

令和4年度第2回安全技術調査会の審議結果について

- ・ 令和4年度第2回安全技術調査の審議結果について（概要）…………… 1

【安全技術調査会 当日資料】

- ・ 資料1 新たに承認された新型コロナウイルスのワクチン接種者の採血制限について…………… 5
- ・ 参考資料1-1 新型コロナウイルスワクチン（ノババックス、J&J）接種後の採血制限期間について（令和4年7月22日開催 大隈班会議資料）…………… 8
- ・ 参考資料1-2 新型コロナワクチン接種後の献血受入について（案）（令和4年7月22日開催 大隈班会議資料（一部修正））…………… 41
- ・ 参考資料1-3 （令和4年3月30日薬生発0330第2号）健康診断・問診等通知の一部改正について…………… 48
- ・ 参考資料1-4 ウイルスベクターワクチン接種後の採血制限の設定について（令和3年度第6回安全技術調査会資料1-1）…………… 55
- ・ 参考資料1-5 日本赤十字社によるアストラゼネカ社製COVID-19ワクチン接種者の献血受入に向けた検討（令和3年度第6回安全技術調査会資料1-2）…………… 59
- ・ 参考資料1-6 浜口班の議論におけるワクチン接種後の献血制限期間（令和3年度第6回安全技術調査会参考資料1-1）…………… 73
- ・ 参考資料1-7 浜口班の議論における参考資料（令和3年10月25日開催）（令和3年度第6回安全技術調査会参考資料1-2）…………… 74

- ・参考資料 1－8 浜口班の議論における参考資料（令和 3 年 12 月 6 日開催）（令和 3 年度第 6 回安全技術調査会参考資料 1－3）…………… 273

- ・参考資料 1－9 浜口班の議論における参考資料（令和 3 年 12 月 21 日開催）（令和 3 年度第 6 回安全技術調査会参考資料 1－4）…………… 333

- ・参考資料 1－10 浜口班の議論における参考資料（令和 4 年 2 月 7 日開催）（令和 3 年度第 6 回安全技術調査会参考資料 1－5）…………… 376

- ・資料 2 新型コロナワクチン接種後の献血受入について（案）（令和 4 年 7 月 22 日開催 大隈班会議資料（一部修正））…………… 399

- ・資料 3 （令和 4 年 7 月 29 日薬生発 0729 第 1 号）本邦におけるサル痘の患者発生を踏まえた採血に係る対応について…………… 406

- ・参考資料 3－1 サル痘に関する採血制限について（令和 4 年 7 月 22 日開催 大隈班会議資料）…………… 408

- ・参考資料 3－2 サル痘にかかる献血の安全性について（令和 4 年 7 月 22 日開催 大隈班会議資料）…………… 423

- ・参考資料 3－3 サル痘にかかる献血の安全性について（日本赤十字社提出資料）…………… 433

- ・参考資料 3－4 血漿分画製剤におけるサル痘への安全対策について（日本血液製剤機構提出資料）…………… 447

- ・参考資料 3－5 血漿分画製剤におけるサル痘への安全対策について（日本製薬株式会社

	提出資料)	461
・参考資料 3-6	血漿分画製剤におけるサル痘への安全対策について (KM バイオロジクス株式会社提出資料)	466
・参考資料 3-7	血漿分画製剤におけるサル痘への安全対策について (CSL ベーリング株式会社提出資料)	469
・参考資料 3-8	血漿分画製剤におけるサル痘への安全対策について (武田薬品工業株式会社提出資料)	471
・参考資料 3-9	血漿分画製剤におけるサル痘への安全対策について (株式会社オーファンパシフィック提出資料)	474

令和4年度第2回安全技術調査会の審議結果について（概要）

1 開催日時・場所

令和4年8月23日（火）14:00～16:00

日比谷国際ビルコンファレンススクエア8階 8E 会議室

（東京都千代田区内幸町2-2-3 日比谷国際ビル8階）（Web 会議）

2 出席者 ※五十音順、敬称略

○安全技術調査会委員（11名）

朝比奈 靖浩、天野 景裕、荒戸 照世、内田 恵理子、大隈 和、岡崎 仁、岡田 義昭、熊川 みどり、長村 登紀子、濱口 功、脇田 隆宇

○日本赤十字社（3名）

佐竹 正博、後藤 直子、国吉 紀和

○参考人（9名）

上田 定男（日本血液製剤機構 参与 信頼性保証本部 品質保証部長）

村井 活史（日本血液製剤機構 信頼性保証本部 安全管理部 安全管理課長）

浦山 健（日本血液製剤機構 研究開発本部 中央研究所 感染性病原体研究室長）

洪 苑起（日本製薬株式会社 成田工場 品質部 部長）

中島 輝久（KM バイオロジクス株式会社 信頼性保証本部 品質保証統括部 部長）

渕上 貴司（KM バイオロジクス株式会社 生産本部 生産技術部 技術管理課課長）

大西 亮（CSL ベーリング株式会社 品質保証部長）

川嶋 裕幸（株式会社オーファンパシフィック 生産本部 技術情報部 部長）

池田 守（株式会社オーファンパシフィック 信頼性保証本部 本部長）

3 議事概要

○議題1 新たに承認された新型コロナウイルスのワクチン接種者の採血制限について

事務局より、新型コロナウイルスの武田社製・組換えタンパク質ワクチン接種者の採血制限については不活化ワクチンと同様に、ヤンセンファーマ社製・ウイルスベクターワクチンについてはアストラゼネカ社製・ウイルスベクターワクチンと同様に採血制限期間を揃えることが適切とした意見が研究班で取り纏められたことを説明した。また、今後、新たなワクチンが承認等された場合には、既に採血制限期間が定められたワクチン分類（不活化ワクチン、RNA ワクチン、等）のものについては、基本的に、特段の懸念事項がない場合には、当該ワクチン分類の採血制限期間を適用することも一案であるとの意見が研究班で出たことについても説明した。以上を踏まえ、組換えタンパク質ワクチンの採血制限期間は接種後24時間、ウイルスベクターワクチンの採血制限期間は接種後6週間とする案を提示した。

大隈委員より、上記の内容に係る研究班で行われた議論内容について説明がなされた。

日本赤十字社より、今後承認される新型コロナワクチン等にかかる対応案及びワクチン接種後の献血受け入れ基準変更案について、説明がなされた。

委員より、事務局が提示した組換えタンパク質ワクチン及びウイルスベクターワクチン接種者の採血制限案が了承された。また、今後ワクチンが新しく承認された際に、当該ワクチンが既に採血制限が定められた種類のものである場合には、接種者の採血制限について、原則、同じ種類のワクチンの採血制限と揃えることとする案についても承認された。

(委員からの主なご意見)

- ・ 現時点で開発・承認されている新型コロナウイルスのウイルスベクターワクチンはアデノウイルスベクターワクチンであり、それらの採血制限期間を接種後6週間とすることに異論はないものの、アデノウイルス以外のウイルスベクターワクチンが開発・承認された場合には、副反応等の安全性が異なると考えられるので、別途議論する必要があるのではないかと。

○議題2 新型コロナウイルスのワクチン接種者の採血制限の見直しについて

mRNA ワクチン接種者の採血制限については、令和3年度第1回安全技術調査会において、血液製剤の安全性、献血者の安全確保及び血液製剤の安定供給等を総合的に勘案し、接種後48時間と決定したところである。

日本赤十字社より、既に国民のほとんどに新型コロナウイルスの mRNA ワクチン接種歴があり、ワクチン接種後の副反応についての理解が深まっていることから、mRNA ワクチン接種者の採血制限を不活化ワクチンと同様に接種後24時間とする形で見直しを行いたい旨の提案がなされた。

委員より、日本赤十字社の提案は否認された。

(委員からの主なご意見)

- ・ mRNA ワクチンと不活化ワクチンとでは副反応の出方が異なる。また、これまで浜口班や審議会において、mRNA ワクチンの副反応について議論・吟味した上で、接種後48時間と決めた経緯がある。国民の多くが3回目や4回目のワクチンを接種しているが、前回までの接種で副反応が出ていない場合でも次の接種で副反応が出ることもあることから、これまでの議論を尊重して mRNA ワクチン接種後の採血制限期間は今までどおり48時間のままとするのが良いのではないかと。
- ・ mRNA ワクチンの交接種が行われ、3回目や4回目の接種後の副反応が前回までと異なった形で強く出ることもあると報告されている。また、mRNA ワクチン接種後の採血制限は献血者の安全性確保等を目的として、科学的なデータに基づいて決めたと理解しているが、その観点から考えると現段階で基準を変えても良いとする科学的なデータが十分でないのではないかと。
- ・ mRNA ワクチン接種後の採血制限は、接種後48時間以内に発熱等の副反応が出る症例が多かったことから、「接種後48時間」と決めたと記憶している。「副反応が出ていない人であれば採血しても良い」という考えに立つのであれば、そもそも採血制限期間を24

時間も置く必要もないのではないか。mRNA ワクチンによって、不活化ワクチンと全く異なる副反応が出ることを日本国民全員が経験している状況で、不活化ワクチンと mRNA ワクチンの接種後の採血制限を揃えるのは無理があるのではないか。献血者数の確保の問題や、どうしても接種後 48 時間以内に採血しなければならない献血者がいる等の理由がないのであれば、献血者が無理をしない形で採血した方が安全なのではないか。

- ・ 近年、mRNA ワクチンによる副反応についての解析や論文が増えてきた状況であり、総合的に考えて、現状、接種後採血制限期間を 48 時間から 24 時間に短縮する必要性は強くは感じない。
- ・ mRNA ワクチンは新しいワクチンであり、今後オミクロン株に対応したものも接種されるようになる状況を考えると、接種後採血制限期間を短縮するのは少し待った方が良く考える。
- ・ mRNA ワクチン接種後の採血制限期間を 24 時間とした場合と 48 時間とした場合で、献血者の確保にはあまり影響がないとの報告が日本赤十字社よりあったので、24 時間に短縮する意味はないのではないか。

○議題 3 サル痘に係る安全対策について

事務局より、令和 4 年 7 月 29 日に発出した通知「本邦におけるサル痘の患者発生を踏まえた採血に係る対応について」（以下「本通知」という。）についての説明がなされた。

大隈委員より、上記の内容に係る研究班で行われた議論内容について説明がなされた。

日本赤十字社より、研究班の中で日本赤十字社より説明を行った内容及び研究班以降に進展があった内容について、説明がなされた。

上記に加え、国内に血漿分画製剤を供給する各血漿分画製剤製造販売業者より、血漿分画製剤におけるサル痘への安全対策について説明がなされた。

委員より、既に発出された本通知におけるサル痘の遡及調査の対象から血漿分画製剤を除くことが了承され、それ以外の本通知の内容について追認された。

（委員からの主なご意見）

- ・ 血漿分画製剤を供給する各社が既にサル痘ウイルスを不活化・除去する工程を複数導入しており、また、サル痘ウイルスは非常に大きいので、通常はバクテリアを除去する目的で製造工程の最終段階で導入されている無菌ろ過工程でも除去できることが期待できる。そのため、サル痘ウイルスが血漿分画製剤に与える影響は極めて少ないと考えられる。
- ・ 日本赤十字社提出資料において、サル痘症状の発疹の多くがまず顔から出る旨の記載があるが、8 月に出された New England Journal of Medicine によると、MSM の間で流行しているサル痘は性器やお尻などに発疹が出る比率が高く、顔に出るのはおそらく 20～30% との報告がなされている。そのため、従来のサル痘から病型が変わっている可能性があり、顔に発疹が出ていない場合でも、サル痘でないとは言い切れない可能性がある。

- ・ 日本におけるサル痘感染拡大の予測をするためには、日本の MSM の間でどの程度流行が拡大するかをフォローすることが有効なのではないか。

以上

令和4年8月23日
血液事業部会安全技術調査会

新たに承認された新型コロナウイルスのワクチン接種者の採血制限について
(案)

1. 新型コロナウイルスワクチンに対する対応についてのこれまでの経緯
- 新型コロナウイルスワクチン接種と採血制限については、厚生労働科学研究班（「安全な血液製剤の安定供給に資する適切な採血事業体制の構築のための研究」（代表 浜口功 国立感染症研究所血液・安全性研究部長）、以下「浜口班」という）で整理した知見を踏まえて、安全技術調査会で議論し対応方針を定めてきたところ。
 - 令和3年2月12日の安全技術調査会では、全ての種類の新型コロナワクチンについて、生ワクチンと同じく接種後4週間を採血制限期間とすると献血者の安全性及び血液製剤の安全性を勘案しても問題無いであろうとする意見を暫定的にまとめ、引き続き知見を収集し改めて検討すべきとしていた。
 - 令和3年4月27日の安全技術調査会において、メッセンジャーRNA（mRNA）ワクチン接種後の採血制限については、血液製剤の安全性の観点からは不活化ワクチンと同様に整理する（接種後24時間）ことが可能と考えられるが、献血者の安全確保の観点から、接種後の発熱等が多く認められている期間を考慮し、以下のようにすることとされた。

mRNAワクチン接種者の採血制限

新型コロナウイルスワクチンの種類	採血制限の期間
mRNAワクチン (ファイザー社、モデルナ社)	接種後48時間*

※全身倦怠感、全身の筋肉痛等の全身性の副反応が認められた場合は、症状消失まで採血を見合わせる（なお、アナフィラキシーを含むアレルギー疾患については発現後1年間又は治療中である場合、及び発熱については37.5℃以上の発熱がある場合には、別途実施する問診において採血の対象から省かれる）。

- 令和4年3月29日の安全技術調査会において、アストラゼネカ社製のウイルスベクターワクチン接種後の採血制限については、ウイルスベクターワクチンで非常に稀に発生しているTTS/VITT（血小板減少症候群／ワクチン誘発性免疫血栓性血小板減少症）について、本邦における疑い例の接種後から発症までの期間や、TTS/VITTの原因の一つとして考えられている抗

P F 4 抗体の活性持続期間等を考慮し、以下のようにすることとされた。

新型コロナウイルスワクチンの種類	採血制限の期間
ウイルスベクターワクチン (アストラゼネカ社)	接種後 6 週間※

※ T T S / V I T T を発症した又は発症が疑われる場合には、採血を不可とする。

- 今般、本邦において、新たな種類のワクチンである武田社製の組換えタンパク質ワクチン及びヤンセンファーマ社製のウイルスベクターワクチンが新型コロナウイルスワクチンとして新たに承認されたことから、厚生労働科学研究班（「安全な血液製剤の安定供給に資する適切な採血事業体制の構築のための研究」（代表 大隈和 関西医科大学 医学部 微生物学講座 教授）、以下「大隈班」という）において改めて知見の収集・整理を行うとともに、当該ワクチンの採血制限等について対応方針を定めることとしたい。

2. 大隈班の見解

- 大隈班においては、令和 4 年 7 月 22 日に研究会議を開催し、以下の理由から、武田社製の組換えタンパク質ワクチン（ヌバキソビッド筋注）については不活化ワクチンと同様の採血制限期間に、ヤンセンファーマ社製のウイルスベクターワクチン（ジェコビデン筋注）についてはアストラゼネカ社製のウイルスベクターワクチンと同様の採血制限期間に揃える事が適切であるとの意見を取り纏めた。

（ヌバキソビッド筋注について）

- 組換えタンパク質ワクチンの有効成分を考慮すると、採血制限を設定する上では、一般的に、不活化ワクチンと同様のワクチンと考えられること。
- 組換えタンパク質ワクチンは、帯状疱疹ワクチン等で既に使用されており、ヒトへの投与経験が豊富であること。
- 「令和 4 年 4 月 11 日付け審査報告書 ヌバキソビッド筋注」等の資料から、ヌバキソビッド筋注投与後に認められた全身性の副反応は、初回接種、2 回目接種（mRNA ワクチンとの交互接種含む）のそれぞれにおいて、多くは Grade 2 以下で、かつ、持続期間が筋肉痛を除いて 1 日以内であったこと。

なお、日本赤十字社においては既承認の組換えタンパク質ワクチンの採血制限期間について、B型肝炎のワクチンを除き、不活化ワクチンと同様の取扱いとしていた。

以上の議論より、不活化ワクチンと同様に、採血制限の期間を「接種後 24 時間」とすることで問題ない旨の意見が取り纏められた。

(ジェコピデン筋注について)

- 本剤接種後に T T S / V I T T を発症した症例の多くは、接種後 3 週間以内に発現しており、アストラゼネカ社製のウイルスベクターワクチン（バキスゼブリア筋注）と大きく変わらないこと。
- 上記に加え、バキスゼブリア筋注と比較して安全性に明らかな差は認めていないこと。

以上の議論より、アストラゼネカ社製のウイルスベクターワクチンと同様に、採血制限の期間を「接種後 6 週間」とすることで問題ない旨の意見が取り纏められた。

なお、今後、新たなワクチンが承認等された場合には、既に採血制限期間が定められたワクチン分類（不活化ワクチン、RNA ワクチン、等）のものについては、特段の懸念事項がない場合には基本的に、当該ワクチン分類の採血制限期間を適用することも一案であるとの意見も出た。

3. 対応方針

以上の議論を踏まえ、安全技術調査会として、以下の採血制限案についてご審議頂きたい。

新型コロナウイルスワクチンの種類	採血制限の期間
組換えタンパク質ワクチン	接種後 24 時間
ウイルスベクターワクチン	接種後 6 週間*

※ T T S / V I T T を発症した又は発症が疑われる場合には、採血を不可とする。

新型コロナウイルスワクチン (ノババックス、J&J) 接種後の 採血制限期間について

関西医科大学医学部
微生物学講座
大隈 和

新型コロナウイルスワクチン接種後の採血制限設定の経緯

- 新型コロナウイルスワクチン接種後の採血制限期間については、これまで厚生労働科学研究班（「安全な血液製剤の安定供給に資する適切な採血事業体制の構築に関する研究」代表 浜口功）で整理した知見を踏まえて、安全技術調査会で議論し対応方針を定めてきた。
- 令和3年4月27日の安全技術調査会において、**mRNAワクチン接種後の採血制限**については、血液製剤の安全性の観点からは不活化ワクチンと同様に整理する（接種後24時間）ことが可能と考えられるが、献血者の安全確保の観点から、接種後の発熱等が多く認められている期間を考慮し、以下とされた。

mRNAワクチン接種者の採血制限

新型コロナウイルスワクチンの種類	採血制限の期間
mRNAワクチン (ファイザー社、モデルナ社)	接種後 48 時間*

※全身倦怠感、全身の筋肉痛等の全身性の副反応が認められた場合は、症状消失まで採血を見合わせる（なお、アナフィラキシーを含むアレルギー疾患については発現後1年間又は治療中である場合、及び発熱については 37.5℃以上の発熱がある場合には、別途実施する問診において採血の対象から省かれる）。

- 令和4年3月29日の安全技術調査会において、**ウイルスベクターワクチン接種後の採血制限**については、本邦におけるアストラゼネカ社製のウイルスベクターワクチン接種後の安全性情報等に基づき、TTS/VITTの発症時期、TTS/VITTの原因と考えられる抗PF4抗体が受血者に移行する可能性等を考慮し、以下とされた。

新型コロナウイルスワクチンの種類	採血制限の期間
ウイルスベクターワクチン (アストラゼネカ社)	接種後 6 週間*

※TTS/VITTを発症した又は発症が疑われる場合には、採血を不可とする。

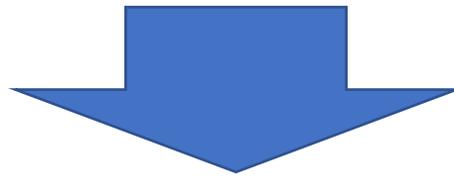
国内既承認の新型コロナウイルスワクチン

一般名	販売名	製造販売業者	承認日
コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン (SARS-CoV-2)	コミナティ筋注	ファイザー (株)	2021/2/14 2021/11/11
コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン (SARS-CoV-2)	コミナティ筋注5~11歳用	ファイザー (株)	2022/1/21
コロナウイルス修飾ウリジンRNA ワクチン (SARS-CoV-2)	スパイクバックス筋注 (旧販売名: COVID-19 ワクチン モデルナ筋注)	武田薬品工業 (株)	2021/5/21 2021/12/16
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)	バキスゼブリア筋注	アストラゼネカ (株)	2021/5/21
組換えコロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン	ヌバキソビッド筋注	武田薬品工業 (株)	2022/4/19
コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン (遺伝子組換えアデノウイルスベクター)	ジェコビデン筋注	ヤンセンファーマ (株)	2022/6/20

PMDAにおける新型コロナウイルス感染症対策に係る活動について
<https://www.pmda.go.jp/about-pmda/news-release/0012.html#2>

今後ワクチン接種後の採血制限を議論する上での問題点

- ✓ 新型コロナウイルスワクチンの接種が始まってから今まで、**製品ごとに製造販売後の安全性情報を踏まえて**ワクチン接種後の採血制限について議論を行ってきた。
- ✓ しかし、本邦では既に多くの者がワクチン接種済みであることから、今後新しく承認されるワクチンについては、**製造販売後の安全性情報の入手が困難**になることが予測される。
- ✓ また、**既にウイルスベクターワクチンとして2剤目**となるJ&J社製のワクチンが承認されている。



製品毎に議論していくことを今後も続けていくのかどうかについて議論が必要である。

- 遺伝子組み換えワクチンについては、標的となるタンパク質を遺伝子組み替え技術により精製したものであることから、本質的に不活化ワクチンと同様と考えられるか？
- 現在、ウイルスベクターワクチン接種後の採血については、アストラゼネカ社製のもののみを受け入れている。同じウイルスベクターワクチンであるJ&J社製のワクチンについても、アストラゼネカ社製と同様に考えることが可能か？
- 治験中のワクチンや本邦未承認のワクチンについても、既に議論済みのワクチンと同じ種類のワクチンについては、議論済みのワクチンと同じように採血制限を考えることが可能か？
- 議論の結果により、今後も承認されたワクチンについて個別に議論していくことはありうる。

ワクチン等の接種状況に応じた採血制限期間の現行の取り扱い

ワクチン等の種類	例	採血制限の期間
不活化ワクチン	インフルエンザ、日本脳炎、コレラ、肺炎球菌、百日咳、A型肝炎、狂犬病等	接種後24時間
弱毒生ワクチン	黄熱、麻疹、ポリオ、おたふくかぜ、風疹、水痘、BCG等	接種後4週間
抗血清	破傷風、蛇毒、ジフテリア等	接種後3か月
B型肝炎ワクチン		接種後2週間
咬傷後の狂犬病ワクチン		接種後1年

【基本的な考え方】

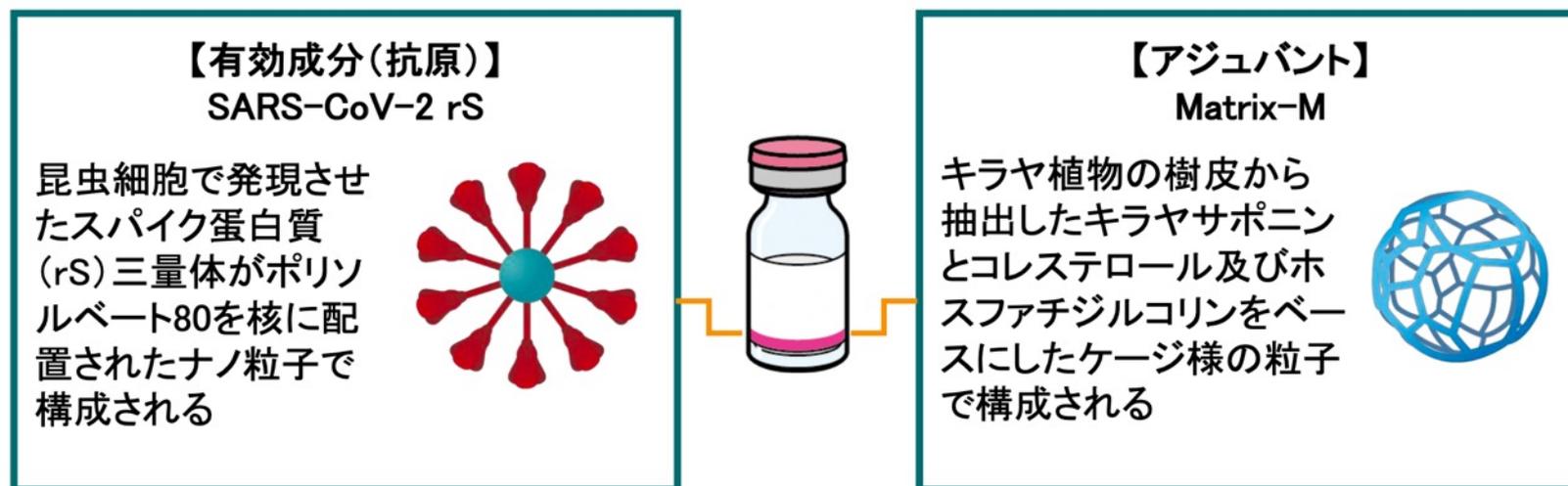
不活化ワクチン接種の場合は血中に病原体が存在する危険性はないが、献血者の体調を考慮して24時間以内は採血しない。生ワクチンの場合は一過性の感染の可能性を考慮して4週以内は採血しない。

※「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律第25条に基づく健康診断並びに生物由来原料基準第2の1(1)及び2(1)に規定する問診等について」(令和2年8月27日薬生発0827第7号局長通知)より、第1の1(2)血液製剤の安全性の向上の観点から実施する問診「エ ワクチン等の接種状況」を抜粋。

組換えタンパクワクチン

ウイルス抗原（SARS-CoV-2スパイクタンパク）の遺伝子をもとに、昆虫細胞を用いて発現させた遺伝子組換えSARS-CoV-2スパイクタンパク質をナノ粒子化して製造されたワクチンで、免疫の活性化を促進するためにアジュバントが添加されています。ウイルスタンパクをアジュバントとともに直接投与することで免疫応答を引き起こすことが可能です。

組換えタンパクワクチンは不活化ワクチンの一種であり、B型肝炎ウイルスワクチンをはじめ幅広く使用されている技術です。この技術は世界中ですでに広く使用され、長期の使用実績があります。



本スライドに記載の内容は承認前の情報のため、承認時には変更となる可能性があります。

2. 本日の論点：【4】武田社ワクチン（ノバボックス）の接種について（1）武田社ワクチン（ノバボックス）の有効性、安全性

武田社ワクチン（ノバボックス）の安全性（初回シリーズ）（審査報告書）

PMDAは審査報告書において、現時点において武田社ワクチン（ノバボックス）の初回シリーズ接種に係る承認の可否に影響する重大な懸念は認められないと判断している。

ノバボックス社試験（PMDA提出資料）

武田社の説明（抜粋・要約）：

- 国内外の臨床試験における有害事象の発現状況に加え、死亡及び重篤な有害事象の発現割合は低く、ほとんどで本剤接種との因果関係なしと判断されていたことを踏まえると、本剤2回接種の安全性プロファイルに重大な懸念はなく、忍容性は良好であると考える。
 - 301試験で死亡は本剤群9例、プラセボ群5例に認められ、このうちプラセボ群の1例を除いて治験薬接種との因果関係なしと判定された。治験薬接種との因果関係ありと判定された重篤な有害事象は、本剤群5例（0.1%未満）プラセボ群5例（0.1%）に認められた。
 - 302試験で死亡は本剤群2例、プラセボ群1例に認められ、いずれも治験薬接種との因果関係なしと判定された。（中略）本剤群で報告された心筋炎1例につき治験責任医師により治験薬接種との因果関係が否定されなかったものの、独立安全性モニタリング委員会による評価の結果、治療薬接種との因果関係はなしとされた。
 - 国内1501試験で死亡は認められなかった。また、治験薬接種と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった。

PMDAの判断（抜粋・要約）：

- 国内外の臨床試験成績において、特に本剤2回目接種後に、被験者の多くで局所性及び全身性の特定有害事象が認められたものの、ほとんどが軽度又は中等度であり、回復性が認められた。加えて、その他の有害事象及び重篤な有害事象の発現状況や年齢層別の有害事象発現状況等を踏まえると、現時点で本剤の初回免疫に係る承認の可否に影響する重大な懸念は認められない。
- 本剤接種後長期の安全性については、十分なデータが得られていないことから、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

表 48 301試験及び302試験における有害事象の発現状況の概要（301：安全性解析対象集団、302：特定有害事象解析対象集団）

	301試験				302試験			
	1回目接種後		2回目接種後		1回目接種後		2回目接種後	
治験薬	本剤群 n (%)	プラセボ群 n (%)	本剤群 n (%)	プラセボ群 n (%)	本剤群 n (%)	プラセボ群 n (%)	本剤群 n (%)	プラセボ群 n (%)
対象被験者数	18072	8904	17139	8278	1364	1350	1348	1335
局所の特定有害事象	10475 (58.0)	1881 (21.1)	13525 (78.9)	1797 (21.7)	762 (59.3)	266 (20.9)	965 (80.2)	199 (17.01)
グレード3以上	198 (1.1)	23 (0.3)	1147 (6.7)	26 (0.3)	14 (1.1)	2 (0.2)	63 (5.2)	1 (=0.1)
全身の特定有害事象	8614 (47.7)	3562 (40.0)	11906 (69.5)	2969 (35.9)	610 (47.6)	482 (37.9)	774 (64.6)	359 (30.8)
グレード3以上	439 (2.4)	188 (2.1)	2077 (12.1)	170 (2.1)	19 (1.5)	17 (1.3)	83 (6.9)	16 (1.4)

n=発現例数

グレードの定義：Department of Health and Human Services Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials を用い、米国食品医薬品局の標準的な毒性グレード分類を適用した例数 (%)

表 51 国内1501試験における有害事象発現状況の概要（安全性解析対象集団）

治験薬	1回目接種後		2回目接種後	
	本剤群 n (%)	プラセボ群 n (%)	本剤群 n (%)	プラセボ群 n (%)
対象被験者数	150	50	150	49
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
局所の特定有害事象	76 (50.7)	3 (6.0)	103 (68.7)	2 (4.1)
グレード3以上	0	0	15 (10.0)	0
全身の特定有害事象	44 (29.3)	6 (12.0)	75 (50.0)	6 (12.2)
グレード3以上	1 (0.7)	0	8 (5.3)	0
非特定有害事象	15 (10.0)	4 (8.0)	44 (29.3)	6 (12.2)
グレード3以上	0	0	0	0
非特定の副反応	7 (4.7)	2 (4.0)	34 (22.7)	1 (2.0)

n=発現例数

グレードの定義：Department of Health and Human Services Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials を用い、米国食品医薬品局の標準的な毒性グレード分類を一部改訂して適用した

2. 本日の論点：【4】武田社ワクチン（ノバボックス）の接種について（1）武田社ワクチン（ノバボックス）の有効性、安全性 武田社ワクチン（ノバボックス）の安全性（3回目接種）（審査報告書）

PMDAは審査報告書において、武田社ワクチン（ノバボックス）の3回目接種に係る安全性は許容可能と判断しており、追加接種に係る安全性は引き続き最新の情報を収集、提供することとしている。

ノバボックス社試験（PMDA提出資料）

武田社の説明（抜粋・要約）：

- 安全性解析対象集団（B2群※1、n=97）において、追加免疫後の局所及び全身の特定有害事象の発現割合は初回免疫の2回目接種後に比べて高かったものの、大部分はグレード2以下であった。（101試験パート2、表29）
- また、各事象の持続期間（中央値）は、局所性の事象では接種後2.0～2.5日、全身性の事象では筋肉痛（接種後2.0日）を除きすべて接種後1.0日と短かった。
- 以上のように、2回の初回免疫の24週間後に追加接種した際の本剤の忍容性は良好であった。
- 3回目接種から28日後までの非特定有害事象の発現割合は、（中略）B2群12.4%（13/105例）であり、うち治験薬接種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（中略）B2群3.8%（注射部位そう痒感、リンパ節炎、薬物過敏症、筋肉痛・下痢・悪心・頭痛各1例）であった。
- 死亡、特に注目すべき有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。
- 重篤な有害事象は（中略）B2群の1例（細菌性膿瘍及び蜂巣炎）に認められ、いずれも治験薬接種と関連なしと判定された。

PMDAの判断・説明（抜粋・要約）：

- 101試験パート2で追加接種された安全性評価対象例（105例）において大きな懸念はなかった。
- 加えて、本剤の初回免疫については30,000例を超える被験者を対象とした観察者盲検試験において安全性が確認されており、既承認SARS-CoV-2ワクチンにおいても追加免疫後に初回免疫後を超える安全性の懸念は確認されていないことを踏まえると、本剤追加接種についても安全性は許容可能と考える。
- なお、501試験で本剤が追加接種された安全性解析対象例1,898例において評価された安全性情報は限られるものの、その範囲で大きな懸念は認められていない。
- また、接種間隔等が実際の想定とは異なる条件下で実施されたことから参考の位置づけではあるものの、パキスゼブリア筋注又はコミナティ筋注の初回免疫を完了した者に対して約3ヶ月後に本剤を含むSARS-CoV-2ワクチンを追加接種したCOV-BOOST試験において、本剤を追加接種した場合に大きな安全性の懸念は報告されていない。

※1 本剤2回目接種を受けたB群を2回目接種後168日（±15日）に2群に無作為に割り付けた。B1群はプラセボを接種。B2群は本剤を追加免疫として接種。

第32回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会

資料

2022(令和4)年4月27日

3

表 29 治験薬接種後7日間における特定有害事象（101試験パート2（追加免疫）：安全性解析対象集団）

事象名	初回免疫		追加免疫		
	B群（本剤群）		B1群（プラセボ群） (N=97)	B2群（本剤群） (N=97)	
	1回目接種後 (N=253)	2回目接種後 (N=250)			
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
局所反応	疼痛	68 (26.9)	114 (45.6)	7 (7.2)	53 (54.6)
	圧痛	122 (48.2)	163 (65.2)	11 (11.3)	79 (81.4)
	紅斑	2 (0.8)	12 (4.8)	1 (1.0)	10 (10.3)
	腫脹/ 硬結	2 (0.8)	14 (5.6)	0 (0)	11 (11.3)
	全身反応	悪心/ 嘔吐	15 (5.9)	18 (7.2)	2 (2.1)
	頭痛	55 (21.6)	74 (29.6)	10 (10.5)	45 (45.9)
	疲労	59 (23.1)	89 (35.6)	12 (12.6)	62 (63.3)
	倦怠感	31 (12.2)	66 (26.4)	6 (6.3)	46 (46.9)
	筋肉痛	51 (20.0)	77 (30.8)	5 (5.3)	50 (51.0)
	関節痛	17 (6.7)	37 (14.8)	3 (3.2)	28 (28.6)
	発熱	6 (2.4)	11 (4.4)	0 (0)	17 (17.3)

接種後、すぐに現れる可能性のある症状について

症状	発症率	重症化率
アレルギー	発症率 0.0%	重症化率 0.0%
全身性アレルギー	発症率 0.0%	重症化率 0.0%
アナフィラキシー	発症率 0.0%	重症化率 0.0%
全身性アレルギー	発症率 0.0%	重症化率 0.0%
アレルギー	発症率 0.0%	重症化率 0.0%

接種後7日間に現れた症状

発症率	重症化率	発症率	重症化率
50%以上	発症率 0.0%	発症率 0.0%	重症化率 0.0%
10-50%	発症率 0.0%	発症率 0.0%	重症化率 0.0%
1-10%	発症率 0.0%	発症率 0.0%	重症化率 0.0%

厚生労働省

武田社ワクチン（ノババックス）の安全性

18歳以上について、武田社ワクチン（ノババックス）の初回シリーズ接種後7日までの局所・全身反応は軽度～中等度で一過性であり、著者らは追跡期間中に安全性の懸念は認められなかったと報告している。

Dunkle LM et al¹ (NEJM, 2022)

研究内容：2020年12月27日-2021年2月18日の間に米国113施設、メキシコ6施設において、18歳以上を対象に武田社ワクチン（ノババックス）2回接種群とプラセボ接種群を2:1で無作為に割り付け、武田社ワクチン（ノババックス）2回接種後の有効性及び安全性を評価したフェーズⅢ試験。

結果：26,976名（ワクチン接種群18,072名、プラセボ群8,904名）が解析された（年齢中央値47.0歳）。

接種後7日目までの安全性は以下の通りであった。

- 局所・全身反応ともに多くは軽度～中等度で、一過性であった。
- プラセボ接種群と比較しワクチン接種群では、局所・全身反応がより多く報告された。
- 局所反応
 - 多くは軽度～中等度で、持続期間は2日以下であった。
 - 接種部位の圧痛が最も多くみられ、1回目接種52.3%、2回目接種73.4%、持続期間中央値は2日であった。
- 全身反応
 - 倦怠感、頭痛、筋肉痛、活気不良が多く見られた。
 - 重度の全身反応はワクチン接種群（12.1%）がプラセボ群（2.1%）よりも多かったが、他種のコロナウイルスワクチン※1より少なかった。

追跡期間中※2報告されたすべての重症度の副反応※3の発生割合は以下の通りであった。

- ワクチン接種群：16.3%
- プラセボ接種群：14.8%

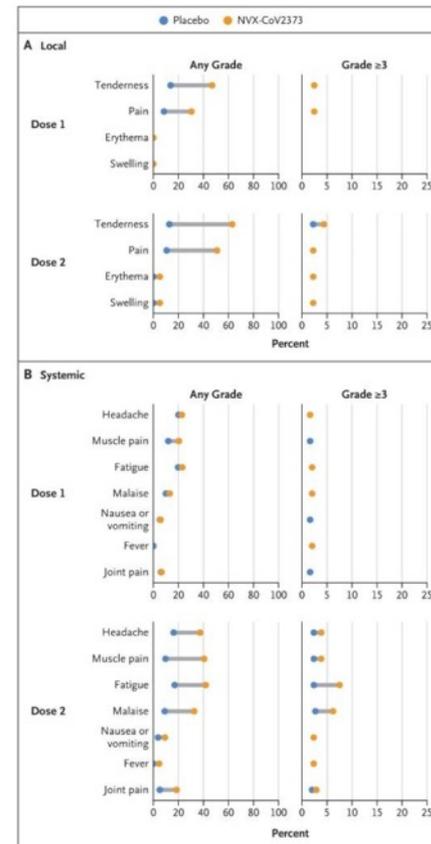
※1 モデルナ社ワクチン（Baden LR et al., 2021 を文中引用。）

※2 本研究はクロスオーバー試験であり、1回目接種から3～4か月後に、ワクチン群にはプラセボを、プラセボ群にはワクチンを接種した。副反応は、この3～4か月後の異なる薬剤の接種まで、もしくは参加者の研究からの辞退時点まで観察されている。

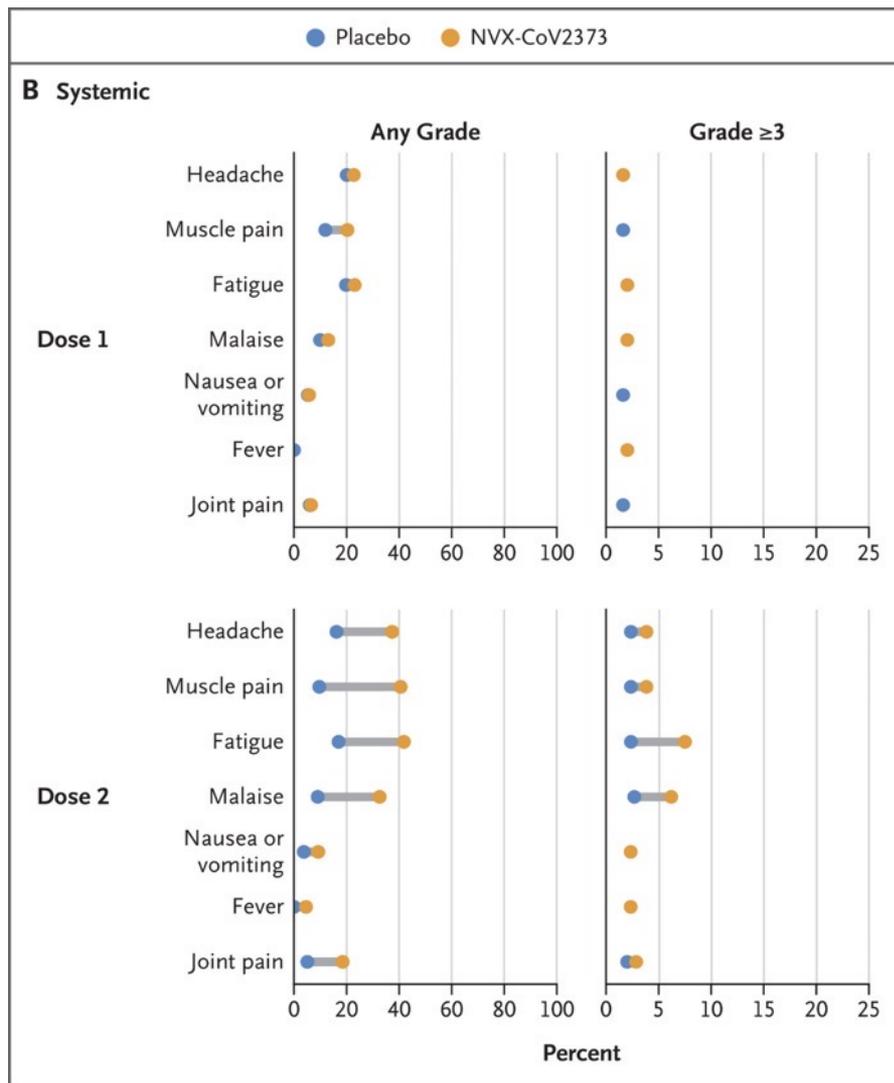
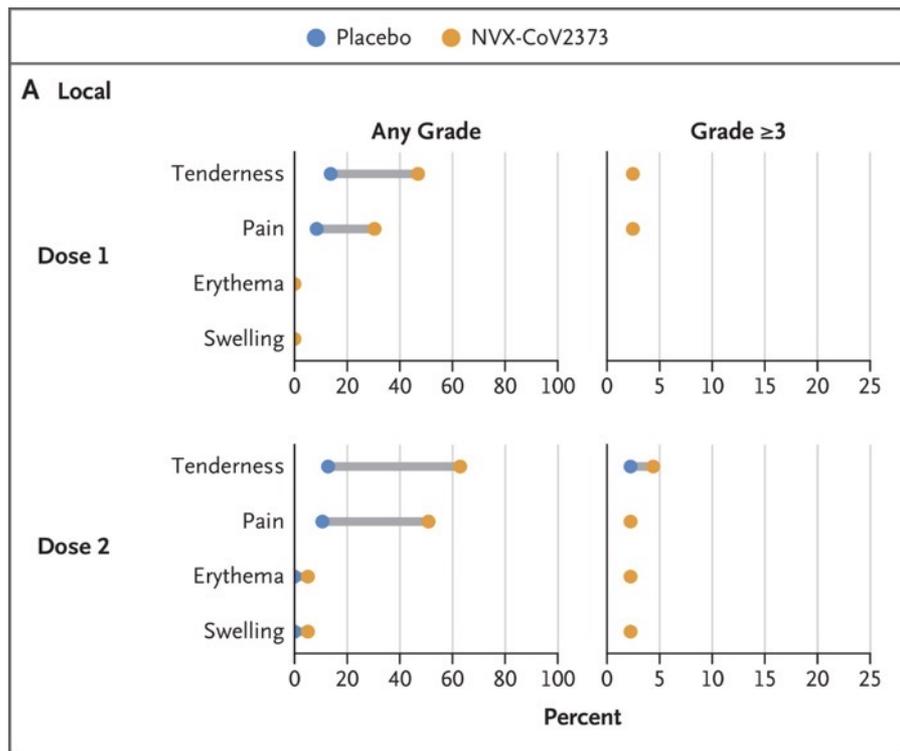
※3 副反応には局所反応として疼痛、圧痛、紅斑、腫脹、全身反応として頭痛、倦怠感、活気不良、筋肉痛、関節痛、発熱、嘔気・嘔吐を含む。

1 Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, et al. Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. N Engl J Med. 2022;386(6):531-543.

