

総合製品情報概要



ウイルスワクチン類 生物学的製剤基準

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
6ヵ月～11歳用

(2025/2026シーズン用)

Spikevax® Intramuscular Injection Syringe
for ≥12 years old / for 6 months to 11 years old
(2025-2026 Formula)

劇薬

処方箋医薬品^注

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

薬価基準: 未収載

2. 接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)

- 2.1 明らかな発熱を呈している者
- 2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 2.3 本剤の成分に対し、重度の過敏症の既往歴のある者[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

スパイクバックス筋注シリンジ(以下、本剤)の接種にあたっては、最新の電子添文及び本冊子、並びに最新の情報をご確認のうえ、適正使用をお願いいたします。

最新の情報は「モデルナ新型コロナワクチン医療従事者専用サイト」でご確認ください
(<https://products.modernatx.com/jp/spikevaxpro> 右の二次元コードもご活用ください)。



【被接種者に対する本剤の情報提供のお願い】

本剤の被接種者に対し、本剤の概要や接種を受ける際の注意、副反応発生時の対応等の情報を提供してください。なお、被接種者向けの冊子「スパイクバックスの接種を受ける方へ」及び「スパイクバックスを接種されるお子さまと保護者の方へ」を用意しています。被接種者への情報提供にお役立てください。

はじめに

承認条件

承認条件

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

有害事象が認められた場合のお願い

● 有害事象報告

本剤接種後に有害事象が認められた場合は、『モデルナ新型コロナワクチン医療従事者専用サイト』(<https://products.modernatx.com/jp/spikevaxpro>)にある「モデルナ副反応報告サイト」等にて弊社まで有害事象報告をお願いいたします。

● 副反応疑い報告制度

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

⇒ https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou20/hukuhannou_houkoku/index.html

PMDAのウェブサイトに予防接種後副反応疑い報告の方法等が具体的に公表されていますのでご確認ください。

⇒ <https://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/prev-vacc-act/0003.html>

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

報告受付サイトは
こちらから!



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

また、「予防接種後副反応疑い報告書」入力アプリからもご報告いただけます。

⇒ <https://id-info.jihs.go.jp/relevant/vaccine/topics/060/vaersapp.html>

開発の経緯	目次	
特性	はじめに	2
製品情報	有害事象が認められた場合のお願い	3
臨床成績	開発の経緯	6
薬物動態	特性	8
薬効薬理	製品情報 (ドラッグインフォメーション)	10
安全性薬理試験 及び毒性試験	臨床成績	14
有効成分に関する理化学的 知見	1. 18歳以上を対象にした追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (海外データ)(P205試験パートJ)	14
製剤学的事項 取扱い上の注意	2. 18歳以上を対象にした追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (海外データ)(P205試験パートF,H)	20
包装 関連情報	3. 生後6ヵ月～5歳を対象にした初回免疫及び追加免疫における 海外第Ⅲ相臨床試験(海外データ)(P306試験)	26
主要文献	4. 18歳以上を対象にした追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (海外データ)(P205試験パートF,G)	42
製造販売業者の 氏名又は名称 及び住所	5. 20歳以上を対象にした初回免疫における国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (1501試験)	53
	6. 18歳以上を対象にした初回免疫における海外第Ⅲ相臨床試験 (海外データ)(P301試験)	58
	7. 12～17歳を対象にした初回免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (海外データ)(P203試験パートA,B)	67
	8. 18歳以上を対象にした追加免疫における海外第Ⅱa相臨床試験 (海外データ)(P201試験パートB)	74
	9. 12～17歳を対象にした追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (海外データ)(P203試験パートC)	78
	10. 6～11歳を対象にした初回免疫及び追加免疫における 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(海外データ)(P204試験)	83
	11. 生後6ヵ月～5歳を対象にした初回免疫及び追加免疫における 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(海外データ)(P204試験)	100
	4	

薬物動態	125
1. 吸収	125
2. 分布	125
3. 代謝	125
4. 排泄	125
薬効薬理	126
1. 作用機序	126
2. 非臨床試験	127
安全性薬理試験及び毒性試験	131
1. 安全性薬理試験	131
2. 毒性試験	131
有効成分に関する理化学的知見	132
製剤学的事項	132
取扱い上の注意	132
包装	133
関連情報	133
主要文献	135
製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	136

開発の経緯

コロナウイルス(coronavirus:CoV)は感冒、中東呼吸器症候群及び重症急性呼吸器症候群等の疾患を引き起こすウイルスファミリーである。2019年以降、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)に起因する疾患(disease caused by the novel 2019 coronavirus:COVID-19)が世界中で広がり、SARS-CoV-2感染やCOVID-19重症化を予防する取組みとしてワクチン開発が期待されている。

本剤は、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質をコードするメッセンジャーRNA(messenger RNA:mRNA)を含有したワクチンであり、米国Moderna TX社のmRNAデリバリーシステムによりワクチンプラットフォームを用いて開発された脂質ナノ粒子(lipid nanoparticle:LNP)に封入されている。

海外第Ⅲ相試験(P301試験)^{1,2)}におけるスパイクバックス筋注(1価:起源株)の有効性及び安全性の結果、並びに国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(1501試験)³⁾における免疫原性及び安全性の結果から、スパイクバックス筋注(1価:起源株)は有効性及び許容可能な安全性を有すると考えられ、18歳以上における「SARS-CoV-2による感染症の予防」を効能又は効果として申請し、2021年5月に特例承認を取得した。

その後、12～17歳を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P203試験パートA,B)⁴⁾における有効性、免疫原性及び安全性の結果から、12～17歳においても有効性及び許容可能な安全性を有すると考えられ、2021年7月に接種対象者の年齢を18歳以上から12歳以上に変更した。

さらに、初回免疫の6～8ヵ月後に起源株及び懸念される変異株(VOC)に対する有効性が減弱していることが確認されたことから、海外第Ⅱa相試験(P201試験パートB)^{5,6)}において、スパイクバックス筋注(1価:起源株)50μgを単回追加接種したときの中和抗体価及び中和抗体応答率を評価した。その結果、追加免疫による抗体価の上昇が確認され、予期されない安全性所見も認められなかったことから、追加免疫に係る承認事項一部変更申請を行い、2021年12月に承認を取得した。

2021年11月に出現したオミクロン株に対し、スパイクバックス筋注(1価:起源株)による追加免疫の効果が低下していることから、免疫原性を増強した追加接種用ワクチンの開発が期待された。そこで、起源株及びオミクロン株BA.1のスパイクタンパク質をコードするmRNAを等量ずつ含有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)を開発した。海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P205試験パートF,G)⁷⁾における免疫原性及び安全性のデータに基づき、18歳以上における「SARS-CoV-2による感染症の予防」を効能又は効果として申請し、2022年9月に承認事項一部変更承認を取得した。

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(DMID21-0012試験)の結果並びに厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会での決定により、2022年10月、電子添文改訂で、追加免疫の接種間隔を5ヵ月から3ヵ月に短縮した。

さらに非臨床試験^{8,9)}の結果に基づき、起源株及びオミクロン株BA.4/BA.5のスパイクタンパク質をコードするmRNAを等量ずつ含有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)について、18歳以上における「SARS-CoV-2による感染症の予防」を効能又は効果として申請し、2022年11月に承認事項一部変更承認を取得した。

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P203試験パートC)¹⁰⁾において、12～17歳を対象としたスパイクバックス筋注(1価:起源株)50μgによる追加免疫について評価した結果、有効性、免疫原性及び安全性が確認されたため、2022年12月にスパイクバックス筋注(1価:起源株)、スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)及びスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)の追加免疫の接種対象者の年齢を18歳以上から12歳以上に変更した。

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P204試験)¹¹⁾において、6～11歳を対象にスパイクバックス筋注(1価:起源株)50μgの初回免疫及び25μgの追加免疫の反応原性、免疫原性及び安全性を検討した結果、有効性が推測され、安全性が確認されたため、本成績を基に、2023年8月、スパイクバックス筋注(1価:起源株)の初回免疫の接種対象者の年齢を12歳以上から6歳以上に変更した。オミクロン株に対応する製剤でも同様の効果が予想されるため、スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)及びスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)の追加免疫の接種対象者の年齢も12歳以上から6歳以上に変更した。同時に、継続中であるスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)の海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P205試験パートH)⁷⁾の中間解析の結果も提出した。

オミクロン株は変異を繰り返し、流行株の主流はXBB系統に移行した。XBB系統が既存の2価ワクチンに対して免疫回避性を持つことから、XBB系統に対応するワクチンの開発が求められた。BALB/cマウスを用いた複数の非臨床薬理試験^{12,13)}において、スパイクバックス筋注(1価:オミクロン株XBB.1.5)の初回免疫又は追加免疫としての免疫原性を評価した。本成績を基に6歳以上における「SARS-CoV-2による感染症の予防」を効能又は効果として、2023年9月に承認事項一部変更承認を取得した。また、

安定性試験の結果に基づき、有効期間を12ヵ月として承認を取得した。

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P204試験)¹¹⁾において、生後6ヵ月～5歳を対象にスパイクバックス筋注(1価:起源株)25μgによる初回免疫の有効性、免疫原性及び安全性を検討した。免疫原性の結果から、いずれの年齢層においても免疫ブリッジングの成功基準が達成されたことから、生後6ヵ月～5歳におけるスパイクバックス筋注(1価:起源株)の初回免疫により免疫応答が誘導され、オミクロン株に対する有効性が期待できると考えられた。また、いずれの年齢層においても安全性及び忍容性が確認された。また、海外第Ⅲ相試験(P306試験)¹⁴⁾において、生後6ヵ月～5歳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による初回免疫の免疫原性及び安全性を検討した結果、免疫原性及び安全性が確認された。これらの成績を基に、2023年10月、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(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)及びスパイクバックス筋注(1価:オミクロン株XBB.1.5)について、生後6ヵ月以上の接種対象者における初回免疫の承認事項一部変更承認を取得した。

2024年2月時点で、全国民の約80%が新型コロナワクチンの初回免疫を完了し¹⁵⁾、全国民の95%以上が新型コロナウイルスに対する抗体を保有していることが確認された¹⁶⁾。また、2024年4月以降、新型コロナワクチンの定期接種は、通常、年に1回行うことが想定されている。これらの状況を踏まえ、「新型コロナワクチンの用法及び用量に係る記載整備について」(令和6年3月6日付医薬審発0306第4号、医薬安発0306第1号)に基づき、2024年3月に5歳以上について追加免疫を主たる「用法及び用量」とする記載に改めた。また、「新型コロナウイルス感染症に係る特例承認を受けている医薬品について通常承認を受けようとする場合における申請の取扱いについて」(令和6年2月22日付医薬審発0222第1号)に基づき、2024年3月に通常承認を取得した。また、スパイクバックス筋注(1価:オミクロン株XBB.1.5)の海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P205試験パートJ)¹⁷⁾の中間解析の結果も提出した。

さらに、2024年1月までに世界的にXBB系統からの置き換わりが進み、JN.1系統が主流となった。JN.1系統が既存のXBB系統1価ワクチンに対して免疫回避性を持つ可能性が示されたことから、2024/2025年秋冬シーズンに向けてJN.1系統ワクチンの開発を開始した¹⁸⁾。BALB/cマウスを用いた非臨床薬理試験^{19,20)}において、スパイクバックス筋注(1価:オミクロン株JN.1)の免疫原性を評価し、2024年8月に承認事項一部変更承認を取得した。

抗原株変更後の製品品質及び非臨床免疫原性試験のデータに基づき、12歳以上における「SARS-CoV-2による感染症の予防」を効能又は効果として、2024年10月にスパイクバックス筋注シリンジ(1価:オミクロン株XBB.1.5)の承認を取得し、2025年4月にスパイクバックス筋注シリンジ(1価:オミクロン株JN.1)の承認事項一部変更承認を取得した。

生後6ヵ月～5歳を対象としたスパイクバックス筋注(1価:起源株)の海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P204試験)及びスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)の海外第Ⅲ相試験(P306試験)を主要な根拠とし、2025年5月、スパイクバックス筋注(1価:オミクロン株XBB.1.5)及びスパイクバックス筋注(1価:オミクロン株JN.1)について、生後6ヵ月以上4歳以下の接種対象者における追加免疫の承認事項一部変更承認を取得した。

2025年6月、12歳以上が接種対象者のスパイクバックス筋注シリンジの販売名を「スパイクバックス筋注シリンジ12歳以上用」に変更した。また、生後6ヵ月以上11歳以下における「SARS-CoV-2による感染症の予防」を効能又は効果として、スパイクバックス筋注シリンジ6ヵ月～11歳用(1価:オミクロン株XBB.1.5)の承認を取得した。

2025年7月、スパイクバックス筋注シリンジ6ヵ月～11歳用について、生後6ヵ月以上4歳以下の接種対象者における追加免疫の承認事項一部変更承認を取得した。

2025年8月、スパイクバックス筋注シリンジ12歳以上用(1価:オミクロン株LP.8.1)及びスパイクバックス筋注シリンジ6ヵ月～11歳用(1価:オミクロン株LP.8.1)の承認事項一部変更承認を取得した。

注意:スパイクバックス筋注(1価:起源株)の承認された用法及び用量は「〈12歳以上の者〉初回免疫として、1回0.5mLを2回、通常、4週間の間隔において、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。〈6歳以上12歳未満の者〉初回免疫として、1回0.25mLを2回、通常、4週間の間隔において、筋肉内に接種する。」である。

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

特性

1. 本剤は、SARS-CoV-2による感染症の予防を効能又は効果とするmRNAワクチンです。
10頁参照
2. スパイクバックス筋注シリンジ12歳以上用、及びスパイクバックス筋注シリンジ6ヵ月～11歳用は、筋肉内に接種する1人用プレフィルドシリンジ製剤です。
11頁参照
3. 本剤は、SARS-CoV-2スパイクタンパク質をコードしたヌクレオシド修飾mRNAを脂質ナノ粒子(LNP)に含有させています。LNP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します。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ます。
126頁参照
4. マウスを対象にした非臨床試験では、本剤の2回投与による2回目投与2週間後(36日目)及び、スパイクバックス筋注(1価:起源株)2回投与後又はスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)を1回、続いてスパイクバックス筋注(2価:オミクロン株XBB.1.5/KP.2)(国内未承認薬)を1回投与後に本剤を1回投与した3回目投与2週間後(79日目)のいずれにおいてもオミクロン株(LP.8.1、並びにLP.8.1と近縁のJN.1系統変異株JN.1、KP.2及びXEC)に対する中和抗体の産生が認められました。(マウス)
127頁参照
5. 18歳以上を対象にした海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(P205試験パートJ)では、スパイクバックス筋注(1価:オミクロン株XBB.1.5)による追加免疫3回目接種後14日時点のオミクロン株XBB.1.5に対する中和抗体の幾何平均抗体価(95%CI)は2579.0(1809.1, 3676.7)、幾何平均増加倍率(95%CI)は16.7(12.8, 21.7)であり、オミクロン株XBB.1.5に対する免疫応答が誘導されました。(海外データ)
14頁参照
6. 18歳以上を対象にした海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(P205試験パートF,H)では、スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)群のスパイクバックス筋注(1価:起源株)群に対する追加免疫2回目接種後28日時点の抗体応答において、オミクロン株BA.4/BA.5及び起源株に対する非劣性基準を満たし、オミクロン株BA.4/BA.5に対する優越性基準も満たしました。(検証的な解析項目)(海外データ)
20頁参照

7. 生後6ヵ月～5歳を対象にした海外第Ⅲ相臨床試験（P306試験）では、P306試験〔スパイクバックス筋注（2価：起源株／オミクロン株BA.1）〕の同年齢層を対象にしたP204試験〔スパイクバックス筋注（1価：起源株）〕に対する初回免疫2回目接種後28日時点の抗体応答において、起源株に対する非劣性基準及びオミクロン株BA.1に対する優越性基準を満たしました。また、追加免疫1回目接種後28日時点の抗体応答において、起源株に対する非劣性基準を満たし、オミクロン株BA.1に対する非劣性基準及び優越性基準も満たしました。（海外データ）

26頁参照

8. 18歳以上を対象にした海外第Ⅲ相臨床試験（P301試験）では、スパイクバックス筋注（1価：起源株）群のプラセボ群に対する初回免疫2回目接種後14日以降のCOVID-19発症抑制率（95%CI）は94.1%（89.3, 96.8）であり、SARS-CoV-2による感染症の予防効果が確認されました。（海外データ）

58頁参照

9. 重大な副反応として、ショック、アナフィラキシー、心筋炎、心膜炎（いずれも頻度不明）があらわれることがあります。主な副反応は、疼痛（88.5%）、易刺激性・泣き（77.1%）※、疲労（66.8%）、頭痛（58.7%）、傾眠（49.9%）※、筋肉痛（49.8%）、食欲減退（43.8%）※、悪寒（38.3%）、関節痛（35.5%）、悪心・嘔吐（21.7%）、リンパ節症（20.2%）、発熱（16.3%）、腫脹・硬結（15.4%）、発赤・紅斑（12.9%）、遅発性反応（疼痛、腫脹、紅斑等）（1%以上）、そう痒感、じん麻疹、浮動性めまい、発疹、急性または遅発性じん麻疹、顔面腫脹（1%未満）、急性末梢性顔面神経麻痺、感覚鈍麻、錯感覚、過敏症（頻度不明）でした。

※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

最新の電子添文の副反応及び臨床試験の安全性の結果をご参照ください。

注意：スパイクバックス筋注（1価：起源株）の承認された用法及び用量は「〈12歳以上の者〉初回免疫として、1回0.5mLを2回、通常、4週間の間隔において、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。〈6歳以上12歳未満の者〉初回免疫として、1回0.25mLを2回、通常、4週間の間隔において、筋肉内に接種する。」です。

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

「接種不適当者を含む注意事項等情報」等の改訂には十分ご留意ください 製品情報(ドラッグインフォメーション)

スパイクバックス®筋注シリンジ12歳以上用/6ヵ月～11歳用 電子添文, 2025年8月作成(第1版)

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. 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	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	0.27mg
	コレステロール	0.23mg	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	0.07mg
	1,2-ジミリスチル-rac-グリセロ-3-メチルポリオキシエチレン (PEG2000-DMG)	0.10mg	0.05mg
	トロメタモール	0.25mg	0.13mg
	トロメタモール塩酸塩	1.2mg	0.62mg
	氷酢酸	0.021mg	0.011mg
	酢酸ナトリウム水和物	0.10mg	0.05mg
	精製白糖	43.5mg	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。[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か月～5歳の小児を対象とした臨床試験において収集した副反応の発現頻度

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²¹⁾。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²²⁾。[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²³⁾。[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、スパイクバック筋注(1価:起源株)接種後に、主に手足の浮腫、低血圧、血液濃縮、低アルブミン血症等を呈する毛細血管漏出症候群の再燃が報告されている。

20. 取扱い上の注意

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

「接種不適当者を含む注意事項等情報」等は10～13頁をご参照ください

臨床成績

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

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

1. 18歳以上を対象にした追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(海外データ)(P205試験パートJ)

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

以下の成績は15日目時点の中間解析の結果(データカットオフ:2023年5月16日)である。

試験概要

試験の種類	非盲検試験
目的	追加免疫としてスパイクバックス筋注(1価:オミクロン株XBB.1.5)を接種したときの免疫原性及び安全性を評価する。
対象	初回免疫及び追加免疫1回目としてコロナウイルス(SARS-CoV-2)RNAワクチン(1価:起源株)、追加免疫2回目としてコロナウイルス(SARS-CoV-2)RNAワクチン(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)を接種した18歳以上の男女(50例)
方法	追加免疫2回目から少なくとも3ヵ月経過後、組み入れ対象とし、追加免疫3回目としてスパイクバックス筋注(1価:オミクロン株XBB.1.5)50μgを筋肉内接種した。
主要評価項目	免疫原性: 15日目(追加免疫3回目接種後14日)及び29日目(追加免疫3回目接種後28日)時点のオミクロン株XBB.1.5に対する中和抗体の幾何平均抗体価(GMT) 15日目及び29日目時点のオミクロン株XBB.1.5に対する中和抗体の幾何平均増加倍率(GMFR) 安全性: - 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応 - 接種後14日間の非特定有害事象 - 試験期間中に認められた重篤な有害事象、診療を要した有害事象(MAAE)、試験中止に至った有害事象、及び特に注目すべき有害事象(AESI)
解析計画	解析対象集団: - 最大の解析対象集団(FAS):無作為化され、治験薬の接種を受けた全被験者 - 治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団(PPIS):FASのうち、計画された用量の治験薬の接種を受け、主要又は重要なデータに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者 - 安全性解析対象集団:無作為化され、治験薬の接種を受けた全被験者 - 特定副反応安全性解析対象集団:特定副反応データを提供した安全性解析対象集団の全被験者 免疫原性: 各時点におけるGMT及びGMFRについて、両側95%信頼区間(以下、95%CI)を算出した。 安全性: 特定副反応の要約を除く、全ての安全性解析は安全性解析対象集団を用いた。特定副反応の要約は特定副反応安全性解析対象集団を用いた。安全性及び反応原性は、特定副反応(局所性及び全身性)、非特定有害事象、重篤な有害事象、MAAE、試験中止に至った有害事象、及びAESIを含む全ての関連項目の臨床評価により検討した。 AESIの解析は、報告時点での事象の治験責任医師による評価を用いて実施した。また、補足的な解析として、報告されたAEのプログラム化された要約に基づくMedDRA標準検索式(SMQ)、及び心筋炎と心膜炎のCDC working caseの定義に一致する基本語(PT)(CMQ)を用いて実施した。

18歳以上を対象にした追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(海外データ)
(P205試験パートJ)

登録時背景

		パートJ スパイクボックス筋注 (1価:オミクロン株XBB.1.5)群 N=50
年齢(歳)	中央値(最小値, 最大値)	54.5(21, 84)
性別	男性	20(40.0)
	女性	30(60.0)
人種	白人	45(90.0)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	4(8.0)
	アジア人	1(2.0)
	アメリカ系インディアン又はアラスカ原住民	0
	ハワイ原住民又はその他の太平洋諸島系	0
	多民族	0
	その他	0
	不明	0
	報告なし	0
民族	ヒスパニック系又はラテン系	9(18.0)
	ヒスパニック系又はラテン系以外	40(80.0)
	不明	0
	報告なし	1(2.0)
BMI(kg/m ²)	評価例数	49
	中央値(最小値, 最大値)	30.20(17.9, 58.3)
追加免疫3回目接種前の RT-PCR検査結果	陰性	50(100)
	陽性	0
追加免疫3回目接種前の 抗体検査結果	陰性	16(32.0)
	陽性	34(68.0)

症例数(%)

N:評価例数 RT-PCR:逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
割合は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

臨床成績

(1) PPISにおける15日目(追加免疫3回目接種後14日)時点のオミクロン株XBB.1.5に対する中和抗体の幾何平均抗体価(主要評価項目)及び幾何平均増加倍率(主要評価項目)

スパイクバックス筋注(1価:オミクロン株XBB.1.5)による15日目時点のオミクロン株XBB.1.5及び起源株D614Gに対するGMFR(95%CI)は、それぞれ16.7(12.8, 21.7)、2.8(2.2, 3.5)であった。

15日目時点のオミクロン株及び起源株に対する中和抗体の幾何平均抗体価及び幾何平均増加倍率

		パートJ スパイクバックス筋注 (1価:オミクロン株XBB.1.5)群 N=49		
		ベースライン	15日目	GMFR 【両側95%CI】 ^{a)} ベースライン vs 15日目
		GMT 【両側95%CI】 ^{a)}	GMT 【両側95%CI】 ^{a)}	
オミクロン株	XBB.1.5	154.7 [106.8, 224.1]	2579.0 [1809.1, 3676.7]	16.7 [12.8, 21.7]
起源株	D614G	2780.3 [2146.5, 3601.3]	7749.7 [5943.7, 10104.3]	2.8 [2.2, 3.5]

中和抗体価(50%阻害希釈倍率)

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 LLOQ:定量下限 ULOQ:定量上限 LOD:検出限界

抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が、ULOQ超の場合は、ULOQの値が、LOD未満の場合は、0.5×LODの値が用いられた。

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

(2)接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応(主要評価項目)

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

接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応

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

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

発現例数(%)

N:評価例数(電子日誌により評価した例数) 全体:Grade1以上
割合は有害事象のデータを提出した曝露被験者数に基づく。

リンパ節症は注射部位と同じ側の腋窩腫脹／圧痛と定義した。

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

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

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

18歳以上を対象にした追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(海外データ)
(P205試験パートJ)

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

	パートJ スパイクバックス筋注 (1価:オミクロン株XBB.1.5)群 N=50
全ての非特定有害事象	1 (2.0)
重篤な有害事象	0
死亡に至った有害事象	0
診療を要した有害事象	1 (2.0)
試験中止に至った有害事象	0
Grade3以上の有害事象	0
1件以上の非重篤な有害事象 ^{a)}	1 (2.0)
Grade3以上	0

発現例数(%)

N:評価例数

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

割合は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

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

(4)試験期間中※に認められた非特定有害事象(主要評価項目)

※追加免疫3回目接種後14日間

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

- 重篤な有害事象は認められなかった。
- 診療を要した有害事象(MAAE)は4/50例(8.0%)〔ウイルス性気道感染、ウイルス感染、歯牙破折、そう痒性皮疹及び四肢痛(各1件)〕で認められた。このうち1例〔そう痒性皮疹及び四肢痛(各1件)〕は治験薬と関連ありと判断された。
- 試験中止に至った有害事象は認められなかった。
- 特に注目すべき有害事象(AESI)は認められなかった。
- 死亡に至った有害事象は認められなかった。

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

2. 18歳以上を対象にした追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(海外データ)(P205試験パートF,H)

7) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P205試験)(社内資料、承認時評価資料)

以下の成績は中間解析の結果(データカットオフ:2022年9月23日)である。

試験概要

試験の種類	非盲検、実薬対照検証試験
目的	追加免疫としてスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)を接種したときの免疫原性及び安全性を評価する。
対象	初回免疫としてスパイクバックス筋注(1価:起源株)100 μ gを2回、追加免疫1回目としてスパイクバックス筋注(1価:起源株)50 μ gを接種した18歳以上の男性及び非妊娠女性
方法	追加免疫1回目から少なくとも3ヵ月経過後、組み入れ対象とし、追加免疫2回目としてスパイクバックス筋注(1価:起源株)50 μ g(376例、パートF群)又はスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)50 μ g(511例、パートH群)を筋肉内接種した。
主要評価項目	免疫原性(検証的な解析項目): 29日目(追加免疫2回目接種後28日)時点のオミクロン株BA.4/BA.5及び起源株に対する中和抗体の幾何平均比(GMR) 29日目時点のオミクロン株BA.4/BA.5及び起源株に対する中和抗体の抗体応答率の差 安全性: - 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応 - 接種後28日間の非特定有害事象 - 試験期間中に認められた重篤な有害事象、診療を要した有害事象(MAAE)、接種中止及び/又は試験中止に至った有害事象、及び特に注目すべき有害事象(AESI)
解析計画	解析対象集団: - 最大の解析対象集団(FAS): 治験薬の接種を受けた全被験者 - 治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団(PPIS): FASのうち、計画された用量の治験薬の接種を受け、主要又は重要なデータに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者 - SARS-CoV-2検査陰性の治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団(PPIS-Neg): PPISのうち、追加免疫前のSARS-CoV-2検査が陰性*であった被験者 - 安全性解析対象集団: 治験薬の接種を受けた全被験者 - 特定副反応安全性解析対象集団: 特定副反応データを提供した安全性解析対象集団の全被験者 免疫原性: P205試験スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)群の29日目の血清抗体価の幾何平均(GM)値及び抗体応答率を、P205試験スパイクバックス筋注(1価:起源株)群の29日目で得られた値と比較することによって評価し、推測することとした。 29日目の抗体価を従属変数、接種群(スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)とスパイクバックス筋注(1価:起源株))を固定効果、年齢(65歳未満/65歳以上)及び追加免疫前の抗体価を共変数とした共分散分析(ANCOVA)モデルから得られた幾何最小二乗平均値(GLSM)を用いて、P205試験スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)群の29日目のGMを推定した。 GMRはANCOVAモデルから得られたGLSM比によって推定し、対応する両側95%信頼区間(以下、95%CI)を算出した。 事前に規定した以下の非劣性基準及び優越性基準を満たすことにより、有効性を検証した。 非劣性基準 (1) GMR[スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)/スパイクバックス筋注(1価:起源株)]の両側95%CI下限>0.67 (2) 抗体応答率の差[スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)-スパイクバックス筋注(1価:起源株)]の両側95%CI下限>-10% オミクロン株BA.4/BA.5に対する優越性基準 (1) オミクロン株BA.4/BA.5(GMR及び抗体応答率の差に基づく)及び起源株(GMRに基づく)において非劣性が認められる (2) GMR[スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)/スパイクバックス筋注(1価:起源株)]の両側95%CI下限>1

18歳以上を対象にした追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(海外データ)
(P205試験パートF,H)

解析計画	安全性: 特定副反応の要約を除く、全ての安全性解析は安全性解析対象集団を用いた。特定副反応の要約は特定副反応安全性解析対象集団を用いた。安全性及び反応原性は、特定副反応(局所性及び全身性)、非特定有害事象、重篤な有害事象、MAAE、接種中止及び／又は試験中止に至った有害事象、及びAESIを含む全ての関連項目の臨床評価により検討した。 AESIの解析は、報告時点での事象の治験責任医師による評価を用いて実施した。また、補足的な解析として、報告されたAEのプログラム化された要約に基づくMedDRA標準検索式(SMQ)、及び心筋炎と心膜炎のCDC working caseの定義に一致する基本語(PT)(CMQ)を用いて実施した。
------	--

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

登録時背景

		パートH スパイクバックス筋注 (2価:起源株/ オミクロン株BA.4-5)群 N=511	パートF スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=376
年齢(歳)	中央値(最小値, 最大値)	50.0 (19, 89)	60.5 (20, 96)
性別	男性	195 (38.2)	186 (49.5)
	女性	316 (61.8)	190 (50.5)
人種	白人	426 (83.4)	322 (85.6)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	56 (11.0)	28 (7.4)
	アジア人	11 (2.2)	16 (4.3)
	アメリカ系インディアン又はアラスカ原住民	1 (0.2)	1 (0.3)
	ハワイ原住民又はその他の太平洋諸島系	0	1 (0.3)
	多民族	8 (1.6)	2 (0.5)
	その他	6 (1.2)	2 (0.5)
	不明	1 (0.2)	1 (0.3)
	報告なし	2 (0.4)	3 (0.8)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	58 (11.4)	37 (9.8)
	ヒスパニック系又はラテン系以外	448 (87.7)	339 (90.2)
	不明	1 (0.2)	0
	報告なし	4 (0.8)	0
BMI (kg/m ²)	評価例数	509	376
	中央値(最小値, 最大値)	29.94 (13.9, 64.4)	29.37 (18.4, 61.8)
追加免疫2回目接種前の RT-PCR検査結果	陰性	488 (95.5)	366 (97.3)
	陽性	10 (2.0)	2 (0.5)
	データなし	13 (2.5)	8 (2.1)
追加免疫2回目接種前の 抗体検査結果	陰性	226 (44.2)	276 (73.4)
	陽性	282 (55.2)	100 (26.6)
	データなし	3 (0.6)	0

症例数(%)

N: 評価例数 RT-PCR: 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
割合は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

(1)29日目(追加免疫2回目接種後28日)時点のオミクロン株BA.4/BA.5及び起源株に対する中和抗体の幾何平均比(主要評価項目/検証的な解析項目)及び抗体応答率の差(主要評価項目/検証的な解析項目)

PPIS-Negを対象として29日目時点における、スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)群のスパイクバックス筋注(1価:起源株)群に対する非劣性及び優越性を検証した。

オミクロン株BA.4/BA.5に対する中和抗体価のGMR(95%CI)は6.292(5.270, 7.511)であり、非劣性基準(95%CI下限>0.67)を満たした。また、抗体応答率の差(95%CI)は12.1%(6.9, 17.3)であり、非劣性基準(95%CI下限>-5%)を満たした。

起源株に対する中和抗体価のGMR(95%CI)は1.957(1.700, 2.253)であり、非劣性基準(95%CI下限>0.67)を満たした。また、抗体応答率の差は0%であり、非劣性基準(95%CI下限>-10%)を満たした。

非劣性基準を満たし、オミクロン株BA.4/BA.5に対する優越性基準(GMRの95%CI下限>1)も満たした。

PPIS-Negにおける29日目時点のオミクロン株BA.4/BA.5及び起源株に対する中和抗体の幾何平均比及び抗体応答率の差

	オミクロン株BA.4/BA.5		起源株	
	パートH スパイクバックス筋注 (2価:起源株／ オミクロン株BA.4-5)群 N=209	パートF スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=259	パートH スパイクバックス筋注 (2価:起源株／ オミクロン株BA.4-5)群 N=209	パートF スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=259
追加免疫2回目前				
n	209	259	209	259
GMT 【両側95%CI】 ^{a)}	87.9 [72.2, 107.1]	136.1 [116.3, 159.3]	796.9 [678.7, 935.8]	1515.4 [1347.5, 1704.2]
追加免疫2回目接種後28日				
n	209	259	209	259
GMT 【両側95%CI】 ^{a)}	2324.6 [1921.2, 2812.7]	488.5 [427.4, 558.4]	7322.4 [6386.2, 8395.7]	5651.4 [5055.7, 6317.3]
GMFR 【両側95%CI】 ^{a)}	26.4 [22.0, 31.9]	3.6 [3.3, 4.0]	9.2 [7.9, 10.6]	3.7 [3.4, 4.1]
GLSM 【両側95%CI】 ^{b)c)}	2747.3 [2399.2, 3145.9]	436.7 [389.1, 490.0]	9555.8 [8593.6, 10625.7]	4882.2 [4457.7, 5347.1]
GMR 【両側95%CI】 ^{b)d)}	6.292 [5.270, 7.511]		1.957 [1.700, 2.253]	
中和抗体応答率 ^{e)}				
N1	209	257	209	259
抗体応答率(%) 【両側95%CI】 ^{f)}	98.1 [95.2, 99.5]	86.4 [81.6, 90.3]	100 [98.3, 100]	100 [98.6, 100]
抗体応答率の差 【両側95%CI】 ^{g)}	12.1 [6.9, 17.3]		0	

中和抗体価(50%阻害希釈倍率)

N:評価例数 N1:初回免疫前及び追加免疫2回目接種後の両時点で欠測データがない例数 n:評価時点で欠測データがない例数

CI:信頼区間 GMT:幾何平均値 GMFR:幾何平均増加倍率 GLSM:幾何最小二乗平均値 GMR:幾何平均比 LLOQ:定量下限

a)両側95%CIは抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値についてt分布を仮定し算出し、逆変換した値を示した。

b)追加免疫2回目接種後28日時点の抗体価を従属変数、接種群(スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5)とスパイクバックス筋注(1価:起源株))を固定効果、年齢(65歳未満/65歳以上)及び追加免疫前の抗体価を共変量としたANCOVA

c)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。

d)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。

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。

f)両側95%CIはClopper-Pearson法に基づき算出した。

g)両側95%CIは年齢層で調整した層別Miettinen-Nurminen法に基づき算出した。

(2)接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応(主要評価項目)

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

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

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

発現例数(%)

N:評価例数(電子日誌により評価した例数) N1:当該事象に関して何らかのデータを提出した曝露被験者数 全体:Grade1以上
割合は有害事象のデータを提出した曝露被験者数(N1)に基づく。

リンパ節症は注射部位と同じ側の腋窩腫脹/圧痛と定義した。

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

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

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

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

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

発現例数 (%)

N:評価例数

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

割合は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

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

(4)試験期間中※に認められた非特定有害事象(主要評価項目)

※追加免疫2回目接種後28日間又はデータカットオフ時点まで

治験薬との因果関係を問わない非特定有害事象は、116/511例(22.7%)で認められた。このうち治験薬と関連ありと判断された非特定有害事象は、40/511例(7.8%)で認められ、最もよくみられた事象は疲労22/511例(4.3%)、頭痛12/511例(2.3%)、関節痛、筋肉痛各5/511例(1.0%)であった。

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

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

3. 生後6ヵ月～5歳を対象にした初回免疫及び追加免疫における海外第Ⅲ相臨床試験 (海外データ)(P306試験)

14) 海外第Ⅲ相試験(P306試験)(社内資料,承認時評価資料)

以下の成績は中間解析の結果〔データカットオフ:2022年12月5日(初回免疫)、2023年3月21日(追加免疫)〕である。

試験概要

試験の種類	非盲検、実薬対照(ヒストリカル対照)試験
目的	<初回免疫> スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)を接種したときの免疫原性及び安全性を評価する。 <追加免疫> 追加免疫としてスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)を接種したときの免疫原性及び安全性を評価する。
対象	<初回免疫> 新型コロナワクチン未接種の生後6ヵ月～5歳の乳幼児(179例) <追加免疫> 初回免疫としてスパイクバックス筋注(1価:起源株)25μgを2回接種した生後6ヵ月～5歳の乳幼児(539例)
方法	<初回免疫> 28日間隔でスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)25μgを2回筋肉内接種した。 <追加免疫> 初回免疫から少なくとも4ヵ月経過後、組み入れ対象とし、追加免疫1回目としてスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)10μgを筋肉内接種した。
評価項目	<初回免疫> 免疫原性(主要評価項目): 57日目(初回免疫2回目接種後28日)時点のオミクロン株BA.1及び起源株に対する中和抗体の幾何平均比(GMR) 免疫原性(副次評価項目): 57日目時点のオミクロン株BA.1及び起源株に対する中和抗体の抗体応答率 有効性(探索的評価項目): - ベースライン後のCOVID-19発症率〔COVID-19は米国疾病予防管理センター(CDC)の症例定義に基づく症候性疾患として定義*1〕 - ベースライン後の症候性又は無症候性のSARS-CoV-2感染率(血清学的又はRT-PCR検査に基づき判定) - ベースライン後の無症候性のSARS-CoV-2感染率(血清学的又はRT-PCR検査に基づき判定) <追加免疫> 免疫原性(主要評価項目): 29日目(追加免疫1回目接種後28日)時点のオミクロン株BA.1及び起源株に対する中和抗体のGMR 29日目時点のオミクロン株BA.1及び起源株に対する中和抗体の抗体応答率 <共通> 安全性(主要評価項目): - 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応 - 接種後28日間の非特定有害事象 - 試験期間中に認められた重篤な有害事象、診療を要した有害事象(MAAE)、接種中止及び/又は試験中止に至った有害事象、及び特に注目すべき有害事象(AESI)

