



塩野義製薬株式会社

COVID-19 ワクチン 「S-268019」 に関する説明会

2022 年 3 月 4 日

登壇

京川：本日は皆様お忙しい中ご参加をいただきまして、誠にありがとうございます。ただ今より、新型コロナウイルス感染ワクチン「S-268019」の国内第 2/3 相追加免疫比較試験に関する説明会を開催させていただきます。

私は、本日の司会を進行させていただきます、塩野義製薬の京川でございます。よろしくお願いいたします。

それでは早速ですが、本日の登壇者をご紹介します。

まず、今回の S-268019 の開発におきまして、国内第 2/3 相追加免疫比較試験の試験責任医師をしていただいております、東京品川病院、副院長兼治験開発・研究センター長の新海正晴先生でございます。

続きまして、塩野義製薬株式会社、代表取締役社長、手代木功でございます。

手代木：よろしくお願いいたします。

京川：続きまして、上席執行役員、医薬開発本部長の岩崎利信です。

岩崎：よろしくお願いいたします。

京川：最後に、プロジェクトマネジメント部長の出口昌志です。

出口：よろしくお願いいたします。

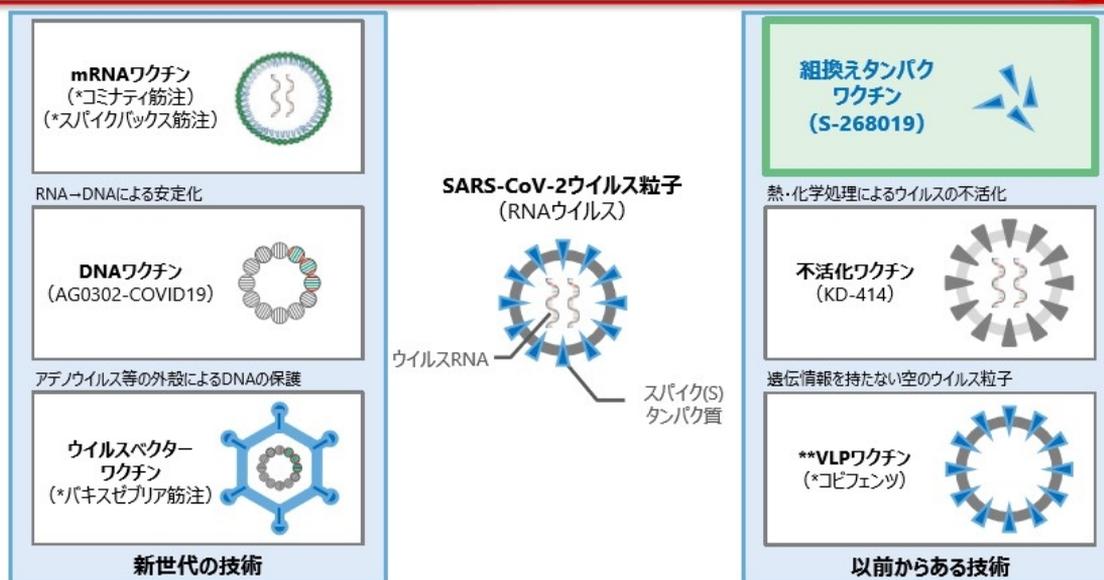
京川：本日のスケジュールといたしましては、S-268019 の開発の状況につきまして、弊社の出口からまずご説明をさせていただきました後に、新海先生より、S-268019 試験の速報結果につきましてご説明をさせていただきたいと思っております。その後、手代木より一言ご挨拶をさせていただきました後に、質疑応答の時間を取らせていただきたいと思います。終了は 17 時 30 分を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

それでは早速ですが、始めさせていただきます。まず、出口よりご説明をさせていただきます。よろしくお願いいたします。

出口：プロジェクトマネジメント部の出口でございます。私からまずは説明を開始させていただきます。よろしくお願いいたします。

本日の内容につきましては、私から、まず前段として、弊社の SARS-CoV-2 ワクチン、S-268019 の概要と臨床試験の全体像につきまして説明をさせていただいた後、今回、中間報告が出ました Phase 2/3 追加免疫比較試験の詳細につきまして、治験責任医師の東京品川病院、新海先生よりご説明をいただきたいと考えております。

ワクチン抗原製造技術の種類

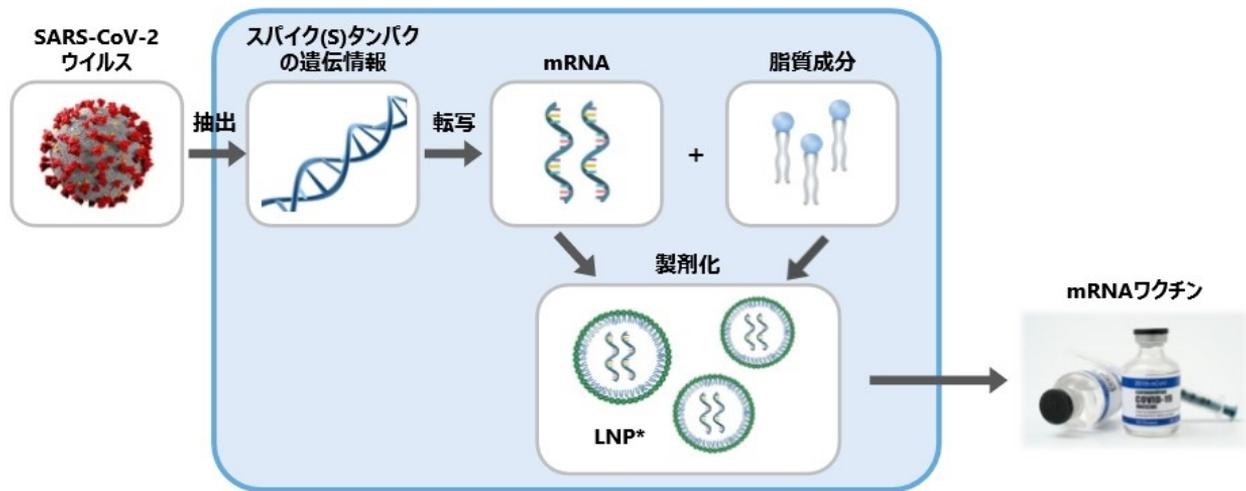


それでは、まず私のパートから始めます。

スライドは、SARS-CoV-2 のワクチンの分類図を示しておりますが、ワクチンというのは、どのような技術に基づいているかによって、様々な製剤、形態に分類することができます。

SARS-CoV-2 のワクチンにおきましては、抗原として何を使うかというところは、ウイルスが細胞に取り付くフックであるスパイクタンパク質を抗原にするというところでは、概ね共通ではありますが、そのベースとなる技術によって、どのような形でその抗原を体内に提示をするかというやり方が変わってまいります。

mRNAワクチンの製造プロセス

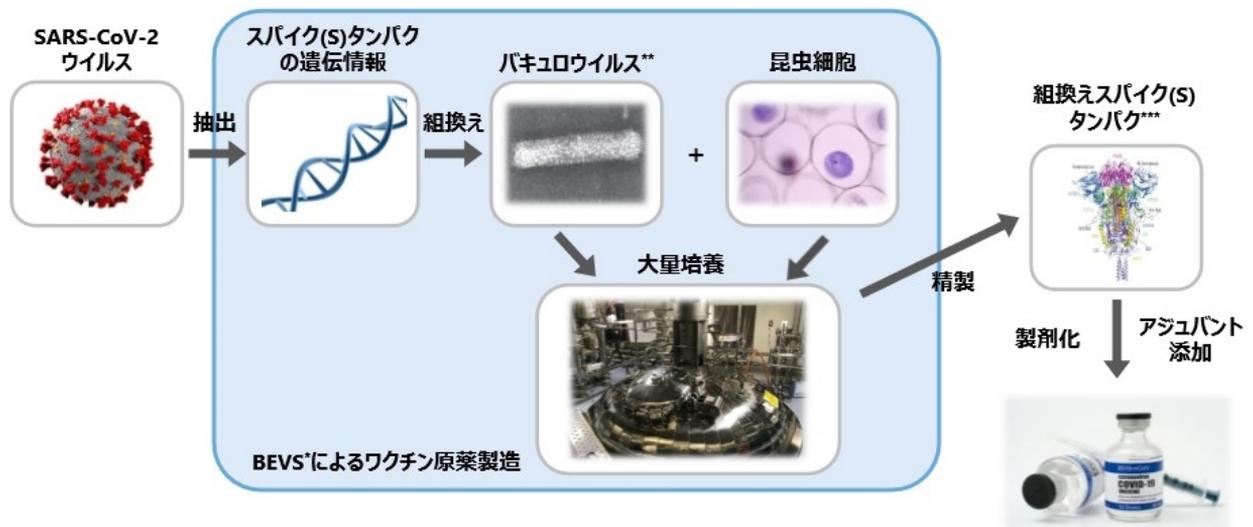


mRNAは体内で分解されやすいため、脂質ナノ粒子（LNP）で包んでカプセル化する

例えば、一番左上にありますコミナティ筋注を含む mRNA ワクチンで申しますと、スライドの様な図式になります。

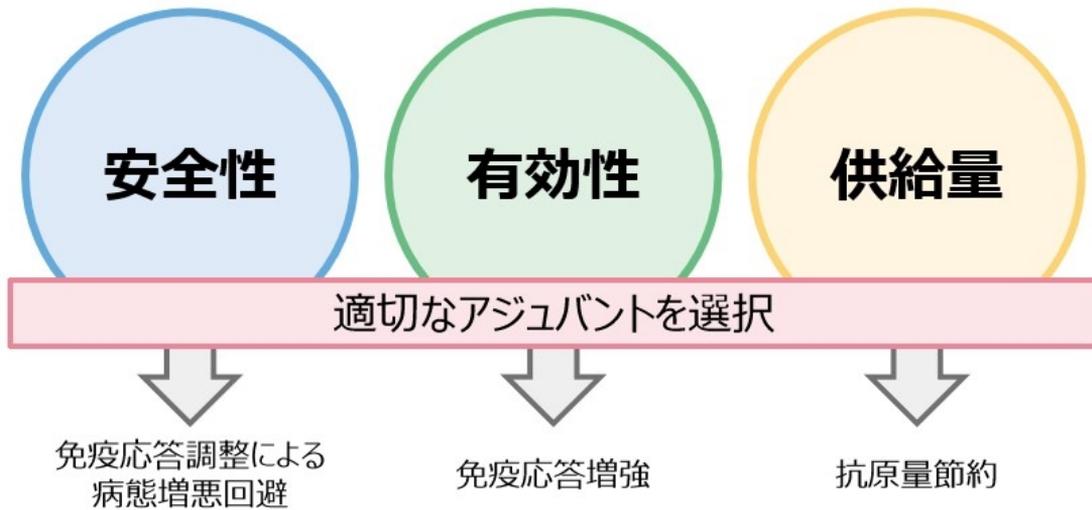
スパイクタンパク質の遺伝情報を載せた mRNA を作る。それを体内での分解を防ぐために、脂質ナノ粒子という、いわばカプセルで包み込んで、それを人に投与するという形です。それによって、体内において mRNA からスパイクタンパク質が作られ、それが人の免疫に対して提示をされていくという流れになります。

BEVS*を例にした組換えタンパクワクチンの製造プロセス



一方で、われわれの S-268019 は、BEVS という名前がついております組換えタンパクワクチンの製造技術、システムを用いまして、スパイクタンパク質の遺伝子情報をバキュロウイルスに組み換えし、それを昆虫細胞に感染させて大量培養、そこから組換えタンパク質を分離精製して、免疫を増強するアジュバントと組み合わせ、製剤化し、人に投与するという流れです。

この技術、組換えタンパクワクチンというものは、いわば従来からある方法でございます。言葉を変えるならば、安全性、有効性の観点で、この技術カテゴリーとして、様々な情報が既に蓄積されているワクチン技術カテゴリーということになります。



組換えタンパクワクチンを作るときの重要なポイントは、アジュバントをいかに適切に選択するかという意味で、三つ重要なポイントがございます。

その一つは安全性です。アジュバント自身の安全性、それはもちろんのことですけれども、抗原とアジュバントの組み合わせによっては、免疫を防御的ではなく、かえって疾患を悪化させる方向に進ませてしまうリスクがあります。ですので、病態増悪を回避するような組み合わせを選択することがまず重要です。

もちろんのことながら、有効性、すなわち免疫応答を十分に増強できること、その能力があることです。

そして最後に供給量です。SARS-CoV-2のワクチンにおきましては、感染を拡大の防止という観点から、広範囲で大規模にワクチン接種をすることが求められる。つまり、十分な量のワクチン供給が必要という状況です。その意味におきまして、アジュバントを添加することで、抗原量が減った状態においても十分な免疫誘導が得られるのであれば、その分、ワクチン供給量を増やすことができるようになります。

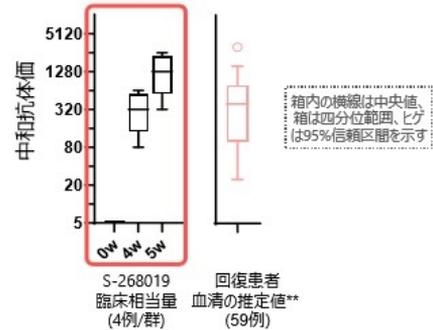
S-268019の概要



| | |
|-----------|---|
| 抗原製造技術 | BEVS* |
| 製品特性 | 全長スパイク(S)タンパク質+アジュバント |
| アジュバント | A-910823 |
| 予定される用法用量 | <ul style="list-style-type: none"> 初回免疫の場合、1回0.5mLを合計2回、通常、4週間の間隔で筋肉内に接種 追加免疫の場合、1回0.5mLを筋肉内に接種 |

