

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

ウイルスワクチン類
生物学的製剤基準ジェコビデン[®]筋注JCOVDEN[®] intramuscular injection

コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチン(遺伝子組換えアデノウイルスベクター)

剤形	注射剤(バイアル)
製剤の規制区分	処方箋医薬品 [*] 、遺伝子組換え生物等の第一種使用規程承認取得製品、生物由来製品、劇薬 ※ 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1回接種量(0.5mL)当たりAd26.COV2.S 8.92 log ₁₀ IU以上
一般名	和名：コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチン(遺伝子組換えアデノウイルスベクター) 洋名：COVID-19 vaccine(Ad26.COV2-S[recombinant])
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年6月20日 薬価基準収載年月日：薬価基準収載対象外 販売開始年月日：
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヤンセンファーマ株式会社 ジェコビデン製品情報コールセンター フリーダイヤル 0120-011-170 URL： https://www.janssen.com/japan 医薬品情報サイト： https://www.janssenpro.jp

本IFは2022年6月作成(第1版)の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名(命名法)又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	7
11. 別途提供される資材類	7
12. その他	7
V. 治療に関する項目	8
1. 効能又は効果	8
2. 効能又は効果に関連する注意	8
3. 用法及び用量	8
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	9
VI. 薬効薬理に関する項目	27
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	27
2. 薬理作用	27
VII. 薬物動態に関する項目	42
1. 血中濃度の推移	42
2. 薬物速度論的パラメータ	42
3. 母集団(ポピュレーション)解析	42
4. 吸収	42
5. 分布	43

6. 代謝	43
7. 排泄	43
8. トランスポーターに関する情報	43
9. 透析等による除去率	44
10. 特定の背景を有する患者	44
11. その他	44
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	45
◆ 冒頭部の注意事項	45
1. 警告内容とその理由	45
2. 禁忌内容とその理由	45
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	45
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	46
5. 重要な基本的注意とその理由	46
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	47
7. 相互作用	49
8. 副作用	49
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	54
10. 過量投与	55
11. 適用上の注意	55
12. その他の注意	55
IX. 非臨床試験に関する項目	56
1. 薬理試験	56
2. 毒性試験	56
X. 管理的事項に関する項目	58
1. 規制区分	58
2. 有効期間	58
3. 包装状態での貯法	58
4. 取扱い上の注意	58
5. 患者向け資材	58
6. 同一成分・同効薬	58
7. 国際誕生年月日	58
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	58
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	58
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	58
11. 再審査期間	58
12. 投薬期間制限に関する情報	58
13. 各種コード	59
14. 保険給付上の注意	59
XI. 文献	60
1. 引用文献	60
2. その他の参考文献	60
XII. 参考資料	61
1. 主な外国での発売状況	61
2. 海外における臨床支援情報	63
XIII. 備考	65
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	65
2. その他の関連資料	65

略語表

略語及び 専門用語	略語及び専門用語内容 (英語)	略語及び専門用語内容 (日本語)
ACE2	angiotensin-converting enzyme 2	アンジオテンシンⅡ変換酵素
Ad26	adenovirus type 26	アデノウイルス26型
CD	cluster of differentiation	—
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	coronavirus disease-2019	新型コロナウイルス感染症
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation	体外式膜型人工肺
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
ELISpot	enzyme-linked immunospot assay	酵素免疫スポット法
FAS	full analysis set	—
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICU	intensive care unit	集中治療室
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PP	per protocol	—
PPI	per protocol immunogenicity	—
ppVNA	pseudotyped virus neutralization assay	シュードタイプウイルス中和試験
preF	pre-fusion conformation-stabilized F protein	融合前の構造に安定化させたRSVのFタンパク質
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RP-HPLC	reversed phase high performance liquid chromatography	—
RSV	respiratory syncytial virus	呼吸器多核体ウイルス
Sタンパク質	spike protein	スパイクタンパク質
SARS	severe acute respiratory syndrome	重症急性呼吸器症候群
SARS-CoV	severe acute respiratory syndrome coronavirus	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus-2	新型コロナウイルス
TCID ₅₀	50% tissue culture infective dose	50%組織培養感染用量
Th1	T-helper 1	1型ヘルパーT細胞
VAED	vaccine-associated enhanced disease	ワクチン関連疾患増強
VAERD	vaccine-associated enhanced respiratory disease	ワクチン関連呼吸器疾患増強
VNA	virus neutralization assay	ウイルス中和アッセイ
vp	virus particles	ウイルス粒子
qPCR	virus particle quantitative polymerase chain reaction	—
WHO	World Health Organization	世界保健機関
wtVNA	wild-type virus neutralization assay	野生型ウイルス中和試験

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジェコビデン[®]筋注(以下、本剤)は、非増殖型遺伝子組換えヒトアデノウイルス26型ベクターで構成された単価ワクチンであり、SARS-CoV-2のスパイク(S)タンパク質の安定化変異体をコードしている。Sタンパク質はコロナウイルスの表面タンパク質であり、ウイルスの宿主細胞への感染に寄与する。本剤の接種により、中和抗体及びその他の機能性抗体の産生、並びにCOVID-19(新型コロナウイルス感染症)の防御に寄与すると考えられるSタンパク質に対する細胞性免疫応答を誘導する。

Ad26は、Janssen社のAd26ベクターを用いたワクチンが強い液性免疫応答及びTh1優位な細胞性免疫応答を誘導することを示す非臨床及び臨床経験があること、並びに他の開発プログラムで使用されている抗原導入遺伝子の種類にかかわらず許容可能な安全性プロファイルを示していることから、COVID-19ワクチンのベクターとして選択された。

SARS-CoV-2は、出現以来、急速に全世界に広がり、COVID-19を引き起こした。WHOは、2020年1月30日に、この大流行が世界的に懸念される公衆衛生上の緊急事態に該当することを宣言し、2020年3月11日にこの大流行がパンデミックであると宣言した^{1,2)}。COVID-19の疫学及び臨床スペクトルの全容解明は進行途上であるが、現在判明している疾病に伴う負荷に関する知見から、予防ワクチンに対する緊急の医学的ニーズが高まっている。

COVID-19の重症化リスク増加に関連する併存疾患の有無を問わない18歳以上60歳未満及び60歳以上の成人を対象とした海外第Ⅲ相試験(COV3001試験及びCOV3009試験)において、本剤は分子的に確認された^{注)}中等度から重度/致命的なCOVID-19の予防における有効性及び忍容性が確認された。また、安全性、反応原性及び免疫原性を評価した海外第Ⅰ/Ⅱa相試験(COV1001試験)及び国内第Ⅰ相試験(COV1002試験)における安全性プロファイルは一貫していた。

本剤は、米国における緊急使用許可(2021年2月)及び欧州における条件付き承認(2021年3月)がなされている他、2022年3月末時点で100を超える国/地域及びWHOにおいて条件付き承認や緊急供給の承認等を取得している。また、米国では本剤のブースター接種に関するEmergency Use Authorization(EUA)を2021年10月に取得し、欧州ではブースター接種を可能とするconditional Marketing Authorisation(cMA)の一部変更が2021年12月に承認された。国内においては、「SARS-CoV-2による感染症の予防」を効能又は効果として2021年5月に製造販売承認を申請し、2022年6月に承認された。

注)分子的に確認されたCOVID-19の定義：中央測定機関によりPCR検査で、SARS-CoV-2ウイルスのRNAが陽性

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は、複製能のない遺伝子組換えヒトアデノウイルス26型ベクターを用いた単価ワクチンであり、構造を安定化させたSARS-CoV-2のSタンパク質をコードしている。(「VI-2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)
2. 本剤の接種により、中和抗体及びその他の機能性抗体の産生、並びにCOVID-19の防御に寄与すると考えられるSタンパク質に対する細胞性免疫応答を誘導する。(「VI-2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
3. 通常、1回0.5mLを筋肉内に接種する。(「V-3. (1)用法及び用量の解説」の項参照)
4. 海外第Ⅲ相試験(COV3001試験)において、分子的に確認された^{注)}中等度から重度/致命的なCOVID-19の予防に対する本剤の単回接種時の有効性が示された。(「V-5. (4)検証的試験」の項参照)

ベースラインのSARS-CoV-2の血清抗体陰性例における、分子的に確認された^{注)}中等度から重度/致命的なCOVID-19の予防に対する有効率^{※)}は、接種後14日以上経過後で66.9%、接種後28日以上経過後で66.1%であった(主要解析時)。

注)分子的に確認されたCOVID-19の定義：中央測定機関によりPCR検査で、SARS-CoV-2ウイルスのRNAが陽性

※有効率=(1-本剤群の発現頻度/プラセボ群の発現頻度)×100(%)

5. 重大な副反応として、ショック、アナフィラキシー（頻度不明）、血栓症・血栓塞栓症（脳静脈血栓症・脳静脈洞血栓症、内臓静脈血栓症等）（頻度不明）、ギラン・バレー症候群（頻度不明）があらわれることがある。主な副反応（10%以上）は、注射部位疼痛（57.9%）、疲労（46.1%）、頭痛（44.7%）、筋肉痛（40.4%）、悪心であった。（「VIII-8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

一度針を刺したものは、室温（25℃まで）保存では3時間以内、2～8℃では6時間以内に使用すること。（「VIII-11. 適用上の注意」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I-6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療関係者向け資料（適正使用ガイド） 被接種者向け資料（ジェコビデン®筋注を接種される方へ） （「XIII. 備考」の項参照）
遺伝子組換え生物等の第一種使用規程	有	（「VIII-11. 適用上の注意」、「XIII-2. その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

（2022年9月時点）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・ショック、アナフィラキシー ・血小板減少症を伴う血栓症 ・ギラン・バレー症候群 	<ul style="list-style-type: none"> ・ワクチンに関連する疾患増強(ワクチンに関連する呼吸器疾患増強を含む) ・血栓症 ・免疫性血小板減少症 ・免疫介在性及び神経炎症性事象 	<ul style="list-style-type: none"> ・妊婦又は授乳婦における安全性 ・他の新型コロナウイルスワクチンでの初回免疫後に本剤を追加接種した際の安全性
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・一般使用成績調査 ・海外第Ⅲ相試験(COV3001) ・海外第Ⅲ相試験(COV3009) ・海外第Ⅰ/Ⅱa相試験(COV1001) ・海外第Ⅱ相試験(COV2008)
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・医療関係者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供 ・被接種者向け資材(ジェコビデン[®]筋注を接種される方へ)の作成と提供 ・副反応発現状況の定期的な公表

(2022年6月20日提出)

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

ジェコビデン[®]筋注

(2)洋名

JCOVDEN[®] intramuscular injection

(3)名称の由来

Janssen+COVID-19+adenovirus vector

2. 一般名

(1)和名(命名法)

コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチン(遺伝子組換えアデノウイルスベクター)

(2)洋名(命名法)

COVID-19 vaccine(Ad26.COV2-S[recombinant])

(3)ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式

該当しない

4. 分子式及び分子量

分子式: 該当しない

分子量: 該当しない

5. 化学名(命名法)又は本質

SARS-CoV-2改変スパイクタンパク質をコードする遺伝子組換え複製能欠損Ad26-ベクターワクチン

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

Ad26.COV2.S

(JNJ-78436735)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～わずかに黄色の澄明～乳白色の注射液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：PCR及びRP-HPLC

定量法：qPCR

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

色・性状	無色～わずかに黄色の澄明～乳白色の注射液
pH	6.0～6.4
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

<https://www.janssenpro.jp/product/jco/jco>(2022年9月2日アクセス)

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

「IV-1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

1回接種量(0.5mL)当たり

販売名	ジェコビデン [®] 筋注
有効成分	Ad26.COVS.2.S 8.92 log ₁₀ IU以上
添加剤	クエン酸水和物、0.14mg クエン酸ナトリウム水和物、2.02mg 無水エタノール、2.04mg ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、25.50mg ポリソルベート80、0.16mg 塩化ナトリウム、2.19mg pH調節剤、適量

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、目的物質由来不純物、製造工程由来不純物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性³⁾

	保存条件	試験期間	保存形態	結果
長期保存試験	-20±5℃	9ヵ月	ガラス製バイアル、 クロロブチルゴム栓	規格内
	5±3℃	9ヵ月		規格内

試験項目：性状、pH、純度、不溶性異物、不溶性微粒子、ウイルス粒子濃度(ベクター濃度)、力価、定量法等

7. 調製法及び溶解後の安定性

「VIII-11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

他の薬剤との配合変化試験は実施していない。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包装

バイアル2.5mL：10本

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

ガラス製のバイアル、クロロブチル製のゴム栓

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
SARS-CoV-2による感染症の予防

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

(解説)

本剤は全ての被接種者の感染を防御するものではない。

海外第Ⅲ相試験(COV3001試験)において、分子的に確認された^{注)}中等度から重度／致命的なCOVID-19の予防に対する有効率は、接種後14日以上経過後で66.9%、接種後28日以上経過後で66.1%であった。

注)分子的に確認されたCOVID-19の定義：中央測定機関によりPCR検査で、SARS-CoV-2ウイルスのRNAが陽性

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
通常、1回0.5mLを筋肉内に接種する。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、主に海外第Ⅲ相試験(COV3001試験)での結果に基づき設定した。COV3001試験では、0.5mL中に 5×10^{10} vpを含む本剤の単回筋肉内接種による有効性及び忍容性が確認された。

COV3001試験の用法及び用量は、本剤を 5×10^{10} vpで単回筋肉内接種後に忍容性が確認された海外第Ⅰ/Ⅱa相試験(COV1001試験)の結果に基づき設定した。また、国内第Ⅰ相試験(COV1002試験)において、本剤を 5×10^{10} vpで単回筋肉内接種後に忍容性が確認された。

以上から、本剤のCOVID-19予防に対する有効率の国内データはないものの、COV1001試験、COV1002試験の安全性及び免疫原性の結果から、海外第Ⅲ相試験のCOV3001試験で確認された本剤によるCOVID-19発症予防効果が国内でも期待できると考え、COV3001試験の用法及び用量である、本剤0.5mL(5×10^{10} vp)の単回筋肉内接種を、本剤の推奨用法及び用量として設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 接種対象者 18歳以上の者</p> <p>7.2 追加免疫</p> <p>7.2.1 通常、本剤の初回接種から少なくとも2ヵ月経過した後に2回目の接種を行うことができる。SARS-CoV-2の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットとリスクを考慮し、追加免疫の要否を判断すること。 [17.参照]</p> <p>7.2.2 初回免疫として他のSARS-CoV-2ワクチンを接種した者に追加免疫として本剤を接種した場合の有効性及び安全性は確立していない。</p>

(解説)

COV3009、COV1002、COV1001試験において、本剤1回目接種した際と、ブースター接種した際で、安全性が確認されたこと、COV3009試験において、ブースター接種の有効性が認められたことより、設定した。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

相	実施地域	試験番号	試験デザイン	目的	対象	用法及び用量
I/IIa	海外	COV1001	◎ First in human、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	安全性、反応原性、免疫原性	18歳以上55歳以下の健康成人673例及び安定した基礎疾患の有無を問わない健康状態が良好な65歳以上の成人403例	本剤 5×10^{10} vp、 1×10^{11} vp又はプラセボを2回筋肉内接種、又は、本剤 5×10^{10} vp又はプラセボを単回又は2回筋肉内接種後に単回ブースター接種
I	国内	COV1002	◎ ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	安全性、反応原性、免疫原性	20歳以上55歳以下の健康成人125例及び安定した基礎疾患の有無を問わない健康状態が良好な65歳以上の成人125例(日本人)	本剤 5×10^{10} vp、 1×10^{11} vp又はプラセボを2回筋肉内接種
III	海外	COV3001 (ENSEMBLE)	◎ ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	有効性、安全性	COVID-19の重症化リスク増加に関連する併存疾患の有無を問わない18歳以上60歳未満及び60歳以上の成人43,788例	本剤 5×10^{10} vp又はプラセボを単回筋肉内接種
III	海外	COV3009 (ENSEMBLE 2)	◎ ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	有効性、安全性	18歳以上の成人31,300例	本剤 5×10^{10} vp又はプラセボを2回筋肉内接種
IIa	海外	COV2001	○ ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	免疫原性、安全性、反応原性	18歳以上55歳以下の健康成人及び健康状態が良好又は安定した65歳以上の成人584例	本剤 5×10^{10} vp、 2.5×10^{10} vp、 1.25×10^{10} vp、 1×10^{11} vp又はプラセボを2回筋肉内接種後、単回ブースター接種

◎:評価資料、○:参考資料

(2)臨床薬理試験

該当資料なし

(3)用量反応探索試験

海外臨床第I/IIa相試験(COV1001試験、2回接種)(海外データ)⁴⁻⁸⁾

目的	18歳以上55歳以下の健康成人及び安定した基礎疾患の有無を問わない健康状態が良好な65歳以上の成人を対象に本剤を2用量(5×10^{10} vp及び 1×10^{11} vp)で単回又は2回筋肉内接種したときの安全性及び反応原性を評価する。
試験デザイン	First in human、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、海外第I/IIa相試験
対象	18歳以上55歳以下の健康成人及び安定した基礎疾患の有無を問わない健康状態が良好な65歳以上の成人 コホート1a:377例、コホート1b:25例、コホート3:403例(FAS) コホート2a:136例、コホート2b:135例(FAS)
主な 組み入れ基準	コホート1及び2: ・18歳以上55歳以下の者 ・スクリーニング時の病歴、身体所見、臨床検査及びバイタルサインに基づき、健康であると治験担当医師により臨床的に判断され、COVID-19重症化のリスク増加に関連する併存疾患が認められない者 コホート3: ・65歳以上の者 ・治験担当医師により、良好又は安定した健康状態であると臨床的に判断されている者。高リポ蛋白血症又は甲状腺機能低下症などの基礎疾患(COVID-19重症化のリスク増加に関連する併存疾患ではないと判断されていること)の症状及び徴候が医学的にコントロールされている者(これらの疾患に対する治療薬は、治験ワクチン接種前の少なくとも12週間及び治験期間を通して一定用量で投与されていること)
除外基準	・COVID-19の病歴がある又は過去2週間以内にCOVID-19又はSARS-CoV-2感染が確認された患者の濃厚接触者 ・SARS又は中東呼吸器症候群の病歴がある者 ・スクリーニング時にSARS-CoV-2血清抗体陽性であった者(一定数の被接種者を組み入れた後は除外した。コホート1a、2及び3)

【本剤の用法及び用量】

6. 用法及び用量

通常、1回0.5mLを筋肉内に接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.2 追加免疫

7.2.1 通常、本剤の初回接種から少なくとも2ヵ月経過した後に2回目の接種を行うことができる。SARS-CoV-2の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットとリスクを考慮し、追加免疫の可否を判断すること。[17.参照]

7.2.2 初回免疫として他のSARS-CoV-2ワクチンを接種した者に追加免疫として本剤を接種した場合の有効性及び安全性は確立していない。

	<p>・コホート1a、1b、2b及び3では本剤1mL (5×10^{10} vp又は1×10^{11} vp)又はプラセボ1mLをDay1及びDay57に上腕三角筋に筋肉内接種した。</p> <p>・コホート2aでは、本剤1mL (5×10^{10} vp)又はプラセボ1mLをDay1に接種した。</p> <p>・コホート2a及び2bでは、規定レジメン(コホート2a：単回接種、コホート2b：2回接種)完了の6ヵ月後、12ヵ月後又は24ヵ月後に本剤1mL (5×10^{10} vp)を単回ブースターとして接種した。本剤を接種しない時点ではプラセボ1mLを接種した。</p> <p>コホート1、3</p> <p>コホート1*： 18歳以上55歳以下の健康成人 コホート3： 安定した基礎疾患の有無を問わない健康状態が良好な65歳以上の成人</p> <p>ランダム化 1:1:1:1:1</p> <p>※ コホート1aと探索的な免疫原性評価(エпитープマッピング、誘導された抗体の特性等)を行うコホート1bから構成</p> <p>コホート2a</p> <p>18歳以上55歳以下の健康成人</p> <p>ランダム化 2:2:2:2:1</p> <p>コホート2b</p> <p>18歳以上55歳以下の健康成人</p> <p>ランダム化 2:2:2:2:1</p> <p>※ 予定例数</p>
<p>投与方法</p>	
<p>主要目的</p>	<p>安全性 接種後7日間の局所及び全身性の特定有害事象(反応原性)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・局所の特定有害事象：注射部位の疼痛/圧痛、紅斑及び腫脹 ・全身性の特定有害事象：疲労、頭痛、悪心、筋肉の痛み及び発熱(体温38°C以上) <p>接種から接種後28日目までの特定外有害事象</p>
<p>副次目的</p>	<p>免疫原性(液性免疫原性、細胞性免疫原性)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・液性免疫原性：野生型ウイルス及び/又はSタンパク質を発現する疑似ウイルスに対する中和抗体、SARS-CoV-2のSタンパク質結合抗体及び受容体結合ドメイン、アデノウイルスに対する中和抗体等 ・細胞性免疫原性：SARS-CoV-2のSタンパク質に対するT細胞反応及び/又は細胞内サイトカイン染色によるその他のタンパク質ペプチド、SARS-CoV-2のSタンパク質ペプチドに対するインターフェロン-γ (IFN-γ)及びインターロイキン(IL)-4反応、RNA転写プロファイリング及び/又はタンパク質翻訳による遺伝子発現等
<p>解析計画</p>	<p>コホート1a及び3の1回目の中間解析を、各コホートの被接種者約375例がDay29(治験ワクチン初回接種後28日目)を完了又は早期中止した時点で実施することとした。この中間解析には入手可能な全ての安全性データ及び免疫原性データ(入手可能な場合)を含めることとした。2回目の中間解析は、各接種群のDay29までの免疫原性データを含めて実施することとした。コホート1aの主要解析は、各コホートの被接種者約375例がDay85(治験ワクチン2回目接種後28日目)を完了又は早期中止した時点で実施することとした。コホート1b及び3の安全性及び免疫原性は、カットオフ時点までに得られたデータについて解析を実施することとした。</p> <p>安全性 FASを対象とし、統計的検定は計画しなかった。データは、接種群別に記述的に解析した。</p> <p>免疫原性 PPI集団又はFASを対象とし、統計的仮説検定は行わなかった。免疫学的連続パラメータは、全ての時点の記述統計量を算出した。適宜、免疫学的パラメータを図示し、免疫学的離散(定性的)パラメータについて、頻度表を示した。</p> <p>また、VNA及びSタンパク質ELISA(S-ELISA)で測定された中和抗体及び結合抗体の割合を算出した。</p>

