



## 治験実施計画書

健康成人を対象としたレプリコンワクチン VLPCOV-02 の  
追加免疫効果を検討する第 1/2 相試験  
- 安全性、忍容性及び免疫原性、並びに推奨用量の検討 -

治験依頼者：VLP Therapeutics Japan 株式会社

治験実施計画書番号：VLPTJ/VLPCOV-02-0102

版番号：[3.0 版]

作成日：[2023 年 4 月 14 日]

### 守秘義務について

本文書は企業秘密や非公開情報を含む機密文書です。第三者への開示は関係法令に基づく場合を除き、VLP Therapeutics（又はその子会社である、VLP Therapeutics Japan 株式会社）の文書同意による事前許可を必要とします。開示に先立ち、VLP Therapeutics が開示の受諾あるいは開示に伴う影響を検討できるように、迅速な書面による通知をしていただかなければなりません。また、いかなる場合においても、開示先に本情報が機密情報であり勝手に更なる開示はできない旨を通知し、同意していただく必要があります。開示に係わるこれらの制限条項は、今後提供される、試験や治験実施計画書に付随する機密情報とみなされる全ての情報においても同様に適用されます。

## 目次

目次.....	2
略語及び用語の定義.....	6
1. 試験計画の概要.....	8
1.1 要約.....	8
1.2 治験概略図.....	15
1.3 治験実施スケジュール.....	17
2. 緒言及び背景情報.....	20
2.1 治験使用薬の名称及びその他の説明.....	20
2.2 治験実施計画の経緯.....	20
2.3 非臨床試験及び臨床試験から得られた重要な所見の要約.....	21
2.3.1 薬理試験.....	21
2.3.2 薬物動態試験.....	22
2.3.3 安全性薬理、一般薬理試験、及び毒性試験.....	22
2.3.4 臨床試験.....	23
2.4 被験者に対する既知及び可能性のある危険と利益.....	23
3. 治験の目的.....	24
3.1 主要評価項目、副次評価項目及び探索的評価項目.....	24
4. 治験デザイン.....	26
4.1 治験デザイン.....	26
4.1.1 Part 1 のデザイン.....	26
4.1.2 Part 2 のデザイン.....	28
4.2 治験デザインの科学的根拠.....	28
4.3 症例数.....	29
5. 治験対象集団.....	29
5.1 選択基準.....	29
5.2 除外基準.....	30
5.3 被験者に対する制限事項.....	31
5.3.1 避妊.....	31
5.3.2 承認ワクチンの接種について.....	31
6. 治験使用薬及び併用療法.....	32
6.1 治験使用薬の剤形等及び含量.....	32
6.2 治験薬の投与.....	32
6.2.1 接種量及び接種方法.....	32
6.2.2 治験薬の取扱いに関する手順.....	32
6.3 無作為化及び盲検化.....	33

6.3.1	治験薬の割付	33
6.3.2	施設担当者の盲検化【Part 2】	33
6.3.3	依頼者の盲検化【Part 2】	34
6.4	併用薬及び併用療法	34
6.4.1	併用制限薬／療法	34
6.4.2	併用薬／併用療法の記録	35
7.	治験の中止	35
7.1	依頼者による治験全体中止・中断	35
7.2	個々の被験者の治験中止・脱落	35
8.	治験の評価と手順	36
8.1	同意取得から登録までの手順	36
8.1.1	被験者への説明、同意取得	36
8.1.2	適格性確認	36
8.1.3	被験者の登録	37
8.2	観察・検査項目及びスケジュール	37
8.2.1	診察	37
8.2.2	バイタルサイン	38
8.2.3	12誘導心電図	38
8.2.4	身長・体重	38
8.2.5	臨床検査（血液学的・血液生化学的検査、尿検査）	38
8.2.6	免疫血清学的検査	38
8.2.7	妊娠検査	39
8.2.8	SARS-CoV-2 抗原検査	39
8.2.9	尿中薬物検査	39
8.2.10	SARS-CoV-2 抗 N-IgG 抗体価	39
8.2.11	有害事象	39
8.2.12	特定有害事象	39
8.2.13	血清中免疫バイオマーカー	40
8.2.14	免疫原性	41
8.2.15	採血	41
8.2.16	ゲノム解析	42
8.3	有害事象及びその他の安全性報告	43
8.3.1	有害事象の定義	43
8.3.2	重篤な有害事象の定義	44
8.3.3	有害事象の分類・記録	44
8.3.4	有害事象の収集期間	45
8.3.5	有害事象の追跡	45
8.3.6	重篤な有害事象の報告	45

8.3.7	妊娠判明時の報告・追跡	46
9.	統計解析	46
9.1	症例数の決定	46
9.2	症例の取扱い	46
9.3	解析対象集団	47
9.4	解析項目	47
9.4.1	被験者背景	47
9.4.2	免疫原性の評価に関する解析	47
9.4.3	安全性の評価に関する解析	48
9.5	解析時期	49
9.5.1	Primary Analysis－治験薬接種後 4 週時解析	49
9.5.2	Secondary Analysis－最終解析（Part 1 及び Part 2）	49
10.	運用上の考慮事項	50
10.1	倫理	50
10.1.1	被験者の同意取得	50
10.1.2	被験者のプライバシー及び秘密の保護に関する事項	51
10.1.3	治験審査委員会	51
10.2	治験実施計画書の遵守・逸脱及び改訂	52
10.2.1	治験実施計画書の遵守	52
10.2.2	治験実施計画書からの逸脱等	52
10.2.3	治験実施計画書の改訂	52
10.3	治験の品質管理及び品質保証	52
10.3.1	症例報告書に直接記入され、かつ原資料と解すべき資料の特定	52
10.3.2	症例報告書作成の手順	52
10.3.3	原資料等の直接閲覧	53
10.3.4	モニタリング	53
10.3.5	監査の実施	53
10.3.6	治験の終了	53
10.4	記録の保存	53
10.5	健康被害の補償及び賠償	54
10.6	公表に関する取り決め	54
11.	治験実施体制	54
12.	引用文献	55
付録 1	ブライトン分類におけるアナフィラキシーの症例定義	56
付録 2	妊娠可能な女性の定義	57

表 1-1 観察・検査スケジュール-Part 1.....	18
表 1-2 観察・検査スケジュール-Part 2.....	19
表 3-1 評価項目-Part 1.....	24
表 3-2 評価項目-Part 2.....	25
表 4-1 投与群及び投与量-Part 1.....	27
表 4-2 投与群及び投与量-Part 2.....	28
表 6-1 治験使用薬の含量 .....	32
表 8-1 臨床検査項目 .....	38
表 8-2 特定有害事象の種類と重症度 <sup>1)</sup> .....	40
表 8-3 採血量-Part 1.....	41
表 8-4 採血量-Part 2.....	42
図 1-1 同一用量群内の接種及び次用量への移行フロー .....	15
図 1-2 移行時協議基準に基づく次用量の変更フロー（例示） .....	16

## 略語及び用語の定義

略号	英語名称	日本語名称
ACE2	angiotensin converting enzyme 2	アンジオテンシン変換酵素 2
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	body mass index	—
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	—
eCRF	electronic case report form	電子的症例報告書
e-Diary	—	電子日記
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration (United States of America)	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GMP	Good Manufacturing Practice	医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準
GMT	geometric mean titer	幾何平均抗体価
$\gamma$ -GTP	gamma-glutamyl transpeptidase	$\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ
HBs	hepatitis B surface antigen	B 型肝炎表面抗原
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HDL	high-density lipoprotein	高密度リポタンパク質
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IFN	interferon	インターフェロン
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL-1Ra	interleukin-1 receptor antagonist	インターロイキン-1 レセプターアンタゴニスト
IL	interleukin	インターロイキン
IP-10	interferon-inducible protein 10	インターフェロン誘導タンパク 10
ISG54	interferon stimulated gene 54	インターフェロン刺激遺伝子 54
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	low-density lipoprotein	低密度リポタンパク質
LNP	lipid nano-particle	脂質ナノ粒子
m5C	—	5-メチルシトシン
MCP-1	monocyte chemoattractant protein-1	単球走化性タンパク-1
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	messenger ribonucleic acid	—
MIP-1 $\beta$	macrophage inflammatory protein 1 $\beta$	マクロファージ炎症性タンパク質 1 $\beta$
PADRE	pan HLA DR-binding epitope	—
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PPS	per-protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	preferred term	基本語
RBD	receptor binding domain	受容体結合ドメイン

RTSM	Randomization and Trial Supply Management	—
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
SOC	system organ class	器官別大分類
SRR	seroresponse rate	抗体応答率
SES	safety evaluable set	安全性解析対象集団
S 抗原	—	S タンパク抗原
S タンパク	spike glycoprotein	スパイク糖タンパク
Th1	type 1 helper T cell	ヘルパーT1 細胞
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
VAED	vaccine-associated enhanced disease	ワクチン接種に伴う疾患増強
VAERD	vaccine-associated enhanced respiratory disease	ワクチン関連の呼吸器疾患増強
VEEV	venezuelan equine encephalitis virus	ベネゼエラウマ脳炎ウイルス
SARS-CoV-2 抗 N-IgG 抗体価	—	SARS-CoV-2 のヌクレオカプシドに対する IgG 抗体価

#### ベースライン値の定義

ベースライン値	Visit 01 (Day 1) 治験薬接種前の値
---------	---------------------------

## 1. 試験計画の概要

### 1.1 要約

#### 治験課題名：

健康成人を対象としたレプリコンワクチン VLPCOV-02 の追加免疫効果を検討する第 1/2 相試験 - 安全性、忍容性及び免疫原性、並びに推奨用量の検討 -

#### 目標適応症：

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）による感染症の予防

#### 治験の目的：

既承認の新型コロナウイルスワクチンによる初回免疫を完了した健康成人を対象に、VLPCOV-02 ワクチンを 1 回追加接種した時の安全性、忍容性及び免疫原性を確認するとともに、追加免疫時における VLPCOV-02 の推奨用量を検討する。

#### 評価項目 - Part 1

主要評価項目	
安全性	以下の発現割合及び重症度： ・ 治験薬接種後 6 日（Day 7）までに発現した接種部位の特定有害事象 <sup>1)</sup> ・ 治験薬接種後 6 日（Day 7）までに発現した全身性の特定有害事象 <sup>2)</sup> ・ 治験薬接種後 4 週（Day 29）までに発現した有害事象
免疫原性	治験薬接種後 4 週での、 ・ SARS-CoV-2 受容体結合ドメイン（RBD）タンパクに対する血清免疫グロブリン G（IgG）抗体価の幾何平均抗体価（GMT） ・ SARS-CoV-2 RBD タンパクに対する血清 IgG 抗体価の抗体応答率（SRR） <sup>3)</sup>
副次評価項目	
免疫原性	治験薬接種後 52 週での、 ・ SARS-CoV-2 RBD タンパクに対する血清 IgG 抗体価の GMT ・ SARS-CoV-2 RBD タンパクに対する血清 IgG 抗体価の SRR <sup>3)</sup>
安全性	治験薬接種後 52 週までの以下の発現割合 ・ 重篤な有害事象 ・ 新型コロナウイルス感染症（COVID-19） ・ 治験中止に至った有害事象
探索的評価項目	
血清中免疫バイオマーカー	・ インターロイキン（IL）-6、インターフェロン誘導タンパク 10（IP-10）、単球走化性タンパク-1（MCP-1）、インターフェロン $\gamma$ （IFN- $\gamma$ ）、腫瘍壊死因子（TNF- $\alpha$ ）、IL-1 $\beta$ 、IL-1 レセプターアンタゴニスト（IL-1Ra）、IFN- $\alpha$ 2a

1) 疼痛、圧痛、発赤、硬結、腫脹

2) 悪心、嘔吐、下痢、頭痛、疲労、筋肉痛、悪寒、関節痛、胸痛、発熱

3) SRR はベースライン値から抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合。なお、ベースライン値が測定下限未満の場合のベースライン値は測定下限とする。

評価項目 - Part 2

主要評価項目	
免疫原性	治験薬接種後 4 週での、 ・ ウイルス（オミクロン株 BA.5）に対する血清中和抗体価の GMT ・ ウイルス（オミクロン株 BA.5）に対する血清中和抗体価の SRR <sup>1)</sup>
安全性	以下の発現割合及び重症度 ・ 治験薬接種後 6 日（Day 7）までに発現した接種部位の特定有害事象 <sup>2)</sup> ・ 治験薬接種後 6 日（Day 7）までに発現した全身性の特定有害事象 <sup>3)</sup> ・ 治験薬接種後 4 週（Day 29）までに発現した有害事象
副次評価項目	
免疫原性	治験薬接種後 26 週、52 週での、 ・ ウイルス（オミクロン株 BA.5）に対する血清中和抗体価の GMT ・ ウイルス（オミクロン株 BA.5）に対する血清中和抗体価の SRR <sup>1)</sup>
	治験薬接種後 4 週、26 週、52 週での、 ・ 疑似ウイルス（オミクロン株 BA.5）に対する血清中和抗体価の GMT ・ 疑似ウイルス（オミクロン株 BA.5）に対する血清中和抗体価の SRR <sup>1)</sup> ・ SARS-CoV-2 RBD タンパクに対する血清 IgG 抗体価の GMT ・ SARS-CoV-2 RBD タンパクに対する血清 IgG 抗体価の SRR <sup>1)</sup>
安全性	治験薬接種後 52 週までの以下の発現割合 ・ 重篤な有害事象 ・ COVID-19 ・ 治験中止に至った有害事象
探索的評価項目	
免疫原性	・ ウイルス、疑似ウイルス（ガンマ株、起源株、その他の変異株）に対する血清中和抗体価の GMT ・ ウイルス、疑似ウイルス（ガンマ株、起源株、その他の変異株）に対する血清中和抗体価の SRR
	・ SARS-CoV-2 のスパイク糖タンパク（S）抗原特異的 T 細胞及び B 細胞機能評価（末梢血単核細胞 [PBMC] を用いたフローサイトメトリーによる記憶 T 細胞における表現系の解析及び IL-2、IL-4、IL-13、IL-17、IL-21、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、CD107a、マクロファージ炎症性タンパク質 1 $\beta$ [MIP-1 $\beta$ ] の測定、記憶 B 細胞の表現系解析)
	・ IgG サブクラス分画

Part 1 の結果で評価時点のみ変更する可能性がある。

- 1) SRR はベースライン値から抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合。なお、ベースライン値が測定下限未満の場合のベースライン値は測定下限とする。
- 2) 疼痛、圧痛、発赤、硬結、腫脹
- 3) 悪心、嘔吐、下痢、頭痛、疲労、筋肉痛、悪寒、関節痛、胸痛、発熱

治験デザインの概要：

本治験は、Part 1（用量漸増、非盲検試験）及び Part 2（多施設共同、無作為化、実薬対照、オプザーバーブライント試験）で構成される第 1/2 相試験である。

Part 1

各用量群には非高齢者（18 歳以上 65 歳未満）及び高齢者コホート（65 歳以上 75 歳以下）を設定する。各コホートには、先行被験者 1 例を設ける。

(1) 同一用量群内の接種及び次用量への移行

治験責任医師は、被験者への接種を段階的に進める。本治験実施計画書に規定の移行時協議基準に抵触しない場合、移行フローに従い、以降の被験者への治験薬接種を行う。

移行時協議基準に抵触した場合は、移行前に治験依頼者及び医学専門家と協議する。その場合、以降の被験者への治験薬接種は、治験依頼者が移行可の決定をした後に行う（図 1-1 参照）。

<移行フロー>

- 1) 非高齢者コホートの先行被験者の治験薬接種後 2 時間までの検査及び診察結果を基に、後行被験者及び同一用量群の高齢者コホートの先行被験者の治験薬接種可否を判定する。
- 2) 高齢者コホートへの接種は、同一用量群の、非高齢者コホートの先行被験者の接種の翌日以降に行う。
- 3) 同一用量群の非高齢者コホート及び高齢者コホートの Visit 02 (Day 4) までの検査及び診察結果を基に、次用量への増量可否を判定する。

