

－ 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。－

電子化された添付文書改訂のお知らせ

2023年8月
モデルナ・ジャパン株式会社

moderna[®]

ウイルスワクチン類
生物学的製剤基準
劇薬、処方箋医薬品^{注)}

スパイクバックス[®] 筋注

(1価：起源株)

(2価：起源株／オミクロン株BA.1)

(2価：起源株／オミクロン株BA.4-5)

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

このたび、標記製品の電子化された添付文書（以下、電子添文）につきまして、記載内容を改訂しましたのでお知らせいたします。

ご使用に際しては、電子添文の各項を十分ご覧くださいますようお願い申し上げます。

今後とも弊社製品のご使用にあたって、副反応等の好ましくない事象をご経験の際には、
モデルナ・ジャパン株式会社 新型コロナウイルスワクチン情報サイト

(<https://takecarecovid19moderna.jp>)にある「副反応報告サイト」にて弊社にご連絡いただきますようお願い申し上げます。

詳細は次ページ以降をご覧ください。

【改訂前後表】（改訂部分抜粋）

スパイクバックス筋注（1価：起源株）

下線部は変更箇所

改訂後	改訂前																																																																
<p>6. 用法及び用量 <u>〈12歳以上の者〉</u> 初回免疫として、1回0.5mLを2回、通常、4週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。 追加免疫として、1回0.25mLを筋肉内に接種する。 <u>〈6歳以上12歳未満の者〉</u> 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。</p>	<p>6. 用法及び用量 初回免疫として、1回0.5mLを2回、通常、4週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。追加免疫として、1回0.25mLを筋肉内に接種する。</p>																																																																
<p>7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 初回免疫 7.1.1 接種対象者 <u>6歳以上の者</u></p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 初回免疫 7.1.1 接種対象者 12歳以上の者</p>																																																																
<p>8. 重要な基本的注意 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。</p>	<p>8. 重要な基本的注意 8.5 コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン（SARS-CoV-2）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。</p>																																																																
<p>9. 特定の背景を有する者に関する注意 9.7 小児等 <u>6歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。</u></p>	<p>9. 特定の背景を有する者に関する注意 9.7 小児等 12歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。</p>																																																																
<p>11. 副反応 11.2 その他の副反応</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>局所症状（注射部位）</td> <td>疼痛（92.2%）^{a)}、腫脹・硬結（15.8%）^{a)}、発赤・紅斑（12.7%）^{a)}、遅発性反応（疼痛、腫脹、紅斑等）^{b)}</td> <td>そう痒感、じん麻疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛（62.0%）^{a)}</td> <td></td> <td>急性末梢性顔面神経麻痺、感覚鈍麻、錯感覚</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心・嘔吐（22.3%）^{a)}</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋・骨格系</td> <td>筋肉痛（52.2%）^{a)}、関節痛（37.5%）^{a)}</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>発疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>リンパ節症（21.8%）^{a,c)}</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>疲労（67.4%）^{a)}、悪寒（40.3%）^{a)}、発熱（15.2%）^{a)}</td> <td>顔面腫脹</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p>		1%以上	1%未満	頻度不明	局所症状（注射部位）	疼痛（92.2%） ^{a)} 、腫脹・硬結（15.8%） ^{a)} 、発赤・紅斑（12.7%） ^{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	頭痛（62.0%） ^{a)}		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（22.3%） ^{a)}			筋・骨格系	筋肉痛（52.2%） ^{a)} 、関節痛（37.5%） ^{a)}			皮膚		発疹		血液	リンパ節症（21.8%） ^{a,c)}			その他	疲労（67.4%） ^{a)} 、悪寒（40.3%） ^{a)} 、発熱（15.2%） ^{a)}	顔面腫脹		<p>11. 副反応 11.2 その他の副反応</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>局所症状（注射部位）</td> <td>疼痛（92.2%）^{a)}、腫脹・硬結（16.1%）^{a)}、発赤・紅斑（11.9%）^{a)}、遅発性反応（疼痛、腫脹、紅斑等）^{b)}</td> <td>そう痒感、じん麻疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛（65.3%）^{a)}</td> <td></td> <td>急性末梢性顔面神経麻痺、感覚鈍麻、錯感覚</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心・嘔吐（22.9%）^{a)}</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋・骨格系</td> <td>筋肉痛（58.6%）^{a)}、関節痛（43.0%）^{a)}</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>発疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>リンパ節症（22.2%）^{a,c)}</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>疲労（69.4%）^{a)}、悪寒（44.4%）^{a)}、発熱（14.5%）^{a)}</td> <td>顔面腫脹</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p>		1%以上	1%未満	頻度不明	局所症状（注射部位）	疼痛（92.2%） ^{a)} 、腫脹・硬結（16.1%） ^{a)} 、発赤・紅斑（11.9%） ^{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	頭痛（65.3%） ^{a)}		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（22.9%） ^{a)}			筋・骨格系	筋肉痛（58.6%） ^{a)} 、関節痛（43.0%） ^{a)}			皮膚		発疹		血液	リンパ節症（22.2%） ^{a,c)}			その他	疲労（69.4%） ^{a)} 、悪寒（44.4%） ^{a)} 、発熱（14.5%） ^{a)}	顔面腫脹	
	1%以上	1%未満	頻度不明																																																														
局所症状（注射部位）	疼痛（92.2%） ^{a)} 、腫脹・硬結（15.8%） ^{a)} 、発赤・紅斑（12.7%） ^{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	頭痛（62.0%） ^{a)}		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（22.3%） ^{a)}																																																																
筋・骨格系	筋肉痛（52.2%） ^{a)} 、関節痛（37.5%） ^{a)}																																																																
皮膚		発疹																																																															
血液	リンパ節症（21.8%） ^{a,c)}																																																																
その他	疲労（67.4%） ^{a)} 、悪寒（40.3%） ^{a)} 、発熱（15.2%） ^{a)}	顔面腫脹																																																															
	1%以上	1%未満	頻度不明																																																														
局所症状（注射部位）	疼痛（92.2%） ^{a)} 、腫脹・硬結（16.1%） ^{a)} 、発赤・紅斑（11.9%） ^{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	頭痛（65.3%） ^{a)}		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（22.9%） ^{a)}																																																																
筋・骨格系	筋肉痛（58.6%） ^{a)} 、関節痛（43.0%） ^{a)}																																																																
皮膚		発疹																																																															
血液	リンパ節症（22.2%） ^{a,c)}																																																																
その他	疲労（69.4%） ^{a)} 、悪寒（44.4%） ^{a)} 、発熱（14.5%） ^{a)}	顔面腫脹																																																															
<p>14. 適用上の注意 14.1 薬剤調製時の注意 14.1.5 本剤の1バイアルには<u>1回の接種用量0.5mL</u>として10回接種分、<u>1回の接種用量0.25mL</u>として20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<u>1回の接種用量0.25mL</u>を20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。また、栓への20回を超える穿刺は行わないこと。 14.2 薬剤接種時の注意 14.2.3 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。</p>	<p>14. 適用上の注意 14.1 薬剤調製時の注意 14.1.5 本剤の1バイアルには初回免疫の用量（1回0.5mL）として10回接種分、追加免疫の用量（1回0.25mL）として20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追加免疫の用量を20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。また、栓への20回を超える穿刺は行わないこと。 14.2 薬剤接種時の注意 14.2.3 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。</p>																																																																

- (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。

- (1) 針長は、筋肉内注射に足る長さで、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、被接種者ごとに適切な針長を決定すること。
- (2) 神経走行部位を避けること。
- (3) 注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 海外において、コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン接種後に心筋炎、心膜炎が報告されている。初回免疫において報告された症例の多くは若年男性であり、特に2回目接種後数日以内に発現している。また、大多数の症例で、入院による安静臥床により症状が改善している¹⁾。[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. 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、コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2) 接種後に心筋炎、心膜炎が報告されている。初回免疫において報告された症例の多くは若年男性であり、特に2回目接種後数日以内に発現している。また、大多数の症例で、入院による安静臥床により症状が改善している¹⁾。[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、コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2) 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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅲ相試験 (初回免疫)

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の18歳以上の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅲ相試験を実施し、本剤 100 μg 又はプラセボを4週間隔で2回筋肉内接種したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるワクチンの有効性 (VE) は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、2回目接種後14日以降に発症した COVID-19 確定例を対象に評価した。中間解析は COVID-19 確定例が95例、主要解析は196例、集積した時点で実施し、SARS-CoV-2 による感染症に対する VE を評価した。解析結果は表1のとおりであった。なお、中間解析時及び主要解析時の2回目接種後の追跡期間 (中央値) はそれぞれ49日と64日であった³⁾。

表1 SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性

	本剤群		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	13934	5	13883	90	94.5 [81.8, 98.3]
主要解析	14134	11	14073	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、2回目接種から14日後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% (25861例)、主要解析では97.7% (27567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。

安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した30351例で評価した。各接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、本剤群でいずれかの接種後に発現頻度が20%を超えた又はグレード4が複数例に発現した副反応の発現状況 (全体及びグレード3以上) は表2のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1~2日以内に発現し、持続期間中央値は1~3日であった³⁾。

表2 主な副反応の発現状況

	1回目						2回目					
	本剤群 n (%)			プラセボ群 n (%)			本剤群 n (%)			プラセボ群 n (%)		
	評価 例数	全体	グレード3 以上 ^{a)}	評価 例数	全体	グレード3 以上 ^{a)}	評価 例数	全体	グレード3 以上 ^{a)}	評価 例数	全体	グレード3 以上 ^{a)}
注射部位疼痛	15164	12690 (83.7)	416 (2.7)	15151	2658 (17.5)	55 (0.4)	14673	12943 (88.2)	604 (4.1)	14562	2477 (17.0)	40 (0.3)
頭痛	15163	4951 (32.7)	271 (1.8)	15150	4027 (26.6)	196 (1.3)	14673	8602 (58.6)	659 (4.5)	14562	3410 (23.4)	162 (1.1)
疲労	15163	5635 (37.2)	151 (1.0)	15150	4133 (27.3)	105 (0.7)	14673	9582 (65.3)	1428 (9.7)	14560	3403 (23.4)	106 (0.7)
筋肉痛	15163	3441 (22.7)	90 (0.6)	15150	2071 (13.7)	47 (0.3)	14673	8508 (58.0)	1318 (9.0)	14560	1809 (12.4)	52 (0.4)
関節痛	15163	2511 (16.6)	61 (0.4)	15150	1783 (11.8)	37 (0.2)	14673	6284 (42.8)	770 (5.2)	14560	1569 (10.8)	44 (0.3)

17.1.1 海外第Ⅲ相試験 (初回免疫)

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の18歳以上の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅲ相試験を実施し、本剤又はプラセボ0.5mLを4週間隔で2回筋肉内接種したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるワクチンの有効性 (VE) は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、2回目接種後14日以降に発症した COVID-19 確定例を対象に評価した。中間解析は COVID-19 確定例が95例、主要解析は196例、集積した時点で実施し、SARS-CoV-2 による感染症に対する VE を評価した。解析結果は表1のとおりであった。なお、中間解析時及び主要解析時の2回目接種後の追跡期間 (中央値) はそれぞれ49日と64日であった³⁾。

表1 SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性

	本剤群		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	13934	5	13883	90	94.5 [81.8, 98.3]
主要解析	14134	11	14073	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、2回目接種から14日後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% (25861例)、主要解析では97.7% (27567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。

安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した30351例で評価した。各接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、本剤群でいずれかの接種後に発現頻度が20%を超えた又はグレード4が複数例に発現した副反応の発現状況 (全体及びグレード3以上) は表2のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1~2日以内に発現し、持続期間中央値は1~3日であった³⁾。

表2 主な副反応の発現状況

	1回目						2回目					
	本剤群 n (%)			プラセボ群 n (%)			本剤群 n (%)			プラセボ群 n (%)		
	評価 例数	全体	グレード3 以上 ^{a)}	評価 例数	全体	グレード3 以上 ^{a)}	評価 例数	全体	グレード3 以上 ^{a)}	評価 例数	全体	グレード3 以上 ^{a)}
注射部位疼痛	15164	12690 (83.7)	416 (2.7)	15151	2658 (17.5)	55 (0.4)	14673	12943 (88.2)	604 (4.1)	14562	2477 (17.0)	40 (0.3)
頭痛	15163	4951 (32.7)	271 (1.8)	15150	4027 (26.6)	196 (1.3)	14673	8602 (58.6)	659 (4.5)	14562	3410 (23.4)	162 (1.1)
疲労	15163	5635 (37.2)	151 (1.0)	15150	4133 (27.3)	105 (0.7)	14673	9582 (65.3)	1428 (9.7)	14560	3403 (23.4)	106 (0.7)
筋肉痛	15163	3441 (22.7)	90 (0.6)	15150	2071 (13.7)	47 (0.3)	14673	8508 (58.0)	1318 (9.0)	14560	1809 (12.4)	52 (0.4)
関節痛	15163	2511 (16.6)	61 (0.4)	15150	1783 (11.8)	37 (0.2)	14673	6284 (42.8)	770 (5.2)	14560	1569 (10.8)	44 (0.3)

悪寒	15163	1253 (8.3)	24 (0.2)	15150	878 (5.8)	14 (<0.1)	14673	6482 (44.2)	191 (1.3)	14560	809 (5.6)	17 (0.1)
発熱 ^{b)}	15164	115 (0.8)	15 (0.1)	15153	44 (0.3)	8 (<0.1)	14669	2278 (15.5)	215 (1.5)	14559	43 (0.3)	5 (<0.1)

n=発現例数

- a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象
b) 口腔内体温が38℃以上、39℃以上をグレード3以上とした。

17.1.2 国内第 I / II 相試験（初回免疫）

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の20歳以上の日本人健康成人を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第 I / II 相臨床試験を実施し、本剤 100 μg 又はプラセボを4週間隔で2回筋肉内接種したときの安全性及び免疫原性を検討した。本試験には本剤群 150 例及びプラセボ群 50 例が組み入れられ、2回目接種から28日後のSARS-CoV-2に対する血清結合抗体価及び野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の幾何平均値（GMT）、幾何平均増加倍率（GMFR）及び抗体陽転率（SCR）が検討された。結果は表3のとおりであった⁴⁾。

表3 2回目接種28日後のSARS-CoV-2血清結合抗体価及び血清中和抗体価

血清結合抗体価	N	GMT [両側95%CI]	GMFR [両側95%CI]	SCR	
				n	% [両側95%CI] ^{a)}
本剤群	全年齢	813.05 [759.31, 870.60]	1009.25 [865.11, 1177.40]	147	100 [97.5, 100.0]
	20~64歳	810.61 [750.45, 875.60]	1037.79 [867.37, 1241.69]	98	100 [96.3, 100.0]
	65歳以上	817.95 [711.35, 940.52]	954.51 [706.61, 1289.37]	49	100 [92.7, 100.0]
プラセボ群	全年齢	0.60 [0.53, 0.68]	0.90 [0.83, 0.98]	1	2.0 [0.1, 10.9]
血清中和抗体価	N	GMT [両側95%CI]	GMFR [両側95%CI]	SCR	
				n	% [両側95%CI] ^{a)}
本剤群	全年齢	1731.1 [1579.0, 1897.8]	21.7 [19.8, 23.8]	146	100 [97.5, 100.0]
	20~64歳	1727.4 [1549.0, 1926.5]	21.6 [19.4, 24.1]	97	100 [96.3, 100.0]
	65歳以上	1738.3 [1459.9, 2069.8]	21.8 [18.3, 25.9]	49	100 [92.7, 100.0]
プラセボ群	全年齢	79.9 [79.9, 79.9]	1.0 [1.0, 1.0]	0	0 [0.0, 7.3]

N=評価例数、n=抗体陽転例数

- CI:信頼区間、GMT:幾何平均値、GMFR:幾何平均増加倍率、SCR:抗体陽転率
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

安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した200例で評価した。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、本剤群でいずれかの接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は表4のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1~2日以内に発現し、持続期間中央値は1~3日であった⁴⁾。

表4 主な副反応の発現状況

	1回目				2回目			
	本剤群 (N=150)		プラセボ群 (N=50)		本剤群 (N=147)		プラセボ群 (N=50)	
	n (%)	グレード3以上 ^{a)}	n (%)	グレード3以上 ^{a)}	n (%)	グレード3以上 ^{a)}	n (%)	グレード3以上 ^{a)}
注射部位疼痛	124 (82.7)	2 (1.3)	3 (6.0)	0	125 (85.0)	6 (4.1)	1 (2.0)	0
頭痛	20 (13.3)	0	0	0	70 (47.6)	10 (6.8)	5 (10.0)	0
疲労	28 (18.7)	0	5 (10.0)	0	93 (63.3)	26 (17.7)	4 (8.0)	0
筋肉痛	56 (37.3)	1 (0.7)	2 (4.0)	0	73 (49.7)	10 (6.8)	5 (10.0)	0
関節痛	12 (8.0)	0	0	0	47 (32.0)	11 (7.5)	0	0
悪寒	8 (5.3)	0	1 (2.0)	0	74 (50.3)	7 (4.8)	0	0
発熱 ^{b)}	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (2.0)	1 (2.0)	59 (40.1)	8 (5.4)	0	0

N=評価例数（電子日誌により評価した例数）、n=発現例数

- a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象
b) 口腔内体温が38℃以上、39℃以上を重症度が重度（グレード3）以上とした。

17.1.3 海外第 II / III 相試験（初回免疫）

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の12~17歳の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第 II / III 相試験を実施し、本剤 100 μg 又はプラセボを4週間隔で2回筋肉内接種したときの安全性、免疫原性及び有効性を検討した。本試験には本剤群 2489 例及びプラセボ群 1243 例が組み入れられた。主要評価項

悪寒	15163	1253 (8.3)	24 (0.2)	15150	878 (5.8)	14 (<0.1)	14673	6482 (44.2)	191 (1.3)	14560	809 (5.6)	17 (0.1)
発熱 ^{b)}	15164	115 (0.8)	15 (0.1)	15153	44 (0.3)	8 (<0.1)	14669	2278 (15.5)	215 (1.5)	14559	43 (0.3)	5 (<0.1)

n=発現例数

- a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象
b) 口腔内体温が38℃以上、39℃以上をグレード3以上とした。

17.1.2 国内第 I / II 相試験（初回免疫）

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の20歳以上の日本人健康成人を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第 I / II 相臨床試験を実施し、本剤又はプラセボ 0.5mL を4週間隔で2回筋肉内接種したときの安全性及び免疫原性を検討した。本試験には本剤群 150 例及びプラセボ群 50 例が組み入れられ、2回目接種から28日後のSARS-CoV-2に対する血清結合抗体価及び野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の幾何平均値（GMT）、幾何平均増加倍率（GMFR）及び抗体陽転率（SCR）が検討された。結果は表3のとおりであった⁴⁾。

表3 2回目接種28日後のSARS-CoV-2血清結合抗体価及び血清中和抗体価

血清結合抗体価	N	GMT [両側95%CI]	GMFR [両側95%CI]	SCR	
				n	% [両側95%CI] ^{a)}
本剤群	全年齢	813.05 [759.31, 870.60]	1009.25 [865.11, 1177.40]	147	100 [97.5, 100.0]
	20~64歳	810.61 [750.45, 875.60]	1037.79 [867.37, 1241.69]	98	100 [96.3, 100.0]
	65歳以上	817.95 [711.35, 940.52]	954.51 [706.61, 1289.37]	49	100 [92.7, 100.0]
プラセボ群	全年齢	0.60 [0.53, 0.68]	0.90 [0.83, 0.98]	1	2.0 [0.1, 10.9]
血清中和抗体価	N	GMT [両側95%CI]	GMFR [両側95%CI]	SCR	
				n	% [両側95%CI] ^{a)}
本剤群	全年齢	1731.1 [1579.0, 1897.8]	21.7 [19.8, 23.8]	146	100 [97.5, 100.0]
	20~64歳	1727.4 [1549.0, 1926.5]	21.6 [19.4, 24.1]	97	100 [96.3, 100.0]
	65歳以上	1738.3 [1459.9, 2069.8]	21.8 [18.3, 25.9]	49	100 [92.7, 100.0]
プラセボ群	全年齢	79.9 [79.9, 79.9]	1.0 [1.0, 1.0]	0	0 [0.0, 7.3]

N=評価例数、n=抗体陽転例数

- CI:信頼区間、GMT:幾何平均値、GMFR:幾何平均増加倍率、SCR:抗体陽転率
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

