

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

注意－特例承認医薬品

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

バキスゼブリア筋注**Vaxzevria™ Intramuscular Injection**

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

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること) 薬価基準適用外

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

本剤の接種にあたっては、最新の電子添文および安全性情報をご確認の上、適正使用をお願いいたします。

【被接種者に対する情報提供について】

被接種者向け資材「バキスゼブリア筋注を接種される方とご家族へ」をアストラゼネカ医療関係者向けサイト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などについての説明にご活用ください。

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 [8.5、9.1.6、11.1.1 参照]
- 2.4 SARS-CoV-2ワクチンの接種後に血小板減少症を伴う静脈もしくは動脈の血栓症を発現したことがある者 [8.8、11.1.2、15.1.1 参照]
- 2.5 毛細血管漏出症候群の既往歴のある者 [8.9、15.1.2 参照]
- 2.6 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

適正使用に関するお願い

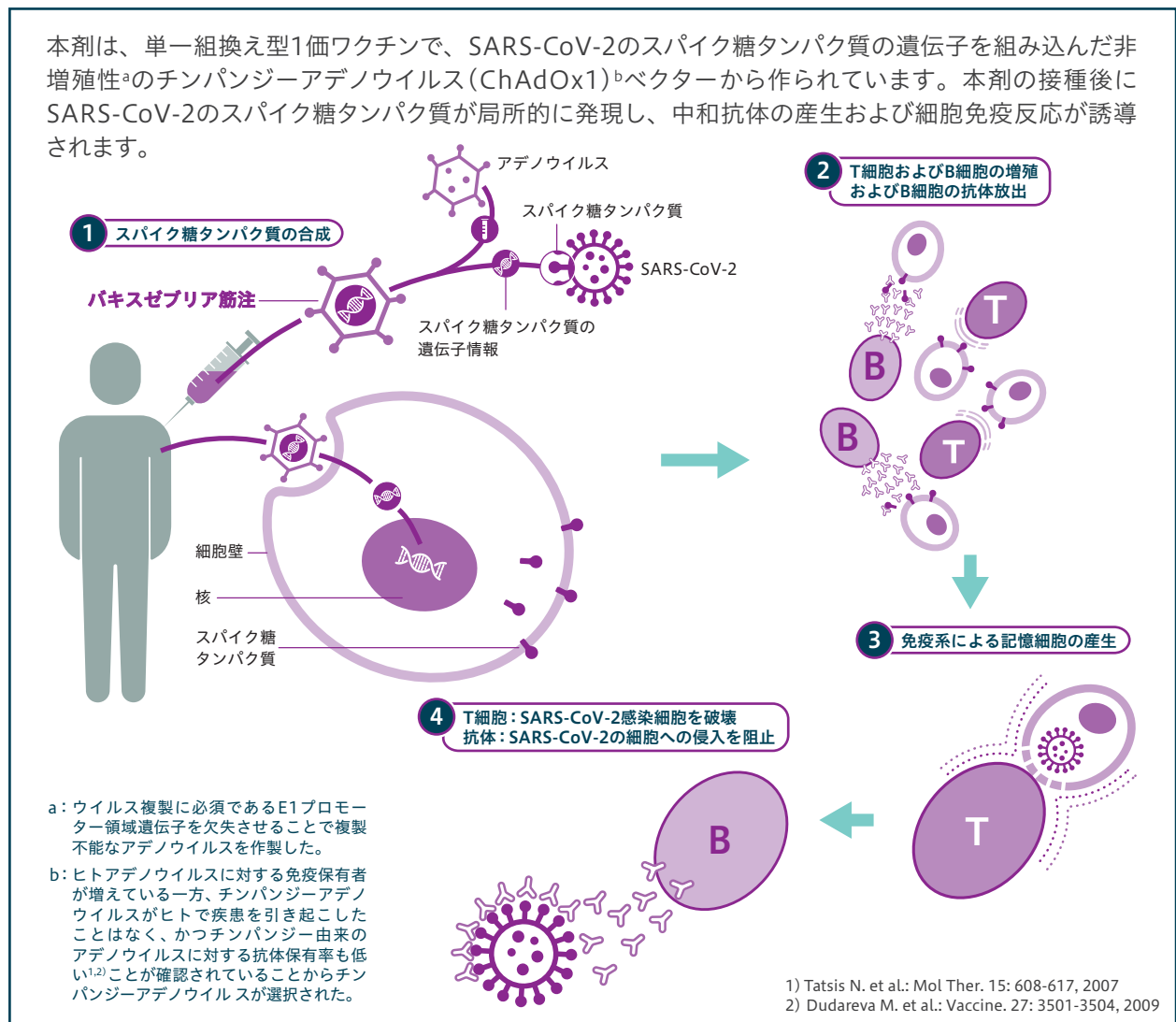
パキスゼブリア筋注(以下、本剤)は、非増殖性の弱毒化されたサル(チンパンジー)由来のアデノウイルス(ウイルスベクター)に、SARS-CoV-2のスパイク糖タンパク質の遺伝子を組み込んだ新しい製造方法によるワクチンです。

本剤は、本邦での早急なワクチン供給の必要性を踏まえて特例承認されたものであり、本剤接種後の長期の安全性に関する情報は得られていないことから、製造販売後も引き続き慎重に情報収集を継続する必要があります。

本剤を安全にご使用いただくために、本剤のリスクおよび使用方法を十分ご理解いただくことが重要であることから、本適正使用ガイドにおいて適正な被接種者の確認、接種方法、接種後の副反応について解説を行っています。また、本剤は「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(カルタヘナ法)」に基づき、第一種使用規程の承認を受けた遺伝子組換え生物等を含む製品であるため、本剤の取り扱いに係る留意点についても解説を行っています。

本剤は、本適正使用ガイド、最新の電子添文を熟読の上、「予防接種実施規則」および「新型コロナウイルス感染症に係る臨時の予防接種実施要領」に準拠してご使用ください。

製造方法・作用機序



本剤の組成(1バイアル[5mL]中)

| | |
|------|--|
| 有効成分 | コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチン(遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター) 5×10 ¹¹ ウイルス粒子量 |
| 添加剤 | L-ヒスチジン 6mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2mg、塩化ナトリウム 10mg、塩化マグネシウム 1mg、エデト酸ナトリウム水和物 0.2mg、精製白糖 375mg、無水エタノール 20mg、ポリソルベート80 5mg |

目次

| | |
|------------------------------------|----|
| 1. 効能又は効果/用法及び用量 | 4 |
| 2. ご使用に際しての注意点 | 5 |
| 2.1. 適正な被接種者の確認 | 5 |
| 2.2. 被接種者への説明 | 6 |
| 3. 安全性検討事項 | 8 |
| 3.1. ショック、アナフィラキシー | 8 |
| 3.2. 血小板減少症を伴う血栓症 | 10 |
| 3.3. 免疫性血小板減少症 | 14 |
| 3.4. 免疫介在性の神経学的反応 | 15 |
| 4. その他の事象 | 16 |
| 4.1. 毛細血管漏出症候群 | 16 |
| 5. 副反応のご報告のお願い | 17 |
| 6. 臨床試験結果(安全性・有効性・免疫原性) | 18 |
| 6.1. 海外試験併合解析(海外データ) | 18 |
| 6.2. 国内第I/II相試験(D8111C00002試験) | 27 |
| 7. 本剤の取り扱いに係る留意点 | 32 |
| 8. 参考情報 | 33 |
| 8.1. B.1.351 変異株に対する有効性の評価結果 | 33 |
| 8.2. 新型コロナウイルスワクチンに関する情報(厚生労働省サイト) | 34 |

参考情報：

公表文献あるいは監修の先生方のご意見等を基に、本剤を臨床で使用するにあたって参考となる情報として表記しています。電子添文等には記載していない情報も含まれています。新たな知見あるいは市販後の副反応発現状況等によって、今後記載内容が変更となる可能性があります。

1. 効能又は効果/用法及び用量

本剤の「効能又は効果」および「効能又は効果に関連する注意」は以下のとおりです。

効能又は効果

SARS-CoV-2 による感染症の予防

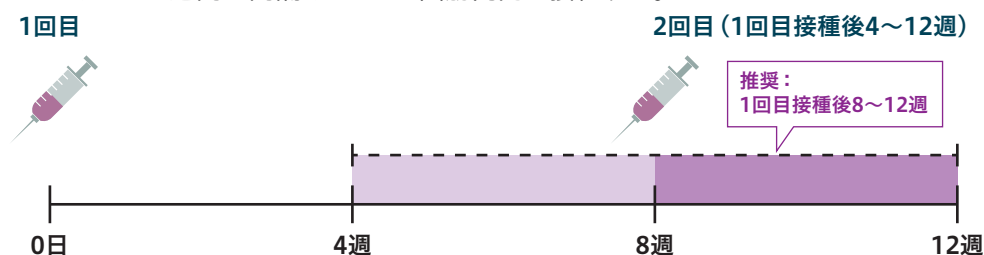
効能又は効果に関連する注意

本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

本剤の「用法及び用量」および「用法及び用量に関連する注意」は以下のとおりです。

用法及び用量

1回0.5mLを4～12週間の間隔において2回筋肉内に接種する。



用法及び用量に関連する注意

- ・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、同一の効能・効果をもつ他の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。
- ・本剤について最大の効果を得るためには8週以上の間隔において接種することが望ましい。
- ・本剤の接種は18歳以上の者に行う。

本剤は4～12週間隔で2回、筋肉内に接種します。

2回目の接種の場合は、「予防接種済証」にて1回目の接種が本剤で行われたこと、1回目の接種から4～12週間の間隔をおいていることを確認してください。

予防接種法上の規定¹⁾

- アストラゼネカ社コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチン(遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター)は、18歳未満の者への接種には使用しないこと。
- また、必要がある場合を除き、18歳以上40歳未満の者への接種には使用しないこと。
必要がある場合とは、以下に該当する場合であること。
 - ・対象者が他の新型コロナウイルスワクチンではなく特にアストラゼネカ社コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチン(遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター)の接種を希望する場合(他の新型コロナウイルスワクチン含有成分へのアレルギーがある場合等)
 - ・他の新型コロナウイルスワクチンの流通停止等、緊急の必要がある場合
- 1回目に接種した新型コロナワクチンと異なる新型コロナワクチンを2回目に接種することができる場合としては、以下のような場合が挙げられる。
 - ・接種対象者が1回目に接種を受けた新型コロナワクチンの国内の流通の減少や転居等により、当該者が2回目に当該新型コロナワクチンの接種を受けることが困難である場合
 - ・医師が医学的見地から、接種対象者が1回目に接種を受けた新型コロナワクチンと同一の新型コロナワクチンを2回目に接種することが困難であると判断した場合
 - ・新型コロナワクチンの接種を受けた後に重篤な副反応を呈したことがある場合²⁾
- 1回目に接種した新型コロナワクチンと異なる新型コロナワクチンを2回目に接種する場合において、2回目の接種は1回目の接種から27日以上の間隔をおくこと。

1) 新型コロナウイルス感染症に係る臨時の予防接種実施要領
2) 新型コロナウイルス感染症に係る予防接種の実施に関する手引き

本剤の使用に際しては、p.32[7. 本剤の取り扱いに係る留意点]をご参照ください。

2. ご使用に際しての注意点

2.1. 適正な被接種者の確認

- 接種前に必ず問診、検温および診察によって健康状態を確認してください。
- 予診票の記入(署名)による接種の同意を確実に得た上で、電子添文に従い、接種が適切であると判断された方のみ接種してください。
- 2回目の接種の場合は、「予防接種済証」にて1回目の接種が本剤で行われたこと、1回目の接種から4~12週間の間隔をおいていることを確認してください。
- 以下の接種不適当者および接種要注意者に該当しないか確認してください。

接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)

- 明らかな発熱を呈している者
- 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 本剤の成分¹に対し重度の過敏症²の既往歴のある者
本剤の初回接種時にショック、アナフィラキシーが認められた被接種者に対しては、本剤2回目の接種を行わないでください。
- SARS-CoV-2ワクチンの接種後に血小板減少症を伴う静脈もしくは動脈の血栓症を発現したことがある者
- 毛細血管漏出症候群の既往歴のある者
- 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

*1: 本剤の成分はp.2をご確認ください。

*2: アナフィラキシーあるいは全身性の皮膚・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呈した場合

接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)

健康状態および体質を勘案し、診察および接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種してください。

- 血小板減少症、凝固障害のある者、抗凝固療法を施行している者
- 過去に免疫不全の診断がなされている者および近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者および全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- 過去に痙攣の既往のある者
- 免疫性血小板減少症の既往歴のある者
- 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者

その他、注意が必要な被接種者について確認してください。

- 妊婦または妊娠している可能性のある女性
予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種してください。
- 授乳婦
予防接種上の有益性および母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続または中止を検討してください。
- 小児等
18歳未満を対象とした臨床試験は実施していないため、安全性・有効性は確立していません。
- 高齢者
一般に、生理機能が低下しているため、接種にあたっては、問診等を慎重に行い被接種者の健康状態を十分に観察してください。

● その他の注意事項

- ・ 必要に応じ、本剤接種後の症状緩和のため、解熱鎮痛薬(アセトアミノフェン、ロキソプロフェン等)を使用することができます。
- ・ 本剤接種後に血小板減少症を伴う血栓症や脱髄疾患等が報告されているため、本剤の接種にあたっては、被接種者における予防接種上のベネフィットとリスクを考慮してください。(→p.8-16[3. 安全性検討事項]、[4. その他の事象]参照)

2. ご使用に際しての注意点

2.2. 被接種者への説明

- 本剤を接種される方またはその保護者に対して、事前に有効性、予想される副反応、副反応への対応等、接種のリスクとベネフィットを十分に説明し、予診票による同意(署名)を得てください。
※予診票は、被接種者またはその保護者に記入していただき、内容に漏れがないか確認してください。

- ✓ 被接種者の氏名
- ✓ 年齢
- ✓ 接種回数(2回目の場合は前回接種日も確認してください)
- ✓ 体温
- ✓ 署名 など

- 被接種者へ説明いただく際には、被接種者向け資材『バキスゼブリア筋注を接種される方とご家族へ』および『バキスゼブリア筋注 携帯カード』をご活用ください。

バキスゼブリア筋注を接種される方と ご家族へ

医薬品リスク情報材料書 (IMPIS)