接種後7日までに出現した局所・全身副反応



Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico



United States and Mexico Phase 3 約30,000人

NVX/NVX (day0/day21)

接種後7日間

局所の有害事象は2日、全身性の有害事象は1日程度で改善

アナフィラキシー
ギランバレー症候群 } なし

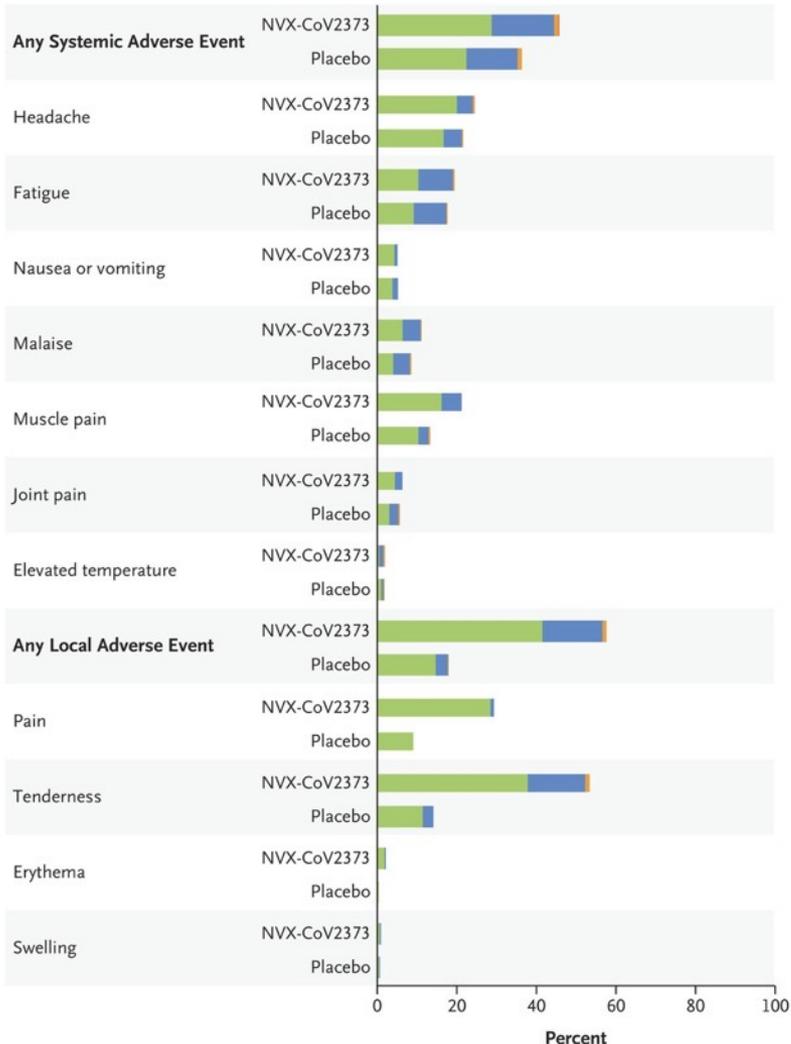
心筋炎や心膜炎
血小板減少を伴うワクチン誘導免疫性血栓症 } 群間で不均衡なし

Dunkle LM, et al. *N Engl J Med.* 2022 Feb 10;386(6):531-543.
(DOI: 10.1056/NEJMoa2116185)

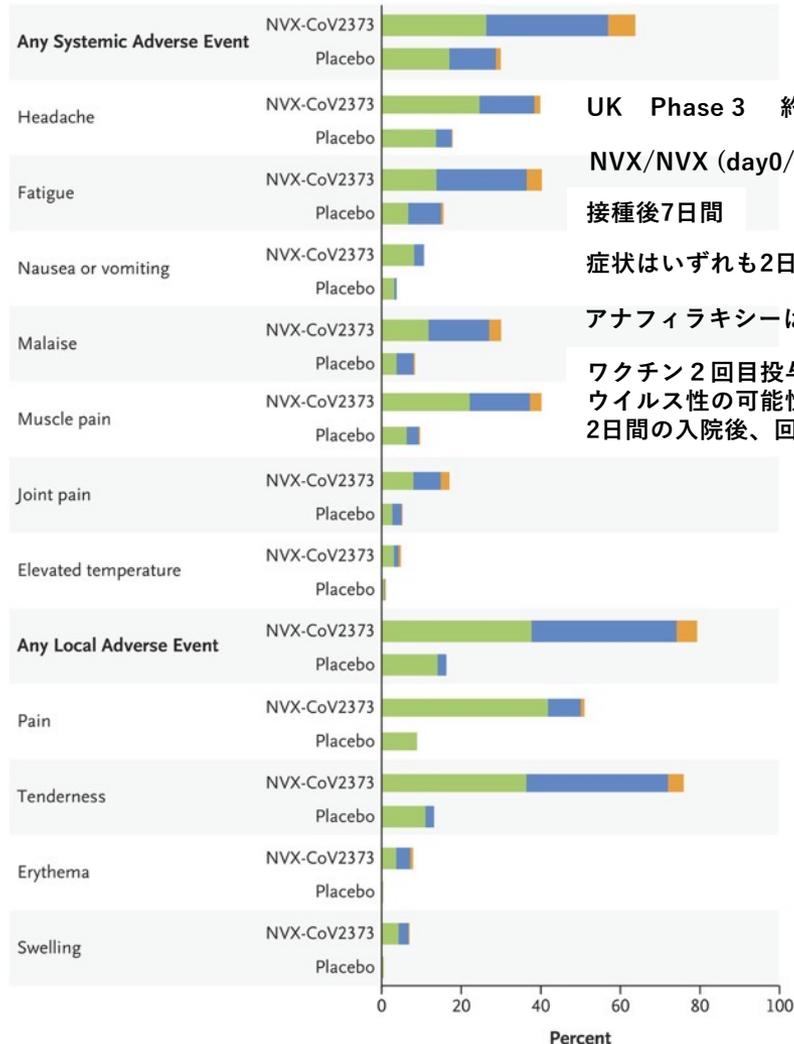
Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine

Grade 1 (mild) Grade 2 (moderate) Grade 3 (severe) Grade 4 (potentially life-threatening)

A Dose 1



B Dose 2



UK Phase 3 約15,000人

NVX/NVX (day0/day21)

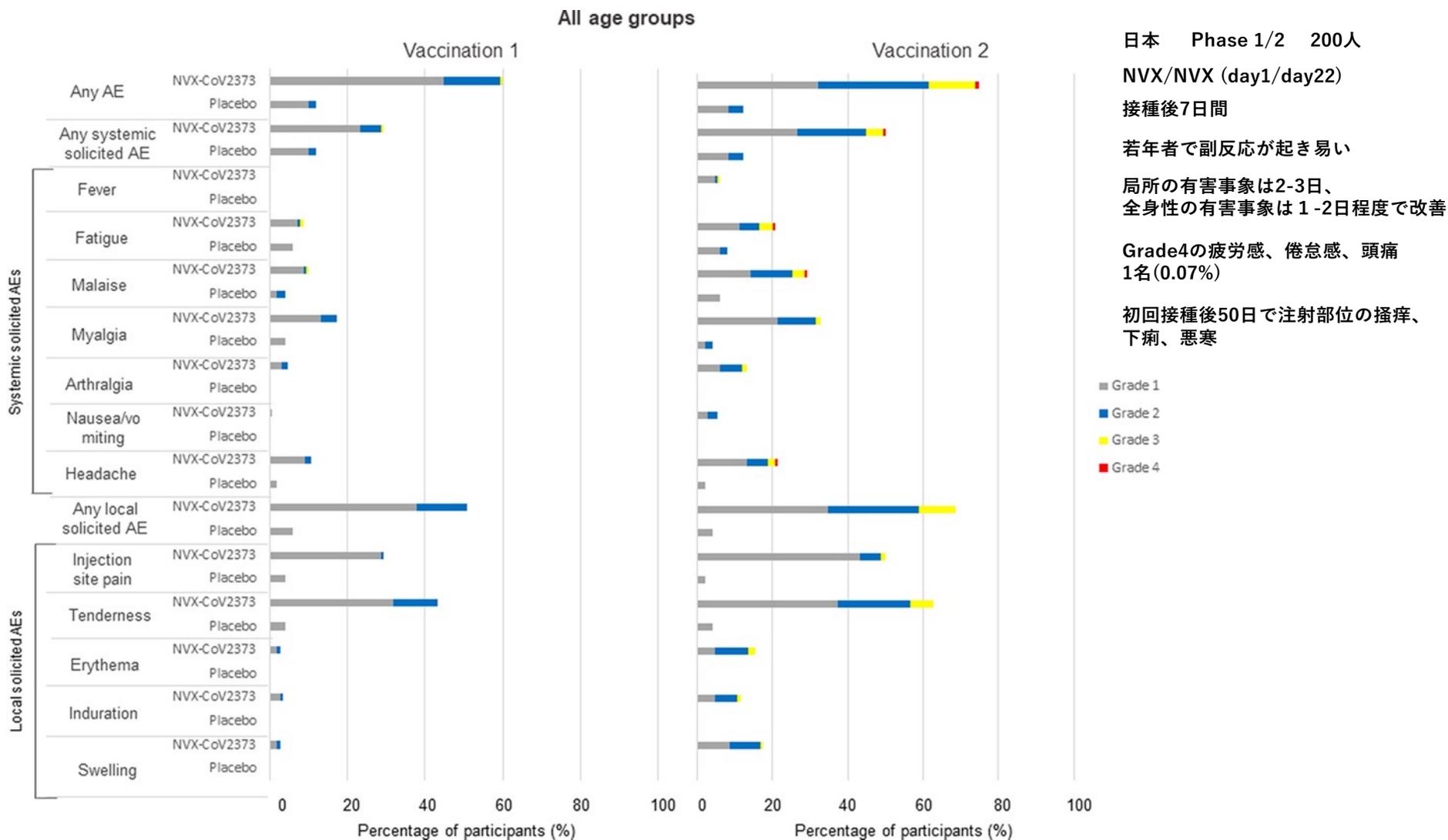
接種後7日間

症状はいずれも2日間程度で改善

アナフィラキシーはなし

ワクチン2回目投与3日後、心筋炎発症
ウイルス性の可能性が高い
2日間の入院後、回復

Safety and immunogenicity of NVX-CoV2373 (TAK-019) vaccine in healthy Japanese adults: Interim report of a phase I/II randomized controlled trial



日本 Phase 1/2 200人

NVX/NVX (day1/day22)

接種後7日間

若年者で副反応が起き易い

局所の有害事象は2-3日、
全身性の有害事象は1-2日程度で改善

Grade4の疲労感、倦怠感、頭痛
1名(0.07%)

初回接種後50日で注射部位の搔痒、
下痢、悪寒

2. 本日の論点：【4】武田社ワクチン（ノババックス）の接種について（1）武田社ワクチン（ノババックス）の有効性、安全性

武田社ワクチン（ノババックス）の安全性（初回シリーズ交互相種）

初回シリーズにおいて2回目接種に武田社ワクチン（ノババックス）を用いた交互相種においては、安全性に大きな懸念はないとされている。

Stuart et al¹ (Lancet, 2022)

研究内容：英国でアストラゼネカ社またはファイザー社ワクチンを1回接種した50歳以上の者を対象に、2回目のワクチンを同種接種、モデルナ社、ノババックス社に1:1:1にランダムに割り付け、2021年4月19日ー5月14日の期間に2回目接種を行い、免疫原性と安全性の評価を行ったフェーズII単盲検ランダム化非劣性試験（Com-COV2試験）。

結果：1,072名が組み入れられた。うち、初回ファイザー社、2回目ノババックス社群（ファイザー+ノババックス群）は180名、初回・2回目共にファイザー社ワクチン群（ファイザー同種接種群）は175名が追跡された。全身・局所含めた副反応総数、頻度は下記の通り報告されている。

- ファイザー+ノババックス群
 - 接種0-7日後：50例（27.8%）
 - 接種0-2日後：41例（22.8%）
- ファイザー同種接種群
 - 接種0-7日後：59例（33.7%）
 - 接種0-2日後：55例（31.4%）

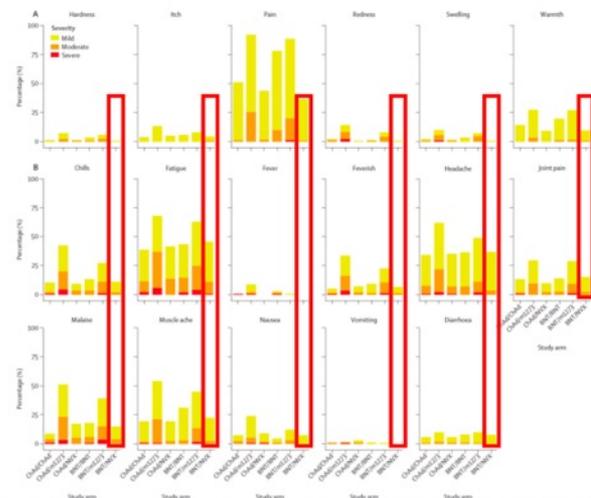
ファイザー+ノババックス群では接種後7日以内に報告された全身副反応の頻度は同種接種と同様のパターンであり、局所副反応は同種接種と比較して概して少なかった。

また2021年10月5日までに報告された有害事象頻度は全てのワクチン群において同様であった。重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象において、ノババックス社ワクチンとの関連が疑われた例はなかった。

ノババックス社ワクチンを使用した交互相種において副反応の増加は見られず、全てのワクチンの組み合わせにおいて安全性の懸念性は見られなかったと著者らは報告している。

- Stuart ASV, Shaw RH, Liu X, et al. Immunogenicity, safety, and reactogenicity of heterologous COVID-19 primary vaccination incorporating mRNA, viral-vector, and protein-adjuvant vaccines in the UK (Com-COV2): a single-blind, randomised, phase 2, non-inferiority trial [published correction appears in Lancet. 2022 Feb 26;399(10327):802]. Lancet. 2022;399(10319):36-42.

群別の2回目接種0-7日後における自己申告による副反応



群別、重症度別、関連性別の2回目接種後の有害事象数（割合）

	Prime with ChAd			Prime with BNT			Overall (N=1072)
	ChAd/ChAd (N=180)	ChAd/mRNA-1273 (N=181)	ChAd/Novavax-CoV2373 (N=179)	BNT/BNT (N=175)	BNT/mRNA-1273 (N=177)	BNT/Novavax-CoV2373 (N=180)	
Number of unique participants with at least one adverse event	69 (38.3%)	71 (39.2%)	58 (32.4%)	60 (34.3%)	66 (37.3%)	59 (32.8%)	383 (35.7%)
Number of adverse events	113	131	100	105	108	96	653
AE within 28 days post boost	94 (83.2%)	120 (91.6%)	90 (90.0%)	91 (86.7%)	93 (86.1%)	81 (84.4%)	569 (87.1%)
Severity							
Grade 1	66 (58.4%)	85 (64.9%)	53 (53.0%)	59 (56.2%)	62 (57.4%)	49 (51.0%)	374 (57.3%)
Grade 2	37 (32.7%)	39 (29.8%)	41 (41.0%)	39 (37.1%)	36 (33.3%)	39 (40.6%)	211 (35.4%)
Grade 3	9 (8.0%)	6 (4.6%)	6 (6.0%)	7 (6.7%)	6 (5.6%)	8 (8.3%)	42 (6.4%)
Grade 4	1 (0.9%)	1 (0.8%)			4 (3.7%)		6 (0.9%)
Causality							
No relationship	28 (24.8%)	30 (22.9%)	37 (37.0%)	38 (36.2%)	41 (38.0%)	38 (39.6%)	212 (32.5%)
Unlikely	49 (43.4%)	56 (42.7%)	41 (41.0%)	48 (45.7%)	38 (35.2%)	34 (35.4%)	266 (40.7%)
Possible	26 (23.0%)	25 (19.1%)	16 (16.0%)	9 (8.6%)	18 (16.7%)	12 (12.5%)	106 (16.2%)
Probable	8 (7.1%)	18 (13.7%)	4 (4.0%)	6 (5.7%)	7 (6.5%)	6 (6.3%)	49 (7.5%)
Definite	2 (1.8%)	2 (1.5%)	2 (2.0%)	4 (3.8%)	4 (3.8%)	6 (6.3%)	20 (3.1%)

2. 本日の論点：【4】武田社ワクチン（ノババックス）の接種について

（1）武田社ワクチン（ノババックス）の有効性、安全性

武田社ワクチン（ノババックス）を用いて追加接種で交差接種を行った場合の安全性

英国で行われたCOV-BOOST試験によれば、ファイザー社又はアストラゼネカ社ワクチン2回目を接種した30歳以上の者に対する武田社ワクチン（ノババックス）を用いた追加接種を行った後、研究期間中に報告された副反応は、安全性の面で許容されると報告されている。

Munro et al¹ (Lancet, 2021)

研究内容：ファイザー社又はアストラゼネカ社ワクチンの2回接種を完了した30歳以上※¹が対象。英国のNHSが運営する病院18施設を3グループに分け、各グループ内において被験者を7社の新型コロナワクチン※²（ワクチン群）又は髄膜炎菌ワクチン（対照群）に無作為に割り付けて追加接種し、接種後の有効性と安全性について分析した多施設盲検化ランダム化比較試験（COV-BOOST試験）。

結果：2021年6月1日～6月30日に2,878名が新型コロナワクチン又は髄膜炎菌ワクチンを追加接種した。2021年8月19日までに報告された副反応は以下の通りであった（以下、武田社ワクチン（ノババックス）に関する結果を抜粋）。

- **初回シリーズにアストラゼネカ社ワクチンを接種した者**
 - － 武田社ワクチン（ノババックス）全量接種者で37人（115人中）、半量接種者で37人（108人中）に副反応（すべての重症度）が報告された。
 - － AESI※³は報告されず、重篤な副反応はすべてワクチンと関連性がないと報告された。
- **初回シリーズにファイザー社ワクチンを接種した者**
 - － 武田社ワクチン（ノババックス）全量接種者で44人（114人中）、半量接種者で41人（112人中）に副反応（すべての重症度）が報告された。
 - － AESI※³は報告されず、重篤な副反応はすべてワクチンと関連性がないと報告された。

著者らは、すべてのワクチンの組み合わせで副反応は同様で、安全性の面で許容されると報告している。

追加接種後2021年8月19日までに報告された副反応 初回シリーズ：アストラゼネカ社ワクチン（左）ファイザー社ワクチン（右）

Supplementary Table 1: Summary of Adverse Events (Group A)

Summary of adverse events by 3rd dose vaccine allocation and priming vaccine schedule in Group A

	Prime with ChAd/ChAd				Prime with BNT/BNT			
	Control (N=109)	ChAd (N=111)	NVX (N=115)	NVX-half (N=108)	Control (N=118)	ChAd (N=109)	NVX (N=114)	NVX-half (N=112)
N=Number of vaccinated participants								
Number of unique participants with at least one adverse event	33	23	37	37	30	38	44	41
Number of adverse events	51	29	53	57	33	54	58	58
Severity								
Grade 1	29 (56.9%)	16 (55.2%)	32 (60.4%)	34 (59.6%)	13 (39.4%)	36 (66.7%)	31 (53.4%)	28 (48.3%)
Grade 2	20 (39.2%)	11 (37.9%)	19 (35.8%)	20 (35.1%)	16 (48.5%)	11 (20.4%)	22 (37.9%)	26 (44.8%)
Grade 3	2 (3.9%)	1 (3.4%)	2 (3.8%)	3 (5.3%)	3 (9.1%)	7 (13.0%)	4 (6.9%)	2 (3.4%)
Grade 4	0 (0.0%)	1 (3.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)	2 (3.4%)
Not reported	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Causality								
No relationship	17 (33.3%)	10 (34.5%)	21 (39.6%)	23 (40.4%)	17 (51.5%)	18 (33.3%)	20 (34.5%)	20 (34.5%)
Unlikely	17 (33.3%)	11 (37.9%)	21 (39.6%)	18 (31.6%)	12 (36.4%)	19 (35.2%)	12 (20.7%)	25 (43.3%)
Possible	11 (21.6%)	3 (10.3%)	10 (18.9%)	9 (15.8%)	3 (9.1%)	7 (13.0%)	20 (34.5%)	9 (15.5%)
Probable	6 (11.8%)	4 (13.8%)	1 (1.9%)	3 (5.3%)	1 (3.0%)	8 (14.8%)	5 (8.6%)	3 (5.2%)
Definite	0 (0.0%)	1 (3.4%)	0 (0.0%)	4 (7.0%)	0 (0.0%)	2 (3.7%)	1 (1.7%)	1 (1.7%)
Not reported	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

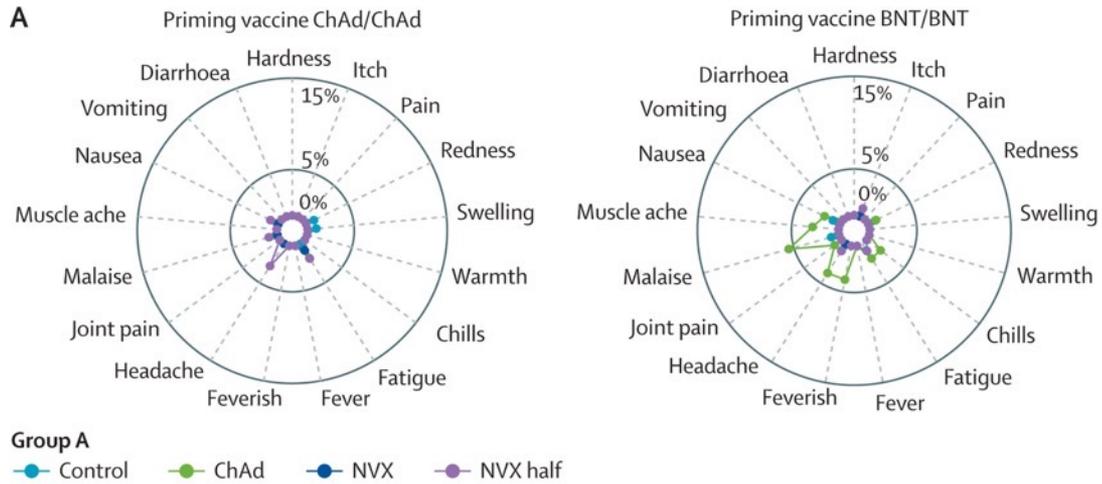
※¹ アストラゼネカ社ワクチン接種後少なくとも70日経過、ファイザー社ワクチン接種後少なくとも84日経過した者

※² ノババックス社ワクチン(NVX)全量及び半量、アストラゼネカ社ワクチン(ChAd)、ファイザー社ワクチン(BNT)全量及び半量、ヴァルネヴァ社ワクチン(VLA)全量及び半量、ヤンセン社ワクチン(Ad26)、モデルナ社ワクチン(mRNA1273) 100µg、キュアバックス社ワクチン(CVn)

※³ Adverse Events of Special Interest. 追加接種後14日以内の新型コロナ発症と重篤な副反応を除く

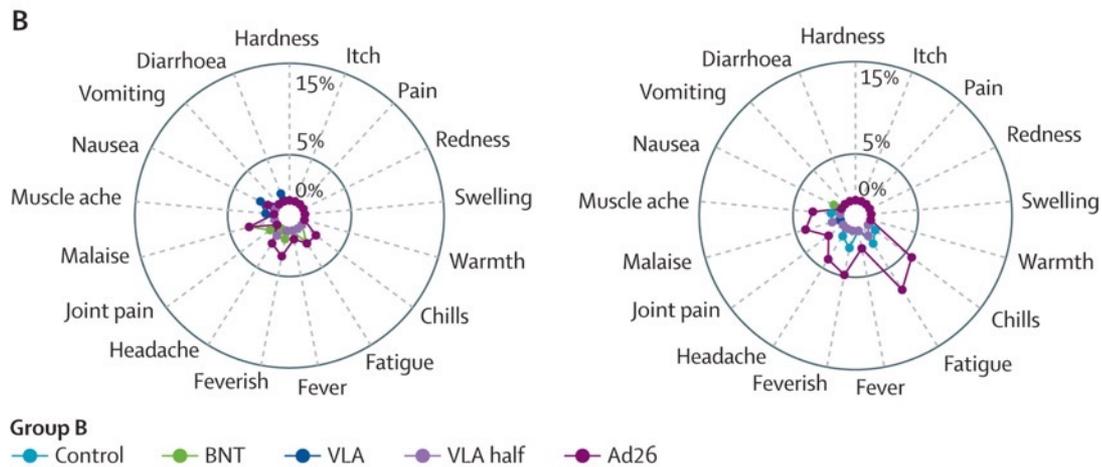
1. Munro APS, Janani L, Cornelius V, et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. The Lancet. Published online December 2021

Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial



約800人/グループ
 3回目接種の副反応
 ChAd/ChAd/NVX or BNT/BNT/NVX
 3回目接種後7日間
 Ad26接種で疲労感、悪寒が5%以上

ChAd: アストラゼネカ
 BNT: ファイザー
 VLA: ヴァルネヴァ (Valneva)
 Ad26: ジョンソン&ジョンソン





ワールド 2022年6月6日 / 7:37 午前 / 12日前更新

米FDA、ノババックス製コロナワクチンの心筋炎リスクを懸念

ライター編集

1分で読む



6月3日、米食品医薬品局（FDA）は、ノババックスの新型コロナウイルスワクチンについて、接種した人が心筋炎を発症するリスクがあると懸念を示した。メリーランド州ホワイトオークのFDA本部で2020年8月撮影（2022年 ロイター/Andrew Kelly）

【3日 ロイター】 - 米食品医薬品局（FDA）は3日公表した文書で、ノババックスの新型コロナウイルスワクチンについて、接種した人が心筋炎を発症するリスクがあると懸念を示した。

ノババックスが2020年12月から21年9月まで3万人近くを対象に行った臨床試験では、新型コロナウイルス感染症が中等症から重症になる可能性を減らす効果が判明した一方、接種後20日以内に4人が心筋炎になったことも分かった。

新型コロナウイルスワクチンのうち、モデルナなどが手掛けるメッセンジャーRNA（mRNA）ワクチンは既にごくまれに心筋炎を発症するケースが報告されている。ノババックスのワクチンはmRNAではなく、組み換えタンパクワクチンと呼ばれるタイプだ。

ただFDAは「臨床試験結果からは、ノババックスのワクチンでもmRNAワクチンと同様の（心筋炎との）因果関係に懸念が生じる」と指摘。ノババックスに対して、心筋炎と心膜炎に関して「重大と認識されたリスク」があるとの警告をワクチンに表示するよう求めていると述べた。

ノババックスは今のところこの要請に応じていない。FDAが提起した問題に対しては、臨床試験結果を全面的に分析した結果として、同社ワクチンと心筋炎の因果関係を成立させる証拠は不十分だとの見解を示した。

Table 20. Myocarditis and/or Pericarditis Cases (In Order of Time to Onset From Vaccination)

Study	Age/ Sex	Preferred Term	Dose Number, Days to Onset	Comments	Seriousness/Outcome	FDA Opinion
301	16/M	Myocarditis 心筋炎	NVX CO Dose 2, 2 days	Preceding nonspecific viral illness and concomitant methylphenidate use. (Peak troponin ~32,000 ng/L)	Serious event. Hospitalized 4 days and treated with IVIG. Event recovered/resolved.	Temporal relationship and lack of clear alternative etiology supports a concern for causal relationship to vaccine
302	19/M	Myocarditis 心筋炎	NVX Dose 2, 2 days	MRI consistent with myocarditis (peak troponin ~7,800 ng/L) Pharyngitis and lymphadenopathy 11 days later	Serious event. Hospitalized 5 days. Event resolved after approximately 1 month.	Temporal relationship and lack of clear alternative etiology supports a concern for causal relationship to vaccine
301	28/M	Non-ST elevation MI Initial report: atypical chest pain 非ST上昇型心筋梗塞	NVX Booster, 3 days	Adverse event described as acute MI but myocarditis in differential, with chest pain and elevated troponin (~300 ng/L). Unclear rationale for diagnosis of non-ST-elevation myocardial infarction versus myocarditis. Cardiac MRI scheduled.	Serious event. Hospitalized 2 days. Event recovered/ resolved.	Temporal relationship and lack of clear alternative etiology supports a concern for causal relationship to vaccine
302	60/F	Pericarditis 心膜炎	NVX CO Dose 2, 8 days	With fever, elevated WCC and neutrophils, ECG consistent with pericarditis. Troponin normal.	Serious event. Hospitalized 2 days. Event recovered/ resolved.	Temporal relationship and lack of clear alternative etiology supports a concern for causal relationship to vaccine
301	20/M	Pericarditis and myocarditis 心膜炎・心筋炎	NVX CO Dose 1, 10 days	History of sore throat and fever 8 days prior to events, with exposure to streptococcal pharyngitis, and elevated anti streptolysin O titers. Troponin normal.	Non-serious event. Participant was not hospitalized. Second CO dose not administered. Participant lost to follow-up.	Although temporally related to vaccination, ARF and nonrheumatic streptococcal myocarditis are also plausible alternative etiologies.

45

Study	Age/ Sex	Preferred Term	Dose Number, Days to Onset	Comments	Seriousness/Outcome	FDA Opinion
301	67/M	Myocarditis 心筋炎	NVX Dose 1, 28 days	Concomitant COVID-19 infection and acute kidney injury. Maximum troponin: 5329 ng/L.	Serious event. Hospitalized for 5 days. Second NVX dose not administered. Event resolved with sequelae.	Relatively longer latency and diagnosis of COVID-19 support an alternative etiology, although association with vaccine cannot be definitively excluded.
301	31/F	Myocarditis 心筋炎	Placebo Dose 2, 72 days	Diarrhea and social history of alcohol intake. Maximum troponin 0.33 ng/mL (normal <0.04)	Serious event. Hospitalized for 2 days. Event recovered/resolved.	Long time to onset, unrelated to placebo vaccination

Source: EUA 28237 Amendment 20, May 2, 2022, Table 1.

Abbreviations: ARF=acute rheumatic fever; CO=crossover; COVID-19=coronavirus disease-2019; ECG=electrocardiogram; MI=myocardial infarction; NA=not applicable (non-serious event); NVX=NVX-CoV2373; WCC=white cell count.

令和4年5月30日開催の医薬品第二部会において、用法及び用量を「通常、1回0.5mLを筋肉内に接種する。」とした上で、本品目を承認して差し支えないとされた。

表 50 有害事象の発現状況の概要 (海外 COV3001 試験 (主要解析) : 安全性サブセット又は FAS)

安全性サブセット	有害事象		因果関係あり	
	本剤群 (3,356 例)	プラセボ群 (3,380 例)	本剤群 (3,356 例)	プラセボ群 (3,380 例)
局所の特定有害事象	1,687 (50.3%)	658 (19.5%)	1,687 (50.3%)	658 (19.5%)
グレード 3	23 (0.7%)	6 (0.2%)	23 (0.7%)	6 (0.2%)
グレード 4	0	0	0	0
全身性の特定有害事象	1,853 (55.2%)	1,188 (35.1%)	1,819 (54.2%)	1,131 (33.5%)
グレード 3	61 (1.8%)	21 (0.6%)	60 (1.8%)	20 (0.6%)
グレード 4	0	0	0	0
特定外有害事象	440 (13.1%)	407 (12.0%)	242 (7.2%)	154 (4.6%)
グレード 3	16 (0.5%)	16 (0.5%)	5 (0.1%)	1 (<0.1%)
グレード 4	3 (0.1%)	2 (0.1%)	0	0
FAS				
群 (解析対象例数)	本剤群 (21,895 例)	プラセボ群 (21,888 例)	本剤群 (21,895 例)	プラセボ群 (21,888 例)
重篤な有害事象	90 (0.4%)	137 (0.6%)	7 (0.03%)	2 (0.01%)
死亡	3 (0.01%)	16 (0.07%)	0	0

発現例数 (発現割合)
グレード 3・4 の定義は表 67~表 69 参照

特定有害事象の発現時期及び持続期間について、局所の特定有害事象の発現時期の中央値は、本剤群では接種後 2 日、プラセボ群では接種後 1~2 日であり、持続期間の中央値はいずれの群も 3 日以内であった。全身の特定有害事象の発現時期の中央値は、本剤群では接種後 2 日、プラセボ群では接種後 2~3 日であり、持続期間の中央値はいずれの群も 1~2 日であった。

表 52 有害事象の要約 (海外 COV3009 試験 : 安全性サブセット又は FAS)

安全性サブセット	1 回目接種後		2 回目接種後	
	本剤群 (3,015 例)	プラセボ群 (3,052 例)	本剤群 (1,559 例)	プラセボ群 (1,425 例)
局所の特定有害事象	1,676 (55.6%)	653 (21.4%)	896 (57.5%)	252 (17.7%)
グレード 3 以上	9 (0.3%)	6 (0.2%)	10 (0.6%)	3 (0.2%)
全身性の特定有害事象	1,764 (58.5%)	1,138 (37.3%)	821 (52.7%)	442 (31.0%)
グレード 3 以上	55 (1.8%)	14 (0.5%)	25 (1.6%)	5 (0.4%)
因果関係ありとされた全身の特定有害事象	1,715 (56.9%)	1,081 (35.4%)	810 (52.0%)	423 (29.7%)
グレード 3 以上	53 (1.8%)	14 (0.5%)	25 (1.6%)	5 (0.4%)
特定外有害事象	454 (15.1%)	332 (10.9%)	159 (10.2%)	120 (8.4%)
グレード 3 以上	21 (0.7%)	16 (0.5%)	12 (0.8%)	7 (0.5%)
因果関係ありとされた特定外有害事象	283 (9.4%)	179 (5.9%)	79 (5.1%)	49 (3.4%)
グレード 3 以上	9 (0.3%)	5 (0.2%)	5 (0.3%)	1 (0.1%)
FAS				
群 (解析対象例数)	本剤群 (15,708 例)		プラセボ群 (15,592 例)	
重篤な有害事象	104 (0.7)		136 (0.9)	
死亡	4 (<0.1)		13 (<0.1)	

発現例数 (発現割合)
グレード 3 の定義は表 67~表 69 参照

特定有害事象の発現時期と持続期間について、局所の特定有害事象について、発現時期の中央値は本剤群では 1~2 日、プラセボ群では 1 日であり、持続期間の中央値は本剤群では 2~3 日、プラセボ群では 1~2 日であった。1 回目接種後と 2 回目接種後で発現時期及び持続期間について大きな違いはなかった。全身性の特定有害事象について、発現時期の中央値は本剤群では 2 日、プラセボ群では 2~5 日であり、持続期間の中央値は本剤群及びプラセボ群ともに 1~2 日であった。本剤群について 1 回目接種後と 2 回目接種後で発現時期及び持続期間について大きな違いはなかった。

表 55 有害事象の概要 (国内 COV1002 試験 : FAS)

1 回目接種	コホート 1				コホート 2			
	有害事象		因果関係あり		有害事象		因果関係あり	
群 (解析対象例数)	本剤 5×10 ¹⁰ vp 群 (51 例)	プラセボ群 (24 例)	本剤 5×10 ¹⁰ vp 群 (51 例)	プラセボ群 (24 例)	本剤 5×10 ¹⁰ vp 群 (50 例)	プラセボ群 (26 例)	本剤 5×10 ¹⁰ vp 群 (50 例)	プラセボ群 (26 例)
局所の特定有害事象	42 (82.4%)	2 (8.3%)	42 (82.4%)	2 (8.3%)	18 (36.0%)	1 (3.8%)	18 (36.0%)	1 (3.8%)
グレード 3 以上	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
全身性の特定有害事象	45 (88.2%)	2 (8.3%)	45 (88.2%)	2 (8.3%)	13 (26.0%)	4 (15.4%)	13 (26.0%)	4 (15.4%)
グレード 3 以上	4 (7.8%)	0	4 (7.8%)	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0
特定外有害事象	15 (29.4%)	2 (8.3%)	7 (13.7%)	0	15 (30.0%)	4 (15.4%)	6 (12.0%)	4 (15.4%)
グレード 3 以上	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	1 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
2 回目接種	コホート 1				コホート 2			
	有害事象		因果関係あり		有害事象		因果関係あり	
群 (解析対象例数)	本剤 5×10 ¹⁰ vp 群 (43 例)	プラセボ群 (23 例)	本剤 5×10 ¹⁰ vp 群 (43 例)	プラセボ群 (23 例)	本剤 5×10 ¹⁰ vp 群 (48 例)	プラセボ群 (24 例)	本剤 5×10 ¹⁰ vp 群 (48 例)	プラセボ群 (24 例)
局所の特定有害事象	36 (83.7%)	0	36 (83.7%)	0	16 (33.3%)	2 (8.3%)	16 (33.3%)	2 (8.3%)
グレード 3 以上	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性の特定有害事象	28 (65.1%)	0	27 (62.8%)	0	13 (27.1%)	5 (20.8%)	13 (27.1%)	4 (16.7%)
グレード 3 以上	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0
特定外有害事象	12 (27.9%)	1 (4.3%)	6 (14.0%)	0	6 (12.5%)	3 (12.5%)	2 (4.2%)	1 (4.2%)
グレード 3 以上	0	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0

発現例数 (発現割合)
グレード 3 の定義は表 67~表 69 参照

特定有害事象の発現時期と持続期間について、接種部位の疼痛/圧痛の発現時期の中央値は本剤 5×10¹⁰ vp 群で接種後 1 日、プラセボ群で接種後 1~2 日であり、持続期間の中央値は本剤 5×10¹⁰ vp 群で 2~3 日、プラセボ群で 1 日であった。全身の特定有害事象の発現時期の中央値は本剤 5×10¹⁰ vp 群及びプラセボ群でいずれも接種後 1~3.5 日であり、持続期間の中央値は本剤 5×10¹⁰ vp 群で 1~2 日、プラセボ群で 1~6 日であった。

提出された国内外の臨床試験成績において認められた局所及び全身性の特定有害事象のほとんどがグレード 1 又は 2 であり、回復が認められた。また、1 回目接種後と 2 回目接種後で明らかに異なる傾向は認められなかった。加えて、特定外有害事象及び重篤な有害事象の発現状況や年齢層別の有害事象の発現状況等を踏まえると、現時点で本剤の承認の可否に影響する重大な懸念は認められない。ただし、割合が低いながらも日常生活に影響を及ぼすグレード 3 以上の特定有害事象が認められていることは、被接種者にとって重要な情報であり、医療従事者や被接種者に適切に情報提供する必要がある。なお、本剤の注目すべき有害事象については、7.R.3.2 にて述べる。

また、本剤接種後の長期の安全性については、十分なデータが得られていないことから、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

【注目すべき有害事象についてヤンセンファーマ社の説明（要約・抜粋）】

①アナフィラキシーを含む重度のアレルギー反応

本剤接種との因果関係が明確と考えられる症例が認められるため、本剤の成分に対して重度の過敏症の既往歴がある者は接種不適者に該当すること等、添付文書等に置いて注意喚起を行う。

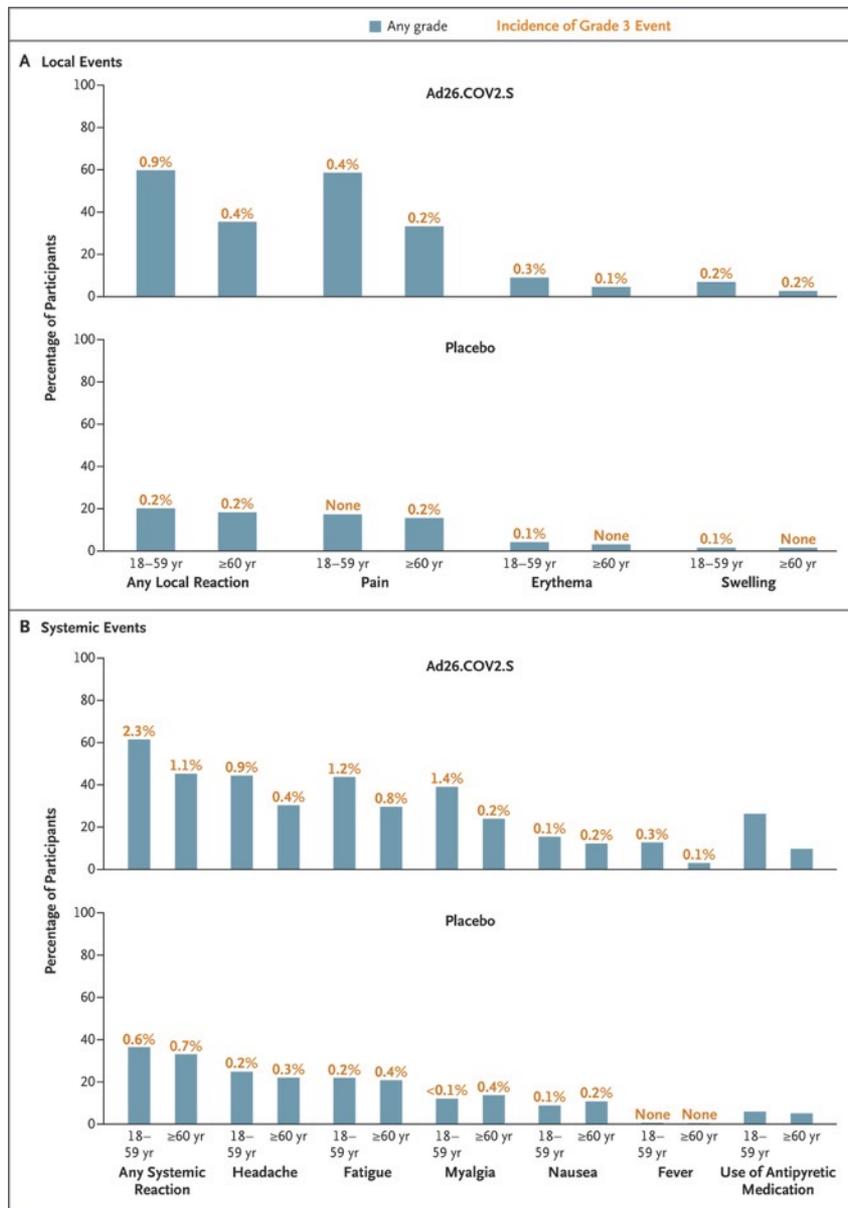
②血栓性及び血栓塞栓性事象

本剤接種と血小板減少症を伴う血栓症の発症との因果関係は否定できないと考え、本剤の重要な特定されたリスクであると考え。したがって、本剤接種後に、脳静脈洞血栓症、内臓静脈血栓症（門脈血栓症等）、動脈血栓症との血栓症が稀に認められ、血小板減少症を伴い、致命的転帰に至る可能性があること、これらの症例の多くは**本剤接種の3週間以内に発現**していること等について注意喚起する必要がある。

③免疫介在性及び神経炎症性の事象

- ・ギラン・バレー症候群 (GBS)
重大な副反応として添付文書で注意喚起する予定
- ・脳炎（急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) 及び髄膜脳炎を含む）
多くの事象が報告され、本剤接種後における発現率と背景発現率との比較では不均衡が認められている。しかしながら、認められた症例の多くは事象と本剤との関連性を確認するための情報が不十分であり、現時点では本剤との関連性は明確でないと考える。炎症性の中樞神経系の症状は、依然として注目すべき有害事象であり、引き続き発現状況を注視する。
- ・横断性脊髄炎
本剤接種後に認められた症例の多くは本剤との関連性は明確ではないと考えられることから、引き続き発現状況を注視する。

Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COVID.S Vaccine against Covid-19



Phase 3 約40,000人

Ad26.COVID.S(1回)

接種後7日間

Venous thromboembolism (VTE)

ワクチン群：プラセボ群 = 11 : 3

Seizure (痙攣)

ワクチン群：プラセボ群 = 4 : 1

Tinnitus (耳鳴)

ワクチン群：プラセボ群 = 6 : 0

ワクチン接種群

cerebral venous sinus thrombosis (CVST) 1

ギランバレー症候群 1

J Sadoff, et al. *N Engl J Med.* 2021 Jun 10;384(23):2187-2201.
(doi: 10.1056/NEJMoa2101544.)

