

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

エムネクススパイク® 筋注シリンジ 12歳以上用

mNEXSPIKE® Intramuscular Injection Syringe
for ≥ 12 years old

剤 形	注射剤（シリンジ）
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量	0.2mL 中有効成分 0.010mg
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：該当資料なし〕
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：2026 年 8 月 18 日（承認事項一部変更承認） 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：2026 年 9 月 17 日
製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元（輸入） モデルナ・ジャパン株式会社 プロモーション提携 田辺ファーマ株式会社
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向け情報サイト https://products.modernatx.com/jp/mnexspikepro

本 IF は 2026 年 8 月改訂（第 2 版：エムネクススパイク筋注シリンジ 12 歳以上用）の電子添文の記載に基づき作成した。

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。

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、I F 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 I F の位置付け、I F 記載様式、I F 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 I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 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 I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F 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 I F 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 I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F 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. I F とは

I F 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。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 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 I F 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 I F 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。

I F 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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。
I F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I F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、I F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.....	3
3. 製品の製剤学的特性.....	4
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	4
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	4
(1) 承認条件.....	4
(2) 流通・使用上の制限事項.....	4
6. RMP の概要.....	5

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形.....	8
(1) 剤形の区別.....	8
(2) 製剤の外観及び性状.....	8
(3) 識別コード.....	8
(4) 製剤の物性.....	8
(5) その他.....	8
2. 製剤の組成.....	8
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	8
(2) 電解質等の濃度.....	8
(3) 熱量.....	8

3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	10
(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	10
(2) 包装	10
(3) 予備容量	10
(4) 容器の材質	10
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10
 V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	11
(1) 用法及び用量の解説	11
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11
4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 臨床成績	13
(1) 臨床データパッケージ	13
(2) 臨床薬理試験	14
(3) 用量反応探索試験	14
(4) 検証的試験	35
(5) 患者・病態別試験	61
(6) 治療的使用	61
(7) その他	61
 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	62
2. 薬理作用	62
(1) 作用部位・作用機序	62
(2) 薬効を裏付ける試験成績	62
(3) 作用発現時間・持続時間	82
 VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	83
(1) 治療上有効な血中濃度	83
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	83
(3) 中毒域	83
(4) 食事・併用薬の影響	83
2. 薬物速度論的パラメータ	83
(1) 解析方法	83
(2) 吸収速度定数	83
(3) 消失速度定数	83
(4) クリアランス	83
(5) 分布容積	83

(6) その他.....	83
3. 母集団（ポピュレーション）解析	83
(1) 解析方法	83
(2) パラメータ変動要因	83
4. 吸収	84
5. 分布	84
(1) 血液－脳関門通過性	84
(2) 血液－胎盤関門通過性	84
(3) 乳汁への移行性	84
(4) 髄液への移行性	84
(5) その他の組織への移行性	84
(6) 血漿蛋白結合率	85
6. 代謝	85
(1) 代謝部位及び代謝経路	85
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率	85
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	85
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	85
7. 排泄	86
8. トランスポーターに関する情報	86
9. 透析等による除去率	86
10. 特定の背景を有する患者	86
11. その他	86

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	87
2. 禁忌内容とその理由	87
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	87
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	87
5. 重要な基本的注意とその理由	88
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	90
(1) 合併症・既往歴等のある患者	90
(2) 腎機能障害患者	90
(3) 肝機能障害患者	91
(4) 生殖能を有する者	91
(5) 妊婦	91
(6) 授乳婦	91
(7) 小児等	91
(8) 高齢者	92
7. 相互作用	92
(1) 併用禁忌とその理由	92
(2) 併用注意とその理由	92
8. 副作用	92
(1) 重大な副作用と初期症状	92
(2) その他の副作用	93
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	93
10. 過量投与	93
11. 適用上の注意	94
12. その他の注意	95
(1) 臨床使用に基づく情報	95
(2) 非臨床試験に基づく情報	95

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験.....	96
(1) 薬効薬理試験.....	96
(2) 安全性薬理試験.....	96
(3) その他の薬理試験.....	96
2. 毒性試験.....	96
(1) 単回投与毒性試験.....	96
(2) 反復投与毒性試験.....	96
(3) 遺伝毒性試験.....	98
(4) がん原性試験.....	98
(5) 生殖発生毒性試験.....	98
(6) 局所刺激性試験.....	98
(7) その他の特殊毒性.....	98

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分.....	99
2. 有効期間.....	99
3. 包装状態での貯法.....	99
4. 取扱い上の注意.....	99
5. 患者向け資材.....	99
6. 同一成分・同効薬.....	99
7. 国際誕生年月日.....	99
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.....	100
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.....	100
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	100
11. 再審査期間.....	100
12. 投薬期間制限に関する情報.....	100
13. 各種コード.....	100
14. 保険給付上の注意.....	100

X I. 文献

1. 引用文献.....	101
2. その他の参考文献.....	102

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況.....	103
2. 海外における臨床支援情報.....	103
(1) 妊婦に関する海外情報.....	103
(2) 小児等に関する記載.....	105

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.....	106
(1) 粉碎.....	106
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....	106
2. その他の関連資料.....	106

略語表

略語	略語内容
A/G	albumin/globulin : アルブミン／グロブリン
ACE2	angiotensin converting enzyme 2 : アンジオテンシン変換酵素 2
AUEC	area under the effect curve : 効果-曲線下面積
bAb	binding antibody(ies) : 結合抗体
BMI	body mass index : 体格指数
CCDS	Company Core Data Sheet : —
CDC	Centers for Disease Control and Prevention : 米国疾病予防管理センター
CI	confidence interval : 信頼区間
C _{max}	maximum observed concentration : 最高血中濃度
CMQ	Customized MedDRA query : 個別対応 MedDRA 検索式
COVID-19	coronavirus disease 2019 : 新型コロナウイルス感染症
DHHS	Department of Health and Human Services : 米国保健福祉省
DNA	deoxyribonucleic acid : デオキシリボ核酸
DSPC	1, 2-distearoyl- <i>sn</i> -glycero-3-phosphocholine : 1, 2-ジステアロイル- <i>sn</i> -グリセロ-3-ホスホコリン
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay : 酵素結合免疫吸着測定法
E _{max}	maximum observed effect : 最大効果
ERD	enhanced respiratory disease : 増強呼吸器疾患
FAS	Full Analysis Set : 最大の解析対象集団
GLP	Good Laboratory Practice : 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GLSM	geometric least squares mean : 幾何最小二乗平均
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 : 幾何平均抗体価
HATM	hemagglutinin transmembrane domain : 赤血球凝集素膜貫通ドメイン
HEK	human embryonic kidney : ヒト胎児腎
HIV	human immunodeficiency virus : ヒト免疫不全ウイルス
ID ₅₀	infectious dose to 50% : 50%感染量 inhibitory dilution 50% : 50%阻害希釈倍率
IgG	immunoglobulin G : 免疫グロブリン G
IM	intramuscular(ly) : 筋肉内
LLOD	lower limit of detection : 検出下限
LLOQ	lower limit of quantification : 定量下限
LNP	lipid nanoparticle : 脂質ナノ粒子
LOD	limit of detection : 検出限界
Luc	luciferase : ルシフェラーゼ
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration : 平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	mean corpuscular volume : 平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities : 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
MIE	micronucleated immature erythrocytes : 小核を有する幼若赤血球
MMG	monomyristoyl glycerol : モノミリスチン酸グリセロール
mRNA	messenger ribonucleic acid : メッセンジャーリボ核酸

略語	略語内容
nAb	neutralizing antibody(ies)：中和抗体
NOAEL	no observed adverse effect level：無毒性量
NPI	nascent peptide/polypeptide imaging：新生（ポリ）ペプチドイメージング
NTD	N-terminal domain：N-末端部位
PBS	phosphate-buffered saline：リン酸緩衝生理食塩水
PEG	polyethylene glycol：ポリエチレングリコール
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
PPIS	Per-Protocol Immunogenicity Set：免疫原性解析対象集団
PPIS-Neg	Per-Protocol Immunogenicity Set – Pre-booster SARS-CoV-2 negative：SARS-CoV-2 検査陰性の免疫原性解析対象集団
PPSE	Per-Protocol Set for Efficacy：有効性解析対象集団
PSVNA	pseudovirus neutralization assay：疑似ウイルス中和試験
RBD	receptor binding domain：受容体結合部位
RDW	red cell distribution width：赤血球分布幅
RNA	ribonucleic acid：リボ核酸
RMP	Risk Management Plan：医薬品リスク管理計画
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction：逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
rVE	relative vaccine efficacy：相対的ワクチン有効性
rVSV	recombinant vesicular stomatitis virus：組換え水疱性口内炎ウイルス
S (protein)	spike (protein)：スパイク（タンパク質）
S-2P	spike protein 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スパイクタンパク質
SARS	severe acute respiratory syndrome：重症急性呼吸器症候群
SARS-CoV	severe acute respiratory syndrome coronavirus：SARS コロナウイルス
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2：新型コロナウイルス
SM-102	heptadecan-9-yl 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
SMQ	Standardized MedDRA Query：MedDRA 標準検索式
SRR	seroresponse rate：抗体反応率
ULOQ	upper limit of quantification：定量上限
UV	ultraviolet：紫外線
VSV	vesicular stomatitis virus：水疱性口内炎ウイルス
WHO	World Health Organization：世界保健機関

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

新型コロナウイルス感染症（以下、COVID-19）の最初の症例は 2019 年 12 月に中国湖北省武漢市で報告され、その後世界的に拡大した^{1,2)}。現在、COVID-19 は国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態とは見なされていないが、日本においては 2024 年の 1 年間に 11 万件以上の COVID-19 による入院、2023 年には 3.8 万例以上の COVID-19 による死亡がそれぞれ報告されており、COVID-19 による入院や死亡は依然として多い^{3,4)}。

モデルナ・ジャパン株式会社は、COVID-19 の病因である SARS-CoV-2 による感染症の予防を目的とした mRNA ワクチンであるスパイクバックス筋注（mRNA-1273）の製造販売承認を取得済みである。スパイクバックス筋注は SARS-CoV-2 の全長のスパイクプロトマーをコードする mRNA を含み、これらが翻訳されると 3 つのプロトマーが結合して膜結合型のスパイク三量体を形成する。

これに対し、エムネクススパイク筋注（mRNA-1283：以下、本剤）は、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質の 2 つの主要なサブドメインである、受容体結合部位（以下、RBD）及び N-末端部位（以下、NTD）をアミノ酸 7 残基の柔軟なリンカーで連結したタンパク質をコードしている。これは、これら 2 つのドメインが COVID-19 に対する防御に関連する免疫応答の免疫優性エ피トープを含むというエビデンスに基づいている⁵⁻⁷⁾。

本剤は SARS-CoV-2 の全長のスパイクタンパク質をコードする mRNA ワクチンよりも短い。mRNA の長さや分解速度が関連する（長い mRNA ほど速く分解される）ことが既知であることから、本剤はより長期間にわたって純度を維持し、冷蔵下での安定性の向上や製品の有効期間の延長につながる可能性が考えられた。

本剤の臨床開発は 2021～2025 年に実施され、既承認の SARS-CoV-2 ワクチンに対する推奨ワクチン株に従って、治験に用いるワクチン株を変更した。さらに、COVID-19 の世界的なパンデミックが進むなかで、SARS-CoV-2 ワクチンのレジメンは、ワクチン未接種かつ感染歴のない者を対象とした 2 回接種 [海外第 I 相試験 (P101 試験)]⁸⁾ から、感染歴の有無にかかわらず、ワクチン接種歴のある者を対象とした追加免疫としての単回接種 [海外第 II a 相試験 (P201 試験)、海外第 III 相試験 (P301 試験海外コホート)、及び国内第 III 相試験 (P301 試験日本コホート)]⁹⁻¹¹⁾ に移行し、さらに、感染歴又はワクチン接種歴の有無にかかわらず、単回接種に移行した。

試験実施時期が異なったために、海外第 III 相試験 (P301 試験海外コホート) と国内第 III 相試験 (P301 試験日本コホート) では異なるワクチン株 [P301 試験海外コホート (2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5)、P301 試験日本コホート (1 価：オミクロン株 XBB.1.5)] を用いてそれぞれの変異株に対する中和抗体価を評価した。その結果、12 歳以上の日本人集団及び非日本人集団において、本剤 10µg の単回接種はスパイクバックス筋注 50µg に対して、事前に規定した免疫原性の非劣性基準を満たした。また、安全性も確認されたことから、「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、2026 年 5 月に承認を取得した。

2026 年 6 月時点の SARS-CoV-2 変異株の状況としては、JN.1 系統の複数の株が優勢であり、このうち XFG 株は減少傾向にあるものの、依然として優勢なクラスターであった。予備調査及びリスク評価から、オミクロン株 JN.1 系統の XFG 株はその急速な拡大と免疫逃避能を考慮すると、2026～2027 年シーズンに向けたワクチン候補に適した株であると考えられたため、BALB/c

マウスを用いた非臨床薬理試験^{12, 13)}で XFG 株対応 mRNA-1283 (mRNA-1283.262) の免疫原性を評価し、2026 年 8 月に承認事項一部変更承認を取得した。

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。
(「IV. 12. その他」及び「V. 1. 効能又は効果」の項参照)

- (2) 12 歳以上の方を対象に、SARS-CoV-2 ワクチン接種歴に関わらず、通常、1 回 0.2mL を筋肉内に接種する※。

※SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のある者には、前回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。

(「V. 3. 用法及び用量」及び「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

- (3) SARS-CoV-2 ワクチン接種歴のある 12 歳以上の日本人被験者を対象に実施された国内第Ⅲ相試験 (P301 試験日本コホート) において、エムネクススパイク筋注 (1 価：オミクロン株 XBB.1.5) 群のスパイクバックス筋注 (1 価：オミクロン株 XBB.1.5) 群に対する中和抗体価の GMR (幾何平均比) は 1.195 (95%CI : 1.028, 1.389) であり、免疫原性の非劣性※が示された。(主要評価項目／検証的な解析項目)

※非劣性基準は、GMR の 95%CI の下限 > 0.667 と定義した。

(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

- (4) SARS-CoV-2 ワクチン接種歴のある 12 歳以上の被験者を対象に海外で実施された海外第Ⅲ相試験 (P301 試験海外コホート) において、エムネクススパイク筋注 (2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5) 群 (国内未承認薬) のスパイクバックス筋注 (2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5) 群に対する相対的ワクチン有効性 (rVE : 接種 14 日後以降の初回の COVID-19 イベントに基づく) は、9.31% (99.4%CI : -6.58, 22.83) であり、非劣性※が示された。(主要評価項目／検証的な解析項目)

※非劣性基準は、中間解析を考慮した有意水準調整済みの rVE の両側 99.4%CI の下限 > -10% と定義した。

(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

- (5) マウスを用いた非臨床試験において、オミクロン株 XFG 対応 mRNA-1283 (mRNA-1283.262) を追加免疫したときの免疫原性を評価した結果、Day 86 (3 回目投与 2 週間後) における XFG、LP.8.1 及び BA.3.2.2 に対する中和抗体価はそれぞれ Day 71 (3 回目投与前) と比較して 60.0 倍、58.7 倍及び 3.4 倍であった。(マウス)

(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

- (6) 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、注射部位疼痛 (69.4%)、疲労 (50.5%)、頭痛 (44.1%)、筋肉痛 (38.0%)、関節痛 (29.9%)、悪寒 (22.6%)、リンパ節腫脹 (20.0%)、悪心・嘔吐 (11.9%)、発熱、注射部位腫脹、注射部位紅斑 (1~10%未満)、発疹、そう痒症、蕁麻疹 (0.1%未満) であった。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質のうち、免疫応答に重要とされる受容体結合部位 (RBD) と N-末端部位 (NTD) を併せてコードする mRNA を接種 1 回あたり 10 μ g (0.010mg) 含有している。

(「I. 1. 開発の経緯」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) 本剤は、12 歳以上用の 1 回接種用量 0.2mL を充填したプレフィルドシリンジ製剤である。

(「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

- (3) 本剤は、冷蔵 (2～8℃) で最長 7 ヶ月保存することができる。

(「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

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料、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料 ・ 医療従事者向け資料：適正使用ガイド ・ 被接種者向け資料：エムネクスパイクの接種を受ける方へ (「X III. 備考」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

(2026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) 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	・ 妊婦及び授乳婦への接種における安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓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 副反応、文献・学会情報、外国措置情報の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 ・ 市販直後調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓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る情報提供。
追加のリスク最小化活動 ・ 市販直後調査による情報提供 ・ 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（エムネクスパイクの接種を受ける方へ）の作成及び提供 ・ 副反応発現状況の定期的な公表

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。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エムネクススパイク筋注シリンジ 12 歳以上用

(2) 洋名

mNEXSPIKE Intramuscular Injection Syringe for ≥ 12 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：該当資料なし〕

(2) 洋名（命名法）

Coronavirus (SARS-CoV-2) RNA Vaccine

〔有効成分名：該当資料なし〕

(3) ステム（stem）

該当しない

3. 構造式又は示性式

該当資料なし

4. 分子式及び分子量

分子式：該当資料なし

5. 化学名（命名法）又は本質

該当資料なし

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

mRNA-1283.262

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	包装・保存形態	温度	保存期間	結果
長期保存試験	プラスチック製 バッグ	-80～-60℃	18 ヶ月	規格内
加速試験		2～8℃	6 ヶ月	RNA 含量及び純度において判定基準を満たさなかったが、加速条件下では想定内の結果であった

試験項目：性状、純度、RNA 含量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

塩基配列

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

針なし環状オレフィンコポリマー製シリンジに懸濁液である薬液を充填した単回使用の注射剤で、プレフィルドシリンジ製剤（コンビネーション製品）である。

(2) 製剤の外観及び性状

剤形・性状	本品は白色～微黄白色の懸濁液である。
pH	7.1～7.8
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

注射剤の容器中の特殊な気体（窒素置換等）の有無：無

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

本剤は、0.2mL 中に次の成分を含有する。

有効成分 (1 シリンジ中)	SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質の N-末端部位及び受容体結合部位をコードする mRNA	0.010mg
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）	0.11mg
	コレステロール	0.047mg
	1,2-ジステアロイル- <i>sn</i> -グリセロ-3-ホスホコリン（DSPC）	0.027mg
	1,2-ジミリスチル- <i>rac</i> -グリセロ-3-メチルポリオキシエチレン（PEG2000-DMG）	0.020mg
	トロメタモール	0.090mg
	トロメタモール塩酸塩	0.51mg
	精製白糖	17mg

(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、二本鎖 RNA 及びキャップ分解物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	-25～-15℃	12 ヶ月	規格内
加速試験		2～8℃	12 ヶ月	規定内
		23～27℃	1 ヶ月	
光安定性		総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m ² 以上、25℃		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

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

シリンジ 1本 0.2mL

(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の N-末端部位及び受容体結合部位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 XFG
-----	-----------------------

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

<解説>

mRNA-1283（以下、本剤）は、SARS-CoV-2 ワクチン株のスパイクタンパク質のうち、防御関連免疫応答のための免疫優性エピトープを含み、細胞膜に結合する連結した RBD 及び NTD をコードするヌクレオチド修飾 mRNA を脂質粒子に封入した mRNA ワクチンである。本剤はスパイクタンパク質の RBD 及び NTD に対する免疫応答を誘導し、COVID-19 に対する防御をもたらす。本剤の効能・効果は、同じ mRNA ワクチンプラットフォームを用いた既承認の SARS-CoV-2 ワクチンである、mRNA-1273（スパイクバックス筋注）を実薬対照とした臨床試験により裏付けられている。

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>

本剤による予防効果の持続期間に関するデータは得られていないこと、及び類薬の添付文書の記載に基づき、設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量 1 回 0.2mL を筋肉内に接種する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用量探索試験である P101 試験及び P201 試験から得られた免疫原性及び安全性の結果に基づいて、P301 試験で評価する本剤の用量として 10 μ g を選択した。P101 試験では、本剤の 10 μ g 用量が、評価された 3 用量（10 μ g、30 μ g、100 μ g）の中で最も好ましい反応原性プロファイルを示した。P201 試験では、本剤 5 μ g 及び 10 μ g の両用量が、mRNA-1273 50 μ g と比較して同程度又はそれ以上の免疫応答を誘導することが示された。本剤の両用量の忍容性は良好であり、1 年間の追跡調査期間中に安全性の懸念は認められなかった。安全性と免疫原性のバランスを最適化し、効率的な製造及び供給を可能にする用量として、ピボタル第Ⅲ相国際共同試験（P301 試験、及び P301 試験の日本で実施された国別パートである P301-Japan 試験）では 10 μ g を選択した。試験実施時期が異なったために、P301 試験と P301-Japan 試験では異なるワクチン株（P301 試験：mRNA-1283.222、P301-Japan 試験：mRNA-1283.815）を用いてそれぞれの変異株に対する中和抗体価を評価した。

本剤は P301 試験と P301-Japan 試験のいずれの試験においても mRNA-1273 に対する非劣性を示した (P301 試験 : GMR の 95%CI 下限値が 0.667 を上回り、かつ SRR の差の 95%CI 下限値が -10%を上回る / P301-Japan 試験 : GMR の 95%CI 下限値が 0.667 を上回る)。さらに、いずれの試験でも GMR の 95%CI 下限値は 1 を上回り、本剤による中和抗体価は mRNA-1273 よりも高かった。また、P301 試験において、接種から 14 日後以降の最初の COVID-19 発症の予防における本剤の mRNA-1273 に対する非劣性が示された (COVID-19 発症のハザードの減少率 (本剤対 mRNA-1273) として定義した rVE の CI 下限値が -10%を上回る (非劣性マージン 10%))。加えて、P201 試験及び P101 試験においても一貫して mRNA-1273 よりも良好な免疫原性の結果が得られている。これらの本申請に含めたすべての臨床試験の結果は、本剤がワクチン株、及び 2 価/1 価製剤を問わず、良好な免疫応答を誘導することを支持するものであった。

P301 試験及び P301-Japan 試験において本剤の忍容性は良好であり、本剤の安全性プロファイルは、mRNA-1273 と同様であった。また、P301 試験において、SARS-CoV-2 ワクチンに関連すると考えられる特に注目すべき有害事象について、治験責任医師に報告された事象、及びプログラムされた SMQ/CMQ の体系的な医学的レビューから、本剤に固有のワクチン関連リスクは特定されなかった。

以上より、本剤の用法及び用量を 3. (1) 項のとおり設定した。

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 接種対象者

12 歳以上の者

7.2 接種回数

SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴に関わらず、通常、1 回接種する。

7.3 接種時期

SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のある者には、前回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。

7.4 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 接種対象者、7.2 接種回数、7.3 接種時期