新型コロナウイルスワクチン
バキスゼブリア筋注
を接種される方とご家族へ

このワクチンは、新型コロナウイルス感染症の発症予防を目的としています
このワクチンはウイルスベクターワクチンという種類のワクチンとして、特別承認されたものです。早期に広く国民に接種することを目的に開発されたため情報は限られています。接種に際しては、接種医などからこのワクチンの説明を受けてください。

十分な効果を得るために計2回の接種が必要です
1回目の接種日から4~12週間の間隔を空けて、必ず2回目の接種を受けてください。

●最大の効果を得るためには、接種間以上の間隔をおいて接種することをおすすめします。
●スケジュール通りに接種できない場合は接種医にご相談ください。
●原則として、2回目も同じワクチンを接種してください。

予防接種法では、原則として40歳以上が本剤の接種対象とされています
(本剤の接種の必要がある場合には、18歳以上40歳未満の方でも接種可能です)

●アストラゼネカ新型コロナウイルスワクチンの接種前後に必ずお読みください。
●ご不明な点は接種医またはかかりつけ医にご相談ください。

バキスゼブリア筋注 携帯カード

【表】

新型コロナウイルスワクチン **バキスゼブリア筋注** を接種された方へ

このカードは常に携帯してください。
以下のいずれかの症状が、ワクチン接種後に新たに認められる場合は、医療機関を受診し、医師、薬剤師、看護師に本カードを必ずご提示ください。

| | |
|--|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> 激しいまたは持続する頭痛 | <input checked="" type="checkbox"/> 胸の痛み |
| <input checked="" type="checkbox"/> 霧視(目のかすみ) | <input checked="" type="checkbox"/> 足のむくみや痛み |
| <input checked="" type="checkbox"/> 息切れ | <input checked="" type="checkbox"/> 持続する腹痛 |
| <input checked="" type="checkbox"/> 注意力が散漫になる | <input checked="" type="checkbox"/> 内出血(あざ)がしやすい |
| <input checked="" type="checkbox"/> けいれん発作 | <input checked="" type="checkbox"/> 注射した部位以外にも小さな点状の内出血があらわれる |

ワクチンの接種からとくに4~20日後にご注意ください。

【裏】

ご相談を受けた医療関係者の方へ

私は新型コロナウイルスワクチン **バキスゼブリア筋注** の接種をしています。

| | | | | | | | | |
|-------|------|---|---|---|-------|---|---|---|
| 接種日 | 初回 R | 年 | 月 | 日 | 2回目 R | 年 | 月 | 日 |
| 氏名 | | | | | | | | |
| 緊急連絡先 | | | | | | | | |

血小板減少症を伴う血栓症が疑われる場合には、2次元コードまたはURLから患者情報にアクセスしてください。

<http://関連情報へのリンクTTS> VAXD23_01(0305)
※こちらは医療関係者向け専用のサイトです。 2023年5月作成

被接種者以外の
緊急連絡先を
記入いただいで
ください

被接種者への説明事項

副反応

- 発現する可能性のある副反応について

副反応がみられることがあります ()内は頻度 (電子添文に基づく)

| 主な副反応 | 注射した部位の症状 | 全身の症状 |
|-------|----------------|-----------------|
| | ● 痛み(63%) | ● 疲労(52%) |
| | ● 熱っぽさ(18%) | ● 頭痛(51%) |
| | ● 内出血(あざ)(18%) | ● 筋肉痛(44%) |
| | ● かゆみ(13%) | ● 発熱感(34%) |
| | | ● 関節痛(27%) |
| | | ● 嘔吐感(だるさ)(44%) |
| | | ● 悪寒(31%) |
| | | ● 吐き気(21%) |

● 上記の副反応の多くは、接種翌日にみられ、発症から1～3日以内に治まります。
 接種後の注射部位の痛みや筋肉痛、発熱等の副反応に対して、解熱鎮痛薬(アセトアミノフェン、ロキソプロフェン等)の使用が可能です。症状が回復せず、痛みや高熱などが持続する場合は、医師の診察を受けてください。

ショック、アナフィラキシーが起こることがあります
 「アナフィラキシー」と呼ばれるじんましん、呼吸困難、血圧低下などの激しいアレルギー反応や血管性浮腫(血管の変化が原因で顔やのどにあらわれる腫れやむくみ)が急にあらわれることがあります。

ごくまれに血小板減少症を伴う血栓症が起こることがあります
 このワクチンの接種からとくに4～28日後は、激しい頭痛や持続する頭痛、霧視(目のかすみ)、息切れ、注意力が散漫になる、けいれん発作、胸の痛み、足のむくみや痛み、持続する腹痛、内出血(あざ)がしやすい、注射した部位以外にも小さな点状の内出血があらわれるなどの症状にご注意ください。また、血小板減少症に伴う脳静脈血栓症(脳の静脈に血栓ができる)などの重篤な症例も認められています。

免疫性血小板減少症が起こることがあります
 このワクチンの接種後に免疫性血小板減少症があらわれることがあります。鼻血、歯ぐきからの出血、あおあざができる、出血が止まりにくいなどの症状にご注意ください。

● 本ワクチンとの関連は不明ですが、ごくまれに、以下のような疾患も報告されています。
 - しびれや感覚障害(チクチク感、感覚がなくなるなど)、運動障害(力がはらない、歩きにくい)などを起こす神経疾患
 - 急速に悪化する手足のむくみや血圧低下があらわれる毛細血管漏出症候群

接種後に上記のような異常やいつもと違う体調の変化を感じた場合は、すみやかに医療機関にご相談ください。

(被接種者向け資材『バキスゼブリア筋注を接種される方とご家族へ』より)

- 接種後の痛みや発熱等の副反応に対し、解熱鎮痛薬(アセトアミノフェン、ロキソプロフェン等)の使用が可能であること
- ワクチン接種に際して健康上の懸念がある場合は、医師・看護師などに連絡すること
- 被接種者向け資材『バキスゼブリア筋注を接種される方とご家族へ』を読み、接種後は体調の変化に留意し、局所の異常反応、高熱、痙攣等の症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けること
- 接種後、外出の際には『バキスゼブリア筋注 携帯カード』を財布等に入れて携帯すること
- 血小板減少症を伴う血栓症や免疫性血小板減少症が疑われる症状がみられた場合は速やかに医療機関に相談し、受診の際に『バキスゼブリア筋注 携帯カード』を提示すること

接種後の注意

- 接種後、15～30分ほどは接種した施設内で静かに座って体調の変化がないか様子を見ること
 (ワクチン接種直後または接種後にはアナフィラキシー反応のほか、不安や緊張といった精神的ストレスを契機にした血管迷走神経反射などが起こる可能性があります。立ちくらみや失神による転倒時の外傷を避けるためにも、接種後は一定時間、施設内で座って様子を見るようにお伝えください)
- 注射部位の絆創膏は30分程度そのままにし、施設内ではがす場合は専用の廃棄ボックス(ゴミ箱)などに捨て、帰宅後にはがす場合は使用済みマスクなどと一緒にビニール袋などに入れてゴミ箱に捨てること
- 接種部位を清潔に保つこと。接種当日の入浴は可能であるが、体調が悪い時には無理をせず、様子を見ること
- 過激な運動は避けること
- ワクチン接種後も感染予防を意識した日常生活を継続すること

接種に関する事項

- ワクチン名、ワクチン接種日、バッチ/ロット番号の記録を保持すること(有害事象の報告時に必要)
- 次回の接種日について(4～12週以内に2回目の接種を受けること)

3. 安全性検討事項

3.1. ショック、アナフィラキシー

- 製造販売後の使用経験において、重篤なアナフィラキシーが報告されています。
- アナフィラキシーは生命を脅かす可能性があり、医学的介入が必要であることから、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ようにしてください。
- 本剤接種後にアナフィラキシーが認められた際に適切な治療および管理が実施されるよう、準備しておいてください。
- **本剤の初回接種時にショック、アナフィラキシーが認められた被接種者に対しては、本剤2回目の接種を行わないでください。**

被接種者向け資材『バキスゼブリア筋注を接種される方とそのご家族へ』にもショック、アナフィラキシーに関する内容を記載しています。



接種後15～30分ほどは安静に
アナフィラキシー[®]などの副反応や緊患・痛みなどによる失神が起きることがあります。接種後15～30分ほどは施設内で座って様子を観察し、気になる症状があらわれたら医師の診察を受けるようにしてください。

ショック、アナフィラキシーが起こることがあります
「アナフィラキシー」と呼ばれるじんましん、呼吸困難、血圧低下などの激しいアレルギー反応や血管性浮腫(血管の変化が原因で顔やのどにあらわれる腫れやむくみ)が急にあらわれることがあります。

接種後に上記のような異常やいつもと違う体調の変化を感じた場合は、すみやかに医療機関にご相談ください。

発現状況

2021年1月31日までの海外市販後(緊急使用許可)において、ショック、アナフィラキシーに関連する有害事象は42例(重篤36例、非重篤6例、死亡例なし)48件報告されました。42例のうち4例は、アナフィラキシー症例のブライトン分類(the Brighton collaboration case definition)¹⁾の症例定義に合致した症例でした。この報告時点でアナフィラキシーを発現した42例の転帰は、3例が回復したが後遺症あり、13例が回復、13例が軽快、9例が未回復、4例は不明でした。

発現時期

本剤接種から発現までの日数は、接種後1日未満(接種日当日) 27例、1日 8例、2日 1例、4日 1例、5日 1例、不明4例でした。

* 期間中の累計推定出荷数量：44,496,140回接種分

報告されたアナフィラキシー関連事象は、下表のとおりでした。

海外市販後に報告された本剤接種後のアナフィラキシー関連事象

| 事象名 | 発現件数 |
|------------|------|
| 蕁麻疹 | 14 |
| アナフィラキシー反応 | 12 |
| 口唇腫脹 | 5 |
| 舌腫脹 | 3 |
| 血管浮腫 | 3 |
| ショック | 2 |
| 顔面腫脹 | 2 |
| 眼部腫脹 | 2 |
| 口腔腫脹 | 2 |
| 眼窩周囲腫脹 | 2 |
| 咽頭腫脹 | 1 |

アナフィラキシーへの対応

本剤接種後にアナフィラキシーが認められた際、適切な治療および管理が実施されるよう、以下を参考に準備をしておいてください。

アナフィラキシーの診断¹⁾

ワクチン接種後30分以内、あるいは注射部位以外の皮膚・粘膜症状(蕁麻疹、皮膚の発赤・紅潮、口唇・舌・口蓋垂の腫脹や刺激感、目のかゆみ・眼瞼腫脹、くしゃみ・鼻汁・鼻のかゆみ・鼻閉などの鼻炎症状。アレルギー性鼻炎患者は明らかな症状の増強)などのアレルギー反応の観察中に以下のうち2つ以上の症状が出現した場合は、アナフィラキシーと診断し、以下を参照し対応してください。

- 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、強い咳嗽、低酸素血症状)
- 強い消化器症状(腹部痙痛、嘔吐、下痢)
- 循環器症状(血圧低下、意識障害)

アナフィラキシーへの対応¹⁾

<発症時>

- ・急に座ったり立ち上がったたりする動作を禁止する
- ・原則として、仰臥位で下肢を挙上させる
- ・嘔吐や呼吸促(窮)拍の場合には、本人が楽な姿勢にする(ただし、悪心嘔吐がある場合は仰臥位を避けた方がよい)

<治療>

- ・第一選択治療はアドレナリン(ボスミン[®])の筋肉注射である(絶対的禁忌は存在しない)
- ・「アナフィラキシーが疑われた」時点で可能な限り素早く実施する
- ・大腿部中央の前外側にアドレナリン(0.01mg/kg、最大0.5mg)あるいはエピペン[®]注射液(0.3mg)の筋肉注射を実施する(血管内投与をしないように注意)
- ・同時に酸素吸入と生理食塩水の急速点滴投与を行う
- ・呼吸困難が強い場合は短時間作用性 β_2 刺激薬(pMDI：加圧式定量噴霧式吸入器)の吸入も実施する

<初期対応後>

- ・初期対応で症状が安定しても二相性反応の発生に備えて入院が望ましい
- ・ワクチン接種施設に入院設備がない場合には対応できる医療機関へ搬送する(推奨)

(参考)アナフィラキシー 初期対応の手順²⁾

1. バイタルサインの確認

循環、気道、呼吸、意識状態、皮膚、体重を評価する。



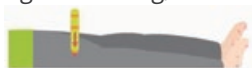
2. 助けを呼ぶ

可能なら蘇生チーム(院内)または救急隊(地域)。



3. アドレナリンの筋肉注射

0.01mg/kg(最大量：成人0.5mg、小児0.3mg)、必要に応じて5～15分毎に再投与する。



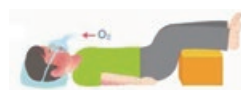
4. 患者を仰臥位にする

仰向けにして30cm程度足を高くする。
呼吸が苦しいときは少し上体を起こす。
嘔吐しているときは顔を横向きにする。
突然立ち上がったたり座ったりした場合、数秒で急変することがある。



5. 酸素投与

必要な場合、フェイスマスクか経鼻エアウェイで高流量(6～8L/分)の酸素投与を行う。



6. 静脈ルートの確保

必要に応じて0.9%(等張/生理)食塩水を5～10分の間に、成人なら5～10mL/kg、小児なら10mL/kg投与する。



7. 心肺蘇生

必要に応じて胸部圧迫法で心肺蘇生を行う。



8. バイタル測定

頻回かつ定期的に患者の血圧、脈拍、呼吸状態、酸素化を評価する。



※アドレナリン(ボスミン[®])・エピペン[®]のご使用にあたっては、最新の製品電子添文を参照してください。

1) 日本アレルギー学会 COVID-19 ワクチンに関するアナウンスメントWG：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3月12日改訂, 2021 より改変
2) 日本アレルギー学会 監: アナフィラキシーガイドライン. p13, メディカルレビュー社. 2014

