

ヌバキソビッド筋注

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、武田薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

武田薬品工業株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	2
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	2
1.5.2 開発の経緯	2
1.5.2.1 品質	3
1.5.2.2 非臨床試験	3
1.5.2.3 臨床試験.....	4
1.5.3 予定する効能又は効果、用法及び用量	9
1.5.4 治験相談等の経緯	9
1.5.5 本剤の特徴及び有用性	9
1.5.6 参考文献.....	11

表

表 1.5.2-1 開発の経緯＜品質・非臨床＞	7
表 1.5.2-2 開発の経緯＜臨床＞	8
表 1.5.3-1 効能又は効果、用法及び用量	9

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

Novavax 社は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 型 (SARS-CoV-2) による感染症の予防を目的として、Matrix-M1 アジュバントを用いた SARS-CoV-2 遺伝子組換えスパイク蛋白質ナノ粒子ワクチン (SARS-CoV-2 rS) (以下、Matrix-M1 アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS) (国内開発コード TAK-019) を開発中である。SARS-CoV-2 rS は NVX-CoV2373 又は Novavax COVID-19 Vaccine と呼ばれる。ヒトで、SARS-CoV-2 rS (5 µg/回) と Matrix-M1 アジュバント (50 µg/回) を 3~4 週間隔で 2 回筋肉内接種 (0.5 mL) する計画である。

SARS-CoV-2 rS は、GenBank 遺伝子配列 MN908947 (Wuhan-Hu-1 分離株) スクレオチド 21563-25384 にコードされる完全長の野生型 SARS-CoV-2 スパイク (S) 糖蛋白質から構築される。S 蛋白質は、不活性な S0 前駆体として産生される 1273 アミノ酸からなる Type 1 三量体糖蛋白質である。SARS-CoV-2 rS 候補の産生のために、S 遺伝子のコドンは、*Spodoptera frugiperda* (Sf9) 昆虫細胞で発現するよう最適化されている。プロテアーゼに耐性を持たせるために、天然の完全長 S 蛋白質の S1/S2 切断ドメイン内に位置する推定フリン切断部位である RRAR を QQAQ に変異修飾した (3Q 変異)。また、SARS-CoV-2 S 糖蛋白質を融合前コンフォメーションで安定化し中和エピトープの提示を最適化するために、heptad repeat 1 (HR1) ドメイン内の K986P 及び V987P 位置に二つのプロリン置換を追加挿入した (2P 変異) [1]。合成導入遺伝子は、Sf9 昆虫細胞での発現のためにバキュロウイルスベクター内に組換えを行った (BV2373)。精製した SARS-CoV-2 rS 蛋白質三量体は、切断されず、熱耐性を示し、SARS-CoV-2 がヒト細胞へ結合する際の受容体であるヒトアンジオテンシン変換酵素 2 (hACE2) 受容体に高い親和性で特異的に結合する [2]。

SARS-CoV-2 rS はサポニンをベースとする Matrix-M1 アジュバントとともに接種される。Matrix-M1 アジュバントは Novavax AB (スウェーデン、Uppsala) で開発されたもので、分画化したキラヤサポニン、ホスファチジルコリン及びコレステロールを用いて約 150 nm のケージ様 (檻様) 構造体として製剤化されている。キラヤサポニンは、キラヤ (*Quillaja saponaria* Molina) の木の樹皮から抽出された後、コレステロール及びリン脂質と混合し、独自の方法を用いてマトリックス粒子を生成する。

1.5.2 開発の経緯

Novavax 社は、2020 年 5 月に本剤の海外第 1/2 相試験第 1 相パートをオーストラリア連邦で開始し、引き続いて、第 1/2 相試験第 2 相パートをオーストラリア連邦・米国で開始した。その後、第 2a/b 相試験を南アフリカ共和国、第 3 相試験を米国・メキシコ合衆国及び英国で実施中である。

武田薬品工業株式会社 (以下、申請者) は、2021 年 2 月より国内第 1/2 相試験を開始した。また、Novavax 社より本剤の製造技術移管を受けており、日本における医薬品製造販売業者として製造販売承認申請、本剤の製造、及び日本国内における流通を行う。

本剤の開発の経緯を表 1.5.2-1 及び表 1.5.2-2 に示す。

1.5.2.1 品質

本剤の規格及び試験法は、実測値、物理的・化学的性質、安定性試験の成績及びロット分析結果並びに「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日付医薬審発第 571 号）に基づき設定した。なお、設定した試験方法につき分析法バリデーションを実施し、設定した規格及び試験方法が妥当であることを確認した。また、試験方法は特に規定しない場合は日本薬局法の通則、製剤総則及び一般試験法又は生物学的製剤基準の通則及び一般試験法に準拠した。

本剤の安定性試験は「安定性試験ガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603001 号）及び「生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品）の安定性試験について」（平成 10 年 1 月 6 日付医薬審第 6 号）に基づき実施した。

1.5.2.2 非臨床試験

Matrix-M1 アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS をげっ歯類及びヒト以外の霊長類（NHP）を含む複数の動物種に接種することで、抗 S IgG、hACE2 結合阻害及び野生型ウイルス中和抗体の誘導で評価される迅速で堅牢な液性免疫応答が誘発され、アジュバントの添加（抗原単独接種と比較して）及び追加接種（単回接種と比較して）により増強された。NHP モデルで、50 µg Matrix-M1 アジュバントを添加した 5 又は 25 µg SARS-CoV-2 rS の二つの用量で最大の免疫応答がみられ、抗原用量間で顕著な差はなかった。マウス及び NHP モデルでは、Matrix-M1 アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS を接種したとき、多機能エフェクター表現型を含む強力な 1 型ヘルパー T 細胞（Th1）型 CD4⁺T 細胞応答も誘導され、抗原特異的なサイトカイン産生及び（マウスでは）特異的 IgG1/IgG2a 比に基づくバランスのとれた Th1/Th2 応答の表現型が示された。加えて、Matrix-M1 アジュバントに関連した脾臓濾胞性ヘルパー T（Tfh）細胞及び胚中心 B 細胞が増強された。

マウスのウイルス感染モデルでは、Matrix-M1 アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS 接種により SARS-CoV-2 感染後のウイルス複製が抑制され、肺炎及び全身状態の悪化（体重の減少）が減少し、明らかなウイルスに対する炎症反応の増悪又は臨床状態の悪化は認められなかった。マウスと同様にハムスターでも、ウイルス感染後の体重減少、活動レベルの低下、ウイルス複製及び肺の病理組織所見より感染防御作用が認められた。ヒトで計画されている用量で Matrix-M1 アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS を 2 回接種したカニクイザル及びアカゲザルでは、上部及び下部気道でウイルス複製に対する感染防御作用が示され、ウイルス感染に対する最大限の感染防御作用を示すことが確認された。

これらのデータは、Matrix-M1 アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS 接種が *in vivo* で SARS-CoV-2 S 蛋白質に対する機能性抗体産生を誘導し、それら抗体は S 蛋白質の結合受容体（hACE2）への結合を遮断し、細胞のウイルス感染を予防することを示している。Matrix-M1 アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS を接種した複数の動物種で、SARS-CoV-2 感染後、上部及び下部気道でウイルス複製に対する感染防御作用が示され、また、Th1 優位の細胞性免疫応答がみられた。また、いずれの試験でも、ウイルス感染後の肺の病理組織学的評価でワクチン関連の呼吸器疾患増強は認められなかった。

ニュージーランドホワイト（NZW）ウサギを用いた医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）適用の反復投与毒性試験では、Matrix-M1 アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS の投与後の忍容性は良好であり、有害な所見は認められなかった。また、Matrix-M1 アジュバントを単独投与又は Matrix-M1 アジュバントを添加した異なるワクチン抗原ナノ粒子を投与したラット及びウサギを用いた GLP 適用試験では、明らかな全身毒性又は臓器特異的毒性は認められず、Matrix-M1 アジュバントの忍容性は概ね良好であった。ワクチン投与と一致する投与部位の局所炎症及び局所リンパ組織の過形成が認められたが、休薬期間中に回復した。炎症マーカーであるグロブリン、フィブリノゲン及び C-反応性蛋白（CRP）の増加が投与直後から認められたが、次のワクチン投与前又は休薬期間中に回復する傾向がみられた。また、ラットを用いた GLP 適用の生殖発生毒性試験では、受胎能、妊娠／授乳、又は胚／胎児の発生及び出生後 21 日までの出生児の発育に有害な所見は認められなかった。GLP 適用の in vitro 遺伝毒性試験〔復帰突然変異試験（Ames 試験）及び小核試験〕により Matrix-M1 アジュバントは遺伝毒性の懸念がないことが示された。

1.5.2.3 臨床試験

海外では、健康又は安定した疾患を有する成人及び高齢者を対象とした 2019nCoV-101 試験（第 1/2 相試験）、2019nCoV-301 試験（第 3 相試験）及び 2019nCoV-302 試験（第 3 相試験）、並びに HIV 陰性又は医学的に安定している HIV 陽性の成人及び高齢者を対象とした 2019nCoV-501 試験（第 2a/b 相試験）が実施中である。また、英国において医師主導治験である CoV-Boost 試験（第 2 相試験）が実施中である。

日本では、健康成人男女を対象に、TAK-019-1501 試験（第 1/2 相試験）を実施中である。

TAK-019 の製造販売承認申請では、2019nCoV-501 試験及び CoV-Boost 試験を除く試験を評価資料とした。

TAK-019-1501 試験は、20 歳以上の日本人健康成人男女を対象として、SARS-CoV-2 rS 5 µg + Matrix M1 50 µg（以下、本剤）を 21 日間隔で 2 回筋肉内接種した際の安全性及び免疫原性を評価する、無作為化、観察者盲検、並行群間比較試験である。安全性の評価では、本試験で示された本剤の安全性プロファイルは良好であり、新たな安全性の懸念は特定されなかった。免疫原性の評価では、本剤 2 回目接種の 14 日後（Day 36）に SARS-CoV-2 rS 蛋白質に対する 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顕著な上昇が認められた。

2019nCoV-101 試験は、オーストラリア連邦の 18～59 歳の健康な男女（第 1 相パート）と米国及びオーストラリア連邦の 18～84 歳の男女（第 2 相パート）を対象として、SARS-CoV-2 rS ± Matrix M1 の安全性及び免疫原性を評価する、無作為化、プラセボ対照、観察者盲検試験である。第 1 相パートでは、2 回目接種の 14 日後に、SARS-CoV-2 rS 5 µg + Matrix M1 50 µg を 2 回接種した群及び SARS-CoV-2 rS 25 µg + Matrix M1 50 µg を 2 回接種した群で、SARS-CoV-2 rS 25 µg + Matrix M1 50 µg を 1 回接種した群、SARS-CoV-2 rS 25 µg のみを 2 回接種した群、及びプラセボ群よりも強い免疫応答が誘導された。第 2 相パートでは、2 回目接種の 14 日後に、SARS-CoV-2 rS 5 µg + Matrix M1 50 µg 及び SARS-CoV-2 rS 25 µg + Matrix M1 50 µg の 2 回接種した群で、1 回接種レジメンやプラセボ投与よりも強い免疫応答が誘導された。安全性の評価では、第 1 相パート及び第 2 相パートで、21 日間隔で 2 回投与した際に良好な忍容性を示した。第 2 相パートでは、SARS-CoV-2 rS 25 µg + Matrix M1 50 µg を 2 回

接種した群で、SARS-CoV-2 rS 5 µg + Matrix M1 50 µg を 2 回接種した群よりも多くの特定有害事象が認められ、用量依存性を示した。本試験のデータに基づき、SARS-CoV-2 rS 5 µg + Matrix M1 アジュバント 50 µg の 21 日間隔での 2 回接種が至適レジメンであることが示され、このレジメンを 18 歳以上を対象とした以降の相の臨床試験で評価することが支持された。また、第 2 相パートでは SARS-CoV-2 rS 5 µg + Matrix-M1 50 µg を 2 回接種した被験者に 3 回目接種した際の免疫原性及び安全性データを追加収集するため、Day 189 に追加免疫接種した。初回免疫として 2 回接種後、従来型の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価は 2 回目接種の 2 週間後 (Day 35) にピークに達し、その後 Day 35 から Day 189 まで経時的に低下した。一方、追加免疫として同用量の本剤を Day 189 に単回接種すると、免疫応答は著しく増加し、Day 217 (追加免疫接種の 4 週間後) の従来型の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価は、Day 35 の初回ワクチン接種の反応のピークよりも高値を示した。安全性に関して、局所及び全身の特定有害事象の発現頻度は、初回免疫の 2 回目接種後に比べて、追加免疫接種後でやや高い傾向を認めたものの、2 回の初回免疫の 24 週間後に追加免疫接種した際の本剤の忍容性は良好であった。

2019nCoV-301 試験は、18 歳以上の成人被験者を対象としたピボタル試験 (有効性、安全性、及び免疫原性を評価する多施設共同、無作為化、観察者盲検、プラセボ対照試験) として位置づけ、米国及びメキシコ合衆国の 119 施設で実施中である。被験者を本剤群とプラセボ群に 2 : 1 の比率で割り付けた。主要評価項目の解析対象集団には、本剤を接種した 17,312 例及びプラセボを接種した 8,140 例が含まれた。主要評価項目である、2 回目接種から 7 日後以降の PCR 検査で確定した症候性 (軽症、中等症、又は重症) の COVID-19 の最初の発症について、イベントが 77 例集積した時点で解析した結果、本剤群 14 例、プラセボ群 63 例にイベントが認められ、本剤の有効性 (VE) は 90.40% (95% CI : 82.88, 94.62) であり、事前に規定した成功基準 (VE の 95% CI の下限値が 30%を上回り、VE の点推定値が 50%以上) を達成した。

2019nCoV-302 試験は、18~84 歳の被験者を対象としたピボタル試験 (有効性、安全性、及び免疫原性を評価する多施設共同、無作為化、観察者盲検、プラセボ対照試験) として位置づけ、英国の 33 施設で実施中である。被験者を本剤群とプラセボ群に 1 : 1 の比率で割り付けた。主要評価項目の解析対象集団には、本剤を接種した 7,020 例及びプラセボを接種した 7,019 例が含まれた。主要評価項目である、2 回目接種から 7 日後以降の PCR 検査で確定した症候性 (軽症、中等症、又は重症) の COVID-19 の最初の発症について、62 例のイベントが集積した時点で中間解析を実施した結果、本剤群 6 例、プラセボ群 56 例にイベントが認められ、VE は 89.3% (α 調整後 96.9% CI : 73.0, 95.8) であり、事前に規定した成功基準 (VE の 95% CI の下限値が 30%を上回る) を達成した。最終解析の VE は 89.7% (95% CI : 80.2, 94.6) であった。

2019nCoV-501 試験は、南アフリカ共和国の HIV 陰性及び医学的に安定な HIV 陽性成人を対象として、本剤の有効性、安全性、及び免疫原性を評価する、無作為化、観察者盲検、プラセボ対照第 2 相試験である。2 回目接種から 7 日後以降、PCR 検査で確認された、症候性の軽症、中等症、及び重症の COVID-19 を発症した被験者に対する本剤の VE は、イベントが集積された時点で 49.4% (95% CI : 6.1, 72.8) であり、両側 95%CI の下限が 0%を超えてい

たことから、主要評価項目が達成された。Complete analysis 時点の VE は 48.6% (95% CI: 28.4, 63.1) であった。

医師主導治験である CoV-Boost 試験は、英国のサウサンプトン大学病院において、既承認の新型コロナウイルスワクチンの初回免疫が完了した被験者を対象に異種の新型コロナウイルスワクチンを追加接種し、安全性及び免疫原性を評価する、盲検、無作為化、多施設共同、対照試験であり、英国で実施した。本試験では、初回免疫として ChAdOx 1-nCov 19（アストラゼネカ社）又は BNT 162b2（ファイザー/BioNTech 社）ワクチンの 2 回目接種から 3 ヶ月以上経過後に、本剤の開発用量（SARS-CoV-2 rS 5 µg + Matrix M1 50µg）及び開発用量の半量（SARS-CoV-2 rS 2.5 µg + Matrix M1 50µg）を追加免疫接種した際の安全性及び免疫原性を評価した。ChAdOx 1-nCov 19 又は BNT162b2 のいずれかを初回免疫した被験者において、本剤を異種追加免疫した際の安全性及び忍容性は良好であった。また、本剤の異種追加免疫により、対照群（ChAD/Men 群、BNT/Men 群）と比べて有意な IgG 抗体価及び中和抗体価上昇を示し細胞性免疫を誘導した。

表 1.5.2-1 開発の経緯＜品質・非臨床＞

試験項目		
品質	製剤 製造・管理	
	製剤 安定性試験（現在実施中）	
薬理	効力を裏付ける試験	
毒性	反復投与毒性試験	
	遺伝毒性試験*	
	生殖発生毒性試験	

* Matrix-M1 を用いて実施。

表 1.5.2-2 開発の経緯＜臨床＞

臨床	実施地域	試験項目（試験番号）	資料区分		
	日本	第 1/2 相試験 （TAK-019-1501 試験）	評価		
	海外	第 3 相試験 （2019nCoV-301 試験）	評価		
	海外	第 3 相試験 （2019nCoV-302 試験）	評価		
	海外	第 1/2 相試験第 1 相パート （2019nCoV-101 試験）	評価		
	海外	第 1/2 相試験第 2 相パート （2019nCoV-101 試験）	評価		
	海外	第 2a/b 試験 （2019nCoV-501 試験）	参考		
	海外	第 2 相試験 （CoV-Boost 試験）	参考		

1.5.3 予定する効能又は効果、用法及び用量

海外で実施中の臨床試験で本剤の有効性及び安全性が確認されたこと、日本人においても同様の免疫原性及び安全性が確認されたことから、表 1.5.3-1 に示す効能又は効果、用法及び用量で医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5.3-1 効能又は効果、用法及び用量

販売名	ヌバキソビッド筋注
申請区分	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
適応症 (効能又は効果)	SARS-CoV-2 による感染症の予防
用法及び用量	初回免疫：1 回 0.5 mL 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 回筋肉内に接種する。

1.5.4 治験相談等の経緯

本剤の開発に際し、以下の対面助言を行った。

- (1) 医薬品事前評価相談 () (受付日 令和 年 月 日 : 受付番号)
 について、 、
 を行った。
- (2) 医薬品事前評価相談 () (受付日 令和 年 月 日 : 受付番号)
 について、 、
 を行った。
- (3) 医薬品事前評価相談 () (受付日 令和 年 月 日 : 受付番号)
 について、
 を行った。

1.5.5 本剤の特徴及び有用性

今般、医薬品製造販売承認申請する NVX-CoV2373 は、SARS-CoV-2 による感染症の予防を目的として開発された、Matrix-M1 アジュバント添加 SARS-CoV-2 遺伝子組換えスパイク蛋白質ナノ粒子ワクチンである。選択された SARS-CoV-2 rS 候補は、変異により蛋白質分解に対する耐性が向上し、融合前コンフォメーションが安定化していることを特徴として、hACE2 受容体に高い親和性で結合する。

世界保健機構 (WHO) は、2020 年 3 月、SARS-CoV-2 が世界的パンデミックであると表明した。従来型 (武漢型) に対する数種のワクチンが 2020 年後半から 2021 年前半にかけて世界中で承認されており、2021 年 8 月 9 日時点で 40 億回を超えるワクチン接種が行われている [3]。このようなワクチン接種率にもかかわらず、進化する変異株に対して、薬剤の保管のしやすさ及び安定性を満たすワクチンを含め、追加接種への世界的ニーズは依然として大きい。2 つのピボタル第 3 相試験 (2019nCoV-301 試験及び 2019nCoV-302 試験) では、PCR 検査で確定した症候性 (軽症、中等症、又は重症) の COVID-19 に対する本剤の VE は約 90% であり、変異株に対しても同程度の有効性を示した。各試験での変異株に対する VE は、アルファ株 (B.1.1.7) 以外の変異株に対して 96.4% (2019nCoV-302 試験)、米国疾病予防管理センターの分類で variant of concern (VOC) / variant of interest (VOI) と考えられる変異株

に対して 93.2%、VOC/VOI とは考えられない変異株に対して 100%（2019nCoV-301 試験）、アルファ株に対して 86.3%（2019nCoV-302 試験）及び 93.6%（2019nCoV-301 試験）であった。本剤を接種した被験者では、2 回目接種後 7 日以降に発症した重症例は認められず、本剤接種により呼吸器疾患が軽減した。本剤の臨床的ベネフィットは、若年者及び高齢者、男性及び女性、白人及び有色人種、併存疾患を有する、若しくは SARS-CoV-2 に曝露又は感染するリスクが高い集団で一貫していた。

有効性を評価したピボタル試験から、軽症、中等症、又は重症の COVID-19 に対する本剤の VE は約 90%であり、重症の COVID-19 に対しては 100%であった。この結果は、初期及び後期の臨床試験で本剤接種により強い免疫応答が誘導されたことによって裏付けられている。高齢者では免疫応答の減弱が認められたが、抗体陽転率及び VE の点推定値は、若年者と高齢者で一貫していた。また、2019nCoV-101 試験から、本剤接種により Th1 優位の CD4+T 細胞の誘導がみられた。

これまでに 30,058 例に本剤を接種した臨床開発プログラムにおいて、安全性の懸念は認められず、安全性プロファイルの特徴の大部分は、短期間（持続期間の中央値 1～2 日）の軽症又は中等症の反応原性事象（特定有害事象）であった。最も高頻度に認められた特定有害事象は、局所性の事象では圧痛、注射部位疼痛であり、全身性の事象では疲労、筋肉痛及び頭痛であった。非特定有害事象の発現頻度は、本剤群でプラセボ群と比べてわずかに高く、この差は疲労、注射部位疼痛、発熱、筋肉痛等の特定有害事象が本剤接種後 7 日以上持続していたことによるものであった。重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は両群でわずかに認められ、それらの事象は両群で同様であり、概ね均衡していた。

本剤の国内試験（TAK-019-1501 試験）の結果から、日本人の健康成人男女に対する本剤の有効性及び安全性を確認した。免疫原性の評価では、本剤の海外試験と同様に、本剤 2 回目接種の 14 日後に SARS-CoV-2 rS 蛋白質に対する血清 IgG 抗体価、及び従来型の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の顕著な上昇が認められた。また、本剤を投与したときの安全性プロファイルは良好であり、海外試験で示された安全性プロファイルと大きな相違はなかった。

海外試験（2019nCoV-101 試験）の結果から、追加免疫として同用量の本剤を初回免疫の 24 週間後に単回接種すると、SARS-CoV-2 rS 蛋白質に対する血清 IgG 抗体価、及び従来型の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の著しい増加が認められ、初回免疫後の反応のピークよりも高値を示した。また、本剤を追加免疫接種した際の忍容性は良好であった。

臨床開発プログラム全体のデータから、本剤は 21 日間隔で 2 回筋肉内接種することで、SARS-CoV-2 に起因した COVID-19 の発症予防に対する能動免疫を獲得し、追加免疫接種により有効性の持続が期待される。また、本剤は初回免疫及び追加免疫接種に対して忍容可能な安全性プロファイルを有するワクチンである。SARS-CoV-2 及びその新規変異株による公衆衛生上の緊急事態が続いていること、効果的な新規ワクチンが必要とされていること、並びに本剤の臨床開発プログラム全体で得られた有効性、免疫原性及び安全性データを考慮すると、本剤の既知及び潜在的なベネフィットは、既知及び潜在的リスクを上回ると考える。したがって、SARS-CoV-2 による感染症を予防する本剤の有用性は高いと考えられ、利用可能な海外及び国内臨床試験の成績をもって本申請を行うこととした。

1.5.6 参考文献

- [1] Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-3.
- [2] Tian JH, Patel N, Haupt R, et al. SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice. *Nat Commun*. 2021 Jan 14;12(1):372.
- [3] World Health Organization (WHO). COVID-19 Weekly Epidemiological Update. Edition 44, published 15 June 2021. Retrieved 18 June 2021, from <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---15-june-2021> (添付なし)

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料	2
-----------------------------	---

表

表 1.6-1 米国／欧州における状況	2
---------------------------	---

1.6 外国における使用状況等に関する資料

(1) 外国での許可及び使用状況

ヌバキソビッド筋注は2021年11月にインドネシアで初めて緊急使用許可を取得して以降、2022年3月8日現在、英国、ドイツ、フランス、カナダ及びオーストラリアを含む30以上の国又は地域及びWHOにおいて条件付き承認又は緊急使用許可等を取得している。

米国においては未承認である。

ヌバキソビッド筋注の米国及び欧州における状況を表 1.6-1 に示す。また、欧州の labeling 及び企業中核シートを次頁以降に添付する。

表 1.6-1 米国／欧州における状況

国名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果 用法・用量
米国	未定	緊急使用許可申請中	注射剤 0.5 mL × 10/vial	未定
欧州	Nuvaxovid dispersion for injection COVID-19 Vaccine (recombinant, adjuvanted)	条件付き承認 2021年12月20日	注射剤 0.5 mL × 10/vial	【効能・効果】 18歳以上の人を対象に、 SARS-CoV-2によるCOVID-19を 予防するための能動免疫化 【用法・用量】 2回（各0.5 mL）を筋肉内接種す る。初回接種の3週間後に2回目 の接種を行うことが推奨される。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Nuvaxovid dispersion for injection
COVID-19 Vaccine (recombinant, adjuvanted)

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

This is a multidose vial which contains 10 doses of 0.5 mL

One dose (0.5 mL) contains 5 micrograms of the of SARS-CoV-2 spike protein* and is adjuvanted with Matrix-M.

Adjuvant Matrix-M containing per 0.5 mL dose: Fraction-A (42.5 micrograms) and Fraction-C (7.5 micrograms) of *Quillaja saponaria* Molina extract.

* produced by recombinant DNA technology using a baculovirus expression system in an insect cell line that is derived from Sf9 cells of the *Spodoptera frugiperda* species.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Dispersion for injection (injection).

The dispersion is colourless to slightly yellow, clear to mildly opalescent (pH 7.2)

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Nuvaxovid is indicated for active immunisation to prevent COVID-19 caused by SARS-CoV-2 in individuals 18 years of age and older.

The use of this vaccine should be in accordance with official recommendations.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Individuals 18 years of age and older

Nuvaxovid is administered intramuscularly as a course of 2 doses of 0.5 mL each. It is recommended to administer the second dose 3 weeks after the first dose (see section 5.1).

There are no data available on the interchangeability of Nuvaxovid with other COVID-19 vaccines to complete the primary vaccination course. Individuals who have received a first dose of Nuvaxovid should receive the second dose of Nuvaxovid to complete the vaccination course.

Paediatric population

The safety and efficacy of Nuvaxovid in children and adolescents aged less than 18 years have not yet been established. No data are available.

Elderly population

No dose adjustment is required in elderly individuals ≥ 65 years of age.

Method of administration

Nuvaxovid is for intramuscular injection only, preferably into the deltoid muscle of the upper arm.

Do not inject the vaccine intravascularly, subcutaneously, or intradermally.

The vaccine should not be mixed in the same syringe with any other vaccines or medicinal products.

For precautions to be taken before administering the vaccine, see section 4.4.

For instructions on handling and disposal of the vaccine, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Hypersensitivity and anaphylaxis

Events of anaphylaxis have been reported with COVID-19 vaccines. Appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of an anaphylactic reaction following the administration of the vaccine.

Close observation for at least 15 minutes is recommended following vaccination. A second dose of the vaccine should not be given to those who have experienced anaphylaxis to the first dose of Nuvaxovid.

Anxiety-related reactions

Anxiety-related reactions, including vasovagal reactions (syncope), hyperventilation, or stress-related reactions may occur in association with vaccination as a psychogenic response to the needle injection. It is important that precautions are in place to avoid injury from fainting.

Concurrent illness

Vaccination should be postponed in individuals suffering from an acute severe febrile illness or acute infection. The presence of a minor infection and/or low-grade fever should not delay vaccination.

Thrombocytopenia and coagulation disorders

As with other intramuscular injections, the vaccine should be given with caution in individuals receiving anticoagulant therapy or those with thrombocytopenia or any coagulation disorder (such as haemophilia) because bleeding or bruising may occur following an intramuscular administration in these individuals.

Immunocompromised individuals

The efficacy, safety, and immunogenicity of the vaccine has been assessed in a limited number of immunocompromised individuals. The efficacy of Nuvaxovid may be lower in immunosuppressed individuals.

Duration of protection

The duration of protection afforded by the vaccine is unknown as it is still being determined by ongoing clinical trials.

Limitations of vaccine effectiveness

Individuals may not be fully protected until 7 days after their second dose. As with all vaccines, vaccination with Nuvaxovid may not protect all vaccine recipients.

Excipients

Sodium

This vaccine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

Potassium

This vaccine contains potassium, less than 1 mmol (39 mg) per dose, that is to say, essentially 'potassium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Co-administration of Nuvaxovid with inactivated influenza vaccines has been evaluated in a limited number of participants in an exploratory clinical trial sub-study, see section 4.8 and section 5.1.

The binding antibody response to SARS-CoV-2 was lower when Nuvaxovid was given concomitantly with inactivated influenza vaccine. The clinical significance of this is unknown.

Concomitant administration of Nuvaxovid with other vaccines has not been studied.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

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

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

Breast-feeding

It is unknown whether Nuvaxovid is excreted in human milk.

