

2022(令和4)年5月13日

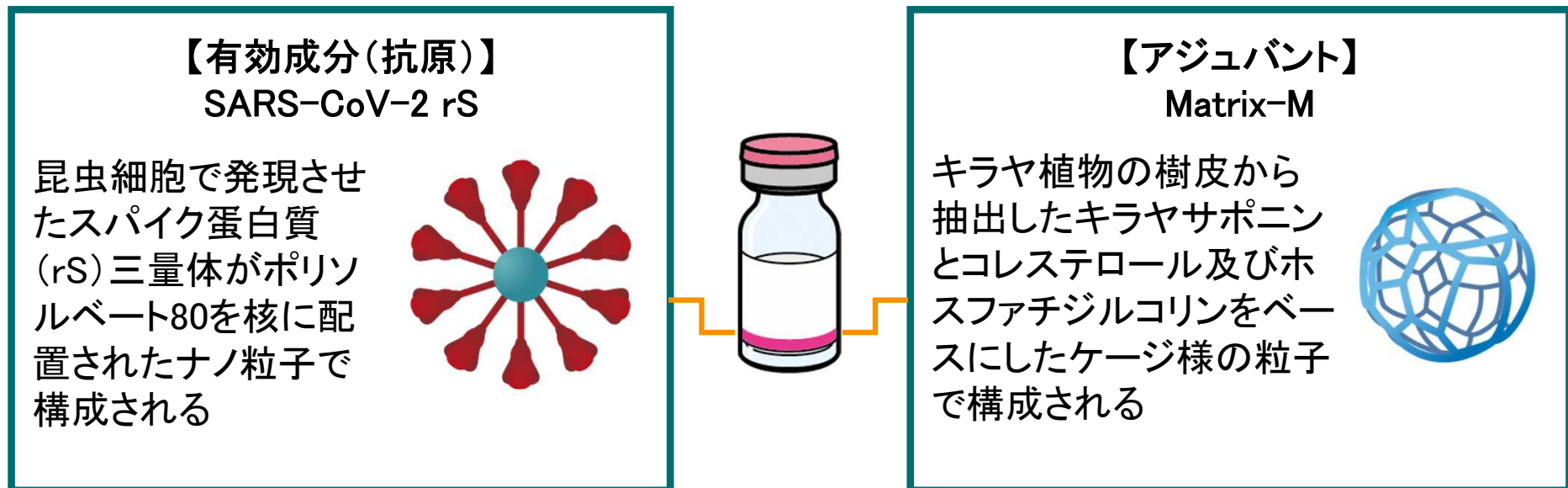
新規に接種が開始される新型コロナワクチンの 副反応に係る取扱いについて

武田社組換えタンパクワクチン（ノバボックス）の特長①

組換えタンパクワクチン

ウイルス抗原（SARS-CoV-2スパイクタンパク）の遺伝子をもとに、昆虫細胞を用いて発現させた遺伝子組換えSARS-CoV-2スパイクタンパク質をナノ粒子化して製造されたワクチンで、免疫の活性化を促進するためにアジュバントが添加されています。ウイルスタンパクをアジュバントとともに直接投与することで免疫応答を引き起こすことが可能です。

組換えタンパクワクチンは不活化ワクチンの一種であり、B型肝炎ウイルスワクチンをはじめ幅広く使用されている技術です。この技術は世界中ですでに広く使用され、長期の使用実績があります。

