

# 適正使用ガイド

スパイクバックス筋注(1価:オミクロン株XBB.1.5)  
医薬品の適正使用に欠かせない情報ですので、ご使用前に必ずお読みください。  
[接種不適当者を含む注意事項等情報]等の改訂には十分ご留意ください。

本冊子はオミクロン株対応ワクチン「スパイクバックス筋注(1価:オミクロン株XBB.1.5)」に関するものです。

注意—特例承認医薬品



ウイルスワクチン類 生物学的製剤基準

**スパイクバックス®筋注**

(1価:オミクロン株XBB.1.5)

コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNAワクチン

Spikevax® Intramuscular Injection (Monovalent:Omicron XBB.1.5)

劇薬

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

薬価基準:未収載

本資料は、「スパイクバックス筋注(1価:オミクロン株XBB.1.5)」の適正使用ガイドです。スパイクバックス筋注には複数の製剤が存在します。接種に必要な情報については、該当製剤の適正使用ガイドをご確認ください。

※スパイクバックス筋注(1価:起源株)、スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)及びスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)は、電子添文上では使用可能な記載となっておりますが、それぞれ2023年2月11日、6月14日、9月19日をもって接種は終了しました。

本剤は、本邦で特例承認されたものであり、製造販売後も引き続き品質に係る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。

## 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
- 2.4 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

スパイクバックス筋注(1価:オミクロン株XBB.1.5)(以下、本剤)は、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染症に係るワクチンの接種事業として接種されます。

本剤の接種にあたっては、最新の電子添文及び本冊子、ならびに最新の情報をご確認のうえ、適正使用をお願いいたします。

本冊子では、本剤の有効性及び安全性に係る情報、本剤接種にあたって特に注意すべきショック、アナフィラキシー、心筋炎、心膜炎、ワクチン関連疾患増強及びギラン・バレー症候群等について紹介していますので、本剤の適正使用にお役立てください。

### 【本剤の最新情報の入手について】

最新の電子添文及び本冊子を含む本剤の最新情報については、『モデルナ・ジャパン株式会社新型コロナワクチン情報サイト』(<https://takecarecovid19moderna.jp>)に掲載しておりますのでご確認をお願いいたします。

### 【被接種者に対する情報提供について】

本剤の接種を受けた方、又は接種を受ける予定のある方とその家族の方々に知っておいていただきたい情報をまとめた被接種者向け資料「スパイクバックス®筋注(1価:オミクロン株XBB.1.5)の接種を受ける方へ」及び「スパイクバックス®筋注(1価:オミクロン株XBB.1.5)を接種されるお子さまと保護者の方へ」を『モデルナ・ジャパン株式会社新型コロナワクチン情報サイト』(<https://takecarecovid19moderna.jp>)に掲載しておりますので、本剤の安全性に関する情報、接種に関する注意事項、副反応が発生した場合の対応等について被接種者等に説明する際にご活用ください。



## スパイクバックス®筋注の誤接種防止のお願い

- スパイクバックス筋注には複数の製剤が存在します。本剤と他のスパイクバックス筋注は別製剤です。接種に必要な情報については、該当製剤の適正使用ガイドをご確認ください。
- 接種ワクチンの種類、接種対象者、接種年齢、接種間隔、接種回数、用法及び用量等を十分確認し、混同や誤接種をしないようにしてください。
- 厚生労働省のウェブサイトに掲載されています「予防接種を適切に実施するための間違い防止チェックリスト」\* (<https://www.mhlw.go.jp/content/000770097.docx>) 等を活用し、正しく接種を行ってください。

\*厚生労働省、「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医療機関向け手引き(15版)」様式4-1 間違い接種チェックリスト(2023年10月17日確認)

- 誤接種した場合の有効性及び安全性は試験を実施していないため確立していません。誤接種が生じた際は、下記の問い合わせ窓口までご連絡いただき、慎重に観察してください。

### 問い合わせ窓口

モデルナ・ジャパン株式会社 製品情報センター スパイクバックス (COVID-19 ワクチンモデルナ) 専用ダイヤル  
〒105-6923 東京都港区虎ノ門四丁目1番1号 フリーダイヤル 0120-793-056  
受付時間 9:00 ~ 17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

### 想定される誤接種のケース

#### 【接種対象者の混同】

- 1 生後6ヵ月未満の乳児に本剤を誤接種  
本剤は**生後6ヵ月**から使用可能です  
※**接種対象者の年齢を必ず確認してください**
- 2 生後6ヵ月～5歳の乳幼児に追加免疫(3回目以降の接種)として、本剤を誤接種  
生後6ヵ月～5歳の乳幼児では、初回免疫(1・2回目接種)にのみ使用可能です  
※**生後6ヵ月～5歳の乳幼児に、追加免疫として使用しないでください**
- 3 5歳の幼児に、6～11歳の接種用量で本剤を誤接種  
※本剤の接種用量は、生後6ヵ月～5歳、6～11歳、12歳以上で異なります  
※**他社製品と年齢区分が異なることがあります**

#### 【用量の混同】

- 1 接種対象者の年齢及び接種回数に対して定められた用量と、異なる用量を誤接種  
※**年齢及び接種回数によって接種用量が異なります**
- 2 他のスパイクバックス筋注の用量で本剤を誤接種  
※**スパイクバックス筋注(1価:起源株)とは接種用量が異なります**
- 3 本剤と他社製品の用量を混同して誤接種  
※**他社製品と1回の接種用量が異なります**

#### 【用法の混同】

- 1 初回免疫として定められた接種回数と、異なる回数を誤接種  
※接種対象者の年齢にかかわらず、本剤の初回免疫の回数は**2回**です  
※**他社製品の中には、生後6ヵ月～4歳に対する初回免疫の回数が3回のものがあります**
- 2 初回免疫として定められた接種間隔と、異なる接種間隔で誤接種  
※本剤の初回免疫は、通常**4週間隔**です

※想定されるケースの一部です

### ◎複数種類の製剤を扱うときに間違いを防止するポイント

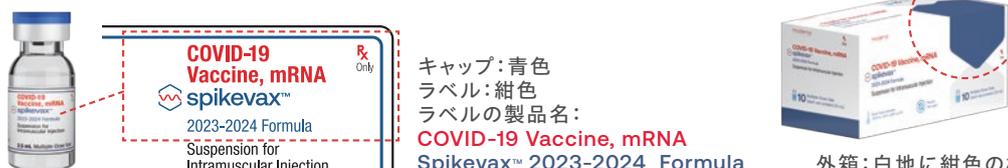
- 接種前に、対象者の年齢と接種歴を確認する
- 複数種類の新型コロナワクチンの接種を混同しないよう、ワクチンごとに接種日時や接種を行う場所を明確に分ける
- 同一の冷蔵庫・冷凍庫内で保管する場合は、容器・管理を明確に分ける
- 複数人での確認を徹底するとともに、接種関連器具・物品を区別し、管理の責任者・担当者を置く

# スパイクバックス筋注(1価:オミクロン株XBB.1.5)の取り扱い上の注意

バイアルラベルに記載されているLot.Noを確認し、『モデルナ・ジャパン株式会社新型コロナワクチン情報サイト』にて個々の有効期限を確認してください。

※外箱側面及びバイアルラベルに記載の有効期限(EXP)は実際の有効期限と異なりますのでご注意ください。

スパイクバックス筋注(1価:オミクロン株XBB.1.5)



COVID-19 Vaccine, mRNA  
spikevax™  
2023-2024 Formula  
Suspension for Intramuscular Injection

キャップ:青色  
ラベル:紺色  
ラベルの製品名:  
COVID-19 Vaccine, mRNA  
Spikevax™ 2023-2024 Formula

外箱:白地に紺色の模様

		生後6カ月～5歳	6～11歳	12歳以上
接種	用法・用量			
	初回免疫(1・2回目接種)	0.25mL/回	0.5mL/回	1mL/回
	追加免疫(3回目以降の接種)	—	0.25mL/回	0.5mL/回
	接種可能回数(1バイアルあたり)	0.25mL/回として10回※	0.5mL/回として5回 0.25mL/回として10回※	1mL/回として2回 0.5mL/回として5回
		※使用する注射筒及び注射針によっては1回の接種用量0.25mLを10回採取できないことがあります。1回0.25mLを採取できない場合、残量は廃棄してください。		
温度管理・保存期間	解凍前	-20 ± 5℃ 凍結した状態で遮光保管		
	解凍時 ※いずれかを選択	解凍方法①2～8℃ / 約2時間30分 ※使用する際は、常温に戻してから使用してください		
		解凍方法②15～25℃ / 約1時間		
	解凍後保存時(穿刺前) ※いずれかを選択	保存方法①2～8℃ / 最長30日間* ※使用する際は、常温に戻してから使用してください		
保存方法②8～25℃ / 最長24時間*				
	解凍後保存時(穿刺後)	2～25℃ ※初回穿刺後12時間以上経過した薬液は廃棄してください		

\*:有効期間内にご使用ください

(2024年1月改訂時点)  
最新の情報を必ず電子添文よりご確認ください。

## 【最新の電子添文および医療従事者向けのサポート情報】

右の二次元コードまたは下記URLよりアクセス

『モデルナ・ジャパン株式会社新型コロナワクチン情報サイト』

(<https://takecarecovid19moderna.jp>)

特設サイト



# スパイクバックス®筋注(1価:オミクロン株 XBB.1.5)を接種する医療従事者の方へ 誤接種防止用ツール使用マニュアル

- 接種対象者、接種年齢、接種回数等を十分確認し、誤接種をしないようにしてください。
- 誤接種防止用ツールを活用した誤接種対策を解説します。

## ご使用いただくツール

### ● 誤接種防止用マット



### ● 接種者カード



### ● シリンジシール



## 誤接種防止用マットを机の上に敷く

### 1 接種者カードを指定位置に置く

※カードの色とマットの色は対応しています

### 2 シリンジシールが接種者カードと同色\*か確認

\* 生後6ヵ月～5歳：黄色、6～11歳：水色、12歳以上：紺色

※あらかじめ年齢に応じた用量を充填し、シリンジシールを貼っておきます



※画像はイメージです

### 3 マットに記載の用量とシリンジの薬液量が一致していることを確認

※6～11歳、12歳以上の場合、初回免疫(1・2回目接種)と追加免疫(3回目以降の接種)では用量が異なります

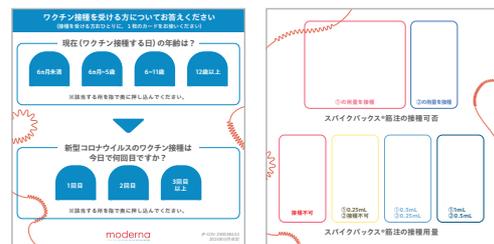
## ワクチンを接種

### ■ 誤接種防止用マット(接種者カードあり)



### 接種サポートカードのご案内

誤接種防止のアイテムとして、マットの代わりに、接種サポートカードもご使用いただけます。被接種者の方に、該当箇所を指で押しあけてもらい、裏返すと接種可否や接種用量が確認できます。



# 小児に対するワクチンの筋肉内接種法について

接種については「通常、三角筋中央部又は大腿前外側部に、1歳未満は大腿前外側部に筋肉内接種すること。臀部には接種しないこと。また、静脈内、皮内、皮下への接種も行わないこと。」<sup>1)</sup> となっております。

筋肉内接種法については以下をご参照ください。

## 筋肉内接種の接種方法<sup>2)</sup>

### 標準的な接種部位(図)

① 1歳未満	大腿前外側部に接種する。 接種する筋肉は外側広筋で、中央1/3がその接種部位である。
② 1～2歳	大腿前外側部または、三角筋中央部に接種する。
③ 3歳以上	三角筋中央部に接種する。

明らかに筋肉量が少ない場合などは、年齢に関係なく大腿前外側部に接種することも可能。

### 注意事項:

- 「三角筋中央部」とは、肩峰の高さの水平線を底辺とし、腋下の高さを頂点とした逆三角形の中央部である(図)。
- 臀部は、筋肉の容積が小さく、脂肪組織や神経組織が多く、更には、坐骨神経損傷の可能性があるため、接種しないこと。

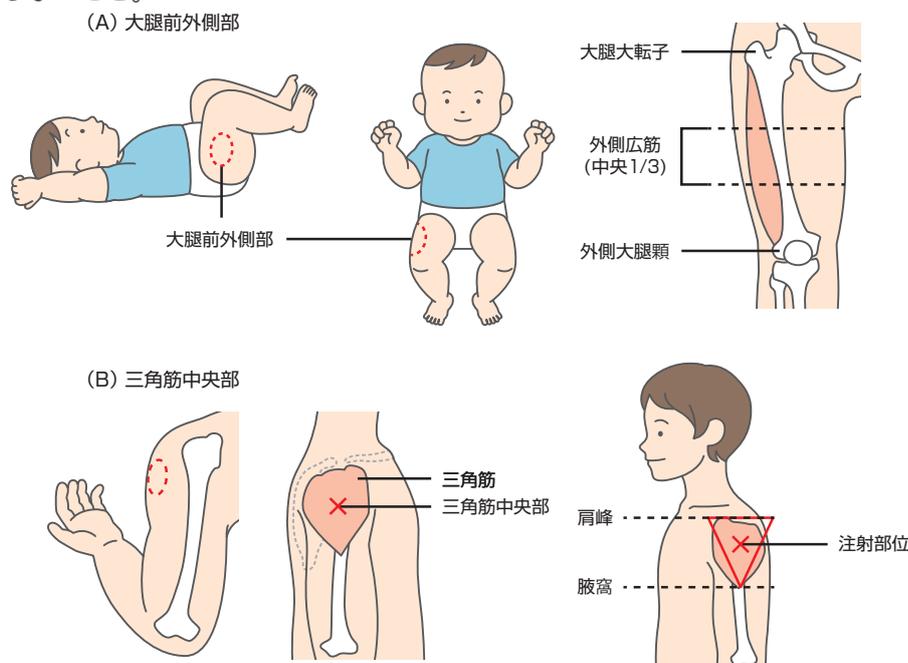


図 筋肉内接種の接種部位

その他の注意事項につきましては、「小児に対するワクチンの筋肉内接種法について(改訂第2版)」をご参照ください

1) スパイバックス®筋注(1価:オミクロン株XBB.1.5)電子添文, 2023年10月改訂(第2版)

2) 日本小児科学会.「小児に対するワクチンの筋肉内接種法について(改訂第2版)」

[https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content\\_id=301](https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=301) (2023年10月17日確認)

# 目次

<b>1. はじめに</b> .....	8
1.1 特例承認及び承認条件 .....	8
1.2 適正使用のお願い .....	9
<b>2. 本剤について</b> .....	11
2.1 本剤の構成物質 .....	11
2.2 本剤の作用機序 .....	11
2.3 医薬品リスク管理計画における安全性検討事項 .....	12
<b>3. 効能又は効果、用法及び用量について</b> .....	17
<b>4. 安全性情報について</b> .....	19
<b>5. 各臨床試験について</b> .....	20
5.1 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(P205試験)パートJ .....	20
5.2 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(P205試験)パートF,H .....	25
5.3 海外第Ⅲ相臨床試験(P306試験)(生後6カ月～5歳を対象にした初回免疫) .....	32
5.4 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(P205試験)パートF,G .....	40
5.5 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(1501試験)(NCT04677660) .....	47
5.6 海外第Ⅲ相臨床試験(P301試験)(COVE試験;NCT04470427) .....	53
5.7 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(P203試験)パートA,B (12～17歳を対象にした初回免疫)(TeenCOVE試験;NCT04649151) .....	59
5.8 海外第Ⅱα相臨床試験(P201試験)パートB .....	64
5.9 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(P203試験)パートC (12～17歳を対象にした追加免疫)(TeenCOVE試験;NCT04649151) .....	70
5.10 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (P204試験)(6～11歳を対象にした初回免疫、追加免疫) .....	76
5.11 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (P204試験)(生後6カ月～5歳を対象にした初回免疫) .....	94
<b>6. 重大な副反応について</b> .....	115
6.1 ショック、アナフィラキシーについて .....	115
6.2 心筋炎、心膜炎について .....	117
<b>7. その他の注意について</b> .....	118
<b>8. 新型コロナウイルス感染症に係る ワクチン接種事業について</b> .....	119
<b>9. 有害事象が認められた場合のお願い</b> .....	120
<b>10. よくあるご質問について</b> .....	121
<b>11. 本剤の最新情報</b> .....	123
<b>12. 本剤に関する問い合わせ先</b> .....	123

# 1. はじめに

## 1.1 特例承認及び承認条件

### ○ 特例承認

本剤は、本邦で特例承認されたものであり、製造販売後も引き続き品質に係る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。

### ○ 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。

## 1.2 適正使用のお願い

被接種者への接種を行う前に下記の確認と案内を行い、予防接種の可否を判断したうえで接種してください。

**「予診票」の記入を確認してください。**

被接種者又はご家族の方に予診票を記入していただいでください。

**問診、検温及び診察により、被接種者の健康状態を確認してください。**

接種前の体温を確認してください。

⇒ 体温が**37.5℃以上**であった場合、**接種は延期**してください。

接種年齢を確認してください。

• **生後6ヵ月以上**(注意:生後6ヵ月未満を対象とした臨床試験は実施していません。)

**新型コロナワクチンの接種状況を確認してください。**

ワクチンの接種状況	確認事項
新型コロナワクチンの接種を受けたことがない場合(初回免疫)	⇒ 接種できます。
2回目の接種の場合(初回免疫)	⇒ 「接種済証」等にて1回目の接種が本剤であることを確認してください(2回接種により効果が確認されていますので、原則として、他の新型コロナウイルスに対するワクチンと混同することなく接種してください)。 ⇒ 1回目接種から4週間経っていることを確認してください。
3回目以降の接種の場合(追加免疫)	6歳以上 ⇒ 前回の接種から少なくとも3ヵ月経っていることを確認してください。
	生後6ヵ月～5歳 ⇒ 接種できません。
他の新型コロナワクチンの接種を受けたことがある場合	⇒ 本剤接種の必要性を検討してください。なお、追加免疫として本剤を接種した際の有効性及び安全性は確立していません。

**接種不相当者及び接種要注意者等に該当しないか確認してください。**

**【接種不相当者(予防接種を受けることが適当でない者)】**

- ① 明らかな発熱を呈している者
- ② 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- ③ 本剤の成分<sup>\*1</sup>に対し、重度の過敏症<sup>\*2</sup>の既往歴のある者  
\*1 「2.1 本剤の構成物質」参照(11ページ)  
\*2 アナフィラキシー又は全身性の皮膚・粘膜症状、喘鳴、呼吸困難、頻脈、血圧低下等のアナフィラキシーを疑わせる複数の症状
- ④ 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

**【接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)】**

- ① 血小板減少症又は凝固障害を有する者、抗凝固療法を施行している者
- 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

- 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
  - 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
  - ⑤ 過去にけいれんの既往のある者
  - 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<sup>※3</sup>
- ※3 「10. よくあるご質問について」Q&A 3、4参照(121ページ)

**【腎機能障害を有する者】**

接種要注意者に該当

**【肝機能障害を有する者】**

接種要注意者に該当

**【妊娠の可能性について確認してください】**

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してください。

**【授乳中であるか確認してください】**

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してください。本剤及び本剤に対する抗体のヒト乳汁中への移行は不明です。

**【小児等】**

生後6カ月未満を対象とした臨床試験は実施していません。

**【高齢者】**

高齢者は一般に生理機能が低下しているため、接種に当たっては、問診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察してください。

**本剤の有効性、接種上の注意及び接種後に起こりうる副反応<sup>※4</sup>等について説明し、予診票による同意(署名)を確認したうえで、予防接種の可否を判断してください。**

※4 「4. 安全性情報について」参照(19ページ)

**被接種者又はその保護者に、以下について事前に知らせてください。**

- 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、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師<sup>※5</sup>の診察を受けること。
- 接種後の入浴は可能ですが、体調が悪いときは無理せず、様子を見ること。
- 局所の異常な反応(注射部位の反応)が増強した場合、発現した副反応の症状が数日後も残る場合等は、速やかに医師<sup>※5</sup>の診察を受ける又は鎮痛薬や解熱剤の使用について相談すること。
- 本剤接種後に発熱や疲労・倦怠感等の全身症状があらわれる可能性を考慮して、接種当日や翌日の予定を立てること。
- 接種後の待機時間について、アナフィラキシーを含む重いアレルギー症状や血管迷走神経反射<sup>※6</sup>を起こしたことがある方は、接種会場・医療機関にて30分程度待機すること<sup>※7</sup>。その他の方は、接種後少なくとも15分間待機すること。
- 接種後に心筋炎、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こと<sup>※8</sup>。
- 接種後にギラン・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<sup>※9</sup>)が認められた場合には、直ちに医師等に相談するよう事前に知らせること。

※5 接種医療機関の医師又はかかりつけ医

※6 主な症状:顔面蒼白、全身の冷感、血圧低下と徐脈、失禁、失神又は意識消失

※7 「6.1 ショック、アナフィラキシーについて」参照(115~116ページ)

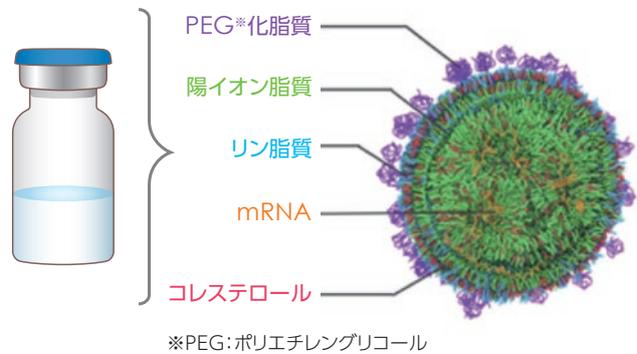
※8 「2.3 医薬品リスク管理計画における安全性検討事項」参照(14ページ)、「6.2 心筋炎、心膜炎について」参照(117ページ)及び「10. よくあるご質問について」Q&A 8参照(122ページ)

※9 両側の手や足に力が入らない、歩行時につまずく、階段を昇れない、物がつかみづらい、手足の感覚が鈍くなる、顔の筋肉が麻痺する、食べ物飲み込みにくい、呼吸が苦しい

## 2. 本剤について

### 2.1 本剤の構成物質

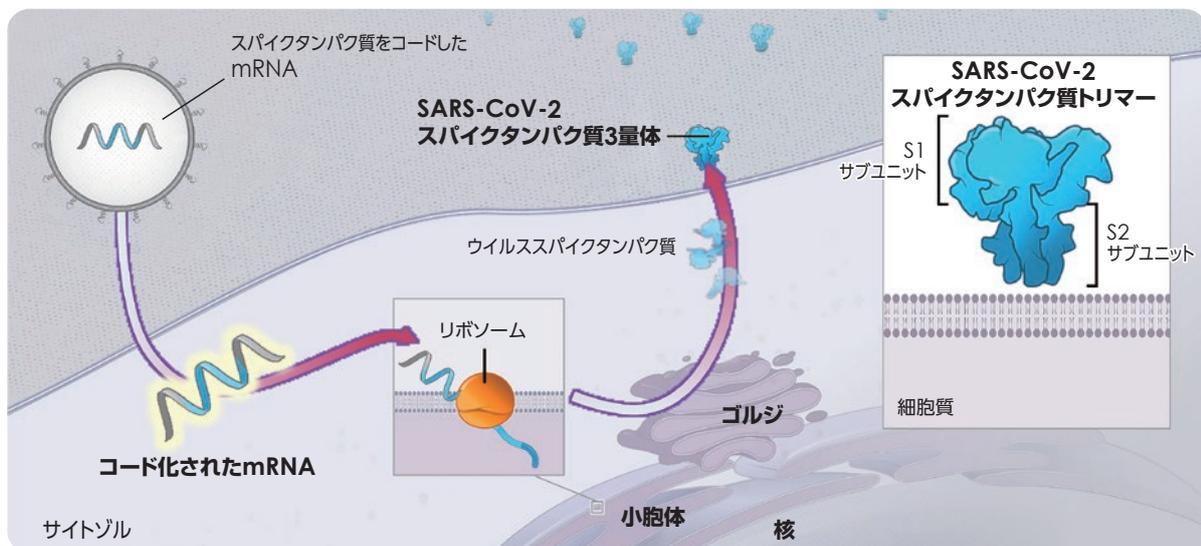
本剤は新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)のオミクロン株XBB.1.5のスパイクタンパク質を発現するためのmRNAと、そのmRNAの分解を防ぎ細胞に届けるための脂質ナノ粒子(LNP)から構成されています\*。LNPは4つの脂質成分[陽イオン脂質;ヘプタデカン-9-イル 8-((2-ヒドロキシエチル)(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)アミノ)オクタン酸エステル(SM-102)、コレステロール、リン脂質;1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DSPC)、PEG化脂質;1,2-ジミリスチル-rac-グリセロ-3-メチルポリオキシエチレン(PEG2000-DMG)]から構成されています。また、本剤には、その他にトロメタモール、トロメタモール塩酸塩、氷酢酸、酢酸ナトリウム水和物、精製白糖が含まれています。



\*ウイルスは常に変異しており、抗原変異や感染力の強い変異株が発生するリスクがあります。オミクロン株XBB.1.5に対して、これまで使用されていたスパイクタンパク質筋注が誘導する中和抗体価が低下しているため、オミクロン株XBB.1.5のスパイクタンパク質のmRNAを含めたオミクロン株XBB.1.5対応ワクチン(本剤)を開発しました。

### 2.2 本剤の作用機序

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)が細胞に感染する際には、まず、細胞表面にあるアンジオテンシン変換酵素2(ACE2)とウイルスの表面に存在しているスパイクタンパク質が結合することが最初に必要となります。本剤にはこのスパイクタンパク質を細胞内で発現させるためのmRNAが脂質ナノ粒子(LNP)に封入されています。mRNAがLNPによって細胞に運ばれ取り込まれると、リボソームによる翻訳反応がおこり、スパイクタンパク質が作られます。産生されたスパイクタンパク質はウイルス粒子上で形成しているのと同様の3量体構造を形成します。スパイクタンパク質が抗原として提示されると、それによって免疫応答が惹起され中和抗体の産生や免疫記憶等が生じます。なお、本剤由来のmRNAは細胞の遺伝子(DNA)に取り込まれることはなく、通常の細胞内のプロセスにより分解されます\*。



\*本剤のデータではありませんが、同じ製造方法及び組成のLNPにmRNAを封入した製剤をラットに筋肉内接種し、mRNAの持続時間を測定したところ、mRNA濃度は筋肉(投与部位)、膝窩リンパ節、腋窩リンパ節、脾臓の順に高く、これらの組織では120時間後でも検出可能であり、消失半減期はそれぞれ14.9、34.8、31.1及び63.0時間でした。それら以外の組織では24~72時間後には検出下限未満となりました(社内資料;承認時評価資料)。

## 2.3 医薬品リスク管理計画における安全性検討事項

本剤の医薬品リスク管理計画<sup>※1</sup>における**重要な特定されたリスク**<sup>※2</sup>として「**ショック、アナフィラキシー**」を設定しています。

スパイクバックス筋注(1価:起源株)の海外第Ⅲ相臨床試験[mRNA-1273-P301試験(初回免疫)、カットオフ日:2020年11月25日]及び海外第Ⅱα相臨床試験[mRNA-1273-P201試験 パートB(追加免疫)、安全性データの抽出日:2021年8月16日]において、スパイクバックス筋注(1価:起源株)接種との因果関係が否定できないショック、アナフィラキシーの症例の報告はありませんでした。海外における緊急使用許可(2020年12月18日)以降、2021年3月31日までに、アナフィラキシー関連事象(MedDRA標準検索式 アナフィラキシー反応)が530例報告されました(推定接種回数:2020年12月18日~2021年3月31日:78,494,588回)<sup>1)</sup>。そのうち244例は、ブライトン分類<sup>2)</sup>(次ページ参照)においてアナフィラキシーの症例定義(レベル1~3)を満たし、残りの286例は、症例定義を満たしていませんでした(レベル4又は5)。また、定義を満たした症例において女性の割合は79.5%でした。ワクチン接種後3日間のリスクウィンドウに基づき、アナフィラキシーの報告率を検討したところ、スパイクバックス筋注(1価:起源株)での報告率は37.85例/10万人・年と算出され、この報告率はACCESS(vACcine Covid-19 monitoring readinESS)によって提供されている、欧州各国におけるアナフィラキシーの報告率(最大値24.43例/10万人・年)<sup>3)</sup>よりも高くなりました。重篤なアナフィラキシー、アナフィラキシーショックが複数例報告されていること、及びショック、アナフィラキシーは生命を脅かす可能性があり医学的介入が必要となることから、重要な特定されたリスクとしました<sup>※3</sup>。

※1 医薬品の安全性の確保を図るためには、開発の段階から市販後に至るまで常にリスクを適正に管理する方策を検討することが重要です。医薬品リスク管理計画(以下、RMP)は、医薬品の開発から市販後まで一貫したリスク管理をひとつの文書に分かり易くまとめ、調査・試験やリスクを低減するための取り組みの進捗に合わせて、又は、定期的に確実に評価が行われるようになるものです。また、RMPを公表して、医療関係者のみなさまと市販後のリスク管理の内容を広く共有することで、市販後の安全対策の一層の充実強化が図られることが期待されます。

⇒ RMPは『モデルナ・ジャパン株式会社新型コロナワクチン情報サイト』(<https://takecarecovid19moderna.jp>)又はPMDAウェブサイト(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0002.html>)で確認できます。

※2 医薬品との関連性がわかっているリスク

※3 「6.1 ショック、アナフィラキシーについて」参照(115~116ページ)

1) 社内資料: Monthly Safety Report 03, date of this report: 15 Apr 2021

2) Rüggeberg JU et al. Vaccine. 2007; 25(31): 5675-84.

3) <http://www.encepp.eu/documents/DraftReport.pdf>(2023年10月17日確認)

## ブライトン分類におけるアナフィラキシーの症例定義

ワクチン接種後のアナフィラキシーに関する副反応評価の世界的基準である「ブライトン分類」を以下に示します。

レベル	基準
必須基準	突発性の発症 徴候及び症状の急速な進行 2つ以上の多臓器の症状
レベル1	1つ以上のMajor皮膚症状及び1つ以上のMajor循環器症状(又は/及び1つ以上のMajor呼吸器症状)
レベル2	2-1 1つ以上のMajor循環器症状及び1つ以上のMajor呼吸器症状
	2-2 1つ以上のMajor循環器症状(又は1つ以上のMajor呼吸器症状)及び1つ以上の異なる器官(循環器及び呼吸器は除く)で1つ以上のMinor症状
	2-3 1つ以上のMajor皮膚症状及び1つ以上のMinor循環器症状(又は/及び1つ以上のMinor呼吸器症状)
レベル3	1つ以上のMinor循環器症状(又は呼吸器症状)及び2つ以上の異なる器官/分類から1つ以上のMinor症状
レベル4	十分な情報が得られておらず、症例定義に合致すると判断できない
レベル5	アナフィラキシーではない(診断の必須条件を満たさないことが確認されている)

臓器	Major症状	Minor症状
皮膚/粘膜症状	<input type="checkbox"/> 全身性じん麻疹もしくは全身性紅斑 <input type="checkbox"/> 血管浮腫(遺伝性のものを除く)、局所もしくは全身性 <input type="checkbox"/> 発疹を伴う全身性そう痒感	<input type="checkbox"/> 発疹を伴わない全身性そう痒感 <input type="checkbox"/> 全身がちくちくと痛む感覚 <input type="checkbox"/> 有痛性眼充血 <input type="checkbox"/> 接種局所のじん麻疹
循環器症状	<input type="checkbox"/> 測定された血圧低下 <input type="checkbox"/> 非代償性ショックの臨床的な診断(以下の3つ以上) ・頻脈 ・毛細血管再充満時間(3秒より長い) ・中枢性脈拍微弱 ・意識レベル低下もしくは意識消失	<input type="checkbox"/> 末梢性循環の減少(以下の2つ以上) ・頻脈 ・血圧低下を伴わない毛細血管再充満時間(3秒より長い) ・意識レベルの低下
呼吸器症状	<input type="checkbox"/> 両側性喘鳴(気管支いれん) <input type="checkbox"/> 上気道喘鳴 <input type="checkbox"/> 上気道腫脹(唇、舌、喉、口蓋垂、喉頭) <input type="checkbox"/> 呼吸窮迫(以下の2つ以上) ・頻呼吸 ・補助的な呼吸筋の使用増加(胸鎖乳突筋、肋間筋等) ・陥没呼吸 ・チアノーゼ ・喉音発生	<input type="checkbox"/> 持続性乾性咳嗽 <input type="checkbox"/> 嘔声 <input type="checkbox"/> 咽喉閉塞感 <input type="checkbox"/> くしゃみ、鼻水 <input type="checkbox"/> 喘鳴もしくは上気道性喘鳴を伴わない呼吸困難
消化器症状		<input type="checkbox"/> 下痢 <input type="checkbox"/> 腹痛 <input type="checkbox"/> 悪心 <input type="checkbox"/> 嘔吐
臨床検査		<input type="checkbox"/> 通常の上限以上の肥満細胞トリプターゼ上昇

薬剤疫学 2015; 20(2): 55-62.より作成

⇒ 本剤の被接種者において有害事象が発現した場合には、速やかに、『モデルナ・ジャパン株式会社新型コロナワクチン情報サイト』(<https://takecarecovid19moderna.jp>)にある“モデルナ副反応報告サイト”等から弊社へご報告ください(120ページ参照)。

⇒ 新型コロナワクチンのアナフィラキシーを含む副反応疑いの報告等につきましては、『『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』の一部改正について』及び「新型コロナウイルス感染症に係るワクチンに関する予防接種後副反応疑い報告書の記載方法について」(<https://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/prev-vacc-act/0003.html>)も参考にしてください。

## 本剤の医薬品リスク管理計画における重要な特定されたリスクとして「心筋炎、心膜炎」を設定しています。

スパイクバックス筋注(1価:起源株)の海外第Ⅲ相臨床試験[mRNA-1273-P301試験(初回免疫)、カットオフ日:2020年11月25日]では、安全性解析対象集団(スパイクバックス筋注(1価:起源株)群15,184例、プラセボ群15,166例)において、心筋炎の有害事象の報告はありませんでした。一方、心膜炎の有害事象はスパイクバックス筋注(1価:起源株)群及びプラセボ群でそれぞれ2例(いずれも重篤)が報告されました。また、海外第Ⅱa相臨床試験[mRNA-1273-P201試験パートB(追加免疫)、安全性データの抽出日:2021年8月16日]では、心筋炎の有害事象の報告はありませんでしたが、追加免疫の接種後に心膜炎が1例報告されました。

海外における緊急使用許可(2020年12月18日)以降、2021年9月30日までに、日本を含む全世界から収集した心筋炎、心膜炎に関する自発報告等は2,113例\*1(うち、重篤は2,107例)でした\*2。国内における特例承認以降、2021年5月22日から2021年11月14日までに報告された心筋炎、心膜炎に関する国内副反応疑い報告\*3は195例\*4でした\*5。これらはいずれも重篤でした。また、スパイクバックス筋注(1価:起源株)接種開始後の国内副反応疑い報告における心筋炎、心膜炎の報告率と、国内の医療情報データベース(レセプト情報・特定健診等情報データベース)を用いて算出した一般集団から推測される心筋炎、心膜炎の発現率とを比較したところ、初回免疫としてスパイクバックス筋注(1価:起源株)2回接種後の若年男性で頻度が高いことが示唆されました<sup>1)</sup>。

国内外において、スパイクバックス筋注(1価:起源株)接種後に重篤な心筋炎、心膜炎(特に、若年男性)が複数例報告されており、さらに、心筋炎の多くは処置なく自然に回復するものの、軽度の呼吸困難又は胸痛から心原性ショック及び突然死に至る重篤な症状を呈することがあること、ならびに、心膜炎は重篤な合併症である心タンポナーデ又は慢性収縮性心膜炎を引き起こすことがあり、特に心タンポナーデは医学的介入を要し、処置しない場合は急速に致死的となり得ることから、重要な特定されたリスクとしました。

⇒ 被接種者又はその保護者に、接種後に心筋炎、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に事前に知らせてください\*6。

\*1 MedDRAの日本語名称に、心筋炎又は心膜炎を含む基本語(以下、PT)又はPTが心筋症である症例

\*2 全世界の累積推定接種回数(2020年12月18日~2021年9月30日):275,252,007回

\*3 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第68条の10第1項に基づき、「重篤」と判断された症例について報告されたもの。

\*4 MedDRA PT(ver. 24.1)が心筋炎又は心膜炎である症例

\*5 国内の累積推定接種回数(2021年5月22日~2021年11月14日):31,768,352回(首相官邸Webサイト:2021年11月17日掲載データ参照)

\*6 [1.2 適正使用のお願い]参照(10ページ)、[6.2 心筋炎、心膜炎について]参照(117ページ)及び「10. よくあるご質問について」Q&A 8参照(122ページ)

1) 第73回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、令和3年度第23回薬事・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)資料(2021年12月3日開催)

本剤の医薬品リスク管理計画における**重要な潜在的リスク**<sup>※1</sup>として「ワクチン関連呼吸器疾患増強 (Vaccine-associated enhanced respiratory disease: VAERD) を含む**ワクチン関連疾患増強** (Vaccine-associated enhanced disease: VAED) <sup>※2</sup>」を設定しています。

スパイクバックス筋注(1価:起源株)の海外第Ⅲ相臨床試験[mRNA-1273-P301試験(追加免疫)、カットオフ日:2020年11月25日]及び海外第Ⅱα相臨床試験[mRNA-1273-P201試験 パートB(追加免疫)、安全性データの抽出日:2021年8月16日]において、ワクチン関連疾患増強を示唆する報告はありません。一方、海外における緊急使用許可(2020年12月18日)以降、2021年3月31日までに、新型コロナウイルス感染症が1,659例報告されました(推定接種回数:2020年12月18日~2021年3月31日:78,494,588回)<sup>1)</sup>。ブライトンコラボレーションによるワクチン関連疾患増強を定義するためのガイドライン<sup>2)</sup>を踏まえ、ワクチン接種日から新型コロナウイルス感染症の発症日までの期間に関する情報のある1,018例について、新型コロナウイルス感染症の発症日及びガイドラインにおける注目すべき臨床症状と一致する有害事象について評価したところ、疾患増強と特定される症例はありませんでした。したがって、緊急使用許可後に重篤例を含む新型コロナウイルス感染症が報告されていますが、現時点で、スパイクバックス筋注(1価:起源株)及び本剤によるワクチン関連疾患増強を示唆する十分な根拠はありません。

ワクチン関連疾患増強の主な機序として、Th2タイプの免疫応答に起因する好酸球浸潤を特徴とする気道炎症の誘発、及び中和活性をほとんど示さない抗体がFc受容体を介してウイルスをマクロファージ内へ取り込み、その結果として感染増強や病態の重症化等が想定されています<sup>3)</sup>。

マウスを用いたSARS-CoV及びMERS-CoVワクチンの非臨床研究<sup>4)5)</sup>、ならびにコットンラットを用いたRSウイルスワクチンの非臨床研究<sup>6)</sup>において、ワクチン接種に伴う疾患の増強が示唆されていることから、理論的に、新型コロナワクチン接種後、野生型新型コロナウイルスに曝露された被接種者において、疾患の増強、特に呼吸器疾患の増強を誘発し、重症化する可能性があると考えられています。

⇒ 現時点において、スパイクバックス筋注接種によるワクチン関連疾患増強の発現リスクについては明確ではないため、電子添文での注意喚起は行っていませんが、製造販売後のワクチン関連疾患増強の発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討します。

※1 関連性が疑われるが十分確認されていないリスク

※2 疾患増強は、感染症予防ワクチン接種により得られた抗体等により、以降の感染又は感染後に生じる炎症が増強される現象と考えられていますが、現時点では発現機序の解明には至っていません。

1) 社内資料: Monthly Safety Report 03, date of this report: 15 Apr 2021

2) Munoz FM et al. Vaccine. 2021; 39(22): 3053-66.

3) Graham BS. Science. 2020; 368(6494): 945-6.

4) Bolles M et al. J Virol. 2011; 85(23): 12201-15.

5) Agrawal AS et al. Hum Vaccin Immunother. 2016; 12 (9): 2351-6.

6) Openshaw PJM et al. Vaccine. 2001(Suppl 1); 20: S27-S31.