P301 試験及び P301-Japan 試験において 12 歳以上の被験者を対象とし、スクリーニングから 90 日以内に SARS-CoV-2 ワクチンを接種した者を除外して本剤を単回接種した際の有効性及び安全性が検討されたこと、並びに本剤の CCDS の記載に基づき設定した。

7.4 同時接種

定期接種実施要領及び異なるワクチンの接種間隔に係る添付文書の「使用上の注意」の改訂について (令和 2 年 2 月 28 日付薬生安発 0228 第 5 号) に基づき設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

■評価資料

試験番号/ 実施国	試験デザイン	試験対象集団	試験レジメン及び 接種を受けた被験者数
mRNA-1283-P301 試験 Part 1^{a)} / 米国、カナダ及び英国	本剤を単回接種した際の安全性、免疫原性、及び rVE を mRNA-1273 と比較検討する第Ⅲ相、無作為化、観察者盲検、実薬対照試験	過去にワクチンを接種している医学的に安定した 12 歳以上の被験者	筋肉内に単回接種： mRNA-1283.222 ^{b)} 10µg: n=5706 mRNA-1273.222 ^{b)} 50µg: n=5711
mRNA-1283-P301-Japan 試験 / 日本	本剤を単回接種した際の安全性及び免疫原性を mRNA-1273 と比較する第Ⅲ相、無作為化、観察者盲検、実薬対照試験	12 歳以上の日本人被験者	筋肉内に単回接種： mRNA-1283.815 ^{c)} 10µg: n=343 mRNA-1273.815 ^{c)} 50µg: n=346
mRNA-1283-P201 試験 / 米国	第Ⅱa 相、観察者盲検、用量探索、単回接種試験であり、2 パートで構成された。 Part A ：本剤又は実薬対照の mRNA-1273 を単回追加接種した際の免疫原性、反応原性、及び安全性を評価する無作為化、観察者盲検試験 Part B ：mRNA-1283.529 を単回追加接種した際の免疫原性、反応原性、及び安全性を対照群なしで評価する非盲検試験	過去にワクチンを接種している 18 歳以上の健康成人	筋肉内に単回接種： Part A: mRNA-1283（起源株） ^{d)} 2.5µg: n=57 5µg: n=63 10µg: n=56 mRNA-1283.211 ^{e)} 5µg: n=53 10µg: n=54 mRNA-1273（起源株） 50µg: n=57 Part B: mRNA-1283.529 ^{f)} 5µg: n=103 10µg: n=97
mRNA-1283-P101 試験 / 米国	本剤及び mRNA-1273 の安全性、反応原性、及び免疫原性を評価する第Ⅰ相、無作為化、観察者盲検、用量探索試験	18～55 歳のワクチン未接種の成人	28 日間隔で筋肉内に 2 回接種： Arm 1:mRNA-1283（起源株）10µg: n=21 Arm 2:mRNA-1283（起源株）30µg: n=22 Arm 3:mRNA-1283（起源株）100µg: n=21 Arm 5:mRNA-1273（起源株）100µg: n=22 筋肉内に単回接種： Arm 4:プラセボ+mRNA-1283（起源株） 100µg: n=18

- a) 試験の独立したデータ安全性モニタリング委員会は、アダプティブデザインに基づいて rVE 情報（P301 試験 Part 1）を評価し、申請者に rVE の主目的が達成されたことを勧告した。その結果、P301 試験の Part 2 への被験者の登録は行われず、申請者は 2024 年 5 月に rVE、免疫原性、及び安全性の解析を進めた。
- b) mRNA-1283.222（国内未承認薬）及び mRNA-1273.222 は、オミクロン株 BA.4/BA.5 及び起源株対応の 2 価ワクチンである。
- c) mRNA-1283.815 及び mRNA-1273.815 は、オミクロン株 XBB.1.5 対応の 1 価ワクチンである。
- d) mRNA-1283（起源株）（国内未承認薬）は、起源株のスパイクタンパク質の連結された RBD-NTD をコードする 1 価ワクチンである。
- e) mRNA-1283.211（国内未承認薬）は、2 種類の mRNA を等量含む 2 価ワクチンである。1 種類は起源株のスパイクタンパク質の連結された RBD-NTD をコードし、もう 1 種類は B.1.351（ベータ株）のスパイクタンパク質をコードする。
- f) mRNA-1283.529（国内未承認薬）は、オミクロン株 B.1.1.529 のスパイクタンパク質の連結された RBD-NTD をコードする 1 価ワクチンである。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「1 回 0.2mL を筋肉内に接種する。」であり、有効成分として 10µg の mRNA を含有する。

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

海外第 I 相試験 (P101 試験) (1 価 : 起源株) (海外データ)⁸⁾

本試験は未承認薬であるエムネクススパイク筋注 (1 価 : D614G) を使用した試験であるが、承認審査時の評価資料であるため掲載した。

■試験概要

目的	エムネクススパイク筋注 [1 価 : D614G (以下、mRNA-1283)] を接種したときの安全性及び免疫原性を評価する。
試験デザイン	第 I 相、無作為化、観察者盲検、用量探索試験
対象・例数	18～55 歳のワクチン未接種の成人 (104 例)
主な選択基準	同意取得時に 18～55 歳で BMI が 18～35kg/m ² であり、健康状態が良好な成人男女
主な除外基準	- 過去 30 日以内に SARS-CoV-2 の感染歴又は SARS-CoV-2 感染者との接触歴がある者 - 開発中/承認済のいずれかのコロナワクチン (SARS-CoV-2 ワクチン、SARS-CoV ワクチン、MERS-CoV ワクチン等) の接種歴がある者
方法	以下の 5Arm にて筋肉内接種した。 - Arm1 : エムネクススパイク筋注 (mRNA-1283) 10μg を 2 回 (21 例) - Arm2 : エムネクススパイク筋注 (mRNA-1283) 30μg を 2 回 (22 例) - Arm3 : エムネクススパイク筋注 (mRNA-1283) 100μg を 2 回 (21 例) - Arm4 : エムネクススパイク筋注 (mRNA-1283) 100μg を 1 回 (18 例) - Arm5 : スパイクバックス筋注 [1 価 : D614G (以下、mRNA-1273)] 100μg を 2 回 (22 例)
主要評価項目	<u>安全性</u> - 接種後 7 日間の局所性及び全身性特定副反応 - 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、及び特に注目すべき有害事象 - 接種後 7 日間の安全性臨床検査値の異常
副次評価項目	<u>免疫原性</u> すべての液性免疫評価時点での SARS-CoV-2 特異的中和抗体価の幾何平均抗体価 (GMT) 及び抗体反応率 (SRR) 等
解析計画	<u>解析対象集団</u> - 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解析対象集団 (Per-Protocol Set) : FAS のうち、ベースラインの SARS-CoV-2 検査が陰性※で、接種スケジュール及び接種後の免疫原性評価の採血時期を遵守し、免疫原性解析の期間中、免疫応答に影響を与える治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者 ※抗ヌクレオカプシド抗体検査及び RT-PCR 検査のいずれも陰性 - 安全性解析対象集団 : 無作為化され、治験薬の接種を受けた全被験者 - 特定副反応安全性解析対象集団 : 無作為化され、治験薬の接種を受け、かつ特定副反応データを提供した全被験者

注意 : 本剤の承認された用法及び用量は「1 回 0.2mL を筋肉内に接種する。」であり、有効成分として 10μg の mRNA を含有する。

解析計画	<u>免疫原性</u> Per-Protocol Set を免疫原性の解析対象集団とし接種群ごとに提示した。SARS-CoV-2 特異的中和抗体は、各時点での GMT (95%CI)、及びベースライン後の各評価時点でベースライン/ベースライン後の GMFR (95%CI) を算出した。95%CI は、GMT の対数変換値及び GMFR に対する対数変換値の差が t 分布に従うことを仮定して算出し、その後、元のスケールに戻した。 ワクチン接種により抗体反応を示した被験者の割合は、SARS-CoV-2 特異的中和抗体価が、ベースラインの抗体価が LLOQ 未満の場合にはベースライン後に LLOQ の 4 倍以上に上昇、ベースラインの抗体価が LLOQ 以上の場合にはベースライン後にベースラインの 4 倍以上に上昇した被験者の割合として定義され、各群及び各評価時点で Clopper-Pearson 法を用いた両側 95%CI を算出し、要約した。 <u>安全性</u> 安全性及び反応原性は、特定副反応（局所性及び全身性の副反応）、非特定有害事象（安全性の臨床検査値の異常を含む）、治験薬に関連した有害事象、重度の有害事象、重篤な有害事象、診療を要した有害事象、特に注目すべき有害事象、接種中止及び/又は試験中止に至った有害事象、バイタルサイン及び身体検査の所見等、すべての重要なパラメーターを臨床的なレビューにより評価した。 治験薬接種後 7 日間に局所性及び全身性の特定副反応が認められた被験者数、発現割合を接種群ごとかつグレード別に算出した。 非特定有害事象、治験薬に関連した有害事象、重度の有害事象、重篤な有害事象、診療を要した有害事象、特に注目すべき有害事象、接種中止及び/又は試験中止に至った有害事象を発現した被験者数と割合を要約した。非特定有害事象は、MedDRA の器官別大分類及び基本語で要約した。非特定有害事象は、MedDRA 第 26.0 版を用いてコード化した。特定副反応、非特定有害事象、重篤な有害事象、診療を要した有害事象、及び特に注目すべき有害事象の発現数を要約した。
------	---

注意：本剤の承認された用法及び用量は「1 回 0.2mL を筋肉内に接種する。」であり、有効成分として 10µg の mRNA を含有する。

■被験者背景

FAS

		エムネクススパイク筋注（mRNA-1283）				スパイクバックス筋注（mRNA-1273）
		10μg 群 N=21	30μg 群 N=22	100μg 群 N=21	Placebo+ 100μg 群 N=18	100μg 群 N=22
年齢 （歳）	中央値 （最小値，最大値）	41.0 (23, 51)	30.5 (21, 54)	36.0 (19, 51)	30.5 (19, 49)	43.0 (22, 55)
性別	男性	9 (42.9)	13 (59.1)	12 (57.1)	12 (66.7)	14 (63.6)
	女性	12 (57.1)	9 (40.9)	9 (42.9)	6 (33.3)	8 (36.4)
人種	白人	15 (71.4)	16 (72.7)	16 (76.2)	10 (55.6)	16 (72.7)
	黒人	1 (4.8)	2 (9.1)	1 (4.8)	0	1 (4.5)
	アジア人	0	1 (4.5)	2 (9.5)	1 (5.6)	1 (4.5)
	アメリカ系インディアン又はアラスカ原住民	0	0	0	1 (5.6)	0
	ハワイ原住民又はその他の太平洋諸島系	0	0	0	1 (5.6)	0
	多民族	1 (4.8)	0	0	2 (11.1)	0
	報告なし	4 (19.0)	3 (13.6)	2 (9.5)	3 (16.7)	4 (18.2)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	7 (33.3)	7 (31.8)	5 (23.8)	4 (22.2)	7 (31.8)
	ヒスパニック系又はラテン系以外	14 (66.7)	15 (68.2)	16 (76.2)	13 (72.2)	14 (63.6)
	報告なし	0	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)
BMI (kg/m ²)	評価例数	21	22	21	18	22
	中央値 （最小値，最大値）	26.6 (20.9, 33.6)	25.0 (18.9, 33.5)	24.2 (18.3, 31.0)	26.5 (18.7, 34.0)	27.1 (20.4, 34.1)
ベースライン時の SARS-CoV-2 検査結果 ^{a)}		陰性	21 (100)	22 (100)	21 (100)	18 (100)
		陽性	0	0	0	0
ベースライン時の RT-PCR 検査結果	陰性	21 (100)	22 (100)	21 (100)	18 (100)	22 (100)
	陽性	0	0	0	0	0
ベースライン時の 抗ヌクレオカプシド 抗体検査結果	陰性	21 (100)	22 (100)	21 (100)	18 (100)	22 (100)
	陽性	0	0	0	0	0

被験者数 (%)

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

mRNA-1283 及び mRNA-1273：起源株（D614G）対応の1価ワクチン

割合は FAS を分母として算出した。

a) ベースライン時の SARS-CoV-2 検査結果：陽性は、ベースラインに実施された RT-PCR 検査陽性、又は抗ヌクレオカプシド抗体検査陽性を指す。陰性は、ベースラインに実施された RT-PCR 検査陰性、かつ、抗ヌクレオカプシド抗体検査陰性を指す。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「1回 0.2mL を筋肉内に接種する。」であり、有効成分として 10μg の mRNA を含有する。

■免疫原性

すべての液性免疫評価時点での SARS-CoV-2 特異的中和抗体価の幾何平均抗体価 (GMT) 及び抗体反応率 (SRR) (副次評価項目) (Per-Protocol Set)

Day 57 (2 回目の接種から 29 日後) に、エムネクススパイク筋注の 10 μ g 群、30 μ g 群及び 100 μ g 群でベースライン時点と比較して中和抗体価の GMT の上昇が認められた。10 μ g 群の Day 57 における中和抗体価の GMT (95%CI) 及び幾何平均増加倍率 (GMFR) (95%CI) はそれぞれ 1521.1 (958.6, 2413.7) 及び 164.4 倍 (103.6, 260.9) であり、スパイクバックス筋注 100 μ g 群の中和抗体価の GMT (95%CI) 及び GMFR (95%CI) [1080.4 (725.2, 1609.6) 及び 116.8 倍 (78.4, 174.0)] と数値的に同程度であった。SRR (95%CI) はエムネクススパイク筋注の 10 μ g 群、30 μ g 群及び 100 μ g 群で 100%であり、プラセボ+100 μ g 群で 33.3% (11.8, 61.6) であった。

Day 209 において、エムネクススパイク筋注の 10 μ g 群、30 μ g 群及び 100 μ g 群で中和抗体価の GMT が検出可能であり、10 μ g 群の中和抗体価の GMT (95%CI) 及び GMFR (95%CI) はそれぞれ 310 (216.3, 444.3) 及び 33.5 倍 (23.4, 48.0) であった。Day 394 における 10 μ g 群の中和抗体価の GMT (95%CI) 及び GMFR (95%CI) はそれぞれ 1509.7 (555.6, 4102.5) 及び 163.2 倍 (60.1, 443.5) であった。Day 209 及び Day 394 にはいずれも、10 μ g 群の中和抗体価の GMT 及び GMFR がスパイクバックス筋注 100 μ g 群と数値的に同程度であった。

■安全性

接種後 7 日間の局所性及び全身性特定副反応 (主要評価項目) (特定副反応安全性解析対象集団)

局所性特定副反応の発現割合は、エムネクススパイク筋注の 10 μ g 群で 15/21 例 (71.4%)、30 μ g 群で 17/22 例 (77.3%)、100 μ g 群で 19/21 例 (90.5%)、プラセボ+100 μ g 群で 14/18 例 (77.8%)、スパイクバックス筋注群で 21/22 例 (95.5%) であった。

全身性特定副反応の発現割合は、エムネクススパイク筋注の 10 μ g 群で 20/21 例 (95.2%)、30 μ g 群で 19/22 例 (86.4%)、100 μ g 群で 21/21 例 (100%)、プラセボ+100 μ g 群で 11/18 例 (61.1%)、スパイクバックス筋注群で 21/22 例 (95.5%) であった。

2 件を除くすべての特定副反応が、Day 1 又は Day 2 に発現した。エムネクススパイク筋注群及びスパイクバックス筋注群のいずれにおいても、報告された局所性特定副反応では Day 1 の発現が最も多く、全身性特定副反応では Day 2 の発現が最も多かった。特定副反応の持続期間の中央値は 3.0~4.0 日であり、エムネクススパイク筋注群とスパイクバックス筋注群で同程度であった。

■接種後 7 日間の局所性及び全身性特定副反応

	エムネクススパイク筋注 (mRNA-1283)				スパイクバックス筋注 (mRNA-1273)
	10 μ g 群	30 μ g 群	100 μ g 群	Placebo + 100 μ g 群	100 μ g 群
特定副反応-NI	21	22	21	18	22
全体	20 (95.2)	20 (90.9)	21 (100)	15 (83.3)	22 (100)
Grade 1	4 (19.0)	3 (13.6)	2 (9.5)	9 (50.0)	6 (27.3)
Grade 2	13 (61.9)	7 (31.8)	7 (33.3)	5 (27.8)	12 (54.5)
Grade 3	3 (14.3)	10 (45.5)	12 (57.1)	1 (5.6)	4 (18.2)
Grade 4	0	0	0	0	0

注意：本剤の承認された用法及び用量は「1 回 0.2mL を筋肉内に接種する。」であり、有効成分として 10 μ g の mRNA を含有する。

	エムネクスバイク筋注 (mRNA-1283)				スパイクバックス筋注 (mRNA-1273)
	10μg 群	30μg 群	100μg 群	Placebo+100μg 群	100μg 群
局所性特定副反応-N1	21	22	21	18	22
全体	15 (71.4)	17 (77.3)	19 (90.5)	14 (77.8)	21 (95.5)
Grade 1	13 (61.9)	10 (45.5)	14 (66.7)	14 (77.8)	15 (68.2)
Grade 2	2 (9.5)	5 (22.7)	4 (19.0)	0	4 (18.2)
Grade 3	0	2 (9.1)	1 (4.8)	0	2 (9.1)
Grade 4	0	0	0	0	0
注射部位疼痛-N1	21	22	21	18	22
全体	15 (71.4)	17 (77.3)	19 (90.5)	13 (72.2)	21 (95.5)
Grade 1	14 (66.7)	12 (54.5)	14 (66.7)	13 (72.2)	17 (77.3)
Grade 2	1 (4.8)	4 (18.2)	4 (19.0)	0	2 (9.1)
Grade 3	0	1 (4.5)	1 (4.8)	0	2 (9.1)
Grade 4	0	0	0	0	0
紅斑 (発赤) -N1	21	22	21	18	22
全体	0	1 (4.5)	0	0	2 (9.1)
Grade 1	0	1 (4.5)	0	0	2 (9.1)
Grade 2	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0
腫脹 (硬結) -N1	21	22	21	18	22
全体	1 (4.8)	0	1 (4.8)	0	3 (13.6)
Grade 1	1 (4.8)	0	1 (4.8)	0	1 (4.5)
Grade 2	0	0	0	0	2 (9.1)
Grade 3	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0
腋窩腫脹/圧痛-N1	21	22	21	18	22
全体	2 (9.5)	7 (31.8)	2 (9.5)	3 (16.7)	8 (36.4)
Grade 1	1 (4.8)	5 (22.7)	2 (9.5)	3 (16.7)	7 (31.8)
Grade 2	1 (4.8)	1 (4.5)	0	0	0
Grade 3	0	1 (4.5)	0	0	1 (4.5)
Grade 4	0	0	0	0	0
全身性特定副反応-N1	21	22	21	18	22
全体	20 (95.2)	19 (86.4)	21 (100)	11 (61.1)	21 (95.5)
Grade 1	4 (19.0)	2 (9.1)	2 (9.5)	5 (27.8)	5 (22.7)
Grade 2	13 (61.9)	8 (36.4)	7 (33.3)	5 (27.8)	12 (54.5)
Grade 3	3 (14.3)	9 (40.9)	12 (57.1)	1 (5.6)	4 (18.2)
Grade 4	0	0	0	0	0
発熱-N1	21	22	21	18	22
全体	1 (4.8)	8 (36.4)	8 (38.1)	0	3 (13.6)
Grade 1	1 (4.8)	6 (27.3)	3 (14.3)	0	2 (9.1)
Grade 2	0	1 (4.5)	2 (9.5)	0	1 (4.5)
Grade 3	0	1 (4.5)	3 (14.3)	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0

注意：本剤の承認された用法及び用量は「1回 0.2mL を筋肉内に接種する。」であり、有効成分として 10μg の mRNA を含有する。

	エムネクススパイク筋注 (mRNA-1283)				スパイクバックス筋注 (mRNA-1273)
	10µg 群	30µg 群	100µg 群	Placebo + 100µg 群	100µg 群
頭痛-N1	21	22	21	18	22
全体	17 (81.0)	15 (68.2)	17 (81.0)	8 (44.4)	17 (77.3)
Grade 1	7 (33.3)	5 (22.7)	6 (28.6)	5 (27.8)	12 (54.5)
Grade 2	8 (38.1)	8 (36.4)	8 (38.1)	2 (11.1)	5 (22.7)
Grade 3	2 (9.5)	2 (9.1)	3 (14.3)	1 (5.6)	0
Grade 4	0	0	0	0	0
疲労-N1	21	22	21	18	22
全体	17 (81.0)	17 (77.3)	18 (85.7)	9 (50.0)	19 (86.4)
Grade 1	6 (28.6)	2 (9.1)	4 (19.0)	6 (33.3)	7 (31.8)
Grade 2	9 (42.9)	11 (50.0)	7 (33.3)	3 (16.7)	9 (40.9)
Grade 3	2 (9.5)	4 (18.2)	7 (33.3)	0	3 (13.6)
Grade 4	0	0	0	0	0
筋肉痛-N1	21	22	21	18	22
全体	13 (61.9)	16 (72.7)	17 (81.0)	4 (22.2)	18 (81.8)
Grade 1	6 (28.6)	6 (27.3)	3 (14.3)	1 (5.6)	9 (40.9)
Grade 2	6 (28.6)	5 (22.7)	8 (38.1)	3 (16.7)	7 (31.8)
Grade 3	1 (4.8)	5 (22.7)	6 (28.6)	0	2 (9.1)
Grade 4	0	0	0	0	0
関節痛-N1	21	22	21	18	22
全体	11 (52.4)	14 (63.6)	15 (71.4)	4 (22.2)	11 (50.0)
Grade 1	4 (19.0)	4 (18.2)	6 (28.6)	3 (16.7)	5 (22.7)
Grade 2	5 (23.8)	6 (27.3)	6 (28.6)	1 (5.6)	5 (22.7)
Grade 3	2 (9.5)	4 (18.2)	3 (14.3)	0	1 (4.5)
Grade 4	0	0	0	0	0
悪心/嘔吐-N1	21	22	21	18	22
全体	2 (9.5)	7 (31.8)	9 (42.9)	3 (16.7)	9 (40.9)
Grade 1	2 (9.5)	5 (22.7)	6 (28.6)	3 (16.7)	7 (31.8)
Grade 2	0	2 (9.1)	3 (14.3)	0	2 (9.1)
Grade 3	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0
悪寒-N1	21	22	21	18	22
全体	5 (23.8)	13 (59.1)	18 (85.7)	6 (33.3)	10 (45.5)
Grade 1	2 (9.5)	4 (18.2)	7 (33.3)	3 (16.7)	7 (31.8)
Grade 2	3 (14.3)	8 (36.4)	11 (52.4)	3 (16.7)	3 (13.6)
Grade 3	0	1 (4.5)	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0

n (%)

n : 発現例数 N1 : 当該事象に関して何らかのデータを提出した曝露被験者数 全体 : Grade 1 以上
 mRNA-1283 及び mRNA-1273 : 起源株 (D614G) 対応の 1 価ワクチン
 割合は N1 に基づく。