- 安全性(主要目的): 本剤 5×10^{10} vp群及びプラセボ群の結果を以下に示す。
1回目及び2ヵ月間隔で2回目接種後7日間の日記による調査での副反応

	18歳以上55歳以下				65歳以上			
	発現例数(%)				発現例数(%)			
	1回目		2回目		1回目		2回目	
	本剤群 282例	プラセボ群 97例	本剤群 190例	プラセボ群 93例	本剤群 161例	プラセボ群 81例	本剤群 77例	プラセボ群 79例
全体	232(82.3)	28(28.9)	152(80.0)	26(28.0)	98(60.9)	17(21.0)	52(67.5)	26(32.9)
局所	200(70.9)	8(8.2)	134(70.5)	5(5.4)	68(42.2)	7(8.6)	41(53.2)	11(13.9)
注射部位疼痛	199(70.6)	8(8.2)	134(70.5)	5(5.4)	68(42.2)	6(7.4)	41(53.2)	11(13.9)
注射部位紅斑	4(1.4)	0	2(1.1)	0	1(0.6)	0	1(1.3)	0
注射部位腫脹	5(1.8)	0	4(2.1)	0	3(1.9)	1(1.2)	1(1.3)	0
全身性	201(71.3)	23(23.7)	115(60.5)	24(25.8)	72(44.7)	17(21.0)	32(41.6)	21(26.6)
疲労	149(52.8)	17(17.5)	85(44.7)	15(16.1)	49(30.4)	10(12.3)	23(29.9)	15(19.0)
頭痛	145(51.4)	16(16.5)	76(40.0)	11(11.8)	45(28.0)	9(11.1)	19(24.7)	14(17.7)
筋肉痛	127(45.0)	3(3.1)	63(33.2)	4(4.3)	32(19.9)	5(6.2)	17(22.1)	7(8.9)
悪心	64(22.7)	7(7.2)	24(12.6)	3(3.2)	7(4.3)	5(6.2)	1(1.3)	6(7.6)
発熱	48(17.0)	0	11(5.8)	0	7(4.3)	0	1(1.3)	0

結果

1回目及び6ヵ月間隔で2回目接種後7日間の日記による調査での副反応

	18歳以上55歳以下			
	発現例数(%)			
	1回目		2回目	
	本剤群 119例	プラセボ群 17例	本剤群 19例	プラセボ群 1例
全体	105(88.2)	9(52.9)	15(78.9)	0
局所	91(76.5)	4(23.5)	15(78.9)	0
注射部位疼痛	90(75.6)	4(23.5)	15(78.9)	0
注射部位紅斑	3(2.5)	0	0	0
注射部位腫脹	2(1.7)	0	0	0
全身性	91(76.5)	8(47.1)	11(57.9)	0
疲労	69(58.0)	7(41.2)	5(26.3)	0
頭痛	62(52.1)	4(23.5)	9(47.4)	0
筋肉痛	64(53.8)	4(23.5)	4(21.1)	0
悪心	31(26.1)	2(11.8)	2(10.5)	0
発熱	22(18.5)	0	0	0

【本剤の用法及び用量】

6. 用法及び用量

通常、1回0.5mLを筋肉内に接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.2 追加免疫

7.2.1 通常、本剤の初回接種から少なくとも2ヵ月経過した後に2回目の接種を行うことができる。SARS-CoV-2の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットとリスクを考慮し、追加免疫の要否を判断すること。[17.参照]

7.2.2 初回免疫として他のSARS-CoV-2ワクチンを接種した者に追加免疫として本剤を接種した場合の有効性及び安全性は確立していない。

特定外有害事象(治験ワクチンと関連ありと判断されたもの)

2ヵ月間隔で2回目接種後

18歳以上55歳以下: 本剤 5×10^{10} vp群74例中3例(4.1%)に認められ、プラセボ群74例中には認められなかった。

65歳以上: 本剤 5×10^{10} vp群77例及びプラセボ群79例中には、ともに認められなかった。

6ヵ月間隔で2回目接種後

18歳以上55歳以下: 本剤 5×10^{10} vp群19例中1例(5.3%)に認められ、プラセボ群1例中には認められなかった。

死亡を含む重篤な有害事象

16例で18件の重篤な有害事象が認められ、このうち2件[発熱(1×10^{11} vp/プラセボ群)及び多発性硬化症(プラセボ/プラセボ群)]は、治験担当医師により治験ワクチンと関連ありと判断された。

なお、死亡に至った有害事象は本剤 5×10^{10} vp群において1例(窒息)が報告されたが、治験担当医師により治験ワクチンと関連なしと判断された。

●免疫原性(副次目的)

【液性免疫原性】

本剤(5×10^{10} vp)を単回接種後28日目の中和抗体陽性率は、18歳以上55歳以下49例で96%以上、65歳以上50例で96%以上であった。

1回目及び2ヵ月間隔で2回目接種後の中和抗体価及びSタンパク質結合抗体濃度

1回目接種後

		本剤群		プラセボ群	
		14日目	28日目	14日目	28日目
18歳以上55歳以下					
中和抗体価	抗体価の幾何平均	—	224	—	<LLOQ
Sタンパク質結合抗体反応	抗体濃度の幾何平均	—	586	—	<LLOQ
65歳以上					
中和抗体価	抗体価の幾何平均	242	298	<LLOQ	<LLOQ
Sタンパク質結合抗体反応	抗体濃度の幾何平均	136	317	<LLOQ	<LLOQ

2回目接種後

		本剤群		プラセボ群	
		14日目	28日目	14日目	28日目
18歳以上55歳以下					
中和抗体価	抗体価の幾何平均	827	849	<LLOQ	<LLOQ
	1回目接種後56日目(2回目接種前)との比較	2.9倍	2.9倍	1.0倍	1.2倍
	1回目接種後28日目との比較	3.8倍	3.7倍	1.0倍	1.2倍
Sタンパク質結合抗体反応	抗体濃度の幾何平均	2,015	1,994	<LLOQ	<LLOQ
	1回目接種後56日目(2回目接種前)との比較	2.6倍	2.5倍	1.0倍	1.1倍
	1回目接種後28日目との比較	3.5倍	3.4倍	1.1倍	1.1倍
65歳以上					
中和抗体価	抗体価の幾何平均	903	973	<LLOQ	<LLOQ
	1回目接種後56日目(2回目接種前)との比較	3.8倍	4.1倍	1.0倍	1.0倍
	1回目接種後28日目との比較	2.9倍	3.2倍	1.0倍	1.0倍
Sタンパク質結合抗体反応	抗体濃度の幾何平均	1,973	2,006	<LLOQ	<LLOQ
	1回目接種後56日目(2回目接種前)との比較	4.7倍	4.5倍	1.0倍	1.0倍
	1回目接種後28日目との比較	6.1倍	6.1倍	1.0倍	1.0倍

結果

1回目及び6か月間隔で2回目接種後の結合抗体濃度及び中和抗体価(疑似ウイルス)(18歳以上55歳以下)
1回目接種後

		本剤群		プラセボ群	
		7日目	28日目	7日目	28日目
Sタンパク質 結合抗体反応	抗体濃度の幾何平均	<LLOQ	420	<LLOQ	<LLOQ
中和抗体反応 (疑似ウイルス)	抗体価の幾何平均	—	150	—	<LLOQ

2回目接種後

		本剤群		プラセボ群	
		7日目	28日目	7日目	28日目
Sタンパク質 結合抗体反応	抗体濃度の幾何平均	3,779	5,108	3,531	2,654
	1回目接種後183日目(2回目接種前)との比較	4.2倍	5.4倍	0.9倍	0.7倍
	1回目接種後28日目との比較	9.0倍	12.0倍	—	—
中和抗体反応 (疑似ウイルス)	抗体価の幾何平均	1,136	2,127	<LLOQ	<LLOQ
	1回目接種後183日目(2回目接種前)との比較	3.2倍	5.6倍	—	—
	1回目接種後28日目との比較	6.7倍	13.5倍	—	—

<LLOQ: 定量下限未満

【細胞性免疫原性】

18歳以上55歳以下及び65歳以上の被接種者で、本剤(5×10¹⁰vp)単回接種後14日目まで及び接種後28日目まで、CD4⁺及びCD8⁺T細胞応答が誘導された。検出可能なTh1応答^{*1}の中央値は接種後14日目で認められた。接種後28日目で陽性の被接種者割合は、コホート1aで71%以上、コホート3で68%以上であった。Th2応答^{*2}は、いずれのコホートのいずれの時点でも検出不能であった。単回接種後のTh1応答が定量下限の2倍以上であった全ての被接種者で、Th1/Th2の比が1以上であり、測定可能な全てのCD4⁺T細胞応答はTh1優位な応答であることが示された。

※1 IFN-γ及び/又はIL-2を産生するがIL-4、IL-5及び/又はIL-13を産生しないCD4⁺T細胞の割合

※2 IL-4及び/又はIL-5、IL-13及びCD40を発現しているCD4⁺T細胞の割合

結果

FAS: ランダム化され治験ワクチンを少なくとも1回接種された被接種者。

PPI集団: ランダム化され、治験ワクチンを接種された全ての被接種者のうち、免疫原性データが得られている被接種者。ただし、免疫原性の結果に影響を及ぼすことが予想される治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた被接種者は除外した。治験ワクチン接種を受けずに採取された検体、又はスクリーニング後に自然感染が生じた被接種者(該当した場合)は除外した。

【本剤の用法及び用量】

6. 用法及び用量

通常、1回0.5mLを筋肉内に接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.2 追加免疫

7.2.1 通常、本剤の初回接種から少なくとも2か月経過した後に2回目の接種を行うことができる。SARS-CoV-2の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットとリスクを考慮し、追加免疫の可否を判断すること。[17.参照]

7.2.2 初回免疫として他のSARS-CoV-2ワクチンを接種した者に追加免疫として本剤を接種した場合の有効性及び安全性は確立していない。

国内臨床第 I 相試験(COV1002試験、2回接種)⁹⁾

目的	20歳以上55歳以下の健康成人及び安定した基礎疾患の有無を問わない健康状態が良好な65歳以上の成人を対象に、2用量(5×10 ¹⁰ vp及び1×10 ¹¹ vp)の本剤を筋肉内に2回接種したときの安全性及び反応原性を評価する。
試験デザイン	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、国内第 I 相試験
対象	20歳以上55歳以下の健康成人(コホート1)及び安定した基礎疾患の有無を問わない健康状態が良好な65歳以上の成人(コホート2) コホート1: 125例(FAS) コホート2: 125例(FAS)
主な組み入れ基準	コホート1: ・20歳以上55歳以下の者 ・スクリーニング時の病歴、身体所見及びバイタルサインに基づき、健康であると治験担当医師により臨床的に判断され、COVID-19重症化のリスク増加に関連する併存疾患が認められない者 コホート2: ・65歳以上の者 ・治験担当医師により、良好又は安定した健康状態であると臨床的に判断されている者。高リボ蛋白血症又は甲状腺機能低下症などの基礎疾患(COVID-19重症化のリスク増加に関連する併存疾患ではないと判断されていること)の症状及び徴候が医学的にコントロールされている者(これらの疾患に対する治療薬は、治験ワクチン接種前の少なくとも12週間及び治験期間を通して一定用量で投与されていること)
除外基準	・スクリーニング時にSARS-CoV-2感染の分子検査(PCR検査)結果が陽性であることが確認されている者 ・COVID-19の重症化リスクが高い患者: 中等度～重度の喘息、慢性閉塞性肺疾患、慢性肺疾患、糖尿病、重篤な心疾患、重度の肥満、透析を受けている慢性腎臓病、免疫不全患者、慢性肝疾患に罹患している、介護施設又は長期療養施設に居住している者 ・SARS-CoV-2への曝露リスクが高い職業に従事している又はその他の理由によりCOVID-19の感染リスクが高いと治験担当医師が判断する者
投与方法	本剤1mL(5×10 ¹⁰ vp又は1×10 ¹¹ vp)又はプラセボ1mLをDay1及びDay57に上腕三角筋に筋肉内接種した。
主要目的	<u>安全性</u> 接種後7日間の局所及び全身性の特定有害事象(反応原性) ・局所の特定有害事象: 注射部位の疼痛/圧痛、紅斑、腫脹及び硬結 ・全身性の特定有害事象: 疲労、頭痛、悪心、筋肉の痛み及び発熱(体温38℃以上) 接種から接種後28日目までの特定外有害事象
副次目的	<u>免疫原性(液性免疫原性)</u> ・野生型ウイルス及び/又はSタンパク質を発現する疑似ウイルスに対する中和抗体 ・SARS-CoV-2のSタンパク質結合抗体 ・アデノウイルスに対する中和抗体 ・SARS-CoV-2のNタンパク質結合抗体(可能な場合)
解析計画	コホート1とコホート2のいずれも、中間解析を被接種者の約125例がDay29(治験ワクチンの初回接種後28日目)を完了又は早期中止した時点で実施することとした。2回目の中間解析には、各接種群のDay29までの免疫原性データを含めることとした。主要解析は、約125例がDay85(治験ワクチン2回目接種後28日目)を完了又は早期中止した時点で実施することとした。 <u>安全性</u> FASを対象とし、統計的検定は計画しなかった。データは、接種群別に記述的に解析した。 <u>免疫原性</u> PPI集団を対象とし、統計的仮説検定は行わなかった。免疫学的連続パラメータは、全ての時点の記述統計量を算出した。適宜、免疫学的パラメータを図示し、免疫学的離散(定性的)パラメータについて、頻度表を示した。また、VNA及びS-ELISAで測定された中和抗体及び結合抗体の割合を算出した。

主要解析時[データカットオフ日：2020年12月28日(コホート1)、データカットオフ日：2021年2月22日(コホート2)]における本剤 5×10^{10} vp群及びプラセボ群の結果を以下に示す。

●安全性(主要目的)

1回目及び2ヵ月間隔で2回目接種後7日間の日誌による調査での副反応

結果

	20歳以上55歳以下				65歳以下			
	発現例数(%)				発現例数(%)			
	1回目		2回目		1回目		2回目	
	本剤群 51例	プラセボ群 24例	本剤群 43例	プラセボ群 23例	本剤群 50例	プラセボ群 26例	本剤群 48例	プラセボ群 24例
局所	42(82.4)	2(8.3)	36(83.7)	0	18(36.0)	1(3.8)	16(33.3)	2(8.3)
注射部位疼痛	42(82.4)	2(8.3)	36(83.7)	0	18(36.0)	1(3.8)	16(33.3)	2(8.3)
注射部位紅斑	3(5.9)	0	1(2.3)	0	1(2.0)	0	1(2.1)	0
注射部位腫脹	1(2.0)	0	1(2.3)	0	0	0	0	0
注射部位硬結	0	0	1(2.3)	0	0	0	0	0
全身性	45(88.2)	2(8.3)	27(62.8)	0	13(26.0)	4(15.4)	13(27.1)	4(16.7)
疲労	37(72.5)	1(4.2)	19(44.2)	0	11(22.0)	4(15.4)	5(10.4)	2(8.3)
筋肉の痛み	34(66.7)	2(8.3)	20(46.5)	0	7(14.0)	0	11(22.9)	3(12.5)
頭痛	27(52.9)	0	12(27.9)	0	8(16.0)	0	2(4.2)	1(4.2)
悪心	8(15.7)	0	5(11.6)	0	4(8.0)	0	0	0
発熱	13(25.5)	0	2(4.7)	0	2(4.0)	0	0	0

特定外有害事象(治験ワクチンと関連ありと判断されたもの)

20歳以上55歳以下：本剤 5×10^{10} vp群では、1回目接種後51例中15例(29.4%)、2回目接種後43例中12例(27.9%)に、プラセボ群では1回目接種後24例中2例(8.3%)、2回目接種後23例中1例(4.3%)にそれぞれ認められた。

65歳以上：本剤 5×10^{10} vp群では、1回目接種後50例中15例(30.0%)、2回目接種後48例中6例(12.5%)に、プラセボ群では1回目接種後26例中4例(15.4%)、2回目接種後24例中3例(12.5%)にそれぞれ認められた。

死亡を含む重篤な有害事象

重篤な有害事象はコホート1(20歳以上55歳以下)の本剤 5×10^{10} vp群で1例(突発性難聴)、コホート2(65歳以上)の本剤 1×10^{11} vp群で1例(椎間板突出)が認められ、いずれも治験担当医師により治験ワクチンとの関連なしと判断された。

死亡に至った有害事象は、コホート1、2ともに認められなかった。

【本剤の用法及び用量】

6. 用法及び用量

通常、1回0.5mLを筋肉内に接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.2 追加免疫

7.2.1 通常、本剤の初回接種から少なくとも2ヵ月経過した後に2回目の接種を行うことができる。SARS-CoV-2の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットとリスクを考慮し、追加免疫の可否を判断すること。[17.参照]

7.2.2 初回免疫として他のSARS-CoV-2ワクチンを接種した者に追加免疫として本剤を接種した場合の有効性及び安全性は確立していない。

●免疫原性(副次目的)

【液性免疫原性】

本剤(5×10¹⁰vp)を単回筋肉内接種後28日目に、20歳以上55歳以下の50例では98%に、65歳以上の50例では98%に、SARS-CoV-2中和抗体反応^{注)}が誘発された。2ヵ月間隔で2回筋肉内接種した際の液性免疫原性は、以下のとおりであった。

注)接種前抗体価が定量下限以下かつ接種後抗体価が定量下限超、又は接種前抗体価が定量下限超かつ接種後抗体価が4倍以上に上昇した被接種者。

1回目接種後

結果

		本剤群		プラセボ群	
		14日目	28日目	14日目	28日目
20歳以上55歳以下					
中和抗体反応	抗体価の幾何平均	277	269	<LLOQ (<LLOQ; <LLOQ)	<LLOQ (NE;NE)
Sタンパク質 結合抗体反応	抗体濃度の幾何平均	235	488	<LLOQ (NE;NE)	<LLOQ (NE;NE)
65歳以上					
中和抗体反応	抗体価の幾何平均	152	311	<LLOQ (<LLOQ; <LLOQ)	<LLOQ (NE;NE)
Sタンパク質 結合抗体反応	抗体濃度の幾何平均	98	321	<LLOQ (<LLOQ; <LLOQ)	<LLOQ (<LLOQ; <LLOQ)

		本剤群		プラセボ群	
		14日目	28日目	14日目	28日目
2回目接種後					
20歳以上55歳以下					
中和抗体反応	抗体価の幾何平均	1,049	1,088	<LLOQ (<LLOQ; <LLOQ)	<LLOQ (<LLOQ; <LLOQ)
	1回目接種後56日目 (2回目接種前)との比較	2.2倍	2.3倍	1.0倍	1.0倍
	1回目接種後28日目との比較	3.7倍	3.9倍	—	—
Sタンパク質 結合抗体反応	抗体濃度の幾何平均	2,488	2,097	<LLOQ (NE; NE)	<LLOQ (NE; NE)
	1回目接種後56日目 (2回目接種前)との比較	3.4倍	2.9倍	1.0倍	1.0倍
	1回目接種後28日目との比較	4.9倍	4.2倍	—	—
65歳以上					
中和抗体反応	抗体価の幾何平均	504	429	<LLOQ (NE; NE)	<LLOQ (NE; NE)
	1回目接種後56日目 (2回目接種前)との比較	1.7倍	1.5倍	1.0倍	1.0倍
	1回目接種後28日目との比較	1.6倍	1.4倍	—	—
Sタンパク質 結合抗体反応	抗体濃度の幾何平均	1,030	885	<LLOQ (<LLOQ; <LLOQ)	<LLOQ (NE; NE)
	1回目接種後56日目 (2回目接種前)との比較	2.9倍	2.5倍	1.0倍	1.0倍
	1回目接種後28日目との比較	3.2倍	2.8倍	—	—
<LLOQ: 定量下限未満、NE: 推定不能					
結果					

FAS: ランダム化され治験ワクチンを少なくとも1回接種された被接種者。

PPI集団: ランダム化され、治験ワクチンを接種された全ての被接種者のうち、免疫原性データが得られている被接種者。ただし、免疫原性の結果に影響を及ぼすことが予想される治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた被接種者は除外した。治験ワクチン接種を受けずに採取された検体、又はスクリーニング後に自然感染が生じた被接種者(該当した場合)は除外した。

【本剤の用法及び用量】

6. 用法及び用量

通常、1回0.5mLを筋肉内に接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.2 追加免疫

7.2.1 通常、本剤の初回接種から少なくとも2ヵ月経過した後に2回目の接種を行うことができる。SARS-CoV-2の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットとリスクを考慮し、追加免疫の可否を判断すること。[17.参照]

7.2.2 初回免疫として他のSARS-CoV-2ワクチンを接種した者に追加免疫として本剤を接種した場合の有効性及び安全性は確立していない。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

海外臨床第Ⅲ相試験[COV3001試験(ENSEMBLE試験)、単回接種](海外データ)¹⁰⁾

目的	SARS-CoV-2に対する血清抗体陰性の成人を対象として中等度から重度／致命的でかつ分子的に確認されたCOVID-19の予防に対する本剤の有効性をプラセボと比較して検証する。
試験デザイン	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、海外第Ⅲ相試験
対象	18歳以上の成人43,788例
主な組み入れ基準	<ul style="list-style-type: none">• Stage 1a及び1b：18歳以上60歳未満の者• Stage 2a及び2b：60歳以上の者• Stage 1a及び2a：治験担当医師により良好な又は安定した健康状態であることが確認されている者(体格指数30kg/m²未満も含む)。COVID-19の重症化リスク増加に関連する併存疾患がない。併存疾患(COVID-19重症化のリスク増加に関連しない)が認められる場合、症状や徴候が医学的にコントロールされている者。これらの疾患に対して治療薬を投与している場合、治験ワクチン接種前の少なくとも12週間は用量増加を認めず、治験期間を通して安定していることが予測できる者• Stage 1b及び2b：治験担当医師により、安定した健康状態であると臨床的に判断され、かつCOVID-19の重症化のリスク増加に関連する併存疾患がコントロールされている者。これらの疾患に対して治療薬を投与している場合、治験ワクチン接種前の少なくとも12週間は用量増加を認めず、治験期間を通して症状や徴候が安定していることが予測できる者
除外基準	<ul style="list-style-type: none">• 過去にCOVID-19ワクチンを接種したことがある者• 免疫機能に異常がある者
投与方法	本剤0.5mL(5×10 ¹⁰ vp)又はプラセボ0.5mLを上腕三角筋に単回筋肉内接種した。
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none">• ベースラインのSARS-CoV-2の血清抗体陰性の被接種者における、本剤接種後14日以上経過後に分子的に確認された^{注1)}中等度^{注2)}から重度／致命的^{注3)}なCOVID-19の予防に対する有効率^{注4)}• ベースラインのSARS-CoV-2の血清抗体陰性の被接種者における、本剤接種後28日以上経過後に分子的に確認された^{注1)}中等度^{注2)}から重度／致命的^{注3)}なCOVID-19の予防に対する有効率^{注4)}
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none">• SARS-CoV-2の血清抗体陰性の被接種者における、分子的に確認された^{注1)}重度／致命的^{注3)}なCOVID-19の予防に対する本剤の有効率^{注4)}(プラセボとの比較)• SARS-CoV-2の血清抗体の有無を問わず被接種者における、分子的に確認された^{注1)}中等度^{注2)}から重度／致命的^{注3)}なCOVID-19の予防に対する本剤の有効率^{注4)}(プラセボとの比較)• 医学的介入^{注5)}(客観的基準に基づく)を要するCOVID-19の予防に対する本剤の有効率^{注4)}(プラセボとの比較)等
免疫原性	<ul style="list-style-type: none">• SARS-CoV-2のSタンパク質結合抗体• Ad26ベクターに対する中和抗体反応(ウイルス中和アッセイ)等
安全性	<ul style="list-style-type: none">• 全被接種者に対する重篤な有害事象、医学的介入を要した有害事象(MAAEs)及び治験中止に至ったMAAEsの観点からの評価• サブグループに対する安全性及び反応原性を、治験ワクチン接種後7日間の局所及び全身性特定有害事象^{注6)}等の観点からの評価