## 本剤の医薬品リスク管理計画における重要な潜在的リスクとして「ギラン・バレー症候群」を設定しています。

スパイクバックス筋注(1価:起源株)の国内外臨床試験〔海外第Ⅲ相臨床試験(mRNA-1273-P301試験)、国内第I/Ⅱ相臨床試験(TAK-919-1501試験)、海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(mRNA-1273-P203試験)及び海外第Ⅱα相臨床試験(mRNA-1273-P201試験パートB)におけるスパイクバックス筋注(1価:起源株)群の安全性解析対象集団17,992例〕において、スパイクバックス筋注(1価:起源株)接種後にスパイクバックス筋注(1価:起源株)との因果関係が否定できないギラン・バレー症候群(以下、GBS)の報告はありませんでした。

海外における緊急使用許可(2020年12月18日)以降、2022年4月15日までに、日本を含む全世界からGBS及びGBS関連事象\*<sup>1</sup>が564例報告され、そのうち重篤な症例は557例でした。

国内における特例承認以降、2021年5月22日から2022年5月15日までに、薬機法に基づいて報告されたGBSに関する副反応疑い報告\*<sup>2</sup>は30例でした<sup>1)</sup>。

コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNAワクチンとGBSとの因果関係は明確ではありませんが、GBSは進行性に急速に悪化することがあるため入院による医学的介入が必要となる場合があります。

以上の理由により、重要な潜在的リスクとしました。

⇒ 被接種者又はその保護者に対し、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、あらかじめ説明してください。ギラン・バレー症候群の症状としては、両側の手や足に力が入らない、歩行時につまずく、階段を昇れない、物がつかみづらい、手足の感覚が鈍くなる、顔の筋肉が麻痺する、食べ物飲み込みにくい、呼吸が苦しい等が挙げられます。

\*1 ギラン・バレー症候群、急性運動性軸索型ニューロパチー、急性運動感覚軸索型ニューロパチー、ビッカーstaff型脳炎、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、脱髄性多発ニューロパチー、ミラー・フィッシャー症候群、亜急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(MedDRA PT ver. 25.0)

\*2 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に基づく製造販売業者からの副反応疑い報告

1) 第80回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、令和4年度第5回薬事・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 資料1-9(2022年6月10日開催)

「接種不適当者を含む注意事項等情報」等の改訂には十分ご注意ください

### 3. 効能又は効果、用法及び用量について

#### 【効能又は効果】

SARS-CoV-2による感染症の予防

#### 【効能又は効果に関連する注意】

本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

#### 【用法及び用量】

〈12歳以上の者〉

初回免疫として、1回1mLを2回、通常、4週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。

追加免疫として、1回0.5mLを筋肉内に接種する。

〈6歳以上12歳未満の者〉

初回免疫として、1回0.5mLを2回、通常、4週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。

追加免疫として、1回0.25mLを筋肉内に接種する。

〈生後6ヵ月以上6歳未満の者〉

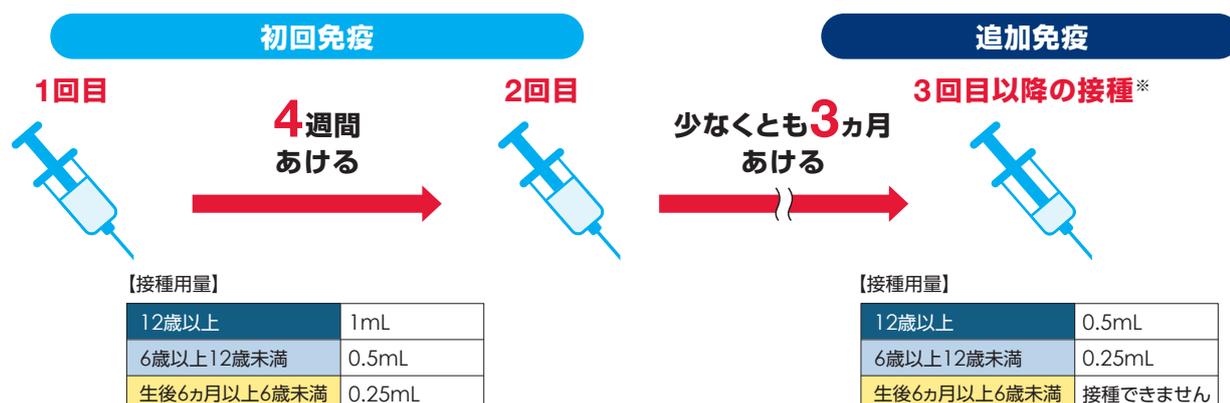
初回免疫として、1回0.25mLを2回、通常、4週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。

⇒ **追加免疫(3回目以降の接種)はできません**ので、ご注意ください。

#### 【用法及び用量に関連する注意】

	初回免疫(1・2回目接種)	追加免疫(3回目以降の接種)
接種対象者	生後6ヵ月以上の者	過去に初回免疫又は追加免疫として新型コロナウイルスワクチンの接種歴のある6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。
接種間隔	1回目の接種から4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。	通常、前回の新型コロナウイルスワクチンの接種から少なくとも3ヵ月経過した後に接種することができる。
接種回数	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、他の新型コロナウイルス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。	スパイクバックス筋注(1価:起源株)以外の新型コロナウイルス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。

(注意)年齢ごとの接種用量をご確認ください



※ 次回の接種が必要になった場合は、同様に少なくとも3ヵ月あけます。

効能又は効果、用法及び用量について

## お願い

### 本剤の接種時には、接種済証等の記録を用いて、 これまで受けた新型コロナワクチンの接種日や種類をご確認ください

- 初回免疫について、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、他の新型コロナワクチンと混同することなく2回接種を行ってください。

ただし、新型コロナワクチンの接種を受けた後に重篤な副反応を呈したことがある場合や必要がある場合\*には、1回目に接種した新型コロナワクチンと異なる新型コロナワクチンを2回目に接種すること(交互接種)\*\*ができません。

※「必要がある場合」

- ・ 接種対象者が1回目に接種を受けた新型コロナワクチンの国内の流通の減少や転居等により、当該者が2回目に当該新型コロナワクチンの接種を受けることが困難である場合
- ・ 医師が医学的見地から、接種対象者が1回目に接種を受けた新型コロナワクチンと同一の新型コロナワクチンを2回目に接種することが困難であると判断した場合

※※「交互接種の間隔」

- ・ 1回目の接種から27日以上の間隔をおいて2回目の接種を実施してください。
- ・ 前後に他の予防接種(インフルエンザの予防接種を除く。)を行う場合は、原則として13日以上の間隔をおくこととし、他の予防接種(インフルエンザの予防接種を除く。)を同時に同一の接種対象者に対して行わないでください。

⇒ 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([https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine\\_iryoukikanheno\\_oshirase.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_iryoukikanheno_oshirase.html))もご参照ください。

- 追加免疫について、通常、前回の新型コロナワクチンの接種から少なくとも3ヵ月経過した後に接種することができます。スパイクバックス筋注(1価:起源株)以外の新型コロナ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及び安全性は確立していません。
- 本剤と他の新型コロナワクチンの互換性に関するデータはありません。
- 前後に他の予防接種(インフルエンザの予防接種を除く。)を行う場合は、原則として13日以上の間隔をおくこととし、他の予防接種(インフルエンザの予防接種を除く。)を同時に同一の接種対象者に対して行わないでください。

⇒ 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(別添 臨時接種実施要領)

([https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine\\_iryoukikanheno\\_oshirase.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_iryoukikanheno_oshirase.html))もご参照ください。

### 接種後も引き続き感染予防対策をとるよう、被接種者への指導をお願いします

不顕性感染を含めた新型コロナウイルス感染予防効果は臨床試験では評価されていません。また、本剤接種によってすべての被接種者に新型コロナウイルスによる感染症の予防が期待できるわけではありません。引き続き、基本的な感染予防対策(場面に応じた適切なマスクの着用、密集・密接・密閉の回避、手洗いや咳エチケット等)の実施の指導を合わせてお願いいたします。

## 4. 安全性情報について

### 副反応

	1%以上	1%未満	頻度不明
局所症状(注射部位)	疼痛(88.5%) <sup>a)</sup> 、腫脹・硬結(15.4%) <sup>a)</sup> 、発赤・紅斑(12.9%) <sup>a)</sup> 、遅発性反応(疼痛、腫脹、紅斑等) <sup>b)</sup>	そう痒感、じん麻疹	
精神神経系	易刺激性・泣き(77.1%) <sup>a,d)</sup> 、頭痛(58.8%) <sup>a)</sup> 、傾眠(49.9%) <sup>a,d)</sup>		急性末梢性顔面神経麻痺、感覚鈍麻、錯感覚
消化器	悪心・嘔吐(21.7%) <sup>a)</sup>		
代謝・栄養	食欲減退(43.8%) <sup>a,d)</sup>		
筋・骨格系	筋肉痛(49.8%) <sup>a)</sup> 、関節痛(35.5%) <sup>a)</sup>		
皮膚		発疹	
血液	リンパ節症(20.2%) <sup>a)c)注1)</sup>		
その他	疲労(66.8%) <sup>a)</sup> 、悪寒(38.3%) <sup>a)</sup> 、発熱(16.4%) <sup>a)</sup>	顔面腫脹 <sup>注2)</sup>	

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

b) 接種後7日目に以降に認められることがある

c) 注射部位と同じ側の腋窩の腫脹又は圧痛

d) 生後6か月～5歳の小児を対象とした臨床試験において収集した副反応の発現頻度

注1) 臨床試験において、初回免疫時よりも発現割合が高い傾向がみられました[5.8 海外第Ⅱα相臨床試験(P201試験)パートB(追加免疫)]参照(65～66ページ)

注2) 「7. その他の注意について」参照(118ページ)

国内外の臨床試験において認められた副反応の中には、1回目接種後より2回目接種後の発現頻度が高いもの、非高齢者の方が高齢者より発現頻度が高いもの、また女性の方が男性より発現頻度が高いものがみられました<sup>1)</sup>。(本剤を用いた臨床試験における安全性情報の詳細は、海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験は22～24ページ、スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)を用いた臨床試験における安全性情報の詳細は、海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験は28～31ページ、スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)を用いた臨床試験における安全性情報の詳細は、海外第Ⅲ相臨床試験は36～39ページ、海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験は42～46ページ、スパイクバックス筋注(1価:起源株)を用いた臨床試験における安全性情報の詳細は、国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験は49～52ページ、海外第Ⅲ相臨床試験は54～58ページ、海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験は61～62ページ・72～74ページ・79～86及び89～93ページ・96～104及び107～113ページ、海外第Ⅱα相臨床試験パートBは65～69ページをご参照ください。)

#### 【遅発性局所反応について】

局所反応の症状は、多くの場合、本剤接種1～2日後にあらわれますが、まれに接種1週間後以降にあらわれる遅発性の局所反応(疼痛、腫脹、紅斑等)が報告されています。本剤接種後にこのような遅発性の局所反応があらわれた場合であっても、以降の接種は基本的には回避する必要はなく、「1.2 適正使用のお願い」に記載のとおり、本剤接種の可否を判断してください<sup>2)3)</sup>。

したがって、被接種者には接種後にこのような症状を含む副反応があらわれた場合は、次回の接種前に医師等に伝えるようお伝えください。被接種者向け資料「スパイクバックス<sup>®</sup>筋注(1価:オミクロン株XBB.1.5)の接種を受ける方へ」及び「スパイクバックス<sup>®</sup>筋注(1価:オミクロン株XBB.1.5)を接種されるお子さまと保護者の方へ」にその旨を記載していますので、被接種者への説明の際にご活用ください。

1) 社内資料: 承認時評価資料

2) <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/news/coronavirus-covid-19/sicherheit-covid-19-impfstoffe-verzoegert-lokalreaktionen.html>  
(2023年10月17日確認)

3) Blumenthal KG et al. N Engl J Med. 2021; 384(13): 1273-7.

## 5. 各臨床試験について

### 5.1 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(P205試験)パートJ(追加免疫)

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P205試験)(社内資料)

本試験は現在継続中であり、以下の成績はDay15時点の中間解析の結果(データカットオフ:2023年5月16日)である。

#### <試験概要>

目的	追加免疫としてスパイクバックス筋注(1価:オミクロン株XBB.1.5)を接種したときの免疫原性及び安全性を評価する。
対象	初回免疫及び追加免疫1回目としてコロナウイルス(SARS-CoV-2)RNAワクチン(1価:起源株)、追加免疫2回目としてコロナウイルス(SARS-CoV-2)RNAワクチン(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)を接種した18歳以上の男女(50例)
方法	追加免疫2回目から少なくとも3ヵ月経過後、組み入れ対象とし、追加免疫3回目としてスパイクバックス筋注(1価:オミクロン株XBB.1.5)50 $\mu$ gを筋肉内接種した。
主要評価項目	<b>免疫原性</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Day15(追加免疫3回目接種後14日)及びDay29(追加免疫3回目接種後28日)時点のオミクロン株BA.4/BA.5、BQ.1.1、及びXBB.1.5に対する中和抗体の幾何平均抗体価(GMT)</li><li>Day15及びDay29時点のオミクロン株BA.4/BA.5、BQ.1.1、及びXBB.1.5に対する中和抗体の幾何平均増加倍率(GMFR)</li><li>Day15及びDay29時点のオミクロン株BA.4/BA.5、BQ.1.1、及びXBB.1.5に対する中和抗体の抗体応答率</li></ul> <b>安全性</b> <ul style="list-style-type: none"><li>接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応</li><li>接種後28日間の非特定有害事象</li><li>試験期間中に認められた重篤な有害事象、診療を要した有害事象(MAAE)、試験中止に至った有害事象、及び特に注目すべき有害事象(AESI)</li></ul>
主な統計手法	<b>解析対象集団</b> <ul style="list-style-type: none"><li>最大の解析対象集団(FAS):無作為化され、治験薬の接種を受けた全被験者</li><li>治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団(PPIS):FASのうち、計画された用量の治験薬の接種を受け、主要又は重要なデータに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者</li><li>安全性解析対象集団:無作為化され、治験薬の接種を受けた全被験者</li><li>特定副反応安全性解析対象集団:特定副反応データを提供した安全性解析対象集団の全被験者</li></ul> <b>免疫原性</b> <p>各時点におけるGMT及びGMFRについて、両側95%CIを算出した。抗体応答率は定量下限(LLOQ)未満から4<math>\times</math>LLOQ以上へ変化した被験者の割合、又はベースラインから4倍以上上昇した被験者の割合とし、両側95%CIとともに算出した。</p> <b>安全性</b> <p>特定副反応の要約を除く、全ての安全性解析は安全性解析対象集団を用いた。特定副反応の要約は特定副反応安全性解析対象集団を用いた。安全性及び反応原性は、特定副反応(局所性及び全身性)、非特定有害事象、重篤な有害事象、MAAE、試験中止に至った有害事象、及びAESIを含む全ての関連項目の臨床評価により検討した。</p>

**<免疫原性>****Day15時点のオミクロン株BA.4/BA.5、BQ.1.1、及びXBB.1.5 に対する中和抗体の幾何平均抗体価(主要評価項目)、幾何平均増加倍率(主要評価項目)及び抗体応答率(主要評価項目)**

スパイクバックス筋注(1価:オミクロン株XBB.1.5)によるDay15時点のオミクロン株BA.4/BA.5、BQ.1.1、XBB.1.5、XBB.1.16及び起源株D614Gに対するGMFR(95%CI)は、それぞれ6.3(4.8, 8.2)、5.8(4.7, 7.3)、16.7(12.8, 21.7)、11.4(8.5, 15.4)、2.8(2.2, 3.5)であった。

スパイクバックス筋注(1価:オミクロン株XBB.1.5)によるDay15時点のオミクロン株BA.4/BA.5及び起源株D614Gに対する抗体応答率(95%CI)は、それぞれ69.4%(54.6, 81.7)、32.7%(19.9, 47.5)であった。

**Day15時点のオミクロン株及び起源株に対する中和抗体の幾何平均抗体価及び幾何平均増加倍率**

(50%阻害希釈倍率)		ベースライン		Day15		N	GMFR (両側95%CI) <sup>a)</sup>
		N	GMT (両側95%CI) <sup>a)</sup>	N	GMT (両側95%CI) <sup>a)</sup>		
オミクロン株	BA.4/BA.5	49	1540.7 (1127.2, 2105.8)	49	9673.4 (6965.6, 13433.8)	49	6.3 (4.8, 8.2)
	BQ.1.1	48	347.5 (249.5, 483.9)	49	1894.1 (1383.2, 2593.6)	48	5.8 (4.7, 7.3)
	XBB.1.5	49	154.7 (106.8, 224.1)	49	2579.0 (1809.1, 3676.7)	49	16.7 (12.8, 21.7)
	XBB.1.16	47	221.0 (153.9, 317.3)	49	2262.6 (1570.1, 3260.6)	47	11.4 (8.5, 15.4)
起源株	D614G	49	2780.3 (2146.5, 3601.3)	49	7749.7 (5943.7, 10104.3)	49	2.8 (2.2, 3.5)

N=評価例数

CI:信頼区間、GMT:幾何平均値、GMFR:幾何平均増加倍率

抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が、定量上限(ULOQ)超の場合は、ULOQの値が、検出下限(LOD)未満の場合は、0.5×LODの値が用いられた。

a) GMTとGMFRの95%CIはそれぞれ対数変換値のt分布又は対数変換値の差に基づいて算出し、その後、元のスケールに逆変換した。

**Day15時点のオミクロン株及び起源株に対する中和抗体の抗体応答率**

		n/N	% <sup>a)</sup> (両側95%CI) <sup>b)</sup>
オミクロン株	BA.4/BA.5	34/49	69.4 (54.6, 81.7)
起源株	D614G	16/49	32.7 (19.9, 47.5)

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

a) 抗体価がLLOQ未満から4×LLOQ以上へ変化した被験者の割合、又はベースラインから4倍以上上昇した被験者の割合

b) 95%CIは、Clopper-Pearson法で算出した。

## <安全性>

### 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応(主要評価項目)

全特定副反応、局所性特定副反応及び全身性特定副反応の発現頻度は、それぞれ76.0%、68.0%、58.0%であった。

### 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応

		スパイクバックス筋注 (1価:オミクロン株XBB.1.5)群 N=50	
特定副反応	<b>N1</b>	50	
	全体	38(76.0)	
	Grade1	23(46.0)	
	Grade2	14(28.0)	
	Grade3	1(2.0)	
	Grade4	0	
局所性 特定副反応	<b>N1</b>	50	
	全体	34(68.0)	
	Grade1	26(52.0)	
	Grade2	8(16.0)	
	Grade3	0	
	Grade4	0	
	疼痛	<b>N1</b>	50
		全体	34(68.0)
		Grade3	0
		Grade4	0
	紅斑(発赤)	<b>N1</b>	50
		全体	2(4.0)
		Grade3	0
		Grade4	0
	腫脹(硬結)	<b>N1</b>	50
		全体	5(10.0)
		Grade3	0
		Grade4	0
	腋窩腫脹/圧痛	<b>N1</b>	50
		全体	8(16.0)
Grade3		0	
Grade4		0	

		スパイクバックス筋注 (1価:オミクロン株XBB.1.5)群 N=50	
全身性 特定副反応	<b>N1</b>	50	
	全体	29 (58.0)	
	Grade1	16 (32.0)	
	Grade2	12 (24.0)	
	Grade3	1 (2.0)	
	Grade4	0	
	<b>発熱</b>	<b>N1</b>	50
		全体	3 (6.0)
		Grade3	1 (2.0)
		Grade4	0
	<b>頭痛</b>	<b>N1</b>	50
		全体	17 (34.0)
		Grade3	0
		Grade4	0
	<b>疲労</b>	<b>N1</b>	50
		全体	22 (44.0)
		Grade3	0
		Grade4	0
	<b>筋肉痛</b>	<b>N1</b>	50
		全体	19 (38.0)
		Grade3	0
		Grade4	0
	<b>関節痛</b>	<b>N1</b>	50
		全体	14 (28.0)
		Grade3	0
		Grade4	0
	<b>悪心/嘔吐</b>	<b>N1</b>	50
		全体	4 (8.0)
		Grade3	0
		Grade4	0
	<b>悪寒</b>	<b>N1</b>	50
		全体	7 (14.0)
Grade3		0	
Grade4		0	

n(%)

N=評価例数、n=発現例数、N1=当該事象に関して何らかのデータを提出した曝露被験者数、全体=Grade1以上  
割合は有害事象のデータを提出した曝露被験者数(N1)に基づく。

紅斑(発赤)及び腫脹(硬結)の重症度分類は、Grade1=25~50mm:Grade2=51~100mm:Grade3=100mm超:Grade4=ネクロシス又は剥離性皮膚炎(腫脹(硬結)についてはネクロシス)と定義した。

発熱の重症度分類は、Grade1=38.0~38.4℃:Grade2=38.5~38.9℃:Grade3=39.0~40.0℃:Grade4=40.0℃超と定義した。

その他の特定副反応の重症度分類は、Grade1=活動に支障なし:Grade2=活動に何らかの支障あり:Grade3=日常活動を妨げる:Grade4=救急外来受診又は入院と定義した。

**接種後14日間の非特定有害事象(治験薬接種との因果関係あり)(主要評価項目)**

スパイクバックス筋注(1価:オミクロン株XBB.1.5)による追加免疫接種例における非特定有害事象の発現頻度は下記のとおり。

**接種後14日間の非特定有害事象(治験薬接種との因果関係あり)**

	スパイクバックス筋注 (1価:オミクロン株XBB.1.5)群 N=50
全ての非特定有害事象	1 (2.0)
重篤な有害事象	0
死亡に至った有害事象	0
診療を要した有害事象	1 (2.0)

n(%)

N=評価例数、n=発現例数

治験薬接種後に発現した非特定有害事象は、治験薬接種前には存在しなかった事象、又は既に存在していた事象が治験薬接種後に重症度又は頻度が悪化した事象と定義した。

割合は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

**試験期間中※に認められた非特定有害事象(主要評価項目)**

※追加免疫3回目接種後14日間

**非特定有害事象全体**

非特定有害事象は、5/50例(10.0%)で6件が認められた。治験責任医師が治験薬接種との因果関係を関連ありと判断した非特定有害事象は、1/50例(2.0%)でそう痒性皮疹及び四肢痛が認められた。

**重篤な有害事象**

重篤な有害事象は認められなかった。

**死亡に至った有害事象**

死亡に至った有害事象は認められなかった。

**診療を要した有害事象**

診療を要した有害事象は、4/50例(8.0%)で5件が認められた。その内訳は、ウイルス性気道感染、ウイルス感染、歯牙破折、そう痒性皮疹及び四肢痛(各1件)であった。治験責任医師が治験薬接種との因果関係が関連ありと判断した有害事象は1/50例(2.0%、そう痒性皮疹及び四肢痛)で認められた。

**試験中止に至った有害事象**

試験中止に至った有害事象は認められなかった。

本試験はスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)の試験ですが、参考情報として掲載しています。

## 5.2 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(P205試験)パートF,H(追加免疫)

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P205試験)(社内資料,承認時評価資料)

本試験は現在継続中であり、以下の成績は中間解析の結果(データカットオフ:2022年9月23日)である。

### <試験概要>

目的	追加免疫としてスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)を接種したときの免疫原性及び安全性を評価する。
対象	初回免疫としてスパイクバックス筋注(1価:起源株) 100 μg を2回、追加免疫1回目としてスパイクバックス筋注(1価:起源株) 50 μg を接種した18歳以上の男性及び非妊娠女性
方法	追加免疫1回目から少なくとも3ヵ月経過後、組み入れ対象とし、追加免疫2回目としてスパイクバックス筋注(1価:起源株) 50 μg (376例、パートF群)又はスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5) 50 μg (511例、パートH群)を筋肉内接種した。
主要評価項目	<p><b>免疫原性</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Day29(追加免疫2回目接種後28日)時点のオミクロン株BA.4/BA.5及び起源株に対する中和抗体の幾何平均比(GMR)</li> <li>Day29時点のオミクロン株BA.4/BA.5及び起源株に対する中和抗体の抗体応答率の差</li> </ul> <p><b>安全性</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応</li> <li>接種後28日間の非特定有害事象</li> <li>試験期間中に認められた重篤な有害事象、診療を要した有害事象(MAAE)、接種中止及び/又は試験中止に至った有害事象、及び特に注目すべき有害事象(AESI)</li> </ul>
主な統計手法	<p><b>解析対象集団</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>最大の解析対象集団(FAS): 治験薬の接種を受けた全被験者</li> <li>治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団(PPIS): FASのうち、計画された用量の治験薬接種を受け、主要又は重要なデータに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者</li> <li>SARS-CoV-2検査陰性の治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団(PPIS-Neg): PPISのうち、追加免疫前のSARS-CoV-2検査が陰性であった被験者</li> <li>安全性解析対象集団: 治験薬の接種を受けた全被験者</li> <li>特定副反応安全性解析対象集団: 特定副反応データを提供した安全性解析対象集団の全被験者</li> </ul> <p><b>免疫原性</b></p> <p>P205試験スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)群のDay29の血清抗体価の幾何平均(GM)値及び抗体応答率を、P205試験スパイクバックス筋注(1価:起源株)群のDay29で得られた値と比較することによって評価し、推測することとした。</p> <p>Day29の抗体価を従属変数、群変数[スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)とスパイクバックス筋注(1価:起源株)]を固定効果、年齢(65歳未満/65歳以上)及び追加免疫前の抗体価を共変数とした共分散分析モデルを用い、このモデルから得られた幾何最小二乗平均値(GLSM)を用いて、P205試験スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)群のDay29のGMを推定した。</p> <p>以下の非劣性基準及び優越性基準を満たすことにより、有効性を検証した。</p> <p><b>非劣性基準</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>GMR [スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5) / スパイクバックス筋注(1価:起源株)]の両側95%信頼区間(以下95%CI)下限 &gt; 0.67</li> <li>抗体応答率の差[スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5) - スパイクバックス筋注(1価:起源株)]の95%CI下限 &gt; -10%</li> </ol> <p><b>オミクロン株に対する優越性基準</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>オミクロン株(GMR及び抗体応答率の差に基づく)及び起源株(GMRに基づく)において非劣性が認められる</li> <li>GMR [スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5) / スパイクバックス筋注(1価:起源株)]の95%CI下限 &gt; 1</li> </ol> <p>GMRは共分散分析モデルから得られたGLSM比によって推定し、対応する両側95%CIを算出した。</p> <p><b>安全性</b></p> <p>特定副反応の要約を除く、全ての安全性解析は安全性解析対象集団を用いた。特定副反応の要約は特定副反応安全性解析対象集団を用いた。安全性及び反応原性は、特定副反応(局所性及び全身性)、非特定有害事象、重篤な有害事象、MAAE、接種中止及び/又は試験中止に至った有害事象、及びAESIを含む全ての関連項目の臨床評価により検討した。</p>

## <免疫原性>

### Day29時点のオミクロン株BA.4/BA.5及び起源株に対する中和抗体の幾何平均比(主要評価項目)及び抗体応答率の差(主要評価項目)

PPIS-Negにおいて、追加免疫前の抗体価及び年齢群で調整したANCOVAで推定したオミクロン株BA.4/BA.5に対する中和抗体価のGMT(95%CI)は、スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)群及びスパイクバックス筋注(1価:起源株)群でDay29にそれぞれ2747.3(2399.2, 3145.9)及び436.7(389.1, 490.0)であり、GMR(95%CI)は6.29(5.27, 7.51)で、事前に定めた非劣性基準(95%CI下限が0.67超)を満たした。

初回免疫1回目前の値をベースラインとしたオミクロン株BA.4/BA.5に対する抗体応答率(95%CI)は、スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)群及びスパイクバックス筋注(1価:起源株)群でDay29にそれぞれ98.1%(95.2, 99.5)及び86.4%(81.6, 90.3)、抗体応答率の差(95%CI)は12.1%(6.9, 17.3)であり、非劣性基準(95%CI下限が-5%超)を満たした。

追加免疫前の抗体価及び年齢群で調整したANCOVAで推定した起源株に対する中和抗体価のGMT(95%CI)は、スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)群及びスパイクバックス筋注(1価:起源株)群でDay29にそれぞれ9555.8(8593.6, 10625.7)及び4882.2(4457.7, 5347.1)であり、GMR(95%CI)は1.96(1.70, 2.25)で、事前に定めた非劣性基準(95%CI下限が0.67超)を満たした。

初回免疫1回目前の値をベースラインとした起源株に対する抗体応答率(95%CI)は、スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)群及びスパイクバックス筋注(1価:起源株)群でDay29にそれぞれ100%(98.3, 100.0)及び100%(98.6, 100.0)、抗体応答率の差(95%CI)は0%であり、非劣性基準(95%CI下限が-10%超)を満たした。

4つの非劣性基準(オミクロン株BA.4/BA.5に対するGMR及び抗体応答率の差、起源株に対するGMR及び抗体応答率の差)を満たしていたことから、事前に規定した検定に基づき、オミクロン株BA.4/BA.5に対するGMRの95%CI下限を1(事前に規定した優越性基準)と比較した結果、優越性基準(95%CI下限が1超)も満たした。

## Day29時点のオミクロン株BA.4/BA.5及び起源株に対する中和抗体の幾何平均比及び抗体応答率の差

オミクロン株BA.4/BA.5					
血清中和抗体価 (50%阻害希釈倍率)	スパイクボックス筋注 (2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)群		スパイクボックス筋注 (1価:起源株)群		GMR [両側95%CI] <sup>b)</sup>
	N	GLSM <sup>a, b)</sup> [両側95%CI]	N	GLSM <sup>a, b)</sup> [両側95%CI]	
	209	2747.3 [2399.2, 3145.9]	259	436.7 [389.1, 490.0]	6.292 [5.270, 7.511]
中和抗体応答率 <sup>c)</sup>	n/N	% [両側95%CI]	n/N	% [両側95%CI]	抗体応答率の差 [両側95%CI]
	205/209	98.1 [95.2, 99.5]	222/257	86.4 [81.6, 90.3]	12.1 [6.9, 17.3]
起源株					
血清中和抗体価 (50%阻害希釈倍率)	スパイクボックス筋注 (2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)群		スパイクボックス筋注 (1価:起源株)群		GMR [両側95%CI] <sup>b)</sup>
	N	GLSM <sup>a, b)</sup> [両側95%CI]	N	GLSM <sup>a, b)</sup> [両側95%CI]	
	209	9555.8 [8593.6, 10625.7]	259	4882.2 [4457.7, 5347.1]	1.957 [1.700, 2.253]
中和抗体応答率 <sup>c)</sup>	n/N	% [両側95%CI]	n/N	% [両側95%CI]	抗体応答率の差 [両側95%CI]
	209/209	100 [98.3, 100]	259/259	100 [98.6, 100.0]	0

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI:信頼区間、GLSM:幾何最小二乗平均、GMR:幾何平均比

a) 抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。

b) 追加免疫後の抗体価を従属変数とし、接種群[スパイクボックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)/スパイクボックス筋注(1価:起源株)]を固定効果、年齢(65歳未満/65歳以上)及び追加免疫前の抗体価を共変量としたANCOVA

c) ベースライン時(初回免疫前)の抗体価が定量下限(LLOQ)未満であった場合はLLOQ未満からLLOQの4倍以上への変化、LLOQ以上であった場合はベースライン時抗体価の4倍以上の上昇が得られた場合と定義した。初回免疫前の抗体価情報が得られていない被験者については、初回免疫前のSARS-CoV-2検査陰性であった場合、抗体応答をLLOQの4倍以上と定義した(これらの被験者については、初回免疫前の抗体価はLLOQ未満とみなした)。初回免疫前の抗体価情報もSARS-CoV-2検査結果もない被験者については、追加免疫前のSARS-CoV-2検査結果を初回免疫前のSARS-CoV-2検査結果として使用した。その他の補完は上記を適用した。

## <安全性>

### 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応(主要評価項目)

接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応を収集した。局所性特定副反応として、疼痛、紅斑(発赤)、腫脹(硬結)、及び腋窩腫脹/圧痛を評価した。全身性特定副反応として、発熱、頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪心/嘔吐、及び悪寒を評価した。

### 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応

		スパイクボックス筋注 (2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)群 N=508	
特定副反応	<b>N1</b>	508	
	全体	443(87.2)	
	Grade1	219(43.1)	
	Grade2	165(32.5)	
	Grade3	59(11.6)	
	Grade4	0	
局所性 特定副反応	<b>N1</b>	507	
	全体	420(82.8)	
	Grade1	329(64.9)	
	Grade2	63(12.4)	
	Grade3	28(5.5)	
	Grade4	0	
	疼痛	<b>N1</b>	507
		全体	418(82.4)
		Grade3	20(3.9)
		Grade4	0
	紅斑(発赤)	<b>N1</b>	507
		全体	23(4.5)
		Grade3	5(1.0)
		Grade4	0
	腫脹(硬結)	<b>N1</b>	507
		全体	40(7.9)
		Grade3	5(1.0)
		Grade4	0
	腋窩腫脹/圧痛	<b>N1</b>	507
		全体	106(20.9)
		Grade3	1(0.2)
		Grade4	0

		スパイクボックス筋注 (2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)群 N=508	
全身性 特定副反応	<b>N1</b>	508	
	全体	372(73.2)	
	Grade1	172(33.9)	
	Grade2	165(32.5)	
	Grade3	35(6.9)	
	Grade4	0	
	<b>発熱</b>	<b>N1</b>	507
		全体	20(3.9)
		Grade3	1(0.2)
		Grade4	0
	<b>頭痛</b>	<b>N1</b>	507
		全体	249(49.1)
		Grade3	12(2.4)
		Grade4	0
	<b>疲労</b>	<b>N1</b>	508
		全体	304(59.8)
		Grade3	17(3.3)
		Grade4	0
	<b>筋肉痛</b>	<b>N1</b>	507
		全体	235(46.4)
		Grade3	20(3.9)
		Grade4	0
	<b>関節痛</b>	<b>N1</b>	507
		全体	177(34.9)
		Grade3	9(1.8)
		Grade4	0
	<b>悪心/嘔吐</b>	<b>N1</b>	507
全体		71(14.0)	
Grade3		1(0.2)	
Grade4		0	
<b>悪寒</b>	<b>N1</b>	507	
	全体	112(22.1)	
	Grade3	4(0.8)	
	Grade4	0	

n(%)

N=評価例数、n=発現例数、N1=当該事象に関して何らかのデータを提出した曝露被験者数、全体=Grade1以上

割合は有害事象のデータを提出した曝露被験者数(N1)に基づく。

紅斑(発赤)及び腫脹(硬結)の重症度分類は、Grade1=25~50mm;Grade2=51~100mm;Grade3=100mm超;Grade4=ネクローシス又は剥離性皮膚炎(腫脹(硬結))についてはネクローシスと定義した。

発熱の重症度分類は、Grade1=38.0~38.4℃;Grade2=38.5~38.9℃;Grade3=39.0~40.0℃;Grade4=40.0℃超と定義した。

その他の特定副反応の重症度分類は、Grade1=活動に支障なし;Grade2=活動に何らかの支障あり;Grade3=日常活動を妨げる;Grade4=救急外来受診又は入院と定義した。

## 接種後28日間の非特定有害事象(治験薬接種との因果関係あり)(主要評価項目)

スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)による追加免疫接種例における非特定有害事象の発現頻度は下記のとおり。

### 接種後28日間の非特定有害事象(治験薬接種との因果関係あり)

	スパイクバックス筋注 (2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)群 N=511
全ての非特定有害事象	40(7.8)
重篤な有害事象	0
死亡に至った有害事象	0
診療を要した有害事象	0
接種中止及び/又は試験中止に至った有害事象	0
Grade3以上の有害事象	2(0.4)
1件以上の非重篤な有害事象 <sup>q)</sup>	40(7.8)
Grade3以上	2(0.4)

n(%)

N=評価例数、n=発現例数

治験薬接種後に発現した非特定有害事象は、治験薬接種前には存在しなかった事象、又は既に存在していた事象が治験薬接種後に重症度又は頻度が悪化した事象と定義した。

割合は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

q) 重篤な有害事象の報告の有無を問わず、非重篤な有害事象が1件以上発現した被験者。

## 試験期間中<sup>\*</sup>に認められた非特定有害事象(主要評価項目)

<sup>\*</sup>追加免疫2回目接種後28日間又はデータカットオフ時点まで

### 非特定有害事象全体

治験薬接種との因果関係を問わない非特定有害事象は、116/511例(22.7%)で認められた。治験責任医師が治験薬接種との因果関係を関連ありと判断した非特定有害事象は、40/511例(7.8%)で認められ、そのほとんどが反応原性症状又は徴候と一致していた。最もよくみられた関連ありと判断された非特定有害事象は疲労[22/511例(4.3%)]、頭痛[12/511例(2.3%)]、関節痛、筋肉痛[各5/511例(1.0%)]であった。その他の関連ありと判断された非特定有害事象の発現頻度は全て1.0%未満であった。これらには、注射部位紅斑及び注射部位リンパ節腫脹[各3例(0.6%)]、注射部位疼痛[2例(0.4%)]、注射部位硬結、注射部位そう痒、悪寒、浮動性めまい及び嘔吐[各1例(0.2%)]を含む。

### 重篤な有害事象

3例(0.6%)に4件の重篤な有害事象が発現したが、治験責任医師はいずれも治験薬接種との因果関係を関連なしと判断した。その内訳は、くも膜下出血、狭心症相当症状及び失神、貧血(各1例)であった。

### 重度の有害事象

治験薬接種との因果関係を問わない重度の有害事象が5例で認められた。治験薬接種との因果関係が関連ありと判断された有害事象として、重度の疲労(2例)が認められた。

### 死亡に至った有害事象

データカットオフ時点でスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)による追加免疫において接種後28日間に1例(0.2%)で死亡に至った重篤な有害事象(くも膜下出血)が認められた。治験責任医師は当該事象の治験薬接種との因果関係を関連なしと判定した。

データカットオフ以降、死亡に至った重篤な有害事象が1例で報告され(死因不明)、治験薬接種との因果関係は関連なしと判断された。

### 診療を要した有害事象

70/511例(13.7%)で認められ、全てが治験責任医師により治験薬接種との因果関係は関連なしと判断された。

### 接種中止及び／又は試験中止に至った有害事象

接種中止及び／又は試験中止に至った有害事象を発現した被験者はいなかった。

### 特に注目すべき有害事象(AESI)

P205試験の治験実施計画書に記載されたAESIの定義及びBrighton Collaborationによって作成されたコロナウイルス(SARS-CoV-2)RNAワクチンの開発に関連するAESIの一覧に基づいた検討の結果、追加免疫2回目の安全性上の懸念を示唆する事象や傾向は確認されなかった。

#### ・ 治験責任医師が評価したAESI

治験責任医師は、P205試験の治験実施計画書及びBrighton Collaborationによって作成されたコロナウイルス(SARS-CoV-2)RNAワクチンの開発に関連するAESIの一覧に基づき有害事象をAESIとして報告した。その他のAESIに加え、治験責任医師は、心筋炎、心膜炎又は心筋心膜炎の疑い例をCDCの症例定義に合致するか否かに関わらず全て報告することとした。独立したCardiac Event Adjudication Committeeが心筋炎／心膜炎が疑われる全ての関連事象を検討し、CDCの症例定義での心筋炎、心膜炎又は心筋心膜炎の「probable」又は「confirmed」基準を満たすかどうかを判定した。データカットオフ時点では、治験責任医師が特定したAESIは報告されなかった。

#### ・ MedDRA標準検索式(SMQ)に基づくAESI

報告された全ての有害事象をSMQ(狭義及び広義)を用いて照会し、治験薬接種後28日間のAESIを同定した。接種後28日間に心不全、塞栓・血栓事象、けいれん、中枢神経系脱髄疾患、血栓性静脈炎、血管炎のSMQ(狭義及び広義)に該当する事象は認められなかった。

#### ・ 心筋炎及び心膜炎のCDC working caseの定義に一致する基本語(PT)(CMQ)を用いた評価

心筋炎及び心膜炎を示唆する可能性のある事象の検出は、CMQ(CDCの症例定義に基づく)を用いて実施した。この方法は、接種後14日間に報告された基本語にのみ適用し、心筋炎又は心膜炎と関連する可能性のある徴候又は症状の特定に焦点を当てた。特定された症例を、その後医学的に検討した。CMQによって心筋炎や心膜炎の可能性を示す事象は確認されなかった。

本試験はスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)の試験ですが、参考情報として掲載しています。

## 5.3 海外第Ⅲ相臨床試験 (P306試験)(生後6ヵ月～5歳を対象にした初回免疫)

海外第Ⅲ相試験(P306試験)(社内資料,承認時評価資料)

本試験は現在継続中であり、以下の成績は中間解析の結果(データカットオフ:2022年12月5日)である。

### <試験概要>

<b>目的</b>	スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)を接種したときの免疫原性及び安全性を評価する。
<b>対象</b>	新型コロナワクチン未接種の生後6ヵ月～5歳の乳幼児(179例)
<b>方法</b>	28日間隔でスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)25 $\mu$ gを2回筋肉内接種した。
<b>評価項目</b>	<p><b>免疫原性(主要評価項目)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Day57(初回免疫2回目接種後28日)時点のオミクロン株BA.1及び起源株に対する中和抗体の幾何平均比(GMR)</li> </ul> <p><b>免疫原性(副次評価項目)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Day57時点のオミクロン株BA.1及び起源株に対する中和抗体の抗体応答率</li> </ul> <p><b>安全性(主要評価項目)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応</li> <li>接種後28日間の非特定有害事象</li> <li>試験期間中に認められた重篤な有害事象、診療を要した有害事象(MAAE)、接種中止及び/又は試験中止に至った有害事象、及び特に注目すべき有害事象(AESI)</li> </ul>
<b>主な統計手法</b>	<p><b>解析対象集団</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>最大の解析対象集団(FAS): 治験薬の接種を受けた全被験者</li> <li>治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団(PPIS): FASのうち、計画された用量の治験薬の接種を受け、主要又は重要なデータに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者</li> <li>SARS-CoV-2検査陰性の治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団(PPIS-Neg): PPISのうち、ベースラインのSARS-CoV-2検査が陰性*1であった被験者</li> <li>SARS-CoV-2検査陽性の治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団(PPIS-Pos): PPISのうち、ベースラインのSARS-CoV-2検査が陽性*2であった被験者</li> <li>安全性解析対象集団: 治験薬の接種を受けた全被験者</li> <li>特定副反応安全性解析対象集団: 特定副反応データを提供した安全性解析対象集団の全被験者</li> </ul> <p><b>免疫原性</b></p> <p>P306試験の生後6ヵ月～5歳(スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)接種者)のDay57の血清中和抗体濃度の幾何平均(GM)値及び抗体応答率を、P204試験の生後6ヵ月～5歳(スパイクバックス筋注(1価:起源株)接種者)の初回免疫におけるDay57で得られた値と比較することによって評価し、推測することとした。</p> <p>グループ変数[P306試験の乳幼児群(生後6ヵ月～5歳)とP204試験の乳幼児群(生後6ヵ月～5歳)]を固定効果、年齢群(生後6ヵ月～1歳/2～5歳)及びベースラインのSARS-CoV-2感染状況(陰性又は陽性)を共変量とした共分散分析モデルを用い、このモデルから得られた幾何最小二乗平均値(GLSM)を用いて、P306試験の乳幼児群のDay57のGMを推定した。</p> <p>以下の非劣性基準及び優越性基準を満たすことにより、有効性を検証した。</p> <p>起源株に対する非劣性基準 GMR[P306試験の乳幼児群(生後6ヵ月～5歳)/P204試験の乳幼児群(生後6ヵ月～5歳)]の両側95%信頼区間(以下95%CI)下限&gt;0.67</p> <p>オミクロン株に対する優越性基準 GMR[P306試験の乳幼児群(生後6ヵ月～5歳)/P204試験の乳幼児群(生後6ヵ月～5歳)]の95%CI下限&gt;1</p> <p>GMRは共分散分析モデルから得られたGLSM比によって推定し、対応する95%CIを算出した。主要な免疫原性の解析は、一般集団におけるSARS-CoV-2陽性者の増加を反映することを意図し、PPISに基づき実施することを予め規定した。一方で、新型コロナワクチン未接種集団でスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)により誘導された中和抗体を評価するため、PPIS-Negを用いて感度分析を実施した。</p> <p><b>安全性</b></p> <p>特定副反応の要約を除く、全ての安全性解析は、安全性解析対象集団を用いた。特定副反応の要約は特定副反応安全性解析対象集団を用いた。安全性及び反応原性は、特定副反応(局所性及び全身性)、非特定有害事象、重篤な有害事象、MAAE、接種中止及び/又は試験中止に至った有害事象、及びAESIを含む全ての関連項目の臨床評価により検討した。</p>

