

ヌバキソビッド筋注に係る

医薬品リスク管理計画書

武田薬品工業株式会社

ヌバキソビッド筋注に係る 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ヌバキソビッド筋注	有効成分	SARS-CoV-2 rS
製造販売業者	武田薬品工業株式会社	薬効分類	87631
提出年月日		令和 5 年 3 月 7 日	

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
ショック、アナフィラキシー	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)	妊婦及び授乳婦に接種した際の安全性
	心筋炎、心膜炎	他の新型コロナワクチンでの初回免疫後に本剤を追加接種した際の安全性
1.2 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
コホート調査（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
国内第 1/2 相臨床試験（TAK-019-1501 試験）より継続する製造販売後臨床試験
国内追加接種臨床試験（TAK-019-3001 試験）より継続する製造販売後臨床試験
海外第 3 相臨床試験（2019nCoV-301 試験）
海外第 3 相臨床試験（2019nCoV-302 試験）
海外第 1/2 相臨床試験（2019nCoV-101 試験）
海外第 2 相臨床試験（2019nCoV-501 試験）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供
被接種者向け資材（ヌバキソビッド筋注の接種を受ける方へ）の作成及び提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：武田薬品工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	2022年4月19日	薬効分類	87631
再審査期間	8年	承認番号	30400AMX00192000
国際誕生日	2021年12月20日		
販売名	ヌバキソビッド筋注		
有効成分	SARS-CoV-2 rS		
含量及び剤形	0.5mL中にSARS-CoV-2 rSを5 μ g含有する注射剤		
用法及び用量	初回免疫：1回0.5mLを2回、通常、3週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。 追加免疫：1回0.5mLを筋肉内に接種する。		
効能又は効果	SARS-CoV-2による感染症の予防		
承認条件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 3. 本剤追加接種後の免疫原性及び安全性の確認を目的として実施中の臨床試験について、成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。 4. 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。 		
備考			

変更の履歴

前回提出日

2023年2月7日

変更内容の概要：

「4. リスク最小化計画の概要」において「追加のリスク最小化活動」として設定した「医療従事者向け資材（適正使用ガイド）」及び「被接種者向け資材（ヌバキソビッド筋注の接種を受ける方へ）」の改訂。

変更理由：

本剤の追加接種の対象者を「18歳以上の者」から「12歳以上の者」に改訂したため。また国内追加接種臨床試験（TAK-019-3001試験）Main Partの中間解析結果が得られたため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
ショック、アナフィラキシー	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>ヌバキノビッド筋注（以下、本剤）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）が報告されている。Observed/Expected 解析¹⁾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、統計学的に有意であった。</p> <p>国内においては、本剤の承認から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）報告されている。本剤の承認から2022年7月10日までに国内副反応疑い報告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²⁾、本剤とアナフィラキシーとの因果関係が考えられる。</p> <p>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る。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>1) 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。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。</p> <p>2) 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）</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、コホート調査（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）の結果を入手し、国内第1/2相臨床試験（TAK-019-1501試験）より継続する製造販売後臨床試験、国内追加接種臨床試験（TAK-019-3001試験）より継続する製造販売後臨床試験、海外第3相臨床試験（2019nCoV-301試験）、海外第3相臨床試験（2019nCoV-302試験）、海外第1/2相臨床試験（2019nCoV-101試験）及び海外第2相臨床試験（2019nCoV-501試験）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>ショック、アナフィラキシーに関する国内外の発現状況及び最新の知見を幅広く把握するとともに、コホート調査（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）において、使用実態下でのショック、アナフィラキシーの発現リスクに関する結果を入手するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「2. 接種不相当者」、「8. 重要な基本的注意」、「9.1 接種要注意者」及び「11.1 重大な副反応」の項並びにワクチン接種を受ける人へのガイドに記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 2. 被接種者向け資材（ヌバキノビッド筋注の接種を受ける方へ）の作成及び提供 <p>【選択理由】</p>

