

## 2. 本日の論点：【3】武田社ワクチン（ノババックス）の接種について

### （1）12-17歳における武田社ワクチン（ノババックス）の有効性、安全性

## 武田社ワクチン（ノババックス）の有効性（12-17歳、初回シリーズ）

武田社ワクチン（ノババックス）の12-17歳の初回シリーズ接種により、成人(18-25歳)に対する免疫原性の非劣性及び発症予防効果が示されたと報告されている。

### ノババックス社試験（薬事・食品衛生審議会提出資料、抜粋）

- 18歳以上の被験者を対象として本剤の有効性、安全性及び免疫原性を評価した海外第Ⅲ相試験である2019nCoV-301試験の拡大パートとして、12～17歳の健康人（目標例数3,000例：本剤群約2,000例）及びプラセボ群約1,000例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び免疫原性が検討された。
- 有効性の主要評価項目は「ベースライン時にSARS-CoV-2に対して血清学的陰性の被験者における、PCR検査で確定した症候性（軽症、中等症及び重症）のCOVID-19の最初の発症」とされた。
- ワクチンの有効性は表1のとおりであり、79.54% [両側95%CI:46.83, 92.13]であった。認められた20例のイベントはすべて軽症であった。
- なお、小児拡大パートの実施期間中に米国ではデルタ変異株が優勢であった。20例のCOVID-19イベントのうち11例でSARS-CoV-2のウイルス株が同定され、全例がデルタ変異株（B.1.617.2又はAY.3）であった。
- 免疫原性の主要評価項目とされた2回目接種後14日における従来株に対する中和抗体価の成績は表2のとおりであり、事前に規定された基準に基づき、成人を対象としたメインスタディの18～25歳の被験者の同成績に対する非劣性が示された。

表1 治験薬2回目接種7日後以降のCOVID-19イベント発現に対するワクチンの有効性（PP-EFF解析対象集団）

	本剤群	プラセボ群
例数	1,205	594
COVID-19 イベント発現数 (%)	6 (0.5)	14 (2.4)
VE (%) [両側 95%信頼区間] <sup>a)</sup>	79.54 [46.83, 92.13]	

a) VE及び両側95%信頼区間は modified Poisson regression により算出

表2 小児拡大パート（12～17歳）及びメインスタディ（18～25歳）における2回目接種後14日の従来株に対する中和抗体価のGMTの比及びSCRの差（PP免疫原性解析対象集団）

	12～17歳 (小児拡大パート)	18～25歳 (メインスタディ)
N	390	416
GMT <sup>a)</sup> [両側95%CI]	3859.6 [3422.8, 4352.1]	2633.6 [2388.6, 2903.6]
GMR <sup>b)</sup> [両側95%CI]	0.7 [0.6, 0.8]	
n/N	385/390	415/416
SCR <sup>c)</sup> % [両側95%CI]	98.7 [97.0, 99.6]	99.8 [98.7, 100.0]
SCRの差 [両側95%CI] <sup>d)</sup>	1.1 [-0.2, 2.8]	