3. 安全性検討事項

3.2. 血小板減少症を伴う血栓症

- 本剤接種後に重篤な、血小板減少症を伴う血栓症(一部には出血が伴う)が認められています。
 - この中には、脳静脈血栓症や内臓静脈血栓症等の、非常にまれな静脈血栓症や動脈血栓症が含まれています。
 - 多くは本剤接種後28日以内※に発現しており、致死性の転帰の症例も報告されています。
 - 被接種者に対し特に本剤接種の4～28日後※に注意すべき症状について説明し、**疑われる症状が認められた場合には、直ちに医師の診察を受けるように指導してください。**
 - 血栓塞栓症もしくは血小板減少症のリスク因子を有する被接種者に対しては、予防接種上のベネフィットとリスクを考慮してください。
 - 本剤接種後に血小板減少を認めた被接種者に対しては、血液検査や画像診断等により血栓症の徴候を十分に精査してください。
 - 本剤接種後に血栓症を発現した被接種者に対しては、血小板数の評価を行ってください。
 - 血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療にあたっては、適切なガイドラインを参照してください。 次ページ参照
 - **SARS-CoV-2ワクチンの接種後に血小板減少症を伴う静脈もしくは動脈の血栓症を発現したことがある者に対しては、本剤の接種を行わないでください。**
- ※接種日を0日とする

特に本剤接種の4～28日後※に注意すべき症状：

- ・ 重度もしくは持続的な頭痛、視覚異常(霧視)、錯乱、痙攣発作
 - ・ 息切れ、胸痛、下肢腫脹、下肢痛、持続的な腹痛
 - ・ 接種部位以外の皮膚の内出血、点状出血
- ※接種日を0日とする

左記のほか、脳卒中の初期症状(複視、片側顔面麻痺、半身の運動麻痺や感覚障害、言語障害および半側空間無視等)にもご注意ください。

被接種者向け資料『**バキスゼブリア筋注を接種される方とご家族へ**』にも血栓症に関する内容を記載しています。



ごくまれに血小板減少症を伴う血栓症が起こることがあります

このワクチンの接種からとくに4～28日後は、激しい頭痛や持続する頭痛、霧視(目のかすみ)、息切れ、注意力が散漫になる、けいれん発作、胸の痛み、足のむくみや痛み、持続する腹痛、内出血(あざ)がしやすい、注射した部位以外にも小さな点状の内出血があらわれるなどの症状にご注意ください。また、血小板減少症に伴う脳静脈血栓症(脳の静脈に血栓ができる)などの重篤な症例も認められています。

接種後に上記のような異常やいつもと違う体調の変化を感じた場合は、すみやかに医療機関にご相談ください。

発現状況

本剤接種後に非常にまれ(10万人あたり1人未満)に重篤な、血小板減少症を伴う血栓症(一部には出血が伴う)が認められています。致死性の転帰の症例も報告されています。

発現時期

多くは本剤接種後28日以内(特に21日以内)に発現しています(接種日を0日とする)。

本剤接種から発現までの日数は、接種後14日以内 68%、21日以内 86%、42日以内 96%でした。(2021年6月28日までのデータに基づく)

規制当局の評価結果

EMA(欧州医薬品庁)、MHRA(イギリス規制当局)、WHO(世界保健機関)によるレビューにおいて、本剤接種による血小板減少症を伴う特定の血栓症/血栓性イベント(脳静脈血栓症等)の発生との間に因果関係がある可能性が示唆されましたが、引き続き調査が行われます。

機序、危険因子に関するEMA評価内容¹⁾

本件事象が発現した機序として、ワクチン接種により非典型ヘパリン起因性血小板減少症類似の病態を惹起する免疫応答が引き起こされる可能性が示唆されています。現在までに得られている情報からは特定の危険因子は特定されていません。

1) European Medicines Agency : AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. 7 April 2021:
<https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood> (最終アクセス: 2024年2月22日)



血小板減少症を伴う血栓症[※]の診断と治療

※米国、欧州等では、TTS : Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome と呼ばれています。本剤接種後にTTSが疑われた際、以下の手引きを参照し、診断および速やかに治療を開始するようお願いいたします。

『COVID-19 ワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療の手引き・第4版 2022年7月(日本脳卒中学会、日本血栓止血学会)』
(最終アクセス：2024年2月22日)



今後、新たな知見が得られた場合に本手引きは改訂されることがあるため、学会ホームページより最新版をご参照ください。

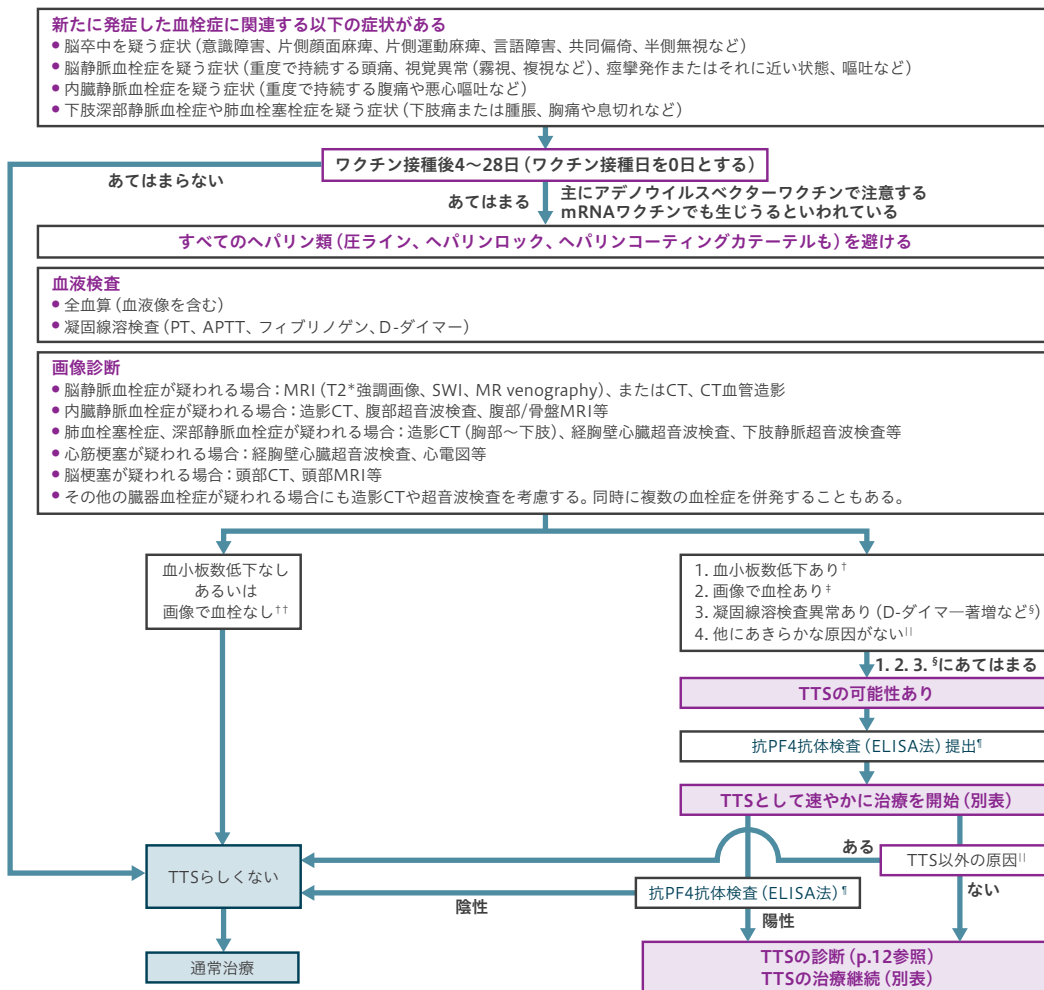
日本脳卒中学会ホームページ TOP>ガイドライン・各種指針・手引き・推奨
<https://www.jsts.gr.jp/guidelines/index.html>



日本血栓止血学会ホームページ TOP>学会からのお知らせ
<https://www.jsth.org/学会からのお知らせ/>



診断から治療までのフローチャート¹⁾



- 治療の遅れは転帰を悪化させる恐れがあるため、鑑別診断を進めつつ速やかにTTSの治療を開始する。
- 非典型的な脳出血やくも膜下出血の場合はTTSの可能性を考慮する。
- 出血性梗塞、点状出血、皮下出血など出血傾向を伴う場合もある。
- TTSの診断は、TTS以外の疾患を除外することが重要であり、確実な鑑別のためには血栓止血の専門家に相談する。

† 血小板数はおよそ15万/μL未満で、3万/μL以下になることがある

‡ 脳静脈血栓症 (脳出血を伴うこともある) や内臓静脈血栓症 (門脈系血栓症) のほかにも、肺血栓塞栓症、深部静脈血栓症、大動脈内血栓、脳梗塞、急性心筋梗塞などが報告されている。

§ D-ダイマーが著増 (基準値上限の4倍以上) の場合TTSの可能性が高い。ただし、D-ダイマーが軽度上昇 (基準値上限の1-2倍程度) のTTS症例も報告されているため、D-ダイマー著増は診断には必須ではない。出血傾向に注意すべきTTSが報告されているので、必要に応じて、凝固活性化マーカー (SFやTAT)、FDP、プラスミノーゲン、PIC、α2PIなどを追加測定することを考慮する。

|| 除外すべき疾患は、血栓性微血管症 (血栓性血小板減少性紫斑病や溶血性尿毒症症候群など)、免疫性血小板減少症、播種性血管内凝固、抗リン脂質抗体症候群、発作性夜間ヘモグロビン尿症、悪性腫瘍、血液がん など

¶ 血小板減少、血栓症に加え、抗血小板第4因子 (PF4) 抗体検査 (ELISA法) が陽性の場合にはTTSの確定診断となる。抗PF4抗体測定方法については手引き参照。

†† TTSは否定的であるが偽陰性の可能性も否定できない。また経時的にTTSに進行する場合もあるため、上記検査を適宜再検し、推移をみる。

1) 日本脳卒中学会・日本血栓止血学会 2学会合同手引き作成委員会: COVID-19 ワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療の手引き・第4版 2022年7月 2024年2月22日確認

3. 安全性検討事項

TTSの診断のための検査

検査の詳細については、手引きをご参照ください。

- ・画像診断
- ・凝固線溶検査
- ・全血算(血液像を含む)
- ・抗血小板第4因子抗体(ELISA法)

診断手順・診断基準¹⁾

- ワクチン接種後に血小板数低下と血栓症を認めればTTSの可能性を考える。D-ダイマーが著増(基準値上限の4倍以上)していればTTSの可能性は高いが、D-ダイマーが軽度上昇(基準値上限の1-2倍程度)のTTS症例も報告されているため、D-ダイマー著増は診断に必須ではない。TTSを疑えば、抗血小板第4因子抗体(ELISA)の結果を待たずにTTSとして治療(後述)を開始することを推奨する。
- 画像検査で血栓症を認めない、あるいは血小板数の低下がない場合は、TTSは否定的であるが偽陰性の可能性も否定できない。また、初診時に血小板減少を認めないが経時的にTTSに進行する場合もあるため、上記検査を適宜再検し、推移をみることを推奨する。
- TTSの診断基準として以下が提唱されている。
 - ・ワクチン接種後4～28日に発症
 - ・D-ダイマーが著増(基準値上限の4倍以上)
 - ・血栓症の存在
 - ・抗PF4抗体陽性(ELISA法)
 - ・血小板減少(15万/ μ L未満)

| | |
|-----------------|---|
| Definite | 5項目すべて満たす |
| Probable | D-ダイマーが基準値上限4倍以上 かつ 他の4項目中3項目を満たす または D-ダイマーが基準値上限2～4倍または不明 かつ 他の4項目すべて満たす |
| Possible | D-ダイマーが基準値上限2～4倍または不明 かつ 他の4項目中3項目を満たす または D-ダイマーが基準値上限2～4倍または不明 かつ 他の4項目中2項目を満たす |
| Unlikely | D-ダイマーが基準値上限2倍未満 かつ 血栓症なし かつ 血小板数15万/ μ L未満 または D-ダイマーが基準値上限2倍未満 かつ 血小板数15万/ μ L以上で血栓症を認める ※ただし、いずれも抗PF4抗体の結果を問わない |

鑑別すべき疾患と見分けるポイント¹⁾

鑑別すべき疾患として、ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)、血栓性微小血管症(TMA、血栓性血小板減少性紫斑病や溶血性尿毒症症候群など)、免疫性血小板減少症(ITP)、DIC、抗リン脂質抗体症候群(APS)、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)、悪性腫瘍、血液がんなどがある。しかし、治療の遅れは転帰を悪化させる恐れがあるため、鑑別診断を進めつつ速やかにTTSの治療を開始する。本手引き作成時点で国内にはTTSの確定診断を行う方法はなく、また、海外でもゴールドスタンダードとなる診断方法はまだ確立していない。そのため、TTS以外の疾患を除外することが重要であり、確実な鑑別のためには血栓止血の専門家に相談する。以下は主な鑑別点である。

HIT：ヘパリン投与歴の聴取が重要となる。

TMA(TTP)：末梢血塗抹標本で破碎赤血球の確認、網状赤血球増多、間接ビリルビン増加、高LD血症、ハプトグロビン低下、特にTTPではADAMTS13活性が著減する。

ITP：鑑別が困難なことが多い。血小板減少のみがみられる場合や出血を伴う症例ではITPの可能性も考慮する。

DIC：TTSにおいてDIC様所見(フィブリノゲン著減、D-ダイマー著増など)をきたすことがあるため、鑑別が困難なことが多い。基礎疾患の有無や血栓の存在部位、DIC診断基準を参考にして推定する。

APS：抗リン脂質抗体(ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗 β 2GPI抗体、抗リン脂質抗体パネル)の存在証明が必要である。

PNH：顕著な溶血所見(正球性貧血、網状赤血球増多、間接ビリルビン増加、高LD血症、ハプトグロビン低下)がTTSとの鑑別点だが、PNH血球(抗CD55/CD59抗体)の証明で確定させる。

1)日本脳卒中学会・日本血栓止血学会・2学会合同手引き作成委員会：COVID-19 ワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療の手引き・第4版 2022年7月 2024年2月22日確認