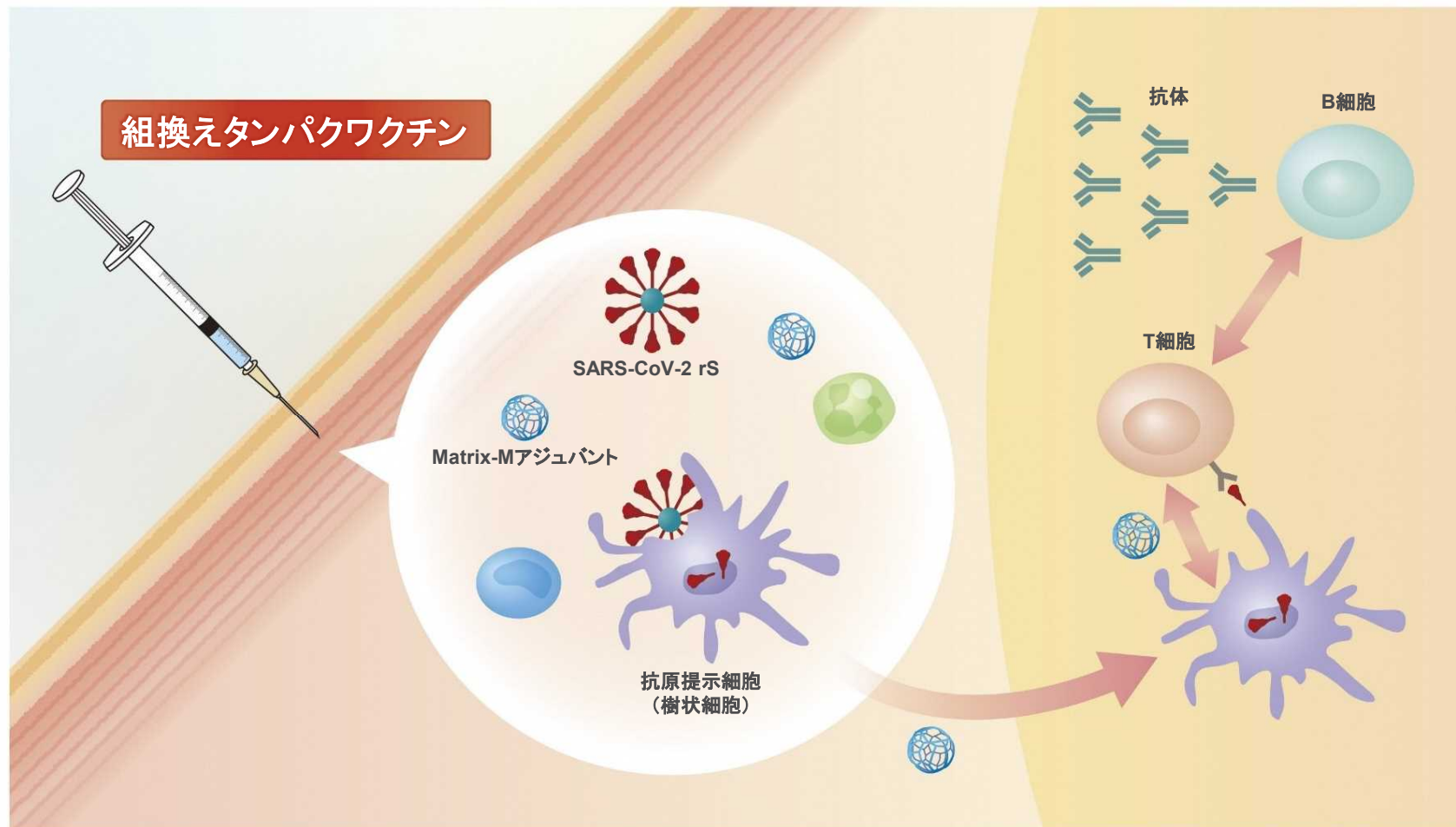


武田社組換えタンパクワクチン（ノババックス）の特長②

本剤の作用機序

本剤の接種により、抗原提示細胞がSARS-CoV-2の組換えスパイク蛋白質を取り込みます。リンパ組織にて抗原提示細胞がT細胞に抗原提示を行い、T細胞がB細胞を刺激することによりCOVID-19 感染症に対する抗体を産生します。

Matrix-Mアジュバントは接種部位、リンパ組織での免疫細胞の働きを促進します。



武田社ワクチン（ノババックス）の有効性（初回シリーズ）（審査報告書）

第32回 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会
(令和4年4月27日) 資料

PMDAは審査報告書において、武田社ワクチン（ノババックス）の接種について初回シリーズ接種による有効性は示されたと判断している。

ノババックス社試験（PMDA提出資料）

武田社の説明（抜粋・要約）：

- 海外試験（フェーズⅢの301、302試験）で示された本剤の有効性と同等の有効性が日本人においても期待できる。
 - 本剤のVEは、301試験では90.4% [両側95%CI:82.88-94.62]、302試験では89.7% [80.2-94.6]であり、本剤の発症予防効果が検証された。（表33・38）
 - 中等症以上の抑制効果は301試験で100% [95%CI:87.0-100]、302試験で86.9% [73.7-93.5]であった。
 - 国内フェーズⅠ/Ⅱ試験（1501試験）では2回目接種後14日の従来株に対する中和抗体価は全年齢層でベースラインから顕著に増加した。（表16）
- 101試験パート2で得られた検体を用いて（中略）中和抗体価（>99%中和活性希釈濃度）をバリデーション未実施の方法により測定した結果、B2群（n=28）における2回目接種後14日及び3回目接種後28日の中和抗体価（GMT [両側95%CI]）は、（中略）オミクロン変異株に対して232 [169.4-317.7] 及び823 [530.8-1277] であった。

PMDAの判断（抜粋・要約）：

- 301試験及び302試験の結果から、本剤のCOVID-19発症予防効果が示された。
- また、国内1501試験の結果から、本剤2回接種後のSARS-CoV-2血清中和抗体価は、本剤接種前及びプラセボ群と比較して上昇していることが確認された。また、国内1501試験での本剤2回接種後の日本人における血清中和抗体価は、301試験及び302試験の免疫原性評価集団での血清中和抗体価と大きく異なる結果であった。
- 以上より、日本人においても本剤のCOVID-19発症予防効果が期待できると考える。
- 重症化抑制効果について、（中略）解釈に留意する必要があるものの、本剤のCOVID-19重症化抑制効果に関して大きな疑義を生じさせるものではないと考える。
- 新たな変異株が本邦を含む各国で確認されており、これらの変異株に対する（中略）中和活性や臨床的有效性について検討及び情報収集することが必要である。
- 専門協議では、専門委員より以下の意見が出され、機構の判断は支持された。
 - 変異株※1に対する本剤の有効性については（中略）一定の有効性は示されている。

※1 変異株にはオミクロン株を含む。

表 33 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 (301 試験：PP-EFF 解析対象集団)

	本剤群	プラセボ群
例数	17,312	8,140
COVID-19 イベント発現数 (%)	14 (0.1)	63 (0.8)
VE (%) [両側 95%CI] ^{a)}	90.40 [82.88, 94.62]	

表 38 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 (302 試験：最終解析、PP-EFF 解析対象集団)

	本剤群	プラセボ群
例数	7,020	7,019
COVID-19 イベント発現数 (%)	10 (0.1)	96 (1.4)
VE (%) [両側 95%CI] ^{a)}	89.7 [80.2, 94.6]	

a) 接種群、地域、年齢層（18～64 歳、65 歳以上）を説明変数としたポアソン回帰モデル

表 16 従来株に対する中和抗体価 (1501 試験：治験実施計画書に適合した対象集団)

		本剤群			プラセボ群		
		全体	20 歳以上 65 歳未満	65 歳以上	全体	20 歳以上 65 歳未満	65 歳以上
ベース ライン	例数	150	100	50	49	39	10
	GMT ^{a)}	10.0	10.1	10.0	10.1	10.2	10.0
	[両側 95%CI]	[10.0, 10.1]	[9.9, 10.2]	[10.0, 10.0]	[9.9, 10.4]	[9.8, 10.6]	[10.0, 10.0]
1 回目 接種後 21 日	例数	150	100	50	49	39	10
	GMT	50.2	68.2	27.1	10.4	10.5	10.0
	[両側 95%CI]	[41.2, 61.0]	[54.0, 86.2]	[20.2, 36.5]	[9.9, 10.9]	[9.9, 11.2]	[10.0, 10.0]
	GMFR	5.0	6.8	2.7	1.0	1.0	1.0
	[両側 95%CI]	[4.1, 6.1]	[5.3, 8.6]	[2.0, 3.6]	[1.0, 1.1]	[1.0, 1.1]	[1.0, 1.0]
2 回目 接種後 14 日	抗体陽転率 (% (例))	67.3 (101)	77.0 (77)	48.0 (24)	0	0	0
	[両側 95%CI] ^{b)}	[59.2, 74.8]	[67.5, 84.8]	[33.7, 62.6]	[0.0, 7.3]	[0.0, 9.0]	[0.0, 30.8]
	例数	150	100	50	49	39	10
	GMT	884.4	1061.5	613.9	10.4	10.4	10.7
	[両側 95%CI]	[749.0, 1044.4]	[899.4, 1252.8]	[427.8, 881.1]	[9.9, 10.9]	[9.9, 10.9]	[9.2, 12.5]
2 回目 接種後 28 日	GMFR	88.0	105.4	61.4	1.0	1.0	1.1
	[両側 95%CI]	[74.5, 104.0]	[89.2, 124.6]	[42.8, 88.1]	[1.0, 1.1]	[1.0, 1.1]	[0.9, 1.3]
	抗体陽転率 (% (例))	99.3 (149)	100 (100)	98.0 (49)	0	0	0
	[両側 95%CI] ^{b)}	[96.3, 100]	[96.4, 100]	[89.4, 99.9]	[0.0, 7.3]	[0.0, 9.0]	[0.0, 30.8]
	例数	149	99	50	49	39	10
2 回目 接種後 28 日	GMT	509.5	580.2	394.0	10.4	10.5	10.0
	[両側 95%CI]	[422.5, 614.6]	[471.2, 714.5]	[269.9, 575.0]	[9.9, 10.9]	[9.9, 11.2]	[10.0, 10.0]
	GMFR	50.7	57.6	39.4	1.0	1.0	1.0
	[両側 95%CI]	[42.0, 61.2]	[46.7, 71.0]	[27.0, 57.5]	[1.0, 1.1]	[1.0, 1.1]	[1.0, 1.0]
	抗体陽転率 (% (例))	98.0 (146)	99.0 (98)	96.0 (48)	0	0	0
[両側 95%CI] ^{b)}	[94.2, 99.6]	[94.5, 100]	[86.3, 99.5]	[0.0, 7.3]	[0.0, 9.0]	[0.0, 30.8]	