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

Fertility

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

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Nuvaxovid has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, some of the effects mentioned under section 4.8 may temporarily affect the ability to drive or use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

The safety of Nuvaxovid was evaluated from an interim analysis of pooled data from 5 ongoing clinical trials conducted in Australia, South Africa, the United Kingdom, the United States and Mexico. At the time of the analysis, a total of 49,950 participants age 18 years and older received at least one dose of Nuvaxovid (n=30,058) or placebo (n=19,892). At the time of vaccination, the median age was 48 years (range 18 to 95 years). The median duration of follow-up was 70 days post-Dose 2, with 32,993 (66%) participants completing more than 2 months follow-up post-Dose 2.

Of the pooled reactogenicity data, which includes participants age 18 years and older enrolled in the two phase 3 studies who received any dose of Nuvaxovid (n = 20,055) or placebo (n = 10,561), the most frequent adverse reactions were injection site tenderness (75%), injection site pain (62%), fatigue (53%), myalgia (51%), headache (50%), malaise (41%), arthralgia (24%), and nausea or vomiting (15%). Adverse reactions were usually mild to moderate in severity with a median duration of less than or equal to 2 days for local events and less than or equal to 1 day for systemic events following vaccination.

Overall, there was a higher incidence of adverse reactions in younger age groups: the incidence of injection site tenderness, injection site pain, fatigue, myalgia, headache, malaise, arthralgia, and nausea or vomiting was higher in adults aged 18 to less than 65 years than in those aged 65 years and above.

Local and systemic adverse reactions were more frequently reported after Dose 2 than after Dose 1.

Licensed inactivated seasonal influenza vaccines were co-administered to participants on the same day as Dose 1 of Nuvaxovid (n = 217) or placebo (n = 214) in the opposite deltoid muscle of the arm in 431 participants enrolled in an exploratory Phase 3 (2019nCoV-302) sub-study. The frequency of local and systemic adverse reactions in the influenza sub-study population was higher than in the main study population following Dose 1 in both Nuvaxovid and placebo recipients.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions observed during clinical studies are listed below according to the following frequency categories:

Very common ($\geq 1/10$),

Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$),

Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$),

Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$),

Very rare ($< 1/10,000$),

Not known (cannot be estimated from the available data).

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1: Adverse reactions from Nuvaxovid clinical trials

MedDRA System Organ Class	Very common (≥ 1/10)	Common (≥ 1/100 to < 1/10)	Uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100)
Blood and lymphatic system disorders			Lymphadenopathy
Nervous system disorders	Headache		
Vascular disorders			Hypertension
Gastrointestinal disorders	Nausea or vomiting ^a		
Skin and subcutaneous tissue disorders			Rash Erythema Pruritus Urticaria
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia ^a Arthralgia ^a		
General disorders and administration site conditions	Injection site tenderness ^a Injection site pain ^a Fatigue ^a Malaise ^{a,b}	Injection site redness ^{a,c} Injection site swelling ^a Pyrexia ^a Chills Pain in extremity	Injection site pruritus

a Higher frequencies of these events were observed after the second dose.

b This term also included events reported as influenza-like illness

c This term includes both injection site redness and injection site erythema (common).

Description of selected adverse reactions

Throughout the clinical trials, an increased incidence of hypertension following vaccination with Nuvaxovid (n=46, 1.0%) as compared to placebo (n=22, 0.6%) was observed in older adults during the 3 days following vaccination.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#) and include batch/Lot number if available.

4.9 Overdose

No case of overdose has been reported. In the event of an overdose, monitoring of vital functions and possible symptomatic treatment is recommended.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Vaccine, other viral vaccines, ATC code: J07BX03

Mechanism of action

Nuvaxovid is composed of purified full-length SARS-CoV-2 recombinant spike (S) protein that is stabilised in its prefusion conformation. The addition of the saponin-based Matrix-M adjuvant facilitates activation of the cells of the innate immune system, which enhances the magnitude of the S protein-specific immune response. The two vaccine components elicit B- and T-cell immune responses to the S protein, including neutralising antibodies, which may contribute to protection against COVID-19.

Clinical efficacy

The clinical efficacy, safety, and immunogenicity of Nuvaxovid is being evaluated in two pivotal, placebo-controlled, Phase 3 studies, Study 1 (2019nCoV-301) conducted in North America and Study 2 (2019nCoV-302) conducted in the United Kingdom, and a Phase 2a/b study, Study 3, conducted in South Africa.

Study 1 (2019nCoV-301)

Study 1 is an ongoing Phase 3, multicentre, randomised, observer-blinded, placebo-controlled study in participants 18 years of age and older in United States and Mexico. Upon enrolment, participants were stratified by age (18 to 64 years and ≥ 65 years) and assigned in a 2:1 ratio to receive Nuvaxovid or placebo. The study excluded participants who were significantly immunocompromised due to immunodeficiency disease; active cancer on chemotherapy; received chronic immunosuppressive therapy or received immunoglobulin or blood-derived products within 90 days; were pregnant or breastfeeding; or had a history of laboratory-confirmed diagnosed COVID-19. Participants with clinically stable underlying comorbidity were included as were participants with well-controlled HIV infection.

Enrolment of adults completed in February 2021. Participants will be followed for up to 24 months after the second dose for assessments of safety, and efficacy against COVID-19. Following collection of sufficient safety data to support application for emergency use authorisation, initial recipients of placebo were invited to receive two injections of Nuvaxovid 21 days apart and initial recipients of Nuvaxovid to receive two injections of placebo 21 days apart (“blinded crossover”). All participants were offered the opportunity to continue to be followed in the study.

The primary efficacy analysis population (referred to as the Per-Protocol Efficacy [PP-EFF] analysis set) included 25,452 participants who received either Nuvaxovid ($n = 17,312$) or placebo ($n = 8,140$), received two doses (Dose 1 on day 0; Dose 2 at day 21, median 21 days [IQR 21-23], range 14-60), did not experience an exclusionary protocol deviation, and did not have evidence of SARS-CoV-2 infection through 7 days after the second dose.

Demographic and baseline characteristics were balanced amongst participants who received Nuvaxovid and those who received placebo. In the PP-EFF analysis set for participants who received Nuvaxovid, the median age was 47 years (range: 18 to 95 years); 88% ($n = 15,264$) were 18 to 64 years old and 12% ($n = 2,048$) were aged 65 and older; 48% were female; 94% were from the United States and 6% were from Mexico; 76% were White, 11% were Black or African American, 6% were American Indian (including Native Americans) or Alaskan Native, and 4% were Asian; 22% were Hispanic or Latino. At least one pre-existing comorbidity or lifestyle characteristic associated with an increased risk of severe COVID-19 was present in 16,493 (95%) participants. Comorbidities included: obesity (body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m²); chronic lung disease; diabetes mellitus type 2, cardiovascular disease; chronic kidney disease; or human immunodeficiency virus (HIV). Other high-risk characteristics included age ≥ 65 years (with or without comorbidities) or age < 65 years with comorbidities and/or living or working conditions involving known frequent exposure to SARS-CoV-2 or to densely populated circumstances.

COVID-19 cases were confirmed by polymerase chain reaction (PCR) through a central laboratory. Vaccine efficacy is presented in [Table 2](#).

Table 2: Vaccine efficacy against PCR-confirmed COVID-19 with onset from 7 days after second vaccination ¹ - PP-EFF analysis set; Study 2019nCoV-301

Subgroup	Nuvaxovid			Placebo			% Vaccine Efficacy (95% CI)
	Partici- pants N	COVID- 19 cases n (%) ²	Incidence Rate Per Year Per 1,000 People ²	Partici- pants N	COVID- 19 cases n (%) ³	Incidence Rate Per Year Per 1,000 People ²	
Primary efficacy endpoint							
All participants	17,312	14 (0.1)	3.26	8,140	63 (0.8)	34.01	90.4% (82.9, 94.6) ^{3,4}

¹ VE evaluated in participants without major protocol deviations, who are seronegative (for SARS-CoV-2) at baseline and do not have a laboratory confirmed current SARS-CoV-2 infection with symptom onset up to 6 days after the second dose, and who have received the full prescribed regimen of trial vaccine.

² Mean disease incidence rate per year in 1,000 people.

³ Based on log-linear model of PCR-confirmed COVID-19 infection incidence rate using Poisson regression with treatment group and age strata as fixed effects and robust error variance, where $VE = 100 \times (1 - \text{relative risk})$ (Zou 2004).

⁴ Met primary efficacy endpoint criterion for success with a lower bound confidence interval (LBCI) > 30%. at the planned primary confirmatory analysis

Vaccine efficacy of Nuvaxovid to prevent the onset of COVID-19 from seven days after Dose 2 was 90.4% (95% CI 82.9 – 94.6). No cases of severe COVID-19 were reported in the 17,312 Nuvaxovid participants compared with 4 cases of severe COVID-19 reported in the 8,140 placebo recipients in the PP-EFF analysis set.

Subgroup analyses of the primary efficacy endpoint showed similar efficacy point estimates for male and female participants and racial groups, and across participants with medical comorbidities associated with high risk of severe COVID-19. There were no meaningful differences in overall vaccine efficacy in participants who were at increased risk of severe COVID-19 including those with 1 or more comorbidities that increase the risk of severe COVID-19 (e.g. BMI ≥ 30 kg/m², chronic lung disease, diabetes mellitus type 2, cardiovascular disease, and chronic kidney disease).

Efficacy results reflect enrolment that occurred during the time period when strains classified as Variants of Concern or Variants of Interest were predominantly circulating in the two countries (US and Mexico) where the study was conducted. Sequencing data were available for 61 of the 77 endpoint cases (79%). Of these, 48 out of 61 (79%) were identified as Variants of Concern or Variants of Interest. The most common Variants of Concern identified were: Alpha with 31/61 cases (51%), Beta (2/61, 4%) and Gamma (2/61, 4%), while the most common Variants of Interest were Iota with 8/61 cases (13%), and Epsilon (3/61, 5%).

Study 2 (2019nCoV-302)

Study 2 is an ongoing Phase 3, multicentre, randomised, observer-blinded, placebo-controlled study in participants 18 to 84 years of age in the United Kingdom. Upon enrolment, participants were stratified by age (18 to 64 years; 65 to 84 years) to receive Nuvaxovid or placebo. The study excluded participants who were significantly immunocompromised due to immunodeficiency disease; current diagnosis or treatment for cancer; autoimmune disease/condition; received chronic immunosuppressive therapy or received immunoglobulin or blood-derived products within 90 days; bleeding disorder or continuous use of anticoagulants; history of allergic reactions and/or anaphylaxis; were pregnant; or had a history of laboratory-confirmed diagnosed COVID-19. Participants with clinically stable disease, defined as disease not requiring significant change in therapy or hospitalisation for worsening disease during the 4 weeks before enrolment were included. Participants with known stable infection with HIV, hepatitis C virus (HCV), or hepatitis B virus (HBV) were not excluded from enrolment.

Enrolment was completed in November 2020. Participants are being followed for up to 12 months after the primary vaccination series for assessments of safety and efficacy against COVID-19.

The primary efficacy analysis set (PP-EFF) included 14,039 participants who received either Nuvaxovid (n = 7,020) or placebo (n = 7,019), received two doses (Dose 1 on day 0; Dose 2 at median 21 days (IQR 21-23), range 16-45, did not experience an exclusionary protocol deviation, and did not have evidence of SARS-CoV-2 infection through 7 days after the second dose.

Demographic and baseline characteristics were balanced amongst participants who received Nuvaxovid and participants who received placebo. In the PP-EFF analysis set for participants who received Nuvaxovid, median age was 56.0 years (range: 18 to 84 years); 72% (n = 5,067) were 18 to 64 years old and 28% (n = 1,953) were aged 65 to 84; 49% were female; 94% were White; 3% were Asian; 1% were multiple races, <1% were Black or African American; and <1% were Hispanic or Latino; and 45% had at least one comorbid condition.

Table 3: Vaccine efficacy analysis of PCR-confirmed COVID-19 with onset at least 7 days after the second vaccination - (PP-EFF population): Study 2 (2019nCoV-302)

the second vaccination (11-14 population): Study 2 (2019CoV-502)

Subgroup	Nuvaxovid			Placebo			% Vaccine Efficacy (95% CI)
	Partici-pants N	COVID-19 cases n (%)	Incidence Rate Per Year Per 1,000 People ¹	Partici-pants N	COVID-19 cases n (%)	Incidence Rate Per Year Per 1,000 People ¹	
Primary efficacy endpoint							
All participants	7,020	10 (0.1)	6.53	7,019	96 (1.4)	63.43	89.7% (80.2, 94.6) ^{2,3}
Subgroup analyses of the primary efficacy endpoint							
18 to 64 years of age	5,067	9 (0.2)	12.30	5,062	87 (1.7)	120.22	89.8% (79.7, 94.9) ²
65 to 84 years of age	1,953	1 (0.10) ²	---	1,957	9 (0.9) ²	---	88.9% (20.2, 99.7) ⁴

1 Mean disease incidence rate per year in 1000 people.

2 Based on Log-linear model of occurrence using modified Poisson regression with logarithmic link function, treatment group and strata (age-group and pooled region) as fixed effects and robust error variance [Zou 2004].

3 Met primary efficacy endpoint criterion for success with a lower bound confidence interval (LBCI) > 30%, efficacy has been confirmed at the interim analysis.

4 Based on the Clopper-Pearson model (due to few events), 95% CIs calculated using the Clopper-Pearson exact binomial method adjusted for the total surveillance time.

These results reflect enrolment that occurred during the time period when the B.1.17 (Alpha) variant was circulating in the UK. Identification of the Alpha variant was based on S gene target failure by PCR. Data were available for 95 of the 106 endpoint cases (90%). Of these, 66 out of 95 (69%) were identified as the Alpha variant with the other cases classified as non-Alpha.

No cases of severe COVID-19 were reported in the 7,020 Nuvaxovid participants compared with 4 cases of severe COVID-19 reported in the 7,019 placebo recipients in the PP-EFF analysis set.

Licensed seasonal influenza vaccine co-administration sub-study

Overall, 431 participants were co-vaccinated with inactivated seasonal influenza vaccines; 217 sub-study participants received Nuvaxovid and 214 received placebo. Demographic and baseline characteristics were balanced amongst participants who received Nuvaxovid and participants who

received placebo. In the per-protocol immunogenicity (PP-IMM) analysis set for participants who received Nuvaxovid (n = 191), median age was 40 years (range: 22 to 70 years); 93% (n = 178) were 18 to 64 years old and 7% (n = 13) were aged 65 to 84; 43% were female; 75% were White; 23% were multiracial or from ethnic minorities; and 27% had at least one comorbid condition. Co-administration resulted in no change to influenza vaccine immune responses as measured by hemagglutination inhibition (HAI) assay. A 30% reduction in antibody responses to Nuvaxovid was noted as assessed by an anti-spike IgG assay with seroconversion rates similar to participants who did not receive concomitant influenza vaccine (see section 4.5 and section 4.8).

Study 3 (2019nCoV-501)

Study 3 is an ongoing Phase 2a/b, multicentre, randomised, observer-blinded, placebo-controlled study in HIV-negative participants 18 to 84 years of age and people living with HIV (PLWH) 18 to 64 years of age in South Africa. PLWH were medically stable (free of opportunistic infections), receiving highly active and stable antiretroviral therapy, and having an HIV-1 viral load of < 1000 copies/mL.

Enrolment was completed in November 2020.

The primary efficacy analysis set (PP-EFF) included 2,770 participants who received either Nuvaxovid (n = 1,408) or placebo (n = 1,362), received two doses (Dose 1 on day 0; Dose 2 on day 21), did not experience an exclusionary protocol deviation, and did not have evidence of SARS-CoV-2 infection through 7 days after the second dose.

Demographic and baseline characteristics were balanced amongst participants who received Nuvaxovid and participants who received placebo. In the PP-EFF analysis set for participants who received Nuvaxovid, median age was 28 years (range: 18 to 84 years); 40% were female; 91% were Black/African American; 2% were White; 3% were multiple races, 1% were Asian; and 2% were Hispanic or Latino; and 5.5% were HIV-positive.

A total of 147 symptomatic mild, moderate, or severe COVID-19 cases among all adult participants, seronegative (to SARS-CoV-2) at baseline, were accrued for the complete analysis (PP-EFF Analysis Set) of the primary efficacy endpoint, with 51 (3.62%) cases for Nuvaxovid versus 96 (7.05%) cases for placebo. The resultant vaccine efficacy of Nuvaxovid was 48.6% (95% CI: 28.4, 63.1).

These results reflect enrolment that occurred during the time period when the B.1.351 (Beta) variant was circulating in South Africa.

Elderly population

Nuvaxovid was assessed in individuals 18 years of age and older. The efficacy of Nuvaxovid was consistent between elderly (≥ 65 years) and younger individuals (18 to 64 years).

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Nuvaxovid in one or more subsets of the paediatric population in prevention of COVID-19, see section 4.2 for information on paediatric use.

Conditional approval

This medicinal product has been authorised under a so-called ‘conditional approval’ scheme. This means that further evidence on this medicinal product is awaited. The European Medicines Agency will review new information on this medicinal product at least every year and this SmPC will be updated as necessary.

5.2 Pharmacokinetic properties

Not applicable.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of repeat-dose toxicity, local tolerance and reproductive and developmental toxicity.

Genotoxicity and Carcinogenicity

In vitro genotoxicity studies were conducted with the Matrix-M adjuvant. The adjuvant was shown to be non-genotoxic. Carcinogenicity studies were not performed. Carcinogenicity is not expected.

Reproductive toxicity

A developmental and reproductive toxicity study was performed in female rats administered four intramuscular doses (two prior to mating; two during gestation) of 5 micrograms SARS-CoV-2 rS protein (approximately 200-fold excess relative to the human dose of 5 micrograms on a weight-adjusted basis) with 10 micrograms Matrix-M adjuvant (approximately 40-fold excess relative to the human dose of 50 micrograms on a weight-adjusted basis). No vaccine-related adverse effects on fertility, pregnancy/lactation, or development of the embryo/foetus and offspring through post-natal Day 21 were observed.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Disodium hydrogen phosphate heptahydrate
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
Sodium chloride
Polysorbate 80
Sodium hydroxide (for adjustment of pH)
Hydrochloric acid (for adjustment of pH)
Water for injections

Adjuvant (Matrix-M)

Cholesterol
Phosphatidylcholine (including all-rac- α -Tocopherol)
Potassium dihydrogen phosphate
Potassium chloride
Disodium hydrogen phosphate dihydrate
Sodium chloride
Water for injections

For adjuvant: see also section 2.

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products or diluted.

6.3 Shelf life

Unopened vial

9 months at 2°C to 8°C, protected from light.

Unopened Nuvaxovid vaccine has been shown to be stable up to 12 hours at 25°C. Storage at 25°C is not the recommended storage or shipping condition but may guide decisions for use in case of temporary temperature excursions during the 9-month storage at 2°C to 8°C.

Punctured vial

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 6 hours at 2°C to 25°C from the time of first needle puncture to administration.

From a microbiological point of view, after first opening (first needle puncture), the vaccine should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

Do not freeze.

Keep the vials in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after first opening of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

5 mL of dispersion in a vial (type I glass) with a stopper (bromobutyl rubber) and an aluminium overseal with blue plastic flip-off cap.

Each vial contains 10 doses of 0.5 mL.

Pack size: 10 multidose vials

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Handling instructions and administration

This vaccine should be handled by a healthcare professional using aseptic techniques to ensure the sterility of each dose.

Preparation for use:

- The vaccine comes ready to use.
- Unopened vaccine should be stored at 2°C to 8°C and kept within the outer carton to protect from light.
- Immediately prior to use, remove the vaccine vial from the carton in the refrigerator.
- Record the date and time of discard on the vial label. Use within 6 hours after first puncture.

Inspect the vial:

- Gently swirl the multidose vial before and in between each dose withdrawal. Do not shake.
- Each multidose vial contains a colourless to slightly yellow, clear to mildly opalescent dispersion free from visible particles.

- Visually inspect the contents of the vial for visible particulate matter and/or discolouration prior to administration. Do not administer the vaccine if either are present.

Administer the vaccine:

- An overfill is included per vial to ensure that a maximum of ten (10) doses of 0.5 mL each can be extracted.
- Each 0.5 mL dose is withdrawn into a sterile needle and sterile syringe to be administered by intramuscular injection, preferably in the deltoid muscle of the upper arm.
 - Do not mix the vaccine in the same syringe with any other vaccines or medicinal products.
 - Do not pool excess vaccine from multiple vials.

Storage after first needle puncture:

- Nuvaxovid does not contain a preservative. Store the opened vial between 2°C to 25°C for up to 6 hours after first puncture, see section 6.3.

Discard:

- Discard this vaccine if not used within 6 hours after first puncture of the vial, see section 6.3.

Disposal:

- Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novavax CZ a.s.
Bohumil 138
Jevany, 28163
Czechia

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1618/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 20th December 2021

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE
SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR
BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY
AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE
MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO
THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL
PRODUCT**
- E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-
AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL
MARKETING AUTHORISATION**

A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturers of the biological active substance

Serum Institute of India Pvt. Ltd.
212/2, Off SoliPoonawalla Road, Hadapsar, Pune - 411028, Maharashtra, India

Serum Institute of India Pvt. Ltd.
S. No. 105-110, Manjari BK, Tal -Haveli, Pune-412307, Maharashtra, India

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Novavax CZ a.s.
Bohumil 138, Jevany, 28163, Czechia

In view of the declared Public Health Emergency of International Concern and in order to ensure early supply this medicinal product is subject to a time-limited exemption allowing reliance on batch control testing conducted in the registered site(s) that are located in a third country. This exemption ceases to be valid on 31 March 2022. Implementation of EU based batch control arrangements, including the necessary variations to the terms of the marketing authorisation, has to be completed by 31 March 2022 at the latest.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

Official batch release

In accordance with Article 114 of Directive 2001/83/EC, the official batch release will be undertaken by a state laboratory or a laboratory designated for that purpose.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

Periodic safety update reports (PSURs)

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

Risk management plan (RMP)

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION

This being a conditional marketing authorisation and pursuant to Article 14-a of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall complete, within the stated timeframe, the following measures:

Description	Due date
In order to ensure consistent product quality during shelf life, the MAH should provide additional information on stability of the finished product.	31 January 2023
In order to ensure consistent quality over the product life cycle, the MAH should adequately bridge the reference standards and review the finished product potency limits when additional data become available.	31 July 2022

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Nuvaxovid dispersion for injection
COVID-19 Vaccine (recombinant, adjuvanted)

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each dose contains 5 micrograms of SARS-CoV-2 recombinant spike protein adjuvanted with Matrix- M

3. LIST OF EXCIPIENTS

Adjuvant Matrix-M: Fraction-A and Fraction-C of *Quillaja saponaria* Molina extract

Excipients: disodium hydrogen phosphate heptahydrate, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium hydrogen phosphate dihydrate, sodium chloride, polysorbate 80, cholesterol, phosphatidylcholine (including all-rac- α -Tocopherol) potassium dihydrogen phosphate, potassium chloride, and water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Dispersion for injection
10 multidose vials
Each vial contains 10 doses of 0.5 mL

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intramuscular use

Read the package leaflet before use.



For more information, scan or visit
www.NovavaxCovidVaccine.com

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.

Do not freeze.

After first puncture, store at 2°C to 25°C, use within 6 hours.

Store in the original carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novavax CZ a.s.

Bohumil 138, Jevany, 28163, Czechia

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1618/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS VIAL LABEL
--

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION
--

Nuvaxovid dispersion for injection
COVID-19 Vaccine (recombinant, adjuvanted)

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Intramuscular use

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT
--

10 doses of 0.5 mL

6. OTHER

Store in a refrigerator.
After first puncture, store at 2°C to 25°C, use within 6 hours.

Date:
Time:

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Nuvaxovid dispersion for injection COVID-19 Vaccine (recombinant, adjuvanted)

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you receive this vaccine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Nuvaxovid is and what it is used for
2. What you need to know before you receive Nuvaxovid
3. How Nuvaxovid is given
4. Possible side effects
5. How to store Nuvaxovid
6. Contents of the pack and other information

1. What Nuvaxovid is and what it is used for

Nuvaxovid is a vaccine used to prevent COVID-19 caused by the SARS-CoV-2 virus.

Nuvaxovid is given to adults 18 years of age and older.

The vaccine causes the immune system (the body's natural defences) to produce antibodies and specialised white blood cells that work against the virus, to give protection against COVID-19. None of the ingredients in this vaccine can cause COVID-19.

2. What you need to know before you receive Nuvaxovid

Nuvaxovid should not be given

- if you are allergic to the active substance or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist, or nurse before you are given Nuvaxovid if:

- you have ever had a severe or life-threatening allergic reaction after receiving any other vaccine injection or after you were given Nuvaxovid in the past,
- you have ever fainted following any needle injection,
- you have a high fever (over 38°C) or severe infection. However, you can have your vaccination if you have a mild fever or upper airway infection like a cold,
- you have bleeding problems, you bruise easily or you use a medicine to prevent blood clots,
- your immune system does not work properly (immunodeficiency) or you are taking medicines that weaken the immune system (such as high-dose corticosteroids, immunosuppressants, or cancer medicines).

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor, pharmacist, or nurse before you are given Nuvaxovid.

As with any vaccine, the 2-dose vaccination course of Nuvaxovid may not fully protect all those who receive it and it is not known how long you will be protected.

Children and adolescents

Nuvaxovid is not recommended for children aged below 18 years. Currently, there is no information available on the use of Nuvaxovid in children younger than 18 years of age.

Other medicines and Nuvaxovid

Tell your doctor, pharmacist, or nurse if you are taking, have recently taken, or might take any other medicines or vaccines.

Pregnancy and breastfeeding

If you are pregnant or breastfeeding, think you may be pregnant, or are planning to have a baby, ask your doctor, pharmacist, or nurse for advice before you receive this vaccine.

Driving and using machines

Some of the side effects of Nuvaxovid listed in section 4 (Possible side effects) may temporarily reduce your ability to drive and use machines (for example, feeling faint or lightheaded or feeling very tired).

Do not drive or use machines if you are feeling unwell after vaccination. Wait until any effects of the vaccine have worn off before you drive or use machines.

Nuvaxovid contains sodium and potassium

This vaccine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

This vaccine contains less than 1 mmol potassium (39 milligrams) per dose, that is to say, essentially 'potassium-free'.

3. How Nuvaxovid is given

Nuvaxovid will be given to you as two separate 0.5 mL injections.

Your doctor, pharmacist, or nurse will inject the vaccine into a muscle, usually in your upper arm.

It is recommended that you receive the second dose of Nuvaxovid 3 weeks after your first dose to receive the full course of this vaccine.

During and after each injection of the vaccine, your doctor, pharmacist, or nurse will watch over you for around 15 minutes to monitor for signs of an allergic reaction.

If you miss an appointment for your second injection of Nuvaxovid ask your doctor or nurse for advice. If you miss a scheduled injection, you may not be fully protected against COVID-19.

4. Possible side effects

Like all medicines, this vaccine can cause side effects, although not everybody gets them. Most side effects go away within a few days of appearing. If symptoms persist, contact your doctor, pharmacist or nurse.

As with other vaccines, you may feel pain or discomfort at the injection site, or you may see some redness and swelling at this site. However, these reactions usually clear up within a few days.

Get **urgent** medical attention if you get any of the following signs and symptoms of an allergic reaction:

- feeling faint or light-headed
- changes in your heartbeat
- shortness of breath
- wheezing
- swelling of your lips, face, or throat
- hives or rash
- nausea or vomiting
- stomach pain

Talk to your doctor or nurse if you develop any other side effects. These can include:

Very common (may affect more than 1 in 10 people):

- headache
- feeling sick (nausea) or getting sick (vomiting)
- muscle ache
- joint pain
- tenderness or pain where the injection is given
- feeling very tired (fatigue)
- generally feeling unwell

Common (may affect up to 1 in 10 people):

- redness where the injection is given
- swelling where the injection is given
- fever ($>38^{\circ}\text{C}$)
- chills
- pain or discomfort in the arm, hand, leg and/or foot (pain in the extremity)

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):

- enlarged lymph nodes
- high blood pressure
- itchy skin, rash or hives
- redness of the skin
- itchy skin where the injection is given

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in [Appendix V](#) and include batch/Lot number if available. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this vaccine.

5. How to store Nuvaxovid

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Your doctor, pharmacist, or nurse is responsible for storing this vaccine and disposing of any unused product correctly.

Information about storage, expiry, use and handling are described in the section intended for healthcare professionals at the end of the package leaflet.

6. Contents of the pack and other information

What Nuvaxovid contains

- One dose (0.5 mL) Nuvaxovid contains 5 micrograms of SARS-CoV-2 spike protein* and is adjuvanted with Matrix-M.

* produced by recombinant DNA technology using a baculovirus expression system in an insect cell line that is derived from Sf9 cells of the *Spodoptera frugiperda* species.

- Matrix-M is included in this vaccine as an adjuvant. Adjuvants are substances included in certain vaccines to accelerate, improve, and/or prolong the protective effects of the vaccine. Matrix-M adjuvant contains Fraction-A (42.5 micrograms) and Fraction-C (7.5 micrograms) of *Quillaja saponaria* Molina extract per 0.5 mL dose.
- The other ingredients (excipients) included in Nuvaxovid are:
 - Disodium hydrogen phosphate heptahydrate
 - Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
 - Disodium hydrogen phosphate dihydrate
 - Sodium chloride
 - Polysorbate 80
 - Cholesterol
 - Phosphatidylcholine (including all-rac- α -Tocopherol)
 - Potassium dihydrogen phosphate
 - Potassium chloride
 - Sodium hydroxide (for the adjustment of pH)
 - Hydrochloric acid (for the adjustment of pH)
 - Water for Injections

What Nuvaxovid looks like and contents of the pack

- The dispersion is colourless to slightly yellow, clear to mildly opalescent (pH 7.2).
- 5 mL of dispersion in a vial with a rubber stopper and a blue flip-off top.
- Each vial contains 10 doses of 0.5 mL
- Pack size: 10 multidose vials.

