医薬品リスク管理計画
（RMP）

本資材は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資材です

日本標準商品分類番号	876313

適正使用ガイド

医薬品の適正使用に欠かせない情報ですので、ご使用前に必ずお読みください。

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1mL

NUVAXOVID® Intramuscular Injection 1mL ［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1mL（以下、本剤）の接種に当たっては、電子化された添付文書（以下、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。
本冊子では、本剤の有効性及び安全性に係る情報、本剤接種に当たって特に注意すべきショック、アナフィラキシー、ワクチン関連疾患増強、心筋炎、心膜炎等について紹介していますので、本剤の適正使用にお役立てください。

【本剤の最新情報の入手について】
電子添文及び本冊子を含む本剤の最新情報については、「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

【被接種者に対する情報提供について】
本剤の接種を受けた方、又は接種を受ける予定のある方とその家族の方々に知っておいていただきたい情報をまとめた被接種者向け資材「ヌバキソビッド筋注の接種を受ける方へ」を「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/）」に掲載しておりますので、本剤の安全性に関する情報、接種に関する注意事項、副反応が発生した場合の対応等について被接種者等に説明する際にご活用ください。

武田薬品工業株式会社

2026年9月作成

目次

1. はじめに …… 2
1.1 承認条件 …… 2
1.2 適正使用のお願い …… 3
2. 本剤について …… 5
2.1 SARS-CoV-2変異株について …… 5
2.2 本剤の構成物質 …… 6
2.3 本剤の作用機序について …… 6
2.4 医薬品リスク管理計画(RMP)における安全性検討事項 …… 7
2.4.1 重要な特定されたリスク …… 7
2.4.2 重要な潜在的リスク …… 8
3. 効能又は効果、用法及び用量について …… 10
4. 安全性情報について …… 11
4.1 重大な副反応について …… 11
4.2 その他の副反応について …… 14
5. 各臨床試験等について(参考) …… 15
5.1 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(1価:起源株)》 …… 15
5.2 国内追加接種試験(TAK-019-3001試験:追加免疫)《ヌバキソビッド筋注(1価:起源株)》 …… 20
5.3 海外(米国・メキシコ)第III相検証試験
(2019nCoV-301試験:初回免疫・追加免疫)-成人の被験者-(海外データ)
《ヌバキソビッド筋注(1価:起源株)》 …… 24
5.4 海外(米国)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)
《ヌバキソビッド筋注(1価:起源株)》 …… 32
5.5 海外(英国)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(1価:起源株)》 …… 39
5.6 海外(オーストラリア・米国)第I/II相試験
(2019nCoV-101試験 第2相パート:追加免疫)(海外データ)《ヌバキソビッド筋注(1価:起源株)》 …… 43
5.7 海外第II/III相検証試験
(2019nCoV-503試験:初回免疫)-6~11歳の小児被験者-(海外データ)
《ヌバキソビッド筋注(1価:起源株)》 …… 50
5.8 海外(オーストラリア)第III相検証試験
(2019nCoV-311試験パート2:追加免疫)-18歳以上の成人被験者-(海外データ)
《ヌバキソビッド筋注(2価:起源株+オミクロン株BA.5)、
ヌバキソビッド筋注(1価:オミクロン株BA.5)、ヌバキソビッド筋注(1価:起源株)》 …… 55
5.9 海外(米国)第II/III相検証試験
(2019nCoV-313試験パート1:追加免疫)(海外データ)
《ヌバキソビッド筋注(1価:オミクロン株XBB.1.5)》 …… 61
5.10 新型コロナ組換えタンパクワクチン初回シリーズおよび追加接種に
かかわる免疫持続性および安全性調査(コホート調査) …… 66
6. 新型コロナウイルス感染症に係る接種について …… 68
7. 有害事象が認められた場合のお願い …… 68
8. 新型コロナワクチンの定期接種について …… 68
9. よくあるご質問について …… 69
10. 本剤の最新情報 …… 71
11. 本剤に関する問い合わせ先 …… 71

1. はじめに

1.1 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. 現在国内外で実施中又は計画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。

1.2 適正使用のお願い

被接種者への接種を行う前に下記の確認と案内を行い、予防接種の可否を判断した上で接種してください。

□ 「予診票」の記入を確認してください。

被接種者又はご家族の方に予診票を記入していただいてください。

□ 問診、検温及び診察により、被接種者の健康状態を確認してください。

□ 接種前の体温を確認してください。
⇒ 体温が**37.5℃以上**であった場合、**接種は延期**してください。

□ 接種対象年齢であるか確認してください。

被接種者の年齢	確認事項
6歳以上	⇒ 本剤の接種対象となります（6歳以上12歳未満の方は、過去に新型コロナワクチンの接種歴のない方のみが対象となります）。
6歳未満	⇒ 本剤の接種対象外となります。

□ 接種対象年齢に加えて、新型コロナワクチンの接種状況を確認してください。詳細は、「3. 効能又は効果、用法及び用量について」をご参照ください。

新型コロナワクチンの接種状況	確認事項
新型コロナワクチンの接種を受けたことがない場合	⇒ 本剤の接種対象となります。
新型コロナワクチンの接種を受けたことがある場合	12歳以上の方 ⇒ 前回の新型コロナワクチン接種から少なくとも6ヵ月経っていることを確認してください。 6歳以上12歳未満の方 ⇒ 本剤の接種対象外となります。

□ 接種不適当者及び接種要注意者等に該当しないかを確認してください。

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】

① 明らかな発熱を呈している者※1
② 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
③ 本剤の成分※2に対し、重度の過敏症※3の既往歴のある者
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

※1 明らかな発熱とは通常37.5℃以上を指します。ただし、37.5℃を下回る場合も平時の体温を鑑みて発熱と判断される場合はこの限りではありません。
※2 「2.2 本剤の構成物質」参照（P.6）
※3 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

【接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）】

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

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

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

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

⑤ 過去にけいれんの既往のある者

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※4

【腎機能障害を有する者】

接種要注意者に該当

【肝機能障害を有する者】

接種要注意者に該当

【妊娠の可能性について確認してください】

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。

【授乳中であるか確認してください】

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。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。

【高齢者】

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してください。

□ 本剤の有効性、接種上の注意及び接種後に起こりうる副反応※5等について説明し、予診票による同意（署名）を確認した上で、予防接種の可否を判断してください。

□ 被接種者又はその保護者に、以下について事前に知らせてください。

□ 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※6の診察を受けること。

□ 接種後の入浴は可能ですが、体調が悪い時は無理せず、様子をみること。

□ 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※6の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。

□ 接種後の待機時間について、アナフィラキシーを含む重いアレルギー症状や血管迷走神経反射※7を起こしたことのある方は、医療機関にて30分程度待機すること※8。その他の方は、接種後少なくとも15分間待機することが望ましいこと。

□ 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※9。

※4 「9. よくあるご質問について」参照（P.69）
※5 「4. 安全性情報について」参照（P.11～14）
※6 接種医療機関の医師又はかかりつけ医
※7 主な症状：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
※8 「4.1 重大な副反応について」参照（P.11～13）
※9 「2.4 医薬品リスク管理計画（RMP）における安全性検討事項　2.4.2 重要な潜在的リスク　心筋炎、心膜炎」参照（P.8）
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」にその旨記載していますので、被接種者等への説明の際にご活用ください。

2. 本剤について

2.1 SARS-CoV-2変異株について

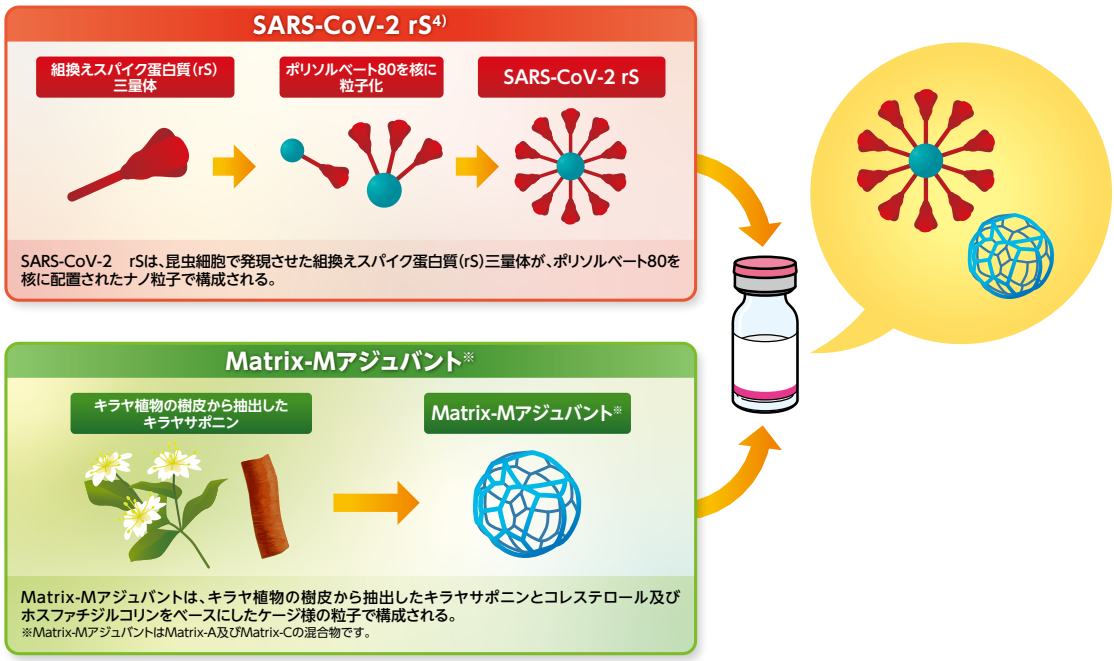
一般的にウイルスは増殖や感染を繰り返す中で徐々に変異をしていくことが知られており、新型コロナウイルスについても少しずつ変異をしています。大半の変異はウイルスの特性にはほとんど影響を及ぼしませんが、一部の変異では、感染・伝播性、重症化リスク、ワクチン・治療薬の効果、診断法などに影響を及ぼすことがあります[1)]。

新型コロナワクチンの接種については、流行している株に対応したワクチンを用いることで、より高い中和抗体価の上昇等が期待されることから、重症化予防効果はもとより、発症予防効果の向上が期待されると考えられています。

こうした科学的知見をもとに、厚生労働省の審議会で議論した結果、定期接種に用いる新型コロナワクチンの種類（ワクチンに含まれる株）は、当面は毎年見直すこととされています[2)]。

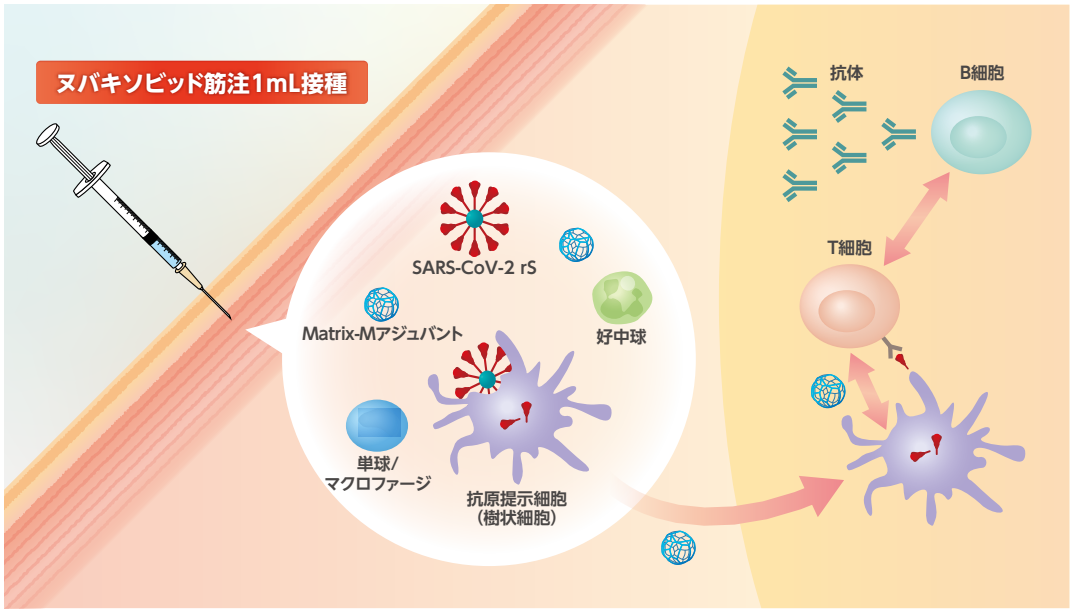
2.2 本剤の構成物質[3)]

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。



2.3 本剤の作用機序について[3)]

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。



2.4 医薬品リスク管理計画（RMP）における安全性検討事項

本剤の医薬品リスク管理計画（以下、RMP）※1における重要な特定されたリスク※2として「ショック、アナフィラキシー」、重要な潜在的リスク※3として「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）※4」及び「心筋炎、心膜炎」を設定しています。

2.4.1 重要な特定されたリスク

■ ショック、アナフィラキシー

ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）※5の国外製造販売後において、2022年6月30日までにアナフィラキシー関連事象〔MedDRA 標準検索式アナフィラキシー反応（狭域）〕として22件（アナフィラキシー反応17件、循環虚脱4件、アナフィラキシーショック1件、いずれも重篤）が報告されています。O/E解析※6においてリスク期間を0～7日と設定し、発現タイミングが不明の症例についても解析に含め、合計21件の報告を解析したところ、発現率比が15.10（95%信頼区間：9.35-23.08）であり、統計学的に有意でした。

国内においては、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）の承認から2022年7月24日までに、アナフィラキシー関連事象が7件（アナフィラキシー反応6件、アナフィラキシー様反応1件、いずれも重篤）報告されています。ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）の承認から2022年7月10日までに国内副反応疑い報告3件として報告されたアナフィラキシー反応3件のうち1件については、ブライトン分類※7レベル2及び「ワクチンとの因果関係が否定できないもの」と評価されており[5)]、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）とアナフィラキシーとの因果関係が考えられます。

ショック、アナフィラキシーは生命を脅かす可能性があり、医学的介入が必要となります。

以上より、重要な特定されたリスクとしました※8。

※1 医薬品の安全性の確保を図るためには、開発の段階から市販後に至るまで常にリスクを適正に管理する方策を検討することが重要です。RMPは、医薬品の開発から市販後まで一貫したリスク管理を1つの文書に分かり易くまとめ、調査・試験やリスクを低減するための取り組みの進捗に合わせて、又は、定期的に確実に評価が行われるようにするものです。また、RMPを公表して、医療関係者のみなさまと市販後のリスク管理の内容を広く共有することで、市販後の安全対策の一層の充実強化が図られることが期待されます。
⇒ RMP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/）」又はPMDAホームページ（https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0002.html）で確認できます。
※2 医薬品との関連性が分かっているリスク
※3 関連性が疑われるが十分確認されていないリスク
※4 疾患増強は、感染症予防ワクチン接種により得られた抗体等により、以降の感染又は感染後に生じる炎症が増強される現象と考えられていますが、現時点では発現機序の解明には至っていません。
※5 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）を引き起こすSARS-CoV-2はパンデミック発生当初は武漢株（起源株）であったことから、ヌバキソビッド筋注は起源株対応1価ワクチンとして製造販売承認を取得しました。その後、変異株対応1価ワクチン（本剤）の製造販売承認を取得しました。
※6 ワクチン接種後のアナフィラキシー関連事象の単位期間・症例数当たり報告率（Observed Rate）と、背景発現率に基づき期待される単位期間・症例数当たり発現率（Expected Rate）との比（O/E比）を算出しました。O/E比の95%信頼区間の下限値が1を上回れば、ワクチン接種後のアナフィラキシー関連事象の報告頻度が背景発現率より統計学的に有意に高いと判断しました。
※7 「参考：ブライトン分類におけるアナフィラキシーの症例定義」参照（P.12）
※8 「4.1 重大な副反応について」参照（P.11～13）

2.4.2 重要な潜在的リスク

■ 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）

ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）の海外及び国内臨床試験においてVAEDを示唆する報告はありませんが、他のワクチンにおいて、疾患増強のリスクが報告されています[6)]。

VAEDの主な機序として、Th2タイプの免疫応答に起因する好酸球浸潤を特徴とする気道炎症の誘発、及び中和活性をほとんど示さない抗体がFc受容体を介してウイルスをマクロファージ内へ取り込み、その結果として感染増強及び病態の重症化等が想定されています[7)]。

マウスを用いたSARS-CoV及びMERS-CoVワクチンの非臨床研究[8,9)]、並びにコットンラットを用いたRSウイルスワクチンの非臨床研究[10)]において、ワクチン接種に伴う疾患の増強が示唆されていることから、理論的に、新型コロナワクチン接種後、野生型新型コロナウイルスに曝露された被接種者において、疾患の増強、特に呼吸器疾患の増強を誘発し、重症化する可能性があると考えられます。

⇒ 現時点において、本剤接種によるVAEDの発現リスクについては明確ではないため、電子添文での注意喚起は行いませんが、製造販売後のVAEDの発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討します。

■ 心筋炎、心膜炎

ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）の海外臨床試験（2019nCoV-301試験、2019nCoV-302試験、2019nCoV-501試験、及び2019nCoV-101試験）において、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群で2例、プラセボ群で1例、心筋炎の報告がありました（いずれも重篤、2021年7月時点）。発現率はヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群で0.03件/100人年（N=30,058）、プラセボ群で0.02件/100人年（N=19,892）でした。報告された症例についてはいずれも他要因が考えられ、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）との因果関係は明確ではありませんでした。ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）の国内臨床試験（TAK-019-1501試験）において心筋炎及び心膜炎の報告はありませんでした。

全世界において、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）は2022年5月31日までに942,554回接種されており、海外製造販売後においては、心筋炎疑い事例は10件、心膜炎疑い事例は33件が報告されています（いずれも重篤）。一方で、医療関係者から報告され、医学的に確認されたと考えられる副反応疑い事例（以下、medically confirmed AE）については、心筋炎疑い事例は3件、心膜炎疑い事例は12件でした[11)]。

O/E解析※9においては、全ての副反応疑い事例に基づく解析において、心筋炎のみ、心膜炎のみ、及び心筋炎又は心膜炎が疑われた場合（心筋炎・心膜炎）の報告頻度は、いずれも海外の一般集団における背景発現率と比べて統計学的に有意な差が認められました。一方で、medically confirmed AEに基づくO/E解析において、心膜炎の報告頻度及び心筋炎・心膜炎の報告頻度は、海外の一般集団における背景発現率と比べて統計学的に有意な差が認められたものの［それぞれ、O/E比1.97（95%信頼区間：1.02-3.45）、O/E比2.57（95%信頼区間：1.44-4.23）］、心筋炎では有意な差は認められず［O/E比2.42（95%信頼区間：0.50-7.09）］、現時点で両症状において一貫した結果は認められていません[11)]。

一般的に、心筋炎の多くは処置なく自然に回復するものの、軽度の呼吸困難又は胸痛から心原性ショック及び突然死に至る重篤な症状を呈することもあります。心膜炎は重篤な合併症である心タンポナーデ又は慢性収縮性心膜炎を引き起こすことがあり、特に心タンポナーデは医学的介入を要し、処置しない場合は急速に致死的となることがあります。

以上の理由により、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）との関連を強く示唆するエビデンスはありませんが、海外製造販売後においてワクチン接種後に重篤例を含む症例が複数報告されており、発現した場合に重篤な転帰となる可能性があることから重要な潜在的リスクに設定しました。

※9 ワクチン接種後の心筋炎、心膜炎の単位期間・症例数当たり報告率（Observed Rate）と、背景発現率に基づき期待される単位期間・症例数当たり発現率（Expected Rate）との比（O/E比）を算出。O/E比の95%信頼区間の下限値が1を上回れば、ワクチン接種後の心筋炎、心膜炎の報告頻度が背景発現率より統計学的に有意に高いと判断。

1）https://id-info.jihs.go.jp/diseases/sa/covid-19/index.htmlより作成
2）厚生労働省　新型コロナワクチンQ&A（https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_qa.html#2）
3）非臨床試験の概括評価: CTD-2.4（社内資料、承認申請時評価資料）
4）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。
5）第82回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、
令和4年度第8回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）資料（2022年8月5日開催）
（https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00046.html）
6）Haynes BF, et al.: Sci Transl Med 2020; 12（568）: eabe0948.
7）Graham BS.: Science 2020; 368（6494）: 945-946.
8）Bolles M, et al.: J Virol 2011; 85（23）: 12201-12215.
9）Agrawal AS, et al.: Hum Vaccin Immunother 2016; 12（9）: 2351-2356.
10）Openshaw PJM, et al.: Vaccine 2001; 20（Suppl 1）: S27-S31.
11）第81回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、
令和4年度第6回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）資料1-9（2022年7月8日開催）
（https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00044.html）