<p>解析計画</p>	<p>追跡調査期間の中央値が8週間(2ヵ月)に達した時点で主要解析を実施し、二重盲検期の最終解析(本解析)は、被接種者の90%以上が盲検解除の来院を完了又は早期中止した時点で実施することとした。</p> <p><u>主要評価項目</u> 接種後14日及び28日以上経過後の2つの主要評価項目に関して、片側有意水準2.5%で各仮説を検定することとした(帰無仮説:有効率\leq30%、対立仮説:有効率$>$30%)。2つの主要評価項目では、PP集団[併存疾患の有無を問わず両年齢区分(18歳以上60歳未満、60歳以上)の全ての事象を含む]で、以下の定義に従って分子的に確認された中等度から重度/致命的なCOVID-19の初回発現を本剤群とプラセボ群で比較することとした。また、年齢別のサブグループ解析を実施することとした。</p> <p>以下の2点いずれも満たされた場合に、本試験で有効性が認められたと判断する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 対立仮説の立証:両主要評価項目で有効率の点推定値が50%以上、かつ95% CIの下限が30%超である。両主要評価項目の仮説検定で、各主要評価項目の累積イベントデータに基づき切断逐次確率比検定を実施することとした。完全逐次デザインにより、片側有意水準0.025で約90%の検出力で有効率60%を検出できるように境界を設定した。 主要評価項目の重度/致命的なCOVID-19の定義を満たす被接種者数が本剤群とプラセボ群で違いが認められること。この評価のため、有効率の点推定値が50%以上及びプラセボ群で最低5件のイベントが発現した状況に相当する基準を事前に設定した。接種後14日及び28日以上経過後に発現した重度/致命的なCOVID-19の評価項目はこの規定を満たす必要があった。 <p><u>副次評価項目</u> 主要評価項目の仮説検定を達成した場合、接種後14日及び28日以上経過後に発現した全ての症候性COVID-19及び重度/致命的なCOVID-19の予防に対する有効率に関しても95% CI下限が0%を上回ることを主要解析時に仮説検定で評価することとした。その他の副次評価項目に関しては、未調整の95% CIを含めて記述的に解析することとした。また、年齢、併存疾患の有無、性別、HIV感染の有無別のサブグループ解析を実施することとした。</p> <p><u>免疫原性</u> PPI集団又はFASを対象とし、統計的検定は計画しなかった。ベースライン、接種28日後及び各免疫原性アッセイ実施時点で得られたデータを接種群別に集計することとした。</p> <p><u>安全性</u> FAS又は安全性サブセットを対象とし、統計的検定は計画しなかった。データは、接種群別に記述的に解析し、特定外有害事象/特定有害事象に分けて集計することとした。</p>																																															
<p>結果</p>	<p>主要解析:追跡期間121日(中央値)、カットオフ日 2021年1月22日、最終解析:追跡期間123日(中央値)、カットオフ日 2021年7月9日</p> <p>●有効性 ベースラインのSARS-CoV-2の血清抗体陰性の被接種者における、分子的に確認された中等度から重度/致命的なCOVID-19の予防に対する有効率(主要評価項目)は、接種後14日以上経過後で66.9%、接種後28日以上経過後で66.1%であった。事前に規定された基準は両主要評価項目で達成され、中等度から重度/致命的なCOVID-19の予防に対する本剤の有効性は、ワクチン接種後14日に検証された。</p> <p>主要解析</p> <table border="1" data-bbox="403 1429 1471 1962"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>本剤群 19,630例</th> <th>プラセボ群 19,691例</th> <th rowspan="2">有効率(%)^{注4)} (95% CI)^{注7)}</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>発現例数 (追跡調査期間:人年)</th> <th>発現例数 (追跡調査期間:人年)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">接種後14日以上経過後の発現</td> </tr> <tr> <td colspan="2">全例</td> <td>116(3,116.57)</td> <td>348(3,096.12)</td> <td>66.9(59.03;73.40)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">サブグループ 解析</td> <td>18~60歳未満</td> <td>95(2,106.82)</td> <td>260(2,094.97)</td> <td>63.7(53.87;71.58)</td> </tr> <tr> <td>60歳以上</td> <td>21(1,009.75)</td> <td>88(1,001.15)</td> <td>76.3(61.58;86.04)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">接種後28日以上経過後の発現</td> </tr> <tr> <td colspan="2">全例</td> <td>66(3,102.00)</td> <td>193(3,070.65)</td> <td>66.1(55.01;74.80)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">サブグループ 解析</td> <td>18~60歳未満</td> <td>52(2,097.60)</td> <td>152(2,077.01)</td> <td>66.1(53.30;75.77)</td> </tr> <tr> <td>60歳以上</td> <td>14(1,004.39)</td> <td>41(993.64)</td> <td>66.2(36.74;82.99)</td> </tr> </tbody> </table>			本剤群 19,630例	プラセボ群 19,691例	有効率(%) ^{注4)} (95% CI) ^{注7)}			発現例数 (追跡調査期間:人年)	発現例数 (追跡調査期間:人年)	接種後14日以上経過後の発現					全例		116(3,116.57)	348(3,096.12)	66.9(59.03;73.40)	サブグループ 解析	18~60歳未満	95(2,106.82)	260(2,094.97)	63.7(53.87;71.58)	60歳以上	21(1,009.75)	88(1,001.15)	76.3(61.58;86.04)	接種後28日以上経過後の発現					全例		66(3,102.00)	193(3,070.65)	66.1(55.01;74.80)	サブグループ 解析	18~60歳未満	52(2,097.60)	152(2,077.01)	66.1(53.30;75.77)	60歳以上	14(1,004.39)	41(993.64)	66.2(36.74;82.99)
		本剤群 19,630例	プラセボ群 19,691例	有効率(%) ^{注4)} (95% CI) ^{注7)}																																												
		発現例数 (追跡調査期間:人年)	発現例数 (追跡調査期間:人年)																																													
接種後14日以上経過後の発現																																																
全例		116(3,116.57)	348(3,096.12)	66.9(59.03;73.40)																																												
サブグループ 解析	18~60歳未満	95(2,106.82)	260(2,094.97)	63.7(53.87;71.58)																																												
	60歳以上	21(1,009.75)	88(1,001.15)	76.3(61.58;86.04)																																												
接種後28日以上経過後の発現																																																
全例		66(3,102.00)	193(3,070.65)	66.1(55.01;74.80)																																												
サブグループ 解析	18~60歳未満	52(2,097.60)	152(2,077.01)	66.1(53.30;75.77)																																												
	60歳以上	14(1,004.39)	41(993.64)	66.2(36.74;82.99)																																												

最終解析

		本剤群 19,577例	プラセボ群 19,608例	有効率(%) ^{注4)} (95% CI)
		発現例数 (追跡調査期間：人年)	発現例数 (追跡調査期間：人年)	
接種後14日以上経過後の発現				
全例		484(6,685.60)	1,067(6,440.18)	56.3(51.30 ; 60.84)
サブグループ 解析	18～60歳未満	381(4,682.12)	847(4,514.15)	56.6(51.00 ; 61.67)
	60歳以上	103(2,003.48)	220(1,926.03)	55.0(42.87 ; 64.73)
接種後28日以上経過後の発現				
全例		433(6,658.36)	883(6,400.36)	52.9(47.06 ; 58.08)
サブグループ 解析	18～60歳未満	340(4,663.76)	716(4,486.71)	54.3(47.95 ; 59.97)
	60歳以上	93(1,994.59)	167(1,913.65)	46.6(30.74 ; 58.99)

また、最終解析時の変異株に対する有効性として、分子的に確認された中等度から重度／致命的なCOVID-19の予防に対する有効率は、接種後14日以上経過後では、参照株群^{*1}で71.5%、参照株を除く変異株群^{*2}で43.8%であった。接種後28日以上経過後では、参照株群^{*1}で58.2%、参照株を除く変異株群^{*2}で44.4%であった。

*1 Wuhan-Hu1 reference sequence+D614G

*2 COV3001試験実施中にWHOが指定する懸念される変異株(VOC)又はWHOが指定する注目すべき変異株(VOI)とされたSARS-CoV-2変異株

ベースラインのSARS-CoV-2の血清抗体陰性であった被接種者における、分子的に確認された症候性のCOVID-19の予防に対する有効率は以下のとおりであった(最終解析時)。

結果

重症度		本剤群 19,577例	プラセボ群 19,608例	有効率(%) ^{注4)} (95% CI)
		発現例数 (追跡調査期間：人年)	発現例数 (追跡調査期間：人年)	
接種後14日以上経過後の発現				
症候性 ^{注8)}		495(6,683.78)	1,082(6,437.40)	55.9(50.95 ; 60.46)
重度／致命的 ^{注3)}		56(6,774.58)	205(6,625.15)	73.3(63.94 ; 80.49)
中等度 ^{注2)}		429(6,685.60)	862(6,440.18)	52.1(46.11 ; 57.40)
軽度 ^{注9)}		11(6,683.78)	15(6,437.40)	29.4(-64.57 ; 70.66)
接種後28日以上経過後の発現				
症候性 ^{注8)}		443(6,656.82)	895(6,398.29)	52.4(46.63 ; 57.64)
重度／致命的 ^{注3)}		46(6,733.82)	176(6,542.13)	74.6(64.70 ; 82.06)
中等度 ^{注2)}		388(6,658.36)	707(6,400.36)	47.2(40.21 ; 53.51)
軽度 ^{注9)}		10(6,656.82)	12(6,398.29)	19.9(-102.28 ; 69.00)

※発現が6例未満の集団では有効率は表示しない。

COVID-19による入院(ICU入室、人工呼吸器及びECMO等)に対する有効率は、接種後14日以上経過後で76.1(95% CI: 56.86 ; 87.67)%、接種後28日以上経過後で75.6(95% CI: 54.26 ; 88.00)%であった(最終解析時)。

ベースラインのSARS-CoV-2の血清抗体陽性の被接種者におけるCOVID-19の予防に対する有効率は、接種後14日以上経過後及び28日以上経過後で、それぞれ76.2%及び76.3%であった。接種後28日以上経過後に発現した中等度から重度／致命的なCOVID-19の予防に対する有効率のサブグループ解析は、年齢別では、18～39歳で45.7%、40～59歳で60.5%、60～69歳で44.4%、70～79歳で50.1%であった。併存疾患有無別では、併存疾患ありが49.5%、なしが54.7%、性別では、男性が52.2%、女性が53.7%、HIV感染状況別では、HIV感染23.5%、HIV非感染53.4%であった。接種後28日以上経過後に発現した重度／致命的なCOVID-19の予防に対する有効率のサブグループ解析は、年齢別では、18～39歳で62.8%、40～59歳で78.2%、60歳以上で75.9%であった。併存疾患有無別では、併存疾患ありが73.3%、なしが75.7%、性別では、男性が71.1%、女性が78.6%、HIV感染状況別では、HIV感染21.7%、HIV非感染75.8%であった(最終解析時)。

結果	<p>●免疫原性(主要解析時) ブラジルの一部の治験実施医療機関でSARS-CoV-2感染率の増加が認められ、主要解析時に本剤の有効性に地域差が生じる懸念があったため、これらのブラジルの治験実施医療機関、他のブラジルの治験実施医療機関、並びに南アフリカ及び米国の治験実施医療機関からランダムに抽出した被接種者で、ベースライン及び接種後28日目のSタンパク質結合抗体を測定し、本剤の免疫原性を評価した。本剤により誘導されたSタンパク質結合抗体の濃度は、ベースライン(GMC<定量下限)から接種後28日目までに増加し、GMCはブラジルで402(95% CI: 321; 505)、南アフリカで388(95% CI: 297; 506)、米国で412(95% CI: 306; 554)であり、ベースラインからの幾何平均の増加倍率は7.4~8.3倍であった。 ブラジル及び米国の治験実施医療機関の被接種者の一部で、ベースラインのAd26中和抗体価を測定した。米国及びブラジルにおけるAd26の血清抗体陽性率は本剤群で2.0%及び32.5%、プラセボ群で4.2%及び28.4%であった。ベースラインでAd26中和抗体陽性の27例のうち23例、陰性の59例全例が、接種後28日でS-ELISAによる結合抗体のレスポンドであった。Sタンパク質結合抗体価とベースラインのAd26中和抗体陽性との間には、低い負の相関が認められた(Spearmanの相関係数: -0.378)。</p> <p>●安全性(最終解析時) 単回接種された者のうち6,735例(本剤群3,356例、プラセボ群3,379例)を対象に接種後7日間の日誌により収集された副反応は、本剤群での局所(注射部位)の副反応の発現は1,839例(54.8%)であり、事象は注射部位疼痛1,781例(53.1%)、注射部位紅斑246例(7.3%)、注射部位腫脹198例(5.9%)であった。プラセボ群での局所(注射部位)の副反応の発現は684例(20.2%)であり、事象は注射部位疼痛595例(17.6%)、注射部位紅斑134例(4.0%)、注射部位腫脹51例(1.5%)であった。 また、本剤群での全身性の副反応の発現は、1,982例(59.1%)であり、事象は頭痛1,421例(42.3%)、疲労1,386例(41.3%)、筋肉痛1,222例(36.4%)、悪心534例(15.9%)、発熱248例(7.4%)であった。プラセボ群での全身性の副反応の発現は、1,242例(36.8%)であり、事象は頭痛839例(24.8%)、疲労798例(23.6%)、筋肉痛478例(14.1%)、悪心345例(10.2%)、発熱10例(0.3%)であった。 発現時期の中央値はいずれも2日、持続期間の中央値はいずれも3日以内であった。</p> <p>死亡を含む重篤な有害事象(最終解析時) 二重盲検期における重篤な有害事象は、本剤群21,898例中235例(1.1%)、プラセボ群21,890例中358例(1.6%)に認められ、主な重篤な有害事象は、本剤群では虫垂炎10例(<0.1%)、COVID-19肺炎9例(<0.1%)、肺炎8例(<0.1%)、COVID-19 5例(<0.1%)、脳血管発作3例(<0.1%)、肺塞栓症9例(<0.1%)であった。プラセボ群では、COVID-19 53例(0.2%)、COVID-19肺炎45例(0.2%)、肺炎13例(0.1%)、脳血管発作6例(<0.1%)、虫垂炎8例(<0.1%)、肺塞栓症3例(<0.1%)であった。 死亡に至った有害事象は、本剤群28例(0.1%)、プラセボ群55例(0.3%)に認められたが、いずれも治験担当医師により治験ワクチンと関連なしと判断された。</p>
----	--

注1) 分子的に確認されたCOVID-19の定義: 中央測定機関によりPCR検査で、SARS-CoV-2ウイルスのRNAが陽性

注2) 中等度のCOVID-19の定義: 以下のいずれかに該当する。

- ・以下の徴候又は症状の新規発現又は悪化のいずれか1つ: 呼吸数が20回/分以上、酸素飽和度(SpO₂)が異常ではあるが1気圧の室内気で93%を超える、肺炎の臨床的又は放射線学的所見、深部静脈血栓症(DVT)の放射線学的所見、息切れ(呼吸困難)
- ・以下の徴候又は症状の新規発現又は悪化のいずれか2つ: 熱(38.0℃以上)、心拍数が90回/分以上、悪寒又は硬直、喉の痛み、咳、倦怠感、頭痛、筋肉の痛み、胃腸症状、新たに生じたか変化した嗅覚又は味覚異常、つま先が赤い又ははしもやけのような状態

注3) 重度/致命的なCOVID-19の定義: 以下のいずれかに該当する。

- ・安静時に、重度の全身性疾患を示唆する臨床徴候[呼吸数が30回/分以上、心拍数が125回/分以上、1気圧の室内気でSpO₂が93%以下、又は動脈血酸素分圧/吸気酸素濃度比(PaO₂/FiO₂)が300mmHg未満]を示す。
- ・呼吸不全[高流量酸素療法、非侵襲的換気、人工呼吸器、又はECMOが必要と定義する]
- ・ショックの所見(収縮期血圧が90mmHg未満、拡張期血圧が60mmHg未満、又は昇圧薬を必要とする場合)
- ・重要な急性腎機能障害、肝機能障害又は神経機能障害
- ・ICU入室
- ・死亡

注4) 有効率=(1-本剤群の発現頻度/プラセボ群の発現頻度)×100(%)

注5) 医学的介入の定義: 入院、ICU入室、人工呼吸器及びECMO

注6) 特定有害事象の定義:

- ・局所: 治験ワクチン注射部位の疼痛/圧痛、紅斑及び腫脹
- ・全身性: 疲労、頭痛、悪心、筋肉の痛み及び発熱(体温38℃以上)

注7) 全例でのCIは複数の検定に対する第一種の過誤を制御するために調整。年齢別でのCIは未調整

注8) 重症度で調整した重み付け解析により測定

注9) 軽度なCOVID-19の定義: 以下のいずれか1つを発現又は悪化

- 発熱(38.0℃以上又は100.4°F以上)、喉の痛み、不快感(食欲不振、全体的な体調不良、倦怠感、脱力感)、頭痛、筋肉の痛み、胃腸症状、咳、胸の詰まり、鼻汁、喘鳴、皮膚発疹、目の不快感若しくは目やに、寒気(悪寒)、新たに生じたか変化した嗅覚又は味覚、足又はつま先が赤い又ははしもやけのような状態、抑えられない身体の震え

FAS: 治験実施計画書からの逸脱の有無及びベースラインのSARS-CoV-2の血清抗体の有無を問わない、ランダム化され治験ワクチンを接種された被接種者。

PP集団: FASのうち、治験ワクチンを接種され、ベースラインのSARS-CoV-2の血清抗体陰性であり、治験ワクチンの有効性に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの重大な逸脱が認められない被接種者。ベースラインのPCR陽性例はPP集団から除外した。ベースラインのSARS-CoV-2の血清抗体陰性はベースラインの血清抗体検査の結果に基づいた。

PPI集団：ランダム化され、治験ワクチンを1回以上接種された全ての被接種者のうち、免疫原性データが得られた被接種者。ただし、免疫原性の結果に影響を及ぼすことが予想される治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた被接種者は除外した。治験ワクチン接種を受けずに採取された検体、又はスクリーニング後に自然感染が生じた被接種者（該当した場合は除外した）。

海外臨床第Ⅲ相試験[COV3009試験(ENSEMBLE 2試験)、2回接種](海外データ)¹¹⁾

目的	SARS-CoV-2に対する血清抗体陰性の成人を対象として中等度から重度／致命的でかつ分子的に確認されたCOVID-19の予防に対する二重盲検期での本剤の有効性をプラセボと比較して検証する。
試験デザイン	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、海外第Ⅲ相試験
対象	18歳以上の成人31,300例 Stage 1：COVID-19重症化のリスク増加に関連する併存疾患がない健康状態が良好又は安定した成人 Stage 2：COVID-19重症化のリスク増加に関連する併存疾患の有無を問わず健康状態が安定した成人
主な組み入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> Stage 1：治験担当医師により良好な又は安定した健康状態であることが確認されている者 Stage 2：治験担当医師により、良好な健康状態であることが確認されている者、又は併存疾患(COVID-19重症化のリスク増加に関連するものを含む)が安定かつ良好にコントロールされていることが確認されている者 Stage 1及び2：18歳以上の成人
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 本剤接種前3ヵ月以内にCOVID-19ワクチンを接種、又は免疫グロブリン治療を受けた者 免疫機能に異常がある者
投与方法	本剤0.5mL(5×10 ¹⁰ vp)又はプラセボ0.5mLをDay1及びDay57に上腕三角筋に筋肉内接種した。
主要評価項目	ベースラインのSARS-CoV-2の血清抗体陰性の被接種者における、二重盲検期での本剤2回目接種後14日以上経過後に分子的に確認された ^{注1)} 中等度 ^{注2)} から重度／致命的 ^{注3)} なCOVID-19の予防に対する有効率 ^{注4)}
副次評価項目	重度／致命的なCOVID-19、SARS-CoV-2感染症、症候性かつ分子的に確認されたCOVID-19、無症候性又は未検出のSARS-CoV-2感染発現及び医学的介入 ^{注5)} を要するCOVID-19の予防に対する有効率 等
免疫原性	サブグループに対する本剤の免疫原性(プラセボとの比較)
安全性	全被接種者に対する重篤な有害事象、医学的介入を要した有害事象及び治験中止に至った医学的介入を要した有害事象の観点からの評価 等
解析計画	<p>有効性 PP集団を対象とすることとした。本剤の有効性及び主要仮説の評価は、SARS-CoV-2に対する血清抗体陰性例を含むPP集団を対象に追跡調査期間を考慮した正確なPoisson回帰により推定することとした。主要仮説(帰無仮説：有効率30%以下、対立仮説：有効率30%超)を評価するために、両側95% CIの下限を30%と比較することとした。 Family-wise error rateは、事前に規定したgraphical approachを用いて片側有意水準2.5%で制御することとした。主要評価項目の帰無仮説は有意水準2.5%(片側)で評価することとした。主要仮説が棄却された時点で、全ての副次評価項目に関して事前に規定した有意水準に従って帰無仮説(有効率0%以下)を評価し、全体のFamily-wise error rateが2.5%(片側)となるように設定することとした。 少なくとも90%の被接種者が非盲検となった時点で二重盲検期のデータに基づき主要解析を行うこととした。主要解析には年齢別の有効率とその95% CIを補足的に算出することとした。 検証的な副次評価項目(症候性COVID-19、SARS-CoV-2感染症、無症候性又は未検出のSARS-CoV-2感染、重度／致命的なCOVID-19、医学的介入)に関して、PP集団を対象に、帰無仮説(有効率0%以下)及び対立仮説(有効率0%超)で評価することとした。主要解析には、2回目接種後14日以上経過後に発現した全ての事象を含めることとした。</p> <p>免疫原性 PPI集団を対象とし、全ての時点での免疫学的連続パラメータの記述統計量を算出することとした。</p> <p>安全性 安全性データの正式な統計的検定は行わなかった。二重盲検下の治験ワクチン接種の安全性データはFASを対象とし、記述的に解析することとした。特定有害事象及び特定外有害事象の解析は安全性サブセットを対象とすることとした。また、二重盲検期又は非盲検期に本剤を接種した全ての被接種者の安全性データを併合することとした。</p>

主要解析時(2回接種完了後の追跡調査期間の中央値36日、データカットオフ日:2021年6月25日)の結果を示す。

●有効性

SARS-CoV-2の血清抗体陰性の被接種者における、2回目接種後14日以上経過後の分子的に確認された中等度から重度／致命的なCOVID-19の予防に対する有効率(主要評価項目)は、75.2%であった。95% CIの下限は事前に規定した30%を上回ったことから、中等度から重度／致命的なCOVID-19の予防に対する本剤の有効性が検証された。

