

ウイルスワクチン類 生物学的製剤基準

薬価基準：未収載

ヌバキソビッド[®] 筋注

NUVAXOVID[®] Intramuscular Injection 【組換えコロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン】

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

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

ヌバキソビッド筋注は、新型コロナウイルス感染症に係るワクチンの接種事業として接種されます。本剤の接種に当たっては、電子添文及び本冊子、並びに最新の情報をご確認の上、適正使用をお願いいたします。

最新の情報は「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/>)」でご確認ください[右の二次元コードもご活用ください]。

また、電子添文は右の二次元コードからも確認できます。



特設サイト



電子添文

【被接種者に対する本剤の情報提供のお願い】

ヌバキソビッド筋注の被接種者に対し、本剤の概要や接種を受ける際の注意、副反応発生時の対応等の情報を提供してください。なお、被接種者向けの冊子「ヌバキソビッド筋注の接種を受ける方へ」を用意しています。被接種者への情報提供にお役立てください。



武田薬品工業株式会社

ヌバキンビッド筋注の基本情報

効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症の予防

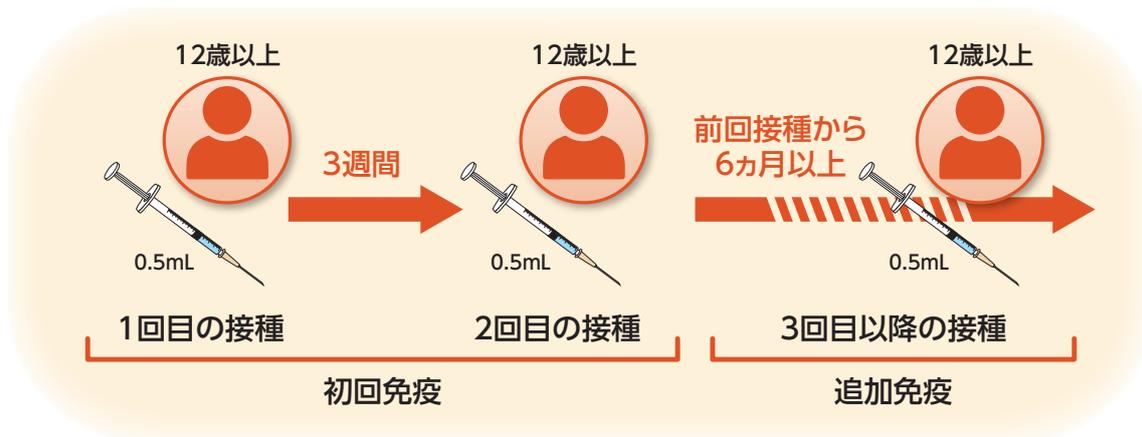
効能又は効果に関連する注意

本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

用法及び用量

初回免疫：1回0.5mLを2回、通常、3週間の間隔をおいて、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。



用法及び用量に関連する注意

● 初回免疫

接種対象者：12歳以上の者

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。

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。

● 追加免疫

接種対象者：12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。

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。

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。

接種不適合者(予防接種を受けることが適当でない者)

- 明らかな発熱を呈している者
- 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 本剤の成分に対し、重度の過敏症の既往歴のある者
- 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

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、注意して接種してください。

- 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

- 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
- 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
- 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
- 過去にけいれんの既往のある者
- 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
- 腎機能障害を有する者
- 肝機能障害を有する者

妊婦又は妊娠している可能性のある女性への接種について

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してください。

授乳婦への接種について

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してください。なお、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す。

小児等への接種について

12歳未満を対象とした臨床試験は実施していません。

高齢者への接種について

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してください。一般に生理機能が低下していることにご留意ください。

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ってください。

- 重大な副反応
ショック、アナフィラキシー（頻度不明）
- 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(62.6%) ^{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(51.0%) ^{a)}			感覚鈍麻、錯感覚
消化器	悪心・嘔吐(15.2%) ^{a)}			
皮膚			発疹、紅斑、そう痒症、 じん麻疹	
筋・骨格系	筋肉痛(51.5%) ^{a)} 、 関節痛(23.6%) ^{a)}			
その他	疲労(53.1%) ^{a)} 、 倦怠感(41.2%) ^{a)}	発熱 ^{a)} 、四肢痛	悪寒	

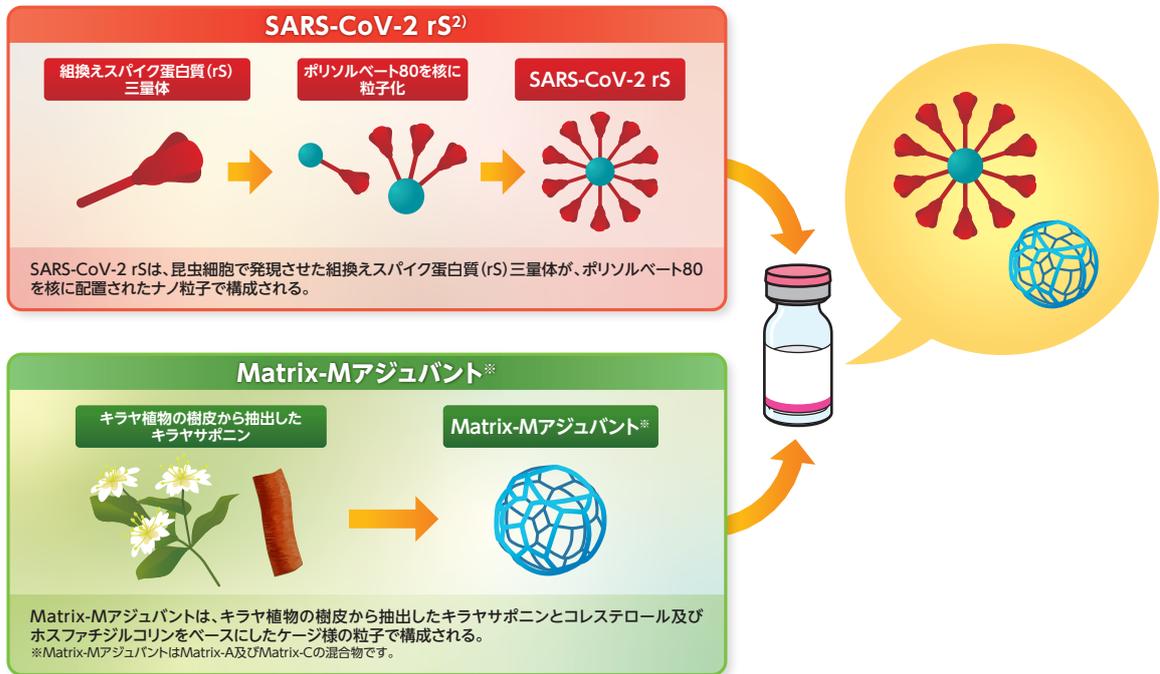
a) 臨床試験において電子日誌により収集した副反応の発現頻度

ヌバクソビッド筋注添付文書 2023年10月改訂(第10版)に基づき作成

ヌバキンビッド筋注の構成と作用機序¹⁾

本剤の構成

本剤は、抗原であるSARS-CoV-2の組換えスパイク蛋白質(rS) (以降、SARS-CoV-2 rS)と、免疫の活性化を促進するMatrix-Mアジュバント^{*}で構成されています。



1) 非臨床試験の概括評価：CTD-2.4 (社内資料、承認審査時評価資料)

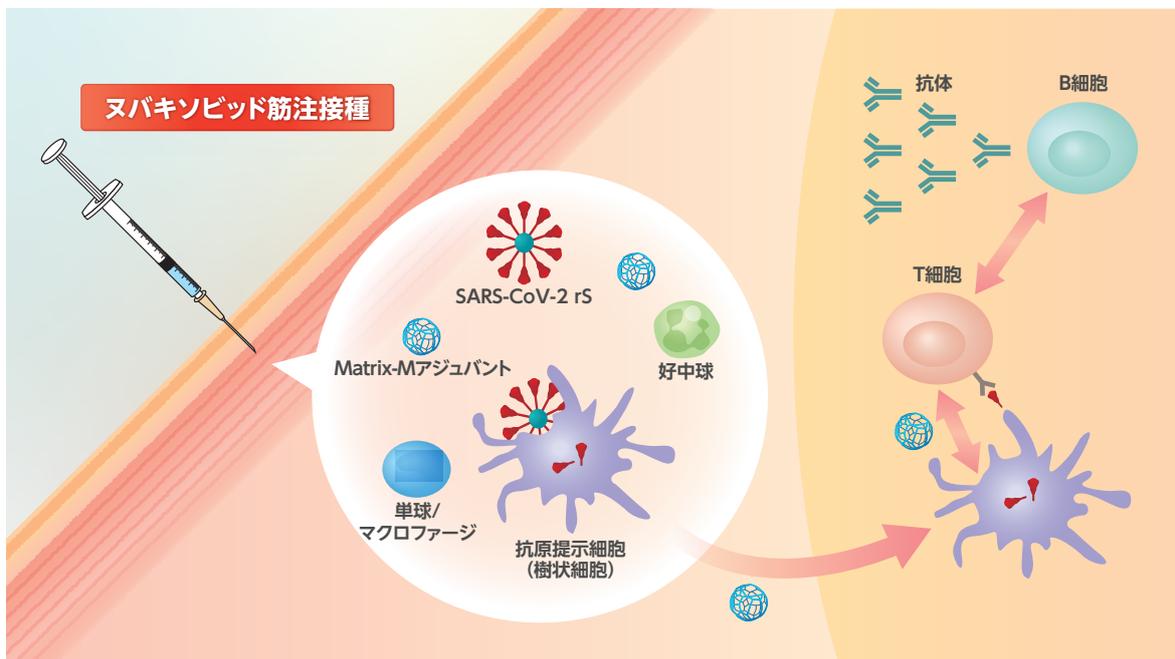
2) Bangaru S, et al.: Science 2020; 370(6520): 1089-1094. より作図

本研究はNovavax社の資金提供を受けて実施された。本論文の著者のうち6名は同社の社員である。

本剤の作用機序

本剤の接種により、抗原提示細胞がSARS-CoV-2 rSを取り込みます。リンパ組織にて抗原提示細胞がT細胞に抗原提示を行い、T細胞がB細胞を刺激することによりSARS-CoV-2による感染症に対する抗体を産生します。

Matrix-Mアジュバントは接種部位、リンパ組織での免疫細胞の働きを促進します。



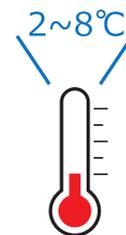
1) 非臨床試験の概括評価：CTD-2.4 (社内資料、承認審査時評価資料) より作図

ヌバキソビッド筋注の保存・調製・接種に関する注意

保存時における注意

ヌバキソビッド筋注の外箱を開封する前は、以下のとおり保存してください。

- ✓ 凍結を避け2~8℃で保存してください。
- ✓ 本剤の有効期間は14ヵ月です。



凍結した状態で保存しないようご注意ください。

薬剤調製時における注意

ヌバキソビッド筋注には、保存剤を含まない薬液が1バイアルに10回接種分(1接種0.5mL)充填されています。

本剤を接種する際は、以下の手順に従い準備してください。

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てください。
2. 使用前に常温に戻してください。
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ます。
4. 希釈の必要はなく、溶解操作は不要です。
5. 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す。
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でください。
6. 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してください。
✓ 吸引前及び吸引毎に容器を静かに回転させ、振り混ぜないでください。
✓ この操作に当たっては、雑菌が迷入しないように注意してください。
7. バイアルの栓を取り外さないでください。
8. 薬液を他の容器に移して使用しないでください。
9. 一度針を刺したバイアルの薬液は、初回使用から12時間以上経過したものは廃棄してください。
✓ 遮光して2~25℃で保存してください。
10. 外箱開封後は遮光して保存してください。

薬剤接種時における注意

1. 通常、上腕三頭筋に筋肉内接種してください。静脈内、皮内、皮下への接種は行わないでください。
2. 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめてください。
3. 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意してください。
 - 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してください。
 - ② 神経走行部位を避けてください。
 - ③ 注射針を刺入したとき、激痛の訴え等がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射してください。
4. 使用したバイアルや注射針・シリンジ等は、各医療機関のルールに従って適切に廃棄してください。

「接種不相当者を含む注意事項等情報」等はDI頁をご参照ください。

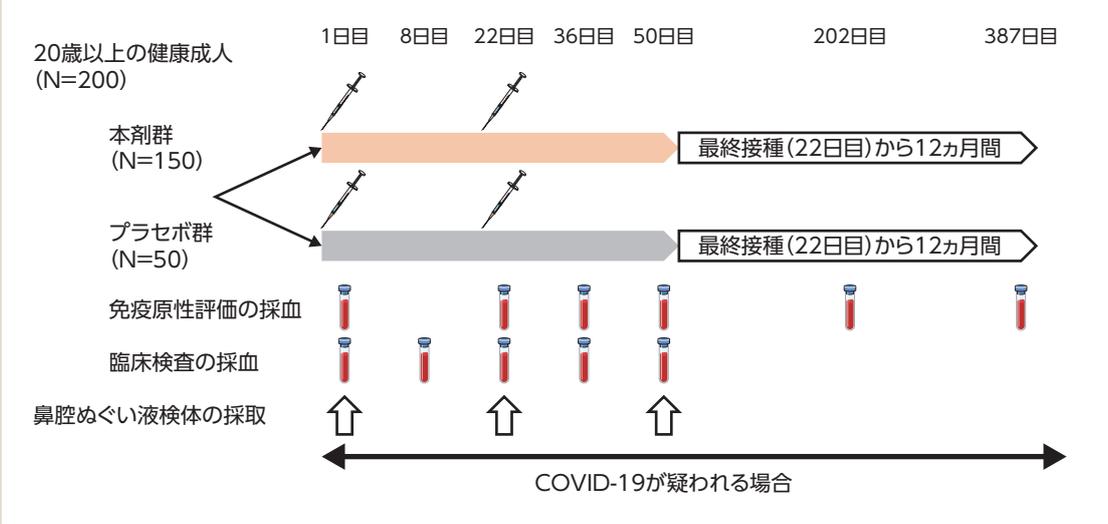
国内第 I / II 相試験 (TAK-019-1501 試験 : 初回免疫)

