

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

組換えコロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン

ヌバキソビッド®筋注

NUVAXOVID® Intramuscular Injection

| | |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 剤形 | 注射剤 |
| 製剤の規制区分 | 注意－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） |
| 規格・含量 | 0.5mL 中 SARS-CoV-2 rS 5µg |
| 一般名 | 和名：組換えコロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン 洋名：Recombinant Coronavirus (SARS-CoV-2) Vaccine |
| 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4月19日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：2022年5月10日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元 武田薬品工業株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く） くすり相談チャットボット「DI-bot」 https://www.takedamed.com/contact/ （二次元コード） 医療関係者向けホームページ https://www.takedamed.com/ |



本IFは2022年10月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
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。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

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、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. 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..... | 3 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性..... | 3 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項..... | 4 |
| (1) 承認条件..... | 4 |
| (2) 流通・使用上の制限事項..... | 4 |
| 6. RMP の概要..... | 4 |

II. 名称に関する項目

| | |
|------------------------|---|
| 1. 販売名..... | 5 |
| (1) 和名..... | 5 |
| (2) 洋名..... | 5 |
| (3) 名称の由来..... | 5 |
| 2. 一般名..... | 5 |
| (1) 和名（命名法）..... | 5 |
| (2) 洋名（命名法）..... | 5 |
| (3) ステム（stem）..... | 5 |
| 3. 構造式又は示性式..... | 5 |
| 4. 分子式及び分子量..... | 5 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質..... | 5 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... | 5 |

III. 有効成分に関する項目

| | |
|---------------------------|---|
| 1. 物理化学的性質..... | 6 |
| (1) 外観・性状..... | 6 |
| (2) 溶解性..... | 6 |
| (3) 吸湿性..... | 6 |
| (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点..... | 6 |
| (5) 酸塩基解離定数..... | 6 |
| (6) 分配係数..... | 6 |
| (7) その他の主な示性値..... | 6 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性..... | 6 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法..... | 6 |

IV. 製剤に関する項目

| | |
|-----------------------------|---|
| 1. 剤形..... | 7 |
| (1) 剤形の区別..... | 7 |
| (2) 製剤の外観及び性状..... | 7 |
| (3) 識別コード..... | 7 |
| (4) 製剤の物性..... | 7 |
| (5) その他..... | 7 |
| 2. 製剤の組成..... | 7 |
| (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤..... | 7 |
| (2) 電解質等の濃度..... | 7 |
| (3) 熱量..... | 7 |

| | |
|-----------------------------------|----|
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 7 |
| 4. 力価 | 8 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 8 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 8 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 8 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化） | 9 |
| 9. 溶出性 | 9 |
| 10. 容器・包装 | 9 |
| (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 | 9 |
| (2) 包装 | 9 |
| (3) 予備容量 | 9 |
| (4) 容器の材質 | 9 |
| 11. 別途提供される資材類 | 9 |
| 12. その他 | 9 |
| V. 治療に関する項目 | |
| 1. 効能又は効果 | 10 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 10 |
| 3. 用法及び用量 | 10 |
| (1) 用法及び用量の解説 | 10 |
| (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 | 10 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 12 |
| 5. 臨床成績 | 14 |
| (1) 臨床データパッケージ | 14 |
| (2) 臨床薬理試験 | 15 |
| (3) 用量反応探索試験 | 15 |
| (4) 検証的試験 | 18 |
| (5) 患者・病態別試験 | 44 |
| (6) 治療的使用 | 45 |
| (7) その他 | 45 |
| 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 | 46 |
| 2. 薬理作用 | 46 |
| (1) 作用部位・作用機序 | 46 |
| (2) 薬効を裏付ける試験成績 | 46 |
| (3) 作用発現時間・持続時間 | 59 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | |
| 1. 血中濃度の推移 | 60 |
| (1) 治療上有効な血中濃度 | 60 |
| (2) 臨床試験で確認された血中濃度 | 60 |
| (3) 中毒域 | 60 |
| (4) 食事・併用薬の影響 | 60 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 60 |
| (1) 解析方法 | 60 |
| (2) 吸収速度定数 | 60 |
| (3) 消失速度定数 | 60 |
| (4) クリアランス | 60 |

| | |
|----------------------------------|----|
| (5) 分布容積..... | 60 |
| (6) その他..... | 60 |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析..... | 60 |
| (1) 解析方法..... | 60 |
| (2) パラメータ変動要因..... | 60 |
| 4. 吸収..... | 60 |
| 5. 分布..... | 61 |
| (1) 血液－脳関門通過性..... | 61 |
| (2) 血液－胎盤関門通過性..... | 61 |
| (3) 乳汁への移行性..... | 61 |
| (4) 髄液への移行性..... | 61 |
| (5) その他の組織への移行性..... | 61 |
| (6) 血漿蛋白結合率..... | 61 |
| 6. 代謝..... | 61 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路..... | 61 |
| (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率..... | 61 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合..... | 61 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率..... | 61 |
| 7. 排泄..... | 61 |
| 8. トランスポーターに関する情報..... | 61 |
| 9. 透析等による除去率..... | 61 |
| 10. 特定の背景を有する患者..... | 61 |
| 11. その他..... | 61 |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| | |
|----------------------------|----|
| 1. 警告内容とその理由..... | 62 |
| 2. 禁忌内容とその理由..... | 62 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..... | 62 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..... | 62 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由..... | 63 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意..... | 65 |
| (1) 合併症・既往歴等のある患者..... | 65 |
| (2) 腎機能障害患者..... | 65 |
| (3) 肝機能障害患者..... | 65 |
| (4) 生殖能を有する者..... | 66 |
| (5) 妊婦..... | 66 |
| (6) 授乳婦..... | 66 |
| (7) 小児等..... | 66 |
| (8) 高齢者..... | 67 |
| 7. 相互作用..... | 67 |
| (1) 併用禁忌とその理由..... | 67 |
| (2) 併用注意とその理由..... | 67 |
| 8. 副作用..... | 67 |
| (1) 重大な副作用と初期症状..... | 67 |
| (2) その他の副作用..... | 68 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響..... | 68 |
| 10. 過量投与..... | 68 |
| 11. 適用上の注意..... | 69 |

| | |
|-------------------------------------------|----|
| 12. その他の注意..... | 69 |
| (1) 臨床使用に基づく情報..... | 69 |
| (2) 非臨床試験に基づく情報..... | 69 |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | |
| 1. 薬理試験..... | 70 |
| (1) 薬効薬理試験..... | 70 |
| (2) 安全性薬理試験..... | 70 |
| (3) その他の薬理試験..... | 70 |
| 2. 毒性試験..... | 70 |
| (1) 単回投与毒性試験..... | 70 |
| (2) 反復投与毒性試験..... | 70 |
| (3) 遺伝毒性試験..... | 70 |
| (4) がん原性試験..... | 71 |
| (5) 生殖発生毒性試験..... | 71 |
| (6) 局所刺激性試験..... | 71 |
| (7) その他の特殊毒性..... | 71 |
| X. 管理的事項に関する項目 | |
| 1. 規制区分..... | 72 |
| 2. 有効期間..... | 72 |
| 3. 包装状態での貯法..... | 72 |
| 4. 取扱い上の注意..... | 72 |
| 5. 患者向け資材..... | 72 |
| 6. 同一成分・同効薬..... | 72 |
| 7. 国際誕生年月日..... | 72 |
| 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..... | 72 |
| 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..... | 72 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容..... | 72 |
| 11. 再審査期間..... | 73 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報..... | 73 |
| 13. 各種コード..... | 73 |
| 14. 保険給付上の注意..... | 73 |
| X I . 文献 | |
| 1. 引用文献..... | 74 |
| 2. その他の参考文献..... | 74 |
| X II . 参考資料 | |
| 1. 主な外国での発売状況..... | 75 |
| 2. 海外における臨床支援情報..... | 76 |
| X III . 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..... | 79 |
| (1) 粉砕..... | 79 |
| (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性..... | 79 |
| 2. その他の関連資料..... | 79 |

略語集

| 略語 | 略語内容 |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| BALF | bronchoalveolar lavage fluid : 気管支肺胞洗浄液 |
| COVID-19 | Coronavirus Disease 2019 : 新型コロナウイルス感染症 |
| CRP | C-reactive protein : C-反応性蛋白 |
| EC ₅₀ | effective concentration at 50% : 50%有効濃度 |
| ELISA | enzyme-linked immunosorbent assay : 酵素結合免疫吸着測定法 |
| ELISpot | enzyme-linked immune absorbent spot : 酵素結合免疫スポット |
| GLP | Good Laboratory Practice : 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 |
| GMFR | geometric mean fold rise : 幾何平均増加倍率 |
| GMT | geometric mean titer : 幾何平均抗体価 |
| hACE2 | human angiotensin-converting enzyme : ヒトアンジオテンシン変換酵素 2 |
| IC ₅₀ | inhibitory concentration at 50% : 50%阻害濃度 |
| ICCS | intracellular cytokine staining : 細胞内サイトカイン染色 |
| IFN γ | interferon gamma : インターフェロン γ |
| IgG | immunoglobulin G : 免疫グロブリン G |
| LOD | limit of detection : 検出限界 |
| MN ₅₀ | 50% microneutralization : 50%マイクロ中和抗体価 |
| RT-PCR | reverse transcriptase polymerase chain reaction : 逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応 |
| S | spike (protein) : スパイク (蛋白質) |
| SARS-CoV-2 | Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus-2 : 新型コロナウイルス |
| SARS-CoV-2 rS | SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine : SARS-CoV-2 組換えスパイク蛋白質ナノ粒子ワクチン |
| SCR | seroconversion rate : 抗体陽転率 |
| sgRNA | subgenomic ribonucleic acid : サブゲノムリボ核酸 |
| SUSAR | suspected unexpected serious adverse reaction |
| Tfh | T follicular helper : 濾胞性ヘルパーT (細胞) |
| Th | T-helper : ヘルパーT 細胞 |
| TNF- α | tumor necrosis factor alpha : 腫瘍壊死因子 α |
| 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 |
| VE | vaccine efficacy : ワクチンの有効性 |
| VOC | variant of concern |
| VOI | variant of interest |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ヌバキソビッド筋注は、Novavax 社／武田薬品工業株式会社により開発された Matrix-M アジュバントを用いた SARS-CoV-2 組換えスパイク蛋白質ナノ粒子ワクチン (SARS-CoV-2 rS) である。SARS-CoV-2 に起因する感染症である COVID-19 は致死的転帰をとりうる疾患であり、その世界的流行は公衆衛生上の問題として国際的に懸念されている。SARS-CoV-2 は主に下気道で増殖していると考えられ、無症候性から軽症の呼吸器症状、重症の肺炎、急性呼吸窮迫及び致死的な症状まで様々である。SARS-CoV-2 の感染予防のためには複数の有効なワクチンアプローチが必要であると考えられている。

SARS-CoV-2 rS は、GenBank 遺伝子配列 MN908947 (Wuhan-Hu-1 分離株)ヌクレオチド 21563-25384 にコードされる完全長の野生型 SARS-CoV-2 スパイク糖蛋白質から構築され、サポニンをベースとする Matrix-M アジュバントとともに接種される。本剤は変異により蛋白質分解に対する耐性を改善し、融合前コンフォメーションが安定化されていることを特徴として、hACE2 受容体に高い親和性で結合し、耐熱性を示す。

2つの海外第Ⅲ相試験 (2019nCoV-301 試験及び 2019nCoV-302 試験) では、多様な背景を持つ成人において変異株も含めた症候性の COVID-19 発症予防における本剤の有効性が示された。また、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (TAK-019-1501 試験) では、血清 IgG 抗体価及び従来型の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の顕著な上昇が認められた。

2つの海外第Ⅲ相試験における本剤の有効性の結果、海外臨床開発プログラムにおける安全性プロファイルの結果、並びに国内第Ⅰ/Ⅱ相試験の日本人被験者における安全性及び免疫原性の結果から、本剤は有効性及び忍容可能な安全性を有すると考えられ、「SARS-CoV-2 による感染症の予防」を効能又は効果として申請し、2022年4月に製造販売承認を取得した。

その後、12～17歳を対象とした海外第Ⅲ相試験 (2019nCoV-301 試験 Pediatric Expansion Part) における安全性、免疫原性及び有効性の結果から、本剤は12～17歳においても有効性及び許容可能な安全性を有することが示唆されたため、接種対象者の年齢を18歳以上から12歳以上に変更した。さらに、海外第Ⅲ相試験 (2019nCoV-101 試験 第2相パート) において、18～84歳を対象とした2回目の追加免疫 (4回目接種) の評価結果が得られ、4回目接種を行うことで、SARS-CoV-2 による感染の予防に対する有効性が得られることが期待され、安全性も示された。

2. 製品の治療学的特性

(1) ヌバキソビッド筋注は、Matrix-M アジュバントを用いた SARS-CoV-2 組換えスパイク蛋白質ナノ粒子ワクチン (SARS-CoV-2 rS) である。

(「I. 1. 開発の経緯」の項参照)

(2) ヌバキソビッド筋注は、融合前のコンフォメーションで安定化し、精製された完全長の SARS-CoV-2 rS ナノ粒子で構成されている。Matrix-M アジュバントの添加により、自然免疫系の活性化を促進し、S蛋白質特異的免疫応答を高め、B細胞及びT細胞の免疫応答 (中和抗体を含む) を誘導する。

(「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)

(3) (初回免疫)

海外第Ⅲ相試験 (2019nCoV-301 試験) において、SARS-CoV-2 ワクチン未接種の 12 歳以上の者を対象に、本剤又はプラセボ 0.5mL を 3~4 週間隔で 2 回筋肉内接種した。

1) 18 歳以上の参加者

主要評価項目である、2 回目接種から 7 日後以降の PCR 検査で確定した症候性 (軽症、中等症、又は重症) の COVID-19 の最初の発症について、イベントが 77 例集積した時点で解析した結果、本剤群 17,312 例中 14 例、プラセボ群 8,140 例中 63 例にイベントが認められ、本剤の有効性 (VE) は 90.40% (95%CI : 82.88, 94.62) であった。

2) 12~17 歳の参加者

主要解析は COVID-19 確定例が 20 例集積した時点で実施し、SARS-CoV-2 による感染症に対する VE を評価した結果、本剤群 1,205 例中 6 例、プラセボ群 594 例中 14 例にイベントが認められ、本剤の VE は 79.54% (95%CI : 46.83, 92.13) であった。(海外データ)

(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

(4) (初回免疫)

海外第Ⅲ相試験 (2019nCoV-302 試験) において、SARS-CoV-2 ワクチン未接種の 18 歳以上の者を対象に、本剤又プラセボ 0.5mL を 3~4 週間隔で 2 回筋肉内接種した。主要評価項目である、2 回目接種から 7 日後以降の PCR 検査で確定した症候性 (軽症、中等症、又は重症) の COVID-19 の最初の発症について、62 例のイベントが集積した時点で中間解析を実施した結果、本剤群 7,020 例中 6 例、プラセボ群 7,019 例中 56 例にイベントが認められ、有効性 (VE) は 89.3% (α 調整後 96.9%CI : 73.0, 95.8) であった。最終解析の VE は 89.7% (95%CI : 80.2, 94.6) であった。(海外データ)

(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

(5) (初回免疫)

国内第 I / II 相試験 (TAK-019-1501 試験) において、20 歳以上の日本人健康成人を対象として、本剤又はプラセボ 0.5mL を 3 週間隔で 2 回筋肉内接種した。免疫原性の評価では、本剤 2 回目接種の 14 日後 (Day 36) に SARS-CoV-2 rS 蛋白質に対する IgG 抗体価、及び野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の上昇が認められた。

(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

(6) (追加免疫)

3 回目接種

海外第 I / II 相試験 (2019nCoV-101 試験 第 2 相パート) において、本剤を 3 週間隔で 2 回筋肉内接種した 18 歳~84 歳の健康成人を対象に、本剤又はプラセボ 0.5mL を 2 回目接種の約 6 ヶ月後に筋肉内に追加免疫接種した。3 回目接種直前の初回免疫接種の約 6 ヶ月後 (Day 189) 時点で、従来型 (武漢型) の SARS-CoV-2 rS 蛋白質に対する IgG 抗体価、及び従来型の野生型ウイルスに対する中和抗体価の幾何平均は、2 回目接種の 2 週間後 (Day 35) と比較していずれも低下した。本剤 3 回目接種の 4 週間後 (Day 217) 時点で、これらの抗体価の幾何平均は再び増加し、Day 35 の幾何平均を上回った。また、同様の傾向がベータ株の SARS-CoV-2 rS 蛋白質に対する IgG 抗体価、及びベータ株の野生型ウイルスに対する中和抗体価についても示された。

4 回目接種

上記試験で本剤の承認用量を3回接種済みの参加者で、試験の延長に同意した者を対象に、3回目接種から約6ヵ月後（Day 357）に本剤を筋肉内に追加接種した。本剤の4回目接種前（Day 357）の測定値を有した39例において、従来株のSARS-CoV-2 rS蛋白質に対するIgG抗体価及び従来株の野生型ウイルスに対する中和抗体価の幾何平均は、3回目接種の4週間後（Day 217）の抗体価からは経時的な減少が認められたものの、2回目接種の2週間後（Day 35）の抗体価よりも高い値を維持していた。本剤4回目接種前後の免疫原性評価が行われた34例において、ベースラインをDay 357とした本剤4回目接種から14日後（Day 371）の従来株のSARS-CoV-2 rS蛋白質に対するIgG抗体価及び野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の幾何平均増加倍率は、それぞれ1.9倍及び1.8倍であった。（海外データ）

（「V. 5. (4) 1 有効性検証試験」の項参照）

(7) 副反応

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）があらわれることがある。主な副反応は、圧痛（75.1%）^{a)}、疼痛（62.5%）^{a)}、頭痛（50.8%）^{a)}、悪心・嘔吐（15.1%）^{a)}、筋肉痛（51.4%）^{a)}、関節痛（23.6%）^{a)}、疲労（53.0%）^{a)}、倦怠感（41.1%）^{a)}、発赤・紅斑^{a)}、腫脹・硬結^{a)}、発熱^{a)}、四肢痛（すべて1～10%未満）、そう痒感、リンパ節症、発疹、紅斑、そう痒症、じん麻疹、悪寒（すべて1%未満）、感覚鈍麻、錯感覚（頻度不明）であった。

a) 臨床試験において電子日誌により収集した副反応の発現頻度 （「VIII. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

ヌバキソビッド筋注は、

初回免疫：1回0.5mLを2回、通常、3週間の間隔において、筋肉内に接種する。

追加免疫：1回0.5mLを筋肉内に接種する。

（「V. 3. 用法及び用量」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 |
| RMP（「I. 6. RMPの概要」の項参照） | 有 |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資料 ・医療従事者向け資料：適正使用ガイド（「XIII. 備考」の項参照） ・被接種者向け資料：ヌバキソビッド筋注の接種を受ける方へ（「XIII. 備考」の項参照） | 有 |
| 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10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. 本剤追加接種後の免疫原性及び安全性の確認を目的として実施中の臨床試験について、成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。
4. 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

■ 医薬品リスク管理計画書（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 | <ul style="list-style-type: none"> ・ ワクチン関連呼吸器疾患増強（Vaccine-associated enhanced respiratory disease : VAERD）を含むワクチン関連疾患増強（Vaccine-associated enhanced disease : VAED） ・ 心筋炎、心膜炎 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 妊婦及び授乳婦に接種した際の安全性 ・ 他の新型コロナ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 ・ 国内第 1/2 相臨床試験（TAK-019-1501 試験）より継続する製造販売後臨床試験 ・ 国内追加接種臨床試験（TAK-019-3001 試験）より継続する製造販売後臨床試験 ・ 海外第 3 相臨床試験（2019nCoV-301 試験） ・ 海外第 3 相臨床試験（2019nCoV-302 試験） ・ 海外第 1/2 相臨床試験（2019nCoV-101 試験） ・ 海外第 2 相臨床試験（2019nCoV-501 試験） |
| 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"> ・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 ・ 被接種者向け資材（ヌバキソビッド筋注の接種を受ける方へ）の作成及び提供 ・ 副反応発現状況の定期的な公表 |

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すること。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ヌバキソビッド筋注

(2) 洋名

NUVAXOVID Intramuscular Injection

(3) 名称の由来

海外に準じた

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

組換えコロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（生物学的製剤基準）

(2) 洋名（命名法）

Recombinant Coronavirus (SARS-CoV-2) Vaccine

(3) ステム（stem）

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

分子量：糖鎖を含むタンパク質の理論分子量は 163,997Da である。

5. 化学名（命名法）又は本質

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

TAK-019、NVX-CoV2373、Novavax COVID-19 Vaccine

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色から僅かに黄色い、澄明から乳白光を呈する液

(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

| 試験 | 温度 | 湿度 | 包装・保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|------|------|--------------------|-------|-----|
| 長期保存試験 | -70℃ | 成り行き | 30mL 用 セルシウスバッグ | 9 ヶ月* | 規格内 |
| 加速試験 | 5℃ | 成り行き | | 9 ヶ月* | 規格内 |

* 安定性試験を継続中

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ウエスタンブロット法

定量法

吸光度測定法

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

| | |
|-------|----------------------------|
| 販売名 | ヌバキソビッド筋注 |
| 剤形・性状 | 本品は無色から僅かに黄色い、澄明から乳白光を呈する液 |
| pH | 6.7～7.7 |
| 浸透圧比 | 約 2 (生理食塩液に対する比) |

(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

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

本剤は、0.5mL 中に次の成分を含有する。

| | | |
|------|------------------------|---------|
| 販売名 | ヌバキソビッド筋注 | |
| 有効成分 | SARS-CoV-2 rS | 5µg |
| 添加剤 | Matrix-A ^{注)} | 42.5µg |
| | Matrix-C ^{注)} | 7.5µg |
| | リン酸水素二ナトリウム七水和物 | 2.465mg |
| | リン酸二水素ナトリウム一水和物 | 0.445mg |
| | 塩化ナトリウム | 8.766mg |
| | ポリソルベート 80 | 0.05mg |
| | pH 調節剤 | |

注) 添加剤として、コレステロール、ホスファチジルコリン、リン酸水素二ナトリウム二水和物、リン酸二水素カリウム、塩化カリウム及び塩化ナトリウムを含む

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(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

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

Novavax 社による安定性試験

| 試験 | 温度 | 湿度 | 保存条件 | 包装、保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|-----|--------|----------|-----------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------|
| 長期保存試験 | 5℃ | 成り行き | 正立 倒立 | 容器：6R clear aluminosilicate glass vial (Valor®) | 24 ヶ月 | 正立、倒立とも 9 ヶ月まで安定であった。 継続中。 |
| 加速試験 | 25℃ | 60% RH | 正立 倒立 | ゴム栓：20mm Chlorobutyl 4432/50 with FluroTec® coating | 6 ヶ月 | 規格は設定していないが、長期保存の規格を参考にした場合、1 ヶ月までの安定性であった。 |
| 苛酷試験 | 40℃ | 75% RH | 正立 | | 8 週 | 規格は設定していないが、長期保存の規格を参考にした場合、1 週間未満の安定性であった。 |

RH：相対湿度

包装形態の同等性検討用の安定性試験

| 試験 | 温度 | 湿度 | 保存条件 | 包装、保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|-----|--------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------|
| 長期保存試験 | 5℃ | 成り行き | 倒立 | 容器：6R clear aluminosilicate glass vial (Valor®) ゴム栓：20mm Chlorobutyl 4432/50 with FluroTec® coating 充てん量：6.1mL/バイアル 又は 容器：無色透明 16.5mL ホウケイ酸ガラスバイアル | 18 ヶ月 | 3 ヶ月まで安定であった。 継続中。 |
| 加速試験 | 25℃ | 60% RH | 倒立 | ゴム栓：ゴム栓の足部に FluroTec® (ETFE：エチレン 4 フッ化エチレン共重合体) フィルムがラミネートされ、ゴム栓天面に RB2-40 コーティングが施された 20mm の塩素化ブチル製ゴム栓 充てん量：6.3mL/バイアル | 6 ヶ月 | 相対力価はやや低下傾向にあり、経時変化も同等であった。 継続中。 |

RH：相対湿度

(承認時資料：2022 年 4 月)

7. 調製法及び溶解後の安定性

薬剤調製時の注意

- ・接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用い、被接種者ごとに取り換えること。
- ・使用前に常温に戻しておくこと。
- ・本剤の 1 バイアルには 10 回接種分の用量が充填されている。
- ・本品は無色から僅かに黄色い、澄明から乳白光を呈する液である。使用前にバイアルに変色、異物の混入その他の異常がないかを目視で確認し、異常を認めたものは使用しないこと。

- ・吸引の際には容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒すること。また、吸引前及び吸引毎に容器を静かに回転させ、振り混ぜないこと。この操作に当たっては、雑菌が迷入しないよう注意すること。
 - ・栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用しないこと。
 - ・一度針を刺したバイアルは、遮光して 2～25℃で保存し、6 時間以上経過したものは廃棄すること。
- (「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）

該当資料なし

(本剤は予防接種に用いられ、他剤とは配合しない。)

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 5mL : 1 本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス

栓：ゴム

キャップ：アルミニウム及びプラスチック

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

製法の概要

本剤は SARS-CoV-2 の組換えスパイク蛋白質 (rS) 抗原を含有する。スパイク (S) 蛋白質は、組換えバキュロウイルス発現系を用い、無血清培地を使用して製造する。ツマジロクサヨトウ由来細胞内で S 蛋白質をコードする組換えバキュロウイルスが増殖すると、細胞質中に S 蛋白質が発現する。細胞を破壊して S 蛋白質を遊離させ、一連のクロマトグラフィー及びろ過によって精製する。精製された S 蛋白質を、*Quillaja saponaria* Molina の樹皮の特定の部分精製抽出物、コレステロール及びホスファチジルコリンからなる Matrix-M (Matrix-A 及び Matrix-C の混合物) 並びに添加剤と配合する。

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
5.1 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

<解説>

現時点で本剤の発症予防効果及び抗体価の持続期間を考察するための十分なデータは得られていない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
初回免疫：1回 0.5mL を2回、通常、3週間の間隔において、筋肉内に接種する。
追加免疫：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

初回免疫

本剤の用量は、2つのパート（第1相パート及び第2相パート）で構成される海外第I/II相試験（2019nCoV-101試験）のデータに基づいて設定した。第1相パートでは18歳～59歳の健康成人被験者を対象とし、第2相パートでは18～84歳の健康成人被験者を対象として、Matrix-M アジュバント添加又は非添加のSARS-CoV-2 rS を21日間隔で2回筋肉内接種した際の安全性及び免疫原性を評価した。2回目接種の14日後に、SARS-CoV-2 rS 5 μ g+Matrix-M アジュバント 50 μ g を2回接種した群及びSARS-CoV-2 rS 25 μ g+Matrix-M アジュバント 50 μ g を2回接種した群で、SARS-CoV-2 rS 25 μ g+Matrix-M アジュバント 50 μ g を1回接種した群、SARS-CoV-2 rS 25 μ g のみを2回接種した群、及びプラセボ群よりも強い免疫応答が誘導された。また、本剤接種によりTh1優位のCD4⁺T細胞の誘導がみられた。安全性の評価では、第1相パート及び第2相パートで、21日間隔で2回接種した際に良好な忍容性を示したが、ベネフィット-リスクプロファイルの観点から、SARS-CoV-2 rS 5 μ g+Matrix-M アジュバント 50 μ g の21日間隔での2回筋肉内接種が至適レジメンであることが示され、このレジメンを、18歳以上を対象とした以降の相の臨床試験で評価した。