医療従事者及び被接種者に対して、本剤接種によるショック、アナフィラキシー発現のリスクについて確実に情報提供を行い、本剤の適正な使用がなされるよう理解を促すとともに被接種者の安全性確保を図るため。

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）

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤の海外臨床試験（2019nCoV-301 試験、2019nCoV-302 試験、2019nCoV-501 試験及び2019nCoV-101 試験）及び国内臨床試験（TAK-019-1501 試験）においてワクチン関連疾患増強（以下、VAED）を示唆する報告はないが、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る¹⁾。

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る²⁾。

マウスを用いた SARS-CoV 及び MERS-CoV ワクチンの非臨床研究^{3) 4)}、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⁵⁾ 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、SARS-CoV-2 ワクチン接種後、野生型 SARS-CoV-2 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る。

以上の理由により、重要な潜在的リスクとした。

- 1) Haynes BF,et al.Prospects for a safe COVID-19 vaccine.Sci Transl Med.2020;12:eabe0948.
- 2) Graham BS.Rapid COVID-19 vaccine development.Science.2020;368(6494):945-6.
- 3) Bolles M,et al.A Double-Inactivated Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Vaccine Provides Incomplete Protection in Mice and Induces Increased Eosinophilic Proinflammatory Pulmonary Response upon Challenge.J Virol.2011;85(23):12201-15.
- 4) Agrawal AS,et al.Immunization with inactivated Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus.Hum Vaccin Immunother.2016;12(9):2351-6.
- 5) Openshaw PJM,et al.Immunopathogenesis of vaccine-enhanced RSV disease.Vaccine.2002;20:S27-31.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、コホート調査（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）の結果を入手し、国内第 1/2 相臨床試験（TAK-019-1501 試験）より継続する製造販売後臨床試験、国内追加接種臨床試験（TAK-019-3001 試験）より継続する製造販売後臨床試験、海外第 3 相臨床試験（2019nCoV-301 試験）、海外第 3 相臨床試験（2019nCoV-302 試験）、海外第 1/2 相臨床試験（2019nCoV-101 試験）及び海外第 2 相臨床試験（2019nCoV-501 試験）を実施する。

【選択理由】

ワクチン関連呼吸器疾患増強（VAERD）を含む VAED のリスクに関する国内外の発現状況及び最新の知見を幅広く把握するとともに、コホート調査（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）において、使用実態下での VAERD を含む VAED の発現リスクに関する結果を入手するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動：なし
- ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供を実施する。

【選択理由】

	<p>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わないが、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する。また、医療従事者に対して、本リスクに関する情報提供を行い、本剤の適正な使用がなされるよう理解を促すとともに被接種者の安全性確保を図るため。</p>
<p>心筋炎、心膜炎</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>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、本剤群で 2 例、プラセボ群で 1 例、心筋炎の報告があった（いずれも重篤、2021 年 7 月時点）。発現率は本剤群で 0.03 件/100 人年（N=30,058）、プラセボ群で 0.02 件/100 人年（N=19,892）であった。報告された症例についてはいずれも他要因が考えられ、本剤との因果関係は明確ではなかった。本剤の国内臨床試験（TAK-019-1501）において心筋炎及び心膜炎の報告はなかった。</p> <p>全世界において、本剤は 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 件が報告されている（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 件であった¹⁾。</p> <p>O/E 解析²⁾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（以下、CI）:1.02-3.45]、O/E 比 2.57 [95%CI: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%CI: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ない¹⁾。</p> <p>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る。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り得る。</p> <p>以上の理由により、本剤との関連を強く示唆するエビデンスはないものの、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た。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 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） 2) 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。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤接種後に心筋炎、心膜炎が報告されていることを踏まえ、心筋炎、心膜炎に関する国内外の発現状況及び最新の知見を幅広く把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」の項及びワクチン接種を受ける人へのガイドに記載し、注意喚起する。

<ul style="list-style-type: none"> ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 2. 被接種者向け資材（ヌバキソビッド筋注の接種を受ける方へ）の作成及び提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び被接種者に対して、本剤接種による心筋炎、心膜炎発現のリスクについて確実に情報提供を行い、本剤の適正な使用がなされるよう理解を促すとともに被接種者の安全性確保を図るため。</p>

