

2021年10月作成（第2版）

日本標準商品分類番号
876313医薬品インタビューフォーム
日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

ウイルスワクチン類 生物学的製剤基準
 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)

バキスゼブリア™筋注

Vaxzevria™ Intramuscular Injection

| | |
|---------------------------------|--|
| 剤形 | 注射剤（バイアル） |
| 製剤の規制区分 | 注意－特例承認医薬品、遺伝子組換え生物等の第一種使用規程承認取得製品、生物由来製品、劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること） |
| 規格・含量 | 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 |
| 一般名 | 和名：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） 洋名：COVID-19 Vaccine (ChAd0x1-S [recombinant]) |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2021年5月21日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：2021年8月16日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：アストラゼネカ株式会社 供給提携：Meiji Seika ファルマ株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 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 TEL 0120-189-115 アストラゼネカ新型コロナウイルスワクチンサイト https://azcovid-19.jp/ |

本 IF は 2021 年 9 月改訂（第 4 版）の添付文書の記載に基づき作成した。
 最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病

薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

| | | | |
|------------------------------|----|---------------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | 10. 特定の背景を有する患者 | 33 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 11. その他 | 33 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 1 | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 34 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 2 | 1. 警告内容とその理由 | 34 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 2 | 2. 禁忌内容とその理由 | 34 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 2 | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 34 |
| 6. RMP の概要 | 3 | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 35 |
| II. 名称に関する項目 | 4 | 5. 重要な基本的注意とその理由 | 35 |
| 1. 販売名 | 4 | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 36 |
| 2. 一般名 | 4 | 7. 相互作用 | 38 |
| 3. 構造式又は示性式 | 4 | 8. 副作用 | 39 |
| 4. 分子式及び分子量 | 4 | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 47 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 | 4 | 10. 過量投与 | 47 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 4 | 11. 適用上の注意 | 47 |
| III. 有効成分に関する項目 | 5 | 12. その他の注意 | 48 |
| 1. 物理化学的性質 | 5 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 49 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 5 | 1. 薬理試験 | 49 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 5 | 2. 毒性試験 | 49 |
| IV. 製剤に関する項目 | 6 | X. 管理的事項に関する項目 | 51 |
| 1. 剤形 | 6 | 1. 規制区分 | 51 |
| 2. 製剤の組成 | 6 | 2. 有効期間 | 51 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 6 | 3. 包装状態での貯法 | 51 |
| 4. 力価 | 6 | 4. 取扱い上の注意 | 51 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 7 | 5. 患者向け資材 | 51 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 7 | 6. 同一成分・同効薬 | 51 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 7 | 7. 国際誕生年月日 | 51 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 7 | 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 51 |
| 9. 溶出性 | 7 | 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 52 |
| 10. 容器・包装 | 7 | 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 52 |
| 11. 別途提供される資材類 | 7 | 11. 再審査期間 | 52 |
| 12. その他 | 7 | 12. 投薬期間制限に関する情報 | 52 |
| V. 治療に関する項目 | 8 | 13. 各種コード | 52 |
| 1. 効能又は効果 | 8 | 14. 保険給付上の注意 | 52 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 8 | XI. 文献 | 53 |
| 3. 用法及び用量 | 8 | 1. 引用文献 | 53 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 8 | 2. その他の参考文献 | 54 |
| 5. 臨床成績 | 9 | XII. 参考資料 | 55 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 24 | 1. 主な外国での発売状況 | 55 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 24 | 2. 海外における臨床支援情報 | 56 |
| 2. 薬理作用 | 24 | XIII. 備考 | 58 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 31 | 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 | 58 |
| 1. 血中濃度の推移 | 31 | 2. その他の関連資料 | 58 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 31 | | |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 31 | | |
| 4. 吸収 | 31 | | |
| 5. 分布 | 32 | | |
| 6. 代謝 | 32 | | |
| 7. 排泄 | 32 | | |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 32 | | |
| 9. 透析等による除去率 | 33 | | |

略語集

| 略語及び専門用語 | 用語の説明 |
|---------------|--|
| ChAdOx1 | Chimpanzee adenovirus ox1 |
| CCDS | 企業中核データシート : Company Core Data Sheet |
| COVID-19 | 新型コロナウイルス感染症 : Coronavirus disease 2019 |
| ELISA | 酵素免疫測定 (法) : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay |
| ELISpot | Enzyme-Linked Immunospot |
| GFP | 緑色蛍光タンパク質 : Green Fluorescent Protein |
| GMT | 抗体価の幾何平均値 : Geometric mean antibody titer |
| gRNA | ゲノムRNA : Genomic RNA |
| IFN- γ | インターフェロンガンマ : Interferon gamma |
| IgG | 免疫グロブリンG : Immunoglobulin G |
| IL | インターロイキン : Interleukin |
| LD | 低用量 : Low dose |
| PBMC | 末梢血単核球 : Peripheral blood mononuclear cell |
| PCR | ポリメラーゼ連鎖反応 : Polymerase chain reaction |
| RBD | 受容体結合部位 : Receptor binding domain |
| SARS-CoV-2 | 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2 : Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 |
| SD | 標準用量 : Standard dose |
| sgRNA | サブゲノムRNA : Subgenomic RNA |
| VAED | ワクチン接種に伴う疾患増強 : Vaccine-associated enhanced disease |
| VAERD | ワクチン関連の呼吸器疾患増強 : Vaccine-associated enhanced respiratory disease |
| vp | ウイルス粒子量 : Viral particles |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2（SARS-CoV-2）を原因とする感染症である。2019年12月、中国・湖北省武漢市の海鮮市場と関連づけられた本症は世界中に感染拡大し、2020年3月11日、世界保健機関（WHO）はパンデミック（世界的大流行）を宣言した。日本国内でも2020年1月より感染者が報告され、2月1日に指定感染症に指定された。

バキスゼブリア筋注（旧称「ChAdOx1 nCoV-19」、以下「本剤」）は、COVID-19予防を目的にオックスフォード大学が開発を開始し、その後アストラゼネカ社が開発を受け継いだ。本剤は、SARS-CoV-2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ベクターワクチンである。ワクチン接種後、スパイク糖タンパク質が局所的に発現し、SARS-CoV-2に対する液性及び細胞性免疫反応を誘導することで、効果を発揮することが期待されている。本剤は2020年12月に英国で承認され、2021年9月24日時点で世界90ヵ国及びWHOにおいて条件付販売承認を取得又は緊急供給の承認を取得している。本邦では国内第I/II相臨床試験（D8111C00002試験）及び海外臨床試験（COV001試験、COV002試験、COV003試験及びCOV005試験を用いた併合解析）の結果において有効性、免疫原性及び安全性が確認され^{1,2)}、2021年2月、製造販売承認申請を行い、2021年5月、18歳以上を対象とする「SARS-CoV-2による感染症の予防」を効能又は効果として特例承認を取得した。

本剤は、新型コロナウイルス感染症に係るワクチンの接種事業として接種される。

2. 製品の治療学的特性

(1) バキスゼブリア筋注は、SARS-CoV-2による感染症の予防のために開発された非増殖型遺伝子組換えチンパンジーアデノウイルスベクターワクチンである。

（「I. 1. 開発の経緯」、「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照）

(2) 18歳以上の男女を対象とした第II/III相臨床試験において、2回目接種後の症候性COVID-19発症に対するワクチンの有効率は66.73%であった。（海外試験併合解析：海外データ）

（「V. 5. (4)1有効性検証試験」の項参照）

(3) 18歳以上の男女を対象とした国内第I/II相臨床試験において、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は100%であった。

（「V. 5. (4)1有効性検証試験」の項参照）

(4) 4～12週の間隔において2回筋肉内に接種する。

（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

(5) バキスゼブリア筋注は、2020年12月に英国で承認され、これまで世界90ヵ国及びWHOにおいて条件付販売承認を取得又は緊急供給の承認を取得している。（2021年9月24日現在）

（「XII. 1. 主な外国での発売状況」の項参照）

(6) 海外での緊急使用許可後に、ショック、アナフィラキシー（頻度不明）、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）の重大な副反応が報告されている。臨床試験における主な副反応（5%以上）は頭痛、悪心、筋肉痛、関節痛、注射部位圧痛、注射部位疼痛、注射部位熱感、注射部位挫傷、注射部位そう痒感、疲労、倦怠感、発熱感、悪寒、発熱であった。

（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先 |
|--------------------------|----|---|
| 医薬品リスク管理計画（RMP） | 有 | （「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照） |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資料 | 有 | ・医療従事者向け資料：適正使用ガイド（「XⅢ. 備考」の項参照） ・一般向け資料：バキスゼブリア筋注を接種される方とご家族へ（「XⅢ. 備考」の項参照） |
| 遺伝子組換え生物等の第一種使用規程 | 有 | （「Ⅷ. 11. 適用上の注意」、「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照） |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 | |
| 保険適用上の留意事項通知 | 無 | |

(2021年9月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

- (1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- (2) 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (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ある場合には、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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| 安全性検討事項 | | | | | | | | | | | | |
|--|---|--|---|---------------|---|-----------------|------|---|----------|--|-------------|--|
| 【重要な特定されたリスク】 | 【重要な潜在的リスク】 | 【重要な不足情報】 | | | | | | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ・ショック、アナフィラキシー ・血小板減少症を伴う血栓症 | <ul style="list-style-type: none"> ・免疫介在性の神経学的反応 ・ワクチン関連の呼吸器疾患増強（VAERD: Vaccine-associated enhanced respiratory disease）を含むワクチン接種に伴う疾患増強（VAED: Vaccine-associated enhanced disease） ・血栓症 | <ul style="list-style-type: none"> ・COVID-19の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者における安全性 ・妊婦又は授乳婦における安全性 | | | | | | | | | | |
| 有効性に関する検討事項 | | | | | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | | | | | |
| ↓上記に基づく安全性監視のための活動 | | ↓上記に基づくリスク最小化のための活動 | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <tr> <th>医薬品安全性監視計画</th> </tr> <tr> <td>通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・一般使用成績調査（長期追跡調査） ・特定使用成績調査（COVID-19の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者） ・製造販売後臨床試験（D8111C00002試験） ・海外第I/II相試験（COV001試験） ・海外第II/III相試験（COV002試験） ・海外第III相試験（COV003試験） ・海外第I/II相試験（COV005試験） ・海外第III相試験（D8110C00001試験） </td> </tr> <tr> <td>有効性に関する調査・試験の計画</td> </tr> <tr> <td>該当なし</td> </tr> </table> | | 医薬品安全性監視計画 | 通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行） | 追加の医薬品安全性監視活動 | <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・一般使用成績調査（長期追跡調査） ・特定使用成績調査（COVID-19の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者） ・製造販売後臨床試験（D8111C00002試験） ・海外第I/II相試験（COV001試験） ・海外第II/III相試験（COV002試験） ・海外第III相試験（COV003試験） ・海外第I/II相試験（COV005試験） ・海外第III相試験（D8110C00001試験） | 有効性に関する調査・試験の計画 | 該当なし | <table border="1"> <tr> <th>リスク最小化計画</th> </tr> <tr> <td>通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及びワクチン接種を受ける人へのガイドによる情報提供</td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 ・一般向け資材（バキスゼブリア筋注を接種される方とそのご家族へ）の作成、提供 ・副反応発現状況の定期的な公表 </td> </tr> </table> | リスク最小化計画 | 通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及びワクチン接種を受ける人へのガイドによる情報提供 | 追加のリスク最小化活動 | <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 ・一般向け資材（バキスゼブリア筋注を接種される方とそのご家族へ）の作成、提供 ・副反応発現状況の定期的な公表 |
| 医薬品安全性監視計画 | | | | | | | | | | | | |
| 通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行） | | | | | | | | | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | | | | | | | | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・一般使用成績調査（長期追跡調査） ・特定使用成績調査（COVID-19の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者） ・製造販売後臨床試験（D8111C00002試験） ・海外第I/II相試験（COV001試験） ・海外第II/III相試験（COV002試験） ・海外第III相試験（COV003試験） ・海外第I/II相試験（COV005試験） ・海外第III相試験（D8110C00001試験） | | | | | | | | | | | | |
| 有効性に関する調査・試験の計画 | | | | | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | | | | | |
| リスク最小化計画 | | | | | | | | | | | | |
| 通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及びワクチン接種を受ける人へのガイドによる情報提供 | | | | | | | | | | | | |
| 追加のリスク最小化活動 | | | | | | | | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 ・一般向け資材（バキスゼブリア筋注を接種される方とそのご家族へ）の作成、提供 ・副反応発現状況の定期的な公表 | | | | | | | | | | | | |

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

- (1) 和名
バキスゼブリア筋注
- (2) 洋名
Vaxzevria Intramuscular Injection
- (3) 名称の由来
Vaccine For Everyoneに由来する

2. 一般名

- (1) 和名（命名法）
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）
- (2) 洋名（命名法）
COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant])
- (3) ステム
該当しない

3. 構造式又は示性式

該当しない

4. 分子式及び分子量

該当しない

5. 化学名（命名法）又は本質

本剤は、E1及びE3遺伝子を欠損した複製欠損型の組換えサルアデノウイルスであり、組織プラスミノーゲン活性化因子（tPA）リーダー配列を持つSARS-CoV-2のスパイク糖タンパク質抗原をコードする遺伝子を有する。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験薬コード：AZD1222

別名：ChAdOx1 nCoV-19、ChAdOx1-S、COVID-19 Vaccine AstraZeneca

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状
無色～褐色の液
- (2) 溶解性
該当資料なし
- (3) 吸湿性
該当資料なし
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点
該当資料なし
- (5) 酸塩基解離定数
該当資料なし
- (6) 分配係数
該当資料なし
- (7) その他の主な示性値
該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | | 保存期間 | 結果 |
|----------------|----------|----------|------|--|
| | 温度 | 湿度 | | |
| 長期保存試験 | -90～-55℃ | — | 7ヵ月 | 規格内 |
| | 2～8℃ | — | 8ヵ月 | 規格内 |
| 加速試験 | 23～27℃ | 55～65%RH | 2ヵ月 | 生物学的活性（感染価）の低下、ウイルス粒子：感染性ウイルス粒子比の増加を認めた。 |
| 3回の凍結融解サイクルの影響 | — | — | — | 規格内 |

試験項目：性状、pH、ウイルス粒子：感染性ウイルス粒子比、生物学的活性（感染価）、定量法（ウイルス粒子濃度）

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験：リアルタイムPCR法

定量法：液体クロマトグラフィー法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

| | |
|-----|-------------------|
| 販売名 | バキスゼブリア筋注 |
| 性状 | 無色～褐色の澄明～乳白光を呈する液 |

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

| | |
|-----|-----------|
| 販売名 | バキスゼブリア筋注 |
| pH | 約6.6 |
| 浸透圧 | 約1.5 |

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| | |
|------|--|
| 販売名 | バキスゼブリア筋注 |
| 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 |

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | | | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|--------|----------|---|------|------|--|
| | 温度 | 湿度 | 光 | | | |
| 長期保存試験 | 2～8℃ | — | — | バイアル | 6ヵ月 | 規格内 |
| 加速試験 | 23～27℃ | 55～65%RH | — | バイアル | 2ヵ月 | 生物学的活性（感染価）の低下、ウイルス粒子：感染性ウイルス粒子比の増加を認められた。 |

試験項目：生物学的活性（感染価）、ウイルス粒子濃度、ウイルス粒子：感染性ウイルス粒子比、性状、pH、不溶性異物、不溶性微粒子等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

他の薬剤との配合変化に関する試験は実施していない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

バイアル5mL：1本又は2本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

日本薬局方の注射剤用ガラス容器試験法及び輸液用ゴム栓試験法に適合するガラスバイアル及びゴム栓

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

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。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症の予防

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する接種上の注意

5.1 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

<解説>

5.1 本剤の接種によるCOVID-19の予防期間は確立されていないことから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

1回0.5mLを4～12週間の間隔をおいて2回筋肉内に接種する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤は1本に5mLの薬液（ 5×10^{11} ウイルス粒子量）が充填されたバイアル製剤であり、必要量の薬液を筋肉内に注射することにより接種する。

海外臨床試験（「V. 5. (4) 1 有効性検証試験」の項参照）では、それより以前に実施された臨床試験で2回の接種によってSARS-CoV-2中和抗体価の上昇を伴う免疫反応の増強が認められたことから2回接種とし、最も免疫原性を有した用量として1接種当たりの投与量は 5×10^{10} ウイルス粒子量と設定された。各試験の2回の接種の間隔は、3週間から28週間と試験間及び治療レジメン間で異なっていた。中間解析及び主要解析結果に基づき、接種間隔によるSARS-CoV-2に対する液性免疫原性（抗スパイク抗体、抗RBD抗体及び中和抗体）及び有効性への影響を評価したところ、本剤はSARS-CoV-2に対する液性免疫原性（抗スパイク抗体、抗RBD抗体及び中和抗体）を強力に誘導することが示され、また4週以上の接種間隔で有効性が得られることが確認された。さらに4週間から12週間までの範囲で、接種間隔の延長に伴い2回目接種後の抗スパイク抗体価及び中和抗体価が上昇する傾向が認められた。中間解析及び主要解析結果において、安全性の懸念は特に認められていない。

