

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

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

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

剤形	スパイクバックス筋注シリンジ 12 歳以上用：注射剤（シリンジ） スパイクバックス筋注シリンジ 6 ヶ月～11 歳用：注射剤（シリンジ）		
製剤の規制区分	注意－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）		
規格・含量	スパイクバックス筋注シリンジ 12 歳以上用：0.5mL 中有効成分 0.05mg スパイクバックス筋注シリンジ 6 ヶ月～11 歳用：0.25mL 中有効成分 0.025mg		
一般名	和名：コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン 洋名：Coronavirus（SARS-CoV-2）RNA Vaccine 〔有効成分名：該当なし〕		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		製造販売承認年月日	販売開始年月日
	スパイクバックス筋注シリンジ 12 歳以上用	2025 年 8 月 4 日	
	スパイクバックス筋注シリンジ 6 ヶ月～11 歳用	2025 年 8 月 4 日	
	※全て薬価基準未収載		
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 モデルナ・ジャパン株式会社 プロモーション提携 田辺三菱製薬株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	モデルナ・ジャパン株式会社 製品情報センター 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） 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		

本 IF は 2025 年 8 月作成（第 1 版：スパイクバックス筋注シリンジ 12 歳以上用／6 ヶ月～11 歳用）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF 記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	4
3. 製品の製剤学的特性.....	5
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	6
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	6
(1) 承認条件.....	6
(2) 流通・使用上の制限事項.....	6
6. RMP の概要.....	7

II. 名称に関する項目

1. 販売名.....	8
(1) 和名.....	8
(2) 洋名.....	8
(3) 名称の由来.....	8
2. 一般名.....	8
(1) 和名（命名法）.....	8
(2) 洋名（命名法）.....	8
(3) ステム（stem）.....	8
3. 構造式又は示性式.....	8
4. 分子式及び分子量.....	8
5. 化学名（命名法）又は本質.....	8
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	8

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質.....	9
(1) 外観・性状.....	9
(2) 溶解性.....	9
(3) 吸湿性.....	9
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	9
(5) 酸塩基解離定数.....	9
(6) 分配係数.....	9
(7) その他の主な示性値.....	9
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	9
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	9

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形.....	10
(1) 剤形の区別.....	10
(2) 製剤の外観及び性状.....	10
(3) 識別コード.....	10
(4) 製剤の物性.....	10
(5) その他.....	10
2. 製剤の組成.....	10
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	10
(2) 電解質等の濃度.....	10
(3) 熱量.....	11

3. 添付溶解液の組成及び容量	11
4. 力価	11
5. 混入する可能性のある夾雑物	11
6. 製剤の各種条件下における安定性	11
7. 調製法及び溶解後の安定性	11
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	11
9. 溶出性	11
10. 容器・包装	12
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	12
(2) 包装	12
(3) 予備容量	12
(4) 容器の材質	12
11. 別途提供される資材類	12
12. その他	12
 V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	13
2. 効能又は効果に関連する注意	13
3. 用法及び用量	13
(1) 用法及び用量の解説	13
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	14
4. 用法及び用量に関連する注意	16
5. 臨床成績	19
(1) 臨床データパッケージ	19
(2) 臨床薬理試験	23
(3) 用量反応探索試験	23
(4) 検証的試験	24
(5) 患者・病態別試験	87
(6) 治療的使用	87
(7) その他	89
 VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	155
2. 薬理作用	155
(1) 作用部位・作用機序	155
(2) 薬効を裏付ける試験成績	156
(3) 作用発現時間・持続時間	169
 VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	170
(1) 治療上有効な血中濃度	170
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	170
(3) 中毒域	170
(4) 食事・併用薬の影響	170
2. 薬物速度論的パラメータ	170
(1) 解析方法	170
(2) 吸収速度定数	170
(3) 消失速度定数	170
(4) クリアランス	170
(5) 分布容積	170

(6) その他.....	170
3. 母集団（ポピュレーション）解析	170
(1) 解析方法.....	170
(2) パラメータ変動要因.....	170
4. 吸収.....	170
5. 分布.....	171
(1) 血液－脳関門通過性.....	171
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	171
(3) 乳汁への移行性.....	171
(4) 髄液への移行性.....	171
(5) その他の組織への移行性.....	171
(6) 血漿蛋白結合率.....	171
6. 代謝.....	172
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	172
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率	172
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	172
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	172
7. 排泄.....	172
8. トランスポーターに関する情報.....	172
9. 透析等による除去率.....	172
10. 特定の背景を有する患者.....	173
11. その他.....	173

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	174
2. 禁忌内容とその理由	174
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	174
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	174
5. 重要な基本的注意とその理由	175
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	177
(1) 合併症・既往歴等のある患者	177
(2) 腎機能障害患者	178
(3) 肝機能障害患者	178
(4) 生殖能を有する者	178
(5) 妊婦.....	178
(6) 授乳婦.....	178
(7) 小児等.....	178
(8) 高齢者.....	179
7. 相互作用.....	179
(1) 併用禁忌とその理由	179
(2) 併用注意とその理由	179
8. 副作用.....	179
(1) 重大な副作用と初期症状.....	179
(2) その他の副作用	180
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	181
10. 過量投与.....	181
11. 適用上の注意.....	181
12. その他の注意.....	183
(1) 臨床使用に基づく情報.....	183
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	183

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験.....	184
(1) 薬効薬理試験.....	184
(2) 安全性薬理試験.....	184
(3) その他の薬理試験.....	184
2. 毒性試験.....	184
(1) 単回投与毒性試験.....	184
(2) 反復投与毒性試験.....	184
(3) 遺伝毒性試験.....	186
(4) がん原性試験.....	186
(5) 生殖発生毒性試験.....	186
(6) 局所刺激性試験.....	186
(7) その他の特殊毒性.....	186

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分.....	187
2. 有効期間.....	187
3. 包装状態での貯法.....	187
4. 取扱い上の注意.....	187
5. 患者向け資材.....	187
6. 同一成分・同効薬.....	187
7. 国際誕生年月日.....	187
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	188
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	189
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	191
11. 再審査期間.....	191
12. 投薬期間制限に関する情報.....	191
13. 各種コード.....	191
14. 保険給付上の注意.....	191

X I. 文献

1. 引用文献.....	192
2. その他の参考文献.....	193

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況.....	194
2. 海外における臨床支援情報.....	196
(1) 妊婦に関する海外情報.....	196
(2) 小児等に関する記載.....	197

X III. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....	198
(1) 粉碎.....	198
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....	198
2. その他の関連資料.....	198

略語集

略語	略語内容
Ab	antibody : 抗体
(h)ACE2	angiotensin converting enzyme 2 : (ヒト) アンジオテンシン変換酵素 2
AESI	adverse event of special interest : 特に注目すべき有害事象
alum	aluminum hydroxide : 水酸化アルミニウム
ANCOVA	analysis of covariance : 共分散分析
ANOVA	analysis of variance : 分散分析
APTT	activated partial thromboplastin time : 活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	area under curve : 曲線下面積
BAL	bronchoalveolar lavage : 気管支肺胞洗浄
BMI	body mass index : ボディマス指数
CDC	Center of Disease Control and Prevention : 米国疾病予防管理センター
CI	confidence interval : 信頼区間
CoV	coronavirus : コロナウイルス
COVID-19	disease caused by the novel 2019 coronavirus : SARS-CoV-2 に起因する疾患
EC ₅₀	half-maximal effective concentration : 50%効果濃度
EUA	emergency use authorization : 緊急使用許可
FAS	full analysis set : 最大の解析対象集団
GBS	Guillain-Barré syndrome : ギラン・バレー症候群
GLP	good laboratory practice : 安全性試験実施基準
GLSM	geometric least square mean : 幾何最小二乗平均値
GM	geometric mean : 幾何平均値
GMFR	geometric mean fold-rise : 幾何平均増加倍率
GMR	geometric mean ratio : 幾何平均比
GMT	geometric mean titer : 抗体価の幾何平均値
HATM	hemagglutinin transmembrane domain : 膜貫通ドメイン
ID ₅₀	50% inhibitory dilution : 50%阻害希釈倍率、又は infective dose 50 : 50%感染量
IFN	interferon : インターフェロン
Ig	immunoglobulin : 免疫グロブリン
IL	interleukin : インターロイキン
IP-10	interferon gamma-induced protein 10 : インターフェロン γ 誘導タンパク質 10
LLOQ	lower limit of quantification : 定量下限
LN	lymph node : リンパ節
LNP	lipid nanoparticle : 脂質ナノ粒子
LOD	limit of detection : 検出限界
MAAE	medically attended adverse event : 診療を要した有害事象

略語	略語内容
MCP-1	monocyte chemoattractant protein-1：単球走化性タンパク質-1
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MERS-CoV	Middle East respiratory syndrome coronavirus：中東呼吸器症候群コロナウイルス
MFI	mean fluorescence intensity：平均蛍光強度
MFI*Freq	frequency of positive cells multiplied by the MFI：陽性細胞数に MFI を乗じた値
MIP-1 α	macrophage inflammatory protein 1alpha：マクロファージ炎症性タンパク質 1 α
MIS-C	multisystem inflammatory syndrome in children：小児多系統炎症性症候群
mRNA	messenger RNA：メッセンジャーRNA
N	nucleocapsid：ヌクレオカプシド
Nab	neutralizing antibody：中和抗体
NE	not evaluable：評価不能
NHP	non-human primates：非ヒト霊長類
NP	nucleocapsid protein：ヌクレオカプシドタンパク質
NPI	nascent peptide imaging：新生ペプチドイメージング
ns	not significant：有意差なし
NTD	N-terminal domain：N 末端ドメイン
PBS	phosphate-buffered saline：リン酸緩衝生理食塩水
PEG2000-DMG	1,2-dimyristoyl- <i>rac</i> -glycero-3-methoxypolyethylene glycol-2000:1,2-ジミリストイル- <i>rac</i> -グリセロ-3-メチルポリオキシエチレン
PP	per-protocol：治験実施計画書に適合した
PSVN、PSVNA	pseudotypevirus neutralization：シュードウイルス中和試験
RBD	receptor binding domain：受容体結合ドメイン
RBM	receptor binding motif：受容体結合モチーフ
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction：逆転写 PCR
S	spike：スパイク
S-2P	spike protein modified with 2 proline substitutions within the heptad repeat 1 domain：heptad repeat 1 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
S-2P.045	Omicron BA.4/BA.5-matched S-2P：オミクロン株 BA.4/BA.5 特異的 S-2P
S-2P.529	Omicron-specific S-2P：オミクロン株特異的 S-2P
SARS-CoV-2	2019 novel coronavirus：2019 年新型コロナウイルス
SCR	seroconversion rate：抗体陽転率
sgRNA	subgenomic RNA：サブゲノム RNA
SM-102	9-heptadecanoyl 8-[(2-hydroxyethyl)[6-oxo-6-(undecyloxy)hexyl]amino]octanoate：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
SRR	sero-response rate：中和抗体応答率
TCID ₅₀	median tissue culture infectious dose：組織培養感染量の中央値
Tfh	T follicular helper：濾胞性ヘルパーT 細胞

略語	略語内容
Th	T helper : ヘルパーT 細胞
ULOQ	upper limit of quantification : 定量上限
VAED	vaccine-associated enhanced disease : ワクチン関連疾患増強
VAERD	vaccine-associated enhanced respiratory disease : ワクチン関連呼吸器疾患増強
VOC	variant of concern : 懸念される変異株
VSV	vesicular stomatitis virus : 水疱性口内炎ウイルス

I. 概要に関する項目

1. 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）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）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 Part A, B）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 ヶ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 Part B）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 Part F, G）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 ヶ月から 3 ヶ月に短縮した。

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。

さらに非臨床試験の結果に基づき、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 Part C）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）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 Part H）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 ヶ月として承認を取得した。

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（P204 試験）において、生後 6 ヶ月～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 ヶ月～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 Part 1）において、生後 6 ヶ月～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 ヶ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、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。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 Part J）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。BALB/c マウスを用いた非臨床薬理試験において、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 ヶ月～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 Part 2）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 ヶ月以上 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 ヶ月以上 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 ヶ月～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 ヶ月～11 歳用について、生後 6 ヶ月以上 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 ヶ月～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。

2. 製品の治療学的特性

(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 ワクチンである。

(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)

(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 ヶ月～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ある。

(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

(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) に含有させている。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する。発現したスパイクタンパク質は免疫細胞により外来抗原として認識され、これに対する中和抗体産生及び細胞性免疫応答が誘導される。

(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

(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た。(マウス)

(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(5) 18 歳以上を対象にした海外第 II/III 相臨床試験 (P205 試験 Part 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た。(海外データ)

(「V. 5. (7) その他」の項参照)

(6) 18 歳以上を対象にした海外第 II/III 相臨床試験 (P205 試験 Part 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た。(検証的な解析項目) (海外データ)

(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

(7) 生後 6 ヶ月～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た。(海外データ)

(「V. 5. (7) その他」の項参照)

- (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た。
(海外データ)

(「V. 5. (7) その他」の項参照)

- (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る。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) であった。

※ 生後 6 ヶ月～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

(「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照)

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。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP（「I. 6. RMPの概要」の項参照）	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資材 - 医療従事者向け資材： 適正使用ガイド - 被接種者向け資材： スパイクバックスの接種を受ける方へ - 被接種者向け資材： 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 （「X III. 2. その他の関連資料」の項参照）	有
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

（2025年8月時点）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

■医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・ショック、アナフィラキシー ・心筋炎、心膜炎	・ワクチン関連呼吸器疾患増強（Vaccine-associated enhanced respiratory disease : VAERD）を含むワクチン関連疾患増強（Vaccine-associated enhanced disease : VAED） ・ギラン・バレー症候群	・妊婦及び授乳婦に接種した際の安全性
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 ・自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。
追加の医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査（生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の小児の被接種者）〔スパイクボックス筋注〕
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 ・電子添文及びワクチン接種を受ける人へのガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 ・被接種者向け資材（スパイクボックスの接種を受ける方へ）の作成及び提供 ・被接種者向け資材（スパイクボックスを接種されるお子さまと保護者の方へ）の作成及び提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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 ヶ月～11 歳用

(2) 洋名

Spikevax Intramuscular Injection Syringe for ≥ 12 years old

Spikevax Intramuscular Injection Syringe for 6 months to 11 years old

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン（生物学的製剤基準）

〔有効成分名：該当なし〕

(2) 洋名（命名法）

Coronavirus（SARS-CoV-2） RNA Vaccine

〔有効成分名：該当なし〕

(3) ステム（stem）

該当しない

3. 構造式又は示性式

該当しない

4. 分子式及び分子量

該当しない

5. 化学名（命名法）又は本質

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

mRNA-1273.251

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は無色澄明の液で、異物を認めない

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

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

試験項目：性状、純度、RNA 含量等

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

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

RNA 配列

定量法

UV 測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

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
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）	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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
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- <i>sn</i> -グリセロ-3-ホスホコリン (DSPC)	0.14mg	0.07mg
	1,2-ジミリストイル- <i>rac</i> -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

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物（製造中又は保存中に生じる分子変化体であり、活性、有効性及び安全性の点で目的物質とは異なる性質を持つもの）：特性解析により、mRNA をベースとした治療薬のプロファイルで一般的に認められる、低分子量の不純物、高分子量の不純物及び Poly A 鎖変異体、二本鎖 RNA 並びにキャップ変異体などの目的物質の変異体の存在が確認された。

6. 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 ヶ月*	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

7. 調製法及び溶解後の安定性

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

（本剤は予防接種に用いられ、他剤とは配合しない。）

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

[スパイクボックス筋注シリンジ 12 歳以上用]

0.5mL 1 本

[スパイクボックス筋注シリンジ 6 ヶ月～11 歳用]

0.25mL 1 本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

シリンジ：環状オレフィンコポリマー

プランジャー：ゴム

先端キャップ：ゴム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

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
-----	--------------------------

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- | |
|-----------------------------------|
| 4. 効能又は効果
SARS-CoV-2 による感染症の予防 |
|-----------------------------------|

2. 効能又は効果に関連する注意

- | |
|---|
| 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。 |
|---|

<解説>

現時点で本剤の発症予防効果及び抗体価の持続期間を考察するための十分なデータは得られていない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

- | |
|--|
| 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 ヶ月～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 ヶ月以上 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。 |
|--|

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

初回免疫

スパイクバックス筋注（1 価：起源株）の初回免疫は、海外第Ⅰ相試験（101 試験）において、18 歳以上の健康成人を対象に、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）を 28 日間隔で 2 回筋肉内接種したときの免疫原性及び安全性が評価された。その結果、100 μ g 接種群では、25 μ g 接種群と比較して免疫原性が高く、また 250 μ g 接種群と比較してより好ましい反応原性を有することが示された。

18 歳以上を対象にした海外第Ⅲ相試験（P301 試験）では、海外第Ⅰ相試験（101 試験）の結果を踏まえ、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）100 μ g を 28 日間隔で 2 回筋肉内接種したときの有効性、免疫原性及び安全性が評価された。その結果、18 歳以上における有効性が示され、安全性が確認された。

20 歳以上を対象にした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（1501 試験）でも同様に、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）100 μ g を 28 日間隔で 2 回筋肉内接種したときの免疫原性及び安全性が評価された。その結果、日本人においても海外第Ⅲ相試験（P301 試験）と同様の有効性及び安全性が期待された。

12～17 歳を対象にした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（P203 試験 Part A, B）においても、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）100 μ g を 28 日間隔で 2 回筋肉内接種したときの有効性、免疫原性及び安全性が評価された。12～17 歳の 18～25 歳に対する非劣性が確認され、有効性及び安全性の結果からも、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）は 12～17 歳において同様の有効性及び安全性を有することが示された。

生後 6 ヶ月～11 歳を対象にした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（P204 試験）においても、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）を 28 日間隔で 2 回筋肉内接種したときの有効性、免疫原性及び安全性が評価された。

6～11 歳へ接種する用量として、50 μ g 接種群は 100 μ g 接種群よりも忍容性が高く、反応原性は低いことが示された。また、免疫原性の結果、50 μ g 未満の用量では規定された非劣性基準を満たす可能性は低いことが示唆された。50 μ g を接種された 6～11 歳の 18～25 歳に対する非劣性が確認され、有効性及び安全性の結果からも、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）は 6～11 歳において同様の有効性及び安全性を有することが示された。

生後 6 ヶ月～5 歳については、まず 2～5 歳に 50 μ g を接種した。2～5 歳における 50 μ g 接種時の特定副反応と 6～11 歳における 100 μ g 接種時の特定副反応の評価に基づき、2～5 歳及び生後 6 ヶ月～1 歳に対する用量 25 μ g を評価した。2～5 歳及び生後 6 ヶ月～1 歳の 18～25 歳に対する非劣性が確認され、有効性及び安全性の結果からも、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）は生後 6 ヶ月～5 歳において同様の有効性及び安全性を有することが示された。

さらに生後 6 ヶ月～5 歳を対象にした海外第Ⅲ相試験（P306 試験 Part 1）では、スパイクバックス筋注（2 価：起源株／オミクロン株 BA.1）を 28 日間隔で 2 回筋肉内接種したときの免疫原性及び安全性が評価された。海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（P204 試験 Part 1）の結果を受け、用量は 25 μ g が選択され、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（P204 試験）の生後 6 ヶ月～5 歳の結果と比較された。スパイクバックス筋注（2 価：起源株／オミクロン株 BA.1）接種群は、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）接種群に対して、オミクロン株 BA.1 について優越性基準を、起源株については非劣性基準をそれぞれ満たし、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

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。

追加免疫

18 歳以上におけるスパイクバックス筋注（1 価：起源株）の追加免疫は海外第Ⅱa 相試験（P201 試験 Part B）のデータに基づき、用量 50 μ g として評価され、全世界でその用量が承認された。当該試験ではスパイクバックス筋注（1 価：起源株）50 μ g による追加免疫が許容可能な安全性プロファイルを示し、初回免疫後の免疫応答に対して非劣性であることが示された。

既承認の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 18 歳以上における追加免疫も、それぞれ海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（P205 試験 Part G）及び海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（P205 試験 Part H）において、いずれも一貫した用量（50 μ g）で評価され、免疫原性及び安全性データの評価に基づき、ベネフィットとリスクのプロファイルは、追加免疫としての使用を支持できるものとされた。

12～17 歳へのスパイクバックス筋注（1 価：起源株）の追加免疫は、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（P203 試験 Part C）において用量 50 μ g として評価され、中間解析の結果により、免疫原性及び安全性が確認され、有効性が推定されている。

6～11 歳への追加免疫の接種量について、成人の追加免疫において、初回免疫よりも低用量の接種で反応性は減少し、かつ誘導される中和抗体価は高いことが示されていることから、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）では、初回免疫の接種量（50 μ g）よりも低用量の 25 μ g を選択した。P204 試験の追加免疫期で免疫原性及び安全性が確認され、追加免疫を受けた 6～11 歳が追加免疫を受けた成人と同様のベネフィットを得ることが予想できた。2024 年 3 月、5 歳以上の者について追加免疫を主たる「用法及び用量」とする記載に改めるよう厚生労働省から「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）が発出されたため、本剤の用法及び用量を「〈12 歳以上の者〉1 回 0.5mL を筋肉内に接種する。〈5 歳以上 12 歳未満の者〉1 回 0.25mL を筋肉内に接種する。〈生後 6 ヶ月以上 5 歳未満の者〉初回免疫として、1 回 0.25mL を 2 回、通常、4 週間の間隔において、筋肉内に接種する。」と設定した。

生後 6 ヶ月～4 歳への追加免疫の用量（25 μ g）は、生後 6 ヶ月～5 歳を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（P204 試験）及び海外第Ⅲ相試験（P306 試験 Part 2）の追加免疫の用量（10 μ g）とは異なる。しかし、これまでに実施した用量設定試験において用量増加に伴い一貫して数値的に高い免疫応答がみられており、追加免疫として 25 μ g を接種したときの有効性は、10 μ g を接種したときの有効性と同等以上と考えられる。また、P204 試験及び P306 試験 Part 2 の追加免疫後の安全性プロファイルは同試験の初回免疫（用量：25 μ g）後の安全性プロファイルと類似していた。さらに、既に生後 6 ヶ月～4 歳への 25 μ g の追加免疫が承認されている米国・カナダ・欧州等において、新たな安全性の懸念は確認されていない。以上のことから、生後 6 ヶ月～4 歳の追加免疫の用量を 25 μ g と設定した。

スパイクバックス筋注シリンジ 12 歳以上用はスパイクバックス筋注の〈12 歳以上の者〉と同様に、スパイクバックス筋注シリンジ 6 ヶ月～11 歳用はスパイクバックス筋注の〈5 歳以上 11 歳以下の者〉及び〈生後 6 ヶ月以上 4 歳以下の者〉と同様に、用法及び用量を設定した。

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。
スパイクバックス筋注（1 価：起源株を除く）の承認された用法及び用量は「〈12 歳以上の者〉1 回 0.5mL を筋肉内に接種する。〈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 ヶ月以上 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。」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。

4. 用法及び用量に関連する注意

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 ヶ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 ヶ月以上 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、追加免疫の可否を判断すること。

(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 ヶ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]

<解説>

7.1 5 歳以上の者

既承認の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）の接種対象者に基づき、本剤の追加免疫の対象者の年齢を 6 歳以上と設定したが、2024 年 3 月、5 歳以上の者について追加免疫を主たる「用法及び用量」とする記載に改めるよう厚生労働省から「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 日付医薬薬審発 0306 第 4 号、医薬安発 0306 第 1 号）が発出された。

7.1.1 接種時期

既承認の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）の接種時期に基づき、本剤の追加免疫の接種時期を「通常、前回の SARS-CoV-2 ワクチンの接種から少なくとも 3 ヶ月経過した後に接種することができる。」と設定した。

7.1.2 接種回数

スパイクバックス筋注（1 価：起源株）の初回免疫は、国内第 I / II 相試験（1501 試験）、海外第 III 相試験（P301 試験）、海外第 II / III 相試験（P203 試験 Part A, B）、海外第 II / III 相試験（P204 試験）において、いずれも 2 回接種で有効性及び免疫原性が確認された。このことから、「過去に SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のない者には、およそ 4 週間の間隔において 2 回目接種を行うことができる。」とした。

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。

7.2 生後 6 ヶ月以上 4 歳以下の者

7.2.1 初回免疫

(1) 接種対象者

スパイクバックス筋注（1 価：起源株）の初回免疫について、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（P204 試験）で生後 6 ヶ月～5 歳の者を対象に、有効性、免疫原性及び安全性を評価し、海外第Ⅲ相試験（P301 試験）の 18～25 歳に対する非劣性が確認された。また、スパイクバックス筋注（2 価：起源株／オミクロン株 BA.1）の初回免疫については、海外第Ⅲ相試験（P306 試験）で生後 6 ヶ月～5 歳の者を対象に、免疫原性及び安全性を評価し、有効性及び安全性が予測された。これらの結果から、接種対象者を「過去に SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のない者」とした。

(2) 接種間隔

1 回接種のみでの有効性及び接種間隔が 4 週間を超えた場合の有効性は十分に確立していないため、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

スパイクバックス筋注（1 価：起源株）の初回免疫は、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（P204 試験）において、スパイクバックス筋注（2 価：起源株／オミクロン株 BA.1）の初回免疫は、海外第Ⅲ相試験（P306 試験）において、いずれも 2 回接種で有効性及び免疫原性が確認された。このことから、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本剤を 2 回接種することとした。

7.2.2 追加免疫

(1) 接種対象者

初回免疫が完了していない生後 6 ヶ月以上 4 歳以下の者への追加免疫は接種できないことから本項を設定した。追加免疫に際しては、SARS-CoV-2 の流行状況、流行株、個々の背景因子による COVID-19 重症化リスクや SARS-CoV-2 への曝露リスクの程度等を踏まえ、ベネフィットとリスクを考慮し、追加免疫の可否を判断する必要があるため、この旨を注意喚起した。

(2) 接種時期

国内の SARS-CoV-2 の流行状況を踏まえ、通常、前回のスパイクバックス筋注シリンジ 6 ヶ月～11 歳用の接種から少なくとも 3 ヶ月経過した後に接種することができるよう設定した。

7.3 同時接種

本剤は、「定期接種実施要領」に基づき、2 種類以上の予防接種を同時に同一の接種対象者に対して行う同時接種は、医師が特に必要と認めた場合に行うことができる。なお、本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。

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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

初回免疫とは過去に新型コロナワクチンの接種歴のない者を対象にスパイクボックス筋注を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ボックス筋注を追加接種することである。

■添付文書改訂相談時(2024年2月)[参考:スパイクボックス筋注(1価:オミクロン株 XBB.1.5)]

地域	相 試験番号	対象 (例数)	目的	デザイン	用法及び用量
海外	第Ⅱ/Ⅲ相 P205 試験 Part J	初回免疫、初回及び2回目追加免疫を受けた者 (50例)	免疫原性、 安全性、 反応原性	非盲検	スパイクボックス筋注 (1 価: オミクロン株 XBB.1.5) 50µg を3回 目追加免疫として1回 筋注

■追加免疫適応拡大時(2023年8月)[参考:スパイクボックス筋注(2価:起源株/オミクロン株 BA.4-5)]

地域	相 試験番号	対象 (例数)	目的	デザイン	用法及び用量
海外	第Ⅱ/Ⅲ相 P205 試験 Part H	P301 試験又は米国の EUA 下で初回免疫及び 初回追加免疫を受けた 者(511例)	免疫原性、 安全性、 反応原性	非盲検、実薬対照	スパイクボックス筋注 (1 価: 起源株) 50µg 又はスパイクボックス 筋注(2 価: 起源株/オ ミクロン株 BA.4-5) 50µg を2回目追加免疫 として1回筋注

■初回免疫承認時(2023年10月)、追加免疫承認時(2025年5月)[参考:スパイクボックス筋注(2価:起源株/オミクロン株 BA.1)]

地域	相 試験番号	対象 (例数)	目的	デザイン	用法及び用量
海外	第Ⅲ相 P306 試験	生後6ヵ月～5歳の者 <u>初回免疫</u> スパイクボックス筋注 (2 価: 起源株/オミク ロン株 BA.1) 群(179例) <u>追加免疫</u> スパイクボックス筋注 (2 価: 起源株/オミク ロン株 BA.1) 群(539例)	<u>初回免疫</u> 免疫原性、 安全性 <u>追加免疫</u> 免疫原性、 安全性	<u>初回免疫</u> 非盲検、実薬対照 (ヒストリカル対 照) <u>追加免疫</u> 非盲検	<u>初回免疫</u> スパイクボックス筋注 (2 価: 起源株/オミ クロン株 BA.1) 25µg 28日間隔2回筋注 <u>追加免疫</u> 追加免疫としてスパイ クボックス筋注(2 価: 起源株/オミクロン株 BA.1) 10µg を1回筋注

注意: スパイクボックス筋注(1 価: 起源株を除く)の承認された用法及び用量は「〈12歳以上の者〉1回 0.5mL を筋肉内に接種する。〈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。」である。

■追加免疫承認時（2022 年 9 月）〔参考：スパイクバックス筋注（2 価：起源株／オミクロン株 BA.1）〕

地域	相 試験番号	対象 (例数)	目的	デザイン	用法及び用量
海外	第Ⅱ/Ⅲ相 P205 試験 Part F, G	P301 試験又は米国の EUA 下で初回免疫及び 初回追加免疫を受けた 者（814 例）	免疫原性、 安全性、 反応原性	非盲検、実薬対照	スパイクバックス筋注 （1 価：起源株）50μg 又はスパイクバックス 筋注（2 価：起源株／オ ミクロン株 BA.1）50μg を 2 回目追加免疫とし て 1 回筋注

■評価資料：初回免疫承認時（2021 年 5 月）〔参考：スパイクバックス筋注（1 価：起源株）〕

地域	相 試験番号	対象 (例数*1)	目的	デザイン	用法及び用量
国内	第Ⅰ/Ⅱ相 1501 試験	20 歳以上の日本人健康 成人 (200 例)	免疫原性、 安全性	無作為化、観察者 盲検、プラセボ対 照	スパイクバックス筋注 （1 価：起源株）100μg 又はプラセボ 4 週間間隔 2 回筋注
海外	第Ⅲ相 P301 試験	18 歳以上の成人及び高 齢者 (30,351 例)	有効性、 免疫原性、 安全性	無作為化、層別化、 観察者盲検、プラ セボ対照	スパイクバックス筋注 （1 価：起源株）100μg 又はプラセボ 4 週間間隔 2 回筋注
	第Ⅱa 相 P201 試験 Part A	18 歳以上の成人及び高 齢者 (600 例)	用量確認、 免疫原性、 安全性	無作為化、観察者 盲検、プラセボ対 照	スパイクバックス筋注 （1 価：起源株）50、 100μg、又はプラセボ 4 週間間隔 2 回筋注
	第Ⅰ相 101 試験	18 歳以上の成人及び高 齢者 (120 例*2)	用量設定、 免疫原性、 安全性	非盲検、用量設定	スパイクバックス筋注 （1 価：起源株）10、 25、50、100 又は 250μg 4 週間間隔 2 回筋注

*1 1 回以上接種を受けた被験者数

*2 101 試験では、コホート 13（10μg、18～55 歳）は組み入れられなかった。250μg レベルの投与は、コホート 3（18～55 歳）の後、コホート 6（56～70 歳）及び 9（71 歳以上）への登録前に中止された。

■初回免疫適応拡大時（2021 年 7 月）〔参考：スパイクバックス筋注（1 価：起源株）〕

地域	相 試験番号	対象 (例数*)	目的	デザイン	用法及び用量
海外	第Ⅱ/Ⅲ相 P203 試験 Part A, B	12～17 歳の者 (3,726 例)	有効性、 免疫原性、 安全性	無作為化、観察者 盲検、プラセボ対 照	スパイクバックス筋注 （1 価：起源株）100μg 又はプラセボ 4 週間間隔 2 回筋注

* 1 回以上接種を受けた被験者数

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。

■追加免疫承認時（2021 年 12 月）〔参考：スパイクバックス筋注（1 価：起源株）〕

地域	相 試験番号 資料区分	対象 (例数)	目的	デザイン	用法及び用量
海外	第Ⅱa 相 P201 試験 Part B 評価資料	P201 試験 Part A で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（173 例）又は 100 μ g（171 例）を接種された被験者	免疫原性、安全性、反応原性	非盲検	スパイクバックス筋注（1 価：起源株）50 μ g を、追加免疫として 1 回筋注
海外	第Ⅰ/Ⅱ相 DMID21-0012 試験 参考資料	初回免疫として各種ワクチン接種を受けた被験者（154 例）	免疫原性、安全性、反応原性	非盲検	スパイクバックス筋注（1 価：起源株）100 μ g を、初回免疫後 12～20 週以上あけて追加免疫として 1 回筋注

■追加免疫適応拡大時（2022 年 12 月）〔参考：スパイクバックス筋注（1 価：起源株）〕

地域	相 試験番号	対象 (例数)	目的	デザイン	用法及び用量
海外	第Ⅱ/Ⅲ相 P203 試験 Part C	P203 試験 Part A でスパイクバックス筋注（1 価：起源株）100 μ g による初回免疫を完了した 12～17 歳の被験者（1,346 例）	免疫原性、安全性、反応原性	非盲検	追加免疫としてスパイクバックス筋注（1 価：起源株）50 μ g を 1 回筋注

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・追加免疫適応拡大時（2023 年 8 月）〔参考：スパイクバックス筋注（1 価：起源株）〕

地域	相 試験番号	対象 (例数)	目的	デザイン	用法及び用量
海外	第Ⅱ/Ⅲ相 P204 試験 (6～11 歳)	6～11 歳の者 <u>初回免疫</u> Part 1： スパイクバックス筋注 (1 価：起源株) 50μg 群 (380 例)、 スパイクバックス筋注 (1 価：起源株) 100μg 群 (371 例) Part 2： スパイクバックス筋注 (1 価：起源株) 50μg 群 (3,005 例)、 プラセボ群 (997 例) <u>追加免疫</u> スパイクバックス筋注 (1 価：起源株) 25μg 群 (1,294 例)	<u>初回免疫</u> 有効性、 安全性、 忍容性、 反応原性 <u>追加免疫</u> 有効性、 安全性、 反応原性	<u>初回免疫</u> Part 1： 非盲検・用量設定 Part 2： 観察者盲検、プラ セボ対照 <u>追加免疫</u> 非盲検	<u>初回免疫</u> Part 1： スパイクバックス筋注 (1 価：起源株) 50μg 又 は 100μg 28 日間隔で 2 回筋注 Part 2： スパイクバックス筋注 (1 価：起源株) 50μg 又 はプラセボ 28 日間隔で 2 回筋注 <u>追加免疫</u> Part 1 又は Part 2 で初 回免疫を完了した被験 者に対し、追加免疫と してスパイクバックス 筋注(1 価：起源株)25μg を 1 回筋注

