2025年８月作成（第１版）

日本標準商品分類番号
876313

ウイルスワクチン類

生物学的製剤基準

貯法：−20±5℃
有効期間：9ヵ月

コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNAワクチン

スパイクバックス® 筋注シリンジ 12歳以上用
スパイクバックス® 筋注シリンジ 6ヵ月〜11歳用

Spikevax® Intramuscular Injection Syringe for ≥12 years old
Spikevax® Intramuscular Injection Syringe for 6 months to 11 years old

劇薬、処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	12歳以上用	6ヵ月〜11歳用
承認番号	30700AMX00090	30700AMX00092
販売開始		

2．接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）
2.1 明らかな発熱を呈している者
2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
2.3 本剤の成分に対し、重度の過敏症の既往歴のある者［8.3、11.1.1 参照］
2.4 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

3．製法の概要及び組成・性状

3.1 製法の概要

SARS-CoV-2のスパイクタンパク質をコードする配列を含む鋳型DNAを用いて転写したRNAを精製し、緩衝液中に分散させた脂質ナノ粒子に封入する。
抗原として用いる株（抗原株）は下表のとおり。

抗原株	SARS-CoV-2オミクロン株LP.8.1

3.2 組成

販売名	スパイクバックス筋注シリンジ 12歳以上用	スパイクバックス筋注シリンジ 6ヵ月〜11歳用
有効成分（1シリンジ中）	SARS-CoV-2のスパイクタンパク質をコードするmRNA 0.05mg	SARS-CoV-2のスパイクタンパク質をコードするmRNA 0.025mg
添加剤（1シリンジ中）	ヘプタデカン-9-イル 8-((2-ヒドロキシエチル)(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)アミノ)オクタン酸エステル（SM-102） 0.54mg	ヘプタデカン-9-イル 8-((2-ヒドロキシエチル)(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)アミノ)オクタン酸エステル（SM-102） 0.27mg
	コレステロール 0.23mg	コレステロール 0.12mg
	1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（DSPC） 0.14mg	1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（DSPC） 0.07mg
	1,2-ジミリストイル-rac-グリセロ-3-メチルポリオキシエチレン（PEG2000-DMG） 0.10mg	1,2-ジミリストイル-rac-グリセロ-3-メチルポリオキシエチレン（PEG2000-DMG） 0.05mg
	トロメタモール 0.25mg	トロメタモール 0.13mg
	トロメタモール塩酸塩 1.2mg	トロメタモール塩酸塩 0.62mg
	氷酢酸 0.021mg	氷酢酸 0.011mg
	酢酸ナトリウム水和物 0.10mg	酢酸ナトリウム水和物 0.05mg
	精製白糖 43.5mg	精製白糖 21.8mg

3.3 製剤の性状

販売名	スパイクバックス筋注シリンジ 12歳以上用	スパイクバックス筋注シリンジ 6ヵ月〜11歳用
剤形・性状	本品は白色〜微黄白色の懸濁液である。	
pH	7.0〜8.0	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）	

4．効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症の予防

5．効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

6．用法及び用量

スパイクバックス筋注シリンジ12歳以上用
〈12歳以上の者〉
1回0.5mLを筋肉内に接種する。

スパイクバックス筋注シリンジ6ヵ月〜11歳用
〈5歳以上11歳以下の者〉
1回0.25mLを筋肉内に接種する。
〈生後6ヵ月以上4歳以下の者〉
初回免疫として、1回0.25mLを2回、通常、4週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。
追加免疫として、1回0.25mLを筋肉内に接種する。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 5歳以上の者

7.1.1 接種時期

通常、前回のSARS-CoV-2ワクチンの接種から少なくとも3ヵ月経過した後に接種することができる。

7.1.2 接種回数

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

7.2 生後6ヵ月以上4歳以下の者

7.2.1 初回免疫

(1) 接種対象者
過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者

(2) 接種間隔
1回目の接種から4週間を超えた場合には、できる限り速やかに2回目の接種を実施すること。

(3) 接種回数
本剤は2回接種により効果が確認されていることから、原則として、他のSARS-CoV-2に対するワクチンと混同することなく2回接種するよう注意すること。

7.2.2 追加免疫

(1) 接種対象者
過去に初回免疫又は追加免疫としてSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のある者。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。

(2) 接種時期
通常、前回のSARS-CoV-2ワクチンの接種から少なくとも3ヵ月経過した後に接種することができる。

7.3 同時接種

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

8．重要な基本的注意

8.1 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用すること。
8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察によって健康状態を調べること。［9.1 参照］
8.3 ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるため、接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分に行い、接種後一定時間、被接種者の状態を観察することが望ましい。また、本剤の接種でショック、アナフィラキシーが発現したことがある者には、以降、本剤の接種は行わないこと。［2.3、9.1.4、9.1.6、11.1.1 参照］