これまでの非臨床での成績

- サル免疫原性試験
 - 2回接種（3週間隔）
 - ワクチン接種29日および36日後の中和抗体価を測定



S-268019は回復患者血清と同程度以上の中和抗体価の上昇を示した



* Baculovirus Expression Vector System
** 別試験での測定値からの推定

これらのポイントを踏まえた上で、S-268019の概要を説明いたします。

上のテーブルのところ、このS-268019はBEVSという、先ほど申しました組換えタンパクの合成技術を用いました全長スパイクタンパク質、これに弊社で創生いたしましたアジュバントA-910823を組み合わせて製剤化しております。初回免疫の場合には、1回0.5ミリリットルを合計2回、4週間隔で筋肉内接種。そして追加免疫の場合には、1回0.5ミリリットルの筋肉内接種を想定しております。

スライド下部に、これまでの非臨床での成績の代表例を示しております。カニクイザルにS-268019を2回投与して、その4週後、5週後の血液中の中和抗体価を測定いたしました。右のグラフの赤枠部分で示しておりますが、人において、感染した患者様の回復患者血清の中和抗体レベルとほぼ同じ、もしくはそれを上回るレベルの中和抗体価を示しております。

国産ワクチンの意義

- 国産ワクチンは、安全保障の観点からも極めて重要
 - 自国で必要なタイミングに迅速にワクチン確保が出来る体制の構築
 - 日本で発生するかもしれない変異株への対応

追加接種ワクチンを取り巻く環境

- 初回接種後、時間の経過とともに発症予防、重症化予防効果は低下するため、追加接種が急がれる
- 一方、多くの方が初回接種時に副反応を経験している中での追加接種への課題

有効性と安全性のバランスのとれた「追加接種も可能な国産ワクチン」として、新たなワクチンの選択肢ができることで、3回目以降の追加接種率を高め、社会全体として感染拡大防止・重症化抑制につなげる

このS-268019の位置付けにつきまして、まとめました。二つポイントがございます。

1つ目は、国産ワクチンとしての意義です。自国で必要なタイミングで必要な量のワクチンを確保する。また、日本において将来発生するかもしれない新たな変異株に迅速に対応するために、国内において研究の段階から開発、製造、供給まで一貫した国産ワクチンのバリューチェーンを持つということの意義は大きいです。

2つ目は追加接種ワクチンを取り巻く環境についてです。初回接種後に、時間の経過とともに発症予防や重症化の予防の効果が薄れていくということはよく知られております。ですので、追加接種が必要になると。一方、多くの方が初回免疫において副反応を経験された、そのような環境下の中で、いかに追加接種を加速化するかというのがもう一つの課題です。

S-268019は、スライド下部に書いてあるとおり、有効性と安全性のバランスのとれた「追加接種も可能な国産ワクチン」として、新たなワクチンの選択肢に加えていただくと。3回目以降の追加接種率を高めて、社会全体としての感染拡大の防止・重症化抑制につなげていきたいと考えております。

S-268019 : 実施中の臨床試験一覧



*1 jRCT2031210269、*2 jRCT2031210383、*3 jRCT2031210470、*4 NCT05212948、*5 jRCT2051210151、*6 jRCT2031210613

SHIONOGI Phase1/2試験については、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical Research and Development: AMED) の支援を受けております。

S-268019 の臨床試験の全体像です。

現在、6つの臨床試験を動かしております。それぞれの試験につきましては、あまり細かいことは申しませんが、簡潔にそれぞれの試験の位置付けを説明いたします。

S-268019 : 実施中の臨床試験の概要 1/2



| | Phase 1/2試験 | Phase 2/3相臨床試験 | 中和抗体価比較試験 | 発症予防試験 |
|-----------|---|---|--|---|
| 初回免疫/追加免疫 | 初回免疫 | 初回免疫 | 初回免疫 | 初回免疫 |
| 対象 | 20歳以上65歳未満の健康成人 | 20歳以上の成人および65歳以上の高齢者 (既感染者、既ワクチン接種者を含む) | 18歳以上の成人および高齢者 | 18歳以上の成人 |
| 治験デザイン | 無作為化、オプザーブラインド | 多施設共同、オープンラベル試験 | 無作為化、実薬対照、並行群間、オプザーブラインド、多施設共同 | プラセボ対照クロスオーバー |
| 主要評価項目 | 有害事象/副反応/重篤な有害事象/特定有害事象の発生頻度、バイタルサイン、臨床検査、心電図結果 | 評価期終了時点 (2回目接種28日後) の安全性 | 2回目接種から28日後のSARS-CoV-2中和抗体価 | SARS-CoV-2感染が確定したCOVID-19の発症率 |
| 目標症例数 | 3群60例 (S-268019 : 24例×2群、プラセボ : 12例) | 3,100例 (ワクチン未接種 : 2,000例以上、既感染者 : 30例以上、既ワクチン接種者 : 30例以上、高齢者100例) | 1,000例 (500例 : パキセプリア筋注、500例 : S-268019) | 54,915例 (S-268019 : 36,610例、プラセボ : 18,305例) |
| 投与経路、回数 | 筋注、2回 (Day1, Day22) | 筋注、2回 (Day1, Day29) | 筋注、2回 (Day1, Day29) | 第1期 筋注、2回 (Day1, Day29) 第2期 筋注、2回 (Day225, Day253) |
| 進捗状況 | <ul style="list-style-type: none"> 第25回日本ワクチン学会学術集会にて結果を発表 各指標を接種後1年間追跡評価実施中 実薬群被験者で3回目接種を希望する被験者への追加接種実施中 | <ul style="list-style-type: none"> 全被験者の2回目接種完了 Day57の観察を完了、安全性の大きな懸念は見られず 中和抗体価を含む中間成績の速報は、2022年4月の感染症学会で発表予定 | <ul style="list-style-type: none"> パキセプリア筋注に対する優越性検証 全被験者1回目接種完了 | <ul style="list-style-type: none"> 2021年12月よりベトナムで先行開始 症例登録は順調に進捗 |

SHIONOGI Phase1/2試験については、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical Research and Development: AMED) の支援を受けております。

一番左、Phase 1/2 試験、ここで少数例において、安全性と用量の設定をいたしました。次いで Phase 2/3 の試験におきまして、3,000 例規模での安全性と免疫原性のデータを蓄積いたしました。

た。そして他に、初回免疫としての検証試験である、中和抗体価比較試験と発症予防試験、この二つを動かしております。

S-268019 : 実施中の臨床試験の概要 2/2



| | Phase 2/3 追加免疫試験 | Phase 3 追加免疫試験 |
|-----------|--|--|
| 初回免疫/追加免疫 | 追加免疫 | 追加免疫 |
| 対象 | コナチファイ筋注2回接種後6ヵ月以上経過した20歳以上の成人 | スパイクバックス™筋注2回接種した20歳以上64歳以下の成人およびコナチファイ筋注又はスパイクバックス™筋注を2回接種した65歳以上の高齢者。いずれも2回目接種から6ヵ月以上8ヵ月以下が経過した者 |
| 治験デザイン | 無作為化、オブザーバーブライント、実薬対照 | 単一施設、オープンラベル試験 |
| 主要評価項目 | 追加接種28日後のSARS-CoV-2中和抗体価 幾何平均値 (GMT) 追加接種28日後のSARS-CoV-2中和抗体価の抗体応答率 | 安全性 |
| 目標症例数 | 204例 (コナチファイ筋注 : 102例、S-268019 : 102例) | 150例 (成人100例、高齢者50例) |
| 投与経路、回数 | 筋注、1回 | 筋注、1回 |
| 進捗状況 | <ul style="list-style-type: none"> 全被験者の1回接種完了 中間報告 (速報) を発表 (2022年3月4日) | <ul style="list-style-type: none"> 症例登録開始 (2022年2月28日) |

追加免疫におきましては、スライドに記載の二つの試験が実施中です。

一つは、Phase 2/3 の追加免疫試験、これはコナチファイとの比較試験です。右側の Phase 3 の追加試験は、スパイクバックス 2 回接種後 6 カ月以上経過した方を対象としており、また高齢者も対象者に加えた試験になっております。

今回、この左側の Phase 2/3 追加免疫試験の中間報告につきまして、新海先生から説明をお願いいたしたいと思っております。

Phase 2/3追加免疫試験概要



| | |
|---------|---|
| 目的 | コミナティ筋注2回接種完了後6か月以上経過した20歳以上の被験者を対象に、S-268019を追加接種した時の免疫原性のコミナティ筋注に対する非劣性を検証し、安全性を評価する |
| 対象患者 | コミナティ筋注2回接種後6か月以上経過した20歳以上の成人 |
| 治験デザイン | 無作為化、オブザーバーブラインド、実薬対照 |
| 評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目：Day 29のSARS-CoV-2中和抗体価の幾何平均値（GMT）および抗体応答率 副次評価項目：主要評価項目以外の免疫原性（中和抗体価およびIgG抗体価のGMT、GMFR、抗体応答率、抗体保有率）、安全性（有害事象/副反応/特定有害事象等）、臨床的有効性（SARS-CoV2陽性被験者発生数） 探索的評価項目：免疫学的指標（細胞性免疫、Th1/Th2バランス、追加接種後の免疫評価（抗体および免疫細胞の機能と性状の解析）） |
| 目標症例数 | 204例 |
| 投与経路、回数 | 筋注、1回 |
| 投与量 | S-268019群：抗原10μgをアジュバントを含有する50% v/vの水の中油滴型エマルジョンに溶解した溶液 コミナティ群：0.3mLのtozinameran（30μg、生理食塩水に溶解） |
| 治験期間 | 2021年11月～2023年1月 |
| 実施医療機関 | 東京品川病院 |



私からの最後のスライドになります。Phase 2/3 の追加免疫試験の概要の説明になります。

目的のところ、コミナティを2回接種完了後に6か月以上経過した20歳以上の被験者を対象に、S-268019を追加接種としたときの免疫原性をコミナティと比較して、その非劣性を検証し、そして安全性を評価する。

治験デザインが、無作為化、オブザーバーブラインドの実薬対照。主要評価項目は、追加免疫後のDay 29のSARS-CoV-2中和抗体価の幾何平均値と抗体応答率。副次評価項目は、それ以外の免疫応答および安全性と臨床的有効性。あと、探索的には、細胞性免疫のデータも取っております。

目標症例数は204例。投与量、投与群は、S-268019とコミナティの2群構成で、2021年11月から東京品川病院において開始をさせていただいております。

それでは、新海先生、この試験の結果、中間結果の概要につきまして、ご説明をよろしく願いたします。

新海：東京品川病院の副院長の新海と申します。私からは、昨晚、論文投稿をさせていただきました、COVID-19ワクチン「S-268019」のPhase 2/3追加免疫比較試験の中間報告（速報）をさせていただきますと思います。

まず、今回、世の中はもう皆さん、八十何パーセント以上の方が2回ワクチンを打っているということで、やはり3回目のワクチン接種は非常に重要だろうということで、われわれはこの試験に関して参画させていただきました。

最初に、今回の試験の意義に賛同くださいました被験者の皆様。この短期間にやるというのは、非常にわれわれ医療従事者としても大変だったのですが、自分の時間を犠牲にしてくださいました当院の、東京品川病院の樺澤さんをはじめ、CRC（クリニカルリサーチコーディネーター）の皆様。また、いろいろな採血とか、検査とか、注射を打ったりとか、いろいろなことが通常の病院業務をしながら、全面的にサポートしてくださいました、東京品川病院の蒲池院長をはじめ、東京品川病院のすべてのスタッフの皆様にもまず深謝をさせていただきたいと思っております。

COI に関しましては、東京品川病院が今回本試験を委託して受けておりますけれども、個人として開示すべき COI はございません。

Phase 2/3追加免疫試験概要

| | |
|---------|---|
| 目的 | コミュニティ筋注2回接種完了後6ヵ月以上経過した20歳以上の被験者を対象に、S-268019を追加接種した時の免疫原性のコミュニティ筋注に対する非劣性を検証し、安全性を評価する |
| 対象患者 | コミュニティ筋注2回接種後6ヵ月以上経過した20歳以上の成人 |
| 試験デザイン | 無作為化、オプザーバーブラインド、実薬対照 |
| 評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目：Day 29のSARS-CoV-2中和抗体価の幾何平均値（GMT）および抗体応答率 副次評価項目：主要評価項目以外の免疫原性（中和抗体価およびIgG抗体価のGMT、GMFR、抗体応答率、抗体保有率）、安全性（有害事象/副反応/特定有害事象等）、臨床的有效性（SARS-CoV2陽性被験者発生数） 探索的評価項目：免疫学的指標（細胞性免疫、Th1/Th2バランス、追加接種後の免疫評価（抗体および免疫細胞の機能と性状の解析）） |
| 目標症例数 | 204例 |
| 投与経路、回数 | 筋注、1回 |
| 投与量 | S-268019群：抗原10 μ gをアジュバントを含有する50% v/vの水在中油滴型エマルジョンに溶解した溶液 コミュニティ群：0.3mLのtozinameran（30 μ g、生理食塩水に溶解） |
| 試験期間 | 2021年11月～2023年1月 |
| 実施医療機関 | 東京品川病院 |