日本人健康成人被験者を対象としたD8111C00002試験においても、上記海外臨床試験と同様に1接種当たりの本剤の投与量は 5×10^{10} ウイルス粒子量と設定され、接種回数は2回と設定された。接種間隔は4週間と設定された。本試験の結果から、本剤は日本人においても年齢に関わらずSARS-CoV-2に対する液性免疫原性を強力に誘導することが示唆された。抗スパイク抗体価、抗RBD抗体価及び中和抗体価は初回接種後に上昇し、2回目接種後には更に上昇した。接種間隔の違いによる影響を考慮した場合、日本人と外国人の間で液性免疫原性の結果に明らかな差が認められなかったことから、海外併合解析で認められたCOVID-19に対する予防効果は日本人集団においても期待できると考えられた。したがって、日本人においても海外と同様に、2回の接種間隔を4～12週間の範囲内で柔軟に運用することの適切性が示された。

上記を踏まえ、本剤は、1回0.5mLを4～12週間の間隔をおいて2回筋肉内に接種することが適切と判断した。

4. 用法及び用量に関連する注意

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週以上の間隔を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。

<解説>

- 7.1 本剤は2回接種により効果が確認されており、同一の効能・効果をもつ他のワクチンとの併用経験はないことから設定した。
- 7.2 上記の海外臨床試験の結果を考慮して設定した。接種間隔別の集計では、接種間隔が4週以上8週未満の被験者サブグループに比べ、8週以上12週以下の被験者サブグループの方がワクチン有効率が高く、接種間隔の延長に伴い有効率が増加する傾向が認められた。
- 7.3 本剤の臨床データパッケージに含まれる臨床試験において組み入れ対象とされた被験者の年齢を考慮して、本剤の接種対象年齢を18歳以上とすることが適切と考えられることから設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

| 試験名 地域 | COV001 試験 (NCT04324606) 英国 | COV002 試験 (NCT04400838) 英国 | COV003 試験 (ISRCTN89951424) ブラジル | COV005 試験 (NCT04444674) 南アフリカ | D8111C00002 試験 (NCT04568031) 日本 |
|---------------------|--|--|---|--|---------------------------------------|
| 治験依頼者 | オックスフォード大学 | オックスフォード大学 | オックスフォード大学 | オックスフォード大学 | アストラゼネカ |
| 試験開始日 ／実施状況 | 2020年4月 ／実施中 | 2020年5月 ／実施中 | 2020年6月 ／実施中 | 2020年6月 ／実施中 | 2020年8月 ／実施中 |
| 開発相 | I / II | II / III | III | I / II | I / II |
| 試験デザイン | 被験者盲検、 無作為化、対照 | 被験者盲検、 無作為化、対照 | 被験者盲検、 無作為化、対照 | 二重盲検、 無作為化、対照 | 二重盲検、 無作為化、対照 |
| 目標被験者数 (実際の被験者数) | 約 1,090 例 (1,077 例) | 約 12,390 例 (10,812 例) | 約 10,300 例 (10,414 例) | 約 2,070 例 (2,125 例) | 約 256 例 (256 例) |
| 対象年齢 | 18～55 歳 | 18 歳以上 | 18 歳以上 | 18～65 歳 | 18 歳以上 |
| 接種回数 (筋肉内) | 1～2 回 (試験グル ープに基づく) | 1～2 回 (試験グル ープに基づく) | 2 回 | 2 回 | 2 回 |
| 本剤の用量 | SD : 5×10^{10} vp LD : 2.5×10^{10} vp | SD : 5×10^{10} vp LD : 2.2×10^{10} vp | SD : 5×10^{10} vp | SD : 5×10^{10} vp LD : 2×10^{10} vp | SD : 5×10^{10} vp |
| 対照薬 | 4 価髄膜炎菌結合型 ワクチン | 4 価髄膜炎菌結合型 ワクチン | 4 価髄膜炎菌結合型 ワクチン (初回) 及 びプラセボ (生理食 塩水) (2 回目) | プラセボ (生理食塩水) | プラセボ (生理食塩水) |
| 接種間隔の設定 | 4～8 週間 | 4～6 週間 | 4～12 週間 | 4 週間 | 4 週間 |
| 症例検出方法 | 受動的 | 受動的及び能動的 (週 1 回の鼻ぬぐい 液、SARS-CoV-2 の PCR) | 受動的 | 受動的及び能動的 (来院による鼻ぬぐ い液又は唾液、 SARS-CoV-2 の PCR) | 受動的 |
| 追跡期間 | 最終接種後 364 日 | 最終接種後 364 日 | 最終接種後 364 日 | 初回接種後 364 日 | 初回接種後 364 日 |

2021年2月時点

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 海外試験併合解析（海外データ）（COV001試験、COV002試験、COV003試験、COV005試験）^{1,2)}

| | |
|--------------------------|--|
| 目的 | 本剤のCOVID-19に対する有効性、免疫原性及び安全性を評価すること。 |
| 対象 | 3ヵ国で実施中の無作為化比較対象盲検試験4試験（COV001試験[第Ⅰ/Ⅱ相、英国]、COV002試験[第Ⅱ/Ⅲ相、英国]、COV003試験[第Ⅲ相、ブラジル]及びCOV005試験[第Ⅰ/Ⅱ相、南アフリカ]において、本剤又は対照薬を2回接種した18歳以上の男女 ^{※1} 。 ^{※1} 有効性及び免疫原性については特に記載しない限りベースライン時の血清反応陰性のみとした。安全性については、治験薬を少なくとも1回接種した被験者（血清反応陽性を含む）を対象とした。 |
| 主な 選択基準 ^{※2} | <ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上の男女 ・文書による説明と同意が得られている者 |
| 主な 除外基準 ^{※2} | <ul style="list-style-type: none"> ・免疫グロブリン及び/又は血液製剤の投与を3ヵ月以内に受けた場合 ・免疫抑制又は免疫不全の状態が確認又は疑われる場合 ・本ワクチン（または対照ワクチン）の接種に関連する可能性のあるアレルギー疾患又はアレルギー反応の既往歴 ・血管性浮腫の既往歴 ・ワクチン接種に関連したアナフィラキシーの既往歴 ・妊婦、授乳婦又は妊娠の意思のある者 ・現在、がんの診断又は治療を受けている者（皮膚基底細胞がん、子宮頸部上皮内がんを除く） ・専門医の指導を必要とする重篤な慢性疾患を有する者 ・コントロールの不良/不安定な喘息を含む慢性呼吸器疾患を有する者 ・慢性疾患（高血圧、うっ血性心不全、慢性閉塞性肺疾患、心臓インターベンション又は心疾患症状コントロールのための薬物療法中、インスリンを必要とする慢性2型糖尿病、慢性腎臓病/腎不全、慢性消化器疾患/肝疾患、慢性的神経学的疾患など）を有する者 ^{※2} 選択・除外基準の詳細は各試験の治験実施計画書に準ずる |
| 方法 | 対象を無作為に2群に分け、本剤群又は対照群に割付け筋肉内接種した。2回接種する場合は、4～12週間隔 ^{※3} とした。 ^{※3} 実際には、本剤群（初回、2回目ともに標準用量[SDS D]、又は初回低用量、2回目標準用量[LDS D] ^{※4} など）及び対照群（4価髄膜炎菌結合型ワクチン又は生理食塩水）のいずれかを、3～28週間隔で2回接種した。 本剤の実際の接種量 ^{注)} SD=5×10 ¹⁰ vp LD=2×10 ¹⁰ vp、2.2×10 ¹⁰ vp又は2.5×10 ¹⁰ vp ^{※4} LDS D群：LD及びSDの初回接種後28日の免疫原性データが類似していたことから ³⁾ 、主要評価項目の解析ではLDS D及びSDSDの接種時のデータを併合して解析することとした。 ^{注)} 承認外の用法・用量を含む（「V. 3. 用法及び用量」参照） |
| 主要 評価項目 | 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の発現割合 *症候性：「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」と定義 |
| 副次 評価項目 (有効性) | <ul style="list-style-type: none"> ・初回接種後、又は初回接種後22日以降に発現したSARS-CoV-2感染がウイルス学的に確認された症候性COVID-19に対する発現割合 ・初回接種後、初回接種後22日以降、又は2回目の接種後15日以降に発現した重症COVID-19の発現割合 ・初回接種後、又は2回目の接種後15日以降に発現した無症候性SARS-CoV-2感染の発 |

| | |
|--------------|--|
| | <p>現割合（COV002試験のみ）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回接種後、初回接種後22日以降、又は2回目の接種後15日以降に発現したCOVID-19に関連した入院の発現割合 ・初回接種後、初回接種後22日以降、又は2回目接種後15日以降に出現したCOVID-19関連死の発現割合 ・初回接種後、初回接種後22日以降、又は2回目の接種後15日以降に発現したCOVID-19に関連した集中治療室（ICU）への入院の発現割合 ・初回接種後22日以降、又は2回目の接種後15日以降に発現した無症候性又は症候性不明のSARS-CoV-2感染の発現割合（COV002試験のみ） <p>など</p> |
| 副次評価項目（免疫原性） | <p>液性免疫：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ SARS-CoV-2のスパイク糖タンパク質に対する抗体（抗スパイク抗体）、SARS-CoV-2の受容体結合部位（RBD）に対する抗体（抗RBD抗体）、及びSARS-CoV-2に対する中和抗体応答率^{※5} ・ 抗スパイク抗体価、抗RBD抗体価、及びSARS-CoV-2に対する中和抗体価^{※6} <p>細胞性免疫：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ SARS-CoV-2のスパイク糖タンパク質抗原に特異的なT細胞反応 <p>^{※5} 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。 ^{※6} 抗体価の幾何平均値：GMT（geometric mean antibody titer） 被験者数nに対して、全員の力価（Xn）の積のn乗根を計算することによって得られる、被験者群の平均力価（$n\sqrt{X1 \times X2 \times \dots \times Xn}$）</p> |
| 副次評価項目（安全性） | <ul style="list-style-type: none"> ・ 特定有害事象：初回又は2回目の接種後7日間に発現（被験者日誌により収集） ・ 非特定有害事象：初回又は2回目の接種後28日間に発現 ・ 重篤な有害事象 ・ 注目すべき有害事象^{※7} ・ 非COVID-19関連死 ・ 臨床検査値 <p>^{※7} 神経系、血管系、血液学的検査及び免疫系の有害事象を含む、事前に規定した有害事象</p> |
| 解析計画 | <p>有効性の解析は事前に規定した基準（COVID-19症例が5例以上）を満たしたCOV001、COV002試験、COV003及びCOV005試験の4試験の併合データの主要解析結果に基づいた。主要及び副次評価項目については、SARS-CoV-2感染がウイルス学的に確認された全被験者に対して、エンドポイント判定委員会によるCOVID-19症例の判定を実施し、WHOの重症度評価尺度⁴⁾を用いて分類した。</p> <p>イベントはPCR検査（又はその他の核酸増幅検査）が陽性となった検体の採取日及びCOVID-19症状の発現がいずれも2回目接種後15日以降であった症例のみ集計した。有効性の主要解析対象集団をSDSD+LSDSD接種群（2回目の接種後15日以降の追跡データを有する）と規定し、ITT集団についても検討した。SDSD接種群を副次解析対象集団として規定し、さらに本邦の承認用法である4～12週間の投与間隔で接種したSDSD接種群についても検討した。また、LSDSD接種群を探索解析対象集団として規定した。対照群に対する本剤群のワクチン有効率、信頼区間及びp値は試験番号、接種群、及びスクリーニング時の年齢群（18～55歳、56～69歳及び70歳以上）を因子、追跡期間の対数変換値をオフセット変数としたロバスト分散を用いたPoisson回帰モデルに基づき算出した。</p> <p>・ ワクチン有効率の算出法 ワクチン有効率（%）＝（1-本剤群のイベント発現率／対照群のイベント発現率）×100</p> |

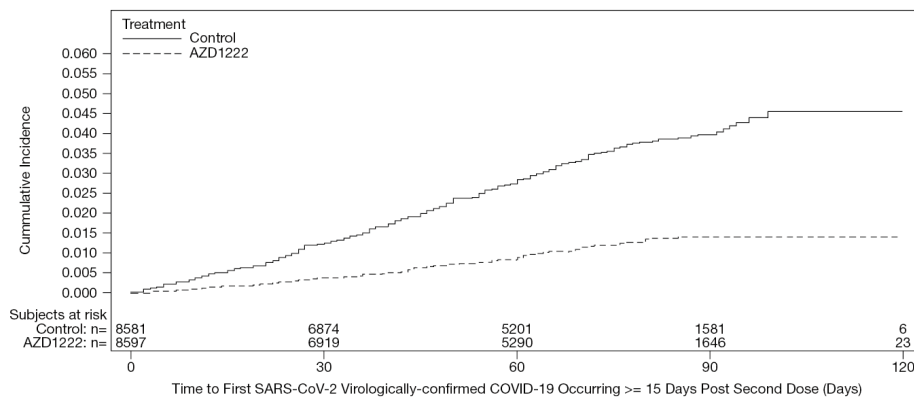
| | <p>免疫原性評価項目については4試験^{※8}併合データの主要解析結果に基づき、初回及び2回目接種28日後のデータを評価した。液性免疫はバリデートされたマルチプレック スイムノアッセイにより、抗スパイク抗体及び抗RBD抗体を測定した。中和抗体は中和抗体分析法を用いて評価した。細胞性免疫はスパイク抗原の重複ペプチドで刺激したPBMC^{※9}をIFNγ ELISpot法を用いて評価した。</p> <p>安全性評価項目については、4試験の併合データの主要解析結果に基づき、全接種安全性解析対象集団^{※10}及び初回SD安全性解析対象集団^{※11}を対象に評価した。また、COV001試験、COV002試験及びCOV005試験の一部の被験者を対象に臨床検査値の評価も実施した。主要解析のデータカットオフ日は2020年12月7日である。また、異なる集団間（COVID-19の重症化のリスクが高い集団を含む）の主要評価項目、副次評価項目（有効性、免疫原性、安全性）を探索的に評価するため、以下の部分集団を対象とした解析を実施した。</p> <p><u>部分集団</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング時の年齢（65歳以上） ・ベースライン時の基礎疾患の有無（BMI\geq30kg/m²、心血管障害、呼吸器疾患又は糖尿病のうち少なくとも1つ） ・国（英国 [COV001及びCOV002試験]、ブラジル [COV003試験]、南アフリカ [COV005試験]） ・ベースライン時の血清反応（簡易検査による抗SARS-CoV-2 IgG抗体の有無判定に基づく） <p>^{※8} データカットオフ時点（2020年12月7日）では、PBMCが分離されたのは英国の被験者（COV001試験及びCOV002試験）のみ</p> <p>^{※9} PBMC（peripheral blood mononuclear cell）：末梢血単核球</p> <p>^{※10} ワクチンを少なくとも1回接種した被験者</p> <p>^{※11} 全接種安全性解析対象集団のうち、初回接種量がSDであった被験者（SD、SDSD及びSDLDレジメン）</p> | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|----|----|--|---|-----------------|--------------------------------|------------|--------------------------------|----------------------|--------------------------------|-------------|-------------------------------|------------------|--|
| <p>その他の試験概要</p> | <p>有効性の評価における症例の定義</p> <table border="1" data-bbox="389 1328 1431 1742"> <thead> <tr> <th>症例</th> <th>定義</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SARS-CoV-2感染がウイルス学的に確認された^a症候性COVID-19（主要評価項目）</td> <td>SARS-CoV-2感染がウイルス学的に確認され、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。さらに、症状の有無に関係なく、ウイルス学的に確認されたWHO Grade 4以上のSARS-CoV-2イベント。エンドポイント判定委員会による判定を実施。</td> </tr> <tr> <td>COVID-19に関連した入院</td> <td>WHOの重症度がGrade 4以上^b</td> </tr> <tr> <td>重症COVID-19</td> <td>WHOの重症度がGrade 6以上^b</td> </tr> <tr> <td>COVID-19に関連したICUへの入院</td> <td>WHOの重症度がGrade 7以上^b</td> </tr> <tr> <td>COVID-19関連死</td> <td>WHOの重症度がGrade 10^b</td> </tr> <tr> <td>無症候性SARS-CoV-2感染</td> <td>SARS-CoV-2感染がウイルス学的に確認され、データに症状が記録されていない症例。エンドポイント判定委員会による判定を実施。</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. RT-PCR又は他の核酸増幅検査からウイルス学的に確認。 b. WHO clinical progression scale</p> | 症例 | 定義 | SARS-CoV-2感染がウイルス学的に確認された ^a 症候性COVID-19（主要評価項目） | SARS-CoV-2感染がウイルス学的に確認され、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。さらに、症状の有無に関係なく、ウイルス学的に確認されたWHO Grade 4以上のSARS-CoV-2イベント。エンドポイント判定委員会による判定を実施。 | COVID-19に関連した入院 | WHOの重症度がGrade 4以上 ^b | 重症COVID-19 | WHOの重症度がGrade 6以上 ^b | COVID-19に関連したICUへの入院 | WHOの重症度がGrade 7以上 ^b | COVID-19関連死 | WHOの重症度がGrade 10 ^b | 無症候性SARS-CoV-2感染 | SARS-CoV-2感染がウイルス学的に確認され、データに症状が記録されていない症例。エンドポイント判定委員会による判定を実施。 |
| 症例 | 定義 | | | | | | | | | | | | | | |
| SARS-CoV-2感染がウイルス学的に確認された ^a 症候性COVID-19（主要評価項目） | SARS-CoV-2感染がウイルス学的に確認され、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。さらに、症状の有無に関係なく、ウイルス学的に確認されたWHO Grade 4以上のSARS-CoV-2イベント。エンドポイント判定委員会による判定を実施。 | | | | | | | | | | | | | | |
| COVID-19に関連した入院 | WHOの重症度がGrade 4以上 ^b | | | | | | | | | | | | | | |
| 重症COVID-19 | WHOの重症度がGrade 6以上 ^b | | | | | | | | | | | | | | |
| COVID-19に関連したICUへの入院 | WHOの重症度がGrade 7以上 ^b | | | | | | | | | | | | | | |
| COVID-19関連死 | WHOの重症度がGrade 10 ^b | | | | | | | | | | | | | | |
| 無症候性SARS-CoV-2感染 | SARS-CoV-2感染がウイルス学的に確認され、データに症状が記録されていない症例。エンドポイント判定委員会による判定を実施。 | | | | | | | | | | | | | | |