3. 効能又は効果、用法及び用量について

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

<12歳以上の者>

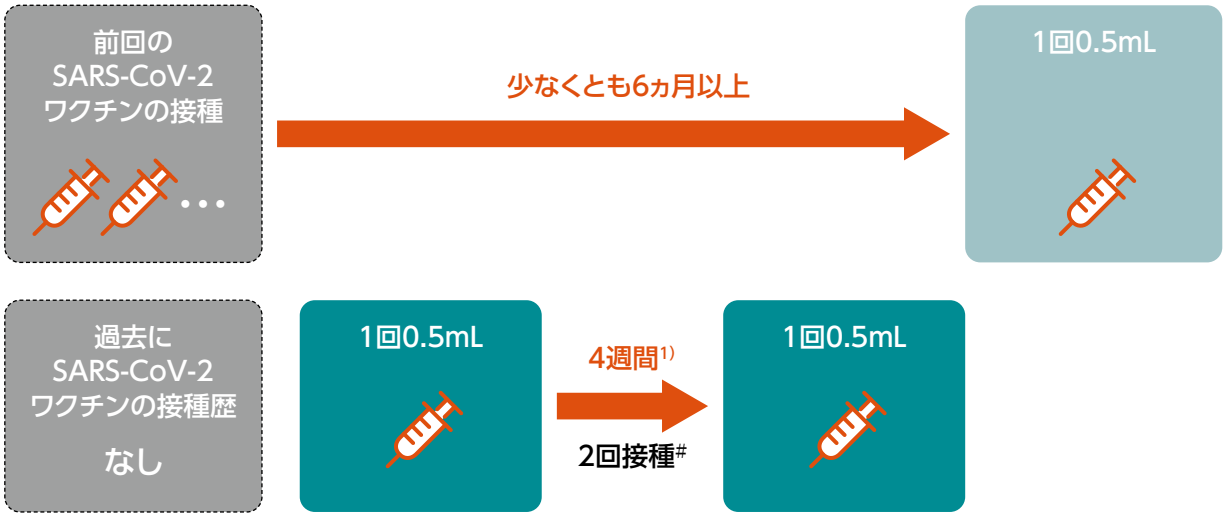
1回0.5mLを筋肉内に接種する。

<6歳以上12歳未満の者>

初回免疫として、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。

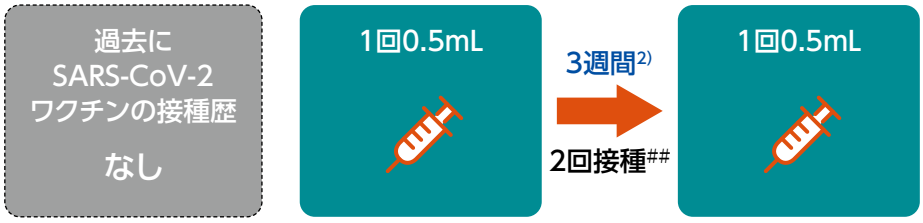
用法及び用量に関連する注意のイメージ

12歳以上の方



医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができます
(ただし、本剤を他のワクチンと混同して接種しないでください)

6歳以上12歳未満の方



医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができます
(ただし、本剤を他のワクチンと混同して接種しないでください)

本剤と他の新型コロナワクチンの互換性に関するデータはありません。

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してください。

1)「新型コロナワクチンの用法及び用量に係る記載整備について」(令和6年3月6日付け医薬薬審発0306第4号・医薬安発0306第1号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長・医薬安全対策課長連名事務連絡)を踏まえ、接種間隔を4週間としています。

2)臨床試験に基づき、接種間隔を3週間としています。

4. 安全性情報について

4.1 重大な副反応について

ショック、アナフィラキシー※

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りますので、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。

■ 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に行ってください。

- 本剤の成分に対し、重度の過敏症の既往歴のある方には、本剤の接種は行わないでください。
- 本剤の接種でショック、アナフィラキシーが発現した方には、以降の本剤の接種は行わないでください。
- 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方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方は接種の判断を行うに際しご注意ください。

■ 接種後の確認事項

□ 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ります。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などの対策が重要となります。

- 過去にアナフィラキシーを含む重いアレルギー症状を引き起こしたことがある方については、接種後30分程度、状態の観察を行ってください。

アナフィラキシーの診断と対応

1. **準備態勢**[1,2]
   予防接種後に起こりうる重篤な副反応への対策として、ワクチン接種現場に医薬品と医療備品を備えておくことが必要です。
2. **ワクチン接種後の観察時間**[2]
   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などの対策をご検討ください。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方については、接種後30分程度、状態の観察を行ってください。

※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、生命に危機を与えうる過敏反応」と定義されています。「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います[3]。

1）一般社団法人日本アレルギー学会: アナフィラキシーガイドライン 2022（https://www.jsaweb.jp/uploads/files/Web_AnaGL_2023_0301.pdf）
2）一般社団法人日本アレルギー学会: 新型コロナウイルスワクチン接種にともなう重度の過敏症（アナフィラキシー等）の管理・診断・治療（令和3年6月14日改訂）（https://www.jsaweb.jp/uploads/files/JSA2021COVID-19ワクチン_アナウンスメント_210614改訂ー1.pdf）
3）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8年2月改定）（https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1h01_r08.pdf）

3. 被接種者、そのご家族、及び医療従事者が早期に認識しうる症状[3)]

初発症状は、じん麻疹やそう痒感、皮膚の紅斑・発赤などのことが多いものの、一部の症例では皮膚症状は先行せず、下記の症状から出現することがありますので注意が必要です。

- 胃痛、吐き気、嘔吐、下痢などの消化器症状
- 視覚異常、視野狭窄などの眼症状
- 嗄声、鼻閉、くしゃみ、咽喉頭のそう痒感、胸部の絞やく感、犬吠様咳そう、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼなどの呼吸器症状
- 頻脈、不整脈、血圧低下などの循環器症状
- 不安、恐怖感、意識の混濁などの神経症状

4. アナフィラキシーの診断[2)]

ワクチン接種後30分以内あるいはアレルギー反応の観察中に、以下のうち2つ以上の症状が発現した場合は、アナフィラキシーと診断し、**5.**に記載の**初期対応**を行ってください。

- ☐ **前述のアレルギーを疑わせる皮膚・粘膜症状**
- ☐ **気道・呼吸器症状（喉頭閉塞感、呼吸困難、喘鳴、強い咳そう、低酸素血症状）**
- ☐ **強い消化器症状（腹部疝痛、嘔吐、下痢）**
- ☐ **循環器症状（血圧低下、意識障害）**

参考：ブライトン分類におけるアナフィラキシーの症例定義[4)]

ワクチン接種後のアナフィラキシーに関する副反応評価の世界的基準である「ブライトン分類」を以下に示します。

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

岡田 賢司 ほか: 薬剤疫学 2015; 20(2): 55-62.

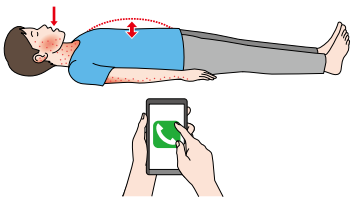
2)一般社団法人日本アレルギー学会: 新型コロナウイルスワクチン接種にともなう重度の過敏症(アナフィラキシー等)の管理・診断・治療(令和3年6月14日改訂)
(https://www.jsaweb.jp/uploads/files/JSA2021COVID-19ワクチン_アナウンスメント_210614改訂ー1.pdf)
3)厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー 平成20年3月(令和8年2月改定)
(https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1h01_r08.pdf)
4)岡田 賢司 ほか: 薬剤疫学 2015; 20(2): 55-62.

臓器	Major症状	Minor症状
皮膚／粘膜症状	□ 全身性じん麻疹もしくは全身性紅斑 □ 血管浮腫（遺伝性のものを除く）、局所もしくは全身性 □ 発疹を伴う全身性そう痒感	□ 発疹を伴わない全身性そう痒感 □ 全身がちくちくと痛む感覚 □ 有痛性眼充血 □ 接種局所のじん麻疹
循環器症状	□ 測定された血圧低下 □ 非代償性ショックの臨床的な診断（以下の3つ以上） ・頻脈 ・毛細血管再充満時間（3秒より長い） ・中枢性脈拍微弱 ・意識レベル低下もしくは意識消失	□ 末梢性循環の減少（以下の2つ以上） ・頻脈 ・血圧低下を伴わない毛細血管再充満時間（3秒より長い） ・意識レベルの低下
呼吸器症状	□ 両側性の喘鳴（気管支けいれん） □ 上気道喘鳴 □ 上気道腫脹（唇、舌、喉、口蓋垂、喉頭） □ 呼吸窮迫（以下の2つ以上） ・頻呼吸 ・補助的な呼吸筋の使用増加（胸鎖乳突筋、肋間筋等） ・陥没呼吸 ・チアノーゼ ・喉音発生	□ 持続性乾性咳嗽 □ 嗄声 □ 咽喉閉塞感 □ くしゃみ、鼻水 □ 喘息もしくは上気道性喘鳴を伴わない呼吸困難
消化器症状		□ 下痢　□ 腹痛　□ 悪心　□ 嘔吐
臨床検査		□ 通常の上限以上の肥満細胞トリプターゼ上昇

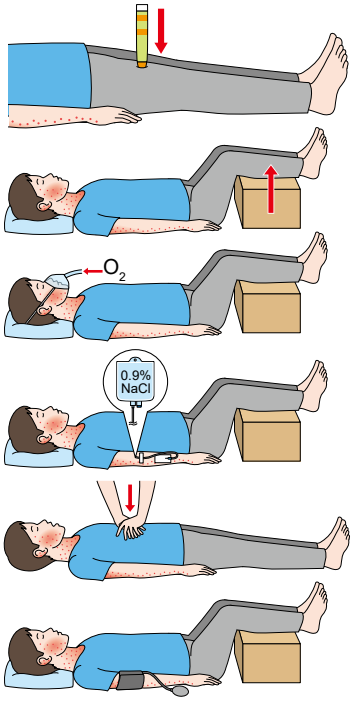
岡田 賢司 ほか: 薬剤疫学 2015; 20(2): 55-62.

5. 初期対応[1)]

1. アナフィラキシーを認識し、治療するための**文書化された緊急時用プロトコールを作成し**、定期的に実地訓練を行う。
2. 可能ならば、**曝露要因を取り除く**。
   例：症状を誘引していると思われる検査薬や治療薬を静脈内投与している場合は中止する。
3. **患者を評価する**：**気道/呼吸/循環、精神状態、皮膚、体重**を評価する。
4. **助けを呼ぶ**：可能ならば蘇生チーム（院内）又は救急隊（地域）。



5. 大腿部中央の前外側に**アドレナリン**（1：1,000［1mg/mL］溶液）0.01mg/kgを筋注する（最大量：成人 0.5mg、小児 0.3mg）。**投与時刻を記録し**、必要に応じて5～15分**ごとに再投与する**。ほとんどの患者は1～2回の投与で効果が得られる。
6. 患者を**仰臥位**にする、又は呼吸困難や嘔吐がある場合は楽な体位にする。**下肢**を挙上させる。突然立ち上がったり座ったりした場合、数秒で急変することがある。
7. **必要な場合**、フェイスマスクか経口エアウェイで**高流量**（6～8L/分）**の酸素投与**を行う。



8. 留置針又はカテーテル（14～16Gの太いものを使用）を用いて**静脈路**を確保する。**0.9%（等張）食塩水1～2Lの急速投与を考慮する**（例：成人ならば最初の5～10分に5～10mL/kg、小児ならば10mL/kg）。
9. **必要に応じて**胸部圧迫法で**心肺蘇生を行う**。
10. **頻回かつ定期的に患者の血圧、心拍数・心機能、呼吸状態、酸素濃度を評価する**（可能ならば持続的にモニタリング）。

1）一般社団法人日本アレルギー学会: アナフィラキシーガイドライン 2022（https://www.jsaweb.jp/uploads/files/Web_AnaGL_2023_0301.pdf）

4.2 その他の副反応について

12歳以上

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
局所症状（注射部位）	圧痛（74.4%）[a)]、疼痛（61.5%）[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（50.1%）[a)]			感覚鈍麻、錯感覚
消化器	悪心・嘔吐（14.9%）[a)]			
皮膚			発疹、紅斑、そう痒症、じん麻疹	
筋・骨格系	筋肉痛（50.7%）[a)]、関節痛（23.1%）[a)]			
その他	疲労（52.4%）[a)]、倦怠感（40.3%）[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
海外第Ⅲ相試験（2019nCoV-311試験パート2）、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（2019nCoV-313試験パート1）、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（TAK-019-1501試験）、海外第Ⅲ相試験（2019nCoV-301試験）、海外第Ⅲ相試験（2019nCoV-302試験）及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（2019nCoV-101試験 第2相パート）の成績（5章参照）の併合集計、並びに本剤のCCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）※に基づき頻度を記載している。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ている。
※医薬品市販承認取得者（MAH：Marketing Authorization Holder、当該医薬品の製造承認を世界で初めて取得した企業：本剤の場合は、ノババックス社）によって作成される、各国の添付文書を作成する際に基準となる文書

6歳以上12歳未満

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
局所症状（注射部位）	疼痛（43.9%）[a)]、圧痛（36.5%）[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（28.4%）[a)]			感覚鈍麻、錯感覚
消化器	悪心・嘔吐（10.0%）[a)]			
皮膚			発疹	紅斑、そう痒症、じん麻疹
筋・骨格系	筋肉痛（20.0%）[a)]	関節痛[a)]		
その他	倦怠感（17.1%）[a)]、疲労（16.8%）[a)]、発熱（11.1%）[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
海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（2019nCoV-503試験）（1価：起源株）の成績（5章参照）及び本剤のCCDSに基づき頻度を記載している。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ている。

国内外の臨床試験において認められた副反応の中には、1回目接種後より2回目接種後の発現頻度が高いものがみられました[1)]。

⇒ 本剤の使用にあたって、副反応等の医療上好ましくない事象をご経験の際には、弊社までできるだけ速やかにご連絡くださいますようお願いいたします。
⇒ また、PMDAの電子報告システム「報告受付サイト（医薬関係者からの報告 https://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/0002.html）」を利用して、パソコンやタブレット端末から、副反応疑いなどの報告もできます。

（詳細は「7. 有害事象が認められた場合のお願い」をご参照ください）

1）社内資料：承認審査時評価資料

12歳以上の初回免疫の接種間隔は臨床試験に基づき3週間として承認されましたが、「新型コロナワクチンの用法及び用量に係る記載整備について」に係る通知に基づき、接種間隔を4週間に変更しました。

電子添文からの抜粋
〈12歳以上の方〉
7.1.2 接種回数　過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者には、およそ**4週間**の間隔をおいて2回目接種を行うことができる。[8.7参照]
〈6歳以上12歳未満の方〉
6. 用法及び用量　初回免疫として、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。

5. 各臨床試験等について（参考）

用語の定義

- **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
  - 局所性特定副反応
  - 全身性特定副反応
- **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
- **初回免疫**
  過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者を対象に、ヌバキソビッド筋注を2回接種すること。
- **追加免疫**
  初回免疫を完了した者又はSARS-CoV-2に対するmRNAワクチンを3回以上接種した者にヌバキソビッド筋注を追加接種すること。

5.1 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（1価：起源株）》

ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）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）

■ 試験概要

目的	日本人のヌバキソビッド筋注（1価：起源株）の免疫原性、安全性をプラセボと比較して評価する。
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） ※ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）又はプラセボ（以下、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は除外した。
試験方法	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。20歳以上の健康成人200例をヌバキソビッド筋注（1価：起源株）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た。各群に1[a)]及び22日目にヌバキソビッド筋注（1価：起源株）（SARS-CoV-2 rS原薬 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）。
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、抗体応答率） **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、年齢別の各接種後7日以内に発現した局所性及び全身性特定副反応（36日目）（サブグループ解析）、初回接種から50日目（2回目接種から28日目）までに発現した有害事象
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、抗体応答率） **安全性**：試験期間を通しての有害事象（死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象）
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。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応答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。

a）本試験は初回接種日を1日目と設定した。
COVID-19：新型コロナウイルス感染症
抗体応答率：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。

■ 免疫原性

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）

ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群の36日目のSARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価の幾何平均値は31,036.8EU/mL、幾何平均増加倍率は258.8倍であり、抗体応答率は100%であった。一方、プラセボ群における血清IgG抗体価の幾何平均値は132.3EU/mL、幾何平均増加倍率は1.0倍であり、抗体応答率は0%であった。ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）の2回接種によりSARS-CoV-2 rS蛋白質に対するIgG抗体が誘導されることが示された。

血清IgG抗体価[a]		ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）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）
	抗体応答率（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）抗体応答率の両側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）

ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群の36日目の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の幾何平均値は884.4、幾何平均増加倍率は88.0倍であり、抗体応答率は99.3%であった。一方、プラセボ群では血清中和抗体価の増加は認められなかった。

血清中和抗体価[a]		ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）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）
	抗体応答率（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）抗体応答率の両側95%信頼区間は、Clopper-Pearson法を用いて算出した。

■ 安全性

安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した200例で評価し、各接種後7日間は電子日誌により特定副反応を収集した。

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)

各接種後7日以内に発現した局所性(注射部位)特定副反応は、ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)群の73.3%(110/150例)で報告され、プラセボ群の8.0%(4/50例)よりも多く認められた。また、ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)群では、2回目接種後で1回目接種後よりも多く認められた。
ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)群における局所性特定副反応全体の発現時期の中央値は1.0日目であり、持続期間の中央値(最小値～最大値)は3.0日(1～10日)であった。

		1回目接種後		2回目接種後	
		ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)群 N=150	プラセボ群 N=50	ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)群 N=150	プラセボ群 N=49
全ての局所性特定副反応	全Grade	76(50.7)	3(6.0)	103(68.7)	2(4.1)
	Grade3[a)]	0 (0.0)	0(0.0)	15(10.0)	0(0.0)
疼痛	全Grade	44(29.3)	2(4.0)	75(50.0)	1(2.0)
	Grade3[a)]	0 (0.0)	0(0.0)	2 (1.3)	0(0.0)
圧痛	全Grade	65(43.3)	2(4.0)	94(62.7)	2(4.1)
	Grade3[a)]	0 (0.0)	0(0.0)	9 (6.0)	0(0.0)
紅斑/発赤	全Grade	4 (2.7)	0(0.0)	23(15.3)	0(0.0)
	Grade3[b)]	0 (0.0)	0(0.0)	3 (2.0)	0(0.0)
硬結	全Grade	5 (3.3)	0(0.0)	17(11.3)	0(0.0)
	Grade3[b)]	0 (0.0)	0(0.0)	1 (0.7)	0(0.0)
腫脹	全Grade	4 (2.7)	0(0.0)	26(17.3)	0(0.0)
	Grade3[b)]	0 (0.0)	0(0.0)	1 (0.7)	0(0.0)

例数(%)

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。
※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。

局所性特定副反応の非高齢者(20～64歳)と高齢者(65歳以上)の比較では、全体的に高齢者で発現が低い傾向であったものの、大きな差はみられなかった。

	1回目接種後				2回目接種後			
	20～64歳		65歳以上		20～64歳		65歳以上	
	ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)群 N=100	プラセボ群 N=40	ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)群 N=50	プラセボ群 N=10	ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)群 N=100	プラセボ群 N=39	ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)群 N=50	プラセボ群 N=10
全ての局所性特定副反応	61(61.0)	2(5.0)	15(30.0)	1(10.0)	76(76.0)	2(5.1)	27(54.0)	0(0.0)
疼痛	36(36.0)	1(2.5)	8(16.0)	1(10.0)	53(53.0)	1(2.6)	22(44.0)	0(0.0)
圧痛	52(52.0)	1(2.5)	13(26.0)	1(10.0)	68(68.0)	2(5.1)	26(52.0)	0(0.0)
紅斑/発赤	4 (4.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16(16.0)	0(0.0)	7(14.0)	0(0.0)
硬結	3 (3.0)	0(0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	9 (9.0)	0(0.0)	8(16.0)	0(0.0)
腫脹	4 (4.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20(20.0)	0(0.0)	6(12.0)	0(0.0)

例数(%)

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)

各接種後7日以内に発現した全身性特定副反応は、ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)群の57.3%(86/150例)で報告され、プラセボ群の22.0%(11/50例)よりも多く認められた。また、ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)群では、2回目接種後で1回目接種後よりも多く認められた。
ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)群における全身性特定副反応の発現時期の中央値は2.0日目であり、持続期間の中央値(最小値～最大値)は2.0日(1～13日)であった。

		1回目接種後		2回目接種後	
		ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)群 N=150	プラセボ群 N=50	ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)群 N=150	プラセボ群 N=49
全ての全身性特定副反応	全Grade	44(29.3)	6(12.0)	75(50.0)	6(12.2)
	Grade3以上[a)]	1 (0.7)	0 (0.0)	8 (5.3)	0 (0.0)
発熱	全Grade	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (6.0)	0 (0.0)
	Grade3以上[b)]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
疲労	全Grade	13 (8.7)	3 (6.0)	31(20.7)	4 (8.2)
	Grade3以上[a)]	1 (0.7)	0 (0.0)	6 (4.0)	0 (0.0)
倦怠感	全Grade	15(10.0)	2 (4.0)	44(29.3)	3 (6.1)
	Grade3以上[a)]	1 (0.7)	0 (0.0)	6 (4.0)	0 (0.0)
筋肉痛	全Grade	26(17.3)	2 (4.0)	49(32.7)	2 (4.1)
	Grade3以上[a)]	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
関節痛	全Grade	7 (4.7)	0 (0.0)	20(13.3)	0 (0.0)
	Grade3以上[a)]	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
悪心/嘔吐	全Grade	1 (0.7)	0 (0.0)	8 (5.3)	0 (0.0)
	Grade3以上[a)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	全Grade	16(10.7)	1 (2.0)	32(21.3)	1 (2.0)
	Grade3以上[a)]	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.7)	0 (0.0)

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
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。

ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)群の非高齢者において、発現頻度が高齢者の2倍以上で認められた全身性特定副反応は、1回目及び2回目の接種後の疲労、2回目接種後の倦怠感、関節痛、悪心/嘔吐、頭痛、1回目の筋肉痛であった。高齢者で、非高齢者の2倍以上に認められた事象はなかった。

	1回目接種後				2回目接種後			
	20～64歳		65歳以上		20～64歳		65歳以上	
	ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)群 N=100	プラセボ群 N=40	ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)群 N=50	プラセボ群 N=10	ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)群 N=100	プラセボ群 N=39	ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)群 N=50	プラセボ群 N=10
全ての全身性特定副反応	31(31.0)	5(12.5)	13(26.0)	1(10.0)	56(56.0)	6(15.4)	19(38.0)	0(0.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (7.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	0(0.0)
疲労	11(11.0)	2 (5.0)	2 (4.0)	1(10.0)	29(29.0)	4(10.3)	2 (4.0)	0(0.0)
倦怠感	11(11.0)	2 (5.0)	4 (8.0)	0 (0.0)	37(37.0)	3 (7.7)	7(14.0)	0(0.0)
筋肉痛	21(21.0)	1 (2.5)	5(10.0)	1(10.0)	35(35.0)	2 (5.1)	14(28.0)	0(0.0)
関節痛	5 (5.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	17(17.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	0(0.0)
悪心/嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	7 (7.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0(0.0)
頭痛	10(10.0)	1 (2.5)	6(12.0)	0 (0.0)	29(29.0)	1 (2.6)	3 (6.0)	0(0.0)