ヌバキソビッド筋注の20歳以上の日本人健康成人被験者を対象とした国内第 I / II 相試験 (TAK-019-1501 試験) 成績 (社内資料、承認審査時評価資料)

本試験は現在、実施中のため、全ての被験者が50日目^{*}の評価を完了した時点(データカットオフ: 2021年5月8日)で実施された主要解析の結果を記載しました。

^{*}本試験は初回接種日を1日目と設定しています。

試験概要

目的	日本人のヌバキソビッド筋注の免疫原性、安全性をプラセボと比較して評価する。
試験デザイン	第 I / II 相、無作為化、観察者盲検、プラセボ対照、並行群間試験
対象	日本におけるSARS-CoV-2ワクチン未接種の20歳以上の健康成人男女200例(65歳未満140例、65歳以上60例) ※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(治験薬接種前の検査を含む)にSARS-CoV-2感染陽性と判定された者等は除外した。
試験方法	<p>20歳以上の健康成人200例を本剤群150例(65歳未満100例)、プラセボ群50例(65歳未満40例)に無作為に割り付け、1及び22日目に本剤(SARS-CoV-2 rS 5μg+Matrix-Mアジュバント 50μg)又はプラセボ(生理食塩水)を筋肉内接種した(接種量: 約0.5mL)。1、22、36、50、202、387日目に採血し、免疫原性を評価した。</p> <p>全ての被験者は、治験薬の各接種後7日間(接種日を含む)に口腔内体温、並びに特定副反応を電子日誌に入力した。1、22、50日目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感染の有無を検査した。全ての被験者が50日目(2回目接種から28日目)の来院を完了した後に、免疫原性及び安全性の主要解析を実施し、主要解析のデータ固定後は盲検解除した。最終の治験薬接種12ヵ月後まで免疫原性及び安全性の追跡調査を行った。</p>  <p>20歳以上の健康成人 (N=200)</p> <p>1日目 8日目 22日目 36日目 50日目 202日目 387日目</p> <p>本剤群 (N=150) 最終接種(22日目)から12ヵ月間</p> <p>プラセボ群 (N=50) 最終接種(22日目)から12ヵ月間</p> <p>免疫原性評価の採血</p> <p>臨床検査の採血</p> <p>鼻腔ぬぐい液検体の採取</p> <p>COVID-19が疑われる場合</p>
主要評価項目	免疫原性: SARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価(36日目)(幾何平均値、幾何平均増加倍率、抗体陽転率) 安全性: 各接種後7日以内に発現した局所性及び全身性特定副反応、初回接種から50日目(2回目接種から28日目)までに発現した副反応
副次評価項目	免疫原性: 野生型ウイルスに対する血清中和抗体価(36日目)(幾何平均値、幾何平均増加倍率、抗体陽転率) 安全性: 試験期間を通しての副反応(死亡に至った副反応、その他の重篤な副反応及び2回目接種の中止/試験参加の中止に至った副反応)

解析計画

全ての被験者が50日目の来院を完了した後に、免疫原性及び安全性の主要解析を実施した。

免疫原性：Per-Protocol Setを対象に解析し、主要評価項目のSARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価について、36日目における各群の抗体陽転率の頻度集計を行い、点推定値及び両側95%信頼区間を算出した。また、36日目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、幾何平均値、幾何平均増加倍率、要約統計量及び両側95%信頼区間を算出した。血清中和抗体についても同様に解析した。

安全性：Safety Analysis Setを対象に次の解析を行った。局所性及び全身性特定副反応について、治験薬の各接種後の期間全体（接種日及び接種日後6日間）での発現頻度の集計を行った。治験薬の初回接種から50日目までに発現した全ての副反応はMedDRAの器官別大分類及び基本語で要約した。

COVID-19：新型コロナウイルス感染症

特定副反応：一般的にワクチン接種に関連するとされる事象〔注射部位（局所性）及び全身性〕であり、本剤接種後7日以内（本剤接種日+6日間）に発現し、電子日誌により収集した事象

副反応：本剤接種と関連ありと判定された有害事象（本剤接種後一定期間中に発現し、臨床試験の通常のプロセスで収集した事象）

抗体陽転率：ベースライン時に陰性であった場合、抗体価が4倍以上、又はベースライン時に陽性であった場合、抗体価が2倍以上増加した被験者の割合と定義した。

Per-Protocol Set：Full Analysis Set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

Full Analysis Set：無作為化され、治験薬が接種された全ての被験者

Safety Analysis Set：治験薬が接種された被験者

● SARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価(36日目): 主要評価項目
(Per-Protocol Set)

血清IgG抗体価 ^{a)}		本剤群 N=150	プラセボ群 N=49
ベースライン時	幾何平均値 (EU/mL) (95%信頼区間) ^{b)}	119.9 (110.7-130.0)	128.4 (107.0-154.0)
36日目 (2回目接種14日後)	幾何平均値 (EU/mL) (95%信頼区間) ^{b)}	31,036.8 (26,837.1-35,893.7)	132.3 (109.6-159.5)
	幾何平均増加倍率 (95%信頼区間) ^{b)}	258.8 (218.8-306.0)	1.0 (1.0-1.1)
	抗体陽転率 (95%信頼区間) ^{c)}	100.0% (97.6-100.0)	0.0% (0.0-7.3)

a) 本アッセイの定量下限値は200EU/mLであり、定量下限値を下回る測定値は100EU/mLと記録した。

b) 幾何平均値及び幾何平均増加倍率の95%信頼区間は、対数変換された抗体価の平均値に対する両側信頼区間の上限値及び下限値の逆対数変換として算出した。

c) 抗体陽転率の両側95%信頼区間は、Clopper-Pearson法を用いて算出した。

● 野生型ウイルスに対する血清中和抗体価(36日目): 副次評価項目
(Per-Protocol Set)

血清中和抗体価 ^{a)}		本剤群 N=150	プラセボ群 N=49
ベースライン時	幾何平均値 (95%信頼区間) ^{b)}	10.0 (10.0-10.1)	10.1 (9.9-10.4)
36日目 (2回目接種14日後)	幾何平均値 (95%信頼区間) ^{b)}	884.4 (749.0-1,044.4)	10.4 (9.9-10.9)
	幾何平均増加倍率 (95%信頼区間) ^{b)}	88.0 (74.5-104.0)	1.0 (1.0-1.1)
	抗体陽転率 (95%信頼区間) ^{c)}	99.3% (96.3-100.0)	0.0% (0.0-7.3)

a) 本アッセイの定量下限値は20であり、定量下限値を下回る測定値は10と記録した。

b) 幾何平均値及び幾何平均増加倍率の95%信頼区間は、対数変換された抗体価の平均値に対する両側信頼区間の上限値及び下限値の逆対数変換として算出した。

c) 抗体陽転率の両側95%信頼区間は、Clopper-Pearson法を用いて算出した。

● 各接種後7日以内に発現した局所性特定副反応：主要評価項目 (Safety Analysis Set)

いずれかの接種後7日以内に発現した局所性特定副反応は、本剤群では150例中110例(73.3%)、プラセボ群では50例中4例(8.0%)に認められました。

いずれの事象も本剤群で多く認められ、いずれかの接種後の発現(本剤群、プラセボ群)は、全体の本剤群での発現が多い順に、圧痛(100例：66.7%、3例：6.0%)、疼痛(88例：58.7%、3例：6.0%)、腫脹(27例：18.0%、0例：0.0%)、紅斑/発赤(26例：17.3%、0例：0.0%)、硬結(20例：13.3%、0例：0.0%)でした。

本剤群では、いずれの事象も2回目接種後に1回目接種後よりも多く認められました。接種回別の本剤群における10%以上の局所性特定副反応は、1回目接種後は圧痛65例(43.3%)及び疼痛44例(29.3%)であり、2回目接種後は圧痛94例(62.7%)、疼痛75例(50.0%)、腫脹26例(17.3%)、紅斑/発赤23例(15.3%)、硬結17例(11.3%)でした。

● 各接種後7日以内に発現した全身性特定副反応：主要評価項目 (Safety Analysis Set)

いずれかの接種後7日以内に発現した全身性特定副反応は、本剤群では150例中86例(57.3%)、プラセボ群では50例中11例(22.0%)に認められました。

いずれの事象も本剤群で多く認められ、いずれかの接種後の発現(本剤群、プラセボ群)は、全体の本剤群での発現が多い順に、筋肉痛(56例：37.3%、4例：8.0%)、倦怠感(50例：33.3%、5例：10.0%)、頭痛(41例：27.3%、2例：4.0%)、疲労(39例：26.0%、7例：14.0%)、関節痛(24例：16.0%、0例：0.0%)、悪心/嘔吐(9例：6.0%、0例：0.0%)、発熱(9例：6.0%、0例：0.0%)でした。

本剤群で認められたGrade3以上の事象は、1回目接種後の疲労及び倦怠感各1例(0.7%)、2回目接種後の疲労及び倦怠感各6例(4.0%)、頭痛4例(2.7%)、筋肉痛及び関節痛各2例(1.3%)、発熱1例(0.7%)でした。

本剤群では、いずれの事象も2回目接種後に1回目接種後よりも多く認められました。接種回別の本剤群における10%以上の全身性特定副反応は、1回目接種後は、筋肉痛26例(17.3%)、頭痛16例(10.7%)、倦怠感15例(10.0%)であり、2回目接種後は筋肉痛49例(32.7%)、倦怠感44例(29.3%)、頭痛32例(21.3%)、疲労31例(20.7%)、関節痛20例(13.3%)でした。

● 初回接種から50日目までに発現した副反応：主要評価項目 (Safety Analysis Set)

初回接種から50日目までに発現した副反応は、本剤群では150例中39例(26.0%)、プラセボ群では50例中3例(6.0%)に認められました。

器官別大分類でみた本剤群でプラセボ群より多い傾向が認められた全体の副反応(差が1パーセントポイント以上)は、一般・全身障害および投与部位の状態(本剤群34例：22.7%、プラセボ群0例：0.0%)及び胃腸障害(本剤群3例：2.0%、プラセボ群0例：0.0%)でした。

2%以上に認められた全体の主な副反応は、本剤群では、注射部位そう痒感26例(17.3%)、悪寒5例(3.3%)、注射部位熱感4例(2.7%)で、プラセボ群では、耳鳴1例(2.0%)、上気道感染1例(2.0%)、口腔咽頭痛1例(2.0%)でした。

〈試験期間を通しての副反応：副次評価項目 (Safety Analysis Set)〉

■ 死亡に至った副反応

両群ともに、50日目まで及び50日目以降データカットオフまでの死亡は認められませんでした。

■ その他の重篤な副反応

両群ともに、50日目まで及び50日目以降データカットオフまでのその他の重篤な副反応は認められませんでした。

■ 2回目接種の中止/試験参加の中止に至った副反応

2回目接種の中止に至った副反応は、プラセボ群の耳鳴(1例)でした。
両群ともに、試験参加の中止に至った副反応は認められませんでした。

海外第Ⅲ相検証試験(2019nCoV-301試験：初回免疫) (海外データ)

ヌバキソビッド筋注の18歳以上の成人被験者を対象とした海外第Ⅲ相試験(2019nCoV-301試験)成績(社内資料、承認審査時評価資料)

本試験は現在、21日目の接種から約2年間の追跡調査のため、継続して実施中です。本資料では、有効性の最終解析(COVID-19確定例が77例集積した時点、2021年6月1日抽出データ)の結果及び安全性の結果は、各被験者について2021年5月31日(データカットオフ)又はBlinded Crossover期の1回目接種のいずれか早い日までのデータを含む、中間レポート時点の解析結果を記載しました。

試験概要

目的	ヌバキソビッド筋注の有効性、安全性をプラセボと比較して評価する。
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、観察者盲検、プラセボ対照試験
対象	米国又はメキシコにおけるSARS-CoV-2ワクチン未接種の18歳以上の男女(女性の場合は妊娠していない者)で、健康な者及び安定した疾患を有する者29,582例 ※最低25%が65歳以上となるように登録し、COVID-19の既往歴を有する者、免疫抑制剤又は免疫調整剤の投与を受けている者、免疫不全である者は除外した。
試験方法	対象を本剤群又はプラセボ群に2:1で無作為に割り付け、0及び21日目(+7日以内)に本剤(SARS-CoV-2 rS 5 μ g+Matrix-Mアジュバント 50 μ g)又はプラセボ(生理食塩水)を筋肉内接種した(接種量:約0.5mL)。 0日目に鼻咽喉スワブ検体を採取しPCR検査で評価した。被験者は毎日、その日の体温及びCOVID-19に関連した症状の有無を電子日誌に記録した。 各接種後最低30分間は接種直後の反応を観察し、以降7日以内の特定副反応を被験者が電子日誌に記録した。副反応は、1回目接種から49日間(1回目接種から21日間及び2回目接種から28日間)収集し、重篤な副反応及び特に注目すべき副反応は同意取得から観察期間満了時まで収集した。
主要評価項目	COVID-19の発症(ワクチンの有効性)(検証項目)、 年齢・性別・基礎疾患の有無・高リスクの有無別のCOVID-19の発症(ワクチンの有効性)(サブグループ解析)
副次評価項目	各接種後7日以内に発現した局所性及び全身性特定副反応、1回目接種49日後までに発現した主な副反応、試験期間を通しての副反応(死亡に至った副反応、その他の重篤な副反応、2回目接種の中止に至った副反応及び試験参加の中止に至った副反応)
評価方法	2日間以上連続して発熱又はその他の同一の症状が報告された場合、COVID-19検査来院を設定し、発症3日以内から連続して3日間、鼻咽喉スワブ検体を被験者が自己採取した。来院時には医療従事者による鼻咽喉スワブ検体の採取及び採血を行った。COVID-19の患者報告アウトカムは、FLU-PROを使用してCOVID-19の症状が認められてから10日間又は症状消失の2日後まで記録した。
解析計画	COVID-19確定例が77例集積した時点で有効性の最終解析を実施した。主要評価項目の解析にはPer-Protocol Efficacy Analysis Set、副次的な解析にはFull Analysis Setを用いた。Per-Protocol Efficacy Analysis Setではベースライン時のSARS-CoV-2陽性例は除外した。 ワクチンの有効性(VE) (%)は、「 $(1-RR) \times 100$ 」と定義した。 主要評価項目は有意水準0.025の片側仮説検定(帰無仮説 H_0 : $VE \leq 30\%$)を行い、両側95%信頼区間の下限值が30%を上回る場合に、本剤の有効性が統計的に有意であるとした。さらに、VEの点推定値が50%以上であった場合に本試験の成功とみなした。主要評価項目が達成された場合に、副次評価項目を解析し、副次評価項目は α を両側0.05とした。主要評価項目の達成後、重要な被験者背景[年齢(18~64歳、65歳以上)・性別・基礎疾患の有無・高リスクの有無]に基づくサブグループ解析を実施した。サブグループ解析では有意水準0.025の片側仮説検定(帰無仮説 H_0 : $VE \leq 0\%$ を棄却)を行った。 安全性の解析にはSafety Analysis Setを用いた。特定副反応は接種群ごと及び重症度ごとに、副反応は接種群ごとに要約した。