なお、上記の協議の結果、治験依頼者が次用量への移行不可（当該接種量の安全性、忍容性に問題がある）と決定した場合、次用量を当該接種量よりも低用量に変更し治験を継続することができる（図 1-2 参照）。この場合、先行被験者の設定は不要とする。

(2) 投与群及び投与量

治験責任医師は、被験者への接種を段階的に進める。

- 用量群 1N→1E→2N→2E→3N→3E→4N→4E の順で接種を行う（以下の表）。
- 治験責任医師は、規定の時点までの評価に基づき、移行時協議基準に抵触しない場合、次の用量群の接種を行う。移行時協議基準に抵触した場合、治験依頼者及び医学専門家と協議し、治験依頼者の決定に従う。
- 用量群 3 への移行不可と判定された場合、用量群 3 の代わりに用量群 5 を実施する（図 1-2）。
- 用量群 4 への移行不可と判定された場合、用量群 4 の代わりに用量群 6 を実施する。

投与群及び投与量 - Part 1

用量群	年齢層 (コホート)	VLPCOV-02 接種量	症例数
1N	非高齢者	1 µg	各 12 例 (先行被験者 1 例、 後行被験者 11 例)
1E	高齢者	1 µg	
2N	非高齢者	3 µg	
2E	高齢者	3 µg	
3N	非高齢者	7.5 µg	
3E	高齢者	7.5 µg	
4N	非高齢者	15 µg	
4E	高齢者	15 µg	
5N	非高齢者	2 µg	各 12 例
5E	高齢者	2 µg	
6N	非高齢者	5 µg	
6E	高齢者	5 µg	

(3) Part 2 への移行判断

治験依頼者は、Part 1 の治験薬接種後 4 週 (Day 29) までの安全性及び免疫原性 (血清 IgG 抗体価) のデータを集計し、Part 2 への移行可否を決定する。また、Part 2 の被験薬用量を決定する。

Part 2

治験依頼者は、Part 1 の治験薬接種後 4 週 (Day 29) までの安全性及び免疫原性 (血清 IgG 抗体価) の結果を踏まえ、Part 2 の被験薬の用量を決定する。原則として、Part 1 で忍容性が認められた用量のうち、より高用量の 2 用量を選択する。被験薬 2 用量群及び対照薬群の計 3 群に、それぞれ非高齢者 (18 歳以上 65 歳未満) 及び高齢者コホート (65 歳以上) を設定する (以下の表)。

被験者は、各年齢コホート内で SARS-CoV-2 感染歴の有無、SARS-CoV-2 ワクチンの接種回数 (3 回以上、2 回以下)、実施医療機関を割付因子として、各治験薬群に無作為に割り付けられる。

投与群及び投与量 - Part 2

年齢層 (コホート)	治験薬及び接種量 (有効成分として)	症例数
非高齢者 (18 歳以上 65 歳未満)	VLPCOV-02 X µg*	各 50 例
	VLPCOV-02 XX µg*	
	コミナティ RTU 筋注 (2 価: 起源株/オミクロン株 BA.4-5) 30 µg	
高齢者 (65 歳以上)	VLPCOV-02 X µg*	各 50 例
	VLPCOV-02 XX µg*	
	コミナティ RTU 筋注 (2 価: 起源株/オミクロン株 BA.4-5) 30 µg	

\* : Part 1 の結果で決定する。

### 治験実施予定症例数：

Part 1：最大 96 例

(非高齢者 [18 歳以上 65 歳未満] 48 例、高齢者 [65 歳以上 75 歳以下] 48 例)

Part 2：300 例

(非高齢者 [18 歳以上 65 歳未満] 150 例、高齢者 [65 歳以上] 150 例)

### 治験対象集団：

日本人健康成人男女

#### 選択基準

- (1) 同意取得時の年齢が 18 歳以上の者
- (2) 同意取得時の年齢が 75 歳以下の者【Part 1 のみ】
- (3) 文書により本治験への参加について同意が得られた者
- (4) 治験参加中の遵守事項を守り、治験実施計画書に定められた診察、検査を受け、自ら e-Diary に入力し、また症状等の申告ができる者
- (5) 同一のコロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン（以下「mRNA ワクチン」）による初回免疫（2 回接種）を完了した者、又は同一の mRNA ワクチンによる初回免疫（2 回接種）完了後、mRNA ワクチンによる追加免疫接種（mRNA ワクチンの種類及び回数を問わない。2 価の mRNA ワクチン接種も含む）を受けた者
- (6) 治験薬接種予定日に、前回の SARS-CoV-2 ワクチン接種から 6 か月以上を経過した者
- (7) Visit 00 の BMI（Body Mass Index）が  $18.0 \text{ kg/m}^2$  以上、 $35.0 \text{ kg/m}^2$  以下の者【Part 1 のみ】

#### 除外基準

- (1) 治験薬接種前 72 時間以内に感冒様症状（腋窩体温  $37.5^\circ\text{C}$  以上の発熱、悪寒、咳、鼻汁、頭痛、筋肉痛などの感染症を疑う所見）を呈した者
- (2) Visit 01（Day 1）治験薬接種前の SARS-CoV-2 抗原検査が陽性の者
- (3) Visit 01（Day 1）前 6 か月以内に SARS-CoV-2 感染歴（無症候性、みなし陽性含む）のある者
- (4) 重篤な心臓・血管系（血栓症を含む）、血液系、呼吸器系、肝臓、腎臓、消化器系、精神神経疾患の合併又は既往のある者【Part 1 のみ】
- (5) 病状が安定していない重篤な心臓・血管系（血栓症を含む）、血液系、呼吸器系、肝臓、腎臓、消化器系、精神神経疾患の合併のある者【Part 2 のみ】  
「病状が安定していない」とは、本治験のスクリーニング前 3 か月以内に手術や侵襲を伴う処置、病状悪化に伴う治療薬の変更等が必要であった場合、又は治験期間中にこれらが予定されている場合と定義する。
- (6) 活動性の感染症を合併している者
- (7) 免疫不全や自己免疫疾患等、治験薬の免疫原性評価に影響があると考えられる疾患や状態にある者、又は既往のある者

- (8) 治験薬の免疫原性評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤又は療法を受けている、又は治験参加中に受ける予定のある者
- (9) 食物や医薬品（ワクチンを含む）等によって過去にアナフィラキシー又は重度なアレルギーの既往のある者
- (10) けいれん（熱性けいれんを除く）、ギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎の既往のある者
- (11) 過去の SARS-CoV-2 ワクチン接種、又は SARS-CoV-2 感染において何らかの症状が長期間（2 週間程度を目安とする）持続した者
- (12) 治験薬接種後 90 日までの適切な避妊の実行に同意しない女性
- (13) 妊娠中の女性、授乳中の女性、又は治験薬接種後 90 日までに妊娠を希望する女性
- (14) 本治験のスクリーニング前 3 か月以内に他の治験や臨床研究等に参加していた者又は本治験参加中に他の治験や臨床研究等に参加する予定のある者
- (15) 出血傾向を呈するもので、治験責任医師又は治験分担医師が、筋肉内接種を禁忌と判断した者
- (16) 治験責任医師又は治験分担医師が、本治験の参加に不適格と判断した者

### 治験薬の投与：

#### 治験使用薬

本治験で使用する治験使用薬を以下に示す。剤形はいずれも注射剤である。

#### 治験使用薬の含量

	治験薬	含量
被験薬	VLPCOV-02	1 バイアル 1.5 mL 中に mRNA VLPC04 を 45 µg 含む。
対照薬 【Part 2 のみ】	コミナティ RTU 筋注（2 価： 起源株／オミクロン株 BA.4- 5）	1 バイアル 2.25 mL 中にトジナメラン及び ファムトジナメラン（RNA 質量比として 1:1）を 0.225 mg（RNA 総量として）含む。

#### 投与方法

医師又は看護師は、規定量の治験薬を被験者の上腕三角筋に 1 回、筋肉内接種する。

### 統計解析方法：

#### 症例数の決定

免疫原性及び安全性を評価する上で、必要最低限と想定される被験者数を設定した。  
なお、統計的観点からの設定ではない。

#### 免疫原性の主要／副次評価に関する解析

- Part 1 : 治験薬接種後 4 週及び 52 週での、SARS-CoV-2 RBD タンパクに対する血清 IgG 抗体価について、GMT 及び SRR、並びに関連する両側 95%信頼区間を各時点で投与群ごとに算出する。
- Part 2 : 治験薬接種後 4 週、26 週、52 週での、ウイルス（オミクロン株 BA.5）に対する血清中和抗体価、疑似ウイルス（オミクロン株 BA.5）に対する血清中和抗体価、SARS-CoV-2 RBD タンパクに対する血清 IgG 抗体価について、GMT 及び SRR、並びに関連する両側 95%信頼区間を各時点で投与群ごとに算出する。主要評価項目に関しては、接種前後の変化を対照薬と比較する。

#### 安全性の主要評価に関する解析

- Part 1/Part 2 : 治験薬接種後 6 日（Day 7）までに発現した特定有害事象（接種部位及び全身性）、及び治験薬接種後 4 週（Day 29）までに発現した有害事象の SOC/PT 別及び重症度ごとに被験者数、被験者の割合及び両側 95%信頼区間を算出する。

#### 安全性の副次評価に関する解析

- Part 1/Part 2 : 治験薬接種後 52 週までの重篤な有害事象、COVID-19、治験中止に至った有害事象を発現した被験者数、被験者の割合及び両側 95%信頼区間を算出する。

#### **治験実施医療機関 :**

別紙参照

#### **治験期間 :**

- Part 1 : 2023 年 4 月～2024 年 6 月  
Part 2 : 2023 年 6 月～2024 年 12 月

## 1.2 治験概略図

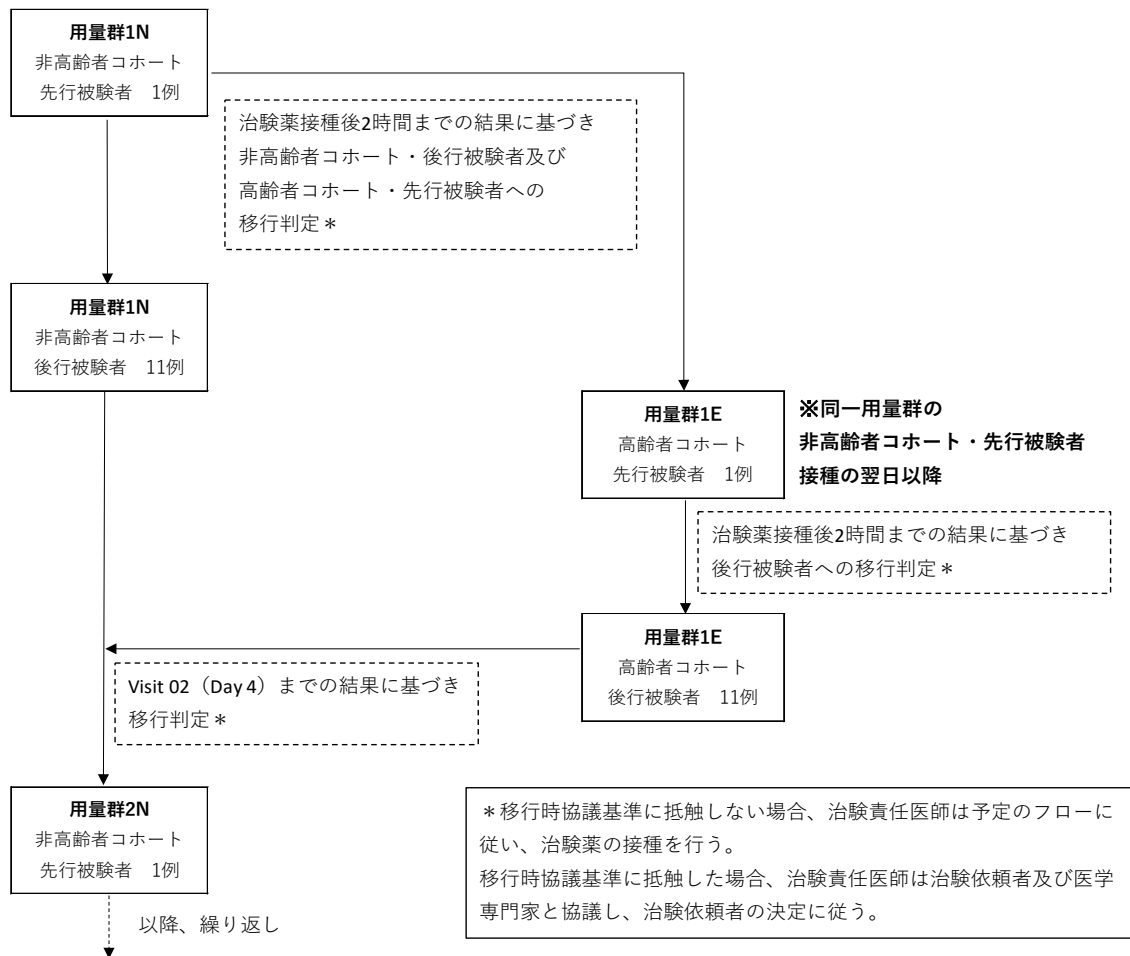


図 1-1 同一用量群内の接種及び次用量への移行フロー

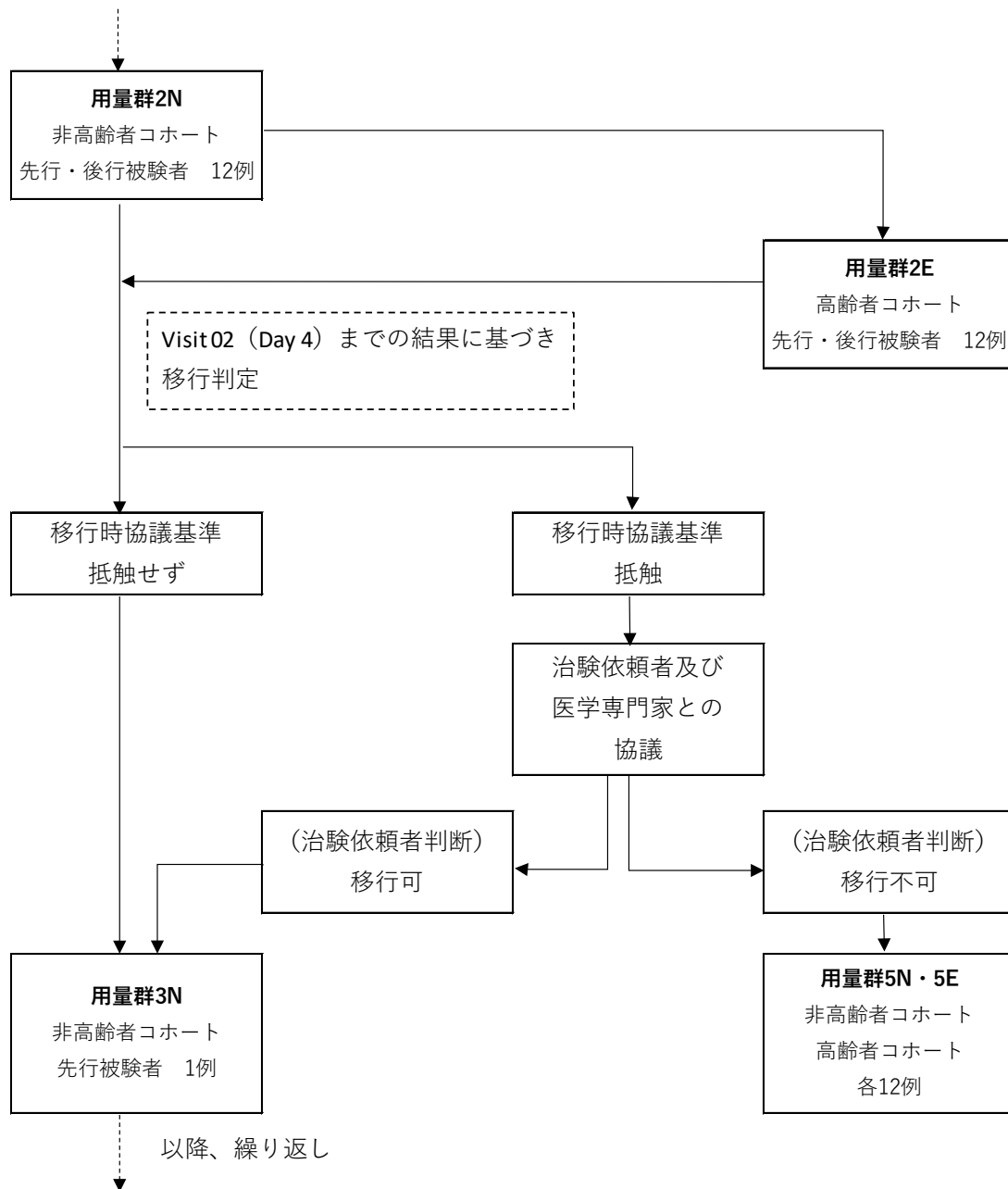


図 1-2 移行時協議基準に基づく次用量の変更フロー（例示）

移行時協議基準：

以下のいずれかの基準に該当する場合、治験責任医師は、移行前に、以降の被験者への治験薬接種可否について治験依頼者及び医学専門家と協議する。

- 1) 先行被験者に緊急処置を要する急性症状が発現した場合
- 2) 当該用量群の非高齢者コホート又は高齢者コホートに、特定有害事象の Grade 4（表 8-2）が発現した場合
- 3) 当該用量群の非高齢者コホート又は高齢者コホートに、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 の Grade 3 以上に相当する有害事象が発現した場合（特定有害事象は除く）
- 4) 当該用量群の非高齢者コホート又は高齢者コホートの半数以上に、特定有害事象の Grade 3 以上（表 8-2）又は CTCAE v5.0 の Grade 2 以上（特定有害事象は除く）に相当する有害事象が発現した場合
- 5) 上記に該当しないが、治験責任医師が必要と判断した場合