8.4 心筋炎、心膜炎があらわれることがあるため、被接種者又はその保護者に対しては、心筋炎、心膜炎が疑われる症状(胸痛、動悸、むくみ、呼吸困難、頻呼吸等)が認められた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。[11.1.2、15.1.1、15.1.2 参照]

8.5 コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNAワクチン接種後に、ギラン・バレー症候群が報告されている。被接種者又はその保護者に対しては、ギラン・バレー症候群が疑われる症状(四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等)が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。

8.6 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応及び体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

8.7 ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後一定時間は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。

8.8 本剤と他のSARS-CoV-2に対するワクチンの互換性に関するデータはない。[7.1.2 参照]

9. 特定の背景を有する者に関する注意

9.1 接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。[8.2 参照]

9.1.1 血小板減少症又は凝固障害を有する者、抗凝固療法を施行している者

本剤接種後に出血又は注射部位に血腫があらわれるおそれがある。

9.1.2 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者

本剤に対する免疫応答が低下するおそれがある。

9.1.3 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者

[9.2、9.3 参照]

9.1.4 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者

[8.3、9.1.6、11.1.1 参照]

9.1.5 過去にけいれんの既往のある者

9.1.6 本剤の成分に対して、アレルギーを呈するおそれのある者

[8.3、9.1.4、11.1.1 参照]

9.2 腎機能障害を有する者

接種要注意者である。[9.1.3 参照]

9.3 肝機能障害を有する者

接種要注意者である。[9.1.3 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

9.6 授乳婦

予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤及び本剤に対する抗体のヒト乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

生後6ヵ月未満を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

接種に当たっては、問診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副反応

次の副反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

[2.3、8.3、9.1.4、9.1.6 参照]

11.1.2 心筋炎、心膜炎(頻度不明)

[8.4、15.1.1、15.1.2 参照]

11.2 その他の副反応

	1%以上	1%未満	頻度不明
局所症状(注射部位)	疼痛(88.5%)[a)]、腫脹・硬結(15.4%)[a)]、発赤・紅斑(12.9%)[a)]、遅発性反応(疼痛、腫脹、紅斑等)[b)]	そう痒感、じん麻疹	
精神神経系	易刺激性・泣き(77.1%)[a.d)]、頭痛(58.7%)[a)]、傾眠(49.9%)[a.d)]	浮動性めまい	急性末梢性顔面神経麻痺、感覚鈍麻、錯感覚
消化器	悪心・嘔吐(21.7%)[a)]		
代謝・栄養	食欲減退(43.8%)[a.d)]		
筋・骨格系	筋肉痛(49.8%)[a)]、関節痛(35.5%)[a)]		
皮膚		発疹、急性または遅発性じん麻疹	
血液	リンパ節症(20.2%)[a.c)]		
免疫系			過敏症
その他	疲労(66.8%)[a)]、悪寒(38.3%)[a)]、発熱(16.3%)[a)]	顔面腫脹	

注)副反応頻度は臨床試験(1501試験、P201試験、P203試験、P204試験、P205試験、P301試験、P306試験)に基づき記載した。

a)臨床試験において電子日誌により収集した副反応の発現頻度

b)接種後7日目以降に認められることがある

c)注射部位と同じ側の腋窩の腫脹又は圧痛

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤筋注に適した注射針を用意する。注射針はガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用い、被接種者ごとに取り換えること。

14.1.2 使用前に、遮光して冷蔵庫(2～8℃)又は常温(15～25℃)で解凍すること。また、解凍後に再凍結しないこと。

14.1.3 使用前であれば、解凍後、遮光して2～8℃で最長30日間、8～25℃で最長24時間保存することができる。いずれの場合も有効期間内に使用すること。

14.1.4 使用前に常温に戻しておくこと。

14.1.5 使用前にシリンジに変色、異物の混入その他の異常がないかを目視で確認し、異常を認めたものは使用しないこと。

14.1.6 振り混ぜたり希釈しないこと。

14.1.7 本剤の先端キャップを上に直立させた状態で、先端キャップを反時計回りにねじりながら、ゆっくりと一定の動きで先端キャップを取り外す。ねじりながら先端キャップを引っ張らないこと。

14.1.8 針を時計回りにシリンジにねじ込み、しっかり固定して、用法・用量に従い全量を投与すること。0.25mLを投与する際には、0.5mLのシリンジを使用しないこと。

