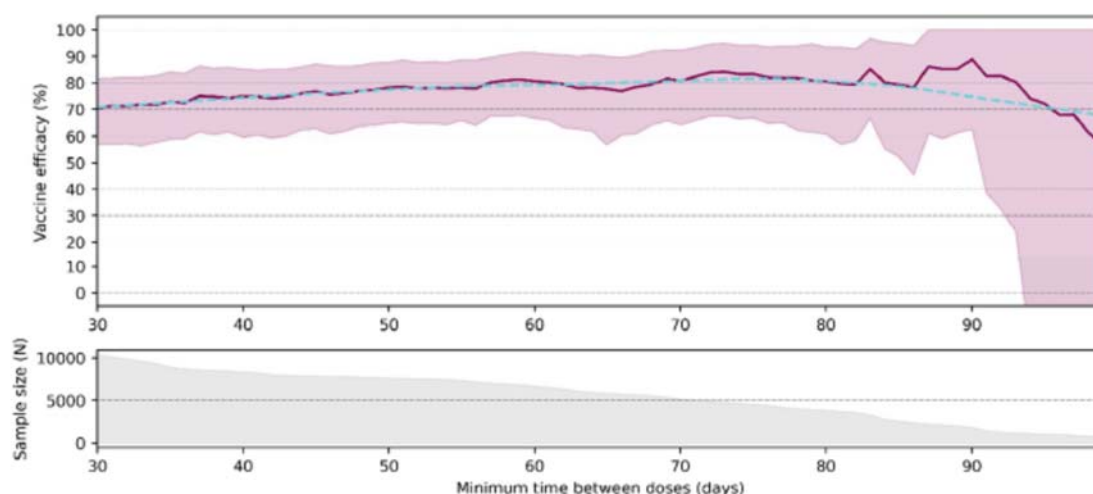


図 5 各接種間隔における VE (中央値) の探索的解析 (SDSD+LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団、DCO1)
実線：VE の中央値の個々の値、破線：平滑化した中央値の線、網掛け領域：経験的 95% CI

さらに、初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団を対象として、治験薬初回接種後 22 日以降 2 回目接種までに発症した COVID-19 確定例について探索的に検討した。追跡期間は初回接種後 22 日から 2 回目の接種までとし、2 回目の接種を受けなかった被験者についてはデータカットオフ時点、試験中止時、又は COVID-19 の発現時までとした。初回接種後 22 日から 2 回目の接種までの VE は表 54 のとおりであり、SDSD による本剤の 2 回接種完了後の VE [両側 95%CI] (63.09% [51.81, 71.73]) (DCO2) と同程度であった。

表 54 治験薬初回接種後 22 日以降 2 回目接種までの COVID-19 確定例に基づく VE
(初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団、DCO2)

	本剤群	対照群
例数	9335	9312
イベント数 (%)	32 (0.34)	82 (0.88)
VE [両側95%CI] *1	60.99 [41.37, 74.05]	

*1: 試験番号、接種群、スクリーニング時の年齢 (18~55歳、56~69歳、70歳以上) を因子とし、追跡期間の対数をオフセット変数としたポアソン回帰モデル

以上のことから、2 回目は 4~12 週間隔で接種可能と考えた。

機構は、以下のように判断した。

本剤の開発においては、パンデミックの状況下で、複数の臨床試験を同時に進行させ、得られた情報に基づき本剤の用法・用量を含めて試験計画が随時変更されたことに加え、製剤の供給や物流に伴う制限から、結果的に、併合解析において本剤の有効性の解析対象となった集団における接種間隔は本剤群で 3~28 週と非常に幅広いものとなった。また、申請者及びオックスフォード大学は、本剤 2 回接種時の接種間隔として当初 4 週を想定していたものの、併合解析では、本剤を 4 週以上の接種間隔で接種した際に接種間隔の延長に伴い VE が上昇する可能性が示唆されている。本来であれば、より最適化された接種間隔で本剤の有効性を検証するための試験を計画、実施すべきであったと考えるものの、パンデミック下での開発に伴う上記のような制限を踏まえると、併合解析に含まれた一連の臨床試験の実施に際して上記の方針を取ったことはやむを得ないものとする。

併合解析においては、上記のように様々な接種間隔で本剤を接種された被験者が存在しているものの、本剤群の約 82%の被験者において 4~12 週の接種間隔で接種されている (図 4)。さらに、有効性の主要解析対象とされた SDSA+LDSA 血清反応陰性有効性解析対象集団に加えて、接種間隔 4~8 週及び 9~12 週のいずれの部分集団においても本剤の有効性が示唆されていること (7.R.2.2.2 項参照)、国内 D8111C00002 試験の日本人被験者においても 4 週の接種間隔で本剤を接種することにより、併合解析の接種間隔が 4~8 週の部分集団と同程度の中和抗体価が得られていること (7.R.2.2.1.3 項参照)、並びに本剤を 4~12 週の接種間隔で接種された被験者集団における安全性及び忍容性について全体集団と比較して大きな懸念は認められていないこと (7.R.3.1.3③項参照) を踏まえると、接種間隔の上限を 12 週とした上で、接種間隔を「4~12 週」とすることは可能と考える。なお、今般のようなパンデミックの状況下においてはできるだけ短期間に免疫を誘導することが好ましいと考えられることも踏まえると、12 週を超える接種間隔を設定することについて適切性は見出せず、本剤については用法・用量に定められた接種間隔の範囲で 2 回の接種を行うことが重要であるとする。

なお、国内 D8111C00002 試験で認められた中和抗体価は併合解析の接種間隔 4~8 週の部分集団の中和抗体価と同程度であった一方で、併合解析において、探索的な結果ではあるものの接種間隔別の VE の部分集団解析において接種間隔の延長に伴い VE が上昇する傾向が示唆されていること、中和抗体価についても同様の傾向が認められること (7.R.2.2.2 項参照) 等を踏まえると、本剤について最大の効果を得るためには上限 12 週を超えない範囲で 8 週以上の間隔において接種することが望ましいと考える。

7.R.6.3 接種対象年齢について

本剤の接種対象年齢について、機構は以下のように判断した。

本剤の臨床データパッケージに含まれる臨床試験で組入れ対象とされた被験者の年齢は、国内 D8111C00002 試験で 18 歳以上、海外 COV001 試験で 18~55 歳、COV002 試験で 18 歳以上、COV003 試

験で 18 歳以上及び COV005 試験で 18～65 歳であった。55～65 歳の成人及び 65 歳以上の高齢者の被験者数は限られるものの、7.R.2.2.3 項、7.R.3.3.2 項及び 7.R.4.2.2 項における検討内容を踏まえると、本剤の接種対象年齢は 18 歳以上とすることが適切と考える。

以上より、本剤の用法及び用量に関連する注意において、接種対象者として「本剤の接種は 18 歳以上の者に行う。」と記載することが適切と考える。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査について、以下のように説明している。

本剤の長期データを含む日本人の安全性について、製造販売承認時までには得られる情報は限定的であること等から（7.R.3 参照）、本剤の最終接種 12 カ月後までの安全性を検討することを目的とした一般使用成績調査を実施する予定である。調査対象は、「新型コロナワクチンの投与開始初期の重点的調査（コホート調査）」（令和 2 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業、調査予定例数：臨時接種の対象となるワクチンについて各 10,000～20,000 例）に参加する被接種者のうち、本剤の最終接種 12 カ月後までの追跡調査への参加に同意するすべての被接種者とし、ショック・アナフィラキシー、免疫介在性の神経学的反応、及びワクチン関連の呼吸器疾患増強（VAERD）を含むワクチン接種に伴う疾患増強（VAED）を安全性検討事項として設定する。観察期間は、本剤の最終接種 28 日後（先行するコホート調査の観察期間終了日）の翌日から最終接種 12 カ月後（11 カ月間）とする予定である。

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、高齢者を含め COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者（7.R.3.3.1 及び 7.R.4.2.1 参照）を対象に、本剤接種後の安全性を検討する特定使用成績調査（観察期間：本剤初回接種日（1 日目）から最終接種後 28 日まで）を実施する予定である。調査予定例数については、対象となる COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる者への接種時期が限定されることから、実施可能性の観点も踏まえて 1,000 例（安全性解析対象症例として）と設定し、調査対象者のうち、重症化リスクが特に高いと考えられる高齢者（7.R.4.2.2 参照）を一定例数組み入れる予定である。

上記の調査における検討に加え、本剤承認後に国内 D8111C00002 試験から切り替えて実施する製造販売後臨床試験、並びに COV001 試験、COV002 試験、COV003 試験、COV005 試験及び D8110C00001 試験のフォローアップ等の情報も踏まえて本剤の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、本剤接種後に血栓性、血栓塞栓性及び神経血管性イベントが認められていることから（7.R.3.3 参照）、当該事象についても安全性検討事項として設定し、製造販売後調査において発現状況を確認する必要があると考える。また、既承認の SARS-CoV-2 ワクチンの接種の進捗状況によって、本剤の接種対象は変わりうるため、調査開始時点での本剤の接種対象を確認した上で、製造販売後調査計画の詳細については適宜再検討する必要があると考える。

製造販売後の検討事項については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

8. カルタヘナ法第四条に基づく遺伝子組換え生物等の一種使用に関する規程への対応

現在、審査中であり、その結果及び機構の判断は報告（2）で報告する。

9. 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

9.1 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。

9.2 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。

10. 特例承認に係る報告（1）作成時における総合評価

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

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

11. その他

11.1 臨床試験に用いられた本剤の製剤及び用量レベル

7項表 15 に記載の臨床試験において用いられた本剤の製剤及び用量レベルは、表 55 のとおりである。

表 55 臨床試験に用いられた本剤の製剤及び用量レベル

本剤 製剤・用量レベル	SD/LD の別	使用試験・接種群又はコホート
2.2×10 ¹⁰ vp (qPCR) █████ 社製剤 ^{a)}	LD	COV002 試験・1、2 及び 4 群
2.5×10 ¹⁰ vp (qPCR) █████ 社製剤 ^{b)}	LD	COV001 試験・2d 群
3.5～6.5×10 ¹⁰ vp █████ 社製剤 ^{c)}	SD	COV001 試験・2f、4c 及び 4d 群 COV002 試験・1a3、2a3、4c1、4c2、5a3、5d1、6b1、7b1、8b1、9a1、9a2、10a1 及び 11 群 COV003 試験・1a 及び 1c 群 COV005 試験・2b 及び 3 群 D8111C00002 試験・コホート C 及び D
5×10 ¹⁰ vp (Abs 260) █████ 社製剤 ^{d)}	LD	COV002 試験・1a3、1b1、2a1、2a3、2b1、4a1、4b1、4b2、4c1、5a1 及び 5a3 群
5×10 ¹⁰ vp (qPCR) █████ 社製剤 ^{e)}	SD	COV001 試験・2c 群 COV002 試験・4c1、5b1、5c1、6a1、6b1、7a1、7b1、8a1 及び 8b1 群 COV003 試験・1a 及び 1c 群 COV005 試験・1、2a、2b 及び 3 群
5×10 ¹⁰ vp █████ 社製剤 ^{f)}	SD	COV005 試験・1、2a、2b 及び 3 群
5×10 ¹⁰ vp █████ 製剤 ^{g)}	SD	COV001 試験・1a、2a、2c、2d、2f、3、4a、4c 及び 4d 群