18

先ほどありましたように、今回2回接種した後に6ヵ月以上経った20歳以上の方を対象に3回目の投与を実施しましたが、スライドの下部にありますように、1対1の割り付けで、医療従事者側もどちらの注射を打ったか分からない。また、被験者さんたちも、どっちを打ったか分からないということで、極めてバイアスがかからない質の高いオプザーバーブラインドという試験を実施させていただきました。

また、被験者の皆様は、今回12月末ということでしたので、3回目接種の対象がほとんど医療従事者の方ということでしたので、非常に感染の暴露のしやすい環境の方々が被験者に入っていた

きまして、S-268019 と コミナティ の 2 群 に分かれて、治験を実施させていただいております。それを実施した後に、どちらの群がどちらというのが最終的に分かるのですが、そこで解析した結果を今からお話しさせていただきます。

登録症例の背景情報

| | | 免疫原性評価対象集団 | |
|-------|----|-----------------------|-----------------------|
| | | S-268019群 N=103 | コミナティ群 N=102* |
| 性別 | 男性 | 72例 | 73例 |
| | 女性 | 31例 | 29例 |
| 年齢の範囲 | 最小 | 21歳 | 21歳 |
| | 最大 | 59歳 | 60歳 |
| BMI | 最小 | 16.1kg/m ² | 16.4kg/m ² |
| | 最大 | 54.4kg/m ² | 41.8kg/m ² |

- 登録例数：206例（S-268019群：103例、コミナティ群：103例）
 - 安全性解析対象集団：206例（S-268019群：103例、コミナティ群：103例）
 - 免疫原性評価対象集団：205例 Baselineの評価（S-268019群：103例、コミナティ群：102例*）
Day15、29の評価（S-268019群：103例、コミナティ群：101例*、**）

* スクリーニング時、抗Nタンパク抗体陽性のため1例除外

** Day15に抗Nタンパク抗体陽性のため1例除外

19

まず登録症例の背景ですが、2群、S-268019群の103名と、コミナティ群の102名、性別はS-268019群で男性72例、女性31例、コミナティ群で男性73例、女性29例と、男女比率とも差がございませんでした。

また、年齢も、最小21歳、最大でS-268019群が59歳、コミナティ群が60歳と、年齢のほうも両群に差はございませんでした。

また、体重と身長はBMIです。BMIに関しましても、最小が16.1kg/m²、コミナティ群が16.4kg/m²、最大でS-268019群が54.4kg/m²、コミナティ群が41.8kg/m²と、大きな差はございませんでした。

今回206例の被験者様にご協力いただいたのですが、本人はまったく感染の記憶がなかったのですが、スクリーニング時の抗Nタンパク抗体陽性という既感染が1例認められましたので、1名除外させていただきました。

また、おそらく年末年始だと思っておりますが、Day15に、抗Nタンパク抗体陽性の方が1名、この方も年末年始に感染した記憶はないのだけれども陽性だったということで、既感染という判断で、解析から除外させていただいております。

免疫原性

<統計学的仮説検定>

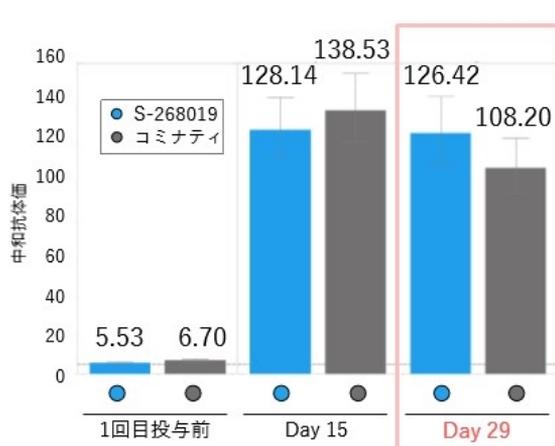
- コミナティ群に対するS-268019群の中和抗体価の幾何平均抗体価（GMT）比の95%信頼区間の下限値が0.67よりも大きい、かつ、コミナティ群に対するS-268019群の中和抗体価の抗体応答率の差の95%信頼区間の下限値が-10%よりも大きい場合、コミナティに対する免疫原性の非劣性が検証されたとする

次に、今回の1番メインであります効果ですけれども、免疫原性を見させていただいております。

こちらは、今スライドにございますように、統計学的仮説検定というものは、コミナティ群に対するS-268019群の中和抗体価の幾何平均抗体価比の95%信頼区間の下限値が0.67よりも大きい。すなわち、幾何平均値の95%信頼区間が0.67よりも多かったら、このS-268019群が非劣性だったことが分かるということです。

また、中和抗体価の抗体応答率も、95%信頼区間の下限値がマイナス10%よりも大きかった場合に、コミナティに対する免疫原性の非劣性が検証されたと判断されるものでございます。そのことを頭に入れて、次のスライドにいきたいと思います。

SARS-CoV-2中和抗体価の幾何平均抗体価（GMT）



Day 29の幾何平均抗体価（主要評価項目）

| | S-268019群 N=103 | コミュニティ群 N=101 |
|--------------------------|---------------------------|------------------|
| 幾何平均抗体価 (GMT) | 126.42 | 108.20 |
| 95%信頼区間 | 109.76, 145.62 | 94.57, 123.80 |
| 幾何平均抗体価の比 (GMT ratio) *1 | 1.17 | --- |
| 95% 信頼区間*1 | 0.96, 1.42 0.67 < 0.96 | --- |
| 非劣性検定に対する片側P値*2 | <.0001 | --- |

Titer values reported as below the LLOQ are replaced by 0.5 x LLOQ. LLOQ (5.0)

*1 The GMT, GMT ratio with corresponding 95% CI are estimated by back transformation of the adjusted mean, the intervention difference and its 95% CI which are obtained using analysis of covariance (ANCOVA) model fitted on the log-transformed titer. The model includes intervention group as fixed effect as well as age (continuous) and sex as covariates.

*2 The non-inferiority margin is 0.67.

21

こちらは、SARS-CoV-2 中和抗体価の幾何平均抗体価のスライドでございます。

左側にあります縦軸が中和抗体価を表しております。この1回目投与前という一番左の2群、青がS-268019群、グレーのコミュニティ群があります。この1回目投与前、2回コミュニティを打った後の中和抗体価の値ですけども、5.53、6.70と、個人的には低い値だなと感じております。

その後、Day 15の中和抗体ですけども、それが真ん中のバーになります。128.14がS-268019群、その隣のコミュニティ群が138.53と、同程度の値だなと感じました。

その隣が今回の主要評価項目、治験をする前に、非劣性を認めるときに最も評価するところです。それがDay 29の一番右のバーになります。こちらは、S-268019群が126.42、右のコミュニティ群が108.20となりました。右の表がありますけれども、先ほど0.67より95%信頼区間が大きければ、非劣性が検証されますよと言ったと思うのですが、0.96ということで、その下にあります非劣性検定するP値という、統計学的なものですけども、Pが0.0001以下ということで、中和抗体価に関して、非劣性が認められました。

Day 29のSARS-CoV-2中和抗体価の抗体応答率

Day 29の抗体応答率*1 (主要評価項目)

*1 抗体応答率は、SARS-CoV-2中和抗体価がベースラインに比べて4倍以上となった被験者の割合

| | S-268019群 N=103 | コミュニティ群 N=102 |
|-----------------|-----------------------|------------------|
| 抗体応答例数 | 103例 | 101例 |
| 抗体応答率 | 100.0% | 100.0% |
| 抗体応答率の差 | 0.0% | --- |
| 95%信頼区間 | -5.8, 5.8 -10<-5.8 | --- |
| 非劣性検定に対する片側P値*2 | 0.0004 | --- |

*2 The non-inferiority margin is -10%.

22

次に、もう一つ主要評価項目、今回、二つ主要評価項目がありまして、両方満たさないと非劣性が検証されたということにならなかったのですけれども、次の Day 29 の中和抗体価の抗体応答率がスライドにあります。

抗体応答率というのは、元々の基準から、打った後に4倍以上になった被験者さんの数、割合のことを言うのですけれども、こちらを見ていただきましたら、S-268019群が100%、コミュニティ群が100%です。数字を見ただけでも非劣性というのは分かると思うのですが、一応、先ほど言った95%信頼区間がマイナス10よりも大きいということですので、これも非劣性が検証された。P値という統計学的なものも0.0004と、こちらでも統計学的に非劣性が検証されました。

中和抗体価のGMTおよび抗体応答率の両方で非劣性が示され、
コミナティに対してS-268019の免疫原性の非劣性が検証された

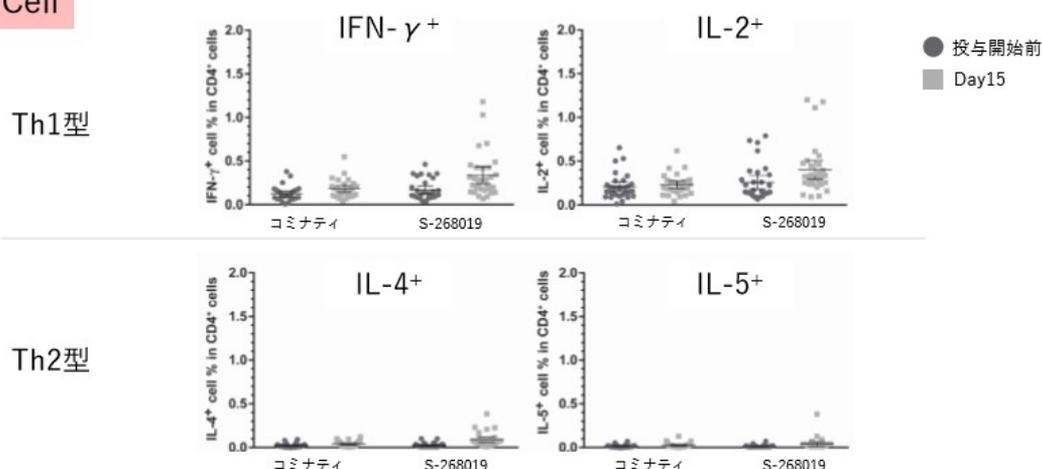
中間報告において、主要評価項目を達成

23

今の二つの結果が今回の主要評価項目ということで、中和抗体価の GMT および抗体応答率の両方で非劣性が示されましたので、今回コミナティに対して、S-268019 の免疫原性の非劣性が検証されたということになります。こちらは中間報告において、いわゆる主要評価項目を達成できたということになります。

フローサイトメトリーによる多重染色解析 (ICS-FCM)*

CD4⁺T Cell



Th1反応が促進され、Th2反応をドミナントに促進することはなかった

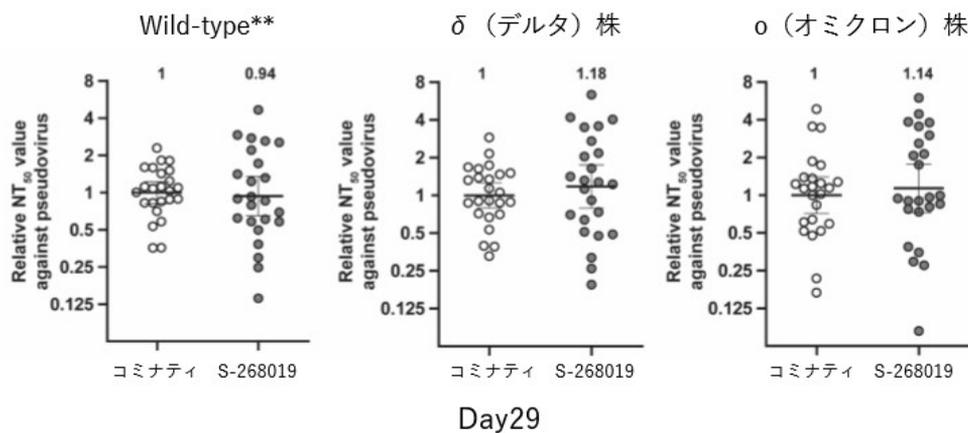
* ICS-FCMは検体採取の同意が得られた症例について、登録順に最初の30例/群にて評価

次に、フローサイトメトリーという細胞を見分ける機械があるのですが、その中で、こちらのCD4⁺TCell とかと書いてあるのですが、これは少し難しいのですが、T細胞の、要はリンパ球の一つですが、そのT細胞の細胞がどのようなものを発現しているかを見るものでございます。

上がTh1型のもの、下がTh2型のもの。今回このバランスが、Th2型がどんどん上がるようなワクチンではなくて、バランスが良いワクチンが非常に重要になってくるんですけども、上のTh1型というのは、いわゆるウイルスの除去に関与するとも言われていますし、Th2型というのはアレルギーにも関与するとも言われているものです。上のIFN- γ ⁺を見ていただいても、コミナティもS-268019も、右側のDay15の四角いところがちょっと上がっているというのが分かります。IL-2⁺と書いてあるのも、Day15の右側のほうが少し上がっているというのが分かります。

一方、下側のTh2型、IL-4⁺、IL-5⁺と書いてあるのに関しては、ほとんど動いていないということで、Th1反応が促進され、Th2反応をドミナントに促進することがなかったのも、個人的には割と良い感じのワクチンではないかなと感じました。

SARS-CoV-2変異スパイクを有するシュードウイルスに対する中和抗体価*



**S-268019は、オミクロン株を含む各種SARS-CoV-2変異株に対して
コミナティと同等の中和抗体価を示した**

* 中和抗体価・年齢の分布が等しくなる集団を再測定の前に各群24例抽出し、シュードウイルスを用いて中和抗体価を測定
** 武漢株のスパイクにD614G変異を導入した欧州株

