

ヌバキソビッド筋注

医薬品添付文書改訂相談

添付文書改訂案（新旧対照表）

令和4年7月12日

武田薬品工業株式会社

変更内容（下線部：変更箇所）																																									
前	後																																								
<p>**2022年7月改訂（第3版） *2022年5月改訂</p>	<p>**2022年7月改訂（第4版） *2022年7月改訂</p>																																								
<p>7.1 接種対象者 本剤の接種は18歳以上の者に行う。 SARS-CoV-2の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットとリスクを考慮し、追加免疫の可否を判断すること。</p> <p>7.2 接種回数 <u>初回免疫</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>7.3 接種間隔 <u>初回免疫</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。 <u>追加免疫</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>** 7.1 初回免疫 <u>7.1.1 接種対象者</u> 12歳以上の者 <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。 <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>** 7.2 追加免疫 <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、追加免疫の可否を判断すること。 <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。 <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>8.7 <u>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>8.8 <u>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>																																								
<p>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。</p>	<p>** 9.7 小児等 12歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。</p>																																								
<p>11.2 その他の副反応</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1~10%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>局所症状（注射部位）</td> <td>圧痛（75.3%）^{a)}、疼痛（62.2%）^{a)}</td> <td>発赤・紅斑^{a)}、腫脹・硬結^{a)}</td> <td>そう痒感</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td></td> <td>リンパ節症</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛（49.9%）^{a)}</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心・嘔吐（14.5%）^{a)}</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	1~10%未満	1%未満	局所症状（注射部位）	圧痛（75.3%） ^{a)} 、疼痛（62.2%） ^{a)}	発赤・紅斑 ^{a)} 、腫脹・硬結 ^{a)}	そう痒感	血液			リンパ節症	精神神経系	頭痛（49.9%） ^{a)}			消化器	悪心・嘔吐（14.5%） ^{a)}			<p>11.2 その他の副反応</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1~10%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>** 局所症状（注射部位）</td> <td>圧痛（75.1%）^{a)}、疼痛（62.5%）^{a)}</td> <td>発赤・紅斑^{a)}、腫脹・硬結^{a)}</td> <td>そう痒感</td> </tr> <tr> <td>** 血液</td> <td></td> <td></td> <td>リンパ節症</td> </tr> <tr> <td>** 精神神経系</td> <td>頭痛（50.8%）^{a)}</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>** 消化器</td> <td>悪心・嘔吐（15.1%）^{a)}</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	1~10%未満	1%未満	** 局所症状（注射部位）	圧痛（75.1%） ^{a)} 、疼痛（62.5%） ^{a)}	発赤・紅斑 ^{a)} 、腫脹・硬結 ^{a)}	そう痒感	** 血液			リンパ節症	** 精神神経系	頭痛（50.8%） ^{a)}			** 消化器	悪心・嘔吐（15.1%） ^{a)}		
	10%以上	1~10%未満	1%未満																																						
局所症状（注射部位）	圧痛（75.3%） ^{a)} 、疼痛（62.2%） ^{a)}	発赤・紅斑 ^{a)} 、腫脹・硬結 ^{a)}	そう痒感																																						
血液			リンパ節症																																						
精神神経系	頭痛（49.9%） ^{a)}																																								
消化器	悪心・嘔吐（14.5%） ^{a)}																																								
	10%以上	1~10%未満	1%未満																																						
** 局所症状（注射部位）	圧痛（75.1%） ^{a)} 、疼痛（62.5%） ^{a)}	発赤・紅斑 ^{a)} 、腫脹・硬結 ^{a)}	そう痒感																																						
** 血液			リンパ節症																																						
** 精神神経系	頭痛（50.8%） ^{a)}																																								
** 消化器	悪心・嘔吐（15.1%） ^{a)}																																								