US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COV2.S Vaccination, March 2 to April 21, 2021

Ad26.COV2.S(1回)

CVST 12人

18-60歳、女性

ワクチン接種後6-15日で発症

11人がHIT抗体陽性
(1人未測定)

3人：死亡
3人：ICU
2人：non-ICU
4人：退院

Table 1. Demographic Information and Clinical Features of Initial 12 Patients With Cerebral Venous Sinus Thrombosis and Thrombocytopenia Following Emergency Authorization Receipt of Ad26.COV2.S Vaccine—US, 2021^a

Patient No.	Age, y	CVST risk factor ^b	Time in days		Initial signs/symptoms	Late signs/symptoms	Location of CVST	Intracerebral hemorrhage	Other thromboses diagnosed	Discharge to home ^d
			Vaccination to symptom onset ^c	Vaccination to admission						
1	≥40	Yes	6	11	Headaches, lethargy	Severe headache, left-sided weakness, dry heaving	Right transverse sinus and right sigmoid sinus	Right temporoparietal junction	No	No
2	18-39	No	9	16	Headaches	Severe headache, aphasia	Left transverse sinus, left sigmoid sinus, confluence of sinuses, and straight sinus	Left temporal lobe	Left internal jugular vein thrombosis	Yes
3	18-39	No	8	17	Headaches, fever, vomiting	Left arm weakness, gaze deviation, left neglect, seizure, changes in speech	Superior sagittal sinus, inferior sagittal sinus, straight sinus, cortical veins	Bilateral frontal lobes, right subarachnoid and intraventricular	No	No
4	18-39	Yes	8	16	Headaches, nausea, myalgia, chills, fever	Severe abdominal pain, fever	Right transverse sinus and right sigmoid sinus	No	Portal vein thrombosis and right pulmonary embolus	Yes
5	18-39	Yes	6	18	Chills, dyspnea, fever, headache	Bruising, unilateral leg swelling, loss of consciousness	Right transverse sinus and right sigmoid sinus	No	Bilateral lower extremity DVT, right internal jugular vein thrombosis	No
6	≥40	Yes	13	15	Back pain, bruising, abdominal pain	Headache	Right transverse sinus and straight sinus	Right occipital lobe	Portal vein thrombosis, splenic vein, right hepatic vein, distal superior mesenteric vein, right posterior tibial and peroneal DVT	No
7	18-39	No	15	18	Headache, neck pain, nausea, vomiting, photophobia	NA; worsening of initial symptoms	Superior sagittal sinus, transverse sinuses, straight sinus, possible sigmoid	No	Right internal jugular vein thrombosis	No
8	18-39	No	10	23	Headache	Left lower leg pain and foot swelling	Right transverse sinus, right sigmoid sinus	No	Lower extremity DVT, pulmonary embolus, right internal jugular vein thrombosis	Yes
9	≥40	No	7	11	Headache, cognitive fogging, right arm weakness	Aphasia, seizure	Superior sagittal sinus, bilateral cortical veins	Bilateral frontal lobes	None	No
10	18-39	Yes	7	10	Headache, nausea, vomiting, photophobia	Loss of consciousness, seizure	Superior sagittal, right transverse and sigmoid sinus	Right temporal lobe and left cerebellar hemisphere, subarachnoid	None	No
11	18-39	Yes	11	25	Headache, blurry vision	Neck stiffness, vomiting	Torcula, bilateral transverse sinus, right sigmoid sinus	Right posterior temporal lobe	Bilateral internal jugular vein thromboses	No
12	≥40	Yes	6	13	Headache, petechial rash, neck pain, photophobia, body aches	Dizziness	Left transverse and sigmoid	No	Right pulmonary embolism, left internal jugular vein thrombosis	Yes

Abbreviations: CVST, cerebral venous sinus thrombosis; DVT, deep vein thrombosis; NA, not applicable.

^a Data as of April 21, 2021.

^b CVST risk factors include obesity (n = 6), hypothyroidism (n = 1), and combined oral contraceptive use (n = 1).

^c CDC medical officers used clinical judgment to determine symptom onset date and timing, and there may be differences between other reports.

^d Outcomes for those not discharged home include continued intensive care unit hospitalization (n = 3), non-intensive care hospitalization (n = 2), and death (n = 3).



TECHNICAL REPORT

Suspected adverse reactions to COVID-19 vaccination and the safety of substances of human origin

3 June 2021

Table 1. Number of administered doses of COVID-19 vaccines and selected suspected adverse reactions* by reaction type in EU/EEA, as of 28 April 2021 [15,16]

Vaccine	ADM (doses)	Adverse events (% of ADM)	Coagulopathy (% of ADM)		DIC (% of ADM)		ITP (% of ADM)		TP (% of ADM)	
			Total	Deaths	Total	Deaths	Total	Deaths	Total	Deaths
COVID-19 Vaccine Moderna	9691295	17625 (0.181864)	5 (0.000052)	1 (0.000010)	5 (0.000052)	1 (0.000010)	39 (0.000402)	2 (0.000021)	55 (0.000568)	6 (0.000062)
Comirnaty	96519666	151306 (0.156762)	44 (0.000046)	7 (0.000007)	7 (0.000007)	4 (0.000004)	85 (0.000088)	0 (0)	178 (0.000184)	15 (0.000016)
Vaxzevria	27430533	184833 (0.673822)	79 (0.000288)	2 (0.000007)	33 (0.000120)	11 (0.000040)	167 (0.000609)	6 (0.000022)	605 (0.002206)	45 (0.000164)
COVID-19 Vaccine Jansen	98139	413 (0.420832)	0 (0)	0 (0)	2 (0.002038)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (0.007133)	0 (0)
Total	133739633	354177 (0.264826)	128 (0.000096)	10 (0.000007)	47 (0.000035)	16 (0.000012)	291 (0.000218)	8 (0.000006)	845 (0.000632)	66 (0.000049)

ADM – Administered; DIC-Disseminated Intravascular Coagulation; ITP – Immune Thrombocytopenia; TP – Thrombocytopenia
 * The causality between the suspected adverse reactions/adverse events and vaccines has not been assessed.

Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia

Frederikus A Klok, Menaka Pai, Menno V Huisman, Michael Makris

Lancet Haematol 2021; 9: 73–80

Published Online
November 11, 2021
[https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00306-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00306-9)

Epidemiology

In **Norway**, Schultz and colleagues⁴ reported five cases of VITT among 130 000 individuals who received the AstraZeneca–Oxford vaccine giving an incidence of **one in 26,000**

In the **UK**, the MHRA reported 367 VITT cases after 24.7 million of the first vaccination and 44 cases after the second AstraZeneca–Oxford vaccination, giving rates of **one case per 67,302** vaccinations and **one case per 518,181** vaccinations, respectively.

From the USA, reported 12 cases of VITT after the Johnson & Johnson vaccine after 7 million doses, suggesting a rate of **one case per 583,000** vaccinations.

The MHRA gives the risk of VITT after the first dose of AstraZeneca–Oxford vaccination as **one in 100,000** for people older than 50 years and **one in 50,000** for those aged 49 years or younger.

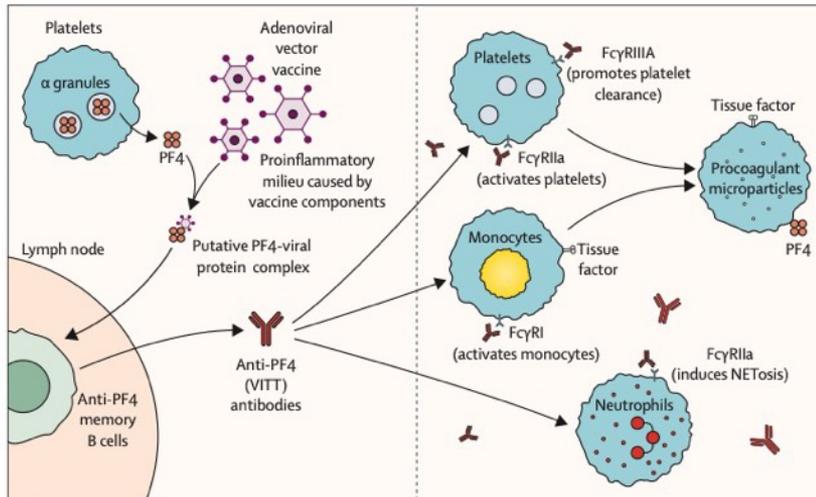


Figure 2: Proposed pathophysiology of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia
PF4=platelet factor 4.

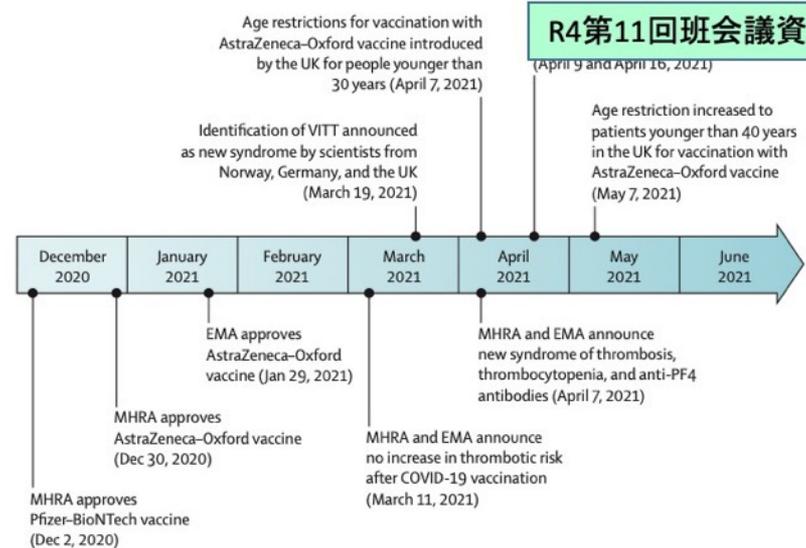


Figure 1: Timeline of the development of adenovirus-based coronavirus vaccines and first recognition of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia

On August 12, 2021, the full report from the first 294 UK cases was published.⁹ EMA=European Medicines Agency. MHRA=Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. VITT=vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia.

UK Expert Haematology Panel

Suspected VITT in case of:	Required tests in diagnostic work-up of VITT	VITT diagnostic criteria
AstraZeneca–Oxford or Johnson & Johnson vaccine 5–30 days before onset of symptoms	Full blood count and blood film, liver or renal function	Thrombocytopenia (platelet count $<150 \times 10^9$ cells per L), D-dimer >4000 FEU (fibrinogen-equivalent units), venous (or arterial) thrombosis, ELISA positive, functional test positive
Signs of venous or arterial thrombosis, such as severe headache or other neurological symptoms (or both)	Activated partial thromboplastin time, prothrombin time, fibrinogen concentrations, D-dimer concentrations	
New bleeding tendency or petechiae	Heparin-induced thrombocytopenia ELISA test for anti-platelet factor 4 antibodies and functional assay	

Figure 3: Overview of the diagnostic investigation of VITT

Functional assays might involve a functional heparin-induced platelet activation assay, a serotonin-release assay, or a flow-based platelet activation assay. FEU=fibrinogen-equivalent units. VITT=vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia.

Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Limits Use of Janssen COVID-19 Vaccine to Certain Individuals

More Press Announcements / <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements>

May 05, 2022

Español ([/news-events/press-announcements/actualizacion-sobre-el-coronavirus-covid-19-fda-limita-el-uso-de-la-vacuna-contra-el-covid-19-de](https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/actualizacion-sobre-el-coronavirus-covid-19-fda-limita-el-uso-de-la-vacuna-contra-el-covid-19-de))

Today, the U.S. Food and Drug Administration has limited the authorized use of the Janssen COVID-19 Vaccine to individuals 18 years of age and older for whom other authorized or approved COVID-19 vaccines are not accessible or clinically appropriate, and to individuals 18 years of age and older who elect to receive the Janssen COVID-19 Vaccine because they would otherwise not receive a COVID-19 vaccine.

Key Points:

- After conducting an updated analysis, evaluation and investigation of reported cases, the FDA has determined that the risk of thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS), a syndrome of rare and potentially life-threatening blood clots in combination with low levels of blood platelets with onset of symptoms approximately one to two weeks following administration of the Janssen COVID-19 Vaccine, warrants limiting the authorized use of the vaccine.
- The FDA has determined that the known and potential benefits of the vaccine for the prevention of COVID-19 outweigh the known and potential risks for individuals 18 years of age and older for whom other authorized or approved COVID-19 vaccines are not accessible or clinically appropriate, and for individuals 18 years of age and older who elect to receive the Janssen COVID-19 Vaccine because they would otherwise not receive a COVID-19 vaccine.
- The [Fact Sheet for Healthcare Providers Administering Vaccine](https://www.fda.gov/media/146304/download) (<https://www.fda.gov/media/146304/download>) now reflects the revision of the authorized use of the Janssen COVID-19 Vaccine and includes a warning statement at the beginning of the fact sheet for prominence which summarizes information on the risk for TTS. Additionally, information on the revision to the authorized use of the vaccine and updated information on this risk of blood clots with low levels of blood platelets has been added to the [Fact Sheet for Recipients and Caregivers](https://www.fda.gov/media/146305/download) (<https://www.fda.gov/media/146305/download>).

Current Status

The FDA and CDC have continuously monitored for and investigated all suspected cases of TTS reported to VAERS. In an updated analysis of TTS cases following administration of the Janssen COVID-19 Vaccine that were reported to VAERS through March 18, 2022, the FDA and CDC have identified 60 confirmed cases, including nine fatal cases. The FDA has determined that the reporting rate of TTS is 3.23 per million doses of vaccine administered and the reporting rate of TTS deaths is 0.48 per million doses of vaccine administered.

米FDA、J&J製コロナワクチンの接種対象者を制限、まれの血栓症リスクで

(米国)



ニューヨーク発

2022年05月09日

米国食品医薬局 (FDA) は5月5日、現在18歳以上であれば誰でも接種可能なジョンソン・エンド・ジョンソン (J&J) 製の新型コロナワクチンに関し、接種対象者を制限すると発表 [📄](#) した。今後、同社製のワクチンは、18歳以上かつ、他社製のワクチンが入手不可能あるいは臨床不適切でないと判断され、J&J製以外のワクチンは接種しないという人に限り、承認するとしている。

FDAは、接種して1〜2週間後にまれに見られる、深刻な血栓症を伴う血小板減少症候群 (TTS) に関する調査の結果、使用承認の制限が必要だと判断した。

J&J製ワクチンは2021年2月27日、FDAにより緊急使用許可が承認された。同年4月13日、FDAと米国疾病予防管理センター (CDC) は、同社製ワクチンの使用を一時停止するよう勧告する共同声明を発表した ([2021年4月14日記事参照](#)) もの、10日後の4月23日には同勧告を解除する共同声明を発表していた ([2021年4月27日記事参照](#))。

FDAとCDCは、その後の継続調査を通じて、2022年3月18日までに9件の致命的なケースを含む合計60件のTTSが確認されたとしている。他方、FDAは、今回制限を受ける対象者がJ&J製のワクチン接種により受けられる利点は、リスクに勝ると判断している。

FDA生物製剤評価研究センターのピーター・マークス所長は、発表を通じて「FDAは引き続きJ&J製を含む全てのワクチンの安全性を観察し、これまでどおり新たな安全性情報を徹底的に審査する」と述べた。



Updated Information for Blood Establishments Regarding the COVID-19 Pandemic and Blood Donation

Content current as of:
01/11/2022

Considerations

- FDA does not recommend using COVID-19 laboratory tests to screen routine blood donors.
- The blood establishment's responsible physician must evaluate prospective donors and determine eligibility (21 CFR 630.5). The donor must be in good health and meet all donor eligibility criteria on the day of donation (21 CFR 630.10). The responsible physician may wish to consider the following:
 - individuals diagnosed with COVID-19 or who are suspected of having COVID-19, and who had symptomatic disease, refrain from donating blood for at least 10 days after complete resolution of symptoms,
 - individuals who had a positive diagnostic test for SARS-CoV-2 (e.g., nasopharyngeal swab), but never developed symptoms, refrain from donating at least 10 days after the date of the positive test result,
 - individuals who are tested and found positive for SARS-CoV-2 antibodies, but who did not have prior diagnostic testing and never developed symptoms, can donate without a waiting period and without performing a diagnostic test (e.g., nasopharyngeal swab),
 - individuals who received a nonreplicating, inactivated, or mRNA-based COVID-19 vaccine can donate blood without a waiting period,
 - individuals who received a live-attenuated viral COVID-19 vaccine, refrain from donating blood for a short waiting period (e.g., 14 days) after receipt of the vaccine,
 - individuals who are uncertain about which COVID-19 vaccine was administered, refrain from donating for a short waiting period (e.g., 14 days) if it is possible that the individual received a live-attenuated viral vaccine.



American
Red Cross

Blood
Services

Red Cross Donation Safety Protocols



COVID-19 Vaccine and Blood Donor Eligibility Information



The Red Cross is following FDA blood donation eligibility guidance for those who receive a COVID-19 vaccination, and deferral times may vary depending on the type of vaccine an individual receives. **If you've received a COVID-19 vaccine, you'll need to provide the manufacturer name when you come to donate.** Upon vaccination, you should receive a card or printout indicating what COVID-19 vaccine was received, and we encourage you to bring that card with you to your next donation. **In most cases, there is no deferral time for individuals who received a COVID-19 vaccine** as long as they are symptom free and feeling well at the time of donation. The following eligibility guidelines apply to each COVID-19 vaccine received, including boosters:

- There is no deferral time for eligible blood donors who are vaccinated with an inactivated or RNA based COVID-19 vaccine manufactured by AstraZeneca, Janssen/J&J, Moderna, Novavax, or Pfizer.
- Eligible blood donors who received a live attenuated COVID-19 vaccine or do not know what type of COVID-19 vaccine they received must wait two weeks before giving blood.
- If you have an appointment scheduled and need to change your donation date based on the above guidance, [click here](#).
- If you have further eligibility questions, please call [1-800-RED CROSS](tel:1-800-RED-CROSS).

Please note: The Red Cross, as an organization, is not a healthcare provider and is not administering COVID-19 vaccinations in the U.S. However, Red Cross volunteers who are medical professionals may work with local authorities to help give vaccinations if their state licenses permit them to do so. In addition, Red Cross teams are currently helping to vaccinate U.S. service members on bases around the world.



Donating after the COVID-19 vaccine

Can I give blood if I've had the COVID-19 vaccine? ▲

Yes, but you will need to wait 48 hours from your vaccine before donating (you can attend on the 3rd day from the date of your vaccine).

If you had side effects from the vaccine such as headache, temperature, aches and chills, please wait until these symptoms have passed before donating.

Why do I need to wait before donating? ▲

This is a precautionary measure to keep you and the people who receive blood safe. Some people experience side effects from the vaccine such as headache, temperature, aches and chills.

Leaving a 48 hour gap between vaccination and donation means that any side effects are unlikely to be confused with illness after donating.



Novavax COVID-19 vaccine Nuvaxovid approved by MHRA

The vaccine has been approved after meeting the required safety, quality and effectiveness standards.

From: [Medicines and Healthcare products Regulatory Agency](#)
Published 3 February 2022



Nuvaxovid, the COVID-19 vaccine developed by Novavax, has today been given [regulatory approval](#) by the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).



ABCs of eligibility to donating blood, platelets and plasma

You may not be eligible to donate if your health and/or the safety of Canada's blood and plasma supply are at risk. Detailed below are common reasons why we defer some donors. If you have questions or are unsure about your eligibility, please call to speak with one of our trained health professionals at 1 888 2 DONATE (1-888-236-6283).

So, what type of COVID-19 vaccines are in use in Canada?

Canada has secured access to vaccines from several leading companies, including Pfizer/BioNTech, Moderna, Janssen and Novavax. None of these vaccines use live attenuated or weakened SARS-CoV-2 virus, so none should pose a safety risk to recipients. Many of the COVID-19 vaccines already in use, including the Pfizer-BioNTech Comirnaty® and Moderna Spikevax® vaccines, are next generation messenger (m)RNA vaccines, although some that may be available soon are being made using more classical approaches such as virus-like particles.

– Vaccinations

If you have recently been vaccinated, you may be temporarily deferred from donate blood or plasma. Review our full list of deferral periods for vaccinations below.

DISEASE	VACCINE BRAND NAMES <i>This list is not inclusive of all brand named or generic drugs</i>	DEFERRAL PERIOD
Anthrax		None
Chicken Pox (varicella)	Varivax	3 months
Cholera	Dukoral (oral)	None
Coronavirus (COVID-19)	All authorized COVID-19 vaccines in Canada	None

<https://www.blood.ca/en/research/our-research-stories/research-education-discovery/you-can-still-donate-after-COVID-vaccine>

<https://www.blood.ca/en/blood/am-i-eligible-donate-blood/abcs-eligibility>



Type of COVID-19 Vaccine	Deferral Period	
1. mRNA vaccine · Pfizer-BioNTech / Comirnaty COVID-19 vaccine · Moderna COVID-19 vaccine	No side effects	1 week after vaccination
	Muscle ache or pain at injection site(localized)	1 week after side effect has resolved
2. Inactivated virus vaccine · Sinovac-Coronavac COVID-19 vaccine · Sinopharm BiBP vaccine	Any of the following: Fever or chills	4 weeks After side effects have resolved
	Generalized muscle or joint aches/pains	have resolved
	Rashes	
Virus vector based or live attenuated (e.g. those manufactured by Astra Zeneca, Janssen /J&J)	No side effects	<u>4 weeks after vaccination</u>
	Any of the following: Fever or chills	4 weeks after vaccination or 4 weeks from the time the side effects have resolved (which ever is longer)
or Unknown type of Covid-19 Vaccine	Any muscle or joint aches /pains	
	Rashes	
	Lymph node swelling	

If you have experienced other symptoms not included in the list or if you have questions, please call the blood bank at 62130626, 63335532 or 67107548 to speak to our medical staff.



13TH MAY 2022

Starting today, individuals aged 18 years and above who are recommended to receive COVID-19 vaccination, including boosters, may book an appointment to receive the Nuvaxovid COVID-19 vaccine (Nuvaxovid) by Novavax at the Joint Testing and Vaccination Centre (JTVC) Bishan (former Bishan Park Secondary School), or any of the 20 participating Public Health Preparedness Clinics (PHPCs). The PHPCs will commence Nuvaxovid vaccination from 18 May 2022, while the JTVC Bishan will commence vaccination services from 24 May 2022.



Australian Government
Department of Health

Approval for use in Australia

Nuvaxovid (Novavax) is approved for use in people aged 18 years and over.

The TGA [provisionally approved](#) Novavax for use in Australia on 20 January 2022.

The Novavax vaccine is currently available for all people aged 18 years and over.



COVID-19 vaccine: **Janssen**

5 April 2022

Australian supply

The Janssen vaccine is not included in Australia's COVID-19 vaccination program.

Information about Australia's vaccine roll out can be found on the Department of Health's webpage.



ACT
Government | COVID-19

Can I donate blood after being vaccinated?



You will have to wait at least 3 days after each COVID-19 vaccination to make sure you have had no side effects and are feeling healthy and well on the day of donation.

For more information, visit the [Australian Red Cross Lifeblood website](#)

<https://www.tga.gov.au/covid-19-vaccine-janssen>

<https://www.covid19.act.gov.au/vaccine/frequently-asked-questions#Donating-blood>

<https://www.health.gov.au/initiatives-and-programs/covid-19-vaccines/approved-vaccines/novavax>

Finnish Red Cross
Blood Service



Why does Finland allow blood donation after coronavirus vaccination but Japan doesn't?

Since 14 May 2021, [the Japanese Red Cross has allowed blood donations after a two-day deferral period following vaccination](#) with the Pfizer coronavirus vaccine. The disqualification from donating blood was temporary, because vaccinations have progressed more slowly in Japan than in Europe and it took longer for the authorities to approve the vaccine.

In Europe, the guidelines on vaccines and blood donation are issued by the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). The Blood Service complies with [the ECDC guidelines](#), which state that [no deferral periods are required after receiving any coronavirus vaccine used in the European Union](#). [Some countries still employ deferral periods of a few days after vaccination](#).



SoHO donation and SARS-CoV vaccination

According to EU Directives, after vaccination with attenuated viruses (e.g. replication competent virus vector-based vaccines, live-attenuated virus vaccines) SoHO donors must be deferred for four weeks. Individuals vaccinated with inactivated/killed viruses or vaccines that do not contain live agents (i.e. mRNA vaccines, non-replicating/replication deficient virus vector-based vaccines and protein subunit vaccines) may be accepted as SoHO donors if they feel well [4-6].

In situations where information about vaccine type is missing or the vaccination is experimental, a four-week deferral period should be applied. Given that COVID-19 vaccines are newly developed and the effects on SoHO donation are unknown, Member States may take a precautionary approach and defer donors who develop symptoms directly after receiving a SARS-CoV-2 vaccine for up to seven days after symptoms have resolved. In addition, donors need to comply with the same general requirements for donation as non-vaccinated donors. Potential living donors of organs and HSCs, as well as transplant candidates, should have priority for vaccination. If the organ or HSC donors have been vaccinated with attenuated vaccines in the four weeks before donation, a risk assessment should be carried out and taken into account when deciding on transplantation and, if transplanted, the recipient should be monitored post-transplant.

Erratum 9 February 2021: in order to clarify the statement on the selection and deferral of donors who have received a COVID-19 vaccine, the first two sentences of the paragraph related to SoHO donation and SARS-CoV-2 vaccination (page 10) have been changed to:

"According to EU Directives, after vaccination with attenuated viruses (e.g. replication competent virus vector-based vaccines, live-attenuated virus vaccines) SoHO donors must be deferred for four weeks. Individuals vaccinated with inactivated/killed viruses or vaccines that do not contain live agents (i.e. mRNA vaccines, non-replicating/replication deficient virus vector-based vaccines and protein subunit vaccines) may be accepted as SoHO donors if they feel well [4-6]."

1. Which COVID-19 vaccines are available in the EU?

The following COVID-19 vaccines have been granted conditional marketing authorisation for use in the EU:

- Comirnaty (by BioNTech and Pfizer)
- Spikevax (by Moderna Biotech Spain SL)
- Vaxzevria (by AstraZeneca AB)
- COVID-19 Vaccine Janssen (by Janssen-Cilag International NV)
- Nuvaxovid (by Novavax CZ).

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Supply-SoHO-COVID-19--second-update-erratum-Feb-2021.pdf>

<https://www.bloodservice.fi/blood-donation/we-need-you/frequently-asked-questions-about-coronavirus-vaccination-and-blood-donation#coronavaccine-deferral>

[Find out more about COVID-19 and your blood donation.](#)

COVID-19 and Donations

COVID-19 Vaccines

New Zealand Blood Service (NZBS) has implemented criteria for donors who have received the COVID-19 vaccination or booster dose to ensure the safe collection and transfusion of blood and blood products.

NO STAND DOWN REQUIRED

28-DAY STAND DOWN REQUIRED

Pfizer BioNTech (BNT-162b2)

Bharat Biotech (COVAXINTM)

Janssen/Johnson & Johnson (Ad26.COVS.2.S)

CanSino Biologics (Convidecia or Ad5-nCoV)

AstraZeneca (Oxford - AstraZeneca)

Gamaleya Research Institute (Sputnik V)

Inovio (INO-4800)

Moderna (mRNA-1273)

Novavax (NVX-CoV2373)

Sinopharm (Two vaccines)

Sinovac (CoronaVac)

国名	ノババックス	Janssen/J&J
米国	なし	なし
英国	48 hours	48 hours
カナダ	なし	なし
シンガポール	承認されているが 現在(2022/5/13)不明	4 weeks
オーストラリア	3 days	暫定的に承認されているが 現在(2022/5/4)は接種されていない
EU	なし(一部の国では数日)	なし(一部の国では数日)
ニュージーランド	4 weeks	なし

Sources: 米国(American Red Cross)、英国(National Health Service [NHS])、カナダ(Canadian Blood Service)、
オーストラリア(ACT Government, Australian Government, Department of Health, Therapeutic Goods Administration)、EU(ECDC)

令和4年8月23日

令和4年度第2回薬事・食品衛生審議会血液事業部会安全技術調査会

令和4年度第2回安全技術調査会
参考資料1-2

令和4年度第2回安全技術調査会
資料2

新型コロナウイルスワクチン接種後の献血受入について (案)

日本赤十字社 血液事業本部



日本赤十字社
Japanese Red Cross Society

新型コロナワクチンと献血受け入れの経緯

時期	内容
2021/2/14	mRNAタイプの新型コロナワクチン（ファイザー社製）承認
2021/2/16	新型コロナワクチン接種（16歳以上の国民を対象）指示にかかる国の通知
2021/2月	医療関係者を対象に新型コロナワクチン接種開始
2021/4月	全国で高齢者を対象に新型コロナワクチン接種開始
2021/4/28	mRNAタイプの新型コロナワクチン接種後の献血延期期間通知（薬生発第0428号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知） ←48時間延期
2021/5/14	mRNAワクチン接種者の献血受け入れ開始
2021/5/21	mRNAタイプの新型コロナワクチン（モデルナ社製）、ウイルスベクタータイプの新型コロナワクチン（アストラゼネカ社製）承認
2021/5月	自衛隊大規模接種会場でのワクチン接種開始
2021/6月	職域接種開始
2021/11月	3回目接種開始
2022/3/30	ウイルスベクタータイプの新型コロナワクチン接種後の献血延期期間通知（薬生発第0330号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）←6週間延期
2022/4/1	ウイルスベクターワクチン接種者の献血受け入れ開始
2022/4/19	組み換えタンパクタイプの新型コロナワクチン（武田社製）承認
2022/5/30	ウイルスベクタータイプの新型コロナワクチン（ヤンセンファーマ製）承認

ワクチン接種後の献血受け入れ基準（日本）

「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律第25条に基づく健康診断並びに生物由来原料基準第2の1（1）及び2（1）に規定する問診等について」（令和4年3月30日現在）

（2）血液製剤の安全性の向上の観点から実施する問診

ワクチン等の接種状況を確認し、以下の全てを満たすことを確認すること。

ワクチン等の種類	例	採血制限の期間
不活化ワクチン	インフルエンザ、日本脳炎、コレラ、肺炎球菌、百日咳、A型肝炎、狂犬病等	接種後24時間を経過していること
RNAワクチン	新型コロナウイルス等	接種後48時間を経過していること
B型肝炎ワクチン	—	接種後2週間を経過していること
弱毒生ワクチン	黄熱、麻疹、ポリオ、おたふくかぜ、風疹、水痘、BCG等	接種後4週間を経過していること
ウイルスベクターワクチン	新型コロナウイルス等	接種後6週間を経過していること
抗血清	破傷風、蛇毒、ジフテリア等	接種後3月を経過していること
咬傷後の狂犬病ワクチン	—	接種後1年を経過していること

ワクチン接種後の献血受け入れ基準 (米国)

FDAが承認したFull-Length Donor History Questionnaire

Q8. In the past 8 weeks, have you had any vaccinations or other shots?

表はアメリカ赤十字の基準

ワクチンの種類	献血延期期間
influenza, pneumonia, tetanus or meningitis, Tdap vaccine, HPV Vaccine(Gardasil), SHINGRIX (副反応がない場合)	Acceptable
German Measles (Rubella), MMR (Measles, Mumps and Rubella), Chicken Pox and Zostavax(the live shingles vaccine)	Wait 4 weeks
Red Measles (Rubeola), Mumps, Polio (by mouth), and Yellow Fever vaccine	Wait 2 weeks
hepatitis B as long as you are not given the immunization for exposure to hepatitis B	Wait 21 day
non-replicating, inactivated, or RNA-based COVID-19 vaccine manufactured by AstraZeneca, Janssen/J&J, Moderna, Novavax, or Pfizer (副反応がない場合)	Acceptable
a live attenuated COVID-19 vaccine / COVID-19 vaccine but do not know	Wait 2 weeks

Q9. In the past 8 weeks, have you had contact with someone who was vaccinated for smallpox in the past 8 weeks?

Wait 8 weeks (皮膚の副反応有の場合や、皮膚の副反応があった人との接触があった場合も一定期間延期となる)

ワクチン接種後の献血受け入れ基準（欧州）

COMMISSION DIRECTIVE 2004/33/EC of 22 March 2004

implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for blood and blood components

2.2.3. Vaccination

Attenuated viruses or bacteria	4 weeks
Inactivated/killed viruses, bacteria or rickettsiae	No deferral if well
Toxoids	No deferral if well
Hepatitis A or hepatitis B vaccines	No deferral if well and if no exposure
Rabies	No deferral if well and if no exposure If vaccination is given following exposure defer for one year
Tick-borne encephalitis vaccines	No deferral if well and if no exposure

今後承認される新型コロナワクチン等にかかる対応（案）

- ワクチン接種後の献血受け入れ基準については、令和2年の国の問診通知（令和2年8月27日付薬生発0827第8号）により不活化ワクチン（接種後24時間延期）と生ワクチン（接種後4週間延期）の2分類を基本に分類されてきた。
- 最初に承認された新型コロナのmRNAワクチンは不活化ワクチンであるため、上記通知に従うと接種後24時間献血延期が適用されるが、新型コロナワクチンは国民一斉接種かつ新型ワクチンであることから、献血者確保と献血者保護の面から献血延期期間が慎重に検討され、安全技術調査会において副反応の発現頻度が高いため、接種後48時間献血延期とされた（令和3年4月28日付薬生発0428第7号）。
- 令和4年現在、すでに国民（＝献血者）のほとんどが新型コロナワクチンの接種履歴があり、新しいタイプのワクチンについても諸外国において知見が得られている。新型コロナワクチン接種者の献血受け入れについては、今後承認されるワクチンを含め不活化ワクチンと生ワクチンの2分類を基本とし、新型コロナ以外のワクチンと同様に、令和2年の国の問診通知の2分類に従い進めることとしたい。
- 今後日本で承認される新型コロナワクチン、また、海外で日本で未承認の新型コロナワクチンを接種した後の献血延期期間についても、原則として新型コロナ以外のワクチンと同様に対応するが、対象ワクチンの特性（ウイルスベクターワクチンのように血液の安全性に影響する可能性がある、等）によっては献血延期期間を別に設定することとし、必要であれば審議会等で協議いただきたい。

ワクチン接種後の献血受け入れ基準変更案（日本）

ワクチン等の種類	例	採血制限の期間	新型コロナワクチン（例）
不活化ワクチン	インフルエンザ、日本脳炎、コレラ、肺炎球菌、百日咳、A型肝炎、狂犬病、新型コロナウイルス等	接種後24時間を経過していること	コミナティ（ファイザー）、スパイクバックス（モデルナ）、ノババックス（武田）、Sinovac（未承認・中国）
B型肝炎ワクチン	—	接種後 2 週間を経過していること	
弱毒生ワクチン	黄熱、麻疹、ポリオ、おたふくかぜ、風疹、水痘、BCG等	接種後 4 週間を経過していること	
ウイルスベクターワクチン	新型コロナウイルス等	接種後 6 週間を経過していること（※）	バキスゼブリア（アストラゼネカ）、ジェコビデン（ヤンセンファーマ）、Sputnik（未承認・ロシア）
抗血清	破傷風、蛇毒、ジフテリア等	接種後 3 月を経過していること	
咬傷後の狂犬病ワクチン	—	接種後 1 年を経過していること	

※新型コロナウイルス以外のウイルスベクターワクチンについては別途協議が必要となる可能性がある

薬生発 0330 第2号
令和4年3月30日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局長
(公 印 省 略)

「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律第25条に基づく健康診断並びに生物由来原料基準第2の1(1)及び2(1)に規定する問診等について」の一部改正について

安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律(昭和31年法律第160号。以下「血液法」という。)第25条及び安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律施行規則(昭和31年厚生省令第22号。以下「規則」という。)第14条に基づく健康診断並びに生物由来原料基準(平成15年厚生労働省告示第210号。以下「基準」という。)第2の1(1)及び2(1)に規定する問診等の方法等については、献血者等の安全対策及び血液製剤の安全性の向上を目的に、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律第25条に基づく健康診断並びに生物由来原料基準第2の1(1)及び2(1)に規定する問診等について」(令和2年8月27日付け薬生発0827第7号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)において示してきたところです。

今般、新型コロナウイルス感染症に関する知見が集積されてきたこと、ウイルスベクターワクチンが新型コロナウイルスに対するワクチンとして承認され、予防接種が開始されたこと等を踏まえ、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律第25条に基づく健康診断並びに生物由来原料基準第2の1(1)及び2(1)に規定する問診等について」の一部を改正し、別紙のとおりとしたので、貴職におかれては、下記に御留意の上、貴管内日本赤十字血液センターに対し、周知徹底をお願いします。

記

1 趣旨

献血者等の安全対策及び血液製剤の安全性の向上の観点から、血液法第 25 条及び規則第 14 条に基づく健康診断並びに基準第 2 の 1 (1) 及び 2 (1) に規定する問診等の方法について、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律第 25 条に基づく健康診断並びに生物由来原料基準第 2 の 1 (1) 及び 2 (1) に規定する問診等について」において示してきた。今般、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) に関し、新たな種類のワクチンが承認されたこと、予防接種が開始されたこと、ワクチンの投与開始初期の重点的調査 (コホート調査) に関する中間報告がなされたこと等から、当該問診等について所要の改正を行うものである。

なお、今後、ワクチンの性状やワクチン接種後の長期的な状況等について新たな知見を踏まえ、変更する可能性があることに留意いただきたい。

2 主な改正内容

「第 1 健康診断及び問診等の方法について 1 問診 (2) 血液製剤の安全性の向上の観点から実施する問診 エ ワクチン等の接種状況」において、六を七とし、五を三とし、四を六とし、三を四とし、四の次に「五 ウイルスベクターワクチン (新型コロナウイルス等) 接種後 6 週間を経過していること」を追記する。

3 適用期日

本通知は、令和 4 年 4 月 1 日から適用する。

安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律第25条に基づく健康診断並びに生物由来原料基準第2の1（1）及び2（1）に規定する問診等について

第1 健康診断及び問診等の方法について

血液法第25条第1項及び規則第14条第1項に基づく健康診断並びに基準第2の1（1）及び2（1）に規定する問診等は、以下の方法によること。

1 問診

（1）献血者等の保護の観点から実施する問診

ア 年齢及び性別

イ 献血間隔

過去52週間以内に行われた全ての種類の献血の内容を確認すること。

ウ 妊娠・授乳に関すること

① 現在妊娠中又は授乳中でないか確認すること。

② 過去6月以内に出産、流産がないか確認すること。

エ 病歴

採血により悪化するおそれがある循環器病（心血管疾患、脳卒中）、血液疾患、てんかん、無呼吸その他の疾患の病歴がないか確認すること。

オ 献血当日の体調と過去の採血時の体調変化等

① 献血当日の体調

献血当日の体調及び女性の場合は必要に応じて月経困難症の有無を確認すること。

② 喫食状況

喫食内容・直近の食事時間等を確認すること。

③ 睡眠状況

直近の睡眠時間等を確認すること。

④ 過去の採血時の体調変化等

過去の採血時における体調変化等の有無や副作用の既往を確認すること。

（2）血液製剤の安全性の向上の観点から実施する問診

ア 感染症の既往

① 献血希望者の感染状況

献血希望者が献血時点及び過去に感染した感染症の既往を確認し、以下の全てを満たすことを確認すること。

一 インフルエンザの既往がある場合は治癒後3日が経過していること

二 はしか（麻疹）、風疹、おたふくかぜ、带状疱疹、水疱瘡の既往が

ある場合は治癒後3週が経過していること

三 デング熱、ジカ熱、細菌性下痢疾患の既往がある場合は治癒後1月が経過していること

四 B型肝炎、チクングニア熱、伝染性単核球症、ウエストナイル熱、りんご病（伝染性紅斑）、A型肝炎、E型肝炎、エルシニア感染症及び性器クラミジア感染症、淋菌感染症、性器ヘルペス、尖圭コンジローマ等の梅毒以外の性感染症の既往がある場合は治癒後6月が経過していること

ただしB型肝炎は完治しキャリアでないこと

五 結核の既往がある場合は治癒後2年が経過していること

六 梅毒、C型肝炎、マラリア、バベシア症、シャーガス病、リーシュマニア症、アフリカトリパノソーマ症、HIV、HTLV-1の既往がないこと

七 新興・再興感染症発生時には、リスク評価に基づいた感染症ごとに示す方針に従うこと

② 献血希望者の周囲の者の感染状況

献血希望者の周囲の者の献血時点での感染状況を確認し、A型肝炎、E型肝炎、りんご病（伝染性紅斑）に感染していないことを確認すること。

イ 感染症以外の病歴等

① 感染症以外の病歴

献血時点及び過去の既往を確認し、以下の全てを満たすことを確認すること。

一 肝臓病、腎臓病、外傷の既往がある場合は、治癒していること（胆石や体質による黄疸、起立性蛋白尿、特発性腎出血や遊走腎等を除く。）

二 糖尿病、ぜんそく、アレルギー疾患の既往がある場合は、病態が安定に保たれていること

三 がん（悪性腫瘍（造血器腫瘍を除く。））の既往がある場合は治癒後5年が経過していること

四 開胸・開腹・開頭を要する大きな侵襲を伴う手術を受けた場合は、治療後6月が経過していること

五 がん（造血器腫瘍に限る。）、クロイツフェルト・ヤコブ病の既往がないこと

六 輸血、移植医療及び再生医療等製品、同種由来の特定細胞加工物の投与を受けていないこと

② 献血希望者の血縁者の病歴

献血希望者の血縁者にクロイツフェルト・ヤコブ病に罹患した者がいないこと。

ウ 服薬状況

血液の性状に影響しうる薬剤について、献血時点及び過去の服薬状況を確認し、以下の全てを満たすことを確認すること。

- 一 原疾患により採血しない対象薬物を服用していないこと
- 二 服薬中止後の献血延期期間が定められている薬剤を服用した場合は服薬中止後の献血延期期間を経過していること

エ ワクチン等の接種状況

ワクチン等の接種状況を確認し、以下の全てを満たすことを確認すること。

- 一 不活化ワクチン（インフルエンザ、日本脳炎、コレラ、肺炎球菌、百日咳、A型肝炎、狂犬病等）接種後24時間を経過していること
- 二 RNAワクチン（新型コロナウイルス等）接種後48時間を経過していること
- 三 B型肝炎ワクチン接種後2週間を経過していること
- 四 弱毒生ワクチン（黄熱、麻疹、ポリオ、おたふくかぜ、風疹、水痘、BCG等）接種後4週間を経過していること
- 五 ウイルスベクターワクチン（新型コロナウイルス等）接種後6週間を経過していること
- 六 抗血清（破傷風、蛇毒、ジフテリア等）接種後3月を経過していること
- 七 咬傷後の狂犬病ワクチン接種後1年を経過していること

オ 海外渡航・滞在

- ① 検疫期間
海外渡航から帰国後4週間を経過していること。
- ② 海外地域別の滞在期間
血液を介して伝搬しうる感染症発症リスクに基づく海外地域、通算滞在歴、滞在期間別の採血制限に該当していないこと。

カ その他の感染リスク

- ① 歯科治療
過去3日以内に出血を伴う歯科治療を受けていないこと。
- ② ピアス処置
過去6月以内に感染防止が不十分なピアス処置を受けていないこと。
- ③ 刺青処置
過去6月以内に刺青処置を受けていないこと。
- ④ 使用済み注射針等の使用
過去6月以内に使用済み注射針等による傷処置を受けていないこと。
- ⑤ 性的接触
過去6月以内に不特定または新たなパートナー、または血液にリスクを及ぼすウイルス持続保持者との性的接触がないこと。

2 体温測定

3 体重測定

4 血圧測定

5 血色素検査

6 血小板数検査

血小板成分採血の希望者に対しては、血小板数検査を実施すること。

7 その他必要な診察

(1) 脈拍

(2) 視診、触診、聴診、打診等、必要に応じて医師の判断の下で実施すること。

第2 採血が健康上有害であると認められる者の基準

1 血液法第 25 条第 2 項の規定により、採血が健康上有害であると認められる者は、規則別表第二の採血の種類欄に掲げる区分に応じ、それぞれ同表の基準欄に掲げる各号の一に該当する者であること（規則第 14 条第 2 項）。

2 有熱者その他健康状態が不良であると認められる者

別表第 2 の「200ml 全血採血」の基準 11、「400ml 全血採血」の基準 11、「血漿成分献血」の基準 11 及び「血小板成分献血」の基準 14 に規定する「有熱者その他健康状態が不良であると認められる者」の内容は以下のとおりであること。

(1) 有熱者

37.5℃以上の発熱をしている者であること。

(2) その他健康状態が不良であると認められる者

ア 血圧

最高血圧が 90 mmHg 未満 180 mmHg 以上、最低血圧が 50 mmHg 未満 110 mmHg 以上である者

イ 脈拍

安静を保った状態での脈拍が 40 回/分未満 100 回/分より上である者

ウ その他

血液法第 25 条第 1 項及び規則第 14 条第 1 項に基づく健康診断の結果、採血が適当でないと判定された者

第3 採血の適否の判定

医師は、血液法第 25 条第 2 項に規定する採血が健康上有害であると認められる者に該当せず、かつ、上記第 1 の 1 (2) に掲げる事項を全て満たす者について、問診その他診察の内容を総合的に勘案し、献血希望者からの採血の適否を判定すること。

第4 既存の通知の廃止について

本通知の適用に伴い、次に掲げる通知は廃止する。

- 1 ウエストナイルウイルス等の輸入感染症対策に係る採血禁止期間の変更について（平成16年7月13日付け薬食発第0713008号厚生労働省医薬食品局長通知）
- 2 ウエストナイルウイルス等の輸入感染症対策に係る採血禁止期間の変更について（平成16年7月13日付け薬食血発第0713001号厚生労働省医薬食品局血液対策課長通知）