各特定副反応の重症度分類は「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項、国内第Ⅲ相試験 (P301 試験日本コホート) (1 価 : オミクロン株 XBB.1.5) 接種後 7 日間の局所性及び全身性特定副反応の表脚注を参照。

注意 : 本剤の承認された用法及び用量は「1 回 0.2mL を筋肉内に接種する。」であり、有効成分として 10µg の mRNA を含有する。

接種後 28 日間の非特定有害事象（主要評価項目）（安全性解析対象集団）

■接種後 28 日間の非特定有害事象

	エムネクススパイク筋注（mRNA-1283）				スパイクバックス筋注（mRNA-1273）
	10μg 群 N=21	30μg 群 N=22	100μg 群 N=21	Placebo + 100μg 群 N=18	100μg 群 N=22
治験薬との因果関係を問わない					
全ての非特定有害事象	5 (23.8)	9 (40.9)	8 (38.1)	4 (22.2)	5 (22.7)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0
診療を要した有害事象	1 (4.8)	3 (13.6)	2 (9.5)	2 (11.1)	2 (9.1)
接種中止に至った有害事象	0	0	0	0	1 (4.5)
試験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0
重度の有害事象	0	0	0	0	0
特に注目すべき有害事象	0	0	0	0	0
治験薬との因果関係あり					
全ての非特定有害事象	1 (4.8)	2 (9.1)	2 (9.5)	2 (11.1)	2 (9.1)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0
診療を要した有害事象	0	1 (4.5)	0	0	0
接種中止に至った有害事象	0	0	0	0	1 (4.5)
試験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0
重度の有害事象	0	0	0	0	0
特に注目すべき有害事象	0	0	0	0	0

n (%)

N：評価例数 n：発現例数

mRNA-1283 及び mRNA-1273：起源株（D614G）対応の 1 価ワクチン

割合は安全性解析対象集団の被験者数に基づく。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「1 回 0.2mL を筋肉内に接種する。」であり、有効成分として 10μg の mRNA を含有する。

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、及び特に注目すべき有害事象（主要評価項目）（安全性解析対象集団）

※最終観察時（各被験者の試験終了又は中止）まで

治験薬との因果関係を問わない非特定有害事象は、エムネクススパイク筋注の 10 μ g 群で 8/21 例（38.1%）、30 μ g 群で 11/22 例（50.0%）、100 μ g 群で 12/21 例（57.1%）、プラセボ+100 μ g 群で 6/18 例（33.3%）、スパイクボックス筋注 100 μ g 群で 12/22 例（54.5%）に認められた。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、エムネクススパイク筋注 10 μ g 群で 1/21 例（4.8%）に 1 件（下痢）、30 μ g 群で 2/22 例（9.1%）に 3 件（注射部位疼痛、アレルギー性皮膚炎、注射部位リンパ節腫脹各 1 件）、100 μ g 群で 2/21 例（9.5%）に 3 件（咳嗽、ヘモグロビン減少、安静時呼吸困難各 1 件）、プラセボ+100 μ g 群で 2/18 例（11.1%）に 3 件（疲労、頭痛、鼻炎各 1 件）、スパイクボックス筋注 100 μ g 群で 2/22 例（9.1%）に 3 件（トランスアミナーゼ上昇、口腔咽頭痛、鼻閉各 1 件）であり、いずれも接種後 28 日間に認められた。

- 重篤な有害事象は、接種後 28 日以降にスパイクボックス筋注 100 μ g 群で 1/22 例〔銃創（1 件）〕（4.5%）に認められ、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 日以降にスパイクボックス筋注 100 μ g 群で 1/22 例〔銃創（1 件）〕（4.5%）に認められ、治験薬と関連なしと判断された。
- 診療を要した有害事象は、エムネクススパイク筋注の 10 μ g 群で 2/21 例（9.5%）、30 μ g 群で 7/22 例（31.8%）、100 μ g 群で 5/21 例（23.8%）、プラセボ+100 μ g 群で 2/18 例（11.1%）、スパイクボックス筋注 100 μ g 群で 6/22 例（27.3%）に認められた。このうち接種後 28 日間にエムネクススパイク筋注の 30 μ g 群に認められた 1 例〔アレルギー性皮膚炎（1 件）〕が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、接種後 28 日間にスパイクボックス筋注 100 μ g 群で 1/22 例〔トランスアミナーゼ上昇（1 件）〕（4.5%）に認められ、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、接種後 28 日以降にスパイクボックス筋注 100 μ g 群で 1/22 例〔死亡（1 件）〕（4.5%）に認められ、治験薬と関連なしと判断された。
- 重度の有害事象は、接種後 28 日以降にスパイクボックス筋注 100 μ g 群で 1/22 例〔関節脱臼（1 件）〕（4.5%）に認められ、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（心筋炎、心膜炎、及びアナフィラキシーを含む）はいずれの群でも認められなかった。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「1 回 0.2mL を筋肉内に接種する。」であり、有効成分として 10 μ g の mRNA を含有する。

海外第Ⅱa相試験（P201 試験）（1 価：起源株、2 価：起源株／ベータ株 [B.1.351]、1 価：オミクロン株 BA.1 [B.1.1.529]）（海外データ）⁹⁾

本試験は未承認薬であるエムネクススパイク筋注（1 価：D614G、2 価：起源株／ベータ株 [B.1.351] 及び 1 価：オミクロン株 BA.1 [B.1.1.529]）を使用した試験であるが、承認審査時の評価資料であるため掲載した。

■試験概要

目的	エムネクススパイク筋注〔1 価：D614G（以下、mRNA-1283）、2 価：起源株／ベータ株 [B.1.351]（以下、mRNA-1283.211）又は 1 価：オミクロン株 BA.1 [B.1.1.529]（以下、mRNA-1283.529）〕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	第Ⅱa 相 Part A：無作為化、観察者盲検、用量探索、単回接種試験 Part B：非盲検、用量探索、単回接種試験
対象・例数	過去にワクチンを接種している 18 歳以上の健康成人（Part A：340 例、Part B：200 例）
主な選択基準	同意取得時に 18 歳以上であり、治験実施計画書を遵守する身体的能力があり、健康状態が良好な成人 Part A： 少なくとも 6 ヶ月前にスパイクバックス筋注〔1 価：D614G（以下、mRNA-1273）〕による初回免疫を完了した者 Part B： スパイクバックス筋注（mRNA-1273）による初回免疫を完了し、少なくとも 3 ヶ月前にスパイクバックス筋注（mRNA-1273）による最初の追加免疫を完了した者
主な除外基準	- 承認済みのワクチンを 28 日以内に接種した者 14 日以内に SARS-CoV-2 感染者又は COVID-19 に罹患した者と濃厚接触した者
方法	1 回筋肉内接種した。 Part A： - エムネクススパイク筋注（mRNA-1283）2.5μg（57 例）、5μg（63 例）又は 10μg（56 例） - エムネクススパイク筋注（mRNA-1283.211）5μg（53 例）又は 10μg（54 例） - スパイクバックス筋注（mRNA-1273）50μg（57 例） Part B： - エムネクススパイク筋注（mRNA-1283.529）5μg（103 例）又は 10μg（97 例）
主要評価項目	<u>免疫原性</u> - Day 29（接種 28 日後）の起源株（D614G）及び変異株〔ベータ株（Part A のみ）、オミクロン株 BA.1〕に対する幾何平均抗体価（GMT）、幾何平均増加倍率（GMFR）及び抗体反応率（SRR） <u>安全性</u> - 接種後 7 日間の局所性及び全身性特定副反応 - 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、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
副次評価項目	<u>免疫原性</u> すべての免疫原性評価時点の変異株に対する GMT

等

注意：本剤の承認された用法及び用量は「1 回 0.2mL を筋肉内に接種する。」であり、有効成分として 10μg の mRNA を含有する。

解析計画	<u>解析対象集団</u> - 最大の解析対象集団 (FAS) : 無作為化/登録され、治験薬の接種を受けた全被験者 (Part A : 無作為化、Part B : 登録) - 免疫原性解析対象集団 (PPIS) : FAS のうち、接種前及び Day 29 の中和抗体データを有し、HIV 感染の既往がなく、重要な又は主要なデータに影響を与える治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者 - SARS-CoV-2 検査陰性の免疫原性解析対象集団 (PPIS-Neg) : PPIS のうち、ベースラインで SARS-CoV-2 の感染歴がない被験者 - 安全性解析対象集団 : 無作為化/登録され、治験薬の接種を受けた全被験者 (Part A : 無作為化、Part B : 登録) - 特定副反応安全性解析対象集団 : 安全性解析対象集団のうち、特定副反応のデータが得られた全被験者 <u>免疫原性</u> PPIS-Neg を主要な解析対象集団として用いた。感度解析は、PPIS (感染歴を問わない) 及び Day 29 又は Day 91 までに SARS-CoV-2 感染歴のなかった被験者で構成される PPIS-Neg の部分集団を用いた。 本第 II a 相の用量探索試験では、免疫原性に関する仮説検定は実施しなかった。免疫原性の主要評価項目は、Day 29 の SARS-CoV-2 の起源株及び変異株 (両パートでオミクロン株 BA.1 [B.1.1.529] を含み、Part A のみでベータ株 [B.1.351] を含む) に対する中和抗体価で評価した。Part A では、本剤の各用量での中和抗体価の GMT を、スパイクバックス筋注 (mRNA-1273) 50µg と記述的に比較した。 副次評価項目は、エムネクススパイク筋注 (mRNA-1283、mRNA-1283.211 及び mRNA-1283.529) の免疫反応を、すべての免疫原性評価時点 (Day 91、181、及び 366) で、SARS-CoV-2 の起源株及び変異株に対して GMT 等で評価した。 <u>安全性</u> 治験薬接種後 7 日間 (接種日及びその後 6 日間) の追跡調査期間中に、いずれかの特定副反応、いずれかの局所性特定副反応、いずれかの全身性特定副反応、及び各特定副反応事象を発現した被験者数及びその割合を、接種群ごとかつグレード別に要約した。特定副反応のグレード分類には Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials (DHHS, 2007) を使用した。治験薬接種後 28 日間の非特定有害事象を評価した。また、死亡を含む重篤な有害事象、診療を要した有害事象、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については、試験期間を通して評価するものとし、MedDRA 第 26.0 版を用いてコード化し、器官別大分類及び基本語別に要約した。特に注目すべき有害事象は、治験実施計画書に記載された定義に基づく。CDC の症例定義を満たすか否かにかかわらず、すべての心筋炎、心膜炎、又は心筋心膜炎の疑われる症例を報告するものとした。
------	---

注意 : 本剤の承認された用法及び用量は「1 回 0.2mL を筋肉内に接種する。」であり、有効成分として 10µg の mRNA を含有する。

■被験者背景

Part A : 安全性解析対象集団

		エムネクススパイク筋注					スパイクバックス筋注 (mRNA-1273)
		(mRNA-1283)			(mRNA-1283.211)		
		2.5µg 群 N=57	5µg 群 N=64	10µg 群 N=56	5µg 群 N=52	10µg 群 N=54	50µg 群 N=57
年齢 (歳)	中央値 (最小値, 最大値)	42.0 (19, 79)	45.0 (19, 74)	44.0 (21, 79)	47.0 (19, 87)	46.0 (19, 79)	41.0 (23, 75)
性別	男性	26 (45.6)	21 (32.8)	24 (42.9)	18 (34.6)	15 (27.8)	25 (43.9)
	女性	31 (54.4)	43 (67.2)	32 (57.1)	34 (65.4)	39 (72.2)	32 (56.1)
人種	白人	41 (71.9)	48 (75.0)	41 (73.2)	38 (73.1)	37 (68.5)	47 (82.5)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	11 (19.3)	11 (17.2)	9 (16.1)	9 (17.3)	10 (18.5)	6 (10.5)
	アジア人	5 (8.8)	1 (1.6)	3 (5.4)	3 (5.8)	3 (5.6)	3 (5.3)
	アメリカ系インディアン又はアラスカ原住民	0	0	0	0	2 (3.7)	0
	多民族	0	2 (3.1)	1 (1.8)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.8)
	その他	0	0	0	0	1 (1.9)	0
	報告なし	0	2 (3.1)	2 (3.6)	1 (1.9)	0	0
	民族	ヒスパニック系又はラテン系	10 (17.5)	14 (21.9)	8 (14.3)	9 (17.3)	8 (14.8)
	ヒスパニック系又はラテン系以外	47 (82.5)	50 (78.1)	47 (83.9)	43 (82.7)	43 (79.6)	45 (78.9)
	報告なし	0	0	1 (1.8)	0	3 (5.6)	1 (1.8)
BMI (kg/m ²)	N	56	64	56	52	54	57
	中央値 (最小値, 最大値)	29.93 (17.4, 46.7)	28.56 (20.1, 62.1)	29.62 (18.8, 53.1)	28.75 (18.9, 52.9)	30.29 (17.6, 63.4)	28.94 (18.3, 45.3)
ベースライン時の SARS-CoV-2 検査結果 ^{a)}	陰性	31 (54.4)	42 (65.6)	34 (60.7)	29 (55.8)	25 (46.3)	29 (50.9)
	陽性	26 (45.6)	21 (32.8)	22 (39.3)	23 (44.2)	29 (53.7)	26 (45.6)
	データなし	0	1 (1.6)	0	0	0	2 (3.5)
ベースライン時の RT-PCR 検査結果	陰性	55 (96.5)	60 (93.8)	52 (92.9)	50 (96.2)	49 (90.7)	49 (86.0)
	陽性	1 (1.8)	3 (4.7)	3 (5.4)	2 (3.8)	5 (9.3)	4 (7.0)
	データなし	1 (1.8)	1 (1.6)	1 (1.8)	0	0	4 (7.0)
ベースライン時の抗ヌクレオカプシド抗体検査結果	陰性	32 (56.1)	45 (70.3)	35 (62.5)	29 (55.8)	25 (46.3)	31 (54.4)
	陽性	25 (43.9)	19 (29.7)	21 (37.5)	23 (44.2)	29 (53.7)	26 (45.6)

被験者数 (%)

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

mRNA-1283 及び mRNA-1273 : 起源株 (D614G) 対応の 1 価ワクチン

mRNA-1283.211 : 起源株及びベータ株 [B.1.351] 対応の 2 価ワクチン

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) ベースライン時の SARS-CoV-2 検査結果 : 陽性は、Day 1 に実施された RT-PCR 検査陽性、又は抗ヌクレオカプシド抗体検査陽性を指す。陰性は、Day 1 に実施された RT-PCR 検査陰性、かつ、抗ヌクレオカプシド抗体検査陰性を指す。

注意 : 本剤の承認された用法及び用量は「1 回 0.2mL を筋肉内に接種する。」であり、有効成分として 10µg の mRNA を含有する。

Part B : 安全性解析対象集団

		エムネクススパイク筋注 (mRNA-1283.529)	
		5µg 群 N=103	10µg 群 N=97
年齢 (歳)	中央値 (最小値, 最大値)	59.0 (21, 93)	50.0 (19, 85)
性別	男性	33 (32.0)	35 (36.1)
	女性	70 (68.0)	62 (63.9)
人種	白人	94 (91.3)	88 (90.7)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	7 (6.8)	7 (7.2)
	アジア人	0	2 (2.1)
	アメリカ系インディアン又はアラスカ原住民	1 (1.0)	0
	ハワイ原住民又はその他の太平洋諸島系	1 (1.0)	0
民族	ヒスパニック系又はラテン系	2 (1.9)	4 (4.1)
	ヒスパニック系又はラテン系以外	100 (97.1)	93 (95.9)
	報告なし	1 (1.0)	0
BMI (kg/m ²)	N	103	97
	中央値 (最小値, 最大値)	28.01 (15.2, 70.0)	28.42 (20.5, 49.3)
ベースライン時の SARS-CoV-2 検査結果 ^{a)}		陰性	77 (74.8)
		陽性	24 (23.3)
		データなし	2 (1.9)
ベースライン時の RT-PCR 検査結果		陰性	98 (95.1)
		陽性	2 (1.9)
		データなし	3 (2.9)
ベースライン時の抗ヌクレオカプシド抗体検査結果		陰性	81 (78.6)
		陽性	22 (21.4)

被験者数 (%)

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

mRNA-1283.529 : オミクロン株 BA.1 [B.1.1.529] 対応の 1 価ワクチン

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) ベースライン時の SARS-CoV-2 検査結果 : 陽性は、Day 1 に実施された RT-PCR 検査陽性、又は抗ヌクレオカプシド抗体検査陽性を指す。陰性は、Day 1 に実施された RT-PCR 検査陰性、かつ、抗ヌクレオカプシド抗体検査陰性を指す。

■免疫原性

Part A :

Day 29 の起源株 (D614G) 及び変異株 (ベータ株、オミクロン株 BA.1) に対する幾何平均抗体価 (GMT)、幾何平均増加倍率 (GMFR) 及び抗体反応率 (SRR) (主要評価項目) (PPIS-Neg)

Day 29 (接種 28 日後) の起源株、ベータ株、オミクロン株 BA.1 に対する中和抗体反応について、各エムネクススパイク筋注 (mRNA-1283) 群 (2.5µg、5µg、10µg) 及び各エムネクススパイク筋注 (mRNA-1283.211) 群 (5µg、10µg) は、スパイクバックス筋注 (mRNA-1273) 50µg 群と数値的に同程度又はスパイクバックス筋注 (mRNA-1273) 50µg 群を数値的に上回る中和抗体反応を誘導した。

注意 : 本剤の承認された用法及び用量は「1 回 0.2mL を筋肉内に接種する。」であり、有効成分として 10µg の mRNA を含有する。

■起源株（D614G）及び変異株（ベータ株、オミクロン株 BA.1）に対する中和抗体価

	エムネクスパイク筋注					スパイクバックス筋注 (mRNA-1273)
	(mRNA-1283)			(mRNA-1283.211)		
	2.5µg N=31	5µg N=38	10µg N=32	5µg N=24	10µg N=22	50µg N=28
起源株						
ベースライン時 (Day 1)						
GMT (95%CI ^{a)})	177.4 (108.5, 290.0)	165.4 (114.4, 239.2)	170.4 (104.4, 278.0)	143.7 (97.0, 213.1)	168.6 (74.5, 381.3)	145.6 (91.9, 230.7)
Day 29						
GMT (95%CI ^{a)})	4751.7 (3207.0, 7040.5)	5666.5 (4149.3, 7738.4)	7723.0 (5621.7, 10609.7)	5105.5 (3083.3, 8453.9)	4729.8 (2572.4, 8696.3)	3562.9 (2550.1, 4977.9)
GMFR (95%CI ^{a)})	26.8 (16.8, 42.8)	34.3 (20.9, 56.0)	45.3 (27.0, 76.0)	35.5 (18.1, 69.6)	28.1 (13.2, 59.9)	24.5 (14.7, 40.7)
SRR ^{b)} (95%CI ^{c)})	90.3 (74.2, 98.0)	92.1 (78.6, 98.3)	93.8 (79.2, 99.2)	91.7 (73.0, 99.0)	86.4 (65.1, 97.1)	92.9 (76.5, 99.1)
ベータ株						
ベースライン時 (Day 1)						
GMT (95%CI ^{a)})	34.5 (21.0, 56.5)	36.1 (25.9, 50.3)	38.8 (24.0, 62.6)	28.9 (19.0, 44.0)	29.3 (14.2, 60.4)	27.9 (17.5, 44.6)
Day 29						
GMT (95%CI ^{a)})	946.7 (611.4, 1465.7)	1216.2 (838.9, 1763.3)	2020.1 (1350.7, 3021.1)	1566.3 (942.4, 2603.2)	1224.8 (660.6, 2271.0)	964.4 (659.6, 1410.1)
GMFR (95%CI ^{a)})	27.4 (16.2, 46.6)	33.7 (21.1, 53.9)	52.1 (30.2, 89.8)	54.2 (27.2, 107.7)	41.8 (20.8, 84.0)	35.8 (19.8, 64.6)
SRR ^{b)} (95%CI ^{c)})	86.7 (69.3, 96.2)	92.1 (78.6, 98.3)	96.9 (83.8, 99.9)	91.7 (73.0, 99.0)	86.4 (65.1, 97.1)	92.6 (75.7, 99.1)
オミクロン株 BA.1						
ベースライン時 (Day 1)						
GMT (95%CI ^{a)})	30.6 (17.9, 52.2)	28.3 (19.0, 42.3)	31.5 (18.9, 52.5)	22.5 (15.4, 32.9)	26.0 (13.4, 50.5)	26.0 (15.0, 44.8)
Day 29						
GMT (95%CI ^{a)})	1650.4 (935.4, 2911.8)	1992.7 (1284.6, 3091.3)	3248.7 (1899.7, 5555.7)	2748.1 (1571.5, 4805.7)	1456.0 (682.5, 3106.2)	1433.8 (898.3, 2288.6)
GMFR (95%CI ^{a)})	54.0 (31.3, 93.0)	70.3 (39.7, 124.5)	103.3 (52.1, 204.8)	122.1 (59.5, 250.6)	56.1 (24.9, 126.1)	55.3 (28.7, 106.3)
SRR ^{b)} (95%CI ^{c)})	90.3 (74.2, 98.0)	92.1 (78.6, 98.3)	96.9 (83.8, 99.9)	100.0 (85.8, 100.0)	86.4 (65.1, 97.1)	92.9 (76.5, 99.1)

CI：信頼区間 GMFR：幾何平均増加倍率 GMT：幾何平均抗体価 LLOQ：定量下限 SRR：抗体反応率

mRNA-1283 及び mRNA-1273：起源株（D614G）対応の 1 価ワクチン

mRNA-1283.211：起源株及びベータ株 [B.1.351] 対応の 2 価ワクチン

- a) GMT と GMFR の 95%CI はそれぞれ対数変換値又は対数変換値の差の t 分布に基づいて算出し、その後、元のスケールに逆変換した。
- b) 被験者ごとの中和抗体反応は、ベースライン時（追加免疫前）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から 4 倍以上の上昇が得られた場合と定義した。
- c) 95%CI は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「1 回 0.2mL を筋肉内に接種する。」であり、有効成分として 10µg の mRNA を含有する。

Part B :

Day 29 の起源株 (D614G) 及びオミクロン株 BA.1 に対する幾何平均抗体価 (GMT)、幾何平均増加倍率 (GMFR) 及び抗体反応率 (SRR) (主要評価項目) (PPIS-Neg)