重要な不足情報

妊婦及び授乳婦に接種した際の安全性

<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>妊娠と SARS-CoV-2 による感染症の重症化との明確な関連性及び妊婦が SARS-CoV-2 に感染した場合の児への影響を示す明確な根拠はないが、妊婦は、感染症の重症化リスクや早産のリスクが高いことを示唆する複数の研究結果がある¹⁾。</p> <p>雌のラットを用いた本剤の生殖発生毒性試験の結果、毒性所見は認められていないものの、国内外の臨床試験において、妊娠又は授乳中の女性は組入れ対象から除外されており、本剤接種後の安全性情報が不足している。</p> <p>製造販売後は、本剤の予防接種上の有益性等を考慮したうえで妊娠又は授乳中の女性を対象に接種される可能性がある。</p> <p>以上の理由により、重要な不足情報とした。</p> <p>1) MMWR 2020:69;1635-40、MMWR 2020:69;1641-47</p>
--

<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、コホート調査（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）の結果を入手する。 <p>【選択理由】</p> <p>妊婦及び授乳婦に接種した際の安全性に関する国内外の知見（自発報告等を含む）を幅広く収集評価し、妊娠後の転帰を含む副反応発現状況を確認するとともに、コホート調査（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）において、使用実態下での情報収集を行った結果を入手するため。</p>
--

<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項並びにワクチン接種を受ける人へのガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び被接種者に対して、適正使用に関する情報を提供し、理解を促す必要があるため。</p>

他の新型コロナワクチンでの初回免疫後に本剤を追加接種した際の安全性
--

<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>他の新型コロナワクチンにより初回免疫を獲得後、追加免疫を目的として本剤を追加接種した際の安全性及び有効性を検討した海外第2相臨床試験（CoV-Boost 試験¹⁾）を実施したが、他の新型コロナワクチンとの作用機序の違いが安全性及び有効性に与える影響は明らかでない。</p> <p>本剤の製造販売承認時において、他の新型コロナワクチンにより初回免疫を獲得後、本剤を追加接種した場合における、本剤の有効性及び安全性の情報は不足している。</p> <p>以上の理由により、重要な不足情報とした。</p>

<p>1) Munro APS, et al.Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST):a blinded, multicentre,randomised,controlled,phase 2 trial.Lancet.2021;398(10318):2258-76</p> <p>新型コロナウイルスワクチン（アデノウイルスベクターワクチン又は mRNA ワクチン）の2回接種を完了した30歳以上が対象。英国の国民保健サービスが運営する病院18施設を3グループに分け、各グループ内において被験者を本剤を含む7社の新型コロナウイルスワクチン（ワクチン群）又は髄膜炎菌ワクチン（対照群）に無作為に割り付けて追加接種（1回目の追加接種）し、接種後の安全性及び有効性について分析した多施設盲検化ランダム化比較試験。</p> <p>初回接種から1回目の追加接種までの間隔は mRNA ワクチンでは少なくとも84日以上、アデノウイルスベクターワクチンでは少なくとも70日以上経過後としており、本試験の設定は国内で想定される追加接種の状況と異なる。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、コホート調査（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）の結果を入手し、国内追加接種臨床試験（TAK-019-3001試験）より継続する製造販売後臨床試験を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>他の新型コロナウイルスワクチンでの初回免疫獲得後の本剤の追加接種に関する国内外の発現状況及び最新の知見を幅広く把握するとともに、コホート調査（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）において、使用実態下での副反応の発現状況を確認した結果を入手するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」の項及びワクチン接種を受ける人へのガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び被接種者に対して、適正使用に関する情報を提供し、理解を促す必要があるため。</p>