\* 1 SARS-CoV-2のRT-PCR検査が陰性であり、SARS-CoV-2ヌクレオカプシドタンパク質に特異的な結合抗体に基づく血清学的検査が陰性  
\* 2 SARS-CoV-2のRT-PCR検査が陽性、又はSARS-CoV-2ヌクレオカプシドタンパク質に特異的な結合抗体に基づく血清学的検査が陽性

<免疫原性>

Day57時点のオミクロン株BA.1及び起源株に対する中和抗体の幾何平均比(主要評価項目)及び抗体応答率(副次評価項目)

P204試験の生後6ヵ月～5歳に対する、P306試験のPPISの生後6ヵ月～5歳におけるDay57のオミクロン株に対する中和抗体濃度のGMRは、25.417(95%CI:20.141, 32.073)であり、優越性の成功基準を満たした(GMRの95%CI下限が1.0を上回った)。また、Day57の起源株に対する中和抗体濃度のGMRは、0.827(95%CI:0.670, 1.021)であり、非劣性の成功基準を満たした(GMRの95%CI下限が0.67を上回った)。

また、Day57のオミクロン株BA.1に対する中和抗体応答率の差は-2.8(95%CI:-15.2, 6.0)、Day57の起源株に対する中和抗体応答率の差は-7.1(95%CI:-16.0, -2.7)であった。

主要評価項目は事前に規定した成功基準を満たした。

Day57時点のオミクロン株BA.1及び起源株に対する中和抗体の幾何平均比及び抗体応答率

オミクロン株BA.1					
	スパイクバックス筋注 (2価:起源株/オミクロン株BA.1) (P306試験)		スパイクバックス筋注 (1価:起源株) (P204試験)		GMR [両側95%CI] <sup>b)</sup> [スパイクバックス筋注 (2価:起源株/ オミクロン株BA.1)vs スパイクバックス筋注 (1価:起源株)]
血清中和 抗体濃度	N	GLSM <sup>a, b)</sup> [両側95%CI]	N	GLSM <sup>a, b)</sup> [両側95%CI]	
	58	1889.7 [1520.4, 2348.7]	402	74.3 [68.5, 80.8]	25.417 [20.141, 32.073]
中和抗体 応答率 <sup>c)</sup>	n/N	% [両側95%CI]	n/N	% [両側95%CI]	抗体応答率の差 [両側95%CI]
	47/56	83.9 [71.7, 92.4]	223/257	86.8 [82.0, 90.7]	-2.8 [-15.2, 6.0]
起源株					
	スパイクバックス筋注 (2価:起源株/オミクロン株BA.1) (P306試験)		スパイクバックス筋注 (1価:起源株) (P204試験)		GMR [両側95%CI] <sup>b)</sup> [スパイクバックス筋注 (2価:起源株/ オミクロン株BA.1)vs スパイクバックス筋注 (1価:起源株)]
血清中和 抗体濃度	N	GLSM <sup>a, b)</sup> [両側95%CI]	N	GLSM <sup>a, b)</sup> [両側95%CI]	
	66	1432.9 [1173.4, 1749.7]	594	1732.5 [1620.9, 1851.8]	0.827 [0.670, 1.021]
中和抗体 応答率 <sup>c)</sup>	n/N	% [両側95%CI]	n/N	% [両側95%CI]	抗体応答率の差 [両側95%CI]
	61/66	92.4 [83.2, 97.5]	582/585	99.5 [98.5, 99.9]	-7.1 [-16.0, -2.7]

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI:信頼区間、GLSM:幾何最小二乗平均、GMR:幾何平均比

注)起源株に対する非劣性はGMRの両側95%CI下限>0.67とした。オミクロン株に対する優越性は、GMRの両側95%CI下限>1の場合とした。

a) 抗体濃度がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。定量上限(ULOQ)を超える値は、実際の値が入力できない場合にはULOQに置き換えられた。

b) グループ変数(海外第Ⅲ相試験[P306]並びに海外第Ⅱ/Ⅲ相試験[P204]の小児)を固定効果とし、年齢群(2群:生後6ヵ月～1歳、2～5歳)、ベースラインのSARS-CoV-2感染(陽性、陰性)を共変量としたANCOVA

c) 抗体濃度がLLOQ未満からLLOQの4倍以上へ変化した被験者又はベースラインがLLOQ以上の時には、4倍以上の上昇がみられた被験者の割合

PPIS-NegにおけるDay57時点のオミクロン株BA.1に対する中和抗体濃度(95%CI)は、P306試験で1038(754, 1428)、P204試験で66(61, 71)であり、GMR(95%CI)は15.8(11.4, 21.9)であった。また、起源株に対する中和抗体濃度(95%CI)は、P306試験で613(449, 836)、P204試験で1559(1460, 1666)であり、GMR(95%CI)は0.39(0.29, 0.54)であった。

また、Day57時点のオミクロン株BA.1に対する抗体応答率(95%CI)は、P306試験で95.7%(78.1, 99.9)、P204試験で86.1%(81.1, 90.2)であり、抗体応答率の差(95%CI)は9.6(-7.4, 16.2)であった。また起源株に対する抗体応答率(95%CI)は、P306試験で92.0%(74.0, 99.0)、P204試験で99.5%(98.4, 99.9)であり、抗体応答率の差(95%CI)は-7.5(-24.4, -1.6)であった。

### PPIS-NegにおけるDay57時点のオミクロン株BA.1及び起源株に対する中和抗体の幾何平均比及び抗体応答率

オミクロン株BA.1					
	スパイクボックス筋注 (2価:起源株/オミクロン株BA.1) (P306試験)		スパイクボックス筋注 (1価:起源株) (P204試験)		GMR 【両側95%CI】 <sup>b)</sup> 【スパイクボックス筋注 (2価:起源株/ オミクロン株BA.1)vs スパイクボックス筋注 (1価:起源株)】
血清中和 抗体濃度	N	GLSM <sup>a,b)</sup> 【両側95%CI】	N	GLSM <sup>a,b)</sup> 【両側95%CI】	
	26	1038 [754, 1428]	590	66 [61, 71]	15.8 [11.4, 21.9]
中和抗体 応答率 <sup>c)</sup>	n/N	% 【両側95%CI】	n/N	% 【両側95%CI】	抗体応答率の差 【両側95%CI】
	22/23	95.7 [78.1, 99.9]	210/244	86.1 [81.1, 90.2]	9.6 [-7.4, 16.2]
起源株					
	スパイクボックス筋注 (2価:起源株/オミクロン株BA.1) (P306試験)		スパイクボックス筋注 (1価:起源株) (P204試験)		GMR 【両側95%CI】 <sup>b)</sup> 【スパイクボックス筋注 (2価:起源株/ オミクロン株BA.1)vs スパイクボックス筋注 (1価:起源株)】
血清中和 抗体濃度	N	GLSM <sup>a,b)</sup> 【両側95%CI】	N	GLSM <sup>a,b)</sup> 【両側95%CI】	
	26	613 [449, 836]	590	1559 [1460, 1666]	0.39 [0.29, 0.54]
中和抗体 応答率 <sup>c)</sup>	n/N	% 【両側95%CI】	n/N	% 【両側95%CI】	抗体応答率の差 【両側95%CI】
	23/25	92.0 [74.0, 99.0]	545/548	99.5 [98.4, 99.9]	-7.5 [-24.4, -1.6]

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI:信頼区間、GLSM:幾何最小二乗平均、GMR:幾何平均比

注) 起源株に対する非劣性はGMRの両側95%CI下限>0.67とした。オミクロン株に対する優越性は、GMRの両側95%CI下限>1の場合とした。

a) 抗体濃度がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。定量上限(ULOQ)を超える値は、実際の値が入りできない場合にはULOQに置き換えられた。

b) グループ変数(海外第Ⅲ相試験[P306]並びに海外第Ⅱ/Ⅲ相試験[P204]の小児)を固定効果とし、年齢群(2群:生後6ヵ月~1歳、2~5歳)、ベースラインのSARS-CoV-2感染(陽性、陰性)を共変量としたANCOVA

c) 抗体濃度がLLOQ未満からLLOQの4倍以上へ変化した被験者又はベースラインがLLOQ以上の時には、4倍以上の上昇がみられた被験者の割合

PPIS-PosにおけるDay57時点のオミクロン株BA.1に対する中和抗体濃度(95%CI)は、P306試験で2885(2029, 4101)、P204試験で625(404, 969)であり、GMR(95%CI)は4.6(2.6, 8.1)であった。また、起源株に対する中和抗体濃度(95%CI)は、P306試験で2406(1734, 3338)、P204試験で8445(5983, 11921)であり、GMR(95%CI)は0.29(0.18, 0.46)であった。

また、Day57時点のオミクロン株BA.1に対する抗体応答率(95%CI)は、P306試験で75.8%(57.7, 88.9)、P204試験で100%(75.3, 100.0)であり、抗体応答率の差(95%CI)は-24.2(-41.2, 0.6)であった。また起源株に対する抗体応答率(95%CI)は、P306試験で92.7%(80.1, 98.5)、P204試験で100%(90.5, 100.0)であり、抗体応答率の差(95%CI)は-7.3(-19.5, 2.5)であった。

PPIS-PosにおけるDay57時点のオミクロン株BA.1及び起源株に対する中和抗体の幾何平均比及び抗体応答率

オミクロン株BA.1					
	スパイクボックス筋注 (2価:起源株/オミクロン株BA.1) (P306試験)		スパイクボックス筋注 (1価:起源株) (P204試験)		GMR [両側95%CI] <sup>b)</sup> [スパイクボックス筋注 (2価:起源株/ オミクロン株BA.1)vs スパイクボックス筋注 (1価:起源株)]
	N	GLSM <sup>a,b)</sup> [両側95%CI]	N	GLSM <sup>a,b)</sup> [両側95%CI]	
血清中和 抗体濃度	45	2885 [2029, 4101]	42	625 [404, 969]	4.6 [2.6, 8.1]
中和抗体 応答率 <sup>c)</sup>	n/N	% [両側95%CI]	n/N	% [両側95%CI]	抗体応答率の差 [両側95%CI]
	25/33	75.8 [57.7, 88.9]	13/13	100 [75.3, 100.0]	-24.2 [-41.2, 0.6]
起源株					
	スパイクボックス筋注 (2価:起源株/オミクロン株BA.1) (P306試験)		スパイクボックス筋注 (1価:起源株) (P204試験)		GMR [両側95%CI] <sup>b)</sup> [スパイクボックス筋注 (2価:起源株/ オミクロン株BA.1)vs スパイクボックス筋注 (1価:起源株)]
	N	GLSM <sup>a,b)</sup> [両側95%CI]	N	GLSM <sup>a,b)</sup> [両側95%CI]	
血清中和 抗体濃度	45	2406 [1734, 3338]	42	8445 [5983, 11921]	0.29 [0.18, 0.46]
中和抗体 応答率 <sup>c)</sup>	n/N	% [両側95%CI]	n/N	% [両側95%CI]	抗体応答率の差 [両側95%CI]
	38/41	92.7 [80.1, 98.5]	37/37	100 [90.5, 100.0]	-7.3 [-19.5, 2.5]

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI:信頼区間、GLSM:幾何最小二乗平均、GMR:幾何平均比

注)起源株に対する非劣性はGMRの両側95%CI下限>0.67とした。オミクロン株に対する優越性は、GMRの両側95%CI下限>1の場合とした。

a) 抗体濃度がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。定量上限(ULOQ)を超える値は、実際の値が入りできない場合にはULOQに置き換えられた。

b) グループ変数(海外第Ⅲ相試験[P306]並びに海外第Ⅱ/Ⅲ相試験[P204]の小児)を固定効果とし、年齢群(2群:生後6ヵ月～1歳、2～5歳)、ベースラインのSARS-CoV-2感染(陽性、陰性)を共変量としたANCOVA

c) 抗体濃度がLLOQ未満からLLOQの4倍以上へ変化した被験者又はベースラインがLLOQ以上の時には、4倍以上の上昇がみられた被験者の割合

## <安全性>

### 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応(主要評価項目)

局所性特定副反応として、疼痛、紅斑、腫脹、及び腋窩腫脹又は圧痛について評価した。全身性特定副反応としては、発熱、頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪心／嘔吐、悪寒、易刺激性／泣き、眠気、及び食欲不振を評価した。

1回目及び2回目接種後7日間に、それぞれ102/179例(57.0%)及び89/141例(63.1%)で1件以上の特定副反応が報告された。1回目及び2回目接種後の局所性特定副反応は、各接種後1日以内に発現し、持続期間の中央値は1回目では1日、2回目では2日であった。最もよくみられた局所性特定副反応は疼痛、腋窩(又は鼠径部)の腫脹又は圧痛、紅斑であった。また、全身性特定副反応は1回目では接種後1日、2回目では接種後2日で発現し、持続時間の中央値は1回目では2日、2回目では1日であった。最もよくみられた全身性特定副反応は易刺激性／泣き、眠気、疲労であった。

### 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応

	スパイクバックス筋注 (2価:起源株／オミクロン株BA.1) N=179	
	1回目接種後	2回目接種後
<b>特定副反応-N1</b>	179	141
全体	102(57.0)	89(63.1)
Grade1	70(39.1)	57(40.4)
Grade2	29(16.2)	28(19.9)
Grade3	3(1.7)	4(2.8)
<b>局所性特定副反応-N1</b>	179	141
全体	67(37.4)	64(45.4)
Grade1	60(33.5)	56(39.7)
Grade2	6(3.4)	8(5.7)
Grade3	1(0.6)	0
<b>疼痛-N1</b>	179	141
全体	61(34.1)	62(44.0)
Grade1	56(31.3)	55(39.0)
Grade2	5(2.8)	7(5.0)
Grade3	0	0
<b>紅斑(発赤)-N1</b>	179	141
全体	3(1.7)	5(3.5)
Grade1	2(1.1)	4(2.8)
Grade2	0	1(0.7)
Grade3	1(0.6)	0
<b>腫脹(硬結)-N1</b>	179	141
全体	2(1.1)	3(2.1)
Grade1	1(0.6)	3(2.1)
Grade2	0	0
Grade3	1(0.6)	0
<b>腋窩(鼠径部)腫脹／圧痛-N1</b>	179	141
全体	11(6.1)	5(3.5)
Grade1	9(5.0)	5(3.5)
Grade2	2(1.1)	0
Grade3	0	0

	スパイクバックス筋注 (2価:起源株/オミクロン株BA.1) N=179	
	1回目接種後	2回目接種後
<b>全身性特定副反応-N1</b>	179	141
全体	80(44.7)	69(48.9)
Grade1	50(27.9)	39(27.7)
Grade2	28(15.6)	26(18.4)
Grade3	2(1.1)	4(2.8)
<b>発熱-N1</b>	179	141
全体	16(8.9)	19(13.5)
Grade1	10(5.6)	10(7.1)
Grade2	4(2.2)	7(5.0)
Grade3	2(1.1)	2(1.4)
<b>頭痛-N1</b>	90	71
全体	10(11.1)	8(11.3)
Grade1	7(7.8)	7(9.9)
Grade2	3(3.3)	1(1.4)
Grade3	0	0
<b>疲労-N1</b>	90	71
全体	23(25.6)	24(33.8)
Grade1	9(10.0)	10(14.1)
Grade2	13(14.4)	14(19.7)
Grade3	1(1.1)	0
<b>筋肉痛-N1</b>	90	71
全体	11(12.2)	11(15.5)
Grade1	7(7.8)	7(9.9)
Grade2	4(4.4)	4(5.6)
Grade3	0	0
<b>関節痛-N1</b>	90	71
全体	7(7.8)	9(12.7)
Grade1	4(4.4)	7(9.9)
Grade2	3(3.3)	2(2.8)
Grade3	0	0
<b>悪心/嘔吐-N1</b>	90	71
全体	5(5.6)	5(7.0)
Grade1	3(3.3)	3(4.2)
Grade2	2(2.2)	2(2.8)
Grade3	0	0
<b>悪寒-N1</b>	90	71
全体	4(4.4)	6(8.5)
Grade1	3(3.3)	5(7.0)
Grade2	1(1.1)	1(1.4)
Grade3	0	0
<b>易刺激性/泣き-N1</b>	79	70
全体	35(44.3)	29(41.4)
Grade1	26(32.9)	22(31.4)
Grade2	9(11.4)	6(8.6)
Grade3	0	1(1.4)

	スパイクバックス筋注 (2価:起源株/オミクロン株BA.1) N=179	
	1回目接種後	2回目接種後
<b>眠気-N1</b>	79	70
全体	24(30.4)	22(31.4)
Grade1	23(29.1)	20(28.6)
Grade2	1(1.3)	2(2.9)
Grade3	0	0
<b>食欲不振-N1</b>	79	70
全体	20(25.3)	19(27.1)
Grade1	18(22.8)	16(22.9)
Grade2	2(2.5)	2(2.9)
Grade3	0	1(1.4)

n(%)

N=評価例数、n=発現例数、N1=当該事象に関して何らかのデータを提出した被験者数、全体=Grade1以上  
割合は当該事象に関して何らかのデータを提出した曝露被験者数(N1)に基づく。

疼痛は注射部位疼痛/圧痛である。

紅斑(発赤)又は腫脹(硬結)の重症度分類は、生後6~36カ月の被験者ではGrade1=5~20mm;Grade2=21~50mm;Grade3=50mm超;Grade4=ネクローシス又は剥離性皮膚炎、生後37か月~5歳の被験者ではGrade1=25~50mm;Grade2=51~100mm;Grade3=100mm超;Grade4=ネクローシス又は剥離性皮膚炎と定義した。

発熱の重症度分類は、生後6~36カ月の被験者ではGrade1=38.0~38.4℃;Grade2=38.5~39.5℃;Grade3=39.6~40.0℃;Grade4=40.0℃超、生後37か月~5歳の被験者ではGrade1=38.0~38.4℃;Grade2=38.5~38.9℃;Grade3=39.0~40.0℃;Grade4=40.0℃超と定義した。

その他の特定副反応の重症度分類は、Grade1=活動に支障なし;Grade2=活動に何らかの支障あり;Grade3=日常活動を妨げる;Grade4=救急外来受診又は入院と定義した。

### 接種後28日間の非特定有害事象(治験薬接種との因果関係あり)(主要評価項目)

スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)のいずれかの接種後28日間に認められた非特定有害事象の発現頻度は下記のとおり。

#### いずれかの接種後28日間の非特定有害事象(治験薬接種との因果関係あり)

	スパイクバックス筋注 (2価:起源株/オミクロン株BA.1) 25μg群 N=179
全ての非特定有害事象	2(1.1)
重篤な有害事象	0
死亡に至った有害事象	0
診療を要した有害事象	0
接種中止及び/又は試験中止に至った有害事象	0
Grade3以上の有害事象	0
1件以上の非重篤な有害事象 <sup>a)</sup>	2(1.1)
Grade3以上	0

n(%)

N=評価例数、n=発現例数

治験薬接種後に発現した非特定有害事象は、治験薬接種前には存在しなかった事象、又は既に存在していた事象が治験薬接種後に重症度又は頻度が悪化した事象と定義した。割合は、安全性解析対象集団の被験者数に基づく。

a) 重篤な有害事象の報告の有無を問わず、非重篤な有害事象が1件以上発現した被験者。

**試験期間中※に認められた非特定有害事象(主要評価項目)**

※いずれかの接種後28日間又はデータカットオフ時点まで

**非特定有害事象全体**

治験薬接種との因果関係を問わない非特定有害事象は、55/179例(30.7%)で認められた。最も多くみられた非特定有害事象は上気道感染[16/179例(8.9%)]、鼻漏[5/179例(2.8%)]、耳感染[4/179例(2.2%)]であった。治験責任医師が治験薬接種との因果関係を関連ありと判断した非特定有害事象は、2/179例(1.1%)で認められ、下痢及びグループであった。いずれも治験薬接種との時間的関連性があったことから治験責任医師は治験薬接種との因果関係は関連ありと判断した。

**診療を要した有害事象**

診療を要した非特定有害事象は45/179例(25.1%)で認められ、全てが治験責任医師により治験薬接種との因果関係は関連なしと判断された。

**死亡に至った有害事象**

データカットオフ時点で、死亡は認められていない。

**重篤な有害事象**

1例(0.6%)に重篤な非特定有害事象(喘息増悪)が認められたが、治験責任医師により治験薬接種との因果関係は関連なしと判断された。

**接種中止及び／又は試験中止に至った有害事象**

接種中止及び／又は試験中止に至った有害事象を発現した被験者はいなかった。

**特に注目すべき有害事象(AESI)**

P306試験の治験実施計画書に記載されたAESIの定義及びBrighton Collaborationによって作成されたコロナウイルス(SARS-CoV-2)RNAワクチンの開発に関連するAESIの一覧に基づいた検討の結果、安全性上の懸念を示唆する事象や傾向は確認されなかった。

**・過敏症**

MedDRA標準検索式(SMQ)の狭義及び広義の過敏症の事象は認められなかった。

**・心筋炎及び心膜炎**

以下の2つの重複アプローチを用いて、全ての有害事象を検索した。これら2つの方法で収集した有害事象を複数報告した被験者を特定し、心筋炎又は心膜炎の発現を示唆する潜在的症例を特定する。

(i) 狭義並びに狭義及び広義の心筋症SMQ

(ii) 急性心筋炎及び急性心膜炎に関するCDC working caseの定義に含まれるMedDRA ver.23.0の用語を用いて作成されたアルゴリズム

検索パラメータに一致する有害事象は報告されなかったことから、心筋炎又は心膜炎の可能性を示す症例は特定されなかった。

本試験はスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)の試験ですが、参考情報として掲載しています。

## 5.4 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(P205試験)パートF,G(追加免疫)

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P205試験)(社内資料,承認時評価資料)

本試験は現在継続中であり、以下の成績は中間解析の結果(データカットオフ:2022年4月27日)である。

### <試験概要>

目的	追加免疫としてスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)を接種したときの免疫原性及び安全性を評価する。
対象	初回免疫としてスパイクバックス筋注(1価:起源株)100 $\mu$ gを2回、追加免疫1回目としてスパイクバックス筋注(1価:起源株)50 $\mu$ gを接種した18歳以上の男性及び非妊娠女性
方法	追加免疫1回目から少なくとも3ヵ月経過後、組み入れ対象とし、追加免疫2回目としてスパイクバックス筋注(1価:起源株)50 $\mu$ g(377例、パートF群)又はスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)50 $\mu$ g(437例、パートG群)を筋肉内接種した。
主要評価項目	<p><b>免疫原性</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Day29(追加免疫2回目接種後28日)時点のオミクロン株BA.1及び起源株に対する中和抗体の幾何平均比(GMR)</li> <li>Day29時点のオミクロン株BA.1に対する中和抗体の抗体応答率の差</li> </ul> <p><b>安全性</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応</li> <li>接種後28日間の非特定有害事象</li> <li>試験期間中に認められた重篤な有害事象、診療を要した有害事象(MAAE)、試験中止に至った有害事象、及び特に注目すべき有害事象(AESI)</li> </ul>
主な統計手法	<p><b>解析対象集団</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>最大の解析対象集団(FAS):治験薬の接種を受けた全被験者</li> <li>治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団(PPIS):FASのうち、計画された用量の治験薬の接種を受け、主要又は重要なデータに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者</li> <li>SARS-CoV-2検査陰性の治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団(PPIS-Neg):PPISのうち、追加免疫前のSARS-CoV-2検査が陰性であった被験者</li> <li>安全性解析対象集団:治験薬の接種を受けた全被験者</li> <li>特定副反応安全性解析対象集団:特定副反応データを提供した安全性解析対象集団の全被験者</li> </ul> <p><b>免疫原性</b></p> <p>P205試験スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)群のDay29の血清抗体価の幾何平均(GM)値及び抗体応答率を、P205試験スパイクバックス筋注(1価:起源株)群のDay29で得られた値と比較することによって評価し、推測することとした。</p> <p>Day29の抗体価を従属変数、群変数[スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)とスパイクバックス筋注(1価:起源株)]を固定効果、年齢(65歳未満/65歳以上)及び追加免疫前の抗体価を共変量とした共分散分析モデルを用い、このモデルから得られた幾何最小二乗平均値(GLSM)を用いて、P205試験スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)群のDay29のGMを推定した。</p> <p>以下の非劣性基準及び優越性基準を満たすことにより、有効性を検証した。</p> <p><b>非劣性基準</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>GMR [スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1) / スパイクバックス筋注(1価:起源株)]の両側97.5%信頼区間(以下97.5%CI)下限<math>\geq 0.67</math></li> <li>抗体応答率の差[スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1) - スパイクバックス筋注(1価:起源株)]の97.5%CI下限<math>&gt; -10\%</math></li> </ol> <p><b>オミクロン株に対する優越性基準</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>オミクロン株(GMR及び抗体応答率の差に基づく)及び起源株(GMRに基づく)において非劣性が認められる</li> <li>GMR [スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1) / スパイクバックス筋注(1価:起源株)]の97.5%CI下限<math>&gt; 1</math></li> </ol> <p>GMRは共分散分析モデルから得られたGLSM比によって推定し、対応する両側95%CIを算出した。</p> <p><b>安全性</b></p> <p>特定副反応の要約を除く、全ての安全性解析は安全性解析対象集団を用いた。特定副反応の要約は特定副反応安全性解析対象集団を用いた。安全性及び反応原性は、特定副反応(局所性及び全身性)、非特定有害事象、重篤な有害事象、MAAE、試験中止に至った有害事象、及びAESIを含む全ての関連項目の臨床評価により検討した。</p>

**<免疫原性>****Day29時点のオミクロン株BA.1及び起源株に対する中和抗体の幾何平均比(主要評価項目)及び抗体応答率の差(主要評価項目)**

追加免疫前の抗体価及び年齢群で調整した起源株に対するGLSM(95%CI)は、スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)群及びスパイクバックス筋注(1価:起源株)群ではDay29でそれぞれ6422.3(5990.1, 6885.7)及び5286.6(4887.1, 5718.9)、GMR(97.5%CI)は1.22(1.08, 1.37)であり、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群に対するスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)群の非劣性(97.5%CI下限が0.67以上)が検証された。

オミクロン株に対する抗体応答率(95%CI)は、スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)群及びスパイクバックス筋注(1価:起源株)群ではDay29でそれぞれ100%(98.9, 100)及び99.2%(97.2, 99.9)、抗体応答率の差(97.5%CI)は1.5%(-1.1, 4.0)であり、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群に対するスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)群の非劣性(97.5%CI下限が-10%を上回る)が検証された。

オミクロン株に対するGLSM(95%CI)は、スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)群及びスパイクバックス筋注(1価:起源株)群ではDay29でそれぞれ2479.9(2264.5, 2715.8)及び1421.2(1283.0, 1574.4)、GMR(97.5%CI)は1.75(1.49, 2.04)であり、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群に対するスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)群の優越性(97.5%CI下限が1を上回る)が検証された。事前に規定した検定手順に基づき、免疫原性の主要評価項目は全て達成された。

**Day29時点のオミクロン株BA.1及び起源株に対する中和抗体の幾何平均比及び抗体応答率の差**

		オミクロン株BA.1		起源株	
		スパイクバックス筋注 (2価:起源株/ オミクロン株BA.1)群 N=334	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=260	スパイクバックス筋注 (2価:起源株/ オミクロン株BA.1)群 N=334	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=260
血清中和抗体価 (50%阻害希釈倍率)	GLSM [両側95%CI] <sup>a,b)</sup>	2479.890 (2264.472, 2715.801)	1421.243 (1282.975, 1574.412)	6422.323 (5990.117, 6885.714)	5286.626 (4887.065, 5718.855)
	GMR [両側97.5%CI] <sup>b)</sup>	1.745 (1.493, 2.040)		1.215 (1.078, 1.370)	
中和抗体応答率 <sup>c)</sup>	評価例数	333	258	334	260
	n/N	333/333	256/258	334/334	260/260
	抗体応答率 [両側95%CI]	100% (98.9, 100.0)	99.2% (97.2, 99.9)	100% (98.9, 100.0)	100% (98.6, 100.0)
	抗体応答率の差 [両側97.5%CI]	1.5 (-1.1, 4.0)		0	

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI: 信頼区間、GLSM: 幾何最小二乗平均値、GMR: 幾何平均比

a) 抗体価が定量下限(LLOQ)未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。

b) 追加免疫後の抗体価を従属変数とし、接種群[スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)/スパイクバックス筋注(1価:起源株)]を固定効果、年齢(65歳未満/65歳以上)及び追加免疫前の抗体価を共変量としたANCOVA

c) ベースライン時(初回免疫前)の抗体価がLLOQ未満であった場合はLLOQ未満からLLOQの4倍以上への変化、LLOQ以上であった場合はベースライン時抗体価の4倍以上の上昇が得られた場合と定義した。初回免疫前の抗体価情報が得られていない被験者については、初回免疫前のSARS-CoV-2検査陰性であった場合、抗体応答をLLOQの4倍以上と定義した(これらの被験者については、初回免疫前の抗体価はLLOQ未満とみなした)。初回免疫前の抗体価情報もSARS-CoV-2検査結果もない被験者については、追加免疫前のSARS-CoV-2検査結果を初回免疫前のSARS-CoV-2検査結果として使用した。その他の補完は上記を適用した。

## <安全性>

### 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応(主要評価項目)

特定副反応は、1回以上治験薬の接種を受け、特定副反応のデータが得られた被験者を対象に解析した。全特定副反応の発現頻度は、スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)群で87.0%、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群で85.8%であった。局所性特定副反応の発現頻度は、スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)群で79.4%、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群で79.5%であった。全身性特定副反応の発現頻度は、スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)群で70.3%、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群で66.1%であった。

### 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応

		スパイクバックス筋注 (2価:起源株/ オミクロン株BA.1)群 N=437	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=351	
特定副反応	<b>N1</b>	437	351	
	Total	380(87.0)	301(85.8)	
	Grade1	220(50.3)	184(52.4)	
	Grade2	125(28.6)	89(25.4)	
	Grade3	35(8.0)	28(8.0)	
	Grade4	0	0	
局所性 特定副反応	<b>N1</b>	437	351	
	Total	347(79.4)	279(79.5)	
	Grade1	291(66.6)	239(68.1)	
	Grade2	41(9.4)	28(8.0)	
	Grade3	15(3.4)	12(3.4)	
	Grade4	0	0	
	疼痛	<b>N1</b>	437	351
		Total	338(77.3)	269(76.6)
		Grade3	4(0.9)	4(1.1)
		Grade4	0	0
	紅斑(発赤)	<b>N1</b>	437	351
		Total	30(6.9)	13(3.7)
		Grade3	9(2.1)	2(0.6)
		Grade4	0	0
	腫脹(硬結)	<b>N1</b>	437	351
		Total	30(6.9)	23(6.6)
		Grade3	5(1.1)	5(1.4)
		Grade4	0	0
	腋窩腫脹/圧痛	<b>N1</b>	437	351
		Total	76(17.4)	54(15.4)
		Grade3	1(0.2)	4(1.1)
Grade4		0	0	

		スパイクバックス筋注 (2価:起源株/ オミクロン株BA.1)群 N=437	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=351	
全身性 特定副反応	<b>N1</b>	437	351	
	Total	307(70.3)	232(66.1)	
	Grade1	167(38.2)	124(35.3)	
	Grade2	116(26.5)	92(26.2)	
	Grade3	24(5.5)	16(4.6)	
	Grade4	0	0	
	<b>発熱</b>	<b>N1</b>	436	351
		Total	19(4.4)	12(3.4)
		Grade3	1(0.2)	0
		Grade4	0	0
	<b>頭痛</b>	<b>N1</b>	437	350
		Total	192(43.9)	144(41.1)
		Grade3	5(1.1)	2(0.6)
		Grade4	0	0
	<b>疲労</b>	<b>N1</b>	437	350
		Total	240(54.9)	180(51.4)
		Grade3	15(3.4)	11(3.1)
		Grade4	0	0
	<b>筋肉痛</b>	<b>N1</b>	437	350
		Total	173(39.6)	135(38.6)
		Grade3	10(2.3)	13(3.7)
		Grade4	0	0
	<b>関節痛</b>	<b>N1</b>	437	350
		Total	136(31.1)	111(31.7)
		Grade3	4(0.9)	3(0.9)
		Grade4	0	0
	<b>悪心/嘔吐</b>	<b>N1</b>	437	350
Total		45(10.3)	35(10.0)	
Grade3		1(0.2)	0	
Grade4		0	0	
<b>悪寒</b>	<b>N1</b>	437	350	
	Total	104(23.8)	74(21.1)	
	Grade3	1(0.2)	1(0.3)	
	Grade4	0	0	

n(%)

N=評価例数、n=発現例数、N1=当該事象に関して何らかのデータを提出した曝露被験者数、Total=Grade1以上発現例数(%)は有害事象のデータを提出した曝露被験者数(N1)に基づく。

紅斑(発赤)及び腫脹(硬結)の重症度分類は、Grade1=25~50mm;Grade2=51~100mm;Grade3=100mm超;Grade4=ネクローシス又は剥離性皮膚炎(腫脹(硬結)についてはネクローシス)と定義した。

発熱の重症度分類は、Grade1=38.0~38.4℃;Grade2=38.5~38.9℃;Grade3=39.0~40.0℃;Grade4=40.0℃超と定義した。

その他の特定副反応の重症度分類は、Grade1=活動に支障なし;Grade2=活動に何らかの支障あり;Grade3=日常活動を妨げる;Grade4=救急外来受診又は入院と定義した。

### 接種後28日間の非特定有害事象(治験薬接種との因果関係あり)(主要評価項目)

1回以上治験薬の接種を受けたすべての被験者を対象に解析した接種後28日間に認められた非特定有害事象の結果は下記のとおり。

#### 接種後28日間の非特定有害事象(治験薬接種との因果関係あり)

	スパイクバックス筋注 (2価:起源株/ オミクロン株BA.1)群 N=437	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=377
全ての非特定有害事象	25(5.7)	22(5.8)
重篤な有害事象	0	0
死亡に至った有害事象	0	0
診療を要した有害事象	2(0.5)	2(0.5)
試験中止に至った有害事象	0	0
Grade3以上の有害事象	1(0.2)	2(0.5)
1件以上の非重篤な有害事象 <sup>a)</sup>	25(5.7)	22(5.8)
Grade3以上	1(0.2)	2(0.5)

n(%)

N=評価例数、n=発現例数

治験薬接種後に発現した非特定有害事象は、治験薬接種前には存在しなかった事象、又は既に存在していた事象が治験薬接種後に重症度又は頻度が悪化した事象と定義した。

割合は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

a) 重篤な有害事象の報告の有無を問わず、非重篤な有害事象が1件以上発現した被験者。

**試験期間中※に認められた非特定有害事象(主要評価項目)**

※接種後28日間又はデータカットオフ時点まで

## 非特定有害事象全体

## スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)群:

報告された非特定有害事象は、81例(18.5%)に認められた。25例(5.7%)が治験責任医師により治験薬接種との因果関係は関連ありと判断され、大部分は反応原性と一致していた。治験責任医師により治験薬接種との因果関係は関連ありと判断された非特定有害事象のうち、最もよくみられた事象は疲労(9例:2.1%)、関節痛(6例:1.4%)及び頭痛(6例:1.4%)であり、その他に認められた事象の発現頻度はいずれも1.0%未満であった。

## スパイクバックス筋注(1価:起源株)群:

報告された非特定有害事象は、78例(20.7%)に認められた。22例(5.8%)が治験責任医師により治験薬接種との因果関係は関連ありと判断され、大部分は反応原性と一致していた。治験責任医師により治験薬接種との因果関係は関連ありと判断された非特定有害事象のうち、最もよくみられた事象は疲労(11例:2.9%)、関節痛(6例:1.6%)及び筋肉痛(6例:1.6%)であり、その他に認められた事象の発現頻度はいずれも1.0%未満であった。

## 重篤な有害事象\*

## スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)群:

2例(0.5%)に各1件(前立腺癌、外傷性骨折)が認められ、いずれも治験責任医師により治験薬接種との因果関係は関連なしと判断された。

## スパイクバックス筋注(1価:起源株)群:

1例(0.3%)に1件(変形性脊椎症)が認められ、治験責任医師により治験薬接種との因果関係は関連なしと判断された。

## 重度の有害事象

## スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)群:

1例(疲労)が認められ、治験責任医師により治験薬接種との因果関係は関連ありと判断された。

## スパイクバックス筋注(1価:起源株)群:

2例(疲労、筋肉痛)が認められ、いずれも治験責任医師により治験薬接種との因果関係は関連ありと判断された。

## 死亡に至った有害事象

どちらの群にも認められなかった。

## 診療を要した有害事象

## スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)群:

43例(9.8%)が認められ、2例(疲労、皮膚炎)が治験責任医師により治験薬接種との因果関係は関連ありと判断された。

## スパイクバックス筋注(1価:起源株)群:

52例(13.8%)が認められ、2例(高血圧、じん麻疹)が治験責任医師により治験薬接種との因果関係は関連ありと判断された。

## 試験中止に至った有害事象

どちらの群にも認められなかった。

\*MedDRA ver. 23.0

## 新たに認められた有害事象\*

スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)群:

新たに1件の重篤な有害事象が認められた(腎結石症)。こちらは、治験責任医師により治験薬接種との因果関係は関連なしと判断された。死亡に至った有害事象又は試験中止に至った有害事象は認められなかった。

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群:

新たに1件の診療を要した有害事象が認められた(背部痛)。こちらは、治験責任医師により治験薬接種との因果関係は関連ありと判断された。死亡に至った有害事象又は試験中止に至った有害事象は認められなかった。

## 特に注目すべき有害事象(AESI)

AESIの解析は、報告時点の治験責任医師による事象の評価、MedDRA標準検索式(SMQ)に基づいて報告された有害事象のプログラムによる要約、及び心筋炎と心膜炎のCDC working caseの定義に一致する基本語(PT)(CMQ)に基づいて実施された。

- 治験責任医師が評価したAESI

スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)群:

データカットオフまでに治験責任医師が評価したAESIは認められなかった。

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群

追加免疫2回目接種後28日間に1例〔中等度の非重篤な心拍数不整(医師記載用語:詳細不明の不整脈)〕が認められ、治験責任医師により治験薬接種との因果関係は関連なしと判断された。

- SMQに基づくAESI

スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)群:

追加免疫2回目接種後28日間に、6例〔頻脈、皮膚炎、蕁麻疹、接触皮膚炎、斑状皮疹、関節リウマチ(各1例)〕が報告された。このうち、2例(皮膚炎、蕁麻疹)について治験責任医師は治験薬接種との因果関係は関連ありと判断した。

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群:

追加免疫2回目接種後28日間に、9例〔心拍数不整(1例)、末梢性浮腫(1例)、蕁麻疹(2例)、喘息(1例)、接触性皮膚炎(2例)、湿疹(1例)、筋力低下(1例)〕が報告された。このうち、1例(蕁麻疹)について治験責任医師は治験薬接種との因果関係は関連ありと判断した。またデータカットオフまでに新たに4例〔心不全、関節炎、貧血、感覚鈍麻(各1例)〕が報告され、いずれも治験責任医師により治験薬接種との因果関係は関連なしと判断された。

- 心筋炎及び心膜炎のCMQを用いた評価

スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)群、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群ともに、CMQを用いた評価で新たに心筋炎又は心膜炎の可能性があると特定された事象は認められなかった。

\* MedDRA ver. 23.0

本試験はスパイクバックス筋注(1価:起源株)の試験ですが、参考情報として掲載しています。

## 5.5 国内第I/II相臨床試験(1501試験)(初回免疫) (NCT04677660)

国内第I / II相試験(1501試験)(社内資料, 承認時評価資料)

以下の成績は中間解析の結果(データカットオフ:2021年3月31日)である。

### <試験概要>

目的	スパイクバックス筋注(1価:起源株)を接種したときの免疫原性及び安全性を評価する。
対象	新型コロナワクチン未接種の20歳以上の日本人健康成人男女(200例)
方法	28日間隔でスパイクバックス筋注(1価:起源株)100 $\mu$ g(150例)又はプラセボ(50例)を2回筋肉内接種した。
評価項目	<p><b>免疫原性(主要評価項目)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Day57時点(初回免疫2回目接種後28日)のスパイクタンパク特異的結合抗体の幾何平均値(GMT)</li> <li>Day57時点のスパイクタンパク特異的結合抗体の幾何平均増加倍率(GMFR)</li> <li>Day57時点のスパイクタンパク特異的結合抗体の抗体陽転率(SCR)</li> </ul> <p><b>免疫原性(副次評価項目)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Day57時点の中和抗体のGMT</li> <li>Day57時点の中和抗体のGMFR</li> <li>Day57時点の中和抗体のSCR</li> </ul> <p><b>安全性(主要評価項目)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応</li> <li>接種後28日間の非特定有害事象</li> </ul>

### <免疫原性>

Day57時点のスパイクタンパク特異的結合抗体(主要評価項目)及び中和抗体(副次評価項目)の幾何平均値、幾何平均増加倍率及び抗体陽転率

#### 1) 結合抗体価

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群では、Day57のGMTは813.05、GMFRは1009.25倍であり、ベースラインから顕著に上昇した。SCRは100%であった。以上により、スパイクバックス筋注(1価:起源株)2回接種により血清IgG抗体価が誘導されることが示された。結合抗体価である血清IgG抗体価のDay57のGMT、GMFR及びSCRは、高齢者(65歳以上)及び非高齢者(20~64歳)のいずれにおいても、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群でベースラインから顕著に上昇し、高齢者と非高齢者で同程度であった。