COVID-19: 新型コロナウイルス感染症

特定副反応: 一般的にワクチン接種に関連するとされる事象[注射部位(局所性)及び全身性]であり、本剤接種後7日以内(本剤接種日+6日間)に発現し、電子日誌により収集した事象

副反応: 本剤接種と関連ありと判定された有害事象(本剤接種後一定期間中に発現し、臨床試験の通常のプロセスで収集した事象)

FLU-PRO: インフルエンザ及びインフルエンザ様疾患の症状の重症度を定量化するための、自己管理型の患者報告アウトカム指標

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の発症以前の重大な治験実施計画書からの逸脱がない被験者

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全ての被験者

RR: relative risk

Safety Analysis Set: 1回以上の治験薬の接種を受けた全ての被験者

● COVID-19の発症※(ワクチンの有効性)(検証項目): 主要評価項目
(Per-Protocol Efficacy Analysis Set)

主要評価項目であるCOVID-19の発症は、本剤群の0.1%(14/17,312例)、プラセボ群の0.8%(63/8,140例)に認められました。ワクチンの有効性は90.40%(95%信頼区間: 82.88-94.62)であり、信頼区間の下限値が30%を上回り、本剤の有効性が統計的に有意であることが検証されました。

	本剤群 N=17,312	プラセボ群 N=8,140
COVID-19を発症した*患者数(率)	14(0.1%)	63(0.8%)
追跡調査期間 ^{a)} 、中央値	64.0日	58.0日
ワクチンの有効性(%) (95%信頼区間) ^{b)}	90.40(82.88-94.62)	
p値 ^{c)}	<0.001	

- a) 観察開始日(2回目接種後7日目)から観察終了日(COVID-19の発症/打ち切り)までの差+1日
b) 対数リンク関数を用いた修正ポアソン回帰、治療群及び年齢層を固定効果、ロバスト誤差分散により算出した。
c) 有意水準0.025の片側仮説検定に対応($p < 0.025$ で帰無仮説 H_0 : VE \leq 30%を棄却)

● 年齢・性別・基礎疾患の有無・高リスクの有無別のCOVID-19の発症※(ワクチンの有効性): 主要評価項目のサブグループ解析(Per-Protocol Efficacy Analysis Set)

項目/カテゴリ	本剤群 発症例数/N(%)	プラセボ群 発症例数/N(%)	ワクチンの有効性(%) (95%信頼区間)	p値 ^{a)}	
全体	14/17,312(0.1)	63/8,140(0.8)	90.40(82.88-94.62) ^{b)}	<0.001	
年齢	18-64歳	12/15,264(0.1)	61/7,194(0.8)	91.50(84.21-95.42) ^{b)}	<0.001
	65歳以上	2/2,048(0.1)	2/946(0.2)	57.46(-486.91-96.92) ^{c)}	0.381
性別	男性	5/9,050(0.1)	23/4,131(0.6)	90.89(76.03-96.54) ^{b)}	<0.001
	女性	9/8,262(0.1)	40/4,009(1.0)	89.99(79.36-95.14) ^{b)}	<0.001
基礎疾患 ^{d)}	あり	7/8,109(0.1)	34/3,910(0.9)	90.76(79.16-95.90) ^{b)}	<0.001
	なし	7/9,203(0.1)	29/4,230(0.7)	89.94(77.05-95.59) ^{b)}	<0.001
高リスク ^{e)}	該当あり	13/16,493(0.1)	62/7,737(0.8)	90.96(83.57-95.03) ^{b)}	<0.001
	該当なし	1/819(0.1)	1/403(0.2)	55.08(-3,426.09-99.43) ^{c)}	0.443

- a) 有意水準0.025の片側仮説検定に対応($p < 0.025$ で帰無仮説 H_0 : VE \leq 0%を棄却)
b) 対数リンク関数を用いた修正ポアソン回帰を用いた発症率の対数線形モデル、治療群及び層(年齢群及び併合された地域)を固定効果、ロバスト誤差分散に基づき、各サブグループに当てはめ算出した。
c) いずれかの群の発症例数が0又は両群の発症例数が5未満であった場合、総症例数を条件とした正確法による罹患率を1から減算し、VE及び95%信頼区間を推定した。
d) 基礎疾患: 肥満(BMI \geq 30kg/m²)、慢性腎臓病、慢性肺疾患、心血管疾患、2型糖尿病
e) 高リスク: ①基礎疾患の有無にかかわらず65歳以上、SARS-CoV-2に頻繁にさらされる環境や密集した環境で居住又は就労している者
②基礎疾患のある65歳未満、SARS-CoV-2に頻繁にさらされる環境や密集した環境で居住又は就労している者

※COVID-19の発症: 2回目接種後7日目以降における、RT-PCR検査陽性かつ症候性(軽症、中等症及び重症) COVID-19の最初の発症

● 各接種後7日以内に発現した局所性特定副反応：副次評価項目 (Safety Analysis Set)

		1回目接種後		2回目接種後	
		本剤群 N=19,729	プラセボ群 N=9,853	本剤群 N=19,104	プラセボ群 N=9,422
各接種後1日以上記録を完了した被験者		N=18,072	N=8,904	N=17,139	N=8,278
全ての局所性特定副反応	全Grade	10,475 (57.96)	1,881 (21.13)	13,525 (78.91)	1,797 (21.71)
	Grade3以上 ^{a)}	198 (1.10)	23 (0.26)	1,147 (6.69)	26 (0.31)
疼痛	全Grade	6,211 (34.37)	986 (11.07)	10,227 (59.67)	1,141 (13.78)
	Grade3以上 ^{a)}	55 (0.30)	3 (0.03)	302 (1.76)	8 (0.10)
圧痛	全Grade	9,450 (52.29)	1,494 (16.78)	12,584 (73.42)	1,312 (15.85)
	Grade3以上 ^{a)}	157 (0.87)	19 (0.21)	837 (4.88)	18 (0.22)
紅斑	全Grade	164 (0.91)	27 (0.30)	1,138 (6.64)	29 (0.35)
	Grade3以上 ^{b)}	3 (0.02)	0 (0.00)	143 (0.83)	2 (0.02)
腫脹/硬結	全Grade	154 (0.85)	24 (0.27)	1,056 (6.16)	25 (0.30)
	Grade3以上 ^{c)}	7 (0.04)	3 (0.03)	91 (0.53)	2 (0.02)

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

例数(%)

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

b) 最大直径が10cmを超える場合を、Grade3とした。Grade4の事象は報告されなかった。

c) 日常生活を妨げる又は実測値が10cmを超える場合を、Grade3とした。Grade4の事象は報告されなかった。

● 各接種後7日以内に発現した全身性特定副反応：副次評価項目 (Safety Analysis Set)

		1回目接種後		2回目接種後	
		本剤群 N=19,729	プラセボ群 N=9,853	本剤群 N=19,104	プラセボ群 N=9,422
各接種後1日以上記録を完了した被験者		N=18,072	N=8,904	N=17,139	N=8,278
全ての全身性特定副反応	全Grade	8,614 (47.66)	3,562 (40.00)	11,906 (69.47)	2,969 (35.87)
	Grade3以上 ^{a)}	439 (2.43)	188 (2.11)	2,077 (12.12)	170 (2.05)
頭痛	全Grade	4,505 (24.93)	2,028 (22.78)	7,618 (44.45)	1,625 (19.63)
	Grade3以上 ^{a)}	151 (0.84)	63 (0.71)	518 (3.02)	38 (0.46)
疲労	全Grade	4,632 (25.63)	1,993 (22.38)	8,486 (49.51)	1,811 (21.88)
	Grade3以上 ^{a)}	227 (1.26)	101 (1.13)	1,423 (8.30)	111 (1.34)
倦怠感	全Grade	2,660 (14.72)	1,037 (11.65)	6,674 (38.94)	1,018 (12.30)
	Grade3以上 ^{a)}	144 (0.80)	55 (0.62)	1,082 (6.31)	59 (0.71)
筋肉痛	全Grade	4,102 (22.70)	1,188 (13.34)	8,240 (48.08)	1,001 (12.09)
	Grade3以上 ^{a)}	83 (0.46)	37 (0.42)	846 (4.94)	33 (0.40)
関節痛	全Grade	1,388 (7.68)	590 (6.63)	3,809 (22.22)	567 (6.85)
	Grade3以上 ^{a)}	52 (0.29)	29 (0.33)	417 (2.43)	26 (0.31)
発熱	全Grade	66 (0.37)	33 (0.37)	973 (5.68)	23 (0.28)
	Grade3以上 ^{b)}	14 (0.08)	7 (0.08)	64 (0.37)	3 (0.04)
悪心/嘔吐	全Grade	1,152 (6.37)	488 (5.48)	1,929 (11.26)	450 (5.44)
	Grade3以上 ^{a)}	21 (0.12)	10 (0.11)	36 (0.21)	9 (0.11)

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

例数(%)

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

b) 39.0℃以上の場合に、Grade3以上とした。

● 1回目接種49日後までに発現した主な副反応(いずれかの群で0.1%以上):
副次評価項目(Safety Analysis Set)

器官別大分類/基本語 (MedDRA, Version 23.1)	本剤群 N=19,729	プラセボ群 N=9,853	器官別大分類/基本語 (MedDRA, Version 23.1)	本剤群 N=19,729	プラセボ群 N=9,853
全ての副反応	782(3.96)	233(2.36)	筋骨格系および 結合組織障害	130(0.66)	30(0.30)
一般・全身障害および 投与部位の状態	430(2.18)	102(1.04)	筋肉痛	73(0.37)	13(0.13)
注射部位疼痛	132(0.67)	30(0.30)	四肢痛	25(0.13)	3(0.03)
疲労	127(0.64)	34(0.35)	皮膚および皮下組織障害	87(0.44)	19(0.19)
発熱	73(0.37)	10(0.10)	発疹	22(0.11)	8(0.08)
悪寒	51(0.26)	5(0.05)	胃腸障害	77(0.39)	28(0.28)
注射部位そう痒感	40(0.20)	2(0.02)	悪心	33(0.17)	10(0.10)
疼痛	39(0.20)	9(0.09)	下痢	27(0.14)	15(0.15)
倦怠感	34(0.17)	10(0.10)	呼吸器、胸郭および 縦隔障害	41(0.21)	21(0.21)
注射部位紅斑	27(0.14)	4(0.04)	鼻閉	18(0.09)	10(0.10)
注射部位腫脹	23(0.12)	1(0.01)	血液およびリンパ系障害	38(0.19)	8(0.08)
神経系障害	183(0.93)	72(0.73)	リンパ節症	33(0.17)	8(0.08)
頭痛	122(0.62)	42(0.43)			
浮動性めまい	21(0.11)	10(0.10)			

例数(%)

〈試験期間を通しての副反応：副次評価項目(Safety Analysis Set)〉

■ 死亡に至った副反応

本剤群：0例

プラセボ群：心筋梗塞1例

■ その他の重篤な副反応

本剤群：5例：血管浮腫、バセドウ病・甲状腺機能亢進症、血小板減少症、腓骨神経麻痺・中枢神経系の炎症・末梢性ニューロパチー、呼吸不全(各1例)

プラセボ群：5例

■ 2回目接種の中止に至った副反応

本剤群：14例：疲労(3例)、頭痛(2例)、下痢、血管浮腫・蕁麻疹、筋肉痛、胸痛、筋骨格硬直、リンパ節症、注射部位そう痒感、傾眠、血圧上昇・浮動性めまい・洞性徐脈(各1例)

■ 試験参加の中止に至った副反応

本剤群：14例：疲労(3例)、頭痛(2例)、下痢、血管浮腫・蕁麻疹、筋肉痛、胸痛、筋骨格硬直、リンパ節症、注射部位そう痒感、傾眠、血圧上昇・浮動性めまい・洞性徐脈(各1例)

海外第Ⅲ相検証試験(2019nCoV-301試験：初回免疫・追加免疫)-12～17歳の被験者-(海外データ)

又バキソビッド筋注の12～17歳の被験者を対象とした海外第Ⅲ相試験(2019nCoV-301試験 Pediatric Expansion Part)成績(社内資料、添付文書改訂相談時評価資料)
又バキソビッド筋注の12～17歳の被験者を対象とした海外第Ⅲ相試験(2019nCoV-301試験 Pediatric Expansion Part 3回目接種)成績(社内資料、添付文書改訂相談時評価資料)

本試験は現在実施中であり、初回免疫の成績は2021年9月27日(データカットオフ)までの解析結果を、追加免疫の成績は2022年9月7日(データ抽出)までの解析結果を記載しました。