25

そして、元々は武漢株のものが多かったのですが、その後、第5波はデルタ株とか、今、第6波ですが、オミクロン株が蔓延して、われわれの現場が非常に困っているところです。

生ウイルスを使うと、非常に感染性が高いので、なかなかそういう場所で検証するのは難しいのですが、シュードウイルスは、中和抗体価を測るには非常に一般的なものです。一番右側のオミクロン株と書いてあるところが、先ほどまでは生ウイルスだったのですが、今回はシュードウイルスに対する中和抗体価がどうかを見ているんですね。

オミクロンのところに書いてある、左がコミナティを1としますと、S-268019が1.14と。こちらほぼ同等に上がっておりますので、この解析では、S-268019は、オミクロン株を含む各種SARS-CoV-2の変異株に対して、コミナティと同等の中和抗体価を示したということが示されております。

ここまでが大体効果のところですが、個人的な意見としては、最初の、私が依頼されて始めたときに感じていたものよりは、効果があるのではないかなと個人的には感じます。

次に、今やはりワクチンを打って、僕らは外来をやっているのですが、やはり副反応の方が非常にたくさん来られます。熱が出たりとか、手がしびれたりとかですね。なので、やはり副反応、安全性は非常に重要と考えております。

副反応（治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象）

<特定全身副反応>

- 治験薬の接種7日後までの期間 (Day 1~8) に発現した下記の副反応
 - 発熱、悪心/嘔吐、下痢、頭痛、倦怠感、筋肉痛、関節痛、悪寒

<特定局所副反応>

- 治験薬の接種7日後までの期間 (Day 1~8) に発現した下記の副反応
 - 疼痛、紅斑/発赤、硬結、腫脹

| | | S-268019群 N=103 | コミナティ群 N=103 |
|-----------|------|--------------------|-----------------|
| 副反応 | 発現例数 | 99例 | 101例 |
| | 発現率 | 96.1% | 98.1% |
| 特定全身副反応* | 発現例数 | 72例 | 81例 |
| | 発現率 | 69.9% | 78.6% |
| 特定局所副反応** | 発現例数 | 70例 | 75例 |
| | 発現率 | 68.0% | 72.8% |

27

次のスライドですけれども、一般的にワクチンの副反応というのは、もう全身にいろいろ起こる発熱、悪心/嘔吐、下痢、頭痛、倦怠感、筋肉痛、関節痛、悪寒などのような、全身に起こる、特定全身の副反応と、あと打ったところに起こる局所の副反応があります。局所の疼痛とか、赤くなったりとか、しこりみたいになったり、腫れたりとかですね。

そちらの結果がこの下にございます。S-268019群とコミナティ群、下を見ていきますと、副反応自体は、やはり今のワクチン、今と同様にある発現率で96.1%と98.1%起こります。特定全身副反応が69.9%と78.6%、特定局所副反応が68.0%と72.8%となります。

副反応（事象、5%以上）

| | | S-268019群 N=103 | コミナティ群 N=103 |
|---------------|------------|-----------------|--------------|
| 発現例数 (発現率) | 合計 | 99例 (96.1%) | 101例 (98.1%) |
| | 頭痛 | 26例 (25.2%) | 43例 (41.7%) |
| | 下痢 | 4例 (3.9%) | 6例 (5.8%) |
| | 筋肉痛 | 42例 (40.8%) | 49例 (47.6%) |
| | 関節痛 | 8例 (7.8%) | 11例 (10.7%) |
| | ワクチン接種部位疼痛 | 69例 (67.0%) | 75例 (72.8%) |
| | 倦怠感 | 45例 (43.7%) | 55例 (53.4%) |
| | 発熱 | 40例 (38.8%) | 61例 (59.2%) |
| | ワクチン接種部位紅斑 | 6例 (5.8%) | 9例 (8.7%) |
| | 悪寒 | 4例 (3.9%) | 7例 (6.8%) |
| | 好中球増加 | 78例 (75.7%) | 81例 (78.6%) |
| | CRP上昇 | 34例 (33.0%) | 46例 (44.7%) |
| | 白血球増加 | 9例 (8.7%) | 11例 (10.7%) |

28

それで5%以上のものがどういうものがあるかということですが、こちらを上から見ていきますと、頭痛が26例と43例で、25.2%と41.7%。筋肉痛が42例の40.8%、コミナティ群が49例の47.6%。その下に、ワクチンの接種部位の疼痛、これは打ったところが痛いというのは、S-268019群が69例、コミナティ群が75例でした。倦怠感、だるいというのが45例と55例。熱は、40例と61例でございました。

採血も今回いろいろとっているのですが、採血の中で、やはり好中球というのが、先ほどサイトカインといわれるものが上がると上がってくるのですが、好中球に関しましては78例と81例。

炎症のマーカーと言われているマーカーが34例と46例というふうに、5%以上のもので、結構大きいものはそういうものでございました。

特定全身/局所副反応の概要（事象）

| | | | S-268019群 N=103 | コミナティ群 N=103 |
|---------|------------|-------|-----------------|--------------|
| 特定全身副反応 | 発現例数 (発現率) | 合計 | 72例 (69.9%) | 81例 (78.6%) |
| | | 発熱 | 40例 (38.8%) | 61例 (59.2%) |
| | | 悪心/嘔吐 | 5例 (4.9%) | 5例 (4.9%) |
| | | 下痢 | 4例 (3.9%) | 6例 (5.8%) |
| | | 頭痛 | 26例 (25.2%) | 43例 (41.7%) |
| | | 倦怠感 | 45例 (43.7%) | 55例 (53.4%) |
| | | 筋肉痛 | 42例 (40.8%) | 49例 (47.6%) |
| | | 関節痛 | 8例 (7.8%) | 12例 (11.7%) |
| | | 悪寒 | 4例 (3.9%) | 7例 (6.8%) |
| 特定局所副反応 | 発現例数 (発現率) | 合計 | 70例 (68.0%) | 75例 (72.8%) |
| | | 疼痛 | 68例 (66.0%) | 75例 (72.8%) |
| | | 紅斑/発赤 | 7例 (6.8%) | 9例 (8.7%) |
| | | 硬結 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) |
| | | 腫脹 | 1例 (1.0%) | 1例 (1.0%) |

29

次のスライドが、上が特定の全身の副反応、下が局所の副反応をまとめたものです。

先ほどと同じように、左がS-268019群、右がコミナティ群。さっきのパーセンテージは先ほどお話ししたとおりでございます。

特定全身/局所副反応の概要（重症度）

- Grade 5：有害事象による死亡
- Grade 4：生命を脅かす；緊急処置を要する
- Grade 3：「重症又は医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない」、または、「入院又は入院期間の延長を要する」、または、「活動不能/動作不能」、または、「身の回りの日常生活動作の制限」
- Grade 2：「中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する」、または、「年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限」
- Grade 1：「軽症；症状がない、又は軽度の症状がある」、または、「臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない」

| | | | S-268019群 N=103 | コミナティ群 N=103 | |
|---------|------------|---------|-----------------|--------------|-------------|
| 特定全身副反応 | 発現例数 (発現率) | 重症度 | 合計 | 72例 (69.9%) | 81例 (78.6%) |
| | | Grade 5 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) | |
| | | Grade 4 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) | |
| | | Grade 3 | 1例 (1.0%) | 4例 (3.9%) | |
| | | Grade 2 | 15例 (14.6%) | 31例 (30.1%) | |
| | | Grade 1 | 56例 (54.4%) | 46例 (44.7%) | |
| 特定局所副反応 | 発現例数 (発現率) | 重症度 | 合計 | 70例 (68.0%) | 75例 (72.8%) |
| | | Grade 5 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) | |
| | | Grade 4 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) | |
| | | Grade 3 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) | |
| | | Grade 2 | 2例 (1.9%) | 5例 (4.9%) | |
| | | Grade 1 | 68例 (66.0%) | 70例 (68.0%) | |

30

副反応に関してやはり重要なのは、ワクチンを打ってすごく重症になってしまったら、やはりワクチンとして心配ということで、このGrade 5というのは亡くなった人ですね。Grade 5は、もう生

命の危機を、生命も脅かすようなものが Grade 4、5 です。こちらは下が今回の結果ですけれども、幸い Grade 4、5 は、S-268019 群もコミナティ群もありませんでしたので、非常にそういう、生命を脅かすような副反応はございませんでした。

Grade 3 というのが、身の回りの日常生活に制限を起こすような程度の副反応です。Grade 2 というのが、身の回りのこと以外の日常動作を制限するようなものを言います。Grade 1 というのは軽症なものです。Grade 1 で収まるのがいいと思うんですよね。Grade 2 ぐらいまでで収まってくると、われわれ医師としては、安心して注射が打てるなと思うんですね。

今回の結果で Grade 3 が、特定の全身の副反応が上のほうですね、S-268019 群が 1 例、コミナティ群が 4 例という結果でございました。Grade 2 が、左が 15 例、右が 31 例、Grade 1 が 56 例と 46 例でございました。

下の局所に関しますと、Grade 3、4、5 は一つもありませんで、Grade 1、2 が、1.9%と 4.9%、66%と 68%ということで、両者がほぼ同等で、S-268019 群に関しましては同等以下という結果と考えます。素晴らしいのは、やはり重症な Grade 4、5 がなかったということと、Grade 3 が少なかったというのは非常にいいのではないかなと個人的には感じております。

特定全身/局所副反応の概要（発現時期）

| | | S-268019群 N=103 | | コミナティ群 N=103 | |
|---------|---------------|-----------------|-----|--------------|-------------|
| 特定全身副反応 | 発現例数 (発現率) | 発現時期 (日) | 1 | 36例 (35.0%) | 44例 (42.7%) |
| | | | 2 | 50例 (48.5%) | 61例 (59.2%) |
| | | | 3 | 2例 (1.9%) | 2例 (1.9%) |
| | | | 4 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) |
| | | | 5 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) |
| | | | 6 | 0例 (0.0%) | 2例 (1.9%) |
| | | | >=7 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) |
| 特定局所副反応 | 発現例数 (発現率) | 発現時期 (日) | 1 | 37例 (35.9%) | 43例 (41.7%) |
| | | | 2 | 35例 (34.0%) | 36例 (35.0%) |
| | | | 3 | 0例 (0.0%) | 1例 (1.0%) |
| | | | >=4 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) |

次に、皆さんも多分もちろんワクチンを打たれていると思うので、大体、副反応がいつ出てくるのかというのは想像がつくと思いますが、左が S-268019 群で、右がコミナティ群。

今後、全部この並びで多分出てくると思うので、順次お話ししていきますと、大体、打った日に36例と44例。次の日に50例と61例。次、3日目に2例と2例ということなので、大体打って48時間以内に副反応が発症していることが分かります。

コミナティ群に、6日目に2例というのがありますけれども、それが大体もう3日までに、48時間ぐらいまでに全身性の副反応が起こっているということがありますので、われわれ医師としては、そこをしっかりと対応していけばいいんだなと感じました。

その下に特定局所副反応というのがあるのですが、それは局所のもので、局所は、当日が37例と43例、2日目が35例と36例ということで、大体やはり当日、翌日までに副反応が起こることが分かっております。

特定全身副反応の概要（事象別、重症度別） 1/3

| | | S-268019群 N=103 | コミナティ群 N=103 | | | S-268019群 N=103 | コミナティ群 N=103 | | |
|------------------------|-----|--------------------|-----------------|-------------|---------------------|--------------------|-----------------|-------------|-------------|
| 発熱 発現例数 (発現率) | 重症度 | 合計 | 40例 (38.8%) | 61例 (59.2%) | 下痢 発現例数 (発現率) | 重症度 | 合計 | 4例 (3.9%) | 6例 (5.8%) |
| | | Grade 5 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) | | | Grade 5 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) |
| | | Grade 4 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) | | | Grade 4 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) |
| | | Grade 3 | 1例 (1.0%) | 2例 (1.9%) | | | Grade 3 | 0例 (0.0%) | 1例 (1.0%) |
| | | Grade 2 | 2例 (1.9%) | 7例 (6.8%) | | | Grade 2 | 1例 (1.0%) | 1例 (1.0%) |
| | | Grade 1 | 37例 (35.9%) | 52例 (50.5%) | | | Grade 1 | 3例 (2.9%) | 4例 (3.9%) |
| 悪心/嘔吐 発現例数 (発現率) | 重症度 | 合計 | 5例 (4.9%) | 5例 (4.9%) | 頭痛 発現例数 (発現率) | 重症度 | 合計 | 26例 (25.2%) | 43例 (41.7%) |
| | | Grade 5 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) | | | Grade 5 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) |
| | | Grade 4 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) | | | Grade 4 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) |
| | | Grade 3 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) | | | Grade 3 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) |
| | | Grade 2 | 1例 (1.0%) | 0例 (0.0%) | | | Grade 2 | 7例 (6.8%) | 12例 (11.7%) |
| | | Grade 1 | 4例 (3.9%) | 5例 (4.9%) | | | Grade 1 | 19例 (18.4%) | 31例 (30.1%) |

32

それでは、それぞれの事象に分けて、重症なものを見ていきたいと思います。

まず発熱は、先ほどと同じで、左がS-268019群、右がコミナティ群ですけれども、Grade 3が1例と2例、Grade 2が2例と7例、Grade 1が37例と52例ということで、同等以下の結果なのではないかと思えます。

悪心/嘔吐に関しましては、Grade 2が1例と0例、Grade 1が4例と5例。

下痢に関しましては、Grade 2が1例と1例、Grade 1が3例と4例。

よく頭痛が起こって、頭痛は大変ですけども、Grade 2 が 7 例と 12 例、Grade 1 が 19 例と 31 例ということで、こちらも Grade 1、2 ぐらいで収まっているということが分かります。