■初回免疫承認時（2023 年 10 月）、追加免疫承認時（2025 年 5 月）〔参考：スパイクバックス筋注（1 価：起源株）〕

地域	相 試験番号	対象 (例数)	目的	デザイン	用法及び用量
海外	第Ⅱ/Ⅲ相 P204 試験 (生後 6 ヶ月 ～5 歳)	生後 6 ヶ月～5 歳の者 <u>初回免疫</u> 2～5 歳の者 スパイクバックス筋注 (1 価：起源株) 25μg 群 (3,031 例)、 プラセボ群 (1,007 例) 生後 6 ヶ月～1 歳の者 スパイクバックス筋注 (1 価：起源株) 25μg 群 (1,760 例)、 プラセボ群 (590 例) <u>追加免疫</u> スパイクバックス筋注 (1 価：起源株) 10μg 群 (153 例)	<u>初回免疫</u> 有効性、 免疫原性、 安全性 <u>追加免疫</u> 免疫原性、 安全性	<u>初回免疫</u> 観察者盲検、プラ セボ対照 <u>追加免疫</u> 非盲検	<u>初回免疫</u> スパイクバックス筋注 (1 価：起源株) 25μg 又 はプラセボ 28 日間隔で 2 回筋注 <u>追加免疫</u> 追加免疫としてスパイ クバックス筋注 (1 価： 起源株) 10μg を 1 回筋 注

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。

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（追加免疫）：P205 試験 Part F, H（海外データ）¹⁾〔参考：スパイクバックス筋注（2価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）〕

■試験概要

目的	追加免疫としてスパイクバックス筋注（2価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）を接種したときの免疫原性及び安全性を評価する
試験デザイン	非盲検、実薬対照試験
対象・例数	初回免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）100μg を2回、追加免疫1回目としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）50μg を接種した18歳以上の男性及び非妊娠女性 ・スパイクバックス筋注（2価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）群：511例（Part H） ・スパイクバックス筋注（1価：起源株）群：376例（Part F）
主な選択基準	・スクリーニング時に18歳以上の男女 ・追加免疫1回目から少なくとも3ヵ月経過している 等
主な除外基準	・スクリーニング時に濃厚接触者である者 ・登録前3ヵ月以内に SARS-CoV-2 感染の既往がある者 ・現在又は過去に免疫不全状態（HIV、免疫抑制治療を要する免疫介在性疾患、又はその他の免疫抑制状態を含む）の診断を受けている者 ・スクリーニング前6ヵ月以内に合計14日を超える全身免疫抑制剤（コルチコステロイドの場合、プレドニゾン換算で10mg／日以上）又は免疫修飾薬の投与を受けた者、又は試験期間中に免疫抑制治療の必要性が予想される者 ・ワクチン又は添加剤に対してアナフィラキシー、蕁麻疹、又はその他の重大な有害事象の既往又はその疑いのある者 ・スクリーニング日前2ヵ月以内に心筋炎又は心膜炎の既往がある ・スクリーニング時に P301 試験で重篤な有害事象を発現している者 等
方法	追加免疫2回目として、スパイクバックス筋注（2価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）50μg（Part H）又はスパイクバックス筋注（1価：起源株）50μg（Part F）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（SRR）の差 安全性 ・接種後7日間の特定副反応 ・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）
副次評価項目	免疫原性 ・全ての時点の起源株（及び他の変異株）に対する中和抗体の GMR ・全ての時点の起源株及び懸念される変異株に対する中和抗体の SRR の差
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（Part H：511例） 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（Part H：490例） 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（Part H：209例） 特定副反応安全性解析対象集団：治験薬の接種を受け、特定副反応データを提供した全被験者（Part H：508例） 安全性解析対象集団：治験薬の接種を受けた全被験者（Part H：511例）

解析計画	免疫原性 統計学的仮説 免疫原性の主要評価項目について、スパイクボックス筋注（2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）のオミクロン株 BA.4/BA.5（29 日目時点の GMR 及び SRR の差に基づく）及び起源株（29 日目時点の GMR に基づく）に対する抗体応答のスパイクボックス筋注（1 価：起源株）に対する非劣性が満たされた場合に、スパイクボックス筋注（2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）のオミクロン株 BA.4/BA.5（29 日目時点の GMR に基づく）に対する抗体応答のスパイクボックス筋注（1 価：起源株）に対する優越性の解析を実施することとした。 免疫原性の主要な解析は PPIS-Neg を対象に実施した。 免疫応答の差を評価するため、追加免疫後の抗体価を従属変数、接種群〔スパイクボックス筋注（2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）／スパイクボックス筋注（1 価：起源株）〕を固定効果、年齢（65 歳未満／65 歳以上）及び追加免疫前の抗体価を共変量とした ANCOVA モデルを用いた。 GMT 及び GMR は ANCOVA モデルから得られた GLSM により推定し、対応する 95% 信頼区間（95%CI）を算出した。GMR の 95%CI は、29 日目時点のスパイクボックス筋注（2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）とスパイクボックス筋注（1 価：起源株）の免疫応答の群間差の評価に使用した。 各接種群の 29 日目時点に抗体応答を示した被験者数と割合（率）は、Clopper-Pearson 法を用いて算出した 95%CI とともに要約した。 スパイクボックス筋注（2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）及びスパイクボックス筋注（1 価：起源株）の SRR の差について、Miettinen-Nurminen 法に基づき 95%CI を算出した。 GMR 及び SRR の差に基づき、オミクロン株 BA.4/BA.5（GMR 及び SRR の差に基づく）及び起源株（GMR に基づく）に対する非劣性が示された場合、オミクロン株 BA.4/BA.5 及び起源株に対する免疫原性の主要な目的は達成されたとみなした。 非劣性基準 (1) GMR〔スパイクボックス筋注（2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）／スパイクボックス筋注（1 価：起源株）〕の両側 95%CI 下限 > 0.67 (2) SRR の差〔スパイクボックス筋注（2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）－スパイクボックス筋注（1 価：起源株）〕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 SRR 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〔スパイクボックス筋注（2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）／スパイクボックス筋注（1 価：起源株）〕の両側 95%CI 下限 > 1 安全性 特定副反応の要約を除く、全ての安全性解析は安全性解析対象集団を用いた。特定副反応の要約は特定副反応安全性解析対象集団を用いた。安全性及び反応原性は、特定副反応（局所性及び全身性）、非特定有害事象、重篤な有害事象、MAAE、接種中止及び／又は試験中止に至った有害事象、及び AESI を含む全ての関連項目の臨床評価により検討した。 AESI の解析は、報告時点での事象の治験責任医師による評価を用いて実施した。また、補足的な解析として、報告された AE のプログラム化された要約に基づく MedDRA 標準検査式（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 ス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

		Part 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	Part 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。

■免疫原性

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	
	Part 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	Part F スパイクバックス 筋注 (1 価：起源株) 群 N=259	Part 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	Part 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 $0.5 \times \text{LLOQ}$ 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。

■PPIS-Pos 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	
	Part 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=274	Part F スパイクバックス 筋注 (1 価：起源株) 群 N=99	Part 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=274	Part F スパイクバックス 筋注 (1 価：起源株) 群 N=99
追加免疫 2 回目前				
n	274	99	274	99
GMT 〔両側 95%CI〕 ^{a)}	710.2 〔606.9, 831.1〕	616.8 〔453.1, 839.8〕	2841.1 〔2475.0, 3261.4〕	3649.5 〔2758.5, 4828.2〕
追加免疫 2 回目接種後 28 日				
n	274	99	274	99
GMT 〔両側 95%CI〕 ^{a)}	6964.5 〔6043.7, 8025.4〕	1280.2 〔996.7, 1644.3〕	11197.9 〔10035.1, 12495.5〕	6979.3 〔5585.6, 8720.9〕
GMFR 〔両側 95%CI〕 ^{a)}	9.8 〔8.4, 11.4〕	2.1 〔1.8, 2.4〕	3.9 〔3.5, 4.4〕	1.9 〔1.6, 2.2〕
GLSM 〔両側 95%CI〕 ^{b, c)}	7607.7 〔6607.4, 8759.5〕	1490.2 〔1217.3, 1824.4〕	12659.4 〔11361.6, 14105.4〕	6872.8 〔5877.7, 8036.2〕
GMR 〔両側 95%CI〕 ^{b)}	5.11 〔4.10, 6.36〕		1.84 〔1.56, 2.18〕	
中和抗体応答率 ^{d)}				
N1	162	76	174	79
抗体応答率 (%) 〔両側 95%CI〕 ^{e)}	100 〔97.7, 100〕	97.4 〔90.8, 99.7〕	100 〔97.9, 100〕	100 〔95.4, 100〕
抗体応答率の差 〔両側 95%CI〕 ^{f)}	5.5 〔0.5, 10.5〕		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) 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 95%CI は年齢層で調整した層別 Miettinen-Nurminen 法に基づき算出した。

■安全性

接種後 7 日間の特定副反応（主要評価項目）

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

■接種後 7 日間の特定副反応

	Part H スパイクバックス筋注（2価：起源株／オミクロン株BA.4-5）群 N=508
特定副反応 N1	508
全体	443 (87.2)
Grade 1	219 (43.1)
Grade 2	165 (32.5)
Grade 3	59 (11.6)
Grade 4	0
局所性特定副反応 N1	507
全体	420 (82.8)
Grade 1	329 (64.9)
Grade 2	63 (12.4)
Grade 3	28 (5.5)
Grade 4	0
疼痛 N1	507
全体	418 (82.4)
Grade 3	20 (3.9)
Grade 4	0
紅斑／発赤 N1	507
全体	23 (4.5)
Grade 3	5 (1.0)
Grade 4	0
腫脹／硬結 N1	507
全体	40 (7.9)
Grade 3	5 (1.0)
Grade 4	0
リンパ節症 N1	507
全体	106 (20.9)
Grade 3	1 (0.2)
Grade 4	0
全身性特定副反応 N1	508
全体	372 (73.2)
Grade 1	172 (33.9)
Grade 2	165 (32.5)
Grade 3	35 (6.9)
Grade 4	0
発熱 N1	507
全体	20 (3.9)
Grade 3	1 (0.2)
Grade 4	0
頭痛 N1	507
全体	249 (49.1)
Grade 3	12 (2.4)
Grade 4	0

	Part H スパイクバックス筋注（2価：起源株／オミクロン株BA.4-5）群 N=508
疲労 N1	508
全体	304 (59.8)
Grade 3	17 (3.3)
Grade 4	0
筋肉痛 N1	507
全体	235 (46.4)
Grade 3	20 (3.9)
Grade 4	0
関節痛 N1	507
全体	177 (34.9)
Grade 3	9 (1.8)
Grade 4	0
悪心／嘔吐 N1	507
全体	71 (14.0)
Grade 3	1 (0.2)
Grade 4	0
悪寒 N1	507
全体	112 (22.1)
Grade 3	4 (0.8)
Grade 4	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：Grade 1 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、Grade 1=25～50mm；Grade 2=51～100mm；Grade 3=100mm 超；Grade 4=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、Grade 1=38.0～38.4℃；Grade 2=38.5～38.9℃；Grade 3=39.0～40.0℃；Grade 4=40.0℃超と定義した。

その他の特定副反応の重症度分類は、Grade 1=活動に支障なし；Grade 2=活動に何らかの支障あり；Grade 3=日常活動を妨げる；Grade 4=救急外来受診又は入院と定義した。

接種後 28 日間の非特定有害事象（主要評価項目）

■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）

	Part 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
Grade 3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)
Grade 3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

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。
- ・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。
- ・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。

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（追加免疫）：P205 試験 Part F, G（海外データ）¹⁾〔参考：スパイクバックス筋注（2価：起源株／オミクロン株 BA.1）〕

■試験概要

目的	追加免疫としてスパイクバックス筋注（2価：起源株／オミクロン株 BA.1）を接種したときの免疫原性及び安全性を評価する
試験デザイン	非盲検、実薬対照試験
対象・例数	初回免疫としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）100μg を2回、追加免疫1回目としてスパイクバックス筋注（1価：起源株）50μg を接種した18歳以上の男性及び非妊娠女性 ・スパイクバックス筋注（2価：起源株／オミクロン株 BA.1）群：437例（Part G） ・スパイクバックス筋注（1価：起源株）群：377例（Part F）
主な選択基準	・スクリーニング時に18歳以上の男女 ・追加免疫1回目から少なくとも3ヵ月経過している 等
主な除外基準	・スクリーニング時に濃厚接触者である者 ・登録前3ヵ月以内に SARS-CoV-2 感染の既往がある者 ・現在又は過去に免疫不全状態（HIV、免疫抑制治療を要する免疫介在性疾患、又はその他の免疫抑制状態を含む）の診断を受けている者 ・スクリーニング前6ヵ月以内に合計14日を超える全身免疫抑制剤（コルチコステロイドの場合、プレドニゾン換算で10mg／日以上）又は免疫修飾薬の投与を受けた者、又は試験期間中に免疫抑制治療の必要性が予想される者 ・ワクチン又は添加剤に対してアナフィラキシー、蕁麻疹、又はその他の重大な有害事象の既往又はその疑いのある者 ・スクリーニング日前2ヵ月以内に心筋炎又は心膜炎の既往がある ・スクリーニング時に P301 試験で重篤な有害事象を発現している者 等
方法	追加免疫2回目として、スパイクバックス筋注（2価：起源株／オミクロン株 BA.1）50μg（Part G）又はスパイクバックス筋注（1価：起源株）50μg（Part F）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）及び91日目（追加免疫2回目接種後90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日目及び91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（SRR）の差 安全性 ・接種後7日間の特定副反応 ・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日目及び91日目時点の起源株に対する中和抗体の SRR の差
副次評価項目	免疫原性 ・全ての時点のオミクロン株及び起源株に対する中和抗体の GMR ・全ての時点のオミクロン株及び起源株に対する中和抗体の SRR の差 ・起源株に対するスパイクバックス筋注（1価：起源株）の初回免疫（ヒストリカルコントロール）と比較した、オミクロン株に対するスパイクバックス筋注（2価：起源株／オミクロン株 BA.1）の追加免疫2回目の GMR 及び SRR の差
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 等

解析計画	解析対象集団 <u>最大の解析対象集団 (FAS)</u> : 治験薬の接種を受けた全被験者 (Part G : 437 例、Part F : 377 例) <u>治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団 (PPIS)</u> : 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 (Part G : 428 例、Part F : 367 例) <u>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)</u> : 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 (Part G : 334 例、Part F : 260 例) <u>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)</u> : 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 (Part G : 94 例、Part F : 98 例) <u>特定副反応安全性解析対象集団</u> : 治験薬の接種を受け、特定副反応データを提供した全被験者 (Part G : 437 例、Part F : 351 例) <u>安全性解析対象集団</u> : 治験薬の接種を受けた全被験者 (Part G : 437 例、Part F : 377 例) 免疫原性 <u>統計学的仮説</u> 免疫原性の主要評価項目について、スパイクバックス筋注 (2 価 : 起源株／オミクロン株 BA.1) のオミクロン株 (GMR 及び SRR の差に基づく) 及び起源株 (GMR に基づく) に対する抗体応答のスパイクバックス筋注 (1 価 : 起源株) に対する非劣性が満たされた場合に、スパイクバックス筋注 (2 価 : 起源株／オミクロン株 BA.1) のオミクロン株 (GMR に基づく) に対する抗体応答のスパイクバックス筋注 (1 価 : 起源株) に対する優越性の解析を実施することとした。また、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とした。 免疫原性の主要な解析は PPIS-Neg を対象に実施した。 29日目及び91日目の両時点でαを0.025 (両側) として検定した。 免疫応答の差を評価するため、追加免疫後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) /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モデルを用いた。 GMT及びGMRはANCOVAモデルから得られたGLSMにより推定し、対応する97.5%信頼区間 (97.5%CI) を算出した。GMRの97.5%CIは、スパイクバックス筋注 (2価 : 起源株／オミクロン株BA.1) とスパイクバックス筋注 (1価 : 起源株) の免疫応答の群間差の評価に使用した。 各接種群の抗体応答を示した被験者数と割合 (率) は、Clopper-Pearson法を用いて算出した95%CIとともに要約した。 スパイクバックス筋注 (2価 : 起源株／オミクロン株BA.1) 及びスパイクバックス筋注 (1価 : 起源株) のSRRの差について、Miettinen-Nurminen法に基づき97.5%CIを算出した。 29日目又は91日目時点のGMR及びSRRの差に基づき、オミクロン株 (GMR及びSRRの差に基づく) 及び起源株 (GMRに基づく) に対する非劣性が示された場合、オミクロン株及び起源株に対する免疫原性の主要な目的は達成されたとみなした。 <u>非劣性基準</u> (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) SRRの差 [スパイクバックス筋注 (2価 : 起源株／オミクロン株BA.1) - スパイクバックス筋注 (1価 : 起源株)] の両側97.5%CI下限$> -10\%$ <u>オミクロン株BA.1に対する優越性基準</u> (1) オミクロン株BA.1 (GMR及びSRR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
------	---

解析計画	免疫原性の主要な解析は PPIS に基づいても行われる。 主な副次評価項目について、29日目又は91日目時点のSRRの差に基づき、起源株（SRRの差に基づく）に対する非劣性が示された場合、起源株に対する免疫原性の主な副次目的は達成されたとみなした。 <u>非劣性基準</u> SRR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% PPIS-Pos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対するGMR及びその95%CIに基づいて免疫応答の差を評価するため、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 ス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 ス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

		Part 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	Part 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

		Part 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	Part 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。

■免疫原性

(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）
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。

■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の差

	オミクロン株 BA.1		起源株	
	Part 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	Part F スパイクバックス 筋注 (1 価：起源株) 群 N=260	Part 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	Part 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, d)}	1.745 〔1.493, 2.040〕		1.215 〔1.078, 1.370〕	
中和抗体応答率 ^{e)}				
N1	333	258	334	260
抗体応答率 (%) 〔両側 95%CI〕 ^{f)}	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〕 ^{g)}	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

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) 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。

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 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

	オミクロン株 BA.1		起源株	
	Part 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	Part F スパイクバックス 筋注 (1 価：起源株) 群 N=98	Part 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	Part 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。

■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

	オミクロン株 BA.1		起源株	
	Part 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	Part F スパイクバックス 筋注 (1 価：起源株) 群 N=367	Part 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	Part 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：含・サブグループ）

全ての主要評価項目を達成したため、主な副次評価項目を解析した。

PPIS-Neg において、29 日目における起源株に対する SRR (95%CI) は、スパイクバックス筋注（2 価：起源株／オミクロン株 BA.1）群及びスパイクバックス筋注（1 価：起源株）群で 100%（98.9, 100 及び 98.6, 100）であり、SRR の差は 0 であり、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群に対するスパイクバックス筋注（2 価：起源株／オミクロン株 BA.1）群の非劣性（97.5%CI 下限が-10%を上回る）が検証された。

したがって、免疫原性に関する主要な副次目的は達成された。

■ 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

	PPIS		PPIS-Neg		PPIS-Pos [#]	
	Part 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=383	Part F スパイクバックス筋注 (1 価：起源株) 群 N=347	Part 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	Part F スパイクバックス筋注 (1 価：起源株) 群 N=260	Part 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=49	Part F スパイクバックス筋注 (1 価：起源株) 群 N=79
中和抗体応答率 ^{a)}						
N1	383	347	334	260	49	79
抗体応答率 (%) [両側 95%CI] ^{b)}	100 [99.0, 100]	100 [98.9, 100]	100 [98.9, 100]	100 [98.6, 100]	100 [92.7, 100]	100 [95.4, 100]
抗体応答率の差 [両側 97.5%CI] ^{c)}	0		0		0	

中和抗体価（50%阻害希釈倍率）

N：評価例数、#：サブグループ、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

CI：信頼区間、LLOQ：定量下限

a) 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。

b) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出した。

c) 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。

(3)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）

29 日目のオミクロン株 BA.4/BA.5 に対する中和抗体の GMR は以下のとおりであった。

■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幾何平均比

	PPIS		PPIS-Neg		PPIS-Pos [#]	
	Part 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	Part F スパイクバ ックス筋注 (1 価：起源 株) 群 N=367	Part 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	Part F スパイクバ ックス筋注 (1 価：起源 株) 群 N=260	Part 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	Part 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。

■安全性

接種後 7 日間の特定副反応（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 日間の特定副反応

	Part 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	Part 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)
Grade 1	220 (50.3)	184 (52.4)
Grade 2	125 (28.6)	89 (25.4)
Grade 3	35 (8.0)	28 (8.0)
Grade 4	0	0
局所性特定副反応 N1	437	351
全体	347 (79.4)	279 (79.5)
Grade 1	291 (66.6)	239 (68.1)
Grade 2	41 (9.4)	28 (8.0)
Grade 3	15 (3.4)	12 (3.4)
Grade 4	0	0
疼痛 N1	437	351
全体	338 (77.3)	269 (76.6)
Grade 3	4 (0.9)	4 (1.1)
Grade 4	0	0
紅斑／発赤 N1	437	351
全体	30 (6.9)	13 (3.7)
Grade 3	9 (2.1)	2 (0.6)
Grade 4	0	0
腫脹／硬結 N1	437	351
全体	30 (6.9)	23 (6.6)
Grade 3	5 (1.1)	5 (1.4)
Grade 4	0	0
リンパ節症 N1	437	351
全体	76 (17.4)	54 (15.4)
Grade 3	1 (0.2)	4 (1.1)
Grade 4	0	0
全身性特定副反応 N1	437	351
全体	307 (70.3)	232 (66.1)
Grade 1	167 (38.2)	124 (35.3)
Grade 2	116 (26.5)	92 (26.2)
Grade 3	24 (5.5)	16 (4.6)
Grade 4	0	0
発熱 N1	436	351
全体	19 (4.4)	12 (3.4)
Grade 3	1 (0.2)	0
Grade 4	0	0

	Part 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	Part F スパイクバックス筋注 (1価：起源株) 群 N=351
頭痛 N1	437	350
全体	192 (43.9)	144 (41.1)
Grade 3	5 (1.1)	2 (0.6)
Grade 4	0	0
疲労 N1	437	350
全体	240 (54.9)	180 (51.4)
Grade 3	15 (3.4)	11 (3.1)
Grade 4	0	0
筋肉痛 N1	437	350
全体	173 (39.6)	135 (38.6)
Grade 3	10 (2.3)	13 (3.7)
Grade 4	0	0
関節痛 N1	437	350
全体	136 (31.1)	111 (31.7)
Grade 3	4 (0.9)	3 (0.9)
Grade 4	0	0
悪心／嘔吐 N1	437	350
全体	45 (10.3)	35 (10.0)
Grade 3	1 (0.2)	0
Grade 4	0	0
悪寒 N1	437	350
全体	104 (23.8)	74 (21.1)
Grade 3	1 (0.2)	1 (0.3)
Grade 4	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：Grade 1 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、Grade 1=25～50mm；Grade 2=51～100mm；Grade 3=100mm 超；Grade 4=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、Grade 1=38.0～38.4℃；Grade 2=38.5～38.9℃；Grade 3=39.0～40.0℃；Grade 4=40.0℃超と定義した。

その他の特定副反応の重症度分類は、Grade 1=活動に支障なし；Grade 2=活動に何らかの支障あり；Grade 3=日常活動を妨げる；Grade 4=救急外来受診又は入院と定義した。

接種後 28 日間の非特定有害事象（主要評価項目）

■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）

	Part 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	Part 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
Grade 3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)
Grade 3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

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。

- 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。

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

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

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（初回免疫、追加免疫）：P204 試験（6～11 歳）（海外データ）²⁾〔参考：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（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ある。

■試験概要

目的	＜初回免疫＞ スパイクバックス筋注（1 価：起源株）を接種したときの有効性、免疫原性及び安全性を評価する ＜追加免疫＞ 追加免疫としてスパイクバックス筋注（1 価：起源株）を接種したときの有効性、免疫原性及び安全性を評価する
試験デザイン	＜初回免疫＞ 観察者盲検、プラセボ対照試験 ＜追加免疫＞ 非盲検試験
対象・例数	＜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） ・ スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群：3,012 例 ・ プラセボ群：1,004 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 ・ スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群：1,294 例
主な選択基準	・ スクリーニング時に 6～11 歳の健康な男女 ・ 既存の慢性疾患のある人では安定した状態*にある者 ・ * スクリーニング前 6 ヶ月間、疾患の状態又はその管理に必要な薬剤に変化がなかった者 ・ スクリーニング時に WHO Child Growth Standards に基づき BMI ≥ 3 パーセンタイル等
主な除外基準	・ 1 回目接種前 2 週間以内に SARS-CoV-2 感染の既往がある者、又は濃厚接触者である者 ・ スクリーニング前 24 時間以内に急性疾患又は 38℃以上の発熱を認めた者 ・ 治験中又は承認されたコロナウイルス（SARS-CoV-2、SARS-CoV、MERS-CoV）ワクチンの接種歴のある者 ・ 登録前 6 ヶ月以内に COVID-19 に対する予防のための治験薬又は承認薬による治療（例：SARS-CoV-2 モノクローナル抗体の投与）を受けた者 ・ ワクチン又は添加剤に対してアナフィラキシー又は重篤な即時型アレルギー反応等の過敏症の既往がある者 ・ 1 回目接種前 14 日以内に不活化ワクチン又は生ワクチンの定期接種の接種歴のある者、又は最終接種後 14 日以内にそのようなワクチンの接種を受ける予定がある者 注）インフルエンザワクチンの接種は除外されるが、1 回目又は 2 回目接種前後 14 日以内には接種しないこと。参加者がインフルエンザワクチンの接種を受けた場合は、併用薬の電子症例報告書に記録すること ・ 登録前 6 ヶ月以内に合計 14 日を超える全身免疫抑制剤又は免疫修飾薬の投与を受けた者（体重が 10kg を超える場合は、コルチコステロイドの場合、1mg/kg/日以上又はプレドニゾン換算で 10mg/日以上） ・ 登録前 3 ヶ月以内に免疫グロブリン製剤又は血液製剤を投与された者 ・ スクリーニング前 28 日以内に他の介入臨床試験に参加した、又は試験期間中に参加する予定がある者 等
方法	＜初回免疫＞ 対象を 3：1 の比率で無作為に割付け、28 日間隔でスパイクバックス筋注（1 価：起源株）50μg 又はプラセボを 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 ヶ月経過後、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。

主要評価項目	<初回免疫> 免疫原性（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）時点の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 日目時点の中和抗体の抗体応答率の差 <追加免疫> 免疫原性（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 日目時点の中和抗体の GMR ・ P204 試験の 6～11 歳の 29 日目時点と、P301 試験の 18～25 歳の 57 日目時点の中和抗体の抗体応答率の差 <共通> 安全性 ・ 接種後 7 日間の特定副反応 ・ 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〕
副次評価項目	<共通> 有効性 ・ ベースライン時に SARS-CoV-2 陰性*であった被験者の SARS-CoV-2 感染率 等
解析計画	解析対象集団 <u>最大の解析対象集団（FAS）</u>：無作為化され、治験薬の接種を受けた全被験者 <u>治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団（PPIS）</u>：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 <u>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）</u>：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 <u>特定副反応安全性解析対象集団</u>：治験薬の接種を受け、特定副反応データを提供した全被験者 <u>安全性解析対象集団</u>：無作為化され、治験薬の接種を受けた全被験者 <u>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）</u>：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 <共通> 免疫原性 <u>統計学的仮説</u> 免疫原性の主要評価項目について、P204 試験の 6～11 歳の抗体応答（GMR 及び SRR の差に基づく）の P301 試験の 18～25 歳に対する非劣性の解析を実施することとした。

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（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。 <u>非劣性基準</u> (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〕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。 <u>非劣性基準</u> (1) GMR（6～11 歳／18～25 歳）の両側 95%CI 下限＞0.67 (2) 抗体応答率の差（6～11 歳－18～25 歳）の両側 95%CI 下限＞-10% <共通> 安全性 特定副反応の要約を除く、全ての安全性解析は安全性解析対象集団を用いた。特定副反応の要約は特定副反応安全性解析対象集団を用いた。安全性及び反応原性は、特定副反応（局所性及び全身性）、非特定有害事象、重篤な有害事象、MAAE、接種中止及び／又は試験中止に至った有害事象、及びAESIを含む全ての関連項目の臨床評価により検討した。 AESIの解析は、報告時点での事象の治験責任医師による評価を用いて実施した。また、補足的な解析として、報告されたAEのプログラム化された要約に基づくMedDRA標準検索式（SMQ）、及び心筋炎と心膜炎のCDC working caseの定義に一致する基本語（PT）（CMQ）を用いて実施した。 有効性 COVID-19 症例は 2 つの定義のそれぞれを用いて評価した。 1. 「CDC の症例定義」：事前に規定した臨床症状が 1 つ以上あり、かつ RT-PCR 陽性 2. 「P301 試験の症例定義」：事前に規定した 2 つ以上の全身症状又は 1 つ以上の呼吸器症状があり、かつ RT-PCR 陽性 感染／発症率は感染／発症例数を総人期間で除して算出した。人期間は、無作為化日からイベント発生日、試験終了日、打切り時、又は有効性データスナップショット日のいずれか早い方までの合計時間と定義した。
------	---

* RT-PCR 検査及び 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

<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
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)
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。

■免疫原性（主要評価項目）

P204 試験の 6～11 歳と P301 試験の 18～25 歳の 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 ≥ 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
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]	

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≥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。

■安全性

接種後 7 日間の特定副反応（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 2,814/3,004 例（93.7%）、2,849/2,988 例（95.3%）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 回目接種後の全身性特定副反応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)
Grade 1	1,929 (64.2)	448 (45.1)	1,493 (50.0)	446 (46.0)
Grade 2	831 (27.7)	29 (2.9)	1,234 (41.3)	39 (4.0)
Grade 3	54 (1.8)	3 (0.3)	122 (4.1)	5 (0.5)
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 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)
Grade 1	2,019 (67.2)	440 (44.3)	1,695 (56.7)	445 (45.9)
Grade 2	749 (24.9)	25 (2.5)	1,056 (35.3)	33 (3.4)
Grade 3	28 (0.9)	0	81 (2.7)	2 (0.2)
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 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)
Grade 1	233 (7.8)	9 (0.9)	266 (8.9)	7 (0.7)
Grade 2	100 (3.3)	3 (0.3)	260 (8.7)	2 (0.2)
Grade 3	16 (0.5)	1 (0.1)	33 (1.1)	1 (0.1)
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 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)
Grade 1	255 (8.5)	9 (0.9)	315 (10.5)	12 (1.2)
Grade 2	80 (2.7)	2 (0.2)	172 (5.8)	0
Grade 3	19 (0.6)	1 (0.1)	20 (0.7)	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 以上	19 (0.6)	1 (0.1)	20 (0.7)	0
リンパ節症				
全体	465 (15.5)	84 (8.5)	537 (18.0)	65 (6.7)
Grade 1	400 (13.3)	81 (8.2)	412 (13.8)	55 (5.7)
Grade 2	62 (2.1)	2 (0.2)	122 (4.1)	8 (0.8)
Grade 3	3 (<0.1)	1 (0.1)	3 (0.1)	2 (0.2)
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 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：Grade 1 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、Grade 1=25～50mm；Grade 2=51～100mm；Grade 3=100mm 超；Grade 4=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、Grade 1=活動に支障なし；Grade 2=活動に何らかの支障あり；Grade 3=日常活動を妨げる；Grade 4=救急外来受診又は入院と定義した。

■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)
Grade 1	1,101 (36.7)	347 (34.9)	828 (27.7)	322 (33.2)
Grade 2	586 (19.5)	158 (15.9)	1,143 (38.3)	149 (15.4)
Grade 3	53 (1.8)	12 (1.2)	364 (12.2)	14 (1.4)
Grade 4	0	1 (0.1)	0	0
Grade 3 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)
Grade 1	54 (1.8)	10 (1.0)	383 (12.8)	12 (1.2)
Grade 2	28 (0.9)	2 (0.2)	218 (7.3)	5 (0.5)
Grade 3	17 (0.6)	2 (0.2)	113 (3.8)	2 (0.2)
Grade 4	0	1 ^{a)} (0.1)	0	0
Grade 3 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)
Grade 1	672 (22.4)	228 (23.0)	760 (25.5)	187 (19.3)
Grade 2	248 (8.3)	74 (7.5)	743 (24.9)	80 (8.3)
Grade 3	18 (0.6)	4 (0.4)	119 (4.0)	8 (0.8)
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 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)
Grade 1	852 (28.4)	215 (21.7)	800 (26.8)	226 (23.3)
Grade 2	415 (13.8)	111 (11.2)	934 (31.3)	101 (10.4)
Grade 3	31 (1.0)	8 (0.8)	191 (6.4)	8 (0.8)
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 以上	31 (1.0)	8 (0.8)	191 (6.4)	8 (0.8)
筋肉痛 N1	3,002	993	2,986	969
全体	438 (14.6)	96 (9.7)	843 (28.2)	105 (10.8)
Grade 1	315 (10.5)	73 (7.4)	428 (14.3)	75 (7.7)
Grade 2	112 (3.7)	22 (2.2)	344 (11.5)	29 (3.0)
Grade 3	11 (0.4)	1 (0.1)	71 (2.4)	1 (0.1)
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 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)
Grade 1	213 (7.1)	65 (6.5)	308 (10.3)	71 (7.3)
Grade 2	44 (1.5)	9 (0.9)	149 (5.0)	13 (1.3)
Grade 3	3 (<0.1)	1 (0.1)	25 (0.8)	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 以上	3 (<0.1)	1 (0.1)	25 (0.8)	0

	1 回目接種後		2 回目接種後	
	スパイクバックス 筋注 (1 価：起源株) 群 N=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
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)
Grade 1	273 (9.1)	93 (9.4)	531 (17.8)	78 (8.0)
Grade 2	47 (1.6)	14 (1.4)	166 (5.6)	19 (2.0)
Grade 3	5 (0.2)	0	19 (0.6)	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 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)
Grade 1	242 (8.1)	54 (5.4)	508 (17.0)	61 (6.3)
Grade 2	64 (2.1)	13 (1.3)	377 (12.6)	13 (1.3)
Grade 3	3 (<0.1)	0	19 (0.6)	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 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：Grade 1 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、Grade 1=38.0～38.4℃；Grade 2=38.5～38.9℃；Grade 3=39.0～40.0℃；Grade 4=40.0℃超と定義した。

その他の特定副反応の重症度分類は、Grade 1=活動に支障なし；Grade 2=活動に何らかの支障あり；Grade 3=日常活動を妨げる；Grade 4=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 Grade 4 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℃）（Grade 0）。