	本剤群 7,484例	プラセボ群 7,008例	有効率(%) (95% CI) ^{注6)}
	発現例数 (追跡調査期間:人年)	発現例数 (追跡調査期間:人年)	
2回目接種後14日以上経過後の中等度から重度／致命的なCOVID-19の予防に対する有効率			
全例	14(1,729.99)	52(1,594.98)	75.2(54.55; 87.30)
18歳以上60歳未満	10(1,386.93)	41(1,276.36)	77.6(54.44; 89.97)
60歳以上	4(343.06)	11(318.61)	66.2(-13.97; 92.16)

主な副次評価項目は以下のとおりであった。

2回目接種後14日以上経過後の重度／致命的なCOVID-19の予防に対する有効率は100.0%、全てのSARS-CoV-2感染(無症候性を含む)に対する有効率は51.1%、症候性SARS-CoV-2感染に対する有効率は77.0%、無症候性SARS-CoV-2感染に対する有効率は34.2%であった。医学的介入を要するCOVID-19の予防に対する有効率は、発現例数が少なかったため算出しなかった。全ての死因を含む死亡例数は、本剤群で2例、プラセボ群で1例であり、COVID-19による死亡は、本剤群では認められず、プラセボ群では1例に認められた。

結果

	本剤群 7,484例	プラセボ群 7,008例	有効率(%) (95% CI) ^{注6)}
	発現例数 (追跡調査期間:人年)	発現例数 (追跡調査期間:人年)	
2回目接種後14日以上経過後の発現			
重度／致命的	0(1,730.72)	8(1,598.87)	100.0(32.62; 100.00)
全てのSARS-CoV-2感染	60(1,729.35)	113(1,593.37)	51.1(29.50; 66.45)
症候性 ^{注7)}	14(1,729.99)	53(1,594.92)	77.0(57.77; 87.15)
無症候性	40(1,729.88)	56(1,593.49)	34.2(-6.44; 59.78)
医学的介入	0(1,730.72)	5(1,599.05)	—

2回目接種後14日以上経過後の分子的に確認された中等度から重度／致命的なCOVID-19の予防に対する有効率のサブグループ解析では、各サブグループに対して有効性が認められたが、一部のサブグループでは被接種者数が少なかったため、CIが広く有効率の推定精度が低かった。併存疾患の有無を問わず、本剤は有効であり、有効率は併存疾患ありの被接種者では77.9%、併存疾患なしの被接種者では73.3%であった。

主な変異株(参照株及びまれな変異株を除いた併合:アルファ株及びミュー株等)に対する有効率を以下に示す。

	有効率(%) (95% CI)	
	全例	主な変異株
1回目接種後14日以上経過後の発現		
中等度から重度／致命的	67.9(57.95; 75.79)	66.6(52.20; 77.07)
2回目接種後14日以上経過後の発現		
中等度から重度／致命的	75.2(54.55; 87.30)	81.6(57.87; 93.09)

結果	<p>●免疫原性 18歳以上の被接種者(60歳以上の高齢被接種者を含む)を対象に、2ヵ月間隔で2回目接種時の免疫原性を評価した。本剤により誘導されたSタンパク質結合抗体の濃度及びレスポンドアの割合は、1回目及び2回目接種後にいずれも増加した。Sタンパク質結合抗体濃度のベースラインからの幾何平均値の増加は、29日目で7.2倍、57日目で10.4倍、71日目で40.5倍であり、57日目(2回目接種前)と比較した71日目で幾何平均値は4.7倍であった。レスポンドアの割合は、29日目で91.9%、57日目で94.7%、71日目で100%であった。サブグループ別の2ヵ月間隔2回目接種時のSタンパク質結合抗体濃度は、併存疾患の有無にかかわらずベースラインから29日目まで両集団で上昇した。29日目のSタンパク質結合抗体の幾何平均抗体濃度は、60歳以上の併存疾患ありの被接種者集団及び併存疾患なしの被接種者集団でそれぞれ287、318であり、18歳以上60歳未満の被接種者では、それぞれ419、493であった。57日目の幾何平均抗体濃度は、60歳以上の併存疾患ありの被接種者集団及び併存疾患なしの被接種者集団でそれぞれ423、465であり、18歳以上60歳未満ではそれぞれ479、760であった。71日目のレスポンドアの割合は、いずれの年齢層集団、並びに併存疾患ありの被接種者集団及び併存疾患なしの被接種者集団でも100%であった。</p> <p>●安全性 1回以上接種された者のうち6,067例(本剤群3,015例、プラセボ群3,052例)を対象に接種後7日間の日誌により収集された副反応は、本剤群での局所(注射部位)の副反応の発現は1回目1,676例(55.6%)、2回目896例(57.5%)であり、1回目、2回目それぞれの事象は、注射部位疼痛1,634例(54.2%)、877例(56.3%)、注射部位紅斑263例(8.7%)、128例(8.2%)、注射部位腫脹167例(5.5%)、88例(5.6%)であった。プラセボ群での局所(注射部位)の副反応の発現は1回目653例(21.4%)、2回目252例(17.7%)であり、1回目、2回目それぞれの事象は、注射部位疼痛556例(18.2%)、225例(15.8%)、注射部位紅斑142例(4.7%)、56例(3.9%)、注射部位腫脹52例(1.7%)、18例(1.3%)であった。 また、本剤群での全身性の副反応の発現は1回目1,715例(56.9%)、2回目810例(52.0%)であり、1回目、2回目それぞれの事象は、疲労1,321例(43.8%)、628例(40.3%)、頭痛1,249例(41.4%)、545例(35.0%)、筋肉痛1,142例(37.9%)、532例(34.1%)、悪心527例(17.5%)、222例(14.2%)、発熱146例(4.8%)、35例(2.2%)であった。プラセボ群での全身性の副反応の発現は1回目1,081例(35.4%)、2回目423例(29.7%)であり、1回目、2回目それぞれの事象は、疲労715例(23.4%)、280例(19.6%)、頭痛701例(23.0%)、255例(17.9%)、筋肉痛450例(14.7%)、178例(12.5%)、悪心300例(9.8%)、95例(6.7%)、発熱12例(0.4%)、4例(0.3%)であった。 発現時期の中央値はいずれも2日以内、持続期間の中央値はいずれも3日以内であった。</p> <p>死亡を含む重篤な有害事象(FAS) 二重盲検期における重篤な有害事象は、本剤群104例(0.7%)、プラセボ群136例(0.9%)に認められた。本剤群で1回目接種後に認められた治験ワクチンと関連のある重篤な有害事象は発熱、心膜炎、ワクチンアレルギー及び咯血(各1例)、並びに注射部位腫脹、回転性めまい及び心筋壊死マーカー上昇(同一被接種者1例に3件)であった。2回目接種後に認められた治験ワクチンと関連のある重篤な有害事象は、顔面不全麻痺、肺塞栓症及び脳血管発作(各1例)であった。 なお、二重盲検期で17例の死亡が報告された(本剤群4例、プラセボ群13例)が、本剤群4例においては、いずれも治験ワクチンと関連なしと判断された。</p>
----	---

注1)分子的に確認されたCOVID-19の定義：中央測定機関によりPCR検査で、SARS-CoV-2ウイルスのRNAが陽性

注2)中等度のCOVID-19の定義：以下のいずれかに該当する。

- 以下の徴候又は症状の新規発現又は悪化のいずれか1つ：呼吸数が20回/分以上、酸素飽和度(SpO₂)が異常ではあるが1気圧の室内気で93%を超える、肺炎の臨床的又は放射線学的所見、深部静脈血栓症(DVT)の放射線学的所見、息切れ(呼吸困難)
- 以下の徴候又は症状の新規発現又は悪化のいずれか2つ：熱(38.0℃以上)、心拍数が90回/分以上、悪寒又は硬直、喉の痛み、咳、倦怠感、頭痛、筋肉の痛み、胃腸症状、新たに生じたか変化した嗅覚又は味覚異常、つま先が赤い又はしもやけのような状態

注3)重度/致命的なCOVID-19の定義：以下のいずれかに該当する。

- 安静時に、重度の全身性疾患を示唆する臨床徴候[呼吸数が30回/分以上、心拍数が125回/分以上、1気圧の室内気でSpO₂が93%以下、又は動脈血酸素分圧/吸気酸素濃度比(PaO₂/FiO₂)が300mmHg未満]を示す。
- 呼吸不全[高流量酸素療法、非侵襲的換気、人工呼吸器、又はECMOが必要と定義する]
- ショックの所見(収縮期血圧が90mmHg未満、拡張期血圧が60mmHg未満、又は昇圧薬を必要とする場合)
- 重要な急性腎機能障害、肝機能障害又は神経機能障害
- ICU入室
- 死亡

注4)有効率=(1-本剤群の発現頻度/プラセボ群の発現頻度)×100(%)

注5)医学的介入の定義：入院、ICU入室、人工呼吸器及びECMO

注6)調整されたCIは複数の検定に対する第一種の過誤を制御し、事前に規定した検定条件を満たした場合に提示する。

注7)重症度で調整した重み付け解析により測定。

FAS：治験実施計画書からの逸脱の有無及びベースラインのSARS-CoV-2の血清抗体の有無を問わない、ランダム化され二重盲検下で1回以上治験ワクチンを接種された被接種者。

PP集団：FASのうち、治験ワクチンを2回接種され、1回目の治験ワクチン接種時及びDay71のSARS-CoV-2の血清抗体陰性であり、盲検解除前に治験ワクチンの有効性に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかった被接種者。

PPI集団：ランダム化され、治験ワクチンを二重盲検期に2回以上接種された全ての被接種者のうち、免疫原性データが得られている被接種者。た

だし、免疫原性の結果に影響を及ぼすことが予想される治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた被接種者は除外した。さらに、SARS-CoV-2感染(分子的に確認された)が認められた被接種者において、感染発現後に採取された検体及び治験計画の規定期間外に採取された検体は免疫原性の評価から除外した。

2)安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1)使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

一般使用成績調査(予定)

目的	本剤の使用実態下における安全性の検討
調査実施期間	販売開始日より3年
調査例数	3,000例(安全性解析対象として)、なお、追加免疫(同種接種)接種者については可能な範囲で収集する。
実施方法	中央登録方式
観察期間	本剤初回接種日より90日間
安全性検討事項	ショック、アナフィラキシー、血小板減少症を伴う血栓症、ギラン・バレー症候群、VAED(VAERDを含む)、血栓症、免疫性血小板減少症、免疫介在性及び神経炎症性事象、妊婦又は授乳婦における安全性、他の新型コロナウイルスワクチンでの初回免疫後に本剤を追加接種した際の安全性

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7)その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

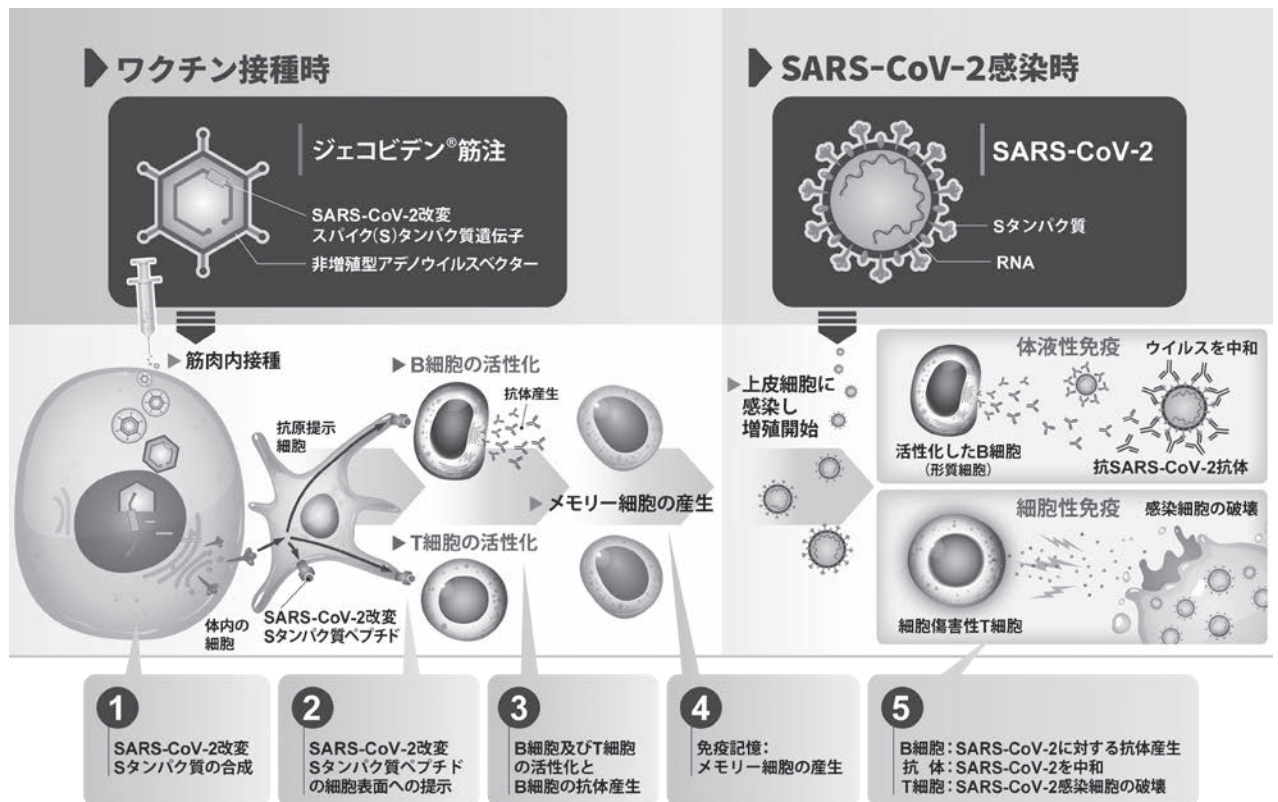
コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチン(遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター)

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

本剤は、複製能のない遺伝子組換えヒトアデノウイルス26型ベクターを用いた単価ワクチンであり、構造を安定化させたSARS-CoV-2 Sタンパク質をコードする。コロナウイルスは、ウイルスの表面にあるSタンパク質が宿主細胞のACE2に結合することで、細胞に感染する。本剤の接種により、局所的に発現したSタンパク質に対する液性及び細胞性免疫応答が誘導される¹²⁻¹⁶⁾。



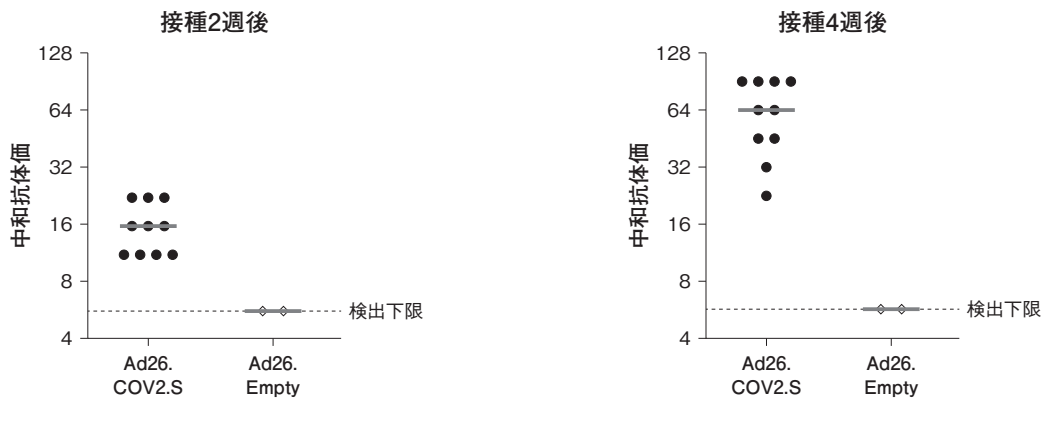
【監修】順天堂大学大学院 医学研究科 客員教授 斎藤 泉 先生

(2)薬効を裏付ける試験成績

1)液性免疫原性試験(マウス)^{12,17)}

BALB/cマウスにAd26.COV2.Sを 10^{10} vp(10例)、又はAd26.Empty(遺伝子を導入していないAd26ベクター：陰性対照)を 10^{10} vp(5例)で単回筋肉内接種し、2週後及び4週後のSARS-CoV-2に対する中和抗体応答を評価した。wtVNAによって評価したところ、接種2週後にSARS-CoV-2に対する中和抗体の誘導が認められた。Ad26.COV2.S接種により誘導される中和抗体価は、接種2週～4週後に4～64倍に上昇した(抗体価の範囲：22.6～90.5)。

SARS-CoV-2に対する中和抗体応答



— 中央値

Bos R, et al.: NPJ Vaccines. 2020;5:91.

Copyright: © 2020 Bos R, et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

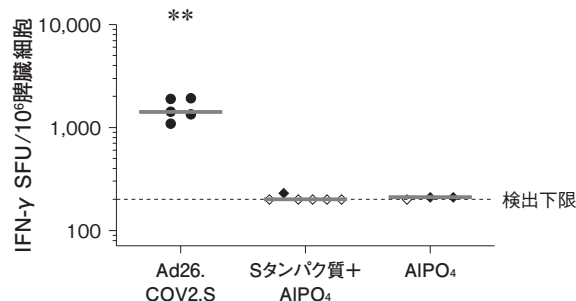
2)免疫応答バランス(Th1/Th2バランス)試験(マウス)¹⁷⁾

Ad26.COV2.Sを単回接種したときのTh1/Th2バランス(VAERDの理論的リスクの間接的な指標)を検討する目的で実施した。BALB/cマウスにAd26.COV2.Sを 10^{10} vp(6例)、Sタンパク質+AIPO₄** (50μgの可溶性遺伝子組換え安定化Sタンパク質にリン酸アルミニウムアジュバント100μgを添加：陽性対照、6例)又はAIPO₄(リン酸アルミニウムアジュバント100μg：陰性対照、3例)を単回筋肉内接種し、2週後のSタンパク質特異的細胞性免疫応答及びSタンパク質特異的IgGサブタイプの応答を評価した。Sタンパク質特異的細胞性免疫応答は、IFN-γ ELISpot[細胞 10^6 個当たりのスポット形成単位(SFU)]及びMultiplex ELISA(各種サイトカイン産生)により評価し、Sタンパク質特異的IgGサブタイプの応答は、IgG1及びIgG2aに対するELISAで評価した。

その結果、ELISpotにより測定した細胞性免疫応答は、Ad26.COV2.SでIFN-γ分泌が認められたのに対し、陽性対照の投与ではIFN-γ分泌の細胞性免疫応答が検出不能又は低値であった。

※一般的にTh2優位の免疫応答を誘導することが知られているリン酸アルミニウムアジュバント

Sタンパク質特異的細胞性免疫応答



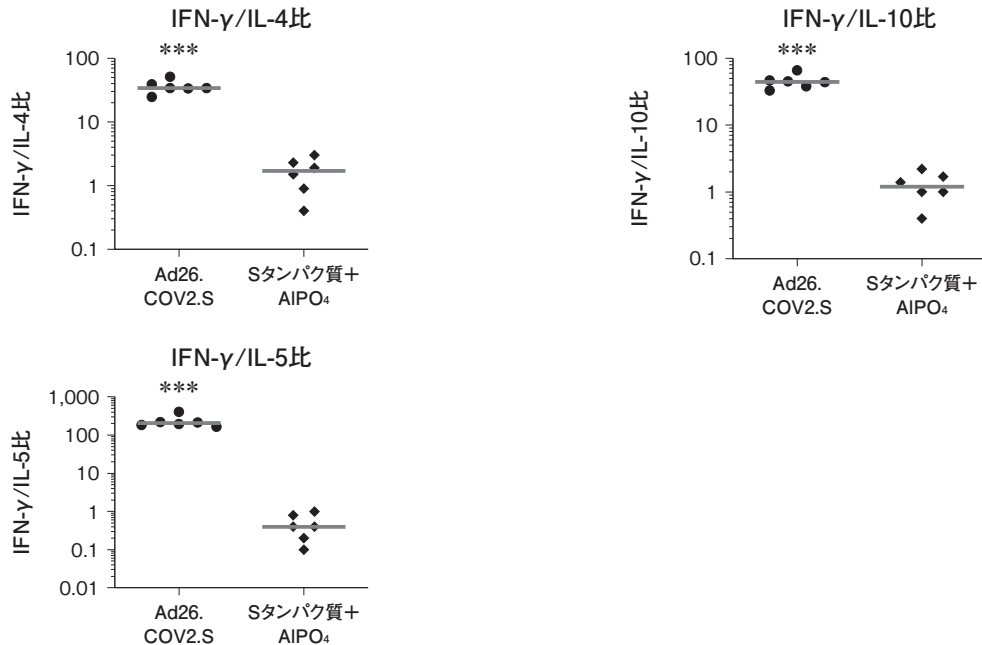
— 中央値

**p<0.01 vs. Sタンパク質+AIPO₄(Mann-WhitneyのU検定)

Sタンパク質ペプチドで刺激した脾細胞培養上清のサイトカイン濃度をMultiplex ELISAで測定したところ、Ad26.COV2.S接種後、Th2優位の免疫応答に伴う代表的なサイトカインであるIL-4、IL-5及びIL-10に対するTh1優位の特徴であるIFN- γ のサイトカイン濃度比は、Th2優位の応答を誘導するAlPO₄アジュバントを添加したSタンパク質投与時の比より高かった。

また、Ad26.COV2.Sは、全例でSタンパク質特異的IgG1(Th2優位の免疫応答に関連)及びIgG2a(Th1優位の免疫応答に関連)を誘導した。一方、陽性対照は全例でIgG1を誘導したが、IgG2aは検出不能又は低値であった。

Th1優位サイトカイン応答の誘導



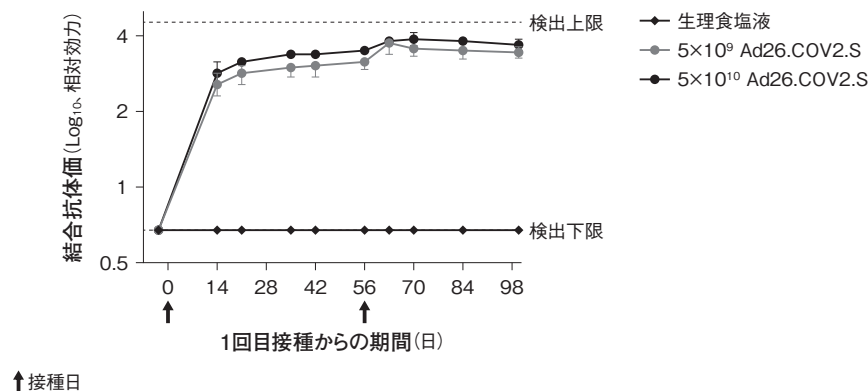
— 中央値
***p<0.001 (Tobit ANOVAによるz検定)

3) 液性及び細胞性免疫原性試験(ウサギ)¹³⁾

ニュージーランド白色(NZW)ウサギにAd26.COV2.S(5例)、又は生理食塩液(陰性対照、5例)を8週間隔で2回筋肉内接種し、14週までのSタンパク質に対する結合抗体応答及びSARS-CoV-2に対する中和抗体応答、1回目接種の3週後及び2回目接種の2週後のSタンパク質特異的細胞性免疫応答を評価した。Sタンパク質に対する結合抗体応答はELISAによって測定したSタンパク質に対する結合抗体価、SARS-CoV-2に対する中和抗体応答はwtVNAによって測定した中和抗体価、Sタンパク質特異的細胞性免疫応答はIFN- γ ELISpotによって測定した細胞10⁶個当たりのSFUより評価した。