変更内容（下線部：変更箇所）																						
前				後																		
皮膚			発疹、紅斑、 そう痒症、じん麻疹				発疹、紅斑、 そう痒症、じん麻疹															
筋・骨格系	筋肉痛 (51.0%) <small>a)</small> 、 関節痛 (23.9%) ^{a)}			**	筋・骨格系	筋肉痛 (<u>51.4%</u>) <small>a)</small> 、 関節痛 (23.6%) ^{a)}																
その他	疲労 (52.9%) ^{a)} 、 倦怠感 (41.0%) ^{a)}	発熱 ^{a)} 、四肢痛	悪寒	**	**	その他	疲労 (53.0%) ^{a)} 、 倦怠感 (41.1%) ^{a)}															
<small>a) 臨床試験において電子日誌により収集した副反応の発現頻度</small>				<small>a) 臨床試験において電子日誌により収集した副反応の発現頻度</small>																		
<p>17.1.1 海外第Ⅲ相試験（2019nCoV-301）（初回免疫）</p> <p>SARS-CoV-2 ワクチン未接種の <u>18 歳以上の者</u>を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅲ相試験を実施し、本剤又はプラセボ 0.5mL を 3～4 週間隔で 2 回筋肉内接種したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるワクチンの有効性（VE）は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、2 回目接種後 7 日以降に発症した COVID-19 確定例を対象に評価した。主要解析は COVID-19 確定例が 77 例集積した時点で実施し、SARS-CoV-2 による感染症に対する VE を評価した。解析結果は表 1 の通りであった。（中略）</p> <p>（記載なし）</p>				<p>** 17.1.1 海外第Ⅲ相試験（2019nCoV-301）（初回免疫）</p> <p>SARS-CoV-2 ワクチン未接種の <u>12 歳以上の者</u>を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅲ相試験を実施し、本剤又はプラセボ 0.5mL を 3～4 週間隔で 2 回筋肉内接種したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるワクチンの有効性（VE）は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、2 回目接種後 7 日以降に発症した COVID-19 確定例を対象に評価した。</p> <p><u>(1) 18 歳以上の参加者</u></p> <p>主要解析は COVID-19 確定例が 77 例集積した時点で実施し、SARS-CoV-2 による感染症に対する VE を評価した。解析結果は表 1 の通りであった。（中略）</p> <p><u>(2) 12～17 歳の参加者</u></p> <p><u>12～17 歳の参加者における有効性を追加で評価した。本試験には本剤群 1,491 例及びプラセボ群 756 例が組み入れられた。主要解析は COVID-19 確定例が 20 例集積した時点で実施し、SARS-CoV-2 による感染症に対する VE を評価した。解析結果は表 3 の通りであった。なお主要解析時の 2 回目接種後の追跡期間（中央値）は本剤群で 64 日、プラセボ群で 63 日であった²⁾。</u></p> <p style="text-align: center;">表 3 SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">本剤</th> <th colspan="2" style="text-align: center;">プラセボ</th> <th style="text-align: center;">VE (%) [95%信頼区間]^{a)}</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">解析対象 (例)</th> <th style="text-align: center;">COVID-19症例数 (%)</th> <th style="text-align: center;">解析対象 (例)</th> <th style="text-align: center;">COVID-19症例数 (%)</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">1205</td> <td style="text-align: center;">6 (0.5)</td> <td style="text-align: center;">594</td> <td style="text-align: center;">14 (2.4)</td> <td style="text-align: center;">79.54 [46.83, 92.13]</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>COVID-19 症例：RT-PCR 検査陽性かつ発熱、咳、あるいは 2 つ以上の COVID-19 関連症状を呈する症候性 COVID-19 で、2 回目接種から 7 日後以降に発現した症例</small></p> <p><small>a) ワクチンの有効性及び 95%信頼区間は modified Poisson regression により算出</small></p>				本剤		プラセボ		VE (%) [95%信頼区間] ^{a)}	解析対象 (例)	COVID-19症例数 (%)	解析対象 (例)	COVID-19症例数 (%)		1205	6 (0.5)	594	14 (2.4)	79.54 [46.83, 92.13]
本剤		プラセボ		VE (%) [95%信頼区間] ^{a)}																		
解析対象 (例)	COVID-19症例数 (%)	解析対象 (例)	COVID-19症例数 (%)																			
1205	6 (0.5)	594	14 (2.4)	79.54 [46.83, 92.13]																		

