医薬品リスク管理計画
(RMP)

本資材は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資材です
(その他適正使用情報を含む)

日本標準商品分類番号 876313

適正使用ガイド

スパイクバックス筋注
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。

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

コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNAワクチン
Spikevax® Intramuscular Injection

劇薬 | 処方箋医薬品注) 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

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(以下、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材「スパイクバックス®筋注の接種を受ける方へ」及び「スパイクバックス®筋注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。

moderna

田辺三菱製薬

2024年9月改訂

スパイクバックス®筋注の誤接種防止のお願い

●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。
●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お知らせいただき、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
〒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

【用量の混同】
1 接種対象者の年齢に対して定められた用量と、異なる用量を誤接種
※**本剤の接種用量は、生後6ヵ月～11歳、12歳以上で異なります**
2 過去のスパイクバックス筋注の用量で本剤を誤接種
※**以前流通していた製剤と接種用量が異なる場合があります**
※**電子添文改訂により用量が変更されている場合があります**
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 生後6ヵ月～4歳の乳幼児に3回目以降の接種として、本剤を誤接種
※**生後6ヵ月～4歳の乳幼児に、3回目以降の接種を行わないでください**
2 生後6ヵ月～4歳の乳幼児に1･2回目の接種間隔（通常**4週間**）と、異なる接種間隔で誤接種
※**他社製品と接種間隔が異なります**

※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の取り扱い上の注意

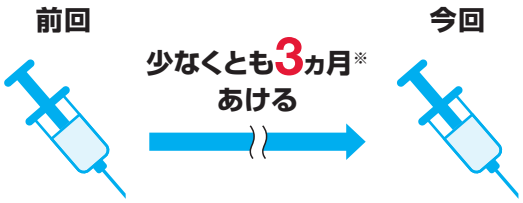
<table>
<tr><td colspan="2">対象年齢</td><td>12歳以上</td><td>5～11歳</td><td colspan="2">生後6ヵ月～4歳</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">用法・用量</td><td rowspan="2">0.5mL/回</td><td rowspan="2">0.25mL/回</td><td>1・2回目接種</td><td>3回目以降の接種</td></tr>
<tr><td>0.25mL/回</td><td>接種できません</td></tr>
<tr><td colspan="2">接種可能回数
(1バイアル2.5mL
あたり)</td><td>0.5mL/回として5回*</td><td colspan="3">0.25mL/回として10回*</td></tr>
<tr><td colspan="5">*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。</td></tr>
<tr><td rowspan="6">バイアルの温度管理・保存期間</td><td>解凍前</td><td colspan="4">−20 ± 5℃
凍結した状態で遮光保管してください</td></tr>
<tr><td rowspan="2">解凍時
いずれかを
選択</td><td colspan="4">解凍方法①2～8℃ / 所要時間：約2時間30分</td></tr>
<tr><td colspan="4">解凍方法②15～25℃ / 所要時間：約１時間</td></tr>
<tr><td rowspan="2">解凍後保存時
(穿刺前)
いずれかを
選択</td><td colspan="4">保存方法①2～8℃ / 最長30日間</td></tr>
<tr><td colspan="4">保存方法②8～25℃ / 最長24時間</td></tr>
<tr><td>解凍後保存時
(穿刺後)</td><td colspan="4">2～25℃ / 最長12時間
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
シリンジの中の薬液も同様に考えます**
**各々のシリンジ充填後12時間ではなく、バイアル初回穿刺後12時間以内に使用してください
事例：最初に穿刺してから2時間経過したバイアルから充填したシリンジについては、残りの10時間以内に使用してください</td></tr>
</table>

※有効期間内に使用してください
※遮光下で保管・解凍・保存をしてください
※解凍後の薬液は再凍結しないでください
※使用する際は、常温に戻してから使用してください

(2024年8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。

(注意)年齢ごとの接種用量をご確認ください

【接種用量】
- 12歳以上：0.5mL/回
- 5～11歳：0.25mL/回



※初めて新型コロナワクチンを接種する方は、
1回目の接種後、およそ4週間の間隔で2回目を接種できます。

【接種用量】
- 生後6ヵ月～4歳：0.25mL/回

※原則として2回目も本剤を接種してください。
※本剤は3回目以降の接種はできません。
※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回目を接種してください。

【最新の電子添文及び医療従事者向けのサポート情報】
右の二次元コード又は下記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)

スパイクバックス® 筋注を接種する医療従事者の方へ

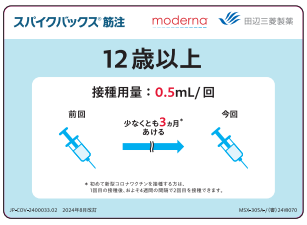
誤接種防止カードのご案内

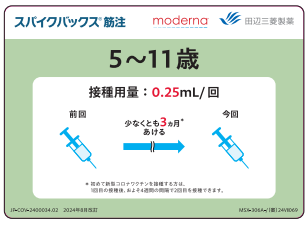
本ページでは誤接種防止カードの活用方法についてご案内します。
誤接種防止にお役立てください。

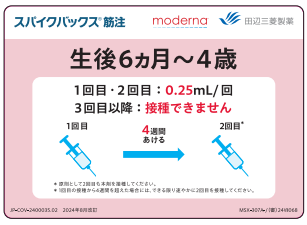
用法及び用量の変更に伴い誤接種防止ツールを一新しました。
2024年4月以前の資材は廃棄してください。
本剤の接種にあたっては、最新の電子添文ならびに最新の情報をご確認ください。

【新規ツール】

誤接種防止カード







（サイズ：横14.8cm×縦10.5cm）

【目的】

接種年齢ごとの用法及び用量を確認するカードです。

【活用例/活用タイミング】

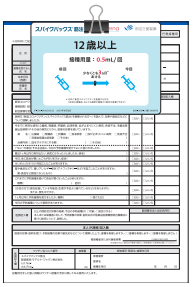
トレーで活用するパターン

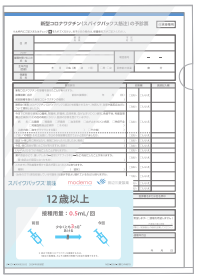
1. 調製者は、カードをトレーに置く等し、接種用量を確認しながら所要量をシリンジに吸引してください。
2. 医療従事者は、接種時に、シリンジに充填された用量が被接種者の年齢の用量と合っているかを確認してください。

※画像はイメージです

予診票とあわせて活用するパターン

1. 受付の方は、該当するカードを予診票と共に医療従事者に渡してください。
2. 医療従事者は、予診票とカードを照合し、接種対象者、接種年齢、接種間隔、接種回数、接種用量が合っているかを確認してください。





※画像はイメージです

被接種者に渡すパターン

1. 受付の方は、被接種者や保護者にカードを渡してください。
2. 被接種者や保護者は、待ち時間に接種内容を確認できます。
3. 医療従事者は、問診時に被接種者と一緒にカードの内容が合っているかを確認してください。

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。」[1]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[2]

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、腋窩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ので、接種しないこと。

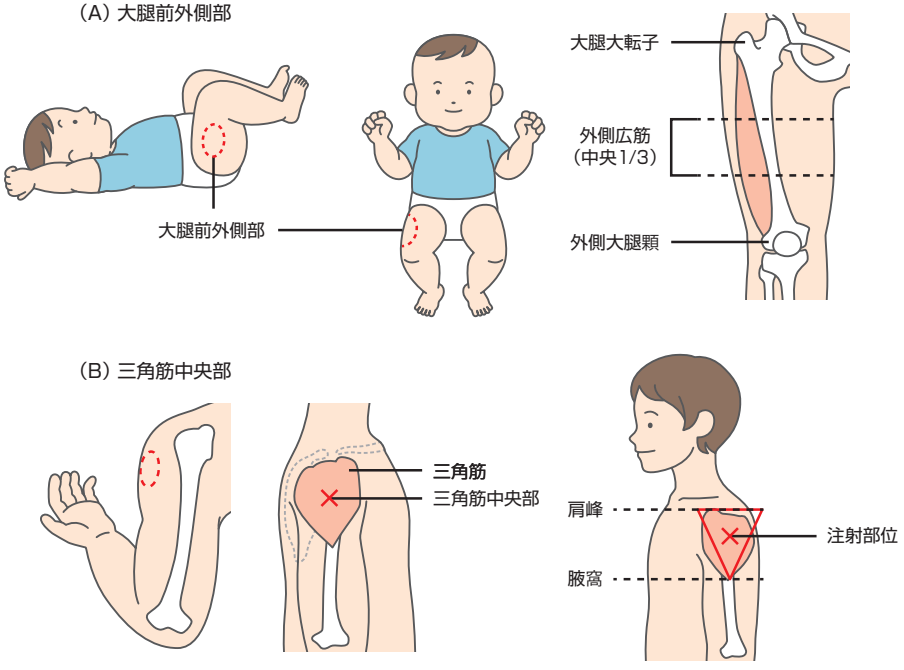


図 筋肉内接種の接種部位

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3版）」をご参照ください

1）スパイクバックス®筋注電子添文, 2024年8月作成（第1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3版）」
https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=301（2024年8月13日確認）

目 次

スパイクバックス筋注の誤接種防止のお願い RMP …… 2
スパイクバックス筋注の取り扱い上の注意 RMP …… 3
誤接種防止カードのご案内 RMP …… 4
小児に対するワクチンの筋肉内接種法について RMP …… 5
1. はじめに RMP …… 7
1.1 承認条件 …… 7
1.2 適正使用のお願い …… 8
2. 本剤について RMP …… 10
2.1 本剤の構成物質 …… 10
2.2 本剤の作用機序 …… 10
2.3 医薬品リスク管理計画における安全性検討事項 …… 11
3. 効能又は効果、用法及び用量について RMP …… 16
4. 安全性情報について RMP …… 17
5. 各臨床試験について …… 18
5.1 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（P205試験）パートJ …… 18
5.2 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（P205試験）パートF,H …… 23
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） …… 29
5.4 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（P205試験）パートF,G …… 37
5.5 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（1501試験）（NCT04677660） …… 43
5.6 海外第Ⅲ相臨床試験（P301試験）（COVE試験；NCT04470427） …… 49
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） …… 56
5.8 海外第Ⅱα相臨床試験（P201試験）パートB …… 60
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） …… 66
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） …… 72
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） …… 88
6. 重大な副反応について RMP …… 107
6.1 ショック、アナフィラキシーについて …… 107
6.2 心筋炎、心膜炎について …… 109
7. その他の注意について RMP …… 110
8. 有害事象が認められた場合のお願い RMP …… 111
9. よくあるご質問について RMP …… 112
10. 本剤の最新情報 RMP …… 115
11. 本剤に関する問い合わせ先 RMP …… 115
Drug Information RMP …… 116

本資材は、医薬品リスク管理計画に基づく内容を含む資材であり、追加のリスク最小化活動に基づく内容に該当する箇所にマークを付与しています。

1. はじめに

1.1 承認条件

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。

被接種者又は代筆者の方に予診票を記入していただいてください。

□ 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。

【5歳以上の方】

□ 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。

□ 初めて新型コロナワクチンを接種する方は、1回目の接種後およそ4週間の間隔をおいて2回目の接種を行うことができます。

【生後6ヵ月～5歳未満の方】

□ 初回免疫（1・2回目の接種）であることを確認してください。3回目以降の接種はできません。

□ 2回目接種の場合、1回目の接種から4週間経っていることを確認してください。

□ 2回目接種の場合、1回目の接種が本剤であることを確認してください（本剤は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）。

□ 接種不適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。

【接種不適当者（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※1に対し、重度の過敏症※2の既往歴のある者

※1 「2.1 本剤の構成物質」参照（10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※3

※3 「9. よくあるご質問について」Q&A 1～4参照（112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ヵ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※4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（17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。

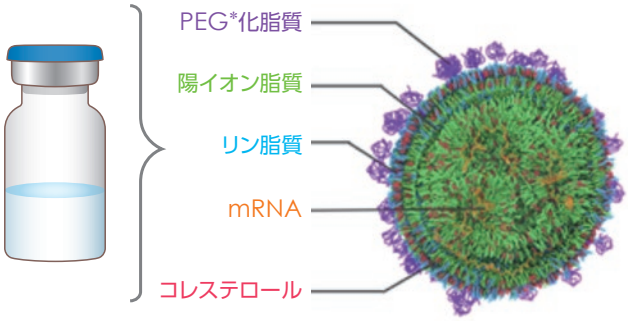
- □ 接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師※5の診察を受けること。
- □ 接種後の入浴は可能ですが、体調が悪いときは無理せず、様子をみること。
- □ 局所の異常な反応（注射部位の反応）が増強した場合、発現した副反応の症状が数日後も残る場合等は、速やかに医師※5の診察を受ける又は鎮痛薬や解熱剤の使用について相談すること。
- □ 本剤接種後に発熱や疲労・倦怠感等の全身症状があらわれる可能性を考慮して、接種当日や翌日の予定を立てること。
- □ 接種後の待機時間について、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※6を起こしたことのある方は、接種医療機関にて30分程度待機すること※7。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※8。
- □ 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※9）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（107～108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（11ページ）、「6.2 心筋炎、心膜炎について」参照（109ページ）及び「9. よくあるご質問について」Q&A 7参照（113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、食べ物が飲み込みにくい、呼吸が苦しい

2. 本剤について

2.1 本剤の構成物質[1)]

本剤は新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)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-ジミリストイル-*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。

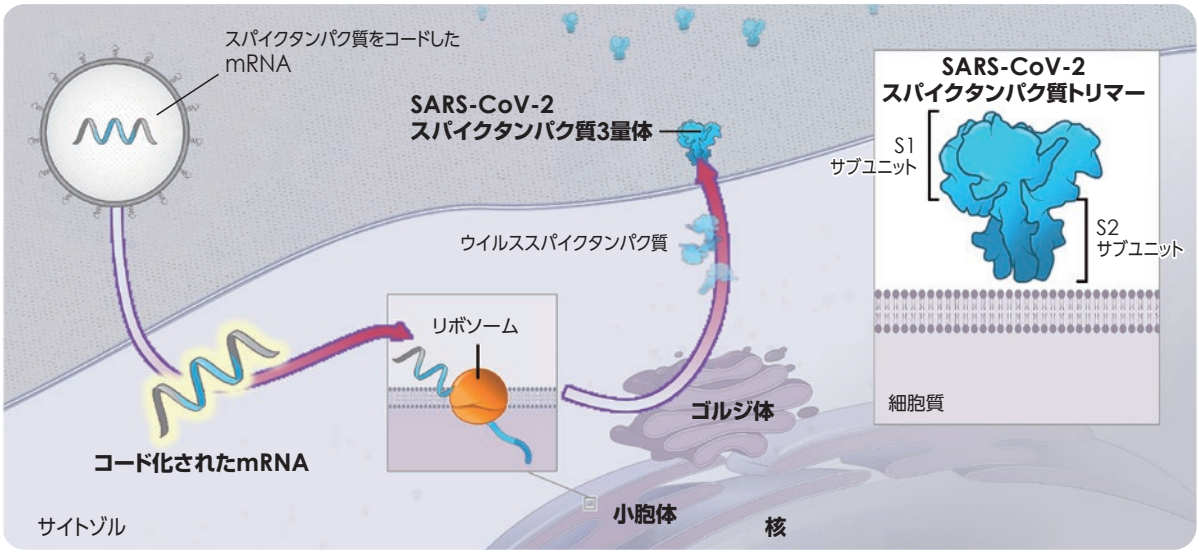


*PEG:ポリエチレングリコール

※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。

2.2 本剤の作用機序[2)]