候補となる治療法¹⁾

| | 血小板数 | | | |
|--|--|---|--------------------|------------------------|
| | 3万/ μ L以下 | 3万～5万/ μ L | 5～10万/ μ L | 10万/ μ L以上 |
| 1)免疫グロブリン静注療法 ^{††} (高用量IVIg、1g/kg/日を2日間、完全分子型) | 推奨する ^{††} | | | 出血と血栓症のバランスを考慮し投与を考慮する |
| 2)ヘパリン類 ^{§§} | すべてのヘパリン類の使用を 避ける のが妥当であろう | | | |
| 3)ヘパリン以外の抗凝固薬 | 専門家に迅速に相談のうえ、出血と血栓症のリスクバランスを考慮し、以下の抗凝固薬の投与を検討する。薬剤の選択にあたっては、患者の状態、薬剤の特徴、使用経験などをもとに判断する。重篤な出血症状を認める場合、上記IVIg製剤を先行させるのが妥当と考えられるが、血小板数が回復基調を示して出血リスクが回避され次第、血栓症の治療のために以下のいずれかの抗凝固薬の投与を開始する。 | | | |
| (a)アルガトロバン | 血小板数の回復基調が見られるまでは投与を見合わせるのが妥当かもしれない。 | ベースラインのAPTTが正常であれば、正常対照値の1.5-2.5倍程度(血小板数が低いときは1.5倍程度)を目安に投与量を増減するのが妥当と考えられる。出血性副作用のリスクに注意する必要があり、十分な説明と注意深い用量調整が必要。 | | |
| (b)直接作用型経口抗凝固薬 | 治療薬の候補となり得る。用量は不確定。 | | | |
| (c)フォンダパリヌクス | 2.5mg製剤を考慮 | | 体重に応じて5/7.5mg製剤を考慮 | |
| (d)ダナパロイド | 治療薬の候補となり得る。 | | | |
| (e)ワルファリン | 急性期の投与は 避ける 血小板数が回復するまで投与は 避ける | | | |
| 4)ステロイド | 血小板減少や出血が顕著な場合は、デキサメサゾン(40mg/日、静注、4日間)もしくはプレドニゾン(1-2mg/kg/日)の併用を考慮できる | | | |
| 5)抗血小板薬 | 抗血小板薬の使用は 避けた方がよい と考えられる。 | | | |
| 6)血小板輸血 | 原則として 避ける 。 ただし重篤出血合併や侵襲的処置が必要な場合は考慮可 | 避ける | | |
| 7)新鮮凍結血漿 | 血液製剤の使用指針に基づき、フィブリノゲン低下(参考値：150mg/dL以下またはこれ以下に進展する危険性がある場合)、PT延長(PT-INR 2.0以上、またはPT 30%以下)、APTT延長(各施設における基準の上限の2倍以上、または25%以下)を伴う場合には、投与を考慮 | | | |
| 8)血漿交換 | 高用量IVIgに治療抵抗性を示す症例に限定することが望ましい | | | |
| 個別の血栓症(脳静脈血栓症など)に対する治療法については、付録の中で言及する(手引き p.17-18) | | | | |

TTSは、主にアデノウイルスベクターワクチンで注意喚起されている。mRNAワクチンでも生じうるといわれている。TTSに対して、有効性及び安全性のエビデンスが確立した治療法は存在しないので、症例ごとの状況に応じ、個別に判断していただきたい。TTSは自己免疫性ヘパリン起因性血小板減少症(autoimmune HIT:aHIT)に類似していることから、海外ではaHITに準じた治療が報告されている。本手引き作成時点で候補となる治療法を挙げた。治療に当たっては最新版および本文を参照されたい。いずれも**適応外使用ではあるが、保険診療上の取り扱いには本手引きに沿って慎重に判断される。**

下記の(参考)保険適用外の薬剤使用についてをご参照ください

†† TTSと考えられる場合、血小板減少や凝固異常が著しい症例の初期対応においては、高用量IVIgを優先するのが妥当と考えられる。具体的な製剤は本文参照(手引き p.11)。

§§ TTSが疑われる時点で、すべてのヘパリン(未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリンロックや圧ラインを含め)を避ける。

(参考)保険適用外の薬剤使用について

新型コロナウイルス感染症に係るワクチンの副反応等の治療における薬剤の適応外使用については、診療報酬明細書の摘要欄に記載されている投与の理由(診療の手引き、ガイドライン等における現時点での知見や治療上の有益性及び危険性を考慮した上で慎重に使用の適否が判断されたことなど)等も参考に、個々の症例に応じて医学的に判断されるよう、診療報酬請求に関する審査の関係者に通知されています。

新型コロナウイルス感染症に係るワクチンの副反応等の治療に際しての医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて(厚生労働省 事務連絡)

<https://www.mhlw.go.jp/content/000787937.pdf>



3. 安全性検討事項

3.3. 免疫性血小板減少症

2024年3月追記

- 本剤接種後に、重篤な免疫性血小板減少症が認められていますので、必要に応じて血小板数の検査を行ってください。
- 免疫性血小板減少症の既往歴のある被接種者に対しては、血小板数のモニタリングを行ってください。
- **本剤接種後に免疫性血小板減少症を発現したことがある者に対しては、本剤の接種を行わないでください。**

被接種者向け資材『バキスゼブリア筋注を接種される方とご家族へ』にも免疫性血小板減少症に関する内容を記載しています。



免疫性血小板減少症が起こることがあります

このワクチンの接種後に免疫性血小板減少症があらわれることがあります。鼻血、歯ぐきからの出血、あおあざができる、出血が止まりにくいなどの症状にご注意ください。

接種後に上記のような異常やいつもと違う体調の変化を感じた場合は、すみやかに医療機関にご相談ください。

発現状況

2022年6月28日までに海外市販後において585例(全て重篤、転帰死亡の11例を含む)の免疫性血小板減少症が報告されました。9.9%(58/585例)は免疫性血小板減少症あるいは血小板減少症の病歴を有する患者における発現であり、40.5%(237/585例)に出血事象があわせて報告されています。

血小板数の報告があった343例のうち92.4%(317/343例)で $50 \times 10^9/L$ 以下の血小板減少症を伴っていました。

発現時期

発現時期が報告された470例のうち80.0%(376/470例)は28日以内の発現でした。

3.4. 免疫介在性の神経学的反応

- 本剤との関連性は確立されていませんが、本剤接種後に、非常にまれに免疫介在性の神経学的反応（脱髄疾患、ギラン・バレー症候群等）が報告されています。
- 被接種者に対し、脱髄疾患が疑われる症状（運動障害、感覚障害、筋力低下、膀胱直腸障害、視力障害等）やギラン・バレー症候群が疑われる症状（四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等）が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明してください。

被接種者向け資料『バキスゼブリア筋注を接種される方とご家族へ』にも神経疾患に関する内容を記載しています。



● 本ワクチンとの関連は不明ですが、ごくまれに、以下のような疾患も報告されています。

- しびれや感覚障害（チクチク感、感覚がなくなるなど）、運動障害（力がはらない、歩きにくい）などを起こす神経疾患
- 急速に悪化する手足のむくみや血圧低下があらわれる毛細血管漏出症候群

接種後に上記のような異常やいつもと違う体調の変化を感じた場合は、すみやかに医療機関にご相談ください。

・多発性硬化症¹⁾：

主要な中枢神経系の炎症性脱髄疾患であり脳・視神経・脊髄などに広く病変が認められることから視力障害、運動・感覚障害、歩行障害などさまざまな症状が出現します。

・横断性脊髄炎¹⁾：

脊髄髄節の灰白質・白質の炎症性病巣に起因する神経症状を呈する疾患です。背部痛、下肢の筋力低下、感覚障害等に始まり、麻痺や排尿障害などの症状が出現することがあります。

・ギラン・バレー症候群²⁾：

複数の末梢神経が障害される急性発症の免疫介在性多発根神経炎です。両側性弛緩性運動麻痺、腱反射の減弱または消失に始まり、顔面神経麻痺、外眼筋麻痺、球麻痺に進展することもあります。また、比較的軽い感覚障害を伴うこともあります。重症例では呼吸筋麻痺のため人工呼吸器管理を要します。

発現状況

海外臨床試験併合解析（COV001試験、COV002試験、COV003試験、COV005試験）において、免疫介在性の神経学的反応の関連事象は本剤群で115例（0.9%）、対照群^{*}で155例（1.3%）報告されました。本剤群に5例以上発現した免疫介在性の可能性がある神経学的反応の有害事象は、錯感覚、感覚鈍麻、筋力低下でした。重篤例は本剤群で2例（横断性脊髄炎、多発性硬化症が各1例）、対照薬群で1例（脊髄炎）でした。（主要解析のデータカットオフ時点：2020年12月7日）

また、海外市販後（緊急使用許可後）にギラン・バレー症候群が報告されました。

※4価髄膜炎菌結合型ワクチンまたは生理食塩水（詳細はp.18 [試験概要] 参照）

1) 日本神経学会 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン作成委員会 編: 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017. 医学書院, 2017

2) 日本神経学会 ギラン・バレー症候群, フィッシャー症候群診療ガイドライン作成委員会 編: ギラン・バレー症候群 フィッシャー症候群診療ガイドライン2013. 南江堂, 2013

4. その他の事象

4.1. 毛細血管漏出症候群

本剤との関連性は確立されていませんが、本剤接種後に非常にまれに、主に手足の浮腫、低血圧、血液濃縮、低アルブミン血症等を呈する毛細血管漏出症候群が報告されています。これらの報告の中には、毛細血管漏出症候群の既往歴のある症例、致命的な転帰をたどった症例が含まれています。

被接種者に対しては、毛細血管漏出症候群が疑われる症状(手足の浮腫、低血圧等)が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明してください。

毛細血管漏出症候群の既往歴のある者に対しては、本剤の接種を行わないでください。

被接種者向け資材『バキスゼブリア筋注を接種される方とご家族へ』にも毛細血管漏出症候群に関する内容を記載しています。



●本ワクチンとの関連は不明ですが、ごくまれに、以下のような疾患も報告されています。

-しびれや感覚障害(チクチク感、感覚がなくなるなど)、運動障害(力がはらない、歩きにくい)などを起こす神経疾患

-急速に悪化する手足のむくみや血圧低下があらわれる毛細血管漏出症候群

接種後に上記のような異常やいつもと違う体調の変化を感じた場合は、すみやかに医療機関にご相談ください。

毛細血管漏出症候群(CLS)の概要¹⁻³⁾

極めてまれな疾患で、血圧低下(ショック)、低アルブミン血症、血液濃縮を三徴候とする症候群で、原因不明の毛細血管の透過性亢進によりその他にも種々の症状を呈します。

発熱、全身倦怠感、筋肉痛などの前駆症状に続き、急激な経過で三徴候、全身性浮腫を認め、経過としては下記のとおり3つの病期に分類されます。繰り返し発症することも特徴です。

- ・ **前駆症状(1~4日)**：筋肉痛、腹痛、全身倦怠感が出現することがあります。
- ・ **超急性期(1~3日)**：血管内脱水による血液濃縮、乏尿、低血圧、急性腎不全を呈します。
その後、低アルブミン血症、全身浮腫とともに四肢のコンパートメント症候群、横紋筋融解症、深部静脈血栓を生じることがあります。
- ・ **数日後**：血管内再灌流が生じ、溢水が生じることもあります。

1) 田中宏毅 他, 整形外科と災害外科,69: 861-863, 2020

2) 山田明子 他, 日内会誌,105 : 92-98, 2016

3) Noor Ul-Ain Baloch. Et al, Expert Review of Cardiovascular Therapy, 16:5, 331-340, 2018

5. 副反応のご報告のお願い

本剤接種後に副反応が疑われる症状がみられたり、被接種者から副反応と思われる症状の報告があった場合は、弊社までご報告下さい。

予防接種法の規定に基づき、医薬品医療機器総合機構へもご報告ください。
詳細は下記をご参照ください。

■ 予防接種法に基づく副反応疑い報告(厚生労働省)

https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou20/hukuhannou_houkoku/index.html

■ 新型コロナワクチンの副反応疑い報告について(厚生労働省)

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_hukuhannou_youshikietc.html

■ オンラインでの報告も可能

令和3年4月1日より、電子報告受付サイトからオンラインで報告書を作成し、医薬品医療機器総合機構(PMDA)へ提出することができるようになりました。

(報告受付サイト：<https://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/0002.html>)

従来通り、様式に記入またはアプリで作成した報告書をファックスで送付することもできます。

6. 臨床試験結果(安全性・有効性・免疫原性)

本剤は国内および国外で実施された試験成績を基に承認されています。なお、海外試験併合解析には一部本邦における承認内容と異なる成績が含まれています。

6.1. 海外試験併合解析(海外データ)

(COV001試験、COV002試験、COV003試験、COV005試験)

アストラゼネカ社内資料：COVID-19の予防のためのバキスゼブリアの有効性、安全性および免疫原性を評価する海外試験併合解析(COV001試験、COV002試験、COV003試験、COV005試験)(承認時評価資料)

試験概要

【目的】 バキスゼブリアのCOVID-19に対する有効性、免疫原性および安全性を評価すること。

【対象】 以下の無作為化比較対照盲検試験4試験における18歳以上の被験者24,257例^{※1}。

- ・ COV001試験[第I/II相、英国]
- ・ COV002試験[第II/III相、英国]
- ・ COV003試験[第III相、ブラジル]
- ・ COV005試験[第I/II相、南アフリカ]

【方法】 対象を無作為に2群に割り付け、本剤^{※2}または対照薬^{※3}のいずれかを筋肉内に1回または3～28週間隔で2回接種した。イベントはPCR検査(またはその他の核酸増幅検査)が陽性となった検体の採取日およびCOVID-19症状の発現日がいずれも2回目の接種後15日以降であった症例のみ集計した。安全性は、全接種安全性解析対象集団^{※4}および1回目SD安全性解析対象集団^{※5}を対象に評価した。

※1：有効性および免疫原性については特に記載しない限りベースライン時の血清反応陰性のみ、細胞性免疫は血清反応陽性も免疫原性解析集団とした。安全性については血清反応陽性を含む被験者を対象とした。

※2：1回目、2回目ともに標準用量(SDSD)、または1回目低用量、2回目標準用量(LDSD)(下表参照)

※3：4価髄膜炎菌結合型ワクチンまたは生理食塩水

※4：ワクチンを少なくとも1回接種した被験者

※5：全接種安全性解析対象集団のうち、1回目接種量がSDであった被験者

<接種量>

| | 1回目接種量 | 2回目接種量 |
|------------|-----------------------------------|-----------------------|
| SDSD(承認用量) | 5×10 ¹⁰ vp | 5×10 ¹⁰ vp |
| LDSD | 2または2.2または2.5×10 ¹⁰ vp | 5×10 ¹⁰ vp |

SD：standard dose(標準用量)、LD：low dose(低用量)、vp：ウイルス粒子量

安全性

本剤または対照薬を1回以上接種した24,244例(本剤群12,282例、対照薬群11,962例)を全接種安全性解析対象集団としています(データカットオフ日：2020年12月7日)。