- a) SD (5×10¹⁰ vp) の約半量であったことから、LD とされた。
- b) 2.5×10¹⁰ vp の LD 用量 (SD の半量) は接種量を節約する選択肢を評価するために計画され、LD とされた。
- c) █████ █████ 社によって製造された SD の目標臨床用量。UV 吸光度法 (Abs260) で測定した濃度に基づき 1 回用量 3.5～6.5×10¹⁰ vp (5×10¹⁰ vp の±30%) として調製された。
- d) 計画時の用量は UV 吸光度法 (Abs260) に基づく SD (5×10¹⁰ vp) であったが、実際の接種量は █████ 社 qPCR 法によって測定した 2.2×10¹⁰ vp であり、LD とされた (11.5 項参照)。
- e) qPCR 法による測定で 5×10¹⁰ vp であったため、SD とされた。例外として、COV005 試験の 44 例 (2a 群及び 2b 群の一部) には、ウイルス粒子濃度の過大評価が原因で 2×10¹⁰ vp が接種されたため、これらの接種は LD とされた (11.5 項参照)。
- f) 上記 5×10¹⁰ vp (qPCR) █████ 社製剤と同等で、COV005 試験で接種された用量である。
- g) UV 吸光度法 (Abs260) でウイルス粒子濃度を測定し、5×10¹⁰ vp であったため SD とされた。

11.2 有害事象のための重症度評価尺度

COV001 試験、COV002 試験、COV003 試験及び海外併合解析の有害事象のための評価尺度は、米国 FDA の Toxicity grading scale for healthy adult and adolescent volunteers enrolled in preventive vaccine clinical trials ガイダンスから修正及び要約され、表 56-1～3 のとおりであり、国内試験の有害事象のための評価尺度は表 56-1、2 及び 4 のとおりであった。

COV005 試験では有害事象については DAIDS AE Grading バージョン 2.1-July 2017 に基づく評価尺度が用いられた。

表 56-1 臨床的異常：注射製剤の局所性の反応

注射製剤の局所性の反応	反応尺度			
	軽度 (グレード1)	中等度 (グレード2)	重度 (グレード3)	生命を脅かす (グレード4)
疼痛	活動に支障を来さない	24 時間を超える非麻薬性鎮痛薬の反復使用又は活動に支障を来す	麻薬性鎮痛薬の使用又は日常生活に支障を来す	緊急治療室来院又は入院
圧痛	接触時の軽度な不快感	動作時の不快感	安静時の顕著な不快感	緊急治療室来院又は入院
紅斑/発赤 ^{a),b)}	1-2 インチ (2.5-5 cm)	>2-4 インチ (5.1-10 cm)	>4 インチ (>10 cm)	ネクロシス又は剥脱性皮膚炎
硬結/腫脹 ^{a),b)}	1-2 インチ (2.5-5 cm)	>2-4 インチ (5.1-10 cm)	>4 インチ (>10 cm)	ネクロシス

- a) 局所性の反応を測定する場合、最大直径で測定し、連続変数として記録する。直径<1/4 インチ (<0.6 cm) の反応は記録しない。
 b) グレード 4 の紅斑又は硬結は、被験者が電子日誌に直接記録するのではなく、実施医療機関で被験者及び治験スタッフが決定する。

表 56-2 臨床的異常：バイタルサイン

バイタルサイン ^{a)}	バイタルサイン尺度			
	軽度 (グレード1)	中等度 (グレード2)	重度 (グレード3)	潜在的に生命を脅かす (グレード4)
熱 (°C) ^{b)} (°F) ^{b)}	37.9-38.4 100.1-101.1	38.5-38.9 101.2-102.0	39.0-40 102.1-104	>40 >104
頻脈 (beats/minute)	101-115	116-130	>130	緊急治療室来院又は不整脈のための入院
徐脈 (beats/minute) ^{c)}	50-54	45-49	<45	緊急治療室来院又は不整脈のための入院
高血圧；収縮期 (mm Hg)	141-150	151-155	>155	緊急治療室来院又は悪性高血圧のための入院
高血圧；拡張期 (mm Hg)	91-95	96-100	>100	緊急治療室来院又は悪性高血圧のための入院
低血圧；収縮期 (mm Hg)	85-89	80-84	<80	緊急治療室来院又は低血圧性ショックのための入院
呼吸数 (breaths/minute)	17-20	21-25	>25	挿管

注釈：臨床的に関連のある及びベースラインからの変化がある場合のみ、バイタルサインを有害事象とみなす。

- a) 被験者が安静時にバイタルサインを測定しなければならない。
 b) 測定の前少し前に熱い又は冷たい飲み物をとること又は喫煙は不可。
 c) ある健康被験者集団内で、徐脈と分類する際は臨床的な判断を要する。例：訓練したアスリート

表 56-3 局所及び全身の有害事象

軽度 (グレード1)	中等度 (グレード2)	重度 (グレード3)	潜在的に生命を脅かす (グレード4)
一時的又は軽度の不快感 (<48 時間)、活動に支障を来さない、医学的介入/治療が必要ない	軽度から中等度の活動制限、いくらか補助が必要かもしれない、医学的介入/治療が必要ない又は最小限に必要	著しい活動制限、いくらかの補助が常に必要、医学的介入/治療が必要	緊急治療室来院又は入院が必要

表 56-4 臨床的異常：全身状態

全身状態 (General)	全身状態尺度			
	軽度 (グレード1)	中等度 (グレード2)	重度 (グレード3)	潜在的に生命を脅かす (グレード4)
悪心／嘔吐	活動に支障を来さない 又は1～2エピソード/24時間	いくらか活動に支障を来す又は2エピソード/24時間より多い	日常生活を妨げる、外来で点滴静注による水分補給を必要とする	緊急治療室来院又は低血圧性ショックのための入院
悪寒	活動に支障を来さない	いくらか活動に支障を来す	重症：日常生活を妨げる	緊急治療室来院又は入院
頭痛	活動に支障を来さない	24時間を超えての非麻薬性鎮痛薬の反復使用又はいくらか活動に支障を来す	重症：麻薬性鎮痛薬の使用又は日常生活を妨げる	緊急治療室来院又は入院
疲労	活動に支障を来さない	いくらか活動に支障を来す	重症：日常生活を妨げる	緊急治療室来院又は入院
筋肉痛	活動に支障を来さない	いくらか活動に支障を来す	重症：日常生活を妨げる	緊急治療室来院又は入院
全身状態 (Illness)				
病気又は臨床的有害事象 (適切な規制により定義された)	活動に支障を来さない	処置不要で、いくらか活動に支障を来す	日常生活を妨げる又は医学介入を必要とする	緊急治療室来院又は入院

11.3 海外併合解析の対象とされた海外4試験の治験実施計画書の主要な変更経緯について

COV001 試験（7.1.2 項、■版：20■年■月■日、最初の被験者の同意取得日：20■年■月■日）の治験実施計画書第■版（20■年■月■日付け）までの主要な改訂内容、COV002 試験（7.2.1 項、■版：20■年■月■日、最初の被験者の同意取得日：20■年■月■日）の治験実施計画書第■版（20■年■月■日付け）までの主要な改訂内容、COV003 試験（7.3.1 項、■版：20■年■月■日、最初の被験者の同意取得日：20■年■月■日）の治験実施計画書第■版（20■年■月■日付け）までの主要な改訂内容、及び COV005 試験（7.1.3 項、■版：20■年■月■日、最初の被験者の同意取得日：20■年■月■日）の治験実施計画書第■版（20■年■月■日付け）までの主要な改訂内容は、それぞれ表 57～60 のとおりである。

表 57 COV001 試験の治験実施計画書第■版（20■年■月■日付け）までの主要な改訂内容

	変更内容 (治験実施計画書版番号)	変更理由
用法・用量	①3 群の 2 回目接種として低用量 (2.5×10^{10} vp) を導入 (■ 版、20 ■ 年 ■ 月 ■ 日) ②4 群の一部の被験者でアセトアミノフェンの予防投与を追加 (■ 版、20 ■ 年 ■ 月 ■ 日) ③3 群の 2 回目接種量を 5×10^{10} vp に戻す (■ 版、20 ■ 年 ■ 月 ■ 日) ④2 群の一部の被験者に対し 2 回目接種を追加 (■ 版、20 ■ 年 ■ 月 ■ 日) ⑤2 及び 4 群の全被験者に対し 2 回目接種を追加 (■ 版、20 ■ 年 ■ 月 ■ 日)	①低用量の 2 回目接種の評価を可能とするため。 ②アセトアミノフェンと併用投与したときの安全性、副反応、免疫原性及び有効性を評価するため。 ③COV002 試験における 2 回目接種との整合性をとるため。 ④一部の被験者において 2 回目接種の安全性及び免疫原性を評価するため。 ⑤3 群の免疫原性の中間結果から、1 回接種と比較して 2 回接種で中和抗体価が改善することが示されたため。
対照薬	生理食塩水プラセボを実薬対照（髄膜炎菌ワクチン）に置き換え (■ 版、20 ■ 年 ■ 月 ■ 日)	意図しない被験者の盲検解除の可能性を最小化し、副反応や安全性報告及び又は症候性 COVID-19 が発症した場合の健康関連の被験者の行動におけるバイアスを軽減するため。
症例数	①4 群を追加し、被験者数を 500 例から 1112 例に増加 (■ 版、20 ■ 年 ■ 月 ■ 日) ②使用できる実際のバイアル数を反映して被験者数を 1090 例に更新 (■ 版、20 ■ 年 ■ 月 ■ 日)	①より多く治験薬を確保でき、実薬群の被験者を増加することが可能となったため。 ②当初の予定より多く治験薬を確保でき、被験者数の増加、並びに中間及び主要解析までの期間短縮を可能とした。
除外基準	組入れ前の無臭覚及び味覚喪失を除外基準に追加。 (■ 版、20 ■ 年 ■ 月 ■ 日)	過去に COVID-19 を発症した可能性があるが臨床検査で確認しなかった被験者を除外するため、発熱、咳嗽及び息切れに加えて追加。
主要評価項目	①ぬぐい液検体検査の対象とする症候性患者の定義に European Centre for disease prevention and Control の定義を適用。試験実施チームに連絡する場合を「発熱、咳嗽、息切れ、何らかの理由で入院した場合」に改訂 (■ 版、20 ■ 年 ■ 月 ■ 日) ②ぬぐい検体検査のトリガーに嗅覚／味覚の消失を追加 (■ 版、20 ■ 年 ■ 月 ■ 日) ③ぬぐい検体検査に関して変更（症状を有するが S0 で陰性の場合に在宅検査を追加、2 回目のぬぐい検体採取のための S3-S5 受診を追加） (■ 版、20 ■ 年 ■ 月 ■ 日)	①疑い症例を確実に検査、判定の対象とするため。 ②疑い症例が、確実に検査、判定の対象となることを目的とし、COVID-19 の症状に関する情報の更新に対応した症状の基準へと改訂した。嗅覚／味覚の消失は、世界的流行の発生から数カ月後に COVID-19 の症状として報告され、2020 年 4 月 17 日に、CDC はウイルス曝露後 2～14 日後に現れる可能性のある症状一覧に「新規の味覚あるいは嗅覚の消失」を追加した。2020 年 5 月 4 日、WHO はウェブサイトの Q&A の COVID-19 症状リストに「味覚あるいは嗅覚の消失」を追加した。 ③症例を最大限特定するため。