a) 定量下限値は 20 であり、定量下限値を下回る測定値は 0.5×定量下限値の値が用いられた。

b) Clopper-Pearson 法

武田社ワクチン（ノババックス）の有効性（3回目接種）（審査報告書）

第32回 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会
(令和4年4月27日) 資料

PMDAは審査報告書において、武田社ワクチン（ノババックス）の接種について3回目接種においては一定の有効性は期待できると判断しているが、引き続き情報収集が必要としている。

ノババックス社試験（PMDA提出資料）

武田社の説明（抜粋・要約）：

- 現時点で、本剤の長期的な発症予防効果は得られていない。（中略）免疫原性について、（中略）2回目接種後168日では抗体価の低下が認められた。
- 追加免疫として同用量の本剤を2回目接種後168日に追加単回接種すると免疫応答は著しく増加し、追加免疫後28日における従来株に対する中和抗体価のGMT [両側95%CI] は、同一の集団（n=22）での初回免疫後14日におけるGMT [両側95%CI] よりも高値を示した（それぞれ6185.4 [4640.4, 8244.8] 及び1546.4 [989.3, 2417.1]）。（101試験パート2, 表28）
- 追加免疫について、2回目接種後14日後の血清中和抗体価の幾何平均値（GMT）が724.2、180日後が69.4であったところ、3回目接種後35日後において3687.7であった。（表64）
- 101試験パート2で得られた検体を用いて（中略）中和抗体価（>99%中和活性希釈濃度）をバリデーション未実施の方法により測定した結果、B2群（n=28）における2回目接種後14日及び3回目接種後28日の中和抗体価（GMT [両側95%CI]）は、（中略）オミクロン変異株に対して232 [169.4, 317.7] 及び823 [530.8, 1277] であった。

PMDAの判断（抜粋・要約）：

- 現時点で本剤に関して長期の臨床的有効性は明らかでないものの、（中略）初回免疫後一定期間経過後に追加免疫が必要となる可能性が示唆されている。
- 有効性について、追加免疫の有効性を示す中和抗体価の閾値等は明確でなく、有効性の代替指標としての中和抗体価の位置付けは確立しているとは言い難いものの、（中略）中和抗体価の変動から一定の有効性が推測可能と考えられる。
- 総合的に評価すると、101試験及び501試験の成績から本剤の追加免疫に（中略）一定の有効性は期待できると判断することは可能と考える。
- 専門協議では、専門委員より以下の意見が出され、機構の判断は支持された。
 - 変異株※1に対する本剤の有効性については（中略）一定の有効性は示されている。
 - 現行ワクチンと同様に2回目接種後6カ月頃に追加接種を検討したい。

※1 変異株にはオミクロン株を含む。

表 28 従来株に対する中和抗体価（101試験パート2（追加免疫）：PP解析対象集団）









接種日	例数	1回目接種日をベースラインとした場合		2回目接種後168日をベースラインとした場合	
		B1群 n1=22	B2群 n1=24	B1群 n2=86	B2群 n2=84
1回目	10.0	10.0	-	-	-
[両側95%CI]	[10.0, 10.0]	[10.0, 10.0]	-	-	-
2回目	80.0	67.3	74.4	63.0	-
[両側95%CI]	[48.9, 131.0]	[44.0, 102.9]	[58.6, 94.4]	[49.1, 80.8]	-
GMFR	8.0	6.7	-	-	-
[両側95%CI]	[4.9, 13.1]	[4.4, 10.3]	-	-	-
抗体陽転率 (% (例))	86.4 (19)	83.3 (20)	-	-	-
[両側95%CI] ^{a)}	[65.1, 97.1]	[62.6, 95.3]	-	-	-
2回目	55.4	6185.4	65.0	6023.2	-
[両側95%CI]	[34.0, 90.5]	[4640.4, 8244.8]	[49.5, 85.5]	[4541.7, 7987.8]	-
GMFR	5.5	618.5	1.0	86.7	-
[両側95%CI]	[3.4, 9.0]	[464.0, 824.5]	[0.8, 1.3]	[59.6, 126.1]	-
抗体陽転率 (% (例))	82.4 (14)	100 (22)	11.9 (8)	95.3 (61)	-
[両側95%CI] ^{b)}	[56.6, 96.2]	[84.6, 100]	[5.3, 22.2]	[86.9, 99.0]	-