Day57時点のスパイクタンパク特異的結合抗体の幾何平均値、幾何平均増加倍率及び抗体陽転率

		スパイクバックス筋注(1価:起源株)群			プラセボ群		
		総数 N=147	20~64歳 N=98	65歳以上 N=49	総数 N=49	20~64歳 N=39	65歳以上 N=10
ベース ライン	GMT (両側95%CI)	0.81 (0.70, 0.93)	0.78 (0.66, 0.93)	0.86 (0.66, 1.12)	0.67 (0.58, 0.77)	0.67 (0.57, 0.79)	0.66 (0.48, 0.91)
	GMT (両側95%CI)	813.05 (759.31, 870.60)	810.61 (750.45, 875.60)	817.95 (711.35, 940.52)	0.60 (0.53, 0.68)	0.59 (0.52, 0.67)	0.66 (0.48, 0.91)
Day 57	GMFR (両側95%CI)	1009.25 (865.11, 1177.40)	1037.79 (867.37, 1241.69)	954.51 (706.61, 1289.37)	0.90 (0.83, 0.98)	0.88 (0.79, 0.98)	1.00 (0.93, 1.07)
	SCR n(%) (両側95%CI) <sup>a)</sup>	147(100) (97.5, 100.0)	98(100) (96.3, 100.0)	49(100) (92.7, 100.0)	1(2.0) (0.1, 10.9)	1(2.6) (0.1, 13.5)	0 (0.0, 30.8)

N=評価例数、n=抗体陽転例数

a) 抗体価が検出限界(LOD)又は定量下限(LLOQ)未満からLOD又はLLOQ以上へ変化した被験者の割合、又はベースラインから4倍以上上昇した被験者の割合

## 2) 中和抗体価

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群では、Day57のGMTは1731.1、GMFRは21.7倍であり、ベースラインから顕著に上昇した。SCRは100%であった。SARS-CoV-2ウイルスに対する中和抗体価のDay57のGMT、GMFR及びSCRは、高齢者及び非高齢者のいずれにおいても、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群でベースラインから顕著に上昇し、高齢者と非高齢者で同程度であった。

Day57時点の中和抗体の幾何平均値、幾何平均増加倍率及び抗体陽転率

		スパイクバックス筋注(1価:起源株)群			プラセボ群		
		総数 N=146	20~64歳 N=97	65歳以上 N=49	総数 N=49	20~64歳 N=39	65歳以上 N=10
ベース ライン	GMT (両側95%CI)	79.9 (79.9, 79.9)	79.9 (79.9, 79.9)	79.9 (79.9, 79.9)	79.9 (79.9, 79.9)	79.9 (79.9, 79.9)	79.9 (79.9, 79.9)
	GMT (両側95%CI)	1731.1 (1579.0, 1897.8)	1727.4 (1549.0, 1926.5)	1738.3 (1459.9, 2069.8)	79.9 (79.9, 79.9)	79.9 (79.9, 79.9)	79.9 (79.9, 79.9)
Day 57	GMFR (両側95%CI)	21.7 (19.8, 23.8)	21.6 (19.4, 24.1)	21.8 (18.3, 25.9)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)
	SCR n(%) (両側95%CI) <sup>a)</sup>	146(100) (97.5, 100.0)	97(100) (96.3, 100.0)	49(100) (92.7, 100.0)	0 (0.0, 7.3)	0 (0.0, 9.0)	0 (0.0, 30.8)

N=評価例数、n=抗体陽転例数

a) 抗体価が検出限界(LOD)又は定量下限(LLOQ)未満からLOD又はLLOQ以上へ変化した被験者の割合、又はベースラインから4倍以上上昇した被験者の割合

**<安全性>****接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応(主要評価項目)**

## 1) 局所性特定副反応

接種後7日間の注射部位(局所性)の特定副反応は、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群の被験者の大部分[138例(92.0%)]で報告され、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群でプラセボ群よりも多く認められた。

スパイクバックス筋注(1価:起源株)を接種した被験者において、局所性特定副反応の大部分は、接種後1~2日以内に発現し、持続期間中央値は概して1.0~3.0日であった。

**接種後7日間の局所性特定副反応**

		1回目接種後		2回目接種後	
		スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=150	プラセボ群 N=50	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=147	プラセボ群 N=50
疼痛	事象全体	124(82.7)	3(6.0)	125(85.0)	1(2.0)
	Grade3以上*	2(1.3)	0	6(4.1)	0
リンパ節症	事象全体	17(11.3)	2(4.0)	15(10.2)	3(6.0)
	Grade3以上*	0	0	0	0
紅斑/発赤	事象全体	3(2.0)	0	26(17.7)	0
	Grade3以上*	0	0	5(3.4)	0
硬結	事象全体	9(6.0)	0	19(12.9)	0
	Grade3以上*	0	0	0	0
腫脹	事象全体	16(10.7)	0	24(16.3)	0
	Grade3以上*	2(1.3)	0	4(2.7)	0

n(%)

N=評価例数(電子日誌により評価した例数)、n=発現例数

\* 重症度が「重度(日常生活を妨げる)」以上と報告された有害事象

各臨床試験について

**接種後7日間の年齢別の局所性特定副反応(スパイクバックス筋注(1価:起源株)群)**

	1回目接種後		2回目接種後	
	20~64歳 N=100	65歳以上 N=50	20~64歳 N=98	65歳以上 N=49
疼痛	88(88.0)	36(72.0)	81(82.7)	44(89.8)
リンパ節症	12(12.0)	5(10.0)	12(12.2)	3(6.1)
紅斑/発赤	2(2.0)	1(2.0)	13(13.3)	13(26.5)
硬結	3(3.0)	6(12.0)	7(7.1)	12(24.5)
腫脹	8(8.0)	8(16.0)	10(10.2)	14(28.6)

n(%)

N=評価例数(電子日誌により評価した例数)、n=発現例数

## 接種後7日間の男女別の局所性特定副反応(スパイクバックス筋注(1価:起源株)群)

1回目接種後、男性の84.7%及び女性の87.7%に、2回目接種後、男性の82.1%及び女性の88.9%に局所性特定副反応がみられた。

	1回目接種後		2回目接種後	
	男性 N=85	女性 N=65	男性 N=84	女性 N=63
疼痛	70(82.4)	54(83.1)	69(82.1)	56(88.9)
リンパ節症	9(10.6)	8(12.3)	10(11.9)	5(7.9)
紅斑/発赤	0	3(4.6)	8(9.5)	18(28.6)
硬結	5(5.9)	4(6.2)	8(9.5)	11(17.5)
腫脹	6(7.1)	10(15.4)	8(9.5)	16(25.4)

n(%)

N=評価例数(電子日誌により評価した例数)、n=発現例数

## 2) 全身性特定副反応

接種後7日間の全身性特定副反応は、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群の被験者の大部分[128例(85.3%)]で報告され、プラセボ群よりもスパイクバックス筋注(1価:起源株)群で多く認められた。スパイクバックス筋注(1価:起源株)を接種した被験者において、全身性特定副反応の大部分は、接種後1~2日以内に発現し、持続期間中央値は概して1.0~2.0日であった。

## 接種後7日間の全身性特定副反応

		1回目接種後		2回目接種後	
		スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=150	プラセボ群 N=50	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=147	プラセボ群 N=50
発熱*1	全体	3(2.0)	1(2.0)	59(40.1)	0
	Grade3以上*2	1(0.7)	1(2.0)	8(5.4)	0
疲労	全体	28(18.7)	5(10.0)	93(63.3)	4(8.0)
	Grade3以上*3	0	0	26(17.7)	0
筋肉痛	全体	56(37.3)	2(4.0)	73(49.7)	5(10.0)
	Grade3以上*3	1(0.7)	0	10(6.8)	0
関節痛	全体	12(8.0)	0	47(32.0)	0
	Grade3以上*3	0	0	11(7.5)	0
悪心/嘔吐	全体	1(0.7)	0	6(4.1)	0
	Grade3以上*3	0	0	0	0
悪寒	全体	8(5.3)	1(2.0)	74(50.3)	0
	Grade3以上*3	0	0	7(4.8)	0
頭痛	全体	20(13.3)	0	70(47.6)	5(10.0)
	Grade3以上*3	0	0	10(6.8)	0

n(%)

N=評価例数(電子日誌により評価した例数)、n=発現例数

\*1: 38.0℃以上

\*2: 39.0℃以上の発熱

\*3: 重症度が「重度(日常活動を妨げる)」以上と報告された有害事象

## 接種後7日間の年齢別の全身性特定副反応(スパイクバックス筋注(1価:起源株)群)

	1回目接種後		2回目接種後	
	20~64歳 N=100	65歳以上 N=50	20~64歳 N=98	65歳以上 N=49
発熱*	2(2.0)	1(2.0)	42(42.9)	17(34.7)
疲労	21(21.0)	7(14.0)	64(65.3)	29(59.2)
筋肉痛	41(41.0)	15(30.0)	43(43.9)	30(61.2)
関節痛	9(9.0)	3(6.0)	34(34.7)	13(26.5)
悪心/嘔吐	1(1.0)	0	3(3.1)	3(6.1)
悪寒	5(5.0)	3(6.0)	58(59.2)	16(32.7)
頭痛	18(18.0)	2(4.0)	53(54.1)	17(34.7)

n(%)

N=評価例数(電子日誌により評価した例数)、n=発現例数  
\* 38.0℃以上

## 接種後7日間の男女別の全身性特定副反応(スパイクバックス筋注(1価:起源株)群)

1回目接種後、男性の38.8%及び女性の58.5%に、2回目接種後、男性の75.0%及び女性の92.1%に全身性特定副反応がみられた。

	1回目接種後		2回目接種後	
	男性 N=85	女性 N=65	男性 N=84	女性 N=63
発熱*	1(1.2)	2(3.1)	23(27.4)	36(57.1)
疲労	12(14.1)	16(24.6)	48(57.1)	45(71.4)
筋肉痛	27(31.8)	29(44.6)	36(42.9)	37(58.7)
関節痛	7(8.2)	5(7.7)	18(21.4)	29(46.0)
悪心/嘔吐	0	1(1.5)	3(3.6)	3(4.8)
悪寒	3(3.5)	5(7.7)	37(44.0)	37(58.7)
頭痛	6(7.1)	14(21.5)	32(38.1)	38(60.3)

n(%)

N=評価例数(電子日誌により評価した例数)、n=発現例数  
\* 38.0℃以上

### 接種後28日間の非特定有害事象(主要評価項目)

各接種後28日間における非特定有害事象の発現頻度は、1回目接種後ではスパイクバックス筋注(1価:起源株)群で10例(6.7%)、プラセボ群で1例(2.0%)、2回目接種後ではスパイクバックス筋注(1価:起源株)群で20例(13.6%)、プラセボ群で0例(0%)であった。プラセボ群よりスパイクバックス筋注(1価:起源株)群で2%以上発現頻度の高かった非特定有害事象は、注射部位そう痒感(プラセボ群0%、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群6.0%)であった。

治験薬との因果関係が否定できない非特定有害事象(副反応)については、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群で27例(18.0%)(事象名:注射部位そう痒感9例、胸部不快感、注射部位発疹、注射部位熱感、頻尿及び口腔咽頭痛各2例、リンパ節症、動悸、回転性めまい、結膜出血、高眼圧症、腹部膨満、消化不良、口の感覚鈍麻、腋窩痛、注射部位内出血、注射部位紅斑、治験薬接種部位そう痒感、浮動性めまい及び感覚鈍麻各1例)、プラセボ群で1例(2.0%)(事象名:関節痛及び頸部痛各1例)報告された。いずれの副反応も軽度から中等度であり、転帰は回復であった。副反応の多くは、注射部位反応に関連した有害事象であり、それ以外に認められた事象はスパイクバックス筋注(1価:起源株)群とプラセボ群で明らかな差はなく、2回目接種後の発現頻度の増加は認められなかった。一般臨床検査(血液学的検査及び生化学検査)について、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群の1例において治験責任医師により有害事象(AST上昇及びALT上昇)として報告されたが、いずれの事象も軽度で、転帰は回復であり、治験薬との因果関係は否定された。

なお、Day57までに死亡を含む重篤な有害事象は報告されなかった。またDay57までにSARS-CoV-2に感染した被験者は、いずれの群でも認められなかった。

本試験はスパイクバックス筋注 (1価:起源株) の試験ですが、参考情報として掲載しています。

## 5.6 海外第Ⅲ相臨床試験(P301試験)(初回免疫) (COVE試験;NCT04470427)

海外第Ⅲ相試験 (P301 試験) (社内資料, 承認時評価資料)  
Baden LR et al. N Engl J Med 2021; 384: 403

(著者にModerna社の社員を含む。本試験は Moderna 社の資金提供により実施された。)

本試験は現在継続中であり、以下の成績は中間解析の結果(データカットオフ:2020年11月21日)である。

### <試験概要>

目的	スパイクバックス筋注 (1価:起源株) を接種したときの有効性、免疫原性及び安全性を評価する。
対象	SARS-CoV-2感染歴が確認されていない、新型コロナワクチン未接種の18歳以上の男女 (COVID-19重症化リスクの高い被験者を含む) (30,351例)
方法	28日間隔でスパイクバックス筋注 (1価:起源株) 100 $\mu$ g (15,181例) 又はプラセボ (15,170例) を2回筋肉内接種した。
評価項目	<p><b>有効性(主要評価項目)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Day43 (2回目接種後14日)以降に発症するCOVID-19に対する予防効果 (SARS-CoV-2による感染症に対するワクチンの有効性)</li> </ul> <p><b>有効性(副次評価項目)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>重症 COVID-19 の予防効果</li> </ul> <p><b>安全性(主要評価項目)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応</li> <li>接種後28日間の非特定有害事象</li> <li>試験期間中に認められた重篤な有害事象、診療を要した有害事象 (MAAE)、接種中止及び/又は試験中止に至った有害事象</li> </ul>
主な統計手法	無作為化は、年齢及びCOVID-19重症化リスク因子の有無に基づき層別化した。65歳以上であること、及び以下のうち1つ以上を満たすことを重症化リスクとした:1)慢性肺疾患又は中等症から重症の喘息、2)重大な心疾患、3)重度の肥満、4)糖尿病、5)肝疾患、6)HIV感染症。なお、重症化リスクのある被験者を25~50%組み入れるものとした。 ワクチンの有効性 (VE) は、Day43以降に発生するCOVID-19発症のハザード比の低下率で定義し、層別化Cox比例ハザードモデルを用いて、プラセボと比較したスパイクバックス筋注 (1価:起源株) のVEを評価した。

各臨床試験について

### <有効性>

#### Day43以降に発症するCOVID-19に対する予防効果 (SARS-CoV-2による感染症に対するワクチンの有効性) (主要評価項目)

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、Day43以降に発症したCOVID-19確定例を対象に評価した。中間解析はCOVID-19確定例が95例、主要解析は196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。解析結果は下記のとおり。

#### Day43以降に発症するCOVID-19に対する予防効果 (SARS-CoV-2による感染症に対するワクチンの有効性)

	スパイクバックス筋注 (1価:起源株) 群		プラセボ群		VE (%) [信頼区間] <sup>a)</sup>
	解析対象 (例)	COVID-19確定例 (例)	解析対象 (例)	COVID-19確定例 (例)	
中間解析	13,934	5	13,883	90	94.5 [81.8, 98.3]
主要解析	14,134	11	14,073	185	94.1 [89.3, 96.8]

COVID-19確定例: RT-PCR検査陽性かつ2つ以上の全身症状又は1つ以上の呼吸器症状を呈する症候性COVID-19で、Day43以降に発症した症例

VEの解析には接種間隔21~42日間の被験者が含まれ、そのうち接種間隔が25~35日間の被験者が中間解析では93.0% (25,861例)、主要解析では97.7% (27,567例)であった。

a) 投与群を共変量とし、年齢とCOVID-19重症化リスク (18~64歳かつ重症化リスク因子なし、18~64歳かつ重症化リスク因子あり、65歳以上) を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルにより算出。中間解析は99.1%信頼区間、主要解析は95%信頼区間。

## 重症COVID-19の予防効果(副次評価項目)

主要解析の時点で、重症のCOVID-19が30例報告され、すべてプラセボ群での発症であった(プラセボ群30例、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群0例)。スパイクバックス筋注(1価:起源株)の2回目接種後の重症のCOVID-19発症予防のVEの点推定値は100%であった。

## <安全性>

### 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応(主要評価項目)

#### 1) 特定副反応全体

特定副反応は、1回以上治験薬の接種を受け、特定副反応のデータが得られた被験者を対象に解析した。全特定副反応の1回目接種後の発現頻度は、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群 87.8%、プラセボ群 48.1%であった。2回目接種後ではスパイクバックス筋注(1価:起源株)群 92.2%、プラセボ群 42.8%であった。

局所性特定副反応の1回目接種後の発現頻度は、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群 84.2%、プラセボ群 19.8%であった。2回目接種後ではスパイクバックス筋注(1価:起源株)群 88.6%、プラセボ群 18.8%であった。

全身性特定副反応の1回目接種後の発現頻度は、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群 54.9%、プラセボ群 42.2%であった。2回目接種後ではスパイクバックス筋注(1価:起源株)群 79.4%、プラセボ群 36.5%であった。

#### 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応

	接種	1回目接種後 発現例数(%)					接種	2回目接種後 発現例数(%)				
		合計	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4		合計	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
特定副反応	VA N=15,168	13,319 (87.8)	9,342 (61.6)	3,124 (20.6)	848 (5.6)	5 (<0.1)	VA N=14,677	13,534 (92.2)	4,855 (33.1)	5,781 (39.4)	2,884 (19.6)	14 (<0.1)
	PL N=15,155	7,284 (48.1)	5,147 (34.0)	1,770 (11.7)	361 (2.4)	6 (<0.1)	PL N=14,566	6,232 (42.8)	4,354 (29.9)	1,534 (10.5)	341 (2.3)	3 (<0.1)
局所性特定副反応	VA N=15,164	12,765 (84.2)	10,731 (70.8)	1,505 (9.9)	529 (3.5)	0	VA N=14,673	13,006 (88.6)	8,778 (59.8)	3,208 (21.9)	1,020 (7.0)	0
	PL N=15,151	2,997 (19.8)	2,837 (18.7)	82 (0.5)	78 (0.5)	0	PL N=14,562	2,735 (18.8)	2,581 (17.7)	82 (0.6)	72 (0.5)	0
全身性特定副反応	VA N=15,167	8,320 (54.9)	5,372 (35.4)	2,946 (16.5)	447 (2.9)	5 (<0.1)	VA N=14,677	11,652 (79.4)	3,723 (25.4)	5,590 (38.1)	2,325 (15.8)	14 (<0.1)
	PL N=15,155	6,399 (42.2)	4,346 (28.7)	1,739 (11.5)	308 (2.0)	6 (<0.1)	PL N=14,565	5,323 (36.5)	3,526 (24.2)	1,512 (10.4)	282 (1.9)	3 (<0.1)

N=評価例数(電子日誌により評価した例数)

特定副反応:(以下局所性)疼痛、紅斑(発赤)、腫脹(硬結)、注射部位と同じ腋窩の腫脹又は圧痛(リンパ節症)、(以下全身性)38℃以上の発熱、頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪心/嘔吐、悪寒を貸与した電子日誌や電話によりその有無を評価した。

VA: スパイクバックス筋注(1価:起源株)群、PL: プラセボ群

2) 局所性特定副反応

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群では、局所性特定副反応の重症度は主にGrade1又は2であり、1回目及び2回目接種後それぞれ中央値で2.0日及び3.0日持続した。主な事象は疼痛であった。

接種後7日間の局所性特定副反応

	接種	1回目接種後 発現例数(%)					接種	2回目接種後 発現例数(%)				
		合計	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4		合計	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
疼痛	VA N=15,164	12,690 (83.7)	10,990 (72.5)	1,284 (8.5)	416 (2.7)	0	VA N=14,673	12,943 (88.2)	9,498 (64.7)	2,841 (19.4)	604 (4.1)	0
	PL N=15,151	2,658 (17.5)	2,549 (16.8)	54 (0.4)	55 (0.4)	0	PL N=14,562	2,477 (17.0)	2,378 (16.3)	59 (0.4)	40 (0.3)	0
リンパ節症	VA N=15,163	1,553 (10.2)	1,395 (9.2)	109 (0.7)	49 (0.3)	0	VA N=14,673	2,090 (14.2)	1,737 (11.8)	286 (1.9)	67 (0.5)	0
	PL N=15,151	722 (4.8)	668 (4.4)	27 (0.2)	27 (0.2)	0	PL N=14,562	567 (3.9)	521 (3.6)	27 (0.2)	19 (0.1)	0
紅斑(発赤)	VA N=15,163	430 (2.8)	267 (1.8)	121 (0.8)	42 (0.3)	0	VA N=14,673	1,257 (8.6)	442 (3.0)	528 (3.6)	287 (2.0)	0
	PL N=15,151	67 (0.4)	47 (0.3)	7 ( $<0.1$ )	13 ( $<0.1$ )	0	PL N=14,562	56 (0.4)	38 (0.3)	3 ( $<0.1$ )	15 (0.1)	0
腫脹(硬結)	VA N=15,163	932 (6.1)	605 (4.0)	245 (1.6)	82 (0.5)	0	VA N=14,673	1,789 (12.2)	890 (6.1)	645 (4.4)	254 (1.7)	0
	PL N=15,151	52 (0.3)	39 (0.3)	7 ( $<0.1$ )	6 ( $<0.1$ )	0	PL N=14,562	49 (0.3)	29 (0.2)	9 ( $<0.1$ )	11 ( $<0.1$ )	0

N=評価例数(電子日誌により評価した例数)

特定副反応: 貸与した電子日誌や電話によりその有無を評価した有害事象。

疼痛及びリンパ節症の重症度分類は、Grade1=活動に支障なし;Grade2=活動に何らかの支障あり;Grade3=日常活動を妨げる;Grade4=救急外来受診又は入院と定義した。

紅斑(発赤)及び腫脹(硬結)の重症度分類は、Grade1=25~50mm;Grade2=51~100mm;Grade3=100mm超;Grade4=ネクロシス又は剥離性皮膚炎[腫脹(硬結)についてはネクロシス]と定義した。

VA: スパイクバックス筋注(1価:起源株)群, PL: プラセボ群

接種後7日間の年齢別の局所性特定副反応(スパイクバックス筋注(1価:起源株)群)

	1回目接種後		2回目接種後	
	18~64歳 N=11,406	65歳以上 N=3,762	18~64歳 N=10,985	65歳以上 N=3,692
疼痛	9,908(86.9) <sup>a)</sup>	2,782(74.0) <sup>b)</sup>	9,873(89.9) <sup>d)</sup>	3,070(83.2) <sup>e)</sup>
リンパ節症	1,322(11.6) <sup>a)</sup>	231(6.1) <sup>c)</sup>	1,775(16.2) <sup>d)</sup>	315(8.5) <sup>e)</sup>
紅斑(発赤)	344(3.0) <sup>a)</sup>	86(2.3) <sup>c)</sup>	982(8.9) <sup>d)</sup>	275(7.5) <sup>e)</sup>
腫脹(硬結)	767(6.7) <sup>a)</sup>	165(4.4) <sup>c)</sup>	1,389(12.6) <sup>d)</sup>	400(10.8) <sup>e)</sup>

n(%)

N=評価例数(電子日誌により評価した例数)、n=発現例数

a) N=11,402、b) N=3,762、c) N=3,761、d) N=10,984、e) N=3,689

接種後7日間の男女別の局所性特定副反応(スパイクバックス筋注(1価:起源株)群)

	1回目接種後		2回目接種後	
	男性 N=7,913	女性 N=7,255	男性 N=7,644	女性 N=7,033
疼痛	6,413(81.1) <sup>a)</sup>	6,277(86.6) <sup>c)</sup>	6,564(85.9) <sup>d)</sup>	6,379(90.7) <sup>e)</sup>
リンパ節症	726(9.2) <sup>b)</sup>	827(11.4) <sup>c)</sup>	890(11.6) <sup>d)</sup>	1,200(17.1) <sup>e)</sup>
紅斑(発赤)	162(2.0) <sup>b)</sup>	268(3.7) <sup>c)</sup>	430(5.6) <sup>d)</sup>	827(11.8) <sup>e)</sup>
腫脹(硬結)	422(5.3) <sup>b)</sup>	510(7.0) <sup>c)</sup>	726(9.5) <sup>d)</sup>	1,063(15.1) <sup>e)</sup>

n(%)

N=評価例数(電子日誌により評価した例数)、n=発現例数

a) N=7,912、b) N=7,911、c) N=7,252、d) N=7,643、e) N=7,030

3) 全身性特定副反応

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群では、全身性特定副反応の重症度は主にGrade1又は2であった。1回目接種後に比較的好くみられた全身性特定副反応は疲労及び頭痛であり、2回目接種後に比較的好くみられた全身性特定副反応は、疲労、頭痛、筋肉痛、関節痛及び悪寒であった。スパイクバックス筋注(1価:起源株)群における全身性特定副反応の持続期間は、1回目接種後及び2回目接種後ともに中央値で2.0日であった。

接種後7日間以内の全身性特定有害事象

	接種	1回目接種後 発現例数(%)					接種	2回目接種後 発現例数(%)				
		合計	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4		合計	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
発熱	VA N=15,164	115 (0.8)	74 (0.5)	26 (0.2)	11 (<0.1)	4 (<0.1)	VA N=14,669	2,278 (15.5)	1,364 (9.3)	699 (4.8)	202 (1.4)	13 (<0.1)
	PL N=15,153	44 (0.3)	29 (0.2)	7 (<0.1)	2 (<0.1)	6 (<0.1)	PL N=14,559	43 (0.3)	33 (0.2)	5 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
疲労	VA N=15,163	5,635 (37.2)	3,599 (23.7)	1,885 (12.4)	150 (1.0)	1 (<0.1)	VA N=14,673	9,582 (65.3)	3,432 (23.4)	4,722 (32.2)	1,428 (9.7)	0
	PL N=15,150	4,133 (27.3)	2,709 (17.9)	1,319 (8.7)	105 (0.7)	0	PL N=14,560	3,403 (23.4)	2,182 (15.0)	1,115 (7.7)	106 (0.7)	0
筋肉痛	VA N=15,163	3,441 (22.7)	2,445 (16.1)	906 (6.0)	90 (0.6)	0	VA N=14,673	8,508 (58.0)	3,239 (22.1)	3,951 (26.9)	1,318 (9.0)	0
	PL N=15,150	2,071 (13.7)	1,567 (10.3)	457 (3.0)	47 (0.3)	0	PL N=14,560	1,809 (12.4)	1,300 (8.9)	457 (3.1)	52 (0.4)	0
関節痛	VA N=15,163	2,511 (16.6)	1,846 (12.2)	604 (4.0)	60 (0.4)	1 (<0.1)	VA N=14,673	6,284 (42.8)	2,802 (19.1)	2,712 (18.5)	770 (5.2)	0
	PL N=15,150	1,783 (11.8)	1,341 (8.9)	405 (2.7)	37 (0.2)	0	PL N=14,560	1,569 (10.8)	1,142 (7.8)	383 (2.6)	44 (0.3)	0
悪心/ 嘔吐	VA N=15,163	1,262 (8.3)	1,048 (6.9)	204 (1.3)	10 (<0.1)	0	VA N=14,673	2,785 (19.0)	2,090 (14.2)	674 (4.6)	20 (0.1)	1 (<0.1)
	PL N=15,150	1,074 (7.1)	890 (5.9)	172 (1.1)	12 (<0.1)	0	PL N=14,560	934 (6.4)	756 (5.2)	167 (1.1)	11 (<0.1)	0
悪寒	VA N=15,163	1,253 (8.3)	940 (6.2)	289 (1.9)	24 (0.2)	0	VA N=14,673	6,482 (44.2)	2,899 (19.8)	3,392 (23.1)	191 (1.3)	0
	PL N=15,150	878 (5.8)	706 (4.7)	158 (1.0)	14 (<0.1)	0	PL N=14,560	809 (5.6)	626 (4.3)	166 (1.1)	17 (0.1)	0
頭痛	VA N=15,163	4,951 (32.7)	3,953 (26.1)	727 (4.8)	271 (1.8)	0	VA N=14,673	8,602 (58.6)	4,084 (27.7)	3,139 (21.4)	659 (4.5)	0
	PL N=15,150	4,027 (26.6)	3,306 (21.8)	525 (3.5)	196 (1.3)	0	PL N=14,562	3,410 (23.4)	2,739 (18.8)	509 (3.5)	162 (1.1)	0

N=評価例数(電子日誌により評価した例数)

特定副反応: 貸与した電子日誌や電話によりその有無を評価した有害事象。

発熱の重症度分類は、Grade1=38.0~38.4°C; Grade2=38.5~38.9°C; Grade3=39.0~40.0°C; Grade4=40.0°C超と定義した。

その他の特定副反応の重症度分類は、Grade1=活動に支障なし; Grade2=活動に何らかの支障あり; Grade3=日常活動を妨げる;

Grade4=救急外来受診又は入院と定義した。

VA: スパイクバックス筋注(1価:起源株)群、PL: プラセボ群

接種後7日間の年齢別の全身性特定副反応(スパイクバックス筋注(1価:起源株)群)

	1回目接種後		2回目接種後	
	18~64歳 N=11,406 <sup>a)</sup>	65歳以上 N=3,762 <sup>b)</sup>	18~64歳 N=10,985 <sup>c)</sup>	65歳以上 N=3,692 <sup>d)</sup>
発熱	105(0.9)	10(0.3)	1,908(17.4)	370(10.0)
疲労	4,384(38.4)	1,251(33.3)	7,430(67.6)	2,152(58.3)
筋肉痛	2,699(23.7)	742(19.7)	6,769(61.6)	1,739(47.1)
関節痛	1,893(16.6)	618(16.4)	4,993(45.5)	1,291(35.0)
悪心/嘔吐	1,068(9.4)	194(5.2)	2,348(21.4)	437(11.8)
悪寒	1,051(9.2)	202(5.4)	5,341(48.6)	1,141(30.9)
頭痛	4,030(35.3)	921(24.5)	6,898(62.8)	1,704(46.2)

n(%)

N=評価例数(電子日誌により評価した例数)、n=発現例数

a) 発熱はN=11,404、それ以外はN=11,402、b) 発熱はN=3,760、それ以外はN=3,761

c) 発熱はN=10,979、それ以外はN=10,984、d) 発熱はN=3,690、それ以外はN=3,689

接種後7日間の男女別の全身性特定副反応(スパイクバックス筋注(1価:起源株)群)

	1回目接種後		2回目接種後	
	男性 N=7,913 <sup>a)</sup>	女性 N=7,255 <sup>b)</sup>	男性 N=7,644 <sup>c)</sup>	女性 N=7,033 <sup>d)</sup>
発熱	50(0.6)	65(0.9)	1,002(13.1)	1,276(18.1)
疲労	2,667(33.7)	2,968(40.9)	4,692(61.4)	4,890(69.6)
筋肉痛	1,761(22.3)	1,680(23.2)	4,221(55.2)	4,287(61.0)
関節痛	1,306(16.5)	1,205(16.6)	3,119(40.8)	3,165(45.0)
悪心/嘔吐	505(6.4)	757(10.4)	1,029(13.5)	1,756(25.0)
悪寒	627(7.9)	626(8.6)	3,170(41.5)	3,312(47.1)
頭痛	2,217(28.0)	2,734(37.7)	4,028(52.7)	4,574(65.1)

n(%)

N=評価例数(電子日誌により評価した例数)、n=発現例数

a) 発熱はN=7,910、それ以外はN=7,911、b) 発熱はN=7,254、それ以外はN=7,252

c) 発熱はN=7,638、それ以外はN=7,643、d) 発熱はN=7,031、それ以外はN=7,030

**接種後28日間の非特定有害事象(主要評価項目)**

非特定有害事象は、1回以上治験薬の接種を受けた全被験者を対象に解析した。接種後28日間に報告された非特定有害事象について、Grade3(重度)の有害事象の発現頻度は、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群で1.5%、プラセボ群で1.3%であった。

**接種後28日間の非特定有害事象**

	全年齢層		18~64歳		65歳以上	
	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=15,185	プラセボ群 N=15,166	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=11,415	プラセボ群 N=11,416	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=3,770	プラセボ群 N=3,750
全ての非特定有害事象	3,632(23.9)	3,277(21.6)	2,674(23.4)	2,463(21.6)	958(25.4)	814(21.7)
重篤な有害事象	93(0.6)	89(0.6)	54(0.5)	46(0.4)	39(1.0)	43(1.1)
死亡に至った有害事象	2(<0.1)	3(<0.1)	1(<0.1)	1(<0.1)	1(<0.1)	2(<0.1)
診察を要した有害事象	1,372(9.0)	1,465(9.7)	991(8.7)	1,051(9.2)	381(10.1)	414(11.0)
2回目接種の中止に至った有害事象	50(0.3)	80(0.5)	37(0.3)	62(0.5)	13(0.3)	18(0.5)
試験中止に至った有害事象	2(<0.1)	2(<0.1)	1(<0.1)	0	1(<0.1)	2(<0.1)
重度の有害事象	234(1.5)	202(1.3)	156(1.4)	132(1.2)	78(2.1)	70(1.9)

n(%)

N=評価例数、n=発現例数

**接種後28日間で発現頻度がいずれかの群で1%以上であった非特定有害事象(重篤、非重篤含む)**

	スパイクバックス筋注(1価:起源株)群 N=15,185	プラセボ群 N=15,166
非特定有害事象の報告件数	6,798件	6,085件
非特定有害事象の報告例数	3,632(23.9)	3,277(21.6)
神経系障害	684(4.5)	622(4.1)
頭痛	466(3.1)	458(3.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	536(3.5)	583(3.8)
咳嗽	164(1.1)	156(1.0)
口腔咽頭痛	147(1.0)	203(1.3)
胃腸障害	478(3.1)	440(2.9)
下痢	189(1.2)	162(1.1)
筋骨格系及び結合組織障害	671(4.4)	617(4.1)
関節痛	207(1.4)	167(1.1)
筋肉痛	200(1.3)	181(1.2)
一般・全身障害及び投与部位の状態	1,006(6.6)	622(4.1)
疲労	372(2.4)	336(2.2)
注射部位疼痛	151(1.0)	54(0.4)

n(%)

N=評価例数、n=発現例数

本試験はスパイクバックス筋注 (1価:起源株) の試験ですが、参考情報として掲載しています。

## 5.7 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (P203試験) パートA,B (12~17歳を対象にした初回免疫) (TeenCOVE試験;NCT04649151)

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (P203 試験) (社内資料, 使用上の注意改訂適合性調査評価資料)

本試験は現在継続中であり、以下の成績は中間解析の結果 (データカットオフ:2021年5月8日) である。

### <試験概要>

目的	スパイクバックス筋注 (1価:起源株) を接種したときの有効性、免疫原性及び安全性を評価する。
対象	新型コロナワクチン未接種の12~17歳の男女 (3,732例:12~15歳 2,773例、16~17歳959例)
方法	28日間隔でスパイクバックス筋注 (1価:起源株) 100 $\mu$ g (2,486例) 又はプラセボ (1,240例) を2回筋肉内接種した。
評価項目	<p><b>免疫原性(主要評価項目)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Day57 (初回免疫2回目接種後28日) 時点のシュードウイルスに対する血清中和抗体の幾何平均比 (GMR)</li> <li>Day57時点のシュードウイルスに対する血清中和抗体の抗体応答率の差</li> </ul> <p><b>安全性(主要評価項目)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応</li> <li>接種後28日間の非特定有害事象</li> <li>試験期間中に認められた重篤な有害事象、診療を要した有害事象 (MAAE)、及び特に注目すべき有害事象 (AESI) [小児多系統炎症性症候群 (MIS-C)*を含む]</li> </ul> <p><b>有効性(副次評価項目)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Day43 (初回免疫2回目接種後14日) 以降のCOVID-19発症に対するワクチン効果</li> </ul>
主な統計手法	(i) 血清中和抗体価がCOVID-19の防御閾値以上となった被験者の割合又はそのような防御閾値が認められない場合は、(ii) スパイクバックス筋注 (1価:起源株) 接種群の (a) 血清中和抗体価の幾何平均値 (GMT) 及び (b) 抗体応答率の両方が、海外第Ⅲ相臨床試験 (COVE試験) に登録された若年成人 (18~25歳) のスパイクバックス筋注 (1価:起源株) 接種群から得られたものと比較して非劣性であることを示すことにより、ワクチンの有効性を推測した。ワクチンの有効性 (VE) は、スパイクバックス筋注 (1価:起源株) 群対プラセボ群の「1-罹患率 (人年)」の比として定義した。

\* 小児多系統炎症性症候群<sup>1)</sup> (MIS-C):SARS-CoV-2感染に関連するとされ、心臓、肺、腎臓、脳、皮膚、目、消化管等、体の内外のさまざまな部位に炎症を起こす疾患である。罹患した小児は、発熱に加えて、胃の痛み、目の充血、下痢、めまいや立ちくらみ (低血圧の兆候)、発疹、嘔吐等の症状を呈する。SARS-CoV-2感染後にMIS-Cを発症する根本的原因については、現在調査中である。

1) Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS) (Centers for Disease Control and Prevention) <https://www.cdc.gov/mis/mis-c.html> (2023年10月17日確認)

### <免疫原性>

#### Day57時点のシュードウイルスに対する血清中和抗体の幾何平均比 (主要評価項目) 及び抗体応答率の差 (主要評価項目)

12~17歳の年齢群におけるスパイクバックス筋注 (1価:起源株) の有効性を推論するため、本試験における血清中抗体価の幾何平均 (GM値) 及び中和抗体応答率両方の、海外第Ⅲ相臨床試験 (COVE試験) における若年成人被験者 (18~25歳) に対する非劣性を示すことにより、COVID-19の予防効果を推測した。

試験の成功基準である幾何平均比に基づく非劣性は、非劣性マージンが1.5で、かつ幾何平均の点推定値が0.8以上、中和抗体応答率の差に基づく非劣性は非劣性マージンが10%で、かつ中和抗体応答率の差の点推定値が-5.0以上とした。

本試験の解析の対象となったPer-Protocol免疫原性サブセットは、2回のスパイクバックス筋注 (1価:起源株) 接種を完了し、ベースライン時のSARS-CoV-2のRT-PCR検査及び血清検査が陰性であり、ベースライン (1日目) 及び57日目の抗体測定を行い、プロトコルからの重大な逸脱がなかった被験者で構成されている。一方、COVE試験からの免疫原性はスパイクバックス筋注 (1価:起源株) を接種された若年成人 (18~25歳) の305例を解析対象とした。本試験におけるスパイク

バックス筋注(1価:起源株)接種群と、COVE試験群の血清中和抗体価の幾何平均比は1.077(95%CI:0.939、1.236)で、1.5倍の非劣性基準を満たしていた(すなわち、幾何平均比の95%CI下限>0.67)。57日目の本試験におけるスパイクバックス筋注(1価:起源株)接種群とCOVE試験群の中和抗体応答率の差は0.2(95%CI:-1.8、2.4)であり、10%の非劣性基準を満たした(抗体応答率の差の95%CI下限>-10%)。2つの主要評価項目はいずれも事前に設定した非劣性の基準に合致したため、免疫原性のエンドポイントは達成された。

#### Day57時点のシュードウイルスに対する血清中和抗体の幾何平均比及び抗体応答率の差

	本試験群(12~17歳)		COVE試験群(18~25歳)		GMR [両側95%CI] <sup>b,e)</sup>
	N	GLSM <sup>a,e)</sup> [両側95%CI]	N	GLSM <sup>a,e)</sup> [両側95%CI]	
血清中和抗体価 (50%阻害希釈倍率)	340	1401.670 [1276.300, 1539.355]	296	1301.312 [1176.979, 1438.780]	1.077 [0.939, 1.236]
中和抗体応答率 <sup>c)</sup>	n/N	% [両側95%CI]	n/N	% [両側95%CI]	抗体応答率の差 [両側95%CI] <sup>d)</sup>
	336/340	98.8 [97.0, 99.7]	292/296	98.6 [96.6, 99.6]	0.2 [-1.8, 2.4]

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI:信頼区間、GLSM:幾何最小二乗平均、GMR:幾何平均比

a) 抗体価が定量下限(LLOQ)未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた

b) 非劣性の成功基準: GMR(12~17歳/18~25歳)の両側95%CI下限>0.67、かつ、GMRの点推定値が>0.8

c) 抗体価が定量下限(LLOQ)未満からLLOQ以上へ変化した被験者の割合、又はベースラインから3.3倍以上上昇した被験者の割合

d) 非劣性の成功基準: 抗体応答率の差(12~17歳-18歳~25歳)の両側95%CI下限>-10%、かつ、抗体応答率の差の点推定値が>-5%

e) 臨床試験(海外第II/III相試験、海外第III相試験(18~25歳))を固定効果としたANCOVA

## <安全性>

本解析には、本試験に参加した全被験者の安全性データが含まれている。本安全性データには、2回目接種後、2カ月の観察が完了した被験者1,561例(41.9%、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群:1,087例、プラセボ群:474例)が含まれ、2回目接種後1カ月の観察が完了した被験者は3,625例(97.3%、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群:2,452例、プラセボ群:1,173例)であった。

### 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応(主要評価項目)

特定副反応は、少なくとも1回以上治験薬の接種を受け、特定副反応のデータを提供した全被験者を対象に解析した。

#### 1) 局所性特定副反応

局所性特定副反応の1回目接種後の発現頻度はスパイクバックス筋注(1価:起源株)群94.2%、プラセボ群36.8%であった。2回目接種後では、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群93.4%、プラセボ群32.6%であった。

発現頻度の高かった局所性特定副反応は注射部位疼痛で、1回目接種後の発現頻度はスパイクバックス筋注(1価:起源株)群93.1%、プラセボ群34.8%であった。2回目接種後の発現頻度は、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群92.4%、プラセボ群30.3%であった。

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群では、局所性特定副反応の重症度は主にGrade1又は2であった。

なお、1回目及び2回目接種後1~2日で出現し、それぞれ中央値で3日持続した。

#### 接種後7日間の局所性特定副反応

	1回目接種後		2回目接種後	
	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群	プラセボ群	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群	プラセボ群
<b>疼痛</b>	N=2,482	N=1,238	N=2,478	N=1,220
Grade3	2,310(93.1)	431(34.8)	2,290(92.4)	370(30.3)
Grade4	133(5.4)	1(<0.1)	126(5.1)	3(0.2)
	0	0	0	0
<b>紅斑(発赤)</b>	N=2,482	N=1,238	N=2,478	N=1,220
Grade3	334(13.5)	8(0.6)	484(19.5)	11(0.9)
Grade4	21(0.8)	0	72(2.9)	0
	0	0	0	0
<b>腫脹(硬結)</b>	N=2,482	N=1,238	N=2,478	N=1,220
Grade3	403(16.2)	12(1.0)	509(20.5)	12(1.0)
Grade4	27(1.1)	0	56(2.3)	0
	0	0	0	0
<b>リンパ節症</b>	N=2,481	N=1,238	N=2,477	N=1,220
Grade3	578(23.3)	101(8.2)	519(21.0)	61(5.0)
Grade4	10(0.4)	0	7(0.3)	0
	0	0	0	0

n(%)