CI：信頼区間、GMR：幾何平均比、GMT：幾何平均、N：評価例数、n：抗体陽転がみられた被験者数

a) 抗体価が定量下限値（LLOQ）未満の場合、解析には0.5×LLOQの値を用いた。

b) 接種群を要因、ベースラインの抗体価を共変量としたANCOVA

c) 抗体価が1回目接種日から4倍以上増加した被験者の割合

d) Miettinen and Nurminen 法

## 2. 本日の論点：【3】武田社ワクチン（ノバボックス）の接種について

### （1）12-17歳における武田社ワクチン（ノバボックス）の有効性、安全性

## 武田社ワクチン（ノバボックス）の安全性（12-17歳、初回シリーズ）

武田社ワクチン（ノバボックス）の12-17歳の初回シリーズ接種による有害事象については、以下のように報告されている。

### ノバボックス社試験（薬事・食品衛生審議会提出資料、抜粋）

- 本剤群では1回目接種後より2回目接種後に特定有害事象の発現割合が増加した。特定有害事象の重症度は多くがグレード1又は2であった。
- 1回目接種後49日までの非特定有害事象の発現割合は、本剤群16.2%（241/1,487例）及びプラセボ群15.7%（117/745例）であり、うち、治験薬接種との因果関係が否定されなかった非特定有害事象の発現割合は本剤群3.4%（51/1,487例）及びプラセボ群1.1%（8/745例）であった。
- いずれかの接種群で0.5%以上に発現した非特定有害事象は表4のとおりであり、そのうち治験薬接種との因果関係の否定されなかった非特定有害事象はリンパ節症（本剤群0.5%（7/1,487例）、プラセボ群0%（0/745例））であった。
- 死亡例及び試験参加の中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬の接種中止（2回目接種の中止）に至った有害事象は本剤群1例（若年性ミオクロニーてんかん）、プラセボ群1例（鼻漏）に認められ、いずれも治験薬接種との因果関係が否定された。
- 重篤な有害事象は、本剤群7例（0.5%）、プラセボ群2例（0.3%）に認められ、いずれも治験薬接種との因果関係が否定された。
- 特に注目すべき有害事象として、潜在的な免疫介在性事象及びCOVID-19に特有の有害事象が評価され、いずれも該当する事例は認められなかった。
- なお、クロスオーバー期間ではあるものの、初回評価期間にプラセボ、クロスオーバー期間に本剤を接種された1例（10代男性）において心筋炎が認められた。本症例では本剤2回目接種後2日（本剤1回目接種後42日）時点で重篤な心筋炎が認められ、治験責任医師により本剤との因果関係が否定できないとされたものの、併用薬（メチルフェニデート）やウイルス感染の影響も考えられた。転帰は軽快であった。

表3 治験薬各回接種後7日間における特定有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	1回目				2回目				
	本剤群 N=1,448		プラセボ群 N=726		本剤群 N=1,394		プラセボ群 N=686		
	全体 n (%)	グレード3 以上	全体 n (%)	グレード3 以上	全体 n (%)	グレード3 以上	全体 n (%)	グレード3 以上	
局所	疼痛	646 (44.6)	10 (0.7)	126 (17.4)	2 (0.3)	850 (61.0)	38 (2.7)	102 (14.9)	3 (0.4)
	圧痛	817 (56.4)	16 (1.1)	153 (21.1)	2 (0.3)	909 (65.2)	93 (6.7)	97 (14.1)	1 (0.1)
	紅腫	15 (1.0)	0	5 (0.7)	0	104 (7.5)	10 (0.7)	0	0
	腫脹/ 硬結	20 (1.4)	0	3 (0.4)	1 (0.1)	111 (8.0)	8 (0.6)	1 (0.1)	0
	全身	悪心/ 嘔吐	112 (7.7)	2 (0.1)	54 (7.4)	3 (0.4)	277 (19.9)	15 (1.1)	33 (4.8)
頭痛		439 (30.3)	13 (0.9)	181 (24.9)	12 (1.7)	793 (56.9)	88 (6.3)	119 (17.3)	14 (2.0)
疲労		350 (24.2)	23 (1.6)	112 (15.4)	9 (1.2)	695 (49.9)	185 (13.3)	100 (14.6)	10 (1.5)
倦怠感		215 (14.8)	16 (1.1)	67 (9.2)	7 (1.0)	560 (40.2)	126 (9.0)	51 (7.4)	4 (0.6)
筋肉痛		492 (34.0)	17 (1.2)	114 (15.7)	4 (0.6)	683 (49.0)	104 (7.5)	82 (12.0)	6 (0.9)
関節痛		101 (7.0)	6 (0.4)	35 (4.8)	1 (0.1)	225 (16.1)	40 (2.9)	21 (3.1)	2 (0.3)
発熱		10 (0.7)	3 (0.2)	4 (0.6)	0	235 (16.9)	31 (2.2)	1 (0.1)	0
n=発現例数									
a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象									

表4 治験薬1回目接種から2回目接種後28日までに本剤群又はプラセボ群のいずれかで0.5%以上に認められた非特定有害事象（安全性解析対象集団）

事象名 PT (MedDRA/J Ver.24.0)	本剤群	プラセボ群
	N=1,487 n (%)	N=745 n (%)
鼻閉	21 (1.4)	10 (1.3)
頭痛	19 (1.3)	10 (1.3)
咳嗽	18 (1.2)	6 (0.8)
口腔咽頭痛	16 (1.1)	13 (1.7)
上気道感染	10 (0.7)	14 (1.9)
ウイルス感染	10 (0.7)	6 (0.8)
リンパ節症	10 (0.7)	0
悪心	9 (0.6)	5 (0.7)
下痢	8 (0.5)	6 (0.8)
注意欠如・多動性障害	8 (0.5)	2 (0.3)
疲労	8 (0.5)	1 (0.1)
発疹	7 (0.5)	2 (0.3)
関節痛	7 (0.5)	1 (0.1)
鼻漏	6 (0.4)	8 (1.1)
上咽頭炎	6 (0.4)	5 (0.7)
嘔吐	5 (0.3)	5 (0.7)
皮膚裂傷	1 (<0.1)	5 (0.7)