第5 その他

本通知は、令和4年4月1日から適用する。

令和4年3月29日
血液事業部会安全技術調査会

ウイルスベクターワクチン接種後の採血制限の設定について

1. 新型コロナウイルスワクチンに対する対応についてのこれまでの経緯
- 新型コロナウイルスワクチン接種と採血制限については、厚生労働科学研究班（「安全な血液製剤の安定供給に資する適切な採血事業体制の構築に関する研究」代表 浜口功 国立感染症研究所血液・安全性研究部長、以下「浜口班」という）で整理した知見を踏まえて、安全技術調査会で議論し対応方針を定めてきたところ。
 - 令和3年2月12日の安全技術調査会では、全ての種類の新型コロナワクチンについて、生ワクチンと同じく接種後4週間を採血制限期間とすると献血者の安全性及び血液製剤の安全性を勘案しても問題無いであろうとする意見を暫定的にまとめ、引き続き知見を収集し改めて検討すべきとしていた。
 - 令和3年4月27日の安全技術調査会において、メッセンジャーRNA（mRNA）ワクチン接種後の採血制限については、血液製剤の安全性の観点からは不活化ワクチンと同様に整理する（接種後24時間）ことが可能と考えられるが、献血者の安全確保の観点から、接種後の発熱等が多く認められている期間を考慮し、以下のようにすることとされた。

mRNAワクチン接種者の採血制限

新型コロナウイルスワクチンの種類	採血制限の期間
mRNAワクチン (ファイザー社、モデルナ社)	接種後48時間*

※全身倦怠感、全身の筋肉痛等の全身性の副反応が認められた場合は、症状消失まで採血を見合わせる（なお、アナフィラキシーを含むアレルギー疾患については発現後1年間又は治療中である場合、及び発熱については37.5℃以上の発熱がある場合には、別途実施する問診において採血の対象から省かれる）。

- 今般、本邦においてウイルスベクターワクチン接種も進められていることから、浜口班において改めて知見の収集・整理を行うとともに、日本赤十字社の見解も確認し、当該ワクチンの採血制限について対応方針を定めることとしたい。

2. 浜口班の見解

- 浜口班においては、令和3年12月6日、令和3年12月21日、令和4年2月7日に研究班会議を開催し、アストラゼネカ社のウイルスベクターワクチン（バキスゼブリア筋注）の副反応や採血制限について知見を整理し、以下（案1）をとりまとめた。

【案1】

新型コロナウイルスワクチンの種類	採血制限の期間
ウイルスベクターワクチン （アストラゼネカ社）	接種後4週間*

※頭痛等の血栓塞栓症の存在を示唆する自覚症状や過去に血栓症の既往がある場合は採血を見合わせる。

（浜口班で整理した知見の抜粋）

- ・ 令和3年12月に報告されたアストラゼネカ社のウイルスベクターワクチン（バキスゼブリア筋注）に関する中間報告においては、発熱などの主要な副反応は48時間以内に殆どが発生し、副反応は2回目より初回接種時に多いことから、接種後48時間の採血制限を設けることで、献血者の一定の安全性は確保できると想定される。
- ・ 一方で、ウイルスベクターワクチンで非常に稀に発生しているTTS/VITT（血小板減少症候群／ワクチン誘発性免疫血栓性血小板減少症）に関しては、若年層で頻度が高いことから、英国では令和3年4月以降、30歳以上の年齢制限を導入し、現在は40歳以上を対象として引き続き接種が継続されている。
- ・ 本邦ではウイルスベクターワクチンの接種対象を40歳以上に絞っていることから、TTS/VITTの発生頻度は海外よりも更に低いことが想定されるものの、令和4年1月2日時点（初回接種約58,120人、2回目接種57,381人接種後）で初回接種後の2例の疑い症例が医薬品医療機器総合機構（PMDA）に報告されている。なお、ウイルスベクターワクチンによるTTS/VITTの発生頻度は、英国で1/67,302（初回）、1/518,181（2回目）、米国では1/583,000（初回）とされている。
- ・ TTS/VITT事例報告（令和3年3月）後も、世界各国のウイルスベクターワクチン接種後の採血制限は変わっておらず、無制限（米国・カナダ）、48時間（英国）、14日～28日（欧州各国）、4週間（シンガポール）と概ね4週間以内となっている。

- ・ また、欧州疾病予防管理センター（E C D C）、International Plasma Fractionation Association（I P F A）も T T S/V I T T には関心をもちつつも、令和 4 年 2 月 7 日時点で献血希望者に対する採血基準の変更をする必要はないという意見である。
- ・ T T S/V I T T の原因の一つとして抗 P F 4 抗体産生の関与が疑われているが、殆どのケースが 3～4 週間以内に発生しており、現時点でウイルスベクターワクチン接種者の血液に抗 P F 4 抗体が混入するリスクは低いことから、4 週間の採血制限により献血血液の安全性は確保できると考えられる。
- ・ 一方で、抗 P F 4 抗体の血小板活性は微量でも存在し、T T S/V I T T 発症後 12 週まで続くという報告もある。しかしながら、T T S/V I T T を発生した症例において、発生前に重度の頭痛等が発生していることを考慮すると、概ね海外で取られている対応に準じ 4 週間の採血制限を設定しつつ、問診時に頭痛等の副反応の有無に加えて過去に血栓症等の既往がないか等を含めて確認することで、リスクの軽減を図ることが可能であると考える。
- ・ 引き続き T T S/V I T T の発生頻度、抗 P F 4 抗体との関わりを含め詳細な検討が必要である。

3. 日本赤十字社の見解

- 日本赤十字社においても、国内外におけるウイルスベクターワクチン接種による T T S/V I T T の報告を踏まえ、(案 2) を提案したいと承知。

【案 2】

新型コロナウイルスワクチンの種類	採血制限の期間
ウイルスベクターワクチン (アストラゼネカ社)	接種後 6 週間*

※ T T S/V I T T を発症した又は発症が疑われる場合には、採血を不可とする。

(日本赤十字社の見解)

- ・ バキサゼブリア筋注の添付文書や適正使用ガイドにおいては、接種後の副反応は接種後 28 日目までに発症するとされているものの、英国からの報告 (N Engl J Med 2021; 385: 1680-9) によれば、T T S/V I T T については、接種後 6 週間までに血栓塞栓症の存在を示唆する自覚症状 (頭痛、視覚異常、下肢痛、下肢膨張、腹痛、点状出血等) が生じると考えられる。

- ・ 一方で、T T S / V I T T の病因となると考えられている抗 P F 4 抗体の血小板活性化能については、当該ワクチン接種後 4 日目から強くなり、2 ~ 3 週間でピークを迎え、その後減衰し約 16 週間後には消失すると推察される。そのため、ワクチン接種後 4 日 ~ 3 週間程度が T T S / V I T T の好発時期となっており、発症は 42 日目程度までの報告が大多数を占める。
- ・ また、日本の T T S / V I T T に関する現状のデータでは、海外の報告と比較して様相が異なり、より頻度が高い、長期間（接種後 40 日程度）影響を与え、重篤な可能性が示唆される。
- ・ 以上を踏まえると、ワクチン接種後 42 日目程度までは患者の持つ抗 P F 4 抗体の血小板活性化能は、患者に症状が顕在化し得る程の強さを持続しているものと考えられる。
- ・ T T S / V I T T 発症に係る免疫学的機序、無症候者に対する問診の限界、ならびに、血小板活性化能を持つ抗 P F 4 抗体が血液製剤に混入する可能性が排除できないことによる受血者の健康（血液製剤の安全性）への影響等を総合的に勘案し、ウイルスベクターワクチン接種者の採血制限については 6 週間程度とすることが適切であると考えられる。
- ・ なお、ウイルスベクターワクチンの本邦における接種の規模やペースが現状程度であれば、血液確保への影響については 0.1% 未満と推定され軽微であると考えられる。

4. 対応方針

- 以上の議論等から、現段階におけるウイルスベクターワクチンについての知見を踏まえ、献血者の安全性及び血液製剤の安全性を総合的に勘案した上で、安全技術調査会として、ウイルスベクターワクチン接種後の採血制限を案 1 又は案 2 とするかをご審議いただきたい。

なお、ウイルスベクターワクチン接種後の採血制限については、引き続き知見を収集し、必要があれば採血制限の期間等について再考することも必要と考える。

アストラゼネカ社製COVID-19ワクチン接種者 の献血受入に向けた検討

日本赤十字社 血液事業本部

新型コロナウイルスに対するアストラゼネカ社製組換えウイルスベクターワクチン接種者の採血制限期間の検討にあたっての考慮すべき点

• 「献血者の安全性」

✓「バキスゼブリアの添付文書」、「バキスゼブリア筋注適正使用ガイド」では、当該ワクチン接種後の副反応は接種後28日目までに発症するとされている。

• 「血液製剤の安全性」

✓アストラゼネカ社製ワクチン接種後の重篤な有害事象として、当該ワクチンの接種により誘導された免疫応答による血栓性血小板減少症 (vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: VITT)があり、これを引き起こす抗PF4抗体が血液製剤の安全性に与える影響を考慮する必要がある。

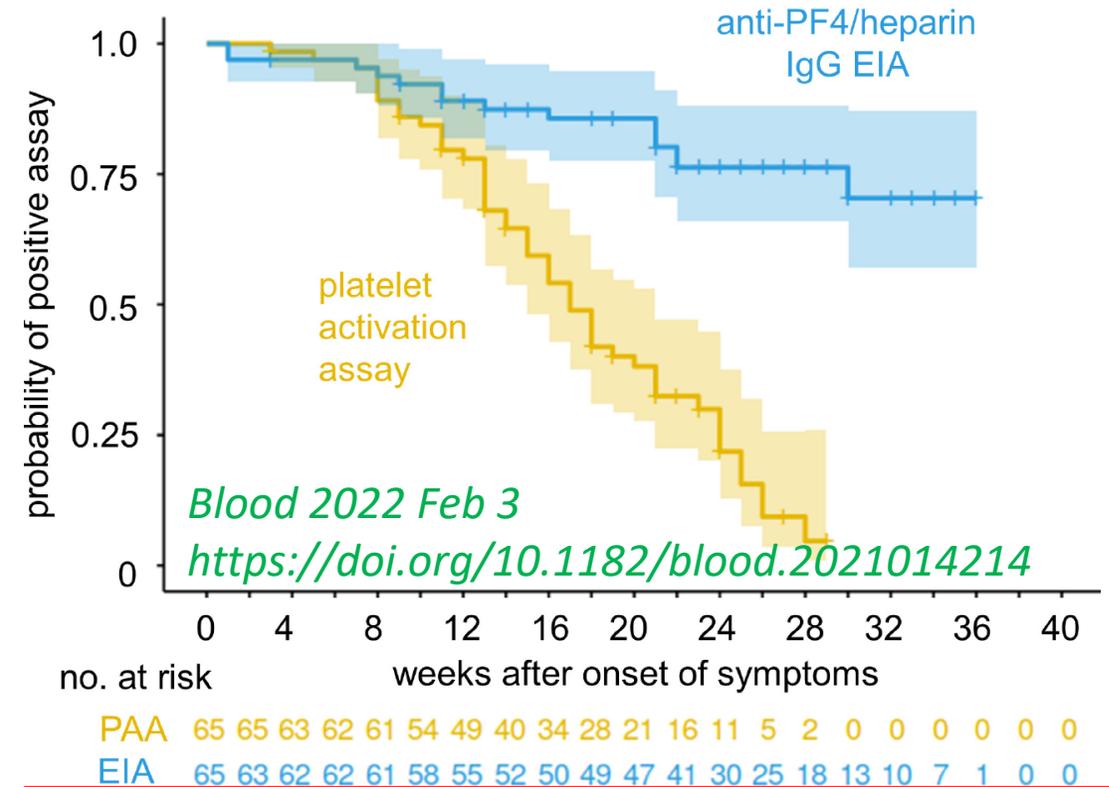
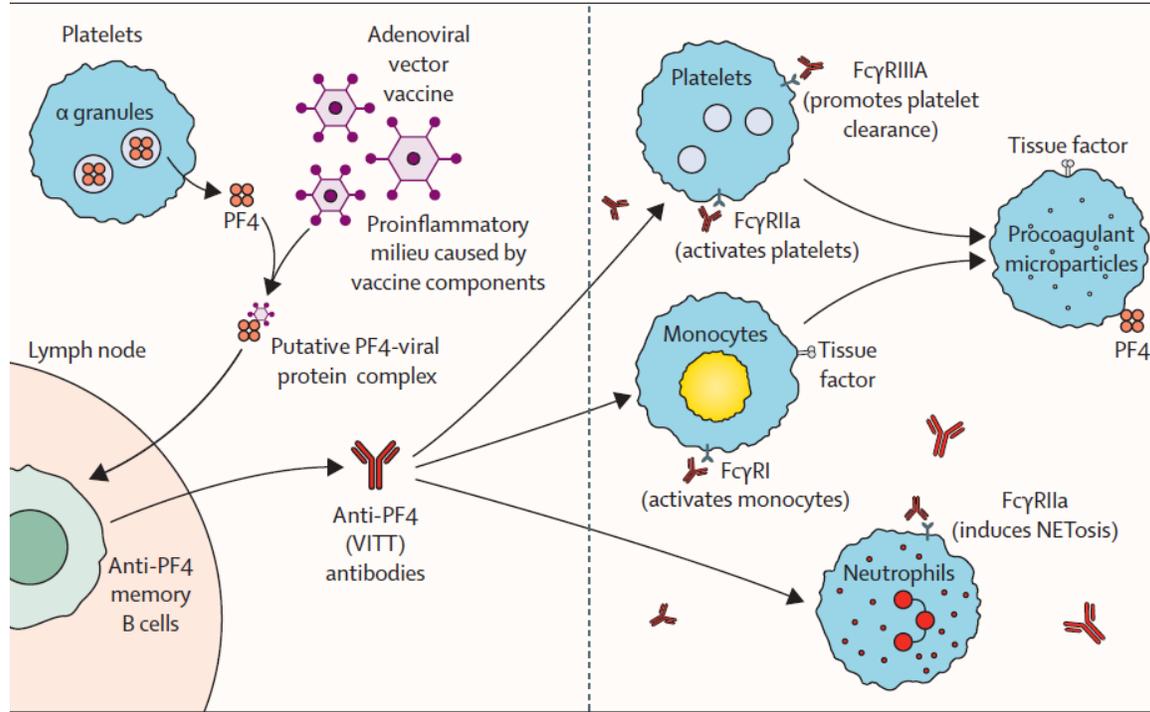
• 「血液確保への影響」

✓アストラゼネカ社製ワクチンは、本邦において接種者が非常に少ないことに加え、対象者が限定されている(mRNAワクチンの接種が適さない方など)。

 「献血者の安全性」や「血液確保への影響」に加え、本ワクチン固有の特性を踏まえ、「血液製剤の安全性」への影響にも着目し、慎重に採血制限期間を検討する必要があると考える。

ワクチン接種によって誘導された免疫応答による血栓性血小板減少症 (vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: VITT)の病因

Lancet Hematology 2021; 9: 73-80



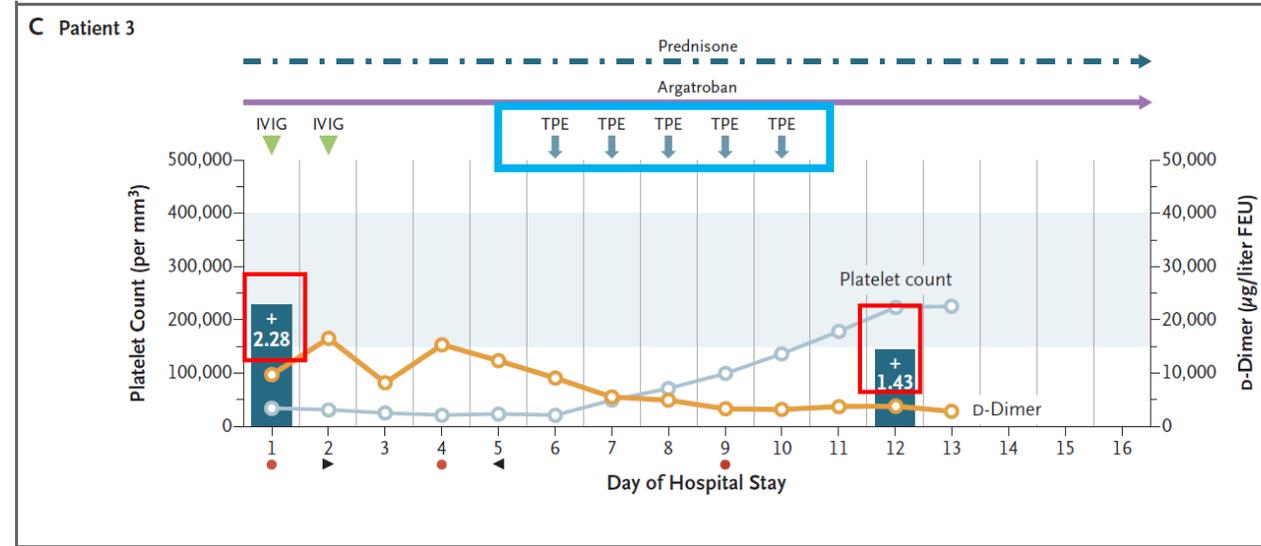
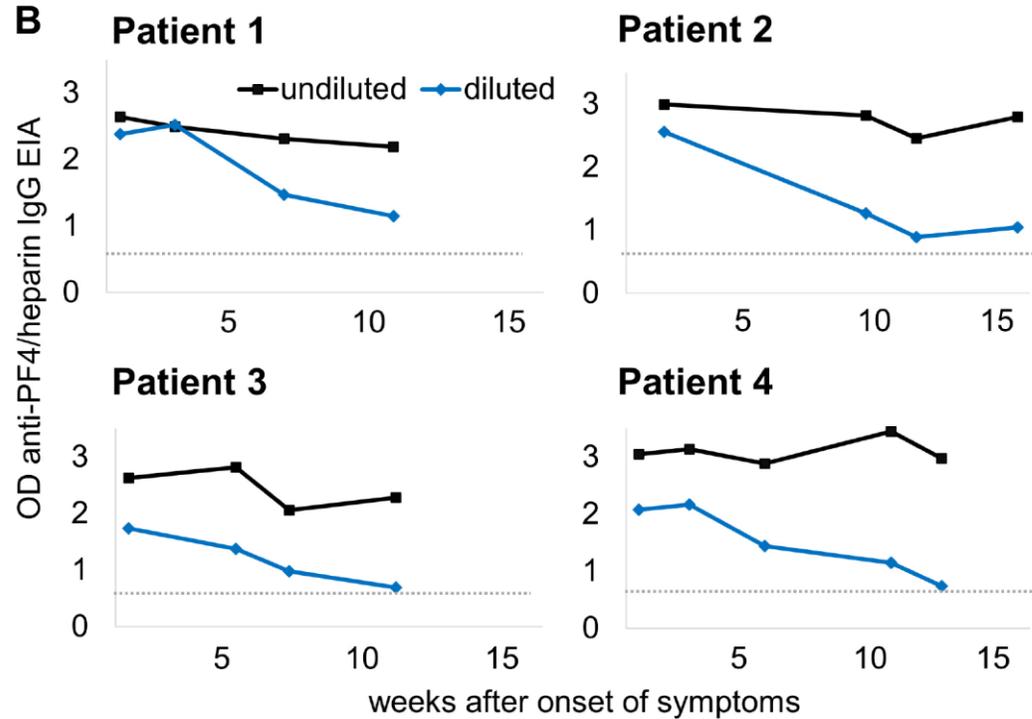
- 抗 PF4 抗体を生成するB-cellは健常時から各人が有しており、ワクチン接種や炎症等により免疫寛容が解除され、ワクチン接種者のある一定頻度 (AZワクチンで8%*)に抗PF4抗体が生成される。
- 抗PF4抗体の中の一部に非常に強い血小板活性化能をもつ抗体 (IgG) が存在し、それらの抗体は、血小板、単球、好中球を活性化させ、Procoagulant活性に富むマイクロパーティクルの放出、組織因子の発現などにより、トロンビンの過剰産生を生み、血小板減少、血栓塞栓症を来す。 (*: Blood 2021 Jul 29;138(4):299-303)

- VITT の病因となる抗 PF4 抗体の血小板活性化能については、当該ワクチン接種後4日目から強くなり、2~3週間でピークを迎え (したがって、ワクチン接種後4日から3週間程度が VITT の好発時期となる)、その後減退し、約 16 週間後には消失すると推定される。
- VITT の発症は接種後 30 日程度までの報告が多く、その頃までは患者の持つ抗PF4 抗体の血小板活性化能は、患者に症状が顕在化し得るほどの強さを持続しているものと考えられる。

Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT)の病因となる抗PF4抗体の抗体価ならびに血小板活性化能

Blood 2022 Feb 3 <https://doi.org/10.1182/blood.2021014214>

NEJM 2021; 385; 9



VITT患者の検体を、4000倍 (Patients 1-3) もしくは2000倍 (Patient 4) に希釈しても、発症直後は、非常に高い抗体価を示した。

VITT患者において、高用量IVIgを2日間投与の治療を受けたものの、血小板減少、D-dimer高値が持続し、血栓症の増悪を認めたため、血漿交換を施行した症例の報告。血漿交換を5日間連続した後でも、抗PF4抗体価は高く、血小板活性化能を保持していた。

血液製剤の安全性への影響

VITT発症直前の方が献血し、献血血液(血液製剤)中に抗血小板第4因子(platelet factor 4: PF4)抗体が含まれ、強い活性を有している場合、受血者に対して血小板、単球などの活性化やそれに伴う血小板減少や血栓塞栓症を引き起こす可能性は、理論的に完全には否定できないと考えられる。

Suspected adverse reactions to COVID-19 vaccination and the safety of substances of human origin

3 June 2021



注:TTSとVITTは同義語

The occurrence of TTS following administration of some non-replicating viral vector COVID-19 vaccines may have consequences for the safety of SoHO donors and SoHO supply and therefore poses the following risks:

- risk of bleeding from the venepuncture site in asymptomatic whole blood and plasma donors in the early phase of TTS;
- risk of passive transfer of platelet antibodies from a donor with TTS to transfusion recipient leading to thrombocytopenia;
- risk of transmitting passenger leukocytes through the transplanted organ donated by a deceased donor with TTS. Such passenger lymphocytes can trigger immune thrombocytopenia in the recipient.

thrombocytopenia is unknown, but preliminary data show that this is a rare event. The estimated incidence following the Vaxzevria vaccine in the UK is 9.3 cases per million doses [44]. The link between TTS and vaccines (Vaxzevria and COVID-19 Vaccine Janssen) is characterised as possible [18,26]. The timing of the onset and the dynamics of platelet depletion before the thrombotic event are unknown. However, clinically manifested cases of TTS in the EU/EEA occurred 0–16 days after vaccination with Vaxzevria [20]. No cases of bleeding from the venepuncture site due to post-vaccination thrombocytopenia in blood or plasma donors have been reported. Given the above evidence and the increased public awareness of TTS, which allows for earlier identification and treatment, the likelihood of whole blood and plasma donation by asymptomatic individuals in the early phase of TTS is estimated to be very low.

Organ transplantation from deceased donors with vaccine-induced thrombosis and thrombocytopenia. *Am J Transplant.* 2021;21:4095–4097.

- アストラゼネカワクチン初回投与でVITTを発症し、亡くなった13症例からの臓器移植(2021年1月28日から4月9日まで)
- ドナー10症例から、26人へ27臓器が移植された。
- 移植後19日(中央値)追跡した結果、78%(21/27)の移植臓器は機能した。
- 移植後6名のレシピエントで、移植後9日以内に、7つの重大な血栓症もしくは出血の有害事象が発生した。
 - ✓ 4つの臓器の動脈もしくは静脈血栓症
 - ✓ 3症例では出血
- 結果として3名のレシピエントでは、臓器の不生着(2つの肝臓、1つの腎臓)で再摘出し、1名死亡。
- 肝臓移植を受けたレシピエントで移植後3日から22日の間に、抗PF4抗体が検出された。
- 発生原因としては2つのメカニズムが推定されている。
 - ✓ 移植片が抗PF4抗体によって血管内皮の障害や凝固異常をきたしやすくなっていた。
 - ✓ 抗PF4抗体を産生するリンパ球が移植片と共にレシピエントに移行し、レシピエント内でその後リンパ球が活性化され、抗PF4抗体が産生されるようになったpassenger lymphocyte syndromeによるものと推定。⁶⁴

~~Individuals vaccinated with inactivated viruses or vaccines that do not contain live agents (i.e. mRNA and protein subunit vaccines) may be accepted as tissue and cell donors if they feel well after vaccination. After vaccination with attenuated viruses (e.g. virus vector-based other than non-replicating or live-attenuated virus vaccines) tissue and cell donors must by default be deferred for four weeks.~~

All COVID-19 vaccines currently licensed in the UK are non-live. Normally, no deferral period is applied after immunisation with non-live vaccines. However as the effects of the newly developed coronavirus vaccines on donor health and donation safety are not fully established yet, as a precautionary principle, a ~~7-day~~ 14 to 28 day post vaccine deferral period, depending on the type of vaccine from the date of vaccination, or deferral of donors who developed symptoms directly related to the vaccine for at least 7 days after the resolution of symptoms, is recommended.

Immune thrombocytopenia (ITP) can occur after all types of Covid 19 vaccines. There have been a small number of reports of vaccine induced thrombosis and thrombocytopenia syndrome (VITTS), in people receiving virus vector based (non-replicating) coronavirus vaccine. VITTS patients have severe clinical symptoms whilst ITP may be sub-clinical and go unnoticed on symptoms alone. The incidence is unclear but may be similar to other vaccine induced ITP. Therefore a 14 day deferral period has been recommended after vaccination with mRNA vaccines.

G-CSF administration carries a small risk of inflammation associated thrombosis and thrombocytopenia. There is a theoretical concern that G-CSF could exacerbate the immune response related to VITTS. Headaches and abdominal pain are side effects of G-CSF which are primary symptoms associated with cerebral venous thrombosis and splanchnic vein thrombosis respectively, due to VITTS. As a precautionary measure the post vaccination deferral period for bone marrow and PBSC donors receiving virus-vector-based (non-replicating virus) vaccines has been extended to 28 days, for donor protection. As the reported events are extremely rare, donors may be accepted less than 28 days after vaccination subject to a careful individualised risk assessment.

Change Notification UK National Blood Services No. 11 - 2021

Coronavirus Vaccination

These changes apply to the Bone Marrow and Peripheral Blood Stem Cell Donor Selection Guidelines

Please amend the following sections of this entry:

<i>Obligatory:</i>	<p>a) Recipients of a COVID-19 vaccine in the UK vaccination programme</p> <p>Must not donate if:</p> <p>i) Less than 14 seven days after the last immunization was given if the vaccine given was nucleic acid (mRNA) vaccine.</p> <p>ii) If donor felt unwell after vaccination, must not donate for 7 days after resolution of symptoms.</p> <p>ii) Less than 28 days after the last immunization if the vaccine given was virus-vector-based (non-replicating virus) vaccine.</p> <p>See additional information for further information on different types of vaccine.</p> <p>iii) If donor felt unwell due to unexpected complications (other than common side effects) after any vaccination, must not donate for 7 days after resolution of symptoms. refer to Designated Clinical Support Officer for individual risk assessment.</p> <p>Timings above refer to interval between vaccination and start of G-CSF or general anaesthetic for BM donation.</p>
--------------------	---

英国において、2021年5月に骨髄ならびに末梢血幹細胞移植のドナーについて、ウイルスベクターワクチン接種後の幹細胞提供は、接種後7日以降から、28日以降に提供不可期間が延長された。

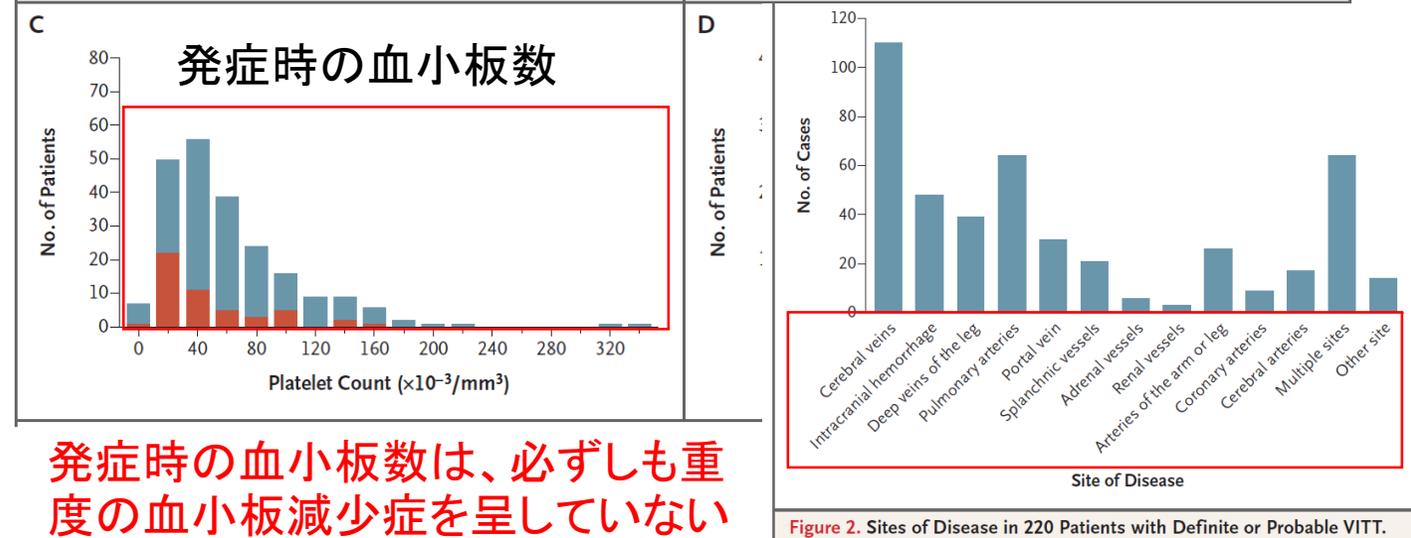
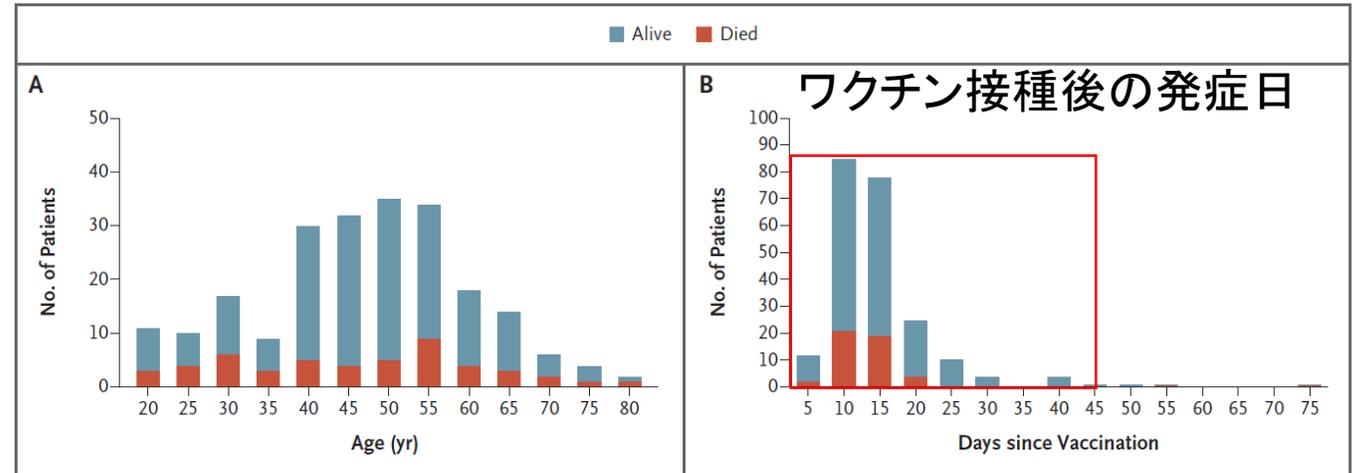
G-CSF投与は、血栓症や血小板減少につながる炎症を引き起こす可能性がある。よって、G-CSF投与は、VITT発症につながる免疫応答を悪化させる理論的リスクが存在するため、ドナー保護の観点からも、28日に延長した。

Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis

Pavord S, et al. NEJM DOI: 10.1056/NEJMod2109908

Table 1. Case Definition Criteria for Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis (VITT), According to an Expert Hematology Panel.*

Type of VITT	Description
Definite VITT	All five of the following criteria: <u>Onset of symptoms 5–30 days after vaccination against SARS-CoV-2 (or ≤42 days in patients with isolated deep-vein thrombosis or pulmonary embolism)</u> Presence of thrombosis Thrombocytopenia (platelet count <150,000 per cubic millimeter) D-dimer level >4000 FEU Positive anti-PF4 antibodies on ELISA
Probable VITT	D-dimer level >4000 FEU but one criterion not met (timing, thrombosis, thrombocytopenia, or anti-PF4 antibodies) or D-dimer level unknown or 2000–4000 FEU and all other criteria met



発症時の血小板数は、必ずしも重度の血小板減少症を呈していない

Figure 2. Sites of Disease in 220 Patients with Definite or Probable VITT.

- SARS-CoV-2のspike glycoprotein遺伝子を導入した組換えウイルスベクターワクチン(ChAdOx1 nCoV-19: AstraZeneca)投与後に、VITTを発症した患者の前向き登録調査。
- イギリスで2021年3月22日から6月6日まで実施。
- 294症例が登録され、Definite 170症例、Probable 50症例の VITTを解析
- **すべてChAdOx1 nCoV-19ワクチンの初回投与後に発症。**
- **若年者の発症が多く、50歳未満での発症率は1:50,000。全体の死亡割合は、22%。**

- ワクチン接種後5-48日(中央値14日)に発症。
- **脳静脈血栓、腹腔内静脈血栓症、深部静脈血栓症、肺塞栓症、冠動脈血栓、脳動脈血栓など、多彩な血栓塞栓症を発症**

Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia

アメリカ血液学会 (American Society of Hematology)
COVID-19 RESOURCES

<https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia>

Note: Please review **ASH's disclaimer** regarding the use of the following information. While we regularly review and update the links, resources, and FAQs posted on this site to reflect the best information available at a given point in time, the COVID-19 pandemic is a rapidly evolving global health crisis. Please take note of the dates of update and last review for each published FAQ. 

(Version 1.8; last updated January 28, 2022)

Input from James B. Bussel, MD; Jean M. Connors, MD; Douglas B. Cines, MD; Cynthia E. Dunbar, MD; Laura C. Michaelis, MD; Lisa Baumann Kreuziger, MD; Agnes Y. Y. Lee, MD, MSc; and Ingrid Pabinger-Fasching, MD.

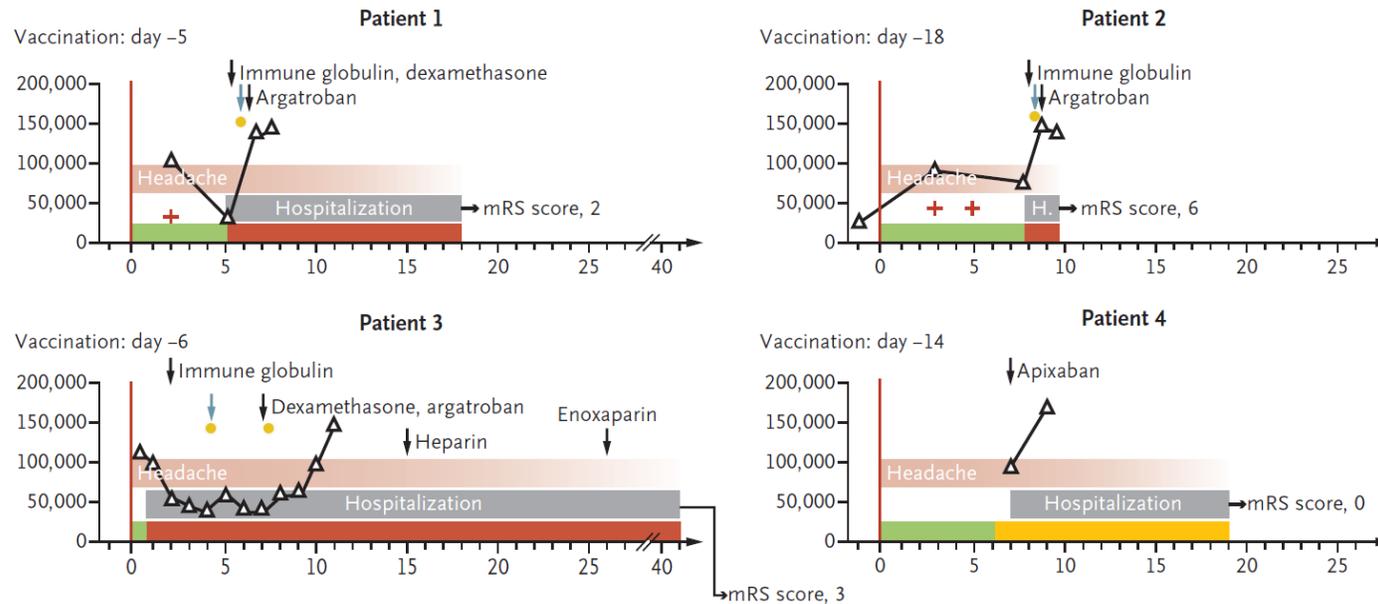
Key Takeaways

Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT)

- **Definitive Diagnosis** (must meet all five criteria):
 1. COVID vaccine 4 to 42 days prior to symptom onset[#]
 2. Any venous or arterial thrombosis (often cerebral or abdominal)
 3. Thrombocytopenia (platelet count < 150 x 10⁹/L)^{*}
 4. Positive PF4 "HIT" (heparin-induced thrombocytopenia) ELISA
 5. Markedly elevated D-dimer (> 4 times upper limit of normal)

Asymptomatic individual in the early phase of VITT or pre-VITT

Vaccine-induced thrombocytopenia with severe headache *NEJM 2021; 385: 22*



VITT without thrombosis

VITTの症例の中で、血小板減少のみで診断された症例の割合

- June 3, 2021; NEJM 384: 22
0/11 (0%)
- June 10, 2021; NEJM 384; 23
1/23 (4.3%)
- October 28, 2021; NEJM 385; 18
6/220 (2.7%)
- November 4, 2021; NEJM 385; 19
5/35 (14.3%)

- CVST(脳静脈洞血栓症)を伴わず、重度の頭痛のみで発症した11症例の報告
- 11症例中、2症例だけが、入院時にVITTの診断基準をみたしていた。
- VITT発症に先行して、血小板減少、D-dimerの上昇、抗PF4抗体高値
- **VITT発症の数日前からすでに強い抗PF4抗体を保持する可能性を示唆**

「VITTの発症直前、もしくは発症しているが気づいていない人(無症候患者など)」については、献血協力時に自覚症状がないことから、問診時の確認によって採血対象者から除外することは困難であり、献血者の血中に存在する抗PF4抗体の血小板活性化能が、受血者の健康(血液製剤の安全性)に影響を与える可能性は完全には否定できない。

各国における vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) の発症頻度

Lancet Hematology 2021; 9: 73-80

Norway

1 / 26,000

英国

1 / 67,302 (初回接種)

1 / 518,181 (2回目接種)

1 / 100,000 (50歳以上:初回接種)

1 / 50,000 (49歳未満:初回接種)

米国 (Johnson & Johnson ワクチン接種者)

1 / 583,000

Ann Intern Med. 2022 Jan 18;M21-4502. doi: 10.7326/M21-4502

米国 (Johnson & Johnson ワクチン接種者)

1 / 263,000

新型コロナウイルスワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症疑いとして

医療機関から報告された事例の概要
(バキスゼブリア筋注、アストラゼネカ株式会社)

(1) 接種回数別報告頻度

接種回数	レベル1～3の報告件数/ 推定接種回数 ^{注1}	100万回あたりの報告件数
1回目	2件/58,159回接種	34.4件
2回目	0件/57,494回接種	0件
合計 ^{注2}	2件/115,653回接種	17.3件

注:「No」は、新型コロナウイルスワクチンに係る副反応疑い報告(医療機関からの報告)の通番。新型コロナウイルスワクチン全体の集計対象期間後に報告があった事例については、その時点では「-」と表記。

No	年齢	性別	接種日	発生日	接種から発生までの日数	ワクチン名	製造販売業者	ロット番号	接種回数	基礎疾患等	症状名 (PT名)	因果関係 (報告医評価)	重篤度 (報告医評価)	転帰日	転帰内容	専門家の因果関係評価	専門家のプライトン分類レベル	専門家の意見	備考	
30699	48歳	男性	2021/09/03	2021/09/10 2021/09/10	7	バキスゼブリア筋注	アストラゼネカ	K004C	1回目	報告なし	TTS(血小板減少症を伴う血栓症)頭痛(頭痛)	関連あり	重い	未記入 未記入	不明 不明	α	1	血小板減少症を伴う血栓症について、血小板減少を認めます。血液疾患の既往を判断するために接種前の血小板の値が欲しいところですが、最終的に回復した値を参考に接種後に新たに発生した血小板減少であることが推測可能であると考へます。造影CTによる画像所見において血栓症(静脈洞、門脈)が確認されています。検査値異常(Dダイマー)の著増を認めます。 上記に加え、抗PF4抗体(ELISA法)が陽性であることが確認され、TMA(TTP、HUS)、DICを除外するための検査所見が得られてはいないものの、臨床バキスゼブリア投与による既知の副反応であるTTSを発症したと判断することが可能です。 以上より、本症例の因果関係を「因果関係は否定できない」と評価します。		
30714	70歳	男性	2021/09/18	2021/10/27	39	バキスゼブリア筋注	アストラゼネカ	不明	1回目	当院で接種は行っていません。「予診票での留意点」は正しく「不明」、但し当院での問診より、既往歴、アレルギー歴、常用薬、は特記事項がなかったため、留意点は「無」として報告。	TTS(血小板減少症を伴う血栓症)	関連あり	重い	2021/12/07	後遺症あり	α	1	39日後に腹痛、嘔吐、下痢、血便。40日後に心肺停止。造影CTで上腸間膜動脈閉塞症、小腸～右側結腸壊死、腎梗塞、脾梗塞、左心室内血栓。緊急手術を行い自発呼吸再開得られたが、意識障害遷延。抗PF4抗体(ELISA法)で陽性、経過中、D-dimer最高60.0 μg/mL、Plt最低5.1万。TTSを発症した蓋然性が高いと考へる。HITや抗リン脂質抗体症候群は除外できている。ワクチン接種後に発症したTMA等の鑑別疾患を除外できているわけではなく、接種後30日以上を経過してからの発症であるが、リスク因子は喫煙のみ、抗PF4抗体(ELISA法)陽性もふまえると因果関係はありと考へる。		

39日後に腹痛、嘔吐、下痢、血便。40日後に心肺停止。造影CTで上腸間膜動脈閉塞症、小腸～右側結腸壊死、腎梗塞、脾梗塞、左心室内血栓。緊急手術を行い自発呼吸再開得られたが、意識障害遷延。抗PF4抗体(ELISA法)で陽性、経過中、D-dimer最高60.0 μg/mL、Plt最低5.1万。TTSを発症した蓋然性が高いと考へる。HITや抗リン脂質抗体症候群は除外できている。ワクチン接種後に発症したTMA等の鑑別疾患を除外できているわけではなく、接種後30日以上を経過してからの発症であるが、リスク因子は喫煙のみ、抗PF4抗体(ELISA法)陽性もふまえると因果関係はありと考へる。

※予防接種後副反応疑い報告書の別紙様式1の報告基準に記載のある症状(「その他の反応」は除く。)について、報告状況をもとに集計を行った。アナフィラキシーは、接種開始日(コミナティ筋注:令和3年2月17日、スパイクバックス筋注:令和3年5月22日、バキスゼブリア筋注:令和3年8月3日)以降の累計報告件数。TTSは、いずれのワクチンも令和3年8月3日以降に第一報の報告がなされたものの累計件数。心筋炎及び心膜炎は、いずれのワクチンも令和3年12月6日以降に第一報の報告がなされたものの累計件数。

※集計対象のMedDRA PT(ver.24.0)は以下のとおり。
アナフィラキシー:アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様ショック、アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応
心筋炎:免疫性心筋炎、好酸球性心筋炎、巨細胞性心筋炎、心筋炎、自己免疫性心筋炎
心膜炎:心膜炎、胸膜心膜炎、自己免疫性心膜炎
TTSは、MedDRA (ver.24.1)にて、TTS関連事象を集計。

日本のVITTに関する現状のデータでは、症例数が少ないため明確な議論ができないものの、海外の報告と比較して様相が異なり、より頻度が高い、長期間(接種後40日程度)影響を与え、重篤な可能性が示唆される。