N=評価例数(電子日誌により評価した例数)、n=発現例数

疼痛又はリンパ節症の重症度分類は、Grade3=日常活動を妨げる:Grade4=救急外来受診又は入院と定義した。

紅斑(発赤)又は腫脹(硬結)の重症度分類は、Grade3=100mm超:Grade4=ネクローシス又は剥離性皮膚炎(腫脹(硬結)についてはネクローシス)と定義した。

## 2) 全身性特定副反応

全身性特定副反応の1回目接種後発現頻度は、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群68.5%、プラセボ群55.5%であった。2回目接種後ではスパイクバックス筋注(1価:起源株)群86.1%、プラセボ群46.0%であった。

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群では、全身性特定副反応の重症度は主にGrade1又は2であった。スパイクバックス筋注(1価:起源株)群の全身性特定副反応は、各接種の1~2日後に発現し、持続期間は中央値で2.0日であった。

### 接種後7日間の全身性特定副反応

	1回目接種後		2回目接種後	
	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群	プラセボ群	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群	プラセボ群
<b>発熱</b>	N=2,480	N=1,238	N=2,477	N=1,219
<b>≥38.0℃</b>	63(2.5)	12(1.0)	302(12.2)	12(1.0)
<b>38.0 ~ 38.4℃</b>	36(1.5)	9(0.7)	162(6.5)	6(0.5)
<b>38.5 ~ 38.9℃</b>	18(0.7)	2(0.2)	93(3.8)	4(0.3)
<b>39 ~ 40.0℃</b>	9(0.4)	1(<0.1)	46(1.9)	1(<0.1)
<b>&gt;40.0℃</b>	0	0	1(<0.1)	1(<0.1)
<b>頭痛</b>	N=2,480	N=1,238	N=2,478	N=1,220
<b>Grade3</b>	1,106(44.6)	477(38.5)	1,739(70.2)	370(30.3)
<b>Grade4</b>	56(2.3)	17(1.4)	112(4.5)	14(1.1)
	0	0	1(<0.1)	0
<b>疲労</b>	N=2,481	N=1,238	N=2,478	N=1,220
<b>Grade3</b>	1,188(47.9)	453(36.6)	1,679(67.8)	353(28.9)
<b>Grade4</b>	33(1.3)	18(1.5)	188(7.6)	10(0.8)
	0	0	0	0
<b>筋肉痛</b>	N=2,480	N=1,238	N=2,477	N=1,220
<b>Grade3</b>	668(26.9)	205(16.6)	1,154(46.6)	153(12.5)
<b>Grade4</b>	24(1.0)	10(0.8)	129(5.2)	3(0.2)
	0	0	0	0
<b>関節痛</b>	N=2,480	N=1,238	N=2,477	N=1,220
<b>Grade3</b>	371(15.0)	143(11.6)	716(28.9)	113(9.3)
<b>Grade4</b>	15(0.6)	5(0.4)	57(2.3)	2(0.2)
	0	0	0	0
<b>悪心/嘔吐</b>	N=2,480	N=1,238	N=2,477	N=1,220
<b>Grade3</b>	281(11.3)	110(8.9)	591(23.9)	106(8.7)
<b>Grade4</b>	2(<0.1)	0	2(<0.1)	0
	0	0	1(<0.1)	0
<b>悪寒</b>	N=2,480	N=1,238	N=2,477	N=1,220
<b>Grade3</b>	456(18.4)	138(11.1)	1,066(43.0)	97(8.0)
<b>Grade4</b>	4(0.2)	1(<0.1)	11(0.4)	0
	0	0	0	0

n(%)

N=評価例数(電子日誌により評価した例数)、n=発現例数

発熱を除く特定副反応の重症度分類は、Grade3=日常生活を妨げる;Grade4=救急外来受診又は入院と定義した。

### 接種後28日間の非特定有害事象(主要評価項目)

非特定有害事象は1回以上治験薬の接種を受けた全被験者を対象に解析した。

接種後28日間に報告された非特定有害事象はスパイクバックス筋注(1価:起源株)群で20.5%、プラセボ群で15.9%であり、MAAEはスパイクバックス筋注(1価:起源株)群で6.3%、プラセボ群で6.5%、重篤な有害事象はスパイクバックス筋注(1価:起源株)群、プラセボ群ともに0.1%未満であった。試験期間を通して、死亡及び小児多系統炎症性症候群は認められなかった。

<有効性>

**Day43以降のCOVID-19発症に対するワクチン効果(副次評価項目)**

副次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、Day43以降に発症したCOVID-19確定例を対象に評価した。データカットオフ時点のSARS-CoV-2による感染症に対するVEは下記のとおり。なお、データカットオフ時点で、2回目接種後の追跡期間(中央値)は53日だった。

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群		プラセボ群		VE(%) [両側95%CI]
解析対象 (例)	COVID-19 確定例(例)	解析対象 (例)	COVID-19 確定例(例)	
2,139	0	1,042	4	100 [28.9, NE]

NE: 評価不能

COVID-19確定例: RT-PCR検査陽性かつ2つ以上の全身症状又は1つ以上の呼吸器症状を呈する症候性COVID-19で、Day43以降に発症した症例

本試験はスパイクボックス筋注(1価:起源株)の試験ですが、参考情報として掲載しています。

## 5.8 海外第Ⅱα相臨床試験(P201試験)パートB(追加免疫)

海外第Ⅱα相試験(P201試験)(社内資料, 使用上の注意改訂適合性調査評価資料)

本試験は現在継続中であり、以下の成績は中間解析の結果(データカットオフ:2021年8月16日)である。

### <試験概要>

目的	追加免疫としてスパイクボックス筋注(1価:起源株)を接種したときの免疫原性及び安全性を評価する。
対象	初回免疫としてスパイクボックス筋注(1価:起源株)50 $\mu$ g*又は100 $\mu$ gを2回接種した18歳以上の健康成人男女(374例)
方法	初回免疫から少なくとも6~8カ月経過後、組み入れ対象とし、追加免疫1回目としてスパイクボックス筋注(1価:起源株)50 $\mu$ gを筋肉内接種した。
主要評価項目	<b>免疫原性</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>P201試験のDay29(追加免疫1回目接種後28日)時点とP301試験(COVE試験)のDay57(初回免疫2回目接種後28日)時点の中和抗体の幾何平均比(GMR)及び抗体応答率</li> </ul> <b>安全性</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応</li> <li>接種後28日間の非特定有害事象</li> <li>試験期間中に認められた重篤な有害事象、診療を要した有害事象(MAAE)、接種中止及び/又は試験中止に至った有害事象</li> </ul>
主な統計手法	追加免疫後のSARS-CoV-2特異的中和抗体の幾何平均値(GMT)及び抗体応答率について、初回免疫後の2用量群を併合したデータを用いて、起源株に対する中和抗体価のGMT及び抗体応答率を主要評価項目とし、海外第Ⅲ相臨床試験(COVE試験)に対する非劣性を検証する免疫ブリッジング解析を実施した。 海外第Ⅱα相試験(P201試験パートB)のスパイクボックス筋注(1価:起源株)接種Day29の免疫応答と、海外第Ⅲ相臨床試験(COVE試験)のDay57の免疫応答の差を評価するため、共分散分析(ANCOVA)モデルを使用した。モデルには、P201試験パートBのDay29及びP301試験パートAのDay57における抗体価の対数変換値を従属変数、接種群を説明変数とし、年齢(65歳未満、65歳以上)で調整した。各接種群の中和抗体価の幾何最小二乗平均値(GLSM)及びその両側95%信頼区間(95%CI)を算出した。モデルによるGLSM及び対応する95%CIの推定値(対数スケール)を逆変換し、元のスケールにおけるこれらの推定値を得た。接種群間差を評価するために、GLSM比から推定したGMR及びその両側95%CIを示した。

\* スパイクボックス筋注(1価:起源株)の12歳以上における初回免疫の承認用量は100 $\mu$ gである。

### <免疫原性>

#### **P201試験のDay29時点とP301試験(COVE試験)のDay57時点の中和抗体の幾何平均比(主要評価項目)及び抗体応答率(主要評価項目)**

P201試験で初回免疫としてスパイクボックス筋注(1価:起源株)100 $\mu$ gの2回接種を完了した後、追加免疫としてスパイクボックス筋注(1価:起源株)50 $\mu$ gを1回接種した171例のうち、追加免疫前後の免疫原性評価が規定通り行われた149例を対象に解析した。

P201試験パートBの追加免疫後とCOVE試験の初回免疫後の中和抗体価のGLSMのGMRの点推定値は1.755(95%CI[1.496, 2.060])であった。

また、P201試験パートBの追加免疫後とCOVE試験の初回免疫後の中和抗体価に基づき、中和抗体応答率の差を評価した。P201試験パートBの追加免疫後の抗体応答率(追加免疫前の抗体価との比較)とCOVE試験の初回免疫後の抗体応答率の差は-10.5%(95%CI[-16.7, -6.1])であった。

## P201試験のDay29時点とP301試験 (COVE試験) のDay57時点の中和抗体の幾何平均比及び抗体応答率

	追加免疫後 (本試験群)		初回免疫後 (COVE試験群)		GMR [両側95%CI] <sup>b)</sup> 追加免疫後 vs 初回免疫後
	N	GLSM <sup>a,b)</sup> [両側95%CI]	N	GLSM <sup>a,b)</sup> [両側95%CI]	
血清中和抗体価 (50%阻害希釈倍率)	149	1802.426 [1548.020, 2098.643]	1,053	1026.854 [967.880, 1089.420]	1.755 [1.496, 2.060]
中和抗体 応答率 <sup>c)</sup>	n/N	% [両側95%CI]	n/N	% [両側95%CI]	抗体応答率の差 [両側95%CI]
	131/149	87.9 [81.6, 92.7]	1,033/1,050	98.4 [97.4, 99.1]	-10.5 [-16.7, -6.1]

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI:信頼区間、GLSM:幾何最小二乗平均、GMR:幾何平均比、LLOQ:定量下限値

q) 抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。

b) 臨床試験 (海外第IIa相試験、海外第III相試験) を固定効果、年齢 (65歳以上、65歳未満) を共変量としたANCOVA

c) 抗体価がLLOQ未満からLLOQの4倍以上へ変化した被験者の割合又はベースラインから4倍以上上昇した被験者の割合

## <安全性>

初回免疫50 $\mu$ g+追加免疫50 $\mu$ g、初回免疫100 $\mu$ g+追加免疫50 $\mu$ g及びこれらの併合データを示す。

### 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応 (主要評価項目)

#### 1) 局所性特定副反応

安全性データの解析対象集団のうち、電子日誌により特定副反応のデータが得られた被験者において、追加免疫として1回接種後7日間にみられた局所性特定副反応を示す。あわせてP201試験パートA及びCOVE試験で初回免疫としてスパイクバックス筋注 (1価:起源株) 2回目接種後の発現状況を示す。

追加免疫後、最も発現頻度が高かった局所性特定副反応は疼痛 (86.3%) であった。局所性特定副反応の重症度は大部分がGrade1又はGrade2であり、Grade3で最も発現頻度が高かった事象は疼痛 (4.0%) であった。Grade4の事象は報告されなかった。

局所性特定副反応の大部分は、接種後1~2日以内に発現し、持続期間中央値は1~3日であった。リンパ節症は、初回免疫後と比較して、発現頻度が高い傾向がみられた。接種後1日目以降に発現し、持続期間の中央値は2日であった。

## 接種後7日間の局所性特定副反応

	P201試験				COVE試験
	パートA	パートB			
	初回免疫2回目 接種後 N=198	初回免疫50 $\mu$ g + 追加免疫50 $\mu$ g N=163	初回免疫100 $\mu$ g + 追加免疫50 $\mu$ g N=171	併合解析(初回免疫 50 $\mu$ g/100 $\mu$ g) + 追加免疫50 $\mu$ g N=330	初回免疫 2回目接種後 N=14,691
疼痛 Grade3以上*	N1=198 169(85.4) 1(0.5)	N1=162 144(88.9) 7(4.3)	N1=167 140(83.8) 6(3.6)	N1=329 284(86.3) 13(4.0)	N1=14,688 12,964(88.3) 606(4.1)
紅斑(発赤) Grade3以上*	N1=198 15(7.6) 5(2.5)	N1=162 10(6.2) 2(1.2)	N1=167 8(4.8) 1(0.6)	N1=329 18(5.5) 3(0.9)	N1=14,687 1,274(8.7) 287(2.0)
腫脹(硬結) Grade3以上*	N=198 21(10.6) 1(0.5)	N1=162 12(7.4) 1(0.6)	N1=167 9(5.4) 1(0.6)	N1=329 21(6.4) 2(0.6)	N1=14,687 1,807(12.3) 255(1.7)
リンパ節症 Grade3以上*	N1=198 20(10.1) 0	N1=162 35(21.6) 0	N1=167 34(20.4) 1(0.6)	N1=329 69(21.0) 1(0.3)	N1=14,687 2,092(14.2) 68(0.5)

n(%)

N=評価例数、N1=治験薬が接種され、電子日誌により該当する有害事象のデータが得られた被験者、n=発現例数

\*疼痛及びリンパ節症は「日常活動を妨げる」以上、紅斑(発赤)及び腫脹(硬結)は「100mm超」以上と報告された有害事象

## 接種後7日間の年齢別の局所性特定副反応(スパイクボックス筋注(1価:起源株)群)

	18~54歳			55歳以上		
	初回免疫50 $\mu$ g + 追加免疫50 $\mu$ g N=73	初回免疫100 $\mu$ g + 追加免疫50 $\mu$ g N=79	併合解析(初回免疫 50 $\mu$ g/100 $\mu$ g) + 追加免疫50 $\mu$ g N=152	初回免疫50 $\mu$ g + 追加免疫50 $\mu$ g N=90	初回免疫100 $\mu$ g + 追加免疫50 $\mu$ g N=88	併合解析(初回免疫 50 $\mu$ g/100 $\mu$ g) + 追加免疫50 $\mu$ g N=178
疼痛 Grade3以上*	N1=72 66(91.7) 4(5.6)	N1=79 68(86.1) 3(3.8)	N1=151 134(88.7) 7(4.6)	N1=90 78(86.7) 3(3.3)	N1=88 72(81.8) 3(3.4)	N1=178 150(84.3) 6(3.4)
紅斑(発赤) Grade3以上*	N1=72 4(5.6) 0	N1=79 5(6.3) 1(1.3)	N1=151 9(6.0) 1(0.7)	N1=90 6(6.7) 2(2.2)	N1=88 3(3.4) 0	N1=178 9(5.1) 2(1.1)
腫脹(硬結) Grade3以上*	N1=72 5(6.9) 0	N1=79 5(6.3) 0	N1=151 10(6.6) 0	N1=90 7(7.8) 1(1.1)	N1=88 4(4.5) 1(1.1)	N1=178 11(6.2) 2(1.1)
リンパ節症 Grade3以上*	N1=72 17(23.6) 0	N1=79 22(27.8) 1(1.3)	N1=151 39(25.8) 1(0.7)	N1=90 18(20.0) 0	N1=88 12(13.6) 0	N1=178 30(16.9) 0

n(%)

N=評価例数、N1=治験薬が接種され、電子日誌により該当する有害事象のデータが得られた被験者、n=発現例数

\*疼痛及びリンパ節症は「日常活動を妨げる」以上、紅斑(発赤)及び腫脹(硬結)は「100mm超」以上と報告された有害事象

## 2) 全身性特定副反応

安全性データの解析対象集団において、接種後7日間にみられた全身性特定副反応を示す。あわせてP201試験パートA及びCOVE試験で初回免疫としてスパイクバックス筋注(1価:起源株)2回目接種後の発現状況を示す。

接種後にみられた主な全身性特定副反応は疲労(61.1%)、頭痛(57.4%)、筋肉痛(51.1%)及び関節痛(41.0%)であった。全身性特定副反応は大部分がGrade1又はGrade2であった。

全身性特定副反応の大部分は、接種後1~2日以内に発現し、持続期間中央値は1~3日であった。

## 接種後7日間の全身性特定副反応

	P201試験				COVE試験
	パートA	パートB			
	初回免疫2回目 接種後 N=198	初回免疫50 $\mu$ g + 追加免疫50 $\mu$ g N=163	初回免疫100 $\mu$ g + 追加免疫50 $\mu$ g N=171	併合解析(初回免疫 50 $\mu$ g/100 $\mu$ g) + 追加免疫50 $\mu$ g N=330	初回免疫 2回目接種後 N=14,691
発熱 Grade3以上 <sup>*1</sup>	N1=198 26(13.1) 4(2.0)	N1=162 13(8.0) 0	N1=166 11(6.6) 2(1.2)	N1=328 24(7.3) 2(0.6)	N1=14,682 2,276(15.5) 216(1.5)
頭痛 Grade3以上 <sup>*1</sup>	N1=198 104(52.5) 9(4.5)	N1=162 97(59.9) 6(3.7)	N1=167 92(55.1) 2(1.2)	N1=329 189(57.4) 8(2.4)	N1=14,687 8,637(58.8) 666(4.5)
疲労 Grade3以上 <sup>*1</sup>	N1=198 128(64.6) 18(9.1)	N1=162 103(63.6) 13(8.0)	N1=167 98(58.7) 7(4.2)	N1=329 201(61.1) 20(6.1)	N1=14,687 9,607(65.4) 1,433(9.8)
筋肉痛 Grade3以上 <sup>*1</sup>	N1=198 104(52.5) 15(7.6)	N1=162 86(53.1) 9(5.6)	N1=167 82(49.1) 5(3.0)	N1=329 168(51.1) 14(4.3)	N1=14,687 8,529(58.1) 1,321(9.0)
関節痛 Grade3以上 <sup>*1</sup>	N1=198 77(38.9) 8(4.0)	N1=162 66(40.7) 8(4.9)	N1=167 69(41.3) 5(3.0)	N1=329 135(41.0) 13(4.0)	N1=14,687 6,303(42.9) 775(5.3)
悪心/嘔吐 Grade3以上 <sup>*1</sup>	N1=198 41(20.7) 0	N1=162 29(17.9) 0	N1=167 19(11.4) 0	N1=329 48(14.6) 0	N1=14,687 2,794(19.0) 22(0.1)
悪寒 Grade3以上 <sup>*1</sup>	N1=198 78(39.4) 1(0.5)	N1=162 62(38.3) 2(1.2)	N1=167 59(35.3) 0	N1=329 121(36.8) 2(0.6)	N1=14,687 6,500(44.3) 191(1.3)
発疹 <sup>*2</sup>	N1=198 6(3.0)	N1=162 6(3.7)	N1=167 3(1.8)	N1=329 9(2.7)	—

n(%)

N=評価例数、N1=電子日誌により該当する有害事象のデータが得られた被験者、n=発現例数

\*1 発熱は「39.0~40.0℃」以上、その他の特定副反応は「日常活動を妨げる」以上と報告された有害事象

\*2 電子日誌での情報収集にあたりGrade情報を収集していない

接種後7日間の年齢別の全身性特定副反応(スパイクバックス筋注(1価:起源株)群)

	18~54歳			55歳以上		
	初回免疫50μg + 追加免疫50μg N=73	初回免疫100μg + 追加免疫50μg N=79	併合解析(初回免疫 50μg/100μg) + 追加免疫50μg N=152	初回免疫50μg + 追加免疫50μg N=90	初回免疫100μg + 追加免疫50μg N=88	併合解析(初回免疫 50μg/100μg) + 追加免疫50μg N=178
発熱 Grade3以上*1	N1=72 4(5.6) 0	N1=79 6(7.6) 1(1.3)	N1=151 10(6.6) 1(0.7)	N1=90 9(10.0) 0	N1=87 5(5.7) 1(1.1)	N1=177 14(7.9) 1(0.6)
頭痛 Grade3以上*1	N1=72 41(56.9) 2(2.8)	N1=79 45(57.0) 1(1.3)	N1=151 86(57.0) 3(2.0)	N1=90 56(62.2) 4(4.4)	N1=88 47(53.4) 1(1.1)	N1=178 103(57.9) 5(2.8)
疲労 Grade3以上*1	N1=72 44(61.1) 4(5.6)	N1=79 46(58.2) 3(3.8)	N1=151 90(59.6) 7(4.6)	N1=90 59(65.6) 9(10.0)	N1=88 52(59.1) 4(4.5)	N1=178 111(62.4) 13(7.3)
筋肉痛 Grade3以上*1	N1=72 37(51.4) 4(5.6)	N1=79 37(46.8) 3(3.8)	N1=151 74(49.0) 7(4.6)	N1=90 49(54.4) 5(5.6)	N1=88 45(51.1) 2(2.3)	N1=178 94(52.8) 7(3.9)
関節痛 Grade3以上*1	N1=72 24(33.3) 4(5.6)	N1=79 34(43.0) 2(2.5)	N1=151 58(38.4) 6(4.0)	N1=90 42(46.7) 4(4.4)	N1=88 35(39.8) 3(3.4)	N1=178 77(43.3) 7(3.9)
悪心/嘔吐 Grade3以上*1	N1=72 17(23.6) 0	N1=79 12(15.2) 0	N1=151 29(19.2) 0	N1=90 12(13.3) 0	N1=88 7(8.0) 0	N1=178 19(10.7) 0
悪寒 Grade3以上*1	N1=72 28(38.9) 1(1.4)	N1=79 30(38.0) 0	N1=151 58(38.4) 1(0.7)	N1=90 34(37.8) 1(1.1)	N1=88 29(33.0) 0	N1=178 63(35.4) 1(0.6)
発疹*2	N1=72 4(5.6)	N1=79 1(1.3)	N1=151 5(3.3)	N1=90 2(2.2)	N1=88 2(2.3)	N1=178 4(2.2)

n(%)

N=評価例数、N1=電子日誌により該当する有害事象のデータが得られた被験者、n=発現例数

\*1 発熱は「39.0~40.0℃」以上、その他の特定副反応は「日常活動を妨げる」以上と報告された有害事象

\*2 電子日誌での情報収集にあたりGrade情報を収集していない

## **接種後28日間の非特定有害事象(主要評価項目)及び試験期間中に認められた非特定有害事象(主要評価項目)**

非特定有害事象は、接種後7日間にみられた特定有害事象を除く、すべての有害事象と定義した。接種後7日以降も継続した特定有害事象、重篤の定義に該当した特定有害事象についても非特定有害事象の集計に含めた。

接種後28日間の非特定有害事象の発現頻度は11.3%であり、初回免疫の用量(50 $\mu$ g及び100 $\mu$ g)間で大きな違いはなかった(それぞれ9.8%及び12.9%)。非特定有害事象の程度は、すべて軽度又は中等度であり、重度の有害事象はみられなかった。重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象はなかった。治験責任医師により因果関係ありと判断された非特定有害事象(基本語別)は、そう痒症(初回免疫でスパイクバックス筋注(1価:起源株)50 $\mu$ gを接種された被験者1例)を除き、いずれも特定有害事象に含まれる事象であった。

安全性データの解析対象集団において、診療を要した有害事象の発現頻度は5.8%であり、初回免疫の用量(50 $\mu$ g及び100 $\mu$ g)間で大きな違いはなかった(それぞれ4.6%及び7.0%)。因果関係ありと判断された有害事象は、初回免疫でスパイクバックス筋注(1価:起源株)100 $\mu$ gを接種された被験者2例(1.2%)のみでみられ、内訳は、Grade2の頭痛及びGrade1の発疹であった。

なお、2021年8月16日までに死亡例は報告されていない。

本試験はスパイクバックス筋注(1価:起源株)の試験ですが、参考情報として掲載しています。

## 5.9 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(P203試験)パートC(12~17歳を対象にした追加免疫)(TeenCOVE試験;NCT04649151)

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P203試験)(社内資料, 使用上の注意改訂適合性調査評価資料)

本試験は現在継続中であり、以下の成績は中間解析の結果(データカットオフ:2022年5月16日)である。

### <試験概要>

目的	追加免疫としてスパイクバックス筋注(1価:起源株)を接種したときの有効性、免疫原性及び安全性を評価する。
対象	初回免疫としてスパイクバックス筋注(1価:起源株)100 $\mu$ gを2回接種した12~17歳の男女(1,346例)
方法	初回免疫から少なくとも5ヵ月経過後、組み入れ対象とし、追加免疫1回目としてスパイクバックス筋注(1価:起源株)50 $\mu$ gを1回筋肉内接種した。
評価項目	<p><b>免疫原性(主要評価項目)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Day29(追加免疫1回目接種後28日)時点のシュードウイルスに対する血清中和抗体の幾何平均比(GMR)及び抗体応答率の差</li> </ul> <p><b>安全性(主要評価項目)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応</li> <li>接種後28日間の非特定有害事象</li> <li>試験期間中に認められた重篤な有害事象、診療を要した有害事象(MAAE)、接種中止及び/又は試験中止に至った有害事象、及び特に注目すべき有害事象(AESI)[小児多系統炎症性症候群(MIS-C)を含む]</li> </ul> <p><b>有効性(探索的評価項目)</b></p> <p>Day15(追加免疫1回目接種後14日)以降のCOVID-19発症率</p>
主な統計手法	<p><b>解析対象集団</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>最大の解析対象集団(FAS):パートCで追加免疫を受けた全被験者</li> <li>免疫原性解析対象集団:免疫検査のために選択され、ベースライン時(初回免疫1回目接種前)のSARS-CoV-2検査結果を有し、ベースライン時及び追加免疫後の抗体評価を1回以上受けている全被験者</li> <li>治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団(PPIS):FASのうち、計画された用量の治験薬の接種を受け、主要又は重要なデータに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者</li> <li>追加免疫前SARS-CoV-2検査陰性の治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団(PPIS-Neg):PPISのうち、追加免疫前SARS-CoV-2検査陰性であった被験者</li> <li>安全性解析対象集団:パートCで追加免疫を受けた全被験者</li> <li>特定副反応安全性解析対象集団:特定副反応データを提供した安全性解析対象集団の全被験者</li> <li>mITT1解析対象集団:パートCのFASのうち、追加免疫前検査でSARS-CoV-2検査陰性*、かつ正しく追加免疫された被験者</li> </ul>

<p><b>主な統計手法</b></p>	<p><b>免疫原性</b>                  TeenCOVE試験の12~17歳のDay29の血清中和抗体濃度の幾何平均(GM)値及び抗体応答率を、COVE試験の18~25歳のDay57で得られた値と比較することによって評価し、推測することとした。事前に規定した以下の非劣性基準を満たすことにより、有効性を検証した。                  非劣性成功基準                  (1) GMR[TeenCOVE試験(Day29)の幾何平均濃度(GMC)/COVE試験の18~25歳(Day57)のGMC]の95%CI下限&gt;0.67、かつ点推定値<math>\geq</math>0.8                  (2) 抗体応答率の差の95%CI下限&gt;-10%                  GMRは共分散分析モデルから得られた幾何最小二乗平均(GLSM)比によって推定した。</p> <p><b>安全性</b>                  全ての安全性解析は安全性解析対象集団を用いた。安全性及び反応原性は、特定副反応(局所性及び全身性)、非特定有害事象、重篤な有害事象、MAAE、接種中止及び/又は試験中止に至った有害事象、及びAESIを含む全ての関連項目の臨床評価により検討した。</p> <p><b>有効性</b>                  mITT1解析対象集団の被験者について、COVID-19症例数及び1,000人月あたりの発症率(試験期間全体及び暦月別)を算出した。                  COVID-19の発症率を評価するための定義                  (1) 「COVE試験の症例定義」(事前に規定した2つ以上の全身症状又は1つ以上の呼吸器症状、もしくは臨床的又はX線上の肺炎所見、及びRT-PCR陽性)                  (2) 「米国疾病予防管理センター(CDC)症例定義」(事前に規定した1つ以上の臨床症状及びRT-PCR陽性)                  TeenCOVE試験のCOVID-19の重症度は、軽度、中等度及び重度の標準的な有害事象Grade分類基準を用いて治験責任医師が評価した。安全性データベースでCOVID-19が有害事象の基本語(PT)として報告された場合は、いずれの症例定義の基準も満たす必要はなかったため、発症率解析の症例数は安全性の要約の症例数とは異なる場合がある。</p>
----------------------	--

\*SARS-CoV-2に対するRT-PCR検査陰性かつSARS-CoV-2ヌクレオカプシドに特異的な結合抗体に基づく血清学的検査陰性(血清学的又はウイルス学的エビデンスがない)

## <免疫原性>

### Day29時点のシュドウイルスに対する血清中和抗体の幾何平均比(主要評価項目)及び抗体応答率の差(主要評価項目)

TeenCOVE試験のPPIS-NegにおけるDay29の中和抗体濃度とCOVE試験で初回免疫完了後(Day57)の18~25歳の中和抗体濃度との比較を示す。COVE試験の18~25歳のDay57における中和抗体濃度に対するTeenCOVE試験のDay29における中和抗体濃度のGMRは5.121(95%CI:4.509,5.817)であり、非劣性基準(95%CI下限>0.67、かつ点推定値 $\geq$ 0.8)を満たした。抗体応答率の差は0.7%(95%CI:-0.8,2.4)であり、非劣性基準(抗体応答率の差の95%CI下限>-10%)を満たした。

主要評価項目は事前に規定した成功基準を満たした。

## PPIS-NegにおけるDay29時点のシュードウイルスに対する血清中和抗体の幾何平均比及び抗体応答率の差

	12~17歳 (TeenCOVE試験、追加免疫後)		18~25歳 (COVE試験、初回免疫後)		GMR [両側95%CI] <sup>b, c)</sup> (12~17歳vs 18~25歳)
	N	GLSM <sup>a, b)</sup> [両側95%CI]	N	GLSM <sup>a, b)</sup> [両側95%CI]	
血清中和 抗体濃度	257	7172.043 [6535.156, 7870.999]	294	1400.411 [1283.794, 1527.622]	5.121 [4.509, 5.817]
中和抗体 応答率 <sup>d)</sup>	n/N	% [両側95%CI]	n/N	% [両側95%CI]	抗体応答率の差 [両側95%CI] <sup>e)</sup>
	257/257	100 [98.6, 100.0]	292/294	99.3 [97.6, 99.9]	0.7 [-0.8, 2.4]

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI: 信頼区間、GLSM: 幾何最小二乗平均、GMR: 幾何平均比

a) 抗体濃度がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられ、抗体濃度が定量上限 (ULOQ) 超の場合、ULOQの値が用いられた。

b) 臨床試験 (TeenCOVE試験、COVE試験 (18~25歳)) を固定効果としたANCOVA

c) 非劣性マージンは0.67 (GMR (12~17歳 / 18~25歳) の両側95%CI下限 > 0.67) と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が ≥ 0.8 とされた。

d) ベースライン時 (初回免疫前) の抗体濃度がLLOQ未満であった場合はLLOQ未満からLLOQの4倍以上への変化、LLOQ以上であった場合はベースライン時抗体濃度の4倍以上の上昇が得られた場合と定義した。

e) 非劣性マージンは-10% (抗体応答率の差 (12~17歳 - 18~25歳) の両側95%CI下限 > -10%) と設定された。

## <安全性>

### 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応 (主要評価項目)

接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応を収集した。局所性特定副反応として、注射部位疼痛、注射部位紅斑 (発赤)、注射部位腫脹 / 硬結、及び治験薬接種した腕と同側の腋窩腫脹 / 圧痛を評価した。全身性特定副反応として、発熱、頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪心 / 嘔吐、及び悪寒を評価した。

TeenCOVE試験におけるスパイクバックス筋注 (1価: 起源株) の初回免疫 (1回目及び / 又は2回目) 後と追加免疫後の特定副反応を示す (それぞれ初回免疫群、追加免疫群と称す)。

追加免疫群において、特定副反応は被験者の95.1%に、Grade3の特定副反応は被験者の11.0%に認められた。特定副反応の大半は追加免疫後1~2日以内に発現し、持続期間の中央値は概ね3日であった。

局所性特定副反応は、追加免疫群の被験者の92.0%に、Grade3の局所性特定副反応は被験者の4.3%に認められた。最も頻度の高い局所性特定副反応は疼痛 (91.1%) であった。Grade3の疼痛は被験者の2.9%に認められた。局所性特定副反応の大半は追加免疫後1~2日以内に発現し、持続期間の中央値は概ね3日であった。

全身性特定副反応は、追加免疫群の被験者の76.6%に、Grade3の全身性特定副反応は被験者の8.1%に認められた。頻度の高い全身性特定副反応は疲労 (58.7%) 及び頭痛 (57.2%) であった。全身性特定副反応の大半は、追加免疫後1~2日以内に発現し、持続期間の中央値は概ね2日であった。

## 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応

	追加免疫群 N=1,294	初回免疫群 N=2,485
<b>特定副反応 N1</b>	1,294	2,485
全体	1,231 (95.1)	2,466 (99.2)
Grade3	142 (11.0)	626 (25.2)
Grade4	0	3 (0.1)
<b>局所性特定副反応 N1</b>	1,294	2,485
全体	1,191 (92.0)	2,431 (97.8)
Grade3	55 (4.3)	344 (13.8)
Grade4	0	0
<b>疼痛 N1</b>	1,294	2,485
全体	1,179 (91.1)	2,415 (97.2)
Grade3	38 (2.9)	227 (9.1)
Grade4	0	0
<b>紅斑(発赤) N1</b>	1,293	2,485
全体	119 (9.2)	641 (25.8)
Grade3	9 (0.7)	86 (3.5)
Grade4	0	0
<b>腫脹/硬結 N1</b>	1,293	2,485
全体	174 (13.5)	688 (27.7)
Grade3	9 (0.7)	80 (3.2)
Grade4	0	0
<b>腋窩腫脹/圧痛 N1</b>	1,293	2,484
全体	363 (28.1)	859 (34.6)
Grade3	3 (0.2)	16 (0.6)
Grade4	0	0
<b>全身性特定副反応 N1</b>	1,293	2,485
全体	990 (76.6)	2,284 (91.9)
Grade3	105 (8.1)	411 (16.5)
Grade4	0	3 (0.1)
<b>発熱 N1</b>	1,279	2,484
全体	78 (6.1)	340 (13.7)
Grade3	8 (0.6)	54 (2.2)
Grade4	0	1 (< 0.1)
<b>頭痛 N1</b>	1,293	2,485
全体	739 (57.2)	1,947 (78.4)
Grade3	28 (2.2)	160 (6.4)
Grade4	0	1 (< 0.1)
<b>疲労 N1</b>	1,293	2,485
全体	759 (58.7)	1,868 (75.2)
Grade3	52 (4.0)	210 (8.5)
Grade4	0	0
<b>筋肉痛 N1</b>	1,293	2,484
全体	523 (40.4)	1,349 (54.3)
Grade3	44 (3.4)	143 (5.8)
Grade4	0	0
<b>関節痛 N1</b>	1,293	2,484
全体	311 (24.1)	859 (34.6)
Grade3	17 (1.3)	66 (2.7)
Grade4	0	0
<b>悪心/嘔吐 N1</b>	1,293	2,484
全体	231 (17.9)	728 (29.3)
Grade3	2 (0.2)	4 (0.2)
Grade4	0	1 (< 0.1)

	追加免疫群 N=1,294	初回免疫群 N=2,485
悪寒 N1	1,293	2,484
全体	396 (30.6)	1,219 (49.1)
Grade3	7 (0.5)	13 (0.5)
Grade4	0	0

n(%)

N=評価例数、n=発現例数、N1=当該事象に関して何らかのデータを提出した曝露被験者数

発現例数(%)は、有害事象のデータを提出した曝露被験者数(N1)に基づく。

紅斑(発赤)及び腫脹(硬結)の重症度分類は、Grade3=100mm超;Grade4=ネクローシス又は剥離性皮膚炎(腫脹(硬結)についてはネクローシス)と定義した。

発熱の重症度分類は、Grade3=39.0~40.0℃;Grade4=40.0℃超と定義した。

その他の特定副反応の重症度分類は、Grade3=日常活動を妨げる;Grade4=救急外来受診又は入院と定義した。

## 試験期間中※に認められた非特定有害事象(主要評価項目)

※接種後28日間又はデータカットオフ時点まで

### 非特定有害事象

接種後28日間の非特定有害事象を収集した。重篤な有害事象、診療を要した有害事象(MAAE)、特に注目すべき有害事象(AESI)、接種中止及び／又は試験中止に至った有害事象は試験期間を通して収集した。

追加免疫群において、非特定有害事象は191例(14.2%)に認められた。治験責任医師により治験薬接種と関連ありと判定された有害事象は、被験者の4.1%に報告された。重度の事象が3件(0.3%)認められ、このうち2件は治験責任医師により治験薬接種と関連ありと判定され、いずれも反応原性事象であった(疲労及びウイルス性胃腸炎と診断された嘔吐;両事象はMAAEとしても報告された)。残る重度の事象1件は過敏症であった。

接種後28日間のMAAEは被験者の7.8%で認められた。治験責任医師により治験薬接種と関連ありと判定されたMAAEは2例(0.2%)に認められた。

本試験のパートCでは、重篤な有害事象、AESI、接種中止及び／又は試験中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

追加免疫群で2例以上に認められた非特定有害事象[器官別大分類(SOC)別基本語(PT)別]のうち、最も頻度の高い非特定有害事象のSOCは「感染症及び寄生虫症」(7.6%)、次いで「一般・全身障害及び投与部位の状態」(3.2%)であった。最も頻度の高い非特定有害事象は、COVID-19(3.0%)、次いで無症候性COVID-19(1.3%)を含む呼吸器関連感染であった。その他の頻度の高い事象は反応原性に関連する事象であった。

### 診療を要した有害事象(MAAE)

安全性追跡調査期間を通して、MAAEは追加免疫群の被験者の12.2%に認められた。追加免疫期を通して、最も頻度の高いMAAEのSOCは「感染症及び寄生虫症」(9.4%)であり、当該SOC内で、最も頻度の高いMAAEはCOVID-19(68例、5.1%)、次いでその他の呼吸器関連感染、反応原性に関連する事象であった。

非特定有害事象及びMAAEは、COVID-19のパンデミック中に12~17歳で一般的に認められる事象を反映しており、新たな傾向や安全性の懸念は認められなかった。

### 接種中止及び／又は試験中止に至った有害事象

接種中止及び／又は試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

重篤な有害事象は認められなかった。

### 特に注目すべき有害事象(AESI)

接種後28日間にAESI(小児多系統炎症性症候群を含む)は認められなかった。

なお、上記の他、認識されていない心筋炎/心膜炎の症例を検索するための補助的手段として、以下の2つの重複するアプローチを用いてすべての治験薬投与下の有害事象(TEAE)を調査した。

1. 「狭域」及び「狭域及び広域」の心筋症MedDRA標準検索式(SMQ)
2. 急性心筋炎及び急性心膜炎に関するCDC症例定義に含まれるMedDRA ver. 23.0を用いて作成されたアルゴリズム

パートCの追加免疫群において、心筋症SMQに含まれる事象(狭域及び広域)として、呼吸困難3件、不整脈1件が認められた。2のアルゴリズムに該当する有害事象は認められなかった。

<有効性>

**Day15以降のCOVID-19発症率(探索的評価項目)**

スパイクバックス筋注(1価:起源株) 50 $\mu$ gで追加免疫を受けた12~17歳における、2022年1月~5月までのCOVID-19発症率は4.676症例/1,000人月であった。2022年1月時点で、初回免疫を完了し追加免疫未接種のTeenCOVE試験の被験者におけるCOVID-19発症率は88.9症例/1,000人月であった(リスクのある被験者1,696例; 2022年1月31日データカットオフ)。一方、2022年1月の観察では、スパイクバックス筋注(1価:起源株) 50 $\mu$ gによる追加免疫を受けた12~17歳におけるCOVID-19発症率は9.778症例/1,000人月であった(リスクのある被験者353例中1例)。追加免疫後に発症したCOVID-19のうち、治験責任医師により重度と評価されたものは認められなかった。

**Day15以降のCOVID-19発症率の暦月別解析[mITT1集団(パートC、追加投与)]**

	スパイクバックス筋注(1価:起源株) N=653
<b>2022年1月1日~2022年5月31日</b>	
リスクのある被験者(N1)	639
COVID-19発症例数、n(%) <sup>a)</sup>	10(1.6)
人月 <sup>b)</sup>	2138.6
1,000人月あたりの発症率(95%CI) <sup>c)</sup>	4.676(2.242, 8.599)
<b>2022年1月</b>	
リスクのある被験者(N1)	353
COVID-19発症例数、n(%) <sup>a)</sup>	1(0.3)
人月 <sup>b)</sup>	102.3
1,000人月あたりの発症率(95%CI) <sup>c)</sup>	9.778(0.248, 54.477)
<b>2022年2月</b>	
リスクのある被験者(N1)	577
COVID-19発症例数、n(%) <sup>a)</sup>	1(0.2)
人月 <sup>b)</sup>	469.3
1,000人月あたりの発症率(95%CI) <sup>c)</sup>	2.131(0.054, 11.873)
<b>2022年3月</b>	
リスクのある被験者(N1)	625
COVID-19発症例数、n(%) <sup>a)</sup>	4(0.6)
人月 <sup>b)</sup>	619.7
1,000人月あたりの発症率(95%CI) <sup>c)</sup>	6.465(1.762, 16.553)
<b>2022年4月</b>	
リスクのある被験者(N1)	632
COVID-19発症例数、n(%) <sup>a)</sup>	4(0.6)
人月 <sup>b)</sup>	618.7
1,000人月あたりの発症率(95%CI) <sup>c)</sup>	6.465(1.762, 16.553)
<b>2022年5月</b>	
リスクのある被験者(N1)	628
COVID-19発症例数、n(%) <sup>a)</sup>	2(0.3)
人月 <sup>b)</sup>	328.6
1,000人月あたりの発症率(95%CI) <sup>c)</sup>	6.086(0.737, 21.984)

CI:信頼区間

a) N1を分母として割合(%)を算出した。

b) 各期間の人月は、各期間の開始日又は追加免疫14日後のいずれか早い日から、COVID-19の初発日、各期間の終了日、試験中止、試験以外の新型コロナワクチン接種、データカットオフのいずれか早い日までの合計月数と定義した。

c) 各期間における発症率は、期間中にイベントを発症した被験者数を期間中にリスクを負った被験者数で除し、各治療群の人月(総リスク時間)により調整した。95%CIは、exact法(Poisson分布)を用いて計算し、人月で調整したものである。1ヵ月=30.4375日。