有害事象の種類

本項では、以下の種類の有害事象について、それぞれの発現状況をお示ししています。

■ 特定有害事象

一般的にワクチン接種に関連するとされる有害事象[局所(注射部位)および全身]であり、接種後7日間(接種日を含め8日間)に発現し、被験者日誌を用いて収集した有害事象。

局所(注射部位)特定有害事象

全身特定有害事象

■ 非特定有害事象

各接種後28日間に発現し、臨床試験の通常のプロセスで収集した有害事象。

■ 特定有害事象(各接種後7日間)

1回目または2回目接種後7日間に発現したワクチン接種と一般的に関連するとされる特定有害事象(副反応)の発現状況は下表のとおりでした。

本剤の発現割合が20%以上の事象のうち、1回目接種後の全ての事象の発現日(中央値)は接種翌日であり、持続期間(事象の発現した日数、中央値)は注射部位圧痛3日、注射部位疼痛、疲労および頭痛2日、その他の事象は1日でした。2回目接種後の発現日(中央値)は発熱は接種翌々日、その他の事象は接種翌日であり、持続期間(事象の発現した日数、中央値)は注射部位圧痛、疲労、頭痛および関節痛2日、筋肉痛1.5日、その他の事象は1日でした。

併合解析による接種後7日間の特定有害事象の接種時期別発現状況

例数(%)

| 期間 | 各接種後0~7日 | | 1回目接種後0~7日 | | 2回目接種後0~7日 | |
|---------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| | 本剤群 | 対照薬群 ^a | 本剤群 | 対照薬群 ^a | 本剤群 | 対照薬群 ^a |
| 1回目SD安全性解析対象者数 | 10,317 | 10,141 | 10,317 | 10,141 | 10,317 | 10,141 |
| 特定有害事象解析対象者数 ^b | 2,725 | 2,573 | 2,664 | 2,503 | 1,926 | 1,799 |
| 特定有害事象 ^c | 2,332 (85.6) | 1,835 (71.3) | 2,199 (82.5) | 1,642 (65.6) | 1,177 (61.1) | 847 (47.1) |
| 局所の特定有害事象 全Grade | 2,002 (73.5) | 1,244 (48.3) | 1,845 (69.3) | 1,094 (43.7) | 886 (46.0) | 498 (27.7) |
| Grade 3以上 ^d | 52 (1.9) | 19 (0.7) | 38 (1.4) | 14 (0.6) | 18 (0.9) | 7 (0.4) |
| 全身の特定有害事象 全Grade | 1,991 (73.1) | 1,548 (60.2) | 1,851 (69.5) | 1,342 (53.6) | 855 (44.4) | 648 (36.0) |
| Grade 3以上 ^d | 229 (8.4) | 67 (2.6) | 197 (7.4) | 41 (1.6) | 40 (2.1) | 32 (1.8) |

(1回目SD安全性解析対象集団*)

a. 4価髄膜炎菌結合型ワクチン(MenACWY)または生理食塩水

b. COV002試験およびCOV003試験では一部の被験者からのみ特定有害事象を収集したため、1回目SD安全性解析対象者数との間に差が生じた

c. 1回目または2回目接種後0~7日で発現した特定有害事象

d. 重症度が「重度(日常活動を妨げる等)」以上として報告された事象

同カテゴリに複数のイベントがある被験者は、カテゴリ内で1回カウントした。割合の算出では「特定有害事象の評価対象者数」を分母とした。特定有害事象は、ワクチン接種日を接種後0日として、ワクチン接種後、COV005試験では0~6日目まで、他の試験では7日目まで毎日評価した。

* 全接種安全性解析対象集団のうち、1回目接種量がSDであった被験者

対照薬の種類別(MenACWY、生理食塩水の接種パターン別)の特定有害事象発現状況はp.22-23をご参照ください。

6. 臨床試験結果(安全性・有効性・免疫原性)

□ 局所(注射部位)特定有害事象

1回目および2回目接種後7日間に発現したワクチン接種と一般的に関連するとされる主な局所(注射部位)特定有害事象は、下表のとおりでした。

1回目および2回目接種後7日間に発現した局所(注射部位)特定有害事象

| | 本剤群 | | | | 対照薬群 ^a | | | |
|---------|------|-------|-----------------|--------------------|-------------------|-------|-----------------|--------------------|
| | 接種回数 | 対象者数 | 全Grade 例数(%) | Grade 3以上 例数(%) | 接種回数 | 対象者数 | 全Grade 例数(%) | Grade 3以上 例数(%) |
| 全体 | 1 | 2,656 | 1,845(69.5) | 38(1.4) | 1 | 2,496 | 1,094(43.8) | 14(0.6) |
| | 2 | 1,922 | 886(46.1) | 18(0.9) | 2 | 1,796 | 498(27.7) | 7(0.4) |
| 注射部位圧痛 | 1 | 2,655 | 1,587(59.8) | 25(0.9) | 1 | 2,496 | 892(35.7) | 4(0.2) |
| | 2 | 1,920 | 732(38.1) | 14(0.7) | 2 | 1,794 | 411(22.9) | 4(0.2) |
| 注射部位疼痛 | 1 | 1,745 | 893(51.2) | 9(0.5) | 1 | 1,593 | 521(32.7) | 2(0.1) |
| | 2 | 1,011 | 273(27.0) | 0 | 2 | 895 | 190(21.2) | 1(0.1) |
| 注射部位熱感 | 1 | 1,745 | 274(15.7) | 0 | 1 | 1,593 | 207(13.0) | 0 |
| | 2 | 1,011 | 78(7.7) | 0 | 2 | 895 | 75(8.4) | 0 |
| 注射部位挫傷 | 1 | 910 | 124(13.6) | 4(0.4) | 1 | 902 | 41(4.5) | 4(0.4) |
| | 2 | 909 | 85(9.4) | 4(0.4) | 2 | 899 | 33(3.7) | 1(0.1) |
| 注射部位そう痒 | 1 | 2,655 | 278(10.5) | 8(0.3) | 1 | 2,495 | 150(6.0) | 5(0.2) |
| | 2 | 1,920 | 161(8.4) | 7(0.4) | 2 | 1,794 | 78(4.3) | 1(0.1) |
| 注射部位腫脹 | 1 | 2,622 | 73(2.8) | 2(0.1) | 1 | 2,466 | 34(1.4) | 0 |
| | 2 | 1,876 | 27(1.4) | 0 | 2 | 1,745 | 10(0.6) | 0 |
| 注射部位硬結 | 1 | 1,745 | 45(2.6) | 2(0.1) | 1 | 1,593 | 28(1.8) | 0 |
| | 2 | 1,011 | 7(0.7) | 0 | 2 | 895 | 12(1.3) | 0 |
| 注射部位発赤 | 1 | 2,623 | 63(2.4) | 2(0.1) | 1 | 2,466 | 30(1.2) | 2(0.1) |
| | 2 | 1,877 | 23(1.2) | 0 | 2 | 1,744 | 6(0.3) | 1(0.1) |

局所の有害事象名は国内臨床成績安全性の項に合わせた記載とした

(1回目SD安全性解析対象集団)

a. 4価髄膜炎菌結合型ワクチンまたは生理食塩水

□ 全身特定有害事象

1回目および2回目接種後7日間に発現したワクチン接種と一般的に関連するとされる全身特定有害事象は下表のとおりでした。

1回目および2回目接種後7日間に発現した全身特定有害事象

| | 本剤群 | | | | 対照薬群 ^a | | | |
|------------------|------|-------|-----------------|--------------------|-------------------|-------|-----------------|--------------------|
| | 接種回数 | 対象者数 | 全Grade 例数(%) | Grade 3以上 例数(%) | 接種回数 | 対象者数 | 全Grade 例数(%) | Grade 3以上 例数(%) |
| 全体 | 1 | 2,664 | 1,851(69.5) | 197(7.4) | 1 | 2,502 | 1,342(53.6) | 41(1.6) |
| | 2 | 1,925 | 855(44.4) | 40(2.1) | 2 | 1,799 | 648(36.0) | 32(1.8) |
| 疲労 | 1 | 2,655 | 1,317(49.6) | 71(2.7) | 1 | 2,496 | 834(33.4) | 18(0.7) |
| | 2 | 1,922 | 515(26.8) | 20(1.0) | 2 | 1,796 | 360(20.0) | 11(0.6) |
| 頭痛 | 1 | 2,655 | 1,291(48.6) | 63(2.4) | 1 | 2,496 | 844(33.8) | 15(0.6) |
| | 2 | 1,922 | 514(26.7) | 16(0.8) | 2 | 1,796 | 381(21.2) | 16(0.9) |
| 倦怠感 | 1 | 1,745 | 711(40.7) | 62(3.6) | 1 | 1,593 | 267(16.8) | 4(0.3) |
| | 2 | 1,011 | 172(17.0) | 7(0.7) | 2 | 895 | 100(11.2) | 3(0.3) |
| 筋肉痛 | 1 | 2,655 | 1,071(40.3) | 43(1.6) | 1 | 2,495 | 463(18.6) | 6(0.2) |
| | 2 | 1,921 | 364(18.9) | 10(0.5) | 2 | 1,794 | 193(10.8) | 5(0.3) |
| 発熱感 ^b | 1 | 1,745 | 546(31.3) | 61(3.5) | 1 | 1,593 | 141(8.9) | 1(0.1) |
| | 2 | 1,011 | 94(9.3) | 2(0.2) | 2 | 895 | 46(5.1) | 1(0.1) |
| 悪寒 | 1 | 1,745 | 544(31.2) | 61(3.5) | 1 | 1,593 | 107(6.7) | 0 |
| | 2 | 1,011 | 54(5.3) | 2(0.2) | 2 | 895 | 37(4.1) | 0 |
| 関節痛 | 1 | 2,655 | 634(23.9) | 28(1.1) | 1 | 2,494 | 242(9.7) | 7(0.3) |
| | 2 | 1,921 | 195(10.2) | 7(0.4) | 2 | 1,794 | 134(7.5) | 7(0.4) |
| 悪心 | 1 | 1,745 | 353(20.2) | 12(0.7) | 1 | 1,593 | 176(11.0) | 1(0.1) |
| | 2 | 1,011 | 83(8.2) | 3(0.3) | 2 | 895 | 64(7.2) | 1(0.1) |
| 発熱 ^c | 1 | 2,588 | 184(7.1) | 17(0.7) | 1 | 2,422 | 22(0.9) | 4(0.2) |
| | 2 | 1,873 | 23(1.2) | 2(0.1) | 2 | 1,765 | 19(1.1) | 3(0.2) |
| 嘔吐 | 1 | 1,745 | 24(1.4) | 4(0.2) | 1 | 1,593 | 13(0.8) | 1(0.1) |
| | 2 | 1,011 | 7(0.7) | 2(0.2) | 2 | 895 | 3(0.3) | 1(0.1) |

a. 4価髄膜炎菌結合型ワクチンまたは生理食塩水

(1回目SD安全性解析対象集団)

b. 主観的な発熱の感覚

c. 38.0°C以上。39.0°C(COV005試験のみ39.3°C)以上の場合、重症度が重度(Grade 3)以上とした

■ 非特定有害事象(各接種後28日間)

1回目または2回目接種後28日間に発現した非特定有害事象は下表のとおりでした。

接種後28日間の非特定有害事象の概要

例数(%)

| 期間 対象群 | 各接種後 | | 1回目接種後 | | 2回目接種後 | |
|------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| | 本剤群 | 対照薬群 ^a | 本剤群 | 対照薬群 ^a | 本剤群 | 対照薬群 ^a |
| 解析対象者数 ^b | 12,282 | 11,962 | 12,282 | 11,962 | 12,282 | 11,962 |
| 非特定有害事象 | 5,137 (41.8) | 3,778 (31.6) | 4,315 (35.1) | 2,937 (24.6) | 1,694 (13.8) | 1,364 (11.4) |
| 治験薬に関連する 非特定有害事象 | 4,060 (33.1) | 2,527 (21.1) | 3,609 (29.4) | 2,123 (17.7) | 997 (8.1) | 629 (5.3) |
| Grade 3以上 ^c | 259 (2.1) | 200 (1.7) | 183 (1.5) | 130 (1.1) | 79 (0.6) | 73 (0.6) |

(全接種安全性解析対象集団)

a. 4価髄膜炎菌結合型ワクチンまたは生理食塩水

b. 同カテゴリに複数のイベントがある被験者は、カテゴリ内で1回カウントした

c. Grade 3：重度、Grade 4：生命を脅かす、Grade 5：死亡。 Grade 5はCOV005試験でのみ収集された

接種後28日間の非特定有害事象(いずれかの接種群で $\geq 2\%$ 発現)の併合解析

例数(%)

| | 本剤群 | 対照薬群 ^a |
|------------|-------------|-------------------|
| 解析対象者 | 10,317 | 10,141 |
| ワクチン接種部位疼痛 | 1,471(14.3) | 902(8.9) |
| 頭痛 | 1,278(12.4) | 872(8.6) |
| 筋肉痛 | 1,031(10.0) | 425(4.2) |
| 発熱 | 982(9.5) | 246(2.4) |
| 疲労 | 565(5.5) | 352(3.5) |
| 悪寒 | 470(4.6) | 119(1.2) |
| 無力症 | 315(3.1) | 172(1.7) |
| 倦怠感 | 302(2.9) | 167(1.6) |
| 悪心 | 236(2.3) | 149(1.5) |

MedDRA/J ver.23.1

(1回目SD安全性解析対象集団)

a. 4価髄膜炎菌結合型ワクチンまたは生理食塩水

■ 重篤な有害事象

治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は、本剤群で発熱1例、横断性脊髄炎1例でした。

死亡は本剤群で気管支肺真菌症(真菌性気道感染)1例、遠隔転移を伴う悪性新生物1例であり、治験担当医によりいずれも治験薬接種との因果関係は否定されました。

承認用法用量外での接種症例の情報を含んでいます。

【用法及び用量】1回0.5mLを4~12週間の間隔において2回筋肉内に接種する。

6. 臨床試験結果(安全性・有効性・免疫原性)