解析計画

解析対象集団：

- 最大の解析対象集団（FAS）：治験薬の接種を受けた全被験者
- 免疫原性解析対象集団：FASのうち、免疫検査のために選択され、ベースライン時のSARS-CoV-2検査結果を有し、ベースライン後の抗体評価を1回以上受けている全被験者
- 治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団（PPIS）：免疫原性解析対象集団のうち、計画された用量の治験薬の接種を受け、主要又は重要なデータに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者
- 治験実施計画書に適合した有効性解析対象集団（PP有効性解析対象集団）：FASのうち、治験薬をスケジュールに従って接種し、2回目接種時期を遵守し、主要又は重要なデータに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、ベースライン時にSARS-CoV-2検査が陰性^{*2}であった被験者
- SARS-CoV-2検査陰性の治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団（PPIS-Neg）：PPISのうち、ベースライン時（初回免疫1回目接種前又は追加免疫前）のSARS-CoV-2検査が陰性^{*2}であった被験者
- SARS-CoV-2検査陽性の治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団（PPIS-Pos）：PPISのうち、ベースライン時（初回免疫1回目接種前）のSARS-CoV-2検査が陽性^{*3}であった被験者
- 安全性解析対象集団：治験薬の接種を受けた全被験者
- 特定副反応安全性解析対象集団：特定副反応データを提供した安全性解析対象集団の全被験者

<初回免疫>

免疫原性：

P306試験の生後6ヵ月～5歳（スパイクバック筋注（2価：起源株／オミクロン株BA.1）群）の57日目の血清中和抗体濃度の幾何平均（GM）値及び抗体応答率を、P204試験の生後6ヵ月～5歳（スパイクバック筋注（1価：起源株）群）の初回免疫における57日目で得られた値と比較することによって評価し、推測することとした。

グループ変数〔P306試験（生後6ヵ月～5歳）とP204試験（生後6ヵ月～5歳）〕を固定効果、年齢群（生後6ヵ月～1歳／2～5歳）及びベースラインのSARS-CoV-2感染状況（陰性又は陽性）を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルから得られた幾何最小二乗平均値（GLSM）を用いて、P306試験（生後6ヵ月～5歳）の57日目のGMを推定した。GMRはANCOVAモデルから得られたGLSM比によって推定し、対応する両側95%信頼区間（以下、95%CI）を算出した。主要な免疫原性の解析は、一般集団におけるSARS-CoV-2陽性者の増加を反映することを意図し、PPISに基づき実施することを予め規定した。事前に規定した以下の非劣性基準及び優越性基準を満たすことにより、有効性を評価した。

起源株に対する非劣性基準
GMR〔P306試験（生後6ヵ月～5歳）／P204試験（生後6ヵ月～5歳）〕の両側95%CI下限>0.67

オミクロン株BA.1に対する優越性基準
GMR〔P306試験（生後6ヵ月～5歳）／P204試験（生後6ヵ月～5歳）〕の両側95%CI下限>1

有効性：

COVID-19初回発症率、症候性又は無症候性のSARS-CoV-2感染率については、RT-PCR及び／又は抗ヌクレオカプシドタンパク質に特異的な結合抗体に基づく血清学的検査陽性に加え、SARS-CoV-2のRT-PCR以外の検査（例えば、在宅抗原検査）を考慮して感度分析を行った。

解析計画

<追加免疫>

免疫原性:

P306試験の生後6ヵ月～5歳〔スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)群〕の29日目の血清中和抗体価のGM値及び抗体応答率を、P204試験の生後6ヵ月～5歳〔スパイクバックス筋注(1価:起源株)群〕の初回免疫における57日目で得られた値と比較することによって評価し、推測することとした。

グループ変数〔P306試験(生後6ヵ月～5歳)とP204試験(生後6ヵ月～5歳)〕を固定効果、年齢群(生後6ヵ月～1歳/2～5歳)で調整したANCOVAモデルから得られたGLSMを用いて、P306試験(生後6ヵ月～5歳)の29日目のGMを推定した。

GMRはANCOVAモデルから得られたGLSM比によって推定し、対応する両側95%CIを算出した。主要な免疫原性の解析は、PPIS-Negに基づき実施することを予め規定した。

事前に規定した以下の非劣性基準及び優越性基準を満たすことにより、有効性を評価した。

起源株に対する非劣性基準

(1) GMR〔P306試験(生後6ヵ月～5歳)/P204試験(生後6ヵ月～5歳)〕の両側95%CI下限>0.67

(2) 抗体応答率の差〔P306試験(生後6ヵ月～5歳)－P204試験(生後6ヵ月～5歳)〕の両側95%CI下限>-10%

オミクロン株BA.1に対する非劣性基準

抗体応答率の差〔P306試験(生後6ヵ月～5歳)－P204試験(生後6ヵ月～5歳)〕の両側95%CI下限>-5%

オミクロン株BA.1に対する優越性基準

GMR〔P306試験(生後6ヵ月～5歳)/P204試験(生後6ヵ月～5歳)〕の両側95%CI下限>1

<共通>

安全性:

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

AESIの解析は、報告時点での事象の治験責任医師による評価を用いて実施した。また、初回免疫においては補足的な解析として、報告されたAEのプログラム化された要約に基づくMedDRA標準検索式(SMQ)、及び心筋炎と心膜炎のCDC working caseの定義に一致する基本語(PT)(CMQ)を用いて実施した。

- *1: CDCのCOVID-19の症例定義: 以下の全身症状のうち1つ以上を認める: 発熱(体温38℃超)又は悪寒(持続時間は問わず、48時間以下でも可)、咳嗽(持続時間は問わず、48時間以下でも可)、息切れ又は呼吸困難(持続時間は問わず、48時間以下でも可)、疲労、頭痛、筋肉痛、鼻閉又は鼻漏、新たに発現した味覚又は嗅覚の消失、咽喉痛、腹痛、下痢、悪心又は嘔吐、食欲不振又は栄養摂取不良、なおかつRT-PCRによるSARS-CoV-2検査陽性
- *2: RT-PCR検査及び抗SARS-CoV-2ヌクレオカプシド特異的結合抗体を用いた抗体検査がいずれも陰性
- *3: RT-PCR検査及び抗SARS-CoV-2ヌクレオカプシド特異的結合抗体を用いた抗体検査のいずれかが陽性

生後6ヵ月～5歳を対象にした初回免疫及び追加免疫における海外第Ⅲ相臨床試験（海外データ）
（P306試験）

1. 初回免疫

登録時背景

治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団

		P306試験 スパイクバックス筋注 (2価:起源株/オミクロン株BA.1) N=71	P204試験 スパイクバックス筋注 (1価:起源株) N=632
年齢(歳)	中央値(最小値, 最大値)	3.00(0.5, 5.0)	2.00(0.5, 5.0)
性別	男性	43(60.6)	325(51.4)
	女性	28(39.4)	307(48.6)
人種	白人	49(69.0)	462(73.1)
	黒人	12(16.9)	43(6.8)
	アジア人	4(5.6)	34(5.4)
	アメリカ系インディアン又はアラスカ原住民	1(1.4)	2(0.3)
	多民族	4(5.6)	72(11.4)
	その他	1(1.4)	14(2.2)
	不明	0	1(0.2)
	報告なし	0	4(0.6)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	6(8.5)	115(18.2)
	ヒスパニック系又はラテン系以外	65(91.5)	513(81.2)
	報告なし	0	4(0.6)
体重(kg)	中央値(最小値, 最大値)	15.18(7.0, 28.9)	13.30(7.0, 34.8)
初回免疫1回目接種前の SARS-CoV-2検査結果	陰性	26(36.6)	590(93.4)
	陽性	45(63.4)	42(6.6)
	データなし	0	0

症例数(%)

N:評価例数 SARS-CoV-2:新型コロナウイルス
割合は免疫原性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

安全性解析対象集団

		P306試験 スパイクバックス筋注 (2価:起源株/オミクロン株BA.1) N=179
年齢(歳)	中央値(最小値, 最大値)	3.00(0.5, 5.0)
性別	男性	98(54.7)
	女性	81(45.3)
人種	白人	117(65.4)
	黒人	46(25.7)
	アジア人	5(2.8)
	アメリカ系インディアン又はアラスカ原住民	1(0.6)
	多民族	8(4.5)
	その他	2(1.1)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	21(11.7)
	ヒスパニック系又はラテン系以外	158(88.3)
体重(kg)	中央値(最小値, 最大値)	15.09(6.0, 28.9)
初回免疫1回目接種前の SARS-CoV-2検査結果	陰性	42(23.5)
	陽性	113(63.1)
	データなし	24(13.4)

症例数(%)

N:評価例数 SARS-CoV-2:新型コロナウイルス
割合は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

(1)57日目(初回免疫2回目接種後28日)時点のオミクロン株BA.1及び起源株に対する中和抗体の幾何平均比(主要評価項目)及び抗体応答率(副次評価項目)

PPISを対象として57日目時点のP306試験の生後6ヵ月～5歳において、P204試験の生後6ヵ月～5歳に対する非劣性及び優越性を評価した。

起源株に対する中和抗体濃度のGMR(95%CI)は0.827(0.670, 1.021)であり、非劣性基準(95%CI下限>0.67)を満たした。また、抗体応答率の差(95%CI)は-7.1(-16.0, -2.7)であった。オミクロン株BA.1に対する中和抗体濃度のGMR(95%CI)は25.417(20.141, 32.073)であり、優越性基準(95%CI下限>1.0)を満たした。また、抗体応答率の差(95%CI)は-2.8(-15.2, 6.0)であった。

PPISにおける57日目時点のオミクロン株BA.1及び起源株に対する中和抗体の幾何平均比及び抗体応答率

	オミクロン株BA.1		起源株	
	P306試験 スパイクバックス筋注 (2価:起源株／ オミクロン株BA.1) N=71	P204試験 スパイクバックス筋注 (1価:起源株) N=632	P306試験 スパイクバックス筋注 (2価:起源株／ オミクロン株BA.1) N=71	P204試験 スパイクバックス筋注 (1価:起源株) N=632
初回免疫1回目前				
n	69	369	68	617
GMC 【両側95%CI】 ^{a)}	49.2 [30.4, 79.6]	5.9 [5.5, 6.2]	35.6 [24.0, 52.7]	9.6 [8.9, 10.4]
初回免疫2回目接種後28日				
n	58	402	66	594
GMC 【両側95%CI】 ^{a)}	1889.7 [1430.0, 2497.2]	74.3 [67.7, 81.7]	1432.9 [1054.5, 1947.0]	1732.5 [1611.5, 1862.5]
GMFR 【両側95%CI】 ^{a)}	48.2 [28.6, 81.2]	13.0 [11.6, 14.5]	41.8 [30.1, 58.0]	183.8 [170.1, 198.7]
GLSM 【両側95%CI】 ^{b)c)}	1889.7 [1520.4, 2348.7]	74.3 [68.5, 80.8]	1432.9 [1173.4, 1749.7]	1732.5 [1620.9, 1851.8]
GMR 【両側95%CI】 ^{b)d)}	25.417 [20.141, 32.073]		0.827 [0.670, 1.021]	
中和抗体応答率				
N1	56	257	66	585
抗体応答率(%) 【両側95%CI】 ^{e)}	83.9 [71.7, 92.4]	86.8 [82.0, 90.7]	92.4 [83.2, 97.5]	99.5 [98.5, 99.9]
抗体応答率の差 【両側95%CI】 ^{f)}	-2.8 [-15.2, 6.0]		-7.1 [-16.0, -2.7]	

N:評価例数 N1:初回免疫1回目前及び初回免疫2回目接種後の両時点で欠測データがない例数 n:評価時点で欠測データがない例数
CI:信頼区間 GMC:幾何平均濃度(観測値又はモデルベースと表記され、GLSMにより推定される) GMFR:幾何平均増加倍率 GLSM:幾何最小二乗平均値 GMR:幾何平均比 LLOQ:定量下限 ULOQ:定量上限
a)両側95%CIは抗体濃度又は抗体価増加倍率の対数変換値についてt分布を仮定し算出し、逆変換した値を示した。
b)P306試験とP204試験の2回目接種後28日時点の抗体濃度を従属変数、グループ変数(P306試験(生後6ヵ月～5歳)とP204試験(生後6ヵ月～5歳))を固定効果、年齢群(生後6ヵ月～1歳/2～5歳)、1回目接種前のSARS-CoV-2感染(陽性、陰性)を共変量としたANCOVA
c)抗体濃度がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。ULOQを超える値は、実際の値が入りできない場合にはULOQに置き換えられた。
d)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。
e)両側95%CIはClopper-Pearson法に基づき算出した。
f)両側95%CIはMiettinen-Nurminen法に基づき算出した。

生後6ヵ月～5歳を対象にした初回免疫及び追加免疫における海外第Ⅲ相臨床試験（海外データ）
（P306試験）

PPIS-Negを対象とした57日目時点のオミクロン株BA.1に対する中和抗体濃度のGMR（95%CI）は15.8（11.4, 21.9）であり、抗体応答率の差（95%CI）は9.6（-7.4, 16.2）であった。また、起源株に対する中和抗体濃度のGMR（95%CI）は0.39（0.29, 0.54）であり、抗体応答率の差（95%CI）は-7.5（-24.4, -1.6）であった。

PPIS-Posを対象とした57日目時点のオミクロン株BA.1に対する中和抗体濃度のGMR（95%CI）は4.6（2.6, 8.1）であり、抗体応答率の差（95%CI）は-24.2（-41.2, 0.6）であった。また、起源株に対する中和抗体濃度のGMR（95%CI）は0.29（0.18, 0.46）であり、抗体応答率の差（95%CI）は-7.3（-19.5, 2.5）であった。

PPIS-Neg、PPIS-Posにおける57日目時点のオミクロン株BA.1及び起源株に対する中和抗体の幾何平均比及び抗体応答率

	オミクロン株BA.1		起源株	
	P306試験 スパイクボックス筋注 (2価:起源株／ オミクロン株BA.1)	P204試験 スパイクボックス筋注 (1価:起源株)	P306試験 スパイクボックス筋注 (2価:起源株／ オミクロン株BA.1)	P204試験 スパイクボックス筋注 (1価:起源株)
PPIS-Neg				
	N=26	N=590	N=26	N=590
初回免疫1回目前				
n	25	347	25	575
GMC 【両側95%CI】 ^{a)}	8.1 [4.8, 13.8]	5.4 [5.1, 5.7]	12.5 [8.4, 18.6]	7.7 [7.4, 8.0]
初回免疫2回目接種後28日				
n	24	380	25	557
GMC 【両側95%CI】 ^{a)}	1037.9 [786.5, 1369.7]	65.7 [60.6, 71.3]	612.5 [448.2, 836.9]	1559.4 [1459.2, 1666.6]
GMFR 【両側95%CI】 ^{a)}	155.2 [89.6, 268.9]	12.2 [11.0, 13.7]	49.0 [28.7, 83.6]	202.8 [188.3, 218.4]
GLSM 【両側95%CI】 ^{b)c)}	1037.9 [754.4, 1427.9]	65.7 [60.7, 71.2]	612.5 [448.8, 835.8]	1559.4 [1460.0, 1665.6]
GMR 【両側95%CI】 ^{b)}	15.8 [11.4, 21.9]		0.39 [0.29, 0.54]	
中和抗体応答率				
N1	23	244	25	548
抗体応答率(%) 【両側95%CI】 ^{d)}	95.7 [78.1, 99.9]	86.1 [81.1, 90.2]	92.0 [74.0, 99.0]	99.5 [98.4, 99.9]
抗体応答率の差 【両側95%CI】 ^{e)}	9.6 [-7.4, 16.2]		-7.5 [-24.4, -1.6]	

	オミクロン株BA.1		起源株	
	P306試験 スパイクボックス筋注 (2価:起源株／ オミクロン株BA.1)	P204試験 スパイクボックス筋注 (1価:起源株)	P306試験 スパイクボックス筋注 (2価:起源株／ オミクロン株BA.1)	P204試験 スパイクボックス筋注 (1価:起源株)
PPIS-Pos				
	N=45	N=42	N=45	N=42
初回免疫1回目前				
n	44	22	43	42
GMC 【両側95%CI】 ^{a)}	137.2 [85.4, 220.5]	21.6 [15.4, 30.3]	65.4 [39.7, 107.8]	185.8 [135.5, 254.8]
初回免疫2回目接種後28日				
n	34	22	41	37
GMC 【両側95%CI】 ^{a)}	2884.6 [1969.9, 4224.1]	625.3 [421.3, 928.2]	2405.9 [1643.4, 3522.2]	8445.1 [6397.6, 11147.8]
GMFR 【両側95%CI】 ^{a)}	21.3 [10.7, 42.4]	38.8 [29.7, 50.6]	37.9 [24.6, 58.3]	42.9 [33.1, 55.6]
GLSM 【両側95%CI】 ^{b)c)}	2884.6 [2028.8, 4101.4]	625.3 [403.7, 968.6]	2405.9 [1734.1, 3338.0]	8445.1 [5982.7, 11920.9]
GMR 【両側95%CI】 ^{b)}	4.6 [2.6, 8.1]		0.29 [0.18, 0.46]	
中和抗体応答率				
N1	33	13	41	37
抗体応答率(%) 【両側95%CI】 ^{d)}	75.8 [57.7, 88.9]	100 [75.3, 100.0]	92.7 [80.1, 98.5]	100 [90.5, 100.0]
抗体応答率の差 【両側95%CI】 ^{e)}	-24.2 [-41.2, 0.6]		-7.3 [-19.5, 2.5]	

N:評価例数 N1:初回免疫1回目前及び初回免疫2回目接種後の両時点で欠測データがない例数 n:評価時点で欠測データがない例数
 CI:信頼区間 GMC:幾何平均濃度(観測値又はモデルベースと表記され、GLSMにより推定される) GMFR:幾何平均増加倍率 GLSM:幾何最小二乗平均値 GMR:幾何平均比 LLOQ:定量下限 ULOQ:定量上限
 a)両側95%CIは抗体濃度又は抗体価増加倍率の対数変換値についてt分布を仮定し算出し、逆変換した値を示した。
 b)P306試験とP204試験の2回目接種後28日時点の抗体濃度を従属変数、グループ変数(P306試験(生後6ヵ月～5歳)とP204試験(生後6ヵ月～5歳))を固定効果、年齢群(生後6ヵ月～1歳/2～5歳)、1回目接種前のSARS-CoV-2感染(陽性、陰性)を共変量としたANCOVA
 c)抗体濃度がLLOQ未満の場合、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。
 d)両側95%CIはClopper-Pearson法に基づき算出した。
 e)両側95%CIはMiettinen-Nurminen法に基づき算出した。

（2）接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応（主要評価項目）

1回目及び2回目接種後7日間の局所性特定副反応の発現頻度はそれぞれ67/179例（37.4%）及び64/141例（45.4%）であり、持続期間の中央値は1回目では1日、2回目では2日であった。

1回目及び2回目接種後7日間の全身性特定副反応の発現頻度はそれぞれ80/179例（44.7%）及び69/141例（48.9%）であり、持続時間の中央値は1回目では2日、2回目では1日であった。

接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応

	P306試験 スパイクバックス筋注 (2価：起源株／オミクロン株BA.1) N=179	
	1回目接種後	2回目接種後
特定副反応-N1	179	141
全体	102(57.0)	89(63.1)
Grade1	70(39.1)	57(40.4)
Grade2	29(16.2)	28(19.9)
Grade3	3(1.7)	4(2.8)
局所性特定副反応-N1	179	141
全体	67(37.4)	64(45.4)
Grade1	60(33.5)	56(39.7)
Grade2	6(3.4)	8(5.7)
Grade3	1(0.6)	0
疼痛-N1	179	141
全体	61(34.1)	62(44.0)
Grade1	56(31.3)	55(39.0)
Grade2	5(2.8)	7(5.0)
Grade3	0	0
紅斑／発赤-N1	179	141
全体	3(1.7)	5(3.5)
Grade1	2(1.1)	4(2.8)
Grade2	0	1(0.7)
Grade3	1(0.6)	0
腫脹／硬結-N1	179	141
全体	2(1.1)	3(2.1)
Grade1	1(0.6)	3(2.1)
Grade2	0	0
Grade3	1(0.6)	0
リンパ節症-N1	179	141
全体	11(6.1)	5(3.5)
Grade1	9(5.0)	5(3.5)
Grade2	2(1.1)	0
Grade3	0	0

	P306試験 スパイクボックス筋注 (2価:起源株/オミクロン株BA.1) N=179	
	1回目接種後	2回目接種後
全身性特定副反応-N1	179	141
全体	80(44.7)	69(48.9)
Grade1	50(27.9)	39(27.7)
Grade2	28(15.6)	26(18.4)
Grade3	2(1.1)	4(2.8)
発熱-N1	179	141
全体	16(8.9)	19(13.5)
Grade1	10(5.6)	10(7.1)
Grade2	4(2.2)	7(5.0)
Grade3	2(1.1)	2(1.4)
頭痛-N1	90	71
全体	10(11.1)	8(11.3)
Grade1	7(7.8)	7(9.9)
Grade2	3(3.3)	1(1.4)
Grade3	0	0
疲労-N1	90	71
全体	23(25.6)	24(33.8)
Grade1	9(10.0)	10(14.1)
Grade2	13(14.4)	14(19.7)
Grade3	1(1.1)	0
筋肉痛-N1	90	71
全体	11(12.2)	11(15.5)
Grade1	7(7.8)	7(9.9)
Grade2	4(4.4)	4(5.6)
Grade3	0	0
関節痛-N1	90	71
全体	7(7.8)	9(12.7)
Grade1	4(4.4)	7(9.9)
Grade2	3(3.3)	2(2.8)
Grade3	0	0
悪心/嘔吐-N1	90	71
全体	5(5.6)	5(7.0)
Grade1	3(3.3)	3(4.2)
Grade2	2(2.2)	2(2.8)
Grade3	0	0
悪寒-N1	90	71
全体	4(4.4)	6(8.5)
Grade1	3(3.3)	5(7.0)
Grade2	1(1.1)	1(1.4)
Grade3	0	0

生後6ヵ月～5歳を対象にした初回免疫及び追加免疫における海外第Ⅲ相臨床試験（海外データ）
（P306試験）

	P306試験 スパイクバックス筋注 (2価:起源株/オミクロン株BA.1) N=179	
	1回目接種後	2回目接種後
易刺激性/泣き-N1	79	70
全体	35(44.3)	29(41.4)
Grade1	26(32.9)	22(31.4)
Grade2	9(11.4)	6(8.6)
Grade3	0	1(1.4)
眠気-N1	79	70
全体	24(30.4)	22(31.4)
Grade1	23(29.1)	20(28.6)
Grade2	1(1.3)	2(2.9)
Grade3	0	0
食欲不振-N1	79	70
全体	20(25.3)	19(27.1)
Grade1	18(22.8)	16(22.9)
Grade2	2(2.5)	2(2.9)
Grade3	0	1(1.4)

発現例数(%)

N:評価例数(電子日誌により評価した例数) N1:当該事象に関して何らかのデータを提出した曝露被験者数 全体:Grade1 以上

割合は有害事象のデータを提出した曝露被験者数(N1)に基づく。

リンパ節症は注射部位と同じ側の腋窩(鼠径部)腫脹/圧痛と定義した。

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

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

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

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

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

	P306試験 スパイクバックス筋注 (2価:起源株/オミクロン株BA.1) N=179
全ての非特定有害事象	2(1.1)
重篤な有害事象	0
死亡に至った有害事象	0
診療を要した有害事象	0
接種中止及び/又は試験中止に至った有害事象	0
Grade3以上の有害事象	0
1件以上の非重篤な有害事象 ^{a)}	2(1.1)
Grade3以上	0

発現例数(%)

N:評価例数

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

割合は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

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

(4)試験期間中※に認められた非特定有害事象(主要評価項目)

※いずれかの接種後28日間又はデータカットオフ時点まで

治験薬との因果関係を問わない非特定有害事象は、55/179例(30.7%)で認められた。このうち治験薬と関連ありと判断された非特定有害事象は、2/179例(1.1%)で認められ、下痢及びクループ(各1件)であった。

- 重篤な有害事象は1/179例(0.6%)で喘息増悪が認められたが、治験薬と関連なしと判断された。
- 診療を要した有害事象(MAAE)は45/179例(25.1%)で認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
- 接種中止及び／又は試験中止に至った有害事象は認められなかった。
- 特に注目すべき有害事象(AESI)は認められなかった。
- 死亡に至った有害事象は認められなかった。

(5)ベースライン後のCOVID-19発症率、症候性又は無症候性のSARS-CoV-2感染率、無症候性のSARS-CoV-2感染率(探索的評価項目)

PP有効性解析対象集団において、ベースライン後のCOVID-19発症率、SARS-CoV-2感染率(無症候性又は症候性感染率)、及び無症候性SARS-CoV-2感染率を評価した。

•COVID-19発症率

2回目接種の14日後以降に発症した「CDCの症例定義」によるCOVID-19の症例はなかった。

•SARS-CoV-2感染率(無症候性又は症候性感染率)

スパイクバックス筋注(2価:起源株／オミクロン株BA.1)群の3例(感染率:298.3/1,000人年)に感染が認められた。

•無症候性SARS-CoV-2感染率

スパイクバックス筋注(2価:起源株／オミクロン株BA.1)群の3例(感染率:298.3/1,000人年)に感染が認められた。

RT-PCR以外の検査の使用が増加していることから、被験者の介護者が自己申告した他のSARS-CoV-2検査(例:自宅抗原検査)を含めて感度分析を実施した。2回目接種から14日後以降、SARS-CoV-2感染が4例認められ(感染率:401.7/1,000人年)、そのうち3例は無症状(感染率:301.3/1,000人年)、1例はCDCによるCOVID-19の定義を満たした(感染率:96.2/1,000人年)。

2. 追加免疫

登録時背景

安全性解析対象集団

		P306試験 スパイクバックス筋注 (2価:起源株/オミクロン株BA.1) 追加免疫群 N=539
年齢(歳)	中央値(最小値, 最大値)	3.00(0.9, 5.0)
性別	男性	276(51.2)
	女性	263(48.8)
人種	白人	437(81.1)
	黒人	17(3.2)
	アジア人	26(4.8)
	アメリカ系インディアン又はアラスカ原住民	0
	ハワイ系原住民又はその他の太平洋諸島系	1(0.2)
	多民族	53(9.8)
	その他	0
	不明	1(0.2)
	報告なし	4(0.7)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	59(10.9)
	ヒスパニック系又はラテン系以外	476(88.3)
	不明	2(0.4)
	報告なし	2(0.4)
体重(kg)	中央値(最小値, 最大値)	15.09(8.4, 31.1)
追加免疫1回目接種前の SARS-CoV-2検査結果	陰性	353(65.5)
	陽性	170(31.5)
	データなし	16(3.0)

症例数(%)

N:評価例数 SARS-CoV-2:新型コロナウイルス
割合は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

(1)29日目(追加免疫1回目接種後28日)時点のオミクロン株BA.1及び起源株に対する中和抗体の幾何平均比(主要評価項目)及び抗体応答率(主要評価項目)

PPIS-Negを対象として29日目時点のP306試験の生後6ヵ月～5歳において、57日目時点のP204試験の生後6ヵ月～5歳に対する非劣性及び優越性を評価した。

オミクロン株BA.1に対する中和抗体価のGMR(95%CI)は12.052(10.526, 13.799)であり、優越性基準(95%CI下限>1.0)を満たした。また、抗体応答率の差(95%CI)は13.0(8.9, 18.0)であり、非劣性基準(95%CI下限>-5%)を満たした。

起源株に対する中和抗体価のGMR(95%CI)は3.036(2.714, 3.396)であり、非劣性基準(95%CI下限>0.67)を満たした。また、抗体応答率の差(95%CI)は0.5(-0.7, 1.6)であり、非劣性基準(95%CI下限>-10%)を満たした。

PPIS-Negにおける29日目時点のオミクロン株BA.1及び起源株に対する中和抗体の幾何平均比及び抗体応答率

	オミクロン株BA.1		起源株	
	P306試験 スパイクボックス筋注 (2価：起源株／ オミクロン株BA.1) N=319	P204試験 スパイクボックス筋注 (1価：起源株) N=590	P306試験 スパイクボックス筋注 (2価：起源株／ オミクロン株BA.1) N=319	P204試験 スパイクボックス筋注 (1価：起源株) N=590
追加免疫(P306試験)又は初回免疫2回目(P204試験)接種後28日				
n	313	380	315	557
GMT [両側95%CI] ^{a)}	792.1 [708.1, 886.1]	65.7 [60.6, 71.3]	4734.1 [4308.9, 5201.2]	1559.4 [1459.2, 1666.6]
GMFR [両側95%CI] ^{a)}	21.9 [19.8, 24.3]		13.2 [12.1, 14.5]	
GLSM [両側95%CI] ^{b)c)}	792.1 [716.5, 875.6]	65.7 [60.0, 72.0]	4734.1 [4328.0, 5178.4]	1559.4 [1457.7, 1668.3]
GMR [両側95%CI] ^{b)d)}	12.052 [10.526, 13.799]		3.036 [2.714, 3.396]	
中和抗体応答率 ^{e)}				
N1	309	244	311	548
抗体応答率(%) [両側95%CI] ^{f)}	99.0 [97.2, 99.8]	86.1 [81.1, 90.2]	100 [98.8, 100.0]	99.5 [98.4, 99.9]
抗体応答率の差 [両側95%CI] ^{g)h)}	13.0 [8.9, 18.0]		0.5 [-0.7, 1.6]	

N:評価例数 N1:初回免疫前及び評価時点の両時点で欠測データがない例数 n:評価時点で欠測データがない例数 CI:信頼区間 GMT:幾何平均値 GMFR:幾何平均増加倍率 GLSM:幾何最小二乗平均値 GMR:幾何平均比 LLOQ:定量下限 ULOQ:定量上限

a)両側95%CIは抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値についてt分布を仮定し算出した。

b)P306試験では追加免疫1回目接種後28日時点及びP204試験では初回免疫2回目接種後28日時点の抗体価を従属変数、グループ変数(P306試験(生後6ヵ月～5歳)とP204試験(生後6ヵ月～5歳))を固定効果、年齢群(生後6ヵ月～1歳/2～5歳)で調整したANCOVA

c)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、実際の値が入力できない場合にはULOQに置き換えられた。

d)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。

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。

f)両側95%CIはClopper-Pearson法に基づき算出した。

g)両側95%CIは年齢層で調整した層別Miettinen-Nurminen法に基づき算出した。

h)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(スパイクボックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)ースパイクボックス筋注(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。

（2）接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応（主要評価項目）

局所性特定副反応の発現頻度は269/539例（49.9%）であり、持続期間の中央値は1日であった。
全身性特定副反応の発現頻度は265/539例（49.2%）であり、持続期間の中央値は1日であった。

接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応

	P306試験 スパイクバックス筋注 （2価：起源株／オミクロン株BA.1） N=539
特定副反応-N1	539
全体	371 (68.8)
Grade1	253 (46.9)
Grade2	99 (18.4)
Grade3	19 (3.5)
Grade4	0
局所性特定副反応-N1	539
全体	269 (49.9)
Grade1	236 (43.8)
Grade2	27 (5.0)
Grade3	6 (1.1)
Grade4	0
疼痛-N1	539
全体	243 (45.1)
Grade3	3 (0.6)
Grade4	0
紅斑／発赤-N1	539
全体	35 (6.5)
Grade3	2 (0.4)
Grade4	0
腫脹／硬結-N1	539
全体	31 (5.8)
Grade3	3 (0.6)
Grade4	0
リンパ節症-N1	539
全体	34 (6.3)
Grade3	0
Grade4	0
全身性特定副反応-N1	539
全体	265 (49.2)
Grade1	165 (30.6)
Grade2	87 (16.1)
Grade3	13 (2.4)
Grade4	0
発熱-N1	539
全体	39 (7.2)
Grade3	3 (0.6)
Grade4	0

	P306試験 スパイクバックス筋注 (2価:起源株/オミクロン株BA.1) N=539
頭痛-N1	274
全体	39(14.2)
Grade3	3(1.1)
Grade4	0
疲労-N1	274
全体	88(32.1)
Grade3	5(1.8)
Grade4	0
筋肉痛-N1	274
全体	34(12.4)
Grade3	1(0.4)
Grade4	0
関節痛-N1	274
全体	25(9.1)
Grade3	1(0.4)
Grade4	0
悪心/嘔吐-N1	275
全体	22(8.0)
Grade3	1(0.4)
Grade4	0
悪寒-N1	274
全体	16(5.8)
Grade3	0
Grade4	0
易刺激性/泣き-N1	228
全体	121(53.1)
Grade3	3(1.3)
Grade4	0
眠気-N1	228
全体	47(20.6)
Grade3	0
Grade4	0
食欲不振-N1	228
全体	52(22.8)
Grade3	1(0.4)
Grade4	0

発現例数(%)

N=評価例数(電子日誌により評価した例数) N1=当該事象に関して何らかのデータを提出した被験者数 全体=Grade1以上

割合は有害事象のデータを提出した曝露被験者数(N1)に基づく。

リンパ節症は注射部位と同じ側の腋窩(鼠径部)腫脹/圧痛と定義した。

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

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

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

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

	P306試験 スパイクバックス筋注 (2価:起源株/オミクロン株BA.1) N=539
全ての非特定有害事象	13(2.4)
重篤な有害事象	0
死亡に至った有害事象	0
診療を要した有害事象	3(0.6)
接種中止及び/又は試験中止に至った有害事象	0
Grade3以上の有害事象	0
1件以上の非重篤な有害事象 ^{a)}	13(2.4)
Grade3以上	0

発現例数(%)

N=評価例数

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

割合は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

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

（4）試験期間中※に認められた非特定有害事象（主要評価項目）

※追加免疫接種後28日間又はデータカットオフ時点まで

治験薬との因果関係を問わない非特定有害事象は、121/539例(22.4%)で認められた。このうち治験薬と関連ありと判断された非特定有害事象は、13/539例(2.4%)で認められ、最もよくみられた事象は下痢、皮膚炎、蕁麻疹(各2例)であった。

- 重篤な有害事象は接種後28日以降に9/539例(1.7%)〔RSウイルス細気管支炎(2例)、中耳炎、パラインフルエンザウイルス感染、肺炎、RSウイルス感染、脱水、小脳性運動失調、熱性痙攣、アデノイド肥大(各1例)〕で認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
- 診療を要した有害事象(MAAE)は接種後28日間に81/539例(15.0%)で認められた。このうち治験薬と関連ありと判断されたのは、3/539例(0.6%)であった。
- 接種中止及び/又は試験中止に至った有害事象は認められなかった。
- 特に注目すべき有害事象(AESI)は接種後28日間に1例で多形紅斑が認められ、接種後28日以降に3例(熱性痙攣2例、痙攣発作1例)で認められた。このうち多形紅斑は治験薬と関連ありと判断された。
- 死亡に至った有害事象は認められなかった。

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

4. 18歳以上を対象にした追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(海外データ) (P205試験パートF,G)

7) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P205試験)(社内資料, 承認時評価資料)

以下の成績は中間解析の結果(データカットオフ:2022年4月27日)である。

試験概要

試験の種類	非盲検、実薬対照検証試験
目的	追加免疫としてスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)を接種したときの免疫原性及び安全性を評価する。
対象	初回免疫としてスパイクバックス筋注(1価:起源株)100 μ gを2回、追加免疫1回目としてスパイクバックス筋注(1価:起源株)50 μ gを接種した18歳以上の男性及び非妊娠女性
方法	追加免疫1回目から少なくとも3ヵ月経過後、組み入れ対象とし、追加免疫2回目としてスパイクバックス筋注(1価:起源株)50 μ g(377例、パートF群)又はスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)50 μ g(437例、パートG群)を筋肉内接種した。
主要評価項目	免疫原性(検証的な解析項目): 29日目(追加免疫2回目接種後28日)時点のオミクロン株BA.1及び起源株に対する中和抗体の幾何平均比(GMR) 29日目時点のオミクロン株BA.1に対する中和抗体の抗体応答率の差 安全性: - 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応 - 接種後28日間の非特定有害事象 - 試験期間中に認められた重篤な有害事象、診療を要した有害事象(MAAE)、試験中止に至った有害事象、及び特に注目すべき有害事象(AESI)
主な副次評価項目	免疫原性: 29日目時点の起源株に対する中和抗体の抗体応答率の差 主な副次評価項目については、全ての主要評価項目を満たした場合のみ解析を実施することにした。
探索的評価項目	免疫原性: 29日目時点のオミクロン株BA.4/BA.5に対する中和抗体のGMR
解析計画	解析対象集団: - 最大の解析対象集団(FAS): 治験薬の接種を受けた全被験者 - 治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団(PPIS): FASのうち、計画された用量の治験薬の接種を受け、主要又は重要なデータに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者 - SARS-CoV-2検査陰性の治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団(PPIS-Neg): PPISのうち、追加免疫前のSARS-CoV-2検査が陰性^{*1}であった被験者 - SARS-CoV-2検査陽性の治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団(PPIS-Pos): PPISのうち、追加免疫前のSARS-CoV-2検査が陽性^{*2}であった被験者 - 安全性解析対象集団: 治験薬の接種を受けた全被験者 - 特定副反応安全性解析対象集団: 特定副反応データを提供した安全性解析対象集団の全被験者 免疫原性: P205試験スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)群の29日目の血清抗体価の幾何平均(GM)値及び抗体応答率を、P205試験スパイクバックス筋注(1価:起源株)群の29日目で得られた値と比較することによって評価し、推測することとした。 29日目の抗体価を従属変数、接種群[スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)とスパイクバックス筋注(1価:起源株)]を固定効果、年齢(65歳未満/65歳以上)及び追加免疫前の抗体価を共変数とした共分散分析(ANCOVA)モデルから得られた幾何最小二乗平均値(GLSM)を用いて、P205試験スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)群の29日目のGMを推定した。 GMRはANCOVAモデルから得られたGLSM比によって推定し、対応する両側97.5%信頼区間(以下、97.5%CI)を算出した。

18歳以上を対象にした追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(海外データ)
(P205試験パートF,G)

解析計画

事前に規定した以下の非劣性基準及び優越性基準を満たすことにより、有効性を検証した。

非劣性基準

(1) GMR〔スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)/スパイクバックス筋注(1価:起源株)〕の両側97.5%CI下限 ≥ 0.67

(2) 抗体応答率の差〔スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)ースパイクバックス筋注(1価:起源株)〕の両側97.5%CI下限 $> -10\%$