試験概要

<p>目的</p>	<p>初回免疫：12～17歳の被験者を対象として、又バキソビッド筋注の有効性、免疫原性、安全性をプラセボと比較して評価する。 追加免疫：追加免疫(3回目接種)を接種した際の免疫原性及び安全性を評価する。</p>
<p>試験デザイン</p>	<p>第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、観察者盲検、プラセボ対照試験</p>
<p>対象</p>	<p>初回免疫：米国におけるSARS-CoV-2ワクチン未接種の12～17歳の健康な男女(女性の場合は妊娠していない者)2,247例^{*1} 追加免疫：初回免疫として本剤の接種を2回受け、3回目接種に同意し接種を受けた被験者1,499例(免疫原性評価はAd-Hoc Booster PP-IMM Analysis Setのうちコホート2^{**2}の被験者58例、安全性評価はAd-Hoc Booster Safety Analysis Setに含まれた被験者220例) ^{*1} COVID-19の既往歴を有する者は除外した。 ^{**2} 初回免疫評価期間に本剤を、クロスオーバー期間にプラセボを2回接種し、追加免疫評価期間に本剤を1回接種した被験者</p>
<p>試験方法</p>	<p>対象をブロックランダム法により本剤群又はプラセボ群に2：1で無作為に割り付けた。 初回免疫評価期間：0及び21日目(+7日以内)に本剤(SARS-CoV-2 rS 5μg+Matrix-Mアジュバント50μg)又はプラセボ(生理食塩水)を筋肉内接種した(接種量：約0.5mL)。 クロスオーバー期間：2回目接種以降に盲検性を維持したままクロスオーバーし、初回免疫評価期間に本剤の接種を受けた被験者にはプラセボを、初回免疫評価期間にプラセボの接種を受けた被験者には本剤を、それぞれ初回免疫評価期間と同様の用量、接種間隔、投与部位で2回接種した。 免疫原性の評価のために、全例を対象として0、21、35日目、クロスオーバー期間の0日目、12、18、24ヵ月目に採血を行う。 各接種後7日以内に発現した特定副反応を保護者が電子日誌に記録した。副反応は、初回免疫評価期間の1回目接種から49日間(2回目接種から28日間)収集し、重篤な副反応及び特に注目すべき副反応は0日目から24ヵ月目^{*1}まで収集した。 追加免疫評価期間：初回免疫評価期間又はクロスオーバー期間のいずれかで本剤を2回接種し、本剤の2回目接種後5ヵ月以上経過した被験者に、3回目接種として本剤を非盲検下で1回、筋肉内接種した。免疫原性の評価のために、全例を対象として0(3回目接種)、28、120、240、360日目に採血を行う。3回目接種後7日以内に発現した特定副反応を保護者が電子日誌に記録した。副反応は3回目接種から28日間収集し、重篤な副反応及び特に注目すべき副反応は0日目から24ヵ月間(試験終了)^{**2}まで収集した。 ^{*1} 本資料では、1回目接種49日後(クロスオーバー前)までの副反応を記載した。 ^{**2} 本資料では、3回目接種28日後までの副反応を記載した。</p>
<p>主要評価項目(初回免疫)</p>	<p>COVID-19の発症(ワクチンの有効性)、メインスタディの18～25歳の被験者^{*1,2}の成績と比較した、12～17歳の被験者^{*1,2}の35日目の血清中和抗体価(免疫原性の非劣性の検証項目) 各接種後7日以内に発現した局所性及び全身性特定副反応、1回目接種49日後^{*3}までに発現した主な副反応、1回目接種49日後^{*3}までの副反応(死亡に至った副反応、その他の重篤な副反応、2回目接種の中止に至った副反応及び試験参加の中止に至った副反応) ^{*1} ベースラインでSARS-CoV-2抗N抗体陰性の被験者、^{*2} クロスオーバー前の被験者、^{*3} クロスオーバー前</p>
<p>免疫原性評価項目(非劣性解析)(追加免疫)</p>	<p>起源株の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の追加免疫(3回目接種28日後)と初回免疫(2回目接種14日後：35日目)との比較(非劣性の検証項目)</p>
<p>安全性評価項目(追加免疫)</p>	<p>3回目接種後7日以内に発現した局所性及び全身性特定副反応、3回目接種28日後までに発現した副反応、3回目接種28日後までの副反応(死亡に至った副反応、その他の重篤な副反応、試験参加の中止に至った副反応及び特に注目すべき副反応)</p>
<p>評価方法(初回免疫)</p>	<p>0日目に鼻咽喉スワブ検体を採取しPCR検査で評価した。保護者に記録用紙に発熱等のCOVID-19の症状(発症日、発症期間等を含む)を記録させた。 4日目～12ヵ月目の間にCOVID-19を疑う症状が報告された場合、COVID-19検査来院を設定し、症状の評価に加え、採血及び鼻咽喉スワブ検体の採取を行った。</p>

評価方法 (追加免疫)	0、28、120、240、360日目、試験終了時点で全血検体及び鼻腔スワブ検体を採取し、PCR検査を実施した。血清中和抗体価は野生型ウイルスを用いて評価した。 血清IgG抗体価はELISAで測定した。
解析計画 (初回免疫)	有効性 ：主要評価項目の解析にはPer-Protocol Efficacy Analysis Set、副次的な解析にはFull Analysis Setを用いた。Per-Protocol Efficacy Analysis Setではベースライン時のSARS-CoV-2陽性例は除外した。ワクチンの有効性(VE)(%)は、「 $(1 - RR) \times 100$ 」と定義した。RRはロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルにより推定した。各被験者の2回目接種後7日目を以降の評価期間を考慮したCOVID-19の発症率を評価するために、ポアソン回帰にオフセット変数を設けた。ワクチンの有効性及び95%信頼区間は修正ポアソン回帰モデルにより算出した。 免疫原性 ：解析にはPer-Protocol Immunogenicity Analysis Setを用いた。12～17歳の被験者の35日目の血清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した。次の3点が全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。①幾何平均値(GMT)の比(GMT18～25歳/GMT12～17歳)の両側95%信頼区間の上限値が1.5未満、②GMTの比の点推定値が1.22(1.5の平方根)以下、③抗体陽転率(SCR)の差(SCR18～25歳 - SCR12～17歳)の両側95%信頼区間の上限値が10%未満 安全性 ：解析にはSafety Analysis Setを用いた。特定副反応は接種群ごと及び重症度ごと、副反応は接種群ごとに要約した。
解析計画 (追加免疫)	免疫原性 ：追加免疫(3回目接種28日後)における初回免疫(2回目接種14日後：35日目)に対する免疫原性の非劣性解析はAd-Hoc Booster PP-IMM Analysis Setのうちコホート2の被験者を対象として用いた。以下の2点が全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。①幾何平均増加倍率(GMT追加免疫/GMT初回免疫)の両側95%信頼区間の下限値が1.0を上回る。②抗体陽転率の差(SCR追加免疫 - SCR初回免疫)の両側95%信頼区間の下限値が-10%を上回る。幾何平均及び両側95%信頼区間は、対数変換した測定値の平均値及びその95%信頼区間を指数変換して算出し、幾何平均増加倍率は対数変換した測定値の差をt分布に基づいて算出した。抗体陽転率の95%信頼区間はClopper-Pearson法による正確信頼区間を算出し、抗体陽転率の差及びその95%信頼区間はTango(1998)による2つの相関するデータの割合の差の信頼区間を算出した。 安全性 ：解析にはAd-Hoc Booster Safety Analysis Setを用いた。特定副反応は接種群ごと及び重症度ごとに要約し、副反応は3回目接種群の発症率を要約した。

COVID-19：新型コロナウイルス感染症

PP-IMM Analysis Set：コホート1では3回の来院時(本剤の1回目接種時、3回目接種時、3回目接種28日後)に、コホート2では4回の来院時(本剤の1回目接種時、2回目接種14日後、3回目接種時、3回目接種28日後)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

Ad-Hoc Booster PP-IMM Analysis Set：Ad-hoc Booster Safety Analysis Setの被験者のうち、PP-IMM Analysis Setの基準を満たし、さらに、3回目接種から28日間のPCR検査/SARS-CoV-2抗N抗体検査の結果が陰性である被験者

Ad-Hoc Booster Safety Analysis Set：抽出されたコホート1及びコホート2の被験者を統合した集団

特定副反応：一般的にワクチン接種に関連するとされる事象[注射部位(局所性)及び全身性]であり、本剤接種後7日以内(本剤接種日+6日間)に発現し、電子日誌により収集した事象

副反応：本剤接種と関連ありと判定された有害事象(本剤接種後一定期間中に発現し、臨床試験の通常のプロセスで収集した事象)

抗体陽転率：ベースライン時から抗体価が4倍以上増加した被験者の割合と定義した。

Per-Protocol Efficacy Analysis Set：割り付けられた群の初回免疫評価期間の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の発症以前の重大な治験実施計画書からの逸脱がない被験者

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全ての被験者

RR：relative risk

Per-Protocol Immunogenicity Analysis Set：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。21日目以降は2回の治験薬接種を受けた被験者

Safety Analysis Set：1回以上の治験薬の接種を受けた全ての被験者

初回免疫

● COVID-19の発症※1,a) (ワクチンの有効性): 主要評価項目 (Per-Protocol Efficacy Analysis Set)

主要評価項目であるCOVID-19の発症は、本剤群の0.5% (6/1,205例)、プラセボ群の2.4% (14/594例)に認められました。ワクチンの有効性は79.54% (95%信頼区間: 46.83-92.13) でした。

	本剤群 N=1,205	プラセボ群 N=594
COVID-19を発症した※1患者数(率)	6 (0.5%)	14 (2.4%)
追跡調査期間 ^{b)} 、中央値	64.0日	63.0日
ワクチンの有効性(%) (95%信頼区間) ^{c)}	79.54 (46.83-92.13)	

a) 各被験者のクロスオーバー前のデータに基づき解析を行った。

b) 観察開始日(2回目接種後7日目)から観察終了日(COVID-19の発症/最終接種後12ヵ月目/打ち切り)までの差+1日

c) 対数リンク関数、治療群、年齢層を固定効果及びロバスト誤差分散を用いた修正ポアソン回帰により算出した。

● メインスタディ※2の18~25歳の被験者※3の成績と比較した、12~17歳の被験者※3の 35日目の血清中和抗体価: 主要評価項目(免疫原性の非劣性の検証項目) (Per-Protocol Immunogenicity Analysis Set)

本試験における12~17歳の被験者の35日目の血清中和抗体価を、メインスタディの18~25歳の被験者成績と非劣性解析しました。

両群の幾何平均値の比(95%信頼区間)は0.7(0.6-0.8)、抗体陽転率の差(95%信頼区間)は1.1% (-0.2-2.8)で、事前に設定した基準が全て達成されたことより、12~17歳の18~25歳の被験者の同成績に対する非劣性が検証されました。

非劣性基準: ①幾何平均値(GMT)の比(GMT18~25歳/GMT12~17歳)の両側95%信頼区間の上限値が1.5未満、②GMTの比の点推定値が1.22(1.5の平方根)以下、③抗体陽転率(SCR)の差(SCR18~25歳 - SCR12~17歳)の両側95%信頼区間の上限値が10%未満

血清中和抗体価		本試験 12-17歳 N=390	メインスタディ 18-25歳 N=416		18-25歳 vs 12-17歳
ベース ライン時	幾何平均値 (95%信頼区間) ^{a)}	10.4 (10.0-10.7)	10.3 (10.0-10.5)	—	—
35日目 (2回目接種 14日後)	幾何平均値 (95%信頼区間) ^{b)}	3,859.6 (3,422.8-4,352.1)	2,633.6 (2,388.6-2,903.6)	幾何平均値の比 (95%信頼区間) ^{b)}	0.7 (0.6-0.8)
	抗体陽転率 (95%信頼区間) ^{c)}	98.7% (97.0-99.6)	99.8% (98.7-100.0)	抗体陽転率の差 (95%信頼区間) ^{d)}	1.1% (-0.2-2.8)

a) 幾何平均値の両側95%信頼区間は、対数変換した値のt分布に基づいて計算し、元の尺度に逆変換して算出した。

b) 年齢コホートを主効果とし、ベースラインの血清中和抗体価を共変量とするANCOVAを用いて算出した。抗体価がLLOQ(定量下限値)未満の場合、LLOQの半分とした。

c) 抗体陽転率の両側95%信頼区間は、Clopper-Pearson法を用いて算出した。

d) 抗体陽転率の差の両側95%信頼区間は、Miettinen and Nurminen法を用いて算出した。

※1 COVID-19の発症: 2回目接種後7日目以降における、RT-PCR検査陽性かつ症候性(軽症、中等症及び重症) COVID-19の最初の発症

※2 メインスタディ: 18歳以上の成人被験者を対象とした海外第Ⅲ相検証試験(2019nCoV-301試験)

※3 被験者: ベースラインでSARS-CoV-2抗N抗体陰性の被験者

● 各接種後7日以内に発現した局所性特定副反応：主要評価項目 (Safety Analysis Set)

		1回目接種後		2回目接種後	
		本剤群 N=1,487	プラセボ群 N=745	本剤群 N=1,487	プラセボ群 N=745
各接種後1日以上記録を完了した被験者		N=1,448	N=726	N=1,394	N=686
全ての局所性特定副反応	全Grade	947 (65.4)	207 (28.5)	1,050 (75.3)	141 (20.6)
	Grade3 ^{a)}	22 (1.5)	5 (0.7)	118 (8.5)	4 (0.6)
疼痛	全Grade	646 (44.6)	126 (17.4)	850 (61.0)	102 (14.9)
	Grade3 ^{a)}	10 (0.7)	2 (0.3)	38 (2.7)	3 (0.4)
圧痛	全Grade	817 (56.4)	153 (21.1)	909 (65.2)	97 (14.1)
	Grade3 ^{a)}	16 (1.1)	2 (0.3)	93 (6.7)	1 (0.1)
紅斑	全Grade	15 (1.0)	5 (0.7)	104 (7.5)	0 (0.0)
	Grade3 ^{b)}	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.7)	0 (0.0)
腫脹/硬結	全Grade	20 (1.4)	3 (0.4)	111 (8.0)	1 (0.1)
	Grade3 ^{c)}	0 (0.0)	1 (0.1)	8 (0.6)	0 (0.0)

a) 重症度が「重度(日常生活を妨げる)」として報告された事象

例数(%)

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

b) 最大直径が10cmを超える場合を、Grade3とした。

c) 日常生活を妨げる又は実測値が10cmを超える場合を、Grade3とした。

※Grade4の事象は1回目、2回目接種後ともに報告されなかった。

● 各接種後7日以内に発現した全身性特定副反応：主要評価項目 (Safety Analysis Set)

