

2. 本日の論点：【1】武田社ワクチン（ノババックス）の追加接種について

（1）添付文書の改訂について

（参考）武田社からPMDAへ提出された資料

武田ワクチン（ノババックス）の4回目接種の有効性（IgG抗体価）

武田社からPMDAに相談する際に提出された資料によれば、武田社ワクチン（ノババックス）の4回目接種後のIgG抗体価について、初回シリーズ接種後（2回目接種後）に対する非劣性が示された。

武田社（ノババックス）臨床試験（武田社提出資料）（抜粋・要約）

方法・結果：

- 海外第1/2相試験の101試験第2相パート4回目接種で得られた、4回目接種14日後（Day 371）までの免疫原性の中間解析。Day 189（3回目接種前）の無作為化でB2群に割り付けられた104例のうち、46例が4回目の接種を受け、Day 371の評価例数として34例を用いた免疫原性の解析を行った。

- IgG抗体価について3回目接種の評価時と同様にDay 35（2回目接種14日後）に対する非劣性を検証。3回目接種の評価時と同一の非劣性マージンを用い、幾何平均の比を0.67、抗体陽転率の差を-10%と設定し、それぞれ95% CIの下限で評価するものとした。

考察：

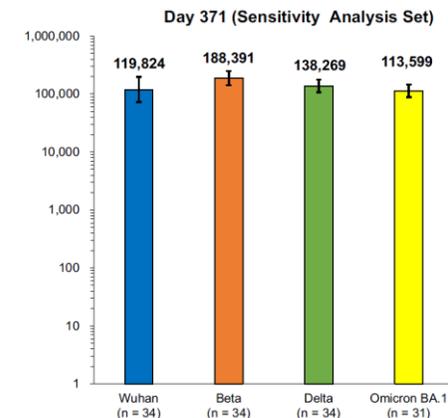
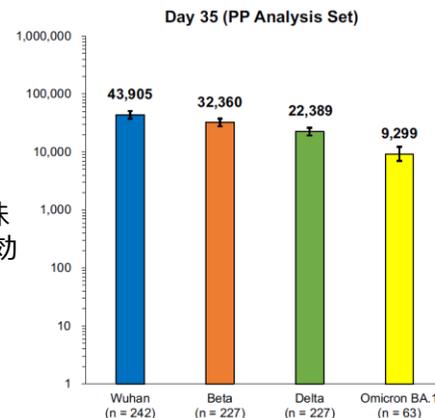
- 従来株に対するIgG抗体価は、本剤の4回目接種14日後に4回目接種前から増加し、従来株に対する2回目接種14日後の抗体価を上回った。また、年齢層別の解析では、非高齢者、高齢者ともに、本剤の4回目接種14日後の抗体価は年齢を問わない集団における2回目接種14日後の抗体価を上回った。

- オミクロン株（BA.1）、デルタ株、ベータ株のSARS-CoV-2 rS に対するIgG抗体価は、いずれも本剤の4回目接種により4回目接種前から増加し、本剤の4回目接種14日後時点で従来株に対する2回目接種14日後の抗体価を上回った。

- 301試験の本剤群のブレイクスルー症例を対象とした解析からは、本剤接種後のIgG抗体価と本剤の有効性（VE）の間に強い正の相関が認められていることから、本剤4回目接種14日後の従来株及び変異株に対するIgG抗体価から、本剤の4回目接種により従来株及びオミクロン株（BA.1）を含む変異株に対してピボタル第3相試験で示された高い有効性が得られることが期待される。

表 2-4 Day 35 と比較した Day 371 の従来株の SARS-CoV-2 rS に対する IgG 抗体価（事後解析）

	PP Analysis Set		Sensitivity Analysis Set	
	Day 35	Day 371	Day 35	Day 371
Day 0 (Baseline)				
n1	7	7	34	34
GMT	100.0	100.0	108.2	108.2
95% CI	100.0, 100.0	100.0, 100.0	96.7, 121.1	96.7, 121.1
Day 35 or Day 371				
n1	7	7	34	34
GMT	40485.1	214152.3	37934.9	119823.5
95% CI	15356.7, 106731.6	118262.3, 387792.3	25350.0, 56767.6	72547.1, 197908.2
Seroconversion referencing				
Day 0				
n2	7	7	34	33
SCR (n2/n1), %	100.0	100.0	100.0	97.1
95% CI	59.0, 100.0	59.0, 100.0	89.7, 100.0	84.7, 99.9
GMT Ratio		5.290		3.159
95% CI		2.295, 12.192		1.862, 5.357
Difference of SCR		0.0		-2.9
95% CI		NE, NE		-14.9, 9.0