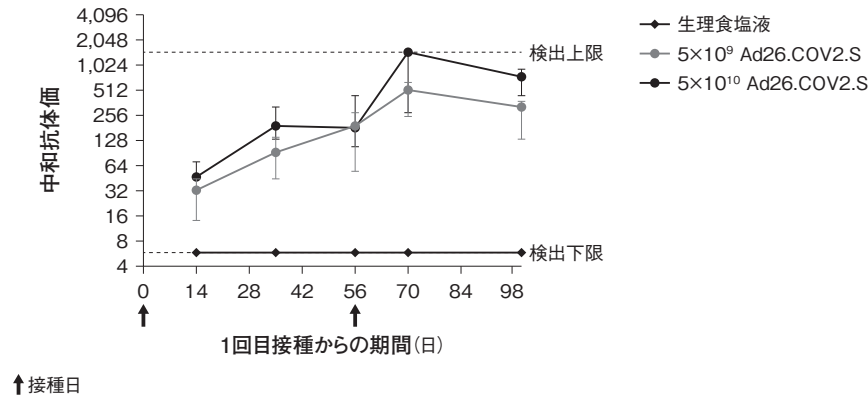
その結果、Ad26.COV2.Sの単回接種後、いずれの用量においても接種14日後にSタンパク質に対する結合抗体の誘導が認められた。2回目接種後に抗体価はさらに上昇した。

Sタンパク質に対する結合抗体応答



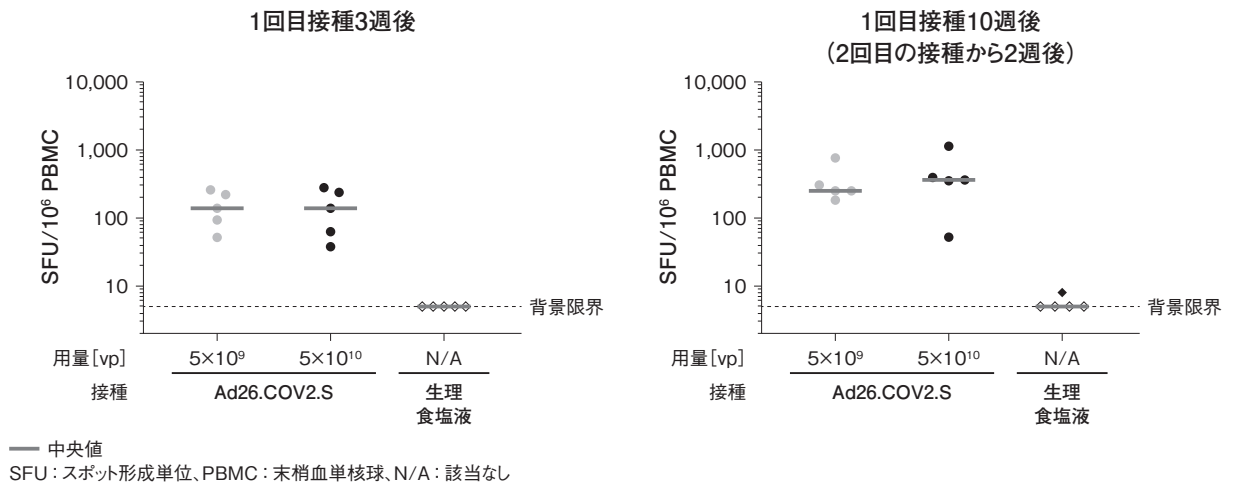
Ad26.COV2.Sの単回接種後、SARS-CoV-2に対する用量依存的な中和抗体の誘導が認められた。中和抗体価は経時的に上昇し、2回目接種14日後の70日目にピークに達した。

SARS-CoV-2に対する中和抗体応答



1回目接種の3週後、Ad26.COV2.Sは全例で用量非依存的に細胞性免疫応答を誘導した。2回目接種の2週後に測定した細胞性免疫応答(細胞10⁶個当たりのSFUの中央値)は、1回目接種後よりも高値を示した。

Sタンパク質特異的細胞性免疫応答

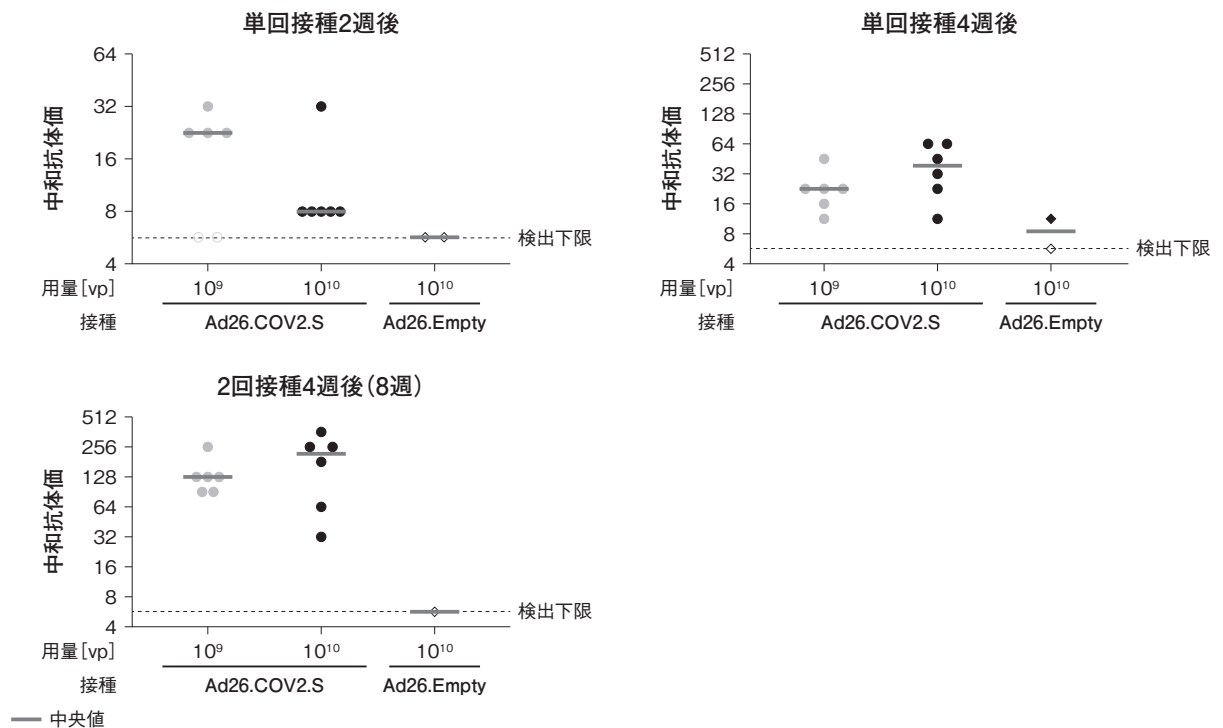


4) 免疫原性及び有効性(肺、鼻腔及び咽頭スワブ検体のウイルス量)試験(ハムスター)^{18,19)}

シリアンハムスターにAd26.COVS.2.Sを 10^9 又は 10^{10} vp、若しくはAd26.Empty(陰性対照)を 10^{10} vpで単回筋肉内接種又は4週間隔で2回筋肉内接種し(各群6例)、単回又は2回接種後のSARS-CoV-2に対する中和抗体応答を評価した。SARS-CoV-2に対する中和抗体応答はwtVNAによって測定した中和抗体価から評価した。さらに、単回又は2回接種4週後にSARS-CoV-2(10^2 TCID₅₀)を鼻腔内曝露し、曝露4日後の肺、鼻腔及び咽頭ウイルス量をTCID₅₀ウイルス価を測定することにより評価した。また、SARS-CoV-2曝露後の疾患の重症度の指標として、SARS-CoV-2曝露4日後の体重減少を評価した。

その結果、Ad26.COVS.2.S単回接種2及び4週後、並びに2回接種4週後(8週時)のいずれの時点においてもSARS-CoV-2に対する中和抗体の誘導が認められた。

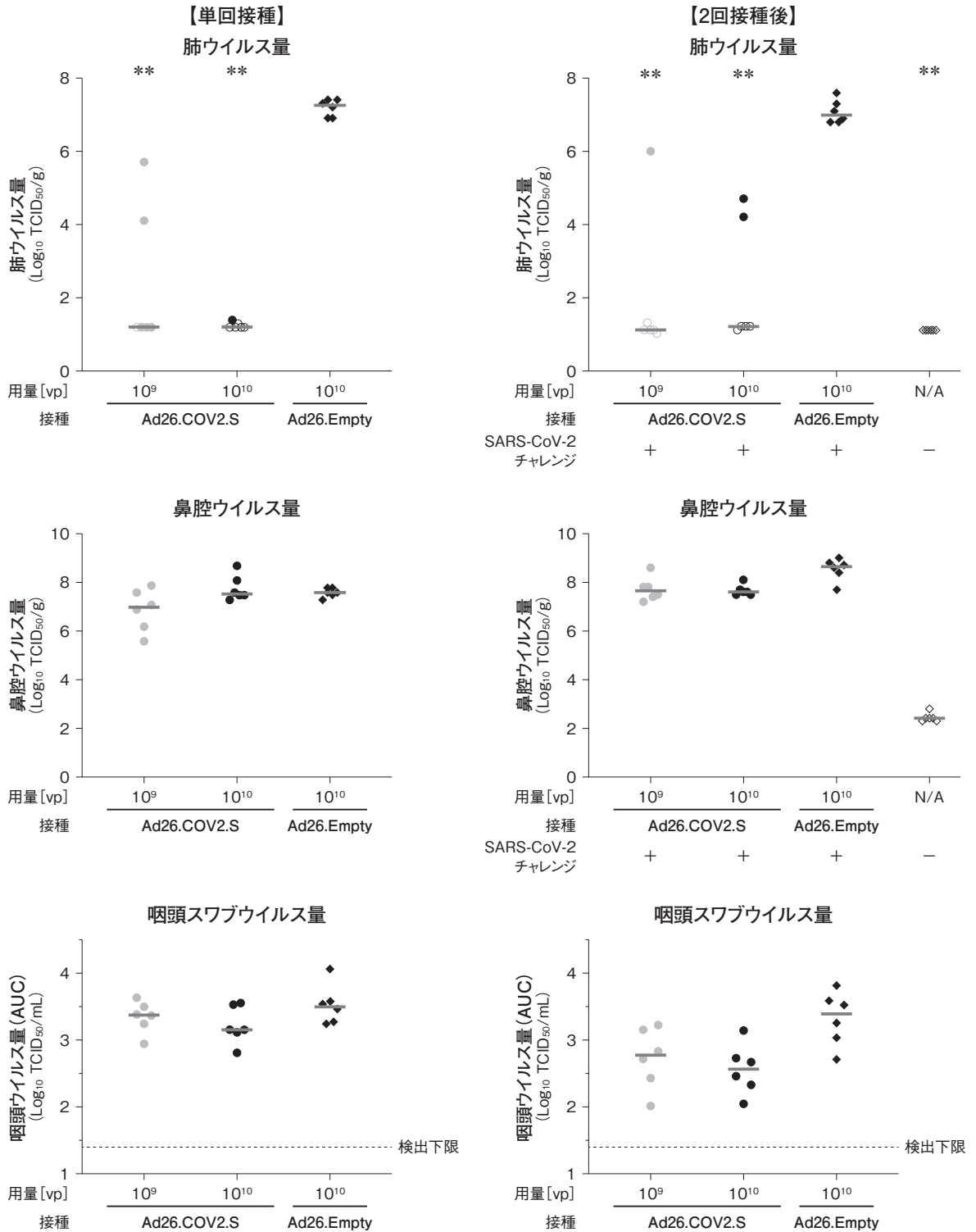
SARS-CoV-2に対する中和抗体応答



曝露4日後における肺ウイルス量は、単回接種、2回接種のいずれにおいても、Ad26.COVS.S群でAd26.Empty群に比べて有意に低かった($p < 0.01$, Mann-WhitneyのU検定)。鼻腔ウイルス量は、単回接種では有意差は認められなかったが、2回接種のAd26.COVS.S群でAd26.Empty群に比べて有意に低かった($p < 0.05$, Mann-WhitneyのU検定)。咽頭ウイルス量は、単回接種では有意差は認められなかったが、2回接種のAd26.COVS.S群でAd26.Empty群に比べて有意に低かった($p < 0.024$, Mann-WhitneyのU検定)。

また、Ad26.Empty接種の対照群と比べAd26.COVS.S単回接種では、両用量群ともに曝露4日後の体重減少を有意に抑制した(10^9 vp接種群; $p < 0.05$, 10^{10} vp接種群; $p < 0.01$, ANOVAによるt検定)。2回接種レジメンでは、Ad26.COVS.S及びAd26.Empty接種群間で体重減少に有意な差は認められなかった(ANOVAによるt検定)。

SARS-CoV-2曝露4日後の肺、鼻腔及び咽頭ウイルス量



— 中央値
 ** $p < 0.01$ vs. Ad26.Empty (Mann-WhitneyのU検定)

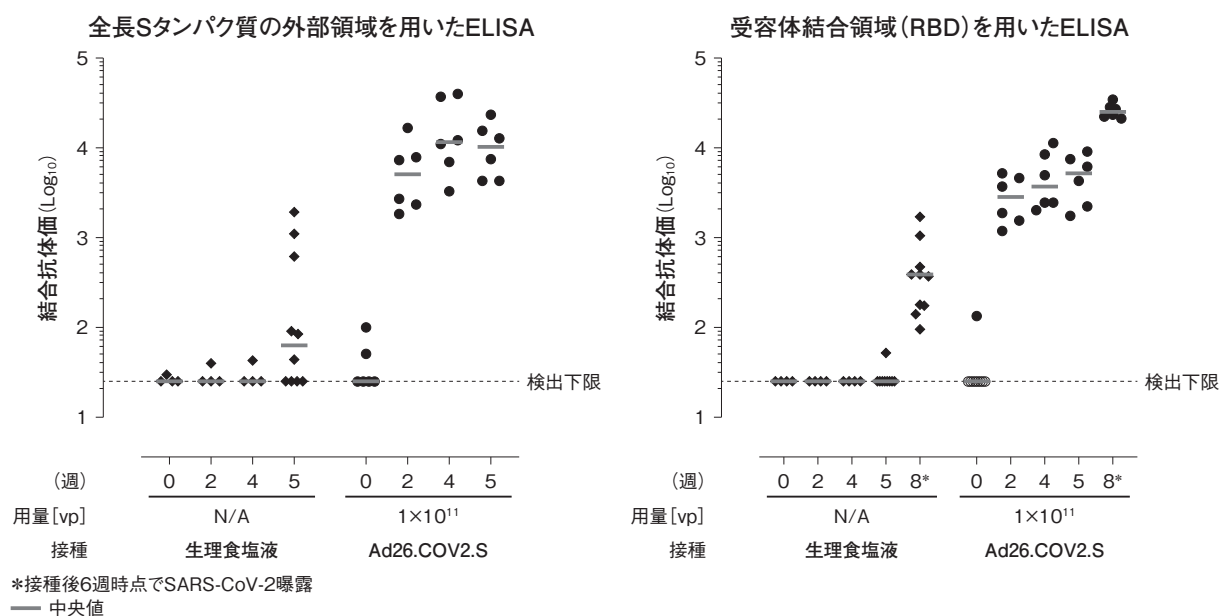
5) 免疫原性及び有効性試験(サル)²⁰⁾

●免疫原性及び有効性(BAL及び鼻腔スワブウイルス量)

アカゲザルにAd26.COV2.Sを 1×10^{11} vp(6例)又は生理食塩液(陰性対照、4例)を単回筋肉内接種し、Sタンパク質に対する結合抗体応答、SARS-CoV-2に対する中和抗体応答及びSタンパク質特異的細胞性免疫応答を評価した。Sタンパク質に対する結合抗体応答は全長Sタンパク質の外部領域又は受容体結合領域(RBD)を用いたELISAによって測定したSタンパク質に対する結合抗体価、SARS-CoV-2に対する中和抗体応答はシュードタイプウイルス中和試験(ppVNA)又はwtVNAによって測定した中和抗体価、及びSタンパク質特異的細胞性免疫応答はIFN- γ ELISpotによって測定した細胞 10^6 個当たりのSFUより評価した。さらに、6例の陰性対照を追加し、Ad26.COV2.S又は生理食塩液接種6週後にSARS-CoV-2(10^5 TCID₅₀)を鼻腔内及び気管内曝露し、気管支肺胞洗浄(BAL)試料及び鼻腔スワブにおけるウイルス量をSARS-CoV-2 E遺伝子サブゲノミックリボ核酸(sgRNA)に対する逆転写定量的ポリメラーゼ連鎖反応(RT-qPCR)により測定した。

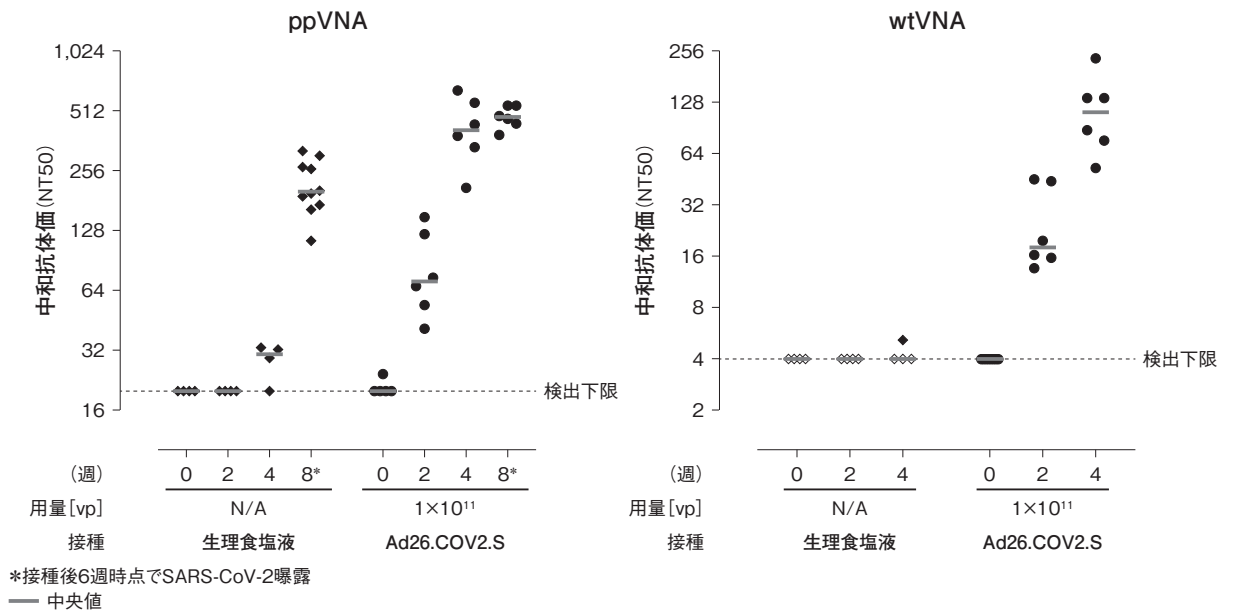
その結果、Sタンパク質に対する結合抗体は、全長Sタンパク質の外部領域を用いたELISAではAd26.COV2.S接種2週後に誘導され(結合抗体価の中央値:4996.4)、接種4週後の結合抗体価(中央値:11648.9)は2週目と比べて2.3倍に上昇した。RBDを用いたELISAでも、接種2~5週の抗体価(中央値:2818.8~5231.6)は同様の結果が得られた。

Sタンパク質に対する結合抗体応答



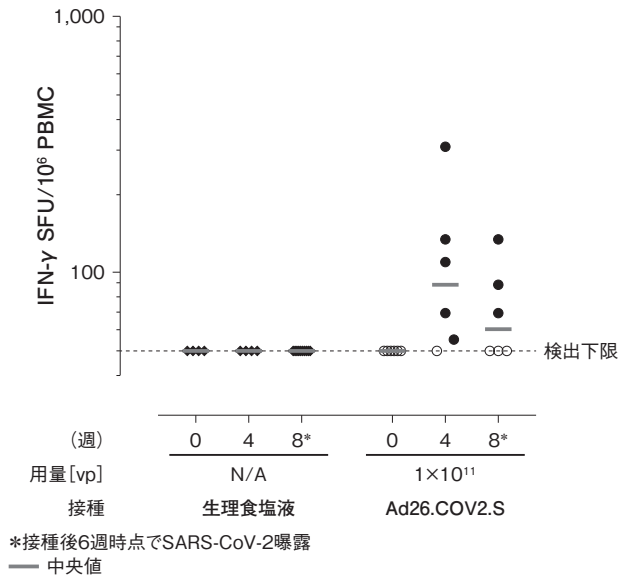
ppVNA測定に基づくSARS-CoV-2に対する中和抗体応答も接種2週後に誘導され、接種4週後の中和抗体価(中央値: 408)は2週目の抗体価(中央値: 71)と比べて5.7倍に上昇した。wtVNAでは接種4週後の中和抗体価(中央値: 113)は2週目の抗体価(中央値: 18)と比べて6.3倍上昇した。

SARS-CoV-2に対する中和抗体応答



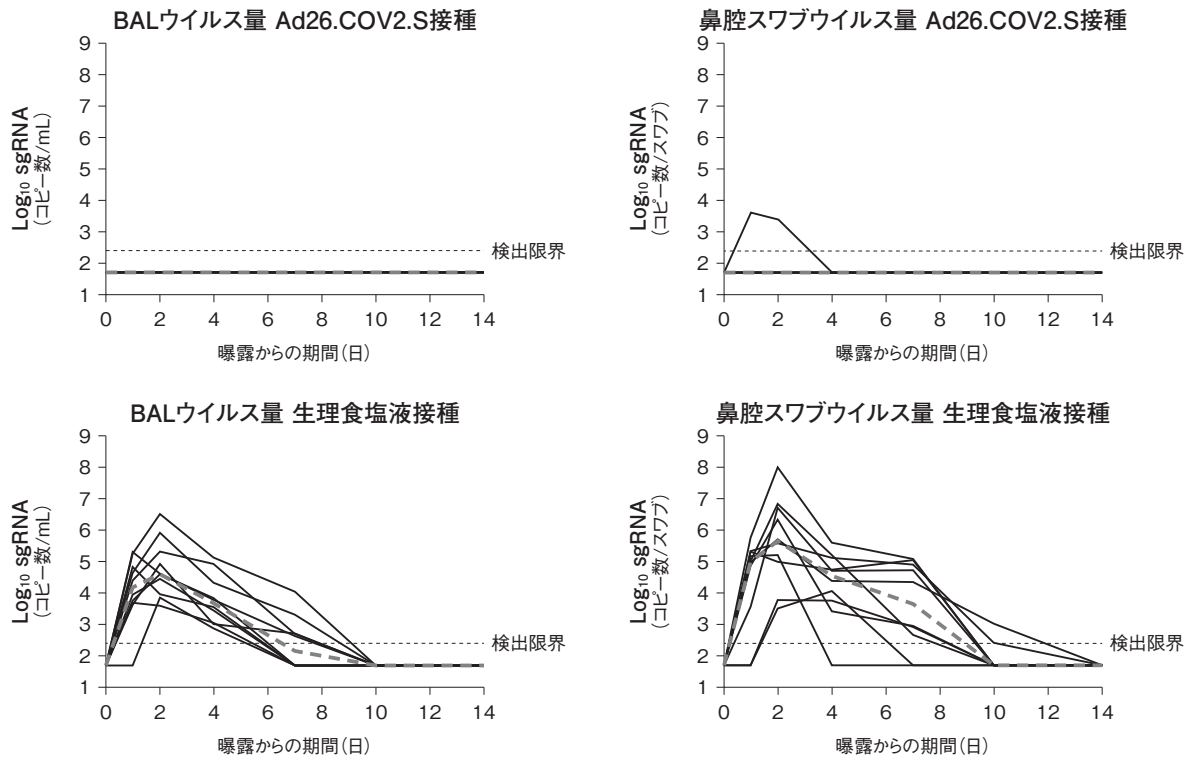
Ad26.COV2.S接種4週後、細胞性免疫応答は6例中5例で誘導され、Th1優位のサイトカインIFN- γ 誘導が確認された。