Marketing Authorisation Holder

Novavax CZ a.s.
Bohumil 138
Jevany, 28163
Czechia

Manufacturer

Novavax CZ a.s.
Bohumil 138
Jevany, 28163
Czechia

This leaflet was last revised in {DD month YYYY}.

This vaccine has been given ‘conditional approval’. This means that there is more evidence to come about this vaccine.

The European Medicines Agency will review new information on this vaccine at least every year and this leaflet will be updated as necessary.

Scan the code with a mobile device to get the package leaflet in different languages.



Or visit the URL: <https://www.NovavaxCovidVaccine.com>

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: <http://www.ema.europa.eu>

This leaflet is available in all EU/EEA languages on the European Medicines Agency website.

The following information is intended for healthcare professionals only:

Administer Nuvaxovid intramuscularly, preferably into the deltoid muscle of the upper arm, as two doses, 3 weeks apart.

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Handling instructions and administration

Do not use this vaccine after the expiry date which is stated on the label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This vaccine should be handled by a healthcare professional using aseptic techniques to ensure the sterility of each dose.

Preparation for use:

- The vaccine comes ready to use.
- Unopened vaccine should be stored in a refrigerator (2°C – 8°C) and kept within the outer carton to protect from light.
- Immediately prior to use, remove the vaccine vial from the carton in the refrigerator.
- Record the date and time of discard on the vial label. Use within 6 hours after first puncture.

Inspect the vial:

- Gently swirl the multidose vial before and in between each dose withdrawal. Do not shake.
- Each multidose vial contains a colourless to slightly yellow, clear to mildly opalescent dispersion.

- Visually inspect the contents of the vial for visible particulate matter and/or discolouration prior to administration. Do not administer the vaccine if either are present.

Administer the vaccine:

- An overfill is included per vial to ensure that a maximum of ten (10) doses of 0.5 mL each can be extracted.
- Each 0.5 mL dose is withdrawn into a sterile needle and sterile syringe to be administered by intramuscular injection, preferably in the deltoid muscle of the upper arm.
 - Do not mix the vaccine in the same syringe with any other vaccines or medicinal products.
 - Do not pool excess vaccine from multiple vials.

Storage after first needle puncture:

- Nuvaxovid does not contain a preservative. Store the opened vial between 2°C to 25°C for up to 6 hours after first puncture.

Discard:

- Discard this vaccine if not used within 6 hours after first puncture of the vial, see section 6.3.

Disposal:

- Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

ANNEX IV

CONCLUSIONS ON THE GRANTING OF THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION PRESENTED BY THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Conclusions presented by the European Medicines Agency on:

- **Conditional marketing authorisation**

The CHMP having considered the application is of the opinion that the risk-benefit balance is favourable to recommend the granting of the conditional marketing authorisation as further explained in the European Public Assessment Report.

ANNEX I

製品概要

▼ 本剤は追加モニタリングの対象となる。これにより、新規の安全性情報を迅速に特定できるようになる。医療従事者は、副反応の疑いがあれば報告することを求められる。副反応の報告方法については 4.8 項を参照のこと。

1. 医薬品名

ヌバキソビッド注射用分散濃縮液
COVID-19 ワクチン（遺伝子組換え、アジュバント添加）

2. 組成・性状

本マルチドーズバイアルは、0.5 mL の接種用量を 10 回分含有している。

1 回接種量（0.5 mL）には、5 µg の SARS-CoV-2 スパイク蛋白質*が含まれ、Matrix M アジュバントが添加されている。

1 回接種量 0.5 mL あたり、Matrix M アジュバントとして *Quillaja saponaria* Molina 抽出液のフラクション A（42.5 µg）及びフラクション C（7.5 µg）が含まれる：

* *Spodoptera frugiperda* の Sf9 細胞由来の昆虫細胞株によるバキュロウイルス発現系を用いた DNA 組換え技術により作製される。

添加剤の一覧については 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

注射用分散濃縮液（注射剤）。

本分散濃縮液は無色～微黄色で、澄明又はわずかに乳白光を呈する（pH：7.2）。

4. 臨床特性

4.1 効能・効果

ヌバキソビッドは、18 歳以上の人を対象に、SARS-CoV-2 による COVID-19 を予防するための能動免疫化を適応としている。

本ワクチンの使用は、公式の勧告に従わなければならない。

4.2 用法・用量

用量

18歳以上の人

ヌバキソビッドによるワクチン接種は、2回の筋肉内接種（各 0.5 mL）で行う。初回接種から3週間後に2回目の接種を行うことが推奨される（5.1項参照）。

一連のワクチン接種を完了するためのヌバキソビッドと他の COVID-19 ワクチンとの互換性に関する利用可能なデータはない。ヌバキソビッドの1回目の接種を受けた人は、ヌバキソビッドの2回目の接種を行い、ワクチン接種を完了する必要がある。

小児集団

18歳未満の小児及び青年におけるヌバキソビッドの安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータはない。

高齢者集団

65歳以上の高齢者における用量調節は不要である。

接種方法

ヌバキソビッドは筋肉内接種する。望ましい接種部位は、上腕の三角筋である。

本ワクチンを血管内、皮下、皮内に接種しないこと。

本ワクチンと同じシリンジに、他のワクチン又は医薬品を混合しないこと。

ワクチン接種前の注意事項については4.4項を参照のこと。

ワクチンの取扱い及び廃棄に関する指示については、6.6項を参照のこと。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は6.1項に示す添加剤のいずれかに対する過敏症。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

トレーサビリティ

生物学的製剤のトレーサビリティを改善するために、接種した製品の名称及びバッチ番号を明確に記録すること。

過敏症及びアナフィラキシー

COVID-19 ワクチンでアナフィラキシーの事象が報告されている。ワクチン接種後にアナフィラキシー反応が発現した場合に備えて、適切な医学的治療及び管理が常に実施できるように準備しておく。

ワクチン接種後は15分以上の慎重な観察が推奨される。ヌバキソビッドの初回接種時にアナフィラキシーを発現した人には、2回目のワクチン接種を行わないこと。

不安関連反応

針注射に対する心因性反応として、ワクチン接種に伴い、血管迷走神経反応（失神）、過呼吸、ストレス関連反応などの不安関連反応があらわれることがある。失神による怪我を防ぐための予防措置を講じることが重要である。

合併症

急性で重度の発熱性疾患又は急性感染症に罹患している場合は、ワクチン接種を延期する。軽度の感染症及び／又は微熱が認められる場合でも、ワクチン接種を延期すべきではない。

血小板減少症及び凝固障害

他の筋肉内注射と同様に、抗凝固療法中の患者、血小板減少症又は凝固障害（血友病など）を有する患者では筋肉内接種後に出血又はあざが生じる可能性があるため、注意してワクチン接種する必要がある。

免疫不全者

少数例の免疫不全者を対象に、本ワクチンの有効性、安全性及び免疫原性が評価されている。免疫抑制者では、ヌバキソビッドの有効性が低くなる可能性がある。

防御期間

ワクチンによる防御期間は、現在実施中の臨床試験で検討中のため、不明である。

ワクチンの有効性の限界

2回目の接種から7日後までは、感染から完全に防御できるとは限らない。他のすべてのワクチンと同様に、ヌバキソビッドを接種しても、すべての被接種者を防御できるとは限らない。

添加剤

ナトリウム

本ワクチンに含有されるナトリウムは1回接種あたり1 mmol 未満（23 mg）であり、本質的に「ナトリウム非含有」とであるとみなされる。

カリウム

本剤は1回接種量あたり1 mmol 未満のカリウム（39 mg）を含有しており、本質的に「カリウム非含有」とであるとみなされる。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

ヌバキソビッドとインフルエンザ不活化ワクチンの同時接種について、被験者数が限定された探索的な臨床試験のサブスタディで評価されている（4.8 項及び 5.1 項を参照）。

ヌバキソビッドをインフルエンザ不活化ワクチンと同時に接種した際に、SARS-CoV-2 に対する結合抗体価が低下した。本事象の臨床的意義は不明である。

ヌバキソビッドと他のワクチンとの同時接種は検討されていない。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

妊婦におけるヌバキソビッドの使用経験は限られている。動物を用いた試験では、妊娠、胚／胎児発生、分娩又は出生後の発育に関して、直接的又は間接的な有害作用は示されていない（5.3 項参照）。

妊娠中のヌバキソビッドの接種は、母体及び胎児に対する潜在的ベネフィットが潜在的リスクを上回る場合にのみ考慮すべきである。

授乳

ヌバキソビッドがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。

ヌバキソビッドの授乳婦の全身への曝露はほとんどないことから、授乳婦及び新生児に対する影響は懸念されない。

受胎能

動物を用いた試験では、生殖毒性に関して直接的又は間接的な有害作用は示されていない（5.3 項参照）。

4.7 運転及び機械操作能力に与える影響

ヌバキソビッドの運転及び機械操作能力への影響はない又はほとんどない。ただし、4.8 項に記載した作用の一部が一時的に運転及び機械操作能力に影響する可能性がある。

4.8 望ましくない効果

安全性プロファイルの概要

ヌバキソビッドの安全性は、オーストラリア、南アフリカ、英国、米国及びメキシコで現在実施中の臨床試験 5 試験の併合データの中間解析に基づき評価した。本解析時点で、18 歳以上の被験者計 49,950 例にヌバキソビッド（30,058 例）又はプラセボ（19,892 例）が少なくとも 1 回接種された。ワクチン接種時の被験者の年齢の中央値は 48 歳（範囲：18～95 歳）であった。2 回目接種後の追跡調査期間は中央値が 70 日間であり、32,993 例（66%）の被験者で 2 ヶ月以上であった。

2 つの第 3 相試験のいずれかに登録され 1 回以上ヌバキソビッド又はプラセボの接種を受けた 18 歳以上の被験者の反応原性データを併合した解析（ヌバキソビッド：20,055 例、プラセボ：10,561 例）では、最も頻回に報告された副反応は、注射部位圧痛（75%）、注射部位疼痛（62%）、疲労（53%）、筋肉痛（51%）、頭痛（50%）、倦怠感（41%）、関節痛（24%）及び悪心又は嘔吐（15%）であった。副反応の重症度は通常、軽度から中等度であり、ワクチン接種後の局所性事象の持続期間の中央値は 2 日以下、全身性事象の持続期間の中央値は 1 日以下であった。

全体的に、若年層で副反応の発現頻度が高かった。注射部位圧痛、注射部位疼痛、疲労、筋肉痛、頭痛、倦怠感、関節痛、及び悪心又は嘔吐は、いずれも 18～64 歳で 65 歳以上よりも高い発現頻度で認められた。

局所性及び全身性の副反応は、1 回目の接種後よりも 2 回目の接種後で高頻度に報告された。

第3相試験（2019nCoV-302）の探索的なサブスタディに組み入れられた431例の被験者を対象に、ヌバキソビッド（217例）又はプラセボ（214例）の1回目の接種日と同日に、既承認の季節性インフルエンザの不活化ワクチンを逆側の腕の三角筋に同時接種した。ヌバキソビッド及びプラセボを接種した被験者のいずれにおいても、1回目接種後の局所性及び全身性の副反応の発現頻度は、インフルエンザサブスタディ集団の方が主試験集団よりも高かった。

副反応一覧

臨床試験中に認められた副反応を、以下の頻度分類に従って記載する：

極めて高頻度（1/10以上）

高頻度（1/100以上1/10未満）

低頻度（1/1,000以上1/100未満）

まれ（1/10,000以上1/1,000未満）

極めてまれ（1/10,000未満）

不明（利用可能なデータからは推定できない）

同一の頻度分類内では、重篤度の高い順に副反応を記載するものとする。

表1：ヌバキソビッドの臨床試験で認められた副反応

MedDRA 器官別 大分類	極めて高頻度 (1/10以上)	高頻度 (1/100以上 1/10未満)	低頻度 (1/1,000以上 1/100未満)
血液およびリン パ系障害			リンパ節症
神経系障害	頭痛		
血管障害			高血圧
胃腸障害	悪心又は嘔吐 ^a		
皮膚および皮下 組織障害			発疹 紅斑 そう痒症 蕁麻疹
筋骨格系および 結合組織障害	筋肉痛 ^a 関節痛 ^a		
一般・全身障害 および投与部位 の状態	注射部位圧痛 ^a 注射部位疼痛 ^a 疲労 ^a 倦怠感 ^{a,b}	注射部位発赤 ^{a,c} 注射部位腫脹 ^a 発熱 ^a 悪寒 四肢痛	注射部位そう 痒感

^a これらの事象の発現頻度は、2回目接種後の方が高かった。

^b インフルエンザ様疾患を含む。

^c 注射部位発赤と注射部位紅斑（高頻度）のいずれも含まれる。

一部の副反応に関する記載

臨床試験では、高齢者では接種から3日間の高血圧の発現頻度がヌバキソビッドの接種後（46例、1.0%）にプラセボの接種後（22例、0.6%）よりも高かった。

副反応の疑いの報告

本剤承認後の副反応の疑いの報告は重要である。これにより、本剤のベネフィット／リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は、付録Vに記載されている国内報告システムを介して副反応の疑いを報告することを求められ、可能な場合にはバッチ／ロット番号を含めるものとする。

4.9 過量投与

過量投与の症例は報告されていない。過量投与が生じた場合は、バイタルサインをモニタリングし、考えられる対症療法を行うことが推奨される。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：ワクチン、その他のウイルスワクチン、ATCコード：J07BX03

作用機序

ヌバキソビッドは、融合前構造に安定化した、精製全長 SARS-CoV-2 組換えスパイク（S）蛋白質から構成される。また、サポニンをベースとする Matrix M アジュバントの添加により、自然免疫系の細胞活性化が促進され、S 蛋白質特異的な免疫応答が増強される。この2つのワクチン成分は、S 蛋白質に対する B 細胞及び T 細胞による免疫応答（COVID-19 に対する防御効果に貢献すると考えられる中和抗体を含む）を誘導する。

臨床的有効性

ヌバキソビッドの臨床的有効性、安全性及び免疫原性は、2件の主要なプラセボ対照第3相試験〔北米で実施した試験1（2019nCoV-301）及び英国で実施した試験2（2019nCoV-302）〕、及び南アフリカで実施した第2a/b相試験（試験3）で評価中である。

試験1（2019nCoV-301）

試験1は、米国及びメキシコで現在実施中の、18歳以上の被験者を対象とした第3相、多施設共同、無作為化、観察者盲検、プラセボ対照試験である。被験者の組入れ時に、年齢（18～64歳及び65歳以上）で層別し、ヌバキソビッド又はプラセボを接種する群に2：1の比率で割り付けた。本試験では、免疫不全疾患のために著しく免疫が低下している者、化学療法を実施中の活動性がんを有している者、90日以内に長期の免疫抑制療法を受けた又は免疫グロブリン若しくは血液由来製剤の投与を受けた者、妊娠又は授乳している者、あるいは臨床検査に基づきCOVID-19と診断されたことがある者を除外した。臨床的に安定した基礎疾患を有している者及びHIV感染が良好にコントロールされている者は組入れ可とした。

2021年2月に、成人被験者の組入れが完了した。2回目の接種後最長24ヵ月間にわたり被験者を追跡調査し、安全性及びCOVID-19に対する有効性を評価する予定である。緊急使用許可の申請に必要な安全性データの収集が完了した後に、当初プラセボの接種を受けた被験者にヌバキソビッドを、当初ヌバキソビッドの接種を受けた被験者にプラセボを、それぞれ21日間隔で2回接種する機会を提供する（blinded crossover）。すべての被験者に対し、試験の継続と安全性の追跡調査の機会を提供する。

主要有効性解析対象集団（Per-Protocol Efficacy Set）には被験者25,452例が含まれ、これらの被験者は、ヌバキソビッド（17,312例）又はプラセボ（8,140例）の2回の接種を受け〔1回目の接種をDay 0に受け、2回目の接種をDay 21（中央値：Day 21、四分位範囲：Day 21～23、範囲：Day 14～60）に受けた〕、除外基準に該当する治験実施計画書からの逸脱は認められず、2回目の接種後7日間にわたりSARS-CoV-2感染のエビデンスも認められなかった。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、ヌバキソビッドを接種した被験者とプラセボを接種した被験者で類似していた。ヌバキソビッドを接種した被験者のPer-Protocol Efficacy Setでは、年齢の中央値は47歳（範囲：18～95歳）であり、88%（15,264例）が18～64歳、12%

(2,048例) が65歳以上であった。これらの被験者の48%が女性であり、94%が米国、6%がメキシコで試験に参加した。また、76%が白人、11%が黒人又はアフリカ系アメリカ人、6%がアメリカンインディアン（ネイティブアメリカンを含む）又はアラスカ先住民、4%がアジア人、22%がヒスパニック系又はラテン系であった。計16,493例（95%）の被験者に、重症のCOVID-19が生じるリスクの上昇と関連する既存の基礎疾患又は生活習慣の特性が1つ以上認められた。基礎疾患の内訳は、肥満〔体格指数（BMI）30 kg/m²以上〕、慢性肺疾患、2型糖尿病、心血管疾患、慢性腎臓病又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）であった。その他の高リスクとなる特徴は、65歳以上であること（基礎疾患の有無を問わない）、あるいは65歳未満でかつ、基礎疾患を有する及び／又はSARS-CoV-2への頻回の曝露が知られている環境若しくは人口が密な環境で生活／労働している場合などであった。

COVID-19症例は、中央検査機関がポリメラーゼ連鎖反応（PCR）に基づき確認した。ワクチンの有効性（VE）の結果を表2に示す。

表2：2回目のワクチン接種から7日後以降に発症したCOVID-19のPCR確定例に対するワクチン有効性解析¹—PP-EFF解析対象集団：試験1（2019nCoV-301）

サブグループ	ヌバキソビッド			プラセボ			VE (%) (95% CI)
	被験者 N	COVID-19 症例 n (%)	1,000 人あ たりの年 間発生率 ²	被験者 N	COVID-19 症例 n (%)	1,000 人あ たりの年 間発生率 ²	
主要有効性評価項目							
全被験者	17,312	14 (0.1)	3.26	8,140	63 (0.8)	34.01	90.4% (82.9, 94.6) ^{3,4}

- 1 VEの評価は、ベースライン時に血清反応陰性（SARS-CoV-2 に対して）であり、臨床検査で確定した症候性の SARS-CoV-2 感染が2回目接種の6日後までに認められず、かつ規定回数の治験薬の接種を受けた、治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者を対象に実施した。
- 2 1,000 人あたりの年間疾患発生率の平均値。
- 3 接種群及び年齢層を固定効果とし、ロバスト誤差分散〔 $VE = 100 \times (1 - \text{相対リスク})$ 〕を用いたポアソン回帰による、COVID-19 感染の発生率（PCR で確認）の対数線形モデルに基づく（Zou 2004）。
- 4 主要有効性評価項目の達成基準である、信頼区間の下限（LBCI）が30%を上回ることを規定された検証的な主要解析で満たした。

2回目の接種から7日後以降のCOVID-19の発症予防に対するヌバキソビッドのVEは90.4%（95% CI：82.9, 94.6）であった。Per-Protocol Efficacy Setにおいて、重症のCOVID-19は、ヌバキソビッドを接種した被験者17,312例では報告されなかったのに対し、プラセボを接種した被験者8,140例では重症のCOVID-19が4例で報告された。

主要有効性評価項目のサブグループ解析では、性別及び人種グループ間、並びに重症のCOVID-19の発症リスクが高い基礎疾患を有する被験者間で、有効性の点推定値が同程度であることが示された。重症のCOVID-19が生じるリスクを上昇させる基礎疾患（BMI 30 kg/m²以上、慢性肺疾患、2型糖尿病、心血管疾患、慢性腎臓病など）を1つ以上有する被験者を含め、重症のCOVID-19が生じるリスクが高い被験者において、全体のワクチン有効性に意味のある差は認められなかった。

有効性の結果は、試験を実施した2ヵ国（米国及びメキシコ）で試験実施中にVariants of ConcernやVariants of Interestに指定された変異株が流行していた状況で被験者登録を行ったことを反映している。77例のイベントのうち61例（79%）でシーケンシングデータが得られている。これらの61例のうち、48例（79%）がVariants of Concern又はVariants of Interestであることが特定されており、主なVariants of Concernはアルファ変異株（31/61例、51%）、ベータ変異株（2/61例、4%）、及びガンマ変異株（2/61例、4%）であり、主なVariants of Interestはイオタ変異株（8/61例、13%）及びイプシロン変異株（3/61例、5%）であった。

試験2 (2019nCoV-302)

試験2は、英国で現在実施中の、18～84歳の被験者を対象とした第3相、多施設共同、無作為化、観察者盲検、プラセボ対照試験である。被験者の組入れ時に、年齢（18～64歳及び65～84歳）で層別し、ヌバキソビッド又はプラセボを接種した。本試験では、免疫不全疾患のために著しく免疫が低下している者、現在、がんと診断されている又はがんの治療を受けている者、自己免疫疾患／病態を有する者、90日以内に長期の免疫抑制療法を受けた又は免疫グロブリン若しくは血液由来製剤の投与を受けた者、出血性疾患を有する又は抗凝固薬を継続して使用している者、アレルギー反応及び／又はアナフィラキシーの既往がある者、妊娠している者、あるいは臨床検査に基づき COVID-19 と診断されたことがある者を除外した。臨床的に安定した疾患（組入れ前4週間にわたり治療の重大な変更又は疾患悪化による入院を必要としない疾患と定義）を有する者については組入れ可とした。HIV、C型肝炎ウイルス（HCV）又はB型肝炎ウイルス（HBV）への感染が安定していることが確認されている者は除外対象としなかった。

2020年11月に組入れが完了した。初回免疫の接種後最長12ヵ月間にわたり被験者を追跡調査し、安全性及びCOVID-19に対する有効性を評価する予定である。

主要有効性解析対象集団である Per-Protocol Efficacy Set (PP-EFF) には被験者 14,039 例が含まれ、これらの被験者は、ヌバキソビッド (7,020 例) 又はプラセボ (7,019 例) の2回の接種を受け〔1回目の接種を Day 0 に受け、2回目の接種を Day 21（中央値：Day 21、四分位範囲：Day 21～23、範囲：Day 16～45）に受けた〕、除外基準に該当する治験実施計画書からの逸脱は認められず、2回目の接種後7日間にわたり SARS-CoV-2 感染のエビデンスも認められなかった。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、ヌバキソビッドを接種した被験者とプラセボを接種した被験者で類似していた。ヌバキソビッドを接種した被験者の Per-Protocol Efficacy Set では、年齢の中央値は56.0歳（範囲：18～84歳）であり、72%（5,067例）が18～64歳、28%（1,953例）が65～84歳であった。これらの被験者の49%が女性であり、94%が白人、3%がアジア人、1%が複数人種、1%未満が黒人又はアフリカ系アメリカ人、1%未満がヒスパニック系又はラテン系であった。また、45%が基礎疾患を1つ以上有していた。

表3：2回目のワクチン接種から少なくとも7日後以降に発症した COVID-19 の PCR 確定例に基づくワクチン有効性解析－PP-EFF 解析対象集団：試験2 (2019nCoV-302)

サブグループ	ヌバキソビッド			プラセボ			VE (%) (95% CI)
	被験者 N	COVID-19 症例 n (%)	1,000人あ たりの年間 発生率 ¹	被験者 N	COVID-19 症例 n (%)	1,000人あ たりの年間 発生率 ¹	
主要有効性評価項目							
全被験者	7,020	10 (0.1)	6.53	7,019	96 (1.4)	63.43	89.7 (80.2, 94.6) ^{2,3}
主要有効性評価項目のサブグループ解析							
18～64歳	5,067	9 (0.2)	12.30	5,062	87 (1.7)	120.22	89.8 (79.7, 94.9) ²
65～84歳	1,953	1 (0.10) ²	---	1,957	9 (0.9) ²	---	88.9% (20.2, 99.7) ⁴

1 1,000人あたりの年間疾患発生率の平均値。

2 接種群及び層（年齢グループと併合地域）を固定効果とし、対数リンク関数及びロバスト誤差分散を用いた修正ポアソン回帰による対数線形発現モデルに基づく（Zou 2004）。

3 主要有効性評価項目である、信頼区間の下限（LBCI）が30%を上回ることを中間解析で達成し、有効性が確認された。

4 Clopper-Pearson モデルに基づく（イベントが少数であったため）。95% CI は総追跡調査期間で調整した Clopper-Pearson の正確な 2 項分布に基づく方法により算出した。

これらの結果は、英国で B.1.17 変異株（アルファ変異株）が流行していた状況で被験者登録を行ったことを反映している。アルファ変異株の特定は S 遺伝子を標的とした PCR が陰性であることに基づく。106 例のイベントのうち 95 例（90%）のデータが得られている。これらの 95 例のうち、66 例（69%）がアルファ変異株であり、残りがアルファ変異株以外であると分類された。

Per-Protocol Efficacy Set において、重症の COVID-19 は、ヌバキソビッドを接種した被験者 7,020 例では報告されなかったのに対し、プラセボを接種した被験者 7,019 例では重症の COVID-19 が 4 例で報告された。

既承認の季節性インフルエンザワクチンを同時接種するサブスタディ

全体で、431 例の被験者が季節性インフルエンザの不活化ワクチンの同時接種を受けた。これらの被験者のうち 217 例はヌバキソビッド、214 例はプラセボの接種を受けた。人口統計学的特性及びベースライン特性は、ヌバキソビッドを接種した被験者とプラセボを接種した被験者で類似していた。Per-Protocol Immunogenicity Analysis Set（PP-IMM）に含まれたヌバキソビッドを接種した被験者（191 例）の年齢の中央値は 40 歳（範囲：22～70 歳）であり、93%（178 例）が 18～64 歳、7%（13 例）が 65～84 歳であった。また、43% が女性であり、75% が白人、23% が多民族又は少数民族であった。なお、27% が基礎疾患を 1 つ以上有していた。同時接種により、インフルエンザワクチンの免疫応答〔赤血球凝集抑制（HAI）測定で評価〕に変化は認められなかった。ヌバキソビッドの抗体応答（抗スパイク IgG 測定で評価）に 30% の低下が認められ、抗体陽転率はインフルエンザワクチンの同時接種を受けていない被験者と同程度であった（4.5 項及び 4.8 項を参照）。

試験 3（2019nCoV-501）

試験 3 は HIV 陰性の 18～84 歳の被験者及び HIV を有する（People living with HIV; PLWH）18～64 歳の被験者を対象として、南アフリカで実施中の第 2a/b 相、多施設共同、無作為化、観察者盲検、プラセボ対照試験である。PLWH の被験者は、医学的に安定している（日和見感染のない）者であり、かつ安定した多剤併用療法（Highly Active Antiretroviral Therapy）を受けており、HIV-1 ウイルス量が 1,000 コピー/mL 未満である者とした。

被験者の登録は 2020 年 11 月に完了した。

有効性の主要解析の対象集団（PP-EFF）には被験者 2,770 例が含まれ、これらの被験者は、ヌバキソビッド（1,408 例）又はプラセボ（1,362 例）の 2 回の接種を受け（1 回目の接種を Day 0 に受け、2 回目の接種を Day 21 に受けた）、除外基準に該当する治験実施計画書からの逸脱は認められず、2 回目の接種後 7 日間にわたり SARS-CoV-2 感染のエビデンスも認められなかった。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、ヌバキソビッドを接種した被験者とプラセボを接種した被験者で類似していた。ヌバキソビッドを接種した被験者の PP-EFF 解析集団では、年齢の中央値は 28 歳（範囲：18～84 歳）であり、40% が女性であった。また、91% が黒人又はアフリカ系アメリカ人、2% が白人、3% が複数人種、1% がアジア人、2% がヒスパニック系又はラテン系であった。また、5.5% が HIV 陽性であった。

Complete Analysis の時点で、ベースラインで血清学的陰性（SARS-CoV-2 に対して）の成人被験者を含む PP-EFF 解析集団では、主要評価項目である症候性（軽症、中等症、又は重症）の COVID-19 イベントが 147 例集積された。ヌバキソビッド群では 51 例（3.62%）にイベントが

認められたのに対し、プラセボ群では96例（7.05%）に認められた。これらのイベントに基づくヌバキソビッドのVEは48.6%（95% CI：28.4, 63.1）であった。

これらの結果は、南アフリカでB.1.351変異株（ベータ変異株）が流行していた状況で被験者登録を行ったことを反映している。

高齢者集団

ヌバキソビッドは18歳以上の被験者を対象に評価された。ヌバキソビッドの有効性は、高齢者（65歳以上）と若年者（18～64歳）で同様であった。

小児集団

欧州医薬品庁は、COVID-19の予防に関して、小児集団の1つ以上のサブセットを対象としたヌバキソビッドの試験結果の提出義務を延期した（小児への使用に関する情報については4.2項を参照）。

条件付き承認

本剤は、いわゆる「条件付き承認」プログラムの下で承認されている。これは、本剤に関するさらなるエビデンスが待たれることを意味する。欧州医薬品庁は、本剤に関する新たな情報を少なくとも1年ごとに審査し、必要に応じて本 SmPC を更新する予定である。