発熱に関しまして、Grade 3 というのは 39 度から 40 度までの方ですので、やはりその後の症例が 1 例と 2 例でございました。

特定全身副反応の概要（事象別、重症度別） 2/3

| | | S-268019群 N=103 | コミナティ群 N=103 | | | S-268019群 N=103 | コミナティ群 N=103 | |
|----------------------|-----|--------------------|-----------------|-------------|----------------------|--------------------|-----------------|-------------|
| 倦怠感 発現例数 (発現率) | 重症度 | 合計 | 45例 (43.7%) | 55例 (53.4%) | 関節痛 発現例数 (発現率) | 合計 | 8例 (7.8%) | 12例 (11.7%) |
| | | Grade 5 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) | | Grade 5 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) |
| | | Grade 4 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) | | Grade 4 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) |
| | | Grade 3 | 0例 (0.0%) | 1例 (1.0%) | | Grade 3 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) |
| | | Grade 2 | 9例 (8.7%) | 22例 (21.4%) | | Grade 2 | 2例 (1.9%) | 5例 (4.9%) |
| | | Grade 1 | 36例 (35.0%) | 32例 (31.1%) | | Grade 1 | 6例 (5.8%) | 7例 (6.8%) |
| 筋肉痛 発現例数 (発現率) | 重症度 | 合計 | 42例 (40.8%) | 49例 (47.6%) | 悪寒 発現例数 (発現率) | 合計 | 4例 (3.9%) | 7例 (6.8%) |
| | | Grade 5 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) | | Grade 5 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) |
| | | Grade 4 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) | | Grade 4 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) |
| | | Grade 3 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) | | Grade 3 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) |
| | | Grade 2 | 1例 (1.0%) | 7例 (6.8%) | | Grade 2 | 2例 (1.9%) | 4例 (3.9%) |
| | | Grade 1 | 41例 (39.8%) | 42例 (40.8%) | | Grade 1 | 2例 (1.9%) | 3例 (2.9%) |

33

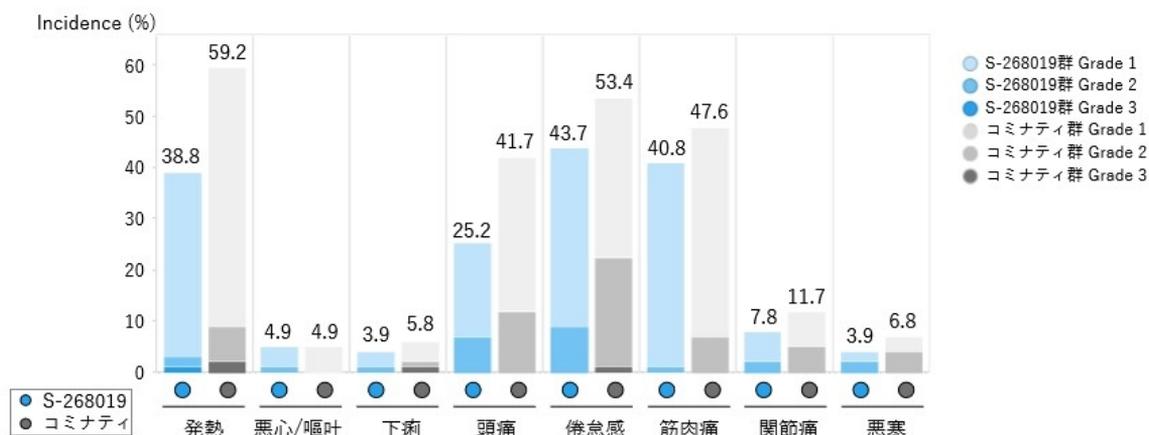
次に、だるさ、倦怠感ですけども、Grade 2 が 9 例と 22 例、Grade1 が 36 例と 32 例。

あと全身の筋肉で、Grade 2 が 1 例と 7 例、Grade 1 が 41 例と 42 例。

関節痛が、Grade 2 が 2 例と 5 例、Grade 1 が 6 例と 7 例。

悪寒が、Grade 2 が 2 例と 4 例、Grade 1 が 2 例と 3 例でございました。

特定全身副反応の概要（事象別、重症度別） 3/3



34

こちらが、先ほどのものを分かりやすく表にまとめましたけども、これを見ていただいたら分かるのが、青が S-268019 群で、コミナティ群が右であります。

副反応、縦軸が発生インシデント、発生なので、同等以下の結果だということもわかりますし、濃い青と濃いグレーが Grade 3 ということなので、両群ほぼ Grade 1 と Grade 2 だということがわかりますので、副反応としては、われわれ医師としては、管理しやすいと考えております。

特定局所副反応の概要（事象別、重症度別） 1/2

| | | S-268019群 N=103 | コミナティ群 N=103 | | | S-268019群 N=103 | コミナティ群 N=103 |
|------------------------|-----|--------------------|-----------------|-------------|---------------------|--------------------|-----------------|
| 疼痛 発現例数 (発現率) | 重症度 | 合計 | 68例 (66.0%) | 75例 (72.8%) | 硬結 発現例数 (発現率) | 合計 | 0例 (0.0%) |
| | | Grade 5 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) | | Grade 5 | 0例 (0.0%) |
| | | Grade 4 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) | | Grade 4 | 0例 (0.0%) |
| | | Grade 3 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) | | Grade 3 | 0例 (0.0%) |
| | | Grade 2 | 0例 (0.0%) | 5例 (4.9%) | | Grade 2 | 0例 (0.0%) |
| | | Grade 1 | 68例 (66.0%) | 70例 (68.0%) | | Grade 1 | 0例 (0.0%) |
| 紅斑/発赤 発現例数 (発現率) | 重症度 | 合計 | 7例 (6.8%) | 9例 (8.7%) | 腫脹 発現例数 (発現率) | 合計 | 1例 (1.0%) |
| | | Grade 5 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) | | Grade 5 | 0例 (0.0%) |
| | | Grade 4 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) | | Grade 4 | 0例 (0.0%) |
| | | Grade 3 | 0例 (0.0%) | 0例 (0.0%) | | Grade 3 | 0例 (0.0%) |
| | | Grade 2 | 1例 (1.0%) | 0例 (0.0%) | | Grade 2 | 1例 (1.0%) |
| | | Grade 1 | 6例 (5.8%) | 9例 (8.7%) | | Grade 1 | 0例 (0.0%) |

35

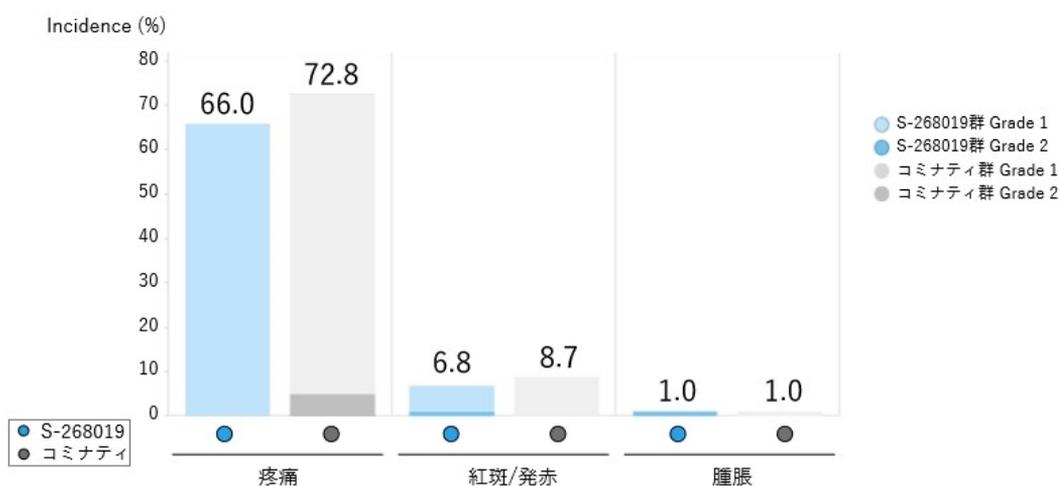
今度は局所です。こちらでも数字だけ順番に言っていきますけど、疼痛だと、Grade 2 が 0 例と 5 例、Grade 1 が 68 例と 70 例。

紅斑、ぽつりと赤くなるのが、Grade 2 が 1 例と 0 例、Grade 1 が 6 例と 9 例。

ちょっと硬くなるものはありませんでした。

腫れてくる人も、Grade 2 が 1 例と 0 例、Grade 1 が 0 例と 1 例でございました。

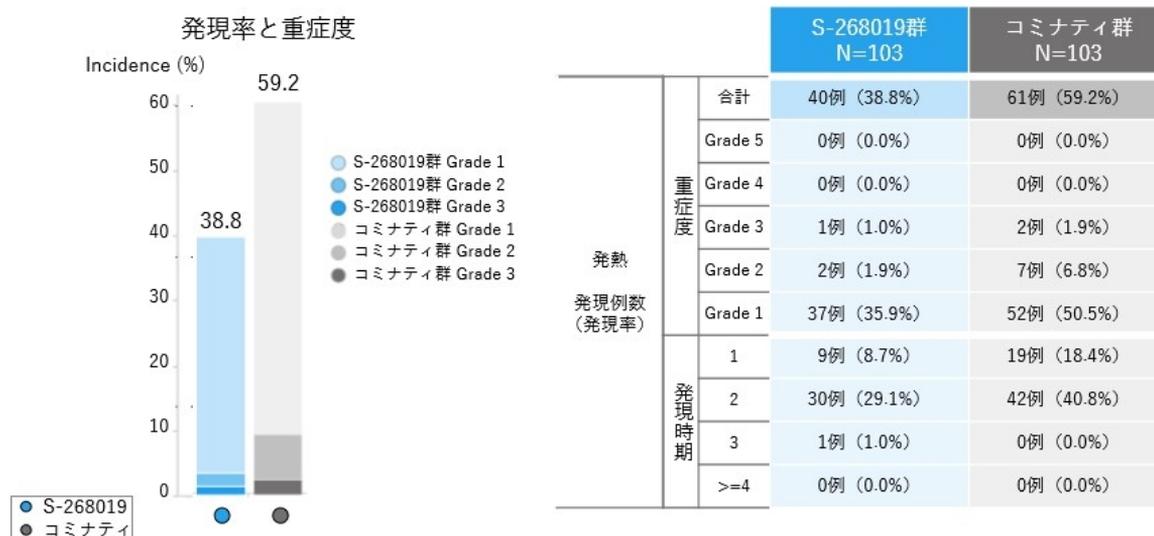
特定局所副反応の概要（事象別、重症度別） 2/2



36

こちらを、縦軸を発生として見てみますと、ここを見てもらうと、S-268019 群はほぼ同等以下ということも分かります。局所に関しましては、Grade 3 以上がほぼないということで、すべて Grade 1、2 ですので、われわれとしては、管理をしやすいのではないかなと個人的には感じております。

特定全身副反応：発熱（発現率、重症度、発現時期）

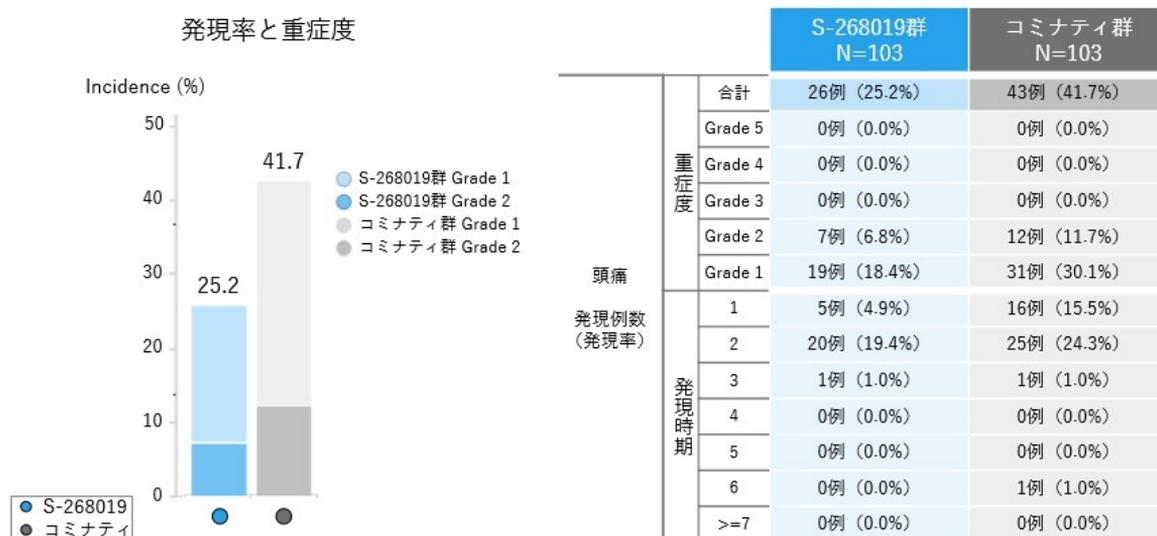


37

特に副反応に関しましては、やはり発熱とか、メジャーなものが心配だと思いますので、そこだけ少しもう一度見てみますと、発熱に関しましては、左が38.8%、コミュニティ群が59.2%ということになって、Grade 3が1例と2例、Grade 2が2例と7例、Grade 1が37例と52例。