		1回目接種後		2回目接種後	
		本剤群 N=1,487	プラセボ群 N=745	本剤群 N=1,487	プラセボ群 N=745
各接種後1日以上記録を完了した被験者		N=1,448	N=726	N=1,394	N=686
全ての全身性特定副反応	全Grade	799 (55.2)	296 (40.8)	1,038 (74.5)	198 (28.9)
	Grade3以上 ^{a)}	54 (3.7)	25 (3.4)	307 (22.0)	23 (3.4)
頭痛	全Grade	439 (30.3)	181 (24.9)	793 (56.9)	119 (17.3)
	Grade3以上 ^{a)}	13 (0.9)	12 (1.7)	88 (6.3)	14 (2.0)
疲労	全Grade	350 (24.2)	112 (15.4)	695 (49.9)	100 (14.6)
	Grade3以上 ^{a)}	23 (1.6)	9 (1.2)	185 (13.3)	10 (1.5)
倦怠感	全Grade	215 (14.8)	67 (9.2)	560 (40.2)	51 (7.4)
	Grade3以上 ^{a)}	16 (1.1)	7 (1.0)	126 (9.0)	4 (0.6)
筋肉痛	全Grade	492 (34.0)	114 (15.7)	683 (49.0)	82 (12.0)
	Grade3以上 ^{a)}	17 (1.2)	4 (0.6)	104 (7.5)	6 (0.9)
関節痛	全Grade	101 (7.0)	35 (4.8)	225 (16.1)	21 (3.1)
	Grade3以上 ^{a)}	6 (0.4)	1 (0.1)	40 (2.9)	2 (0.3)
発熱	全Grade	10 (0.7)	4 (0.6)	235 (16.9)	1 (0.1)
	Grade3以上 ^{b)}	3 (0.2)	0 (0.0)	31 (2.2)	0 (0.0)
悪心/嘔吐	全Grade	112 (7.7)	54 (7.4)	277 (19.9)	33 (4.8)
	Grade3以上 ^{a)}	2 (0.1)	3 (0.4)	15 (1.1)	3 (0.4)

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

例数(%)

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

b) 39.0℃以上の場合に、Grade3以上とした。

● 1回目接種49日後(クロスオーバー前)までに発現した主な副反応
(いずれかの群で0.1%以上): 主要評価項目 (Safety Analysis Set)

器官別大分類/基本語 (MedDRA, Version 24.0)	本剤群 N=1,487	プラセボ群 N=745
全ての副反応	51 (3.4)	8 (1.1)
血管障害	8 (0.5)	0 (0.0)
リンパ節症	7 (0.5)	0 (0.0)
胃腸障害	6 (0.4)	2 (0.3)
下痢	4 (0.3)	1 (0.1)
悪心	3 (0.2)	0 (0.0)
舌色素沈着	0 (0.0)	1 (0.1)
一般・全身障害および 投与部位の状態	24 (1.6)	1 (0.1)
腋窩疼痛	2 (0.1)	0 (0.0)
悪寒	4 (0.3)	0 (0.0)
疲労	4 (0.3)	0 (0.0)
注射部位出血	2 (0.1)	0 (0.0)
注射部位疼痛	4 (0.3)	0 (0.0)
注射部位そう痒感	3 (0.2)	0 (0.0)
疼痛	1 (<0.1)	1 (0.1)
発熱	4 (0.3)	0 (0.0)

器官別大分類/基本語 (MedDRA, Version 24.0)	本剤群 N=1,487	プラセボ群 N=745
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	2 (0.3)
喉頭炎	0 (0.0)	1 (0.1)
ウイルス性発疹	0 (0.0)	1 (0.1)
代謝および栄養障害	3 (0.2)	0 (0.0)
食欲不振	3 (0.2)	0 (0.0)
筋骨格系および 結合組織障害	6 (0.4)	0 (0.0)
関節痛	2 (0.1)	0 (0.0)
筋力低下	2 (0.1)	0 (0.0)
頸部痛	2 (0.1)	0 (0.0)
神経系障害	9 (0.6)	3 (0.4)
錐体外路障害	0 (0.0)	1 (0.1)
頭痛	6 (0.4)	2 (0.3)
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	2 (0.1)	1 (0.1)
鼻閉	1 (<0.1)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.2)	2 (0.3)
そう痒症	0 (0.0)	1 (0.1)
蕁麻疹	1 (<0.1)	1 (0.1)

例数(%)

〈1回目接種49日後(クロスオーバー前)までの副反応: 主要評価項目 (Safety Analysis Set)〉

- **死亡に至った副反応**
両群ともに認められませんでした。
- **その他の重篤な副反応**
両群ともに認められませんでした。
- **2回目接種の中止に至った副反応**
両群ともに認められませんでした。
- **試験参加の中止に至った副反応**
両群ともに認められませんでした。

追加免疫

● 起源株の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の追加免疫(3回目接種28日後)と初回免疫(2回目接種14日後：35日目)との比較：免疫原性評価項目(非劣性解析)(非劣性の検証項目)(Cohort 2 Ad-Hoc Booster PP-IMM Analysis Set)

本試験における12～17歳の被験者の追加免疫(3回目接種28日後)の血清中和抗体価を、初回免疫(2回目接種14日後：35日目)の被験者成績と非劣性解析しました。

初回免疫に対する追加免疫の幾何平均増加倍率(95%信頼区間)は2.7倍(2.0-3.5)、抗体陽転率の差(95%信頼区間)は0.0%(-6.8-6.8)で、事前に設定した基準が全て達成されたことより、追加免疫の初回免疫の被験者の同成績に対する非劣性が検証されました。

非劣性基準：①幾何平均増加倍率[幾何平均値(GMT)追加免疫/GMT初回免疫]の両側95%信頼区間の下限値が1.0を上回る。②抗体陽転率(SCR)の差(SCR追加免疫 - SCR初回免疫)の両側95%信頼区間の下限値が-10%を上回る。

血清中和抗体価	追加免疫 (3回目接種28日後) N=53	初回免疫 (2回目接種14日後 ：35日目) N=53		追加免疫 VS 初回免疫
幾何平均値 (95%信頼区間) ^{a)}	11,824.4 (8,993.1-15,546.9)	4,434.0 (3,658.0-5,374.5)	幾何平均増加倍率 (95%信頼区間) ^{a)}	2.7 (2.0-3.5)
抗体陽転率 (95%信頼区間) ^{b)}	100.0% (93.3-100.0)	100.0% (93.3-100.0)	抗体陽転率の差 (95%信頼区間) ^{c)}	0.0% (-6.8-6.8)

a) 幾何平均値及び幾何平均増加倍率の両側95%信頼区間は、対数変換した値のt分布に基づいて計算し、元の尺度に逆変換して算出した。抗体価がLLOQ(定量下限値)未満の場合、LLOQの半分の値とした。

b) 抗体陽転率の両側95%信頼区間は、Clopper-Pearson法を用いて算出した。

c) 抗体陽転率の差及びその両側95%信頼区間は、Tango(1998)による2つの相関するデータの割合の差の信頼区間を算出した。

● 3回目接種後7日以内に発現した局所性特定副反応：安全性評価項目 (Ad-Hoc Booster Safety Analysis Set)

		初回免疫		追加免疫(3回目接種)
		1回目本剤群 N=1,487	2回目本剤群 N=1,487	3回目本剤群 N=220
各接種後1日以上記録を完了した被験者		N=1,448	N=1,394	N=190
全ての局所性特定副反応	全Grade	947 (65.4)	1,050 (75.3)	153 (80.5)
	Grade3 ^{a)}	22 (1.5)	118 (8.5)	23 (12.1)
疼痛	全Grade	646 (44.6)	850 (61.0)	121 (63.7)
	Grade3 ^{a)}	10 (0.7)	38 (2.7)	8 (4.2)
圧痛	全Grade	817 (56.4)	909 (65.2)	136 (71.6)
	Grade3 ^{a)}	16 (1.1)	93 (6.7)	15 (7.9)
紅斑	全Grade	15 (1.0)	104 (7.5)	20 (10.5)
	Grade3 ^{b)}	0 (0.0)	10 (0.7)	4 (2.1)
腫脹/硬結	全Grade	20 (1.4)	111 (8.0)	19 (10.0)
	Grade3 ^{c)}	0 (0.0)	8 (0.6)	2 (1.1)

a) 重症度が「重度(日常生活を妨げる)」として報告された事象

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

b) 最大直径が10cmを超える場合を、Grade3とした。

c) 日常生活を妨げる又は実測値が10cmを超える場合を、Grade3とした。

※Grade4の事象は1回目、2回目、3回目接種後ともに報告されなかった。

例数(%)

● 3回目接種後7日以内に発現した全身性特定副反応：安全性評価項目 (Ad-Hoc Booster Safety Analysis Set)

		初回免疫		追加免疫(3回目接種)
		1回目本剤群 N=1,487	2回目本剤群 N=1,487	3回目本剤群 N=220
各接種後1日以上記録を完了した被験者		N=1,448	N=1,394	N=190
全ての全身性特定副反応	全Grade	799 (55.2)	1,038 (74.5)	163 (85.8)
	Grade3以上 ^{a)}	54 (3.7)	307 (22.0)	70 (36.8)
頭痛	全Grade	439 (30.3)	793 (56.9)	130 (68.4)
	Grade3以上 ^{a)}	13 (0.9)	88 (6.3)	25 (13.2)
疲労	全Grade	350 (24.2)	695 (49.9)	125 (65.8)
	Grade3以上 ^{a)}	23 (1.6)	185 (13.3)	45 (23.7)
倦怠感	全Grade	215 (14.8)	560 (40.2)	89 (46.8)
	Grade3以上 ^{a)}	16 (1.1)	126 (9.0)	31 (16.3)
筋肉痛	全Grade	492 (34.0)	683 (49.0)	117 (61.6)
	Grade3以上 ^{a)}	17 (1.2)	104 (7.5)	26 (13.7)
関節痛	全Grade	101 (7.0)	225 (16.1)	43 (22.6)
	Grade3以上 ^{a)}	6 (0.4)	40 (2.9)	9 (4.7)
発熱	全Grade	10 (0.7)	235 (16.9)	44 (23.2)
	Grade3以上 ^{b)}	3 (0.2)	31 (2.2)	12 (6.3)
悪心/嘔吐	全Grade	112 (7.7)	277 (19.9)	50 (26.3)
	Grade3以上 ^{a)}	2 (0.1)	15 (1.1)	5 (2.6)

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

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

b) 39.0℃以上の場合に、Grade3以上とした。

例数(%)

● **3回目接種28日後までに発現した副反応：安全性評価項目**
 (Ad-Hoc Booster Safety Analysis Set)

器官別大分類/基本語 (MedDRA, Version 25.0)	3回目本割群 N=220
全ての副反応	4(1.8)
血液およびリンパ系障害	2(0.9)
リンパ節症	2(0.9)
臨床検査	1(0.5)
体温上昇	1(0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(0.5)
口腔咽頭痛	1(0.5)

例数(%)

〈3回目接種28日後までの副反応：安全性評価項目(Ad-Hoc Booster Safety Analysis Set)〉

- **死亡に至った副反応**
認められませんでした。
- **その他の重篤な副反応**
認められませんでした。
- **試験参加の中止に至った副反応**
認められませんでした。
- **特に注目すべき副反応**
認められませんでした。

海外第Ⅲ相検証試験(2019nCoV-302試験：初回免疫) (海外データ)

ヌバキソビッド筋注の18～84歳の成人被験者を対象とした海外第Ⅲ相試験(2019nCoV-302試験)成績(社内資料、承認審査時評価資料)

本試験は現在、21日目の接種から約1年間の追跡調査のため、継続して実施中です。本資料では、有効性の中間解析(COVID-19確定例が62例集積した時点、2021年1月10日)及び最終解析(COVID-19確定例が106例集積した時点、2021年1月29日)の結果及び安全性の結果は、中間レポートのためのデータカットオフ(2021年2月23日)の結果を記載しました。

試験概要

目的	ヌバキソビッド筋注の有効性、免疫原性、安全性をプラセボと比較して評価する。
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、観察者盲検、プラセボ対照試験
対象	英国におけるSARS-CoV-2ワクチン未接種の18～84歳の男女(女性の場合は妊娠していない者)で、健康な者及び安定した疾患を有する者15,139例 ※安定した慢性疾患を有する者には、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めた。COVID-19の既往歴を有する者、免疫抑制治療を行っている者、免疫不全と診断された者は除外した。
試験方法	対象を本剤群又はプラセボ群に1:1で無作為に割り付け(治験実施施設、年齢65歳以上 vs 65歳未満で層別化)、0及び21日目(+7日以内)に本剤(SARS-CoV-2 rS 5 μ g+Matrix-Mアジュバント50 μ g)又はプラセボ(生理食塩水)を筋肉内接種した(接種量:約0.5mL)。0日目に鼻咽頭スワブ検体のPCR検査によりSARS-CoV-2への感染を評価した。また、同日に採血し、ベースラインのSARS-CoV-2抗体の有無を評価した。 被験者には、COVID-19を疑う症状が認められた場合や臨床的な懸念がある場合に試験チームに電話連絡するよう指示し、毎週リマインダーを送付した。新たなCOVID-19を疑う症状が認められた場合に、COVID-19検査来院を実施した。 各接種後最低30分間は被験者を観察し、急性反応及び特定副反応の有無を評価した。特定副反応の収集は約2,000例のSolicited AE Safety Subset Analysis Setの被験者で行い、これらの被験者は接種後7日以内に発現した特定副反応を電子日誌に記録した。副反応は全例(Safety Analysis Set)を対象に、1回目接種49日後まで収集し、重篤な副反応は同意取得から観察期間満了時まで収集した。
主要評価項目	COVID-19の発症(ワクチンの有効性)(検証項目)、COVID-19の累積発症率(最終解析)
副次評価項目	各接種後7日以内に発現した局所性及び全身性特定副反応、1回目接種49日後までに発現した主な副反応、試験期間を通しての副反応(死亡に至った副反応、その他の重篤な副反応、2回目接種の中止に至った副反応及び試験参加の中止に至った副反応)
解析計画	COVID-19確定例が約50例集積した時点で中間解析を実施し、約100例が集積した時点で有効性の最終解析を実施した。主要評価項目の解析にはPer-Protocol Efficacy Analysis Setを用い、ベースライン時のSARS-CoV-2陽性例は除外した。副次的な解析にはITT Analysis Setを用いた。 ワクチンの有効性(VE)(%)は、「 $(1-RR) \times 100$ 」と定義した。 主要評価項目は有意水準0.025の片側仮説検定(帰無仮説 H_0 : $VE \leq 30\%$)を行い、 α 調整後の信頼区間の下限值が30%を上回る場合に、本剤が統計的に有意な有効性を示し、本試験の成功とみなした。 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かかわらず、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。 特定副反応は接種群ごと及び重症度ごとに、副反応は接種群ごとに要約した。