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[3)]。

1) 組成(社内資料, 承認時評価資料)
2) Bettini E et al. Vaccines(Basel). 2021; 9(2): 147.
3) 分布(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※1における**重要な特定されたリスク**※2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（P301試験）（初回免疫※3）（COVE試験; NCT04470427）（カットオフ日:2020年11月25日）及び海外第Ⅱa相臨床試験（P201試験）パートB（追加免疫※3）（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）[1)]。そのうち244例は、ブライトン分類[2)]（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）[3)]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※4。

※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あわせて、又は、定期的に確実に評価が行われるようにするものです。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 初回免疫とは過去に新型コロナワクチンの接種歴のない者を対象にスパイクバックス筋注を4週間隔で2回接種することであり、追加免疫とは初回免疫を完了した者にスパイクバックス筋注を追加接種することです。
※4 「6.1 ショック、アナフィラキシーについて」参照（107～108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) Background rates of Adverse Events of Special Interest for monitoring COVID-19 vaccines. D3-Draft Final Report. Version1.1. March 4, 2021

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	□ 全身性じん麻疹もしくは全身性紅斑 □ 血管浮腫（遺伝性のものを除く）、局所もしくは全身性 □ 発疹を伴う全身性そう痒感	□ 発疹を伴わない全身性そう痒感 □ 全身がちくちくと痛む感覚 □ 有痛性眼充血 □ 接種局所のじん麻疹
循環器症状	□ 測定された血圧低下 □ 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	□ 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	□ 両側性喘鳴（気管支けいれん） □ 上気道喘鳴 □ 上気道腫脹（唇、舌、喉、口蓋垂、喉頭） □ 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	□ 持続性乾性咳嗽 □ 嗄声 □ 咽喉閉塞感 □ くしゃみ、鼻水 □ 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		□ 下痢 □ 腹痛 □ 悪心 □ 嘔吐
臨床検査		□ 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（111ページ参照）。

⇒ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）への予防接種後副反応疑い報告については111ページをご参照ください。

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（P301試験）（初回免疫※1）（COVE試験; NCT04470427）（カットオフ日：2020年11月25日）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（P201試験）パートB（追加免疫※1）（安全性データの抽出日:2021年8月16日）において心筋炎の有害事象の報告はありませんでしたが、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※2（うち、重篤は2,107例）でした※3。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※4は195例※5でした※6。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※1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[1)]。

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※7。

※1 初回免疫とは過去に新型コロナワクチンの接種歴のない者を対象にスパイクバックス筋注を4週間隔で2回接種することであり、追加免疫とは初回免疫を完了した者にスパイクバックス筋注を追加接種することです。
※2 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
※3 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
※4 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。
※5 MedDRA PT（ver. 24.1）が心筋炎又は心膜炎である症例
※6 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（首相官邸ウェブサイト:2021年11月17日掲載データ参照）
※7 「1.2 適正使用のお願い」参照（8ページ）、「6.2 心筋炎、心膜炎について」参照（109ページ）及び「9. よくあるご質問について」Q&A 7参照（113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**※1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）※2」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（P301試験）（初回免疫※3）（COVE試験；NCT04470427）（カットオフ日：2020年11月25日）及び海外第Ⅱa相臨床試験（P201試験）パートB（追加免疫※3）（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）[1)]。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[2)]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、ワクチン関連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[3)]。

マウスを用いたSARS-CoV及びMERS-CoVワクチンの非臨床研究[4)5)]、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[6)]において、ワクチン関連疾患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 ワクチン関連疾患増強は、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。
※3 初回免疫とは過去に新型コロナワクチンの接種歴のない者を対象にスパイクバックス筋注を4週間隔で2回接種することであり、追加免疫とは初回免疫を完了した者にスパイクバックス筋注を追加接種することです。

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）の海外第Ⅲ相臨床試験（P301試験）（初回免疫※1）（COVE試験;NCT04470427）、国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（1501試験）（初回免疫※1）（NCT04677660）、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※1）（TeenCOVE試験;NCT04649151）及び海外第Ⅱa相臨床試験（P201試験）パートB（追加免疫※1）におけるスパイクバックス筋注（1価:起源株）群において、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、日本を含む全世界でGBS及びGBS関連事象※2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※3は30例でした[1)]。

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、食べ物が飲み込みにくい、呼吸が苦しい等が挙げられます。

※1 初回免疫とは過去に新型コロナワクチンの接種歴のない者を対象にスパイクバックス筋注を4週間隔で2回接種することであり、追加免疫とは初回免疫を完了した者にスパイクバックス筋注を追加接種することです。

※2 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、ビッカースタッフ型脳炎、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）

※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）

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〉

1回0.5mLを筋肉内に接種する。

〈5歳以上12歳未満の者〉

1回0.25mLを筋肉内に接種する。

〈生後6ヵ月以上5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。

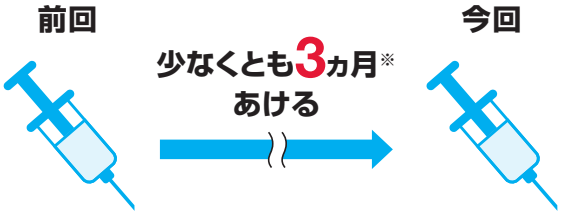
⇒ **3回目以降の接種はできません**ので、ご注意ください。

【用法及び用量に関連する注意】

5歳以上		生後6ヵ月以上5歳未満	
接種時期	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る。	**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。
接種回数	過去に新型コロナワクチンの接種歴のない者には、およそ4週間の間隔をおいて2回目接種を行うことができる。	**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。

（注意）年齢ごとの接種用量をご確認ください

【接種用量】
- 12歳以上：0.5mL/回
- 5歳以上12歳未満：0.25mL/回



※ 初めて新型コロナワクチンを接種する方は、
1回目の接種後、およそ4週間の間隔で2回目を接種できます。

【接種用量】
- 生後6ヵ月以上5歳未満：0.25mL/回

※ 原則として2回目も本剤を接種してください。
※ 本剤は3回目以降の接種はできません。
※ 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回目を接種してください。

【定期接種と任意接種】

本剤は「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠してご使用ください。

定期接種の対象者は以下の方です。

- 65歳以上の方
- 60～64歳までの一定の基礎疾患※を有する方

※ 心臓、腎臓または呼吸器の機能に障害があり、身の回りの生活が極度に制限される人、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）による免疫の機能に障害があり、日常生活がほとんど不可能な方。

定期接種のスケジュールは、感染症の状況やワクチンの有効性に関するデータを踏まえ、毎年秋冬に1回行うこととされています。
なお、定期接種に用いられるワクチンの種類（ワクチンに含まれる株）については、厚生労働省や自治体のウェブサイトを確認してください。
定期接種の対象者以外の方や、定期接種のタイミング以外で接種する場合については、任意接種としてワクチンの接種を受けることができます。

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%)[a)]、腫脹・硬結(15.4%)[a)]、発赤・紅斑(12.9%)[a)]、遅発性反応(疼痛、腫脹、紅斑等)[b)]	そう痒感、じん麻疹	
精神神経系	易刺激性・泣き(77.1%)[a,d)]、頭痛(58.7%)[a)]、傾眠(49.9%)[a,d)]		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%)[a)]		
代謝・栄養	食欲減退(43.8%)[a,d)]		
筋・骨格系	筋肉痛(49.8%)[a)]、関節痛(35.5%)[a)]		
皮膚		発疹	
血液	リンパ節症(20.2%)[a)c)注1)]		
その他	疲労(66.8%)[a)]、悪寒(38.3%)[a)]、発熱(16.3%)[a)]	顔面腫脹[注2)]	

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
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(61～62ページ)〕。初回免疫とは過去に新型コロナワクチンの接種歴のない者を対象にスパイクバックス筋注を4週間隔で2回接種することであり、追加免疫とは初回免疫を完了した者にスパイクバックス筋注を追加接種することです。
注2) 「7. その他の注意について」参照(110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[1)2)]。〔スパイクバックス筋注(1価:オミクロン株XBB.1.5)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20～22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26～28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33～36ページ、海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験は39～42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45～48ページ、海外第Ⅲ相臨床試験は50～55ページ、海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験は57～59ページ・68～70ページ・75～81及び84～87ページ・90～97及び100～105ページ、海外第Ⅱα相臨床試験パートBは61～65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、スパイクバックス筋注接種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[3)4)]。
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。被接種者向け資材「スパイクバックス®筋注の接種を受ける方へ」及び「スパイクバックス®筋注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) 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(1501試験)(社内資料, 承認時評価資料)
2) 海外第Ⅲ相試験(P301試験)(社内資料, 承認時評価資料)
3) https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/news/coronavirus-covid-19/sicherheit-covid-19-impfstoffe-verzoegert-lokalreaktionen.html (2024年8月13日確認)
4) Blumenthal KG et al. N Engl J Med. 2021; 384(13): 1273-7.

5. 各臨床試験について

初回免疫とは過去に新型コロナワクチンの接種歴のない者を対象にスパイクバックス筋注を4週間隔で2回接種することであり、追加免疫とは初回免疫を完了した者にスパイクバックス筋注を追加接種することです。

本試験はスパイクバックス筋注（1価:オミクロン株XBB.1.5）の試験ですが、参考データとして掲載しています。

5.1 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（P205試験）パートJ（追加免疫）（海外データ）

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（P205試験）（社内資料，2024年4月電子添文改訂時の評価資料）

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）50μgを筋肉内接種した。
主要評価項目	**免疫原性** • 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XBB.1.5に対する中和抗体の幾何平均抗体価（GMT） • Day15及びDay29時点のオミクロン株XBB.1.5に対する中和抗体の幾何平均増加倍率（GMFR） **安全性** • 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応 • 接種後14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）、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）
主な統計手法	**解析対象集団** • 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 • 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 • 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 • 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 **免疫原性** 各時点におけるGMT及びGMFRについて、両側95%信頼区間（以下、95%CI）を算出した。 **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、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。 AESIの解析は、報告時点での事象の治験責任医師による評価を用いて実施した。また、補足的な解析として、報告されたAEのプログラム化された要約に基づくMedDRA標準検索式（SMQ）、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）を用いて実施した。

＜免疫原性＞

Day15（追加免疫3回目接種後14日）時点のオミクロン株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）及び幾何平均増加倍率（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XBB.1.5及び起源株D614Gに対するGMFR（95%CI）は、それぞれ16.7（12.8, 21.7）、2.8（2.2, 3.5）であった。

Day15時点のオミクロン株XBB.1.5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

中和抗体価（50%阻害希釈倍率）		パートJ スパイクバックス筋注（1価:オミクロン株XBB.1.5）群 N=49		
		ベースライン	Day15	GMFR [両側95%CI] a) ベースライン vs Day15
		GMT [両側95%CI] a)	GMT [両側95%CI] a)	
オミクロン株	XBB.1.5	154.7 [106.8, 224.1]	2579.0 [1809.1, 3676.7]	16.7 [12.8, 21.7]
起源株	D614G	2780.3 [2146.5, 3601.3]	7749.7 [5943.7, 10104.3]	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
抗体価が定量下限（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、検出限界（LOD）未満の場合は、0.5×LODの値が用いられた。
a）GMTとGMFRの両側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。

<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)

局所性特定副反応及び全身性特定副反応の発現頻度はそれぞれ34/50例(68.0%)、29/50例(58.0%)であった。また、全特定副反応の持続期間の中央値は3.0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

	パートJ 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	
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	
全体	34(68.0)
Grade1	26(52.0)
Grade2	8(16.0)
Grade3	0
Grade4	0
疼痛	
全体	34(68.0)
Grade3	0
Grade4	0
紅斑／発赤	
全体	2(4.0)
Grade3	0
Grade4	0
腫脹／硬結	
全体	5(10.0)
Grade3	0
Grade4	0
リンパ節症	
全体	8(16.0)
Grade3	0
Grade4	0

	パートJ 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	
全体	29（58.0）
Grade1	16（32.0）
Grade2	12（24.0）
Grade3	1（2.0）
Grade4	0
発熱	
全体	3（6.0）
Grade3	1（2.0）
Grade4	0
頭痛	
全体	17（34.0）
Grade3	0
Grade4	0
疲労	
全体	22（44.0）
Grade3	0
Grade4	0
筋肉痛	
全体	19（38.0）
Grade3	0
Grade4	0
関節痛	
全体	14（28.0）
Grade3	0
Grade4	0
悪心／嘔吐	
全体	4（8.0）
Grade3	0
Grade4	0
悪寒	
全体	7（14.0）
Grade3	0
Grade4	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、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に基づく。
リンパ節症は注射部位と同じ側の腋窩腫脹／圧痛と定義した。
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14日間の非特定有害事象（治験薬との因果関係あり）（主要評価項目）

	パートJ 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）
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a)	1（2.0）
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）

※追加免疫3回目接種後14日間

治験薬との因果関係を問わない非特定有害事象は、5/50例（10.0%）で認められた。このうち治験薬と関連ありと判断された非特定有害事象は、1/50例（2.0%）で認められ、そう痒性皮疹及び四肢痛（各1件）であった。

・重篤な有害事象は認められなかった。
・診療を要した有害事象（MAAE）は4/50例（8.0%）〔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）〕で認められた。このうち1例〔そう痒性皮疹及び四肢痛（各1件）〕は治験薬と関連ありと判断された。
・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）は認められなかった。
・死亡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、参考データ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)(海外データ)

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P205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: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) 100μg 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) 50μg 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) 50μg (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) 50μg (511 例、パート H 群)を筋肉内接種した。
主要評価項目	**免疫原性** • 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) • 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 **安全性** • 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)
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 • 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 • 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 **免疫原性** 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。 Day29 の抗体価を従属変数、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.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量とした共分散分析(ANCOVA)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。 GMRはANCOVA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%信頼区間(以下、95%CI)を算出した。 事前に規定した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。 非劣性基準 (1) 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%CI 下限> 0.67 (2) 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)〕の両側 95%CI 下限> -10% オミクロン株 BA.4/BA.5 に対する優越性基準 (1) オミクロン株 BA.4/BA.5 (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 (2) 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%CI 下限> 1 **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。 AESI の解析は、報告時点での事象の治験責任医師による評価を用いて実施した。また、補足的な解析として、報告されたAEのプログラム化された要約に基づくMedDRA標準検索式(SMQ)、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)を用いて実施した。

＊ RT-PCR検査及びSARS-CoV-2ヌクレオカプシド特異的結合抗体を用いた抗体検査がいずれも陰性

＜免疫原性＞

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（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.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.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。

PPIS-Negにおける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					
	パートH 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		パートF スパイクバックス筋注（1価:起源株）群		GMR [両側95%CI][b] パートH vs パートF
血清中和抗体価（50%阻害希釈倍率）	N	GLSM[a, b] [両側95%CI]	N	GLSM[a, b] [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[c]	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					
	パートH 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		パートF スパイクバックス筋注（1価:起源株）群		GMR [両側95%CI][b] パートH vs パートF
血清中和抗体価（50%阻害希釈倍率）	N	GLSM[a, b] [両側95%CI]	N	GLSM[a, b] [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[c]	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, 100.0]	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.4-5）／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＞