発現時期も大体3日までに、その下にありますが、3日までに起こっているということで、その辺も注目して、熱に対しては、あらかじめ熱を下げるお薬とかを出していくというのが必要かなと感じました。

特定全身副反応：頭痛（発現率、重症度、発現時期）



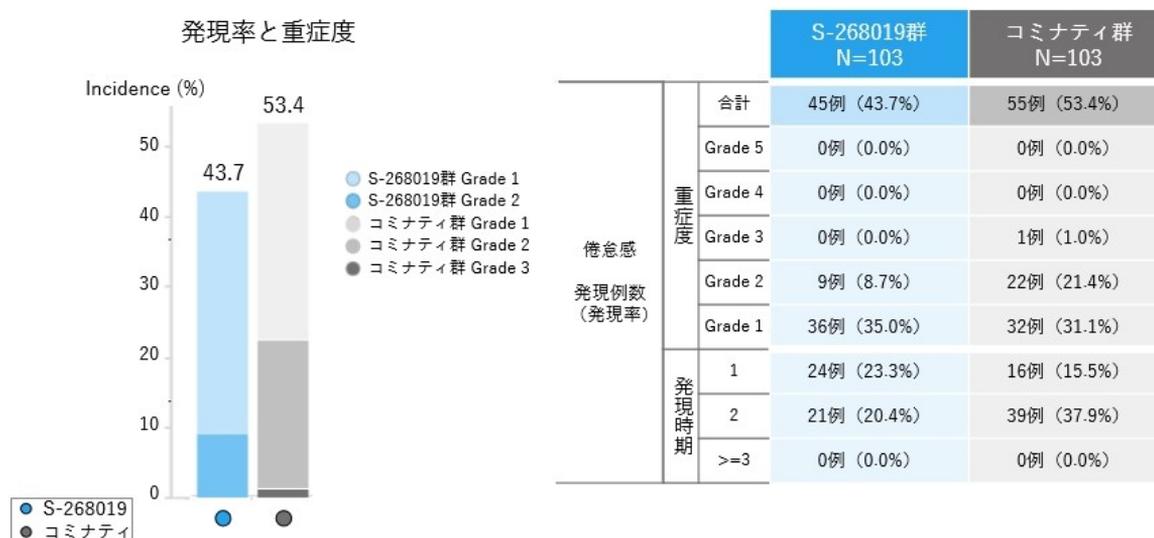
38

次が頭痛です。

頭痛もやはり後遺症としては、もう本当皆さん困っていますので、こちらをみますと、左が25.2%、右が41.7%。こちらもGrade 2が7例と12例、Grade 1が19例と31例。要は、身の回りのことができないぐらいの頭痛にはならなかったということです。早めに頭痛薬を処方して、われわれとしては対応したいと考えております。

発現時期に関しましても、こちらも大体打って48時間以内にすべて発生していますので、そこに注目して対応をしていきたいと思っております。

特定全身副反応：倦怠感（発現率、重症度、発現時期）



39

最後に、倦怠感です。

だるいという方がいらっしゃいますが、やはりワクチンを打つと、だるい患者さんは本当に多いです。今回も43.7%と53.4%。Grade 3が0例と1例、Grade 2が9例と22例、Grade 1が36例と32例ということで、こちらにも倦怠感に関しても、S-268019群は同等以下ではないかなと思います。

発現に関しましては、大体2日まで、要は打った次の日までに起こっていることが分かりますので、こちらに関しても、それまでにわれわれとしては、重点的に対応していきたいと考えました。

Phase 2/3追加免疫比較試験の中間報告（速報）のまとめ

・免疫原性

- － 中間報告において、本試験は主要評価項目を達成した
 - ＞ Day29の中和抗体価のGMT、抗体応答率において、コミナティに対して非劣性が検証された

・安全性

- － 両群で重篤な副反応、死亡、特に注目すべき副反応は見られなかった
- － 最も頻繁に見られた副反応は、発熱、頭痛、倦怠感、筋肉痛、注射部位の痛みであった
- － 両群でほとんどの特定全身/局所副反応はGrade 1あるいはGrade 2であり、Grade 3の特定全身/局所副反応はS-268019群で1例、コミナティ群で4例見られた
- － コミナティ群と比較して、S-268019は特定全身/局所副反応の発現率が同等以下であった。

40

今までのまとめをさせていただきます。

今回 Phase 2/3 の 3 回目の追加免疫比較試験の中間報告をまとめさせていただきましたけれども、効果であります免疫原性に関しましては、中間報告において、本試験は主要評価項目を達成したということで、効果があると期待できるという結果でございました。Day 29 の中和抗体価の GMT、抗体応答率において、コミナティに対して非劣性が検証されました。

次が安全性です。安全性に関しましては、両群で重篤な副反応、死亡、特に注目すべき副反応は見られませんでした。

最も頻繁に見られた頻繁に見られた副反応は、発熱、頭痛、倦怠感、筋肉痛、注射部位の疼痛でございました。

両群でほとんどの特定全身/局所副反応は Grade 1、Grade 2 でありまして、Grade 3 は、S-268019 で 1 例、コミナティ群で 4 例でございました。

コミナティ群と比較しまして、S-268019 群は、特定全身/局所副反応の発現率が同等以下でございました。

以上で、私の報告を終わりにさせていただきます。どうもありがとうございました。

京川：新海先生、ありがとうございました。

それでは、質疑応答の前に、手代木より一言ご挨拶をさせていただきます。よろしくお願いいたします。

手代木：本日、皆様、お集まりいただきまして、ありがとうございます。そして、新海先生にすべて言われてしまいました。まず私から、新海先生に、これだけの試験をこの短い期間でご実施をいただきましたことに、本当に厚く御礼を申し上げたいと思います。東京品川病院の蒲池院長先生、そしてそこにおられますけれども、樺澤様をはじめ、本当に素晴らしいCRCの方々によって、この治験をお支えいただいておりますし、医療関係者の方で、非常に高い、そういう意味では目的観を持って、この試験にご参加をいただいたという皆様方に、改めて御礼を申し上げたいと思います。本当にありがとうございます。座らせていただきます。

本日は、いつも私ばかり喋っているので、ほとんどのQ&Aを新海先生にと思っております。特に今回のこのPhase 2/3の一つであります非劣性、ブースター試験と言われるような第3回目接種の非劣性試験を行ったことについては、私も非常に良い結果だと思っておりますし、これをもってさらに開発を進めてまいりたいと考えております。

本日は、今後のスケジュールでありますとか、ほかの試験がどうなっているのかということを含めて、お話をさせていただく場ではなくて、それはまた別途、塩野義として設定をさせていただきますが、本日はこの非劣性の試験をご実施いただきました新海先生から、データとしてご提示をいただいていることと、本当に主治医の先生として、こういったことをお感じになられたかも含めて、皆様からのQ&Aをいただけたらと考えているところでございます。

本当に私どもとすると、新海先生からは、実はわが国の臨床論文の数、質がなかなかやはり上がってこないということに対して、いつも問題意識とお叱りをいただいております。もっと早く、もっとタイムリーに皆様方に良い臨床試験の成果をお届けするべきではないかとおっしゃっていただいております。

私ども、実はこんなことを申し上げたら、当たり前だと言えばそれまでなのですが、新海先生、あるいは樺澤様が、ずっとデータをほぼ全部お二人でご覧になっていただいております。私どもは当然のことながらまったく触ることもできず、データベースロックしたよと教えていただいているから、私どもの人間がやっと参加をさせていただいて、統計解析をさせていただいたというぐらい、素晴らしくコミットをさせていただいて、このデータをお作りいただいております。私ども会社側とすると、何にも見れないので、最後までまでもうドキドキだったのですけれども、良い結果で、私どもとしてはうれしく考えております。

また、このスピード感で、先ほど新海先生がおっしゃっていただきましたように、論文投稿もしていただいたと。論文投稿しないものをこうやって開示するのはやはり良くないということで、このスピードで論文投稿まで、ご自身のご診察をされるお仕事の中でしていただいたということで、ぜひ、よく基礎論文は5位、臨床論文は20何位だというふうに、日経メディカルなんかでランクが出ますけれども、わが国の臨床論文が、新海先生のように、このスピード感で、このクオリティで世界に発信をされるということが続いていけばいいなと思いますし、私どもメーカーとしても、そういった活動については、精いっぱい協力をさせていただきたいと思います。

改めまして、この場にお越しいただいた皆様方に御礼を申し上げますとともに、本日、私どものワクチンにつきまして、実際に接種、被験者の方に打っていただいて、どうだったのかというところも含めて、先生方からのお話を承りたいと思います。本日は、これからよろしく願いいたします。

京川：ありがとうございます。

質疑応答

京川：それでは、質疑応答に移らせていただきます。

それでは、まず会場の投資家アナリストの皆様からのご質問をお受けいたします。

では、シティ、山口さん、お願いします。

山口：シティグループの山口と申します。今日はどうもありがとうございます。いくつかお伺いしたいです。

まず、非劣性の設定になっているということで一応理解しているつもりですが、数字だけを見ると、統計学的かどうか分からないですけど、主要評価項目においてはデータの的にはS-268019が上回っているような気がしたのですが、それは数字的には上回っていたということは、統計学的な部分はともかくとして、言えるわけですね、今回の場合は。すなわち、潜在的にはコミナティに勝てるかもという部分が見えたような気がしたのですが、その辺についてはいかがでしょうか。

出口：ありがとうございます。出口から回答させていただきます。

やはりデータを解釈するには、統計的な解析がまず第一で重要だと考えておりますので、統計学的には非劣性であると。これをまず改めて申し上げるべきなんだろうと考えます。

数字的に、確かに事実として、プライマリーエンドポイントの Day29 の中和抗体価の GMT の数字は S-268019 のほうが上回っておりますが、これがどのような意味を持つのか、もしくは再現できるのか、どのような意味を持ち得るのかということにつきましては、例えばこの先の、もう少し長期のデータを追ってみるとか、あとは、もう一つ、ほかの試験群も含めて、そのような検証していくことで、その位置付けというものは今後説明してまいりたいと思います。しかし、あまりこのデータの数値的なところだけをとって、これを論評するというのは差し控えさせていただきたいと考えております。

山口：あと、Th1、Th2 のバランスというのは、御社の製品の最初のコンセプトから非常に重視されていたと思います。また同じような話になってしまうのですが、今回もこれはあくまでもパッと見だと、コミナティよりも、こっちのほうが、特にインターフェロンとか、インターロイキン 2 が上がっているようにも見える、すなわち Th1 を強く上げているようにも見えるのですが、これもあれですか、そう見えるかもしれないけど、あまりそういうことは言えないですという話になるのでしょうか。この辺、いかがでしょう。

出口：出口から答えさせていただきます。

申し訳ありません。先ほどと同じ答えになってしまいます。

山口：分かりました。

最後に、最初に先生のおっしゃられた、被験者の方に医療従事者の方が多かったとおっしゃっていただきました。それが、有効性は関係ないと思いますが、例えば副反応のレポートとかの頻度とかレベルに、2 剤のバイアスはかかっていないのだけど、元々のバックグラウンドとして、バイアスがかかる可能性があるのか、ないのかというのはいかがでしょう。

新海：ありがとうございます。

今回、12 月スタートということで、6 カ月経っているという人は、まず医療従事者からワクチンが始まりましたので、設定として、今回も 6 カ月以上経っているということでの医療従事者、いわゆる薬剤師さん、看護師さん、病院の事務さん、栄養士さん、医師という限定されたものになってしまっています。ただ、ちょっとタイミング的には、もうそれが限界なものであったということです。

医療従事者ですので、絶えずウイルスと全面的にみんな戦っている可能性が高いということで、そういうものはやはり、おっしゃったとおり、日本全体を表しているということではないのですが、少なくとも今回はコミュニティに対する非劣性ということで、両群同じポピュレーションですので、そこに関しての着眼点としては問題ないのではないかなと思います。

山口：副作用においても、全体的にこれももちろん非劣性ですけど、少ないものが多かったと思うんですね。Grade を考えても、ほとんど少なかったと思うんですよ。コミュニティより多かったやつは多分一つもなかったと思います。

だから、これも傾向としては、全体的に低めに出ていたよねということは、そこぐらいまでは言えますか、今回の場合。

出口：それも回答としては同じだと思います。

新海：被験者の副反応のところで、今回、私の印象として、うちの病院ですごくたくさんの方を診ているのですが、コミュニティ群に関しましては、僕が一般臨床で見ているのとほぼ同等ではないかなと、印象としては感じました。これはあくまでも印象です。

S-268019 というのは、僕は治験をやっている間は、誰がどっちを打っているか分からないので、どっちなんだろうということも全然分からない状況なのですが、結果をこうやってまとめさせていただくと、やはり S-268019 群もやはり副反応に関しては、同等以下なのではないかと感じております。

山口：分かりました。

京川：ありがとうございます。

次は、クレディ・スイスの酒井さん、お願いします。

酒井：クレディ・スイスの酒井と言います。

そもそのことから恐縮ですが、今回コミュニティを選ばれた理由ですね、スパイクバックスではなかったのかと。これは多分、被験者さんが集まりやすかったからだとすることが一つの理由だとは思いますが、その辺のバックグラウンドを教えてくださいたいです。

あと、これは本当にたればの質問になりますけれども、これがスパイクバックスだったらどうなんだという、仮定ですが、その辺何かお考えがあればぜひ伺いたいです。これが最初の質問です。

出口：私から回答させていただきます。

コミナティがこのタイミングで、この試験で選ばれているというのは、やはり追加免疫を打つタイミングにやってくるワクチンがどのようなウェーブでやってきたのかということがあると思います。昨年11月からこの試験は開始しております。