例数(%)

初回接種から50日目までに発現した有害事象：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有害事象はヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群の36.0%（54/150例）、プラセボ群の18.0%（9/50例）に認められ、有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。50日目までの診療を要した有害事象はヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群の2.7%（4例）、プラセボ群の4.0%（2例）に認められた。

試験期間を通しての有害事象：副次評価項目(Safety Analysis Set)

50日目までの重篤な有害事象は両群ともに認められなかった。
50日目以降データカットオフまでのその他の重篤な有害事象は、プラセボ群の1例（入院を要したCOVID-19）であり、治験薬接種と関連なしと判定された。50日目までの死亡、及び50日目以降データカットオフまでの死亡は両群ともに報告されなかった。

5.2 国内追加接種試験(TAK-019-3001試験：追加免疫)《ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)》

ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)の20歳以上の日本人健康成人を対象とした単回追加接種における第Ⅲ相試験(中間集計時：2022年9月、社内資料)

■ 試験概要

目的	初回免疫時と異なるワクチンとして、ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)を追加免疫接種した際の免疫原性及び安全性を検討する。
対象	日本における6～12ヵ月前にコミナティ筋注(1価：起源株)での初回免疫接種(2回接種)が完了した健康成人男女(女性の場合は妊娠又は授乳をしていない者)150例 ※過去に他のSARS-CoV-2ワクチン(コミナティ筋注(1価：起源株)は除く)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、コミナティ筋注(1価：起源株)又はスパイクバックス筋注(1価：起源株)の追加免疫接種(3回目接種)を受けた者、ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)の追加接種前14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等は除外した。
試験方法	第Ⅲ相、多施設共同、単一群、非盲検試験。 SARS-CoV-2ワクチンとして日本国内で製造販売承認されているコミナティ筋注(1価：起源株)による初回免疫後6～12ヵ月経過した20歳以上の健康成人150例を対象に、1[a)]日目にヌバキソビッド筋注(1価：起源株)(SARS-CoV-2 rS原薬 5μg+Matrix-Mアジュバント 50μg)を追加免疫として筋肉内接種した(接種量：約0.5mL)。
主要 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における追加免疫接種14日後(15[a)]日目)のTAK-019-1501試験の2回目接種14日後(36[a)]日目)に対する幾何平均値の比 **安全性**：追加免疫接種後7日以内に発現した局所性及び全身性特定副反応、年齢別の追加免疫接種後7日以内に発現した局所性及び全身性特定副反応(サブグループ解析)、追加免疫接種28日後までに発現した有害事象
副次 評価項目	**免疫原性**：SARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価及び野生型ウイルスに対する血清中和抗体価(8、15日目)(幾何平均値、幾何平均増加倍率) **安全性**：試験期間を通しての有害事象(その他の重篤な有害事象)
解析計画	全ての被験者が29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。 Per-Protocol Setを対象に解析し、野生型ウイルスに対する血清中和抗体価について、幾何平均値とその両側95%信頼区間を算出した。本試験における追加免疫群とTAK-019-1501試験の初回免疫群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値の比について、二元配置分散分析を用いて点推定値及び両側95%信頼区間を算出した。二元配置分散分析のモデルは、対数変換後(常用対数)の各回接種14日後(本試験：追加免疫接種14日後、TAK-019-1501試験：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を従属変数、初回免疫群及び年齢(20歳以上65歳未満、65歳以上)を独立変数とした。各推定値は逆対数変換後の値を算出した。 追加免疫接種における野生型ウイルスに対する血清中和抗体価のTAK-019-1501試験の36日目(2回目接種14日後)に対する非劣性を確認するために、幾何平均値の比の両側95%信頼区間の下限値と非劣性マージンとして設定した0.67を比較した。両側95%信頼区間の下限値が0.67以上であった場合、ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)の単回異種追加接種における免疫反応の、ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)の初回免疫に対する非劣性が確認されるとした。 免疫原性に関するそれぞれの評価項目の各時点における抗体価の測定値及び追加接種前からの増加倍率について、幾何平均値とその両側95%信頼区間を算出した。

a)本試験は初回接種日を1日目と設定した。
COVID-19：新型コロナウイルス感染症

■ 免疫原性

野生型ウイルスに対する血清中和抗体価における15日目（追加免疫：3回目接種14日後）のTAK-019-1501試験の36日目（初回免疫：2回目接種14日後）に対する幾何平均値の比：主要評価項目 (Per-Protocol Set)

初回免疫として2回目接種6～12ヵ月後（中央値：218.5日、範囲184-358日）にヌバキソビッド筋注（1価：起源株）を追加免疫として接種した時の、本試験の追加免疫群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値を、TAK-019-1501試験の初回免疫群の成績と非劣性解析した。
両群の幾何平均値の比（95%信頼区間）は1.18（0.95-1.47）で、両側95%信頼区間の下限値と非劣性マージンとして設定した0.67以上であったことにより、追加免疫群の初回免疫群の同成績に対する非劣性が確認された。

血清中和抗体価	追加免疫群 N=148	初回免疫群 N=150		追加免疫群 vs 初回免疫群
幾何平均値 (95%信頼区間)[a]	1,143.9 (1,000.5-1,307.9)	884.4 (749.0-1,044.4)	幾何平均値の比 (95%信頼区間)[b]	1.18 (0.95-1.47)

a）LLOQ（定量下限値）未満として測定された抗体価は、LLOQの半分の値とした。
b）各分散分析のモデルにおいて、幾何平均値の比は、試験群の最小二乗平均値の差から常用対数から逆変換して算出した。
主要評価項目の解析では、二元配置分散分析のモデルは、対数変換後（常用対数）の各回接種14日後（本試験：追加免疫接種14日後、TAK-019-1501試験：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を従属変数、初回免疫群及び年齢（20歳以上65歳未満、65歳以上）を独立変数とした。

SARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価（8、15日目）：副次評価項目 (Per-Protocol Set)

追加免疫群の8日目及び15日目のSARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価の幾何平均値は、それぞれ24,705.9EU/mL及び35,202.2EU/mL、幾何平均増加倍率は4.21倍及び6.00倍であった。

血清IgG抗体価 N=148	ベースライン（1日目）	8日目	15日目
幾何平均値（EU/mL） (95%信頼区間)[a]	5,862.3 (4,921.0-6,983.6)	24,705.9 (21,894.6-27,878.2)	35,202.2 (31,508.4-39,329.1)
幾何平均増加倍率 (95%信頼区間)		4.21 (3.69-4.81)	6.00 (5.17-6.97)

a）LLOQ（定量下限値）未満として測定された抗体価は、LLOQの半分の値とした。

野生型ウイルスに対する血清中和抗体価（8、15日目）：副次評価項目 (Per-Protocol Set)

追加免疫群の8日目及び15日目の野生型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729.7及び1,143.9、幾何平均増加倍率は5.32倍及び8.34倍であった。

血清中和抗体価 N=148	ベースライン（1日目）	8日目	15日目
幾何平均値 (95%信頼区間)[a]	137.1 (112.0-167.7)	729.7 (634.5-839.2)	1,143.9 (1,000.5-1,307.9)
幾何平均増加倍率 (95%信頼区間)		5.32 (4.55-6.23)	8.34 (6.93-10.04)

a）LLOQ（定量下限値）未満として測定された抗体価は、LLOQの半分の値とした。

■ 安全性

安全性は、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）を少なくとも1回接種した150例で評価し、追加免疫接種後7日間は電子日誌により特定副反応を収集した。

追加免疫接種後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）

追加免疫接種後7日以内に発現した局所性特定副反応は、74.0%（111/150例）で報告され、多くの事象の重症度はGrade2以下であった。年齢別のサブグループ解析において、追加免疫接種後7日以内に発現した局所性特定副反応は、非高齢者（20～64歳）で78.5%（106/135例）、高齢者（65歳以上）で33.3%（5/15例）に報告された。各事象の持続期間［中央値（最小値～最大値）］は3.0日（1～11日）であった。

		全年齢 N=150	20～64歳 N=135	65歳以上 N=15
全ての 局所性特定副反応	全Grade	111(74.0)	106(78.5)	5(33.3)
	Grade3[a)]	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)
疼痛	全Grade	80(53.3)	78(57.8)	2(13.3)
	Grade3[a)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
圧痛	全Grade	102(68.0)	99(73.3)	3(20.0)
	Grade3[a)]	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)
紅斑/発赤	全Grade	4 (2.7)	3 (2.2)	1 (6.7)
	Grade3[b)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硬結	全Grade	3 (2.0)	3 (2.2)	0 (0.0)
	Grade3[b)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫脹	全Grade	7 (4.7)	6 (4.4)	1 (6.7)
	Grade3[b)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数（%）

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。
※Grade4の事象は報告されなかった。

追加免疫接種後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)

追加接種後7日以内に発現した全身性特定副反応は、48.0%(72/150例)で報告され、多くの事象の重症度はGrade2以下であった。年齢別のサブグループ解析において、追加接種後7日以内に発現した全身性特定副反応は、非高齢者(20～64歳)で50.4%(68/135例)、高齢者(65歳以上)で26.7%(4/15例)に報告された。各事象の持続期間の中央値(最小値～最大値)は2.0日(1～11日)であった。

		全年齢 N=150	20～64歳 N=135	65歳以上 N=15
全ての 全身性特定副反応	全Grade	72(48.0)	68(50.4)	4(26.7)
	Grade3[a)]	4 (2.7)	4 (3.0)	0 (0.0)
発熱	全Grade	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
	Grade3[b)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	全Grade	28(18.7)	26(19.3)	2(13.3)
	Grade3[a)]	2 (1.3)	2 (1.5)	0 (0.0)
倦怠感	全Grade	39(26.0)	36(26.7)	3(20.0)
	Grade3[a)]	2 (1.3)	2 (1.5)	0 (0.0)
筋肉痛	全Grade	29(19.3)	29(21.5)	0 (0.0)
	Grade3[a)]	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)
関節痛	全Grade	11 (7.3)	10 (7.4)	1 (6.7)
	Grade3[a)]	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)
悪心/嘔吐	全Grade	10 (6.7)	10 (7.4)	0 (0.0)
	Grade3[a)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	全Grade	37(24.7)	36(26.7)	1 (6.7)
	Grade3[a)]	3 (2.0)	3 (2.2)	0 (0.0)

例数(%)

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)39.0℃以上の場合に、Grade3以上とした。
※Grade4の事象は報告されなかった。

追加免疫接種28日後までに発現した有害事象：主要評価項目(Safety Analysis Set)

追加免疫接種28日後までに発現した有害事象は4.7%(7/150例)に認められ、有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。

試験期間を通しての有害事象：副次評価項目(Safety Analysis Set)

中間集計時のデータ抽出時までに、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

5.3 海外（米国・メキシコ）第Ⅲ相検証試験（2019nCoV-301試験：初回免疫・追加免疫）-成人の被験者-（海外データ）《ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）》

ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）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：初回免疫）

■ 試験概要

目的	**初回免疫**：成人（18歳以上）におけるヌバキソビッド筋注（1価：起源株）の有効性、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。
対象	**初回免疫**：米国及びメキシコにおける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※1 **追加免疫**：初回免疫としてヌバキソビッド筋注（1価：起源株）の接種を2回受け、データカットオフ日（2022年3月26日）以前に3回目接種を受けた被験者12,777例（Booster Safety Analysis Set※2、免疫原性評価は、このうちBooster PP-IMM Analysis Set※3の被験者226例） ※1 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。 ※2 追加免疫（3回目接種）を受けた全ての被検者 ※3 3回目接種14日後の採血を行った米国7施設から無作為に抽出した298例のうち、初回免疫の2回の接種を受け、初回免疫の35日目の血液検体があり、3回目接種前にPCR検査又は血清学的検査（SARS-CoV-2抗N抗体）による陽性記録がなく、治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者
試験方法	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。対象をブロックランダム法によりヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群又はプラセボ群に2：1の割合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）にヌバキソビッド筋注（1価：起源株）（SARS-CoV-2 rS原薬5μg+Matrix-Mアジュバント50μg）又はプラセボ（生理食塩水）（以下、治験薬）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ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）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ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）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。 **追加免疫評価期間**：初回免疫の2回目接種後6ヵ月以上経過した被験者に、3回目接種としてヌバキソビッド筋注（1価：起源株）を非盲検下で1回、筋肉内接種した。
初回免疫の評価項目	**主要評価項目**：COVID-19の発症（ワクチンの有効性）（検証項目） **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及び年齢別の各接種後7日以内に発現した局所性及び全身性特定副反応（サブグループ解析）、1回目接種49日後までに発現した有害事象、試験期間を通しての有害事象（死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象）
追加免疫の評価項目	**免疫原性（非劣性解析）**：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 **安全性**：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有害事象（死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象、試験参加の中止に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象を含む）
解析計画	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ワクチンの有効性（VE）（%）［（1−RR）×100］を評価した。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≦30%）を行い、両側95%信頼区間の下限値が30%を上回る場合に、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）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。 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Booster PP-IMM Analysis Setの被験者を対象として用いた。 中和抗体価について以下の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［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抗体応答率（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。

COVID-19：新型コロナウイルス感染症
RR：relative risk
抗体応答率：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。

■ 有効性（初回免疫）

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、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日目以降に発症したCOVID-19確定例を対象に評価した。COVID-19の発症は、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）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、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）の有効性が統計的に有意であることが検証された。

	ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）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≦30%を棄却）

※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

■ 安全性（初回免疫）

安全性は、治験薬を少なくとも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特定副反応を収集した。

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）

各接種後7日以内に発現した局所性特定副反応は、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群でプラセボ群よりも多く認められた。また、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群では、2回目接種後で1回目接種後よりも多く認められた。いずれの群でも報告された事象の多くがGrade1又は2であった。
ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群における局所性特定副反応の持続期間*の中央値は1回目接種後で1.0～2.0日、2回目接種後で2.0日であった。
*ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）接種から7日後以降までGrade1以上が継続した事象については持続期間を7日とした。

		1回目接種後		2回目接種後	
		ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群 N=19,729	プラセボ群 N=9,853	ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）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 (58.0)	1,881 (21.1)	13,525 (78.9)	1,797 (21.7)
	Grade3以上[a]	198 (1.1)	23 (0.3)	1,147 (6.7)	26 (0.3)
疼痛	全Grade	6,211 (34.4)	986 (11.1)	10,227 (59.7)	1,141 (13.8)
	Grade3以上[a]	55 (0.3)	3 (<0.1)	302 (1.8)	8 (0.1)
圧痛	全Grade	9,450 (52.3)	1,494 (16.8)	12,584 (73.4)	1,312 (15.9)
	Grade3以上[a]	157 (0.9)	19 (0.2)	837 (4.9)	18 (0.2)
紅斑	全Grade	164 (0.9)	27 (0.3)	1,138 (6.6)	29 (0.4)
	Grade3以上[b]	3 (<0.1)	0 (0.0)	143 (0.8)	2 (<0.1)
腫脹/硬結	全Grade	154 (0.9)	24 (0.3)	1,056 (6.2)	25 (0.3)
	Grade3以上[c]	7 (<0.1)	3 (<0.1)	91 (0.5)	2 (<0.1)

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日以内に発現したヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群における年齢別の局所性特定副反応は、下表のとおりであり、高齢者（65歳以上）で非高齢者（18～64歳）よりも発現頻度が低かった。

		1回目接種後 ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群		2回目接種後 ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群	
		18～64歳 N=17,251	65歳以上 N=2,478	18～64歳 N=16,792	65歳以上 N=2,312
各接種後1日以上記録を完了した被験者		N=15,852	N=2,220	N=15,119	N=2,020
全ての局所性特定副反応	全Grade	9,624 (60.7)	851 (38.3)	12,269 (81.2)	1,256 (62.2)
	Grade3以上[a]	184 (1.2)	14 (0.6)	1,090 (7.2)	57 (2.8)
疼痛	全Grade	5,762 (36.4)	449 (20.2)	9,355 (61.9)	872 (43.2)
	Grade3以上[a]	52 (0.3)	3 (0.1)	288 (1.9)	14 (0.7)
圧痛	全Grade	8,701 (54.9)	749 (33.7)	11,440 (75.7)	1,144 (56.6)
	Grade3以上[a]	147 (0.9)	10 (0.5)	805 (5.3)	32 (1.6)
紅斑	全Grade	147 (0.9)	17 (0.8)	1,037 (6.9)	101 (5.0)
	Grade3以上[b]	3 (<0.1)	0 (0.0)	135 (0.9)	8 (0.4)
腫脹/硬結	全Grade	136 (0.9)	18 (0.8)	942 (6.2)	114 (5.6)
	Grade3以上[c]	6 (<0.1)	1 (<0.1)	82 (0.5)	9 (0.5)

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)

各接種後7日以内に発現した全身性特定副反応は、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群でプラセボ群よりも多く認められた。また、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群では、2回目接種後で1回目接種後よりも多く認められた。いずれの群でも認められた事象の多くがGrade1又は2であった。
ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群における全身性特定副反応の持続期間*の中央値は1回目接種及び2回目接種後のいずれも1.0日であった。
*ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）接種から7日後以降までGrade1以上が継続した事象については持続期間を7日とした。

		1回目接種後		2回目接種後	
		ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群 N=19,729	プラセボ群 N=9,853	ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）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 (47.7)	3,562 (40.0)	11,906 (69.5)	2,969 (35.9)
	Grade3以上[a]	439 (2.4)	188 (2.1)	2,077 (12.1)	170 (2.1)
頭痛	全Grade	4,505 (24.9)	2,028 (22.8)	7,618 (44.5)	1,625 (19.6)
	Grade3以上[a]	151 (0.8)	63 (0.7)	518 (3.0)	38 (0.5)
疲労	全Grade	4,632 (25.6)	1,993 (22.4)	8,486 (49.5)	1,811 (21.9)
	Grade3以上[a]	227 (1.3)	101 (1.1)	1,423 (8.3)	111 (1.3)
倦怠感	全Grade	2,660 (14.7)	1,037 (11.7)	6,674 (38.9)	1,018 (12.3)
	Grade3以上[a]	144 (0.8)	55 (0.6)	1,082 (6.3)	59 (0.7)
筋肉痛	全Grade	4,102 (22.7)	1,188 (13.3)	8,240 (48.1)	1,001 (12.1)
	Grade3以上[a]	83 (0.5)	37 (0.4)	846 (4.9)	33 (0.4)
関節痛	全Grade	1,388 (7.7)	590 (6.6)	3,809 (22.2)	567 (6.9)
	Grade3以上[a]	52 (0.3)	29 (0.3)	417 (2.4)	26 (0.3)
発熱	全Grade	66 (0.4)	33 (0.4)	973 (5.7)	23 (0.3)
	Grade3以上[b]	14 (<0.1)	7 (<0.1)	64 (0.4)	3 (<0.1)
悪心/嘔吐	全Grade	1,152 (6.4)	488 (5.5)	1,929 (11.3)	450 (5.4)
	Grade3以上[a]	21 (0.1)	10 (0.1)	36 (0.2)	9 (0.1)

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
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。

各接種後7日以内に発現したヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群における年齢別の全身性特定副反応は下記のとおりであり、高齢者で非高齢者よりも発現頻度が低かった。

		1回目接種後 ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群		2回目接種後 ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群	
		18～64歳 N=17,251	65歳以上 N=2,478	18～64歳 N=16,792	65歳以上 N=2,312
各接種後1日以上記録を完了した被験者		N=15,852	N=2,220	N=15,119	N=2,020
全ての全身性特定副反応	全Grade	7,890 (49.8)	724 (32.6)	10,923 (72.3)	983 (48.7)
	Grade3以上[a)]	401 (2.5)	38 (1.7)	1,987 (13.1)	90 (4.5)
頭痛	全Grade	4,162 (26.3)	343 (15.5)	7,124 (47.1)	494 (24.5)
	Grade3以上[a)]	138 (0.9)	13 (0.6)	500 (3.3)	18 (0.9)
疲労	全Grade	4,244 (26.8)	388 (17.5)	7,876 (52.1)	610 (30.2)
	Grade3以上[a)]	206 (1.3)	21 (1.0)	1,362 (9.0)	61 (3.0)
倦怠感	全Grade	2,432 (15.3)	228 (10.3)	6,219 (41.1)	455 (22.5)
	Grade3以上[a)]	132 (0.8)	12 (0.5)	1,042 (6.9)	40 (2.0)
筋肉痛	全Grade	3,819 (24.1)	283 (12.8)	7,683 (50.8)	557 (27.6)
	Grade3以上[a)]	80 (0.5)	3 (0.1)	814 (5.4)	32 (1.6)
関節痛	全Grade	1,252 (7.9)	136 (6.1)	3,538 (23.4)	271 (13.4)
	Grade3以上[a)]	48 (0.3)	4 (0.2)	400 (2.7)	17 (0.8)
発熱	全Grade	57 (0.4)	9 (0.4)	934 (6.2)	39 (1.9)
	Grade3以上[b)]	12 (<0.1)	2 (<0.1)	62 (0.4)	2 (0.1)
悪心/嘔吐	全Grade	1,071 (6.8)	81 (3.7)	1,820 (12.0)	109 (5.4)
	Grade3以上[a)]	21 (0.1)	0 (0.0)	34 (0.2)	2 (0.1)

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有害事象：副次評価項目（Safety Analysis Set）

1回目接種49日後までに発現した有害事象は、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群の12.74%（2,514/19,729例）、プラセボ群の11.54%（1,137/9,853例）に認められた。大部分の事象が軽度又は中等度であり、重度の事象はヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群の0.90%（178例）、プラセボ群の0.64%（63例）に認められた。