| 結 果 | <p>【被験者背景（有効性解析対象集団及び免疫原性解析対象集団）】 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。</p> <p>ベースライン時の特性（主要解析）</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|------------------------------|--------------------|------------------|---|------------------|-----------------|-----|--|------------------------------|--|---------|-------------------------|----------|------|------------------|---|-----------------|------------------|------------------|----------------|----|------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------------|-------|--------------|-------|---------------|---|-----------------|-------|---------------|--------|-----------------|-----------------|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------|--|---|----------------|---------------|---------------|---------------|------------------------|------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------------|-------|--------------|-------|---------------|---|-----------------|---------|----|---|---|---|------------------------|--------|--------------|-------|---------------|---|
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">項目</th> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">SDSD+LSDS血清反応陰性 有効性解析対象集団</th> <th colspan="3">SDSD+LSDS 免疫原性解析対象集団</th> </tr> <tr> <th>本剤群 (N=8,597)</th> <th>対照群 (N=8,581)</th> <th>計 (N=17,178)</th> <th>本剤群 (N=2,135)</th> <th>対照群 (N=1,577)</th> <th>計 (N=3,712)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">年齢</td> <td>平均</td> <td>41.80</td> <td>41.87</td> <td>41.84</td> <td>44.43</td> <td>43.90</td> <td>44.21</td> </tr> <tr> <td>標準偏差</td> <td>14.00</td> <td>13.97</td> <td>13.98</td> <td>15.22</td> <td>15.11</td> <td>15.18</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">年齢分類 (例、%)</td> <td>18～64歳</td> <td>7,894 (91.8)</td> <td>7,901 (92.1)</td> <td>15,795 (91.9)</td> <td>1,864 (87.3)</td> <td>1,398 (88.6)</td> <td>3,262 (87.9)</td> </tr> <tr> <td>≥65歳</td> <td>703 (8.2)</td> <td>680 (7.9)</td> <td>1,383 (8.1)</td> <td>271 (12.7)</td> <td>179 (11.4)</td> <td>450 (12.1)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">接種当日の 血清反応 (例、%)</td> <td>陰性</td> <td>8,597 (100)</td> <td>8,581 (100)</td> <td>17,178 (100)</td> <td>2,079 (97.4)</td> <td>1,536 (97.4)</td> <td>3,615 (97.4)</td> </tr> <tr> <td>陽性</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>43(2.0)</td> <td>33(2.1)</td> <td>76(2.0)</td> </tr> <tr> <td>欠測</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>13(0.6)</td> <td>8(0.5)</td> <td>21(0.6)</td> </tr> </tbody> </table> | | | | | | | 項目 | | SDSD+LSDS血清反応陰性 有効性解析対象集団 | | | SDSD+LSDS 免疫原性解析対象集団 | | | 本剤群 (N=8,597) | 対照群 (N=8,581) | 計 (N=17,178) | 本剤群 (N=2,135) | 対照群 (N=1,577) | 計 (N=3,712) | 年齢 | 平均 | 41.80 | 41.87 | 41.84 | 44.43 | 43.90 | 44.21 | 標準偏差 | 14.00 | 13.97 | 13.98 | 15.22 | 15.11 | 15.18 | 年齢分類 (例、%) | 18～64歳 | 7,894 (91.8) | 7,901 (92.1) | 15,795 (91.9) | 1,864 (87.3) | 1,398 (88.6) | 3,262 (87.9) | ≥65歳 | 703 (8.2) | 680 (7.9) | 1,383 (8.1) | 271 (12.7) | 179 (11.4) | 450 (12.1) | 接種当日の 血清反応 (例、%) | 陰性 | 8,597 (100) | 8,581 (100) | 17,178 (100) | 2,079 (97.4) | 1,536 (97.4) | 3,615 (97.4) | 陽性 | 0 | 0 | 0 | 43(2.0) | 33(2.1) | 76(2.0) | 欠測 | 0 | 0 | 0 | 13(0.6) | 8(0.5) | 21(0.6) | | | |
| 項目 | | SDSD+LSDS血清反応陰性 有効性解析対象集団 | | | SDSD+LSDS 免疫原性解析対象集団 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 本剤群 (N=8,597) | 対照群 (N=8,581) | 計 (N=17,178) | 本剤群 (N=2,135) | 対照群 (N=1,577) | 計 (N=3,712) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 年齢 | 平均 | 41.80 | 41.87 | 41.84 | 44.43 | 43.90 | 44.21 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 標準偏差 | 14.00 | 13.97 | 13.98 | 15.22 | 15.11 | 15.18 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 年齢分類 (例、%) | 18～64歳 | 7,894 (91.8) | 7,901 (92.1) | 15,795 (91.9) | 1,864 (87.3) | 1,398 (88.6) | 3,262 (87.9) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ≥65歳 | 703 (8.2) | 680 (7.9) | 1,383 (8.1) | 271 (12.7) | 179 (11.4) | 450 (12.1) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 接種当日の 血清反応 (例、%) | 陰性 | 8,597 (100) | 8,581 (100) | 17,178 (100) | 2,079 (97.4) | 1,536 (97.4) | 3,615 (97.4) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 陽性 | 0 | 0 | 0 | 43(2.0) | 33(2.1) | 76(2.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 欠測 | 0 | 0 | 0 | 13(0.6) | 8(0.5) | 21(0.6) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>【主要評価項目】 主要解析（COV001試験、COV002試験、COV003試験及びCOV005試験）におけるベースライン時血清反応陰性のSDSD+LSDS有効性解析対象集団の本剤2回目接種後15日以降のワクチン有効率は66.73%（95%CI：57.41, 74.01）であった。またSDSD血清反応陰性有効性解析対象集団におけるワクチン有効率は63.09%（95%CI：51.81, 71.73）であった。</p> <p>2回目の接種後15日以降発症し、SARS-CoV-2感染がウイルス学的に確認された初発の症候性COVID-19の発現に対するワクチン有効率</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">本剤群</th> <th colspan="2">対照薬群^{a)}</th> <th rowspan="2">有効率 (%)</th> </tr> <tr> <th>評価例数</th> <th>発現例数 (%)</th> <th>評価例数</th> <th>発現例数 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">中間解析（COV002試験及びCOV003試験^{b)}）</td> </tr> <tr> <td colspan="6">主解析の対象集団（SDSD+LSDS^{注)}）</td> </tr> <tr> <td>COVID-19^{c)}</td> <td>5,807</td> <td>30 (0.52)</td> <td>5,829</td> <td>101 (1.73)</td> <td>70.42 (54.84, 80.63)^{d,e)}</td> </tr> <tr> <td colspan="6">承認用量の対象集団（SDSD）</td> </tr> <tr> <td>COVID-19^{c)}</td> <td>4,440</td> <td>27 (0.61)</td> <td>4,455</td> <td>71 (1.59)</td> <td>62.1 (39.96, 76.08)^{d,e)}</td> </tr> <tr> <td colspan="6">主要解析（COV001試験、COV002試験、COV003試験及びCOV005試験^{b)}）</td> </tr> <tr> <td colspan="6">主解析の対象集団（SDSD+LSDS^{注)}）</td> </tr> <tr> <td>COVID-19^{c)}</td> <td>8,597</td> <td>84 (0.98)</td> <td>8,581</td> <td>248 (2.89)</td> <td>66.73 (57.41, 74.01)^{d,f)}</td> </tr> <tr> <td colspan="6">承認用量の対象集団（SDSD）</td> </tr> <tr> <td>COVID-19^{c)}</td> <td>7,201</td> <td>74 (1.03)</td> <td>7,179</td> <td>197 (2.74)</td> <td>63.09 (51.81, 71.73)^{d,f)}</td> </tr> </tbody> </table> | | | | | | | | 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+LSDS ^{注)} ） | | | | | | COVID-19 ^{c)} | 5,807 | 30 (0.52) | 5,829 | 101 (1.73) | 70.42 (54.84, 80.63) ^{d,e)} | 承認用量の対象集団（SDSD） | | | | | | COVID-19 ^{c)} | 4,440 | 27 (0.61) | 4,455 | 71 (1.59) | 62.1 (39.96, 76.08) ^{d,e)} | 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+LSDS ^{注)} ） | | | | | | COVID-19 ^{c)} | 8,597 | 84 (0.98) | 8,581 | 248 (2.89) | 66.73 (57.41, 74.01) ^{d,f)} | 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) ^{d,f)} |
| | 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+LSDS ^{注)} ） | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| COVID-19 ^{c)} | 5,807 | 30 (0.52) | 5,829 | 101 (1.73) | 70.42 (54.84, 80.63) ^{d,e)} | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 承認用量の対象集団（SDSD） | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| COVID-19 ^{c)} | 4,440 | 27 (0.61) | 4,455 | 71 (1.59) | 62.1 (39.96, 76.08) ^{d,e)} | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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+LSDS ^{注)} ） | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| COVID-19 ^{c)} | 8,597 | 84 (0.98) | 8,581 | 248 (2.89) | 66.73 (57.41, 74.01) ^{d,f)} | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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) ^{d,f)} | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>中間解析データカットオフ日：2020年11月4日 主要解析データカットオフ日：2020年12月7日</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

- 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) 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
- e) 95.84% 両側信頼区間
- f) 95% 両側信頼区間

注) 本剤の承認用法用量は SDSD である

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 の発現までの期間についての累積発現率の Kaplan-Meier 曲線 (SDSD+LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団) (主要解析)



AZD1222 : 本剤

主要評価項目の基礎疾患、年齢、及び国別の部分集団解析では、すべての部分集団で COVID-19 に対する本剤の予防効果が認められ、主要解析と同様の結果が得られた。

【副次評価項目：有効性】

初回接種後の COVID-19 に対する有効性

ベースライン時血清反応陰性で、SD の初回接種を受けた被験者では、初回接種後 22 日から 2 回目の接種までのワクチン有効率は 61.55% (95%CI : 52.91%, 68.61%) であり、SDSD による 2 回接種完了後のワクチン有効率 (63.09%、95%CI : 51.81%, 71.73%) と同程度であった。

COVID-19 に関連した入院及び重症 COVID-19 に対する有効性

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 に関連した入院 (WHO の重症度が Grade4 以上) に対する予防効果が認められた。重症 COVID-19 (WHO 重症度が Grade6 以上) は本剤群では認められなかった。

COVID-19に関連した入院及び重症COVID-19に対するワクチン有効性

| | 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 ^{注)}) | | | | | |
| 入院 ^{c, d)} | 5, 807 | 0 | 5, 829 | 5 (0.09) | 100 (-9.44, NE) ^{f, g)} |
| 重症 COVID-19 ^{c, e)} | | 0 | | 1 (0.02) | 100 (-3860.07, NE) ^{f, g)} |
| 承認用量の対象集団 (SDSD) | | | | | |
| 入院 ^{c, d)} | 4, 440 | 0 | 4, 455 | 4 (0.09) | 100 (-51.72, NE) ^{f, g)} |
| 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 ^{注)}) | | | | | |
| 入院 ^{c, d)} | 8, 597 | 0 | 8, 581 | 9 (0.10) | 100 (50.19, NE) ^{f, g)} |
| 重症 COVID-19 ^{c, e)} | | 0 | | 2 (0.02) | 100 (-432.68, NE) ^{f, g)} |
| 承認用量の対象集団 (SDSD) | | | | | |
| 入院 ^{c, d)} | 7, 201 | 0 | 7, 179 | 8 (0.11) | 100 (42.58, NE) ^{f, g)} |
| 重症 COVID-19 ^{c, e)} | | 0 | | 1 (0.01) | 100 (-3742.53, NE) ^{f, g)} |

NE：評価できず

中間解析データカットオフ日：2020年11月4日

主要解析データカットオフ日：2020年12月7日

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Grade 4以上

e) WHOの重症度がGrade 6以上

f) 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

g) 97.5%片側信頼区間

注) 本剤の承認用法用量はSDSDである

【副次評価項目：免疫原性】

液性免疫：SARS-CoV-2に対する抗体応答率

血清反応陰性集団におけるSARS-CoV2スパイク糖タンパク質抗原に対する抗体 (抗スパイク抗体) 応答率は、初回接種後28日で98%以上、2回目の接種後28日で99%以上 (65歳以上では100%) であった。また、実ウイルスを用いたSARS-CoV2に対する中和抗体応答率は初回接種後28日で80%以上、2回目の接種後28日で99%以上であった。

ベースライン時の血清反応別のSARS-CoV2に対する抗体応答率 (SDSD+LSDS免疫原性解析対象集団)

| | 血清反応陰性 | | 血清反応陽性 | | 合計 | |
|----------------|---------------------|------------------|-----------------|---------------|---------------------|------------------|
| | 本剤群 2079例 | 対照群 1536例 | 本剤群 43例 | 対照群 33例 | 本剤群 2122例 | 対照群 1569例 |
| 抗スパイク抗体応答 | | | | | | |
| 初回接種 後28日 | 1684/1710 (98.5) | 26/1367 (1.9) | 32/38 (84.2) | 0/32 (0.0) | 1716/1748 (98.2) | 26/1399 (1.9) |
| 95%CI | 97.8, 99.0 | 1.2, 2.8 | 68.7, 94.0 | NE, 10.9 | 97.4, 98.7 | 1.2, 2.7 |
| 2回接種後 28日 | 1737/1746 (99.5) | 47/1409 (3.3) | 26/39 (66.7) | 0/30 (0.0) | 1763/1785 (98.9) | 47/1439 (3.3) |
| 95%CI | 99.0, 99.8 | 2.5, 4.4 | 49.8, 80.9 | NE, 11.6 | 98.1, 99.2 | 2.4, 4.3 |
| 中和抗体応答 (実ウイルス) | | | | | | |
| 初回接種 後28日 | 154/187 (82.4) | 3/65 (4.6) | 1/2 (50.0) | - | 155/189 (82.0) | 3/65 (4.6) |
| 95%CI | 76.1, 87.5 | 1.0, 12.9 | 1.3, 98.7 | - | 75.8, 87.2 | 1.0, 12.9 |
| 2回接種後 28日 | 156/157 (99.4) | 4/41 (9.8) | 1/3(33.3) | - | 157/160 (98.1) | 4/41 (9.8) |
| 95%CI | 96.5, 100.0 | 2.7, 23.1 | 0.8, 90.6 | - | 94.6, 99.6 | 2.7, 23.1 |

NE：評価できず

CI：信頼区間

注) 本剤の承認用法用量はSDSDである

細胞性免疫

SDSD+LSDS血清反応陰性免疫原性解析対象集団におけるIFN- γ ELISpot法によるスパイク糖タンパク質に特異的なT細胞応答を評価した結果、IFN- γ スポット形成細胞数 (SFC) GMTは、本剤の初回接種後28日では607.740SFC/10⁶PBMC、2回目接種後28日では421.613SFC/10⁶PBMCであり、本剤の1回接種後にT細胞応答の誘導が認められたが、2回目接種によるT細胞応答の増強は認められなかった。

【探索的解析】

接種間隔

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。

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

| 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) |

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

【副次評価項目：安全性】

特定有害事象（各接種後7日間：被験者日誌により収集）

初回又は2回目接種後7日間に発現したワクチン接種と関連する特定有害事象は、初回SD安全性解析対象集団のうち被験者日誌によって特定有害事象を収集した本剤群2,725例、対照群2,573例において、局所の特定有害事象（注射部位反応）が本剤群2,002例（73.5%）、対照群1,244例（48.3%）、全身の特定有害事象が本剤群1,991例（73.1%）、対照群1,548例（60.2%）に認められた。

併合解析による接種後7日間の特定有害事象の接種時期別発現状況（初回SD安全性解析対象集団）

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

a. 例数は被験者日誌によって特定有害事象を収集した被験者数。

b. 初回又は2回目接種後0～7日で発現した特定有害事象（COV005の場合は0～6日）

局所の特定有害事象（注射部位反応）は、主に圧痛1,739例（63.8%）、疼痛957例（54.3%）であった^{※12}。全身の特定有害事象は、主に疲労1,445例（53.0%）、頭痛1,435例（52.7%）であった^{※12}。

※12 局所および全身の特定有害事象一覧は「VIII. 8. 副作用 ◆副反応の発現割合一覧」の項参照

非特定有害事象（各接種後28日間）

全接種安全性解析対象集団12,282例において、初回又は2回目接種後28日間に発現した非特定有害事象は本剤群5,137例（41.8%）に認められた。治験薬との関連性ありと判断された非特定有害事象は4,060例（33.1%）であった。また、初回SD安全性解析対象集団10,317例における初回又は2回目接種後28日間の非特定有害事象で、最も多く報告されたのはワクチン接種部位疼痛1,471例（14.3%）であった^{※13}。