※パートFの安全性については「5.4海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（P205試験）パートF,G（追加免疫）（海外データ）」参照（39～42ページ）

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）

局所性特定副反応の発現頻度は420/507例（82.8%）であり、持続期間の中央値は3.0日であった。
全身性特定副反応の発現頻度は372/508例（73.2%）であり、持続期間の中央値は3.0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

	パートH 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=508
特定副反応-N1	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-N1	507
全体	420(82.8)
Grade1	329(64.9)
Grade2	63(12.4)
Grade3	28(5.5)
Grade4	0
疼痛-N1	507
全体	418(82.4)
Grade3	20(3.9)
Grade4	0
紅斑／発赤-N1	507
全体	23(4.5)
Grade3	5(1.0)
Grade4	0
腫脹／硬結-N1	507
全体	40(7.9)
Grade3	5(1.0)
Grade4	0
リンパ節症-N1	507
全体	106(20.9)
Grade3	1(0.2)
Grade4	0

	パートH 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=508
全身性特定副反応-N1	508
全体	372(73.2)
Grade1	172(33.9)
Grade2	165(32.5)
Grade3	35(6.9)
Grade4	0
発熱-N1	507
全体	20(3.9)
Grade3	1(0.2)
Grade4	0
頭痛-N1	507
全体	249(49.1)
Grade3	12(2.4)
Grade4	0
疲労-N1	508
全体	304(59.8)
Grade3	17(3.3)
Grade4	0
筋肉痛-N1	507
全体	235(46.4)
Grade3	20(3.9)
Grade4	0
関節痛-N1	507
全体	177(34.9)
Grade3	9(1.8)
Grade4	0
悪心／嘔吐-N1	507
全体	71(14.0)
Grade3	1(0.2)
Grade4	0
悪寒-N1	507
全体	112(22.1)
Grade3	4(0.8)
Grade4	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、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。
リンパ節症は注射部位と同じ側の腋窩腫脹／圧痛と定義した。
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（治験薬との因果関係あり）（主要評価項目）

	パートH 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[a)]	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。
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）

※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

治験薬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。このうち治験薬と関連ありと判断された非特定有害事象は、40/511例（7.8%）で認められ、最もよくみられた事象は疲労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。

・重篤な有害事象は3/511例（0.6%）〔くも膜下出血、狭心症相当症状及び失神、貧血（各1件）〕で認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
・診療を要した有害事象（MAAE）は70/511例（13.7%）で認められたが、いずれも治験薬と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はデータカットオフ時点で認められなかった。
・特に注目すべき有害事象（AESI）はデータカットオフ時点で認められなかった。
・死亡に至った有害事象は接種後28日間に1/511例（0.2%）でくも膜下出血が、データカットオフ時点以降に1例で原因不明の死亡が認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

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、参考データ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）（海外データ）

海外第Ⅲ相試験（P306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:2022年12月5日）である。

＜試験概要＞

目的	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	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）
方法	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）25μgを2回筋肉内接種した。
評価項目	**免疫原性（主要評価項目）** • 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） **免疫原性（副次評価項目）** • 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 **安全性（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 • 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）
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 • 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 • 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 • 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 **免疫原性** 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）群〕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）群〕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。 グループ変数〔P306試験（生後6ヵ月～5歳）とP204試験（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（ANCOVA）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（生後6ヵ月～5歳）のDay57のGMを推定した。 GMRはANCOVAモデルから得られたGLSM比によって推定し、対応する95%信頼区間（以下、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。 事前に規定した以下の非劣性基準及び優越性基準を満たすことにより、有効性を評価した。 起源株に対する非劣性基準 GMR〔P306試験（生後6ヵ月～5歳）／P204試験（生後6ヵ月～5歳）〕の両側95%CI下限>0.67 オミクロン株BA.1に対する優越性基準 GMR〔P306試験（生後6ヵ月～5歳）／P204試験（生後6ヵ月～5歳）〕の両側95%CI下限>1 **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。 AESI の解析は、報告時点での事象の治験責任医師による評価を用いて実施した。また、補足的な解析として、報告されたAE のプログラム化された要約に基づくMedDRA 標準検索式（SMQ）、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）を用いて実施した。

＊1 RT-PCR 検査及び抗 SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド特異的結合抗体を用いた抗体検査がいずれも陰性
＊2 RT-PCR 検査及び抗 SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド特異的結合抗体を用いた抗体検査のいずれかが陽性

<免疫原性>

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（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。

PPIS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					
	P306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）		**P204試験 スパイクバックス筋注（1価:起源株）**		**GMR [両側95%CI][b)] P306試験 vs P204試験**
血清中和抗体濃度	**N**	**GLSM[a, b)] [両側95%CI]**	**N**	**GLSM[a, b)] [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[c)]	**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					
	P306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）		**P204試験 スパイクバックス筋注（1価:起源株）**		**GMR [両側95%CI][b)] P306試験 vs P204試験**
血清中和抗体濃度	**N**	**GLSM[a, b)] [両側95%CI]**	**N**	**GLSM[a, b)] [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[c)]	**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:幾何最小二乗平均値、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。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）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					
	P306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）		P204試験 スパイクバックス筋注（1価:起源株）		GMR [両側95%CI] b) P306試験 vs P204試験
血清中和抗体濃度	N	GLSM a,b) [両側95%CI]	N	GLSM a,b) [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 c)	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					
	P306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）		P204試験 スパイクバックス筋注（1価:起源株）		GMR [両側95%CI] b) P306試験 vs P204試験
血清中和抗体濃度	N	GLSM a,b) [両側95%CI]	N	GLSM a,b) [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 c)	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:幾何最小二乗平均値、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。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）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

	P306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)		P204試験 スパイクバックス筋注 (1価:起源株)		GMR [両側95%CI][b] P306試験 vs P204試験
血清中和抗体濃度	N	GLSM[a,b] [両側95%CI]	N	GLSM[a,b] [両側95%CI]	
	45	2885 [2029, 4101]	42	625 [404, 969]	4.6 [2.6, 8.1]
中和抗体応答率[c]	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

	P306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)		P204試験 スパイクバックス筋注 (1価:起源株)		GMR [両側95%CI][b] P306試験 vs P204試験
血清中和抗体濃度	N	GLSM[a,b] [両側95%CI]	N	GLSM[a,b] [両側95%CI]	
	45	2406 [1734, 3338]	42	8445 [5983, 11921]	0.29 [0.18, 0.46]
中和抗体応答率[c]	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:幾何最小二乗平均値、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。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)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）

1回目及び2回目接種後7日間の局所性特定副反応の発現頻度はそれぞれ67/179例（37.4%）及び64/141例（45.4%）であり、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。
1回目及び2回目接種後7日間の全身性特定副反応の発現頻度はそれぞれ80/179例（44.7%）及び69/141例（48.9%）であり、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。

接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応

	P306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） N=179	
	1回目接種後	2回目接種後
特定副反応–N1	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)
局所性特定副反応–N1	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
疼痛–N1	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
紅斑／発赤–N1	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
腫脹／硬結–N1	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
リンパ節症–N1	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

	P306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） N=179	
	1回目接種後	2回目接種後
全身性特定副反応−N1	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)
発熱−N1	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)
頭痛−N1	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
疲労−N1	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
筋肉痛−N1	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
関節痛−N1	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
悪心／嘔吐−N1	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
悪寒−N1	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
易刺激性／泣き−N1	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)

	P306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） N=179	
	1回目接種後	2回目接種後
眠気－N1	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
食欲不振－N1	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（電子日誌により評価した例数）、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
割合は有害事象のデータを提出した曝露被験者数（N1）に基づく。
リンパ節症は注射部位と同じ側の腋窩（鼠径部）腫脹／圧痛と定義した。
紅斑／発赤又は腫脹／硬結の重症度分類は、生後6～36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。
発熱の重症度分類は、生後6～36ヵ月の被験者ではGrade1=38.0～38.4℃;Grade2=38.5～39.5℃;Grade3=39.6～40.0℃;Grade4=40.0℃超、生後37ヵ月～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（治験薬との因果関係あり）（主要評価項目）

1回目又は2回目のいずれかの接種後28日間の非特定有害事象（治験薬との因果関係あり）

	P306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） 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[a)]	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）

※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

治験薬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。このうち治験薬と関連ありと判断された非特定有害事象は、2/179例（1.1%）で認められ、下痢及びクループ（各1件）であった。

・重篤な有害事象は1/179例（0.6%）で喘息増悪が認められたが、治験薬と関連なしと判断された。
・診療を要した有害事象（MAAE）は45/179例（25.1%）で認められたが、いずれも治験薬と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は認められなかった。
・特に注目すべき有害事象（AESI）は認められなかった。
・死亡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.1）の試験ですが、参考データ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）（海外データ）

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（P205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: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）100μg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）50μg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）50μg（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）50μg（437例、パートG群）を筋肉内接種した。
主要評価項目	**免疫原性** • 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） • 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 **安全性** • 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）、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）
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 • 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 • 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 **免疫原性** 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。 Day29 の抗体価を従属変数、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）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（ANCOVA）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。 GMR は ANCOVAモデルから得られた GLSM 比によって推定し、対応する両側 97.5% 信頼区間（以下、97.5%CI）を算出した。 事前に規定した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。 非劣性基準 (1) 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%CI 下限≧ 0.67 (2) 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）〕の両側 97.5%CI 下限＞ -10% オミクロン株 BA.1 に対する優越性基準 (1) オミクロン株 BA.1（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 (2) 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%CI 下限＞ 1 **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、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。 AESI の解析は、報告時点での事象の治験責任医師による評価を用いて実施した。また、補足的な解析として、報告された AE のプログラム化された要約に基づく MedDRA 標準検索式（SMQ）、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）を用いて実施した。

＊ RT-PCR検査及びSARS-CoV-2ヌクレオカプシド特異的結合抗体を用いた抗体検査がいずれも陰性

＜免疫原性＞

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（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。

PPIS-Negにおける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	
		パートG 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	パートF スパイクバックス筋注（1価:起源株）群 N=260	パートG 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	パートF 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] a,b)	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] b)	1.745 [1.493, 2.040]		1.215 [1.078, 1.370]	
中和抗体応答率c)	N1	333	258	334	260
	n/N1 抗体応答率 [両側95%CI]	333/333 100% [98.9, 100.0]	256/258 99.2% [97.2, 99.9]	334/334 100% [98.9, 100.0]	260/260 100% [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、N1=初回免疫前及び2回目追加接種後の両時点で欠測データがない例数
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）

スパイクバックス筋注（2価:起源株／オミクロン株BA.1）群における局所性特定副反応の発現頻度は347/437例（79.4%）であり、持続期間の中央値は2.0日であった。また、全身性特定副反応の発現頻度は307/437例（70.3%）であり、持続期間の中央値は2.0日であった。

スパイクバックス筋注（1価:起源株）群における局所性特定副反応の発現頻度は279/351例（79.5%）であり、持続期間の中央値は2.0日であった。また、全身性特定副反応の発現頻度は232/351例（66.1%）であり、持続期間の中央値は2.0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

	パートG 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	パートF スパイクバックス筋注（1価:起源株）群 N=351
特定副反応-N1	437	351
全体	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-N1	437	351
全体	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-N1	437	351
全体	338(77.3)	269(76.6)
Grade3	4(0.9)	4(1.1)
Grade4	0	0
紅斑／発赤-N1	437	351
全体	30(6.9)	13(3.7)
Grade3	9(2.1)	2(0.6)
Grade4	0	0
腫脹／硬結-N1	437	351
全体	30(6.9)	23(6.6)
Grade3	5(1.1)	5(1.4)
Grade4	0	0
リンパ節症-N1	437	351
全体	76(17.4)	54(15.4)
Grade3	1(0.2)	4(1.1)
Grade4	0	0

	パートG 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	パートF 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-N1	437	351
全体	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
発熱-N1	436	351
全体	19(4.4)	12(3.4)
Grade3	1(0.2)	0
Grade4	0	0
頭痛-N1	437	350
全体	192(43.9)	144(41.1)
Grade3	5(1.1)	2(0.6)
Grade4	0	0
疲労-N1	437	350
全体	240(54.9)	180(51.4)
Grade3	15(3.4)	11(3.1)
Grade4	0	0
筋肉痛-N1	437	350
全体	173(39.6)	135(38.6)
Grade3	10(2.3)	13(3.7)
Grade4	0	0
関節痛-N1	437	350
全体	136(31.1)	111(31.7)
Grade3	4(0.9)	3(0.9)
Grade4	0	0
悪心／嘔吐-N1	437	350
全体	45(10.3)	35(10.0)
Grade3	1(0.2)	0
Grade4	0	0
悪寒-N1	437	350
全体	104(23.8)	74(21.1)
Grade3	1(0.2)	1(0.3)
Grade4	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、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。
リンパ節症は注射部位と同じ側の腋窩腫脹／圧痛と定義した。
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（治験薬との因果関係あり）（主要評価項目）

	パートG 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	パートF 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[a)]	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）

※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

治験薬との因果関係を問わない非特定有害事象はスパイクバックス筋注（2価:起源株／オミクロン株BA.1）群において81/437例（18.5%）で認められた。このうち治験薬と関連ありと判断された非特定有害事象は、25/437例（5.7%）で認められ、最もよくみられた事象は疲労9/437例（2.1%）、関節痛及び頭痛各6/437例（1.4%）であった。
また、スパイクバックス筋注（1価:起源株）群において78/377例（20.7%）で認められた。このうち治験薬と関連ありと判断された非特定有害事象は、22/377例（5.8%）で認められ、最もよくみられた事象は疲労11/377例（2.9%）、関節痛及び筋肉痛各6/377例（1.6%）であった。

・重篤な有害事象はスパイクバックス筋注（2価:起源株／オミクロン株BA.1）群において接種後28日間に2/437例（0.5%）〔前立腺癌、外傷性骨折（各1件）〕が、接種後28日以降に1/437例（0.2%）で腎結石症が認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。また、スパイクバックス筋注（1価:起源株）群において接種後28日間に1/377例（0.3%）で変形性脊椎症が認められたが、治験薬と関連なしと判断された。

・診療を要した有害事象（MAAE）はスパイクバックス筋注（2価:起源株／オミクロン株BA.1）群において接種後28日間に43/437例（9.8%）で認められ、このうち2/437例（0.5%）〔疲労、皮膚炎（各1件）〕は治験薬と関連ありと判断された。また、スパイクバックス筋注（1価:起源株）群において接種後28日間に52/377例（13.8%）で認められ、このうち2/377例（0.5%）〔高血圧、じん麻疹（各1件）〕は治験薬と関連ありと判断された。接種後28日以降に1例で背部痛が認められ、治験薬と関連ありと判断された。

・試験中止に至った有害事象はデータカットオフ時点でいずれの群にも認められなかった。

・治験責任医師が評価したAESI(心筋炎／心膜炎を含む)はスパイクバックス筋注(2価:起源株／オミクロン株BA.1)群において認められなかった。また、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群において接種後28日間に1/377例(0.3%)で中等度の非重篤な心拍数不整が認められたが、治験薬と関連なしと判断された。