安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した200例で評価した。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、本剤群でいずれかの接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は表4のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1~2日以内に発現し、持続期間中央値は1~3日であった⁴⁾。

表4 主な副反応の発現状況

	1回目				2回目			
	本剤群 (N=150)		プラセボ群 (N=50)		本剤群 (N=147)		プラセボ群 (N=50)	
	n (%)	グレード3以上 ^{a)}	n (%)	グレード3以上 ^{a)}	n (%)	グレード3以上 ^{a)}	n (%)	グレード3以上 ^{a)}
注射部位疼痛	124 (82.7)	2 (1.3)	3 (6.0)	0	125 (85.0)	6 (4.1)	1 (2.0)	0
頭痛	20 (13.3)	0	0	0	70 (47.6)	10 (6.8)	5 (10.0)	0
疲労	28 (18.7)	0	5 (10.0)	0	93 (63.3)	26 (17.7)	4 (8.0)	0
筋肉痛	56 (37.3)	1 (0.7)	2 (4.0)	0	73 (49.7)	10 (6.8)	5 (10.0)	0
関節痛	12 (8.0)	0	0	0	47 (32.0)	11 (7.5)	0	0
悪寒	8 (5.3)	0	1 (2.0)	0	74 (50.3)	7 (4.8)	0	0
発熱 ^{b)}	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (2.0)	1 (2.0)	59 (40.1)	8 (5.4)	0	0

N=評価例数（電子日誌により評価した例数）、n=発現例数

- a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象
b) 口腔内体温が38℃以上、39℃以上を重症度が重度（グレード3）以上とした。

17.1.3 海外第 II / III 相試験（初回免疫）

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の12~17歳の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第 II / III 相試験を実施し、本剤又はプラセボ 0.5mL を4週間隔で2回筋肉内接種したときの安全性、免疫原性及び有効性を検討した。本試験には本剤群 2489 例及びプラセボ群 1243 例が組み入れられた。主要評価項

目である免疫原性は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、規定された 2 回目接種を受けた本剤群の 340 例を対象に評価し、17.1.1 海外第Ⅲ相試験の本剤群のうち 18~25 歳の被験者データと比較した。本剤 2 回目接種から 28 日後のシュードウイルスに対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率は表 5 のとおりであり、12~17 歳の 18~25 歳に対する非劣性が確認された⁵⁾。

表 5 2 回目接種 28 日後のシュードウイルスに対する血清中和抗体価 (50%阻害希釈倍率) 及び中和抗体応答率

年齢	12~17歳		18~25歳		GMR [両側95%CI] ^{b, c)} (12~17歳 vs18~25歳)
	N	GLSM ^{a, b)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a, b)} [両側95%CI]	
血清中和抗体価	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 ^{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)}
	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 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 (17.1.3 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験、17.1.1 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 (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) 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

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、かつ試験の成功基準は点推定値が>-5%とされた。

副次評価項目であるワクチンの有効性 (VE) は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、2 回目接種後 14 日以降に発症した COVID-19 確定例を対象に評価した。データカットオフ日時点の SARS-CoV-2 による感染症に対する VE は表 6 のとおりであった。データカットオフ日時点で、2 回目接種後の追跡期間 (中央値) は 53 日であった⁵⁾。

表 6 SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性

本剤群		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)	
2139	0	1042	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、2 回目接種から 14 日後以降に発症した症例

安全性は、治験薬を少なくとも 1 回接種した 3726 例で評価した。各接種後 7 日間は電子日誌により副反応が収集され、本剤群でいずれかの接種後に発現頻度が 20%を超えた又はグレード 4 が複数例に発現した副反応の発現状況 (全体及びグレード 3 以上) は表 7 のとおりであった。副反応の大部分は、接種後 1~2 日以内に発現し、持続期間中央値は 1~3 日であった⁵⁾。

表 7 主な副反応の発現状況

	1 回目						2 回目					
	本剤群 n (%)			プラセボ群 n (%)			本剤群 n (%)			プラセボ群 n (%)		
	評価例数	全体	グレード 3 以上 ^{a)}	評価例数	全体	グレード 3 以上 ^{a)}	評価例数	全体	グレード 3 以上 ^{a)}	評価例数	全体	グレード 3 以上 ^{a)}
注射部位疼痛	2482	2310 (93.1)	133 (5.4)	1238	431 (34.8)	1 (0.1)	2478	2290 (92.4)	126 (5.1)	1220	370 (30.3)	3 (0.2)
腫脹・硬結	2482	403 (16.2)	27 (1.1)	1238	12 (1.0)	0	2478	509 (20.5)	56 (2.3)	1220	12 (1.0)	0
リンパ節症	2481	578 (23.3)	10 (0.4)	1238	101 (8.2)	0	2477	519 (21.0)	7 (0.3)	1220	61 (5.0)	0
頭痛	2480	1106 (44.6)	56 (2.3)	1238	477 (38.5)	17 (1.4)	2478	1739 (70.2)	113 (4.6)	1220	370 (30.3)	14 (1.1)
疲労	2481	1188 (47.9)	33 (1.3)	1238	453 (36.6)	18 (1.5)	2478	1679 (67.8)	188 (7.6)	1220	353 (28.9)	10 (0.8)
筋肉痛	2480	668 (26.9)	24 (1.0)	1238	205 (16.6)	10 (0.8)	2477	1154 (46.6)	129 (5.2)	1220	153 (12.5)	3 (0.2)
関節痛	2480	371 (15.0)	15 (0.6)	1238	143 (11.6)	5 (0.4)	2477	716 (28.9)	57 (2.3)	1220	113 (9.3)	2 (0.2)
悪心・嘔吐	2480	281 (11.3)	2 (<0.1)	1238	110 (8.9)	0	2477	591 (23.9)	3 (0.1)	1220	106 (8.7)	0
悪寒	2480	456 (18.4)	4 (0.2)	1238	138 (11.1)	1 (<0.1)	2477	1066 (43.0)	11 (0.4)	1220	97 (8.0)	0

n=発現例数

目である免疫原性は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、規定された 2 回目接種を受けた本剤群の 340 例を対象に評価し、17.1.1 海外第Ⅲ相試験の本剤群のうち 18~25 歳の被験者データと比較した。本剤 2 回目接種から 28 日後のシュードウイルスに対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率は表 5 のとおりであり、12~17 歳の 18~25 歳に対する非劣性が確認された⁵⁾。

表 5 2 回目接種 28 日後のシュードウイルスに対する血清中和抗体価 (50%阻害希釈倍率) 及び中和抗体応答率

年齢	12~17歳		18~25歳		GMR [両側95%CI] ^{b, c)} (12~17歳 vs18~25歳)
	N	GLSM ^{a, b)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a, b)} [両側95%CI]	
血清中和抗体価	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 ^{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)}
	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 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 (17.1.3 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験、17.1.1 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 (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) 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

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、かつ試験の成功基準は点推定値が>-5%とされた。

副次評価項目であるワクチンの有効性 (VE) は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、2 回目接種後 14 日以降に発症した COVID-19 確定例を対象に評価した。データカットオフ日時点の SARS-CoV-2 による感染症に対する VE は表 6 のとおりであった。データカットオフ日時点で、2 回目接種後の追跡期間 (中央値) は 53 日であった⁵⁾。

表 6 SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性

本剤群		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)	
2139	0	1042	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、2 回目接種から 14 日後以降に発症した症例

安全性は、治験薬を少なくとも 1 回接種した 3726 例で評価した。各接種後 7 日間は電子日誌により副反応が収集され、本剤群でいずれかの接種後に発現頻度が 20%を超えた又はグレード 4 が複数例に発現した副反応の発現状況 (全体及びグレード 3 以上) は表 7 のとおりであった。副反応の大部分は、接種後 1~2 日以内に発現し、持続期間中央値は 1~3 日であった⁵⁾。

表 7 主な副反応の発現状況

	1 回目						2 回目					
	本剤群 n (%)			プラセボ群 n (%)			本剤群 n (%)			プラセボ群 n (%)		
	評価例数	全体	グレード 3 以上 ^{a)}	評価例数	全体	グレード 3 以上 ^{a)}	評価例数	全体	グレード 3 以上 ^{a)}	評価例数	全体	グレード 3 以上 ^{a)}
注射部位疼痛	2482	2310 (93.1)	133 (5.4)	1238	431 (34.8)	1 (<0.1)	2478	2290 (92.4)	126 (5.1)	1220	370 (30.3)	3 (0.2)
腫脹・硬結	2482	403 (16.2)	27 (1.1)	1238	12 (1.0)	0	2478	509 (20.5)	56 (2.3)	1220	12 (1.0)	0
リンパ節症	2481	578 (23.3)	10 (0.4)	1238	101 (8.2)	0	2477	519 (21.0)	7 (0.3)	1220	61 (5.0)	0
頭痛	2480	1106 (44.6)	56 (2.3)	1238	477 (38.5)	17 (1.4)	2478	1739 (70.2)	113 (4.6)	1220	370 (30.3)	14 (1.1)
疲労	2481	1188 (47.9)	33 (1.3)	1238	453 (36.6)	18 (1.5)	2478	1679 (67.8)	188 (7.6)	1220	353 (28.9)	10 (0.8)
筋肉痛	2480	668 (26.9)	24 (1.0)	1238	205 (16.6)	10 (0.8)	2477	1154 (46.6)	129 (5.2)	1220	153 (12.5)	3 (0.2)
関節痛	2480	371 (15.0)	15 (0.6)	1238	143 (11.6)	5 (0.4)	2477	716 (28.9)	57 (2.3)	1220	113 (9.3)	2 (0.2)
悪心・嘔吐	2480	281 (11.3)	2 (<0.1)	1238	110 (8.9)	0	2477	591 (23.9)	3 (0.1)	1220	106 (8.7)	0
悪寒	2480	456 (18.4)	4 (0.2)	1238	138 (11.1)	1 (<0.1)	2477	1066 (43.0)	11 (0.4)	1220	97 (8.0)	0

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

17.1.4 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（初回免疫）

（新設）

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の6~11歳の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施し、本剤50μg又はプラセボを4週間隔で2回筋肉内接種したときの安全性、免疫原性及び有効性を検討した。本試験には本剤群3012例及びプラセボ群1004例が組み入れられた。主要評価項目である免疫原性は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、規定された2回目接種を受け、ベースライン及び2回目接種後の抗体評価を行った本剤群の320例を対象に評価し、17.1.1海外第Ⅲ相試験の本剤群のうち18~25歳の被験者データと比較した。本剤2回目接種から28日後のシュールドウイルスに対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率は表8のとおりであり、6~11歳の18~25歳に対する非劣性が確認された⁶⁾。

表8 2回目接種28日後のシュールドウイルスに対する血清中和抗体価（50%阻害希釈倍率）及び中和抗体応答率

年齢	6~11歳		18~25歳		GMR 〔両側95%CI〕 ^{b, c)} (6~11歳 vs18~25歳)
	N	GLSM ^{a, b)} 〔両側95%CI〕	N	GLSM ^{a, b)} 〔両側95%CI〕	
血清中和抗体価	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、GMR:幾何平均比
- a) 抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。定量上限(LLOQ)を超える値は、実際の値が入りできない場合にはULOQに置き換えられた。
- b) 臨床試験(17.1.4海外第Ⅱ/Ⅲ相試験、17.1.1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。

副次評価項目であるワクチンの有効性(VE)は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、2回目接種後14日以降に発症したCOVID-19確定例を対象に評価した。データカットオフ日時点のSARS-CoV-2による感染症に対するVEは表9のとおりであった。データカットオフ日時点で、2回目接種後の追跡期間(中央値)は51.0日であった⁶⁾。

表9 SARS-CoV-2による感染症に対する有効性

本剤群	COVID-19		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)	
2644	3	853	3	69.0 〔-131.4, 95.8〕	

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、2回目接種から14日以後以降に発症した症例

安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した3997例で評価した。各接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、本剤群でいずれかの接種後に発現頻度が20%を超えた又はグレード4が複数例に発現した副反応の発現状況(全体及びグレード3以上)は表10のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1~2日以内に発現し、持続期間中央値は2~3日であった⁶⁾。

表10 主な副反応の発現状況

	1回目						2回目					
	本剤群 n (%)			プラセボ群 n (%)			本剤群 n (%)			プラセボ群 n (%)		
	評価 例数	全体	グ レ ド 3 以上 ^{a)}	評価 例数	全体	グ レ ド 3 以上 ^{a)}	評価 例数	全体	グ レ ド 3 以上 ^{a)}	評価 例数	全体	グ レ ド 3 以上 ^{a)}
注射部位疼痛	3004	2796 (93.1)	28 (0.9)	993	465 (46.8)	0	2988	2832 (94.8)	81 (2.7)	969	480 (49.5)	2 (0.2)
頭痛	3002	938 (31.2)	18 (0.6)	993	306 (30.8)	4 (0.4)	2986	1622 (54.3)	119 (4.0)	969	275 (28.4)	8 (0.8)
疲労	3002	1298 (43.2)	31 (1.0)	993	334 (33.6)	8 (0.8)	2986	1925 (64.5)	191 (6.4)	969	335 (34.6)	8 (0.8)

筋肉痛	3002	438 (14.6)	11 (0.4)	993	96 (9.7)	1 (0.1)	2986	843 (28.2)	71 (2.4)	969	105 (10.8)	1 (0.1)
悪心・嘔吐	3002	325 (10.8)	5 (0.2)	993	107 (10.8)	0	2986	716 (24.0)	19 (0.6)	969	97 (10.0)	0
悪寒	3002	309 (10.3)	3 (0.1)	993	67 (6.7)	0	2986	904 (30.3)	19 (0.6)	969	74 (7.6)	0

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

17.1.5 海外第Ⅱa相試験（追加免疫）

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の18歳以上の者を対象に、初回免疫として本剤 50 μg^{*}又は100 μg^{*}の2回接種を完了した後、2回目接種から6ヵ月以上後に追加免疫として本剤 50 μg^{*}を1回接種したときの安全性、反応原性及び免疫原性を検討した^{**}。初回免疫として本剤 100 μg^{*}の2回接種を完了した後、追加免疫として本剤 50 μg^{*}を1回接種した171例のうち、追加免疫前後の免疫原性評価が規定どおり行われた149例を対象に、追加免疫後（接種28日後）のシュードウイルスに対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率を評価し、17.1.1 海外第Ⅲ相試験の初回免疫後（2回目接種28日後）の成績と比較した。結果は表11のとおりであった⁷⁾。

^{*} 初回免疫の承認用量は100 μgである。

^{**} 本試験の追加免疫後の免疫原性データについて、初回免疫時の2用量群を併合したデータを用いて、起源株に対する中和抗体価のGMT及び抗体応答率を主要評価項目とし、海外第Ⅲ相試験の初回免疫後の免疫原性データに対する非劣性を検証する免疫ブリッジング解析を計画した。

表11 追加免疫時のシュードウイルスに対する血清中和抗体価（50%阻害希釈倍率）及び中和抗体応答率

	追加免疫後		初回免疫後		GMR [両側95%CI] ^{b)} (追加免疫後 vs初回免疫後)
	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	
血清中和抗体価	149	1802.426 [1548.020, 2098.643]	1053	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]	1033/1050	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（17.1.5 海外第Ⅱa相試験、17.1.1 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

安全性は、初回免疫として本剤 100 μg^{*}の2回接種を完了した後、追加免疫として本剤 50 μg^{*}を1回接種した171例で評価した。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は表12のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は1～3日であった⁷⁾。

表12 主な副反応の発現状況

	評価例数	全体 n (%)	グレード3以上 ^{a)} n (%)
注射部位疼痛	167	140 (83.8)	6 (3.6)
リンパ節症	167	34 (20.4)	1 (0.6)
頭痛	167	92 (55.1)	2 (1.2)
疲労	167	98 (58.7)	7 (4.2)
筋肉痛	167	82 (49.1)	5 (3.0)
関節痛	167	69 (41.3)	5 (3.0)
悪寒	167	59 (35.3)	0

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

17.1.6 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（追加免疫）

初回免疫として本剤 100 μg^{*}の2回接種を完了した12～17歳の者を対象に、2回目接種から5ヵ月以上後に追加免疫として本剤 50 μg^{*}を1回接種したときの安全性、反応原性及び免疫原性を検討した。追加免疫として本剤 50 μg^{*}を1回接種し、ベースライン時及び追加免疫後の抗体評価を受けた372例のうち、追加免疫前のSARS-CoV-2検査結果が陰性で免疫原性評価が規定どおり行われた327例を対象に接種後28日のシュードウイルスに対する血清中和抗体濃度及び中和抗体応答率を評価し、17.1.1 海外第Ⅲ相試験の初回免疫後（2回目接種28日後）の成績と比較した。結果は表13のとおりであった⁵⁾。

17.1.4 海外第Ⅱa相試験（追加免疫）

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の18歳以上の者を対象に、初回免疫として本剤 0.25mL^{*}又は0.5mL^{*}の2回接種を完了した後、2回目接種から6ヵ月以上後に追加免疫として本剤 0.25mL^{*}を1回接種したときの安全性、反応原性及び免疫原性を検討した^{**}。初回免疫として本剤 0.5mL^{*}の2回接種を完了した後、追加免疫として本剤 0.25mL^{*}を1回接種した171例のうち、追加免疫前後の免疫原性評価が規定どおり行われた149例を対象に、追加免疫後（接種28日後）のシュードウイルスに対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率を評価し、17.1.1 海外第Ⅲ相試験の初回免疫後（2回目接種28日後）の成績と比較した。結果は表8のとおりであった⁶⁾。

^{*} 初回免疫の承認用量は0.5mLである。

^{**} 本試験の追加免疫後の免疫原性データについて、初回免疫時の2用量群を併合したデータを用いて、起源株に対する中和抗体価のGMT及び抗体応答率を主要評価項目とし、海外第Ⅲ相試験の初回免疫後の免疫原性データに対する非劣性を検証する免疫ブリッジング解析を計画した。

表8 追加免疫時のシュードウイルスに対する血清中和抗体価（50%阻害希釈倍率）及び中和抗体応答率

	追加免疫後		初回免疫後		GMR [両側95%CI] ^{b)} (追加免疫後 vs初回免疫後)
	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	
血清中和抗体価	149	1802.426 [1548.020, 2098.643]	1053	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]	1033/1050	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（17.1.4 海外第Ⅱa相試験、17.1.1 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

安全性は、初回免疫として本剤 0.5mL^{*}の2回接種を完了した後、追加免疫として本剤 0.25mL^{*}を1回接種した171例で評価した。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は表9のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は1～3日であった⁶⁾。

表9 主な副反応の発現状況

	評価例数	全体 n (%)	グレード3以上 ^{a)} n (%)
注射部位疼痛	167	140 (83.8)	6 (3.6)
リンパ節症	167	34 (20.4)	1 (0.6)
頭痛	167	92 (55.1)	2 (1.2)
疲労	167	98 (58.7)	7 (4.2)
筋肉痛	167	82 (49.1)	5 (3.0)
関節痛	167	69 (41.3)	5 (3.0)
悪寒	167	59 (35.3)	0

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

17.1.5 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（追加免疫）

初回免疫として本剤 0.5mL^{*}の2回接種を完了した12～17歳の者を対象に、2回目接種から5ヵ月以上後に追加免疫として本剤 0.25mL^{*}を1回接種したときの安全性、反応原性及び免疫原性を検討した。追加免疫として本剤 0.25mL^{*}を1回接種した372例のうち、追加免疫前のSARS-CoV-2検査結果が陰性で免疫原性評価が規定どおり行われた327例を対象に接種後28日のシュードウイルスに対する血清中和抗体濃度及び中和抗体応答率を評価し、17.1.1 海外第Ⅲ相試験の初回免疫後（2回目接種28日後）の成績と比較した。結果は表10のとおりであった⁵⁾。

表 13 追加免疫時のシュードウイルスに対する血清中和抗体濃度及び中和抗体応答率

	12～17歳		18～25歳		GMR [両側95%CI] ^{b, c)} (12～17歳 vs18～25歳)
	N	GLSM ^{a, b)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a, b)} [両側95%CI]	
血清中和抗体濃度	257	7172.043 [6535.156, 7870.999]	294	1400.411 [1283.794, 1527.622]	5.121 [4.509, 5.817]
中和抗体応答率 ^{d)}	n/N	% [両側95%CI]	n/N	% [両側95%CI]	抗体応答率の差 [両側95%CI] ^{d)}
	257/257	100 [98.6, 100.0]	292/294	99.3 [97.6, 99.9]	0.7 [-0.8, 2.4]