オミクロン株BA.1に対する優越性基準

(1) オミクロン株BA.1 (GMR及び抗体応答率の差に基づく)及び起源株 (GMRに基づく)において非劣性が認められる

(2) GMR〔スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)/スパイクバックス筋注(1価:起源株)〕の両側97.5%CI下限 > 1

また、PPISを対象に、年齢層(65歳未満、65歳以上)、追加免疫前のSARS-CoV-2検査結果及び抗体価で調整し、追加免疫後の29日目時点の抗体価を従属変数、接種群を固定効果としたANCOVAモデルを用いて補助解析を実施した。スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)群とスパイクバックス筋注(1価:起源株)群の抗体応答率の差は、追加免疫前ベースライン時のSARS-CoV-2検査結果及び年齢層で調整した層別Miettinen-Nurminen法に基づき、97.5%CIとともに算出した。

PPIS-Posの被験者を対象に事前に計画したサブグループ解析は、起源株及びオミクロン株についてGMRとその95%CIに基づき、スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)群及びスパイクバックス筋注(1価:起源株)群の中和抗体の差を評価する目的でANCOVAモデルを用いて実施した。

安全性:

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

AESIの解析は、報告時点での事象の治験責任医師による評価を用いて実施した。また、補足的な解析として、報告されたAEのプログラム化された要約に基づくMedDRA標準検索式(SMQ)、及び心筋炎と心膜炎のCDC working caseの定義に一致する基本語(PT)(CMQ)を用いて実施した。

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

登録時背景

治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団

		パートG スパイクバックス筋注 (2価:起源株/ オミクロン株BA.1)群 N=428	パートF スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=367
年齢(歳)	中央値(最小値, 最大値)	61.0(20, 88)	60.0(20, 96)
性別	男性	176(41.1)	179(48.8)
	女性	252(58.9)	188(51.2)
人種	白人	376(87.9)	316(86.1)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	30(7.0)	26(7.1)
	アジア人	12(2.8)	15(4.1)
	その他・不明	10(2.3)	10(2.7)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	46(10.7)	36(9.8)
	ヒスパニック系又はラテン系以外	381(89.0)	331(90.2)
	報告なし	1(0.2)	0
BMI (kg/m ²)	中央値(最小値, 最大値)	29.02(17.8, 71.8)	29.33(18.4, 61.8)
追加免疫2回目接種前の SARS-CoV-2検査結果	陰性	334(78.0)	260(70.8)
	陽性	94(22.0)	98(26.7)
	不明	0	9(2.5)

症例数(%)

N: 評価例数 SARS-CoV-2: 新型コロナウイルス
割合は治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

安全性解析対象集団

		パートG スパイクバックス筋注 (2価:起源株/ オミクロン株BA.1)群 N=437	パートF スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=377
年齢(歳)	中央値(最小値, 最大値)	60.0(20, 88)	60.0(20, 96)
性別	男性	179(41.0)	186(49.3)
	女性	258(59.0)	191(50.7)
人種	白人	381(87.2)	322(85.4)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	31(7.1)	29(7.7)
	アジア人	14(3.2)	16(4.2)
	アメリカ系インディアン又はアラスカ原住民	0	1(0.3)
	ハワイ原住民又はその他の太平洋諸島系	0	1(0.3)
	多民族	7(1.6)	2(0.5)
	その他	3(0.7)	2(0.5)
	不明	0	1(0.3)
	報告なし	1(0.2)	3(0.8)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	46(10.5)	37(9.8)
	ヒスパニック系又はラテン系以外	390(89.2)	340(90.2)
	報告なし	1(0.2)	0
BMI (kg/m ²)	中央値(最小値, 最大値)	28.97(17.8, 71.8)	29.41(18.4, 61.8)
追加免疫2回目接種前の RT-PCR検査結果	陰性	434(99.3)	367(97.3)
	陽性	2(0.5)	2(0.5)
	データなし	1(0.2)	8(2.1)
追加免疫2回目接種前の 抗体検査結果	陰性	341(78.0)	276(73.2)
	陽性	95(21.7)	100(26.5)
	データなし	1(0.2)	1(0.3)

症例数(%)

N:評価例数 RT-PCR:逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
割合は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

(1)29日目(追加免疫2回目接種後28日)時点のオミクロン株BA.1及び起源株に対する中和抗体の幾何平均比(主要評価項目/検証的な解析項目:含・サブグループ)、オミクロン株BA.1に対する中和抗体の抗体応答率の差(主要評価項目/検証的な解析項目:含・サブグループ)、起源株に対する中和抗体の抗体応答率の差(主な副次評価項目:含・サブグループ)

PPIS-Negを対象として29日目時点における、スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)群のスパイクバックス筋注(1価:起源株)群に対する非劣性及び優越性を検証した。オミクロン株BA.1に対する中和抗体価のGMR(97.5%CI)は1.745(1.493, 2.040)であり、非劣性基準(97.5%CI下限 ≥ 0.67)を満たした。また、抗体応答率の差(97.5%CI)は1.5%(-1.1, 4.0)であり、非劣性基準(97.5%CI下限 $> -10\%$)を満たした。起源株に対する中和抗体価のGMR(97.5%CI)は1.215(1.078, 1.370)であり、非劣性基準(97.5%CI下限 ≥ 0.67)を満たした。また、抗体応答率の差は0%であった。非劣性基準を満たし、オミクロン株BA.1に対する優越性基準(GMRの97.5%CI下限 > 1)も満たした。

18歳以上を対象にした追加免疫における海外第II/III相臨床試験(海外データ)
(P205試験パートF,G)

PPIS-Negにおける29日目時点のオミクロン株BA.1及び起源株に対する中和抗体の幾何平均比(主要評価項目)、オミクロン株BA.1に対する中和抗体の抗体応答率の差(主要評価項目)、起源株に対する中和抗体の抗体応答率の差(主な副次評価項目)

	オミクロン株BA.1		起源株	
	パートG スパイクバックス筋注 (2価:起源株/ オミクロン株BA.1)群 N=334	パートF スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=260	パートG スパイクバックス筋注 (2価:起源株/ オミクロン株BA.1)群 N=334	パートF スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=260
追加免疫2回目前				
n	334	260	334	260
GMT [両側95%CI] ^{a)}	298.127 [258.753, 343.492]	332.023 [282.047, 390.854]	1266.743 [1120.190, 1432.469]	1520.998 [1352.766, 1710.151]
追加免疫2回目接種後28日				
n	334	260	334	260
GMT [両側95%CI] ^{a)}	2372.424 [2070.634, 2718.200]	1473.462 [1270.849, 1708.379]	5977.257 [5321.897, 6713.320]	5649.331 [5056.848, 6311.231]
GMFR [両側95%CI] ^{a)}	7.958 [7.181, 8.819]	4.438 [3.971, 4.960]	4.719 [4.358, 5.109]	3.714 [3.420, 4.034]
GLSM [両側95%CI] ^{b)c)}	2479.890 [2264.472, 2715.801]	1421.243 [1282.975, 1574.412]	6422.323 [5990.117, 6885.714]	5286.626 [4887.065, 5718.855]
GMR [両側97.5%CI] ^{b)}	1.745 [1.493, 2.040]		1.215 [1.078, 1.370]	
中和抗体応答率^{d)}				
N1	333	258	334	260
抗体応答率(%) [両側95%CI] ^{e)}	100 [98.9, 100]	99.2 [97.2, 99.9]	100 [98.9, 100]	100 [98.6, 100]
抗体応答率の差 [両側97.5%CI] ^{f)}	1.5 [-1.1, 4.0]		0	

中和抗体価(50%阻害希釈倍率)

N:評価例数 N1:初回免疫前及び追加免疫2回目接種後の両時点で欠測データがない例数 n:評価時点で欠測データがない例数

CI:信頼区間 GMT:幾何平均値 GMFR:幾何平均増加倍率 GLSM:幾何最小二乗平均値 GMR:幾何平均比 LLOQ:定量下限

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)両側95%CIは抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値についてt分布を仮定し算出した。

b)追加免疫2回目接種後28日時点の抗体価を従属変数、接種群[スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)とスパイクバックス筋注(1価:起源株)]を固定効果、年齢(65歳未満/65歳以上)及び追加免疫前の抗体価を共変数としたANCOVA

c)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。

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。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。

e)両側95%CIはClopper-Pearson法に基づき算出した。

f)両側97.5%CIは年齢層で調整した層別Miettinen-Nurminen法に基づき算出した。

PPIS-Posにおける29日目時点のオミクロン株BA.1及び起源株に対する中和抗体の幾何平均比及び抗体応答率の差(サブグループ解析)

	オミクロン株BA.1		起源株	
	パートG スパイクバックス筋注 (2価:起源株/ オミクロン株BA.1)群 N=94	パートF スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=98	パートG スパイクバックス筋注 (2価:起源株/ オミクロン株BA.1)群 N=94	パートF スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=98
追加免疫2回目前				
n	94	98	94	98
GMT [両側95%CI] ^{a)}	1614.640 [1149.671, 2267.658]	1558.360 [1088.941, 2230.136]	3703.953 [2793.198, 4911.670]	3637.972 [2742.046, 4826.629]
追加免疫2回目接種後28日				
n	94	98	94	98
GMT [両側95%CI] ^{a)}	7676.226 [5618.245, 10488.050]	3885.596 [2877.774, 5246.367]	9509.727 [7345.948, 12310.856]	7003.503 [5592.574, 8770.390]
GMFR [両側95%CI] ^{a)}	4.754 [3.954, 5.716]	2.493 [2.058, 3.021]	2.567 [2.245, 2.936]	1.925 [1.649, 2.247]
GLSM [両側95%CI] ^{b)c)}	7669.159 [6470.661, 9089.642]	4041.480 [3375.056, 4839.493]	9891.516 [8732.181, 11204.771]	7776.531 [6813.034, 8876.285]
GMR [両側97.5%CI] ^{b)}	1.898 [1.499, 2.403]		1.272 [1.070, 1.512]	
中和抗体応答率^{d)}				
N1	47	76	49	79
抗体応答率(%) [両側95%CI] ^{e)}	100 [92.5, 100]	100 [95.3, 100]	100 [92.7, 100]	100 [95.4, 100]
抗体応答率の差 [両側97.5%CI] ^{f)}	0		0	

中和抗体価(50%阻害希釈倍率)

N:評価例数 N1:初回免疫前及び追加免疫2回目接種後の両時点で欠測データがない例数 n:評価時点で欠測データがない例数

CI:信頼区間 GMT:幾何平均値 GMFR:幾何平均増加倍率 GLSM:幾何最小二乗平均値 GMR:幾何平均比 LLOQ:定量下限

a)両側95%CIは抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値についてt分布を仮定し算出した。

b)追加免疫2回目接種後28日時点の抗体価を従属変数、接種群[スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)とスパイクバックス筋注(1価:起源株)]を固定効果、年齢(65歳未満/65歳以上)及び追加免疫前の抗体価を共変量としたANCOVA

c)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。

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。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。

e)両側95%CIはClopper-Pearson法に基づき算出した。

f)両側97.5%CIは年齢層で調整した層別Miettinen-Nurminen法に基づき算出した。

18歳以上を対象にした追加免疫における海外第II/III相臨床試験(海外データ)
(P205試験パートF,G)

PPISにおける29日目時点のオミクロン株BA.1及び起源株に対する中和抗体の幾何平均比
及び抗体応答率の差(補助解析)

	オミクロン株BA.1		起源株	
	パートG スパイクバックス筋注 (2価:起源株/ オミクロン株BA.1)群 N=428	パートF スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=367	パートG スパイクバックス筋注 (2価:起源株/ オミクロン株BA.1)群 N=428	パートF スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=367
追加免疫2回目前				
n	428	367	428	367
GMT 【両側95%CI】 ^{a)}	432.051 [372.466, 501.168]	511.984 [433.386, 604.836]	1603.353 [1420.264, 1810.045]	1944.781 [1725.353, 2192.116]
追加免疫2回目接種後28日				
n	428	367	428	367
GMT 【両側95%CI】 ^{a)}	3070.379 [2685.375, 3510.581]	1932.785 [1681.186, 2222.037]	6619.010 [5941.728, 7373.494]	6047.489 [5465.873, 6690.994]
GMFR 【両側95%CI】 ^{a)}	7.107 [6.484, 7.789]	3.775 [3.422, 4.165]	4.128 [3.840, 4.438]	3.110 [2.877, 3.361]
GLSM 【両側95%CI】 ^{b)c)}	3232.516 [2951.832, 3539.890]	1815.135 [1650.045, 1996.743]	6555.689 [6122.337, 7019.715]	5301.367 [4931.769, 5698.663]
GMR 【両側97.5%CI】 ^{b)}	1.781 [1.557, 2.037]		1.237 [1.117, 1.369]	
中和抗体応答率^{d)}				
N1	380	342	383	347
抗体応答率(%) 【両側95%CI】 ^{e)}	100 [99.0, 100]	99.4 [97.9, 99.9]	100 [99.0, 100]	100 [98.9, 100]
抗体応答率の差 【両側97.5%CI】 ^{f)}	1.2 [-1.3, 3.7]		0	

中和抗体価(50%阻害希釈倍率)

N:評価例数 N1:初回免疫前及び追加免疫2回目接種後の両時点で欠測データがない例数 n:評価時点で欠測データがない例数

CI:信頼区間 GMT:幾何平均値 GMFR:幾何平均増加倍率 GLSM:幾何最小二乗平均値 GMR:幾何平均比 LLOQ:定量下限

a)両側95%CIは抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値についてt分布を仮定し算出した。

b)追加免疫2回目接種後28日時点の抗体価を従属変数、接種群[スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)とスパイクバックス筋注(1価:起源株)]を固定効果、年齢(65歳未満/65歳以上)及び追加免疫前の抗体価を共変量としたANCOVA

c)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。

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。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。

e)両側95%CIはClopper-Pearson法に基づき算出した。

f)両側97.5%CIは年齢層で調整した層別Miettinen-Nurminen法に基づき算出した。

(2)29日目(追加免疫2回目接種後28日)時点のオミクロン株BA.4/BA.5に対する
中和抗体の幾何平均比(探索的免疫原性解析:含・サブグループ)

	PPIS		PPIS-Neg		PPIS-Pos [#]	
	パートG スパイクバックス筋注 (2価:起源株/ オミクロン株BA.1)群 N=428	パートF スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=367	パートG スパイクバックス筋注 (2価:起源株/ オミクロン株BA.1)群 N=334	パートF スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=260	パートG スパイクバックス筋注 (2価:起源株/ オミクロン株BA.1)群 N=94	パートF スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=98
追加免疫2回目前						
n	428	367	334	260	94	98
GMT 【両側95%CI】 ^{a)}	172.716 [147.449, 202.313]	209.307 [179.475, 244.097]	115.590 [98.507, 135.635]	139.683 [119.510, 163.260]	719.542 [531.639, 973.857]	609.123 [448.078, 828.051]
追加免疫2回目接種後28日						
n	427	367	333	260	94	98
GMT 【両側95%CI】 ^{a)}	940.567 [826.319, 1070.611]	645.365 [570.113, 730.551]	727.427 [632.846, 836.143]	492.126 [431.053, 561.853]	2337.435 [1825.510, 2992.918]	1270.823 [987.277, 1635.804]
GMFR 【両側95%CI】 ^{a)}	5.444 [5.005, 5.922]	3.083 [2.842, 3.345]	6.299 [5.739, 6.913]	3.523 [3.212, 3.864]	3.249 [2.780, 3.795]	2.086 [1.795, 2.425]
GLSM 【両側95%CI】 ^{b)c)}	985.376 [914.769, 1061.434]	588.359 [544.078, 636.244]	776.447 [719.488, 837.915]	458.282 [420.621, 499.316]	2246.251 [1975.519, 2554.085]	1406.894 [1227.880, 1612.006]
GMR 【両側97.5%CI】 ^{b)}	1.675 [1.521, 1.844]		1.694 [1.511, 1.900]		1.597 [1.336, 1.909]	

中和抗体価(50%阻害希釈倍率)

N:評価例数 #:サブグループ n:測定された例数

CI:信頼区間 GMT:幾何平均値 GMFR:幾何平均増加倍率 GLSM:幾何最小二乗平均値 GMR:幾何平均比 LLOQ:定量下限

a)両側95%CIは抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値についてt分布を仮定し算出した。

b)追加免疫2回目接種後28日時点の抗体価を従属変数、接種群(スパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)とスパイクバックス筋注(1価:起源株))を固定効果、年齢(65歳未満/65歳以上)、追加免疫前の抗体価及び追加免疫前のSARS-CoV-2検査結果(陽性/陰性)(PPISのみ)を共変数としたANCOVA

c)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。

(3)接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応(主要評価項目)

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

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

接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応

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

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

発現例数(%)

N:評価例数(電子日誌により評価した例数) N1:当該事象に関して何らかのデータを提出した曝露被験者数 全体: Grade1以上
割合は有害事象のデータを提出した曝露被験者数(N1)に基づく。

リンパ節症は注射部位と同じ側の腋窩腫脹/圧痛と定義した。

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

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

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

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

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

発現例数(%)

N:評価例数

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

割合は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

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

臨床成績

(5) 試験期間中※に認められた非特定有害事象(主要評価項目)

※追加免疫 2 回目接種後 28 日間又はデータカットオフ時点まで

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

また、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群において78/377例(20.7%)で認められた。このうち治験薬と関連ありと判断された非特定有害事象は、22/377例(5.8%)で認められ、最もよくみられた事象は疲労11/377例(2.9%)、関節痛及び筋肉痛各6/377例(1.6%)であった。

- 重篤な有害事象はスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)群において接種後28日間に2/437例(0.5%)〔前立腺癌、外傷性骨折(各1件)〕が、接種後28日以降に1/437例(0.2%)で腎結石症が認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。また、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群において接種後28日間に1/377例(0.3%)で変形性脊椎症が認められたが、治験薬と関連なしと判断された。
- 診療を要した有害事象(MAAE)はスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)群において接種後28日間に43/437例(9.8%)で認められ、このうち2/437例(0.5%)〔疲労、皮膚炎(各1件)〕は治験薬と関連ありと判断された。また、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群において接種後28日間に52/377例(13.8%)で認められ、このうち2/377例(0.5%)〔高血圧、じん麻疹(各1件)〕は治験薬と関連ありと判断された。接種後28日以降に1例で背部痛が認められ、治験薬と関連ありと判断された。
- 試験中止に至った有害事象はデータカットオフ時点でいずれの群にも認められなかった。
- 治験責任医師が評価したAESI(心筋炎/心膜炎を含む)はスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)群において認められなかった。また、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群において接種後28日間に1/377例(0.3%)で中等度の非重篤な心拍数不整が認められたが、治験薬と関連なしと判断された。

18歳以上を対象にした追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(海外データ)
(P205試験パートF,G)

- 不整脈SMQに基づくAESIは接種後28日間にスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株 BA.1)群において1/437例(0.2%)で頻脈が認められ、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群において1/377例(0.3%)で心拍数不整が認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
- 心不全SMQに基づくAESIは接種後28日間にスパイクバックス筋注(1価:起源株)群において1/377例(0.3%)で末梢性浮腫が認められたが、治験薬と関連なしと判断された。
- 心筋症SMQに基づくAESIは接種後28日以降にスパイクバックス筋注(1価:起源株)群において1/377例(0.3%)で心不全が認められたが、治験薬と関連なしと判断された。
- 過敏症SMQに基づくAESIは接種後28日間にスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株 BA.1)群において4/437例(0.9%)〔皮膚炎、じん麻疹、接触皮膚炎、斑状皮疹(各1件)〕で認められ、このうち2例〔皮膚炎及びじん麻疹(各1件)〕は治験薬と関連ありと判断された。また、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群において6/377例(1.6%)〔じん麻疹、接触性皮膚炎(各2件)、喘息、湿疹(各1件)〕で認められ、このうち1例〔じん麻疹(1件)〕は治験薬と関連ありと判断された。
- 末梢性ニューロパチーSMQに基づくAESIは接種後28日間にスパイクバックス筋注(1価:起源株)群において1/377例(0.3%)で筋力低下が認められ、接種後28日以降にスパイクバックス筋注(1価:起源株)群において1/377例(0.3%)で感覚鈍麻が認められたが、治験薬と関連なしと判断された。
- 関節炎SMQに基づくAESIは接種後28日間にスパイクバックス筋注(2価:起源株/オミクロン株 BA.1)群において1/437例(0.2%)で関節リウマチが認められたが、治験薬と関連なしと判断された。また、接種後28日以降にスパイクバックス筋注(1価:起源株)群において1/377例(0.3%)で関節炎が認められたが、治験薬と関連なしと判断された。
- 造血障害による血球減少症SMQに基づくAESIは接種後28日以降にスパイクバックス筋注(1価:起源株)群において1/377例(0.3%)で貧血が認められたが、治験薬と関連なしと判断された。
- CMQに基づくAESIはいずれの群にも認められなかった。
- 死亡に至った有害事象はデータカットオフ時点でいずれの群にも認められなかった。

20歳以上を対象にした初回免疫における国内第I/II相臨床試験 (1501試験)

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

5. 20歳以上を対象にした初回免疫における国内第I/II相臨床試験(1501試験)

3)国内第I/II相試験(1501試験)(社内資料, 承認時評価資料)

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

試験概要

試験の種類	無作為化、オブザーバーブラインド、プラセボ対照、並行群間比較試験
目的	スパイクバックス筋注(1価:起源株)を接種したときの免疫原性及び安全性を評価する。
対象	新型コロナワクチン未接種の20歳以上の日本人健康成人男女(200例)
方法	対象を、20～64歳及び65歳以上に層別化し、スパイクバックス筋注(1価:起源株)100μg群又はプラセボ(0.9% 塩化ナトリウム水)群に無作為に割り付け、28日間隔でそれぞれ2回筋肉内接種した(スパイクバックス筋注(1価:起源株)100μg群:150例、プラセボ群:50例)。
評価項目	免疫原性(主要評価項目): 57日目(初回免疫2回目接種後28日)時点のスパイクタンパク質特異的結合抗体の幾何平均値(GMT) 57日目時点のスパイクタンパク質特異的結合抗体の幾何平均増加倍率(GMFR) 57日目時点のスパイクタンパク質特異的結合抗体の抗体陽転率(SCR) これらの年齢層別(20～64歳、65歳以上)解析 免疫原性(副次評価項目): 57日目時点の中和抗体のGMT 57日目時点の中和抗体のGMFR 57日目時点の中和抗体のSCR これらの年齢層別(20～64歳、65歳以上)解析 安全性(主要評価項目): - 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応 - 接種後28日間の非特定有害事象 57日間のSARS-CoV-2の感染率 安全性(副次評価項目): - 試験期間中に認められた重篤な有害事象、診療を要した有害事象(MAAE)、接種中止及び／又は試験中止に至った有害事象 - 試験期間を通じてのSARS-CoV-2の感染率
解析計画	解析対象集団: - 最大の解析対象集団(FAS):無作為化され、治験薬の接種を受けた全被験者 - 治験実施計画書に適合した(PP)対象集団:FASのうち、免疫原性の評価に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、評価可能な免疫原性のデータがある被験者 - 安全性解析対象集団:治験薬の接種を受けた全被験者 免疫原性: 全被験者が試験開始後57日目の来院を完了した後に、免疫原性の主要解析を実施することとした。免疫原性の評価について、それぞれの評価項目の各時点における抗体価の要約統計量及び両側95%信頼区間(以下、95%CI)を算出した。また、接種前の検出限界(LOD)又は定量下限(LLOQ)未満からLOD又はLLOQ以上への変化、あるいは、ベースラインから4倍以上の上昇を抗体陽転と定義し、陽転率の点推定値及び両側95%CIを算出した。これらは、年齢層別(20～64歳、65歳以上)の解析でも同様に行った。接種後57日目の来院がデータカットオフ以降となった1例については、57日目の来院時免疫原性のデータを主要解析に含めていない。 安全性: 全被験者が試験開始後57日目の来院を完了した後に、安全性の主要解析を実施することとした。安全性解析対象集団について、それぞれの有害事象の発現率を求めた。特定副反応の重症度判定は、電子日誌への入力内容に基づき「予防ワクチンの臨床試験に登録された健康な成人及び青年志願者における毒性評価尺度に関する米国食品医薬品局FDAガイダンス」に従って、自動的に判定された。非特定有害事象はMedDRAにより読み替え、器官別大分類及び基本語で要約した。バイタルサイン及び臨床検査は、計量値及び接種前後差の要約統計量を評価時点ごとに算出した。これら安全性に関する検討は、年齢層別(20～64歳、65歳以上)、性別(男性、女性)及びGrade別の集計も行った。接種後57日目の来院がデータカットオフ以降となった1例については、57日目の来院時安全性のデータを主要解析に含めていない。

臨床成績

登録時背景

		スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=150	プラセボ群 N=50
年齢(歳)	中央値(最小値, 最大値)	55.0(20, 77)	53.0(20, 76)
年齢層	20～64歳	100(66.7)	40(80.0)
	65歳以上	50(33.3)	10(20.0)
性別	男性	85(56.7)	27(54.0)
	女性	65(43.3)	23(46.0)
人種	日本人	150(100.0)	50(100.0)
BMI (kg/m ²)	中央値(最小値, 最大値)	22.35(17.2, 29.8)	23.30(18.2, 29.0)

N:評価例数

症例数(%)

割合は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

(1)57日目(初回免疫2回目接種後28日)時点のスパイクタンパク質特異的結合抗体の幾何平均値、幾何平均増加倍率及び抗体陽転率(主要評価項目:含・サブグループ)

			血清結合抗体価 GMT [95%CI]	血清結合抗体価増加倍率 GMFR [95%CI]	抗体陽転率* [95%CI]
スパイク バックス筋注 (1価:起源株)群	全年齢 N=147	前	0.81 [0.70, 0.93]	1009.25 [865.11, 1177.40]	147/147例 100.0% [97.5, 100.0]
		後	813.05 [759.31, 870.60]		
	20～64歳# N=98	前	0.78 [0.66, 0.93]	1037.79 [867.37, 1241.69]	98/98例 100.0% [96.3, 100.0]
		後	810.61 [750.45, 875.60]		
	65歳以上# N=49	前	0.86 [0.66, 1.12]	954.51 [706.61, 1289.37]	49/49例 100.0% [92.7, 100.0]
		後	817.95 [711.35, 940.52]		
プラセボ群	全年齢 N=49	前	0.67 [0.58, 0.77]	0.90 [0.83, 0.98]	1/49例 2.0% [0.1, 10.9]
		後	0.60 [0.53, 0.68]		

N:評価例数 #:サブグループ

GMT:幾何平均値 GMFR:幾何平均増加倍率 前:接種前 後:試験開始後57日目 CI:信頼区間 LOD:検出限界 LLOQ:定量下限

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

(2)57日目(初回免疫2回目接種後28日)時点の中和抗体の幾何平均値、幾何平均増加倍率及び抗体陽転率(副次評価項目:含・サブグループ)

			血清中和抗体価 GMT [95%CI]	血清中和抗体価増加倍率 GMFR [95%CI]	抗体陽転率* [95%CI]
スパイク バックス筋注 (1価:起源株)群	全年齢 N=146	前	79.9 [79.9, 79.9]	21.7 [19.8, 23.8]	146/146例 100.0% [97.5, 100.0]
		後	1731.1 [1579.0, 1897.8]		
	20～64歳# N=97	前	79.9 [79.9, 79.9]	21.6 [19.4, 24.1]	97/97例 100.0% [96.3, 100.0]
		後	1727.4 [1549.0, 1926.5]		
	65歳以上# N=49	前	79.9 [79.9, 79.9]	21.8 [18.3, 25.9]	49/49例 100.0% [92.7, 100.0]
		後	1738.3 [1459.9, 2069.8]		
プラセボ群	全年齢 N=49	前	79.9 [79.9, 79.9]	1.0 [1.0, 1.0]	0/49例 0.0% [0.0, 7.3]
		後	79.9 [79.9, 79.9]		

N:評価例数 #:サブグループ

GMT:幾何平均値 GMFR:幾何平均増加倍率 前:接種前 後:試験開始後57日目 CI:信頼区間 LOD:検出限界 LLOQ:定量下限

*:抗体価がLOD又は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

20歳以上を対象にした初回免疫における国内第I/II相臨床試験
(1501試験)

(3)接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応(主要評価項目)

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群における1回目及び2回目接種後の局所性特定副反応の発現頻度はそれぞれ129/150例(86.0%)、125/147例(85.0%)であり、持続期間の中央値はそれぞれ2.0日、3.0日であった。また、全身性特定副反応の発現頻度はそれぞれ71/150例(47.3%)、121/147例(82.3%)であり、持続期間の中央値はいずれも2.0日であった。

			1回目接種後		2回目接種後	
			スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=150	プラセボ群 N=50	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=147	プラセボ群 N=50
特定副反応全体			138(92.0)	12(24.0)	135(91.8)	11(22.0)
局所性 特定副反応	注射部位疼痛	全体	124(82.7)	3(6.0)	125(85.0)	1(2.0)
		Grade3以上	2(1.3)	0	6(4.1)	0
	リンパ節症*	全体	17(11.3)	2(4.0)	15(10.2)	3(6.0)
		Grade3以上	0	0	0	0
	注射部位紅斑	全体	3(2.0)	0	26(17.7)	0
		Grade3以上	0	0	5(3.4)	0
	注射部位硬結	全体	9(6.0)	0	19(12.9)	0
		Grade3以上	0	0	0	0
	注射部位腫脹	全体	16(10.7)	0	24(16.3)	0
		Grade3以上	2(1.3)	0	4(2.7)	0
全身性 特定副反応	発熱 ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	全体	3(2.0)	1(2.0)	59(40.1)	0
		Grade3以上	1(0.7)	1(2.0)	8(5.4)	0
	疲労	全体	28(18.7)	5(10.0)	93(63.3)	4(8.0)
		Grade3以上	0	0	26(17.7)	0
	筋肉痛	全体	56(37.3)	2(4.0)	73(49.7)	5(10.0)
		Grade3以上	1(0.7)	0	10(6.8)	0
	関節痛	全体	12(8.0)	0	47(32.0)	0
		Grade3以上	0	0	11(7.5)	0
	悪心/嘔吐	全体	1(0.7)	0	6(4.1)	0
		Grade3以上	0	0	0	0
	悪寒	全体	8(5.3)	1(2.0)	74(50.3)	0
		Grade3以上	0	0	7(4.8)	0
	頭痛	全体	20(13.3)	0	70(47.6)	5(10.0)
		Grade3以上	0	0	10(6.8)	0

発現例数(%)

N:評価例数

特定副反応:被験者が電子日誌を用いて評価した副反応

Grade3以上:重症度がGrade3「重度(日常活動を妨げる)」以上と報告された副反応。発熱に関しては 39.0°C 以上の発熱

*:注射側腋窩の腫脹・疼痛

(4) 接種後7日間の年齢別の局所性及び全身性の特定副反応(主要評価項目:サブグループ)

			20～64歳 [#]					
			1回目接種後		2回目接種後		いずれかの接種後	
			スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=100	プラセボ群 N=40	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=98	プラセボ群 N=40	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=100	プラセボ群 N=40
局所性 特定 副反応	注射部位疼痛	全体	88(88.0)	3(7.5)	81(82.7)	0	92(92.0)	3(7.5)
		Grade3以上	2(2.0)	0	2(2.0)	0	4(4.0)	0
	リンパ節症*	全体	12(12.0)	1(2.5)	12(12.2)	0	21(21.0)	1(2.5)
		Grade3以上	0	0	0	0	0	0
	注射部位紅斑	全体	2(2.0)	0	13(13.3)	0	14(14.0)	0
		Grade3以上	0	0	4(4.1)	0	4(4.0)	0
	注射部位硬結	全体	3(3.0)	0	7(7.1)	0	7(7.0)	0
		Grade3以上	0	0	0	0	0	0
	注射部位腫脹	全体	8(8.0)	0	10(10.2)	0	12(12.0)	0
		Grade3以上	2(2.0)	0	3(3.1)	0	4(4.0)	0
全身性 特定 副反応	発熱 ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	全体	2(2.0)	0	42(42.9)	0	42(42.0)	0
		Grade3以上	1(1.0)	0	5(5.1)	0	6(6.0)	0
	疲労	全体	21(21.0)	3(7.5)	64(65.3)	4(10.0)	67(67.0)	7(17.5)
		Grade3以上	0	0	18(18.4)	0	18(18.0)	0
	筋肉痛	全体	41(41.0)	2(5.0)	43(43.9)	2(5.0)	58(58.0)	4(10.0)
		Grade3以上	1(1.0)	0	8(8.2)	0	9(9.0)	0
	関節痛	全体	9(9.0)	0	34(34.7)	0	37(37.0)	0
		Grade3以上	0	0	9(9.2)	0	9(9.0)	0
	悪心/嘔吐	全体	1(1.0)	0	3(3.1)	0	4(4.0)	0
		Grade3以上	0	0	0	0	0	0
	悪寒	全体	5(5.0)	0	58(59.2)	0	60(60.0)	0
		Grade3以上	0	0	7(7.1)	0	7(7.0)	0
	頭痛	全体	18(18.0)	0	53(54.1)	5(12.5)	56(56.0)	5(12.5)
		Grade3以上	0	0	8(8.2)	0	8(8.0)	0

			65歳以上 [#]					
			1回目接種後		2回目接種後		いずれかの接種後	
			スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=50	プラセボ群 N=10	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=49	プラセボ群 N=10	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=50	プラセボ群 N=10
局所性 特定 副反応	注射部位疼痛	全体	36(72.0)	0	44(89.8)	1(10.0)	46(92.0)	1(10.0)
		Grade3以上	0	0	4(8.2)	0	4(8.0)	0
	リンパ節症*	全体	5(10.0)	1(10.0)	3(6.1)	3(30.0)	8(16.0)	3(30.0)
		Grade3以上	0	0	0	0	0	0
	注射部位紅斑	全体	1(2.0)	0	13(26.5)	0	14(28.0)	0
		Grade3以上	0	0	1(2.0)	0	1(2.0)	0
	注射部位硬結	全体	6(12.0)	0	12(24.5)	0	14(28.0)	0
		Grade3以上	0	0	0	0	0	0
	注射部位腫脹	全体	8(16.0)	0	14(28.6)	0	16(32.0)	0
		Grade3以上	0	0	1(2.0)	0	1(2.0)	0
全身性 特定 副反応	発熱 ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	全体	1(2.0)	1(10.0)	17(34.7)	0	18(36.0)	1(10.0)
		Grade3以上	0	1(10.0)	3(6.1)	0	3(6.0)	1(10.0)
	疲労	全体	7(14.0)	2(20.0)	29(59.2)	0	29(58.0)	2(20.0)
		Grade3以上	0	0	8(16.3)	0	8(16.0)	0
	筋肉痛	全体	15(30.0)	0	30(61.2)	3(30.0)	33(66.0)	3(30.0)
		Grade3以上	0	0	2(4.1)	0	2(4.0)	0
	関節痛	全体	3(6.0)	0	13(26.5)	0	13(26.0)	0
		Grade3以上	0	0	2(4.1)	0	2(4.0)	0
	悪心/嘔吐	全体	0	0	3(6.1)	0	3(6.0)	0
		Grade3以上	0	0	0	0	0	0
	悪寒	全体	3(6.0)	1(10.0)	16(32.7)	0	17(34.0)	1(10.0)
		Grade3以上	0	0	0	0	0	0
	頭痛	全体	2(4.0)	0	17(34.7)	0	17(34.0)	0
		Grade3以上	0	0	2(4.1)	0	2(4.0)	0

発現例数(%)

[#]:サブグループ

特定副反応:被験者が電子日誌を用いて評価した副反応

Grade3以上:重症度がGrade3「重度(日常生活を妨げる)」以上と報告された副反応。発熱に関しては 39.0°C 以上の発熱

*:注射側腋窩の腫脹・疼痛

(5)スパイクバックス筋注(1価:起源株)群における

接種後7日間の男女別の局所性及び全身性の特定副反応(主要評価項目:サブグループ)

		1回目接種後		2回目接種後	
		男性 N=85	女性 N=65	男性 N=84	女性 N=63
局所性特定副反応計		72(84.7)	57(87.7)	69(82.1)	56(88.9)
局所性 特定副反応	注射部位疼痛	70(82.4)	54(83.1)	69(82.1)	56(88.9)
	リンパ節症*	9(10.6)	8(12.3)	10(11.9)	5(7.9)
	注射部位紅斑	0	3(4.6)	8(9.5)	18(28.6)
	注射部位硬結	5(5.9)	4(6.2)	8(9.5)	11(17.5)
	注射部位腫脹	6(7.1)	10(15.4)	8(9.5)	16(25.4)
全身性特定副反応計		33(38.8)	38(58.5)	63(75.0)	58(92.1)
全身性 特定副反応	発熱(≥38℃)	1(1.2)	2(3.1)	23(27.4)	36(57.1)
	疲労	12(14.1)	16(24.6)	48(57.1)	45(71.4)
	筋肉痛	27(31.8)	29(44.6)	36(42.9)	37(58.7)
	関節痛	7(8.2)	5(7.7)	18(21.4)	29(46.0)
	悪心/嘔吐	0	1(1.5)	3(3.6)	3(4.8)
	悪寒	3(3.5)	5(7.7)	37(44.0)	37(58.7)
	頭痛	6(7.1)	14(21.5)	32(38.1)	38(60.3)

発現例数(%)

N:評価例数

特定副反応:被験者が電子日誌を用いて評価した副反応

*:注射側腋窩の腫脹・疼痛

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

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

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

発現例数(%)

N:評価例数

割合は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

(7)試験期間中※に認められた非特定有害事象(副次評価項目)

※いずれかの接種後28日間又はデータカットオフ時点まで

治験薬との因果関係を問わない非特定有害事象は、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群において45/150例(30.0%)で認められた。このうち治験薬と関連ありと判断された非特定有害事象は、27/150例(18.0%)で認められ、注射部位そう痒感9/150例(6.0%)、胸部不快感、注射部位発疹、注射部位熱感、頻尿及び口腔咽頭痛各2/150例(1.3%)、リンパ節症、動悸、回転性めまい、結膜出血、高眼圧症、腹部膨満、消化不良、口の感覚鈍麻、腋窩痛、注射部位内出血、注射部位紅斑、ワクチン接種部位そう痒感、浮動性めまい及び感覚鈍麻各1/150例(0.7%)であった。