14.1.9 本剤は1人1回限りの使用とすること。

14.2 薬剤接種時の注意

14.2.1 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。[7.3 参照]

14.2.2 通常、三角筋中央部又は大腿前外側部に、1歳未満は大腿前外側部に筋肉内接種すること。臀部には接種しないこと[1)]。また、静脈内、皮内、皮下への接種も行わないこと。

14.2.3 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

(1) 針長は筋肉内接種に足る長さで、神経、血管、骨等の筋肉下組織に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定すること。

(2) 神経走行部位を避けること。

(3) 注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外において、コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNAワクチン接種後に心筋炎、心膜炎が報告されている。過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者に対する2回目までの接種において報告された症例の多くは若年男性であり、特に2回目接種後数日以内に発現している。また、大多数の症例で、入院による安静臥床により症状が改善している[2)]。[8.4、11.1.2 参照]

15.1.2 接種開始後の国内副反応疑い報告における心筋炎、心膜炎の報告率と、国内の医療情報データベースを用いて算出した一般集団から推測される心筋炎、心膜炎の発現率とを比較したところ、過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者に対するスパイクバックス筋注(1価：起源株)2回接種後の若年男性で頻度が高いことが示唆された[3]。[8.4、11.1.2 参照]

15.1.3 海外において、皮膚充填剤との関連性は不明であるが、皮膚充填剤注入歴のある被接種者において、コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNAワクチン接種後に、皮膚充填剤注入部位周辺の腫脹(特に顔面腫脹)が報告されている。

15.1.4 海外において、スパイクバックス筋注(1価：起源株)接種後に、主に手足の浮腫、低血圧、血液濃縮、低アルブミン血症等を呈する毛細血管漏出症候群の再燃が報告されている。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

本項における初回免疫とは、過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者を対象に、スパイクバックス筋注を4週間隔で2回接種することであり、追加免疫とは初回免疫を完了した者にスパイクバックス筋注を追加接種することである。

17.1.1 海外第Ⅲ相試験(P301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)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[4]。

表1 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[4]。

表2 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 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(1501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)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3のとおりであった[5]。

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]
スパイクバックス筋注(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]
スパイクバックス筋注(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[5]。

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=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。

17.1.3 海外第Ⅱa相試験(P201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)50μg※又は100μg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)50μg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)100μg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)50μg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5のとおりであった[6]。
※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100μg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、17.1.1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5 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)
血清中和抗体価	N	GLSM[a,b)] [両側95%CI]	N	GLSM[a,b)] [両側95%CI]	
	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(17.1.3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、初回免疫としてスパイクバックス筋注(1価：起源株)100μg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)50μg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[6)]。

表6 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

17.1.4 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P203試験)

(1) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P203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)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、17.1.1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[7)]。

表7 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)
血清中和抗体価	N	GLSM[a,b)] [両側95%CI]	N	GLSM[a,b)] [両側95%CI]	
	340	1401.670 [1276.300, 1539.355]	296	1301.312 [1176.979, 1438.780]	1.077 [0.939, 1.236]
中和抗体応答率[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(1)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[7)]。

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、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[7)]。

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[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

(2) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P203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)100μg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)50μg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。追加免疫としてスパイクバックス筋注(1価：起源株)50μg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10のとおりであった[7)]。

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

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

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI：信頼区間、GLSM：幾何最小二乗平均、GMR：幾何平均比

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

b)臨床試験(17.1.4(2)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)の抗体濃度がLLOQ未満であった場合はLLOQ未満からLLOQの4倍以上への変化、LLOQ以上であった場合はベースライン時抗体濃度の4倍以上の上昇が得られた場合と定義した。
e)非劣性マージンは-10%(抗体応答率の差(12～17歳-18～25歳)の両側95%CI下限>-10%)と設定された。

安全性は、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)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[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	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

17.1.5 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P205試験)

(1) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P205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.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(BA.1)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12のとおりであった[8]。
※RT-PCR検査又は抗体検査

表12 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(BA.1)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.1)					
	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,c) [スパイクバックス筋注(2価：起源株／オミクロン株BA.1)vsスパイクバックス筋注(1価：起源株)]
血清中和抗体価	N	GLSM[a,b) [両側95%CI]	N	GLSM[a,b) [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[d)	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					
	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,c) [スパイクバックス筋注(2価：起源株／オミクロン株BA.1)vsスパイクバックス筋注(1価：起源株)]
血清中和抗体価	N	GLSM[a,b) [両側95%CI]	N	GLSM[a,b) [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[d)	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=中和抗体応答がみられた被験者数
CI：信頼区間、GLSM：幾何最小二乗平均、GMR：幾何平均比
a)抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。
b)追加免疫後の抗体価を従属変数とし、接種群[スパイクバックス筋注(2価：起源株／オミクロン株BA.1)／スパイクバックス筋注(1価：起源株)]を固定効果、年齢(65歳未満／65歳以上)及び追加免疫前の抗体価を共変量としたANCOVA
c)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。
d)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13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[8]。