Sタンパク質特異的細胞性免疫応答



Ad26.COV2.S群では、BAL試料中のウイルス量は全例が全時点で検出限界未満であり、鼻腔スワブ中のウイルス量は6例中5例で検出限界未満であった。

SARS-CoV-2曝露後のBAL及び鼻腔スワブ試料中のウイルス量



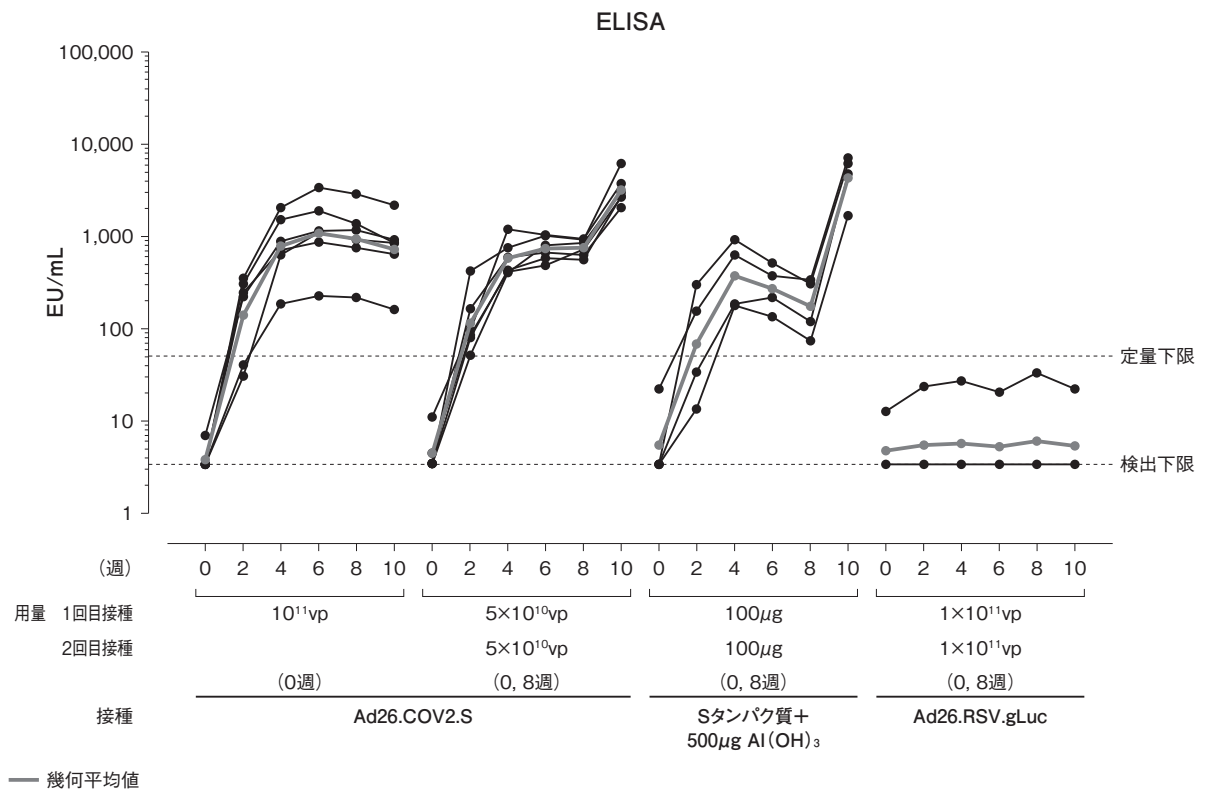
-- 中央値
 BAL: 気管支肺胞洗浄

●免疫原性及び免疫応答のTh1/Th2バランス

老齢(試験開始時13~22歳)の雌アカゲザルに試験0又は8週目に、 1×10^{11} vpのAd26.COVS.Sを単回又は 5×10^{10} vpのAd26.COVS.Sを2回(各用量6例)、 $500 \mu\text{g}$ の水酸化アルミニウムアジュバントを添加した $100 \mu\text{g}$ のSARS-CoV-2のSタンパク質を2回(4例)、若しくは 1×10^{11} vpのAd26.RSV.gLucを2回(陰性対照、4例)接種し、Sタンパク質に対する結合抗体応答、SARS-CoV-2に対する中和抗体応答及びSタンパク質特異的細胞性免疫応答を評価した。Sタンパク質に対する結合抗体価及びSARS-CoV-2に対する中和抗体は、初回接種0(接種前)、2、4、6、8及び10週後の血清を用いて、それぞれELISA及びppVNAで測定した。Sタンパク質特異的細胞性免疫応答は、ベースライン時、並びに初回接種2、4、6、8及び10週後にIFN- γ /IL-4ダブルカラーELISpot及びICSを用いて測定した。さらに、SARS-CoV-2曝露後7又は8日間の観察期間終了時に肺組織を採取し、ウイルス量を測定するとともに病理組織学的評価を実施した。

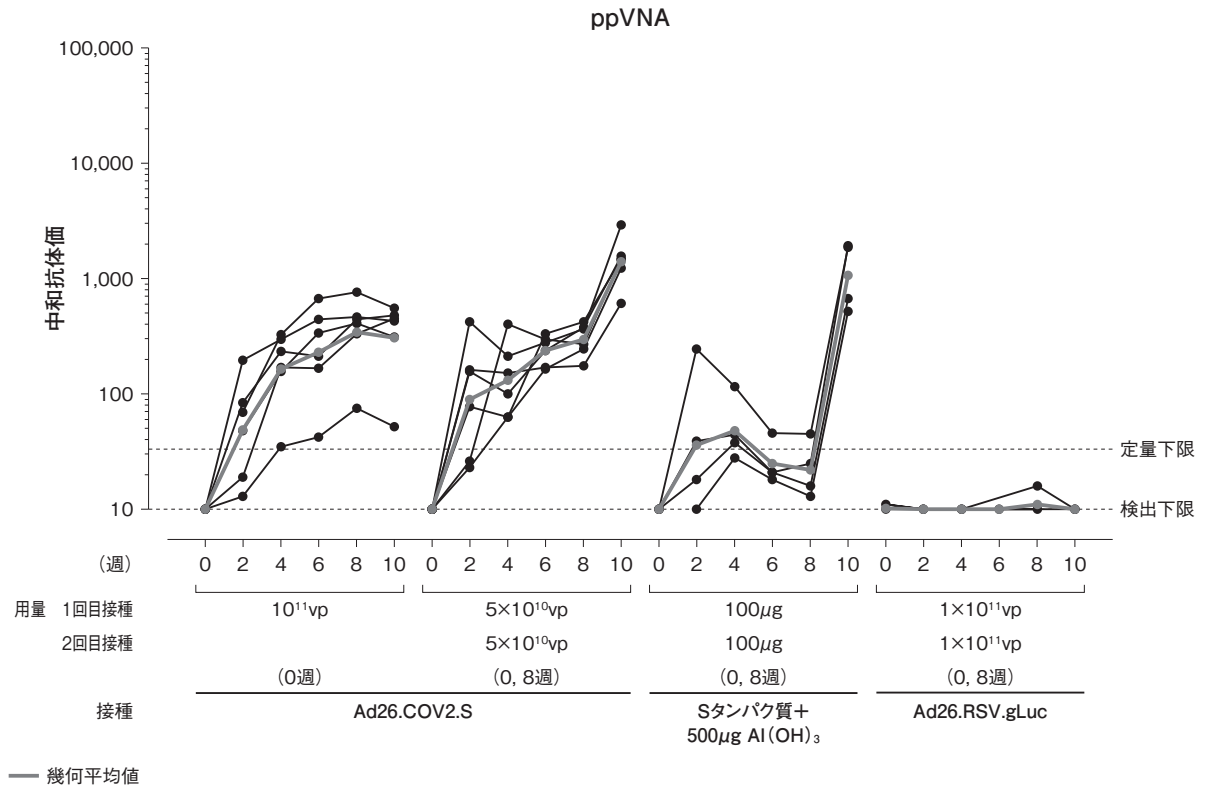
その結果、Sタンパク質に対する結合抗体価は、2週後は0週時と比べて、4週後は2週後と比べて有意に上昇した($p \leq 0.002$, ANOVAによるt検定)。10週後(2回目接種2週後)では、 5×10^{10} vpのAd26.COVS.Sを2回接種した動物の抗体価は、 1×10^{11} vpのAd26.COVS.Sを単回接種した動物と比べて有意に高かった($p \leq 0.002$, ANOVAによるt検定)。

Sタンパク質に対する結合抗体応答



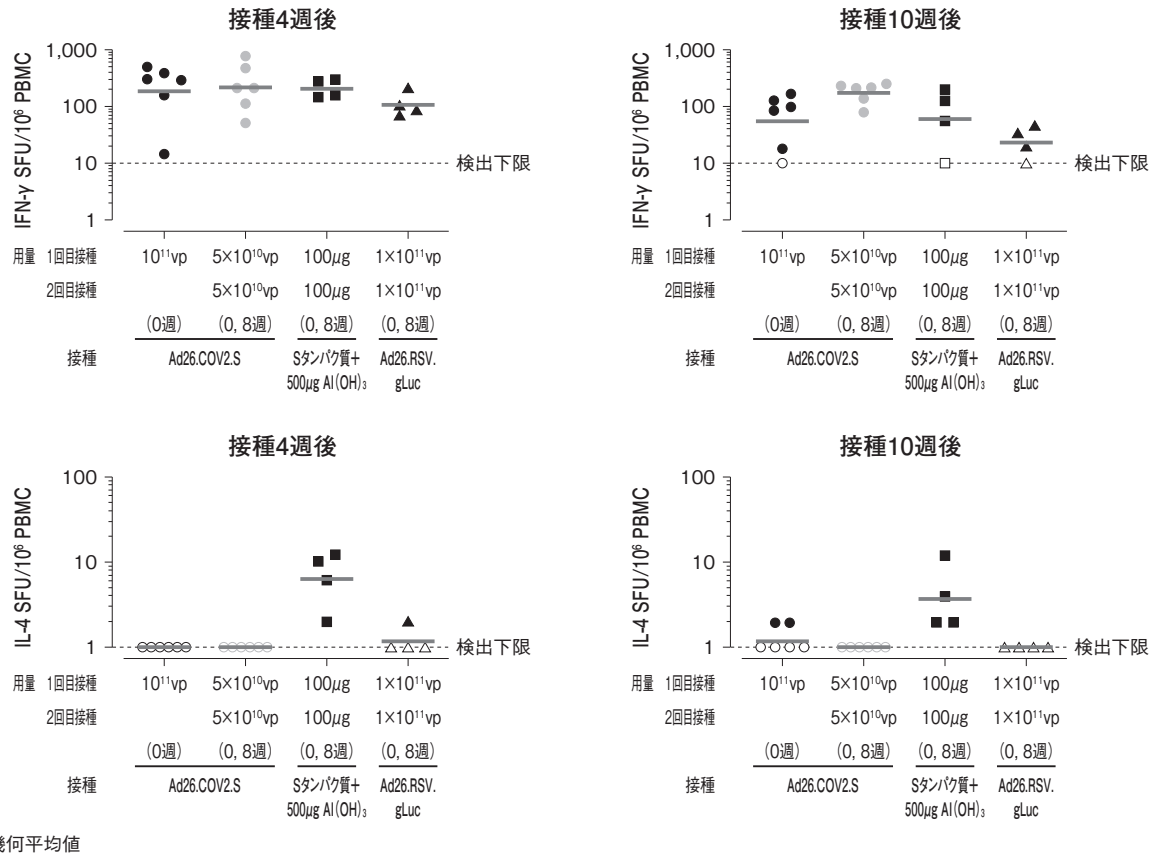
SARS-CoV-2に対する中和抗体応答は、 1×10^{11} vpのAd26.COVS.Sの単回接種により、2週後に中和抗体価の誘導が認められ、8週後までの中和抗体価は前の評価時点と比べて有意に上昇し($p \leq 0.015$, Tobit ANOVAによるz検定)、10週後は維持されていた。同様に、 5×10^{10} vpのAd26.COVS.Sの2回接種により、中和抗体価の誘導が認められ、4~8週後までの中和抗体価は前の評価時点と比べて有意に上昇した($p \leq 0.023$, Tobit ANOVAによるz検定)。2回目接種2週後(10週後)の抗体価は8週後と比べて有意に上昇した($p < 0.001$, Tobit ANOVAによるz検定)。10週後に各ワクチン群の対比較を実施したところ、 5×10^{10} vpのAd26.COVS.Sの2回接種では 1×10^{11} vpのAd26.COVS.Sの単回接種と比べて有意に高い中和抗体価が誘導されることが示された($p < 0.001$, Tobit ANOVAによるz検定)。

SARS-CoV-2に対する中和抗体応答

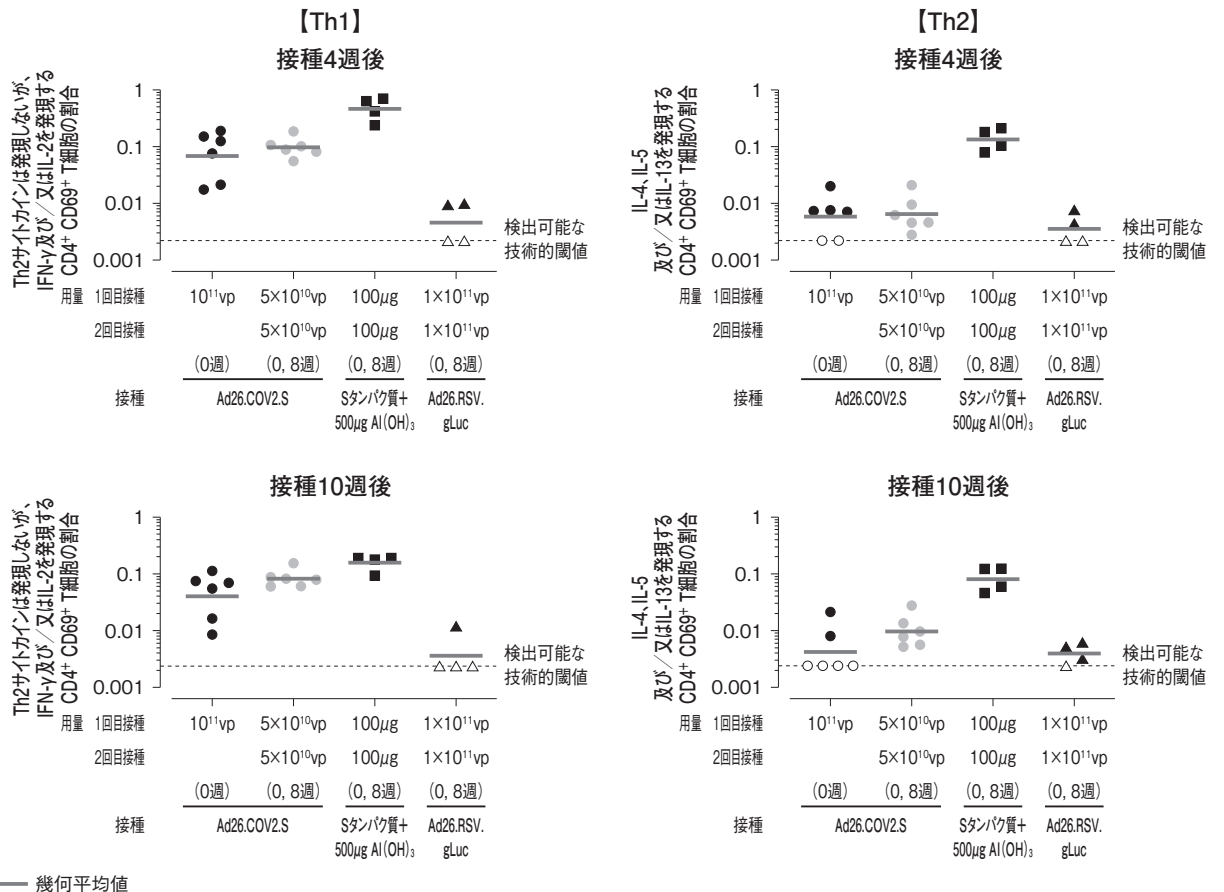


Sタンパク質特異的細胞性免疫応答を初回接種4週後のPBMCを用いてELISpotで測定したところ、 1×10^{11} vp及び 5×10^{10} vpのAd26.COVS.S、並びに水酸化アルミニウムアジュバント添加Sタンパク質の接種により、Sタンパク質特異的なIFN- γ 応答の誘導が認められた。ICS測定の結果、Ad26.COVS.Sの接種によりCD4⁺細胞によるTh1優位の応答が誘導された。水酸化アルミニウム添加Sタンパク質の接種ではCD4⁺細胞によるTh1及びTh2関連サイトカインの発現が誘導された。

スタンパク質特異的細胞性免疫応答



Th1優位サイトカイン応答



Ad26.COVS.S接種群の肺組織中のウイルス量はAd26.RSV.gLuc接種対照群と比べて有意に低かった($p < 0.001$ 、対応のあるTobit z検定)。Ad26.COVS.S接種群の肺組織の組織学的検査では軽微から軽度の肺病変が認められた。主な所見は血管周囲及び気管支周囲の軽微から軽度の炎症性細胞浸潤、並びに肺胞中隔及び肺胞内腔の軽微から軽度の単核細胞又は混合細胞浸潤であり、Ad26.COVS.Sを接種した一部の動物では限局性の気管支肺胞過形成が認められた。一方、Ad26.RSV.gLucを接種した対照動物では、SARS-CoV-2ウイルス性間質性肺炎を示す病理組織学的所見が認められた。VAERD及びVAEDの徴候は本モデルでは認められなかった。

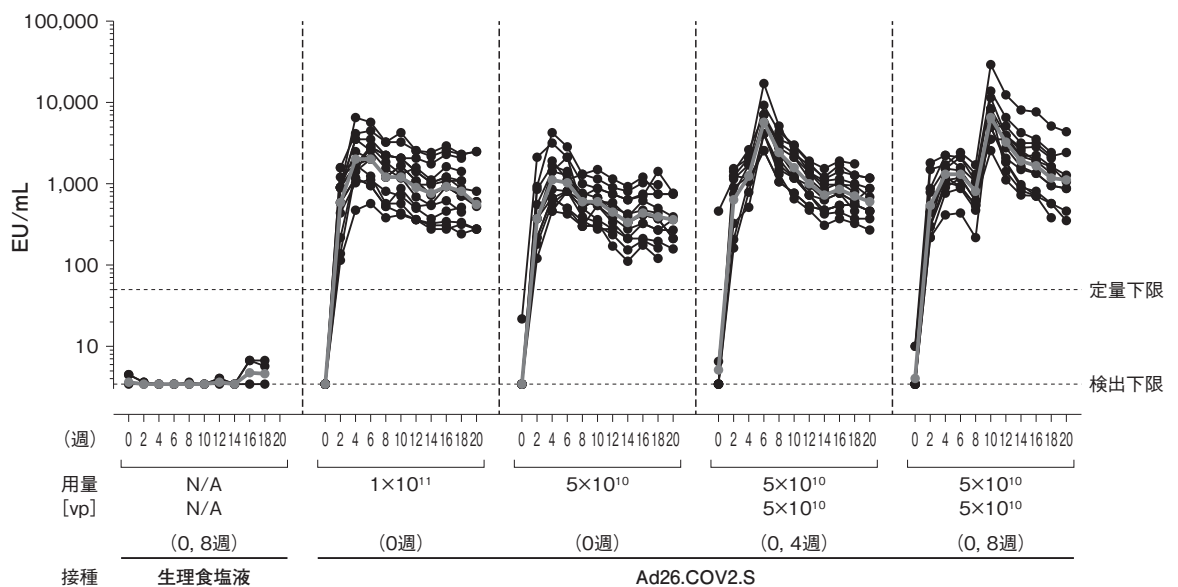
●長期免疫原性及び有効性(BAL、鼻腔スワブ及び咽頭スワブウイルス量)

成熟アカゲザルに、 5×10^{10} 又は 1×10^{11} vpのAd26.COVS.S(各群14例)を単回筋肉内接種した。2回接種レジメンでは、 5×10^{10} vpを4又は8週間隔で接種した(各群14例)。陰性対照群には生理食塩水を8週間隔で2回接種した(4例)。初回接種19週後、各群7例の接種動物(計35例)を曝露試験に組み入れ、接種25週後(初回接種6ヵ月後)に、 1×10^5 TCID₅₀のSARS-CoV-2(USA-WA1/2020株)に曝露した。

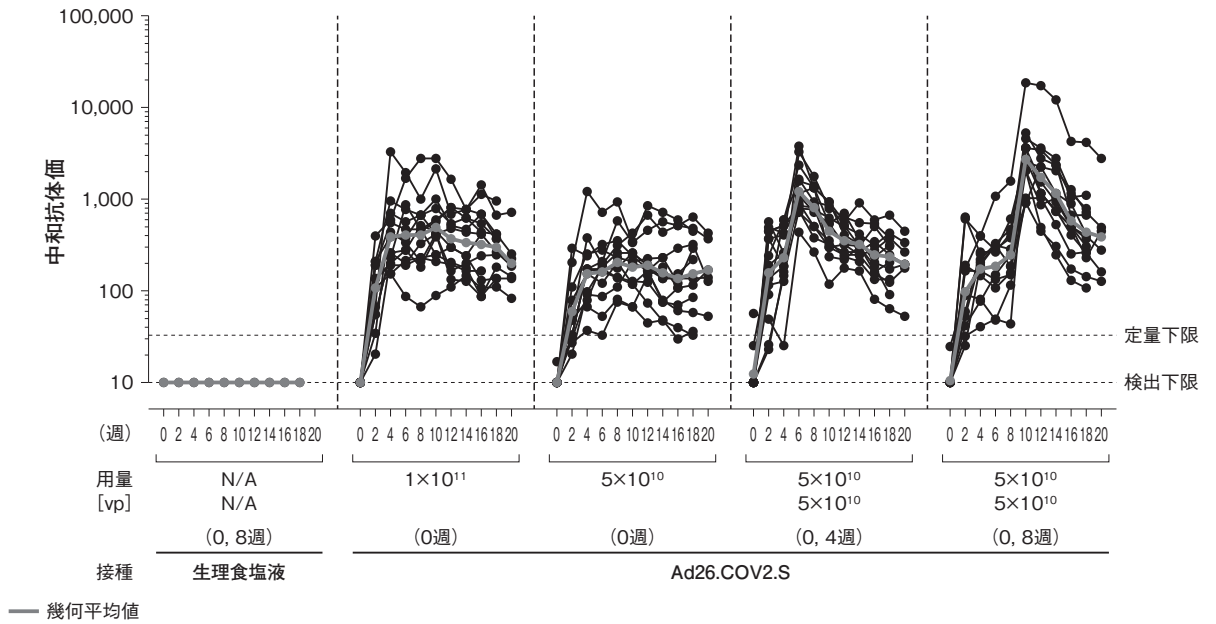
0週時から免疫原性評価期終了時(18週後)まで2週に1回、血清を用いてSタンパク質に対する結合抗体及びSARS-CoV-2に対する中和抗体を測定した。