■ 対照薬別 特定有害事象

1回目または2回目接種後7日間に発現したワクチン接種と一般的に関連するとされる特定有害事象(副反応)の対照薬別発現状況は下表のとおりでした。

各接種後7日間に発現した特定有害事象の概要

例数(%)

| 治験薬 | 本剤群 | 対照薬群 | | | |
|---------------------------|-------------|-------------|---------------------|-------------------|-----------------|
| | | 全対照薬 | MenACWY/ MenACWY | MenACWY/ 生理食塩水 | 生理食塩水/ 生理食塩水 |
| 特定有害事象解析対象者数 ^a | 2,725 | 2,537 | 1,514 | 100 | 959 |
| 特定有害事象 ^b | 2,332(85.6) | 1,835(71.3) | 1,280(84.5) | 81(81.0) | 474(49.4) |
| 局所の特定有害事象 全Grade | 2,002(73.5) | 1,224(48.3) | 968(63.9) | 60(60.0) | 216(22.5) |
| Grade 3以上 ^c | 52(1.9) | 19(0.7) | 6(0.4) | 1(1.0) | 12(1.3) |
| 全身の特定有害事象 全Grade | 1,991(73.1) | 1,548(60.2) | 1,066(70.4) | 65(65.0) | 417(43.5) |
| Grade 3以上 ^c | 229(8.4) | 67(2.6) | 26(1.7) | 1(1.0) | 40(4.2) |

(1回目SD安全性解析対象集団)

1回目接種後7日間に発現した特定有害事象の概要

例数(%)

| 治験薬 | 本剤群 | 対照薬群 | | | |
|---------------------------|-------------|-------------|---------------------|-------------------|-----------------|
| | | 全対照薬 | MenACWY/ MenACWY | MenACWY/ 生理食塩水 | 生理食塩水/ 生理食塩水 |
| 特定有害事象解析対象者数 ^a | 2,664 | 2,503 | 1,493 | 100 | 910 |
| 特定有害事象 ^b | 2,199(82.5) | 1,642(65.6) | 1,198(80.2) | 78(78.0) | 366(40.2) |
| 局所の特定有害事象 全Grade | 1,845(69.3) | 1,094(43.7) | 871(58.3) | 57(57.0) | 166(18.2) |
| Grade 3以上 ^c | 38(1.4) | 14(0.6) | 4(0.3) | 1(1.0) | 9(1.0) |
| 全身の特定有害事象 全Grade | 1,851(69.5) | 1,342(53.6) | 968(64.8) | 62(62.0) | 312(34.3) |
| Grade 3以上 ^c | 197(7.4) | 41(1.6) | 18(1.2) | 1(1.0) | 22(2.4) |

(1回目SD安全性解析対象集団)

2回目接種後7日間に発現した特定有害事象の概要

例数(%)

| 治験薬 | 本剤群 | 対照薬群 | | | |
|---------------------------|-------------|-----------|---------------------|-------------------|-----------------|
| | | 全対照薬 | MenACWY/ MenACWY | MenACWY/ 生理食塩水 | 生理食塩水/ 生理食塩水 |
| 特定有害事象解析対象者数 ^a | 1,926 | 1,799 | 825 | 70 | 904 |
| 特定有害事象 ^b | 1,177(61.1) | 847(47.1) | 541(65.6) | 27(38.6) | 279(30.9) |
| 局所の特定有害事象 全Grade | 886(46.0) | 498(27.7) | 375(45.5) | 13(18.6) | 110(12.2) |
| Grade 3以上 ^c | 18(0.9) | 7(0.4) | 3(0.4) | 0 | 4(0.4) |
| 全身の特定有害事象 全Grade | 855(44.4) | 648(36.0) | 387(46.9) | 18(25.7) | 243(26.9) |
| Grade 3以上 ^c | 40(2.1) | 32(1.8) | 8(1.0) | 0 | 24(2.7) |

(1回目SD安全性解析対象集団)

a. COV002試験およびCOV003試験では一部の被験者からのみ特定有害事象を収集したため、1回目SD安全性解析対象者数との間に差が生じた

b. 1回目または2回目接種後0~7日間で発現した特定有害事象

c. 重症度が「重度(日常活動を妨げる等)」以上として報告された事象

同カテゴリに複数のイベントがある被験者は、カテゴリ内で1回カウントした。割合の算出では「特定有害事象の評価対象者数」を分母とした。特定有害事象は、ワクチン接種日を接種後0日として、ワクチン接種後、COV005試験では0~6日目まで、他の試験では7日目まで毎日評価した。

承認用法用量外での接種症例の情報を含んでいます。

【用法及び用量】1回0.5mLを4~12週間の間隔において2回筋肉内に接種する。

1回目および2回目接種後7日間に発現したGrade 3以上の特定有害事象

| 局所(注射部位) | 接種回数 | 本剤群 n(%) | 対照薬群 | | | |
|----------|------|---------------|---------------|-----------------------------|---------------------------|-------------------------|
| | | | 全対照薬 n(%) | MenACWY/ MenACWY n(%) | MenACWY/ 生理食塩水 n(%) | 生理食塩水/ 生理食塩水 n(%) |
| | | | | | | |
| 全体 | 1 | 38/2,656(1.4) | 14/2,496(0.6) | 4/1,493(0.3) | 1/100(1.0) | 9/903(1.0) |
| | 2 | 18/1,922(0.9) | 7/1,796(0.4) | 3/825(0.4) | 0/70(0) | 4/901(0.4) |
| 注射部位疼痛 | 1 | 9/1,745(0.5) | 2/1,593(0.1) | 2/1,493(0.1) | 0/100(0) | - |
| | 2 | 0/1,011(0) | 1/895(0.1) | 1/825(0.1) | 0/70(0) | - |
| 注射部位圧痛 | 1 | 25/2,655(0.9) | 4/2,496(0.2) | 3/1,493(0.2) | 0/100(0) | 1/903(0.1) |
| | 2 | 14/1,920(0.7) | 4/1,794(0.2) | 2/825(0.2) | 0/70(0) | 2/899(0.2) |
| 注射部位発赤 | 1 | 2/2,623(0.1) | 2/2,466(0.1) | 1/1,493(0.1) | 1/100(1.0) | 0/873(0) |
| | 2 | 0/1,877(0) | 1/1,744(0.1) | 1/825(0.1) | 0/70(0) | 0/849(0) |
| 注射部位熱感 | 1 | 0/1,745(0) | 0/1,593(0) | 0/1,493(0) | 0/100(0) | - |
| | 2 | 0/1,011(0) | 0/895(0) | 0/825(0) | 0/70(0) | - |
| 注射部位そう痒 | 1 | 8/2,655(0.3) | 5/2,495(0.2) | 0/1,493(0) | 0/100(0) | 5/902(0.6) |
| | 2 | 7/1,920(0.4) | 1/1,794(0.1) | 0/825(0) | 0/70(0) | 1/899(1.0) |
| 注射部位腫脹 | 1 | 2/2,622(0.1) | 0/2,466(0) | 0/1,493(0) | 0/100(0) | 0/873(0) |
| | 2 | 0/1,876(0) | 0/1,745(0) | 0/825(0) | 0/70(0) | 0/850(0) |
| 注射部位硬結 | 1 | 2/1,745(0.1) | 0/1,593(0) | 0/1,493(0) | 0/100(0) | - |
| | 2 | 0/1,011(0) | 0/895(0) | 0/825(0) | 0/70(0) | - |
| 注射部位挫傷 | 1 | 4/910(0.4) | 4/902(0.4) | - | - | 4/902(0.4) |
| | 2 | 4/909(0.4) | 1/899(0.1) | - | - | 1/899(0.1) |

| 全身 | 接種回数 | 本剤群 n(%) | 対照薬群 | | | |
|-----|------|----------------|---------------|-----------------------------|---------------------------|-------------------------|
| | | | 全対照薬 n(%) | MenACWY/ MenACWY n(%) | MenACWY/ 生理食塩水 n(%) | 生理食塩水/ 生理食塩水 n(%) |
| | | | | | | |
| 全体 | 1 | 197/2,664(7.4) | 41/2,502(1.6) | 18/1,493(1.2) | 1/100(1.0) | 22/909(2.4) |
| | 2 | 40/1,925(2.1) | 32/1,799(1.8) | 8/825(1.0) | 0/70(0) | 24/904(2.7) |
| 発熱 | 1 | 17/2,588(0.7) | 4/2,422(0.2) | 0/1,476(0) | 0/49(0) | 4/897(0.4) |
| | 2 | 2/1,873(0.1) | 3/1,765(0.2) | 1/813(0.1) | 0/63(0) | 2/889(0.2) |
| 発熱感 | 1 | 61/1,745(3.5) | 1/1,593(0.1) | 1/1,493(0.1) | 0/100(0) | - |
| | 2 | 2/1,011(0.2) | 1/895(0.1) | 1/825(0.1) | 0/70(0) | - |
| 悪寒 | 1 | 61/1,745(3.5) | 0/1,593(0) | 0/1,493(0) | 0/100(0) | - |
| | 2 | 2/1,011(0.2) | 0/895(0) | 0/825(0) | 0/70(0) | - |
| 関節痛 | 1 | 28/2,655(1.1) | 7/2,494(0.3) | 3/1,493(0.2) | 0/100(0) | 4/901(0.4) |
| | 2 | 7/1,921(0.4) | 7/1,794(0.4) | 0/825(0) | 0/70(0) | 7/899(0.8) |
| 筋肉痛 | 1 | 43/2,655(1.6) | 6/2,495(0.2) | 1/1,493(0.1) | 0/100(0) | 5/902(0.6) |
| | 2 | 10/1,921(0.5) | 5/1,794(0.3) | 0/825(0) | 0/70(0) | 5/899(0.6) |
| 疲労 | 1 | 71/2,655(2.7) | 18/2,496(0.7) | 9/1,493(0.6) | 0/100(0) | 9/903(1.0) |
| | 2 | 20/1,922(1.0) | 11/1,796(0.6) | 3/825(0.4) | 0/70(0) | 8/901(0.9) |
| 頭痛 | 1 | 63/2,655(2.4) | 15/2,496(0.6) | 6/1,493(0.4) | 0/100(0) | 9/903(1.0) |
| | 2 | 16/1,922(0.8) | 16/1,796(0.9) | 2/825(0.2) | 0/70(0) | 14/901(1.6) |
| 倦怠感 | 1 | 62/1,745(3.6) | 4/1,593(0.3) | 4/1,493(0.3) | 0/100(0) | - |
| | 2 | 7/1,011(0.7) | 3/895(0.3) | 3/825(0.4) | 0/70(0) | - |
| 悪心 | 1 | 12/1,745(0.7) | 1/1,593(0.1) | 0/1,493(0) | 1/100(1.0) | - |
| | 2 | 3/1,011(0.3) | 1/895(0.1) | 1/825(0.1) | 0/70(0) | - |
| 嘔吐 | 1 | 4/1,745(0.2) | 1/1,593(0.1) | 0/1,493(0) | 1/100(1.0) | - |
| | 2 | 2/1,011(0.2) | 1/895(0.1) | 1/825(0.1) | 0/70(0) | - |

(1回目SD安全性解析対象集団)

- ・発熱感とは主観的な発熱の感覚。
- ・発熱(38.0°C以上、Grade 3以上は39.0°C以上)について、COV001、COV002およびCOV003試験は米国FDA DMIDのワクチン研究用スケールを、COV005試験は米国NIH DAIDSの重症度評価スケールを用いた。
- ・発現率は、各特定有害事象の解析対象者数を分母とした。
- ・被験者が複数回同じ有害事象を発現した場合、最もGradeの高い有害事象を解析対象とした。
- ・特定有害事象はワクチン接種後、COV005試験では0~6日目まで、他の試験では7日目まで電子カルテまたは被験者日誌により評価した。
- ・COV005試験でGrade 4の有害事象は認められなかった。倦怠感、悪心および嘔吐はCOV005試験では評価されていない。重症度の評価が収集されなかったため、発熱感、悪寒はCOV005試験を含んでいない。発熱の重症度評価は報告された値に基づく。

6. 臨床試験結果(安全性・有効性・免疫原性)

有効性(COV001試験、COV002試験、COV003試験、COV005試験の併合データ)

■ 主要評価項目：2回目接種後15日以降に発症し、SARS-CoV-2感染がウイルス学的に確認された初発の症候性COVID-19に対する有効率

症候性：「37.8℃以上の発熱、咳嗽、息切れ、無嗅覚または味覚消失の少なくとも1つの症状を有する症例」と定義

ベースライン時血清反応陰性のSDSD+LDSD有効性解析対象集団において、本剤2回目接種後15日以降の有効率は下表のとおりでした。

COVID-19に対する有効率

| 解析対象集団 | 初発の症候性COVID-19発現状況 | | | | 有効率(%) [95%信頼区間] | 有効率(%) [95%信頼区間] | p値 |
|--|--------------------|--------------|-------|---------------|---------------------|-------------------------------------|---------------------|
| | 本剤群 | | 対照薬群 | | | | |
| | N | n(%) | N | n(%) | 0 50 100 | | |
| 主要評価項目 SDSD+LDSD血清反応陰性 有効性解析対象集団 | 8,597 | 84 (0.98) | 8,581 | 248 (2.89) | | 66.73 [57.41,74.01] ^a | <0.001 ^a |
| SDSD血清反応陰性 有効性解析対象集団 | 7,201 | 74 (1.03) | 7,179 | 197 (2.74) | | 63.09 [51.81,71.73] ^a | <0.001 ^a |
| SDSD血清反応陰性 接種間隔4~12週 有効性解析対象集団 | 5,849 | 65 (1.11) | 5,763 | 156 (2.71) | | 58.80 [44.63,69.64] ^b | <0.001 ^b |

(SDSD+LDSD有効性解析対象集団)

観察期間：2回目の接種後15日以降、最大1年間

SD：標準用量、LD：低用量、SDSD：1回目、2回目ともに標準用量接種、LDSD：1回目低用量、2回目標準用量接種、N：評価例数、n：発現例数

a. 有効率(%) = (1 - (本剤群のイベント発現率/対照薬群のイベント発現率)) × 100

試験番号、接種群、スクリーニング時の年齢(18~55歳、56~69歳、70歳以上)を因子とし、追跡期間の対数をオフセット変数としたポアソン回帰モデル(vs. 対照薬群)

有効率の95%信頼区間=1-リスク比の95%信頼区間

b. 接種群を因子とし、試験番号、スクリーニング時の年齢(18~55歳、56~69歳、70歳以上)を層別因子として含み、条件付きの正確な方法を用いた層別化ポアソン回帰モデル(vs. 対照薬群)

有効率の片側95%信頼区間=1-リスク比の95%信頼区間

■ 副次評価項目(部分集団解析)：65歳以上の部分集団において2回目接種後15日以降に発症し、SARS-CoV-2感染がウイルス学的に確認された初発の症候性COVID-19に対する有効率