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数
CI:信頼区間、GLSM:幾何最小二乗平均、GMR:幾何平均比
a) 抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられ、抗体価が定量上限(ULOQ)超の場合、ULOQの値が用いられた。
b) 臨床試験(17.1.6 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験、17.1.1 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(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。
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。

安全性は、初回免疫として本剤100μgの2回接種を完了した後、追加免疫として本剤50μgを1回接種した1346例で評価した。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況(全体及びグレード3以上)は表14のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は2～3日であった⁵⁾。

表 14 主な副反応の発現状況

	評価例数	全体 n (%)	グレード3以上 ^{a)} n (%)
注射部位疼痛	1294	1179 (91.1)	38 (2.9)
リンパ節症	1293	363 (28.1)	3 (0.2)
頭痛	1293	739 (57.2)	28 (2.2)
疲労	1293	759 (58.7)	52 (4.0)
筋肉痛	1293	523 (40.4)	44 (3.4)
関節痛	1293	311 (24.1)	17 (1.3)
悪寒	1293	396 (30.6)	7 (0.5)

n=発現例数
a) 重症度が「重度(日常生活を妨げる)」以上として報告された事象

23. 主要文献

6) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P204試験)(社内資料)

表 10 追加免疫時のシュードウイルスに対する血清中和抗体濃度及び中和抗体応答率

	12～17歳		18～25歳		GMR [両側95%CI] ^{b, c)} (12～17歳 vs18～25歳)
	N	GLSM ^{a, b)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a, b)} [両側95%CI]	
血清中和抗体濃度	257	7172.043 [6535.156, 7870.999]	294	1400.411 [1283.794, 1527.622]	5.121 [4.509, 5.817]
中和抗体応答率 ^{d)}	n/N	% [両側95%CI]	n/N	% [両側95%CI]	抗体応答率の差 [両側95%CI] ^{d)}
	257/257	100 [98.6, 100.0]	292/294	99.3 [97.6, 99.9]	0.7 [-0.8, 2.4]

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数
CI:信頼区間、GLSM:幾何最小二乗平均、GMR:幾何平均比
a) 抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられ、抗体価が定量上限(ULOQ)超の場合、ULOQの値が用いられた。
b) 臨床試験(17.1.5 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験、17.1.1 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(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。
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。

安全性は、初回免疫として本剤0.5mLの2回接種を完了した後、追加免疫として本剤0.25mLを1回接種した1346例で評価した。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況(全体及びグレード3以上)は表11のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は2～3日であった⁵⁾。

表 11 主な副反応の発現状況

	評価例数	全体 n (%)	グレード3以上 ^{a)} n (%)
注射部位疼痛	1294	1179 (91.1)	38 (2.9)
リンパ節症	1293	363 (28.1)	3 (0.2)
頭痛	1293	739 (57.2)	28 (2.2)
疲労	1293	759 (58.7)	52 (4.0)
筋肉痛	1293	523 (40.4)	44 (3.4)
関節痛	1293	311 (24.1)	17 (1.3)
悪寒	1293	396 (30.6)	7 (0.5)

n=発現例数
a) 重症度が「重度(日常生活を妨げる)」以上として報告された事象

(新設)

スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)

下線部は変更箇所

改訂後	改訂前
<p>6. 用法及び用量 <u>〈12歳以上の者〉</u> 追加免疫として、1回0.5mLを筋肉内に接種する。 <u>〈6歳以上12歳未満の者〉</u> 追加免疫として、1回0.25mLを筋肉内に接種する。</p>	<p>6. 用法及び用量 追加免疫として、1回0.5mLを筋肉内に接種する。</p>
<p>7. 用法及び用量に関連する注意 7.2 接種対象者 過去に初回免疫又は追加免疫としてSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のある<u>6歳以上の者</u>。SARS-CoV-2の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットとリスクを考慮し、追加免疫の可否を判断すること。</p>	<p>7.2 接種対象者 過去に初回免疫又は追加免疫としてSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のある12歳以上の者。SARS-CoV-2の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットとリスクを考慮し、追加免疫の可否を判断すること。</p>

<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>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。</p>	<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.5 コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2) 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。</p>																																																																
<p>9. 特定の背景を有する者に関する注意</p> <p>9.7 小児等</p> <p>6歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。</p>	<p>9. 特定の背景を有する者に関する注意</p> <p>9.7 小児等</p> <p>12歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。</p>																																																																
<p>11. 副反応</p> <p>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。</p> <p>11.2 その他の副反応</p> <table border="1" data-bbox="188 564 778 891"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>局所症状 (注射部位)</td> <td>疼痛 (92.2%)^{a)}、腫脹・硬結 (15.8%)^{a)}、発赤・紅斑 (12.7%)^{a)}、遅発性反応 (疼痛、腫脹、紅斑等)^{b)}</td> <td>そう痒感、じん麻疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛 (62.0%)^{a)}</td> <td></td> <td>急性末梢性顔面神経麻痺、感覚鈍麻、錯覚</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心・嘔吐 (22.3%)^{a)}</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋・骨格系</td> <td>筋肉痛 (52.2%)^{a)}、関節痛 (37.5%)^{a)}</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>発疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>リンパ節症 (21.8%)^{a,c)}</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>疲労 (67.4%)^{a)}、悪寒 (40.3%)^{a)}、発熱 (15.2%)^{a)}</td> <td>顔面腫脹</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p>		1%以上	1%未満	頻度不明	局所症状 (注射部位)	疼痛 (92.2%) ^{a)} 、腫脹・硬結 (15.8%) ^{a)} 、発赤・紅斑 (12.7%) ^{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	頭痛 (62.0%) ^{a)}		急性末梢性顔面神経麻痺、感覚鈍麻、錯覚	消化器	悪心・嘔吐 (22.3%) ^{a)}			筋・骨格系	筋肉痛 (52.2%) ^{a)} 、関節痛 (37.5%) ^{a)}			皮膚		発疹		血液	リンパ節症 (21.8%) ^{a,c)}			その他	疲労 (67.4%) ^{a)} 、悪寒 (40.3%) ^{a)} 、発熱 (15.2%) ^{a)}	顔面腫脹		<p>11. 副反応</p> <p>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。</p> <p>11.2 その他の副反応</p> <table border="1" data-bbox="836 564 1426 891"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>局所症状 (注射部位)</td> <td>疼痛 (92.2%)^{a)}、腫脹・硬結 (16.1%)^{a)}、発赤・紅斑 (11.9%)^{a)}、遅発性反応 (疼痛、腫脹、紅斑等)^{b)}</td> <td>そう痒感、じん麻疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛 (65.3%)^{a)}</td> <td></td> <td>急性末梢性顔面神経麻痺、感覚鈍麻、錯覚</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心・嘔吐 (22.9%)^{a)}</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋・骨格系</td> <td>筋肉痛 (58.6%)^{a)}、関節痛 (43.0%)^{a)}</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>発疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>リンパ節症 (22.2%)^{a,c)}</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>疲労 (69.4%)^{a)}、悪寒 (44.4%)^{a)}、発熱 (14.5%)^{a)}</td> <td>顔面腫脹</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p>		1%以上	1%未満	頻度不明	局所症状 (注射部位)	疼痛 (92.2%) ^{a)} 、腫脹・硬結 (16.1%) ^{a)} 、発赤・紅斑 (11.9%) ^{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	頭痛 (65.3%) ^{a)}		急性末梢性顔面神経麻痺、感覚鈍麻、錯覚	消化器	悪心・嘔吐 (22.9%) ^{a)}			筋・骨格系	筋肉痛 (58.6%) ^{a)} 、関節痛 (43.0%) ^{a)}			皮膚		発疹		血液	リンパ節症 (22.2%) ^{a,c)}			その他	疲労 (69.4%) ^{a)} 、悪寒 (44.4%) ^{a)} 、発熱 (14.5%) ^{a)}	顔面腫脹	
	1%以上	1%未満	頻度不明																																																														
局所症状 (注射部位)	疼痛 (92.2%) ^{a)} 、腫脹・硬結 (15.8%) ^{a)} 、発赤・紅斑 (12.7%) ^{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	頭痛 (62.0%) ^{a)}		急性末梢性顔面神経麻痺、感覚鈍麻、錯覚																																																														
消化器	悪心・嘔吐 (22.3%) ^{a)}																																																																
筋・骨格系	筋肉痛 (52.2%) ^{a)} 、関節痛 (37.5%) ^{a)}																																																																
皮膚		発疹																																																															
血液	リンパ節症 (21.8%) ^{a,c)}																																																																
その他	疲労 (67.4%) ^{a)} 、悪寒 (40.3%) ^{a)} 、発熱 (15.2%) ^{a)}	顔面腫脹																																																															
	1%以上	1%未満	頻度不明																																																														
局所症状 (注射部位)	疼痛 (92.2%) ^{a)} 、腫脹・硬結 (16.1%) ^{a)} 、発赤・紅斑 (11.9%) ^{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	頭痛 (65.3%) ^{a)}		急性末梢性顔面神経麻痺、感覚鈍麻、錯覚																																																														
消化器	悪心・嘔吐 (22.9%) ^{a)}																																																																
筋・骨格系	筋肉痛 (58.6%) ^{a)} 、関節痛 (43.0%) ^{a)}																																																																
皮膚		発疹																																																															
血液	リンパ節症 (22.2%) ^{a,c)}																																																																
その他	疲労 (69.4%) ^{a)} 、悪寒 (44.4%) ^{a)} 、発熱 (14.5%) ^{a)}	顔面腫脹																																																															
<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>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、1回の接種用量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。</p> <p>14.2 薬剤接種時の注意</p> <p>14.2.3 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。</p> <p>(1) 針長は筋肉内接種に足る長さで、<u>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。</u></p> <p>(2) 神経走行部位を避けること。</p> <p>(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。</p>	<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>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回接種分の薬液が充填されている。</p> <p>14.2 薬剤接種時の注意</p> <p>14.2.3 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。</p> <p>(1) 針長は、筋肉内注射に足る長さで、<u>組織や血管あるいは骨に到達しないよう、被接種者ごとに適切な針長を決定すること。</u></p> <p>(2) 神経走行部位を避けること。</p> <p>(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。</p>																																																																
<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1.1 海外において、コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン接種後に心筋炎、心膜炎が報告されている。初回免疫において報告された症例の多くは若年男性であり、特に2回目接種後数日以内に発現している。また、大多数の症例で、入院による安静臥床により症状が改善している¹⁾。[8.4、11.1.2参照]</p> <p>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。</p>	<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1.1 海外において、コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2) 接種後に心筋炎、心膜炎が報告されている。初回免疫において報告された症例の多くは若年男性であり、特に2回目接種後数日以内に発現している。また、大多数の症例で、入院による安静臥床により症状が改善している¹⁾。[8.4、11.1.2参照]</p> <p>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、コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2) 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。</p>																																																																
<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (追加免疫)</p> <p>初回免疫としてスパイクボックス筋注 (1価: 起源株) 100μg の2回接種及び追加免疫としてスパイクボックス筋注 (1価: 起源株) 50μg を1回接種した18歳以上の者を対象に、追加免疫1回目から3ヵ月以上後に本剤 50μg 又はスパイクボックス筋注 (1価: 起源株) 50μg を1回筋肉内接種したときの</p>	<p>17.1.1 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (追加免疫)</p> <p>初回免疫としてスパイクボックス筋注 (1価: 起源株) 0.5mL の2回接種及び追加免疫としてスパイクボックス筋注 (1価: 起源株) 0.25mL を1回接種した*18歳以上の者を対象に、追加免疫1回目から3ヵ月以上後に本剤 0.5mL 又はスパイクボックス筋注 (1価: 起源株) 0.25mL を1回筋肉内接種したと</p>																																																																

免疫原性、安全性、反応原性を検討した。追加免疫 2 回目として本剤を接種した 437 例、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）を接種した 377 例のうち、追加免疫 2 回目接種前の SARS-CoV-2 検査結果[※]が陰性で免疫原性評価が規定どおり行われた本剤群 334 例、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群 260 例を対象に、接種後 28 日の起源株及びオミクロン株に対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率を評価した。結果は表 1 のとおりであった³⁾。

※ RT-PCR 検査又は抗体検査

表 1 追加免疫 2 回目として本剤 50 µg 又はスパイクバックス筋注（1 価：起源株）50 µg を接種したときの起源株及びオミクロン株に対する中和抗体価（50%阻害希釈倍率）及び中和抗体応答率

オミクロン株					
血清中和抗体価	本剤		スパイクバックス筋注（1 価：起源株）		GMR [両側97.5%CI] ^{b)}
	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	[本剤vsスパイクバックス筋注（1 価：起源株）]
価	334	2479.890 [2264.472, 2715.801]	260	1421.243 [1282.975, 1574.412]	1.745 [1.493, 2.040]
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97.5%CI]
	333/333	100 [98.9, 100.0]	256/258	99.2 [97.2, 99.9]	1.5 [-1.1, 4.0]
起源株					
血清中和抗体価	本剤		スパイクバックス筋注（1 価：起源株）		GMR [両側97.5%CI] ^{b)}
	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	[本剤vsスパイクバックス筋注（1 価：起源株）]
価	334	6422.323 [5990.117, 6885.714]	260	5286.626 [4887.065, 5718.855]	1.215 [1.078, 1.370]
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97.5%CI]
	334/334	100 [98.9, 100.0]	260/260	100 [98.6, 100.0]	0

N=評価例数、n=中和抗体価がみられた被験者数

CI：信頼区間、GLSM：幾何最小二乗平均、GMR：幾何平均比

注) 非劣性は GMR の両側 97.5%CI の下限 \geq 0.67、抗体応答率の差の両側 97.5%CI の下限 $>$ -10%の場合とした。オミクロン株に対する優越性は、オミクロン株（GMR 及び抗体応答率の差に基づく）及び起源株（GMR に基づく）において非劣性が認められ、かつ GMR の両側 97.5%CI の下限 $>$ 1 の場合とした。

- a) 抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた。
b) 追加免疫後の抗体価を従属変数とし、接種群 [本剤/スパイクバックス筋注（1 価：起源株）] を固定効果、年齢（65 歳未満/65 歳以上）及び追加免疫前の抗体価を共変数とした ANCOVA
c) ベースライン時（初回免疫前）の抗体価が定量下限（LLOQ）未満であった場合は LLOQ 未満から LLOQ の 4 倍以上への変化、LLOQ 以上であった場合はベースライン時抗体価の 4 倍以上の上昇が得られた場合と定義した。初回免疫前の抗体価情報が得られていない被験者については、初回免疫前の SARS-CoV-2 検査陰性であった場合、抗体応答を LLOQ の 4 倍以上と定義した（これらの被験者については、初回免疫前の抗体価は LLOQ 未満とみなした）。初回免疫前の抗体価情報も SARS-CoV-2 検査結果もない被験者については、追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果を初回免疫前の SARS-CoV-2 検査結果として使用した。その他の補完は上記を適用した。

安全性は、追加免疫 2 回目の接種を完了した 814 例で評価した。なお、接種後 7 日間は電子日誌により副反応が収集された。本剤の接種後に発現頻度が 20%を超えた副反応の発現状況（全体及びグレード 3 以上）は表 2 のとおりであった。なお、本試験でグレード 4 の副反応は認められなかった。副反応の持続期間中央値は 2.0 日であった³⁾。

表 2 主な副反応の発現状況

	本剤			スパイクバックス筋注（1 価：起源株）		
	評価例数	全体 n (%)	グレード 3 以上 ^{a)} n (%)	評価例数	全体 n (%)	グレード 3 以上 ^{a)} n (%)
注射部位疼痛	437	338 (77.3)	4 (0.9)	351	269 (76.6)	4 (1.1)
疲労	437	240 (54.9)	15 (3.4)	350	180 (51.4)	11 (3.1)
頭痛	437	192 (43.9)	5 (1.1)	350	144 (41.1)	2 (0.6)
筋肉痛	437	173 (39.6)	10 (2.3)	350	135 (38.6)	13 (3.7)
関節痛	437	136 (31.1)	4 (0.9)	350	111 (31.7)	3 (0.9)
悪寒	437	104 (23.8)	1 (0.2)	350	74 (21.1)	1 (0.3)

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

きの免疫原性、安全性、反応原性を検討した。追加免疫 2 回目として本剤を接種した 437 例、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）を接種した 377 例のうち、追加免疫 2 回目接種前の SARS-CoV-2 検査結果[※]が陰性で免疫原性評価が規定どおり行われた本剤群 334 例、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群 260 例を対象に、接種後 28 日の起源株及びオミクロン株に対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率を評価した。結果は表 1 のとおりであった³⁾。

※ スパイクバックス筋注（1 価：起源株）の承認用量は初回免疫 0.5mL、追加免疫 0.25mL である。

※※ RT-PCR 検査又は抗体検査

表 1 追加免疫 2 回目として本剤 50 µg 又はスパイクバックス筋注（1 価：起源株）50 µg を接種したときの起源株及びオミクロン株に対する中和抗体価（50%阻害希釈倍率）及び中和抗体応答率

オミクロン株					
血清中和抗体価	本剤		スパイクバックス筋注（1 価：起源株）		GMR [両側97.5%CI] ^{b)}
	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	[本剤vsスパイクバックス筋注（1 価：起源株）]
価	334	2479.890 [2264.472, 2715.801]	260	1421.243 [1282.975, 1574.412]	1.745 [1.493, 2.040]
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97.5%CI]
	333/333	100 [98.9, 100.0]	256/258	99.2 [97.2, 99.9]	1.5 [-1.1, 4.0]
起源株					
血清中和抗体価	本剤		スパイクバックス筋注（1 価：起源株）		GMR [両側97.5%CI] ^{b)}
	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	[本剤vsスパイクバックス筋注（1 価：起源株）]
価	334	6422.323 [5990.117, 6885.714]	260	5286.626 [4887.065, 5718.855]	1.215 [1.078, 1.370]
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97.5%CI]
	334/334	100 [98.9, 100.0]	260/260	100 [98.6, 100.0]	0

N=評価例数、n=中和抗体価がみられた被験者数

CI：信頼区間、GLSM：幾何最小二乗平均、GMR：幾何平均比

注) 非劣性は GMR の両側 97.5%CI の下限 \geq 0.67、抗体応答率の差の両側 97.5%CI の下限 $>$ -10%の場合とした。オミクロン株に対する優越性は、オミクロン株（GMR 及び抗体応答率の差に基づく）及び起源株（GMR に基づく）において非劣性が認められ、かつ GMR の両側 97.5%CI の下限 $>$ 1 の場合とした。

- a) 抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた。
b) 追加免疫後の抗体価を従属変数とし、接種群 [本剤/スパイクバックス筋注（1 価：起源株）] を固定効果、年齢（65 歳未満/65 歳以上）及び追加免疫前の抗体価を共変数とした ANCOVA
c) ベースライン時（初回免疫前）の抗体価が定量下限（LLOQ）未満であった場合は LLOQ 未満から LLOQ の 4 倍以上への変化、LLOQ 以上であった場合はベースライン時抗体価の 4 倍以上の上昇が得られた場合と定義した。初回免疫前の抗体価情報が得られていない被験者については、初回免疫前の SARS-CoV-2 検査陰性であった場合、抗体応答を LLOQ の 4 倍以上と定義した（これらの被験者については、初回免疫前の抗体価は LLOQ 未満とみなした）。初回免疫前の抗体価情報も SARS-CoV-2 検査結果もない被験者については、追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果を初回免疫前の SARS-CoV-2 検査結果として使用した。その他の補完は上記を適用した。

安全性は、追加免疫 2 回目の接種を完了した 814 例で評価した。なお、接種後 7 日間は電子日誌により副反応が収集された。本剤の接種後に発現頻度が 20%を超えた副反応の発現状況（全体及びグレード 3 以上）は表 2 のとおりであった。なお、本試験でグレード 4 の副反応は認められなかった。副反応の持続期間中央値は 2.0 日であった³⁾。