また、プラセボ群において1/150例(2.0%)で認められた。このうち治験薬と関連ありと判断された非特定有害事象は、1/150例(2.0%)で認められた。

- 重篤な有害事象はデータカットオフ時点でいずれの群にも認められなかった。
- 診療を要した有害事象(MAAE)はスパイクバックス筋注(1価:起源株)群においていずれかの接種後28日間に7/150例(4.7%)で認められた。また、プラセボ群においていずれかの接種後28日間に1/150例(2.0%)で認められた。
- 試験中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。2回目接種中止に至った有害事象はスパイクバックス筋注(1価:起源株)群において接種後28日間に3/150例(0.2%)〔注射部位発疹(2例)、注射部位疼痛、疲労、関節痛、頭痛及び腋窩痛(各1例)(全て同一症例)〕に認められ、いずれも治験薬と関連ありと判断された。
- 死亡に至った有害事象はデータカットオフ時点でいずれの群にも認められなかった。

(8)57日間のSARS-CoV-2の感染率(主要評価項目)

57日間にSARS-CoV-2に感染した被験者は、いずれの群でも認められなかった。

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

6. 18歳以上を対象にした初回免疫における海外第Ⅲ相臨床試験(海外データ)(P301試験)

1) 海外第Ⅲ相臨床試験(P301試験)(社内資料,承認時評価資料)
2) Baden LR, et al. N Engl J Med. 2021; 384(5): 403-416
(著者にModerna社の社員を含む。本試験はModerna社の資金提供により実施された。)

以下の成績は中間解析の結果(データカットオフ:2020年11月25日)である。

試験概要

試験の種類	無作為化、層別化、オブザーバーブラインド、プラセボ対照試験
目的	スパイクバックス筋注(1価:起源株)を接種したときの有効性、免疫原性及び安全性を評価する。
対象	SARS-CoV-2感染歴が確認されていない、新型コロナワクチン未接種の18歳以上の男女(COVID-19重症化リスクの高い被験者を含む)(30,351例)
方法	対象を年齢層(18~64歳、65歳以上)とCOVID-19の重症化リスク(慢性呼吸器疾患、心臓病、重度肥満、糖尿病、肝疾患、HIV感染症)により層別化し1:1の比率で無作為に割り付け、28日間隔でスパイクバックス筋注(1価:起源株)100µg(15,181例)又はプラセボ(15,170例)をそれぞれ2回筋肉内接種した。
評価項目	有効性(主要評価項目): 43日目(初回免疫2回目接種後14日)以降に発症したCOVID-19に対する予防効果(SARS-CoV-2による感染症に対するワクチンの有効性) 有効性(副次評価項目): 43日目以降に発症した重症*COVID-19に対する予防効果 15日目(初回免疫1回目接種後14日)以降に発症したCOVID-19に対する予防効果 - 登録時SARS-CoV-2感染の有無に関わらず43日目以降に発症したCOVID-19に対する予防効果 安全性(主要評価項目): - 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応 - 接種後28日間の非特定有害事象 - 試験期間中に認められた重篤な有害事象、診療を要した有害事象(MAAE)、接種中止及び/又は試験中止に至った有害事象
解析計画	解析対象集団: - 無作為割付け集団:被験者の治療状況にかかわらず、無作為割付けされた全被験者 - 最大の解析対象集団(FAS):無作為化され、治験薬の接種を受けた全被験者 - mITT集団:FASのうち、治験薬初回接種前の1日目時点でCOVID-19感染の免疫学的又はウイルス学的エビデンスが認められなかった〔すなわち、1日目の鼻咽喉ぬぐい液の検査陰性かつ/又はSARS-CoV-2ヌクレオカプシドに対する結合抗体が検出限界未満又は定量下限(LLOQ)〕全被験者 - 治験実施計画書に適合した(PP)対象集団:mITT集団のうち、スケジュール通りに治験薬の規定接種を受け、治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者 - 免疫原性解析集団:FASのうち、スパイクバックス筋注(1価:起源株)の免疫原性を特徴付けるためにサンプリングされ、主要又は重要な免疫原性又はデータに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、治験薬の初回接種前及び初回接種後に有効な免疫原性検査結果がある被験者、免疫原性データを解析する前に、免疫原性解析集団の詳細を記録した - 特定副反応安全性解析対象集団:無作為化され、治験薬の接種を受け、特定副反応データを提供した被験者 - 安全性解析対象集団:無作為化され、治験薬の接種を受けた全被験者 有効性: 本試験はCase Drivenの試験であり、スパイクバックス筋注(1価:起源株)が60%のCOVID-19発症抑制を示すことを90%の確率で検出できるCOVID-19発症例数(151例)を確認した時点でスパイクバックス筋注(1価:起源株)の有効性を評価するため、本試験の対象例数は、COVID-19の実際の発症数によって変動する。なお、この151例に対し35%及び70%の発症例数を認めた時点で中間解析を行う計画とした。有効性評価は、主要評価項目では群間ハザード比(HR)から算出した減少率$(1 - HR) \times 100$を抑制率とし、その群間差を、層別化係数(年齢層、COVID-19重症化リスク、性、人種)による調整後のCox比例ハザード回帰モデルにより推定した。また、層別化因子に基づくサブグループでも発症抑制率を推定した。なお、それぞれの発症率及び発症抑制率は点推定値と95%信頼区間(以下、95%CI)で示す。 安全性: 安全性評価は、MedDRA ver. 23.0により分類した後、それぞれのGrade別発現率を求め、年齢層別(18~64歳、65歳以上)の集計も行った。

*:初回の重症COVID-19は、以下のいずれかを満たすことと定義した。

- 重症の全身性疾患を示す臨床徴候、呼吸数30/分以上、心拍数125/分以上、海面レベルの室内気でのSpO₂が93%以下、又は動脈血酸素分圧の吸入酸素濃度に対する比率(arterial oxygen partial pressure to fractional inspired oxygen, PaO₂/FIO₂)が300mmHg未満
- 呼吸不全又は急性呼吸窮迫症候群(高流量酸素療法、非侵襲的換気又は機械的換気、又は体外式膜型人工肺が必要と定義)、ショックの所見(収縮期血圧90mmHg未満、拡張期血圧が60mmHg未満、又は昇圧薬を必要とする)
- 重大な急性の腎機能障害、肝機能障害又は神経機能障害
- 集中治療室への入院又は死亡

18歳以上を対象にした初回免疫における海外第Ⅲ相臨床試験(海外データ)
(P301試験)

登録時背景

		スパイクバックス筋注(1価:起源株)群 N=15,181	プラセボ群 N=15,170
年齢(歳)	中央値(最小値, 最大値)	53.0(18, 95)	52.0(18, 95)
性別	男性	7,923(52.2)	8,062(53.1)
	女性	7,258(47.8)	7,108(46.9)
人種	白人	12,029(79.2)	11,995(79.1)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	1,563(10.3)	1,527(10.1)
	アジア人	651(4.3)	731(4.8)
	アメリカ系インディアン又は アラスカ原住民	112(0.7)	121(0.8)
	ハワイ原住民又はその他の 太平洋諸島系	35(0.2)	32(0.2)
	多民族	315(2.1)	321(2.1)
	その他	321(2.1)	316(2.1)
	不明	59(0.4)	54(0.4)
	報告なし	96(0.6)	73(0.5)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	3,121(20.6)	3,114(20.5)
	ヒスパニック系又はラテン系以外	11,918(78.5)	11,917(78.6)
	不明	38(0.3)	54(0.4)
	報告なし	104(0.7)	85(0.6)
BMI(kg/m ²)	中央値	28.12	28.13
年齢層とCOVID-19 重症化リスク	18~64歳・リスクなし	8,888(58.5)	8,886(58.6)
	18~64歳・リスクあり	2,530(16.7)	2,535(16.7)
	65歳以上	3,763(24.8)	3,749(24.7)

症例数(%)

N:評価例数
割合は最大の解析対象集団(FAS)を分母として算出した。

リスク(COVID-19の重症化リスク):

以下の併存疾患が1つ以上ある場合はCOVID-19重症化リスクありとする。

- 慢性肺疾患(肺気腫、慢性気管支炎、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、中等度～重度の喘息)
- 重大な心疾患(心不全、冠動脈疾患、先天性心疾患、心筋症、肺高血圧症)
- 糖尿病(1型、2型又は妊娠糖尿病の既往)
- 肝疾患
- HIV感染症
- 重度の肥満(BMI $\geq$ 40)

登録時のCOVID-19重症化リスク因子の保有状況

COVID-19重症化リスク因子	スパイクバックス筋注(1価:起源株)群 N=15,181	プラセボ群 N=15,170
慢性肺疾患	710(4.7)	744(4.9)
重大な心疾患	752(5.0)	744(4.9)
糖尿病	1,435(9.5)	1,440(9.5)
肝疾患	100(0.7)	96(0.6)
HIV感染症	92(0.6)	87(0.6)
重度の肥満	1,025(6.8)	1,021(6.7)

症例数(%)

N:評価例数
割合は最大の解析対象集団(FAS)を分母として算出した。

登録時のSARS-CoV-2感染状況

		スパイクバックス筋注(1価:起源株)群 N=15,181	プラセボ群 N=15,170
初回免疫1回目接種前の SARS-CoV-2検査結果	陰性*	14,550(95.8)	14,598(96.2)
	陽性	343(2.3)	337(2.2)
	データなし	288(1.9)	235(1.5)
初回免疫1回目接種前の RT-PCR検査結果	陰性	14,917(98.3)	14,923(98.4)
	陽性	87(0.6)	95(0.6)
	データなし	177(1.2)	152(1.0)
初回免疫1回目接種前の 抗体検査結果	陰性	14,690(96.8)	14,726(97.1)
	陽性	305(2.0)	303(2.0)
	データなし	186(1.2)	141(0.9)

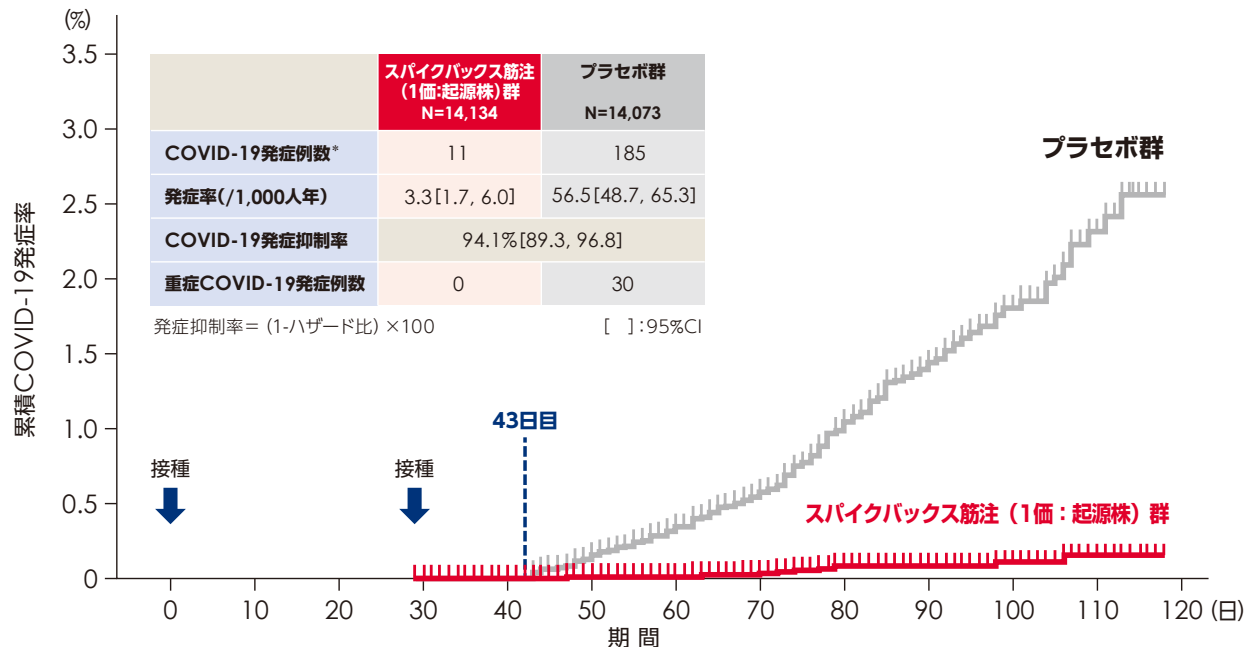
症例数(%)

N:評価例数 SARS-CoV-2:新型コロナウイルス RT-PCR:逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
*陰性の定義:RT-PCR、抗体検査結果ともに陰性の場合
割合は最大の解析対象集団(FAS)を分母として算出した。

(1)43日目(初回免疫2回目接種後14日)以降に発症したCOVID-19に対する予防効果

(SARS-CoV-2による感染症に対するワクチンの有効性)(主要評価項目/PP対象集団)

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



プラセボ群 (n)	14,073	14,073	14,073	14,072	13,416	12,992	12,361	11,147	9,474	6,563	3,971	1,172	0
スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 (n)	14,134	14,134	14,134	14,133	13,483	13,073	12,508	11,315	9,684	6,721	4,094	1,209	0

*: 43日目以降に発症したCOVID-19の例数

発症抑制率は投与群を共変量とし、年齢・COVID-19重症化リスク(18~64歳(重症化リスク因子なし)、18~64歳(重症化リスク因子あり)、65歳以上)を層別因子としたCox比例ハザードモデルを用いて算出した。

各群の発症率は各イベント確定例数をat riskの被験者数で除したものと定義し、各群の人・年(at risk期間の合計)で調整した。両側95%CIは正確法(ポワソン分布)を用いて算出した。

(2)43日目(初回免疫2回目接種後14日)以降に発症したCOVID-19に対する予防効果

(SARS-CoV-2による感染症に対するワクチンの有効性)(主要評価項目・サブグループ/PP対象集団)

	発症抑制率 [95%CI]	発症例数*	
		スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群	プラセボ群
全年齢層	94.1% [89.3, 96.8]	11/14,134例 (3.3[1.7, 6.0])	185/14,073例 (56.5[48.7, 65.3])
18~64歳	95.6% [90.6, 97.9]	7/10,551例	156/10,521例
65歳以上	86.4% [61.4, 95.2]	4/3,583例	29/3,552例

(): 発症率(/1,000人年)、[] : 95%CI

*: 43日目以降に発症したCOVID-19の例数

発症抑制率 = (1-ハザード比) × 100

発症抑制率は投与群を共変量とし、年齢・COVID-19重症化リスク(18~64歳(重症化リスク因子なし)、18~64歳(重症化リスク因子あり)、65歳以上)を層別因子としたCox比例ハザードモデルを用いて算出した。

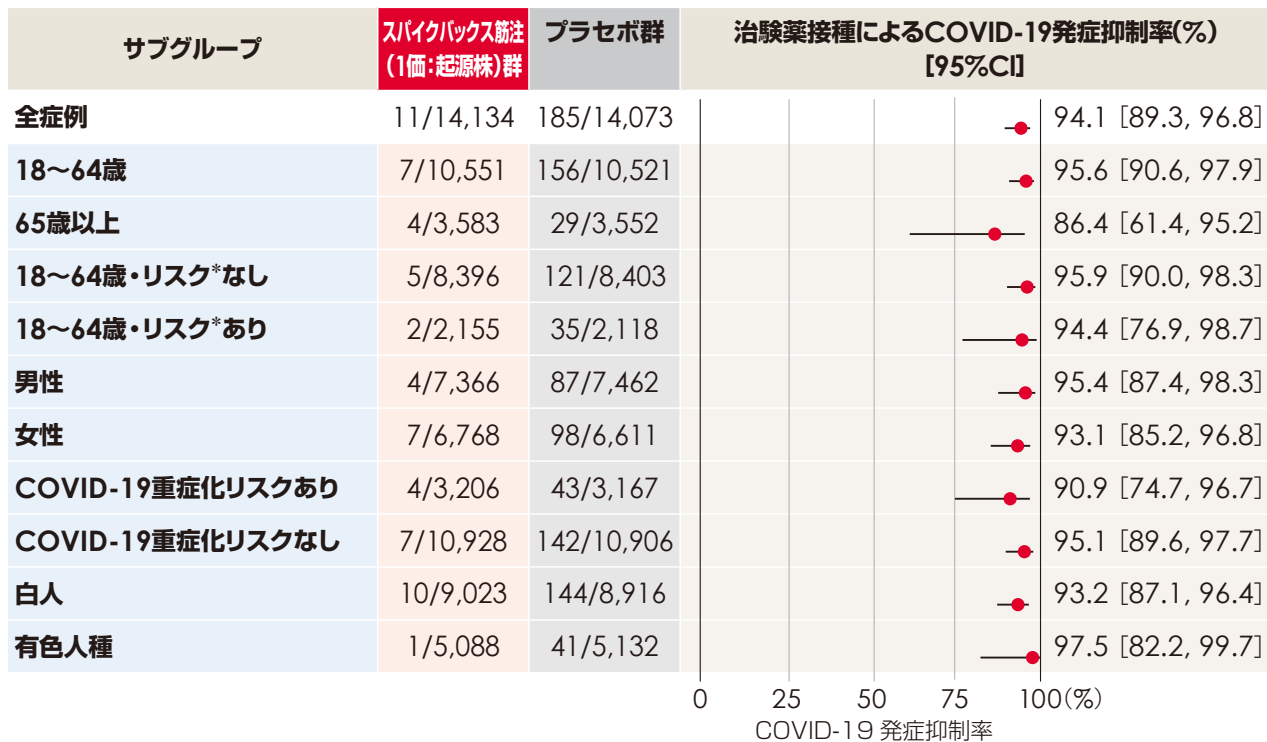
各群の発症率は各イベント確定例数をat riskの被験者数で除したものと定義し、各群の人・年(at risk期間の合計)で調整した。両側95%CIは正確法(ポワソン分布)を用いて算出した。

COVID-19発症の定義

COVID-19 陽性 (RT-PCR) + ・ いずれかを認める (肺炎所見、咳嗽、息切れ、呼吸困難)
・ 2項目以上を認める (38℃以上の発熱、悪寒、筋肉痛、頭痛、喉の痛み、嗅覚・味覚障害)

18歳以上を対象にした初回免疫における海外第Ⅲ相臨床試験(海外データ)
(P301試験)

(3)43日目(初回免疫2回目接種後14日)以降に発症したCOVID-19に対する予防効果
(SARS-CoV-2による感染症に対するワクチンの有効性)(主要評価項目・サブグループ)



*:COVID-19重症化リスク
発症抑制率=(1-ハザード比)×100
発症抑制率は投与群を共変量とし、年齢・COVID-19重症化リスク[18~64歳(重症化リスク因子なし)、18~64歳(重症化リスク因子あり)、65歳以上)を層別因子としたCox比例ハザードモデルを用いて算出した。

(4)43日目(初回免疫2回目接種後14日)以降に発症した重症COVID-19に対する予防効果、15日目(初回免疫1回目接種後14日)以降に発症したCOVID-19に対する予防効果、登録時SARS-CoV-2感染の有無に関わらず43日目以降に発症したCOVID-19に対する予防効果(副次評価項目)

副次評価項目(有効性)	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群	プラセボ群	発症抑制率(%) [95%CI]
解析母集団:PP対象集団			
43日目以降に発症した重症COVID-19の例数	0/14,134	30/14,073	100.0 [NE, 100.0]
15日目以降に発症したCOVID-19の例数	11/14,134	225/14,073	95.2 [91.2, 97.4]
解析母集団:FAS			
登録時SARS-CoV-2感染の有無に関わらず43日目以降に発症したCOVID-19の例数	12/15,181	187/15,170	93.6 [88.6, 96.5]

発症抑制率=(1-ハザード比)×100
発症抑制率は投与群を共変量とし、年齢・COVID-19重症化リスク[18~64歳(重症化リスク因子なし)、18~64歳(重症化リスク因子あり)、65歳以上)を層別因子としたCox比例ハザードモデルを用いて算出した。

(5) 接種後7日間の特定副反応 (主要評価項目: 含・サブグループ)

	群	N	1回目接種後 発現例数 (%)					2回目接種後 発現例数 (%)				
			全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
全年齢層	VA	1回目:15,168 2回目:14,677	13,319 (87.8)	9,342 (61.6)	3,124 (20.6)	848 (5.6)	5 (<0.1)	13,534 (92.2)	4,855 (33.1)	5,781 (39.4)	2,884 (19.6)	14 (<0.1)
	PL	1回目:15,155 2回目:14,566	7,284 (48.0)	5,147 (34.0)	1,770 (11.7)	361 (2.4)	6 (<0.1)	6,232 (42.8)	4,354 (29.9)	1,534 (10.5)	341 (2.3)	3 (<0.1)
18~64歳 [#]	VA	1回目:11,406 2回目:10,985	10,261 (90.0)	6,959 (61.0)	2,593 (22.7)	704 (6.2)	5 (<0.1)	10,231 (93.1)	3,294 (30.0)	4,576 (41.7)	2,349 (21.4)	12 (0.1)
	PL	1回目:11,407 2回目:10,918	5,738 (50.3)	4,003 (35.1)	1,459 (12.8)	272 (2.4)	4 (<0.1)	4,902 (44.9)	3,397 (31.1)	1,248 (11.4)	255 (2.3)	2 (<0.1)
65歳以上 [#]	VA	1回目:3,762 2回目:3,692	3,058 (81.3)	2,383 (63.3)	531 (14.1)	144 (3.8)	0	3,303 (89.5)	1,561 (42.3)	1,205 (32.6)	535 (14.5)	2 (<0.1)
	PL	1回目:3,748 2回目:3,648	1,546 (41.2)	1,144 (30.5)	311 (8.3)	89 (2.4)	2 (<0.1)	1,330 (36.5)	957 (26.2)	286 (7.8)	86 (2.4)	1 (<0.1)

N: 評価例数 (電子日誌により評価した例数)

VA: スパイクボックス筋注 (1価: 起源株) 群 PL: プラセボ群 # : サブグループ Gradeの詳細は65頁参照

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

Grade4の特定副反応

1回目接種後 スパイクボックス筋注 (1価: 起源株) 群 (重複例あり): 発熱 (4例)、疲労 (1例)、関節痛 (1例)
プラセボ群: 発熱 (6例)

2回目接種後 スパイクボックス筋注 (1価: 起源株) 群: 発熱 (13例)、悪心／嘔吐 (1例)
プラセボ群: 発熱 (3例)

(6) 接種後7日間の主な特定副反応* (主要評価項目: 全年齢層)

	1回目接種後 発現例数 (%)						2回目接種後 発現例数 (%)					
	スパイクボックス筋注 (1価: 起源株) 群			プラセボ群			スパイクボックス筋注 (1価: 起源株) 群			プラセボ群		
	N	全体	Grade3 以上	N	全体	Grade3 以上	N	全体	Grade3 以上	N	全体	Grade3 以上
注射部位 疼痛	15,164	12,690 (83.7)	416 (2.7)	15,151	2,658 (17.5)	55 (0.4)	14,673	12,943 (88.2)	604 (4.1)	14,562	2,477 (17.0)	40 (0.3)
頭痛	15,163	4,951 (32.7)	271 (1.8)	15,150	4,027 (26.6)	196 (1.3)	14,673	8,602 (58.6)	659 (4.5)	14,562	3,410 (23.4)	162 (1.1)
疲労	15,163	5,635 (37.2)	151 (1.0)	15,150	4,133 (27.3)	105 (0.7)	14,673	9,582 (65.3)	1,428 (9.7)	14,560	3,403 (23.4)	106 (0.7)
筋肉痛	15,163	3,441 (22.7)	90 (0.6)	15,150	2,071 (13.7)	47 (0.3)	14,673	8,508 (58.0)	1,318 (9.0)	14,560	1,809 (12.4)	52 (0.4)
関節痛	15,163	2,511 (16.6)	61 (0.4)	15,150	1,783 (11.8)	37 (0.2)	14,673	6,284 (42.8)	770 (5.2)	14,560	1,569 (10.8)	44 (0.3)
悪寒	15,163	1,253 (8.3)	24 (0.2)	15,150	878 (5.8)	14 (<0.1)	14,673	6,482 (44.2)	191 (1.3)	14,560	809 (5.6)	17 (0.1)
発熱 ^{a)}	15,164	115 (0.8)	15 (0.1)	15,153	44 (0.3)	8 (<0.1)	14,669	2,278 (15.5)	215 (1.5)	14,559	43 (0.3)	5 (<0.1)

N: 評価例数 Grade3以上: 65頁参照

a) 口腔内体温が38℃以上、39℃以上をGrade3以上とした。

※ スパイクボックス筋注 (1価: 起源株) 群で各接種後7日間に発現した副反応のうち、発現頻度>20%又は複数例のGrade4が発現した副反応。

18歳以上を対象にした初回免疫における海外第Ⅲ相臨床試験（海外データ）
（P301試験）

（7）接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応（主要評価項目：含・サブグループ）

スパイクバックス筋注（1価：起源株）群における1回目及び2回目接種後の局所性特定副反応の発現頻度はそれぞれ12,765/15,164例（84.2%）、13,006/14,673例（88.6%）であった。また、全身性特定副反応の発現頻度はそれぞれ8,320/15,167例（54.9%）、11,652/14,677例（79.4%）であった。

			1回目接種後		2回目接種後			
			発現例数 (%)		発現例数 (%)			
			スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=15,168	プラセボ群 N=15,155	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=14,677	プラセボ群 N=14,566		
全年齢層	局所性 特定副反応	注射部位疼痛	全体 Grade3以上	12,690 ^{a)} (83.7) 416(2.7)	2,658 ^{c)} (17.5) 55(0.4)	12,943 ^{f)} (88.2) 604(4.1)	2,477 ⁱ⁾ (17.0) 40(0.3)	
		注射部位紅斑	全体 Grade3以上	430 ^{b)} (2.8) 42(0.3)	67 ^{c)} (0.4) 13(<0.1)	1,257 ^{f)} (8.6) 287(2.0)	56 ⁱ⁾ (0.4) 15(0.1)	
		注射部位腫脹	全体 Grade3以上	932 ^{b)} (6.1) 82(0.5)	52 ^{c)} (0.3) 6(<0.1)	1,789 ^{f)} (12.2) 254(1.7)	49 ⁱ⁾ (0.3) 11(<0.1)	
		リンパ節症*	全体 Grade3以上	1,553 ^{b)} (10.2) 49(0.3)	722 ^{c)} (4.8) 27(0.2)	2,090 ^{f)} (14.2) 67(0.5)	567 ⁱ⁾ (3.9) 19(0.1)	
	全身性 特定副反応	発熱 (≥38℃)	全体 Grade3以上	115 ^{a)} (0.8) 15(<0.1)	44 ^{d)} (0.3) 8(<0.1)	2,278 ^{g)} (15.5) 215(1.5)	43 ^{j)} (0.3) 5(<0.1)	
		頭痛	全体 Grade3以上	4,951 ^{b)} (32.7) 271(1.8)	4,027 ^{e)} (26.6) 196(1.3)	8,602 ^{h)} (58.6) 659(4.5)	3,410 ⁱ⁾ (23.4) 162(1.1)	
		疲労	全体 Grade3以上	5,635 ^{b)} (37.2) 151(1.0)	4,133 ^{e)} (27.3) 105(0.7)	9,582 ^{h)} (65.3) 1,428(9.7)	3,403 ^{k)} (23.4) 106(0.7)	
		筋肉痛	全体 Grade3以上	3,441 ^{b)} (22.7) 90(0.6)	2,071 ^{e)} (13.7) 47(0.3)	8,508 ^{h)} (58.0) 1,318(9.0)	1,809 ^{k)} (12.4) 52(0.4)	
		関節痛	全体 Grade3以上	2,511 ^{b)} (16.6) 61(0.4)	1,783 ^{e)} (11.8) 37(0.2)	6,284 ^{h)} (42.8) 770(5.2)	1,569 ^{k)} (10.8) 44(0.3)	
		悪心／嘔吐	全体 Grade3以上	1,262 ^{b)} (8.3) 10(<0.1)	1,074 ^{e)} (7.1) 12(<0.1)	2,785 ^{h)} (19.0) 21(0.1)	934 ^{k)} (6.4) 11(<0.1)	
		悪寒	全体 Grade3以上	1,253 ^{b)} (8.3) 24(0.2)	878 ^{e)} (5.8) 14(<0.1)	6,482 ^{h)} (44.2) 191(1.3)	809 ^{k)} (5.6) 17(0.1)	
	#18歳以上	局所性 特定副反応	注射部位疼痛	全体 Grade3以上	9,908 ^{b)} (86.9) 366(3.2)	2,177 ⁿ⁾ (19.1) 23(0.2)	9,873 ^{o)} (89.9) 506(4.6)	2,040 ^{q)} (18.7) 22(0.2)
			注射部位紅斑	全体 Grade3以上	344 ^{b)} (3.0) 34(0.3)	47 ⁿ⁾ (0.4) 11(<0.1)	982 ^{o)} (8.9) 210(1.9)	43 ^{q)} (0.4) 12(0.1)
注射部位腫脹			全体 Grade3以上	767 ^{b)} (6.7) 62(0.5)	34 ⁿ⁾ (0.3) 3(<0.1)	1,389 ^{o)} (12.6) 182(1.7)	36 ^{q)} (0.3) 4(<0.1)	
リンパ節症*			全体 Grade3以上	1,322 ^{b)} (11.6) 37(0.3)	567 ⁿ⁾ (5.0) 13(0.1)	1,775 ^{o)} (16.2) 46(0.4)	470 ^{q)} (4.3) 11(0.1)	
全身性 特定副反応		発熱 (≥38℃)	全体 Grade3以上	105 ^{m)} (0.9) 14(0.1)	37 ⁿ⁾ (0.3) 5(<0.1)	1,908 ^{p)} (17.4) 196(1.8)	39 ^{r)} (0.4) 4(<0.1)	
		頭痛	全体 Grade3以上	4,030 ^{b)} (35.3) 219(1.9)	3,304 ⁿ⁾ (29.0) 162(1.4)	6,898 ^{o)} (62.8) 553(5.0)	2,760 ^{q)} (25.3) 129(1.2)	
		疲労	全体 Grade3以上	4,384 ^{b)} (38.4) 121(1.1)	3,282 ⁿ⁾ (28.8) 83(0.7)	7,430 ^{o)} (67.6) 1,174(10.7)	2,687 ^{r)} (24.6) 86(0.8)	
		筋肉痛	全体 Grade3以上	2,699 ^{b)} (23.7) 73(0.6)	1,628 ⁿ⁾ (14.3) 38(0.3)	6,769 ^{o)} (61.6) 1,113(10.1)	1,411 ^{r)} (12.9) 42(0.4)	
		関節痛	全体 Grade3以上	1,893 ^{b)} (16.6) 48(0.4)	1,327 ⁿ⁾ (11.6) 29(0.3)	4,993 ^{o)} (45.5) 647(5.9)	1,172 ^{r)} (10.7) 37(0.3)	
		悪心／嘔吐	全体 Grade3以上	1,068 ^{b)} (9.4) 6(<0.1)	908 ⁿ⁾ (8.0) 8(<0.1)	2,348 ^{o)} (21.4) 10(<0.1)	801 ^{r)} (7.3) 8(<0.1)	
		悪寒	全体 Grade3以上	1,051 ^{b)} (9.2) 17(0.1)	730 ⁿ⁾ (6.4) 8(<0.1)	5,341 ^{o)} (48.6) 164(1.5)	658 ^{r)} (6.0) 15(0.1)	

			1回目接種後 発現例数 (%)		2回目接種後 発現例数 (%)	
			スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=3,762	プラセボ群 N=3,748	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=3,692	プラセボ群 N=3,648
# 65歳以上	局所性 特定副反応	注射部位疼痛 全体 Grade3以上	2,782(74.0) 50(1.3)	481 ^{u)} (12.8) 32(0.9)	3,070 ^{w)} (83.2) 98(2.7)	437(12.0) 18(0.5)
		注射部位紅斑 全体 Grade3以上	86 ^{s)} (2.3) 8(0.2)	20 ^{u)} (0.5) 2(<0.1)	275 ^{w)} (7.5) 77(2.1)	13(0.4) 3(<0.1)
		注射部位腫脹 全体 Grade3以上	165 ^{s)} (4.4) 20(0.5)	18 ^{u)} (0.5) 3(<0.1)	400 ^{w)} (10.8) 72(2.0)	13(0.4) 7(0.2)
		リンパ節症* 全体 Grade3以上	231 ^{s)} (6.1) 12(0.3)	155 ^{u)} (4.1) 14(0.4)	315 ^{w)} (8.5) 21(0.6)	97(2.7) 8(0.2)
	全身性 特定副反応	発熱(≥38℃) 全体 Grade3以上	10 ^{t)} (0.3) 1(<0.1)	7(0.2) 3(<0.1)	370 ^{x)} (10.0) 19(0.5)	4 ^{y)} (0.1) 1(<0.1)
		頭痛 全体 Grade3以上	921 ^{s)} (24.5) 52(1.4)	723 ^{v)} (19.3) 34(0.9)	1,704 ^{w)} (46.2) 106(2.9)	650(17.8) 33(0.9)
		疲労 全体 Grade3以上	1,251 ^{s)} (33.3) 30(0.8)	851 ^{v)} (22.7) 22(0.6)	2,152 ^{w)} (58.3) 254(6.9)	716(19.6) 20(0.5)
		筋肉痛 全体 Grade3以上	742 ^{s)} (19.7) 17(0.5)	443 ^{v)} (11.8) 9(0.2)	1,739 ^{w)} (47.1) 205(5.6)	398(10.9) 10(0.3)
		関節痛 全体 Grade3以上	618 ^{s)} (16.4) 13(0.3)	456 ^{v)} (12.2) 8(0.2)	1,291 ^{w)} (35.0) 123(3.3)	397(10.9) 7(0.2)
		悪心/嘔吐 全体 Grade3以上	194 ^{s)} (5.2) 4(0.1)	166 ^{v)} (4.4) 4(0.1)	437 ^{w)} (11.8) 11(0.3)	133(3.6) 3(<0.1)
		悪寒 全体 Grade3以上	202 ^{s)} (5.4) 7(0.2)	148 ^{v)} (3.9) 6(0.2)	1,141 ^{w)} (30.9) 27(0.7)	151(4.1) 2(<0.1)

N:評価例数 #:サブグループ

*:注射側腋窩の腫脹・疼痛

a)N=15,164、b)N=15,163、c)N=15,151、d)N=15,153、e)N=15,150、f)N=14,673、g)N=14,669、h)N=14,673、i)N=14,562、j)N=14,559、k)N=14,560、l)N=11,402、m)N=11,404、n)N=11,405、o)N=10,984、p)N=10,979、q)N=10,914、r)N=10,912、s)N=3,761、t)N=3,760、u)N=3,746、v)N=3,745、w)N=3,689、x)N=3,690、y)N=3,647

18歳以上を対象にした初回免疫における海外第Ⅲ相臨床試験(海外データ)
(P301試験)

(8) 特定副反応の重症度Gradeの定義

	Grade0	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
注射部位疼痛	なし	活動に支障なし	活動に何らかの支障あり	日常活動を妨げる	救急外来受診又は入院
注射部位紅斑	<25mm	25~50mm	51~100mm	>100mm	ネクロシス又は剥離性皮膚炎
注射部位腫脹	<25mm	25~50mm	51~100mm	>100mm	ネクロシス
リンパ節症*	なし	活動に支障なし	活動に何らかの支障あり	日常活動を妨げる	救急外来受診又は入院
発熱	<38.0℃	38.0~38.4℃	38.5~38.9℃	39.0~40.0℃	>40.0℃
頭痛	なし	活動に支障なし	活動に何らかの支障あり	日常活動を妨げる	救急外来受診又は入院
疲労 筋肉痛 関節痛	なし	活動に支障なし	活動に何らかの支障あり	日常活動を妨げる	救急外来受診又は入院
悪心／嘔吐	なし	活動に支障なし	活動に何らかの支障あり	日常活動を妨げる	救急外来受診又は入院
悪寒	なし	活動に支障なし	活動に何らかの支障あり	日常活動を妨げる	救急外来受診又は入院

*: 注射側腋窩の腫脹・疼痛

臨床成績

(9) 接種後28日間の非特定有害事象(治験薬との因果関係あり)(主要評価項目: 含・サブグループ)
1回目又は2回目のいずれかの接種後28日間の非特定有害事象(治験薬との因果関係あり)

	全年齢層		18~64歳 [#]		65歳以上 [#]	
	スパイクバックス筋注 (1価: 起源株)群 N=15,185	プラセボ群 N=15,166	スパイクバックス筋注 (1価: 起源株)群 N=11,415	プラセボ群 N=11,416	スパイクバックス筋注 (1価: 起源株)群 N=3,770	プラセボ群 N=3,750
全ての非特定有害事象	1,242(8.2)	686(4.5)	938(8.2)	526(4.6)	304(8.1)	160(4.3)
重度の有害事象	71(0.5)	28(0.2)	49(0.4)	19(0.2)	22(0.6)	9(0.2)
重篤な有害事象	6(<0.1)	4(<0.1)	4(<0.1)	3(<0.1)	2(<0.1)	1(<0.1)
診療を要した有害事象	140(0.9)	83(0.5)	110(1.0)	68(0.6)	30(0.8)	15(0.4)
2回目接種の中止に至った有害事象	18(0.1)	15(<0.1)	14(0.1)	10(<0.1)	4(0.1)	5(0.1)
試験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0

発現例数(%)

N: 評価例数 #: サブグループ

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

割合は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

(10)試験期間中※に認められた非特定有害事象(主要評価項目:全年齢層)

※いずれかの接種後28日間又はデータカットオフ時点まで

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

- 重篤な有害事象はスパイクバックス筋注(1価:起源株)群においてデータカットオフ時点に147/15,185例(1.0%)で認められ、そのうち7例〔顔面腫脹(2例)、自律神経失調、呼吸困難、悪心、嘔吐、関節リウマチ、末梢性浮腫、B細胞性小リンパ球性リンパ腫(各1例)〕は治験薬と関連ありと判断された。また、プラセボ群においてデータカットオフ時点に153/15,166例(1.0%)で認められ、そのうち5例〔錯感覚、肺塞栓症、リウマチ性多発筋痛、顔面腫脹、熱感、ワクチン接種に対する不安関連反応、処置による出血、急性心筋梗塞、低マグネシウム血症、急性腎障害、心房細動、器質化肺炎、呼吸不全(各1例)〕は治験薬と関連ありと判断された。
- 診療を要した有害事象(MAAE)はスパイクバックス筋注(1価:起源株)群においていずれかの接種後28日間に1,372/15,185例(9.0%)で認められた。また、プラセボ群においていずれかの接種後28日間に1,465/15,166例(9.7%)で認められた。
- 接種中止に至った有害事象はスパイクバックス筋注(1価:起源株)群においていずれかの接種後28日間に50/15,185例(0.3%)で認められた。このうち18/15,185例(0.1%)が治験薬と関連ありと判断された。また、プラセボ群においていずれかの接種後28日間に80/15,166例(0.5%)で認められた。このうち15/15,166例(0.1%未満)が治験薬と関連ありと判断された。
- 試験中止に至った有害事象はスパイクバックス筋注(1価:起源株)群においていずれかの接種後28日間及びデータカットオフ時点に2/15,185例(0.1%未満)で認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。また、プラセボ群においていずれかの接種後28日間に2/15,166例(0.1%未満)で、データカットオフ時点で3/15,166例(0.1%未満)で認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
- 死亡に至った有害事象はスパイクバックス筋注(1価:起源株)群において2020年12月3日までに6例〔心肺停止、自殺既遂、頭部損傷、心筋梗塞、多臓器機能不全症候群及び死亡NOS(各1例)〕で認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。また、プラセボ群において2020年12月3日までに7例〔心筋梗塞(2例)、胃穿孔、心肺停止、COVID-19及び死亡NOS(各1例)、並びに全身性炎症反応症候群と水疱性皮膚炎を合併した1例〕で認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