■Day 29 の起源株 (D614G) 及びオミクロン株 BA.1 に対する中和抗体価

		エムネクススパイク筋注 (mRNA-1283.529)	
		5 μ g 群 N=75	10 μ g 群 N=69
起源株 (D614G)	GMT (95%CI ^{a)})	2979.8 (2376.9, 3735.7)	4841.4 (3739.7, 6267.7)
	GMFR (95%CI ^{a)})	2.6 (2.1, 3.0)	2.7 (2.2, 3.3)
	SRR ^{b)} (95%CI ^{c)})	18.7 (10.6, 29.3)	23.2 (13.9, 34.9)
オミクロン株 BA.1	GMT (95%CI ^{a)})	1562.9 (1113.4, 2194.0)	2723.0 (1938.3, 3825.4)
	GMFR (95%CI ^{a)})	7.2 (5.7, 9.0)	7.8 (5.9, 10.4)
	SRR ^{b)} (95%CI ^{c)})	73.3 (61.9, 82.9)	69.6 (57.3, 80.1)

CI : 信頼区間 GMFR : 幾何平均増加倍率 (接種前との比較) GMT : 幾何平均抗体価 SRR : 抗体反応率

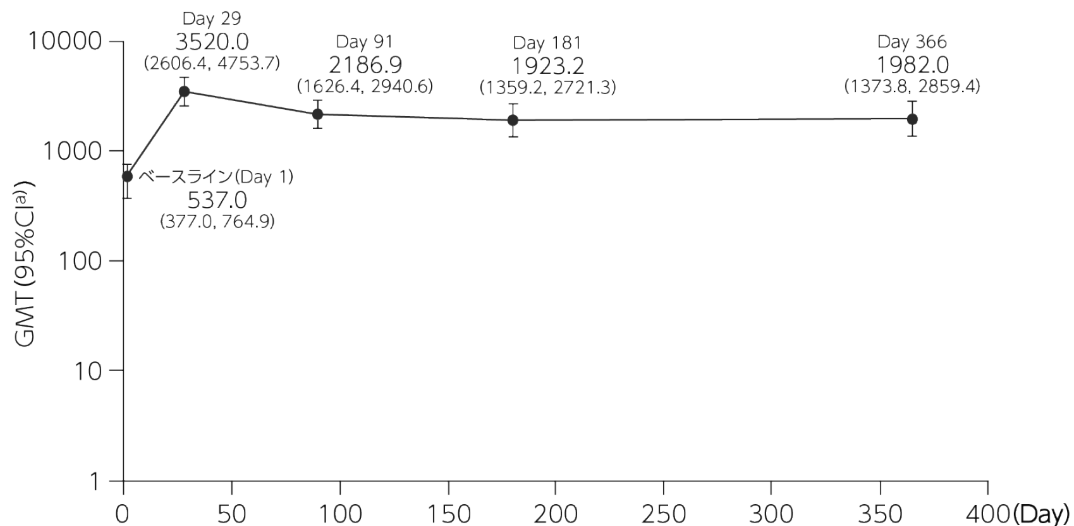
mRNA-1283.529 : オミクロン株 BA.1 [B.1.1.529] 対応の 1 価ワクチン

- a) GMT と GMFR の 95%CI はそれぞれ対数変換値又は対数変換値の差の t 分布に基づいて算出し、その後、元のスケールに逆変換した。
- b) 被験者ごとの中和抗体反応は、ベースライン時 (追加免疫前) 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から 4 倍以上の上昇が得られた場合と定義した。
- c) 95%CI は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

すべての免疫原性評価時点のオミクロン株 BA.1 に対する幾何平均抗体価 (GMT) (副次評価項目) (PPIS)

PPIS (感染歴を問わない) におけるエムネクススパイク筋注 (mRNA-1283.529) 10 μ g 群のオミクロン株 BA.1 に対する GMT は下図の通りであった。

■オミクロン株 BA.1 に対する幾何平均抗体価 (GMT) の経時的変化 (10 μ g 群)



CI : 信頼区間 GMT : 幾何平均抗体価

- a) GMT の 95%CI は対数変換値の t 分布に基づいて算出し、その後、元のスケールに逆変換した。
エラーバーは 95%信頼区間を示す。

注意 : 本剤の承認された用法及び用量は「1 回 0.2mL を筋肉内に接種する。」であり、有効成分として 10 μ g の mRNA を含有する。

■安全性

接種後 7 日間の局所性及び全身性特定副反応（主要評価項目）（特定副反応安全性解析対象集団）

Part A :

局所性特定副反応の発現割合は、エムネクススパイク筋注（mRNA-1283）2.5 μ g 群で 30/53 例（56.6%）、5 μ g 群で 40/58 例（69.0%）、10 μ g 群で 37/51 例（72.5%）、エムネクススパイク筋注（mRNA-1283.211）5 μ g 群で 28/48 例（58.3%）、10 μ g 群で 29/46 例（63.0%）、スパイクバックス筋注（mRNA-1273）群で 46/54 例（85.2%）であった。

全身性特定副反応の発現割合は、エムネクススパイク筋注（mRNA-1283）2.5 μ g 群で 32/51 例（62.7%）、5 μ g 群で 39/59 例（66.1%）、10 μ g 群で 35/51 例（68.6%）、エムネクススパイク筋注（mRNA-1283.211）5 μ g 群で 39/48 例（81.3%）、10 μ g 群で 27/44 例（61.4%）、スパイクバックス筋注（mRNA-1273）群で 41/53 例（77.4%）であった。

いずれの接種群でも、局所性及び全身性特定副反応の大部分は Day 1 又は Day 2 に発現した。特定副反応の持続期間の中央値は、エムネクススパイク筋注（mRNA-1283）群及びエムネクススパイク筋注（mRNA-1283.211）群では 3.0～4.0 日であり、スパイクバックス筋注（mRNA-1273）群では 4.0 日であった。

■接種後 7 日間の局所性及び全身性特定副反応

	エムネクススパイク筋注					スパイクバックス筋注 (mRNA-1273)
	(mRNA-1283)			(mRNA-1283.211)		
	2.5μg 群	5μg 群	10μg 群	5μg 群	10μg 群	
特定副反応-N1	54	60	52	48	46	54
全体	38 (70.4)	49 (81.7)	46 (88.5)	41 (85.4)	35 (76.1)	48 (88.9)
Grade 1	21 (38.9)	25 (41.7)	27 (51.9)	23 (47.9)	20 (43.5)	23 (42.6)
Grade 2	15 (27.8)	18 (30.0)	15 (28.8)	14 (29.2)	13 (28.3)	18 (33.3)
Grade 3	2 (3.7)	6 (10.0)	4 (7.7)	4 (8.3)	2 (4.3)	7 (13.0)
局所性 特定副反応-N1	53	58	51	48	46	54
全体	30 (56.6)	40 (69.0)	37 (72.5)	28 (58.3)	29 (63.0)	46 (85.2)
Grade 1	28 (52.8)	37 (63.8)	32 (62.7)	25 (52.1)	25 (54.3)	34 (63.0)
Grade 2	2 (3.8)	2 (3.4)	4 (7.8)	3 (6.3)	3 (6.5)	9 (16.7)
Grade 3	0	1 (1.7)	1 (2.0)	0	1 (2.2)	3 (5.6)
注射部位疼痛-N1	53	58	50	45	45	54
全体	30 (56.6)	36 (62.1)	34 (68.0)	26 (57.8)	29 (64.4)	45 (83.3)
Grade 1	29 (54.7)	33 (56.9)	34 (68.0)	24 (53.3)	25 (55.6)	36 (66.7)
Grade 2	1 (1.9)	2 (3.4)	0	2 (4.4)	3 (6.7)	7 (13.0)
Grade 3	0	1 (1.7)	0	0	1 (2.2)	2 (3.7)
紅斑（発赤）-N1	50	56	50	47	43	48
全体	0	1 (1.8)	1 (2.0)	2 (4.3)	1 (2.3)	3 (6.3)
Grade 1	0	1 (1.8)	1 (2.0)	2 (4.3)	1 (2.3)	1 (2.1)
Grade 2	0	0	0	0	0	2 (4.2)
Grade 3	0	0	0	0	0	0

注意：本剤の承認された用法及び用量は「1 回 0.2mL を筋肉内に接種する。」であり、有効成分として 10 μ g の mRNA を含有する。

	エムネクススパイク筋注					スパイクバックス筋注 (mRNA-1273)
	(mRNA-1283)			(mRNA-1283.211)		
	2.5μg 群	5μg 群	10μg 群	5μg 群	10μg 群	50μg 群
腫脹（硬結）-N1	50	56	50	45	44	50
全体	0	3 (5.4)	2 (4.0)	1 (2.2)	1 (2.3)	5 (10.0)
Grade 1	0	3 (5.4)	0	0	1 (2.3)	4 (8.0)
Grade 2	0	0	2 (4.0)	1 (2.2)	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	1 (2.0)
腋窩腫脹/圧痛-N1	50	57	51	46	43	48
全体	6 (12.0)	15 (26.3)	12 (23.5)	7 (15.2)	8 (18.6)	6 (12.5)
Grade 1	5 (10.0)	13 (22.8)	8 (15.7)	6 (13.0)	6 (14.0)	4 (8.3)
Grade 2	1 (2.0)	1 (1.8)	3 (5.9)	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.1)
Grade 3	0	1 (1.8)	1 (2.0)	0	1 (2.3)	1 (2.1)
全身性 特定副反応-N1	51	59	51	48	44	53
全体	32 (62.7)	39 (66.1)	35 (68.6)	39 (81.3)	27 (61.4)	41 (77.4)
Grade 1	16 (31.4)	17 (28.8)	17 (33.3)	22 (45.8)	13 (29.5)	20 (37.7)
Grade 2	14 (27.5)	17 (28.8)	15 (29.4)	13 (27.1)	12 (27.3)	16 (30.2)
Grade 3	2 (3.9)	5 (8.5)	3 (5.9)	4 (8.3)	2 (4.5)	5 (9.4)
発熱-N1	50	57	49	45	43	49
全体	0	3 (5.3)	1 (2.0)	4 (8.9)	0	3 (6.1)
Grade 1	0	3 (5.3)	0	0	0	2 (4.1)
Grade 2	0	0	1 (2.0)	3 (6.7)	0	1 (2.0)
Grade 3	0	0	0	1 (2.2)	0	0
頭痛-N1	51	58	50	48	44	50
全体	21 (41.2)	25 (43.1)	23 (46.0)	29 (60.4)	17 (38.6)	29 (58.0)
Grade 1	13 (25.5)	14 (24.1)	17 (34.0)	19 (39.6)	9 (20.5)	23 (46.0)
Grade 2	6 (11.8)	8 (13.8)	5 (10.0)	7 (14.6)	6 (13.6)	6 (12.0)
Grade 3	2 (3.9)	3 (5.2)	1 (2.0)	3 (6.3)	2 (4.5)	0
疲労-N1	50	57	49	47	43	51
全体	21 (42.0)	27 (47.4)	25 (51.0)	21 (44.7)	21 (48.8)	30 (58.8)
Grade 1	12 (24.0)	11 (19.3)	10 (20.4)	11 (23.4)	10 (23.3)	14 (27.5)
Grade 2	9 (18.0)	13 (22.8)	13 (26.5)	8 (17.0)	10 (23.3)	14 (27.5)
Grade 3	0	3 (5.3)	2 (4.1)	2 (4.3)	1 (2.3)	2 (3.9)
筋肉痛-N1	50	57	50	46	43	50
全体	13 (26.0)	20 (35.1)	19 (38.0)	15 (32.6)	15 (34.9)	28 (56.0)
Grade 1	8 (16.0)	11 (19.3)	10 (20.0)	9 (19.6)	10 (23.3)	15 (30.0)
Grade 2	5 (10.0)	9 (15.8)	8 (16.0)	6 (13.0)	4 (9.3)	10 (20.0)
Grade 3	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.3)	3 (6.0)
関節痛-N1	50	58	49	45	43	49
全体	12 (24.0)	17 (29.3)	15 (30.6)	15 (33.3)	10 (23.3)	19 (38.8)
Grade 1	8 (16.0)	9 (15.5)	9 (18.4)	11 (24.4)	6 (14.0)	9 (18.4)
Grade 2	4 (8.0)	7 (12.1)	5 (10.2)	3 (6.7)	3 (7.0)	8 (16.3)
Grade 3	0	1 (1.7)	1 (2.0)	1 (2.2)	1 (2.3)	2 (4.1)
悪心/嘔吐-N1	50	56	49	45	43	48
全体	4 (8.0)	7 (12.5)	5 (10.2)	7 (15.6)	2 (4.7)	14 (29.2)
Grade 1	3 (6.0)	7 (12.5)	4 (8.2)	5 (11.1)	2 (4.7)	11 (22.9)
Grade 2	1 (2.0)	0	1 (2.0)	2 (4.4)	0	3 (6.3)
Grade 3	0	0	0	0	0	0

注意：本剤の承認された用法及び用量は「1回 0.2mL を筋肉内に接種する。」であり、有効成分として 10µg の mRNA を含有する。

	エムネクススパイク筋注					スパイクバックス筋注 (mRNA-1273)
	(mRNA-1283)			(mRNA-1283.211)		
	2.5μg 群	5μg 群	10μg 群	5μg 群	10μg 群	50μg 群
悪寒-N1	50	57	50	46	43	50
全体	6 (12.0)	6 (10.5)	16 (32.0)	14 (30.4)	5 (11.6)	16 (32.0)
Grade 1	4 (8.0)	5 (8.8)	8 (16.0)	6 (13.0)	5 (11.6)	11 (22.0)
Grade 2	2 (4.0)	1 (1.8)	8 (16.0)	8 (17.4)	0	5 (10.0)
Grade 3	0	0	0	0	0	0

n (%)

n：発現例数 N1：当該事象に関して何らかのデータを提出した曝露被験者数 全体：Grade 1 以上

mRNA-1283 及び mRNA-1273：起源株 (D614G) 対応の 1 価ワクチン

mRNA-1283.211：起源株及びベータ株 [B.1.351] 対応の 2 価ワクチン

割合は N1 に基づく。

Grade 4 の特定副反応は、いずれの接種群においても認められなかった。

各特定副反応の重症度分類は「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項、国内第Ⅲ相試験 (P301 試験日本コホート) (1 価：オミクロン株 XBB.1.5) 接種後 7 日間の局所性及び全身性特定副反応の表脚注を参照。

Part B :

局所性特定副反応の発現割合は、エムネクススパイク筋注 (mRNA-1283.529) 5μg 群で 46/103 例 (44.7%)、10μg 群で 69/96 例 (71.9%) であった。

全身性特定副反応の発現割合は、5μg 群で 51/103 例 (49.5%)、10μg 群で 60/96 例 (62.5%) であった。

特定副反応の持続期間の中央値は、5μg 群では 2.0 日、10μg 群では 3.0 日であった。

■接種後 7 日間の局所性及び全身性特定副反応

	エムネクススパイク筋注 (mRNA-1283.529)	
	5μg 群	10μg 群
特定副反応-N1	103	96
全体	67 (65.0)	79 (82.3)
Grade 1	49 (47.6)	54 (56.3)
Grade 2	15 (14.6)	21 (21.9)
Grade 3	3 (2.9)	4 (4.2)
局所性特定副反応-N1	103	96
全体	46 (44.7)	69 (71.9)
Grade 1	43 (41.7)	68 (70.8)
Grade 2	3 (2.9)	1 (1.0)
Grade 3	0	0
注射部位疼痛-N1	103	96
全体	43 (41.7)	68 (70.8)
Grade 1	42 (40.8)	67 (69.8)
Grade 2	1 (1.0)	1 (1.0)
Grade 3	0	0
紅斑 (発赤) -N1	103	96
全体	1 (1.0)	2 (2.1)
Grade 1	0	2 (2.1)
Grade 2	1 (1.0)	0
Grade 3	0	0

注意：本剤の承認された用法及び用量は「1 回 0.2mL を筋肉内に接種する。」であり、有効成分として 10μg の mRNA を含有する。

	エムネクスパイク筋注 (mRNA-1283.529)	
	5μg 群	10μg 群
腫脹（硬結）-N1	103	96
全体	1 (1.0)	0
Grade 1	0	0
Grade 2	1 (1.0)	0
Grade 3	0	0
腋窩腫脹/圧痛-N1	103	96
全体	1 (1.0)	0
Grade 1	0	0
Grade 2	1 (1.0)	0
Grade 3	0	0
全身性特定副反応-N1	103	96
全体	51 (49.5)	60 (62.5)
Grade 1	34 (33.0)	35 (36.5)
Grade 2	14 (13.6)	21 (21.9)
Grade 3	3 (2.9)	4 (4.2)
発熱-N1	103	96
全体	1 (1.0)	1 (1.0)
Grade 1	1 (1.0)	0
Grade 2	0	1 (1.0)
Grade 3	0	0
頭痛-N1	103	96
全体	35 (34.0)	43 (44.8)
Grade 1	30 (29.1)	34 (35.4)
Grade 2	3 (2.9)	7 (7.3)
Grade 3	2 (1.9)	2 (2.1)
疲労-N1	103	96
全体	37 (35.9)	42 (43.8)
Grade 1	23 (22.3)	22 (22.9)
Grade 2	12 (11.7)	19 (19.8)
Grade 3	2 (1.9)	1 (1.0)
筋肉痛-N1	103	96
全体	17 (16.5)	15 (15.6)
Grade 1	14 (13.6)	9 (9.4)
Grade 2	2 (1.9)	6 (6.3)
Grade 3	1 (1.0)	0
関節痛-N1	103	96
全体	9 (8.7)	12 (12.5)
Grade 1	7 (6.8)	8 (8.3)
Grade 2	1 (1.0)	4 (4.2)
Grade 3	1 (1.0)	0
悪心/嘔吐-N1	103	96
全体	5 (4.9)	3 (3.1)
Grade 1	4 (3.9)	2 (2.1)
Grade 2	1 (1.0)	0
Grade 3	0	1 (1.0)

注意：本剤の承認された用法及び用量は「1回 0.2mL を筋肉内に接種する。」であり、有効成分として 10μg の mRNA を含有する。

	エムネクススパイク筋注 (mRNA-1283.529)	
	5μg 群	10μg 群
悪寒-N1	103	96
全体	6 (5.8)	9 (9.4)
Grade 1	4 (3.9)	5 (5.2)
Grade 2	2 (1.9)	4 (4.2)
Grade 3	0	0

n (%)

n：発現例数 N1：当該事象に関して何らかのデータを提出した曝露被験者数 全体：Grade 1 以上

mRNA-1283.529：オミクロン株 BA.1 [B.1.1.529] 対応の 1 価ワクチン

割合は N1 に基づく。

Grade 4 の特定副反応は、いずれの接種群においても認められなかった。

各特定副反応の重症度分類は「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項、国内第Ⅲ相試験 (P301 試験日本コホート) (1 価：オミクロン株 XBB.1.5) 接種後 7 日間の局所性及び全身性特定副反応の表脚注を参照。

接種後 28 日間の非特定有害事象（主要評価項目）（安全性解析対象集団）

Part A：

■接種後 28 日間の非特定有害事象

	エムネクススパイク筋注					スパイクバックス筋注 (mRNA-1273)
	(mRNA-1283)			(mRNA-1283.211)		
	2.5μg 群 N=57	5μg 群 N=64	10μg 群 N=56	5μg 群 N=52	10μg 群 N=54	50μg 群 N=57
治験薬との因果関係を問わない						
全ての非特定有害事象	13 (22.8)	9 (14.1)	11 (19.6)	12 (23.1)	7 (13.0)	8 (14.0)
重篤な有害事象	0	0	0	1 (1.9)	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
診療を要した有害事象	4 (7.0)	6 (9.4)	5 (8.9)	7 (13.5)	2 (3.7)	6 (10.5)
試験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
重度の有害事象	0	1 (1.6)	1 (1.8)	0	0	0
特に注目すべき有害事象	0	0	0	0	0	0
治験薬との因果関係あり						
全ての非特定有害事象	4 (7.0)	0	0	2 (3.8)	1 (1.9)	1 (1.8)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
診療を要した有害事象	0	0	0	0	0	1 (1.8)
試験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
重度の有害事象	0	0	0	0	0	0
特に注目すべき有害事象	0	0	0	0	0	0

n (%)

N：評価例数 n：発現例数

mRNA-1283 及び mRNA-1273：起源株 (D614G) 対応の 1 価ワクチン

mRNA-1283.211：起源株及びベータ株 [B.1.351] 対応の 2 価ワクチン

割合は安全性解析対象集団の被験者数に基づく。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「1 回 0.2mL を筋肉内に接種する。」であり、有効成分として 10μg の mRNA を含有する。

Part B :

■接種後 28 日間の非特定有害事象

	エムネクススパイク筋注 (mRNA-1283.529)	
	5μg 群 N=103	10μg 群 N=97
治験薬との因果関係を問わない		
全ての非特定有害事象	13 (12.6)	11 (11.3)
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	7 (6.8)	1 (1.0)
試験中止に至った有害事象	0	0
重度の有害事象	2 (1.9)	0
特に注目すべき有害事象	0	0
治験薬との因果関係あり		
全ての非特定有害事象	4 (3.9)	2 (2.1)
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 (1.9)	0
試験中止に至った有害事象	0	0
重度の有害事象	1 (1.0)	0
特に注目すべき有害事象	0	0

n (%)

N : 評価例数 n : 発現例数

mRNA-1283.529 : オミクロン株 BA.1 [B.1.1.529] 対応の 1 価ワクチン

割合は安全性解析対象集団の被験者数に基づく。

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、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（主要評価項目）（安全性解析対象集団）

※最終観察時（各被験者の試験終了又は中止）まで

Part A :

治験薬との因果関係を問わない非特定有害事象は、エムネクススパイク筋注（mRNA-1283）2.5μg 群で 37/57 例（64.9%）、5μg 群で 26/64 例（40.6%）、10μg 群で 35/56 例（62.5%）、エムネクススパイク筋注（mRNA-1283.211）5μg 群で 29/52 例（55.8%）、10μg 群で 26/54 例（48.1%）、スパイクボックス筋注（mRNA-1273）群で 25/57 例（43.9%）に認められた。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、接種後 28 日間にエムネクススパイク筋注（mRNA-1283）2.5μg 群で 4/57 例（7.0%）に 6 件（鼻閉、鼻漏、胸部不快感、疲労、注射部位知覚異常、非心臓性胸痛各 1 件）、エムネクススパイク筋注（mRNA-1283.211）5μg 群で 2/52 例（3.8%）に 3 件（頭痛、咳嗽、注射部位紅斑各 1 件）、10μg 群で 1/54 例（1.9%）に 1 件（頭痛）、スパイクボックス筋注（mRNA-1273）群で 1/57 例（1.8%）に 1 件（関節腫脹）、接種後 28 日以降にエムネクススパイク筋注（mRNA-1283）10μg 群で 1/56 例（1.8%）に 1 件（口腔咽頭痛）であった。