※13 非特定有害事象一覧は「VIII. 8. 副作用 ◆副反応の発現割合一覧」の項参照

注目すべき有害事象

全接種安全性解析対象集団12,021例において、注目すべき有害事象（神経系、血管系、血液学的検査及び免疫系の有害事象を含む事前に規定した有害事象）は、本剤群115例（0.9%）に認められた。

- ・神経系の有害事象及び免疫介在性の可能性がある神経学的兆候

本剤群において、5例以上に発現した有害事象は錯感覚42例（0.3%）〔対照群51例0.4%〕、感覚鈍麻15例（0.1%）〔対照群20例0.2%〕、筋力低下7例（0.1%）〔対照群9例0.1%〕であった。重篤な有害事象は、本剤群で、横断性脊髄炎1例、多発性硬化症1例、対照群で脊髄炎1例であった。

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ・免疫反応 本剤群において、接種後63日に非重篤なアナフィラキシー反応が1件認められた。当該事象発現時、被験者は抗生物質の治療を受けていた。事前に規定した注目すべき有害事象に含まれていないが、本剤群において、接種後8日に血管浮腫1件が認められたが、これは非重篤でカニを摂取後に発現し、同日回復した。 ・ワクチンに関連する疾患増悪（VAED） COVID-19の有害事象と関連のあるMedDRA基本語の発現割合は、対照群（36例 [0.3%]）と比較して本剤群（15例 [0.1%]）と数値的に低く、本剤との関連性は認められなかった。 <p>重篤な有害事象（死亡を含む）</p> <p>主な重篤な有害事象は、本剤群で虫垂炎6例、憩室炎3例、膵炎3例、対照群でCOVID-19 17例、虫垂炎7例であった。治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は、本剤群で発熱1例、横断性脊髄炎1例であった。死亡例は本剤群で、真菌性肺炎1例、悪性新生物1例であり、治験担当医によりいずれも治験薬接種との因果関係は否定された。</p> |
|--|---|

注) 承認外の用法・用量を含む（「V. 3. 用法及び用量」参照）

② 国内第 I / II 相臨床試験 (D8111C00002試験) ⁵⁾

| | |
|---------------|---|
| 目的 | 本剤のCOVID-19に対する免疫原性及び安全性を評価すること。 |
| 対象 | 18歳以上の男女256例 |
| 試験デザイン | 多施設共同・無作為化・二重盲検・プラセボ対照・並行群間比較試験 |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上の男女 ・文書による説明と同意が得られている者 |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・検査により確定したSARS-CoV-2感染の既往歴がある ・スクリーニング時にSARS-CoV-2感染検査 (RT-PCR) が陽性 ・スクリーニング時にSARS-CoV-2の血清反応 (簡易検査による抗SARS-CoV-2抗体の有無判定) が陽性 ・重度及び/又はコントロール不良の心血管疾患、呼吸器疾患、消化器疾患、肝疾患、腎疾患、内分泌障害、神経疾患がある (軽度/中等度の良好にコントロールされた合併症は許可される) ・女性の場合は、妊娠中 (妊娠検査で陽性を確認) 又は授乳中 |
| 方法 | 対象を無作為に3:1に割り付け、本剤 5×10^{10} vp ^{※1} 又はプラセボ (生理食塩水) を4週間隔で筋肉内に2回接種した。 ^{※1} vp: ウイルス粒子量 |
| 主要評価項目 | 免疫原性: 2回目接種後28日 ^{※2} のSARS-CoV-2に対する抗スパイク抗体応答率 (ベースライン値に対する4倍以上の抗体価上昇が認められた被験者の割合) ^{※2} ワクチン接種日をDay1として、初回接種後28日、2回目接種後28日は、それぞれDay29及びDay57とした。 |
| 副次評価項目 (免疫原性) | 免疫原性: 2回目接種後28日のSARS-CoV-2に対する抗RBD抗体 ^{※3} 応答率及び中和抗体応答率、ワクチン接種後 (Day1、29、57) のSARS-CoV-2に対する抗スパイク抗体価、抗RBD抗体価、中和抗体価 (GMT値 ^{※4} により評価) ^{※3} RBD (receptor binding domain) 抗体: 受容体結合部位に対する抗体 ^{※4} GMT: 抗体価の幾何平均値 (geometric mean antibody titer) 被験者数nに対して、全員の力価 (Xn) の積のn乗根を計算することによって得られる、被験者群の平均力価 ($n\sqrt{X1 \times X2 \times \dots \times Xn}$) |
| 副次評価項目 (安全性) | ワクチン接種に関連する局所及び全身の特定有害事象 ^{※5} (各接種後6日間に発現)、非特定有害事象 (各接種後28日間に発現)、重篤な有害事象、注目すべき有害事象 ^{※6} 、並びに臨床検査値 ^{※5} 特定有害事象: 接種後6日間に発現した、被験者日誌により収集された有害事象 ^{※6} 神経系、血管系、血液学的検査及び免疫系の有害事象を含む、事前に規定した有害事象 |
| 解析計画 | 本試験は年齢の異なる18~55歳群 (128例) 及び56歳以上群 (128例) の2つのコホートで構成し、56歳以上群では、さらに年齢サブグループとして、56~69歳群及び70歳以上群に分けて検証した。免疫原性の評価については、ワクチンを2回接種し、Day57までにSARS-CoV-2ヌクレオカプシド抗原に対する抗体応答が認められなかった被験者を免疫原性評価の解析対象集団とした。主要評価項目は、バリデートされたマルチプレックスイムノアッセイで測定した、SARS-CoV-2に対する抗スパイク抗体応答率を評価した。副次評価項目 (免疫原性) は、同じくマルチプレックスイムノアッセイで測定したSARS-CoV-2に対する抗RBD抗体応答率、バリデートされた偽型ウイルス中和抗体分析法で測定したSARS-CoV-2に対する中和抗体応答率を評価した。また、ワクチン接種後 (Day1、29、57) のSARS-CoV-2に対する抗スパイク抗体、抗RBD抗体、中和抗体のGMT値を算出し、抗体価の経時推移を評価した。副次評価項目 (安全性) については、少なくともワクチンを1回接種した被験者を安全性解析対象集団とし、ワクチン接種に関連する局所及び全身特定有害事象 (各接種後6日間に |

発現)、非特定有害事象(各接種後28日間に発現)、重篤な有害事象、注目すべき有害事象(神経系、血管系、血液学的検査及び免疫系の有害事象を含む事前に規定した有害事象)を評価した。臨床検査値は、ベースラインからの変化量を評価した。有害事象及び臨床検査値については、FDAのToxicity grading scale (FDA2007)を用いて重症度を判定した。追跡期間は、初回接種から57日までの約8週間(2回目接種後4週間)とした。

結 果

被験者背景

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。

| | | 18～55歳 | | 56歳以上 | | 56～69歳 | | 70歳以上 | | 全集団 | |
|----|----------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| | | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 |
| | | N=96 | N=32 | N=96 | N=32 | N=65 | N=21 | N=31 | N=11 | N=192 | N=64 |
| 年齢 | 平均(標準偏差) | 45.6 (8.17) | 46.1 (6.74) | 64.9 (6.67) | 66.1 (6.72) | 61.0 (3.72) | 62.2 (3.62) | 73.1 (3.00) | 73.5 (4.66) | 55.3 (12.23) | 56.1 (12.12) |
| 性別 | 男性(%) | 71 (74.0) | 24 (75.0) | 56 (58.3) | 18 (56.3) | 38 (58.5) | 12 (57.1) | 18 (58.1) | 6 (54.5) | 127 (66.1) | 42 (65.6) |
| | 女性(%) | 25 (26.0) | 8 (25.0) | 40 (41.7) | 14 (43.8) | 27 (41.5) | 9 (42.9) | 13 (41.9) | 5 (45.5) | 65 (33.9) | 22 (34.4) |

【主要評価項目】

本剤2回目接種後28日のSARS-CoV-2に対する抗スパイク抗体応答率*は18～55歳群及び56歳以上群のいずれも100%であった(p<0.001)。GMT(抗体価の幾何平均値)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日における抗スパイク抗体応答率

| | | 18～55歳 | | 56歳以上 | | 56～69歳 | | 70歳以上 | | 全集団 | |
|-----------------|--|---------------|-------------|---------------|-------------|---------------|-------------|---------------|-------------|----------------|------------|
| | | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 |
| | | N=83 | N=29 | N=91 | N=31 | N=61 | N=20 | N=30 | N=11 | N=174 | N=60 |
| 抗体応答率(%) | | 83 (100.0) | 0 | 91 (100.0) | 0 | 61 (100.0) | 0 | 30 (100.0) | 0 | 174 (100.0) | 0 |
| 95%CI | | (95.7, 100.0) | (0.0, 11.9) | (96.0, 100.0) | (0.0, 11.2) | (94.1, 100.0) | (0.0, 16.8) | (88.4, 100.0) | (0.0, 28.5) | (97.9, 100.0) | (0.0, 6.0) |
| p値 ^a | | <0.001 | — | <0.001 | — | — | — | — | — | <0.001 | — |

*抗体応答率：ベースライン値に対する4倍以上の抗体価上昇が認められた被験者の割合

a. Fisherの直接確率検定

CI:信頼区間

【副次評価項目：免疫原性】

本剤2回目接種後28日のSARS-CoV-2に対する中和抗体応答率は18～55歳群で67.5%、56歳以上群で57.0%（それぞれ $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$ ）であった。

2回目接種後28日のSARS-CoV-2に対する中和抗体応答率（偽型ウイルス中和抗体分析法）

| | 18～55歳 | | 56歳以上 | | 56～69歳 | | 70歳以上 | | 全集団 | |
|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|---------------|
| | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 |
| | N=83 | N=29 | N=91 | N=31 | N=61 | N=20 | N=30 | N=11 | N=174 | N=60 |
| Day57、n | 80 | 29 | 86 | 30 | 58 | 19 | 28 | 11 | 166 | 59 |
| 中和抗体 応答率(%) | 54 (67.5) | 0 | 49 (57.0) | 0 | 35 (60.3) | 0 | 14 (50.0) | 0 | 103 (62.0) | 0 |
| 95%CI | (56.1, 77.6) | (0.0, 11.9) | (45.8, 67.6) | (0.0, 11.6) | (46.6, 73.0) | (0.0, 17.6) | (30.6, 69.4) | (0.0, 28.5) | (54.2, 69.5) | (0.0, 6.1) |
| p値 ^a | <0.001 | — | <0.001 | — | — | — | — | — | <0.001 | — |

a. Fisherの直接確率検定

CI:信頼区間

本剤2回目接種後28日のSARS-CoV-2に対する抗RBD (receptor binding domain) 抗体応答率は18～55歳群及び56歳以上群のいずれにおいても100% ($p < 0.001$) であった。

本剤群における抗スパイク抗体価及び中和抗体価は、いずれも初回接種後28日には上昇し、2日目接種後28日には更に上昇した。2回目接種後における本剤群の抗スパイク抗体価及び中和抗体価については、いずれも年齢の高い集団ほど抗体価が数値的に低下する傾向が認められたが、個別の抗体価には大きなばらつきが認められ、信頼区間にはコホート間で重なりが認められた。

抗スパイク抗体価 (AU/mL) の経時推移 (マルチプレックスイムノアッセイ)

| | | 全集団 | | 18～55歳 | 56歳以上 |
|---------------|-------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------|
| | | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | 本剤群 |
| 初回接種日 | 例数 | 174 | 60 | 83 | 91 |
| | GMT | 48.75 | 42.72 | 62.18 | 39.06 |
| | 95%CI | 41.360, 57.471 | 31.730, 57.527 | 48.136, 80.310 | 31.824, 47.931 |
| | 最小値, 最大値 | 16.5, 11663.0 | 16.5, 2954.0 | 16.5, 11663.0 | 16.5, 1450.0 |
| 初回接種後 28日 | 例数 | 173 | 58 | 82 | 91 |
| | GMT | 7259.11 | 42.61 | 7907.57 | 6720.46 |
| | 95%CI | 6162.949, 8550.237 | 31.939, 56.838 | 6212.863, 10064.548 | 5361.399, 8424.022 |
| | 最小値, 最大値 | 530.0, 300715.0 | 16.5, 2681.0 | 738.0, 300715.0 | 530.0, 139109.0 |
| 2回目接種 後28日 | 例数 | 174 | 60 | 83 | 91 |
| | GMT | 13813.63 | 41.31 | 14986.27 | 12824.27 |
| | 95%CI | 12064.650, 15816.146 | 30.809, 55.396 | 12455.149, 18031.758 | 10516.280, 15638.797 |
| | 最小値, 最大値 | 1292.0, 207417.0 | 16.5, 3142.0 | 2339.0, 207417.0 | 1292.0, 182051.0 |

CI:信頼区間

中和抗体価の経時推移（偽型ウイルス抗体分析法）

| | | 全集団 | | 18～55歳 本剤群 | 56歳以上 本剤群 |
|---------------|-------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| | | 本剤群 | プラセボ群 | | |
| 初回接種日 | 例数 | 174 | 60 | 83 | 91 |
| | GMT | 20.39 | 20.42 | 20.84 | 20.00 |
| | 95%CI | 19.623, 21.196 | 19.586, 21.293 | 19.206, 22.604 | -, - |
| | 最小値, 最大値 | 20.0, 598.0 | 20.0, 70.0 | 20.0, 598.0 | 20.0, 20.0 |
| 初回接種後 28日 | 例数 | 160 | 58 | 75 | 85 |
| | GMT | 55.04 | 20.56 | 67.26 | 46.11 |
| | 95%CI | 45.911, 65.979 | 19.451, 21.738 | 50.689, 89.249 | 36.577, 58.132 |
| | 最小値, 最大値 | 20.0, 3097.0 | 20.0, 100.0 | 20.0, 3097.0 | 20.0, 835.0 |
| 2回目接種 後28日 | 例数 | 166 | 59 | 80 | 86 |
| | GMT | 97.96 | 20.00 | 107.30 | 90.00 |
| | 95%CI | 82.366, 116.497 | -, - | 84.198, 136.741 | 70.051, 115.618 |
| | 最小値, 最大値 | 20.0, 1349.0 | 20.0, 20.0 | 20.0, 1349.0 | 20.0, 904.0 |

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

CI：信頼区間

【副次評価項目：安全性】

特定有害事象（各接種後6日間：被験者日誌により収集）

初回及び2回目接種後の局所（接種部位）特定有害事象は本剤群の66.1%（127/192例）に認められ、重度の局所特定有害事象は2例（注射部位疼痛1例、圧痛2例）であった。また、初回及び2回目接種後の全身の特定有害事象は本剤群の59.9%（115/192例）に認められ、重度の全身特定有害事象は9例（発熱4例、悪寒4例、頭痛4例、筋肉痛3例、疲労3例、倦怠感3例、悪心1例及び嘔吐1例）であった^{※8}。

^{※8}局所および全身の特定有害事象一覧は「Ⅷ. 8. 副作用 ◆副反応の発現割合一覧」の項参照

非特定有害事象（各接種後28日間）

本試験における初回及び2回目接種後28日間の非特定有害事象発現率は、本剤群の全集団で25%（48/192例）、18～55歳群で28.1%（27/96例）、56歳以上群で21.9%（21/96例）に認められ、重度の非特定有害事象は、6例（倦怠感2例、圧痛1例、疲労1例、筋肉痛1例、頭痛1例、齧歯1例、好中球数減少1例、蕁麻疹1例）であった。そのうち、本剤との因果関係が否定できない事象は4例（倦怠感2例、圧痛1例、疲労1例、筋肉痛1例、頭痛1例、好中球数減少1例）であった^{※9}。

^{※9}非特定有害事象一覧は「Ⅷ. 8. 副作用 ◆副反応の発現割合一覧」の項参照

重篤な有害事象

本試験において死亡例は報告されなかった。

重篤な有害事象はプラセボ群で子宮頸部上皮異形成1例が報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。また、投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

| | |
|--|---|
| | <p>注目すべき有害事象</p> <p>本試験において、注目すべき有害事象として本剤群で左手指の軽度の感覚異常1例が報告されたが、本剤との因果関係は否定され、データカットオフ以降に治験担当医師により注目すべき有害事象から取り下げると判断された。</p> |
|--|---|

注) 承認外の用法・用量を含む（「V. 3. 用法及び用量」参照）

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

以下の試験を実施予定。

- ・一般使用成績調査（長期追跡調査）
- ・特定使用成績調査（COVID-19の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者）
- ・18歳以上の被験者を対象に、COVID-19感染予防のための本剤接種における安全性及び免疫原性を検討する製造販売後臨床試験 [試験D8111C00002]