表13 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

(2) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P205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))

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.4-5)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14のとおりであった[8]。
※RT-PCR検査又は抗体検査

表14 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)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(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)					
	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,c) [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)]
血清中和抗体価	N	GLSM[a,b) [両側95%CI]	N	GLSM[a,b) [両側95%CI]	
	209	2747.3 [2399.2, 3145.9]	259	436.7 [389.1, 490.0]	6.292 [5.270, 7.511]
中和抗体応答率[d)	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					
	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,c) [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)]
血清中和抗体価	N	GLSM[a,b) [両側95%CI]	N	GLSM[a,b) [両側95%CI]	
	209	9555.8 [8593.6, 10625.7]	259	4882.2 [4457.7, 5347.1]	1.957 [1.700, 2.253]
中和抗体応答率[d)	n/N	% [両側95%CI]	n/N	% [両側95%CI]	抗体応答率の差 [両側95%CI]
	209/209	100 [98.3, 100]	259/259	100 [98.6, 100.0]	0

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数
CI：信頼区間、GLSM：幾何最小二乗平均、GMR：幾何平均比
a)抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。
b)追加免疫後の抗体価を従属変数とし、接種群［スパイクバックス筋注(2価：起源株／オミクロン株BA.4-5)／スパイクバックス筋注(1価：起源株)］を固定効果、年齢(65歳未満／65歳以上)及び追加免疫前の抗体価を共変量としたANCOVA
c)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。
d)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15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[8]。

表15 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

(3) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P205試験)(追加免疫)(参考：スパイクバックス筋注(1価：オミクロン株XBB.1.5))

初回免疫及び追加免疫1回目としてSARS-CoV-2のmRNAワクチン(1価：起源株)を接種した後、追加免疫2回目としてSARS-CoV-2のmRNAワクチン(2価：起源株／オミクロン株BA.4-5)を接種した18歳以上の者を対象に、追加免疫2回目から3ヵ月以上後にスパイクバックス筋注(1価：オミクロン株XBB.1.5)50μgを1回筋肉内接種したときの免疫原性、安全性及び反応原性を検討した。追加免疫3回目としてスパイクバックス筋注(1価：オミクロン株XBB.1.5)を接種した50例のうち、SARS-CoV-2感染既往の有無は問わず、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(1価：オミクロン株XBB.1.5)群49例を対象に、接種後14日のオミクロン株(XBB.1.5)及び起源株に対する血清中和抗体価の幾何平均値(GMT)及び幾何平均増加倍率(GMFR)を検討した。結果は表16のとおりであった[8]。

表16 追加免疫3回目としてスパイクバックス筋注(1価：オミクロン株XBB.1.5)50μgを接種したときのオミクロン株(XBB.1.5)及び起源株に対する中和抗体価(50%阻害希釈倍率)

血清中和抗体価	N	GMT[a] ［両側95%CI］	GMFR[a] ［両側95%CI］
オミクロン株 (XBB.1.5)	49	2579.0 ［1809.1, 3676.7］	16.7 ［12.8, 21.7］
起源株	49	7749.7 ［5943.7, 10104.3］	2.8 ［2.2, 3.5］

N=評価例数
CI：信頼区間、GMT：幾何平均値、GMFR：幾何平均増加倍率
a)抗体価が定量下限(LLOQ)未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。定量上限(ULOQ)を超える値は、実際の値が入手できない場合にはULOQに置き換えられた。抗体価が検出限界(LOD)未満の場合、0.5×LODの値が用いられた。

安全性は、追加免疫3回目の接種を完了した50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：オミクロン株XBB.1.5)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17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[8]。

表17 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	50	34(68.0)	0
疲労	50	22(44.0)	0
筋肉痛	50	19(38.0)	0
頭痛	50	17(34.0)	0
関節痛	50	14(28.0)	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(P204試験)

(1) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P204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、17.1.1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18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[9]。