有効性を評価した2つの海外第III相試験（2019nCoV-301試験及び2019nCoV-302試験）から、PCR検査で確定した症候性（軽症、中等症、又は重症）のCOVID-19に対する本剤のVEは約90%であり、2019nCoV-301試験における中等症以上、2019nCoV-302試験における重症のCOVID-19に対しては、それぞれ100%（95%CI：86.99，100.00）及び100%（95%CI：-8.7，100.0）であった。また、変異株^{*}に対しても同程度の有効性を示した。この結果は、初期及び後期の臨床試験で本剤接種により強い免疫応答が誘導されたことによって裏付けられている。高齢者では免疫応答の減弱が認められたが、抗体陽転率及びVEの点推定値は、若年者と高齢

者で一貫していた。なお、これらの試験では2回目接種の許容期間を1回目接種の21日後からその7日後までとしていた。

これまでに合計30,058例に本剤を接種した海外臨床試験において、安全性の懸念は認められず、安全性プロファイルの特徴の大部分は、7日以内に認められ、短期間（持続期間の中央値1~2日）で消失する軽症又は中等症の局所（注射部位）又は全身の反応原性事象（特定有害事象）であった。重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は両群（本剤群及びプラセボ群）でわずかに認められ、それらの事象は両群で同様であり、概ね均衡していた。本剤を接種した被験者では、2回目接種後7日以降に発症した重症例は認められず、本剤接種により呼吸器疾患が軽減した。国内第I/II相試験（TAK-019-1501試験）では、同レジメンを用いた際の本剤の安全性プロファイルは良好であり、新たな安全性の懸念は特定されなかった。免疫原性の評価では、本剤2回目接種の14日後（Day 36）にSARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価、及び従来型の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の顕著な上昇が認められた。これらの結果は、本剤の海外試験の結果と一貫しており、日本人においても海外試験と同様の有効性及び安全性が期待された。さらに、18歳以上を対象とした海外第III相試験と同様の用法及び用量で本剤を接種する12~17歳を対象とした海外第III相試験（2019nCoV-301試験 Pediatric Expansion Part）において、主要評価項目であるPCR検査で確定した症候性（軽症、中等症、又は重症）のCOVID-19の最初の発症でみた本剤のVEは、20例のイベントが集積したデータカットオフ時点で79.54%（95%CI：46.83, 92.13）であった。また、12~17歳の被験者のDay 35の従来株（武漢株）の野生型ウイルスに対する中和抗体価について、メインスタディの18~25歳の被験者に対する非劣性が示された。12~17歳においても本剤の忍容性は良好であり、許容可能な安全性プロファイルを示した。

以上から、本剤の初回免疫における用法及び用量を「1回0.5mLを2回、通常、3週間の間隔において、筋肉内に接種する。」と設定した。

※各試験における変異株

2019nCoV-301試験：米国疾病予防管理センター（CDC）により、懸念される変異株（VOC）/注目すべき変異株（VOI）と指定された変異株

2019nCoV-302試験：アルファ株（B.1.1.7、英国型）

追加免疫

追加免疫の用法及び用量は、18~84歳の健康成人被験者を対象に実施した海外第II相試験（2019nCoV-101試験第2相パート）から得られた安全性及び免疫原性の成績を踏まえて設定した。（3回目接種）

本試験では、SARS-CoV-2 rS 5 μ g+Matrix-M アジュバント 50 μ gを2回接種（Day 0及びDay 21）した被験者に3回目接種した際の免疫原性及び安全性データを追加収集するため、Day 189に追加免疫接種した。初回免疫としてSARS-CoV-2 rS 5 μ g+Matrix-M アジュバント 50 μ gをDay 0及びDay 21に2回接種後、従来型の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価は2回目接種の2週間後（Day 35）にピークに達し、その後Day 35からDay 189まで経時的に低下した。

一方、追加免疫として同用量の本剤をDay 189に単回接種すると、Day 217（3回目接種の4週間後）の従来型の野生型ウイルス及びベータ株のウイルスに対する血清中和抗体価の幾何平均値はそれぞれ、6023.2及び660.8であり、Day 189（追加免疫接種時）と比較した幾何平均増加倍率は86.7倍及び48.0倍、抗体陽転率は95.3%及び92.3%であった。安全性に関して、局所及び全身の特定有害事象の発現頻度は、初回免疫の2回目接種後に比べて、3回目接種後でやや高い傾向を認めたものの、2回の初回免疫の24週間後に追加免疫の3回目接種をした際の本剤の忍容性は良好であった。

(4回目接種)

さらに、本試験で本剤を3回接種済みの参加者を対象に、同用量の本剤を3回目接種から約6ヵ月後（Day 357）に筋肉内に追加接種したときの免疫原性及び安全性を検討した。本剤4回目接種前（Day 357）の測定値を有した39例において、SARS-CoV-2の従来株に対する中和抗体価の幾何平均は2951.1であり、3回目接種の4週間後（Day 217）の抗体価（幾何平均：5542.1）からは経時的な減少が認められたものの、2回目接種の2週間後（Day 35）の抗体価（幾何平均：855.2）よりも約3.5倍高い値を維持していた。本剤4回目接種前後の免疫原性評価が行われた34例を対象に評価した結果、本剤4回目接種から2週間後（Day 371）の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の幾何平均は4816.2、ベースラインをDay 357とした幾何平均増加倍率は1.8倍であった。安全性については、局所及び全身の特定有害事象の発現頻度は、3回目接種後とおおむね同程度であり、許容可能な安全性プロファイルを示した。

以上から、本剤の追加免疫における用法及び用量を「1回0.5mLを筋肉内に接種する。」と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 初回免疫

7.1.1 接種対象者

12歳以上の者

7.1.2 接種回数

本剤は2回接種により効果が確認されていることから、原則として、他のSARS-CoV-2に対するワクチンと混同することなく2回接種するよう注意すること。

7.1.3 接種間隔

1回目の接種から3週間を超えた場合には、できる限り速やかに2回目の接種を実施すること。

7.2 追加免疫

7.2.1 接種対象者

18歳以上の者。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。

7.2.2 接種時期

通常、前回のSARS-CoV-2ワクチンの接種から少なくとも6ヵ月経過した後に接種することができる。

7.2.3 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際の有効性及び安全性は確立していない。

<解説>

7.1 初回免疫

7.1.1 接種対象者

18歳以上を対象とした海外第Ⅲ相検証試験（2019nCoV-301試験及び2019nCoV-302試験）において本剤接種直後の有効性及び安全性が確認されている。20歳以上を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（TAK-019-1501試験）においても安全性プロファイルは良好であり、免疫原性の評価でも本剤2回目接種14日後にSARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清結合抗体価及び野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の上昇が認められ、海外試験と一貫しており、日本人においても本剤の有効性及び安全性が期待された。また、12～17歳を対象とした海外第Ⅲ相検証試験（2019nCoV-301試験 Pediatric Expansion Part）において、本剤の反応性を評価した結果、12歳～17歳の18～25歳に対する非劣性が確認された。これらの結果から、12歳以上を本剤の初回免疫における接種対象として設定した。

7.1.2 接種回数

海外第Ⅲ相検証試験（2019nCoV-301 試験〈12～17 歳パート含む〉）及び 2019nCoV-302 試験）において、本剤の 2 回接種の有効性が示され、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（TAK-019-1501 試験）においては、本剤の 2 回接種によって血清結合抗体及び野生型ウイルスに対する血清中和抗体が誘導されることが確認された。これらの結果より、本剤の 2 回接種による COVID-19 感染症の予防効果が示されたことから、初回免疫においては、原則として^{注)}、他の SARS-CoV-2 に対するワクチンと混同することなく 2 回接種すること。

注)「新型コロナウイルス感染症に係る臨時の予防接種実施要領」では「交互接種」について以下のよう

に記載している。

新型コロナワクチンの初回接種（1、2 回目接種）については、原則として、同一の者には、同一のワクチンを使用すること。ただし、新型コロナワクチンの接種を受けた後に重篤な副反応を呈したことがある場合や必要がある場合には、1 回目に接種した新型コロナワクチンと異なる新型コロナワクチンを 2 回目に接種すること（交互接種）ができること

(1) 「必要がある場合」

「必要がある場合」とは、以下の場合をいう。

- ・接種対象者が 1 回目に接種を受けた新型コロナウイルスワクチンの国内の流通の減少や転居等により、当該者が 2 回目に当該新型コロナウイルスワクチンの接種を受けることが困難である場合
- ・医師が医学的見地から、接種対象者が 1 回目に接種を受けた新型コロナウイルスワクチンと同一の新型コロナウイルスワクチンを 2 回目に接種することが困難であると判断した場合

(2) 接種間隔

交互接種をする場合においては、1 回目の接種から 27 日以上の間隔をおいて 2 回目の接種を実施すること。

前後に他の予防接種を行う場合は、原則として 13 日以上の間隔をおくこととし、他の予防接種を同時に同一の接種対象者に対して行わないこと。

7.1.3 接種間隔

本剤は 3 週間の間隔をおいて 2 回接種することにより効果が確認されている。1 回接種のみでの有効性及び接種間隔が 3 週間を超えた場合の有効性は十分に確立していないため、1 回目の接種から 3 週間を超えた場合には、できる限り速やかに 2 回目の接種を実施すること。

7.2 追加免疫

7.2.1 接種対象者

18 歳以上を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（2019nCoV-101 試験）の第Ⅱ相パートにおいて、本剤接種の有効性及び安全性が確認されたことから、18 歳以上を本剤の追加免疫における接種対象として設定した。追加免疫については、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、要否を判断すること。

7.2.2 接種時期

本剤において追加免疫の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（2019nCoV-101 試験）では、初回免疫の 2 回目接種、又は追加免疫としての 3 回目接種から少なくとも 6 ヶ月後に追加免疫として本剤接種（追加免疫としての 3 回目接種、又は 4 回目接種）を実施しており、上記試験結果を踏まえて設定した。

7.2.3 他の SARS-CoV-2 に対するワクチン接種後に本剤を用いて追加免疫した際の有効性及び安全性に関するデータは限られていることから設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

■評価資料：承認時（2022年4月）

| 地域 | 相 試験番号 | 対象 (例数*) | 目的 | デザイン | 用法及び用量 |
|----|------------------------------------------|---------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 国内 | 第 I / II 相 TAK-019-1501 試験 | 20 歳以上の日本人健康成人男女（200 例） | 安全性、 免疫原性 | 無作為化、観察者盲検、プラセボ対照 | SARS-CoV-2 rS 5 μ g + Matrix-M 50 μ g 又はプラセボ 3 週間間隔で 2 回筋注 |
| 海外 | 第 III 相 2019nCoV-301 試験 | 18 歳以上の被験者 (29,582 例) | 有効性、 安全性、 免疫原性 | 無作為化、観察者盲検、プラセボ対照 | SARS-CoV-2 rS 5 μ g + Matrix-M 50 μ g 又はプラセボ 3 週間間隔で 2 回筋注 |
| | 第 III 相 2019nCoV-302 試験 | 18~84 歳の被験者 (15,139 例) | 有効性、 安全性、 免疫原性 | 無作為化、観察者盲検、プラセボ対照 | SARS-CoV-2 rS 5 μ g + Matrix-M 50 μ g 又はプラセボ 3 週間間隔で 2 回筋注 |
| | 第 I 相 2019nCoV-101 試験 第 1 相パート | 18~59 歳の健康成人 (131 例) | 安全性、 免疫原性 | 無作為化、観察者盲検、プラセボ対照 | SARS-CoV-2 rS 5 μ g、25 μ g \pm Matrix-M 50 μ g、又はプラセボ 3 週間間隔で 2 回筋注 |
| | 第 II 相 2019nCoV-101 試験 第 2 相パート | 18~84 歳の健康成人 (1,283 例) | 免疫原性、 安全性、 用量設定 | 無作為化、観察者盲検、プラセボ対照 | <u>初回免疫</u> SARS-CoV-2 rS 5 μ g、25 μ g \pm Matrix-M 50 μ g、又はプラセボ 3 週間間隔で 2 回筋注 <u>追加免疫</u> SARS-CoV-2 rS 5 μ g + Matrix-M 50 μ g 又はプラセボ Day 189 に 1 回追加筋注 |

* 登録被験者数

■参考資料：承認時（2022年4月）

| 地域 | 相 試験番号 | 対象 (例数*1) | 目的 | デザイン | 用法及び用量 |
|----|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 海外 | 第 II a/b 相 2019nCoV-501 試験 | 18~84 歳の健康成人及び 18~64 歳の医学的に安定した HIV 陽性成人（4,408 例） | 有効性、 安全性、 免疫原性 | 無作為化、観察者盲検、プラセボ対照 | <u>初回免疫</u> SARS-CoV-2 rS 5 μ g + Matrix-M 50 μ g 又はプラセボ 3 週間間隔で 2 回筋注 <u>追加免疫</u> 以下のレジメンで 3 週間隔で 2 回筋注 <u>初回接種の本剤群</u> ：1 回目 SARS-CoV-2 rS 5 μ g + Matrix-M 50 μ g（追加免疫）、2 回目プラセボを接種 <u>初回接種のプラセボ群</u> ：SARS-CoV-2 rS 5 μ g + Matrix-M 50 μ g を 2 回接種 |
| | 第 II 相 CoV-Boost 試験 ¹⁾ | 初回免疫としてバキスゼブリア筋注又はコミナティ筋注の 2 回の接種を完了後 3 ヶ月以上経過した 30 歳以上の成人（888 例*2） | 安全性、 免疫原性 | 無作為化 | バキスゼブリア筋注 5 \times 10 ¹⁰ vp 又は SARS-CoV-2 rS 2.5 μ g、5 μ g + Matrix-M 50 μ g 又は 4 価髄膜炎菌結合型ワクチンを追加免疫として筋注 |

*1 登録被験者数

*2 計画被験者数

注意：本剤の承認された用法及び用量は「初回免疫：1 回 0.5mL を 2 回、通常、3 週間の間隔において、筋肉内に接種する。追加免疫：1 回 0.5mL を筋肉内に接種する。」である。

■適応拡大時（2022年7月）

| 地域 | 相 試験番号 | 対象 (例数*) | 目的 | デザイン | 用法及び用量 |
|----|----------------------------------------------------------|------------------------|----------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 海外 | 第Ⅲ相 2019nCoV-301 試験 Pediatric Expansion Part | 12～17歳の被験者 (2,247例) | 有効性、 安全性、 免疫原性 | 無作為化、観 察者盲検、プ ラセボ対照 | SARS-CoV-2 rS 5µg + Matrix-M 50µg 又はプラセボ 3週間間隔で2回筋注 |

* 登録被験者数

■追加免疫（4回目接種）（2022年10月）

| 地域 | 相 試験番号 | 対象 (例数*) | 目的 | デザイン | 用法及び用量 |
|----|-------------------------------------|----------------------|--------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 海外 | 第Ⅱ相 2019nCoV-101 試験 第2相パート | 18～84歳の健康成人 (46例) | 免疫原性、 安全性 | 無作為化、観 察者盲検 | <u>追加免疫</u> SARS-CoV-2 rS 5µg + Matrix-M 50µg Day 357に1回追加筋注 |

* 初回免疫で本剤を承認用量で接種する群に割り付けられ、Day 189（3回目接種）の再度の無作為化で本剤の承認用量を追加接種する群に割り付けられた104例のうち、4回目接種を受けた例数。本剤を4回接種した投与群の結果を評価した。

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

海外第Ⅰ相試験：2019nCoV-101試験 第Ⅰ相パート（海外データ）

■試験概要

| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主目的 | <ul style="list-style-type: none"> 各接種の、接種後短期間のうちに認められる特定の反応原性の評価、及び臨床検査評価により、本剤を健康成人に接種した際の安全性情報を集積する SARS-CoV-2 rS 蛋白質製剤ごとに2用量について、Day 35までの各接種後の複数の早期の時点で、Matrix-M アジュバントの有無別の免疫応答を評価する |
| 試験デザイン | 無作為化、プラセボ対照、観察者盲検 |
| 対象・例数 | 健康成人 131例 |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> 18～59歳の健康な男女（女性の場合は妊娠していない者） BMIが17～35kg/m²の者 |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> SARS又はCOVID-19の既往がある者 スクリーニング時にPCR検査又は血清学的検査によりSARS-CoV-2陽性である者 SARS-CoV-2感染が確認された者からの曝露があった者 SARS-CoV-2感染リスクの高い職業に就いている者 |
| 方法 | <p>134例を5つの接種群のいずれかに組み入れる。Day 0及びDay 21に、割り付けられた群の治験薬〔約0.5mL、プラセボ又はSARS-CoV-2 rS蛋白質（5µg又は25µg）±Matrix-M アジュバント 50µg〕を、三角筋に筋肉内注射する。1回目と2回目は異なる腕に接種することが望ましい。</p> <p>スクリーニング期間（Day -30～Day 0）、治験薬接種日（Day 0、Day 21）、治験来院日（Day 0、Day 2、Day 7～10、Day 21～26、Day 28～31、Day 35～40、Day 49～54、Day 105±7、Day 189±15）、及びEnd-of-studyの電話コンタクト（Day 386±15）で構成される。免疫原性評価のための血液検体は各接種前、及び各接種後の規定された複数の時点で採取する。</p> <p>安全性評価のために、被験者の観察、有害事象の記録、臨床検査値評価、バイタルサイン評価、身体所見の評価を行う。治験薬接種との関連／因果関係及び重症度を評価する。</p> |

| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> 各接種（Day 0 及び Day 21）後 7 日間の、最も重い重症度及び発現期間ごとに見た、特定有害事象（局所／全身）を発現した被験者の割合。反応原性が認められない場合は毒性スコアを 0 として評価する。 各接種から 7 日後時点の、FDA の定める毒性スコアに基づく臨床検査値評価（血清学的検査及び血液学的検査、絶対値及び該当する場合はベースラインからの変化量）。 Day 21 及び Day 35 時点の、ELISA で測定した SARS-CoV-2 rS 蛋白質に対する IgG 抗体価。測定値の幾何平均、幾何平均増加倍率、及び抗体陽転率（測定値が 4 倍以上に上昇した被験者の割合と定義）を算出する。 |
| 副次評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> MedDRA 分類による、最初の 49 日間に認められた非特定有害事象（すべての有害事象、重篤な有害事象、SUSAR、特に注目すべき有害事象、診療を要した有害事象等）の重症度及び治験薬接種との因果関係。等 |
| 解析計画 | <p>解析対象集団：</p> <p>Safety Analysis Set：1 回以上の治験薬の接種を受けたすべての被験者</p> <p>Per-Protocol Analysis Set：1 回以上の治験薬の接種を受け、少なくともベースライン及び接種後 1 回以上の血清サンプルが得られており、当該来院日時点の免疫原性の評価に影響を与えるような治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者</p> <p>安全性の解析：</p> <ul style="list-style-type: none"> 局所及び全身の特定有害事象について、各接種からの 7 日間に事象が認められた被験者の例数及び割合（Clopper-Pearson 法に基づく 95%CI を含む）を、接種群ごと及び各接種後 7 日間での最も重い重症度ごとに要約する。 非特定有害事象について、最新の MedDRA を用いてコード化し、接種群、重症度、治験薬接種との因果関係に基づいて要約する。1 回目接種から 49 日間のすべての有害事象、1 回目接種から 105 日間の診療を要した有害事象、最終接種から 365 日間の診療を要した治験薬接種と関連ありと判定された有害事象／重篤な有害事象／特に注目すべき有害事象について接種群ごとに要約し、一覧表を作成する。 臨床検査値及びバイタルサインについて、実測値、ベースラインからの変化量、毒性 Grade を接種群ごと、測定時点ごとに記述統計により要約する。 <p>免疫原性の解析：</p> <ul style="list-style-type: none"> 免疫原性の主要解析は Per-Protocol Analysis Set を用いて行う。 ELISA で測定した SARS-CoV-2 rS 蛋白質に対する IgG 抗体価について、来院日ごとの幾何平均、ベースライン（Day 0）と比較した幾何平均増加倍率及びそれらの 95%CI を接種群ごとに算出する。幾何平均及び幾何平均増加倍率の算出では、定量下限値未満の測定値は定量下限値の 0.5 倍とみなし、定量上限値を超える測定値は定量上限値とみなして算出する。抗体陽転率（ELISA による測定値が 2 倍以上／4 倍以上に上昇した被験者の割合と定義）、抗体応答率（測定値が同時点のプラセボ群の 95 パーセントイルを超えた被験者の割合と定義）とそれらの 95%CI を算出する。 <p>中間解析：</p> <ul style="list-style-type: none"> センチネル群*について、Day 21 及び Day 35 の ELISA 及び中和アッセイによって早期に免疫応答を確認する。 *SARS-CoV-2 rS 5µg 群及び 25µg 群（いずれも Matrix-M アジュバント添加）に 1：1 の割合で、非盲検で割り付け 全被験者が Day 21、Day 35、Day 49、Day 105、Day 189 の評価を完了した際に中間解析を実施する。Day 35 までの安全性データについては、非盲検化された解析結果を安全性モニタリング委員会に提供し、第 2 相パートの開始可否に関する評価に用いる。 |

注意：本剤の承認された用法及び用量は「初回免疫：1 回 0.5mL を 2 回、通常、3 週間の間隔において、筋肉内に接種する。追加免疫：1 回 0.5mL を筋肉内に接種する。」である。

■被験者背景

無作為化された 134 例のうち、131 例が少なくとも 1 回の治験薬の接種を受け、Safety Analysis Set に含まれた。Safety Analysis Set の 131 例では、年齢の中央値は 29.0 歳（範囲：18～56 歳）であり、被験者の約半数（50.4%）が男性、大部分（78.6%）が白人であった。接種群間の比較では、D 群で男性が多く（17/25 例、68.0%）、E 群で女性が多く（17/26 例、65.4%）、C 群でアジア人が多かった（センチネル群 3 例を除く 26 例中 6 例、23.1%）。

■安全性

局所及び全身の特定有害事象が報告された有害事象の大部分を占め、概ね Grade 1 又は Grade 2 であり、短期間で回復した（持続期間の中央値 2 日以内）。特定有害事象はアジュバント添加の SARS-CoV-2 rS 5 μ g 2 回接種群及び 25 μ g 2 回接種群で、アジュバント添加 25 μ g 1 回接種群、アジュバントなし 25 μ g 2 回接種群、プラセボ群よりも多く認められた。

■免疫原性

Matrix-M アジュバント 50 μ g 添加の SARS-CoV-2 rS 5 μ g 及び 25 μ g を 18～59 歳の健康成人に 21 日間隔で 2 回接種した際に、2 回目接種の 2 週間後（Day 35）に、他のレジメンと比較してより強い免疫応答が誘起された。

Th1/TH2 細胞より分泌されるサイトカインプロファイルの検討から、Th1 優位の応答が Matrix-M アジュバント 50 μ g 添加の SARS-CoV-2 rS 5 μ g 接種群及び 25 μ g 接種群に認められた。

（承認時資料：2022 年 4 月）

注意：本剤の承認された用法及び用量は「初回免疫：1 回 0.5mL を 2 回、通常、3 週間の間隔において、筋肉内に接種する。追加免疫：1 回 0.5mL を筋肉内に接種する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

海外第Ⅲ相試験（初回免疫）：2019nCoV-301 試験（海外データ）²⁾

■試験概要

| | |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主目的 | 18歳以上の成人被験者での、SARS-CoV-2 rS+Matrix M アジュバント2回接種のプラセボと比較した有効性を、2回目接種7日後以降のPCR検査で確認された症候性のCOVID-19の発症で評価する |
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、観察者盲検、プラセボ対照 |
| 対象・例数 | 18歳以上の成人被験者 29,582 例 |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none">・18歳以上の男女（女性の場合は妊娠していない者）・健康な者及び安定した疾患を有する者 |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none">・検査で確定したCOVID-19の既往の記録を有する者・自己免疫疾患又は免疫不全のため免疫調整剤による治療を行っている者・継続的に免疫抑制剤及び免疫調整剤の投与を受けている者・進行性の悪性腫瘍に対する化学療法により免疫不全である者 |
| 方法 | <p>Day 0 及び Day 21（～+7日）に、割り付けられた群の治験薬（約0.5mL、プラセボ又は本剤）を、三角筋に筋肉内接種する。1回目と2回目は異なる腕に接種することが望ましい。</p> <p>試験はスクリーニング期間（Day -30～Day 0）、治験薬接種（Day 0、Day 21～28）、及び来院日（Day 0、Day 21～28日、Day 35（2回目接種の14日後以降））で構成される。安全性の評価には各接種から7日間の特定有害事象、1回目接種から49日間の非特定有害事象及び診療を要した有害事象、1回目接種から12ヵ月間の重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象等を含む。</p> <p>免疫原性評価として、SARS-CoV-2 rS 蛋白質に対するIgG抗体価、SARS-CoV-2 N 蛋白質に対するIgG抗体価、中和抗体価、hACE2 阻害抗体価を測定する。</p> |
| 主要評価項目 | PCR検査で確定した軽症、中等症、又は重症のCOVID-19の最初の発症* |
| 副次評価項目 | <p><u>重要な副次評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none">・PCR検査で確定した、CDC Variants Classification でVOC（variant of concern）又はVOI（variant of interest）と指定されていないSARS-CoV-2株であることがシーケンシングで確認されたCOVID-19の最初の発症* <p><u>その他の主な副次評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none">・PCR検査で確定した中等症又は重症のCOVID-19の最初の発症*・PCR検査で確定した重症度を問わないCOVID-19の最初の発症*・Immunogenicity Population で評価したDay 0、Day 35の中和抗体価・Immunogenicity Population で評価したDay 0、Day 35のSARS-CoV-2 rS 蛋白質に対するIgG抗体価及びhACE2 阻害抗体価・各接種から7日間に発現した局所性及び全身性の反応原性事象の頻度及び重症度・1回目接種から49日間の診療を要した有害事象の頻度及び重症度・1回目接種から49日間の非特定有害事象の頻度及び重症度・試験期間を通しての重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象、治験薬接種と関連ありと判定された診療を要した有害事象の頻度及び重症度・死因を問わない死亡 <p>*2回目接種7日後以降のイベントについて、ベースラインで血清学的検査及びPCR検査でSARS-CoV-2 陰性であった被験者を対象として評価するものとした。</p> |

| | |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 解析計画 | <p>解析対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> • Full Analysis Set : 無作為化され、少なくとも1回の治験薬の接種を受けたすべての被験者 • Safety Analysis Set : 1回以上の治験薬の接種を受けたすべての被験者 • Per-Protocol Efficacy Analysis Set : 割り付けられた群の2回の治験薬の接種を受け、かつ主要評価項目の評価に影響するような、最初のCOVID-19エピソード以前の重大な治験実施計画書からの逸脱がない被験者 <p>有効性の解析</p> <ul style="list-style-type: none"> • 主要評価項目の解析は Per-Protocol Efficacy Analysis Set を対象として行い、副次的な解析に Full Analysis Set を用いる。 • VE は $VE(\%) = (1 - RR) \times 100$ と定義する。RR (relative risk) は本剤群とプラセボ群のイベント発生率の相対的なリスク比とし、RR はロバスト分散を用いた Poisson 回帰モデルにより推定する。年齢の層を共変量としてモデルに組み込む。イベントの発生数の絶対値よりも、各被験者の2回目接種7日後以降の評価期間を考慮したイベントの発生率を評価するために、Poisson 回帰にオフセットを設ける。両側95%CIを推定する。 • 主要評価項目の仮説検定は $H_0: VE \leq 30\%$ とし、片側の第1種過誤確率を2.5%として行う。帰無仮説 $H_0: VE \leq 30\%$ が棄却された (両側95%CIの下限值が30%を上回る) 場合に、本剤の有効性が統計的に有意であることが示される。VEの両側95%CIの下限值が30%を上回り、VEの点推定値が50%以上であった場合に本試験が成功したとみなす。 • 副次評価項目の解析は、主要評価項目と同一の手法で解析する。重要な副次評価項目は、主要評価項目が達成された場合に α を片側0.025として実施する。他の副次評価項目の解析では α を両側0.05とする。 • 中間解析は実施しない。 <p>免疫原性の解析</p> <ul style="list-style-type: none"> • Per-Protocol Immunogenicity Analysis Set を使用する。 • SARS-CoV-2 rS 蛋白質に対する IgG 抗体価、hACE2 阻害抗体価、中和抗体価について、Day 0 及び Day 35 の幾何平均、ベースライン (Day 0) と比較した幾何平均増加倍率、抗体陽転率を算出する。抗体陽転率は、Day 35 の抗体価が Day 0 の4倍以上に増加した被験者の割合と定義する。 <p>安全性の解析</p> <ul style="list-style-type: none"> • 各接種から7日間の局所/全身の特定有害事象について、発現した被験者の数及び割合 (Clopper-Pearson 法による95%CIを含む) を接種群ごと及び最も重い重症度ごとに要約する。特定有害事象の持続期間を接種群ごとに要約する。 • 非特定有害事象は最新の MedDRA でコード化し、接種群ごと、最も重い重症度ごと、治験薬接種との因果関係ごとに要約する。 |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