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

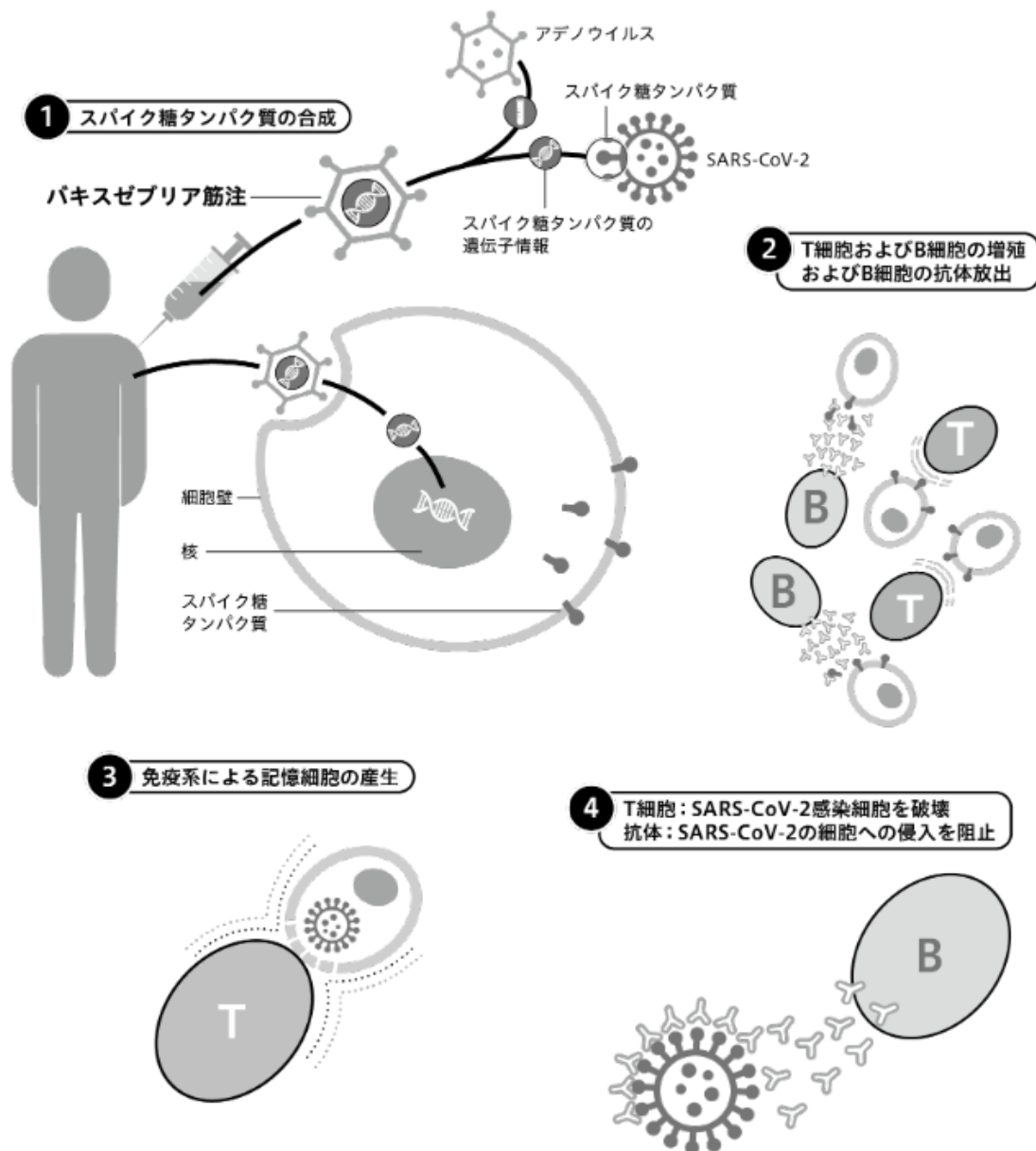
該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁶⁾

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。

製造方法・作用機序



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 免疫原性試験 (マウス)^{7,8)}

2系統のマウス (BALB/c、n=5及び非近交系CD1、n=8) に、本剤又は対照ワクチンとして緑色蛍光タンパク質 (GFP) を発現するChAd0x1 GFPを1例あたり 6×10^9 vpで筋肉内接種した。9~14日後に液性免疫及び細胞性免疫を評価した。ワクチン接種マウス全てにおいて、スパイク (S) タンパク質サブユニットS1及びS2に対する総免疫グロブリンG (IgG) 抗体価が確認された。本剤を接種したマウス全てでウイルス特異的中和抗体が検出されたのに対し、ChAd0x1 GFPを接種したマウスの血清では中和抗体が検出されなかった。スパイク構造物の全長にわたるペプチドに対する脾臓T細胞応答が、インターフェロンガンマ (IFN- γ) ELISpot及び細胞内サイトカイン染色 (ICS) による測定で検出された。

2) 有効性及び免疫原性 (アカゲザル試験1)^{8,9)}

成熟アカゲザルを4群に分け、1回接種又は2回接種で免疫した。第1群 (n=6) にはウイルス接種の28日前に1例あたり 2.5×10^{10} vpの本剤を接種した。第2群 (対照群、n=3) にはウイルス接種の28日前に 2.5×10^{10} vpのChAd0x1 GFPを接種した。2回接種群には、ワクチン初回接種の4週後かつウイルス接種の28日前に同一の接種用量で本剤 (n=6) 又はChAd0x1 GFP (n=3) の2回目接種を実施した。

組織培養感染用量 (TCID) に基づき、1例あたり 2.6×10^6 TCID₅₀のSARS-CoV-2を4種類の経路 (鼻腔内、気管内、口腔内、眼内) で接種し感染させた。

ウイルス接種の1日、3日、5日、及び7日後に動物を検査した。

1回接種群

血清中のSARS-CoV-2 Sタンパク質に対する抗体をELISA法により測定したところ、抗体価及び中和抗体は、初回ワクチン接種前 (-28日) 及び感染日 (0日) の血清中の値と比較して増加していた。

全身状態、皮膚及び被毛の状態、分泌物、呼吸、糞及び尿の状態、食欲並びに活動性に基づく臨床スコア¹⁰⁾を連日評価したところ、対照動物ではワクチン接種動物と比較して臨床スコアは高く、疾患の徴候が認められた。

肺組織のウイルスゲノム (g) RNA量は対照動物で多く、ウイルスサブゲノム (sg) RNAは3例中2例で検出された。これに対しワクチン接種動物の肺組織でのウイルスgRNA量は対照動物と比較して有意に少なく (P<0.0001、Mann-Whitneyの順位検定)、ワクチン接種動物の2例では検出限界を下回っていた。ワクチン接種動物の肺組織でウイルスsgRNAが検出されたのは6例中2例であった。

2回接種群

2回目接種後にはELISA法による抗体価及び中和抗体価の双方とも上昇していた。

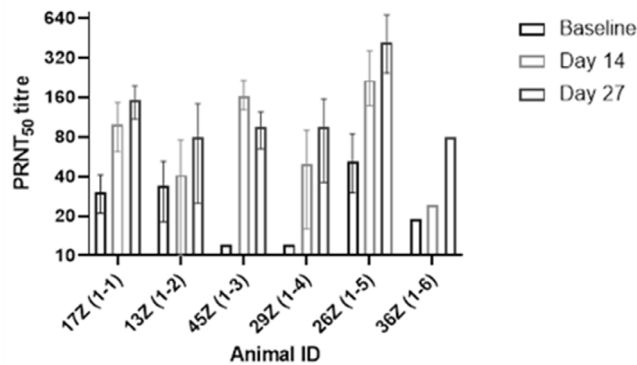
1回接種と比較して、2回目接種及びウイルス接種後において臨床スコア¹⁰⁾に低下は認められなかった。

気管支肺胞洗浄液からウイルスRNAが回収された動物の割合及び抗体価は、ChAd0x1 GFP群 (6例中6例) と比較して本剤の1回接種群及び2回接種群 (各群の6例中1例) で低かった。さらに、1回接種群では2回接種群と比較して、肺に含まれているウイルスRNAが多かった。

3) 有効性及び免疫原性（アカゲザル試験2）¹¹⁾

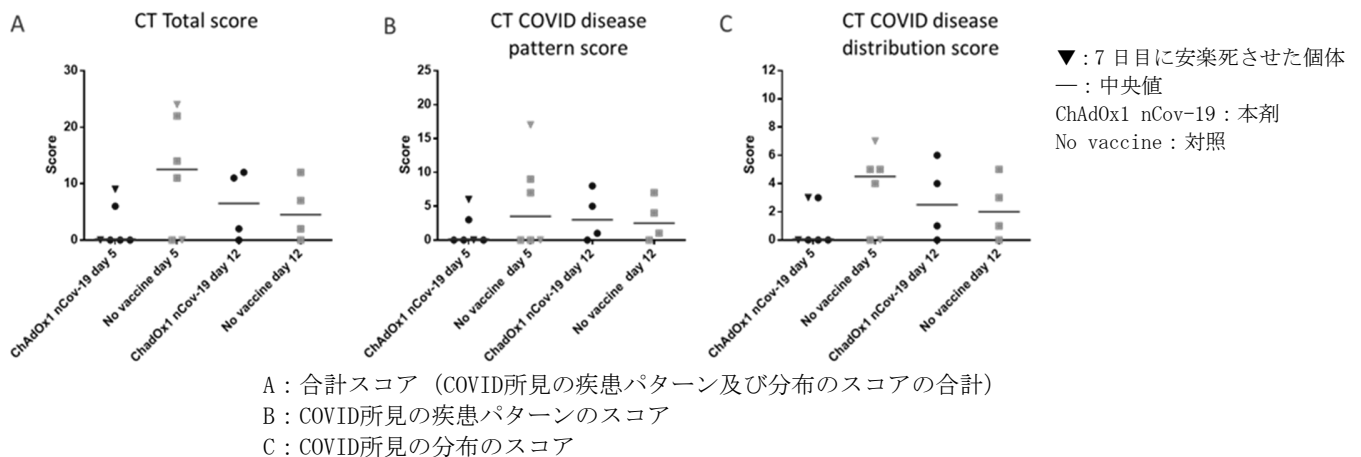
雌雄各3例の成熟アカゲザルに 2.5×10^{10} vpの本剤を単回筋肉内投与し、対照として別の雌雄各3例にリン酸緩衝液（PBS）を筋肉内投与した。本剤接種の14日及び27日後に中和抗体価を測定した。ワクチン接種27日後に、全動物に 5×10^6 pfuのSARS-CoV-2を鼻腔内及び気管内に滴下注入により接種し、上気道及び下気道の双方にウイルスを感染させた。ウイルス接種後5日目に、全例についてコンピュータ断層撮影（CT）を実施した。ウイルス接種後7日目に各群2例を安楽死させ、残る4例は12日目に2回目のCT検査を実施した。CT検査では、COVIDに特徴的な所見（すりガラス陰影 [GGO]、浸潤影、crazy paving（すりガラス陰影内部に網状影を伴う所見）、結節、及び小葉辺縁性浸潤影）の有無及び分布（上葉、中葉、下葉、中心性 [2/3]、辺縁性、気管支中心性）並びに肺塞栓症について評価した。ワクチン接種14日、27日後中和抗体価は以下の通りであった（図1）。

図1 本剤接種動物の血清におけるプラーク減少中和抗体分析による抗体価



ウイルス接種後5日目に各群6例に、12日目に各群4例に、CTスキャンにより肺における変化が認められた（図2）。これらの変化（COVID所見の疾患パターン及び分布のスコア）はヒトの疾患例で認められるものと類似しており、雌より雄で多く認められた。変化が認められた場合でも、程度は低く、影響が認められたのは肺の25%未満であったことから、このウイルス接種モデルでアカゲザルに生じる疾患は軽度であることが示された。ウイルス接種後5日目から12日目において、発症しない動物も認められ、他の個体では回復したもの、又は新たに発症した個体も認められた。ワクチン接種した動物でウイルス接種後5日目に認められた所見の件数は対照動物よりも少なく、接種後12日目においても5日目と同程度の件数であった。

図2 アカゲザルにおけるウイルス接種後5日目及び12日目のCTスコア



4) 有効性及び免疫原性（フェレット試験1）¹²⁾

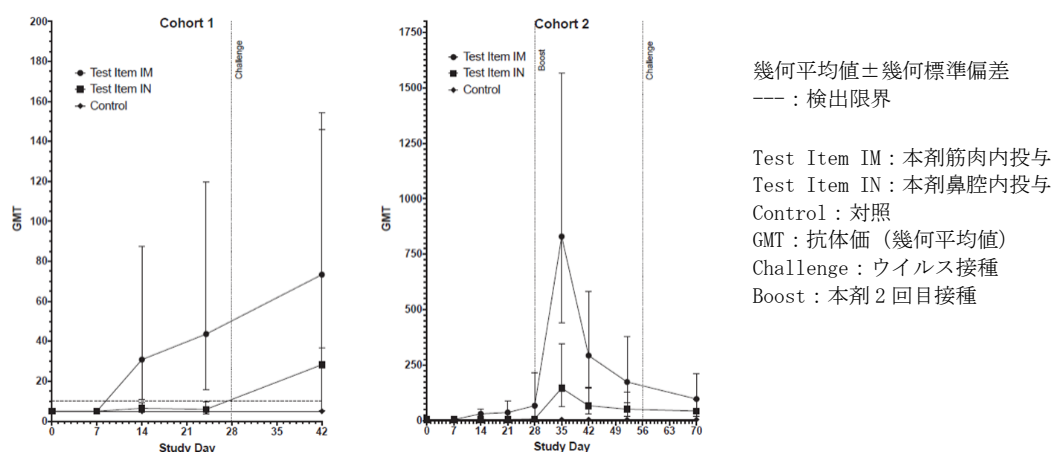
本試験は各群8例（1群あたり雌雄各4例）のフェレットを用いた無作為化2コホート試験として計画された。対照群（PBS）は2つのコホートにまたがって設定し、各コホートにおいて雌雄各2例とした。試験デザインは以下の通りであった。

表 試験デザイン

| コホート | グループ番号 | N数 (雌雄) | 薬剤、経路 | 0日目接種 | 28日目接種 | ウイルス接種 | 試験終了 |
|------|--------|----------------|-------------|-------|--------|--|------|
| 1 | 1 | 8 (雄4、雌4) | 本剤 筋肉内投与 | 投与 | 投与なし | 28日目 SARS-CoV-2 3×10^4 TCID ₅₀ /0.5mL | 42日目 |
| | 2 | 8 (雄4、雌4) | 本剤 鼻腔内投与 | 投与 | 投与なし | | |
| | 4 | 4 (雄2、雌2) | 対照(PBS) | 投与 | 投与なし | | |
| 2 | 5 | 8 (雄4、雌4) | 本剤 筋肉内投与 | 投与 | 投与 | 56日目 SARS-CoV-2 3×10^4 TCID ₅₀ /0.5mL | 70日目 |
| | 6 | 8 (雄4、雌4) | 本剤 鼻腔内投与 | 投与 | 投与 | | |
| | 8 | 4 (2M & 2F) | 対照(PBS) | 投与 | 投与 | | |

ワクチンの筋肉内投与又は鼻腔内投与による中和抗体価を検討したところ（図1）、筋肉内単回接種によりウイルス接種前に検出可能なレベルの中和抗体が誘導されたが、鼻腔内単回投与では、ウイルス接種前に検出可能な中和抗体の確実な誘導は認められず、ウイルス接種後には動物の75%で測定可能なレベルの中和抗体が認められた。いずれの投与経路でも、追加接種すると7日後には全てのフェレットで中和抗体価が上昇して検出可能となったが、その後はウイルス接種前に減少した。

図1 ワクチンを接種したフェレットにおける中和抗体価の幾何平均値



ウイルス接種後の一般状態の変化は軽微なものであった。ウイルス接種後3日、5日、7日、及び9日目に、鼻腔洗浄液並びに口腔及び直腸ぬぐい液におけるウイルス量を測定した。ワクチン接種群では対照群と比較してウイルス排出量が減少し、最も顕著な差が認められたのは、ワクチンを2回接種した動物の接種後5日目の鼻腔洗浄液及び口腔ぬぐい液であった。直腸でのウイルス排出量は極めてわずかであった。ウイルス接種後11日目及び14日目には、ウイルス排出は認められなかった。

検討したいずれの動物においても明らかな組織学的変化（肺、脾臓、舌、鼻甲介、咽頭、気管、

心臓、咽頭後リンパ節、注射部位)は認められなかった。気管上皮、気管支、及び終末細気管支における軽微～中等度の好中球性炎症性浸潤が高頻度に認められ、これらの変化は軽度の非特異的炎症反応を反映したものと考えられた。検討したいずれの動物においてもSARS-CoV-2感染による疾患のエビデンスは認められなかった。

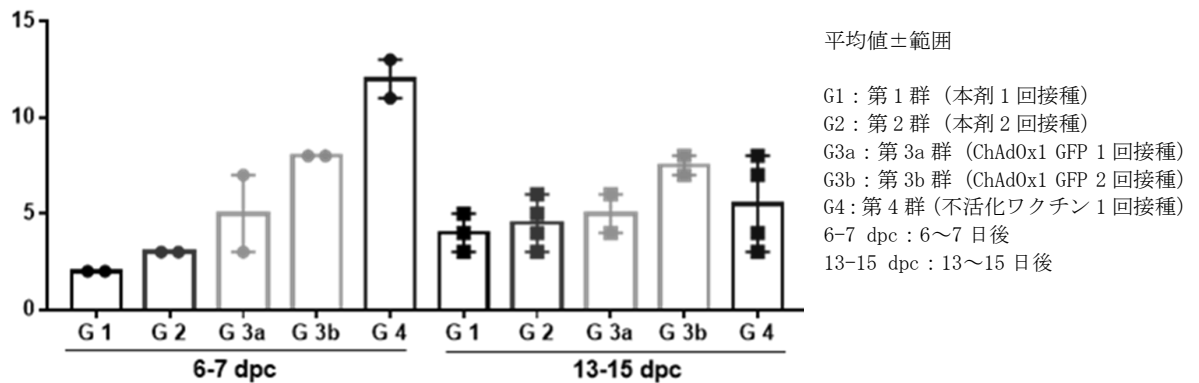
5) 有効性 (フェレット試験2) ¹³⁾

雌フェレットの後肢への筋肉内投与により、 2.5×10^{10} vpの本剤を0日目のみに6例に接種 (第1群)、本剤を0及び28日目に別の6例に接種 (第2群)、 2.5×10^{10} vpのChAdOx1 GFPを0日目に4例に接種 (第3a群)、ChAdOx1 GFPを0及び28日目に4例に接種 (第3b群)、ホルマリン不活化ラムアジュバント添加SARS CoV-2を6例に接種した (第4群)。ワクチン接種から4週後 (不活化ワクチン群は2週後)、全例に 5×10^6 pfuのウイルスを、液体が重力で肺に到達するように両鼻孔から鼻腔内滴下注入した。コホートa (第1、3a及び4群)ではワクチンを1回接種後に感染させ、コホートb (第2、3b及び5群 [第5群: 対照、2例])では2回のワクチン接種後に感染させた。コホートaでは 1.4×10^6 pfu/mL、コホートbでは 5.20×10^6 pfu/mLのSARS-CoV-2ウイルス (Victoria/1/2020)を感染させた。