試験期間を通しての有害事象：副次評価項目（Safety Analysis Set）

試験期間を通してのその他の重篤な有害事象はヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群の0.86%（169/19,729例）、プラセボ群の0.95%（94/9,853例）に認められ、うちヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群の5例（0.02%）、プラセボ群の5例（0.05%）が治験薬接種と関連ありと判定された。ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群5例の内訳は、血管浮腫、バセドウ病及び甲状腺機能亢進症、血小板減少症、腓骨神経麻痺、中枢神経系の炎症及び末梢性ニューロパチー、呼吸不全（各1例）であり、腓骨神経麻痺を除き、データカットオフ時点又はBlinded Crossover期開始までに回復又は軽快していた。
試験期間を通しての死亡は各群の0.05%（ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群9例、プラセボ群5例）に認められ、プラセボ群の1例（心筋梗塞）を除いて治験薬接種と関連なしと判定された。

■ 免疫原性（追加免疫：3回目接種）

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）

(Booster PP-IMM Analysis Set)

3回目接種28日後の血清中和抗体価の2回目接種14日後（35日目）の血清中和抗体価に対する非劣性を解析した。
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3.2倍（2.7-3.8）、抗体応答率の差（95%信頼区間）は-2.7%（-7.0-1.3）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示された。

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抗体応答率（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=223	初回免疫（2回目接種14日後：35日目）N=223		追加免疫 vs 初回免疫
幾何平均値（95%信頼区間）[a]	4,963.3 (4,331.7-5,687.0)	1,542.4 (1,268.8-1,875.1)	幾何平均増加倍率（95%信頼区間）[a]	3.2 (2.7-3.8)
抗体応答率（95%信頼区間）[b]	92.4% (88.1-95.5)	95.1% (91.3-97.5)	抗体応答率の差（95%信頼区間）[c]	-2.7% (-7.0-1.3)

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

■ 安全性（追加免疫：3回目接種）

安全性は、Booster Safety Analysis Setに含まれた12,777例で評価し、各接種後7日間は電子日誌により特定副反応を収集した。特定副反応はこのうち、3回目接種後の特定副反応における電子日誌の記録が少なくとも1日ある10,137例で評価した。

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

(Booster Safety Analysis Set)

3回目接種後に発現した局所性特定副反応で、2回目接種後より増加した事象は疼痛、紅斑及び腫脹/硬結であった。また、各事象の持続期間の中央値は2.0～3.0日であった。

		初回免疫		追加免疫（3回目接種）
		1回目ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群 N=19,729	2回目ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群 N=19,104	3回接種した被験者 N=12,777
各接種後1日以上記録を完了した被験者		N=17,991	N=17,060	N=10,137
全ての局所性特定副反応	全Grade	10,396 (57.8)	13,432 (78.7)	7,999 (78.9)
	Grade3以上[a)]	191 (1.1)	1,114 (6.5)	974 (9.6)
疼痛	全Grade	6,113 (34.0)	10,121 (59.3)	6,161 (60.8)
	Grade3以上[a)]	54 (0.3)	294 (1.7)	297 (2.9)
圧痛	全Grade	9,402 (52.3)	12,511 (73.3)	7,405 (73.0)
	Grade3以上[a)]	153 (0.9)	830 (4.9)	682 (6.7)
紅斑	全Grade	163 (0.9)	1,117 (6.5)	912 (9.0)
	Grade3以上[b)]	2 (<0.1)	124 (0.7)	182 (1.8)
腫脹/硬結	全Grade	150 (0.8)	1,034 (6.1)	831 (8.2)
	Grade3以上[c)]	6 (<0.1)	73 (0.4)	107 (1.1)

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
　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。

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

(Booster Safety Analysis Set)

いずれの事象についても3回目接種後の全Grade及びGrade3以上の事象の発現頻度は、2回目接種後よりも増加したものの、各事象の発現頻度の増加幅は5%未満であった。また、各事象の持続期間の中央値は1.0～2.0日であった。

		初回免疫		追加免疫（3回目接種）
		1回目 ヌバキソビッド筋注 （1価：起源株）群 N=19,729	2回目 ヌバキソビッド筋注 （1価：起源株）群 N=19,104	3回接種した被験者 N=12,777
各接種後1日以上記録を完了した被験者		N=17,991	N=17,060	N=10,137
全ての全身性特定副反応	全Grade	8,549 (47.5)	11,837 (69.4)	7,297 (72.0)
	Grade3以上[a]	430 (2.4)	2,065 (12.1)	1,745 (17.2)
発熱	全Grade	63 (0.4)	963 (5.6)	777 (7.7)
	Grade3以上[b]	11 (<0.1)	60 (0.4)	108 (1.1)
疲労	全Grade	4,604 (25.6)	8,435 (49.4)	5,319 (52.5)
	Grade3以上[a]	226 (1.3)	1,423 (8.3)	1,252 (12.4)
倦怠感	全Grade	2,628 (14.6)	6,598 (38.7)	4,096 (40.4)
	Grade3以上[a]	143 (0.8)	1,073 (6.3)	944 (9.3)
筋肉痛	全Grade	4,076 (22.7)	8,188 (48.0)	5,206 (51.4)
	Grade3以上[a]	84 (0.5)	840 (4.9)	865 (8.5)
関節痛	全Grade	1,386 (7.7)	3,785 (22.2)	2,642 (26.1)
	Grade3以上[a]	54 (0.3)	415 (2.4)	503 (5.0)
悪心/嘔吐	全Grade	1,139 (6.3)	1,921 (11.3)	1,204 (11.9)
	Grade3以上[a]	22 (0.1)	35 (0.2)	51 (0.5)
頭痛	全Grade	4,460 (24.8)	7,579 (44.4)	4,600 (45.4)
	Grade3以上[a]	148 (0.8)	515 (3.0)	552 (5.4)

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
　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。

3回目接種28日後までに発現した有害事象：安全性評価項目

(Booster Safety Analysis Set)

3回目接種28日後までに発現した有害事象は4.3%（548/12,777例）に認められ、治験薬接種と関連ありと判断された事象は0.5%（69例）に認められた。
重篤な有害事象は0.6%（71例）に認められ、4例（肺塞栓症及び深部静脈血栓症、急性心筋梗塞、蜂巣炎、喘息及び急性呼吸不全）が治験薬接種と関連ありと判定された。
追加免疫接種からデータカットオフ日までに3例、データカットオフ日以降データ抽出日までに5例の死亡が報告されたが、いずれも治験薬接種と関連なしと判定された。
試験参加の中止に至った有害事象は<0.1%（5例）に認められ、いずれも治験薬接種と関連なしと判定された。
特に注目すべき有害事象は<0.1%（2例）に認められ、いずれも治験薬接種と関連なしと判定された。

5.4 海外（米国）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）《ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）》

ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）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、電子添文改訂相談時評価資料：初回免疫）
ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）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、電子添文改訂相談時評価資料：追加免疫）

■ 試験概要

目的	**初回免疫**：12～17歳におけるヌバキソビッド筋注（1価：起源株）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。
対象	**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**：初回免疫としてヌバキソビッド筋注（1価：起源株）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 初回評価期間にヌバキソビッド筋注（1価：起源株）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ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）を1回接種した被験者
試験方法	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。対象をブロックランダム法によりヌバキソビッド筋注（1価：起源株）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）にヌバキソビッド筋注（1価：起源株）（SARS-CoV-2 rS原薬5μg+Matrix-Mアジュバント50μg）又はプラセボ（生理食塩水）（以下、治験薬）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ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）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ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）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。 **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ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）を2回接種し、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）の2回目接種後5ヵ月以上経過した被験者に、3回目接種としてヌバキソビッド筋注（1価：起源株）を非盲検下で1回、筋肉内接種した。
初回免疫の主要評価項目	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及び年齢別の各接種後7日以内に発現した局所性及び全身性特定副反応（サブグループ解析）、1回目接種49日後※3までに発現した有害事象（死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象を含む） ※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
追加免疫の評価項目	**免疫原性（非劣性解析）**：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） **安全性**：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有害事象（死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象、試験参加の中止に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象を含む）
解析計画	主要評価項目の有効性の解析はPer-Protocol Efficacy Analysis Setを対象として用い、免疫原性の解析はPer-Protocol Immunogenicity Analysis Setを用いた。有効性については、仮説検定は行わず、記述的に実施した。ワクチンの有効性（VE）（%）は、[（1−RR）×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。イベントの発生数の絶対値よりも、各被験者の2回目接種後7日目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。 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［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抗体応答率（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。

COVID-19：新型コロナウイルス感染症
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）（5.3項 P.24～31）
RR：relative risk
抗体応答率：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。

■ 有効性（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、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日目以降に発症したCOVID-19確定例を対象に評価した。COVID-19の発症は、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群の0.5%（6/1,205例）、プラセボ群の2.4%（14/594例）に認められた。ワクチンの有効性は79.54%（95%信頼区間：46.83-92.13）であった。

	ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）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。

■ 免疫原性（初回免疫）

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）、抗体応答率の差（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抗体応答率（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）
	抗体応答率（95%信頼区間）c)	98.7%（97.0-99.6）	99.8%（98.7-100.0）	抗体応答率の差（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の半分の値とした。
c）抗体応答率の両側95%信頼区間は、Clopper-Pearson法を用いて算出した。
d）抗体応答率の差の両側95%信頼区間は、Miettinen and Nurminen法を用いて算出した。
抗体応答率：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。

※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）（5.3項 P.24～31）
※3 被験者：ベースラインでSARS-CoV-2抗N抗体陰性の被験者

■ 安全性（初回免疫）

安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した2,232例で評価し、各接種後7日間は保護者が記録する電子日誌により特定副反応を収集した。

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）

各接種後7日以内に発現した局所性特定副反応は、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群でプラセボ群よりも多く認められた。また、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群では、2回目接種後で1回目接種後よりも多く認められた。いずれの群でも報告された事象の多くはGrade1又は2であった。
ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群における局所性特定副反応の持続期間*の中央値は1回目接種後で1.0～2.0日であり、圧痛、疼痛及び紅斑が2.0日、腫脹/硬結が1.0日であった。2回目接種後の各事象の持続期間*（中央値）はいずれも2.0日であった。
*ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）接種から7日後以降までGrade1以上が継続した事象については持続期間を7日とした。

		1回目接種後		2回目接種後	
		ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群 N=1,487	プラセボ群 N=745	ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）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。

各接種後ともに、12～14歳及び15～17歳の各部分集団での局所性特定副反応の発現割合及び重症度は同程度であった。

		1回目接種後 ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群		2回目接種後 ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群	
		12～14歳 N=998	15～17歳 N=489	12～14歳 N=998	15～17歳 N=489
各接種後1日以上記録を完了した被験者		N=971	N=477	N=936	N=458
全ての局所性特定副反応	全Grade	638(65.7)	309(64.8)	709(75.7)	341(74.5)
	Grade3[a)]	16 (1.6)	6 (1.3)	79 (8.4)	39 (8.5)
疼痛	全Grade	439(45.2)	207(43.4)	585(62.5)	265(57.9)
	Grade3[a)]	6 (0.6)	4 (0.8)	26 (2.8)	12 (2.6)
圧痛	全Grade	549(56.5)	268(56.2)	603(64.4)	306(66.8)
	Grade3[a)]	12 (1.2)	4 (0.8)	62 (6.6)	31 (6.8)
紅斑	全Grade	11 (1.1)	4 (0.8)	71 (7.6)	33 (7.2)
	Grade3[b)]	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.6)	4 (0.9)
腫脹/硬結	全Grade	11 (1.1)	9 (1.9)	78 (8.3)	33 (7.2)
	Grade3[c)]	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)	4 (0.9)

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)

各接種後7日以内に発現した全身性特定副反応は、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群でプラセボ群よりも多く認められた。また、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群では、2回目接種後で1回目接種後よりも多く認められた。いずれの群でも認められた事象の多くがGrade1又は2であった。

ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群における全身性特定副反応の持続期間*の中央値は1回目接種後はいずれも1.0日であった。2回目接種後の各事象の持続期間*（中央値）は1.0～2.0日であり、筋肉痛が2.0日、その他の事象は1.0日であった。

*ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）接種から7日後以降までGrade1以上が継続した事象については持続期間を7日とした。

		1回目接種後		2回目接種後	
		ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群 N=1,487	プラセボ群 N=745	ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）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。

各接種後ともに、12～14歳及び15～17歳の各部分集団での全身性特定副反応の発現割合及び重症度は同程度であった。

		1回目接種後 ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群		2回目接種後 ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群	
		12～14歳 N=998	15～17歳 N=489	12～14歳 N=998	15～17歳 N=489
各接種後1日以上記録を完了した被験者		N=971	N=477	N=936	N=458
全ての全身性特定副反応	全Grade	532 (54.8)	267 (56.0)	704 (75.2)	334 (72.9)
	Grade3以上[a]	38 (3.9)	16 (3.4)	211 (22.5)	96 (21.0)
頭痛	全Grade	298 (30.7)	141 (29.6)	553 (59.1)	240 (52.4)
	Grade3以上[a]	11 (1.1)	2 (0.4)	63 (6.7)	25 (5.5)
疲労	全Grade	226 (23.3)	124 (26.0)	480 (51.3)	215 (46.9)
	Grade3以上[a]	15 (1.5)	8 (1.7)	128 (13.7)	57 (12.4)
倦怠感	全Grade	141 (14.5)	74 (15.5)	388 (41.5)	172 (37.6)
	Grade3以上[a]	10 (1.0)	6 (1.3)	81 (8.7)	45 (9.8)
筋肉痛	全Grade	334 (34.4)	158 (33.1)	472 (50.4)	211 (46.1)
	Grade3以上[a]	15 (1.5)	2 (0.4)	66 (7.1)	38 (8.3)
関節痛	全Grade	70 (7.2)	31 (6.5)	147 (15.7)	78 (17.0)
	Grade3以上[a]	5 (0.5)	1 (0.2)	19 (2.0)	21 (4.6)
発熱	全Grade	8 (0.8)	2 (0.4)	169 (18.1)	66 (14.4)
	Grade3以上[b]	2 (0.2)	1 (0.2)	24 (2.6)	7 (1.5)
悪心/嘔吐	全Grade	78 (8.0)	34 (7.1)	194 (20.7)	83 (18.1)
	Grade3以上[a]	2 (0.2)	0 (0.0)	11 (1.2)	4 (0.9)

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　　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）までに発現した有害事象：主要評価項目
(Safety Analysis Set)

1回目接種49日後（クロスオーバー前）までに発現した有害事象は、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群の16.2%（241/1,478例）、プラセボ群の15.7%（117/745例）に認められ、接種群間で同程度であった。治験薬接種と関連ありと判断された1回目接種から49日目までの有害事象はヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群の3.4%（51例）、プラセボ群の1.1%（8例）に認められた。
1回目接種49日後（クロスオーバー前）までのその他の重篤な有害事象はヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群の0.5%（7例）、プラセボ群の0.3%（2例）に認められ、いずれも治験薬接種と関連なしと判定された。1回目接種49日後（クロスオーバー前）までに死亡は認められなかった。

なお、初回免疫評価期間にプラセボ、クロスオーバー期間にヌバキソビッド筋注（1価：起源株）を接種された1例（16歳男性）において心筋炎が認められた。本症例ではヌバキソビッド筋注（1価：起源株）2回目接種後2日（ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）1回目接種後42日*）時点で重篤な心筋炎が認められ、治験責任医師によりヌバキソビッド筋注（1価：起源株）との因果関係が否定できないとされたものの、併用薬（メチルフェニデート）やウイルス感染の影響も考えられた。転帰は軽快であった。（2021年12月時点）
*ウイルス症状のため、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）の2回目接種が延期された。

■ 免疫原性（追加免疫：3回目接種）

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）、抗体応答率の差（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抗体応答率（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)
抗体応答率（95%信頼区間）[b]	100.0% (93.3-100.0)	100.0% (93.3-100.0)	抗体応答率の差（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）抗体応答率の両側95%信頼区間は、Clopper-Pearson法を用いて算出した。
c）抗体応答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。

■ 安全性（追加免疫：3回目接種）

安全性は、Ad-Hoc Booster Safety Analysis Setに含まれた220例で評価し、3回目接種後は保護者が記録する電子日誌により特定副反応を収集した。治験薬を3回接種した全例である1,499例から収集した安全性の成績は参考値として記載した。

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及び参考値）

ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）の2回目接種後より3回目接種後で多く認められた全Gradeの事象（差が5%以上）は圧痛（2回目接種後：65.2%、3回目接種後：71.6%）であった。
ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）の2回目接種後より3回目接種後で多いGrade3以上の事象（差が5%以上）は認められなかった。

		初回免疫		追加免疫（3回目接種）	
		1回目 ヌバキソビッド筋注 （1価：起源株）群 N=1,487	2回目 ヌバキソビッド筋注 （1価：起源株）群 N=1,487	3回目 ヌバキソビッド筋注 （1価：起源株）群 N=220	3回接種した 全被験者（参考値） N=1,499
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	N=1,249
全ての局所性特定副反応	全Grade	947（65.4）	1,050（75.3）	153（80.5）	969（77.6）
	Grade3以上[a)]	22　（1.5）	118　（8.5）	23（12.1）	171（13.7）
疼痛	全Grade	646（44.6）	850（61.0）	121（63.7）	812（65.0）
	Grade3[a)]	10　（0.7）	38　（2.7）	8　（4.2）	61　（4.9）
圧痛	全Grade	817（56.4）	909（65.2）	136（71.6）	828（66.3）
	Grade3以上[a)]	16　（1.1）	93　（6.7）	15　（7.9）	117　（9.4）
紅斑	全Grade	15　（1.0）	104　（7.5）	20（10.5）	130（10.4）
	Grade3[b)]	0　（0.0）	10　（0.7）	4　（2.1）	31　（2.5）
腫脹/硬結	全Grade	20　（1.4）	111　（8.0）	19（10.0）	119　（9.5）
	Grade3[c)]	0　（0.0）	8　（0.6）	2　（1.1）	20　（1.6）

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
　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の事象は参考値の圧痛以外1回目、2回目、3回目接種後ともに報告されなかった。

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及び参考値)

ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）の2回目接種後より3回目接種後で多く認められた全Gradeの事象（差が5%以上）は頭痛（2回目接種後：56.9%、3回目接種後：68.4%、以下同順）、疲労（49.9%、65.8%）、倦怠感（40.2%、46.8%）、筋肉痛（49.0%、61.6%）、関節痛（16.1%、22.6%）、発熱（16.9%、23.2%）及び悪心/嘔吐（19.9%、26.3%）であった。
ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）の2回目接種後より3回目接種後で多いGrade3以上の事象（差が5%以上）は頭痛（2回目接種後：6.3%、3回目接種後：13.2%、以下同順）、疲労（13.3%、23.7%）、倦怠感（9.0%、16.3%）及び筋肉痛（7.5%、13.7%）であった。

		初回免疫		追加免疫（3回目接種）	
		1回目 ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群 N=1,487	2回目 ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群 N=1,487	3回目 ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群 N=220	3回接種した全被験者（参考値） N=1,499
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	N=1,249
全ての全身性特定副反応	全Grade	799 (55.2)	1,038 (74.5)	163 (85.8)	1,011 (80.9)
	Grade3以上[a)]	54 (3.7)	307 (22.0)	70 (36.8)	376 (30.1)
頭痛	全Grade	439 (30.3)	793 (56.9)	130 (68.4)	788 (63.1)
	Grade3以上[a)]	13 (0.9)	88 (6.3)	25 (13.2)	156 (12.5)
疲労	全Grade	350 (24.2)	695 (49.9)	125 (65.8)	717 (57.4)
	Grade3以上[a)]	23 (1.6)	185 (13.3)	45 (23.7)	211 (16.9)
倦怠感	全Grade	215 (14.8)	560 (40.2)	89 (46.8)	566 (45.3)
	Grade3以上[a)]	16 (1.1)	126 (9.0)	31 (16.3)	171 (13.7)
筋肉痛	全Grade	492 (34.0)	683 (49.0)	117 (61.6)	754 (60.4)
	Grade3以上[a)]	17 (1.2)	104 (7.5)	26 (13.7)	144 (11.5)
関節痛	全Grade	101 (7.0)	225 (16.1)	43 (22.6)	275 (22.0)
	Grade3以上[a)]	6 (0.4)	40 (2.9)	9 (4.7)	51 (4.1)
発熱	全Grade	10 (0.7)	235 (16.9)	44 (23.2)	211 (16.9)
	Grade3以上[b)]	3 (0.2)	31 (2.2)	12 (6.3)	47 (3.8)
悪心/嘔吐	全Grade	112 (7.7)	277 (19.9)	50 (26.3)	292 (23.4)
	Grade3以上[a)]	2 (0.1)	15 (1.1)	5 (2.6)	20 (1.6)

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
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。

3回目接種28日後までに発現した有害事象：安全性評価項目

(Ad-Hoc Booster Safety Analysis Set)

3回目接種28日後までに発現した有害事象は5.0%（11/220例）に認められ、治験薬接種と関連ありと判断された事象は1.8%（4例）に認められた。
重篤な有害事象は0.5%（1例）に認められ、胆石症（治験薬接種と関連なし）であった。
死亡に至った有害事象、試験参加の中止に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象は認められなかった。

5.5 海外（英国）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（1価：起源株）》

ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）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）

■ 試験概要

目的	ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）の有効性、安全性、免疫原性をプラセボと比較して評価する。
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	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。対象をヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群（約7,600例）又はプラセボ群（約7,600例）に無作為に割り付け（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）にヌバキソビッド筋注（1価：起源株）（SARS-CoV-2 rS原薬 5μg+Matrix-Mアジュバント 50μg）又はプラセボ（生理食塩水）（以下、治験薬）を筋肉内接種した（接種量：約0.5mL）。
主要評価項目	COVID-19の発症（ワクチンの有効性）（検証項目）
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及び年齢別の各接種後7日以内に発現した局所性及び全身性特定副反応（サブグループ解析）、1回目接種49日後までに発現した有害事象、試験期間を通しての有害事象（死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象）
解析計画	COVID-19確定例が約50例集積した時点で中間解析、約100例集積した時点で最終解析を実施し、SARS-CoV-2による感染症に対するワクチンの有効性（VE）（%）［（1−RR）×100］を評価した。 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≦30%）を行い、α調整後の信頼区間の下限値が30%を上回る場合に、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）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。