変更内容（下線部：変更箇所）																																							
前			後																																				
			<p>免疫原性は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、規定された 2 回目接種を受けた本剤群の 390 例を対象に評価し、17.1.1 海外第Ⅲ相試験の本剤群のうち 18～25 歳の被験者データと比較した。本剤 2 回目接種から 14 日後の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価及び抗体陽転率は表 4 の通りであり、12～17 歳の 18～25 歳に対する非劣性が確認された^{a)}。</p> <p>表 4 2 回目接種 14 日後の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価及び抗体陽転率</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">年齢</th> <th colspan="2">12～17歳</th> <th colspan="2">18～25歳</th> <th rowspan="2">GMR^{c)} [両側95%CI] (18～25歳 vs 12～17歳)</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>GMT [両側 95%CI]</th> <th>N</th> <th>GMT [両側 95%CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血清中和 抗体価^{b)}</td> <td>390</td> <td>3859.6 [3422.8, 4352.1]</td> <td>416</td> <td>2633.6 [2388.6, 2903.6]</td> <td>0.7 [0.6, 0.8]</td> </tr> <tr> <td>抗体陽転 率^{d)}</td> <td>n/N</td> <td>% [両側 95%CI]</td> <td>n/N</td> <td>% [両側 95%CI]</td> <td>抗体陽転率の差 [両側95%CI^{e)}</td> </tr> <tr> <td></td> <td>385/390</td> <td>98.7 [97.0, 99.6]</td> <td>415/416</td> <td>99.8 [98.7, 100.0]</td> <td>1.1 [-0.2, 2.8]</td> </tr> </tbody> </table> <p>N=評価例数、n=抗体陽転がみられた被験者数 CI: 信頼区間; GMT: 幾何平均抗体価; GMR: 幾何平均比 a) 以下の3点がすべて達成された場合に非劣性が示されるものと事前に規定した。 i) GMR (GMT_{18～25歳}/GMT_{12～17歳}) の両側 95% CI の上限値が 1.5 未満 ii) GMR の点推定値が 1.22 (1.5 の平方根) 以下 iii) 抗体陽転率 (SCR) の差 (SCR_{18～25歳}-SCR_{12～17歳}) の両側 95% CI の上限値が 10%未満 b) 抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値を用いた。 c) 接種群を要因、ベースラインの抗体価を共変量とした ANCOVA d) 抗体価がベースラインから 4 倍以上増加した被験者の割合 e) Miettinen and Nurminen 法</p> <p>安全性は少なくとも 1 回接種した 2,232 例で評価し、各接種後 7 日間は電子日誌により副反応を収集した。いずれかの群で発現頻度が 10%以上の副反応（全体及びグレード 3 以上）を表 5 に示す。本剤群における副反応の大部分は、接種後 1～2 日以内に発現し、持続期間の中央値は 1～2 日であった²⁾。</p> <p>表 5 主な副反応の発現状況</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1回目</th> <th>2回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			年齢	12～17歳		18～25歳		GMR ^{c)} [両側95%CI] (18～25歳 vs 12～17歳)	N	GMT [両側 95%CI]	N	GMT [両側 95%CI]	血清中和 抗体価 ^{b)}	390	3859.6 [3422.8, 4352.1]	416	2633.6 [2388.6, 2903.6]	0.7 [0.6, 0.8]	抗体陽転 率 ^{d)}	n/N	% [両側 95%CI]	n/N	% [両側 95%CI]	抗体陽転率の差 [両側95%CI ^{e)}		385/390	98.7 [97.0, 99.6]	415/416	99.8 [98.7, 100.0]	1.1 [-0.2, 2.8]		1回目	2回目			
年齢	12～17歳		18～25歳		GMR ^{c)} [両側95%CI] (18～25歳 vs 12～17歳)																																		
	N	GMT [両側 95%CI]	N	GMT [両側 95%CI]																																			
血清中和 抗体価 ^{b)}	390	3859.6 [3422.8, 4352.1]	416	2633.6 [2388.6, 2903.6]	0.7 [0.6, 0.8]																																		
抗体陽転 率 ^{d)}	n/N	% [両側 95%CI]	n/N	% [両側 95%CI]	抗体陽転率の差 [両側95%CI ^{e)}																																		
	385/390	98.7 [97.0, 99.6]	415/416	99.8 [98.7, 100.0]	1.1 [-0.2, 2.8]																																		
	1回目	2回目																																					