1.2 有効性に関する検討事項

<p>該当なし</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。	
追加の医薬品安全性監視活動	
コホート調査（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）	
<p>本剤においては厚生労働行政推進調査事業補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）にて実施されているコホート調査のデータを活用する。</p> <p>【安全性検討事項】 ショック、アナフィラキシー、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）、妊婦及び授乳婦に接種した際の安全性、他の新型コロナワクチンでの初回免疫後に本剤を追加接種した際の安全性</p> <p>【目的】 従来から使われているモダリティである不活化ワクチンについての情報を収集し、本剤の安全性を確認する。なお、抗体価推移及び、ブレークスルー感染についても情報を収集する。</p> <p>【実施計画】 研究期間：1年10ヵ月（予定期間：2022年5月から2024年3月） 調査対象者登録期間：共同倫理審査委員会承認後から2023年2月 目標登録症例数：初回シリーズ：1,000人（うち抗体価採血者500人） 追加接種：3,000人（うち抗体価採血者500人） 観察（追跡）期間：最終調査対象者登録の最終接種から12ヵ月 評価項目： ・初回シリーズ （1）主要評価項目 1）初回シリーズ（2回目（最終））接種後28日後までに発現した以下の事象 （ア）体温 （イ）接種部位反応（発赤、腫脹、硬結、疼痛、熱感、かゆみ） （ウ）全身症状の有無（頭痛、倦怠感、鼻水） （エ）副反応疑い項目 （オ）重篤な有害事象（因果関係問わず） （カ）胸痛発現時の詳細情報 （2）副次的評価項目 1）本剤接種者の2回目（最終）接種12ヵ月後までのブレークスルー感染率 2）本剤接種者の2回目（最終）接種12ヵ月後までの重篤な有害事象（因果関係問わず） 3）本剤接種者の2回目（最終）接種12ヵ月後までのCOVID-19抗体価変化（調査対象者の一部） ・追加接種 （1）主要評価項目 1）追加接種後28日後までに発現した以下の事象 （ア）体温 （イ）接種部位反応（発赤、腫脹、硬結、疼痛、熱感、かゆみ） （ウ）全身症状の有無（頭痛、倦怠感、鼻水） （エ）副反応疑い項目 （オ）重篤な有害事象（因果関係問わず）</p>	

	<p>(カ) 胸痛発現時の詳細情報</p> <p>(2) 副次的評価項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤接種者の接種 12 ヶ月後までのブレークスルー感染率 2) 本剤接種者の接種 12 ヶ月後までの重篤な有害事象（因果関係問わず） 3) 本剤接種者の接種 12 ヶ月後までの COVID-19 抗体価変化（調査対象者の一部） <p>【実施計画の根拠】</p> <p>評価項目：</p> <p>(1) 主要評価項目 初回接種時コホート調査と同様に、接種後の副反応を捕捉する。</p> <p>(2) 副次的評価項目 (ブレークスルー感染率) 初回シリーズ（1、2 回目接種）及び追加接種によってブレークスルー感染の発現率をコホート調査によって正確な推計をすることを目的とする。</p> <p>(重篤な有害事象) 現在までのところ、抗体依存性感染増強（ADE）や呼吸器疾患増強（ERD）は報告されていないが、ブレークスルー感染と合わせ、重篤な有害事象として捕捉する。</p> <p>(COVID-19 抗体価変化) SARS-CoV-2 感染症およびワクチンの血清学的有効性の指標として、SARS-CoV-2 のスパイクタンパクに対する抗体（ワクチン接種・感染によって上昇する抗体）および、SARS-CoV-2 のヌクレオカプシドタンパク質に対する抗体（COVID-19 感染によって上昇）に対する抗体測定を行い、必要に応じて国立感染症研究所にて中和抗体の測定を行う。また、細胞性免疫学的検査も実施することを検討する。</p> <p>症例数設計： 3,000 例を対象とした調査の場合、発現率 0.1%（1,000 人に 1 人）の有害事象を 95%の確率で検出できるため、製造販売後調査と同様の調査対象数を設定した（追加接種）。血清および血漿抗体価については「パンデミックインフルエンザに備えたプロトタイプワクチンの開発等に関するガイドライン」（薬食審査発 1031 第 1 号）3)において、少なくとも 1 群 50 例以上の対象者を設けることが求められている。SARS-CoV-2 ワクチンでは性別・年齢別に副反応の頻度が異なることは初回接種時コホート調査で示しており、さらに年齢によって抗体価の上昇率が異なることも報告されている。そのため、性別・年齢階層別に抗体価の違いも調査できるように、抗体価採血者として 500 人を設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>コホート調査（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）最終結果公表 9 ヶ月後（最終報告書作成時）：コホート調査（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）最終結果は学会発表あるいは論文掲載により公表される予定。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 新たなリスクが明らかになった場合には、電子添文の改訂及び資材の改訂又は医薬品リスク管理計画の変更要否を検討する。 ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討する。 ・ 得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。
	<p>国内第 1/2 相臨床試験（TAK-019-1501 試験）より継続する製造販売後臨床試験</p>
	<p>製造販売承認日以降は、日本人健康成人を対象としたプラセボ対照第 1/2 相臨床試験（TAK-019-1501 試験）を製造販売後臨床試験に切り替え継続実施する。</p> <p>【安全性検討事項】</p>