12～17歳を対象にした初回免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(海外データ) (P203試験パートA,B)

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

7. 12～17歳を対象にした初回免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(海外データ) (P203試験パートA,B)

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

以下の成績は中間解析の結果(データカットオフ:2021年5月8日)である。

試験概要

試験の種類	無作為化、オブザーバーブラインド、プラセボ対照、並行群間比較試験
目的	スパイクバックス筋注(1価:起源株)を接種したときの有効性、免疫原性及び安全性を評価する。
対象	新型コロナワクチン未接種の12～17歳の男女(3,732例:12～15歳 2,773例、16～17歳 959例)
方法	対象を2:1の比率でスパイクバックス筋注(1価:起源株)100μg群又はプラセボ群に無作為に割り付け、28日間隔でそれぞれ2回筋肉内接種した(スパイクバックス筋注(1価:起源株)群:2,486例、プラセボ群:1,240例)。 計画症例数:スパイクバックス筋注(1価:起源株)の有効性及び安全性の検討として3,000例、免疫原性の検討として550例。
評価項目	免疫原性(主要評価項目): 57日目(初回免疫2回目接種後28日)時点のシュードウイルスに対する血清中和抗体の幾何平均比(GMR) 57日目時点のシュードウイルスに対する血清中和抗体の抗体応答率の差 安全性(主要評価項目): - 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応 - 接種後28日間の非特定有害事象 - 試験期間中に認められた重篤な有害事象、診療を要した有害事象(MAAE)、及び特に注目すべき有害事象(AESI)〔小児多系統炎症性症候群(MIS-C)*1〕 有効性(副次評価項目): 43日目(初回免疫2回目接種後14日)以降のCOVID-19発症に対するワクチン効果
解析計画	解析対象集団: - 最大の解析対象集団(FAS):無作為化され、治験薬の接種を受けた全被験者 - 免疫原性解析対象集団:FASのうち、ベースライン時(初回免疫1回目接種前)のSARS-CoV-2検査結果を有し、ベースライン時及び初回免疫後の抗体評価を1回以上受けた全被験者 - 治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団(PPIS):免疫原性解析対象集団のうち、ベースライン時のSARS-CoV-2検査が陰性*2で、計画された用量の治験薬の接種を受け、主要又は重要なデータに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者 - 安全性解析対象集団:無作為化され、治験薬の接種を受けた全被験者 - 特定副反応安全性解析対象集団:特定副反応データを提供した安全性解析対象集団の全被験者 - 治験実施計画書に適合した有効性解析対象集団(PP有効性解析対象集団):FASのうち、ベースライン時のSARS-CoV-2検査が陰性*2で、計画された用量の治験薬の接種を受け、有効性の主要又は重要なデータに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者 免疫原性: 本試験における12～17歳の免疫原性に対する有効性は、P301試験の若年成人被験者(18～25歳)に対し血清中和抗体のGMR及び中和抗体応答率の差が非劣性を示すことにより評価する。血清中和抗体価が定量下限(LLoQ)未満の場合、0.5×LLoQの値を解析に用いた。非劣性マージンは以下のとおり。 - GMR:両側95%信頼区間(以下、95%CI)下限>0.67、かつ試験の成功基準は点推定値が>0.8 - 中和抗体応答率の差:両側95%CI下限>-10%、かつ試験の成功基準は点推定値が>-5% 安全性: 安全性評価は、MedDRA ver. 23.0により分類した後、それぞれのGrade別発現率を集計した。

解析計画

有効性：

群間ハザード比(HR)から算出した減少率 $(1-HR) \times 100$ を抑制率とし、その群間差を、層別化係数(年齢層、COVID-19重症化リスク、性、人種)による調整後のCox比例ハザード回帰モデルにより推定した。また、層別化因子に基づくサブグループでも発症抑制率を推定した。なお、それぞれの発症率及び発症抑制率は点推定値と95%CIで示す。

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

1) Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS) (Centers for Disease Control and Prevention)
<https://www.cdc.gov/mis/about/index.html> (2025年8月28日確認)

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

登録時背景

安全性解析対象集団

		スパイクボックス筋注 (1価:起源株)群 N=2,486	プラセボ群 N=1,240
年齢	16～17歳	648(26.1)	311(25.1)
	12～15歳	1,838(73.9)	929(74.9)
性別	男性	1,283(51.6)	632(51.0)
	女性	1,203(48.4)	608(49.0)
人種	白人	2,085(83.9)	1,041(84.0)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	83(3.3)	42(3.4)
	アジア人	142(5.7)	79(6.4)
	アメリカ系インディアン又はアラスカ原住民	12(0.5)	7(0.6)
	ハワイ系原住民又はその他の太平洋諸島系	2(<0.1)	0
	多民族	118(4.7)	50(4.0)
	その他	27(1.1)	9(0.9)
	不明	6(0.2)	1(<0.1)
	報告なし	11(0.4)	11(0.9)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	280(11.3)	152(12.3)
	ヒスパニック系又はラテン系以外	2,188(88.0)	1,076(86.8)
	不明	1(<0.1)	2(0.2)
	報告なし	17(0.7)	10(0.8)
BMI	30kg/m ² 未満	2,316(93.2)	1,146(92.4)
	30kg/m ² 以上	170(6.8)	94(7.6)
SARS-CoV-2検査 結果	陰性 ^{a)}	2,167(87.2)	1,075(86.7)
	陽性 ^{b)}	147(5.9)	69(5.6)
	不明	172(6.9)	96(7.7)

症例数(%)

N:評価例数 SARS-CoV-2:新型コロナウイルス RT-PCR:逆転写ポリメラーゼ連鎖反応

割合は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

a)登録時のRT-PCRとSARS-CoV-2抗原検査がともに陰性

b)免疫学的・ウイルス学的SARS-CoV-2感染既往を認める、又は登録時のRT-PCR陽性

12～17歳を対象にした初回免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(海外データ)
(P203試験パートA,B)

治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団

		P203試験 12～17歳 スパイクバックス筋注 (1価:起原株) N=340	P301試験 18～25歳 スパイクバックス筋注 (1価:起原株) N=305
年齢	16～17歳	101(29.7)	-
	12～15歳	239(70.3)	-
性別	男性	178(52.4)	148(48.5)
	女性	162(47.6)	157(51.5)
人種	白人	285(83.8)	211(69.2)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	4(1.2)	34(11.1)
	アジア人	15(4.4)	30(9.8)
	アメリカ系インディアン又はアラスカ原住民	0	3(1.0)
	ハワイ系原住民又はその他の太平洋諸島系	0	2(0.7)
	多民族	19(5.6)	14(4.6)
	その他	7(2.1)	8(2.6)
	不明	4(1.2)	0
	報告なし	6(1.8)	3(1.0)
	ヒスパニック系又はラテン系	26(7.6)	81(26.6)
	ヒスパニック系又はラテン系以外	304(89.4)	222(72.8)
民族	不明	1(0.3)	2(0.7)
	報告なし	9(2.6)	0
	30kg/m ² 未満	316(92.9)	233(76.4)
	30kg/m ² 以上	24(7.1)	71(23.3)
BMI			
SARS-CoV-2検査 結果	陰性 ^{a)}	340(100)	305(100)
	陽性 ^{b)}	0	0

症例数(%)

N:評価例数 SARS-CoV-2:新型コロナウイルス RT-PCR:逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
割合はPP免疫原性サブセットの被験者数を分母として算出した。
a)登録時のRT-PCRとSARS-CoV-2抗原検査がともに陰性
b)免疫学的・ウイルス学的SARS-CoV-2感染既往を認める、又は登録時のRT-PCR陽性

(1)57日目(初回免疫2回目接種後28日)時点のシュードウイルスに対する血清中和抗体の幾何平均比(主要評価項目)及び抗体応答率の差(主要評価項目)

PPISを対象として57日目時点のP203試験の12～17歳において、P301試験の18～25歳に対する非劣性を評価した。中和抗体価のGMR(95%CI)は1.077(0.939, 1.236)であり、非劣性基準(95%CI下限>0.67かつ試験の成功基準はGMRの点推定値>0.8)を満たした。また、抗体応答率の差(95%CI)は0.2%(-1.8, 2.4)であり、非劣性基準(95%CI下限>-10%かつ試験の成功基準は抗体応答率の差の点推定値>-5%)を満たした。

57日目時点のシュードウイルスに対する血清中和抗体の幾何平均比

	P203試験 12～17歳 スパイクバックス筋注 (1価:起原株) N=340	P301試験 18～25歳 スパイクバックス筋注 (1価:起原株) N=296	幾何平均比 (GMR) ^{b, c)} [95%CI]
血清中和抗体価 ^{a)} [95%CI]	1401.670 [1276.300, 1539.355]	1301.312 [1176.979, 1438.780]	1.077 [0.939, 1.236]

血清中和抗体価(50%阻害希釈倍率)

N:評価例数 CI:信頼区間 GMR:幾何平均比 LLOQ:定量下限

a)血清中和抗体価:幾何最小二乗平均値。抗体価がLLOQ未満の場合、0.5×LLOQの値を解析に用いた。

b)GMR:12～17歳/18～25歳

c)GMRの非劣性マージン:GMRの両側95%CI下限>0.67、かつ試験の成功基準はGMRの点推定値>0.8

57日目時点のシュードウイルスに対する血清中和抗体の抗体応答率の差

	P203試験 12～17歳 スパイクバックス筋注 (1価:起原株) N=340	P301試験 18～25歳 スパイクバックス筋注 (1価:起原株) N=296	中和抗体応答率の差 ^{b, c)} [95%CI]
中和抗体応答率 ^{a)} [95%CI]	98.8%(336/340) [97.0, 99.7]	98.6%(292/296) [96.6, 99.6]	0.2% [-1.8, 2.4]

N:評価例数 CI:信頼区間 LLOQ:定量下限

a)中和抗体応答率: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

b)中和抗体応答率の差:12～17歳-18～25歳

c)中和抗体応答率の差の非劣性マージン:抗体応答率の差の両側95%CI下限>-10%、かつ試験の成功基準は抗体応答率の差の点推定値>-5%

(2)43日目(初回免疫2回目接種後14日)以降のCOVID-19発症に対するワクチン効果(副次評価項目)

	COVID-19 発症抑制率*	COVID-19発症例数・発症率(/1,000人・年) スパイクバックス筋注 (1価:起原株)群 N=2,162	プラセボ群 N=1,073
P301試験 [#] の定義 [95%CI]	100.0% [28.9, NE]	0例 0.00[NE, 7.15]	4例 16.53[4.50, 42.31]
CDCの定義 [95%CI]	93.3% [47.9, 99.9]	1例 1.94[0.05, 10.81]	7例 28.98[11.65, 59.71]

N:評価例数 CI:信頼区間

*:発症抑制率=(1-ハザード比)×100

#:海外第Ⅲ相無作為化オブザーバーブライントプラセボ対照試験(58頁参照)

COVID-19発症の定義

P301試験[#]の定義

COVID-19 陽性(RT-PCR) + ・いずれかを認める(肺炎所見、咳嗽、息切れ、呼吸困難)
・2項目以上を認める(38℃以上の発熱、悪寒、筋肉痛、頭痛、喉の痛み、嗅覚・味覚障害)

CDCの定義

COVID-19 陽性(RT-PCR) + ・いずれかを認める(38℃以上の発熱、悪寒、咳嗽、息切れ、呼吸困難、疲労、筋肉痛、頭痛、嗅覚・味覚障害、鼻閉・鼻漏、悪心・嘔吐、下痢)

#:海外第Ⅲ相無作為化オブザーバーブライントプラセボ対照試験(58頁参照)

12～17歳を対象にした初回免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(海外データ)
(P203試験パートA,B)

(3)接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応(主要評価項目)

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群における1回目及び2回目接種後7日間の局所性特定副反応の発現頻度はそれぞれ2,339/2,482例(94.2%)及び2,314/2,478例(93.4%)であった。スパイクバックス筋注(1価:起源株)群における1回目及び2回目接種後7日間の全身性特定副反応の発現頻度はそれぞれ1,701/2,482例(68.5%)及び2,134/2,478例(86.1%)であった。

		1回目接種後		2回目接種後	
		スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=2,482 ^{a)}	プラセボ群 N=1,238	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=2,478 ^{b)}	プラセボ群 N=1,220 ^{c)}
局所性特定副反応	全体	2,339(94.2)	455(36.8)	2,314(93.4)	398(32.6)
	Grade3	170(6.8)	1(<0.1)	220(8.9)	3(0.2)
	Grade4	0	0	0	0
	注射部位疼痛	全体	431(34.8)	2,290(92.4)	370(30.3)
		Grade3	1(<0.1)	126(5.1)	3(0.2)
		Grade4	0	0	0
	注射部位紅斑	全体	8(0.6)	484(19.5)	11(0.9)
		Grade3	0	72(2.9)	0
		Grade4	0	0	0
	注射部位腫脹	全体	12(1.0)	509(20.5)	12(1.0)
		Grade3	0	56(2.3)	0
		Grade4	0	0	0
	リンパ節症*	全体	101(8.2)	519(21.0)	61(5.0)
		Grade3	0	7(0.3)	0
		Grade4	0	0	0
全身性特定副反応	全体	1,701(68.5)	687(55.5)	2,134(86.1)	561(46.0)
	Grade3	108(4.4)	36(2.9)	340(13.7)	25(2.0)
	Grade4	0	0	3(0.1)	1(<0.1)
	発熱	38℃以上	12(1.0)	302(12.2)	12(1.0)
		38.0～38.4℃	9(0.7)	162(6.5)	6(0.5)
		38.5～38.9℃	2(0.2)	93(3.8)	4(0.3)
		39.0～40.0℃	1(<0.1)	46(1.9)	1(<0.1)
		> 40.0℃ [#]	0	1(<0.1)	1(<0.1)
		0	0	1(<0.1)	1(<0.1)
	頭痛	全体	477(38.5)	1,739(70.2)	370(30.3)
		Grade3	17(1.4)	112(4.5)	14(1.1)
		Grade4	0	1(<0.1)	0
	解熱鎮痛剤の使用		118(9.5)	1,242(50.1)	108(8.9)
	疲労	全体	453(36.6)	1,679(67.8)	353(28.9)
		Grade3	18(1.5)	188(7.6)	10(0.8)
		Grade4	0	0	0
	筋肉痛	全体	205(16.6)	1,154(46.6)	153(12.5)
		Grade3	10(0.8)	129(5.2)	3(0.2)
		Grade4	0	0	0
	関節痛	全体	143(11.6)	716(28.9)	113(9.3)
		Grade3	5(0.4)	57(2.3)	2(0.2)
		Grade4	0	0	0

			1回目接種後		2回目接種後	
			スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=2,482 ^{a)}	プラセボ群 N=1,238	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=2,478 ^{b)}	プラセボ群 N=1,220 ^{c)}
悪心／嘔吐	全体		281(11.3)	110(8.9)	591(23.9)	106(8.7)
	Grade3		2(<0.1)	0	2(<0.1)	0
	Grade4		0	0	1(<0.1)	0
悪寒	全体		456(18.4)	138(11.1)	1,066(43.0)	97(8.0)
	Grade3		4(0.2)	1(<0.1)	11(0.4)	0
	Grade4		0	0	0	0

発現例数(%)

N:評価例数(電子日誌により評価した例数) * :注射側腋窩の腫脹・疼痛 # :Grade4に相当

割合は有害事象のデータを提出した曝露被験者数(N)に基づく。

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

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

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

評価母集団は、 a)リンパ節症及び疲労は2,481例、発熱、頭痛、筋肉痛、関節痛、悪心／嘔吐及び悪寒は2,480例

b)リンパ節症、発熱、筋肉痛、関節痛、悪心／嘔吐及び悪寒は2,477例

c)発熱は1,219例

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

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

発現例数(%)

N:評価例数

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

割合は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

(5)試験期間中^{*}に認められた非特定有害事象(主要評価項目)

※いずれかの接種後28日間又はデータカットオフ時点まで

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

また、プラセボ群において197/1,240例(15.9%)で認められた。このうち治験薬と関連ありと判断された非特定有害事象は、72/1,240例(5.8%)で認められた。

- 重篤な有害事象はスパイクバックス筋注(1価:起源株)群においてデータカットオフ時点に6/2,486例(0.2%)〔自殺念慮(2例)、虫垂炎、希死念慮を有するうつ病、下痢、嘔吐、薬物性肝障害、先天性漏斗胸、処置後発熱(各1例)(重複含む)〕で認められ、いずれも治験薬と関連なしと判断された。また、プラセボ群においてデータカットオフ時点に2/1,240例(0.2%)〔自殺企図、閉塞性腎症(各1例)〕で認められ、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
- 診療を要した有害事象(MAAE)はスパイクバックス筋注(1価:起源株)群においていずれかの接種後28日間に156/2,486例(6.3%)で認められ、このうち19/2,486例(0.8%)が治験薬と関連ありと判断された。また、プラセボ群においていずれかの接種後28日間に81/1,240例(6.5%)で認められ、このうち5/1,240例(0.4%)が治験薬と関連ありと判断された。
- 接種中止及び／又は試験中止に至った有害事象はスパイクバックス筋注(1価:起源株)群においていずれかの接種後28日間に3/2,486例(0.1%)〔COVID-19、眼部腫脹、薬物性肝障害(各1例)〕で認められ、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
- 特に注目すべき有害事象(AESI)(MIS-C)はデータカットオフ時点でいずれの群にも認められなかった。
- 死亡に至った有害事象はデータカットオフ時点でいずれの群にも認められなかった。

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

8. 18歳以上を対象にした追加免疫における海外第IIa相臨床試験(海外データ)(P201試験パートB)

5) 海外第IIa相試験(P201試験)(社内資料、承認時評価資料)

6) Chu L, et al. Nat Med. 2022; 28(5): 1042-1049

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

以下の成績は中間解析の結果(データカットオフ:2021年8月16日)である。

試験概要

試験の種類	非盲検試験
目的	追加免疫としてスパイクバックス筋注(1価:起源株)を接種したときの免疫原性及び安全性を評価する。
対象	初回免疫としてスパイクバックス筋注(1価:起源株)50 μ g*又は100 μ gを2回接種した18歳以上の健康成人男女(373例)
方法	初回免疫から少なくとも6~8ヵ月経過後、組み入れ対象とし、追加免疫1回目としてスパイクバックス筋注(1価:起源株)50 μ gを筋肉内接種した。 ※本邦のスパイクバックス筋注(1価:起源株)による追加免疫の有効性及び安全性は、初回免疫を100 μ gで行った用量群の成績で評価されたため、ここでは、初回免疫100 μ gの用量群とP301試験の2回目接種例の成績を紹介する。
評価項目	免疫原性(主要評価項目): • P201試験の29日目(追加免疫1回目接種後28日)時点とP301試験の57日目(初回免疫2回目接種後28日)時点のシュードウイルスに対する中和抗体の幾何平均比(GMR)及び抗体応答率 免疫原性(副次評価項目): • SARS-CoV-2特異的中和抗体価、抗体陽転率、中和抗体価が追加接種前から2倍、3倍又は4倍に上昇した被験者の割合 安全性(主要評価項目): • 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応 • 接種後28日間の非特定有害事象 • 試験期間中に認められた重篤な有害事象、診療を要した有害事象(MAAE)、接種中止及び/又は試験中止に至った有害事象
解析計画	解析対象集団: • 最大の解析対象集団(FAS): 治験薬の接種を受け、ベースライン時及び追加免疫後に有効な免疫原性検査結果がある全被験者 • 治験実施計画書に適合した(PP)対象集団: FASのうち、ベースライン時にSARS-CoV-2感染(RT-PCR検査結果又は抗体検査陽性)が認められず、免疫反応に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、主要評価時点である29日目に免疫原性評価を受けた全被験者 • 安全性解析対象集団: 治験薬の接種を受けた全被験者 • 特定副反応安全性解析対象集団: 安全性解析対象集団のうち、特定副反応データを提供した全被験者 免疫原性: 追加免疫後と初回免疫後との幾何平均抗体価(GMT)の比(GMR)は、本試験及びP301試験のGMTを固定効果、年齢(65歳以上、65歳未満)を共変量とした共分散分析(ANCOVA)モデルを用いて評価した。 安全性: 安全性評価は、MedDRA ver. 23.0により分類した。また、年齢層別(18~54歳、55歳以上)の評価も行った。

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

18歳以上を対象にした追加免疫における海外第IIa相臨床試験(海外データ)
(P201試験パートB)

登録時背景

		スパイクバックス筋注(1価:起源株) N=171
年齢(歳)	中央値(最小値, 最大値)	55.0(18, 87)
性別	男性	67(39.2)
	女性	104(60.8)
人種	白人	164(95.9)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	5(2.9)
	アジア人	1(0.6)
	アメリカ系インディアン又はアラスカ原住民	1(0.6)
	ハワイ系原住民又はその他の太平洋諸島系	0
	多民族	0
	その他	0
	不明	0
民族	報告なし	0
	ヒスパニック系又はラテン系	10(5.8)
	ヒスパニック系又はラテン系以外	161(94.2)
	不明	0
	報告なし	0
BMI (kg/m ²)	中央値(最小値, 最大値)	25.59(18.0, 32.7)

N:評価例数

症例数(%)

割合は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

(1)P201試験の29日目(追加免疫1回目接種後28日)時点とP301試験の57日目(初回免疫2回目接種後28日)時点のシュドウィルスに対する中和抗体の幾何平均比(主要評価項目)及び抗体応答率(主要評価項目)

PP対象集団を対象として29日目時点のP201試験において、57日目時点のP301試験に対する非劣性を評価した。

中和抗体価のGMR(95%CI)は1.755(1.496, 2.060)であった。また、抗体応答率の差(95%CI)は-10.5%(-16.7, -6.1)であった。

P201試験の29日目時点とP301試験の57日目時点のシュドウィルスに対する中和抗体の幾何平均比

	P201試験 スパイクバックス筋注(1価:起源株) 追加免疫後 N=149	P301試験 スパイクバックス筋注(1価:起源株) 初回免疫(2回目接種)後 N=1,053
中和抗体価 GLSM[95%CI] ^{a)}	1802.426 [1548.020, 2098.643]	1026.854 [967.880, 1089.420]
GMR[95%CI] ^{b)}	1.755 [1.496, 2.060]	

中和抗体価(50%阻害希釈倍率)

N:評価例数

追加免疫:初回免疫100μg接種例 初回免疫:別途行われたP301試験の2回目接種例

GLSM:幾何最小二乗平均値 GMR:幾何平均比(追加免疫後/初回免疫後) CI:信頼区間 LLOQ:定量下限

a)抗体価がLLOQ未満の場合、0.5×LLOQの値を解析に用いた。

b)本試験及びP301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

P201試験の29日目時点とP301試験の57日目時点のシュドウィルスに対する中和抗体の抗体応答率

	P201試験 スパイクバックス筋注(1価:起源株) 追加免疫後	P301試験 スパイクバックス筋注(1価:起源株) 初回免疫(2回目接種)後
中和抗体 応答例数[n/N]	131/149	1,033/1,050
中和抗体応答率 ^{a)} [95%CI]	87.9% [81.6, 92.7]	98.4% [97.4, 99.1]
中和抗体応答率の差 [95%CI]	-10.5% [-16.7, -6.1]	

N:評価例数 n:中和抗体応答例(抗体価がLLOQ未満からLLOQ以上へ変化した被験者又はベースラインから4倍以上上昇した被験者)

追加免疫:初回免疫100μg接種例 初回免疫:別途行われたP301試験の2回目接種例

CI:信頼区間 LLOQ:定量下限

a)中和抗体応答率:中和抗体応答例の割合

(2) 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応 (主要評価項目: サブグループ)

局所性特定副反応の発現頻度は143/167例(85.6%)で、持続期間の中央値は3日であった。
また、全身性特定副反応の発現頻度は126/167例(75.4%)であった。

		スパイクバックス筋注(1価:起原株)			
		全年齢層 N=167	18～54歳 [#] N=79	55歳以上 [#] N=88	
局所性特定副反応	全体	143(85.6)	69(87.3)	74(84.1)	
	Grade3以上	8(4.8)	4(5.1)	4(4.5)	
	注射部位疼痛	全体	140(83.8)	68(86.1)	72(81.8)
		Grade3以上	6(3.6)	3(3.8)	3(3.4)
	リンパ節症	全体	34(20.4)	22(27.8)	12(13.6)
		Grade3以上	1(0.6)	1(1.3)	0(0.0)
	紅斑／発赤	全体	8(4.8)	5(6.3)	3(3.4)
		Grade3以上	1(0.6)	1(1.3)	0(0.0)
	腫脹／硬結	全体	9(5.4)	5(6.3)	4(4.5)
		Grade3以上	1(0.6)	0(0.0)	1(1.1)
		全年齢層 N=167	18～54歳 [#] N=79	55歳以上 [#] N=88	
全身性特定副反応	全体	126(75.4)	59(74.7)	67(76.1)	
	Grade3以上	12(7.2)	6(7.6)	6(6.8)	
	発熱 (≥38.0℃)	全体	11 ^{a)} (6.6)	6(7.6)	5 ^{b)} (5.7)
		Grade3以上	2 ^{a)} (1.2)	1(1.3)	1 ^{b)} (1.1)
	疲労	全体	98(58.7)	46(58.2)	52(59.1)
		Grade3以上	7(4.2)	3(3.8)	4(4.5)
	筋肉痛	全体	82(49.1)	37(46.8)	45(51.1)
		Grade3以上	5(3.0)	3(3.8)	2(2.3)
	関節痛	全体	69(41.3)	34(43.0)	35(39.8)
		Grade3以上	5(3.0)	2(2.5)	3(3.4)
	悪心／嘔吐	全体	19(11.4)	12(15.2)	7(8.0)
		Grade3以上	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	悪寒	全体	59(35.3)	30(38.0)	29(33.0)
		Grade3以上	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	頭痛	全体	92(55.1)	45(57.0)	47(53.4)
		Grade3以上	2(1.2)	1(1.3)	1(1.1)
	発疹*	全体	3(1.8)	1(1.3)	2(2.3)

発現例数(%)

N: 評価例数(電子日誌により評価した例数) # : サブグループ

追加免疫: 初回免疫100μg接種例 初回免疫: 別途行われたP301試験の2回目接種例

特定副反応: 被験者が電子日誌を用いて評価した副反応

Grade3以上: 紅斑/発赤及び腫脹/硬結は「100mm超」以上と報告された有害事象

発熱は「39.0~40.0℃」以上、その他の特定副反応は「日常生活を妨げる」以上と報告された有害事象

評価母集団は、a) 166例

b) 87例

*: 電子日誌での情報収集にあたりGrade情報を収集していない。

18歳以上を対象にした追加免疫における海外第IIa相臨床試験(海外データ)
(P201試験パートB)

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

	スパイクバックス筋注(1価:起源株) N=171
全ての非特定有害事象	7(4.1)
重度の有害事象	0(0.0)
重篤な有害事象	0(0.0)
診療を要した有害事象	2(1.2)
試験中止に至った有害事象	0(0.0)
死亡に至った有害事象	0(0.0)

発現例数(%)

N:評価例数

割合は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

臨床成績

(4)試験期間中※に認められた非特定有害事象(主要評価項目)

※接種後28日間又はデータカットオフ時点まで

治験薬との因果関係を問わない非特定有害事象は、22/171例(12.9%)で認められ、最もよくみられた事象は疲労及び頭痛各4/171例(2.3%)、COVID-19 3/171例(1.8%)であった。このうち治験薬と関連ありと判断された非特定有害事象は7/171例(4.1%)で認められた。

- 重篤な有害事象は接種後28日間に認められなかった。データカットオフ時点で2例〔腱断裂、自然流産(各1例)〕で認められ、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
- 診療を要した有害事象(MAAE)は12/171例(7.0%)で認められた。このうち2/171例(1.2%)〔頭痛、発疹(各1例)〕は治験薬と関連ありと判断された。
- 接種中止及び／又は試験中止に至った有害事象はデータカットオフ時点で認められなかった。
- 死亡に至った有害事象はデータカットオフ時点で認められなかった。

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

9. 12～17歳を対象にした追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(海外データ) (P203試験パートC)

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

以下の成績は中間解析の結果(データカットオフ:2022年5月16日)である。

試験概要

試験の種類	無作為化、非盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
目的	追加免疫としてスパイクバックス筋注(1価:起源株)を接種したときの有効性、免疫原性及び安全性を評価する。
対象	初回免疫としてスパイクバックス筋注(1価:起源株)100μgを2回接種した12～17歳の男女(1,346例)
方法	初回免疫から少なくとも5ヵ月経過後、組み入れ対象とし、追加免疫1回目としてスパイクバックス筋注(1価:起源株)50μgを1回筋肉内接種した。
評価項目	免疫原性(主要評価項目): 29日目(追加免疫1回目接種後28日)時点のシュードウイルスに対する血清中和抗体の幾何平均比(GMR)及び抗体応答率の差 安全性(主要評価項目): - 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応 - 接種後28日間の非特定有害事象 - 試験期間中に認められた重篤な有害事象、診療を要した有害事象(MAAE)、接種中止及び／又は試験中止に至った有害事象、及び特に注目すべき有害事象(AESI)〔小児多系統炎症性症候群(MIS-C)を含む〕 有効性(探索的評価項目): 15日目(追加免疫1回目接種後14日)以降のCOVID-19発症率
解析計画	解析対象集団: - 最大の解析対象集団(FAS): 治験薬の接種を受けた全被験者 - 免疫原性解析対象集団: 免疫検査のために選択され、ベースライン時(初回免疫1回目接種前)のSARS-CoV-2検査結果を有し、ベースライン時及び追加免疫後の抗体評価を1回以上受けている全被験者 - 治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団(PPIS): 免疫原性解析対象集団のうち、ベースライン時のSARS-CoV-2検査が陰性*で、計画された用量の治験薬の接種を受け、主要又は重要なデータに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者 - SARS-CoV-2検査陰性の治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団(PPIS-Neg): PPISのうち、追加免疫前のSARS-CoV-2検査が陰性*であった被験者 - 安全性解析対象集団: 治験薬の接種を受けた全被験者 - 特定副反応安全性解析対象集団: 特定副反応データを提供した安全性解析対象集団の全被験者 - MITT1解析対象集団: FASのうち、追加免疫前のSARS-CoV-2検査が陰性*、かつ正しく追加免疫された被験者 免疫原性: P203試験の12～17歳〔スパイクバックス筋注(1価:起源株)群〕の29日目の血清中和抗体濃度の幾何平均(GM)値及び抗体応答率を、P301試験の18～25歳〔スパイクバックス筋注(1価:起源株)群〕の57日目 で得られた値と比較することによって評価し、推測することとした。57日目の抗体濃度を従属変数、接種群(P203試験(12～17歳)とP301試験(18～25歳))を固定効果とした共分散分析(ANCOVA)モデルから得られた幾何最小二乗平均値(GLSM)を用いて、P203試験(12～17歳)の57日目のGMを推定した。GMRはANCOVAモデルから得られたGLSM比によって推定し、対応する両側95%信頼区間(以下、95%CI)を算出した。 事前に規定した以下の非劣性基準を満たすことにより、有効性を評価した。 非劣性基準 (1) GMR(12～17歳/18～25歳)の両側95%CI下限>0.67、かつ試験の成功基準は点推定値≥0.8 (2) 抗体応答率の差(12～17歳-18～25歳)の両側95%CI下限>-10% 有効性: COVID-19症例は2つの定義のそれぞれを用いて評価した。 1.「P301試験の症例定義」: 事前に規定した2つ以上の全身症状又は1つ以上の呼吸器症状、もしくは臨床的又はX線上の肺炎所見、及びRT-PCR陽性 2.「米国疾病予防管理センター(CDC)症例定義」: 事前に規定した1つ以上の臨床症状及びRT-PCR陽性 COVID-19症例数及び1,000人月あたりの発症率(試験期間全体及び暦月別)を算出した。 安全性: 特定副反応の要約を除く、全ての安全性解析は安全性解析対象集団を用いた。特定副反応の要約は特定副反応解析対象集団を用いた。安全性及び反応原性は、特定副反応(局所性及び全身性)、非特定有害事象、重篤な有害事象、MAAE、接種中止及び／又は試験中止に至った有害事象、及びAESIを含む全ての関連項目の臨床評価により検討した。 AESIの解析は、報告時点での事象の治験責任医師による評価を用いて実施した。また、補足的な解析として、報告されたAEのプログラム化された要約に基づくMedDRA標準検索式(SMQ)、及び心筋炎と心膜炎のCDC working caseの定義に一致する基本語(PT)(CMQ)を用いて実施した。

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

12～17歳を対象にした追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（海外データ）
（P203試験パートC）

登録時背景

		スパイクバックス筋注（1価：起源株）群 N=1,346
年齢	16～17歳	267(19.8)
	12～15歳	1,079(80.2)
性別	男性	691(51.3)
	女性	655(48.7)
人種	白人	1,140(84.7)
	黒人	43(3.2)
	アジア人	66(4.9)
	アメリカ系インディアン又はアラスカ原住民	7(0.5)
	ハワイ原住民又はその他の太平洋諸島系	1(<0.1)
	多民族	71(5.3)
	その他	10(0.7)
	不明	4(0.3)
	報告なし	4(0.3)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	171(12.7)
	ヒスパニック系又はラテン系以外	1,164(86.5)
	不明	0
	報告なし	11(0.8)
BMI	30kg/m ² 以上	104(7.7)
追加免疫1回目接種前のSARS-CoV-2検査陽性 ^{a)}		536(39.8)
追加免疫1回目接種前の抗体検査陽性		471(35.0)
追加免疫1回目接種前のRT-PCR検査陽性		101(7.5)

症例数(%)

N:評価例数 SARS-CoV-2:新型コロナウイルス RT-PCR:逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
割合は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
a)免疫学的・ウイルス学的SARS-CoV-2感染既往を認める、又は登録時のRT-PCR 陽性

臨床成績

(1)29日目（追加免疫1回目接種後28日）時点のシュードウイルスに対する血清中和抗体の幾何平均比（主要評価項目）及び抗体応答率の差（主要評価項目）

PPIS-Negを対象として29日目時点のP203試験の12～17歳において、57日目時点のP301試験の18～25歳に対する非劣性を評価した。

中和抗体濃度のGMR(95%CI)は5.121(4.509, 5.817)であり、非劣性基準(95%CI下限>0.67かつ試験の成功基準は点推定値≥0.8)を満たした。また、抗体応答率の差(95%CI)は0.7%(-0.8, 2.4)であり、非劣性基準(95%CI下限>-10%)を満たした。

PPIS-Negにおける29日目時点のシュードウイルスに対する血清中和抗体の幾何平均比及び抗体応答率の差

	P203試験 12～17歳 スパイクバックス筋注（1価：起源株）		P301試験 18～25歳 スパイクバックス筋注（1価：起源株）		GMR 【両側95%CI】 ^{b,c)} (12～17歳vs 18～25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:幾何最小二乗平均値 GMR:幾何平均比 LLOQ:定量下限 ULOQ:定量上限
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ULOQ超の場合、ULOQの値が用いられた。
b)臨床試験(P203試験、P301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。

(2) 15日目(追加免疫1回目接種後14日)以降のCOVID-19発症率(探索的評価項目)

スパイクバックス筋注(1価:起源株)50 μ gで追加免疫を受けた12~17歳における、2022年1月~5月までのCOVID-19発症率は4.676症例/1,000人月であった。2022年1月時点で、初回免疫を完了し追加免疫未接種のP203試験の被験者におけるCOVID-19発症率は88.9症例/1,000人月であった(リスクのある被験者1,696例;2022年1月31日データカットオフ)。一方、2022年1月の観察では、スパイクバックス筋注(1価:起源株)50 μ gによる追加免疫を受けた12~17歳におけるCOVID-19発症率は9.778症例/1,000人月であった(リスクのある被験者353例中1例)。追加免疫後に発症したCOVID-19のうち、治験責任医師により重度と評価されたものは認められなかった。

15日目以降のCOVID-19発症率の暦月別解析

	スパイクバックス筋注(1価:起源株)群 N=653
2022年1月1日~2022年5月31日	
N1	639
n(%) ^{a)}	10(1.6)
人月 ^{b)}	2138.6
1,000人月あたりの発症率[95%CI] ^{c)}	4.676[2.242, 8.599]
2022年1月	
N1	353
n(%) ^{a)}	1(0.3)
人月 ^{b)}	102.3
1,000人月あたりの発症率[95%CI] ^{c)}	9.778[0.248, 54.477]
2022年2月	
N1	577
n(%) ^{a)}	1(0.2)
人月 ^{b)}	469.3
1,000人月あたりの発症率[95%CI] ^{c)}	2.131[0.054, 11.873]
2022年3月	
N1	625
n(%) ^{a)}	4(0.6)
人月 ^{b)}	619.7
1,000人月あたりの発症率[95%CI] ^{c)}	6.465[1.762, 16.553]
2022年4月	
N1	632
n(%) ^{a)}	4(0.6)
人月 ^{b)}	618.7
1,000人月あたりの発症率[95%CI] ^{c)}	6.465[1.762, 16.553]
2022年5月	
N1	628
n(%) ^{a)}	2(0.3)
人月 ^{b)}	328.6
1,000人月あたりの発症率[95%CI] ^{c)}	6.086[0.737, 21.984]

N:評価例数 N1:リスクのある被験者 n:COVID-19発症例数 CI:信頼区間

a) N1を分母として割合(%)を算出した。

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

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

12～17歳を対象にした追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(海外データ)
(P203試験パートC)

(3)接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応(主要評価項目)