表 2 主な副反応の発現状況

	本剤			スパイクバックス筋注（1 価：起源株）		
	評価例数	全体 n (%)	グレード 3 以上 ^{a)} n (%)	評価例数	全体 n (%)	グレード 3 以上 ^{a)} n (%)
注射部位疼痛	437	338 (77.3)	4 (0.9)	351	269 (76.6)	4 (1.1)
疲労	437	240 (54.9)	15 (3.4)	350	180 (51.4)	11 (3.1)
頭痛	437	192 (43.9)	5 (1.1)	350	144 (41.1)	2 (0.6)
筋肉痛	437	173 (39.6)	10 (2.3)	350	135 (38.6)	13 (3.7)
関節痛	437	136 (31.1)	4 (0.9)	350	111 (31.7)	3 (0.9)
悪寒	437	104 (23.8)	1 (0.2)	350	74 (21.1)	1 (0.3)

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

17.1.2 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（追加免疫）（参考：スパイクバックス筋注（2価：起源株／オミクロン株 BA.4-5））

（新設）

初回免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）100 μg の2回接種及び追加免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）50 μg を1回接種した18歳以上の者を対象に、追加免疫1回目から3カ月以上後にスパイクバックス筋注（2価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）50 μg 又はスパイクバックス筋注（1価：起源株）50 μg を1回筋肉内接種したときの免疫原性、安全性、反応原性を検討した。追加免疫2回目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511例、スパイクバックス筋注（1価：起源株）を接種した376例のうち、追加免疫2回目接種前のSARS-CoV-2検査結果^{*}が陰性で免疫原性評価が規定どおり行われた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209例、スパイクバックス筋注（1価：起源株）群259例を対象に、接種後28日の起源株及びオミクロン株（BA.4/BA.5）に対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率を評価した。結果は表3のとおりであった³⁾。

^{*} RT-PCR検査又は抗体検査

表3 追加免疫2回目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）50 μg 又はスパイクバックス筋注（1価：起源株）50 μg を接種したときの起源株及びオミクロン株（BA.4/BA.5）に対する中和抗体価（50%阻害希釈倍率）及び中和抗体応答率

オミクロン株 (BA.4/BA.5)					
血清中和抗体価	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)		GMR [両側95%CI] ^{b)} [スパイクバックス筋注 (2価：起源株／オミクロン株 BA.4-5) vs スパイクバックス筋注 (1価：起源株)]
	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a)} [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					
血清中和抗体価	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)		GMR [両側95%CI] ^{b)} [スパイクバックス筋注 (2価：起源株／オミクロン株 BA.4-5) vs スパイクバックス筋注 (1価：起源株)]
	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a)} [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]	259/259	100 [98.6, 100.0]	0

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI：信頼区間、GLSM：幾何最小二乗平均、GMR：幾何平均比

注) 非劣性はGMRの両側95%CIの下限>0.67、抗体応答率の差の両側95%CIの下限>=10%の場合とした。オミクロン株に対する優越性は、オミクロン株（GMR及び抗体応答率の差に基づく）及び起源株（GMRに基づく）において非劣性が認められ、かつGMRの両側95%CIの下限>1の場合とした。

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

b) 追加免疫後の抗体価を従属変数とし、接種群 [スパイクバックス筋注 (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数とした ANCOVA

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

安全性は、追加免疫2回目の接種を完了した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511例で評価した。なお、接種後7日間は電子日誌により副反応が収集された。スパイクバックス筋注（2価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）の接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は表4のとおりであった。なお、

本試験でグレード 4 の副反応は認められなかった。副反応の持続期間中央値は 3.0 日であった³⁾。

表 4 主な副反応の発現状況

	評価例数	全体 n (%)	グレード 3 以上 ^{a)} n (%)
注射部位疼痛	507	418 (82.4)	20 (3.9)
疲労	508	304 (59.8)	17 (3.3)
頭痛	507	249 (49.1)	12 (2.4)
筋肉痛	507	235 (46.4)	20 (3.9)
関節痛	507	177 (34.9)	9 (1.8)
悪寒	507	112 (22.1)	4 (0.8)
リンパ節症	507	106 (20.9)	1 (0.2)

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（初回免疫）（参考：スパイクバックス筋注（1価：起源株））

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の 18 歳以上の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅲ相試験を実施し、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）100 μg 又はプラセボを 4 週間隔で 2 回筋肉内接種したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるワクチンの有効性（VE）は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、2 回目接種後 14 日以降に発症した COVID-19 確定例を対象に評価した。中間解析は COVID-19 確定例が 95 例、主要解析は 196 例、集積した時点で実施し、SARS-CoV-2 による感染症に対する VE を評価した。解析結果は表 5 のとおりであった。なお、中間解析時及び主要解析時の 2 回目接種後の追跡期間（中央値）はそれぞれ 49 日と 64 日であった⁴⁾。

表 5 SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性

	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	13934	5	13883	90	94.5 [81.8, 98.3]
主要解析	14134	11	14073	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、2 回目接種から 14 日後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% (25861 例)、主要解析では 97.7% (27567 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。

安全性は、治験薬を少なくとも 1 回接種した 30351 例で評価した。各接種後 7 日間は電子日誌により副反応が収集され、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群でいずれかの接種後に発現頻度が 20%を超えた又はグレード 4 が複数例に発現した副反応の発現状況（全体及びグレード 3 以上）は表 6 のとおりであった。副反応の大部分は、接種後 1~2 日以内に発現し、持続期間中央値は 1~3 日であった⁴⁾。

表 6 主な副反応の発現状況

	1 回目						2 回目					
	スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群 n (%)			プラセボ群 n (%)			スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群 n (%)			プラセボ群 n (%)		
	評価例数	全体	グレード 3 以上 ^{a)}	評価例数	全体	グレード 3 以上 ^{a)}	評価例数	全体	グレード 3 以上 ^{a)}	評価例数	全体	グレード 3 以上 ^{a)}
注射部位疼痛	15164	12690 (83.7)	416 (2.7)	15151	2658 (17.5)	55 (0.4)	14673	12943 (88.2)	604 (4.1)	14562	2477 (17.0)	40 (0.3)
頭痛	15163	4951 (32.7)	271 (1.8)	15150	4027 (26.6)	196 (1.3)	14673	8602 (58.6)	659 (4.5)	14562	3410 (23.4)	162 (1.1)
疲労	15163	5635 (37.2)	151 (1.0)	15150	4133 (27.3)	105 (0.7)	14673	9582 (65.3)	1428 (9.7)	14560	3403 (23.4)	106 (0.7)
筋肉痛	15163	3441 (22.7)	90 (0.6)	15150	2071 (13.7)	47 (0.3)	14673	8508 (58.0)	1318 (9.0)	14560	1809 (12.4)	52 (0.4)
関節痛	15163	2511 (16.6)	61 (0.4)	15150	1783 (11.8)	37 (0.2)	14673	6284 (42.8)	770 (5.2)	14560	1569 (10.8)	44 (0.3)
悪寒	15163	1253 (8.3)	24 (0.2)	15150	878 (5.8)	14 (0.1)	14673	6482 (44.2)	191 (1.3)	14560	809 (5.6)	17 (0.1)
発熱 ^{b)}	15164	115 (0.8)	15 (0.1)	15153	44 (0.3)	8 (0.1)	14669	2278 (15.5)	215 (1.5)	14559	43 (0.3)	5 (0.1)

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

b) 口腔内体温が 38℃以上、39℃以上をグレード 3 以上とした。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（初回免疫）（参考：スパイクバックス筋注（1価：起源株））

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の 18 歳以上の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅲ相試験を実施し、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）又はプラセボ 0.5mL を 4 週間隔で 2 回筋肉内接種したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるワクチンの有効性（VE）は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、2 回目接種後 14 日以降に発症した COVID-19 確定例を対象に評価した。中間解析は COVID-19 確定例が 95 例、主要解析は 196 例、集積した時点で実施し、SARS-CoV-2 による感染症に対する VE を評価した。解析結果は表 3 のとおりであった。なお、中間解析時及び主要解析時の 2 回目接種後の追跡期間（中央値）はそれぞれ 49 日と 64 日であった⁴⁾。

表 3 SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性

	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	13934	5	13883	90	94.5 [81.8, 98.3]
主要解析	14134	11	14073	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、2 回目接種から 14 日後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% (25861 例)、主要解析では 97.7% (27567 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。

安全性は、治験薬を少なくとも 1 回接種した 30351 例で評価した。各接種後 7 日間は電子日誌により副反応が収集され、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群でいずれかの接種後に発現頻度が 20%を超えた又はグレード 4 が複数例に発現した副反応の発現状況（全体及びグレード 3 以上）は表 4 のとおりであった。副反応の大部分は、接種後 1~2 日以内に発現し、持続期間中央値は 1~3 日であった⁴⁾。

表 4 主な副反応の発現状況

	1 回目						2 回目					
	スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群 n (%)			プラセボ群 n (%)			スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群 n (%)			プラセボ群 n (%)		
	評価例数	全体	グレード 3 以上 ^{a)}	評価例数	全体	グレード 3 以上 ^{a)}	評価例数	全体	グレード 3 以上 ^{a)}	評価例数	全体	グレード 3 以上 ^{a)}
注射部位疼痛	15164	12690 (83.7)	416 (2.7)	15151	2658 (17.5)	55 (0.4)	14673	12943 (88.2)	604 (4.1)	14562	2477 (17.0)	40 (0.3)
頭痛	15163	4951 (32.7)	271 (1.8)	15150	4027 (26.6)	196 (1.3)	14673	8602 (58.6)	659 (4.5)	14562	3410 (23.4)	162 (1.1)
疲労	15163	5635 (37.2)	151 (1.0)	15150	4133 (27.3)	105 (0.7)	14673	9582 (65.3)	1428 (9.7)	14560	3403 (23.4)	106 (0.7)
筋肉痛	15163	3441 (22.7)	90 (0.6)	15150	2071 (13.7)	47 (0.3)	14673	8508 (58.0)	1318 (9.0)	14560	1809 (12.4)	52 (0.4)
関節痛	15163	2511 (16.6)	61 (0.4)	15150	1783 (11.8)	37 (0.2)	14673	6284 (42.8)	770 (5.2)	14560	1569 (10.8)	44 (0.3)
悪寒	15163	1253 (8.3)	24 (0.2)	15150	878 (5.8)	14 (0.1)	14673	6482 (44.2)	191 (1.3)	14560	809 (5.6)	17 (0.1)
発熱 ^{b)}	15164	115 (0.8)	15 (0.1)	15153	44 (0.3)	8 (0.1)	14669	2278 (15.5)	215 (1.5)	14559	43 (0.3)	5 (0.1)

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

b) 口腔内体温が 38℃以上、39℃以上をグレード 3 以上とした。

17.1.4 国内第 I/II 相試験（初回免疫）（参考：スパイクバックス筋注（1 価：起源株））

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の 20 歳以上の日本人健康成人を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第 I/II 相臨床試験を実施し、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）100 μg 又はプラセボを 4 週間隔で 2 回筋肉内接種したときの安全性及び免疫原性を検討した。本試験にはスパイクバックス筋注（1 価：起源株）群 150 例及びプラセボ群 50 例が組み入れられ、2 回目接種から 28 日後の SARS-CoV-2 に対する血清結合抗体価及び野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の幾何平均値（GMT）、幾何平均増加倍率（GMFR）及び抗体陽転率（SCR）が検討された。結果は表 7 のとおりであった⁵⁾。

表 7 2 回目接種 28 日後の SARS-CoV-2 血清結合抗体価及び血清中和抗体価

血清結合抗体価	N	GMT [両側 95%CI]	GMFR [両側 95%CI]	SCR	
				n	% [両側 95%CI] ^{a)}
スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群	全年齢	813.05 [759.31, 870.60]	1009.25 [865.11, 1177.40]	147	100 [97.5, 100.0]
	20～64 歳	810.61 [750.45, 875.60]	1037.79 [867.37, 1241.69]	98	100 [96.3, 100.0]
	65 歳以上	817.95 [711.35, 940.52]	954.51 [706.61, 1289.37]	49	100 [92.7, 100.0]
プラセボ群	全年齢	0.60 [0.53, 0.68]	0.90 [0.83, 0.98]	1	2.0 [0.1, 10.9]
血清中和抗体価		GMT [両側 95%CI]	GMFR [両側 95%CI]	SCR	
スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群	全年齢	1731.1 [1579.0, 1897.8]	21.7 [19.8, 23.8]	146	100 [97.5, 100.0]
	20～64 歳	1727.4 [1549.0, 1926.5]	21.6 [19.4, 24.1]	97	100 [96.3, 100.0]
	65 歳以上	1738.3 [1459.9, 2069.8]	21.8 [18.3, 25.9]	49	100 [92.7, 100.0]
プラセボ群	全年齢	79.9 [79.9, 79.9]	1.0 [1.0, 1.0]	0	0 [0.0, 7.3]

N=評価例数、n=抗体陽転例数

CI:信頼区間、GMT:幾何平均値、GMFR:幾何平均増加倍率、SCR:抗体陽転率

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

安全性は、治験薬を少なくとも 1 回接種した 200 例で評価した。接種後 7 日間は電子日誌により副反応が収集され、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群でいずれかの接種後に発現頻度が 20%を超えた副反応の発現状況（全体及びグレード 3 以上）は表 8 のとおりであった。副反応の大部分は、接種後 1～2 日以内に発現し、持続期間中央値は 1～3 日であった⁵⁾。

表 8 主な副反応の発現状況

	1 回目				2 回目			
	スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群 (N=150) n (%)		プラセボ群 (N=50) n (%)		スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群 (N=147) n (%)		プラセボ群 (N=50) n (%)	
	全体	グレード ³ 以上 ^{a)}	全体	グレード ³ 以上 ^{a)}	全体	グレード ³ 以上 ^{a)}	全体	グレード ³ 以上 ^{a)}
注射部位疼痛	124 (82.7)	2 (1.3)	3 (6.0)	0	125 (85.0)	6 (4.1)	1 (2.0)	0
頭痛	20 (13.3)	0	0	0	70 (47.6)	10 (6.8)	5 (10.0)	0
疲労	28 (18.7)	0	5 (10.0)	0	93 (63.3)	26 (17.7)	4 (8.0)	0
筋肉痛	56 (37.3)	1 (0.7)	2 (4.0)	0	73 (49.7)	10 (6.8)	5 (10.0)	0
関節痛	12 (8.0)	0	0	0	47 (32.0)	11 (7.5)	0	0
悪寒	8 (5.3)	0	1 (2.0)	0	74 (50.3)	7 (4.8)	0	0
発熱 ^{b)}	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (2.0)	1 (2.0)	59 (40.1)	8 (5.4)	0	0

N=評価例数（電子日誌により評価した例数）、n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

b) 口腔内体温が 38℃以上、39℃以上を重症度が重度（グレード 3）以上とした。

17.1.5 海外第 II/III 相試験（初回免疫）（参考：スパイクバックス筋注（1 価：起源株））

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の 12～17 歳の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第 II/III 相試験を実施し、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）100 μg 又はプラセボを 4 週間隔で 2 回筋肉内接種したときの安全性、免疫原性及び有効

17.1.3 国内第 I/II 相試験（初回免疫）（参考：スパイクバックス筋注（1 価：起源株））

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の 20 歳以上の日本人健康成人を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第 I/II 相臨床試験を実施し、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）又はプラセボ 0.5mL を 4 週間隔で 2 回筋肉内接種したときの安全性及び免疫原性を検討した。本試験にはスパイクバックス筋注（1 価：起源株）群 150 例及びプラセボ群 50 例が組み入れられ、2 回目接種から 28 日後の SARS-CoV-2 に対する血清結合抗体価及び野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の幾何平均値（GMT）、幾何平均増加倍率（GMFR）及び抗体陽転率（SCR）が検討された。結果は表 5 のとおりであった⁵⁾。

表 5 2 回目接種 28 日後の SARS-CoV-2 血清結合抗体価及び血清中和抗体価

血清結合抗体価	N	GMT [両側 95%CI]	GMFR [両側 95%CI]	SCR	
				n	% [両側 95%CI] ^{a)}
スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群	全年齢	813.05 [759.31, 870.60]	1009.25 [865.11, 1177.40]	147	100 [97.5, 100.0]
	20～64 歳	810.61 [750.45, 875.60]	1037.79 [867.37, 1241.69]	98	100 [96.3, 100.0]
	65 歳以上	817.95 [711.35, 940.52]	954.51 [706.61, 1289.37]	49	100 [92.7, 100.0]
プラセボ群	全年齢	0.60 [0.53, 0.68]	0.90 [0.83, 0.98]	1	2.0 [0.1, 10.9]
血清中和抗体価		GMT [両側 95%CI]	GMFR [両側 95%CI]	SCR	
スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群	全年齢	1731.1 [1579.0, 1897.8]	21.7 [19.8, 23.8]	146	100 [97.5, 100.0]
	20～64 歳	1727.4 [1549.0, 1926.5]	21.6 [19.4, 24.1]	97	100 [96.3, 100.0]
	65 歳以上	1738.3 [1459.9, 2069.8]	21.8 [18.3, 25.9]	49	100 [92.7, 100.0]
プラセボ群	全年齢	79.9 [79.9, 79.9]	1.0 [1.0, 1.0]	0	0 [0.0, 7.3]

N=評価例数、n=抗体陽転例数

CI:信頼区間、GMT:幾何平均値、GMFR:幾何平均増加倍率、SCR:抗体陽転率

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

安全性は、治験薬を少なくとも 1 回接種した 200 例で評価した。接種後 7 日間は電子日誌により副反応が収集され、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群でいずれかの接種後に発現頻度が 20%を超えた副反応の発現状況（全体及びグレード 3 以上）は表 6 のとおりであった。副反応の大部分は、接種後 1～2 日以内に発現し、持続期間中央値は 1～3 日であった⁵⁾。

表 6 主な副反応の発現状況

	1 回目				2 回目			
	スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群 (N=150) n (%)		プラセボ群 (N=50) n (%)		スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群 (N=147) n (%)		プラセボ群 (N=50) n (%)	
	全体	グレード ³ 以上 ^{a)}	全体	グレード ³ 以上 ^{a)}	全体	グレード ³ 以上 ^{a)}	全体	グレード ³ 以上 ^{a)}
注射部位疼痛	124 (82.7)	2 (1.3)	3 (6.0)	0	125 (85.0)	6 (4.1)	1 (2.0)	0
頭痛	20 (13.3)	0	0	0	70 (47.6)	10 (6.8)	5 (10.0)	0
疲労	28 (18.7)	0	5 (10.0)	0	93 (63.3)	26 (17.7)	4 (8.0)	0
筋肉痛	56 (37.3)	1 (0.7)	2 (4.0)	0	73 (49.7)	10 (6.8)	5 (10.0)	0
関節痛	12 (8.0)	0	0	0	47 (32.0)	11 (7.5)	0	0
悪寒	8 (5.3)	0	1 (2.0)	0	74 (50.3)	7 (4.8)	0	0
発熱 ^{b)}	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (2.0)	1 (2.0)	59 (40.1)	8 (5.4)	0	0

N=評価例数（電子日誌により評価した例数）、n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

b) 口腔内体温が 38℃以上、39℃以上を重症度が重度（グレード 3）以上とした。

17.1.4 海外第 II/III 相試験（初回免疫）（参考：スパイクバックス筋注（1 価：起源株））

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の 12～17 歳の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第 II/III 相試験を実施し、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）又はプラセボ 0.5mL を 4 週間隔で 2 回筋肉内接種したときの安全性、免疫原性及び有効性

性を検討した。本試験にはスパイクバックス筋注（1価：起源株）群 2489 例及びプラセボ群 1243 例が組み入れられた。主要評価項目である免疫原性は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、規定された 2 回目接種を受けたスパイクバックス筋注（1 価：起源株）群の 340 例を対象に評価し、17.1.3 海外第Ⅲ相試験のスパイクバックス筋注（1 価：起源株）群のうち 18～25 歳の被験者データと比較した。スパイクバックス筋注（1 価：起源株）の 2 回目接種から 28 日後のシェードウイルスに対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率は表 9 のとおりであり、12～17 歳の 18～25 歳に対する非劣性が確認された⁶⁾。

表 9 2 回目接種 28 日後のシェードウイルスに対する血清中和抗体価（50%阻害希釈倍率）及び中和抗体応答率

年齢	12～17歳		18～25歳		GMR [両側95%CI] ^{b, c)} (12～17歳 vs18～25歳)
	N	GLSM ^{a, b)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a, b)} [両側95%CI]	
血清中和 抗体価	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 ^{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)}
	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 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（17.1.5 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験、17.1.3 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（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) 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
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、かつ試験の成功基準は点推定値が >-5% とされた。