ショック、アナフィラキシー、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）

【目的】

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

【実施計画】

実施期間：製造販売承認取得日～2022年8月

計画被験者数：200例（本剤群150例、プラセボ群50例）

評価項目：

(1) 主要評価項目

安全性：

- 各接種7日後までの、注射部位の特定有害事象（注射部位疼痛、圧痛、紅斑／発赤、硬結及び腫脹）及び全身性の特定有害事象（発熱、疲労、倦怠感、筋肉痛、関節痛、悪心／嘔吐及び頭痛）
- 1回目接種49日後までのその他の有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象、診療を要した有害事象、治験薬の接種中止に至った有害事象、治験中止に至った有害事象及びSARS-CoV-2感染

免疫原性：

Day 36のSARS-CoV-2 rSタンパクに対する血清IgG抗体価の幾何平均値（GMT）、幾何平均増加倍率（GMFR）、抗体陽転率（SCR：ベースライン時に陰性であった場合、力価が4倍以上上昇した被験者の割合、又は、ベースライン時に陽性であった場合、力価が2倍以上上昇した被験者の割合と定義）及び抗体応答率（SRR：すべての被験者のベースラインにおける抗体価の95%点以上の抗体価を示した被験者の割合と定義）

(2) 副次評価項目

安全性：

- 全治験期間の重篤な有害事象、注目すべき有害事象、診療を要した有害事象及びSARS-CoV2感染
- 治験薬の接種日以降の治験中止に至った有害事象

免疫原性

- Day 22、Day 50、Day 202及びDay 387におけるSARS-CoV-2 rSタンパクに対する血清IgG抗体価のGMT、GMFR、SCR及びSRR
- Day 22、Day 36、Day 50、Day 202及びDay 387における野生型ウイルスに対する血清中和抗体価のGMT、GMFR、SCR及びSRR

【実施計画の根拠】

製造販売承認取得時に本臨床試験に参加している被験者における本剤の安全性及び免疫原性を検討する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。

試験終了4ヵ月後（報告書作成時）：全被験者のデータ固定後に集計を実施し、報告書を作成のうえ、提出する。

【当該臨床試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

試験終了時に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- 試験結果に基づいて、電子添文及び資材の改訂要否を検討する。

国内追加接種臨床試験（TAK-019-3001試験）より継続する製造販売後臨床試験

製造販売承認日以降は、日本人健康成人を対象とした第3相単群非盲検臨床試験（TAK-019-3001試験）を製造販売後臨床試験に切り替え継続実施する。

【安全性検討事項】

Main Part : ショック、アナフィラキシー、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) 、他の新型コロナワクチンでの初回免疫後に本剤を追加接種した際の安全性

Extension Part : ショック、アナフィラキシー、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)

【目的】

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

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

【実施計画】

実施期間 : 製造販売承認取得日～2023 年 10 月

計画被験者数 : 150 例

評価項目 :

(1) 主要評価項目 (**Main Part** のみ) :

免疫原性 :