COVID-19: 新型コロナウイルス感染症

特定副反応: 一般的にワクチン接種に関連するとされる事象[注射部位(局所性)及び全身性]であり、本剤接種後7日以内(本剤接種日+6日間)に発現し、電子日誌により収集した事象

副反応: 本剤接種と関連ありと判定された有害事象(本剤接種後一定期間中に発現し、臨床試験の通常のプロセスで収集した事象)

Solicited AE Safety Subset Analysis Set: 1回以上の治験薬の接種を受けた2,714例の被験者

Safety Analysis Set: 1回以上の治験薬の接種を受けた全ての被験者

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の発症以前の重大な治験実施計画書からの逸脱がない被験者

ITT 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全ての被験者

ITT: intent-to-treat

RR: relative risk

● COVID-19の発症※(ワクチンの有効性)(検証項目): 主要評価項目 (Per-Protocol Efficacy Analysis Set)

中間解析のデータカットオフ時点では、主要評価項目であるCOVID-19の発症が62例集積され、本剤群で6例(0.1%未満)、プラセボ群で56例(0.8%)でした。ワクチンの有効性は89.3%(α 調整後96.9%信頼区間: 73.0-95.8)であり、信頼区間の下限値が30%を上回り、本剤の有効性が統計的に有意であることが検証されました。

	中間解析		最終解析	
	本剤群 N=7,016	プラセボ群 N=7,033	本剤群 N=7,020	プラセボ群 N=7,019
COVID-19を発症した※患者数(率)	6(<0.1%)	56(0.8%)	10(0.1%)	96(1.4%)
追跡調査期間 ^{a)} 、中央値	39.0日	39.0日	56.0日	54.0日
ワクチンの有効性(%) (95%信頼区間) ^{b)}	89.3(75.2-95.4)		89.7(80.2-94.6)	
α 調整後96.9%信頼区間	73.0-95.8		-	
p値	<0.0001 ^{c)}		<0.001 ^{d)}	

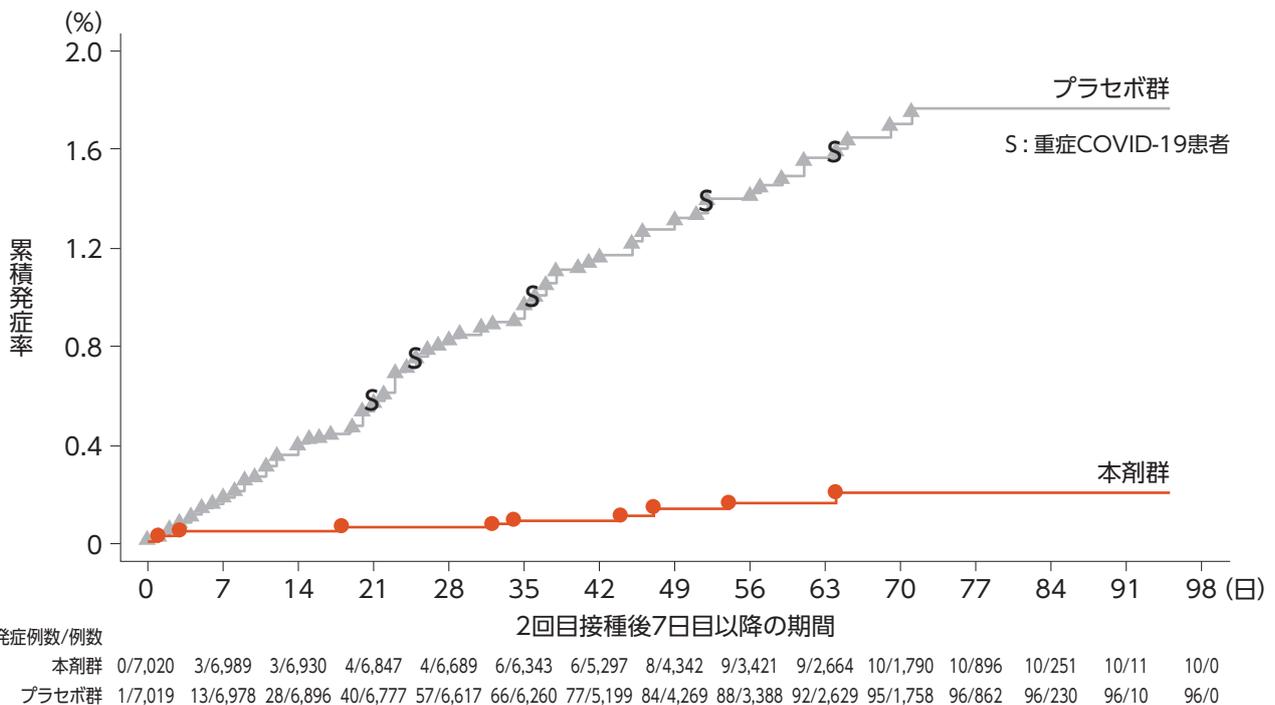
a) 観察開始日(2回目接種後7日目)から観察終了日(COVID-19の発症、又は最終接種12ヵ月後の受診、又は打ち切り)までの差+1日

b) 対数リンク関数を用いた修正ポアソン回帰を用いた発症率の対数線形モデル、治療群及び層(年齢群及び併合された地域)を固定効果、ロバスト誤差分散により算出した。

c) 中間解析では、成功基準を評価するために、片側p値を事前に指定された片側 α (0.01550)と比較した。

d) 帰無仮説 H_0 : VE \leq 30%を検定するための修正ポアソン回帰モデルによる未調整の片側p値

● COVID-19の累積発症※率(最終解析): 主要評価項目 (Per-Protocol Efficacy Analysis Set)



※COVID-19の発症: 2回目接種後7日目以降における、RT-PCR検査陽性かつ症候性(軽症、中等症及び重症) COVID-19の最初の発症

● 各接種後7日以内に発現した局所性特定副反応：副次評価項目
(Solicited AE Safety Subset Analysis Set)

		1回目接種後		2回目接種後	
		本剤群 N=1,364	プラセボ群 N=1,350	本剤群 N=1,348	プラセボ群 N=1,335
各接種後1日以上記録を完了した被験者		N=1,285	N=1,272	N=1,203	N=1,172
全ての局所性特定副反応	全Grade	762 (59.3)	266 (20.9)	965 (80.2)	199 (17.0)
	Grade3 ^{a)}	14 (1.1)	2 (0.2)	63 (5.2)	1 (<0.1)
疼痛	全Grade	394 (30.7)	130 (10.2)	624 (51.9)	107 (9.1)
	Grade3 ^{a)}	1 (<0.1)	1 (<0.1)	11 (0.9)	0 (0.0)
圧痛	全Grade	705 (54.9)	223 (17.5)	922 (76.6)	164 (14.0)
	Grade3 ^{a)}	14 (1.1)	1 (<0.1)	49 (4.1)	1 (<0.1)
紅斑	全Grade	25 (1.9)	5 (0.4)	100 (8.3)	2 (0.2)
	Grade3 ^{b)}	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (0.9)	0 (0.0)
腫脹	全Grade	12 (0.9)	6 (0.5)	89 (7.4)	4 (0.3)
	Grade3 ^{c)}	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.4)	0 (0.0)

a) 重症度が「重度(日常生活を妨げる)」として報告された事象

例数(%)

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

b) 最大直径が10cmを超える場合を、Grade3とした。

c) 日常生活を妨げる又は実測値が10cmを超える場合を、Grade3とした。

※Grade4の事象は1回目、2回目接種後ともに報告されなかった。

● 各接種後7日以内に発現した全身性特定副反応：副次評価項目
(Solicited AE Safety Subset Analysis Set)

		1回目接種後		2回目接種後	
		本剤群 N=1,364	プラセボ群 N=1,350	本剤群 N=1,348	プラセボ群 N=1,335
各接種後1日以上記録を完了した被験者		N=1,281	N=1,273	N=1,198	N=1,164
全ての全身性特定副反応	全Grade	610 (47.6)	482 (37.9)	774 (64.6)	359 (30.8)
	Grade3以上 ^{a)}	19 (1.5)	17 (1.3)	83 (6.9)	16 (1.4)
悪心/嘔吐	全Grade	67 (5.2)	69 (5.4)	128 (10.7)	44 (3.8)
	Grade3以上 ^{a)}	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
頭痛	全Grade	314 (24.5) ^{c)}	274 (21.5)	487 (40.7)	208 (17.9)
	Grade3以上 ^{a)}	7 (0.5) ^{c)}	3 (0.2)	17 (1.4)	3 (0.3)
疲労	全Grade	263 (20.5)	244 (19.2)	491 (41.0)	194 (16.7)
	Grade3以上 ^{a)}	7 (0.5)	6 (0.5)	43 (3.6)	9 (0.8)
倦怠感	全Grade	149 (11.6)	122 (9.6)	377 (31.5)	107 (9.2)
	Grade3以上 ^{a)}	5 (0.4)	4 (0.3)	34 (2.8)	7 (0.6)
筋肉痛	全Grade	286 (22.3)	181 (14.2)	492 (41.1)	113 (9.7)
	Grade3以上 ^{a)}	2 (0.2)	4 (0.3)	34 (2.8)	3 (0.3)
関節痛	全Grade	84 (6.6)	63 (4.9)	205 (17.1)	59 (5.1)
	Grade3以上 ^{a)}	1 (<0.1)	2 (0.2)	24 (2.0)	2 (0.2)
発熱	全Grade	28 (2.3) ^{d)}	19 (1.5) ^{e)}	59 (5.1) ^{f)}	9 (0.8) ^{g)}
	Grade3以上 ^{b)}	6 (0.5) ^{d)}	2 (0.2) ^{e)}	8 (0.7) ^{f)}	2 (0.2) ^{g)}

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

例数(%)

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

b) 39.0℃以上の場合に、Grade3以上とした。

c) N=1,280 d) N=1,230 e) N=1,233 f) N=1,152 g) N=1,123

● 1回目接種49日後までに発現した主な副反応(いずれかの群で0.1%以上): 副次評価項目(Safety Analysis Set)

器官別大分類/基本語 (MedDRA, Version 23.1)	本剤群 N=7,569	プラセボ群 N=7,570
全ての副反応	824 (10.9)	349 (4.6)
一般・全身障害および 投与部位の状態	324 (4.3)	74 (1.0)
疼痛	81 (1.1)	18 (0.2)
インフルエンザ様疾患	57 (0.8)	7 (<0.1)
注射部位そう痒感	45 (0.6)	3 (<0.1)
末梢腫脹	17 (0.2)	3 (<0.1)
注射部位発疹	16 (0.2)	1 (<0.1)
疲労	14 (0.2)	12 (0.2)
腋窩疼痛	13 (0.2)	3 (<0.1)
注射部位疼痛	9 (0.1)	5 (<0.1)
神経系障害	162 (2.1)	79 (1.0)
嗜眠	69 (0.9)	22 (0.3)
頭痛	29 (0.4)	17 (0.2)
浮動性めまい	29 (0.4)	15 (0.2)
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	80 (1.1)	61 (0.8)
口腔咽頭痛	29 (0.4)	22 (0.3)
鼻漏	21 (0.3)	17 (0.2)
咳嗽	11 (0.1)	11 (0.1)
胃腸障害	60 (0.8)	35 (0.5)
下痢	36 (0.5)	19 (0.3)
上腹部痛	9 (0.1)	0 (0.0)

器官別大分類/基本語 (MedDRA, Version 23.1)	本剤群 N=7,569	プラセボ群 N=7,570
筋骨格系および 結合組織障害	81 (1.1)	41 (0.5)
背部痛	17 (0.2)	8 (0.1)
筋硬直	15 (0.2)	4 (<0.1)
四肢痛	10 (0.1)	1 (<0.1)
頸部痛	9 (0.1)	8 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	78 (1.0)	30 (0.4)
そう痒症	23 (0.3)	10 (0.1)
発疹	14 (0.2)	5 (<0.1)
多汗症	11 (0.1)	0 (0.0)
血管障害	10 (0.1)	6 (<0.1)
高血圧	8 (0.1)	5 (<0.1)
血液およびリンパ系障害	48 (0.6)	31 (0.4)
リンパ節症	45 (0.6)	29 (0.4)
精神障害	14 (0.2)	5 (<0.1)
不眠症	8 (0.1)	1 (<0.1)
代謝および栄養障害	11 (0.1)	4 (<0.1)
食欲不振	11 (0.1)	4 (<0.1)

例数(%)

〈試験期間を通しての副反応：副次評価項目(Safety Analysis Set)〉

■ 死亡に至った副反応

死亡は両群ともに認められませんでした。

■ その他の重篤な副反応

本剤群：心筋炎1例

プラセボ群：0例

■ 2回目接種の中止に至った副反応

本剤群：11例：頭痛・胃腸炎・不眠症・浮動性めまい、筋肉痛、骨盤痛、錯感覚、そう痒性皮疹、筋肉痛・発熱・頭痛・注射部位疼痛、注射部位疼痛、四肢痛、注射部位炎症、ラ音、蕁麻疹(各1例)

■ 試験参加の中止に至った副反応

本剤群：14例：注射部位疼痛(4例)、筋肉痛(2例)、頭痛・胃腸炎、注射部位発赤、錯感覚、四肢痛、注射部位反応、悪寒、心拍数増加、頻脈(各1例)

本試験については、用量設定試験のため一部承認外の用法及び用量が含まれます。
承認外のデータについては記載しておりません。

海外第 I / II 相試験(2019nCoV-101試験 第II相パート:追加免疫)(海外データ)

ヌバキソビッド筋注の18~84歳の健康成人被験者を対象とした海外第 I / II 相試験(2019nCoV-101試験)成績(社内資料、承認審査時評価資料)
ヌバキソビッド筋注の18~84歳の健康成人被験者を対象とした海外第 I / II 相試験(2019nCoV-101試験 第II相パート4回目接種)成績(社内資料、添付文書改訂相談時評価資料)