・不整脈SMQに基づくAESIは接種後28日間にスパイクバックス筋注（2価:起源株／オミクロン株BA.1）群において1/437例（0.2%）で頻脈が認められ、スパイクバックス筋注（1価:起源株）群において1/377例（0.3%）で心拍数不整が認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

・心不全SMQに基づくAESIは接種後28日間にスパイクバックス筋注（1価:起源株）群において1/377例（0.3%）で末梢性浮腫が認められたが、治験薬と関連なしと判断された。

・心筋症SMQに基づくAESIは接種後28日以降にスパイクバックス筋注（1価:起源株）群において1/377例（0.3%）で心不全が認められたが、治験薬と関連なしと判断された。

・過敏症SMQに基づくAESIは接種後28日間にスパイクバックス筋注（2価:起源株／オミクロン株BA.1）群において4/437例（0.9%）〔皮膚炎、じん麻疹、接触皮膚炎、斑状皮疹（各1件）〕で認められ、このうち2例〔皮膚炎及びじん麻疹（各1件）〕は治験薬と関連ありと判断された。また、スパイクバックス筋注（1価:起源株）群において6/377例（1.6%）〔じん麻疹、接触性皮膚炎（各2件）、喘息、湿疹（各1件）〕で認められ、このうち1例〔じん麻疹（1件）〕は治験薬と関連ありと判断された。

・末梢性ニューロパチーSMQに基づくAESIは接種後28日間にスパイクバックス筋注（1価:起源株）群において1/377例（0.3%）で筋力低下が認められ、接種後28日以降にスパイクバックス筋注（1価:起源株）群において1/377例（0.3%）で感覚鈍麻が認められたが、治験薬と関連なしと判断された。

・関節炎SMQに基づくAESIは接種後28日間にスパイクバックス筋注（2価:起源株／オミクロン株BA.1）群において1/437例（0.2%）で関節リウマチが認められたが、治験薬と関連なしと判断された。また、接種後28日以降にスパイクバックス筋注（1価:起源株）群において1/377例（0.3%）で関節炎が認められたが、治験薬と関連なしと判断された。

・造血障害による血球減少症SMQに基づくAESIは接種後28日以降にスパイクバックス筋注（1価:起源株）群において1/377例（0.3%）で貧血が認められたが、治験薬と関連なしと判断された。

・CMQに基づくAESIはいずれの群にも認められなかった。

・死亡に至った有害事象はデータカットオフ時点でいずれの群に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、参考データ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）100μg（150例）又はプラセボ（50例）を2回筋肉内接種した。
評価項目	**免疫原性（主要評価項目）** • Day57（初回免疫2回目接種後28日）時点のスパイクタンパク質特異的結合抗体の幾何平均値（GMT） • Day57時点のスパイクタンパク質特異的結合抗体の幾何平均増加倍率（GMFR） • Day57時点のスパイクタンパク質特異的結合抗体の抗体陽転率（SCR） **免疫原性（副次評価項目）** • Day57時点の中和抗体のGMT • Day57時点の中和抗体のGMFR • Day57時点の中和抗体のSCR **安全性（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 • 接種後28日間の非特定有害事象 **安全性（副次評価項目）** • 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
主な統計手法	**解析対象集団** • 免疫原性解析対象集団:重大な治験実施計画書からの逸脱がなく、評価可能な免疫原性のデータがある被験者 • 安全性解析対象集団:治験薬の接種を受けた全被験者 **免疫原性** 全被験者がDay57の来院を完了した後に、免疫原性の主要解析を実施することとした。免疫原性の評価について、それぞれの評価項目の各時点における抗体価の要約統計量及び両側95%信頼区間（以下、95%CI）を算出した。また、接種前の検出限界（LOD）又は定量下限（LLOQ）未満からLOD又はLLOQ以上への変化、あるいは、ベースラインから4倍以上の上昇を抗体陽転と定義し、陽転率の点推定値及び両側95%CIを算出した。これらは、年齢層別（20～64歳、65歳以上）の解析でも同様に行った。Day57の来院がデータカットオフ以降となった1例については、Day57の来院時免疫原性のデータを主要解析に含めていない。 **安全性** 全被験者がDay57の来院を完了した後に、安全性の主要解析を実施することとした。安全性解析対象集団について、それぞれの有害事象の発現率を求めた。特定副反応の重症度判定は、電子日誌への入力内容に基づき「予防ワクチンの臨床試験に登録された健康な成人及び青年志願者における毒性評価尺度に関する米国食品医薬品局FDAガイダンス」に従って、自動的に判定された。非特定有害事象はMedDRAにより読み替え、器官別大分類及び基本語で要約した。バイタルサイン及び臨床検査は、計量値及び接種前後差の要約統計量を評価時点ごとに算出した。これら安全性に関する検討は、年齢層別（20～64歳、65歳以上）、性別（男性、女性）及びGrade別の集計も行った。Day57の来院がデータカットオフ以降となった1例については、Day57の来院時安全性のデータを主要解析に含めていない。

＜免疫原性＞

Day57（初回免疫2回目接種後28日）時点のスパイクタンパク質特異的結合抗体（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）によるDay57時点のスパイクタンパク質特異的結合抗体のGMT（95%CI）は813.05（759.31，870.60）、GMFR（95%CI）は1009.25（865.11，1177.40）、SCR（95%CI）は100%（97.5，100.0）であった。

Day57時点のスパイクタンパク質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]
Day 57	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]
	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] a)	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）によるDay57時点の中和抗体のGMT（95%CI）は1731.1（1579.0，1897.8）、GMFR（95%CI）は21.7（19.8，23.8）、SCR（95%CI）は100%（97.5，100.0）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]
Day 57	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]
	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] a)	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

スパイクバックス筋注（1価:起源株）群における1回目及び2回目接種後の局所性特定副反応の発現頻度はそれぞれ129/150例（86.0%）、125/147例（85.0%）であり、持続期間の中央値はそれぞれ2.0日、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	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	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	全体	3(2.0)	0	26(17.7)	0
	Grade3以上*	0	0	5(3.4)	0
硬結	全体	9(6.0)	0	19(12.9)	0
	Grade3以上*	0	0	0	0
腫脹	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

スパイクバックス筋注（1価:起源株）群における1回目及び2回目接種後の全身性特定副反応の発現頻度はそれぞれ71/150例（47.3%）、121/147例（82.3%）であり、持続期間の中央値はいずれも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（治験薬との因果関係あり）（主要評価項目）

1回目又は2回目のいずれかの接種後28日間の非特定有害事象（治験薬との因果関係あり）

	スパイクバックス筋注（1価:起源株）群 N=150	プラセボ群 N=50
全ての非特定有害事象	27（18.0）	1（2.0）
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	-	-
接種中止及び／又は試験中止に至った有害事象	3（2.0）	-
Grade3以上の有害事象	0	0
1件以上の非重篤な有害事象	27（18.0）	1（2.0）
Grade3以上	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（副次評価項目）

※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

治験薬との因果関係を問わない非特定有害事象は、スパイクバックス筋注（1価:起源株）群において45/150例（30.0%）で認められた。このうち治験薬と関連ありと判断された非特定有害事象は、27/150例（18.0%）で認められ、注射部位そう痒感9/150例（6.0%）、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2/150例（1.3%）、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、ワクチン接種部位そう痒感、浮動性めまい及び感覚鈍麻各1/150例（0.7%）であった。
また、プラセボ群において11/50例（22.0%）で認められた。このうち治験薬と関連ありと判断された非特定有害事象は、1/50例（2.0%）で認められた。

・重篤な有害事象はデータカットオフ時点でいずれの群にも認められなかった。

・診療を要した有害事象（MAAE）はスパイクバックス筋注（1価:起源株）群においていずれかの接種後28日間に7/150例（4.7%）で認められた。また、プラセボ群においていずれかの接種後28日間に1/50例（2.0%）で認められた。

・試験中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。2回目接種中止に至った有害事象はスパイクバックス筋注（1価:起源株）群において接種後28日間に3/150例（0.2%）〔注射部位発疹（2例）、注射部位疼痛、疲労、関節痛、頭痛及び腋窩痛（各1例）（全て同一症例）〕に認められ、いずれも治験薬と関連ありと判断された。

・死亡に至った有害事象はデータカットオフ時点でいずれの群に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、参考データ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）（海外データ）

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(5): 403-416.
（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。）

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25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）100μg（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	**有効性（主要評価項目）** • Day43（初回免疫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（VE）〕 **有効性（副次評価項目）** • Day43以降に発症する重症COVID-19に対する予防効果 **安全性（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 • 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
主な統計手法	**解析対象集団** • 有効性解析対象集団:Per-Protocolの被験者（2回接種を完了したCOVID-19の罹患歴を示す免疫学的又はウイルス学的エビデンスがない被験者） • 安全性解析対象集団:治験薬の接種を受けた全被験者 **有効性** 本試験はCase Drivenの試験であり、スパイクバックス筋注（1価:起源株）が60%のCOVID-19発症抑制を示すことを90%の確率で検出できるCOVID-19発症例数（151例）を確認した時点でスパイクバックス筋注（1価:起源株）の有効性を評価する（主要解析）ため、本試験の対象例数は、COVID-19の実際の発症数によって変動する。なお、この151例に対し35%及び70%の発症例数を認めた時点で中間解析を行う計画とした。有効性評価は、主要評価項目では群間ハザード比（HR）から算出した減少率（1-HR）×100を抑制率とし、その群間差を、層別化係数（年齢層、COVID-19重症化リスク、性、人種）による調整後のCox比例ハザード回帰モデルにより推定した。 また、層別化因子に基づくサブグループでも発症抑制率を推定した。なお、それぞれの発症率及び発症抑制率は点推定値と95%信頼区間（以下、95%CI）で示す。 **安全性** 安全性評価は、MedDRA ver. 23.0により分類した後、それぞれのGrade別発現率を求め、年齢層別（18～64歳、65歳以上）及び性別（男性、女性）の集計も行った。また、重症化リスクは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

<有効性>

Day43（初回免疫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）（主要評価項目）

主要解析においてスパイクバックス筋注（1価:起源株）群の11例（0.1%未満）（発症率:3.33/1,000人年）、プラセボ群の185例（1.3%）（発症率:56.51/1,000人年）に発症が認められた。ワクチンの有効性（VE）（95%CI）は94.1%（89.3, 96.8）であった。

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][a)]
	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。

Day43（初回免疫2回目接種後14日）以降に発症する重症COVID-19に対する予防効果（副次評価項目）

主要解析においてスパイクバックス筋注（1価:起源株）群で重症COVID-19の症例は認められず、プラセボ群の30例に発症が認められた。ワクチンの有効性（VE）（95%CI）は100%（NE, 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

スパイクバックス筋注（1価:起源株）群における1回目及び2回目接種後の局所性特定副反応の発現頻度はそれぞれ12,765/15,164例（84.2%）、13,006/14,673例（88.6%）であった。また、全身性特定副反応の発現頻度はそれぞれ8,320/15,167例（54.9%）、11,652/14,677例（79.4%）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（%）				
		全体	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4		全体	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)	2,496 (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、リンパ節症（注射部位と同じ側の腋窩腫脹／圧痛と定義した。）、（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）群における1回目及び2回目接種後の局所性特定副反応の持続期間の中央値はそれぞれ2.0日、3.0日であった。

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（%）				
		全体	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4		全体	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。
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）[a]	2,782（74.0）[b]	9,873（89.9）[d]	3,070（83.2）[e]
リンパ節症	1,322（11.6）[a]	231（6.1）[c]	1,775（16.2）[d]	315（8.5）[e]
紅斑／発赤	344（3.0）[a]	86（2.3）[c]	982（8.9）[d]	275（7.5）[e]
腫脹／硬結	767（6.7）[a]	165（4.4）[c]	1,389（12.6）[d]	400（10.8）[e]

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)[a]	6,277(86.6)[c]	6,564(85.9)[d]	6,379(90.7)[e]
リンパ節症	726(9.2)[b]	827(11.4)[c]	890(11.6)[d]	1,200(17.1)[e]
紅斑／発赤	162(2.0)[b]	268(3.7)[c]	430(5.6)[d]	827(11.8)[e]
腫脹／硬結	422(5.3)[b]	510(7.0)[c]	726(9.5)[d]	1,063 (15.1)[e]

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）群における1回目及び2回目接種後の全身性特定副反応の持続期間の中央値はいずれも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(%)				
		全体	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4		全体	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)	4,804 (32.7)	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℃;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。
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[a)]	65歳以上 N=3,762[b)]	18～64歳 N=10,985[c)]	65歳以上 N=3,692[d)]
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[a)]	女性 N=7,255[b)]	男性 N=7,644[c)]	女性 N=7,033[d)]
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（治験薬との因果関係あり）（主要評価項目）

1回目又は2回目のいずれかの接種後28日間の非特定有害事象（治験薬との因果関係あり）

	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	1,242(8.2)	686(4.5)	938(8.2)	526(4.6)	304(8.1)	160(4.3)
重度の有害事象	71(0.5)	28(0.2)	49(0.4)	19(0.2)	22(0.6)	9(0.2)
重篤な有害事象	6(<0.1)	4(<0.1)	4(<0.1)	3(<0.1)	2(<0.1)	1(<0.1)
診療を要した有害事象	140(0.9)	83(0.5)	110(1.0)	68(0.6)	30(0.8)	15(0.4)
2回目接種の中止に至った有害事象	18(0.1)	15(<0.1)	14(0.1)	10(<0.1)	4(0.1)	5(0.1)
試験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0

n(%)

N=評価例数、n=発現例数
#:サブグループ
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。

1回目又は2回目のいずれかの接種後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	6,085
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

試験期間中※に認められた非特定有害事象（主要評価項目:全年齢層）

※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

治験薬との因果関係を問わない非特定有害事象は、スパイクバックス筋注（1価:起源株）群において3,632/15,185例（23.9%）で認められた。また、プラセボ群において3,277/15,166例（21.6%）で認められた。最もよくみられた事象はいずれの群においても頭痛であった。

・重篤な有害事象はスパイクバックス筋注（1価:起源株）群においてデータカットオフ時点に147/15,185例（1.0%）で認められ、そのうち7例〔顔面腫脹（2例）、自律神経失調、呼吸困難、悪心、嘔吐、関節リウマチ、末梢性浮腫、B細胞性小リンパ球性リンパ腫（各1例）〕は治験薬と関連ありと判断された。また、プラセボ群においてデータカットオフ時点に153/15,166例（1.0%）で認められ、そのうち5例〔錯感覚、肺塞栓症、リウマチ性多発筋痛、顔面腫脹、熱感、ワクチン接種に対する不安関連反応、処置による出血、急性心筋梗塞、低マグネシウム血症、急性腎障害、心房細動、器質化肺炎、呼吸不全（各1例）〕は治験薬と関連ありと判断された。

・診療を要した有害事象（MAAE）はスパイクバックス筋注（1価:起源株）群においていずれかの接種後28日間に1,372/15,185例（9.0%）で認められた。また、プラセボ群においていずれかの接種後28日間に1,465/15,166例（9.7%）で認められた。