献血影響数シミュレーション

試算対象者

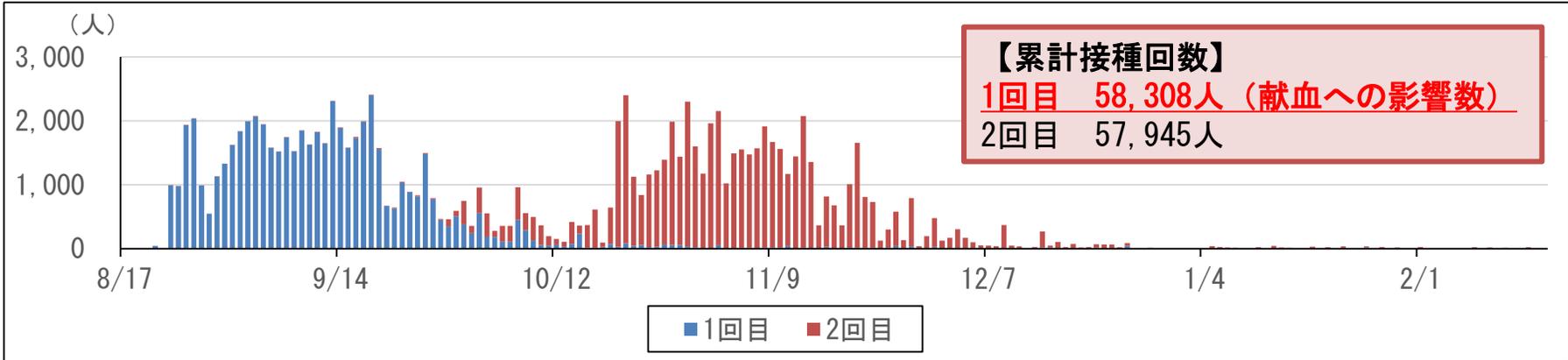
献血可能年齢人口（16歳以上69歳以下）
8,002万人

※ 平成27年国勢調査に基づく令和3年度人口から算出

➡ 本ワクチンは原則40歳以上の方に接種を行うこと、70歳以上の高齢者への接種はmRNAワクチンで完了したと仮定し、本ワクチン接種者はすべて献血可能年齢に該当する想定で試算する。

【アストラゼネカ社製ワクチン接種回数の推移】

※ 首相官邸HPに掲載された日別接種実績（令和4年2月18日公表）



献血可能人口に占める割合は0.1%にも満たない。(0.07%)

本ワクチン接種者からの献血を制限している現状においても、血液製剤の安定供給に支障がない点に鑑みると、**血液確保への影響は極めて軽微である**と考える。

日本赤十字社からの提案

- アストラゼネカ社製ウイルスベクターワクチンにおける特異的な有害事象であるVITT 発症に係る免疫学的機序、無症候者に対する問診の限界、ならびに、血小板活性化能をもつ抗PF4抗体が血液製剤に混入する可能性が排除できないことによる受血者の健康（血液製剤の安全性）への影響等を総合的に勘案した結果、献血者ならびに血液製剤の安全性を最優先に配慮すべきと考え、当該ワクチンの接種者については、接種後6週間程度は採血制限期間を設けることが適切であると判断した。
- 血液確保への影響については、当該ワクチンの国内における接種の規模やペースが現状程度であれば、軽微（0.1%未満）であると考えられる。

■原則

接種後6週間（42日）経過後

- 接種後にVITTを発症した又発症が疑われる場合
当面は受入不可とする。

ワクチン接種後の献血制限期間

製剤の種類	制限期間
日本脳炎ワクチン A型肝炎ワクチン 狂犬病ワクチン コレラワクチン 肺炎球菌ワクチン 百日ぜきワクチン ワイル病秋やみ混合ワクチン 子宮頸がんワクチン 不活化ポリオワクチン 破傷風トキソイド ジフテリアトキソイド 髄膜炎菌ワクチン など	24 時間
B型肝炎ワクチン	2 週間
グロブリン製剤+B型肝炎ワクチン	6 ヶ月
発症予防のための狂犬病ワクチン	1 年
黄熱病ワクチン 生ポリオワクチン 麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン 水痘・帯状疱疹ワクチン BCG ワクチン 腸チフス・パラチフスワクチン など	4 週間

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)

新型コロナウイルスワクチンの投与開始初期 の重点的調査 (コホート調査)

課題番号 20HA2013

E protein	第71回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第20回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 (合同開催)	資料 2
S protein		
M protein		
COVID-19	CDC	国立感染症研究所ホームページ



健康観察日誌集計の中間報告 (15)



代表研究者

伊藤 澄信 順天堂大学医学部 臨床研究・治験センター、臨床薬理学 客員教授

分担研究者

楠 進 地域医療機能推進機構・本部・理事

土田 尚 国立病院機構本部総合研究センター 治験研究部長

金子 善博 労働者健康安全機構本部本部 研究ディレクター

飛田 護邦 順天堂大学革新的医療技術開発研究センター 先任准教授

研究事務局

順天堂大学医学部附属順天堂医院 臨床研究・治験センター

予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会 & 医薬品等安全対策部会安全対策調査会 2021/10/22



新型コロナウイルスワクチンの投与開始初期の 重点的調査（コホート調査）

リスクコミュニケーションの一環として治験と同様の方法で、安全性情報を収集し、厚労省の専門家会議を通じて、国民の皆様に本ワクチンの安全性情報を発信することを目的とする。免疫を惹起することに伴う発熱、倦怠感などの副反応疑いの情報を正確に把握し、医療機関の業務と両立したワクチン接種が遂行できるように情報発信する。

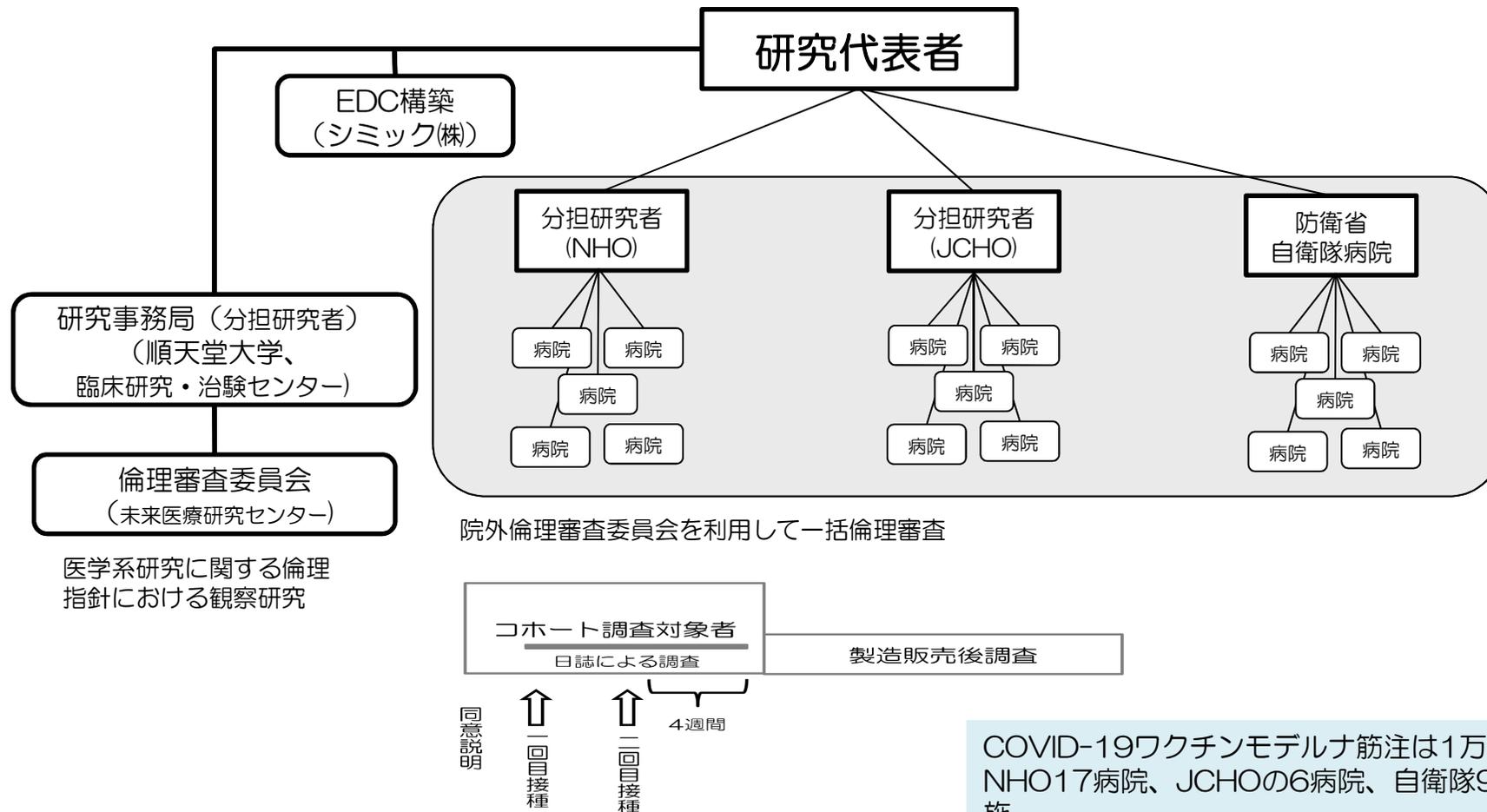
調査内容：SARS-CoV-2 ワクチン接種者の最終接種4週間までの安全性

- 体温、接種部位反応、全身反応（日誌）
- 主たる目的は副反応疑い、重篤なAE（因果関係問わず）のコホート調査による頻度調査
- NHO、JCHO、JOHASの職員（コミナティ筋注）
- 自衛隊職員（COVID-19ワクチンモデルナ筋注）
- アストラゼネカ社ワクチンの接種を特に希望し、かつ調査を行うことに同意する方（バキスゼブリア筋注）
- 2万人調査すると0.015%（6,700人に一人）発現する副反応疑いが95%の可能性で捕捉できる（1万人なら0.03%、3,350人に一人）。



ワクチン接種者を対象とする前向き観察研究

COVID-19ワクチンモデルナ筋注 コホート調査実施体制



医学系研究に関する倫理指針における観察研究

院外倫理審査委員会を利用して一括倫理審査

COVID-19ワクチンモデルナ筋注は1万人程度、NHO17病院、JCHOの6病院、自衛隊9施設で実施

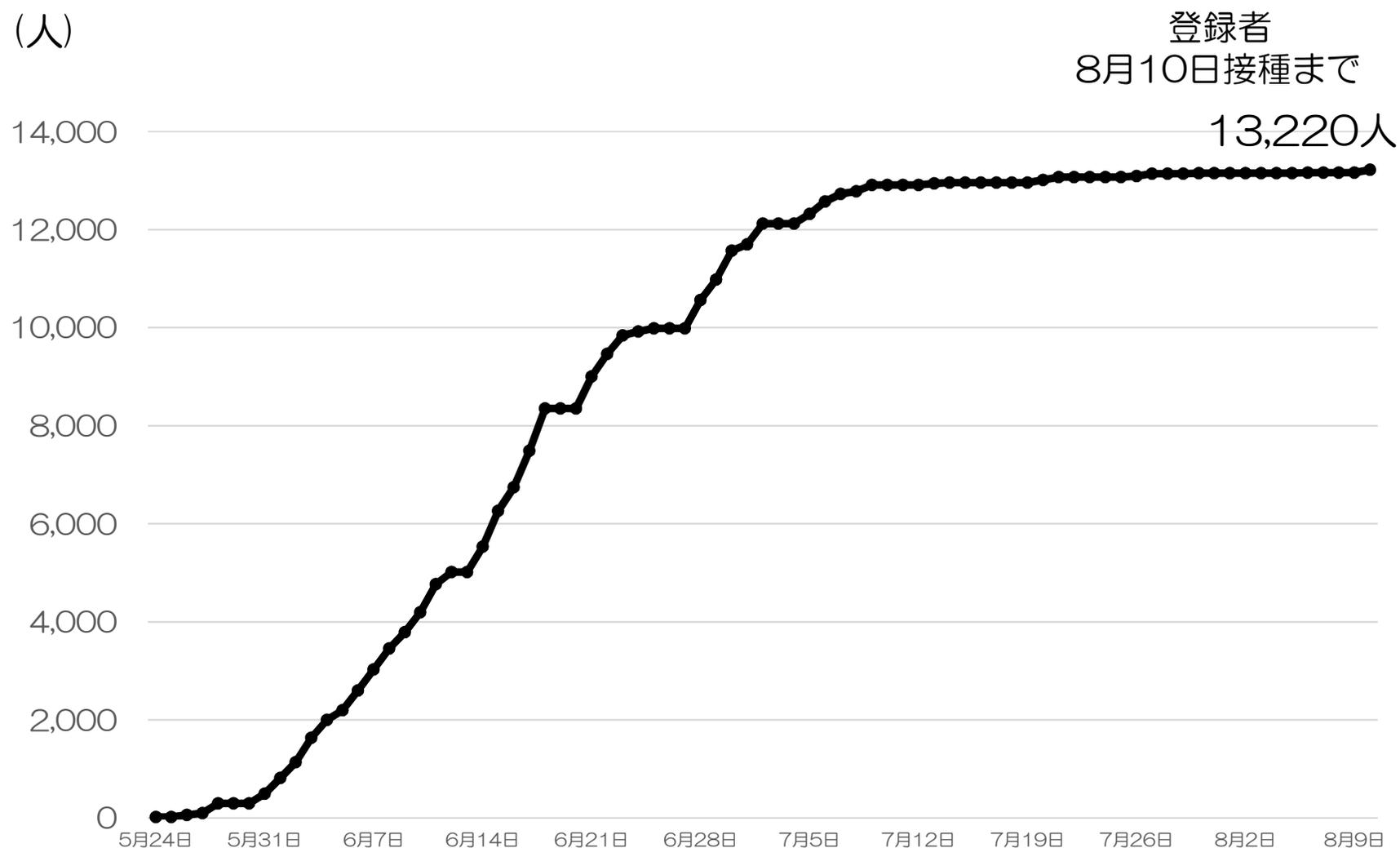
コホート調査に引き続き、武田薬品/モデルナ社による1年間の製造販売後調査（PMS）によって長期安全性が調査される予定

- EDC（診療録と日誌2回分）入力、報告基準該当副反応、重篤なAE発現時は研究事務局に報告（PMDA報告は研究事務局が代行）
- 診療録は保険診療ではありません（電カル登録は不要です）。
- 重篤な副反応は予防接種健康被害救済制度の臨時接種として市町村が補償
- 被接種者には日誌記載のため、体温計と定規を配布



COVID-19ワクチンモデルナ筋注被接種者数の推移（累計）

(人)

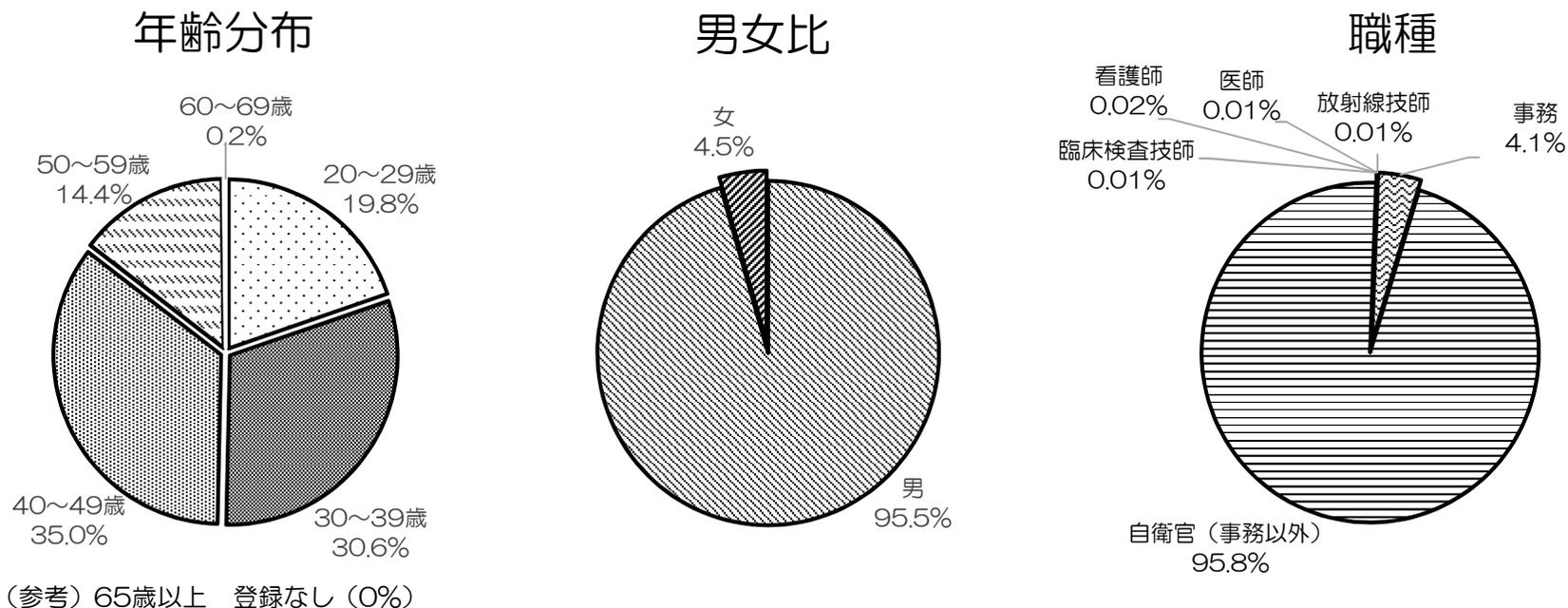


2021年



COVID-19ワクチンモデルナ筋注被接種者の人口統計学的特性

被接種者数 13,220人 8月10日



治療中疾患	(割合%)	
高血圧	655	5.0%
脂質異常症	465	3.5%
糖尿病	170	1.3%
気管支喘息	95	0.7%
アトピー性皮膚炎	223	1.7%
その他	888	6.7%
なし	11,222	84.9%

n=13,220

複数疾患をお持ちの方もいるため合計は100%ではありません

既往歴	(割合%)	
気管支喘息	567	4.3%
悪性腫瘍	53	0.4%
COVID-19	53	0.4%
いずれもなし	12,550	94.9%

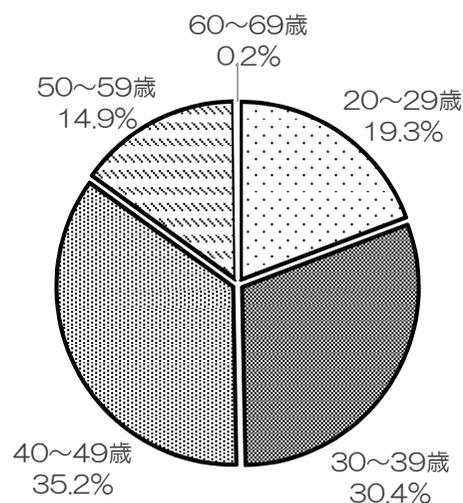
n=13,220



COVID-19ワクチンモデルナ筋注被接種者の人口統計学的特性

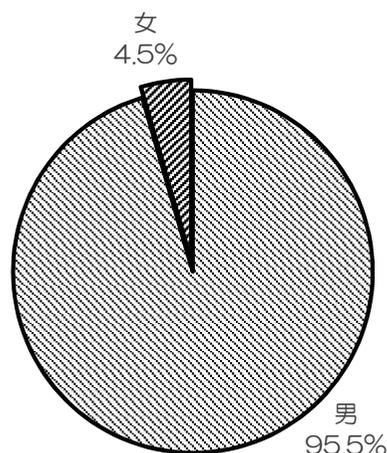
2回目 被接種者数 12,535人 10月15日15時現在

年齢分布

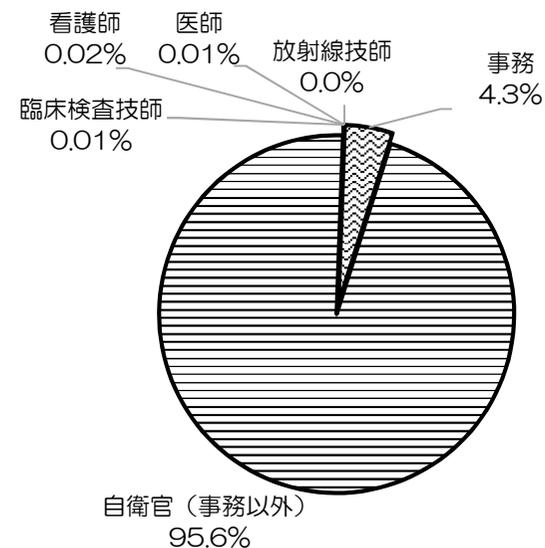


(参考) 65歳以上 登録なし (0%)

男女比



職種



治療中疾患	人数	割合
高血圧	630	5.0%
脂質異常症	444	3.5%
糖尿病	161	1.3%
気管支喘息	92	0.7%
アトピー性皮膚炎	205	1.6%
その他	835	6.7%
なし	10,637	84.9%

n=12,535

複数疾患をお持ちの方もいるため合計は100%ではありません

既往歴	人数	割合
気管支喘息	540	4.3%
悪性腫瘍	50	0.4%
COVID-19	51	0.4%
いずれもなし	11,897	94.9%

n=12,535



局所反応（投与部位）のAEの重症度判断基準

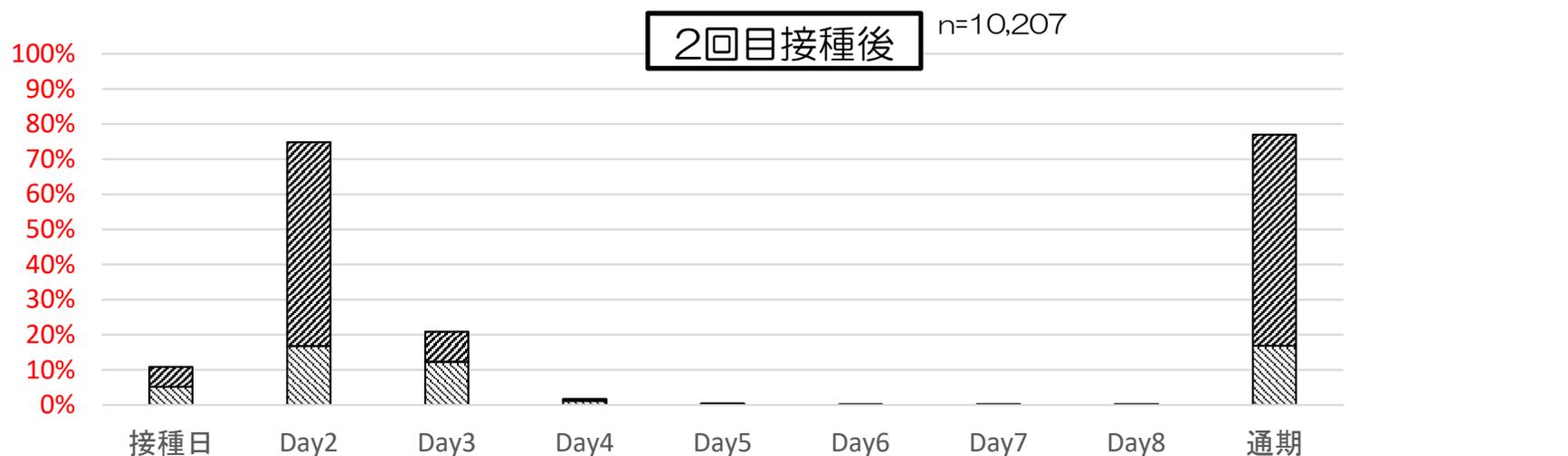
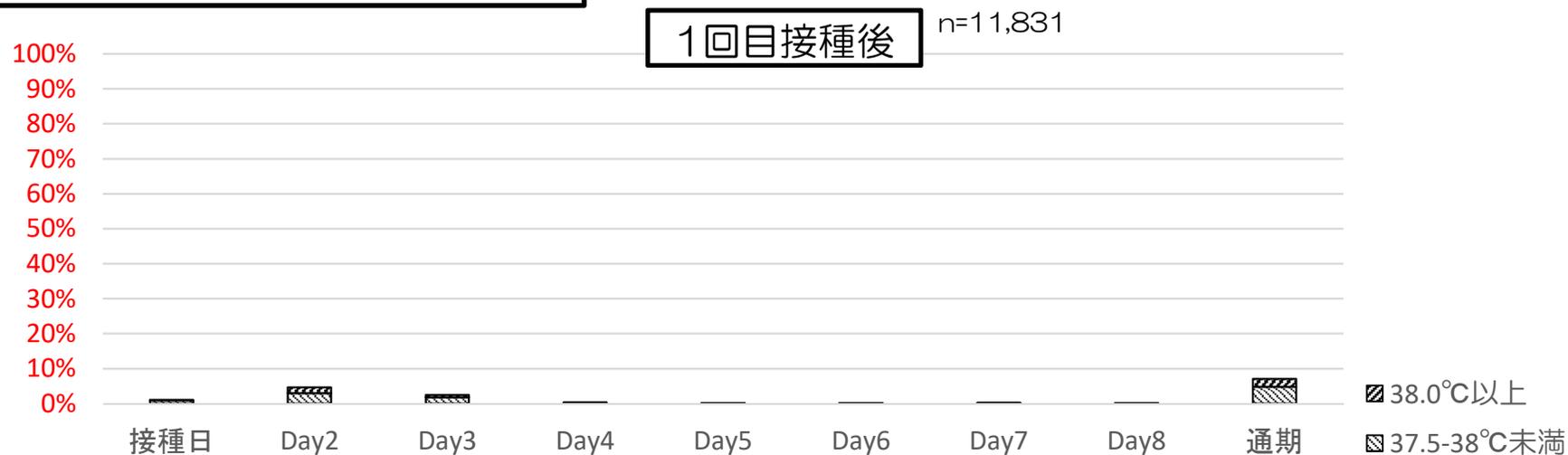
Grade AE名	1（軽度）	2（中等度）	3（高度）	4（重篤、生命の危険がある）
疼痛	痛みを感じるが、特に気にならない。	痛みを感じて鎮痛剤を1回服用した。	痛みを感じて鎮痛剤を2回以上服用した。	重症又は持続性の潰瘍、又は壊死、又は手術を要する。
発赤	長径が< 2.0 cm	長径が2.0 - 5.0 cm	長径が> 5.0 cm	
腫脹	長径が< 2.0 cm	長径が2.0 - 5.0 cm	長径が> 5.0 cm	
硬結	長径が< 2.0 cm	長径が2.0 - 5.0 cm	長径が> 5.0 cm	
痒痒感	—	痒みを感じるが、薬剤治療を要さない	痒みを感じ、薬剤治療を要する	
熱感	—	熱を感じるが、薬剤治療を要さない	熱を感じ、薬剤治療を要する	

全身性反応のAEの重症度判定基準

Grade AE名	1（軽度）	2（中等度）	3（高度）	4（重篤、生命の危険がある）
頭痛	日常感じる頭痛より軽度の頭痛の増強 薬剤治療を要さない	中等度の頭痛 薬剤治療を要する又は、日常生活の一部に困難が生じる	高度の頭痛、日常生活に支障あり	活動不能／動作不能
倦怠感	日常感じる疲労より軽度の疲労の増強 薬剤治療を要さない	中等度の疲労 薬剤治療を要する又は、日常生活の一部に困難を生じる	高度の疲労、日常生活に支障あり	活動不能／動作不能
鼻汁	日常より鼻汁はあるが、薬剤治療を要さない	中等度の鼻汁 薬剤治療を要する又は、日常生活の一部に困難が生じる	高度の鼻汁、日常生活に支障あり	—

発熱 (37.5°C以上)

COVID-19ワクチンモデルナ筋注

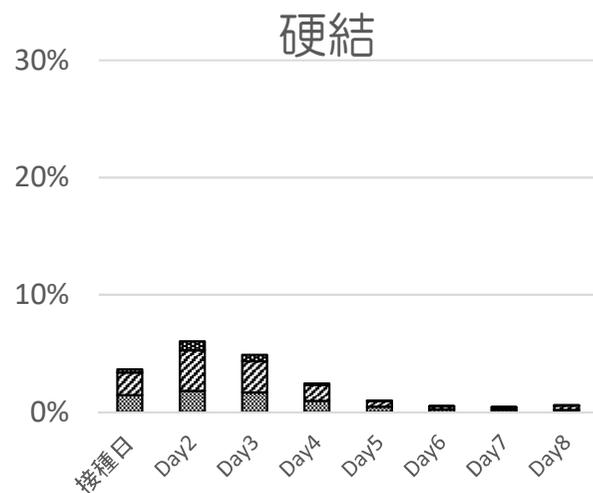
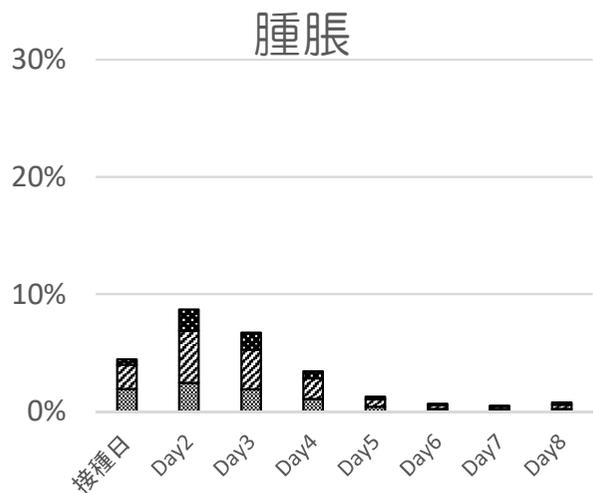
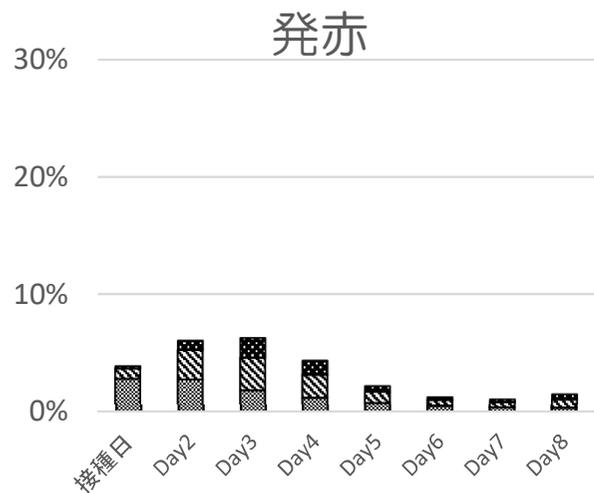


接種部位反応 ①

COVID-19ワクチンモデルナ筋注

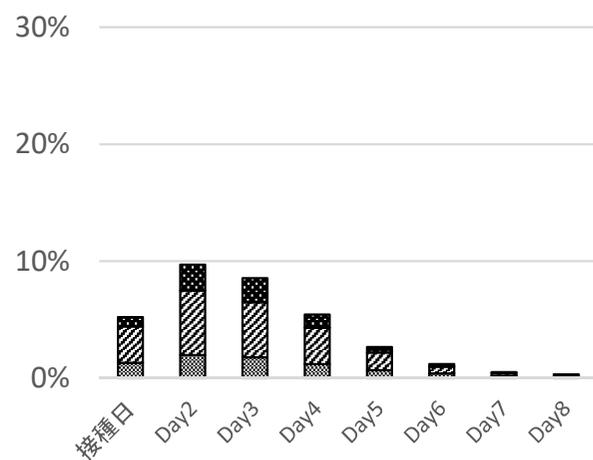
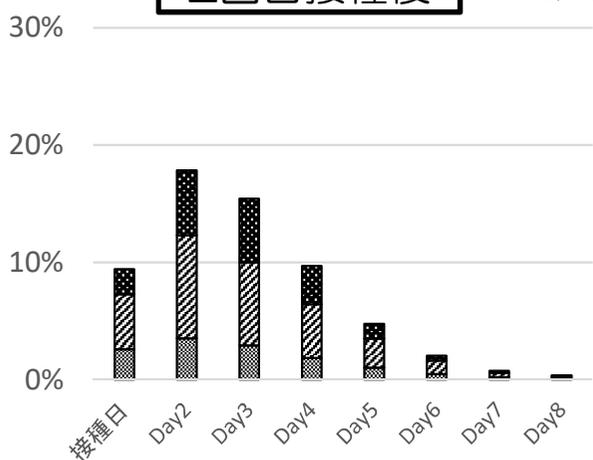
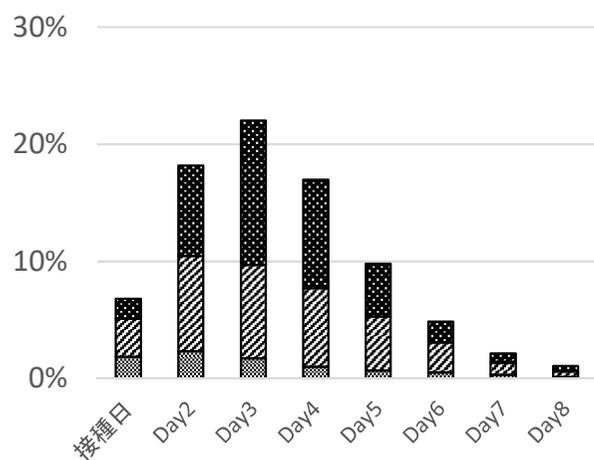
1回目接種後

n=11,831



2回目接種後

n=10,207



■軽度 ■中等度 ■高度

■軽度 ■中等度 ■高度

■軽度 ■中等度 ■高度

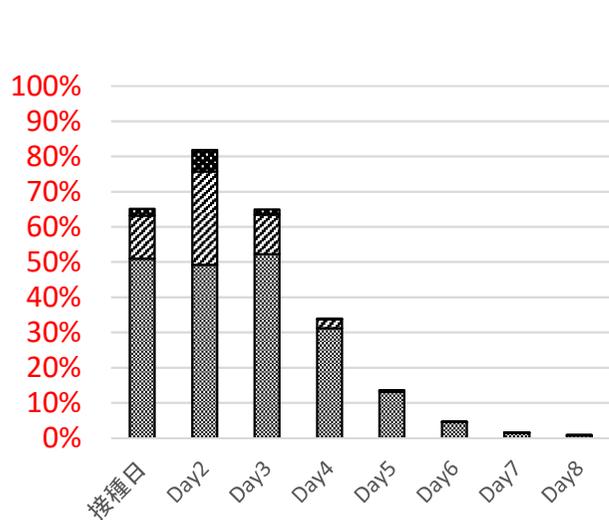
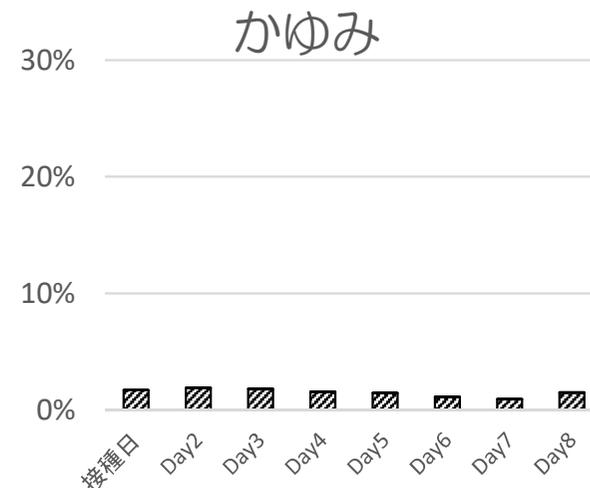
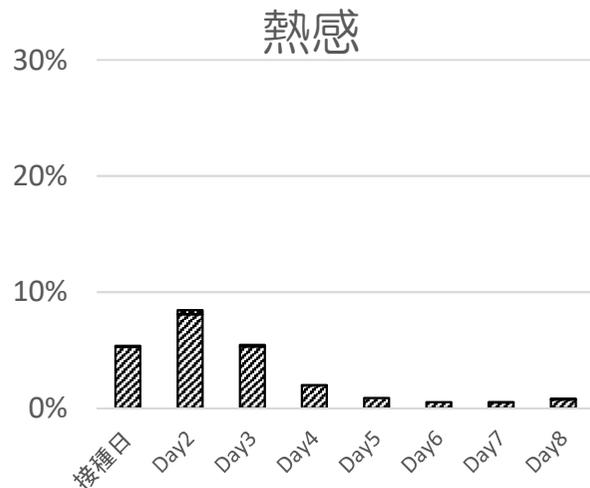
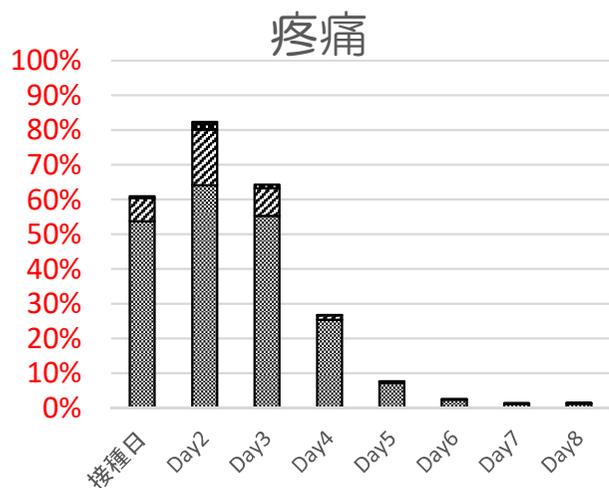


接種部位反応 ②

COVID-19ワクチンモデルナ筋注

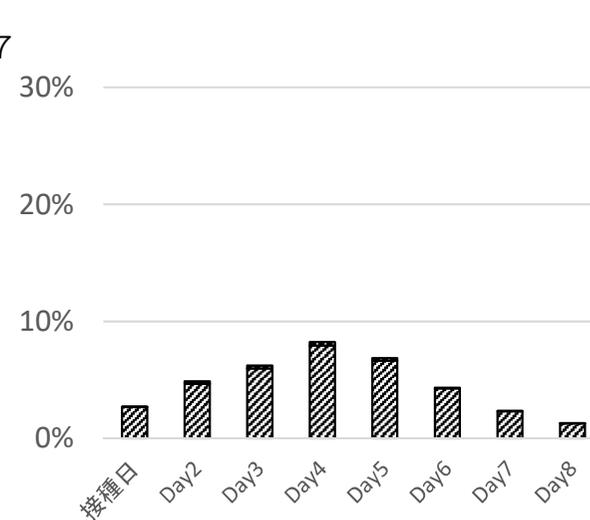
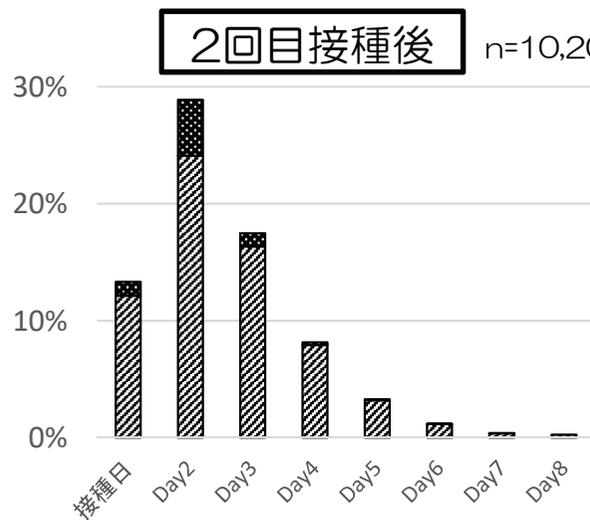
1回目接種後

n=11,831



2回目接種後

n=10,207



■軽度 ■中等度 ■高度

■中等度 ■高度

■中等度 ■高度

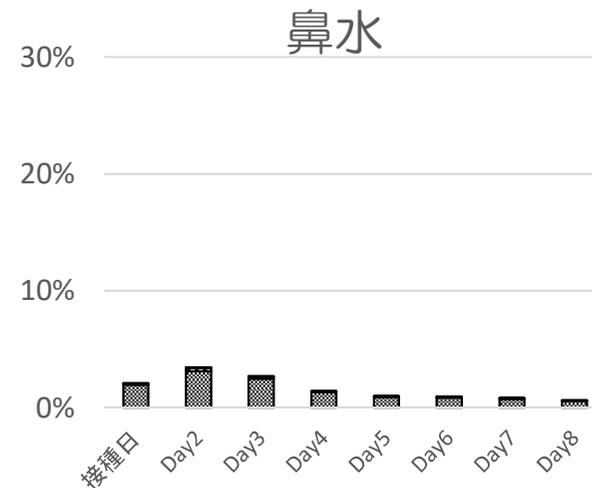
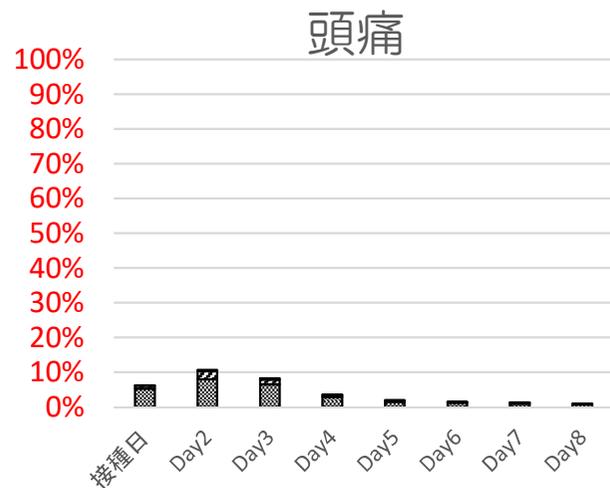
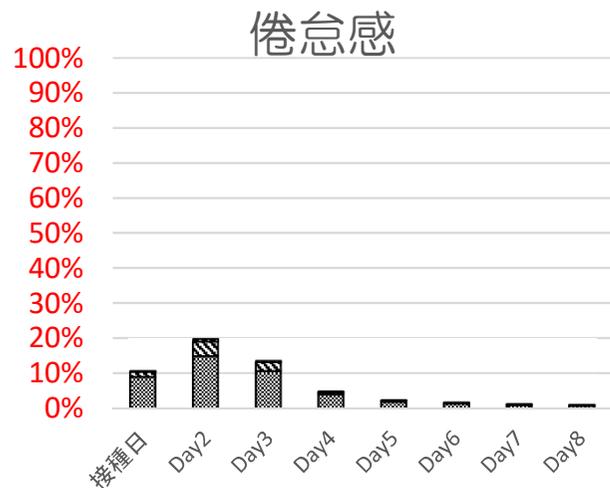