N=解析対象例数、n=発現例数

2. 本日の論点：【3】武田社ワクチン（ノバボックス）の接種について  
 (1) 12-17歳における武田社ワクチン（ノバボックス）の有効性、安全性

## 武田社ワクチン（ノバボックス）の添付文書改訂

12-17歳の初回シリーズの接種に使用するワクチンとして、武田社ワクチン（ノバボックス）が、7月21日に添付文書改訂された。

### 添付文書(新旧対照表)(抜粋)

変更内容（下線部：変更箇所）	
前	後
**2022年7月改訂（第3版） *2022年5月改訂	**2022年7月改訂（第4版） *2022年7月改訂
<p><u>7.1 接種対象者</u>  <u>本剤の接種は18歳以上の者に行う。</u>            SARS-CoV-2の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットとリスクを考慮し、追加免疫の要否を判断すること。</p> <p><u>7.2 接種回数</u>  <u>初回免疫：本剤は2回接種により効果が確認されていることから、原則として、他のSARS-CoV-2に対するワクチンと混同することなく2回接種するよう注意すること。</u></p> <p><u>7.3 接種間隔</u>  <u>初回免疫：1回目の接種から3週間を超えた場合には、できる限り速やかに2回目の接種を実施すること。</u>  <u>追加免疫：通常、本剤2回目の接種から少なくとも6ヵ月経過した後に3回目の接種を行うことができる。</u></p>	<p>** <u>7.1 初回免疫</u></p> <p><u>7.1.1 接種対象者</u>  <u>12歳以上の者</u></p> <p><u>7.1.2 接種回数</u>            本剤は2回接種により効果が確認されていることから、原則として、他のSARS-CoV-2に対するワクチンと混同することなく2回接種するよう注意すること。</p> <p><u>7.1.3 接種間隔</u>            1回目の接種から3週間を超えた場合には、できる限り速やかに2回目の接種を実施すること。</p> <p>** <u>7.2 追加免疫</u></p> <p><u>7.2.1 接種対象者</u>            18歳以上の者。SARS-CoV-2の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットとリスクを考慮し、追加免疫の要否を判断すること。</p> <p><u>7.2.2 接種時期</u>            通常、本剤2回目の接種から少なくとも6ヵ月経過した後に3回目の接種を行うことができる。</p> <p><u>7.2.3 他のSARS-CoV-2ワクチンを接種した者に追加免疫として本剤を接種した際の有効性、安全性は確立していない。</u></p>
<p><u>8.7 初回免疫時の本剤と他のSARS-CoV-2に対するワクチンの互換性に関するデータはない。</u></p> <p><u>8.8 他のSARS-CoV-2に対するワクチン接種後に本剤を用いて追加免疫した際の有効性、安全性は確立されていない。</u></p>	<p>** 8.7 本剤と他のSARS-CoV-2に対するワクチンの互換性に関するデータはない。</p>

2. 本日の論点：【3】武田社ワクチン（ノバボックス）の接種について  
（1）12-17歳における武田社ワクチン（ノバボックス）の有効性、安全性

## （参考）武田社ワクチン（ノバボックス）の心筋炎、心膜炎について

7月8日の審議会※<sup>1</sup>の議論を踏まえ、添付文書が改訂され、心筋炎及び心膜炎に係る注意喚起がなされた。

### 添付文書改訂に係る経緯

- 薬事承認の際に提出された臨床試験のデータから、心筋炎リスクは特段問題ないと評価された（4月18日審議会※<sup>2</sup>）
- 本邦では5月25日から接種が開始されており、副反応疑い報告において6月12日時点（7月8日開催の審議会の集計対象期間内）では心筋炎または心膜炎の報告はない。
- 海外では、市販後のデータなどから、心膜炎を副反応として添付文書に記載したり（豪州）、重要な特定されたリスクとして心筋炎・心膜炎を追加することを推奨する旨報告（米国FDA）する等している。
- 我が国では、7月8日公表分も含め、武田社ワクチン（ノバボックス）接種後の心筋炎・心膜炎に係る報告はなされていないが、諸外国の対応状況も踏まえ、添付文書において、下記のとおり注意喚起を行った。