■被験者背景 (Safety Analysis Set)

| 項目 | | 本剤群 (19729 例) | プラセボ群 (9853 例) | 全体 (29582 例) |
|------------------------|--------------------------|------------------|-------------------|-----------------|
| 年齢 (歳) | 中央値 (範囲) | 47.0 (18~95) | 47.0 (18~90) | 47.0 (18~95) |
| 年齢層 [例数 (%)] | 18~64 歳 | 17251 (87.4) | 8616 (87.4) | 25867 (87.4) |
| | 65 歳以上 | 2478 (12.6) | 1237 (12.6) | 3715 (12.6) |
| 性別 [例数 (%)] | 男性 | 10409 (52.8) | 5038 (51.1) | 15447 (52.2) |
| | 女性 | 9320 (47.2) | 4815 (48.9) | 14135 (47.8) |
| 人種 [例数 (%)] | 白人 | 14789 (75.0) | 7384 (74.9) | 22173 (75.0) |
| | 黒人又はアフリカ系 アメリカ人 | 2320 (11.8) | 1167 (11.8) | 3487 (11.8) |
| | アメリカ先住民又は アラスカ先住民 | 1309 (6.6) | 662 (6.7) | 1971 (6.7) |
| | アジア人 | 811 (4.1) | 416 (4.2) | 1227 (4.1) |
| | 多民族 | 324 (1.6) | 158 (1.6) | 482 (1.6) |
| | ハワイ先住民又はその 他の太平洋諸島の住民 | 56 (0.3) | 12 (0.1) | 68 (0.2) |
| | 未報告 | 120 (0.6) | 54 (0.5) | 174 (0.6) |
| リスク有無* [例数 (%)] | リスク有 | 18805 (95.3) | 9387 (95.3) | 28192 (95.3) |
| | リスク無 | 924 (4.7) | 466 (4.7) | 1390 (4.7) |
| ベースラインの 血清学的検査 (例数) | 血清学的陰性及び PCR 陰性 | 18489 | 9178 | 27667 |
| | 血清学的陽性又は PCR 陽性 | 1240 | 675 | 1915 |

*リスク有：年齢 (65 歳以上)、基礎疾患有り、又は住環境/就労環境のいずれかにより高リスクと考えられた被験者

■有効性

(1) 主要評価項目

主要評価項目であるワクチンの有効性 (VE) は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、2 回目接種後 7 日以降に発症した COVID-19 確定例を対象に評価した。主要解析は COVID-19 確定例が 77 例集積した時点で実施し、SARS-CoV-2 による感染症に対する VE を評価した。解析結果を表に示す。なお主要解析時の 2 回目接種後の追跡期間 (中央値) は本剤群で 64 日、プラセボ群で 58 日であった。

■SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性 (主要評価項目)

| 本剤 | | プラセボ | | ワクチンの有効性 (%) [95%信頼区間] ^{a)} |
|----------|---------------------|----------|---------------------|-----------------------------------------|
| 解析対象 (例) | COVID-19 症例数 (%) | 解析対象 (例) | COVID-19 症例数 (%) | |
| 17312 | 14 (0.1) | 8140 | 63 (0.8) | 90.40 [82.88, 94.62] |

COVID-19 症例：RT-PCR 検査陽性かつ発熱、咳、あるいは 2 つ以上の COVID-19 関連症状を呈する症候性 COVID-19 で、2 回目接種から 7 日後以降に発現した症例

a) ワクチンの有効性及び 95%信頼区間は modified Poisson regression により算出

(2) 重要な副次評価項目

主要評価項目の 77 例のイベントのうち、54 例で SARS-CoV-2 のシーケンシング結果が得られ、うち 44 例が VOC/VOI に該当するウイルス株であり、10 例が VOC/VOI に該当しないウイルス株であった。

VOC/VOI に該当しないウイルス株によるイベントが認められた 10 例はすべてプラセボ群の被験者であり、VOC/VOI に該当しないウイルス株に対する VE は 100% (95%CI : 80.75, 100.00) で

あった。なお、イベントが認められたプラセボ群の 10 例のうち、7 例が軽症、2 例が中等症、1 例が重症であった。

(3) その他の副次評価項目

中等症以上の COVID-19 の発症予防：

ベースライン陰性の被験者での 2 回目接種 7 日後以降の PCR で確定した中等症又は重症の COVID-19 の最初の発症（Per-Protocol Efficacy Analysis Set）について、本剤群ではイベントが認められず、プラセボ群では 0.2%（14 例：中等症 10 例、重症 4 例）にイベントが認められた。VE は 100%（95%CI：86.99, 100.00）であった。

すべての（主要評価項目の定義で軽症未満を含む）症候性 COVID-19 の発症予防：

主要評価項目で使用した重症度の定義で軽症未満の、PCR で確定した症候性の COVID-19 はプラセボ群の 1 例のみに認められ、この 1 例を含む PCR で確定したすべての症候性の COVID-19 は 78 例に認められた。すべての COVID-19 の発症予防の VE は 90.55%（95%CI：83.16, 94.70）であった。

■安全性

安全性は少なくとも 1 回接種した 29,582 例で評価し、各接種後 7 日間は電子日誌により副反応を収集した。いずれかの群で発現頻度が 10%以上の副反応（全体及びグレード 3 以上）を表に示す。本剤群における副反応の大部分は、接種後 1~2 日以内に発現し、持続期間の中央値は 1~2 日であった。

重篤な有害事象、診療を要した有害事象を含め、非特定有害事象の発現は本剤群とプラセボ群で同程度であった。本剤の接種と関連ありと判定された死亡はなかった。

主な副反応の発現状況

| | 1 回目 | | | | 2 回目 | | | |
|-----------|----------------------|----------------------------|-----------------------|----------------------------|----------------------|----------------------------|-----------------------|----------------------------|
| | 本剤群 N=18072 n (%) | | プラセボ群 N=8904 n (%) | | 本剤群 N=17139 n (%) | | プラセボ群 N=8278 n (%) | |
| | 全体 | グレード 3 以上 ^{a)} | 全体 | グレード 3 以上 ^{a)} | 全体 | グレード 3 以上 ^{a)} | 全体 | グレード 3 以上 ^{a)} |
| 圧痛 | 9450 (52.29) | 157 (0.87) | 1494 (16.78) | 19 (0.21) | 12584 (73.42) | 837 (4.89) | 1312 (15.85) | 18 (0.22) |
| 疼痛 | 6211 (34.37) | 55 (0.30) | 986 (11.07) | 3 (0.03) | 10227 (59.67) | 302 (1.76) | 1141 (13.78) | 8 (0.09) |
| 疲労 | 4632 (25.63) | 227 (1.26) | 1993 (22.38) | 101 (1.13) | 8486 (49.51) | 1423 (8.30) | 1811 (21.88) | 111 (1.34) |
| 頭痛 | 4505 (24.93) | 151 (0.84) | 2028 (22.78) | 63 (0.71) | 7618 (44.45) | 518 (3.02) | 1625 (19.63) | 38 (0.46) |
| 筋肉痛 | 4102 (22.70) | 83 (0.46) | 1188 (13.34) | 37 (0.41) | 8240 (48.08) | 846 (4.94) | 1001 (12.09) | 33 (0.40) |
| 倦怠感 | 2660 (14.72) | 144 (0.80) | 1037 (11.65) | 55 (0.62) | 6674 (38.94) | 1082 (6.31) | 1018 (12.30) | 59 (0.71) |
| 関節痛 | 1388 (7.68) | 52 (0.29) | 590 (6.63) | 29 (0.33) | 3809 (22.22) | 417 (2.43) | 567 (6.85) | 26 (0.31) |
| 悪心/ 嘔吐 | 1152 (6.37) | 21 (0.12) | 488 (5.48) | 10 (0.11) | 1929 (11.26) | 36 (0.21) | 450 (5.44) | 9 (0.11) |

n = 発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

海外第Ⅲ相試験（初回免疫）：2019nCoV-301 試験 Pediatric Expansion Part（海外データ）³⁾

■試験概要

| | |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主目的 | 12～17歳の被験者を対象に、本剤を2回筋肉内接種したときの有効性、安全性及び免疫原性を評価する |
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、観察者盲検、プラセボ対照 |
| 対象・例数 | 12～17歳の被験者 2,247例 |
| 主な選択基準 | 健康な12～17歳の青少年（女性の場合は妊娠していない者） |
| 主な除外基準 | 検査で確定したCOVID-19の既往の記録を有する者 |
| 方法 | <p>Day 0 及び Day 21（～+7日）に、割り付けられた群の治験薬（約0.5mL、プラセボ又は本剤）を、三角筋に筋肉内接種する。</p> <p>試験はスクリーニング期間（Day 0の最大7日前まで）、初回評価期間の治験薬接種〔Day 0、Day 21（～+7日）〕、及び初回評価期間の試験来院日〔Day 0、Day 21（～+7日）、Day 35（～+7日）〕で構成される。</p> <p>安全性の評価として各接種から7日間の特定有害事象、初回評価期間の1回目接種から49日間（2回目接種から28日間）の非特定有害事象を収集する。重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象、及び治験薬接種と因果関係ありと判定された診療を要した有害事象はDay 0から24ヵ月時点まで収集する。</p> <p>免疫原性の評価として、SARS-CoV-2に対する抗N IgG抗体価、抗rS IgG抗体価、中和抗体価、hACE2阻害抗体価を評価する。</p> |
| 評価項目 | <p><u>主要評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PCR検査で確定した軽症、中等症、又は重症のCOVID-19の最初の発症* <p><u>主な副次評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PCR検査で確定した、CDC Variants ClassificationでVOC又はVOIと指定されていないSARS-CoV-2株であることがシーケンシングで確認されたCOVID-19の最初の発症* PCR検査で確定した中等症又は重症のCOVID-19の最初の発症* 2019nCoV-301試験の18～25歳の被験者の成績と比較した、年齢層別、ベースラインのSARS-CoV-2抗N抗体陽性/陰性別の12～17歳の被験者のDay 35の中和抗体価 Day 35のSARS-CoV-2 rS蛋白質に対するIgG抗体価及びhACE2阻害抗体価（ベースラインの抗N抗体陽性/陰性のサブセットの評価を含む） <p><u>安全性評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 各接種から7日間に発現した局所性及び全身性の反応原性事象（特定有害事象）の頻度及び重症度 1回目接種から49日間の診療を要した有害事象の頻度及び重症度 1回目接種から49日間の非特定有害事象の頻度及び重症度 12ヵ月時点までの重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象、治験薬接種と関連ありと判定された診療を要した有害事象の頻度及び重症度 12ヵ月時点から24ヵ月時点又は試験終了までの重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象、治験薬接種と関連ありと判定された診療を要した有害事象の頻度及び重症度 死因を問わない死亡 <p><u>免疫原性評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 2019nCoV-301試験の18～25歳の被験者の成績と比較した、12～17歳の被験者（ベースラインでSARS-CoV-2抗N抗体陰性）のDay 35の中和抗体価 <p>*2回目接種7日後以降のイベントについて、ベースラインで血清学的検査及びPCR検査でSARS-CoV-2陰性であった被験者を対象として評価するものとした。</p> |

| | |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 解析計画 | <p>解析対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ITT Analysis Set : 無作為化されたすべての被験者とし、治験実施計画書からの逸脱や欠測値の有無を問わない。解析は割り付けられた接種群に基づいて行う。 ・ Full Analysis Set : 無作為化され、少なくとも1回の治験薬の接種を受けたすべての被験者とし、治験実施計画書からの逸脱や欠測値の有無を問わない。COVID-19 に対する他のワクチンの接種を受けるために盲検解除した被験者は、その時点で打ち切りとして扱う。解析は割り付けられた接種群に基づいて行う。 ・ Safety Analysis Set : 1回以上の治験薬の接種を受けたすべての被験者とする。解析は実際に接種を受けた治験薬に基づいて行う。本剤とプラセボの両方の接種を受けた被験者が生じた場合、その被験者は本剤群として扱う。COVID-19 に対する他のワクチンの接種を受けるために盲検解除した被験者は、その時点で打ち切りとして扱う。 ・ Per-Protocol Efficacy Analysis Set : 割り付けられた群の初回評価期間の2回の治験薬の接種を受け、かつ主要評価項目の評価に影響するような、最初の COVID-19 エピソード以前の重大な治験実施計画書からの逸脱がない被験者とする。ベースラインで血清学的検査又は PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性であった被験者は除外する。各被験者の除外は盲検解除前に評価する。 ・ Per-Protocol Immunogenicity Analysis Set : Per-Protocol Immunogenicity Analysis Set は来院時点ごとに規定する。少なくともベースライン及び1回以上のベースライン後の血清サンプルが得られており、かつ臨床的にその来院時点の免疫原性反応に影響すると考えられる重大な治験実施計画書からの逸脱のない被験者とする。Day 21 以降は2回の治験薬接種を受けた被験者とする。スクリーニング時点の血清学的検査/PCR 検査結果を用いてベースライン以前に曝露した被験者を特定する。各被験者の除外は盲検解除前に評価する。 <p>有効性の解析</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目の解析は Per-Protocol Efficacy Analysis Set を対象として行い、副次的な解析に Full Analysis Set を用いる。解析手法は以下に記載したメインスタディと同一の手法とする。ただし、仮説検定は行わず、記述的に実施する。 ・ VE は $VE(\%) = (1 - RR) \times 100$ と定義する。RR (relative risk) は本剤群とプラセボ群のイベント発生率の相対的なリスク比とし、RR はロバスト分散を用いた Poisson 回帰モデルにより推定する。イベントの発生数の絶対値よりも、各被験者の2回目接種7日後以降の評価期間を考慮したイベントの発生率を評価するために、Poisson 回帰にオフセット変数を設ける。両側 95%信頼区間を推定する。 <p>免疫原性の解析 (非劣性解析)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 非無作為化の非劣性解析を行う。Pediatric Expansion Part の 12~17 歳の被験者の Day 35 の中和抗体価をメインスタディの 18~25 歳の被験者の同成績と比較する。解析には Per-Protocol Immunogenicity Analysis Set を用いる。 ・ 以下の3点がすべて達成された場合に非劣性が示されるものと事前に規定した。 <ol style="list-style-type: none"> i) GMT の比 ($GMT_{18-25 \text{ 歳}}/GMT_{12-17 \text{ 歳}}$) の両側 95%CI の上限値が 1.5 未満である。 ii) GMT の比の点推定値が 1.22 (1.5 の平方根) 以下である。 iii) 抗体陽転率 (SCR) の差 ($SCR_{18-25 \text{ 歳}} - SCR_{12-17 \text{ 歳}}$) の両側 95%CI の上限値が 10%未満である。 ・ なお、GMT の比とその両側 95%CI は対数変換した抗体価の ANCOVA モデルを構築し、接種群とベースライン (Day 0) の抗体価を共変量とする。また、抗体陽転率の差の 95%CI は Miettinen and Nurminen の方法を用いて算出する。 ・ Pediatric Expansion Part の被験者及びメインスタディの 18~25 歳の被験者からそれぞれ 750 例を無作為に抽出する。本剤群とプラセボ群の割付が 2 : 1 の比率であること、及び 20%の脱落率を考慮し、750 例の被験者により約 400 例の評価可能な本剤群の被験者が得られる。 ・ $GMT_{18-25 \text{ 歳}}$ の $GMT_{12-17 \text{ 歳}}$ に対する真の比が 1.1 倍未満の場合に、各集団で 400 例の評価可能な本剤群の被験者を用いることで、85%超の検出力で上記の i) 及び ii) を満たすことができる。 ・ SARS-CoV-2 に対するワクチンの Correlate of Protection は確立されておらず、本試験では抗体陽転率をベースラインの中和抗体価 (MN_{50} 価) が Day 35 に 4 倍以上に増加することと定義する。この定義を用い、かつ $SCR_{18-25 \text{ 歳}}$ を 95%と想定した場合に、$SCR_{12-17 \text{ 歳}}$ が $SCR_{18-25 \text{ 歳}}$ よりも 4%低い場合に 80%の検出力で上記の iii) を満たすことができる。 ・ 同様の基準を用いて、12~14 歳及び 15~17 歳のサブグループの評価を記述的に行う。 |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>免疫原性の解析（非劣性解析以外）</p> <ul style="list-style-type: none"> 免疫原性の解析には Per-Protocol Immunogenicity Analysis Set 及び Full Analysis Set を使用する。 SARS-CoV-2 rS 蛋白質に対する IgG 抗体価、hACE2 阻害抗体価、中和抗体価について、各来院時点の幾何平均、ベースライン（Day 0）と比較した幾何平均増加倍率、2 回目接種前後の幾何平均増加倍率、及びそれらの 95%CI を接種群ごとに要約する。95%CI は、対数変換後の幾何平均又は幾何平均増加倍率の t 分布に基づいて算出し、元のスケールに再変換する。 抗体陽転率及び正確法による 95%CI を算出する。抗体陽転率は、Day 35 の抗体価が Day 0 の 4 倍以上に増加した被験者の割合と定義する。 SARS-CoV-2 rS 蛋白質に対する IgG 抗体価及び hACE2 阻害抗体価について、非劣勢の解析と同様の解析を、事前の非劣勢マージンを定義せず記述的に行う。 12～14 歳及び 15～17 歳のサブグループの評価を行う。 <p>安全性の解析</p> <ul style="list-style-type: none"> 各接種から 7 日間の局所／全身の特定有害事象について、発現した被験者の数及び割合（Clopper-Pearson 法による 95%CI を含む）を接種群ごと及び最も重い重症度ごとに要約する。特定有害事象の持続期間を接種群ごとに要約する。 非特定有害事象は最新の MedDRA でコード化し、接種群ごと、最も重い重症度ごと、治験薬接種との因果関係ごとに要約する。 |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

■被験者背景 (Safety Analysis Set)

| 項目 | | 本剤群 (1487 例) | プラセボ群 (745 例) | 全体 (2232 例) |
|----------------------------------------------|--------------------------|-----------------|------------------|----------------|
| 年齢 (歳) | 中央値 (範囲) | 14.0 (12～17) | 14.0 (12～17) | 14.0 (12～17) |
| 年齢層 [例数 (%)] | 12～15 歳 | 998 (67.1) | 500 (67.1) | 1498 (67.1) |
| | 15～18 歳 | 489 (32.9) | 245 (32.9) | 734 (32.9) |
| 性別 [例数 (%)] | 男性 | 756 (50.8) | 416 (55.8) | 1172 (52.5) |
| | 女性 | 731 (49.2) | 329 (44.2) | 1060 (47.5) |
| 人種 [例数 (%)] | 白人 | 1115 (75.0) | 545 (73.2) | 1660 (74.4) |
| | 黒人又はアフリカ系 アメリカ人 | 202 (13.6) | 108 (14.5) | 310 (13.9) |
| | アメリカ先住民又は アラスカ先住民 | 32 (2.2) | 14 (1.9) | 46 (2.1) |
| | アジア人 | 43 (2.9) | 34 (4.6) | 77 (3.4) |
| | 多民族 | 82 (5.5) | 37 (5.0) | 119 (5.3) |
| | ハワイ先住民又はその 他の太平洋諸島の住民 | 3 (0.2) | 2 (0.3) | 5 (0.2) |
| | 未報告 | 10 (0.7) | 5 (0.7) | 15 (0.7) |
| ベースラインの血清 学的検査(抗 N 抗体又 は PCR) [例数 (%)] | 陽性 | 234 (15.7) | 125 (16.8) | 359 (16.1) |
| | 陰性 | 1252 (84.2) | 620 (83.2) | 1872 (83.9) |
| | 不明 | 1 (<0.1) | 0 | 1 (<0.1) |

■有効性

(1) 主要評価項目

本試験には本剤群 1491 例及びプラセボ群 756 例が組み入れられた。主要解析は COVID-19 確定例が 20 例集積した時点で実施し、SARS-CoV-2 による感染症に対する VE を評価した。解析結果は下表の通りであった。なお主要解析時の 2 回目接種後の追跡期間（中央値）は本剤群で 64 日、プラセボ群で 63 日であった。

■SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性（Per-Protocol Efficacy Analysis Set : 主要評価項目）

| 本剤 | | プラセボ | | ワクチンの有効性 (%) [95%信頼区間] ^{a)} |
|----------|------------------|----------|------------------|-----------------------------------------|
| 解析対象 (例) | COVID-19 症例数 (%) | 解析対象 (例) | COVID-19 症例数 (%) | |
| 1205 | 6 (0.5) | 594 | 14 (2.4) | 79.54 [46.83, 92.13] |

COVID-19 症例：RT-PCR 検査陽性かつ発熱、咳、あるいは 2 つ以上の COVID-19 関連症状を呈する症候性 COVID-19 で、2 回目接種から 7 日後以降に発現した症例

a) ワクチンの有効性及び 95%信頼区間は modified Poisson regression により算出

■免疫原性

免疫原性は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、規定された 2 回目接種を受けた本剤群の 390 例を対象に評価し、2019nCoV-301 試験の本剤群のうち 18~25 歳の被験者データと比較した。本剤 2 回目接種から 14 日後の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価及び抗体陽転率は下表のとおりであり、12~17 歳の 18~25 歳に対する非劣性が確認された ^{a)}。

■2 回目接種 14 日後の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価及び抗体陽転率（Per-Protocol Immunogenicity Analysis Set）

| 年齢 | 12~17 歳 | | 18~25 歳 | | GMR ^{e)} [両側 95%CI] (18~25 歳 vs 12~17 歳) |
|-----------------------|---------|----------------------------|---------|----------------------------|------------------------------------------------------------|
| | N | GMT [両側 95%CI] | N | GMT [両側 95%CI] | |
| 血清中和抗体価 ^{b)} | 390 | 3859.6 [3422.8, 4352.1] | 416 | 2633.6 [2388.6, 2903.6] | 0.7 [0.6, 0.8] |
| 抗体陽転率 ^{d)} | n/N | % [両側 95%CI] | n/N | % [両側 95%CI] | 抗体陽転率の差 [両側 95%CI ^{e)} |
| | 385/390 | 98.7 [97.0, 99.6] | 415/416 | 99.8 [98.7, 100.0] | |

N=評価例数、n=抗体陽転がみられた被験者数

CI：信頼区間；GMT：幾何平均抗体価；GMR：幾何平均比

a) 以下の 3 点がすべて達成された場合に非劣性が示されるものと事前に規定した。

i) GMR (GMT_{18~25 歳}/GMT_{12~17 歳}) の両側 95%CI の上限値が 1.5 未満

ii) GMR の点推定値が 1.22 (1.5 の平方根) 以下

iii) 抗体陽転率 (SCR) の差 (SCR_{18~25 歳}-SCR_{12~17 歳}) の両側 95%CI の上限値が 10%未満

b) 抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値を用いた。

c) 接種群を要因、ベースラインの抗体価を共変量とした ANCOVA

d) 抗体価がベースラインから 4 倍以上増加した被験者の割合

e) Miettinen and Nurminen 法

■安全性

安全性は少なくとも1回接種した2232例で評価し、各接種後7日間は電子日誌により副反応を収集した。いずれかの群で発現頻度が10%以上の副反応（全体及びグレード3以上）を下表に示す。本剤群における副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間の中央値は1～2日であった。

重篤な有害事象、診療を要した有害事象を含め、非特定有害事象の発現は本剤群とプラセボ群で同程度であった。死亡は認められなかった。

■主な副反応の発現状況（Safety Analysis Set）

| | 1回目 | | | | 2回目 | | | |
|-----------|---------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|---------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|
| | 本剤群 N=1448 n (%) | | プラセボ群 N=726 n (%) | | 本剤群 N=1394 n (%) | | プラセボ群 N=686 n (%) | |
| | 全体 | グレード 3以上 ^{a)} | 全体 | グレード 3以上 ^{a)} | 全体 | グレード 3以上 ^{a)} | 全体 | グレード 3以上 ^{a)} |
| 圧痛 | 817 (56.4) | 16 (1.1) | 153 (21.1) | 2 (0.3) | 909 (65.2) | 93 (6.7) | 97 (14.1) | 1 (0.1) |
| 疼痛 | 646 (44.6) | 10 (0.7) | 126 (17.4) | 2 (0.3) | 850 (61.0) | 38 (2.7) | 102 (14.9) | 3 (0.4) |
| 頭痛 | 439 (30.3) | 13 (0.9) | 181 (24.9) | 12 (1.7) | 793 (56.9) | 88 (6.3) | 119 (17.3) | 14 (2.0) |
| 疲労 | 350 (24.2) | 23 (1.6) | 112 (15.4) | 9 (1.2) | 695 (49.9) | 185 (13.3) | 100 (14.6) | 10 (1.5) |
| 筋肉痛 | 492 (34.0) | 17 (1.2) | 114 (15.7) | 4 (0.6) | 683 (49.0) | 104 (7.5) | 82 (12.0) | 6 (0.9) |
| 倦怠感 | 215 (14.8) | 16 (1.1) | 67 (9.2) | 7 (1.0) | 560 (40.2) | 126 (9.0) | 51 (7.4) | 4 (0.6) |
| 悪心/ 嘔吐 | 112 (7.7) | 2 (0.1) | 54 (7.4) | 3 (0.4) | 277 (19.9) | 15 (1.1) | 33 (4.8) | 3 (0.4) |
| 発熱 | 10 (0.7) | 3 (0.2) | 4 (0.6) | 0 | 235 (16.9) | 31 (2.2) | 1 (0.1) | 0 |
| 関節痛 | 101 (7.0) | 6 (0.4) | 35 (4.8) | 1 (0.1) | 225 (16.1) | 40 (2.9) | 21 (3.1) | 2 (0.3) |