- 重篤な有害事象は、エムネクススパイク筋注（mRNA-1283）2.5μg 群で 2/57 例（3.5%）、5μg 群で 1/64 例（1.6%）、10μg 群で 2/56 例（3.6%）、エムネクススパイク筋注（mRNA-1283.211）5μg 群で 3/52 例（5.8%）、10μg 群で 3/54 例（5.6%）、スパイクボックス筋注（mRNA-1273）群で 2/57 例（3.5%）に認められ、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いずれの群でも認められなかった。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「1 回 0.2mL を筋肉内に接種する。」であり、有効成分として 10μg の mRNA を含有する。

- 診療を要した有害事象は、エムネクススパイク筋注(mRNA-1283)2.5μg 群で 25/57 例(43.9%)、5μg 群で 23/64 例 (35.9%)、10μg 群で 27/56 例 (48.2%)、エムネクススパイク筋注 (mRNA-1283.211) 5μg 群で 24/52 例 (46.2%)、10μg 群で 18/54 例 (33.3%)、スパイクバックス筋注 (mRNA-1273) 群で 23/57 例 (40.4%) に認められた。このうち接種後 28 日間にスパイクバックス筋注 (mRNA-1273) 群に認められた 1 例 [関節腫脹 (1 件)] 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いずれの群でも認められなかった。
- 重度の有害事象は、エムネクススパイク筋注 (mRNA-1283) 2.5μg 群で 2/57 例 (3.5%)、5μg 群で 1/64 例 (1.6%)、10μg 群で 3/56 例 (5.4%)、エムネクススパイク筋注 (mRNA-1283.211) 5μg 群で 3/52 例 (5.8%)、10μg 群で 1/54 例 (1.9%) に認められ、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は、エムネクススパイク筋注(mRNA-1283)2.5μg 群で 2/57 例(3.5%)、5μg 群で 1/64 例 (1.6%) に認められ、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

PartB:

治験薬との因果関係を問わない非特定有害事象は、エムネクススパイク筋注 (mRNA-1283.529) 5μg 群で 59/103 例 (57.3%)、10μg 群で 54/97 例 (55.7%) に認められた。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、接種後 28 日間に 5μg 群で 4/103 例 (3.9%) に 7 件 [頭痛、片頭痛、下痢、関節痛、注射部位紅斑、注射部位疼痛、末梢腫脹 (各 1 件)]、10μg 群で 2/97 例 (2.1%) に 2 件 [回転性めまい、四肢痛 (各 1 件)] であった。

- 重篤な有害事象は、5μg 群で 2/103 例 (1.9%)、10μg 群で 6/97 例 (6.2%) に認められ、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、10μg 群で 2/97 例 (2.1%) に認められ、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
- 診療を要した有害事象は、5μg 群で 51/103 例 (49.5%)、10μg 群で 42/97 例 (43.3%) に認められた。このうち接種後 28 日間に 5μg 群に認められた 2 例 [片頭痛、関節痛 (各 1 件)] 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、10μg 群で 2/97 例 (2.1%) に認められ、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
- 重度の有害事象は、5μg 群で 4/103 例 (3.9%)、10μg 群で 6/97 例 (6.2%) に認められた。このうち接種後 28 日間に 5μg 群に認められた 1 例 [片頭痛 (1 件)] が治験薬と関連ありと判断された。
- 特に注目すべき有害事象は、10μg 群で 3/97 例 (3.1%) に認められ、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「1 回 0.2mL を筋肉内に接種する。」であり、有効成分として 10μg の mRNA を含有する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相試験（P301 試験日本コホート）（1 価：オミクロン株 XBB.1.5）¹¹⁾

本試験はエムネクススパイク筋注（1 価：オミクロン株 XBB.1.5）を使用した試験であるが、承認審査時の評価資料であるため掲載した。

以下の成績は中間解析の結果である（データカットオフ：2024 年 5 月 2 日）。

■試験概要

目的	エムネクススパイク筋注（1 価：オミクロン株 XBB.1.5）を接種したときの免疫原性、安全性を評価する。
試験デザイン	無作為化、観察者盲検、実薬対照試験
対象・例数	SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のある※12 歳以上の日本人被験者（689 例） ※SARS-CoV-2 ワクチンによる初回免疫を完了し、18 歳以上の場合には 1 回以上 5 回以下の追加接種を受けた者を対象とした。
主な選択基準	- 健康状態が安定し、治験実施計画書を順守する身体的能力がある 12 歳以上の者 - 過去に SARS-CoV-2 ワクチンの初回免疫を受けている者 18 歳以上の場合追加接種を 1 回以上受けた者
主な除外基準	- スクリーニングから 90 日以内に SARS-CoV-2 ワクチンを接種、又は 90 日以内に SARS-CoV-2 に感染した者 - 病態が安定していない疾患を有する者 - 全身性免疫抑制剤を使用している者（スクリーニング時から 180 日以内に合計 14 日を超えて使用） - ワクチン接種後 90 日間、男性は精子の提供を控え、生殖のための性交渉を控え、禁欲を継続することに同意できない、若しくは、妊娠可能な女性との性交渉時にコンドームを使用することに同意できない者 - 妊娠中又は授乳中の者
方法	エムネクススパイク筋注（mRNA-1283.815、1 価：オミクロン株 XBB.1.5）10μg（343 例） 又はスパイクバックス筋注（mRNA-1273.815、1 価：オミクロン株 XBB.1.5）50μg（346 例）を 1 回筋肉内接種した。
主要評価項目	<u>免疫原性</u> - Day 29（接種 28 日後）のオミクロン株 XBB.1.5 に対する中和抗体価の幾何平均比（GMR）（検証的な解析項目） <u>安全性</u> - 接種後 7 日間の局所性及び全身性特定副反応 - 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、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
解析計画	<u>解析対象集団</u> - 最大の解析対象集団（FAS）：無作為化され、治験薬の接種を受けた全被験者 - 免疫原性解析対象集団（PPIS）：FAS のうち、接種前及び Day 29 の中和抗体測定データを有し、免疫原性データに影響を与える治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者 - 安全性解析対象集団：無作為化され、治験薬の接種を受けた全被験者 - 特定副反応安全性解析対象集団：無作為化され、治験薬の接種を受け、かつ特定副反応データを提供した全被験者

解析計画	<u>免疫原性</u> Day 29（接種 28 日後）のオミクロン株 XBB.1.5 に対する中和抗体反応について、エムネクススパイク筋注（1 価：オミクロン株 XBB.1.5）群のスパイクバックス筋注（1 価：オミクロン株 XBB.1.5）群に対する非劣性を GMR に基づいて評価した。 抗体価の対数変換値を従属変数、接種群を固定効果とし、治験薬接種前の SARS-CoV-2 感染歴（あり、なし）、無作為時の年齢群（12～17 歳、18～64 歳、65 歳以上）、過去の追加免疫接種回数（0、1、2、3 回以上）、及び直前に接種した SARS-CoV-2 ワクチンの種類（「オミクロン株 2 価の mRNA ワクチン」、「起源株の mRNA ワクチン及び mRNA 以外のワクチン」）を共変量とした共分散分析により推定し、逆対数変換した。 GMR の 95%信頼区間（以下、95%CI）下限値が 0.667 を上回る場合、片側有意水準 0.025 で非劣性が示されるものとした。 <u>安全性</u> 治験薬接種後 7 日間（接種日及びその後 6 日間）の追跡調査期間中に、いずれかの特定副反応、いずれかの局所性特定副反応、いずれかの全身性特定副反応、及び各特定副反応事象を発現した被験者数及びその割合を、接種群ごとかつグレード別に要約した。特定副反応のグレード分類には Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials（DHHS, 2007）を使用した。治験薬接種後 28 日間の非特定有害事象を評価した。また、死亡を含む重篤な有害事象、診療を要した有害事象、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については、試験期間を通して評価するものとし、MedDRA 第 26.1 版を用いてコード化し、器官別大分類及び基本語別に要約した。特に注目すべき有害事象は、治験実施計画書に記載された定義に基づく。CDC の症例定義を満たすか否かにかかわらず、すべての心筋炎、心膜炎、又は心筋心膜炎の疑われる症例を報告するものとした。 事前規定された年齢層別（12～17 歳、18～64 歳、65 歳以上）のサブグループ解析を実施した。
------	---

■被験者背景

安全性解析対象集団

		エムネクススパイク筋注 (1価：オミクロン株 XBB.1.5) 10μg 群 N=343	スパイクバックス筋注 (1価：オミクロン株 XBB.1.5) 50μg 群 N=346
年齢（歳）	中央値（最小値，最大値）	52.0（12, 83）	52.0（12, 82）
年齢層	12～17 歳	70（20.4）	70（20.2）
	18～64 歳	203（59.2）	202（58.4）
	65 歳以上	70（20.4）	74（21.4）
性別	男性	225（65.6）	228（65.9）
	女性	118（34.4）	118（34.1）
人種	アジア人	343（100）	346（100）
BMI（kg/m ² ）	N	343	345
	中央値（Q1, Q3）	23.10（20.40, 26.00）	23.10（20.80, 25.90）
ベースライン時の SARS-CoV-2 検査結果 ^{a)}	陰性	111（32.4）	96（27.7）
	陽性	232（67.6）	250（72.3）
ベースライン時の RT-PCR 検査結果	陰性	338（98.5）	345（99.7）
	陽性	5（1.5）	1（0.3）
ベースライン時の 抗ヌクレオカプシド抗体 検査結果	陰性	113（32.9）	96（27.7）
	陽性	230（67.1）	250（72.3）

被験者数（%）

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) ベースライン時の SARS-CoV-2 検査結果：陽性は、接種日までに実施された SARS-CoV-2 に対する RT-PCR 検査陽性、及び／又は SARS-CoV-2 ヌクレオカプシドに対する結合抗体（bAb）に基づく血清学的検査陽性を指す。陰性は、接種日までに実施された SARS-CoV-2 に対する RT-PCR 検査陰性、かつ、SARS-CoV-2 ヌクレオカプシドに対する bAb に基づく血清学的検査陰性を指す。

■免疫原性

Day 29 のオミクロン株 XBB.1.5 に対する中和抗体価の幾何平均比 (GMR) (主要評価項目／検証的な解析項目) (PPIS)

Day 29 のオミクロン株 XBB.1.5 に対する中和抗体価の GMR (95%CI) は、1.195 (1.028, 1.389) であり、事前に規定した非劣性基準 (GMR の 95%CI の下限 >0.667) を満たした (主要評価項目／検証的な解析項目)。

さらに、GMR の 95%CI 下限値は 1 を上回り、エムネクススパイク筋注 (1 価：オミクロン株 XBB.1.5) 群のスパイクバックス筋注 (1 価：オミクロン株 XBB.1.5) 群に対する有意性が示された (探索的解析結果)。

■Day 29 のオミクロン株 XBB.1.5 に対する中和抗体価

	エムネクススパイク筋注 (1 価：オミクロン株 XBB.1.5) 10 μ g 群 N=334	スパイクバックス筋注 (1 価：オミクロン株 XBB.1.5) 50 μ g 群 N=334
接種前, n ^{a)}	334	334
GMT (95%CI) ^{b)}	115.9 (99.8, 134.6)	133.8 (114.9, 155.9)
Day 29, n	334	334
GMT (95%CI) ^{b)}	1726.4 (1523.1, 1957.0)	1510.1 (1333.5, 1710.0)
GMFR (95%CI) ^{b)}	14.90 (13.14, 16.90)	11.28 (9.83, 12.95)
GLSM (95%CI) ^{c)}	1757.2 (1580.1, 1954.3)	1470.4 (1322.4, 1635.0)
GMR (95%CI) ^{c)} エムネクススパイク筋注群／ スパイクバックス筋注群	1.195 (1.028, 1.389)	

N: 評価例数 GMT: 幾何平均抗体価 CI: 信頼区間 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

抗体価が定量下限 (LLOQ) 未満の場合には $0.5 \times \text{LLOQ}$ の値、定量上限 (ULOQ) 超かつ実際の値が入手できない場合には ULOQ が用いられた。

a) 各時点 (ベースライン又はベースライン後) で欠測データがない被験者数

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

c) 抗体価の対数変換値を従属変数、接種群を固定効果とし、治験薬接種前の SARS-CoV-2 感染歴 (あり、なし)、無作為時の年齢群 (12~17 歳、18~64 歳、65 歳以上)、過去の追加免疫接種回数 (0、1、2、3 回以上)、及び直前に接種した SARS-CoV-2 ワクチンの種類 (「オミクロン株 2 価の mRNA ワクチン」、「起源株の mRNA ワクチン及び mRNA 以外のワクチン」) を共変量とした共分散分析により推定し、逆対数変換した。

年齢層別の中和抗体価の幾何平均比（GMR）（主要評価項目のサブグループ解析）（PPIS）

Day 29 のオミクロン株 XBB.1.5 に対する中和抗体価の GMR は、3 つの年齢層（12～17 歳、18～64 歳、65 歳以上）でそれぞれ下記の通りであった。

■Day 29 のオミクロン株 XBB.1.5 に対する中和抗体価（年齢層別）

	12～17歳		18～64歳		65歳以上	
	エムネクス スパイク筋注 (1価：オミ クロン株 XBB.1.5) 10μg群 N=70	スパイクバ ックス筋注 (1価：オミ クロン株 XBB.1.5) 50μg群 N=68	エムネクス スパイク筋注 (1価：オミ クロン株 XBB.1.5) 10μg群 N=195	スパイクバ ックス筋注 (1価：オミ クロン株 XBB.1.5) 50μg群 N=197	エムネクス スパイク筋注 (1価：オミ クロン株 XBB.1.5) 10μg群 N=69	スパイクバ ックス筋注 (1価：オミ クロン株 XBB.1.5) 50μg群 N=69
ベースライン時						
GMT (95%CI) ^{a)}	149.6 (113.1, 197.8)	227.1 (166.1, 310.5)	109.6 (89.6, 134.1)	130.0 (106.9, 158.1)	104.6 (73.4, 149.2)	86.3 (60.6, 123.1)
Day 29						
GMT (95%CI) ^{a)}	3359.4 (2762.1, 4085.9)	2705.1 (2195.2, 3333.3)	1418.2 (1205.5, 1668.5)	1408.9 (1205.8, 1646.3)	1531.9 (1130.7, 2075.5)	1036.3 (753.3, 1425.6)
GLSM (95%CI) ^{b)}	3302.2 (2729.9, 3994.4)	2753.3 (2269.8, 3339.9)	1513.0 (1313.2, 1743.2)	1281.3 (1113.8, 1474.0)	1435.9 (1099.3, 1875.8)	1123.4 (858.3, 1470.3)
GMR (95%CI) ^{b)}	1.199 (0.913, 1.575)		1.181 (0.966, 1.443)		1.278 (0.874, 1.871)	

N：評価例数 GMT：幾何平均抗体価 CI：信頼区間 GLSM：幾何最小二乗平均値 GMR：幾何平均比
抗体価が定量下限（LLOQ）未満の場合には $0.5 \times \text{LLOQ}$ の値、定量上限（ULOQ）超かつ実際の値が入手できない場合には ULOQ が用いられた。

- a) GMT の 95%CI は対数変換値の t 分布に基づいて算出し、その後、元のスケールに逆変換した。
b) 抗体価の対数変換値を従属変数、接種群を固定効果とし、治験薬接種前の SARS-CoV-2 感染歴（あり、なし）、無作為時の年齢群（12～17 歳、18～64 歳、65 歳以上）、過去の追加免疫接種回数（0、1、2、3 回以上）、及び直前に接種した SARS-CoV-2 ワクチンの種類（「オミクロン株 2 価の mRNA ワクチン」、「起源株の mRNA ワクチン及び mRNA 以外のワクチン」）を共変量とした共分散分析により推定し、逆対数変換した。

■安全性

接種後 7 日間の局所性及び全身性特定副反応（主要評価項目）（特定副反応安全性解析対象集団）

局所性特定副反応の発現割合は、エムネクススパイク筋注群で 296/343 例（86.3%）、スパイクバックス筋注群で 329/346 例（95.1%）であった。発現時期の中央値はエムネクススパイク筋注群で 2.0 日、スパイクバックス筋注群で 1.0 日であり、持続期間の中央値はいずれの群でも 3.0 日であった。

全身性特定副反応の発現割合は、エムネクススパイク筋注群で 205/343 例（59.8%）、スパイクバックス筋注群で 266/346 例（76.9%）であった。発現時期の中央値はいずれの群でも 2.0 日であり、持続期間の中央値はいずれの群でも 2.0 日であった。

■接種後 7 日間の局所性及び全身性特定副反応

	エムネクススパイク筋注 (1 価：オミクロン株 XBB.1.5) 10μg 群	スパイクバックス筋注 (1 価：オミクロン株 XBB.1.5) 50μg 群
特定副反応-N1	343	346
全体	307 (89.5)	331 (95.7)
Grade 1	186 (54.2)	148 (42.8)
Grade 2	95 (27.7)	138 (39.9)
Grade 3	26 (7.6)	45 (13.0)
局所性特定副反応-N1	343	346
全体	296 (86.3)	329 (95.1)
Grade 1	216 (63.0)	190 (54.9)
Grade 2	70 (20.4)	116 (33.5)
Grade 3	10 (2.9)	23 (6.6)
注射部位疼痛-N1	343	346
全体	291 (84.8)	327 (94.5)
Grade 1	217 (63.3)	206 (59.5)
Grade 2	70 (20.4)	108 (31.2)
Grade 3	4 (1.2)	13 (3.8)
紅斑（発赤）-N1	343	346
全体	13 (3.8)	38 (11.0)
Grade 1	11 (3.2)	20 (5.8)
Grade 2	1 (0.3)	13 (3.8)
Grade 3	1 (0.3)	5 (1.4)
腫脹（硬結）-N1	343	346
全体	32 (9.3)	51 (14.7)
Grade 1	23 (6.7)	30 (8.7)
Grade 2	4 (1.2)	14 (4.0)
Grade 3	5 (1.5)	7 (2.0)
腋窩腫脹/圧痛-N1	343	346
全体	84 (24.5)	90 (26.0)
Grade 1	70 (20.4)	74 (21.4)
Grade 2	13 (3.8)	15 (4.3)
Grade 3	1 (0.3)	1 (0.3)
全身性特定副反応-N1	343	346
全体	205 (59.8)	266 (76.9)
Grade 1	115 (33.5)	142 (41.0)
Grade 2	72 (21.0)	94 (27.2)
Grade 3	18 (5.2)	30 (8.7)
発熱-N1	343	346
全体	24 (7.0)	44 (12.7)
Grade 1	17 (5.0)	31 (9.0)
Grade 2	5 (1.5)	7 (2.0)
Grade 3	2 (0.6)	6 (1.7)
頭痛-N1	343	346
全体	146 (42.6)	194 (56.1)
Grade 1	94 (27.4)	127 (36.7)
Grade 2	46 (13.4)	53 (15.3)
Grade 3	6 (1.7)	14 (4.0)

	エムネクススパイク筋注 (1 価：オミクロン株 XBB.1.5) 10μg 群	スパイクバックス筋注 (1 価：オミクロン株 XBB.1.5) 50μg 群
疲労-N1	343	346
全体	175 (51.0)	220 (63.6)
Grade 1	109 (31.8)	132 (38.2)
Grade 2	54 (15.7)	77 (22.3)
Grade 3	12 (3.5)	11 (3.2)
筋肉痛-N1	343	346
全体	120 (35.0)	138 (39.9)
Grade 1	76 (22.2)	95 (27.5)
Grade 2	38 (11.1)	36 (10.4)
Grade 3	6 (1.7)	7 (2.0)
関節痛-N1	343	346
全体	109 (31.8)	125 (36.1)
Grade 1	75 (21.9)	90 (26.0)
Grade 2	29 (8.5)	27 (7.8)
Grade 3	5 (1.5)	8 (2.3)
悪心/嘔吐-N1	343	346
全体	27 (7.9)	31 (9.0)
Grade 1	21 (6.1)	23 (6.6)
Grade 2	6 (1.7)	8 (2.3)
Grade 3	0	0
悪寒-N1	343	346
全体	72 (21.0)	109 (31.5)
Grade 1	45 (13.1)	70 (20.2)
Grade 2	23 (6.7)	34 (9.8)
Grade 3	4 (1.2)	5 (1.4)

n (%)

n：発現例数 N1：当該事象に関して何らかのデータを提出した曝露被験者数 全体：Grade 1以上
割合はN1に基づく。

Grade 4の特定副反応は、いずれの接種群においても認められなかった。

注射部位疼痛の重症度分類は、Grade 1=活動を妨げない；Grade 2=市販鎮痛剤の24時間を超えた反復使用、又は活動を妨げる；Grade 3=処方鎮痛剤の使用、又は日常活動を妨げる；Grade 4=救急診療又は入院を要する

紅斑（発赤）の重症度分類は、Grade 1=25mm～50mm/2.5cm～5cm；Grade 2=51mm～100mm/5.1cm～10cm；

Grade 3=>100mm/>10cm；Grade 4=壊死又は剥脱性皮膚炎

腫脹（硬結）の重症度分類は、Grade 1=25mm～50mm/2.5cm～5cm；Grade 2=51mm～100mm/5.1cm～10cm；

Grade 3=>100mm/>10cm；Grade 4=壊死

腋窩腫脹/圧痛の重症度分類は、Grade 1=活動を妨げない；Grade 2=市販鎮痛剤の24時間を超えた反復使用、又は活動を一部妨げる；Grade 3=処方鎮痛剤の使用、又は日常活動を妨げる；Grade 4=救急診療又は入院

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℃

頭痛の重症度分類は、Grade 1=活動を妨げない；Grade 2=市販鎮痛剤の24時間を超えた反復使用、又は活動を一部妨げる；

Grade 3=著明。処方鎮痛剤の使用、又は日常活動を妨げる；Grade 4=救急診療又は入院を要する

疲労、筋肉痛及び関節痛の重症度分類は、Grade 1=活動を妨げない；Grade 2=活動を一部妨げる；Grade 3=著明。日常活動を妨げる；Grade 4=救急診療又は入院を要する

悪心/嘔吐の重症度分類は、Grade 1=活動を妨げない、又は24時間あたり1～2回；Grade 2=活動を一部妨げる、又は24時間以内に3回以上；Grade 3=日常活動を妨げる、外来での補液点滴を要する；Grade 4=救急診療又は低血圧ショックのため入院

悪寒の重症度分類は、Grade 1=活動を妨げない；Grade 2=活動を一部妨げるが、医学的介入は必要としない；Grade 3=日常活動を妨げる、かつ医学的介入を要する；Grade 4=救急診療又は入院を要する