全身反応

COVID-19ワクチンモデルナ筋注

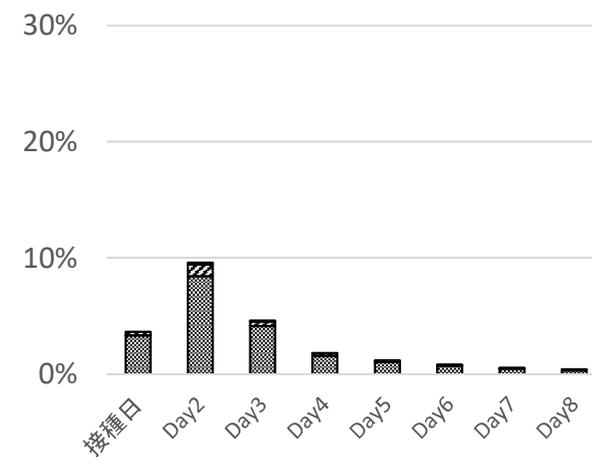
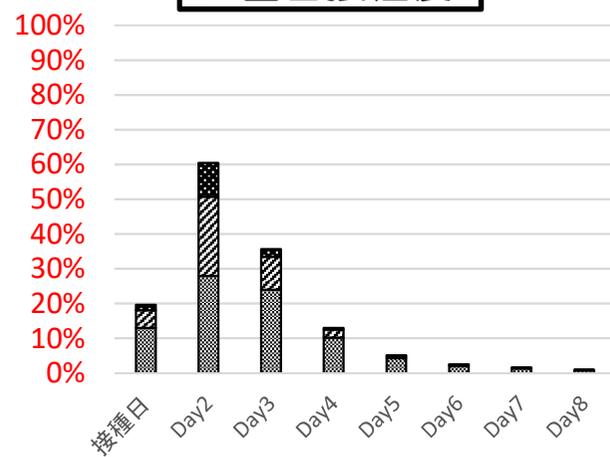
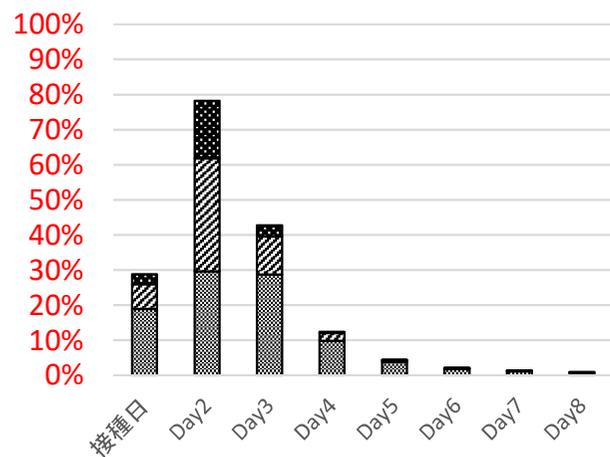
1回目接種後

n=11,831



2回目接種後

n=10,207



■軽度 ■中等度 ■高度

■軽度 ■中等度 ■高度

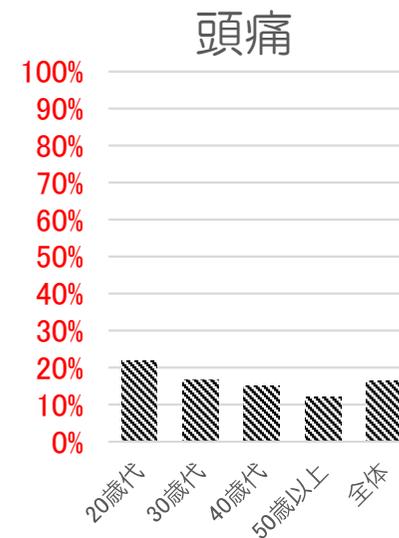
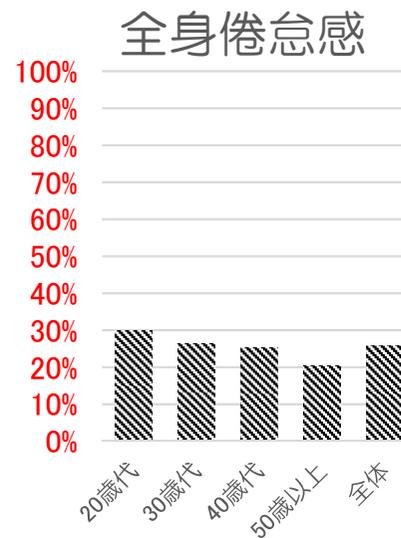
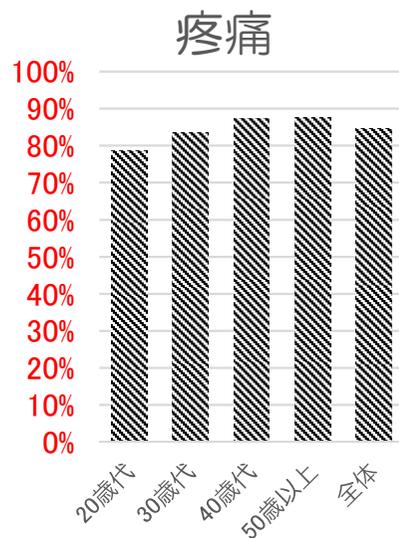
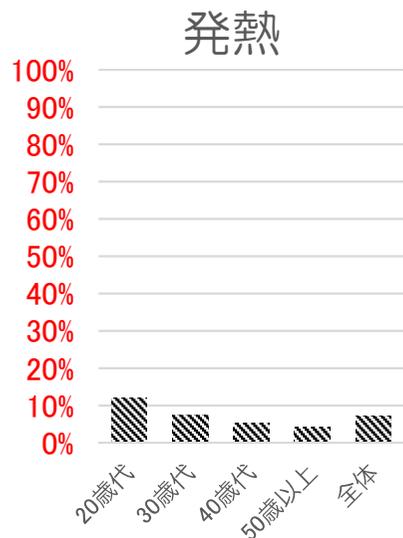
■軽度 ■中等度 ■高度



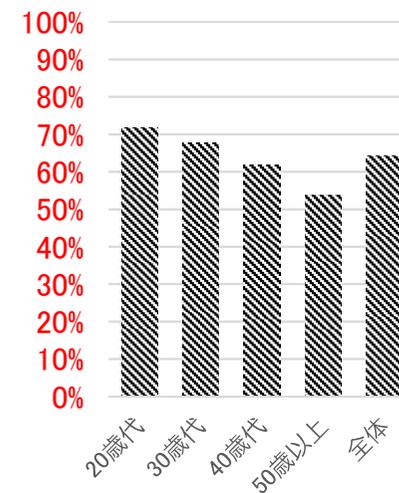
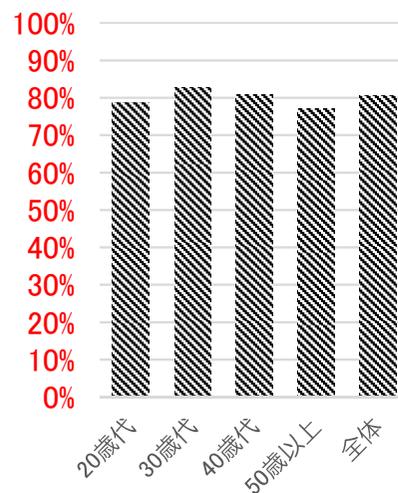
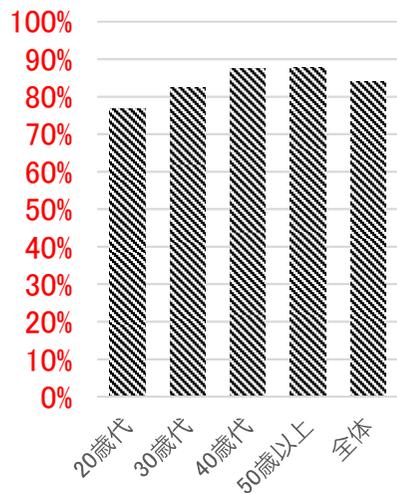
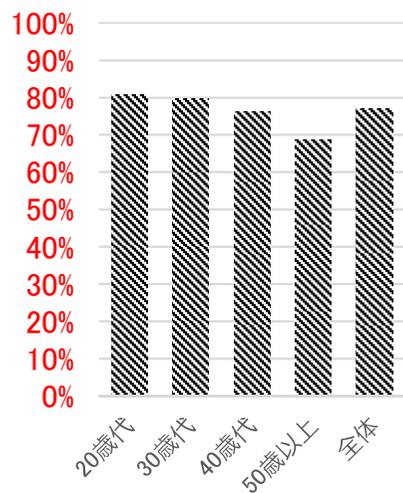
年齢別AEの頻度 (Day8まで)

COVID-19ワクチンモデルナ筋注

1回目接種後 n=11,831



2回目接種後 n=10,207



COVID-19ワクチンモデルナ筋注接種1週後 (Day8) までに 発現したAEを従属変数として、性別、年齢を共変量としたときの調整オッズ比

	1回目接種後 n=11,831		2回目接種後 n=10,207	
	女/男	年齢	女/男	年齢
発熱	1.695 (1.308 - 2.195)	0.959 (0.952 - 0.967)	1.741 (1.340 - 2.263)	0.977 (0.972 - 0.982)
疼痛	2.155 (1.609 - 2.886)	1.028 (1.022 - 1.033)	2.163 (1.597 - 2.929)	1.036 (1.030 - 1.042)
倦怠感	1.979 (1.663 - 2.356)	0.988 (0.984 - 0.993)	1.665 (1.273 - 2.178)	0.996 (0.991 - 1.002)
頭痛	2.593 (2.160 - 3.114)	0.980 (0.974 - 0.985)	2.160 (1.719 - 2.714)	0.974 (0.969 - 0.978)
発赤	1.777 (1.407 - 2.244)	0.989 (0.983 - 0.996)	2.808 (2.336 - 3.376)	1.013 (1.008 - 1.018)
腫脹	2.042 (1.637 - 2.547)	0.990 (0.984 - 0.997)	2.656 (2.194 - 3.215)	1.014 (1.009 - 1.020)
硬結	2.275 (1.772 - 2.923)	1.004 (0.997 - 1.012)	2.716 (2.160 - 3.414)	1.031 (1.024 - 1.038)
熱感	2.838 (2.323 - 3.467)	0.983 (0.977 - 0.989)	3.167 (2.634 - 3.808)	1.008 (1.003 - 1.013)
かゆみ	2.726 (2.084 - 3.565)	0.996 (0.988 - 1.005)	3.941 (3.236 - 4.799)	1.015 (1.009 - 1.022)
鼻水	1.777 (1.325 - 2.383)	0.985 (0.977 - 0.994)	1.673 (1.324 - 2.114)	0.982 (0.976 - 0.988)

多重ロジスティック回帰分析 (強制投入法) SPSS ver.28

カッコ内は95%信頼区間 1回目男11,263人、女568人 2回目男9,707人、女500人

【参考】

多重ロジスティック回帰解析においては調整オッズ比を自然対数化した値を β (例えば β_0 は固定値、 β_1 は性別、 β_2 は年齢)、共変量の変化量を x (性別 x_1 は女性1、男性0、年齢 x_2 は1歳単位)とした時に、 $p = 1 / (1 + \exp(-(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2)))$ が従属変数の予測確率になりますので、調整オッズ比は従属変数の変化倍率ではありません。



9日目以降の健康観察日誌記録

		1回目接種後			2回目接種後		
日誌が回収できた人数		11,570人			9,033人		
		Day9	Day10	Day10 以降	Day9	Day10	Day10 以降
局所反応	発熱	0.04%	0.06%	0.21%	0.02%	0.06%	0.10%
	発赤	2.99%	3.13%	2.21%	0.42%	0.32%	0.20%
	腫脹	1.25%	1.12%	0.80%	0.09%	0.07%	0.02%
	硬結	0.78%	0.69%	0.42%	0.06%	0.06%	0.02%
	疼痛	1.05%	0.84%	0.29%	0.28%	0.22%	0.04%
	熱感	1.25%	1.21%	0.65%	0.14%	0.08%	0.02%
全身反応	かゆみ	2.45%	2.17%	1.22%	0.53%	0.39%	0.13%
	頭痛	0.60%	0.47%	0.18%	0.48%	0.39%	0.11%
	倦怠感	0.61%	0.47%	0.18%	0.39%	0.34%	0.11%
	鼻水	0.34%	0.29%	0.08%	0.22%	0.21%	0.08%

2021/10/18現在

副反応疑い報告等一覧 PMDA報告症例

報告番号	副反応疑い/SAE症例番号	報告回数	疾患・症状名	年齢・性別	ワクチン 接種日(1回目)	ワクチン 接種日(2回目)	症候発現日	転帰	転帰日
副反応1	SAE1/副反応1	第2報	じんましん	20歳代男性	2021/6/11	2021/7/9	2021/7/10	軽快	2021/7/15

副反応疑い報告等一覧 SAE（因果関係問わず）

報告番号	副反応疑い/SAE症例番号	報告回数	疾患・症状名	年齢・性別	ワクチン 接種日(1回目)	ワクチン 接種日(2回目)	症候発現日	転帰	転帰日
SAE1	SAE1/副反応1	第2報	じんましん	20歳代男性	2021/6/11	2021/7/9	2021/7/10	軽快	2021/7/15
SAE2	SAE2	第2報	右足腓骨骨折、 靭帯損傷	20歳代男性	2021/7/5	2021/8/16	2021/7/25	軽快	2021/8/16
SAE3	SAE3	第1報	右足関節内踝骨折	30歳代男性	2021/6/23	—	2021/7/16	回復	2021/7/25
SAE4	SAE4	第1報	突発性難聴	40歳代男性	2021/6/30	—	2021/7/15	軽快	2021/8/3
SAE5	SAE5	第1報	左鎖骨骨折	30歳代男性	2021/7/5	—	2021/8/10	軽快	2021/8/16
SAE6	SAE6	第1報	網膜剥離	50歳代男性	2021/6/3	2021/7/1	2021/7/6	回復	2021/7/8

終了報告時点でのCOVID-19感染

- 終了報告6,917人のうち2回目接種28日後までの調査期間中のCOVID-19感染報告はありません。

接種後1週間 (Day8まで) に発現したAE

COVID-19ワクチンモデルナ筋注 1回目接種後

n=11,831 ※0.1%未満は頻度を省略

1回目接種後	5%以上	1%以上	0.1%以上	0.01%以上*	0.01%未満*
血液およびリンパ系障害			リンパ節症(0.26%),リンパ節痛(0.19%)		
心臓障害				動悸	
耳および迷路障害				耳鳴,耳不快感	難聴,回転性めまい
眼障害				眼痛,眼瞼腫脹,結膜充血,眼そう痒症	眼の異常感,眼精疲労,眼瞼痙攣,眼脂,眼充血,光視症,霧視,視力障害,眼瞼痛,眼の腫
胃腸障害			悪心(0.64%),下痢(0.48%),腹痛(0.17%),嘔吐(0.10%)	口内炎,軟便,口の不感鈍麻,腹部不快感,上腹部痛,歯肉痛,口腔そう痒症	便秘,食中毒,歯肉腫脹,舌痛,血便排泄,口腔粘膜血腫,口腔粘膜のあれ
一般・全身障害および投与部位の状態	ワクチン接種部位疼痛(84.56%),倦怠感(25.68%),ワクチン接種部位熱感(10.93%),ワクチン接種部位腫脹(10.31%),ワクチン接種部位紅斑(9.79%),ワクチン接種部位硬結(7.21%),発熱(7.09%),ワクチン接種部位そう痒感(5.17%)		腋窩痛(0.68%),悪寒(0.63%),異常感(0.12%),疼痛(0.11%),熱感(0.10%)	ワクチン接種部位内出血,疲労,胸痛,ワクチン接種部位変色,無力症,胸部不快感,末梢性浮腫,口渇,ワクチン接種部位不快感	顔面痛,酩酊感,空腹,ワクチン接種部位知覚異常,ワクチン接種部位浮腫
免疫系障害					季節性アレルギー
感染症および寄生虫					麦粒腫,口腔ヘルペス
傷害、中毒および処置合併症					肉離れ,熱中症
臨床検査					血圧上昇
代謝および栄養障害				食欲減退	食欲亢進
筋骨格系および結合組織障害			筋肉痛(0.96%),関節痛(0.87%),運動機能障害(0.53%),四肢痛(0.33%),背部痛(0.25%),筋骨格硬直(0.14%),四肢不快感(0.14%),頸部痛(0.10%),筋骨格不快感(0.10%)	筋痙攣,筋力低下	肋軟骨炎,関節腫脹
神経系障害	頭痛(16.35%)		感覚鈍麻(0.40%),傾眠(0.25%),浮動性めまい(0.23%)	注意力障害,錯感覚,体位性めまい,神経痛,味覚障害	構語障害,過眠症,運動障害,嗅覚錯誤,失寸前 の状態,振戦
精神障害				不眠症	激越,易刺激性,中期不眠症,睡眠障害,気分の落ち込み
生殖系および乳房障害				月経困難症	陰茎不快感
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻漏(5.51%)		口腔咽頭痛(0.36%),咳嗽(0.13%),呼吸困難(0.11%)	鼻出血,喀痰増加,口腔咽頭不快感,鼻閉,湿性咳嗽,くしゃみ	咽喉乾燥,発声障害,労作性呼吸困難,咽喉刺激感,咽喉絞扼感,扁桃肥大,喘鳴,鼻腔内異常感覚,痰貯留
皮膚および皮下組織障害			多汗症(0.16%),そう痒症(0.15%),発疹(0.13%)	蕁麻疹,湿疹,ざ瘡	紅斑
血管障害				ほてり,末梢冷感	潮紅,充血,高血圧,リンパ浮腫,内出血
その他		病休(3.66%)			

接種後1週間 (Day8まで) に発現したAE

COVID-19ワクチンモデルナ筋注 2回目接種後

n=10,207 *0.1%未満は頻度を省略

2回目接種後	5%以上	1%以上	0.1%以上	0.01%以上*	0.01%未満*
血液およびリンパ系障害			リンパ節症(0.19%),リンパ節痛(0.14%)		
心臓障害			動悸(0.12%)		狭心症,不整脈,頻脈
耳および迷路障害				耳鳴,回転性めまい,耳痛	乗物酔い,耳不快感
眼障害				眼痛,眼の異常感,視力障害	結膜出血,ドライアイ,眼球突出症,眼充血,網膜剥離,眼瞼腫脹,霧視,視野欠損,硝子体浮遊物,眼そう痒症,眼部不快感
胃腸障害		悪心(1.84%)	下痢(0.87%),腹痛(0.42%),嘔吐(0.20%)	上腹部痛,腹部不快感,歯痛,軟便,便秘,歯肉腫脹,腹部膨満,口唇腫脹	下腹部痛,口角口唇炎,呼気臭,消化不良,胃食道逆流性疾患,唾液腺肥大,唾液腺痛,口内炎,口唇のひび割れ,口唇水疱,口腔そう痒症,口の不快感鈍麻,口腔腫脹,口腔粘膜のあれ
一般・全身障害および投与部位の状態	ワクチン接種部位疼痛(84.15%),倦怠感(80.42%),発熱(76.98%),ワクチン接種部位熱感(32.06%),ワクチン接種部位紅斑(25.74%),ワクチン接種部位腫脹(20.14%),ワクチン接種部位そう痒感(13.91%),ワクチン接種部位硬結(10.94%),悪寒(5.54%)		疼痛(0.33%)胸痛(0.23%),腋窩痛(0.22%),疲労(0.12%)	熱感,胸部不快感,インフルエンザ様疾患,末梢性浮腫,ワクチン接種部位内出血,口渇,無力症,異常感,ワクチン接種部位変色,ワクチン接種部位不快感	顔面痛,空腹,ワクチン接種部位浮腫
感染症および寄生虫症				口腔ヘルペス,せつ,帯状疱疹,咽頭炎	皮膚真菌感染,単純ヘルペス,ヘルペスウイルス感染,副鼻腔炎,扁桃炎,上気道感染,外陰部膿瘍
傷害、中毒および処置合併症					肉離れ
臨床検査				心拍数増加	血圧上昇
代謝および栄養障害			食欲減退(0.17%)		脱水
筋骨格系および結合組織障害	関節痛(6.07%)	筋肉痛(1.67%),背部痛(1.15%)	四肢痛(0.22%),筋骨格硬直(0.19%),頸部痛(0.13%)	運動機能障害,四肢不快感,筋骨格不快感,筋骨格痛	関節炎,単径部痛,筋痙縮
神経系障害	頭痛(64.10%)		浮動性めまい(0.51%),感覚鈍麻(0.44%),傾眠(0.19%)	振戦,錯感覚,味覚障害,注意力障害,体位性めまい	味覚消失,異常感覚,顔面麻痺,運動障害,神経痛,嗅覚錯誤,失神寸前の状態,睡眠不足
精神障害				不眠症	幻覚,易刺激性,睡眠障害
腎および尿路障害				頻尿	血尿,尿道痛
生殖系および乳房障害				性器出血	精巣痛
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻漏(11.83%)		口腔咽頭痛(0.33%),咳嗽(0.21%),呼吸困難(0.18%),鼻閉(0.14%)	口腔咽頭不快感,鼻出血,口腔咽頭腫脹,咽喉乾燥,しゃっくり,くしゃみ	喘息,労作性呼吸困難,喀痰増加,咽喉絞扼感,肺痛
皮膚および皮下組織障害			多汗症(0.51%),そう痒症(0.16%),蕁麻疹(0.15%),冷汗(0.13%)	発疹,湿疹,紅斑	脱毛症,皮膚囊腫,乏汗症,色素沈着障害,敏感肌
血管障害				ほてり	レイノー現象
その他	病休(34.37%)				

COVID-19既感染の影響

n=10,150

	1回目接種後			2回目接種後		
	COVID-19未感染者 10,107人 (男9,608、女499)	COVID-19既感染者 43人 (男42、女1)	P値*	COVID-19未感染者 10,107人 (男9,608、女499)	COVID-19既感染者 43人 (男42、女1)	P値*
発熱	687 (6.8%)	21 (48.8%)	0.000	7,825 (77.0%)	32 (72.7%)	0.477
疼痛	8,612 (85.2%)	36 (83.7%)	0.829	8,559 (84.2%)	30 (68.2%)	0.007
倦怠感	2,575 (25.5%)	29 (67.4%)	0.000	8,175 (80.4%)	33 (75.0%)	0.345
頭痛	1,651 (16.3%)	10 (23.3%)	0.216	6,525 (64.2%)	18 (40.9%)	0.002
発赤	980 (9.7%)	9 (20.9%)	0.033	2,616 (25.7%)	11 (25.0%)	1.000
腫脹	1,029 (10.2%)	8 (18.6%)	0.076	2,049 (20.2%)	7 (15.9%)	0.575
硬結	716 (7.1%)	5 (11.6%)	0.229	1,114 (11.0%)	3 (6.8%)	0.625
熱感	1,083 (10.7%)	9 (20.9%)	0.044	3,260 (32.1%)	12 (27.3%)	0.627
かゆみ	499 (4.9%)	4 (9.3%)	0.163	1,417 (13.9%)	3 (6.8%)	0.271
鼻水	548 (5.4%)	2 (4.7%)	1.000	1,204 (11.8%)	3 (6.8%)	0.479

- 1回目接種後 COVID-19の既往のある被接種者は**発熱、倦怠感**の頻度が高い。
- 2回目接種後 COVID-19の既往のある被接種者は**頭痛**の頻度が低い。

*Fisher's exact test
SPSS Ver.28

COVID-19ワクチンモデルナ筋注

1回目と2回目の接種後日誌1が回収でき、かつ突合ができた10,150人

COVID-19未感染者 10,107人

38℃以上と未満のMcNemer test p=0.000

1回目と2回目接種後の発熱者数分布 (人)

		2回目			
		37.5℃未満	37.5-38℃未満	38℃以上	
1回目	37.5℃未満	2,267 (22.4%)	1,627 (16.1%)	5,526 (54.7%)	93.2%
	37.5-38℃未満	33 (0.3%)	57 (0.6%)	376 (3.7%)	4.6%
	38℃以上	24 (0.2%)	18 (0.2%)	179 (1.8%)	2.2%
		23.0%	16.8%	60.2%	

COVID-19既感染者 43人

38℃以上と未満のMcNemer test p=0.210

1回目と2回目接種後の発熱者数分布 (人)

		2回目			
		37.5℃未満	37.5-38℃未満	38℃以上	
1回目	37.5℃未満	7 (16.3%)	7 (16.3%)	8 (18.6%)	51.2%
	37.5-38℃未満	2 (4.7%)	1 (2.3%)	3 (7.0%)	14.0%
	38℃以上	2 (4.7%)	3 (7.0%)	10 (23.3%)	34.9%
		25.6%	25.6%	48.8%	

遅延性皮膚反応 (モデルナ筋注1回目接種後) 40歳代女性



7日目、痒いのが止まらなくなり腕をみると赤くなっており、熱を持っていました。保冷剤で冷やして痒みを抑えました。



8日目、またまた痒いので掻きむしり、腕を見ると昨日より広がり、盛り上がっていました。ネットでステロイドが効くとのことで、以前処方された手持ちのメサデルム軟膏を塗りました。8、9日目が痒みのピークだったと思います。9～10日目 痒みあり。保冷剤、ステロイド。



11日目ですが、接種部の下方にまだ痒み、赤みがありますが、上方（接種部）から治ってきているようです。

コホート調査の対象者ではありませんが、同意を得て提供いただいています。

発赤

COVID-19ワクチンモデルナ筋注

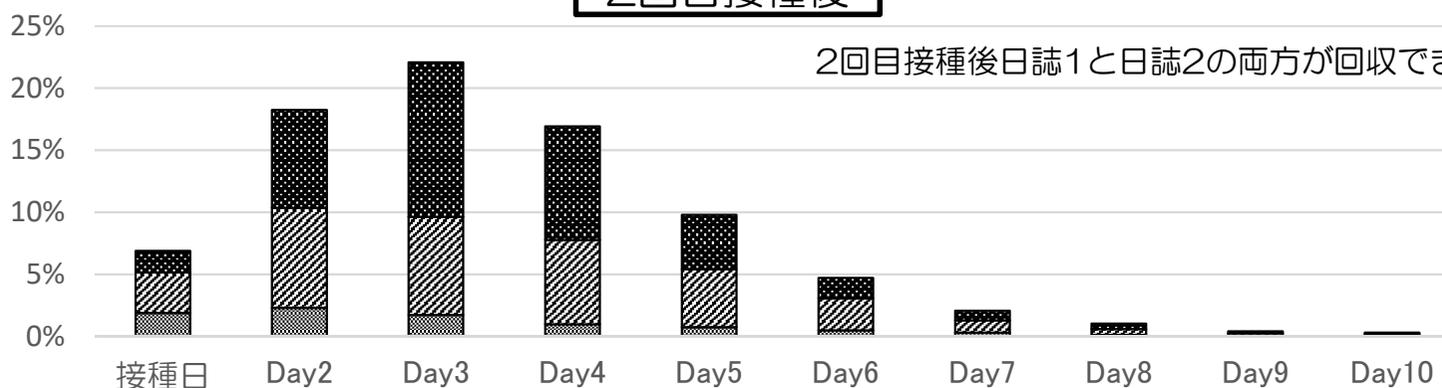
1回目接種後

1回目接種後日誌1と日誌2の両方が回収できた11,570人



2回目接種後

2回目接種後日誌1と日誌2の両方が回収できた9,033人



■ 軽度 ■ 中等度 ■ 高度

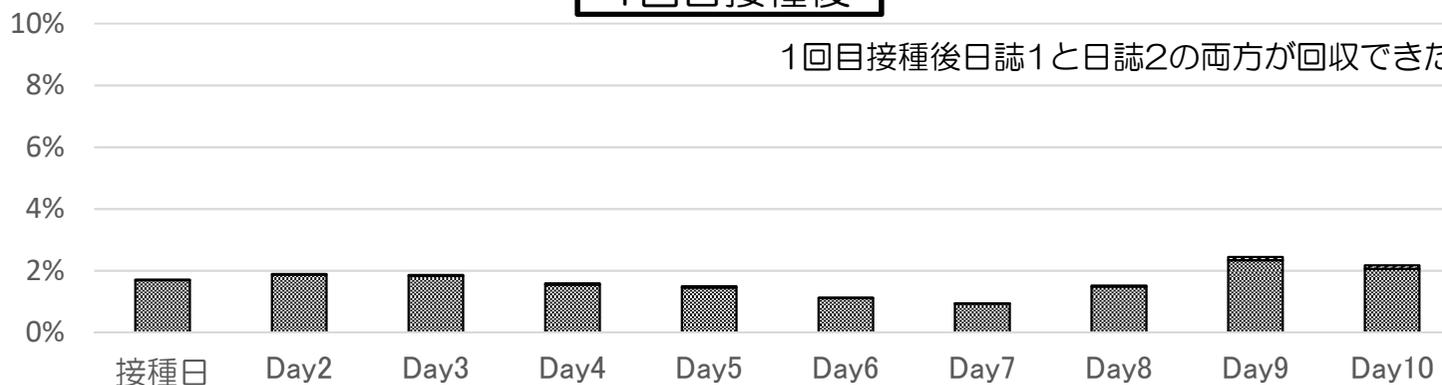
発赤	軽度	中等度	高度
	長径が< 2.0 cm	長径が2.0 - 5.0 cm	長径が> 5.0 cm



COVID-19ワクチンモデルナ筋注

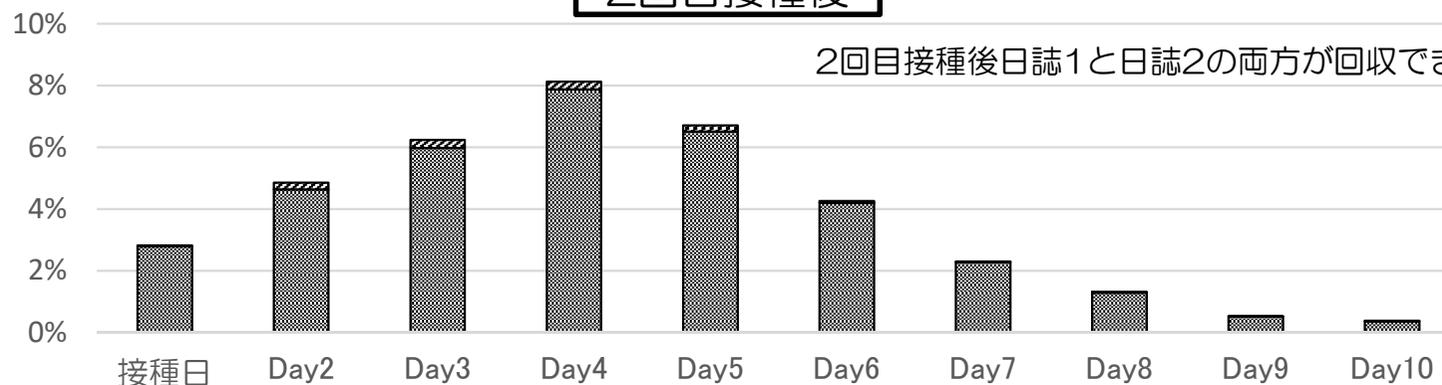
1回目接種後

1回目接種後日誌1と日誌2の両方が回収できた11,570人



2回目接種後

2回目接種後日誌1と日誌2の両方が回収できた9,033人



■ 中等度

▨ 高度

	軽度	中等度	高度
癢痒感	—	痒みを感じるが、薬剤治療を要さない。	痒みを感じ、薬剤治療を要する。

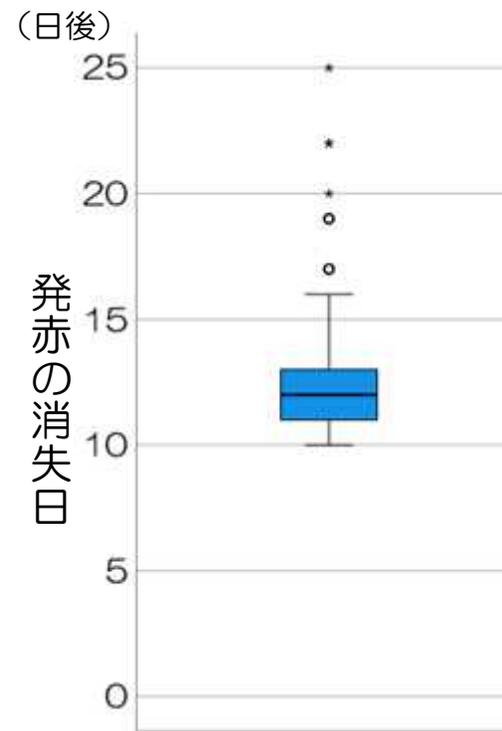
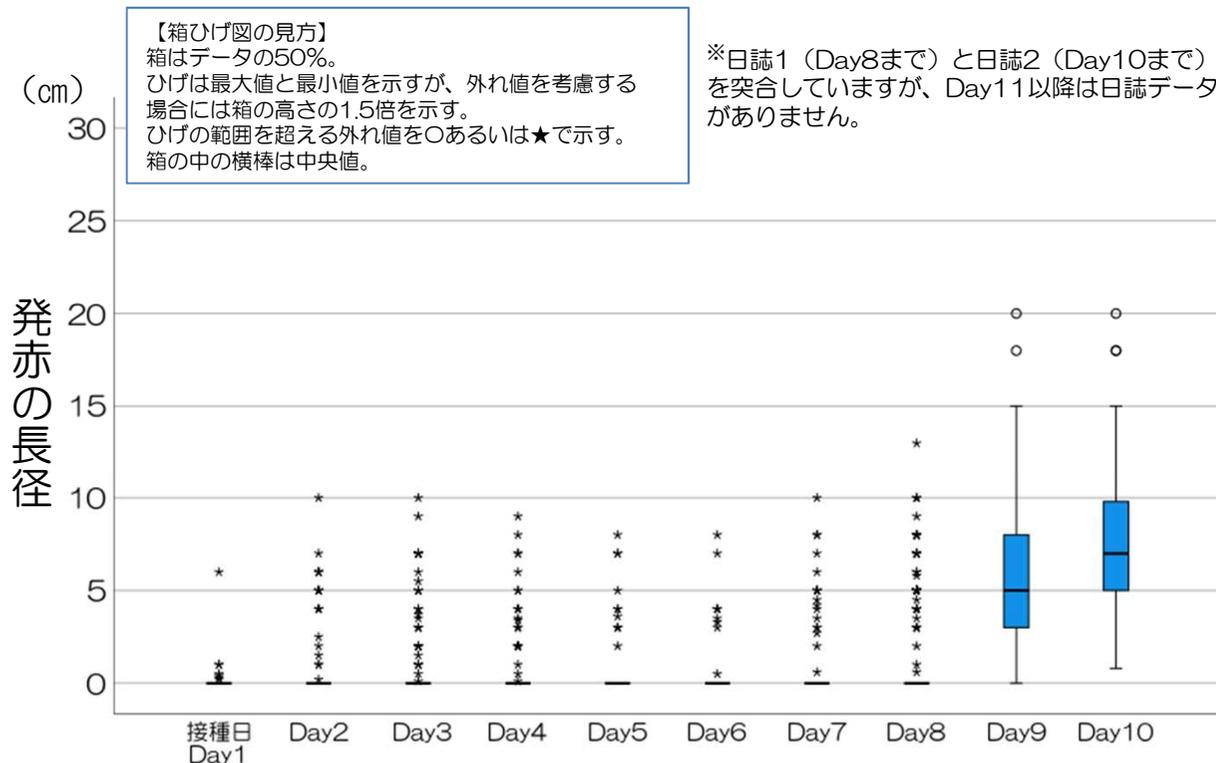


遅延性皮膚反応

発赤がDay10以降も継続し、Day3より発赤が大きかった213人の時間的推移

COVID-19ワクチンモデルナ筋注 1回目

(1回目接種後日誌1と日誌2の両方が回収できた
11,570人中 1.84%)



平均消失日 12.5日±2.3日*
最長25日
Day10の最大径 30cm

*「平均±標準偏差」

遅延性皮膚反応の性別および年齢分布 (人)

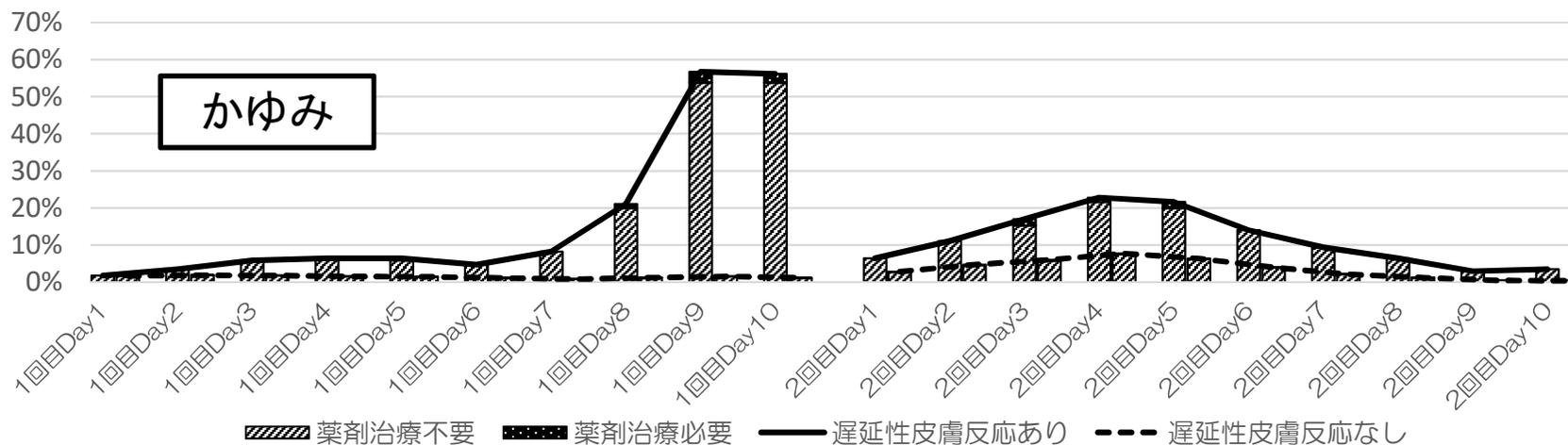
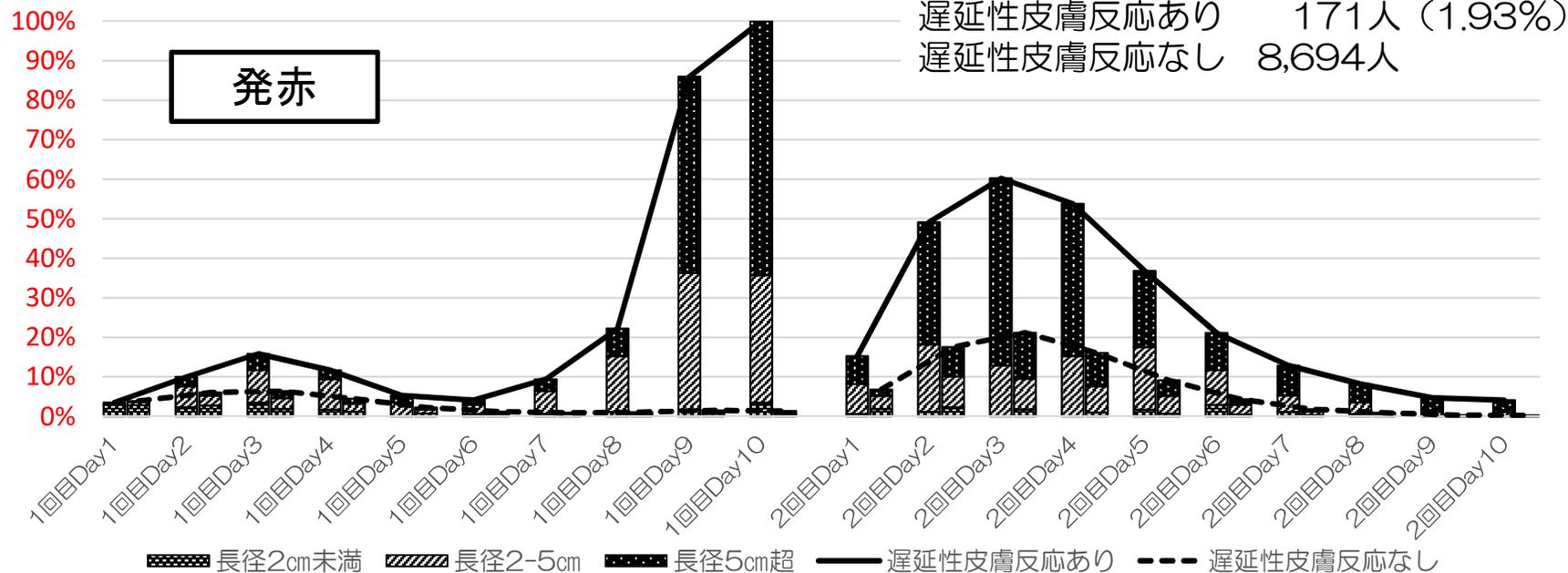
	男性		女性			
	皮膚反応あり	なし	皮膚反応あり	なし		
20歳代	9	0.46%	1,935	9	4.02%	215
30歳代	49	1.46%	3,296	17	11.04%	137
40歳代	78	1.96%	3,907	13	10.83%	107
50歳代以上	34	1.94%	1,718	4	8.70%	42
合計	170	1.33%	10,856	43	6.07%	501

皮膚反応あり 平均年齢41.8歳 なし 平均年齢39.1歳



遅延性皮膚反応があった人となかった人の 発赤・かゆみの経過

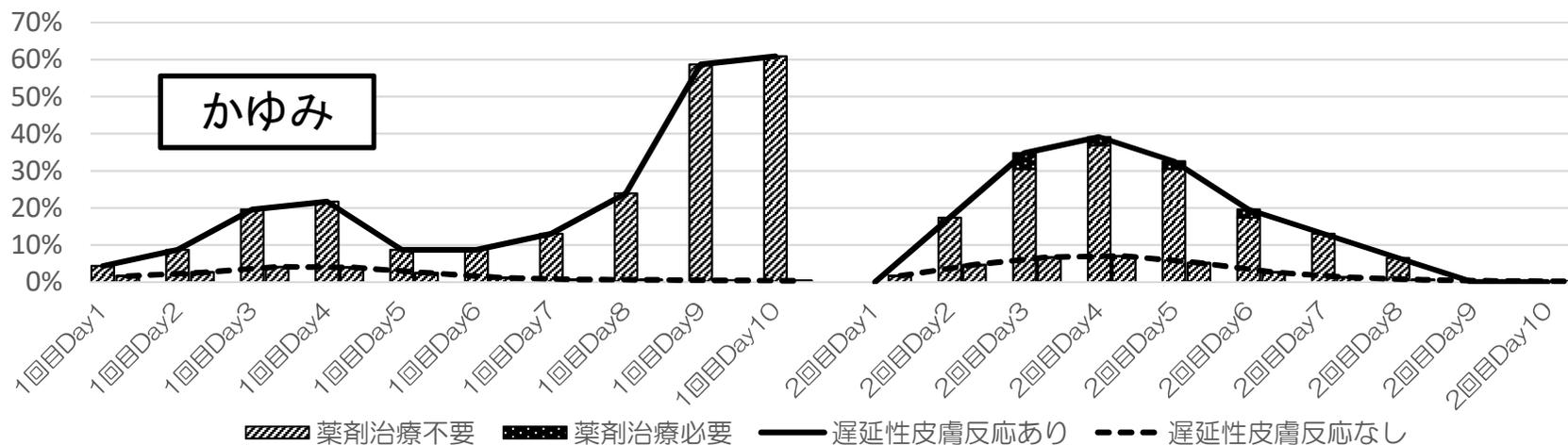
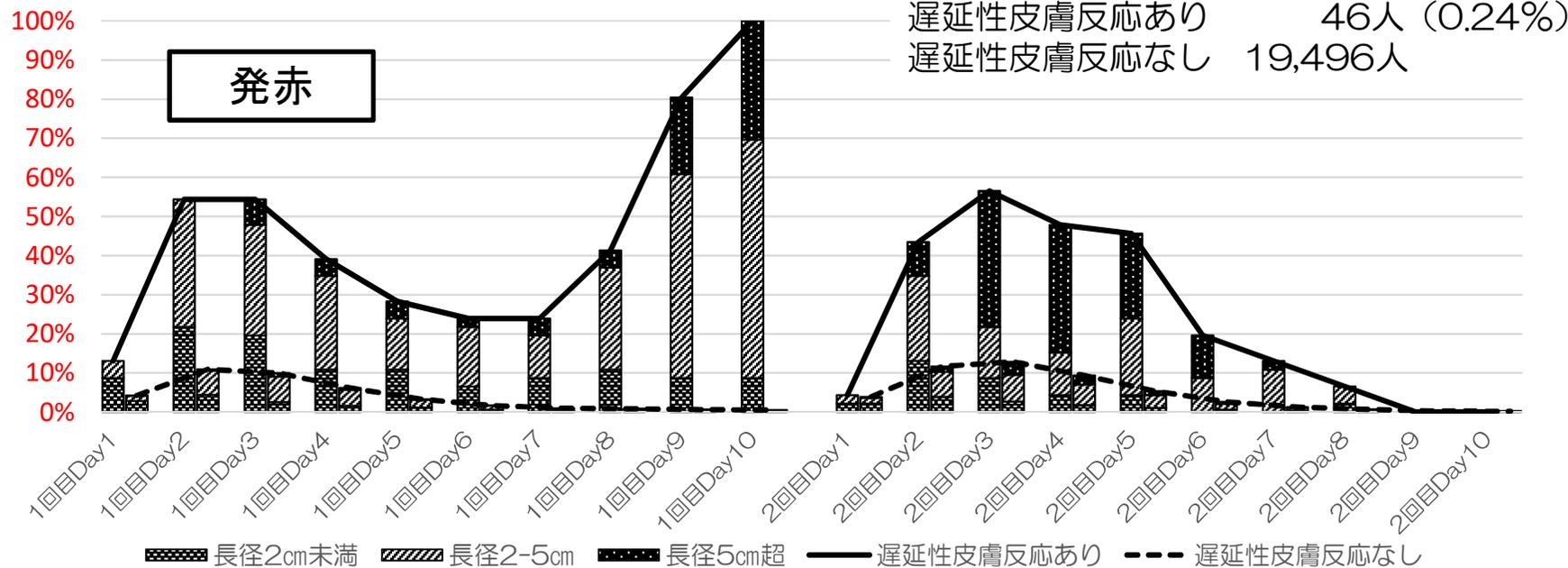
COVID-19ワクチンモデルナ筋注