### 1.3 治験実施スケジュール

観察及び検査スケジュールを表 1-1 (Part 1) 及び表 1-2 (Part 2) に示す。

表 1-1 観察・検査スケジュール - Part 1

	Visit 00	Visit 01	Visit 02	Visit 03	Visit 04	Visit 05	Visit 06	Visit 07	Visit 08	Visit 09	中止時 Visit
	Day-15~ Day-1	Day 1	Day 4	Day 8	Day 29	Day 57	Day 92	Day 183	Day 274	Day 365	
		0W		1W	4W	8W	13W	26W	39W	52W	
許容範囲			±1日	±1日	±3日	±7日	±14日	±14日	±14日	±14日	
同意取得	X <sup>1)</sup>										
適格性確認（スクリーニング）	X	X									
治験薬接種		X									
診察	X	X <sup>2)</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血圧・脈拍数・体温	X	X <sup>2)</sup>	X	X	X						
身長・体重	X										
血液学的・血液生化学的検査	X	X	X	X	X						
免疫血清学的検査	X										
妊娠検査（妊娠可能女性のみ）	X	X									
尿検査	X	X		X	X						
SARS-CoV-2 抗原検査 <sup>3)</sup>		X ←								→	
尿中薬物検査	X										
SARS-CoV-2 抗 N-IgG 抗体価		X		X	X	X	X	X	X	X	X
e-Diary（特定有害事象を記録）		←		→							
有害事象 <sup>4, 5)</sup>		←								→	X
血清中免疫バイオマーカー		X	X								
免疫原性（抗体価測定等）		X			X	X	X	X	X	X	X
12誘導心電図	X	X <sup>2)</sup>	X								

1) 同意取得は Visit 00 の検査・観察前までに実施。

2) 治験薬接種前及び接種 2 時間後（±30 分を目安とする）に診察（問診、視診、聴診。必要に応じて触診、打診等を追加）、血圧・脈拍数・体温、12 誘導心電図を実施。

3) Visit 01（Day 1）の治験薬接種前、及び治験薬接種後に COVID-19 が疑われる場合に抗原検査を実施。治験期間中、COVID-19 疑いにより実施医療機関外で抗原/PCR 検査を実施した場合には、その内容を聴取する。

4) 全ての有害事象は Visit 04（Day 29）来院時まで収集。以降は重篤な有害事象、COVID-19、及び治験中止に至った有害事象を収集。安全上の確認のため必要な場合には、バイタルサイン、臨床検査、12 誘導心電図を適宜実施する。

5) 被験者に胸痛等の心筋炎・心膜炎を疑う症状が認められた場合には、12 誘導心電図及び血液生化学的検査（クレアチンキナーゼ、C 反応性タンパク [CRP]）、心筋トロポニン I を追加で実施。必要に応じ、さらに心エコーや MRI 等の画像診断を追加してもよい。

表 1-2 観察・検査スケジュール - Part 2

	Visit 01	Visit 02	Visit 03	Visit 04	Visit 05	Visit 06	Visit 07	Visit 08	中止時 Visit
	Day 1	Day 8	Day 29	Day 57	Day 92	Day 183	Day 274	Day 365	
	0W	1W	4W	8W	13W	26W	39W	52W	
許容範囲		±1日	±3日	±7日	±14日	±14日	±14日	±14日	
同意取得	X <sup>1)</sup>								
適格性確認 (スクリーニング)	X								
治験薬接種	X								
診察	X <sup>2)</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X
血圧・脈拍数・体温	X <sup>2)</sup>								
身長・体重	X								
血液学的・血液生化学的検査	X								
妊娠検査 (妊娠可能女性のみ)	X								
尿検査	X								
SARS-CoV-2 抗原検査 <sup>3)</sup>	X ←							→	
SARS-CoV-2 抗 N-IgG 抗体価	X	X	X	X	X	X	X	X	X
e-Diary (特定有害事象を記録)	←	→							
有害事象 <sup>4,5)</sup>	←							→	X
免疫原性 (抗体価測定等) <sup>6)</sup>	X		X	X	X	X	X	X	X
12誘導心電図	X <sup>2)</sup>								

Part 1の結果で観察・検査時期を変更する可能性がある。

- 1) 同意取得は Visit 01 の検査・観察前までに実施。
- 2) 治験薬接種前及び接種 30 分後 (+30 分までを目安とする) に診察 (問診、視診、聴診。必要に応じて触診、打診等を追加)、血圧・脈拍数・体温、12 誘導心電図を実施。
- 3) Visit 01 (Day 1) の治験薬接種前、及び治験薬接種後に COVID-19 が疑われる場合に抗原検査を実施。治験期間中、COVID-19 疑いにより実施医療機関外で抗原/PCR 検査を実施した場合には、その内容を聴取する。
- 4) 全ての有害事象は Visit 03 (Day 29) 来院時まで収集。以降は重篤な有害事象、COVID-19、及び治験中止に至った有害事象を収集。安全上の確認のため必要な場合には、バイタルサイン、臨床検査、12 誘導心電図を適宜実施する。
- 5) 被験者に胸痛等の心筋炎・心膜炎を疑う症状が認められた場合には、12 誘導心電図及び血液生化学的検査 (クレアチンキナーゼ、CRP)、心筋トロポニン I を追加で実施。必要に応じ、さらに心エコーや MRI 等の画像診断を追加してもよい。
- 6) IgG サブクラス分画は Visit 01 (Day 1) の治験薬接種前、Visit 03 (Day 29)、Visit 05 (Day 92)、Visit 06 (Day 183) に測定。

## 2. 緒言及び背景情報

### 2.1 治験使用薬の名称及びその他の説明

本治験で使用する治験薬は被験薬 VLPCOV-02、及び対照薬コミナティ RTU 筋注（2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）である。

VLPCOV-02 は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2（SARS-CoV-2）の発症予防及び感染予防を目的として VLP Therapeutics 社により創製されたレプリコン RNA ワクチンである。

VLPCOV-02 の mRNA は、SARS-CoV-2 変異株であるガンマ株（ブラジル型変異）の受容体結合ドメイン（RBD）タンパクを標的にし、helper T 細胞の活性化を意図してユニバーサルヘルパー T 細胞エピトープである pan HLA DR-binding epitope（PADRE）配列が付加<sup>1),2)</sup>されており、自然免疫の過度の活性化を抑制するため、5-メチルシトシン（m5C）が修飾塩基として導入されている<sup>3)</sup>。

VLPCOV-02 は、アルファウイルス VEEV の非構造タンパクの mRNA 配列に SARS-CoV-2 RBD の mRNA 配列を結合させることで、細胞内での自己増殖を可能としたレプリコン RNA である原薬（mRNA VLPC04）を、4 種の脂質で構成される脂質ナノ粒子（LNP）内に封入した筋注用注射剤である。

本治験の対照薬であるコミナティ RTU 筋注（2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）は国内で追加免疫の公的接種に用いられている。

### 2.2 治験実施計画の経緯

新型コロナウイルス感染症（Coronavirus disease 2019、COVID-19）は、新型コロナウイルスである重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2（SARS-CoV-2）による感染症のことであり、中国湖北省武漢市で初めて報告された 2019 年 12 月以降、世界的大流行に至った。

このような状況下、様々な種類の SARS-CoV-2 感染症予防ワクチンが開発され、2021 年には全世界で 100 億回以上の接種が行われた<sup>4)</sup>。一方、SARS-CoV-2 は種々の変異株の出現をとおし、感染性・伝播性・抗原性・病原性を変化させながら、SARS-CoV-2 の感染拡大の波を繰り返しており、変異株に対する既存のワクチンの効果が減弱することも知られている<sup>5),6)</sup>ことから、変異株に有効な新規のワクチン開発は今後も必要と考えられる。

SARS-CoV-2 に対する mRNA ワクチンは、SARS-CoV-2 の遺伝情報を mRNA として導入し、生体内でウイルス由来のタンパク（抗原）を作ることによって免疫を誘導する。コロナウイルスの 4 つの構造タンパクのうち、スパイク糖（S）タンパク、さらには S タンパクの S1 フラグメントの構成タンパクで、宿主細胞の受容体アンジオテンシン変換酵素 2（ACE2）を認識して結合する RBD タンパクがワクチン開発の重要な標的とされている<sup>7)</sup>。

VLP Therapeutics 社が創製した VLPCOV-02 は自己増殖型の mRNA ワクチンであることから、少ない mRNA 量の接種で免疫誘導が長時間続くことが期待される。また、先行の S タンパクを標的とした mRNA ワクチンとは異なり、SARS-CoV-2 の S タンパクの S1 にある RBD を標的にしていることから、より効率的に免疫反応を誘導し、RBD をブラジル型変異（K417T、E484K、N501Y）としたことで変異株に対しても効果減弱が起こりにくい国産ワクチンとなることが期待されている。

実施した非臨床試験では、当該ワクチンにより SARS-CoV-2 の RBD が培養細胞表面に発現し、THP-1 Dual 細胞では自然免疫賦活化作用が減弱している可能性が示唆された。マウスでは、RBD に特異的でヘルパーT1 細胞 (Th1) 優位な IgG 抗体が誘導され、ハムスターでは RBD に特異的な IgG 抗体誘導に加え、ウイルス株に対する中和抗体の誘導を認め、毒性試験で問題となる所見は認めなかった。さらに、ハムスターでは、当該ワクチン接種により SARS-CoV-2 の感染・発症を防御できた。以上から、VLPCOV-02 は SARS-CoV-2 の感染予防及び発症予防に対して有効なワクチンになると期待される。

VLP Therapeutics Japan 株式会社は、追加接種における VLPCOV-02 の安全性、忍容性及び免疫原性を確認するとともに、推奨用量を検討するため、本治験を計画した。

## 2.3 非臨床試験及び臨床試験から得られた重要な所見の要約

これまでに種々の非臨床試験を実施し、SARS-CoV-2 に対する有効性及び安全性についての評価を行っている。以下にその概要を示す。詳細は治験薬概要書に記載した。

### 2.3.1 薬理試験

*In vitro* 薬理試験として、Vero 細胞及び A549 細胞を用いた RBD タンパクの発現試験、及び THP-1 Dual 細胞を用いた自然免疫反応賦活化試験を実施した。RBD タンパクの発現試験では両細胞において、VLPCOV-02 の添加後、RBD タンパク発現細胞を認め、その割合は VLPCOV-02 の添加量に応じて増加した。自然免疫反応賦活化試験では、THP-1 Dual 細胞を用いてインターフェロン刺激遺伝子 54 (ISG54) の反応性をルシフェラーゼ活性として評価したところ、修飾塩基 m5C を有する VLPCOV-02 の原薬 mRNA VLPC04 添加後のルシフェラーゼ活性は、mRNA VLPC04 の m5C をシトシンに替えた mRNA VLPC04:C 添加後のそれより低値であり、修飾塩基 m5C を用いることによる自然免疫反応賦活化の低減が示唆された。

薬効を裏付ける薬理試験として、マウスを用いた免疫原性試験及びハムスターを用いた攻撃接種試験を実施した。免疫原性試験では、VLPCOV-02 (0.3、1、3、9.8 µg) を間歇 (4 週間間隔で 2 回) 接種後の血清を用いたブラジル型変異 RBD タンパクに対する抗体応答を検討したところ、接種量及び接種回数に応じた特異的 IgG 抗体濃度の上昇を認めた。IgG サブクラス解析では、IgG1 に比べ、Th1 細胞の活性化と関連する IgG2a サブクラスの発現が優位であった。攻撃接種試験では、VLPCOV-02 の原薬である mRNA VLPC04 の m5C をシトシンに替えた mRNA VLPC04:C 含有 LNP (VLPCOV-02 とは構成脂質が異なる) 10 µg を間歇 (4 週間間隔で 2 回) 接種 2 回目の 4 週後に、SARS-CoV-2 ガンマ株又は起源株を感染させた (攻撃接種)。攻撃接種前日に採取した血清で検討した免疫原性は、特異的 IgG 抗体誘導ではブラジル型変異 RBD タンパクのみならず武漢型 RBD タンパクに対しても認められ、ACE2 受容体へのブラジル型変異及び武漢型 RBD タンパクの結合阻害が認められた。また、ガンマ株及び起源株に対する明らかな中和活性も認められた。攻撃接種においては、いずれのウイルス株の攻撃接種後にも体重変化はほとんどなく、また、攻撃接種 10 日後の肺中ウイルスサブゲノム RNA 量は対照群に比べて著しく少なく、病理組織学的変化も対照群に比べて著しく軽微であった。攻撃接種試験で同時に検討した、mRNA VLPC04:C の PADRE 配列を欠く mRNA VLPC03:C (10 µg) では mRNA VLPC04:C

と同じ方向の成績が得られたものの、効果は mRNA VLPC04:C が優れており、PADRE 配列を付加した効果が示された。

以上の結果、VLPCOV-02 はヒト由来細胞で抗原 (RBD) タンパクを発現すること、m5C を修飾塩基とすることにより自然免疫反応の賦活が減弱する可能性があること、実験動物において、ブラジル型変異 RBD に特異的で Th1 優位な IgG 抗体を接種量及び接種回数に応じて誘導すること、SARS-CoV-2 ガンマ株に対する中和抗体を誘導し、SARS-CoV-2 ガンマ株の感染・発症を予防することが明らかとなった。また、起源株に対する交差免疫も示され、他の変異株に対する交差免疫の可能性が示唆される。