年齢層別の局所性及び全身性特定副反応（主要評価項目のサブグループ解析）（特定副反応安全性解析対象集団）

■接種後 7 日間の局所性及び全身性特定副反応（年齢層別）

	12～17歳		18～64歳		65歳以上	
	エムネク スパイク筋注 (1価：オミ クロン株 XBB.1.5) 10μg群	スパイク ボックス筋注 (1価：オミ クロン株 XBB.1.5) 50μg群	エムネク スパイク筋注 (1価：オミ クロン株 XBB.1.5) 10μg群	スパイク ボックス筋注 (1価：オミ クロン株 XBB.1.5) 50μg群	エムネク スパイク筋注 (1価：オミ クロン株 XBB.1.5) 10μg群	スパイク ボックス筋注 (1価：オミ クロン株 XBB.1.5) 50μg群
特定副反応	70	70	203	202	70	74
全体	65 (92.9)	66 (94.3)	184 (90.6)	197 (97.5)	58 (82.9)	68 (91.9)
Grade 1	28 (40.0)	19 (27.1)	120 (59.1)	81 (40.1)	38 (54.3)	48 (64.9)
Grade 2	31 (44.3)	30 (42.9)	46 (22.7)	92 (45.5)	18 (25.7)	16 (21.6)
Grade 3	6 (8.6)	17 (24.3)	18 (8.9)	24 (11.9)	2 (2.9)	4 (5.4)
局所性 特定副反応	70	70	203	202	70	74
全体	64 (91.4)	65 (92.9)	178 (87.7)	196 (97.0)	54 (77.1)	68 (91.9)
Grade 1	37 (52.9)	29 (41.4)	140 (69.0)	110 (54.5)	39 (55.7)	51 (68.9)
Grade 2	25 (35.7)	30 (42.9)	31 (15.3)	73 (36.1)	14 (20.0)	13 (17.6)
Grade 3	2 (2.9)	6 (8.6)	7 (3.4)	13 (6.4)	1 (1.4)	4 (5.4)
注射部位疼痛 -N1	70	70	203	202	70	74
全体	62 (88.6)	65 (92.9)	175 (86.2)	195 (96.5)	54 (77.1)	67 (90.5)
Grade 1	38 (54.3)	33 (47.1)	138 (68.0)	118 (58.4)	41 (58.6)	55 (74.3)
Grade 2	24 (34.3)	27 (38.6)	33 (16.3)	71 (35.1)	13 (18.6)	10 (13.5)
Grade 3	0	5 (7.1)	4 (2.0)	6 (3.0)	0	2 (2.7)
紅斑（発赤） -N1	70	70	203	202	70	74
全体	3 (4.3)	9 (12.9)	9 (4.4)	19 (9.4)	1 (1.4)	10 (13.5)
Grade 1	2 (2.9)	6 (8.6)	8 (3.9)	10 (5.0)	1 (1.4)	4 (5.4)
Grade 2	1 (1.4)	3 (4.3)	0	5 (2.5)	0	5 (6.8)
Grade 3	0	0	1 (0.5)	4 (2.0)	0	1 (1.4)
腫脹（硬結） -N1	70	70	203	202	70	74
全体	5 (7.1)	9 (12.9)	20 (9.9)	32 (15.8)	7 (10.0)	10 (13.5)
Grade 1	2 (2.9)	5 (7.1)	17 (8.4)	21 (10.4)	4 (5.7)	4 (5.4)
Grade 2	1 (1.4)	3 (4.3)	1 (0.5)	6 (3.0)	2 (2.9)	5 (6.8)
Grade 3	2 (2.9)	1 (1.4)	2 (1.0)	5 (2.5)	1 (1.4)	1 (1.4)
腋窩腫脹/圧痛 -N1	70	70	203	202	70	74
全体	30 (42.9)	21 (30.0)	42 (20.7)	51 (25.2)	12 (17.1)	18 (24.3)
Grade 1	25 (35.7)	17 (24.3)	36 (17.7)	41 (20.3)	9 (12.9)	16 (21.6)
Grade 2	5 (7.1)	4 (5.7)	5 (2.5)	9 (4.5)	3 (4.3)	2 (2.7)
Grade 3	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
全身性 特定副反応	70	70	203	202	70	74
全体	52 (74.3)	56 (80.0)	118 (58.1)	166 (82.2)	35 (50.0)	44 (59.5)
Grade 1	24 (34.3)	23 (32.9)	68 (33.5)	84 (41.6)	23 (32.9)	35 (47.3)
Grade 2	24 (34.3)	22 (31.4)	37 (18.2)	65 (32.2)	11 (15.7)	7 (9.5)
Grade 3	4 (5.7)	11 (15.7)	13 (6.4)	17 (8.4)	1 (1.4)	2 (2.7)

	12～17歳		18～64歳		65歳以上	
	エムネク スパイク筋注 (1価：オミ クロン株 XBB.1.5) 10μg群	スパイク ボックス筋注 (1価：オミ クロン株 XBB.1.5) 50μg群	エムネク スパイク筋注 (1価：オミ クロン株 XBB.1.5) 10μg群	スパイク ボックス筋注 (1価：オミ クロン株 XBB.1.5) 50μg群	エムネク スパイク筋注 (1価：オミ クロン株 XBB.1.5) 10μg群	スパイク ボックス筋注 (1価：オミ クロン株 XBB.1.5) 50μg群
発熱-N1	70	70	203	202	70	74
全体	11 (15.7)	17 (24.3)	11 (5.4)	23 (11.4)	2 (2.9)	4 (5.4)
Grade 1	9 (12.9)	10 (14.3)	7 (3.4)	17 (8.4)	1 (1.4)	4 (5.4)
Grade 2	2 (2.9)	3 (4.3)	2 (1.0)	4 (2.0)	1 (1.4)	0
Grade 3	0	4 (5.7)	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0
頭痛-N1	70	70	203	202	70	74
全体	41 (58.6)	45 (64.3)	86 (42.4)	120 (59.4)	19 (27.1)	29 (39.2)
Grade 1	18 (25.7)	25 (35.7)	63 (31.0)	78 (38.6)	13 (18.6)	24 (32.4)
Grade 2	22 (31.4)	14 (20.0)	18 (8.9)	35 (17.3)	6 (8.6)	4 (5.4)
Grade 3	1 (1.4)	6 (8.6)	5 (2.5)	7 (3.5)	0	1 (1.4)
疲労-N1	70	70	203	202	70	74
全体	43 (61.4)	41 (58.6)	102 (50.2)	143 (70.8)	30 (42.9)	36 (48.6)
Grade 1	23 (32.9)	23 (32.9)	67 (33.0)	80 (39.6)	19 (27.1)	29 (39.2)
Grade 2	16 (22.9)	16 (22.9)	28 (13.8)	55 (27.2)	10 (14.3)	6 (8.1)
Grade 3	4 (5.7)	2 (2.9)	7 (3.4)	8 (4.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
筋肉痛-N1	70	70	203	202	70	74
全体	25 (35.7)	23 (32.9)	74 (36.5)	90 (44.6)	21 (30.0)	25 (33.8)
Grade 1	16 (22.9)	18 (25.7)	47 (23.2)	56 (27.7)	13 (18.6)	21 (28.4)
Grade 2	7 (10.0)	5 (7.1)	24 (11.8)	27 (13.4)	7 (10.0)	4 (5.4)
Grade 3	2 (2.9)	0	3 (1.5)	7 (3.5)	1 (1.4)	0
関節痛-N1	70	70	203	202	70	74
全体	25 (35.7)	21 (30.0)	64 (31.5)	86 (42.6)	20 (28.6)	18 (24.3)
Grade 1	18 (25.7)	14 (20.0)	43 (21.2)	62 (30.7)	14 (20.0)	14 (18.9)
Grade 2	6 (8.6)	6 (8.6)	18 (8.9)	17 (8.4)	5 (7.1)	4 (5.4)
Grade 3	1 (1.4)	1 (1.4)	3 (1.5)	7 (3.5)	1 (1.4)	0
悪心/嘔吐-N1	70	70	203	202	70	74
全体	9 (12.9)	10 (14.3)	16 (7.9)	17 (8.4)	2 (2.9)	4 (5.4)
Grade 1	6 (8.6)	8 (11.4)	13 (6.4)	12 (5.9)	2 (2.9)	3 (4.1)
Grade 2	3 (4.3)	2 (2.9)	3 (1.5)	5 (2.5)	0	1 (1.4)
Grade 3	0	0	0	0	0	0
悪寒-N1	70	70	203	202	70	74
全体	11 (15.7)	16 (22.9)	49 (24.1)	77 (38.1)	12 (17.1)	16 (21.6)
Grade 1	9 (12.9)	9 (12.9)	31 (15.3)	48 (23.8)	5 (7.1)	13 (17.6)
Grade 2	1 (1.4)	5 (7.1)	16 (7.9)	26 (12.9)	6 (8.6)	3 (4.1)
Grade 3	1 (1.4)	2 (2.9)	2 (1.0)	3 (1.5)	1 (1.4)	0

n (%)

n：発現例数 N1：当該事象に関して何らかのデータを提出した曝露被験者数 全体：Grade 1以上
割合はN1に基づく。

Grade 4の特定副反応は、いずれの接種群においても認められなかった。

各特定副反応の重症度分類は「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項、国内第Ⅲ相試験（P301試験日本コホート）（1価：オミクロン株XBB.1.5）接種後7日間の局所性及び全身性特定副反応の表脚注を参照。

接種後 28 日間の非特定有害事象（主要評価項目）（安全性解析対象集団）

■接種後 28 日間の非特定有害事象

	エムネクススパイク筋注 (1 価：オミクロン株 XBB.1.5) 10µg 群 N=343		スパイクバックス筋注 (1 価：オミクロン株 XBB.1.5) 50µg 群 N=346	
	治験薬との因果 関係を問わない	治験薬との因果 関係あり	治験薬との因果 関係を問わない	治験薬との因果 関係あり
全ての非特定有害事象	24 (7.0)	3 (0.9)	24 (6.9)	2 (0.6)
重篤な有害事象	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
診療を要した有害事象	17 (5.0)	1 (0.3)	14 (4.0)	0
試験中止に至った有害事象	0	0	0	0
重度の有害事象	0	0	0	0

n (%)

N：評価例数 n：発現例数

割合は安全性解析対象集団の被験者数に基づく。

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、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（主要評価項目）（安全性解析対象集団）

※データカットオフまで（治験薬接種後 28 日間を含む）

治験薬との因果関係を問わない非特定有害事象は、エムネクススパイク筋注群で 31/343 例 (9.0%)、スパイクバックス筋注群で 27/346 例 (7.8%) に認められた。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、エムネクススパイク筋注群で 3/343 例 (0.9%)（頭痛、蕁麻疹、注射部位内出血）、スパイクバックス筋注群で 2/346 例 (0.6%)（筋肉痛、注射部位不快感）であり、いずれも接種後 28 日間に認められた。

- 重篤な有害事象はいずれの群でも認められなかった。
- 死亡に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった。
- 診療を要した有害事象は、エムネクススパイク筋注群で 24/343 例 (7.0%)、スパイクバックス筋注群で 18/346 例 (5.2%) に認められた。このうち接種後 28 日間にエムネクススパイク筋注群に認められた 1 例〔蕁麻疹（1 件）〕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いずれの群でも認められなかった。
- 重度の有害事象はいずれの群でも認められなかった。
- 特に注目すべき有害事象（心筋炎、心膜炎、及びアナフィラキシーを含む）はいずれの群でも認められなかった。

海外第Ⅲ相試験 (P301 試験海外コホート) (2 価: 起源株/オミクロン株 BA.4-5) (海外データ)¹⁰⁾
 本試験は未承認薬であるエムネクススパイク筋注 (2 価: 起源株/オミクロン株 BA.4-5) を使用した試験であるが、承認審査時の評価資料であるため掲載した。
 以下の成績は中間解析の結果である (データカットオフ: 2024 年 2 月 23 日)。

■試験概要

目的	エムネクススパイク筋注 (2 価: 起源株/オミクロン株 BA.4-5) を接種したときのスパイクバックス筋注 (2 価: 起源株/オミクロン株 BA.4-5) に対する相対的ワクチン有効性 (rVE)、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、実薬対照試験
対象・例数	SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のある※12 歳以上の被験者 (11417 例) ※SARS-CoV-2 ワクチンによる初回免疫を完了し、18 歳以上の場合には 1 回以上 5 回以下の追加接種を受けた者を対象とした。
主な選択基準	- 健康状態が安定し、治験実施計画書を順守する身体的能力がある 12 歳以上の者 - 妊娠可能な女性については、ベースラインの 28 日以上前から適切な避妊を実施し、接種前の妊娠検査で陰性であり、ワクチン接種後 90 日間避妊を継続する者 - 過去に SARS-CoV-2 ワクチンの初回免疫を受けている者を対象とし、18 歳以上の場合には追加接種を 1 回以上受けた者
主な除外基準	- スクリーニングから 90 日以内に SARS-CoV-2 ワクチンを接種、又は 90 日以内に SARS-CoV-2 に感染した者 - 過去 3 ヶ月間に回復していない心筋炎、心膜炎、又は心筋心膜炎がある者 - 病態が安定していない疾患を有する者、及び全身性免疫抑制剤を使用している者 (スクリーニング時から 180 日以内に合計 14 日を超えて使用)
方法	エムネクススパイク筋注 (mRNA-1283.222、2 価: 起源株/オミクロン株 BA.4-5) 10µg (5706 例) 又はスパイクバックス筋注 (mRNA-1273.222、2 価: 起源株/オミクロン株 BA.4-5) 50µg (5711 例) を 1 回筋肉内接種した。
主要評価項目	<u>有効性</u> - 接種 14 日後以降の初回の COVID-19 発症予防における rVE (検証的な解析項目) <u>免疫原性</u> - Day 29 (接種 28 日後) のオミクロン株 BA.4/BA.5 及び起源株 (D614G) に対する中和抗体価の幾何平均比 (GMR) 及び抗体反応率 (SRR) の差 (検証的な解析項目) <u>安全性</u> - 接種後 7 日間の局所性及び全身性特定副反応 - 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、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

解析計画	<u>解析対象集団</u> - 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 - 有効性解析対象集団（PPSE）：FAS のうち、有効性データに影響を与える治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者 - 免疫原性サブセット：FAS のうち、ベースライン時点での SARS-CoV-2 感染歴を問わず、無作為に抽出した 18 歳以上の被験者、及び 12～17 歳の被験者のうち治験薬の接種を受けた最初の 210 例 - 免疫原性解析対象集団（PPIS）：免疫原性サブセットのうち、接種前及び Day 29 の中和抗体測定データを有し、免疫原性データに影響を与える治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者 - 安全性解析対象集団：無作為化され、治験薬の接種を受けた全被験者 - 特定副反応安全性解析対象集団：無作為化され、治験薬の接種を受け、かつ特定副反応データを提供した全被験者 <u>有効性</u> rVE の統計学的な成功基準は、rVE の α 調整済み CI 下限値が-10%を上回ること（非劣性マージン 10%）とした。 早期の rVE 中間解析に基づき被験者数を再推定するアダプティブデザインを事前に規定し、第 1 種の過誤確率（片側 0.025）を維持するために、データ安全性モニタリング委員会による rVE 情報の評価に伴って α 消費関数を適用した。これにより、rVE の主解析の CI は 99.4%に調整された。 rVE 評価項目に関する仮説は、免疫原性の共主要評価項目の非劣性基準を満たした場合のみ検定した。 <u>免疫原性</u> Day 29（接種 28 日後）のオミクロン株 BA.4/BA.5 及び起源株に対する中和抗体反応について、エムネクスパイク筋注（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（2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）群に対する非劣性を GMR 及び SRR の差に基づいて評価した。 抗体価の対数変換値を従属変数、接種群を固定効果とし、治験薬接種前の SARS-CoV-2 感染歴（あり、なし）、無作為時の年齢群（12～17 歳、18～64 歳、65 歳以上）、過去の追加免疫接種回数（0、1、2、3 回以上）、及び直前に接種した SARS-CoV-2 ワクチンの種類（「オミクロン株 2 価の mRNA ワクチン」、「起源株の mRNA ワクチン及び mRNA 以外のワクチン」）を共変量とした共分散分析により推定し、逆対数変換した。 GMR の 95%CI 下限値が 0.667 を上回り、かつ SRR の差の 95%CI 下限値が-10%を上回る場合に非劣性が示されるものとした。 <u>安全性</u> 治験薬接種後 7 日間（接種日及びその後 6 日間）の追跡調査期間中に、いずれかの特定副反応、いずれかの局所性特定副反応、いずれかの全身性特定副反応、及び各特定副反応事象を発現した被験者数及びその割合を、接種群ごとかつグレード別に要約した。特定副反応のグレード分類には Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials（DHHS, 2007）を使用した。治験薬接種後 28 日間の非特定有害事象を評価した。また、死亡を含む重篤な有害事象、診療を要した有害事象、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については、試験期間を通して評価するものとし、MedDRA 第 26.1 版を用いてコード化し、器官別大分類及び基本語別に要約した。特に注目すべき有害事象は、治験実施計画書に記載された定義に基づく。CDC の症例定義を満たすか否かにかかわらず、すべての心筋炎、心膜炎、又は心筋心膜炎の疑われる症例を報告するものとした。 事前規定された年齢層別（12～17 歳、18～64 歳、65 歳以上）のサブグループ解析を実施した。
------	---

■被験者背景

安全性解析対象集団

		エムネクススパイク筋注 (2価：起源株／オミクロン株BA.4-5) 10μg群 N=5706	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群 N=5711
年齢（歳）	中央値（最小値, 最大値）	56.0 (12, 96)	55.0 (12, 90)
年齢層	12～17 歳	497 (8.7)	495 (8.7)
	18～64 歳	3575 (62.7)	3576 (62.6)
	65 歳以上	1634 (28.6)	1640 (28.7)
性別	男性	2586 (45.3)	2631 (46.1)
	女性	3120 (54.7)	3080 (53.9)
人種	白人	4670 (81.8)	4711 (82.5)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	640 (11.2)	635 (11.1)
	アジア人	225 (3.9)	183 (3.2)
	アメリカ系インディアン又は アラスカ原住民	20 (0.4)	26 (0.5)
	ハワイ原住民又は その他の太平洋諸島系	9 (0.2)	6 (0.1)
	多民族	81 (1.4)	94 (1.6)
	その他	20 (0.4)	20 (0.4)
	報告なし	36 (0.6)	26 (0.5)
	不明	5 (0.09)	10 (0.2)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	769 (13.5)	741 (13.0)
	ヒスパニック系又はラテン系以外	4860 (85.2)	4864 (85.2)
	報告なし	59 (1.0)	87 (1.5)
	不明	18 (0.3)	19 (0.3)
BMI (kg/m ²)	N	5644	5645
	中央値 (Q1, Q3)	28.30 (24.40, 33.30)	28.30 (24.40, 33.30)
ベースライン時の SARS-CoV-2 検査 結果 ^{a)}	陰性	1402 (24.6)	1372 (24.0)
	陽性	4211 (73.8)	4270 (74.8)
	データなし	93 (1.6)	69 (1.2)
ベースライン時の RT-PCR 検査結果	陰性	5491 (96.2)	5511 (96.5)
	陽性	64 (1.1)	73 (1.3)
	データなし	151 (2.6)	127 (2.2)
ベースライン時の 抗ヌクレオカプシド 抗体検査結果	陰性	1446 (25.3)	1413 (24.7)
	陽性	4200 (73.6)	4257 (74.5)
	データなし	60 (1.1)	41 (0.7)

被験者数 (%)

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) ベースライン時の SARS-CoV-2 検査結果：陽性は、接種日までに実施された SARS-CoV-2 に対する RT-PCR 検査陽性、及び／又は SARS-CoV-2 ヌクレオカプシドに対する結合抗体（bAb）に基づく血清学的検査陽性を指す。陰性は、接種日までに実施された SARS-CoV-2 に対する RT-PCR 検査陰性、かつ、SARS-CoV-2 ヌクレオカプシドに対する bAb に基づく血清学的検査陰性を指す。

■有効性

接種 14 日後以降の初回の COVID-19 発症予防における相対的ワクチン有効性 (rVE) (主要評価項目／検証的な解析項目) (PPSE)

接種 14 日後以降の初回の COVID-19 イベントを対象とした解析において、rVE は 9.31% (α 調整済み 99.4%CI : -6.58, 22.83、 $p=0.0005$) であり、事前に規定した非劣性基準 (両側 99.4%CI の下限 $>-10\%$) を満たした。

■接種 14 日後以降の初回の COVID-19 イベントに基づく rVE

	エムネクススパイク筋注 (2価：起源株／ オミクロン株BA.4-5) 10 μ g群 N=5679	スパイクバックス筋注 (2価：起源株／ オミクロン株BA.4-5) 50 μ g群 N=5687
COVID-19 発症者数, n (%)	560 (9.9)	617 (10.8)
総観察期間 (人・月) ^{a)}	40778.0	40781.7
100 人・月あたりの発症率 (95%CI) ^{b)}	1.373 (1.262, 1.492)	1.513 (1.396, 1.637)
ハザード比に基づく rVE, % (99.4%CI) ^{c, d)}	9.31 (-6.58, 22.83)	
p 値 ^{e)}	0.0005	

N : 解析対象例数 CI : 信頼区間 rVE : 相対的ワクチン有効性

COVID-19 イベントは、米国疾病予防管理センター (CDC) の主要な COVID-19 の定義に基づき、CDC の COVID-19 症状リストのうち少なくとも 1 つを呈し、かつ鼻咽頭スワブ検体による RT-PCR 陽性とした。

COVID-19 発症日は、症状発現日と RT-PCR 陽性判定日のうち遅い方の日付とし、症状発現日と RT-PCR 陽性判定日は互いに 14 日以内であることとした。

- 各被験者における治験薬初回投与日から以下のいずれか最も早い日までの期間の合計：COVID-19 イベント発生日、試験外の SARS-CoV-2 ワクチン接種日、治験参加最終日、死亡日、有効性データカットオフ。1 ヶ月=30.4375 日。
- 発症率は、各群における発症者数を総観察期間で除した値とし、100 人・月あたりとした。95%CI は exact 法 (Poisson 分布) を用いて算出した。
- rVE=1-ハザード比 [エムネクススパイク筋注 (2価：起源株／オミクロン株BA.4-5) 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) 群]。ハザード比及び CI は投与群を共変量とし、無作為時の年齢 (12~17 歳、18~64 歳、65 歳以上) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出した。同値処理には Efron 法を用いた。
- α 調整済み両側 (99.4%) 信頼水準は Lan-DeMets O'Brien-Fleming 消費関数を用いて算出した (名目上の片側 $\alpha=0.0028$)。
- 層別 Cox 比例ハザードモデルに基づき、帰無仮説「 $\log$ (ハザード比) $\geq \log$ (1.1)」を検定した。

年齢層別の相対的ワクチン有効性（rVE）（主要評価項目のサブグループ解析）（PPSE）

接種 14 日後以降の初回の COVID-19 イベントを対象とした解析において、rVE は 3 つの年齢層（12～17 歳、18～64 歳、65 歳以上）でそれぞれ下記の通りであった。