局所性特定副反応の発現頻度は1,191/1,294例(92.0%)であった。

全身性特定副反応の発現頻度は990/1,293例(76.6%)であった。

接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応

	P203試験 12～17歳 スパイクバックス筋注 (1価:起原株) N=1,294	P301試験 18～25歳 スパイクバックス筋注 (1価:起原株) N=2,485
特定副反応-N1	1,294	2,485
全体	1,231(95.1)	2,466(99.2)
Grade3	142(11.0)	626(25.2)
Grade4	0	3(0.1)
局所性特定副反応-N1	1,294	2,485
全体	1,191(92.0)	2,431(97.8)
Grade3	55(4.3)	344(13.8)
Grade4	0	0
疼痛-N1	1,294	2,485
全体	1,179(91.1)	2,415(97.2)
Grade3	38(2.9)	227(9.1)
Grade4	0	0
紅斑/発赤-N1	1,293	2,485
全体	119(9.2)	641(25.8)
Grade3	9(0.7)	86(3.5)
Grade4	0	0
腫脹/硬結-N1	1,293	2,485
全体	174(13.5)	688(27.7)
Grade3	9(0.7)	80(3.2)
Grade4	0	0
リンパ節症-N1	1,293	2,484
全体	363(28.1)	859(34.6)
Grade3	3(0.2)	16(0.6)
Grade4	0	0
全身性特定副反応-N1	1,293	2,485
全体	990(76.6)	2,284(91.9)
Grade3	105(8.1)	411(16.5)
Grade4	0	3(0.1)
発熱-N1	1,279	2,484
全体	78(6.1)	340(13.7)
Grade3	8(0.6)	54(2.2)
Grade4	0	1(<0.1)
頭痛-N1	1,293	2,485
全体	739(57.2)	1,947(78.4)
Grade3	28(2.2)	160(6.4)
Grade4	0	1(<0.1)
疲労-N1	1,293	2,485
全体	759(58.7)	1,868(75.2)
Grade3	52(4.0)	210(8.5)
Grade4	0	0

12～17歳を対象にした追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(海外データ)
(P203試験パートC)

	P203試験 12～17歳 スパイクバックス筋注 (1価:起原株) N=1,294	P301試験 18～25歳 スパイクバックス筋注 (1価:起原株) N=2,485
筋肉痛-N1	1,293	2,484
全体	523(40.4)	1,349(54.3)
Grade3	44(3.4)	143(5.8)
Grade4	0	0
関節痛-N1	1,293	2,484
全体	311(24.1)	859(34.6)
Grade3	17(1.3)	66(2.7)
Grade4	0	0
悪心/嘔吐-N1	1,293	2,484
全体	231(17.9)	728(29.3)
Grade3	2(0.2)	4(0.2)
Grade4	0	1(<0.1)
悪寒-N1	1,293	2,484
全体	396(30.6)	1,219(49.1)
Grade3	7(0.5)	13(0.5)
Grade4	0	0

発現例数(%)

N:評価例数(電子日誌により評価した例数) N1:当該事象に関して何らかのデータを提出した曝露被験者数 全体:Grade1以上

割合は有害事象のデータを提出した曝露被験者数(N1)に基づく。

リンパ節症は注射部位と同じ側の腋窩腫脹/圧痛と定義した。

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

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

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

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

	スパイクバックス筋注(1価:起原株)群 N=1,346
全ての非特定有害事象	55(4.1)
重篤な有害事象	0
死亡に至った有害事象	0
診療を要した有害事象	2(0.1)
接種中止及び/又は試験中止に至った有害事象	0
Grade3以上の有害事象	2(0.1)
1件以上の非重篤な有害事象	55(4.1)
Grade3以上	2(0.1)

発現例数(%)

N:評価例数

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

割合は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

(5)試験期間中※に認められた非特定有害事象(主要評価項目)

※追加免疫接種後28日間又はデータカットオフ時点まで

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

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

6～11歳を対象にした初回免疫及び追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(海外データ) (P204試験)

本試験はスパイクバックス筋注(1価:起源株)の試験ですが、参考データとして掲載しています。
スパイクバックス筋注(1価:起源株)の6～11歳における追加免疫の用法用量は未承認です。

10. 6～11歳を対象にした初回免疫及び追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (海外データ)(P204試験)

11) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P204試験)(社内資料、承認時評価資料)

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

試験概要

試験の種類	無作為化、オブザーバーブラインド、プラセボ対照、拡大試験
目的	＜初回免疫＞ スパイクバックス筋注(1価:起源株)を接種したときの有効性、免疫原性及び安全性を評価する。 ＜追加免疫＞ 追加免疫としてスパイクバックス筋注(1価:起源株)を接種したときの有効性、免疫原性及び安全性を評価する。
対象	＜初回免疫＞ 新型コロナワクチン未接種の6～11歳の小児(4,016例) ＜追加免疫＞ 初回免疫としてスパイクバックス筋注(1価:起源株)50μgを2回接種した6～11歳の小児(1,294例)
方法	＜初回免疫＞ 28日間隔でスパイクバックス筋注(1価:起源株)50μg(3,012例)又はプラセボ(1,004例)を2回筋肉内接種した。 ＜追加免疫＞ 初回免疫から少なくとも6ヵ月経過後、組み入れ対象とし、追加免疫1回目としてスパイクバックス筋注(1価:起源株)25μgを筋肉内接種した。
評価項目	＜初回免疫＞ 免疫原性(主要評価項目/検証的な解析項目): • P204試験の6～11歳とP301試験の18～25歳の57日目(初回免疫2回目接種後28日)時点における中和抗体の幾何平均比(GMR) • P204試験の6～11歳とP301試験の18～25歳の57日目時点における中和抗体の抗体応答率の差 ＜追加免疫＞ 免疫原性(主要評価項目/検証的な解析項目): • P204試験の6～11歳の29日目(追加免疫1回目接種後28日)時点と、P301試験の18～25歳の57日目(初回免疫2回目接種後28日)時点における中和抗体の幾何平均比(GMR) • P204試験の6～11歳の29日目時点と、P301試験の18～25歳の57日目時点における中和抗体の抗体応答率の差 ＜共通＞ 安全性(主要評価項目): • 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応 • 接種後28日間の非特定有害事象 • 試験期間中に認められた重篤な有害事象、診療を要した有害事象(MAAE)、接種中止及び/又は試験中止に至った有害事象、及び特に注目すべき有害事象(AESI)〔小児多系統炎症性症候群(MIS-C)、心筋炎/心膜炎を含む〕 有効性(副次評価項目): • ベースライン時にSARS-CoV-2陰性*であった被験者のSARS-CoV-2感染率 等
解析計画	解析対象集団: • 最大の解析対象集団(FAS): 無作為化され、治験薬の接種を受けた全被験者 • 治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団(PPIS): FASのうち、ベースライン時のSARS-CoV-2検査が陰性*で、計画された用量の治験薬接種を受け、主要又は重要なデータに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者 • SARS-CoV-2検査陰性の治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団(PPIS-Neg): PPISのうち、追加免疫前のベースライン時のSARS-CoV-2検査が陰性*であった被験者 • 安全性解析対象集団: 無作為化され、治験薬の接種を受けた全被験者 • 特定副反応安全性解析対象集団: 特定副反応データを提供した安全性解析対象集団の全被験者 • 治験実施計画書に適合した有効性解析対象集団(PP有効性解析対象集団): FASのうち、ベースライン時のSARS-CoV-2検査が陰性*で、計画された用量の治験薬の接種を受け、有効性の主要又は重要なデータに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者

解析計画

<初回免疫>

免疫原性:

P204試験の6～11歳〔スパイクバックス筋注(1価:起源株)群〕の57日目の血清抗体価の幾何平均(GM)値及び抗体応答率を、P301試験の18～25歳〔スパイクバックス筋注(1価:起源株)群〕の57日目で得られた値と比較することによって評価し、推測することとした。57日目の抗体価を従属変数、接種群(P204試験(6～11歳)とP301試験(18～25歳))を固定効果とした共分散分析(ANCOVA)モデルから得られた幾何最小二乗平均値(GLSM)を用いて、P204試験(6～11歳)の57日目のGMを推定した。GMRはANCOVAモデルから得られたGLSM比によって推定し、対応する両側95%信頼区間(以下、95%CI)を算出した。

事前に規定した以下の非劣性基準を満たすことにより、有効性を検証した。

非劣性基準

- (1) GMR(6～11歳/18～25歳)の両側95%CI下限 >0.67 、かつ試験の成功基準は点推定値が ≥ 0.8
- (2) 抗体応答率の差(6～11歳-18～25歳)の両側95%CI下限 $>-10\%$ 、かつ試験の成功基準は点推定値が $>-5\%$

<追加免疫>

免疫原性:

P204試験の6～11歳〔スパイクバックス筋注(1価:起源株)群〕の29日目の中和抗体の幾何平均濃度(GMC)及び抗体応答率を、P301試験の18～25歳〔スパイクバックス筋注(1価:起源株)群〕での57日目で得られた値と比較することによって評価し、推測することとした。接種群(P204試験(6～11歳)とP301試験(18～25歳))を固定効果としたANCOVAモデルを用いた。GMRはANCOVAモデルから得られたGLSM比によって推定し、対応する両側95%CIを算出した。

事前に規定した以下の非劣性基準を満たすことにより、有効性を検証した。

非劣性基準

- (1) GMR(6～11歳/18～25歳)の両側95%CI下限 >0.67
- (2) 抗体応答率の差(6～11歳-18～25歳)の両側95%CI下限 $>-10\%$

<共通>

安全性:

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

AESIの解析は、報告時点での事象の治験責任医師による評価を用いて実施した。また、補足的な解析として、報告されたAEのプログラム化された要約に基づくMedDRA標準検索式(SMQ)、及び心筋炎と心膜炎のCDC working caseの定義に一致する基本語(PT)(CMQ)を用いて実施した。

有効性:

COVID-19症例は2つの定義のそれぞれを用いて評価した。

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

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

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

6～11歳を対象にした初回免疫及び追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（海外データ）
（P204試験）

1. 初回免疫

登録時背景

治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団

		P204試験 6～11歳 スパイクバックス筋注 (1価:起源株) N=320	P301試験 18～25歳 スパイクバックス筋注 (1価:起源株) N=295
年齢(歳)	中央値(最小値,最大値)	9.0(6, 11)	23.0(18, 25)
性別	男性	168(52.5)	142(48.1)
	女性	152(47.5)	153(51.9)
人種	白人	220(68.8)	206(69.8)
	黒人	36(11.3)	29(9.8)
	アジア人	23(7.2)	30(10.2)
	アメリカ系インディアン又はアラスカ原住民	1(0.3)	3(1.0)
	ハワイ系原住民又はその他の太平洋諸島系	0	2(0.7)
	多民族	29(9.1)	14(4.7)
	その他	6(1.9)	8(2.7)
	データなし	1(0.3)	0
	報告なし	4(1.3)	3(1.0)
	報告なし	4(1.3)	3(1.0)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	51(15.9)	78(26.4)
	ヒスパニック系又はラテン系以外	266(83.1)	215(72.9)
	不明	0	2(0.7)
	報告なし	3(0.9)	0
体重(kg)	中央値(最小値,最大値)	31.33(16.8, 112.0)	73.62(44.0, 158.2)

症例数(%)

N:評価例数

割合は治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

安全性解析対象集団

		スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=3,007	プラセボ群 N=995
年齢(歳)	中央値(最小値,最大値)	8.0(6, 11)	9.0(6, 11)
性別	男性	1,554(51.7)	481(48.3)
	女性	1,453(48.3)	514(51.7)
人種	白人	1,957(65.1)	668(67.1)
	黒人	309(10.3)	93(9.3)
	アジア人	298(9.9)	100(10.1)
	アメリカ系インディアン又はアラスカ原住民	14(0.5)	3(0.3)
	ハワイ系原住民又はその他の太平洋諸島系	4(0.1)	0
	多民族	327(10.9)	97(9.7)
	その他	62(2.1)	22(2.2)
	不明	9(0.3)	1(0.1)
	データなし	4(0.1)	1(0.1)
	報告なし	23(0.8)	10(1.0)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	561(18.7)	181(18.2)
	ヒスパニック系又はラテン系以外	2,417(80.4)	805(80.9)
	不明	7(0.2)	4(0.4)
	報告なし	22(0.7)	5(0.5)
体重(kg)	中央値(最小値,最大値)	30.60(15.4, 112.0)	30.91(14.2, 99.8)
初回免疫1回目接種前の SARS-CoV-2検査結果	陰性	2,703(89.9)	880(88.4)
	陽性	257(8.5)	87(8.7)
	データなし	47(1.6)	28(2.8)

症例数(%)

N:評価例数 SARS-CoV-2: 新型コロナウイルス

割合は治験実施計画書に適合した安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

(1) P204試験の6～11歳とP301試験の18～25歳の57日目(初回免疫2回目接種後28日)時点における中和抗体の幾何平均比(主要評価項目／検証的な解析項目)及び抗体応答率の差(主要評価項目／検証的な解析項目)

PPISを対象として57日目時点のP204試験の6～11歳において、P301試験の18～25歳に対する非劣性を検証した。

中和抗体価のGMR(95%CI)は1.239(1.072, 1.432)であり、非劣性基準(95%CI下限>0.67かつ試験の成功基準はGMRの点推定値 $\geq$ 0.8)を満たした。また、抗体応答率の差(95%CI)は0.1%(-1.9, 2.1)であり、非劣性基準(95%CI下限>-10%かつ試験の成功基準は抗体応答率の差の点推定値>-5%)を満たした。

PPISにおけるP204試験の6～11歳とP301試験の18～25歳の57日目時点における中和抗体の幾何平均比及び抗体応答率の差

	P204試験 6～11歳 スパイクボックス筋注 (1価:起源株) N=320	P301試験 18～25歳 スパイクボックス筋注 (1価:起源株) N=295
初回免疫1回目前		
n	317	295
GMT 【両側95%CI】 ^{a)}	9.250 [NE, NE]	9.285 [9.216, 9.355]
初回免疫2回目接種後28日		
n	319	295
GMT 【両側95%CI】 ^{a)}	1610.203 [1456.623, 1779.976]	1299.855 [1170.622, 1443.354]
GMFR 【両側95%CI】 ^{a)}	173.972 [157.238, 192.487]	139.990 [126.103, 155.405]
GLSM 【両側95%CI】 ^{b)c)}	1610.203 [1456.589, 1780.017]	1299.855 [1171.156, 1442.696]
GMR 【両側95%CI】 ^{b)d)}	1.239 [1.072, 1.432]	
中和抗体応答率 ^{e)}		
N1	316	295
抗体応答率(%) 【両側95%CI】 ^{f)}	99.1 [97.3, 99.8]	99.0 [97.1, 99.8]
抗体応答率の差 【両側95%CI】 ^{g)h)}	0.1 [-1.9, 2.1]	

血清中和抗体価(50%阻害希釈倍率)

N:評価例数 N1:初回免疫1回目前及び初回免疫2回目接種後の両時点で欠測データがない例数 n:評価時点で欠測データがない例数

CI:信頼区間 NE:推定不能 GMT:幾何平均値 GMFR:幾何平均増加倍率 GLSM:幾何最小二乗平均値 GMR:幾何平均比 LLOQ:定量下限 ULOQ:定量上限

a)両側95%CIは抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値についてt分布を仮定し算出し、逆変換した値を示した。

b) P204試験とP301試験の2回目接種後28日時点の抗体価を従属変数、接種群(P204試験(6～11歳)とP301試験(18～25歳))を固定効果としたANCOVA

c) 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。

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

e) 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

f) 両側95%CIはClopper-Pearson法に基づき算出した。

g) 両側95%CIはMiettinen-Nurminen法に基づき算出した。

h) 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。

6～11歳を対象にした初回免疫及び追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(海外データ)
(P204試験)

(2)接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応(主要評価項目)

1) 局所性特定副反応

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群における1回目及び2回目接種後の発現頻度はそれぞれ2,814/3,004例(93.7%)、2,849/2,988例(95.3%)であった。

接種後7日間の局所性特定副反応

	1回目接種後		2回目接種後	
	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=3,004	プラセボ群 N=993	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=2,988	プラセボ群 N=969
局所性特定副反応				
全体	2,814(93.7)	480(48.3)	2,849(95.3)	490(50.6)
Grade1	1,929(64.2)	448(45.1)	1,493(50.0)	446(46.0)
Grade2	831(27.7)	29(2.9)	1,234(41.3)	39(4.0)
Grade3	54(1.8)	3(0.3)	122(4.1)	5(0.5)
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	54(1.8)	3(0.3)	122(4.1)	5(0.5)
疼痛				
全体	2,796(93.1)	465(46.8)	2,832(94.8)	480(49.5)
Grade1	2,019(67.2)	440(44.3)	1,695(56.7)	445(45.9)
Grade2	749(24.9)	25(2.5)	1,056(35.3)	33(3.4)
Grade3	28(0.9)	0	81(2.7)	2(0.2)
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	28(0.9)	0	81(2.7)	2(0.2)
紅斑/発赤				
全体	349(11.6)	13(1.3)	559(18.7)	10(1.0)
Grade1	233(7.8)	9(0.9)	266(8.9)	7(0.7)
Grade2	100(3.3)	3(0.3)	260(8.7)	2(0.2)
Grade3	16(0.5)	1(0.1)	33(1.1)	1(0.1)
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	16(0.5)	1(0.1)	33(1.1)	1(0.1)
腫脹/硬結				
全体	354(11.8)	12(1.2)	507(17.0)	12(1.2)
Grade1	255(8.5)	9(0.9)	315(10.5)	12(1.2)
Grade2	80(2.7)	2(0.2)	172(5.8)	0
Grade3	19(0.6)	1(0.1)	20(0.7)	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	19(0.6)	1(0.1)	20(0.7)	0

	1回目接種後		2回目接種後	
	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=3,004	プラセボ群 N=993	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=2,988	プラセボ群 N=969
リンパ節症				
全体	465(15.5)	84(8.5)	537(18.0)	65(6.7)
Grade1	400(13.3)	81(8.2)	412(13.8)	55(5.7)
Grade2	62(2.1)	2(0.2)	122(4.1)	8(0.8)
Grade3	3(< 0.1)	1(0.1)	3(0.1)	2(0.2)
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	3(< 0.1)	1(0.1)	3(0.1)	2(0.2)

発現例数(%)

N:評価例数(電子日誌により評価した例数) 全体:Grade1以上

割合は有害事象のデータを提出した曝露被験者数に基づく。

リンパ節症は注射部位と同じ側の腋窩(鼠径部)腫脹/圧痛と定義した。

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

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

6～11歳を対象にした初回免疫及び追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(海外データ)
(P204試験)

2) 全身性特定副反応

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群における1回目及び2回目接種後の発現頻度はそれぞれ1,740/3,004例(57.9%)、2,335/2,988例(78.1%)であった。

接種後7日間の全身性特定副反応

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

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

発現例数(%)

N:評価例数(電子日誌により評価した例数) N1:当該事象に関して何らかのデータを提出した曝露被験者数 全体:Grade1以上

割合は有害事象のデータを提出した曝露被験者数(N1)に基づく。

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

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

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

6～11歳を対象にした初回免疫及び追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(海外データ)
(P204試験)

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

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

	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=3,007	プラセボ群 N=995
全ての非特定有害事象	319(10.6)	50(5.0)
重篤な有害事象	0	0
死亡に至った有害事象	0	0
診療を要した有害事象	34(1.1)	0
接種中止及び／又は試験中止に至った有害事象	0	0
Grade3以上の有害事象	-	-
非重篤な有害事象	319(10.6)	50(5.0)
Grade3以上	-	-

発現例数(%)

N:評価例数

割合は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

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

(4) 試験期間中※に認められた非特定有害事象(主要評価項目)

※1日目から試験全体の試験終了日(又は各被験者の試験終了日)まで

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

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

- 重篤な有害事象はスパイクバックス筋注(1価:起源株)群においていずれかの接種後28日間に3/3,007例(0.1%未満)〔虫垂炎、蜂巣炎、眼窩蜂巣炎(各1件)〕で、いずれかの接種後28日以降に3例〔1型糖尿病、虫垂炎、腎盂腎炎及び尿路性敗血症(各1件)〕で認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。また、プラセボ群においていずれかの接種後28日間に2/995例(0.2%)〔感情障害、COVID-19(各1件)〕で認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
- 診療を要した有害事象(MAAE)はスパイクバックス筋注(1価:起源株)群においていずれかの接種後28日間に404/3,007例(13.4%)で認められ、このうち34/3,007例(1.1%)が治験薬と関連ありと判断された。また、プラセボ群においていずれかの接種後28日間に141/995例(14.2%)で認められた。
- 接種中止及び／又は試験中止に至った有害事象はスパイクバックス筋注(1価:起源株)群においていずれかの接種後28日間に3/3,007例(0.1%未満)〔軽度のそう痒性皮疹、中等度のじん麻疹、非重篤な発疹、炎症性腸疾患(各1件)〕で認められ、いずれかの接種後28日以降に1例で運動誘発喘息が認められた。このうちじん麻疹以外は治験薬と関連なしと判断された。また、プラセボ群においていずれかの接種後28日以降に2例〔COVID-19(2件)〕で認められたが、治験薬と関連なしと判断された。
- 治験責任医師が評価したAESI(MIS-C、心筋炎／心膜炎を含む)はスパイクバックス筋注(1価:起源株)群においていずれかの接種後28日間に3/3,007例(0.1%未満)〔虫垂炎、味覚消失(下痢も同時に報告)、味覚消失及び無嗅覚(鼻閉、口腔咽頭痛及び鼻漏も同時に報告)(各1件)〕で認められ、いずれかの接種後28日以降に1例で虫垂炎が認められた。このうち虫垂炎は治験薬と関連なしと判断された。また、AESIの基準を満たしたが、治験責任医師によってAESIと報告されなかった事象が2例〔無嗅覚(腹痛、下痢、口腔咽頭痛、及び咳嗽も同時に報告)、無嗅覚及び味覚消失(頭痛、咳嗽、口腔咽頭痛、及び鼻漏も同時に報告)(各1件)〕で認められた。また、プラセボ群においていずれかの接種後28日間に2/995例〔味覚消失(2件)、無嗅覚(1件)〕で認められたが、このうち味覚消失及び無嗅覚(各1件)は治験薬と関連なしと判断された。
- 過敏症SMQに基づくAESIはスパイクバックス筋注(1価:起源株)群において140/3,007例(4.7%)で認められ、このうち53/3,007例(1.8%)が治験薬と関連ありと判断された。また、プラセボ群において25/995例(2.5%)で認められ、このうち2/995例(0.2%)が治験薬と関連ありと判断された。
- 心筋症SMQに基づくAESIはスパイクバックス筋注(1価:起源株)群において11/3,007例(0.4%)〔胸痛(4件)、呼吸困難(7件)、失神(1件)〕で認められ、このうち2例〔胸痛(2件)〕は治験薬と関連ありと判断された。また、プラセボ群において2/995例(0.2%)〔呼吸困難、胸痛(各1件)〕で認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
- CMQに基づくAESIはスパイクバックス筋注(1価:起源株)群において7/3,007例(0.2%)〔狭心症(1件)、胸部不快感、筋骨格系胸痛(各3件)〕で、このうち、狭心症(1件)及び胸部不快感(3件)は治験薬と関連なしと判断された。また、プラセボ群において2/995例(0.2%)〔胸部不快感、筋骨格系胸痛(各1件)〕で認められたが、このうち胸部不快感(1件)は治験薬と関連なしと判断された。
- 死亡に至った有害事象はデータカットオフ時点でいずれの群にも認められなかった。

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

PP有効性解析対象集団において、43日目(初回免疫2回目接種後14日)以降の、COVID-19発症率(症候性SARS-CoV-2感染率)、SARS-CoV-2感染率(無症候性又は症候性感染率)及び無症候性SARS-CoV-2感染率を評価した。

• **COVID-19発症率(症候性SARS-CoV-2感染率)**

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

• **SARS-CoV-2感染率(無症候性又は症候性感染率)**

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

• **無症候性SARS-CoV-2感染率**

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

2. 追加免疫

登録時背景

		スパイクバックス筋注 (1価:起源株) 追加免疫群 N=1,294
年齢(歳)	中央値(最小値, 最大値)	8.0(6, 11)
性別	男性	672(51.9)
	女性	622(48.1)
人種	白人	850(65.7)
	黒人	142(11.0)
	アジア人	101(7.8)
	アメリカ系インディアン又はアラスカ原住民	6(0.5)
	ハワイ系原住民又はその他の太平洋諸島系	1(<0.1)
	多民族	153(11.8)
	その他	24(1.9)
	不明	3(0.2)
	報告なし	14(1.1)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	202(15.6)
	ヒスパニック系又はラテン系以外	1,079(83.4)
	不明	3(0.2)
	報告なし	10(0.8)
体重(kg)	中央値(最小値, 最大値)	30.82(15.4, 103.7)
追加免疫1回目接種前の SARS-CoV-2検査結果	陰性	763(59.0)
	陽性	432(33.4)
	データなし	99(7.7)
追加免疫1回目接種前の 抗体検査結果	陰性	785(60.7)
	陽性	422(32.6)
	データなし	87(6.7)

症例数(%)

N:評価例数 SARS-CoV-2:新型コロナウイルス
割合は治験実施計画書に適合した安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

(1) P204試験の6～11歳の29日目(追加免疫1回目接種後28日)時点と、P301試験の18～25歳の57日目(初回免疫2回目接種後28日)時点における中和抗体の幾何平均比(主要評価項目/検証的な解析項目)及び抗体応答率の差(主要評価項目/検証的な解析項目)

PPIS-Negを対象として29日目時点のP204試験の6～11歳において、57日目時点のP301試験の18～25歳に対する非劣性を検証した。

中和抗体濃度のGMR(95%CI)は4.176 (3.487, 5.000) であり、非劣性基準(95%CI下限>0.67)を満たした。また、抗体応答率の差(95%CI)は0.7%(-3.5, 2.4)であり、非劣性基準(95%CI下限>-10%)を満たした。

6～11歳を対象にした初回免疫及び追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(海外データ)
(P204試験)

PPIS-NegにおけるP204試験の6～11歳の29日目時点と、P301試験の18～25歳の57日目時点における中和抗体の幾何平均比及び抗体応答率の差

	P204試験 6～11歳 スパイクボックス筋注 (1価:起源株) N=95	P301試験 18～25歳 スパイクボックス筋注 (1価:起源株) N=295
追加免疫(P204試験)又は初回免疫2回目(P301試験)接種後28日		
N1	95	294
GMC 【両側95%CI】 ^{a)}	5847.487 [5212.299, 6560.079]	1400.411 [1272.681, 1540.961]
GLSM 【両側95%CI】 ^{b)c)}	5847.487 [4999.636, 6839.118]	1400.411 [1281.102, 1530.832]
GMR 【両側95%CI】 ^{b)d)}	4.176 [3.487, 5.000]	
中和抗体応答率 ^{e)}		
N1	88	294
抗体応答率(%) 【両側95%CI】 ^{f)}	100 [95.9, 100.0]	99.3 [97.6, 99.9]
抗体応答率の差 【両側95%CI】 ^{g)h)}	0.7 [-3.5, 2.4]	

N:評価例数 N1:評価時点で欠測データがない例数

CI:信頼区間 GMC:幾何平均抗体濃度 GLSM:幾何最小二乗平均値 GMR:幾何平均比 LLOQ:定量下限 ULOQ:定量上限

a)両側95%CIは抗体濃度幾何平均値の対数変換値についてt分布を仮定し算出し、逆変換した値を示した。

b)P204試験では追加免疫1回目接種後28日時点及びP301試験では初回免疫2回目接種後28日時点の抗体濃度を従属変数、接種群(P204試験(6～11歳)とP301試験(18～25歳))を固定効果としたANCOVA

c)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ULOQ超の場合、ULOQの値が用いられた。

d)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。

e)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。

f)両側95%CIはClopper-Pearson法に基づき算出した。

g)両側95%CIはMiettinen-Nurminen法に基づき算出した。

h)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。

(2)接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応(主要評価項目)

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

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

追加免疫後7日間の特定副反応

	スパイクボックス筋注(1価:起源株) 追加免疫群 N=1,280
特定副反応-N1	1,280
全体	1,193(93.2)
Grade1	587(45.9)
Grade2	504(39.4)
Grade3	101(7.9)
Grade4	1(<0.1)

	スパイクバックス筋注(1価:起源株) 追加免疫群 N=1,280
局所性特定副反応-N1	1,279
全体	1,165(91.1)
Grade1	722(56.5)
Grade2	410(32.1)
Grade3	33(2.6)
Grade4	0
疼痛-N1	1,279
全体	1,152(90.1)
Grade1	778(60.8)
Grade2	350(27.4)
Grade3	24(1.9)
Grade4	0
紅斑/発赤-N1	1,279
全体	137(10.7)
Grade1	67(5.2)
Grade2	66(5.2)
Grade3	4(0.3)
Grade4	0
腫脹/硬結-N1	1,279
全体	139(10.9)
Grade1	83(6.5)
Grade2	52(4.1)
Grade3	4(0.3)
Grade4	0
リンパ節症-N1	1,279
全体	355(27.8)
Grade1	245(19.2)
Grade2	106(8.3)
Grade3	4(0.3)
Grade4	0
全身性特定副反応-N1	1,280
全体	823(64.3)
Grade1	414(32.3)
Grade2	331(25.9)
Grade3	77(6.0)
Grade4	1(<0.1)
発熱-N1	1,276
全体	108(8.5)
Grade1	59(4.6)
Grade2	32(2.5)
Grade3	16(1.3)
Grade4	1(<0.1)
頭痛-N1	1,280
全体	489(38.2)
Grade1	275(21.5)
Grade2	192(15.0)
Grade3	22(1.7)
Grade4	0

6～11歳を対象にした初回免疫及び追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（海外データ）
（P204試験）

	スパイクバックス筋注（1価：起源株） 追加免疫群 N=1,280
疲労-N1	1,279
全体	625(48.9)
Grade1	340(26.6)
Grade2	238(18.6)
Grade3	47(3.7)
Grade4	0
筋肉痛-N1	1,280
全体	269(21.0)
Grade1	147(11.5)
Grade2	103(8.0)
Grade3	19(1.5)
Grade4	0
関節痛-N1	1,279
全体	160(12.5)
Grade1	102(8.0)
Grade2	46(3.6)
Grade3	12(0.9)
Grade4	0
悪心／嘔吐-N1	1,279
全体	168(13.1)
Grade1	126(9.9)
Grade2	36(2.8)
Grade3	6(0.5)
Grade4	0
悪寒-N1	1,279
全体	179(14.0)
Grade1	118(9.2)
Grade2	57(4.5)
Grade3	4(0.3)
Grade4	0

発現例数(%)

N：評価例数（電子日誌により評価した例数） N1：当該事象に関して何らかのデータを提出した曝露被験者数 全体：Grade1以上
割合は有害事象のデータを提出した曝露被験者数（N1）に基づく。

リンパ節症は注射部位と同じ側の腋窩（鼠径部）腫脹／圧痛と定義した。

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

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

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

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

	スパイクバックス筋注(1価:起源株) 追加免疫群 N=1,294
全ての非特定有害事象	52(4.0)
重篤な有害事象	0
死亡に至った有害事象	0
診療を要した有害事象	10(0.8)
接種中止及び／又は試験中止に至った有害事象	0
Grade3以上の有害事象	6(0.5)
1件以上の非重篤な有害事象 ^{a)}	52(4.0)
Grade3以上	6(0.5)

発現例数(%)

N:評価例数

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

割合は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

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

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

(4)試験期間中※に認められた非特定有害事象(主要評価項目)

※1日目から試験全体の試験終了日(又は各被験者の試験終了日)まで

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

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

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

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

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

11. 生後6ヵ月～5歳を対象にした初回免疫及び追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (海外データ)(P204試験)

11) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P204試験)(社内資料, 承認時評価資料)

以下の成績は中間解析の結果〔データカットオフ:2022年2月21日(初回免疫)、2023年6月1日(追加免疫)〕である。

試験概要

試験の種類	無作為化、オブザーバーブラインド、プラセボ対照、拡大試験
目的	<初回免疫> スパイクバックス筋注(1価:起源株)を接種したときの有効性、免疫原性及び安全性を評価する。 <追加免疫> 追加免疫としてスパイクバックス筋注(1価:起源株)を接種したときの免疫原性及び安全性を評価する。
対象	<初回免疫> 新型コロナワクチン未接種の生後6ヵ月～1歳の乳児(2,355例)、2～5歳の幼児(4,048例) <追加免疫> 初回免疫としてスパイクバックス筋注(1価:起源株)25μgを2回接種した生後6ヵ月～5歳の乳幼児(153例)
方法	<初回免疫> 28日間隔でスパイクバックス筋注(1価:起源株)25μg(2～5歳:3,040例、生後6ヵ月～1歳:1,762例)又はプラセボ(2～5歳:1,008例、生後6ヵ月～1歳:593例)を2回筋肉内接種した。 <追加免疫> 初回免疫から少なくとも6ヵ月経過後、組み入れ対象とし、追加免疫1回目としてスパイクバックス筋注(1価:起源株)10μgを筋肉内接種した。
評価項目	<初回免疫> 免疫原性(主要評価項目/検証的な解析項目): • P204試験の生後6ヵ月～5歳とP301試験の18～25歳の57日目(初回免疫2回目接種後28日)時点における中和抗体の幾何平均比(GMR) • P204試験の生後6ヵ月～5歳とP301試験の18～25歳の57日目時点における中和抗体の抗体応答率の差 有効性(副次評価項目): • ベースライン時にSARS-CoV-2陰性*であった被験者のSARS-CoV-2感染率 <追加免疫> 免疫原性(主要評価項目/検証的な解析項目): • P204試験の生後6ヵ月～5歳の29日目(追加免疫1回目接種後28日)時点と、P301試験の18～25歳の57日目時点における中和抗体のGMR • P204試験の生後6ヵ月～5歳の29日目時点と、P301試験の18～25歳の57日目時点における中和抗体の抗体応答率の差 <共通> 安全性(主要評価項目): • 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応 • 接種後28日間の非特定有害事象 • 試験期間中に認められた重篤な有害事象、診療を要した有害事象(MAAE)、接種中止及び/又は試験中止に至った有害事象、及び特に注目すべき有害事象(AESI)〔小児多系統炎症性症候群(MIS-C)、急性心筋炎/心膜炎を含む〕

生後6ヵ月～5歳を対象にした初回免疫及び追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（海外データ）
（P204試験）

解析計画

解析対象集団：

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

＜初回免疫＞

免疫原性：

P204試験の生後6ヵ月～5歳〔スパイクバックス筋注（1価：起源株）群〕の57日目の血清中和抗体濃度の幾何平均（GM）値及び抗体応答率を、P301試験の18～25歳〔スパイクバックス筋注（1価：起源株）群〕の57日目で得られた値と比較することによって評価し、推測することとした。

57日目の抗体濃度を従属変数、接種群〔P204試験（生後6ヵ月～5歳）とP301試験（18～25歳）〕を固定効果とした共分散分析（ANCOVA）モデルから得られた幾何最小二乗平均値（GLSM）を用いて、P204試験（生後6ヵ月～5歳）の57日目のGMを推定した。

GMRはANCOVAモデルから得られたGLSM比によって推定し、対応する両側95%信頼区間（以下、95%CI）を算出した。

事前に規定した以下の非劣性基準を満たすことにより、有効性を検証した。

非劣性基準

（1）GMR（生後6ヵ月～5歳／18～25歳）の両側95%CI下限>0.67、かつ試験の成功基準は点推定値が ≥ 0.8

（2）抗体応答率の差（生後6ヵ月～5歳－18～25歳）の両側95%CI下限>-10%、かつ試験の成功基準は点推定値が>-5%

有効性：

COVID-19症例は2つの定義のそれぞれを用いて評価した。

1.「CDCの症例定義」：事前に規定した臨床症状が1つ以上あり、かつRT-PCR陽性

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

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

＜追加免疫＞

免疫原性：

P204試験の生後6ヵ月～5歳〔スパイクバックス筋注（1価：起源株）群〕の29日目の血清中和抗体価のGM値及び抗体応答率を、P301試験の18～25歳〔スパイクバックス筋注（1価：起源株）群〕の57日目で得られた値と比較することによって評価し、推測することとした。

接種群〔P204試験（生後6ヵ月～5歳）とP301試験（18～25歳）〕を固定効果としたANCOVAモデルを用いた。GMRはANCOVAモデルから得られたGLSM比によって推定し、対応する両側95%CIを算出した。

事前に規定した以下の非劣性基準を満たすことにより、有効性を検証した。

非劣性基準

（1）GMR（生後6ヵ月～5歳／18～25歳）の両側95%CI下限>0.67

（2）抗体応答率の差（生後6ヵ月～5歳－18～25歳）の両側95%CI下限>-10%

＜共通＞

安全性：

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

AESIの解析は、報告時点での事象の治験責任医師による評価を用いて実施した。また、補足的な解析として、報告されたAEのプログラム化された要約に基づくMedDRA標準検索式（SMQ）、及び心筋炎と心膜炎のCDC working caseの定義に一致する基本語（PT）（CMQ）を用いて実施した。

また、P204試験では免疫原性、安全性及び有効性を年齢層別（生後6ヵ月～1歳、2～5歳）に評価した。

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

1. 初回免疫

[1] 2～5歳

登録時背景

治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団

		P204試験 2～5歳 スパイクボックス筋注 (1価:起源株) N=264
年齢(歳)	中央値(最小値,最大値)	3.0(2, 5)
性別	男性	141(53.4)
	女性	123(46.6)
人種	白人	188(71.2)
	黒人	20(7.6)
	アジア人	16(6.1)
	アメリカ系インディアン又はアラスカ原住民	1(0.4)
	ハワイ系原住民又はその他の太平洋諸島系	0
	多民族	34(12.9)
	その他	2(0.8)
	データなし	1(0.4)
	報告なし	2(0.8)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	47(17.8)
	ヒスパニック系又はラテン系以外	217(82.2)
体重(kg)	中央値(最小値,最大値)	16.09(10.7, 34.8)

症例数(%)

N: 評価例数

割合は治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団を分母として算出した。

生後6ヵ月～5歳を対象にした初回免疫及び追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(海外データ)
(P204試験)