### 2.3.2 薬物動態試験

VLPCOV-02 の非臨床薬物動態は検討していない。

### 2.3.3 安全性薬理、一般薬理試験、及び毒性試験

VLPCOV-02 の単回投与毒性試験は実施していない。VLPCOV-02 の単回投与時の毒性については、反復投与毒性試験において評価した。

VLPCOV-02 の反復投与毒性試験はラットにおいて実施した。mRNA 量 2.94 µg (低用量) 及び 29.4 µg (高用量) の VLPCOV-02、又は生理食塩液 (対照群) を 0 及び 14 日目に 2 回大腿筋に投与した。最終投与の 2 日後 (16 日目) に採血後、剖検した (主試験群: 各群雌雄 10 匹)。また、対照群と高用量群では、最終投与の 15 日後 (29 日目) に剖検する群 (回復群: 各群雌雄 5 匹) を設け、毒性の回復性を確認した。

全身性の一般状態の変化及び死亡はみられず、急性毒性を示唆する所見、中枢神経系、心循環器系、呼吸器系への影響を示唆する行動変化等も認められなかった。高用量群では一過性の摂餌量及び摂水量の減少、体重減少又は増加抑制、及び体温上昇も認められたが、低用量群ではこれらの変化は認められなかった。投与部位の観察では、1 回目の投与後、発赤は高用量群のほとんどに、低用量群では半数にみられ、腫脹は高用量群、低用量群とも、全例にみられた。2 回目の投与後、発赤がみられた動物数は減少し、腫脹は高用量群では全例にみられたものの、低用量群では腫脹がみられた動物数は減少した。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、低用量群、高用量群ともに、白血球数の増加、好中球の割合の増加、網赤血球の割合の低下、急性期反応と考えられるフィブリノーゲンの高値、アルブミン/グロブリン比の低下などが認められ、高用量群では、赤血球数及び血小板数の軽度の減少も認められた。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、クレアチンホスホキナーゼなどの高値も認められたが、病理組織学的検査では、関連する組織の異常は認められず、毒性学的意義は小さいと考えられた。回復群ではこれらの異常はみられない又は軽減しており、回復が認められた。眼科学的検査、尿検査においては、特記すべき変化はみられなかった。また、ブラジル型変異 RBD タンパクに対する特異的 IgG 抗体は、雌雄ともに認められ、投与量及び投与回数に応じて上昇した。

剖検所見では、投与部位の腫脹が主試験群の高用量群では雌雄全例に、低用量群では雌の 6/10 例に認められたが、回復群で上記所見は認められず、投与の中止により、回復することが

示された。器官重量測定では、雌雄で脾臓重量の増加がみられた以外、生殖関連を含む他の器官重量に変化はみられなかった。高用量群で実施した病理組織学検査では、主試験群、回復群とも、雌雄全例において、投与部位の炎症・線維化を伴う変性／壊死がみられ、主試験群では全例が強度で、回復群では軽度～中等度であった。主試験群では、腸骨リンパ節にワクチン効果に由来すると考えられる中等度のリンパ球、形質細胞、マクロファージによる細胞密度増加が雌雄のほぼ全例にみられ、また、これらの所見は鼠径リンパ節でも雌性でみられたが、回復群ではいずれもみられなかった。また、主試験群では、雌性にのみ脾臓に水腫及び好中球浸潤を伴う炎症が多くみられ、マクロファージによる細胞密度増加も数例にみられたが、回復群ではみられなかった。その他の器官／組織でも病理組織学的所見が散見されたが、それらの多くは対照群にもみられ、いずれも毒性学的意義は小さいと考えられた。

また、本剤に含有される新添加物である FL-0445 及び DOPE に起因する安全性に対するリスクは示唆されなかった。

### 2.3.4 臨床試験

現在、本剤のヒトに対する投与（接種）経験はない。

## 2.4 被験者に対する既知及び可能性のある危険と利益

非臨床薬理試験及び毒性試験のデータから判断すると、予定している接種量において重大な副作用又は副反応の発現する可能性は低いと考えられるが、本剤投与後、本治験実施計画書で定められた時間は被験者を院内に待機させ、被験者の状態を注意深くモニターすること。

なお、本剤と同様に mRNA を脂質ナノ粒子に封入した SARS-CoV-2 ワクチンが、本邦を含め世界各国において接種されている。これらのワクチンの臨床試験で報告されている主な副反応には、接種部位の疼痛、疲労（感）、頭痛、悪寒、筋肉痛、関節痛などがある。重篤な副反応はショック、アナフィラキシー、心筋炎、心膜炎が報告されている<sup>8),9)</sup>。

また、重要な潜在的リスクとして、ワクチン接種に伴う疾患増強（vaccine-associated enhanced disease [VAED]）及びワクチン関連の呼吸器疾患増強（vaccine-associated enhanced respiratory disease [VAERD]）、ギラン・バレー症候群が挙げられている<sup>10),11)</sup>。

先行開発品の VLPCOV-01 の臨床試験において、初回免疫第 1 相試験の 5.0 µg 群の 1 例に重篤な副反応である発熱がみられたが、1 日の入院期間の延長であり、接種 2 日後には回復した<sup>12)</sup>。追加免疫の 2 試験は、現時点で重篤な副反応の報告はない。なお、これらの 3 試験は治験継続中である。

対照薬は、主な副反応として、接種部位の疼痛及び腫脹、疲労、頭痛、筋肉痛、悪寒、関節痛、発熱がある。重大な副反応としてショック、アナフィラキシー、心筋炎、心膜炎が報告されている<sup>8)</sup>。

副作用又は副反応が発現した場合には、被験者の症状に応じて適切な処置を行う。

なお、本治験は健康人を対象とする臨床試験ではあるが、VLPCOV-02 が接種された被験者では変異株を含む SARS-CoV-2 に対する免疫能を獲得できる可能性がある。

### 3. 治験の目的

既承認の新型コロナウイルスワクチンによる初回免疫を完了した健康成人を対象に、VLPCOV-02 ワクチンを 1 回追加接種した時の安全性、忍容性及び免疫原性を確認するとともに、追加免疫時における VLPCOV-02 の推奨用量を検討する。

#### 3.1 主要評価項目、副次評価項目及び探索的評価項目

Part 1 及び Part 2 の評価項目をそれぞれ表 3-1 及び表 3-2 に示す。

表 3-1 評価項目 - Part 1

主要評価項目	
安全性	以下の発現割合及び重症度 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治験薬接種後 6 日 (Day 7) までに発現した接種部位の特定有害事象</li> <li>・ 治験薬接種後 6 日 (Day 7) までに発現した全身性の特定有害事象</li> <li>・ 治験薬接種後 4 週 (Day 29) までに発現した有害事象</li> </ul>
免疫原性	治験薬接種後 4 週での、 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ SARS-CoV-2 RBD タンパクに対する血清 IgG 抗体価の GMT</li> <li>・ SARS-CoV-2 RBD タンパクに対する血清 IgG 抗体価の SRR<sup>1)</sup></li> </ul>
副次評価項目	
免疫原性	治験薬接種後 52 週での、 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ SARS-CoV-2 RBD タンパクに対する血清 IgG 抗体価の GMT</li> <li>・ SARS-CoV-2 RBD タンパクに対する血清 IgG 抗体価の SRR<sup>1)</sup></li> </ul>
安全性	治験薬接種後 52 週までの以下の発現割合 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 重篤な有害事象</li> <li>・ COVID-19</li> <li>・ 治験中止に至った有害事象</li> </ul>
探索的評価項目	
血清中免疫バイオマーカー	・ IL-6、IP-10、MCP-1、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-1Ra、IFN- $\alpha$ 2a

1) SRR はベースライン値から抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合。なお、ベースライン値が測定下限未満の場合のベースライン値は測定下限とする。

表 3-2 評価項目 - Part 2

主要評価項目	
免疫原性	治験薬接種後 4 週での、 <ul style="list-style-type: none"> <li>ウイルス（オミクロン株 BA.5）に対する血清中和抗体価の GMT</li> <li>ウイルス（オミクロン株 BA.5）に対する血清中和抗体価の SRR<sup>1)</sup></li> </ul>
安全性	以下の発現割合及び重症度 <ul style="list-style-type: none"> <li>治験薬接種後 6 日（Day 7）までに発現した接種部位の特定有害事象</li> <li>治験薬接種後 6 日（Day 7）までに発現した全身性の特定有害事象</li> <li>治験薬接種後 4 週（Day 29）までに発現した有害事象</li> </ul>
副次評価項目	
免疫原性	治験薬接種後 26 週、52 週での、 <ul style="list-style-type: none"> <li>ウイルス（オミクロン株 BA.5）に対する血清中和抗体価の GMT</li> <li>ウイルス（オミクロン株 BA.5）に対する血清中和抗体価の SRR<sup>1)</sup></li> </ul>
	治験薬接種後 4 週、26 週、52 週での、 <ul style="list-style-type: none"> <li>疑似ウイルス（オミクロン株 BA.5）に対する血清中和抗体価の GMT</li> <li>疑似ウイルス（オミクロン株 BA.5）に対する血清中和抗体価の SRR<sup>1)</sup></li> <li>SARS-CoV-2 RBD タンパクに対する血清 IgG 抗体価の GMT</li> <li>SARS-CoV-2 RBD タンパクに対する血清 IgG 抗体価の SRR<sup>1)</sup></li> </ul>
安全性	治験薬接種後 52 週までの以下の発現割合 <ul style="list-style-type: none"> <li>重篤な有害事象</li> <li>COVID-19</li> <li>治験中止に至った有害事象</li> </ul>
探索的評価項目	
免疫原性	<ul style="list-style-type: none"> <li>ウイルス、疑似ウイルス（ガンマ株、起源株、その他の変異株）に対する血清中和抗体価の GMT</li> <li>ウイルス、疑似ウイルス（ガンマ株、起源株、その他の変異株）に対する血清中和抗体価の SRR<sup>1)</sup></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>S 抗原特異的 T 細胞及び B 細胞機能評価                      (PBMC を用いたフローサイトメトリーによる記憶 T 細胞における表現系の解析及び IL-2、IL-4、IL-13、IL-17、IL-21、TNF-<math>\alpha</math>、IFN-<math>\gamma</math>、CD107a、MIP-1<math>\beta</math> の測定、記憶 B 細胞の表現系解析)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>IgG サブクラス分画</li> </ul>

1) SRR はベースライン値から抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合。なお、ベースライン値が測定下限未満の場合のベースライン値は測定下限とする。

## 4. 治験デザイン

### 4.1 治験デザイン

本治験は、Part 1（用量漸増、非盲検試験）及び Part 2（多施設共同、無作為化、実薬対照、オプザーバードブラインド試験）で構成される第 1/2 相試験である。

#### 4.1.1 Part 1 のデザイン

Part 1 は、用量漸増、非盲検試験である。各用量群には非高齢者（18 歳以上 65 歳未満）及び高齢者コホート（65 歳以上 75 歳以下）を設定する。各コホートには、先行被験者 1 例を設ける。

##### 4.1.1.1 同一用量群内の接種及び次用量への移行

治験責任医師は、被験者への接種を段階的に進める。4.1.1.2 項に示す移行時協議基準に抵触しない場合、移行フローに従い、以降の被験者への治験薬接種を行う。移行時協議基準に抵触した場合は、移行前に治験依頼者及び医学専門家と協議する。その場合、以降の被験者への治験薬接種は、治験依頼者が移行可の決定をした後に行う（図 1-1 参照）。

##### <移行フロー>

- 1) 非高齢者コホートの先行被験者の治験薬接種後 2 時間までの検査及び診察結果を基に、後行被験者及び同一用量群の高齢者コホートの先行被験者の治験薬接種可否を判定する。
- 2) 高齢者コホートへの接種は、同一用量群の、非高齢者コホートの先行被験者の接種の翌日以降に行う。
- 3) 同一用量群の非高齢者コホート及び高齢者コホートの Visit 02（Day 4）までの検査及び診察結果を基に、次用量への増量可否を判定する。

##### 4.1.1.2 移行時協議基準

以下のいずれかの基準に該当する場合、治験責任医師は、移行前に、以降の被験者への治験薬接種可否について治験依頼者及び医学専門家と協議する。

- (1) 先行被験者に緊急処置を要する急性症状が発現した場合
- (2) 当該用量群の非高齢者コホート又は高齢者コホートに、特定有害事象の Grade 4（表 8-2）が発現した場合
- (3) 当該用量群の非高齢者コホート又は高齢者コホートに、Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）v5.0 の Grade 3 以上に相当する有害事象が発現した場合（特定有害事象は除く）

- (4) 当該用量群の非高齢者コホート又は高齢者コホートの半数以上に、特定有害事象の Grade 3 以上（表 8-2）又は CTCAE v5.0 の Grade 2 以上（特定有害事象は除く）に相当する有害事象が発現した場合
- (5) 上記に該当しないが、治験責任医師が必要と判断した場合

なお、

- ・ 協議基準の(1)に抵触したが、上記の協議の結果、後行被験者への接種を行う場合は、後行被験者 11 名のうち 1 名を先行被験者とし、4.1.1.1 項に準じて以降の被験者への接種を行う。
- ・ 上記の協議の結果、治験依頼者が次用量への移行不可（当該接種量の安全性、忍容性に問題がある）と決定した場合、次用量を当該接種量よりも低用量に変更し治験を継続することができる（図 1-2 参照）。この場合、先行被験者の設定は不要とする。

#### 4.1.1.3 投与群及び投与量

治験責任医師は、被験者への接種を段階的に進める。

- 用量群 1N→1E→2N→2E→3N→3E→4N→4E の順で接種を行う（表 4-1）。
- 治験責任医師は、規定の時点までの評価に基づき、移行時協議基準に抵触しない場合、次の用量群の接種を行う。移行時協議基準に抵触した場合、治験依頼者及び医学専門家と協議し、治験依頼者の決定に従う。
- 用量群 3 への移行不可と判定された場合、用量群 3 の代わりに用量群 5 を実施する（図 1-2）。
- 用量群 4 への移行不可と判定された場合、用量群 4 の代わりに用量群 6 を実施する。

表 4-1 投与群及び投与量 - Part 1

用量群	年齢層 (コホート)	VLPCOV-02 接種量	症例数
1N	非高齢者	1 µg	各 12 例 (先行被験者 1 例、 後行被験者 11 例)
1E	高齢者	1 µg	
2N	非高齢者	3 µg	
2E	高齢者	3 µg	
3N	非高齢者	7.5 µg	
3E	高齢者	7.5 µg	
4N	非高齢者	15 µg	
4E	高齢者	15 µg	
5N	非高齢者	2 µg	各 12 例
5E	高齢者	2 µg	
6N	非高齢者	5 µg	
6E	高齢者	5 µg	

#### 4.1.1.4 Part 2 への移行判断

治験依頼者は、Part 1 の治験薬接種後 4 週 (Day 29) までの安全性及び免疫原性 (血清 IgG 抗体価) のデータを集計し、Part 2 への移行可否を決定する。また、Part 2 の被験薬用量を決定する。

#### 4.1.2 Part 2 のデザイン

Part 2 は、多施設共同、無作為化、実薬対照、オブザーバーブラインド試験である。

治験依頼者は、Part 1 の治験薬接種後 4 週 (Day 29) までの安全性及び免疫原性 (血清 IgG 抗体価) の結果を踏まえ、Part 2 の被験薬の用量を決定する。原則として、Part 1 で忍容性が認められた用量のうち、より高用量の 2 用量を選択する。被験薬 2 用量群及び対照薬群の計 3 群に、それぞれ非高齢者 (18 歳以上 65 歳未満) 及び高齢者コホート (65 歳以上) を設定する (表 4-2)。

被験者は、各年齢コホート内で SARS-CoV-2 感染歴の有無、SARS-CoV-2 ワクチンの接種回数 (3 回以上、2 回以下)、実施医療機関を割付因子として、各治験薬群に無作為に割り付けられる (6.3.1 項参照)。