表18 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vs 18～25歳)
血清中和抗体価	N	GLSM[a,b] ［両側95%CI］	N	GLSM[a,b] ［両側95%CI］	
	319	1610.203 ［1456.589, 1780.017］	295	1299.855 ［1171.156, 1442.696］	1.239 ［1.072, 1.432］
中和抗体応答率[d]	n/N	% ［両側95%CI］	n/N	% ［両側95%CI］	抗体応答率の差 ［両側95%CI］[e]
	313/316	99.1 ［97.3, 99.8］	292/295	99.0 ［97.1, 99.8］	0.1 ［-1.9, 2.1］

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数
CI：信頼区間、GLSM：幾何最小二乗平均、GMR：幾何平均比
a)抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。定量上限(ULOQ)を超える値は、実際の値が入手できない場合にはULOQに置き換えられた。
b)臨床試験(17.1.6(1)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19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[9]。

表19 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20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[9]。

表20 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	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

(2) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P204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2～5歳及び生後6ヵ月～1歳の者を対象に、スパイクバックス筋注(1価:起源株)25μg※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2～5歳の者が4048例、生後6ヵ月～1歳の者が2355例組み入れられた。

・2～5歳

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264例を対象に評価し、17.1.1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濃度及び中和抗体応答率は表21のとおりであり、2～5歳の18～25歳に対する非劣性が確認された[9)]。

※スパイクバックス筋注(1価:起源株)は生後6ヵ月～5歳では承認されていない。

表21 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濃度及び中和抗体応答率

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

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI:信頼区間、GLSM:幾何最小二乗平均、GMR:幾何平均比

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

b)臨床試験(17.1.6(2)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(2～5歳/18～25歳)の両側95%CI下限>0.67)と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が≥0.8とされた。

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

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

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。中間解析時点のSARS-CoV-2による感染症に対するVEは表22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71.0日であった[9)]。

表22 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)	
2594	71	858	43	46.4 [19.8, 63.8]

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4038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23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日であった[9)]。

表23 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	2954	1813 (61.4)	4 (0.1)	970	382 (39.4)	0	2938	2099 (71.4)	11 (0.4)	959	395 (41.2)	0
発熱	2955	261 (8.8)	30 (1.0)	970	58 (6.0)	9 (0.9)	2936	498 (17.0)	77 (2.6)	957	63 (6.6)	2 (0.2)
疲労	2013	807 (40.1)	21 (1.0)	650	236 (36.3)	11 (1.7)	1975	956 (48.4)	45 (2.3)	629	185 (29.4)	8 (1.3)
易刺激性/泣き	941	513 (54.5)	12 (1.3)	319	163 (51.1)	6 (1.9)	963	523 (54.3)	10 (1.0)	330	148 (44.8)	2 (0.6)
眠気	941	285 (30.3)	2 (0.2)	319	92 (28.8)	0	963	347 (36.0)	1 (0.1)	330	89 (27.0)	0
食欲低下	941	225 (23.9)	7 (0.7)	319	71 (22.3)	1 (0.3)	963	294 (30.5)	8 (0.8)	330	69 (20.9)	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

・生後6ヵ月～1歳

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230例を対象に評価し、17.1.1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濃度及び中和抗体応答率は表24のとおりであり、生後6ヵ月～1歳の18～25歳に対する非劣性が確認された[9)]。

※スパイクバックス筋注(1価:起源株)は生後6ヵ月～5歳では承認されていない。

表24 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濃度及び中和抗体応答率

年齢	生後6ヵ月～1歳		18～25歳		GMR [両側95%CI][b,c] (生後6ヵ月～1歳vs18～25歳)
血清中和抗体濃度	N	GLSM[a,b] [両側95%CI]	N	GLSM[a,b] [両側95%CI]	
	230	1780.658 [1606.375, 1973.849]	291	1390.781 [1269.081, 1524.152]	1.280 [1.115, 1.470]
中和抗体応答率[d]	n/N	% [両側95%CI]	n/N	% [両側95%CI]	抗体応答率の差 [両側95%CI][e]
	230/230	100 [98.4, 100.0]	289/291	99.3 [97.5, 99.9]	0.7 [-1.0, 2.5]

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI:信頼区間、GLSM:幾何最小二乗平均、GMR:幾何平均比

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

b)臨床試験(17.1.6(2)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(生後6ヵ月～1歳/18～25歳)の両側95%CI下限>0.67)と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が≥0.8とされた。

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

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

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25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68.0日であった[9)]。

表25 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)	
1511	37	513	18	31.5 [-27.7, 62.0]

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2350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26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[9)]。