表 58 COV002 試験の治験実施計画書第 版 (20 年 月 日付け) までの主要な改訂内容

	変更内容 (治験実施計画書版番号)	変更理由
用法・用量	<p>①4群にアセトアミノフェンの予防投与を導入 (版、20 年 月 日)</p> <p>②4b群追加：当初4a群に組み入れられた18~55歳の被験者最大100例に対して、2回目接種を行う (版、20 年 月 日)</p> <p>③4及び6群に2回目接種を追加 (版、20 年 月 日)</p> <p>④1a、2a及び5a群に対し2回目接種を追加 (版、20 年 月 日)</p>	<p>①よくみられる局所及び全身性の副反応の重症度を低減させるため。</p> <p>②2回目接種の免疫原性データを収集するため。</p> <p>③④COV001試験3群の免疫原性の中間結果から、1回目接種と比較して2回目接種で中和抗体価が改善することが示されたため。</p>
接種群	<p>①5群の追加 (版、20 年 月 日)</p> <p>②4群に組み入れる被験者数を減少 (版、20 年 月 日)</p> <p>③6群の追加 (版、20 年 月 日)</p> <p>④5a、b及びc群、7a及びb群、並びに8a及びb群の追加 (版、20 年 月 日)</p> <p>⑤5d群 (社の製剤に関するロット比較群)を追加 (版、20 年 月 日)</p> <p>⑥9及び10群 (56歳以上の被験者の有効性評価群)を追加 (版、20 年 月 日)</p> <p>⑦11群の追加 (版、20 年 月 日)</p> <p>⑧12群 (HIV陽性の被験者)を追加 (版、20 年 月 日)</p> <p>⑨3群の削除 (版、20 年 月 日)</p> <p>⑩5e及び5f群の追加 (版、20 年 月 日)</p>	<p>①COV001試験に用いた製剤との比較のため。</p> <p>②LDSDの接種を受けた4群の組入れを終了し、有効性評価のためにSDSDを接種する6群を設定するため。</p> <p>③異なる製造所の製剤を比較するため。</p> <p>④異なる製造所の製剤を評価し (5群)、高齢者群のデータを収集、並びに1及び2群と同様の試験デザインとするため (7及び8群)。</p> <p>⑤追加した製造所の製剤について比較するため。</p> <p>⑥56歳以上の被験者の有効性を評価するため。</p> <p>⑦ChAdOx1ベクターワクチンの接種を過去に受けた被験者における安全性及び免疫原性を検討するため。</p> <p>⑧HIV感染者における安全性及び免疫原性を検討するため。</p> <p>⑨小児グループにおける安全性及び免疫原性は別の治験実施計画書で評価するため。</p> <p>⑩異なるレジメンにおける Serum Institute of India が製造した製剤とのロット比較のため。</p>
症例数	<p>①5,000例から最大10260例に増加 (版、20 年 月 日)</p> <p>②被験者数を最大10560例まで増加 (版、20 年 月 日)</p> <p>③全体の被験者数を12330例に増加 (版、20 年 月 日)</p> <p>④9及び10群の組入れ数をそれぞれ1000例±10%とする。全体の被験者数は変更なし (版、20 年 月 日)</p>	<p>①ワクチン製造所間の違いを評価するためのロット比較の5群の追加。当初の予定より多く治験薬を確保できたため、4群の被験者数を増加。</p> <p>②異なる用量測定法の間の副反応及び免疫原性を比較するための新たなロット比較群及び高齢者群を追加。</p> <p>③新たなワクチン製造所の追加に伴い、新たなロット比較群を追加、及び56歳以上の被験者の有効性評価群を追加。</p> <p>④複数施設で組入れ活動を行っていること、並びに過剰組入れの可能性のあることを考慮した。</p>
選択基準	<p>①4及び6群の組入れ年齢上限を56歳未満に引き下げ (版、20 年 月 日)</p> <p>②9、10及び11群は、過去にPCR陽性であった被験者の組入れが可能であることを明確化 (版、20 年 月 日)</p>	<p>①56歳以上の被験者は9及び10群に組み入れられることになったため。</p> <p>②組入れ基準を明確にするため。</p>
除外基準	<p>①組入れ前にSARS-CoV-2に対する血清反応陽性の被験者の除外を追加。発熱、咳嗽、息切れの新規発現の除外を削除。 (版、20 年 月 日)</p> <p>②2回目接種に関する除外基準を追加し、初回接種後の被験者の安全性又は試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある有害事象、4週間以内 (症状がある場合)又は2週間以内 (無症状の場合)にSARS-CoV-2のPCR検査陽性を除外対象に加えた。 (版、20 年 月 日)</p>	<p>①血清学的検査の導入に伴い、リスク因子に関する除外基準の替わりに追加した。</p> <p>②被験者の安全性及び治験結果の解釈可能性を確保するため。</p>
主要評価項目	<p>①ぬぐい検体検査のトリガーに嗅覚/味覚の消失を追加 (版、20 年 月 日)</p> <p>②COVID-19と診断された診察から7日後に必要と考えられる場合、又は初回の検査で陰性であった場合のみ、鼻腔/咽頭のぬぐい検体検査を実施する。 (版、20 年 月 日)</p> <p>③ぬぐい検体検査に関して変更 (COVID-19が疑われる症状を発現した被験者が初回の受診で陰性の場合に在宅検査を追加、2回目のぬぐい検体採取のための初回受診日から3~5日後に行われる受診を追加) (版、20 年 月 日)</p> <p>④エンドポイントの定義を目的として、診断PCRを核酸増幅検査に変更 (版、20 年 月 日)</p>	<p>①疑い症例が、確実に検査、判定の対象となることを目的とし、COVID-19の症状に関する情報の更新に対応した症状の基準へと改訂した。嗅覚/味覚の消失は、世界的流行の発生から数カ月後にCOVID-19の症状として報告され、2020年4月17日に、CDCはウイルス曝露後2~14日後に現れる可能性のある症状一覧に「新規の味覚あるいは嗅覚の消失」を追加した。2020年5月4日、WHOはウェブサイトのQ&AのCOVID-19症状リストに「味覚あるいは嗅覚の消失」を追加した。</p> <p>②③症例を最大限特定するため。</p> <p>④PCR法ではないSARS-CoV-2診断検査 (Transcription Mediated Amplification [TMA]法等)を含めるため、広義の用語を使用。</p>

表 59 COV003 試験の治験実施計画書第 版 (20 年 月 日付け) までの主要な改訂内容

	変更内容 (治験実施計画書版番号)	変更理由
用法・用量	1c 及び 1d 群の 2 回目接種群を追加 (版、20 年 月 日)	COV001 試験 3 群の免疫原性の中間結果から、1 回接種と比較して 2 回接種で中和抗体価が改善することが示されたため。
症例数	①2000 例 (ワクチンの供給状況に応じて最大 5000 例) から最大 10000 例まで増加 (版、20 年 月 日) ②最大 10300 例まで増加 (版、20 年 月 日)	①高齢者コホート及び施設の追加、及び 2 回接種を含めるための変更。 ②複数の施設における競合的かつ同時に被験者組入れを行うため。
選択基準	妊娠の転帰が中絶又は流産である場合、2 回目の接種を受けることができることを明確化 (版、20 年 月 日)	組入れ基準を明確にするため。
除外基準	①組入れ前の COVID-19 血清反応陰性の規定を削除 (版、20 年 月 日) ②COVID-19 の既往歴は、血清学的検査又は PCR での確認可能であることを明確化。 (版、20 年 月 日) ③2 回目接種に関する除外基準を追加し、初回接種後の被験者の安全性又は試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある有害事象、4 週間以内 (症状がある場合) 又は 2 週間以内 (無症状の場合) に SARS-CoV-2 の PCR 検査陽性を除外対象に加えた。 (版、20 年 月 日) ④COVID-19 の既往歴の確認は、抗原や抗体に基づく迅速検査でも可能であることを明確化 (版、20 年 月 日)	①FDA ガイドラインでは、感染歴のある者でのベネフィット・リスクを評価することの重要性から既感染例を除外しないことを推奨している。また、検査機関の流通上の制約から血清学的検査の結果が予定どおり提供できないため。 ②組入れ基準を明確にするため。 ③被験者の安全性及び治験結果の解釈可能性を確保するため。 ④組入れ基準を明確にするため。