接種後 28 日間の非特定有害事象（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
Grade 3 以上の有害事象	—	—
非重篤な有害事象	319 (10.6)	50 (5.0)
Grade 3 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 Grade 0 の特定副反応は、本表に含まれていない。

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。
- ・ 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。
- ・ 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。

■有効性

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

副次評価項目であるワクチンの有効性 (VE) は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、43 日目 (初回免疫 2 回目接種後 14 日) 以降に発症した COVID-19 確定例を対象に評価した。データカットオフ時点の SARS-CoV-2 による感染症に対する VE は以下のとおりであった。データカットオフ時点で、2 回目接種後の追跡期間 (中央値) は 51.0 日であった。

■SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性

スパイクバックス筋注 (1 価：起源株) 群		プラセボ群		VE (%) [両側 95%CI]
解析対象 (例)	COVID-19 確定例 (例)	解析対象 (例)	COVID-19 確定例 (例)	
2,644	3	853	3	69.0 [-131.4, 95.8]

CI：信頼区間

COVID-19 確定例：RT-PCR 検査陽性かつ 2 つ以上の全身症状又は 1 つ以上の呼吸器症状を呈する症候性 COVID-19 で、43 日目以降に発症した症例

<追加免疫>

※ 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ある。

■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=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。

■免疫原性

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。

■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 スパイクバックス筋注 (1 価：起源株) N=95	P301 試験 18～25 歳 スパイクバックス筋注 (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。

■安全性

接種後 7 日間の特定副反応（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。

■接種後 7 日間の特定副反応

	スパイクバックス筋注（1 価：起源株）追加免疫群 N=1,280
特定副反応 N1	1,280
全体	1,193 (93.2)
Grade 1	587 (45.9)
Grade 2	504 (39.4)
Grade 3	101 (7.9)
Grade 4	1 (< 0.1)
局所性特定副反応 N1	1,279
全体	1,165 (91.1)
Grade 1	722 (56.5)
Grade 2	410 (32.1)
Grade 3	33 (2.6)
Grade 4	0
疼痛 N1	1,279
全体	1,152 (90.1)
Grade 1	778 (60.8)
Grade 2	350 (27.4)
Grade 3	24 (1.9)
Grade 4	0
紅斑／発赤 N1	1,279
全体	137 (10.7)
Grade 1	67 (5.2)
Grade 2	66 (5.2)
Grade 3	4 (0.3)
Grade 4	0
腫脹／硬結 N1	1,279
全体	139 (10.9)
Grade 1	83 (6.5)
Grade 2	52 (4.1)
Grade 3	4 (0.3)
Grade 4	0
リンパ節症 N1	1,279
全体	355 (27.8)
Grade 1	245 (19.2)
Grade 2	106 (8.3)
Grade 3	4 (0.3)
Grade 4	0
全身性特定副反応 N1	1,280
全体	823 (64.3)
Grade 1	414 (32.3)
Grade 2	331 (25.9)
Grade 3	77 (6.0)
Grade 4	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
発熱 N1	1,276
全体	108 (8.5)
Grade 1	59 (4.6)
Grade 2	32 (2.5)
Grade 3	16 (1.3)
Grade 4	1 (<0.1)
頭痛 N1	1,280
全体	489 (38.2)
Grade 1	275 (21.5)
Grade 2	192 (15.0)
Grade 3	22 (1.7)
Grade 4	0
疲労 N1	1,279
全体	625 (48.9)
Grade 1	340 (26.6)
Grade 2	238 (18.6)
Grade 3	47 (3.7)
Grade 4	0
筋肉痛 N1	1,280
全体	269 (21.0)
Grade 1	147 (11.5)
Grade 2	103 (8.0)
Grade 3	19 (1.5)
Grade 4	0
関節痛 N1	1,279
全体	160 (12.5)
Grade 1	102 (8.0)
Grade 2	46 (3.6)
Grade 3	12 (0.9)
Grade 4	0
悪心／嘔吐 N1	1,279
全体	168 (13.1)
Grade 1	126 (9.9)
Grade 2	36 (2.8)
Grade 3	6 (0.5)
Grade 4	0
悪寒 N1	1,279
全体	179 (14.0)
Grade 1	118 (9.2)
Grade 2	57 (4.5)
Grade 3	4 (0.3)
Grade 4	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：Grade 1 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、Grade 1=25～50mm；Grade 2=51～100mm；Grade 3=100mm 超；Grade 4=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、Grade 1=38.0～38.4℃；Grade 2=38.5～38.9℃；Grade 3=39.0～40.0℃；Grade 4=40.0℃超と定義した。

その他の特定副反応の重症度分類は、Grade 1=活動に支障なし；Grade 2=活動に何らかの支障あり；Grade 3=日常活動を妨げる；Grade 4=救急外来受診又は入院と定義した。

接種後 28 日間の非特定有害事象（主要評価項目）

■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）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
Grade 3 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)
Grade 3 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 Grade 0 の特定副反応は、本表に含まれていない。

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

試験期間中※に認められた非特定有害事象（主要評価項目）

※ 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。
- ・ 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。
- ・ 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。

■有効性

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

継続的なモニタリングの一環として、COVID-19 症例数を収集した。本申請のデータカットオフ（2022 年 5 月 23 日）時点で、追加免疫による追跡調査期間は、有意義な知見を得るには短かった。したがって、発生率は算出しなかった。

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（初回免疫、追加免疫）：P204 試験（生後 6 ヶ月～5 歳）（海外データ）²⁾〔参考：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（1 価：起源株）は生後 6 ヶ月～5 歳では承認されていない。スパイクバックス筋注（1 価：起源株を除く）の生後 6 ヶ月～4 歳における追加免疫の承認用量は 25μg である。

■試験概要

目的	＜初回免疫＞ スパイクバックス筋注（1 価：起源株）を接種したときの有効性、免疫原性及び安全性を評価する ＜追加免疫＞ 追加免疫としてスパイクバックス筋注（1 価：起源株）を接種したときの免疫原性及び安全性を評価する
試験デザイン	＜初回免疫＞ 観察者盲検、プラセボ対照試験 ＜追加免疫＞ 非盲検試験
対象・例数	＜初回免疫＞ 新型コロナウイルスワクチン未接種の生後 6 ヶ月～1 歳の乳児 (2,355 例)、2～5 歳の幼児 (4,048 例) 2～5 歳 ・スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群：3,040 例 ・プラセボ群：1,008 例 生後 6 ヶ月～1 歳 ・スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群：1,762 例 ・プラセボ群：593 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 ヶ月～5 歳の乳幼児 ・スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群：153 例
主な選択基準	・スクリーニング時に生後 6 ヶ月から 5 歳の健康な男女 ・既存の慢性疾患のある人では安定した状態*にある者 * スクリーニング前 6 ヶ月間、疾患の状態又はその管理に必要な薬剤に変化がなかった者 2～5 歳 ・スクリーニング時に WHO Child Growth Standards に基づき BMI ≥ 3 パーセントイル 生後 6 ヶ月～1 歳 ・スクリーニング時に WHO Child Growth Standards に基づき身長及び体重 ≥ 3 パーセントイル ・正期産（妊娠 37 週以上）で出生体重が 2.5kg 以上であった者 等

主な除外基準	・ 1 回目接種前 2 週間以内に SARS-CoV-2 感染の既往がある者、又は濃厚接触者である者 ・ スクリーニング前 24 時間以内に急性疾患又は 38℃以上の発熱を認めた者 ・ 治験中又は承認されたコロナウイルス（SARS-CoV-2、SARS-CoV、MERS-CoV）ワクチンの接種歴のある者 ・ 登録前 6 ヶ月以内に COVID-19 に対する予防のための治験薬又は承認薬による治療（例：SARS-CoV-2 モノクローナル抗体の投与）を受けた者 ・ ワクチン又は添加剤に対してアナフィラキシー又は重篤な即時型アレルギー反応等の過敏症の既往がある者 ・ 1 回目接種前 14 日以内に不活化ワクチン又は生ワクチンの定期接種の接種歴のある者、又は最終接種後 14 日以内にそのようなワクチンの接種を受ける予定がある者 注）インフルエンザワクチンの接種は除外されるが、1 回目又は 2 回目接種前後 14 日以内には接種しないこと。参加者がインフルエンザワクチンの接種を受けた場合は、併用薬の電子症例報告書に記録すること ・ 登録前 6 ヶ月以内に合計 14 日を超える全身免疫抑制剤又は免疫修飾薬の投与を受けた者（体重が 10kg を超える場合は、コルチコステロイドの場合、1mg/kg/日以上又はプレドニゾン換算で 10mg/日以上） ・ 登録前 3 ヶ月以内に免疫グロブリン製剤又は血液製剤を投与された者 ・ スクリーニング前 28 日以内に他の介入臨床試験に参加した、又は試験期間中に参加する予定がある者 等
方法	＜初回免疫＞ 対象を 3：1 の比率で無作為に割付け、28 日間隔でスパイクボックス筋注（1 価：起源株）25μg 又はプラセボを 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 ヶ月経過後、組み入れ対象とし、追加免疫 1 回目としてスパイクボックス筋注（1 価：起源株）10μg を筋肉内接種した。
主要評価項目	＜初回免疫＞ 免疫原性（検証的な解析項目） ・ P204 試験の生後 6 ヶ月～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）時点の中和抗体の幾何平均比（GMR） ・ P204 試験の生後 6 ヶ月～5 歳と P301 試験の 18～25 歳の 57 日目時点の中和抗体の抗体応答率の差 ＜追加免疫＞ 免疫原性（検証的な解析項目） ・ P204 試験の生後 6 ヶ月～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 日目時点の中和抗体の GMR ・ P204 試験の生後 6 ヶ月～5 歳の 29 日目時点と、P301 試験の 18～25 歳の 57 日目時点の中和抗体の抗体応答率の差 ＜共通＞ 安全性 ・ 接種後 7 日間の特定副反応 ・ 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〕
副次評価項目	＜初回免疫＞ 有効性 ・ ベースライン時に SARS-CoV-2 陰性*であった被験者の SARS-CoV-2 感染率 等

解析計画	解析対象集団 <u>最大の解析対象集団 (FAS)</u>：無作為化され、治験薬の接種を受けた全被験者 <u>治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団 (PPIS)</u>：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 <u>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)</u>：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 <u>特定副反応安全性解析対象集団</u>：治験薬の接種を受け、特定副反応データを提供した全被験者 <u>安全性解析対象集団</u>：無作為化され、治験薬の接種を受けた全被験者 <u>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)</u>：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 <共通> 免疫原性 <u>統計学的仮説</u> 免疫原性の主要評価項目について、P204 試験の生後 6 ヶ月～5 歳の抗体応答 (GMR 及び SRR の差に基づく) の P301 試験の 18～25 歳に対する非劣性の解析を実施することとした。 <初回免疫> 免疫原性 P204 試験の生後 6 ヶ月～5 歳〔スパイクボックス筋注 (1 価：起源株) 群〕の 57 日目の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〔スパイクボックス筋注 (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 ヶ月～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 ヶ月～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 (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。 <u>非劣性基準</u> (1) GMR (生後 6 ヶ月～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 ヶ月～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。
------	---

解析計画	<追加免疫> 免疫原性 P204 試験の生後 6 ヶ月～5 歳〔スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群〕の 29 日目の抗体価の 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 ヶ月～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。 <u>非劣性基準</u> (1) GMR（生後 6 ヶ月～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 ヶ月～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 標準検査式（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 ヶ月～1 歳、2～5 歳）に評価した。
------	--

* RT-PCR 検査及び抗 SARS-CoV-2 ノックアウト特異的結合抗体を用いた抗体検査がいずれも陰性

<初回免疫>

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

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 スパイクバックス筋注 (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。

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)
	ヒスパニック系又はラテン系	433 (14.3)	142 (14.1)
民族	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。

■免疫原性

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 ≥ 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 ANCOVA

c) 抗体濃度が LLOQ 未満の場合、解析には $0.5 \times \text{LLOQ}$ 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（2～5 歳／18～25 歳）の両側 95%CI 下限 > 0.67 〕と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が ≥ 0.8 とされた。

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。

■安全性

接種後 7 日間の特定副反応（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 1,874/2,956 例（63.4%）、2,157/2,938 例（73.4%）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 回目接種後の全身性特定副反応の発現頻度は、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)
Grade 1	1,642 (55.5)	388 (40.0)	1,691 (57.6)	390 (40.7)
Grade 2	209 (7.1)	15 (1.5)	432 (14.7)	14 (1.5)
Grade 3	23 (0.8)	4 (0.4)	34 (1.2)	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 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)
Grade 1	1,663 (56.3)	370 (38.1)	1,734 (59.0)	386 (40.3)
Grade 2	146 (4.9)	12 (1.2)	354 (12.0)	9 (0.9)
Grade 3	4 (0.1)	0	11 (0.4)	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 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)
Grade 1	110 (3.7)	9 (0.9)	176 (6.0)	13 (1.4)
Grade 2	42 (1.4)	2 (0.2)	71 (2.4)	2 (0.2)
Grade 3	12 (0.4)	3 (0.3)	12 (0.4)	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 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)
Grade 1	84 (2.8)	15 (1.5)	167 (5.7)	11 (1.1)
Grade 2	40 (1.4)	0	60 (2.0)	0
Grade 3	10 (0.3)	2 (0.2)	13 (0.4)	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 以上	10 (0.3)	2 (0.2)	13 (0.4)	0
リンパ節症 N1	2,954	970	2,938	959
全体	205 (6.9)	56 (5.8)	267 (9.1)	31 (3.2)
Grade 1	194 (6.6)	55 (5.7)	247 (8.4)	28 (2.9)
Grade 2	11 (0.4)	1 (0.1)	19 (0.6)	3 (0.3)
Grade 3	0	0	1 (<0.1)	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 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：Grade 1 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、Grade 1=活動に支障なし；Grade 2=活動に何らかの支障あり；Grade 3=日常活動を妨げる；Grade 4=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 ヶ月の被験者では Grade 1=5～20mm、Grade 2=20mm 超～50mm；Grade 3=50mm 超；Grade 4=ネクロシス又は剥離性皮膚炎、生後 37 ヶ月～5 歳の被験者では Grade 1=25～50mm；Grade 2=51～100mm；Grade 3=100mm 超；Grade 4=ネクロシス又は剥離性皮膚炎と定義した。

■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)
Grade 1	1,036 (35.1)	318 (32.8)	960 (32.7)	282 (29.4)
Grade 2	490 (16.6)	145 (14.9)	719 (24.5)	133 (13.9)
Grade 3	65 (2.2)	23 (2.4)	128 (4.4)	13 (1.4)
Grade 4	4 (0.1)	2 (0.2)	7 (0.2)	0
Grade 3 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)
Grade 1	157 (5.3)	29 (3.0)	248 (8.4)	34 (3.6)
Grade 2	74 (2.5)	20 (2.1)	173 (5.9)	27 (2.8)
Grade 3	26 (0.9)	7 (0.7)	70 (2.4)	2 (0.2)
Grade 4	4 (0.1)	2 (0.2)	7 (0.2)	0
Grade 3 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)
Grade 1	181 (9.0)	66 (10.2)	193 (9.8)	43 (6.8)
Grade 2	46 (2.3)	10 (1.5)	109 (5.5)	7 (1.1)
Grade 3	5 (0.2)	2 (0.3)	8 (0.4)	1 (0.2)
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 以上	5 (0.2)	2 (0.3)	8 (0.4)	1 (0.2)
疲労 N1	2,013	650	1,975	629
全体	807 (40.1)	236 (36.3)	956 (48.4)	185 (29.4)
Grade 1	503 (25.0)	138 (21.2)	476 (24.1)	113 (18.0)
Grade 2	283 (14.1)	87 (13.4)	435 (22.0)	64 (10.2)
Grade 3	21 (1.0)	11 (1.7)	45 (2.3)	8 (1.3)
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 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)
Grade 1	138 (6.9)	46 (7.1)	191 (9.7)	30 (4.8)
Grade 2	57 (2.8)	12 (1.8)	110 (5.6)	14 (2.2)
Grade 3	5 (0.2)	2 (0.3)	9 (0.5)	3 (0.5)
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 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)
Grade 1	101 (5.0)	28 (4.3)	118 (6.0)	18 (2.9)
Grade 2	21 (1.0)	3 (0.5)	47 (2.4)	10 (1.6)
Grade 3	2 (<0.1)	1 (0.2)	3 (0.2)	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 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)
Grade 1	113 (5.6)	38 (5.8)	152 (7.7)	25 (4.0)
Grade 2	17 (0.8)	10 (1.5)	36 (1.8)	5 (0.8)
Grade 3	7 (0.3)	2 (0.3)	6 (0.3)	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 以上	7 (0.3)	2 (0.3)	6 (0.3)	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
悪寒 N1	2,013	650	1,975	629
全体	129 (6.4)	40 (6.2)	245 (12.4)	31 (4.9)
Grade 1	99 (4.9)	29 (4.5)	164 (8.3)	21 (3.3)
Grade 2	29 (1.4)	11 (1.7)	77 (3.9)	8 (1.3)
Grade 3	1 (<0.1)	0	4 (0.2)	2 (0.3)
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 以上	1 (<0.1)	0	4 (0.2)	2 (0.3)
易刺激性／泣き N1	941	319	963	330
全体	513 (54.5)	163 (51.1)	523 (54.3)	148 (44.8)
Grade 1	366 (38.9)	122 (38.2)	347 (36.0)	108 (32.7)
Grade 2	135 (14.3)	35 (11.0)	166 (17.2)	38 (11.5)
Grade 3	12 (1.3)	6 (1.9)	10 (1.0)	2 (0.6)
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 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)
Grade 1	275 (29.2)	88 (27.6)	334 (34.7)	89 (27.0)
Grade 2	8 (0.9)	4 (1.3)	12 (1.2)	0
Grade 3	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 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)
Grade 1	190 (20.2)	61 (19.1)	243 (25.2)	61 (18.5)
Grade 2	28 (3.0)	9 (2.8)	43 (4.5)	8 (2.4)
Grade 3	7 (0.7)	1 (0.3)	8 (0.8)	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 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：Grade 1 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 ヶ月の被験者では Grade 1=38.0～38.4℃；Grade 2=38.5～39.5℃；Grade 3=39.6～40.0℃；Grade 4=40.0℃超、生後 37 ヶ月～5 歳の被験者では Grade 1=38.0～38.4℃；Grade 2=38.5～38.9℃；Grade 3=39.0～40.0℃；Grade 4=40.0℃超と定義した。

その他の特定副反応の重症度分類は、Grade 1=活動に支障なし；Grade 2=活動に何らかの支障あり；Grade 3=日常活動を妨げる；Grade 4=救急外来受診又は入院と定義した。

接種後 28 日間の非特定有害事象（主要評価項目）

■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
Grade 3以上の有害事象	—	—
非重篤な有害事象	286 (9.4)	80 (7.9)
Grade 3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 Grade 0 の特定副反応は、本表に含まれていない。

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。
- ・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。
- ・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。

■有効性

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

副次評価項目であるワクチンの有効性 (VE) は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、43 日目 (初回免疫 2 回目接種後 14 日) 以降に発症した COVID-19 確定例を対象に評価した。中間解析時点の SARS-CoV-2 による感染症に対する VE は以下のとおりであった。データカットオフ時点で、2 回目接種後の追跡期間 (中央値) は 71.0 日であった。

■SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性

スパイクバックス筋注 (1 価：起源株) 群		プラセボ群		VE (%) [両側 95%CI]
解析対象 (例)	COVID-19 確定例 (例)	解析対象 (例)	COVID-19 確定例 (例)	
2,594	71	858	43	46.4 [19.8, 63.8]

CI：信頼区間

COVID-19 確定例：RT-PCR 検査陽性かつ 2 つ以上の全身症状又は 1 つ以上の呼吸器症状を呈する症候性 COVID-19 で、43 日目後以降に発症した症例

生後 6 ヲ月～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 ヲ月～1 歳 スパイクバックス筋注 (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)	11.0 (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=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 ヶ月～1 歳のサブグループに含まれたが、これは同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。

■免疫原性

P204 試験の生後 6 ヶ月～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 ヶ月～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 ≥ 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 ヲ月～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 $0.5 \times \text{LLOQ}$ 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（生後6ヵ月～1歳／18～25歳）の両側95%CI下限 >0.67 〕と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が ≥ 0.8 とされた。

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。

■安全性

接種後7日間の特定副反応（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。スパイクバックス筋注（1価：起源株）群における1回目及び2回目接種後の全身性特定副反応の発現頻度はそれぞれ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 日間の局所性特定副反応

	1 回目接種後		2 回目接種後	
	スパイクバックス 筋注（1 価：起源 株）群 N=1,746	プラセボ群 N=582	スパイクバックス 筋注（1 価：起源 株）群 N=1,596	プラセボ群 N=526
局所性特定副反応 N1	1,745	582	1,596	526
全体	775 (44.4)	193 (33.2)	868 (54.4)	159 (30.2)
Grade 1	701 (40.2)	187 (32.1)	720 (45.1)	152 (28.9)
Grade 2	65 (3.7)	4 (0.7)	126 (7.9)	7 (1.3)
Grade 3	9 (0.5)	2 (0.3)	22 (1.4)	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 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)
Grade 1	636 (36.5)	174 (29.9)	701 (43.9)	132 (25.1)
Grade 2	16 (0.9)	1 (0.2)	37 (2.3)	3 (0.6)
Grade 3	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 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)
Grade 1	110 (6.3)	19 (3.3)	136 (8.5)	16 (3.0)
Grade 2	35 (2.0)	3 (0.5)	66 (4.1)	4 (0.8)
Grade 3	5 (0.3)	2 (0.3)	13 (0.8)	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 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)
Grade 1	113 (6.5)	15 (2.6)	167 (10.5)	10 (1.9)
Grade 2	28 (1.6)	0	62 (3.9)	1 (0.2)
Grade 3	5 (0.3)	0	14 (0.9)	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 以上	5 (0.3)	0	14 (0.9)	0
リンパ節症 N1	1,743	582	1,596	526
全体	102 (5.9)	26 (4.5)	148 (9.3)	28 (5.3)
Grade 1	101 (5.8)	26 (4.5)	146 (9.1)	28 (5.3)
Grade 2	1 (<0.1)	0	2 (0.1)	0
Grade 3	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 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：Grade 1 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、Grade 1=活動に支障なし；Grade 2=活動に何らかの支障あり；Grade 3=日常活動を妨げる；Grade 4=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、Grade 1=5～20mm；Grade 2=20mm 超～50mm；Grade 3=50mm 超；Grade 4=ネクロシス又は剥離性皮膚炎と定義した。

■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)
Grade 1	891 (51.1)	288 (49.5)	711 (44.5)	238 (45.2)
Grade 2	397 (22.8)	122 (21.0)	416 (26.1)	100 (19.0)
Grade 3	45 (2.6)	10 (1.7)	44 (2.8)	12 (2.3)
Grade 4	1 (<0.1)	1 (0.2)	3 (0.2)	0
Grade 3 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)
Grade 1	96 (5.5)	27 (4.6)	122 (7.7)	19 (3.6)
Grade 2	83 (4.8)	18 (3.1)	100 (6.3)	19 (3.6)
Grade 3	11 (0.6)	3 (0.5)	7 (0.4)	6 (1.1)
Grade 4	1 (<0.1)	1 (0.2)	3 (0.2)	0
Grade 3 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)
Grade 1	815 (46.9)	248 (42.7)	647 (40.7)	214 (40.8)
Grade 2	336 (19.3)	107 (18.4)	349 (22.0)	88 (16.8)
Grade 3	24 (1.4)	6 (1.0)	25 (1.6)	5 (1.0)
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 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)
Grade 1	624 (35.9)	211 (36.3)	546 (34.4)	168 (32.0)
Grade 2	17 (1.0)	5 (0.9)	11 (0.7)	6 (1.1)
Grade 3	4 (0.2)	1 (0.2)	1 (<0.1)	1 (0.2)
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 以上	4 (0.2)	1 (0.2)	1 (<0.1)	1 (0.2)
食欲不振 N1	1,737	581	1,589	525
全体	524 (30.2)	152 (26.2)	510 (32.1)	132 (25.1)
Grade 1	456 (26.3)	135 (23.2)	438 (27.6)	116 (22.1)
Grade 2	58 (3.3)	16 (2.8)	56 (3.5)	14 (2.7)
Grade 3	10 (0.6)	1 (0.2)	16 (1.0)	2 (0.4)
Grade 4	0	0	0	0
Grade 3 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：Grade 1 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、Grade 1=38.0～38.4℃；Grade 2=38.5～39.5℃；Grade 3=39.6～40.0℃；Grade 4=40.0℃超と定義した。

その他の特定副反応の重症度分類は、Grade 1=活動に支障なし；Grade 2=活動に何らかの支障あり；Grade 3=日常活動を妨げる；Grade 4=救急外来受診又は入院と定義した。

接種後 28 日間の非特定有害事象（主要評価項目）

■ 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
Grade 3以上の有害事象	—	—
非重篤な有害事象	292 (16.6)	71 (12.1)
Grade 3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 Grade 0 の特定副反応は、本表に含まれていない。

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、感染性クレープ、ウイルス性胃腸炎、熱性痙攣、糖尿病性ケトアシドーシス及び 1 型糖尿病（各 1 件）〕で認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。また、プラセボ群においていずれかの接種後 28 日以降に 1 例〔細気管支炎、ライノウイルス感染、急性呼吸不全（各 1 件）〕で認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

- 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。

- 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。

■有効性

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

副次評価項目であるワクチンの有効性 (VE) は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、43 日目 (初回免疫 2 回目接種後 14 日) 以降に発症した COVID-19 確定例を対象に評価した。データカットオフ時点の SARS-CoV-2 による感染症に対する VE は以下のとおりであった。データカットオフ時点で、2 回目接種後の追跡期間 (中央値) は 68.0 日であった。

■SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性

スパイクバックス筋注 (1 価：起源株) 群		プラセボ群		VE (%) [両側 95%CI]
解析対象 (例)	COVID-19 確定例 (例)	解析対象 (例)	COVID-19 確定例 (例)	
1,511	37	513	18	31.5 [-27.7, 62.0]

CI：信頼区間

COVID-19 確定例：RT-PCR 検査陽性かつ 2 つ以上の全身症状又は 1 つ以上の呼吸器症状を呈する症候性 COVID-19 で、43 日目以降に発症した症例

<追加免疫>

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

■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。

■免疫原性

P204 試験の生後 6 ヶ月～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 ヶ月～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 ヶ月～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 ヶ月～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

- 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。
- 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 ヶ月～5 歳) と P301 試験 (18～25 歳)] を固定効果とした ANCOVA
- 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。
- 非劣性マージンは 0.67 [GMR (生後 6 ヶ月～5 歳／18～25 歳) の両側 95%CI 下限>0.67] と設定された。
- 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。
- 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出した。
- 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。
- 非劣性マージンは -10% [抗体応答率の差 (生後 6 ヶ月～5 歳－18～25 歳) の両側 95%CI 下限>-10%] と設定された。

■安全性

接種後 7 日間の特定副反応（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)
Grade 1	87 (56.9)
Grade 2	23 (15.0)
Grade 3	6 (3.9)
Grade 4	1 (0.7)
局所性特定副反応 N1	153
全体	75 (49.0)
Grade 1	63 (41.2)
Grade 2	10 (6.5)
Grade 3	2 (1.3)
Grade 4	0
疼痛 N1	153
全体	66 (43.1)
Grade 3	0
Grade 4	0
紅斑／発赤 N1	153
全体	15 (9.8)
Grade 3	2 (1.3)
Grade 4	0
腫脹／硬結 N1	153
全体	18 (11.8)
Grade 3	1 (0.7)
Grade 4	0
リンパ節症 N1	153
全体	7 (4.6)
Grade 3	0
Grade 4	0
全身性特定副反応 N1	153
全体	97 (63.4)
Grade 1	73 (47.7)
Grade 2	19 (12.4)
Grade 3	4 (2.6)
Grade 4	1 (0.7)
発熱 N1	152
全体	14 (9.2)
Grade 3	3 (2.0)
Grade 4	1 (0.7)
頭痛 N1	25
全体	5 (20.0)
Grade 3	0
Grade 4	0

	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)
Grade 3	0
Grade 4	0
筋肉痛 N1	25
全体	3 (12.0)
Grade 3	0
Grade 4	0
関節痛 N1	25
全体	2 (8.0)
Grade 3	0
Grade 4	0
悪心／嘔吐 N1	25
全体	1 (4.0)
Grade 3	0
Grade 4	0
悪寒 N1	25
全体	2 (8.0)
Grade 3	0
Grade 4	0
易刺激性／泣き N1	128
全体	68 (53.1)
Grade 3	0
Grade 4	0
眠気 N1	128
全体	36 (28.1)
Grade 3	1 (0.8)
Grade 4	0
食欲不振 N1	128
全体	33 (25.8)
Grade 3	0
Grade 4	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：Grade 1 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 ヶ月の被験者では Grade 1=5～20mm ;Grade 2=20mm 超～50mm ; Grade 3=50mm 超 ; Grade 4=ネクロシス又は剥離性皮膚炎、生後 37 ヶ月～5 歳の被験者では Grade 1=25～50mm ; Grade 2=51～100mm ; Grade 3=100mm 超 ; Grade 4=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 ヶ月の被験者では Grade 1=38.0～38.4℃ ;Grade 2=38.5～39.5℃ ;Grade 3=39.6～40.0℃ ; Grade 4=40.0℃超、生後 37 ヶ月～5 歳の被験者では Grade 1=38.0～38.4℃ ; Grade 2=38.5～38.9℃ ; Grade 3=39.0～40.0℃ ; Grade 4=40.0℃超と定義した。

その他の特定副反応の重症度分類は、Grade 1=活動に支障なし ; Grade 2=活動に何らかの支障あり ; Grade 3=日常活動を妨げる ; Grade 4=救急外来受診又は入院と定義した。

接種後 28 日間の非特定有害事象（主要評価項目）

■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）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
Grade 3 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)
Grade 3 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。

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 Grade 0 の特定副反応は、本表に含まれていない。

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

試験期間中※に認められた非特定有害事象（主要評価項目）

※ 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。
- ・ 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。
- ・ 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。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①一般使用成績調査（新型コロナワクチンの投与開始初期の重点的調査参加者の追跡調査）〔スパイクバックス筋注（1価：起源株）〕（終了）

スパイクバックス筋注（1価：起源株）の製造販売承認取得後早期に接種される対象者に、スパイクバックス筋注（1価：起源株）による初回免疫の最終接種 28 日（先行接種者健康状況調査の観察期間終了日）経過後翌日から、スパイクバックス筋注（1価：起源株）による初回免疫の最終接種 12 ヶ月後までの 11 ヶ月間追跡し、追跡期間中に認められた重篤な有害事象及び COVID-19 情報を収集する。追加免疫を実施しなかった場合には、追跡期間中のスパイクバックス筋注（1価：起源株）初回免疫後の長期的な安全性を確認する。追加免疫を実施した場合には、追加免疫の接種前日までのスパイクバックス筋注（1価：起源株）初回免疫後の長期的な安全性を確認すると共に、追加免疫の接種後も継続して重篤な有害事象および COVID-19 情報を把握する。

②特定使用成績調査（生後 6 ヶ月以上 12 歳未満の小児の被接種者）〔スパイクバックス筋注〕（実施中）

使用実態下において、生後 6 ヶ月以上 12 歳未満（接種日時点）の小児を対象に、接種後に認められる有害事象、使用実態下での接種過誤等に関する安全性及び COVID-19 情報を収集、評価する。

③製造販売後データベース調査：ショック、アナフィラキシー（COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者）（初回免疫）〔スパイクバックス筋注（1価：起源株）〕（終了）

COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者を対象に、スパイクバックス筋注（1価：起源株）による初回免疫の接種後に認められるショック、アナフィラキシーを含む過敏反応の発現状況を確認するとともにリスク因子を探索する。

④製造販売後データベース調査：急性期の特定有害事象（COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者）（初回免疫）〔スパイクバックス筋注（1価：起源株）〕（終了）
COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者を対象に、スパイクバックス筋注（1価：起源株）による初回免疫の接種後に認められる急性期の特定有害事象の発現状況を確認する。

⑤製造販売後データベース調査：非急性期の入院事象（COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者）（初回免疫）〔スパイクバックス筋注（1価：起源株）〕（終了）
COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者を対象に、スパイクバックス筋注（1価：起源株）による初回免疫の接種後に認められる非急性期の入院を伴う重篤事象の発現状況を確認する。

⑥製造販売後臨床試験〔TAK-919-1501 試験（初回免疫）〕〔スパイクバックス筋注（1 価：起源株）〕（終了）

試験の目的	20 歳以上の日本人健康成人男女を対象に、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）を 28 日間隔で 2 回筋肉内接種したときの免疫原性及び安全性を評価する。
研究の種類	20 歳以上の日本人健康成人男女を対象に TAK-919〔市販後販売名：スパイクバックス筋注（1 価：起源株）〕を筋肉内接種したときの免疫原性及び安全性を検討するためのプラセボを対照とした第 I/II 相無作為化オブザーバーブラインド並行群間比較試験を、製造販売承認日以降は製造販売後臨床試験に切り替え継続実施した。
症例数	実施症例数：日本人 200 例〔スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群：150 例（男性 85 例）、プラセボ群 50 例（男性 27 例）〕 平均年齢は 53.1±15.28 歳であった。年齢層については、計画どおり、200 例中 140 例（70.0%）が 20 歳以上 65 歳未満、200 例中 60 例（30.0%）が 65 歳以上であった。
調査期間等	実施期間：製造販売承認取得日～2022 年 2 月 22 日（観察期間終了日） 観察期間：最終接種後 12 ヶ月間
主な評価項目	免疫原性 ・ 最終接種 6 ヶ月後（209 日目）及び 12 ヶ月後（394 日目）における SARS-CoV-2 に対する結合抗体価 安全性 ・ 試験期間を通して重篤な有害事象を発現した被験者数の割合 ・ 試験期間を通して診療を要した有害事象を発現した被験者数の割合 ・ 治験薬の接種日から試験期間を通して試験中止に至った有害事象を発現した被験者の割合 ・ 試験期間を通して SARS-CoV-2 に感染した被験者の割合
主な試験結果	免疫原性 209 日目における SARS-CoV-2 に対する結合抗体価の GMT（両側 95%CI）、GMFR（両側 95%CI）及び SCR（両側 95%CI）は、それぞれ 116.97（106.26, 128.76）、145.97（124.69, 170.89）、99.3%（96.2, 100.0）であった。 394 日目における SARS-CoV-2 に対する結合抗体価の GMT（両側 95%CI）、GMFR（両側 95%CI）及び SCR（両側 95%CI）は、それぞれ 53.36（46.74, 60.92）、65.01（53.96, 78.32）、97.0%（92.5, 99.2）であった。 安全性 重篤な有害事象は、試験期間を通してスパイクバックス筋注（1 価：起源株）群において変形性膝関節症 1 例（0.7%）が認められた。 診療を要した有害事象は、試験期間を通してスパイクバックス筋注（1 価：起源株）群において 22 例（14.7%）、プラセボ群において 2 例（4.0%）で認められた。2 例以上で発現した診療を要した有害事象は、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群では齲歯、COVID-19、歯肉炎、上咽頭炎、及び背部痛〔各 2 例（1.3%）〕であり、プラセボ群では認められなかった。 接種中止に至った有害事象は、試験期間を通してスパイクバックス筋注（1 価：起源株）群において 3 例（2.0%）で認められた。試験中止に至った有害事象は、試験期間を通して両群において認められなかった。 SARS-CoV-2 感染は、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群において 2 例（1.3%）で認められた。