■接種 14 日後以降の初回の COVID-19 イベントに基づく rVE（年齢層別）

	12～17 歳		18～64 歳		65 歳以上	
	エムネク スパイク筋注 (2価：起源 株／オミクロ ン株 BA.4-5) 10μg 群 N=491	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 群 N=490	エムネク スパイク筋注 (2価：起源 株／オミクロ ン株 BA.4-5) 10μg 群 N=3558	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 群 N=3562	エムネク スパイク筋注 (2価：起源 株／オミクロ ン株 BA.4-5) 10μg 群 N=1630	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 群 N=1635
COVID-19 発 症者数, n (%)	29 (5.9)	23 (4.7)	382 (10.7)	422 (11.8)	149 (9.1)	172 (10.5)
総観察期間 (人・月) ^{a)}	2852.9	2906.2	26393.2	26343.4	11531.9	11532.1
100 人・月あ たりの発症率 (95%CI) ^{b)}	1.016 (0.681, 1.460)	0.791 (0.502, 1.188)	1.447 (1.306, 1.600)	1.602 (1.453, 1.762)	1.292 (1.093, 1.517)	1.491 (1.277, 1.732)
ハザード比 に基づく rVE, % (95%CI) ^{c)}	-29.17 (-123.27, 25.27)		9.66 (-3.75, 21.34)		13.54 (-7.67, 30.57)	

N：解析対象例数 CI：信頼区間 rVE：相対的ワクチン有効性

COVID-19 イベントは、米国疾病予防管理センター（CDC）の主要な COVID-19 の定義に基づき、CDC の COVID-19 症状リストのうち少なくとも 1 つを呈し、かつ鼻咽頭スワブ検体による RT-PCR 陽性とした。

COVID-19 発症日は、症状発現日と RT-PCR 陽性判定日のうち遅い方の日付とし、症状発現日と RT-PCR 陽性判定日は互いに 14 日以内であることとした。

- a) 各被験者における治験薬初回投与日から以下のいずれか最も早い日までの期間の合計：COVID-19 イベント発生日、試験外の SARS-CoV-2 ワクチン接種日、治験参加最終日、死亡日、有効性データカットオフ。1 ヶ月=30.4375 日。
- b) 発症率は、各群における発症者数を総観察期間で除した値とし、100 人・月あたりとした。95%CI は exact 法（Poisson 分布）を用いて算出した。
- c) $rVE = 1 - \text{ハザード比}$ [エムネクスパイク筋注（2価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）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）群]。ハザード比及び CI は投与群を共変量とし、無作為時の年齢（12～17 歳、18～64 歳、65 歳以上）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出した。同値処理には Efron 法を用いた。

■免疫原性

Day 29 のオミクロン株 BA.4/BA.5 及び起源株（D614G）に対する中和抗体価の幾何平均比（GMR）及び抗体反応率（SRR）の差（主要評価項目／検証的な解析項目）（PPIS）

Day 29 のオミクロン株 BA.4/BA.5 に対する中和抗体価の GMR (95%CI) は、1.335 (1.194, 1.492) であり、事前に規定した非劣性基準（GMR の 95%CI の下限 > 0.667）を満たした。

また、主要な定義に基づく SRR の差 (95%CI) は 14.4% (9.3, 19.4) であり、事前に規定した非劣性基準（95%CI の下限 > -10%）を満たした。

■ Day 29 のオミクロン株 BA. 4/BA. 5 に対する中和抗体価及び中和抗体反応率

	エムネクススパイク筋注 (2価：起源株／ オミクロン株BA.4-5) 10μg群 N=621	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群 N=568
接種前		
GMT (95%CI) ^{a)}	355.9 (324.8, 389.9)	346.1 (312.2, 383.7)
Day 29		
GMT (95%CI) ^{a)}	2346.2 (2158.0, 2550.9)	1753.8 (1607.0, 1914.0)
GMFR (95%CI) ^{a)}	6.59 (6.03, 7.21)	5.07 (4.63, 5.55)
GLSM (95%CI) ^{b)}	2340.9 (2167.0, 2528.8)	1753.8 (1618.2, 1900.7)
GMR (95%CI) ^{b)} エムネクススパイク筋注群／ スパイクボックス筋注群	1.335 (1.194, 1.492)	
SRR (主要な定義 ^{c)})		
n (%)	496 (79.9)	372 (65.5)
95%CI ^{d)}	(76.5, 83.0)	(61.4, 69.4)
SRR (主要な定義) の差, % (95%CI) ^{e)} エムネクススパイク筋注群－ スパイクボックス筋注群	14.4 (9.3, 19.4)	
SRR (副次的な定義 ^{c)})		
n (%)	399 (64.3)	266 (46.8)
95%CI ^{d)}	(60.3, 68.0)	(42.7, 51.0)
SRR (副次的な定義) の差, % (95%CI) ^{e)} エムネクススパイク筋注群－ スパイクボックス筋注群	17.4 (11.8, 22.9)	

N：評価例数 GMT：幾何平均抗体価 CI：信頼区間 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 SRR：抗体反応率

抗体価が定量下限 (LLOQ) 未満の場合には0.5×LLOQの値、定量上限 (ULOQ) 超かつ実際の値が入手できない場合にはULOQが用いられた。

- a) GMTとGMFRの95%CIはそれぞれ対数変換値又は対数変換値の差のt分布に基づいて算出し、その後、元のスケールに逆変換した。
- b) 抗体価の対数変換値を従属変数、接種群を固定効果とし、治験薬接種前の SARS-CoV-2 感染歴 (あり、なし)、無作為時の年齢群 (12～17 歳、18～64 歳、65 歳以上)、過去の追加免疫接種回数 (0、1、2、3 回以上)、及び直前に接種した SARS-CoV-2 ワクチンの種類 (「オミクロン株 2 価の mRNA ワクチン」、「起源株の mRNA ワクチン及び mRNA 以外のワクチン」) を共変数とした共分散分析により推定し、逆対数変換した。
- c) 抗体反応 (主要な定義)：ベースライン時 (追加免疫前) 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 以上かつ LLOQ の 4 倍未満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、LLOQ の 4 倍以上であった場合はベースライン時抗体価から 2 倍以上の上昇が得られた場合と定義した。
抗体反応 (副次的な定義)：ベースライン時の抗体価が 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から 4 倍以上の上昇が得られた場合と定義した。
- d) 95%CI は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。
- e) 95%CI は Miettinen-Nurminen 法を用いて算出した。

Day 29 の起源株に対する中和抗体価の GMR (95%CI) は、1.240 (1.128, 1.362) であり、事前に規定した非劣性基準 (GMR の 95%CI の下限>0.667) を満たした。

また、主要な定義に基づく SRR の差 (95%CI) は 10.7% (6.0, 15.4) であり、事前に規定した非劣性基準 (95%CI の下限>-10%) を満たした。

■Day 29 の起源株 (D614G) に対する中和抗体価及び中和抗体反応率

	エムネクススパイク筋注 (2価：起源株／ オミクロン株BA.4-5) 10μg群 N=621	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群 N=568
接種前		
GMT (95%CI) ^{a)}	2140.0 (1954.7, 2342.8)	2151.9 (1950.5, 2374.2)
Day 29		
GMT (95%CI) ^{a)}	10657.6 (9960.2, 11403.9)	8576.5 (7990.4, 9205.6)
GMFR (95%CI) ^{a)}	4.98 (4.61, 5.38)	3.99 (3.67, 4.33)
GLSM (95%CI) ^{b)}	10631.9 (9960.2, 11348.9)	8576.5 (8012.5, 9180.1)
GMR (95%CI) ^{b)} エムネクススパイク筋注群／ スパイクバックス筋注群	1.240 (1.128, 1.362)	
SRR (主要な定義 ^{c)})		
n (%)	519 (83.6)	414 (72.9)
95%CI ^{d)}	(80.4, 86.4)	(69.0, 76.5)
SRR (主要な定義) の差, % (95%CI) ^{e)} エムネクススパイク筋注群－ スパイクバックス筋注群	10.7 (6.0, 15.4)	
SRR (副次的な定義 ^{c)})		
n (%)	329 (53.0)	241 (42.4)
95%CI ^{d)}	(49.0, 57.0)	(38.3, 46.6)
SRR (副次的な定義) の差, % (95%CI) ^{e)} エムネクススパイク筋注群－ スパイクバックス筋注群	10.5 (4.9, 16.2)	

N：評価例数 GMT：幾何平均抗体価 CI：信頼区間 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 SRR：抗体反応率

抗体価が定量下限 (LLOQ) 未満の場合には0.5×LLOQの値、定量上限 (ULOQ) 超かつ実際の値が入手できない場合にはULOQが用いられた。

- a) GMTとGMFRの95%CIはそれぞれ対数変換値又は対数変換値の差のt分布に基づいて算出し、その後、元のスケールに逆変換した。
- b) 抗体価の対数変換値を従属変数、接種群を固定効果とし、治験薬接種前の SARS-CoV-2 感染歴 (あり、なし)、無作為時の年齢群 (12～17 歳、18～64 歳、65 歳以上)、過去の追加免疫接種回数 (0、1、2、3 回以上)、及び直前に接種した SARS-CoV-2 ワクチンの種類 (「オミクロン株 2 価の mRNA ワクチン」、「起源株の mRNA ワクチン及び mRNA 以外のワクチン」) を共変数とした共分散分析により推定し、逆対数変換した。
- c) 抗体反応 (主要な定義)：ベースライン時 (追加免疫前) 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 以上かつ LLOQ の 4 倍未満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、LLOQ の 4 倍以上であった場合はベースライン時抗体価から 2 倍以上の上昇が得られた場合と定義した。
抗体反応 (副次的な定義)：ベースライン時の抗体価が 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から 4 倍以上の上昇が得られた場合と定義した。
- d) 95%CI は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。
- e) 95%CI は Miettinen-Nurminen 法を用いて算出した。

対応するウイルス株（オミクロン株 BA.4/BA.5 及び起源株）に対する中和抗体反応について、GMR の 95%CI 下限値は 1 を上回り、SRR の差の 95%CI 下限値は 0 を上回ったことから、エムネクススパイク筋注（2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）群による中和抗体反応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）群と比較して統計学的に有意であった（探索的解析結果）。

年齢層別の中和抗体価の幾何平均比（GMR）（主要評価項目のサブグループ解析）（PPIS）

Day 29 のオミクロン株 BA.4/BA.5 に対する中和抗体価の GMR は、3 つの年齢層（12～17 歳、18～64 歳、65 歳以上）でそれぞれ下記の通りであった。

■Day 29 のオミクロン株 BA.4/BA.5 に対する中和抗体価（年齢層別）

	12～17歳		18～64歳		65歳以上	
	エムネクス スパイク筋注 (2価：起源 株／オミクロ ン株BA.4-5) 10μg群 N=91	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群 N=93	エムネクス スパイク筋注 (2価：起源 株／オミクロ ン株BA.4-5) 10μg群 N=378	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群 N=316	エムネクス スパイク筋注 (2価：起源 株／オミクロ ン株BA.4-5) 10μg群 N=152	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群 N=159
ベースライン時						
GMT (95%CI) ^{a)}	479.2 (388.4, 591.2)	593.0 (468.9, 749.9)	325.0 (290.2, 363.9)	319.2 (278.9, 365.2)	373.3 (302.5, 460.6)	296.8 (242.1, 363.8)
Day 29						
GMT (95%CI) ^{a)}	3557.8 (3037.2, 4167.8)	3398.9 (2909.5, 3970.7)	2124.0 (1907.7, 2364.8)	1661.0 (1481.6, 1862.2)	2342.0 (1946.3, 2818.3)	1326.8 (1114.5, 1579.4)
GLSM ^{b)} (95%CI)	3561.4 (3037.5, 4175.7)	3398.9 (2908.9, 3971.4)	2120.6 (1917.3, 2345.6)	1661.0 (1487.8, 1854.4)	2339.5 (1984.3, 2758.3)	1326.8 (1130.0, 1557.7)
GMR (95%CI) ^{b)}	1.048 (0.839, 1.309)		1.277 (1.100, 1.482)		1.763 (1.401, 2.219)	

N：評価例数 GMT：幾何平均抗体価 CI：信頼区間 GLSM：幾何最小二乗平均値 GMR：幾何平均比
抗体価が定量下限（LLOQ）未満の場合には0.5×LLOQの値、定量上限（ULOQ）超かつ実際の値が入手できない場合にはULOQが用いられた。

a) GMTの95%CIは対数変換値のt分布に基づいて算出し、その後、元のスケールに逆変換した。

b) 抗体価の対数変換値を従属変数、接種群を固定効果とし、治験薬接種前の SARS-CoV-2 感染歴（あり、なし）、無作為時の年齢群（12～17 歳、18～64 歳、65 歳以上）、過去の追加免疫接種回数（0、1、2、3 回以上）、及び直前に接種した SARS-CoV-2 ワクチンの種類（「オミクロン株 2 価の mRNA ワクチン」、「起源株の mRNA ワクチン及び mRNA 以外のワクチン」）を共変量とした共分散分析により推定し、逆対数変換した。

Day 29 の起源株に対する中和抗体価の GMR は、3 つの年齢層（12～17 歳、18～64 歳、65 歳以上）でそれぞれ下記の通りであった。

■Day 29 の起源株（D614G）に対する中和抗体価（年齢層別）

	12～17歳		18～64歳		65歳以上	
	エムネク スパイク筋注 (2価：起源 株／オミクロ ン株BA.4-5) 10μg群 N=91	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群 N=93	エムネク スパイク筋注 (2価：起源 株／オミクロ ン株BA.4-5) 10μg群 N=378	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群 N=316	エムネク スパイク筋注 (2価：起源 株／オミクロ ン株BA.4-5) 10μg群 N=152	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群 N=159
ベースライン時						
GMT (95%CI) ^{a)}	2492.7 (2061.2, 3014.5)	2946.4 (2367.6, 3666.6)	1961.4 (1744.9, 2204.8)	2051.6 (1802.7, 2334.8)	2425.8 (1988.9, 2958.6)	1968.9 (1609.5, 2408.5)
Day 29						
GMT (95%CI) ^{a)}	13650.2 (11925.3, 15624.7)	12404.3 (11019.2, 13963.5)	9753.7 (8954.5, 10624.3)	8251.3 (7489.5, 9090.7)	11456.0 (9814.2, 13372.5)	7463.3 (6473.6, 8604.2)
GLSM ^{b)} (95%CI)	13617.7 (12006.3, 15445.3)	12404.3 (10966.5, 14030.6)	9734.8 (8938.8, 10601.7)	8251.3 (7517.2, 9057.1)	11451.1 (9936.3, 13196.9)	7463.3 (6499.4, 8570.1)
GMR (95%CI) ^{b)}	1.098 (0.920, 1.309)		1.180 (1.040, 1.339)		1.534 (1.259, 1.871)	

N：評価例数 GMT：幾何平均抗体価 CI：信頼区間 GLSM：幾何最小二乗平均値 GMR：幾何平均比
抗体価が定量下限（LLOQ）未満の場合には0.5×LLOQの値、定量上限（ULOQ）超かつ実際の値が入手できない場合にはULOQが用いられた。

a) GMTの95%CIは対数変換値のt分布に基づいて算出し、その後、元のスケールに逆変換した。

b) 抗体価の対数変換値を従属変数、接種群を固定効果とし、治験薬接種前の SARS-CoV-2 感染歴（あり、なし）、無作為時の年齢群（12～17 歳、18～64 歳、65 歳以上）、過去の追加免疫接種回数（0、1、2、3 回以上）、及び直前に接種した SARS-CoV-2 ワクチンの種類（「オミクロン株 2 価の mRNA ワクチン」、「起源株の mRNA ワクチン及び mRNA 以外のワクチン」）を共変量とした共分散分析により推定し、逆対数変換した。

■安全性

接種後 7 日間の局所性及び全身性特定副反応（主要評価項目）（特定副反応安全性解析対象集団）

局所性特定副反応の発現割合は、エムネクススパイク筋注群で4007/5701例（70.3%）、スパイクボックス筋注群で4473/5705例（78.4%）であった。発現時期の中央値はいずれの群でも2.0日であり、持続期間の中央値はエムネクススパイク筋注群で2.0日、スパイクボックス筋注群で3.0日であった。

全身性特定副反応の発現割合は、エムネクススパイク筋注群で3672/5702例（64.4%）、スパイクボックス筋注群で3664/5706例（64.2%）であった。発現時期の中央値はいずれの群でも2.0日であり、持続期間の中央値はいずれの群でも2.0日であった。

■接種後 7 日間の局所性及び全身性特定副反応

	エムネクススパイク筋注 (2価：起源株／オミクロン株BA.4-5) 10μg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) 50μg群
特定副反応-N1	5702	5706
全体	4571 (80.2)	4781 (83.8)
Grade 1	2133 (37.4)	2235 (39.2)
Grade 2	1982 (34.8)	2149 (37.7)
Grade 3	456 (8.0)	396 (6.9)
Grade 4	0	1 (0.02)
局所性特定副反応-N1	5701	5705
全体	4007 (70.3)	4473 (78.4)
Grade 1	2816 (49.4)	2829 (49.6)
Grade 2	1099 (19.3)	1522 (26.7)
Grade 3	92 (1.6)	122 (2.1)
Grade 4	0	0
注射部位疼痛-N1	5701	5705
全体	3905 (68.5)	4419 (77.5)
Grade 1	2847 (49.9)	2902 (50.9)
Grade 2	998 (17.5)	1442 (25.3)
Grade 3	60 (1.1)	75 (1.3)
Grade 4	0	0
紅斑（発赤）-N1	5701	5705
全体	123 (2.2)	225 (3.9)
Grade 1	76 (1.3)	123 (2.2)
Grade 2	36 (0.6)	78 (1.4)
Grade 3	11 (0.2)	24 (0.4)
Grade 4	0	0
腫脹（硬結）-N1	5701	5705
全体	206 (3.6)	359 (6.3)
Grade 1	128 (2.2)	223 (3.9)
Grade 2	62 (1.1)	104 (1.8)
Grade 3	16 (0.3)	32 (0.6)
Grade 4	0	0

	エムネクスパイク筋注 (2価：起源株／オミクロン株BA.4-5) 10μg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) 50μg群
腋窩腫脹/圧痛-N1	5701	5705
全体	1123 (19.7)	1047 (18.4)
Grade 1	826 (14.5)	780 (13.7)
Grade 2	278 (4.9)	248 (4.3)
Grade 3	19 (0.3)	19 (0.3)
Grade 4	0	0
全身性特定副反応-N1	5702	5706
全体	3672 (64.4)	3664 (64.2)
Grade 1	1521 (26.7)	1637 (28.7)
Grade 2	1743 (30.6)	1697 (29.7)
Grade 3	408 (7.2)	329 (5.8)
Grade 4	0	1 (0.02)
発熱-N1	5697	5699
全体	317 (5.6)	254 (4.5)
Grade 1	187 (3.3)	165 (2.9)
Grade 2	97 (1.7)	60 (1.1)
Grade 3	33 (0.6)	28 (0.5)
Grade 4	0	1 (0.02)
頭痛-N1	5702	5705
全体	2519 (44.2)	2349 (41.2)
Grade 1	1346 (23.6)	1354 (23.7)
Grade 2	1026 (18.0)	877 (15.4)
Grade 3	147 (2.6)	118 (2.1)
Grade 4	0	0
疲労-N1	5701	5705
全体	2876 (50.4)	2798 (49.0)
Grade 1	1256 (22.0)	1319 (23.1)
Grade 2	1357 (23.8)	1260 (22.1)
Grade 3	263 (4.6)	219 (3.8)
Grade 4	0	0
筋肉痛-N1	5701	5706
全体	2178 (38.2)	2114 (37.0)
Grade 1	1021 (17.9)	1065 (18.7)
Grade 2	952 (16.7)	900 (15.8)
Grade 3	205 (3.6)	149 (2.6)
Grade 4	0	0
関節痛-N1	5701	5705
全体	1696 (29.7)	1577 (27.6)
Grade 1	889 (15.6)	860 (15.1)
Grade 2	687 (12.1)	628 (11.0)
Grade 3	120 (2.1)	89 (1.6)
Grade 4	0	0

	エムネクススパイク筋注 (2価：起源株／オミクロン株BA.4-5) 10μg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) 50μg群
悪心/嘔吐-N1	5701	5706
全体	691 (12.1)	625 (11.0)
Grade 1	503 (8.8)	474 (8.3)
Grade 2	182 (3.2)	141 (2.5)
Grade 3	6 (0.1)	10 (0.2)
Grade 4	0	0
悪寒-N1	5701	5705
全体	1293 (22.7)	1127 (19.8)
Grade 1	677 (11.9)	615 (10.8)
Grade 2	574 (10.1)	481 (8.4)
Grade 3	42 (0.7)	31 (0.5)
Grade 4	0	0

n (%)

n：発現例数 N1：当該事象に関して何らかのデータを提出した曝露被験者数 全体：Grade 1以上
割合はN1に基づく。

各特定副反応の重症度分類は「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項、国内第Ⅲ相試験（P301試験日本コホート）（1価：オミクロン株XBB.1.5）接種後7日間の局所性及び全身性特定副反応の表脚注を参照。

年齢層別の局所性及び全身性特定副反応（主要評価項目のサブグループ解析）（特定副反応安全性解析対象集団）

■接種後7日間の局所性及び全身性特定副反応（年齢層別）

	12～17歳		18～64歳		65歳以上	
	エムネクス スパイク筋注 (2価：起源 株／オミクロ ン株BA.4-5) 10μg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) 50μg群	エムネクス スパイク筋注 (2価：起源 株／オミクロ ン株BA.4-5) 10μg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) 50μg群	エムネクス スパイク筋注 (2価：起源 株／オミクロ ン株BA.4-5) 10μg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) 50μg群
特定副反応	497	495	3573	3574	1632	1637
全体	393 (79.1)	423 (85.5)	3018 (84.5)	3099 (86.7)	1160 (71.1)	1259 (76.9)
Grade 1	103 (20.7)	103 (20.8)	1376 (38.5)	1369 (38.3)	654 (40.1)	763 (46.6)
Grade 2	212 (42.7)	264 (53.3)	1350 (37.8)	1467 (41.0)	420 (25.7)	418 (25.5)
Grade 3	78 (15.7)	56 (11.3)	292 (8.2)	263 (7.4)	86 (5.3)	77 (4.7)
Grade 4	0	0	0	0	0	1 (0.06)
局所性 特定副反応	497	495	3573	3573	1631	1637
全体	355 (71.4)	395 (79.8)	2732 (76.5)	2957 (82.8)	920 (56.4)	1121 (68.5)
Grade 1	167 (33.6)	154 (31.1)	1903 (53.3)	1810 (50.7)	746 (45.7)	865 (52.8)
Grade 2	173 (34.8)	220 (44.4)	768 (21.5)	1067 (29.9)	158 (9.7)	235 (14.4)
Grade 3	15 (3.0)	21 (4.2)	61 (1.7)	80 (2.2)	16 (1.0)	21 (1.3)
Grade 4	0	0	0	0	0	0