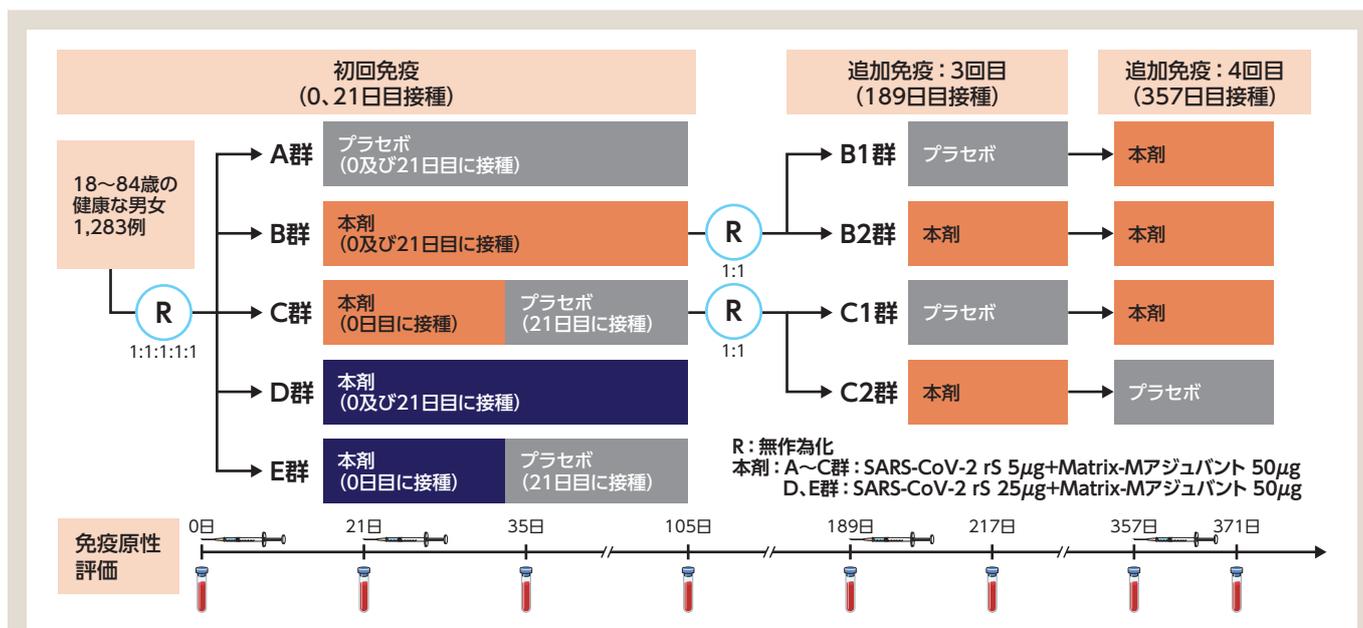
本試験の第I相パートは完了しています。本試験の第II相パートで追加免疫の接種に同意した被験者の試験期間は約18ヵ月であり、追加免疫の4回目接種後の中間解析(385日目中間解析)以降も試験を継続しています。

試験概要

目的	初回免疫: Matrix-Mアジュバント添加SARS-CoV-2 rSワクチンの免疫原性及び安全性を評価し、至適用量を検討する。 追加免疫: 追加免疫(3回目及び4回目接種)を接種した際の免疫原性及び安全性を評価する。
試験デザイン	第II相、無作為化、プラセボ対照、観察者盲検
対象	オーストラリア又は米国における18~84歳の健康な男女(女性の場合は妊娠していない者)で、BMIが17~35kg/m ² の者 ※約50%が60歳以上となるよう登録し、SARSの既往、又は確定診断された医療的介入が必要なCOVID-19の既往がある者は除外した。
試験方法	対象を年齢層及び治験実施施設で層別化した上で、1:1:1:1:1の比で以下の5つの接種群に無作為に割り付け、0及び21日目に筋肉内接種した(接種量: 約0.5mL)。 ・A群: 0及び21日目にプラセボ(255例) ・B群: 0及び21日目にSARS-CoV-2 rS 5µg+Matrix-Mアジュバント 50µg(257例) ・C群: 0日目にSARS-CoV-2 rS 5µg+Matrix-Mアジュバント 50µg、21日目にプラセボ(257例) ・D群: 0及び21日目にSARS-CoV-2 rS 25µg+Matrix-Mアジュバント 50µg(258例) ・E群: 0日目にSARS-CoV-2 rS 25µg+Matrix-Mアジュバント 50µg、21日目にプラセボ(256例) 初回接種後189日目にB群及びC群をさらに1:1の比でB1群又はB2群、C1群又はC2群にそれぞれ無作為に割り付け、B1群又はC1群にはプラセボ(生理食塩水)、B2群又はC2群には本剤(SARS-CoV-2 rS 5µg+Matrix-Mアジュバント 50µg)約0.5mLを筋肉内接種した(追加免疫: 3回目接種) ^{*1} 。3回目接種でB1群、B2群、C1群、C2群に割り付けられた被験者のうち、試験の延長に同意する者を対象として、初回接種後357日目(±15日)にB1群、B2群、C1群には本剤(SARS-CoV-2 rS 5µg+Matrix-Mアジュバント 50µg)、C2群にはプラセボ(生理食塩水)約0.5mLを筋肉内接種した(追加免疫: 4回目接種)。 初回接種後0、21、35、105、189、217、357、371日目に採血し、SARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価をELISAで評価し、また、野生型ウイルスに対する血清中和抗体価を評価した。ベースライン時のB型肝炎、C型肝炎、HIVの血清学的検査を行い、陽性者は免疫原性の主解析から除外した。 安全性は特定副反応、有害事象、バイタルサイン、及び身体所見により評価し、28日目以前に認められたCOVID-19を疑う症状は有害事象として記録した。28日目以降は14日ごとにCOVID-19を疑う症状をモニタリングし、規定の要件を満たすCOVID-19を疑う症状がみられた場合に、被験者に検体の自己採取を指示した ^{*2} 。 ※1 本試験中にSARS-CoV-2 rS 25µgは評価しないと判断したことから、SARS-CoV-2 rS 25µgを接種するD群及びE群では追加免疫接種は行わなかった。また、0及び21日目にプラセボを接種したA群の被験者に、189日目にプラセボを再度接種した。 ※2 COVID-19発症のモニタリング(規定の症状が認められた際の検査用検体の自己採取とPCR検査による確定)については、1~3回目接種の評価時には実施していたが、4回目接種の評価期間には実施しなかった。

注意 6. 用法及び用量

初回免疫: 1回0.5mLを2回、通常、3週間の間隔をおいて、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。
※本剤0.5mL中の有効成分: SARS-CoV-2 rS 5µg



主要評価項目	<p>免疫原性: 本剤を2回接種する群での35日目のSARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価 (幾何平均値、幾何平均増加倍率、抗体陽転率)</p> <p>安全性: 初回免疫接種 (0, 21日目) 後7日以内に発現した局所性及び全身性特定副反応、35日目までに発現した有害事象</p>
副次評価項目	<p>免疫原性: 217日目 (追加免疫: 3回目接種28日後) の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 (幾何平均値、幾何平均増加倍率、抗体陽転率)、357日目 (追加免疫: 4回目接種前) 及び371日目 (追加免疫: 4回目接種14日後) の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 (幾何平均値、幾何平均増加倍率)</p> <p>安全性: 追加免疫: 3回目接種 (189日目) 後7日以内に発現した局所性及び全身性特定副反応、追加免疫: 3回目接種 (189日目) 28日後までに発現した全ての副反応、追加免疫: 3回目接種 (189日目) の試験期間を通しての副反応 (死亡に至った副反応、その他の重篤な副反応及び試験参加の中止に至った副反応)、追加免疫: 4回目接種 (357日目) 後7日以内に発現した局所性及び全身性特定副反応、追加免疫: 4回目接種 (357日目) 28日後までに発現した全ての副反応、追加免疫: 4回目接種 (357日目) の試験期間を通しての副反応 (その他の重篤な副反応及び試験参加の中止に至った副反応)</p>

COVID-19: 新型コロナウイルス感染症

特定副反応: 一般的にワクチン接種に関連するとされる事象 [注射部位 (局所性) 及び全身性] であり、本剤接種後7日以内 (本剤接種日+6日間) に発現し、電子日誌により収集した事象

有害事象: 本剤接種後一定期間中に発現し、臨床試験の通常のプロセスで収集した事象

副反応: 本剤接種と関連ありと判定された有害事象

抗体陽転率: 抗体価がベースラインの4倍以上増加した被験者の割合と定義した。

解析計画

免疫原性：主解析はPer-Protocol-Immunogenicity Analysis Setを、189及び217日目の副次的な解析はPer-Protocol Analysis Setを用い、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、来院日ごとの幾何平均値、ベースラインと比較した35日目の幾何平均増加倍率、抗体陽転率、189日目と比較した217日目の幾何平均増加倍率、抗体陽転率及びそれらの95%信頼区間を接種群ごとに算出した。Per-Protocol Analysis Set及びSensitivity Analysis Setを用い、351、371日目の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、来院日ごとの幾何平均値、357日目と比較した371日目の幾何平均増加倍率及びそれらの95%信頼区間を算出した。

Per-Protocol Analysis Setには、他のCOVID-19ワクチンの接種を受けた者は含まなかった。他のCOVID-19ワクチンの接種を受けるために盲検解除を受けたものの実際に他のCOVID-19ワクチンの接種を受けたエビデンスのない被験者については、主要な解析ではPer-Protocol Analysis Setに含めず、感度分析ではPer-Protocol Analysis Setに含めた(Sensitivity Analysis Set)。Per-Protocol Analysis Setからの除外の判定は盲検下で行った。

安全性：安全性の解析にはSafety Analysis Setを用いた。局所性及び全身性特定副反応について、各接種後7日以内に事象が認められた被験者の例数及び割合を、接種群ごと及び各接種後7日以内の最も重い重症度ごとに要約した。副反応について、最新のMedDRAを用いてコード化し、接種群、重症度に基づいて要約した。

Safety Analysis Set：1回以上の治験薬の接種を受けた全ての被験者

Per-Protocol Immunogenicity Analysis Set：0及び21日目の治験薬の接種を受け、少なくともベースライン及び35日目の血清検体のIgG抗体価が得られており、35日目までに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がなく、ベースラインの血清学的検査でB型肝炎、C型肝炎、HIVに対して陰性であった被験者

Per-Protocol Analysis Set：0及び21日目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

Sensitivity Analysis Set：Per-Protocol Analysis Setに、他のCOVID-19ワクチンの接種を受けるために盲検解除を受けたものの、実際に他のCOVID-19ワクチンの接種を受けたエビデンスのない被験者を含めた被験者

● 主要評価項目(初回免疫)

- ① **本剤を2回接種する群での35日目のSARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価(Per-Protocol Immunogenicity Analysis Set)**
ベースラインのSARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価陽性4例を含むB群*全例(240例)における血清IgG抗体価の幾何平均値は44,420.9EU/mL、幾何平均増加倍率は385.6倍、抗体陽転率は98.3%でした。
プラセボ(A)群における血清IgG抗体価の幾何平均値は126.1EU/mL、幾何平均増加倍率は1.0倍、抗体陽転率は1.3%であった。
血清IgG抗体価陽性：1,000EU/mL以上
- ② **初回免疫接種(0、21日目)後7日以内に発現した局所性及び全身性特定副反応(Safety Analysis Set)**
B群*における局所性及び全身性特定副反応の発現頻度は、1回目接種後51.8%(131/253例)及び43.9%(112/255例)、2回目接種後70.0%(175/250例)及び52.8%(132/250例)でした。
A群における局所性及び全身性特定副反応の発現頻度は、1回目接種後15.5%(39/252例)及び36.3%(91/251例)、2回目接種後9.1%(22/242例)及び27.4%(66/241例)であった。
- ③ **35日目までに発現した有害事象(Safety Analysis Set)**
35日目までに発現した有害事象の発現頻度は、B群*では19.8%(51/258例)、A群では16.5%(42/255例)であった。
*0及び21日目にSARS-CoV-2 rS 5 μ g+Matrix-Mアジュバント 50 μ gを接種した群

● 217日目(追加免疫：3回目接種28日後)の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：副次評価項目 (Per-Protocol Analysis Set)

血清IgG抗体価	幾何平均値 (EU/mL) (95%信頼区間) ^{b)}	幾何平均増加倍率 ^{a)} (95%信頼区間) ^{b)}	抗体陽転率 ^{a)} (95%信頼区間) ^{c)}
本剤 (B2) 群 ^{d)} N=74	204,366.7 (164,543.2-253,828.4)	31.3 (23.4-41.9)	93.2% (84.9-97.8)
プラセボ (B1) 群 ^{e)} N=69	4,047.6 (3,095.5-5,292.5)	0.8 (0.8-0.9)	0.0% (0.0-5.2)

血清中和抗体価	幾何平均値 (95%信頼区間) ^{b)}	幾何平均増加倍率 ^{a)} (95%信頼区間) ^{b)}	抗体陽転率 ^{a)} (95%信頼区間) ^{c)}
本剤 (B2) 群 ^{d)} N=64	6,023.2 (4,541.7-7,987.8)	86.7 (59.6-126.1)	95.3% (86.9-99.0)
プラセボ (B1) 群 ^{e)} N=67	65.0 (49.5-85.5)	1.0 (0.8-1.3)	11.9% (5.3-22.2)

a) 189日目をベースラインとした際の値

b) 幾何平均値及び幾何平均増加倍率の95%信頼区間は、対数変換した値のt分布に基づいて算出し、元のスケールに再変換して示した。

c) 抗体陽転率の95%信頼区間は、Clopper-Pearson法を用いて算出した。

d) SARS-CoV-2 rS 5 μ g+Matrix-Mアジュバント 50 μ gを0、21、189日目に接種した群

e) SARS-CoV-2 rS 5 μ g+Matrix-Mアジュバント 50 μ gを0、21日目に、プラセボを189日目に接種した群

● 追加免疫：3回目接種(189日目)後7日以内に発現した局所性特定副反応：副次評価項目 (Safety Analysis Set)