表26 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	1744	652 (37.4)	0	582	175 (30.1)	0	1596	738 (46.2)	0	526	135 (25.7)	0
発熱	1743	191 (11.0)	12 (0.7)	582	49 (8.4)	4 (0.7)	1594	232 (14.6)	10 (0.6)	526	44 (8.4)	6 (1.1)
易刺激性/泣き	1737	1175 (67.6)	24 (1.4)	581	361 (62.1)	6 (1.0)	1589	1021 (64.3)	25 (1.6)	525	307 (58.5)	5 (1.0)
眠気	1739	645 (37.1)	4 (0.2)	581	217 (37.3)	1 (0.2)	1589	558 (35.1)	1 (<0.1)	525	175 (33.3)	1 (0.2)
食欲低下	1737	524 (30.2)	10 (0.6)	581	152 (26.2)	1 (0.2)	1589	510 (32.1)	16 (1.0)	525	132 (25.1)	2 (0.4)

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

(3) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P204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)50μg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)25μg※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。追加免疫としてスパイクバックス筋注(1価：起源株)25μg※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歳の被験者における初回免疫後(2回目接種28日後)の成績と比較した。結果は表27のとおりであった[9]。

表27 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

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

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI：信頼区間、GLSM：幾何最小二乗平均、GMR：幾何平均比

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

b)臨床試験(17.1.6(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(6～11歳／18～25歳)の両側95%CI下限>0.67)と設定された。

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

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

安全性は、初回免疫としてスパイクバックス筋注(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バックス筋注(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28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[9]。

表28 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～11歳における追加免疫の用法用量は未承認である。

(4) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P204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)25μgの2回接種を完了した生後6ヵ月～5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)10μg※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。

追加免疫としてスパイクバックス筋注(1価：起源株)10μg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112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76例を対象に接種28日後の起源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、17.1.1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歳の被験者における初回免疫後(2回目接種28日後)の成績と比較した。結果は表29のとおりであった[9]。

※スパイクバックス筋注(1価：起源株)は生後6ヵ月～5歳では承認されていない。スパイクバックス筋注(1価：起源株を除く)の生後6ヵ月～4歳における追加免疫の承認用量は25μgである。

※※RT-PCR検査又は抗体検査

表29 追加免疫時の起源株に対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率

年齢	生後6ヵ月～5歳		18～25歳		GMR [両側95%CI][b,c] (生後6ヵ月～5歳 vs18～25歳)
血清中和抗体価	N	GLSM[a,b] [両側95%CI]	N	GLSM[a,b] [両側95%CI]	
	76	5457.2 [4525.0, 6581.3]	294	1400.4 [1273.2, 1540.3]	3.897 [3.158, 4.808]
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]
	72/72	100 [95.0, 100.0]	292/294	99.3 [97.6, >99.9]	0.7 [-4.4, 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。ULOQを超える値は、実際の値が入手できない場合には、ULOQに置き換えられた。

b)臨床試験(17.1.6(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(生後6ヵ月～5歳／18～25歳)の両側95%CI下限>0.67)と設定された。

d)ベースライン時(初回免疫前)の抗体価が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(生後6ヵ月～5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)25μg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)10μgを1回接種した153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30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2日であった[9]。

表30 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	153	66(43.1)	0
頭痛[b]	25	5(20.0)	0
疲労[b]	25	8(32.0)	0
易刺激性／泣き[c]	128	68(53.1)	0
眠気[c]	128	36(28.1)	1(0.8)
食欲低下[c]	128	33(25.8)	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

b)生後6～36ヵ月の者は評価対象外

c)37ヵ月以上の者は評価対象外

17.1.7 海外第Ⅲ相試験(P306試験)

(1) 海外第Ⅲ相試験(P306試験)(初回免疫)(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))

SARS-CoV-2ワクチン未接種の生後6ヵ月～5歳の者を対象に、スパイクバックス筋注(2価：起源株／オミクロン株BA.1)25μgを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(2価：起源株／オミクロン株BA.1)群179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感染の有無が判明しており(有無は問わない)、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(2価：起源株／オミクロン株BA.1)群の71例を対象に評価し、17.1.6(2)海外第Ⅱ/Ⅲ相試験のスパイクバックス筋注(1価：起源株)群の同年齢の被験者データと比較した。スパイクバックス筋注(2価：起源株／オミクロン株BA.1)の2回目接種から28日後のオミクロン株(BA.1)及び起源株に対する血清中和抗体濃度は表31のとおりであった[10]。