5.2 薬物動態学的特性

該当なし。

5.3 非臨床安全性データ

通常の反復投与毒性試験、局所刺激性試験及び生殖発生毒性試験に基づく非臨床データにおいて、ヒトに対する特別な危険性は示されていない。

遺伝毒性及びがん原性

Matrix M アジュバントを用いて、in vitro 遺伝毒性試験を実施した。本アジュバントは遺伝毒性を示さなかった。がん原性試験は実施しなかった。がん原性はないと想定される。

生殖毒性

雌ラットを用いて生殖発生毒性試験を実施し、SARS-CoV-2 rS 蛋白質 5 µg（体重換算で、ヒトの用量 5 µg に対して約 200 倍の過剰量）及び Matrix M アジュバント 10 µg（体重換算で、ヒトの用量 50 µg に対して約 40 倍の過剰量）を4回（2回は交配前、2回は妊娠中）筋肉内投与した。受胎能、妊娠／授乳、又は胚／胎児及び出生後 21 日までの出生児の発生に、ワクチンに関連した有害作用は認められなかった。

6. 製剤特性

6.1 添加剤一覧

リン酸水素二ナトリウム七水和物
リン酸二水素ナトリウム一水和物
塩化ナトリウム
ポリソルベート 80
水酸化ナトリウム (pH 調整用)
塩酸 (pH 調整用)
注射用水

アジュバント (Matrix-M)

コレステロール
ホスファチジルコリン (トコフェロール酢酸エステルを含む)
リン酸二水素カリウム
塩化カリウム
リン酸水素二ナトリウム二水和物
塩化ナトリウム
注射用水

アジュバントについては、2 章も参照のこと。

6.2 配合禁忌

本剤を他の医薬品と混合したり、希釈したりしてはならない。

6.3 有効期間

未開封バイアル

遮光下に 2°C～8°C で 9 ヶ月間保存することができる。

未開封のヌバキソビッドワクチンは 25°C で 12 時間の安定性が示されている。25°C での保存又は運搬は推奨されないものの、2°C～8°C で 9 ヶ月間保存している期間内に一時的に温度が変化した場合に、判断の補助となると考えられる。

穿孔バイアル

使用時の化学的及び物理的安定性は、最初の穿刺後、2°C～25°C で 6 時間にわたり実証されている。

微生物学的観点から、本ワクチンは開封後（最初の穿刺後）直ちに使用すること。直ちに使用しない場合、使用中の保存時間及び条件については使用者の責任とする。

6.4 保存上の特別な注意

冷蔵庫 (2°C～8°C) で保存すること。
凍結させないこと。

遮光のため、バイアルは外箱に入れて保存すること。

本剤の開封後の保存条件については、6.3 項を参照のこと。

6.5 容器の性質及び内容物

栓（ブロモブチルゴム）及びアルミニウム製オーバーシール付きの青色プラスチック製フリップオフ型キャップの付いたバイアル（タイプ I のガラス）内の 5 mL 分散濃縮液。

各バイアルは、0.5 mL の接種用量を 10 回分含有している。

包装サイズ：マルチドーズバイアル 10 本

6.6 廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意

取扱い方法及び接種方法

本ワクチンは、医療従事者が無菌操作で取り扱い、各接種時の無菌性を確保すること。

使用準備：

- 本ワクチンはすぐに使用できる。
- 未開封のワクチンは 2°C～8°C で、遮光のため外箱に入れて保存すること。
- 使用の直前に、冷蔵庫内の外箱からバイアルを取り出すこと。
- バイアルのラベルに廃棄日時を記録すること。最初の穿孔から 6 時間以内に使用すること。

バイアルの点検：

- 接種液の吸引前に毎回、マルチドーズバイアルを静かに混和させること。振らないこと。
- 各マルチドーズバイアルには無色～微黄色で、澄明又はわずかに乳白光を呈する分散濃縮液が含まれ、目視可能な微粒子は含まれない。
- 接種前にバイアルの内容物を目視で点検し、目視可能な粒子状物質及び／又は変色がないことを確認すること。いずれかが認められた場合は、本バイアルのワクチンを接種しないこと。

ワクチン接種：

- 各バイアルは、0.5 mL の接種用量を最大 10 回分確実に抽出できるよう、過量のワクチンを含有している。
- 滅菌済み注射針及び滅菌済みシリンジに 1 回 0.5 mL を吸引し、筋肉内注射する。望ましい接種部位は上腕の三角筋である。
- 本ワクチンと同じシリンジに、他のワクチン又は医薬品を混合しないこと。
- 複数のバイアルから過量のワクチンを混合させないこと。

初回穿刺後の保管：

- ヌバキソビッドは保存剤を含まない。開封したバイアルは、初回穿刺から 6 時間後までは 2°C～25°C で保管可能である（6.3 項参照）。

廃棄：

- 初回のバイアル穿刺時から 6 時間以内に使用しなかった場合は、本ワクチンを廃棄すること（6.3 項参照）。

処分：

- 未使用の医薬品又は廃棄物は、各地域の要件に従って廃棄すること。

7. 製造販売業者

Novavax CZ a.s.
Bohumil 138
Jevany, 28163
Czechia

8. 販売承認番号

EU/1/21/1618/001

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2021 年 12 月 20 日

10. 本文書の改訂日

本剤に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト（<http://www.ema.europa.eu>）で閲覧可能である。



GLOBAL COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS):
Novavax COVID-19 Vaccine (recombinant, adjuvanted)

Vaccine:	Novavax COVID-19 Vaccine (recombinant, adjuvanted)
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

目次

1.7 同種同効品一覧表	2
--------------------	---

表

表 1.7-1 同種同効品一覧表（ヌバキソビッド筋注、バキスゼブリア筋注、スパイクバックス筋注、コミナティ筋注）	2
--	---

最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表（ヌバキソビッド筋注、バキスゼブリア筋注、スパイクバックス筋注、コミナティ筋注）

販売名	ヌバキソビッド筋注 (申請品目)	バキスゼブリア筋注	スパイクバックス筋注	コミナティ筋注
一般名	組換えコロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン (有効成分：SARS-CoV-2 rS 抗原)	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 スペクター) (有効成分名：同上)	コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワ クチン (SARS-CoV-2) (有効成分名：エラソメラン)	コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワ クチン (SARS-CoV-2) (有効成分名：トジナメラン)
会社名	武田薬品工業株式会社	アストラゼネカ株式会社	武田薬品工業株式会社	ファイザー株式会社
効能又は 効果	SARS-CoV-2 による感染症の予防	SARS-CoV-2 による感染症の予防	SARS-CoV-2 による感染症の予防	SARS-CoV-2 による感染症の予防
添付文書 改訂日	—	2021 年 9 月	2022 年 3 月	2022 年 3 月

バキスゼブリアTM筋注
VaxzevriaTM Intramuscular Injection

承認番号	30300AMX00267
販売開始	2021年5月

本剤は、本邦で特例承認されたものであり、承認時において長期安定性等に係る情報は限られているため、製造販売後も引き続き情報を収集中である。
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。

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

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のスパイクタンパク質のアミノ酸配列をコードする遺伝子を組み込んだサルアデノウイルスをヒト胎児腎由来細胞で増殖させ、精製後、安定剤を添加して調製した注射液である。

3.2 組成

有効成分	1バイアル(5mL)中 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	1バイアル(5mL)中 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

3.3 製剤の性状

性状	無色～褐色の澄明～乳白光を呈する液
pH	約6.6
浸透圧比	約1.5

4. 効能又は効果**SARS-CoV-2による感染症の予防****5. 効能又は効果に関連する注意**

- 5.1 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

6. 用法及び用量

- 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- **7.1 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。
- 7.2 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。[17.1.2参照]

- 7.3 本剤の接種は18歳以上の者に行う。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は「予防接種実施規則」及び「新型コロナウイルス感染症に係る臨時の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。
- 8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察によって健康状態を調べること。[9.1参照]
- 8.3 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。
- 8.4 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、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、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よう指導すること。
- 8.5 本剤接種後にショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分に行之、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。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こと。[2.3、9.1.6、11.1.1参照]
- 8.6 本剤との関連性は確立されていないが、本剤接種後に、非常にまれに脱髄疾患が報告されている。被接種者に対しては、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)が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。
- 8.7 本剤と他のSARS-CoV-2ワクチンの互換性に関する安全性、免疫原性、有効性のデータはない。
- *8.8 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)が認められている。この中には、脳静脈洞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る。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る。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者への接種にあたっては、予防接種上のベネフィットと潜在的なリスクを考慮すること。また、被接種者に対しては、特に本剤接種の4～28日後は重度もしくは持続的な頭痛、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、あるいは接種部位以外の皮膚の内出血もしくは点状出血等の症状に注意し、これらの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すること。本剤接種後に血小板減少を認めた被接種者に対しては、血栓症の徴候を十分に精査すること。また、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うこと。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すること。[2.4、11.1.2、15.1.1参照]

*8.9 本剤との関連性は確立されていないが、本剤接種後に、非常にまれに毛細血管漏出症候群が報告されている。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、あらかじめ説明すること。[2.5、15.1.2参照]

*8.10 本剤との関連性は確立されていないが、本剤接種後に、非常にまれにギラン・バレー症候群が報告されている。被接種者に対しては、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、あらかじめ説明すること。

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、凝固障害のある者、抗凝固療法を施行している者

筋肉注射部位の出血や内出血のおそれがある。

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可能性がある。

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

9.1.4 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

9.1.5 過去に痙攣の既往のある者

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 [2.3、8.5、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。

9.3 肝機能障害を有する者

接種要注意者である。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

9.6 授乳婦

予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 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。

9.8 高齢者

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、8.5、9.1.6参照]

11.1.2 血栓症・血栓塞栓症(脳静脈血栓症・脳静脈洞血栓症、内臓静脈血栓症等)(頻度不明)

血小板減少を伴うことがある。[2.4、8.8、15.1.1参照]

*11.2 その他の副反応

	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
* 血液			リンパ節症	血小板減少
精神神経系	頭痛 ^{a)} (51.1%)		浮動性めまい、傾眠	
消化器	悪心 ^{a)} (20.5%)	嘔吐 ^{a)}	下痢、腹痛	

	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚			多汗症、そう痒症、発疹、蕁麻疹(0.1%未満)	
筋・骨格系	筋肉痛 ^{a)} (43.5%)、関節痛 ^{a)} (26.6%)	四肢痛		
局所症状(注射部位)	注射部位圧痛 ^{a)} (62.9%)、注射部位疼痛 ^{a)} (54.7%)、注射部位熱感 ^{a)} (17.9%)、注射部位挫傷 ^{a)} (17.9%)、注射部位そう痒感 ^{a)} (13.1%)	注射部位腫脹 ^{a)} 、注射部位発赤 ^{a)} 、注射部位硬結 ^{a)}		
全身症状	疲労 ^{a)} (51.6%)、倦怠感 ^{a)} (43.8%)、発熱感 ^{a)} (33.5%)、悪寒 ^{a)} (31.0%)、発熱 ^{a)}	無力症	インフルエンザ様疾患	血管性浮腫

a)臨床試験において、被験者日誌により収集した副反応の発現割合

注)本剤をSD、SDSD 及びSDLDレジメンで接種されたデータに基づく

14. 適用上の注意

14.1 カルタヘナ法に関する規定に係る注意

本剤の成分に含まれる、E1及びE3遺伝子を欠失し、SARS-CoV-2(nCoV-19)のスパイク糖タンパク質をコードする遺伝子を含む非増殖型遺伝子組換えチンパンジーアデノウイルスY25型(ChAdOx1 nCoV-19)については、「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(承認番号：21-36V-0003)が定められていることから、本剤の使用にあたっては第一種使用規程を遵守する必要があることに留意すること。

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 冷蔵庫から取り出し室温になってから使用すること。

14.2.2 本剤1バイアルには10回接種分が含まれる。

14.2.3 使用前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。不溶性異物又は変色が認められる場合は使用しないこと。

14.2.4 一度針をさしたものは、遮光して、室温保存では6時間以内、2～8℃保存では48時間以内に使用すること。

14.3 薬剤接種時の注意

14.3.1 通常、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。

14.3.2 筋肉内注射に当たっては、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。

- ・針長は筋肉内接種に足る長さであるが、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、各接種者に対して適切な針長を決定すること。
- ・神経走行部位を避けること。
- ・注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

14.3.3 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えること。

14.3.4 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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外の市販後において、本剤接種後に血小板減少症を伴う血栓症が認められた症例で、ヘパリンと血小板第4因子の複合体に対する抗体(HIT抗体)が高値であったとの報告がある。^{1)、2)} [2.4、8.8、11.1.2参照]

*15.1.2 本剤との関連性は確立されていないが、海外において、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る。また、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、致死的な転帰をたどった症例が含まれていた。[2.5、8.9参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (D8111C00002試験)

18歳以上の男女256例(本剤群及びプラセボ[生理食塩水]群)を対象とした無作為化比較対照二重盲検試験³⁾において、本剤の標準用量(5×10^{10} vp)を2回(SDSD)筋肉内に4週間間隔で接種した。18～55歳の男女128例、56～69歳の男女86例、70歳以上の男女42例が含まれた。

(1) 免疫原性

18～55歳の男女128例(本剤群96例、プラセボ群32例)及び56歳以上の男女128例(本剤群96例、プラセボ群32例)のうち、本剤の2回目接種を完了したそれぞれ83例及び91例を対象に免疫原性を評価した。2回目接種後28日におけるSARS-CoV-2 スパイク糖タンパク質抗原に対する抗体応答率^{注)}は、18～55歳及び56歳以上のいずれも100%、抗体価の幾何平均値(GMT)はそれぞれ14,986.27及び12,824.27AU/mLであった。2回目接種後28日におけるSARS-CoV-2に対する中和抗体応答率^{注)}は、18～55歳及び56歳以上でそれぞれ67.5%及び57.0%、GMTはそれぞれ107.30及び90.00であった。

注)抗体応答率は、接種後の抗体価が初回接種前の4倍以上に上昇した被接種者の割合を示す。なお、SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質抗原に対する抗体はマルチプレックスイムノアッセイにより、SARS-CoV-2に対する中和抗体は偽型ウイルス中和分析法によりそれぞれ測定した。

(2) 安全性

18歳以上の男女256例(本剤群192例、プラセボ群64例)を対象に治験薬接種後6日間(接種日含め7日間)、被験者日誌により収集した副反応を評価した。本剤1回又は2回接種後の副反応の発現割合は、局所66.1%及び全身59.9%であり、主な副反応は表1のとおりであった。これらの事象のうち、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日であった。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)は注射部位圧痛及び筋肉痛2日、その他の事象は1日であった。

表1 接種後6日間の主な副反応(特定有害事象)の発現状況(本剤の発現割合が10%以上の事象)

		発現例数[発現割合(%)]					
		本剤群			プラセボ群		
	接種回数	評価例数	全体	Grade3以上 ^{a)}	評価例数	全体	Grade3以上 ^{a)}
注射部位疼痛	1	192	100(52.1)	1(0.5)	64	4(6.3)	0
	2	176	41(23.3)	0	61	2(3.3)	0
注射部位圧痛	1	192	85(44.3)	2(1.0)	64	3(4.7)	0
	2	176	60(34.1)	0	61	2(3.3)	0
筋肉痛	1	192	68(35.4)	3(1.6)	64	3(4.7)	0
	2	176	29(16.5)	0	61	3(4.9)	0
倦怠感	1	192	67(34.9)	3(1.6)	64	3(4.7)	0
	2	176	19(10.8)	0	61	3(4.9)	0
疲労	1	192	54(28.1)	3(1.6)	64	6(9.4)	0
	2	176	19(10.8)	0	61	3(4.9)	0
頭痛	1	192	48(25.0)	4(2.1)	64	2(3.1)	0
	2	176	17(9.7)	0	61	5(8.2)	0
悪寒	1	192	38(19.8)	4(2.1)	64	0	0
	2	176	1(0.6)	0	61	0	0
発熱 ^{b)}	1	192	19(9.9)	4(2.1)	64	0	0
	2	176	3(1.7)	0	61	1(1.6)	0

a) 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

b) 37.9℃以上。39.0℃以上の場合、重症度が重度(Grade3)以上とした

17.1.2 海外試験(COV001試験、COV002試験、COV003試験及びCOV005試験を用いた併合解析)

無作為化比較対照盲検試験4試験を対象に、併合解析(中間解析及び主要解析)により本剤の評価を行った。本項では、表2を除き、主要解析時点のデータ⁴⁾を示す。18歳以上の男女24,257例が無作為割付され、24,244例が本剤又は対照薬[4価髄膜炎菌結合型ワクチン又は生理食塩水]を筋肉内に1回又は3～28週間間隔で2回接種した。

(1) 予防効果

初回接種前のSARS-CoV-2血清反応が陰性であり、本剤をSDSD、又は1回目低用量(2.2×10^{10} vp)及び2回目標準用量(LDSD)で2回接種した男女8,597例、及び対照薬群男女8,581例を対象に有効性を評価した。本剤群には、18～64歳91.8%、65歳以上8.2%、女性56.0%、白人74.9%、黒人10.1%、アジア人3.7%が含まれた。主要解析時点の追跡期間の中央値は、初回接種後4.7カ月、2回接種後2.7カ月であった。

有効性の主要評価項目は、初回接種前の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(37.8℃以上の発熱、咳嗽、息切れ、無嗅覚、又は味覚消失の少なくとも1つの症状を有する症例)とした。解析結果は、表2のとおりであった。探索的解析により、本剤の接種間隔が長いほど抗体応答が増加し、有効率が上昇する傾向が認められた(表3)。

表2 COVID-19に対する有効率(中間解析及び主要解析)

		本剤群		対照薬群 ^{a)}		有効率(%)
		評価例数	発現例数(%)	評価例数	発現例数(%)	
中間解析(COV002試験及びCOV003試験 ^{b)})						
主解析の対象集団(SDSD + LDSD) [*]						
COVID-19 ^{c)}	5,807	30 (0.52)	5,829	101 (1.73)	70.42 (54.84,80.63) ^{f),g)}	
入院 ^{c),d)}		0		5 (0.09)	100 (-9.44,NE) ^{h),i)}	
重症 COVID-19 ^{c),e)}		0		1 (0.02)	100 (-3860.07,NE) ^{h),i)}	
承認用量の対象集団(SDSD)						
COVID-19 ^{c)}	4,440	27 (0.61)	4,455	71 (1.59)	62.10 (39.96,76.08) ^{f),g)}	
入院 ^{c),d)}		0		4 (0.09)	100 (-51.72,NE) ^{h),i)}	
重症 COVID-19 ^{c),e)}		0		0	—	
主要解析(COV001試験、COV002試験、COV003試験及びCOV005試験 ^{b)})						
主解析の対象集団(SDSD + LDSD) [*]						
COVID-19 ^{c)}	8,597	84 (0.98)	8,581	248 (2.89)	66.73 (57.41,74.01) ^{f),j)}	
入院 ^{c),d)}		0		9 (0.10)	100 (50.19,NE) ^{h),i)}	
重症 COVID-19 ^{c),e)}		0		2 (0.02)	100 (-432.68,NE) ^{h),i)}	
承認用量の対象集団(SDSD)						
COVID-19 ^{c)}	7,201	74 (1.03)	7,179	197 (2.74)	63.09 (51.81,71.73) ^{f),j)}	
入院 ^{c),d)}		0		8 (0.11)	100 (42.58,NE) ^{h),i)}	
重症 COVID-19 ^{c),e)}		0		1 (0.01)	100 (-3742.53,NE) ^{h),i)}	

LDSD：1回目低用量及び2回目標準用量を接種、NE：評価できず、SDSD：標準用量を2回接種

a) 4価髄膜炎菌結合型ワクチン又は生理食塩水

b) 事前に規定した基準(COVID-19症例が各試験5例以上)を満たした試験

c) 初回接種前の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
- d) WHOの重症度がGrade4以上
- e) WHOの重症度がGrade6以上
- f) 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
- g) 95.84%両側信頼区間
- h) 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
- i) 97.5%片側信頼区間
- j) 95%両側信頼区間
- ※ 本剤の承認用法用量はSDSDである

表3 承認用量の対象集団(SDSD)における接種間隔別のCOVID-19^{a)}に対する有効率(主要解析)

接種間隔	本剤群		対照薬群 ^{b)}		有効率(%) ^{c),d)}
	評価 例数	発現例数 (%)	評価 例数	発現例数 (%)	
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：標準用量を2回接種

- a) 初回接種前の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又は生理食塩水
- 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
- d) 95%両側信頼区間

(2) 安全性

本剤又は対照薬を少なくとも1回接種した男女24,244例(本剤群12,282例、対照薬群11,962例)を対象に安全性を評価した。一部の被験者(本剤群2,725例、対照薬群2,573例)を対象に治験薬接種後7日間(接種日含め8日間)、被験者日誌により収集した副反応を評価した。主な副反応の発現状況は、表4のとおりであった。これらの事象のうち、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、疲労及び頭痛2日、その他の事象は1日であった。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、頭痛及び関節痛2日、筋肉痛1.5日、その他の事象は1日であった。

表4 接種後7日間^{a)}の主な副反応(特定有害事象)の発現状況(本剤の発現割合が20%以上の事象及び発熱^{b)}、主要解析)

		発現例数[発現割合(%)]					
		本剤群			対照薬群 ^{c)}		
	接種 回数	評価 例数 ^{d)}	全体	Grade3 以上 ^{e)}	評価 例数 ^{d)}	全体	Grade3 以上 ^{e)}
注射部位 圧痛	1	2,655	1,587 (59.8)	25 (0.9)	2,496	892 (35.7)	4 (0.2)
	2	1,920	732 (38.1)	14 (0.7)	1,794	411 (22.9)	4 (0.2)
注射部位 疼痛	1	1,745	893 (51.2)	9 (0.5)	1,593	521 (32.7)	2 (0.1)
	2	1,011	273 (27.0)	0	895	190 (21.2)	1 (0.1)
疲労	1	2,655	1,317 (49.6)	71 (2.7)	2,496	834 (33.4)	18 (0.7)
	2	1,922	515 (26.8)	20 (1.0)	1,796	360 (20.0)	11 (0.6)

		発現例数[発現割合(%)]					
		本剤群			対照薬群 ^{c)}		
	接種 回数	評価 例数 ^{d)}	全体	Grade3 以上 ^{e)}	評価 例数 ^{d)}	全体	Grade3 以上 ^{e)}
頭痛	1	2,655	1,291 (48.6)	63 (2.4)	2,496	844 (33.8)	15 (0.6)
	2	1,922	514 (26.7)	16 (0.8)	1,796	381 (21.2)	16 (0.9)
倦怠感	1	1,745	711 (40.7)	62 (3.6)	1,593	267 (16.8)	4 (0.3)
	2	1,011	172 (17.0)	7 (0.7)	895	100 (11.2)	3 (0.3)
筋肉痛	1	2,655	1,071 (40.3)	43 (1.6)	2,495	463 (18.6)	6 (0.2)
	2	1,921	364 (18.9)	10 (0.5)	1,794	193 (10.8)	5 (0.3)
発熱感 ^{f)}	1	1,745	546 (31.3)	61 (3.5)	1,593	141 (8.9)	1 (0.1)
	2	1,011	94 (9.3)	2 (0.2)	895	46 (5.1)	1 (0.1)
悪寒	1	1,745	544 (31.2)	61 (3.5)	1,593	107 (6.7)	0
	2	1,011	54 (5.3)	2 (0.2)	895	37 (4.1)	0
関節痛	1	2,655	634 (23.9)	28 (1.1)	2,494	242 (9.7)	7 (0.3)
	2	1,921	195 (10.2)	7 (0.4)	1,794	134 (7.5)	7 (0.4)
悪心	1	1,745	353 (20.2)	12 (0.7)	1,593	176 (11.0)	1 (0.1)
	2	1,011	83 (8.2)	3 (0.3)	895	64 (7.2)	1 (0.1)
発熱 ^{g)}	1	2,588	184 (7.1)	17 (0.7)	2,422	22 (0.9)	4 (0.2)
	2	1,873	23 (1.2)	2 (0.1)	1,765	19 (1.1)	3 (0.2)

SD：標準用量を1回接種、SDLD：1回目標準用量及び2回目低用量を接種、SDSD：標準用量を2回接種

- a) COV005試験のみ接種後6日間
- b) 本剤の発現割合が20%未満であるが参考として含めた
- c) 4価髄膜炎菌結合型ワクチン又は生理食塩水
- d) 初回標準用量(5×10^{10} vp)を接種した被験者(SD、SDSD及びSDLDレジメン※)
- e) 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
- f) 主観的な発熱の感覚
- g) 38.0℃以上。39.0℃(COV005試験のみ39.3℃)以上の場合、重症度が重度(Grade3)以上とした
- ※ 本剤の承認用法用量はSDSDである

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、単一組換え型1価ワクチンであり、SARS-CoV-2のスパイク糖タンパク質の遺伝子を組み込んだ非増殖性のチンパンジーアデノウイルス(ChAdOx1)ベクターから成る。本剤の接種後にSARS-CoV-2のスパイク糖タンパク質が局所的に発現し、中和抗体の産生及び細胞免疫反応が誘導される。

20. 取扱い上の注意

- 20.1 本剤は激しく振盪しないこと。
- 20.2 本剤は凍結を避け、凍結した場合は使用しないこと。
- 20.3 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。その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映すること。

21.3 現在国内外で実施中又は計画中の臨床試験の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。また、国が行う本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力すること。

21.4 本剤は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、承認時において長期安定性等に係る情報は限られているため、製造販売後も引き続き情報を収集し、報告すること。

21.5 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。

21.6 医薬品医療機器等法施行規則第41条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して6カ月とする。上記に基づいて提出された資料等により、承認事項を変更する必要が認められた場合には、医薬品医療機器等法第74条の2第3項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。

22. 包装

バイアル5mL：1本又は2本

23. 主要文献

- 1) Greinacher A, et al. N Engl J Med. 2021 Apr 9.
- 2) Scully M, et al. N Engl J Med. 2021 Apr 16.
- 3) 社内資料：国内第I/II相試験(D8111C00002試験)(2021年5月21日承認、CTD2.7.6.2)
- 4) Voysey M, et al. Lancet. 2021;397(10277):881-891.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
<https://www.astrazeneca.co.jp>

25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない(薬価基準未収載)。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

26.2 供給提携

Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋2-4-16

** 2022年3月改訂（第10版）
* 2021年12月改訂

注意－特例承認医薬品

日本標準商品分類番号
876313

ウイルスワクチン類

生物学的製剤基準

コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（SARS-CoV-2）

* **スパイクバックス™筋注**

（旧販売名：COVID-19ワクチンモデルナ筋注）

Spikevax™ Intramuscular Injection

（previously COVID-19 Vaccine Moderna Intramuscular Injection）

劇薬、処方箋医薬品^注

承認番号	30300AMX00461
販売開始	2021年5月

本剤は、本邦で特例承認されたものであり、製造販売後も引き続き品質に係る情報を収集中である。
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。

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

3. 製法の概要及び組成・性状**3.1 製法の概要**

SARS-CoV-2のスパイクタンパク質をコードする配列を含む鋳型DNAを用いて転写したRNAを精製し、緩衝液中に分散させた脂質ナノ粒子に封入する。

***3.2 組成**

本剤は、0.5mL中に次の成分を含有する。

販売名	スパイクバックス筋注（旧販売名：COVID-19ワクチンモデルナ筋注）
有効成分	エラソメラン 0.10mg
添加剤	ヘプタデカン-9-イル 8-((2-ヒドロキシエチル) (6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ) ヘキシル) アミノ) オクタン酸エステル (SM-102) 1.075mg
	コレステロール 0.47mg
	1, 2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (DSPC) 0.275mg
	1, 2-ジミリストイル-rac-グリセロ-3-メチルポリオキシエチレン (PEG2000-DMG) 0.115mg
	トロメタモール 0.305mg
	トロメタモール塩酸塩 1.175mg
	水酢酸 0.0425mg
	酢酸ナトリウム水和物 0.195mg
	精製白糖 43.5mg

*****3.3 製剤の性状**

販売名	スパイクバックス筋注（旧販売名：COVID-19ワクチンモデルナ筋注）
剤形・性状	本品は白色～微黄白色の懸濁液であり、白色又は半透明の目的物質由来の粒子を認めることがある。
pH	7.0～8.0
浸透圧比	0.9～1.3（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症の予防

5. 効能又は効果に関連する注意**5.1 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。******6. 用法及び用量**

初回免疫：1回0.5mLを2回、通常、4週間の間隔において、筋肉内に接種する。

追加免疫：1回0.25mLを筋肉内に接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意***7.1 初回免疫****7.1.1 接種対象者**

12歳以上の者

7.1.2 接種間隔

1回目の接種から4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。

7.1.3 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。

7.2 追加免疫*7.2.1 接種対象者**

18歳以上の者。SARS-CoV-2の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットとリスクを考慮し、追加免疫の可否を判断すること。

7.2.2 接種時期

通常、本剤2回目の接種から少なくとも6ヵ月経過した後に3回目の接種を行うことができる。

7.2.3 初回免疫として他のSARS-CoV-2ワクチンを接種した者に追加免疫として本剤0.25mLを接種した臨床試験は実施していない。**8. 重要な基本的注意****8.1 本剤は「予防接種実施規則」及び「新型コロナウイルス感染症に係る臨時の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。****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、心膜炎があらわれることがあるため、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。[11.1.2、15.1.1、15.1.2参照]**