本試験はスパイクバックス筋注(1価:起源株)の試験ですが、参考情報として掲載しています。  
 スパイクバックス筋注(1価:起源株)の6歳以上12歳未満の者に対する追加免疫の用法用量は未承認です。

## 5.10 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(P204試験) (6~11歳を対象にした初回免疫、追加免疫)

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P204試験)(社内資料, 使用上の注意改訂適合性調査評価資料)

本試験は現在継続中であり、以下の成績は中間解析の結果〔データカットオフ:2021年11月10日(初回免疫)、2022年5月23日(追加免疫)〕である。

### <試験概要>

<p><b>目的</b></p>	<p>&lt;初回免疫&gt;                  スパイクバックス筋注(1価:起源株)を接種したときの有効性、免疫原性及び安全性を評価する。                  &lt;追加免疫&gt;                  追加免疫としてスパイクバックス筋注(1価:起源株)を接種したときの有効性、免疫原性及び安全性を評価する。</p>
<p><b>対象</b></p>	<p>&lt;初回免疫&gt;                  新型コロナワクチン未接種の6~11歳の小児(4,016例)                  &lt;追加免疫&gt;                  初回免疫としてスパイクバックス筋注(1価:起源株)50μgを2回接種した6~11歳の小児(1,294例)</p>
<p><b>方法</b></p>	<p>&lt;初回免疫&gt;                  28日間隔でスパイクバックス筋注(1価:起源株)50μg(3,012例)又はプラセボ(1,004例)を2回筋肉内接種した。                  &lt;追加免疫&gt;                  初回免疫から少なくとも6ヵ月経過後、組み入れ対象とし、追加免疫1回目としてスパイクバックス筋注(1価:起源株)25μgを筋肉内接種した。</p>
<p><b>評価項目</b></p>	<p>&lt;初回免疫&gt;  <b>免疫原性(主要評価項目)</b>                  ・ P204試験の6~11歳とP301試験の18~25歳のDay57(初回免疫2回目接種後28日)時点における中和抗体の幾何平均比(GMR)                  ・ P204試験の6~11歳とP301試験の18~25歳のDay57時点における中和抗体の抗体応答率の差</p> <p>&lt;追加免疫&gt;  <b>免疫原性(主要評価項目)</b>                  ・ P204試験の6~11歳のDay29(追加免疫1回目接種後28日)時点と、P301試験の18~25歳のDay57時点(初回免疫2回目接種後28日)における中和抗体の幾何平均比(GMR)                  ・ P204試験の6~11歳のDay29時点と、P301試験の18~25歳のDay57時点における中和抗体の抗体応答率の差</p> <p>&lt;共通&gt;  <b>安全性(主要評価項目)</b>                  ・ 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応                  ・ 接種後28日間の非特定有害事象                  ・ 試験期間中に認められた重篤な有害事象、診療を要した有害事象(MAAE)、接種中止及び/又は試験中止に至った有害事象、及び特に注目すべき有害事象(AESI)〔小児多系統炎症性症候群(MIS-C)、心筋炎/心膜炎を含む〕</p> <p><b>有効性(副次評価項目)</b>                  ・ ベースライン時にSARS-CoV-2陰性*であった被験者のSARS-CoV-2感染率 等</p>

## 主な統計手法

**解析対象集団**

- 最大の解析対象集団(FAS):治験薬の接種を受けた全被験者
- 治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団(PPIS):FASのうち、計画された用量の治験薬接種を受け、主要又は重要なデータに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者
- SARS-CoV-2検査陰性の治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団(PPIS-Neg):PPISのうち、ベースライン時のSARS-CoV-2検査が陰性であった被験者
- 安全性解析対象集団:治験薬の接種を受けた全被験者
- 特定副反応安全性解析対象集団:特定副反応データを提供した安全性解析対象集団の全被験者
- 治験実施計画書に適合した有効性解析対象集団(PP有効性解析対象集団):FASのうち、ベースライン時のSARS-CoV-2検査が陰性で、計画された用量の治験薬の接種を受け、有効性の主要又は重要なデータに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者

**<初回免疫>****免疫原性**

P204試験の6~11歳(スパイクバック筋注(1価:起源株)接種者)のDay57の血清抗体価の幾何平均(GM)値及び抗体応答率を、P301試験の18~25歳(スパイクバック筋注(1価:起源株)接種者)のDay57で得られた値と比較することによって評価し、推測することとした。事前に規定した以下の非劣性基準を満たすことにより、有効性を検証した。

- (1) GMR(6~11歳/18~25歳)の両側95%信頼区間(以下95%CI)下限 $>0.67$ 、点推定値が $\geq 0.8$
- (2) 抗体応答率の差(6~11歳-18~25歳)の95%CI下限 $>-10\%$ 、点推定値が $>-5\%$

GMRは共分散分析モデルから得られた幾何最小二乗平均(GLSM)比によって推定した。

**<追加免疫>****免疫原性**

P204試験の6~11歳での追加免疫による免疫応答[中和抗体の幾何平均濃度(GMC)及び抗体応答率](Day29時点)が、P301試験の18~25歳でのDay57時点と比較して、事前に規定した以下の非劣性基準(GMC及び抗体応答率の両方に対する)を満たした場合に推定できることとした。

- (1) GMR(6~11歳/18~25歳)の両側95%CI下限 $>0.67$ 、かつ試験の成功基準は点推定値が $\geq 0.8$
- (2) 抗体応答率の差(6~11歳-18~25歳)の両側95%CI下限 $>-10\%$

GMRは共分散分析モデルから得られたGLSM比によって推定した。

**<共通>****安全性**

特定副反応の要約を除く、全ての安全性解析は、安全性解析対象集団を用いた。特定副反応の要約は特定副反応安全性解析対象集団を用いた。安全性及び反応原性は、特定副反応(局所性及び全身性)、非特定有害事象、重篤な有害事象、MAAE、接種中止及び/又は試験中止に至った有害事象、及びAESIを含む全ての関連項目の臨床評価により検討した。

**有効性**

COVID-19症例は2つの定義のそれぞれを用いて評価した。

1. [CDCの症例定義]:事前に規定した臨床症状が1つ以上あり、かつRT-PCR陽性
2. [P301試験の症例定義]:事前に規定した2つ以上の全身症状又は1つ以上の呼吸器症状があり、かつRT-PCR陽性

感染/発症率は感染/発症例数を総人期間で除して算出した。人期間は、無作為化日からイベント発生日、試験終了日、打切り時、又は有効性データカットオフのいずれか早い方までの合計時間と定義した。

\* SARS-CoV-2のRT-PCR検査が陰性であり、SARS-CoV-2ヌクレオカプシドタンパク質に特異的な結合抗体に基づく血清学的検査が陰性

## 1. 初回免疫

### <免疫原性>

#### P204試験の6～11歳とP301試験の18～25歳のDay57時点における中和抗体の幾何平均比(主要評価項目)及び抗体応答率の差(主要評価項目)

6～11歳におけるDay57の血清中和抗体価の解析及びP301試験の18～25歳で得られた抗体価との比較を要約する。

P301試験の18～25歳に対する、P204試験のPPISの6～11歳におけるDay57の中和抗体価のGMRは、1.239(95%CI:1.072, 1.432)であり、非劣性の成功基準を満たした(GMRの95%CI下限が0.67を上回った)。GMRの点推定値の基準も満たした(0.8以上)。抗体応答率の差は0.1%(95%CI:-1.9, 2.1)であり、非劣性成功基準を満たした(抗体応答率の差の95%CI下限が-10%を上回った)。

主要評価項目は事前に規定した成功基準を満たした。

#### P204試験の6～11歳とP301試験の18～25歳のDay57時点における中和抗体の幾何平均比及び抗体応答率の差

年齢	6～11歳(P204試験)		18～25歳(P301試験)		GMR [両側95%CI] <sup>b, c)</sup> (6～11歳 vs 18～25歳)
	N	GLSM <sup>a, b)</sup> [両側95%CI]	N	GLSM <sup>a, b)</sup> [両側95%CI]	
血清中和 抗体価 (50%阻害 希釈倍率)	319	1610.203 [1456.589, 1780.017]	295	1299.855 [1171.156, 1442.696]	1.239 [1.072, 1.432]
中和抗体 応答率 <sup>d)</sup>	n/N	% [両側95%CI]	n/N	% [両側95%CI]	抗体応答率の差 [両側95%CI] <sup>e)</sup>
	313/316	99.1 [97.3, 99.8]	292/295	99.0 [97.1, 99.8]	

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI:信頼区間、GLSM:幾何最小二乗平均、GMR:幾何平均比

a) 抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。定量上限(ULOQ)を超える値は、実際の値が入手できない場合にはULOQに置き換えられた。

b) 臨床試験(海外第II/III相試験、海外第III相試験(18～25歳))を固定効果としたANCOVA

c) 非劣性マージンは0.67(GMR(6～11歳/18～25歳)の両側95%CI下限>0.67)と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が $\geq 0.8$ とされた。

d) 抗体価がLLOQ未満からLLOQの4倍以上へ変化した被験者又はベースラインがLLOQ以上の時には、4倍以上の上昇がみられた被験者の割合

e) 非劣性マージンは-10%(抗体応答率の差(6～11歳-18～25歳)の両側95%CI下限>-10%)と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が $> -5\%$ とされた。

**<安全性>****接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応(主要評価項目)**

局所性特定副反応として、疼痛、紅斑、腫脹、及び腋窩腫脹又は圧痛について評価した。全身性特定副反応としては、発熱、頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪心／嘔吐、及び悪寒を評価した。

## 1) 局所性特定副反応

1回目及び2回目接種後の局所性特定副反応は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間の中央値は3日であった。最もよくみられた局所性特定副反応は注射部位疼痛であった。

**接種後7日間の局所性特定副反応**

	1回目接種後		2回目接種後	
	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=3,004	プラセボ群 N=993	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=2,988	プラセボ群 N=969
<b>局所性特定副反応 - N1</b>	3,004	993	2,988	969
<b>局所性特定副反応全体</b>	2,814(93.7)	480(48.3)	2,849(95.3)	490(50.6)
Grade1	1,929(64.2)	448(45.1)	1,493(50.0)	446(46.0)
Grade2	831(27.7)	29(2.9)	1,234(41.3)	39(4.0)
Grade3	54(1.8)	3(0.3)	122(4.1)	5(0.5)
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	54(1.8)	3(0.3)	122(4.1)	5(0.5)
<b>疼痛 - N1</b>	3,004	993	2,988	969
全体	2,796(93.1)	465(46.8)	2,832(94.8)	480(49.5)
Grade1	2,019(67.2)	440(44.3)	1,695(56.7)	445(45.9)
Grade2	749(24.9)	25(2.5)	1,056(35.3)	33(3.4)
Grade3	28(0.9)	0	81(2.7)	2(0.2)
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	28(0.9)	0	81(2.7)	2(0.2)
<b>紅斑(発赤) - N1</b>	3,004	993	2,988	969
全体	349(11.6)	13(1.3)	559(18.7)	10(1.0)
Grade1	233(7.8)	9(0.9)	266(8.9)	7(0.7)
Grade2	100(3.3)	3(0.3)	260(8.7)	2(0.2)
Grade3	16(0.5)	1(0.1)	33(1.1)	1(0.1)
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	16(0.5)	1(0.1)	33(1.1)	1(0.1)

	1回目接種後		2回目接種後	
	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=3,004	プラセボ群 N=993	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=2,988	プラセボ群 N=969
<b>腫脹(硬結) - N1</b>	3,004	993	2,988	969
全体	354(11.8)	12(1.2)	507(17.0)	12(1.2)
Grade1	255(8.5)	9(0.9)	315(10.5)	12(1.2)
Grade2	80(2.7)	2(0.2)	172(5.8)	0
Grade3	19(0.6)	1(0.1)	20(0.7)	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	19(0.6)	1(0.1)	20(0.7)	0
<b>腋窩(鼠径部)腫脹/圧痛 - N1</b>	3,004	993	2,988	969
全体	465(15.5)	84(8.5)	537(18.0)	65(6.7)
Grade1	400(13.3)	81(8.2)	412(13.8)	55(5.7)
Grade2	62(2.1)	2(0.2)	122(4.1)	8(0.8)
Grade3	3(< 0.1)	1(0.1)	3(0.1)	2(0.2)
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	3(< 0.1)	1(0.1)	3(0.1)	2(0.2)

n(%)

N=評価例数、n=発現例数、全体=Grade1以上、N1=当該事象に関して何らかのデータを提出した被験者数割合は、当該事象に関して何らかのデータを提出した曝露被験者数(N1)に基づく。疼痛は注射部位疼痛である。紅斑(発赤)又は腫脹(硬結)の重症度分類は、Grade1=25~50mm;Grade2=51~100mm;Grade3=100mm超;Grade4=ネクローシス又は剥離性皮膚炎と定義した。  
疼痛及び腋窩(鼠径部)腫脹/圧痛の重症度分類は、Grade1=活動に支障なし;Grade2=活動に何らかの支障あり;Grade3=日常活動を妨げる;Grade4=救急外来受診又は入院と定義した。

2) 全身性特定副反応

全身性特定副反応はスパイクバックス筋注(1価:起源株)群で、接種後2日以内に発現し、持続期間の中央値は2日であった。最もよくみられた全身性特定副反応は疲労と頭痛であった。

接種後7日間の全身性特定副反応

	1回目接種後		2回目接種後	
	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=3,004	プラセボ群 N=993	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=2,988	プラセボ群 N=969
<b>全身性特定副反応 - N1</b>	3,004	993	2,988	969
<b>全身性特定副反応全体</b>	1,740(57.9)	518(52.2)	2,335(78.1)	485(50.1)
Grade1	1,101(36.7)	347(34.9)	828(27.7)	322(33.2)
Grade2	586(19.5)	158(15.9)	1,143(38.3)	149(15.4)
Grade3	53(1.8)	12(1.2)	364(12.2)	14(1.4)
Grade4	0	1(0.1)	0	0
Grade3以上	53(1.8)	13(1.3)	364(12.2)	14(1.4)
<b>発熱 - N1</b>	3,003	993	2,988	969
全体	99(3.3)	15(1.5)	714(23.9)	19(2.0)
Grade1	54(1.8)	10(1.0)	383(12.8)	12(1.2)
Grade2	28(0.9)	2(0.2)	218(7.3)	5(0.5)
Grade3	17(0.6)	2(0.2)	113(3.8)	2(0.2)
Grade4	0	1 <sup>a)</sup> (0.1)	0	0
Grade3以上	17(0.6)	3(0.3)	113(3.8)	2(0.2)
<b>頭痛 - N1</b>	3,002	993	2,986	969
全体	938(31.2)	306(30.8)	1,622(54.3)	275(28.4)
Grade1	672(22.4)	228(23.0)	760(25.5)	187(19.3)
Grade2	248(8.3)	74(7.5)	743(24.9)	80(8.3)
Grade3	18(0.6)	4(0.4)	119(4.0)	8(0.8)
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	18(0.6)	4(0.4)	119(4.0)	8(0.8)
<b>疲労 - N1</b>	3,002	993	2,986	969
全体	1,298(43.2)	334(33.6)	1,925(64.5)	335(34.6)
Grade1	852(28.4)	215(21.7)	800(26.8)	226(23.3)
Grade2	415(13.8)	111(11.2)	934(31.3)	101(10.4)
Grade3	31(1.0)	8(0.8)	191(6.4)	8(0.8)
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	31(1.0)	8(0.8)	191(6.4)	8(0.8)

	1回目接種後		2回目接種後	
	スパイクバックス筋注 (1価・起源株)群 N=3,004	プラセボ群 N=993	スパイクバックス筋注 (1価・起源株)群 N=2,988	プラセボ群 N=969
<b>筋肉痛 - N1</b>	3,002	993	2,986	969
全体	438(14.6)	96(9.7)	843(28.2)	105(10.8)
Grade1	315(10.5)	73(7.4)	428(14.3)	75(7.7)
Grade2	112(3.7)	22(2.2)	344(11.5)	29(3.0)
Grade3	11(0.4)	1(0.1)	71(2.4)	1(0.1)
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	11(0.4)	1(0.1)	71(2.4)	1(0.1)
<b>関節痛 - N1</b>	3,002	993	2,986	969
全体	260(8.7)	75(7.6)	482(16.1)	84(8.7)
Grade1	213(7.1)	65(6.5)	308(10.3)	71(7.3)
Grade2	44(1.5)	9(0.9)	149(5.0)	13(1.3)
Grade3	3(< 0.1)	1(0.1)	25(0.8)	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	3(< 0.1)	1(0.1)	25(0.8)	0
<b>悪心/嘔吐 - N1</b>	3,002	993	2,986	969
全体	325(10.8)	107(10.8)	716(24.0)	97(10.0)
Grade1	273(9.1)	93(9.4)	531(17.8)	78(8.0)
Grade2	47(1.6)	14(1.4)	166(5.6)	19(2.0)
Grade3	5(0.2)	0	19(0.6)	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	5(0.2)	0	19(0.6)	0
<b>悪寒 - N1</b>	3,002	993	2,986	969
全体	309(10.3)	67(6.7)	904(30.3)	74(7.6)
Grade1	242(8.1)	54(5.4)	508(17.0)	61(6.3)
Grade2	64(2.1)	13(1.3)	377(12.6)	13(1.3)
Grade3	3(< 0.1)	0	19(0.6)	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	3(< 0.1)	0	19(0.6)	0

n(%)

N=評価例数、n=発現例数、全体=Grade1以上、N1=当該事象に関して何らかのデータを提出した被験者数  
割合は、当該事象に関して何らかのデータを提出した曝露被験者数(N1)に基づく。

発熱の重症度分類は、Grade1=38.0~38.4℃;Grade2=38.5~38.9℃;Grade3=39.0~40.0℃;Grade4=40.0℃超と定義した。

その他の特定副反応の重症度分類は、Grade1=活動に支障なし;Grade2=活動に何らかの支障あり;Grade3=日常活動を妨げる;  
Grade4=救急外来受診又は入院と定義した。

a) プラセボ群で報告されたGrade4の発熱は、日ごとの電子日誌へのデータ入力の際の誤りによるものだった。実際の体温は、100.0°F(≒37.8℃)(Grade0)。

**接種後28日間の非特定有害事象(主要評価項目)**

いずれかの接種後28日間の非特定有害事象を収集した。

非特定有害事象は、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群では891例(29.6%)、プラセボ群では250例(25.1%)で報告された。

治験薬接種との因果関係が関連ありと判断された非特定有害事象は、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群では319例(10.6%)で456件報告された。プラセボ群では、50例(5.0%)で78件報告された。

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群で治験薬接種との因果関係が関連ありと判断された非特定有害事象は、主に既知の反応原性に起因するものであった。このうち、最も多く報告されたのは注射部位反応であった。

**いずれかの接種後28日間の非特定有害事象(治験薬接種との因果関係あり)**

	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=3,007	プラセボ群 N=995
全ての非特定有害事象	319(10.6)	50(5.0)
非重篤な有害事象	319(10.6)	50(5.0)
重篤な有害事象	0	0
死亡に至った有害事象	0	0

n(%)

N=評価例数、n=発現例数

割合は、安全性解析対象集団の被験者数に基づく。

接種後7日間を超えて継続又は接種後7日間より後に発現したGrade0の特定副反応は、本表に含まれていない。

いずれかの接種後 28 日間の治験薬接種との因果関係がある非特定有害事象 (いずれかの群で 0.1% 以上)

器官別大分類 基本語	スパイクボックス筋注 (1価・起源株)群 N=3,007	プラセボ群 N=995
治験薬接種との因果関係がある非特定有害事象の例数	319 (10.6)	50 (5.0)
治験薬接種との因果関係がある非特定有害事象の件数	456	78
<b>感染症及び寄生虫症</b>	<b>4 (0.1)</b>	<b>4 (0.4)</b>
上気道感染	4 (0.1)	2 (0.2)
胃腸炎	0	1 (0.1)
レンサ球菌感染	0	1 (0.1)
<b>血液及びリンパ系障害</b>	<b>2 (&lt; 0.1)</b>	<b>1 (0.1)</b>
リンパ節痛	0	1 (0.1)
<b>精神障害</b>	<b>1 (&lt; 0.1)</b>	<b>1 (0.1)</b>
夢遊症	0	1 (0.1)
<b>神経系障害</b>	<b>39 (1.3)</b>	<b>16 (1.6)</b>
頭痛	39 (1.3)	16 (1.6)
<b>眼障害</b>	<b>5 (0.2)</b>	<b>0</b>
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>	<b>8 (0.3)</b>	<b>3 (0.3)</b>
口腔咽頭痛	2 (< 0.1)	2 (0.2)
鼻閉	2 (< 0.1)	1 (0.1)
<b>胃腸障害</b>	<b>24 (0.8)</b>	<b>6 (0.6)</b>
嘔吐	12 (0.4)	5 (0.5)
下痢	5 (0.2)	1 (0.1)
腹痛	5 (0.2)	0
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>	<b>20 (0.7)</b>	<b>2 (0.2)</b>
発疹	4 (0.1)	1 (0.1)
蕁麻疹	4 (0.1)	1 (0.1)
<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>	<b>16 (0.5)</b>	<b>8 (0.8)</b>
筋肉痛	9 (0.3)	4 (0.4)
関節痛	7 (0.2)	5 (0.5)
<b>一般・全身障害及び投与部位の状態</b>	<b>246 (8.2)</b>	<b>29 (2.9)</b>
注射部位紅斑	91 (3.0)	1 (0.1)
注射部位リンパ節腫脹	51 (1.7)	4 (0.4)
疲労	35 (1.2)	11 (1.1)
注射部位疼痛	28 (0.9)	11 (1.1)
注射部位発疹	20 (0.7)	0
注射部位硬結	16 (0.5)	1 (0.1)
注射部位腫脹	14 (0.5)	0
発熱	7 (0.2)	2 (0.2)
悪寒	6 (0.2)	2 (0.2)
注射部位そう痒感	8 (0.3)	0
注射部位蕁麻疹	8 (0.3)	0
注射部位過敏反応	7 (0.2)	0
非心臓性胸痛	4 (0.1)	0

n(%)

N = 評価例数、n = 発現例数

※元表より、いずれかの群で発現率が 0.1% 以上あった事象のみを抜粋しているため、掲載されている基本語の n 数の合計と、器官別大分類の n 数は一致していない。

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities  
割合は安全性解析対象集団の被験者数に基づく。MedDRA ver. 23.0

**試験期間中\*に認められた非特定有害事象(主要評価項目)**

\*Day1から試験全体の試験終了日(又は各被験者の試験終了日)まで

## 診療を要した有害事象(MAAE)

いずれかの接種後28日間にMAAEは、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群の404例(13.4%)、プラセボ群の141例(14.2%)で報告された。治験責任医師により治験薬接種との因果関係が関連ありと判断されたMAAEは、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群で34例(1.1%)に認められた。

## 重篤な有害事象

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群:

3例がいずれかの接種後28日間に虫垂炎、蜂巣炎、眼窩蜂巣炎を報告した。3例(0.1%未満)に2回目接種後28日を超えて1型糖尿病(1例)、虫垂炎(1例)、腎盂腎炎及び尿路性敗血症(1例)が発現した。治験薬接種との因果関係が関連ありと判断された事象はなかった。

プラセボ群:

試験期間中、2例に、感情障害(1例)、COVID-19(1例)が発現した。治験薬接種との因果関係が関連ありと判断された事象はなかった。

## 重度の有害事象

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群:

いずれかの接種後28日間に12例(0.4%)に認められた[蕁麻疹(2例)、眼窩蜂巣炎(1例)、頭痛(1例)、疲労(3例)、注射部位疼痛(2例)、悪寒(1例)、発熱(1例)、足骨折(1例)(各0.1%未満)]。疲労(3件)、注射部位疼痛(2件)、蕁麻疹、頭痛、悪寒、及び発熱(各1件)が治験薬接種との因果関係は関連ありと判断された。

プラセボ群:

いずれかの接種後28日間に2例(0.2%)に認められた(1例に感情障害、1例にCOVID-19、頭痛、関節痛、筋肉痛及び疲労)。

## 死亡に至った有害事象

本試験では、中間解析時点で、死亡は認められていない。

## 接種中止及び/又は試験中止に至った有害事象

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群:

2例に、接種中止に至った有害事象が発現した。1例は非重篤な軽度のそう痒性皮疹が発現し、治験薬接種との因果関係は関連なしと判断された。1例は非重篤な中等度の蕁麻疹及び運動誘発喘息であり、中間解析時点で蕁麻疹と治験薬接種との因果関係の報告はないが、運動誘発喘息と治験薬接種との因果関係は関連なしと報告された。1例に試験中止に至った有害事象が発現した(非重篤な発疹)。治験薬接種との因果関係は関連なしと判断された。

プラセボ群:

いずれかの接種後28日を超えて、2例に、接種中止に至った有害事象が発現した。1例が症候性COVID-19、もう1例が無症候性COVID-19を発現し、いずれも治験薬接種との因果関係は関連なしと判断された。

## 特に注目すべき有害事象(AESI)(MIS-C、心筋炎/心膜炎を含む)

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群では、治験薬接種との因果関係が関連ありと評価されたアナフィラキシー反応の発現はなかった。中間解析の時点で、治験薬接種との因果関係が関連ありと評価されたMIS-C症例はみられなかった。心筋炎及び心膜炎は試験での報告はなく、詳細な集計分析でも発現は認められなかった。

•AESI

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群:

いずれかの接種後28日間に4件のAESIが3例(0.1%未満)で報告された[1例は虫垂炎、1例は味覚消失(下痢も同時に報告)、1例は味覚消失及び無嗅覚(鼻閉、口腔咽頭痛及び鼻漏も同時に報告)]。いずれかの接種後28日を超えて、1例に虫垂炎が報告された。AESIの基準を満たしたが、

治験責任医師によってAESIと報告されなかった事象が3件あった〔1例に無嗅覚(腹痛、下痢、口腔咽頭痛、及び咳嗽も同時に報告)、1例に無嗅覚及び味覚消失(頭痛、咳嗽、口腔咽頭痛、及び鼻漏も同時に報告)〕。

プラセボ群:

プラセボ群では、3件のAESIが報告された(1例で味覚消失及び無嗅覚、1例で味覚消失が報告)。

•過敏症のMedDRA標準検索式(SMQ)に基づく臨床的に注目すべき事象

アナフィラキシーの事象は認められなかった。

狭義並びに狭義及び広義併用の過敏症SMQ\*に該当する全ての有害事象を要約した。

※過敏症又はアナフィラキシーの潜在的な事象を示す可能性がある事象又は症状について安全性データベースを検索するための方法(必ずしも過敏症又はアナフィラキシーの実際の症例を特定するものではない)

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群:

過敏症SMQに該当する事象を報告した被験者数は、140例(4.7%、合計155件を報告)であった。最も多く報告された過敏症SMQは、注射部位発疹[21例(0.7%)]、季節性アレルギー[19例(0.6%)]、蕁麻疹[17例(0.6%)]、及び発疹[11例(0.4%)]であった。53例(1.8%)が、治験薬接種との因果関係が関連ありと判断された事象を報告した。

プラセボ群:

過敏症SMQに該当する事象を報告した被験者数は、25例(2.5%、合計27件を報告)であった。最も多く報告された過敏症SMQは、季節性アレルギー[12例(1.2%)]、発疹[4例(0.3%)]、及びくしゃみ[3例(0.3%)]であった。2例(0.2%)が治験薬接種との因果関係が関連ありの事象を報告した。

•心筋症SMQに基づく臨床的に注目すべき症例

心筋炎又は心膜炎は認められなかった。

以下の2つの重複アプローチを用いて、全ての有害事象を検索した。これら2つの方法で収集した有害事象を複数報告した被験者を特定し、心筋炎又は心膜炎の発現を示唆する潜在的症例を特定する。

(i) 狭義並びに狭義及び広義の心筋症SMQ

(ii) 急性心筋炎及び急性心膜炎に関するCDC working caseの定義に含まれるMedDRA ver.23.0の用語を用いて作成されたアルゴリズム

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群:

11例(0.4%)が狭義及び広義の両方の心筋症SMQに該当する事象を報告した〔胸痛が4例で4件(0.1%)、呼吸困難が7例で7件(0.2%)、及び失神が1例で1件(0.1%未満)〕。このうち、2例の胸痛が治験薬接種との因果関係は関連ありと判断された。

プラセボ群:

2例(0.2%)が狭義及び広義の両方の心筋症SMQに該当する事象を報告した〔呼吸困難が1例で1件(0.1%)及び胸痛が1例で1件(0.1%)〕。いずれも治験薬接種との因果関係は関連なしと判断された。

•心筋炎及び心膜炎の追加の解析(ad-hoc解析)

MedDRA ver.23.0用語を用いて、並びに急性心筋炎及び急性心膜炎に関するCDC working caseの定義(Gargano et al. 2021)に含まれる事象の流れに従って作成したアルゴリズムに基づき、追加の解析を実施した。上記の心筋症SMQで収集されなかった3事象(狭心症、胸部不快感、及び筋骨格系胸痛)が、本アルゴリズムで特定された。

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群:

狭心症1例(治験薬接種との因果関係は関連なし)、胸部不快感3例(治験薬接種との因果関係は関連なし)、筋骨格系胸痛3例が認められた。

プラセボ群:

プラセボ群では、胸部不快感1例(治験薬接種との因果関係は関連なし)及び筋骨格系胸痛1例が認められた。

•MIS-C

試験期間中、MIS-Cの症例は報告されなかった。

## <有効性>

### ベースライン時にSARS-CoV-2陰性であった被験者のSARS-CoV-2感染率(副次評価項目)

PP有効性解析対象集団において、Day43(初回免疫2回目接種後14日)以降の、COVID-19発症率(症候性SARS-CoV-2感染率)、SARS-CoV-2感染率(無症候性又は症候性感染率)及び無症候性SARS-CoV-2感染率を評価した。

#### • COVID-19発症率(症候性SARS-CoV-2感染率)

「CDCの症例定義」に合致したのは、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群の3例(0.1%)(発症率:5.043/1,000人年)及びプラセボ群の4例(0.5%)(発症率:21.716/1,000人年)であった。「P301試験の症例定義」を用いたところ、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群の3例(0.1%)(発症率:5.040/1,000人年)、プラセボ群の3例(0.4%)(発症率:16.262/1,000人年)がこれに合致した。

#### • SARS-CoV-2感染率(無症候性又は症候性感染率)

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群の12例(0.5%)(感染率:20.297/1,000人年)、プラセボ群の14例(1.6%)(感染率:76.902/1,000人年)に感染が認められた。

#### • 無症候性SARS-CoV-2感染率

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群の9例(0.3%)(感染率:15.223/1,000人年)、プラセボ群の10例(1.2%)(感染率:54.930/1,000人年)に感染が認められた。

## 2. 追加免疫

### <免疫原性>

#### P204試験の6～11歳のDay29時点と、P301試験の18～25歳のDay57時点における中和抗体の幾何平均比(主要評価項目)及び抗体応答率の差(主要評価項目)

6～11歳のPPIS-Negにおける血清中和抗体濃度及びP301試験の18～25歳の血清中和抗体濃度との比較を示す。P301試験の18～25歳のDay57時点とP204試験のDay29時点のGMCを比較したGMRは4.176(95%CI:3.487,5.000)であり、非劣性基準(95%CI下限が0.67を上回る)を満たした。また、抗体応答率の差は0.7%(95%CI:-3.5,2.4)であり、非劣性基準(95%CI下限が-10%を上回る)を満たした。

主要評価項目は事前に規定した成功基準を満たした。

#### P204試験の6～11歳のDay29時点と、P301試験の18～25歳のDay57時点における中和抗体の幾何平均比及び抗体応答率の差

	6～11歳(P204試験)		18～25歳(P301試験)		GMR [両側95%CI] <sup>b, c)</sup> (6～11歳 vs 18～25歳)
	N	GLSM <sup>a, b)</sup> [両側95%CI]	N	GLSM <sup>a, b)</sup> [両側95%CI]	
血清中和抗体濃度	95	5847.487 [4999.636, 6839.118]	295	1400.411 [1281.102, 1530.832]	4.176 [3.487, 5.000]
中和抗体 応答率 <sup>d)</sup>	n/N	% [両側95%CI]	n/N	% [両側95%CI]	抗体応答率の差 [両側95%CI] <sup>e)</sup>
	88/88	100 [95.9, 100.0]	292/294	99.3 [97.6, 99.9]	0.7 [-3.5, 2.4]

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI:信頼区間、GLSM:幾何最小二乗平均、GMR:幾何平均比

a)抗体濃度がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられ、抗体濃度が定量上限(ULOQ)超の場合、ULOQの値が用いられた。

b)臨床試験(海外第Ⅱ/Ⅲ相試験、海外第Ⅲ相試験(18～25歳))を固定効果としたANCOVA

c)非劣性マージンは0.67(GMR(6～11歳/18～25歳)の両側95%CI下限>0.67)と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が≥0.8とされた。

d)ベースライン時(初回免疫前)の抗体濃度がLLOQ未満であった場合はLLOQ未満からLLOQの4倍以上への変化、LLOQ以上であった場合はベースライン時抗体濃度の4倍以上の上昇が得られた場合と定義した。

e)非劣性マージンは-10%(抗体応答率の差(6～11歳-18～25歳)の両側95%CI下限>-10%)と設定された。

**<安全性>****接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応(主要評価項目)**

全体的な発現までの期間の中央値は治験薬接種後1日以内、持続期間の中央値は3日であった。追加免疫の4日後、Grade4の全身性特定副反応の発熱(40.3℃)が認められた1例では、COVID-19発症が同時に認められた。

追加免疫後に最もよくみられた局所性特定副反応は疼痛(90.1%)で、最もよくみられた全身性特定副反応は疲労(48.9%)であった。発熱は追加免疫後、被験者の8.5%に認められた。

追加免疫後に認められた特定副反応の発現頻度及び重症度を、初回免疫後(1回目及び/又は2回目)に認められた初回免疫からの特定副反応と並べて表示する。

**追加免疫又は初回免疫(いずれかの接種)後7日間の局所性及び全身性の特定副反応**

	スパイクバックス筋注 (1価:起源株) 追加免疫 N=1,280	スパイクバックス筋注 (1価:起源株) 初回免疫 N=3,386
<b>特定副反応 - N1</b>	1,280	3,386
<b>特定副反応全体</b>	1,193(93.2)	3,358(99.2)
Grade1	587(45.9)	902(26.6)
Grade2	504(39.4)	1,888(55.8)
Grade3	101(7.9)	568(16.8)
Grade4	1(<0.1)	0
<b>局所性特定副反応 - N1</b>	1,279	3,386
<b>局所性特定副反応全体</b>	1,165(91.1)	3,333(98.4)
Grade1	722(56.5)	1,510(44.6)
Grade2	410(32.1)	1,642(48.5)
Grade3	33(2.6)	181(5.3)
Grade4	0	0
<b>疼痛 - N1</b>	1,279	3,386
全体	1,152(90.1)	3,325(98.2)
Grade1	778(60.8)	1,777(52.5)
Grade2	350(27.4)	1,437(42.4)
Grade3	24(1.9)	111(3.3)
Grade4	0	0
<b>紅斑(発赤) - N1</b>	1,279	3,386
全体	137(10.7)	818(24.2)
Grade1	67(5.2)	410(12.1)
Grade2	66(5.2)	355(10.5)
Grade3	4(0.3)	53(1.6)
Grade4	0	0
<b>腫脹(硬結) - N1</b>	1,279	3,386
全体	139(10.9)	767(22.7)
Grade1	83(6.5)	469(13.9)
Grade2	52(4.1)	256(7.6)
Grade3	4(0.3)	42(1.2)
Grade4	0	0

	スパイクボックス筋注 (1価:起源株) 追加免疫 N=1,280	スパイクボックス筋注 (1価:起源株) 初回免疫 N=3,386
<b>腋窩腫脹／圧痛 - N1</b>	1,279	3,386
全体	355(27.8)	883(26.1)
Grade1	245(19.2)	693(20.5)
Grade2	106(8.3)	184(5.4)
Grade3	4(0.3)	6(0.2)
Grade4	0	0
<b>全身性特定副反応 - N1</b>	1,280	3,386
<b>全身性特定副反応全体</b>	823(64.3)	2,917(86.1)
Grade1	414(32.3)	1,005(29.7)
Grade2	331(25.9)	1,464(43.2)
Grade3	77(6.0)	448(13.2)
Grade4	1(<0.1)	0
<b>発熱 - N1</b>	1,276	3,386
全体	108(8.5)	861(25.4)
Grade1	59(4.6)	451(13.3)
Grade2	32(2.5)	271(8.0)
Grade3	16(1.3)	139(4.1)
Grade4	1(<0.1)	0
<b>頭痛 - N1</b>	1,280	3,384
全体	489(38.2)	2,094(61.9)
Grade1	275(21.5)	989(29.2)
Grade2	192(15.0)	957(28.3)
Grade3	22(1.7)	148(4.4)
Grade4	0	0
<b>疲労 - N1</b>	1,279	3,384
全体	625(48.9)	2,458(72.6)
Grade1	340(26.6)	1,011(29.9)
Grade2	238(18.6)	1,20(35.5)
Grade3	47(3.7)	246(7.3)
Grade4	0	0
<b>筋肉痛 - N1</b>	1,280	3,384
全体	269(21.0)	1,168(34.5)
Grade1	147(11.5)	628(18.6)
Grade2	103(8.0)	451(13.3)
Grade3	19(1.5)	89(2.6)
Grade4	0	0
<b>関節痛 - N1</b>	1,279	3,384
全体	160(12.5)	700(20.7)
Grade1	102(8.0)	468(13.8)
Grade2	46(3.6)	202(6.0)
Grade3	12(0.9)	30(0.9)
Grade4	0	0

	スパイクボックス筋注 (1価:起源株) 追加免疫 N=1,280	スパイクボックス筋注 (1価:起源株) 初回免疫 N=3,386
<b>悪心/嘔吐 - N1</b>	1,279	3,384
全体	168 (13.1)	979 (28.9)
Grade1	126 (9.9)	736 (21.7)
Grade2	36 (2.8)	217 (6.4)
Grade3	6 (0.5)	26 (0.8)
Grade4	0	0
<b>悪寒 - N1</b>	1,279	3,384
全体	179 (14.0)	1,136 (33.6)
Grade1	118 (9.2)	649 (19.2)
Grade2	57 (4.5)	464 (13.7)
Grade3	4 (0.3)	23 (0.7)
Grade4	0	0

n(%)

N=評価例数、n=発現例数、N1=当該事象に関して何らかのデータを提出した曝露被験者数、全体=Grade1以上割合は、当該事象に関して何らかのデータを提出した曝露被験者数(N1)に基づく。

追加免疫データのデータカットオフ=2022年5月23日、初回免疫データのデータカットオフ=2021年11月10日

疼痛は、注射部位疼痛/圧痛である。

紅斑(発赤)又は腫脹(硬結)の重症度分類は、Grade1=25~50mm;Grade2=51~100mm;Grade3=100mm超;Grade4=ネクロシス又は剥離性皮膚炎と定義した。

発熱の重症度分類は、Grade1=38.0℃~38.4℃;Grade2=38.5~38.9℃;Grade3=39.0~40.0℃;Grade4=40.0℃超と定義した。

その他の特定副反応の重症度分類は、Grade1=活動に支障なし;Grade2=活動に何らかの支障あり;Grade3=日常活動を妨げる;Grade4=救急外来受診又は入院と定義した。

### 接種後28日間の非特定有害事象(主要評価項目)

追加免疫後に認められた非特定有害事象の発現頻度は、13.1%であった。また治験責任医師により治験薬接種との因果関係が関連ありと判断された非特定有害事象の発現頻度は4.0%であった。最もよくみられた非特定有害事象は注射部位反応、疲労及び頭痛であり、ワクチンの既知の反応原性プロファイルと一致していた。

接種後28日間に診療を要した有害事象(MAAE)が96例(7.4%)に認められた。治験責任医師により治験薬接種との因果関係が関連ありと判断されたMAAEは10例(1%未満)に認められた。

重篤な有害事象が1件認められた。治験薬接種との因果関係が関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった。

重度(Grade3以上)の事象は7例(0.5%)に認められた。これらのうち6件が、治験責任医師により治験薬接種との因果関係は関連ありと判断された。

接種中止及び/又は試験中止に至った有害事象は認められなかった。

1件の特に注目すべき有害事象(AESI)が認められ、治験責任医師は治験薬接種との因果関係を関連があるかもしれないと判断した。

本試験では、データカットオフ時点で、死亡は認められていない。

## 接種後 28 日間の非特定有害事象 (治験薬接種との因果関係あり)

	スパイクバックス筋注 (1価:起源株) 追加免疫 N=1,294
全ての非特定有害事象	52 (4.0)
重篤な有害事象	0
死亡に至った有害事象	0
診療を要した有害事象	10 (0.8)
接種中止に至った有害事象	0
試験中止に至った有害事象	0
Grade3/重度	6 (0.5)
非重篤な有害事象 <sup>a)</sup>	52 (4.0)
Grade3/重度	6 (0.5)
1件以上の非重篤な有害事象 <sup>b)</sup>	52 (4.0)
Grade3/重度	6 (0.5)
特に注目すべき有害事象	1 (<0.1)
MIS-C	0
その他	1 (<0.1)

n(%)

N=評価例数、n=発現例数

MIS-C=小児多系統炎症性症候群 (multisystem inflammatory syndrome in children)

有害事象は、治験薬接種前には存在しなかった事象、又は既に存在していた事象が治験薬接種後に重症度又は頻度が悪化した事象と定義した。

割合は、追加免疫の解析における安全性解析対象集団の被験者数に基づく。

接種後7日間を超えて継続又は接種後7日間より後に発現したGrade0の特定副反応は、本表に含まれていない。

a) 非重篤な有害事象を1件以上報告し、重篤な有害事象を報告しなかった被験者。

b) 重篤な有害事象の報告の有無を問わず、非重篤な有害事象が1件以上発現した被験者。

## 試験期間中\*に認められた非特定有害事象 (主要評価項目)

\*Day1から試験全体の試験終了日(又は各被験者の試験終了日)まで

### 診療を要した有害事象 (MAAE)

116例 (9.0%)に1件以上のMAAEが発現した。重度と判断されたMAAEは2例 (0.2%)に4件認められた〔腹痛 (1例、0.1%未満)、筋肉痛 (1例、0.1%未満)、悪寒 (1例、0.1%未満)、及び疲労 (1例、0.1%未満)〕。治験責任医師により治験薬接種との因果関係が関連ありと判断されたMAAEは10例 (0.8%)に認められた。MAAEが最も多かったMedDRA器官別大分類 (SOC)は「感染症及び寄生虫症」(82例、6.3%)で、主に気道感染であった。「感染症及び寄生虫症」で最もよくみられたMAAEはCOVID-19 (24例、1.9%)であった。