		初回免疫 (B群) [*] (0、21日目接種)		追加免疫 (3回目接種) (189日目接種)	
		1回日本剤群 N=253	2回日本剤群 N=250	本剤 (B2) 群 N=97	プラセボ (B1) 群 N=97
全ての局所性 特定副反応	全Grade	131 (51.8)	175 (70.0)	80 (82.5)	12 (12.4)
	Grade3以上 ^{a)}	1 (0.4)	13 (5.2)	13 (13.4)	0 (0.0)
疼痛	全Grade	68 (26.9)	114 (45.6)	53 (54.6)	7 (7.2)
	Grade3以上 ^{a)}	0 (0.0)	5 (2.0)	5 (5.2)	0 (0.0)
圧痛	全Grade	122 (48.2)	163 (65.2)	79 (81.4)	11 (11.3)
	Grade3以上 ^{a)}	1 (0.4)	9 (3.6)	9 (9.3)	0 (0.0)
紅斑	全Grade	2 (0.8)	12 (4.8)	10 (10.3)	1 (1.0)
	Grade3以上 ^{b)}	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (1.0)	0 (0.0)
腫脹	全Grade	2 (0.8)	14 (5.6)	11 (11.3)	0 (0.0)
	Grade3以上 ^{b)}	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (2.1)	0 (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

例数 (%)

Grade 1：軽度、Grade 2：中等度、Grade 3：重度、Grade 4：潜在的に生命を脅かす

b) 最大直径が10cmを超える場合を、Grade 3とした。Grade 4の事象は報告されなかった。

※初回免疫 (B群) のデータは主要評価項目

● 追加免疫 : 3回目接種 (189日目) 後7日以内に発現した全身性特定副反応 : 副次評価項目 (Safety Analysis Set)

		初回免疫 (B群)* (0、21日目接種)		追加免疫 (3回目接種) (189日目接種)	
		1回目本剤群 N=255	2回目本剤群 N=250	本剤 (B2) 群 N=98	プラセボ (B1) 群 N=95
全ての全身性 特定副反応	全Grade	112 (43.9)	132 (52.8)	75 (76.5)	18 (18.9)
	Grade3以上 ^{a)}	10 (3.9)	14 (5.6)	15 (15.3)	0 (0.0)
発熱	全Grade	6 (2.4)	11 (4.4) ^{c)}	17 (17.3)	0 (0.0) ^{d)}
	Grade3以上 ^{b)}	3 (1.2)	1 (0.4) ^{c)}	1 (1.0)	0 (0.0) ^{d)}
頭痛	全Grade	55 (21.6)	74 (29.6)	45 (45.9)	10 (10.5)
	Grade3以上 ^{a)}	1 (0.4)	5 (2.0)	5 (5.1)	0 (0.0)
疲労	全Grade	59 (23.1)	89 (35.6)	62 (63.3)	12 (12.6)
	Grade3以上 ^{a)}	5 (2.0)	7 (2.8)	12 (12.2)	0 (0.0)
倦怠感	全Grade	31 (12.2)	66 (26.4)	46 (46.9)	6 (6.3)
	Grade3以上 ^{a)}	6 (2.4)	6 (2.4)	7 (7.1)	0 (0.0)
関節痛	全Grade	17 (6.7)	37 (14.8)	28 (28.6)	3 (3.2)
	Grade3以上 ^{a)}	2 (0.8)	3 (1.2)	4 (4.1)	0 (0.0)
筋肉痛	全Grade	51 (20.0)	77 (30.8)	50 (51.0)	5 (5.3)
	Grade3以上 ^{a)}	2 (0.8)	6 (2.4)	8 (8.2)	0 (0.0)
悪心/嘔吐	全Grade	15 (5.9)	18 (7.2)	13 (13.3)	2 (2.1)
	Grade3以上 ^{a)}	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (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

例数 (%)

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

b) 39.0℃以上の場合に、Grade3以上とした。

c) N=249 d) N=92

※初回免疫 (B群) のデータは主要評価項目

● 追加免疫 : 3回目接種 (189日目) 28日後までに発現した全ての副反応 : 副次評価項目 (Safety Analysis Set)

器官別大分類/基本語 (MedDRA, Version 24.0)	本剤 (B2) 群 N=105	プラセボ (B1) 群 N=102
全ての副反応	4 (3.8)	1 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (1.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (1.0)	0 (0.0)
下痢	1 (1.0)	0 (0.0)
悪心	1 (1.0)	0 (0.0)
神経系障害	1 (1.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (1.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.0)	0 (0.0)
注射部位そう痒感	1 (1.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	1 (1.0)
静脈瘤	0 (0.0)	1 (1.0)
血液およびリンパ系障害	1 (1.0)	0 (0.0)
リンパ節炎	1 (1.0)	0 (0.0)
免疫系障害	1 (1.0)	0 (0.0)
薬物過敏症	1 (1.0)	0 (0.0)

例数 (%)

〈追加免疫 : 3回目接種 (189日目) の試験期間を通しての副反応 : 副次評価項目 (Safety Analysis Set)〉

■ 死亡に至った副反応、その他の重篤な副反応、試験参加の中止に至った副反応

いずれも両群ともに認められませんでした。

● 357日目(追加免疫：4回目接種前)及び371日目(追加免疫：4回目接種14日後)の SARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価：副次評価項目 (Sensitivity Analysis Set[※])

血清IgG抗体価	357日目の 幾何平均値 (EU/mL) (95%信頼区間) ^{b)}	371日目の 幾何平均値 (EU/mL) (95%信頼区間) ^{b)}	幾何平均増加倍率 ^{a)} (95%信頼区間) ^{b)}
357日目：N=39 371日目：N=34	68,134.9 (49,801.4-93,217.5)	119,823.5 (72,547.1-197,908.2)	1.9 (1.2-2.9)

a) 357日目をベースラインとした際の値

b) 幾何平均値及び幾何平均増加倍率の95%信頼区間は、対数変換した値のt分布に基づいて算出し、元のスケールに再変換して示した。

定量下限値 (LLOQ) 未満の抗体価は、0.5×LLOQとした。

※Per-Protocol Analysis Setの例数が少なかったこと、また、より対象を拡大したSensitivity Analysis Setの結果が、Per-Protocol Analysis Setの結果と同様の傾向であったことから、Sensitivity Analysis Setの成績を用いた。

● 357日目(追加免疫：4回目接種前)及び371日目(追加免疫：4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：副次評価項目 (Sensitivity Analysis Set[※])

血清中和抗体価	357日目の 幾何平均値 (95%信頼区間) ^{b)}	371日目の 幾何平均値 (95%信頼区間) ^{b)}	幾何平均増加倍率 ^{a)} (95%信頼区間) ^{b)}
357日目：N=39 371日目：N=34	2,951.1 (2,111.5-4,124.6)	4,816.2 (3,547.6-6538.6)	1.8 (1.4-2.4)

a) 357日目をベースラインとした際の値

b) 幾何平均値及び幾何平均増加倍率の95%信頼区間は、対数変換した値のt分布に基づいて算出し、元のスケールに再変換して示した。

定量下限値 (LLOQ) 未満の抗体価は、0.5×LLOQとした。

※Per-Protocol Analysis Setの例数が少なかったこと、また、より対象を拡大したSensitivity Analysis Setの結果が、Per-Protocol Analysis Setの結果と同様の傾向であったことから、Sensitivity Analysis Setの成績を用いた。

● 追加免疫：4回目接種(357日目)後7日以内に発現した局所性特定副反応：副次評価項目 (Safety Analysis Set)

		初回免疫(B群) [※] (0、21日目接種)		追加免疫(B2群) (189、357日目接種)	
		1回日本剤群 N=253	2回日本剤群 N=250	3回日本剤群 N=97	4回日本剤群 N=41
全ての局所性 特定副反応	全Grade	131 (51.8)	175 (70.0)	80 (82.5)	30 (73.2)
	Grade3以上 ^{a)}	1 (0.4)	13 (5.2)	13 (13.4)	8 (19.5)
疼痛	全Grade	68 (26.9)	114 (45.6)	53 (54.6)	22 (53.7)
	Grade3以上 ^{a)}	0 (0.0)	5 (2.0)	5 (5.2)	2 (4.9)
圧痛	全Grade	122 (48.2)	163 (65.2)	79 (81.4)	29 (70.7)
	Grade3以上 ^{a)}	1 (0.4)	9 (3.6)	9 (9.3)	3 (7.3)
紅斑	全Grade	2 (0.8)	12 (4.8)	10 (10.3)	8 (19.5)
	Grade3以上 ^{b)}	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (1.0)	6 (14.6)
腫脹/硬結	全Grade	2 (0.8)	14 (5.6)	11 (11.3)	5 (12.2)
	Grade3以上 ^{b)}	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (2.1)	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

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

b) 最大直径が10cmを超える場合を、Grade3とした。Grade4の事象は報告されなかった。

※初回免疫(B群)のデータは主要評価項目

注) 4回目接種は対照となるプラセボ群が設定されていないことから、プラセボ群の結果を記載しておりません。

例数(%)

● 追加免疫 : 4回目接種 (357日目) 後7日以内に発現した全身性特定副反応 : 副次評価項目 (Safety Analysis Set)

		初回免疫 (B群)* (0、21日目接種)		追加免疫 (B2群) (189、357日目接種)	
		1回日本剤群 N=255	2回日本剤群 N=250	3回日本剤群 N=98	4回日本剤群 N=41
全ての全身性 特定副反応	全Grade	112 (43.9)	132 (52.8)	75 (76.5)	28 (68.3)
	Grade3以上 ^{a)}	10 (3.9)	14 (5.6)	15 (15.3)	7 (17.1)
発熱	全Grade	6 (2.4)	11 (4.4) ^{c)}	17 (17.3)	4 (9.8)
	Grade3以上 ^{b)}	3 (1.2)	1 (0.4) ^{c)}	1 (1.0)	0 (0.0)
頭痛	全Grade	55 (21.6)	74 (29.6)	45 (45.9)	18 (43.9)
	Grade3以上 ^{a)}	1 (0.4)	5 (2.0)	5 (5.1)	2 (4.9)
疲労	全Grade	59 (23.1)	89 (35.6)	62 (63.3)	23 (56.1)
	Grade3以上 ^{a)}	5 (2.0)	7 (2.8)	12 (12.2)	5 (12.2)
倦怠感	全Grade	31 (12.2)	66 (26.4)	46 (46.9)	18 (43.9)
	Grade3以上 ^{a)}	6 (2.4)	6 (2.4)	7 (7.1)	4 (9.8)
関節痛	全Grade	17 (6.7)	37 (14.8)	28 (28.6)	8 (19.5)
	Grade3以上 ^{a)}	2 (0.8)	3 (1.2)	4 (4.1)	1 (2.4)
筋肉痛	全Grade	51 (20.0)	77 (30.8)	50 (51.0)	15 (36.6)
	Grade3以上 ^{a)}	2 (0.8)	6 (2.4)	8 (8.2)	4 (9.8)
悪心/嘔吐	全Grade	15 (5.9)	18 (7.2)	13 (13.3)	6 (14.6)
	Grade3以上 ^{a)}	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (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

例数 (%)

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

b) 39.0°C以上の場合に、Grade3以上とした。

c) N=249

※初回免疫 (B群) のデータは主要評価項目

注) 4回目接種は対照となるプラセボ群が設定されていないことから、プラセボ群の結果を記載しておりません。

● 追加免疫 : 4回目接種 (357日目) 28日後までに発現した全ての副反応 : 副次評価項目 (Safety Analysis Set)

器官別大分類/基本語 (MedDRA, Version 24.0)	本剤 (B2) 群 N=45
全ての副反応	4 (8.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (6.7)
注射部位疼痛	1 (2.2)
注射部位紅斑	1 (2.2)
注射部位そう痒感	1 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.2)
そう痒症	1 (2.2)

例数 (%)

注) 4回目接種は対照となるプラセボ群が設定されていないことから、プラセボ群の結果を記載しておりません。

〈追加免疫 : 4回目接種 (357日目) の試験期間を通しての副反応 : 副次評価項目 (Safety Analysis Set)〉

■ その他の重篤な副反応、試験参加の中止に至った副反応

いずれも認められませんでした。

ウイルスワクチン類
生物学的製剤基準 **ヌバキソビッド®筋注の概要**

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

(詳細は電子添文等をご確認ください。接種不適当者を含む接種上の注意事項等情報の改訂に十分にご留意ください。)

承認番号	30400ANX00192
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	2022年5月

販売名	和名	ヌバキソビッド®筋注	洋名	NUVAXOVID® Intramuscular Injection
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
日本標準商品分類番号	876313	薬効分類名	ウイルスワクチン類	
貯法	凍結を避け2〜8℃で保存		**有効期間	14か月

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

3. 製法の概要及び組成・性状

3.1 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。ツマジロコ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。

3.2 組成

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 ^{a)}	42.5µg		
	Matrix-C ^{b)}	7.5µg		
	リン酸水素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

3.3 製剤の性状

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)	

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症の予防

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

6. 用法及び用量

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。

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

12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。

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。

8.2 被接種者については、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。 [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。

9. 特定の背景を有する者に関する注意

9.1 接種要注者（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、健康状態及び体調を勘案し、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]

9.2 腎機能障害を有する者

接種要注者である。 [9.1.3参照]

9.3 肝機能障害を有する者

接種要注者である。 [9.1.3参照]

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。

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。

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。

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。

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]

11.2 その他副反応

	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 (62.6%) ^{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 (51.0%) ^{a)}			感覚鈍麻、錯覚
消化器	悪心・嘔吐 (15.2%) ^{a)}			
皮膚			発疹、紅斑、そう痒症、じん麻疹	
筋・骨格系	筋肉痛 (51.5%) ^{a)} 、関節痛 (23.6%) ^{a)}			
その他	疲労 (53.1%) ^{a)} 、倦怠感 (41.2%) ^{a)}	発熱 ^{a)} 、四肢痛	寒寒	

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

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、被接種者ごとに切り換えること。

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、12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。

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。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

21.3 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。

21.4 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。

22. 包装

バイアル 5mL：1本

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
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)

25. 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)。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

くすり相談チャットボット

「DI-bot」はこちら





武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号