副次評価項目であるワクチンの有効性（VE）は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、2 回目接種後 14 日以降に発症した COVID-19 確定例を対象に評価した。データカットオフ日時点の SARS-CoV-2 による感染症に対する VE は表 10 のとおりであった。データカットオフ日時点で、2 回目接種後の追跡期間（中央値）は 53 日であった⁶⁾。

表 10 SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性

スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群		プラセボ群		VE (%) [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)	
2139	0	1042	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、2 回目接種から 14 日以降に発症した症例

安全性は、治験薬を少なくとも 1 回接種した 3726 例で評価した。各接種後 7 日間は電子日誌により副反応が収集され、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群でいずれかの接種後に発現頻度が 20% を超えた又はグレード 4 が複数例に発現した副反応の発現状況（全体及びグレード 3 以上）は表 11 のとおりであった。副反応の大部分は、接種後 1～2 日以内に発現し、持続期間中央値は 1～3 日であった⁶⁾。

表 11 主な副反応の発現状況

	1 回目						2 回目					
	スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群 n (%)			プラセボ群 n (%)			スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群 n (%)			プラセボ群 n (%)		
	評価例数	全体	グレード 3 以上 ^{d)}	評価例数	全体	グレード 3 以上 ^{d)}	評価例数	全体	グレード 3 以上 ^{d)}	評価例数	全体	グレード 3 以上 ^{d)}
注射部位疼痛	2482	2310 (93.1)	133 (5.4)	1238	431 (34.8)	1 (<0.1)	2478	2290 (92.4)	126 (5.1)	1220	370 (30.3)	3 (0.2)
腫脹・硬結	2482	403 (16.2)	27 (1.1)	1238	12 (1.0)	0	2478	509 (20.5)	56 (2.3)	1220	12 (1.0)	0
リンパ節症	2481	578 (23.3)	10 (0.4)	1238	101 (8.2)	0	2477	519 (21.0)	7 (0.3)	1220	61 (5.0)	0
頭痛	2480	1106 (44.6)	56 (2.3)	1238	477 (38.5)	17 (1.4)	2478	1739 (70.2)	113 (4.6)	1220	370 (30.3)	14 (1.1)
疲労	2481	1188 (47.9)	33 (1.3)	1238	453 (36.6)	18 (1.5)	2478	1679 (67.8)	188 (7.6)	1220	353 (28.9)	10 (0.8)

性を検討した。本試験にはスパイクバックス筋注（1 価：起源株）群 2489 例及びプラセボ群 1243 例が組み入れられた。主要評価項目である免疫原性は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、規定された 2 回目接種を受けたスパイクバックス筋注（1 価：起源株）群の 340 例を対象に評価し、17.1.2 海外第Ⅲ相試験のスパイクバックス筋注（1 価：起源株）群のうち 18～25 歳の被験者データと比較した。スパイクバックス筋注（1 価：起源株）の 2 回目接種から 28 日後のシェードウイルスに対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率は表 7 のとおりであり、12～17 歳の 18～25 歳に対する非劣性が確認された⁶⁾。

表 7 2 回目接種 28 日後のシェードウイルスに対する血清中和抗体価（50%阻害希釈倍率）及び中和抗体応答率

年齢	12～17歳		18～25歳		GMR [両側95%CI] ^{b, c)} (12～17歳 vs18～25歳)
	N	GLSM ^{a, b)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a, b)} [両側95%CI]	
血清中和 抗体価	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 ^{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)}
	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 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（17.1.4 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験、17.1.2 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（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) 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
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、かつ試験の成功基準は点推定値が >-5% とされた。

副次評価項目であるワクチンの有効性（VE）は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、2 回目接種後 14 日以降に発症した COVID-19 確定例を対象に評価した。データカットオフ日時点の SARS-CoV-2 による感染症に対する VE は表 8 のとおりであった。データカットオフ日時点で、2 回目接種後の追跡期間（中央値）は 53 日であった⁶⁾。

表 8 SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性

スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群		プラセボ群		VE (%) [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)	
2139	0	1042	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、2 回目接種から 14 日以降に発症した症例

安全性は、治験薬を少なくとも 1 回接種した 3726 例で評価した。各接種後 7 日間は電子日誌により副反応が収集され、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群でいずれかの接種後に発現頻度が 20% を超えた又はグレード 4 が複数例に発現した副反応の発現状況（全体及びグレード 3 以上）は表 9 のとおりであった。副反応の大部分は、接種後 1～2 日以内に発現し、持続期間中央値は 1～3 日であった⁶⁾。

表 9 主な副反応の発現状況

	1 回目						2 回目					
	スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群 n (%)			プラセボ群 n (%)			スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群 n (%)			プラセボ群 n (%)		
	評価例数	全体	グレード 3 以上 ^{d)}	評価例数	全体	グレード 3 以上 ^{d)}	評価例数	全体	グレード 3 以上 ^{d)}	評価例数	全体	グレード 3 以上 ^{d)}
注射部位疼痛	2482	2310 (93.1)	133 (5.4)	1238	431 (34.8)	1 (<0.1)	2478	2290 (92.4)	126 (5.1)	1220	370 (30.3)	3 (0.2)
腫脹・硬結	2482	403 (16.2)	27 (1.1)	1238	12 (1.0)	0	2478	509 (20.5)	56 (2.3)	1220	12 (1.0)	0
リンパ節症	2481	578 (23.3)	10 (0.4)	1238	101 (8.2)	0	2477	519 (21.0)	7 (0.3)	1220	61 (5.0)	0
頭痛	2480	1106 (44.6)	56 (2.3)	1238	477 (38.5)	17 (1.4)	2478	1739 (70.2)	113 (4.6)	1220	370 (30.3)	14 (1.1)
疲労	2481	1188 (47.9)	33 (1.3)	1238	453 (36.6)	18 (1.5)	2478	1679 (67.8)	188 (7.6)	1220	353 (28.9)	10 (0.8)

筋肉痛	2480	668 (26.9)	24 (1.0)	1238	205 (16.6)	10 (0.8)	2477	1154 (46.6)	129 (5.2)	1220	153 (12.5)	3 (0.2)
関節痛	2480	371 (15.0)	15 (0.6)	1238	143 (11.6)	5 (0.4)	2477	716 (28.9)	57 (2.3)	1220	113 (9.3)	2 (0.2)
悪心・嘔吐	2480	281 (11.3)	2 (<0.1)	1238	110 (8.9)	0	2477	591 (23.9)	3 (0.1)	1220	106 (8.7)	0
悪寒	2480	456 (18.4)	4 (0.2)	1238	138 (11.1)	1 (<0.1)	2477	1066 (43.0)	11 (0.4)	1220	97 (8.0)	0

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

筋肉痛	2480	668 (26.9)	24 (1.0)	1238	205 (16.6)	10 (0.8)	2477	1154 (46.6)	129 (5.2)	1220	153 (12.5)	3 (0.2)
関節痛	2480	371 (15.0)	15 (0.6)	1238	143 (11.6)	5 (0.4)	2477	716 (28.9)	57 (2.3)	1220	113 (9.3)	2 (0.2)
悪心・嘔吐	2480	281 (11.3)	2 (<0.1)	1238	110 (8.9)	0	2477	591 (23.9)	3 (0.1)	1220	106 (8.7)	0
悪寒	2480	456 (18.4)	4 (0.2)	1238	138 (11.1)	1 (<0.1)	2477	1066 (43.0)	11 (0.4)	1220	97 (8.0)	0

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

17.1.6 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（初回免疫）（参考：スパイクバックス筋注（1価：起源株））

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の6～11歳の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施し、スパイクバックス筋注（1価：起源株）50μg又はプラセボを4週間隔で2回筋肉内接種したときの安全性、免疫原性及び有効性を検討した。本試験にはスパイクバックス筋注（1価：起源株）群 3012例及びプラセボ群 1004例が組み入れられた。主要評価項目である免疫原性は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、規定された2回目接種を受け、ベースライン及び2回目接種後の抗体評価を行ったスパイクバックス筋注（1価：起源株）群の320例を対象に評価し、17.1.3 海外第Ⅲ相試験のスパイクバックス筋注（1価：起源株）群のうち18～25歳の被験者データと比較した。スパイクバックス筋注（1価：起源株）の2回目接種から28日後のシュードウイルスに対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率は表12のとおりであり、6～11歳の18～25歳に対する非劣性が確認された⁷⁾。

表12 2回目接種28日後のシュードウイルスに対する血清中和抗体価（50%阻害希釈倍率）及び中和抗体応答率

年齢	6～11歳		18～25歳		GMR [両側95%CI] ^{b, c)} (6～11歳 vs18～25歳)
	N	GLSM ^{a, b)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a, b)} [両側95%CI]	
血清中和抗体価	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、GMR:幾何平均比

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

b) 臨床試験（17.1.6 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験、17.1.3 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。

副次評価項目であるワクチンの有効性（VE）は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、2回目接種後14日以降に発症したCOVID-19確定例を対象に評価した。データカットオフ日時点のSARS-CoV-2による感染症に対するVEは表13のとおりであった。データカットオフ日時点で、2回目接種後の追跡期間（中央値）は51.0日であった⁷⁾。

表13 SARS-CoV-2による感染症に対する有効性

スパイクバックス筋注（1価：起源株）群		プラセボ群		VE (%) [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)	
2644	3	853	3	69.0 [-131.4, 95.8]

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、2回目接種から14日以降に発症した症例

安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した3997例で評価した。各接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、スパイクバックス筋注（1価：起源株）群でいずれかの接種後に発現頻度が20%を超えた又はグレード4が複数例に発現した副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は表14のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、

（新設）

持続期間中央値は2〜3日であった⁷⁾。

表 14 主な副反応の発現状況

	1回目						2回目					
	スパイクバックス筋注 (1価: 起源株) 群 n (%)			プラセボ群 n (%)			スパイクバックス筋注 (1価: 起源株) 群 n (%)			プラセボ群 n (%)		
	評価例数	全体 n (%)	グレード3以上 ^{a)}	評価例数	全体 n (%)	グレード3以上 ^{a)}	評価例数	全体 n (%)	グレード3以上 ^{a)}	評価例数	全体 n (%)	グレード3以上 ^{a)}
注射部位疼痛	3004	2796 (93.1)	28 (0.9)	993	465 (46.8)	0	2988	2832 (94.8)	81 (2.7)	969	480 (49.5)	2 (0.2)
頭痛	3002	938 (31.2)	18 (0.6)	993	306 (30.8)	4 (0.4)	2986	1622 (54.3)	119 (4.0)	969	275 (28.4)	8 (0.8)
疲労	3002	1298 (43.2)	31 (1.0)	993	334 (33.6)	8 (0.8)	2986	1925 (64.5)	191 (6.4)	969	335 (34.6)	8 (0.8)
筋肉痛	3002	438 (14.6)	11 (0.4)	993	96 (9.7)	1 (0.1)	2986	843 (28.2)	71 (2.4)	969	105 (10.8)	1 (0.1)
悪心・嘔吐	3002	325 (10.8)	5 (0.2)	993	107 (10.8)	0	2986	716 (24.0)	19 (0.6)	969	97 (10.0)	0
悪寒	3002	309 (10.3)	3 (0.1)	993	67 (6.7)	0	2986	904 (30.3)	19 (0.6)	969	74 (7.6)	0

n=発現例数

a) 重症度が「重度 (日常生活を妨げる)」以上として報告された事象

17.1.7 海外第IIa 相試験 (追加免疫) (参考: スパイクバックス筋注 (1価: 起源株))

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の18歳以上の者を対象に、初回免疫としてスパイクバックス筋注 (1価: 起源株) 50 μ g[※]又は100 μ gの2回接種を完了した後、2回目接種から6ヵ月以上後に追加免疫としてスパイクバックス筋注 (1価: 起源株) 50 μ gを1回接種したときの安全性、反応原性及び免疫原性を検討した^{※※}。初回免疫としてスパイクバックス筋注 (1価: 起源株) 100 μ gの2回接種を完了した後、追加免疫としてスパイクバックス筋注 (1価: 起源株) 50 μ gを1回接種した171例のうち、追加免疫前後の免疫原性評価が規定どおり行われた149例を対象に、追加免疫後 (接種28日後) のシュードウイルスに対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率を評価し、17.1.3 海外第III相試験の初回免疫後 (2回目接種28日後) の成績と比較した。結果は表15のとおりであった⁸⁾。

※ スパイクバックス筋注 (1価: 起源株) の初回免疫の承認用量は100 μ gである。

※※ 本試験の追加免疫後の免疫原性データについて、初回免疫時の2用量群を併合したデータを用いて、起源株に対する中和抗体価のGMT及び抗体応答率を主要評価項目とし、海外第III相試験の初回免疫後の免疫原性データに対する非劣性を検証する免疫ブリッジング解析を計画した。

表 15 追加免疫時のシュードウイルスに対する血清中和抗体価 (50%阻害希釈倍率) 及び中和抗体応答率

	追加免疫後		初回免疫後		GMR [両側95%CI] ^{b)} (追加免疫後 vs初回免疫後)
	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	
血清中和抗体価	149	1802.426 [1548.020, 2098.643]	1053	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]	1033/1050	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 (17.1.7 海外第IIa 相試験、17.1.3 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

安全性は、初回免疫としてスパイクバックス筋注 (1価: 起源株) 100 μ gの2回接種を完了した後、追加免疫としてスパイクバックス筋注 (1価: 起源株) 50 μ gを1回接種した171例で評価した。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況 (全体及びグレード3以上) は表16のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1〜2日以内に発現し、持続期間中央値は1〜3日であった⁸⁾。

表 16 主な副反応の発現状況

	評価例数	全体 n (%)	グレード3以上 ^{a)} n (%)
注射部位疼痛	167	140 (83.8)	6 (3.6)
リンパ節症	167	34 (20.4)	1 (0.6)
頭痛	167	92 (55.1)	2 (1.2)
疲労	167	98 (58.7)	7 (4.2)

17.1.5 海外第IIa 相試験 (追加免疫) (参考: スパイクバックス筋注 (1価: 起源株))

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の18歳以上の者を対象に、初回免疫としてスパイクバックス筋注 (1価: 起源株) 0.25mL[※]又は0.5mLの2回接種を完了した後、2回目接種から6ヵ月以上後に追加免疫としてスパイクバックス筋注 (1価: 起源株) 0.25mLを1回接種したときの安全性、反応原性及び免疫原性を検討した^{※※}。初回免疫としてスパイクバックス筋注 (1価: 起源株) 0.5mLの2回接種を完了した後、追加免疫としてスパイクバックス筋注 (1価: 起源株) 0.25mLを1回接種した171例のうち、追加免疫前後の免疫原性評価が規定どおり行われた149例を対象に、追加免疫後 (接種28日後) のシュードウイルスに対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率を評価し、17.1.2 海外第III相試験の初回免疫後 (2回目接種28日後) の成績と比較した。結果は表10のとおりであった⁷⁾。

※ 初回免疫の承認用量は0.5mLである。

※※ 本試験の追加免疫後の免疫原性データについて、初回免疫時の2用量群を併合したデータを用いて、起源株に対する中和抗体価のGMT及び抗体応答率を主要評価項目とし、海外第III相試験の初回免疫後の免疫原性データに対する非劣性を検証する免疫ブリッジング解析を計画した。

表 10 追加免疫時のシュードウイルスに対する血清中和抗体価 (50%阻害希釈倍率) 及び中和抗体応答率

	追加免疫後		初回免疫後		GMR [両側95%CI] ^{b)} (追加免疫後 vs初回免疫後)
	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	
血清中和抗体価	149	1802.426 [1548.020, 2098.643]	1053	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]	1033/1050	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 (17.1.5 海外第IIa 相試験、17.1.2 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

安全性は、初回免疫としてスパイクバックス筋注 (1価: 起源株) 0.5mLの2回接種を完了した後、追加免疫としてスパイクバックス筋注 (1価: 起源株) 0.25mLを1回接種した171例で評価した。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況 (全体及びグレード3以上) は表11のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1〜2日以内に発現し、持続期間中央値は1〜3日であった⁷⁾。

表 11 主な副反応の発現状況

	評価例数	全体 n (%)	グレード3以上 ^{a)} n (%)
注射部位疼痛	167	140 (83.8)	6 (3.6)
リンパ節症	167	34 (20.4)	1 (0.6)
頭痛	167	92 (55.1)	2 (1.2)
疲労	167	98 (58.7)	7 (4.2)

筋肉痛	167	82 (49.1)	5 (3.0)
関節痛	167	69 (41.3)	5 (3.0)
悪寒	167	59 (35.3)	0

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

17.1.8 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（追加免疫）（参考：スパイクバックス筋注（1価：起源株））

初回免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）100 μg の2回接種を完了した12～17歳の者を対象に、2回目接種から5ヵ月以上後に追加免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）50 μg を1回接種したときの安全性、反応性及び免疫原性を検討した。追加免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）50 μg を1回接種し、ベースライン時及び追加免疫後の抗体評価を受けた372例のうち、追加免疫前のSARS-CoV-2検査結果が陰性で免疫原性評価が規定どおり行われた327例を対象に接種後28日のシュードウイルスに対する血清中和抗体濃度及び中和抗体応答率を評価し、17.1.3 海外第Ⅲ相試験の初回免疫後（2回目接種28日後）の成績と比較した。結果は表17のとおりであった⁶⁾。

表17 追加免疫時のシュードウイルスに対する血清中和抗体濃度及び中和抗体応答率

	12～17歳		18～25歳		GMR [両側95%CI] ^{b, c)} (12～17歳 vs18～25歳)
	N	GLSM ^{a, b)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a, b)} [両側95%CI]	
血清中和抗体濃度	257	7172.043 [6535.156, 7870.999]	294	1400.411 [1283.794, 1527.622]	5.121[4.509, 5.817]
中和抗体応答率 ^{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、GMR:幾何平均比

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

b) 臨床試験（17.1.8 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験、17.1.3 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（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。

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。

安全性は、初回免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）100 μg の2回接種を完了した後、追加免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）50 μg を1回接種した1346例で評価した。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は表18のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は2～3日であった⁶⁾。

表18 主な副反応の発現状況

	評価例数	全体 n (%)	グレード3以上 ^{a)} n (%)
注射部位疼痛	1294	1179 (91.1)	38 (2.9)
リンパ節症	1293	363 (28.1)	3 (0.2)
頭痛	1293	739 (57.2)	28 (2.2)
疲労	1293	759 (58.7)	52 (4.0)
筋肉痛	1293	523 (40.4)	44 (3.4)
関節痛	1293	311 (24.1)	17 (1.3)
悪寒	1293	396 (30.6)	7 (0.5)

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

17.1.9 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（追加免疫）（参考：スパイクバックス筋注（1価：起源株））

初回免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）50 μg の2回接種を完了した6～11歳の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施し、2回目接種から6ヵ月以上後に追加免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）25 μg[※]を1回接種したときの安全性、反応性及び免疫原性を検討した。追加免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）25 μg[※]を1回接種し、ベースライン時及び追加免疫後の抗体評価を受けた154例のうち、追加免疫前のSARS-CoV-2検査

筋肉痛	167	82 (49.1)	5 (3.0)
関節痛	167	69 (41.3)	5 (3.0)
悪寒	167	59 (35.3)	0

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

17.1.6 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（追加免疫）（参考：スパイクバックス筋注（1価：起源株））

初回免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）0.5mL の2回接種を完了した12～17歳の者を対象に、2回目接種から5ヵ月以上後に追加免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）0.25mL を1回接種したときの安全性、反応性及び免疫原性を検討した。追加免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）0.25mL を1回接種した372例のうち、追加免疫前のSARS-CoV-2検査結果が陰性で免疫原性評価が規定どおり行われた327例を対象に接種後28日のシュードウイルスに対する血清中和抗体濃度及び中和抗体応答率を評価し、17.1.2 海外第Ⅲ相試験の初回免疫後（2回目接種28日後）の成績と比較した。結果は表12のとおりであった⁶⁾。

表12 追加免疫時のシュードウイルスに対する血清中和抗体濃度及び中和抗体応答率

	12～17歳		18～25歳		GMR [両側95%CI] ^{b, c)} (12～17歳 vs18～25歳)
	N	GLSM ^{a, b)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a, b)} [両側95%CI]	
血清中和抗体濃度	257	7172.043 [6535.156, 7870.999]	294	1400.411 [1283.794, 1527.622]	5.121[4.509, 5.817]
中和抗体応答率 ^{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、GMR:幾何平均比