COVID-19：新型コロナウイルス感染症
RR：relative risk

■ 有効性

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、ベースライン時で血清学的に陰性、2回目接種後7日目以降にPCR検査で確定した症候性のCOVID-19を対象に評価した。中間解析のデータカットオフ時点でCOVID-19の発症が62例集積され、その内訳はヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群6例（0.1%未満）、プラセボ群56例（0.8%）であった。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、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）の有効性が統計的に有意であることが検証された。

	中間解析		最終解析	
	ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群 N=7,016	プラセボ群 N=7,033	ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）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,d]		<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≦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

■ 安全性

安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した15,139例で評価し、特定副反応は2,714例(Solicited AE Safety Subset Analysis Set)の被験者で評価した。

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)

各接種後7日以内に発現した局所性特定副反応は、ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)群においてプラセボ群よりも多く認められた。また、ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)群では、2回目接種後で1回目接種後よりも多く認められた。
いずれの群でも報告された事象の多くはGrade1又は2であり、各接種後の各事象の持続期間*の中央値は3.0日以内であった。

*ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)接種から7日後以降までGrade1以上が継続した事象については持続期間を7日とした。

		1回目接種後		2回目接種後	
		ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)群 N=1,364	プラセボ群 N=1,350	ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)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)

例数(%)

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、ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)群における年齢別の局所性特定副反応は下記のとおりであり、高齢者(65～84歳)で非高齢者(18～64歳)よりも発現頻度が低かった。

		1回目接種後 ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)群		2回目接種後 ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)群	
		18～64歳 N=1,121	65～84歳 N=243	18～64歳 N=1,106	65～84歳 N=242
各接種後1日以上記録を完了した被験者		N=1,060	N=225	N=981	N=222
全ての局所性特定副反応	全Grade	683 (64.4)	79 (35.1)	823 (83.9)	142 (64.0)
	Grade3[a]	14 (1.3)	0 (0.0)	60 (6.1)	3 (1.4)
疼痛	全Grade	366 (34.5)	28 (12.4)	552 (56.3)	72 (32.4)
	Grade3[a]	1 (<0.1)	0 (0.0)	11 (1.1)	0 (0.0)
圧痛	全Grade	627 (59.2)	78 (34.7)	786 (80.1)	136 (61.3)
	Grade3[a]	14 (1.3)	0 (0.0)	47 (4.8)	2 (0.9)
紅斑	全Grade	22 (2.1)	3 (1.3)	79 (8.1)	21 (9.5)
	Grade3[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (1.1)	0 (0.0)
腫脹	全Grade	12 (1.1)	0 (0.0)	71 (7.2)	18 (8.1)
	Grade3[c]	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)	1 (0.5)

例数(%)

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)

各接種後7日以内に発現した全身性特定副反応は、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群でプラセボ群よりも多く認められた。
また、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群では、2回目接種後で1回目接種後よりも多く認められた。
いずれの群でも報告された事象の多くはGrade1又は2であり、各接種後の各事象の持続期間*の中央値は1.0日であった。
*ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）接種から7日後以降までGrade1以上が継続した事象については持続期間を7日とした。

		1回目接種後		2回目接種後	
		ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群 N=1,364	プラセボ群 N=1,350	ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）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]

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
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

各接種後7日以内に発現したヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群における年齢別の全身性特定副反応は下記のとおりであり、高齢者で非高齢者よりも発現頻度が低かった。

		1回目接種後 ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群		2回目接種後 ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群	
		18～64歳 N=1,121	65～84歳 N=243	18～64歳 N=1,106	65～84歳 N=242
各接種後1日以上記録を完了した被験者		N=1,056	N=225	N=977	N=221
全ての全身性特定副反応	全Grade	545（51.6）	65（28.9）	666（68.2）	108（48.9）
	Grade3以上[a]	18　（1.7）	1　（0.4）	80　（8.2）	3　（1.4）
悪心/嘔吐	全Grade	56　（5.3）	11　（4.9）	117（12.0）	11　（5.0）
	Grade3以上[a]	1（<0.1）	0　（0.0）	1　（0.1）	0　（0.0）
頭痛	全Grade	278（26.4）[c]	36（16.0）	430（44.0）	57（25.8）
	Grade3以上[a]	6　（0.6）[c]	1　（0.4）	17　（1.7）	0　（0.0）
疲労	全Grade	243（23.0）	20　（8.9）	433（44.3）	58（26.2）
	Grade3以上[a]	7　（0.7）	0　（0.0）	42　（4.3）	1　（0.5）
倦怠感	全Grade	133（12.6）	16　（7.1）	343（35.1）	34（15.4）
	Grade3以上[a]	5　（0.5）	0　（0.0）	34　（3.5）	0　（0.0）
筋肉痛	全Grade	260（24.6）	26（11.6）	434（44.4）	58（26.2）
	Grade3以上[a]	2　（0.2）	0　（0.0）	33　（3.4）	1　（0.5）
関節痛	全Grade	72　（6.8）	12　（5.3）	187（19.1）	18　（8.1）
	Grade3以上[a]	1（<0.1）	0　（0.0）	23　（2.4）	1　（0.5）
発熱	全Grade	25　（2.5）[d]	3　（1.4）[e]	55　（5.8）[f]	4　（1.9）[g]
	Grade3以上[b]	6　（0.6）[d]	0　（0.0）[e]	7　（0.7）[f]	1　（0.5）[g]

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
　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=1,055　d）N=1,014　e）N=216　f）N=942　g）N=210

1回目接種49日後までに発現した有害事象：副次評価項目（Safety Analysis Set）

1回目接種49日後までに発現した有害事象は、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群の23.8%（1,802/7,569例）、プラセボ群の18.7%（1,414/7,570例）に認められた。大部分の事象が軽度又は中等度であり、重度の事象はヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群の0.8%（58例）、プラセボ群の0.6%（48例）に認められた。

試験期間を通しての有害事象：副次評価項目（Safety Analysis Set）

試験期間を通してのその他の重篤な有害事象はヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群、プラセボ群ともに0.6%（44例）に認められ、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群の1例（心筋炎）が治験薬接種と関連ありと判定された。試験期間を通してヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群2例、プラセボ群1例の死亡が認められ、いずれも治験薬接種と関連なしと判定された。

5.6 海外（オーストラリア・米国）第I/II相試験
（2019nCoV-101試験 第2相パート：追加免疫）（海外データ）
《ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）》

ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）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（1価：起源株）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2相パート4回目接種）成績（社内資料、電子添文改訂相談時評価資料）

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。

■ 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。
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	第II相、無作為化、プラセボ対照、観察者盲検試験。 **初回免疫**：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原薬 5μg+Matrix-Mアジュバント 50μg（257例） ・C群：0日目にSARS-CoV-2 rS原薬 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原薬 25μg+Matrix-Mアジュバント 50μg（258例） ・E群：0日目にSARS-CoV-2 rS原薬 25μg+Matrix-Mアジュバント 50μg、21日目にプラセボ（256例） **追加免疫**：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、B2群又はC2群にはヌバキソビッド筋注（1価：起源株）約0.5mLを筋肉内接種した。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群にはヌバキソビッド筋注（1価：起源株）、C2群にはプラセボ約0.5mLを筋肉内接種した。
主要 評価項目	**免疫原性**：ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）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、抗体応答率） **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
副次 評価項目	**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、抗体応答率）、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）（B2）群の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の217日目（追加免疫：3回目接種28日後）と35日目（初回免疫：2回目接種14日後）との比較（事後解析）、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）、変異株の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SARSCoV-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） **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有害事象、追加免疫：3回目接種（189日目）の試験期間を通しての有害事象（死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象）、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有害事象、追加免疫：4回目接種（357日目）の試験期間を通しての有害事象（その他の重篤な有害事象）

【承認された用法及び用量】
〈12歳以上の者〉
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原薬 5μg

解析計画	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、抗体応答率、189日目と比較した217日目の幾何平均増加倍率、抗体応答率及びそれらの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めなかった。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。

COVID-19：新型コロナウイルス感染症
抗体応答率：抗体価が4倍以上増加した被験者の割合と定義した。

■ 免疫原性(3回目接種)

ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)(B2)群では、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がいずれも増加した一方で、プラセボ(B1)群ではいずれも189日目から経時的に減少した。

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：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]	抗体応答率[a] (95%信頼区間)[c]
ヌバキソビッド筋注 (1価：起源株)(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)

217日目(追加免疫：3回目接種28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(Per-Protocol Analysis Set)

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]	抗体応答率[a] (95%信頼区間)[c]
ヌバキソビッド筋注 (1価：起源株)(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)抗体応答率の95%信頼区間は、Clopper-Pearson法を用いて算出した。
d)SARS-CoV-2 rS原薬 5μg+Matrix-Mアジュバント 50μgを0、21、189日目に接種した群
e)SARS-CoV-2 rS原薬 5μg+Matrix-Mアジュバント 50μgを0、21日目に、プラセボを189日目に接種した群

ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）（B2）群のSARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価の217日目（追加免疫：3回目接種28日後）と35日目（初回免疫：2回目接種14日後）との比較：副次評価項目の事後解析（Per-Protocol Analysis Set）

血清IgG抗体価	幾何平均値（EU/mL）（95%信頼区間）	35日目との幾何平均値の比（95%信頼区間）	0日目をベースラインとした抗体応答率（95%信頼区間）	35日目との抗体応答率の差（95%信頼区間）
35日目 N=74	43,266.6 (32,633.9-57,363.6)	4.7倍 (3.8-5.9)	97.3% (90.6-99.7)	2.7% (-2.4-7.8)
217日目 N=74	204,366.7 (164,543.2-253,828.4)		100.0% (95.1-100.0)	

ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）（B2）群の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の217日目（追加免疫：3回目接種28日後）と35日目（初回免疫：2回目接種14日後）との比較：副次評価項目の事後解析（Per-Protocol Analysis Set）

血清中和抗体価	幾何平均値（95%信頼区間）	35日目との幾何平均値の比（95%信頼区間）	0日目をベースラインとした抗体応答率（95%信頼区間）	35日目との抗体応答率の差（95%信頼区間）
35日目 N=22	1,546.4 (989.3-2,417.1)	4.0倍 (2.5-6.5)	100.0% (84.6-100.0)	0.0% (NE-NE)
217日目 N=22	6,185.4 (4,640.4-8,244.8)		100.0% (84.6-100.0)	

抗体価の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。
抗体応答率の95%信頼区間は、Clopper-Pearson法を用いて算出した。
事後解析での非劣性マージンは、「新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン評価に関する考え方（補遺1）変異株に対するワクチンの評価について」の追加免疫としての変異株ワクチン接種の項を参考に、幾何平均値の比を0.67、抗体応答率の差を-10%と設定し、それぞれ95%信頼区間の下限で評価した。
*35日目のSARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価は主要評価項目

■ 安全性（3回目接種）

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）

ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）（B2）群における全ての局所性特定副反応は、2回目接種後よりも増加し、かつGrade3以上の事象の発現頻度が増加したものの、初回免疫と同様に大部分はGrade2以下であった。また、各事象の持続期間の中央値は2.0～2.5日であった。

		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回目ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群 N=253	2回目ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群 N=250	ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）（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）

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
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

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)

ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）（B2）群における全ての全身性特定副反応は、2回目接種後よりも増加し、かつGrade3以上の事象の発現頻度が増加したものの、初回免疫と同様に大部分はGrade2以下であった。また、各事象の持続期間の中央値は、筋肉痛で2.0日、その他の事象で1.0日であった。

		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回目ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群 N=255	2回目ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群 N=250	ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）（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)

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
　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有害事象：副次評価項目 (Safety Analysis Set)

追加免疫：3回目接種（189日目）28日後までの有害事象は、プラセボ（B1）群の12.7%（13/102例）、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）（B2）群の12.4%（13/105例）に認められた。
治験薬接種と関連ありと判定された有害事象（副反応）は、プラセボ（B1）群の1.0%（1例）、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）（B2）群の3.8%（4例）に認められた。
診療を要した副反応は、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）（B2）群の1例のみであった。

追加免疫：3回目接種（189日目）の試験期間を通しての有害事象：副次評価項目(Safety Analysis Set)

3回目接種後の中間解析時点までに、その他の重篤な有害事象はプラセボ（B1）群の2例（2.0%）及びヌバキソビッド筋注（1価：起源株）（B2）群の1例（1.0%）に認められ、いずれも治験薬接種と因果関係なしと判定された。死亡は両群ともに認められなかった。

■ 免疫原性（4回目接種）

ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）（B2）群の、4回目接種14日後（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はいずれも、4回目接種前（357日目）から増加し、かつ2回目接種14日後（35日目）の抗体価を上回った。

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)

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 (3,547.6-6,538.6)	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。

ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）（B2）群の、4回目接種14日後（371日目）のオミクロンBA.1変異株を含む変異株のSARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価、及び変異株の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価はいずれも、4回目接種前（357日目）から増加した。

変異株の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)
omicron BA.1 357日目：N=31 371日目：N=31	40,280.9 (27,475.3-59,054.8)	113,598.8 (88,418.9-145,949.3)	2.8 (2.2-3.6)
delta 357日目：N=39 371日目：N=34	62,974.0 (45,790.3-86,606.3)	138,268.5 (107,645.8-177,602.5)	2.4 (1.9-3.1)
beta 357日目：N=39 371日目：N=34	73,814.2 (50,903.5-107,036.7)	188,391.0 (141,726.5-250,420.1)	2.8 (2.1-3.7)

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。

変異株の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)
omicron BA.1 357日目：N=31 371日目：N=31	35.0 (22.4-54.7)	122.3 (81.8-183.1)	3.5 (2.4-5.2)
delta 357日目：N=39 371日目：N=34	425.3 (289.4-624.8)	784.7 (567.8-1,084.5)	2.0 (1.4-2.8)
beta 357日目：N=39 371日目：N=34	287.6 (184.9-447.5)	800.9 (572.7-1,120.0)	2.9 (2.1-4.2)

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。

■ 安全性（4回目接種）

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）

4回目接種後の局所性特定副反応の発現割合は3回目接種後とおおむね同程度であった。紅斑のみで3回目接種後から発現割合が5%以上増加し（3回目接種後：10.3%、4回目接種後：19.5%）、同様に紅斑のみでGrade3以上の事象が3回目接種後から5%以上増加した（3回目接種後：1.0%、4回目接種後：14.6%）。全体として、事象の大部分はGrade1又は2であった。また、4回目接種後の各事象の持続期間の中央値は2～4日であった。

		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回目 ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群 N=253	2回目 ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群 N=250	3回目 ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群 N=97	4回目 ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）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)

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
　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。

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)

4回目接種後の全身性特定副反応の発現割合は、悪心/嘔吐については3回目接種後と同程度であった（3回目接種後：13.3%、4回目接種後：14.6%）ものの、その他の事象では3回目接種後を下回った。4回目接種後のGrade3以上の事象の発現割合は3回目接種後とおおむね同程度であり、3回目接種後から5%以上増加した事象はなかった。全体として事象の大部分はGrade1又は2であった。また、4回目接種後の各事象の持続期間の中央値は1～2日であった。

		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回目 ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群 N=255	2回目 ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群 N=250	3回目 ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群 N=98	4回目 ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）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)

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
　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
※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有害事象：副次評価項目（Safety Analysis Set）

追加免疫：4回目接種（357日目）28日後までの有害事象は、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）（B2）群の8.9%（4/45例）に認められた。
いずれの事象も軽度、非重篤であり、治験薬接種と関連すると判断された（副反応）。
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有害事象：副次評価項目（Safety Analysis Set）

4回目接種後の中間集計のデータ抽出時までに、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

5.7 海外第Ⅱ/Ⅲ相検証試験（2019nCoV-503試験：初回免疫）-6～11歳の小児被験者-（海外データ）《ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）》

ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）の6～11歳の小児被験者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相検証試験（2019nCoV-503試験）成績
（社内資料、添付文書改訂相談時評価資料）

■ 試験概要

目的	6～11歳の小児被験者におけるヌバキソビッド筋注（1価：起源株）の安全性、免疫原性、有効性をプラセボと比較して評価する。
対象	健康又は医学的に安定していると診断された6～11歳の小児被験者※1 1,260例 ※1 COVID-19の既往歴を有する者 等は除外した。
試験方法	第Ⅱ/Ⅲ相、多施設共同、無作為化、観察者盲検、プラセボ対照試験。本試験はパート1及びパート2で構成される。 **Part1（センチネル群）**：計画被験者数の10%相当を登録し、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）（SARS-CoV-2 rS原薬 5μg+Matrix-Mアジュバント 50μg）群又はプラセボ群（生理食塩水）に1：1の比で割り付け、0及び21日目（+7日以内）に筋肉内接種した（接種量：0.5mL）。安全性データ（計28日間の追跡期間）の評価後、パート2の登録開始を判断した。なお、許容できない反応原性又は安全性プロファイルが観察された場合、接種量を半量（0.25mL）にして継続することとした。 **Part2**：残り計画被験者を2：1の比でヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群又はプラセボ群に割り付け、0及び21日目（+7日以内）に筋肉内接種した。
主要評価項目	**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、1回目接種49日後までに発現した診療を要した有害事象、1回目接種49日後までに発現した有害事象※2、ワクチン接種24ヵ月後/試験終了までに発現した副反応［診療を要した副反応、注目すべき副反応（小児多系統炎症性症候群（MIS-C）、心筋炎及び/又は心膜炎を含む）］、試験期間を通しての死亡に至った副反応 ※2 特定有害事象を除く **免疫原性**：メインスタディの18～25歳の被験者の成績と比較した、6～11歳の小児被験者の35日目の血清中和抗体価（検証的解析項目）
副次評価項目	COVID-19の発症（ワクチンの有効性）、ベースラインの抗NP抗体陽性/陰性別のCOVID-19の発症（ワクチンの有効性）（サブグループ解析）
解析計画	**安全性**：Safety Analysis Setを対象に要約した。 **免疫原性**：Per-Protocol Immunogenicity Analysis Set 1を対象として非劣性解析を実施した。比較対象は、2019nCoV-301試験のメインスタディの18～25歳の被験者全例とし、両コホート間の血清中和抗体価の幾何平均値の比の点推定値とその両側95%信頼区間の下限を用いて、事前に規定したこれら2つの成功基準を解析した。共分散分析（ANCOVA）を用いて対数変換した血清中和抗体価について、両コホート間の幾何平均値の比を従属変数として点推定値とその両側95%信頼区間を算出した。ANCOVAモデルには、年齢群を独立変数とし、ベースラインの測定値と血清学的検査値及び年齢群とベースラインの血清学的検査値の交互作用を共変量として含めた。 2群間の抗体応答率の差に関する事前に規定した非劣性解析の成功基準は、ベースラインの抗体価分類（100未満、100以上1,000未満、1,000以上）※3の層全体の共通リスク差の95%信頼区間に基づいて評価した。下記の3つの項目が全て達成された場合に非劣性が示されるものと規定した。 ①血清中和抗体価の幾何平均値（GMT）の比（GMT6～11歳/GMT18～25歳）の両側95%信頼区間の下限値が0.67を上回る ②血清中和抗体価のGMTの比の点推定値が0.82（0.67の平方根）以上 ③抗体応答率（SCR）の差（SCR6～11歳−SCR18～25歳）の両側95%信頼区間の下限値が−10%を上回る **有効性**：Per-Protocol Efficacy Analysis Setを対象とし、ワクチンの有効性（VE）（%）は、100×（1−IRR※4）と定義した。複数のイベントが確認された被験者について、VEの推定には最初の発症のみ用いた。VEに関しては、ベースラインの抗NP抗体陽性/陰性別のサブグループ解析を行った※5。VE推定値は両側95%信頼区間とともに示し、正式な仮説検定は実施しなかった。 ※3 層別リスク差の逆分散層重量及びMiettinen and Nurminen法の信頼限界を用いて構築した。 ※4 IRRは、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群とプラセボ群で最初に確認されたCOVID-19の発症率を比較した罹患率比（incidence rate ratio） ※5 サブグループ解析は事前に設定されたものである。

COVID-19：新型コロナウイルス感染症、NP：核蛋白質
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）（5.3項P.24～31）
抗体応答率：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。

■ 安全性

安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した1,260例で評価し、各接種後7日間は電子日誌により特定副反応を収集した。

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)†

各接種後7日以内に発現した局所性特定副反応は、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群でプラセボ群よりも多く認められた。また、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群では、1回目接種後と2回目接種後で同程度であった。いずれの群でも報告された事象の多くがGrade1又は2であった。
ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群における局所性特定副反応の持続期間の中央値は1回目接種後及び2回目接種後ともに1.0日であった。

		6～11歳			
		1回目接種後		2回目接種後	
		ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群 N=821	プラセボ群 N=439	ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群 N=798	プラセボ群 N=422
各接種後1日以上記録を完了した被験者		N=772	N=417	N=716	N=384
全ての局所性特定副反応	全Grade	299(38.7)	103(24.7)	251(35.1)	57(14.8)
	Grade3	6 (0.8)	1 (0.2)	5 (0.7)	1 (0.3)
疼痛	全Grade	249(32.3)	69(16.5)	225(31.4)	46(12.0)
	Grade3	3 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.4)	0 (0.0)
圧痛	全Grade	225(29.1)	69(16.5)	174(24.3)	34 (8.9)
	Grade3	3 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
紅斑	全Grade	31 (4.0)	5 (1.2)	28 (3.9)	4 (1.0)
	Grade3[a)]	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.3)
腫脹/硬結	全Grade	36 (4.7)	7 (1.7)	30 (4.2)	5 (1.3)
	Grade3[b)]	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)

例数(%)

※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。
Grade1：軽度、Grade2：中等度、Grade3：重度、Grade4：潜在的に生命を脅かす
a)Grade3：最大直径が10cmを超える場合
b)Grade3：日常生活を妨げる又は実測値が10cmを超える場合

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)†

各接種後7日以内に発現した全身性特定副反応は、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群でプラセボ群よりも多く認められた。
ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群における全ての全身性特定副反応は1回目接種後と2回目接種後で同程度だった。
いずれの群でも認められた事象の多くがGrade1又は2であった。
ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群における全身性特定副反応の持続期間の中央値は1回目接種及び2回目接種後のいずれも1.0日であった。