遡って6カ月以上のタイミングで打っていたものは何なんだと。6カ月以上経っているものはどういいうワクチンなんだとなると、やはりその時の日本国内におけるポピュレーションというのは、コミナティであるというところから、この試験においてはコミナティを選択するという流れになってまいりました。

ですので、先ほど私からのスライドのほうで、追加免疫として二つ試験を考えておりますとお話をさせていただきましたけれども、そちらのほうではスパイクボックスの追加免疫の被験者様層、ワクチンを打たれた方の層が、ウェーブがやってまいりますので、そこのほうではスパイクボックス接種者を対象とした試験を想定しております。

15ページの追加接種比較試験について再度ご説明申し上げます。左のほう、今回ご説明いただいたこの試験というのは、既にプライミングのワクチンとしてコミナティを2回打っており、3回目を、S-268019を打つか、コミナティを打つかと、比較の試験でセットしております。

右側のほうには、少し治験の構成が違っておまして、オープンラベルとあります。これは既に2回プライミングとして、スパイクボックスを打たれた方に対して、S-268019を打つ。ここにおいては、対照薬の比較はセットしておりません。オープンラベルとして、既にスパイクボックスを打った状態で、S-268019、われわれのワクチンを打ったときに、どれだけしっかりと免疫原性が上がるか、安全性のデータが取れるかということを示す試験です。

酒井：150例は全部、御社のワクチンということですね。

出口：はい、そういうことです。

酒井：分かりました。

それから、先生、論文を投稿されたということですが、今回あくまでも（速報）と書かれています。すみません、まだ論文を拝読させていただいていないのですが、その内容についてももう少し、この辺は細かいことを知っておいたほうがいいのかという点があったら、ぜひご紹介いただきたいです。

新海：論文に出すというのは、やはりそれだけしっかりとした検証を踏まえた後に発表するということですので、今回の内容がまさにその論文の内容でございます。

やはり速報とはいえ、論文に出せるぐらいの質を持ったものをしっかり発信していくべきだと私は考えていますので、早急に論文としてまとめさせていただきました。内容に関しましては、まさにこの内容をまずは投稿させていただきましたので、それとまったく同じメッセージを今日お話しさせていただきました。

酒井：ありがとうございます。

最後の質問になるかと思いますが。ある意味、結果としては、主要評価項目を達成されていて、安全性についてもクリアされているという評価だと思うのですが、これをもってどうしますかという、その次のステップですね、ここはどうお考えになりますか。

いくつかの追加試験が今あるのは分かるのですが、この試験でもって、このワクチンに対する評価がかなり高まると思うのですが、成功確率を含めて、その辺、先生、このデータをどうご覧になりましたか。

新海：この試験に関しましては、あくまでも非劣性を求めた試験ですので、私がそれ以上のことを言うのはどうかと思うのですが、個人的に、今、2回ワクチンを打っている方を診ている立場からしますと、やはりいろいろなワクチンがあったほうが、われわれ接種する側は非常に助かります。

やはりこのワクチンにはこういう副反応があって打てないという方もたくさんいらっしゃいますので、医師の目線から個人的に言わせていただくと、種類が増えてくれるというのは非常に助かります、ということぐらいに言っておきます。

酒井：ありがとうございます。

京川：もうひとつ方、アナリストさんのほうからお願いします。みずほの田中さん、お願いします。

田中：みずほ証券の田中です。今日はありがとうございました。

非常に良い結果だったと思いますが、新海先生が最初に引き受けられたときよりも、結果を見て良かったというお話だったと思います。最初はやはり組換えタンパクワクチンということで、mRNAワクチンがややオーバードーズだとも言われてもいるとは思っているので、やはり最初はやや有効性で劣るのではないかと先生は思われていたのかと思いました。副作用では良い結果になるだろうと、最初そういうふうに思っておられたのではないかなと思うのですが、それは間違っていないですか。

新海：本当に申し訳ないです。個人的な意見ですけど、やはりさっき言った思いでこの試験を引き受けさせていただいたのですが、やはり今までずっとわれわれ、2020年2月ぐらいからコ

ロナに対応してきて、今のワクチンが出てきて、方向が少しいい方向に、あのワクチンがなかったらということを考えますと、ちょっと恐ろしい感じがするんですね。

あれだけの効果を示したワクチンでしたので、本当におっしゃるような心持ちで、非常に高いものとの非劣性を、ただ私の場合はブラインド下ですので、どっちがどっちというのは分かりませんが、まさにおっしゃられたとおりの気持ちで臨みました。

田中：ありがとうございました。

あともう一つ、ほかの試験のことは聞かないでとは言われたのですが、今回の中和抗体価とか、そういうデータによって、やはりかなり有効性の高い予防、初回投与の、5万5,000例ぐらいで海外でやっているところでも、そんなに悪いデータではない可能性はあるという感じでしょうか。

出口：期待しております。なので、われわれとしても、ここに注力をしていこうという気持ちはもちろん高まっておりますし、期待感も高まっております。あとは、データはデータですので、しっかりと評価をしてまいりたいと思います。

田中：もう1点だけ、アジュバントを途中で変えられて新しい製剤にしたのですけれども、Th1とTh2のバランスが非常にいいアジュバントだと理解していいのですか。

出口：その観点でいろいろ検討を重ねて、選ばせていただいておりますし、実際の結果もそのような結果になったと考えております。

田中：ありがとうございます。

京川：それでは、次にメディアの方からのご質問に移らせていただきます。ご質問のある方は、挙手をお願いいたします。

記者 A：3点ありまして、新海先生にお伺いしたいです。

今回、臨床試験は11月から開始されて、半年待たずに中間報告ができたというところで、迅速にできた工夫とかがありましたら教えてください。

新海：一つは、蒲池院長をはじめ、病院全体でサポートしていただけたことがやはり大きかったです。

治験って、やはりなかなか採血を採ったりとか、検体を処理したりとか、郵送したりとか、データを入力したりとか、実はすごいいっぱいプロセスがありまして、元々の人数ではちょっと難しかったのかなと。病院全体で今のコロナの実臨床をしながらサポートをいただけたのが、このスピードにつながったのかなと思います。

あとは、やはりワクチンというものを今後どういうふうにと考えてくださった被験者さんが多かったのが、この2点だと思っています。

記者 A：あと、今回の被験者数に関して、200例だったと思うのですが、一方で、第一三共さんとかは5,000名規模で臨床試験を実施されていて、免疫原性の評価として、こういった数百例規模感というのは、どのように評価したらいいのでしょうか。

出口：プロトコル中のことですので、私から回答します。

免疫原性の比較をする、そのための統計的な検証をする、その意味においては、この例数は十分な数であると考えております。ですので、この結果は揺るがないものです。

症例数については、やはり安全性のデータの集積という意味合いが大きいと考えております。その意味で、少し別の試験の話になってしまいますが、既に3,000例規模のこのワクチンを接種後の安全性データの蓄積をわれわれは持っておりますので、そういった総合的に、その辺りのデータを集めてみて、それで物事を考えるべきなんだろうというのが、弊社としてのスタンスです。

記者 A：もう1点、抗体価の下がりにくさというところの展望をお聞かせ願いたいです。15日と29日後のデータを見たときに、そんなあまり下がらないのかなと見たのですが、その辺の下がりにくさの展望だったりとか、解析する必要性、もしくは塩野義さんにおいては、その辺のデータをどういうふうにとっていくかということについて教えてください。

出口：長期的にこの持続というものはどういうふうになるのか、これはとても重要なお話だと思っておりますので、弊社としてもこのデータの追跡はしてまいります。この試験のデザインにおきましても、1年間フォローしておりますので、その間、随時適切に長期的なフォローをしてまいりたいと思います。

ちなみに、文献としてのデータとしましては、初回免疫だったら、4カ月、6カ月、今回のように初回免疫から6カ月以上経ってしまうと、このようなレベルの、低いレベルの免疫、中和抗体価になってしまうというのも、弊社としても、事実として、われわれのデータとして取ることができました。ですので、追加免疫において、どれくらいのスピードで維持されていくのかということについては、非常に注視してデータを取ってまいりたいと考えます。

記者 A：新海先生の見立てとしては、その辺のデータの期待感だったりとか、組換えタンパクワクチンであるところを踏まえての期待感のところ、何かその辺のコメントはありますか。

新海：まったく同様で、Day 69で取って、その後も取っておりますので、しっかりそのデータを見て判断すべきではないか。期待はしております。

京川：それでは、次の方、お願いします。

記者 B：本日はありがとうございます。まず新海先生にお伺いをしたいところだったのですが、今現在、国内で3回目接種が進んでおりますけれども、結構副反応がきついという声も聞いております。3回目の実社会での活用を考えた場合に、副反応がどう出るかというところが非常に重要になってくるかと思えます。

まず1点目で、副反応のうち、発熱のGrade 4については、39度から40度というご説明があったのですが、Grade 1、2、3について、それぞれどういう線引きになっているのか教えていただけますか。

新海：発熱に関しましては、先ほどGrade 3が39度から40度、Grade 2が38.5から39、Grade 1が38から38.4度となっています。

記者 B：ありがとうございます。今回、総じて出てきた副反応の結果についての先生のご評価をお伺いしたかったのですが、すべての結果で、塩野義の治験薬のほうが反応が強くないというか、データ上はそうだと思います。コミナティを3回接種するよりは、塩野義のものを交差で使うほうが、総じて副反応は軽いか、接種者の負担は小さいということが言えるのかどうか、その点をお願いいたします。

新海：今回そういう観点での統計等は考えられていないので、今回言えることとしましては、副反応の見た目、見たどおりの同等以下だったという、この事実だけ述べさせていただければと思います。

記者 B：ありがとうございました。

塩野義製薬に1点だけ、本日、先のことはまた別というお話があったのですが、やはり今回の結果を見ますと、世の中の関心事も、いつこれが使えるようになるのかというところがあると思います。今回の結果をもって、承認申請のタイミングをどうお考えになっているのか、追加免疫での接種を先行して承認するという手立ても考えていらっしゃるのかということも含めてお願いいたします。

岩崎：今回の結果を受けまして、また今後、プライミングの2回接種のデータ等々が出てきます。先ほど出口も申しましたように、安全性のパッケージ、どれだけ要するのかというところも含め、今後こういうデータを積み上げながら、当局と相談していきたいと考えております。

当然、やはり今回の結果は、われわれは非常に自信を持っておりますので、まずは先行して、追加免疫の効能を取得することも視野に入れて、今後検討してまいりたいと考えております。

記者 B：ありがとうございました。

京川：それでは、次の方、お願いします。

記者 C：お話ありがとうございます。

今、岩崎様から、まずは追加免疫での効能取得も視野に入れているというご発言があったことを受けて、まずお伺いしたいです。これについて、それはどのぐらいの時期で、どういった制度を視野に入れていて、どういう対象をニーズとして、3回目接種が今も進んでいる中で、4回目として考えているのか、それとも3回目として考えているのか。そういったところを教えていただけないでしょうか。

岩崎：まだそこは厚生労働省、PMDA とまったく議論しておりません。今回初めてこの結果が出ましたので、データに基づいてその辺の議論をしていきたいと思っています。今日のところで具体的な今後の考え方はちょっと控えさせていただきたい。その点ご了解いただければと思います。

当然、今後またデータが出た時点で、こういうデータを開示いたしまして、われわれの見解をお伝えさせていただければと考えています。

記者 C：今、初回免疫の試験も実施中だということですが、具体的に今どれぐらいの被験者が集まって、どういった状況にあるのか。今、データは見えない状況だと思うのですが、見える範囲で教えていただけないでしょうか。

スライドの14ページに示しておりますが、この黄色の左から二つ目のところ、Phase 2/3 の試験ですけど、これについては、3,000程度、症例の登録と経過の集積は済んでおります。その次の中和抗体価の比較試験は、初回免疫として、バキスゼブリアとの比較をする試験ですけども、この試験についても症例の集積は順調に進んでおります。その結果を得られましたら、それもまた開示もさせていただきますし、そのデータをもとに今後の方針を考えさせていただきたいと考えている状況です。症例の集積は順調です。

一番右のところの発症予防、これはグローバルで行っております。主にベトナムで被験者様の周知など、登録を行っております。こちらのほうも、われわれの想定ラインに沿って、順調に被験者様の登録は進んでいるというのが今の状況です。

岩崎：追加ですけども、バキスゼブリアとの比較試験は1月の中旬から始めておまして、約1,000例で、接種を、もう2回目の投与を完了しておりますので、また同じように、Day 36、50前後で中和抗体の中間解析を見まして、今度はプライミング接種での有効性、これは免疫原性をベースにして評価というようなことを考えております。

記者 C：バキスゼブリアを選ばれた理由は何かあるのでしょうか。

出口：これは厚労省、当局とも相談をいたしまして、この時点におきましては、バキスゼブリアを対照薬として使うべきであろうということで合意して、そこに至ったということになります。

それで答えになるかなと思います。

京川：それでは、もうひとつ方、お願いします。

記者 D：今日はありがとうございます。

大変、初歩的な質問で恐縮ですが、一般の方に非劣性でしたと言ってもちょっと分かりづらいところもあると思いますので、なぜそもそもこの非劣性試験であったのか、優越性とかではなく非劣性だったのかというところと、非劣性でしたというところをもっとかみ砕いて言うと、どんなこと、どういうふうに評価すれば良いのでしょうか。同等でしたと言っていいのか、同等以上の可能性があるとか、何かそういった分かりやすい言い方でご説明いただけると助かります。お願いいたします。