8.5 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応及び体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

8.6 ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後一定時間は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。

8.7 本剤と他のSARS-CoV-2に対するワクチンの互換性に関するデータはない。

9. 特定の背景を有する者に関する注意

9.1 接種要注意者（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血腫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

12歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

接種に当たっては、問診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副反応

次の副反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

[2.3、8.3、9.1.4、9.1.6参照]

11.1.2 心筋炎、心膜炎（頻度不明）

[8.4、15.1.1、15.1.2参照]

11.2 その他の副反応

	1%以上	1%未満	頻度不明
* 局所症状（注射部位）	疼痛（92.6%） ^{a)} 、腫脹・硬結（16.5%） ^{a)} 、発赤・紅斑（12.2%） ^{a)} 、遅発性反応（疼痛、腫脹、紅斑等） ^{b)}	そう痒感、じん麻疹	
* 精神神経系	頭痛（66.4%） ^{a)}		急性末梢性顔面神経麻痺

	1%以上	1%未満	頻度不明
* 消化器	悪心・嘔吐（23.6%） ^{a)}		
* 筋・骨格系	筋肉痛（60.4%） ^{a)} 、関節痛（44.6%） ^{a)}		
皮膚		発疹	
血液	リンパ節症（21.9%） ^{a、c)}		
* その他	疲労（70.6%） ^{a)} 、悪寒（45.9%） ^{a)} 、発熱（15.4%） ^{a)}	顔面腫脹	

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
b) 接種後7日以降に認められることがある
c) 注射部位と同じ側の腋窩の腫脹又は圧痛

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、遮光して冷蔵庫（2～8℃）又は常温（15～25℃）で解凍すること。また、解凍後に再凍結しないこと。

* 14.1.3 使用前であれば、解凍後、遮光して2～8℃で最長30日間、8～25℃で最長24時間保存することができる。いずれの場合も有効期間内に使用すること。

14.1.4 使用前に常温に戻しておくこと。

* 14.1.5 本剤の1バイアルには初回免疫の用量（1回0.5mL）として10回接種分、追加免疫の用量（1回0.25mL）として20回接種分の薬液が充填されている。ただし、使用する注射筒及び注射針によっては追加免疫の用量を20回採取できないことがある。1回0.25mLを採取できない場合、残量は廃棄すること。また、栓への20回を超える穿刺は行わないこと。

14.1.6 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。

14.1.7 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、注射針をさし込み、容器を静かに回しながら所要量を吸引し、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。

14.1.8 栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用しないこと。

* 14.1.9 一度針を刺したバイアルは、遮光して2～25℃で保存し、12時間以上経過したものは廃棄すること。

14.2 薬剤接種時の注意

14.2.1 通常、上腕三角筋に筋肉内接種すること。静脈内、皮内、皮下への接種は行わないこと。

14.2.2 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

14.2.3 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。
(1) 針長は、筋肉内注射に足る長さで、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、被接種者ごとに適切な針長を決定すること。

(2) 神経走行部位を避けること。

(3) 注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

* 15.1.1 海外において、コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（SARS-CoV-2）接種後に心筋炎、心膜炎が報告されている。初回免疫において報告された症例の多くは若年男性であり、特に2回目接種後数日以内に発現している。また、大多数の症例で、入院による安静臥床により症状が改善している¹⁾。[8.4、11.1.2参照]

* 15.1.2 接種開始後の国内副反応疑い報告における心筋炎、心膜炎の報告率と、国内の医療情報データベースを用いて算出した一般集団から推測される心筋炎、心膜炎の発現率とを比較したところ、初回免疫として本剤2回接種後の若年男性で頻度が高いことが示唆された²⁾。[8.4、11.1.2参照]

15.1.3 海外において、皮膚充填剤との関連性は不明であるが、皮膚充填剤注入歴のある被接種者において、コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（SARS-CoV-2）接種後に、皮膚充填剤注入部位周辺の腫脹（特に顔面腫脹）が報告されている。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

* 17.1.1 海外第Ⅲ相試験（初回免疫）

SARS-CoV-2ワクチン未接種の18歳以上の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅲ相試験を実施し、本剤又はプラセボ0.5mLを4週間隔で2回筋肉内接種したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるワクチンの有効性（VE）は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、2回目接種後14日以降に発症したCOVID-19確定例を対象に評価した。中間解析はCOVID-19確定例が95例、主要解析は196例、集積した時点で実施し、SARS-CoV-2による感染症に対するVEを評価した。解析結果は表1のとおりであった。なお、中間解析時及び主要解析時の2回目接種後の追跡期間（中央値）はそれぞれ49日と64日であった³⁾。

表1 SARS-CoV-2による感染症に対する有効性

	本剤群		プラセボ群		VE (%) [信頼区間] ^{a)}
	解析対象 (例)	COVID-19 確定例 (例)	解析対象 (例)	COVID-19 確定例 (例)	
中間解析	13934	5	13883	90	94.5 [81.8, 98.3]
主要解析	14134	11	14073	185	94.1 [89.3, 96.8]

COVID-19確定例：RT-PCR検査陽性かつ2つ以上の全身症状又は1つ以上の呼吸器症状を呈する症候性COVID-19で、2回目接種から14日以降に発症した症例
VEの解析には接種間隔21～42日間の被験者が含まれ、そのうち接種間隔が25～35日間の被験者が中間解析では93.0%（25861例）、主要解析では97.7%（27567例）であった。

a) 投与群を共変量とし、年齢とCOVID-19重症化リスク（18～64歳かつ重症化リスク因子なし、18～64歳かつ重症化リスク因子あり、65歳以上）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルにより算出。中間解析は99.1%信頼区間、主要解析は95%信頼区間。

安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した30351例で評価した。各接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、本剤群でいずれかの接種後に発現頻度が20%を超えた又はグレード4が複数例に発現した副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は表2のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は1～3日であった³⁾。

表2 主な副反応の発現状況

	1回目						2回目					
	本剤群 n (%)			プラセボ群 n (%)			本剤群 n (%)			プラセボ群 n (%)		
	評価 例数	全体	グレード 3以上 ^{d)}	評価 例数	全体	グレード 3以上 ^{d)}	評価 例数	全体	グレード 3以上 ^{d)}	評価 例数	全体	グレード 3以上 ^{d)}
注射部位疼痛	15164	12690 (83.7)	416 (2.7)	15151	2658 (17.5)	55 (0.4)	14673	12943 (88.2)	604 (4.1)	14562	2477 (17.0)	40 (0.3)
頭痛	15163	4951 (32.7)	271 (1.8)	15150	4027 (26.6)	196 (1.3)	14673	8602 (58.6)	659 (4.5)	14562	3410 (23.4)	162 (1.1)
疲労	15163	5635 (37.2)	151 (1.0)	15150	4133 (27.3)	105 (0.7)	14673	9582 (65.3)	1428 (9.7)	14560	3403 (23.4)	106 (0.7)
筋肉痛	15163	3441 (22.7)	90 (0.6)	15150	2071 (13.7)	47 (0.3)	14673	8508 (58.0)	1318 (9.0)	14560	1809 (12.4)	52 (0.4)
関節痛	15163	2511 (16.6)	61 (0.4)	15150	1783 (11.8)	37 (0.2)	14673	6284 (42.8)	770 (5.2)	14560	1569 (10.8)	44 (0.3)
悪寒	15163	1253 (8.3)	24 (0.2)	15150	878 (5.8)	14 (<0.1)	14673	6482 (44.2)	191 (1.3)	14560	809 (5.6)	17 (0.1)
発熱 ^{b)}	15164	115 (0.8)	15 (0.1)	15153	44 (0.3)	8 (<0.1)	14669	2278 (15.5)	215 (1.5)	14559	43 (0.3)	5 (<0.1)

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象
b) 口腔内体温が38℃以上、39℃以上をグレード3以上とした。

* 17.1.2 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（初回免疫）

SARS-CoV-2ワクチン未接種の20歳以上の日本人健康成人を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験を実施し、本剤又はプラセボ0.5mLを4週間隔で2回筋肉内接種したときの安全性及び免疫原性を検討した。本試験には本剤群150例及びプラセボ群50例が組み入れられ、2回目接種から28日後のSARS-CoV-2に対する血清結合抗体価及び野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の幾何平均値（GMT）、幾何平均増加倍率（GMFR）及び抗体陽転率（SCR）が検討された。結果は表3のとおりであった⁴⁾。

表3 2回目接種28日後のSARS-CoV-2血清結合抗体価及び血清中和抗体価

血清結合抗体価	N	GMT [両側95%CI]	GMFR [両側95%CI]	SCR	
				n	% [両側95%CI] ^{a)}
本剤群	全年齢	813.05 [759.31, 870.60]	1009.25 [865.11, 1177.40]	147	100 [97.5, 100.0]
	20～64歳	810.61 [750.45, 875.60]	1037.79 [867.37, 1241.69]	98	100 [96.3, 100.0]
	65歳以上	817.95 [711.35, 940.52]	954.51 [706.61, 1289.37]	49	100 [92.7, 100.0]
プラセボ群	全年齢	0.60 [0.53, 0.68]	0.90 [0.83, 0.98]	1	2.0 [0.1, 10.9]

血清中和抗体価	N	GMT [両側95%CI]	GMFR [両側95%CI]	SCR	
				n	% [両側95%CI] ^{a)}
本剤群	全年齢	1731.1 [1579.0, 1897.8]	21.7 [19.8, 23.8]	146	100 [97.5, 100.0]
	20～64歳	1727.4 [1549.0, 1926.5]	21.6 [19.4, 24.1]	97	100 [96.3, 100.0]
	65歳以上	1738.3 [1459.9, 2069.8]	21.8 [18.3, 25.9]	49	100 [92.7, 100.0]
プラセボ群	全年齢	79.9 [79.9, 79.9]	1.0 [1.0, 1.0]	0	0 [0.0, 7.3]

N=評価例数、n=抗体陽転例数

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

a) 抗体価が検出限界（LOD）又は定量下限（LLOQ）未満からLOD又はLLOQ以上へ変化した被験者の割合、又は、ベースラインから4倍以上上昇した被験者の割合

安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した200例で評価した。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、本剤群でいずれかの接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は表4のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は1～3日であった⁴⁾。

表4 主な副反応の発現状況

	1回目				2回目			
	本剤群 (N=150) n (%)		プラセボ群 (N=50) n (%)		本剤群 (N=147) n (%)		プラセボ群 (N=50) n (%)	
	全体	グレード 3以上 ^{c)}	全体	グレード 3以上 ^{c)}	全体	グレード 3以上 ^{c)}	全体	グレード 3以上 ^{c)}
注射部位疼痛	124 (82.7)	2 (1.3)	3 (6.0)	0	125 (85.0)	6 (4.1)	1 (2.0)	0
頭痛	20 (13.3)	0	0	0	70 (47.6)	10 (6.8)	5 (10.0)	0
疲労	28 (18.7)	0	5 (10.0)	0	93 (63.3)	26 (17.7)	4 (8.0)	0
筋肉痛	56 (37.3)	1 (0.7)	2 (4.0)	0	73 (49.7)	10 (6.8)	5 (10.0)	0
関節痛	12 (8.0)	0	0	0	47 (32.0)	11 (7.5)	0	0
悪寒	8 (5.3)	0	1 (2.0)	0	74 (50.3)	7 (4.8)	0	0
発熱 ^{b)}	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (2.0)	1 (2.0)	59 (40.1)	8 (5.4)	0	0

N=評価例数（電子日誌により評価した例数）、n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

b) 口腔内体温が38℃以上、39℃以上を重症度が重度（グレード3）以上とした。

* 17.1.3 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（初回免疫）

SARS-CoV-2ワクチン未接種の12～17歳の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施し、本剤又はプラセボ0.5mLを4週間隔で2回筋肉内接種したときの安全性、免疫原性及び有効性を検討した。本試験には本剤群2489例及びプラセボ群1243例が組み入れられた。主要評価項目である免疫原性は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、規定された2回目接種を受けた本剤群の340例を対象に評価し、17.1.1海外第Ⅲ相試験の本剤群のうち18～25歳の被験者データと比較した。本剤2回目接種から28日後のシュドウイルスに対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率は表5のとおりであり、12～17歳の18～25歳に対する非劣性が確認された⁵⁾。

表5 2回目接種28日後のシュドウイルスに対する血清中和抗体価（50%阻害希釈倍率）及び中和抗体応答率

年齢	12～17歳		18～25歳	
	N	GLSM ^{a, b)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a, b)} [両側95%CI]
血清中和抗体価	340	1401.670 [1276.300, 1539.355]	296	1301.312 [1176.979, 1438.780]
中和抗体応答率 ^{c)}	n/N	% [両側95%CI]	n/N	% [両側95%CI]
	336/340	98.8 [97.0, 99.7]	292/296	98.6 [96.6, 99.6]

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI：信頼区間、GLSM：幾何最小二乗平均、GMR：幾何平均比

a) 抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。

b) 臨床試験（17.1.3海外第Ⅱ/Ⅲ相試験、17.1.1海外第Ⅲ相試験（18～25歳））を固定効果としたANCOVA

c) 非劣性マージンは0.67（GMR（12～17歳/18～25歳）の両側95%CI下限>0.67）と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が>0.8とされた。

d) 抗体価がLLOQ未満からLLOQ以上へ変化した被験者の割合又はベースラインから3倍以上上昇した被験者の割合

e) 非劣性マージンは10%（抗体応答率の差（12～17歳-18～25歳）の両側95%CI下限>10%）と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が>5%とされた。

副次評価項目であるワクチンの有効性（VE）は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、2回目接種後14日以降に発症したCOVID-19確定例を対象に評価した。データカットオフ日時点のSARS-CoV-2による感染症に対するVEは表6のとおりであった。データカットオフ日時点で、2回目接種後の追跡期間（中央値）は53日であった⁵⁾。

表6 SARS-CoV-2による感染症に対する有効性

本剤群		プラセボ群		VE (%) [両側95%CI]
解析対象 (例)	COVID-19 確定例 (例)	解析対象 (例)	COVID-19 確定例 (例)	
2139	0	1042	4	100 [28.9, NE]

NE：評価不能、CI：信頼区間

COVID-19確定例：RT-PCR検査陽性かつ2つ以上の全身症状又は1つ以上の呼吸器症状を呈する症候性COVID-19で、2回目接種から14日後以降に発症した症例

安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した3726例で評価した。各接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、本剤群でいずれかの接種後に発現頻度が20%を超えた又はグレード4が複数例に発現した副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は表7のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は1～3日であった⁵⁾。

表7 主な副反応の発現状況

	1回目						2回目					
	本剤群 n (%)			プラセボ群 n (%)			本剤群 n (%)			プラセボ群 n (%)		
	評価 例数	全体	グレード 3以上 ^{a)}	評価 例数	全体	グレード 3以上 ^{a)}	評価 例数	全体	グレード 3以上 ^{a)}	評価 例数	全体	グレード 3以上 ^{a)}
注射部位疼痛	2482	2310 (93.1)	133 (5.4)	1238	431 (34.8)	1 (<0.1)	2478	2290 (92.4)	126 (5.1)	1220	370 (30.3)	3 (0.2)
腫脹・硬結	2482	403 (16.2)	27 (1.1)	1238	12 (1.0)	0	2478	509 (20.5)	56 (2.3)	1220	12 (1.0)	0
リンパ節症	2481	578 (23.3)	10 (0.4)	1238	101 (8.2)	0	2477	519 (21.0)	7 (0.3)	1220	61 (5.0)	0
頭痛	2480	1106 (44.6)	56 (2.3)	1238	477 (38.5)	17 (1.4)	2478	1739 (70.2)	113 (4.6)	1220	370 (30.3)	14 (1.1)
疲労	2481	1188 (47.9)	33 (1.3)	1238	453 (36.6)	18 (1.5)	2478	1679 (67.8)	188 (7.6)	1220	353 (28.9)	10 (0.8)
筋肉痛	2480	668 (26.9)	24 (1.0)	1238	205 (16.6)	10 (0.8)	2477	1154 (46.6)	129 (5.2)	1220	153 (12.5)	3 (0.2)
関節痛	2480	371 (15.0)	15 (0.6)	1238	143 (11.6)	5 (0.4)	2477	716 (28.9)	57 (2.3)	1220	113 (9.3)	2 (0.2)
悪心・嘔吐	2480	281 (11.3)	2 (<0.1)	1238	110 (8.9)	0	2477	591 (23.9)	3 (0.1)	1220	106 (8.7)	0
悪寒	2480	456 (18.4)	4 (0.2)	1238	138 (11.1)	1 (<0.1)	2477	1066 (43.0)	11 (0.4)	1220	97 (8.0)	0

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

※ 17.1.4 海外第Ⅱa相試験（追加免疫）

SARS-CoV-2ワクチン未接種の18歳以上の者を対象に、初回免疫として本剤0.25mL※又は0.5mLの2回接種を完了した後、2回目接種から6ヵ月以上後に追加免疫として本剤0.25mLを1回接種したときの安全性、反応原性及び免疫原性を検討した[※]。初回免疫として本剤0.5mLの2回接種を完了した後、追加免疫として本剤0.25mLを1回接種した171例のうち、追加免疫前後の免疫原性評価が規定どおり行われた149例を対象に、追加免疫後（接種28日後）のシールドウイルスに対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率を評価し、17.1.1海外第Ⅲ相試験の初回免疫後（2回目接種28日後）の成績と比較した。結果は表8のとおりであった⁶⁾。

※初回免疫の承認用量は0.5mLである。

※※本試験の追加免疫後の免疫原性データについて、初回免疫時の2用量群を併合したデータを用いて、従来株に対する中和抗体価のGMT及び抗体応答率を主要評価項目とし、海外第Ⅲ相試験の初回免疫後の免疫原性データに対する非劣性を検証する免疫ブリッジング解析を計画した。

表8 追加免疫時のシールドウイルスに対する血清中和抗体価（50%阻害希釈倍率）及び中和抗体応答率

	追加免疫後		初回免疫後		GMR [両側95%CI] ^{b)} (追加免疫後vs 初回免疫後)
	N	GLSM ^{a),b)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a),b)} [両側95%CI]	
血清中和抗体価	149	1802.426 [1548.020, 2098.643]	1053	1026.854 [967.880, 1089.420]	1.755 [1.496, 2.060]
中和抗体 応答率 ^{c)}	n/N 131/149	% [両側95%CI] 87.9 [81.6, 92.7]	n/N 1033/1050	% [両側95%CI] 98.4 [97.4, 99.1]	抗体応答率の差 [両側95%CI] -10.5 [-16.7, -6.1]

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI：信頼区間、GLSM：幾何最小二乗平均、GMR：幾何平均比

a) 抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。

b) 臨床試験（17.1.4海外第Ⅱa相試験、17.1.1海外第Ⅲ相試験）を固定効果、年齢（65歳以上、65歳未満）を共変量としたANCOVA

c) 抗体価がLLOQ未満からLLOQの4倍以上へ変化した被験者の割合又はベースラインから4倍以上上昇した被験者の割合

安全性は、初回免疫として本剤0.5mLの2回接種を完了した後、追加免疫として本剤0.25mLを1回接種した167例で評価した。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は表9のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は1～3日であった⁶⁾。

表9 主な副反応の発現状況

	評価例数	全体 n (%)	グレード3以上 ^{a)} n (%)
注射部位疼痛	167	140 (83.8)	6 (3.6)
リンパ節症	167	34 (20.4)	1 (0.6)
頭痛	167	92 (55.1)	2 (1.2)
疲労	167	98 (58.7)	7 (4.2)
筋肉痛	167	82 (49.1)	5 (3.0)
関節痛	167	69 (41.3)	5 (3.0)
悪寒	167	59 (35.3)	0

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は脂質ナノ粒子に封入されたヌクレオシド修飾メッセンジャーRNA（mRNA）を含有する。脂質ナノ粒子によりmRNAは宿主細胞内に送達され、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質を一過性に発現する。発現したスパイクタンパク質は免疫細胞により外来抗原として認識され、これに対する中和抗体産生及び細胞性免疫応答が誘導される。

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。

※ 20.2 -50℃以下で保管しないこと。

※ 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。その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映すること。

21.3 現在国内外で実施中又は計画中の臨床試験の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。また、国が行う本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力すること。

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。

〈初回免疫〉

21.5 本剤は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、製造販売後も引き続き品質に係る情報を収集し、必要な対応を行うこと。

21.6 医薬品医療機器等法施行規則第41条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して8ヵ月とする。上記に基づいて提出された資料等により、承認事項を変更する必要が認められた場合には、医薬品医療機器等法第74条の2第3項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。

22. 包装

バイアル 5mL：10本

23. 主要文献

- 1) Clinical Considerations: Myocarditis and Pericarditis after Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines Among Adolescents and Young Adults
- 2) 第73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3年度第23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
- 3) 海外第Ⅲ相試験（2021年5月21日承認、CTD2.7.6.3）
- 4) 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（2021年5月21日承認、CTD2.7.6.4）
- 5) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（社内資料）
- ※ 6) 海外第Ⅱa相試験（社内資料）

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
スパイクバックス（COVID-19ワクチンモデルナ）専用ダイヤル
〒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 0120-793-056
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

* 2022年3月改訂（第12版）
* 2022年3月改訂

注意－特例承認医薬品

日本標準商品分類番号

876313

貯 法：-90～-60℃
有効期間：9ヵ月

ウイルスワクチン類

生物学的製剤基準

コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（SARS-CoV-2）

劇薬、処方箋医薬品^注

コミナティ筋注

COMIRNATY intramuscular injection

承認番号	30300AMX00231
販売開始	2021年2月

* 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。

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[8.4、9.1.6、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

SARS-CoV-2ウイルスのスパイクタンパク質のアミノ酸配列をコードするDNAを鋳型として転写したRNAを精製し、脂質成分と混合する。

3.2 組成

販売名	コミナティ筋注
有効成分	トジナメラン
容量	0.45mL
含量	0.225mg
添加剤	[(4-ヒドロキシブチル) アザンジル] ビス（ヘキサン-6,1-ジイル）ビス（2-ヘキシルデカン酸エステル） 3.23mg 2-[(ポリエチレングリコール)-2000]-N,N-ジテトラデシルアセトアミド 0.4mg 1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン 0.7mg コレステロール 1.4mg 精製白糖 46mg 塩化ナトリウム 2.7mg 塩化カリウム 0.07mg リン酸水素ナトリウム二水和物 0.49mg リン酸二水素カリウム 0.07mg

3.3 製剤の性状

販売名	コミナティ筋注
pH	6.9～7.9
浸透圧比	約1.8（生理食塩液に対する比）
性状	本品は白濁した液である。

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症の予防

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

6. 用法及び用量

本剤を日局生理食塩液1.8mLにて希釈する。
初回免疫の場合、1回0.3mLを合計2回、通常、3週間の間隔で筋肉内に接種する。
追加免疫の場合、1回0.3mLを筋肉内に接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 初回免疫

7.1.1 接種対象者

12歳以上の者

7.1.2 接種間隔

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。

7.1.3 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、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。

7.2 追加免疫

**7.2.1 接種対象者

12歳以上の者。SARS-CoV-2の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットとリスクを考慮し、追加免疫の要否を判断すること。

7.2.2 接種時期

通常、本剤2回目の接種から少なくとも6ヵ月経過した後に3回目の接種を行うことができる。

7.2.3 初回免疫として他のSARS-CoV-2ワクチンを接種した者に追加免疫として本剤を接種した臨床試験は実施していない。

8. 重要な基本的注意

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

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 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、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣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。

8.4 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、本剤接種後にショック、アナフィラキシーが認められた被接種者に対しては、以降の本剤の接種を行わないこと。[2.3、9.1.6、11.1.1参照]

8.5 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。

8.6 心筋炎、心膜炎があらわれることがあるため、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。[11.1.2、15.1.1、15.1.2参照]

8.7 本剤と他のSARS-CoV-2に対するワクチンの互換性に関するデータはない。

9. 特定の背景を有する者に関する注意

9.1 接種要注意者（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 抗凝固療法を受けている者、血小板減少症又は凝固障害を有する者

本剤接種後に出血又は挫傷があらわれることがある。

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可能性がある。

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

9.1.4 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

9.1.5 過去に痙攣の既往のある者

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
[2.3、8.4、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。

9.3 肝機能障害を有する者

接種要注意者である。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

9.6 授乳婦

予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明である。

9.7 小児等

12歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

接種にあたっては、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、8.4、9.1.6参照]

11.1.2 心筋炎、心膜炎（頻度不明）
[8.6、15.1.1、15.1.2参照]

11.2 その他の副反応

	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
局所症状 (注射部位)	疼痛 (85.6%) ^{a)} 、 腫脹 (10.3%) ^{a)} 、 発赤・紅斑 ^{a)}		そう痒感、熱感、内 出血、浮腫	
精神神経系	頭痛 (59.4%) ^{a)}		浮動性めまい、嗜眠、 不眠症、顔面麻痺	
消化器	下痢 (14.8%) ^{a)}	嘔吐 ^{a)}	悪心、食欲減退	
呼吸器			口腔咽頭痛、鼻閉	
筋・骨格系	筋肉痛 (38.8%) ^{a)} 、 関節痛 (23.0%) ^{a)}		四肢痛、背部痛	
皮膚			多汗症、発疹、寝汗	
血液			リンパ節症	
免疫系				過敏症（発疹、そ う痒症、紅斑、蕁 麻疹、血管性浮腫、 顔面腫脹等）
その他	疲労 (66.0%) ^{a)} 、 悪寒 (36.0%) ^{a)} 、 発熱 (16.8%) ^{a)}	疼痛	倦怠感、無力症、イ ンフルエンザ様症 状	

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割合

注) 海外第Ⅰ／Ⅱ／Ⅲ相試験（C4591001試験）第Ⅱ／Ⅲ相パート及び国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（C4591005試験）の2回接種に関するデータより集計

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 保存方法

(1) 冷凍保存

本剤は-90～-60℃から-25～-15℃に移し、-25～-15℃で最長14日間保存することができる。なお1回に限り、再度-90～-60℃に戻し保存することができる。いずれの場合も有効期限内に使用すること。

(2) 冷蔵保存

本剤を冷蔵庫（2～8℃）で解凍する場合は、2～8℃で1ヵ月間保存することができる。なお、解凍後は再冷凍せず、有効期限内に使用すること。

14.1.2 解凍方法

- (1) 室温で解凍する場合は、解凍及び希釈を2時間以内に行うこと。
- (2) 解凍の際は、室内照明による曝露を最小限に抑えること。直射日光及び紫外線が当たらないようにすること。
- (3) 解凍後は再冷凍しないこと。

*14.1.3 希釈方法

- (1) 希釈前に室温に戻しておくこと。
- (2) 本剤は保存料を含まないため、操作にあたっては雑菌が迷入しないよう注意すること。
- (3) 本剤のバイアルに日局生理食塩液1.8mLを加え、白色の均一な液になるまでゆっくりと転倒混和すること。振り混ぜないこと。
- (4) 希釈前の液は白色の微粒子を含むことがある。希釈後に微粒子が認められる場合には、使用しないこと。
- (5) 希釈後の液は6回接種分（1回0.3mL）を有する。デッドボリュームの少ない注射針又は注射筒を使用した場合、6回分を採取することができる。標準的な注射針及び注射筒等を使用した場合、6回目の接種分を採取できないことがある。1回0.3mLを採取できない場合、残量は廃棄すること。
- (6) 希釈後の液は2～30℃で保存し、希釈後6時間以内に使用すること。希釈後6時間以内に使用しなかった液は廃棄すること。
- (7) 希釈後保存の際には、室内照明による曝露を最小限に抑えること。直射日光及び紫外線が当たらないようにすること。

14.2 薬剤接種時の注意

14.2.1 室温に戻した希釈後のバイアルから接種量0.3mLを取り、微粒子や変色がないことを目視で確認すること。異常が認められる場合は使用しないこと。

14.2.2 通常、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 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) 針長は筋肉内接種に足る長さで、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外において、コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（SARS-CoV-2）接種後に心筋炎、心膜炎が報告されている。初回免疫において報告された症例の多くは若年男性であり、特に2回目接種後数日以内に発現している。また、大多数の症例で、入院による安静臥床により症状が改善している¹⁾。[8.6、11.1.2参照]

15.1.2 接種開始後の国内副反応疑い報告における心筋炎、心膜炎の報告率と、国内の医療情報データベースを用いて算出した一般集団から推測される心筋炎、心膜炎の発現率とを比較したところ、初回免疫として本剤2回接種後の若年男性で頻度が高いことが示唆された²⁾。[8.6、11.1.2参照]

15.1.3 海外において、皮膚充填剤との関連性は不明であるが、皮膚充填剤注入歴のある被接種者において、コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（SARS-CoV-2）接種後に、皮膚充填剤注入部位周辺の腫脹（特に顔面腫脹）が報告されている。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅰ／Ⅱ／Ⅲ相試験（C4591001試験）第Ⅱ／Ⅲ相パート

SARS-CoV-2ワクチン未接種の12歳以上の健康な参加者を対象に、本剤30μgを19～23日間隔で2回接種したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化多施設共同試験を実施した。さらに、本試験で本剤30μgを2回接種済みの18～55歳の参加者に本剤30μgを1回接種したときの免疫原性及び安全性も検討した。

(1) 16歳以上の参加者

36523例（本剤接種群：18198例、プラセボ接種群：18325例）を対象に、1つ目の主要有効性評価項目である「SARS-CoV-2感染歴がない参加者での2回目接種後7日以降のSARS-CoV-2による感染症に対する本剤の有効性〔ワクチン有効性1（VE1）〕」を評価した。40137例（本剤接種群：19965例、プラセボ接種群：20172例）を対象に、2つ目の主要有効性評価項目である「SARS-CoV-2感染歴