表 64 従来株に対する中和抗体価（PP免疫原性解析対象集団、本剤追加接種群）

接種日	例数	HIV 陰性者			HIV 陽性者		
		ベースライン血清陰性 N=1111 n=1106	ベースライン血清陽性 N=591 n=587	血清状態に ならない N=1704 n=1695	ベースライン血清陰性 N=62 n=62	ベースライン血清陽性 N=38 n=38	血清状態に ならない N=100 n=100
1回目	10.2	58.0	18.6	10.5	70.4	21.6	
[両側95%CI]	[10.0, 10.3]	[52.3, 64.3]	[17.6, 19.6]	[10.0, 10.9]	[45.8, 108.2]	[16.9, 27.6]	
2回目	72.2	3150.2	1199.2	333.7	2655.1	732.1	
[両側95%CI]	[670.6, 782.0]	[2851.1, 3480.7]	[1118.7, 1285.5]	[229.6, 456.3]	[1409.4, 5001.8]	[501.7, 1068.2]	
GMFR ^{b)}	71.1	53.8	64.6	30.9	37.7	33.4	
[両側95%CI]	[65.8, 76.8]	[48.6, 59.5]	[60.8, 68.8]	[22.1, 43.3]	[20.6, 68.9]	[24.6, 45.3]	
抗体陽転率 ^{a)} (% (例))	97.3 (1059)	97.7 (555)	97.5 (1616)	98.3 (59)	92.1 (35)	95.9 (94)	
[両側95%CI] ^{a)}	[96.2, 98.2]	[96.1, 98.8]	[96.6, 98.2]	[91.1, 100]	[78.6, 98.3]	[89.9, 98.9]	
2回目	69.4	575.3	145.1	56.6	688.4	146.2	
[両側95%CI]	[62.8, 76.6]	[505.4, 654.9]	[132.1, 159.4]	[39.1, 81.9]	[419.1, 1130.9]	[100.1, 213.6]	
GMFR ^{b)}	6.8	9.8	7.7	5.4	9.8	6.8	
[両側95%CI]	[6.2, 7.5]	[8.7, 11.0]	[7.1, 8.3]	[3.8, 7.8]	[6.3, 15.2]	[5.1, 9.0]	
抗体陽転率 ^{a)} (% (例))	70.6 (676)	83.9 (431)	75.2 (1109)	58.1 (36)	84.2 (32)	68.0 (68)	
[両側95%CI] ^{a)}	[67.6, 73.4]	[80.4, 86.9]	[73.0, 77.4]	[44.8, 70.5]	[68.7, 94.0]	[57.9, 77.0]	
2回目	3687.7	4004.8	3803.5	2619.8	3445.5	2990.3	
[両側95%CI]	[3332.0, 4081.5]	[3567.9, 4495.1]	[3522.9, 4106.6]	[1884.6, 3641.9]	[2060.1, 5762.4]	[2229.1, 4011.4]	
GMFR ^{b)}	361.4	55.3	178.8	238.9	42.0	103.2	
[両側95%CI]	[325.8, 400.8]	[47.0, 64.9]	[159.7, 200.3]	[168.5, 338.6]	[26.4, 66.9]	[71.9, 148.2]	
抗体陽転率 ^{a)} (% (例))	99.5 (393)	99.6 (236)	99.5 (629)	100 (30)	100 (28)	100 (58)	
[両側95%CI] ^{a)}	[98.2, 99.9]	[97.7, 100]	[98.6, 99.9]	[88.4, 100]	[87.7, 100]	[93.8, 100]	

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歳以上の者に対して、初回シリーズにおける武田社ワクチン（ノババックス）の接種を認める国が増加しており、カナダにおいては、mRNAワクチンの代替として一部の者に限り武田社ワクチン（ノババックス）を追加接種として用いることを可能としている。

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	・ 記載なし（1月31日にFDAに緊急使用許可を申請済みだが、未承認・未推奨。）（2022/3/28）
 英国	NHS	・ 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。）
 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8週間の間隔を空けて接種し得る※¹（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、初回シリーズ内での交互相種※²、及び追加接種（3回目・4回目）※³として接種し得る（2022/4/5）
 フランス	保健省	・ 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※ ² も含めて3週間の間隔を空けて接種し得る（2022/3/2）
 ドイツ	保健省	・ 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※ ² も含めて3週間の間隔を空けて接種し得る（2022/2/3）
 イスラエル	保健省	・ 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の使用を審査中（2022/1/28）
 国際連合	WHO	・ 18歳以上の者は、初回シリーズとして接種し得る（2021/12/21）
 EU	EMA	・ 18歳以上の者は、初回シリーズとして接種し得る（2021/12/20）

※¹ ただし規制当局の承認は3週間の間隔となっている。

※² 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回とも武田社ワクチン（ノババックス）を推奨。

※³ 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。

武田社ワクチン（ノババックス）添付文書（抜粋）

- 武田社ワクチン（ノババックス）の添付文書において、重大な副反応として挙げられているのは「ショック、アナフィラキシー」（頻度不明）のみである。

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

[2.3、8.3、9.1.4、9.1.6 参照]

11.2 その他の副反応

	10%以上	1～10%未満	頻度不明
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)}	そう痒症
血液			リンパ節症
精神神経系	頭痛 (49.9%) ^{a)}		
消化器	悪心・嘔吐 (14.5%) ^{a)}		
皮膚			発疹、紅斑、そう 痒症、じん麻疹
筋・骨格系	筋肉痛 (51.0%) ^{a)} 、 関節痛 (23.9%) ^{a)}		
その他	疲労 (52.9%) ^{a)} 、 倦怠感 (41.0%) ^{a)}	発熱 ^{a)} 、四肢痛	悪寒

a)臨床試験において電子日誌により収集した副反応の発現頻度

※ 審査報告書では、国内外の試験及び海外製造販売後においてこれまでにアナフィラキシーの報告はないが、アナフィラキシーはワクチン全般に発現する可能性があることを踏まえ、重要な潜在的リスクとして設定し、添付文書、医療従事者向けガイド及び被接種者向けガイドにおいて注意喚起を行う旨記載されている。

武田社ワクチン（ノバボックス）の構成成分

- 武田社ワクチン（ノバボックス）について、添付文書において構成成分に関し以下のとおり記載されている。

有効成分	SARS-CoV-2 rS
添加物	Matrix-A 注)
	Matrix-C 注)
	リン酸水素二ナトリウム七水和物
	リン酸二水素ナトリウム一水和物
	塩化ナトリウム
	ポリソルベート80
	pH調節剤

注) 添加剤として、コレステロール、ホスファチジルコリン、リン酸水素二ナトリウム二水和物、リン酸二水素カリウム、塩化カリウム及び塩化ナトリウムを含む

【添加物に係る審査報告上の記載】

2.R.2.2 安全性について

機構は、提出された資料から、本剤の臨床での用法・用量において、本添加剤に関連する安全性に問題が生じる可能性は低いものと判断した。ただし、本添加剤は、アジュバントとして免疫賦活作用を有すること（3.1.1項参照）及び投与部位（筋肉内）に炎症性変化を惹起すること（5.2項参照）から、一般的な添加剤の使用前例としては取り扱わないことが適切であると判断した。