・接種中止に至った有害事象はスパイクバックス筋注（1価:起源株）群においていずれかの接種後28日間に50/15,185例（0.3%）で認められた。このうち18/15,185例（0.1%）が治験薬と関連ありと判断された。また、プラセボ群においていずれかの接種後28日間に80/15,166例（0.5%）で認められた。このうち15/15,166例（0.1%未満）が治験薬と関連ありと判断された。

・試験中止に至った有害事象はスパイクバックス筋注（1価:起源株）群においていずれかの接種後28日間及びデータカットオフ時点に2/15,185例（0.1%未満）で認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。また、プラセボ群においていずれかの接種後28日間に2/15,166例（0.1%未満）で、データカットオフ時点で3/15,166例（0.1%未満）で認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

・死亡に至った有害事象はスパイクバックス筋注（1価:起源株）群において2020年12月3日までに6例〔心肺停止、自殺既遂、頭部損傷、心筋梗塞、多臓器機能不全症候群及び死亡NOS（各1例）〕で認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。また、プラセボ群において2020年12月3日までに7例〔心筋梗塞（2例）、胃穿孔、心肺停止、COVID-19及び死亡NOS（各1例）、並びに全身性炎症反応症候群と水疱性皮膚炎を合併した1例〕で認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

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、参考データ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)(海外データ)

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P203試験)(社内資料, 2021年7月電子添文改訂時の評価資料)

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)100μg(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	**免疫原性(主要評価項目)** •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) •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 **安全性(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 •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)、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)*〕 **有効性(副次評価項目)** •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
主な統計手法	**解析対象集団** •免疫原性解析対象集団:スパイクバックス筋注(1価:起源株)を接種した374例のうち、接種前SARS-CoV-2陽性又は不明(26例)及び接種スケジュール違反(8例)を除外した340例を、また、P301試験のスパイクバックス筋注(1価:起源株)を接種した18～25歳の中から無作為に抽出された340例のうち、接種前SARS-CoV-2陽性又は不明(17例)及び接種スケジュール違反(18例)を除外した305例 •安全性解析対象集団:治験薬の接種を受けた全被験者 •有効性解析対象集団:Per-Protocolの被験者(2回接種を完了したCOVID-19の罹患歴を示す免疫学的又はウイルス学的エビデンスがない被験者) **免疫原性** 本試験における12～17歳の免疫原性に対する有効性は、P301試験の若年成人被験者(18～25歳)に対し血清中和抗体のGMR及び中和抗体応答率の差が非劣性を示すことにより評価する。血清中和抗体価が定量下限(LLOQ)未満の場合、0.5×LLOQの値を解析に用いた。 非劣性マージンは以下のとおり。 •GMR:両側95%信頼区間(以下、95%CI)下限>0.67、かつ試験の成功基準は点推定値が>0.8 •中和抗体応答率の差:両側95%CI下限>-10%、かつ試験の成功基準は点推定値が>-5% **安全性** 安全性評価は、MedDRA ver. 23.0により分類した後、それぞれのGrade別発現率を集計した。 **有効性** 群間ハザード比(HR)から算出した減少率(1-HR)× 100を抑制率とし、その群間差を、層別化係数(年齢層、COVID-19重症化リスク、性、人種)による調整後のCox比例ハザード回帰モデルにより推定した。また、層別化因子に基づくサブグループでも発症抑制率を推定した。なお、それぞれの発症率及び発症抑制率は点推定値と95%CIで示す。

* 小児多系統炎症性症候群[1](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/about/index.html(2024年8月13日確認)

＜免疫原性＞

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（主要評価項目）及び抗体応答率の差（主要評価項目）

免疫原性解析対象集団を対象としてDay57時点のP203試験の12～17歳において、P301試験の18～25歳に対する非劣性を評価した。

中和抗体価のGMR（95%CI）は1.077（0.939, 1.236）であり、非劣性基準（95%CI下限>0.67かつ試験の成功基準はGMRの点推定値>0.8）を満たした。また、抗体応答率の差（95%CI）は0.2%（-1.8, 2.4）であり、非劣性基準（95%CI下限>-10%かつ試験の成功基準は抗体応答率の差の点推定値>-5%）を満たした。

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

	12～17歳（P203試験）		18～25歳（P301試験）		GMR [両側95%CI] [b,e]
血清中和抗体価（50%阻害希釈倍率）	N	GLSM [a,e] [両側95%CI]	N	GLSM [a,e] [両側95%CI]	
	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 [c]	n/N	% [両側95%CI]	n/N	% [両側95%CI]	抗体応答率の差 [両側95%CI] [d]
	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−18～25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＞

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

スパイクバックス筋注（1価:起源株）群における1回目及び2回目接種後7日間の局所性特定副反応の発現頻度はそれぞれ2,339/2,482例（94.2%）及び2,314/2,478例（93.4%）であり、持続期間の中央値は概ね3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	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
疼痛	N=2,482 2,310(93.1)	N=1,238 431(34.8)	N=2,478 2,290(92.4)	N=1,220 370(30.3)
Grade3	133(5.4)	1(<0.1)	126(5.1)	3(0.2)
Grade4	0	0	0	0
紅斑／発赤	N=2,482 334(13.5)	N=1,238 8(0.6)	N=2,478 484(19.5)	N=1,220 11(0.9)
Grade3	21(0.8)	0	72(2.9)	0
Grade4	0	0	0	0
腫脹／硬結	N=2,482 403(16.2)	N=1,238 12(1.0)	N=2,478 509(20.5)	N=1,220 12(1.0)
Grade3	27(1.1)	0	56(2.3)	0
Grade4	0	0	0	0
リンパ節症	N=2,481 578(23.3)	N=1,238 101(8.2)	N=2,477 519(21.0)	N=1,220 61(5.0)
Grade3	10(0.4)	0	7(0.3)	0
Grade4	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。
割合は有害事象のデータを提出した曝露被験者数（N）に基づく。

2) 全身性特定副反応

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群における1回目及び2回目接種後7日間の全身性特定副反応の発現頻度はそれぞれ1,701/2,482例(68.5%)及び2,134/2,478例(86.1%)であり、持続期間の中央値は概ね2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
	N=2,480	N=1,238	N=2,477	N=1,219
発熱				
≧38.0℃	63(2.5)	12(1.0)	302(12.2)	12(1.0)
38.0 ～ 38.4℃	36(1.5)	9(0.7)	162(6.5)	6(0.5)
38.5 ～ 38.9℃	18(0.7)	2(0.2)	93(3.8)	4(0.3)
39 ～ 40.0℃	9(0.4)	1(<0.1)	46(1.9)	1(<0.1)
>40.0℃	0	0	1(<0.1)	1(<0.1)
	N=2,480	N=1,238	N=2,478	N=1,220
頭痛	1,106(44.6)	477(38.5)	1,739(70.2)	370(30.3)
Grade3	56(2.3)	17(1.4)	112(4.5)	14(1.1)
Grade4	0	0	1(<0.1)	0
	N=2,481	N=1,238	N=2,478	N=1,220
疲労	1,188(47.9)	453(36.6)	1,679(67.8)	353(28.9)
Grade3	33(1.3)	18(1.5)	188(7.6)	10(0.8)
Grade4	0	0	0	0
	N=2,480	N=1,238	N=2,477	N=1,220
筋肉痛	668(26.9)	205(16.6)	1,154(46.6)	153(12.5)
Grade3	24(1.0)	10(0.8)	129(5.2)	3(0.2)
Grade4	0	0	0	0
	N=2,480	N=1,238	N=2,477	N=1,220
関節痛	371(15.0)	143(11.6)	716(28.9)	113(9.3)
Grade3	15(0.6)	5(0.4)	57(2.3)	2(0.2)
Grade4	0	0	0	0
	N=2,480	N=1,238	N=2,477	N=1,220
悪心／嘔吐	281(11.3)	110(8.9)	591(23.9)	106(8.7)
Grade3	2(<0.1)	0	2(<0.1)	0
Grade4	0	0	1(<0.1)	0
	N=2,480	N=1,238	N=2,477	N=1,220
悪寒	456(18.4)	138(11.1)	1,066(43.0)	97(8.0)
Grade3	4(0.2)	1(<0.1)	11(0.4)	0
Grade4	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=日常活動を妨げる;Grade4=救急外来受診又は入院と定義した。
割合は有害事象のデータを提出した曝露被験者数(N)に基づく。

接種後28日間の非特定有害事象(治験薬との因果関係あり)(主要評価項目)

1回目又は2回目のいずれかの接種後28日間の非特定有害事象 (治験薬との因果関係あり)

	スパイクバックス筋注(1価:起源株)群 N=2,486	プラセボ群 N=1,240
全ての非特定有害事象	312(12.6)	72(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	19(0.8)	5(0.4)
接種中止及び／又は試験中止に至った有害事象	0	0
Grade3以上の有害事象	-	-
1件以上の非重篤な有害事象	312(12.6)	72(5.8)
Grade3以上	-	-

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）

※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

治験薬との因果関係を問わない非特定有害事象は、スパイクバックス筋注（1価:起源株）群において510/2,486例（20.5%）で認められた。このうち治験薬と関連ありと判断された非特定有害事象は312/2,486例（12.6%）で認められ、最もよくみられた有害事象は注射部位リンパ節腫脹108/2,486例（4.3%）及び頭痛55/2,486例（2.2%）であった。
また、プラセボ群において197/1,240例（15.9%）で認められた。このうち治験薬と関連ありと判断された非特定有害事象は、72/1,240例（5.8%）で認められた。

・重篤な有害事象はスパイクバックス筋注（1価:起源株）群においてデータカットオフ時点に6/2,486例（0.2%）〔自殺念慮（2例）、虫垂炎、希死念慮を有するうつ病、下痢、嘔吐、薬物性肝障害、先天性漏斗胸、処置後発熱（各1例）（重複含む）〕で認められ、いずれも治験薬と関連なしと判断された。また、プラセボ群においてデータカットオフ時点に2/1,240例（0.2%）〔自殺企図、閉塞性腎症（各1例）〕で認められ、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

・診療を要した有害事象（MAAE）はスパイクバックス筋注（1価:起源株）群においていずれかの接種後28日間に156/2,486例（6.3%）で認められ、このうち19/2,486例（0.8%）が治験薬と関連ありと判断された。また、プラセボ群においていずれかの接種後28日間に81/1,240例（6.5%）で認められ、このうち5/1,240例（0.4%）が治験薬と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スパイクバックス筋注（1価:起源株）群においていずれかの接種後28日間に3/2,486例（0.1%）〔COVID-19、眼部腫脹、薬物性肝障害（各1例）〕で認められ、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

・特に注目すべき有害事象（AESI）（MIS-C）はデータカットオフ時点でいずれの群にも認められなかった。

・死亡に至った有害事象はデータカットオフ時点でいずれの群にも認められなかった。

<有効性>

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（副次評価項目）

スパイクバックス筋注（1価:起源株）群でCOVID-19の症例は認められず、プラセボ群の4例にCOVID-19の症例が認められた。ワクチンの有効性（VE）（95%CI）は100%（28.9, NE）であった。

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　CI:信頼区間
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

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

5.8 海外第Ⅱa相臨床試験(P201試験)パートB(追加免疫)(海外データ)

海外第Ⅱa相試験(P201試験)(社内資料, 承認時評価資料)
Chu L, et al. Nat Med. 2022; 28(5): 1042-1049.
(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。)

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	初回免疫としてスパイクバックス筋注(1価:起源株)50μg*又は100μgを2回接種した18歳以上の健康成人男女(373例)
方　法	初回免疫から少なくとも6～8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)50μgを筋肉内接種した。
主要評価項目	**免疫原性** • 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)時点のシュードウイルスに対する中和抗体の幾何平均比(GMR)及び抗体応答率 **安全性** • 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
主な統計手法	**解析対象集団** • 免疫原性解析対象集団:P201試験パートBへの参加に同意をした373例の中で、実際に追加免疫を行った344例のうち、初回免疫を100μgで行った171例。P301試験では、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群の中から初回接種前のSARS-CoV-2感染陰性例(1,080例)を無作為に抽出し、HIV感染例(18例)等を除外した1,055例 • 安全性解析対象集団:治験薬の接種を受けた全被験者 **免疫原性** 追加免疫後と初回免疫後との幾何平均抗体価(GMT)の比(GMR)は、本試験及びP301試験のGMTを固定効果、年齢(65歳以上、65歳未満)を共変量とした共分散分析(ANCOVA)モデルを用いて評価した。 **安全性** 安全性評価は、MedDRA ver. 23.0により分類した。特定副反応の頻度はClopper-Pearson法を用いて両側95%信頼区間(以下、95%CI)を算出した。また、年齢層別(18～54歳、55歳以上)の評価も行った。

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

<免疫原性>

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)時点のシュードウイルス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(主要評価項目)

免疫原性解析対象集団を対象としてDay29時点のP201試験において、Day57時点のP301試験に対する非劣性を評価した。
中和抗体価のGMR(95%CI)は1.755(1.496, 2.060)であった。また、抗体応答率の差(95%CI)は-10.5%(-16.7, -6.1)であった。

P201試験のDay29時点とP301試験（COVE試験）のDay57時点のシュードウイルスに対する中和抗体の幾何平均比及び抗体応答率

	追加免疫後（P201試験）		初回免疫後（P301試験）		GMR [両側95%CI][b] 追加免疫後 vs 初回免疫後
血清中和抗体価（50%阻害希釈倍率）	N	GLSM[a,b] [両側95%CI]	N	GLSM[a,b] [両側95%CI]	
	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[c]	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
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）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50μg+追加免疫50μg、初回免疫100μg+追加免疫50μg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

初回免疫50μg+追加免疫50μg及び初回免疫100μg+追加免疫50μgの併合データにおける局所性特定副反応の発現頻度は287/329例（87.2%）であり、持続期間の中央値は1～3日であった。

接種後7日間の局所性特定副反応

	スパイクバックス筋注（1価:起源株）			
	パートA	パートB		
	初回免疫100μg 2回目接種後 N=198	初回免疫50μg + 追加免疫50μg N=163	初回免疫100μg + 追加免疫50μg N=167	併合解析（初回免疫50μg/100μg） + 追加免疫50μg N=330
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)
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)
腫脹／硬結 Grade3以上*	N1=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)
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)

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

	スパイクバックス筋注（1価:起源株）					
	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
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

初回免疫50μg+追加免疫50μg及び初回免疫100μg+追加免疫50μgの併合データにおける全身性特定副反応の発現頻度は253/330例（76.7%）であり、持続期間の中央値は1～3日であった。