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

b) 臨床試験（17.1.6 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験、17.1.2 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（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。

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。

安全性は、初回免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）0.5mL の2回接種を完了した後、追加免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）0.25mL を1回接種した1346例で評価した。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は表13のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は2～3日であった⁶⁾。

表13 主な副反応の発現状況

	評価例数	全体 n (%)	グレード3以上 ^{a)} n (%)
注射部位疼痛	1294	1179 (91.1)	38 (2.9)
リンパ節症	1293	363 (28.1)	3 (0.2)
頭痛	1293	739 (57.2)	28 (2.2)
疲労	1293	759 (58.7)	52 (4.0)
筋肉痛	1293	523 (40.4)	44 (3.4)
関節痛	1293	311 (24.1)	17 (1.3)
悪寒	1293	396 (30.6)	7 (0.5)

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

（新設）

結果が陰性で免疫原性評価が規定どおり行われた 95 例を対象に接種後 28 日のシュードウイルスに対する血清中和抗体濃度及び中和抗体応答率を評価し、17.1.3 海外第Ⅲ相試験の初回免疫後（2 回目接種 28 日後）の成績と比較した。結果は表 19 のとおりであった⁷⁾。

表 19 追加免疫時のシュードウイルスに対する血清中和抗体濃度及び中和抗体応答率

	6～11歳		18～25歳		GMR
	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	[両側95%CI] ^{b)} (6～11歳 vs18～25歳)
血清中和 抗体濃度	95	5847.487 [4999.636, 6839.118]	295	1400.411 [1281.102, 1530.832]	4.176 [3.487, 5.000]
中和抗体 応答率 ^{a)}	n/N	% [両側95%CI]	n/N	% [両側95%CI]	抗体応答率の差 [両側95%CI] ^{c)}
	88/88	100 [95.9, 100.0]	292/294	99.3 [97.6, 99.9]	0.7 [-3.5, 2.4]

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI:信頼区間、GLSM:幾何最小二乗平均、GMR:幾何平均比

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

b) 臨床試験 (17.1.9 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験、17.1.3 海外第Ⅲ相試験 (18～25 歳)) を固定効果とした ANCOVA

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

d) ベースライン時 (初回免疫前) の抗体価が 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。

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。

安全性は、初回免疫としてスパイクバックス筋注 (1 価: 起源株) 50 μg の 2 回接種を完了した後、追加免疫としてスパイクバックス筋注 (1 価: 起源株) 25 μg^{**} を 1 回接種した 1294 例で評価した。接種後 7 日間は電子日誌により副反応が収集され、接種後に発現頻度が 20% を超えた副反応の発現状況 (全体及びグレード 3 以上) は表 20 のとおりであった。副反応の大部分は、接種後 1 日以内に発現し、持続期間中央値は 3 日であった⁷⁾。

表 20 主な副反応の発現状況

	評価例数	全体 n (%)	グレード 3 以上 ^{a)} n (%)
注射部位疼痛	1279	1152 (90.1)	24 (1.9)
リンパ節症	1279	355 (27.8)	4 (0.3)
頭痛	1280	489 (38.2)	22 (1.7)
疲労	1279	625 (48.9)	47 (3.7)
筋肉痛	1280	269 (21.0)	19 (1.5)

n=発現例数

a) 重症度が「重度 (日常生活を妨げる)」以上として報告された事象

^{**} 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ある。

23. 主要文献

7) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (P204 試験) (社内資料)

(新設)

スパイクバックス筋注 (2 価: 起源株/オミクロン株 BA.4-5)

下線部は変更箇所

改訂後	改訂前
<p>6. 用法及び用量</p> <p><u>〈12 歳以上の者〉</u></p> <p>追加免疫として、1 回 0.5mL を筋肉内に接種する。</p> <p><u>〈6 歳以上 12 歳未満の者〉</u></p> <p><u>追加免疫として、1 回 0.25mL を筋肉内に接種する。</u></p>	<p>6. 用法及び用量</p> <p>追加免疫として、1 回 0.5mL を筋肉内に接種する。</p>

7. 用法及び用量に関連する注意
7.2 接種対象者
過去に初回免疫又は追加免疫として SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のある 6 歳以上の者。SARS-CoV-2 の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットとリスクを考慮し、追加免疫の要否を判断すること。

8. 重要な基本的注意
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。

9. 特定の背景を有する者に関する注意
9.7 小児等
6 歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副反応
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 (92.2%) ^{a)} 、腫脹・硬結 (15.8%) ^{a)} 、発赤・紅斑 (12.7%) ^{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	頭痛 (62.0%) ^{a)}		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 (22.3%) ^{a)}		
筋・骨格系	筋肉痛 (52.2%) ^{a)} 、関節痛 (37.5%) ^{a)}		
皮膚		発疹	
血液	リンパ節症 (21.8%) ^{a,c)}		
その他	疲労 (67.4%) ^{a)} 、悪寒 (40.3%) ^{a)} 、発熱 (15.2%) ^{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

14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
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、1 回の接種用量 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。
14.2 薬剤接種時の注意
14.2.3 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。
(1) 針長は筋肉内接種に足る長さで、神経、血管、骨等の筋肉下組織に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定すること。
(2) 神経走行部位を避けること。
(3) 注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 海外において、コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン接種後に心筋炎、心膜炎が報告されている。初回免疫において報告された症例の多くは若年男性であり、特に 2 回目接種後数日以内に発現している。また、大多数の症例で、入院による安静臥床により症状が改善している¹⁾。[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。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.2 接種対象者
過去に初回免疫又は追加免疫として SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のある 12 歳以上の者。SARS-CoV-2 の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットとリスクを考慮し、追加免疫の要否を判断すること。

8. 重要な基本的注意
8.5 コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2) 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。

9. 特定の背景を有する者に関する注意
9.7 小児等
12 歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副反応
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 (92.2%) ^{a)} 、腫脹・硬結 (16.1%) ^{a)} 、発赤・紅斑 (11.9%) ^{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	頭痛 (65.3%) ^{a)}		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 (22.9%) ^{a)}		
筋・骨格系	筋肉痛 (58.6%) ^{a)} 、関節痛 (43.0%) ^{a)}		
皮膚		発疹	
血液	リンパ節症 (22.2%) ^{a,c)}		
その他	疲労 (69.4%) ^{a)} 、悪寒 (44.4%) ^{a)} 、発熱 (14.5%) ^{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

14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
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 回接種分の薬液が充填されている。
14.2 薬剤接種時の注意
14.2.3 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。
(1) 針長は、筋肉内注射に足る長さで、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、被接種者ごとに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、コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2) 接種後に心筋炎、心膜炎が報告されている。初回免疫において報告された症例の多くは若年男性であり、特に 2 回目接種後数日以内に発現している。また、大多数の症例で、入院による安静臥床により症状が改善している¹⁾。[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、コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2) 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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（追加免疫）

（新設）

初回免疫としてスパイクボックス筋注（1価：起源株）100 μ g の2回接種及び追加免疫としてスパイクボックス筋注（1価：起源株）50 μ g を1回接種した18歳以上の者を対象に、追加免疫1回目から3カ月以上後に本剤50 μ g又はスパイクボックス筋注（1価：起源株）50 μ gを1回筋肉内接種したときの免疫原性、安全性、反応性を検討した。追加免疫2回目として本剤を接種した511例、スパイクボックス筋注（1価：起源株）を接種した376例のうち、追加免疫2回目接種前のSARS-CoV-2検査結果*が陰性で免疫原性評価が規定どおり行われた本剤群209例、スパイクボックス筋注（1価：起源株）群259例を対象に、接種後28日の起源株及びオミクロン株（BA.4/BA.5）に対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率を評価した。結果は表1のとおりであった³⁾。

* RT-PCR検査又は抗体検査

表1 追加免疫2回目として本剤50 μ g又はスパイクボックス筋注（1価：起源株）50 μ gを接種したときの起源株及びオミクロン株（BA.4/BA.5）に対する中和抗体価（50%阻害希釈倍率）及び中和抗体応答率

オミクロン株 (BA.4/BA.5)					
血清中和抗体価	本剤		スパイクボックス筋注 (1価：起源株)		GMR [両側95%CI] ^{b)}
	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	[本剤vsスパイクボックス筋注 (1価：起源株)]
価	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 205/209	% 98.1 [95.2, 99.5]	n/N 222/257	% 86.4 [81.6, 90.3]	抗体応答率の差 [両側95%CI] 12.1 [6.9, 17.3]
起源株					
血清中和抗体価	本剤		スパイクボックス筋注 (1価：起源株)		GMR [両側95%CI] ^{b)}
	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	[本剤vsスパイクボックス筋注 (1価：起源株)]
価	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 209/209	% 100 [98.3, 100]	n/N 259/259	% ^{a)} 100 [98.6, 100.0]	抗体応答率の差 [両側95%CI] 0

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI：信頼区間、GLSM：幾何最小二乗平均、GMR：幾何平均比

注) 非劣性はGMRの両側95%CIの下限>0.67、抗体応答率の差の両側95%CIの下限>-10%の場合とした。オミクロン株に対する優越性は、オミクロン株（GMR及び抗体応答率の差に基づく）及び起源株（GMRに基づく）において非劣性が認められ、かつGMRの両側95%CIの下限>1の場合とした。

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

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

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

安全性は、追加免疫2回目の接種を完了した本剤群511例で評価した。なお、接種後7日間は電子日誌により副反応が収集された。本剤の接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況 (全体及びグレード3以上) は表2のとおりであった。なお、本試験でグレード4の副反応は認められなかった。副反応の持続期間中央値は3.0日であった³⁾。

表2 主な副反応の発現状況

	評価例数	全体 n (%)	グレード3以上 ^{a)} n (%)
注射部位疼痛	507	418 (82.4)	20 (3.9)
疲労	508	304 (59.8)	17 (3.3)
頭痛	507	249 (49.1)	12 (2.4)
筋肉痛	507	235 (46.4)	20 (3.9)
関節痛	507	177 (34.9)	9 (1.8)
悪寒	507	112 (22.1)	4 (0.8)
リンパ節症	507	106 (20.9)	1 (0.2)

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

17.1.2 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（追加免疫）（参考：スパイクバックス筋注（2価：起源株/オミクロン株 BA.1））

初回免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）100μgの2回接種及び追加免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）50μgを1回接種した18歳以上の者を対象に、追加免疫1回目から3ヵ月以上後にスパイクバックス筋注（2価：起源株/オミクロン株 BA.1）50μg又はスパイクバックス筋注（1価：起源株）50μgを1回筋肉内接種したときの免疫原性、安全性、反応性を検討した。追加免疫2回目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437例、スパイクバックス筋注（1価：起源株）を接種した377例のうち、追加免疫2回目接種前のSARS-CoV-2検査結果が陰性で免疫原性評価が規定どおり行われたスパイクバックス筋注（2価：起源株/オミクロン株 BA.1）群334例、スパイクバックス筋注（1価：起源株）群260例を対象に、接種後28日の起源株及びオミクロン株に対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率を評価した。結果は表3のとおりであった³⁾。

* RT-PCR検査又は抗体検査

表3 追加免疫2回目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）50μg又はスパイクバックス筋注（1価：起源株）50μgを接種したときの起源株及びオミクロン株に対する中和抗体価（50%阻害希釈倍率）及び中和抗体応答率

オミクロン株					
血清中和抗体価	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）		GMR [両側97.5%CI] ^{b)} [スパイクバックス筋注（2価：起源株/オミクロン株 BA.1）vs スパイクバックス筋注（1価：起源株）]
	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	
	334	2479.890 [2264.472, 2715.801]	260	1421.243 [1282.975, 1574.412]	1.745 [1.493, 2.040]
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97.5%CI]
	333/333	100 [98.9, 100.0]	256/258	99.2 [97.2, 99.9]	1.5 [-1.1, 4.0]
起源株					
血清中和抗体価	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）		GMR [両側97.5%CI] ^{b)} [スパイクバックス筋注（2価：起源株/オミクロン株 BA.1）vs スパイクバックス筋注（1価：起源株）]
	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	
	334	6422.323 [5990.117, 6885.714]	260	5286.626 [4887.065, 5718.855]	1.215 [1.078, 1.370]
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97.5%CI]
	334/334	100 [98.9, 100.0]	260/260	100 [98.6, 100.0]	0

N=評価例数、n=中和抗体価がみられた被験者数

CI：信頼区間、GLSM：幾何最小二乗平均、GMR：幾何平均比

注) 非劣性はGMRの両側97.5%CIの下限 ≥ 0.67 、抗体応答率の差の両側97.5%CIの下限 $> -10\%$ の場合とした。オミクロン株に対する優越性は、オミクロン株（GMR及び抗体応答率の差に基づく）及び起源株（GMRに基づく）において非劣性が認められ、かつGMRの両側97.5%CIの下限 > 1 の場合とした。

a) 抗体価がLLOQ未満の場合、解析には $0.5 \times \text{LLOQ}$ 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数としたANCOVA

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

安全性は、追加免疫2回目の接種を完了した814例で評価した。なお、接種後7日間は電子日誌により副反応が収集された。スパイクバックス筋注（2価：起源株/オミクロン株 BA.1）の接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は表4のとおりであった。なお、

17.1.1 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（追加免疫）（参考：スパイクバックス筋注（2価：起源株/オミクロン株 BA.1））

初回免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）0.5mLの2回接種及び追加免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）0.25mLを1回接種した^{*18}歳以上の者を対象に、追加免疫1回目から3ヵ月以上後にスパイクバックス筋注（2価：起源株/オミクロン株 BA.1）0.5mL又はスパイクバックス筋注（1価：起源株）0.25mLを1回筋肉内接種したときの免疫原性、安全性、反応性を検討した。追加免疫2回目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437例、スパイクバックス筋注（1価：起源株）を接種した377例のうち、追加免疫2回目接種前のSARS-CoV-2検査結果^{**}が陰性で免疫原性評価が規定どおり行われたスパイクバックス筋注（2価：起源株/オミクロン株 BA.1）群334例、スパイクバックス筋注（1価：起源株）群260例を対象に、接種後28日の起源株及びオミクロン株に対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率を評価した。結果は表1のとおりであった³⁾。

* スパイクバックス筋注（1価：起源株）の承認用量は初回免疫0.5mL、追加免疫0.25mLである。

** RT-PCR検査又は抗体検査

表1 追加免疫2回目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）50μg又はスパイクバックス筋注（1価：起源株）50μgを接種したときの起源株及びオミクロン株に対する中和抗体価（50%阻害希釈倍率）及び中和抗体応答率

オミクロン株					
血清中和抗体価	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）		GMR [両側97.5%CI] ^{b)} [スパイクバックス筋注（2価：起源株/オミクロン株 BA.1）vs スパイクバックス筋注（1価：起源株）]
	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	
	334	2479.890 [2264.472, 2715.801]	260	1421.243 [1282.975, 1574.412]	1.745 [1.493, 2.040]
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97.5%CI]
	333/333	100 [98.9, 100.0]	256/258	99.2 [97.2, 99.9]	1.5 [-1.1, 4.0]
起源株					
血清中和抗体価	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）		GMR [両側97.5%CI] ^{b)} [スパイクバックス筋注（2価：起源株/オミクロン株 BA.1）vs スパイクバックス筋注（1価：起源株）]
	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	
	334	6422.323 [5990.117, 6885.714]	260	5286.626 [4887.065, 5718.855]	1.215 [1.078, 1.370]
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97.5%CI]
	334/334	100 [98.9, 100.0]	260/260	100 [98.6, 100.0]	0

N=評価例数、n=中和抗体価がみられた被験者数

CI：信頼区間、GLSM：幾何最小二乗平均、GMR：幾何平均比

注) 非劣性はGMRの両側97.5%CIの下限 ≥ 0.67 、抗体応答率の差の両側97.5%CIの下限 $> -10\%$ の場合とした。オミクロン株に対する優越性は、オミクロン株（GMR及び抗体応答率の差に基づく）及び起源株（GMRに基づく）において非劣性が認められ、かつGMRの両側97.5%CIの下限 > 1 の場合とした。

a) 抗体価がLLOQ未満の場合、解析には $0.5 \times \text{LLOQ}$ 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数としたANCOVA

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

安全性は、追加免疫2回目の接種を完了した814例で評価した。なお、接種後7日間は電子日誌により副反応が収集された。スパイクバックス筋注（2価：起源株/オミクロン株 BA.1）の接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は表2のとおりであった。なお、

本試験でグレード 4 の副反応は認められなかった。副反応の持続期間中央値は 2.0 日であった³⁾。

表 4 主な副反応の発現状況

	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)		
	評価例数	全体 n (%)	グレード 3 以上 ^{a)} n (%)	評価例数	全体 n (%)	グレード 3 以上 ^{a)} n (%)
注射部位疼痛	437	338 (77.3)	4 (0.9)	351	269 (76.6)	4 (1.1)
疲労	437	240 (54.9)	15 (3.4)	350	180 (51.4)	11 (3.1)
頭痛	437	192 (43.9)	5 (1.1)	350	144 (41.1)	2 (0.6)
筋肉痛	437	173 (39.6)	10 (2.3)	350	135 (38.6)	13 (3.7)
関節痛	437	136 (31.1)	4 (0.9)	350	111 (31.7)	3 (0.9)
悪寒	437	104 (23.8)	1 (0.2)	350	74 (21.1)	1 (0.3)

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（初回免疫）（参考：スパイクバックス筋注（1 価：起源株））

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の 18 歳以上の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅲ相試験を実施し、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）100 μg 又はプラセボを 4 週間隔で 2 回筋肉内接種したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるワクチンの有効性（VE）は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、2 回目接種後 14 日以降に発症した COVID-19 確定例を対象に評価した。中間解析は COVID-19 確定例が 95 例、主要解析は 196 例、集積した時点で実施し、SARS-CoV-2 による感染症に対する VE を評価した。解析結果は表 5 のとおりであった。なお、中間解析時及び主要解析時の 2 回目接種後の追跡期間（中央値）はそれぞれ 49 日と 64 日であった⁴⁾。

表 5 SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性

	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	13934	5	13883	90	94.5 [81.8, 98.3]
主要解析	14134	11	14073	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、2 回目接種から 14 日後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% (25861 例)、主要解析では 97.7% (27567 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。

安全性は、治験薬を少なくとも 1 回接種した 30351 例で評価した。各接種後 7 日間は電子日誌により副反応が収集され、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群でいずれかの接種後に発現頻度が 20%を超えた又はグレード 4 が複数例に発現した副反応の発現状況（全体及びグレード 3 以上）は表 6 のとおりであった。副反応の大部分は、接種後 1~2 日以内に発現し、持続期間中央値は 1~3 日であった⁴⁾。

表 6 主な副反応の発現状況

	1 回目						2 回目					
	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		
	評価例数	全体 n (%)	グレード 3 以上 ^{a)} n (%)	評価例数	全体 n (%)	グレード 3 以上 ^{a)} n (%)	評価例数	全体 n (%)	グレード 3 以上 ^{a)} n (%)	評価例数	全体 n (%)	グレード 3 以上 ^{a)} n (%)
注射部位疼痛	15164	12690 (83.7)	416 (2.7)	15151	2658 (17.5)	55 (0.4)	14673	12943 (88.2)	604 (4.1)	14562	2477 (17.0)	40 (0.3)
頭痛	15163	4951 (32.7)	271 (1.8)	15150	4027 (26.6)	196 (1.3)	14673	8602 (58.6)	659 (4.5)	14562	3410 (23.4)	162 (1.1)
疲労	15163	5635 (37.2)	151 (1.0)	15150	4133 (27.3)	105 (0.7)	14673	9582 (65.3)	1428 (9.7)	14560	3403 (23.4)	106 (0.7)
筋肉痛	15163	3441 (22.7)	90 (0.6)	15150	2071 (13.7)	47 (0.3)	14673	8508 (58.0)	1318 (9.0)	14560	1809 (12.4)	52 (0.4)
関節痛	15163	2511 (16.6)	61 (0.4)	15150	1783 (11.8)	37 (0.2)	14673	6284 (42.8)	770 (5.2)	14560	1569 (10.8)	44 (0.3)
悪寒	15163	1253 (8.3)	24 (0.2)	15150	878 (5.8)	14 (0.1)	14673	6482 (44.2)	191 (1.3)	14560	809 (5.6)	17 (0.1)
発熱 ^{b)}	15164	115 (0.8)	15 (0.1)	15153	44 (0.3)	8 (0.1)	14669	2278 (15.5)	215 (1.5)	14559	43 (0.3)	5 (0.1)

n=発現例数

本試験でグレード 4 の副反応は認められなかった。副反応の持続期間中央値は 2.0 日であった³⁾。

表 2 主な副反応の発現状況

	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)		
	評価例数	全体 n (%)	グレード 3 以上 ^{a)} n (%)	評価例数	全体 n (%)	グレード 3 以上 ^{a)} n (%)
注射部位疼痛	437	338 (77.3)	4 (0.9)	351	269 (76.6)	4 (1.1)
疲労	437	240 (54.9)	15 (3.4)	350	180 (51.4)	11 (3.1)
頭痛	437	192 (43.9)	5 (1.1)	350	144 (41.1)	2 (0.6)
筋肉痛	437	173 (39.6)	10 (2.3)	350	135 (38.6)	13 (3.7)
関節痛	437	136 (31.1)	4 (0.9)	350	111 (31.7)	3 (0.9)
悪寒	437	104 (23.8)	1 (0.2)	350	74 (21.1)	1 (0.3)