ノババックス社ワクチンの諸外国における副反応疑いの報告状況について

○ ノババックス社のワクチンに係る副反応疑いの報告状況について、海外当局からは、以下の情報が公表されている。

	EU	カナダ	オーストラリア
副反応疑い報告件数	170件（約14.9万回接種時点） →約1,140件/100万回接種相当 （2022年4月3日時点）	不明	477件（約10.8万回接種時点） →約4,420件/100万回接種相当 （2022年4月10日時点）
報告された主な副反応疑いの症状	治験において、 <ul style="list-style-type: none"> 頭痛、吐き気または嘔吐、筋肉痛や関節痛、注射部位の圧痛や痛み、疲労、倦怠感など、10人に1人以上の割合で発生。 注射部位の発赤・腫脹、発熱、悪寒、手足の痛みなど、10人に1人未満の割合で発生。 リンパ節の腫脹、高血圧、発疹、皮膚の発赤、注射部位の掻痒・発疹などは、100人に1人未満の割合で発生。 市販後において、 <ul style="list-style-type: none"> 死亡例は報告されていない（2022年4月3日時点）。 	「可能性がある副反応」の項において、ワクチンの一般的な副反応として <ul style="list-style-type: none"> 注射部位に発赤、疼痛、腫脹等の症状が現れることがある。 その他の症状として悪寒、疲労、関節痛、頭痛、微熱、筋肉痛、吐き気と嘔吐が発生することがある。 ワクチンの稀な副反応として <ul style="list-style-type: none"> 重篤なアレルギー反応（アナフィラキシー）が稀にある。 との記載あり。	市販後において、 <ul style="list-style-type: none"> 頭痛、胸痛、知覚異常、疲労、めまいなどが発生。 心筋炎・心膜炎疑い事例が少数報告されたが、国際基準に従って評価した結果、心筋炎疑い事例は0件、心膜炎疑い事例が6件であった（2022年4月10日時点）。
安全性に関する評価	治験において、 <ul style="list-style-type: none"> 副作用のほとんどは軽度から中等度であり、数日以内に消失する。そのため、接種のベネフィットがリスクを上回り、EUでの認可を推奨できると判断された。 	<ul style="list-style-type: none"> 記載なし 	<ul style="list-style-type: none"> 現時点では、限られた報告数に基づくノババックスワクチンの安全性シグナルについては検出されていない。 現時点では、ノババックスワクチンの接種と心筋炎・心膜炎の因果関係を示唆する安全性シグナルについては検出されていない。
出典	COVID-19 vaccines safety update 2022年4月13日欧州医薬品庁（EMA） https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nuvaxovid#safety-updates-section Nuvaxovid :EPAR Medecine Overview 2022年3月7日欧州医薬品庁（EMA） https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/nuvaxovid-epar-medicine-overview_en.pdf	Novavax Nuvaxovid COVID-19 vaccine 2022年3月31日カナダ政府 https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/drugs-vaccines-treatments/vaccines/novavax.html	COVID-19 vaccine weekly safety report - 14-04-2022 2022年4月14日オーストラリア医薬製品管理局 https://www.tga.gov.au/periodic/covid-19-vaccine-weekly-safety-report-14-04-2022

武田社ワクチン（ノババックス）の安全性（初回シリーズ）（審査報告書）

第32回 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会
(令和4年4月27日) 資料

PMDAは審査報告書において、現時点において武田社ワクチン（ノババックス）の初回シリーズ接種に係る承認の可否に影響する重大な懸念は認められないと判断している。

ノババックス社試験（PMDA提出資料）

武田社の説明（抜粋・要約）：

- 国内外の臨床試験における有害事象の発現状況に加え、死亡及び重篤な有害事象の発現割合は低く、ほとんどで本剤接種との因果関係なしと判断されていたことを踏まえると、本剤2回接種の安全性プロファイルに重大な懸念はなく、忍容性は良好であると考えます。
 - 301試験で死亡は本剤群9例、プラセボ群5例に認められ、このうちプラセボ群の1例を除いて治験薬接種との因果関係なしと判定された。治験薬接種との因果関係ありと判定された重篤な有害事象は、本剤群5例（0.1%未満）プラセボ群5例（0.1%）に認められた。
 - 302試験で死亡は本剤群2例、プラセボ群1例に認められ、いずれも治験薬接種との因果関係なしと判定された。（中略）本剤群で報告された心筋炎1例につき治験責任医師により治験薬接種との因果関係が否定されなかったものの、独立安全性モニタリング委員会による評価の結果、治療薬接種との因果関係はなしとされた。
 - 国内1501試験で死亡は認められなかった。また、治験薬接種と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった。

PMDAの判断（抜粋・要約）：

- 国内外の臨床試験成績において、特に本剤2回目接種後に、被験者の多くで局所性及び全身性の特定有害事象が認められたものの、ほとんどが軽度又は中等度であり、回復性が認められた。加えて、その他の有害事象及び重篤な有害事象の発現状況や年齢層別の有害事象発現状況等を踏まえると、現時点で本剤の初回免疫に係る承認の可否に影響する重大な懸念は認められない。
- 本剤接種後長期の安全性については、十分なデータが得られていないことから、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

表 48 301 試験及び 302 試験における有害事象の発現状況の概要（301：安全性解析対象集団、302：特定有害事象解析対象集団）

治験薬	301 試験				302 試験			
	1 回目接種後		2 回目接種後		1 回目接種後		2 回目接種後	
	本剤群 n (%)	プラセボ群 n (%)	本剤群 n (%)	プラセボ群 n (%)	本剤群 n (%)	プラセボ群 n (%)	本剤群 n (%)	プラセボ群 n (%)
対象被験者数	18072	8904	17139	8278	1364	1350	1348	1335
局所の特定有害事象	10475 (58.0)	1881 (21.1)	13525 (78.9)	1797 (21.7)	762 (59.3)	266 (20.9)	965 (80.2)	199 (17.01)
グレード 3 以上	198 (1.1)	23 (0.3)	1147 (6.7)	26 (0.3)	14 (1.1)	2 (0.2)	63 (5.2)	1 (<0.1)
全身の特定有害事象	8614 (47.7)	3562 (40.0)	11906 (69.5)	2969 (35.9)	610 (47.6)	482 (37.9)	774 (64.6)	359 (30.8)
グレード 3 以上	439 (2.4)	188 (2.1)	2077 (12.1)	170 (2.1)	19 (1.5)	17 (1.3)	83 (6.9)	16 (1.4)

n=発現例数

グレードの定義：Department of Health and Human Services Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials を用い、米国食品医薬品局の標準的な毒性グレード分類を適用した例数 (%)