試験のワクチン接種相及びウイルス接種相における血清中中和抗体価を、プラーク減少中和抗体分析法 (PRNT)により測定した結果、ワクチン1回接種及び2回接種のいずれにおいても、感染曝露後に測定した中和抗体価の上昇はほとんど認められなかった。感染曝露後2週間まで測定した中和抗体価は、対照動物とワクチン接種動物で同程度であったが、感染曝露時よりも前のPRNT値はワクチン接種動物で高かった。

組織病理学的所見の大半は肺で認められたものであり、これらの変化は最大でも中等度であった。ウイルス接種6～7日後、13～15日後の各群における肺の病理学的累積スコアは、以下の通りであった。

図1 肺の組織病理学的累積スコア

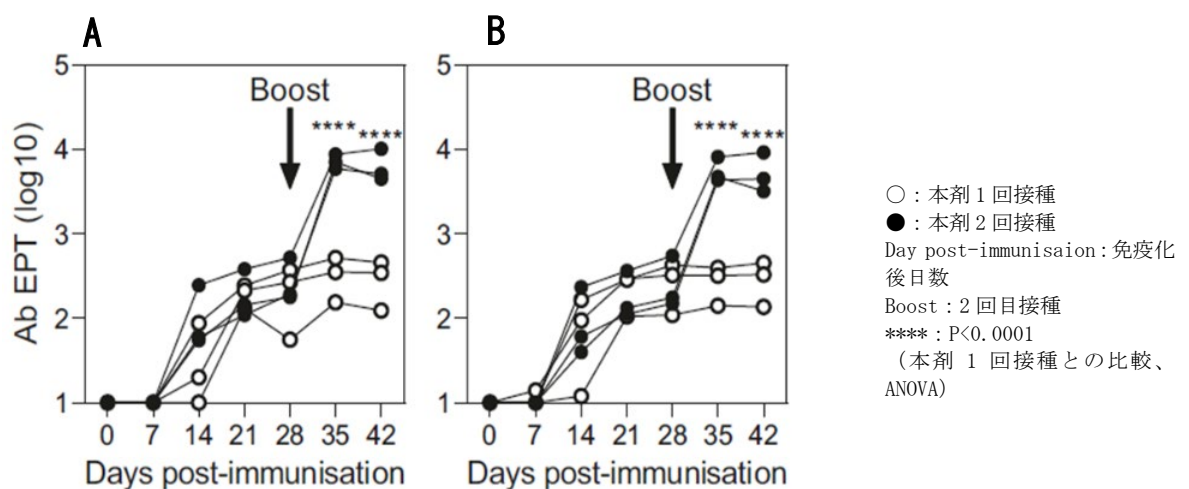


6) 免疫原性 (ブタ) ^{14, 15)}

6例の8~10週の雌の離乳ブタ (Large White-Landrace Hampshire交雑種) を2投与群 (各3例) に無作為に割り付けた。両群とも、0日目に 1×10^9 感染単位 (IU) (5.12×10^{10} vp) の本剤を含むPBS 1mLを筋肉内投与 (腕頭筋) により接種した。第1群には28日目に同一用量で追加接種を実施した。全動物から、週1回、すなわちワクチン接種の0日、7日、14日、21日、28日、35日、及び42日後に血液検体を採取した。

間接ELISA法により、SARS-CoV-2 Sタンパク質 (スパイク糖タンパク質) と結合しているIgG抗体を検出した。14日目までには抗体が検出され、2回目の接種により追加免疫が認められた (図1)。

図1 本剤でブタを免疫化した後のSARS-CoV-2 S特異的抗体反応の評価

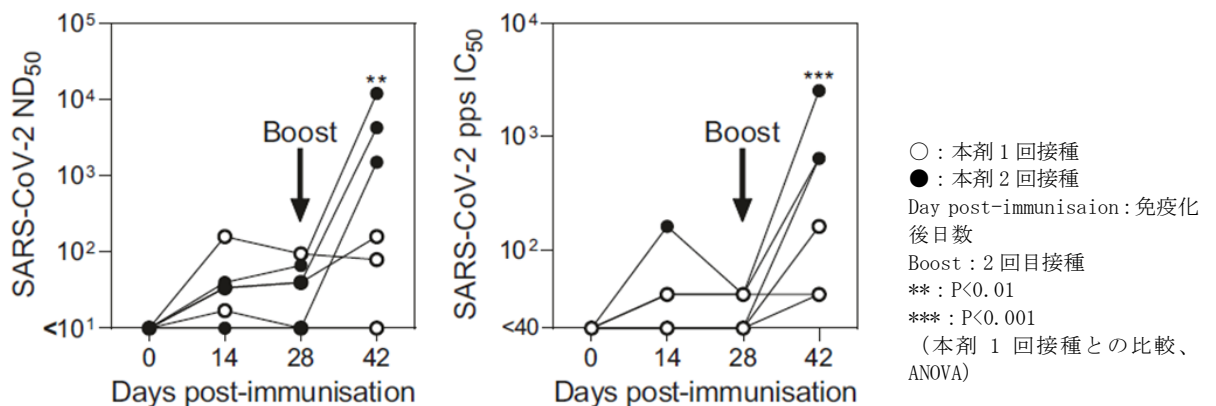


A : 組換えSARS-CoV-2 FL-Sを使ったELISA法による検出

B : 組換えSタンパク質受容体結合ドメインを使ったELISA法による検出

中和抗体を古典的なウイルス中和試験でも評価した。1回接種により免疫化した6例中4例のブタにおいて中和抗体が誘導され、2回目の接種で追加免疫された (図2)。

図2 本剤の1回接種及び2回接種でブタを免疫化した後の中和抗体



7) *In vitro*試験¹⁶⁾

SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質のD614G変異により、ウイルスの感染力が増強すると考えられている¹⁷⁾。

フェレットに本剤を接種後のウイルス中和抗体価に対するD614G変異の影響を評価した(図1)。VIDRL (Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory) からD614G変異 (VIC31) を含む新しいオーストラリアの分離株を入手し、以下の3種の分離株を使用しウイルス中和アッセイを実施した。

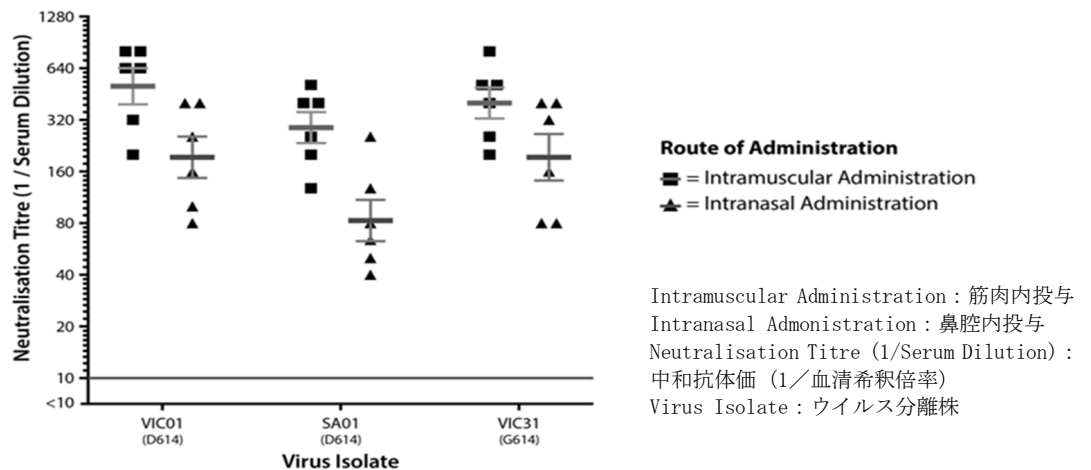
SA01：スパイク糖タンパク質のアミノ酸配列はWuhan-Hu-1株と同じ。

VIC01：スパイク糖タンパク質にSer247Arg変異を有し、SA01とは異なる。

VIC31：スパイク糖タンパク質にAsp614Gly変異を有し、SA01とは異なる。

総じて、本剤を2回接種したフェレットから採取した血清サンプルでのD614及びG614変異体の相対的中和に対する、SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質のD614G変異の顕著な影響は認められなかった。

図1 ワクチン誘導性中和抗体価に対するD614G変異の影響



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

本剤の臨床薬理試験は、本製造販売承認申請のためには実施していない。ヒト用医薬品委員会 (Committee of Medical Products for Human Use : CHMP) の「Guidance on Clinical Evaluation of New Vaccines」(EMA/CHMP/VWP/164653/2005) に述べられている通り、ワクチンの評価の一環として臨床薬理試験が実施されることは他のワクチンと同様に一般的ではない。

1. 血中濃度の推移

- (1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
- (2) 臨床試験で確認された血中濃度
該当資料なし
- (3) 中毒域
該当資料なし
- (4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当資料なし
- (3) 消失速度定数
該当資料なし
- (4) クリアランス
該当資料なし
- (5) 分布容積
該当資料なし
- (6) その他
該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<参考：生体内分布試験（マウス）¹⁸⁾>

マウス（雌雄各5例/時点）に本剤70 μ L（ 3.7×10^{10} vp）を単回筋肉内投与し、血液、糞及び組織中の本剤ベクターDNAの生体内分布を定量的PCR法で検討した。血液及び糞は2、3、5及び9日目に、各組織（投与部位、副腎、腋窩リンパ節、骨髄、脳、心臓、鼠径リンパ節、腎臓、肝臓、肺、乳腺、腸間膜リンパ節、卵巣、膵臓、坐骨神経、脊髄、脾臓、精巣及び胸腺）は、2、3、9及び29日目に評価した。

血液及び糞では、2日目の血液2検体（共に定量下限未満）及び糞1検体（ 1.30×10^3 コピー/ μ g DNA）を除き、ベクターDNAは検出されなかった。また、組織中では、最も高い濃度（ $10^4 \sim 10^7$ コピー/ μ g DNA）が2日目の投与部位及び投与部位に近接する坐骨神経で観察され、2日目の骨髄、肝臓、肺及び脾臓でも検出されたが、いずれもそのコピー数は経時的に減少した。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に關与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害の影響

該当資料なし

(2) 肝機能障害の影響

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

■ 冒頭の注意事項

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。

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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

<解説>

- 2.1～2.3、2.6 予防接種法第七条及び予防接種法施行規則第二条の規定に基づき、予防接種を受けることが適当ではないと考えられることから設定した。
- 2.1 明らかな発熱を呈している場合は、予期しない疾患の前駆症状である可能性があり、予防接種を行うことが適切ではないと考えられることから設定した。
- 2.2 重篤な急性疾患にかかっている場合には、病気の進行状況が不明であり、このような状態において予防接種を行うことは適当ではないと考えられることから設定した。
- 2.3 医薬品全般における一般的な注意事項である。本剤の成分によって重度の過敏症を呈したことがある者は、本剤を接種することにより同様の症状を引き起こす可能性があるため、予防接種を行うことは適当ではないと考えられることから設定した。
- 2.4 海外での緊急使用許可後において、本剤接種後に血小板減少症を伴う血栓症を発現した症例が報告されており、SARS-CoV-2 ワクチンの接種後に血小板減少症を伴う血栓症を発現したことがある者については、本剤の予防接種を受けることが適当ではないと考えられることから設定した。
- 2.5 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、非常にまれに毛細血管漏出症候群が報告されており、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が含まれていたことから、これまでに毛細血管漏出症候群を発現したことがある者については、本剤の予防接種を受けることが適当ではないと考えられるため設定した。
- 2.6 上記に掲げる者以外に、接種医が予防接種を行うことが不適当であると判断する場合があることから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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。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、致死的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。

<解説>

- 8.1 本剤の接種にあたっては「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」に準拠して実施されることが望ましいことから設定した。
- 8.2 「予防接種実施規則」第四条（健康状態を診断する方法）及び「新型コロナウイルス感染症に係る予防接種の実施に関する手引き」（4.1版）」第4章の3（接種を実施する段階における注意）に基づき設定した。本剤の接種前に、問診、検温及び診察によって被接種者の健康状態を確認し、「接種不適合者」、「接種要注意者」等を識別することが重要であることから設定した。
 - 8.3 血管迷走神経反射による失神は、予防接種に限らず採血時等を含め、注射の痛みや恐怖・不安等の精神的動揺によって引き起こされる生理的反応であり、本剤においてもその発現及び二次被害の発現を否定することはできないと考えられることから設定した。
 - 8.4 「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」第2（本予防接種の実施）及び「予防接種実施規則」第七条（接種後の注意事項の通知）に基づき設定した。本剤接種後の局所の異常反応や、体調の変化による異常な症状の出現等による健康被害を未然に防ぐために、被接種者又はその保護者に対して、留意するよう伝えることが必要であることから設定した。
 - 8.5 海外での緊急使用許可後に、ショック、アナフィラキシーを含む過敏症反応が認められていることから設定した。接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分に行い、接種後は一定時間、被接種者の状態を観察し、異常が認められた際には適切な処置の実施が必要な場合があること、並びに、初回接種時にショック、アナフィラキシーが認められた場合には、2回目の接種を行うことは適切ではないと考えられることから設定した。
 - 8.6 本剤接種による脱髄疾患発症への影響は明らかではないものの、脱髄疾患は永続的又は重大な障害・機能不全に至る可能性があり、早期発見、慎重なモニタリング及び適時の医学的介入を必要とすることから、脱髄疾患が疑われる症状が認められた際に、直ちに医師等に相談することが重要であることから設定した。
 - 8.7 本剤と他の SARS-CoV-2 ワクチンとの互換性に関する安全性、免疫原性、有効性のデータは得られていないことから設定した。
 - 8.8 海外での緊急使用許可後に、本剤接種後に血小板減少症を伴う血栓症が報告されていることから設定した。被接種者に対しては、血栓塞栓症や血小板減少症の徴候や症状に留意するとともに、症状が発現した際には、直ちに医師の診察を受けるよう指導し、速やかに適切なガイドラインに従った診断・治療が行われる必要があることから設定した。
 - 8.9 本剤との関連性は確立されていないが、海外での緊急使用許可後に、本剤接種後に毛細血管漏出症候群が報告されていることから設定した。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が認められた際に、直ちに医師等に相談することが重要であることから設定した。
 - 8.10 本剤との関連性は確立されていないが、海外での緊急使用許可後に、本剤接種後にギラン・バレー症候群が報告されていることから設定した。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が認められた際に、直ちに医師等に相談することが重要であることから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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]

<解説>

- 9.1 「新型コロナウイルス感染症に係る予防接種の実施に関する手引き」(4.1版)第4章の3(接種を実施する段階における注意)及び「予防接種実施規則」第五条の二(説明と同意の取得)に基づき設定した。
- 9.1.1 本剤の投与経路が筋肉内注射であり、筋肉注射部位の出血のおそれがあることから設定した。
- 9.1.2 「新型コロナウイルス感染症に係る予防接種の実施に関する手引き(4.1版)」第4章の3(接種を実施する段階における注意)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」の第2(本予防接種の実施)における「予防接種要注意者」に基づき、予防接種の判断を行うに際して注意を要する者であることから設定した。免疫抑制剤治療を受けている者を含め、免疫応答に異常がある者の場合、本剤の投与により、免疫機能が正常な場合と同様の応答が得られるかどうか不明であり、本剤に対する免疫応答が低下する可能性があることから設定した。
- 9.1.3~9.1.6 「新型コロナウイルス感染症に係る予防接種の実施に関する手引き(4.1版)」第4章の3(接種を実施する段階における注意)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」第2(本予防接種の実施)における「予防接種要注意者」に基づき、予防接種の判断を行うに際して注意を要する者であることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

- 9.2 腎機能障害を有する者
接種要注意者である。

<解説>

- 9.2 「新型コロナウイルス感染症に係る予防接種の実施に関する手引き(4.1版)」第4章の3(接種を実施する段階における注意)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」第2(本予防接種の実施)における「予防接種要注意者」に基づき、予防接種の判断を行うに際して注意を要する者であることから設定した。

(3) 肝機能障害患者

- 9.3 肝機能障害を有する者
接種要注意者である。

<解説>

- 9.3 「新型コロナウイルス感染症に係る予防接種の実施に関する手引き(4.1版)」第4章の3(接種を実施する段階における注意)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」第2(本予防接種の実施)における「予防接種要注意者」に基づき、予防接種の判断を行うに際して注意を要する者であることから設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