ベースライン時血清反応陰性のSDSD+LDSD有効性解析対象集団のうち、65歳以上の部分集団における本剤2回目接種後15日以降の有効率は下表のとおりでした。

65歳以上の部分集団におけるCOVID-19に対する有効率※

| 解析対象集団 | 初発の症候性COVID-19発現状況 | | | | 有効率(%) [95%信頼区間] ^a | p値 ^a |
|--------------------------|--------------------|----------|------|----------|----------------------------------|-----------------|
| | 本剤群 | | 対照薬群 | | | |
| | N | n(%) | N | n(%) | | |
| 65歳以上の被験者 ^b | 703 | 4 (0.57) | 680 | 8 (1.18) | 51.91 [-59.98, 85.54] | 0.233 |
| 65歳以上かつ 接種間隔4~12週の被験者 | 687 | 4 (0.58) | 666 | 7 (1.05) | 44.82 [-88.81, 83.88] | 0.343 |

※本解析では65歳未満群の有効率について評価していない。

観察期間：2回目の接種後15日以降、最大1年間

追跡期間中央値：1回目接種後は79.0日、2回目の接種後15日以降は33.0日(データカットオフ日2020年12月7日)

N：評価例数、n：発現例数

a. 試験番号、接種群、スクリーニング時の年齢(18~55歳、56~69歳、70歳以上)を因子とし、追跡期間の対数をオフセット変数としたポアソン回帰モデル(vs. 対照薬群)

有効率の95%信頼区間=1-リスク比の95%信頼区間

b. 65歳以上の被験者はいずれもSDSDの接種を受けている

■ 接種間隔別の有効率(探索的解析)

ベースライン時血清反応陰性のSDSD有効性解析対象集団において、接種間隔が4～12週の範囲内では、接種間隔の延長は有効率の上昇に関連していることが示唆されました。

COVID-19^aに対する有効率

| 接種間隔 | 初発の症候性COVID-19発現状況 | | | | 有効率(%) [95%信頼区間] ^c |
|-----------|--------------------|-----------|-------------------|-----------|----------------------------------|
| | 本剤群 | | 対照薬群 ^b | | |
| | N | n(%) | N | n(%) | |
| 4週以上8週未満 | 4,294 | 47 (1.09) | 4,183 | 90 (2.15) | 50.48 [29.55, 65.19] |
| 8週以上12週以下 | 1,555 | 18 (1.16) | 1,580 | 66 (4.18) | 72.64 [53.95, 83.75] |

(SDSD有効性解析対象集団)

N：評価例数、n：発現例数

a. 1回目接種前のSARS-CoV-2血清反応が陰性であり、2回目の接種後15日以降に発現し、SARS-CoV-2感染がウイルス学的に確認された初発の症候性COVID-19

b. 4価髄膜炎菌結合型ワクチンまたは生理食塩水

c. 接種群を因子とし、追跡期間の対数をオフセット変数としたポアソン回帰モデル

承認用法用量外での接種症例の情報を含んでいます。

【用法及び用量】 1回0.5mLを4～12週間の間隔において2回筋肉内に接種する。

6. 臨床試験結果(安全性・有効性・免疫原性)

免疫原性(COV001試験、COV002試験、COV003試験、COV005試験の併合データ)

■ 液性免疫：中和抗体価(年齢別部分集団解析)

ベースライン時血清反応陰性のSDSD免疫原性解析対象集団において、2回目接種後28日の中和抗体価は下表のとおりでした。

SARS-CoV-2に対する中和抗体価

| | 18～64歳 | 65歳以上 |
|----------------------|------------------|-----------------|
| n/Nsub | 598/1,491 | 78/215 |
| GMT | 185.74 | 109.60 |
| 95%信頼区間 ^a | (168.87, 204.30) | (84.84, 141.59) |

(SDSD免疫原性解析対象集団)

a. Clopper-Perison法による

Nsub：接種群ごとの各サブグループの被験者数、n：その時点で解析対象となるサンプルを有する被験者数

GMT：幾何平均抗体価(geometric mean antibody titer)

被験者数nに対して、全員の力価(Xn)の積のn乗根を計算することによって得られる、被験者群の平均力価($n\sqrt{X1 \times X2 \times \dots \times Xn}$)

【対象】 ベースライン時の血清反応が陰性のSDSD免疫原性解析対象集団

【方法】 SARS-CoV-2の実ウイルスを用いた中和抗体分析法(ND₅₀)を用いて中和抗体価を測定した。

■ 接種間隔別の中和抗体価(探索的解析)

ベースライン時血清反応陰性のSDSD免疫原性解析対象集団において、1回目および2回目接種後の中和抗体価(偽型ウイルス)は下表のとおり、接種間隔の延長に伴い上昇する傾向が認められました。

SARS-CoV-2に対する接種間隔別の中和抗体価(偽型ウイルス中和抗体分析法)

| | 接種者内訳 | 1回目と2回目の接種間隔 | |
|-----------|-----------|------------------|------------------|
| | | 4週以上8週未満 | 8週以上12週以下 |
| | | N = 815 | N = 587 |
| ベースライン | n | 396 | 195 |
| | GMT | 20.662 | 20.291 |
| | (95%信頼区間) | (19.99, 21.35) | (19.72, 20.88) |
| 1回目接種後28日 | n | 352 | 172 |
| | GMT | 53.856 | 68.915 |
| | (95%信頼区間) | (47.26, 61.38) | (56.72, 83.72) |
| 2回目接種後28日 | n | 356 | 182 |
| | GMT | 130.936 | 215.953 |
| | (95%信頼区間) | (115.22, 148.79) | (187.10, 249.25) |

(SDSD免疫原性解析対象集団)

GMT：幾何平均抗体価(geometric mean antibody titer)

被験者数nに対して、全員の力価(Xn)の積のn乗根を計算することによって得られる、被験者群の平均力価($n\sqrt{X1 \times X2 \times \dots \times Xn}$)

N：解析対象となる被験者数

n：抗体価が不確定または欠落していない被験者数

承認用法用量外での接種症例の情報を含んでいます。

【用法及び用量】 1回0.5mLを4～12週間の間隔において2回筋肉内に接種する。

6.2. 国内第 I / II 相試験

(D8111C00002試験)

アストラゼネカ社内資料：COVID-19の予防のためのバキスゼブリアの安全性および免疫原性を評価する国内第 I / II 相臨床試験(D8111C00002試験) (承認時評価資料)

試験概要

- 【目的】バキスゼブリアのCOVID-19に対する免疫原性および安全性を評価すること。
【対象】18歳以上の日本人256例
【方法】多施設共同・無作為化・二重盲検・プラセボ対照・並行群間比較試験。
対象を無作為に3：1に割り付け、本剤 5×10^{10} vp* (承認用量) またはプラセボ(生理食塩水)を4週間隔で筋肉内に2回接種した。

*：ウイルス粒子量

安全性

本剤または対照薬を1回以上接種した256例(本剤群192例、対照薬群64例)を安全性解析対象集団としています(データカットオフ日は1回目接種後57日)。

有害事象および臨床検査値はFDAのToxicity grading scale(FDA 2007)を用いて重症度を判定しています。

有害事象の種類

本項では、以下の種類の有害事象について、それぞれの発現状況をお示ししています。

■ 特定有害事象

一般的にワクチン接種に関連するとされる有害事象[局所(注射部位)および全身]であり、接種後6日間(接種日を含め7日間)に発現し、被験者日誌を用いて収集した有害事象。

局所(注射部位)特定有害事象

全身特定有害事象

■ 非特定有害事象

各接種後28日間に発現し、臨床試験の通常のプロセスで収集した有害事象。

■ 特定有害事象

1回目または2回目接種後6日間に発現したワクチン接種と関連するとされる特定有害事象の発現状況は下表のとおりでした。本剤の発現割合が10%以上の事象のうち、1回目接種後の全ての事象の発現日(中央値)は接種翌日であり、持続期間(事象の発現した日数、中央値)は注射部位圧痛4日、注射部位疼痛3日、筋肉痛2日、その他の事象は1日でした。2回目接種後の発現日(中央値)は発熱は接種当日、その他の事象は接種翌日であり、持続期間(事象の発現した日数、中央値)は注射部位圧痛および筋肉痛2日、その他の事象は1日でした(発現事象の詳細はp.28をご参照ください)。

1回目または2回目接種後6日間の特定有害事象の発現状況

例数(%)

| 期間 | 1回目接種後0~6日 | | 2回目接種後0~6日 | |
|------------------------|------------|-------------------|------------|-------------------|
| | 本剤群 | 対照薬群 ^a | 本剤群 | 対照薬群 ^a |
| 解析対象者数 | 192 | 64 | 176 | 61 |
| 局所の特定有害事象 | | | | |
| 全Grade | 116(60.4) | 6(9.4) | 73(41.5) | 3(4.9) |
| Grade 3以上 ^b | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 全身の特定有害事象 | | | | |
| 全Grade | 106(55.2) | 9(14.1) | 54(30.7) | 10(16.4) |
| Grade 3以上 ^b | 9(4.7) | 0 | 0 | 0 |

(安全性解析対象集団)

a. 生理食塩水 b. 重症度が「重度(日常活動を妨げる等)以上として」報告された事象

6. 臨床試験結果(安全性・有効性・免疫原性)

□ 局所(注射部位)特定有害事象

本試験における1回目および2回目接種後の局所特定有害事象は以下のとおりでした。

1回目および2回目接種後6日間に発現した局所特定有害事象

| | 本剤群 | | | | 対照薬群 ^a | | | |
|---------------------|------|------|-----------|-----------|-------------------|------|--------|-----------|
| | 接種回数 | 対象者数 | 全Grade | Grade 3以上 | 接種回数 | 対象者数 | 全Grade | Grade 3以上 |
| | | | 例数(%) | 例数(%) | | | 例数(%) | 例数(%) |
| 注射部位疼痛 | 1 | 192 | 100(52.1) | 1(0.5) | 1 | 64 | 4(6.3) | 0 |
| | 2 | 176 | 41(23.3) | 0 | 2 | 61 | 2(3.3) | 0 |
| 注射部位圧痛 ^b | 1 | 192 | 85(44.3) | 2(1.0) | 1 | 64 | 3(4.7) | 0 |
| | 2 | 176 | 60(34.1) | 0 | 2 | 61 | 2(3.3) | 0 |
| 注射部位硬結 | 1 | 192 | 4(2.1) | 0 | 1 | 64 | 0 | 0 |
| | 2 | 176 | 3(1.7) | 0 | 2 | 61 | 0 | 0 |
| 注射部位紅斑/発赤 | 1 | 192 | 1(0.5) | 0 | 1 | 64 | 1(1.6) | 0 |
| | 2 | 176 | 1(0.6) | 0 | 2 | 61 | 0 | 0 |
| 注射部位腫脹 | 1 | 192 | 1(0.5) | 0 | 1 | 64 | 0 | 0 |
| | 2 | 176 | 1(0.6) | 0 | 2 | 61 | 0 | 0 |

MedDRA/J ver.23.1

(安全性解析対象集団)

a. 生理食塩水

b. MedDRA下層語

複数の有害事象を発現した被験者は、最も重症なGradeで評価した。

□ 全身特定有害事象

本試験における1回目および2回目接種後の全身特定有害事象は以下のとおりでした。

1回目および2回目接種後6日間に発現した全身特定有害事象

| | 本剤群 | | | | 対照薬群 ^a | | | |
|-----------------|------|------|----------|-----------|-------------------|------|--------|-----------|
| | 接種回数 | 対象者数 | 全Grade | Grade 3以上 | 接種回数 | 対象者数 | 全Grade | Grade 3以上 |
| | | | 例数(%) | 例数(%) | | | 例数(%) | 例数(%) |
| 筋肉痛 | 1 | 192 | 68(35.4) | 3(1.6) | 1 | 64 | 3(4.7) | 0 |
| | 2 | 176 | 29(16.5) | 0 | 2 | 61 | 3(4.9) | 0 |
| 倦怠感 | 1 | 192 | 67(34.9) | 3(1.6) | 1 | 64 | 3(4.7) | 0 |
| | 2 | 176 | 19(10.8) | 0 | 2 | 61 | 3(4.9) | 0 |
| 疲労 | 1 | 192 | 54(28.1) | 3(1.6) | 1 | 64 | 6(9.4) | 0 |
| | 2 | 176 | 19(10.8) | 0 | 2 | 61 | 3(4.9) | 0 |
| 頭痛 | 1 | 192 | 48(25.0) | 4(2.1) | 1 | 64 | 2(3.1) | 0 |
| | 2 | 176 | 17(9.7) | 0 | 2 | 61 | 5(8.2) | 0 |
| 悪寒 | 1 | 192 | 38(19.8) | 4(2.1) | 1 | 64 | 0 | 0 |
| | 2 | 176 | 1(0.6) | 0 | 2 | 61 | 0 | 0 |
| 発熱 ^b | 1 | 192 | 19(9.9) | 4(2.1) | 1 | 64 | 0 | 0 |
| | 2 | 176 | 3(1.7) | 0 | 2 | 61 | 1(1.6) | 0 |
| 悪心 | 1 | 192 | 9(4.7) | 1(0.5) | 1 | 64 | 0 | 0 |
| | 2 | 176 | 2(1.1) | 0 | 2 | 61 | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 1 | 192 | 3(1.6) | 1(0.5) | 1 | 64 | 0 | 0 |
| | 2 | 176 | 0 | 0 | 2 | 61 | 0 | 0 |

MedDRA/J ver.23.1

(安全性解析対象集団)

a. 生理食塩水

b. 37.9°C以上。39.0°C以上の場合、重症度が重度(Grade 3)以上とした

複数の有害事象を発現した被験者は、最も重症なGradeで評価した。

■ 非特定有害事象

本試験において1回目および2回目接種後28日間の非特定有害事象は、下表のとおりでした。

各接種後28日間に発現した非特定有害事象

例数(%)

| 接種群 | 本剤群 | 対照薬群 ^b |
|-------------------------|-----------|-------------------|
| 安全性解析対象者数 | 192 | 64 |
| 非特定有害事象 | 48 (25.0) | 12 (18.8) |
| 治験薬との因果関係を否定できない非特定有害事象 | 27 (14.1) | 5 (7.8) |
| Grade 3以上 ^c | 6 (3.1) | 2 (3.1) |