出口：なかなか答えにくいご質問ではあります。

一般的なワードに変換しますと、それは差がないという言葉が一番適切な言葉かなと思います。

ですので、そのようにご理解いただければ、それを統計学的にこのような処理の下では、非劣性という言葉で表現をさせていただいているということになります。

記者 D：差がなかった結果について、塩野義製薬として、どのような評価ですとか、お説明いただくことは可能でしょうか

出口：コミナティは初回免疫におきましても、追加免疫におきましても、非常に高い効果を発揮することが実証されているワクチンだと認識しております。そういうデータになっております。

ですので、まずは免疫原性という意味合いにおいては、その追加免疫の環境下において、コミナティと差がない、非劣性であるということについては、弊社としましては非常に勇気づけられる結果だと考えております。

記者 D：2点目です。副反応のところ、数字上見ると、先ほどの質問にもありましたけれども、非常に全体的に同等以下だと、軽症だという印象を得たのですけれども、これは今後もし何かこういった点も評価軸に加えていくとか、武器になるのかどうかということも教えていただけますでしょうか。

岩崎：最初に新海先生がおっしゃったように、やはり副反応で非常に打つのを嫌がられる方がおられるということで、数字的には個々の事象はこうでしたけども、やはり今、われわれがこの打ちたくない理由について、今後長期の中で、例えば接種者さんの社会復帰度とかを見て、安全性に対するこの弊社のワクチンのインプレッションを、通常データの解析と同時に今後追加していきたいと考えております。

そこで初めて、本当に安心して打っていただけるワクチンと言えるのではないかと考えています。

記者 D：それでしたら、今回の結果では、統計学上、優位ですよとか、そういったところではなく、それは今後の課題ということで。

岩崎：はい。

記者 D：ありがとうございます。

最後に、未来のことはあれですけども、供給能力のところ、これまで1億回とか、お話があったかと思うのですが、何かアップデートがもしあれば教えてください。

手代木：それにつきましては、概略としては、5月以降ぐらいに商用の供給を始められるように鋭意準備をしていますということについては、現時点、そのとおりでございます。もちろんこのデータのみならず、総合的に臨床試験のプログラムを組まさせていただきますながら、岩崎が申しましたように、このデータはこのデータで非常に強い価値のあるデータだと思っておりますので、これをどのように考えるか。

先ほど出口は言いませんでしたけれども、やはりコミュニティは追加免疫でもきちっと承認をいただいているという点では、確立しているものでございます。その点、治験中のものではなくて、もう承認も取れているものとの比較において、この結果だったということは、私どもは非常にエンカレッジだと思っておりますし、鋭意、これを受けて、商用生産も予定どおりに供給をさせていただけるように、会社としてはコミットしてまいりたいと思っております。

記者 D：ありがとうございました。

京川：それでは、次に Web からご参加いただいております、アナリスト投資家の皆様に移らせていただきます。

野村證券の甲谷さん、お願いいたします。

甲谷：甲谷です。先生、ご説明ありがとうございます。

まず1点、発熱の定義についてお伺いしたいです。欧米でやはり38度以上というのが定義されていると思うのですが、ファイザーのコミナティの米国のラベルを見ていますと、発熱の頻度は2回目接種後16%と記載されています。御社の試験だと、コミナティのところで59%になっていますので、もう3回目に熱がすごく出やすいのか、それとも定義が異なるのかが分からないんですね。何か数値に大きな差があるように見えるのですけれども。

実はこれはNovavaxのワクチンのNEJMの論文を見ていても、非常に小さい数字になっていましたので、何で発熱の差がこう出てきているのか。

あと、これはお答えいただけるのか分かりませんが、発熱は何でコミナティで出てくるのかというのを考えていますと、そこに含まれている物質として、発熱しやすいものは多分、脂質のALC-0315、ALC-0159というのが入っているので、そうだとすると、mRNAワクチンはどうしても構造的に発熱が伴って、なかなか組換えタンパク質のワクチンのように安全なものを作りにくくなるのではないのかなと思っているのですが、この辺について何か教えていただけますでしょうか。

新海：質問ありがとうございます。

私は医師として、コミナティをたくさんの人に2回と3回目接種しておりますけれども、発熱に関してどうかというのはなかなかちょっとあれですけど、印象としては、やはり3回目のほうが少し、発熱、実臨床では多い印象は持っております。

ただ、今回あくまでもこの対象の試験としましては、発熱がこちらにありますように、重症度でGrade 2のほうが1.9%、片やコミナティのほうは6.8%ということで、38.5から39度の熱の方が、この頻度ですので、これはあくまでも結果ですので、これ以上はちょっと言えないです。3回目はやはりこれぐらいの頻度で、今回の103名の解析をさせていただいたら、バイアスなく、そういう解析をすると、こうであったということしか言えないのですけれども。

Grade 1に関しましては、今回、電子とかで被験者さんが入力するものもありますし、本人たちがやはり発熱を感じているというのもGrade 1には入っておりますので、おそらく少し、そういう意味では38.5というものに感じますと、Grade 2の2例、7例という比較のほうが、客観的には正しいのかなと思いますけれども、今回の試験としましては、このような結果になったという事実でございます。

甲谷：発熱の原因についてはどう考えていらっしゃいますでしょうか。

新海：発熱に関しましては、異物が入ってくるわけですので、IL-6等のサイトカイン異常が起きているなど私は思っております。

甲谷：分かりました。

2点目です。これは多分、塩野義さんにお伺いしなければいけないのですが、このワクチンの成功の背景はやはりアジュバントの選択もあったと思います。アジュバントってどうしても選択によっては発熱の原因になりかねないので、御社、A-910823と10ページに書かれていますけど、これはどうやら御社社内のコードですね。だから、結局何であるかがまだ分からないのですが。

お伺いしたいところは、Novavaxのワクチンは、5マイクログラムの抗原、50マイクログラムのMatrix-Mというアジュバンドを使っているのが結構アジュバントが多いのですが、御社は結構少ないと。アジュバントは少なく入っているという理解でいいですか。

出口：量の大小につきましては、なかなかお答えするのは難しいかなと。Novavaxの使用しておりますアジュバントとは違うタイプのものを使用しております。ですので、量の大小はなかなか言いにくいところがございます。

甲谷：3点目にいきます。

生産のところ、これをよく見てみると、今回御社は初めて抗原10マイクログラムしか入っていないということを開示されていますけれども、これは昔UMNファーマさんがやったインフルエンザのワクチンでしたら、45マイクログラム掛ける4価でしたので、180マイクログラムぐらいあった。それに比べると10マイクログラムという非常に少ない。なので、これを今、確認したら、UNIGEN社と御社が岐阜県で工場をつくっていると思うんですよね。5月に着工して、2.1万リットルの2基のタンクがある工場だと思うのですが、これはいつ稼働するのか。

この3,000万人分というのは、確かおっしゃったと思うのですが、これはこの2基のタンクが稼働することによって、それが供給可能ということで、今の工場の現状と生産のその噛み合いのところを教えてくださいませんか。これが最後です。

手代木：それは手代木からお答えさせていただきます。

現時点では、一番最初に作りました、われわれにとっての1ライン目、これはきちっと稼働しております、これがフルにいきますと、6,000万本までは論理的にはいくんです。6,000万本が、元々は2回打ちだと思っていたので3,000万人分と言っていたのですが、2番目のラインは建設は終わっております、今IQとか、PQとか、OQとかをやっているところでございますの

で、年末にかけては、フルに稼働してくれる予定でございます。そうなると、これも論理的にいけば、1億2,000万本までは作れると。

ただ、最初から全部そういうふうに論理的にいけるかどうか分からないので、少なくとも半分と見ても6,000万本/年ぐらいまでは2ラインやれば作れるというところまではいっております。くどいようですが、1本目のラインにつきましては、もう稼働しておりますので、5月からの商用生産に向けていろいろなデータを積み上げてございます。

甲谷：補足ですけれども、昔のBEVSのインフルエンザワクチンのときの収率と、今のコロナの収率は変わってはいないですね。低下しているとか、増加しているとか何かあれば教えていただければと思います。

手代木：ものが違うので、何とも比較がしにくいのですが、そんなにずれていないというのが正しい言い方かなと思います。

もちろん、これは三量体だったり、いろいろ複雑なところがあるので、精製のところは少しこちらのほうが厄介です。これは多分NovavaxさんもSanofiさんも、精製のところはすごく苦労されると思うのですが、それは多分インフルエンザのほうがエスタブリッシュされているという点では少し歩留まりがいいのかなと思います。

甲谷：よく分かりました。ありがとうございます。

京川：Webからもうひと方、お願いできればと思います。ゴールドマン・サックス証券の植田さん、お願いいたします。

植田：ゴールドマン・サックス証券の植田でございます。本日はご説明いただきまして、ありがとうございます。

私から最初に、21ページのデータのところについて教えていただきたいです。先ほどの議論の中でも、より長期にわたって抗体価の状態が維持される可能性があるかもしれないというお話がありましたが、もしその場合、どのようなメカニズムが考えられるのかというところについて、もし現時点でお考えのことがありましたらご紹介いただけますでしょうか。

出口：もしも長期に持続したら、その時にはどのようなことが考えられるかというご質問かと思えます。

今の時点で、正直申しますと、実際にそのようなデータがあったら、それだからこそ、いろいろなデータを、今回も新海先生のほうで様々なデータを、この試験の中でも取りに行く、ほかの試験の

中でも探索的に網を広げております。その中からそのメカニズムにつながるものを見つけていくというのが、科学としては正攻法なんだろうと考えています。

そのときには、例えばコミナティの低下のカーブが、われわれのところと違っていたら、それはやはり、一つは抗原としての提示の仕方が違うわけなので、体内に抗原として免疫に対して提示をされていく期間であるとか、強度であるというものが違うのであろうかというのが一つの仮説ポイントにはなります。

もう一つは、やはりわれわれのアジュバント、これが長期的な免疫記憶、メモリアイプの B 細胞であれ、長期的に免疫が持続するタイプの細胞を特に活性化するのであれば、なのでこちら辺が仮説として考えられる二つ目のポイントになります。

そのような仮説が、実際にデータを取りながら、どうなのであろうと、その候補となり得るものがどう動いているのだらうということを追いかけていきたいと。これはリサーチャーとして、とても取り組んでいきたいと思うポイントになります。

植田：ありがとうございます。

最後に 1 点、ブースターのワクチンを選ぶ上で、臨床上重視されるポイントについてお考え方を教えていただければと思います。抗体価というところだけで言うと、スパイクバックスだと、交差接種することで、コミナティ 3 回目を打つよりも抗体価が上がるという話もあったかと思います。今回、非常に安全性のプロファイルは塩野義さんのワクチン、良いのかなというところで、あまり中和抗体価の絶対値というのをさほど重視せずと言いますか、これだけあれば、今回出たようなものがあれば十分であって、安全性等を考えれば、今回のワクチンは非常に期待できると理解してよろしいのでしょうか。よろしく願いいたします。

新海：これはあくまでも私、医師として、ワクチンを打つときに、一番はやはり副反応があっちはいけませんので、Grade 4、5 の副反応がないということが、重要だと思うんですね。

Grade 3 も、身の回りのことができないぐらいということですので、Grade 3 に対しても、やはり私としては少ないものを選んでいきたい。

Grade 1 に関しましては、今度は副反応と効果ということを考えていきますと、やはり多少副反応は起こらざるを得ないのかなということで、Grade 1 の副反応に関しては、私としては、あまり実臨床では大きくウエートを設けておりません。やはり Grade 3 以上が少ないということは、臨床的には重要かなと思っています。

その次に、今まで2020年2月から、コロナの患者さんをたくさん診てまいりましたけれども、やはりワクチンを打っていない方は重症化しますので、当院でも、ECMO等で治療している患者さんを見ますと、ワクチンを打っていらっしゃらない方が多いということを考えますと、やはり重症化を抑制するという点は非常に重要なのかなと思います。

なかなか感染抑制までは難しいと思いますので、やはり副反応は少なく、重症化をしっかり抑制できるワクチンが重要なのではないかなと個人的には思っております。以上です。

植田：承知いたしました。私からは以上でございます。どうもありがとうございます。

京川：ありがとうございます。

予定の17時半を過ぎているのですが、Webからメディアの方、おひと方だけ、お願いできればと思います。お願いいたします。

記者 E：よろしくお願いします。

先ほど新海先生から、いろいろなワクチンがあったほうが助かるとおっしゃっていたのですが、具体的にもう少しお聞かせいただきたいです。

新海：これはあくまでも私個人的な意見ですが、やはり被験者さんはいろいろな副反応を起こされます。足の裏が痛くなったり、手がしびれたり、ギランバレー様になったり、やはり副反応は先ほど言ったGrade 3、4、5のものがないというのが非常に重要だと思いますので、こちらは先ほど塩野義製薬様から提示がありました、いろいろな組換えタンパクワクチン、不活化ワクチン、mRNAワクチン、ウイルスベクターワクチンなど、いろいろなワクチンが、いろいろな時期にしっかり打って、副反応が少なく、効果が、重症化を抑制できるという組み合わせ、タイミング、そのようなものがどんどん増えていくというのが、実臨床をしている私どもにとっては非常に助かるということでございます。

記者 E：ありがとうございました。

京川：ありがとうございました。

若干延長させていただきましたが、これにてお時間となりましたので、以上をもちまして、今回の説明会を終了させていただきます。どうもありがとうございました。

手代木：どうもありがとうございました。

[了]