その結果、全例において接種2週後にSARS-CoV-2のSタンパク質に対する特異的結合抗体応答及びSARS-CoV-2に対する中和抗体応答が検出された。 1×10^{11} vpの単回接種による結合抗体価及び中和抗体価は、 5×10^{10} vpの単回接種と比べて4~18週後まで有意に高かった(結合抗体価： $p \leq 0.008$ 、中和抗体価： $p \leq 0.035$ 、ともにANOVAによるt検定)。また、単回接種と比べて、2回目接種により抗体応答のピーク時(2回目接種2週後)の結合抗体価及び中和抗体価が有意に上昇した(結合抗体価： $p < 0.001$ 、中和抗体価： $p < 0.001$ 、ともにANOVAによるt検定)。2回目接種後、8週間隔の2回接種レジメンで誘導された中和抗体価は4週間隔の2回接種レジメンと比べて有意に高かった($p = 0.005$ 、ANOVAによるt検定)。8週間隔レジメンでは4週間隔レジメンと比べて2回目接種6週後まで有意に高い中和抗体応答が持続した($p \leq 0.018$ 、ANOVAによるt検定)。

Sタンパク質に対する結合抗体応答

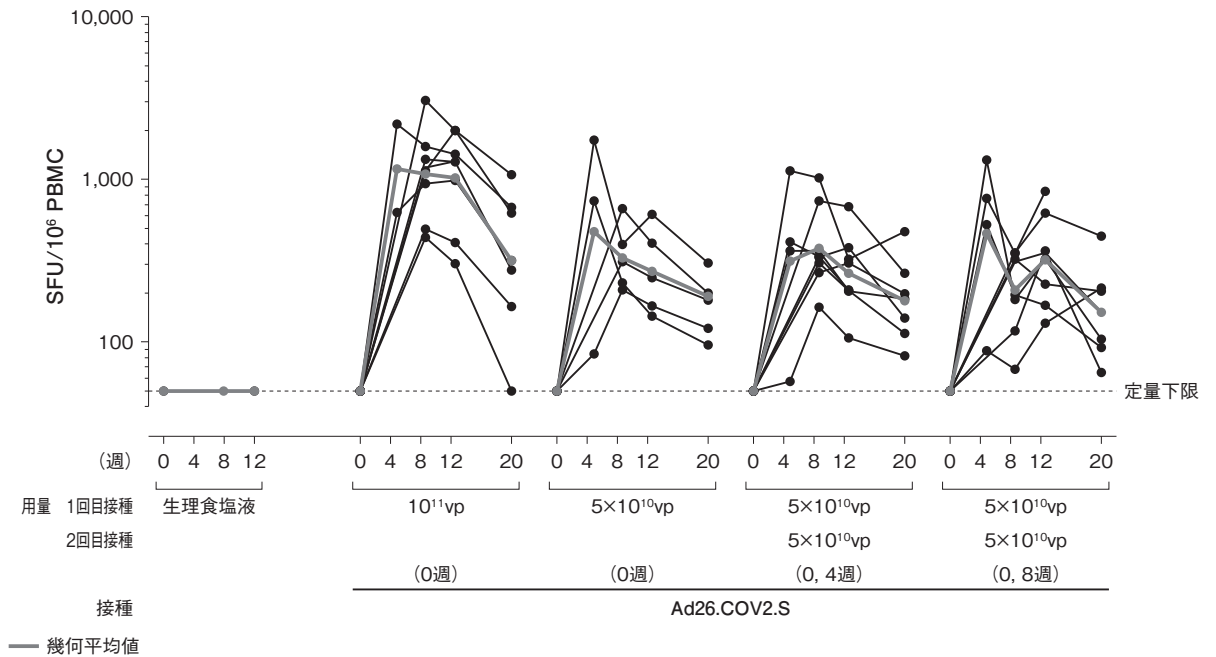


SARS-CoV-2に対する中和抗体応答



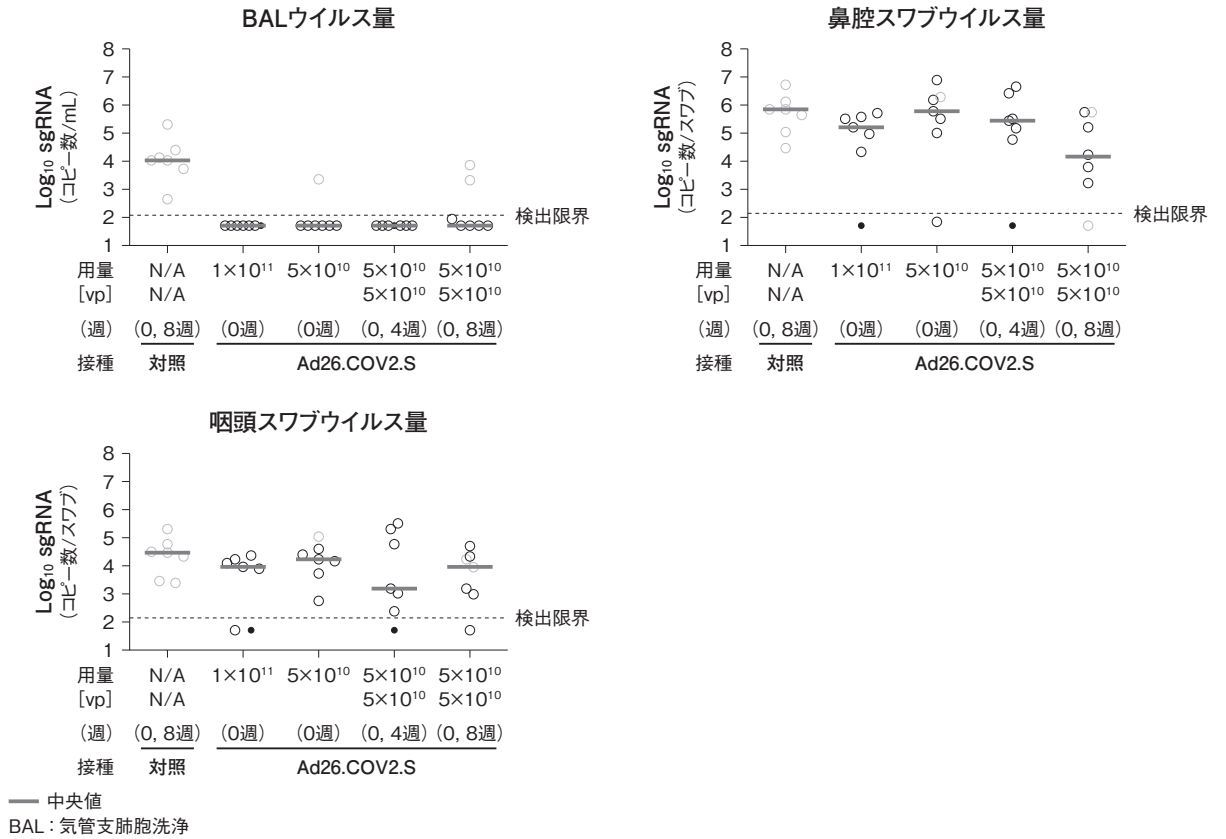
接種-1、4、8、12及び20週後の新鮮分離PBMCを用いて、IFN- γ ELISpotで細胞性免疫応答を測定した結果、いずれの用量でもAd26.COV2.Sの単回接種により4週目以降に細胞性応答が誘導されたが、対照群の動物の細胞性応答は試験期間を通じてLLOQ未満であった。

細胞性免疫応答



SARS-CoV-2曝露前後に定期的に採取したBAL、鼻腔スワブ及び咽頭スワブ試料中のウイルス量を測定した結果、Ad26.COV2.Sを接種した28例中25例では、SARS-CoV-2曝露後、BALでのウイルス量は検出されなかった(sgRNA RT-qPCRによる測定)。鼻腔スワブ試料では、接種動物28例中4例でSARS-CoV-2曝露後のウイルス量が検出レベル未満であった。咽頭スワブ試料では、接種動物28例中4例でSARS-CoV-2曝露後のウイルス量は検出されなかった。2例では、全ての評価組織でウイルス量が検出不能であった。一方、対照群の全動物ではこれらの試料でウイルス量が検出可能であった。

SARS-CoV-2曝露後のBAL、鼻腔スワブ及び咽頭スワブウイルス量



(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1)血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>²¹⁾

Ad26.COVS.2Sについては薬物動態試験及び生体内分布試験は実施されていない。Ad26を基本構造としたベクターの生体内分布を、Ad26ベクターを用いて構築されたHIVワクチンであるAd26.ENVA.01(HIV1型のClado Aエンベロープタンパク質をコードするAd26ベクター)及びRSVワクチンであるAd26.RSV.preF[RSV A2株の融合前の構造に安定化させたFタンパク質(preF)をコードするAd26ベクター]を使用して、NZWウサギにAd26.ENVA.01(5×10^{10} vp)又はAd26.RSV.preF(1×10^{11} vp)を筋肉内単回接種し、生体内分布を評価したところ、両Ad26ベクターは類似した限定的な生体内分布プロファイルを示し、主に接種部位、腸骨リンパ節及びわずかに脾臓で検出された。Ad26ベクター由来のDNAは卵巣、精巣及び脳では検出されなかった。

(6)血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆ 冒頭の注意事項

本剤の使用にあたっては、あらかじめ被接種者又は代諾者に、本剤に関する最新の有効性及び安全性について文書で説明した上で、予診票等で文書による同意を得た上で接種すること。また、有害事象が認められた際には、必要に応じて予防接種法に基づく副反応疑い報告制度等に基づき報告すること。なお、本剤の製造販売後に収集された情報については、最新の情報を随時参照すること。

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 接種不相当者(予防接種を受けることが適当でない者)

2.1 明らかな発熱を呈している者

2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者

2.3 本剤の成分に対し、重度の過敏症の既往歴のある者[8.4、9.1.5、11.1.1参照]

2.4 毛細血管漏出症候群の既往歴のある者[8.11参照]

2.5 SARS-CoV-2ワクチン接種による血小板減少症を伴う血栓症(TTS)の既往歴のある者[8.5、11.1.2参照]

2.6 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

(解説)

2.1～2.3、2.6 予防接種法施行規則(第二条第二～四、十号)に基づき、ワクチンに一般的な注意事項として設定した。

2.1 明らかな発熱を呈している場合は、予期しない疾患の前駆症状である可能性があり、予防接種を行うことが適切ではないと考えられることから設定した。

2.2 重篤な急性疾患にかかっている場合には、病気の進行状況が不明であり、このような状態において予防接種を行うことは適当ではないと考えられることから設定した。

なお、接種を受けることができない者は、「重篤な」急性疾患にかかっている者であるため、急性疾患であっても、軽症と判断できる場合には接種を行うことができる。

2.3 医薬品全般における一般的な注意事項である。本剤の成分によって重度の過敏症を呈したことがある者は、本剤を接種することにより同様の症状を引き起こす可能性があるため、予防接種を行うことは適当ではないと考えられることから設定した。

2.4 本剤との関連性は確立されていないが、海外において、本剤接種後に、非常にまれに毛細血管漏出症候群が報告されており、これらの報告の中には、毛細血管漏出症候群の既往歴のある症例が含まれていたことから、これまでに毛細血管漏出症候群を発現したことがある者については、本剤の予防接種を受けることが適当ではないと考えられるため設定した。

2.5 国内及び海外での臨床試験において、本剤接種後に血小板減少症を伴う血栓症が報告されていることから設定した。

2.6 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者への本剤の接種は避けること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、「予防接種実施規則」に準拠して使用すること。
- 8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察によって健康状態を調べること。[9.1参照]
- 8.3 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。
- 8.4 本剤接種後にショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分に行い、接種後一定時間、被接種者の状態を観察することが望ましい。[2.3、9.1.5、11.1.1参照]
- 8.5 本剤接種後に重篤な、血小板減少症を伴う血栓症（一部には出血が伴う）が認められている。この中には、脳静脈洞血栓症や内臓静脈血栓症等の、非常にまれな静脈血栓症や動脈血栓症が含まれている。多くは本剤接種の3週間以内に発現し、致命的転帰の症例も報告されている。血栓塞栓症もしくは血小板減少症のリスク因子を有する者への接種にあたっては、予防接種上のベネフィットと潜在的なリスクを考慮すること。
また、被接種者に対しては、特に本剤接種の数日後から28日後に重度もしくは持続的な頭痛、霧視、錯乱、痙攣発作、息切れ、胸痛、下肢腫脹、下肢痛、持続的な腹痛、あるいは接種部位以外の皮膚の内出血もしくは点状出血等の症状に注意し、これらの症状が認められた場合には直ちに医師の診察を受けるように指導すること。本剤接種後に血小板減少を認めた被接種者に対しては、血栓症の徴候を十分に精査すること。また、本剤接種後に血栓症を発現した被接種者に対しては、血小板数の評価を行うこと。血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療にあたっては、適切なガイドラインを参照すること。[2.5、11.1.2参照]
- 8.6 本剤接種後に、免疫性血小板減少症が報告されている。免疫性血小板減少症の発現リスクが疑われる場合等、必要に応じて血小板数の検査を行うこと。[9.1.7参照]
- 8.7 ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後一定時間は座らせる等した上で被接種者の状態を観察することが望ましい。
- 8.8 本剤と他のSARS-CoV-2ワクチンの互換性に関する安全性、免疫原性、有効性は評価されていない。
- 8.9 ギラン・バレー症候群が疑われる症状（四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等）が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、被接種者に対してあらかじめ説明をすること。[11.1.3参照]
- 8.10 本剤接種後に、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）及び髄膜脳炎を含む脳炎、並びに横断性脊髄炎が報告されている。被接種者に対しては、免疫介在性及び神経炎症性の事象が疑われる症状（運動障害、感覚障害、筋力低下、膀胱直腸障害、視力障害等）が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明をすること。
- 8.11 本剤接種後に毛細血管漏出症候群が報告されている。致命的な転帰を辿った症例の中には、毛細血管漏出症候群の既往歴のある者が含まれていた。被接種者に対して、毛細血管漏出症候群が疑われる症状（手足の浮腫、低血圧等）が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明をすること。[2.4参照]

（解説）

- 8.1～8.4 他のワクチン類の添付文書を参考にワクチンに一般的な注意事項として設定した。8.2及び8.3については、平成25年3月30日健発0330第2号「予防接種法第5条第1項の規定による予防接種の実施について」に基づき設定した。
- 8.5、8.6 Company Core Data Sheetに基づき設定した。
- 8.7 他のワクチン類の添付文書及びCompany Core Data Sheetに基づき設定した。

8.8 他のSARS-CoV-2ワクチンの初回免疫の際に本剤を接種することに関するデータはないこと、他のSARS-CoV-2ワクチンの初回免疫の後、追加免疫の際に本剤を接種することに関するデータは現時点で日本国内の承認審査においては評価がされていないことより設定した。

8.9～8.11 本剤の接種後に報告されている事象及びそれらに関する注意喚起として設定した。

※Company Core Data Sheet(企業中核データシート):医薬品市販承認取得者(MAH: Marketing Authorization Holder、当該医薬品の製造承認を世界で初めて取得した企業)によって作成される、各国の添付文書を作成する際に基準となる文書。安全性情報[Company Core Safety Information(企業中核安全性情報)]、適応症、効能又は効果、用法及び用量、薬学的情報などの製品情報が記載されている。発売後も世界中から安全性情報等を集積、評価し、最新の情報が反映されるように逐次改訂される。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する者に関する注意

9.1 接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。[8.2参照]

9.1.1 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者

[9.2、9.3参照]

9.1.2 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者

9.1.3 過去に痙攣の既往のある者

9.1.4 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者

9.1.5 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者

[2.3、8.4、11.1.1参照]

9.1.6 血小板減少症、凝固障害のある者、抗凝固療法を施行している者

筋肉注射部位の出血や内出血のおそれがある。

9.1.7 免疫性血小板減少症の既往歴のある者

血小板数のモニタリングを行うことが望ましい。[8.6参照]

(解説)

9.1.1～9.1.5 平成25年3月30日健発0330第2号「予防接種法第5条第1項の規定による予防接種の実施について」に基づきワクチンに一般的な注意事項として設定した。

9.1.6 本剤が筋肉内に接種されるワクチンであり、接種部位の出血リスクが懸念されるため設定した。

9.1.7 免疫性血小板減少症の既往歴がある場合、血小板数のモニタリングが推奨されるため設定した。

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害を有する者

接種要注意者である。[9.1.1参照]

(解説)

平成25年3月30日健発0330第2号「予防接種法第5条第1項の規定による予防接種の実施について」に基づきワクチンに一般的な注意事項として設定した。

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害を有する者

接種要注意者である。[9.1.1参照]

(解説)

平成25年3月30日健発0330第2号「予防接種法第5条第1項の規定による予防接種の実施について」に基づきワクチンに一般的な注意事項として設定した。

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

(解説)

生殖発生毒性試験の結果においては、影響が認められなかったが、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する実臨床における安全性情報は限られていることから、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(解説)

ヒトで哺乳中の児における影響が不明であること、授乳中の女性に対する実臨床における安全性情報は限られていることから、予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7)小児等

9.7 小児等

18歳未満の者を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤の臨床試験においては、18歳未満は対象ではなかったため、18歳未満における有効性及び安全性に関する情報は得られておらず、安全性が確立していないことから設定した。

(8)高齢者

9.8 高齢者

接種にあたっては、問診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

ワクチンに一般的な注意事項として設定した。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副反応

次の副反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

[2.3、8.4、9.1.5参照]

11.1.2 血栓症・血栓塞栓症(脳静脈血栓症・脳静脈洞血栓症、内臓静脈血栓症等)(頻度不明)

血小板減少を伴うことがある。[2.5、8.5参照]

11.1.3 ギラン・バレー症候群(頻度不明)

[8.9参照]

(解説)

Company Core Data Sheetにおいて、本剤の副反応と特定されたものを記載した。

Company Core Data Sheetにおいて血小板減少症を伴う血栓症としているものは、11.1.2項において血栓症・血栓塞栓症(脳静脈血栓症・脳静脈洞血栓症、内臓静脈血栓症等)として設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副反応				
	10%以上	1~10%	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			リンパ節症	
免疫系障害				過敏症
神経系障害	頭痛(44.7%)		錯感覚、感覚鈍麻、顔面麻痺	
耳及び迷路障害				耳鳴
血管障害				皮膚小血管炎
胃腸障害	悪心		下痢、嘔吐	
皮膚及び皮下組織障害			発疹、蕁麻疹	
筋骨格系及び結合組織障害	筋肉痛(40.4%)		関節痛、筋力低下、四肢痛	
一般・全身障害及び 投与部位の状態	注射部位疼痛(57.9%)、 疲労(46.1%)	発熱、悪寒	倦怠感、無力症、注射部位腫 脹、注射部位紅斑	毛細血管漏出 症候群

(解説)

Company Core Data Sheetにおいて、本剤の副反応と特定されたものを記載した。

皮膚小血管炎については、欧州当局において当該事象を副反応と指示されたため、副反応とした。

顔面麻痺については、海外で実施された試験において、本剤と関連のあるベル麻痺が報告されていたこと、本剤がワクチンであることから、抗体産生及び免疫複合体沈着を促進するワクチン関連抗原による異常な免疫学的活性化により血管損傷を引き起こす可能性を完全に否定できないため、副反応とした。

◆副反応発現割合一覧

本剤(5×10¹⁰vp)を少なくとも1回接種した7,034例[COV1001及びCOV1002試験(FAS)、COV3001及びCOV3009試験の安全性サブセット]における主な副反応の発現状況は、下表のとおりであった。

	COV1001試験、COV1002試験、COV3001試験、COV3009試験における併合集計		
	18歳以上65歳未満	65歳以上	合計
安全性評価例数	5,446	1,588	7,034
有害事象発現例数(%)	4,227(77.6)	892(56.2)	5,119(72.8)
特定有害事象発現例数(%)	4,206(77.2)	886(55.8)	5,092(72.4)
特定外有害事象発現例数(%)	527(9.7)	120(7.6)	647(9.2)

副反応の種類	発現例数(%)		
	18歳以上65歳未満	65歳以上	合計
特定有害事象			
一般・全身障害及び投与部位の状態	3,974 (73.0)	780 (49.1)	4,754 (67.6)
ワクチン接種部位疼痛	3,471 (63.7)	593 (37.3)	4,064 (57.8)
疲労	2,740 (50.3)	499 (31.4)	3,239 (46.0)
ワクチン接種部位紅斑	505 (9.3)	68 (4.3)	573 (8.1)
発熱	480 (8.8)	40 (2.5)	520 (7.4)
ワクチン接種部位腫脹	379 (7.0)	48 (3.0)	427 (6.1)
ワクチン接種部位硬結	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
神経系障害	2,695 (49.5)	442 (27.8)	3,137 (44.6)
頭痛	2,695 (49.5)	442 (27.8)	3,137 (44.6)
筋骨格系及び結合組織障害	2,449 (45.0)	387 (24.4)	2,836 (40.3)
筋肉痛	2,449 (45.0)	387 (24.4)	2,836 (40.3)
胃腸障害	1,131 (20.8)	179 (11.3)	1,310 (18.6)
悪心	1,131 (20.8)	179 (11.3)	1,310 (18.6)
特定外有害事象			
一般・全身障害及び投与部位の状態	367 (6.7)	75 (4.7)	442 (6.3)
疲労	113 (2.1)	24 (1.5)	137 (1.9)

副反応の種類	発現例数(%)		
	18歳以上65歳未満	65歳以上	合計
ワクチン接種部位疼痛	89 (1.6)	21 (1.3)	110 (1.6)
悪寒	88 (1.6)	14 (0.9)	102 (1.5)
ワクチン接種部位紅斑	32 (0.6)	7 (0.4)	39 (0.6)
注射部位疼痛	33 (0.6)	5 (0.3)	38 (0.5)
倦怠感	23 (0.4)	0	23 (0.3)
ワクチン接種部位腫脹	19 (0.3)	2 (0.1)	21 (0.3)
発熱	19 (0.3)	0	19 (0.3)
無力症	8 (0.1)	1 (0.1)	9 (0.1)
異常感	7 (0.1)	1 (0.1)	8 (0.1)
投与部位そう痒感	2 (<0.1)	4 (0.3)	6 (0.1)
注射部位腫脹	5 (0.1)	1 (0.1)	6 (0.1)
疼痛	5 (0.1)	1 (0.1)	6 (0.1)
インフルエンザ様疾患	4 (0.1)	0	4 (0.1)
注射部位紅斑	3 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.1)
注射部位出血	2 (<0.1)	2 (0.1)	4 (0.1)
投与部位血腫	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
投与部位浮腫	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