2. 本日の論点：【1】武田社ワクチン（ノババックス）の追加接種について

（1）添付文書の改訂について

（参考）武田社からPMDAへ提出された資料

武田ワクチン（ノババックス）の4回目接種の有効性（中和抗体価）

武田社からPMDAに相談する際に提出された資料によれば、武田社ワクチン（ノババックス）の4回目接種後の中和抗体価について、初回シリーズ接種後（2回目接種後）に対する非劣性が示された。

武田社（ノババックス）臨床試験（武田社提出資料）（抜粋・要約）

方法・結果：

・海外第1/2相試験の101試験第2相パート4回目接種で得られた、4回目接種14日後（Day 371）までの免疫原性の中間解析。Day 189（3回目接種前）の無作為化でB2群に割り付けられた104例のうち、46例が4回目の接種を受け、Day 371の評価例数として34例を用いた免疫原性の解析を行った。

・中和抗体価について3回目接種の評価時と同様にDay 35（2回目接種14日後）に対する非劣性を検証。3回目接種の評価時と同一の非劣性マージンを用い、幾何平均の比を0.67、抗体陽転率の差を-10%と設定し、それぞれ95% CIの下限で評価するものとした。

考察：

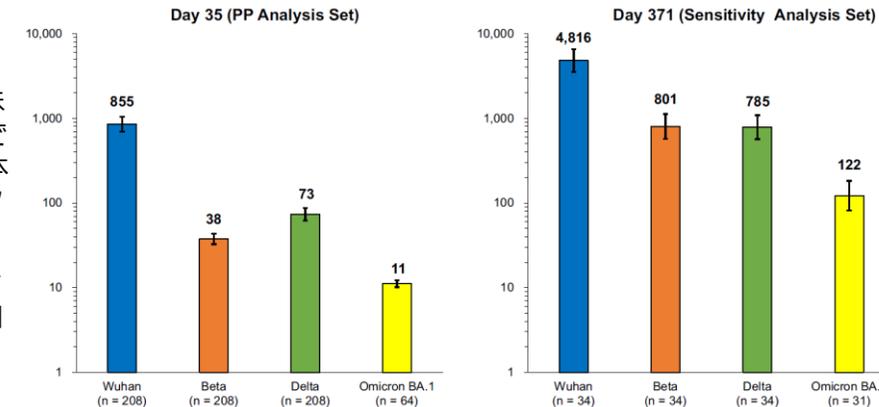
・従来株に対する中和抗体価は、本剤の4回目接種14日後に4回目接種前から増加し、従来株に対する2回目接種14日後の抗体価を上回った。また、年齢層別の解析では、非高齢者、高齢者ともに、本剤の4回目接種14日後の抗体価は年齢を問わない集団における2回目接種14日後の抗体価を上回った。

・オミクロン株（BA.1）、デルタ株、ベータ株に対する中和抗体価は、いずれも本剤の4回目接種14日後に4回目接種前から増加した。本剤の4回目接種14日後時点で、デルタ株及びベータ株に対しての抗体価は、従来株に対する2回目接種14日後の抗体価と同程度であったものの、オミクロン株に対する抗体価は、従来株に対する2回目接種14日後の抗体価を下回った。オミクロン株に対する中和抗体価の減弱は、コミナティ筋注及びスパイクバックス筋注での報告と一貫していた。

・中和抗体価とCOVID-19発症予防の相関関係（Correlate of Protection）はまだ確立されていないものの、有効性と相関することが示唆されている。したがって、これらの中和抗体価の成績から、従来株、デルタ株、ベータ株に対しては本剤の4回接種によりピボタル第3相試験で示された高い有効性が得られることが期待される。