		6～11歳			
		1回目接種後		2回目接種後	
		ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群 N=821	プラセボ群 N=439	ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群 N=798	プラセボ群 N=422
各接種後1日以上記録を完了した被験者		N=772	N=417	N=716	N=384
全ての全身性特定副反応	全Grade	237(30.7)	90(21.6)	233(32.5)	74(19.3)
	Grade3	6 (0.8)	5 (1.2)	17 (2.4)	6 (1.6)
頭痛	全Grade	130(16.8)	49(11.8)	151(21.1)	39(10.2)
	Grade3	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.3)
疲労	全Grade	74 (9.6)	23 (5.5)	78(10.9)	19 (4.9)
	Grade3	3 (0.4)	1 (0.2)	6 (0.8)	0 (0.0)
倦怠感	全Grade	78(10.1)	23 (5.5)	84(11.7)	19 (4.9)
	Grade3	2 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.6)	0 (0.0)
筋肉痛	全Grade	101(13.1)	27 (6.5)	96(13.4)	19 (4.9)
	Grade3	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.6)	0 (0.0)
関節痛	全Grade	29 (3.8)	5 (1.2)	33 (4.6)	10 (2.6)
	Grade3	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	全Grade	34 (4.5)[b)]	16 (4.0)[c)]	58 (8.4)[d)]	18 (4.9)[e)]
	Grade3[a)]	3 (0.4)[b)]	4 (1.0)[c)]	8 (1.2)[d)]	5 (1.4)[e)]
悪心/嘔吐	全Grade	37 (4.8)	13 (3.1)	49 (6.8)	12 (3.1)
	Grade3	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)	0 (0.0)

例数(%)

※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。
Grade1：軽度、Grade2：中等度、Grade3：重度、Grade4：潜在的に生命を脅かす
a)Grade3：39.0～40.0℃、Grade4：40.0℃を超える場合
b)N=760　c)N=402　d)N=693　e)N=366

1回目接種49日後までに発現した診療を要した有害事象：主要評価項目(Safety Analysis Set)†

1回目接種49日後までに発現した診療を要した有害事象は、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群の9.0%（74/821例）、プラセボ群の8.0%（35/439例）に認められた。重度の有害事象は本剤群の3例（0.4%）に認められ、内訳はレンサ球菌性咽頭炎、扁桃周囲膿瘍、発熱及び大腿骨骨折（各1例）であった。これらはいずれも治験薬接種と関連なしと判定された。

1回目接種49日後までに発現した有害事象※：主要評価項目(Safety Analysis Set)†

1回目接種49日後までに発現した非特定有害事象は、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群の13.0%（107/821例）、プラセボ群の12.3%（54/439例）に認められた。このうち、副反応はヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群の1.1%（9/821例）、プラセボ群の0.2%（1/439例）に認められた。
※特定有害事象を除く

†Part1及びPart2を合算して解析した。

ワクチン接種24ヵ月後/試験終了までに発現した副反応[診療を要した副反応、注目すべき副反応]：主要評価項目(Safety Analysis Set)†

ワクチン接種24ヵ月後/試験終了までに発現した診療を要した副反応は、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群0.9%（7/821例）、プラセボ群の0.2%（1/439例）に認められ、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群7例の内訳は、上咽頭炎2例、中耳炎、発熱、注射部位疼痛、片頭痛、嘔吐、心雑音及び頻脈（各1例）であった。
ワクチン接種24ヵ月後/試験終了までに発現した注目すべき副反応は、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群で1例に認められた。内訳は脱毛症及び発疹で、いずれも重症度は中等度であった。

試験期間を通しての死亡に至った副反応：主要評価項目(Safety Analysis Set)†

死亡に至った副反応は認められなかった。

■ 免疫原性

メインスタディ※1の18～25歳の被験者※2の成績と比較した、6～11歳の小児被験者の35日目の血清中和抗体価：主要評価項目（検証的解析結果）(Per-Protocol Immunogenicity Analysis Set 1)†

本試験における6～11歳の小児被験者の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た。
両接種群の血清中和抗体価の幾何平均値の比（95%信頼区間）は1.23（0.85-1.77）、抗体応答率の差（95%信頼区間）は−1.2%（−4.1-1.7）で、事前に設定した基準が全て達成されたことより、6～11歳の小児被験者の18～25歳の被験者の同成績に対する非劣性が検証された。
非劣性基準：①血清中和抗体価の幾何平均値（GMT）の比（GMT6～11歳/GMT18～25歳）の両側95%信頼区間の下限値が0.67を上回る、②血清中和抗体価のGMTの比の点推定値が0.82（0.67の平方根）以上、③抗体応答率（SCR）の差（SCR6～11歳 − SCR18～25歳）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		本試験 6～11歳 N=312	メインスタディ 18～25歳 N=480		6～11歳 vs 18～25歳
ベースライン時	幾何平均値（95%信頼区間）a)	254.0（209.6-307.7）	12.0（11.2-12.8）	−	−
35日目（2回目接種14日後）	幾何平均値（95%信頼区間）a)	5,388.4（4,855.7-5,979.6）	2,743.7（2,501.5-3,009.5）	幾何平均値の比（95%信頼区間）b)	1.23（0.85-1.77）
	抗体応答率（95%信頼区間）c)	90.4%d)（85.9-92.9）	99.0%e)（95.2-98.4）	抗体応答率の差（95%信頼区間）f)	−1.2%（−4.1-1.7）

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）共分散分析（ANCOVA）を用いて、対数変換した抗体価について、本剤群とメインスタディの18～25歳のコホート間の幾何平均抗体価の比を従属変数として、点推定値及び対応する両側95%信頼区間を算出した。抗体価がLLOQ（定量下限値）未満の場合、LLOQの半分の値とした。
c）抗体応答率の両側95%信頼区間は、Clopper-Pearson法を用いて算出した。ベースラインの結果がLLOQ以下の被験者は、ベースラインより後の結果がLLOQの4倍以上である場合にのみ、抗体応答したとみなされる。
d）N=282
e）N=475
f）層別リスク差の逆分散層重量及びMiettinen and Nurminen法の信頼限界を用いて構築したベースラインの抗体価分類（100未満、100以上1,000未満、1,000以上）の層全体の共通リスク差の95%信頼区間に基づき、要約スコア推定値を算出した。
抗体応答率：ベースライン時の抗体価が35日目に4倍以上増加した被験者の割合と定義した。

※1 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）（5.3項 P.24～31）
※2 被験者：ベースラインでSARS-CoV-2抗N抗体陰性の被験者

COVID-19の発症※（ワクチンの有効性：VE）及びベースラインの抗NP抗体陽性/陰性別のVE：副次評価項目のサブグループ解析（Per-Protocol Efficacy Analysis Set）†

2回目接種後7日目以降に発症したCOVID-19確定例（前鼻孔スワブ検体を採取しPCR検査で確定）を対象としたCOVID-19の発症は、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群では認められず、プラセボ群で0.5%（2/407例）に認められた。ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群のワクチン有効率（VE）は、100%（95%信頼区間：−207.3-100.0）であった。ベースラインにおける過去の感染を抗NP抗体で評価したVE（サブグループ解析）では、プラセボ群の2例がいずれも抗NP抗体陽性例であったことから、抗NP抗体陽性例は100.0%（95%信頼区間：−214.4-100.0）、陰性例は算出不能であった。

COVID-19の発症※（ワクチンの有効性）：副次評価項目（Per-Protocol Efficacy Analysis Set）

	ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群 N=769	プラセボ群 N=407
COVID-19を発症※した患者数（率）	0	2（0.5%）
軽症	0	2（0.5%）
中等症	0	0
重症	0	0
追跡調査期間[a)]、中央値	60日	61日
ワクチンの有効性（%）（95%信頼区間）[b)]	100.0（−207.3-100.0）	

COVID-19の発症※（ワクチンの有効性）：副次評価項目（Per-Protocol Efficacy Analysis Set）

	抗NP抗体陽性		抗NP抗体陰性	
	ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群 N=744	プラセボ群 N=398	ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群 N=25	プラセボ群 N=9
COVID-19を発症※した患者数（率）	0（0.0%）	2（0.5%）	0（0.0%）	0（0.0%）
追跡調査期間[a)]、中央値	59日	61日	94日	56日
ワクチンの有効性（%）（95%信頼区間）[b)]	100.0（−214.4-100.0）		NC	

NC：算出不能
a）観察開始日（2回目接種後少なくとも7日目以降）から観察終了日（COVID-19の発症/最終ワクチン接種後12ヵ月目のフォローアップ連絡日/打ち切り日）までの差+1日
b）ワクチンの有効性（VE）（%）は、100×（1−IRR）と定義した。IRRは、本剤群とプラセボ群で最初に確認されたCOVID-19の発症率を比較した罹患率比（incidence rate ratio）である。VE及び95%信頼区間は、総症例数を条件とし、総観察期間で調整したClopper-Pearson正確二項法を用いて算出した。

※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

†Part1及びPart2を合算して解析した。

5.8 海外（オーストラリア）第Ⅲ相検証試験（2019nCoV-311試験パート2：追加免疫）-18歳以上の成人被験者-（海外データ）《ヌバキソビッド筋注（2価：起源株+オミクロン株BA.5）、ヌバキソビッド筋注（1価：オミクロン株BA.5）、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）》

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相検証試験（2019nCoV-311試験パート2）成績（社内資料、承認審査時評価資料）

本試験は日本で発売されていない未承認薬であるヌバキソビッド筋注の2価ワクチン（起源株+オミクロン株BA.5）及び1価ワクチン（オミクロン株BA.5）で実施されたものですが、ヌバキソビッド筋注1mLの承認事項一部変更承認申請における評価資料であることから掲載しています。

■ 試験概要

目的	ヌバキソビッド筋注（2価：起源株+オミクロン株BA.5）※1の免疫原性及び安全性について、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）※2と比較して評価する。 ※1 Matrix-Mアジュバントを添加した起源株及びオミクロン株BA.5をベースとした2価ワクチン ※2 Matrix-Mアジュバントを添加した起源株をベースとした1価ワクチン
対象	オーストラリアにおけるスパイクバックス筋注及び/又はコミナティ筋注の1価及び/又は2価ワクチンを過去に3回以上接種し、最終接種日から90日以上経過した18歳以上の医学的に安定している男女（女性の場合は妊娠していない者）被験者※1 766例※2 ※1 過去にスパイクバックス筋注/コミナティ筋注以外のSARS-CoV-2ワクチン接種者等は除外した。 ※2 本試験で2回の追加接種を受けた被験者の1回目追加接種28日後の免疫原性並びに接種後28日間の安全性の成績の解析対象となった被験者（中間解析：データカットオフ日2023年5月31日）
試験方法	第Ⅲ相、無作為化、観察者盲検、実薬対照試験。本試験はパート1及びパート2で構成され、パート2では、対象をヌバキソビッド筋注（2価：起源株+オミクロン株BA.5）群、ヌバキソビッド筋注（1価：オミクロン株BA.5）群又はヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群（いずれも（SARS-CoV-2 rS原薬 5μg+Matrix-Mアジュバント50μg）に1：1：1の比で割り付け、90日間隔で2回筋肉内接種し、1回目接種後から270日目/試験終了まで追跡した（接種量：いずれも約0.5mL）。
主要評価項目	オミクロン株BA.5のシュードウイルスに対する血清中和抗体価の比較（検証的解析項目） 接種後28日目において以下の3つの複合エンドポイントが全て達成した場合に主要評価項目が達成されたこととした。 ・オミクロン株BA.5のシュードウイルスに対する血清中和抗体価の幾何平均比：2価ワクチンの1価ワクチン（起源株）に対する優越性 ・オミクロン株BA.5のシュードウイルスに対する血清中和抗体価の抗体応答率の群間差：2価ワクチンの1価ワクチン（起源株）に対する非劣性 ・起源株のシュードウイルスに対する血清中和抗体価の幾何平均比（非劣性）
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、年齢別の各接種後7日以内に発現した局所性及び全身性特定副反応（サブグループ解析）、各接種後28日間に発現した非特定副反応、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、試験参加の中止に至った副反応、診療を要した副反応、特に注目すべき副反応（PIMMC、COVID-19に特有の副反応、心筋炎及び/又は心膜炎）］等
探索的評価項目	ヌバキソビッド筋注（1価：オミクロン株BA.5）による免疫応答 ・オミクロン株BA.5のシュードウイルスに対する血清中和抗体価（ID_{50}）の幾何平均値、抗体応答率等
解析計画	**主要評価項目**：Per-Protocol Analysis Set及びPer-Protocol Neutralization Assayサブセットを対象として、オミクロン株BA.5及び起源株に対する血清中和抗体価に基づき以下の3つの複合エンドポイントを解析し、全て達成した場合に主要評価項目が達成されることとした。 ①オミクロン株BA.5に対する血清中和抗体価の幾何平均比（優越性）：ヌバキソビッド筋注（2価：起源株+オミクロン株BA.5）群/ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群の95%信頼区間の下限値が1.0を上回った場合に優越性が示されることとした。 ②オミクロン株BA.5に対する血清中和抗体価の抗体応答率の群間差（非劣性）：ヌバキソビッド筋注（2価：起源株+オミクロン株BA.5）群−ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群の95%信頼区間の下限値が−5%を上回った場合に非劣性が示されることとした。 ③起源株に対する血清中和抗体価の幾何平均比（非劣性）：ヌバキソビッド筋注（2価：起源株+オミクロン株BA.5）群/ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群の95%信頼区間の下限値が0.67を上回った場合に非劣性が示されることとした。

解析計画（続き）	幾何平均値は、対数変換した接種後28日時点における血清中和抗体価の平均値を逆対数変換して算出した。幾何平均値の95%信頼区間は対数変換された値のt分布に基づいて算出し、その値を逆変換して表示した。幾何平均比及び両側95%信頼区間は、接種群及び年齢群（18～54歳、55歳以上）を固定効果、ベースライン（0日目）の測定値を共変量とする共分散分析にて算出する。その後、接種群間の平均差及びその信頼区間を逆対数変換し、血清中和抗体価の幾何平均比及びその95%信頼区間を求める。抗体応答率の95%信頼区間はClopper-Pearson法、抗体応答率の差の95%信頼区間は、Miettinen and Nurminen法に基づいて算出した。 **副次評価項目**：安全性評価は、Safety Analysis Setを用いて記述的に解析した。 **探索的評価項目**：Per-Protocol Analysis Setを対象に、各接種群の血清中和抗体価、抗体応答率等を記述的に解析した。幾何平均値及び両側95%信頼区間は、主要評価項目と同様の方法で算出した。

COVID-19：新型コロナウイルス感染症、PIMMC：潜在的な免疫介在性事象（潜在的に異常な免疫反応により生じる事象）
抗体応答率：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。

■ 有効性［ヌバキソビッド筋注（2価：起源株+オミクロン株BA.5） vs ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）］

接種後28日目におけるオミクロン株BA.5のシュードウイルスに対する血清中和抗体価の幾何平均比及び抗体応答率群間差、並びに起源株に対する血清中和抗体価の幾何平均比（検証的解析結果）：主要評価項目（Per-Protocol Neutralization Assayサブセット）

接種後28日目におけるヌバキソビッド筋注（2価：起源株+オミクロン株BA.5）群とヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群のオミクロン株BA.5に対する血清中和抗体価の幾何平均比及び抗体応答率の群間差、並びに起源株に対する血清中和抗体価の幾何平均比は、いずれも事前に規定した優越性/非劣性の基準に達していたことから主要評価項目が達成された。したがって、オミクロン株BA.5に対するヌバキソビッド筋注（2価：起源株+オミクロン株BA.5）は、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）と比較して優れた免疫応答を誘導することが示された。

	ヌバキソビッド筋注（2価：起源株+オミクロン株BA.5）群		ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群		
オミクロン株BA.5					
血清中和抗体価[a)]	**N**	**幾何平均値（95%信頼区間）[e)]**	**N**	**幾何平均値（95%信頼区間）[e)]**	**調整済幾何平均比[f)]（95%信頼区間）[e)]**
	231	1,017.8（891.0-1,162.6）	227	515.1（450.4-589.0）	2.0（1.69-2.33）
抗体応答率[b,c)]	**n/N**	**抗体応答率（%）（95%信頼区間）[g)]**	**n/N**	**抗体応答率（%）（95%信頼区間）[g)]**	**抗体応答率の差[h)]（95%信頼区間[g)]）**
	92/231	39.8（33.5-46.5）	28/227	12.3（8.4-17.3）	27.5（19.8-35.0）
起源株					
血清中和抗体価[d)]	**N**	**幾何平均値（95%信頼区間）[e)]**	**N**	**幾何平均値（95%信頼区間）[e)]**	**調整済幾何平均比[f)]（95%信頼区間）[e)]**
	231	2,211.1（1,932.9-2,529.3）	227	2,205.6（1,926.4-2,525.1）	1.0（0.84-1.20）

N=評価例数、n=抗体応答がみられた被験者数
a）血清中和抗体価の幾何平均比［f）を参照］の95%信頼区間の下限値が1.0を上回った場合に、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群に対するヌバキソビッド筋注（2価：起源株+オミクロン株BA.5）群の優越性が示されることとした。
b）ベースラインの血清中和抗体価が定量下限（LLOQ）以上の場合にはベースラインから4倍以上増加した被験者の割合とし、LLOQ未満の場合にはLLOQの4倍以上増加した被験者の割合とした。
c）血清中和抗体価の抗体応答率の差［h）を参照］の95%信頼区間の下限値が−5%を上回った場合に、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群に対するヌバキソビッド筋注（2価：起源株+オミクロン株BA.5）群の非劣性が示されることとした。
d）血清中和抗体価の幾何平均比［f）を参照］の95%信頼区間の下限値が0.67を上回った場合に、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群に対するヌバキソビッド筋注（2価：起源株+オミクロン株BA.5）群の非劣性が示されることとした。
e）幾何平均値は、対数変換した接種後28日時点における血清中和抗体価の平均値を逆対数変換して算出した。幾何平均値の95%信頼区間は対数変換された値のt分布に基づいて算出し、その値を逆変換して表示した。
f）血清中和抗体価の幾何平均比：ヌバキソビッド筋注（2価：起源株+オミクロン株BA.5）群/ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群
g）抗体応答率の95%信頼区間はClopper-Pearson法、抗体応答率の差の95%信頼区間はMiettinen and Nurminen法に基づいて算出した。
h）血清中和抗体価の抗体応答率の差：ヌバキソビッド筋注（2価：起源株+オミクロン株BA.5）群−ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群
※血清中和抗体価は50%阻害希釈倍率（ID_{50}）に基づいて評価した。

■ 安全性

安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した764例で評価し、各接種後7日間は電子日誌により特定副反応を収集した。

1回目追加接種後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回目追加接種後7日以内に発現した局所性特定副反応は3つの接種群で同程度であり、いずれの接種群も報告された事象の多くがGrade1又は2であった。
これらの局所性特定副反応の持続期間の中央値は1.5～2.5日であった。

		ヌバキソビッド筋注（2価：起源株+オミクロン株BA.5）群 N=259	ヌバキソビッド筋注（1価：オミクロン株BA.5）群 N=254	ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群 N=251
1回目追加接種後に電子日誌の記録のある被験者		N=259	N=252	N=251
全ての局所性特定副反応[a)]	全Grade	169(65.3)	153(60.7)	168(66.9)
	Grade3[b-d)]	2 (0.8)	4 (1.6)	2 (0.8)
疼痛/圧痛	全Grade	169(65.3)	153(60.7)	166(66.1)
	Grade3[b/c)]	2 (0.8)	4 (1.6)	2 (0.8)
疼痛	全Grade	98(37.8)	83(32.9)	98(39.0)
	Grade3[b)]	2 (0.8)	3 (1.2)	0 (0.0)
圧痛	全Grade	153(59.1)	140(55.6)	149(59.4)
	Grade3[c)]	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)
発赤	全Grade	6 (2.3)	5 (2.0)	8 (3.2)
	Grade3[d)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫脹	全Grade	6 (2.3)	8 (3.2)	6 (2.4)
	Grade3[d)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数(%)

年齢別の1回目追加接種後7日以内に発現した局所性特定副反応：副次評価項目のサブグループ解析(Safety Analysis Set)

1回目追加接種後7日以内に発現した3つの接種群における年齢別の局所性特定副反応は、下記のとおりであり、発現頻度は55歳以上の年齢層に比べて18～54歳の年齢層で全般的に高かった。

		18～54歳			55歳以上		
		ヌバキソビッド筋注（2価：起源株+オミクロン株BA.5）群 N=212	ヌバキソビッド筋注（1価：オミクロン株BA.5）群 N=211	ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群 N=209	ヌバキソビッド筋注（2価：起源株+オミクロン株BA.5）群 N=47	ヌバキソビッド筋注（1価：オミクロン株BA.5）群 N=43	ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群 N=42
1回目追加接種後に電子日誌の記録のある被験者		N=212	N=209	N=209	N=47	N=43	N=42
全ての局所性特定副反応[a)]	全Grade	143(67.5)	136(65.1)	146(69.9)	26(55.3)	17(39.5)	22(52.4)
	Grade3[b-d)]	2 (0.9)	4 (1.9)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛/圧痛	全Grade	143(67.5)	136(65.1)	145(69.4)	26(55.3)	17(39.5)	21(50.0)
	Grade3[b/c)]	2 (0.9)	4 (1.9)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	全Grade	86(40.6)	78(37.3)	88(42.1)	12(25.5)	5(11.6)	10(23.8)
	Grade3[b)]	2 (0.9)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
圧痛	全Grade	129(60.8)	124(59.3)	132(63.2)	24(51.1)	16(37.2)	17(40.5)
	Grade3[c)]	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発赤	全Grade	5 (2.4)	5 (2.4)	6 (2.9)	1 (2.1)	0 (0.0)	2 (4.8)
	Grade3[d)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫脹	全Grade	5 (2.4)	7 (3.3)	5 (2.4)	1 (2.1)	1 (2.3)	1 (2.4)
	Grade3[d)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数(%)