表 4-2 投与群及び投与量 - Part 2

年齢層 (コホート)	治験薬及び接種量 (有効成分として)	症例数
非高齢者 (18 歳以上 65 歳未満)	VLPCOV-02 X µg*	各 50 例
	VLPCOV-02 XX µg*	
	コミナティ RTU 筋注 (2 価: 起源株/オミクロン株 BA.4-5) 30 µg	
高齢者 (65 歳以上)	VLPCOV-02 X µg*	各 50 例
	VLPCOV-02 XX µg*	
	コミナティ RTU 筋注 (2 価: 起源株/オミクロン株 BA.4-5) 30 µg	

\* : Part 1 の結果で決定する。

## 4.2 治験デザインの科学的根拠

### 1. Part 1

本治験は、ヒト初回投与試験であることから、安全性を重視し、被験者への接種量を漸増することとした。迅速な評価のため、対照群は設けない非盲検試験とした。

高齢者は一般的に薬剤に対する反応が強く現れる傾向があるため、各用量群には非高齢者コホート及び高齢者コホートを設け、非高齢者コホートの接種を先行させることとした。また、各コホートには、先行被験者を設け、重症の急性反応が発現しないことを確認したのちに後行被験者への接種をすることとした。以降の被験者への接種は、当該接種量の安全性、忍容性に問題がないことを確認した上で、段階的に進めることとした。

接種量は、非臨床試験の結果、忍容性が確認され、抗体価の上昇が期待される用量とした。

## 2. Part 2

Part 1 で免疫原性及び安全性が確認された VLPCOV-02 の 2 用量群と、実薬対照群の計 3 群を設け、被験者を無作為割付けし、中和抗体価及び安全性を確認することとした。実薬対照は、VLPCOV-02 と類似のモダリティである mRNA ワクチンであり、現時点で国内の追加免疫目的の公的接種で使われているコミナティ RTU 筋注（2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）とした。

また、VLPCOV-02 と対照薬は外観及び接種液量が異なることから、より客観的な評価のため、Part 2 では接種後 4 週以降に予定されている開鍵までの間、調製者及び接種者とは別の医師が評価を行い、評価者及び被験者に対する盲検性を維持するオブザーバーブラインド試験とした。

主要評価項目は、規制当局のガイドラインに従い設定した。

### 4.3 症例数

#### 【Part 1】

最大 96 例

うち、非高齢者（18 歳以上 65 歳未満）48 例、高齢者（65 歳以上 75 歳以下）48 例

#### 【Part 2】

300 例

うち、非高齢者（18 歳以上 65 歳未満）150 例、高齢者（65 歳以上）150 例

## 5. 治験対象集団

日本人健康成人男女

以下の全ての選択基準に合致し、かついずれの除外基準にもあてはまらない被験者を治験の組入れ対象とする。

### 5.1 選択基準

- (1) 同意取得時の年齢が 18 歳以上の者
- (2) 同意取得時の年齢が 75 歳以下の者【Part 1 のみ】
- (3) 文書により本治験への参加について同意が得られた者
- (4) 治験参加中の遵守事項を守り、治験実施計画書に定められた診察、検査を受け、自ら e-Diary に入力し、また症状等の申告ができる者
- (5) 同一のコロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン（以下「mRNA ワクチン」）による初回免疫（2 回接種）を完了した者、又は同一の mRNA ワクチンによる初回免疫（2 回接種）完了後、mRNA ワクチンによる追加免疫接種（mRNA ワクチンの種類及び回数を問わない。2 価の mRNA ワクチン接種も含む）を受けた者
- (6) 治験薬接種予定日に、前回の SARS-CoV-2 ワクチン接種から 6 か月以上を経過した者

(7) Visit 00 の BMI が  $18.0 \text{ kg/m}^2$  以上、 $35.0 \text{ kg/m}^2$  以下の者【Part 1 のみ】

<設定の根拠>

- (1)：自らの意思で治験に参加できる成人を対象とした。
- (2)：治験薬の初期評価を安全に実施するため、年齢上限を設定した。
- (6)：治験薬の評価を適切に行うため、前回接種したワクチンの抗体価が低下すると考えられる時期を設定した。
- (7)：治験薬の初期評価を適切に行うため、標準的な体格の者に限定した。  
その他、治験薬の免疫原性や安全性の評価、安全上の措置が適切に行える対象として設定した。

## 5.2 除外基準

- (1) 治験薬接種前 72 時間以内に感冒様症状（腋窩体温  $37.5^\circ\text{C}$  以上の発熱、悪寒、咳、鼻汁、頭痛、筋肉痛などの感染症を疑う所見）を呈した者
- (2) Visit 01（Day 1）治験薬接種前の SARS-CoV-2 抗原検査が陽性の者
- (3) Visit 01（Day 1）前 6 か月以内に SARS-CoV-2 感染歴（無症候性、みなし陽性含む）のある者
- (4) 重篤な心臓・血管系（血栓症を含む）、血液系、呼吸器系、肝臓、腎臓、消化器系、精神神経疾患の合併又は既往のある者【Part 1 のみ】
- (5) 病状が安定していない重篤な心臓・血管系（血栓症を含む）、血液系、呼吸器系、肝臓、腎臓、消化器系、精神神経疾患の合併のある者【Part 2 のみ】  
「病状が安定していない」とは、本治験のスクリーニング前 3 か月以内に手術や侵襲を伴う処置、病状悪化に伴う治療薬の変更等が必要であった場合、又は治験期間中にこれらが予定されている場合と定義する
- (6) 活動性の感染症を合併している者
- (7) 免疫不全や自己免疫疾患等、治験薬の免疫原性評価に影響があると考えられる疾患や状態にある者、又は既往のある者
- (8) 治験薬の免疫原性評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤又は療法を受けている、又は治験参加中に受ける予定のある者
- (9) 食物や医薬品（ワクチンを含む）等によって過去にアナフィラキシー又は重度なアレルギーの既往のある者
- (10) けいれん（熱性けいれんを除く）、ギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎の既往のある者
- (11) 過去の SARS-CoV-2 ワクチン接種、又は SARS-CoV-2 感染において何らかの症状が長期間（2 週間程度を目安とする）持続した者
- (12) 治験薬接種後 90 日までの適切な避妊の実行に同意しない女性
- (13) 妊娠中の女性、授乳中の女性、又は治験薬接種後 90 日までに妊娠を希望する女性

- (14) 本治験のスクリーニング前 3 か月以内に他の治験や臨床研究等に参加していた者又は本治験参加中に他の治験や臨床研究等に参加する予定のある者
- (15) 出血傾向を呈するもので、治験責任医師又は治験分担医師が、筋肉内接種を禁忌と判断した者
- (16) 治験責任医師又は治験分担医師が、本治験の参加に不適格と判断した者

#### <設定の根拠>

被験者の安全性に対する配慮及び治験薬の免疫原性の評価が適切に行える対象として設定した。

### 5.3 被験者に対する制限事項

#### 5.3.1 避妊

治験責任医師又は治験分担医師は、妊娠可能な女性被験者（付録 2 妊娠可能な女性の定義参照）に対し、治験薬接種後 90 日間は適切な避妊を実行するよう指示する。また、適切な避妊法として下記の方法があることを被験者に指導する。

- 1) 子宮内避妊器具の装着
- 2) 経口避妊薬の使用
- 3) 殺精子剤入り男性用コンドームの正しい使用
- 4) 性行為を控える

#### 5.3.2 承認ワクチンの接種について

本被験ワクチンの有効性については臨床的に証明されていない。また、新型コロナウイルス感染症の感染拡大は社会的に懸念され、日本政府は追加免疫接種を推奨している。このような状況下で、治験の検査・観察期間である約 1 年間にわたり、被験者がワクチン接種による免疫獲得の機会を逸することは倫理的な観点から問題があると考えられる。よって本治験では、被験者が希望する場合には、治験期間中に他の承認された SARS-CoV-2 ワクチンの接種を受けることができるものとする。なお、治験期間中に追加接種を受けた場合、当該被験者は脱落症例として取り扱う（7.2 項参照）。

なお、治験依頼者は、Part 2 の開鍵後、治験責任医師に対し、各被験者に接種した治験薬情報を提供する。治験責任医師又は治験分担医師は、接種した治験薬の情報等を被験者に開示する。

本治験薬の安全性と有効性の評価を科学的に行うため、また被験者の安全上の配慮のために、治験責任医師又は治験分担医師は、少なくとも Day 92 の検査・観察が終了するまでは他の承認ワクチンの接種を控えることに協力頂くよう、本治験の同意取得時に説明する。

治験責任医師又は治験分担医師、あるいは治験協力者は、被験者から開示情報に関する質問があった場合、適切に対応する。

## 6. 治験使用薬及び併用療法

### 6.1 治験使用薬の剤形等及び含量

本治験で使用する治験使用薬及びその含量を表 6-1 に示す。剤形はいずれも注射剤である。包装及びラベルは、治験薬管理手順書に別途定める。

表 6-1 治験使用薬の含量

	治験薬	含量
被験薬	VLPCOV-02	1 バイアル 1.5 mL 中に mRNA VLPC04 を 45 µg 含む。
対照薬 【Part 2 のみ】	コミナティ RTU 筋注 (2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5)	1 バイアル 2.25 mL 中にトジナメラン及びファムトジナメラン (RNA 質量比として 1:1) を 0.225 mg (RNA 総量として) 含む。

### 6.2 治験薬の投与

#### 6.2.1 接種量及び接種方法

各投与群の、治験薬の投与量及び症例数を表 4-1 (Part 1) 及び表 4-2 (Part 2) に示す。Part 2 での治験薬の無作為化割付及び盲検化の手順を 6.3 項に示す。

医師又は看護師は、規定量の治験薬を被験者の上腕三角筋に 1 回、筋肉内接種する。

治験責任医師又は治験分担医師は、治験薬接種後の診察・検査終了までは被験者を院内に待機させ、アナフィラキシー等のアレルギー反応に注意して観察を行う。

#### 6.2.2 治験薬の取扱いに関する手順

実施医療機関の治験薬管理者は、治験依頼者が作成する治験薬管理手順書及び実施医療機関の治験薬関連の標準業務手順書に従って治験薬を適切に保管・管理する。

VLPCOV-02 は、遮光・冷凍 (-70°C±10°C) にて保存する。

##### 6.2.2.1 治験薬の交付

治験依頼者は、「治験薬の製造管理及び品質管理基準 (治験薬 GMP)」を遵守して製造管理及び品質管理された被験薬 VLPCOV-02 を、実施医療機関との契約締結後に実施医療機関に提供する。

対照薬として使用するコミナティ RTU 筋注 (2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5) は実施医療機関にて準備したものを使用する。

### 6.2.2.2 治験薬の返却

実施医療機関の治験薬管理者は、使用済及び未使用被験薬 VLPCOV-02（箱を含む）を治験依頼者に返却する。

### 6.2.2.3 調製

治験薬の調製方法は治験薬管理手順書に別途定める。

## 6.3 無作為化及び盲検化

### 6.3.1 治験薬の割付

Part 1 では、実施医療機関であらかじめ定めた手順に従って、被験者を各用量群に割り付ける。

Part 2 では、Medidata Rave の RTSM システムを用いて、被験者を各治験薬群（4.1.2 項参照）のうちいずれかに無作為に割り付ける。なお、割付因子は以下とする。

<割付因子>

- SARS-CoV-2 感染歴の有無
- SARS-CoV-2 ワクチンの接種回数（3 回以上、2 回以下）
- 実施医療機関

### 6.3.2 施設担当者の盲検化【Part 2】

VLPCOV-02 と対照薬であるコミナティ RTU 筋注（2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）は、外観や接種液量が異なるため、両者の識別が可能となる。

#### (1) 非盲検スタッフの指名

治験責任医師は、非盲検医師、非盲検看護師、及び非盲検薬剤師（以下、「非盲検スタッフ」）を指名する。非盲検スタッフが治験薬の割付や調製、接種を担当する。

#### (2) 治験薬の割付・調製

- 1) 非盲検薬剤師は、本治験用に構築した Medidata Rave の RTSM システム上に表示される割付結果に従い、各被験者に割り付けられた治験薬の調製を行い、シリンジに充填する（登録の手順は 8.1.3 項参照）。
- 2) 非盲検スタッフは、治験薬接種までの間、シリンジを被験者や盲検スタッフが視認できない状態で保管する。
- 3) 非盲検薬剤師は、治験薬の調製後、治験薬管理表を盲検スタッフがアクセスできない場所に保管する。

#### (3) 治験薬の接種

非盲検医師又は非盲検看護師は、盲検スタッフの立ち入りを制限した場所で、治験薬を接種する。治験薬を接種する際は、被験者が視認できないよう対策を講じる。

#### (4) 検査・観察・評価

- 1) 非盲検医師及び非盲検看護師は、治験薬の接種以降、当該被験者の検査・観察・評価等に従事しないものとする。
- 2) 免疫原性検査を行う測定機関は盲検下で測定を実施する。

### 6.3.3 依頼者の盲検化【Part 2】

治験依頼者は、実施医療機関のモニタリングにあたり、盲検モニターと非盲検モニターをそれぞれ指名する。治験薬や治験薬の割付情報を含む資料の閲覧は非盲検モニターのみが実施できるものとし、それ以外のモニタリングを盲検モニターが実施する。モニタリング方法の詳細は、別途作成する手順書に定める。

治験依頼者は、開鍵前に盲検下で測定結果を確認することができるものとする。

#### 6.3.3.1 エマージェンシーキーコードの開封

治験責任医師は、被験者の医療上の緊急時に適切な処置を選択する等、安全確保上の理由で被験者に投与された治験薬がどれかを識別する必要があると判断した場合、治験依頼者にエマージェンシーキーコードの開封を要請することができる。エマージェンシーキーコード開封の詳細な手順は、別途作成する手順書に定める。

#### 6.3.3.2 開鍵

治験依頼者は、治験薬接種後 4 週までの全ての電子的症例報告書（eCRF）の作成が終了し、データが固定された後、開鍵する。詳細な手順は、別途作成する手順書に定める。

## 6.4 併用薬及び併用療法

### 6.4.1 併用制限薬／療法

以下の期間、免疫原性評価に影響を与える薬剤の使用や治療を制限する。ただし、治療上又はその他の理由で使用がやむを得ない場合には、この限りではない。

- 治験薬接種予定日の 12 週前から治験薬接種後 52 週まで
  - 血液／血漿製剤又は免疫グロブリン製剤
  - ステロイド剤（全身投与）又は免疫抑制剤（全身投与）
  - 他の治験薬
  - その他の免疫原性評価に影響を与える全ての治療
- 治験薬接種予定日の 6 か月前から治験薬接種後 52 週まで
  - 新型コロナウイルスワクチン
- 治験薬接種後 6 日（Day 7）まで
  - 予想される副反応に対する予防的処置  
（例）発熱前の解熱鎮痛薬の服用、等

- 治験薬接種予定日の 4 週間前から治験薬接種後 4 週まで
  - 新型コロナウイルスワクチンを除く、全てのワクチン

#### 6.4.2 併用薬／併用療法の記録

治験責任医師又は治験分担医師、あるいは治験協力者は、被験者が治験実施期間中（治験薬接種後 52 週までの観察期間を含む）に、薬剤の使用や治療を受けた場合、問診等でこれらの情報を収集する。また、以下の項目を確認し、eCRF の併用薬／併用療法欄に記録する。

- 使用薬剤名（処方箋薬、大衆薬、避妊薬を含む）
- 投与経路
- 用法・用量
- 使用開始・終了日
- 使用理由

### 7. 治験の中止

#### 7.1 依頼者による治験全体の中止・中断

治験依頼者は、以下のいずれかに該当する場合、医学専門家とその内容について十分に協議・検討し、治験の中止又は中断の適否を決定する。

- (1) 治験の継続に影響を及ぼすと考えられる重篤な副作用等の安全上の問題が発生した場合
- (2) 実施医療機関が医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）、治験実施計画書又は治験の契約に違反することにより（ただし、10.2.2 項(1)に規定する場合を除く）、適正な治験に支障を及ぼしたと認める場合
- (3) 被験薬に関する新たな知見が得られ、開発方針に変更があった場合
- (4) 上記以外に、必要があると判断した場合