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（初回免疫）（参考：スパイクバックス筋注（1 価：起源株））

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の 18 歳以上の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅲ相試験を実施し、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）又はプラセボ 0.5mL を 4 週間隔で 2 回筋肉内接種したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるワクチンの有効性（VE）は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、2 回目接種後 14 日以降に発症した COVID-19 確定例を対象に評価した。中間解析は COVID-19 確定例が 95 例、主要解析は 196 例、集積した時点で実施し、SARS-CoV-2 による感染症に対する VE を評価した。解析結果は表 3 のとおりであった。なお、中間解析時及び主要解析時の 2 回目接種後の追跡期間（中央値）はそれぞれ 49 日と 64 日であった⁴⁾。

表 3 SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性

	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	13934	5	13883	90	94.5 [81.8, 98.3]
主要解析	14134	11	14073	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、2 回目接種から 14 日後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% (25861 例)、主要解析では 97.7% (27567 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。

安全性は、治験薬を少なくとも 1 回接種した 30351 例で評価した。各接種後 7 日間は電子日誌により副反応が収集され、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群でいずれかの接種後に発現頻度が 20%を超えた又はグレード 4 が複数例に発現した副反応の発現状況（全体及びグレード 3 以上）は表 4 のとおりであった。副反応の大部分は、接種後 1~2 日以内に発現し、持続期間中央値は 1~3 日であった⁴⁾。

表 4 主な副反応の発現状況

	1 回目						2 回目					
	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		
	評価例数	全体 n (%)	グレード 3 以上 ^{a)} n (%)	評価例数	全体 n (%)	グレード 3 以上 ^{a)} n (%)	評価例数	全体 n (%)	グレード 3 以上 ^{a)} n (%)	評価例数	全体 n (%)	グレード 3 以上 ^{a)} n (%)
注射部位疼痛	15164	12690 (83.7)	416 (2.7)	15151	2658 (17.5)	55 (0.4)	14673	12943 (88.2)	604 (4.1)	14562	2477 (17.0)	40 (0.3)
頭痛	15163	4951 (32.7)	271 (1.8)	15150	4027 (26.6)	196 (1.3)	14673	8602 (58.6)	659 (4.5)	14562	3410 (23.4)	162 (1.1)
疲労	15163	5635 (37.2)	151 (1.0)	15150	4133 (27.3)	105 (0.7)	14673	9582 (65.3)	1428 (9.7)	14560	3403 (23.4)	106 (0.7)
筋肉痛	15163	3441 (22.7)	90 (0.6)	15150	2071 (13.7)	47 (0.3)	14673	8508 (58.0)	1318 (9.0)	14560	1809 (12.4)	52 (0.4)
関節痛	15163	2511 (16.6)	61 (0.4)	15150	1783 (11.8)	37 (0.2)	14673	6284 (42.8)	770 (5.2)	14560	1569 (10.8)	44 (0.3)
悪寒	15163	1253 (8.3)	24 (0.2)	15150	878 (5.8)	14 (0.1)	14673	6482 (44.2)	191 (1.3)	14560	809 (5.6)	17 (0.1)
発熱 ^{b)}	15164	115 (0.8)	15 (0.1)	15153	44 (0.3)	8 (0.1)	14669	2278 (15.5)	215 (1.5)	14559	43 (0.3)	5 (0.1)

n=発現例数

- a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象
b) 口腔内体温が38℃以上、39℃以上をグレード3以上とした。

17.1.4 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（初回免疫）（参考：スパイクボックス筋注（1価：起源株））

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の20歳以上の日本人健康成人を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験を実施し、スパイクボックス筋注（1価：起源株）100μg又はプラセボを4週間隔で2回筋肉内接種したときの安全性及び免疫原性を検討した。本試験にはスパイクボックス筋注（1価：起源株）群150例及びプラセボ群50例が組み入れられ、2回目接種から28日後のSARS-CoV-2に対する血清結合抗体価及び野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の幾何平均値（GMT）、幾何平均増加倍率（GMFR）及び抗体陽転率（SCR）が検討された。結果は表7のとおりであった⁵⁾。

表7 2回目接種28日後のSARS-CoV-2血清結合抗体価及び血清中和抗体価

血清結合抗体価	N	GMT [両側95%CI]	GMFR [両側95%CI]	SCR		
				n	% [両側95%CI] ^{a)}	
スパイクボックス筋注（1価：起源株）群	全年齢	147	813.05 [759.31, 870.60]	1009.25 [865.11, 1177.40]	147	100 [97.5, 100.0]
	20～64歳	98	810.61 [750.45, 875.60]	1037.79 [867.37, 1241.69]	98	100 [96.3, 100.0]
	65歳以上	49	817.95 [711.35, 940.52]	954.51 [706.61, 1289.37]	49	100 [92.7, 100.0]
プラセボ群	全年齢	49	0.60 [0.53, 0.68]	0.90 [0.83, 0.98]	1	2.0 [0.1, 10.9]
血清中和抗体価	N	GMT [両側95%CI]	GMFR [両側95%CI]	SCR		
				n	% [両側95%CI] ^{a)}	
スパイクボックス筋注（1価：起源株）群	全年齢	146	1731.1 [1579.0, 1897.8]	21.7 [19.8, 23.8]	146	100 [97.5, 100.0]
	20～64歳	97	1727.4 [1549.0, 1926.5]	21.6 [19.4, 24.1]	97	100 [96.3, 100.0]
	65歳以上	49	1738.3 [1459.9, 2069.8]	21.8 [18.3, 25.9]	49	100 [92.7, 100.0]
プラセボ群	全年齢	49	79.9 [79.9, 79.9]	1.0 [1.0, 1.0]	0	0 [0.0, 7.3]

N=評価例数、n=抗体陽転例数

CI:信頼区間、GMT:幾何平均値、GMFR:幾何平均増加倍率、SCR:抗体陽転率

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

安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した200例で評価した。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、スパイクボックス筋注（1価：起源株）群でいずれかの接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は表8のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は1～3日であった⁵⁾。

表8 主な副反応の発現状況

	1回目				2回目			
	スパイクボックス筋注（1価：起源株）群 (N=150) n (%)		プラセボ群 (N=50) n (%)		スパイクボックス筋注（1価：起源株）群 (N=147) n (%)		プラセボ群 (N=50) n (%)	
	全体	グレード3以上 ^{a)}	全体	グレード3以上 ^{a)}	全体	グレード3以上 ^{a)}	全体	グレード3以上 ^{a)}
注射部位疼痛	124 (82.7)	2 (1.3)	3 (6.0)	0	125 (85.0)	6 (4.1)	1 (2.0)	0
頭痛	20 (13.3)	0	0	0	70 (47.6)	10 (6.8)	5 (10.0)	0
疲労	28 (18.7)	0	5 (10.0)	0	93 (63.3)	26 (17.7)	4 (8.0)	0
筋肉痛	56 (37.3)	1 (0.7)	2 (4.0)	0	73 (49.7)	10 (6.8)	5 (10.0)	0
関節痛	12 (8.0)	0	0	0	47 (32.0)	11 (7.5)	0	0
悪寒	8 (5.3)	0	1 (2.0)	0	74 (50.3)	7 (4.8)	0	0
発熱 ^{b)}	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (2.0)	1 (2.0)	59 (40.1)	8 (5.4)	0	0

N=評価例数（電子日誌により評価した例数）、n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

b) 口腔内体温が38℃以上、39℃以上を重症度が重度（グレード3）以上とした。

17.1.5 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（初回免疫）（参考：スパイクボックス筋注（1価：起源株））

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の12～17歳の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施し、スパイクボックス筋注（1価：起源株）100μg又はプラセボを4週間隔で2回筋肉内接種したときの安全性、免疫原性及び有効性を検討した。本試験にはスパイクボックス筋注（1価：起源

- a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象
b) 口腔内体温が38℃以上、39℃以上をグレード3以上とした。

17.1.3 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（初回免疫）（参考：スパイクボックス筋注（1価：起源株））

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の20歳以上の日本人健康成人を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験を実施し、スパイクボックス筋注（1価：起源株）又はプラセボ0.5mLを4週間隔で2回筋肉内接種したときの安全性及び免疫原性を検討した。本試験にはスパイクボックス筋注（1価：起源株）群150例及びプラセボ群50例が組み入れられ、2回目接種から28日後のSARS-CoV-2に対する血清結合抗体価及び野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の幾何平均値（GMT）、幾何平均増加倍率（GMFR）及び抗体陽転率（SCR）が検討された。結果は表5のとおりであった⁵⁾。

表5 2回目接種28日後のSARS-CoV-2血清結合抗体価及び血清中和抗体価

血清結合抗体価	N	GMT [両側95%CI]	GMFR [両側95%CI]	SCR		
				n	% [両側95%CI] ^{a)}	
スパイクボックス筋注（1価：起源株）群	全年齢	147	813.05 [759.31, 870.60]	1009.25 [865.11, 1177.40]	147	100 [97.5, 100.0]
	20～64歳	98	810.61 [750.45, 875.60]	1037.79 [867.37, 1241.69]	98	100 [96.3, 100.0]
	65歳以上	49	817.95 [711.35, 940.52]	954.51 [706.61, 1289.37]	49	100 [92.7, 100.0]
プラセボ群	全年齢	49	0.60 [0.53, 0.68]	0.90 [0.83, 0.98]	1	2.0 [0.1, 10.9]
血清中和抗体価	N	GMT [両側95%CI]	GMFR [両側95%CI]	SCR		
				n	% [両側95%CI] ^{a)}	
スパイクボックス筋注（1価：起源株）群	全年齢	146	1731.1 [1579.0, 1897.8]	21.7 [19.8, 23.8]	146	100 [97.5, 100.0]
	20～64歳	97	1727.4 [1549.0, 1926.5]	21.6 [19.4, 24.1]	97	100 [96.3, 100.0]
	65歳以上	49	1738.3 [1459.9, 2069.8]	21.8 [18.3, 25.9]	49	100 [92.7, 100.0]
プラセボ群	全年齢	49	79.9 [79.9, 79.9]	1.0 [1.0, 1.0]	0	0 [0.0, 7.3]

N=評価例数、n=抗体陽転例数

CI:信頼区間、GMT:幾何平均値、GMFR:幾何平均増加倍率、SCR:抗体陽転率

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

安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した200例で評価した。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、スパイクボックス筋注（1価：起源株）群でいずれかの接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は表6のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は1～3日であった⁵⁾。

表6 主な副反応の発現状況

	1回目				2回目			
	スパイクボックス筋注（1価：起源株）群 (N=150) n (%)		プラセボ群 (N=50) n (%)		スパイクボックス筋注（1価：起源株）群 (N=147) n (%)		プラセボ群 (N=50) n (%)	
	全体	グレード3以上 ^{a)}	全体	グレード3以上 ^{a)}	全体	グレード3以上 ^{a)}	全体	グレード3以上 ^{a)}
注射部位疼痛	124 (82.7)	2 (1.3)	3 (6.0)	0	125 (85.0)	6 (4.1)	1 (2.0)	0
頭痛	20 (13.3)	0	0	0	70 (47.6)	10 (6.8)	5 (10.0)	0
疲労	28 (18.7)	0	5 (10.0)	0	93 (63.3)	26 (17.7)	4 (8.0)	0
筋肉痛	56 (37.3)	1 (0.7)	2 (4.0)	0	73 (49.7)	10 (6.8)	5 (10.0)	0
関節痛	12 (8.0)	0	0	0	47 (32.0)	11 (7.5)	0	0
悪寒	8 (5.3)	0	1 (2.0)	0	74 (50.3)	7 (4.8)	0	0
発熱 ^{b)}	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (2.0)	1 (2.0)	59 (40.1)	8 (5.4)	0	0

N=評価例数（電子日誌により評価した例数）、n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

b) 口腔内体温が38℃以上、39℃以上を重症度が重度（グレード3）以上とした。

17.1.4 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（初回免疫）（参考：スパイクボックス筋注（1価：起源株））

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の12～17歳の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施し、スパイクボックス筋注（1価：起源株）又はプラセボ0.5mLを4週間隔で2回筋肉内接種したときの安全性、免疫原性及び有効性を検討した。本試験にはスパイクボックス筋注（1価：起源

株) 群 2489 例及びプラセボ群 1243 例が組み入れられた。主要評価項目である免疫原性は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、規定された 2 回目接種を受けたスパイクバック筋注 (1 価: 起源株) 群の 340 例を対象に評価し、17.1.3 海外第Ⅲ相試験のスパイクバック筋注 (1 価: 起源株) 群のうち 18~25 歳の被験者データと比較した。スパイクバック筋注 (1 価: 起源株) の 2 回目接種から 28 日後のシールドウイルスに対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率は表 9 のとおりであり、12~17 歳の 18~25 歳に対する非劣性が確認された⁶⁾。

表 9 2 回目接種 28 日後のシールドウイルスに対する血清中和抗体価 (50%阻害希釈倍率) 及び中和抗体応答率

年齢	12~17歳		18~25歳		GMR [両側95%CI] ^{b, c)} (12~17歳 vs18~25歳)
	N	GLSM ^{a, b)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a, b)} [両側95%CI]	
血清中和 抗体価	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 ^{d)}	n/N 336/340	% 98.8 [97.0, 99.7]	n/N 292/296	% 98.6 [96.6, 99.6]	抗体応答率の差 [両側95%CI] ^{e)} 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 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 (17.1.5 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験、17.1.3 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 (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) 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
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、かつ試験の成功基準は点推定値が >-5% とされた。

副次評価項目であるワクチンの有効性 (VE) は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、2 回目接種後 14 日以降に発症した COVID-19 確定例を対象に評価した。データカットオフ日時点の SARS-CoV-2 による感染症に対する VE は表 10 のとおりであった。データカットオフ日時点で、2 回目接種後の追跡期間 (中央値) は 53 日であった⁶⁾。

表 10 SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性

スパイクバック筋注 (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)	
2139	0	1042	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、2 回目接種から 14 日以降に発症した症例

安全性は、治験薬を少なくとも 1 回接種した 3726 例で評価した。各接種後 7 日間は電子日誌により副反応が収集され、スパイクバック筋注 (1 価: 起源株) 群でいずれかの接種後に発現頻度が 20% を超えた又はグレード 4 が複数例に発現した副反応の発現状況 (全体及びグレード 3 以上) は表 11 のとおりであった。副反応の大部分は、接種後 1~2 日以内に発現し、持続期間中央値は 1~3 日であった⁶⁾。

表 11 主な副反応の発現状況

	1 回目						2 回目					
	スパイクバック筋注 (1 価: 起源株) 群 n (%)			プラセボ群 n (%)			スパイクバック筋注 (1 価: 起源株) 群 n (%)			プラセボ群 n (%)		
	評価例数	全体	グレード 3 以上 ^{a)}	評価例数	全体	グレード 3 以上 ^{a)}	評価例数	全体	グレード 3 以上 ^{a)}	評価例数	全体	グレード 3 以上 ^{a)}
注射部位疼痛	2482	2310 (93.1)	133 (5.4)	1238	431 (34.8)	1	2478	2290 (92.4)	126 (5.1)	1220	370 (30.3)	3 (0.2)
腫脹・硬結	2482	403 (16.2)	27 (1.1)	1238	12 (1.0)	0	2478	509 (20.5)	56 (2.3)	1220	12 (1.0)	0
リンパ節症	2481	578 (23.3)	10 (0.4)	1238	101 (8.2)	0	2477	519 (21.0)	7 (0.3)	1220	61 (5.0)	0
頭痛	2480	1106 (44.6)	56 (2.3)	1238	477 (38.5)	17 (1.4)	2478	1739 (70.2)	113 (4.6)	1220	370 (30.3)	14 (1.1)
疲労	2481	1188 (47.9)	33 (1.3)	1238	453 (36.6)	18 (1.5)	2478	1679 (67.8)	188 (7.6)	1220	353 (28.9)	10 (0.8)
筋肉痛	2480	668 (26.9)	24 (1.0)	1238	205 (16.6)	10 (0.8)	2477	1154 (46.6)	129 (5.2)	1220	153 (12.5)	3 (0.2)

株) 群 2489 例及びプラセボ群 1243 例が組み入れられた。主要評価項目である免疫原性は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、規定された 2 回目接種を受けたスパイクバック筋注 (1 価: 起源株) 群の 340 例を対象に評価し、17.1.2 海外第Ⅲ相試験のスパイクバック筋注 (1 価: 起源株) 群のうち 18~25 歳の被験者データと比較した。スパイクバック筋注 (1 価: 起源株) の 2 回目接種から 28 日後のシールドウイルスに対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率は表 7 のとおりであり、12~17 歳の 18~25 歳に対する非劣性が確認された⁶⁾。

表 7 2 回目接種 28 日後のシールドウイルスに対する血清中和抗体価 (50%阻害希釈倍率) 及び中和抗体応答率

年齢	12~17歳		18~25歳		GMR [両側95%CI] ^{b, c)} (12~17歳 vs18~25歳)
	N	GLSM ^{a, b)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a, b)} [両側95%CI]	
血清中和 抗体価	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 ^{d)}	n/N 336/340	% 98.8 [97.0, 99.7]	n/N 292/296	% 98.6 [96.6, 99.6]	抗体応答率の差 [両側95%CI] ^{e)} 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 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 (17.1.4 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験、17.1.2 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 (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) 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
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、かつ試験の成功基準は点推定値が >-5% とされた。

副次評価項目であるワクチンの有効性 (VE) は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、2 回目接種後 14 日以降に発症した COVID-19 確定例を対象に評価した。データカットオフ日時点の SARS-CoV-2 による感染症に対する VE は表 8 のとおりであった。データカットオフ日時点で、2 回目接種後の追跡期間 (中央値) は 53 日であった⁶⁾。

表 8 SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性

スパイクバック筋注 (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)	
2139	0	1042	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、2 回目接種から 14 日以降に発症した症例

安全性は、治験薬を少なくとも 1 回接種した 3726 例で評価した。各接種後 7 日間は電子日誌により副反応が収集され、スパイクバック筋注 (1 価: 起源株) 群でいずれかの接種後に発現頻度が 20% を超えた又はグレード 4 が複数例に発現した副反応の発現状況 (全体及びグレード 3 以上) は表 9 のとおりであった。副反応の大部分は、接種後 1~2 日以内に発現し、持続期間中央値は 1~3 日であった⁶⁾。

表 9 主な副反応の発現状況

	1 回目						2 回目					
	スパイクバック筋注 (1 価: 起源株) 群 n (%)			プラセボ群 n (%)			スパイクバック筋注 (1 価: 起源株) 群 n (%)			プラセボ群 n (%)		
	評価例数	全体	グレード 3 以上 ^{a)}	評価例数	全体	グレード 3 以上 ^{a)}	評価例数	全体	グレード 3 以上 ^{a)}	評価例数	全体	グレード 3 以上 ^{a)}
注射部位疼痛	2482	2310 (93.1)	133 (5.4)	1238	431 (34.8)	1 (<0.1)	2478	2290 (92.4)	126 (5.1)	1220	370 (30.3)	3 (0.2)
腫脹・硬結	2482	403 (16.2)	27 (1.1)	1238	12 (1.0)	0	2478	509 (20.5)	56 (2.3)	1220	12 (1.0)	0
リンパ節症	2481	578 (23.3)	10 (0.4)	1238	101 (8.2)	0	2477	519 (21.0)	7 (0.3)	1220	61 (5.0)	0
頭痛	2480	1106 (44.6)	56 (2.3)	1238	477 (38.5)	17 (1.4)	2478	1739 (70.2)	113 (4.6)	1220	370 (30.3)	14 (1.1)
疲労	2481	1188 (47.9)	33 (1.3)	1238	453 (36.6)	18 (1.5)	2478	1679 (67.8)	188 (7.6)	1220	353 (28.9)	10 (0.8)
筋肉痛	2480	668 (26.9)	24 (1.0)	1238	205 (16.6)	10 (0.8)	2477	1154 (46.6)	129 (5.2)	1220	153 (12.5)	3 (0.2)