接種後7日間の全身性特定副反応

	スパイクバックス筋注（1価:起源株）			
	パートA	パートB		
	初回免疫100μg 2回目接種後 N=198	初回免疫50μg + 追加免疫50μg N=163	初回免疫100μg + 追加免疫50μg N=167	併合解析（初回免疫50μg/100μg）+ 追加免疫50μg N=330
発熱 Grade3以上*1	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)
頭痛 Grade3以上*1	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)
疲労 Grade3以上*1	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)
筋肉痛 Grade3以上*1	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)
関節痛 Grade3以上*1	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)
悪心／嘔吐 Grade3以上*1	N1=198 41(20.7) 0	N1=162 29(17.9) 0	N1=167 19(11.4) 0	N1=329 48(14.6) 0
悪寒 Grade3以上*1	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)
発疹*2	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）					
	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	N1=72	N1=79	N1=151	N1=90	N1=87	N1=177
Grade3以上*1	4(5.6)	6(7.6)	10(6.6)	9(10.0)	5(5.7)	14(7.9)
	0	1(1.3)	1(0.7)	0	1(1.1)	1(0.6)
頭痛	N1=72	N1=79	N1=151	N1=90	N1=88	N1=178
Grade3以上*1	41(56.9)	45(57.0)	86(57.0)	56(62.2)	47(53.4)	103(57.9)
	2(2.8)	1(1.3)	3(2.0)	4(4.4)	1(1.1)	5(2.8)
疲労	N1=72	N1=79	N1=151	N1=90	N1=88	N1=178
Grade3以上*1	44(61.1)	46(58.2)	90(59.6)	59(65.6)	52(59.1)	111(62.4)
	4(5.6)	3(3.8)	7(4.6)	9(10.0)	4(4.5)	13(7.3)
筋肉痛	N1=72	N1=79	N1=151	N1=90	N1=88	N1=178
Grade3以上*1	37(51.4)	37(46.8)	74(49.0)	49(54.4)	45(51.1)	94(52.8)
	4(5.6)	3(3.8)	7(4.6)	5(5.6)	2(2.3)	7(3.9)
関節痛	N1=72	N1=79	N1=151	N1=90	N1=88	N1=178
Grade3以上*1	24(33.3)	34(43.0)	58(38.4)	42(46.7)	35(39.8)	77(43.3)
	4(5.6)	2(2.5)	6(4.0)	4(4.4)	3(3.4)	7(3.9)
悪心／嘔吐	N1=72	N1=79	N1=151	N1=90	N1=88	N1=178
Grade3以上*1	17(23.6)	12(15.2)	29(19.2)	12(13.3)	7(8.0)	19(10.7)
	0	0	0	0	0	0
悪寒	N1=72	N1=79	N1=151	N1=90	N1=88	N1=178
Grade3以上*1	28(38.9)	30(38.0)	58(38.4)	34(37.8)	29(33.0)	63(35.4)
	1(1.4)	0	1(0.7)	1(1.1)	0	1(0.6)
発疹*2	N1=72	N1=79	N1=151	N1=90	N1=88	N1=178
	4(5.6)	1(1.3)	5(3.3)	2(2.2)	2(2.3)	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（治験薬との因果関係あり）（主要評価項目）

	スパイクバックス筋注（1価：起源株）		
	初回免疫50μg + 追加免疫50μg N=173	初回免疫100μg + 追加免疫50μg N=171	併合解析（初回免疫50μg/100μg）+ 追加免疫50μg N=344
全ての非特定有害事象	6(3.5)	7(4.1)	13(3.8)
重度の有害事象	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0
診療を要した有害事象	0	2(1.2)	2(0.6)
試験中止に至った有害事象	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	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）

※接種後28日間又はデータカットオフ時点まで

初回免疫50μg+追加免疫50μg及び初回免疫100μg+追加免疫50μgの併合データにおいて、治験薬との因果関係を問わない非特定有害事象は、39/344例（11.3%）で認められ、最もよくみられた事象は頭痛5/344例（1.5%）、COVID-19、疲労各4/344例（1.2%）であった。このうち治験薬と関連ありと判断された非特定有害事象は13/344例（3.8%）で認められた。

・重篤な有害事象はデータカットオフ時点に4例〔腱断裂、自然流産、肺塞栓症、深部静脈血症、心膜炎（各1件）〕で認められ、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

・診療を要した有害事象（MAAE）は20/344例（5.8%）で認められた。このうち2/344例（0.6%）〔頭痛、発疹（各1例）〕は治験薬と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データカットオフ時点で認められなかった。

・死亡に至った有害事象はデータカットオフ時点で認められなかった。

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、参考データ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)(海外データ)

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P203試験)(社内資料, 2022年12月電子添文改訂時の評価資料)

以下の成績は中間解析の結果(データカットオフ: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)100μg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)50μgを1回筋肉内接種した。
評価項目	**免疫原性(主要評価項目)** •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 **安全性(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 •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)を含む〕 **有効性(探索的評価項目)** Day15(追加免疫1回目接種後14日)以降のCOVID-19発症率
主な統計手法	**解析対象集団** •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 •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 •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 •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 •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 •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 •mITT1解析対象集団:パートCのFASのうち、追加免疫前のSARS-CoV-2検査が陰性*、かつ正しく追加免疫された被験者

主な統計手法	**免疫原性** TeenCOVE 試験の 12 ～ 17 歳〔スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群〕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〔スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群〕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。Day57 の抗体濃度を従属変数、接種群〔P203 試験（12 ～ 17 歳）と P301 試験（18 ～ 25 歳）〕を固定効果とした共分散分析（ANCOVA）モデルから得られた幾何最小二乗平均値（GLSM）を用いて、P203 試験（12 ～ 17 歳）の Day57 の GM を推定した。GMR は ANCOVA 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% 信頼区間（以下、95%CI）を算出した。 事前に規定した以下の非劣性基準を満たすことにより、有効性を評価した。 非劣性基準 （1）GMR（12 ～ 17 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≧ 0.8 （2）抗体応答率の差（12 ～ 17 歳 -18 ～ 25 歳）の両側 95%CI 下限＞ -10% **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。 AESIの解析は、報告時点での事象の治験責任医師による評価を用いて実施した。また、補足的な解析として、報告されたAEのプログラム化された要約に基づくMedDRA標準検索式（SMQ）、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）を用いて実施した。 **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.「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 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。

＊ RT-PCR検査及びSARS-CoV-2ヌクレオカプシド特異的結合抗体を用いた抗体検査がいずれも陰性

＜免疫原性＞

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（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、かつ試験の成功基準は点推定値≧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（P203試験）		18～25歳（P301試験）		GMR [両側95%CI][b, c] 12～17歳 vs 18～25歳
血清中和抗体濃度	N	GLSM[a, b] [両側95%CI]	N	GLSM[a, b] [両側95%CI]	
	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[d]	n/N	% [両側95%CI]	n/N	% [両側95%CI]	抗体応答率の差 [両側95%CI][e]
	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：幾何最小二乗平均値、GMR：幾何平均比
a）抗体濃度が定量下限（LLOQ）未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられ、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）

局所性特定副反応の発現頻度は1,191/1,294例（92.0%）であり、持続期間の中央値は概ね3日であった。
全身性特定副反応の発現頻度は990/1,293例（76.6%）であり、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

	12～17歳(P203試験) N=1,294	18～25歳(P301試験) N=2,485
特定副反応-N1	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)
局所性特定副反応-N1	1,294	2,485
全体	1,191(92.0)	2,431(97.8)
Grade3	55(4.3)	344(13.8)
Grade4	0	0
疼痛-N1	1,294	2,485
全体	1,179(91.1)	2,415(97.2)
Grade3	38(2.9)	227(9.1)
Grade4	0	0
紅斑／発赤-N1	1,293	2,485
全体	119(9.2)	641(25.8)
Grade3	9(0.7)	86(3.5)
Grade4	0	0
腫脹／硬結-N1	1,293	2,485
全体	174(13.5)	688(27.7)
Grade3	9(0.7)	80(3.2)
Grade4	0	0
リンパ節症-N1	1,293	2,484
全体	363(28.1)	859(34.6)
Grade3	3(0.2)	16(0.6)
Grade4	0	0
全身性特定副反応-N1	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)
発熱-N1	1,279	2,484
全体	78(6.1)	340(13.7)
Grade3	8(0.6)	54(2.2)
Grade4	0	1(< 0.1)
頭痛-N1	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)
疲労-N1	1,293	2,485
全体	759(58.7)	1,868(75.2)
Grade3	52(4.0)	210(8.5)
Grade4	0	0
筋肉痛-N1	1,293	2,484
全体	523(40.4)	1,349(54.3)
Grade3	44(3.4)	143(5.8)
Grade4	0	0
関節痛-N1	1,293	2,484
全体	311(24.1)	859(34.6)
Grade3	17(1.3)	66(2.7)
Grade4	0	0
悪心／嘔吐-N1	1,293	2,484
全体	231(17.9)	728(29.3)
Grade3	2(0.2)	4(0.2)
Grade4	0	1(<0.1)

	12～17歳（P203試験） N=1,294	18～25歳（P301試験） 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（電子日誌により評価した例数）、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。
リンパ節症は注射部位と同じ側の腋窩腫脹／圧痛と定義した。
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。

接種後28日間の非特定有害事象（治験薬との因果関係あり）（主要評価項目）

	スパイクバックス筋注（1価:起源株）群 N=1,346
全ての非特定有害事象	55(4.1)
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	2(0.1)
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(0.1)
1件以上の非重篤な有害事象	55(4.1)
Grade3以上	2(0.1)

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）

※接種後28日間又はデータカットオフ時点まで

治験薬との因果関係を問わない非特定有害事象は191/1,346例（14.2%）に認められた。治験薬と関連ありと判断された有害事象は、55/1,346例（4.1%）に認められた。

・重篤な有害事象は認められなかった。
・診療を要した有害事象（MAAE）は安全性追跡調査期間を通して12.2%に認められた。
・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。
・治験責任医師が評価したAESI（MIS-C、心筋炎／心膜炎を含む）は認められなかった。
・心筋症SMQに基づくAESIは呼吸困難（3件）、不整脈（1件）が認められた。
・CMQに基づくAESIは認められなかった。
・死亡に至った有害事象は認められなかった。

＜有効性＞

Day15（追加免疫1回目接種後14日）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）50μg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P203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）50μg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）群 N=653
2022年1月1日～2022年5月31日	
N1	639
n（%）[a)]	10（1.6）
人月[b)]	2138.6
1,000人月あたりの発症率 [95%CI] [c)]	4.676[2.242, 8.599]
2022年1月	
N1	353
n（%）[a)]	1（0.3）
人月[b)]	102.3
1,000人月あたりの発症率 [95%CI] [c)]	9.778[0.248, 54.477]
2022年2月	
N1	577
n（%）[a)]	1（0.2）
人月[b)]	469.3
1,000人月あたりの発症率 [95%CI] [c)]	2.131[0.054, 11.873]
2022年3月	
N1	625
n（%）[a)]	4（0.6）
人月[b)]	619.7
1,000人月あたりの発症率 [95%CI] [c)]	6.465[1.762, 16.553]
2022年4月	
N1	632
n（%）[a)]	4（0.6）
人月[b)]	618.7
1,000人月あたりの発症率 [95%CI] [c)]	6.465[1.762, 16.553]
2022年5月	
N1	628
n（%）[a)]	2（0.3）
人月[b)]	328.6
1,000人月あたりの発症率 [95%CI] [c)]	6.086[0.737, 21.984]

N：評価例数、N1：リスクのある被験者、n：COVID-19発症例数、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、参考データ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)(海外データ)

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P204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>

目　的	**<初回免疫>** 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。 **<追加免疫>** 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>** 新型コロナワクチン未接種の6～11歳の小児(4,016例) **<追加免疫>** 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)
方　法	**<初回免疫>** 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。 **<追加免疫>** 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。
評価項目	**<初回免疫>** **免疫原性(主要評価項目)** • 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 **<追加免疫>** **免疫原性(主要評価項目)** • 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 **<共通>** **安全性(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 • 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〕 **有効性(副次評価項目)** • 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

主な統計手法	**解析対象集団** • 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 • 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：無作為化され、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〔スパイクバックス筋注（1価：起源株）群〕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〔スパイクバックス筋注（1価：起源株）群〕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。Day57の抗体価を従属変数、接種群［P204試験（6～11歳）とP301試験（18～25歳）］を固定効果とした共分散分析（ANCOVA）モデルから得られた幾何最小二乗平均値（GLSM）を用いて、P204試験（6～11歳）のDay57のGMを推定した。GMRはANCOVA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%信頼区間（以下、95%CI）を算出した。 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。 非劣性基準 （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≧0.8 （2） 抗体応答率の差（6～11歳−18～25歳）の両側95%CI下限>-10%、かつ試験の成功基準は点推定値が>-5% **<追加免疫>** **免疫原性** P204試験の6～11歳〔スパイクバックス筋注（1価：起源株）群〕のDay29の中和抗体の幾何平均濃度（GMC）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）群〕での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。接種群［P204試験（6～11歳）とP301試験（18～25歳）］を固定効果としたANCOVAモデルを用いた。GMRはANCOVA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。 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。 非劣性基準 （1） GMR（6～11歳／18～25歳）の両側95%CI下限>0.67 （2） 抗体応答率の差（6～11歳−18～25歳）の両側95%CI下限>-10% **<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。 AESIの解析は、報告時点での事象の治験責任医師による評価を用いて実施した。また、補足的な解析として、報告されたAEのプログラム化された要約に基づくMedDRA標準検索式（SMQ）、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）を用いて実施した。 **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。

＊ RT-PCR 検査及び SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド特異的結合抗体を用いた抗体検査がいずれも陰性

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（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（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）。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

	6～11歳（P204試験）		18～25歳（P301試験）		GMR [両側95%CI] [b, c] 6～11歳 vs 18～25歳
血清中和抗体価（50%阻害希釈倍率）	N	GLSM [a, b] [両側95%CI]	N	GLSM [a, b] [両側95%CI]	
	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 [d]	n/N	% [両側95%CI]]	n/N	% [両側95%CI]	抗体応答率の差 [両側95%CI] [e]
	313/316	99.1 [97.3, 99.8]	292/295	99.0 [97.1, 99.8]	0.1 [-1.9, 2.1]

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。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≧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）

1）局所性特定副反応

スパイクバックス筋注（1価：起源株）群における1回目及び2回目接種後の発現頻度はそれぞれ2,814/3,004例（93.7%）、2,849/2,988例（95.3%）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
局所性特定副反応				
全体	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)
疼痛				
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)
紅斑／発赤				
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
腫脹／硬結				
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
リンパ節症				
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(電子日誌により評価した例数)、n=発現例数、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に基づく。
リンパ節症は注射部位と同じ側の腋窩(鼠径部)腫脹／圧痛と定義した。
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。

2) 全身性特定副反応

スパイクバックス筋注（1価:起源株）群における1回目及び2回目接種後の発現頻度はそれぞれ1,740/3,004例（57.9%）、2,335/2,988例（78.1%）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
全身性特定副反応-N1	3,004	993	2,988	969
全体	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)
発熱-N1	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[a)](0.1)	0	0
Grade3以上	17(0.6)	3(0.3)	113 (3.8)	2(0.2)
頭痛-N1	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)
疲労-N1	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
筋肉痛-N1	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)
関節痛-N1	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
悪心／嘔吐-N1	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
悪寒-N1	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(電子日誌により評価した例数)、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
割合は有害事象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℉(≒37.8℃)(Grade0)。

接種後28日間の非特定有害事象（治験薬との因果関係あり）（主要評価項目）

1回目又は2回目のいずれかの接種後28日間の非特定有害事象（治験薬との因果関係あり）

	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)
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	34(1.1)	0
接種中止及び／又は試験中止に至った有害事象	0	0
Grade3以上の有害事象	-	-
非重篤な有害事象	319(10.6)	50(5.0)
Grade3以上	-	-

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を分母として算出した。
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。