表 2-10 Day 35 と比較した Day 371 の従来株に対する中和抗体価（事後解析）

	PP Analysis Set		Sensitivity Analysis Set	
	Day 35	Day 371	Day 35	Day 371
Day 0 (Baseline)				
n1	1	1	10	10
GMT	10.0	10.0	10.0	10.0
95% CI	-,-	-,-	10.0, 10.0	10.0, 10.0
Day 35 or Day 371				
n1	1	1	10	10
GMT	5120.0	5120.0	1470.3	5487.5
95% CI	-,-	-,-	707.3, 3056.4	3179.7, 9470.2
Seroconversion referencing				
Day 0				
n2	1	1	10	10
SCR (n2/n1), %	100.0	100.0	100.0	100.0
95% CI	2.5, 100.0	2.5, 100.0	69.2, 100.0	69.2, 100.0
GMT Ratio		1.000		3.732
95% CI		-,-		1.636, 8.514
Difference of SCR		0.0		0.0
95% CI		NE, NE		NE, NE



2. 本日の論点：【1】武田社ワクチン（ノババックス）の追加接種について

（1）添付文書の改訂について

（参考）武田社からPMDAへ提出された資料

武田ワクチン（ノババックス）の4回目接種の安全性

武田社ワクチン（ノババックス）の4回目接種の安全性について、有害事象は3回目接種からさらなる増加が見られなかった。

武田社（ノババックス）臨床試験（武田社提出資料）（抜粋・要約）

方法・結果：

海外第1/2相試験の101試験第2相パート4回目接種で得られた、4回目接種28日後（Day 385）までの安全性の中間解析。

【特定有害事象】

- 1-3回目接種では、各接種ごとに事象の発現割合が増加した。
- 4回目接種では発現割合のさらなる増加が見られなかった。

局所性特定有害事象

- 全体として事象の大部分はGrade 1 又は2。各事象の持続期間の中央値は2~4日。
- 紅斑のみで3回目接種後から発現割合が5パーセントポイント以上増加し（3回目接種後：10.3%、4回目接種後：19.5%）、同様に紅斑のみでGrade 3以上の事象が3回目接種後から5パーセントポイント以上増加した（3回目接種後：1.0%、4回目接種後：14.6%）。

全身性特定有害事象

- 主な事象は3回目接種までと同様に疲労（56.1%）、頭痛（43.9%）、倦怠感（43.9%）、筋肉痛（36.6%）であり、発熱（9.8%）、関節痛（19.5%）、悪心/嘔吐14.6%）は相対的に少なかった。
- 4回目接種後のGrade 3以上の事象の発現割合は3回目接種後と概ね同程度であり、3回目接種後から5パーセントポイント以上増加した事象はなかった。
- 全体として事象の大部分はGrade 1 又は2（表2-14）。各事象の持続期間の中央値は1~2日。

【非特定有害事象】

- 4回目接種から28日間の評価期間で、非特定有害事象は8.9%（4/45例）であり、すべて軽度。
- 重度の事象、診療を要した事象、中止に至った事象及び死亡を含む重篤な事象はいずれも認められなかった。

表 2-13 1~4回目接種後の局所性特定有害事象（Safety Analysis Set）

	Primary Series (Group B)		Booster Vaccination (Group B2)	
	Vaccination 1 (N1 = 253)	Vaccination 2 (N2 = 250)	Vaccination 3 (N3 = 97)	Vaccination 4 (N4 = 41)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any solicited local TEAE	131 (51.8)	175 (70.0)	80 (82.5)	30 (73.2)
Grade 3	1 (0.4)	13 (5.2)	12 (12.4)	8 (19.5)
Grade 4	0	0	1 (1.0)	0
Pain 疼痛	68 (26.9)	114 (45.6)	53 (54.6)	22 (53.7)
Grade 3	0	5 (2.0)	4 (4.1)	2 (4.9)
Grade 4	0	0	1 (1.0)	0
Tenderness 圧痛	122 (48.2)	163 (65.2)	79 (81.4)	29 (70.7)
Grade 3	1 (0.4)	9 (3.6)	8 (8.2)	3 (7.3)
Grade 4	0	0	1 (1.0)	0
Erythema 紅斑	2 (0.8)	12 (4.8)	10 (10.3)	8 (19.5)
Grade 3	0	3 (1.2)	1 (1.0)	6 (14.6)
Grade 4	0	0	0	0
Swelling 腫脹/硬結	2 (0.8)	14 (5.6)	11 (11.3)	5 (12.2)
Grade 3	0	1 (0.4)	2 (2.1)	2 (4.9)
Grade 4	0	0	0	0