表 60 COV005 試験の治験実施計画書第 版 (20 年 月 日付け) までの主要な改訂内容

	変更内容 (治験実施計画書版番号)	変更理由
用法・用量	①接種間隔を 28±3 日から 28±7 日に変更 (版、20 年 月 日) ②2 回接種スケジュールに変更 (版、20 年 月 日) ③被験者が 2 回目接種前に COVID-19 又は無症候性の SARS-CoV-2 感染を発症した場合の 2 回目接種の時期について明確化 (版、20 年 月 日)	①英国の COV001 試験の計画に合わせるため。 ②COV001～COV005 試験を担当するデータ安全性モニタリング委員会は、COV001 試験における安全性及び免疫原性の評価結果を受けて、本試験で 2 回接種を実施することを勧告した。 ③臨床的に安定しており、COVID-19 からの十分な回復が示された場合のみ 2 回目接種が行われることを担保するため。
症例数	①2 群の被験者数を 550 例から 2150 例増加し 2700 例 (合計 2800 例) とした。 (版、20 年 月 日) ②合計被験者数を 2800 例から 2000 例に減少 (2a 群 : 550 例から 250 例に変更、2b 群 : 2150 例から 1,650 例に変更) (版、20 年 月 日) ③1 群の被験者数を 50 例から 70 例に増加、これにより全体の被験者数を 2000 例から 2020 例に増加 (版、20 年 月 日) ④3 群の被験者数を 50 例から 100 例に増加。これにより全体の被験者数は 2070 例に増加 (版、20 年 月 日)	①SARS-CoV-2 感染の勢いが予測不可能であること及び COV001 試験における COVID-19 発症率が予想より低かったことを受け被験者数を増加。 ②プラセボ群の発症率を 2.5% から 3.5% として被験者数を再算出した。 ③安全性コホートにおいて適切な評価可能例数を確保するため。最初の 24 例のうち 6 例が組入れ時の鼻スワブで SARS-CoV-2 陽性と判定され、評価可能でない被験者の割合が想定より高かった。 ④約 1/3 が SARS-CoV-2 に対する血清反応陽性例と判定されると予想されるため、被験者数を 100 例とすることで、約 30 例の血清反応陰性例が確保できる。
選択基準	被験者の年齢上限を 55 歳から 65 歳以下に引き上げ (版、20 年 月 日)	以下の臨床倫理委員会の勧告に沿った : 併発疾患の有病率は年齢の増加に伴い増加するが、55 歳以上のすべての成人が脆弱なわけではなく、選択基準を満たし、除外基準に抵触しない場合、本治験に参加する機会を与えるべきである。
除外基準	①COVID-19 の既往歴又は現病のある者を除外基準に追加 (版、20 年 月 日) ②過去に感染があった被験者を除外するためのスクリーニング来院時の COVID-19 の血清学的検査を削除 (版、20 年 月 日)	①集団が不均一となり免疫原性評価に対する影響を避けるために現在又は過去の感染例を除外する。 ②FDA ガイドラインでは、過去の感染に関するスクリーニングを実施しないことが提案されている。また、感染歴のある集団でのベネフィット・リスクを評価する必要がある。さらに、検査機関における流通上の問題により、血清学検査結果を適時提供することが難しかった。
主要評価項目	主要有効性評価項目を「2 回目の接種後 15 日以降に発現した COVID-19」と定義 (版、20 年 月 日)	免疫原性の改善 (COV001 試験データ) に基づく 2 回接種スケジュールの採用決定に伴い変更。

11.4 注目すべき有害事象

国内 D8111C00002 試験、並びに海外 COV001 試験、COV002 試験、COV003 試験及び COV005 試験では、Brighton Collaboration case definition (Safety Platform for Emergency vACcines (SPEAC) project, 2020, https://media.tghn.org/articles/COVID-19_AESIs_SPEAC_V1.1_5Mar2020.pdf (最終確認日：2021年4月6日))、臨床経験及び科学的関心に基づき、表 61 のとおり注目すべき有害事象 (AESI) が設定された。

表 61 注目すべき有害事象一覧

身体システム	医学的概要
神経学的	全身痙攣：発作は突発的な不随意筋収縮をもたらすことが最も多い神経系の活動亢進エピソードである。これらは感覚障害、自律神経機能異常及び行動異常、並びに意識障害又は意識消失として現れる可能性がある。
	ギラン・バレー症候群：ギラン・バレー症候群は末梢神経脱髄性疾患であり、一時的な上行性麻痺として現れる可能性がある。
	急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)：ADEM は感染又は予防接種などの既存の免疫学的接種に一時的に関連して発現する脳の炎症及び脱髄の単相性症候群と定義する。ADEM は最も一般的には小児集団で発現する。
	その他の神経学的イベント：新たに発現した (急性又は亜急性) 運動及び感覚障害 (脱力感、しびれ感、錯感覚、感覚鈍麻、知覚過敏、異常感覚等)、大腸/膀胱機能障害、歩行障害、視覚障害、又は脊髄炎、脳脊髄炎、横断性脊髄炎のイベント、あるいはその他の突発的な神経学的障害
血管	血栓性、血栓塞栓性及び神経血管性イベント：一過性又は永続的な視覚障害、浮動性めまい、理解の困難、顔面麻痺、不明瞭発語、片側の脱力感、下肢の腫脹、熱感又は疼痛を伴う深部静脈血栓症、息切れ、胸痛又は不整脈を伴う肺塞栓症として現れる可能性のあるイベント
血液学的	血小板減少症：血小板数が異常に少くなる疾患である。血小板数の正常範囲は 150000~450000/ μ L
免疫学的	血管炎：組織又は末端器官の損傷に至る血管の炎症 (血管炎) を特徴とする障害に関連するグループ
	アナフィラキシー：多臓器で発現する急性過敏反応であり、急速に進行する、又は直ちに医師の診察を必要とする重度な生命を脅かす反応として現れる可能性がある。
	ワクチン接種に関連する呼吸器疾患の増悪 (VAERD)：VAERD の発症機序は、非中和抗体及び過好酸球増加症を伴う Th2 の T 細胞反応を誘発するワクチン免疫反応に関連する (Vaccine 2020; 38: 4783-91)。VAERD は、発熱が長引く重症の呼吸器疾患、並びに肺硬変、気管支間質性肺炎、壊死性気管支炎の領域を増加させる特徴のある重症度及び病理学的変化が広範な臨床症状として現れる可能性がある (J Gen Virol 2016; 97: 1489-99)。
	潜在的な免疫介在性状態：細胞恒常性の変化を特徴とする自己免疫性炎症性疾患のグループ ^{a)} であり、自己免疫の起因の有無は考慮されない。

a) 胃腸障害 (セリアック病、クローン病、潰瘍性大腸炎、潰瘍性直腸炎)、肝障害 (自己免疫性胆管炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎)、代謝疾患 (アジソン病、自己免疫性甲状腺炎 (橋本病を含む)、1 型糖尿病、グレーブス又はバセドウ病)、筋骨格系障害 (抗合成酵素症候群、皮膚筋炎、若年性慢性関節炎 (スチル病を含む)、混合性結合組織障害、リウマチ性多発筋痛、多発性筋炎、乾癬性関節症、再発性多発性軟骨炎、関節リウマチ、びまん性全身性及びクレスト症候群を含む強皮症、強直性脊椎炎、反応性関節炎 (ライター症候群) 及び未分化型脊椎関節炎を含む脊椎関節炎、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症)、神経炎症の疾患 (部位が特異的異型の疾患 (非感染性脳炎、脳脊髄炎、脊髄炎、神経系髄膜炎等) を含む急性散在性脳脊髄炎、麻痺/不全麻痺 (ベル麻痺等) を含む脳神経障害、ミラー・フィッシャー症候群及びその他異変を含むギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー及び単クローン性免疫グロブリン血症に関連する多発ニューロパチーを含む免疫媒介末梢性ニューロパチー及び神経叢障害、多発性硬化症、視神経脊髄炎スペクトラム障害、ナルコレプシー、視神経炎、横断性脊髄炎、イートン・ランバート症候群を含む重症筋無力症)、皮膚障害 (円形脱毛症、天疱瘡、類天疱瘡及び疱疹状皮膚炎を含む自己免疫水疱皮膚障害、皮膚エリテマトーデス、結節性紅斑、モルフェア、扁平苔癬、乾癬、酒さ、スウィート症候群、尋常性白斑)、血管炎 (高安動脈炎及び側頭動脈炎等の巨細胞性動脈炎を含む大血管の血管炎、中型及び/又は小血管の血管炎：結節性多発動脈炎、川崎病、顕微鏡的多発血管炎、ウェグナー肉芽腫症、チャージ・ストロウス症候群 (アレルギー性肉芽腫性血管炎)、パージャール病、血栓性閉塞性血管炎、壊死性血管炎及び抗好中球細胞質抗体陽性血管炎 (タイプ不明)、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、ペーチェット症候群、白血球破砕性血管炎)、その他 (抗リン脂質抗体症候群、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性糸球体腎炎 (IgA 腎症、急速進行性糸球体腎炎、膜性糸球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎及びメサンギウム増殖性糸球体腎炎を含む)、自己免疫性心筋炎/心筋症、自己免疫性血小板減少症、グッドパスチャー症候群、特発性肺線維症、悪性貧血、レイノー現象、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、スティーヴンス・ジョンソン症候群、ぶどう膜炎

11.5 COV002 試験及び COV005 試験において、ウイルス量の定量値の誤りにより計画よりも低用量の本剤が接種された経緯 (CTD 5.3.5.4.1)

COV002 試験の実施中に、臨床試験用製剤の受託製造業者である [] 社とオックスフォード大学の [] とで用いられたウイルス粒子の定量方法 (吸光度法又は qPCR 法) に違いがあり、ウイルス粒子の測定値に約 2.3 倍の差が生じることが明らかになった。MHRA との協議の結果、COV001 試験との測定方法の一貫性を維持し、被験者に規定の用量を上回る用量を接種しないよう、COV002 試験では吸光度法で定量したウイルス粒子の含有量に基づく用量を使用することが合意された。その結果、吸光度法を

用いた 5×10^{10} vp (qPCR 法では 2.2×10^{10} vp) の用量を選択することとなったが、接種した被験者における副反応の発現割合が COV001 試験と比較して低かったため、さらに調査したところ、吸光度法を用いた定量試験では添加剤のポリソルベート 80 による予想外の干渉が生じることが判明した。■■■■ 社製の治験薬の一部のロット (ロット ■■■■、■■■■ 及び ■■■■) では、原因不明であるもののポリソルベート 80 が約 2 倍量含まれており、ポリソルベート 80 は吸光度を増幅させるため、ウイルス粒子の濃度が過大評価されていた。その結果、COV002 試験の一部の被験者 (1、2、4 及び 5 群の一部) では、バイアル中の製剤の濃度が過剰に希釈されて、意図した用量の 45% の用量が接種された。なお、ポリソルベート 80 は、凝集からアデノウイルス粒子を安定化させるための添加剤として使用しており、これらの製剤のロットで観察された高濃度のポリソルベート 80 が、製剤品質と安定性に影響を及ぼすことはない。その後、MHRA 及び DSMB からの承認を得て、qPCR 法の方が分析精度は高いことから、その後の SD 用量の調製には qPCR 法を用いた測定値で 5×10^{10} vp となる用量を選択することが決定された。