安全性解析対象集団

		スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=3,031	プラセボ群 N=1,007
年齢(歳)	中央値(最小値,最大値)	3.0(1, 5)	3.0(1, 5)
性別	男性	1,543(50.9)	510(50.6)
	女性	1,488(49.1)	497(49.4)
人種	白人	2,297(75.8)	792(78.6)
	黒人	142(4.7)	38(3.8)
	アジア人	191(6.3)	51(5.1)
	アメリカ系インディアン又はアラスカ原住民	12(0.4)	3(0.3)
	ハワイ系原住民又はその他の太平洋諸島系	7(0.2)	4(0.4)
	多民族	322(10.6)	99(9.8)
	その他	43(1.4)	16(1.6)
	不明	4(0.1)	0
	報告なし	13(0.4)	4(0.4)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	433(14.3)	142(14.1)
	ヒスパニック系又はラテン系以外	2,579(85.1)	856(85.0)
	不明	5(0.2)	1(0.1)
	報告なし	14(0.5)	8(0.8)
体重(kg)	中央値(最小値,最大値)	15.73(7.0, 56.9)	15.64(9.6, 44.4)
初回免疫1回目接種前の SARS-CoV-2検査結果	陰性	2,695(88.9)	898(89.2)
	陽性	266(8.8)	82(8.1)
	データなし	70(2.3)	27(2.7)

症例数(%)

N:評価例数 SARS-CoV-2:新型コロナウイルス
割合は治験実施計画書に適合した安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

(1) P204試験の2～5歳とP301試験の18～25歳の57日目(初回免疫2回目接種後28日)時点における中和抗体の幾何平均比(主要評価項目／検証的な解析項目)及び抗体応答率の差(主要評価項目／検証的な解析項目)

PPISを対象として57日目時点のP204試験の2～5歳において、P301試験の18～25歳に対する非劣性を検証した。

中和抗体濃度のGMR(95%CI)は1.014(0.881, 1.167)であり、非劣性基準(95%CI下限>0.67かつ試験の成功基準は点推定値 $\geq$ 0.8)を満たした。また、抗体応答率の差(95%CI)は-0.4%(-2.7, 1.5)であり、非劣性基準(95%CI下限>-10%かつ試験の成功基準は点推定値>-5%)を満たした。

PPISにおけるP204試験の2～5歳とP301試験の18～25歳の57日目時点における中和抗体の幾何平均比及び抗体応答率の差

	P204試験 2～5歳 スパイクバックス筋注 (1価:起源株) N=264	P301試験 18～25歳 スパイクバックス筋注 (1価:起源株) N=295
初回免疫1回目前		
n	264	294
GMC [両側95%CI] ^{a)}	7.7 [7.24, 8.17]	11.1 [10.55, 11.68]
初回免疫2回目接種後28日		
n	264	291
GMC [両側95%CI] ^{a)}	1410.0 [1272.02, 1562.98]	1390.8 [1263.49, 1530.89]
GMFR [両側95%CI] ^{a)}	183.3 [164.03, 204.91]	125.8 [112.99, 139.96]
GLSM [両側95%CI] ^{b)c)}	1410.015 [1273.782, 1560.820]	1390.781 [1262.487, 1532.113]
GMR [両側95%CI] ^{b)d)}	1.014 [0.881, 1.167]	
中和抗体応答率 ^{e)}		
N1	264	291
抗体応答率(%) [両側95%CI] ^{f)}	98.9 [96.7, 99.8]	99.3 [97.5, 99.9]
抗体応答率の差 [両側95%CI] ^{g)h)}	-0.4 [-2.7, 1.5]	

N: 評価例数 N1: 初回免疫1回目前及び初回免疫2回目接種後の両時点で欠測データがない例数 n: 評価時点で欠測データがない例数
CI: 信頼区間 GMC: 幾何平均濃度 (観測値又はモデルベースと表記され、GLSMにより推定される) GMFR: 幾何平均増加倍率 GLSM: 幾何最小二乗平均値 GMR: 幾何平均比 LLOQ: 定量下限 ULOQ: 定量上限

a) 両側95%CIは抗体濃度又は抗体価増加倍率の対数変換値についてt分布を仮定し算出し、逆変換した値を示した。

b) P204試験とP301試験の2回目接種後28日時点の抗体濃度を従属変数、接種群(P204試験(2～5歳)とP301試験(18～25歳))を固定効果としたANOVA

c) 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。ULOQを超える値は、実際の値が入力できない場合にはULOQに置き換えられた。

d) 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 $\geq$ 0.8とされた。

e) 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

f) 両側95%CIはClopper-Pearson法に基づき算出した。

g) 両側95%CIは年齢層で調整した層別Miettinen-Nurminen法に基づき算出した。

h) 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。

(2) 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応(主要評価項目)

1) 局所性特定副反応

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群における1回目及び2回目接種後の発現頻度は、それぞれ1,874/2,956例(63.4%)、2,157/2,938例(73.4%)であった。

接種後7日間の局所性特定副反応

	1回目接種後		2回目接種後	
	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=2,957	プラセボ群 N=970	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=2,938	プラセボ群 N=959
局所性特定副反応-N1	2,956	970	2,938	959
全体	1,874(63.4)	407(42.0)	2,157(73.4)	404(42.1)
Grade1	1,642(55.5)	388(40.0)	1,691(57.6)	390(40.7)
Grade2	209(7.1)	15(1.5)	432(14.7)	14(1.5)
Grade3	23(0.8)	4(0.4)	34(1.2)	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	23(0.8)	4(0.4)	34(1.2)	0
疼痛-N1	2,954	970	2,938	959
全体	1,813(61.4)	382(39.4)	2,099(71.4)	395(41.2)
Grade1	1,663(56.3)	370(38.1)	1,734(59.0)	386(40.3)
Grade2	146(4.9)	12(1.2)	354(12.0)	9(0.9)
Grade3	4(0.1)	0	11(0.4)	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	4(0.1)	0	11(0.4)	0
紅斑／発赤-N1	2,955	970	2,938	959
全体	164(5.5)	14(1.4)	259(8.8)	15(1.6)
Grade1	110(3.7)	9(0.9)	176(6.0)	13(1.4)
Grade2	42(1.4)	2(0.2)	71(2.4)	2(0.2)
Grade3	12(0.4)	3(0.3)	12(0.4)	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	12(0.4)	3(0.3)	12(0.4)	0
腫脹／硬結-N1	2,955	970	2,938	959
全体	134(4.5)	17(1.8)	240(8.2)	11(1.1)
Grade1	84(2.8)	15(1.5)	167(5.7)	11(1.1)
Grade2	40(1.4)	0	60(2.0)	0
Grade3	10(0.3)	2(0.2)	13(0.4)	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	10(0.3)	2(0.2)	13(0.4)	0

	1回目接種後		2回目接種後	
	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=2,957	プラセボ群 N=970	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=2,938	プラセボ群 N=959
リンパ節症-N1	2,954	970	2,938	959
全体	205(6.9)	56(5.8)	267(9.1)	31(3.2)
Grade1	194(6.6)	55(5.7)	247(8.4)	28(2.9)
Grade2	11(0.4)	1(0.1)	19(0.6)	3(0.3)
Grade3	0	0	1(<0.1)	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	0	0	1(<0.1)	0

発現例数(%)

N:評価例数(電子日誌により評価した例数) N1:当該事象に関して何らかのデータを提出した曝露被験者数 全体:Grade1以上
割合は有害事象のデータを提出した曝露被験者数(N1)に基づく。
リンパ節症は注射部位と同じ側の腋窩(鼠径部)腫脹/圧痛と定義した。
疼痛及びリンパ節症の重症度分類は、Grade1=活動に支障なし;Grade2=活動に何らかの支障あり;Grade3=日常活動を妨げる;
Grade4=救急外来受診又は入院と定義した。
紅斑/発赤又は腫脹/硬結の重症度分類は、2歳~生後36カ月の被験者ではGrade1=5~20mm;Grade2=20mm超~50mm;Grade3=50mm超;
Grade4=ネクロシス又は剥離性皮膚炎、生後37カ月~5歳の被験者ではGrade1=25~50mm;Grade2=51~100mm;
Grade3=100mm超;Grade4=ネクロシス又は剥離性皮膚炎と定義した。

2) 全身性特定副反応

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群における1回目及び2回目接種後の発現頻度は、それぞれ1,595/2,955例(54.0%)、1,814/2,938例(61.7%)であった。

接種後7日間の全身性特定副反応

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

生後6ヵ月～5歳を対象にした初回免疫及び追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（海外データ）
（P204試験）

	1回目接種後		2回目接種後	
	スパイクバックス筋注 （1価：起源株）群 N=2,957	プラセボ群 N=970	スパイクバックス筋注 （1価：起源株）群 N=2,938	プラセボ群 N=959
疲労-N1	2,013	650	1,975	629
全体	807(40.1)	236(36.3)	956(48.4)	185(29.4)
Grade1	503(25.0)	138(21.2)	476(24.1)	113(18.0)
Grade2	283(14.1)	87(13.4)	435(22.0)	64(10.2)
Grade3	21(1.0)	11(1.7)	45(2.3)	8(1.3)
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	21(1.0)	11(1.7)	45(2.3)	8(1.3)
筋肉痛-N1	2,013	650	1,975	629
全体	200(9.9)	60(9.2)	310(15.7)	47(7.5)
Grade1	138(6.9)	46(7.1)	191(9.7)	30(4.8)
Grade2	57(2.8)	12(1.8)	110(5.6)	14(2.2)
Grade3	5(0.2)	2(0.3)	9(0.5)	3(0.5)
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	5(0.2)	2(0.3)	9(0.5)	3(0.5)
関節痛-N1	2,013	650	1,975	629
全体	124(6.2)	32(4.9)	168(8.5)	28(4.5)
Grade1	101(5.0)	28(4.3)	118(6.0)	18(2.9)
Grade2	21(1.0)	3(0.5)	47(2.4)	10(1.6)
Grade3	2(<0.1)	1(0.2)	3(0.2)	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	2(<0.1)	1(0.2)	3(0.2)	0
悪心／嘔吐-N1	2,013	650	1,975	629
全体	137(6.8)	50(7.7)	194(9.8)	30(4.8)
Grade1	113(5.6)	38(5.8)	152(7.7)	25(4.0)
Grade2	17(0.8)	10(1.5)	36(1.8)	5(0.8)
Grade3	7(0.3)	2(0.3)	6(0.3)	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	7(0.3)	2(0.3)	6(0.3)	0
悪寒-N1	2,013	650	1,975	629
全体	129(6.4)	40(6.2)	245(12.4)	31(4.9)
Grade1	99(4.9)	29(4.5)	164(8.3)	21(3.3)
Grade2	29(1.4)	11(1.7)	77(3.9)	8(1.3)
Grade3	1(<0.1)	0	4(0.2)	2(0.3)
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	1(<0.1)	0	4(0.2)	2(0.3)

臨床成績

	1回目接種後		2回目接種後	
	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=2,957	プラセボ群 N=970	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=2,938	プラセボ群 N=959
易刺激性/泣き-N1	941	319	963	330
全体	513(54.5)	163(51.1)	523(54.3)	148(44.8)
Grade1	366(38.9)	122(38.2)	347(36.0)	108(32.7)
Grade2	135(14.3)	35(11.0)	166(17.2)	38(11.5)
Grade3	12(1.3)	6(1.9)	10(1.0)	2(0.6)
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	12(1.3)	6(1.9)	10(1.0)	2(0.6)
眠気-N1	941	319	963	330
全体	285(30.3)	92(28.8)	347(36.0)	89(27.0)
Grade1	275(29.2)	88(27.6)	334(34.7)	89(27.0)
Grade2	8(0.9)	4(1.3)	12(1.2)	0
Grade3	2(0.2)	0	1(0.1)	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	2(0.2)	0	1(0.1)	0
食欲不振-N1	941	319	963	330
全体	225(23.9)	71(22.3)	294(30.5)	69(20.9)
Grade1	190(20.2)	61(19.1)	243(25.2)	61(18.5)
Grade2	28(3.0)	9(2.8)	43(4.5)	8(2.4)
Grade3	7(0.7)	1(0.3)	8(0.8)	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	7(0.7)	1(0.3)	8(0.8)	0

発現例数(%)

N:評価例数(電子日誌により評価した例数) N1:当該事象に関して何らかのデータを提出した曝露被験者数 全体:Grade1以上
割合は有害事象のデータを提出した曝露被験者数(N1)に基づく。
発熱の重症度分類は、2歳~生後36ヵ月の被験者ではGrade1=38.0~38.4℃;Grade2=38.5~39.5℃;Grade3=39.6~40.0℃;
Grade4=40.0℃超、生後37ヵ月~5歳の被験者ではGrade1=38.0~38.4℃;Grade2=38.5~38.9℃;Grade3=39.0~40.0℃;
Grade4=40.0℃超と定義した。
その他の特定副反応の重症度分類は、Grade1=活動に支障なし;Grade2=活動に何らかの支障あり;Grade3=日常活動を妨げる;Grade4=救急外来受診又は入院と定義した。

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

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

	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=3,031	プラセボ群 N=1,007
全ての非特定有害事象	286(9.4)	80(7.9)
重篤な有害事象	0	0
死亡に至った有害事象	0	0
診療を要した有害事象	30(1.0)	3(0.3)
接種中止及び/又は試験中止に至った有害事象	0	0
Grade3以上の有害事象	-	-
非重篤な有害事象	286(9.4)	80(7.9)
Grade3以上	-	-

発現例数(%)

N:評価例数
割合は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
接種後7日間を超えて継続又は接種後7日間より後に発現したGrade0の特定副反応は、本表に含まれていない。

(4) 試験期間中*に認められた非特定有害事象(主要評価項目)

※1日目から試験全体の試験終了日(又は各被験者の試験終了日)まで

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

また、プラセボ群において378/1,007例(37.5%)で認められた。このうち治験薬と関連ありと判断された非特定有害事象は、80/1,007例(7.9%)で認められた。

- 重篤な有害事象はスパイクバックス筋注(1価:起源株)群においていずれかの接種後28日間に4/3,007例(0.1%)〔メタニューモウイルス感染、ウイルス性肺炎、気管支反応性亢進、呼吸困難、アデノウイルス感染、発作(各1件)〕で、いずれかの接種後28日以降に5例〔ライノウイルス感染、エプスタイン・バーウイルス感染、尿路感染、上腕骨骨折、気管支反応性亢進(各1件)〕で認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。また、プラセボ群においていずれかの接種後28日間に1/995例(0.1%)で腹壁膿瘍が、いずれかの接種後28日以降に1例〔ライノウイルス感染及び喘息(各1件)〕で認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
- 診療を要した有害事象(MAAE)はいずれかの接種後28日間にスパイクバックス筋注(1価:起源株)群において662/3,031例(21.8%)で認められ、このうち30/3,031例(1.0%)は治験薬と関連ありと判断された。また、プラセボ群の221/1,007例(21.9%)で認められ、このうち3/1,007例(0.3%)は治験薬と関連ありと判断された。
- 接種中止に至った有害事象はスパイクバックス筋注(1価:起源株)群においていずれかの接種後28日間に1/3,031例(0.1%未満)で非重篤な軽度のじん麻疹が認められ、治験薬と関連ありと判断された。
- 治験責任医師が評価したAESI(MIS-C、心筋炎/心膜炎を含む)はいずれかの接種後28日間にスパイクバックス筋注(1価:起源株)群において5/3,031例(0.2%)〔多形紅斑(2件)、食物アレルギー、発作、胸痛(各1件)〕で認められ、このうち多形紅斑、胸痛(各1件)は治験薬と関連ありと判断された。また、いずれかの接種後28日以降に1例で多形紅斑(2件)が認められた。また、プラセボ群においていずれかの接種後28日間に1/1,007例(0.1%未満)〔ヘノッホ・シェーンライン紫斑病及び糖尿(各1件)〕で認められ、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病は治験薬と関連ありと判断された。いずれかの接種後28日以降に1例〔味覚消失及び無嗅覚(各1件)〕で認められたが、治験薬と関連なしと判断された。
- 過敏症SMQに基づくAESIはスパイクバックス筋注(1価:起源株)群において139/3,031例(4.6%)で認められ、このうち32/3,031例(1.1%)は治験薬と関連ありと判断された。また、プラセボ群において39/1,007例(3.9%)で認められ、このうち7/1,007例(0.7%)は治験薬と関連ありと判断された。
- 心筋症SMQに基づくAESIはスパイクバックス筋注(1価:起源株)群において5/3,031例(0.2%)〔呼吸困難、胸痛(各2件)、精神状態変化(1件)〕で認められ、このうち胸痛(2件)及び呼吸困難(1件)は治験薬と関連ありと判断された。また、プラセボ群において2/1,007例(0.2%)〔呼吸困難及び動悸(各1件)〕で認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
- CMQに基づくAESIは認められなかった。
- 死亡に至った有害事象はデータカットオフ時点でいずれの群にも認められなかった。

(5) ベースライン時にSARS-CoV-2陰性であった被験者のSARS-CoV-2感染率(副次評価項目)
PP有効性解析対象集団において、43日目(初回免疫2回目接種後14日)以降の、COVID-19
発症率(症候性SARS-CoV-2感染率)、SARS-CoV-2感染率(無症候性又は症候性感染率)及び
無症候性SARS-CoV-2感染率を評価した。

• **COVID-19発症率(症候性SARS-CoV-2感染率)**

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

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

• **SARS-CoV-2感染率(無症候性又は症候性感染率)**

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

• **無症候性SARS-CoV-2感染率**

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

生後6ヵ月～5歳を対象にした初回免疫及び追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（海外データ）
（P204試験）

〔2〕生後6ヵ月～1歳

登録時背景

治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団

		P204試験 生後6ヵ月～1歳 スパイクボックス筋注 (1価:起源株) N=230
年齢(ヵ月)	中央値（最小値，最大値）	12.0 (6, 12)
性別	男性	110 (47.8)
	女性	120 (52.2)
人種	白人	173 (75.2)
	黒人	12 (5.2)
	アジア人	12 (5.2)
	アメリカ系インディアン又はアラスカ原住民	1 (0.4)
	ハワイ系原住民又はその他の太平洋諸島系	0
	多民族	24 (10.4)
	その他	8 (3.5)
	データなし	0
	報告なし	0
民族	ヒスパニック系又はラテン系	39 (17.0)
	ヒスパニック系又はラテン系以外	189 (82.2)
	不明	0
	報告なし	2 (0.9)
体重 (kg)	中央値（最小値，最大値）	11.00 (7.0, 29.3)

症例数 (%)

N: 評価例数

割合は治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

臨床成績

安全性解析対象集団

		スパイクバックス筋注 (1価：起源株) 群 N=1,761	プラセボ群 N=589
年齢 (歳)	中央値 (最小値, 最大値 ^{a)})	1.0 (1, 4)	1.0 (1, 2)
性別	男性	910 (51.7)	290 (49.2)
	女性	851 (48.3)	299 (50.8)
人種	白人	1,390 (78.9)	466 (79.1)
	黒人	57 (3.2)	16 (2.7)
	アジア人	79 (4.5)	35 (5.9)
	アメリカ系インディアン又はアラスカ原住民	4 (0.2)	0
	ハワイ系原住民又はその他の太平洋諸島系	0	0
	多民族	186 (10.6)	64 (10.9)
	その他	31 (1.8)	5 (0.8)
	不明	5 (0.3)	1 (0.2)
	報告なし	9 (0.5)	2 (0.3)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	227 (12.9)	84 (14.3)
	ヒスパニック系又はラテン系以外	1,517 (86.1)	498 (84.6)
	不明	2 (0.1)	1 (0.2)
	報告なし	15 (0.9)	6 (1.0)
体重 (kg)	中央値 (最小値, 最大値)	10.80 (5.0, 29.3)	10.80 (1.1, 27.4)
初回免疫1回目接種前の SARS-CoV-2検査結果	陰性	1,575 (89.4)	530 (90.0)
	陽性	106 (6.0)	38 (6.5)
	データなし	80 (4.5)	21 (3.6)

症例数 (%)

N: 評価例数 SARS-CoV-2: 新型コロナウイルス

割合は治験実施計画書に適合した安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

a) 2歳以上の被験者の一部が生後6ヵ月～1歳のサブグループに含まれたが、これは両年齢層の登録が一致したこと、無作為化時の入力ミス、IRTシステムのその他の限界によるものと考えられる。

生後6ヵ月～5歳を対象にした初回免疫及び追加免疫における海外第II/III相臨床試験(海外データ)
(P204試験)

(1) P204試験の生後6ヵ月～1歳とP301試験の18～25歳の57日目(初回免疫2回目接種後28日)時点における中和抗体の幾何平均比(主要評価項目/検証的な解析項目)及び抗体応答率の差(主要評価項目/検証的な解析項目)

PPISを対象として57日目時点のP204試験の生後6ヵ月～1歳において、P301試験の18～25歳に対する非劣性を検証した。

中和抗体濃度のGMR(95%CI)は1.280 (1.115, 1.470)であり、非劣性基準(95%CI下限>0.67かつ試験の成功基準は点推定値 $\geq$ 0.8)を満たした。また、抗体応答率の差(95%CI)は0.7 (-1.0, 2.5)であり、非劣性基準(95%CI下限>-10%かつ試験の成功基準は点推定値>-5%)を満たした。

PPISにおけるP204試験の生後6ヵ月～1歳とP301試験の18～25歳の57日目時点における中和抗体の幾何平均比及び抗体応答率の差

	P204試験 生後6ヵ月～1歳 スパイクバックス筋注 (1価:起源株) N=230	P301試験 18～25歳 スパイクバックス筋注 (1価:起源株) N=295
初回免疫1回目前		
n	230	294
GMC [両側95%CI] ^{a)}	7.9 [7.38, 8.47]	11.1 [10.55, 11.68]
初回免疫2回目接種後28日		
n	230	291
GMC [両側95%CI] ^{a)}	1780.7 [1616.18, 1961.88]	1390.8 [1263.49, 1530.89]
GMFR [両側95%CI] ^{a)}	225.3 [200.40, 253.27]	125.8 [112.99, 139.96]
GLSM [両側95%CI] ^{b)c)}	1780.658 [1606.375, 1973.849]	1390.781 [1269.081, 1524.152]
GMR [両側95%CI] ^{b)d)}	1.280 [1.115, 1.470]	
中和抗体応答率 ^{e)}		
N1	230	291
抗体応答率(%) [両側95%CI] ^{f)}	100 [98.4, 100]	99.3 [97.5, 99.9]
抗体応答率の差 [両側95%CI] ^{g)h)}	0.7 [-1.0, 2.5]	

N:評価例数 N1:初回免疫1回目前及び初回免疫2回目接種後の両時点で欠測データがない例数 n:評価時点で欠測データがない例数
CI:信頼区間 GMC:幾何平均濃度(観測値又はモデルベースと表記され、GLSMにより推定される) GMFR:幾何平均増加倍率

GLSM:幾何最小二乗平均値 GMR:幾何平均比 LLOQ:定量下限 ULOQ:定量上限

a)両側95%CIは抗体濃度又は抗体価増加倍率の対数変換値についてt分布を仮定し算出し、逆変換した値を示した。

b)P204試験とP301試験の2回目接種後28日時点の抗体濃度を従属変数、接種群(P204試験(生後6ヵ月～1歳)とP301試験(18～25歳))を固定効果としたANCOVA

c)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。ULOQを超える値は、実際の値が入力できない場合にはULOQに置き換えられた。

d)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 $\geq$ 0.8とされた。

e)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

f)両側95%CIはClopper-Pearson法に基づき算出した。

g)両側95%CIは年齢層で調整した層別Miettinen-Nurminen法に基づき算出した。

h)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。

(2) 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応(主要評価項目)

1) 局所性特定副反応

スパイクボックス筋注(1価:起源株)群における1回目及び2回目接種後の発現頻度はそれぞれ775/1,745例(44.4%)、868/1,596例(54.4%)であり、持続期間の中央値は2日であった。

接種後7日間の局所性特定副反応

	1回目接種後		2回目接種後	
	スパイクボックス筋注 (1価:起源株)群 N=1,746	プラセボ群 N=582	スパイクボックス筋注 (1価:起源株)群 N=1,596	プラセボ群 N=526
局所性特定副反応-N1	1,745	582	1,596	526
全体	775(44.4)	193(33.2)	868(54.4)	159(30.2)
Grade1	70(40.2)	187(32.1)	720(45.1)	152(28.9)
Grade2	65(3.7)	4(0.7)	126(7.9)	7(1.3)
Grade3	9(0.5)	2(0.3)	22(1.4)	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	9(0.5)	2(0.3)	22(1.4)	0
疼痛-N1	1,744	582	1,596	526
全体	652(37.4)	175(30.1)	738(46.2)	135(25.7)
Grade1	636(36.5)	174(29.9)	701(43.9)	132(25.1)
Grade2	16(0.9)	1(0.2)	37(2.3)	3(0.6)
Grade3	0	0	0	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	0	0	0	0
紅斑/発赤-N1	1,744	582	1,596	526
全体	150(8.6)	24(4.1)	215(13.5)	20(3.8)
Grade1	110(6.3)	19(3.3)	136(8.5)	16(3.0)
Grade2	35(2.0)	3(0.5)	66(4.1)	4(0.8)
Grade3	5(0.3)	2(0.3)	13(0.8)	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	5(0.3)	2(0.3)	13(0.8)	0
腫脹/硬結-N1	1,744	582	1,596	526
全体	146(8.4)	15(2.6)	243(15.2)	11(2.1)
Grade1	113(6.5)	15(2.6)	167(10.5)	10(1.9)
Grade2	28(1.6)	0	62(3.9)	1(0.2)
Grade3	5(0.3)	0	14(0.9)	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	5(0.3)	0	14(0.9)	0

生後6ヵ月～5歳を対象にした初回免疫及び追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（海外データ）
（P204試験）

	1回目接種後		2回目接種後	
	スパイクバックス筋注 （1価：起源株）群 N=1,746	プラセボ群 N=582	スパイクバックス筋注 （1価：起源株）群 N=1,596	プラセボ群 N=526
リンパ節症-N1	1,743	582	1,596	526
全体	102(5.9)	26(4.5)	148(9.3)	28(5.3)
Grade1	101(5.8)	26(4.5)	146(9.1)	28(5.3)
Grade2	1(<0.1)	0	2(0.1)	0
Grade3	0	0	0	0
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	0	0	0	0

発現例数(%)

N：評価例数（電子日誌により評価した例数） N1：当該事象に関して何らかのデータを提出した曝露被験者数 全体：Grade1以上

割合は有害事象のデータを提出した曝露被験者数(N1)に基づく。

リンパ節症は注射部位と同じ側の腋窩（鼠径部）腫脹／圧痛と定義した。

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

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

2) 全身性特定副反応

スパイクバックス筋注(1価:起源株)群における1回目及び2回目接種後の発現頻度はそれぞれ1,334/1,745例(76.4%)、1,174/1,596例(73.6%)であり、持続期間の中央値は3日であった。

接種後7日間の全身性特定副反応

	1回目接種後		2回目接種後	
	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=1,746	プラセボ群 N=582	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=1,596	プラセボ群 N=526
全身性特定副反応-N1	1,745	582	1,596	526
全体	1,334(76.4)	421(72.3)	1,174(73.6)	350(66.5)
Grade1	891(51.1)	288(49.5)	711(44.5)	238(45.2)
Grade2	397(22.8)	122(21.0)	416(26.1)	100(19.0)
Grade3	45(2.6)	10(1.7)	44(2.8)	12(2.3)
Grade4	1(<0.1)	1(0.2)	3(0.2)	0
Grade3以上	46(2.6)	11(1.9)	47(2.9)	12(2.3)
発熱-N1	1,743	582	1,594	526
全体	191(11.0)	49(8.4)	232(14.6)	44(8.4)
Grade1	96(5.5)	27(4.6)	122(7.7)	19(3.6)
Grade2	83(4.8)	18(3.1)	100(6.3)	19(3.6)
Grade3	11(0.6)	3(0.5)	7(0.4)	6(1.1)
Grade4	1(<0.1)	1(0.2)	3(0.2)	0
Grade3以上	12(0.7)	4(0.7)	10(0.6)	6(1.1)
易刺激性/泣き-N1	1,737	581	1,589	525
全体	1,175(67.6)	361(62.1)	1,021(64.3)	307(58.5)
Grade1	815(46.9)	248(42.7)	647(40.7)	214(40.8)
Grade2	336(19.3)	107(18.4)	349(22.0)	88(16.8)
Grade3	24(1.4)	6(1.0)	25(1.6)	5(1.0)
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	24(1.4)	6(1.0)	25(1.6)	5(1.0)
眠気-N1	1,739	581	1,589	525
全体	645(37.1)	217(37.3)	558(35.1)	175(33.3)
Grade1	624(35.9)	211(36.3)	546(34.4)	168(32.0)
Grade2	17(1.0)	5(0.9)	11(0.7)	6(1.1)
Grade3	4(0.2)	1(0.2)	1(<0.1)	1(0.2)
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	4(0.2)	1(0.2)	1(<0.1)	1(0.2)

生後6ヵ月～5歳を対象にした初回免疫及び追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(海外データ)
(P204試験)

	1回目接種後		2回目接種後	
	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=1,746	プラセボ群 N=582	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=1,596	プラセボ群 N=526
食欲不振-N1	1,737	581	1,589	525
全体	524(30.2)	152(26.2)	510(32.1)	132(25.1)
Grade1	456(26.3)	135(23.2)	438(27.6)	116(22.1)
Grade2	58(3.3)	16(2.8)	56(3.5)	14(2.7)
Grade3	10(0.6)	1(0.2)	16(1.0)	2(0.4)
Grade4	0	0	0	0
Grade3以上	10(0.6)	1(0.2)	16(1.0)	2(0.4)

発現例数(%)

N:評価例数(電子日誌により評価した例数) N1:当該事象に関して何らかのデータを提出した曝露被験者数 全体:Grade1以上
割合は有害事象のデータを提出した曝露被験者数(N1)に基づく。
発熱の重症度分類は、Grade1=38.0～38.4℃;Grade2=38.5～39.5℃;Grade3=39.6～40.0℃;Grade4=40.0℃超と定義した。
その他の特定副反応の重症度分類は、Grade1=活動に支障なし;Grade2=活動に何らかの支障あり;Grade3=日常活動を妨げる;
Grade4=救急外来受診又は入院と定義した。

臨床成績

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

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

	スパイクバックス筋注 (1価:起源株)群 N=1,761	プラセボ群 N=589
全ての非特定有害事象	292(16.6)	71(12.1)
重篤な有害事象	1(<0.1)	0
死亡に至った有害事象	0	0
診療を要した有害事象	23(1.3)	3(0.5)
接種中止及び/又は試験中止に至った有害事象	1(<0.1)	0
Grade3以上の有害事象	-	-
非重篤な有害事象	292(16.6)	71(12.1)
Grade3以上	-	-

発現例数(%)

N:評価例数
割合は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
接種後7日間を超えて継続又は接種後7日間より後に発現したGrade0の特定副反応は、本表に含まれていない。

(4) 試験期間中※に認められた非特定有害事象(主要評価項目)

※1日目から試験全体の試験終了日(又は各被験者の試験終了日)まで

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

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

- 重篤な有害事象はスパイクバックス筋注(1価:起源株)群においていずれかの接種後28日間に8/1,761例(0.5%)〔熱性痙攣(2件)、電解質失調、メタニューモウイルス感染、気道内異物、乳様突起炎、細気管支炎、発熱、ライノウイルス感染(各1件)〕で認められた。このうち発熱及び熱性痙攣(各1件)が治験薬と関連ありと判断された。また、いずれかの接種後28日以降に7例〔喘息、アデノウイルス感染、多形紅斑、感染性ク룹、ウイルス性胃腸炎、熱性痙攣、糖尿病性ケトアシドーシス及び1型糖尿病(各1件)〕で認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。また、プラセボ群においていずれかの接種後28日以降に1例〔細気管支炎、ライノウイルス感染、急性呼吸不全(各1件)〕で認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
- 診療を要した有害事象(MAAE)はいずれかの接種後28日間にスパイクバックス筋注(1価:起源株)群において486/1,761例(27.6%)で認められ、このうち23/1,761例(1.3%)は治験薬と関連ありと判断された。また、プラセボ群において161/589例(27.3%)で認められ、このうち3/589例(0.5%)は治験薬と関連ありと判断された。
- 接種中止に至った有害事象はスパイクバックス筋注(1価:起源株)群において1/1,761例(0.1%未満)で軽度のじん麻疹が認められ、治験薬と関連ありと判断された。また、プラセボ群において1/589例(0.2%)でCOVID-19が認められたが、治験薬と関連なしと判断された。
- 治験責任医師が評価したAESI(MIS-C、心筋炎/心膜炎を含む)は、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群においていずれかの接種後28日間に3/1,761例(0.2%)〔熱性痙攣(2件)、肝損傷(1件)〕で認められた。このうち、熱性痙攣及び肝損傷(各1件)は治験薬と関連ありと判断された。また、いずれかの接種後28日以降に1例で多形紅斑が認められたが、治験薬と関連なしと判断された。また、プラセボ群において接種後28日以降に1例で急性呼吸不全が認められたが、治験薬と関連なしと判断された。
- 過敏症SMQに基づくAESIは、スパイクバックス筋注(1価:起源株)群において101/1,761例(5.7%)で認められた。いずれかの接種後48時間以内に発現した9例のうち4例〔じん麻疹(2件)、潮紅、発疹(各1件)〕は治験薬と関連ありと判断された。また、プラセボ群において41/589例(7.0%)で認められた。いずれかの接種後48時間以内に発現した4例はいずれも治験薬と関連なしと判断された。
- 心筋症SMQに基づくAESIはいずれの群にも認められなかった。
- CMQに基づくAESIはスパイクバックス筋注(1価:起源株)群において1/1,761例(0.1%未満)〔易刺激性及び嘔吐(各1件)〕で認められたが、治験薬と関連なしと判断された。
- 死亡に至った有害事象はデータカットオフ時点でいずれの群にも認められなかった。

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

PP有効性解析対象集団において、43日目(初回免疫2回目接種後14日)以降の、COVID-19発症率(症候性SARS-CoV-2感染率)、SARS-CoV-2感染率(無症候性又は症候性感感染率)及び無症候性SARS-CoV-2感染率を評価した。

• **COVID-19発症率(症候性SARS-CoV-2感染率)**

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

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

• **SARS-CoV-2感染率(無症候性又は症候性感感染率)**

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

• **無症候性SARS-CoV-2感染率**

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

2. 追加免疫

登録時背景

安全性解析対象集団

		スパイクバックス筋注 (1価:起源株) 追加免疫群 N=153
年齢(歳)	中央値(最小値,最大値)	1.0(1, 5)
性別	男性	86(56.2)
	女性	67(43.8)
人種	白人	123(80.4)
	黒人	4(2.6)
	アジア人	9(5.9)
	アメリカ系インディアン又はアラスカ原住民	1(0.7)
	ハワイ系原住民又はその他の太平洋諸島系	0
	多民族	12(7.8)
	その他	4(2.6)
	不明	0
	報告なし	0
民族	ヒスパニック系又はラテン系	16(10.5)
	ヒスパニック系又はラテン系以外	136(88.9)
	不明	0
	報告なし	1(0.7)
体重(kg)	中央値(最小値,最大値)	11.36(6.6, 26.8)
追加免疫1回目接種前の SARS-CoV-2検査結果	陰性	98(64.1)
	陽性	35(22.9)
	データなし	20(13.1)

症例数 (%)

N:評価例数 SARS-CoV-2:新型コロナウイルス
割合は治験実施計画書に適合した安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

生後6ヵ月～5歳を対象にした初回免疫及び追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(海外データ)
(P204試験)

(1) P204試験の生後6ヵ月～5歳の29日目(追加免疫1回目接種後28日)時点と、P301試験の18～25歳の57日目(初回免疫2回目接種後28日)時点における中和抗体の幾何平均比(主要評価項目/検証的な解析項目)及び抗体応答率の差(主要評価項目/検証的な解析項目)

PPIS-Negを対象として29日目時点のP204試験の生後6ヵ月～5歳において、57日目時点のP301試験の18～25歳に対する非劣性を検証した。

中和抗体価のGMR(95%CI)は3.897(3.158, 4.808)であり、非劣性基準(95%CI下限>0.67)を満たした。また、抗体応答率の差(95%CI)は0.7%(-4.4, 2.4)であり、非劣性基準(95%CI下限>-10%)を満たした。

PPIS-NegにおけるP204試験の生後6ヵ月～5歳の29日目時点と、P301試験の18～25歳の57日目時点における中和抗体の幾何平均比及び抗体応答率の差

	P204試験 生後6ヵ月～5歳 スパイクバックス筋注 (1価:起源株) N=76	P301試験 18～25歳 スパイクバックス筋注 (1価:起源株) N=296
追加免疫(P204試験)又は初回免疫2回目(P301試験)接種後28日		
n	76	294
GMT [両側95%CI] ^{a)}	5457.2 [4525.7, 6580.3]	1400.4 [1272.7, 1541.0]
GMFR [両側95%CI] ^{a)}	555.7 [440.2, 701.5]	126.6 [113.8, 140.9]
GLSM [両側95%CI] ^{b)c)}	5457.2 [4525.0, 6581.3]	1400.4 [1273.2, 1540.3]
GMR [両側95%CI] ^{b)d)}	3.897 [3.158, 4.808]	
中和抗体応答率 ^{e)}		
N1	72	294
抗体応答率(%) [両側95%CI] ^{f)}	100 [95.0, 100.0]	99.3 [97.6, >99.9]
抗体応答率の差 [両側95%CI] ^{g)h)}	0.7 [-4.4, 2.4]	

N:評価例数 N1:初回免疫前及び評価時点の両時点で欠測データがない例数 n:評価時点で欠測データがない例数

CI:信頼区間 GMT:幾何平均値 GMFR:幾何平均増加倍率 GLSM:幾何最小二乗平均値 GMR:幾何平均比 LLOQ:定量下限 ULOQ:定量上限

a)両側95%CIは抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値についてt分布を仮定し算出した。

b)P204試験では追加免疫1回目接種後28日時点及びP301試験では初回免疫2回目接種後28日時点の抗体価を従属変数、接種群(P204試験(生後6ヵ月～5歳)とP301試験(18～25歳))を固定効果としたANCOVA

c)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、実際の値が入力できない場合には、ULOQに置き換えられた。

d)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。

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。

f)両側95%CIはClopper-Pearson法に基づき算出した。

g)両側95%CIは年齢層で調整した層別Miettinen-Nurminen法に基づき算出した。

h)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。

(2) 接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応 (主要評価項目)

局所性特定副反応の発現頻度は75/153例(49.0%)であり、持続期間の中央値は2.0日であった。
全身性特定副反応の発現頻度は97/153例(63.4%)であり、持続期間の中央値は2.0日であった。