表 2-14 1~4回目接種後の全身性特定有害事象（Safety Analysis Set）

	Primary Series (Group B)		Booster Vaccination (Group B2)	
	Vaccination 1 (N1 = 255)	Vaccination 2 (N2 = 250 ^a)	Vaccination 3 (N3 = 98)	Vaccination 4 (N4 = 41)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any solicited systemic TEAE	112 (43.9)	132 (52.8)	75 (76.5)	28 (68.3)
Grade 3	10 (3.9)	14 (5.6)	14 (14.3)	7 (17.1)
Grade 4	0	0	1 (1.0)	0
Temperature/fever 発熱	6 (2.4)	11 (4.4)	17 (17.3)	4 (9.8)
Grade 3	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (1.0)	0
Grade 4	0	0	0	0
Headache 頭痛	55 (21.6)	74 (29.6)	45 (45.9)	18 (43.9)
Grade 3	1 (0.4)	5 (2.0)	4 (4.1)	2 (4.9)
Grade 4	0	0	1 (1.0)	0
Fatigue 疲労	59 (23.1)	89 (35.6)	62 (63.3)	23 (56.1)
Grade 3	5 (2.0)	7 (2.8)	12 (12.2)	5 (12.2)
Grade 4	0	0	0	0
Malaise 倦怠感	31 (12.2)	66 (26.4)	46 (46.9)	18 (43.9)
Grade 3	6 (2.4)	6 (2.4)	6 (6.1)	4 (9.8)
Grade 4	0	0	1 (1.0)	0
Joint pain/arthralgia 関節痛	17 (6.7)	37 (14.8)	28 (28.6)	8 (19.5)
Grade 3	2 (0.8)	3 (1.2)	4 (4.1)	1 (2.4)
Grade 4	0	0	0	0
Muscle pain/myalgia 筋肉痛	51 (20.0)	77 (30.8)	50 (51.0)	15 (36.6)
Grade 3	2 (0.8)	6 (2.4)	7 (7.1)	4 (9.8)
Grade 4	0	0	1 (1.0)	0
Nausea/vomiting 悪心/嘔吐	15 (5.9)	18 (7.2)	13 (13.3)	6 (14.6)
Grade 3	1 (0.4)	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0

Source: Table 14.3.3.1.2 and Table 14.3.3.1.2a.

^a N2 = 249 for the temperature/fever category.

2. 本日の論点：【x】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

米国、英国、カナダ、イスラエル、国際連合、EUでは、武田社ワクチン（ノババックス）の追加接種としての使用が認められている。

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"> 12歳以上の者に対して、初回シリーズとして接種し得る。（2022/8/22） 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に対して、追加接種（3回目）として接種し得る。（2022/10/19）
 英国	UKHSA	<ul style="list-style-type: none"> mRNAワクチンの接種が臨床的に適切でないと考えられる場合、12歳以上の者に対して、初回シリーズ及び追加接種※1として接種し得る※2。（2022/9/5）
 カナダ	NACI	<ul style="list-style-type: none"> 18歳以上の者は、初回シリーズとして接種し得る。（2022/2/17） 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、追加接種※1として接種し得る※2。（2022/4/5）
 フランス	保健省	<ul style="list-style-type: none"> 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接種し得る（2022/3/2）
 ドイツ	保健省	<ul style="list-style-type: none"> 12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接種し得る（2022/8/19）
 イスラエル	保健省	<ul style="list-style-type: none"> 12歳以上でmRNAワクチンを接種できない又は希望しない者に対して、初回シリーズとして、又はノババックス以外の新型コロナワクチンで初回シリーズを完了した者に対する3回目接種として接種し得る（2022/9/4）
 国際連合	WHO	<ul style="list-style-type: none"> 12歳以上の者に対して、初回シリーズ及び追加接種※1として接種し得る（2022/9/27）
 EU	EMA	<ul style="list-style-type: none"> 12歳以上の者に対して、初回シリーズとして接種し得る。（2022/6/23） 12歳以上の者に対して、追加接種※1として接種し得る。（2022/9/1）

※1 回数については言及なし。

※2 但し、規制当局の承認は初回シリーズのみとなっている。

Source: [CDC](#), [CDC](#), [UKHSA](#), [NACI](#), [フランス保健省](#), [ドイツ保健省](#), [イスラエル保健省](#), [WHO](#), [EMA](#), [EMA](#)