1回目又は2回目のいずれかの接種後28日間の治験薬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=3,007	プラセボ群 N=995
治験薬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)
治験薬との因果関係がある非特定有害事象の件数	456	78
感染症及び寄生虫症	4 (0.1)	4 (0.4)
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)
血液及びリンパ系障害	2 (< 0.1)	1 (0.1)
リンパ節痛	0	1 (0.1)
精神障害	1 (< 0.1)	1 (0.1)
夢遊症	0	1 (0.1)
神経系障害	39 (1.3)	16 (1.6)
頭痛	39 (1.3)	16 (1.6)
眼障害	5 (0.2)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	8 (0.3)	3 (0.3)
口腔咽頭痛	2 (< 0.1)	2 (0.2)
鼻閉	2 (< 0.1)	1 (0.1)
胃腸障害	24 (0.8)	6 (0.6)
嘔吐	12 (0.4)	5 (0.5)
下痢	5 (0.2)	1 (0.1)
腹痛	5 (0.2)	0
皮膚及び皮下組織障害	20 (0.7)	2 (0.2)
発疹	4 (0.1)	1 (0.1)
じん麻疹	4 (0.1)	1 (0.1)
筋骨格系及び結合組織障害	16 (0.5)	8 (0.8)
筋肉痛	9 (0.3)	4 (0.4)
関節痛	7 (0.2)	5 (0.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態	246 (8.2)	29 (2.9)
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
注射部位じん麻疹	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を分母として算出した。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

治験薬との因果関係を問わない非特定有害事象は、スパイクバックス筋注（1価:起源株）群において891/3,007例（29.6%）で認められた。このうち治験薬と関連ありと判断された非特定有害事象は319/3,007例（10.6%）で認められ、最もよくみられた事象は注射部位反応であった。

また、プラセボ群において250/995例（25.1%）で認められた。このうち治験薬と関連ありと判断された非特定有害事象は、50/995例（5.0%）で認められた。

・重篤な有害事象はスパイクバックス筋注（1価:起源株）群においていずれかの接種後28日間に3/3,007例（0.1%未満）〔虫垂炎、蜂巣炎、眼窩蜂巣炎（各1件）〕で、いずれかの接種後28日以降に3例〔1型糖尿病、虫垂炎、腎盂腎炎及び尿路性敗血症（各1件）〕で認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。また、プラセボ群においていずれかの接種後28日間に2/995例（0.2%）〔感情障害、COVID-19（各1件）〕で認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

・診療を要した有害事象（MAAE）はスパイクバックス筋注（1価:起源株）群においていずれかの接種後28日間に404/3,007例（13.4%）で認められ、このうち34/3,007例（1.1%）が治験薬と関連ありと判断された。また、プラセボ群においていずれかの接種後28日間に141/995例（14.2%）で認められた。

・接種中止及び／又は試験中止に至った有害事象はスパイクバックス筋注（1価:起源株）群においていずれかの接種後28日間に3/3,007例（0.1%未満）〔軽度のそう痒性皮疹、中等度のじん麻疹、非重篤な発疹、炎症性腸疾患（各1件）〕で認められ、いずれかの接種後28日以降に1例で運動誘発喘息が認められた。このうちじん麻疹以外は治験薬と関連なしと判断された。また、プラセボ群においていずれかの接種後28日以降に2例〔COVID-19（2件）〕で認められたが、治験薬と関連なしと判断された。

・治験責任医師が評価したAESI（MIS-C、心筋炎／心膜炎を含む）はスパイクバックス筋注（1価:起源株）群においていずれかの接種後28日間に3/3,007例（0.1%未満）〔虫垂炎、味覚消失（下痢も同時に報告）、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）（各1件）〕で認められ、いずれかの接種後28日以降に1例で虫垂炎が認められた。このうち虫垂炎は治験薬と関連なしと判断された。また、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2例〔無嗅覚（腹痛、下痢、口腔咽頭痛、及び咳嗽も同時に報告）、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）（各1件）〕で認められた。また、プラセボ群においていずれかの接種後28日間に2/995例〔味覚消失（2件）、無嗅覚（1件）〕で認められたが、このうち味覚消失及び無嗅覚（各1件）は治験薬と関連なしと判断された。

・過敏症SMQに基づくAESIはスパイクバックス筋注（1価:起源株）群において140/3,007例（4.7%）で認められ、このうち53/3,007例（1.8%）が治験薬と関連ありと判断された。また、プラセボ群において25/995例（2.5%）で認められ、このうち2/995例（0.2%）が治験薬と関連ありと判断された。

・心筋症SMQに基づくAESIはスパイクバックス筋注（1価:起源株）群において11/3,007例（0.4%）〔胸痛（4件）、呼吸困難（7件）、失神（1件）〕で認められ、このうち2例〔胸痛（2件）〕は治験薬と関連ありと判断された。また、プラセボ群において2/995例（0.2%）〔呼吸困難、胸痛（各1件）〕で認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

・CMQに基づくAESIはスパイクバックス筋注（1価:起源株）群において7/3,007例（0.2%）〔狭心症（1件）、胸部不快感、筋骨格系胸痛（各3件）〕で、このうち、狭心症（1件）及び胸部不快感（3件）は治験薬と関連なしと判断された。また、プラセボ群において2/995例（0.2%）〔胸部不快感、筋骨格系胸痛（各1件）〕で認められたが、このうち胸部不快感（1件）は治験薬と関連なしと判断された。

・死亡に至った有害事象はデータカットオフ時点でいずれの群にも認められなかった。

＜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（追加免疫1回目接種後28日）時点と、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（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][b, c] 6～11歳 vs 18～25歳
血清中和抗体濃度	N	GLSM[a, b] [両側95%CI]	N	GLSM[a, b] [両側95%CI]	
	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[d]	n/N	% [両側95%CI]	n/N	% [両側95%CI]	抗体応答率の差 [両側95%CI][e]
	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:幾何最小二乗平均値、GMR:幾何平均比
a）抗体濃度が定量下限（LLOQ）未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられ、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）

局所性特定副反応の発現頻度は1,165/1,279例（91.1%）であり、持続期間の中央値は3.0日であった。
全身性特定副反応の発現頻度は823/1,280例（64.3%）であり、持続期間の中央値は2.0日であった。

追加免疫又は初回免疫（1回目又は2回目のいずれかの接種）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）追加免疫群 N=1,280	スパイクバックス筋注（1価:起源株）初回免疫群 N=3,386
特定副反応-N1	1,280	3,386
全体	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
局所性特定副反応-N1	1,279	3,386
全体	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
疼痛-N1	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
紅斑／発赤-N1	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
腫脹／硬結-N1	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

	スパイクバックス筋注（1価:起源株）追加免疫群 N=1,280	スパイクバックス筋注（1価:起源株）初回免疫群 N=3,386
リンパ節症-N1	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
全身性特定副反応-N1	1,280	3,386
全体	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
発熱-N1	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
頭痛-N1	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
疲労-N1	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)	1,201(35.5)
Grade3	47(3.7)	246 (7.3)
Grade4	0	0
筋肉痛-N1	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
関節痛-N1	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

	スパイクバックス筋注（1価:起源株）追加免疫群 N=1,280	スパイクバックス筋注（1価:起源株）初回免疫群 N=3,386
悪心／嘔吐-N1	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
悪寒-N1	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(電子日誌により評価した例数)、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。
リンパ節症は注射部位と同じ側の腋窩(鼠径部)腫脹／圧痛と定義した。
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。
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:起源株）追加免疫群 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	6(0.5)
1件以上の非重篤な有害事象[a)]	52(4.0)
Grade3以上	6(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、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を分母として算出した。
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) 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

治験薬との因果関係を問わない非特定有害事象は、169/1,294例（13.1%）で認められ、最もよくみられた事象は注射部位反応、疲労及び頭痛であった。治験薬と関連ありと判断された非特定有害事象は52/1,294例（4.0%）で認められた。

・重篤な有害事象は1/1,294例（0.1%未満）で腹痛が認められたが、治験薬と関連なしと判断された。
・診療を要した有害事象（MAAE）は116例で認められた。このうち10例は治験薬と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。
・治験責任医師が評価したAESI（MIS-C、心筋炎／心膜炎を含む）は認められなかった。
・過敏症SMQに基づくAESIは24例で認められた。このうち3例〔血清病様反応（1件）及びじん麻疹（2件）〕は治験薬と関連ありと判断された。
・心筋症SMQに基づくAESIは2/1,294例（0.2%）〔胸痛、軽度の呼吸困難（各1件）〕で認められ、いずれも治験薬と関連ありと判断された。
・CMQに基づくAESIは認められなかった。
・死亡に至った有害事象はデータカットオフ時点で認められなかった。

＜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）

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、参考データ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)(海外データ)

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P204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: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)25μg(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	**免疫原性(主要評価項目)** • 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) • 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 **安全性(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 • 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)、急性心筋炎／心膜炎を含む〕 **有効性(副次評価項目)** • 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
主な解析手法	**解析対象集団** • 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 • 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 • 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 • 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 **免疫原性** 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)群〕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)群〕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。 Day57の抗体濃度を従属変数、接種群[P204試験(生後6ヵ月～5歳)とP301試験(18～25歳)]を固定効果とした共分散分析(ANCOVA)モデルから得られた幾何最小二乗平均値(GLSM)を用いて、P204試験(生後6ヵ月～5歳)のDay57のGMを推定した。 GMRはANCOVA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%信頼区間(以下、95%CI)を算出した。 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。 非劣性基準 (1) GMR(生後6ヵ月～5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≧0.8 (2) 抗体応答率の差(生後6ヵ月～5歳–18～25歳)の両側95%CI下限>-10%、かつ試験の成功基準は点推定値が>-5%

主な解析手法	**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。 AESIの解析は、報告時点での事象の治験責任医師による評価を用いて実施した。また、補足的な解析として、報告されたAEのプログラム化された要約に基づくMedDRA標準検索式（SMQ）、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）を用いて実施した。 **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。

＊ RT-PCR 検査及び抗 SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド特異的結合抗体を用いた抗体検査がいずれも陰性

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（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（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

	2～5歳（P204試験）		18～25歳（P301試験）		GMR [両側95%CI] [b,c] 2～5歳 vs 18～25歳
血清中和抗体濃度	N	GLSM [a, b] [両側95%CI]	N	GLSM [a, b] [両側95%CI]	
	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 [d]	n/N	% [両側95%CI]	n/N	% [両側95%CI]	抗体応答率の差 [両側95%CI] [e]
	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:幾何最小二乗平均値、GMR:幾何平均比
a）抗体濃度がLLOQ（定量下限）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）

1）局所性特定副反応

スパイクバックス筋注（1価：起源株）群における1回目及び2回目接種後の発現頻度は、それぞれ1,874/2,956例（63.4%）、2,157/2,938例（73.4%）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
局所性特定副反応-N1	2,956	970	2,938	959
全体	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
疼痛-N1	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
紅斑／発赤-N1	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
腫脹／硬結-N1	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
リンパ節症-N1	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（電子日誌により評価した例数）、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
割合は有害事象のデータを提出した曝露被験者数（N1）に基づく。
リンパ節症は注射部位と同じ側の腋窩（鼠径部）腫脹／圧痛と定義した。
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

スパイクバックス筋注（1価:起源株）群における1回目及び2回目接種後の発現頻度は、それぞれ1,595/2,955例（54.0%）、1,814/2,938例（61.7%）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
全身性特定副反応-N1	2,955	970	2,938	959
全体	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)
発熱-N1	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)
頭痛-N1	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)
疲労-N1	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
筋肉痛-N1	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)
関節痛-N1	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
悪心／嘔吐-N1	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
悪寒-N1	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)
易刺激性／泣き-N1	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
眠気-N1	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
食欲不振-N1	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(電子日誌により評価した例数)、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
割合は有害事象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ヵ月の被験者ではGrade1=38.0～38.4℃;Grade2=38.5～39.5℃;Grade3=39.6～40.0℃;Grade4=40.0℃超、生後37ヵ月～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（治験薬との因果関係あり）（主要評価項目）

1回目又は2回目のいずれかの接種後28日間の非特定有害事象（治験薬との因果関係あり）

	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)
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	30(1.0)	3(0.3)
接種中止及び／又は試験中止に至った有害事象	0	0
Grade3以上の有害事象	-	-
非重篤な有害事象	286(9.4)	80(7.9)
Grade3以上	-	-

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を分母として算出した。
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。

1回目又は2回目のいずれかの接種後28日間の治験薬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)
治験薬との因果関係がある非特定有害事象の件数	389	117
感染症及び寄生虫症	9(0.3)	2(0.2)
上気道感染	4(0.1)	2(0.2)
血液及びリンパ系障害	4(0.1)	0
代謝及び栄養障害	31(1.0)	12(1.2)
食欲減退	31(1.0)	12(1.2)
精神障害	45(1.5)	15(1.5)
易刺激性	45(1.5)	15(1.5)
神経系障害	23(0.8)	11(1.1)
傾眠	16(0.5)	8(0.8)
頭痛	5(0.2)	3(0.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	8(0.3)	1(<0.1)
胃腸障害	24(0.8)	13(1.3)
下痢	11(0.4)	8(0.8)
嘔吐	13(0.4)	3(0.3)
悪心	4(0.1)	0
皮膚及び皮下組織障害	17(0.6)	6(0.6)
発疹	5(0.2)	1(<0.1)
じん麻疹	3(<0.1)	2(0.2)
筋骨格系及び結合組織障害	5(0.2)	6(0.6)
筋肉痛	3(<0.1)	2(0.2)
関節痛	2(<0.1)	2(0.2)
一般・全般障害及び投与部位の状態	170(5.6)	39(3.9)
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を分母として算出した。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

治験薬との因果関係を問わない非特定有害事象は、スパイクバックス筋注（1価:起源株）群において1,212/3,031例（40.0%）で認められた。このうち治験薬と関連ありと判断された非特定有害事象は、286/3,031例（9.4%）で認められ、最もよくみられた事象は注射部位反応であった。
また、プラセボ群において378/1,007例（37.5%）で認められた。このうち治験薬と関連ありと判断された非特定有害事象は、80/1,007例（7.9%）で認められた。

・重篤な有害事象はスパイクバックス筋注（1価:起源株）群においていずれかの接種後28日間に4/3,007例（0.1%）〔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（各1件）〕で、いずれかの接種後28日以降に5例〔ライノウイルス感染、エプスタイン・バーウイルス感染、尿路感染、上腕骨骨折、気管支反応性亢進（各1件）〕で認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。また、プラセボ群においていずれかの接種後28日間に1/995例（0.1%）で腹壁膿瘍が、いずれかの接種後28日以降に1例〔ライノウイルス感染及び喘息（各1件）〕で認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

・診療を要した有害事象（MAAE）はいずれかの接種後28日間にスパイクバックス筋注（1価:起源株）群において662/3,031例（21.8%）で認められ、このうち30/3,031例（1.0%）は治験薬と関連ありと判断された。また、プラセボ群の221/1,007例（21.9%）で認められ、このうち3/1,007例（0.3%）は治験薬と関連ありと判断された。

・接種中止に至った有害事象はスパイクバックス筋注（1価:起源株）群においていずれかの接種後28日間に1/3,031例（0.1%未満）で非重篤な軽度のじん麻疹が認められ、治験薬と関連ありと判断された。