N=評価例数、n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

海外第Ⅲ相試験（初回免疫）：2019nCoV-302 試験（海外データ）⁴⁾

■試験概要

| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主目的 | 血清学的に SARS-CoV-2 陰性の成人を対象として、SARS-CoV-2 rS+Matrix M アジュバントの 2 回接種の、ウイルス学的に確定した症候性 COVID-19（SARS-CoV-2 に対する PCR によって確定）の予防効果をプラセボと比較する |
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、観察者盲検、プラセボ対照 |
| 対象・例数 | 18～84 歳の成人被験者 15,139 例 |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 18～84 歳の男女（女性の場合は妊娠していない者） ・ 健康な者及び安定した慢性疾患を有する者（HIV 感染に対して抗レトロウイルス薬の多剤併用療法を行っている者、心疾患を有する者、呼吸器疾患を有する者を含む） |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ COVID-19 の既往の記録を有する者 ・ 免疫抑制治療を行っている者 ・ 免疫不全と診断された者 |
| 方法 | <p>Day 0 及び Day 21（～+7 日）に、割り付けられた群の治験薬（約 0.5mL、プラセボ又は本剤）を、三角筋に筋肉内接種する。1 回目と 2 回目は異なる腕に接種することが望ましい。</p> <p>※承認された季節性インフルエンザワクチンを同時接種した際の本剤の安全性及び免疫原性を評価するため、最初の約 400 人の被験者を対象として、既承認の季節性インフルエンザワクチンを同時接種するサブスタディーを実施する。サブスタディーの被験者には、Day 0 に本剤又はプラセボを接種した側と反対の三角筋に既承認の季節性インフルエンザワクチンを接種する。</p> <p>試験はスクリーニング期間（Day -30～Day 0）、治験薬接種（Day 0、Day 21～28）、及び来院日（Day 0、Day 21～28）、Day 35（2 回目接種の 14 日後以降）で構成される。試験期間を通して、SARS-CoV-2 への感染及び症候性 COVID-19 の発症を特定し、PCR 検査による確定を行う。</p> <p>SARS-CoV-2 rS 蛋白質に対する血清 IgG 抗体価を約 900 例のサブセットを対象に ELISA で測定する。また、全例を対象として、無症候性の感染の特定のために、SARS-CoV-2 N 蛋白質に対する血清 IgG 抗体価を評価する。いずれも Day 0（接種前）及び Day 35 の採血サンプルで行う。</p> <p>安全性は、特定有害事象、非特定有害事象、診療を要した有害事象、特に注目すべき有害事象、重篤な有害事象、接種日のバイタルサイン、及び身体所見で評価する。</p> |
| 主要評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 有効性の解析に規定した時点までに認められた、ベースラインで SARS-CoV-2 に対して血清学的に陰性の成人被験者での、2 回目接種から 7 日後以降（Day 28 以降）の、SARS-CoV-2 に対する PCR 検査でウイルス学的に確定した、症候性（軽症、中等症、又は重症）の COVID-19 の最初の発症 |
| 副次評価項目 | <p><u>重要な副次評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有効性の解析に規定した時点までに認められた、ベースラインで SARS-CoV-2 に対して血清学的に陰性の成人被験者での、2 回目接種から 7 日後以降（Day 28 以降）の、SARS-CoV-2 に対する PCR 検査でウイルス学的に確定した、症候性の、中等症又は重症の COVID-19 の最初の発症 <p><u>その他の主な副次評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有効性の解析に規定した時点までに認められた、ベースラインで SARS-CoV-2 に対して血清学的に陰性の成人被験者での、2 回目接種から 7 日後以降（Day 28 以降）の、SARS-CoV-2 に対する PCR 検査でウイルス学的に確定した、症候性の、重症の COVID-19 の最初の発症 ・ ELISA で測定した Day 0（ベースライン）及び Day 35（2 回目接種の 14 日後）の SARS-CoV-2 rS 蛋白質に対する IgG 抗体価 ・ 治験期間を通しての、重篤な有害事象の発現割合及び治験薬接種との因果関係、及び治験薬接種と因果関係ありと判定された診療を要した有害事象の発現割合 ・ 治験期間を通しての、特に注目すべき有害事象及び潜在的な免疫介在性事象の発現割合及び治験薬接種との因果関係 ・ 局所及び全身の特定有害事象で評価される反応原性の発現割合及び重症度 ・ 2 回目接種 14 日後までの診療を要した有害事象、及び 1 回目接種 21 日後まで/2 回目接種 28 日後までの非特定有害事象の発現割合、重症度、治験薬接種との因果関係 |

| | |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 解析計画 | <p>解析対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ITT Analysis Set : 無作為化され、少なくとも 1 回治験薬の接種を受けたすべての被験者 ・ Safety Analysis Set : 1 回以上の治験薬の接種を受けたすべての被験者 ・ Per-Protocol Efficacy Analysis Set : 2 回の治験薬の接種を受け、かつ主要評価項目の評価に影響するような、最初の COVID-19 エピソード以前の重大な治験実施計画書からの逸脱がない被験者 <p>有効性の解析</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目の解析は Per-Protocol Efficacy Analysis Set を対象として行い、副次的な解析に ITT Analysis Set を用いる。 ・ VE は $VE(\%) = (1 - RR) \times 100$ と定義する。RR (relative risk) は本剤群とプラセボ群のイベント発生率の相対的なリスク比とする。有効性の中間解析及び最終解析での主目的の解析は、全体の第 1 種の過誤確率を片側 0.025 として行う。最終解析で消費する α は、Lan-DeMets の α 消費関数により、中間解析時点での実際のイベント数及び最終解析で評価する評価項目の数に基づいて再計算される。ロバスト誤差分散を用いた Poisson 回帰によって、RR とその信頼区間を推定する。モデルの説明変数に接種群を含め、従属変数は目的とする評価項目のイベント発生率とする。ロバスト誤差分散は repeated statement により推定する。Poisson 分布及び対数リンク関数を用いる。層別因子である治験実施施設 (評価項目の分布による) 及び年齢の層を共変量としてモデルに組み込む。イベントの発生数の絶対値よりも、各被験者の 2 回目接種 7 日後以降の評価期間を考慮したイベントの発生率を評価するために、Poisson 回帰にオフセットを設ける。この漸近的な方法を実施するために十分なイベント数が得られない場合 (どちらかの接種群で 5 例以下の場合) には、代替として、一変量の正確 2 項分布による解析を行うことがある。 ・ 主要評価項目の仮説検定は $H_0: VE \leq 30\%$ として行う。帰無仮説 $H_0: VE \leq 30\%$ が棄却された (α 調整後の信頼区間の下限値が 30% を上回る) 場合に、本剤が統計的に有意な有効性を示し、事前に計画された試験の成功基準を達成したことが示される。なお、有効性の中間解析又は最終解析で主要評価項目を達成したかに関わらず、免疫原性及び安全性を評価する目的で試験は継続される。 ・ 主要評価項目の最終解析は、Per Protocol Efficacy Analysis Set で約 100 例の症候性 (軽症、中等症、又は重症) の COVID-19 イベントが集積した時点で実施する。 ・ 有効性の副次評価項目及び探索的評価項目の解析は、主要評価項目と同一の手法で解析する。副次評価項目及び探索的評価項目の解析では多重性の調整は行わない (α を両側 0.05 とする)。 <p>中間解析</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目のイベントが約 50% (50 例) 集積した時点で有効性の中間解析を実施する。 <p>免疫原性の解析</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Per-Protocol Immunogenicity Analysis Set 及び ITT Analysis Set を用いる。 ・ マイクロ中和アッセイ及び ELISA で測定された血清 IgG 抗体価について、来院時点ごとの幾何平均、及びベースライン (Day 0) と比較した幾何平均増加倍率とそれらの 95% CI を接種群ごとに算出する。幾何平均及び幾何平均増加倍率の 95% CI は、まず対数変換後の値の t 分布に基づいて算出し、その後、元のスケールに再変換する。抗体陽転率は、ベースラインで血清学的に陰性の被験者での 4 倍以上の上昇と定義する。抗体陽転率と Clopper-Pearson 法に基づく 95% CI を、各接種群で来院時点ごとに要約する。 <p>安全性の解析</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 各接種から 7 日後まで (接種日及びその後 6 日間) に生じた局所 (注射部位) 及び全身の特定有害事象について、接種された治験薬ごとに、有害事象の認められた被験者数、割合 (Clopper-Pearson 法による 95% CI を含む)、及び 7 日間の最も重いグレードで、接種ごと (1 回目接種後 (Day 0~6)、2 回目接種後 (Day 21~27) のいずれか) に要約する。特定有害事象の持続日数について、接種日から 6 日後までの評価及び Day 6 以降に eCRF に入力されたデータに基づく継続期間から算出する。 ・ 非特定有害事象は、最新の MedDRA を用いて基本語及び器官別大分類にコード化する。 |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

■被験者背景 (ITT Analysis Set)

| 項目 | | 本剤群 (7569 例) | プラセボ群 (7570 例) | 全体 (15139 例) |
|------------------------|--------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| 年齢 (歳) | 中央値 (範囲) | 55.0 (18~84) | 55.0 (18~84) | 55.0 (18~84) |
| 年齢層 [例数 (%)] | 18~64 歳 | 5503 (72.7) | 5511 (72.8) | 11014 (72.8) |
| | 65~84 歳 | 2066 (27.3) | 2059 (27.2) | 4125 (27.2) |
| 性別 [例数 (%)] | 男性 | 3890 (51.4) | 3918 (51.8) | 7808 (51.6) |
| | 女性 | 3679 (48.6) | 3652 (48.2) | 7331 (48.4) |
| 人種 [例数 (%)] | 白人 | 7127 (94.2) | 7153 (94.5) | 14280 (94.3) |
| | アジア人 | 230 (3.0) | 232 (3.1) | 462 (3.1) |
| | 多民族 | 75 (1.0) | 61 (0.8) | 136 (0.9) |
| | 黒人又はアフリカ系 アメリカ人 | 31 (0.4) | 29 (0.4) | 60 (0.4) |
| | その他 | 5 (<0.1) | 6 (<0.1) | 11 (<0.1) |
| | アメリカ先住民又は アラスカ先住民 | 5 (<0.1) | 0 | 5 (<0.1) |
| | ハワイ先住民又はその 他の太平洋諸島の住民 | 1 (<0.1) | 0 | 1 (<0.1) |
| | 未報告 | 91 (1.2) | 85 (1.1) | 176 (1.2) |
| | 不明 | 4 | 4 | 8 |
| ベースラインの 血清学的検査 (例数) | 陰性 | 330 (4.4) | 313 (4.1) | 643 (4.2) |
| | 陽性 | 7180 (94.9) | 7182 (94.9) | 14362 (94.9) |
| | 不明 | 59 | 75 | 134 |
| ベースラインの疾患 [例数 (%)] | 有 | 3368 (44.5) | 3399 (44.9) | 6767 (44.7) |
| | 無 | 4201 (55.5) | 4171 (55.1) | 8372 (55.3) |

既承認の季節性インフルエンザワクチンを同時接種するサブスタディーには 431 例を無作為化した (本剤群 217 例、プラセボ群 214 例)。431 例全例が少なくとも 1 回の接種を受け、ITT Analysis Set 及び Safety Analysis Set に含まれた。

■有効性

(1) 主要評価項目

主要評価項目であるワクチンの有効性 (VE) は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、2 回目接種後 7 日以降に発症した COVID-19 確定例を対象に評価した。中間解析は COVID-19 確定例が 62 例集積した時点で、主要解析は COVID-19 確定例が 106 例集積した時点で実施し、SARS-CoV-2 による感染症に対する VE を評価した。中間解析及び最終解析結果は表の通りであった。なお 2 回目接種後の追跡期間 (中央値) は、中間解析時が本剤群、プラセボ群ともに 39 日、最終解析時が本剤群で 56 日、プラセボ群で 54 日であった。

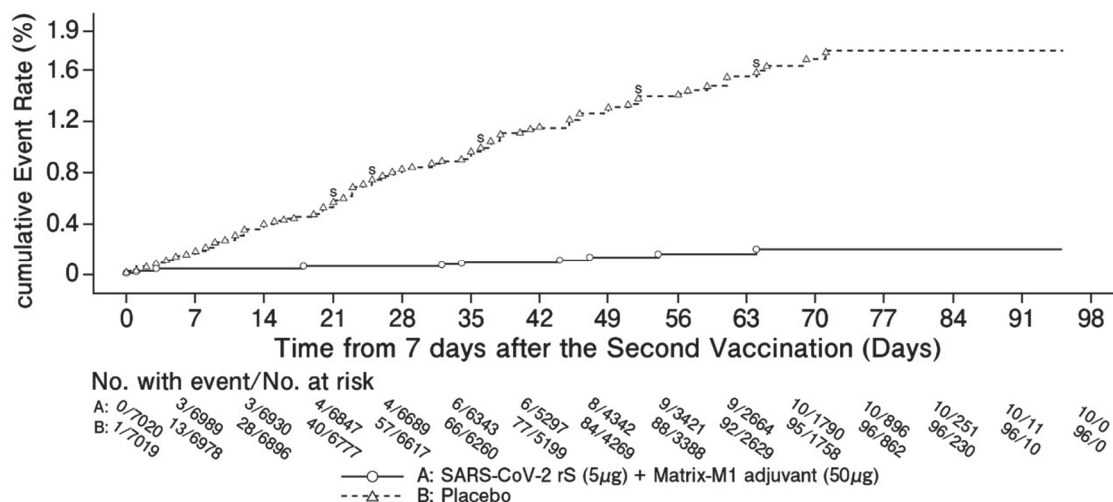
■SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性 (主要評価項目)

| | 本剤 | | プラセボ | | ワクチンの有効性 (%) [信頼区間] ^{a)} |
|------|----------|---------------------|----------|---------------------|--------------------------------------|
| | 解析対象 (例) | COVID-19 症例数 (%) | 解析対象 (例) | COVID-19 症例数 (%) | |
| 中間解析 | 7016 | 6 (<0.1) | 7033 | 56 (0.8) | 89.3 [73.0, 95.8] |
| 最終解析 | 7020 | 10 (0.1) | 7019 | 96 (1.4) | 89.7 [80.2, 94.6] |

COVID-19 症例: RT-PCR 検査陽性かつ発熱、咳、あるいは 2 つ以上の COVID-19 関連症状を呈する症候性 COVID-19 で、2 回目接種から 7 日後以降に発現した症例

a) ワクチンの有効性及び信頼区間は modified Poisson regression により算出。中間解析は 96.9%、最終解析は 95%信頼区間

■ 累積発症率（ベースラインで血清学的に陰性、2回目接種7日後以降、PCRで確定した症候性のCOVID-19）（Per-Protocol Efficacy Analysis Set）（最終解析）



既承認の季節性インフルエンザワクチンを同時接種したサブセットでの解析

ベースラインで血清学的に陰性の被験者での2回目接種7日後以降のPCRで確定した中等症以上のCOVID-19の最初の発症について、最終解析のデータカットオフ時点で、イベントが77例集積され、本剤群で9例（0.1%）、プラセボ群で68例（1.0%）であった。本剤のVEは86.9%（95%CI：73.7, 93.5）であった。

(2) 重要な副次評価項目

ベースラインで血清学的に陰性の被験者での2回目接種7日後以降のPCRで確定した中等症以上のCOVID-19の最初の発症について、最終解析のデータカットオフ時点で、イベントが77例集積され、本剤群で9例（0.1%）、プラセボ群で68例（1.0%）であった。本剤のVEは86.9%（95%CI：73.7, 93.5）であった。

(3) その他の副次評価項目

重症のCOVID-19の発症予防について、ベースラインで血清学的に陰性の被験者での2回目接種7日後以降のPCRで確定した重症のCOVID-19の最初の発症については、最終解析のデータカットオフ時点でイベントが5例集積され、すべてプラセボ群であった。本剤のVEは100%（95%CI：-8.7, 100.0）であった。

■ 免疫原性

(1) SARS-CoV-2 rS蛋白質に対するIgG抗体価

SARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価を、ELISAにより、ベースラインの血清学的検査陰性の831例のPer-Protocol Immunogenicity Anti-S Protein Serology Subsetの被験者（本剤群414例、プラセボ群417例）で評価した。

血清学的検査でSARS-CoV-2陰性の被験者での、Day 0（ベースライン）のSARS-CoV-2 rS蛋白質に対するIgG抗体価は、いずれの接種群/年齢層（18～64歳、65～84歳）でも109.7～112.8EU/mLであった。

Day 35（2回目接種の14日後）に本剤群のみで顕著な増加が認められ、全体の幾何平均は本剤群で44,678.3EU/mL、プラセボ群で113.2EU/mLであった。非高齢者（18～64歳）の幾何平均は本剤群で47,564.3EU/mL、プラセボ群で113.5EU/mL、高齢者（65～84歳）の幾何平均は本剤群で

37,892.8EU/mL、プラセボ群で 112.3EU/mL であり、本剤群の抗体価の幾何平均は非高齢者で高齢者の約 1.3 倍であった。

Day 0 から Day 35 の幾何平均増加倍率は、全体、非高齢者、高齢者の順に、本剤群では 398.4 倍、425.0 倍、335.9 倍であり、プラセボ群では 1.0 倍、1.0 倍、1.0 倍であった。抗体陽転率は同様に本剤群で 99.0%、99.0%、99.1%であり、プラセボ群で 0.7%、1.0%、0%であった。

既承認のインフルエンザワクチンを同時接種した被験者

既承認の季節性インフルエンザワクチンを同時接種するサブスタディーでは、Per-Protocol Immunogenicity Anti-S Protein Serology Subset の基準を満たした被験者 359 例（本剤群 178 例、プラセボ群 181 例）を対象として事後解析を行った。Day 35 の SARS-CoV-2 rS 蛋白質に対する血清 IgG 抗体価の幾何平均は、本剤群で 31236.1EU/mL、プラセボ群で 115.7EU/mL であり、メインスタディーと比較して本剤群の抗体価が約 30%減少したものの、プラセボ群と比較して増加が認められた。抗体陽転率は本剤群で 97.8%、プラセボ群で 0.6%であり、メインスタディーと同程度であった。

(2) 野生型 SARS-CoV-2 に対する中和抗体

従来型（武漢型）の野生型 SARS-CoV-2 に対する中和抗体価（MN₅₀ 価）を、ベースラインの血清学的検査陰性の 761 例の Per-Protocol Immunogenicity Neutralization Assay Subset の被験者（本剤群 381 例、プラセボ群 380 例）で評価した。Day 0 の野生型 SARS-CoV-2 に対する中和抗体価は、いずれの接種群／年齢層でも 10.0～10.3 であった。

Day 35 に本剤群のみで顕著な増加が認められ、全体の幾何平均は本剤群で 1,133.1、プラセボ群で 10.4 であった。非高齢者の幾何平均は本剤群で 1,241.2、プラセボ群で 10.5、高齢者の幾何平均は本剤群で 907.9、プラセボ群で 10.0 であり、本剤群の抗体価の幾何平均は非高齢者で高齢者の約 1.4 倍であった。

Day 0 から Day 35 の幾何平均増加倍率は、全体、非高齢者、高齢者の順に、本剤群では 112.1 倍、123.5 倍、88.6 倍であり、プラセボ群では 1.0 倍、1.0 倍、1.0 倍であった。抗体陽転率は同様に本剤群で 98.2%、98.1%、98.2%であり、プラセボ群で 0.5%、0.7%、0%であった。

■安全性

副反応を2,714例のサブセットの被験者で評価し、各接種後7日間は電子日誌により副反応を収集した。この集団には季節性インフルエンザワクチンを同時接種するサブスタディーの被験者404例が含まれた。いずれかの群で発現頻度が10%以上の副反応（全体及びグレード3以上）を表に示す。本剤群における副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間の中央値は2～3日であった。

主な副反応の発現状況

| | 1回目 | | | | | | 2回目 | | | | | |
|-----------|--------------|---------------|---------------------------|----------------|---------------|---------------------------|--------------|---------------|---------------------------|----------------|---------------|---------------------------|
| | 本剤群 n (%) | | | プラセボ群 n (%) | | | 本剤群 n (%) | | | プラセボ群 n (%) | | |
| | 評価 例数 | 全体 | グレード 3以上 ^{a)} | 評価 例数 | 全体 | グレード 3以上 ^{a)} | 評価 例数 | 全体 | グレード 3以上 ^{a)} | 評価 例数 | 全体 | グレード 3以上 ^{a)} |
| 圧痛 | 1285 | 705 (54.9) | 14 (1.1) | 1272 | 223 (17.5) | 1 (<0.1) | 1203 | 922 (76.6) | 49 (4.1) | 1172 | 164 (14.0) | 1 (<0.1) |
| 疼痛 | 1285 | 394 (30.7) | 1 (<0.1) | 1272 | 130 (10.2) | 1 (<0.1) | 1203 | 624 (51.9) | 11 (0.9) | 1172 | 107 (9.1) | 0 |
| 筋肉痛 | 1281 | 286 (22.3) | 2 (0.2) | 1273 | 181 (14.2) | 4 (0.3) | 1198 | 492 (41.1) | 34 (2.8) | 1164 | 113 (9.7) | 3 (0.3) |
| 疲労 | 1281 | 263 (20.5) | 7 (0.5) | 1273 | 244 (19.2) | 6 (0.5) | 1198 | 491 (41.0) | 43 (3.6) | 1164 | 194 (16.7) | 9 (0.8) |
| 頭痛 | 1280 | 314 (24.5) | 7 (0.5) | 1273 | 274 (21.5) | 3 (0.2) | 1198 | 487 (40.7) | 17 (1.4) | 1164 | 208 (17.9) | 3 (0.3) |
| 倦怠感 | 1281 | 149 (11.6) | 5 (0.4) | 1273 | 122 (9.6) | 4 (0.3) | 1198 | 377 (31.5) | 34 (2.8) | 1164 | 107 (9.2) | 7 (0.6) |
| 関節痛 | 1281 | 84 (6.6) | 1 (<0.1) | 1273 | 63 (4.9) | 2 (0.2) | 1198 | 205 (17.1) | 24 (2.0) | 1164 | 59 (5.1) | 2 (0.2) |
| 悪心/ 嘔吐 | 1281 | 67 (5.2) | 1 (<0.1) | 1273 | 69 (5.4) | 0 | 1198 | 128 (10.7) | 1 (<0.1) | 1164 | 44 (3.8) | 0 |

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

既承認の季節性インフルエンザワクチンを同時接種したサブセット

・特定有害事象

季節性インフルエンザワクチンを同時接種するサブセットの被験者における局所性及び全身性特定有害事象は、メインスタディーと同様の傾向がみられたが、本剤群、プラセボ群ともにより多く認められた。

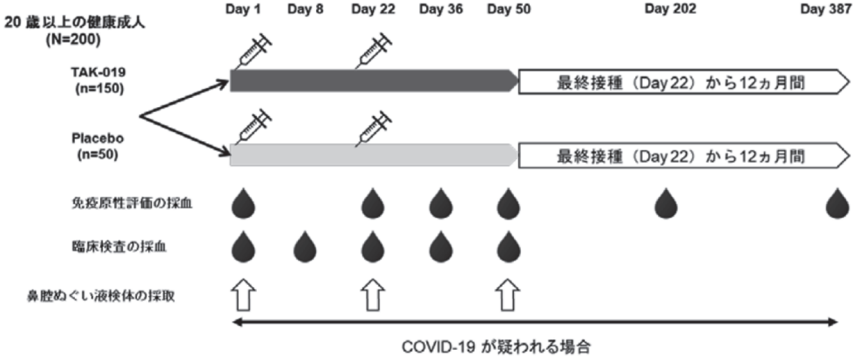
・非特定有害事象

季節性インフルエンザワクチンを同時接種したサブスタディーの被験者では、1回目接種からデータカットオフまでの非特定有害事象は本剤群の39.2%、プラセボ群の31.3%に認められ、メインスタディーで1回目接種からデータカットオフまでに認められた非特定有害事象（本剤群38.9%、プラセボ群25.0%）と同程度であった。死亡及び治験薬接種と関連ありと判定された重篤な有害事象は認められず、治験薬接種と関連なしと判定された重篤な有害事象は本剤群の1例（坐骨神経痛）に認められた。治験薬接種又は試験参加の中止に至った。

国内第 I / II 相試験（初回免疫）：TAK-019-1501 試験⁵⁾

■試験概要

| | |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主目的 | 20 歳以上の日本人健康成人男女を対象に、本剤を 3 週間隔で 2 回筋肉内接種したときの安全性及び免疫原性を評価する |
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、観察者盲検、プラセボ対照 |
| 対象・例数 | 20 歳以上の日本人健康成人男女 200 例 |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 同意取得時点で 20 歳以上である者 ・ 日本人の健康成人男女 ・ 既往歴、身体診察（バイタルサイン及び臨床検査を含む）及び治験責任医師又は治験分担医師の臨床判断により治験への組入れ時点で健康状態が良好である者 ・ 男性の被験者、及び避妊治療を受けていない男性パートナーを持つ妊娠する可能性のある女性の場合、治験薬の初回接種 28 日前から最終の治験薬接種 3 ヶ月後まで、日常的に「許容される避妊法」の実施に同意する者 |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 過去に他の SARS-CoV-2 又は他の研究目的の新型コロナウイルスに対するワクチン接種を受けた者 ・ 治験薬接種前 30 日以内に COVID-19 患者と濃厚接触した者 ・ 過去に SARS-CoV-2 感染陽性と判定された者、又は、治験薬接種前の検査において SARS-CoV-2 感染陽性と判定された者 ・ COVID-19 の予防のため、現在、その他の治験薬の投与を受けている者 ・ 治験参加前 30 日以内に海外渡航歴のある者 ・ 治験薬接種前 3 日以内に、臨床的に重大な活動性感染症（治験責任医師又は治験分担医師による評価）を有する者又は口腔内体温が 38℃以上の者 ・ 進行性又は重度の神経障害、発作性障害又は神経炎症性疾患（例：ギラン・バレー症候群）の既往がある者 ・ 免疫機能の障害又は変化の既往がある者、若しくは疑われる者 ・ 脾機能又は胸腺機能の異常がある者 ・ 出血性素因の既往歴がある者、又は出血時間の延長が疑われる者 ・ 重篤な慢性又は進行性の疾患（新生物、インスリン依存性糖尿病、心疾患、腎疾患、肝疾患など）を有する者 ・ BMI [=体重 kg / (身長 m × 身長 m)] が 30kg/m² 以上の者 ・ 治験薬接種前 3 ヶ月以内に全血製剤、血液製剤及び／又は血漿誘導体又は非経口免疫グロブリン製剤の投与を受けた者 ・ 治験薬接種前 24 時間以内に解熱剤及び／又は鎮痛剤を使用した者 ・ 治験薬接種前 14 日以内に不活化ワクチン、又は 28 日以内に生ワクチンの接種を受けた又は受ける予定のある者 ・ 理学的検査の評価により、肺、心血管、肝又は腎の異常の診断がなされ、急性又は慢性の臨床的に重大な疾患に罹患している者 ・ B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス感染の既往がある又は罹患している者 ・ 妊娠又は授乳中の女性 ・ 「妊娠する可能性のある女性」パートナーを持つ避妊治療を受けていない男性被験者、又は男性パートナーを持つ「妊娠する可能性のある女性」で、本治験薬の初回接種前の少なくとも 28 日間、いずれの「許容される避妊法」も実施していない者。 ・ 妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ避妊治療を受けていない男性被験者、又は妊娠する可能性のある女性で、本治験薬の最終接種から 3 ヶ月後までの「許容される避妊法」を実施することを拒否する者 ・ 妊娠検査結果が陽性又は偽陽性の者 |

| | |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>方法</p> | <p>治験薬として本剤又はプラセボを1回筋肉内接種し (Day 1)、1回目接種21日後の来院時に1回筋肉内接種する (Day 22)。治験来院日は Day 1、Day 8、Day 22、Day 36、Day 50、Day 202 及び Day 387 に設定し、最終の治験薬接種12ヵ月後 (Day 387) まで安全性及び免疫原性の追跡調査を行う。なお、2回目接種については最大+3日を許容し、治験来院日は2回目接種日を起点として設定する。</p> <p>すべての被験者に電子被験者日誌を交付し、治験薬の各回接種後7日間 (接種日を含む) 口腔内体温、並びに注射部位及び全身性の特定有害事象を電子被験者日誌に入力するよう指示する。また、すべての被験者を1回目接種49日後 [1回目接種21日後 (接種日+20日間) まで、及び2回目接種28日後 (接種日+27日間)] までに発現したその他の有害事象について調査する。すべての被験者について、事前に設定した来院日 (Day 1、Day 22 及び Day 50) 及び治験期間を通して COVID-19 の疑いがある臨床症状が認められた場合には、SARS-CoV-2 感染の有無を検査する。</p> <p>免疫原性の評価のための採血を Day 1、Day 22、Day 36、Day 50、Day 202 及び Day 387 に実施する。</p> <p>すべての被験者が Day 50 (治験薬の2回目接種28日後の来院) の来院を完了した後に、安全性及び免疫原性の主要解析を実施する。主要解析 (Day 50) のデータ固定後は、盲検解除しオープン試験に変更する。</p>  |
| <p>主要評価項目</p> | <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 各接種7日後までに、注射部位の特定有害事象を発現した被験者数の割合 各接種7日後までに、全身性の特定有害事象を発現した被験者数の割合 1回目接種49日後までに、その他の有害事象を発現した被験者数の割合 Day 50までに重篤な有害事象を発現した被験者の割合 Day 50までに注目すべき有害事象を発現した被験者の割合 Day 50までに診療を要した有害事象を発現した被験者の割合 治験薬の接種中止に至った有害事象を発現した被験者の割合 Day 50までに治験中止に至った有害事象を発現した被験者の割合 Day 50までに SARS-CoV-2 に感染した被験者の割合 <p><u>免疫原性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Day 36の SARS-CoV-2 rS 蛋白質に対する血清 IgG 抗体価の幾何平均、幾何平均増加倍率、抗体陽転率*及び抗体応答率 |
| <p>副次評価項目</p> | <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 治験期間を通して重篤な有害事象を発現した被験者数の割合 治験期間を通して注目すべき有害事象を発現した被験者数の割合 治験期間を通して診療を要した有害事象を発現した被験者数の割合 治験薬の接種日から治験期間を通して治験中止に至った有害事象を発現した被験者の割合 治験期間を通して SARS-CoV-2 に感染した被験者の割合 <p><u>免疫原性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Day 22、Day 50、Day 202 及び Day 387 における SARS-CoV-2 rS 蛋白質に対する血清 IgG 抗体価の幾何平均、幾何平均増加倍率、抗体陽転率*、及び抗体応答率 Day 22、Day 36、Day 50、Day 202 及び Day 387 における野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の幾何平均、幾何平均増加倍率、抗体陽転率*、及び抗体応答率 |

| | |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 解析計画 | <p>解析対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> 最大の解析対象集団：無作為化され、治験薬が接種されたすべての被験者 治験実施計画書に適合した対象集団：最大の解析対象集団のうち、免疫原性の評価に影響を与える重大な治験実施計画書からの逸脱がなく、評価可能な免疫原性のデータがある被験者 安全性データの解析対象集団：治験薬が接種された被験者 <p>安全性の解析</p> <ul style="list-style-type: none"> 安全性データの解析対象集団を対象とする。 注射部位及び全身性の特定有害事象について、治験薬の各回接種後の発現時期別及び期間全体（接種日及び接種日後 6 日間）での発現頻度の集計を行う。 治験薬の 1 回目接種 49 日後までに発現したその他の有害事象は MedDRA を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語で要約する。 SARS-CoV-2 に感染した被験者の割合を要約する。 <p>免疫原性の解析</p> <ul style="list-style-type: none"> 治験実施計画書に適合した対象集団を対象とする。 主要評価項目に対しては、SARS-CoV-2 rS 蛋白質に対する血清 IgG 抗体価について、Day 36 における各群の抗体陽転率及び抗体応答率について頻度集計を行い、点推定値及び両側 95%CI を算出する。また、Day 36 における各群の抗体価の測定値及び接種開始前からの増加倍率について、幾何平均、幾何平均増加倍率、要約統計量及び両側 95%CI を算出する。 副次評価項目に対しては、SARS-CoV-2 rS 蛋白質に対する血清 IgG 抗体価及び野生型ウイルスに対する血清中和抗体価について、各時点における各群の抗体陽転率及び抗体応答率について、頻度集計を行い、点推定値及び両側 95%CI を算出する。また、各時点における各群の抗体価の測定値及び接種開始前からの増加倍率について、幾何平均、幾何平均増加倍率、要約統計量及び両側 95%CI を算出する。 |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