COV005 試験では、■■■■ 社により qPCR 法で測定された製剤のウイルス粒子濃度が過大評価されており、初期の一部の被験者 (2a 及び 2b 群) が標準用量より低用量の接種を受けていた。当該事象は、申請者 (アストラゼネカ社) の遡及的な測定により判明したものであり、市販用に最適化された qPCR 法及び digital droplet PCR (dd PCR) 法を用いてウイルス粒子濃度を再測定したところ、■■■■ 社製の製剤ロット ■■■■ に関する qPCR 法によるデータは実際よりも過大評価されていた。南アフリカ規制当局との協議の結果、再測定で得られた値に基づき、他の試験での SD に相当する用量が得られるように接種容量を調整することとなった。

以上のことから、併合解析では、本剤の各用量 (SD 又は LD) について以下の分類法を用いて分類された (11.1 項参照)。

- 吸光度法又は qPCR 法で測定した 5×10^{10} vp を SD とする。これには、 $\pm 30\%$ ($3.5 \sim 6.5 \times 10^{10}$ vp) の範囲の製剤が含まれる。
- qPCR 法で測定した $2 \sim 2.5 \times 10^{10}$ vp を LD とする。

上記のように、併合解析の解析対象集団には、一つの接種群 (LD 又は SD) の中に異なる定量方法を用いて設定された用量を接種された被験者が含まれる。申請者は、臨床試験で使用された製剤を異なる 3 つの製法で異なる 3 つの製造所において製造したものの、各製剤の同等性/同質性を確認しており、各製剤の SD 用量におけるウイルス粒子濃度、ウイルス粒子あたりの感染価について明確な違いは認められていないことから (2.R.2 項参照)、製剤の分析方法の変更に伴う本剤の臨床試験成績の評価に及ぼす影響はないと説明している。

以上

特例承認に係る報告（2）

令和3年5月13日

申請品目

[販売名]	バキスゼブリア筋注
[一般名]	コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター）
[申請者]	アストラゼネカ株式会社
[申請年月日]	令和3年2月5日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 臨床データパッケージ及び審査方針について

報告（1）の「7.R.1 臨床データパッケージ及び審査方針について」の機構の判断は、専門委員より支持された。

1.2 有効性について

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」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。

- 有効性にかかる審査方針について、接種間隔の影響があるとの前提で、最適な接種間隔が評価可能かではなく、影響を考慮した上で本剤の有効性が評価可能かを判断した機構の考えを支持する。
- B.1.351 変異株に対する本剤のVEが極めて低い可能性があることは、医療従事者へ適切に情報提供する必要がある。

機構は、以上の専門委員の意見について申請者に伝達し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

1.3 安全性について

1.3.1 報告（1）以降の欧州等における動向と機構の判断について

報告（1）の「7.R.3.2.3 血栓性、血栓塞栓性及び神経血管性イベント」について、報告（1）作成以降の欧州等における動向及び機構の判断（2021年4月9日時点）は下記のとおりであり、専門協議においては、当該機構意見について1.3.2 ②項のとおり専門委員から意見が出された。

機構は、海外製造販売後に報告された血栓性、血栓塞栓性及び神経血管性イベントに関連した欧州当局等における動向は下記のとおりであることを確認した。

2021年4月7日、EMAは、本剤接種後に血小板減少を伴う血栓が極めてまれに起きる可能性があり、本剤の副反応とすべきと公表した (<https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood> (最終確認日：2021年5月11日))。ただし、報告された血栓及び血小板減少の組み合わせは極めてまれであり、副反応のリスクよりも、当該ワクチンによりCOVID-19を予防する全般的なベネフィットの方が上回るとした。当該時点において、報告された症例のほとんどは60歳未満の女性で、本剤初回接種から2週間以内に発現していたが、リスク因子は特定されなかった。これらの評価は、同年3月22日までに欧州の副作用報告データベース Eudra Vigilance に報告された62例のCVSTと24例の内臓静脈血栓症（門脈血栓症、脾静脈血栓症等を含む）のレビューに基づくものであり、当該時点でのEEA及び英国における本剤接種者は約2,500万人であった。血小板減少を伴う血栓発現の考えうるメカニズムとしては、ワクチン接種後の免疫反応により、ヘパリンを投与された患者で認められるHITに類似した状態が引き起こされている可能性があると考えられた。

また、同年4月7日、MHRAは、依然としてワクチン接種によるベネフィットはどのようなリスクも上回るものの、非常にまれに認められる、血小板減少を伴う特定の血栓について、本剤との関連が示唆されたと公表した (<https://www.gov.uk/government/news/mhra-issues-new-advice-concluding-a-possible-link-between-covid-19-vaccine-astrazeneca-and-extremely-rare-unlikely-to-occur-blood-clots> (最終確認日：2021年5月11日))。同年3月31日までに、英国において本剤接種後に認められた血小板減少を伴う血栓が79例報告されており、詳細は下記のとおりであった。

- 79例のうち44例が血小板減少症を伴うCVSTであり、残りの35例が血小板減少症を伴うその他の主要な血管での血栓症であった。
- 男性28例、女性51例であり、年齢は18～79歳であった（ただし、当該時点で、男性より女性で本剤接種者が多かった）。
- 死亡は19例（男性6例、女性13例）であり、うち11例は50歳未満、うち3例は30歳未満であった。19例のうち14例が血小板減少症を伴うCVST、5例が血小板減少症を伴う血栓症であった。
- 79例すべてが初回接種後に発現した。

MHRAは年齢制限を設けることは推奨しないとしたが、同時に発出されたThe Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI)のステートメントでは、本剤接種により得られるベネフィット（COVID-19によるICU入院の予防）と潜在的なリスクのバランスを踏まえ、30歳未満の健康成人は他のワクチンを接種することが好ましいとされた (<https://www.gov.uk/government/publications/use-of-the-astrazeneca-covid-19-vaccine-jcvi-statement> (最終確認日：2021年5月11日))²⁹⁾。

なお、同年4月9日時点で、WHO及び一部の国では特段の制限なく本剤の接種が推奨されているが、一部の国では本剤の接種対象を30歳以上、50歳以上、55歳以上、60歳以上、65歳以上又は70歳以上のみに制限し、一部の国は接種の中断を公表している。

機構は、以下のように判断した。

29) 英国JCVIによるステートメントは、2021年5月7日に、SARS-CoV-2の感染状況、本剤以外のワクチンの利用可能性等を踏まえ、40歳未満の健康成人は他のワクチンを接種することが好ましい旨に変更された (<https://www.gov.uk/government/publications/use-of-the-astrazeneca-covid-19-vaccine-jcvi-statement-7-may-2021/use-of-the-astrazeneca-covid-19-azd1222-vaccine-updated-jcvi-statement-7-may-2021> (最終確認日：2021年5月11日))。

海外の複数の国で製造販売後において本剤接種後2週間以内に血栓性イベントが複数発現していること、その中には重篤な転帰をたどり死亡に至る症例も認められること、海外における動向等を踏まえ、添付文書の重大な副反応において「血栓症」を注意喚起する必要がある。なお、報告されている血栓症の中には血小板減少症を伴わない重篤例及び死亡例も報告されていること、本剤接種後に血栓症が発現するメカニズムは未だ解明されていないこと等を考慮すると、「血小板減少症を伴う血栓症」に限定せず「血栓症」に対して注意喚起することが適切と考える。

一方で、海外製造販売後に報告されている血小板減少症を伴う血栓症についてはCVST等の非常にまれな事象もあり、これらの多くは非高齢者で報告されていること、ヘパリンの使用等の望ましくない治療方法が明確になってきていることも踏まえ、本剤接種後に血栓症の発現が報告されていること、これらの血栓症の内容（発現部位、転帰等）、発現時期（多くは本剤接種から2週間以内）、注意すべき症状、診断や治療に関する情報等について、添付文書又は資料において情報提供する必要がある。

現時点では、海外製造販売後における本剤接種者の背景（性別、年齢等）に偏りがあり、本剤接種後に認められる血栓症について性別、詳細な年齢層、既往歴等のリスク因子は特定されていないこと、COVID-19罹患によるリスクはSARS-CoV-2流行状況、年齢等によって異なると考えられること等を踏まえると、定常的な性別、年齢別のリスクについて判断することは困難であると考え。一方で、本剤については臨床試験等により幅広い年齢層の成人で有効性が認められていることから、SARS-CoV-2ワクチン接種によって得られるベネフィットと上記のリスクのバランスを踏まえると、本剤の承認において性別や年齢の制限を設けることは適切ではなく、SARS-CoV-2の流行状況等や本剤以外のワクチン接種等の代替可能な手段に応じて、弾力的に本剤の接種対象を検討することが適切と考える。SARS-CoV-2ワクチンは、「予防接種実施規則」、「新型コロナウイルス感染症に係る臨時的予防接種実施要領」等に基づき公的ワクチン接種プログラムにおける接種対象を設定することが可能であることから、その中で本邦における本剤の適切な接種対象について検討できるものと考え。なお、本剤の接種対象を年齢に基づき制限している国や接種の中断を行っている国においても、本剤の承認又は使用許可の対象を変更していない。

また、本剤の製造販売後には、申請者が提案する調査、医薬品安全性監視活動等の中で、国内における本剤接種後の血栓性事象の発現状況や当該事象のリスク因子、本剤接種を避けるべき者の特徴等を検討する必要があると考える。本剤製造販売後の医薬品安全性監視活動下において、本剤接種との関連性が疑われる血栓性イベントが報告された際には、当該事象のリスク因子等についての評価を可能とする情報（患者背景、併用薬、既往歴、検査データ等）を収集し、新たな注意喚起の必要性について検討する必要がある。また、上記が可能となるように、関連学会や医療機関との連携についても検討し、情報収集及び評価に係る体制を整えることが重要である。現在申請者が計画中の一般使用成績調査及び特定使用成績調査においても血栓性イベントについて検討することは重要と考えるものの、事象の発現率の低さを踏まえると、これらの調査において新たな知見を見出せる可能性は低いと考えられることから、別途、既存のデータベース等を用いた観察研究等について、実施可能性も含めて検討する必要がある。

1.3.2 専門協議における安全性に係る議論について

①安全性プロファイルについて

専門協議では、専門委員より以下の意見が出され、報告(1)の「7.R.3.1 安全性プロファイルについて」の機構の判断は支持された。

- 特定有害事象、非特定有害事象の多くは接種後すぐに発現する有害事象であり、かつ重篤な事象も少ないため特段懸念はないものの、長期安全性情報に関しては情報が限られるため、適切なリスク評価が必要である。
- 引き続き国内・海外の情報収集や評価が必要であるが、承認を否定するまでには至らない。