※Grade4の事象は報告されなかった。
a)報告された副反応のうち、最も高いGradeを1回カウントした。
副反応は、FDA toxicity grading scaleに基づいて標準化した；Grade1：軽度、Grade2：中等度、Grade3：重度、Grade4：潜在的に生命を脅かす。
FDA toxicity grading scaleのGrade3の定義は、疼痛[b)：処方薬の鎮痛剤の使用又は日常生活を妨げる(臨床的に意味がある)]、圧痛[c)：安静時の臨床的に意味のある不快感]、発赤及び腫脹[d)：最大直径が10cmを超える場合]である。
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

1回目追加接種後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回目追加接種後7日以内に発現した全身性特定副反応は、3つの接種群で同程度であり、いずれの接種群でも報告された事象の多くがGrade1又は2であった。
これらの全身性特定副反応の持続期間の中央値は1.0～3.5日であった。

		ヌバキソビッド筋注（2価：起源株+オミクロン株BA.5）群 N=259	ヌバキソビッド筋注（1価：オミクロン株BA.5）群 N=254	ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群 N=251
1回目追加接種後に電子日誌の記録のある被験者		N=259	N=252	N=251
全ての全身性特定副反応[a)]	全Grade	155(59.8)	142(56.3)	139(55.4)
	Grade3[b-e)]	10 (3.9)	5 (2.0)	10 (4.0)
疲労/倦怠感	全Grade	97(37.5)	106(42.1)	103(41.0)
	Grade3[b)]	8 (3.1)	3 (1.2)	7 (2.8)
疲労	全Grade	88(34.0)	97(38.5)	94(37.5)
	Grade3[b)]	8 (3.1)	2 (0.8)	7 (2.8)
倦怠感	全Grade	36(13.9)	48(19.0)	42(16.7)
	Grade3[b)]	4 (1.5)	3 (1.2)	3 (1.2)
筋肉痛	全Grade	67(25.9)	59(23.4)	71(28.3)
	Grade3[b)]	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.8)
悪心/嘔吐	全Grade	19 (7.3)	19 (7.5)	18 (7.2)
	Grade3[c)]	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
関節痛	全Grade	19 (7.3)	18 (7.1)	20 (8.0)
	Grade3[b)]	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
頭痛	全Grade	74(28.6)	73(29.0)	73(29.1)
	Grade3[d)]	3 (1.2)	4 (1.6)	2 (0.8)
発熱	全Grade	4 (1.5)	2 (0.8)	2 (0.8)
	Grade3[e)]	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数(%)

※Grade4の事象は報告されなかった。
a)報告された副反応のうち、最も高いGradeを1回カウントした。
副反応は、FDA toxicity grading scaleに基づいて標準化した；Grade1：軽度、Grade2：中等度、Grade3：重度、Grade4：潜在的に生命を脅かす。
FDA toxicity grading scaleのGrade3の定義は、疲労・倦怠感・筋肉痛・関節痛[b)：日常生活を妨げる(臨床的に意味がある)]、悪心/嘔吐[c)：日常生活を妨げる、又は院外での輸液を必要とする]、頭痛[d)：処方薬の鎮痛剤の使用又は日常生活を妨げる(臨床的に意味がある)]、発熱[e)：39.0～40℃の場合]である。
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

年齢別の1回目追加接種後7日以内に発現した全身性特定副反応：副次評価項目のサブグループ解析(Safety Analysis Set)

1回目追加接種後7日以内に発現した3つの接種群における年齢別の全身性特定副反応は、下記のとおりであり、発現頻度は55歳以上の年齢層に比べて18～54歳の年齢層で全般的に高かった。

		18～54歳			55歳以上		
		ヌバキソビッド筋注(2価：起源株+オミクロン株BA.5)群 N=212	ヌバキソビッド筋注(1価：オミクロン株BA.5)群 N=211	ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)群 N=209	ヌバキソビッド筋注(2価：起源株+オミクロン株BA.5)群 N=47	ヌバキソビッド筋注(1価：オミクロン株BA.5)群 N=43	ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)群 N=42
1回目追加接種後に電子日誌の記録のある被験者		N=212	N=209	N=209	N=47	N=43	N=42
全ての全身性特定副反応[a)]	全Grade	137(64.6)	127(60.8)	120(57.4)	18(38.3)	15(34.9)	19(45.2)
	Grade3[b-e)]	8 (3.8)	5 (2.4)	9 (4.3)	2 (4.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
疲労/倦怠感	全Grade	87(41.0)	96(45.9)	92(44.0)	10(21.3)	10(23.3)	11(26.2)
	Grade3[b)]	6 (2.8)	3 (1.4)	6 (2.9)	2 (4.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
疲労	全Grade	78(36.8)	89(42.6)	84(40.2)	10(21.3)	8(18.6)	10(23.8)
	Grade3[b)]	6 (2.8)	2 (1.0)	6 (2.9)	2 (4.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
倦怠感	全Grade	34(16.0)	44(21.1)	39(18.7)	2 (4.3)	4 (9.3)	3 (7.1)
	Grade3[b)]	3 (1.4)	3 (1.4)	2 (1.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
頭痛	全Grade	65(30.7)	64(30.6)	59(28.2)	9(19.1)	9(20.9)	14(33.3)
	Grade3[d)]	3 (1.4)	4 (1.9)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	全Grade	61(28.8)	55(26.3)	63(30.1)	6(12.8)	4 (9.3)	8(19.0)
	Grade3[b)]	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心/嘔吐	全Grade	17 (8.0)	18 (8.6)	15 (7.2)	2 (4.3)	1 (2.3)	3 (7.1)
	Grade3[c)]	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	全Grade	17 (8.0)	16 (7.7)	16 (7.7)	2 (4.3)	2 (4.7)	4 (9.5)
	Grade3[b)]	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	全Grade	4 (1.9)	2 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade3[e)]	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数(%)

※Grade4の事象は報告されなかった。
a)報告された副反応のうち、最も高いGradeを1回カウントした。
副反応は、FDA toxicity grading scaleに基づいて標準化した；Grade1：軽度、Grade2：中等度、Grade3：重度、Grade4：潜在的に生命を脅かす。
FDA toxicity grading scaleのGrade3の定義は、疲労・倦怠感・筋肉痛・関節痛[b)]：日常生活を妨げる(臨床的に意味がある)]、悪心/嘔吐[c)]：日常生活を妨げる、又は院外での輸液を必要とする]、頭痛[d)]：処方薬の鎮痛剤の使用又は日常生活を妨げる(臨床的に意味がある)]、発熱[e)]：39.0～40℃の場合]である。
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

1回目追加接種後28日間に発現した非特定副反応：副次評価項目(Safety Analysis Set)

1回目追加接種後28日間に発現した非特定副反応は、ヌバキソビッド筋注(2価：起源株+オミクロン株BA.5)群の3.1%(8/259例)、ヌバキソビッド筋注(1価：オミクロン株BA.5)群の1.2%(3/254例)、ヌバキソビッド筋注(1価：起源株)群の2.0%(5/251例)に認められた。ヌバキソビッド筋注(2価：起源株+オミクロン株BA.5)群の1例(下痢)を除いて、いずれの事象も軽度又は中等度であった。

1回目接種後に発現した副反応：副次評価項目(Safety Analysis Set)

1回目接種後から1回目追加接種後270日目/試験終了日までに発現した副反応は、診療を要した副反応がヌバキソビッド筋注(2価：起源株+オミクロン株BA.5)群で2例[脳神経麻痺、上気道感染が各1例(0.4%)]、その他の重篤な副反応と接種の中止に至った副反応がヌバキソビッド筋注(1価：オミクロン株BA.5)群でそれぞれ1例[第4脳神経麻痺1例(0.4%)]、特に注目すべき副反応がヌバキソビッド筋注(2価：起源株+オミクロン株BA.5)群で1例[脳神経麻痺1例(0.4%)]、ヌバキソビッド筋注(1価：オミクロン株BA.5)群で1例[第4脳神経麻痺1例(0.4%)]に認められた。心筋炎/心膜炎は認められなかった。死亡に至った副反応及び試験参加の中止に至った副反応は認められなかった。

■ 有効性［ヌバキソビッド筋注（1価：オミクロン株BA.5） vs ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）］

接種後28日目におけるオミクロン株BA.5のシュードウイルスに対する血清中和抗体価の幾何平均値及び抗体応答率：探索的評価項目（Per-Protocol Neutralization Assayサブセット）

接種後28日目におけるオミクロン株BA.5のシュードウイルスに対する血清中和抗体価及び抗体応答率の探索的解析の結果は下表に示したとおりであり、ヌバキソビッド筋注（2価：起源株+オミクロン株BA.5）群と同様の血清中和抗体価及び抗体応答率が示された。
また、血清中和抗体価の幾何平均比及び抗体応答率の差は下表に示したとおりであり、いずれもヌバキソビッド筋注（1価：オミクロン株BA.5）はヌバキソビッド筋注（1価：起源株）に対して大幅な優越性の基準を満たした。

オミクロン株BA.5					
	ヌバキソビッド筋注（1価：オミクロン株BA.5）群		ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群		幾何平均比（95%信頼区間）［ヌバキソビッド筋注（1価：オミクロン株BA.5）群 vs ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群］
血清中和抗体価	N	幾何平均値（95%信頼区間）b)	N	幾何平均値（95%信頼区間）b)	
	235	1,279.1 (1,119.7-1,461.1)	227	515.1 (450.4-589.0)	2.5 (2.10-2.94)
抗体応答率a)	n/N	抗体応答率（%）（95%信頼区間）c)	n/N	抗体応答率（%）（95%信頼区間）c)	抗体応答率の差（95%信頼区間）
	107/235	45.5 (39.0-52.1)	28/227	12.3 (8.4-17.3)	33.2 (25.4-40.7)

N=評価例数、n=抗体応答がみられた被験者数
a）ベースラインが定量下限（LLOQ）以上の場合にはベースラインから4倍以上増加した被験者の割合とし、ベースラインがLLOQ未満の場合にはLLOQの4倍以上増加した被験者の割合とした。
b）幾何平均値は、対数変換した接種後28日時点における血清中和抗体価の平均値を逆対数変換して算出した。幾何平均値の95%信頼区間は対数変換された値のt分布に基づいて算出し、その値を逆変換して表示した。
c）抗体応答率の95%信頼区間はClopper-Pearson法に基づいて算出した。
※血清中和抗体価は50%阻害希釈倍率（ID_{50}）に基づいて評価した。

5.9 海外（米国）第Ⅱ/Ⅲ相検証試験（2019nCoV-313試験パート1：追加免疫）-18歳以上の成人被験者-（海外データ）《ヌバキソビッド筋注（1価：オミクロン株XBB.1.5）》

追加免疫として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Ⅱ/Ⅲ相検証試験（2019nCoV-313試験パート1）成績
（社内資料、承認審査時評価資料）

本試験は日本で発売されていない未承認薬であるヌバキソビッド筋注の1価ワクチン（オミクロン株XBB.1.5）で実施されたものですが、ヌバキソビッド筋注1mLの承認事項一部変更承認申請における評価資料であることから掲載しています。

■ 試験概要

目的	ヌバキソビッド筋注（1価：オミクロン株XBB.1.5）※1を追加接種した際の免疫原性を、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）※2と比較し、安全性に関しても評価する。 ※1 Matrix-Mアジュバントを添加したオミクロン株XBB.1.5をベースとした1価ワクチン（約0.5mL中にSARS-CoV-2 rS原薬 5μgとMatrix-Mアジュバント50μgを含有） ※2 本試験におけるヌバキソビッド筋注（1価：起源株）は、historical controlとして2019nCoV-311試験パート2の中間解析（2023年5月31日データカットオフ）のヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群（N=227）の結果を用いた。
対象	米国におけるスパイクバックス筋注及び/又はコミナティ筋注の1価及び/又は2価（起源株+オミクロン株BA.4/5対応ワクチン）を過去に3回以上接種し、最終接種日から90日以上経過した18歳以上の医学的に安定している男女（女性の場合は妊娠していない者）被験者※1 332例※2 ※1 過去にスパイクバックス筋注/コミナティ筋注以外のSARS-CoV-2ワクチン接種者等は除外した。 ※2 追加接種28日後の免疫原性並びに接種後28日間の安全性の成績（中間解析：データカットオフ日2023年10月16日）の解析対象となった被験者
試験方法	第Ⅱ/Ⅲ相、非盲検試験。本試験はパート1及びパート2で構成され、パート1では対象被験者にヌバキソビッド筋注（1価：オミクロン株XBB.1.5）を1回筋肉内接種（接種量：約0.5mL）し、28、90、180日目もしくは試験終了日に来院した（90日目は電話にて確認）。
主要評価項目	オミクロン株XBB.1.5のシュードウイルスに対する血清中和抗体価の比較（検証的解析項目） ワクチン接種28日目における以下の2つの複合エンドポイントを、historical controlを対照群として評価した。 ・オミクロン株XBB.1.5のシュードウイルスに対する血清中和抗体価の幾何平均比 ・オミクロン株XBB.1.5のシュードウイルスに対する血清中和抗体価の抗体応答率※ ※抗体応答率は、抗体応答した被験者の割合で、抗体応答は測定時のワクチン接種後の中和抗体価のID_{50}が、①ベースライン値がLLOQ以上の場合にはベースライン値の4倍以上の上昇、②ベースライン値がLLOQ未満の場合にはLLOQの4倍以上の上昇、のいずれかを満たした被験者とした。
副次評価項目	追加接種後7日以内に発現した局所性及び全身性特定副反応、年齢別の追加接種後7日以内に発現した局所性及び全身性特定副反応（サブグループ解析）、追加接種28日後までに発現した副反応※、追加接種後180日目/試験終了日までに発現した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、試験参加の中止に至った副反応、診療を要した副反応、特に注目すべき副反応（PIMMC、COVID-19に特有の副反応、心筋炎及び/又は心膜炎）］等 ※特定副反応を除く
解析計画	**主要評価項目**：Per-Protocol Neutralization Assayサブセットを対象として、オミクロン株XBB.1.5に対する血清中和抗体価に基づき以下の2つの複合エンドポイントを解析し、全て達成した場合に主要評価項目が達成されたこととした。 ①オミクロン株XBB.1.5に対する血清中和抗体価の幾何平均比（優越性）：ヌバキソビッド筋注（1価：オミクロン株XBB.1.5）群/ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群の95%信頼区間の下限値が1を上回った場合に優越性が示されることとした。 ②オミクロン株XBB.1.5に対する血清中和抗体価の抗体応答率の群間差（非劣性）：ヌバキソビッド筋注（1価：オミクロン株XBB.1.5）群−ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群の95%信頼区間の下限値が−10%を上回った場合に非劣性が示されることとした。 幾何平均値は対数変換した接種後28日目の中和抗体価の平均値を逆対数変換して算出する。幾何平均値の95%信頼区間は、それぞれ対数変換した血清中和抗体価のt分布に基づき算出した値を逆対数変換して算出する。共分散分析モデルは対数変換した血清中和抗体価を従属変数、接種群を固定効果、ベースライン（0日目）の測定値を共変量とした。幾何平均比及びその95%信頼区間は、接種群間差及びその信頼区間を逆対数変換した。抗体応答率の95%信頼区間はClopper-Pearson法、抗体応答率の差の95%信頼区間は、Miettinen and Nurminen法に基づいて算出した。 **副次評価項目**：安全性評価はSafety Analysis Setを対象として記述的に解析した。

COVID-19：新型コロナウイルス感染症、PIMMC：潜在的な免疫介在性事象（潜在的に異常な免疫反応により生じる事象）
抗体応答率：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。

■ 有効性［ヌバキソビッド筋注（1価：オミクロン株XBB.1.5） vs ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）］

接種後28日目におけるオミクロン株XBB.1.5のシュードウイルスに対する血清中和抗体価の幾何平均比及び抗体応答率の群間差（検証的解析結果）：主要評価項目

（Per-Protocol Neutralization Assayサブセット）

接種後28日目におけるオミクロン株XBB.1.5に対する血清中和抗体価のヌバキソビッド筋注（1価：オミクロン株XBB.1.5）群とhistorical controlであるヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群（2019nCoV-311試験パート2の中間解析結果）の幾何平均比及び抗体応答率の群間差は、いずれも事前に規定した優越性/非劣性の基準に達していたことから主要評価項目が達成された。

したがって、オミクロン株XBB.1.5に対するヌバキソビッド筋注（1価：オミクロン株XBB.1.5）は、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）と比較して優れた免疫応答を誘導することが示された。

オミクロン株XBB.1.5					
	ヌバキソビッド筋注（1価：オミクロン株XBB.1.5）群		ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群[d]		
血清中和抗体価[a]	N	幾何平均値（95%信頼区間）[e]	N	幾何平均値（95%信頼区間）[e]	調整済幾何平均比[f]（95%信頼区間）[e]
	305	905.9（807.1-1,016.8）	227	156.6（137.0-179.0）	5.8（4.85-6.91）
抗体応答率[b,c]	n/N	抗体応答率（%）（95%信頼区間）[g]	n/N	抗体応答率（%）（95%信頼区間）[g]	抗体応答率の群間差[h]（95%信頼区間[g]）
	196/305	64.3（58.6-69.6）	16/227	7.0（4.1-11.2）	57.2（50.5-63.2）

N=評価例数、n=抗体応答がみられた被験者数

a）血清中和抗体価の幾何平均比［f）を参照］の95%信頼区間の下限値が1を上回った場合に、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群に対するヌバキソビッド筋注（1価：オミクロン株XBB.1.5）群の優越性が示されることとした。

b）ベースラインの血清中和抗体価が定量下限（LLOQ）以上の場合にはベースラインから4倍以上増加した被験者の割合とし、LLOQ未満の場合にはLLOQの4倍以上増加した被験者の割合とした。

c）血清中和抗体価の抗体応答率の差［h）を参照］の95%信頼区間の下限値が−10%を上回った場合に、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群に対するヌバキソビッド筋注（1価：オミクロン株XBB.1.5）群の非劣性が示されることとした。

d）ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群は、historical controlとして2019nCoV-311試験パート2の中間解析（2023年5月31日データカットオフ）のヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群（N=227）の結果を用いた。

e）幾何平均値は対数変換した接種後28日目の中和抗体価の平均値を逆対数変換して算出する。幾何平均値の95%信頼区間は、それぞれ対数変換した血清中和抗体価のt分布に基づき算出した値を逆対数変換して算出する。

f）血清中和抗体価の幾何平均比：ヌバキソビッド筋注（1価：オミクロン株XBB.1.5）群/ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群

g）抗体応答率の95%信頼区間はClopper-Pearson法、抗体応答率の差の95%信頼区間はMiettinen and Nurminen法に基づいて算出した。

h）血清中和抗体価の抗体応答率の差：ヌバキソビッド筋注（1価：オミクロン株XBB.1.5）群−ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）群

※血清中和抗体価は50%阻害希釈倍率（ID_{50}）に基づいて評価した。

■ 安全性

安全性は、本試験でヌバキソビッド筋注（1価：オミクロン株XBB.1.5）を少なくとも1回接種した332例で評価し、各接種後7日間は電子日誌により特定副反応を収集した。

追加接種後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）

追加接種後7日以内に発現した局所性特定副反応は、全Gradeの発現頻度が56.9%（189/332例）であった。報告された事象は、圧痛の1例（0.3%）を除いて全てGrade1又は2であった。
これらの局所性特定副反応の持続期間の中央値は1.0～2.0日であった。

		ヌバキソビッド筋注（1価：オミクロン株XBB.1.5）群 N=332
追加接種後に電子日誌の記録のある被験者		N=332
全ての局所性特定副反応[a)]	全Grade	189（56.9）
	Grade3[b-d)]	1（0.3）
疼痛/圧痛	全Grade	186（56.0）
	Grade3[b/c)]	1（0.3）
疼痛	全Grade	98（29.5）
	Grade3[b)]	0（0.0）
圧痛	全Grade	171（51.5）
	Grade3[c)]	1（0.3）
発赤	全Grade	6（1.8）
	Grade3[d)]	0（0.0）
腫脹	全Grade	4（1.2）
	Grade3[d)]	0（0.0）

例数（%）

年齢別の追加接種後7日以内に発現した局所性特定副反応：副次評価項目のサブグループ解析（Safety Analysis Set）

追加接種後7日以内に発現した年齢別の局所性特定副反応は、下記のとおりであり、発現頻度は55歳以上の年齢層に比べて18～54歳の年齢層で全般的に高かった。

		ヌバキソビッド筋注（1価：オミクロン株XBB.1.5）群	
		18～54歳 N=176	55歳以上 N=156
追加接種後に電子日誌の記録のある被験者		N=176	N=156
全ての局所性特定副反応[a)]	全Grade	113（64.2）	76（48.7）
	Grade3[b-d)]	1（0.6）	0（0.0）
疼痛/圧痛	全Grade	112（63.6）	74（47.4）
	Grade3[b/c)]	1（0.6）	0（0.0）
疼痛	全Grade	60（34.1）	38（24.4）
	Grade3[b)]	0（0.0）	0（0.0）
圧痛	全Grade	102（58.0）	69（44.2）
	Grade3[c)]	1（0.6）	0（0.0）
腫脹	全Grade	2（1.1）	2（1.3）
	Grade3[d)]	0（0.0）	0（0.0）
発赤	全Grade	2（1.1）	4（2.6）
	Grade3[d)]	0（0.0）	0（0.0）

例数（%）

※Grade4の事象は報告されなかった。
a）報告された副反応のうち、最も高いGradeを1回カウントした。
副反応は、FDA toxicity grading scaleに基づいて標準化した；Grade1：軽度、Grade2：中等度、Grade3：重度、Grade4：潜在的に生命を脅かす。
FDA toxicity grading scaleのGrade3の定義は、疼痛［b）：処方薬の鎮痛剤の使用又は日常生活を妨げる（臨床的に意味がある）］、圧痛［c）：安静時の臨床的に意味のある不快感］、発赤及び腫脹［d）：最大直径が10cmを超える場合］である。
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