(安全性解析対象集団)

a. 1回目、2回目接種後いずれもそれぞれカウントした

b. 生理食塩水

c. 複数の有害事象が発現した被験者は、最も重症なGradeで評価した。Grade 3：重度、Grade 4：生命を脅かす、Grade 5：死亡

各接種後28日間に発現した主な非特定有害事象の内訳

例数(%)

| 接種群 | 安全性解析対象集団 | |
|-----------|-----------|-------------------|
| | 本剤群 | 対照薬群 ^a |
| 安全性解析対象者数 | 192 | 64 |
| 有害事象 | | |
| 圧痛 | 11 (5.7) | 0 |
| 注射部位疼痛 | 8 (4.2) | 0 |
| 筋肉痛 | 6 (3.1) | 1 (1.6) |
| 体温上昇 | 5 (2.6) | 0 |
| 疲労 | 4 (2.1) | 3 (4.7) |
| 倦怠感 | 4 (2.1) | 1 (1.6) |
| 背部痛 | 2 (1.0) | 0 |
| 胸痛 | 2 (1.0) | 0 |
| 便秘 | 2 (1.0) | 0 |
| 齲歯 | 2 (1.0) | 0 |
| 下痢 | 2 (1.0) | 2 (3.1) |
| 頭痛 | 2 (1.0) | 1 (1.6) |
| 注射部位紅斑 | 2 (1.0) | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 2 (1.0) | 0 |
| 咽頭炎 | 2 (1.0) | 0 |
| そう痒症 | 2 (1.0) | 0 |

MedDRA/J ver.23.1

(安全性解析対象集団)

a. 生理食塩水

複数の有害事象を発現した被験者は、最も重症なGradeで評価した。

■ 重篤な有害事象

本試験において死亡例は報告されませんでした。重篤な有害事象は子宮頸部上皮異形成1例が報告されましたが、治験薬との因果関係は否定されました。

また、投与中止に至った有害事象は報告されませんでした。

6. 臨床試験結果(安全性・有効性・免疫原性)

免疫原性

□ 液性免疫：抗スパイク抗体応答*率(主要評価項目)

本剤2回目接種後28日のSARS-CoV-2に対する抗スパイク抗体応答率は下表のとおりでした(p<0.001、vs. 対照薬群、Fisherの直接確率検定)。

2回目接種後28日のSARS-CoV-2に対する抗スパイク抗体応答率

| | 全集団 | | 18~55歳 | | 56歳以上 | |
|----------------------------|---------------|-------------------|---------------|-------------------|---------------|-------------------|
| | 本剤群 | 対照薬群 ^a | 本剤群 | 対照薬群 ^a | 本剤群 | 対照薬群 ^a |
| | (N=174) | (N=60) | (N=83) | (N=29) | (N=91) | (N=31) |
| 解析対象者数 | 174 | 60 | 83 | 29 | 91 | 31 |
| 抗体応答がみられた被験者数 (抗体応答率、%) | 174(100.0) | 0(0.0) | 83(100.0) | 0(0.0) | 91(100.0) | 0(0.0) |
| 95%信頼区間 ^b | (97.9, 100.0) | (0.0, 6.0) | (95.7, 100.0) | (0.0, 11.9) | (96.0, 100.0) | (0.0, 11.2) |
| p値 | <0.001 | – | <0.001 | – | <0.001 | – |

N：免疫原性解析対象集団
a. 生理食塩水
b. Clopper-Person法による

□ 液性免疫：中和抗体応答率(副次評価項目)

本剤2回目接種後28日のSARS-CoV-2に対する中和抗体応答率は、下表のとおりでした(p<0.001、vs. 対照薬群、Fisherの直接確率検定)。

2回目接種後28日のSARS-CoV-2に対する中和抗体応答率

| | 全集団 | | 18~55歳 | | 56歳以上 | |
|----------------------------|--------------|-------------------|--------------|-------------------|--------------|-------------------|
| | 本剤群 | 対照薬群 ^a | 本剤群 | 対照薬群 ^a | 本剤群 | 対照薬群 ^a |
| | (N=174) | (N=60) | (N=83) | (N=29) | (N=91) | (N=31) |
| 解析対象者数 | 166 | 59 | 80 | 29 | 86 | 30 |
| 抗体応答がみられた被験者数 (抗体応答率、%) | 103(62.0) | 0(0.0) | 54(67.5) | 0(0.0) | 49(57.0) | 0(0.0) |
| 95%信頼区間 ^b | (54.2, 69.5) | (0.0, 6.1) | (56.1, 77.6) | (0.0, 11.9) | (45.8, 67.6) | (0.0, 11.6) |
| p値 | <0.001 | – | <0.001 | – | <0.001 | – |

N：免疫原性解析対象集団
a. 生理食塩水
b. Clopper-Person法による

【対象】 治験薬を2回接種した免疫原性解析対象集団234例(本剤群174例、対照薬群60例)

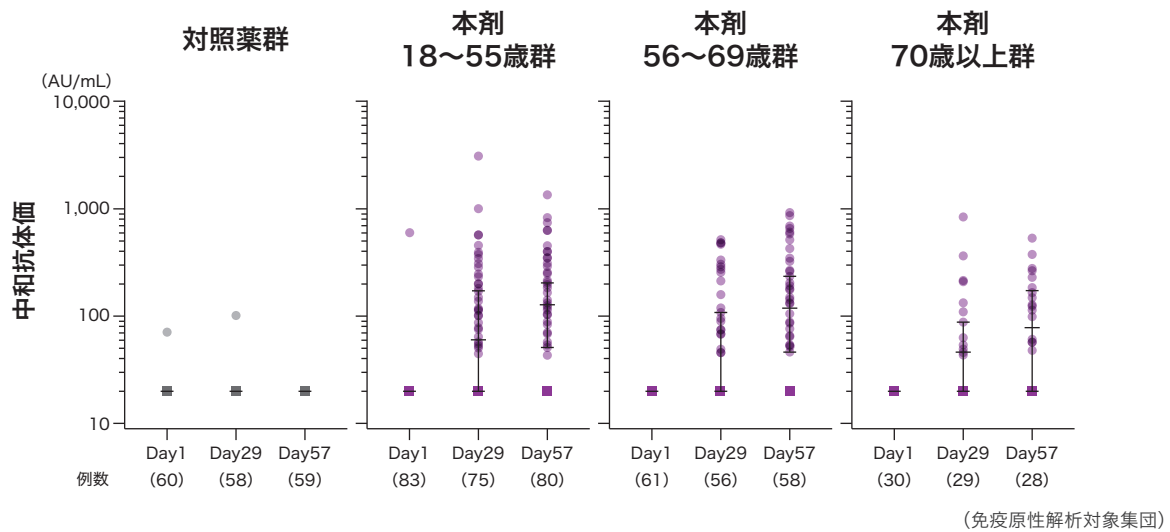
【方法】 バリデートされたMSD血清学的アッセイで測定したSARS-CoV-2のスパイク抗原に対する抗体応答率、バリデートされた偽型ウイルス中和抗体分析法で測定したSARS-CoV-2に対する中和抗体応答率を評価した。

* 抗体応答：ベースライン値に対する4倍以上の抗体価上昇を抗体応答と定義

□ 液性免疫：中和抗体価(副次評価項目)

本剤1回目接種後28日(Day29)および2回目接種後28日(Day57)のSARS-CoV-2に対する中和抗体価は18~55歳群で67.26AU/mLおよび107.30AU/mL、56歳以上群で46.11AU/mLおよび90.00AU/mLでした。

SARS-CoV-2に対する中和抗体価の経時プロット



【対象】 治験薬を2回接種した免疫原性解析対象集団234例(本剤群174例、対照薬群60例)

【方法】 偽型ウイルス中和抗体分析法で測定したSARS-CoV-2に対する中和抗体価について、ワクチン接種日、1回目接種後28日、2回目接種後28日(Day1、29、57)の経時推移を評価した。

プロットは中央値と四分位範囲で表示

ワクチン接種日をDay1として、1回目接種後28日、2回目接種後28日は、それぞれDay29およびDay57とした

抗体価：MSD血清学的アッセイにより測定したGMT値

GMT：幾何平均抗体価 (geometric mean antibody titer)

被験者数nに対して、全員の力価(Xn)の積のn乗根を計算することによって得られる、被験者群の平均力価($\sqrt[n]{X1 \times X2 \times \dots \times Xn}$)

7. 本剤の取り扱いに係る留意点

本剤には「**遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(カルタヘナ法)**」に基づき承認された第一種使用規程が定められていることから、下記のとおり、「カルタヘナ法第一種使用規程」をふまえた取り扱い上の留意点をご確認の上、ご使用をお願いいたします。

保管

製剤または保管管理する冷蔵庫などの見えやすいところに『遺伝子組換え生物学的製剤』であることを表示して保管してください。

調製(シリンジへの充填)

被接種者や他のスタッフから離れた場所*で行ってください。

*カーテンやパーティションで仕切ることもよい

接種

接種前後の待機場所と接種場所を分けてください。

製剤の廃棄・関連資材の廃棄・再利用

原則、未使用バイアルの原液やバイアルの残液は、廃棄物の処理及び清掃に関する法律(昭和45年法律137号、以下「廃棄物処理法」という。)に従って、感染性廃棄物の専用廃棄ボックスなどに入れ、漏出しない状態で、感染性廃棄物処理業者に廃棄委託してください。委託できない場合は、廃棄物処理法に従って、医療用次亜塩素酸ナトリウムなどで適切に不活化処理を行ってから廃棄してください。

再利用する器具(例;トレーなど)は、廃棄物処理法に従って、高圧蒸気滅菌・医療用次亜塩素酸ナトリウムなどによる不活化処理を行ったうえで十分洗浄してください。

被接種者への指導

注射部位に貼られた絆創膏の取り扱いに関しては、p.7「接種後の注意」を参照して被接種者への指導を行ってください。

8. 参考情報

8.1. B.1.351 変異株に対する有効性の評価結果

南アフリカで成人被験者を対象に実施された多施設二重盲検プラセボ対照比較試験において、B.1.351変異株に対する有効性について評価が行われました¹⁾。

評価結果の概要

- 本剤群の2.5%(19/750例)、プラセボ群の3.2%(23/717例)に軽症から中等症のCOVID-19の発症が認められ、ワクチン有効率(Vaccine Efficacy)は21.9%[両側95% 信頼区間: -49.9, 59.8]でした。
- 軽症から中等症のCOVID-19を発症した被験者42例のうち、ウイルスの塩基配列が得られ、かつB.1.351変異株であった被験者は39例であり、B.1.351変異株に対するワクチン有効率は10.4%[両側95% 信頼区間: -76.8, 54.8]でした。

軽・中等症のCOVID-19に対するワクチン有効率(核酸増幅検査)¹⁾

| エンドポイント | ベースライン時の血清反応* | 発症総例数 | プラセボ群 | 罹患リスク | 本剤群 | 罹患リスク | ワクチン有効率** |
|--|---------------|-------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------------|
| | | | 発現例数/評価対象数(%) | 1000人年(人日) | 発現例数/評価対象数(%) | 1000人年(人日) | % (95%信頼区間) |
| 2回目接種後15日以上に発症した軽・中等症 | 陰性 | 42 | 23/717 (3.2) | 93.6 (89,714) | 19/750 (2.5) | 73.1 (94,881) | 21.9 (-49.9, 59.8) |
| 2回目接種後15日以上に発症したB.1.351変異株による軽・中等症 | 陰性 | 39 | 20/714 (2.8) | 81.6 (89,448) | 19/750 (2.5) | 73.1 (94,881) | 10.4 (-76.8, 54.8) |
| 2回目接種後15日以上に発症した軽・中等症 | いずれでも | 46 | 24/865 (2.8) | 81.9 (106,898) | 22/884 (2.5) | 73.2 (109,659) | 10.6 (-66.4, 52.2) |
| 2020年10月31日までに1回目を接種後15日以上に発症した非B.1.351変異株による軽・中等症 | 全体 | 15 | 12/938 (1.3) | 31.1 (140,774) | 3/944 (0.3) | 7.6 (143,140) | 75.4 (8.9, 95.5) |

事前に特定された主要評価項目は、核酸増幅検査により確認されたすべての重症度(軽症、中等症、重症)のCOVID-19である。本試験には重症に至った被験者がいなかったため、「軽・中等症」とした。被験者は調査のため、COVID-19を疑う症状(呼吸症状:新規の咳嗽、頻呼吸、息切れ、呼吸困難または息苦しさ、のどの痛み、嗅覚消失または障害、鼻づまりや鼻汁、非呼吸器症状:発熱や発熱感、筋肉痛、悪寒、味覚消失、頭痛、下痢、疲労または脱力感、嘔気や嘔吐、食欲不振など)の有無について尋ねられた。

*:血清反応は、初回接種時に被験者の血清に含まれるSARS-CoV-2の核タンパクに対するIgG抗体で評価した。

** : B.1.351変異株による軽・中等症に対するワクチン有効率は副次評価項目に含まれる。信頼区間は多重比較法により調整されていない。

Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

1) Madhi SA, et al.: N Engl J Med. NEJMoa2102214.1.

承認用法用量外での接種症例の情報を含んでいます。

【用法及び用量】1回0.5mLを4~12週間の間隔において2回筋肉内に接種する。

8.2. 新型コロナワクチンに関する情報(厚生労働省サイト)

厚生労働省のホームページ(mhlw.go.jp)に、新型コロナワクチンに関連する情報が掲載されています。また、新型コロナワクチンの接種医療機関や接種に従事される方々へのお知らせも掲載されていますので、併せてご確認ください。

● 新型コロナワクチンについて

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_00184.html



● 新型コロナワクチンの接種を行う医療機関へのお知らせ

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_iryokikanheno_oshirase.html



(最終アクセス：2024年2月22日)

監修

バキスゼブリア筋注 安全性評価委員会(～2023年12月31日)

(五十音順)

- 岩田 敏 先生 国立がん研究センター中央病院 感染症部長
加藤 康幸 先生 国際医療福祉大学 成田病院感染症科 部長
久保田 潔 先生 NPO日本医薬品安全性研究ユニット 理事長
堀内 久徳 先生 東北大学 加齢制御研究部門 基礎加齢研究分野 教授
薬師寺 祐介 先生 関西医科大学 神経内科学講座 主任教授

製造販売元

アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大深町3番1号

フリーダイヤル:0120-189-115(9:00-17:30 土日祝祭日および弊社休業日を除く)
(問い合わせ先フリーダイヤル メディカルインフォメーションセンター)