表31 2回目接種28日後の起源株及びオミクロン株(BA.1)に対する血清中和抗体濃度

オミクロン株(BA.1)					
	スパイクバックス筋注(2価：起源株／オミクロン株BA.1)		スパイクバックス筋注(1価：起源株)		GMR [両側95%CI][b,c] [スパイクバックス筋注(2価：起源株／オミクロン株BA.1)vsスパイクバックス筋注(1価：起源株)]
血清中和抗体濃度	N	GLSM[a,b] [両側95%CI]	N	GLSM[a,b] [両側95%CI]	
	58	1889.7 [1520.4, 2348.7]	402	74.3 [68.5, 80.8]	25.417 [20.141, 32.073]
起源株					
	スパイクバックス筋注(2価：起源株／オミクロン株BA.1)		スパイクバックス筋注(1価：起源株)		GMR [両側95%CI][b,c] [スパイクバックス筋注(2価：起源株／オミクロン株BA.1)vsスパイクバックス筋注(1価：起源株)]
血清中和抗体濃度	N	GLSM[a,b] [両側95%CI]	N	GLSM[a,b] [両側95%CI]	
	66	1432.9 [1173.4, 1749.7]	594	1732.5 [1620.9, 1851.8]	0.827 [0.670, 1.021]

N=評価例数
CI：信頼区間、GLSM：幾何最小二乗平均、GMR：幾何平均比
a)抗体濃度がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。定量上限（ULOQ）を超える値は、実際の値が入手できない場合にはULOQに置き換えられた。
b)グループ変数（17.1.7(1)海外第Ⅲ相試験及び17.1.6(2)海外第Ⅱ/Ⅲ相試験の小児）を固定効果とし、年齢群（2群：生後6ヵ月以上2歳未満、2歳以上6歳未満）、ベースラインのSARS-CoV-2感染（陽性、陰性）を共変量としたANCOVA
c)起源株に対する非劣性はGMRの両側95%CIの下限>0.67とした。オミクロン株に対する優越性は、GMRの両側95%CIの下限>1の場合とした。

安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した179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（2価：起源株／オミクロン株BA.1）のいずれかの接種後に認められた主な副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は表32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。副反応の大部分は、接種後1日以内に発現し、持続期間中央値は1～2日であった[10]。

表32 主な副反応の発現状況

	1回目			2回目		
	評価例数	全体	グレード3以上[a] n(%)	評価例数	全体	グレード3以上[a] n(%)
注射部位疼痛	179	61(34.1)	0	141	62(44.0)	0
発熱	179	16(8.9)	2(1.1)	141	19(13.5)	2(1.4)
疲労	90	23(25.6)	1(1.1)	71	24(33.8)	0
易刺激性／泣き	79	35(44.3)	0	70	29(41.4)	1(1.4)
眠気	79	24(30.4)	0	70	22(31.4)	0
食欲低下	79	20(25.3)	0	70	19(27.1)	1(1.4)

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

(2) 海外第Ⅲ相試験（P306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）25μgの2回接種を完了した生後6ヵ月～5歳の者を対象に、2回目接種から4ヵ月以上後に追加免疫としてスパイクバックス筋注（2価：起源株／オミクロン株BA.1）10μg※を1回接種したときの安全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（2価：起源株／オミクロン株BA.1）を接種した539例のうち、追加免疫接種前の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319例を対象に、接種28日後のオミクロン株BA.1及び起源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、17.1.6(2)海外第Ⅱ/Ⅲ相試験の生後6ヵ月～5歳の初回免疫後（2回目接種28日後）の成績と比較した。結果は表33のとおりであった[10]。
※スパイクバックス筋注（1価：起源株を除く）の生後6ヵ月～4歳における追加免疫の承認用量は25μgである。
※※RT-PCR検査又は抗体検査

表33 追加免疫時のオミクロン株（BA.1）及び起源株に対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率

オミクロン株BA.1					
	スパイクバックス筋注（2価：起源株／オミクロン株BA.1）		スパイクバックス筋注（1価：起源株）		GMR［両側95%CI］[b,c]［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）］
中和抗体価	N	GLSM[a,b]［両側95%CI］	N	GLSM[a,b]［両側95%CI］	
	313	792.1［716.5, 875.6］	380	65.7［60.0, 72.0］	12.052［10.526, 13.799］
中和抗体応答率[e]	n/N	%［両側95%CI］	n/N	%［両側95%CI］	抗体応答率の差［両側95%CI］[d]
	306/309	99.0［97.2, 99.8］	210/244	86.1［81.1, 90.2］	13.0［8.9, 18.0］
起源株					
	スパイクバックス筋注（2価：起源株／オミクロン株BA.1）		スパイクバックス筋注（1価：起源株）		GMR［両側95%CI］[b,c]［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）］
中和抗体価	N	GLSM[a,b]［両側95%CI］	N	GLSM[a,b]［両側95%CI］	
	315	4734.1［4328.0, 5178.4］	557	1559.4［1457.7, 1668.3］	3.036［2.714, 3.396］
中和抗体応答率[e]	n/N	%［両側95%CI］	n/N	%［両側95%CI］	抗体応答率の差［両側95%CI］[d]
	311/311	100［98.8, 100.0］	545/548	99.5［98.4, 99.9］	0.5［-0.7, 1.6］