- 従来株 (野生型ウイルス) に対する血清中和抗体価における、本剤 1 回目の追加接種 14 日後 (Day 15) の、TAK-019-1501 試験の 2 回目接種 14 日後 (Day 36) に対する GMT の比

安全性 :

- 1 回目の追加接種 7 日後までの注射部位の特定有害事象 (注射部位疼痛、圧痛、紅斑/発赤、硬結及び腫脹) 及び全身性の特定有害事象 (発熱、疲労、倦怠感、筋肉痛、関節痛、悪心/嘔吐及び頭痛)
- 1 回目の追加接種 28 日後までの非特定有害事象
- Main Part** Day29 までの重篤な有害事象、注目すべき有害事象、診療を要した有害事象、試験中止に至った有害事象、SARS-CoV-2 感染

(2) 副次的評価項目 :

Main Part :

免疫原性 :

- Day 8、Day 15、Day 29、Day 91、Day 181 及び Day 366 における SARS-CoV-2 rS タンパクに対する血清 IgG 抗体価の GMT、幾何平均増加倍率 (GMFR) 及び抗体陽転率 (SCR : 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合と定義)
- Day 8、Day 15、Day 29、Day 91、Day 181 及び Day 366 における従来株 (野生型ウイルス) に対する血清中和抗体価の GMT、GMFR 及び SCR

安全性 :

- 全試験期間 (**Main Part**) の重篤な有害事象、注目すべき有害事象、診療を要した有害事象、及び SARS-CoV-2 感染
- 本剤の 1 回目の追加接種日から試験期間 (**Main Part**) を通して試験中止に至った有害事象

Extension Part :

免疫原性 :

- Extension Part** の Day 15、Day 29、Day 91、Day 181 及び Day 366 における SARS-CoV-2 rS タンパクに対する血清 IgG 抗体価の GMT、GMFR 及び SCR [ベースライン (**Extension Part** Day 1) から抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合と定義]。
- Extension Part** の Day 15、Day 29、Day 91、Day 181 及び Day 366 における従来株 (野生型ウイルス) に対する血清中和抗体価の GMT、GMFR、及び SCR。

安全性 :

- ・ 2回目の追加接種7日後までの注射部位の特定有害事象（注射部位疼痛、圧痛、紅斑／発赤、硬結及び腫脹）及び全身性の特定有害事象（発熱、疲労、倦怠感、筋肉痛、関節痛、悪心／嘔吐及び頭痛）
- ・ 2回目の追加接種28日後までの非特定有害事象
- ・ Extension Part Day29までの重篤な有害事象、注目すべき有害事象、診療を要した有害事象、試験中止に至った有害事象、SARS-CoV-2感染
- ・ 全試験期間（Extension Part）の重篤な有害事象、注目すべき有害事象、診療を要した有害事象、及びSARS-CoV-2感染
- ・ 本剤の2回目の追加接種日以降の試験中止に至った有害事象

【実施計画の根拠】

Main Part：製造販売承認取得時に臨床試験に参加している被験者における本剤の免疫原性及び安全性を検討する。

Extension Part：**Main Part**で本剤を1回目の追加免疫（新型コロナワクチンとして3回目接種）として接種した被験者を対象に、本剤2回目の追加接種（新型コロナワクチンとして4回目接種）時の本剤の免疫原性及び安全性を評価する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。

Main Part終了4ヵ月後（中間報告作成時）：全被験者の**Main Part**のデータ固定後に集計を実施し、報告書を作成のうえ、提出する。

試験終了4ヵ月後（報告書作成時）：全被験者のデータ固定後に集計を実施し、報告書を作成のうえ、提出する。

【当該臨床試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

Main Part終了時及び試験終了時に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

試験結果に基づいて、電子添文及び資料の改訂要否を検討する。

海外第3相臨床試験（2019nCoV-301 試験）

【安全性検討事項】

ショック、アナフィラキシー、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）

【目的】

本剤の有効性、安全性及び免疫原性をプラセボと比較評価する。

【実施計画概要】

計画被験者数：

成人パート約30,000例

小児年齢拡大パート約3,000例

実施期間：2020年12月～2023年9月

米国及びメキシコにおける新型コロナワクチン未接種の18歳以上（小児年齢拡大パートでは12歳以上18歳未満）で、健康な者及び安定した疾患を有する者を対象として、本剤の初回免疫後の症候性COVID-19の予防効果をプラセボと比較する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。