表 51 国内 1501 試験における有害事象発現状況の概要（安全性解析対象集団）

治験薬	1 回目接種後		2 回目接種後	
	本剤群 n (%)	プラセボ群 n (%)	本剤群 n (%)	プラセボ群 n (%)
対象被験者数	150	50	150	49
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
局所の特定有害事象	76 (50.7)	3 (6.0)	103 (68.7)	2 (4.1)
グレード 3 以上	0	0	15 (10.0)	0
全身の特定有害事象	44 (29.3)	6 (12.0)	75 (50.0)	6 (12.2)
グレード 3 以上	1 (0.7)	0	8 (5.3)	0
非特定有害事象	15 (10.0)	4 (8.0)	44 (29.3)	6 (12.2)
グレード 3 以上	0	0	0	0
非特定の副反応	7 (4.7)	2 (4.0)	34 (22.7)	1 (2.0)

n=発現例数

グレードの定義：Department of Health and Human Services Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials を用い、米国食品医薬品局の標準的な毒性グレード分類を一部改訂して適用した

武田社ワクチン（ノババックス）の安全性（3回目接種）（審査報告書）

第32回 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会
(令和4年4月27日) 資料

PMDAは審査報告書において、武田社ワクチン（ノババックス）の3回目接種に係る安全性は許容可能と判断しており、追加接種に係る安全性は引き続き最新の情報を収集、提供することとしている。

ノババックス社試験（PMDA提出資料）

武田社の説明（抜粋・要約）：

- 安全性解析対象集団（B2群※1、n=97）において、追加免疫後の局所及び全身の特定有害事象の発現割合は初回免疫の2回目接種後に比べて高かったものの、大部分はグレード2以下であった。（101試験パート2、表29）
- また、各事象の持続期間（中央値）は、局所性の事象では接種後2.0～2.5日、全身性の事象では筋肉痛（接種後2.0日）を除きすべて接種後1.0日と短かった。
- 以上のように、2回の初回免疫の24週間後に追加接種した際の本剤の忍容性は良好であった。
- 3回目接種から28日後までの非特定有害事象の発現割合は、（中略）B2群 12.4%（13/105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（中略）B2群3.8%（注射部位そう痒感、リンパ節炎、薬物過敏症、筋肉痛・下痢・悪心・頭痛各1例）であった。
- 死亡、特に注目すべき有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。
- 重篤な有害事象は（中略）B2群の1例（細菌性膿瘍及び蜂巣炎）に認められ、いずれも治験薬接種と関連なしと判定された。

PMDAの判断・説明（抜粋・要約）：

- 101試験パート2で追加接種された安全性評価対象例（105例）において大きな懸念はなかった。
- 加えて、本剤の初回免疫については30,000例を超える被験者を対象とした観察者盲検試験において安全性が確認されており、既承認SARS-CoV-2ワクチンにおいても追加免疫後に初回免疫後を超える安全性の懸念は確認されていないことを踏まえると、本剤追加接種についても安全性は許容可能と考える。
- なお、501試験で本剤が追加接種された安全性解析対象例1,898例において評価された安全性情報は限られるものの、その範囲で大きな懸念は認められていない。
- また、接種間隔等が実際の想定とは異なる条件下で実施されたことから参考の位置づけではあるものの、バキスゼブリア筋注又はコミナティ筋注の初回免疫を完了した者に対して約3ヶ月後に本剤を含むSARS-CoV-2ワクチンを追加接種したCOV-BOOST試験において、本剤を追加接種した場合に大きな安全性の懸念は報告されていない。

表 29 治験薬接種後7日間における特定有害事象（101試験パート2（追加免疫）：安全性解析対象集団）

事象名	初回免疫		追加免疫	
	B群（本剤群）		B1群（プラセボ群） (N=97)	B2群（本剤群） (N=97)
	1回目接種後 (N=253)	2回目接種後 (N=250)		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所反応	疼痛	68 (26.9)	114 (45.6)	53 (54.6)
	圧痛	122 (48.2)	163 (65.2)	79 (81.4)
	紅斑	2 (0.8)	12 (4.8)	1 (1.0)
	腫脹/ 硬結	2 (0.8)	14 (5.6)	0 (0)
全身反応	悪心/ 嘔吐	15 (5.9)	18 (7.2)	13 (13.3)
	頭痛	55 (21.6)	74 (29.6)	45 (45.9)
	疲労	59 (23.1)	89 (35.6)	62 (63.3)
	倦怠感	31 (12.2)	66 (26.4)	46 (46.9)
	筋肉痛	51 (20.0)	77 (30.8)	50 (51.0)
	関節痛	17 (6.7)	37 (14.8)	28 (28.6)
	発熱	6 (2.4)	11 (4.4)	17 (17.3)

※1 本剤2回接種を受けたB群を2回目接種後168日（±15日）に2群に無作為に割り付けた。B1群はプラセボを接種。B2群は本剤を追加免疫として接種。

< 参考 > 副反応疑い報告制度における報告

○ 予防接種後に生じた事象に関する情報を適切に収集し、評価を行うため、ワクチンに関する情報、接種時の状況、発生した症状の概要及び転帰等について、報告するよう定めている。

報告対象

予防接種法・医薬品医療機器等法において、副反応を疑う場合の報告基準が定められている。

予防接種法に基づく報告の対象

- 予防接種を受けたことによるものと疑われる症状のうち、
 - 予防接種ごとに、副反応として起こりうる典型的な症状(対象疾病・症状・接種後の期間を国が規定)
 - 医師が予防接種との関連性が高いと認める症状であって、入院治療を要するものや、死亡・障害に至るおそれのあるもの