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数
CI：信頼区間、GLSM：幾何最小二乗平均、GMR：幾何平均比
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。ULOQを超える値は、実際の値が入手できない場合にはULOQに置き換えられた。
b)グループ変数（17.1.7(2)海外第Ⅲ相試験、17.1.6(2)海外第Ⅱ/Ⅲ相試験）を固定効果とし、年齢群（2群：生後6ヵ月以上2歳未満、2歳以上6歳未満）で調整したANCOVA
c)起源株に対する非劣性はGMRの両側95%CI下限>0.67とした。オミクロン株に対する優越性はGMRの両側95%CIの下限>1.0の場合とした。
d)オミクロン株に対する非劣性マージンは-5%（抗体応答率の差（スパイクバックス筋注（2価：起源株／オミクロン株BA.1）-スパイクバックス筋注（1価：起源株）の両側95%CIの下限>-5%）と設定された。起源株に対する非劣性マージンは-10%（抗体応答率の差の両側95%CI下限>-10%）と設定された。
e)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倍以上に変化、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SARS-CoV-2検査結果の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。

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）25μg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（2価：起源株／オミクロン株BA.1）10μgを1回接種した539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34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。副反応の大部分は、接種後1日以内に発現し、持続期間中央値は1日であった[10]。

表34 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	539	243(45.1)	3(0.6)
疲労[b]	274	88(32.1)	5(1.8)
易刺激性／泣き[c]	228	121(53.1)	3(1.3)
眠気[c]	228	47(20.6)	0
食欲低下[c]	228	52(22.8)	1(0.4)

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)生後6～36ヵ月未満の者は評価対象外
c)3歳以上の者は評価対象外

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は脂質ナノ粒子に封入されたヌクレオシド修飾メッセンジャーRNA（mRNA）を含有する。脂質ナノ粒子によりmRNAは宿主細胞内に送達され、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質を一過性に発現する。発現したスパイクタンパク質は免疫細胞により外来抗原として認識され、これに対する中和抗体産生及び細胞性免疫応答が誘導される。

18.2 変異株に対する中和抗体産生能

1価（オミクロン株LP.8.1）製剤を21日間隔で2回投与したマウスにおいて、最終投与の2週間後にオミクロン株（LP.8.1）に対する中和抗体の産生が認められた。また、1価（起源株）製剤を21日間隔で2回投与、又は2価（起源株／オミクロン株BA.4-5）製剤を1回、続いて2価（オミクロン株XBB.1.5／KP.2）製剤を1回21日間隔で投与後、初回投与から65日目に1価（オミクロン株LP.8.1）製剤を1回投与したマウスにおいても、最終投与の2週間後にオミクロン株（LP.8.1）に対する中和抗体の産生が認められた[11]。

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。
20.2 -50℃以下で保管しないこと。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
21.2 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映すること。
21.3 現在国内外で実施中又は計画中の臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。また、国が行う本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力すること。
21.4 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。

22. 包装

〈スパイクバックス筋注シリンジ12歳以上用〉
0.5mL　1本
〈スパイクバックス筋注シリンジ6ヵ月～11歳用〉
0.25mL　1本

23．主要文献

1）日本小児科学会「小児に対するワクチンの筋肉内接種法について（改訂第4版）」
2）Clinical Considerations: Myocarditis and Pericarditis after Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines Among Adolescents and Young Adults
3）第73回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第23回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）資料
4）海外第Ⅲ相試験（P301試験）（2021年5月21日承認、CTD2.7.6.3）
5）国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（1501試験）（2021年5月21日承認、CTD2.7.6.4）
6）海外第Ⅱa相試験（P201試験）（社内資料）
7）海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（P203試験）（社内資料）
8）海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（P205試験）（社内資料）
9）海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（P204試験）（社内資料）
10）海外第Ⅲ相試験（P306試験）（社内資料）
11）マウス免疫原性試験（社内資料）

24．文献請求先及び問い合わせ先

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

25．保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とはならない（薬価基準未収載）。

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入）

モデルナ・ジャパン株式会社
〒105-6923　東京都港区虎ノ門四丁目1番1号

26.2 プロモーション提携

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

Ⓡ：登録商標