変更内容（下線部：変更箇所）								
前	後							
	本剤群 N=1448 n (%)		プラセボ群 N=726 n (%)		本剤群 N=1394 n (%)		プラセボ群 N=686 n (%)	
	全体	グレード3 以上 ^{a)}	全体	グレード3 以上 ^{a)}	全体	グレード3 以上 ^{a)}	全体	グレード3 以上 ^{a)}
圧痛	817 (56.4)	16 (1.1)	153 (21.1)	2 (0.3)	909 (65.2)	93 (6.7)	97 (14.1)	1 (0.1)
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)
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)
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)
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)
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)	3 (0.4)
発熱	10 (0.7)	3 (0.2)	4 (0.6)	0	235 (16.9)	31 (2.2)	1 (0.1)	0
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)
N=評価例数、n=発現例数 a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象								
17.1.2 海外第Ⅲ相試験（2019nCoV-302）（初回免疫） （中略） 中間解析及び最終解析結果は表 3 の通りであった。なお2回目接種後の追跡期間（中央値）は、中間解析時が本剤群、プラセボ群ともに39日、最終解析時が本剤群で56日、プラセボ群で54日であった ²⁾ 。 表 3 （中略） いずれかの群で発現頻度が10%以上の副反応（全体及びグレード3以上）を表 4 に示す。本剤群における副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間の中央値は2～3日であった ²⁾ 。 表 4	17.1.2 海外第Ⅲ相試験（2019nCoV-302）（初回免疫） （中略） 中間解析及び最終解析結果は表 6 の通りであった。なお2回目接種後の追跡期間（中央値）は、中間解析時が本剤群、プラセボ群ともに39日、最終解析時が本剤群で56日、プラセボ群で54日であった ³⁾ 。 表 6 （中略） いずれかの群で発現頻度が10%以上の副反応（全体及びグレード3以上）を表 7 に示す。本剤群における副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間の中央値は2～3日であった ³⁾ 。 表 7							
17.1.3 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（TAK-019-1501試験）（初回免疫） （中略） 免疫原性の結果を表 5 に示す ³⁾ 。 表 5 （中略）	17.1.3 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（TAK-019-1501試験）（初回免疫） （中略） 免疫原性の結果を表 8 に示す ⁴⁾ 。 表 8 （中略）							

変更内容（下線部：変更箇所）	
前	後
<p>いずれかの群で発現頻度が10%以上の副反応（全体及びグレード3以上）を表6に示す。本剤群における副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間の中央値は2～3日であった³⁾。</p> <p>表6</p> <p>17.1.4 海外第I/II相試験（2019nCoV-101試験 第2相パート）（追加免疫）（中略）</p> <p>追加免疫として本剤を1回接種した群及びプラセボを1回接種した群の4週後の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の幾何平均はそれぞれ6023.2及び65.0、ベースラインを追加免疫の接種直前とした幾何平均増加倍率はそれぞれ86.7倍及び1.0倍、ベースラインを追加免疫の接種直前とした抗体陽転率はそれぞれ95.3%及び11.9%であった⁴⁾。</p> <p>（中略）</p> <p>いずれかの群で発現頻度が10%以上の副反応（全体及びグレード3以上）を表7に示す。本剤群における副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間の中央値は1.0～2.5日であった⁴⁾。</p> <p>表7</p>	<p>いずれかの群で発現頻度が10%以上の副反応（全体及びグレード3以上）を表9に示す。本剤群における副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間の中央値は2～3日であった⁴⁾。</p> <p>表9</p> <p>17.1.4 海外第I/II相試験（2019nCoV-101試験 第2相パート）（追加免疫）（中略）</p> <p>追加免疫として本剤を1回接種した群及びプラセボを1回接種した群の4週後の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の幾何平均はそれぞれ6023.2及び65.0、ベースラインを追加免疫の接種直前とした幾何平均増加倍率はそれぞれ86.7倍及び1.0倍、ベースラインを追加免疫の接種直前とした抗体陽転率はそれぞれ95.3%及び11.9%であった⁵⁾。</p> <p>（中略）</p> <p>いずれかの群で発現頻度が10%以上の副反応（全体及びグレード3以上）を表10に示す。本剤群における副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間の中央値は1.0～2.5日であった⁵⁾。</p> <p>表10</p>
<p>23. 主要文献</p> <p>1) 海外第III相試験（2022年4月19日承認、CTD2.7.6.2）<u>（社内資料）</u></p> <p>2) 海外第III相試験（2022年4月19日承認、CTD2.7.6.3）<u>（社内資料）</u></p> <p>3) 国内第I/II相試験（2022年4月19日承認、CTD2.7.6.1）<u>（社内資料）</u></p> <p>4) 海外第I/II相試験（2022年4月19日承認、CTD2.7.6.4）<u>（社内資料）</u></p>	<p>** 23. 主要文献</p> <p>1) 海外第III相試験（2022年4月19日承認、CTD2.7.6.2）</p> <p>2) 海外第III相試験（社内資料）</p> <p>3) 海外第III相試験（2022年4月19日承認、CTD2.7.6.3）</p> <p>4) 国内第I/II相試験（2022年4月19日承認、CTD2.7.6.1）</p> <p>5) 海外第I/II相試験（2022年4月19日承認、CTD2.7.6.4）</p>

下線部：変更箇所

以上