治験依頼者が治験の中止／中断の決定をした場合、以下の対応を行う。

- 治験依頼者は、治験責任医師に連絡するとともに、実施医療機関の長並びに規制当局に対して速やかに通知する。実施医療機関の長は治験責任医師及び治験審査委員会に対し、速やかにその旨を文書で報告するとともに、中止又は中断について文書で詳細に説明する。
- 治験責任医師は、治験継続中の被験者に速やかにその旨を通知し、被験者に対する適切な事後処理を保証する。

#### 7.2 個々の被験者の治験中止・脱落

治験責任医師又は治験分担医師は、以下に該当した場合、当該被験者の治験を中止し、可能な限りその時点で所定の検査項目について調査・評価する。中止／脱落時点までの観察及び検査の結果並びにその理由を eCRF に記載する。

- 医師判断による治験中止  
治験責任医師又は治験分担医師は、以下に該当する場合、当該被験者の治験を中止する。  
また、治験依頼者に直ちに報告する。
  - 医学的観点から治験が継続困難と判断した場合
  - 治験実施計画を遵守できないと判断した場合
  - 登録後に、本治験の参加基準に不適合であったことが判明した場合
  
- 脱落
  - 被験者の自由意思による申し出により同意撤回した場合
  - 被験者の転居、事故等の理由により来院できず、定められた時期に十分な検査が行えなかった場合
  - 被験者が、治験薬接種後に既承認 SARS-CoV-2 ワクチンを接種した又は接種を希望する場合

## 8. 治験の評価と手順

同意取得、観察・検査実施等の治験スケジュールを表 1-1 (Part 1) 及び表 1-2 (Part 2) に示す。

### 8.1 同意取得から登録までの手順

#### 8.1.1 被験者への説明、同意取得

被験者への説明、同意取得の詳細な手順を 10.1.1.1 項に示す。治験責任医師又は治験分担医師は、文書同意を取得した被験者候補に被験者識別コード<sup>1)</sup>を付与する。

1) 被験者識別コードは、治験依頼者が指定した数字 3 桁の医療機関固有番号に各医療機関内の被験者の通し番号 (3 桁の番号) をつなげたものとする。

#### 8.1.2 適格性確認

治験責任医師又は治験分担医師は、スクリーニングの結果に基づき各被験者の適格／不適合を 5 項に示す選択基準及び除外基準に照らして判定する。

#### 【Part 1】

治験責任医師又は治験分担医師は、治験薬接種日の 15 日前から 1 日前に文書同意を取得した被験者候補にスクリーニングを行い、被験者候補の本治験参加への適格性を判定する。選択基準に合致し、かつ除外基準にあてはまらない適格な被験者候補を治験薬接種当日 (Visit 01) に来院させる。なお、Visit 01 に来院させる被験者候補には、治験薬接種に至らない脱落例を考慮し、十分な数の予備被験者を含めることとする。治験責任医師又は治験分担医師は、Visit 01 の治験薬接種前の検査・診察を行い、その結果に基づき再度、各被験者の適格性を判定する。

## 【Part 2】

治験責任医師又は治験分担医師は、被験者候補から Visit 01 の検査・観察実施前までに文書同意を取得する。なお、Visit 01 に来院させる被験者候補には、治験薬接種に至らない脱落例を考慮し、十分な数の予備被験者を含めることとする。治験薬接種当日 (Visit 01) にスクリーニングを行い、被験者候補の本治験参加への適格性を判定する。

### 8.1.3 被験者の登録

治験責任医師又は治験分担医師は、各被験者の適格性及びその他の状況を踏まえて登録可否を決定する。

#### Part 1

登録可と判断された被験者について、eCRF に症例情報を入力する。

#### Part 2

登録可と判断された被験者を、Medidata Rave の RTSM システムに登録する。Medidata Rave の RTSM システムへの入力方法は、別途作成する手順書に示す。

なお、登録した被験者数を実施症例数として取り扱う。

## 8.2 観察・検査項目及びスケジュール

治験責任医師又は治験分担医師、及び／又は治験協力者は、同意を得た被験者に対し、所定の診察・測定・検査を実施する。また、収集したデータを eCRF に入力する。

各項目の実施時期は、Part 1 は表 1-1、Part 2 は表 1-2 参照。

なお、採血は直近の食事から 2 時間以上空けて行う。

### 8.2.1 診察

問診、視診、聴診、並びに必要なに応じて触診、打診等を行い、異常所見の有無を確認する。

問診では、以下の被験者背景を聴取する。

- 生年月日、性別、アレルギー歴、合併症、既往歴、喫煙の有無（スクリーニング時のみ）
- SARS-CoV-2 感染歴（有無及び感染時期）
- SARS-CoV-2 ワクチン接種歴（種類及び接種時期）
- 併用薬／併用療法（収集項目等の詳細は 6.4.2 項参照）
- 有害事象（治験薬接種後のみ。収集項目は 8.3 項参照）
- 実施医療機関外で実施した SARS-CoV-2 抗原／PCR 検査（治験薬接種後のみ。収集項目等の詳細は 8.2.8 項参照）

### 8.2.2 バイタルサイン

血圧及び脈拍数（座位）、体温（口腔内）を測定する。なお、測定は5分間の安静後に行う。  
治験責任医師又は治験分担医師は、各時点での異常変動の有無を判定する。

### 8.2.3 12 誘導心電図

仰臥位で測定する。なお、測定は5分間の安静後に行う。  
治験責任医師又は治験分担医師は、各時点での異常の有無を判定する。

### 8.2.4 身長・体重

身長及び体重を測定し、身長は整数（単位は cm）、体重は小数点第1位まで（単位は kg）を eCRF で収集する。

### 8.2.5 臨床検査（血液学的・血液生化学的検査、尿検査）

以下の検査を実施する。  
治験責任医師又は治験分担医師は、各項目の異常変動の有無を判定する。

表 8-1 臨床検査項目

血液学的検査	白血球数、白血球分類、赤血球数、網赤血球比、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板数
血液生化学的検査	総タンパク、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、アルカリフォスファターゼ（ALP）、AST、ALT、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ（ $\gamma$ -GTP）、乳酸脱水素酵素（LDH）、総コレステロール、高密度リポタンパク質（HDL）コレステロール、低密度リポタンパク質（LDL）コレステロール、トリグリセライド、尿素窒素、クレアチニン、クレアチンキナーゼ <sup>1)</sup> 、CRP <sup>1)</sup> 、ナトリウム、カリウム、クロル、カルシウム、無機リン、グルコース ヘモグロビン A1c [Part 1 Visit 00 のみ]
尿検査	pH、比重、定性検査（潜血、糖、タンパク。必要時、尿沈渣を追加）

1) 被験者に胸痛等の心筋炎・心膜炎を疑う症状が認められた場合には、血液生化学的検査（クレアチンキナーゼ、CRP）、心筋トロポニン I を追加で実施。

### 8.2.6 免疫血清学的検査

Part 1 のみ実施する。  
血清を用いて、以下の項目を測定する。

[測定項目]

B 型肝炎表面抗原（HBs）、C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体、梅毒血清反応

### 8.2.7 妊娠検査

妊娠可能な女性（付録 2 妊娠可能な女性の定義参照）の場合、尿を検体とし、検査キットを用いて妊娠検査を行う。

### 8.2.8 SARS-CoV-2 抗原検査

SARS-CoV-2 抗原検査を Visit 01 の治験薬接種前、及び治験薬接種以降に COVID-19 が疑われる場合に実施する。SARS-CoV-2 抗原検査は、鼻咽頭のぬぐい液を検体とし、検査キットを用いて行う。

治験薬接種以降に、COVID-19 疑いにより実施医療機関外で SARS-CoV-2 抗原/PCR 検査を実施した（他院で実施した、自ら入手した検査キットを使用した等）場合は、実施日と結果を被験者からの問診等で収集する。

### 8.2.9 尿中薬物検査

Part 1 のみ実施する。

尿を検体とし、薬毒物迅速検査法のキットを使用して、フェンシクリジン類、ベンゾジアゼピン類、コカイン系麻薬、アンフェタミン類、大麻、モルヒネ系麻薬、バルビツール酸類、メチレンジオキシメタンフェタミン類、オキシコドン類、プロポキシフェン類及び三環系抗うつ剤の 11 種を検出する。

### 8.2.10 SARS-CoV-2 抗 N-IgG 抗体価

測定は外部測定機関（別紙参照）で実施する。

実施医療機関は、別途定める手順に従って採取した検体の処理を行い、外部測定機関に検体を提出する。

### 8.2.11 有害事象

治験薬接種から治験終了又は中止/脱落時までの間、有害事象を収集する。

有害事象の定義や収集内容は 8.3 項参照。

### 8.2.12 特定有害事象

治験薬接種から治験薬接種後 6 日（Day 7）までに発現した接種部位（局所）及び全身性の有害事象（表 8-2 参照）を特定有害事象と定義し、収集する。

治験責任医師又は治験分担医師、及び/又は治験協力者は、被験者に、貸与用又は被験者自身のデバイスにインストールされたアプリケーション（Patient Cloud）上で、これらの事象を e-Diary フォームに入力するよう依頼する。

入力項目は、対象期間中の各日における、各項目の実測値又は重症度（表 8-2 参照）である。

- 重症度は、その日の最も重い重症度を記録する。

- 硬結は、重症度判定を行わずに、「あり」／「なし」のカテゴリで記録する。
- 発熱は、重症度判定を行わずに、実測値を記録する。

なお、入力方法等の詳細は、別途作成する手順書に定める。

実施医療機関の担当者は、オンラインで e-Diary データを適宜確認し、治験責任医師又は治験分担医師が医療上の必要があると判断した場合、被験者に来院を要請する。また、Day 7 以降も特定有害事象が継続している場合には、被験者に継続して e-Diary に記録するように指示する。

表 8-2 特定有害事象の種類と重症度<sup>1)</sup>

		軽度 Grade 1	中等度 Grade 2	高度 Grade 3	生命を脅かす可能性がある Grade 4
接種部位 (局所)	疼痛	活動を妨げない	活動を妨げる	日常生活を妨げる	激痛のため救急搬送又は入院
	圧痛	触ると軽度の違和感	動作時に違和感	安静時に著明な違和感	救急搬送又は入院
	発赤	2.5 - 5 cm	5.1 - 10 cm	> 10 cm	壊死又は剥脱性皮膚炎
	硬結				壊死
	腫脹	2.5 - 5 cm	5.1 - 10 cm	> 10 cm	壊死
全身性	悪心	飲食可能	ある程度飲食を妨げる	飲食不可	重度の悪心のため救急搬送又は入院
	嘔吐	24 時間に 1-2 回	24 時間に > 2 回	静脈からの水分補給	低血圧性ショックのため救急搬送又は入院
	下痢	24 時間に 2-3 回のゆるい便	24 時間に 4-5 回のゆるい便	24 時間に 6 回以上のゆるい便	重度の下痢のため救急搬送又は入院
	頭痛	活動を妨げない	ある程度の活動を妨げる	日常生活を妨げる	重度の頭痛のため救急搬送又は入院
	疲労				重度の疲労のため救急搬送又は入院
	筋肉痛				重度の新規又は悪化した筋肉痛のため救急搬送又は入院
	悪寒				重度の悪寒のため救急搬送又は入院
	関節痛				重度の新たな又は悪化した関節痛のため救命搬送又は入院
	胸痛				重度の新たな又は悪化した胸痛のため救命搬送又は入院
発熱	38.0 - 38.4°C				38.5 - 38.9°C

1) 米国食品医薬品局 (FDA) ガイダンス (Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials) に準じて評価

### 8.2.13 血清中免疫バイオマーカー

以下の項目を測定する。測定は外部測定機関 (別紙参照) で実施する。

実施医療機関は、別途定める手順に従って採取した検体の処理を行い、外部測定機関に検体を提出する。

[測定項目]

IL-6、IP-10、MCP-1、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-1Ra、IFN- $\alpha$ 2a

### 8.2.14 免疫原性

以下の項目を測定する。測定は外部測定機関（別紙参照）で実施する。

実施医療機関は、別途定める手順に従って採取した検体の処理を行い、外部測定機関に検体を提出する。

[Part 1、2 共通]

- SARS-CoV-2 RBD タンパクに対する血清 IgG 抗体価（血清）

[Part 2 のみ]

- ウイルスに対する血清中和抗体価（ウイルス株の詳細は表 3-2 参照）（血清）
- 疑似ウイルスに対する血清中和抗体価（ウイルス株の詳細は表 3-2 参照）（血清）
- S 抗原特異的 T 細胞及び B 細胞機能評価（全血）  
PBMC を用いたフローサイトメトリーによる記憶 T 細胞における表現系の解析及び IL-2、IL-4、IL-13、IL-17、IL-21、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、CD107a、MIP-1 $\beta$  の測定、記憶 B 細胞の表現系解析
- IgG サブクラス分画（血清）

### 8.2.15 採血

採血量は以下の通りである（表 8-3、表 8-4）。

なお、安全上の確認のため必要な場合には、追加検査のため、採血を別途行うことがある。

表 8-3 採血量 - Part 1

測定内容		採血量（1 回あたり）	採血回数
血液学的検査		8 mL	5 回
血液生化学的検査	ヘモグロビン A1c 以外		
	ヘモグロビン A1c	2 mL	1 回
免疫血清学的検査		4 mL	1 回
ウイルス学的検査	SARS-CoV-2 抗 N-IgG 抗体価	3 mL	1 回 <sup>1)</sup>
免疫原性	SARS-CoV-2 RBD タンパクに対する血清 IgG 抗体価	3 mL	7 回
血清中免疫バイオマーカー		8 mL	2 回
総採血量		86 mL	

1) Visit 03 のみ。他の Visit では SARS-CoV-2 の RBD タンパクに対する IgG 抗体価用の検体を利用して測定。

表 8-4 採血量 - Part 2

測定内容		採血量（1回あたり）	採血回数
血液学的・血液生化学的検査		8 mL	1 回
ウイルス学的検査	SARS-CoV-2 抗 N-IgG 抗体価	3 mL	1 回 <sup>1)</sup>
免疫原性	SARS-CoV-2 RBD タンパクに対する血清 IgG 抗体価	3 mL	7 回
	血清中和抗体価	6 mL	
	S 抗原特異的 T 細胞及び B 細胞機能評価 (フローサイトメトリー解析、必要時、ゲノム解析 [同意された被験者のみ])	40 mL <sup>2)</sup>	
	IgG サブクラス分画	3 mL	4 回
総採血量		366 mL	

1) Visit 02 のみ。他の Visit では SARS-CoV-2 の RBD タンパクに対する IgG 抗体価用検体を利用して測定。

2) 一部の施設で実施。被験者がゲノム解析に同意せず、ゲノム解析を実施しない場合でも、採血量は変わらない。

## 8.2.16 ゲノム解析

### 8.2.16.1 本治験におけるゲノム解析の目的

被験薬である VLPCOV-02 は、ヒト獲得免疫を利用して SARS-CoV-2 感染症の発症予防を目指すものであるが、ヒト免疫システムは遺伝子情報によって反応性が異なる可能性が考えられる。今後のワクチン開発や診断に有用な情報となるため、Part 2 で実施する S 抗原特異的 T 細胞及び B 細胞機能評価において、被験者により異なる反応が認められた場合には、必要に応じて細胞表面の HLA（ヒト白血球抗原）遺伝子型や抗原特異的 T 細胞や B 細胞における全 mRNA 解析、並びに T 細胞受容体及び B 細胞受容体のレパトア解析による免疫プロファイルを検討する。