接種後7日間の局所性及び全身性の特定副反応

	スパイクバックス筋注(1価:起源株)追加免疫群 N=153
特定副反応-N1	153
全体	117(76.5)
Grade1	87(56.9)
Grade2	23(15.0)
Grade3	6(3.9)
Grade4	1(0.7)
局所性特定副反応-N1	153
全体	75(49.0)
Grade1	63(41.2)
Grade2	10(6.5)
Grade3	2(1.3)
Grade4	0
疼痛-N1	153
全体	66(43.1)
Grade3	0
Grade4	0
紅斑/発赤-N1	153
全体	15(9.8)
Grade3	2(1.3)
Grade4	0
腫脹/硬結-N1	153
全体	18(11.8)
Grade3	1(0.7)
Grade4	0
リンパ節症-N1	153
全体	7(4.6)
Grade3	0
Grade4	0
全身性特定副反応-N1	153
全体	97(63.4)
Grade1	73(47.7)
Grade2	19(12.4)
Grade3	4(2.6)
Grade4	1(0.7)
発熱-N1	152
全体	14(9.2)
Grade3	3(2.0)
Grade4	1(0.7)
頭痛-N1	25
全体	5(20.0)
Grade3	0
Grade4	0

生後6ヵ月～5歳を対象にした初回免疫及び追加免疫における海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（海外データ）
（P204試験）

	スパイクバックス筋注(1価:起源株)追加免疫群 N=153
疲労-N1	25
全体	8(32.0)
Grade3	0
Grade4	0
筋肉痛-N1	25
全体	3(12.0)
Grade3	0
Grade4	0
関節痛-N1	25
全体	2(8.0)
Grade3	0
Grade4	0
悪心／嘔吐-N1	25
全体	1(4.0)
Grade3	0
Grade4	0
悪寒-N1	25
全体	2(8.0)
Grade3	0
Grade4	0
易刺激性／泣き-N1	128
全体	68(53.1)
Grade3	0
Grade4	0
眠気-N1	128
全体	36(28.1)
Grade3	1(0.8)
Grade4	0
食欲不振-N1	128
全体	33(25.8)
Grade3	0
Grade4	0

発現例数(%)

N=評価例数(電子日誌により評価した例数) N1=当該事象に関して何らかのデータを提出した被験者数 全体=Grade1以上

割合は有害事象のデータを提出した曝露被験者数(N1)に基づく。

リンパ節症は注射部位と同じ側の腋窩(鼠径部)腫脹/圧痛と定義した。

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

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

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

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

	スパイクバックス筋注(1価:起源株)追加免疫群 N=153
全ての非特定有害事象	5(3.3)
重篤な有害事象	0
死亡に至った有害事象	0
診療を要した有害事象	0
接種中止及び／又は試験中止に至った有害事象	0
Grade3以上の有害事象	0
1件以上の非重篤な有害事象 ^{a)}	5(3.3)
Grade3以上	0

発現例数(%)

N=評価例数

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

割合は、追加免疫の解析における安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

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

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

(4) 試験期間中^{*}に認められた非特定有害事象(主要評価項目)

^{*}1日目から試験全体の試験終了日(又は各被験者の試験終了日)まで

治験薬との因果関係を問わない非特定有害事象は、39/153例(25.5%)で認められ、関連ありと判断された非特定有害事象は5/153例(3.3%)で認められた。

- 重篤な有害事象は接種後28日以降に1例〔咽頭膿瘍及びレンサ球菌感染(各1件)〕で認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
- 診療を要した有害事象(MAAE)は接種後28日間に19/153例(12.4%)で認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
- 接種中止及び／又は試験中止に至った有害事象は認められなかった。
- 治験責任医師が評価したAESI(MIS-C、心筋炎／心膜炎を含む)は接種後28日以降にてんかん及び多形紅斑(各1件)が認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
- 心筋症SMQに基づくAESIは認められなかった。
- 死亡に至った有害事象は接種後28日間に認められなかった。

薬物動態

1. 吸収

該当資料なし

2. 分布²⁴⁾

組織分布試験(ラット)

脂質ナノ粒子(LNP)で製剤化されたmRNAワクチンの生体内分布は、LNPの特性に依存し、同一組成のLNP内に存在するmRNAも同様に分布すると考えられるため、mRNA-1647*を用いた試験で評価した。

mRNA-1647の消失半減期は、投与部位(筋肉)で14.9時間、近位(膝窩)リンパ節で34.8時間、遠位(腋窩)リンパ節で31.1時間、脾臓で63.0時間であった。その他の組織では、mRNAは1～3日で検出されなくなった。

*: サイトメガロウイルスのmRNA

3. 代謝²⁵⁾

in vivo試験(ラット)及びin vitro試験

代謝を検討する試験は実施していないが、mRNA-1273*¹に含まれるLNPの構成成分であるSM-102の代謝をin vivo試験及びin vitro試験で評価した。

ラットに静脈内投与したとき、SM-102はエステル基が加水分解された後、 β -酸化された。同じSM-102含有LNPをラット、サル及びヒト肝細胞とインキュベートすると、in vivo試験で検出されたものと同一のエステル加水分解物及び β -酸化体が検出され、ヒト特異的代謝物は検出されなかった。

投与2～6時間後の血漿中にはSM-102に加えて、微量の8つの代謝物が検出された。これらの代謝物には、複数のエステル加水分解物、 β -酸化体及び水酸化体が含まれていた。また、投与24時間後には、SM-102、エステル加水分解物(1つのモノカルボン酸代謝物及び1つのジカルボン酸代謝物)及びこれらの β -酸化体が、N-脱アルキル化体とともに血漿中に検出された。

4. 排泄²⁶⁾

in vivo試験(ラット)及びin vitro試験

排泄を検討する試験は実施していないが、mRNA-1273に含まれるLNPの構成成分であるSM-102の排泄をin vivo試験及びin vitro試験で評価した。

ラットに静脈内投与したとき、投与2時間後の血漿中には主にSM-102が検出され、投与後6及び24時間までに C_{max} の10%及び1%未満まで低下した。投与2及び6時間後の胆汁中に検出されたSM-102は、血漿中の C_{max} の14%及び9%で、投与24時間後には1.2%まで減少した。評価したいずれの時点(投与後2～24時間)においても、尿中SM-102はLLOQ未満であった。

尿中には、血漿及び胆汁中に検出されたものよりも低分子かつ親水性のジカルボン酸又はモノカルボン酸を持つ第2級アミノ酸代謝物を含む4つの代謝物と微量のSM-102が検出された。胆汁中にはSM-102及び12の代謝物が検出された。尿及び血漿中に検出された代謝物に加えて、胆汁中では多段階の β -酸化体、 β -酸化+グルタチオン抱合体及び水酸化体が検出された。

*1 mRNA-1273: 起源株のS-2P抗原をコードするmRNAを含む1価ワクチン

薬効薬理

1. 作用機序

(1) 本剤の構成²⁷⁾

本剤は新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)のスパイクタンパク質を発現するためのmRNAと、そのmRNAの分解を防ぎ細胞に届けるための脂質ナノ粒子(LNP)から構成されています*。

LNPは4つの脂質成分から構成されています。

- ・陽イオン脂質(SM-102)
- ・コレステロール
- ・リン脂質(DSPC)
- ・PEG化脂質(PEG2000-DMG)

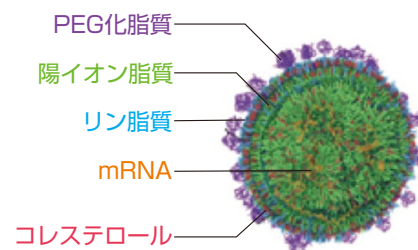
これらの他に、トロメタモール、トロメタモール塩酸塩、氷酢酸、酢酸ナトリウム水和物、精製白糖が含まれています。

SM-102: 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

DSPC: 1,2-ジステアロイル-*sn*-グリセロ-3-ホスホコリン PEG: ポリエチレングリコール

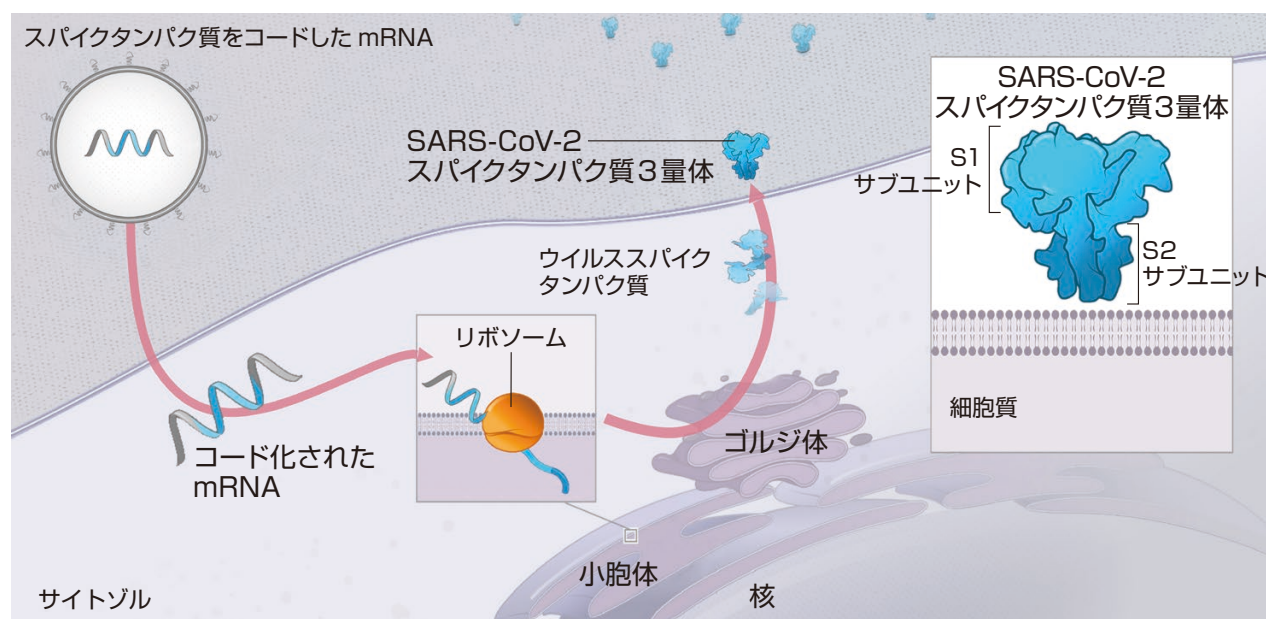
PEG2000-DMG: 1,2-ジミリストイル-*rac*-グリセロ-3-メチルポリオキシエチレン

*: ウイルスは常に変異しており、抗原変異や感染力の強い変異株が発生するリスクがあります。



(2) 本剤の作用機序²⁸⁾

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

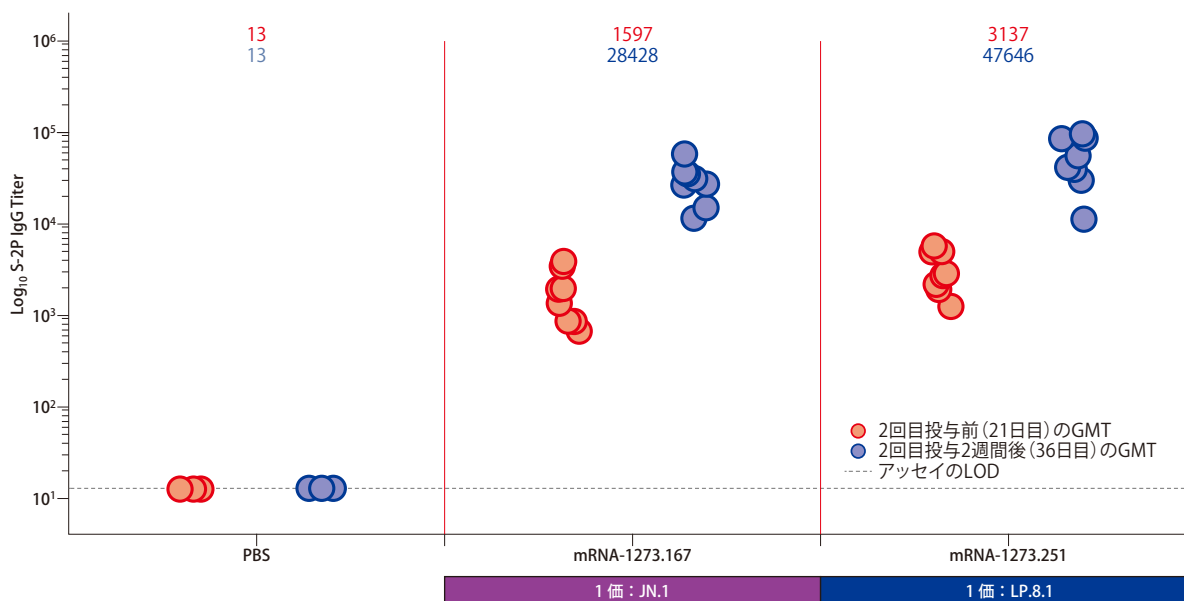


2. 非臨床試験

(1)mRNA-1273.251の初回免疫(2回投与)による免疫原性(マウス)²⁹⁾

mRNA-1273.251^{*1}の初回免疫による抗体産生を評価するため、BALB/cマウス(各群n=8)に mRNA-1273.251 1 μ g、mRNA-1273.712^{*2,*1} 1 μ g、mRNA-1273.167^{*3} 1 μ g又はリン酸緩衝生理食塩水を3週間間隔で2回筋肉内投与した(1日目、22日目)。2回目投与前(21日目)及び2回目投与2週間後(36日目)に血清を採取し、S-2Pに対する結合抗体価をELISAで測定した。mRNA-1273.251投与マウスにおけるS-2P特異的IgGのGMTは、36日目では21日目の15倍であった。mRNA-1273.167投与マウスにおけるS-2P特異的IgGのGMTは、36日目では21日目の18倍^{*2}であった(図1)。

各種投与マウスにおける2回目投与前(21日目)及び
2回目投与2週間後(36日目)のIgGの力価(図1)



S-2P:ドメイン内に2つのプロリン置換を有するように修飾したスパイクタンパク質 GMT:幾何平均抗体価 IgG:免疫グロブリンG LOD:検出限界
PBS:リン酸緩衝生理食塩水

JN.1, KP.2, LP.8.1 : SARS-CoV-2オミクロン株亜種

*1 mRNA-1273.712は、国内未承認薬であるため、試験の結果から一部データを削除した。

*2 グラフの数値より算出

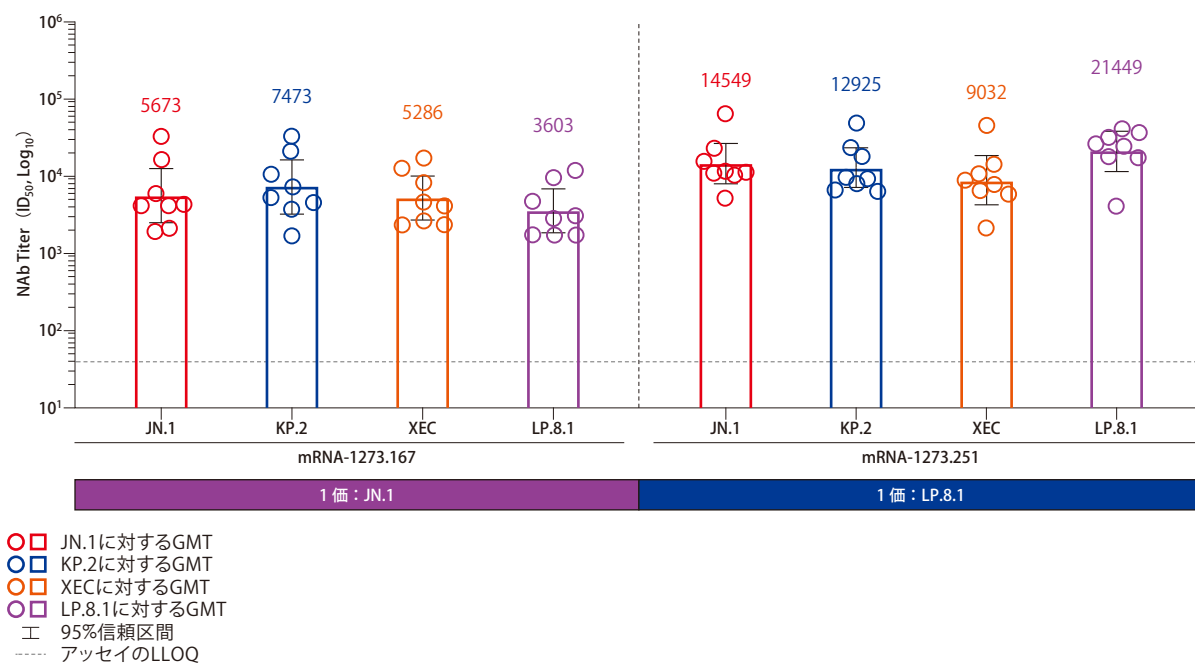
*3 mRNA-1273.251 : オミクロン株LP.8.1のS-2P抗原をコードするmRNAを含む1価ワクチン

*4 mRNA-1273.712 : オミクロン株KP.2のS-2P抗原をコードするmRNAを含む1価ワクチン (国内未承認薬)

*5 mRNA-1273.167 : オミクロン株JN.1のS-2P抗原をコードするmRNAを含む1価ワクチン

また、2回目投与2週間後(36日目)のオミクロン株(JN.1、KP.2、XEC及びLP.8.1)のシュードウイルスに対する中和抗体価(ID₅₀)を、水疱性口内炎ウイルスを用いたシュードウイルス中和試験で測定した。36日目のmRNA-1273.251*¹投与マウスにおけるLP.8.1に対するGMTは、mRNA-1273.167*²投与マウスと比較して6倍であった。各種mRNA投与マウスにおける36日目の中和抗体価を図2に示す。

各種mRNA投与マウスにおける2回目投与2週間後(36日目)の中和抗体価(図2)



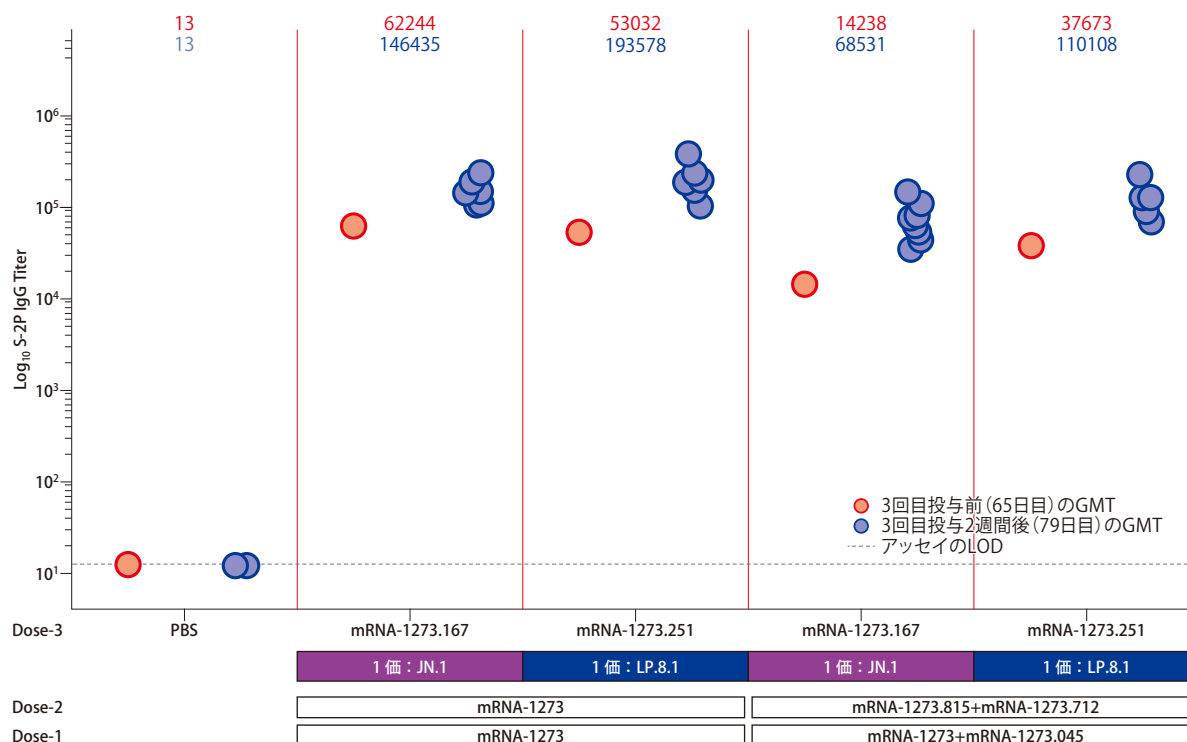
ID₅₀: 50%阻害希釈倍率 NAb: 中和抗体 GMT: 幾何平均抗体価 LLOQ: 定量下限

(2)mRNA-1273.251の追加免疫(3回目投与)による免疫原性(マウス)³⁰⁾

mRNA-1273.251の追加免疫による抗体産生を評価するため、7つの群に分けたBALB/cマウス(各群n=8)に各種mRNAワクチン又はリン酸緩衝生理食塩水を初回免疫として3週間間隔で2回筋肉内投与し(1日目、22日目)、追加免疫として2回目投与の約6週間後(65日目)に筋肉内投与した。各種mRNAワクチンを用いた初回免疫は、2種類のレジメンに従い投与した。レジメン1(2~4群)では、初回免疫としてmRNA-1273^{*3} 0.5μgを筋肉内投与した。レジメン2(5~7群)では、初回免疫1回目としてmRNA-1273とmRNA-1273.045^{*4}を1:1の比率で混合し調製した2価ワクチン0.5μg(総量)を、初回免疫2回目としてmRNA-1273.815^{*5}とmRNA-1273.712^{*6}を1:1の比率で混合し調製した2価ワクチン 0.5μg(総量)を筋肉内投与した。追加免疫としてmRNA-1273.712^{*1} 1.0μg(2群及び5群)、mRNA-1273.167 1.0μg(3群及び6群)又はmRNA-1273.251 1.0μg(4群及び7群)を筋肉内投与した。1群には同じスケジュールでリン酸緩衝生理食塩水を3回筋肉内投与した。3回目投与前(65日目)及び3回目投与2週間後(79日目)に血清を採取し、S-2Pに対する結合抗体価をELISAで測定した。

レジメン1のmRNA-1273.251投与マウスにおけるS-2P特異的IgGのGMTは、79日目では65日目の3.7倍であった。レジメン2のmRNA-1273.251投与マウスにおけるS-2P特異的IgGのGMTは、79日目では65日目の2.9倍^{*2}であった(図3)。

各種投与マウスにおける3回目投与前(65日目)及び
3回目投与2週間後(79日目)のIgGの力価(図3)



S-2P:ドメイン内に2つのプロリン置換を有するように修飾したスパイクタンパク質 GMT:幾何平均抗体価 IgG:免疫グロブリンG
LOD:検出限界 PBS:リン酸緩衝生理食塩水

JN.1, KP.2, XEC, LP.8.1, BA.4/BA.5, XBB.1.5/XBB.1.9.1: SARS-CoV-2 オミクロン株亜種

*1 mRNA-1273.712は、国内未承認薬であるため、試験の結果から一部データを削除した。

*2 グラフの数値より算出

*3 mRNA-1273.251: オミクロン株LP.8.1のS-2P抗原をコードするmRNAを含む1価ワクチン

*4 mRNA-1273.045: オミクロン株BA.4/BA.5のS-2P抗原をコードするmRNAを含む1価ワクチン(国内未承認薬)

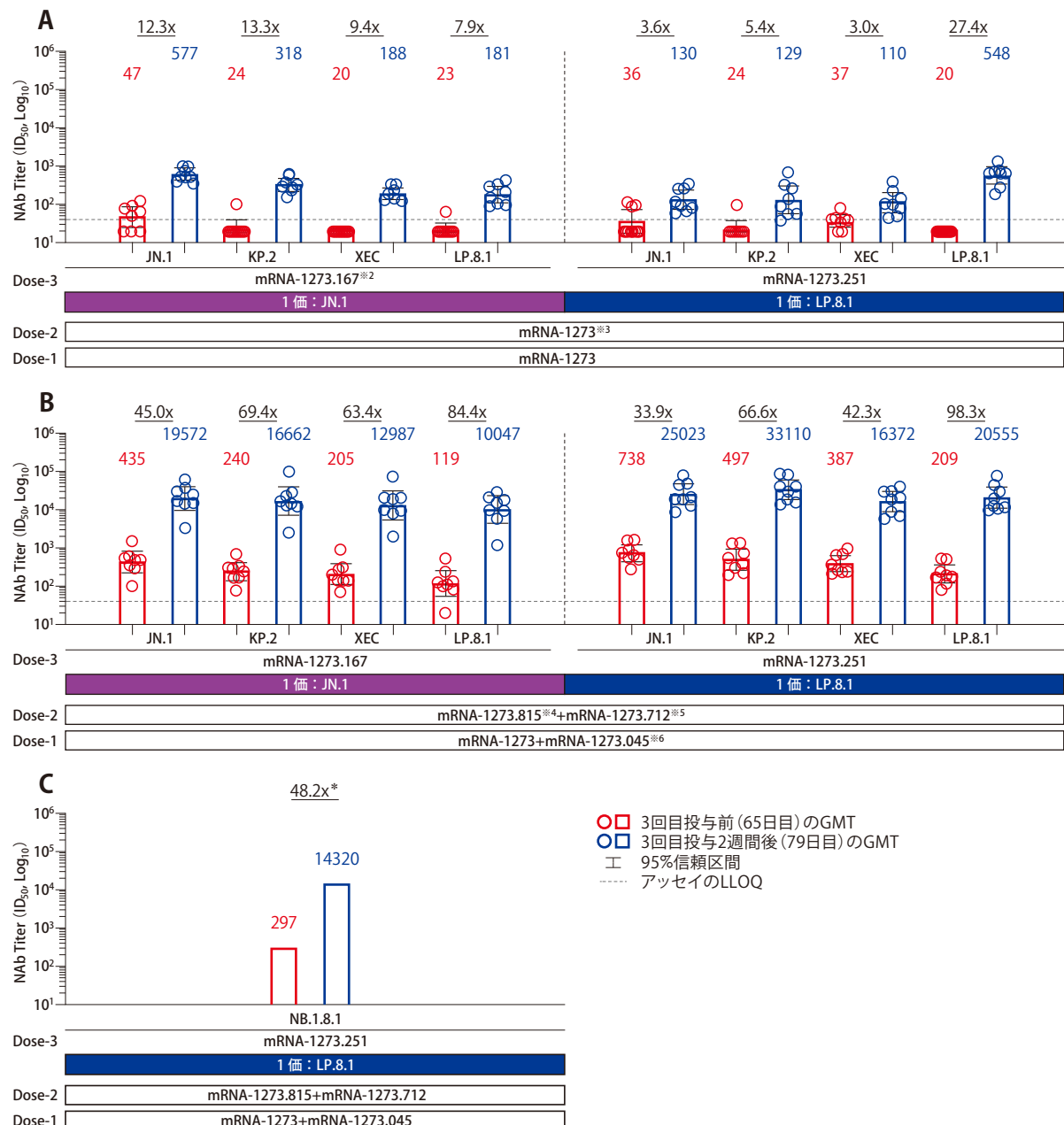
*5 mRNA-1273.815: オミクロン株XBB.1.5/XBB.1.9.1のS-2P抗原をコードするmRNAを含む1価ワクチン

*6 mRNA-1273.712: オミクロン株KP.2のS-2P抗原をコードするmRNAを含む1価ワクチン(国内未承認薬)

また、3回目投与前(65日目)及び3回目投与2週間後(79日目)のオミクロン株(JN.1、KP.2、XEC、LP.8.1及びNB.1.8.1)のシュードウイルスに対する中和抗体価(ID₅₀)を、水疱性口内炎ウイルスを用いたシュードウイルス中和試験で測定した。

レジメン1のmRNA-1273.251※¹投与マウスの中和抗体価の65日目から79日目への上昇幅は、JN.1では3.6倍、KP.2では5.4倍、XECでは3.0倍、LP.8.1では27.4倍であった(図4A)。レジメン2のmRNA-1273.251投与マウスの中和抗体価の65日目から79日目への上昇幅は、JN.1では33.9倍、KP.2では66.6倍、XECでは42.3倍、LP.8.1では98.3倍、NB.1.8.1では48.2倍*であった(図4B, C)。

各種mRNA投与マウスにおける3回目投与前(65日目)及び3回目投与2週間後(79日目)の中和抗体価(図4)



ID₅₀: 50%阻害希釈倍率 NAb: 中和抗体 GMT: 幾何平均抗体価 LLOQ: 定量下限

JN.1、KP.2、XEC、LP.8.1、NB.1.8.1、BA.4/BA.5、XBB.1.5/XBB.1.9.1: SARS-CoV-2オミクロン株亜種

*グラフの数値より算出

※1 mRNA-1273.251: オミクロン株LP.8.1のS-2P※⁷抗原をコードするmRNAを含む1価ワクチン

※2 mRNA-1273.167: オミクロン株JN.1のS-2P抗原をコードするmRNAを含む1価ワクチン

※3 mRNA-1273: 起源株のS-2P抗原をコードするmRNAを含む1価ワクチン

※4 mRNA-1273.815: オミクロン株XBB.1.5/XBB.1.9.1のS-2P抗原をコードするmRNAを含む1価ワクチン

※5 mRNA-1273.712: オミクロン株KP.2のS-2P抗原をコードするmRNAを含む1価ワクチン(国内未承認薬)

※6 mRNA-1273.045: オミクロン株BA.4/BA.5のS-2P抗原をコードするmRNAを含む1価ワクチン(国内未承認薬)

※7 S-2P: ドメイン内に2つのプロリン置換を有するように修飾したスパイクタンパク質

安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³¹⁾

単回投与毒性試験は実施していない。

mRNA-1273の単回投与時の毒性は、ラットにおける反復筋肉内投与毒性試験（GLP非適用）の初回投与後の結果から評価された。mRNA-1273投与による死亡はなく、mRNA-1273投与部位における浮腫、削瘦等が認められた。

(2) 反復投与毒性試験（ラット）³²⁾

mRNA-1273を用いたラットにおける反復筋肉内投与毒性試験（GLP非適用）の結果は下表のとおりである。

動物種	投与	投与経路	投与量* (µg/回)	毒性所見
ラット	2回/3週	筋肉内	0、30、60、100	病理組織学的検査：実施なし ≥30：投与部位の浮腫、好中球及び好酸球の増加 回復性：あり

*：mRNAとしての投与量

(3) 遺伝毒性試験³³⁾

LNPを構成するSM-102及びPEG2000-DMGについて、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた *in vitro* 細菌復帰突然変異試験、並びにヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 小核試験を実施した結果、遺伝毒性を示さなかった。

SM-102含有LNPで製剤化されたmRNAベースのワクチンを用いて、静脈内投与による2つの *in vivo* 小核試験を実施した。雄ラットに1.3、2.6、又は5.2 mg/kg、雌ラットに0.6、1.3、又は2.6 mg/kgのmRNA-1706*を単回静脈内投与した結果、雄ラットでは24時間及び48時間の両方で、雌ラットでは48時間でのみ、小核を有する幼若赤血球（MIE）の増加が認められたが、明確な用量反応性は認められず、増加は概して弱かった。骨髓毒性リスクは低いと考えられた。ラットにSM-102含有LNPに混合された0.32、1.07、又は3.21 mg/kgのNPILシフェラーゼmRNAを単回静脈内投与した結果、陰性（染色体異常誘発性なし）と判定された。

*：ジカウイルスワクチン

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験（ラット）³⁴⁾

雌ラットにmRNA-1273を筋肉内投与し、受胎能及び授乳中の生殖能及び出生前／後の発生に対するmRNA-1273の影響を評価した。

媒体又はmRNA-1273 100 µgを、交配前28日及び14日、並びに妊娠1日目及び13日目に筋肉内投与した結果、母動物、胎児又は出生児に毒性所見は認められなかった。

mRNA-1273に関連した毒性ではない影響として、骨格変異である肋骨結節及び波状肋骨を認める胎児数の増加がみられたが、出生児の生存率や成長及び発生に対する影響は認められなかった。

また、mRNA-1273の4回投与により十分なIgG抗体が観察され、抗体価は妊娠13日目にピークを示し、分娩時（妊娠21日目）にプラトーになり、授乳21日目まで一定のレベルで推移した。

母体から胎児あるいは母体から出生児への抗体の移行が認められた。

有効成分に関する理化学的知見

有効成分及び分量

【スパイクバックス筋注シリンジ12歳以上用】

SARS-CoV-2のスパイクタンパク質をコードするmRNAとして：0.05mg/0.5mL

【スパイクバックス筋注シリンジ6ヵ月～11歳用】

SARS-CoV-2のスパイクタンパク質をコードするmRNAとして：0.025mg/0.25mL

性状

本品は白色～微黄白色の懸濁液である。

製剤学的事項

製剤の各種条件下における安定性

試験	包装・保存形態	温度	保存期間	結果
長期保存試験	シリンジ	-20±5℃	9ヵ月*	規定内

試験項目：性状、mRNA純度、RNA含量、平均粒子径・多分散指数、脂質不純物等

*：1価（オミクロン株XBB.1.5）シリンジ製剤の試験結果

有効成分の各種条件下における安定性

試験	包装・保存形態	温度	保存期間	結果
長期保存試験	プラスチック製バッグ	-75±15℃	18ヵ月*	規定内
加速試験		5±3℃	6ヵ月*	規定内

試験項目：性状、純度、RNA含量等

*：エラソメラン（スパイクバックス筋注（1価：起源株）の有効成分）の試験結果

取扱い上の注意

規制区分

劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

取扱い上の注意

1. 外箱開封後は遮光して保存すること。
2. -50℃以下で保管しないこと。

貯法

-20±5℃

有効期間

9ヵ月

包装

【スパイクボックス筋注シリンジ12歳以上用】

シリンジ 0.5mL：1本

【スパイクボックス筋注シリンジ6ヵ月～11歳用】

シリンジ 0.25mL：1本

関連情報

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)。

承認条件

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

承認番号等の関連情報

販売名	スパイクボックス筋注シリンジ 12歳以上用	スパイクボックス筋注シリンジ 6ヵ月～11歳用
承認番号	30700AMX00090	30700AMX00092
承認年月日	2024年10月3日	2025年6月23日
薬価基準収載年月日	薬価基準未収載	薬価基準未収載
販売開始年月		
承認事項一部変更承認年月日	2025年8月4日	2025年8月4日
再審査期間満了年月日	2029年5月20日(8年)	

日本向けGS1コード等主な製品コード

販売名	スパイクボックス筋注シリンジ 12歳以上用	スパイクボックス筋注シリンジ 6ヵ月～11歳用
統一商品コード	982-00502-4	982-00602-1
GS1コード(調剤包装)	 (01)04987982005017	 (01)04987982006014
GS1コード(販売包装)	 (01)14987982005021	 (01)14987982006028
GS1コード(元梱包装)	 (01)24987982005028	 (01)24987982006025
JANコード	 4 987982 005024	 4 987982 006021
HOT 番号	1821468010101	1821475010101
YJコード	631341EG1030	631341EG2029

主要文献

- 1) 海外第Ⅲ相試験(P301試験)(社内資料, 承認時評価資料)
- 2) Baden LR, et al. N Engl J Med. 2021; 384(5): 403-416
(著者にModerna社の社員を含む。本試験はModerna社の資金提供により実施された。)
- 3) 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(1501試験)(社内資料, 承認時評価資料)
- 4) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P203試験)(社内資料, 2021年7月電子添文改訂時の評価資料)
- 5) 海外第Ⅱa相試験(P201試験)(社内資料, 承認時評価資料)
- 6) Chu L, et al. Nat Med. 2022; 28(5): 1042-1049
(著者にModerna社の社員を含む。本試験はModerna社の資金提供により実施された。)
- 7) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P205試験)(社内資料, 承認時評価資料)
- 8) 起源株対応ワクチン及びオミクロン株対応ワクチンの接種によるSARS-CoV-2 S-2P.045 抗原の発現(*in vitro*)(社内資料, 承認時評価資料)
- 9) 起源株対応ワクチン及びオミクロン株対応ワクチンの追加免疫による免疫原性及びウイルスに対する防御能(マウス)(社内資料, 承認時評価資料)
- 10) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P203試験)(社内資料, 2022年12月電子添文改訂時の評価資料)
- 11) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P204試験)(社内資料, 承認時評価資料)
- 12) オミクロン株XBB.1.5対応ワクチンの初回免疫による免疫原性(マウス)(社内資料, 承認時評価資料)
- 13) オミクロン株XBB.1.5対応ワクチンの追加免疫による免疫原性(マウス)(社内資料, 承認時評価資料)
- 14) 海外第Ⅲ相試験(P306試験)(社内資料, 承認時評価資料)
- 15) 国立感染症研究所「新型コロナワクチンについて(2021年12月16日現在)」
<https://id-info.jih.go.jp/niid/ja/2019-ncov-e/10840-covid19-64.html>
(2025年8月28日確認)
- 16) 厚生労働省「新型コロナウイルスの抗体保有割合実態調査結果について」
<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001181956.pdf>(2025年8月28日確認)
- 17) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P205試験)(社内資料, 2024年4月電子添文改訂時の評価資料)
- 18) 厚生労働省 第2回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会
季節性インフルエンザワクチン及び新型コロナワクチンの製造株について検討する小委員会
(第二部)議事録(2024年5月29日開催)
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei_545793_00003.html
(2025年8月28日確認)
- 19) オミクロン株JN.1 対応ワクチンの初回免疫による免疫原性(マウス)(社内資料, 承認時評価資料)
- 20) オミクロン株JN.1 対応ワクチンの追加免疫による免疫原性(マウス)(社内資料, 承認時評価資料)
- 21) 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)」
- 22) Clinical Considerations: Myocarditis and Pericarditis after Receipt of mRNA
COVID-19 Vaccines Among Adolescents and Young Adults
- 23) 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
- 24) 分布(社内資料, 承認時評価資料)
- 25) 代謝(社内資料, 承認時評価資料)
- 26) 排泄(社内資料, 承認時評価資料)
- 27) 組成(社内資料, 承認時評価資料)
- 28) Bettini E et al. Vaccines(Basel). 2021; 9(2): 147
- 29) オミクロン株LP.8.1 対応ワクチンの初回免疫による免疫原性(マウス)(社内資料, 承認時評価資料)
- 30) オミクロン株LP.8.1 対応ワクチンの追加免疫による免疫原性(マウス)(社内資料, 承認時評価資料)
- 31) その他の毒性試験(社内資料, 承認時評価資料)
- 32) 反復投与毒性試験(社内資料, 承認時評価資料)
- 33) 遺伝毒性試験(社内資料, 承認時評価資料)
- 34) 生殖発生毒性試験(社内資料, 承認時評価資料)

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

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

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)