②注目すべき有害事象・副反応について

専門協議では、専門委員より、1.3.1 項及び報告 (1) の「7.R.3.2 注目すべき有害事象・副反応」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。

- 本剤接種後に血小板減少症を伴う血栓症が極めてまれに起こることが報告されている。本剤接種後に認められる血小板減少症を伴う血栓症については、ヘパリン使用患者で認められる HIT との病態の類似性が指摘されており、HIT 抗体として検出される血小板第 4 因子 (PF4) に対する抗体が多く、患者で認められたとの報告もある (N Engl J Med 2021; DOI: 10.1056/NEJMoa2104840, N Engl J Med 2021; 10.1056/NEJMoa2104882, N Engl J Med 2021; 10.1056/NEJMoa2105385)。
- 欧州等の血栓性事象発現後の状況から、当該事象の症状や事象が認められた際に望ましくない治療方法 (例えばヘパリンの使用) 等が明確になってきており、診断・治療に関する指針の作成及び医療現場への共有、周知の徹底によって、本剤接種後に血栓性事象が発現しても適切に診断し治療することで死亡するような患者を救えると考ええる。
- 本剤接種後の血栓症のリスク自体は極めて低く、腹痛等の症状が出現した際に適切に診療を行うことで増悪の予防が可能であると考ええる。
- 医療現場では経験することが極めてまれな CVT・CVST や内臓静脈血栓症が認められていることから、CVT を診療する脳卒中を専門とする医師や頭痛の診療を専門とする医師、内臓静脈血栓症の初期症状である腹痛を診療する消化器内科医や消化器外科医等への情報提供と注意喚起が必要である。
- 静脈血栓症に対して通常行われるヘパリンの投与は、本剤接種後に認められた血栓症の病態を悪化させる可能性が高いが、欧州等で本剤接種後に認められた血栓症に対する治療として使用されている免疫グロブリン大量療法は本邦では保険適応外である。また、HIT 抗体の検査方法について、保険適応外の ELISA 法でない適切な結果が得られない可能性がある (同じく COVID-19 予防を目的としたアデノウイルスベクターワクチンである Ad26.COVS.2.S 接種後に血栓症が認められた患者において、本邦で保険適用されているラテックス免疫比濁法では HIT 抗体陰性であったものの ELISA 法では陽性であったとの文献報告がある (N Engl J Med 2021; DOI: 10.1056/NEJMc2105869))。
- 本剤接種後の血栓症の増悪の予防、情報収集と評価において、関連学会や医療機関との連携は必須であり、これらの体制を構築することが重要である。
- 重大な副反応の項において「血栓症」と包括的に記載することにより、それぞれの臓器の血栓症・血栓塞栓症を疑うことを遅らせる危惧がある。一方、「血小板減少を伴う血栓症」と記載すれば、血小板減少を起こすイベントを疑うきっかけになり、診断に結び付く場合もあると思われる。
- 本剤接種後の血栓症は、一般的に COVID-19 の重症化リスクが低いとされる若年層にも発生し、かつ発生すると重症化し得ることから、本邦で本剤を承認するならば、何らかの年齢制限をつけることはやむを得ないものと考ええる。
- 現時点で本剤接種後の血栓症のリスク因子が特定されていないことも踏まえ、本剤の承認に特段の制限を設けることは適切でないという機構の見解、及び本剤が承認された際には、公的ワクチン接

種プログラムにおいて本剤の適切な接種対象について検討することは可能という機構の見解は理解できる。

- 本剤接種後の血栓性イベントは、基本的に 10 万人に 1 人程度に発生する非常にまれなイベントであると考えるので、日本人で前向きに検討した結果をもとに注意喚起を行うことは困難と考える。製造販売後の情報収集・評価では、日本の既存のデータベース利用と併せて、海外データベースの積極的な利用を検討してほしい。

本剤接種後の血栓性イベントに関する医療従事者への情報提供、及び診断・治療指針の作成について、機構より、既に一部の学会から診断・治療指針の作成について前向きにご協力いただけると聞いており、今後厚生労働省及び申請者とも連携の上、遅滞なく広範な情報共有及び当該指針の円滑な運用に努めたい旨説明し、機構の判断は専門委員により支持された。

重大な副反応の事象名として「血小板減少症を伴う血栓症」ではなく「血栓症」とすることが適切であるとした機構の判断について議論がなされ、専門委員より、本剤接種と関わりなく一定数の血栓症は起こるものと考えられるが、広く「血栓症」と注意喚起することにより、本剤接種後に起きたすべての血栓症が本剤に起因するものとされる可能性を懸念する旨の意見が出された。機構は、医薬品リスク管理計画では重要な特定されたリスクとして「血小板減少症を伴う血栓症」を、重要な潜在的リスクとして「血栓症」をそれぞれ設定する旨、並びに添付文書の重大な副反応においては「血栓症」として注意喚起した上で、本剤接種後に重篤な血小板減少症を伴う血栓症が認められること及び CVST 等の極めてまれな血栓症が認められることを情報提供する旨を説明し、最終的に機構の判断は専門委員により支持された。

現時点では本剤の承認に性別、年齢等の特段の制限を設けることは適切でないとした機構の判断について、機構は、本剤の実運用にあたっては、公的ワクチン接種プログラムの中でその時点の SARS-CoV-2 流行状況等も踏まえてより適切な接種対象が設定される可能性が高いと考えており、その際には、本審査における内容も考慮されると考えることから、専門協議で出された意見を適切に共有して実運用に生かしたい旨説明し、最終的に機構の判断は専門委員により支持された。

製造販売後の調査について、機構より、基本的にはワクチン接種はレセプト上に記録されず、また、ワクチン接種情報が医療機関の電子診療録に記録される症例は限られること、並びに COVID-19 発症例及び死亡例と本剤接種後の血栓性イベントの発現例及び転帰死亡例を比較するためには 100 万人規模のデータベースが必要であることから、本邦においてデータベースを用いた適切な調査は困難であるとの説明が申請者から得られている旨を説明した。加えて、機構としても別途データベース調査の実施可能性を検討したが、現状では、ワクチン接種に関する情報は各地方自治体が所有しており、当該接種情報と既存のデータベースとの情報の関連付けができないことや各医療機関の電子診療録のシステムによってはワクチン接種情報を記録できないこと等から、本事象について国内で大規模データベースを用いた調査検討を行うことは困難である旨を説明した。これに対して専門委員より、大規模なデータベースに基づく調査等の実施については行政主導で考えてほしいとの意見、従来から感染症予防ワクチンの接種情報と有害事象情報等との関連付けの重要性については学会等からも指摘してきたところであるとの意見、個人の健康情報との紐付けに関しては厚生労働省だけでなく関係省庁を巻き込むことも必要であるとの意見等が出された。機構より、国内では各学会の協力も得た上で製造販売後における副反応情報収集（患者の背景情報や検査データを含む）、評価及びフィードバックを行う体制を適切に構築する旨、及び公的プログラムにおいて接種される本剤については接種者の母数が把握可能であり、製造販売後の

情報収集を確実に行うことにより当該事象の発現状況の把握が可能と考える旨に加え、海外から得られるデータベース調査の結果等も含めて本事象のリスクを継続的に評価したい旨を説明し、最終的に機構の判断は専門委員により支持された。

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評価、並びに医療従事者、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。

なお、申請者から、血栓性イベントの国内での背景発現率について以下のとおり説明された。

株式会社 [] が保有する [] データベースを用い、2014年12月から2021年11月までの血小板減少症を伴う血栓症等の発生率(10万人年)を年次ごとに年代別に算出した。解析対象は、毎年12月を起点として少なくとも過去1年間の在籍が確認され、起点以降の1年間の追跡が可能な者とした。当該解析年次(計5年次)における、年代別の国内での血小板減少症を伴う血栓症の発生率は、10～19歳で0.402～1.391/10万人年、20～29歳で0.223～0.713/10万人年、30～39歳で0.526～1.205/10万人年、40～49歳で0.383～2.468/10万人年、50～59歳で1.540～3.101/10万人年、60～69歳で3.121～9.326/10万人年、70～74歳で2.574～18.755/10万人年の範囲内であった。また、当該解析年次(計5年次)における、年代別の国内でのCVST(血小板減少症の有無を問わない)の発生率は、10～19歳で0.000～0.418/10万人年、20～29歳で0.180～0.890/10万人年、30～39歳で0.351～0.904/10万人年、40～49歳で0.785～1.208/10万人年、50～59歳で0.264～1.820/10万人年、60～69歳で0.602～2.808/10万人年、70～74歳で0.000～12.502/10万人年の範囲内であった。

製造販売後の調査等の詳細な計画については、1.7項で議論する。

1.4 臨床的位置付け及び特殊な集団に対する接種について

専門協議では、専門委員より、報告(1)の「7.R.3.3 特殊な集団における安全性について」及び「7.R.4 臨床的位置付け及び特殊な集団に対する接種について」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。

- 現在本邦で使用可能なSARS-CoV-2ワクチンは、流通、配送及び保管に制約がある中で、管理体制の確立が律速となっている地域もある。本剤は2～8℃で冷蔵保管可能な製剤であり、より迅速に幅広いワクチン接種促進につながるものとする。
- 妊婦への接種について、妊娠末期や出産直後はCVTを発症するリスクが高くなるため、血栓症を起こす可能性がある本剤よりも、報告のない他剤の選択が可能であれば、他剤の推奨も行うべきである。あるいは出産前1カ月の接種は控える等の対応でもよいかもしれない。

機構は、妊婦への接種について、現状では妊婦に本剤を接種した際のエビデンスはなく、一般的にこれらの集団では血栓症の発現リスクが高いとされるものの、本剤接種によりリスクがさらに高まるかは不明である旨、したがって、審査において何らかの注意喚起を設定することは難しいため、年齢や接種間隔と同様、実運用にあたっては、公的ワクチン接種プログラムの中で適切に対応されるものと考えている旨を説明し、最終的に機構の判断は専門委員により支持された。

1.5 効能・効果について

報告(1)の「7.R.5 効能・効果について」の機構の判断は、専門委員より支持された。

1.6 用法・用量について

専門協議では、専門委員より以下の意見が出され、報告(1)の「7.R.6 用法・用量について」の機構の判断は支持された。

- 機構の意見に賛同するものの、本剤を承認して実際にどの接種間隔で運用するか将来的に検討が必要である。
- 適切な接種間隔に関する判断は困難であるものの、本邦での SARS-CoV-2 ワクチンの供給は不確かな状況であり、接種間隔が広いことは今後国民に幅広く接種する上で有意義と考える。