遅延性皮膚反応があった人となかった人の 発赤・かゆみの経過

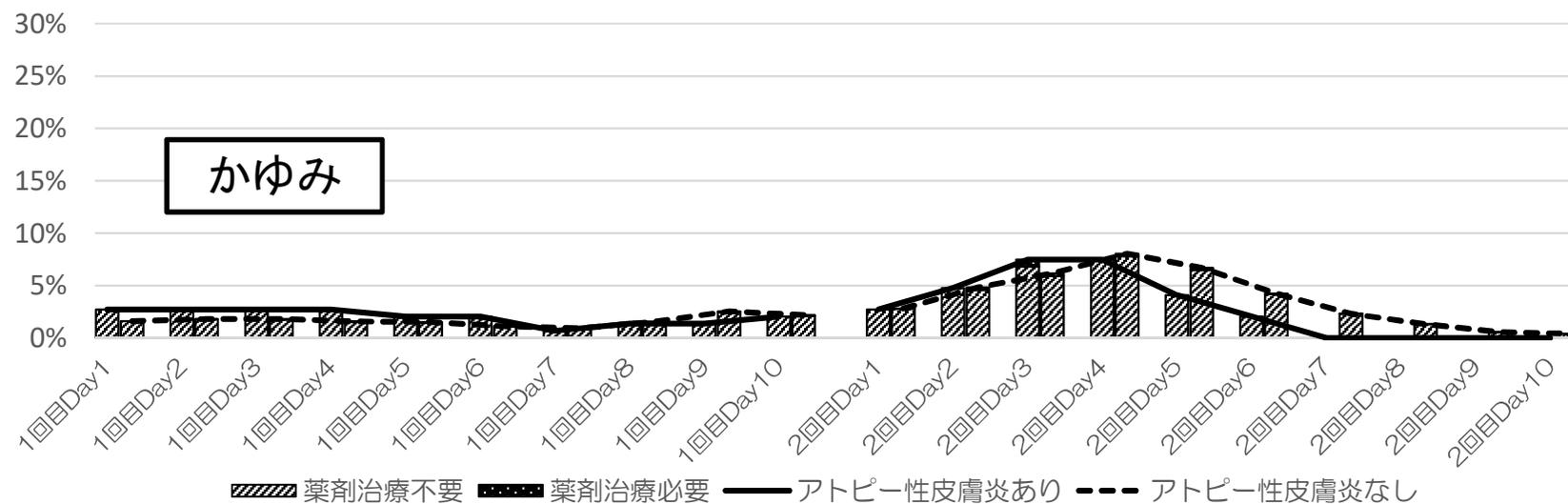
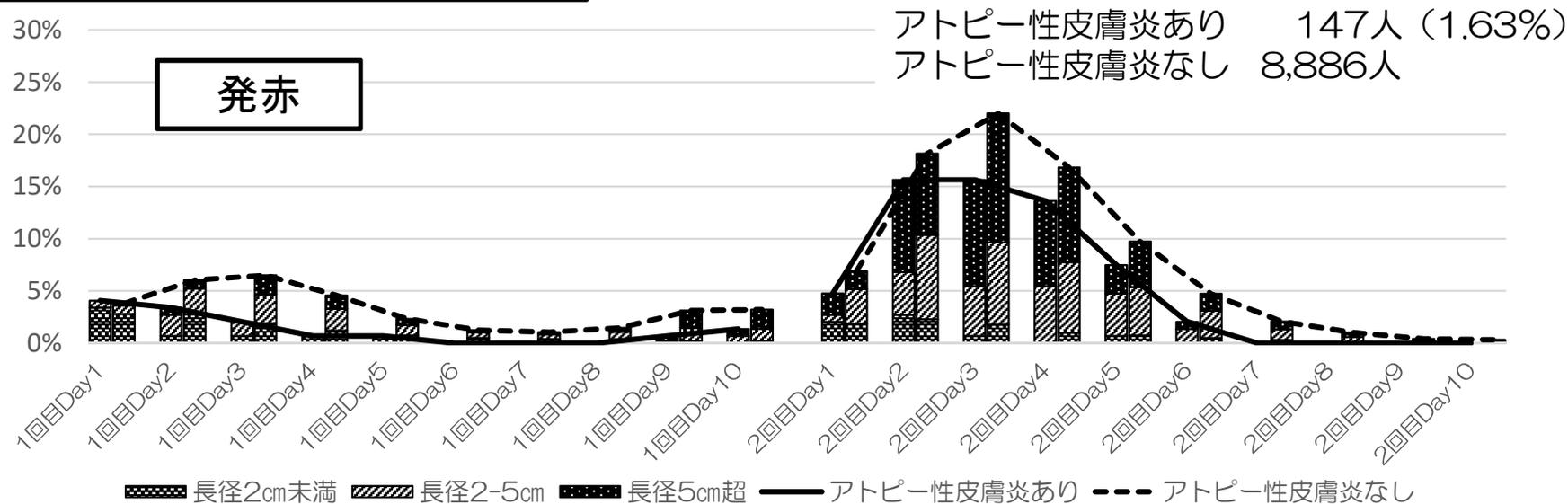
【参考】

コミナティ筋注



アトピー性皮膚炎がある人となかった人の 発赤・かゆみの経過

COVID-19ワクチンモデルナ筋注



AEに対するの使用薬剤 (Day8まで)

薬剤名	1回目接種後			2回目接種後		
日誌が回収できた人数	11,831人			10,207人		
アセトアミノフェン	23人	0.19%	うちアセトアミノフェンとの重複 1人	177人	1.73%	うちアセトアミノフェンとの重複 14人
ロキソプロフェン	18人	0.15%	0人	130人	1.27%	14人
イブプロフェン	0人	0%	0人	19人	0.19%	0人
ジクロフェナック	1人	0.01%	0人	2人	0.02%	0人
アスピリン*	7人	0.06%	0人	52人	0.51%	6人

*バファリンはアスピリンとしてカウントしています

解熱鎮痛薬を飲んでいた人

1回目 48人 (0.41%)

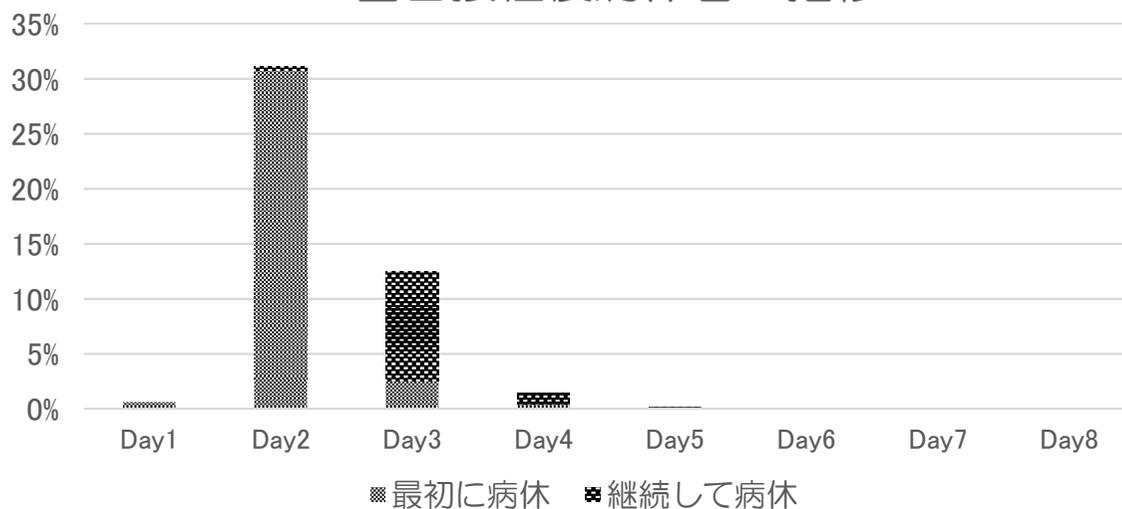
うち2剤以上 1人

2回目 353人 (3.46%)

うち2剤以上 26人

3剤服用者がいるため合計は合いません

2回目接種後病休者の推移



2回目接種後病休日数と人数

病休日数	人数	割合
1	2,436	23.87%
2	1,950	9.55%
3	252	0.82%
4	28	0.07%
5	20	0.04%
6	6	0.01%
7	7	0.01%

34.37%



H1N1インフルエンザワクチンとの比較

	BNT162b2		mRNA-1273		H1N1pdm インフルエンザワクチン 不活化ワクチン 皮下注		
	mRNAワクチン 筋注		mRNAワクチン 筋注		H1N1インフルエンザ		
	コミナティ筋注 コホート調査		COVID-19ワクチンモデルナ筋注 コホート調査				
	2021年 (NHO,JCHO,JOHAS)		2021年 (NHO,JCHO,自衛隊病院)		2009年 (NHO)		
	19,792人	19,592人	途中経過	11,831人	10,207人	22,112人	
	1回目	2回目		1回目	2回目		
発熱 (37.5℃以上)	3.3%	38.1%	発熱 (37.5℃以上)	7.1%	77.0%	発熱 (37.5℃以上)	3.1%
発熱 (38.0℃以上)	0.9%	21.3%	発熱 (38.0℃以上)	2.3%	60.1%		
接種部位反応	92.5%	90.7%	接種部位反応	85.9%	88.4%	接種部位反応	69.9%
発赤	13.9%	15.9%	発赤	9.8%	25.7%	発赤	60.1%
疼痛	92.0%	89.5%	疼痛	84.6%	84.2%	疼痛	43.8%
腫脹	12.5%	14.1%	腫脹	10.3%	20.1%	腫脹	36.0%
硬結	10.6%	10.1%	硬結	7.2%	10.9%		
熱感	12.9%	19.0%	熱感	10.9%	32.1%	熱感	28.2%
かゆみ	8.0%	11.9%	かゆみ	5.2%	13.9%	かゆみ (中等度以上)	6.7%
全身症状	35.8%	75.3%	全身症状	32.0%	85.2%	全身症状	26.7%
倦怠感	23.2%	68.8%	倦怠感	25.7%	80.4%	倦怠感	19.0%
頭痛	21.4%	53.1%	頭痛	16.3%	64.1%	頭痛	14.1%
鼻水	10.2%	14.4%	鼻水	5.5%	11.8%	鼻水	10.4%

Data Cutoff Date 2021/8/25

Data Cutoff Date 2021/10/15 9:00



COVID-19ワクチンモデルナ筋注

国内第 I / II 相試験、米国第 III 相試験との比較

COVID-19ワクチンモデルナ筋注 コホート調査 2021年 (NHO,JCHO,自衛隊病院)	11,831人		10,207人		mRNA-1273 mRNAワクチン 筋注		mRNA-1273第 I / II 相試験		mRNA-1273第 III 相試験	
	2021年		2020年		2020年		2020年		2020年	
	1回目	2回目	1回目	2回目	1回目	2回目	1回目	2回目	1回目	2回目
発熱 (37.5℃以上)	7.1%	77.0%	発熱 (37.5℃以上)	2.0%	40.1%	発熱 (38.0℃以上)	0.8%	15.5%		
発熱 (38.0℃以上)	2.3%	60.1%								
接種部位反応	85.9%	88.4%								
発赤	9.8%	25.7%	紅斑・発赤	2.0%	17.7%	紅斑	2.8%	8.6%		
疼痛	84.6%	84.2%	疼痛	82.7%	85.0%	疼痛	83.7%	88.2%		
腫脹	10.3%	20.1%	腫脹	10.7%	16.3%	腫脹	6.1%	12.2%		
硬結	7.2%	10.9%	硬結	6.0%	12.9%					
熱感	10.9%	32.1%								
かゆみ	5.2%	13.9%								
全身症状	32.0%	85.2%	リンパ節症	11.3%	10.2%	リンパ節症	10.2%	14.2%		
倦怠感	25.7%	80.4%	疲労	18.7%	63.3%	疲労	37.2%	65.3%		
頭痛	16.3%	64.1%	頭痛	13.3%	47.6%	頭痛	32.7%	58.6%		
鼻水	5.5%	11.8%								
			筋肉痛	37.3%	49.7%	筋肉痛	22.7%	58.0%		
			関節痛	8.0%	32.0%	関節痛	16.6%	42.8%		
			悪心・嘔吐	0.7%	4.1%	悪心・嘔吐	8.3%	19.0%		
			悪寒	5.3%	50.3%	悪寒	8.3%	44.2%		

Data Cutoff Date 2021/10/15 9:00

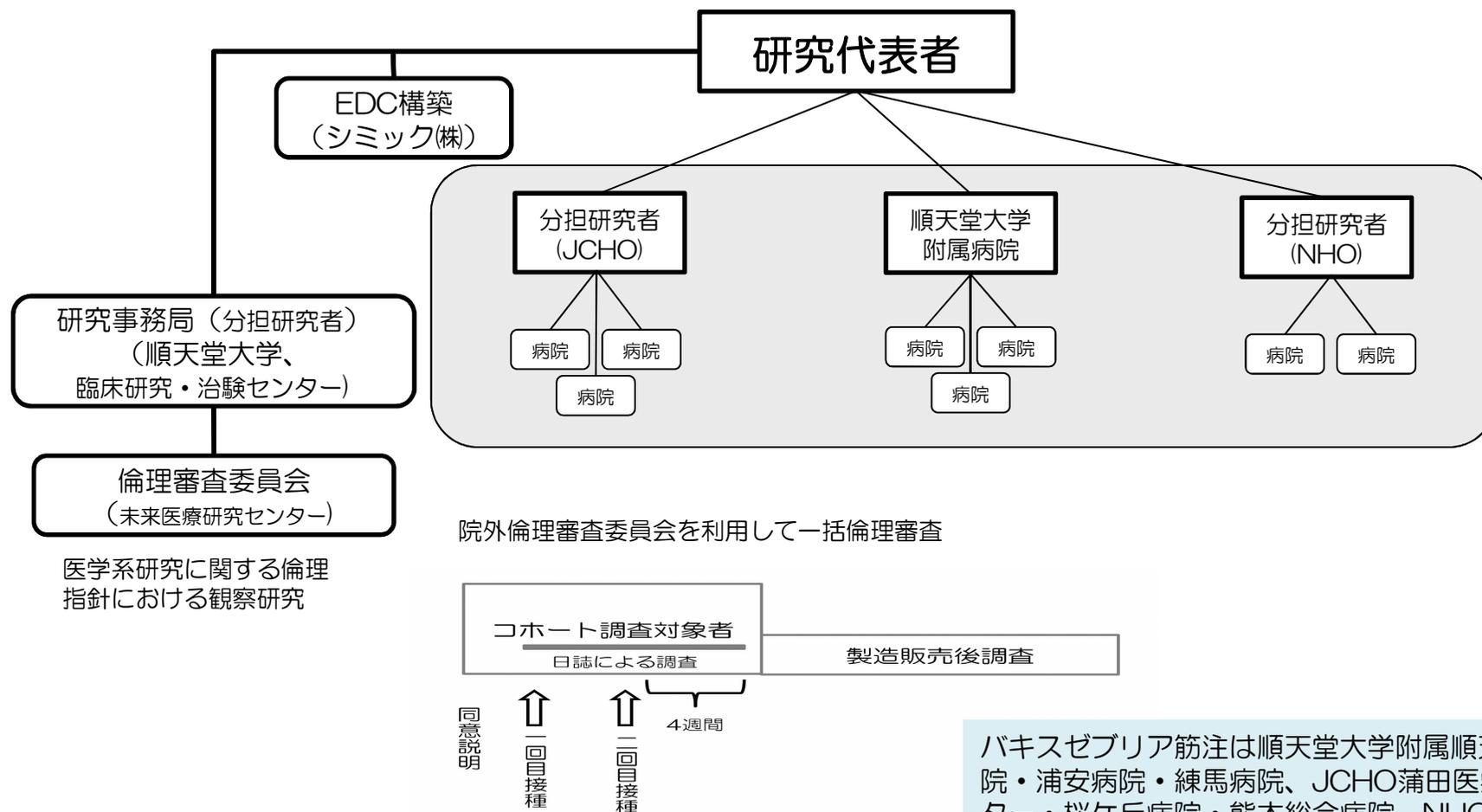


COVID-19ワクチンモデルナ筋注 まとめ

2021/10/18現在

- 5月21日に特例承認となった新型コロナワクチン「COVID-19ワクチンモデルナ筋注」を5月24日からコホート調査対象者に接種開始した。使用見合わせの対象ロット（異物混入ロット3004667並びに異物混入が否定できないロット3004734および3004956）は本調査では用いられていない。
- 8月10日までに13,220人が1回目接種し、コホート調査に登録された。2回目接種は12,535人が接種した。
- 被接種者は20歳代が19.8%、30歳代が30.6%、40歳代が35.0%、50歳代が14.4%、60歳以上が0.2%、男性95.5%、女性4.5%、自衛官95.8%、事務4.1%、医師・臨床検査技師・放射線技師・看護師は計0.1%であった。
- 1回目接種後の副反応はコミナティ筋注とほぼ同様の傾向であった。2回目接種翌日に74.8%の被接種者が37.5℃以上（58.0%の被接種者が38℃以上）発熱した。接種2日後（Day3）にも20.9%の被接種者に発熱が認められたが、接種3日後（Day4）にはほぼ解熱した。
- 年齢、性別によるAEの傾向は多重ロジスティック回帰分析（強制投入法）で検討したところ、1回目接種後、2回目接種後ともに多くのAEで女性の頻度が高かった。疼痛は、年齢があがるにつれて頻度が高くなる傾向がみられた。それ以外のAEは、年齢が高くなるにつれて頻度が低下したが、コミナティ筋注に比べて、低下傾向が少なかった。
- 2回目接種後は発熱等のため、34.4%が病休を必要とした。
- 遅延性皮膚反応は1回目接種7日目頃からかゆみを伴う発赤としてみられるが、30歳代以上の女性で頻度が高く約10%程度発現した。1回目に遷延性皮膚反応を呈した被接種者は2回目接種時初期から高頻度に発赤等が発現した。
- COVID-19の既往があると、1回目接種時に発熱、全身倦怠感が認められた。COVID-19既感染者の2回目接種時の状況は未感染者の2回目接種時に類似していた。
- コホート調査に登録された方において、現時点では、副反応疑いが1例、PMDAに報告された。

バキスゼブリア筋注 コホート調査実施体制



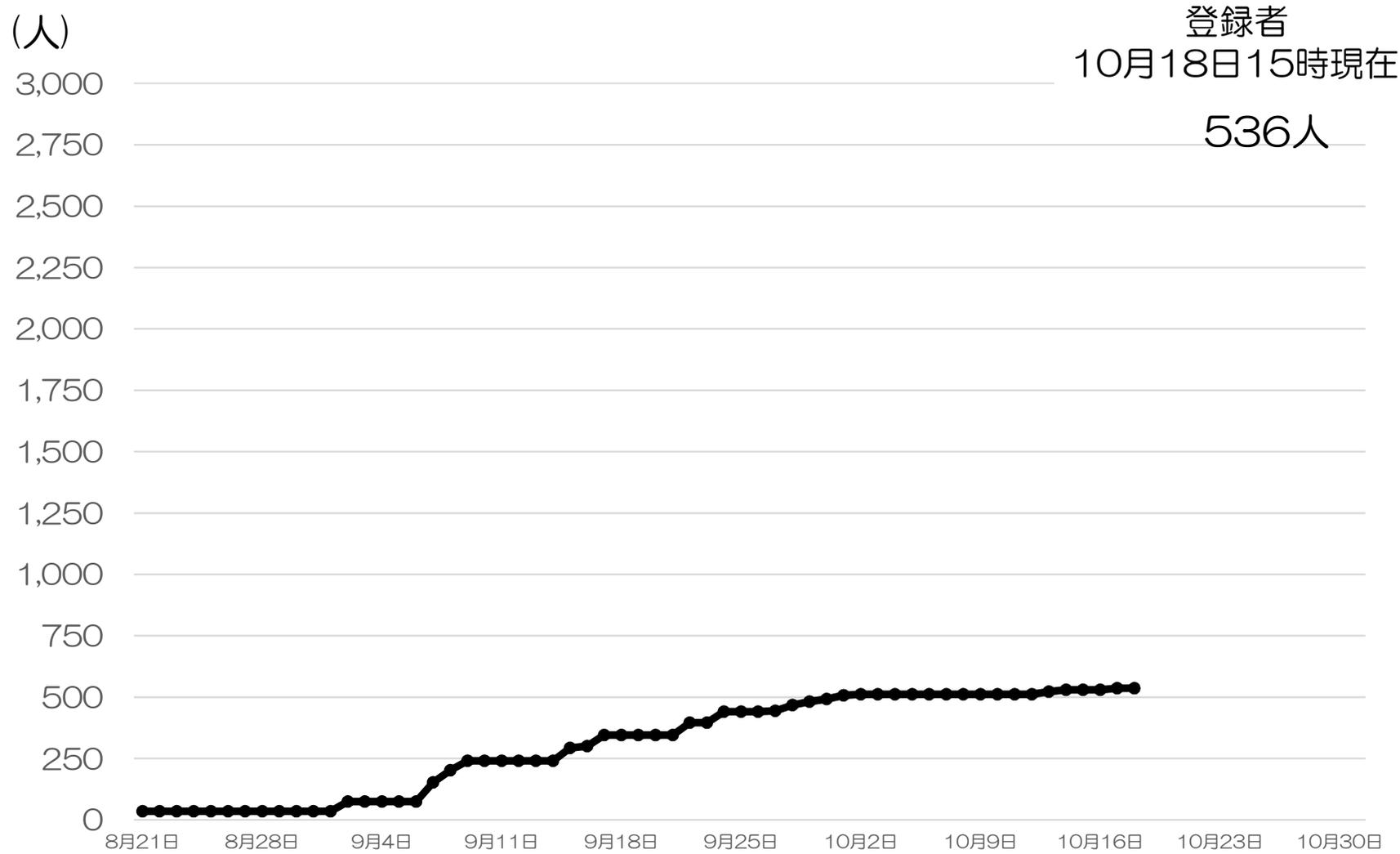
- EDC（診療録と日誌2回分）入力、報告基準該当副反応、重篤なAE発現時は研究事務局に報告（PMDA報告は研究事務局が代行）
- 診療録は保険診療ではありません（電カル登録は不要です）。
- 重篤な副反応は予防接種健康被害救済制度の臨時接種として市町村が補償
- 被接種者には日誌記載のため、体温計と定規を配布

バキスゼブリア筋注は順天堂大学附属順天堂医院・浦安病院・練馬病院、JCHO蒲田医療センター・桜ヶ丘病院・熊本総合病院、NHO三重中央医療センター・神戸医療センターの8医療機関で実施

コホート調査に引き続き、アストラゼネカ社による1年間の製造販売後調査（PMS）によって長期安全性が調査される予定



バキスゼブリア筋注被接種者数の推移（累計）

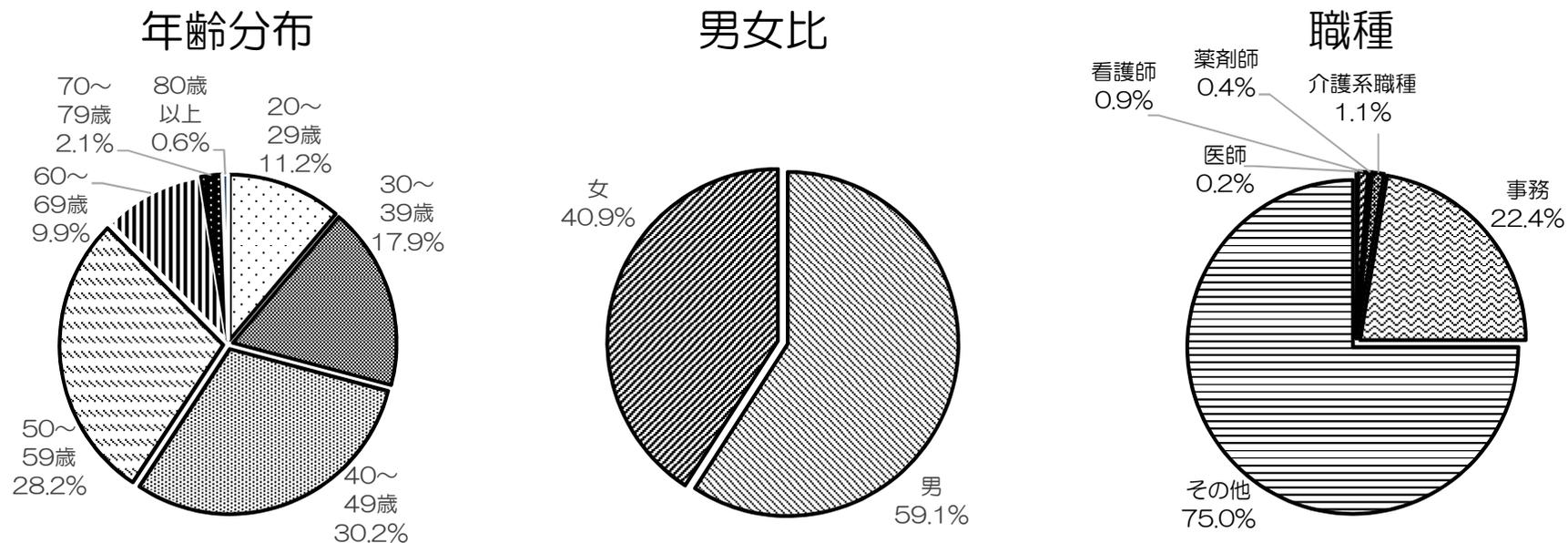


2021年



バキスゼブリア筋注被接種者の人口統計学的特性

被接種者数 536人 10月18日15時現在



(参考) 65歳以上 26 (4.9%)

治療中疾患	人数	割合
高血圧	34	6.3%
脂質異常症	15	2.8%
糖尿病	16	3.0%
気管支喘息	5	0.9%
アトピー性皮膚炎	12	2.2%
その他	86	16.0%
なし	400	74.6%

n=536

既往歴	人数	割合
気管支喘息	55	10.3%
悪性腫瘍	17	3.2%
COVID-19	9	1.7%
いずれもなし	455	84.9%

n=536

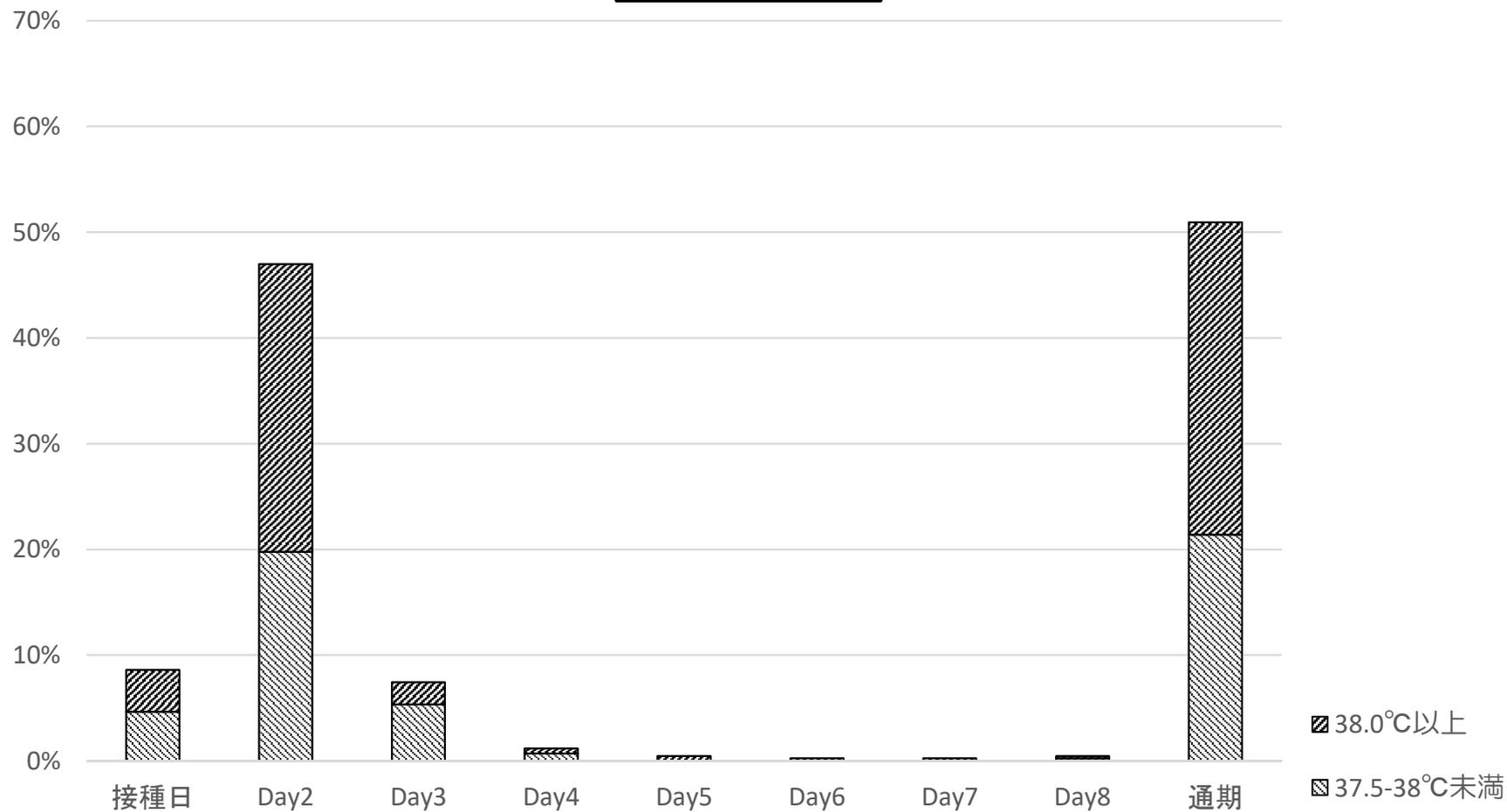
複数疾患をお持ちの方もあるため合計は100%ではありません



発熱 (37.5°C以上)

バキスゼブリア筋注

1回目接種後 n=430

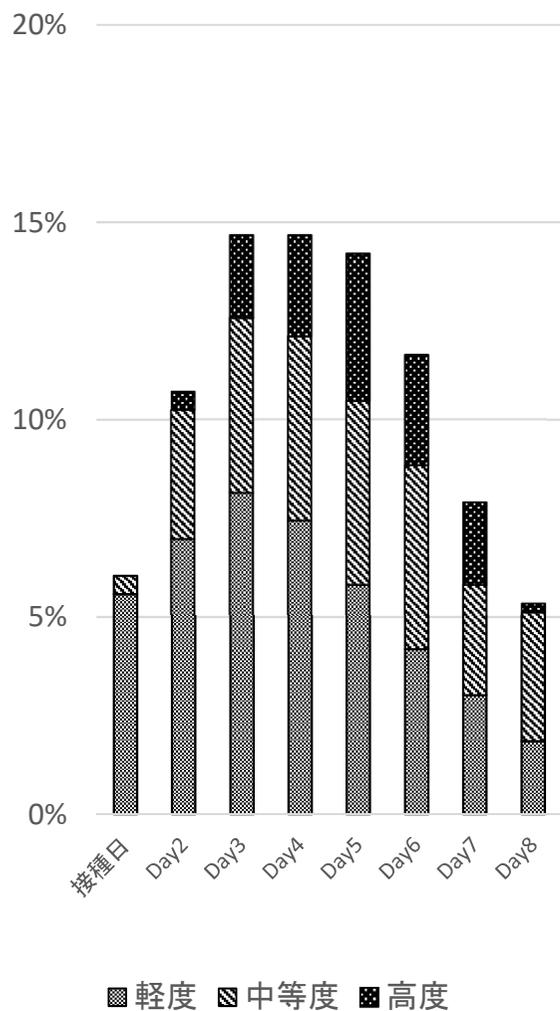


接種部位反応 ①

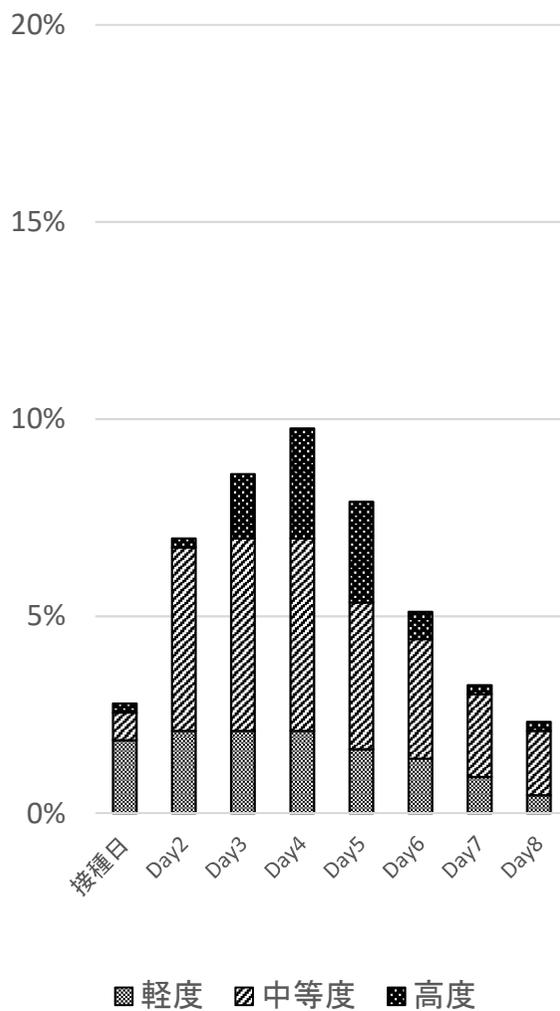
バキスゼブリア筋注

1回目接種後 n=430

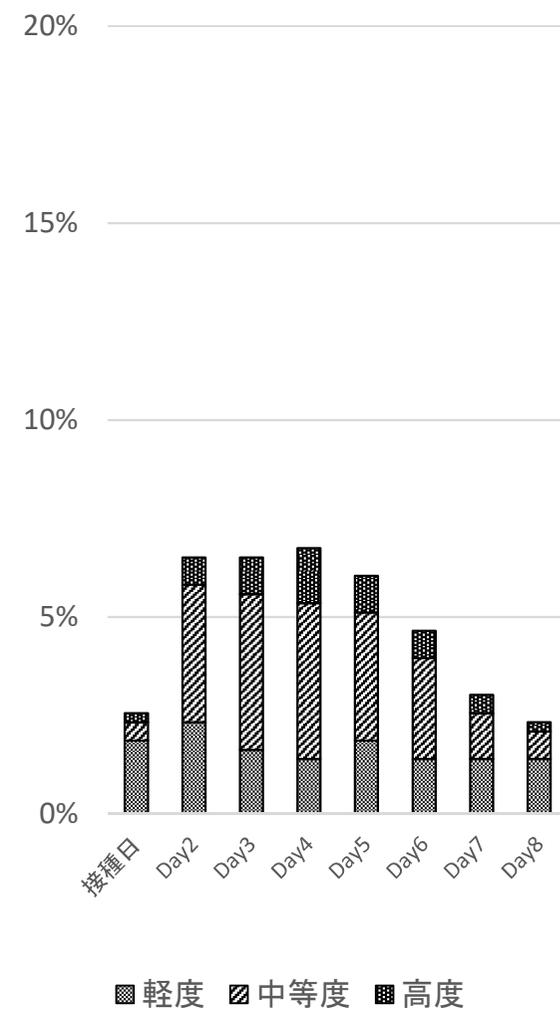
発赤



腫脹



硬結

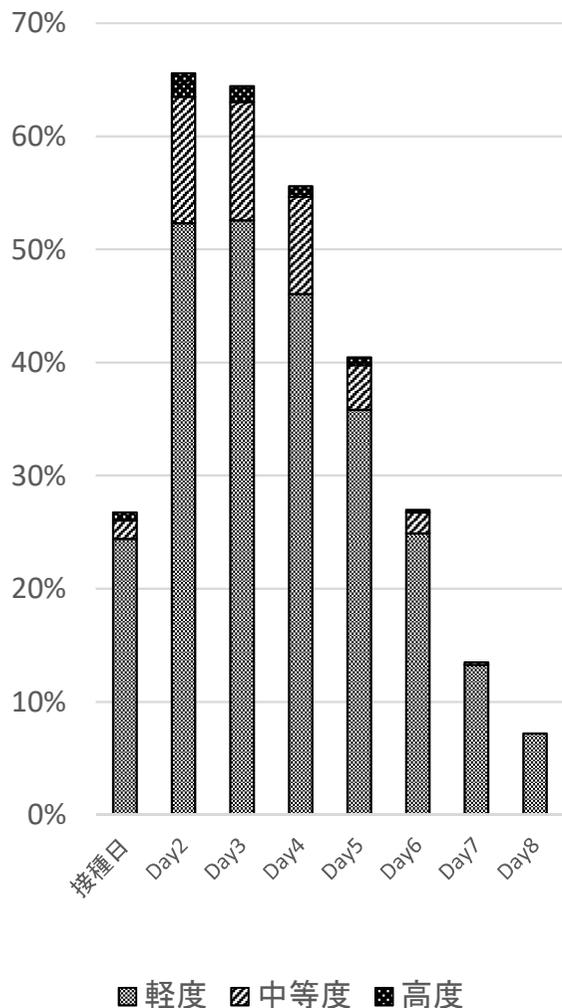


接種部位反応 ②

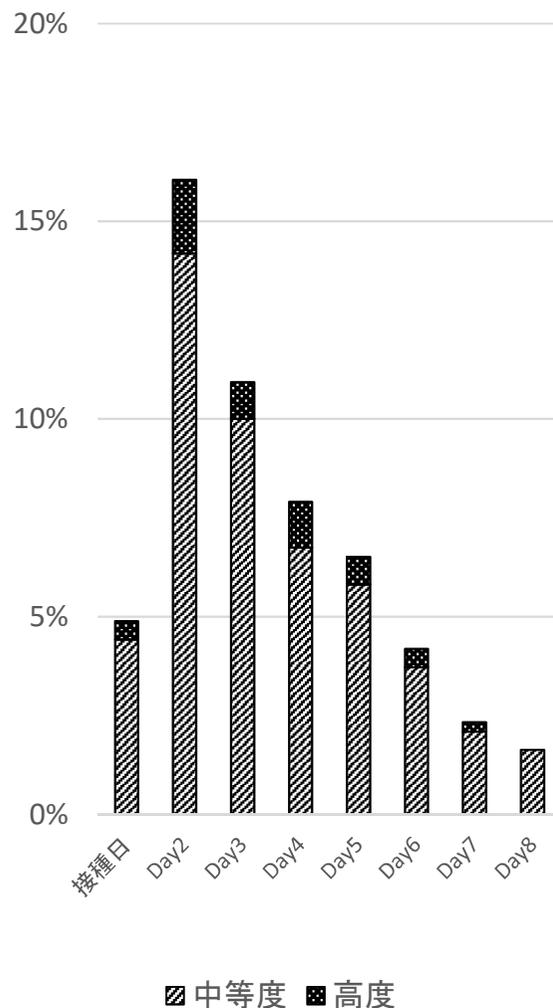
バキスゼブリア筋注

1回目接種後 n=430

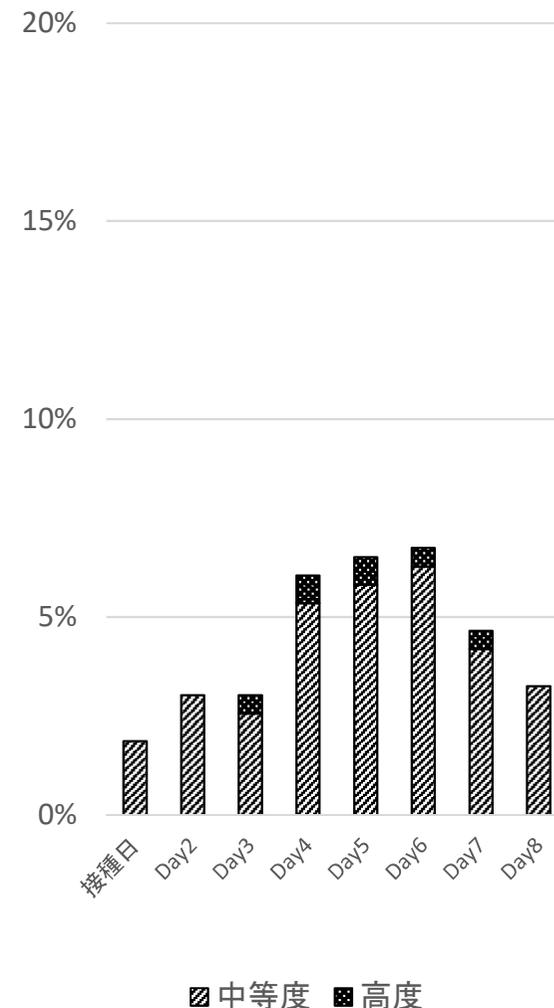
疼痛



熱感



かゆみ



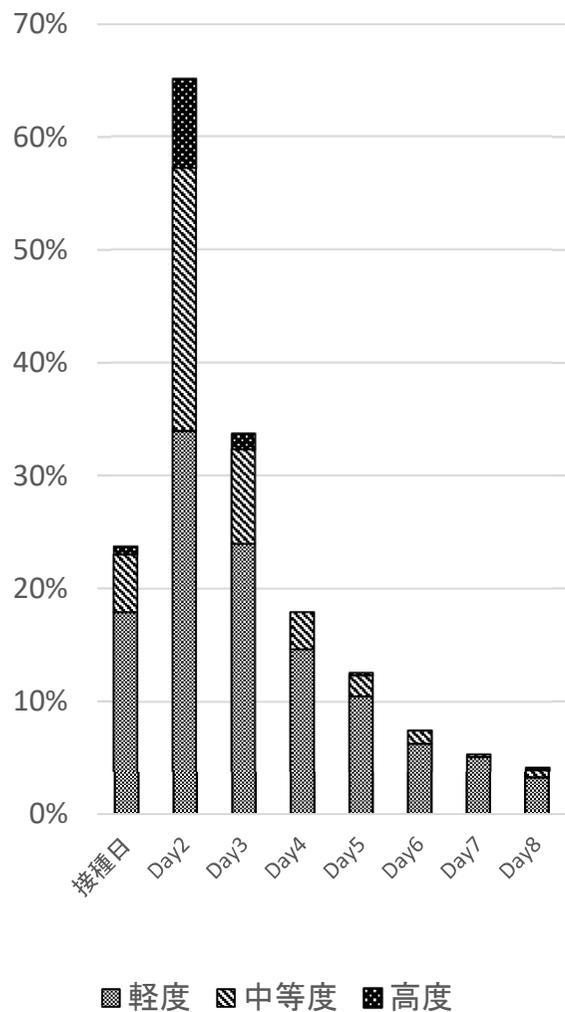
全身反応

バキスゼブリア筋注

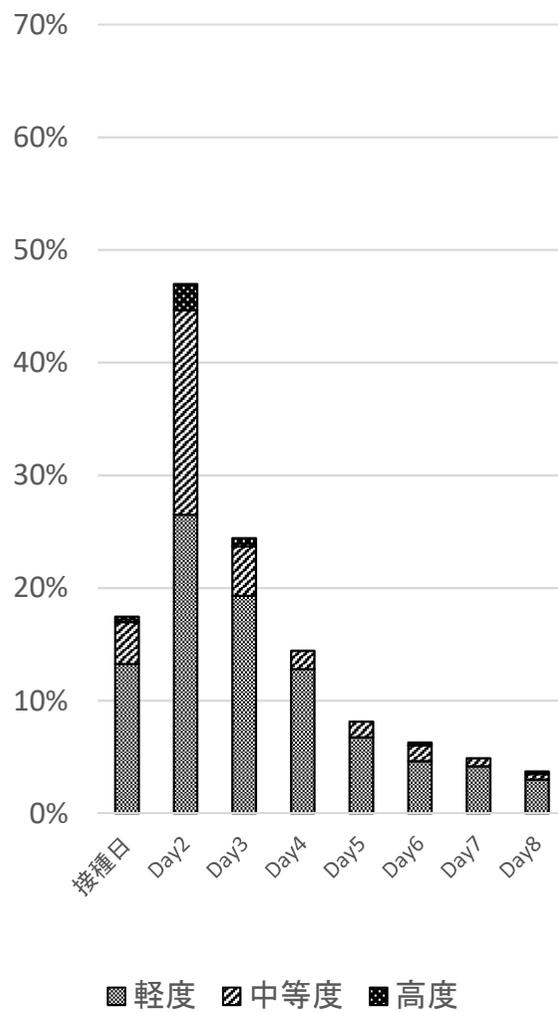
1回目接種後

n=430

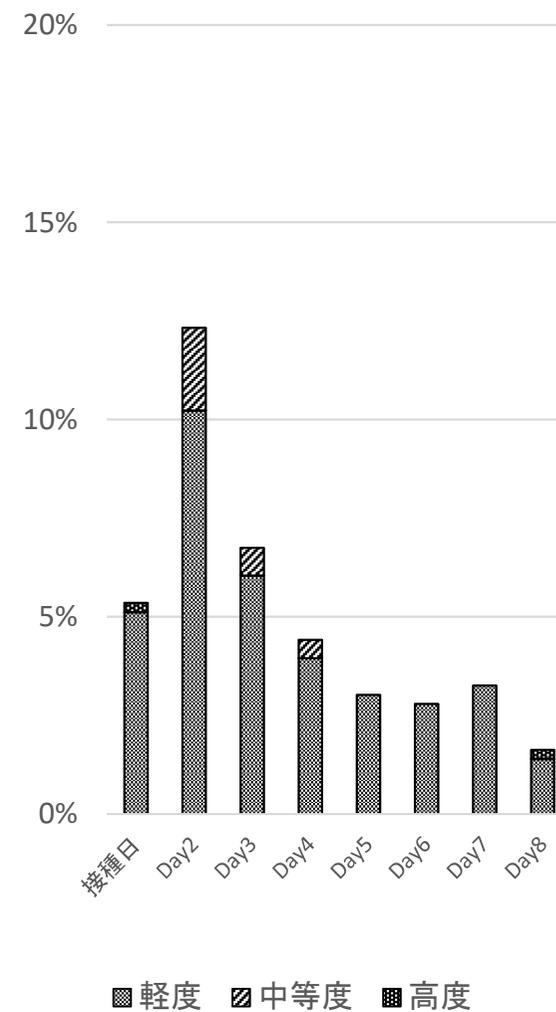
倦怠感



頭痛



鼻水

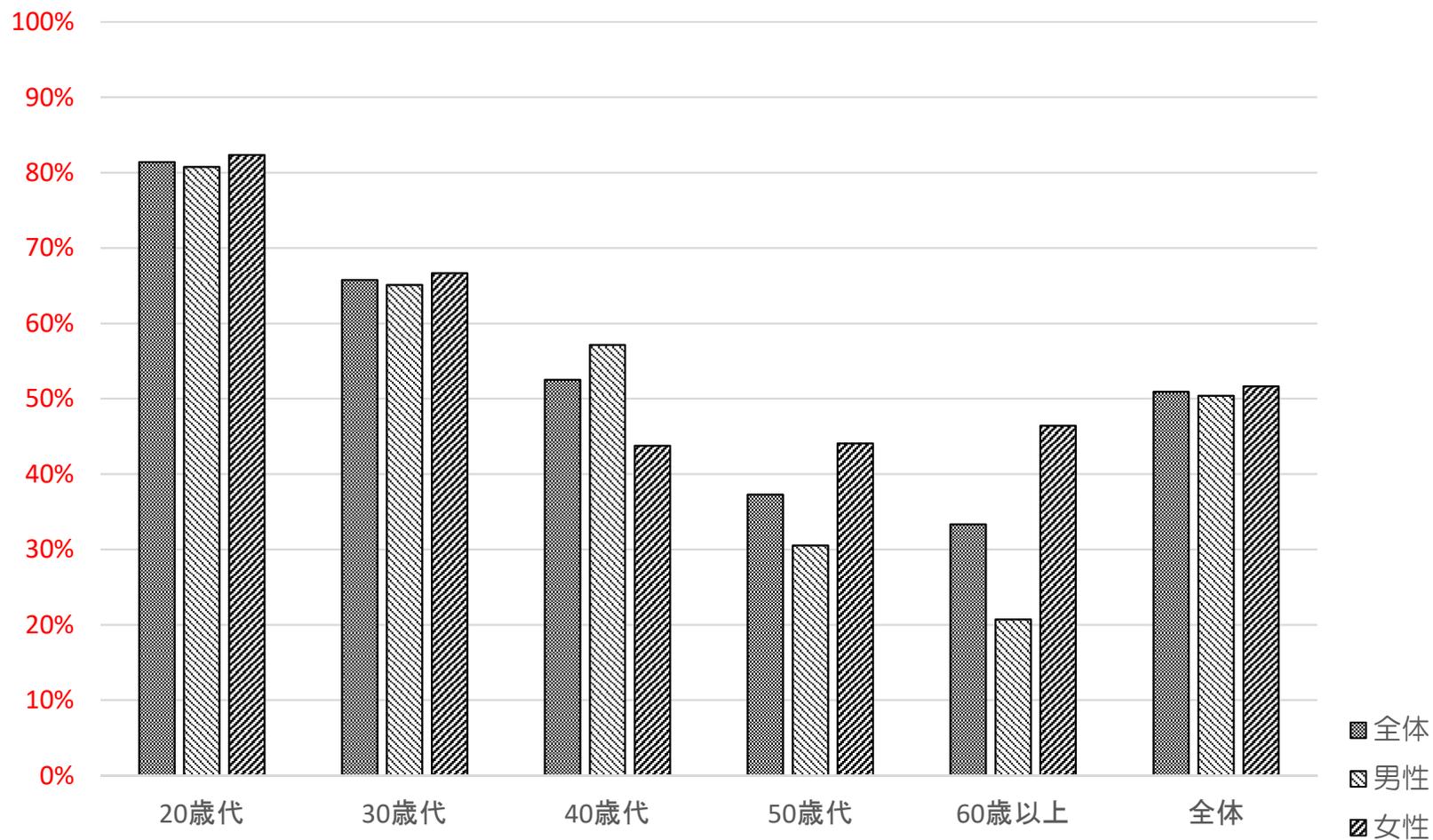


発熱 (37.5°C以上)