⑦海外第 3 相臨床試験〔mRNA-1273-P301 試験（初回免疫）〕〔スパイクバックス筋注（1 価：起源株）〕（終了）

18 歳以上の成人を対象とした、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）の有効性、安全性及び免疫原性を評価する。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

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

■試験概要

目的	追加免疫としてスパイクバックス筋注（1 価：オミクロン株 XBB.1.5）を接種したときの免疫原性及び安全性を評価する
試験デザイン	非盲検試験
対象・例数	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 ・スパイクバックス筋注（1 価：オミクロン株 XBB.1.5）群：50 例（Part J）
主な選択基準	・スクリーニング時に 18 歳以上の男女 ・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）を接種している 等
主な除外基準	・スクリーニング時に濃厚接触者である者 ・登録前 3 ヶ月以内に SARS-CoV-2 感染の既往がある者 ・現在又は過去に免疫不全状態（HIV、免疫抑制治療を要する免疫介在性疾患、又はその他の免疫抑制状態を含む）の診断を受けている者 ・スクリーニング前 6 ヶ月以内に合計 14 日を超える全身免疫抑制剤（コルチコステロイドの場合、プレドニゾン換算で 10mg／日以上）又は免疫調節薬の投与を受けた者、又は試験期間中に免疫抑制治療の必要性が予想される者 ・ワクチン又は添加剤に対してアナフィラキシー、蕁麻疹、又はその他の重大な有害事象の既往又はその疑いのある者 ・スクリーニング日前 2 ヶ月以内に心筋炎又は心膜炎の既往がある ・スクリーニング時に P301 試験で重篤な有害事象を発現している者 等
方法	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（Part J：50 例） 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（Part J：49 例） 特定副反応安全性解析対象集団 ：治験薬の接種を受け、特定副反応データを提供した全被験者（Part J：50 例） 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（Part J：50 例）

解析計画	免疫原性 統計学的仮説 Part J では仮説検証は行われない。 免疫原性の主要な解析は PPIS を対象に実施した。 各時点における GMT 及び GMFR について、両側 95% 信頼区間 (95% CI) を算出した。抗体応答率は定量下限 (LLOQ) 未満から 4×LLOQ 以上へ変化した被験者の割合、又はベースラインから 4 倍以上上昇した被験者の割合とし、両側 95% CI とともに算出した。
	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。

■登録時背景

安全性解析対象集団

		Part 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
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
民族	報告なし	0
	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
BMI (kg/m ²)	報告なし	1 (2.0)
	評価例数	49
追加免疫 3 回目接種前の RT-PCR 検査結果	中央値 (最小値, 最大値)	30.20 (17.9, 58.3)
	陰性	50 (100)
追加免疫 3 回目接種前の抗体検査結果	陽性	0
	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。

■免疫原性

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

		Part 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vs15 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。

■安全性

接種後 7 日間の特定副反応（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 日間の特定副反応

	Part 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)
Grade 1	23 (46.0)
Grade 2	14 (28.0)
Grade 3	1 (2.0)
Grade 4	0
局所性特定副反応	
全体	34 (68.0)
Grade 1	26 (52.0)
Grade 2	8 (16.0)
Grade 3	0
Grade 4	0
疼痛	
全体	34 (68.0)
Grade 3	0
Grade 4	0
紅斑／発赤	
全体	2 (4.0)
Grade 3	0
Grade 4	0
腫脹／硬結	
全体	5 (10.0)
Grade 3	0
Grade 4	0
リンパ節症	
全体	8 (16.0)
Grade 3	0
Grade 4	0
全身性特定副反応	
全体	29 (58.0)
Grade 1	16 (32.0)
Grade 2	12 (24.0)
Grade 3	1 (2.0)
Grade 4	0
発熱	
全体	3 (6.0)
Grade 3	1 (2.0)
Grade 4	0
頭痛	
全体	17 (34.0)
Grade 3	0
Grade 4	0

	Part 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
疲労	
全体	22 (44.0)
Grade 3	0
Grade 4	0
筋肉痛	
全体	19 (38.0)
Grade 3	0
Grade 4	0
関節痛	
全体	14 (28.0)
Grade 3	0
Grade 4	0
悪心／嘔吐	
全体	4 (8.0)
Grade 3	0
Grade 4	0
悪寒	
全体	7 (14.0)
Grade 3	0
Grade 4	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：Grade 1 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、Grade 1=25～50mm；Grade 2=51～100mm；Grade 3=100mm 超；Grade 4=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、Grade 1=38.0～38.4℃；Grade 2=38.5～38.9℃；Grade 3=39.0～40.0℃；Grade 4=40.0℃超と定義した。

その他の特定副反応の重症度分類は、Grade 1=活動に支障なし；Grade 2=活動に何らかの支障あり；Grade 3=日常活動を妨げる；Grade 4=救急外来受診又は入院と定義した。

接種後 14 日間の非特定有害事象（主要評価項目）

■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）

	Part 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
Grade 3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）
Grade 3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

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。
- ・ 死亡に至った有害事象は認められなかった。
- ・ 診療を要した有害事象（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。

2) 海外第Ⅲ相試験（初回免疫、追加免疫）：P306 試験（海外データ）⁴⁾〔参考：スパイクバックス筋注（2価：起源株／オミクロン株 BA.1）〕

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

■試験概要

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
試験デザイン	<初回免疫> 非盲検、実薬対照（ヒストリカル対照）試験 <追加免疫> 非盲検試験
対象・例数	<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 ・スパイクバックス筋注（2価：起源株／オミクロン株 BA.1）群：179例 <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 ・スパイクバックス筋注（2価：起源株／オミクロン株 BA.1）群：539例
主な選択基準	・スクリーニング時に生後6ヵ月から5歳の健康な男女 ・既存の慢性疾患のある人では安定した状態*にある者 * スクリーニング前6ヵ月間、疾患の状態又はその管理に必要な薬剤に変化がなかった者 ・2～5歳の者は、スクリーニング時に WHO Child Growth Standards に基づき BMI$\geq$2パーセンタイル、生後6ヵ月～1歳の者は、スクリーニング時に WHO Child Growth Standards に基づき身長及び体重$\geq$2パーセンタイル ・生後6～11ヵ月の者は、正期産（妊娠37週以上）で出生体重が2.5kg以上であった者 等
主な除外基準	・1回目接種前90日以内に SARS-CoV-2 感染の既往がある者 ・スクリーニング前24時間以内に急性疾患又は38℃以上の発熱を認めた者 ・治験中又は承認されたコロナウイルス（SARS-CoV-2、SARS-CoV、MERS-CoV）ワクチンの接種歴のある者 ・登録前90日以内に COVID-19 に対する予防のための治験薬又は承認薬による治療（例：SARS-CoV-2 モノクローナル抗体の投与）を受けた者 ・ワクチン又は添加剤に対してアナフィラキシー又は重篤な即時型アレルギー反応等の過敏症の既往がある者 ・1回目接種前14日以内に不活化ワクチン又は生ワクチンの定期接種の接種歴のある者、又は最終接種後14日以内にそのようなワクチンの接種を受ける予定がある者 注）インフルエンザワクチンの接種は除外されるが、1回目又は2回目接種の7日以上前に接種を受けることが望ましい。参加者がインフルエンザワクチンの接種を受けた場合は、併用薬の電子症例報告書に記録すること ・登録前6ヵ月以内に合計14日を超える全身免疫抑制剤又は免疫修飾薬の投与を受けた者（体重が10kgを超える場合は、コルチコステロイドの場合、1mg/kg/日以上又はプレドニゾン換算で10mg/日以上）。吸入ステロイド、鼻腔ステロイド、局所ステロイド、パリビズマブは使用可能である ・登録前3ヵ月以内に免疫グロブリン製剤又は血液製剤を投与された者 ・スクリーニング前28日以内に他の介入臨床試験に参加した、又は試験期間中に参加する予定がある者（P204試験から移行した被験者を除く） ・スクリーニング時に P204 試験で重篤な有害事象を発現している者 等

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 ヶ月経過後、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。
主要評価項目	＜初回免疫＞ 免疫原性 ・ P306 試験と P204 試験の生後 6 ヶ月～5 歳の 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） ＜追加免疫＞ 免疫原性 ・ 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 ・ 接種後 7 日間の特定副反応 ・ 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）
副次評価項目	＜初回免疫＞ 免疫原性 ・ P306 試験と P204 試験の生後 6 ヶ月～5 歳の 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 等
探索的評価項目	＜初回免疫＞ 有効性 ・ ベースライン後の COVID-19 発症率〔COVID-19 は 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）

解析計画	解析対象集団 <u>最大の解析対象集団 (FAS)</u>：治験薬の接種を受けた全被験者 <u>免疫原性解析対象集団</u>：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 <u>治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団 (PPIS)</u>：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 <u>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)</u>：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 <u>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)</u>：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 <u>特定副反応安全性解析対象集団</u>：治験薬の接種を受け、特定副反応データを提供した全被験者 <u>安全性解析対象集団</u>：治験薬の接種を受けた全被験者 <u>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)</u>：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 <初回免疫> 免疫原性 <u>統計学的仮説</u> 免疫原性の主要評価項目について、P306 試験の生後 6 ヶ月～5 歳の抗体応答（GMR に基づく）の P204 試験の生後 6 ヶ月～5 歳に対する優越性及び非劣性の解析を実施することとした。 免疫原性の主要な解析は、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。 P306 試験の生後 6 ヶ月～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 57 日目の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 ヶ月～5 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。 グループ変数〔P306 試験（生後 6 ヶ月～5 歳）と P204 試験（生後 6 ヶ月～5 歳）〕を固定効果、年齢群（生後 6 ヶ月～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 ヶ月～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（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、有効性を評価した。 <u>起源株に対する非劣性基準</u> GMR〔P306 試験（生後 6 ヶ月～5 歳）／P204 試験（生後 6 ヶ月～5 歳）〕の両側 95%CI 下限>0.67 <u>オミクロン株 BA.1 に対する優越性基準</u> GMR〔P306 試験（生後 6 ヶ月～5 歳）／P204 試験（生後 6 ヶ月～5 歳）〕の両側 95%CI 下限>1
------	---

解析計画	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。 <追加免疫> 免疫原性 <u>統計学的仮説</u> 免疫原性の主要評価項目について、P306 試験の生後 6 ヶ月～5 歳の抗体応答（GMR 及び SRR の差に基づく）の P204 試験の生後 6 ヶ月～5 歳に対する優越性及び非劣性の解析を実施することとした。 免疫原性の主要な解析は PPIS-Neg を対象に実施した。 P306 試験の生後 6 ヶ月～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 日目の抗体価の GM 値及び抗体応答率を、P204 試験の生後 6 ヶ月～5 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。 グループ変数〔P306 試験（生後 6 ヶ月～5 歳）と P204 試験（生後 6 ヶ月～5 歳）〕を固定効果、年齢群（生後 6 ヶ月～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 ヶ月～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。 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。 <u>起源株に対する非劣性基準</u> （1）GMR〔P306 試験（生後 6 ヶ月～5 歳）／P204 試験（生後 6 ヶ月～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 ヶ月～5 歳）－P204 試験（生後 6 ヶ月～5 歳）〕の両側 95%CI 下限＞-10% <u>オミクロン株 BA.1 に対する非劣性基準</u> 抗体応答率の差〔P306 試験（生後 6 ヶ月～5 歳）－P204 試験（生後 6 ヶ月～5 歳）〕の両側 95%CI 下限＞-5% <u>オミクロン株 BA.1 に対する優越性基準</u> GMR〔P306 試験（生後 6 ヶ月～5 歳）／P204 試験（生後 6 ヶ月～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 ス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 ス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

<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。

■免疫原性

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 ヶ月～5 歳において、P204 試験の生後 6 ヶ月～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 ヶ月～5 歳）と P204 試験（生後 6 ヶ月～5 歳）〕を固定効果、年齢群（生後 6 ヶ月～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) 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。

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 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=26	P204 試験 スパイクバックス 筋注 (1 価：起源株) N=590	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=26	P204 試験 スパイクバックス 筋注 (1 価：起源株) N=590
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]	

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 ヶ月～5 歳）と P204 試験（生後 6 ヶ月～5 歳）〕を固定効果、年齢群（生後 6 ヶ月～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) 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。

■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 スパイクバックス 筋注 (2 価：起源株／ オミクロン株 BA.1) N=45	P204 試験 スパイクバックス 筋注 (1 価：起源株) N=42	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=45	P204 試験 スパイクバックス 筋注 (1 価：起源株) N=42
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 ヶ月～5 歳）と P204 試験（生後 6 ヶ月～5 歳）〕を固定効果、年齢群（生後 6 ヶ月～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) 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。

■安全性

接種後 7 日間の特定副反応（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、持続期間の中央値は 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)
Grade 1	70 (39.1)	57 (40.4)
Grade 2	29 (16.2)	28 (19.9)
Grade 3	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)
Grade 1	60 (33.5)	56 (39.7)
Grade 2	6 (3.4)	8 (5.7)
Grade 3	1 (0.6)	0
疼痛 N1	179	141
全体	61 (34.1)	62 (44.0)
Grade 1	56 (31.3)	55 (39.0)
Grade 2	5 (2.8)	7 (5.0)
Grade 3	0	0
紅斑／発赤 N1	179	141
全体	3 (1.7)	5 (3.5)
Grade 1	2 (1.1)	4 (2.8)
Grade 2	0	1 (0.7)
Grade 3	1 (0.6)	0
腫脹／硬結 N1	179	141
全体	2 (1.1)	3 (2.1)
Grade 1	1 (0.6)	3 (2.1)
Grade 2	0	0
Grade 3	1 (0.6)	0
リンパ節症 N1	179	141
全体	11 (6.1)	5 (3.5)
Grade 1	9 (5.0)	5 (3.5)
Grade 2	2 (1.1)	0
Grade 3	0	0
全身性特定副反応 N1	179	141
全体	80 (44.7)	69 (48.9)
Grade 1	50 (27.9)	39 (27.7)
Grade 2	28 (15.6)	26 (18.4)
Grade 3	2 (1.1)	4 (2.8)
発熱 N1	179	141
全体	16 (8.9)	19 (13.5)
Grade 1	10 (5.6)	10 (7.1)
Grade 2	4 (2.2)	7 (5.0)
Grade 3	2 (1.1)	2 (1.4)
頭痛 N1	90	71
全体	10 (11.1)	8 (11.3)
Grade 1	7 (7.8)	7 (9.9)
Grade 2	3 (3.3)	1 (1.4)
Grade 3	0	0

	P306試験 スパイクバック筋注 (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
疲労 N1	90	71
全体	23 (25.6)	24 (33.8)
Grade 1	9 (10.0)	10 (14.1)
Grade 2	13 (14.4)	14 (19.7)
Grade 3	1 (1.1)	0
筋肉痛 N1	90	71
全体	11 (12.2)	11 (15.5)
Grade 1	7 (7.8)	7 (9.9)
Grade 2	4 (4.4)	4 (5.6)
Grade 3	0	0
関節痛 N1	90	71
全体	7 (7.8)	9 (12.7)
Grade 1	4 (4.4)	7 (9.9)
Grade 2	3 (3.3)	2 (2.8)
Grade 3	0	0
悪心／嘔吐 N1	90	71
全体	5 (5.6)	5 (7.0)
Grade 1	3 (3.3)	3 (4.2)
Grade 2	2 (2.2)	2 (2.8)
Grade 3	0	0
悪寒 N1	90	71
全体	4 (4.4)	6 (8.5)
Grade 1	3 (3.3)	5 (7.0)
Grade 2	1 (1.1)	1 (1.4)
Grade 3	0	0
易刺激性／泣き N1	79	70
全体	35 (44.3)	29 (41.4)
Grade 1	26 (32.9)	22 (31.4)
Grade 2	9 (11.4)	6 (8.6)
Grade 3	0	1 (1.4)
眠気 N1	79	70
全体	24 (30.4)	22 (31.4)
Grade 1	23 (29.1)	20 (28.6)
Grade 2	1 (1.3)	2 (2.9)
Grade 3	0	0
食欲不振 N1	79	70
全体	20 (25.3)	19 (27.1)
Grade 1	18 (22.8)	16 (22.9)
Grade 2	2 (2.5)	2 (2.9)
Grade 3	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：Grade 1 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 ヶ月の被験者では Grade 1=5～20mm ;Grade 2=20mm 超～50mm ; Grade 3=50mm 超 ; Grade 4=ネクロシス又は剥離性皮膚炎、生後 37 ヶ月～5 歳の被験者では Grade 1=25～50mm ; Grade 2=51～100mm ; Grade 3=100mm 超 ; Grade 4=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 ヶ月の被験者では Grade 1=38.0～38.4℃ ;Grade 2=38.5～39.5℃ ;Grade 3=39.6～40.0℃ ; Grade 4=40.0℃超、生後 37 ヶ月～5 歳の被験者では Grade 1=38.0～38.4℃ ; Grade 2=38.5～38.9℃ ; Grade 3=39.0～40.0℃ ; Grade 4=40.0℃超と定義した。

その他の特定副反応の重症度分類は、Grade 1=活動に支障なし ; Grade 2=活動に何らかの支障あり ; Grade 3=日常活動を妨げる ; Grade 4=救急外来受診又は入院と定義した。

接種後 28 日間の非特定有害事象（主要評価項目）

■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
Grade 3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)
Grade 3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

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。
- ・ 死亡に至った有害事象は認められなかった。
- ・ 診療を要した有害事象（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。

<追加免疫>

※ スパイクバックス筋注（1 価：起源株を除く）の生後 6 ヶ月～4 歳における追加免疫の承認用量は 25µg である。

■登録時背景

安全性解析対象集団

		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。

■免疫原性

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 ヶ月～5 歳において、57 日目時点の P204 試験の生後 6 ヶ月～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 スパイクバックス 筋注 (2 価：起源株／ オミクロン株 BA.1) N=319	P204 試験 スパイクバックス 筋注 (1 価：起源株) N=590	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=319	P204 試験 スパイクバックス 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 ヶ月～5 歳) と P204 試験 (生後 6 ヶ月～5 歳)] を固定効果、年齢群 (生後 6 ヶ月～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、実際の値が入手できない場合には 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 [スパイクバックス筋注 (2 価：起源株／オミクロン株 BA.1) - スパイクバックス筋注 (1 価：起源株) の両側 95%CI の下限>-5%]] と設定された。起源株に対する非劣性マージンは-10% (抗体応答率の差の両側 95%CI 下限>-10%) と設定された。

■安全性

接種後 7 日間の特定副反応（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)
Grade 1	253 (46.9)
Grade 2	99 (18.4)
Grade 3	19 (3.5)
Grade 4	0
局所性特定副反応 N1	539
全体	269 (49.9)
Grade 1	236 (43.8)
Grade 2	27 (5.0)
Grade 3	6 (1.1)
Grade 4	0
疼痛 N1	539
全体	243 (45.1)
Grade 3	3 (0.6)
Grade 4	0
紅斑／発赤 N1	539
全体	35 (6.5)
Grade 3	2 (0.4)
Grade 4	0
腫脹／硬結 N1	539
全体	31 (5.8)
Grade 3	3 (0.6)
Grade 4	0
リンパ節症 N1	539
全体	34 (6.3)
Grade 3	0
Grade 4	0
全身性特定副反応 N1	539
全体	265 (49.2)
Grade 1	165 (30.6)
Grade 2	87 (16.1)
Grade 3	13 (2.4)
Grade 4	0
発熱 N1	539
全体	39 (7.2)
Grade 3	3 (0.6)
Grade 4	0
頭痛 N1	274
全体	39 (14.2)
Grade 3	3 (1.1)
Grade 4	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=539
疲労 N1	274
全体	88 (32.1)
Grade 3	5 (1.8)
Grade 4	0
筋肉痛 N1	274
全体	34 (12.4)
Grade 3	1 (0.4)
Grade 4	0
関節痛 N1	274
全体	25 (9.1)
Grade 3	1 (0.4)
Grade 4	0
悪心／嘔吐 N1	275
全体	22 (8.0)
Grade 3	1 (0.4)
Grade 4	0
悪寒 N1	274
全体	16 (5.8)
Grade 3	0
Grade 4	0
易刺激性／泣き N1	228
全体	121 (53.1)
Grade 3	3 (1.3)
Grade 4	0
眠気 N1	228
全体	47 (20.6)
Grade 3	0
Grade 4	0
食欲不振 N1	228
全体	52 (22.8)
Grade 3	1 (0.4)
Grade 4	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 : Grade 1 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 ヶ月の被験者では Grade 1=5～20mm ; Grade 2=20mm 超～50mm ; Grade 3=50mm 超 ; Grade 4=ネクロシス又は剥離性皮膚炎、生後 37 ヶ月～5 歳の被験者では Grade 1=25～50mm ; Grade 2=51～100mm ; Grade 3=100mm 超 ; Grade 4=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 ヶ月の被験者では Grade 1=38.0～38.4℃ ; Grade 2=38.5～39.5℃ ; Grade 3=39.6～40.0℃ ; Grade 4=40.0℃超、生後 37 ヶ月～5 歳の被験者では Grade 1=38.0～38.4℃ ; Grade 2=38.5～38.9℃ ; Grade 3=39.0～40.0℃ ; Grade 4=40.0℃超と定義した。

その他の特定副反応の重症度分類は、Grade 1=活動に支障なし ; Grade 2=活動に何らかの支障あり ; Grade 3=日常活動を妨げる ; Grade 4=救急外来受診又は入院と定義した。

接種後 28 日間の非特定有害事象（主要評価項目）

■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=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
Grade 3 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)
Grade 3 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

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。
- ・ 死亡に至った有害事象は認められなかった。
- ・ 診療を要した有害事象（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。

3) 国内第 I / II 相試験（初回免疫）：1501 試験⁵⁾〔参考：スパイクバックス筋注（1 価：起源株）〕

■試験概要

目的	スパイクバックス筋注（1 価：起源株）を接種したときの免疫原性及び安全性を評価する
試験デザイン	無作為化、観察者盲検、プラセボ対照試験
対象・例数	SARS-CoV-2 ワクチン未接種の 20 歳以上の日本人健康成人男女（200 例） ・スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群：150 例（20～64 歳：100 例、65 歳以上：50 例） ・プラセボ群：50 例（20～64 歳：40 例、65 歳以上：10 例）
主な選択基準	・同意取得時点で 20 歳以上である者 ・日本人の健康成人男女 ・既往歴、身体診察（バイタルサイン及び臨床検査を含む）及び治験責任医師又は治験分担医師の臨床判断により試験への組入れ時点で健康状態が良好である者 ・本試験の内容が説明された後、試験手順が行われる前に、同意・説明文書及び必要なプライバシーの承認に被験者による署名及び日付記入ができる者 ・試験の内容を理解し、それを遵守する能力がある者、かつ追跡期間中も試験に参加可能な者
主な除外基準	・過去に他の SARS-CoV-2 又は他の研究目的の新型コロナウイルスに対するワクチン接種を受けた者 ・治験薬接種前 30 日以内に COVID-19 患者と濃厚接触した者 ・過去に SARS-CoV-2 感染陽性と判定された者、又は、治験薬接種前の検査において SARS-CoV-2 感染陽性と判定された者 ・COVID-19 の予防のため、現在、その他の治験薬の投与を受けている者 ・試験参加前 30 日以内に海外渡航歴のある者 ・除外基準に該当する既往歴や検査結果がある被験者
方法	対象を 20～64 歳及び 65 歳以上に層別化して、28 日間隔でスパイクバックス筋注（1 価：起源株）100µg 又はプラセボを 2 回筋肉内接種した。
主要評価項目	免疫原性 ・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）、幾何平均増加倍率（GMFR）及び抗体陽転率（SCR）とこれらの年齢層別（20～64 歳、65 歳以上）解析 安全性 ・接種後 7 日間の特定副反応 ・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
副次評価項目	免疫原性 ・29 日目、43 日目、209 日目及び 394 日目時点のスパイクタンパク質特異的結合抗体の GMT、GMFR 及び SCR とこれらの年齢層別（20～64 歳、65 歳以上）解析 ・29 日目、43 日目、57 日目、209 日目及び 394 日目時点の中和抗体の GMT、GMFR 及び SCR とこれらの年齢層別（20～64 歳、65 歳以上）解析 安全性 ・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、PP 対象集団を対象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 (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、安全性解析対象集団を対象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。特定副反応について、治験薬の各回接種後の発現時期別及び期間全体 (接種日及び接種日後 6 日間) での発現頻度の集計を行い、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 ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) により読み替え、器官別大分類 (System Organ Class) 及び基本語 (Preferred Term) 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。

■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)

症例数 (%)

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。

■免疫原性

57日目時点のSARS-CoV-2に対する結合抗体価及び野生型ウイルスに対する中和抗体価のGMT、GMFR及びSCRを検討した。

(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）

スパイクバックス筋注（1価：起源株）による57日目時点のスパイクタンパク質特異的結合抗体のGMT（95%CI）は813.05（759.31, 870.60）、GMFR（95%CI）は1009.25（865.11, 1177.40）、SCR（95%CI）は100%（97.5, 100.0）であった。

■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値、幾何平均増加倍率及び抗体陽転率

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

N：評価例数、n：抗体陽転例数

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

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

(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）

スパイクバックス筋注（1価：起源株）による57日目時点の中和抗体のGMT（95%CI）は1731.1（1579.0, 1897.8）、GMFR（95%CI）は21.7（19.8, 23.8）、SCR（95%CI）は100%（97.5, 100.0）であった。

■57 日目時点の中和抗体の幾何平均値、幾何平均増加倍率及び抗体陽転率

		スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群			プラセボ群		
		全年齢 N=147	20～64 歳 N=98	65 歳以上 N=49	全年齢 N=49	20～64 歳 N=39	65 歳以上 N=10
ベースライン	GMT 〔両側 95%CI〕	79.9 〔79.9, 79.9〕	79.9 〔79.9, 79.9〕	79.9 〔79.9, 79.9〕	79.9 〔79.9, 79.9〕	79.9 〔79.9, 79.9〕	79.9 〔79.9, 79.9〕
57 日目	GMT 〔両側 95%CI〕	1731.1 ^{b)} 〔1579.0, 1897.8〕	1727.4 ^{c)} 〔1549.0, 1926.5〕	1738.3 〔1459.9, 2069.8〕	79.9 〔79.9, 79.9〕	79.9 〔79.9, 79.9〕	79.9 〔79.9, 79.9〕
	GMFR 〔両側 95%CI〕	21.7 ^{b)} 〔19.8, 23.8〕	21.6 ^{c)} 〔19.4, 24.1〕	21.8 〔18.3, 25.9〕	1.0 〔1.0, 1.0〕	1.0 〔1.0, 1.0〕	1.0 〔1.0, 1.0〕
	SCR ^{a)} n (%) 〔両側 95%CI〕	146 ^{b)} (100) 〔97.5, 100.0〕	97 ^{c)} (100) 〔96.3, 100.0〕	49 (100) 〔92.7, 100.0〕	0 〔0.0, 7.3〕	0 〔0.0, 9.0〕	0 〔0.0, 30.8〕

N：評価例数、n：抗体陽転例数

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

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

b) 評価例数は 146 例

c) 評価例数は 97 例

■安全性

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

■主な副反応の発現状況

	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	
	全体	Grade 3 以上 ^{a)}	全体	Grade 3 以上 ^{a)}	全体	Grade 3 以上 ^{a)}	全体	Grade 3 以上 ^{a)}
注射部位 疼痛	124 (82.7)	2 (1.3)	3 (6.0)	0	125 (85.0)	6 (4.1)	1 (2.0)	0
頭痛	20 (13.3)	0	0	0	70 (47.6)	10 (6.8)	5 (10.0)	0
疲労	28 (18.7)	0	5 (10.0)	0	93 (63.3)	26 (17.7)	4 (8.0)	0
筋肉痛	56 (37.3)	1 (0.7)	2 (4.0)	0	73 (49.7)	10 (6.8)	5 (10.0)	0
関節痛	12 (8.0)	0	0	0	47 (32.0)	11 (7.5)	0	0
悪寒	8 (5.3)	0	1 (2.0)	0	74 (50.3)	7 (4.8)	0	0
発熱 ^{b)}	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (2.0)	1 (2.0)	59 (40.1)	8 (5.4)	0	0

発現例数 (%)

N：評価例数（電子日誌により評価した例数）、全体：Grade 1 以上

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

b) 口腔内体温が 38℃以上。39℃以上を重症度が重度（Grade 3 以上）とした。

接種後 7 日間の特定副反応（主要評価項目）

(1) 局所性特定副反応

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

■接種後 7 日間の局所性特定副反応

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

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

■接種後 7 日間のスパイクバックス筋注（1 価：起源株）群における年齢別の局所性特定副反応

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

発現例数 (%)

N：評価例数（電子日誌により評価した例数）

■接種後 7 日間のスパイクバックス筋注（1 価：起源株）群における男女別の局所性特定副反応

	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
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)
紅斑／発赤	0	3 (4.6)	8 (9.5)	18 (28.6)
硬結	5 (5.9)	4 (6.2)	8 (9.5)	11 (17.5)
腫脹	6 (7.1)	10 (15.4)	8 (9.5)	16 (25.4)

発現例数 (%)

N：評価例数（電子日誌により評価した例数）

(2) 全身性特定副反応

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

■接種後7日間の全身性特定副反応

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

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

b) 口腔内体温が38℃以上。39℃以上を重症度が重度（Grade 3 以上）とした。

■接種後7日間のスパイクバックス筋注（1価：起源株）群における年齢別の全身性特定副反応

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

発現例数 (%)

N：評価例数（電子日誌により評価した例数）

a) 口腔内体温が38℃以上

■接種後 7 日間のスパイクバックス筋注（1 価：起源株）群における男女別の全身性特定副反応

	1 回目接種後		2 回目接種後	
	男性 N=85	女性 N=65	男性 N=84	女性 N=63
発熱 ^{a)}	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（電子日誌により評価した例数）

a) 口腔内体温が 38℃以上

接種後 28 日間の非特定有害事象（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)	—
Grade 3 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)
Grade 3 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。

試験期間中※に認められた非特定有害事象（副次評価項目）

※ いずれかの接種後 28 日間又はデータカットオフ時点まで

治験薬との因果関係を問わない非特定有害事象は、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群において 45/150 例（30.0%）で認められた。このうち治験薬と関連ありと判断された非特定有害事象は、27/150 例（18.0%）で認められ、注射部位そう痒感 9/150 例（6.0%）、胸部不快感、注射部位発疹、注射部位熱感、頻尿及び口腔咽頭痛各 2/150 例（1.3%）、リンパ節症、動悸、回転性めまい、結膜出血、高眼圧症、腹部膨満、消化不良、口の感覚鈍麻、腋窩痛、注射部位内出血、注射部位紅斑、ワクチン接種部位そう痒感、浮動性めまい及び感覚鈍麻各 1/150 例（0.7%）であった。また、プラセボ群において 11/50 例（22.0%）で認められた。このうち治験薬と関連ありと判断された非特定有害事象は、1/50 例（2.0%）で認められた。

- ・重篤な有害事象はデータカットオフ時点でいずれの群にも認められなかった。
- ・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。
- ・診療を要した有害事象（MAAE）はスパイクバックス筋注（1 価：起源株）群においていずれかの接種後 28 日間に 7/150 例（4.7%）で認められた。また、プラセボ群においていずれかの接種後 28 日間に 1/50 例（2.0%）で認められた。
- ・試験中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。2 回目接種中止に至った有害事象はスパイクバックス筋注（1 価：起源株）群において接種後 28 日間に 3/150 例（0.2%）〔注射部位発疹（2 例）、注射部位疼痛、疲労、関節痛、頭痛及び腋窩痛（各 1 例）（全て同一症例）〕に認められ、いずれも治験薬と関連ありと判断された。

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。

4) 海外第Ⅲ相試験（初回免疫）：P301 試験（海外データ）^{6, 7)}〔参考：スパイクバックス筋注（1 価：起源株）〕

■試験概要

目的	スパイクバックス筋注（1 価：起源株）を接種したときの有効性、免疫原性及び安全性を評価する
試験デザイン	無作為化、層別、観察者盲検、プラセボ対照試験（米国の 99 施設）
対象・例数	SARS-CoV-2 感染既往歴がなく、SARS-CoV-2 ワクチン未接種の 18 歳以上の男女（SARS-CoV-2 感染や COVID-19 の重症化リスクが高い者*を含む）（30,351 例） ・スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群：15,181 例 ・プラセボ群：15,170 例 * 重症化リスクが高い被験者を 25～50%組み入れることとした。重症化リスクの高い被験者は、65 歳以上の被験者、又は 65 歳未満で糖尿病（1 型、2 型又は妊娠糖尿病）、重大な心疾患、慢性肺疾患、重度の肥満、肝疾患、ヒト免疫不全ウイルス感染などの合併症を有する被験者とした。
主な選択基準	・妊娠の可能性がない女性又は、妊娠の可能性のある女性では以下 4 点を満たす ・スクリーニング時及び 1 回目接種時の妊娠検査陰性 ・1 回目接種前 28 日間、妊娠につながる行為をしていない ・現在、適切な避妊を行っており、2 回目接種後 3 ヶ月まで、適切な避妊を行うことに同意している ・現在、授乳を行っていない ・健康な成人又は既存疾患のある成人では安定した状態*にある者 * 登録前 3 ヶ月間、病状悪化のため治療法の変更や入院の必要がなかった状態
主な除外基準	・スクリーニング前 72 時間以内に急性疾患又は 38℃以上の発熱を認めた者 ・妊娠中又は授乳中の者 ・SARS-CoV-2 感染の既往がある者 ・コロナウイルス（SARS-CoV、MERS-CoV）ワクチンの接種歴のある、又は他の COVID-19 予防・治療に関する臨床試験に登録している者（含・登録予定者） ・アナフィラキシー、蕁麻疹、又はワクチン又はその添加剤に対する重大な副反応の経験がある者、又はそれが疑われるアレルギー歴や病歴がある者 ・出血性疾患を有する者 ・1 回目接種前後 28 日以内に非研究ワクチンを接種した者、又は接種する予定がある者 ・登録日 28 日以内に他の臨床試験に参加した者 ・免疫抑制状態又は免疫不全状態、無脾症、再発性の重度の感染症を認める者 ・スクリーニング前 6 ヶ月以内に、全身性免疫抑制剤又は免疫修飾薬を合計 14 日以上投与された者 ・スクリーニング日前 3 ヶ月以内に免疫グロブリン製剤又は血液製剤を投与された者 ・スクリーニング前 28 日以内に 450mL 以上の輸血を受けた者
方法	対象を年齢と COVID-19 の重症化リスクを無作為化因子^{注)}として 1:1 の比率で割付け、28 日間隔でスパイクバックス筋注（1 価：起源株）100µg 又はプラセボを 2 回筋肉内接種した。 注) 無作為化因子 ・65 歳以上の者 ・65 歳未満の者（COVID-19 の重症化リスクを有する者） ・65 歳未満の者（COVID-19 の重症化リスクを有さない者）