機構は、本剤の実運用にあたっては、公的ワクチン接種プログラムの中でその時点の SARS-CoV-2 流行状況等も踏まえてより適切な接種間隔及び接種対象が設定される可能性が高いと考えており、その際には、本審査における内容も考慮されると考えることから、専門協議で出された意見を適切に共有して実運用に生かしたいと考える旨を説明し、機構の判断は専門委員より支持された。

以上の議論を踏まえ、機構は、用法・用量に関連する注意の項において、以下の注意喚起を行うよう求め、申請者は適切に対応する旨を回答した。

用法・用量に関連する注意

本剤の接種は 18 歳以上の者に行う。

本剤について最大の効果を得るためには 8 週以上の間隔をおいて接種することが望ましい。

1.7 製造販売後の検討事項について

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」の機構の判断は、専門委員より支持された。

機構は、現在の最新状況を踏まえて、製造販売後の血栓症に関する情報収集及び評価、並びに情報提供について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

情報収集について、副反応情報の収集及び事象別質問票を用いた詳細情報の収集、並びに一般使用成績調査(長期追跡調査)、特定使用成績調査(COVID-19の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者)等における情報収集を予定している。集積した情報については、迅速な評価を実施し、事前に調査した本邦における背景発現率(1.3.2②項参照)も参考に、さらなる安全確保措置の実施の必要性について検討する。また、国内の外部専門家パネルを設置し、血小板減少症を伴う血栓症が報告された際には、必要に応じて外部専門家の助言も踏まえながら、適切に医療従事者及び被接種者へ情報提供する体制を構築する。なお、米国及びEU/英国においてデータベースを用いて本剤接種後の安全性検討事項や注目すべき有害事象の発現状況や相対リスクを検討する観察期間2年間の観察研究が予定されており、また、米国、EU及び英国において計30,000人を対象として接種後3カ月間の重篤な有害事象、注目すべき有害事象等の発現状況を調査する前向きコホート調査が行われる予定である。さらに、今後、血小板減少症を伴う血栓症発現の作用機序解明に向けた非臨床試験及び*in vitro*試験の実施も予定している。

医療従事者への情報周知については、医療従事者向けウェブサイトを通じた迅速な情報提供を実施する。医療従事者向けウェブサイトには、最新の適正使用ガイド等の資料を掲載し、海外製造販売後における血小板減少症を伴う血栓症の発現状況、診断・治療のガイドライン、及び被接種者への適切な情報提供について周知する。また、本邦での接種開始後に、血小板減少症を伴う血栓症の報告があった場合には、最新の安全性情報として本ウェブサイトを通じて、情報提供することを予定している。診断・治療のガイドラインについては、海外のガイドラインを参照するとともに、国内の外部専門家の助言を受け、本邦において実用的なガイドラインとして提供する。

被接種者への情報周知については、被接種者向けウェブサイトを通じて行う計画である。本ウェブサイトには、最新の被接種者向け資料を掲載し、海外において本剤接種後に血小板減少症を伴う血栓症が報告されていること、関連する症状の種類や発現時期等の情報、及び症状発現時には医療機関を救急受診することを周知する。また、接種済証に貼付されるワクチン接種シールには、被接種者向けウェブサイトへのリンクの二次元コードを掲示するとともに、被接種者向け資料の印刷物を本剤納入時のバイアル数に応じて施設へ提供することを計画している。

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 62 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 63～65 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 62 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 ^{a)}	重要な潜在的リスク ^{b)}	重要な不足情報 ^{c)}
<ul style="list-style-type: none"> ・ショック、アナフィラキシー ・血小板減少症を伴う血栓症 	<ul style="list-style-type: none"> ・免疫介在性の神経学的反応 ・ワクチン関連の呼吸器疾患増強 (VAERD: Vaccine-associated enhanced respiratory disease) を含むワクチン接種に伴う疾患増強 (VAED: Vaccine-associated enhanced disease) ・血栓症 	<ul style="list-style-type: none"> ・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における安全性 ・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		
該当なし		

a) 医薬品との関連が十分な根拠に基づいて示されている有害事象のうち重要なもの。

b) 医薬品との関連性が疑われる要因はあるが、臨床データ等からの確認が十分でない有害な事象のうち重要なもの。

c) 医薬品リスク管理計画を策定した時点では十分な情報が得られておらず、製造販売後の当該医薬品の安全性を予測する上で不足している情報のうち重要なもの。

表 63 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・一般使用成績調査（長期追跡調査） ・特定使用成績調査（COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者） ・製造販売後臨床試験 [国内 D8111C00002 試験] ・海外併合解析に含まれた COV001 試験、COV002 試験、COV003 試験及び COV005 試験 ・米国 D8110C00001 試験 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資料（適正使用ガイド）の作成、提供 ・一般向け資料（パキスゼブリア筋注を接種される方とそご家族へ）の作成、提供 ・副反応発現状況の定期的な公表

表 64 医療従事者等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（先行接種者健康状況調査 ^{a)} の追跡調査として実施）
対象者	先行接種者健康状況調査での被接種者のうち、12 カ月後までの追跡調査に同意が得られた全例
観察期間	2 回目接種 1 カ月後（先行接種者健康状況調査の観察期間終了日）から 12 カ月後まで
予定例数	先行接種者健康状況調査の参加者（予定例数 10,000～20,000 例）のうち、12 カ月後までの追跡調査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（血小板減少症を伴う血栓症、免疫介在性の神経学的反応、ワクチン関連の呼吸器疾患増強（VAERD）を含むワクチン接種に伴う疾患増強（VAED）及び血栓症を含む）、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

- a) 厚生労働省科学研究班が計画中の医療従事者、介護従事者又は調査対象施設の募集に応じてワクチン接種を行う健康成人を対象とした本剤初回接種～2 回目接種後 1 カ月の安全性を情報収集する調査

表 65 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計画の骨子（案）

目的	COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する本剤被接種者における安全性の確認
調査方法	中央登録方式
対象者	COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する本剤被接種者（重度又はコントロール不良の基礎疾患を有する患者を含む）
観察期間	1 回目接種日から 2 回目接種 28 日後
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（ショック・アナフィラキシー、血小板減少症を伴う血栓症、免疫介在性の神経学的反応、ワクチン関連の呼吸器疾患増強（VAERD）を含むワクチン接種に伴う疾患増強（VAED）及び血栓症を含む）、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

また、機構は、医療従事者等を対象とした一般使用成績調査及び 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について、既承認の SARS-CoV-2 ワクチンの接種の進捗状況によって本剤の接種対象は変わりうるため、調査開始時点での本剤の接種対象を確認した上で、調査計画の詳細について適宜再検討するよう求め、申請者は、適切に対応する旨回答した。

1.8 品質について

1.8.1 製剤の製造所の追加について

製剤の製造所として、製法 D（報告（1）2.2.3 項表 5 参照）の技術移管により、新たに [] 株式会社 [] が追加された。機構は、報告（1）確定後に追加提出された [] 社製剤のプロセスバリデーション及びロット分析の試験成績に基づき、同じく製法 D で製造された [] 社製剤との品質（性状、pH、浸透圧、感染価、確認試験、ウイルス粒子濃度、DNA：タンパク質比、ウイルス粒子：感染性ウイルス粒子比、ポリソルベート 80 濃度、不溶性微粒子、採取容量、エンドトキシン）の同等性／同質性が示されていることを確認した。ただし、当該製造所における長期保存試験成績は、得られ次第、速やかに機構に提出する必要があると考える。

1.8.2 原薬及び製剤の有効期間について

報告（1）で継続中とされていた原薬及び製剤の安定性試験について、試験成績が以下のとおり提出された。

表 66 原薬の安定性試験 (2021年4月時点)

	保存条件	製法	ロット数	試験期間	保存形態	
長期保存試験 ¹⁾	-90℃～ -55℃	製法 c ³⁾	1	7 カ月 ⁵⁾	[]製容器	
			1	6 カ月		
			1	5 カ月 ⁶⁾		
	5±3℃ ²⁾	製法 d ⁴⁾	6	2 カ月	[]製容器	
			製法 c	1	8 カ月	[]製容器
				2	6 カ月	[]製容器
製法 d	6	2 カ月	[]製容器			

- 1) 長期保存試験 (-90℃～-55℃及び5±3℃) は12カ月まで継続中
 2) []を、[]する可能性があるため、安定性評価が行われている。
 3) []社原薬、4) []社原薬
 5) 性状及びpHは6カ月まで、6) 性状及びpHは3カ月まで

表 67 製剤の安定性試験 (2021年4月時点)

	保存条件	原薬の製法	製剤の製法	ロット数	試験期間	保存形態
長期保存試験 ¹⁾	5±3℃、倒立	製法 c ²⁾	製法 C ⁴⁾	3	6 カ月 ⁶⁾	ガラス製バイアル、 プロモプチルゴム栓
		製法 d ³⁾	製法 D ⁵⁾	3	1.5 カ月	

- 1) 長期保存試験は12カ月まで継続中、2) []社原薬、3) []社原薬、
 4) []社製剤、5) []社製剤又は[]社製剤、6) 報告(1)時点で提出済み

機構は、製剤及び原薬の有効期間について、以下のように考える。

原薬の長期保存試験 (-90℃～-55℃) では、製法 c で製造された原薬の7カ月時点までの品質特性 (性状、pH、感染価、ウイルス粒子濃度、ウイルス粒子：感染性ウイルス粒子比)、及び製法 d で製造された原薬6ロットのすべてについて2カ月時点までの品質特性 (性状、pH、感染価、ウイルス粒子濃度) が確認され、大きな変化は認められていないことに加え、製法 c と製法 d で製造された原薬の同等性/同質性が示されていることから、原薬の有効期間を-90℃～-55℃で保存するとき6カ月とすることは可能と判断した。

製剤の長期保存試験 (5±3℃) では、製法 D で製造された製剤について、1.5 カ月時点までの品質特性 (感染価、ウイルス粒子濃度、ウイルス粒子：感染性ウイルス粒子比、DNA：タンパク質比) が確認され、大きな変化は認められていないこと、及び製法 C で製造された製剤3ロットについては、既に報告(1)で6カ月時点までの主な品質特性 (性状、pH、感染価、ウイルス粒子濃度、ウイルス粒子：感染性ウイルス粒子比、容器完全性、不溶性微粒子、浸透圧) の安定性が確認されていることに加え、製法 C と製法 D で製造された製剤の同等性/同質性が示されていることから、製剤の有効期間を5±3℃で保存するとき6カ月とすることは可能と判断した。