*抗体陽転率はベースライン時に陰性であった場合、抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合、又は、ベースライン時に血清陽性であった場合、抗体価が 2 倍以上上昇した被験者の割合と定義した。抗体応答率はすべての被験者のベースライン（Day 1）における抗体価の 95%点以上の抗体価を示した被験者の割合と定義した。

■被験者背景（安全性データの解析対象集団）

| 項目 | | 本剤群 (150例) | プラセボ群 (50例) | 全体 (200例) |
|-------------|----------|---------------|----------------|--------------|
| 年齢（歳） | 中央値（範囲） | 53.5（20～77） | 50.0（20～76） | 53.0（20～77） |
| 年齢層 [例数（%）] | 20～65歳未満 | 100（66.7） | 40（80.0） | 140（70.0） |
| | 65歳以上 | 50（33.3） | 10（20.0） | 60（30.0） |
| 性別 [例数（%）] | 男性 | 85（56.7） | 29（58.0） | 114（57.0） |
| | 女性 | 65（43.3） | 21（42.0） | 86（43.0） |

■安全性

少なくとも1回以上治験薬が接種された200例を対象に安全性を検討し、各接種後7日間は電子日誌により副反応を収集した。いずれかの群で発現頻度が10%以上の副反応（全体及びグレード3以上）を表に示す。本剤群における副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間の中央値は2～3日であった。

主な副反応の発現状況

| | 1回目 | | | | 2回目 | | | |
|-----------|--------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|
| | 本剤群 N=150 n (%) | | プラセボ群 N=50 n (%) | | 本剤群 N=150 n (%) | | プラセボ群 N=49 n (%) | |
| | 全体 | グレード3以上 ^{a)} | 全体 | グレード3以上 ^{a)} | 全体 | グレード3以上 ^{a)} | 全体 | グレード3以上 ^{a)} |
| 圧痛 | 65 (43.3) | 0 | 2 (4.0) | 0 | 94 (62.7) | 9 (6.0) | 2 (4.1) | 0 |
| 疼痛 | 44 (29.3) | 0 | 2 (4.0) | 0 | 75 (50.0) | 2 (1.3) | 1 (2.0) | 0 |
| 筋肉痛 | 26 (17.3) | 0 | 2 (4.0) | 0 | 49 (32.7) | 2 (1.3) | 2 (4.1) | 0 |
| 倦怠感 | 15 (10.0) | 1 (0.7) | 2 (4.0) | 0 | 44 (29.3) | 6 (4.0) | 3 (6.1) | 0 |
| 頭痛 | 16 (10.7) | 0 | 1 (2.0) | 0 | 32 (21.3) | 4 (2.7) | 1 (2.0) | 0 |
| 疲労 | 13 (8.7) | 1 (0.7) | 3 (6.0) | 0 | 31 (20.7) | 6 (4.0) | 4 (8.2) | 0 |
| 腫脹 | 4 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 26 (17.3) | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 紅斑/ 発赤 | 4 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 23 (15.3) | 3 (2.0) | 0 | 0 |
| 関節痛 | 7 (4.7) | 0 | 0 | 0 | 20 (13.3) | 2 (1.3) | 0 | 0 |
| 硬結 | 5 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 17 (11.3) | 1 (0.7) | 0 | 0 |

N=評価例数、n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

■免疫原性

(1) SARS-CoV-2 rS 蛋白質に対する血清結合抗体価 (IgG 抗体価) (主要評価項目)

本剤群の Day 36 の SARS-CoV-2 rS 蛋白質に対する血清 IgG 抗体価の幾何平均は 31036.8、幾何平均増加倍率は 258.8 倍であり、ベースラインから顕著に上昇した。抗体陽転率及び抗体応答率はいずれも 100%であった。一方、プラセボ群では IgG 抗体価の増加は認められず、血清 IgG 抗体価の幾何平均は 132.3、幾何平均増加倍率は 1.0 倍であり、抗体陽転率及び抗体応答率はそれぞれ 0%及び 8.2%であった。

本剤群の SARS-CoV-2 rS 蛋白質に対する血清 IgG 抗体価は、Day 36 (2 回目接種の 14 日後) にピークとなり、Day 50 (2 回目接種の 28 日後) に微減した。ベースライン以降のすべての測定時点で、本剤群でプラセボ群よりも顕著に高値であった。

■2 回目接種 14 日後及び 28 日後の SARS-CoV-2 血清 IgG 抗体価 (治験実施計画書に適合した対象集団) (主要評価項目)

| | | N | GMT [95%CI] | GMFR [95%CI] | SCR n (%) [95%CI] ^{a)} |
|-----------------------|-----------|-----|-------------------------------|-------------------------|------------------------------------|
| ベースライン | | | | | |
| 本剤群 | | 150 | 119.9 [110.7, 130.0] | — | — |
| プラセボ群 | | 49 | 128.4 [107.0, 154.0] | — | — |
| 2 回目接種 14 日後 (Day 36) | | | | | |
| 本剤群 | 全年齢 | 150 | 31036.8 [26837.1, 35893.7] | 258.8 [218.8, 306.0] | 150 (100) [97.6, 100.0] |
| | 20~65 歳未満 | 100 | 36083.3 [30815.6, 42251.4] | 325.1 [275.4, 383.8] | 100 (100) [96.4, 100.0] |
| | 65 歳以上 | 50 | 22962.5 [17155.6, 30734.9] | 164.0 [115.1, 233.7] | 50 (100) [92.9, 100.0] |
| プラセボ群 | 全年齢 | 49 | 132.3 [109.6, 159.5] | 1.0 [1.0, 1.1] | 0 [0.0, 7.3] |
| 2 回目接種 28 日後 (Day 50) | | | | | |
| 本剤群 | | 150 | 23910.8 [20737.0, 27570.3] | 199.1 [169.2, 234.3] | 149 (100) [97.6, 100.0] |
| プラセボ群 | | 49 | 134.7 [109.3, 166.2] | 1.0 [1.0, 1.1] | 1 (2.0) [0.1, 10.9] |

N=評価例数、n=抗体陽転例数

CI: 信頼区間、GMT: 幾何平均値、GMFR: 幾何平均増加倍率、SCR: 抗体陽転率

a) Clopper-Pearson 法により算出された両側 95%CI

(2) 野生型ウイルスに対する血清中和抗体価 (副次評価項目)

従来型 (武漢型) の野生型 SARS-CoV-2 ウイルスに対する血清中和抗体価 (MN₅₀ 価) を、バリデートされたウイルス中和アッセイにより測定した。

本剤群において、Day 36 の血清中和抗体価の幾何平均は 884.4、幾何平均増加倍率は 149 倍であり、ベースラインから顕著に上昇した。また、抗体陽転率は 99.3%、抗体応答率は 100%であった。本剤群の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価は、血清 IgG 結合抗体価と同様に、Day 36 にピークとなり、Day 50 に微減した。一方、プラセボ群では血清中和抗体価の増加は認められず、ベースライン以降のすべての測定時点で、本剤群でプラセボ群よりも顕著に高値であった。

■2回目接種14日後及び28日後のSARS-CoV-2血清中和抗体価（治験実施計画書に適合した対象集団）（主要評価項目）

| | | N | GMT [95%CI] | GMFR [95%CI] | SCR n (%) [95%CI] ^{a)} |
|-------------------|----------|-----|---------------------------|------------------------|------------------------------------|
| ベースライン | | | | | |
| 本剤群 | | 150 | 10.0 [10.0, 10.1] | — | — |
| プラセボ群 | | 49 | 10.1 [9.9, 10.4] | — | — |
| 2回目接種14日後（Day 36） | | | | | |
| 本剤群 | 全年齢 | 150 | 884.4 [749.0, 1044.4] | 88.0 [74.5, 104.0] | 149 (99.3) [96.3, 100.0] |
| | 20～65歳未満 | 100 | 1061.5 [899.4, 1252.8] | 105.4 [89.2, 124.6] | 100 (100) [96.4, 100.0] |
| | 65歳以上 | 50 | 613.9 [427.8, 881.1] | 61.4 [42.8, 88.1] | 49 (98.0) [89.4, 99.9] |
| プラセボ群 | 全年齢 | 49 | 10.4 [9.9, 10.9] | 1.0 [1.0, 1.1] | 0 [0.0, 7.3] |
| 2回目接種28日後（Day 50） | | | | | |
| 本剤群 | | 150 | 509.5 [422.5, 614.6] | 50.7 [42.0, 61.2] | 146 (98.0) [94.2, 99.6] |
| プラセボ群 | | 49 | 10.4 [9.9, 10.9] | 1.0 [1.0, 1.1] | 0 [0.0, 7.3] |

N=評価例数、n=抗体陽転例数

CI：信頼区間、GMT：幾何平均値、GMFR：幾何平均増加倍率、SCR：抗体陽転率

a) Clopper-Pearson法により算出された両側95%CI

海外第Ⅱ相試験（追加免疫）：2019nCoV-101 試験 第2相パート（海外データ）^{6,7)}

■試験概要

| | |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主目的 | 初回免疫の評価で本剤を承認用量で接種する群に割り付けられた被験者で、追加免疫（ブースター）を6ヵ月時点（3回目接種）及び12ヵ月時点（4回目接種）で接種した際に免疫記憶を誘導するか、IgG抗体価、中和抗体価、及びACE2レセプター結合阻害能を維持するために有用か評価する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、観察者盲検、プラセボ対照 |
| 対象・例数 | 初回免疫：18～84歳の健康な男女1,283例 追加免疫：（3回目接種）初回免疫で本剤を承認用量で接種する群に割り付けられた被験者の内、本剤の承認用量を追加接種する群に割り付けられたのは104例（4回目接種）上記104例のうち、試験の延長に同意して本剤の承認用量の追加接種を受けたのは46例 |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・18～84歳の健康な男女（女性の場合は妊娠していない者） ・BMIが17～35kg/m² |
| 主な除外基準 | ・SARSの既往、又は確定診断された医療的介入が必要なCOVID-19の既往がある者 |
| 方法 | <p>本剤又はプラセボを最大4回、筋肉内注射（約0.5mL）で接種する（初回免疫：Day 0、Day 21；ブースター：Day 189、Day 357）。初回免疫の2回は異なる腕に接種することが望ましい。</p> <p>免疫原性評価のための採血を接種前及び接種後の規定の時点（各治験来院日）に行う。SARS-CoV-2 rS蛋白質に対するIgG抗体価及びACE2レセプター結合阻害能をELISAで評価する。また、SARS-CoV-2に対する中和アッセイによる評価を行う。</p> <p>安全性評価は特定有害事象、非特定有害事象、診療を要した有害事象、特に注目すべき有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン及び身体所見（3回目接種）により評価する。</p> <p>※本試験では追加免疫（ブースター）の評価のために、初回免疫の評価でDay 0及びDay 21に本剤を2回接種する群に割り付けられた被験者を1：1の比率で2つの群に無作為に割り付けた。Day 189に、一方の群にはプラセボを接種し、もう一方の群には本剤を再度接種した。</p> <p>上記の被験者の内、試験の延長に同意する被験者を対象として、Day 357に本剤を再度接種した。</p> |
| 評価項目 | <p>（追加免疫）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Day 35、Day 217、Day 357の中和抗体活性。4回目接種を行った被験者については、追加でDay 371、Day 546を対象とする。被験者のサブセットで評価し、ベースラインと比較する。抗体価の絶対値及びベースラインからの変化量で評価する。抗体陽転率（4倍以上の抗体価の上昇と定義）による評価を含む。接種群、年齢層、接種前既存抗体の有無による解析を行う。 ・ブースターの評価のための、実薬及びプラセボをブースターとして接種した後のDay 189、Day 217、Day 357のELISAで測定したSARS-CoV-2 rS蛋白質に対するIgG抗体価。4回目接種を行った被験者については、追加でDay 371、Day 546を対象とする。幾何平均及び幾何平均増加倍率で評価する。 |

注意：本剤の承認された用法及び用量は「初回免疫：1回0.5mLを2回、通常、3週間の間隔において、筋肉内に接種する。追加免疫：1回0.5mLを筋肉内に接種する。」である。

| | |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 解析計画 | <p>(追加免疫：3回目接種) 追加免疫時の野生型ウイルスに対する中和抗体価の評価</p> <ul style="list-style-type: none"> 追加免疫接種しない場合の Day 35 から Day 189、Day 217 への抗体価の変化を評価するとともに、追加免疫接種した Day217 の抗体価について、Day 35 の抗体価に対する非劣性を検証する事後解析を行い、追加免疫による効果を検討するものとした。加えて、本剤の初回免疫の評価で中和抗体価と SARS-CoV-2 rS 蛋白質に対する IgG 抗体価が相関することが示されていることから、SARS-CoV-2 rS 蛋白質に対する IgG 抗体価に対しても同様の事後解析を行うこととした。これらの事後解析での非劣性マージンは、幾何平均の比を 0.67、抗体陽転率の差を-10%と設定し、それぞれ 95%CI の下限で評価するものとした。 <p>(追加免疫：4回目接種)</p> <ul style="list-style-type: none"> ELISA で測定した SARS-CoV-2 rS 蛋白質 (変異株の rS 蛋白質を含む) に対する IgG 抗体価及び ACE2 レセプター結合阻害抗体価について、各来院時点の幾何平均、幾何平均増加倍率、抗体陽転率とそれらの 95%CI を算出する。幾何平均増加倍率及び抗体陽転率は Day 357 をベースラインとして算出する。 中和抗体価についても、上記と同様の解析を行う。 IgG 抗体価及び中和抗体価については、3回目接種の評価時と同様に Day 35 (2回目接種 14日後) に対する非劣性を検証する事後解析を行った。3回目接種の評価時と同一の非劣性マージンを用いて評価するものとした。 |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

<追加免疫：3回目接種>

■被験者背景 (追加免疫：3回目接種)

初回免疫で本剤の承認用量を2回接種した257例のうち、210例がDay 189に再度無作為化され、プラセボ群に106例、本剤群に104例が割り付けられた。プラセボ群の96.2% (102例) 及び本剤群の104例全例が3回目の接種を受けた。なお、このうち3例が割り付けられた接種群と異なる治験薬の接種を受けた。

■免疫原性 (追加免疫：3回目接種)

(1) SARS-CoV-2 rS 蛋白質に対する血清結合抗体価 (IgG 抗体価)

本剤を初回免疫として2回接種した後、Day 189に本剤又はプラセボを1回接種した28日後 (Day 217) の、SARS-CoV-2 rS 蛋白質に対する IgG 抗体価の幾何平均は、Day 0、Day 189、Day 217 の測定値があったプラセボ追加接種群 69 例、本剤追加接種群 74 例において、プラセボ追加接種群で 4047.6EU/mL、本剤追加接種群で 204366.7EU/mL であった。

Day 0 をベースラインとした評価では、幾何平均増加倍率はプラセボ追加接種群で 36.7 倍、本剤追加接種群で 1772.7 倍であり、抗体陽転率はプラセボ追加接種群で 94.2%、本剤追加接種群で 100.0% であった。また、Day 189 をベースラインとした評価では、幾何平均増加倍率はプラセボ追加接種群で 0.8 倍、本剤追加接種群で 31.3 倍であり、抗体陽転率はプラセボ追加接種群で 0.0%、本剤追加接種群で 93.2% であった。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「初回免疫：1回 0.5mL を2回、通常、3週間の間隔において、筋肉内に接種する。追加免疫：1回 0.5mL を筋肉内に接種する。」である。

■3回目接種前 (Day189) 及び3回目接種4週後 (Day217) のSARS-CoV-2 IgG抗体価

| | N | GMT [95%CI] | GMFR ^{a)} [95%CI] | SCR ^{a)} n (%) [95%CI] |
|--------------------|----|----------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| 3回目接種前 (Day 189) | | | | |
| 本剤追加接種群 | 85 | 6064.3 [4624.7, 7952.1] | — | — |
| プラセボ追加接種群 | 87 | 5355.9 [4184.1, 6856.0] | — | — |
| 3回目接種4週後 (Day 217) | | | | |
| 本剤追加接種群 | 74 | 204366.7 [164543.2, 253828.4] | 31.3 [23.4, 41.9] | 69 (93.2) [84.9, 97.8] |
| プラセボ追加接種群 | 69 | 4047.6 [3095.5, 5292.5] | 0.8 [0.8, 0.9] | 0 [0.0, 5.2] |

N=評価例数

CI: 信頼区間、GMT: 幾何平均値、GMFR: 幾何平均増加倍率、SCR: 抗体陽転率

a) Day189 との比較

Day 217 と Day 35 の比較 (事後解析)

本剤追加接種群の Day 217 の SARS-CoV-2 rS に対する IgG 抗体価を Day 35 の抗体価と比較する非劣性検証の事後解析を行った。Day 217 の抗体価の Day 35 の抗体価に対する幾何平均の比は 4.7 倍 (95%CI: 3.8, 5.9) であり、事前に規定した基準 (95%CI の下限値が 0.67 を上回る) を満たしたことから、Day 217 の抗体価の Day 35 の抗体価に対する非劣性が示された。

同様に、いずれも Day 0 をベースラインとして評価した Day 217 の抗体陽転率の Day 35 の抗体陽転率からの差は 2.7% (95%CI: -2.4, 7.8) であり、事前に規定した基準 (95%CI の下限値が -10% を上回る) を満たしたことから、Day 217 の抗体価の Day 35 の抗体価に対する非劣性が示された。

(2) 従来型の野生型ウイルスに対する中和抗体価

Day 189 に本剤群及びプラセボ群に治験薬を 1 回接種した 28 日後の Day 217 の従来型の SARS-CoV-2 に対する中和抗体価の幾何平均は、Day 0 と Day 217 の測定値があったプラセボ追加接種群 17 例、本剤追加接種群 22 例では、プラセボ追加接種群で 55.4、本剤追加接種群で 6185.4 であり、Day 189 と Day 217 の測定値があったプラセボ追加接種群 67 例、本剤追加接種群 64 例では、プラセボ追加接種群で 65.0、本剤追加接種群で 6023.2 であった。Day 0 をベースラインとした評価では、幾何平均増加倍率はプラセボ追加接種群で 5.5 倍、本剤追加接種群で 618.5 倍であり、抗体陽転率はプラセボ追加接種群で 82.4%、本剤追加接種群で 100.0% であった。

また、Day 189 をベースラインとした評価では、幾何平均増加倍率はプラセボ追加接種群で 1.0 倍、本剤追加接種群で 86.7 倍であり、抗体陽転率はプラセボ追加接種群で 11.9%、本剤追加接種群で 95.3% であった。

注意: 本剤の承認された用法及び用量は「初回免疫: 1 回 0.5mL を 2 回、通常、3 週間の間隔において、筋肉内に接種する。追加免疫: 1 回 0.5mL を筋肉内に接種する。」である。

■3回目接種前（Day189）及び3回目接種4週後（Day217）の従来型の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価

| | N | GMT [95%CI] | GMFR ^{a)} [95%CI] | SCR ^{a)} n (%) [95%CI] |
|-------------------|----|----------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| 3回目接種前（Day 189） | | | | |
| 本剤追加接種群 | 84 | 63.0 [49.1, 80.8] | — | — |
| プラセボ追加接種群 | 86 | 74.4 [58.6, 94.4] | — | — |
| 3回目接種4週後（Day 217） | | | | |
| 本剤追加接種群 | 64 | 6023.2 [4541.7, 7987.8] | 86.7 [59.6, 126.1] | 61 (95.3) [86.9, 99.0] |
| プラセボ追加接種群 | 67 | 65.0 [49.5, 85.5] | 1.0 [0.8, 1.3] | 8 (11.9) [5.3, 22.2] |

N＝評価例数

CI：信頼区間、GMT：幾何平均値、GMFR：幾何平均増加倍率、SCR：抗体陽転率

a) Day189 との比較

Day 217 と Day 35 の比較（事後解析）

本剤追加接種群の Day 217 の従来型の SARS-CoV-2 に対する中和抗体価を Day 35 の抗体価と比較する非劣性検定の事後解析を行った。Day 217 の抗体価の Day 35 の抗体価に対する幾何平均の比は 4.0 倍（95%CI：2.5, 6.5）であり、事前に規定した基準（95%CI の下限値が 0.67 を上回る）を満たしたことから、Day 217 の抗体価の Day 35 の抗体価に対する非劣性が示された。

また、いずれも Day 0 をベースラインとして評価した Day 217 の抗体陽転率の Day 35 の抗体陽転率からの差は 0.0%（95%CI：推定不能, 推定不能）であり、事前に規定した基準（95%CI の下限値が -10% を上回る）について統計学的な結論は得られなかったものの、数値上は同等であることが示された。

■安全性（追加免疫：3回目接種）

追加免疫として治験薬が接種された 207 例を対象に安全性を検討し、各接種後 7 日間は電子日誌により副反応を収集した。いずれかの群で発現頻度が 10%以上の副反応（全体及びグレード 3 以上）を表に示す。本剤群における副反応の大部分は、接種後 1～2 日以内に発現し、持続期間の中央値は 1.0～2.5 日であった。

主な副反応の発現状況（3回目接種後）

| | 本剤群 n (%) | | | プラセボ群 n (%) | | |
|-------|--------------|-----------|-------------------------|----------------|-----------|-------------------------|
| | 評価例数 | 全体 | グレード 3 以上 ^{a)} | 評価例数 | 全体 | グレード 3 以上 ^{a)} |
| 圧痛 | 97 | 79 (81.4) | 9 (9.2) | 97 | 11 (11.3) | 0 |
| 疲労 | 98 | 62 (63.3) | 12 (12.2) | 95 | 12 (12.6) | 0 |
| 疼痛 | 97 | 53 (54.6) | 5 (5.1) | 97 | 7 (7.2) | 0 |
| 筋肉痛 | 98 | 50 (51.0) | 8 (8.2) | 95 | 5 (5.3) | 0 |
| 倦怠感 | 98 | 46 (46.9) | 7 (7.1) | 95 | 6 (6.3) | 0 |
| 頭痛 | 98 | 45 (45.9) | 5 (5.1) | 95 | 10 (10.5) | 0 |
| 関節痛 | 98 | 28 (28.6) | 4 (4.1) | 95 | 3 (3.2) | 0 |
| 発熱 | 98 | 17 (17.3) | 1 (1.0) | 92 | 0 | 0 |
| 悪心/嘔吐 | 98 | 13 (13.3) | 0 | 95 | 2 (2.1) | 0 |
| 腫脹 | 97 | 11 (11.3) | 2 (2.1) | 97 | 0 | 0 |
| 紅斑 | 97 | 10 (10.3) | 1 (1.0) | 97 | 1 (1.0) | 0 |

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

注意：本剤の承認された用法及び用量は「初回免疫：1回 0.5mL を 2 回、通常、3 週間の間隔において、筋肉内に接種する。追加免疫：1回 0.5mL を筋肉内に接種する。」である。

<追加免疫：4回目接種>

■被験者背景（追加免疫：4回目接種）

Day 189 の再度の無作為化で本剤接種群に割り付けられた 104 例のうち、46 例が本剤 4 回目の接種を受けた。

■免疫原性（追加免疫：4回目接種）

(1) SARS-CoV-2 rS 蛋白質に対する血清結合抗体価（IgG 抗体価）

本剤を 4 回接種し Day 357 及び Day 371 の測定値を有した 34 例において、Day 371 の従来株の SARS-CoV-2 rS に対する IgG 抗体価の幾何平均は 119823.5（95%CI：72547.1, 197908.2）であった。Day 357 からの幾何平均増加倍率は 1.9 倍（95%CI：1.2, 2.9）であった。

■4回目接種前（Day 357）及び4回目接種14日後（Day 371）のSARS-CoV-2 IgG抗体価

| | 4回目接種前 (Day 357) GMT [95%CI] | 4回目接種14日後 (Day 371) GMT [95%CI] | GMFR ^{a)} [95%CI] |
|-------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------|
| 従来株 Day 357：N=39 Day 371：N=34 | 68134.9 [49801.4, 93217.5] | 119823.5 [72547.1, 197908.2] | 1.9 [1.2, 2.9] |