関節痛	2480	371 (15.0)	15 (0.6)	1238	143 (11.6)	5 (0.4)	2477	716 (28.9)	57 (2.3)	1220	113 (9.3)	2 (0.2)
悪心・嘔吐	2480	281 (11.3)	2 (0.1)	1238	110 (8.9)	0	2477	591 (23.9)	3 (0.1)	1220	106 (8.7)	0
悪寒	2480	456 (18.4)	4 (0.2)	1238	138 (11.1)	1 (0.1)	2477	1066 (43.0)	11 (0.4)	1220	97 (8.0)	0

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

関節痛	2480	371 (15.0)	15 (0.6)	1238	143 (11.6)	5 (0.4)	2477	716 (28.9)	57 (2.3)	1220	113 (9.3)	2 (0.2)
悪心・嘔吐	2480	281 (11.3)	2 (0.1)	1238	110 (8.9)	0	2477	591 (23.9)	3 (0.1)	1220	106 (8.7)	0
悪寒	2480	456 (18.4)	4 (0.2)	1238	138 (11.1)	1 (0.1)	2477	1066 (43.0)	11 (0.4)	1220	97 (8.0)	0

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

17.1.6 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（初回免疫）（参考：スパイクバックス筋注（1価：起源株））

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の6～11歳の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施し、スパイクバックス筋注（1価：起源株）50μg 又はプラセボを4週間隔で2回筋肉内接種したときの安全性、免疫原性及び有効性を検討した。本試験にはスパイクバックス筋注（1価：起源株）群 3012例及びプラセボ群 1004例が組み入れられた。主要評価項目である免疫原性は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、規定された2回目接種を受け、ベースライン及び2回目接種後の抗体評価を行ったスパイクバックス筋注（1価：起源株）群の320例を対象に評価し、17.1.3 海外第Ⅲ相試験のスパイクバックス筋注（1価：起源株）群のうち18～25歳の被験者データと比較した。スパイクバックス筋注（1価：起源株）の2回目接種から28日後のシュードウイルスに対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率は表12のとおりであり、6～11歳の18～25歳に対する非劣性が確認された⁷⁾。

表12 2回目接種28日後のシュードウイルスに対する血清中和抗体価（50%阻害希釈倍率）及び中和抗体応答率

年齢	6～11歳		18～25歳		GMR [両側95%CI] ^{b, c)} (6～11歳 vs18～25歳)
	N	GLSM ^{a, b)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a, b)} [両側95%CI]	
血清中和抗体価	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 313/316	% 99.1 [97.3, 99.8]	n/N 292/295	% 99.0 [97.1, 99.8]	抗体応答率の差 [両側95%CI] ^{e)} 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、GMR:幾何平均比

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

b) 臨床試験（17.1.6 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験、17.1.3 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。

副次評価項目であるワクチンの有効性（VE）は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、2回目接種後14日以降に発症したCOVID-19確定例を対象に評価した。データカットオフ日時点のSARS-CoV-2による感染症に対するVEは表13のとおりであった。データカットオフ日時点で、2回目接種後の追跡期間（中央値）は51.0日であった⁷⁾。

表13 SARS-CoV-2による感染症に対する有効性

スパイクバックス筋注（1価：起源株）群		プラセボ群		VE (%) [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)	
2644	3	853	3	69.0 [-131.4, 95.8]

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、2回目接種から14日後以降に発症した症例

安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した3997例で評価した。各接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、スパイクバックス筋注（1価：起源株）群でいずれかの接種後に発現頻度が20%を超えた又はグレード4が複数例に発現した副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は表14のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は2～3日であった⁷⁾。

（新設）

表 14 主な副反応の発現状況

	1回目						2回目					
	スパイクバックス筋注 (1価: 起源株) 群 n (%)			プラセボ群 n (%)			スパイクバックス筋注 (1価: 起源株) 群 n (%)			プラセボ群 n (%)		
	評価例数	全体 n (%)	グレード3以上 ^{a)}	評価例数	全体 n (%)	グレード3以上 ^{a)}	評価例数	全体 n (%)	グレード3以上 ^{a)}	評価例数	全体 n (%)	グレード3以上 ^{a)}
注射部位疼痛	3004	2796 (93.1)	28 (0.9)	993	465 (46.8)	0	2988	2832 (94.8)	81 (2.7)	969	480 (49.5)	2 (0.2)
頭痛	3002	938 (31.2)	18 (0.6)	993	306 (30.8)	4 (0.4)	2986	1622 (54.3)	119 (4.0)	969	275 (28.4)	8 (0.8)
疲労	3002	1298 (43.2)	31 (1.0)	993	334 (33.6)	8 (0.8)	2986	1925 (64.5)	191 (6.4)	969	335 (34.6)	8 (0.8)
筋肉痛	3002	438 (14.6)	11 (0.4)	993	96 (9.7)	1 (0.1)	2986	843 (28.2)	71 (2.4)	969	105 (10.8)	1 (0.1)
悪心・嘔吐	3002	325 (10.8)	5 (0.2)	993	107 (10.8)	0	2986	716 (24.0)	19 (0.6)	969	97 (10.0)	0
悪寒	3002	309 (10.3)	3 (<0.1)	993	67 (6.7)	0	2986	904 (30.3)	19 (0.6)	969	74 (7.6)	0

n=発現例数

a) 重症度が「重度 (日常生活を妨げる)」以上として報告された事象

17.1.7 海外第IIa 相試験 (追加免疫) (参考: スパイクバックス筋注 (1価: 起源株))

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の18歳以上の者を対象に、初回免疫としてスパイクバックス筋注 (1価: 起源株) 50 μ g^{**}又は100 μ gの2回接種を完了した後、2回目接種から6ヵ月以上に追加免疫としてスパイクバックス筋注 (1価: 起源株) 50 μ gを1回接種したときの安全性、反応原性及び免疫原性を検討した^{**}。初回免疫としてスパイクバックス筋注 (1価: 起源株) 100 μ gの2回接種を完了した後、追加免疫としてスパイクバックス筋注 (1価: 起源株) 50 μ gを1回接種した171例のうち、追加免疫前後の免疫原性評価が規定どおり行われた149例を対象に、追加免疫後 (接種28日後) のシュードウイルスに対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率を評価し、17.1.3 海外第III相試験の初回免疫後 (2回目接種28日後) の成績と比較した。結果は表15のとおりであった⁸⁾。

** スパイクバックス筋注 (1価: 起源株) の初回免疫の承認用量は100 μ gである。

** 本試験の追加免疫後の免疫原性データについて、初回免疫時の2用量群を併合したデータを用いて、起源株に対する中和抗体価のGMT及び抗体応答率を主要評価項目とし、海外第III相試験の初回免疫後の免疫原性データに対する非劣性を検証する免疫ブリッジング解析を計画した。

表 15 追加免疫時のシュードウイルスに対する血清中和抗体価 (50%阻害希釈倍率) 及び中和抗体応答率

	追加免疫後		初回免疫後		GMR [両側95%CI] ^{b)} (追加免疫後 vs初回免疫後)
	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	
血清中和抗体価	149	1802.426 [1548.020, 2098.643]	1053	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]	1033/1050	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LLOQ未満の場合、解析には0.5 \times LLOQの値が用いられた。

b) 臨床試験 (17.1.7 海外第IIa 相試験、17.1.3 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

安全性は、初回免疫としてスパイクバックス筋注 (1価: 起源株) 100 μ gの2回接種を完了した後、追加免疫としてスパイクバックス筋注 (1価: 起源株) 50 μ gを1回接種した171例で評価した。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況 (全体及びグレード3以上) は表16のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1~2日以内に発現し、持続期間中央値は1~3日であった⁸⁾。

表 16 主な副反応の発現状況

	評価例数	全体 n (%)	グレード3以上 ^{a)} n (%)
注射部位疼痛	167	140 (83.8)	6 (3.6)
リンパ節症	167	34 (20.4)	1 (0.6)
頭痛	167	92 (55.1)	2 (1.2)
疲労	167	98 (58.7)	7 (4.2)
筋肉痛	167	82 (49.1)	5 (3.0)

17.1.5 海外第IIa 相試験 (追加免疫) (参考: スパイクバックス筋注 (1価: 起源株))

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の18歳以上の者を対象に、初回免疫としてスパイクバックス筋注 (1価: 起源株) 0.25mL^{**}又は0.5mLの2回接種を完了した後、2回目接種から6ヵ月以上に追加免疫としてスパイクバックス筋注 (1価: 起源株) 0.25mLを1回接種したときの安全性、反応原性及び免疫原性を検討した^{**}。初回免疫としてスパイクバックス筋注 (1価: 起源株) 0.5mLの2回接種を完了した後、追加免疫としてスパイクバックス筋注 (1価: 起源株) 0.25mLを1回接種した171例のうち、追加免疫前後の免疫原性評価が規定どおり行われた149例を対象に、追加免疫後 (接種28日後) のシュードウイルスに対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率を評価し、17.1.2 海外第III相試験の初回免疫後 (2回目接種28日後) の成績と比較した。結果は表10のとおりであった⁷⁾。

** 初回免疫の承認用量は0.5mLである。

** 本試験の追加免疫後の免疫原性データについて、初回免疫時の2用量群を併合したデータを用いて、起源株に対する中和抗体価のGMT及び抗体応答率を主要評価項目とし、海外第III相試験の初回免疫後の免疫原性データに対する非劣性を検証する免疫ブリッジング解析を計画した。

表 10 追加免疫時のシュードウイルスに対する血清中和抗体価 (50%阻害希釈倍率) 及び中和抗体応答率

	追加免疫後		初回免疫後		GMR [両側95%CI] ^{b)} (追加免疫後 vs初回免疫後)
	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a)} [両側95%CI]	
血清中和抗体価	149	1802.426 [1548.020, 2098.643]	1053	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]	1033/1050	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LLOQ未満の場合、解析には0.5 \times LLOQの値が用いられた。

b) 臨床試験 (17.1.5 海外第IIa 相試験、17.1.2 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

安全性は、初回免疫としてスパイクバックス筋注 (1価: 起源株) 0.5mLの2回接種を完了した後、追加免疫としてスパイクバックス筋注 (1価: 起源株) 0.25mLを1回接種した171例で評価した。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況 (全体及びグレード3以上) は表11のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1~2日以内に発現し、持続期間中央値は1~3日であった⁷⁾。

表 11 主な副反応の発現状況

	評価例数	全体 n (%)	グレード3以上 ^{a)} n (%)
注射部位疼痛	167	140 (83.8)	6 (3.6)
リンパ節症	167	34 (20.4)	1 (0.6)
頭痛	167	92 (55.1)	2 (1.2)
疲労	167	98 (58.7)	7 (4.2)
筋肉痛	167	82 (49.1)	5 (3.0)

関節痛	167	69 (41.3)	5 (3.0)
悪寒	167	59 (35.3)	0

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

17.1.8 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（追加免疫）（参考：スパイクバックス筋注（1価：起源株））

初回免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）100 μ gの2回接種を完了した12～17歳の者を対象に、2回目接種から5ヵ月以上後に追加免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）50 μ gを1回接種したときの安全性、反応性及び免疫原性を検討した。追加免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）50 μ gを1回接種し、ベースライン時及び追加免疫後の抗体評価を受けた372例のうち、追加免疫前のSARS-CoV-2検査結果が陰性で免疫原性評価が規定どおり行われた327例を対象に接種後28日のシュードウイルスに対する血清中和抗体濃度及び中和抗体応答率を評価し、17.1.3 海外第Ⅲ相試験の初回免疫後（2回目接種28日後）の成績と比較した。結果は表17のとおりであった⁶⁾。

表17 追加免疫時のシュードウイルスに対する血清中和抗体濃度及び中和抗体応答率

	12～17歳		18～25歳		GMR [両側95%CI] ^{h) o)} (12～17歳 vs18～25歳)
	N	GLSM ^{a) b)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a) b)} [両側95%CI]	
血清中和抗体濃度	257	7172.043 [6535.156, 7870.999]	294	1400.411 [1283.794, 1527.622]	5.121 [4.509, 5.817]
中和抗体応答率 ^{d)}	n/N	% [両側95%CI]	n/N	% [両側95%CI]	抗体応答率の差 [両側95%CI] ^{o)}
	257/257	100 [98.6, 100.0]	292/294	99.3 [97.6, 99.9]	0.7 [-0.8, 2.4]

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI:信頼区間、GLSM:幾何最小二乗平均、GMR:幾何平均比

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

b) 臨床試験（17.1.8 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験、17.1.3 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（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。

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。

安全性は、初回免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）100 μ gの2回接種を完了した後、追加免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）50 μ gを1回接種した1346例で評価した。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は表18のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は2～3日であった⁶⁾。

表18 主な副反応の発現状況

	評価例数	全体 n (%)	グレード3以上 ^{a)} n (%)
注射部位疼痛	1294	1179 (91.1)	38 (2.9)
リンパ節症	1293	363 (28.1)	3 (0.2)
頭痛	1293	739 (57.2)	28 (2.2)
疲労	1293	759 (58.7)	52 (4.0)
筋肉痛	1293	523 (40.4)	44 (3.4)
関節痛	1293	311 (24.1)	17 (1.3)
悪寒	1293	396 (30.6)	7 (0.5)

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

17.1.9 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（追加免疫）（参考：スパイクバックス筋注（1価：起源株））

初回免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）50 μ gの2回接種を完了した6～11歳の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施し、2回目接種から6ヵ月以上後に追加免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）25 μ g^{*}を1回接種したときの安全性、反応性及び免疫原性を検討した。追加免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）25 μ g^{*}を1回接種し、ベースライン及び追加免疫後の抗体評価を受けた154例のうち、追加免疫前のSARS-CoV-2検査結果が陰性で免疫原性評価が規定どおり行われた95例を対象に

関節痛	167	69 (41.3)	5 (3.0)
悪寒	167	59 (35.3)	0

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

17.1.6 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（追加免疫）（参考：スパイクバックス筋注（1価：起源株））

初回免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）0.5mLの2回接種を完了した12～17歳の者を対象に、2回目接種から5ヵ月以上後に追加免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）0.25mLを1回接種したときの安全性、反応性及び免疫原性を検討した。追加免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）0.25mLを1回接種した372例のうち、追加免疫前のSARS-CoV-2検査結果が陰性で免疫原性評価が規定どおり行われた327例を対象に接種後28日のシュードウイルスに対する血清中和抗体濃度及び中和抗体応答率を評価し、17.1.2 海外第Ⅲ相試験の初回免疫後（2回目接種28日後）の成績と比較した。結果は表12のとおりであった⁶⁾。

表12 追加免疫時のシュードウイルスに対する血清中和抗体濃度及び中和抗体応答率

	12～17歳		18～25歳		GMR [両側95%CI] ^{h) o)} (12～17歳 vs18～25歳)
	N	GLSM ^{a) b)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a) b)} [両側95%CI]	
血清中和抗体濃度	257	7172.043 [6535.156, 7870.999]	294	1400.411 [1283.794, 1527.622]	5.121 [4.509, 5.817]
中和抗体応答率 ^{d)}	n/N	% [両側95%CI]	n/N	% [両側95%CI]	抗体応答率の差 [両側95%CI] ^{o)}
	257/257	100 [98.6, 100.0]	292/294	99.3 [97.6, 99.9]	0.7 [-0.8, 2.4]

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI:信頼区間、GLSM:幾何最小二乗平均、GMR:幾何平均比

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

b) 臨床試験（17.1.6 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験、17.1.2 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（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。

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。

安全性は、初回免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）0.5mLの2回接種を完了した後、追加免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）0.25mLを1回接種した1346例で評価した。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は表13のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は2～3日であった⁶⁾。

表13 主な副反応の発現状況

	評価例数	全体 n (%)	グレード3以上 ^{a)} n (%)
注射部位疼痛	1294	1179 (91.1)	38 (2.9)
リンパ節症	1293	363 (28.1)	3 (0.2)
頭痛	1293	739 (57.2)	28 (2.2)
疲労	1293	759 (58.7)	52 (4.0)
筋肉痛	1293	523 (40.4)	44 (3.4)
関節痛	1293	311 (24.1)	17 (1.3)
悪寒	1293	396 (30.6)	7 (0.5)

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

(新設)

接種後28日のシュードウイルスに対する血清中和抗体濃度及び中和抗体応答率を評価し、17.1.3 海外第Ⅲ相試験の初回免疫後（2回目接種28日後）の成績と比較した。結果は表19のとおりであった⁷⁾。

表19 追加免疫時のシュードウイルスに対する血清中和抗体濃度及び中和抗体応答率

	6～11歳		18～25歳		GMR [両側95%CI] ^{b, c)}
	N	GLSM ^{a, b)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a, b)} [両側95%CI]	(6～11歳 vs18～25歳)
血清中和 抗体濃度	95	5847.487 [4999.636, 6839.118]	295	1400.411 [1281.102, 1530.832]	4.176 [3.487, 5.000]
中和抗体 応答率 ^{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、GMR:幾何平均比
 a) 抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられ、抗体価が定量上限(ULOQ)超の場合、ULOQの値が用いられた。
 b) 臨床試験(17.1.9 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験、17.1.3 海外第Ⅲ相試験(18～25歳))を固定効果としたANCOVA
 c) 非劣性マージンは0.67(GMR(6～11歳/18～25歳)の両側95%CI下限>0.67)と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が>0.8とされた。
 d) ベースライン時(初回免疫前)の抗体価が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。
 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。

安全性は、初回免疫としてスパイクボックス筋注(1価:起源株)50μgの2回接種を完了した後、追加免疫としてスパイクボックス筋注(1価:起源株)25μg^{*}を1回接種した1294例で評価した。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況(全体及びグレード3以上)は表20のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1日以内に発現し、持続期間中央値は3日であった⁷⁾。

表20 主な副反応の発現状況

	評価例数	全体 n (%)	グレード3以上 ^{a)} n (%)
注射部位疼痛	1279	1152 (90.1)	24 (1.9)
リンパ節症	1279	355 (27.8)	4 (0.3)
頭痛	1280	489 (38.2)	22 (1.7)
疲労	1279	625 (48.9)	47 (3.7)
筋肉痛	1280	269 (21.0)	19 (1.5)

n=発現例数
 a) 重症度が「重度(日常生活を妨げる)」以上として報告された事象
 * スパイクボックス筋注(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ある。

23. 主要文献

7) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P204 試験)(社内資料)

(新設)

【改訂理由】

医薬品製造販売承認事項一部変更承認取得により、「6. 用法及び用量」の項における接種対象者を「12歳以上」から「6歳以上」に引き下げました。本承認に伴い、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「9.7 小児等」、「11.2 その他の副反応」、「14. 適用上の注意」の記載整備及び内容の更新、「17.1 有効性及び安全性に関する試験」に臨床成績を追記し、記載整備を行いました。なお、生物学的製剤基準の一般的名称の変更に伴い、「8. 重要な基本的注意」及び「15.1 臨床使用に基づく情報」の記載整備を行いました。

弊社、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 URL
(<https://takecarecovid19moderna.jp>) 及び医薬品医療機器総合機構情報提供ホームページ
(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) にて最新の電子添文をご覧になれます。なお、以下の GS1 コードを「添文アプリ」で読み取ることで最新の電子添文をご覧いただけます。

スパイクバックス筋注
(1 価：起源株)



(01)04987123565202

スパイクバックス筋注
(2 価：起源株／オミクロン株 BA.1)



(01)04987123571371

スパイクバックス筋注
(2 価：起源株／オミクロン株 BA. 4-5)



(01)04987123571418

<お問い合わせ先>

製品情報センター

スパイクバックス (COVID-19 ワクチンモデルナ) 専用ダイヤル

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)

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