<解説>

妊娠又は妊娠している可能性のある女性に対する安全性は確立しておらず、妊娠、胎児又は出生児への影響は不明であることから設定した。非臨床試験において、妊娠、胚・胎児発生、出生児の生存及び出生児の身体的発育に関する有害な影響は認められていない。また、受胎能に関する影響も認められていない。ヒトにおける、妊婦を対象とした臨床試験は実施していない。本剤の生殖発生毒性試験（マウス）については、「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照。

(6) 授乳婦

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。

<解説>

授乳婦に対する安全性は確立しておらず、ヒトでの哺乳中の児における影響は不明であることから設定した。非臨床試験（マウス）において、胎児及び出生児に血清陽性反応が確認され、それぞれ胎盤及び乳汁中への抗SARS-CoV-2抗体の移行性が認められた。ヒトにおける、授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない。本剤の生殖発生毒性試験（マウス）については、「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照。

(7) 小児等

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。

<解説>

本剤の承認審査時において、18歳未満を対象とした臨床試験は評価されておらず、18歳未満の有効性及び安全性は確立されていないことから設定した。

(8) 高齢者

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。

<解説>

高齢者に対する一般的な注意喚起として設定した。一般に高齢者は生理機能が低下していることから、接種にあたっては問診等を慎重に実施することが重要である。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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]

<解説>

11.1.1 海外での緊急使用許可後にショック、アナフィラキシーを含む過敏症が報告されていることから設定した。

11.1.2 海外での緊急使用許可後に重篤な血栓症・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）が報告されており、一部には血小板減少を伴うことがあることから設定した。

(2) その他の副作用

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 | |
| 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（本剤の承認用量はSDSDである）

<解説（副反応全体）>

副反応の特定：

本剤接種との関連性が示唆される事象（副反応）は、企業中核データシート（CCDS）及び本剤の臨床試験結果に基づき設定した。

副反応発現頻度の算出：

国内の18歳以上の成人を対象としたD8111C00002試験（Day57までのデータ、Total Vaccinated Analysis Set）及びOxford大学が実施中の海外臨床試験4試験（COV001試験、COV002試験、COV003試験、COV005試験）を用いた併合解析結果（データカットオフ日：2020年12月7日、初回SD安全性解析対象集団）の合算により算出した。各副反応の頻度は、特定有害事象（本剤の各接種後6日間もしくは7日間に発現し被験者日誌で収集された事象）及び非特定有害事象（各接種後28日間に発現した事象）として収集された事象の発現頻度を記載した。なお、ショック、アナフィラキシー、血小板減少、血管性浮腫及び血栓症・血栓塞栓症については、上述の臨床試験で報告されなかったことから頻度不明とした。

◆副反応発現割合一覧

海外試験（COV001試験、COV002試験、COV003試験、COV005試験を用いた併合解析）^{1,2)}

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。主な副反応の発現状況は、下表のとおりであった。

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。

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）

| | 接種回数 | 発現例数 [発現割合 (%)] | | | | | |
|-------------------|------|--------------------|--------------|-------------------------|--------------------|------------|-------------------------|
| | | 本剤群 | | | 対照薬群 ^{c)} | | |
| | | 評価例数 ^{d)} | 全体 | Grade 3以上 ^{e)} | 評価例数 ^{d)} | 全体 | Grade 3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) |
| 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^{注)}）

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（Grade 3）以上とした

注) 本剤の承認用法用量はSDSDである

■局所（注射部位）特定有害事象（各接種後7日間）

| | | 各接種後0～7日 | | 初回接種後0～7日 | | 2回目接種後0～7日 | |
|----------|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|---------------|
| | | 本剤群 | 対照群 | 本剤群 | 対照群 | 本剤群 | 対照群 |
| 全体 | 例数、()内% | 2,725 | 2,571 | 2,656 | 2,496 | 1,922 | 1,796 |
| | 全Grade | 2,002 (73.5) | 1,244 (48.4) | 1,845 (69.5) | 1,094 (43.8) | 886 (46.1) | 498 (27.7) |
| | 1：軽症 | 1,562 (57.3) | 1,071 (41.7) | 1,460 (55.0) | 969 (38.8) | 774 (40.3) | 434 (24.2) |
| | 2：中等症 | 388 (14.2) | 154 (6.0) | 347 (13.1) | 111 (4.4) | 94 (4.9) | 57 (3.2) |
| | 3：重症 | 52 (1.9) | 19 (0.7) | 38 (1.4) | 14 (0.6) | 18 (0.9) | 7 (0.4) |
| | 4：救急又は入院 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 内訳（例数、%） | | | | | | | |
| 疼痛 | 解析対象例数 | 1,762 | 1,614 | 1,745 | 1,593 | 1,011 | 895 |
| | 発現例数 (%) | 957 (54.3) | 605 (37.5) | 893 (51.2) | 521 (32.7) | 273 (27.0) | 190 (21.2) |
| 圧痛 | 解析対象例数 | 2,725 | 2,571 | 2,655 | 2,496 | 1,920 | 1,794 |
| | 発現例数 (%) | 1,739 (63.8) | 1,030 (40.1) | 1,587 (59.8) | 892 (35.7) | 732 (38.1) | 411 (22.9) |
| 発赤 | 解析対象例数 | 2,704 | 2,555 | 2,623 | 2,466 | 1,877 | 1,744 |
| | 発現例数 (%) | 84 (3.1) | 35 (1.4) | 63 (2.4) | 30 (1.2) | 23 (1.2) | 6 (0.3) |
| 熱感 | 解析対象例数 | 1,762 | 1,614 | 1,745 | 1,593 | 1,011 | 895 |
| | 発現例数 (%) | 315 (17.9) | 245 (15.2) | 274 (15.7) | 207 (13.0) | 78 (7.7) | 75 (8.4) |
| そう痒 | 解析対象例数 | 2,725 | 2,571 | 2,655 | 2,495 | 1,920 | 1,794 |
| | 発現例数 (%) | 356 (13.1) | 201 (7.8) | 278 (10.5) | 150 (6.0) | 161 (8.4) | 78 (4.3) |
| 腫脹 | 解析対象例数 | 2,704 | 2,556 | 2,622 | 2,466 | 1,876 | 1,745 |
| | 発現例数 (%) | 93 (3.4) | 41 (1.6) | 73 (2.8) | 34 (1.4) | 27 (1.4) | 10 (0.6) |
| 硬結 | 解析対象例数 | 1,762 | 1,614 | 1,745 | 1,593 | 1,011 | 895 |
| | 発現例数 (%) | 51 (2.9) | 35 (2.2) | 45 (2.6) | 28 (1.8) | 7 (0.7) | 12 (1.3) |
| 挫傷 | 解析対象例数 | 963 | 957 | 910 | 902 | 909 | 899 |
| | 発現例数 (%) | 172 (17.9) | 64 (6.7) | 124 (13.6) | 41 (4.5) | 85 (9.4) | 33 (3.7) |

発現率は、各特定有害事象の解析対象例数を分母とした。

被験者が複数回、同じ有害事象を発現した場合、最もGradeの高い有害事象を解析対象の対象とした。

■全身特定有害事象（各接種後7日間）

| | | 各接種後0～7日 | | 初回接種後0～7日 | | 2回目接種後0～7日 | |
|----------|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|---------------|
| | | 本剤群 | 対照群 | 本剤群 | 対照群 | 本剤群 | 対照群 |
| 全体 | 例数、()内% | 2,725 | 2,573 | 2,664 | 2,502 | 1,925 | 1,799 |
| | 全Grade | 1,991 (73.1) | 1,548 (60.2) | 1,851 (69.5) | 1,342 (53.6) | 855 (44.4) | 648 (36.0) |
| | 1：軽症 | 999 (36.7) | 1,057 (41.1) | 978 (36.7) | 965 (38.6) | 611 (31.7) | 462 (25.7) |
| | 2：中等症 | 763 (28.0) | 424 (16.5) | 676 (25.4) | 336 (13.4) | 204 (10.6) | 154 (8.6) |
| | 3：重症 | 228 (8.4) | 67 (2.6) | 196 (7.4) | 41 (1.6) | 40 (2.1) | 32 (1.8) |
| | 4：救急又は入院 | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 内訳（例数、%） | | | | | | | |
| 発熱 | 解析対象例数 | 2,695 | 2,533 | 2,588 | 2,422 | 1,873 | 1,765 |
| | 発現例数 (%) | 205 (7.6) | 37 (1.5) | 184 (7.1) | 22 (0.9) | 23 (1.2) | 19 (1.1) |
| 発熱感 | 解析対象例数 | 1,762 | 1,614 | 1,745 | 1,593 | 1,011 | 895 |
| | 発現例数 (%) | 591 (33.5) | 177 (11.0) | 546 (31.3) | 141 (8.9) | 94 (9.3) | 46 (5.1) |
| 悪寒 | 解析対象例数 | 1,762 | 1,614 | 1,745 | 1,593 | 1,011 | 895 |
| | 発現例数 (%) | 568 (32.2) | 135 (8.4) | 544 (31.2) | 107 (6.7) | 54 (5.3) | 37 (4.1) |

| | | | | | | | |
|-----|----------|--------------|--------------|--------------|------------|------------|------------|
| 関節痛 | 解析対象例数 | 2,725 | 2,570 | 2,655 | 2,494 | 1,921 | 1,794 |
| | 発現例数 (%) | 724 (26.6) | 335 (13.0) | 634 (23.9) | 242 (9.7) | 195 (10.2) | 134 (7.5) |
| 筋肉痛 | 解析対象例数 | 2,725 | 2,570 | 2,655 | 2,495 | 1,921 | 1,794 |
| | 発現例数 (%) | 1,197 (43.9) | 574 (22.3) | 1,071 (40.3) | 463 (18.6) | 364 (18.9) | 193 (10.8) |
| 疲労 | 解析対象例数 | 2,725 | 2,571 | 2,655 | 2,496 | 1,922 | 1,796 |
| | 発現例数 (%) | 1,445 (53.0) | 992 (38.6) | 1,317 (49.6) | 834 (33.4) | 515 (26.8) | 360 (20.0) |
| 頭痛 | 解析対象例数 | 2,725 | 2,571 | 2,655 | 2,496 | 1,922 | 1,796 |
| | 発現例数 (%) | 1,435 (52.7) | 1,024 (39.8) | 1,291 (48.6) | 844 (33.8) | 514 (26.7) | 381 (21.2) |
| 倦怠感 | 解析対象例数 | 1,762 | 1,614 | 1,745 | 1,593 | 1,011 | 895 |
| | 発現例数 (%) | 783 (44.4) | 339 (21.0) | 711 (40.7) | 267 (16.8) | 172 (17.0) | 100 (11.2) |
| 悪心 | 解析対象例数 | 1,762 | 1,614 | 1,745 | 1,593 | 1,011 | 895 |
| | 発現例数 (%) | 391 (22.2) | 216 (13.4) | 353 (20.2) | 176 (11.0) | 83 (8.2) | 64 (7.2) |
| 嘔吐 | 解析対象例数 | 1,762 | 1,614 | 1,745 | 1,593 | 1,011 | 895 |
| | 発現例数 (%) | 31 (1.8) | 15 (0.9) | 24 (1.4) | 13 (0.8) | 7 (0.7) | 3 (0.3) |

発現率は、各特定有害事象の解析対象例数を分母とした。

被験者が複数回同じ有害事象を発現した場合、最もGradeの高い有害事象を解析対象の対象とした。

■ 非特定有害事象（各接種後28日間）（いずれかの接種群で≥2%発現）

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

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

非特定有害事象は各投与開始日から28日まで収集した。

国内第 I / II 相臨床試験 (D8111C00002試験) ⁵⁾

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、被験者日誌により収集した副反応を評価。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、主な副反応は下表のとおりであった。

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。

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

| | 接種回数 | 評価例数 | 発現例数 [発現割合 (%)] | | | | |
|------------------|------|------|------------------|-------------------------|-------|---------|-------------------------|
| | | | 本剤群 | | プラセボ群 | | |
| | | | 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 |
| 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）」以上として報告された事象

b) 37.9℃以上。39℃以上の場合、重症度が重度（Grade3）以上とした

■局所（注射部位）特定有害事象（各接種後6日間）

| | 全体 | | 18～55歳 | | 56歳以上 | |
|-------|-------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|
| | 本剤群 192例 | プラセボ群 64例 | 本剤群 96例 | プラセボ群 32例 | 本剤群 96例 | プラセボ群 32例 |
| 初回接種 | | | | | | |
| 疼痛 | 100(52.1) | 4(6.3) | 64(66.7) | 3(9.4) | 36(37.5) | 1(3.1) |
| 紅斑/発赤 | 1(0.5) | 1(1.6) | 0 | 0 | 1(1.0) | 1(3.1) |
| 圧痛 | 85(44.3) | 3(4.7) | 52(54.2) | 2(6.3) | 33(34.4) | 1(3.1) |
| 腫脹 | 1(0.5) | 0 | 1(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 硬結 | 4(2.1) | 0 | 3(3.1) | 0 | 1(1.0) | 0 |
| 2回目接種 | | | | | | |
| | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 |

| | | | | | | |
|-------|----------|--------|----------|--------|----------|-----|
| | 176例 | 61例 | 84例 | 30例 | 92例 | 31例 |
| 疼痛 | 41(23.3) | 2(3.3) | 22(26.2) | 2(6.7) | 19(20.7) | 0 |
| 紅斑/発赤 | 1(0.6) | 0 | 1(1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 圧痛 | 60(34.1) | 2(3.3) | 30(35.7) | 2(6.7) | 30(32.6) | 0 |
| 腫脹 | 1(0.6) | 0 | 0 | 0 | 1(1.1) | 0 |
| 硬結 | 3(1.7) | 0 | 1(1.2) | 0 | 2(2.2) | 0 |

■ 全身特定有害事象（各接種後6日間）

| | 全体 | | 16～55歳 | | 56歳以上 | |
|-------|-------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|
| 初回接種 | | | | | | |
| | 本剤群 192例 | プラセボ群 64例 | 本剤群 96例 | プラセボ群 32例 | 本剤群 96例 | プラセボ群 32例 |
| 発熱 | 19(9.9) | 0 | 15(15.6) | 0 | 4(4.2) | 0 |
| 悪寒 | 38(19.8) | 0 | 25(26.0) | 0 | 13(13.5) | 0 |
| 筋肉痛 | 68(35.4) | 3(4.7) | 42(43.8) | 3(9.4) | 26(27.1) | 0 |
| 疲労 | 54(28.1) | 6(9.4) | 37(38.5) | 4(12.5) | 17(17.7) | 2(6.3) |
| 頭痛 | 48(25.0) | 2(3.1) | 33(34.4) | 2(6.3) | 15(15.6) | 0 |
| 倦怠感 | 67(34.9) | 3(4.7) | 49(51.0) | 1(3.1) | 18(18.8) | 2(6.3) |
| 悪心 | 9(4.7) | 0 | 5(5.2) | 0 | 4(4.2) | 0 |
| 嘔吐 | 3(1.6) | 0 | 3(3.1) | 0 | 0 | 0 |
| 2回目接種 | | | | | | |
| | 本剤176例 | プラセボ群 61例 | 本剤84例 | プラセボ群 30例 | 本剤92例 | プラセボ群 31例 |
| 発熱 | 3(1.7) | 1(1.6) | 2(2.4) | 0 | 1(1.1) | 1(3.2) |
| 悪寒 | 1(0.6) | 0 | 0 | 0 | 1(1.1) | 0 |
| 筋肉痛 | 29(16.5) | 3(4.9) | 14(16.7) | 3(10.0) | 15(16.3) | 0 |
| 疲労 | 19(10.8) | 3(4.9) | 13(15.5) | 3(10.0) | 6(6.5) | 0 |
| 頭痛 | 17(9.7) | 5(8.2) | 14(16.7) | 4(13.3) | 3(3.3) | 1(3.2) |
| 倦怠感 | 19(10.8) | 3(4.9) | 12(14.3) | 2(6.7) | 7(7.6) | 1(3.2) |
| 悪心 | 2(1.1) | 0 | 0 | 0 | 2(2.2) | 0 |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

■ 非特定有害事象（各接種後28日間）

| | 18～55歳 | | 56歳以上 | | 56～69歳 | | 70歳以上 | | 全集団 | |
|---------------|--------------|------------|--------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
| 接種群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 |
| 例数 | N=96 | N=32 | N=96 | N=32 | N=65 | N=21 | N=31 | N=11 | N=192 | N=64 |
| 有害事象 (例、%) | 27 (28.1) | 3 (9.4) | 21 (21.9) | 9 (28.1) | 14 (21.5) | 6 (28.6) | 7 (22.6) | 3 (27.3) | 48 (25.0) | 12 (18.8) |
| 圧痛 | 8(8.3) | 0 | 3(3.1) | 0 | 2(3.1) | 0 | 1(3.2) | 0 | 11(5.7) | 0 |
| 注射部位疼痛 | 8(8.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8(4.2) | 0 |
| 筋肉痛 | 5(5.2) | 1(3.1) | 1(1.0) | 0 | 1(1.5) | 0 | 0 | 0 | 6(3.1) | 1(1.6) |
| 体温上昇 | 5(5.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5(2.6) | 0 |
| 疲労 | 4(4.2) | 1(3.1) | 0 | 2(6.3) | 0 | 0 | 0 | 2(18.2) | 4(2.1) | 3(4.7) |
| 倦怠感 | 3(3.1) | 0 | 1(1.0) | 1(3.1) | 1(1.5) | 0 | 0 | 1(9.1) | 4(2.1) | 1(1.6) |
| 背部痛 | 1(1.0) | 0 | 1(1.0) | 0 | 0 | 0 | 1(3.2) | 0 | 2(1.0) | 0 |
| 胸痛 | 2(2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(1.0) | 0 |

| | | | | | | | | | | |
|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 便秘 | 1 (1.0) | 0 | 1 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 0 | 2 (1.0) | 0 |
| 齲齒 | 1 (1.0) | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0) | 0 |
| 下痢 | 2 (2.1) | 0 | 0 | 2 (6.3) | 0 | 1 (4.8) | 0 | 1 (9.1) | 2 (1.0) | 2 (3.1) |
| 頭痛 | 2 (2.1) | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0) | 1 (1.6) |
| 注射部位紅斑 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 0 | 2 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0) | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 1 (1.0) | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0) | 0 |
| 咽頭炎 | 1 (1.0) | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0) | 0 |
| そう痒症 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 0 | 2 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 4 (2.1) | 0 |