報告事項

- 予防接種法上の定期接種・任意接種の別:
- 患者情報: 氏名又はイニシャル、性別、接種時年齢、住所、生年月日
- 報告者情報: 氏名、医療機関名、電話番号、住所
- 接種場所: 医療機関名、住所
- ワクチン情報: ワクチンの種類、ロット番号、製造販売業者、接種回数
- 接種の状況: 接種日、出生体重、接種前の体温、家族歴、予診票での留意点
- 症状の概要: 症状、発生日時、本剤との因果関係、他要因の可能性の有無
概要(症状・徴候・臨床経過・診断・検査等)
- 症状の程度: 1 重い(1.死亡、2.障害、3.死亡につながるおそれ、4.障害につながるおそれ、5.入院、6.上記1~5に準じて重い、7.後世代における先天性の疾病又は異常
2 重くない
- 症状の転帰: 回復、軽快、未回復、後遺症、死亡、不明
- 報告者意見
- 報告回数

(別紙様式1)

報告先:(独)医薬品医療機器総合機構
新型コロナウイルスワクチン専用FAX番号:0120-011-126
その他ワクチン用FAX番号:0120-176-146

予防接種後副反応疑い報告書

予防接種法上の定期接種・臨時接種、任意接種の別		□定期接種・臨時接種		□任意接種	
患者 (被接種者)	氏名又はイニシャル(姓・名)	性別	1 男 2 女	接種時年齢	歳 月
	住所	都道府県	区市町村	生年月日	T H S R 年 月 日生
報告者	氏名	1 接種者(医師) 2 接種者(医師以外) 3 主治医 4 その他()			
	医療機関名	電話番号			
接種場所	医療機関名				
	住所				
ワクチン	ワクチンの種類 (②~④は、同時接種したものを記載)	ロット番号	製造販売業者名	接種回数	
	①			① 第 期(回目)	
	②			② 第 期(回目)	
	③			③ 第 期(回目)	
接種の状況	接種日	平成・令和 年 月 日	午前・午後 時 分	出生体重	グラム (患者が乳幼児の場合に記載)
	接種前の体温	度 分	家族歴		
	予診票での留意点(基礎疾患、アレルギー、最近1ヶ月以内のワクチン接種や病気、服薬中の薬、漏失の副作用歴、発育状況等)	1 有 2 無			
症状の概要	症状	定期接種・臨時接種の場合で次頁の報告基準に該当する場合は、ワクチンごとに該当する症状に○をしてください。急性散在性脳脊髄炎、ギラン・バレー症候群、血栓症(血栓塞栓症を含む。)(血小板減少症を伴わない。)、心筋炎又は心筋炎に該当する場合は、各調査票を記入のうえ、提出してください。 報告基準にない症状の場合又は任意接種の場合(症状名:)			
	発生日時	平成・令和 年 月 日	午前・午後 時 分		
	本剤との因果関係	1 関連あり 2 関連なし 3 評価不能		他要因(他の疾患等)の可能性の有無	1 有 2 無
	概要(症状・徴候・臨床経過・診断・検査等)				
症状の程度	○製造販売業者への情報提供: 1 有 2 無				
	1 重い	1 死亡 2 障害 3 死亡につながるおそれ 4 障害につながるおそれ 5 入院(病院名: 医師名:) 平成・令和 年 月 日入院 / 平成・令和 年 月 日退院 6 上記1~5に準じて重い 7 後世代における先天性の疾病又は異常			
症状の転帰	2 重くない				
	転帰日	平成・令和 年 月 日			
報告者意見	1 回復 2 軽快 3 未回復 4 後遺症(症状:) 5 死亡 6 不明				
	報告回数	1 第1報 2 第2報 3 第3報以後			

＜参考＞副反応疑い報告の報告様式について

「定期の予防接種等による副反応疑いの報告等の取扱いについて」（平成25年3月30日付け健発0330第3号・薬食発0330第1号厚生労働省健康局長、医薬食品局長連名通知）の一部改正により、予防接種後副反応疑い報告書の2枚目が以下のように改正されている。（新型コロナワクチンの副反応疑い報告に係るのは赤枠の部分）

対象疾病	症 状	発生までの時間	左記の「その他の反応」を選択した場合の症状
ジフテリア 百日せき 急性灰白髄炎 破傷風	1 アナフィラキシー	4時間	左記の「その他の反応」を選択した場合 a 無呼吸 b 気管支けいれん c 急性散在性脳脊髄炎(ADEM) d 多発性硬化症 e 脳炎・脳症 f 脊髄炎 g けいれん h ギラン・バレー症候群 i 視神経炎 j 顔面神経麻痺 k 末梢神経障害 l 知覚異常 m 血小板減少性紫斑病 n 血管炎 o 肝機能障害 p ネフローゼ症候群 q 喘息発作 r 間質性肺炎 s 皮膚粘膜眼症候群 t ぶどう膜炎 u 関節炎 v 蜂巣炎 w 血管迷走神経反射 x a～w以外の場合は前頁の「症状名」に記載
	2 脳炎・脳症	28日	
	3 けいれん	7日	
	4 血小板減少性紫斑病	28日	
	5 その他の反応	—	
麻しん 風しん	1 アナフィラキシー	4時間	
	2 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)	28日	
	3 脳炎・脳症	28日	
	4 けいれん	21日	
	5 血小板減少性紫斑病	28日	
	6 その他の反応	—	
日本脳炎	1 アナフィラキシー	4時間	
	2 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)	28日	
	3 脳炎・脳症	28日	
	4 けいれん	7日	
	5 血小板減少性紫斑病	28日	
	6 その他の反応	—	
結核(BCG)	1 アナフィラキシー	4時間	
	2 全身播種性BCG感染症	1年	
	3 BCG骨炎(骨髄炎、骨膜炎)	2年	
	4 皮膚結核様病変	3か月	
	5 化膿性リンパ節炎	4か月	
	6 髄膜炎(BCGによるものに限る。)	—	
	7 その他の反応	—	
Hib感染症 小児の肺炎球菌感染症	1 アナフィラキシー	4時間	
	2 けいれん	7日	
	3 血小板減少性紫斑病	28日	
	4 その他の反応	—	
新型コロナウイルス感染症	1 アナフィラキシー	4時間	
	2 血栓症(血栓塞栓症を含む。) (血小板減少症を伴うものに限る。)	28日	
	3 心筋炎	28日	
	4 心膜炎	28日	
	5 その他の反応	—	