主要評価項目	有効性 ・ 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（VE）〕 COVID-19 は以下の基準を満たした症候性疾患と定義した。 ・ 鼻咽頭ぬぐい液検体、鼻腔ぬぐい液検体又は唾液検体（又は入院している場合は呼吸器検体）のうち 1 つ以上で RT-PCR 検査により SARS-CoV-2 陽性が認められる 上記に加え、下記のいずれかを満たす ・ 発熱（38℃以上）、悪寒、筋肉痛、頭痛、咽喉痛、新たな嗅覚及び味覚障害の全身性症状が 2 つ以上発現した ・ 呼吸器系の徴候／症状（咳嗽、息切れ又は呼吸困難）が 1 つ以上、又は、肺炎が臨床所見又は放射線画像で確認される 安全性 ・ 接種後 7 日間の特定副反応 ・ 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
副次評価項目	有効性 ・ 43 日目以降に発症した重症 COVID-19 に対する予防効果 初回の重症 COVID-19 の定義は、以下のいずれかを満たすこととした。 ・ 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 ・ 43 日目以降に発症した COVID-19 又は SARS-CoV-2 感染に対する予防効果〔COVID-19（主要評価項目での定義）と、無症候性 SARS-CoV-2 感染（1 日目の鼻咽頭ぬぐい液検体の SARS-CoV-2 感染が陰性であり、かつ SARS-CoV-2 スクレオカプシドタンパク質に特異的なリガンド結合アッセイにより測定した SARS-CoV-2 に対する結合抗体価の陽転と定義）を組み合わせたもの〕 ・ 43 日目以降に発症した、副次的に定義した COVID-19 に対する予防効果 COVID-19 の副次的定義は、以下を満たすこととした。 ・ 発熱（体温 38℃以上）又は悪寒、咳嗽、息切れ又は呼吸困難、疲労、筋肉痛又は身体痛、頭痛、新たな味覚又は嗅覚の消失、咽喉痛、鼻閉又は鼻漏、悪心又は嘔吐、下痢の全身症状のうち 1 つ以上発現した ・ 鼻咽頭ぬぐい液検体、鼻腔ぬぐい液検体、又は唾液検体（又は入院している場合は呼吸器検体）のうち 1 つ以上で RT-PCR 検査で SARSCoV-2 陽性が認められる ・ 43 日目以降に発症した COVID-19 合併症を直接の起因とする死亡に対する予防効果 ・ 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 ・ 登録時の SARS-CoV-2 スクレオカプシドに対する血清学的抗体価により決定される SARS-CoV-2 感染歴の有無を問わない、43 日目以降に発症した COVID-19 に対する予防効果 ・ 43 日目以降に確認された無症候性の（COVID-19 を規定する症状がない）SARS-CoV-2 感染に対する予防効果 無症候性の SARS-CoV-2 感染の定義は、以下を満たすこととした。 1 日目の鼻咽頭ぬぐい液検体の SARS-CoV-2 感染が陰性であり、かつ SARS-CoV-2 スクレオカプシドタンパク質に特異的なリガンド結合アッセイにより測定した SARS-CoV-2 に対する結合抗体価の陽転 免疫原性 ・ 1 日目、29 日目、57 日目、209 日目、394 日目及び 759 日目の SARS-CoV-2 に対する中和抗体の幾何平均値（GMT） ・ 1 日目に対する 29 日目、57 日目、209 日目、394 日目及び 759 日目の SARS-CoV-2 に対する中和抗体の幾何平均増加倍率（GMFR） ・ 1 日目、29 日目、57 日目、209 日目、394 日目及び 759 日目の SARS-CoV-2 スパイクタンパク質に対する結合抗体の GMT ・ 1 日目に対する 29 日目、57 日目、209 日目、394 日目及び 759 日目の SARS-CoV-2 スパイクタンパク質に対する結合抗体の GMFR

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 ス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

統計学的仮説

有効性の主要目的について、本試験の帰無仮説は、初回 COVID-19 発症に対するスパイクバックス筋注（1 価：起源株）の有効性は 30%以下（すなわち、有効性に関する H_0 ：有効率 ≤ 0.3 ）とした。

中間解析又は主要解析のいずれかにおいて、有効性の CI 下限が 30%を上回った場合、本試験は有効性の主要評価項目を達成したとみなすこととした。COVID-19 発症に対する有効性の主要解析では、43 日目以降の COVID-19 発症例を対象とした。

有効性は、主要評価項目のハザードの減少率〔プラセボ群に対するスパイクバックス筋注（1 価：起源株）群〕と定義した。同様に、帰無仮説は以下のとおりである。

- 有効性に関する H_0 ：ハザード比（HR）が 0.7 以上（同等に、比例ハザード有効率 ≤ 0.3 ）。

層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群とプラセボ群の接種群間差 n （HR）を有意水準 0.025（片側）として評価した。

中間解析

本試験では 2 回の中間解析を計画し、目標総 case 数の約 35%及び 70%が 2 つの接種群全体で観察された時点で実施することとした。有効率が 30%を超えるかどうかを早期に確認することを中間解析の主な目的とした。2 回の中間解析及び主要解析（目標 case 数が観察された時点）について、有意水準 0.025（片側）に保つため Lan-DeMets 法による O'Brien-Fleming 型の α 消費関数に基づき、以下の帰無仮説に対する各棄却限界値を算出することとした。

- 有効性の H_0 ：HR が 0.7 以上（同等に、比例ハザード有効率 ≤ 0.3 ）

いずれかの中間解析で有効性が検証された場合でも試験を早期中止しないこととした。

中間解析で有効性が検証された場合、その後の中間解析又は主要解析は補足的な位置付けとすることとした。

各中間解析及び主要解析の実施時期、case 数、意思決定方法は以下のとおりとした。

Information Fraction (%total #cases)	Case 数	Nominal alpha	H_0 ：有効率 $\leq 30\%$ に 対する棄却限界値	累積 power（真の 有効率=60%の場合）
中間解析 1 35%	53	0.0002	$VE \geq 0.741$ （ $HR \leq 0.259$ ）	4.6%
中間解析 2 70%	106	0.0073	$VE \geq 0.565$ （ $HR \leq 0.435$ ）	61.5%
主要解析 100%	151	0.0227	$VE \geq 0.495$ （ $HR \leq 0.505$ ）	90.0%

有効性解析は FAS、mITT 及び PP 対象集団を対象に実施し、被験者は無作為割付けされた群に含めた。有効性の主要評価項目の解析対象集団は PP 対象集団とした。

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、バイタルサイン異常、及び身体所見を含む全ての関連パラメータにより評価した。 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。 免疫原性 免疫原性の副次評価項目は、特に明記しない限り、免疫原性解析集団を用いて、接種群別、該当する場合は投与コホート別、ベースラインの SARS-CoV-2 の血清状態別に解析した。
------	---

■登録時背景

項目		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）	
COVID-19 重症化 リスク因子	慢性肺疾患	710（4.7）	744（4.9）	
	心臓病	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）	
SARS-CoV-2 感染状況	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

COVID-19 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≥40）

※ 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。

■登録時背景（層別化グループ別）

		18～64 歳・リスクなし		18～64 歳・リスクあり		65 歳以上	
		スパイク ボックス筋注 (1 価： 起源株) 群 N=8,888	プラセボ群 N=8,886	スパイク ボックス筋注 (1 価： 起源株) 群 N=2,530	プラセボ群 N=2,535	スパイク ボックス筋注 (1 価： 起源株) 群 N=3,763	プラセボ群 N=3,749
平均年齢 (範囲)		44.0 (18～64)	43.8 (18～72)	48.9 (18～76)	49.2 (18～79)	70.4 (64～95)	70.7 (40～95)
性別	男性	4,544 (51.1)	4,632 (52.1)	1,305 (51.6)	1,329 (52.4)	2,074 (55.1)	2,101 (56.0)
	女性	4,344 (48.9)	4,254 (47.9)	1,225 (48.4)	1,206 (47.6)	1,689 (44.9)	1,648 (44.0)
人種							
白人		6,756 (76.0)	6,789 (76.4)	1,900 (75.1)	1,870 (73.8)	3,373 (89.6)	3,336 (89.0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人		968 (10.9)	899 (10.1)	374 (14.8)	413 (16.3)	221 (5.9)	215 (5.7)
アジア人		501 (5.6)	570 (6.4)	85 (3.4)	84 (3.3)	65 (1.7)	77 (2.1)
アメリカ先住民又はアラスカ先住民		65 (0.7)	72 (0.8)	26 (1.0)	23 (0.9)	21 (0.6)	26 (0.7)
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島の住民		25 (0.3)	20 (0.2)	7 (0.3)	9 (0.4)	3 (<0.1)	3 (<0.1)
多民族		231 (2.6)	232 (2.6)	50 (2.0)	51 (2.0)	34 (0.9)	38 (1.0)
その他		233 (2.6)	229 (2.6)	61 (2.4)	54 (2.1)	27 (0.7)	33 (0.9)
報告なし		67 (0.8)	42 (0.5)	16 (0.6)	1 (0.7)	13 (0.3)	13 (0.3)
不明		42 (0.5)	33 (0.4)	11 (0.4)	13 (0.5)	6 (0.2)	8 (0.2)

症例数 (%)

N：評価例数

■有効性

(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）

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

■SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性

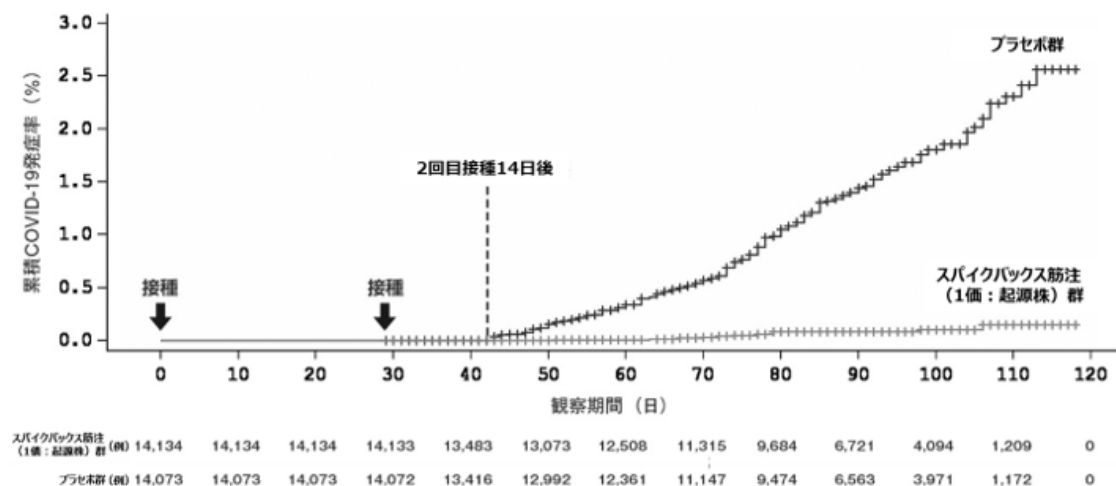
	スパイクバックス筋注 （1 価：起源株）群		プラセボ群		ワクチンの有効性 % [信頼区間] ^{a)}
	解析対象 （例）	COVID-19 確定例（例）	解析対象 （例）	COVID-19 確定例（例）	
中間解析	13,934	5	13,883	90	94.5 [81.8, 98.3]
主要解析	14,134	11	14,073	185	94.1 [89.3, 96.8]

COVID-19 確定例：RT-PCR 検査陽性かつ 2 つ以上の全身症状又は 1 つ以上の呼吸器症状を呈する症候性 COVID-19 で、43 日目以降に発症した症例

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

a) 投与群を共変量とし、年齢・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。中間解析は 99.1%信頼区間、主要解析は 95%信頼区間。

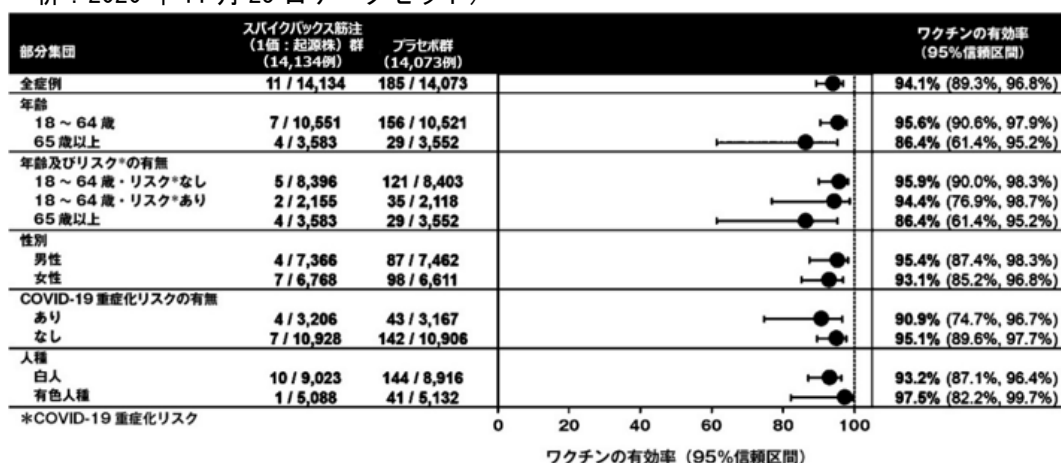
■43 日目以降に発症した COVID-19 の累積発症率（PP 対象集団）（主要解析：2020 年 11 月 25 日）



(2) 有効性の主要評価項目の部分集団解析（主要評価項目・サブグループ）

主要解析の時点における有効性の主要評価項目について、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）の有効性は、被験者背景の各部分集団の層間で大きな違いはなかった。

■COVID-19 に対する予防効果の部分集団解析のフォレストプロット（PP 対象集団）（主要解析：2020 年 11 月 25 日データセット）



ワクチンの有効性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。

■COVID-19 に対する予防効果の人種ごとの部分集団解析（PP 対象集団）（主要解析：2020 年 11 月 25 日データセット）

	COVID-19 発症数（例）		有効率 % [95%CI]
	スパイクバックス筋注 (1 価：起源株) 群 N=14,134	プラセボ群 N=14,073	
全体	11/14,134	185/14,073	94.1 (89.3, 96.8)
白人	11/11,253	166/11,174	93.5 (88.0, 96.5)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0/1,385	6/1,349	100
アジア人	0/620	5/689	100
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0/108	1/111	100
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島の住民	0/35	0/31	100
その他	0/299	2/295	100
多民族	0/295	3/307	100
未報告	0/86	1/64	100
不明	0/53	1/53	100

N：評価例数

(3) 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）

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

■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（PP 対象集団、FAS）（主要解析：2020 年 11 月 25 日データセット）

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。

■安全性

安全性は、少なくとも 1 回治験薬の接種を受けた 30,351 例で評価した。接種後 7 日間は電子日誌により副反応が収集され、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群でいずれかの接種後に発現頻度が 20%を超えた又は Grade 4 が複数例に発現した副反応の発現状況（全体及び Grade 3 以上）は以下のとおりであった。副反応の大部分は、接種後 1～2 日以内に発現し、持続期間中央値は 1～3 日であった。

■主な副反応の発現状況

	1 回目接種後						2 回目接種後					
	スパイクバックス筋注 （1 価：起源株）群			プラセボ群			スパイクバックス筋注 （1 価：起源株）群			プラセボ群		
	評価 例数	全体	Grade 3 以上 ^{a)}	評価 例数	全体	Grade 3 以上 ^{a)}	評価 例数	全体	Grade 3 以上 ^{a)}	評価 例数	全体	Grade 3 以上 ^{a)}
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 ^{b)}	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)

発現例数（%）

全体：Grade 1 以上

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

b) 口腔内体温が 38℃以上。Grade 3=39～40℃、Grade 4=40℃超とした。

接種後 7 日間の特定副反応（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 12,765/15,164 例（84.2%）、13,006/14,673 例（88.6%）であった。
また、全身性特定副反応の発現頻度はそれぞれ 8,320/15,167 例（54.9%）、11,652/14,677 例（79.4%）であった。

■接種後 7 日間の局所性特定副反応（特定副反応安全性解析対象集団）（主要解析：2020 年 11 月 25 日データセット）

	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=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
局所性 特定副反応*	15,164	15,151	14,673	14,562
全体	12,765 (84.2)	2,997 (19.8)	13,006 (88.6)	2,735 (18.8)
Grade 1	10,731 (70.8)	2,837 (18.7)	8,778 (59.8)	2,581 (17.7)
Grade 2	1,505 (9.9)	82 (0.5)	3,208 (21.9)	82 (0.6)
Grade 3	529 (3.5)	78 (0.5)	1,020 (7.0)	72 (0.5)
Grade 4	0	0	0	0
疼痛*	15,164	15,151	14,673	14,562
全体	12,690 (83.7)	2,658 (17.5)	12,943 (88.2)	2,477 (17.0)
Grade 3	416 (2.7)	55 (0.4)	604 (4.1)	40 (0.3)
紅斑／発赤*	15,163	15,151	14,673	14,562
全体	430 (2.8)	67 (0.4)	1,257 (8.6)	56 (0.4)
Grade 3	42 (0.3)	13 (<0.1)	287 (2.0)	15 (0.1)
腫脹／硬結*	15,163	15,151	14,673	14,562
全体	932 (6.1)	52 (0.3)	1,789 (12.2)	49 (0.3)
Grade 3	82 (0.5)	6 (<0.1)	254 (1.7)	11 (<0.1)
リンパ節症*	15,163	15,151	14,673	14,562
全体	1,553 (10.2)	722 (4.8)	2,090 (14.2)	567 (3.9)
Grade 3	49 (0.3)	27 (0.2)	67 (0.5)	19 (0.1)

発現例数 (%)

N：評価例数、全体：Grade 1 以上

* 当該事象のデータを入力した曝露被験者数

リンパ節症：治験薬を接種した腕と同側の限局性腋窩腫脹又は圧痛

疼痛及びリンパ節症の重症度分類は、Grade 1=活動に支障なし；Grade 2=活動に何らかの支障あり；Grade 3=日常活動を妨げる；Grade 4=救急外来受診又は入院と定義した。

紅斑／発赤及び腫脹／硬結の重症度分類は、Grade 1=25～50mm；Grade 2=51～100mm；Grade 3=100mm 超；Grade 4=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。

■接種後 7 日間の全身性特定副反応（特定副反応安全性解析対象集団）（主要解析：2020 年 11 月 25 日データセット）

	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=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
全身性 特定副反応*	15,167	15,155	14,677	14,565
全体	8,320 (54.9)	6,399 (42.2)	11,652 (79.4)	5,323 (36.5)
Grade 1	5,372 (35.4)	4,346 (28.7)	3,723 (25.4)	3,526 (24.2)
Grade 2	2,496 (16.5)	1,739 (11.5)	5,590 (38.1)	1,512 (10.4)
Grade 3	447 (2.9)	308 (2.0)	2,325 (15.8)	282 (1.9)
Grade 4	5 (<0.1)	6 (<0.1)	14 (<0.1)	3 (<0.1)
発熱*	15,164	15,153	14,669	14,559
全体	115 (0.8)	44 (0.3)	2,278 (15.5)	43 (0.3)
Grade 3	11 (<0.1)	2 (<0.1)	202 (1.4)	2 (<0.1)
Grade 4	4 (<0.1)	6 (<0.1)	13 (<0.1)	3 (<0.1)
頭痛*	15,163	15,150	14,673	14,562
全体	4,951 (32.7)	4,027 (26.6)	8,602 (58.6)	3,410 (23.4)
Grade 3	271 (1.8)	196 (1.3)	659 (4.5)	162 (1.1)
疲労*	15,163	15,150	14,673	14,560
全体	5,635 (37.2)	4,133 (27.3)	9,582 (65.3)	3,403 (23.4)
Grade 3	150 (1.0)	105 (0.7)	1,428 (9.7)	106 (0.7)
Grade 4	1 (<0.1)	0	0	0
筋肉痛*	15,163	15,150	14,673	14,560
全体	3,441 (22.7)	2,071 (13.7)	8,508 (58.0)	1,809 (12.4)
Grade 3	90 (0.6)	47 (0.3)	1,318 (9.0)	52 (0.4)
関節痛*	15,163	15,150	14,673	14,560
全体	2,511 (16.6)	1,783 (11.8)	6,284 (42.8)	1,569 (10.8)
Grade 3	60 (0.4)	37 (0.2)	770 (5.2)	44 (0.3)
Grade 4	1 (<0.1)	0	0	0
悪心／嘔吐*	15,163	15,150	14,673	14,560
全体	1,262 (8.3)	1,074 (7.1)	2,785 (19.0)	934 (6.4)
Grade 3	10 (<0.1)	12 (<0.1)	20 (0.1)	11 (<0.1)
Grade 4	0	0	1 (<0.1)	0
悪寒*	15,163	15,150	14,673	14,560
全体	1,253 (8.3)	878 (5.8)	6,482 (44.2)	809 (5.6)
Grade 3	24 (0.2)	14 (<0.1)	191 (1.3)	17 (0.1)

発現例数 (%)

N：評価例数、全体：Grade 1 以上

* 当該事象のデータを入力した曝露被験者数

発熱の重症度分類は、Grade 1=38.0～38.4℃；Grade 2=38.5～38.9℃；Grade 3=39.0～40.0℃；Grade 4=40.0℃超と定義した。
その他の特定副反応の重症度分類は、Grade 1=活動に支障なし；Grade 2=活動に何らかの支障あり；Grade 3=日常活動を妨げる；Grade 4=救急外来受診又は入院と定義した。

接種後 28 日間の非特定有害事象（主要評価項目）

■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=15,185	プラセボ群 N=15,166
全ての非特定有害事象	1,242 (8.2)	686 (4.5)
重篤な有害事象	6 (<0.1)	4 (<0.1)
死亡に至った有害事象	0	0
診療を要した有害事象	140 (0.9)	83 (0.5)
2 回目接種の中止に至った有害事象	18 (0.1)	15 (<0.1)
試験中止に至った有害事象	0	0
重度の有害事象	71 (0.5)	28 (0.2)

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。

■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（いずれかの群で 1%以上） （安全性解析対象集団）（主要解析：2020 年 11 月 25 日データセット）

器官別大分類 基本語	スパイクバックス筋注 (1 価：起源株) 群 N=15,185	プラセボ群 N=15,166
非特定有害事象が認められた被験者数	3,632 (23.9)	3,277 (21.6)
非特定有害事象件数	6,798	6,085
神経系障害	684 (4.5)	622 (4.1)
頭痛	466 (3.1)	458 (3.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	536 (3.5)	583 (3.8)
咳嗽	164 (1.1)	156 (1.0)
口腔咽頭痛	147 (1.0)	203 (1.3)
胃腸障害	478 (3.1)	440 (2.9)
下痢	189 (1.2)	162 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	671 (4.4)	617 (4.1)
関節痛	207 (1.4)	167 (1.1)
筋肉痛	200 (1.3)	181 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1,006 (6.6)	622 (4.1)
疲労	372 (2.4)	336 (2.2)
注射部位疼痛	151 (1.0)	54 (0.4)

発現例数 (%)

MedDRA ver. 23.0

N：評価例数

有害事象は、スパイクバックス筋注（1 価：起源株）接種前には認められなかった事象又はスパイクバックス筋注（1 価：起源株）接種後に重症度又は頻度が悪化した既存の事象と定義した。発現頻度は安全性データの解析対象被験者数に基づく。

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 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、器質性肺炎、呼吸不全（各 1 例）〕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。
- ・ 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。

■免疫原性

57 日目（初回免疫 2 回目接種後 28 日）時点の SARS-CoV-2 スパイクタンパク質に対する結合抗体の幾何平均値及び幾何平均増加倍率（副次評価項目）

57 日目の SARS-CoV-2 スパイクタンパク質に対する結合抗体の主な結果は、以下のとおりであった。

■57 日目時点の SARS-CoV-2 スパイクタンパク質に対する結合抗体の幾何平均値及び幾何平均増加倍率（IgG 抗体価）（免疫原性解析集団）

	スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群			プラセボ群		
	総数 N=1055	18 歳以上 65 歳未満 N=700	65 歳以上 N=355	総数 N=142	18 歳以上 65 歳未満 N=94	65 歳以上 N=48
n	1051	697	354	141	93	48
GMT [95%CI]	694.93 [664.87, 726.35]	740.67 [702.09, 781.36]	612.98 [567.50, 662.10]	0.71 [0.61, 0.84]	0.69 [0.57, 0.84]	0.76 [0.55, 1.03]
GMFR [95%CI]	971.09 [914.34, 1031.37]	1003.84 [928.98, 1084.72]	909.21 [828.36, 997.95]	1.06 [0.92, 1.23]	1.01 [0.84, 1.22]	1.17 [0.91, 1.49]
SCR (%) [95%CI]	99.6 [99.0, 99.9]	99.4 [98.5, 99.8]	100 [99.0, 100.0]	7.1 [3.5, 12.7]	4.3 [1.2, 10.8]	12.5 [4.7, 25.2]

N：解析対象例数、n：測定例数

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

GMT：57 日目、GMFR：57 日目／1 回目接種前

抗体価が定量下限（LLOQ）未満の場合、解析には $0.5 \times \text{LLOQ}$ の値が用いられた。

5) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（初回免疫）：P203 試験 Part A, B（海外データ）⁸⁾〔参考：スパイク
 バックス筋注（1 価：起源株）〕

■試験概要

目的	スパイクバックス筋注（1 価：起源株）を接種したときの有効性、免疫原性及び安全性を評価する
試験デザイン	無作為化、観察者盲検、プラセボ対照試験
対象・例数	新型コロナワクチン未接種の 12～17 歳の男女（3,726 例） ・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
主な選択基準	・スクリーニング時に 12～17 歳の健康な男女 ・スクリーニング時に WHO Child Growth Standards に基づき BMI$\geq$3 パーセントイル ・妊娠の可能性のない*女性又は、妊娠の可能性のある女性では以下 3 点を満たす ・スクリーニング時、1 回目接種時及び 2 回目接種時の妊娠検査陰性 ・1 回目接種前 28 日間、妊娠につながる行為をしていない ・現在、適切な避妊を行っており、2 回目接種後 3 ヶ月まで、適切な避妊を行うことに同意している * 初潮前又は避妊手術（両側卵管結紮術、両側卵巣摘除術又は子宮摘出術）の施術歴と定義した等
主な除外基準	・スクリーニング前 28 日以内に米国外へ渡航歴のある者 ・妊娠中又は授乳中の者 ・スクリーニング前 24 時間以内に急性疾患又は 38℃以上の発熱を認めた者 ・治験中のコロナウイルス（SARS-CoV-2、SARS-CoV、MERS-CoV）ワクチンの接種歴のある者 ・COVID-19 に対する予防のための治験薬による治療を受けている者 ・ワクチン接種後にアナフィラキシー、蕁麻疹、又はその他の重大な有害事象の既往のある者 ・1 回目接種前 28 日以内に承認されたワクチンの接種歴のある者、又は最終接種後 28 日以内に承認されたワクチンの接種を受ける予定がある者 ・登録前 6 ヶ月以内に合計 14 日を超える全身免疫抑制剤又は免疫修飾薬の投与を受けた者（コルチコステロイドの場合、プレドニゾン換算で 20mg/日以上）。タクロリムス外用薬は、登録前 14 日以内に使用がなければ登録可能である。吸入ステロイド、鼻腔ステロイド、局所ステロイドは使用可能である ・登録前 3 ヶ月以内に免疫グロブリン製剤又は血液製剤を投与された者 ・スクリーニング前 28 日以内に 450mL 以上の献血をした者、又は試験期間中に献血をする予定がある者 ・スクリーニング前 28 日以内に他の介入臨床試験に参加した、又は試験期間中に参加する予定がある者 等
方法	対象を 2：1 の比率で無作為に割付け、28 日間隔でスパイクバックス筋注（1 価：起源株）100 μ g 又はプラセボを 2 回筋肉内接種した。
主要評価項目	免疫原性 ・P203 試験の 12～17 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）時点のシュードウイルスに対する中和抗体の幾何平均比（GMR） ・P203 試験の 12～17 歳と P301 試験の 18～25 歳の 57 日目時点のシュードウイルス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〕
副次評価項目	有効性 ・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 等

解析計画	解析対象集団 <u>最大の解析対象集団 (FAS)</u>：無作為化され、治験薬の接種を受けた全被験者 <u>免疫原性解析対象集団</u>：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、ベースライン時及び接種後の抗体評価を 1 回以上受けている全被験者 <u>治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団 (PPIS)</u>：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 <u>特定副反応安全性解析対象集団</u>：治験薬の接種を受け、特定副反応データを提供した全被験者 <u>安全性解析対象集団</u>：無作為化され、治験薬の接種を受けた全被験者 <u>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)</u>：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 <u>統計学的仮説</u> 免疫原性の主要評価項目について、P203 試験の 12～17 歳の抗体応答（GMR 及び SRR の差に基づく）の P301 試験の 18～25 歳に対する非劣性の解析を実施することとした。 中和抗体価が定量下限（LLOQ）未満の場合、$0.5 \times \text{LLOQ}$ 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（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 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。 有効性 群間ハザード比（HR）から算出した減少率 $(1 - \text{HR}) \times 100$ 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⁹⁾（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。

*2 RT-PCR 検査及び SARS-CoV-2 ス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

		スパイクバックス筋注 (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

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 スパイクボックス筋注 (1 価：起源株) N=340	P301 試験 18～25 歳 スパイクボックス筋注 (1 価：起源株) 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)
民族	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)
	不明	1 (0.3)	2 (0.7)
	報告なし	9 (2.6)	0
BMI	30kg/m ² 未満	316 (92.9)	233 (76.4)
	30kg/m ² 以上	24 (7.1)	71 (23.3)
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

■免疫原性

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（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中和抗体の幾何平均比及び中和抗体応答率の差

年齢	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)
中和抗体価	N	GLSM ^{a, b)} [両側 95%CI]	N	GLSM ^{a, b)} [両側 95%CI]	1.077 [0.939, 1.236]
	340	1401.670 [1276.300, 1539.355]	296	1301.312 [1176.979, 1438.780]	
中和抗体 応答率 ^{d)}	n/N	% [両側 95%CI]	n/N	% [両側 95%CI]	抗体応答率の差 [両側 95%CI] ^{e)}
	336/340	98.8 [97.0, 99.7]	292/296	98.6 [96.6, 99.6]	0.2 [-1.8, 2.4]

中和抗体価（50%阻害希釈倍率）

N：評価例数、n：中和抗体応答がみられた被験者数

CI：信頼区間、GLSM：幾何最小二乗平均、GMR：幾何平均比

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

b) 臨床試験〔海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（P203 試験 Part A, B）、海外第Ⅲ相試験（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) 抗体価が LLOQ 未満から LLOQ 以上へ変化した被験者の割合又はベースラインから 3.3 倍以上上昇した被験者の割合

e) 非劣性マージンは-10%〔抗体応答率の差（12～17 歳－18～25 歳）の両側 95%CI 下限＞-10%〕と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が＞-5%とされた。

■安全性

接種後 7 日間の特定副反応（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。

■接種後 7 日間の特定副反応

	1 回目接種後						2 回目接種後					
	スパイクバックス筋注 （1 価：起源株）群			プラセボ群			スパイクバックス筋注 （1 価：起源株）群			プラセボ群		
	評価 例数	全体	Grade 3 以上 ^{a)}	評価 例数	全体	Grade 3 以上 ^{a)}	評価 例数	全体	Grade 3 以上 ^{a)}	評価 例数	全体	Grade 3 以上 ^{a)}
局所性 特定 副反応	2,482	2,339 (94.2)	170 (6.8)	1,238	455 (36.8)	1 (< 0.1)	2,478	2,314 (93.4)	220 (8.9)	1,220	398 (32.6)	3 (0.2)
注射 部位 疼痛	2,482	2,310 (93.1)	133 (5.4)	1,238	431 (34.8)	1 (< 0.1)	2,478	2,290 (92.4)	126 (5.1)	1,220	370 (30.3)	3 (0.2)
紅斑／ 発赤	2,482	334 (13.5)	21 (0.8)	1,238	8 (0.6)	0	2,478	484 (19.5)	72 (2.9)	1,220	11 (0.9)	0
腫脹／ 硬結	2,482	403 (16.2)	27 (1.1)	1,238	12 (1.0)	0	2,478	509 (20.5)	56 (2.3)	1,220	12 (1.0)	0
リンパ 節症 ^{b)}	2,481	578 (23.3)	10 (0.4)	1,238	101 (8.2)	0	2,477	519 (21.0)	7 (0.3)	1,220	61 (5.0)	0
全身性 特定 副反応	2,482	1,701 (68.5)	108 (4.4)	1,238	687 (55.5)	36 (2.9)	2,478	2,134 (86.1)	343 (13.8)	1,220	561 (46.0)	26 (2.1)
発熱	2,480	63 (2.5)	9 (0.4)	1,238	12 (1.0)	1 (< 0.1)	2,477	302 (12.2)	47 (1.9)	1,219	12 (1.0)	2 (0.2)
頭痛	2,480	1,106 (44.6)	56 (2.3)	1,238	477 (38.5)	17 (1.4)	2,478	1,739 (70.2)	113 (4.6)	1,220	370 (30.3)	14 (1.1)
疲労	2,481	1,188 (47.9)	33 (1.3)	1,238	453 (36.6)	18 (1.5)	2,478	1,679 (67.8)	188 (7.6)	1,220	353 (28.9)	10 (0.8)
筋肉痛	2,480	668 (26.9)	24 (1.0)	1,238	205 (16.6)	10 (0.8)	2,477	1,154 (46.6)	129 (5.2)	1,220	153 (12.5)	3 (0.2)
関節痛	2,480	371 (15.0)	15 (0.6)	1,238	143 (11.6)	5 (0.4)	2,477	716 (28.9)	57 (2.3)	1,220	113 (9.3)	2 (0.2)
悪心／ 嘔吐	2,480	281 (11.3)	2 (< 0.1)	1,238	110 (8.9)	0	2,477	591 (23.9)	3 (0.1)	1,220	106 (8.7)	0
悪寒	2,480	456 (18.4)	4 (0.2)	1,238	138 (11.1)	1 (< 0.1)	2,477	1,066 (43.0)	11 (0.4)	1,220	97 (8.0)	0