の有無を問わない参加者での2回目接種後7日以降のSARS-CoV-2による感染症に対する本剤の有効性（VE2）」を評価した。解析結果は表1のとおりであった³⁾。

表1 SARS-CoV-2による感染症に対する有効性

		解析対象例数	SARS-CoV-2 による感染症 確定例数	ワクチン有効性 [95%信頼区間] (%)
VE1 ^{a)}	本剤接種群	18198	8	95.0 [90.3, 97.6]
	プラセボ接種群	18325	162	
VE2 ^{a)}	本剤接種群	19965	9	94.6 [89.9, 97.3]
	プラセボ接種群	20172	169	

a) VE1及びVE2の2回目接種後の追跡期間（中央値）はそれぞれ57日と55日であった。また、VE1及びVE2の解析には接種間隔19～42日間の参加者が含まれ、その内訳はVE1とVE2でそれぞれ19～23日間の参加者は96.5%（35248例）と96.3%（38665例）、24～42日間の参加者は3.5%（1275例）と3.7%（1472例）であった⁴⁾

16歳以上の43448例（本剤接種群：21720例、プラセボ接種群：21728例）を対象に本剤接種後の安全性を評価した。一部の参加者（解析対象例数：1回目接種後8183例、2回目接種後7507例）で治験薬接種後7日間、電子日誌により副反応の発現状況の評価した。主な副反応の発現状況（事象全体及びGrade 3以上）は表2のとおりであった³⁾。注射部位疼痛は接種当日（中央値）に発現し、持続期間は2日（中央値）であった。その他の全身性の事象は接種翌日（中央値）に発現し、持続期間は1日（中央値）であった⁴⁾。

表2 主な副反応の発現状況

		発現例数（発現割合 [%]）					
		本剤接種群			プラセボ接種群		
	接種回数	評価例数 ^{a)}	事象全体	Grade 3以上 ^{b)}	評価例数 ^{a)}	事象全体	Grade 3以上 ^{b)}
注射部位疼痛	1	4093	3186 (77.8)	28 (0.7)	4090	488 (11.9)	2 (0.0)
	2	3758	2730 (72.6)	33 (0.9)	3749	372 (9.9)	0 (－)
疲労	1	4093	1700 (41.5)	35 (0.9)	4090	1172 (28.7)	14 (0.3)
	2	3758	2086 (55.5)	143 (3.8)	3749	756 (20.2)	16 (0.4)
頭痛	1	4093	1413 (34.5)	25 (0.6)	4090	1100 (26.9)	22 (0.5)
	2	3758	1732 (46.1)	76 (2.0)	3749	735 (19.6)	19 (0.5)
筋肉痛	1	4093	738 (18.0)	14 (0.3)	4090	398 (9.7)	5 (0.1)
	2	3758	1260 (33.5)	63 (1.7)	3749	260 (6.9)	4 (0.1)
悪寒	1	4093	434 (10.6)	9 (0.2)	4090	203 (5.0)	3 (0.1)
	2	3758	1114 (29.6)	62 (1.6)	3749	125 (3.3)	0 (－)
関節痛	1	4093	406 (9.9)	7 (0.2)	4090	247 (6.0)	1 (0.0)
	2	3758	772 (20.5)	27 (0.7)	3749	170 (4.5)	5 (0.1)
発熱 ^{c)}	1	4093	111 (2.7)	8 (0.2)	4090	27 (0.7)	7 (0.2)
	2	3758	512 (13.6)	32 (0.9)	3749	14 (0.4)	3 (0.1)

a) 電子日誌により評価した例数

b) 重症度が「高度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

c) 38.0℃以上。38.9℃を超えた場合に、重症度が高度（Grade 3）以上とした

(2) 12～15歳の参加者

12～15歳の参加者における有効性を追加で評価した。1983例（本剤接種群：1005例、プラセボ接種群：978例）を対象に「SARS-CoV-2感染歴がない参加者での2回目接種後7日以降のSARS-CoV-2による感染症に対する本剤の有効性〔ワクチン有効性1（VE1）〕」を、2229例（本剤接種群：1119例、プラセボ接種群：1110例）を対象に「SARS-CoV-2感染歴の有無を問わない参加者での2回目接種後7日以降のSARS-CoV-2による感染症に対する本剤の有効性（VE2）」を評価した。解析結果は表3のとおりであった。

表3 SARS-CoV-2による感染症に対する有効性

		解析対象例数	SARS-CoV-2 による感染症 確定例数	ワクチン有効性 [95%信頼区間] (%)
VE1 ^{a)}	本剤接種群	1005	0	100.0 [75.3, 100.0]
	プラセボ接種群	978	16	
VE2 ^{a)}	本剤接種群	1119	0	100.0 [78.1, 100.0]
	プラセボ接種群	1110	18	

a) VE1及びVE2の2回目接種後の追跡期間（中央値）はいずれも62日であった。また、VE1及びVE2の解析には接種間隔19～38日間の参加者が含まれ、その内訳はVE1とVE2でそれぞれ19～23日間の参加者は95.9%（1902例）と95.8%（2136例）、24～38日間の参加者は4.1%（81例）と4.2%（93例）であった

2つの年齢群から無作為に抽出したSARS-CoV-2感染歴がない360例（12～15歳群：190例、16～25歳群：170例）を対象に、副次免疫原性評価項目として本剤2回目接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価を評価した結果、表4のとおり12～15歳群の16～25歳群に対する非劣性が示された。

表4 12～15歳群の16～25歳群に対するSARS-CoV-2血清中和抗体価（50%中和抗体価）の幾何平均比

12～15歳群		16～25歳群		GMR [両側95% 信頼区間] ^{b)}
測定例数	GMT [両側95% 信頼区間] ^{a)} (2回目接種後1ヵ月)	測定例数	GMT [両側95% 信頼区間] ^{a)} (2回目接種後1ヵ月)	
190	1239.5 [1095.5, 1402.5]	170	705.1 [621.4, 800.2]	1.76 [1.47, 2.10]

GMR：幾何平均比、GMT：幾何平均抗体価

a) 抗体価が定量下限（LLOQ）未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた

b) 非劣性マージン：GMR（12～15歳／16～25歳）の両側95%信頼区間下限>0.67

12～15歳の2260例（本剤接種群：1131例、プラセボ接種群：1129例）を対象に本剤接種後の安全性を評価した。治験薬接種後7日間、電子日誌により副反応の発現状況の評価した。主な副反応の発現状況（事象全体及びGrade 3以上）は表5のとおりであった。注射部位疼痛は接種当日（中央値）に発現し、持続期間は2日（中央値）であった。その他の全身性の事象は2～3日（中央値）に発現し、持続期間は1～2日（中央値）であった⁴⁾。

表5 主な副反応の発現状況

		発現例数（発現割合 [%]）					
		本剤接種群			プラセボ接種群		
	接種回数	評価例数 ^{a)}	事象全体	Grade 3以上 ^{b)}	評価例数 ^{a)}	事象全体	Grade 3以上 ^{b)}
注射部位疼痛	1	1127	971 (86.2)	11 (1.0)	1127	263 (23.3)	0 (0.0)
	2	1097	866 (78.9)	7 (0.6)	1078	193 (17.9)	0 (0.0)
疲労	1	1127	677 (60.1)	15 (1.3)	1127	457 (40.6)	8 (0.7)
	2	1097	726 (66.2)	26 (2.4)	1078	264 (24.5)	4 (0.4)
頭痛	1	1127	623 (55.3)	11 (1.0)	1127	396 (35.1)	9 (0.8)
	2	1097	708 (64.5)	22 (2.0)	1078	263 (24.4)	1 (0.1)
筋肉痛	1	1127	272 (24.1)	2 (0.2)	1127	148 (13.1)	0 (0.0)
	2	1097	355 (32.4)	6 (0.5)	1078	90 (8.3)	2 (0.2)
悪寒	1	1127	311 (27.6)	5 (0.4)	1127	109 (9.7)	2 (0.2)
	2	1097	455 (41.5)	20 (1.8)	1078	73 (6.8)	0 (0.0)
関節痛	1	1127	109 (9.7)	1 (0.1)	1127	77 (6.8)	0 (0.0)
	2	1097	173 (15.8)	4 (0.4)	1078	51 (4.7)	0 (0.0)
発熱 ^{c)}	1	1127	114 (10.1)	11 (1.0)	1127	12 (1.1)	2 (0.2)
	2	1097	215 (19.6)	25 (2.3)	1078	7 (0.6)	1 (0.1)

a) 電子日誌により評価した例数

b) 重症度が「高度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

c) 38.0℃以上。38.9℃を超えた場合に、重症度が高度（Grade 3）以上とした

(3) フォロースアップ解析（12歳以上の参加者、2021年3月13日データカットオフ）

42094例（本剤接種群：20998例、プラセボ接種群：21096例）及び44486例（本剤接種群：22166例、プラセボ接種群：22320例）を対象にそれぞれVE1及びVE2のフォロースアップ解析を行った。解析結果は表6のとおりであった⁴⁾。

表6 SARS-CoV-2による感染症に対する有効性(2021年3月13日データカットオフ)

		解析対象例数	SARS-CoV-2 による感染症 確定例数	ワクチン有効性 [95%信頼区間] (%)
VE1 ^{a)}	本剤接種群	20998	77	91.3 [89.0, 93.2]
	プラセボ接種群	21096	850	
VE2 ^{a)}	本剤接種群	22166	81	91.1 [88.8, 93.0]
	プラセボ接種群	22320	873	

a) VE1及びVE2の2回目接種後の追跡期間（中央値）はいずれも118日であった。また、VE1及びVE2の解析には接種間隔19～42日間の参加者が含まれ、その内訳はVE1とVE2でそれぞれ19～23日間の参加者は96.2%（40515例）と96.1%（42739例）、24～42日間の参加者は3.8%（1579例）と3.9%（1747例）であった⁴⁾

(4) 追加免疫（本剤3回目接種）

本試験で本剤30μgを2回接種済みの18～55歳の参加者306例に、2回目接種から5～7ヵ月後に本剤30μgを1回接種したときの安全性及び免疫原性を検討した。SARS-CoV-2感染歴がない210例を対象に、本剤3回目接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価を評価した結果、表7のとおり本剤2回目接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価に対する非劣性が示された。

表7 3回目接種後1ヵ月の2回目接種後1ヵ月に対するSARS-CoV-2血清中和抗体価（50%中和抗体価）の幾何平均比

測定例数	GMT [両側95%信頼区間] ^{a)}		GMR [両側97.5% 信頼区間] ^{b)}
	3回目接種後1ヵ月	2回目接種後1ヵ月	
210	2476.4 [2210.1, 2774.9]	753.7 [658.2, 863.1]	3.29 [2.76, 3.91]

GMR：幾何平均比、GMT：幾何平均抗体価

a) 抗体価が定量下限（LLOQ）未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた

b) 非劣性の成功基準：GMR（3回目接種後1ヵ月／2回目接種後1ヵ月）の両側97.5%信頼区間下限>0.67及びGMR点推定値≥0.8

18～55歳の参加者306例を対象に本剤3回目接種後の安全性を評価した。治験薬接種後7日間、電子日誌により副反応の発現状況を評価した。主な副反応の発現状況（事象全体及びGrade 3以上）は表8のとおりであった。注射部位疼痛は接種当日（中央値）に発現し、持続期間は2日（中央値）であった。その他のリンパ節症を除く全身性の事象は接種翌日（中央値）に発現し、持続期間は1～2日（中央値）であった。リンパ節症は接種当日～4日目に発現し、大部分が5日以内に回復した⁵⁾。

表8 主な副反応の発現状況（本剤3回目接種後）

		発現例数（発現割合 [%]）		
		本剤接種群		
	接種回数	評価例数 ^{a)}	事象全体	Grade 3以上 ^{b)}
注射部位疼痛	3	289	240 (83.0)	1 (0.3)
疲労	3	289	184 (63.7)	13 (4.5)
頭痛	3	289	140 (48.4)	3 (1.0)
筋肉痛	3	289	113 (39.1)	4 (1.4)
悪寒	3	289	84 (29.1)	3 (1.0)
関節痛	3	289	73 (25.3)	1 (0.3)
発熱 ^{c)}	3	289	25 (8.7)	1 (0.3)
リンパ節症 ^{d)}	3	306	16 (5.2)	1 (0.3)

a) 電子日誌により評価した例数（リンパ節症を除く）
b) 重症度が「高度（日常活動を妨げる）」以上として報告された事象
c) 38.0℃以上。38.9℃を超えた場合に、重症度が高度（Grade 3）以上とした
d) 「重度（試験参加者の通常の機能を顕著に妨げる）」以上の場合に、重症度が高度（Grade 3）以上とした

17.1.2 国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（C4591005試験）

SARS-CoV-2ワクチン未接種の20歳以上85歳以下の日本人健康成人を対象に、本剤30μgを19～23日間隔で2回接種したときの安全性、忍容性及び免疫原性を検討することを目的として、プラセボ対照試験を実施した。156例（本剤接種群：116例、プラセボ接種群：40例）を対象に免疫原性を評価し、2回目接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価は表9のとおりであった。

表9 2回目接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価（50%中和抗体価）

		測定 例数	GMT〔両側95% 信頼区間〕 ^{a)}	GMFR〔両側95%信頼区間〕 ^{a)}
			(2回目接種後1ヵ月)	(2回目接種後1ヵ月／1回目 接種前)
本剤接種群	全年齢	116	524.5 [459.7, 598.4]	51.5 [45.2, 58.7]
	20～64歳	94	570.7 [497.6, 654.5]	55.8 [48.7, 63.9]
	65～85歳	22	365.6 [254.6, 525.0]	36.6 [25.5, 52.5]
プラセボ接種群	全年齢	40	10.6 [9.8, 11.4]	1.1 [1.0, 1.1]

GMFR：幾何平均上昇倍率、GMT：幾何平均抗体価
a) 抗体価が定量下限（LLOQ）未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた
160例（本剤接種群：119例、プラセボ接種群：41例）を対象に本剤接種後の安全性を評価した。治験薬接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、主な副反応の発現状況（事象全体及びGrade 3以上）は表10のとおりであった。注射部位疼痛は接種日から翌日（中央値）の間に発現し、持続期間は2日（中央値）であった。その他の全身性の事象は接種翌日（中央値）に発現し、持続期間は1日（中央値）であった⁶⁾。

表10 主な副反応の発現状況

		発現例数（発現割合 [%]）			
		本剤接種群		プラセボ接種群	
	接種回数	事象全体	Grade 3 以上 ^{a)}	事象全体	Grade 3 以上 ^{a)}
注射部位疼痛	1	103 (86.6)	2 (1.7)	1 (2.4)	0 (－)
	2	92 (79.3)	2 (1.7)	0 (－)	0 (－)
疲労	1	48 (40.3)	1 (0.8)	4 (9.8)	0 (－)
	2	70 (60.3)	4 (3.4)	1 (2.4)	0 (－)
頭痛	1	39 (32.8)	1 (0.8)	6 (14.6)	0 (－)
	2	51 (44.0)	2 (1.7)	5 (12.2)	0 (－)
筋肉痛	1	17 (14.3)	0 (－)	1 (2.4)	0 (－)
	2	19 (16.4)	0 (－)	0 (－)	0 (－)
悪寒	1	30 (25.2)	1 (0.8)	2 (4.9)	0 (－)
	2	53 (45.7)	2 (1.7)	1 (2.4)	0 (－)
関節痛	1	17 (14.3)	1 (0.8)	2 (4.9)	0 (－)
	2	29 (25.0)	1 (0.9)	0 (－)	0 (－)
発熱 ^{b)}	1	17 (14.3)	0 (－)	0 (－)	0 (－)
	2	38 (32.8)	1 (0.9)	0 (－)	0 (－)

a) 重症度が「高度（日常活動を妨げる）」以上として報告された事象
b) 37.5℃以上。38.9℃を超えた場合に、重症度が高度（Grade 3）以上とした

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤に含有される修飾ウリジンメッセンジャーRNA（mRNA）は脂質ナノ粒子に封入されており、それにより非複製性であるmRNAが宿主細胞に取り込まれ、mRNAにコードされるSARS-CoV-2のスパイクタンパク質が一過性に発現する。本剤接種によりスパイクタンパク質に対する中和抗体産生及び細胞性免疫応答が誘導されることで、SARS-CoV-2による感染症の予防に寄与すると考えられている。

*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、副作用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。その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映すること。
- 21.3 現在国内外で実施中又は計画中の臨床試験の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。また、国が行う本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力すること。
- 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

195バイアル（紫キャップ）

23. 主要文献

- 1) Clinical Considerations: Myocarditis and Pericarditis after Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines Among Adolescents and Young Adults
- 2) 第73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3年度第23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
- 3) 社内資料：海外第Ⅰ／Ⅱ／Ⅲ相試験（C4591001試験）（2021年2月14日承認 CTD2.5.1.2、2.5.4.3、2.5.5.5、2.5.5.7、2.7.6.3）
- 4) 社内資料：海外第Ⅰ／Ⅱ／Ⅲ相試験（C4591001試験）補助資料
- 5) 社内資料：海外第Ⅰ／Ⅱ／Ⅲ相試験（C4591001試験）（2021年11月11日承認 CTD2.5.1.2、2.5.4.2、2.5.5.2、2.7.6.1）
- 6) 社内資料：国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（C4591005試験）補助資料

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
新型コロナワクチン専用ダイヤル 0120-146-744
FAX 03-3379-3053

25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7



26.2 技術提携

BIONTECH

目次

1.8 添付文書（案）	2
1.8.1 添付文書（案）	2
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠	8
1.8.2.1 効能・効果（案）	8
1.8.2.2 効能・効果の設定根拠	8
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠	9
1.8.3.1 用法・用量（案）	9
1.8.3.2 用法・用量の設定根拠	9
1.8.4 接種上の注意（案）及びその設定根拠	11
1.8.4.1 接種不適合者	11
1.8.4.2 効能又は効果に関連する注意	11
1.8.4.3 用法及び用量に関連する注意	11
1.8.4.4 重要な基本的注意	12
1.8.4.5 特定の背景を有する者に関する注意	13
1.8.4.6 副反応	15
1.8.4.7 適用上の注意	15

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

最新の添付文書を参照すること

2022 年 X 月作成（部会版_2022 年 4 月 5 日）

日本標準商品分類番号
876313

貯法：凍結を避け 2～8℃で保存

ウイルスワクチン類
生物学的製剤基準

有効期間：9 ヶ月

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)}

ヌバキソビッド 筋注
NUVAXOVID Intramuscular Injection

承認番号	
販売開始	-

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

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。

3.2 組成

本剤は、0.5mL 中に次の成分を含有する。

販売名	ヌバキソビッド 筋注	
有効成分	SARS-CoV-2 rS	5 µg
添加剤	Matrix-A*	42.5 µg
	Matrix-C*	7.5 µg
	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	

* 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
剤形・性状	本品は無色から僅かに黄色い、澄明から乳白光を呈する液
pH	6.7～7.7
浸透圧比	約2（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2 による感染症の予防

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

6. 用法及び用量

初回免疫：1 回 0.5mL を 2 回、通常、3 週間の間隔をおいて、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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 接種対象者

本剤の接種は 18 歳以上の者に行う。

SARS-CoV-2 の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットとリスクを考慮し、追加免疫の可否を判断すること。

7.2 接種回数

初回免疫：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 接種間隔

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

追加免疫：通常、本剤 2 回目の接種から少なくとも 6 ヶ月経過した後に 3 回目の接種を行うことができる。

8. 重要な基本的注意

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

- 8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察によって健康状態を調べること。[9.1 参照]

- 8.3 ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるため、接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分に行い、接種後一定時間、被接種者の状態を観察することが望ましい。また、本剤の接種でショック、アナフィラキシーが発現したことがある者には、以降、本剤の接種は行わないこと。[2.3、9.1.4、9.1.6、11.1.1 参照]

- 8.4 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。

- 8.5 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。
- 8.6 初回免疫時の本剤と他の 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。
- 8.7 他の SARS-CoV-2 に対するワクチン接種後に本剤を用いて追加免疫した際の有効性、安全性は確立されていない。

9. 特定の背景を有する者に関する注意

9.1 接種要注意者（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

18 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

	10%以上	1～10%未満	1%未満
局所症状 （注射部位）	圧痛（75.3%） ^{a)} 、 疼痛（62.2%） ^{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（49.9%） ^{a)}		
消化器	悪心・嘔吐 （14.5%） ^{a)}		
皮膚			発疹、紅 斑、 そう痒症、 じん麻疹
筋・骨格系	筋肉痛（51.0%） ^{a)} 、 関節痛（23.9%） ^{a)}		
その他	疲労（52.9%） ^{a)} 、 倦怠感（41.0%） ^{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

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ボアザブル品を用い、被接種者ごとに取り換えること。

14.1.2 使用前に常温に戻しておくこと。

14.1.3 本剤の 1 バイアルには 10 回接種分の用量が充填されている。

14.1.4 本品は無色から僅かに黄色い、澄明から乳白光を呈する液である。使用前にバイアルに変色、異物の混入その他の異常がないかを目視で確認し、異常を認めたものは使用しないこと。

14.1.5 吸引の際には容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒すること。また、吸引前及び吸引毎に容器を静かに回転させ、振り混ぜないこと。この操作に当たっては、雑菌が迷入しないよう注意すること。

14.1.6 栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用しないこと。

14.1.7 一度針を刺したバイアルは、遮光して 2～25℃で保存し、6 時間以上経過したものは廃棄すること。

14.2 薬剤接種時の注意

14.2.1 通常、上腕三角筋に筋肉内接種すること。静脈内、皮内、皮下への接種は行わないこと。

14.2.2 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

14.2.3 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

(1) 針長は、筋肉内注射に足る長さで、組織や血管あるいは

骨に到達しないよう、被接種者ごとに適切な針長を決定すること。

- (2) 神経走行部位を避けること。
- (3) 注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅲ相試験（2019nCoV-301）（初回免疫）

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の 18 歳以上の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅲ相試験を実施し、本剤又はプラセボ 0.5mL を 3～4 週間隔で 2 回筋肉内接種したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるワクチンの有効性(VE)は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、2 回目接種後 7 日以降に発症した COVID-19 確定例を対象に評価した。主要解析は COVID-19 確定例が 77 例集積した時点で実施し、SARS-CoV-2 による感染症に対する VE を評価した。解析結果は表 1 の通りであった。なお主要解析時の 2 回目接種後の追跡期間（中央値）は本剤群で 64 日、プラセボ群で 58 日であった¹⁾。

表 1 SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性

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

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

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

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

表 2 主な副反応の発現状況

	1 回目				2 回目			
	本剤群 N=18072 n (%)		プラセボ群 N=8904 n (%)		本剤群 N=17139 n (%)		プラセボ群 N=8278 n (%)	
	全体	グレイ ド3以上 ^{a)}	全体	グレイ ド3以上 ^{a)}	全体	グレイ ド3以上 ^{a)}	全体	グレイ ド3以上 ^{a)}
圧痛	9450 (52.29)	157 (0.8 7)	1494 (16.78)	19 (0.21)	12584 (73.42)	837 (4.89)	1312 (15.85)	18 (0.22)
疼痛	6211 (34.37)	55 (0.30)	986 (11.07)	3 (0.03)	10227 (59.67)	302 (1.76)	1141 (13.78)	8 (0.09)
疲労	4632 (25.63)	227 (1.26)	1993 (22.38)	101 (1.13)	8486 (49.51)	1423 (8.30)	1811 (21.88)	111 (1.34)
頭痛	4505 (24.93)	151 (0.84)	2028 (22.78)	63 (0.71)	7618 (44.45)	518 (3.03)	1625 (19.63)	38 (0.45)
筋肉痛	4102 (22.70)	83 (0.46)	1188 (13.34)	37 (0.41)	8240 (48.08)	846 (4.94)	1001 (12.09)	33 (0.40)
倦怠感	2960 (14.72)	144 (0.80)	1037 (11.65)	55 (0.62)	6674 (38.94)	1082 (6.31)	1018 (12.30)	59 (0.71)
関節痛	1388 (7.68)	52 (0.29)	590 (6.63)	29 (0.33)	3809 (22.22)	417 (2.44)	567 (6.85)	26 (0.31)
悪心/嘔吐	1152 (6.37)	21 (0.12)	488 (5.48)	10 (0.11)	1929 (11.26)	36 (0.21)	450 (5.44)	9 (0.10)

n＝発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（2019nCoV-302）（初回免疫）

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の 18 歳以上の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅲ相試験を実施し、本剤又はプラセボ 0.5mL を 3～4 週間隔で 2 回筋肉内接種したときの有効性及び安全性を検討した。

主要評価項目であるワクチンの有効性 (VE) は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、2 回目接種後 7 日以降に発症した COVID-19 確定例を対象に評価した。中間解析は COVID-19 確定例が 62 例集積した時点で、主要解析は COVID-19 確定例が 106 例集積した時点で実施し、SARS-CoV-2 による感染症に対する VE を評価した。中間解析及び最終解析結果は表 3 の通りであった。なお 2 回目接種後の追跡期間（中央値）は、中間解析時が本剤群、プラセボ群ともに 39 日、最終解析時が本剤群で 56 日、プラセボ群で 54 日であった²⁾。

表 3 SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性

	本剤		プラセボ		VE (%) [95%信頼区間] ^{a)}
	解析対象 (例)	COVID -19症例数 (%)	解析対象 (例)	COVID -19症例数 (%)	
中間解析	7016	6 (<0.1)	7033	56 (0.8)	89.3 [73.0, 95.8]
最終解析	7020	10 (0.1)	7019	96 (1.4)	89.7 [80.2, 94.6]

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

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

副反応を 2,714 例のサブセットの被験者で評価し、各接種後 7 日間は電子日誌により副反応を収集した。この集団には季節性インフルエンザワクチンを同時接種するサブスタディーの被験者 404 例が含まれた。いずれかの群で発現頻度が 10%以上の副反応（全体及びグレード 3 以上）を表 4 に示す。本剤群における副反応の大部分は、接種後 1～2 日以内に発現し、持続期間の中央値は 2～3 日であった²⁾。

表 4 主な副反応の発現状況

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

n＝発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

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

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の 20 歳以上の日本人健康成人を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第 I / II 相臨床試験を実施し、本剤又はプラセボ 0.5mL を 3 週間隔で 2 回筋肉内接種したときの安全性及び免疫原性を検討した。本試験には本剤群 150 例及びプラセボ群 49 例が組み入れられ、2 回目接種から 14 日後の SARS-CoV-2 に対する血清

結合抗体価及び野生型ウイルスに対する血清中和抗体価を検討した。免疫原性の結果を表5に示す³⁾。

表5 2回目接種14日後のSARS-CoV-2血清結合抗体価及び血清中和抗体価

血清結合抗体価		N	GMT [95%CI]	GMFR [95%CI]	SCR n (%) [95%CI] ^{a)}
本剤群	全年齢	150	31036.8 [26837.1, 35893.7]	258.8 [218.8, 306.0]	150 (100) [97.6, 100.0]
	20～<65歳	100	36083.3 [30815.6, 42251.4]	325.1 [275.4, 383.8]	100 (100) [96.4, 100.0]
	65歳≤	50	22962.5 [17155.6, 30734.9]	164.0 [115.1, 233.7]	50 (100) [92.9, 100.0]
プラセボ群	全年齢	49	132.3 [109.6, 159.5]	1.0 [1.0, 1.1]	0 [0.0, 7.3]
血清中和抗体価		N	GMT [95%CI]	GMFR [95%CI]	SCR n (%) [95%CI] ^{a)}
本剤群	全年齢	150	884.4 [749.0, 1044.4]	88.0 [74.5, 104.0]	149 (99.3) [96.3, 100.0]
	20～<65歳	100	1061.5 [899.4, 1252.8]	105.4 [89.2, 124.6]	100 (100) [96.4, 100.0]
	65歳≤	50	613.9 [427.8, 881.1]	61.4 [42.8, 88.1]	49 (98.0) [89.4, 99.9]
プラセボ群	全年齢	49	10.4 [9.9, 10.9]	1.0 [1.0, 1.1]	0 [0.0, 7.3]

N＝評価例数、n＝抗体陽転率例数

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

a) Clopper-Pearson法により算出された両側95%信頼区間

少なくとも1回以上治験薬が接種された200例を対象に安全性を検討し、各接種後7日間は電子日誌により副反応を収集した。いずれかの群で発現頻度が10%以上の副反応(全体及びグレード3以上)を表6に示す。本剤群における副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間の中央値は2～3日であった³⁾。

表6 主な副反応の発現状況

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

N＝評価例数、n＝発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

17.1.4 海外第I/II相試験（2019nCoV-101試験 第2相パート）（追加免疫）

本剤を3週間隔で2回接種した18歳～84歳の健康成人を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第II相臨床試験を実施し、本剤又はプラセボ0.5mLを2回目接種の約半年後に筋肉内に追加接種したときの安全性及び免疫原性

を検討した。追加免疫として本剤を1回接種した群及びプラセボを1回接種した群の4週後の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の幾何平均はそれぞれ6023.2及び65.0、ベースラインを追加免疫の接種直前とした幾何平均増加倍率はそれぞれ86.7倍及び1.0倍、ベースラインを追加免疫の接種直前とした抗体陽転率はそれぞれ95.3%及び11.9%であった⁴⁾。