追加接種後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回目追加接種後7日以内に発現した全身性特定副反応は、全Gradeの発現頻度が47.6%(158/332例)であり、報告された事象の多くがGrade1又は2であった。
これらの全身性特定副反応の持続期間の中央値は1.0～3.5日であった。

		ヌバキソビッド筋注 (1価：オミクロン株XBB.1.5)群 N=332
追加接種後に電子日誌の記録のある被験者		N=332
全ての全身性特定副反応[a)]	全Grade	158(47.6)
	Grade3[b-e)]	4 (1.2)
疲労/倦怠感	全Grade	109(32.8)
	Grade3[b)]	3 (0.9)
疲労	全Grade	97(29.2)
	Grade3[b)]	1 (0.3)
倦怠感	全Grade	54(16.3)
	Grade3[b)]	3 (0.9)
筋肉痛	全Grade	97(29.2)
	Grade3[b)]	1 (0.3)
悪心/嘔吐	全Grade	25 (7.5)
	Grade3[c)]	0 (0.0)
関節痛	全Grade	39(11.7)
	Grade3[b)]	0 (0.0)
頭痛	全Grade	74(22.3)
	Grade3[d)]	2 (0.6)
発熱	全Grade	2 (0.6)
	Grade3[e)]	0 (0.0)

例数(%)

※Grade4の事象は報告されなかった。
a)報告された副反応のうち、最も高いGradeを1回カウントした。
副反応は、FDA toxicity grading scaleに基づいて標準化した：Grade1：軽度、Grade2：中等度、Grade3：重度、Grade4：潜在的に生命を脅かす。
FDA toxicity grading scaleのGrade3の定義は、疲労・倦怠感・筋肉痛・関節痛[b)：日常生活を妨げる(臨床的に意味がある)]、悪心/嘔吐[c)：日常生活を妨げる、又は院外での輸液を必要とする]、頭痛[d)：処方薬の鎮痛剤の使用又は日常生活を妨げる(臨床的に意味がある)]、発熱[e)：39.0～40℃の場合]である。
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

年齢別の追加接種後7日以内に発現した全身性特定副反応：副次評価項目のサブグループ解析 (Safety Analysis Set)

1回目追加接種後7日以内に発現した年齢別の全身性特定副反応は、下記のとおりであり、発現頻度は高齢者（55歳以上）に比べて非高齢者（18～54歳）で全般的に高かった。

		ヌバキソビッド筋注（1価：オミクロン株XBB.1.5）群	
		18～54歳 N=176	55歳以上 N=156
追加接種後に電子日誌の記録のある被験者		N=176	N=156
全ての全身性特定副反応	全Grade	91（51.7）	67（42.9）
	Grade3[b-e)]	3 （1.7）	1 （0.6）
疲労/倦怠感[a)]	全Grade	65（36.9）	44（28.2）
	Grade3[b)]	2 （1.1）	1 （0.6）
疲労	全Grade	58（33.0）	39（25.0）
	Grade3[b)]	0 （0.0）	1 （0.6）
頭痛	全Grade	51（29.0）	23（14.7）
	Grade3[d)]	1 （0.6）	1 （0.6）
筋肉痛	全Grade	58（33.0）	39（25.0）
	Grade3[b)]	0 （0.0）	1 （0.6）
倦怠感	全Grade	34（19.3）	20（12.8）
	Grade3[b)]	2 （1.1）	1 （0.6）
悪心/嘔吐	全Grade	19（10.8）	6 （3.8）
	Grade3[c)]	0 （0.0）	0 （0.0）
関節痛	全Grade	20（11.4）	19（12.2）
	Grade3[b)]	0 （0.0）	0 （0.0）
発熱	全Grade	0 （0.0）	2 （1.3）
	Grade3[e)]	0 （0.0）	0 （0.0）

例数（%）

※Grade4の事象は報告されなかった。
a）報告された副反応のうち、最も高いGradeを1回カウントした。
副反応は、FDA toxicity grading scaleに基づいて標準化した；Grade1：軽度、Grade2：中等度、Grade3：重度、Grade4：潜在的に生命を脅かす。
FDA toxicity grading scaleのGrade3の定義は、疲労・倦怠感・筋肉痛・関節痛［b）：日常生活を妨げる（臨床的に意味がある）］、悪心/嘔吐［c）：日常生活を妨げる、又は院外での輸液を必要とする］、頭痛［d）：処方薬の鎮痛剤の使用又は日常生活を妨げる（臨床的に意味がある）］、発熱［e）：39.0～40℃の場合］である。
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

追加接種後に発現した非特定副反応：副次評価項目（Safety Analysis Set）

ヌバキソビッド筋注（1価：オミクロン株XBB.1.5）の追加接種後に発現した非特定副反応は1.5%（5/332例）に認められた。発現した副反応は、いずれの事象も軽度又は中等度であった。

接種後に発現した副反応：副次評価項目（Safety Analysis Set）

ヌバキソビッド筋注（1価：オミクロン株XBB.1.5）の追加接種後180日目/試験終了日までに発現した副反応は、診療を要した副反応が1例（0.3%、高血圧）に認められた。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は認められなかった。

5.10 新型コロナ組換えタンパクワクチン初回シリーズおよび追加接種にかかわる免疫持続性および安全性調査（コホート調査）

令和3、4、6年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業　新型コロナワクチン接種コホート調査
課題番号：21HA2005、22HA2006、24HA2009　UMIN試験ID：UMIN000047920
代表研究者：伊藤 澄信 順天堂大学革新的医療技術開発研究センター 特任教授

第107回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、
令和7年度第3回薬事審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）
参考資料 19 新型コロナワクチン接種コホート調査結果総括報告書

■ 試験概要（主要評価項目に関する部分のみ抜粋）

目的	新型コロナ組換えタンパクワクチン接種後の安全性を確認するとともに、抗体価推移及びブレークスルー感染についても情報収集する※。
対象	初回シリーズ：新型コロナワクチン未接種の日本人成人男女75例 3回目追加接種：初回シリーズ接種から6か月以上経過した12歳以上の日本人男女349例 4～7回目追加接種：前回接種から6か月以上経過した12歳以上の日本人男女147例
試験方法	軽微な侵襲（採血）を伴う観察研究（前向きコホート研究）。新型コロナ組換えタンパクワクチン最終接種後28日後までに発現した事象について調査する。新型コロナ組換えタンパクワクチンは、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（1価：起源株）とする。
主要 評価項目	● 初回シリーズ 組換えタンパクワクチン初回シリーズ接種4週後までの安全性 ● 追加接種 組換えタンパクワクチン追加接種4週後までの安全性
解析計画	本研究は、迅速に情報公開することを目的としていたので、頻回に中間報告を実施した。そのため、発現率は95%信頼区間表記を行った。 被接種者背景は男女比、10歳ごとの年齢分布、職種、現在治療中の疾患について割合を計算した。比較検定は行わなかった。 体温は37.5℃以上を発熱者として割合を計算した。2回測定した場合は高い方で判定・集計した。 接種部位反応は各被接種者の最大重症度に基づき、重症度ごとに発現率を計算した。 全身反応は各被接種者の最大重症度に基づき、重症度ごとに発現率を計算した。 副反応疑い報告、重篤な有害事象、それ以外の有害事象はMedDRA Ver25.0Jで集約し、頻度を計算した。

※本冊子では安全性のみ記載しています。

■ 安全性

初回シリーズ及び追加接種において、ワクチン接種と因果関係がある重篤な有害事象の報告はなかった。

・初回シリーズ

本コホート調査において、ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）初回シリーズは1回目接種が75例、2回目接種が69例であった。

初回シリーズ1回目接種の被接種者は20歳代が12.0%、30歳代が20.8%、40歳代が20.8%、50歳代が22.1%、60歳代が14.3%、70歳代は9.1%、80歳以上は1.3%、10歳代は登録されなかった。男性37.7%、女性62.3%であった。

2回目接種の被接種者は、20歳代が11.6%、30歳代が20.0%、40歳代が21.3%、50歳代が21.3%、60歳代が14.7%、70歳以上は10.7%であった。10歳代は登録されなかった。男性37.3%、女性62.7%であった。

ヌバキソビッド筋注（1価：起源株）初回シリーズでは1回目接種後1週間（Day8）の日誌が回収できた73例では、37.5℃以上の発熱が5.5%（38.0℃以上は0%）にみられ、局所反応は疼痛が50.7%にみられた。2回目接種後1週間（Day8）の日誌が回収できた63例では、37.5℃以上の発熱が36.5%（38.0℃以上は19.0%）にみられ、局所反応は疼痛が77.8%にみられた。

・3回目追加接種

3回目追加接種は349例であった。3回目追加接種の被接種者は10歳代が2.6%、20歳代は16.3%、30歳代が21.5%、40歳代が25.2%、50歳代が23.2%、60歳代が8.0%、70歳以上は3.2%であった。男性43.8%、女性56.2%であった。

3回目追加接種では接種後1週間（Day8）までの日誌が回収できた312例では、37.5℃以上の発熱が10.6%（38.0℃以上は1.6%）にみられ、局所反応は疼痛が70.5%にみられた。

・4回目以降追加接種

4回目以降の追加接種は147例であった。

4回目追加接種では接種後1週間（Day8）までの日誌が回収できた141例では、37.5℃以上の発熱が7.8%（38.0℃以上は1.4%）にみられ、局所反応は疼痛が70.2%にみられた。

接種後28日以内の特定有害事象の発現頻度

	初回シリーズ		3回目追加接種	4～7回目追加接種（重複症例含む）
	1回目接種	2回目接種		
人数	73人	63人	320人注)	141人
項目	%（95%信頼区間）			
発熱（37.5℃以上）	5.5（1.5-13.4）	36.5（24.7-49.6）	11.6（8.3-15.6）	7.8（4.0-13.5）
発熱（38.0℃以上）	0.0	19.0（10.2-30.9）	1.6（0.5-3.6）	1.4（0.2-5.0）
接種部位反応	60.3（48.1-71.5）	85.7（74.6-93.3）	74.1（68.9-78.8）	76.6（68.7-100.0）
発赤	9.6（3.9-18.8）	36.5（24.7-49.6）	17.5（13.5-22.1）	27.0（19.8-35.1）
疼痛	50.7（38.7-62.6）	77.8（65.5-87.3）	70.6（65.3-75.6）	70.2（61.9-100.0）
腫脹	9.6（3.9-18.8）	36.5（24.7-49.6）	11.3（8.0-15.2）	17.7（11.8-25.1）
硬結	8.2（3.1-17.0）	20.6（11.5-32.7）	11.6（8.3-15.6）	17.0（11.2-24.3）
熱感	8.2（3.1-17.0）	39.7（27.6-52.8）	15.3（11.5-19.7）	14.2（8.9-21.1）
かゆみ	8.2（3.1-17.0）	41.3（29.0-54.4）	9.4（6.4-13.1）	18.4（12.4-25.8）
全身症状	47.9（36.1-60.0）	63.5（50.4-75.3）	45.6（40.1-51.3）	40.4（32.3-49.0）
倦怠感	34.2（23.5-46.3）	63.5（50.4-75.3）	35.9（30.7-41.5）	33.3（25.6-41.8）
頭痛	30.1（19.9-42.0）	47.6（34.9-60.6）	29.1（24.1-34.4）	29.1（21.7-37.3）
鼻水	9.6（3.9-18.8）	19.0（10.2-30.9）	8.4（5.6-12.0）	18.4（12.4-25.8）

注）特例臨時接種のすべての接種機会において3回目接種後の日誌が回収できた例数。

6. 新型コロナウイルス感染症に係る接種について

2024年4月1日以降は、新型コロナウイルス感染症に係る接種は定期接種に位置づけられています。
ワクチンに関する最新情報が厚生労働省のホームページにて公開されています。重要な情報が含まれていますので、最新情報をご確認の上、本剤の適正使用をお願いいたします。

- 予防接種法に基づいて行われる各ワクチンの定期接種についての情報が掲載されています。
  ⇒ https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/kekkaku-kansenshou/yobou-sesshu/index.html
- 新型コロナワクチンについての情報が掲載されています。
  ⇒ https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_00184.html

7. 有害事象が認められた場合のお願い

- **有害事象報告**
  本剤の使用にあたって、副反応等の医療上好ましくない事象をご経験の際には、弊社までできるだけ速やかにご連絡くださいますようお願いいたします。
- **副反応疑い報告制度**
  ワクチンの接種後に生じうる副反応を疑う事例については、医療機関に報告を求め（予防接種法）、収集されます。
  https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou20/hukuhannou_houkoku/index.html
  - ✓ **電子報告**
    PMDAの電子報告システム「報告受付サイト（医薬関係者からの報告 https://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/0002.html）」を利用して、パソコンやタブレット端末から、副反応疑いなどの報告ができます。
  - ✓ **電子報告が困難な場合**
    予防接種後副反応疑い報告書（https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou20/hukuhannou_houkoku/index.html）を利用して、報告書を作成の上、PMDA（安全性情報・企画管理部情報管理課）にFAX：0120-176-146（各種ワクチン共通）にて送付することもできます。

    収集した報告について、厚生労働省の審議会（厚生科学審議会）に報告され、専門家による評価が行われます。こうした結果は公表する等して、安全性に関する情報提供等が行われます。
    https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei_284075.html

8. 新型コロナワクチンの定期接種について

新型コロナワクチンの**定期接種**（予防接種法で定められた予防接種を、定められた年齢で受ける場合）における対象の方は以下のとおりです（インフルエンザワクチンの定期接種対象の方と同じです）。
⇒ https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_00184.html

- **65歳以上の方**
- **60歳～64歳で以下に当てはまる方**
  - ✓ 心臓、腎臓又は呼吸器の機能に障害があり、身の回りの生活が極度に制限される方
  - ✓ ヒト免疫不全ウイルス（HIV）により免疫の機能に障害があり、日常生活がほとんど不可能な方

定期接種のスケジュールは、感染症の状況やワクチンの有効性に関するデータを踏まえ、毎年秋冬に1回行うこととしています。
なお、定期接種の対象者以外の方や、定期接種のタイミング以外で接種する場合については、任意接種としてワクチンの接種を受けることができます。

9. よくあるご質問について

Q1 **本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある者とは具体的にどのような方を指しますか?**

A1 ①本剤の成分(電子添文参照)に重度の過敏症の既往がある方、又は②本剤接種で重度の過敏症を呈した方です。重度の過敏症とは、例えば以下のような状態です。

- アナフィラキシー
- 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

Q2 **“本剤の成分”とありますが、具体的にどのような成分に気を付ければよいですか?**

A2 本剤の成分は電子添文をご確認ください。本剤は動物由来成分、防腐剤のチメロサール、容器にラテックスは使用しておりません。ただし、本剤はポリソルベートを含有しています。ポリソルベートを含んでいる既に承認されたワクチンは、複数存在します。さらにポリソルベートとポリエチレングリコール(PEG)には交差反応性が認められます

Q3 **ポリソルベートやPEGはどのような医薬品、ワクチンに使われていますか?**

A3 ポリソルベートやPEGが医薬品に含まれているかは電子添文で確認ができます。また医薬品医療機器総合機構(PMDA)のウェブサイトでも検索ができます。PEGは化粧品、シャンプー、歯磨き粉等にも使用されていることがあります。日本で承認されているPEG含有ワクチンは、スパイクバックス筋注の他、コミナティ筋注があります。

Q4 **もしポリソルベートやPEGに対してアレルギーがある場合、本剤を接種できますか?**

A4 PEGは本剤には入っておりませんが、PEGに重度の過敏症がある場合、ポリソルベートにも重度の過敏症を示す可能性があります。ポリソルベートに重度の過敏症が認められた方は接種しないでください。PEGに対して重いアレルギー反応を起こしたことがある方への接種は、専門医による適切な評価とアナフィラキシー等の重度の過敏症発症時の十分な対応ができる体制のもとで行うことが望ましいとされています。

Q5 **本剤以外にアレルギーがある方に接種できますか?**

A5 食物アレルギー、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎や花粉症、じん麻疹、アレルギー体質等があるといった理由だけで、接種を受けられないわけではありません。また、接種するワクチンの成分に関係のないものに対するアレルギーを持つ方も接種は可能です。ただし、これまでに、薬や食品等何らかの物質で、アナフィラキシー等を含む、重いアレルギー反応を起こしたことがある方は、通常より長く(接種後30分間程度)、接種会場で待機してもらってください。また、接種不適当者や接種要注意者に該当しないことは別途ご確認ください。

Q6 **本剤接種後に持続的な痛みや認知機能の異常及びその他の体調の変化等を訴えて被接種者が受診した場合にはどのような対応が必要ですか?**

A6 被接種者が接種後数ヵ月にわたり訴える、倦怠感や身体各所の疼痛等の主観的な症状について、本剤との因果関係を断定することは極めて困難です。被接種者と家族が落ち着いて相談や診療を受けられるよう配慮していただき、相談への説明はできる限り丁寧に対応してください。ご自身が主治医として診療を継続することが難しい場合は、専門医療機関への紹介を検討してください。紹介される際にも、紹介先医療機関での主治医が決定するまでは責任を持ってご自身で診療を継続していただくようお願いします。

Q7 持病があり、薬を飲んでいる人はワクチンを受けることはできますか?

A7 薬を飲んでいるために、ワクチンが受けられないということはありませんが、基礎疾患のある方では、免疫不全のある方や病状が重い方等、接種を慎重に検討した方がよい場合があります。接種不適当者や接種要注意者に該当しないことは別途ご確認ください。また、抗凝固薬(いわゆる「血をサラサラにする薬」の一部です)を飲んでいる方は、ワクチンを受けた後、接種部位を2分以上しっかり押さえてください(止血のための圧迫であり、揉まないでください)。

Q8 新型コロナウイルス感染症に罹患したことがある方に本剤を接種できますか?

A8 既に新型コロナウイルスに感染した人も、新型コロナワクチンを接種することができます。ただし、接種不適当者や接種要注意者に該当しないことは別途ご確認ください。

Q9 妊婦や妊娠している可能性がある方に、本剤を接種できますか?

A9 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。

Q10 被接種者が授乳中の場合、本剤を接種できますか?

A10 予防接種上の有益性及び母乳栄養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。

Q11 小児、乳幼児に本剤を接種できますか?

A11 6歳以上の方は、以下のとおり接種できます。6歳未満の方は本剤の接種対象外です。接種の間隔やタイミングについては電子添文の6項及び7項をご参照ください。

- 12歳以上の方は筋肉内に1回接種します。なお、過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない方には、およそ4週間の間隔をおいて2回目接種を行うことができます。
- 6歳以上12歳未満の方は初回免疫として、通常、3週間の間隔をおいて2回筋肉内に接種します(追加免疫は出来ません)。

Q12 本剤に感染予防効果はありますか?

A12 本剤接種によって全ての被接種者に新型コロナウイルスによる感染症の予防が期待できるわけではありません。また、海外臨床試験の主要評価項目は感染予防効果ではなく発症予防を検証したものですので、本剤接種後も基本的感染対策の徹底をお願いいたします。

Q13 本剤の接種前後にPCR検査、抗原検査、抗体検査は必要ですか?

A13 必要ありません。

Q14 他のワクチンと同時接種しても問題ないですか?

A14 医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができます。ただし、本剤を他のワクチンと混合して接種しないでください。

10. 本剤の最新情報

ヌバキソビッド筋注1mLについての最新の情報は、**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>**でご確認ください。
URL　https://www.go-beyond-covid-19.jp/

11. 本剤に関する問い合わせ先

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）

生物由来製品　劇薬　処方箋医薬品注)

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1mL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注意事項等情報の改訂に十分ご留意ください。〕

承認番号	30600AMX00237
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	2024年9月

販売名	和名	ヌバキソビッド®筋注1mL	洋名	NUVAXOVID® Intramuscular Injection 1mL
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	12ヵ月

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。抗原として用いる株（抗原株）は下表のとおり。

抗原株	SARS-CoV-2オミクロン株XFG

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1mL	
有効成分	SARS-CoV-2 rS原薬	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

3.3 製剤の性状

販売名	ヌバキソビッド筋注1mL
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

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

〈12歳以上の者〉
1回0.5mLを筋肉内に接種する。
〈6歳以上12歳未満の者〉
初回免疫として、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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 12歳以上の者
7.1.1 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。
7.1.2 接種回数
過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者には、およそ4週間の間隔をおいて2回目接種を行うことができる。［8.7参照］
7.2 6歳以上12歳未満の者
7.2.1 接種対象者
過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者
7.2.2 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。
7.2.3 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。
7.3 同時接種
医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。［14.2.1参照］

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」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。［7.1.2参照］

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］
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］
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］
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
6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 その他の副反応
12歳以上

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
局所症状(注射部位)	圧痛（74.4%）a)、疼痛（61.5%）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（50.1%）a)			感覚鈍麻、錯感覚
消化器	悪心・嘔吐（14.9%）a)			
皮膚			発疹、紅斑、そう痒症、じん麻疹	
筋・骨格系	筋肉痛（50.7%）a)、関節痛（23.1%）a)			
その他	疲労（52.4%）a)、倦怠感（40.3%）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

6歳以上12歳未満

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
局所症状(注射部位)	疼痛（43.9%）a)、圧痛（36.5%）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（28.4%）a)			感覚鈍麻、錯感覚
消化器	悪心・嘔吐（10.0%）a)			
皮膚			発疹	紅斑、そう痒症、じん麻疹
筋・骨格系	筋肉痛（20.0%）a)	関節痛a)		
その他	倦怠感（17.1%）a)、疲労（16.8%）a)、発熱（11.1%）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

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、その後は速やかに使用すること。
14.1.3 本剤の1バイアルには2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2～8℃で保存し、24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 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。［7.3参照］
14.2.2 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。
14.2.3 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。
14.2.4 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、神経、血管、骨等の筋肉下組織に到達しないよう、各被接種者に対して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 現在国内外で実施中又は計画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　1mL：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

**2026年8月改訂（第4版）、*2025年8月改訂