N=評価例数、CI：信頼区間、GMT：幾何平均値、GMFR：幾何平均増加倍率 a) Day 357 をベースラインとした際の値

Day 217 と Day 35 の比較（事後解析）

Day 0、Day 35、Day 371 のすべての測定値を有した 34 例では、幾何平均の比の 95%CI の下限値は 1.862 であり、非劣性の基準（95%CI の下限値が 0.67 を超える）を満たした。一方、抗体陽転率の差の 95%CI の下限値は-14.9%であり、非劣性の基準（95%CI の下限値が-10%を超える）を満たさなかった。

(2) 従来株の野生型ウイルスに対する中和抗体価

Day 357 及び Day 371 の測定値を有した 34 例において、Day 371 の SARS-CoV-2 の従来株に対する中和抗体価の幾何平均は 4816.2（95%CI：3547.6, 6538.6）であった。Day 357 からの幾何平均増加倍率は 1.8 倍（95%CI：1.4, 2.4）であった。

■4回目接種前（Day 357）及び4回目接種14日後（Day 371）の従来株に対する中和抗体価

| | 4回目接種前 (Day 357) GMT [95%CI] | 4回目接種14日後 (Day 371) GMT [95%CI] | GMFR ^{a)} [95%CI] |
|-------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------|
| 従来株 Day 357：N=39 Day 371：N=34 | 2951.1 [2111.5, 4124.6] | 4816.2 [3547.6, 6538.6] | 1.8 [1.4, 2.4] |

N=評価例数、CI：信頼区間、GMT：幾何平均値、GMFR：幾何平均増加倍率 a) Day 357 をベースラインとした際の値

注意：本剤の承認された用法及び用量は「初回免疫：1回 0.5mL を 2 回、通常、3 週間の間隔において、筋肉内に接種する。追加免疫：1回 0.5mL を筋肉内に接種する。」である。

Day 217 と Day 35 の比較（事後解析）

Day 371（4回目接種14日後）のSARS-CoV-2の従来株に対する中和抗体価をDay 35（2回目接種14日後）の同抗体価と比較する非劣性検証の事後解析を行った。Day 0、Day 35、Day 371のすべての測定値を有した10例では、幾何平均の比の95%CIの下限値は1.636であり、非劣性の基準（95%CIの下限値が0.67を超える）を満たした。一方、抗体陽転率はDay 35、Day 371のいずれの時点でも100%であったことから、抗体陽転率の差の95%CIは推定不能であり、非劣性の基準（95%CIの下限値が-10%を超える）に対して統計学的な結論は得られなかったものの、数値上は同等であることが示された。

■安全性（追加免疫：4回目接種）

本剤を4回接種した45例を対象に安全性を検討し、接種後7日間は電子日誌により副反応を収集した。発現頻度が10%以上の副反応（全体及びグレード3以上）を表に示す。副反応の発現までの期間の中央値は局所性の事象が2.0～2.5日、全身性の事象が2.0日であり、持続期間の中央値は局所性の事象が2～4日、全身性の事象が1～2日であった。

主な副反応の発現状況（4回目接種後）

| | 本剤群 n (%) | | |
|-------|--------------|-----------|-----------------------|
| | 評価例数 | 全体 | グレード3以上 ^{a)} |
| 圧痛 | 41 | 29 (70.7) | 3 (7.3) |
| 疲労 | 41 | 23 (56.1) | 5 (12.2) |
| 疼痛 | 41 | 22 (53.7) | 2 (4.9) |
| 倦怠感 | 41 | 18 (43.9) | 4 (9.8) |
| 頭痛 | 41 | 18 (43.9) | 2 (4.9) |
| 筋肉痛 | 41 | 15 (36.6) | 4 (9.8) |
| 関節痛 | 41 | 8 (19.5) | 1 (2.4) |
| 紅斑 | 41 | 8 (19.5) | 6 (14.6) |
| 悪心/嘔吐 | 41 | 6 (14.6) | 0 |
| 腫脹/硬結 | 41 | 5 (12.2) | 2 (4.9) |

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

注意：本剤の承認された用法及び用量は「初回免疫：1回0.5mLを2回、通常、3週間の間隔において、筋肉内に接種する。追加免疫：1回0.5mLを筋肉内に接種する。」である。

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

① 一般使用成績調査（計画中）

本調査は、本剤の初回免疫（1回目・2回目）接種又は追加免疫（同種接種及び交互接種）接種後に認められる有害事象及び COVID-19 情報を収集し、その安全性、参考情報として有効性を確認する。

② 製造販売後臨床試験〔国内第 1/2 相臨床試験（TAK-019-1501 試験）〕（実施中）

20 歳以上の日本人健康成人を対象に、本剤を 21 日間隔で 2 回筋肉内接種したときの安全性及び免疫原性を評価する。

③ 製造販売後臨床試験〔国内追加接種臨床試験（TAK-019-3001 試験）〕（実施中）

Main Part : mRNA ワクチン（コミナティ筋注）での初回免疫を完了した 20 歳以上の日本人健康成人を対象に、初回免疫時と異なるワクチンとして本剤を筋肉内に単回追加接種したときの免疫原性及び安全性を評価する。

Extension Part : **Main Part** で 1 回目の追加免疫として本剤を単回接種し 5 ヶ月間以上経過した者を対象に、2 回目の追加免疫として本剤を筋肉内に単回追加接種したときの免疫原性及び安全性を評価する。

④ 海外第 3 相臨床試験（2019nCoV-301 試験）（実施中）

新型コロナワクチン未接種の 18 歳以上（小児年齢拡大パートでは 12 歳以上 18 歳未満）で、健康な者及び安定した疾患を有する者を対象に、本剤の有効性、安全性、及び免疫原性をプラセボと比較評価する。

⑤ 海外第 3 相臨床試験（2019nCoV-302 試験）（実施中）

新型コロナワクチン未接種の 18～84 歳で健康な者及び安定した疾患を有する者を対象に、本剤の有効性、安全性、及び免疫原性をプラセボと比較評価する。

⑥ 海外第 1/2 相臨床試験（2019nCoV-101 試験）（実施中）

18～84 歳の健康で BMI が 17～35kg/m² の者を対象として、本剤の初回免疫及び追加免疫の免疫原性及び安全性を評価する。

⑦ 海外第 2 相臨床試験（2019nCoV-501 試験）（実施中）

18～84 歳の SARS-CoV-2 陰性の成人被験者（18～64 歳の医学的に安定な HIV 陽性被験者を含む）を対象に、本剤の有効性、安全性、及び免疫原性をプラセボと比較評価する。

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すること。

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

該当資料なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用機序

本剤は、融合前のコンフォメーションで安定化し、精製された完全長の SARS-CoV-2 rS ナノ粒子で構成されている。

また、サポニンベースの Matrix-M アジュバントの添加により、自然免疫系の活性化を促進し、S 蛋白質特異的免疫応答を高めている。これら 2 つのワクチン成分により、S 蛋白質に対する B 細胞及び T 細胞の免疫応答（中和抗体を含む）が誘導されることで、COVID-19 感染症に対して防御作用を有すると考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 免疫原性試験

a) マウスを用いた SARS-CoV-2 rS に対する抗体及び細胞性免疫応答

7～9 週齢の雌 Balb/c マウス 15 例（各 SARS-CoV-2 rS 接種群 6 例／群、プラセボ群 3 例／群）に、5µg Matrix-M アジュバント添加若しくは非添加 10µg SARS-CoV-2 rS 又はプラセボを Day 0 及び Day 21 に筋肉内接種した。

Matrix-M アジュバント添加ワクチンを接種したマウスでは、高い抗 S IgG 抗体価及び hACE2 受容体結合阻害抗体価並びに抗原特異的 T 細胞応答による機能的な免疫応答が示された。Matrix-M アジュバントとともに接種することで、SARS-CoV-2 rS 単独接種と比較して、著しく強い免疫応答が認められ、多機能エフェクター表現型を含む、SARS-CoV-2 rS 蛋白質に対する Th1 型 CD4⁺T 細胞応答も高いレベルで誘導された。また、ELISpot 及び ICCS アッセイ法により、いずれも Th1 優位の応答が示された。さらに、Matrix-M アジュバントとともに接種することで脾臓の Tfh 及び胚中心 B 細胞集団が増強された。

（承認時資料：2022 年 4 月）

b) マウスを用いた Matrix-M 又はアルミニウムアジュバント添加 SARS-CoV-2 rS に対する Th1 及び Th2 の細胞性免疫及び液性免疫応答

8～10 週齢の雌 Balb/c マウス 60 例（10 例／群）に、SARS-CoV-2 rS（10µg 又は 1µg）を、Matrix-M アジュバント添加、水酸化アルミニウム（アルミニウム）アジュバント添加又はアジュバント非添加のいずれかで、Day 0 及び Day 21 に筋肉内接種した。

Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS は、アルミニウムアジュバント添加又はアジュバント非添加 SARS-CoV-2 rS と比較して、より高いレベルの抗 S IgG1 及び IgG2a 抗体、hACE2 受容体結合阻害抗体、並びに抗原特異的細胞応答を誘導した。Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS を接種したマウスにおいて抗 S IgG1（Th2）及び IgG2a（Th1）抗体の高い抗体価が認められたことから、Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS はバランスのとれた Th1/Th2 応答を誘導した。

（承認時資料：2022 年 4 月）

2) 免疫原性及びウイルス感染試験

a) マウスを用いた SARS-CoV-2 rS の免疫原性及び感染防御作用

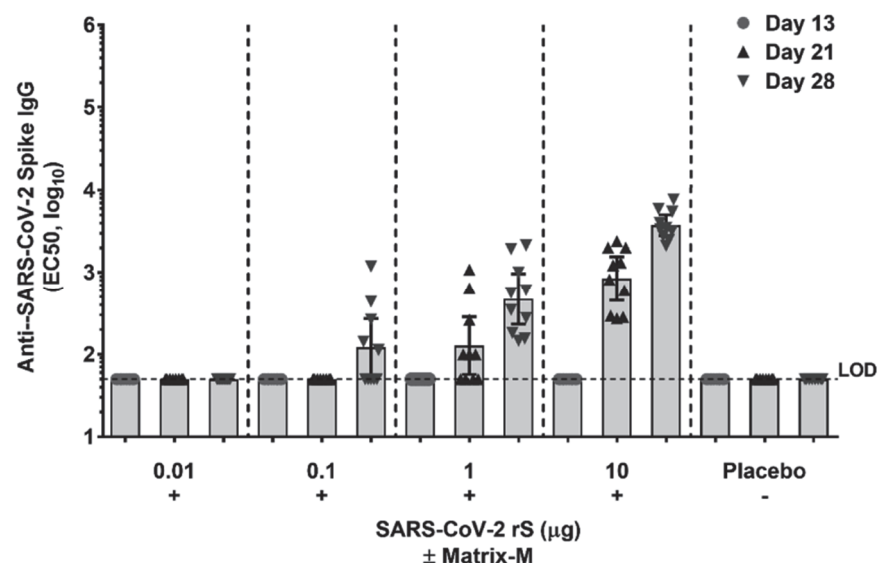
雌 Balb/c マウス 100 例に、5 μ g Matrix-M アジュバント添加 0.01、0.1、1 若しくは 10 μ g の SARS-CoV-2 rS を 1 回 (Day 14) 若しくは 2 回 (Day 0 及び Day 14)、又はプラセボ若しくは Matrix-M アジュバント非添加 10 μ g SARS-CoV-2 rS を 2 回 (Day 0 及び Day 14)、筋肉内接種した。

Matrix-M アジュバント添加 1 又は 10 μ g SARS-CoV-2 rS を単回接種 (Day 14) したマウスで、用量依存的な高い抗 S IgG 抗体価が Day 21 及び Day 28 に検出された。

hACE2 受容体と SARS-CoV-2 rS 蛋白質の結合を阻害する機能性抗体及びウイルス中和抗体は、Matrix-M アジュバント添加 10 μ g ワクチン群でのみ検出された。Matrix-M アジュバント添加 1 μ g ワクチン群では、検出可能であるが低いウイルス中和抗体が認められた。0.1 及び 0.01 μ g を単回接種したマウスでは、抗 S IgG 抗体価はごくわずか又は検出されず、hACE2 受容体結合阻害又はウイルス中和抗体価は検出されなかった。

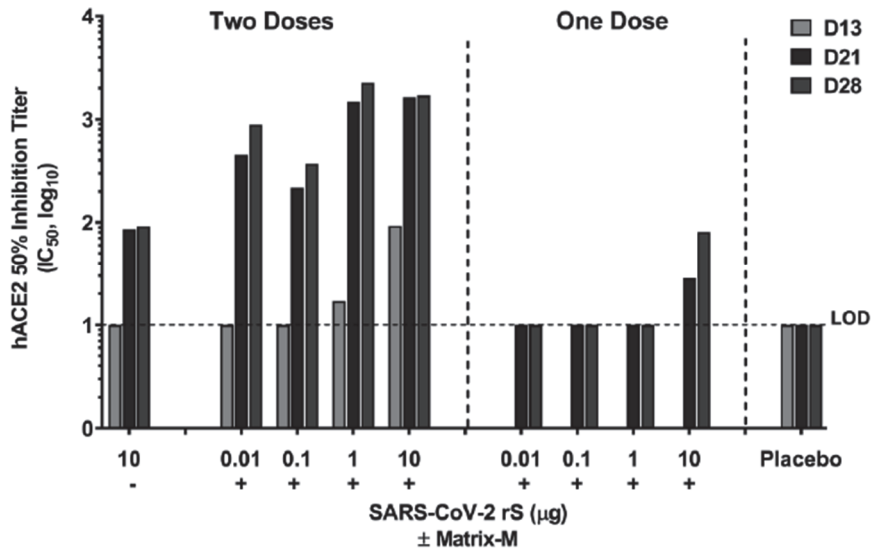
Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS を 2 回接種 (Day 0 及び Day 14) したマウスでは、すべての抗原用量で、対応する単回接種群と比較して、抗 S IgG 抗体価の上昇が認められた (2 回目接種 7 又は 14 日後)。Matrix-M アジュバント添加 1 及び 10 μ g SARS-CoV-2 rS を 2 回接種したマウスで、抗 S IgG 抗体価は抗原用量間で同程度であり、2 回接種したときの抗 S IgG 応答が 1 μ g 以上の抗原用量でプラトーであることが示された。Matrix-M アジュバント添加 0.1、1 及び 10 μ g SARS-CoV-2 rS 群では、アジュバント非添加 10 μ g SARS-CoV-2 rS 群と比較して有意に高い ($p < 0.00001$) 抗 S IgG 抗体価が示された。

■ 抗 S IgG EC₅₀ 抗体価 : 単回接種群



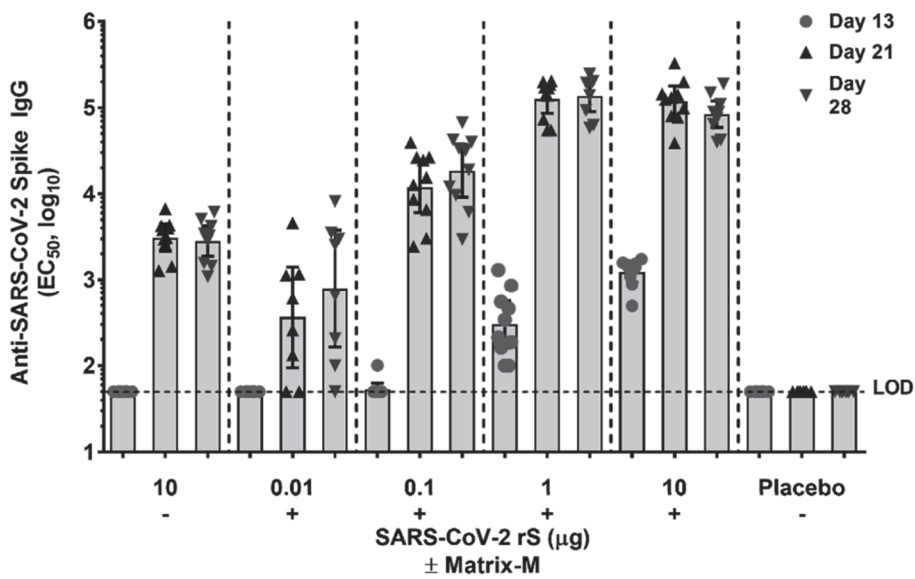
EC₅₀; effective concentration at 50%; IgG, immunoglobulin G; LOD, limit of detection; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SARS-CoV-2 rS, SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine.

■ hACE2 受容体結合阻害 IC₅₀ 抗体価



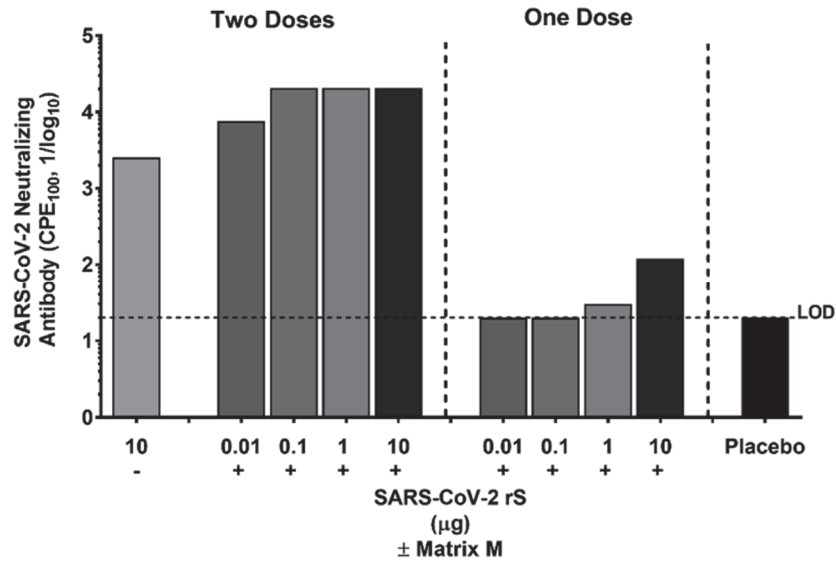
hACE2, human angiotensin-converting enzyme 2; IC₅₀; inhibition concentration at 50%; LOD, limit of detection; SARS-CoV-2 rS, SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine.

■ 抗 S IgG EC₅₀ 抗体価 : 2 回接種群



EC₅₀; effective concentration at 50%; IgG, immunoglobulin G; LOD, limit of detection; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SARS-CoV-2 rS, SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine.

■ SARS-CoV-2 100%中和抗体価



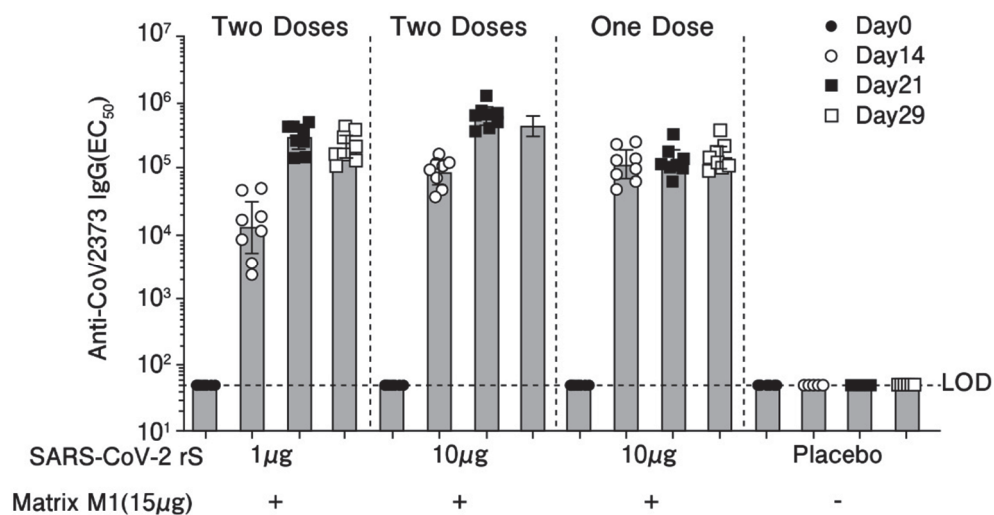
CPE, cytopathic effect; LOD, limit of detection; SARS-CoV-2 rS, SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine.

Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS を 10、1 若しくは 0.1μg で単回接種又はすべての用量で 2 回接種したマウスで、プラセボ群と比較して、顕著かつ用量依存的な体重減少の抑制が認められた。アジュバント非添加 10μg SARS-CoV-2 rS を接種したマウスでは、体重減少を抑制するほどの感染防御作用は認められなかった。肺の病理組織学的評価では、Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS は、SARS-CoV-2 感染後の肺の炎症を減少させ、検出可能な中和活性がほとんど又は全く認められなかった抗原用量及び接種回数で、プラセボ群でみられるようなウイルスに対する炎症の増悪又は一般状態の悪化は認められなかった。

(承認時資料：2022 年 4 月)

b) ハムスターを用いた Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS の免疫原性及び感染防御作用
 6~9 週齢のゴールデンシリアンハムスター32 例 [8 例 (雄 4 例及び雌 4 例) / 群] に、15 μ g Matrix-M アジュバント添加 10 μ g SARS-CoV-2 rS を単回 (Day 0)、15 μ g Matrix-M アジュバント添加 1 若しくは 10 μ g SARS-CoV-2 rS 又は製剤緩衝液を 2 回 (Day 0 及び Day 14)、筋肉内接種した。Matrix-M アジュバント添加 1 μ g SARS-CoV-2 rS を単回接種したとき、高い抗 S IgG 抗体価が誘導され、この抗体価は 2 回目の接種後に更に上昇した (Day 14 から Day 21 及び Day 29 までに、それぞれ 24 及び 17 倍)。Matrix-M アジュバント添加 10 μ g SARS-CoV-2 rS を 2 回接種したハムスターでも同様の応答がみられ、Matrix-M アジュバント添加 1 μ g SARS-CoV-2 rS を接種したハムスターと比較して、各時点の抗体価は高かった (1 μ g 接種群の対応する日と比較して 7、2.1 及び 2.1 倍)。Matrix-M アジュバント添加 10 μ g SARS-CoV-2 rS を単回接種したときも抗 S IgG 抗体価の上昇が誘導され、これは試験期間を通して維持された。全体として、Matrix-M アジュバント添加 10 μ g SARS-CoV-2 rS を接種したとき、Day 21 及び Day 29 で、2 回接種群の抗 S IgG EC₅₀ GMT は、単回接種群の抗体価のそれぞれ 4.8 及び 2.9 倍であった。

■ 抗 S IgG EC₅₀ 抗体価 (ELISA)

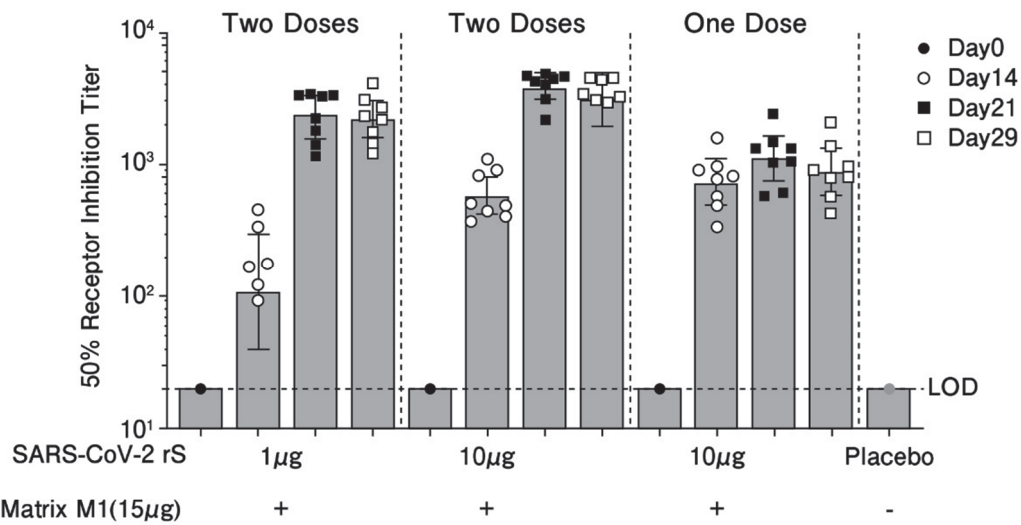


ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; EC₅₀, effective concentration at 50%; IgG, immunoglobulin G; LOD, limit of detection; SARS-CoV-2 rS (2373), SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine.

Matrix-M アジュバント添加 1 μ g SARS-CoV-2 rS を単回接種したとき、ほとんどの動物で hACE2 受容体結合を阻害する抗体価が検出可能であり、2 回接種後に上昇した (Day 14 から Day 21 及び Day 29 にかけて、それぞれ 21 及び 20 倍)。Matrix-M アジュバント添加 10 μ g SARS-CoV-2 rS を 2 回接種したハムスターでも同様の応答がみられ、Matrix-M アジュバント添加 1 μ g SARS-CoV-2 rS を接種したハムスターと比較して、各時点での抗体価は高かった (1 μ g 接種群の対応する日と比較して、それぞれ 5.3、1.7 及び 1.4 倍)。

Matrix-M アジュバント添加 10 μ g SARS-CoV-2 rS を単回接種したときも、検出可能な hACE2 受容体結合阻害抗体の抗体価を誘導し、これは試験期間を通して維持された。全体として、Matrix-M アジュバント添加 10 μ g SARS-CoV-2 rS を接種したとき、Day 21 及び Day 29 の両時点で、2 回接種群の hACE2 受容体結合阻害 IC₅₀ GMT は、単回接種群の抗体価の 3.5 倍であった。

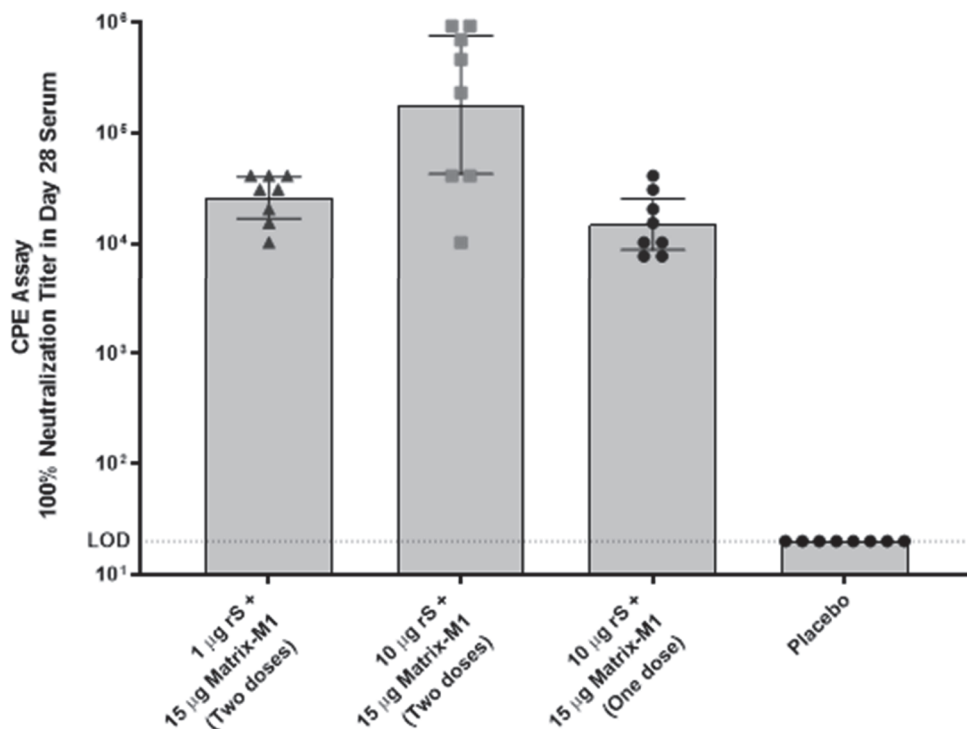
■ hACE2 受容体結合阻害 IC₅₀ 抗体価 (ELISA)



ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; hACE2, human angiotensin-converting enzyme 2; IC₅₀, inhibitory concentration at 50%; LOD, limit of detection; SARS-CoV-2 rS, SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine.