追加免疫として治験薬が接種された207例を対象に安全性を検討し、各接種後7日間は電子日誌により副反応を収集した。いずれかの群で発現頻度が10%以上の副反応(全体及びグレード3以上)を表7に示す。本剤群における副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間の中央値は1.0～2.5日であった⁴⁾。

表7 主な副反応の発現状況

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

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、融合前のコンフォメーションで安定化し、精製された完全長のSARS-CoV-2 rSナノ粒子で構成されている。また、サポニンベースのMatrix-Mアジュバントの添加により、自然免疫系の活性化を促進し、S蛋白質特異的免疫応答を高めている。これら2つのワクチン成分により、S蛋白質に対するB細胞及びT細胞の免疫応答(中和抗体を含む)が誘導されることで、COVID-19感染症に対して防御作用を有すると考えられる。

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

21.3 本剤追加接種後の免疫原性及び安全性の確認を目的として実施中の臨床試験について、成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。

21.4 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。

22. 包装

バイアル 5mL：1本

23. 主要文献

- 1) 海外第Ⅲ相試験（2022年X月X日承認、CTD2.7.6.2）（社内資料）
- 2) 海外第Ⅲ相試験（2022年X月X日承認、CTD2.7.6.3）（社内資料）
- 3) 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（2022年X月X日承認、CTD2.7.6.1）（社内資料）
- 4) 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（2022年X月X日承認、CTD2.7.6.4）（社内資料）

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

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

SARS-CoV-2 による感染症の予防

1.8.2.2 効能・効果の設定根拠

TAK-019 (NVX-CoV2373) は、SARS-CoV-2 による感染症の予防を目的として開発された、Matrix-M1 アジュバント添加 SARS-CoV-2 遺伝子組換えスパイク蛋白質ナノ粒子ワクチン (SARS-CoV-2 rS)（以下、Matrix-M1 アジュバント添加 SARS-CoV-2 rS）である。選択された SARS-CoV-2 rS 候補は、変異により蛋白質分解に対する耐性を改善し、融合前コンフォメーションが安定化されていることを特徴として、ヒトアンジオテンシン変換酵素 2 (hACE2) 受容体に高い親和性で結合する。

海外で実施中の 2 つのピボタル試験 (2019nCoV-301 試験及び 2019nCoV-302 試験) を含む本剤の臨床開発プログラムでは、SARS-CoV-2 rS 5 µg + Matrix-M1 50 µg を 21 日間隔で 2 回接種することにより、SARS-CoV-2 に起因した COVID-19 の発症予防に対する能動免疫を獲得し、忍容可能な安全性プロファイルを有するワクチンであることが示された。

2019nCoV-301 試験では、主要評価項目の解析対象集団（本剤群 17,312 例、プラセボ群 8,140 例）において、77 例のイベントが集積した時点の 2 回目接種から 7 日後以降の PCR 検査で確定した症候性（軽症、中等症、又は重症）の COVID-19 の最初の発症は、本剤群 14 例、プラセボ群 63 例に認められ、本剤の有効性 (VE) は 90.40% (95% CI: 82.88, 94.62) であった。

2019nCoV-302 試験では、主要評価項目の解析対象集団（本剤群 7,020 例、プラセボ群 7,019 例）において、62 例のイベントが集積した時点の 2 回目接種から 7 日後以降の PCR 検査で確定した症候性（軽症、中等症、又は重症）の COVID-19 の最初の発症は、本剤群 6 例、プラセボ群 56 例に認められ、VE は 89.3% (α 調整後 96.9% CI: 73.0, 95.8) であった。

また、国内第 1/2 相試験 (TAK-019-1501 試験) では、日本人の健康成人男女に対する本剤の有効性及び安全性を確認した。免疫原性の評価では、本剤の海外試験と同様に、本剤 2 回目接種の 14 日後に SARS-CoV-2 rS 蛋白質に対する血清 IgG 抗体価、及び従来型の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の顕著な上昇が認められた。

以上のことから、本剤は SARS-CoV-2 による感染症の予防に対して有用と考え、本剤の効能・効果（案）を「SARS-CoV-2 による感染症の予防」とした。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

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

1.8.3.2 用法・用量の設定根拠

初回免疫

本剤の適切な接種用量は、2つのパート（第1相パート及び第2相パート）で構成される2019nCoV-101試験（海外第1/2相試験）のデータに基づいて設定した。第1相パートでは18歳～59歳の健康成人被験者を対象とし、第2相パートでは18～84歳の健康成人被験者を対象として、Matrix-M1 アジュバント添加又は非添加のSARS-CoV-2 rSを21日間隔で2回筋肉内接種した際の安全性及び免疫原性を評価した。2回目接種の14日後に、SARS-CoV-2 rS 5 µg + Matrix-M1 50 µg を2回接種した群及びSARS-CoV-2 rS 25 µg + Matrix-M1 50 µg を2回接種した群で、SARS-CoV-2 rS 25 µg + Matrix-M1 50 µg を1回接種した群、SARS-CoV-2 rS 25 µg のみを2回接種した群、及びプラセボ群よりも強い免疫応答が誘導された。また、本剤接種によりTh1優位のCD4+T細胞の誘導がみられた。安全性の評価では、第1相パート及び第2相パートで、21日間隔で2回接種した際に良好な忍容性を示したが、ベネフィットーリスクプロファイルの観点から、SARS-CoV-2 rS 5 µg + Matrix-M1 アジュバント 50 µg の21日間隔での2回筋肉内接種が至適レジメンであることが示され、このレジメンを、18歳以上を対象とした以降の相の臨床試験で評価した。

有効性を評価した2つのピボタル試験（2019nCoV-301試験及び2019nCoV-302試験）から、PCR検査で確定した症候性（軽症、中等症、又は重症）のCOVID-19に対する本剤のVEは約90%であり、重症のCOVID-19に対しては100%であった。また、変異株に対しても同程度の有効性を示した。この結果は、初期及び後期の臨床試験で本剤接種により強い免疫応答が誘導されたことによって裏付けられている。高齢者では免疫応答の減弱が認められたが、抗体陽転率及びVEの点推定値は、若年者と高齢者で一貫していた。なお、これらのピボタル試験では2回目接種の許容期間を1回目接種の21日後からその7日後までとしていた。

これまでに合計30,058例に本剤を接種した海外臨床試験において、安全性の懸念は認められず、安全性プロファイルの特徴の大部分は、7日以内に認められ、短期間（持続期間の中央値1～2日）で消失する軽症又は中等症の局所（注射部位）又は全身の反応原性事象（特定有害事象）であった。重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は両群（本剤群及びプラセボ群）でわずかに認められ、それらの事象は両群で同様であり、概ね均衡していた。本剤を接種した被験者では、2回目接種後7日以降に発症した重症例は認められず、本剤接種により呼吸器疾患が軽減した。

国内第1/2相試験（TAK-019-1501試験）では、同レジメンを用いた際の本剤の安全性プロファイルは良好であり、新たな安全性の懸念は特定されなかった。免疫原性の評価では、本剤2回目接種の14日後（Day 36）にSARS-CoV-2 rS蛋白質に対する血清IgG抗体価、及び従来型の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の顕著な上昇が認められた。これらの結果は、本剤の海外試験の結果と一貫しており、日本人においても海外試験と同様の有効性及び安全性が期待された。

以上から、本剤の推奨用法・用量を初回免疫では、「1 回 0.5 mL を 2 回、通常、3 週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。」と設定した。

追加免疫

追加免疫の用法・用量は、オーストラリア連邦及び米国の複数の施設で 18 歳～84 歳の健康成人被験者を対象に実施した 2019nCoV-101 試験第 2 相パートから得られた安全性及び免疫原性の成績を踏まえて設定した。

2019nCoV-101 試験第 2 相パートでは、SARS-CoV-2 rS 5 µg + Matrix-M1 50 µg を 2 回接種（Day 0 及び Day 21）した被験者に 3 回目接種した際の免疫原性及び安全性データを追加収集するため、Day 189 に追加免疫接種した。初回免疫として SARS-CoV-2 rS 5 µg + Matrix-M1 50 µg を Day 0 及び Day 21 に 2 回接種後、従来型の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価は 2 回目接種の 2 週間後（Day 35）にピークに達し、その後 Day 35 から Day 189 まで経時的に低下した。一方、追加免疫として同用量の本剤を Day 189 に単回接種すると、免疫応答は著しく増加し、Day 217（追加免疫接種の 4 週間後）の従来型の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価は、Day 35 の初回ワクチン接種の反応のピークよりも高値を示した。安全性に関して、局所及び全身の特定有害事象の発現頻度は、初回免疫の 2 回目接種後に比べて、追加免疫接種後でやや高い傾向を認めたものの、2 回の初回免疫の 24 週間後に追加免疫接種した際の本剤の忍容性は良好であった。

以上から、追加免疫では、「1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。」と設定した。

1.8.4 接種上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 接種不適合者

1.8.4.1.1 接種不適合者（案）

2. 接種不適合者（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

1.8.4.1.2 接種不適合者の設定根拠

予防接種法第七条、予防接種法施行規則第二条の規則及び本剤の Company Core Data Sheet（以下、CCDS）に基づき設定した。

1.8.4.2 効能又は効果に関連する注意

1.8.4.2.1 効能又は効果に関連する注意（案）

5. 効能又は効果に関連する注意
 - 5.1 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

1.8.4.2.2 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

現時点で本剤の発症予防効果及び抗体価の持続期間を考察するための十分なデータが得られていないこと、及び類薬の添付文書の記載を踏まえ設定した。

1.8.4.3 用法及び用量に関連する注意

1.8.4.3.1 用法及び用量に関連する注意（案）

7. 用法及び用量に関連する注意
 - 7.1 接種対象者
本剤の接種は 18 歳以上の者に行う。
SARS-CoV-2 の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットとリスクを考慮し、追加免疫の要否を判断すること。
 - 7.2 接種回数
初回免疫：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 接種間隔
初回免疫：1 回目の接種から 3 週間を超えた場合には、できる限り速やかに 2 回目の接種を実施すること。
追加免疫：通常、本剤 2 回目の接種から少なくとも 6 ヶ月経過した後に 3 回目の接種を行うことができる。

1.8.4.3.2 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

- 7.1 接種対象者

18 歳以上を対象とした海外第 3 相試験において本剤接種直後の有効性及び安全性が確認されており、国内第 1/2 相試験においても本剤の有効性及び安全性が期待されたことから、18 歳以上を本剤の接種対象として設定した。

7.2 接種回数

初回免疫：本剤の初回免疫においては、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 回接種する必要があるため設定した。

7.3 接種間隔

初回免疫：本剤の初回免疫においては、本剤を 3 週間の間隔において 2 回接種することにより効果が確認されているため設定した。

追加免疫：本剤において追加免疫の有効性及び安全性を検討した臨床試験（2019nCoV-101 試験）では、初回免疫の 2 回目接種後 6 ヶ月後に追加接種を実施したため設定した。

1.8.4.4 重要な基本的注意

1.8.4.4.1 重要な基本的注意（案）

8. 重要な基本的注意

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

8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察によって健康状態を調べること。
[9.1 参照]

8.3 ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるため、接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分に行い、接種後一定時間、被接種者の状態を観察することが望ましい。また、本剤の接種でショック、アナフィラキシーが発現したことがある者には、以降、本剤の接種は行わないこと。 [2.3、9.1.4、9.1.6、11.1.1 参照]

8.4 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。

8.5 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。

8.6 初回免疫時の本剤と他の 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。

8.7 他の SARS-CoV-2 に対するワクチン接種後に本剤を用いて追加免疫した際の有効性、安全性は確立されていない。

1.8.4.4.2 重要な基本的注意の設定根拠

- 8.1 本剤は、「予防接種実施規則」及び「新型コロナウイルス感染症に係る臨時の予防接種実施要領」に準拠して使用することから設定した。
- 8.2 「予防接種実施規則」に基づき設定した。
- 8.3 本剤の CCDS 及び類薬の添付文書に基づき設定した。本剤の臨床試験ではアナフィラキシー及びアナフィラキシーショックの報告はないが、アナフィラキシー及びアナフィラキシーショックはワクチン全般に発現する可能性がある。ショック、アナフィラキシーが発現した場合は生命を脅かす可能性があり、医学的介入が必要となることから設定した。
- 8.4 「定期接種実施要領」に基づき設定した。
- 8.5 本剤の CCDS 及び類薬の添付文書に基づき設定した。本剤接種後に血管迷走神経反射による失神及び失神に伴う二次被害（転倒による骨折等）の発現が否定できないことから設定した。
- 8.6 初回免疫時の本剤と他の SARS-CoV-2 ワクチンとの互換性に関する情報は得られていないことから設定した。
- 8.7 他の SARS-CoV-2 に対するワクチン接種後に本剤を用いて追加免疫した際の有効性・安全性に関するデータは限られていることから設定した。

1.8.4.5 特定の背景を有する者に関する注意

1.8.4.5.1 特定の背景を有する者に関する注意（案）

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

18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。

1.8.4.5.2 特定の背景を有する者に関する注意の設定根拠

9.1 接種要注意者

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

本剤の CCDS に基づき設定した。

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

「定期接種実施要領」及び本剤の CCDS に基づき設定した。

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

「定期接種実施要領」に基づき設定した。

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

「定期接種実施要領」に基づき設定した。

9.1.5 過去にけいれんの既往のある者

「定期接種実施要領」に基づき設定した。

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

「定期接種実施要領」に基づき設定した。

9.2 腎機能障害を有する者

「定期接種実施要領」に基づき設定した。

9.3 肝機能障害を有する者

「定期接種実施要領」に基づき設定した。

9.5 妊婦

本剤の生殖毒性試験においては有害な所見はみられていないが（2.6.6.1.4）、妊婦における本剤の使用経験は限られていることから設定した。

9.6 授乳婦

本剤の生殖毒性試験においては有害な所見は見られていないが（2.6.6.1.4）、授乳婦における本剤の使用経験は限られており、また本剤及び本剤に対する抗体のヒト乳汁中への移行は不明であることから設定した。

9.7 小児等

国内では18歳未満を対象とした臨床試験は実施しておらず、小児における本剤の使用経験は限られていることから設定した。

9.8 高齢者

一般的な注意事項として設定した。

1.8.4.6 副反応

1.8.4.6.1 副反応（案）

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

	10%以上	1～10%未満	1%未満
局所症状 （注射部位）	圧痛（75.3%） ^{a)} 、 疼痛（62.2%） ^{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（49.9%） ^{a)}		
消化器	悪心・嘔吐（14.5%） ^{a)}		
皮膚			発疹、紅斑、 そう痒症、じん 麻疹
筋・骨格系	筋肉痛（51.0%） ^{a)} 、 関節痛（23.9%） ^{a)}		
その他	疲労（52.9%） ^{a)} 、 倦怠感（41.0%） ^{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

1.8.4.6.2 副反応の設定根拠

11.1 重大な副反応

本剤の CCDS に基づき設定した。本剤の臨床試験ではアナフィラキシー及びアナフィラキシーショックの報告はないが、当該事象はワクチン全般に発現する可能性がある。当該事象が発現した場合は生命を脅かす可能性があり、医学的介入が必要となることから設定した。

11.2 その他の副反応

本剤の CCDS 及び海外臨床試験成績 [第3相試験（2019nCoV-301 試験、2019nCoV-302 試験）、2019nCoV-101 試験（第2相パート B 群）] 及び国内臨床試験成績（TAK-019-1501 試験）の併合集計に基づき設定した。

1.8.4.7 適用上の注意

1.8.4.7.1 適用上の注意（案）

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用い、被接種者ご

とに取り換えること。

14.1.2 使用前に常温に戻しておくこと。

14.1.3 本剤の1バイアルには10回接種分の用量が充填されている。

14.1.4 本品は無色から僅かに黄色い、澄明から乳白光を呈する液である。使用前にバイアルに変色、異物の混入その他の異常がないかを目視で確認し、異常を認めたものは使用しないこと。

14.1.5 吸引の際には容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒すること。また、吸引前及び吸引毎に容器を静かに回転させ、振り混ぜないこと。この操作に当たっては、雑菌が迷入しないよう注意すること。

14.1.6 栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用しないこと。

14.1.7 一度針を刺したバイアルは、遮光して2～25℃で保存し、6時間以上経過したものは廃棄すること。

14.2 薬剤接種時の注意

14.2.1 通常、上腕三角筋に筋肉内接種すること。静脈内、皮内、皮下への接種は行わないこと。

14.2.2 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

14.2.3 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

- (1) 針長は、筋肉内注射に足る長さで、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、被接種者ごとに適切な針長を決定すること。
- (2) 神経走行部位を避けること。
- (3) 注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

1.8.4.7.2 適用上の注意の設定根拠

14.1 薬剤調整時の注意

14.1.1 ワクチン製剤の一般原則として設定した。

14.1.2 ワクチン製剤の一般原則として設定した。

14.1.3 記載の根拠となる試験結果に基づき設定した。

14.1.4 本剤のCCDS及び記載の根拠となる試験結果に基づき設定した。

14.1.5 ワクチン製剤の一般原則として設定した。

14.1.6 ワクチン製剤の一般原則として設定した。

14.1.7 本剤のCCDS及び記載の根拠となる試験結果に基づき設定した。

14.2 薬剤接種時の注意

14.2.1 本剤のCCDSに基づき設定した。

14.2.2 ワクチン製剤の一般原則として設定した。

14.2.3 ワクチン製剤の一般原則として設定した。

目次

1.9 一般的名称に係る文書	2
----------------------	---

1.9 一般的名称に係る文書

本剤は、生物学的製剤基準収載予定品目であり、一般的名称（JAN、INN）にかかる文書はない。

なお、生物学的製剤基準における予定基準名は、「組換えコロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン」である。

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	2
------------------------------	---

表

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	2
----------------------------------	---

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	該当せず		
構造式	該当せず		
効能・効果	SARS-CoV-2 による感染症の予防		
用法・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。		
劇薬等の指定			
市販名及び有効成分・分量	市販名：ヌバキソビッド筋注 有効成分・分量：SARS-CoV-2 rS 抗原・5 µg/0.5 mL		
毒性	単回投与毒性（急性毒性の評価は反復投与毒性試験で初回投与後に行った。）		
	動物種	投与経路	投与量（µg）（a）概略の致死量（µg）（a）
	ウサギ	筋肉内	50 >50
	（a）SARS-CoV-2 rS 抗原量として。		
	反復投与毒性		
	動物種	投与回数	投与経路 投与量（µg/回）（a）無毒性量（µg/回）（a）主要所見
	ウサギ	4 回 （1、8、15、36 日）	筋肉内 50 50 フィブリノゲン、C-反応性蛋白及びグロブリンの高値 投与部位及び隣接する組織の亜急性炎症
	（a）SARS-CoV-2 rS 抗原量として。		

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

副作用	国内における第 1/2 相試験（TAK-019-1501 試験）及び海外における第 3 相試験（2019nCoV-301 試験及び 2019nCoV-302 試験）において報告された局所性（注射部位）又は全身性の副反応（各接種後 7 日以内に発現、電子日誌で収集）を以下に記載する。		
	TAK-019-1501 試験		
		1 回目接種後	2 回目接種後
	局所性（注射部位）の副反応		
	圧痛	65/150 (43.3)	94/150 (62.7)
	疼痛	44/150 (29.3)	75/150 (50.0)
	腫脹	4/150 (2.7)	26/150 (17.3)
	紅斑／発赤	4/150 (2.7)	23/150 (15.3)
	硬結	5/150 (3.3)	17/150 (11.3)
	全身性の副反応		
	筋肉痛	26/150 (17.3)	49/150 (32.7)
	倦怠感	15/150 (10.0)	44/150 (29.3)
	頭痛	16/150 (10.7)	32/150 (21.3)
	疲労	13/150 (8.7)	31/150 (20.7)
	関節痛	7/150 (4.7)	20/150 (13.3)
	悪心／嘔吐	1/150 (0.7)	8/150 (5.3)
	発熱	0	9/150 (6.0)
	2019nCoV-301 試験		
		1 回目接種後	2 回目接種後
	局所性（注射部位）の副反応		
	圧痛	9450/18072 (52.3)	12584/17139 (73.4)
	疼痛	6211/18072 (34.4)	10227/17139 (59.7)
	紅斑	164/18072 (0.9)	1138/17139 (6.6)
	腫脹／硬結	154/18072 (0.9)	1056/17139 (6.2)
	全身性の副反応		
	筋肉痛	4102/18072 (22.7)	8240/17139 (48.1)
	倦怠感	2660/18072 (14.7)	6674/17139 (38.9)
	疲労	4632/18072 (25.6)	8486/17139 (49.5)
	頭痛	4505/18072 (24.9)	7618/17139 (44.5)
	関節痛	1388/18072 (7.7)	3809/17139 (22.2)
	悪心／嘔吐	1152/18072 (6.4)	1929/17139 (11.3)
	発熱	66/18072 (0.4)	973/17139 (5.7)
	2019nCoV-302 試験（季節性インフルエンザワクチンを同時接種するサブスタディーの被験者 404 例を含む）		
		1 回目接種後	2 回目接種後
	局所性（注射部位）の副反応		
	圧痛	705/1285 (54.9)	922/1203 (76.6)
	疼痛	394/1285 (30.7)	624/1203 (51.9)
	紅斑	25/1285 (1.9)	100/1203 (8.3)
	腫脹	12/1285 (0.9)	89/1203 (7.4)
	全身性の副反応		
	筋肉痛	286/1281 (22.3)	492/1198 (41.1)
	疲労	263/1281 (20.5)	491/1198 (41.0)
	頭痛	314/1280 (24.5)	487/1198 (40.7)
	倦怠感	149/1281 (11.6)	377/1198 (31.5)
	関節痛	84/1281 (6.6)	205/1198 (17.1)
	悪心／嘔吐	67/1281 (5.2)	128/1198 (10.7)
	発熱	28/1230 (2.3)	59/1152 (5.1)
会社	武田薬品工業株式会社 原体：製造、 製剤：製造		

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ（案）

一般名：	組換えコロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン
販売名：	ヌバキソビッド筋注
申請者：	武田薬品工業株式会社
効能・効果：	SARS-CoV-2 による感染症の予防
用法・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。
生物由来原料等の使用の有無	☒ 使用→ 使用している場合は以下の欄を記入 ☐ 不使用
使用した生物由来原料等	☐ ヒト由来細胞・組織、 ☐ ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 ☒ 動物由来細胞・組織、 ☐ 動物由来成分（血液、その他） 原材料名；ツマジロクサヨトウ由来細胞（SF9 細胞）
生物由来原料等の使用目的	☒ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☐ その他の製造原材料、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	合致する基準の告示・通知等があれば引用（ICH Q5A）
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式 2 を参照。
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙様式 2 を参照。
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙様式 2 を参照。

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	ツマジロクサヨトウ由来細胞 (Sf9 細胞)
使用した生物由来原料等の分類	☐ ヒト血液由来成分、 ☐ ヒト細胞組織、 ☐ ヒト尿由来成分、 ☐ ヒト由来成分 (血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☒ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他 ()
生物由来原料等の使用目的	☐ 有効成分、 ☒ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料等 ()、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他 ()
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	製造に用いる宿主細胞株はツマジロクサヨトウ (fall armyworm、英名 <i>Spodoptera frugiperda</i> ; 鱗翅類、チョウ及びガ) に由来する。American Type Culture Collection (ATCC) に寄託されたクローン化 Sf9 細胞が、 ■■■■■ 社により無血清培地での浮遊培養で増殖するように馴化され、Novavax 社により継代培養され、マスターセルバンク及びワーキングセルバンクが作製された。各セルバンクに対し、ウイルス安全性試験を行って外来性感染性物質がないことを確認する (添付資料 1 を参照)。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス等の不活化及び除去工程はない。
製造工程の概要 (フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	添付資料 2 を参照。
ウイルスクリアランス試験結果の概要	本原料に対してウイルスクリアランス試験は実施していない。 製品の製造工程に対するウイルスクリアランス試験結果の概要は、添付資料 3 を参照。

表 1-1 セルバンクの安全性試験結果

[illegible]

添付資料 2

表 2-1 原薬製造工程

生物由来原料又は材料	工程	ウイルス等の不活化及び除去工程
Sf9 細胞	マスターウイルスストック作製 ↓	
Sf9 細胞	ワーキングウイルスバンク作製	
Sf9 細胞	マスターセルバンク作製 ↓	
Sf9 細胞	ワーキングセルバンク作製 ↓	
Sf9 細胞	<培養工程> フラスコ培養、維持培養 [redacted] ↓ [redacted] ↓ [redacted] ↓ [redacted] ↓ 拡大培養 [redacted] (= ①) 接種ウイルス培養 ① ↓ [redacted] ↓ [redacted] [redacted] (= ②) 拡大培養 ① ↓ [redacted] ↓ [redacted] ↓ [redacted] ↓ 生産培養 ②を添加 ↓	
	<ハーベスト> ↓	

表 2-1 原薬製造工程（続き）

	＜精製工程＞ 界面活性剤／pH 処理 ↓ 清澄化 ↓ 陰イオン交換クロマトグラフィー ↓ ナノフィルトレーション ↓ アフィニティクロマトグラフィー ↓ 限外ろ過濃縮／透析	界面活性剤（ ）濃度： %、pH 陰イオン交換クロマトグラフィー担体 <u>ウイルス除去フィルター</u> <u>アフィニティクロマトグラフィー担体</u>
	ろ過、充填、保管 ろ過、充填 ↓ 保管	

表 2-2 製剤製造工程

生物由来原料又は材料	工程	ウイルス等の不活化及び除去工程
	原薬の融解 ↓ 緩衝液の調製 ↓ 原薬の秤量及び貯留 ↓ Matrix-M1 の調製 ↓ 製剤溶液の調製 ↓ 無菌ろ過、充填、保管 ろ過、充填 ↓ 保管	

TAK-019 原薬製造工程中には機構の異なるウイルス除去工程、すなわち界面活性剤及び低 pH 処理によるウイルス不活化並びに陰イオン交換クロマトグラフィー、ナノフィルトレーション及びアフィニティクロマトグラフィーによるウイルス除去がある。これらの工程のスケールダウンしたモデルを用い、本品の原薬製造工程のウイルスクリアランスを評価した。その結果を表 3-1 に示す。

6つのウイルスモデルのうち5つについて、原薬の精製工程による累積LRVは11~16の範囲であり、工程関連ウイルス（BacV及びラブドウイルスのモデルウイルスとしてVSV）の総クリアランス値は高かった（累積LRV14~16）。

ウイルス	界面活性剤及び低 pH 処理	陰イオン交換クロマトグラフィー	ナノフィルトレーション		アフィニティクロマトグラフィー	累積 LRV
BacV						> 16.21
VSV						≥ 14.70
BVDV						≥ 13.53
XMuvLV						≥ 15.67
PPV						7.26
Reo-3						≥ 11.18

BacV: バキュロウイルス、BVDV: 牛ウイルス性下痢ウイルス、LRV: 対数減少値、PPV: 豚パルボウイルス、Reo-3: レオウイルス 3 型、VSV: 水痘性口内炎ウイルス、XMuLV: 異種指向性マウス白血病ウイルス