### 重篤な有害事象

1例に重篤な有害事象 (腹痛1件)が認められ、治験責任医師により治験薬接種との因果関係は関連なしと判断された。

### 死亡に至った有害事象

データカットオフ時点で、死亡は認められていない。

### 接種中止及び／又は試験中止に至った有害事象

接種中止及び／又は試験中止に至った有害事象は認められなかった。

### 重度の有害事象

重度 (Grade3以上)の事象は7例 (0.5%)に認められた。これらの事象の大部分は、頭痛、筋肉痛、注射部位疼痛、及び悪寒等の反応原性関連事象であった。これらのうち6件が、治験責任医師により治験薬接種との因果関係は関連ありと判断された。

特に注目すべき有害事象(AESI)(MIS-C、心筋炎/心膜炎を含む)

•AESI

治験責任医師によりAESIに分類された事象は1件(胸痛)あったが、治験実施計画書に規定されたAESIの定義を満たしていなかった。本事象は治験責任医師により病因不明の非心臓性胸痛と判断された。時間的関連性を考慮し、本事象は治験責任医師により治験薬接種との因果関係は関連ありと判断された。

•過敏症SMQに基づく臨床的に注目すべき症例

アナフィラキシーはAESIであるため、過敏症の事象をレビューした。

SMQの狭義及び広義の過敏症に基づく、追加免疫後に過敏症事象が24例(1.9%)に認められた。最もよくみられた事象は蕁麻疹8例(0.6%)であった。複数例にみられたその他の過敏症事象は、機械性蕁麻疹(2例、0.2%)及び季節性アレルギー(3例、0.2%)であった。治験責任医師により治験薬接種との因果関係が関連ありと判断された事象は3例(血清病様反応1件及び蕁麻疹2件を含む)に認められた。

•心筋症SMQに基づく臨床的に注目すべき症例

認識されていない心筋炎/心膜炎症例を検索するための補足的な手段として、2つの重複アプローチを用いて、全ての有害事象を検索した。

•狭義及び広義の心筋症SMQ

•急性心筋炎及び急性心膜炎のCDC working caseの定義に含まれるMedDRA ver.23.0の用語を用いて作成されたアルゴリズム(Gargano et al. 2021)

心筋症SMQに2事象が認められた。1件は上述した胸痛のAESIであった。他の1件は軽度の呼吸困難で、治験責任医師により治験薬接種との因果関係は関連ありと判断された。心筋炎/心膜炎アルゴリズムで認められたその他の有害事象はなかった。

•MIS-C

MIS-Cの事象は認められなかった。

•臨床的に注目すべきその他の事象

自己免疫事象

自己免疫疾患は治験実施計画書に規定されたAESIではないが、治験薬接種と自己免疫疾患との関連性は臨床的に注目すべきと考え、若年性関節リウマチ(JRA)の事象に関して記載する。1例に、初回免疫2回目接種の約4ヵ月後、重篤な有害事象(ウイルス感染後の一過性滑膜炎)が発現し、追加免疫接種(2022年5月2日)後にリウマチ科を受診(2022年5月9日)したところ、JRAの診断がされた。ウイルス感染後の一過性滑膜炎及びJRAはいずれも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た。

## <有効性>

### ベースライン時にSARS-CoV-2陰性であった被験者のSARS-CoV-2感染率(副次評価項目)

COVID-19の発症率は追加免疫後の集計には含めなかった。これは、データカットオフ時点での追加免疫後の追跡調査期間が短かったことが一因である。

本試験はスパイクバックス筋注(1価:起源株)の試験ですが、参考情報として掲載しています。  
 スパイクバックス筋注(1価:起源株)は生後6ヵ月～5歳では承認されていません。

## 5.11 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(P204試験) (生後6ヵ月～5歳を対象にした初回免疫)

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P204試験)(社内資料, 使用上の注意改訂適合性調査評価資料)

本試験は現在継続中であり、以下の成績は中間解析の結果(データカットオフ:2022年2月21日)である。

### <試験概要>

目的	スパイクバックス筋注(1価:起源株)を接種したときの有効性、免疫原性及び安全性を評価する。
対象	新型コロナワクチン未接種の生後6ヵ月～1歳の乳児(2,355例)、2～5歳の幼児(4,048例)
方法	28日間隔でスパイクバックス筋注(1価:起源株)25 $\mu$ g(2～5歳:3,040例、生後6ヵ月～1歳:1,762例)又はプラセボ(2～5歳:1,008例、生後6ヵ月～1歳:593例)を2回筋肉内接種した。
評価項目	<p><b>免疫原性(主要評価項目)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• P204試験の生後6ヵ月～5歳とP301試験の18～25歳のDay57(初回免疫2回目接種後28日)時点における中和抗体の幾何平均比(GMR)</li> <li>• P204試験の生後6ヵ月～5歳とP301試験の18～25歳のDay57時点における中和抗体の抗体応答率の差</li> </ul> <p><b>安全性(主要評価項目)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応</li> <li>• 接種後28日間の非特定有害事象</li> <li>• 試験期間中に認められた重篤な有害事象、診療を要した有害事象(MAAE)、接種中止及び／又は試験中止に至った有害事象、及び特に注目すべき有害事象(AESI) [小児多系統炎症性症候群(MIS-C)、急性心筋炎／心膜炎を含む]</li> </ul> <p><b>有効性(副次評価項目)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ベースライン時にSARS-CoV-2陰性であった被験者のSARS-CoV-2感染率</li> </ul>
主な解析手法	<p><b>解析対象集団</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 最大の解析対象集団(FAS):無作為化され、治験薬の接種を受けた全被験者</li> <li>• 治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団(PPIS):FASのうち、計画された用量の治験薬の接種を受け、主要又は重要なデータに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者</li> <li>• 安全性解析対象集団:無作為化され、治験薬の接種を受けた全被験者</li> <li>• 特定副反応安全性解析対象集団:特定副反応データを提供した安全性解析対象集団の全被験者</li> <li>• 治験実施計画書に適合した有効性解析対象集団(PP有効性解析対象集団):FASのうち、治験薬をスケジュールに従って接種し、2回目接種時期を遵守し、主要又は重要な有効性データに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、ベースライン時にSARS-CoV-2検査陰性*</li> </ul> <p><b>免疫原性</b></p> <p>P204試験の生後6ヵ月～5歳(スパイクバックス筋注(1価:起源株)接種者)のDay57の血清中和抗体濃度の幾何平均(GM)値及び抗体応答率を、P301試験の18～25歳(スパイクバックス筋注(1価:起源株)接種者)のDay57で得られた値と比較することによって評価し、推測することとした。対数スケールでのDay57の抗体を従属変数、群変数[P204試験の乳幼児群(生後6ヵ月～5歳)とP301試験の若年成人(18～25歳)]を固定変数とした共分散分析モデルを用い、このモデルから得られた幾何最小二乗平均値(GLSM)を用いて、乳幼児群のDay57のGMを推定した。以下の非劣性基準を満たすことにより、有効性を検証した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 幾何平均比(GMR)(生後6ヵ月～5歳／18～25歳)の両側95%信頼区間(以下95%CI)下限&gt;0.67、かつ点推定値が<math>\geq</math>0.8(最小閾値)</li> <li>(2) 抗体応答率の差(生後6ヵ月～5歳-18～25歳)の95%CI下限&gt;-10%、かつ点推定値が&gt;-5%(最小閾値)</li> </ol> <p>GMRは共分散分析モデルから得られたGLSM比によって推定し、対応するGMRの95%CIはt分布を用いて算出した。</p>

主な解析手法	<b>安全性</b> 特定副反応の要約を除く、全ての安全性解析は、安全性解析対象集団を用いた。特定副反応の要約は特定副反応安全性解析対象集団を用いた。安全性及び反応原性は、特定副反応(局所性及び全身性)、非特定有害事象、重篤な有害事象、MAAE、接種中止及び/又は試験中止に至った有害事象、及びAESIを含む全ての関連項目の臨床評価により検討した。
	<b>有効性</b> COVID-19症例は2つの定義のそれぞれを用いて評価した。 1. 「CDCの症例定義」:事前に規定した臨床症状が1つ以上あり、かつRT-PCR陽性 2. 「P301試験の症例定義」:事前に規定した2つ以上の全身症状又は1つ以上の呼吸器症状があり、かつRT-PCR陽性 感染/発症率は感染/発症例数を総人期間で除して算出した。人期間は、無作為化日からイベント発生日、試験終了日、打切り時、又は有効性データスナップショット日のいずれか早い方までの合計時間と定義した。

\* SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査が陰性であり、SARS-CoV-2 スクレオカプシドタンパク質に特異的な結合抗体に基づく血清学的検査が陰性

## 1. 2～5歳の初回免疫

### <免疫原性>

#### **P204試験の2～5歳とP301試験の18～25歳のDay57時点における中和抗体の幾何平均比(主要評価項目)及び抗体応答率の差(主要評価項目)**

2～5歳におけるDay57の血清中和抗体濃度の解析及びP301試験の18～25歳で得られた抗体濃度との比較を要約する。

P301試験の18～25歳に対する、P204試験のPPISの2～5歳におけるDay57の中和抗体濃度のGMRは、1.014(95%CI:0.881, 1.167)であり、非劣性の成功基準を満たした(GMRの95%CI下限が0.67を上回った)。GMRの点推定値の基準も満たした(0.8以上)。抗体応答率の差は、-0.4%(95%CI:-2.7, 1.5)であり、非劣性の成功基準を満たした(抗体応答率の差の95%CI下限が-10%を上回った)。抗体応答率の差の点推定値の基準も満たした(-5%を上回った)。主要評価項目は事前に規定した成功基準を満たした。

#### **P204試験の2～5歳とP301試験の18～25歳のDay57時点における中和抗体の幾何平均比及び抗体応答率の差**

年齢	2～5歳 (P204試験)		18～25歳 (P301試験)		GMR [両側95%CI] <sup>b,c)</sup> (2～5歳vs 18～25歳)
	N	GLSM <sup>a,b)</sup> [両側95%CI]	N	GLSM <sup>a,b)</sup> [両側95%CI]	
血清中和抗体濃度	264	1410.015 [1273.782, 1560.820]	291	1390.781 [1262.487, 1532.113]	1.014 [0.881, 1.167]
中和抗体 応答率 <sup>d)</sup>	n/N	% [両側95%CI]	n/N	% [両側95%CI]	抗体応答率の差 [両側95%CI] <sup>e)</sup>
	261/264	98.9 [96.7, 99.8]	289/291	99.3 [97.5, 99.9]	-0.4 [-2.7, 1.5]

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI:信頼区間、GLSM:幾何最小二乗平均、GMR:幾何平均比

a) 抗体濃度がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。定量上限(ULOQ)を超える値は、実際の値が入手できない場合にはULOQに置き換えられた。

b) 臨床試験(海外第II/III相試験、海外第III相試験(18～25歳))を固定効果としたANCOVA

c) 非劣性マージンは0.67(GMR(2～5歳/18～25歳)の両側95%CI下限>0.67)と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が≥0.8とされた。

d) 抗体濃度がLLOQ未満からLLOQの4倍以上へ変化した被験者又はベースラインがLLOQ以上の時には、4倍以上の上昇がみられた被験者の割合

e) 非劣性マージンは-10%(抗体応答率の差(2～5歳-18～25歳)の両側95%CI下限>-10%)と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が>-5%とされた。

## <安全性>

### 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応(主要評価項目)

局所性特定副反応として、疼痛、紅斑、腫脹、及び腋窩腫脹又は圧痛について評価した。全身性特定副反応として、発熱、頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪心／嘔吐、悪寒、易刺激性／泣き、眠気、及び食欲不振を評価した。

#### 1) 局所性特定副反応

接種後7日間の局所性特定副反応は、各接種後1日以内に発現し、持続期間の中央値は2日であった。最もよくみられた局所性特定副反応は注射部位疼痛であり、最もよくみられたGrade3の局所性特定副反応は紅斑、腫脹、疼痛であった。

#### 接種後7日間の局所性特定副反応

	1回目接種後		2回目接種後	
	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=2,957	プラセボ群 N=970	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=2,938	プラセボ群 N=959
<b>局所性特定副反応 – N1</b>	2,956	970	2,938	959
<b>局所性特定副反応全体</b>	1,874(63.4)	407(42.0)	2,157(73.4)	404(42.1)
Grade1	1,642(55.5)	388(40.0)	1,691(57.6)	390(40.7)
Grade2	209(7.1)	15(1.5)	432(14.7)	14(1.5)
Grade3	23(0.8)	4(0.4)	34(1.2)	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	23(0.8)	4(0.4)	34(1.2)	0
<b>疼痛–N1</b>	2,954	970	2,938	959
全体	1,813(61.4)	382(39.4)	2,099(71.4)	395(41.2)
Grade1	1,663(56.3)	370(38.1)	1,734(59.0)	386(40.3)
Grade2	146(4.9)	12(1.2)	354(12.0)	9(0.9)
Grade3	4(0.1)	0	11(0.4)	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	4(0.1)	0	11(0.4)	0
<b>紅斑(発赤)–N1</b>	2,955	970	2,938	959
全体	164(5.5)	14(1.4)	259(8.8)	15(1.6)
Grade1	110(3.7)	9(0.9)	176(6.0)	13(1.4)
Grade2	42(1.4)	2(0.2)	71(2.4)	2(0.2)
Grade3	12(0.4)	3(0.3)	12(0.4)	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	12(0.4)	3(0.3)	12(0.4)	0

	1回目接種後		2回目接種後	
	スパイクバックス筋注 (1価;起源株)群 N=2,957	プラセボ群 N=970	スパイクバックス筋注 (1価;起源株)群 N=2,938	プラセボ群 N=959
<b>腫脹(硬結)–N1</b>	2,955	970	2,938	959
全体	134(4.5)	17(1.8)	240(8.2)	11(1.1)
Grade1	84(2.8)	15(1.5)	167(5.7)	11(1.1)
Grade2	40(1.4)	0	60(2.0)	0
Grade3	10(0.3)	2(0.2)	13(0.4)	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	10(0.3)	2(0.2)	13(0.4)	0
<b>腋窩(鼠径部)腫脹/圧痛–N1</b>	2,954	970	2,938	959
全体	205(6.9)	56(5.8)	267(9.1)	31(3.2)
Grade1	194(6.6)	55(5.7)	247(8.4)	28(2.9)
Grade2	11(0.4)	1(0.1)	19(0.6)	3(0.3)
Grade3	0	0	1(<0.1)	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	0	0	1(<0.1)	0

n(%)

N=評価例数、n=発現例数、N1=当該事象に関して何らかのデータを提出した被験者数、全体=Grade1以上割合は、当該事象に関して何らかのデータを提出した曝露被験者数(N1)に基づく。

疼痛は、注射部位疼痛/圧痛である。

疼痛及び腋窩(鼠径部)腫脹/圧痛の重症度分類は、Grade1=活動に支障なし;Grade2=活動に何らかの支障あり;Grade3=日常活動を妨げる;Grade4=救急外来受診又は入院と定義した。

紅斑(発赤)又は腫脹(硬結)の重症度分類は、2歳～生後36ヵ月の被験者ではGrade1=5～20mm;Grade2=21～50mm;Grade3=50mm超;Grade4=ネクローシス又は剥離性皮膚炎、生後37ヵ月～5歳の被験者ではGrade1=25～50mm;Grade2=51～100mm;Grade3=100mm超;Grade4=ネクローシス又は剥離性皮膚炎と定義した。

## 2) 全身性特定副反応

全身性特定副反応はスパイクバックス筋注(1価:起源株)群で、接種後2日以内に発現し、持続期間の中央値は2日であった。最もよくみられた全身性特定副反応は易刺激性／泣きであった。

### 接種後7日間の全身性特定副反応

	1回目接種後		2回目接種後	
	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=2,957	プラセボ群 N=970	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=2,938	プラセボ群 N=959
<b>全身性特定副反応 - N1</b>	2,955	970	2,938	959
<b>全身性特定副反応全体</b>	1,595(54.0)	488(50.3)	1,814(61.7)	428(44.6)
Grade1	1,036(35.1)	318(32.8)	960(32.7)	282(29.4)
Grade2	490(16.6)	145(14.9)	719(24.5)	133(13.9)
Grade3	65(2.2)	23(2.4)	128(4.4)	13(1.4)
Grade4	4(0.1)	2(0.2)	7(0.2)	0
Grade3以上	69(2.3)	25(2.6)	135(4.6)	13(1.4)
<b>発熱 - N1</b>	2,955	970	2,936	957
全体	261(8.8)	58(6.0)	498(17.0)	63(6.6)
Grade1	157(5.3)	29(3.0)	248(8.4)	34(3.6)
Grade2	74(2.5)	20(2.1)	173(5.9)	27(2.8)
Grade3	26(0.9)	7(0.7)	70(2.4)	2(0.2)
Grade4	4(0.1)	2(0.2)	7(0.2)	0
Grade3以上	30(1.0)	9(0.9)	77(2.6)	2(0.2)
<b>頭痛 - N1</b>	2,013	650	1,975	629
全体	232(11.5)	78(12.0)	310(15.7)	51(8.1)
Grade1	181(9.0)	66(10.2)	193(9.8)	43(6.8)
Grade2	46(2.3)	10(1.5)	109(5.5)	7(1.1)
Grade3	5(0.2)	2(0.3)	8(0.4)	1(0.2)
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	5(0.2)	2(0.3)	8(0.4)	1(0.2)
<b>疲労 - N1</b>	2,013	650	1,975	629
全体	807(40.1)	236(36.3)	956(48.4)	185(29.4)
Grade1	503(25.0)	138(21.2)	476(24.1)	113(18.0)
Grade2	283(14.1)	87(13.4)	435(22.0)	64(10.2)
Grade3	21(1.0)	11(1.7)	45(2.3)	8(1.3)
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	21(1.0)	11(1.7)	45(2.3)	8(1.3)

	1回目接種後		2回目接種後	
	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=2,957	プラセボ群 N=970	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=2,938	プラセボ群 N=959
<b>筋肉痛 - N1</b>	2,013	650	1,975	629
全体	200(9.9)	60(9.2)	310(15.7)	47(7.5)
Grade1	138(6.9)	46(7.1)	191(9.7)	30(4.8)
Grade2	57(2.8)	12(1.8)	110(5.6)	14(2.2)
Grade3	5(0.2)	2(0.3)	9(0.5)	3(0.5)
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	5(0.2)	2(0.3)	9(0.5)	3(0.5)
<b>関節痛 - N1</b>	2,013	650	1,975	629
全体	124(6.2)	32(4.9)	168(8.5)	28(4.5)
Grade1	101(5.0)	28(4.3)	118(6.0)	18(2.9)
Grade2	21(1.0)	3(0.5)	47(2.4)	10(1.6)
Grade3	2(<0.1)	1(0.2)	3(0.2)	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	2(<0.1)	1(0.2)	3(0.2)	0
<b>悪心/嘔吐 - N1</b>	2,013	650	1,975	629
全体	137(6.8)	50(7.7)	194(9.8)	30(4.8)
Grade1	113(5.6)	38(5.8)	152(7.7)	25(4.0)
Grade2	17(0.8)	10(1.5)	36(1.8)	5(0.8)
Grade3	7(0.3)	2(0.3)	6(0.3)	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	7(0.3)	2(0.3)	6(0.3)	0
<b>悪寒 - N1</b>	2,013	650	1,975	629
全体	129(6.4)	40(6.2)	245(12.4)	31(4.9)
Grade1	99(4.9)	29(4.5)	164(8.3)	21(3.3)
Grade2	29(1.4)	11(1.7)	77(3.9)	8(1.3)
Grade3	1(<0.1)	0	4(0.2)	2(0.3)
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	1(<0.1)	0	4(0.2)	2(0.3)
<b>易刺激性/泣き - N1</b>	941	319	963	330
全体	513(54.5)	163(51.1)	523(54.3)	148(44.8)
Grade1	366(38.9)	122(38.2)	347(36.0)	108(32.7)
Grade2	135(14.3)	35(11.0)	166(17.2)	38(11.5)
Grade3	12(1.3)	6(1.9)	10(1.0)	2(0.6)
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	12(1.3)	6(1.9)	10(1.0)	2(0.6)

	1回目接種後		2回目接種後	
	スパイクボックス筋注 (1価:起源株)群 N=2,957	プラセボ群 N=970	スパイクボックス筋注 (1価:起源株)群 N=2,938	プラセボ群 N=959
<b>眠気 - N1</b>	941	319	963	330
全体	285(30.3)	92(28.8)	347(36.0)	89(27.0)
Grade1	275(29.2)	88(27.6)	334(34.7)	89(27.0)
Grade2	8(0.9)	4(1.3)	12(1.2)	0
Grade3	2(0.2)	0	1(0.1)	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	2(0.2)	0	1(0.1)	0
<b>食欲不振 - N1</b>	941	319	963	330
全体	225(23.9)	71(22.3)	294(30.5)	69(20.9)
Grade1	190(20.2)	61(19.1)	243(25.2)	61(18.5)
Grade2	28(3.0)	9(2.8)	43(4.5)	8(2.4)
Grade3	7(0.7)	1(0.3)	8(0.8)	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	7(0.7)	1(0.3)	8(0.8)	0

n(%)

N=評価例数、n=発現例数、N1=当該事象に関して何らかのデータを提出した被験者数、全体=Grade1以上割合は、当該事象に関して何らかのデータを提出した曝露被験者数(N1)に基づく。

発熱の重症度分類は、2歳～生後36カ月の被験者ではGrade1=38.0～38.4℃;Grade2=38.5～39.5℃;Grade3=39.6～40.0℃;Grade4=40.0℃超、生後37カ月～5歳の被験者ではGrade1=38.0～38.4℃;Grade2=38.5～38.9℃;Grade3=39.0～40.0℃;Grade4=40.0℃超と定義した。

その他の特定副反応の重症度分類は、Grade1=活動に支障なし; Grade2=活動に何らかの支障あり; Grade3=日常活動を妨げる; Grade4=救急外来受診又は入院と定義した。

**接種後28日間の非特定有害事象(主要評価項目)**

いずれかの接種後28日間の非特定有害事象を収集した。

非特定有害事象は、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群では1,212/3,031例(40.0%)、プラセボ群では378/1,007例(37.5%)で報告された。

治験薬接種との因果関係が関連ありと判断された非特定有害事象は、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群では286例(9.4%)で389件報告された。プラセボ群では80例(7.9%)で117件報告された。

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群で治験薬接種との因果関係が関連ありと判断された非特定有害事象は、主に既知の反応原性に起因するものであった。このうち、最も多く報告されたのは注射部位反応であった。

**いずれかの接種後28日間の非特定有害事象(治験薬接種との因果関係あり)**

	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=3,031	プラセボ群 N=1,007
全ての非特定有害事象	286(9.4)	80(7.9)
非重篤な有害事象	286(9.4)	80(7.9)
重篤な有害事象	0	0
死亡に至った有害事象	0	0

n(%)

N=評価例数、n=発現例数

割合は、安全性解析対象集団の被験者数に基づく。

接種後7日間を超えて継続又は接種後7日間より後に発現したGrade0の特定副反応は、本表に含まれていない。

いずれかの接種後 28 日間の治験薬接種との因果関係がある非特定有害事象 (いずれかの群で 0.1% 以上)

器官別大分類 基本語	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=3,031	プラセボ群 N=1,007
治験薬接種との因果関係がある非特定有害事象の例数	286 (9.4)	80 (7.9)
治験薬接種との因果関係がある非特定有害事象の件数	389	117
<b>感染症及び寄生虫症</b>	<b>9 (0.3)</b>	<b>2 (0.2)</b>
上気道感染	4 (0.1)	2 (0.2)
<b>血液及びリンパ系障害</b>	<b>4 (0.1)</b>	<b>0</b>
<b>代謝及び栄養障害</b>	<b>31 (1.0)</b>	<b>12 (1.2)</b>
食欲減退	31 (1.0)	12 (1.2)
<b>精神障害</b>	<b>45 (1.5)</b>	<b>15 (1.5)</b>
易刺激性	45 (1.5)	15 (1.5)
<b>神経系障害</b>	<b>23 (0.8)</b>	<b>11 (1.1)</b>
傾眠	16 (0.5)	8 (0.8)
頭痛	5 (0.2)	3 (0.3)
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>	<b>8 (0.3)</b>	<b>1 (&lt;0.1)</b>
<b>胃腸障害</b>	<b>24 (0.8)</b>	<b>13 (1.3)</b>
下痢	11 (0.4)	8 (0.8)
嘔吐	13 (0.4)	3 (0.3)
悪心	4 (0.1)	0
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>	<b>17 (0.6)</b>	<b>6 (0.6)</b>
発疹	5 (0.2)	1 (<0.1)
蕁麻疹	3 (<0.1)	2 (0.2)
<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>	<b>5 (0.2)</b>	<b>6 (0.6)</b>
筋肉痛	3 (<0.1)	2 (0.2)
関節痛	2 (<0.1)	2 (0.2)
<b>一般・全般障害及び投与部位の状態</b>	<b>170 (5.6)</b>	<b>39 (3.9)</b>
疲労	46 (1.5)	21 (2.1)
発熱	35 (1.2)	15 (1.5)
注射部位紅斑	34 (1.1)	1 (<0.1)
注射部位リンパ節腫脹	20 (0.7)	1 (<0.1)
注射部位疼痛	14 (0.5)	3 (0.3)
注射部位硬結	15 (0.5)	0
悪寒	4 (0.1)	4 (0.4)
注射部位発疹	7 (0.2)	1 (<0.1)
注射部位腫脹	8 (0.3)	0

n(%)

N = 評価例数、n = 発現例数

※元表より、いずれかの群で発現率が 0.1% 以上あった事象のみを抜粋しているため、掲載されている基本語の n 数の合計と、器官別大分類の n 数は一致していない。

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities  
割合は安全性解析対象集団の被験者数に基づく。MedDRA ver. 23.0

**試験期間中\*に認められた非特定有害事象(主要評価項目)**

\*Day1から試験全体の試験終了日(又は各被験者の試験終了日)まで

## 診療を要した有害事象(MAAE)

いずれかの接種後28日までにMAAEは、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群の662例(21.8%)、プラセボ群の221例(21.9%)で報告された。治験責任医師により治験薬接種との因果関係が関連ありと判断されたMAAEは、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群の30例(1.0%)、プラセボ群の3例(0.3%)に認められた。

## 重篤な有害事象

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群:

4例がいずれかの接種後28日までにメタニューモウイルス感染、ウイルス性肺炎、気管支反応性亢進、呼吸困難、アデノウイルス感染、発作を報告した。5例に2回目接種後28日を超えてライノウイルス感染(1例)、エプスタイン・バーウイルス感染(1例)、尿路感染(1例)、上腕骨骨折(1例)及び気管支反応性亢進(1例)が発現した。治験薬接種との因果関係が関連ありと判断された事象はなかった。

プラセボ群:

1例がいずれかの接種後28日までに腹壁膿瘍が発現した。1例に2回目接種後28日を超えてライノウイルス感染及び喘息が発現した。治験薬接種との因果関係が関連ありと判断された事象はなかった。

## 重度の有害事象

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群:

いずれかの接種後28日までに21例(0.7%)に認められた[発熱(11例)、疲労(4例)、食欲減退(2例)、細気管支炎(1例)、メタニューモウイルス感染(1例)、ウイルス性肺炎(1例)、易刺激性(1例)、頭痛(1例)、気管支反応性亢進(1例)、呼吸困難(1例)、扁桃肥大(1例)、嘔吐(1例)、筋肉痛(1例)、首の痛み(1例)、悪寒(1例)、注射部位紅斑(1例)、注射部位硬結(1例)]。18例(0.6%)が治験薬接種との因果関係は関連ありと判断された。

プラセボ群:

いずれかの接種後28日までに9例(0.9%)に認められた[発熱(4例)、疲労(3例)、易刺激性(2例)、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病(1例)、筋肉痛(1例)]。8例(0.8%)が治験薬接種との因果関係は関連ありと判断された。

## 死亡に至った有害事象

本試験では、中間解析時点で、死亡は認められていない。

## 接種中止及び/又は試験中止に至った有害事象

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群:

1例に接種中止に至った有害事象(非重篤な軽度の蕁麻疹)が発現し、治験薬接種との因果関係は関連ありと判断された。

プラセボ群:

接種中止に至った有害事象は認められていない。

## 特に注目すべき有害事象(AESI)(MIS-C、心筋炎/心膜炎を含む)

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群では、治験薬接種との因果関係が関連ありと評価されたアナフィラキシー反応の発現はなかった。中間解析の時点で、MIS-C、心筋炎及び心膜炎の報告はなかった。

•AESI

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群:

いずれかの接種後28日までに5件のAESIが5例(0.2%)に報告された(1例は食物アレルギー、1例は発作、2例は多形紅斑、1例は胸痛)。多形紅斑(1例)、胸痛(1例)が治験薬接種との因果関係は関連ありと判断された。いずれかの接種後28日を超えて2件のAESIが1例(多形紅斑)に報告された。

#### プラセボ群:

いずれかの接種後28日までに2件のAESIが1例に報告された(ヘノッホ・シェーンライン紫斑病で1件、糖尿で1件)。ヘノッホ・シェーンライン紫斑病は治験薬接種との因果関係は関連ありと判断された。いずれかの接種後28日を超えて2件のAESIが1例に報告された(味覚消失、無嗅覚が同時に報告)。

#### •過敏症のMedDRA標準検索式(SMQ)に基づく臨床的に注目すべき事象

アナフィラキシー反応がスパイクバックス筋注(1価・起源株)群の1例に報告された。

狭義並びに狭義及び広義併用の過敏症SMQ※に該当する全ての有害事象を要約した。

※過敏症又はアナフィラキシーの潜在的な事象を示す可能性がある事象又は症状について安全性データベースを検索するための方法(必ずしも過敏症又はアナフィラキシーの実際の症例を特定するものではない)

#### スパイクバックス筋注(1価:起源株)群:

過敏症SMQに該当する事象を報告した被験者数は、139例(4.6%、合計151件)であった。最も多く報告された過敏症SMQは、結膜炎[18例(0.6%)]、蕁麻疹[18例(0.6%)]、季節性アレルギー[12例(0.4%)]、発疹[11例(0.4%)]であった。32例(1.1%)が治験薬接種との因果関係が関連ありと判断された事象を報告した。

#### プラセボ群:

過敏症SMQに該当する事象を報告した被験者数は、39例(3.9%、合計45件)であった。最も多く報告された過敏症SMQは、結膜炎[8例(0.8%)]、蕁麻疹[5例(0.5%)]、発疹[5例(0.5%)]であった。7例(0.7%)が治験薬接種との因果関係が関連ありの事象を報告した。

#### •心筋症SMQに基づく臨床的に注目すべき症例

心筋炎又は心膜炎は認められなかった。

以下の2つの重複アプローチを用いて、全ての有害事象を検索した。これら2つの方法で収集した有害事象を複数報告した被験者を特定し、心筋炎又は心膜炎の発現を示唆する潜在的症例を特定する。

(i) 狭義並びに狭義及び広義の心筋症SMQ

(ii) 急性心筋炎及び急性心膜炎に関するCDC working caseの定義に含まれるMedDRA ver.23.0の用語を用いて作成されたアルゴリズム

#### スパイクバックス筋注(1価:起源株)群:

5例(0.2%)が狭義及び広義の両方の心筋症SMQに該当する事象を報告した(呼吸困難が2例で2件(0.1%未満)、胸痛が2例で2件(0.1%未満)、及び精神状態変化が1例で1件(0.1%未満))。このうち、2例の胸痛と1例の呼吸困難が治験薬接種との因果関係は関連ありと判断された。

#### プラセボ群:

2例(0.2%)が狭義及び広義の両方の心筋症SMQに該当する事象を報告した(呼吸困難が1例で1件(0.1%未満)及び動悸が1例で1件(0.1%未満))。いずれも治験薬接種との因果関係は関連なしと判断された。

#### •心筋炎及び心膜炎の追加の解析(ad-hoc解析)

MedDRA ver.23.0用語を用いて、急性心筋炎及び急性心膜炎に関するCDC working caseの定義(Gargano et al. 2021)に含まれる事象の流れに従って作成したアルゴリズムに基づき、追加の解析を実施した。本アルゴリズムを用いた場合、安全性データベースで追加の有害事象(上記の心筋症SMQに収集されなかった事象)は特定されなかった。

#### •MIS-C

試験期間中、MIS-Cの症例は報告されなかった。

## <有効性>

### ベースライン時にSARS-CoV-2陰性であった被験者のSARS-CoV-2感染率(副次評価項目)

PP有効性解析対象集団において、Day43(初回免疫2回目接種後14日)以降の、COVID-19発症率(症候性SARS-CoV-2感染率)、SARS-CoV-2感染率(無症候性又は症候性感染率)及び無症候性SARS-CoV-2感染率を評価した。

#### • COVID-19発症率(症候性SARS-CoV-2感染率)

「CDCの症例定義」に合致したのは、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群の119例(4.6%)(発症率:175.023/1,000人年)及びプラセボ群の61例(7.1%)(発症率:276.980/1,000人年)であった。ワクチンの有効性(VE)は36.8%(95%CI:12.5%, 54.0%)であった。

「P301試験の症例定義」を用いたところ、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群の71例(2.7%)(発症率:103.761/1,000人年)、プラセボ群の43例(5.0%)(発症率:193.528/1,000人年)でVEは46.4%(95%CI:19.8%, 63.8%)であった。

#### • SARS-CoV-2感染率(無症候性又は症候性感染率)

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群の198例(7.6%)(感染率:296.924/1,000人年)、プラセボ群の93例(11%)(感染率:433.362/1,000人年)に感染が認められた。VEは31.5%(95%CI:11.4%, 46.7%)であった。

#### • 無症候性SARS-CoV-2感染率

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群の79例(3.0%)(感染率:118.464/1,000人年)、プラセボ群の33例(3.8%)(感染率:153.725/1,000人年)に感染が認められた。VEは22.9%(95%CI:-19.5%, 49.3%)であった。

## 2. 生後6ヵ月～1歳の初回免疫

### <免疫原性>

#### **P204試験の生後6ヵ月～1歳とP301試験の18～25歳のDay57時点における中和抗体の幾何平均比(主要評価項目)及び抗体応答率の差(主要評価項目)**

生後6ヵ月～1歳におけるDay57の血清中和抗体濃度の解析及びP301試験の18～25歳で得られた抗体濃度との比較を要約する。

P301試験の18～25歳に対する、P204試験のPPISの生後6ヵ月～1歳におけるDay57の中和抗体濃度のGMRは、1.280(95%CI:1.115, 1.470)であり、非劣性の成功基準を満たした(GMRの95%CI下限が0.67を上回った)。GMRの点推定値の基準も満たした(0.8以上)。抗体応答率の差は、0.7(95%CI:-1.0, 2.5)であり、非劣性の成功基準を満たした(抗体応答率の差の95%CI下限が-10%を上回った)。抗体応答率の差の点推定値の基準も満たした(-0.5を上回った)。

主要評価項目は事前に規定した成功基準を満たした。

#### **P204試験の生後6ヵ月～1歳とP301試験の18～25歳のDay57時点における中和抗体の幾何平均比及び抗体応答率の差**

年齢	生後6ヵ月～1歳(P204試験)		18～25歳(P301試験)		GMR [両側95%CI] <sup>b, c)</sup> (生後6ヵ月～1歳 vs18～25歳)
	N	GLSM <sup>a, b)</sup> [両側95%CI]	N	GLSM <sup>a, b)</sup> [両側95%CI]	
血清中和 抗体濃度	230	1780.658 [1606.375, 1973.849]	291	1390.781 [1269.081, 1524.152]	1.280 [1.115, 1.470]
中和抗体 応答率 <sup>d)</sup>	n/N	% [両側95%CI]	n/N	% [両側95%CI]	抗体応答率の差 [両側95%CI] <sup>e)</sup>
	230/230	100 [98.4, 100]	289/291	99.3 [97.5, 99.9]	0.7 [-1.0, 2.5]

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI:信頼区間、GLSM:幾何最小二乗平均、GMR:幾何平均比

a)抗体濃度がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。定量上限(ULOQ)を超える値は、実際の値が入りできない場合にはULOQに置き換えられた。

b)臨床試験(海外第Ⅱ/Ⅲ相試験、海外第Ⅲ相試験(18～25歳))を固定効果としたANCOVA

c)非劣性マージンは0.67(GMR(生後6ヵ月～1歳/18～25歳)の両側95%CI下限>0.67)と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が≥0.8とされた。

d)抗体濃度がLLOQ未満からLLOQの4倍以上へ変化した被験者又はベースラインがLLOQ以上の時には、4倍以上の上昇がみられた被験者の割合

e)非劣性マージンは-10%(抗体応答率の差(生後6ヵ月～1歳-18～25歳)の両側95%CI下限>-10%)と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が>-5%とされた。

**<安全性>****接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応(主要評価項目)**

局所性特定副反応として、疼痛、紅斑、腫脹、及び腋窩腫脹又は圧痛について評価した。全身性特定副反応としては、発熱、易刺激性／泣き、眠気、及び食欲不振を評価した。

## 1) 局所性特定副反応

1回目及び2回目接種後の局所性特定副反応は、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群で各接種後1日以内に発現し、持続期間の中央値は2日であった。最もよくみられた局所性特定副反応は注射部位疼痛であり、最もよくみられたGrade3の局所性特定副反応は紅斑、腫脹であった。

**接種後7日間の局所性特定副反応**

	1回目接種後		2回目接種後	
	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=1,746	プラセボ群 N=582	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=1,596	プラセボ群 N=526
<b>局所性特定副反応 - N1</b>	1,745	582	1,596	526
<b>局所性特定副反応全体</b>	775(44.4)	193(33.2)	868(54.4)	159(30.2)
Grade1	70(40.2)	187(32.1)	720(45.1)	152(28.9)
Grade2	65(3.7)	4(0.7)	126(7.9)	7(1.3)
Grade3	9(0.5)	2(0.3)	22(1.4)	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	9(0.5)	2(0.3)	22(1.4)	0
<b>疼痛 - N1</b>	1,744	582	1,596	526
全体	652(37.4)	175(30.1)	738(46.2)	135(25.7)
Grade1	636(36.5)	174(29.9)	701(43.9)	132(25.1)
Grade2	16(0.9)	1(0.2)	37(2.3)	3(0.6)
Grade3	0	0	0	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	0	0	0	0
<b>紅斑(発赤) - N1</b>	1,744	582	1,596	526
全体	150(8.6)	24(4.1)	215(13.5)	20(3.8)
Grade1	110(6.3)	19(3.3)	136(8.5)	16(3.0)
Grade2	35(2.0)	3(0.5)	66(4.1)	4(0.8)
Grade3	5(0.3)	2(0.3)	13(0.8)	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	5(0.3)	2(0.3)	13(0.8)	0

	1回目接種後		2回目接種後	
	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=1,746	プラセボ群 N=582	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=1,596	プラセボ群 N=526
<b>腫脹(硬結) - N1</b>	1,744	582	1,596	526
全体	146(8.4)	15(2.6)	243(15.2)	11(2.1)
Grade1	113(6.5)	15(2.6)	167(10.5)	10(1.9)
Grade2	28(1.6)	0	62(3.9)	1(0.2)
Grade3	5(0.3)	0	14(0.9)	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	5(0.3)	0	14(0.9)	0
<b>腋窩(鼠径部)腫脹/圧痛 - N1</b>	1,743	582	1,596	526
全体	102(5.9)	26(4.5)	148(9.3)	28(5.3)
Grade1	101(5.8)	26(4.5)	146(9.1)	28(5.3)
Grade2	1(<0.1)	0	2(0.1)	0
Grade3	0	0	0	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	0	0	0	0

n(%)

N=評価例数、n=発現例数、N1=当該事象に関して何らかのデータを提出した被験者数、全体=Grade1以上割合は、当該事象に関して何らかのデータを提出した曝露被験者数(N1)に基づく。

疼痛は注射部位疼痛/圧痛である。

疼痛及び腋窩(鼠径部)腫脹/圧痛の重症度分類は、Grade1=活動に支障なし;Grade2=活動に何らかの支障あり;Grade3=日常活動を妨げる;Grade4=救急外来受診又は入院と定義した。

紅斑(発赤)又は腫脹(硬結)の重症度分類は、Grade1=5~20mm;Grade2=21~50mm;Grade3=50mm超;Grade4=ネクロシス又は剥離性皮膚炎と定義した。

2) 全身性特定副反応

全身性特定副反応はスパイクバックス筋注(1価:起源株)群で、接種後2日以内に発現し、持続期間の中央値は3日であった。最もよくみられた全身性特定副反応は易刺激性/泣きであり、次いで眠気、食欲不振であった。

接種後7日間の全身性特定副反応

	1回目接種後		2回目接種後	
	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=1,746	プラセボ群 N=582	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=1,596	プラセボ群 N=526
<b>全身性特定副反応 - N1</b>	1,745	582	1,596	526
<b>全身性特定副反応全体</b>	1,334 (76.4)	421 (72.3)	1,174 (73.6)	350 (66.5)
Grade1	891 (51.1)	288 (49.5)	711 (44.5)	238 (45.2)
Grade2	397 (22.8)	122 (21.0)	416 (26.1)	100 (19.0)
Grade3	45 (2.6)	10 (1.7)	44 (2.8)	12 (2.3)
Grade4	1 (<0.1)	1 (0.2)	3 (0.2)	0
Grade3以上	46 (2.6)	11 (1.9)	47 (2.9)	12 (2.3)
<b>発熱 - N1</b>	1,743	582	1,594	526
全体	191 (11.0)	49 (8.4)	232 (14.6)	44 (8.4)
Grade1	96 (5.5)	27 (4.6)	122 (7.7)	19 (3.6)
Grade2	83 (4.8)	18 (3.1)	100 (6.3)	19 (3.6)
Grade3	11 (0.6)	3 (0.5)	7 (0.4)	6 (1.1)
Grade4	1 (<0.1)	1 (0.2)	3 (0.2)	0
Grade3以上	12 (0.7)	4 (0.7)	10 (0.6)	6 (1.1)
<b>易刺激性/泣き - N1</b>	1,737	581	1,589	525
全体	1,175 (67.6)	361 (62.1)	1,021 (64.3)	307 (58.5)
Grade1	815 (46.9)	248 (42.7)	647 (40.7)	214 (40.8)
Grade2	336 (19.3)	107 (18.4)	349 (22.0)	88 (16.8)
Grade3	24 (1.4)	6 (1.0)	25 (1.6)	5 (1.0)
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	24 (1.4)	6 (1.0)	25 (1.6)	5 (1.0)