発現例数 (%)

評価例数：電子日誌により評価した例数、全体：Grade 1 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。

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象。紅斑／発赤については 100mm を超える場合、発熱については 39℃ 以上の場合を Grade 3 以上と定義した。

b) 腋窩の腫脹又は圧痛

接種後 28 日間の非特定有害事象（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
Grade 3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)
Grade 3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。

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。
- 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。
- 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。

■有効性

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）

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

■SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性

スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群		プラセボ群		VE（%） [両側 95%CI]
解析対象 （例）	COVID-19 確定例 （例）	解析対象 （例）	COVID-19 確定例 （例）	
2,139	0	1,042	4	100.0 [28.9, NE]

NE：評価不能、CI：信頼区間

COVID-19 確定例：RT-PCR 検査陽性かつ 2 つ以上の全身症状又は 1 つ以上の呼吸器症状を呈する症候性 COVID-19 で、43 日目以降に発症した症例

6) 海外第Ⅱa 相試験（追加免疫）：P201 試験 Part B（海外データ）^{10, 11)}〔参考：スパイクバックス筋注（1 価：起源株）〕

※ 本試験の追加免疫後の免疫原性データについて、初回免疫時の 2 用量群を併合したデータを用いて、起源株に対する中和抗体価の GMT 及び中和抗体応答率を主要評価項目とし、海外第Ⅲ相試験（P301 試験）の初回免疫後の免疫原性データに対する非劣性を検証する免疫ブリッジング解析を計画した。

■試験概要

目的	追加免疫としてスパイクバックス筋注（1 価：起源株）を接種したときの免疫原性及び安全性を評価する
試験デザイン	非盲検試験
対象・例数	初回免疫としてスパイクバックス筋注（1 価：起源株）50μg ^{*1} 又は100μg を2回接種した18歳以上の健康成人男女 ・スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群：373 例
主な選択基準	・同意取得時で18歳以上であり、かつBMIが18kg/m ² 以上30kg/m ² 以下で、健康状態が良好である者 ・男性及び妊娠の可能性のある女性では、治験実施計画書に規定された避妊要件を遵守することに同意した者
主な除外基準	・SARS-CoV-2 感染の既往がある者 ・SARS-CoV-2 感染又はCOVID-19 患者との接触歴がある者 ・スクリーニング前28日以内に米国外へ渡航歴のある者 ・医療従事者又は救急対応チームのメンバーである者 ・介護施設に居住している者 ・除外基準に該当する既往歴や検査結果がある被験者 等
方法	初回免疫から少なくとも6～8ヵ月経過後、組み入れ対象とし、追加免疫1回目としてスパイクバックス筋注（1 価：起源株）50μg を1回筋肉内接種した。 ※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100μg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100μgの用量群とP301試験の2回目接種例の成績を紹介する。
主要評価項目	免疫原性 ・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 安全性 ・接種後7日間の特定副反応 ・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
副次評価項目	免疫原性 ・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
解析計画	解析対象集団 <u>最大の解析対象集団（FAS）</u> ：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 <u>治験実施計画書に適合した（PP）対象集団</u> ：FASのうち、ベースライン時のSARS-CoV-2 検査が陰性 ^{*2} で、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、主要評価時点である29日目に免疫原性の評価を受けた全被験者 <u>特定副反応安全性解析対象集団</u> ：治験薬の接種を受け、特定副反応データを提供した全被験者 <u>安全性解析対象集団</u> ：治験薬の接種を受けた全被験者

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。

解析計画	免疫原性 <u>統計学的仮説</u> 免疫原性の主要評価項目について、P201 試験の追加免疫による抗体応答 (GMR 及び SRR の差に基づく) の P301 試験に対する非劣性の解析を実施することとした。
	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。

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

*2 RT-PCR 検査及び SARS-CoV-2 スクロ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

		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
	報告なし	0
民族	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)

症例数 (%)

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。

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。

■免疫原性

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（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。

P201 試験の 29 日目時点における中和抗体の幾何平均増加倍率（GMFR）（95%CI）は 12.99（11.04, 15.29）であり、中和抗体応答率（95%CI）は 87.9%（81.6, 92.7）であった。

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。

■29 日目時点のシュードウイルスに対する中和抗体の幾何平均比及び中和抗体応答率

	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		GMR [両側 95%CI] ^{b)} (追加免疫後vs初回免疫後)
	N	GLSM ^{a, b)} [両側 95%CI]	N	GLSM ^{a, b)} [両側 95%CI]	
中和抗体価	149	1802.426 [1548.020, 2098.643]	1053	1026.854 [967.880, 1089.420]	1.755 [1.496, 2.060]
中和抗体 応答率 ^{c)}	n/N	% [両側 95%CI]	n/N	% [両側 95%CI]	抗体応答率の差 [両側 95%CI]
	131/149	87.9 [81.6, 92.7]	1033/1050	98.4 [97.4, 99.1]	-10.5 [-16.7, -6.1]

中和抗体価（50%阻害希釈倍率）

N：評価例数、n：中和抗体応答がみられた被験者数

CI：信頼区間、GLSM：幾何最小二乗平均、GMR：幾何平均比

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

b) 臨床試験〔海外第 II a 相試験（P201 試験 Part B）、海外第 III 相試験（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

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

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。

■安全性

安全性は、初回免疫としてスパイクバックス筋注（1 価：起源株）100 μ g の 2 回接種を完了した後、追加免疫としてスパイクバックス筋注（1 価：起源株）50 μ g を 1 回接種した 171 例で評価した。

接種後 7 日間の特定副反応（主要評価項目）

局所性特定副反応の発現頻度は 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。

■接種後 7 日間の特定副反応

	評価例数	全体	Grade 3 以上 ^{a)}
局所性特定副反応	167	143 (85.6)	8 (4.8)
注射部位疼痛	167	140 (83.8)	6 (3.6)
紅斑／発赤	167	8 (4.8)	1 (0.6)
腫脹／硬結	167	9 (5.4)	1 (0.6)
リンパ節症	167	34 (20.4)	1 (0.6)
全身性特定副反応	167	126 (75.4)	12 (7.2)
発熱	166	11 (6.6)	2 (1.2)
頭痛	167	92 (55.1)	2 (1.2)
疲労	167	98 (58.7)	7 (4.2)
筋肉痛	167	82 (49.1)	5 (3.0)
関節痛	167	69 (41.3)	5 (3.0)
悪心／嘔吐	167	19 (11.4)	0
悪寒	167	59 (35.3)	0

発現例数 (%)

評価例数：電子日誌により評価した例数、全体：Grade 1 以上

a) 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「日常活動を妨げる」以上と報告された有害事象

接種後 28 日間の非特定有害事象（主要評価項目）

■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） N=171
全ての非特定有害事象	7 (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 (1.2)
試験中止に至った有害事象	0
重度の有害事象	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。

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。

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、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。
- ・ 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。
- ・ 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。

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。

7) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（追加免疫）：P203 試験 Part C（海外データ）¹²⁾〔参考：スパイクバックス筋注（1 価：起源株）〕

■試験概要

目的	追加免疫としてスパイクバックス筋注（1 価：起源株）を接種したときの有効性、免疫原性及び安全性を評価する
試験デザイン	非盲検試験
対象・例数	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 ・スパイクバックス筋注（1 価：起源株）群：1,346 例
主な選択基準	- 過去に P203 試験に登録され、Part A 又は Part B に参加し、最終接種から少なくとも 5 ヶ月経過している - 妊娠の可能性がある女性では、追加免疫 1 回目接種日の妊娠検査陰性
主な除外基準	- 妊娠中又は授乳中の者 - スクリーニング前 24 時間以内に急性疾患又は 38℃以上の発熱を認めた者 - Part A への登録後、ワクチン接種後にアナフィラキシー、蕁麻疹、又はその他の重大な有害事象の既往のある者 - 追加免疫 1 回目接種前 28 日以内に認可又は承認されたワクチンの接種歴のある者、又は最終接種後 28 日以内に承認されたワクチンの接種を受ける予定がある者 - 追加免疫 1 回目接種前 14 日以内にインフルエンザワクチンの接種歴のある者、又は最終接種後 14 日以内にインフルエンザワクチンの接種を受ける予定がある者 - スクリーニング前 28 日以内に他の介入臨床試験に参加した、又は試験期間中に参加する予定がある者 等
方法	初回免疫から少なくとも 5 ヶ月経過後、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。
主要評価項目	免疫原性 - P203 試験の 12～17 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）時点の中和抗体の GMR - P203 試験の 12～17 歳の 29 日目時点と、P301 試験の 18～25 歳の 57 日目時点の中和抗体の抗体応答率の差 安全性 - 接種後 7 日間の特定副反応 - 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〕
探索的評価項目	有効性 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 <u>最大の解析対象集団（FAS）</u>：治験薬の接種を受けた全被験者 <u>免疫原性解析対象集団</u>：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 <u>治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団（PPIS）</u>：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 <u>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）</u>：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 <u>特定副反応安全性解析対象集団</u>：治験薬の接種を受け、特定副反応データを提供した全被験者 <u>安全性解析対象集団</u>：治験薬の接種を受けた全被験者 <u>mITT1 解析対象集団</u>：FAS のうち、追加免疫前の SARS-CoV-2 検査が陰性*で、かつ正しく追加免疫された被験者

解析計画	免疫原性 統計学的仮説 免疫原性の主要評価項目について、P203 試験の 12～17 歳の追加免疫による抗体応答（GMR 及び SRR の差に基づく）の P301 試験の 18～25 歳に対する非劣性の解析を実施することとした。 P203 試験の 12～17 歳〔スパイクバック筋注（1 価：起源株）群〕の 29 日目の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（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が≥0.8 (2) 抗体応答率の差（12～17 歳－18～25 歳）の両側 95%CI 下限＞-10% 安全性 特定副反応の要約を除く、全ての安全性解析は安全性解析対象集団を用いた。特定副反応の要約は特定副反応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. 「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. 「CDC の症例定義」：事前に規定した 1 つ以上の臨床症状及び RT-PCR 陽性 COVID-19 症例数及び 1,000 人月あたりの発症率（試験期間全体及び暦月別）を算出した。
------	---

* RT-PCR 検査及び SARS-CoV-2 ス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

		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

■免疫原性

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 $\geq$ 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中和抗体の幾何平均比及び抗体応答率の差

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

N：評価例数、n：中和抗体応答がみられた被験者数

CI：信頼区間、GLSM：幾何最小二乗平均値、GMR：幾何平均比、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 $0.5 \times \text{LLOQ}$ 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〔海外第 II/III 相試験 (P203 試験 Part C)、海外第 III 相試験 (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 $\geq$ 0.8 とされた。

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

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

■安全性

接種後 7 日間の特定副反応（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 日間の特定副反応

	P203 試験 12～17 歳 スパイクボックス筋注 (1 価：起源株) N=1,294	P301 試験 18～25 歳 スパイクボックス筋注 (1 価：起源株) N=2,485
特定副反応 N1	1,294	2,485
全体	1,231 (95.1)	2,466 (99.2)
Grade 3	142 (11.0)	626 (25.2)
Grade 4	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)
Grade 3	55 (4.3)	344 (13.8)
Grade 4	0	0
疼痛 N1	1,294	2,485
全体	1,179 (91.1)	2,415 (97.2)
Grade 3	38 (2.9)	227 (9.1)
Grade 4	0	0
紅斑／発赤 N1	1,293	2,485
全体	119 (9.2)	641 (25.8)
Grade 3	9 (0.7)	86 (3.5)
Grade 4	0	0
腫脹／硬結 N1	1,293	2,485
全体	174 (13.5)	688 (27.7)
Grade 3	9 (0.7)	80 (3.2)
Grade 4	0	0
リンパ節症 N1	1,293	2,484
全体	363 (28.1)	859 (34.6)
Grade 3	3 (0.2)	16 (0.6)
Grade 4	0	0
全身性特定副反応 N1	1,293	2,485
全体	990 (76.6)	2,284 (91.9)
Grade 3	105 (8.1)	411 (16.5)
Grade 4	0	3 (0.1)
発熱 N1	1,279	2,484
全体	78 (6.1)	340 (13.7)
Grade 3	8 (0.6)	54 (2.2)
Grade 4	0	1 (<0.1)
頭痛 N1	1,293	2,485
全体	739 (57.2)	1,947 (78.4)
Grade 3	28 (2.2)	160 (6.4)
Grade 4	0	1 (<0.1)
疲労 N1	1,293	2,485
全体	759 (58.7)	1,868 (75.2)
Grade 3	52 (4.0)	210 (8.5)
Grade 4	0	0

	P203 試験 12～17 歳 スパイクバックス筋注 (1 価：起源株) N=1,294	P301 試験 18～25 歳 スパイクバックス筋注 (1 価：起源株) N=2,485
筋肉痛 N1	1,293	2,484
全体	523 (40.4)	1,349 (54.3)
Grade 3	44 (3.4)	143 (5.8)
Grade 4	0	0
関節痛 N1	1,293	2,484
全体	311 (24.1)	859 (34.6)
Grade 3	17 (1.3)	66 (2.7)
Grade 4	0	0
悪心／嘔吐 N1	1,293	2,484
全体	231 (17.9)	728 (29.3)
Grade 3	2 (0.2)	4 (0.2)
Grade 4	0	1 (<0.1)
悪寒 N1	1,293	2,484
全体	396 (30.6)	1,219 (49.1)
Grade 3	7 (0.5)	13 (0.5)
Grade 4	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：Grade 1 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、Grade 3=100mm 超；Grade 4=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、Grade 3=39.0～40.0℃；Grade 4=40.0℃超と定義した。

その他の特定副反応の重症度分類は、Grade 3=日常活動を妨げる；Grade 4=救急外来受診又は入院と定義した。

接種後 28 日間の非特定有害事象（主要評価項目）

■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=1,346
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
Grade 3 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）
Grade 3 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。

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。
- ・ 死亡に至った有害事象は認められなかった。
- ・ 診療を要した有害事象（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。

■有効性

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海外第 II/III 相試験（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 [mITT1 集団（Part C、追加投与）]

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

N：評価例数、N1：リスクのある被験者、n：COVID-19 発症例数、CI：信頼区間、mITT1：Part C の FAS のうち、追加免疫前の SARS-CoV-2 検査が陰性（RT-PCR 検査及び SARS-CoV-2 ス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）、かつ正しく追加免疫された被験者

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 15 日目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 SARS-CoV-2 ワクチン接種、データカットオフのいずれか早い日までの合計月数と定義した。

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

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当資料なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) mRNA-1273.251 の初回免疫（2 回投与）による免疫原性（マウス）¹³⁾

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 例）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。

*1 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

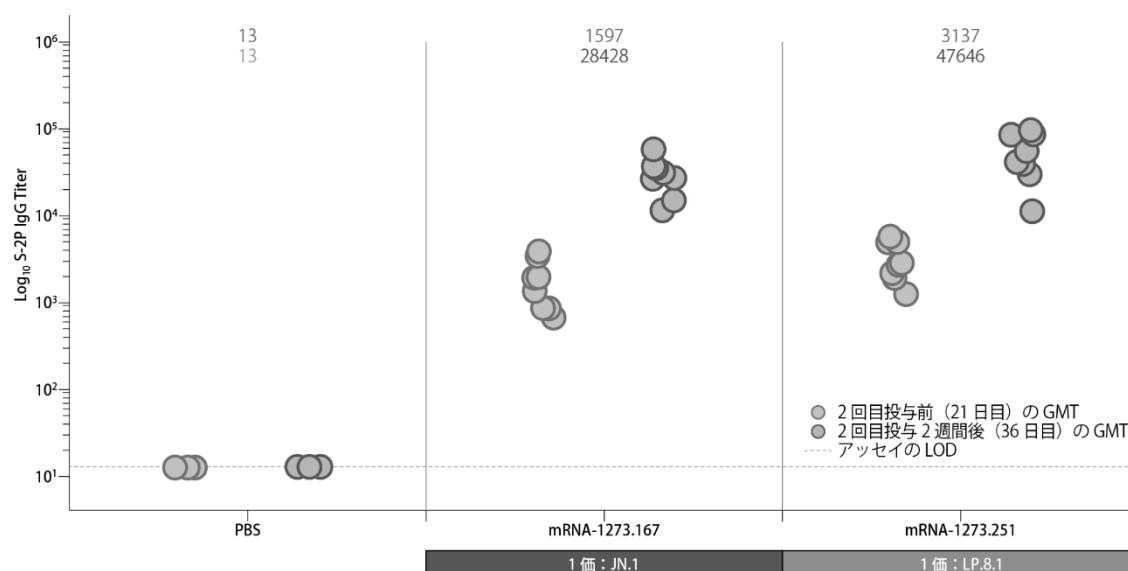
*2 mRNA-1273.712：オミクロン株 KP.2 の S-2P 抗原をコードする mRNA を含む 1 価ワクチン（国内未承認薬）

*3 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

※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

■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



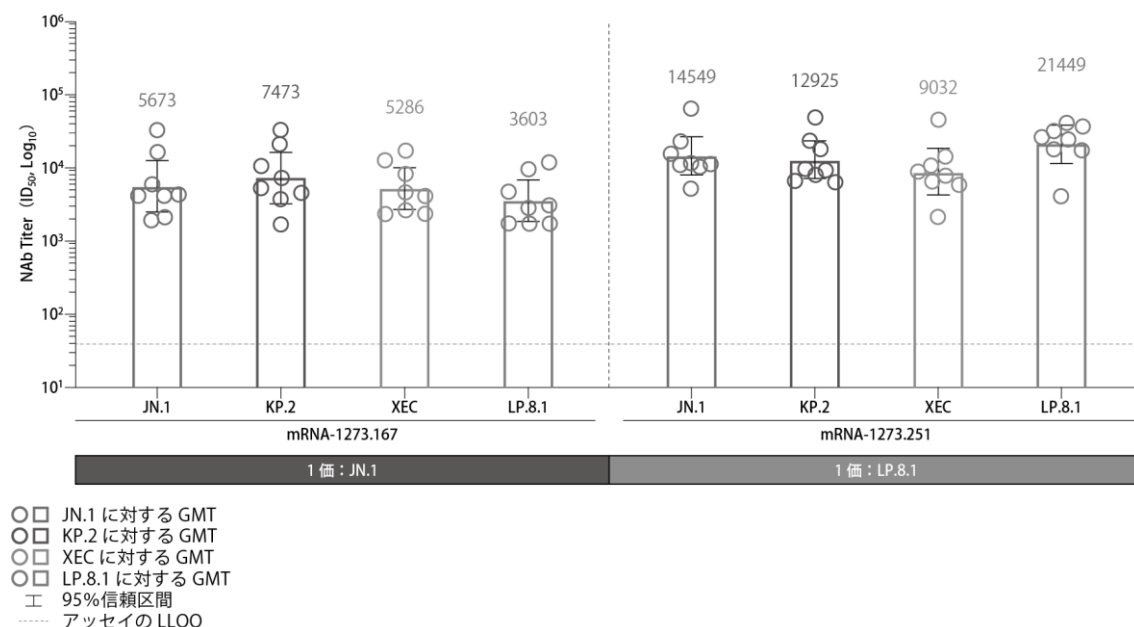
GMT：幾何平均抗体価、IgG：免疫グロブリン G、LOD：検出限界、PBS：リン酸緩衝生理食塩水、S-2P：ドメイン内に 2 つのプロリン置換を有するように修飾したスパイクタンパク質

図中の上部の数値のうち、上段は 2 回目投与前（21 日目）の GMT、下段は 2 回目投与 2 週間後（36 日目）の GMT を示す。

また、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 VSV を用いた PSVNA で測定した。

36 日目の mRNA-1273.251 投与マウスにおける LP.8.1 に対する GMT は、mRNA-1273.167 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以下に示す。

■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



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

GMT：幾何平均抗体価、ID₅₀：50%阻害希釈倍率、LLOQ：定量下限、NAb：中和抗体、PSVNA：シュードウイルス中和試験、VSV：水疱性口内炎ウイルス

図中の上部の数値は GMT を示す。

[スパイクバックス筋注シリンジ 12 歳以上用／6 ヶ月～11 歳用（1 価：オミクロン株 LP.8.1）承認時資料：2025 年 8 月]

2) mRNA-1273.251 の追加免疫（3 回目投与）による免疫原性（マウス）¹⁴⁾

mRNA-1273.251^{*1} 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 例）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^{*2} 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^{*3} 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^{*4} と mRNA-1273.712^{*5} 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^{*6} 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。

*1 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

*2 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

*3 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）

*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

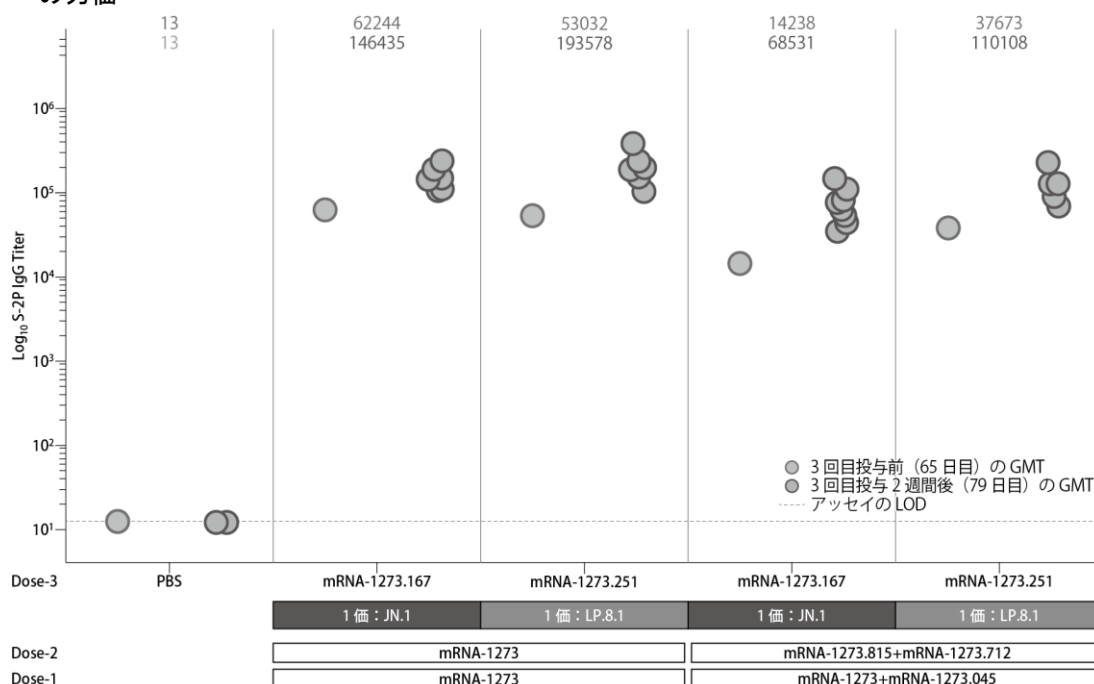
*5 mRNA-1273.712 : オミクロン株 KP.2 の S-2P 抗原をコードする mRNA を含む 1 価ワクチン（国内未承認薬）

*6 mRNA-1273.167 : 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

※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

■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



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、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

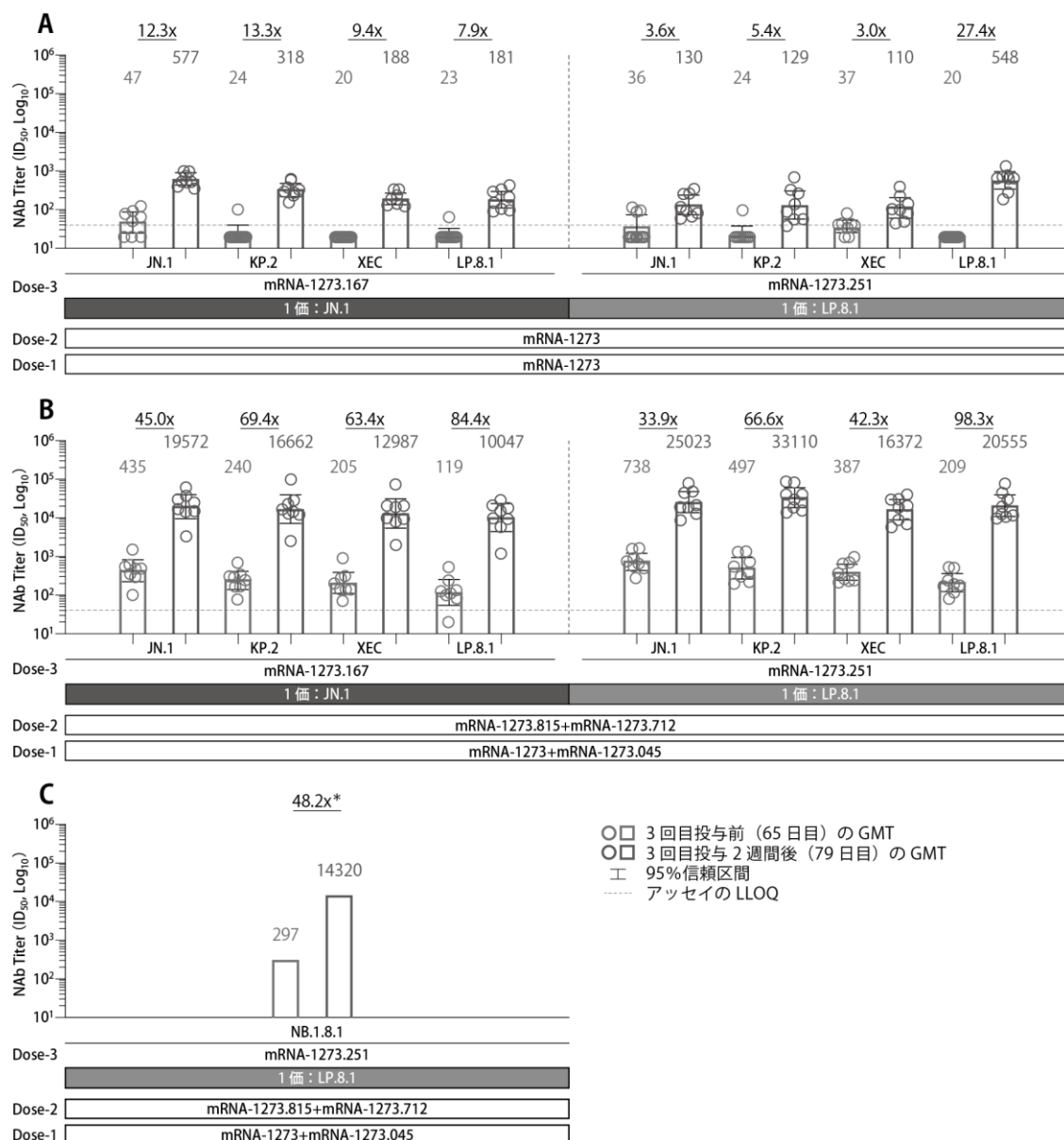
図中の上部の数値のうち、上段は 3 回目投与前（65 日目）の GMT、下段は 3 回目投与 2 週間後（79 日目）の GMT を示す。

また、65 日目及び 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 VSV を用いた PSVNA で測定した。

レジメン 1 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 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（A）。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（B、C）。

※ グラフの数値より算出

■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



JN.1、KP.2、XEC、LP.8.1、NB.1.8.1：SARS-CoV-2 オミクロン株亜種

GMT：幾何平均抗体価、ID₅₀：50%阻害希釈倍率、LLOQ：定量下限、NAb：中和抗体、PSVNA：シュードウイルス中和試験、VSV：水疱性口内炎ウイルス

図中の上部の数値は GMT を示す。

[スパイクバックス筋注シリンジ 12 歳以上用／6 ヶ月～11 歳用（1 価：オミクロン株 LP.8.1）承認時資料：2025 年 8 月]

3) mRNA-1273.045 にコードされた SARS-CoV-2 S-2P.045 の発現の評価 (*in vitro*)¹⁵⁾ [参考: スパイクバックス筋注 (2 価: 起源株/オミクロン株 BA.4-5)]

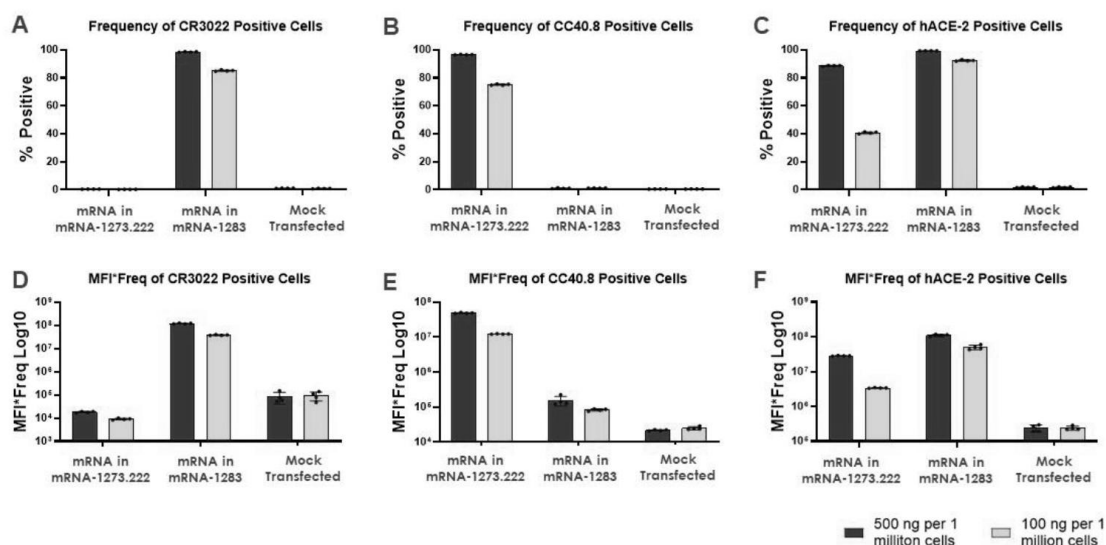
mRNA-1273.045^{*1} にコードされている SARS-CoV-2 S-2P.045 (オミクロン株 BA.4/BA.5) 抗原の発現を検証するため、Expi293 細胞に mRNA-1273.045 又は mRNA-1283^{*2} (ポジティブコントロール) 100ng/mL 及び 500ng/mL を導入し、48 時間後に細胞を回収した。起源株及び 2022 年 7 月時点までに認められた変異株のスパイクタンパク質の N 末端ドメイン (NTD) に特異的なモノクローナル抗体 (CC40.8) (B、E)、起源株のスパイクタンパク質の受容体結合ドメイン (RBD) に特異的なモノクローナル抗体 (CR3022) (A、D)、起源株及び 2022 年 7 月時点までに認められた変異株のスパイクタンパク質の受容体結合モチーフ (RBM) に結合する組換え hACE2 (C、F) を用いたフローサイトメトリーにより、SARS-CoV-2 S-2P.045 抗原の発現の頻度 (A~C) と強度 (D~F) を解析した。

SARS-CoV-2 S-2P.045 抗原の発現は、CC40.8 (B、E) 及び組換え hACE2 (C、F) により検出された。SARS-CoV-2 S-2P.045 抗原には CR3022 の結合エпитープがないため、CR3022 では検出されなかった (A、D)。mRNA-1283 にコードされた抗原の発現は、CR3022 (A、D) 及び組換え hACE2 (C、F) で検出されたが、CC40.8 (B、E) では検出されなかった。

*1 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 (未承認薬)

*2 mRNA-1283: 起源株のスパイクタンパク質の NTD と RBD を連結し、膜貫通ドメインで細胞膜に挿入したもの (NTD-RBD-HATM) をコードする mRNA を含む 1 価ワクチン (未承認薬)

■ Expi293 細胞における導入 48 時間後の抗原の発現 (*in vitro*)



hACE2: ヒトアンジオテンシン変換酵素 2、MFI: 平均蛍光強度、MFI*Freq: 陽性細胞数に MFI を乗じた値

mRNA-1283 (1 価ワクチン) は、起源株のスパイクタンパク質の NTD と RBD を連結し、膜貫通ドメインで細胞膜に挿入したもの (NTD-RBD-HATM) をコードする mRNA を含む。Mock Transfected とは、トランスフェクションの際に mRNA を使用しないことを意味する。

[スパイクバックス筋注 (2 価: 起源株/オミクロン株 BA.4-5) 追加免疫承認時資料: 2022 年 11 月]

4) mRNA-1273 の免疫原性及び免疫応答 (マウス)^{16, 17)} [参考: スパイクバックス筋注 (1 価: 起源株)]

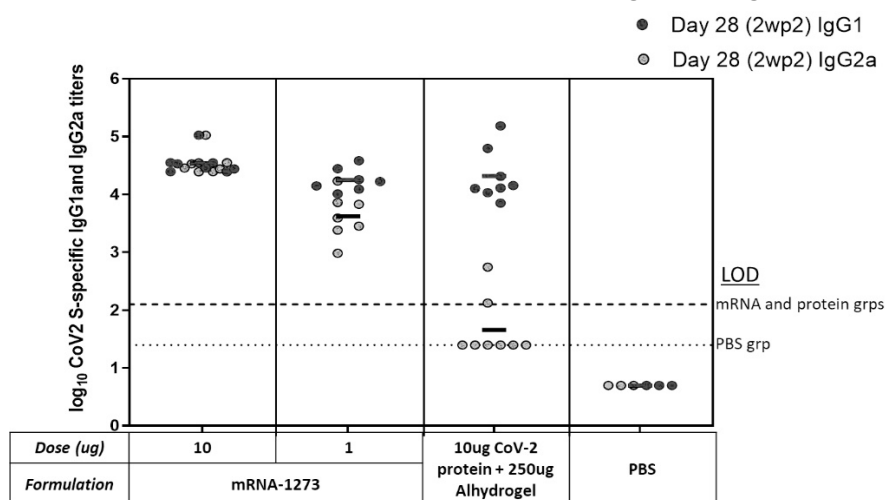
若齢 (約 8~9 週齢) の雌 BALB/c マウスに、mRNA-1273*¹ 10 μ g (8 例)、mRNA-1273 1 μ g (7 例)、alum アジュバント 250 μ g を添加した SARS-CoV-2 S-2P タンパク質 10 μ g (8 例)、リン酸緩衝生理食塩水 (3 例) を 2 週間間隔で 2 回筋肉内投与した。