試験終了4ヵ月後（報告書作成時）：全被験者のデータ固定後に集計を実施し、報告書を作成のうえ、提出する。

【当該臨床試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

試験終了時に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

試験結果に基づいて、電子添文及び資料の改訂要否を検討する。

海外第3相臨床試験（2019nCoV-302 試験）

	<p>【安全性検討事項】 ショック、アナフィラキシー、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）</p> <p>【目的】 本剤の有効性、安全性及び免疫原性をプラセボと比較評価する。</p> <p>【実施計画概要】 計画被験者数：約 15,000 例 実施期間：2020 年 11 月～2022 年 12 月 英国における新型コロナワクチン未接種の 18～84 歳で健康な者及び安定した慢性疾患を有する者を対象として、本剤初回免疫後の症候性 COVID-19 の予防効果をプラセボと比較する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 試験終了 4 ヶ月後（報告書作成時）：全被験者のデータ固定後に集計を実施し、報告書を作成のうえ、提出する。</p> <p>【当該臨床試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 試験終了時に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。 試験結果に基づいて、電子添文及び資材の改訂要否を検討する。</p>
<p>海外第 1/2 相臨床試験（2019nCoV-101 試験）</p>	
	<p>【安全性検討事項】 ショック、アナフィラキシー、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）</p> <p>【目的】 第 1 相パート 本剤の免疫原性及び安全性を評価し、至適用量及びアジュバントの必要性について検討する。 第 2 相パート 初回免疫：本剤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：追加免疫を接種した際の免疫原性及び安全性を評価し、至適用量を検討する。</p> <p>【実施計画概要】 計画被験者数： 第 1 相パート：最大 131 例（18～59 歳） 第 2 相パート：最大 1,500 例（18～84 歳） 実施期間：2020 年 5 月～2023 年 12 月 オーストラリア又は米国における、18～84 歳の健康で BMI が 17～35kg/m² の者を対象として、本剤の初回免疫及び追加免疫の免疫原性及び安全性を評価する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 試験終了 4 ヶ月後（報告書作成時）：全被験者のデータ固定後に集計を実施し、報告書を作成のうえ、提出する。</p> <p>【当該臨床試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 試験終了時に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。 試験結果に基づいて、電子添文及び資材の改訂要否を検討する。</p>
<p>海外第 2 相臨床試験（2019nCoV-501 試験）</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p>

ショック、アナフィラキシー、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）

【目的】

本剤の有効性、安全性及び免疫原性をプラセボと比較評価する。

【実施計画概要】

計画被験者数：最大 4,404 例

実施期間：2020 年 8 月～2022 年 12 月

南アフリカ共和国における、18～84 歳の SARS-CoV-2 陰性の成人被験者（18～64 歳の医学的に安定な HIV 陽性被験者を含む）を対象に、SARS-CoV-2 に対する定性的 PCR によって確認された症候性（軽症、中等症又は重症）の COVID-19 に対する本剤初回免疫後の予防効果をプラセボと比較する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。