バキスゼブリア筋注

1回目接種後

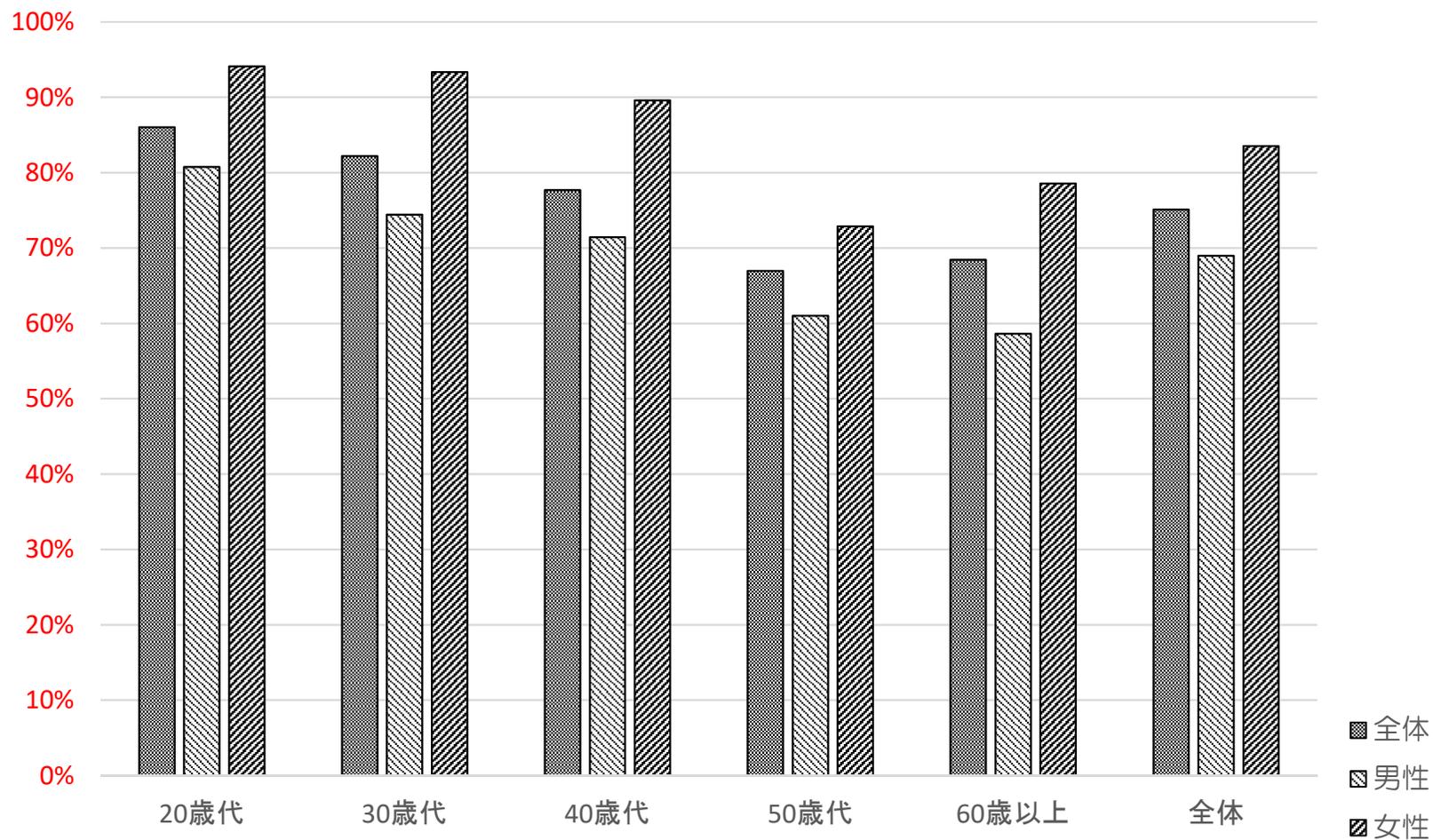
n=430



接種部位疼痛

バキスゼブリア筋注

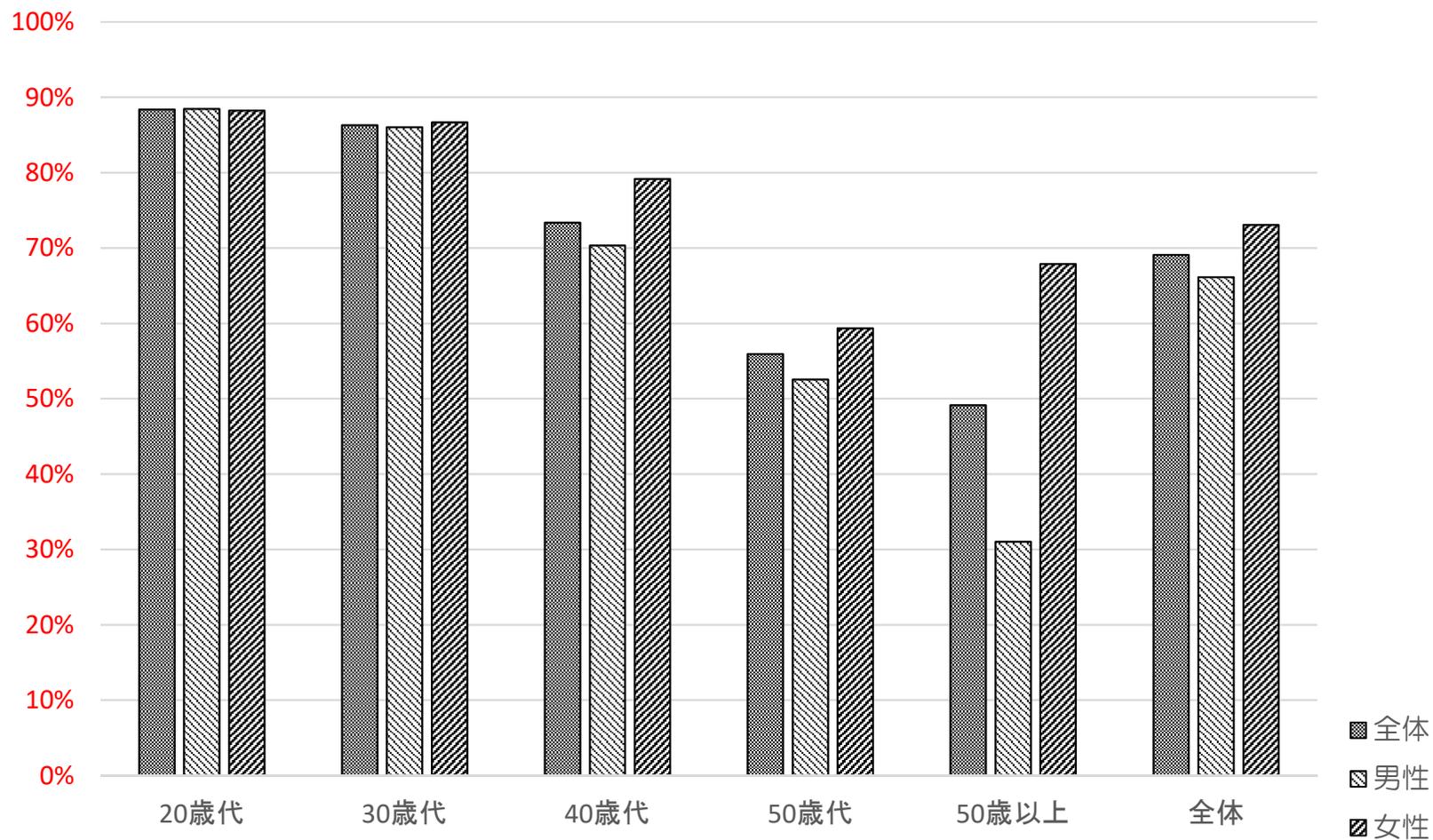
1回目接種後 n=430



全身倦怠感

バキスゼブリア筋注

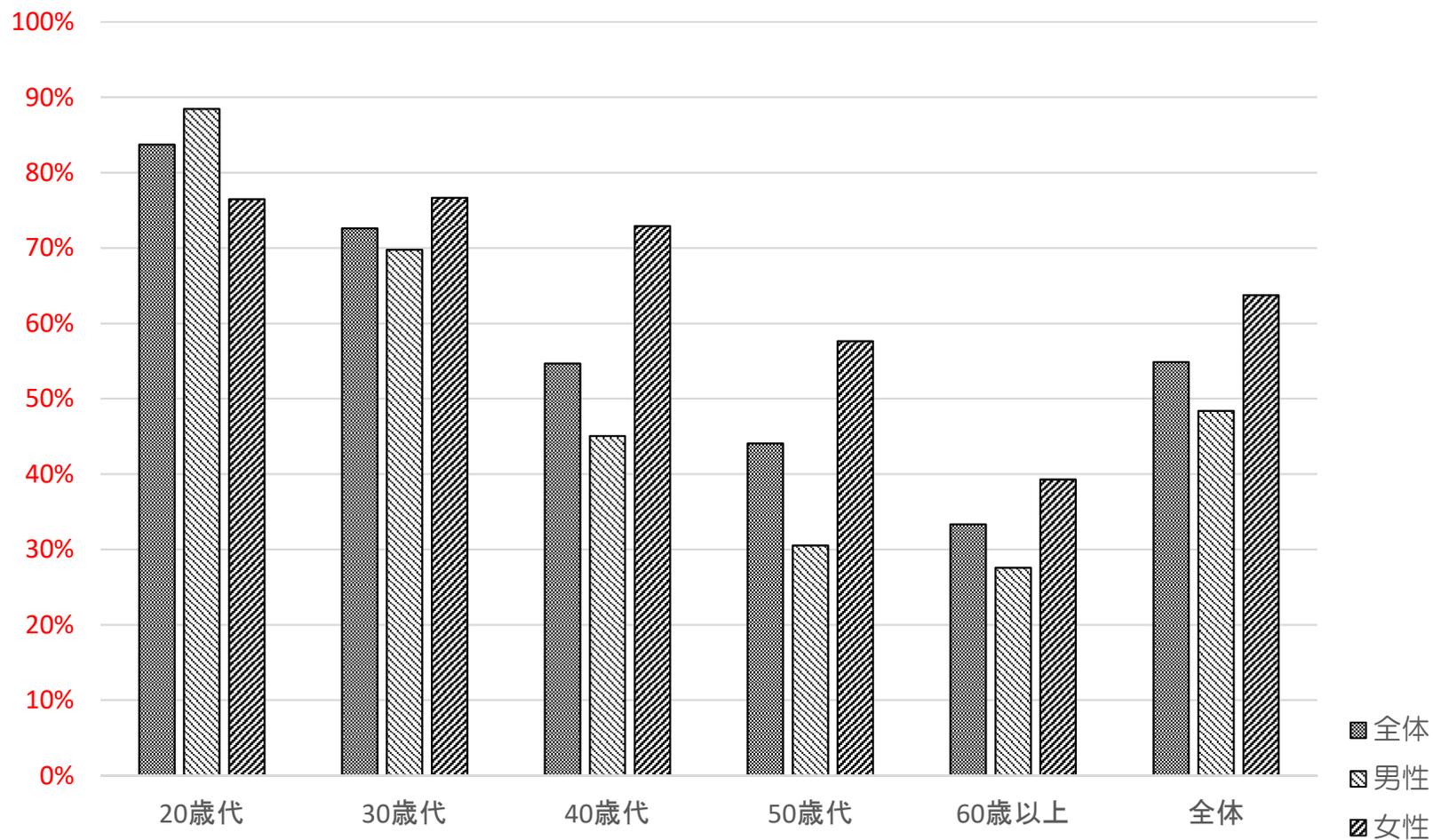
1回目接種後 n=430



頭痛

バキスゼブリア筋注

1回目接種後 n=430



9日目以降の健康観察日誌記録

		1回目接種後		
日誌が回収できた人数		65人		
		Day9	Day10	Day10 以降
局所反応	発熱	0.00%	0.00%	1.54%
	発赤	3.08%	0.00%	1.54%
	腫脹	0.00%	0.00%	0.00%
	硬結	0.00%	0.00%	0.00%
	疼痛	4.62%	4.62%	1.54%
	熱感	0.00%	0.00%	0.00%
全身反応	かゆみ	0.00%	0.00%	0.00%
	頭痛	1.54%	1.54%	0.00%
	倦怠感	3.08%	3.08%	1.54%
	鼻水	1.54%	0.00%	0.00%

バキスゼブリア筋注接種1週後（Day8）までに 発現したAEを従属変数として、性別、年齢を共変量としたときの調整オッズ比

従属変数	1回目接種後 n=430	
	女/男	年齢
発熱	1.202 (0.801 - 1.806)	0.943 (0.926 - 0.960)
疼痛	2.520 (1.549 - 4.101)	0.967 (0.948 - 0.987)
倦怠感	1.673 (1.069 - 2.619)	0.939 (0.921 - 0.959)
頭痛	2.329 (1.524 - 3.560)	0.940 (0.922 - 0.958)
発赤	1.801 (1.119 - 2.897)	1.017 (0.997 - 1.038)
腫脹	1.830 (1.028 - 3.260)	1.003 (0.979 - 1.027)
硬結	1.553 (0.829 - 2.910)	1.003 (0.977 - 1.030)
熱感	2.598 (1.600 - 4.217)	0.972 (0.953 - 0.992)
かゆみ	2.531 (1.341 - 4.776)	1.008 (0.983 - 1.035)
鼻水	1.889 (1.155 - 3.089)	0.970 (0.950 - 0.991)

多重ロジスティック回帰分析（強制投入法） SPSS ver.28
カッコ内は95%信頼区間

歳代			計
	男	女	
20歳代	26	17	43
30歳代	43	30	73
40歳代	91	48	139
50歳代	59	59	118
60歳代	25	22	47
70歳代	3	5	8
計	248	182	430

【参考】

多重ロジスティック回帰分析においては調整オッズ比を自然対数化した値を β （例えば β_0 は固定値、 β_1 は性別、 β_2 は年齢）、共変量の変化量を x （性別 x_1 は女性1、男性0、年齢 x_2 は1歳単位）とした時に、 $p=1/(1+\exp(-(\beta_0+\beta_1x_1+\beta_2x_2)))$ が従属変数の予測確率になりますので、調整オッズ比は従属変数の変化倍率ではありません。



バキスゼブリア筋注

副反応疑い報告等一覧 PMDA報告症例

2021/10/18現在

報告番号	副反応疑い/SAE症例番号	報告回数	疾患・症状名	年齢・性別	ワクチン 接種日(1回目)	ワクチン 接種日(2回目)	症候発現日	転帰	転帰日
------	---------------	------	--------	-------	------------------	------------------	-------	----	-----

PMDA報告症例なし

副反応疑い報告等一覧 SAE (因果関係問わず)

報告番号	副反応疑い/SAE症例番号	報告回数	疾患・症状名	年齢・性別	ワクチン 接種日(1回目)	ワクチン 接種日(2回目)	症候発現日	転帰	転帰日
SAE1	SAE1	第1報	右脳内出血	50歳代男性	2021/9/7	-	2021/9/19	未回復	2021/9/25



バキスゼブリア筋注 1回目接種後 n=430

※0.1%未満は頻度を省略

1回目接種後	5%以上	1%以上	0.1%以上	0.01%以上*	0.01%未満*
血液およびリンパ系障害			リンパ節症(0.93%),貧血(0.23%)		
心臓障害		動悸(1.16%)	頻脈(0.47%),不整脈(0.23%)		
耳および迷路障害			耳不快感(0.47%),耳痛(0.23%)		
眼障害			霧視(0.47%),眼精疲労(0.23%),眼痛(0.23%),眼瞼腫脹(0.23%),眼そう痒症(0.23%)		
胃腸障害	悪心(5.81%)	下痢(3.72%),腹痛(1.40%)	上腹部痛(0.47%),歯痛(0.47%),嘔吐(0.47%),軟便(0.47%),腹部膨満(0.23%),下腹部痛(0.23%),消化不良(0.23%),口腔内出血(0.23%),口内炎(0.23%),口のかさつき(0.23%)		
一般・全身障害および投与部位の状態	ワクチン接種部位疼痛(75.12%),倦怠感(69.07%),発熱(50.93%),ワクチン接種部位紅斑(20.47%),ワクチン接種部位熱感(20.70%),ワクチン接種部位腫脹(12.56%),ワクチン接種部位そう痒感(10.70%),ワクチン接種部位硬結(10.23%),悪寒(8.84%),	疼痛(1.85%),熱感(1.59%),ワクチン接種部位内出血(1.59%)	無力症(0.93%),倦怠感(0.93%),胸痛(0.70%),異常感(0.70%),疲労(0.47%),口渇(0.47%),顔面痛(0.23%),浮腫(0.23%),末梢性浮腫(0.23%),末梢腫脹(0.23%),限局性浮腫(0.23%),口渇感減少(0.23%),ワクチン接種部位不快感(0.23%)		
感染症および寄生虫臨床検査			鼻ヘルペス(0.23%) 血圧上昇(0.23%),心拍数増加(0.23%)		
代謝および栄養障害		食欲減退(1.86%)			
筋骨格系および結合組織障害	関節痛(10.00%),筋肉痛(6.74%)	背部痛(2.79%),四肢痛(1.40%),四肢不快感(1.40%),筋骨格硬直(1.16%)	筋痙攣(0.70%),頸部痛(0.70%),筋骨格系胸痛(0.70%),運動機能障害(0.47%),筋骨格不快感(0.23%),筋浮腫(0.23%)		
神経系障害	頭痛(54.88%)	浮動性めまい(3.26%),感覚鈍麻(2.79%),傾眠(1.16%)	体位性めまい(0.70%),注意力障害(0.47%),味覚障害(0.47%),過眠症(0.23%),片頭痛(0.23%),錯感覚(0.23%),坐骨神経痛(0.23%),肋間神経痛(0.23%)		
精神障害			不眠症(0.70%),多幸気分(0.23%),易刺激性(0.23%),神経過敏(0.23%)		
腎および尿路障害			着色尿(0.23%),尿異常(0.23%)		
生殖系および乳房障害			過少月経(0.23%),精巣痛(0.23%),性器分泌物(0.23%),性器出血(0.23%)		
呼吸器・胸郭および縦隔障害	鼻漏(19.07%)	呼吸困難(1.16%)	口腔咽頭痛(0.93%),咳嗽(0.47%),鼻閉(0.47%),くしゃみ(0.47%),喘息(0.23%),咽喉乾燥(0.23%),喀痰増加(0.23%),あくび(0.23%)		
皮膚および皮下組織障害		そう痒症(1.16%)	多汗症(0.93%),冷汗(0.47%),湿疹(0.47%),蕁麻疹(0.47%),アトピー性皮膚炎(0.23%),発疹(0.23%)		
血管障害		ほてり(1.16%)	末梢冷感(0.23%)		
その他	病休(23.02%)				

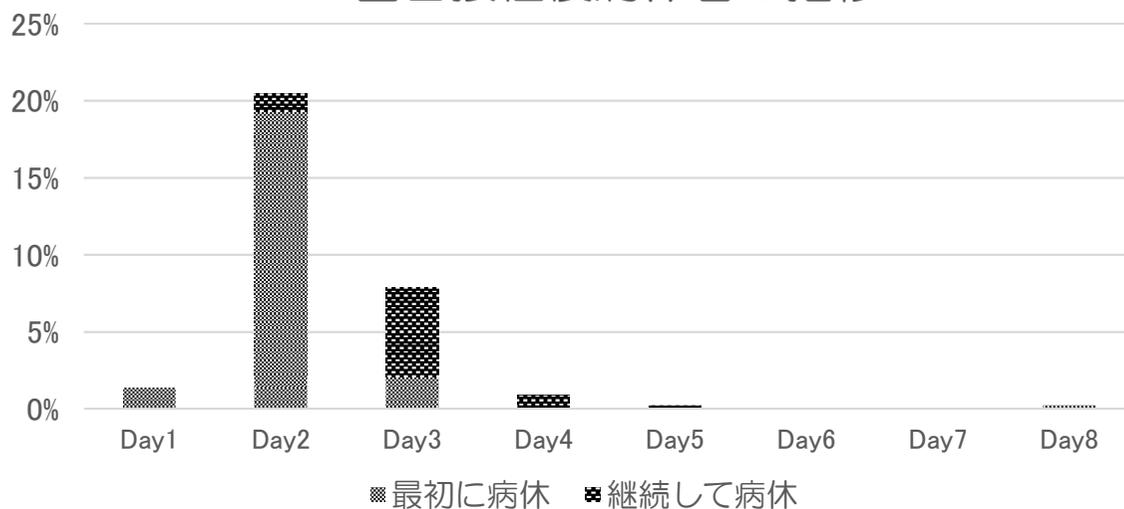
AEに対するの使用薬剤 (Day8まで)

薬剤名	1回目接種後		
日誌が回収できた人数	430人		
アセトアミノフェン	11人	2.56%	うちアセトアミノフェンとの重複 1人
ロキソプロフェン	11人	2.56%	1人
イブプロフェン	1人	0.23%	0人
ジクロフェナック	1人	0.23%	0人
アスピリン*	5人	1.16%	2人

解熱鎮痛薬を飲んでいた人
1回目 25人 (5.81%)
うち2剤以上 4人

*パファリンはアスピリンとしてカウントしています

1回目接種後病休者の推移



1回目接種後病休日数と人数

病休日数	人数	割合
1	70	16.28%
2	24	5.58%
3	4	0.93%
4	1	0.23%
5	0	0.00%
6	0	0.00%
7	0	0.00%

23.02%

バキスゼブリア筋注 まとめ

2021/10/18現在

- 5月21日に特例承認となり、8月3日に臨時接種の対象となった新型コロナワクチン「バキスゼブリア筋注」を、8月21日からコホート調査対象者に接種開始した。
- 10月18日15時現在、536人が1回目接種し、コホート調査に登録された。
- 被接種者は20歳代が11.2%、30歳代が17.9%、40歳代が30.2%、50歳代が28.2%、60歳代が9.9%、70歳代が2.1%、80歳以上が0.6%、男性59.1%、女性40.9%、医師0.2%、看護師0.9%、薬剤師0.4%、介護系職員1.1%、事務22.4%、その他の職種75.0%であった。
- 1回目接種後1週間（Day8）までの日誌が回収できた430人では、発熱が50.9%にみられ、局所反応は疼痛が75.1%みられた。局所発赤は接種後2日後（Day3）をピークに14.7%にみられたが、接種後1週間（Day8）でも5%程度は残存していた。発熱、倦怠感、頭痛等は若い人に頻度が高かった。また、女性にAEの頻度が高かった。
- 1回目接種後、接種翌日を中心として23.0%の被接種者が病休を取得していた。病休日数は95.0%が2日以内であった。
- コホート調査に登録された方において、SAE報告が1例発生しているが、現時点では、PMDAに報告が必要な副反応疑いは発生していない。

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>南東アジア</u> 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>東南アジア</u> 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 -(DC02) 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 -(DC01) 及び主要解析 -(DC02) 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 -(DC01) と主要解析 -(DC02) 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ある場合には、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有する注射剤
[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り。)であるものに限り。

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、[]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、[]℃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（[]）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（[]及び[]）、[]、マイコバクテリア、マイコプラズマ、RCA及び[]等が否定されており、WVSの調製時の製造工程（[]）において、[]、マイコバクテリア、マイコプラズマ、RCA及び[]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、XXXXXXXXXX溶解及びXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、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°Cで保存される。重要工程は、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX溶解及びXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX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 (XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、HEK293細胞)、*in vivo* 外来性ウイルス試験 (XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX)、XXXXXXXXXXウイルス否定試験 (XXXXXXXXXXウイルス、XXXXXXXXXXウイルス、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXウイルス、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXウイルス、XXXXXXXXXXウイルス)、XXXXXXXXXXウイルス否定試験 (XXXXXXXXXXウイルス、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX)及びXXXXXXXXXX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XXXXXXXXXX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XXXXXXXXXX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、ウシバルボウイルス、ブルータングウイルス、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、ウイルスクアッ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) 及びプロモプチルゴム栓、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($5\times 10^{10}\text{vp}$)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られる。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)}) + 休薬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 (2~5×10¹⁰ 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 5×10¹⁰ vp 又はそれと同等用量を標準用量 (SD) として、2×10¹⁰ vp、2.2×10¹⁰ vp 又は 2.5×10¹⁰ 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 5×10¹⁰ 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日のシュー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 (%)								
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 (%)								
	(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
齲歯	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 (%)								
	(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 (SDL D 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、SDL D 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)	SDSD	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)	SDLD	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)	SDSD	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)	SDSD	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)	SDSD	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)	SDSD	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)	SDSD 又は LDSD	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)	SDSD 又は LDSD	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)	SDSD	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 SDSD 接種集団のうち、2a 群の 8 例と 2b 群の 15 例は LDSD 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) ^{c)} , 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) ^{c)} , 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) ^{c)} , 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) ^{c)} , 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) ^{c)} , 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) ^{c)} , 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) ^{c)} , 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): 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)。各年齢層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 $3.5 \sim 6.5 \times 10^{10}$ 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 $3.5 \sim 6.5 \times 10^{10}$ 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 $3.5 \sim 6.5 \times 10^{10}$ 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 $3.5 \sim 6.5 \times 10^{10}$ 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 $3.5 \sim 6.5 \times 10^{10}$ 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 $3.5 \sim 6.5 \times 10^{10}$ 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、LDSD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 SDL	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 SDL	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+LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団	SDSD LSDSD	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+LSDSD 免疫原性解析対象集団	SDSD LSDSD	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)

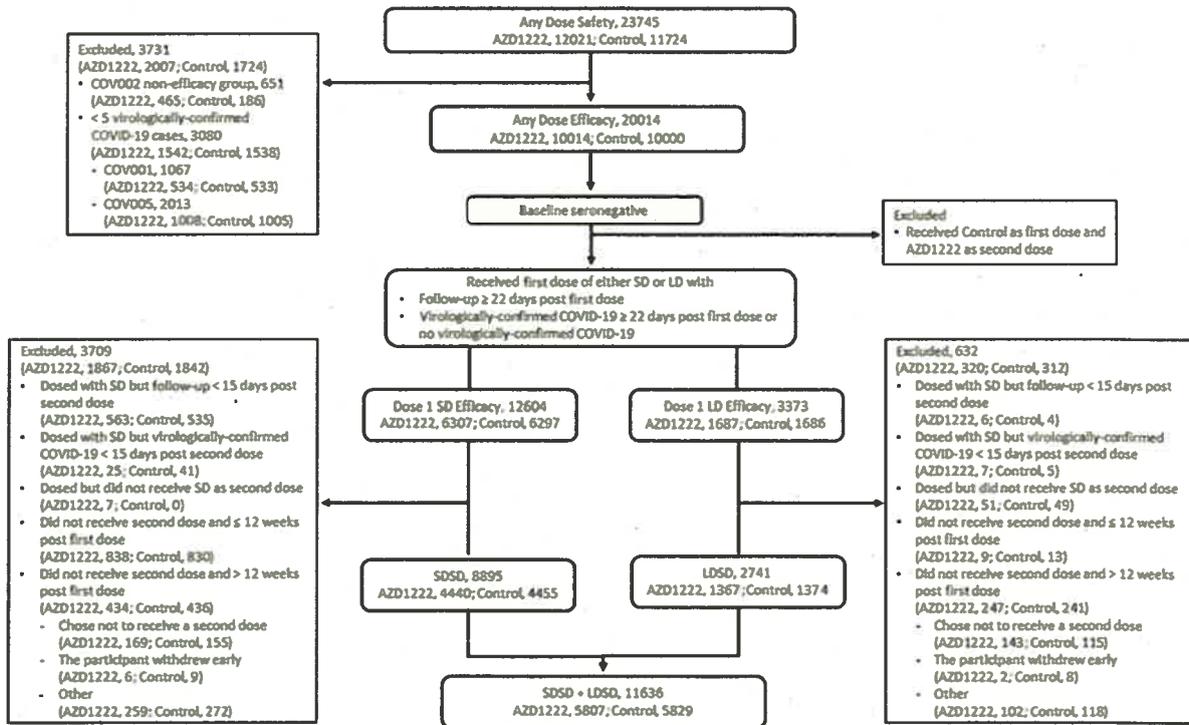


図 1 併合解析の中間解析 (DCO1) における有効性解析集団に含まれる被験者の内訳

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、LSDSD: LSDSD 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 1 版 (2020 年 12 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℃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 \pm 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 \pm 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+LSDS 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)

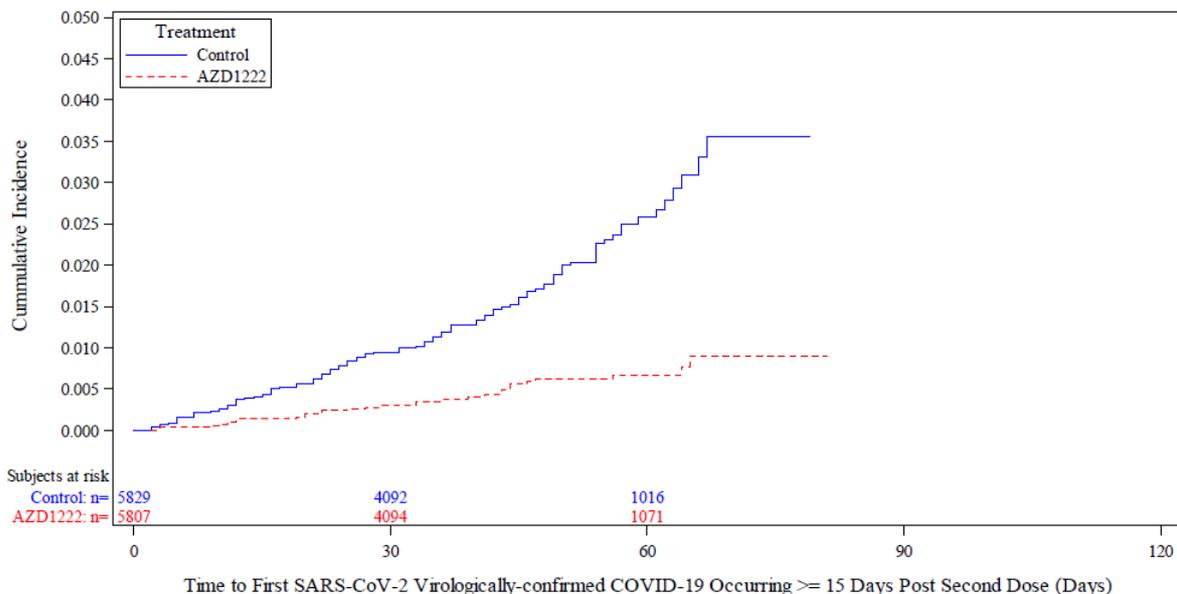


図 2 中間解析 (DCO1) 時の COVID-19 イベント累積発現率 (SDSD+LSDS 血清反応陰性有効性解析対象集団)

また、主要な解析対象とされた SDSD+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 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+LSDS 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

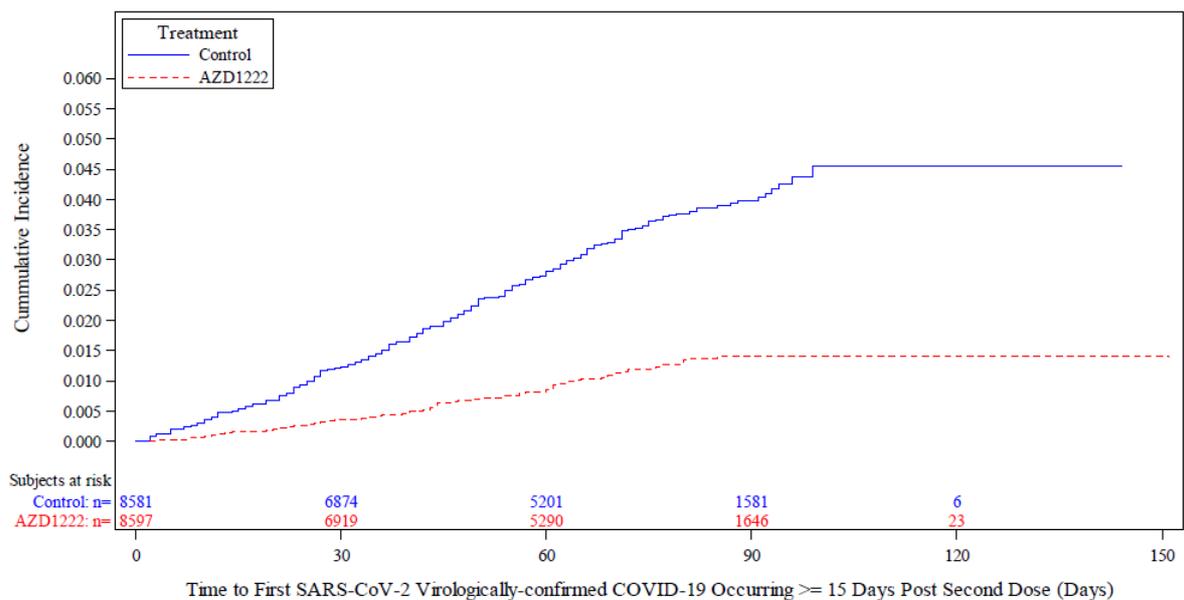


図3 主要解析 (DCO2) 時の COVID-19 イベント累積発現率 (SDSD+LSDS 血清反応陰性有効性解析対象集団)

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	・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	・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		
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	・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	・検査で確定された COVID-19 の既往 (5d、9、10 及び 11 群 を除く)	・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)	・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	・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 COV 002 試験と 同一	・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 COV 001 試験と 同一	・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 が、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ったが、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+LDSO 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・用量別を実施する。
- 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られる。

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いるにもかかわらず、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（DC01）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、適切であると考えられる。

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考えられる。

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考えられる。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考えられる。

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+LSDSD 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 30kg/m²、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+LSDSD 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+LSDSD 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+LDSD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LDSD）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+LDSD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+LDSD		SDSD	LDSD
		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)

接種間隔		SDSD+LSDSD		SDSD	LSDSD
		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イ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 日のシュードウイルス中和抗体価の 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 日のシュードウイルス中和抗体価の 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イ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) 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可否を検討する等、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、添付文書及び資材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作用 (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
	疼痛	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
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、胸部および縦隔障害	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、追加の注意喚起の要否を検討する等、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）に基づくと、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+LSD		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	2
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られる。

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

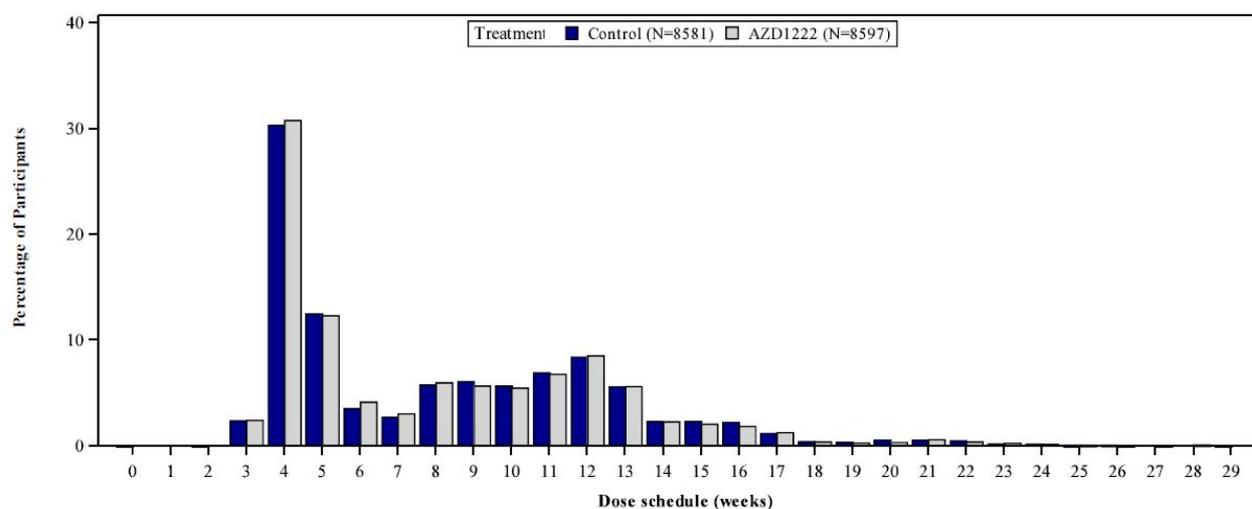
回目接種の標準的な接種間隔を4週間と設定したいと考えていた。そのため、COV002試験の一部の群やCOV005試験等については、接種間隔を「4週」と設定した。

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+LSDSD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+LSDSD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+LSDSD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。



Number of Subjects

Control: n= 1 0 1 201 2599 1069 302 230 491 519 484 591 718 478 196 195 186 100 32 27 44 45 38 14 12 3 4 0 0 1

AZD1222: n= 0 0 0 206 2644 1055 354 259 511 484 466 580 730 480 194 175 157 106 30 21 26 49 30 20 9 3 2 1 5 0

Percentage

Control: 0.01 0 0.01 2.34 30.29 12.46 3.52 2.68 5.72 6.05 5.64 6.89 8.37 5.57 2.28 2.27 2.17 1.17 0.37 0.31 0.51 0.52 0.44 0.16 0.14 0.03 0.05 0 0 0.01

AZD1222: 0 0 0 2.40 30.75 12.27 4.12 3.01 5.94 5.63 5.42 6.75 8.49 5.58 2.26 2.04 1.83 1.23 0.35 0.24 0.30 0.57 0.35 0.23 0.10 0.03 0.02 0.01 0.06 0

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+LSDSD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。

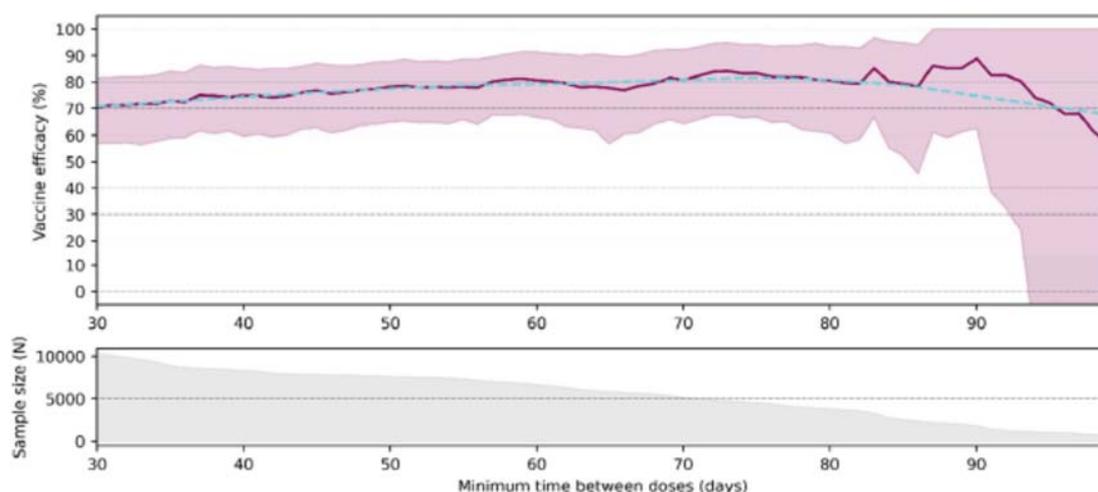


図 5 各接種間隔における VE (中央値) の探索的解析 (SDSD+LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団、DCO1)
実線：VE の中央値の個々の値、破線：平滑化した中央値の線、網掛け領域：経験的 95% CI

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。