SARS-CoV-2 中和抗体は、Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS を接種したすべてのハムスターで Day 29 に検出されたが、プラセボ群では LOD 未満であった。Matrix-M アジュバント添加 1 μ g SARS-CoV-2 rS を 2 回接種したハムスターでは、Matrix-M アジュバント添加 10 μ g SARS-CoV-2 rS を単回接種したハムスターと比較して、中和抗体 GMT は 1.7 倍高かった。中和抗体価は、Matrix-M アジュバント添加 10 μ g SARS-CoV-2 rS を 2 回接種したハムスターで最も高かった (1 μ g の 2 回接種又は 10 μ g の単回接種と比較して、それぞれ 6.9 及び 12 倍高かった)。

■ Day 29 の SARS-CoV-2 100% 中和抗体価



CPE, cytopathic effect; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SARS-CoV-2 rS, SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine.

本試験で検討したすべての Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS の接種量及び接種回数で、プラセボと比較して、体重減少及び活動性レベル低下に対する防御作用、感染初期のウイルス複製の減少、ウイルス消失の加速並びに SARS-CoV-2 感染後の肺病理の改善が認められた。

(承認時資料：2022 年 4 月)

c) カニクイザルを用いた Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS の免疫原性及び感染防御作用
3 歳以上の雌雄カニクイザル 24 例 (各 4 例/群) に 5 μ g SARS-CoV-2 rS+25 若しくは 50 μ g Matrix-M アジュバントを単回接種 (Day 0)、5 若しくは 25 μ g SARS-CoV-2 rS+50 μ g Matrix-M アジュバントを 2 回接種 (Day 0 及び Day 21)、2.5 μ g SARS-CoV-2 rS+25 μ g Matrix-M アジュバントを 2 回接種 (Day 0 及び Day 21)、又はワクチン製剤緩衝液をプラセボとして 2 回接種 (Day 0 及び Day 21) した。

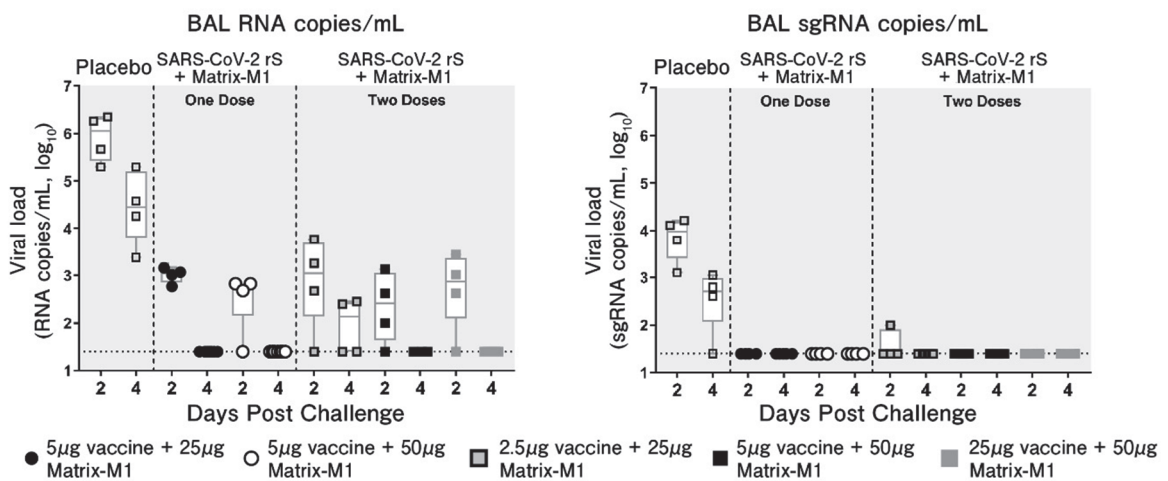
高力価の抗 S IgG 抗体価の他、hACE2 受容体結合阻害抗体及び SARS-CoV-2 中和抗体によって示される機能的抗体応答が、すべてのワクチン接種回数及び接種量で認められた。50 μ g Matrix-M アジュバント添加 5 μ g SARS-CoV-2 rS を接種したときに観察された応答は、より高い抗原用量レベル (25 μ g) を接種したときと同程度であった。25 μ g Matrix-M アジュバント添加 2.5 μ g SARS-CoV-2 rS を接種したとき、強力な抗体及び機能的免疫応答が生じ、50 μ g Matrix-M アジュバント添加

5 μ g SARS-CoV-2 rS と比較して約 2~3 倍低かった。抗 S IgG 抗体価は hACE2 受容体結合阻害抗体価及び中和抗体価と強く相関し、hACE2 受容体結合阻害抗体価も中和抗体価と強く相関した (すべての比較について $p < 0.0001$)。

ウイルス感染後に採取した BALF 及び鼻腔スワブについて、RT-PCR によりウイルス RNA 及び sgRNA 量を評価した。(ウイルス) RNA は総ウイルス RNA を示し、ウイルス感染時のウイルスを含むが、sgRNA は感染の結果として新たに複製されたウイルスを反映する。

ウイルス感染 2 及び 4 日後のいずれでも、プラセボ群の BALF で高いレベルの RNA コピー数が検出されたが、ウイルス感染 2 日後に、ウイルス RNA はプラセボ群と比較して約 3 桁減少し、ウイルス感染 4 日後には、2.5 μ g SARS-CoV-2 rS+25 μ g Matrix-M アジュバント群を除くすべてのワクチン群で検出不能であった。プラセボ群の BALF 中の sgRNA 量は、1 例を除いて、ウイルス感染 2 日後で高く、ウイルス感染 4 日後で高いままであった。対照的に、Matrix-M アジュバント添加ワクチンを接種したすべての動物の BALF 中では、2.5 μ g SARS-CoV-2 rS+25 μ g Matrix-M アジュバント接種の 1 例 (ウイルス感染 2 日後に低い sgRNA を検出) を除いて、ウイルス感染 2 又は 4 日後のいずれでも sgRNA が検出されず、ウイルス感染がこれらの動物で進行しなかったことを示した。

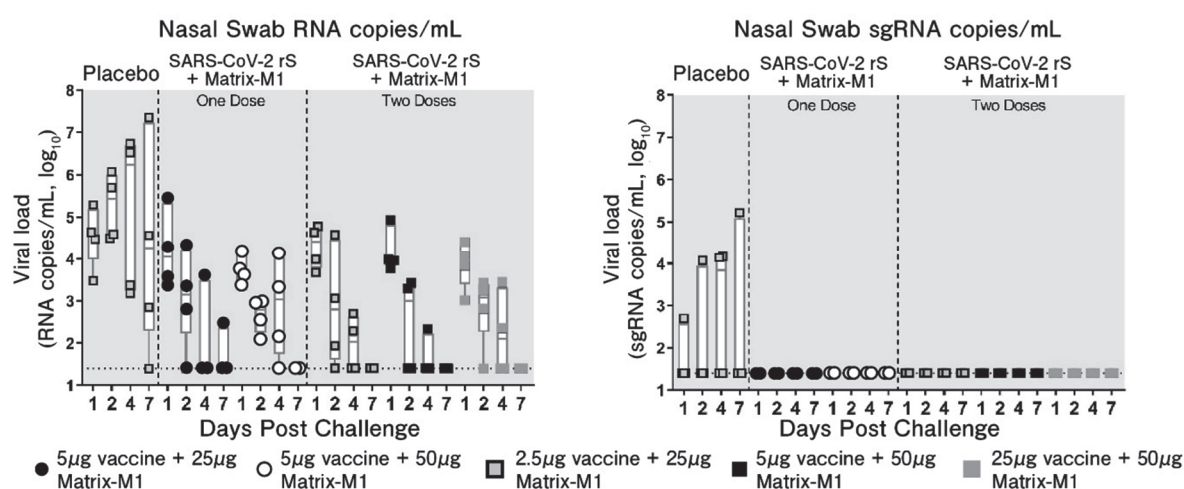
■ウイルス感染 2 及び 4 日後の BALF 中のウイルス量



BAL, bronchoalveolar lavage; sgRNA, subgenomic RNA; SARS-CoV-2 rS, SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine.

プラセボ群から採取した鼻腔スワブを測定したところ、ウイルス RNA がウイルス感染後 1~7 日で持続し、ウイルス感染 1~4 日後に平均で約 4.5 log₁₀ から 6 log₁₀ 超に増加したことから、ウイルス感染が確認された。ウイルス感染 7 日後までにウイルスの平均量は約 4 log₁₀ まで減少し、このうち 1 例ではウイルスが検出されなかった。Matrix-M アジュバント添加ワクチン接種群で、プラセボ群と比較して、ウイルス感染 2~7 日後にウイルス RNA 量が顕著に減少し、5μg SARS-CoV-2 rS+25μg Matrix-M アジュバント単回接種群の 1 例を除くすべての動物で、ウイルス感染 7 日後までにウイルスは検出不能となった。プラセボ群の 1~2 例で、鼻腔スワブ中の sgRNA 量はウイルス感染 7 日後まで増加していたことから、これらの動物の少なくとも一部ではウイルスが依然として複製されていたことが示された。対照的に、Matrix-M アジュバント添加ワクチン接種したいずれの動物でも、ウイルス感染 7 日後までに採取した鼻腔スワブ中に sgRNA が検出されなくなった。

■ ウイルス感染後 Day 1、Day 2、Day 4 及び Day 7 の鼻腔スワブ中のウイルス量



sgRNA, subgenomic RNA; SARS-CoV-2 rS, SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine.

肺の病理組織学的所見で、ワクチンによる疾患増強の徴候は認められなかった。組織学的変化は全体的に軽度から中等度であり、ワクチンを接種したカニクイザルで、プラセボと比較して、所見の程度は軽減した。ウイルス感染 7 日後に採取した鼻腔の観察で、いずれの群でも顕著な変化はみられなかった。

一般状態の変化、顕著な体重減少、顕著な体温上昇、接種部位の有害な反応及び血液学的パラメータの変化（試験終了時までにはベースラインに回復した一過性の変化を除く）は認められなかった。

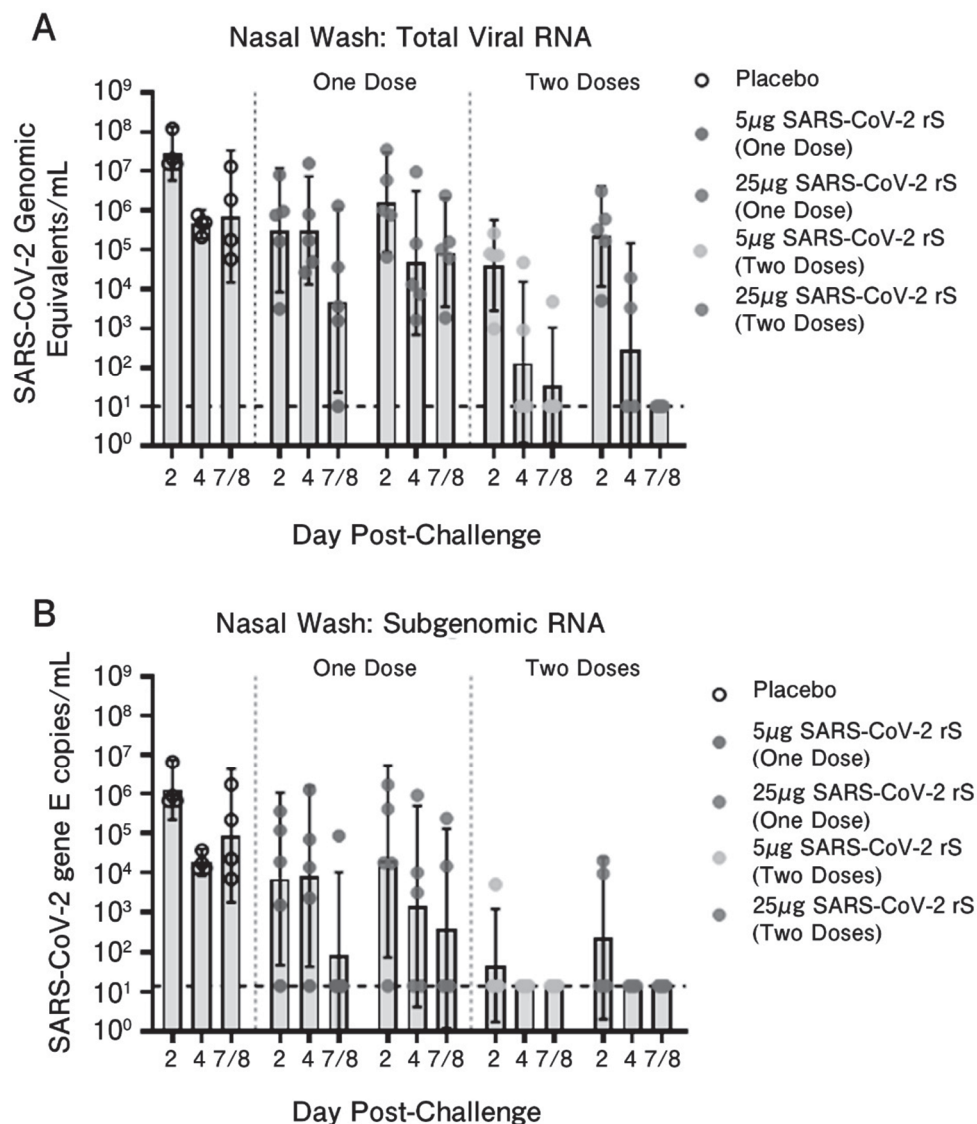
（承認時資料：2022 年 4 月）

d) アカゲザルを用いた Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS の免疫原性及び感染防御作用
試験開始時に 3.5~7.5 歳の雌雄アカゲザル 24 例〔各 2 例/群（プラセボ）又は各 5 例/群（ワクチン）〕で、ワクチン接種群のアカゲザルに 50μg Matrix-M アジュバント添加 5 又は 25μg SARS-CoV-2 rS を単回（Day 0）又は 2 回（Day 0 及び Day 21）、プラセボ接種群のアカゲザルに製剤緩衝液を同様に単回（Day 0）又は 2 回（Day 0 及び Day 21）筋肉内接種した。

Matrix-M アジュバント添加 5 又は 25μg SARS-CoV-2 rS を単回又は 2 回接種したとき、アカゲザルで忍容性は良好であり、2 回目のワクチン接種で高い抗 S IgG 抗体価の上昇が認められ、評価した抗原用量間で免疫応答は同程度であった。Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS を接種したアカゲザルで、hACE2 受容体結合阻害抗体及びウイルス中和抗体の産生についても同じ傾向が観察された。

ウイルス感染 2 日後に採取した鼻腔洗浄液中、sgRNA はすべてのプラセボ群の動物で検出され、単回接種した Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS 各群の 1 例及び 2 回接種した Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS 群の 3~4 例では検出されなかった。ウイルス感染 2 日後、プラセボ群の動物の鼻腔洗浄液中の sgRNA 量は、Matrix-M アジュバント添加 5 又は 25 μ g SARS-CoV-2 rS 接種群よりも 64~27,905 倍高かった。ウイルス感染 4 日後に、sgRNA はすべてのプラセボ群の動物で検出可能であり、単回接種した Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS 各群の 1~2 例及び 2 回接種した Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS 群の全例で sgRNA が検出不能であった。ウイルス感染 4 日後、プラセボ群の動物の鼻腔洗浄液中の sgRNA 量は、Matrix-M アジュバント添加 5 又は 25 μ g SARS-CoV-2 rS 接種群よりも 2~1,321 倍高かった。ウイルス感染 7 又は 8 日後に、単回接種した Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS 群の 10 例中 7 例及び 2 回接種した Matrix-M アジュバント添加 5 又は 25 μ g SARS-CoV-2 rS 群の全例で sgRNA が検出不能であった。ウイルス感染 7 又は 8 日後、プラセボ群の動物の鼻腔洗浄液中の sgRNA 量は、Matrix-M アジュバント添加 5 又は 25 μ g SARS-CoV-2 rS 接種群よりも 224~6,315 倍高かった。

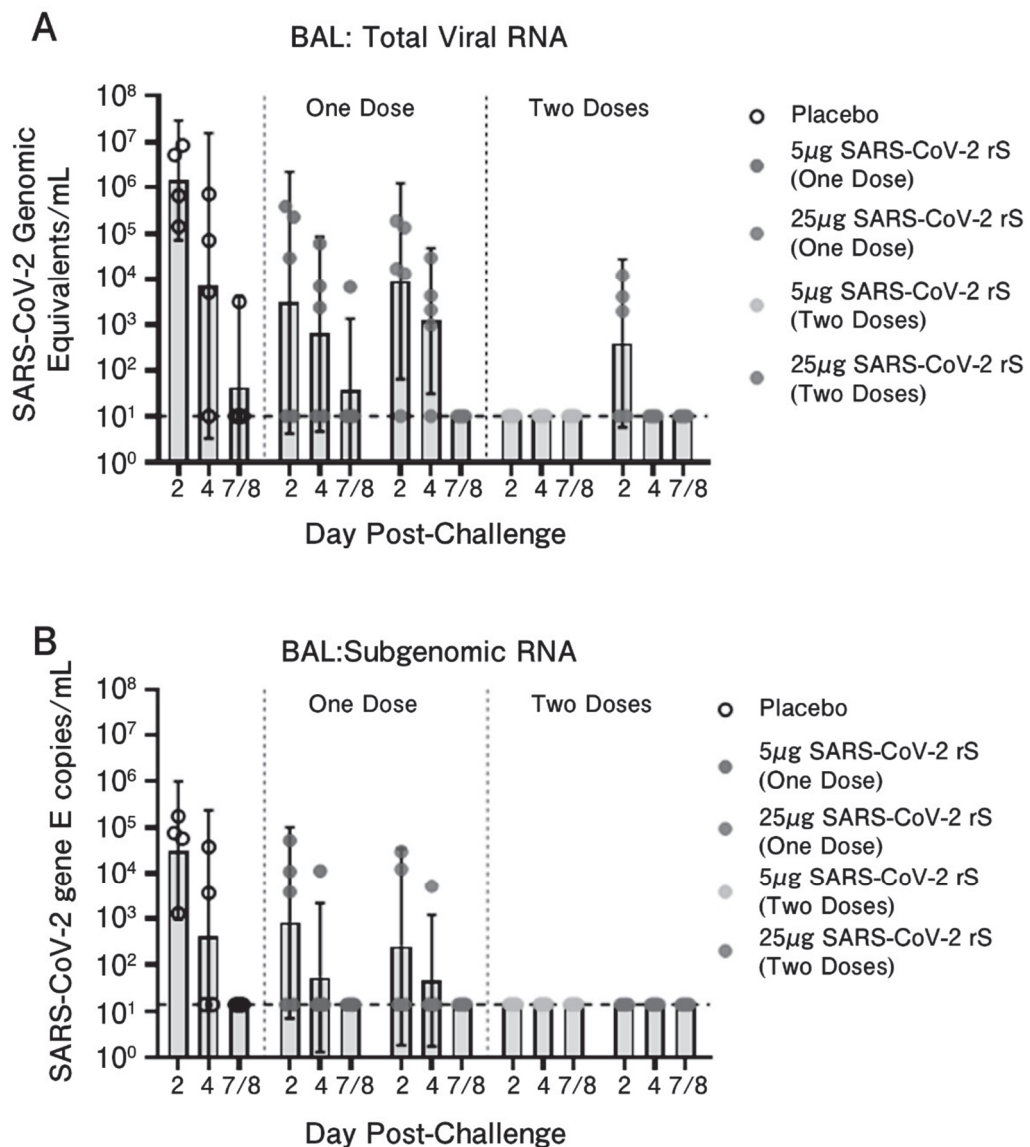
■ ウイルス感染後の鼻腔洗浄液中のウイルス量



SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SARS-CoV-2 rS, recombinant spike protein nanoparticle vaccine.

ウイルス感染 2 日後に採取した BALF で、sgRNA はプラセボ群の全例で検出可能であり、単回接種した Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS 各群の 2~3 例及び 2 回接種した Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS 群の全例で検出不能であった。ウイルス感染 2 日後、プラセボ群の BALF 中の sgRNA 量は、Matrix-M アジュバント添加 5 又は 25 μ g SARS-CoV-2 rS 接種群よりも 37~2,255 倍高かった。ウイルス感染 4 日後に、sgRNA は 4 つのプラセボ群の 4 例中 2 例で検出可能であり、単回接種した Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS 各群の 5 例中 4 例のアカゲザル及び 2 回接種した Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS 群の全例では検出不能であった。ウイルス感染 4 日後、プラセボ群の BALF 中の sgRNA 量は、Matrix-M アジュバント添加 5 又は 25 μ g SARS-CoV-2 rS 群よりも 8~29 倍高かった。ウイルス感染 7 又は 8 日後に、全例で sgRNA は検出不能であった。

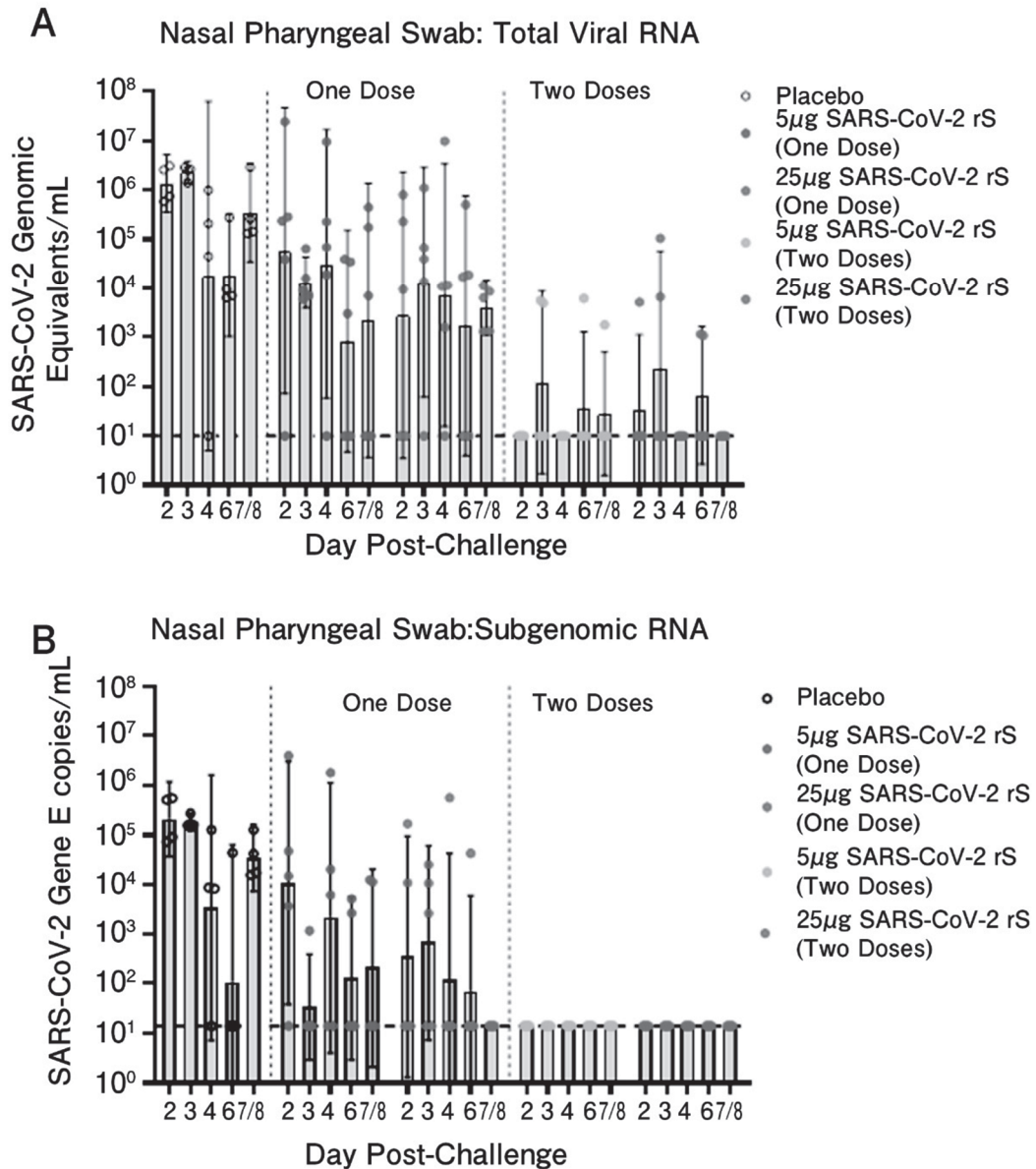
■ ウイルス感染後の BALF 中のウイルス量



BAL, bronchoalveolar lavage; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SARS-CoV-2 rS, recombinant spike protein nanoparticle vaccine.