### 国内の副反応疑い報告状況（6月12日時点）

### 世界全体の報告状況（5月31日時点）

回数	推定 接種回数	心筋炎疑い※ <sup>3</sup> 報告件数	心膜炎疑い※ <sup>3</sup> 報告件数
1-3	11,333	0	0

回数	推定 接種回数	心筋炎疑い※ <sup>3</sup>		心膜炎疑い※ <sup>3</sup>	
		報告件数 (100万回接種 あたりの件数)	O/E比※ <sup>4</sup> (95%信頼区 間)	報告件数 (100万回接種 あたりの件数)	O/E比※ <sup>4</sup> (95%信頼区 間)
1-3	942,554	10 (10.6)	8.08 (3.88-14.9) 〔観察期間42 日〕	33 (35.0)	5.26 (3.60-7.43) 〔観察期間42 日〕

### 【添付文書】ヌバキソビッド筋注（抜粋）

心筋炎、心膜炎が報告されているため、被接種者又はその保護者に対しては、心筋炎、心膜炎が疑われる症状（胸痛、動悸、むくみ、呼吸困難、頻呼吸等）が認められた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

※<sup>1</sup> 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）

※<sup>2</sup> 薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会

※<sup>3</sup> 専門家により心筋炎又は心膜炎と評価されていない、疑い事例も含む。









※<sup>4</sup> O/E比：観察値(O)と期待値(E)の比。O/E比が1より大きければ、一般的な発現頻度よりもワクチン接種後の発現頻度が高いことを示す。



## 2. 本日の論点：【3】武田社ワクチン（ノババックス）の接種について （2）諸外国の対応状況

## 諸外国における武田社ワクチン（ノババックス）の接種について

18歳以上の者に対する初回シリーズとしての武田社ワクチン（ノババックス）の使用を多くの国が認めており、EUでは12-17歳に対する初回シリーズとしての使用が承認された。

国・地域	発出機関	武田社ワクチン（ノババックス）の接種方針
 米国	CDC	<ul style="list-style-type: none"> <li>18歳以上の者に対する初回シリーズの選択肢として使用を推奨（2022/7/19）</li> </ul>
 英国	NHS	<ul style="list-style-type: none"> <li>記載なし（ただし、MHRAは2022年2月3日に18歳以上に対し初回シリーズの使用を承認。）</li> </ul>
 カナダ	NACI	<ul style="list-style-type: none"> <li>18歳以上の者は、初回シリーズとして8週間の間隔を空けて接種し得る※<sup>1</sup>（2022/2/17）</li> <li>18歳以上でmRNAワクチンを接種できない又は希望しない者は、初回シリーズ内での交互相種※<sup>2</sup>、及び追加接種（3回目・4回目）※<sup>3</sup>として接種し得る（2022/4/5）</li> </ul>
 フランス	保健省	<ul style="list-style-type: none"> <li>18歳以上でその他のワクチンが禁忌、又はmRNAワクチンを拒否する者に対して、初回シリーズとして交互相種※<sup>2</sup>も含めて3週間の間隔を空けて接種し得る（2022/3/2）</li> </ul>
 ドイツ	保健省	<ul style="list-style-type: none"> <li>18歳以上で妊娠中又は授乳中でない者に対して、初回シリーズとして交互相種※<sup>2</sup>も含めて3週間の間隔を空けて接種し得る（2022/2/3）</li> </ul>
 イスラエル	保健省	<ul style="list-style-type: none"> <li>mRNAワクチンを接種できない、又は希望しない者に対する初回シリーズとしての使用を審査中（2022/1/28）</li> </ul>
 国際連合	WHO	<ul style="list-style-type: none"> <li>18歳以上の者は、初回シリーズとして接種し得る（2021/12/21）</li> </ul>
 EU	EMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>12歳以上の者は、初回シリーズとして接種し得る（2022/6/23）</li> </ul>

※<sup>1</sup> ただし規制当局の承認は3週間の間隔となっている。

※<sup>2</sup> 初回にmRNAワクチンを接種し、2回目に武田社ワクチン（ノババックス）を接種する交互相種。初回武田社ワクチン（ノババックス）の場合は2回目も武田社ワクチン（ノババックス）を推奨。

※<sup>3</sup> ただし規制当局の承認は初回シリーズのみとなっている。

Source: [CDC](#), [ノババックス社プレスリリース](#), [MHRA](#), [NACI](#), [フランス保健省](#), [ドイツ保健省](#), [STIKO](#), [イスラエル保健省](#), [WHO](#), [EMA](#)