試験終了 4 ヶ月後（報告書作成時）：全被験者のデータ固定後に集計を実施し、報告書を作成のうえ、提出する。

【当該臨床試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

試験終了時に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

試験結果に基づいて、電子添文及び資材の改訂要否を検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及びワクチン接種を受ける人へのガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供	
	<p>【安全性検討事項】 ショック、アナフィラキシー、ワクチン関連呼吸器疾患増強（Vaccine-associated enhanced respiratory disease : VAERD）を含むワクチン関連疾患増強（Vaccine-associated enhanced disease : VAED）、心筋炎、心膜炎</p> <p>【目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の有効性及び安全性に係る情報を医療従事者に提供する。 ・ ショック、アナフィラキシー及びワクチン関連呼吸器疾患増強（Vaccine-associated enhanced respiratory disease : VAERD）を含むワクチン関連疾患増強（Vaccine-associated enhanced disease : VAED）、心筋炎、心膜炎に関する注意喚起及びこれら副反応が認められた場合の対処方法等を医療従事者に提供する。 <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向けサイトに掲載する。 ・ 納入時に医薬情報担当者が医療従事者に対して提供、説明し、資材の活用を依頼する。 <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時及び調査・試験結果が得られた各時点において、ショック、アナフィラキシー及びワクチン関連呼吸器疾患増強（Vaccine-associated enhanced respiratory disease : VAERD）を含むワクチン関連疾患増強（Vaccine-associated enhanced disease : VAED）、心筋炎、心膜炎の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項又は現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂及び追加の資材の作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告時</p>
被接種者向け資材（ヌバキソビッド筋注の接種を受ける方へ）の作成及び提供	
	<p>【安全性検討事項】 ショック、アナフィラキシー、心筋炎、心膜炎</p> <p>【目的】 本剤の有効性及び安全性情報、接種後の注意事項及びショック、アナフィラキシー、心筋炎、心膜炎に係る注意事項について、確実な理解を促すための情報を被接種者及びその家族に対し提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向けサイトに掲載する。 ・ 納入時に医薬情報担当者が医療従事者に対して提供、説明し、資材の活用を依頼する。 <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時及び調査・試験結果が得られた各時点において、ショック、アナフィラキシー、心筋炎、心膜炎の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項又は現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂及び追加の資材の作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告時</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始6ヵ月後	終了	作成済み(2022年12月提出)
コホート調査(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)	初回1,000例、追加3,000例／初回1,000例、追加3,000例	安全性定期報告時	実施中	コホート調査(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)最終結果公表9ヵ月後(最終報告書作成時)
		コホート調査(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)最終結果公表9ヵ月後		
国内第1/2相臨床試験(TAK-019-1501試験)より継続する製造販売後臨床試験	200例／200例	安全性定期報告時	実施中	試験終了4ヵ月後(報告書作成時)
		試験終了4ヵ月後(報告書作成時)		
国内追加接種臨床試験(TAK-019-3001試験)より継続する製造販売後臨床試験	150例／150例	安全性定期報告時	実施中	Main Part終了4ヵ月後(中間報告作成時)
		Main Part終了4ヵ月後(中間報告作成時)		
		試験終了4ヵ月後(報告書作成時)		
海外第3相臨床試験(2019nCoV-301試験)	成人パート:約30,000例／約30,000例 小児年齢拡大パート:約3,000例／約3,000例	安全性定期報告時	実施中	試験終了4ヵ月後(報告書作成時)
		試験終了4ヵ月後(報告書作成時)		
海外第3相臨床試験(2019nCoV-302試験)	約15,000例／約15,000例	安全性定期報告時	実施中	試験終了4ヵ月後(報告書作成時)
		試験終了4ヵ月後(報告書作成時)		
海外第1/2相臨床試験(2019nCoV-101試験)		安全性定期報告時	実施中	

	第1相パート： 最大131例／最 大131例 第2相パート： 最大1,500例／ 最大1,500例	試験終了4ヵ月 後（報告書作 成時）		試験終了4ヵ月後 〔報告書作成時。第 1相パート作成済み （2022年9月提 出）〕
海外第2相臨床試験 （2019nCoV-501 試験）	最大4,404例／ 最大4,404例	安全性定期報 告時	実施中	
		試験終了4ヵ月 後（報告書作 成時）		試験終了4ヵ月後 （報告書作成時）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及びワクチン接種を受ける人へのガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供	安全性定期報告時及び調査・試験結果が得られた各時点 報告の予定時期：安全性定期報告時	実施中
被接種者向け資材（ヌバキソビッド筋注の接種を受ける方へ）の作成及び提供	安全性定期報告時及び調査・試験結果が得られた各時点 報告の予定時期：安全性定期報告時	実施中
副反応発現状況の定期的な公表	市販直後調査終了時	終了