1 μ g 又は 10 μ g の mRNA-1273 の 2 回投与は、alum アジュバント添加 SARS-CoV-2 S-2P タンパク質を 2 回投与したマウスの追加免疫 2 週間後と同程度の水準で、SARS-CoV-2 S 特異的結合抗体 (総 IgG) の中抗体価及び中和活性が誘導された。mRNA-1273 投与後には用量依存的な中和抗体価の上昇が認められ、用量 10 μ g では 1 μ g よりも高い反応が得られた。

1 μ g 又は 10 μ g の mRNA-1273 を 2 回投与したマウスでは高力価の IgG1 及び IgG2a が検出され、alum アジュバント添加 SARS-CoV-2 S-2P タンパク質を投与したマウスでは、高力価の IgG1 及び低力価の IgG2a が認められた。IgG2a/IgG1 比より、1 μ g 又は 10 μ g の mRNA-1273 を 2 回投与したマウスでは Th1 指向性の免疫応答と一致する抗体サブクラスプロファイルを示すことが示され、alum アジュバント添加 SARS-CoV-2 S-2P タンパク質を投与したマウスでは、Th2 指向性の免疫応答と一致する IgG1 抗体サブクラス優位の応答を示した。

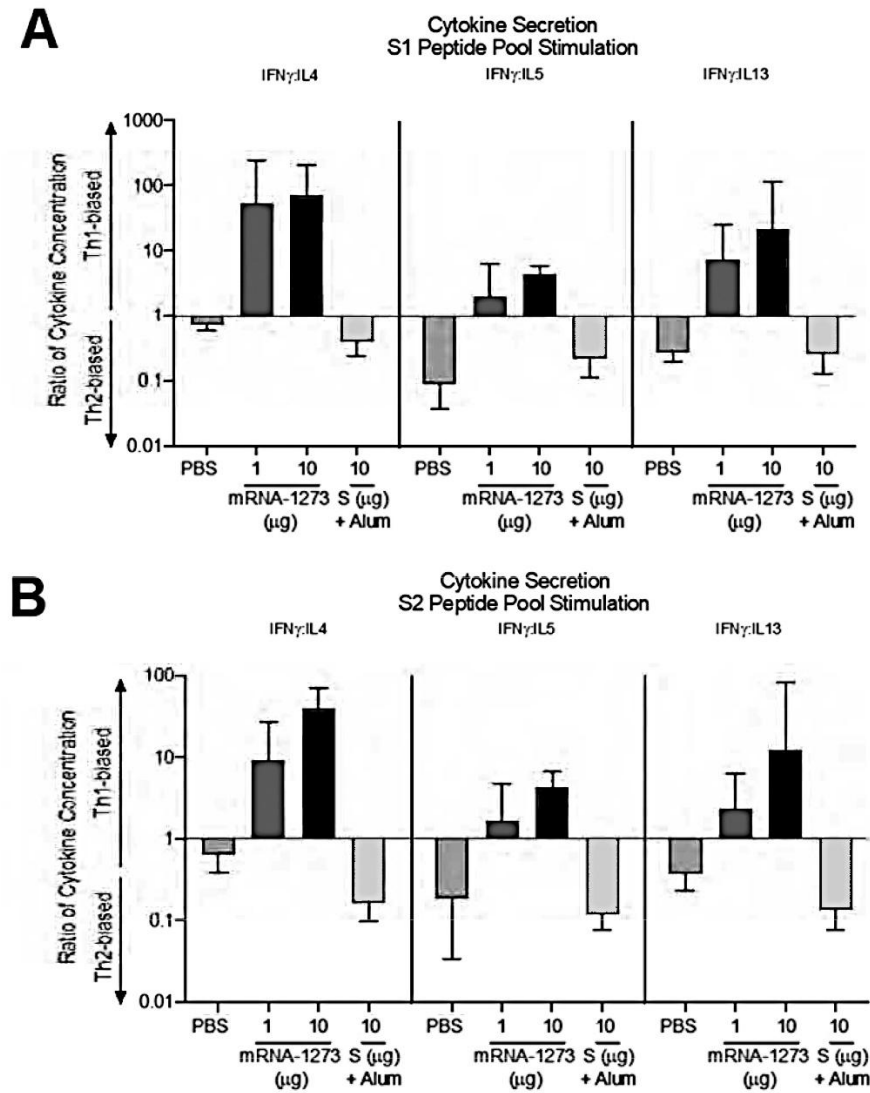
*1 mRNA-1273: 起源株の S-2P 抗原をコードする mRNA を含む 1 価ワクチン

■各種投与マウスにおける 2 回目投与 2 週間後 (28 日目) の IgG1 及び IgG2a の力価



S1 及び S2 ペプチドプールを用いた *in vitro* 再刺激後、mRNA-1273 を投与したマウス由来の脾細胞は、IL-4、IL-5 又は IL-13 よりも多くの IFN- γ を分泌しており、Th1 指向性の免疫応答を示した。alum アジュバントを添加した SARS-CoV-2 S-2P タンパク質の投与では、Th2 指向性の免疫応答が誘導された。

■各種投与マウス由来の脾細胞を *in vitro* 再刺激したときのサイトカインレベル



[スパイクバックス筋注 (1 価：起源株) 初回免疫承認時資料：2021 年 5 月]

5) mRNA-1273 の免疫原性及び細胞応答特性(マウス)¹⁸⁾ [参考: スパイクバック筋注(1 価: 起源株)]

若齢(約 6~8 週齢)の雌 BALB/cJ マウス(各群 n=30 例)に、1 μ g(至適用量)の mRNA-1273^{*1}、0.1 μ g(至適用量未満)の mRNA-1273、又は 0.2 μ g(至適用量未満)及び 1 μ g(至適用量)で alum アジュバントを添加した SARS-CoV-1 DIV^{*2}及び CDS^{*3}、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。2 回目投与の 4 週間後にウイルスチャレンジを行った。

1 μ g の mRNA-1273 を 2 回投与したマウスでは、0.1 μ g の mRNA-1273 又は 0.2 μ g 及び 1 μ g の alum アジュバント添加 SARS-CoV-1 DIV 及び CDS を 2 回投与したマウスと比較して、高い SARS-CoV-2 S-2P IgG 結合抗体価及び中和抗体価が認められた。

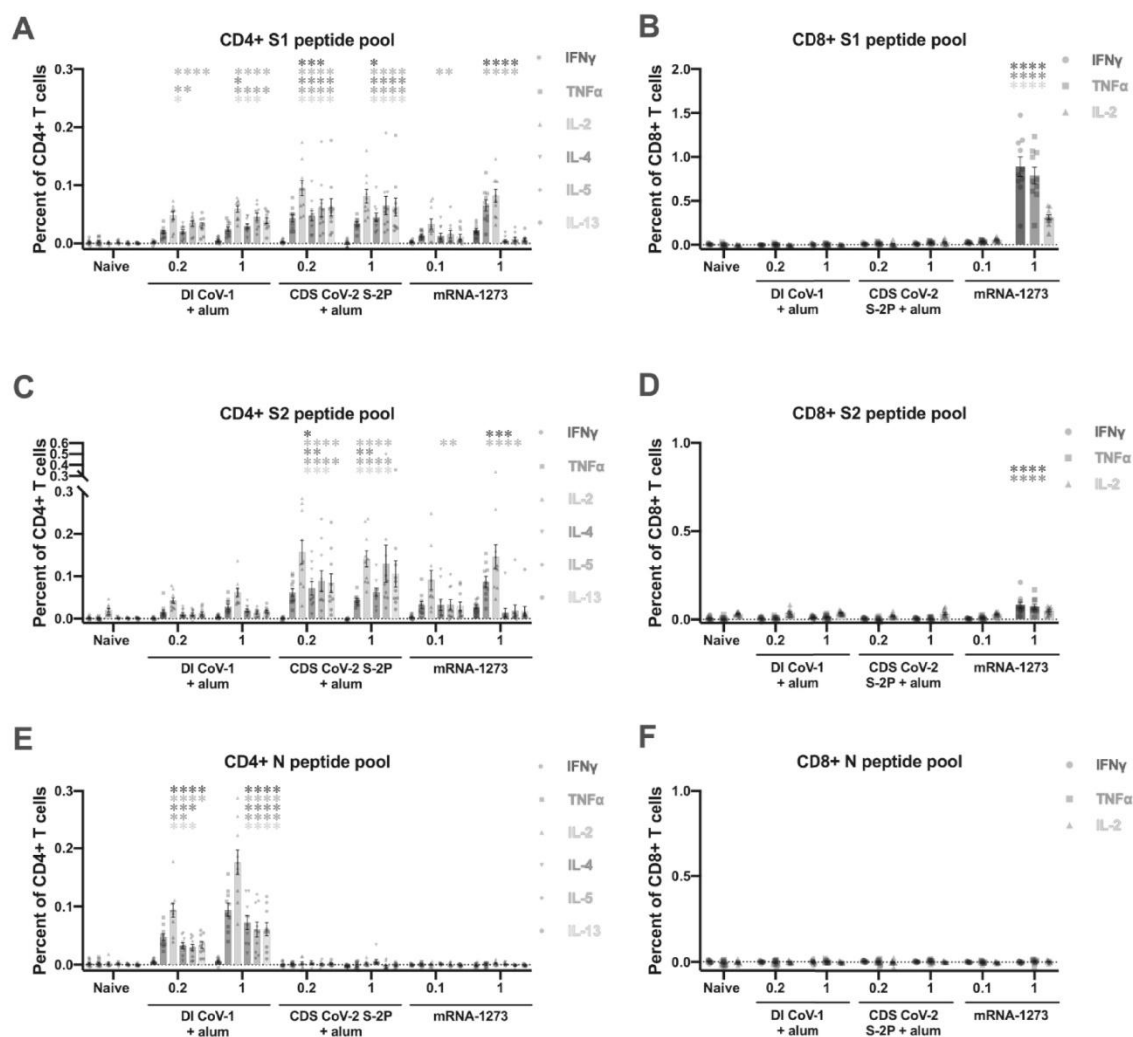
IgG サブクラス比及び T 細胞サイトカインより、mRNA-1273 の投与によって Th1 指向性の CD4 陽性 T 細胞応答の誘導が認められ、頑健な CD8 陽性 T 細胞応答も測定された。0.1 及び 1 μ g の mRNA-1273 の 2 回投与によってスパイクタンパク質結合抗体反応が誘発され、リン酸緩衝生理食塩水よりも高い IgG2a/IgG1 比のほか、Th2 関連サイトカインよりも高い発現量の Th1 関連サイトカインが認められた。さらに、mRNA-1273 の投与は、SARS-CoV-2 特異的な多機能性 CD4 陽性 Th1 及び CD8 陽性 T 細胞応答を誘導した。

*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

*2 SARS-CoV-1 DIV: 二重不活化した重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 1

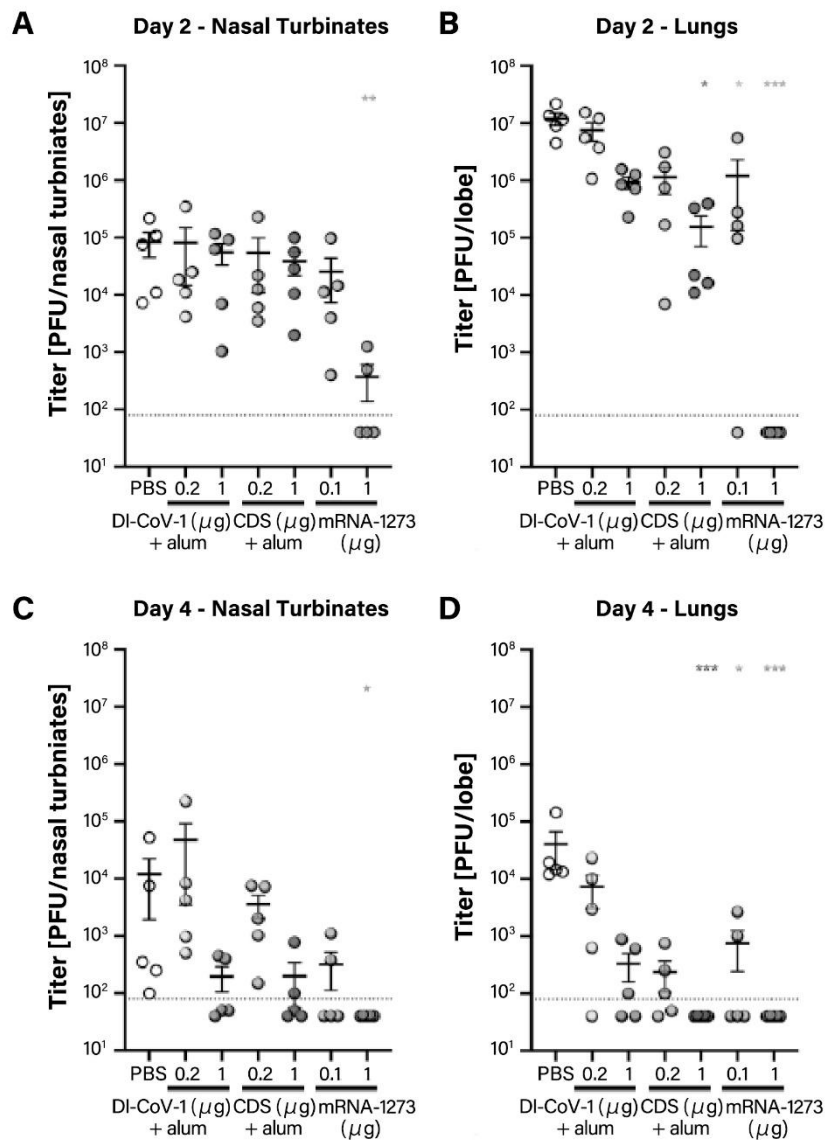
*3 CDS: 立体構造を破壊した SARS-CoV-2 スパイクタンパク質

■各種投与マウス由来の脾細胞における *in vitro* サイトカイン応答



ウイルスチャレンジ後の肺及び鼻甲介におけるウイルス複製は、0.1 μ g の mRNA-1273 投与により部分的に、1 μ g の mRNA-1273 投与により完全に防御され、肺出血や体重減少といった疾患増強を示唆する所見は認められなかった。

■各種投与マウスにおける、ウイルスチャレンジ後2日目及び4日目の肺及び鼻甲介のウイルス量



[スパイクバックス筋注 (1 価：起源株) 初回免疫承認時資料：2021 年 5 月]

6) mRNA-1273 の免疫原性及びウイルスに対する防御能（ハムスター）¹⁹⁾ [参考：スパイク
バックス筋注（1価：起源株）]

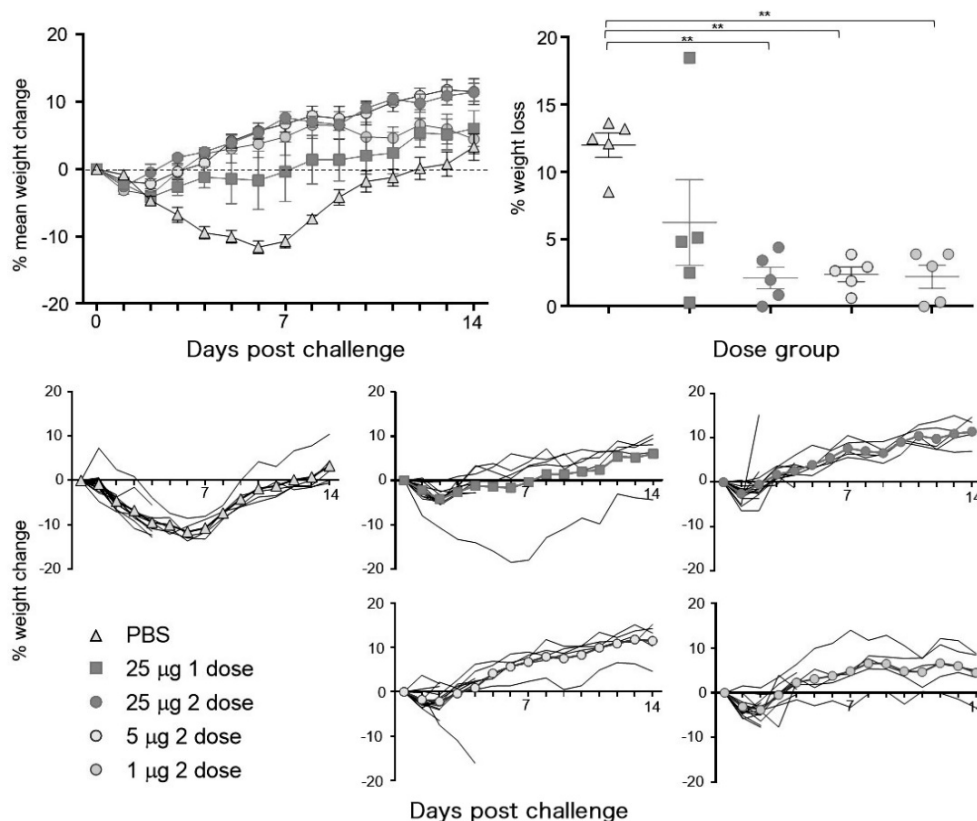
雌ゴールデンシリアンハムスター（6～7 週齢）（各群 n=15 例）に対して、mRNA-1273^{*1} 1、5、
25 μ g を 3 週間間隔で 2 回、あるいはリン酸緩衝生理食塩水又は mRNA-1273 25 μ g を 1 回、筋肉
内投与した。2 回目投与の 3 週間後にウイルスチャレンジを行った。

1、5 及び 25 μ g の mRNA-1273 を 2 回投与したハムスターでは、2 回目投与後の S 及び RBD 特異
的 IgG 結合抗体価並びに中和抗体価は、1 回目投与後の抗体価よりも高かった。

mRNA-1273 を 1 回投与したハムスターでは、ウイルスチャレンジ後に軽微な体重減少（平均最
大体重減少率 2.25%）がみられ、2 回投与したハムスターでは、体重減少がほとんどなし～全く
なし（平均体重減少率 6.2%）であった。リン酸緩衝生理食塩水を投与したハムスターでは、ウイ
ルスチャレンジ後 6 日目までに体重減少（12.0%）が認められ、平均体重は他の全ての群よりも
低かった。

*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

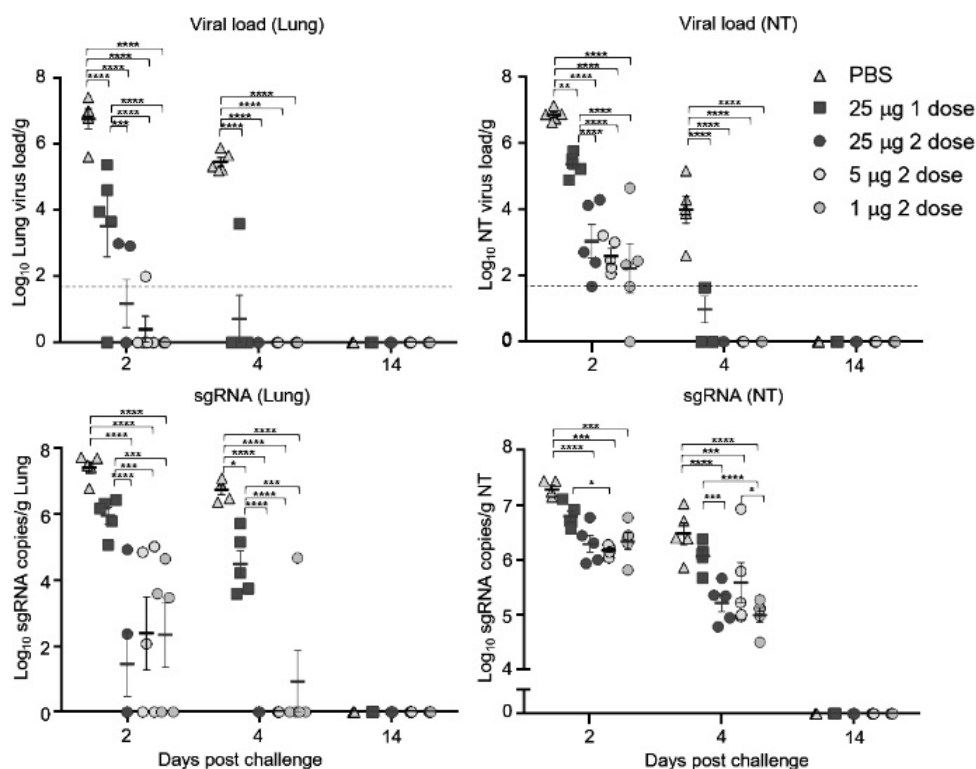
■各種投与ハムスターにおけるウイルスチャレンジ後の体重変化



リン酸緩衝生理食塩水を投与したハムスターでは、ウイルスチャレンジ後 14 日目に S 及び NP 特異的 IgG 抗体価並びに中和抗体価が検出された。mRNA-1273 を投与したハムスターでは、ウイルスチャレンジ前に S 特異的 IgG 抗体価及び中和抗体価が検出された。

1、5 及び 25 μ g の mRNA-1273 を 2 回投与により、ウイルスチャレンジ後 4 日目の肺及び鼻甲介の平均ウイルス力価は検出限界未満であり、ウイルスチャレンジからの防御が示された。ウイルスチャレンジ後のハムスターの肺の組織学的検査では、mRNA-1273 を 2 回投与したハムスターでは、軽症から中等症の炎症が認められた。mRNA-1273 25 μ g を 1 回投与したハムスターでは、局所的にびまん性の炎症又は多巣性に分布する炎症が認められたが、リン酸緩衝生理食塩水を投与したハムスターよりも概して軽症で、14 日目までには消失した。

■各種投与ハムスターにおける、ウイルスチャレンジ後 2 日目及び 4 日目の肺及び鼻甲介のウイルス量



〔スパイクバックス筋注（1 価：起源株）初回免疫承認時資料：2021 年 5 月〕

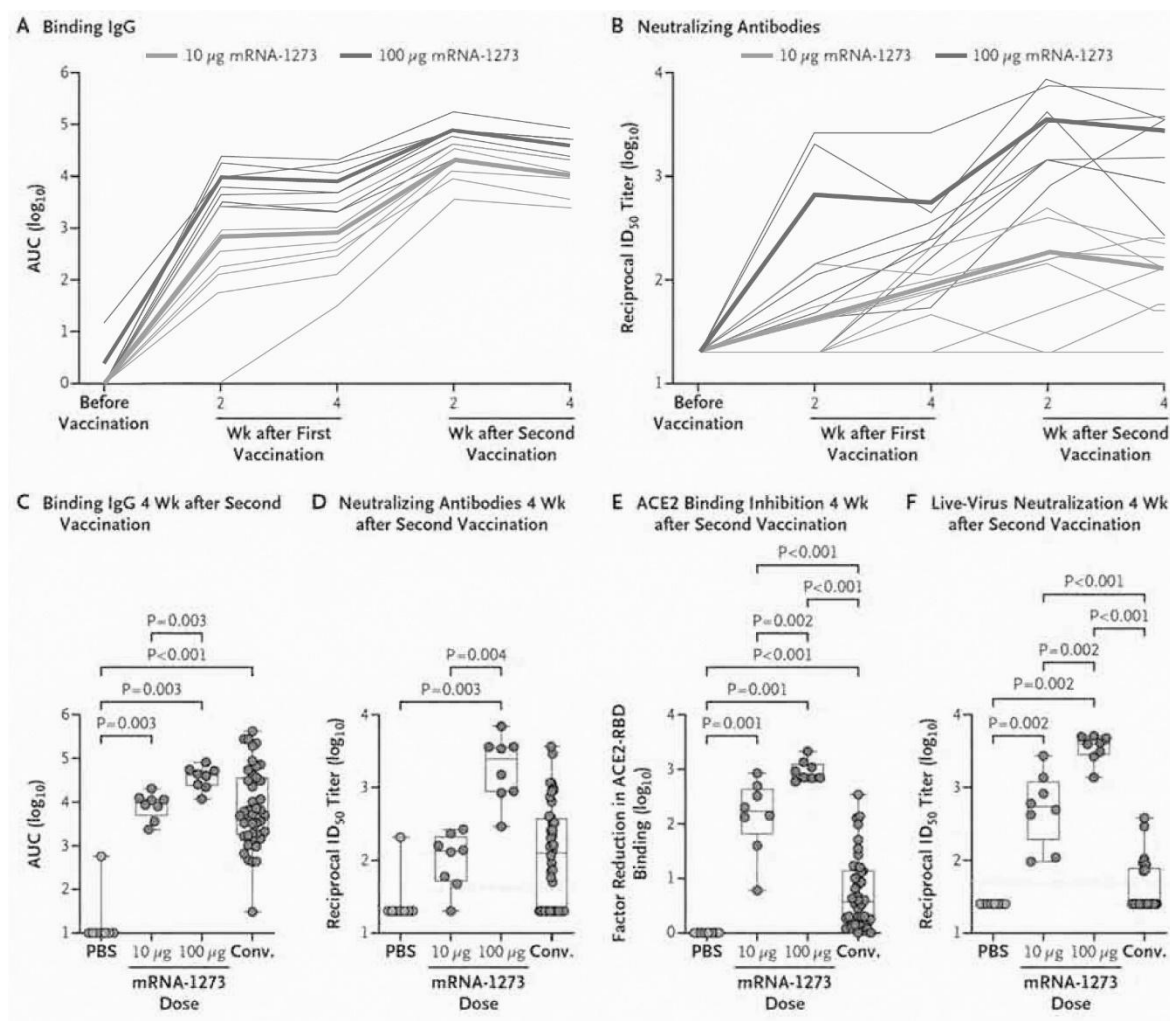
7) mRNA-1273 の免疫原性及び感染防御効果の評価 (サル)^{20, 21)} [参考: スパイクバックス筋注 (1 価: 起源株)]

アカゲザル (雌雄 3~6 歳齢) (各群 n=8 例) に対して、10 μ g 又は 100 μ g の mRNA-1273^{*1} を 4 週間間隔で 2 回投与した。2 回目投与の 4 週間後にウイルスチャレンジを行った。

mRNA-1273 はアカゲザルにおいてヒト回復期血清よりも受容体結合ドメイン及び S1 の N 末端ドメイン特異的血清抗体反応を誘導した。100 μ g 群では、受容体結合ドメインへの ACE2 結合に対する阻害作用は、ヒト回復期血清及びリン酸緩衝生理食塩水対照群における阻害作用よりも有意に高く、2 回目投与 4 週間後において、10 μ g 群及び 100 μ g 群の両方で、生 SARS-CoV-2 レポーターウイルス及び疑似ウイルス中和試験により、中和能が認められた。

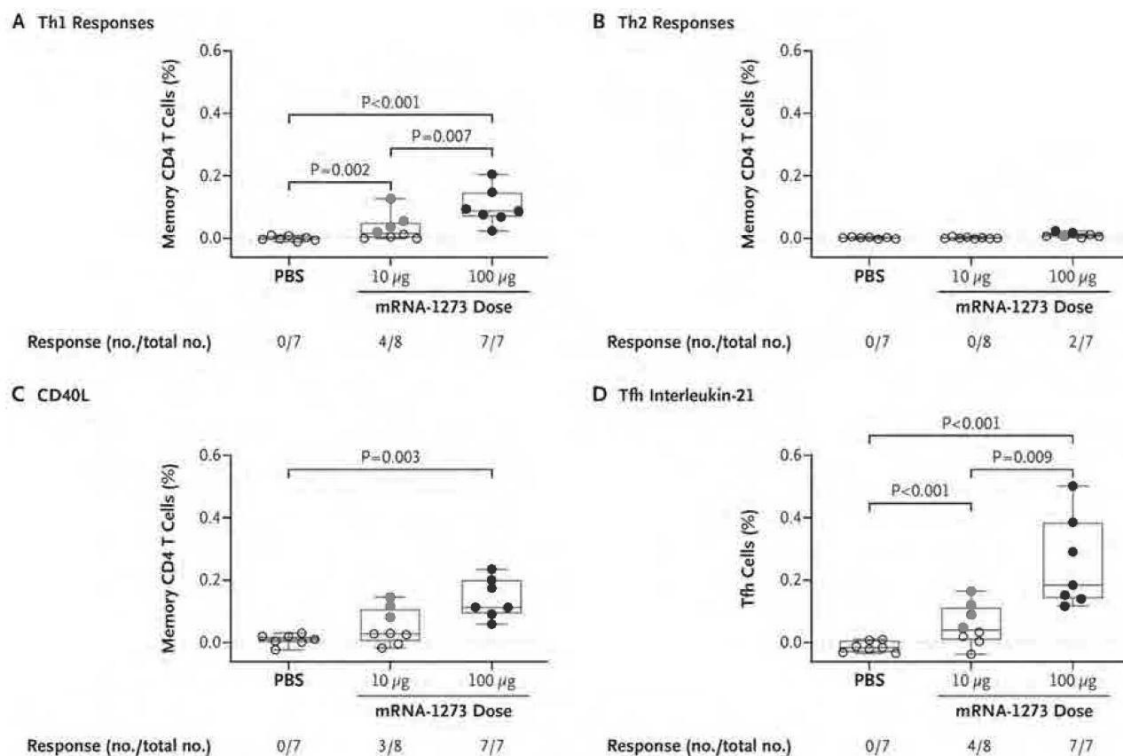
*1 mRNA-1273: 起源株の S-2P 抗原をコードする mRNA を含む 1 価ワクチン

■各種投与サルにおける結合抗体価及び中和抗体価



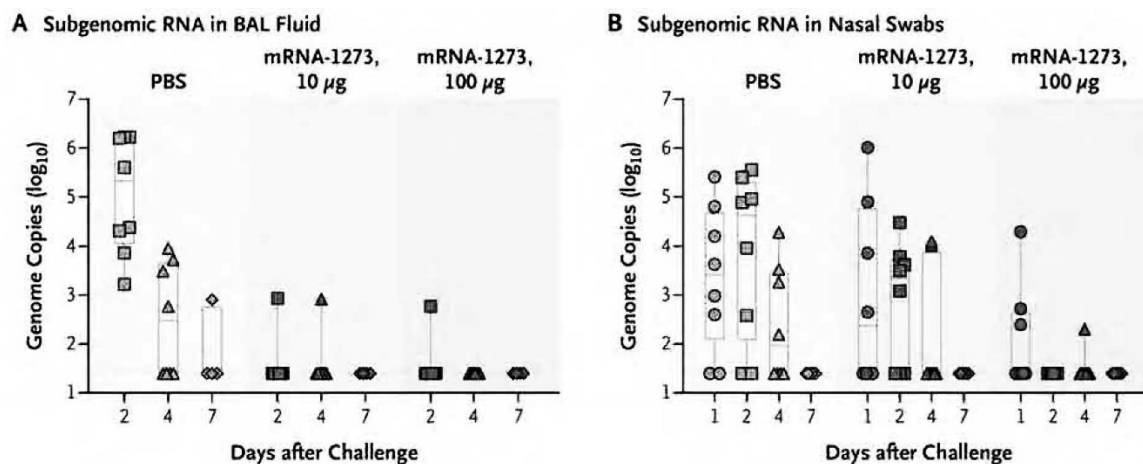
細胞内サイトカイン染色では、mRNA-1273 の投与によって Th1 指向性の CD4 陽性 T 細胞及び IL-21 産生濾胞性ヘルパーT 細胞応答のレベルが高まり、100 μ g の mRNA-1273 群では 10 μ g 群よりも高い応答を示した。いずれの mRNA-1273 群においても、Th2 指向性の CD4 陽性 T 細胞応答は低いか、又は検出不能であった。

■各種投与サルにおける T 細胞サイトカイン応答



気管支肺胞洗浄液及び鼻腔拭い液試料において、ウイルスチャレンジ2日後にウイルス複製の減少が認められ、mRNA-1273 100 μ g を投与したアカゲザルにおけるウイルスチャレンジ7又は8日後の病理組織学的評価では、肺に明らかな炎症は認められず、ウイルス RNA 及び抗原は検出されなかった。

■各種投与サルの上気道及び下気道におけるウイルス複製



〔スパイクバックス筋注（1 価：起源株）初回免疫承認時資料：2021 年 5 月〕

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<参考>

組織分布試験（ラット）²²⁾

LNP で製剤化された mRNA ワクチンの生体内分布は LNP の特性に依存すると考えられ、同一組成の LNP 内に存在する mRNA は同様の分布を示すと予想される。SM-102 含有 LNP で製剤化された mRNA ワクチンである mRNA-1647*を用いた生体内分布試験を利用し、mRNA-1273 の生体内分布の評価を行った。

【試験方法】

雄性 Sprague Dawley ラット 35 例（各時点 n=5）に、mRNA-1647 を 100 μ g の投与量（投与用量 200 μ L；投与濃度 0.5mg/mL）で単回筋肉内投与し、投与前及び投与 2～120 時間後までの計 7 時点において血漿中及び各組織中〔筋肉（投与部位）、膝窩リンパ節、腋窩リンパ節、脳、眼、骨髄、心臓、肺、腎臓、肝臓、脾臓、精巣、胃及び空腸〕における mRNA-1647 を構成する 6 種類の mRNA（gB、gH、gL、UL128、UL130、UL131A）の定量を行った。

- ・血漿では、mRNA-1647 を構成する 6 種類の mRNA はいずれも投与 2 時間後に最高値を示し、gB、gL、UL128、UL130 及び UL131A をコードする mRNA は投与 48 時間後に検出限界以下、gH をコードする mRNA は投与 120 時間後に検出限界値又は検出限界以下になった。
- ・各 mRNA は、腎臓を除く組織で検出可能であった。mRNA 濃度は筋肉（投与部位）で最も高く、次いで近位（膝窩）リンパ節、遠位（腋窩）のリンパ節の順であり、リンパ系を介した分布と一致した。筋肉（投与部位）、膝窩リンパ節、腋窩リンパ節及び脾臓では、投与 120 時間後でも mRNA が検出可能であり、血漿中 AUC_{0-t} に対する組織中 AUC_{0-t} の比はそれぞれ 1010、201、62.8 及び 13.4、消失半減期（6 種類の mRNA の消失半減期の平均値）はそれぞれ 14.9 時間、34.8 時間、31.1 時間及び 63.0 時間であった。
- ・その他の組織では 24～72 時間後には検出下限未満であった。

* サイトメガロウイルスワクチン

〔スパイクバック筋注（2 価：起源株／オミクロン株 BA.1）追加免疫承認時資料：2022 年 9 月〕

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<参考>

in vivo 試験（ラット）及び *in vitro* 試験²³⁾

代謝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じ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。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

<参考>

in vivo 試験（ラット）及び *in vitro* 試験²⁴⁾

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。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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