新型コロナウイルス感染症に係る予防接種については、次の表の症状が、接種から当該期間内に確認された場合に副反応疑い報告を行うこととする。

症状	期間
アナフィラキシー	4 時間
血栓症（血栓塞栓症を含む。）（血小板減少症を伴うものに限る。）	28日
心筋炎	28日
心膜炎	28日
その他医師が予防接種との関連性が高いと認める症状であって、入院治療を必要とするもの、死亡、身体の機能の障害に至るもの又は死亡若しくは身体の機能の障害に至るおそれのあるもの	予防接種との関連性が高いと医師が認める期間

【留意事項】

報告基準には入っていないものの、今後評価を行うことが考えられる症状については、「その他医師が予防接種との関連性が高いと認める症状であって、入院治療を必要とするもの、死亡、身体の機能の障害に至るもの又は死亡若しくは身体の機能の障害に至るおそれのあるもの」として、積極的に報告をお願いしたい。

<積極的な報告を検討頂きたい症状>

けいれん、ギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、血小板減少性紫斑病、血管炎、無菌性髄膜炎、脳炎・脳症、関節炎、脊髄炎、顔面神経麻痺、血管迷走神経反射（失神を伴うもの）

【予防接種法における副反応疑い報告制度について】

○制度の趣旨

副反応疑い報告制度は、予防接種後に生じる種々の身体的反応や副反応等について情報を収集し、ワクチンの安全性について管理・検討を行うことで、広く国民に情報を提供すること及び今後の予防接種行政の推進に資することを目的としている。

○ 報告の義務【予防接種法第12条1項】

「病院若しくは診療所の開設者又は医師は、定期の予防接種等を受けた者が、当該定期の予防接種等を受けたことによるものと疑われる症状として厚生労働省令で定めるものを呈していることを知ったときは、その旨を厚生労働省令で定めるところにより厚生労働大臣に報告しなければならない。」

○報告の要件

病院若しくは診療所の開設者又は医師が予防接種法施行規則第5条に規定する症状を診断した場合

< 予防接種法における副反応疑い報告制度について >

○ 制度の趣旨


副反応疑い報告制度は、予防接種後に生じる種々の身体的反応や副反応等について情報を収集し、ワクチンの安全性について管理・検討を行うことで、広く国民に情報を提供すること及び今後の予防接種行政の推進に資することを目的としている。

○ 報告の義務【予防接種法第12条1項】

「病院若しくは診療所の開設者又は医師は、定期の予防接種等を受けた者が、当該定期の予防接種等を受けたことによるものと疑われる症状として厚生労働省令で定めるものを呈していることを知ったときは、その旨を厚生労働省令で定めるところにより厚生労働大臣に報告しなければならない。」

○ 報告の要件

病院若しくは診療所の開設者又は医師が予防接種法施行規則第5条に規定する症状を診断した場合



新型コロワクチンを臨時接種に位置付けるにあたり、副反応疑い報告基準を定める必要がある。
具体的には、副反応疑い報告の収集に当たり、どのような症状を類型化し、定めるかについて整理する必要がある。

あわせて、副反応疑い報告基準に定める、接種後に症状が発生するまでの期間の設定についても整理する必要がある。

●基本的な考え方

- 想定される副反応をできるだけ統一的に類型化し、接種後症状が発生するまでの期間と合わせて例示した上で、これに該当するものについて、必ず報告を求める。
- 例示したものの以外のものであっても、予防接種による副反応と疑われるものについて、幅広く報告を求める。
- 副反応報告の状況を踏まえ、報告基準については適切かつ継続的に見直しを行う。

●重篤な症状について

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（以下「薬機法」という。）に基づく添付文書において、「重大な副反応」として記載されている症状については、重篤でありかつワクチンと一定程度の科学的関連性が疑われるものと考えられることから、副反応の報告基準に類型化して定める必要がある。

●重篤とはいえない症状について

- 薬機法に基づく添付文書において、「重大な副反応」と記載されていない症状であっても、重篤になる可能性のある症状については、報告基準に類型化して定める必要がある。
- 重篤とはいえない症状（発熱、発疹、局所の異常腫脹等）については、重篤な副反応の報告を効率的に収集し、迅速かつ適切な措置に繋げるために、報告基準に具体的に類型化して定める必要性はない。

●副反応の報告基準に定めない症状（その他の症状）についての考え方

副反応の報告基準に類型化して定めたものの以外の症状についても

- ①入院を要する場合や
- ②死亡又は永続的な機能不全に陥る又は陥るおそれがある場合

であって、予防接種を受けたことによるものと疑われる症状として医師が判断したものについては、「その他の反応」として報告を求める必要がある。

●副反応の報告基準に定める、接種後症状が発生するまでの期間の設定について

- 副反応の報告を効率的に収集し、迅速かつ適切な措置に繋げるために、好発時期に合わせて設定するという考え方を基本として、若干の余裕を持たせて定めるべきである。
- 十分なエビデンスの集積がない症状については、医学的に想定される発生機序から好発時期を推測し、上記と同様の考え方のもと、定めるべきである。

新型コロナウイルスワクチンの副反応疑い報告基準の設定について

●添付文書の「重大な副反応」として記載されている症状について

- 武田社ワクチン（ノババックス）の添付文書においては、「重大な副反応」に記載されている症状は「アナフィラキシー」のみとなっている。

●海外での発生状況について

- 武田社ワクチン（ノババックス）の審査報告書では、国内外の試験においてアナフィラキシーは認められておらず、海外製造販売後においてもこれまでにアナフィラキシーの報告はないが、アナフィラキシーはワクチン全般に発現する可能性があることを踏まえ、重要な潜在的リスクとして設定し、添付文書、医療従事者向けガイド及び被接種者向けガイドにおいて注意喚起を行う旨記載されている。

出典：組換えコロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（ヌバキソビッド筋注）審査報告（1）

論点

- 武田社ワクチン（ノババックス）の「アナフィラキシー」については、審査報告時点では報告がなく知見に乏しいものの、アナフィラキシーは、ワクチン全般に発現する可能性があることを踏まえ、重要な潜在的リスクとして添付文書上「重大な副反応」に記載されていることから、他の新型コロナワクチンと同様に副反応疑い報告基準として扱っていくことでよいか。
- 現時点においては添付文書上の記載はないが、「血小板減少を伴う血栓症、心筋炎、心膜炎、その他」についても、臨時接種の対象となっている全ての新型コロナワクチンと同様、武田社ワクチン（ノババックス）の副反応疑い報告基準として扱っていくことでよいか。