ウイルス感染 2 日後に採取した鼻咽頭スワブで、sgRNA はすべてのプラセボ群の動物で検出可能であり、単回接種した Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS 各群の 1~3 例及び 2 回接種した Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS 群のすべてのアカゲザルでは検出不能であった。ウイルス感染 2 日後に、プラセボ群のアカゲザルの鼻咽頭スワブでの sgRNA 量は、Matrix-M アジュバント添加 5 又は 25 μ g SARS-CoV-2 rS 接種群よりも 19~15,044 倍高かった。ウイルス感染 3 日後に、sgRNA はプラセボ群の全例で検出可能であり、単回接種した Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS 各群の 5 例中 2~4 例及び 2 回接種した Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS 群のアカゲザルで検出不能であった。ウイルス感染 3 日後に、プラセボ群の動物の鼻咽頭スワブでの sgRNA 量は、Matrix-M アジュバント添加 5 又は 25 μ g SARS-CoV-2 rS 接種群よりも 278~13,395 倍高かった。ウイルス感染 4 日後に、sgRNA はプラセボ群の 4 例中 3 例で継続して検出されたが、単回接種した Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS 各群の 5 例中 2~4 例及び 2 回接種した Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS 群のアカゲザルでは検出されなかった。ウイルス感染 4 日後に、プラセボ群のアカゲザルの鼻咽頭スワブでの sgRNA 量は、Matrix-M アジュバント添加 5 又は 25 μ g SARS-CoV-2 rS 接種群よりも 1.6~244 倍高かった。ウイルス感染 6 日後、sgRNA はプラセボ群の 4 例中 3 例のアカゲザルで検出され、単回接種した Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS 各群の 5 例中 3~4 例のアカゲザル及び 2 回接種した Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS 群のアカゲザルでは検出されなかった。ウイルス感染 6 日後に、プラセボ群のアカゲザルの鼻咽頭スワブでの sgRNA 量は、Matrix-M アジュバント添加 5 又は 25 μ g SARS-CoV-2 rS 接種群よりも 0.8 倍以下から 7.5 倍高かった。ウイルス感染 7 又は 8 日後に、sgRNA 量はすべてのプラセボ群のアカゲザルで増加し、再びすべての動物で検出可能であったが、単回接種した Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS 群の 5 例中 3~5 例及び 2 回接種した Matrix-M アジュバント添加 5 又は 25 μ g SARS-CoV-2 rS 群のすべてのアカゲザルで検出不能であった。ウイルス感染 7 又は 8 日後に、プラセボ群のアカゲザルの鼻咽頭スワブ中の sgRNA 量は、Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS 接種群よりも 168~2,505 倍高かった。

■ ウイルス感染後の鼻咽頭スワブ中のウイルス量



SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SARS-CoV-2 rS, recombinant spike protein nanoparticle vaccine.

sgRNA は全時点のすべてのアカゲザルの頬咽頭及び直腸スワブで検出されなかった。ウイルス感染 3 日後に、sgRNA は単回接種した Matrix-M アジュバント添加 25µg SARS-CoV-2 rS 群の 1 例を除くすべての動物の唾液スワブで検出されなかった。ウイルス感染 7 又は 8 日後に、sgRNA はすべての接種量又は接種回数で Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS を接種した動物で、剖検時に採取した肺、気管又は鼻腔組織中に検出されなかった。しかし、sgRNA は 1 例のプラセボ群の動物の肺後葉及びプラセボ群の他の動物の肺前葉で検出可能であった。

Day 31 又は Day 32 に、すべての群のアカゲザルで、X 線検査所見は SARS-CoV-2 感染前に取得したベースライン画像が示す正常範囲内であった。ウイルス感染 3 日後の X 線検査では軽微から軽度の所見がみられたが、肺実質の異常は確認されなかった。対照群と Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS 接種群との間に差が認められたが、群間の差の明確なパターンは認められなかった。

肺、気管及び鼻腔組織の病理組織学的検査で、SARS-CoV-2 感染後に、対照のアカゲザルで軽度の病変が、Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS 群のアカゲザルでは非常に軽度の病変が認められた。病理組織学的変化は軽微から軽度であり、全肺のごく一部に認められたのみであった。検査した肺切片にワクチンによる疾患増強の証拠は認められなかった。

気管で粘膜のびらん及び潰瘍、炎症並びに出血、鼻腔組織では炎症並びに粘膜のびらん及び潰瘍がみられた。Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS 群とプラセボ群で所見が類似していたことから、これらの所見は頻回の検体（例：BALF 及び鼻腔洗浄液）採取手順にも起因する可能性がある。

これらのアカゲザルでは、一般状態、接種部位、体重、血液学的パラメータ（赤血球の一過性の変化を除く）に変化はみられず、また、臨床的に意義のある C-反応性蛋白の変化は認められなかった。全体として、これらの所見にプラセボ群と Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS 群の間で顕著な差は認められなかった。

（承認時資料：2022 年 4 月）

(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
- (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

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. 接種不適当者（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 [8.3、11.1.1 参照]
- 2.4 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. 予防接種法第7条、予防接種法施行規則第二条の規則及び本剤の Company Core Data Sheet (CCDS) に基づき、予防接種を受けることができない者について記載している。予防接種を受けようとする者について、問診、検温及び診察により、健康状態を調べ、電子添文 2.1～2.4 に該当すると認めるときは、予防接種は行わないこと。
- 2.1 明らかな発熱とは、通常 37.5℃以上を指す。検温は、予防接種を受ける接種会場・医療機関で行い、接種前の健康状態を把握することが必要である⁸⁾。
- 2.2 重篤な急性疾患に罹患している場合には、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できない。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⁸⁾。
- 2.3 本剤接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分に行い、本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴があると認めるときは、本剤の接種は行わないこと。
重度の過敏症とは、アナフィラキシー又は全身性の皮膚・粘膜症状、喘鳴、呼吸困難、頻脈、血圧低下等のアナフィラキシーを疑わせる複数の症状を指す。
本剤の組成・性状は「Ⅳ. 1. (2) 製剤の外観及び性状」及び「Ⅳ. 2. 製剤の組成」の項参照。
- 2.4 電子添文 2.1～2.3 項に掲げる者以外で予防接種を行うことが不適当な状態にある者については、個別に医師が判断する⁸⁾。

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」を参照すること。

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」を参照すること。

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」及び「新型コロナウイルス感染症に係る臨時の予防接種実施要領」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 ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるため、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。また、本剤の接種でショック、アナフィラキシーが発現したことがある者には、以降、本剤の接種は行わないこと。[2.3、9.1.4、9.1.6、11.1.1 参照]
- 8.4 心筋炎、心膜炎が報告されているため、被接種者又はその保護者に対しては、心筋炎、心膜炎が疑われる症状（胸痛、動悸、むくみ、呼吸困難、頻呼吸等）が認められた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。
- 8.5 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、局所の異常反応及び体調の変化、さらに高熱、けいれん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。
- 8.6 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などした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。
- 8.7 本剤と他の SARS-CoV-2 に対するワクチンの互換性に関するデータはない。

<解説>

- 8.1 本剤は、「予防接種実施規則」及び「新型コロナウイルス感染症に係る臨時の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。

<参考>

予防接種実施規則：

<https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=333M50000100027>

厚生労働省ホームページより

新型コロナウイルス感染症に係る臨時の予防接種実施要領：

<https://www.mhlw.go.jp/content/000971377.pdf>

- 8.2 接種会場・医療機関において、接種前に問診、検温、診察を行い、予防接種を受けることが適当でない者又は予防接種の判断を行うに際して注意を要する者に該当するかどうかを調べること（以下、予診）。予診の結果、異常が認められ、電子添文の 2.1～2.4 項に該当する疑いのある者と判断された者に対しては、当日は接種を行わないこと。
- 8.3 国内外の製造販売後において本剤と因果関係の否定できない重篤なアナフィラキシー*が複数例報告されている。ショック、アナフィラキシーが発現した場合は生命を脅かす可能性があり、医学的介入が必要となることがある。また、本剤の接種でショック、アナフィラキシーが発現したことがある者には、それ以降の接種は行わないこと。

●接種前の確認事項

■本剤接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分行うこと。

- ・本剤の成分に対し、重度の過敏症の既往歴のある者には、本剤の接種は行わないこと。
- ・本剤の接種でショック、アナフィラキシーが発現した者には、以降の接種は行わないこと。
- ・予防接種で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及び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は接種の判断を行うに際し注意すること。

●接種後の注意事項

■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。接種会場・医療機関にて接種後一定時間、被接種者の状態を観察すること。

- ・アナフィラキシーを発症した場合であっても、早期に適切な処置が行われることにより、症状の重症化を回避することができると考えられるため、本剤接種後一定時間（少なくとも15分間）は被接種者の状態を観察すること。また、過去にアナフィラキシーを含む重いアレルギー症状（アナフィラキシー又は全身性の皮膚・粘膜症状、喘鳴、呼吸困難、頻脈、血圧低下等のアナフィラキシーを疑わせる複数の症状）を引き起こしたことがある者については、接種後30分程度、状態の観察を行うこと。

※アナフィラキシーとは、「アレルゲン等の侵入により、複数臓器に全身性にアレルギー症状が惹起され、生命に危機を与え得る過敏反応」と定義される。「アナフィラキシーに血圧低下や意識障害を伴う場合」をアナフィラキシーショックという⁹⁾。

8.4 心筋炎、心膜炎が疑われる症状が認められた場合には、速やかに医師の診察を受けることが、早期発見及び重症化防止への対処の上で重要である。

被接種者又はその保護者に対しては、本剤接種後に心筋炎、心膜炎が疑われる症状（胸痛、動悸、むくみ、呼吸困難、頻呼吸等）が認められた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

8.5 被接種者又はその保護者に対して、接種後の注意点について事前に説明すること。

- ・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、けいれん等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師^{*}の診察を受けること。
- ・接種後の入浴は可能であるが、体調が悪いときは無理せず、様子を見ること。
- ・局所の異常な反応（注射部位の反応）が増強した場合、発現した副反応の症状が数日後も残る場合等は、速やかに医師^{*}に診察を受ける又は鎮痛薬や解熱剤の使用について相談すること。
- ・本剤接種後に発熱や疲労・倦怠感等の全身症状があらわれる可能性を考慮して、接種当日や翌日の予定を立てること。

※接種医療機関の医師又はかかりつけ医

8.6 本剤接種後に血管迷走神経反射として失神があらわれることがあるため、過去に採血等で気分が悪くなったり、失神等を起こしたりしたことがある者については、失神による転倒を避けるため、接種後30分程度、体重を預けられるような場所で座らせるなどした上で、なるべく立ち上がらないように指導し、被接種者の状態を観察すること。なお、予診の結果等から血管迷走神経反射による失神が生じる可能性が高いと考えられる者については、ベッド等に横たわらせて接種するといった予防策も考慮すること。

血管迷走神経反射の主な症状としては、顔面蒼白、全身の冷感、血圧低下と徐脈、失禁、失神又は意識消失などが挙げられる。

8.7 本剤と他の SARS-CoV-2 ワクチンとの互換性に関する情報は得られていないことから設定している。

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には、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 血小板減少症又は凝固障害を有する者、抗凝固療法を施行している者

本剤接種後に出血又は注射部位に内出血があらわれるおそれがある。

9.1.2 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

本剤に対する免疫応答が低下するおそれがある。

9.1.3 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]

9.1.4 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

[8.3、9.1.6、11.1.1 参照]

9.1.5 過去にけいれんの既往のある者

9.1.6 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

[8.3、9.1.4、11.1.1 参照]

<解説>

9.1.1 本剤は筋肉内に接種するワクチンである。筋肉内接種の適応のあるワクチン類に共通の一般的な注意事項である。筋肉内出血のリスクがあり、部分的な出血であれば血腫となる可能性がある。

9.1.2～9.1.6 予防接種法等関連法令によるワクチン類共通の注意事項である。本予防接種の判断を行うに際して注意を要する者（接種要注意者）については、健康状態及び体質を勘案し、慎重に予防接種の適否を判断するとともに、説明に基づく同意を確実に得ること。また、接種を行うことができるか否か疑義がある場合は、慎重な判断を行うため、予防接種に関する相談に応じ、専門性の高い医療機関を紹介する等の対応をとること。なお、基礎疾患を有する者等については十分な予診を行い、基礎疾患の状況が悪化している場合や全身状態が悪い者等については、接種の延期も含め、特に慎重に予防接種の適否を判断すること。

(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。[9.1.3 参照]

<解説>

ワクチン類共通の注意事項である。「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.3」の項参照。

(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。[9.1.3 参照]

<解説>

ワクチン類共通の注意事項である。「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.3」の項参照。

(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>

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。

※ラットを用いた生殖発生毒性試験では、Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS を受胎前及び妊娠中に投与した結果、受胎能、妊娠/授乳又は胚/胎児及び出生後 21 日目までの出生児の発生/発育に有害な所見は認められなかった。

雌ラットに Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS を交配前及び妊娠中に投与したとき、抗体陽転率は 100%であり、堅牢な抗 S IgG*抗体が誘導された。ワクチンを投与した母動物の胎児及び出生児でも抗 S IgG 抗体が検出され、妊娠期及び授乳期のいずれの発育段階でも母動物由来の抗体が移行することが確認された。

Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS 又は Matrix-M アジュバント単独投与で、母動物に死亡はみられず、一般状態、妊娠子宮重量で補正した体重又は摂餌量、発情周期検査又は交配成績に投与の影響は認められなかった。また、いずれの胎児にも外表、内臓又は骨格に影響は認められなかった。さらに、出生児の生存率又は一般状態に、影響は認められなかった。

*スパイク蛋白質に対する抗 IgG 抗体

(承認時資料：2022 年 4 月)

(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。本剤及び本剤に対する抗体のヒト乳汁中への移行は不明である。

<解説>

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、本剤及び本剤に対する抗体のヒト乳汁中への移行は不明であることから、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

12 歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

小児を対象とした臨床試験が海外で実施されているものの、12 歳未満における本剤の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

接種に当たっては、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>

高齢者に対する一般的な注意事項として設定した。高齢者は一般に生理機能が低下しているため、接種に当たっては、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。

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、8.3、9.1.4、9.1.6 参照]

<解説>

国内外の製造販売後において本剤と因果関係の否定できない重篤なアナフィラキシーが複数例報告されているため、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（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.3」の項参照）。

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副反応 | | | | |
|----------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------|----------|
| | 10%以上 | 1～10%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
| 局所症状 (注射部位) | 圧痛 (75.1%) ^{a)} 、 疼痛 (62.5%) ^{a)} | 発赤・紅斑 ^{a)} 、 腫脹・硬結 ^{a)} | そう痒感 | |
| 血液 | | | リンパ節症 | |
| 精神神経系 | 頭痛 (50.8%) ^{a)} | | | 感覚鈍麻、錯感覚 |
| 消化器 | 悪心・嘔吐 (15.1%) ^{a)} | | | |
| 皮膚 | | | 発疹、紅斑、そう痒症、じん麻疹 | |
| 筋・骨格系 | 筋肉痛 (51.4%) ^{a)} 、 関節痛 (23.6%) ^{a)} | | | |
| その他 | 疲労 (53.0%) ^{a)} 、 倦怠感 (41.1%) ^{a)} | 発熱 ^{a)} 、四肢痛 | 悪寒 | |

a) 臨床試験において電子日誌により収集した副反応の発現頻度

<解説>

その他の副反応は、本剤の CCDS に基づき、海外臨床試験成績 [第Ⅲ相検証試験 (2019nCoV-301 試験 (12～17 歳パート含む) 及び 2019nCoV-302 試験)、2019nCoV-101 試験 (第 2 相パート B 群)] 及び国内臨床試験成績 (TAK-019-1501 試験) の併合集計を基に設定した。製造販売後に自発報告等により報告された副反応については、頻度不明として記載した。

本剤接種後は、被接種者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。副反応の発現頻度及び重症度は、2 回目接種後に 1 回目接種後と比べて増加したものの、いずれの接種後も本剤の忍容性は良好で、概ね Grade1 又は 2 であった。Grade3 の副反応の発現頻度は、局所性で 10% 未満、全身性で 15% 未満であり、本剤群でプラセボ群と比べて多く認められた。Grade4 の副反応が認められたのはごく少数であった。20% 以上に認められた副反応は、局所性として圧痛及び疼痛、全身性として疲労、筋肉痛、頭痛、倦怠感、関節痛であった。

Grade1：軽度、Grade2：中等度、Grade3：重度、Grade4：潜在的に生命を脅かす

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 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用い、被接種者ごとに取り換えること。
- 14.1.2 使用前に常温に戻しておくこと。
- 14.1.3 本剤の1バイアルには10回接種分の用量が充填されている。
- 14.1.4 本品は無色から僅かに黄色い、澄明から乳白光を呈する液である。使用前にバイアルに変色、異物の混入その他の異常がないかを目視で確認し、異常を認めたものは使用しないこと。
- 14.1.5 吸引の際には容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒すること。また、吸引前及び吸引毎に容器を静かに回転させ、振り混ぜないこと。この操作に当たっては、雑菌が迷入しないよう注意すること。
- 14.1.6 栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用しないこと。
- 14.1.7 一度針を刺したバイアルは、遮光して2～25℃で保存し、6時間以上経過したものは廃棄すること。

14.2 薬剤接種時の注意

- 14.2.1 通常、上腕三角筋に筋肉内接種すること。静脈内、皮内、皮下への接種は行わないこと。
- 14.2.2 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 14.2.3 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) 注射針を刺入したとき、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>

- 14.1.1 ワクチン製剤の一般原則として設定した。
- 14.1.2 使用前に常温に戻して使用すること。
- 14.1.3.1 バイアルから、接種10回分（1回分は0.5mL）を吸引することができる。0.5mLを10回接種できるように、1バイアルに追加的な過量充填量が含まれている。
- 14.1.4 本品は無色から僅かに黄色い、澄明から乳白光を呈する液である。使用前にバイアルに変色、異物の混入その他の異常がないかを目視で確認した上で使用し、異常が認められたものは使用しないこと。
- 14.1.5 ワクチン製剤の一般原則として設定した。
- 14.1.6 ワクチン製剤の一般原則として設定した。
- 14.1.7 一度針を刺したバイアルは、遮光して2～25℃で保存し、初回穿刺後6時間以上経過したものは必ず廃棄すること。
- 14.2.1 筋肉内接種以外の投与（静脈内、皮内、皮下への接種）は行わないこと。
- 14.2.2 ワクチン製剤の一般原則として設定した。
- 14.2.3 ワクチン製剤の一般原則として設定した。

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>

本剤を用いた安全性薬理試験は実施していない。ウサギを用いた反復投与毒性試験（GLP 適用）の一般状態観察等の緒検査において、中枢神経系、心血管系、呼吸器系又は腎機能などの生理学的機能に対する影響は認められなかった。また、最大 100 µg のアジュバント単独投与群を設定した他ワクチンのラット及びウサギを用いた反復投与毒性試験（GLP 適用）においても、明らかな全身毒性又は臓器特異的毒性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

(1) 単回投与毒性試験

ウサギにおける反復筋肉内投与毒性試験（GLP 適用）の初回投与後の検査では、死亡動物はみられず、一般状態、体重及び摂餌量にも変化は認められなかった。

| 動物種 | 投与経路 | 投与量 (µg) * | 概略の致死量 (µg) * |
|-----|------|------------|---------------|
| ウサギ | 筋肉内 | 50 | >50 |

* : SARS-CoV-2 rS 抗原量として。

(承認時資料 : 2022 年 4 月)

(2) 反復投与毒性試験

New Zealand White ウサギを用いた GLP 適用の反復投与毒性試験として、プラセボ群、50 µg SARS-CoV-2 rS 単独群又は 50 µg Matrix-M アジュバント添加 50 µg SARS-CoV-2 rS 群を設定し、Day 1、Day 8、Day 15 及び Day 36 にそれぞれ 0.5 mL を筋肉内投与した。最大 4 回の 50 µg SARS-CoV-2 rS の投与は、50 µg の Matrix-M アジュバントの有無に関わらず良好な忍容性を示し、死亡動物はみられず、一般状態観察、投与部位の Draize スコア、体重、摂餌量、体温、眼科学的検査、器官重量及び剖検所見に影響は認められなかった。Matrix-M アジュバントの有無にかかわらず、50 µg SARS-CoV-2 rS を投与したとき、フィブリノゲン及び CRP などの急性期反応物質は増加したが、休薬により消失した。ワクチン投与による典型的な反応と考えられる投与部位の亜急性炎症を除き、投与に関連した剖検所見又は病理組織学的所見は認められなかった。

(承認時資料 : 2022 年 4 月)

(3) 遺伝毒性試験

Matrix-M アジュバントについて、細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）及び哺乳類培養細胞を用いた小核試験の二つの *in vitro* 遺伝毒性試験を実施し、いずれも陰性（遺伝毒性なし）であった。

(承認時資料 : 2022 年 4 月)

(4) **がん原性試験**

該当資料なし

(5) **生殖発生毒性試験**

Sprague Dawley ラットを用いた生殖発生毒性試験で、Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS を受胎前及び妊娠中に投与した結果、受胎能、妊娠／授乳又は胚／胎児及び出生後 21 日目までの出生児の発生／発育に有害な所見は認められなかった。

(承認時資料：2022 年 4 月)

(6) **局所刺激性試験**

ウサギを用いた反復投与毒性試験で各投与後に投与部位の Draize スコアに基づく皮膚観察を実施し、さらに、カニクイザル、アカゲザル及びヒヒを用いた薬理試験で接種部位の反応を評価した。ウサギを用いた反復投与毒性試験で、Matrix-M アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS 投与又は SARS-CoV-2 rS 単独投与による投与部位の有害作用は認められず、カニクイザル、アカゲザル及びヒヒを用いた薬理試験で、顕著な接種部位の反応は認められなかった。

(承認時資料：2022 年 4 月)

(7) **その他の特殊毒性**

ラット及びウサギを用いた最大 100 µg の Matrix-M アジュバント単独投与群を設定した毒性試験では、いずれも一貫した所見を示し、明らかな全身毒性又は臓器特異的な毒性所見は認められなかった。

(承認時資料：2022 年 4 月)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ヌバキソビッド筋注 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：SARS-CoV-2 rS 劇薬

2. 有効期間

有効期間：9 ヶ月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け 2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 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：あり

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：

- ・被接種者向け資材：ヌバキソビッド筋注の接種を受ける方へ（RMP のリスク最小化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」の項参照

（最新情報は「武田薬品 COVID-19 ワクチン関連特設サイト（日本）＜組換えタンパクワクチン-武田＞」（<https://www.go-beyond-covid-19.jp/>）参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：スパイクバックス筋注、コミナティ筋注、コミナティ筋注 5～11 歳用、バキスゼブリア筋注、ジェコビデン筋注

7. 国際誕生年月日

2021 年 12 月 20 日（欧州）

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

| 販売名 | 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 |
|-----------|-----------------|---------------|-----------|-----------------|
| ヌバキソビッド筋注 | 2022 年 4 月 19 日 | 30400AMX00192 | 薬価基準未収載 | 2022 年 5 月 10 日 |

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4月19日～2030年4月18日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | 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 |
|---------------|-----------------------|---------------------|---------------|----------------------|
| ヌバキソビッド 筋注 | 薬価基準未収載 | 631341GA1029 | 1821147010101 | 薬価基準未収載 |

14. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とはならない（薬価基準未収載）。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Munro APS et al. : Lancet. 2021 ; 398(10318) : 2258-2276. (PMID : 34863358)
- 2) 海外第Ⅲ相試験 (2022年4月19日承認、CTD2.7.6.2) (社内資料)
- 3) 海外第Ⅲ相試験 (2022年7月21日承認) (社内資料)
- 4) 海外第Ⅲ相試験 (2022年4月19日承認、CTD2.7.6.3) (社内資料)
- 5) 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (2022年4月19日承認、CTD2.7.6.1) (社内資料)
- 6) 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (2022年4月19日承認、CTD2.7.6.4) (社内資料)
- 7) 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (社内資料)
- 8) 予防接種ガイドライン等検討委員会 監修、予防接種ガイドライン 2021年度版、2021:25-27、公益財団法人予防接種リサーチセンター
- 9) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー 平成20年3月（令和元年9月改訂）(<https://www.pmda.go.jp/files/000231682.pdf>)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ヌバキソビッド筋注は 2021 年 11 月にインドネシアで初めて緊急使用許可を取得して以降、米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ及びオーストラリアを含む 30 以上の国又は地域及び WHO において条件付き承認又は緊急使用許可等を取得している（2022 年 7 月 21 日現在）。

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

6. 用法及び用量
初回免疫：1 回 0.5mL を 2 回、通常、3 週間の間隔において、筋肉内に接種する。
追加免疫：1 回 0.5mL を筋肉内に接種する。

■外国における承認状況

| 国名 | 販売名 | 承認年月日 | 剤型・含量 | 効能又は効果 用法及び用量 |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 欧州 | Nuvaxovid dispersion for injection COVID-19 Vaccine (recombinant, adjuvanted) | 条件付き承認 2021 年 12 月 20 日 | 注射剤 0.5mL × 10/vial | <p>【効能又は効果】 12 歳以上の人を対象に、SARS-CoV-2 による COVID-19 を予防するための能動免疫化</p> <p>【用法及び用量】 初回免疫 12 歳以上 2 回（各 0.5mL）を筋肉内接種する。初回接種の 3 週間後に 2 回目の接種を行うことが推奨される。</p> <p>互換性 初回免疫における他の COVID-19 ワクチンとの互換性に関する利用可能なデータはない。ヌバキソビッドの初回接種を受けた場合、初回免疫を完了するために、ヌバキソビッドの 2 回目接種を受ける必要がある。</p> <p>追加免疫 18 歳以上 追加免疫（0.5 mL）は、初回免疫完了後、約 6 ヶ月後に筋肉内接種する（同種の追加免疫）。</p> <p>mRNA ワクチン又はアデノウイルスベクターワクチンによる初回免疫の後に、追加免疫として接種することもできる（異種の追加免疫）。接種間隔は、初回免疫に使用したワクチンの追加免疫で許可されている期間と同様である。</p> |

（2022 年 10 月現在）

| 国名 | 販売名 | 承認年月日 | 剤型・含量 | 効能又は効果 用法及び用量 |
|----|-----------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 米国 | Novavax COVID-19 Vaccine, Adjuvanted | 緊急使用許可 2022年7月13日 | 注射剤 0.5mL×10/vial | 【効能又は効果】12歳以上の人を対象に、SARS-CoV-2によるCOVID-19を予防するための能動免疫化 【用法及び用量】 <u>初回免疫</u> 2回(各0.5mL)を筋肉内接種する。初回接種の3週間後に2回目の接種を行うことが推奨される。 <u>追加免疫</u> (18歳以上) 許可あるいは承認されたCOVID-19ワクチンの初回免疫完了後、少なくとも6ヵ月後に追加免疫の用量(0.5mL)を筋肉内接種する。 |

(2022年10月現在)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における電子添文「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、欧州のSmPC及び米国の添付文書とは異なる。

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。本剤及び本剤に対する抗体のヒト乳汁中への移行は不明である。

■欧州のSmPC (2022年10月改訂)

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There is limited experience with use of Nuvaxovid in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryo/foetal development, parturition, or post-natal development, see section 5.3.

Administration of Nuvaxovid in pregnancy should only be considered when the potential benefits outweigh any potential risks for the mother and foetus.

Breast-feeding

It is unknown whether Nuvaxovid is excreted in human milk.

No effects on the breast-fed newborn/infant are anticipated since the systemic exposure of the breast-feeding woman to Nuvaxovid is negligible.

Fertility

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity, see section 5.3.

■ 米国の添付文書（2022年10月改訂）

11.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to the Novavax COVID-19 Vaccine, Adjuvanted during pregnancy. Women who are vaccinated with the Novavax COVID-19 Vaccine, Adjuvanted during pregnancy are encouraged to enroll in the registry by visiting <https://c-viper.pregistry.com/>.

Risk Summary

All pregnancies have a risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the US 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. Available data on the Novavax COVID-19 Vaccine, Adjuvanted administered to pregnant women are insufficient to inform vaccine-associated risks in pregnancy.

In a developmental toxicity study, 0.1 mL of a vaccine formulation containing the same quantity of SARS-CoV-2 rS protein (5 mcg), one-fifth the quantity of adjuvant (10 mcg) and inactive ingredients which comprise the formulation buffer (25mM sodium phosphate, 300mM sodium chloride, and 0.01% (w/v) polysorbate 80) contained in a single dose of the Novavax COVID-19 Vaccine, Adjuvanted was administered to female rats by the intramuscular route on four occasions: 27 and 13 days prior to mating, and on gestational days 7 and 15. No vaccine-related adverse effects on female fertility, fetal development or postnatal development were reported in the study.

11.2 Lactation

Risk Summary

Data are not available to assess the effects of the Novavax COVID-19 Vaccine, Adjuvanted on the breastfed infant or on milk production/excretion.

■ オーストラリアの分類

| | 分類 |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy | B1 (2022年7月) |

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：

Use in pregnancy (Category 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.

(2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文の「9.7 小児等」に関する記載は以下のとおりであり、欧州の SmPC 及び米国の添付文書とは異なる。

| |
|---------------------------------------------|
| 9.7 小児等 12 歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。 |
|---------------------------------------------|

| 出典 | 記載内容 |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 欧州の SmPC (2022 年 10 月) | 4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Nuvaxovid in children aged less than 12 years have not yet been established. No data are available. |
| 米国の添付文書 (2022 年 10 月) | 11.3 Pediatric Use Emergency Use Authorization of Novavax COVID-19 Vaccine, Adjuvanted in adolescents 12 through 17 years of age is based on safety and effectiveness data in this age group and in adults. The Novavax COVID-19 Vaccine, Adjuvanted is not authorized for use in individuals younger than 12 years of age. |

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) 粉碎

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（RMP のリスク最小化のために作成された資料）

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照

被接種者向け資料：

・スバキソビッド筋注の接種を受ける方へ（RMP のリスク最小化のために作成された資料）

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照

（最新情報・資料は「武田薬品 COVID-19 ワクチン関連特設サイト（日本）＜組換えタンパクワクチン-武田＞」（<https://www.go-beyond-covid-19.jp/>）参照）