・治験責任医師が評価したAESI（MIS-C、心筋炎／心膜炎を含む）はいずれかの接種後28日間にスパイクバックス筋注（1価:起源株）群において5/3,031例（0.2%）〔多形紅斑（2件）、食物アレルギー、発作、胸痛（各1件）〕で認められ、このうち多形紅斑、胸痛（各1件）は治験薬と関連ありと判断された。また、いずれかの接種後28日以降に1例で多形紅斑（2件）が認められた。また、プラセボ群においていずれかの接種後28日間に1/1,007例（0.1%未満）〔ヘノッホ・シェーンライン紫斑病及び糖尿（各1件）〕で認められ、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病は治験薬と関連ありと判断された。いずれかの接種後28日以降に1例〔味覚消失及び無嗅覚（各1件）〕で認められたが、治験薬と関連なしと判断された。

・過敏症SMQに基づくAESIはスパイクバックス筋注（1価:起源株）群において139/3,031例（4.6%）で認められ、このうち32/3,031例（1.1%）は治験薬と関連ありと判断された。また、プラセボ群において39/1,007例（3.9%）で認められ、このうち7/1,007例（0.7%）は治験薬と関連ありと判断された。

・心筋症SMQに基づくAESIはスパイクバックス筋注（1価:起源株）群において5/3,031例（0.2%）〔呼吸困難、胸痛（各2件）、精神状態変化（1件）〕で認められ、このうち胸痛（2件）及び呼吸困難（1件）は治験薬と関連ありと判断された。また、プラセボ群において2/1,007例（0.2%）〔呼吸困難及び動悸（各1件）〕で認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

・CMQに基づくAESIは認められなかった。

・死亡に至った有害事象はデータカットオフ時点でいずれの群にも認められなかった。

＜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）（95%CI）は36.8%（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（95%CI）は46.4%（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（95%CI）は31.5%（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（95%CI）は22.9%（-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（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（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（-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

	生後6ヵ月～1歳（P204試験）		18～25歳（P301試験）		GMR [両側95%CI][b, c] 生後6ヵ月～1歳 vs 18～25歳
血清中和抗体濃度	N	GLSM[a, b] [両側95%CI]	N	GLSM[a, b] [両側95%CI]	
	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[d]	n/N	% [両側95%CI]	n/N	% [両側95%CI]	抗体応答率の差 [両側95%CI][e]
	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: 幾何最小二乗平均値、GMR: 幾何平均比
a）抗体濃度が定量下限（LLOQ）未満の場合、解析には 0.5× LLOQの値が用いられた。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（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）

1）局所性特定副反応

スパイクバックス筋注（1価：起源株）群における1回目及び2回目接種後の発現頻度はそれぞれ775/1,745例（44.4%）、868/1,596例（54.4%）であり、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

	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
局所性特定副反応-N1	1,745	582	1,596	526
全体	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
疼痛-N1	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
紅斑／発赤-N1	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
腫脹／硬結-N1	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
リンパ節症-N1	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(電子日誌により評価した例数)、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
割合は有害事象のデータを提出した曝露被験者数(N1)に基づく。
リンパ節症は注射部位と同じ側の腋窩(鼠径部)腫脹／圧痛と定義した。
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

スパイクバックス筋注（1価:起源株）群における1回目及び2回目接種後の発現頻度はそれぞれ1,334/1,745例（76.4%）、1,174/1,596例（73.6%）であり、持続期間の中央値は3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=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
全身性特定副反応-N1	1,745	582	1,596	526
全体	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）
発熱-N1	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）
易刺激性／泣き-N1	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
眠気-N1	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)
食欲不振-N1	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（電子日誌により評価した例数）、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
割合は有害事象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（治験薬との因果関係あり）（主要評価項目）

1回目又は2回目のいずれかの接種後28日間の非特定有害事象（治験薬との因果関係あり）

	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)
重篤な有害事象	1(<0.1)	0
死亡に至った有害事象	0	0
診療を要した有害事象	23(1.3)	3(0.5)
接種中止及び／又は試験中止に至った有害事象	1(<0.1)	0
Grade3以上の有害事象	-	-
非重篤な有害事象	292(16.6)	71(12.1)
Grade3以上	-	-

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を分母として算出した。
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。

1回目又は2回目のいずれかの接種後28日間の治験薬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
治験薬との因果関係がある非特定有害事象の例数	292(16.6)	71(12.1)
治験薬との因果関係がある非特定有害事象の件数	399	113
感染症及び寄生虫症	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)
免疫系障害	0	1(0.2)
食物アレルギー	0	1(0.2)
代謝及び栄養障害	65(3.7)	25(4.2)
食欲減退	65(3.7)	25(4.2)
精神障害	146(8.3)	47(8.0)
易刺激性	146(8.3)	46(7.8)
睡眠障害	0	1(0.2)
神経系障害	34(1.9)	14(2.4)
傾眠	32(1.8)	14(2.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	5(0.3)	1(0.2)
鼻漏	3(0.2)	0
咳嗽	1(<0.1)	1(0.2)
胃腸障害	19(1.1)	4(0.7)
下痢	12(0.7)	0
嘔吐	6(0.3)	4(0.7)
皮膚及び皮下組織障害	10(0.6)	1(0.2)
じん麻疹	3(0.2)	0
発疹	2(0.1)	0
湿疹	0	1(0.2)
一般・全般障害及び投与部位の状態	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を分母として算出した。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

治験薬との因果関係を問わない非特定有害事象は、スパイクバックス筋注（1価:起源株）群において869/1,761例（49.3%）で認められた。このうち治験薬と関連ありと判断された非特定有害事象は、292/1,761例（16.6%）で認められた。

また、プラセボ群において284/589例（48.2%）で認められた。このうち治験薬と関連ありと判断された非特定有害事象は、71/589例（12.1%）で認められた。

・重篤な有害事象はスパイクバックス筋注（1価:起源株）群においていずれかの接種後28日間に8/1,761例（0.5%）〔熱性痙攣（2件）、電解質失調、メタニューモウイルス感染、気道内異物、乳様突起炎、細気管支炎、発熱、ライノウイルス感染（各1件）〕で認められた。このうち発熱及び熱性痙攣（各1件）が治験薬と関連ありと判断された。また、いずれかの接種後28日以降に7例〔喘息、アデノウイルス感染、多形紅斑、感染性クループ、ウイルス性胃腸炎、熱性痙攣、糖尿病性ケトアシドーシス及び1型糖尿病（各1件）〕で認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。また、プラセボ群においていずれかの接種後28日以降に1例〔細気管支炎、ライノウイルス感染、急性呼吸不全（各1件）〕で認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

・診療を要した有害事象（MAAE）はいずれかの接種後28日間にスパイクバックス筋注（1価:起源株）群において486/1,761例（27.6%）で認められ、このうち23/1,761例（1.3%）は治験薬と関連ありと判断された。また、プラセボ群において161/589例（27.3%）で認められ、このうち3/589例（0.5%）は治験薬と関連ありと判断された。

・接種中止に至った有害事象はスパイクバックス筋注（1価:起源株）群において1/1,761例（0.1%未満）で軽度のじん麻疹が認められ、治験薬と関連ありと判断された。また、プラセボ群において1/589例（0.2%）でCOVID-19が認められたが、治験薬と関連なしと判断された。

・治験責任医師が評価したAESI（MIS-C、心筋炎／心膜炎を含む）は、スパイクバックス筋注（1価:起源株）群においていずれかの接種後28日間に3/1,761例（0.2%）〔熱性痙攣（2件）、肝損傷（1件）〕で認められた。このうち、熱性痙攣及び肝損傷（各1件）は治験薬と関連ありと判断された。また、いずれかの接種後28日以降に1例で多形紅斑が認められたが、治験薬と関連なしと判断された。また、プラセボ群において接種後28日以降に1例で急性呼吸不全が認められたが、治験薬と関連なしと判断された。

・過敏症SMQに基づくAESIは、スパイクバックス筋注（1価:起源株）群において101/1,761例（5.7%）で認められた。いずれかの接種後48時間以内に発現した9例のうち4例〔じん麻疹（2件）、潮紅、発疹（各1件）〕は治験薬と関連ありと判断された。また、プラセボ群において41/589例（7.0%）で認められた。いずれかの接種後48時間以内に発現した4例はいずれも治験薬と関連なしと判断された。

・心筋症SMQに基づくAESIはいずれの群にも認められなかった。

・CMQに基づくAESIはスパイクバックス筋注（1価:起源株）群において1/1,761例（0.1%未満）〔易刺激性及び嘔吐（各1件）〕で認められたが、治験薬と関連なしと判断された。

・死亡に至った有害事象はデータカットオフ時点でいずれの群にも認められなかった。

＜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。
  ワクチンの有効性（VE）（95%CI）は50.6%（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（95%CI）は31.5%（-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（95%CI）は40.5%（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（95%CI）は3.8%（-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、「アレルゲン等の侵入により、複数臓器に全身性のアレルギー症状が惹起され、生命に危機を与えうる過敏反応」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[1]。

アナフィラキシーの診断と対応[2)3)]

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（2024年8月13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（2024年8月13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（2024年8月13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
- 嗄声、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

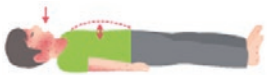
4. アナフィラキシーの診断

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（腹部疝痛、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、嘔吐しているときは顔を横向きにする、突然立ち上がったり、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（2024年8月13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[1)]

- 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。
- 過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者に対する2回目までの接種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[2)]

- 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、過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者に対する2回目までの接種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（8ページ）〕。
- 被接種者向け資材「スパイクバックス®筋注の接種を受ける方へ」及び「スパイクバックス®筋注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.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_qa.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（ダーマルフィラー又はフィラー）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※1。

※1 「4. 安全性情報について」参照（17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. 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う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/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou20/hukuhannou_houkoku/index.html

PMDAのウェブサイトに予防接種後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.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/prev-vacc-act/0003.html

予防接種後副反応疑い報告については、PMDAの電子報告システム「報告受付サイト」(https://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/0002.html)にて報告いただけます。

報告受付サイトは
こちらから!

電子報告が困難な場合においては、FAX(FAX番号:0120-176-146)でもご報告いただけます。

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

9. 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スパイクバックス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、防腐剤のチメロサール、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20®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)、接種医療機関で待機してもらってください。また、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。

Q6 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?

A6 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します。

Q7 初回免疫(1・2回目接種)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できますか?

A7 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こと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ことが確認されており、ご本人(又は保護者)の意思に基づいて接種することができます。

Q8 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できますか?

A8 医師が特に必要と認めた場合に行うことができます。

Q9 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できますか?

A9 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」の一種です)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。

Q10 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?

A10 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。

Q11 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?

A11 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。

Q12 被接種者が授乳中の場合、本剤を接種できますか?

A12 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。

Q13 本剤に感染予防効果はありますか?

A13 本剤接種によって全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。

Q14 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?

A14 必要ありません。

10. 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**でご確認ください。
URL　https://takecarecovid19moderna.jp

11. 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
〒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）

劇薬　処方箋医薬品[注)]

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

Spikevax® Intramuscular Injection

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

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留意ください。〕

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ヵ月	

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。
抗原として用いる株（抗原株）は下表のとおり。

抗原株	SARS-CoV-2オミクロン株JN.1系統

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	SARS-CoV-2のスパイクタンパク質をコードするmRNA	0.05mg
添加剤	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)	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
	トロメタモール	0.25mg
	トロメタモール塩酸塩	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〉
1回0.5mLを筋肉内に接種する。
〈5歳以上12歳未満の者〉
1回0.25mLを筋肉内に接種する。
〈生後6ヵ月以上5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 5歳以上の者

7.1.1 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ヵ月経過した後に接種することができる。

7.1.2 接種回数

過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者には、およそ4週間の間隔をおいて2回目接種を行うことができる。[8.8参照]

7.2 生後6ヵ月以上5歳未満の者

7.2.1 接種対象者

過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者

7.2.2 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。

7.2.3 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。

7.3 同時接種

医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。[14.2.1参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」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こと。[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。[7.1.2参照]

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

接種要注意者である。[9.1.3参照]

9.3 肝機能障害を有する者
接種要注意者である。[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にのみ接種すること。

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%）[a]、腫脹・硬結（15.4%）[a]、発赤・紅斑（12.9%）[a]、遅発性反応（疼痛、腫脹、紅斑等）[b]	そう痒感、じん麻疹	
精神神経系	易刺激性・泣き（77.1%）[a,d]、頭痛（58.7%）[a]、傾眠（49.9%）[a,d]		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%）[a]		
代謝・栄養	食欲減退（43.8%）[a,d]		
筋・骨格系	筋肉痛（49.8%）[a]、関節痛（35.5%）[a]		
皮膚		発疹	
血液	リンパ節症（20.2%）[a,c]		
その他	疲労（66.8%）[a]、悪寒（38.3%）[a]、発熱（16.3%）[a]	顔面腫脹	

注）副反応頻度は臨床試験（1501試験、P201試験、P203試験、P204試験、P205試験、P301試験、P306試験）に基づき記載した。
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 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。[7.3参照]

14.2.2 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。

14.2.3 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。

14.2.4 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。過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者に対する2回目までの接種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、過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者に対する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）：1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
〒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（輸入）

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

26.2 プロモーション提携

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

劇薬　処方箋医薬品注）

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）

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

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

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留意ください。〕

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ヵ月	

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)	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
	トロメタモール	0.25mg
	トロメタモール塩酸塩	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〉
1回0.5mLを筋肉内に接種する。
〈5歳以上12歳未満の者〉
1回0.25mLを筋肉内に接種する。
〈生後6ヵ月以上5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 5歳以上の者

7.1.1 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ヵ月経過した後に接種することができる。

7.1.2 接種回数

過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者には、およそ4週間の間隔をおいて2回目接種を行うことができる。[8.8参照]

7.2 生後6ヵ月以上5歳未満の者

7.2.1 接種対象者

過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者

7.2.2 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。

7.2.3 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。

7.3 同時接種

医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。[14.2.1参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」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こと。[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。[7.1.2参照]

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

接種要注意者である。[9.1.3参照]

9.3 肝機能障害を有する者

接種要注意者である。[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にのみ接種すること。

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%）[a]、腫脹・硬結（15.4%）[a]、発赤・紅斑（12.9%）[a]、遅発性反応（疼痛、腫脹、紅斑等）[b]	そう痒感、じん麻疹	
精神神経系	易刺激性・泣き（77.1%）[a,d]、頭痛（58.7%）[a]、傾眠（49.9%）[a,d]		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%）[a]		
代謝・栄養	食欲減退（43.8%）[a,d]		
筋・骨格系	筋肉痛（49.8%）[a]、関節痛（35.5%）[a]		
皮膚		発疹	
血液	リンパ節症（20.2%）[a, c]		
その他	疲労（66.8%）[a]、悪寒（38.3%）[a]、発熱（16.3%）[a]	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 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。[7.3参照]

*14.2.2 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。

14.2.3 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。

14.2.4 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。過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者に対する2回目までの接種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、過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者に対する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）：1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
〒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（輸入）
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

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

プロモーション提携
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

JP-COV-2300241.05　2024年9月改訂

MSX-322AA/(審)24Ⅶ120