複数の有害事象を発現した被験者は、最も重症な Grade で評価した。

2 例以上に発現した非特定有害事象をカウントした。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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。

<解説>

14.1 本剤の使用にあたっては「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を遵守する必要があることから設定した。（「X III. 2. その他の関連資料」の項参照）

14.2.1 ワクチン製剤の一般的事項として設定した。

14.2.2 本剤は10回接種用のバイアル製剤であり、表示容量5mLに対し、10回の採取が可能となるよう過量充填されている。

14.2.3 ワクチン製剤の一般的事項として設定した。

14.2.4 本剤開封後の安定性試験の結果に基づき設定した。時間を越えた残液は廃棄すること。

14.3.1～14.3.4 一般的な筋肉内接種時の注意事項として設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。[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]

<解説>

15.1.1 本剤のHIT抗体への関与は明らかではないものの、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^{19),20)}があることから設定した。

15.1.2 本剤との関連性は確立されていないが、海外の市販後において、本剤接種後に非常にまれに、毛細血管漏出症候群の報告があることから設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験²¹⁾

心血管系及び呼吸系の安全性薬理試験として、1群8例のCD1系マウス（ICR系Cr1:CD1）に対照としてA438緩衝液を1日目に、 2.59×10^{10} vpの本剤を4日目に筋肉内投与した。

2.59×10^{10} vpの本剤を筋肉内投与後、本剤に関連すると考えられる動脈血圧、心拍数、体温又は呼吸パラメータの変化は認められなかった。心血管系及び呼吸系の評価における本剤の無影響量は 2.59×10^{10} vpであった。

反復投与毒性試験において、雄CD1系マウスに 3.7×10^{10} vpの本剤を1日目及び22日目に筋肉内投与し、投与後8日目及び29日目にIrwin Screenの観察項目（自律神経系、神経筋性、感覚運動性、行動パラメーター）、並びに体温及び瞳孔径に対する影響を評価した。本剤に関連すると考えられる体温、瞳孔径又はIrwin Screenの観察項目に影響は認められなかった。Irwin Screenの観察評価における無影響量は 3.7×10^{10} vpであった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験²²⁾

マウス（主試験、回復性共にそれぞれ雌雄各20匹/群）に本剤（ 3.7×10^{10} の総ウイルス粒子用量）を間欠的（1、22及び43日目）に筋肉内投与したときの毒性を評価し、また28日間の回復期間を設け毒性所見の回復性を検討した。剖検は、6週間の投与期間終了時（45日目）、及び28日間の回復期間終了時（74日目）に実施した。

本剤投与により雄マウスに一過性の体温上昇がみられた。また、脾臓重量増加がみられたが、肉眼的又は病理組織学的所見は認められなかった。本剤投与により投与部位の皮下組織と骨格筋、及び隣接する坐骨神経で、有害ではない単核細胞及び/又は混合細胞性浸潤による炎症反応が認められた。これらの投与部位における炎症反応は、一般的にワクチンの筋肉内投与後に予想される所見と一致していた。また、この投与部位及び坐骨神経の所見は回復期間終了時には認められず、本剤投与に関連した炎症は回復性のあるものであることが示唆された。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験²³⁾

本剤を雌CD-1マウスに筋肉内投与したときの生殖発生に及ぼす影響を検討した。本試験では、生殖腺機能、交尾能、妊娠率、着床、子宮内胎児及び出生児における形態学的発達、並びに出生児生存に対する影響を精査した。免疫原性反応についても、胚胎発生期及び同腹期の母動物及び胎児、並びに授乳期間中の出生児で測定した。

本剤を各母動物に2回筋肉内投与した。胚胎児発生期では、1群あたり25匹の雌マウスに、1日目（交配のための同居開始の13日前）及びその後の妊娠6日目（GD 6）に、本剤を 3.71×10^{10} vpの用量で筋肉内投与した。同腹期では、1群あたり25匹の雌マウスに、GD 6及びその後のGD 15に、本剤を 3.71×10^{10} vpの用量で筋肉内投与した。

その結果、抗スパイク糖タンパク質抗体反応は、本剤の投与後に母動物で上昇し、妊娠期間及び授乳期間を通じて維持された。胎児及び出生児の血清反応陽性が確認され、それぞれ胎盤及び乳汁中への抗スパイク糖タンパク質抗体の移行性が認められた。投与部位を含めて、母動物への影響、雌の生殖、胎児あるいは出生児の生存、出生児の身体的発育に本剤投与による影響は認められず、胚胎児発生期及び同腹期のいずれの相においても、出生児、F1世代及び母動物に対する肉眼所見は認められなかった。また、本剤投与による胎児の外表、内臓又は骨格の所見に異常は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験²⁴⁾

本剤の局所刺激性評価に特化した試験は実施しなかったが、本剤の局所刺激性は、マウスを用いた6週間反復間欠投与毒性試験で評価した。いずれの投与時においても本剤投与後に、投与部位に紅斑や浮腫は認められなかった。病理組織学的検査において、溶媒対照群及び本剤投与群の双方の動物（両性）の投与部位に軽微な皮下浮腫が観察された。軽微な単核細胞及び/又は混合細胞性浸潤による炎症反応が、雄及び雌の投与部位の皮下組織及びその直下にある骨格筋で認められた。この所見は、本剤投与動物で発生率が高かった。一部の動物で、投与部位の骨格筋直下の筋膜及び結合組織への炎症細胞の拡がり認められ、坐骨神経の神経上膜/神経周膜の周囲に炎症細胞が認められた。この投与部位からの局所的な炎症細胞の拡がりによる坐骨神経周囲の炎症所見は、一般的にワクチンの筋肉内投与後に生じることが認められている。投与部位及び坐骨神経の所見は回復期間終了時には認められず、本剤投与に関連した炎症は回復性であることが示唆された。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：バキスゼブリア筋注

注意－特例承認医薬品、遺伝子組換え生物等の第一種使用規程承認取得製品（「VIII. 11. 適用上の注意」、「X III. 2. その他関連資料」の項参照）、生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^注
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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

2. 有効期間

有効期間：6ヵ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

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。

5. 患者向け資材

ワクチン接種を受ける人へのガイド：あり

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：

- ・バキスゼブリア筋注を接種される方とご家族へ（RMPのリスク最小化活動のために作成された資材）（「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「X III. 2. その他の関連資料」の項参照）
- ・バキスゼブリア筋注 携帯カード（「X III. 2. その他の関連資料」適正使用ガイド参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：コミナティ筋注、COVID-19 ワクチンモデルナ筋注

7. 国際誕生年月日

2020年12月29日（英国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|-----------|------------|---------------|-----------|------------|
| バキスゼブリア筋注 | 2021年5月21日 | 30300AMX00267 | 薬価基準未収載 | 2021年8月16日 |

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年間：2021年5月21日～2029年5月20日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | 個別医薬品コード (YJコード) | HOT (9桁) 番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|-----------|-----------------------|---------------------|-------------|----------------------|
| パキスゼブリア筋注 | 薬価基準未収載 | 631341FA1024 | 182112301 | 薬価基準未収載 |

14. 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）

XI. 文献

1. 引用文献

| | PMID | 文献請求番号 |
|---|------------|-----------------|
| 1) 社内資料：海外併合解析（主要解析）（COV001試験、COV002試験、COV003試験、及びCOV005試験）（CTD1.8.2、2.5、2.7.3、2.7.4、2.7.6.2.7） | | ML-3086-JP-0026 |
| 2) Voysey M, et al.: Lancet. 2021;397(10277):881-91. | (33617777) | ML-3086-JP-0011 |
| 3) Ramasamy M, et al.: Lancet. 2021;396(10267):1979-93. | (33220855) | ML-3086-JP-0009 |
| 4) Marshall J, et al.: Lancet Infect Dis. 2020 Aug;20(8):e192-e197. [Erratum in 2020 Oct; 20(10):e250.] | (32539990) | ML-3086-JP-0030 |
| 5) 社内資料：国内第 I / II 相臨床試験（D8111C00002 試験）（CTD1.8.2、2.7.6.2、2.5 補遺、2.5 補遺 2） | | ML-3086-JP-0027 |
| 6) 社内資料：作用機序（CTD2.7.2.1.2） | | ML-3086-JP-0021 |
| 7) 社内資料：マウスにおける免疫原性（CTD2.6.2.2.2） | | ML-3086-JP-0018 |
| 8) van Doremalen N, et al.: Nature. 2020;586(7830):578-82. | (32731258) | ML-3086-JP-0031 |
| 9) 社内資料：非ヒト霊長類における有効性及び免疫原性（1）（CTD2.6.2.2.3） | | ML-3086-JP-0023 |
| 10) Munster VJ, Et al.: Nature. 2020;585:268-72. | (32396922) | ML-3086-JP-0032 |
| 11) 社内資料：非ヒト霊長類における有効性及び免疫原性（2）（CTD2.6.2.2.3.1） | | ML-3086-JP-0024 |
| 12) 社内資料：フェレットにおける有効性及び免疫原性（CTD2.6.2.2.4） | | ML-3086-JP-0014 |
| 13) 社内資料：フェレットにおける有効性（CTD2.6.2.2.4.1） | | ML-3086-JP-0013 |
| 14) 社内資料：ブタにおける免疫原性（CTD2.6.2.2.5） | | ML-3086-JP-0015 |
| 15) Graham SP, et al.: Npj Vaccines. 2020;5(69):1-6. | (32793398) | ML-3086-JP-0034 |
| 16) 社内資料：効力を裏付ける試験（ <i>in vitro</i> 試験）（CTD2.6.2.2.1） | | ML-3086-JP-0020 |
| 17) Zhang L, et al.: bioRxiv. 2020;2020.06.12.148726. | (32587973) | ML-3086-JP-0035 |
| 18) 社内資料：マウス生体内分布試験（CTD2.6.4.4.1） | | ML-3086-JP-0025 |
| 19) Greinacher A, et al.: N Engl J Med. 2021;384(22):2092-2101. | (33835769) | ML-3086-JP-0028 |
| 20) Scully M, et al.: N Engl J Med. 2021;384(23):2202-2211. | (33861525) | ML-3086-JP-0029 |
| 21) 社内資料：安全性薬理試験（CTD2.6.2.4） | | ML-3086-JP-0019 |
| 22) 社内資料：マウス 6 週間反復筋肉内間欠投与毒性試験（CTD2.6.6.3.1） | | ML-3086-JP-0016 |
| 23) 社内資料：雌 CD-1 マウスを用いた筋肉内投与による主要生殖発生毒性試験（CTD2.6.6.7.2） | | ML-3086-JP-0022 |
| 24) 社内資料：局所刺激性試験（CTD2.6.6.8） | | ML-3086-JP-0017 |

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は世界90ヵ国及びWHOにおいて条件付販売承認を取得又は緊急供給の承認を取得している（2021年9月24時点）。

| | |
|--------|--|
| 国名 | 欧州 |
| 会社名 | AstraZeneca |
| 販売名 | Vaxzevria suspension for injection COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) |
| 剤形・規格 | These are multidose vials which contain 8 doses or 10 doses of 0.5 ml per vial. One dose (0.5 ml) contains: Chimpanzee Adenovirus encoding the SARS-CoV-2 Spike glycoprotein (ChAdOx1-S), not less than 2.5×10^8 infectious units (Inf.U) |
| 承認年月 | 2021年1月 |
| 効能又は効果 | Vaxzevria 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. |
| 用法及び用量 | <i>Individuals 18 years of age and older</i> The Vaxzevria vaccination course consists of two separate doses of 0.5 ml each. The second dose should be administered between 4 and 12 weeks (28 to 84 days) after the first dose. There are no data available on the interchangeability of Vaxzevria with other COVID-19 vaccines to complete the vaccination course. Individuals who have received the first dose of Vaxzevria should receive the second dose of Vaxzevria to complete the vaccination course. |

欧州添付文書（2021年9月）

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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。

7.3 本剤の接種は 18 歳以上の者に行う。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

本邦における「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、欧州添付文書における記載とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

| 出典 | 記載内容 |
|----------------------|---|
| 欧州の添付文書 (2021年9月) | <p><u>Pregnancy</u> There is limited experience with use of Vaxzevria 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. Administration of Vaxzevria during pregnancy should only be considered when the potential benefits outweigh any potential risks for the mother and fetus.</p> <p><u>Breastfeeding</u> It is unknown whether Vaxzevria is excreted in human milk. In animal studies, lactational transfer of anti-SARS-CoV-2 S antibodies from maternal female mice to pups was observed.</p> <p><u>Fertility</u> Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to fertility.</p> |

<妊婦に関する海外情報>

オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy) :

Category B2 (2021年9月)

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における添付文書「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、欧州添付文書における記載とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

| 出典 | 記載内容 |
|----------------------|--|
| 欧州の添付文書 (2021年9月) | 4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Vaxzevria in children and adolescents (less than 18 years of age) have not yet been established. No data are available. |

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

- (1) 粉碎
該当しない
- (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性
該当しない

2. その他の関連資料

- ・医療従事者向け資料：適正使用ガイド
URL：https://www.azcovid-19.jp/content/dam/azcovid/ja/pdf/AZ_C19_HCP_Guide.pdf
(2021年9月)
- ・一般向け資料：バキスゼブリア筋注を接種される方とご家族へ
URL：https://www.azcovid-19.jp/content/dam/azcovid/ja/pdf/AZ_C19_Public_Guide.pdf
(2021年9月)
- ・本剤は、カルタヘナ法^{注)}に基づき、下記の第一種使用規程の承認を受けた製品である。
^{注)} 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（平成15年法律第97号）

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に基づく第一種使用規程の承認内容

| | |
|---------------------|--|
| 遺伝子組換え生物等の種類の名称 | 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) |
| 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容 | SARS-CoV-2 による感染症の予防を目的とした投与、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為 |
| 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法 | <p>本遺伝子組換え生物等の製剤の保管</p> <p>(1) 本遺伝子組換え生物等の保管は、容器に密封された状態で、遺伝子組換え生物等である旨を表示し、接種施設内の適切に管理された冷蔵庫において行う。</p> <p>本遺伝子組換え生物等のシリンジへの充填</p> <p>(2) 本遺伝子組換え生物等の製剤からシリンジへの充填は、決められた接種室内で行い、接種室内での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留める。</p> <p>運搬</p> <p>(3) 本遺伝子組換え生物等の接種施設内での運搬は、漏出させない措置を執って行う。</p> <p>被接種者への投与</p> <p>(4) 本遺伝子組換え生物等の投与は、決められた接種室内で、被接種者の筋肉内に注入することにより行う。投与時は、接種室内での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留める。</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>投与後の被接種者からの排出等の管理</p> <p>(5) 投与後、被接種者の創部を消毒し、創部から排出される本遺伝子組換え生物等の環境への拡散が最小限となるよう、医師の判断により必要とされる期間対策を講じる。</p> <p>(6) 被接種者の血液等から第三者への本遺伝子組換え生物等の伝播を最小限とするために、本遺伝子組換え生物等の投与を受ける被接種者に適切な指導を行う。</p> <p>感染性廃棄物等の処理</p> <p>(7) 本遺伝子組換え生物等の製剤の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託する場合には、本遺伝子組換え生物等は、漏出しない容器に入れた上で、感染性廃棄物処理業者へ運搬し、廃棄物の処理及び清掃に関する法律施行令（昭和46年政令第300号）の別表第1の4の項に定める感染性廃棄物として廃棄する。 運搬は、第一種使用規程の承認を受けている遺伝子組換え生物等を含む廃棄物である旨を情報提供して行う。</p> <p>(8) 接種施設内で保管又は開封された本遺伝子組換え生物等の製剤の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託しない場合は、接種施設内で不活化処理を行った上で、廃棄物の処理及び清掃に関する法律（昭和45年法律137号、以下「廃棄物処理法」という。）に基づいて廃棄する。</p> <p>(9) 接種施設以外の施設で保管された本遺伝子組換え生物等の未開封の製剤の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託しない場合は、保管施設内で不活化処理を行った上で廃棄する。</p> <p>(10) 本遺伝子組換え生物等が付着した可能性のある機器及び器材の廃棄は、廃棄物処理法に基づいて行う。再利用する機器及び器材にあつては、不活化処理を行い、十分に洗浄する。</p> <p>(11) 被接種者が自宅で絆創膏等を廃棄する場合は、漏出しない袋等に入れて廃棄する。</p> |
|--|--|

承認日：令和3年5月7日（厚生労働省発薬生0507第89号、環自野発第2105071号）