### 8.2.16.2 ゲノム解析の対象集団

ゲノム解析のための試料提供について同意が得られた全ての被験者を解析対象とする。

### 8.2.16.3 ゲノム試料の取扱い

試料は、S 抗原特異的 T 細胞及び B 細胞機能評価（8.2.14 項）用に採取したものの一部を使用する。被験者が特定されないよう、試料は測定機関にて匿名化され、不要となった試料は測定後速やかに廃棄する。

#### 8.2.16.4 ゲノム解析の方法

解析対象遺伝子は以下のとおり。

- HLA 遺伝子
- T 細胞受容体及び B 細胞受容体のレパトア解析
- 全 mRNA 解析

本治験薬の安全性や有効性の評価を目的とした他の研究にて解析を実施する可能性がある。その場合は医薬基盤・健康・栄養研究所（基盤研）にてゲノム解析計画書を作成し、所定の倫理審査委員会にて審査し、承認された後に解析を実施する。

#### 8.2.16.5 ゲノム解析についての同意の取得・撤回について

ゲノム解析は、本治験への参加とは別に、別途、文書同意を取得した被験者を対象として行う。ゲノム解析は、被験者において獲得免疫の反応性が異なることが認められた場合にのみ実施する。ゲノム解析に対する同意は任意であり、ゲノム解析に同意しなくても、治験本体への参加には影響を及ぼさない。

ゲノム試料の提供後であっても、ゲノム解析の同意撤回はいつでも可能であり、被験者が同意撤回を申し出た場合、治験責任医師又は治験分担医師は治験依頼者へその旨通知し、治験依頼者は測定施設へゲノム試料の廃棄を指示し、測定施設は該当する被験者の試料を廃棄する。

なお、同意撤回の申し出がなされた時点で、当該被験者のゲノム試料が特定できない状態であった場合は（個人の特定が困難となる匿名化が実施された場合等）、測定施設でのゲノム試料の廃棄が不可能になる場合がある。

### 8.3 有害事象及びその他の安全性報告

治験責任医師又は治験分担医師は、治験薬接種後に有害事象が認められた場合、最善の処置を行う。

#### 8.3.1 有害事象の定義

治験薬が投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとを有害事象とする。必ずしも当該治験薬の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。すなわち、有害事象とは、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図の臨床的に意味のある異常所見、異常値又は異常変動を含む）、症状又は病気のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。

なお、8.2.12 項で収集した特定有害事象のうち、上記に該当するものは有害事象として取り扱う。

有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できないものを副作用という。治験薬との因果関係については、8.3.3.1 項の因果関係判定基準で「関連なし」以外を因果関係あり（副作用もしくは副反応）と判断する。

### 8.3.2 重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象とは、以下に該当するものをいう。

- (1) 死に至るもの
- (2) 生命を脅かすもの
- (3) 治療のため入院又は入院期間の延長が必要であるもの
- (4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- (5) 先天異常・先天性欠損を来すもの
- (6) その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応

### 8.3.3 有害事象の分類・記録

治験責任医師又は治験分担医師は、治験薬接種後に有害事象（8.3.1 項参照）が発現した場合、以下を調査又は判定する。有害事象が特定有害事象である場合、治験責任医師又は治験分担医師は、被験者が入力した e-Diary を参考に、本項の基準に従って各項目を判定する。

- 事象名
- 重症度
  - 軽度（通常の活動に支障とならないもの）
  - 中等度（通常の活動に支障を与えるもの）
  - 重度（通常の活動を不可能にするもの）
- 重篤度（重篤でない／重篤である）（8.3.2 項参照）
- 発現時期
- 処置の有無
- 転帰（回復／軽快／未回復／後遺症あり／死亡／不明）
- 治験薬との因果関係（8.3.3.1 項参照）

#### 8.3.3.1 治験薬との因果関係判定基準

治験責任医師又は治験分担医師は、治験薬との因果関係を以下に基づき判断する。

- 関連なし：  
治験薬介入により有害事象が起こる合理的な可能性がない、治験薬介入と有害事象発現の時間的関連がない、又は治験薬以外の原因が確立している場合。合理的な可能性とは、治験薬介入とその有害事象の因果関係を示唆する根拠があることを意味する。
- 関連あり：  
その有害事象が治験薬介入により起こることが知られている、治験薬介入により有害事象が起こる合理的な可能性がある、又は治験薬介入と有害事象発現の時間的関連がある場合。

### 8.3.4 有害事象の収集期間

有害事象の収集期間は以下とする。

- 治験薬接種時から治験薬接種後 4 週（Day 29 [Part 1 : Visit 04、Part 2 : Visit 03]）の来院時まで
  - 全ての有害事象
- 治験薬接種時から治験薬接種後 52 週の治験終了又は中止／脱落時まで
  - 重篤な有害事象
  - COVID-19<sup>1)</sup>
  - 治験中止に至った有害事象

1) COVID-19 : SARS-CoV-2 PCR 検査又は抗原検査が陽性であり、臨床症状\*を伴う。

\* : 発熱、悪寒、咳嗽、息切れ又は呼吸困難、胸痛、倦怠感、筋肉痛、関節痛、味覚又は臭覚異常、咽頭痛、頭痛、鼻汁、悪心、嘔吐、下痢など。ただし、他の要因によるものであることが合理的に説明できる場合を除く。

### 8.3.5 有害事象の追跡

有害事象が消失する又は治験薬接種前の状態に回復する、あるいは転帰が固定するまで追跡調査を行う。治験責任医師又は治験分担医師がさらなる追跡調査を不要と判断した場合又は被験者が追跡調査を拒否した場合は、それらの理由を診療録等に記録した上で追跡調査を終了してよい。

### 8.3.6 重篤な有害事象の報告

治験責任医師又は治験分担医師あるいは治験協力者は、有害事象の収集期間に重篤な有害事象の発現を知った場合、速やかに治験担当モニターに報告するとともに、重篤な有害事象の発現を観察もしくは知った時点から 24 時間以内に第一報を eCRF に入力する。

システムの不具合等の理由で、eCRF にアクセスできず、24 時間以内の報告が遅れる可能性がある場合には、所定の報告様式を使用して E メールにて 24 時間以内に治験担当モニターに連絡する。治験担当モニターは直ちに所定の様式を治験依頼者及び安全性情報担当者へ提供する。この場合、治験責任医師又は治験分担医師あるいは治験協力者は、システムが復旧後、速やかに重篤な有害事象に関する情報を eCRF に入力する。

治験責任医師は、発生した重篤な有害事象の情報を実施医療機関の長に報告し、実施医療機関の長は、治験の継続の適否について治験審査委員会に意見を聴く。これらは、実施医療機関で定めた手順書に従って行う。また治験責任医師又は治験分担医師あるいは治験協力者は、報告した重篤な有害事象について追加情報が得られた場合、速やかに eCRF に入力する。

治験責任医師は、治験依頼者、実施医療機関の長又は治験審査委員会からさらに必要な情報の提供を求められた際には、これに応じることとする。

### 8.3.7 妊娠判明時の報告・追跡

女性被験者が治験期間中に妊娠した場合、報告対象とする。

治験責任医師は、妊娠の発現を観察若しくは知った時点から 24 時間以内に、所定の報告様式を使用して治験担当モニターに連絡する。治験担当モニターは直ちに所定の様式を治験依頼者及び安全性情報担当者へ提供する。

妊娠自体は有害事象としないが、以下に該当する場合は重篤な有害事象とする。

- 8.3.2 項に規定の重篤度の分類に該当する場合（人工中絶及び自然流産を含む）
- 胎児や母体に重大な異常（流産、先天性異常、周産期死亡など）が生じた場合（治験責任医師又は治験分担医師の判断の上で重篤な有害事象とされる場合に限る。）

女性被験者の妊娠は、転帰が定まるまで追跡を必須とする。

## 9. 統計解析

### 9.1 症例数の決定

免疫原性及び安全性を評価する上で、必要最低限と想定される被験者数を設定した。なお、統計的観点からの設定ではない。

Part 1： 最大 96 例

（非高齢者 [18 歳以上 65 歳未満] 48 例、高齢者 [65 歳以上 75 歳以下] 48 例）

Part 2： 300 例

（非高齢者 [18 歳以上 65 歳未満] 150 例、高齢者 [65 歳以上] 150 例）

### 9.2 症例の取扱い

治験依頼者は、必要に応じて、治験責任医師又は医学専門家と協議して検討を行い、下記に該当する不完全症例の取扱いを開鍵前までに決定する。

- (1) 中止、脱落例
- (2) 治験実施計画書不遵守例
- (3) その他問題となる症例

### 9.3 解析対象集団

解析対象集団を以下のとおり設定する。なお、それぞれの被験者集団における症例の取扱いは、データベースロックまでに、必要に応じて医学専門家と協議の上決定する。

- FAS (full analysis set) : 治験薬を接種し、何らかの有効性（免疫原性）に関する観察がされている被験者集団
- PPS (per-protocol set) : FAS のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱（選択基準違反、除外基準抵触、投与方法不遵守、治験薬接種後 4 週 [Day 29] までの併用禁止薬の使用、治験薬接種後 4 週 [Day 29] までに既承認ワクチンを接種等）を除いた、登録から治験薬接種後 4 週（Day 29）までに SARS-CoV-2 新規感染（抗 N-IgG 抗体が治験薬接種後 4 週 [Day 29] までに陽性に転じる等）のない被験者集団
- SES (safety evaluable set) : 治験薬を接種した被験者集団

### 9.4 解析項目

データ解析の詳細は、予定された統計解析の鍵前に作成する統計解析計画書に定める。統計解析計画書では、解析対象集団の定義、欠測及び未使用等のデータの取扱いについて規定する。

#### 9.4.1 被験者背景

全被験者の以下の背景因子とその水準について、要約及び割合を算出する。また、被験者背景について一覧表を作成する。

- 年齢、性別、アレルギー歴、合併症、既往歴、喫煙の有無
- SARS-CoV-2 感染歴の有無
- SARS-CoV-2 ワクチン接種歴（回数及び変異株ワクチン接種歴の有無）

#### 9.4.2 免疫原性の評価に関する解析

免疫原性の解析は、PPS を主として実施する。なお、FAS についても実施する。

また、Part 2 のみ、背景因子の水準別の部分集団解析を実施する。部分集団解析に使用する背景因子は統計解析計画書に規定する。

### 【Part 1】

#### (1) 主要評価に関する解析

治験薬接種後 4 週での、SARS-CoV-2 RBD タンパクに対する血清 IgG 抗体価の GMT 及び両側 95%信頼区間、SRR 及び両側 95%信頼区間を投与群ごとに算出する。

#### (2) 副次評価に関する解析

治験薬接種後 52 週での、SARS-CoV-2 RBD タンパクに対する血清 IgG 抗体価の GMT 及び両側 95%信頼区間、SRR 及び両側 95%信頼区間を投与群ごとに算出する。

#### (3) 探索的評価に関する解析

血清中免疫バイオマーカー (IL-6、IP-10、MCP-1、INF- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-1Ra、IFN- $\alpha$ 2a) を投与群ごとに要約する。

### 【Part 2】

#### (1) 主要評価に関する解析

治験薬接種後 4 週での、ウイルス (オミクロン株 BA.5) に対する血清中和抗体価の GMT 及び両側 95%信頼区間、SRR 及び両側 95%信頼区間を投与群ごとに算出する。また、接種前後の変化を対照薬と比較する。

#### (2) 副次評価に関する解析

- 治験薬接種後 26 週、52 週での、ウイルス (オミクロン株 BA.5) に対する血清中和抗体価の GMT 及び両側 95%信頼区間、SRR 及び両側 95%信頼区間を各時点で投与群ごとに算出する。また、接種前後の変化を対照薬と比較する。
- 治験薬接種後 4 週、26 週、52 週での、疑似ウイルス (オミクロン株 BA.5) に対する血清中和抗体価及び SARS-CoV-2 RBD タンパクに対する血清 IgG 抗体価の GMT 及び両側 95%信頼区間、SRR 及び両側 95%信頼区間を各時点で投与群ごとに算出する。また、接種前後の変化を対照薬と比較する。

#### (3) 探索的評価に関する解析

- ウイルス、疑似ウイルス (ガンマ株、起源株、その他の変異株) に対する血清中和抗体価の GMT 及び両側 95%信頼区間、SRR 及び両側 95%信頼区間を各時点で投与群ごとに算出する。
- S 抗原特異的 T 細胞及び B 細胞機能評価を各時点で投与群ごとに要約する。
- IgG サブクラス分画を各時点で投与群ごとに要約する。

#### 9.4.3 安全性の評価に関する解析

安全性の解析は、SES を対象として、解析を行う。

#### 9.4.3.1 特定有害事象及び有害事象

有害事象は、MedDRA（Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集）を使用し、基本語（PT：Preferred term）及び器官別大分類（SOC：System organ class）にコード化する。また、e-Diary の欠落情報は、補完しない。

##### (1) 主要評価に関する解析

治験薬接種後 6 日（Day 7）までに発現した特定有害事象（接種部位及び全身性）、及び治験薬接種後 4 週（Day 29）までに発現した有害事象の SOC/PT 別及び重症度ごとに被験者数、被験者の割合及び両側 95%信頼区間を算出する。

##### (2) 副次評価に関する解析

治験薬接種後 52 週までの重篤な有害事象、COVID-19、治験中止に至った有害事象を発現した被験者数、被験者の割合及び両側 95%信頼区間を算出する。

#### 9.4.3.2 その他の安全性の評価項目

##### 【Part 1】

各検査結果が計量値である場合は、各時点で投与群ごとに要約する。カテゴリカルデータである場合は、各カテゴリの構成割合を各時点で投与群ごとに算出する。

##### 【Part 2】

治験薬接種前～治験終了までの検査データについて、検査結果の一覧表を作成する。

### 9.5 解析時期

Part 1 及び Part 2 のいずれにおいても、治験薬接種後 4 週時の解析を Primary Analysis（主な評価解析）とし、治験薬接種後 26 週時の解析（Part 2 のみ）及び 52 週時の最終解析（Part 1 及び Part 2）は Secondary Analysis（副次的な評価解析）とする。

#### 9.5.1 Primary Analysis—治験薬接種後 4 週時解析

治験依頼者は、Part 2 の治験薬接種後 4 週（Day 29）までの eCRF データが固定された後、Part 2 の開鍵を行い、治験薬の接種から接種後 4 週（Day 29）までに得られた安全性及び免疫原性の結果を使用して解析を行う。

#### 9.5.2 Secondary Analysis—最終解析（Part 1 及び Part 2）

治験依頼者は、治験薬接種後 52 週までの eCRF データが固定された後、最終解析を行う。

## 10. 運用上の考慮事項

### 10.1 倫理

本治験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を尊重し、治験実施計画書、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2 に規定する基準並びに「GCP に関する省令」等の関連法令通知を遵守し、実施する。

#### 10.1.1 被験者の同意取得

##### 10.1.1.1 被験者への説明、同意取得

治験責任医師又は治験分担医師は同意・説明文書を被験者に手渡した上で、被験者が本治験の内容を正しく理解するように説明する。本治験の内容を被験者自身が十分理解したのち、治験実施計画書に記載された全ての観察、検査等の実施前に、本治験への参加について被験者本人から自由意思による同意を文書により取得する。

説明を行った治験責任医師又は治験分担医師並びに被験者は同意・説明文書に署名し、日付を記入の上、原本を実施医療機関が、その写しを被験者がそれぞれ保管する。なお、治験協力者が補足的な説明を行った場合には、治験協力者も署名し、日付を記入する。