ただし、継続中の製法 d の原薬3ロット及び製法 D の製剤3ロットの長期保存試験については、6 カ月時点までの試験成績が得られ次第、速やかに機構に提出する必要がある。

1.8.3 専門協議における外来性ウイルス等否定試験に係る議論について

専門協議では、原薬の生産培養工程における *in vitro* 及び *in vivo* の外来性ウイルス等否定試験について、専門委員から以下の意見が出された。

- []工程のない本剤においては本来 []に対して外来性ウイルス等否定試験を実施することを検討すべきと考えるが、申請者は、[]に必要な []が限られているとの理由から、[]に対して実施している。当該試験を []に対して実

施する場合は、生産培養工程に用いるセルバンク及びウイルスシードにおいて外来性ウイルスの混入がないことを適切な試験方法により確認する必要がある。

機構は以下の点を説明し、最終的に、外来性ウイルス等否定試験を [] に対して実施することで差し支えないとの機構の判断は、専門委員に支持された。

- ・ MCB、WCB、MVS 及び WVS に対して実施された *in vitro* 及び *in vivo* の外来性ウイルス等否定試験は、欧州薬局方（第 10.0 版）の試験方法に基づいて実施され、実施したすべての試験において外来性ウイルスの混入が否定されていることから、生産培養工程に用いるセルバンク及びウイルスシードのウイルス安全性は担保されていると判断できること。
- ・ [] を [] した検体に対して実施された *in vitro* 及び *in vivo* の外来性ウイルス等否定試験においても、外来性ウイルスの混入が否定されていること。

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																
3	23,25, 26	S 糖タンパク質	S タンパク質																
5	注釈 7)	ウシ伝染性鼻気管炎ウイルス	削除																
8	表 6	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>製剤の製法</th> <th>試験期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">加速試験</td> <td>製法 C</td> <td>2 カ月</td> </tr> <tr> <td>製法 D</td> <td>2 カ月</td> </tr> </tbody> </table>		製剤の製法	試験期間	加速試験	製法 C	2 カ月	製法 D	2 カ月	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>製剤の製法</th> <th>試験期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">加速試験</td> <td>製法 C</td> <td>2 カ月</td> </tr> <tr> <td>製法 D</td> <td>0 カ月</td> </tr> </tbody> </table>		製剤の製法	試験期間	加速試験	製法 C	2 カ月	製法 D	0 カ月
	製剤の製法	試験期間																	
加速試験	製法 C	2 カ月																	
	製法 D	2 カ月																	
	製剤の製法	試験期間																	
加速試験	製法 C	2 カ月																	
	製法 D	0 カ月																	
50	8	接種間隔 9～12 週の部分集団における本剤 2 回接種後のシュードウイルス中和抗体価は、	接種間隔 8～12 週の部分集団における本剤 2 回接種後のシュードウイルス中和抗体価は、																
51	12	接種間隔は 4～26 週間の範囲であったが、	接種間隔は 3～28 週間の範囲であったが、																
52	3	本剤群：4～26 週間	本剤群：3～28 週間																
69	11	44 例、軽快 73 例、回復したが後遺症あり 13 例、不明 24 例、死亡 40 例であった。	44 例、軽快 73 例、回復したが後遺症あり 13 例、不明 24 例、死亡 39 例であった。																
70	25	後遺症あり 21 件、死亡 34 件、不明 52 件（重複あり）であった。	後遺症あり 21 件、死亡 33 件、不明 52 件（重複あり）であった。																
70	32	復 34 件、死亡 15 件、不明 20 件（重複あり）であった。	復 34 件、死亡 14 件、不明 20 件（重複あり）であった。																

（下線部追記・変更、取消線部削除）

3. カルタヘナ法第四条に基づく遺伝子組換え生物等の一種使用に関する規程への対応

本剤の使用は、カルタヘナ法第四条に基づく遺伝子組換え生物等の第一種使用等に該当し、同法同条に基づき、遺伝子組換え生物等の第一種使用等に関する規程について承認を取得している（承認番号：21-36V-0003）。

4. 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

4.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

4.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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）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。

5. 総合評価

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、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

[用法・用量]

1 回 0.5 mL を 4～12 週間の間隔をおいて 2 回筋肉内に接種する。

[承認条件等]

1. 本剤は、承認に当たり、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 2 項の規定に基づき、医薬品医療機器等法施行令第 28 条第 3 項各号に掲げる以下の義務を課すこととしたこと。
 - (1) 第 1 号関係
本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、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、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映すること。

- (3) 現在国内外で実施中又は計画中の臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。また、国が行う本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力すること。
 - (4) 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、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。
 - (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。上記に基づいて提出された資料等により、承認事項を変更する必要が認められた場合には、医薬品医療機器等法第 74 条の 2 第 3 項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。
3. 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項に基づく承認であるため、同法第 75 条の 3 の規定により、同法第 14 条の 3 第 1 項各号のいずれかに該当しなくなったと認めるとき、又は保健衛生上の危害の発生若しくは拡大を防止するため必要があると認めるときは、これらの承認を取り消すことがあること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACE2	Angiotensin-converting enzyme 2	アンジオテンシン変換酵素 2
BMI	Body mass index	体格指数
		Oxford 大学の GMP 製造施設
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	アメリカ疾病予防管理センター
CFR	Code of Federal Regulations	連邦行政規則集
ChAdOx1	Chimpanzee adenovirus Ox1	チンパンジーアデノウイルス Ox1
CI	Confidence interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
CT	Computerised tomography	コンピュータ断層撮影
CV	Coefficient of Variation	変動係数
CVST	Cerebral Venous Sinus Thrombosis	脳静脈洞血栓症
CVT	Cerebral Venous Thrombosis	脳静脈血栓症
DCO1	Data cut-off 1, 04 November 2020	データカットオフ 1 (2020 年 11 月 4 日)
DCO2	Data cut-off 2, 07 December 2020	データカットオフ 2 (2020 年 12 月 7 日)
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation	播種性血管内凝固症候群
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DVT	Deep Vein Thrombosis	深部静脈血栓症
EEA	European Economic Area	欧州経済領域
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
ELISpot	Enzyme-linked immunospot	酵素結合免疫スポット法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FiO ₂	Fraction of inspired Oxygen	吸入酸素濃度
FVS-1	Fully Vaccinated Analysis Set-1	D8111C00002 試験において、試験の一時中断 (2020 年 9 月 7 日) 前に組み入れられ、治験薬を 2 回接種し、重要な治験実施計画書の逸脱がなかった被験者の解析セット
FVS-2	Fully Vaccinated Analysis Set-2	D8111C00002 試験において、治験薬を 2 回接種し、重要な治験実施計画書の逸脱がなかった被験者の解析セット
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
GFP	Green fluorescent protein	緑色蛍光タンパク質
gRNA	Genomic RNA	ゲノム RNA
HCoV	Human coronavirus	ヒトコロナウイルス
HEK293 細胞	Human embryonic kidney 293 cells	ヒト胎児由来腎臓細胞
HIT	Heparin-Induced Thrombocytopenia	ヘパリン起因性血小板減少症
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
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
ICU	Intensive Care Unit	集中治療室
ifu	Infectious units	感染単位
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-2/4/5/6/10/13/18	Interleukin 2/4/5/6/10/13/18	インターロイキン 2/4/5/6/10/13/18
ITT	Intent-to-treat	—
LD	Low Dose	低用量 (本剤 2×10^{10} vp、 2.2×10^{10} vp 又は 2.5×10^{10} vp)
LDLD	Low Dose Low Dose	接種 1 回目：低用量、接種 2 回目：低用量
LDSD	Low Dose Standard Dose	接種 1 回目：低用量、接種 2 回目：標準用量
LLoQ	Lower Limit of Quantification	定量限界
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
MERS-CoV	Middle East respiratory syndrome coronavirus	中東呼吸器症候群コロナウイルス
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency	英国医薬品・医療製品規制庁
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
MVM	Minute virus of mouse	マウス微小ウイルス
MVS	Master Virus Seed	マスター・ウイルス・シード
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝食塩水
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PE	Pulmonary Embolism	肺塞栓症
PFU	Plaque-forming unit	プラーク形成単位
PO ₂	Partial pressure of oxygen	酸素分圧
PRNT	Plaque Reduction Neutralisation Test	プラーク減少中和試験
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
RCA	Replication competent adenovirus	自律増殖可能なアデノウイルス
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RSV	Respiratory syncytial virus	呼吸器合胞体ウイルス
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	Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
SD	Standard Dose	標準用量 (本剤 5×10^{10} vp)
SDSD	Standard Dose Standard Dose	接種 1 回目：標準用量、接種 2 回目：標準用量
S タンパク質	Spike protein	スパイクタンパク質
S1	—	RBD を含む S タンパク質のアミノ末端側領域
S2	—	膜貫通領域を含む S タンパク質のカルボキシ末端側領域
SFC	Spot forming cell	スポット形成細胞

sgRNA	Subgenomic RNA	サブゲノム RNA
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SpO ₂	Saturation of percutaneous Oxygen	経皮的動脈血酸素飽和度
SV40	Simian Virus 40	シミアンウイルス 40
TCID	Tissue Culture Infective Dose	組織培養感染用量
TetR	Tet repressor	細菌由来 Tn10 トランスポゾン由来のテトラサイクリンリプレッサー遺伝子
Th1/2	T helper cell type 1/2	1/2 型ヘルパーT 細胞
TMA	Transcription-mediated amplification	転写酵素を利用した核酸増幅検査 (の原理)
TNF- α	Tumor necrosis factor - alpha	腫瘍壊死因子 α
TVS	Total Vaccinated Analysis Set	D8111C00002 試験において、治験薬を少なくとも 1 回接種した被験者の解析セット
tPA	The human tissue plasminogen activator	ヒト組織プラスミノゲン活性化因子
UV	Ultraviolet	紫外線
VE	Vaccine efficacy	ワクチン効果
vp	Viral particles	ウイルス粒子
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WVS	Working Virus Seed	ワーキング・ウイルス・シード
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
接種後 X 日	—	接種日の翌日から X 日目 (例: 「接種後 2 日」とは、接種日の翌々日を指す。)
接種後 X 日間	—	接種日の翌日から X 日間 (例: 「接種後 2 日間」とは、接種日から接種日の翌々日までの 3 日間を指す。)
本剤	—	バキスゼブリア筋注、コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン (遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター)
本薬	—	AZD1222