<解説>

2. 予防接種法第7条及び予防接種法施行規則第2条に基づき、予防接種を受けることができない者について記載した。予防接種を受けようとする者について、問診、検温及び診察により、健康状態を調べ、電子添文2.1～2.4項に該当すると認めるときは、予防接種は行わないこと。

2.1 明らかな発熱とは、通常37.5℃以上を指す。検温は、予防接種を受ける接種医療機関で行い、接種前の健康状態を把握することが必要である。

2.2 重篤な急性疾患に罹患している場合には、病気の進行状況が不明であり、このような状態において予防接種を行わないこと。なお、接種を受けることができない者は、「重篤な」急性疾患にかかっている者であるため、急性疾患であっても、軽症と判断できる場合には接種を行うことができる。

2.3 本剤接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分に行い、本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴があると認めるときは、本剤の接種は行わないこと。

重度の過敏症とは、アナフィラキシー又は全身性の皮膚・粘膜症状、喘鳴、呼吸困難、頻脈、血圧低下等のアナフィラキシーを疑わせる複数の症状を指す。

本剤の組成・性状は「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」及び「IV. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照。

2.4 電子添文2.1～2.3項に掲げる者以外で予防接種を行うことが不適当な状態にある者については、個別に医師が判断すること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用すること。
- 8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察によって健康状態を調べること。
[9.1 参照]
- 8.3 ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるため、接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分に行い、接種後一定時間、被接種者の状態を観察することが望ましい。また、本剤の接種でショック、アナフィラキシーが発現したことがある者には、以降、本剤の接種は行わないこと。[2.3、9.1.4、9.1.6、11.1.1 参照]
- 8.4 心筋炎、心膜炎があらわれることがあるため、被接種者又はその保護者に対しては、心筋炎、心膜炎が疑われる症状（胸痛、動悸、むくみ、呼吸困難、頻呼吸等）が認められた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。[11.1.2、15.1.1、15.1.2 参照]
- 8.5 コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン接種後に、ギラン・バレー症候群が報告されている。被接種者又はその保護者に対しては、ギラン・バレー症候群が疑われる症状（四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等）が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。
- 8.6 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応及び体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。
- 8.7 ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後一定時間は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。
- 8.8 本剤と他の SARS-CoV-2 に対するワクチンの互換性に関するデータはない。[7.1.2 参照]

<解説>

- 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。

<参考>

厚生労働省ホームページより

予防接種実施規則：

<https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=333M50000100027>

予防接種情報「定期接種実施要領」：

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou/yobou-sesshu/index.html

- 8.2 接種医療機関において、接種前に問診、検温、診察を行い、予防接種を受けることが適当でない者又は予防接種の判断を行うに際して注意を要する者に該当するかどうかを調べる（以下、予診）。予診の結果、異常が認められ、電子添文の 2.1～2.4 項に該当する疑いのある者と判断された者に対しては、当日は接種を行わないこと。

- 8.3 本剤接種後、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、接種後一定時間、被接種者の状態を観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。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。

● 接種前の確認事項

本剤接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分行うこと。

- ・本剤の成分に対し、重度の過敏症の既往歴のある者には、本剤の接種は行わないこと。
- ・本剤の接種でショック、アナフィラキシーが発現した者には、以降、本剤の接種は行わないこと。
- ・予防接種で全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者及び本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者は接種の判断を行うに際し注意すること。

● 接種後の注意事項

本剤接種後にショック、アナフィラキシー^{*}があらわれることがある。接種医療機関にて接種後一定時間、被接種者の状態を観察すること。

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

※ アナフィラキシーとは、「アレルゲン等の侵入により、複数臓器に全身性にアレルギー症状が惹起され、生命に危機を与え得る過敏反応」と定義される。「アナフィラキシーに血圧低下や意識障害を伴う場合」をアナフィラキシーショックという²⁵⁾。

- 8.4 心筋炎、心膜炎が疑われる症状が認められた場合には、速やかに医師の診察を受けることが、早期発見及び重症化防止への対処の上で重要となる。被接種者又はその保護者に対しては、本剤接種後に心筋炎、心膜炎が疑われる症状（胸痛、動悸、むくみ、呼吸困難、頻呼吸等）が認められた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.2」及び「Ⅷ. 12. (1) 臨床使用に基づく情報 15.1.1、15.1.2」の項参照）。
- 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（GBS）が報告されていること、GBS が疑われる症状が認められた場合には直ちに医師等に相談する旨をあらかじめ被接種者又はその保護者に対して指導することが、早期発見及び重症化防止への対処の上で重要であることから設定した。
- 8.6 被接種者又はその保護者に対して、接種後の注意点について事前に説明すること。

- ・接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師^{*}の診察を受けること。
- ・局所の異常な反応（注射部位の反応）が増強した場合、発現した副反応の症状が数日後も残る場合等は、速やかに医師^{*}に診察を受ける又は鎮痛薬や解熱剤の使用について相談すること。
- ・本剤接種後に発熱や疲労・倦怠感等の全身症状が現れる可能性を考慮して、接種当日や翌日の予定を立てること。

※ 接種医療機関の医師又はかかりつけ医

8.7 本剤接種後に血管迷走神経反射として失神があらわれることがあるため、過去に採血等で気分が悪くなったり、失神等を起こしたことがある者については、失神による転倒を避けるため、接種後 30 分程度、体重を預けられるような場所で座らせるなどした上で、なるべく立ち上がらないように指導し、被接種者の状態を観察すること。なお、予診の結果等から血管迷走神経反射による失神が生じる可能性が高いと考えられる者については、ベッド等に横たわらせて接種するといった予防策も考慮すること。

血管迷走神経反射の主な症状としては、顔面蒼白、全身の冷感、血圧低下と徐脈、失禁、失神又は意識消失などが挙げられる。

8.8 初回免疫及び追加免疫において、本剤と他の SARS-CoV-2 ワクチンとの互換性に関する情報は得られていない。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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]

<解説>

9.1.1 本剤は筋肉内に接種するワクチンである。筋肉内接種の適応のあるワクチン類に共通の一般的な注意事項である。筋肉内出血のリスクがあり、部分的な出血であれば血腫となる可能性がある。

9.1.2～9.1.6 予防接種法等関連法令によるワクチン類共通の注意事項である。本予防接種の判断を行うに際して注意を要する者（接種要注意者）については、健康状態及び体質を勘案し、慎重に予防接種の適否を判断するとともに、説明に基づく同意を確実に得ること。また、接種を行うことができるか否か疑義がある場合は、慎重な判断を行うため、予防接種に関する相談に応じ、専門性の高い医療機関を紹介する等の対応をとること。なお、基礎疾患を有する者等については十分な予診を行い、基礎疾患の状況が悪化している場合や全身状態が悪い者等については、接種の延期も含め、特に慎重に予防接種の適否を判断すること。

(2) 腎機能障害患者

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]

<解説>

ワクチン類共通の注意事項である（「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.3」の項参照）。

(3) 肝機能障害患者

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]

<解説>

ワクチン類共通の注意事項である（「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.3」の項参照）。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

<解説>

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する実臨床における安全性情報は限られていることから*、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。

* 生殖発生毒性試験では、ヒト単回投与量と同量の mRNA（0.10mg）及び成分を含むワクチン製剤 0.2mL を交配 28 日前及び 14 日前、妊娠 1 日目及び 13 日目の計 4 回、雌性ラットに筋肉内投与した結果、雌受胎能、胎児発達及び出生後の発育について、ワクチン投与に関連する毒性所見は認められなかった。

(6) 授乳婦

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。

<解説>

授乳中の女性に対する実臨床における安全性情報は限られていること、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ことから、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。

(7) 小児等

9.7 小児等

生後 6 ヶ月未満を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

生後 6 ヶ月未満における有効性及び安全性に関する情報は得られておらず、安全性が確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

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。

<解説>

高齢者に対する一般的な注意事項として設定した。高齢者への接種に当たっては、一般に生理機能が低下しているため、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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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]

<解説>

11.1.1 本剤接種後にショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるため、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（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.3」の項参照）。

11.1.2 国内外でコロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン接種後の心筋炎、心膜炎に関する報告があり、国内副反応疑い報告における心筋炎、心膜炎の報告率と、国内の医療情報データベースを用いて算出した一般集団から推測される心筋炎、心膜炎の発現率とを比較したところ、初回免疫としてスパイクバックス筋注（1 価：起源株）2 回接種後の若年男性で頻度が高いことが示唆されている。

心筋炎又は心膜炎の初期症状（胸痛、動悸、むくみ、呼吸困難、頻呼吸等）を見過ごし、適切な処置をされない場合に重症化してしまうおそれもあるため、被接種者又はその保護者に対しては、心筋炎又は心膜炎が疑われる初期症状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指導しておくことが、早期発見及び重症化を防ぐ上で重要である（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.4」及び「Ⅷ. 12. (1) 臨床使用に基づく情報 15.1.1、15.1.2」の項参照）。

(2) その他の副作用

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 ヶ月～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

<解説>

その他の副反応は、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (P205 試験 Part J) [追加免疫 [スパイクバックス筋注 (1 価：オミクロン株 XBB.1.5)]]、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (P205 試験 Part F, H) [追加免疫 [スパイクバックス筋注 (2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5)]]、海外第Ⅲ相試験 (P306 試験) [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)]]、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (P205 試験 Part F, G) [追加免疫 [スパイクバックス筋注 (2 価：起源株／オミクロン株 BA.1)]]、海外第Ⅲ相試験 (P301 試験)、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (1501 試験)、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (P203 試験 Part A, B)、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (P204 試験生後 6 ヶ月～11 歳) [いずれも初回免疫 [スパイクバックス筋注 (1 価：起源株)]] 及び海外第Ⅱa 相試験 (P201 試験 Part B)、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (P203 試験 Part C)、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (P204 試験 6～11 歳) [いずれも追加免疫 [スパイクバックス筋注 (1 価：起源株)]] で収集した副反応を併合集計した結果に基づき設定している。発現頻度が 10%以上の副反応については、括弧内にその頻度を示す。

本剤接種後は、被接種者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

【遅発性局所反応について】

局所反応の症状は、多くの場合、接種後 1～2 日後にあらわれるが、まれに接種後 7 日以降にあらわれる遅発性局所反応が報告されている。本剤接種時にこのような遅発性の局所反応 (疼痛、腫脹、紅斑等) があらわれた場合であっても、以降の接種は基本的には回避する必要はなく、問診、検温及び診察により、被接種者の健康状態を確認した上で、本剤接種の可否を判断すること^{26, 27)}。

したがって、被接種者には接種後にこのような症状を含む副反応があらわれた場合は、次の接種前に医師等に知らせるように伝えること (被接種者向け資材「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」にその旨を記載しているので、被接種者等への説明の際にご活用ください)。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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プレイザブル品を用い、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²⁸⁾。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。

<解説>

- 14.1.1 ワクチン製剤の一般的事項として設定した。
- 14.1.2～14.1.4 本剤解凍後の安定性試験の結果に基づき設定した。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が、いずれの場合も有効期間内に使用すること。また、使用前に常温に戻して使用すること。
- 14.1.5 本品は白色～微黄白色の懸濁液である。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た上で使用し、異常が認められたものは使用しないこと。
- 14.1.6 ワクチン製剤の一般的事項として設定した。
- 14.1.7 先端キャップを外すときに抵抗を感じることもある。先端キャップをねじりながら引っ張ると、反動などで薬液がこぼれるおそれがある。
- 14.1.8 注射針がまっすぐに固定されていることを確認すること。注射針の取り付けが強すぎると針基が割れ、弱すぎると隙間が生じ、液漏れを引き起こすおそれがある。全量を接種するため、プライミングの必要はない。
- 14.1.9 本剤は1回の使用量を予め充填したプレフィルドシリンジである。1人1回限りの使用とすること。
- 14.2.1 ワクチン製剤の一般的事項として設定した。
- 14.2.2 筋肉内接種以外の投与（静脈内、皮内、皮下への接種）は行わないこと。
- 14.2.3 一般的な筋肉内接種時の注意事項として設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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²⁹⁾。[8.4、11.1.2 参照]

15.1.2 接種開始後の国内副反応疑い報告における心筋炎、心膜炎の報告率と、国内の医療情報データベースを用いて算出した一般集団から推測される心筋炎、心膜炎の発現率とを比較したところ、過去に SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のない者に対するスパイクバックス筋注（1 価：起源株）2 回接種後の若年男性で頻度が高いことが示唆された³⁰⁾。[8.4、11.1.2 参照]

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

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

<解説>

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おり、初回免疫において報告された症例の多くは若年男性で、特に 2 回目接種後数日以内に発現している。

15.1.2 スパイクバックス筋注（1 価：起源株）接種後の国内副反応疑い報告における心筋炎、心膜炎の報告率と、国内の医療情報データベース（レセプト情報・特定健診等情報データベース：NDB）を用いて算出した一般集団から推測される心筋炎、心膜炎の発現率とを比較したところ、初回免疫としてスパイクバックス筋注（1 価：起源株）2 回接種後の若年男性において頻度が高い傾向にあることが示唆された。

心筋炎又は心膜炎の初期症状（胸痛、動悸、むくみ、呼吸困難、頻呼吸等）を見過ごし、適切な処置をされない場合に重症化してしまうおそれもあるため、被接種者又はその保護者に対しては、心筋炎又は心膜炎が疑われる初期症状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指導しておくことが、早期発見及び重症化を防ぐ上で重要である（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.4」及び「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.2」の項参照）。

15.1.3 海外において、皮膚充填剤[※]との関連性は不明だが、皮膚充填剤注入歴のある被接種者におけるコロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン接種後の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。

※ 美容・皮膚科領域で、しわ治療やボリューム回復のために皮膚に注入する製剤

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

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

<参考>

安全性薬理試験は実施していない。反復投与毒性試験（GLP 非適用）及び生殖発生毒性試験における一般状態観察等で評価され、mRNA-1273 投与による心血管系、呼吸器系、中枢神経系等の生理機能への影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

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、消瘦等が認められた。

[スパイクバックス筋注（1 価：起源株）初回免疫承認時資料：2021 年 5 月]

(2) 反復投与毒性試験^{32, 33)}

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

[スパイクバックス筋注（1 価：起源株）初回免疫承認時資料：2021 年 5 月]

<参考>

LNPで製剤化された mRNA ワクチン(mRNA-1273 と異なる抗原をコードする mRNA ワクチン)を用いた反復投与毒性試験の概略の結果を示す。主な所見は、投与部位における炎症性変化及び炎症に関連する変化であり、いずれの変化も2週間の休薬期間終了までに概ね回復又は回復傾向を示した。

被験物質	動物種 投与経路	投与期間	投与量* (μg /回)	無毒性量 (μg)	毒性所見
mRNA-1706 ^{a)}	ラット 筋肉内	4週間(3回) +休薬2週間	0、13、65、129	129	≥ 13 : 投与部位の腫脹及び炎症、白血球、好中球及び好酸球の増加、フィブリノゲンの増加、肝細胞の空胞化 129: IP-10 及び MCP-1 の増加 回復性: あり
			0、10、50、100	100	≥ 10 : 体重増加量の減少、投与部位の腫脹及び炎症、白血球、好中球、単球、好酸球及び大型非染色細胞の増加、APTT の延長、フィブリノゲンの増加、クッパー細胞の肥大 ≥ 50 : 副腎皮質の肥大 100: IP-10、MIP-1 α 及び MCP-1 の増加、肝臓の小葉中心性壊死/変性 回復性: あり
mRNA-1653 ^{b)}			0、10、50、150	150	≥ 10 : 投与部位の腫脹及び炎症、白血球、好中球、好酸球及び大型非染色細胞の増加、フィブリノゲンの増加 ≥ 50 : 体重増加量の減少、APTT の延長 150: IP-10、MIP-1 α 及び MCP-1 の増加、肝細胞の空胞化 回復性: あり
mRNA-1893 ^{a)}		6週間(4回) +休薬2週間	0、10、30、96	96	≥ 10 : 投与部位の腫脹及び炎症、好中球及び好酸球の増加、フィブリノゲンの増加、APTT の延長、クッパー細胞の肥大 ≥ 30 : 単球及び白血球の増加、 α_1 -酸性糖タンパク質、 α_2 -マクログロブリン、IL-1 β 及び IP-10 の増加、肝細胞の空胞化 96: 精嚢上皮の単細胞壊死
mRNA-1647 ^{c)}			0、8.9、27、89	89	≥ 8.9 : 体重増加量の減少、投与部位の腫脹、炎症及び浮腫、好中球、好酸球及び大型非染色細胞の増加、 α_1 -酸性糖タンパク質及びフィブリノゲンの増加、APTT の延長 ≥ 27 : α_2 -マクログロブリンの増加 89: 血小板の減少、IP-10 及び MCP-1 の増加
mRNA-1443 ^{c)}			0、9.6、29、96	96	≥ 9.6 : 投与部位の炎症、好酸球の増加、フィブリノゲンの増加、肝細胞の空胞化 ≥ 29 : 投与部位の腫脹、好中球の増加、 α_1 -酸性糖タンパク質及び α_2 -マクログロブリンの増加、APTT の延長 96: 白血球の増加、血小板の減少、IP-10 の増加

* mRNA としての投与量

a) ジカウイルスワクチン

b) ヒトメタニューモウイルス及びパラインフルエンザウイルス3型ワクチン

c) サイトメガロウイルスワクチン

[スパイクバックス筋注(1価:起源株)初回免疫承認時資料:2021年5月]

(3) 遺伝毒性試験³⁴⁾

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 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 5.2mg/kg、雌ラットに 0.6、1.3、又は 2.6mg/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 3.21mg/kg の NPI ルシフェラーゼ 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

[スパイクバックス筋注 (1 価：起源株) 初回免疫承認時資料：2021 年 5 月]

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験³⁵⁾

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 100µg (投与量 200µL/回) 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 反応が観察され、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。

[スパイクバックス筋注 (1 価：起源株) 初回免疫承認時資料：2021 年 5 月]

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

<参考>

局所刺激性を検討する試験は実施していないが、LNP で製剤化された mRNA ワクチンを用いた反復投与毒性試験で評価し、投与部位に回復性のある炎症性変化が認められた³³⁾。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：スパイクバックス®筋注シリンジ 12 歳以上用 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
スパイクバックス®筋注シリンジ 6 ヶ月～11 歳用 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
有効成分：SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質をコードする mRNA 劇薬

2. 有効期間

有効期間：9 ヶ月

3. 包装状態での貯法

-20±5℃

4. 取扱い上の注意

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。

5. 患者向け資材

ワクチン接種を受ける人へのガイド：あり

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：

- ・ 被接種者向け資材：スパイクバックスの接種を受ける方へ（RMP の追加のリスク最小化活動として作成されている資材）
- ・ 被接種者向け資材：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（RMP の追加のリスク最小化活動として作成されている資材）

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」及び「X Ⅲ. 2. その他の関連資料」の項参照

（最新情報・資材はモデルナ新型コロナウイルスワクチン医療従事者専用サイト
<https://products.modernatx.com/jp/spikevaxpro> 参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：コミナティ筋注、ヌバキソビッド筋注、ダイチロナ筋注、コスタイベ筋注用

7. 国際誕生年月日

2020 年 12 月 18 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

〔スパイクバックス筋注〕

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 COVID-19 ワクチン モデルナ筋注	2021 年 5 月 21 日	30300AMX00266	薬価基準未収載	2021 年 5 月 24 日
販売名変更 スパイクバックス 筋注 (1 価：起源株)	2021 年 12 月 16 日	30300AMX00461	薬価基準未収載	2021 年 5 月 24 日
スパイクバックス 筋注 (2 価：起源株／オ ミクロン株 BA.1)	2022 年 9 月 12 日	30300AMX00461	薬価基準未収載	2022 年 9 月 20 日
スパイクバックス 筋注 (2 価：起源株／オ ミクロン株 BA.4-5)	2022 年 11 月 1 日	30300AMX00461	薬価基準未収載	2022 年 11 月 28 日
スパイクバックス 筋注 (1 価：オミクロン 株 XBB.1.5)	2023 年 9 月 12 日	30300AMX00461	薬価基準未収載	2023 年 9 月 25 日
スパイクバックス 筋注 (1 価：オミクロン 株 JN.1)	2024 年 8 月 23 日	30300AMX00461	薬価基準未収載	2024 年 9 月 20 日

〔スパイクバックス筋注シリンジ 12 歳以上用〕

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
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)	2024 年 10 月 3 日	30600AMX00263	薬価基準未収載	—
スパイクバックス 筋注シリンジ (1 価：オミクロン 株 JN.1)	2025 年 4 月 23 日	30600AMX00263	薬価基準未収載	2025 年 5 月 26 日
販売名変更 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 JN.1)	2025 年 6 月 4 日	30700AMX00090	薬価基準未収載	2025 年 5 月 26 日
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)	2025 年 8 月 4 日	30700AMX00090	薬価基準未収載	

[スパイクバックス筋注シリンジ 6 ヶ月～11 歳用]

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
スパイクバックス 筋注シリンジ 6 ヶ月～11 歳用 (1 価：オミクロン 株 XBB.1.5)	2025 年 6 月 23 日	30700AMX00092	薬価基準未収載	—
スパイクバックス 筋注シリンジ 6 ヶ月～11 歳用 (1 価：オミクロン 株 LP.8.1)	2025 年 8 月 4 日	30700AMX00092	薬価基準未収載	

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

[スパイクバックス筋注]

変更年月日	項目	変更前	変更後
2021 年 12 月 16 日	用法 及び 用量	(1 価：起源株) 1 回 0.5mL を 2 回、通常、4 週間の間隔をお いて、筋肉内に接種する。	(1 価：起源株) <u>初回免疫：1 回 0.5mL を 2 回、通常、4 週間 の間隔をおいて、筋肉内に接種する。</u> <u>追加免疫：1 回 0.25mL を筋肉内に接種する。</u>
2022 年 9 月 12 日	用法 及び 用量	(1 価：起源株) 初回免疫：1 回 0.5mL を 2 回、通常、4 週間 の間隔をおいて、筋肉内に接種する。 追加免疫：1 回 0.25mL を筋肉内に接種する。	(1 価：起源株) 初回免疫として、1 回 0.5mL を 2 回、通常、 4 週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。 追加免疫として、1 回 0.25mL を筋肉内に接 種する。 (2 価：起源株／オミクロン株) 追加免疫として、1 回 0.5mL を筋肉内に接種 する。
2023 年 8 月 2 日	用法 及び 用量	(1 価：起源株) 初回免疫として、1 回 0.5mL を 2 回、通常、 4 週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。 追加免疫として、1 回 0.25mL を筋肉内に接 種する。 (2 価：起源株／オミクロン株) 追加免疫として、1 回 0.5mL を筋肉内に接種 する。	(1 価：起源株) <u>〈12 歳以上の者〉</u> 初回免疫として、1 回 0.5mL を 2 回、通常、 4 週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。 追加免疫として、1 回 0.25mL を筋肉内に接 種する。 <u>〈6 歳以上 12 歳未満の者〉</u> <u>初回免疫として、1 回 0.25mL を 2 回、通常、 4 週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。</u> (2 価：起源株／オミクロン株) <u>〈12 歳以上の者〉</u> 追加免疫として、1 回 0.5mL を筋肉内に接種 する。 <u>〈6 歳以上 12 歳未満の者〉</u> <u>追加免疫として、1 回 0.25mL を筋肉内に接 種する。</u>

変更年月日	項目	変更前	変更後
2023 年 10 月 24 日	用法 及び 用量	(2 価：起源株／オミクロン株) (1 価：オミクロン株) 〈12 歳以上の者〉 追加免疫として、1 回 0.5mL を筋肉内に接種する。 〈6 歳以上 12 歳未満の者〉 追加免疫として、1 回 0.25mL を筋肉内に接種する。	(2 価：起源株／オミクロン株) (1 価：オミクロン株) 〈12 歳以上の者〉 <u>初回免疫として、1 回 1mL を 2 回、通常、4 週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。</u> 追加免疫として、1 回 0.5mL を筋肉内に接種する。 〈6 歳以上 12 歳未満の者〉 <u>初回免疫として、1 回 0.5mL を 2 回、通常、4 週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。</u> 追加免疫として、1 回 0.25mL を筋肉内に接種する。 〈生後 6 ヶ月以上 6 歳未満の者〉 <u>初回免疫として、1 回 0.25mL を 2 回、通常、4 週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。</u>
2024 年 3 月 21 日	用法 及び 用量	(2 価：起源株／オミクロン株) (1 価：オミクロン株) 〈12 歳以上の者〉 初回免疫として、1 回 1mL を 2 回、通常、4 週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。 追加免疫として、1 回 0.5mL を筋肉内に接種する。 〈6 歳以上 12 歳未満の者〉 初回免疫として、1 回 0.5mL を 2 回、通常、4 週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。 追加免疫として、1 回 0.25mL を筋肉内に接種する。 〈生後 6 ヶ月以上 6 歳未満の者〉 初回免疫として、1 回 0.25mL を 2 回、通常、4 週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。	(2 価：起源株／オミクロン株) (1 価：オミクロン株) 〈12 歳以上の者〉 <u>1 回 0.5mL を筋肉内に接種する。</u> 〈5 歳以上 12 歳未満の者〉 <u>1 回 0.25mL を筋肉内に接種する。</u> 〈生後 6 ヶ月以上 5 歳未満の者〉 初回免疫として、1 回 0.25mL を 2 回、通常、4 週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。
2025 年 5 月 19 日	用法 及び 用量	(2 価：起源株／オミクロン株) (1 価：オミクロン株) 〈12 歳以上の者〉 1 回 0.5mL を筋肉内に接種する。 〈5 歳以上 12 歳未満の者〉 1 回 0.25mL を筋肉内に接種する。 〈生後 6 ヶ月以上 5 歳未満の者〉 初回免疫として、1 回 0.25mL を 2 回、通常、4 週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。	〈12 歳以上の者〉 1 回 0.5mL を筋肉内に接種する。 〈5 歳以上 <u>11 歳以下</u>の者〉 1 回 0.25mL を筋肉内に接種する。 〈生後 6 ヶ月以上 <u>4 歳以下</u>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。 <u>追加免疫として、1 回 0.25mL を筋肉内に接種する。</u>

【スパイクバックス筋注シリンジ 6 ヶ月～11 歳用】

変更年月日	項目	変更前	変更後
2025 年 7 月 29 日	用法 及び 用量	〈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 ヶ月以上 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。	〈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 ヶ月以上 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。 <u>追加免疫として、1 回 0.25mL を筋肉内に接種する。</u>

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年：2021年5月21日～2029年5月20日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
スパイクボックス 筋注シリンジ 12歳以上用	薬価基準未収載	631341EG1030	1821468010101	薬価基準未収載
スパイクボックス 筋注シリンジ 6ヵ月～11歳用	薬価基準未収載	631341EG2029	1821475010101	薬価基準未収載

14. 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）。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (P205 試験) (社内資料, 承認時評価資料)
- 2) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (P204 試験) (社内資料, 承認時評価資料)
- 3) 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)
- 4) 海外第Ⅲ相試験 (P306 試験) (社内資料, 承認時評価資料)
- 5) 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (1501 試験) (社内資料) (2021 年 5 月 21 日承認、CTD2.7.6.4)
- 6) 海外第Ⅲ相試験 (P301 試験) (社内資料) (2021 年 5 月 21 日承認、CTD2.7.6.3)
- 7) Baden LR, et al. N Engl J Med. 2021; 384 (5) : 403-416. (PMID : 33378609)
(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。)
- 8) 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)
- 9) Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS) (Centers for Disease Control and Prevention)
<https://www.cdc.gov/mis/about/index.html> (2025 年 8 月 4 日確認)
- 10) 海外第Ⅱ a 相試験 (P201 試験) (社内資料, 承認時評価資料)
- 11) Chu L, et al. Nat Med. 2022; 28 (5) : 1042-1049. (PMID : 35241844)
(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。)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) オミクロン株 BA.4/BA.5 対応ワクチンにコードされた SARS-CoV-2 S-2P.045 の発現の評価 (*in vitro*) (社内資料, 承認時評価資料)
- 16) 起源株対応ワクチンの免疫原性及び免疫応答 (マウス) (社内資料, 承認時評価資料)
- 17) Corbett KS, et al. Nature. 2020; 586 (7830) : 567-571. (PMID : 32756549)
(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。)
- 18) 起源株対応ワクチンの免疫原性及び細胞応答特性 (マウス) (社内資料, 承認時評価資料)
- 19) 起源株対応ワクチンの免疫原性及びウイルスに対する防御能 (ハムスター) (社内資料, 承認時評価資料)
- 20) 起源株対応ワクチンの免疫原性及び感染防御効果の評価 (サル) (社内資料, 承認時評価資料)
- 21) Corbett KS, et al. N Engl J Med. 2020; 383 (16) : 1544-1555. (PMID : 32722908)
(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。)
- 22) 分布 (社内資料, 承認時評価資料)
- 23) 代謝 (社内資料, 承認時評価資料)
- 24) 排泄 (社内資料, 承認時評価資料)
- 25) 重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー (<https://www.pmda.go.jp/files/000231682.pdf>)
(2025 年 8 月 4 日確認)
- 26) Safety of COVID-19 vaccines: Reports of delayed local reactions
<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/news/coronavirus-covid-19/sicherheit-covid-19-impfstoffe-verzoegert-lokalreaktionen.html> (2025 年 8 月 4 日確認)
- 27) Blumenthal KG, et al. : N Engl J Med. 2021 ; 384 (13) : 1273-1277. (PMID : 33657292)
- 28) 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)」

- 29) Clinical Considerations : Myocarditis and Pericarditis after Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines Among Adolescents and Young Adults
<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/myocarditis.html> (2025 年 8 月 4 日確認)
- 30) 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
- 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) 他の mRNA-LNP 製剤を用いた試験（社内資料，承認時評価資料）
- 34) 遺伝毒性試験（社内資料，承認時評価資料）
- 35) 生殖発生毒性試験（社内資料，承認時評価資料）

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

スパイクバックスは、2025 年 8 月 4 日現在、欧州及び英国を含む 40 以上の国又は地域で承認されている。

■外国における承認状況（2025 年 8 月現在）

国／ 地域	承認 年月日	販売名	効能又は 効果	用法及び用量		
欧州	2025 年 7 月 25 日	Spikevax LP.8.1 0.1mg/mL dispersion for injection Spikevax LP.8.1 50microgr ams dispersion for injection in pre-filled syringe	生後 6 ヶ月 以上の者を 対象に、 SARS-CoV-2 による COVID-19 を 予防するた めの能動免 疫化を適応 としてい る。			
				年齢	用法及び用 量	補足説明
				ワクチン接種歴又は SARS-CoV-2 感染歴 のない生後 6 ヶ月～ 4 歳の者	1 回 0.25mL を 2 回筋肉 内に接種す る*。	2 回目の接種は 1 回 目の接種から 28 日 経過後に接種する。
				ワクチン接種歴又は SARS-CoV-2 感染歴 を有する生後 6 ヶ月 ～4 歳の者	1 回 0.25mL を筋肉内に 接種する*。	前回の COVID-19 ワ クチンの接種から少 なくとも 3 ヶ月経過 後に接種する。
				5～11 歳の者（ワク チン接種歴の有無に かかわらない）	1 回 0.25mL を筋肉内に 接種する*。	
				12 歳以上の者（ワ クチン接種歴の有無 にかかわらない）	1 回 0.5mL を筋肉内に 接種する。	
				65 歳以上の者	1 回 0.5mL を筋肉内に 接種する。	前回の COVID-19 ワ クチンの接種から少 なくとも 3 ヶ月経過 後に 1 回追加接種で きる。
				* 1 回 0.25mL を接種するためにプレフィルドシリンジを使用 しないこと		

欧州	2025 年 7 月 25 日	Spikevax LP.8.1 0.1mg/mL dispersion for injection	生後 6 ヶ月以上の者を対象に、 SARS-CoV-2 による COVID-19 を 予防するた めの能動免 疫化を適応 としている。 る。	免疫不全の者		
				年齢	用法及び用 量	補足説明
				ワクチン接種歴のない生後 6 ヶ月～4 歳の免疫不全の者	1 回 0.25mL を 2 回筋肉 内に接種す る*。	重度の免疫不全の者 には 2 回目の接種か ら少なくとも 28 日 経過後に 3 回目を接 種することができ る。
				ワクチン接種歴を有する生後 6 ヶ月～4 歳の免疫不全の者	1 回 0.25mL を筋肉内に 接種する*。	重度の免疫不全の者 には、各人の臨床的 状況を考慮し、医師 の裁量で、前回の COVID-19 ワクチン の接種から少なくと も 2 ヶ月経過後に追 加接種することがで きる。
				5～11 歳の免疫不全の者（ワクチン接種歴の有無にかかわらず）	1 回 0.25mL を筋肉内に 接種する*。	
				12 歳以上の免疫不全の者（ワクチン接種歴の有無にかかわらず）	1 回 0.5mL を筋肉内に 接種する。	
* 1 回 0.25mL を接種するためにプレフィルドシリンジを使用しないこと						

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における電子添文「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、欧州の SmPC とは異なる。

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。

■欧州の SmPC（2025 年 7 月）

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

No data are available yet regarding the use of SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA during pregnancy.

However, a large amount of observational data from pregnant women vaccinated with Spikevax (original) during the second and third trimester has not shown an increase in adverse pregnancy outcomes. While data on pregnancy outcomes following vaccination during the first trimester are presently limited, no increased risk for miscarriage has been seen. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryo/foetal development, parturition or post-natal development (see section 5.3). Since differences between products are confined to the spike protein sequence, and there are no clinically meaningful differences in reactogenicity, SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA can be used during pregnancy.

Breast-feeding

No data are available yet regarding the use of SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA during breastfeeding.

However, no effects on the breastfed newborn/infant are anticipated since the systemic exposure of the breastfeeding woman to the vaccine is negligible. Observational data from women who were breastfeeding after vaccination with Spikevax (original) have not shown a risk for adverse effects in breastfed newborns/infants. SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA can be used during breastfeeding.

(2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文の「9.7 小児等」に関する記載及び欧州の SmPC の記載は以下のとおりである。

9.7 小児等

生後 6 ヶ月未満を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
欧州の SmPC (2025 年 7 月)	4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Spikevax LP.8.1 in children less than 6 months of age have not yet been established. No data are available.

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料：

- ・適正使用ガイド（RMP の追加のリスク最小化活動として作成されている資料）
「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照

被接種者向け資料：

- ・スパイクボックスの接種を受ける方へ（RMP の追加のリスク最小化活動として作成されている資料）
- ・スパイクボックスを接種されるお子さまと保護者の方へ（RMP の追加のリスク最小化活動として作成されている資料）

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照

（最新情報・資料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> 参照）