##### 10.1.1.2 被験者への説明事項

- (1) 治験が研究を伴うこと
- (2) 治験の目的
- (3) 治験の方法
- (4) 被験者の治験への参加予定期間
- (5) 治験に参加する予定の被験者数
- (6) 予期される臨床上の利益（利益のないこと）及び危険性又は不便
- (7) 治験に起因する健康被害が生じた場合に被験者が受けることのできる補償及び治療
- (8) 被験者が治験への参加に同意しない場合であっても不利益は受けないこと
- (9) 治験への参加は被験者の自由意思によるものであり治験への参加を随時拒否又は撤回できること、また拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり治験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと
- (10) 治験への参加の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者に伝えられること
- (11) 治験への参加を中止する場合の条件又は理由
- (12) モニター、監査担当者、治験審査委員会及び規制当局が原資料を閲覧できること、その際被験者の秘密は保全されること、なお同意・説明文書に被験者が署名することによって閲覧を認めたことになること
- (13) 治験の結果が公表される場合であっても、被験者のプライバシー及び秘密の保全に配慮して保護されること
- (14) 被験者が費用負担をする必要がある場合にはその内容

- (15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容
- (16) 治験責任医師の氏名及び連絡先
- (17) 被験者が治験及び被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合又は治験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口
- (18) 被験者が遵守すべき事項
- (19) その他被験者の人権の保護に関し必要な事項

### 10.1.1.3 同意・説明文書の改訂

治験責任医師又は治験分担医師は、治験責任医師が同意・説明文書の改訂が必要と判断する重要な情報を新たに得た場合、速やかに本情報を被験者に伝えるとともに、治験への参加継続の意思を確認し、診療録等にその結果を記録する。また、治験責任医師は、当該情報に基づき同意・説明文書を改訂し、あらかじめ治験審査委員会の承認を得る。治験責任医師又は治験分担医師は、既に治験に参加している被験者に対して改訂された説明文書を用いて改めて説明し、治験への参加の継続について被験者から自由意思による同意を文書により取得する。

### 10.1.2 被験者のプライバシー及び秘密の保護に関する事項

実施医療機関のスタッフ及び治験依頼者は、被験者のプライバシー及び秘密の保全に十分配慮する。eCRF は、被験者の特定に被験者識別コードを使用することとし、試験結果の公表時にも被験者が第三者に特定されることのないよう、プライバシー保護に十分配慮することとする。治験依頼者、モニター及び監査担当者は、職務上知り得た被験者の秘密を漏らしてはならない。

### 10.1.3 治験審査委員会

#### 10.1.3.1 治験の実施に関する審査

治験実施に先立ち、治験依頼者は、最新の治験実施計画書、同意・説明文書及び治験薬概要書等を実施医療機関の長を経由して治験審査委員会に提出し、倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から本治験の実施可否について審査を受ける。治験依頼者は、治験審査委員会の承認及び実施医療機関の長の指示・決定文書を入手した上で、実施医療機関との契約を締結する。

#### 10.1.3.2 治験の継続に関する審査

治験責任医師又は／及び治験依頼者は、治験審査委員会の審査の対象となる資料を作成又は改訂した場合、実施医療機関の長を経由して治験審査委員会に提出し、治験継続の可否について審査を受ける。

## 10.2 治験実施計画書の遵守・逸脱及び改訂

### 10.2.1 治験実施計画書の遵守

治験責任医師は、治験の実施に先立ち、治験依頼者と本治験実施計画書の内容及びこれを遵守して治験を実施することに合意する。

### 10.2.2 治験実施計画書からの逸脱等

(1) 治験責任医師又は治験分担医師は、治験依頼者との事前の文書による合意及び治験審査委員会の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、治験実施計画書からの逸脱又は変更を行ってはならない。ただし、下記の場合は例外とする。

- 医療上やむを得ない場合（被験者の緊急の危険を回避するためのもの）
- 治験の事務的事項（例えば、治験依頼者の組織・体制変更、実施医療機関の名称の変更、実施医療機関及び治験依頼者の所在地又は電話番号の変更等）のみにして変更する場合

(2) 治験責任医師又は治験分担医師は、治験実施計画書から逸脱した行為を理由のいかんによらず全て記録する。治験責任医師は、逸脱した行為のうち被験者の緊急の危険を回避するため、その他医療上やむを得ない理由により治験実施計画書に従わなかったものについてのみ、その理由を記載した文書を作成し、直ちに治験依頼者及び実施医療機関の長に提出し、その写しを保存する。

### 10.2.3 治験実施計画書の改訂

- (1) 治験依頼者は、改訂の必要があると判断した場合、治験実施計画書の改訂内容及び遵守について治験責任医師と協議の上、合意する。治験依頼者と治験責任医師は、合意の証として合意文書にそれぞれ署名し、日付を記入する。
- (2) 治験依頼者は、治験責任医師と合意した治験実施計画書等の変更内容を記載した文書を、実施医療機関の長を経由して治験審査委員会に提出し、治験審査委員会の審査を受ける。

## 10.3 治験の品質管理及び品質保証

### 10.3.1 症例報告書に直接記入され、かつ原資料と解すべき資料の特定

実施医療機関と協議の上、別途「原資料特定リスト」に定める。

### 10.3.2 症例報告書作成の手順

本治験での症例報告書作成対象は、登録・割付例のみとする。

- (1) 治験責任医師又は治験分担医師は、別途規定する「症例報告書の作成の手引き」に基づき、速やかに各被験者の症例報告書を作成する。
- (2) 原資料から症例報告書へのデータの転記については、治験責任医師の指示下に治験協力者による記載を可能とする。治験協力者が転記するにあたっては、治験責任医師は治験協力

者の氏名と業務内容を記載した業務分担リストを実施医療機関の長にあらかじめ提出し、事前に了承を受ける。

- (3) 治験責任医師は症例報告書の内容を点検し、問題がないことを確認し、該当頁に電子署名する。治験責任医師は最終版の症例報告書の写しを保存する。
- (4) 症例報告書の変更又は修正は、変更又は修正前後の情報、変更又は修正者、変更又は修正日及びその理由を記録した監査証跡として記録される。

### 10.3.3 原資料等の直接閲覧

実施医療機関及び治験責任医師は、保存義務のある記録等の調査・確認のため、治験依頼者の担当者（モニター並びに監査担当者）、治験審査委員会、規制当局等による査察又は直接閲覧に応じる。ただし、治験依頼者による直接閲覧は、本治験に係わる事項のみとする。

### 10.3.4 モニタリング

治験依頼者のモニターは、標準業務手順書に基づき、定期的の実施医療機関のモニタリングを実施する。

### 10.3.5 監査の実施

治験の信頼性を保証するため、治験依頼者の監査担当者は、標準業務手順書に基づき、本治験が GCP 並びに治験実施計画書及び治験実施に係わる各標準業務手順書を遵守して行われているかを評価するために実施医療機関、医薬品開発業務受託機関、免疫原性測定機関に対して監査を実施する。

### 10.3.6 治験の終了

- (1) 治験が終了した場合には、治験責任医師は実施医療機関の長にその旨及びその治験結果の概要を文書で報告する。
- (2) 実施医療機関の長は、治験責任医師が治験の終了を報告した場合には、治験依頼者及び治験審査委員会に対し、速やかにその旨を文書で通知するとともに、治験責任医師から提出された報告書に基づき、治験結果の概要を報告する。

## 10.4 記録の保存

治験責任医師及び実施医療機関の長、並びに治験審査委員会の設置者は、GCP 及び実施医療機関の標準業務手順書等に定めた保存すべき本治験に係る文書を、次の(1)又は(2)のいずれか遅い日までの期間、保存する。

- (1) 当該被験薬の製造販売承認日（開発の中止又は臨床試験の試験成績が承認申請書に添付されない旨の通知を受けた場合には、その通知を受けた日から 3 年が経過した日）
- (2) 治験の中止又は終了後 3 年が経過した日

なお、治験依頼者がこれよりも長期間の保存を必要とする場合、治験依頼者は、実施医療機関の長及び治験審査委員会の設置者と、保存期間及び保存方法について協議する。

治験依頼者は、これらの文書等の保存の必要がなくなった場合には、その旨を実施医療機関の長及び実施医療機関の長を経由して治験審査委員会の設置者に通知する。

## 10.5 健康被害の補償及び賠償

本治験に関連して、被験者に何らかの健康被害が発生した場合は、実施医療機関は治療その他必要な措置を講ずる。

治験依頼者は、被験者に生じた有害事象のうち、治験薬及び治験実施計画書に定めた計画の実施との因果関係が合理的に否定されないものについて、被験者に適切な補償を行う。ただし、下記の場合はその限りでない。

- (1) 被験者に薬剤の予期した効果が提供できなかった場合
- (2) 被験者の故意によって健康被害が生じた場合
- (3) 被験者の重大な過失による場合（この場合は、補償額の減額で対応する可能性もある）

本治験に係る被験者の健康被害に対し賠償責任が生じた場合は、実施医療機関又は第三者の責に帰すべき場合を除き、治験依頼者の負担とする。

被験者の健康被害の補償又は賠償のために、治験依頼者、及び実施医療機関は、予め保険への加入及びその他必要な措置を講じておく。

## 10.6 公表に関する取り決め

本治験実施計画書に含まれる情報は、治験依頼者が所有権を有するものである。したがって、実施医療機関が被験者に同意のための説明をする場合を除き、治験依頼者の文書による事前の同意なしに第三者に開示することはできない。また、本治験成績の一部又は全てを学会、学術雑誌等の外部に発表する場合には、事前に治験依頼者の承認を必要とする。

## 11. 治験実施体制

治験実施体制については、別紙を参照。

## 12. 引用文献

- 1) Franke ED, Hoffman SL, Sacci JB, Wang R, Charoenvit Y, Appella E, et al. Pan DR binding sequence provides T-cell help for induction of protective antibodies against Plasmodium yoelii sporozoites. *Vaccine*. 1999;17:1201-5.
- 2) Rosa DS, Tzelepis F, Cunha MG, Soares IS, Rodrigues MM. The pan HLA DR-binding epitope improves adjuvant-assisted immunization with a recombinant protein containing a malaria vaccine candidate. *Immunol Lett*. 2004;92(3):259-68.
- 3) Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman D. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity*. 2005;23:165-75.
- 4) Global Vaccine Market Report 2022 published by WHO
- 5) Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. Covid-19 vaccine effectiveness against the omicron (B.1.1.529) variant. *N Engl J Med*. 2022;386(16):1532-46.
- 6) Wang, Q, Iketani, S, Li, Z, Liu, L, Guo, Y, Huang, Y, et al. Alarming antibody evasion properties of rising SARS-CoV-2 BQ and XBB subvariants. *Cell*. 2023;186:1-8.
- 7) Yang J, Wang W, Chen Z, Lu S, Yang F, Bi Z, Bao L, Mo F, et al. A vaccine targeting the RBD of the S protein of SARS-CoV-2 induces protective immunity. *Nature*. 2020;586(7830):572-7
- 8) 添付文書 コミナティ RTU 筋注 (2 価 : 起源株 / オミクロン株 BA.4-5)
- 9) 添付文書 スパイクバックス®筋注 (2 価 : 起源株 / オミクロン株 BA.4-5)
- 10) コミナティ筋注、コミナティ筋注 5~11 歳用、コミナティ RTU 筋注、コミナティ筋注 6 ヶ月~4 歳用に係る医薬品リスク管理計画書. Available at: [https://www.pmda.go.jp/RMP/www/672212/c6086ac8-57a7-45ce-b96f-19c53eda263c/672212\\_631341DA1025\\_022RMP.pdf](https://www.pmda.go.jp/RMP/www/672212/c6086ac8-57a7-45ce-b96f-19c53eda263c/672212_631341DA1025_022RMP.pdf)
- 11) 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) に係る医薬品リスク管理計画書. Available at: [https://www.pmda.go.jp/RMP/www/790314/08f9fa8b-f0df-4241-8149-a74e648df206/790314\\_631341KA2022\\_002RMP.pdf](https://www.pmda.go.jp/RMP/www/790314/08f9fa8b-f0df-4241-8149-a74e648df206/790314_631341KA2022_002RMP.pdf)
- 12) 治験薬概要書 Self-amplifying mRNA COVID-19 vaccine (VLPCOV-01) 第 3 版. VLP Therapeutics Japan 合同会社. 2022 年 7 月 27 日発行.

付録 1 ブライトン分類におけるアナフィラキシーの症例定義

出典：Jpn J Pharmacoepidemiol, 20(2) Dec 2015：59

レベル	基準
必須基準	突発性の発症 徴候および症状の急速な進行 2つ以上の多臓器の症状
レベル 1	1つ以上のメジャー皮膚症状および1つ以上のメジャー循環器症状（または/および1つ以上のメジャー呼吸器症状）
レベル 2	2-1 1つ以上のメジャー循環器症状および1つ以上のメジャー呼吸器症状
	2-2 1つ以上のメジャー循環器症状（または1つ以上のメジャー呼吸器症状）および1つ以上の異なる器官（循環器および呼吸器は除く）で1つ以上のマイナー症状
	2-3 1つ以上のメジャー皮膚症状および1つ以上のマイナー循環器症状（または/および1つ以上のマイナー呼吸器症状）
レベル 3	1つ以上のマイナー循環器症状（または呼吸器症状）および2つ以上の異なる器官/分類から1つ以上のマイナー症状
レベル 4	十分な情報が得られておらず、症例定義に合致すると判断できない
レベル 5	アナフィラキシーではない（診断の必須条件を満たさないことが確認されている）

臓器	メジャー症状	マイナー症状
皮膚/粘膜症状	<input type="checkbox"/> 全身性蕁麻疹 もしくは 全身性紅斑 <input type="checkbox"/> 血管浮腫（遺伝性のものを除く）、局所もしくは全身性 <input type="checkbox"/> 発疹を伴う全身性掻痒感	<input type="checkbox"/> 発疹を伴わない全身性掻痒感 <input type="checkbox"/> 全身がちくちくと痛む感覚 <input type="checkbox"/> 有痛性眼充血 <input type="checkbox"/> 接種局所の蕁麻疹
循環器症状	<input type="checkbox"/> 測定された血圧低下 <input type="checkbox"/> 非代償性ショックの臨床的な診断（以下の3つ以上） <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 頻脈</li> <li>・ 毛細血管再充満時間（3秒より長い）</li> <li>・ 中枢性脈拍微弱</li> <li>・ 意識レベル低下もしくは意識消失</li> </ul>	<input type="checkbox"/> 末梢性循環の減少（以下の2つ以上） <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 頻脈</li> <li>・ 血圧低下を伴わない毛細血管再充満時間（3秒より長い）</li> <li>・ 意識レベルの低下</li> </ul>
呼吸器症状	<input type="checkbox"/> 両側性の喘鳴（気管支痙攣） <input type="checkbox"/> 上気道性喘鳴 <input type="checkbox"/> 上気道腫脹（口唇、舌、喉、口蓋垂、喉頭） <input type="checkbox"/> 呼吸窮迫（以下の2つ以上） <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 頻呼吸</li> <li>・ 補助的な呼吸筋の使用増加（胸鎖乳突筋、肋間筋など）</li> <li>・ 陥没呼吸</li> <li>・ チアノーゼ</li> <li>・ 喉音発生</li> </ul>	<input type="checkbox"/> 持続性乾性咳嗽 <input type="checkbox"/> 嘔声 <input type="checkbox"/> 咽喉閉塞感 <input type="checkbox"/> くしゃみ、鼻水 <input type="checkbox"/> 喘鳴もしくは上気道性喘鳴を伴わない呼吸困難
消化器症状	—	<input type="checkbox"/> 下痢 <input type="checkbox"/> 腹痛 <input type="checkbox"/> 悪心 <input type="checkbox"/> 嘔吐
臨床検査	—	<input type="checkbox"/> 通常の上限以上の肥満細胞トリプターゼ上昇

## 付録 2 妊娠可能な女性の定義

女性は、初経後、下記のいずれかに該当しない限り、妊娠可能とみなされる。

- ・ 子宮摘出術後
- ・ 両側卵管切除術後
- ・ 両側卵巣切除術後
- ・ 閉経後

閉経後とは、「医学的理由（薬剤投与など）を伴わずに 12 か月月経がない」状態を指す。