	1回目接種後		2回目接種後	
	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=1,746	プラセボ群 N=582	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=1,596	プラセボ群 N=526
<b>眠気 - N1</b>	1,739	581	1,589	525
全体	645(37.1)	217(37.3)	558(35.1)	175(33.3)
Grade1	624(35.9)	211(36.3)	546(34.4)	168(32.0)
Grade2	17(1.0)	5(0.9)	11(0.7)	6(1.1)
Grade3	4(0.2)	1(0.2)	1(<0.1)	1(0.2)
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	4(0.2)	1(0.2)	1(<0.1)	1(0.2)
<b>食欲不振 - N1</b>	1,737	581	1,589	525
全体	524(30.2)	152(26.2)	510(32.1)	132(25.1)
Grade1	456(26.3)	135(23.2)	438(27.6)	116(22.1)
Grade2	58(3.3)	16(2.8)	56(3.5)	14(2.7)
Grade3	10(0.6)	1(0.2)	16(1.0)	2(0.4)
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	10(0.6)	1(0.2)	16(1.0)	2(0.4)

n(%)

N=評価例数、n=発現例数、N1=当該事象に関して何らかのデータを提出した被験者数、全体=Grade1以上割合は、当該事象に関して何らかのデータを提出した曝露被験者数(N1)に基づく。

発熱の重症度分類は、Grade1=38.0~38.4℃:Grade2=38.5~39.5℃:Grade3=39.6~40.0℃:Grade4=40.0℃超と定義した。

その他の特定副反応の重症度分類は、Grade1=活動に支障なし;Grade2=活動に何らかの支障あり;Grade3=日常活動を妨げる;Grade4=救急外来受診又は入院と定義した。

### 接種後28日間の非特定有害事象(主要評価項目)

いずれかの接種後28日間に認められた非特定有害事象を収集した。

非特定有害事象は、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群では869/1,761例(49.3%)、プラセボ群では284/589例(48.2%)で報告された。

治験薬接種との因果関係が関連ありと判断された非特定有害事象は、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群では292例(16.6%)で399件報告された。プラセボ群では71例(12.1%)で113件報告された。

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群で治験薬接種との因果関係が関連ありと判断された非特定有害事象は、主に既知の反応原性に起因するものであった。このうち、最も多く報告されたのは局所性及び全身性の特定副反応に関するものであった。

いずれかの接種後28日間の非特定有害事象 (治験薬接種との因果関係あり)

	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=1,761	プラセボ群 N=589
全ての非特定有害事象	292(16.6)	71(12.1)
非重篤な有害事象	292(16.6)	71(12.1)
重篤な有害事象	1(<0.1)	0
死亡に至った有害事象	0	0

n(%)

N = 評価例数、n = 発現例数

割合は、安全性解析対象集団の被験者数に基づく。

接種後7日間を超えて継続又は接種後7日間より後に発現したGrade0の特定副反応は、本表に含まれていない。

いずれかの接種後28日間の治験薬接種との因果関係がある非特定有害事象 (いずれかの群で0.1%以上)

器官別大分類 基本語	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=1,761	プラセボ群 N=589
<b>治験薬接種との因果関係がある非特定有害事象の例数</b>	292(16.6)	71(12.1)
<b>治験薬接種との因果関係がある非特定有害事象の件数</b>	399	113
<b>感染症及び寄生虫症</b>	5(0.3)	1(0.2)
ウイルス性気道感染症	3(0.2)	0
ウイルス性胃腸炎	0	1(0.2)
<b>免疫系障害</b>	0	1(0.2)
食物アレルギー	0	1(0.2)
<b>代謝及び栄養障害</b>	65(3.7)	25(4.2)
食欲減退	65(3.7)	25(4.2)
<b>精神障害</b>	146(8.3)	47(8.0)
易刺激性	146(8.3)	46(7.8)
睡眠障害	0	1(0.2)
<b>神経系障害</b>	34(1.9)	14(2.4)
傾眠	32(1.8)	14(2.4)
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>	5(0.3)	1(0.2)
鼻漏	3(0.2)	0
咳嗽	1(<0.1)	1(0.2)
<b>胃腸障害</b>	19(1.1)	4(0.7)
下痢	12(0.7)	0
嘔吐	6(0.3)	4(0.7)
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>	10(0.6)	1(0.2)
蕁麻疹	3(0.2)	0
発疹	2(0.1)	0
湿疹	0	1(0.2)
<b>一般・全般障害及び投与部位の状態</b>	83(4.7)	8(1.4)
発熱	27(1.5)	4(0.7)
注射部位リンパ節腫脹	25(1.4)	1(0.2)
注射部位紅斑	19(1.1)	1(0.2)
注射部位硬結	9(0.5)	1(0.2)
注射部位疼痛	5(0.3)	0
注射部位発疹	2(0.1)	2(0.3)

n(%)

N = 評価例数、n = 発現例数

\*元表より、いずれかの群で発現率が0.1%以上あった事象のみを抜粋しているため、掲載されている基本語のn数の合計と、器官別大分類のn数は一致していない。

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

割合は安全性解析対象集団の被験者数に基づく。MedDRA ver. 23.0

## 試験期間中※に認められた非特定有害事象(主要評価項目)

※Day1から試験全体の試験終了日(又は各被験者の試験終了日)まで

### 診療を要した有害事象(MAAE)

いずれかの接種後28日までにMAAEは、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群の486例(27.6%)、プラセボ群の161例(27.3%)で報告された。治験責任医師により治験薬接種との因果関係が関連ありと判断されたMAAEは、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群の23例(1.3%)、プラセボ群の3例(0.5%)に認められた。

### 重篤な有害事象

#### スパイクバックス筋注(1価:起源株)群:

8例がいずれかの接種後28日までに熱性痙攣(2例)、電解質失調(1例)、メタニューモウイルス感染(1例)、気道内異物(1例)、乳様突起炎(1例)、細気管支炎(1例)、発熱(1例)、ライノウイルス感染(1例)を報告した。発熱及び熱性痙攣が認められた1例で治験薬接種との因果関係が関連ありと判断された。7例にいずれかの接種後28日を超えて喘息(1例)、アデノウイルス感染(1例)、多形紅斑(1例)、感染性ク룹(1例)、ウイルス性胃腸炎(1例)、熱性痙攣(1例)、糖尿病性ケトアシドーシス及び1型糖尿病(1例)が発現した。治験薬接種との因果関係が関連ありと判断された事象はなかった。

#### プラセボ群:

いずれかの接種後28日までに重篤な有害事象は認められなかった。1例に1回目接種後28日を超えて細気管支炎、ライノウイルス感染、急性呼吸不全が発現した。治験薬接種との因果関係が関連ありと判断された事象はなかった。

### 重度の有害事象

#### スパイクバックス筋注(1価:起源株)群:

いずれかの接種後28日までに21例(1.2%)に認められた[易刺激性(8例)、食欲減退(3例)、熱性痙攣(2例)、ウイルス性気道感染(1例)、細気管支炎(1例)、ウイルス性胃腸炎(1例)、乳様突起炎(1例)、肺炎(1例)、RSウイルス感染(1例)、ライノウイルス感染(1例)、食物アレルギー(1例)、電解質失調(1例)、蕁麻疹(1例)、発熱(1例)、橈骨頭脱臼(1例)]。12例が治験薬接種との因果関係は関連ありと判断された。

#### プラセボ群:

いずれかの接種後28日までに4例(0.7%)に認められた[発熱(2例)、ウイルス性気道感染(1例)、手足口病(1例)、食欲減退(1例)、易刺激性(1例)]。3例が治験薬接種との因果関係は関連ありと判断された。

### 死亡に至った有害事象

本試験では、中間解析時点で、死亡は認められていない。

### 接種中止及び／又は試験中止に至った有害事象

#### スパイクバックス筋注(1価:起源株)群:

1例に接種中止に至った有害事象が発現した。1例は軽度の蕁麻疹であり、治験薬接種との因果関係は関連ありと判断された。

#### プラセボ群:

1例に接種中止に至った有害事象が発現した。1例はCOVID-19であり、治験薬接種との因果関係は関連なしと判断された。

### 特に注目すべき有害事象(AESI)(MIS-C、心筋炎/心膜炎を含む)

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群では、治験薬接種との因果関係が関連ありと評価されたアナフィラキシー反応の発現はなかった。中間解析の時点で、MIS-C、心筋炎及び心膜炎の報告はなかった。

- AESI

- スパイクバックス筋注(1価:起源株)群:

- いずれかの接種後28日までに3件のAESIが3例(0.2%)に報告され(2例は熱性痙攣、1例は肝損傷)、熱性痙攣の1例、肝損傷の1例が治験薬接種との因果関係は関連ありと判断された。1回目接種後28日を超えて1件のAESIが1例(多形紅斑)に報告された。治験薬接種との因果関係は関連なしと判断された。

- プラセボ群:

- いずれかの接種後28日までに発現したAESIの報告はなかった。1回目接種後28日を超えて1件のAESIが1例(急性呼吸不全)に報告された。治験薬接種との因果関係は関連なしと判断された。

- 過敏症SMQに基づく臨床的に注目すべき事象

- アナフィラキシー反応がスパイクバックス筋注(1価:起源株)群の2例に報告された。

- 狭義並びに狭義及び広義併用の過敏症SMQ※に該当する全ての有害事象を要約した。

- ※過敏症又はアナフィラキシーの潜在的な事象を示す可能性がある事象又は症状について安全性データベースを検索するための方法(必ずしも過敏症又はアナフィラキシーの実際の症例を特定するものではない)

- スパイクバックス筋注(1価:起源株)群:

- 過敏症SMQに該当する事象を報告した被験者数は、101例(5.7%、合計110件を報告)であった。最も多く報告された過敏症SMQは、結膜炎[26例(1.5%)]、発疹[11例(0.6%)]、蕁麻疹[10例(0.6%)]、湿疹[8例(0.5%)]であった。

- プラセボ群:

- 過敏症SMQに該当する事象を報告した被験者数は、41例(7.0%、合計47件を報告)であった。最も多く報告された過敏症SMQは、発疹[8例(1.4%)]、蕁麻疹[7例(1.2%)]、湿疹[5例(0.8%)]であった。

- 心筋症SMQに基づく臨床的に注目すべき症例

- 心筋炎又は心膜炎は認められなかった。

- 以下の2つの重複アプローチを用いて、全ての有害事象を検索した。これら2つの方法で収集した有害事象を複数報告した被験者を特定し、心筋炎又は心膜炎の発現を示唆する潜在的症例を特定する。

- (i) 狭義並びに狭義及び広義の心筋症SMQ

- (ii) 急性心筋炎及び急性心膜炎に関するCDC working caseの定義に含まれるMedDRA ver.23.0の用語を用いて作成されたアルゴリズム

- スパイクバックス筋注(1価:起源株)群:

- 1例(0.1%未満)が狭義及び広義の両方の心筋症SMQに該当する事象を報告した〔易刺激性及び嘔吐が1例で2件(0.1%未満)〕。治験薬接種との因果関係は関連なしと判断された。

- プラセボ群:

- 狭義及び広義の両方の心筋症SMQに該当する事象は認められなかった。

- 中間解析後に報告されたその他の注目すべき有害事象

- 中間解析後のデータカットオフ後、注目すべき有害事象が、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群の1例(川崎病)、プラセボ群の1例(MIS-C)に報告された。いずれの事象も治験薬接種との因果関係は関連なしと判断された。

- MIS-C

- 試験期間中、MIS-Cの症例は報告されなかった。

## <有効性>

### ベースライン時にSARS-CoV-2陰性であった被験者のSARS-CoV-2感染率(副次評価項目)

PP有効性解析対象集団において、Day43(初回免疫2回目接種後14日)以降の、COVID-19発症率(症候性SARS-CoV-2感染率)、SARS-CoV-2感染率(無症候性又は症候性感染率)及び無症候性SARS-CoV-2感染率を評価した。

#### • COVID-19発症率(症候性SARS-CoV-2感染率)

「CDCの症例定義」に合致したのは、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群の51例(3.4%)(発症率:138.239/1,000人年)及びプラセボ群の34例(6.6%)(発症率:279.822/1,000人年)であった。VEは50.6%(95%CI:-21.4%, 68.6%)であった。

「P301試験の症例定義」を用いたところ、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群の37例(2.4%)(発症率:99.981/1,000人年)、プラセボ群の18例(3.5%)(発症率:146.042/1,000人年)でVEは31.5%(95%CI:-27.7%, 62.0%)であった。

#### • SARS-CoV-2感染率(無症候性又は症候性感染率)

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群の81例(5.4%)(感染率:222.821/1,000人年)、プラセボ群の45例(8.8%)(感染率:374.376/1,000人年)に感染が認められた。VEは40.5%(95%CI:12.3%, 59.2%)であった。

#### • 無症候性SARS-CoV-2感染率

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群の32例(2.1%)(感染率:87.988/1,000人年)、プラセボ群の11例(2.1%)(感染率:91.487/1,000人年)に感染が認められた。VEは3.8%(95%CI:-112%, 52.8%)であった。

## 6. 重大な副反応について

### 6.1 ショック、アナフィラキシーについて

#### ショック、アナフィラキシー

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りますので、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ってください。

#### ■ 接種前の注意事項

- 本剤接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分行ってください。**
  - 本剤の成分に対し、重度の過敏症の既往歴のある方には、本剤の接種は行わないでください。
  - 本剤の接種でショック、アナフィラキシーが発現した方には、以降の接種は行わないでください。
  - 予防接種で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方及び本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある方は接種の判断を行うに際しご注意ください。

#### ■ 接種後の注意事項

- 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ります。接種会場・医療機関にて接種後一定時間、被接種者の状態を観察してください。**
  - 過去にアナフィラキシーを含む重いアレルギー症状を引き起こしたことがある方については、接種後30分程度、状態の観察を行ってください。

※アナフィラキシーとは、「アレルギー等の侵入により、複数臓器に全身性にアレルギー症状が惹起され、生命に危機を与える過敏反応」と定義されています。「アナフィラキシーに血圧低下や意識障害を伴う場合」を、アナフィラキシーショックといいます<sup>1)</sup>。

#### アナフィラキシーの診断と対応<sup>2)3)</sup>

##### 1. 準備態勢

予防接種後に起こりうる重篤な副反応への対策として、ワクチン接種現場に医薬品と医療備品を備えておくことが必要です。

##### 2. ワクチン接種後の観察時間

アナフィラキシーを発症した場合であっても、早期に適切な処置が行われることにより、症状の重症化を回避することができると考えられるため、本剤接種後一定時間(少なくとも15分間)は被接種者の状態を観察してください。また、過去にアナフィラキシーを含む重いアレルギー症状(アナフィラキシー又は全身性の皮膚・粘膜症状、喘鳴、呼吸困難、頻脈、血圧低下等のアナフィラキシーを疑わせる複数の症状)を引き起こしたことがある方については、接種後30分程度、状態の観察を行ってください。

- 1) 重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー  
<https://www.pmda.go.jp/files/000231682.pdf>(2023年10月17日確認)
- 2) アナフィラキシーガイドライン(日本アレルギー学会)  
[https://www.jsaweb.jp/uploads/files/Web\\_AnaGL\\_2023\\_0301.pdf](https://www.jsaweb.jp/uploads/files/Web_AnaGL_2023_0301.pdf)(2023年10月17日確認)
- 3) 新型コロナウイルスワクチン接種にともなう重度の過敏症(アナフィラキシー等)の管理・診断・治療(日本アレルギー学会)  
[https://www.jsaweb.jp/modules/news\\_topics/index.php?content\\_id=546](https://www.jsaweb.jp/modules/news_topics/index.php?content_id=546)(2023年10月17日確認)

### 3. 被接種者、そのご家族及び医療従事者が早期に認識しうる症状

初発症状は、じん麻疹やそう痒感、皮膚の紅斑・発赤等のことが多いものの、一部の症例では皮膚症状は先行せず、下記の症状から出現することがありますので注意が必要です。

- 胃痛、吐き気、嘔吐、下痢等の消化器症状
- 視覚異常、視野狭窄等の眼症状
- 嘔声、鼻閉、くしゃみ、咽喉頭のそう痒感、胸部の絞やく感、犬吠様咳そう、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼ等の呼吸器症状
- 頻脈、不整脈、血圧低下等の循環器症状
- 不安、恐怖感、意識の混濁等の神経症状

### 4. アナフィラキシーの診断

ワクチン接種後30分以内あるいはアレルギー反応の観察中に、以下のうち2つ以上の症状が発現した場合は、アナフィラキシーと診断し、5.に記載の初期対応を行ってください。

- 前述のアレルギーを疑わせる皮膚・粘膜症状
- 気道・呼吸器症状(喉頭閉塞感、呼吸困難、喘鳴、強い咳そう、低酸素血症状)
- 強い消化器症状(腹部痙痛、嘔吐、下痢)
- 循環器症状(血圧低下、意識障害)

### 5. 初期対応

**1. バイタルサインの確認** (循環、気道、呼吸、意識状態、皮膚、体重を評価する)

**2. 助けを呼ぶ** (可能なら蘇生チーム(院内)又は救急隊(地域))

**3. アドレナリンの筋肉注射** (0.01mg/kg(最大量:成人0.5mg、小児0.3mg)、必要に応じて5~15分ごとに再投与する)

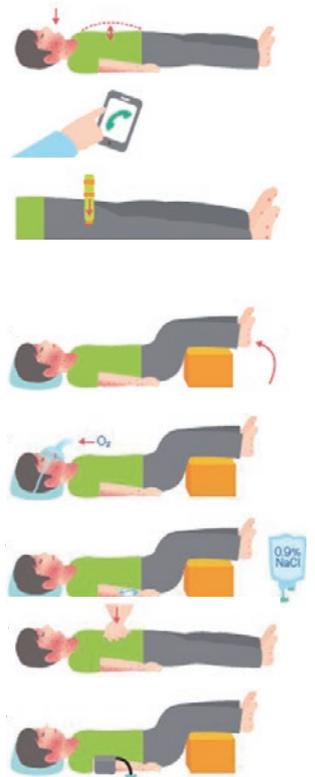
**4. 患者を仰臥位にする** (仰向けにして30cm程度足を高くする、呼吸が苦しいときは少し上体を起こす、嘔吐している時は顔を横向きにする、突然立ち上がった、座ったりした場合、数秒で急変することがある)

**5. 酸素投与** (必要な場合、フェイスマスクか経鼻エアウェイで高流量(6~8L/分)の酸素投与を行う)

**6. 静脈ルートの確保** (必要に応じて0.9%(等張/生理)食塩水を5~10分の間に成人なら5~10mL/kg、小児なら10mL/kg投与する)

**7. 心肺蘇生** (必要に応じて胸部圧迫法で心肺蘇生を行う)

**8. バイタル測定** (頻回かつ定期的に患者の血圧、脈拍、呼吸状態、酸素化を評価する)



重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー  
<https://www.pmda.go.jp/files/000231682.pdf> (2023年10月17日確認)

## 6.2 心筋炎、心膜炎について

### 心筋炎、心膜炎

- 本剤接種後に、心筋炎、心膜炎があらわれることがあります。
- 被接種者又はその保護者の方に、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てください。

### ■ 接種後の心筋炎、心膜炎の報告について

#### 海外情報<sup>1)</sup>

- コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNAワクチン接種後に心筋炎、心膜炎が報告されています。
- 初回免疫において報告された症例の多くは若年男性であり、特に2回目接種後数日以内に発現しています。
- 大多数の症例で、入院による安静臥床により改善しています。

#### 国内情報<sup>2)</sup>

- 接種開始後の副反応疑い報告における心筋炎、心膜炎の報告率と、国内の医療情報データベースを用いて算出した一般集団から推測される心筋炎、心膜炎の発現率とを比較したところ、初回免疫としてスパイクバックス筋注(1価:起源株)2回接種後の若年男性で頻度が高いことが示唆されています。

### ■ 接種後の注意事項について

- 被接種者又はその保護者の方に、本剤接種後に心筋炎、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てください(「1.2 適正使用のお願い」参照(10ページ))。
- 被接種者向け資材「スパイクバックス<sup>®</sup>筋注(1価:オミクロン株XBB.1.5)の接種を受ける方へ」及び「スパイクバックス<sup>®</sup>筋注(1価:オミクロン株XBB.1.5)を接種されるお子さまと保護者の方へ」にその旨を記載していますので、被接種者への説明の際にご活用ください。

⇒ あわせて、厚生労働省ウェブサイト「新型コロナワクチンQ&A」もご参照ください。  
(<https://www.cov19-vaccine.mhlw.go.jp/qa/0079.html>)

1) Clinical Considerations: Myocarditis and Pericarditis after Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines Among Adolescents and Young Adults

2) 第73回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、令和3年度第23回薬事・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)資料(2021年12月3日開催)

## 7. その他の注意について

### 接種後の皮膚充填剤注入部位周辺の腫脹の報告について

#### 海外情報

- 皮膚充填剤(ダーマalfiラー又はフィラー)との関連性は不明ですが、ヒアルロン酸等の皮膚充填剤注入歴のある被接種者において、コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNAワクチン接種後に、皮膚充填剤注入部位周辺の腫脹(特に顔面腫脹)が報告されています<sup>※1</sup>。

※1「4. 安全性情報について」参照(19ページ)

### 接種後の毛細血管漏出症候群の再燃について

#### 海外情報

- スパイクバックス筋注(1価:起源株)接種後に、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の再燃が報告されています。

# 8. 新型コロナウイルス感染症に係るワクチン接種事業について

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ます。以下のワクチン接種事業及びワクチンに関する最新情報が厚生労働省のウェブサイトにて公開されています。重要な情報が含まれていますので、最新情報をご確認のうえ、本剤の適正使用をお願いいたします。

- **新型コロナウイルス感染症に係るワクチン接種に関するお知らせ、ワクチンに関する情報、Q&A、接種に関わる関係者へのお知らせ等の各種情報が掲載されています。**  
⇒ [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine\\_00184.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_00184.html)
- **新型コロナワクチンの接種を行う医療機関へのお知らせが公開されています。**  
⇒ [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine\\_iryoukikanheno\\_oshirase.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_iryoukikanheno_oshirase.html)
- **新型コロナワクチンの予約票、説明書、情報提供資材が公開されています。**  
⇒ [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine\\_yoshinhyouetc.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_yoshinhyouetc.html)

## 予約票

接種券一体型予約票  
(選択肢網掛け入り)

## 説明書

<生後6か月～5歳のお子様の保護者の方へ>  
新型コロナワクチン予防接種についての説明書

## 接種のお知らせ例

市町村からの住民の方への  
接種のお知らせの例  
(追加接種)

## 情報提供資材

新型コロナワクチンの全額公費による接種終了について

## 情報提供資材

XBB対応ワクチン接種後の注意点

## 情報提供資材

血をサラサラにする薬を飲まれている方へ

## 9. 有害事象が認められた場合のお願い

### ● 有害事象報告

本剤接種後に有害事象が認められた場合は、『モデルナ・ジャパン株式会社新型コロナワクチン情報サイト』(<https://takecarecovid19moderna.jp>)にある「モデルナ副反応報告サイト」等にて弊社まで有害事象報告をお願いいたします。

### ● 副反応疑い報告制度

ワクチンの接種後に生じる副反応を疑う事例については、医療機関に報告を求め、収集されます。収集した報告について、厚生労働省の審議会に報告され、専門家による評価が行われます。こうした結果は公表する等して、安全性に関する情報提供等が行われます。

⇒ [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine\\_hukuhannou-utagai-houkoku.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_hukuhannou-utagai-houkoku.html)

厚生労働省のウェブサイトには新型コロナワクチンの副反応疑い報告の方法等が具体的に公表されていますのでご確認ください。

⇒ [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine\\_hukuhannou\\_youshikietc.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_hukuhannou_youshikietc.html)

新型コロナウイルス感染症に係るワクチン予防接種に関するものについては、専用FAX番号:0120-011-126又は電子報告システムにて報告することもできます。

⇒ <https://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/0002.html>

また、「予防接種後副反応疑い報告書」入力アプリからもご報告いただけます。

⇒ <https://www.niid.go.jp/niid/ja/vaccine-j/6366-vaers-app.html>

## 10. よくあるご質問について

**Q1 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある者とは具体的にどのような方を指しますか？**

**A1** ①本剤の成分(電子添文参照)に重度の過敏症の既往がある方、又は②スパイクバック筋注による接種で重度の過敏症を呈した方です。重度の過敏症とは、例えば以下のような状態です。

- アナフィラキシー
- 全身性の皮膚・粘膜症状、喘鳴、呼吸困難、頻脈、血圧低下等のアナフィラキシーを疑わせる複数の症状

**Q2 “本剤の成分”とありますが、具体的にどのような成分に気を付ければよいですか？**

**A2** 本剤の成分は電子添文をご確認ください。本剤は動物由来成分、防腐剤のチメロサル、容器にラテックスは使用しておりません。ただし、本剤はポリエチレングリコール(PEG)を含有しています。PEGは浸透圧性下剤(モビコール®)の主要な成分であり、結腸内視鏡検査の前処置、多くの医薬品の不活性成分や安定剤、そして薬剤(化学療法を含む)の治療効果を改善するためのペグ化と呼ばれるプロセスで用いられます。さらにPEGとポリソルベート(いくつかのワクチンや治療薬の安定剤に用いられている)には交差反応性が認められます。

**Q3 ポリエチレングリコール(PEG)やポリソルベートはどのような医薬品、ワクチンに使われていますか？**

**A3** PEGやポリソルベートが医薬品に含まれているかは電子添文で確認ができます。

また医薬品医療機器総合機構(PMDA)のウェブサイトでも検索ができます。PEGは化粧品、シャンプー、歯磨き粉等にも使用されていることがあります。

日本で承認されているPEG含有ワクチンは、本剤の他、コミナティ筋注等があります。PEGとの交差反応性が懸念されているポリソルベートを含んでいる既に承認されたワクチンは、複数存在します\*。

\*プレベナー13®水性懸濁注、インフルエンザHAワクチン[第一三共]1mL、ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ、エンセバック®皮下注用、ロタテック®内用液、イモバックスポリオ®皮下注等。また、PEGは大腸内視鏡検査時に下剤として使用する医薬品をはじめ、様々な医薬品に添加剤として含まれており、ポリソルベートも同様に複数の医薬品に含まれています。

**Q4 もしPEGやポリソルベートに対してアレルギーがある場合、本剤を接種できますか？**

**A4** ポリソルベートは本剤には入っておりませんが、ポリソルベートに重度の過敏症がある場合、PEGにも重度の過敏症を示す可能性があります。PEGに重度の過敏症が認められた方は接種しないでください。ポリソルベートに対して重いアレルギー反応を起こしたことがある方への接種は、専門医による適切な評価とアナフィラキシー等の重度の過敏症発症時の十分な対応ができる体制のもとで行うことが望ましいとされています。

**Q5 本剤以外にアレルギーがある方に接種できますか？**

**A5** 食物アレルギー、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎や花粉症、じん麻疹、アレルギー体質等があるといった理由だけで、接種を受けられないわけではありません。また、接種するワクチンの成分に関係のないものに対するアレルギーを持つ方も接種は可能です。ただし、これまでに、薬や食品等何らかの物質で、アナフィラキシー等を含む、重いアレルギー反応を起こしたことがある方は、通常より長く(接種後30分間程度)、接種会場で待機してもらってください。また、接種不適合者や接種要注意者に該当しないことは別途ご確認ください。

**Q6 本剤接種後の副反応に特徴はありますか？**

**A6** 本剤接種後に認められた副反応発現傾向は、スパイクバックス筋注(1価:起源株)、スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)及びスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)で認められている既知の安全性プロファイルと一致したことから、本剤について特徴的な安全性上の懸念は確認されていません。

**Q7 本剤接種後に持続的な痛みや認知機能の異常及びその他の体調の変化等を訴えて被接種者が受診した場合にはどのような対応が必要ですか？**

**A7** 被接種者が接種後数ヵ月にわたり訴える、倦怠感や身体各所の疼痛等の主観的な症状について、本剤との因果関係を断定することは極めて困難です。被接種者と家族が落ち着いて相談や診療を受けられるよう配慮していただき、相談への説明はできる限り丁寧に対応してください。ご自身が主治医として診療を継続することが難しい場合は、専門医療機関への紹介を検討してください。紹介される際にも、紹介先医療機関での主治医が決定するまでは責任を持ってご自身で診療を継続していただくようお願いいたします。

**Q8 初回免疫において、若年男性では、スパイクバックス筋注(1価:起源株)等の新型コロナワクチン接種による心筋炎や心膜炎のリスクが高いと聞いています。若年男性も本剤を接種出来ますか？**

**A8** はい。新型コロナウイルスに感染した場合にも心筋炎や心膜炎を発症するリスクがあり、感染症による心筋症・心膜炎の頻度に比較してワクチン接種後の心筋症・心膜炎の頻度が低い事は確認されています。新型コロナワクチンは発症予防効果等の接種のメリットが、副反応のデメリットよりも大きい事が確認されており、ご本人(又は保護者)の意思に基づいて接種することが出来ます。

**Q9 新型コロナワクチンとそれ以外のワクチンは、同時に接種することは出来ますか？**

**A9** 新型コロナワクチンとインフルエンザワクチンとの同時接種は可能です。ただし、インフルエンザワクチン以外のワクチンは、新型コロナワクチンと同時に接種できません。互いに、片方のワクチンを受けてから2週間後に接種できます。

[参照:厚生労働省Q&A]

(例)4月1日に新型コロナワクチンを接種した場合、インフルエンザワクチン以外のワクチンを接種できるのは、4月15日(2週間後の同じ曜日の日)以降になります。

なお、創傷時の破傷風トキソイド等、緊急性を要するものに関しては、例外として2週間を空けずに接種することが可能です。

**Q10 持病があり、薬を飲んでいる人はワクチンを受けることは出来ますか？**

**A10** 薬を飲んでいるために、ワクチンが受けられないということはありませんが、基礎疾患のある方では、免疫不全のある方や病状が重い方等、接種を慎重に検討した方がよい場合があります。接種不適当者や接種要注意者に該当しないことは別途ご確認ください。また、抗凝固薬(いわゆる「血をサラサラにする薬」の一部です)を飲んでいる方は、ワクチンを受けた後、2分以上しっかり押さえてください。

**Q11 新型コロナウイルス感染症に罹患したことがある方に本剤を接種できますか？**

**A11** 既に新型コロナウイルスに感染した人も、新型コロナワクチンを接種することができます。ただし、接種不適合者や接種要注意者に該当しないことは別途ご確認ください。

**Q12 妊婦や妊娠している可能性がある方に、本剤を接種できますか？**

**A12** 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してください。

**Q13 被接種者が授乳中の場合、本剤を接種できますか？**

**A13** 予防接種上の有益性及び母乳栄養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してください。なお、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してください。

**Q14 小児、乳幼児に本剤を接種できますか？**

**A14** 6歳以上の方は、初回免疫(1・2回目接種)及び追加免疫(3回目以降の接種)の接種が可能です。生後6ヵ月～5歳の方は、初回免疫のみ接種が可能(追加免疫は対象外)です。生後6ヵ月未満の方は本剤接種の対象外です。生後6ヵ月未満を対象とした臨床試験は実施していません。

**Q15 本剤接種の1回目と2回目の間隔が、4週間以上空いてしまった場合は、どのようにすればよいですか？**

**A15** できる限り速やかに2回目の接種を実施してください(電子添文の7.1.2項をご参照ください)。

**Q16 本剤に感染予防効果はありますか？**

**A16** 本剤接種によってすべての被接種者に新型コロナウイルスによる感染症の予防が期待できるわけではありません。また、海外臨床試験の主要評価項目は感染予防効果ではなく発症予防を検証したものですので、本剤接種後も基本的感染対策の徹底をお願いいたします。

**Q17 本剤の接種前後にPCR検査、抗原検査、抗体検査は必要ですか？**

**A17** 必要ありません。

## 11. 本剤の最新情報

最新の情報は、[モデルナ・ジャパン株式会社新型コロナワクチン情報サイト](https://takecarecovid19moderna.jp)でご確認ください。

URL <https://takecarecovid19moderna.jp>



## 12. 本剤に関する問い合わせ先

モデルナ・ジャパン株式会社

製品情報センター スパイクボックス(COVID-19ワクチンモデルナ)専用ダイヤル

〒105-6923 東京都港区虎ノ門四丁目1番1号

フリーダイヤル 0120-793-056 受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

ウイルスワクチン類 **スパイクバックス®筋注**

(1価:オミクロン株XBB.1.5)

Spikevax® Intramuscular Injection (Monovalent:Omicron XBB.1.5)

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

(詳細は電子添文等をご参照ください。接種不適当者を含む接種上の注意等の改訂に十分ご注意ください。)

本剤は、本邦で特例承認されたものであり、製造販売後も引き続き品質に係る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。

承認番号	30300AMX00461
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	2021年5月

販売名	和名	スパイクバックス®筋注	洋名	Spikevax® Intramuscular Injection
一般名	和名	コロナウイルス(SARS-CoV-2) RNAワクチン	洋名	Coronavirus (SARS-CoV-2) RNA Vaccine
日本標準商品分類番号	876313	薬効分類名	ウイルスワクチン類	
貯法	-20 ± 5℃	有効期間	12か月	

## 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[8.3、11.1.1参照]
- 2.4 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

## 3. 製法の概要及び組成・性状

## 3.1 製法の概要

SARS-CoV-2のスパイクタンパク質をコードする配列を含む鋳型DNAを用いて転写したRNAを精製し、緩衝液中に分散させた脂質ナノ粒子に封入する。

## 3.2 組成

本剤は、0.5mL中に次の成分を含有する。

販売名	スパイクバックス筋注	
有効成分	アンデュソメラン	0.05mg
添加剤	ヘパタデカン-9-イル 8-((2-ヒドロキシエチル) (6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)アミノ)オクタン酸エステル(SM-102)	0.54mg
	コレステロール	0.23mg
	1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DSPC)	0.14mg
	1,2-ジミリストイル-rac-グリセロ-3-メチルポリオキシエチレン(PEG2000-DMG)	0.10mg
	トコメタモール	0.25mg
	トコメタモール塩酸塩	1.2mg
	氷酢酸	0.021mg
	酢酸ナトリウム水和物	0.10mg
	精製白糖	43.5mg

## 3.3 製剤の性状

販売名	スパイクバックス筋注
剤形・性状	本品は白色～微黄白色の懸濁液であり、白色又は半透明の目的物質由来の粒子を認めることがある。
pH	7.0～8.0
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)

## 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

〈12歳以上の者〉  
初回免疫として、1回1mLを2回、通常、4週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。  
追加免疫として、1回0.5mLを筋肉内に接種する。  
〈6歳以上12歳未満の者〉  
初回免疫として、1回0.5mLを2回、通常、4週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。

追加免疫として、1回0.25mLを筋肉内に接種する。  
〈生後6か月以上6歳未満の者〉  
初回免疫として、1回0.25mLを2回、通常、4週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。

## \*7. 用法及び用量に関連する注意

## 7.1 初回免疫

## 7.1.1 接種対象者

生後6か月以上の者。

## 7.1.2 接種間隔

1回目の接種から4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。

## 7.1.3 接種回数

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。

## 7.2 追加免疫

## 7.2.1 接種対象者

過去に初回免疫又は追加免疫としてSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のある6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。

## 7.2.2 接種時期

通常、前回のSARS-CoV-2ワクチンの接種から少なくとも3か月経過した後に接種することができる。

7.2.3 スパイクバックス筋注(1価:起源株)以外の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及び安全性は確立していない。

## 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。[9.1参照]

8.3 ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるため、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。また、本剤の接種でショック、アナフィラキシーが発現したことがある者には、以降、本剤の接種は行わないこと。[2.3、9.1.4、9.1.6、11.1.1参照]

8.4 心筋炎、心膜炎があらわれることがあるため、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。[11.1.2、15.1.1、15.1.2参照]

8.5 コロナウイルス(SARS-CoV-2) RNAワクチン接種後に、ギラン・バレー症候群が報告されている。被接種者又はその保護者に対しては、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。

8.6 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、局所の異常反応及び体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な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事前に知らせること。

8.7 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。

8.8 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。

## 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には、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 血小板減少症又は凝固障害を有する者、抗凝固療法を施行している者

本剤接種後に出血又は注射部位に血腫があらわれるおそれがある。

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おそれがある。

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

[9.2、9.3参照]

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レル

ギーを疑う症状を呈したことがある者

[8.3, 9.1.6, 11.1.1参照]

9.1.5 過去にけいれんの既往のある者

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

[8.3, 9.1.4, 11.1.1参照]

9.2 腎機能障害を有する者

接種要注者である。[9.1.3参照]

9.3 肝機能障害を有する者

接種要注者である。[9.1.3参照]

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。本剤及び本剤に対する抗体のヒト乳汁中への移行は不明である。

\*9.7 小児等

生後6ヵ月未満を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

接種に当たっては、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。

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。

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]

11.1.2 心筋炎、心膜炎 (頻度不明)

[8.4, 15.1.1, 15.1.2参照]

\*11.2 その他の副反応

	1%以上	1%未満	頻度不明
局所症状 (注射部位)	疼痛 (88.5%) <sup>a)</sup> 、腫脹・硬結 (15.4%) <sup>a)</sup> 、 発赤・紅斑 (12.9%) <sup>a)</sup> 、遅発性反応 (疼痛、腫脹、紅斑等) <sup>b)</sup>	そう痒感、 じん麻疹	
精神神経系	易刺激性・泣き (77.1%) <sup>a,d)</sup> 、頭痛 (58.8%) <sup>a)</sup> 、傾眠 (49.9%) <sup>a,d)</sup>		急性末梢性顔 面神経麻痺、感 覚鈍麻、錯感覚
消化器	悪心・嘔吐 (21.7%) <sup>a)</sup>		
代謝・栄養	食欲減退 (43.8%) <sup>a,d)</sup>		
筋・骨格系	筋肉痛 (49.8%) <sup>a)</sup> 、関節痛 (35.5%) <sup>a)</sup>		
皮膚		発疹	
血液	リンパ節症 (20.2%) <sup>a,c)</sup>		
その他	疲労 (66.8%) <sup>a)</sup> 、悪寒 (38.3%) <sup>a)</sup> 、 発熱 (16.4%) <sup>a)</sup>	顔面腫脹	

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

b) 接種後7日目以降に認められることがある

c) 注射部位と同じ側の腋窩の腫脹又は圧痛

d) 生後6ヵ月～5歳の小児を対象とした臨床試験において収集した副反応の発現頻度

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用い、被接種者ごとに取り換えること。

14.1.2 使用前に、遮光して冷蔵庫 (2～8℃) 又は常温 (15～25℃) で解凍すること。また、解凍後に再凍結しないこと。

14.1.3 使用前であれば、解凍後、遮光して2～8℃で最長30日間、8～25℃で最長24時間保存することができる。いずれの場合も有効期間内に使用すること。

14.1.4 使用前に常温に戻しておくこと。

\*14.1.5 本剤の1バイアルには1回の接種用量1mLとして2回接種分、0.5mLとして5回接種分、0.25mLとして10回接種分の薬液が充填されている。ただし、使用する注射筒及び注射針によっては1回の接種用量0.25mLを10回採取できないことがある。1回0.25mLを採取できない場合、残量は廃棄すること。

14.1.6 使用前にバイアルに変色、異物の混入その他の異常がないかを目視で確認し、異常を認めたものは使用しないこと。

14.1.7 吸引の前に容器を静かに回し、混和すること。振り混ぜないこと。吸引の際には容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒し、注射針をさし込み、所要量を吸引すること。この操作に当たっては、雑菌が迷入しないよう注意すること。

14.1.8 栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用しないこと。

14.1.9 一度針を刺したバイアルは、遮光して2～25℃で保存し、12時間以上経過

したものは廃棄すること。

14.2 薬剤接種時の注意

\*14.2.1 通常、三角筋中央部又は大腿前外側部に、1歳未満は大腿前外側部に筋肉内接種すること。臀部には接種しないこと。また、静脈内、皮内、皮下への接種も行わないこと。

14.2.2 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。

14.2.3 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。

(1) 針長は筋肉内接種に足る長さで、神経、血管、骨等の筋肉下組織に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定すること。

(2) 神経走行部位を避けること。

(3) 注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外において、コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNAワクチン接種後に心筋炎、心膜炎が報告されている。初回免疫において報告された症例の多くは若年男性であり、特に2回目接種後数日以内に発現している。また、大多数の症例で、入院による安静臥床により症状が改善している。[8.4, 11.1.2参照]

15.1.2 接種開始後の国内副反応疑い報告における心筋炎、心膜炎の報告率と、国内の医療情報データベースを用いて算出した一般集団から推測される心筋炎、心膜炎の発現率とを比較したところ、初回免疫としてスパイクバックス筋注 (1価:起源株) 2回接種後の若年男性で頻度が高いことが示唆された。[8.4, 11.1.2参照]

15.1.3 海外において、皮膚充填剤との関連性は不明であるが、皮膚充填剤注入歴のある被接種者において、コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNAワクチン接種後に、皮膚充填剤注入部位周辺の腫脹 (特に顔面腫脹) が報告されている。

15.1.4 海外において、スパイクバックス筋注 (1価:起源株) 接種後に、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の再燃が報告されている。

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 -50℃以下で保管しないこと。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

21.3 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。

21.4 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で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。

22. 包装

バイアル 2.5mL (青キャップ) : 10本

24. 文献請求先及び問い合わせ先

モデルナ・ジャパン株式会社 製品情報センター  
スパイクバックス (COVID-19ワクチンモデルナ) 専用ダイヤル  
〒105-6923 東京都港区虎ノ門四丁目1番1号  
フリーダイヤル 0120-793-056  
受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とはならない (薬価基準未収載)。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

モデルナ・ジャパン株式会社

〒105-6923 東京都港区虎ノ門四丁目1番1号