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1 名称							
3.2.S.1.1-1	名称	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.S.1.2 構造							
3.2.S.1.2-1	構造	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.S.1.3 一般特性							
3.2.S.1.3-1	general-properties	Novavax, Inc.	-	-	海外	-	評価
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1 製造業者							
3.2.S.2.1-1	製造業者	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール							
3.2.S.2.2-1	製造方法及びプロセス・コントロール	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.S.2.2-2		Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.S.2.3 原材料の管理							
3.2.S.2.3-1	原材料の管理	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.S.2.3-2	control-of-materials	Novavax, Inc./Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外/国内	-	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.S.2.4-1	重要工程及び重要中間体の管理	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価							
3.2.S.2.5-1	プロセス・バリデーション／プロセス評価	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯							
3.2.S.2.6-1	製造工程の開発の経緯	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.S.3 特性							
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明							
3.2.S.3.1-1	elucidation-of-structure	Novavax, Inc.	-	-	海外	-	評価
3.2.S.3.1-2	elucidation-of-structure	Novavax, Inc.	-	-	海外	-	評価
3.2.S.3.2 不純物							
3.2.S.3.2-1	impurities	Novavax, Inc.	-	-	海外	-	評価
3.2.S.3.2-2	impurities	Novavax, Inc.	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4 原薬の管理							
3.2.S.4.1 規格及び試験方法							
3.2.S.4.1-1	規格及び試験方法	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）							
3.2.S.4.2-1	試験方法（分析方法）	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.S.4.3-1	試験方法（分析方法）のバリデーション	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S.4.4 ロット分析							
3.2.S.4.4-1	ロット分析	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.S.4.5-1	規格及び試験方法の妥当性	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質							
3.2.S.5-1	標準品又は標準物質	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.S.5-2	reference-standards	Novavax, Inc.	-	-	海外	-	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系							
3.2.S.6-1	容器及び施栓系	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.S.6-2	Attachment	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.S.6-3		Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.S.6-4		Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.S.7 安定性							
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論							
3.2.S.7.1-1	安定性のまとめ及び結論	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.S.7.2-1	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S.7.3 安定性データ							
3.2.S.7.3-1	安定性データ	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1-1	製剤及び処方	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1 製剤成分							
3.2.P.2.1-1	pharmaceutical-development-components	Novavax, Inc.	-	-	海外	-	評価
3.2.P.2.2 製剤							
3.2.P.2.2-1	製剤	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.P.2.2-2	pharmaceutical-development [REDACTED]	Novavax, Inc.	-	-	海外	-	評価
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯							
3.2.P.2.3-1	製剤工程の開発の経緯	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.P.2.4 容器及び施栓系							
3.2.P.2.4-1	容器及び施栓系	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴							
3.2.P.2.5-1	微生物学的観点からみた特徴	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性							
3.2.P.2.6-1	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.3 製造							
3.2.P.3.1 製造者							
3.2.P.3.1-1	製造者	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.P.3.2 製造処方							
3.2.P.3.2-1	製剤処方	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール							
3.2.P.3.3-1	製造方法及びプロセスコントロール	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.P.3.4-1	重要工程及び重要中間体の管理	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価							
3.2.P.3.5-1	プロセスバリデーション／プロセス評価	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1 規格及び試験方法							
3.2.P.4.1-1	規格及び試験方法	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）							
3.2.P.4.2-1	試験方法（分析方法）	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.4.3-1	試験方法（分析方法）のバリデーション	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.4.4-1	規格及び試験方法の妥当性	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤							
3.2.P.4.5-1	ヒト又は動物起源の添加剤	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.P.4.6 新規添加剤							
3.2.P.4.6-1	新規添加剤	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1 規格及び試験方法							
3.2.P.5.1-1	規格及び試験方法	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）							
3.2.P.5.2-1	試験方法（分析方法）	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.5.3-1	試験方法（分析方法）のバリデーション	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.P.5.4 ロット分析							
3.2.P.5.4-1	ロット分析	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.P.5.5 不純物の特性							
3.2.P.5.5-1	characterisation-impurities	Novavax, Inc.	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.5-2	characterisation-impurities	Novavax, Inc.	-	-	海外	-	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.5.6-1	規格及び試験方法の妥当性	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質							
3.2.P.6-1	標準品又は標準物質	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系							
3.2.P.7-1	容器及び施栓系	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.P.8 安定性							
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論							
3.2.P.8.1-1	安定性のまとめ及び結論	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.P.8.2-1	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.P.8.3 安定性データ							
3.2.P.8.3-1	安定性データ	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.P.8.3-2	stability-data [REDACTED]	Novavax, Inc.	-	-	海外	-	評価
3.2.A その他							
3.2.A.1 製造施設及び設備							
3.2.A.1-1	製造施設及び設備	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価							
3.2.A.2-1	外来性感染性物質の安全性評価	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.A.2-2	Adventitious Agents Safety Evaluation	Novavax, Inc.	-	-	海外	-	評価
3.2.A.3 添加剤							
3.2.A.3-1	添加剤	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	-	評価
3.2.R 各極の要求資料							
該当なし							
3.3 参考文献							
3.3-1	Identification of a Novel Rhabdovirus in Spodoptera frugiperda Cell Lines	Ma H, Galvin TA, Glasner DR, Shaheduzzaman S, Khan AS.	-	-	-	J Virol	-
3.3-2	Diversity of errantivirus (retrovirus) sequences in two cell lines used for baculovirus expression, Spodoptera frugiperda and Trichoplusia ni.	Menzel T, Rohrmann GF.	-	-	-	Virus Genes	-
3.3-3	High throughput detection of retrovirus-associated reverse transcriptase using an improved fluorescent product enhanced reverse transcriptase assay and its comparison to conventional detection methods.	Lovatt A, Black J, Galbraith D, Doherty I, Moran MW, Shepherd AJ, et al.	-	-	-	J Virol Methods	-
3.3-4	Structural analysis of full-length SARS-CoV-2 spike protein from an advanced vaccine candidate	Bangaru S, Ozorowski G, Turner HL, Antanasijevic A, Huang D, Wang X, et al.	-	-	-	Science	-

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	Immunogenicity of Various SARS-CoV-2 Spike Protein Constructs in Mice		20 年 月 ~ 20 年 月	Novavax Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-2	Antibody and Cell-mediated Immune Responses to SARS-CoV-2 rS Vaccine in Mice		20 年 月 ~ 20 年 月	Novavax Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-3	Th1 and Th2 Cellular and Humoral Immune Responses to SARS-CoV-2 rS Adjuvanted with Matrix-M1 or Alum in Mice		20 年 月 ~ 20 年 月	Novavax Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-4	Antibody and Cell-mediated Immune Responses to SARS-CoV-2 rS Vaccine in Baboons		20 年 月 ~ 20 年 月	Novavax Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-5	Immunogenicity and Protective Efficacy of SARS-CoV-2 Spike Protein Constructs in Mice		20 年 月 ~ 20 年 月	Novavax Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-6	Immunogenicity and Protective Efficacy of SARS-CoV-2 rS Nanoparticle Vaccine in Mice		20 年 月 ~ 20 年 月 (Version 、 20 年 月)	Novavax Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-7	Immunogenicity and Protective Efficacy of SARS-CoV-2 rS Vaccine with Matrix-M1 Adjuvant in Hamsters		20 年 月 ~ 20 年 月	Novavax Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-8	Immunogenicity and Protective Efficacy of SARS-CoV-2 rS Vaccine with Matrix-M1 Adjuvant in Cynomolgus Macaques		20 年 月 ~ 20 年 月	Novavax Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-9	Immunogenicity and Protective Efficacy of SARS-CoV-2 rS with Matrix-M1 Adjuvant in Rhesus Macaques		20 年 月 ~ 20 年 月	Novavax Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-10	Long-term Immunogenicity and Protective Efficacy of SARS-CoV-2 rS Nanoparticle Vaccine with Matrix-M1 Adjuvant in Rhesus Macaques		20 年 月 ~ 20 年 月	Novavax Inc.	海外	社内資料	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.1.1-11	Temporal and Spatial Effects of Matrix-M1 Adjuvant Administration on Adaptive Immune Responses		20 年 月 ~ 20 年 月	Novavax Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-12	Cytokine and Chemokine Profile at the Injection Site, Draining Lymph Node, and in Plasma after Matrix-M1 Adjuvant Administration		20 年 月 ~ 20 年 月	Novavax Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-13	Cell Recruitment and Activation in Draining Lymph Node and Muscle upon Intramuscular Injection of Matrix-M1, Matrix-A and Matrix-C Adjuvant in Mice		20 年 月 ~ 20 年 月	Novavax Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-14	In Vitro Investigation into Mechanisms of Action of Matrix-M1		20 年 月 ~ 20 年 月	Novavax Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.2 副次的薬理試験							
該当なし							
4.2.1.3 安全性薬理試験							
該当なし							
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
該当なし							
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
該当なし							
4.2.2.2 吸収							
該当なし							
4.2.2.3 分布							
該当なし							
4.2.2.4 代謝							
該当なし							
4.2.2.5 排泄							
該当なし							
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
該当なし							
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
該当なし							
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
該当なし							

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	SARS-CoV-2 rS Nanoparticle Vaccine: A 57-Day Repeat Intramuscular Toxicity Study with and without Matrix-M™ Adjuvant in the New Zealand White Rabbit		20 年 月 ~ 20 年 月 (Amendment 2、20 年 月)		海外	社内資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 In vitro試験							
4.2.3.3.1-1	Bacterial Reverse Mutation Assay (non-GLP)		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.3.1-2	In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Screening Assay in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.3.1-3	Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月 ~ 20 年 月 (Amendment 、20 年 月)		海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-4	In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Assay in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2 In vivo試験							
該当なし							
4.2.3.4 がん原性試験							
該当なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
該当なし							
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
該当なし							

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
4.2.3.5.3-1	Intramuscular Administration of SARS-CoV-2 rS Nanoparticle Vaccine with Matrix-M™ Adjuvant or Matrix-M™ Alone: A Developmental and Reproductive Toxicology Study in Sprague Dawley Rats		20 年 月 ~ 20 年 月 (Amendment 1、20 年 月)		海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
該当なし							
4.2.3.6 局所刺激性試験							
該当なし							
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
該当なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
該当なし							
4.2.3.7.4 依存性試験							
該当なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7-1	Evaluation of Immune Responses to SARS-CoV-2 rS Nanoparticle Vaccine with Matrix-M1™ Adjuvant in Sprague Dawley Rats: Pilot Study		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-2	Verovac M-1: Four Dose Intramuscular Local Tolerance and Toxicity Study in Sprague Dawley Rats Followed by a 3-Week Recovery Period.		20 年 月 ~ 20 年 月	Netherlands	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-3	Two-Cycle Toxicity Study by the Intramuscular Route in Rats		20 年 月 ~ 20 年 月	, France	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-4	β-Propiolactone (BPL)-Treated H7N9-Avian Influenza Vaccine: A 57-Day Repeat Dose Intramuscular Toxicity Study with and without Saponin-based Adjuvant Matrix M1 in the New Zealand White Rabbit		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.7.7-5	Ebola Glycoprotein (EG) Nanoparticle Vaccine: A 57-Day Repeat Intramuscular Toxicity Study with and without Matrix M1 Adjuvant in the New Zealand White Rabbit		2011年1月～ 2011年1月		海外	社内資料	参考
4.3 参考文献							
4.3-1	Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation.	Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al.	-	-	-	Science	参考
4.3-2	SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice.	Tian JH, Patel N, Haupt R, Zhou H, Weston S, Hammond H, et al.	-	-	-	Nat Commun	参考
4.3-3	The ISCOM™ technology.	Lövgren-Bengtsson K, Morein B.	-	-	-	Vaccine Adjuvants: Preparation Methods and Research Protocols	参考
4.3-4	Enhancement of adaptive immunity by the human vaccine adjuvant AS01 depends on activated dendritic cells.	Didierlaurent AM, Collignon C, Bourguignon P, Wouters S, Fierens K, Fochesato M, et al.	-	-	-	J Immunol	参考
4.3-5	ISCOMATRIX vaccines mediate CD8 ⁺ T-cell cross-priming by a MyD88-dependent signaling pathway.	Wilson NS, Yang B, Morelli AB, Koernig S, Yang A, Loeser S, et al.	-	-	-	Immunol Cell Biol	参考
4.3-6	Matrix-M™ adjuvant enhances immunogenicity of both protein- and modified vaccinia virus Ankara-based influenza vaccines in mice.	Magnusson SE, Altenburg AF, Bengtsson KL, Bosman F, de Vries RD, Rimmelzwaan GF, et al.	-	-	-	Immunol Res	参考
4.3-7	Route of vaccine administration alters antigen trafficking but not innate or adaptive immunity.	Ols S, Yang L, Thompson EA, Pushparaj P, Tran K, Liang F, et al.	-	-	-	Cell Rep	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.3-8	Matrix-M™ adjuvant induces local recruitment, activation and maturation of central immune cells in absence of antigen.	Reimer JM, Karlsson KH, Lövgren-Bengtsson K, Magnusson SE, Fuentes A, Stertman L.	-	-	-	PLOS ONE	参考
4.3-9	Matrix-M adjuvant enhances antibody, cellular and protective immune responses of a Zaire Ebola/Makona virus glycoprotein (GP) nanoparticle vaccine in mice.	Bengtsson KL, Song H, Stertman L, Liu Y, Flyer DC, Massare MJ, et al.	-	-	-	Vaccine	参考
4.3-10	Matrix-M™ adjuvanted envelope protein vaccine protects against lethal lineage 1 and 2 West Nile virus infection in mice.	Magnusson SE, Karlsson KH, Reimer JM, Corbach-Söhle S, Patel S, Richner JM, et al.	-	-	-	Vaccine	参考
4.3-11	Novel hemagglutinin nanoparticle influenza vaccine with Matrix-M™ adjuvant induces hemagglutination inhibition, neutralizing, and protective responses in ferrets against homologous and drifted A(H3N2) subtypes.	Smith G, Liu Y, Flyer D, Massare MJ, Zhou B, Patel N, et al.	-	-	-	Vaccine	参考
4.3-12	Vaccine-induced protection of rhesus macaques against plasma viremia after intradermal infection with a European lineage 1 strain of West Nile virus.	Verstrepen BE, Oostermeijer H, Fagrouch Z, van Heteren M, Niphuis H, Haaksma T, et al.	-	-	-	PLOS ONE	参考
4.3-13	SARS-CoV-2 genomic and subgenomic RNAs in diagnostic samples are not an indicator of active replication.	Alexandersen S, Chamings A, Bhatta TR.	-	-	-	Nat Commun	参考
4.3-14	Simulation of the clinical and pathological manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a golden syrian hamster model: Implications for disease pathogenesis and transmissibility.	Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, Poon VK, Chan CC, Lee AC, et al.	-	-	-	Clin Infect Dis	参考
4.3-15	Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2.	Munster VJ, Feldmann F, Williamson BN, van Doremalen N, Pérez-Pérez L, Schulz J, et al.	-	-	-	Nature	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.3-16	Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters.	Sia SF, Yan L-M, Chin AWH, Fung K, Choy K-T, Wong AYL, et al.	-	-	-	Nature	参考
4.3-17	Respiratory syncytial virus fusion glycoprotein expressed in insect cells form protein nanoparticles that induce protective immunity in cotton rats.	Smith G, Raghunandan R, Wu Y, Liu Y, Massare M, Nathan M, et al.	-	-	-	PLOS ONE	参考
4.3-18	Chimeric severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) S glycoprotein and influenza matrix 1 efficiently form virus-like particles (VLPs) that protect mice against challenge with SARS-CoV.	Liu YV, Massare MJ, Barnard DL, Kort T, Nathan M, Wang L, et al.	-	-	-	Vaccine	参考
4.3-19	Surgical correction of rectal prolapse in laboratory mice (Mus musculus).	Uchihashi M, Wilding LA, Nowland MH.	-	-	-	J Am Assoc Lab Anim Sci	参考
4.3-20	SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques.	Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, McMahan K, Mercado NB, Peter L, et al.	-	-	-	Science	参考

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考	電子デー タ提出
5.2 全臨床試験一覧表									
5.2	-	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-	-
5.3 臨床試験報告書									
5.3.1 生物薬理学試験報告書									
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書									
該当なし									
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書									
該当なし									
5.3.1.3 In vitro-In vivoの関連を検討した試験報告書									
該当なし									
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5.3.1.4-1	-	360bl-VE_NOVA-04_TaqPath_RT-PCR.v01	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.1.4-2	-	TaqPath SARS-CoV-2 Assay EUA Summary - 20	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.1.4-3	-	SARS-CoV-2 PCR Assay Used in Protocol 2019nCoV-501	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.1.4-4	-	SARS-CoV-2 PCR Assay Used in Protocol 2019nCoV-302	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.1.4-5	-	Abbott RealTime SARS-CoV-2 package insert	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.1.4-6	-	VIRO_1000-261 (version 1.0) Validation Report for Extended Stability of Dry Swabs for SARS-CoV-2-up to Seven Days	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.1.4-7	-	VIRO_1000-264 (version 1.0) Extended Stability of I-Swabs for SARS-CoV-2 Day 07 - Validation Report	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.1.4-8	-	VIRO_1000-277 (version 1.0) Abbott Quant SARS-CoV-2 Utilizing NJB#2 m2000 System- Validation Summary	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.1.4-9	-	VAL0114.011_Analytical Method Validation Report for the V-PLEX COVID-19 Coronavirus Panel 2 (IgG)	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.1.4-10	-	VAL0114.013_Validation Report for MSD Serology Panel Assays Included in: V-PLEX SARS-CoV-2 Panel 1 Kit (IgG), V-PLEX SARS-CoV-2 Panel 2 Kit (IgG) and V-PLEX COVID-19 Coronavirus Panel 2 Kit (IgG)	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.1.4-11	-	Anti-SARS-CoV-2 (Anti-N Protein) Assay Used in Protocol 2019nCoV-302	-	-	-	-	-	参考	-

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考	電子デー タ提出
5.3.1.4-12	-	Roche Elecsys Anti-SARS-CoV-2 package insert	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.1.4-13	-	VIRO-1000-281 (version 1.0) Roche Elecsys Anti-SARS-CoV-2 (utilizing e411, SN 87Z516)-Validation Summary	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.1.4-14	-	QAG_04388_ Qualification Report for Qualifying Preclinical Method for Determination of Total IgG against SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein in Human Serum	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.1.4-15	-	QAG_04556_ Validation of Method P_SOP_02483, an ELISA for the Determination of Total IgG Antibodies against SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein in Human Serum	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.1.4-16	-	QAG_05168_ Addendum to Validation Report QAG_04556	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.1.4-17	-	SOP_SARS-CoV-2 Microneutralization Assay	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.1.4-18	-	360bl-QR_NOVA-04_MN_v01_ Qualification of a Microneutralization Assay to detect SARS-CoV-2 Neutralising Antibodies	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.1.4-19	-	360bl-QR_NOVA-05_MN_v02_ Validation of a Microneutralization Assay to detect SARS-CoV-2 Neutralising Antibodies	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.1.4-20	-	CL_5.3.1.4_002761_ Technical Report for ACE2 assay QC range re-evaluation Re-establishment of Ranges for Quality Control Samples in P_SOP_02374	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.1.4-21	-	QAG_04394_ Validation Report for Human ACE2 Inhibition Assay for the Determination of Inhibition Titer in Human Serum for Inhibiting the Binding of SARS-CoV-2 Spike Protein to Human ACE2 Receptor	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.1.4-22	-	QAG_05890_ Addendum 1 to Validation Report QAG_04394	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.1.4-23	-	P620-06_ Assay validation of the recall responses to the SARS-CoV-2 derived antigens rS, Pool 1 and Pool 2 in the TCF IFN- γ /TNF- α /IL-5 ELISPOT assay	-	-	-	-	-	参考	-

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考	電子データ提出
5.3.1.4-24	-	CL_5.3.1.4_002725_Qualification Report for an Intracellular Cytokine Staining Assay to Measure Antigen-Specific CD4+ T cell Response against SARS-CoV-2 Spike Protein in Human PBMC	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.1.4-25	-	nCoV-2019 sequencing protocol v3 (LoCost) V.3	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.1.4-26	-	Protocol_SNAP SARS-CoV-2 and SARS-CoV-2 Additional Genome Coverage	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.1.4-27	-	VIRO_1800-3100 (version 1.0) Swift SNAP for SARS-CoV-2 Whole Genome Sequencing (WGS) Manual Sciclone NGS Workstation	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.1.4-28	-	QAG_04556_Validation of Method P_SOP_02483, an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for the Determination of Total IgG Antibodies against SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein in Human Serum	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.1.4-29	-	360bl-VR_TAKE-01_MN_v01_Validation of a Microneutralization Assay to detect SARS-CoV-2 Neutralising Antibodies	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.1.4-30	-	QAG_06288_Validation of Method P_SOP_02483 Anti-SARS-CoV-2 Spike Protein IgG ELISA using B.1.351 SARS-CoV-2 Variant Strain Spike Protein	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.1.4-31	-	Partial Validation of a Microneutralization Assay to detect SARS-CoV-2 Neutralising Antibodies against SARS-CoV-2-hCoV-19/ 501Y.V2 (B.1.351 lineage)	-	-	-	-	-	参考	-
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
該当なし									
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書									
該当なし									
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書									
該当なし									
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
5.3.5.1-1	TAK-019-1501	A Phase 1/2, Randomized, Observer-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of TAK-019 by Intramuscular Injection in Healthy Japanese Male and Female Adults Aged 20 Years and Older	Takeda Pharmaceutical Company Limited.	2021年2月～ 2021年11月	日本	国内	-	評価	-

1.12 添付資料一覧

TAK-019

武田薬品工業株式会社

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考	電子デー タ提出
5.3.5.1-2	2019nCoV-301	A Phase 3, Randomized, Observer-Blinded, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Immunogenicity of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine (SARS-CoV-2 rS) with Matrix-M1™ Adjuvant in Adult Participants >= 18 Years with a Pediatric Expansion in Adolescents (12 to < 18 Years)	Novavax, Inc.	2020年12月～ 2020年1月	米国、メキシコ合衆国	海外	-	評価	-
5.3.5.1-3	2019nCoV-302	A Phase 3, Randomised, Observer-Blinded, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine (SARS-CoV-2 rS) with Matrix-M1™ Adjuvant in Adult Participants 18-84 Years of Age in the United Kingdom	Novavax, Inc.	2020年9月～ 2020年1月	英国	海外	-	評価	-
5.3.5.1-4	2019nCoV-101	A 2-Part, Phase 1/2, Randomized, Observer-Blinded Study to Evaluate the Safety and Immunogenicity of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine (SARS-CoV-2 rS) With or Without Matrix-M™ Adjuvant in Healthy Subjects	Novavax, Inc.	Part 1 : 2020年 5月～2020年1月 Part 2 : 2020年 8月～2020年1月	オーストラリア連邦、米 国	海外	-	評価	-
5.3.5.1-5	2019nCoV-501	A Phase 2a/b, Randomized, Observer-Blinded, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Immunogenicity, and Safety of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine (SARS-CoV-2 rS) With Matrix-M1™ Adjuvant in South African Adult Subjects Living Without HIV; and Safety and Immunogenicity in Adults Living With HIV	Novavax, Inc.	2020年8月～ 2020年1月	南アフリカ共和国	海外	-	参考	-
5.3.5.1-6	COV-BOOST	A randomised, phase II UK multi-centre study to determine reactogenicity and immunogenicity of booster vaccination against ancestral and novel variants of SARS-CoV-2	National Institute Health Research (UK)	2021年6月～ 2021年8月	英国	海外	-	参考	-
5.3.5.2 非対照試験報告書									
該当なし									
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書									
5.3.5.3-1	-	NVX-CoV2373 ISS SAP	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.3-2	-	NVX-CoV2373 ISS	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.3-3	-	NVX-CoV2373 ISS Additional Tables	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.4 その他の試験報告書									
該当なし									
5.3.6 市販後の使用経歴に関する報告書									
該当なし									
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1 症例一覧表									

1.12 添付資料一覧

TAK-019

武田薬品工業株式会社

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考	電子データ提出
5.3.7.1-1	TAK-019-1501	症例一覧	-	-	-	-	社内資料	評価	-
5.3.7.1-2	2019nCoV-301	症例一覧	-	-	-	-	社内資料	評価	-
5.3.7.1-3	2019nCoV-302	症例一覧	-	-	-	-	社内資料	評価	-
5.3.7.1-4	2019nCoV-101	症例一覧	-	-	-	-	社内資料	評価	-
5.3.7.2 臨床検査値変動図									
該当なし									
5.4 参考文献									
5.4-1	-	Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation.	Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al.	-	-	-	Science 2020;367(6483):1260-3.	参考	-
5.4-2	-	SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice.	Tian JH, Patel N, Haupt R, Zhou H, Weston S, Hammond H, et al.	-	-	-	Nat Commun 2021;12(1):372.	参考	-
5.4-3	-	The ISCOM™ Technology. In: O'Hagan DT, editor. Vaccine Adjuvants: Preparation Methods and Research Protocols.	Lövgren-Bengtsson K, Morein B.	-	-	-	Totowa, NJ: Springer New York; 2000, p. 239-58.	参考	-
5.4-4	-	Matrix-M™ Adjuvant Induces Local Recruitment, Activation and Maturation of Central Immune Cells in Absence of Antigen.	Reimer JM, Karlsson KH, Lövgren-Bengtsson K, Magnusson SE, Fuentes A, Stertman L.	-	-	-	PLOS ONE 2012;7(7):e41451.	参考	-
5.4-5	-	Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses.	Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al.	-	-	-	Trends Microbiol 2016;24(6):490-502.	参考	-
5.4-6	-	The Novel Coronavirus: A Bird's Eye View.	Habibzadeh P, Stoneman EK.	-	-	-	Int J Occup Environ Med 2020;11(2):65-71.	参考	-
5.4-7	-	WHO Declares COVID-19 a Pandemic.	Cucinotta D, Vanelli M.	-	-	-	Acta Biomed 2020;91(1):157-60.	参考	-
5.4-8	-	Escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 from neutralization by convalescent plasma.	Cele S, Gazy I, Jackson L, Hwa S-H, Tegally H, Lustig G, et al.	-	-	-	Nature 2021;593(7857):142-6.	参考	-

1.12 添付資料一覧

TAK-019

武田薬品工業株式会社

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考	電子データ提出
5.4-9	-	Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies.	Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, Starr TN, Malone KD, Chu HY, et al.	-	-	-	Cell Host Microbe 2021;29(3):463-76.e6.	参考	-
5.4-10	-	Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence.	Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, Prete CA, Jr., Crispim MAE, Fraiji NA, et al.	-	-	-	Lancet 2021;397(10273):452-5.	参考	-
5.4-11	-	Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa.	Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al.	-	-	-	Nature 2021;592(7854):438-43.	参考	-
5.4-12	-	Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England.	Volz E, Mishra S, Chand M, Barrett JC, Johnson R, Geidelberg L, et al.	-	-	-	Nature 2021;593(7858):266-9.	参考	-
5.4-13	-	Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7 to Antibody Neutralization.	Ho D, Wang P, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, et al.	-	-	-	Res Sq [Preprint] 2021.	参考	-
5.4-14	-	mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants.	Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, Muecksch F, Barnes CO, Finklin S, et al.	-	-	-	Nature 2021;592(7855):616-22.	参考	-
5.4-15	-	Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding.	Starr TN, Greaney AJ, Hilton SK, Ellis D, Crawford KHD, Dingens AS, et al.	-	-	-	Cell 2020;182(5):1295-310.e20.	参考	-
5.4-16	-	SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma.	Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, Madzivhandila M, Kgagudi P, Oosthuysen B, et al.	-	-	-	Nature Medicine 2021;27(4):622-5.	参考	-
5.4-17	-	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant.	Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, et al.	-	-	-	New England Journal of Medicine 2021;384(20):1885-98.	参考	-
5.4-18	-	SARS-CoV-2 Lambda variant exhibits higher infectivity and immune resistance.	Kimura I, Kosugi Y, Wu J, Yamasoba D, Butlertanaka EP, Tanaka YL, et al.	-	-	-	bioRxiv 2021.2021.07.28.454085.	参考	-

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考	電子デー タ提出
5.4-19	-	Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine.	Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al.	-	-	-	New England Journal of Medicine 2020;383(24):2320-32.	参考	-
5.4-20	-	Evaluation of a SARS-CoV-2 Vaccine NVX-CoV2373 in Younger and Older Adults.	Formica N, Mallory R, Albert G, Robinson M, Plested JS, Cho I, et al.	-	-	-	medRxiv 2021:2021.02.26.21252482.	参考	-
5.4-21	-	Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant.	Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Borhat Q, Fairlie L, et al.	-	-	-	New England Journal of Medicine 2021;384(20):1899-909.	参考	-
5.4-22	-	Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine.	Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, et al.	-	-	-	New England Journal of Medicine 2021;385(13):1172-83.	参考	-
5.4-23	-	A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data.	Zou G.	-	-	-	Am J Epidemiol 2004;159(7):702-6.	参考	-
5.4-24	-	Structural analysis of full-length SARS-CoV-2 spike protein from an advanced vaccine candidate.	Bangaru S, Ozorowski G, Turner HL, Antanasijevic A, Huang D, Wang X, et al.	-	-	-	Science 2020;370(6520):1089-94.	参考	-
5.4-25	-	Collaboration between the Fab and Fc contribute to maximal protection against SARS-CoV-2 in nonhuman primates following NVX-CoV2373 subunit vaccine with Matrix-M™ vaccination.	Gorman MJ, Patel N, Guebre-Xabier M, Zhu A, Atyeo C, et al.	-	-	-	bioRxiv 2021:2021.02.05.429759.	参考	-
5.4-26	-	NVX-CoV2373 vaccine protects cynomolgus macaque upper and lower airways against SARS-CoV-2 challenge.	Guebre-Xabier M, Patel N, Tian JH, Zhou B, Maciejewski S, Lam K, et al.	-	-	-	Vaccine 2020;38(50):7892-96.	参考	-
5.4-27	-	Evolution of the COVID-19 vaccine development landscape.	Le TT, Cramer JP, Chen R, Mayhew S.	-	-	-	Nat Rev Drug Discov 2020;19:667-8.	参考	-
5.4-28	-	Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers.	Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, et al.	-	-	-	New England Journal of Medicine 2021;384(6):533-40.	参考	-

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考	電子デー タ提出
5.4-29	-	Correlates of protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques.	McMahan K, Yu J, Mercado NB, Loos C, Tostanoski LH, Chandrashekar A, et al.	-	-	-	Nature 2021;590(7847):630-34.	参考	-
5.4-30	-	Six Month Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine.	Thomas SJ, Moreira ED Jr, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S	-	-	-	medRxiv [Preprint] 2021 28 Jul: 2021.07.28.21261159.	参考	-
5.4-31	-	Correlation of SARS-CoV-2-breakthrough infections to time-from-vaccine.	Mizrahi B, Lotan R, Kalkstein N, Peretz A, Perez G, Ben-Tov A, et al.	-	-	-	Nat Commun 2021 Nov 4;12(1):6379. doi: 10.1038/s41467-021-26672-3.	参考	-
5.4-32	-	Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for COVID-19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence.	Puranik A, Lenehan PJ, Silvert E, Niesen MJM, Corchado-Garcia J, O'Horo JC, et al.	-	-	-	medRxiv [Preprint] 2021 Aug 9:2021.08.06.21261707.	参考	-
5.4-33	-	New COVID-19 Cases and Hospitalizations Among Adults, by Vaccination Status - New York, May 3-July 25, 2021.	Rosenberg ES, Holtgrave DR, Dorabawila V, Conroy M, Greene D, Lutterloh E, et al.	-	-	-	MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021 Aug 27;70(34):1150-55.	参考	-
5.4-34	-	Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel.	Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N, et al.	-	-	-	New England Journal of Medicine 2021 Oct 7;385(15):1393-1400.	参考	-