副反応の種類	発現例数(%)		
	18歳以上 65歳未満	65歳以上	合計
適用部位疼痛	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
胸部不快感	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
冷感	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
熱感	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
注射部位内出血	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
注射部位硬結	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
注射部位知覚異常	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
注射部位痂皮	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
注射部位小水疱	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
限局性浮腫	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
非心臓性胸痛	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
末梢腫脹	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
腫脹	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
口渇	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
ワクチン接種部位 不快感	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
神経系障害	131 (2.4)	31 (2.0)	162 (2.3)
頭痛	107 (2.0)	26 (1.6)	133 (1.9)
浮動性めまい	6 (0.1)	1 (0.1)	7 (0.1)
振戦	6 (0.1)	0	6 (0.1)
錯感覚	2 (<0.1)	1 (0.1)	3 (<0.1)
失神寸前の状態	3 (0.1)	0	3 (<0.1)
感覚鈍麻	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
失神	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)

副反応の種類	発現例数(%)		
	18歳以上 65歳未満	65歳以上	合計
味覚消失	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
無嗅覚	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
ベル麻痺	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
灼熱感	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
体位性めまい	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
味覚不全	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
頭部不快感	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
味覚減退	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
虚血性脳卒中	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
意識消失	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
筋骨格系及び 結合組織障害	120 (2.2)	28 (1.8)	148 (2.1)
筋肉痛	82 (1.5)	19 (1.2)	101 (1.4)
関節痛	22 (0.4)	5 (0.3)	27 (0.4)
筋力低下	13 (0.2)	1 (0.1)	14 (0.2)
四肢痛	6 (0.1)	2 (0.1)	8 (0.1)
背部痛	4 (0.1)	2 (0.1)	6 (0.1)
骨痛	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
筋痙縮	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
筋骨格硬直	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
頸部痛	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
胃腸障害	62 (1.1)	20 (1.3)	82 (1.2)
悪心	28 (0.5)	10 (0.6)	38 (0.5)
下痢	18 (0.3)	6 (0.4)	24 (0.3)

副反応の種類	発現例数(%)		
	18歳以上 65歳未満	65歳以上	合計
腹痛	6 (0.1)	3 (0.2)	9 (0.1)
嘔吐	4 (0.1)	2 (0.1)	6 (0.1)
嚙下痛	5 (0.1)	0	5 (0.1)
腹部不快感	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
上腹部痛	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
アフタ性潰瘍	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
過敏性腸症候群	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭及び 縦隔障害	40 (0.7)	6 (0.4)	46 (0.7)
咳嗽	15 (0.3)	2 (0.1)	17 (0.2)
鼻閉	13 (0.2)	2 (0.1)	15 (0.2)
くしゃみ	11 (0.2)	3 (0.2)	14 (0.2)
鼻漏	9 (0.2)	1 (0.1)	10 (0.1)
口腔咽頭痛	6 (0.1)	2 (0.1)	8 (0.1)
呼吸困難	4 (0.1)	1 (0.1)	5 (0.1)
下気道うっ血	1 (<0.1)	1 (0.1)	2 (<0.1)
喘鳴	1 (<0.1)	1 (0.1)	2 (<0.1)
口腔咽頭不快感	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
気道うっ血	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
皮膚及び皮下組織障害	27 (0.5)	5 (0.3)	32 (0.5)
発疹	7 (0.1)	2 (0.1)	9 (0.1)
多汗症	5 (0.1)	1 (0.1)	6 (0.1)
寝汗	2 (<0.1)	1 (0.1)	3 (<0.1)
蕁麻疹	2 (<0.1)	1 (0.1)	3 (<0.1)

副反応の種類	発現例数(%)		
	18歳以上 65歳未満	65歳以上	合計
冷汗	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
紅斑	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
ケロイド瘢痕	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
汗疹	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
立毛	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
そう痒症	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
丘疹性皮疹	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
敏感肌	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
皮膚変色	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
代謝及び栄養障害	14 (0.3)	0	14 (0.2)
食欲減退	12 (0.2)	0	12 (0.2)
多飲症	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
2型糖尿病	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
感染症及び寄生虫症	9 (0.2)	2 (0.1)	11 (0.2)
鼻炎	5 (0.1)	1 (0.1)	6 (0.1)
帯状疱疹	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
インフルエンザ	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
口腔ヘルペス	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
咽頭炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
ウイルス性上気道感染	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
眼障害	7 (0.1)	0	7 (0.1)
眼刺激	4 (0.1)	0	4 (0.1)
眼痛	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)

副反応の種類	発現例数(%)		
	18歳以上 65歳未満	65歳以上	合計
眼脂	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
眼部不快感	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
傷害、中毒及び 処置合併症	5 (0.1)	1 (0.1)	6 (0.1)
ワクチン接種合併症	3 (0.1)	0	3 (<0.1)
企図的過量投与	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
筋挫傷	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
処置によるめまい	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
精神障害	6 (0.1)	0	6 (0.1)
異常な夢	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
不安	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
抑うつ気分	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
不眠症	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
睡眠の質低下	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
血管障害	5 (0.1)	1 (0.1)	6 (0.1)
収縮期高血圧	1 (<0.1)	1 (0.1)	2 (<0.1)
潮紅	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
血腫	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
低血圧クレーゼ	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

副反応の種類	発現例数(%)		
	18歳以上 65歳未満	65歳以上	合計
起立性低血圧	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
心臓障害	2 (<0.1)	2 (0.1)	4 (0.1)
上室性不整脈	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
動悸	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
心膜炎	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
頻脈	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
血液及びリンパ系障害	2 (<0.1)	1 (0.1)	3 (<0.1)
リンパ節症	2 (<0.1)	1 (0.1)	3 (<0.1)
耳及び迷路障害	1 (<0.1)	2 (0.1)	3 (<0.1)
回転性めまい	1 (<0.1)	2 (0.1)	3 (<0.1)
臨床検査	3 (0.1)	0	3 (<0.1)
体温上昇	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
収縮期血圧上昇	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
心拍数増加	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
腎及び尿路障害	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
尿路閉塞	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
生殖系及び乳房障害	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
遊走精巣	0	1 (0.1)	1 (<0.1)

MedDRA Version 24.0.
(承認時)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響 設定されていない

10. 過量投与
設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 カルタヘナ法に関する規定に係る注意

本剤の成分に含まれる重症急性呼吸器症候群コロナウイルス-2(SARS-CoV-2)の改変型スパイク(S)タンパク質をコードする遺伝子を含む非増殖型遺伝子組換えアデノウイルス26型(Ad26.COV2.S)については、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(カルタヘナ法)」に基づき承認された第一種使用規程(承認番号:22-36V-0003)が定められていることから、本剤の使用にあたっては第一種使用規程を遵守する必要があることに留意すること。

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 凍結しているワクチンを2～8℃で解凍すること。直ちに使用する必要がある場合は、15～25℃で解凍する。15～25℃で解凍する場合は、解凍時間も含め12時間以内に使用すること。

14.2.2 本剤は室温に戻してから使用すること。

14.2.3 2～8℃で保存した場合は、再凍結しないこと。有効期間内に使用すること。

14.2.4 本剤1バイアルには5回接種分(1回0.5mL)が含まれる。

14.2.5 本剤接種前に、直立した状態で10秒以上穏やかに振り混ぜ均等にして使用すること。

14.2.6 使用前に粒子状物質や変色等の異常がないことを目視により確認すること。異常が認められる場合は使用しないこと。

14.2.7 一度針を刺したものは、室温(25℃まで)保存では3時間以内、2～8℃では6時間以内に使用すること。

14.3 薬剤接種時の注意

14.3.1 滅菌注射針及び滅菌シリンジを用い、被接種者ごとに取り換えること。

14.3.2 通常、上腕三角筋に筋肉内接種すること。皮下注射又は静脈内への接種は行わないこと。

14.3.3 筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

(1) 針長は、筋肉内注射に足る長さで、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、被接種者ごとに適切な針長を決定すること。

(2) 神経走行部位を避けること。

(3) 注射針を挿入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

(解説)

14.1 本剤はカルタヘナ法に基づき使用等の規制措置が取られる必要があることから設定した。(「XIII-2. その他の関連資料」の項参照)

14.2、14.3 ワクチンに一般的な事項及び本剤の臨床試験に基づき設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

<参考>

独立した安全性薬理試験は実施していない。Ad26.COV2.S及びAd26を使用した他のワクチンの反復投与毒性試験²²⁾の一般状態観察の結果、免疫系への影響を除き、中枢神経系、呼吸系及び心血管系などの生理機能に関する評価項目に影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験²²⁾

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験を実施していないため、4週間反復筋肉内投与毒性試験の初回投与時の結果より致死量を求めた。

動物種	投与経路	概略の致死量(vp/回)
NZWウサギ	筋肉内	雌雄： $>1 \times 10^{11}$

(2) 反復投与毒性試験

NZWウサギの雌雄に本剤を 1×10^{11} vp/回の用量で4週間にわたって14日間隔で計3回筋肉内投与したとき、死亡はみられず、忍容性が確認された。

一過性で軽微な体温上昇、体重又は体重増加量の減少を伴う一過性の投与部位反応がみられた。投与部位に軽微から軽度の炎症及び出血がみられ、膝窩リンパ節、腸骨リンパ節及び脾臓の胚中心にリンパ系細胞の細胞密度増加が認められた。全ての変化は本剤投与に対する正常な免疫反応に関連しており、有害ではないと判断され、3週間の休薬期間終了後に部分的又は完全に回復した。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

<参考>

WHO guidelines on non-clinical evaluation of vaccines²³⁾に従い、遺伝毒性試験は実施されていない。アデノウイルスDNAは細胞への形質導入時に宿主ゲノムに組み込まれず、宿主核内にエピソームとして存在する。エピソームによる形質導入は、挿入変異のリスクを減少させる^{17,24)}。したがって、アデノウイルスベクターは、宿主の染色体にゲノムを組み込む機構を有さないため、非増殖型に分類されており(「EMA Guideline on non-clinical testing for inadvertent germline transmission of gene transfer vectors」²⁵⁾、「FDA Guidance for Industry: Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products」²⁶⁾)、遺伝毒性リスクは低いと考えられる。

(4)がん原性試験

該当資料なし

<参考>

「IX-2. (3)遺伝毒性試験」の<参考>参照

(5)生殖発生毒性試験²⁷⁾

1)受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

本剤の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施していない。本剤の反復投与毒性試験の病理組織学的検査では本剤が雌雄生殖器に対して有害な影響を及ぼす懸念は認められなかった。(「IX-2. (2)反復投与毒性試験」の項参照)

2)胚・胎児発生、並びに出生前及び出生後の発生に関する試験

本剤(1×10^{11} vp)を妊娠NZWウサギに計3回(交配7日前、妊娠6日及び20日)筋肉内投与して胚・胎児発生、並びに出生前及び出生後の発生への影響を評価した。母動物の生殖能、受胎能、卵巣及び子宮検査、出産、並びに剖検に、本剤の有害作用は認められなかった。さらに、胎児の体重、外表、内臓及び骨格検査、並びに出生児の出生後発達(性比、生存率、体重、一般状態、発達評価及び剖検)にも本剤投与による有害作用は認められなかった。母動物、並びに胎児及び出生児では、SARS-CoV-2 Sタンパク質に対する特異的抗体価がみられ、妊娠期間中に抗体が母動物から胎児に移行したことが示唆された。

(6)局所刺激性試験

該当資料なし

<参考>

局所刺激性試験は実施しなかった。本剤の局所刺激性を反復投与毒性試験²²⁾及び生殖発生毒性試験²⁷⁾の一部として評価した。これらの毒性試験では、投与容量を1mLとして本剤を 1×10^{11} vpの用量[臨床での用法・用量(用量： 5×10^{10} vp、投与容量：0.5mL)の2倍以上に相当]で筋肉内投与したときの忍容性が確認された。

(7)その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品*

※注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：Ad26.COV2.S

2. 有効期間

有効期間：9ヵ月

(「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

3. 包装状態での貯法

-25～-15℃

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

・ワクチン接種を受ける人へのガイド：有り

その他の患者向け資材

・ジェコビデン®筋注を接種される方へ(RMPのリスク最小化活動のために作成された資材)(「I-4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「XIII-2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：コミナティ筋注、スパイクバックス筋注、バキスゼブリア筋注、ヌバキソビッド筋注

7. 国際誕生年月日

2021年2月27日(米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2022年6月20日	30400AMX00203000	薬価基準収載対象外	

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない


11. 再審査期間

8年(2022年6月20日～2030年6月19日)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準記載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード	GS-1コード (販売包装単位)
ジェコビデン®筋注	薬価基準記載 対象外	631341HA1023		薬価基準記載 対象外	 (01)04987672255234

14. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない(薬価基準未記載)。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV), 30 January 2020.
- 2) World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19, 11 March 2020.
- 3) 社内資料: ジェコビデン®の製剤の安定性 (J901458)
- 4) 社内資料: 海外第I/IIa相試験(COV1001試験、承認時評価資料)
(2022年6月20日承認、CTD2.7.6.1/2.7.6.5/2.5.4) (J901451)
- 5) Sadoff J, et al.: N Engl J Med. 2021;384(19):1824-1835(承認時評価資料)(PMID: 33440088) (J112458)
- 6) Stephenson KE, et al.: JAMA. 2021;325(15):1535-1544(承認時評価資料)(PMID: 33704352) (J112468)
- 7) Alter G, et al.: Nature. 2021;596(7871):268-272(承認時評価資料)(PMID: 34107529) (J113027)
- 8) Barouch DH, et al.: N Engl J Med. 2021;385(10):951-953(承認時評価資料)(PMID: 34260834) (J113020)
- 9) 社内資料: 国内第I相試験(COV1002試験、承認時評価資料)
(2022年6月20日承認、CTD2.7.6.2/2.7.6.6) (J901441)
- 10) 社内資料: 海外第III相試験(COV3001試験、承認時評価資料)
(2022年6月20日承認、CTD2.7.6.3/2.7.6.7/2.5.4) (J901442)
- 11) 社内資料: 海外第III相試験(COV3009試験、承認時評価資料)
(2022年6月20日承認、CTD2.7.6.9) (J901443)
- 12) Bos R, et al.: NPJ Vaccines. 2020;5:91(PMID: 33083026) (J112564)
- 13) 社内資料: ウサギ免疫原性試験(TOX14369試験)(承認時評価資料)
(2022年6月20日承認、CTD2.6.2.2.3.2) (J901444)
- 14) Tostanoski LH, et al.: Nat Med. 2020;26(11):1694-1700(PMID: 32884153) (J112565)
- 15) van der Lubbe JEM, et al.: bioRxiv. 2021;doi:10.1101/2021.01.08.425915
- 16) Mercado NB, et al.: Nature. 2020;586(7830):583-588(PMID: 32731257) (J112457)
- 17) 社内資料: 免疫原性試験(マウス)(承認時評価資料) (J901445)
- 18) van der Lubbe JEM, et al.: NPJ Vaccines. 2021;6(1):39(PMID: 33741993) (J112625)
- 19) 社内資料: 免疫原性及び有効性試験(シリアンハムスター)(承認時評価資料) (J901446)
- 20) 社内資料: 免疫原性及び有効性試験(サル)(承認時評価資料) (J901447)
- 21) 社内資料: ウサギにおける筋肉内接種後の生体内分布の検討(承認時評価資料) (J901448)
- 22) 社内資料: 反復投与毒性試験(承認時評価資料) (J901449)
- 23) World Health Organization. WHO guidelines on non-clinical evaluation of vaccines
- 24) Feuerbach FJ, et al.: Kidney Int. 1996;49(6):1791-1794(PMID: 8743499) (J113026)
- 25) EMA Guideline on non-clinical testing for inadvertent germline transmission of gene transfer vectors
(EMA/273974/2005).
- 26) FDA Guidance for Industry: Long Term Follow-up After Administration of Human Gene Therapy Products,
2020.
- 27) 社内資料: 生殖発生毒性試験(承認時評価資料) (J901450)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2022年3月末時点で100を超える国／地域及びWHOにおいて条件付き承認や緊急供給の承認等を取得している。

主な外国における承認状況

最新の米国、欧州の承認情報は以下をご確認ください。(2022年9月2日アクセス)

米国：<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/janssen-covid-19-vaccine#additional>

欧州：<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen#product-information-section>

国名	米国	欧州
販売名	JANSSEN COVID-19 VACCINE	JCOVDEN suspension for injection
承認年月日	2021年2月27日(Emergency Use Authorization)	2021年3月11日(Conditional Marketing Authorisation)
効能又は効果	Janssen COVID-19 vaccine is authorized for use under an Emergency Use Authorization (EUA) for active immunization to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in individuals 18 years of age and older for whom other FDA-authorized or approved COVID-19 vaccines are not accessible or clinically appropriate, and in individuals 18 years of age and older who elect to receive the Janssen COVID-19 Vaccine because they would otherwise not receive a COVID-19 vaccine.	JCOVDEN is indicated for active immunisation to prevent COVID-19 caused by SARS-CoV-2 in individuals 18 years of age and older. The use of this vaccine should be in accordance with official recommendations.
用法及び用量	<p><u>Primary Vaccination</u> The primary vaccination regimen for the Janssen COVID-19 Vaccine is a single-dose (0.5 mL).</p> <p><u>Booster Dose</u> A single Janssen COVID-19 Vaccine booster dose (0.5 mL) may be administered at least 2 months after primary vaccination with the Janssen COVID-19 Vaccine. A single booster dose of the Janssen COVID-19 Vaccine (0.5 mL) may be administered as a heterologous booster dose following completion of primary vaccination with another authorized or approved COVID-19 vaccine. The dosing interval for the heterologous booster dose is the same as that authorized for a booster dose of the vaccine used for primary vaccination.</p>	<p><u>Primary Vaccination</u> JCOVDEN is administered as a single-dose of 0.5 mL by intramuscular injection only.</p> <p><u>Booster Dose</u> A booster dose (second dose) of 0.5 mL of JCOVDEN may be administered intramuscularly at least 2 months after the primary vaccination in individuals 18 years of age and older. A booster dose of JCOVDEN (0.5 mL) may be administered as a heterologous booster dose following completion of primary vaccination with an approved mRNA COVID-19 vaccine. The dosing interval for the heterologous booster dose is the same as that authorised for a booster dose of the vaccine used for primary vaccination.</p>

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症の予防

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

6. 用法及び用量

通常、1回0.5mLを筋肉内に接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 接種対象者

18歳以上の者

7.2 追加免疫

7.2.1 通常、本剤の初回接種から少なくとも2ヵ月経過した後に2回目の接種を行うことができる。SARS-CoV-2の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットとリスクを考慮し、追加免疫の要否を判断すること。

[17.参照]

7.2.2 初回免疫として他のSARS-CoV-2ワクチンを接種した者に追加免疫として本剤を接種した場合の有効性及び安全性は確立していない。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する情報

米国及び欧州の添付文書における、妊婦に関する記載は以下のとおりである。

本邦における添付文書「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書における記載とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

9.6 授乳婦

予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

米国	<p>11.1 Pregnancy <u>Pregnancy Exposure Registry</u> There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to Janssen COVID-19 Vaccine during pregnancy. Women who are vaccinated with Janssen COVID-19 Vaccine during pregnancy are encouraged to enroll in the registry by visiting https://c-viper.pregistry.com.</p> <p><u>Risk Summary</u> All Pregnancies have a risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p>Available data on Janssen COVID-19 Vaccine administered to pregnant women are insufficient to inform vaccine-associated risks in pregnancy.</p> <p>In a reproductive developmental toxicity study female rabbits were administered 1 mL of the Janssen COVID-19 Vaccine (a single human dose is 0.5 mL) by intramuscular injection 7 days prior to mating and on Gestation Days 6 and 20 (i.e., one vaccination during early and late gestation, respectively). No vaccine related adverse effects on female fertility, embryo-fetal or postnatal development up to Postnatal Day 28 were observed.</p> <p>11.2 Lactation <u>Risk Summary</u> Data are not available to assess the effects of Janssen COVID-19 Vaccine on the breastfed infant or on milk production/excretion.</p>
欧州	<p><u>Pregnancy</u> There is limited experience with the use of JCOVDEN in pregnant women. Animal studies with JCOVDEN do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryo/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3). Administration of JCOVDEN in pregnancy should only be considered when the potential benefits outweigh any potential risks to the mother and foetus.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is unknown whether JCOVDEN is excreted in human milk.</p> <p><u>Fertility</u> Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).</p>

(2022年9月時点)

オーストラリアの分類(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B1: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2022年9月時点)

(2)小児等への投与に関する情報

米国及び欧州の添付文書における、小児に関する記載は以下のとおりである。

本邦における添付文書「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書における記載とは異なる。

9.7 小児等

18歳未満の者を対象とした臨床試験は実施していない。

米国	11.3 Pediatric Use Emergency Use Authorization of the Janssen COVID-19 Vaccine does not include use in individuals younger than 18 years of age.
欧州	<u>Paediatric population</u> The safety and efficacy of JCOVDEN in children and adolescents (less than 18 years of age) have not yet been established. No data are available.

(2022年9月時点)

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

- ・医療従事者向け資料：適正使用ガイド
URL：https://www.janssenpro.jp/product/jco/jco
(2022年9月2日アクセス)
- ・一般向け資料：ジェコビデン®筋注を接種される方へ
URL：https://www.janssenpro.jp/product/jco/jco
(2022年9月2日アクセス)
- ・本剤は、カルタヘナ法^{注)}に基づき、下記の第一種使用規程の承認を受けた製品である。
注) 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(平成15年法律第97号)

カルタヘナ法について

カルタヘナ法(遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律)は、国際的に協力して、生物の多様性の確保を図るため、遺伝子組換え生物等の使用等の規制に関する措置を講ずることにより議定書の的確かつ円滑な実施を確保し、人類の福祉に貢献するとともに現在及び将来の国民の健康で文化的な生活の確保に寄与することを目的とした法律である。

カルタヘナ法では、遺伝子組換え生物等の使用形態により、環境中への遺伝子組換え生物等の拡散防止措置^{注)}を執らざり行う「第一種使用等」と環境中への遺伝子組換え生物等の拡散防止措置^{注)}を執って行う「第二種使用等」の2種類に分けている。本剤は、「第一種使用等」の承認を得ている製品である。

本剤の取り扱いについては、第一種使用規程を遵守する必要があり、遵守しない場合にはカルタヘナ法違反となるので留意すること。

第一種使用等	第二種使用等
環境中への遺伝子組換え生物等の拡散防止措置 ^{注)} を執らざり行う	環境中への遺伝子組換え生物等の拡散防止措置 ^{注)} を執って行う

注) 施設、設備その他の物理的な構造物の中で行われる操作であって、外部の環境との接触及び外部の環境に対する影響を効果的に制限する特定の措置のこと