	12～17歳		18～64歳		65歳以上	
	エムネク スパイク筋注 (2価：起源 株／オミクロ ン株BA.4-5) 10μg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) 50μg群	エムネク スパイク筋注 (2価：起源 株／オミクロ ン株BA.4-5) 10μg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) 50μg群	エムネク スパイク筋注 (2価：起源 株／オミクロ ン株BA.4-5) 10μg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) 50μg群
注射部位疼痛 -N1	497	495	3573	3573	1631	1637
全体	342 (68.8)	390 (78.8)	2672 (74.8)	2920 (81.7)	891 (54.6)	1109 (67.7)
Grade 1	173 (34.8)	158 (31.9)	1930 (54.0)	1857 (52.0)	744 (45.6)	887 (54.2)
Grade 2	159 (32.0)	213 (43.0)	704 (19.7)	1014 (28.4)	135 (8.3)	215 (13.1)
Grade 3	10 (2.0)	19 (3.8)	38 (1.1)	49 (1.4)	12 (0.7)	7 (0.4)
Grade 4	0	0	0	0	0	0
紅斑（発赤） -N1	497	495	3573	3573	1631	1637
全体	6 (1.2)	13 (2.6)	85 (2.4)	152 (4.3)	32 (2.0)	60 (3.7)
Grade 1	5 (1.0)	4 (0.8)	53 (1.5)	85 (2.4)	18 (1.1)	34 (2.1)
Grade 2	1 (0.2)	9 (1.8)	23 (0.6)	50 (1.4)	12 (0.7)	19 (1.2)
Grade 3	0	0	9 (0.3)	17 (0.5)	2 (0.1)	7 (0.4)
Grade 4	0	0	0	0	0	0
腫脹（硬結） -N1	497	495	3573	3573	1631	1637
全体	18 (3.6)	25 (5.1)	140 (3.9)	246 (6.9)	48 (2.9)	88 (5.4)
Grade 1	10 (2.0)	9 (1.8)	85 (2.4)	157 (4.4)	33 (2.0)	57 (3.5)
Grade 2	4 (0.8)	14 (2.8)	44 (1.2)	70 (2.0)	14 (0.9)	20 (1.2)
Grade 3	4 (0.8)	2 (0.4)	11 (0.3)	19 (0.5)	1 (0.06)	11 (0.7)
Grade 4	0	0	0	0	0	0
腋窩腫脹/圧痛 -N1	497	495	3573	3573	1631	1637
全体	172 (34.6)	134 (27.1)	777 (21.7)	749 (21.0)	174 (10.7)	164 (10.0)
Grade 1	105 (21.1)	97 (19.6)	577 (16.1)	549 (15.4)	144 (8.8)	134 (8.2)
Grade 2	61 (12.3)	35 (7.1)	189 (5.3)	185 (5.2)	28 (1.7)	28 (1.7)
Grade 3	6 (1.2)	2 (0.4)	11 (0.3)	15 (0.4)	2 (0.1)	2 (0.1)
Grade 4	0	0	0	0	0	0
全身性 特定副反応	497	495	3573	3574	1632	1637
全体	336 (67.6)	352 (71.1)	2439 (68.3)	2416 (67.6)	897 (55.0)	896 (54.7)
Grade 1	90 (18.1)	98 (19.8)	994 (27.8)	1047 (29.3)	437 (26.8)	492 (30.1)
Grade 2	175 (35.2)	210 (42.4)	1186 (33.2)	1144 (32.0)	382 (23.4)	343 (21.0)
Grade 3	71 (14.3)	44 (8.9)	259 (7.2)	225 (6.3)	78 (4.8)	60 (3.7)
Grade 4	0	0	0	0	0	1 (0.06)

	12～17歳		18～64歳		65歳以上	
	エムネク スパイク筋注 (2価：起源 株／オミクロ ン株BA.4-5) 10μg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) 50μg群	エムネク スパイク筋注 (2価：起源 株／オミクロ ン株BA.4-5) 10μg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) 50μg群	エムネク スパイク筋注 (2価：起源 株／オミクロ ン株BA.4-5) 10μg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) 50μg群
発熱-N1	496	494	3572	3570	1629	1635
全体	49 (9.9)	46 (9.3)	193 (5.4)	138 (3.9)	75 (4.6)	70 (4.3)
Grade 1	28 (5.6)	33 (6.7)	116 (3.2)	90 (2.5)	43 (2.6)	42 (2.6)
Grade 2	17 (3.4)	11 (2.2)	50 (1.4)	31 (0.9)	30 (1.8)	18 (1.1)
Grade 3	4 (0.8)	2 (0.4)	27 (0.8)	17 (0.5)	2 (0.1)	9 (0.6)
Grade 4	0	0	0	0	0	1 (0.06)
頭痛-N1	497	495	3573	3573	1632	1637
全体	271 (54.5)	287 (58.0)	1708 (47.8)	1583 (44.3)	540 (33.1)	479 (29.3)
Grade 1	101 (20.3)	125 (25.3)	905 (25.3)	901 (25.2)	340 (20.8)	328 (20.0)
Grade 2	135 (27.2)	142 (28.7)	713 (20.0)	606 (17.0)	178 (10.9)	129 (7.9)
Grade 3	35 (7.0)	20 (4.0)	90 (2.5)	76 (2.1)	22 (1.3)	22 (1.3)
Grade 4	0	0	0	0	0	0
疲労-N1	497	495	3573	3573	1631	1637
全体	235 (47.3)	251 (50.7)	1939 (54.3)	1876 (52.5)	702 (43.0)	671 (41.0)
Grade 1	69 (13.9)	80 (16.2)	831 (23.3)	860 (24.1)	356 (21.8)	379 (23.2)
Grade 2	132 (26.6)	149 (30.1)	938 (26.3)	860 (24.1)	287 (17.6)	251 (15.3)
Grade 3	34 (6.8)	22 (4.4)	170 (4.8)	156 (4.4)	59 (3.6)	41 (2.5)
Grade 4	0	0	0	0	0	0
筋肉痛-N1	497	495	3573	3574	1631	1637
全体	195 (39.2)	178 (36.0)	1485 (41.6)	1469 (41.1)	498 (30.5)	467 (28.5)
Grade 1	81 (16.3)	64 (12.9)	669 (18.7)	723 (20.2)	271 (16.6)	278 (17.0)
Grade 2	86 (17.3)	97 (19.6)	672 (18.8)	641 (17.9)	194 (11.9)	162 (9.9)
Grade 3	28 (5.6)	17 (3.4)	144 (4.0)	105 (2.9)	33 (2.0)	27 (1.6)
Grade 4	0	0	0	0	0	0
関節痛-N1	497	495	3573	3573	1631	1637
全体	119 (23.9)	117 (23.6)	1159 (32.4)	1094 (30.6)	418 (25.6)	366 (22.4)
Grade 1	56 (11.3)	53 (10.7)	601 (16.8)	584 (16.3)	232 (14.2)	223 (13.6)
Grade 2	53 (10.7)	58 (11.7)	472 (13.2)	448 (12.5)	162 (9.9)	122 (7.5)
Grade 3	10 (2.0)	6 (1.2)	86 (2.4)	62 (1.7)	24 (1.5)	21 (1.3)
Grade 4	0	0	0	0	0	0
悪心/嘔吐-N1	497	495	3573	3574	1631	1637
全体	80 (16.1)	87 (17.6)	492 (13.8)	424 (11.9)	119 (7.3)	114 (7.0)
Grade 1	55 (11.1)	64 (12.9)	364 (10.2)	325 (9.1)	84 (5.2)	85 (5.2)
Grade 2	25 (5.0)	21 (4.2)	124 (3.5)	96 (2.7)	33 (2.0)	24 (1.5)
Grade 3	0	2 (0.4)	4 (0.1)	3 (0.08)	2 (0.1)	5 (0.3)
Grade 4	0	0	0	0	0	0

	12～17歳		18～64歳		65歳以上	
	エムネク スパイク筋注 (2価：起源 株／オミクロ ン株BA.4-5) 10μg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) 50μg群	エムネク スパイク筋注 (2価：起源 株／オミクロ ン株BA.4-5) 10μg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) 50μg群	エムネク スパイク筋注 (2価：起源 株／オミクロ ン株BA.4-5) 10μg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) 50μg群
悪寒-N1	497	495	3573	3573	1631	1637
全体	157 (31.6)	158 (31.9)	867 (24.3)	760 (21.3)	269 (16.5)	209 (12.8)
Grade 1	69 (13.9)	73 (14.7)	461 (12.9)	415 (11.6)	147 (9.0)	127 (7.8)
Grade 2	82 (16.5)	84 (17.0)	380 (10.6)	323 (9.0)	112 (6.9)	74 (4.5)
Grade 3	6 (1.2)	1 (0.2)	26 (0.7)	22 (0.6)	10 (0.6)	8 (0.5)
Grade 4	0	0	0	0	0	0

n (%)

n：発現例数 N1：当該事象に関して何らかのデータを提出した曝露被験者数 全体：Grade 1以上
割合はN1に基づく。

各特定副反応の重症度分類は「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項、国内第Ⅲ相試験（P301試験日本コホート）（1価：オミクロン株XBB.1.5）接種後7日間の局所性及び全身性特定副反応の表脚注を参照。

接種後 28 日間の非特定有害事象（主要評価項目）（安全性解析対象集団）

■接種後 28 日間の非特定有害事象

	エムネクスパイク筋注（2価：起源株 ／オミクロン株BA.4-5） 10μg群 N=5706		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群 N=5711	
	治験薬との因果 関係を問わない	治験薬との因果 関係あり	治験薬との因果 関係を問わない	治験薬との因果 関係あり
全ての非特定有害事象	701 (12.3)	45 (0.8)	680 (11.9)	51 (0.9)
重篤な有害事象	13 (0.2)	1 (0.02)	18 (0.3)	1 (0.02)
死亡に至った有害事象	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
診療を要した有害事象	425 (7.4)	9 (0.2)	422 (7.4)	12 (0.2)
試験中止に至った有害事象	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
重度の有害事象	13 (0.2)	3 (0.05)	18 (0.3)	2 (0.04)

n (%)

N：評価例数 n：発現例数
割合は安全性解析対象集団の被験者数に基づく。

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、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（主要評価項目）（安全性解析対象集団）

※データカットオフまで（治験薬接種後 28 日間を含む）

■試験期間中に認められた非特定有害事象

	エムネクススパイク筋注（2価：起源株 ／オミクロン株BA.4-5） 10μg群 N=5706		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群 N=5711	
	治験薬との因果 関係を問わない	治験薬との因果 関係あり	治験薬との因果 関係を問わない	治験薬との因果 関係あり
全ての非特定有害事象	2100 (36.8)	48 (0.8)	2046 (35.8)	52 (0.9)
重篤な有害事象	156 (2.7)	2 (0.04)	151 (2.6)	1 (0.02)
死亡に至った有害事象	5 (0.09)	0	10 (0.2)	1 (0.02)
診療を要した有害事象	1932 (33.9)	12 (0.2)	1883 (33.0)	13 (0.2)
試験中止に至った有害事象	8 (0.1)	0	12 (0.2)	1 (0.02)
重度の有害事象	129 (2.3)	4 (0.07)	133 (2.3)	2 (0.04)

n (%)

N：評価例数 n：発現例数

割合は安全性解析対象集団の被験者数に基づく。

治験薬との因果関係を問わない非特定有害事象は、エムネクススパイク筋注群で 2100/5706 例（36.8%）、スパイクバックス筋注群で 2046/5711 例（35.8%）に認められた。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、エムネクススパイク筋注群で 48/5706 例（0.8%）、スパイクバックス筋注群で 52/5711 例（0.9%）であり、接種後 28 日間にいずれの群でも 4 例以上に認められたのは、下痢、リンパ節症、注射部位そう痒感、注射部位疼痛であった。接種 28 日後以降に認められたのはエムネクススパイク筋注群で 3 例〔1 例に関節炎、急性無菌性関節炎、及び少関節炎（各 1 件）、1 例に甲状腺機能低下症（1 件）、1 例にリンパ節症（1 件）〕、スパイクバックス筋注群で 1 例〔グレーブス病（1 件）〕であった。

- 重篤な有害事象は、エムネクススパイク筋注群で 156/5706 例（2.7%）、スパイクバックス筋注群で 151/5711 例（2.6%）に認められた。このうちエムネクススパイク筋注群で接種後 28 日間に認められた 1 例〔アナフィラキシー反応（1 件）〕、接種 28 日後以降に認められた 1 例〔急性無菌性関節炎、及び少関節炎（各 1 件）〕、スパイクバックス筋注群で接種後 28 日間に認められた 1 例〔原因不明の死亡（1 件）〕が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、エムネクススパイク筋注群で 5/5706 例（0.09%）、スパイクバックス筋注群で 10/5711 例（0.2%）に認められた。このうち、接種後 28 日間にスパイクバックス筋注群で認められた 1 例〔原因不明の死亡（1 件）〕が治験薬と関連ありと判断された。
- 診療を要した有害事象は、エムネクススパイク筋注群で 1932/5706 例（33.9%）、スパイクバックス筋注群で 1883/5711 例（33.0%）に認められた。このうち、エムネクススパイク筋注群で 12/5706 例（0.2%）、スパイクバックス筋注群で 13/5711 例（0.2%）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、エムネクスパイク筋注群で 8/5706 例（0.1%）、スパイクバックス筋注群で 12/5711 例（0.2%）に認められた。このうち、接種後 28 日間にスパイクバックス筋注群で認められた 1 例〔原因不明の死亡（1 件）〕が治験薬と関連ありと判断された。
- 特に注目すべき有害事象は、エムネクスパイク筋注群で 60/5706 例（1.1%）、スパイクバックス筋注群で 60/5711 例（1.1%）に認められた。このうち、接種後 28 日間にエムネクスパイク筋注群で認められた 1 例〔アナフィラキシー反応（1 件）〕が治験薬と関連ありと判断された。

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

該当しない

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

該当資料なし

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

コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

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の N-末端部位及び受容体結合部位を一過性に発現する。発現した N-末端部位及び受容体結合部位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ことで、SARS-CoV-2 による感染症の予防に寄与すると考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) mRNA-1273 及び mRNA-1283 の発現の評価（SARS-CoV-2）（*in vitro*）¹⁴⁾

In vitro での mRNA-1283（NTD-RBD-HATM）と mRNA-1273（SARS-CoV-2 S-2P）の発現を評価し、比較した。

方法：

TransIT® mRNA トランスフェクションキット（Mirus 社製）を使用し、mRNA-1273^{*1} 及び mRNA-1283^{*2} を一時的にトランスフェクトした HEK293T 細胞を用いて *in vitro* での発現を評価した。24 時間後、48 時間後及び 72 時間後に細胞を採取し、コードした抗原の発現量を評価した。S-2P 又は NTD-RBD-HATM の抗原発現量を示す細胞表面の発現量は、0.003125µg～0.1µg の用量漸増後、陽性細胞の発現割合に平均蛍光強度（MFI）を乗じて算出した（MFI*発現割合）。

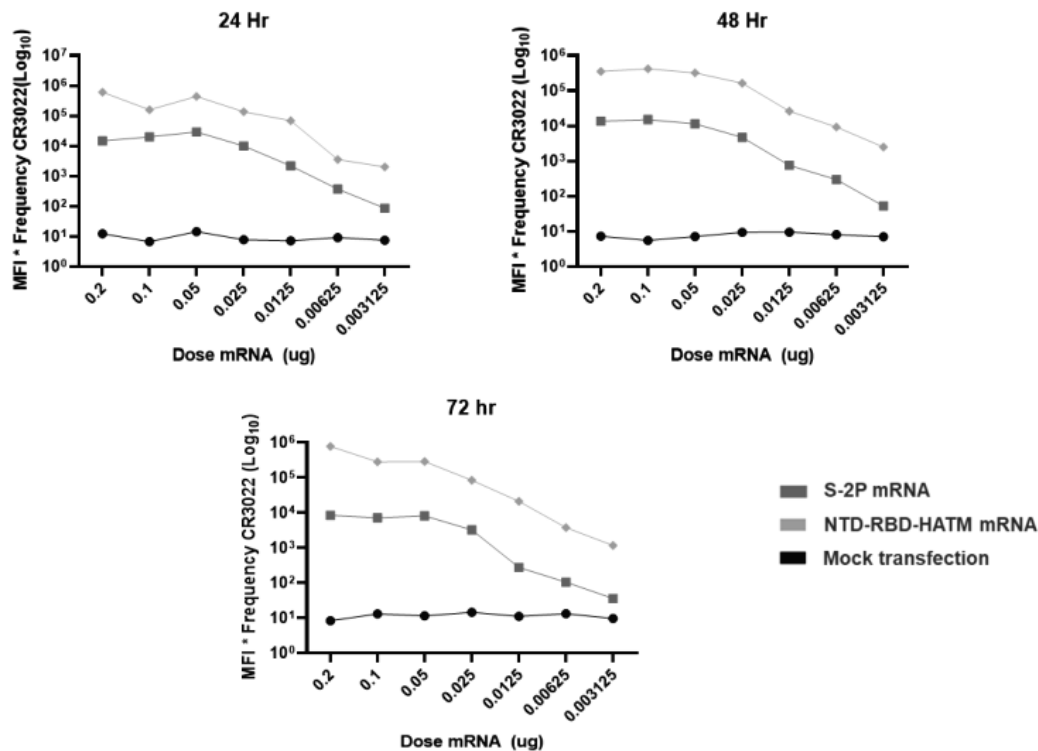
*1 mRNA-1273：SARS-CoV-2 起源株 [Wuhan-Hu-1] 由来の S-2P をコードする。

*2 mRNA-1283：NTD 及び RBD が起源株 [Wuhan-Hu-1] 由来の SARS-CoV-2 S タンパク質に由来する NTD-RBD-HATM をコードする（国内未承認薬）。

結果：

mRNA-1283 又は mRNA-1273 の用量漸増による *in vitro* 発現の評価では、HEK293T 細胞で 24 時間、48 時間及び 72 時間時点のいずれにおいても S-2P 及び NTD-RBD-HATM の発現が認められた。全体的に 3 時点のいずれでも、S-2P と比較して NTD-RBD-HATM の数値的に高い発現が認められた。

■CR3022 による 24 時間、48 時間、72 時間時点での S-2P 及び NTD-RBD-HATM の細胞表面発現 (MFI*発現割合)



HATM：赤血球凝集素膜貫通ドメイン Hr：時間 MFI：平均蛍光強度 MFI*frequency：陽性細胞の発現割合に平均蛍光強度 (MFI) を乗じて算出した MFI*発現割合 mRNA：メッセンジャーリボ核酸 NTD：N-末端部位 RBD：受容体結合部位 S-2P：heptad repeat 1 ドメイン内に 2 つのプロリン置換を有するスパイクタンパク質

S-2P mRNA：mRNA-1273 NTD-RBD-HATM mRNA：mRNA-1283

細胞表面のタンパク質の発現を検出するために、FACS 緩衝液で 1/500 希釈した CR3022 (S タンパク質の RBD 上のエピトープに特異的なモノクローナル抗体) で細胞を染色した。

2) mRNA-1283 の免疫原性及びダイナミックレンジの評価 (SARS-CoV-2) (マウス) ¹⁵⁾

雌幼若 BALB/c マウスを用いて mRNA-1283 の免疫原性を評価し、抗体価のダイナミックレンジを特定した。

方法：

BALB/c マウス群に、初回接種 (Day 1) / 追加接種 (Day 22) スケジュールで複数の用量 (0.000305 μ g $\sim$ 20 μ g) の mRNA-1283*1 (各群 N=8) 又は PBS (N=4) を IM 接種した (50 μ L)。Day 21 (2 回目の接種前) 及び Day 36 時点で血清を採取し、ELISA アッセイにより SARS-CoV-2 S タンパク質特異的、RBD サブユニット特異的及び NTD サブユニット特異的 IgG を評価した。

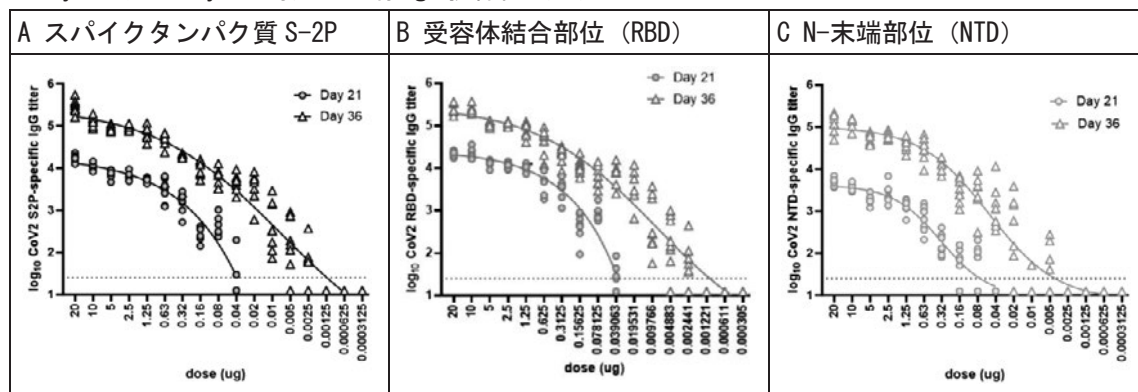
*1 mRNA-1283 : NTD 及び RBD が起源株 [Wuhan-Hu-1] 由来の SARS-CoV-2 S タンパク質に由来する NTD-RBD-HATM をコードする (国内未承認薬)。

結果：

さまざまな用量の mRNA-1283 を接種した BALB/c マウスの血清の SARS-CoV-2 S-2P 特異的 (図 A)、RBD 特異的 (図 B) 及び NTD 特異的 (図 C) IgG 抗体価を分析した。最初の (初回) 接種から 3 週間後の Day 21 に、0.039063 μ g 以上の用量で S 及び RBD 特異的な IgG 抗体価が検出可能であった。NTD 特異的な IgG 抗体価は 0.078125 μ g 以上の用量で検出された。

Day 36 (2 回目 [追加] 接種の 2 週間後) では、S 及び RBD 特異的な IgG 抗体価は 0.002441 μ g 以上の用量で検出可能であった。NTD 特異的な IgG 抗体価は 0.004883 μ g 以上の用量で検出された。Day 36 時点では 3 つの抗体価すべてが Day 21 に測定された抗体価と比較して数値的に高かった。

■ Day 21 及び Day 36 時点の血清 IgG 抗体価 (図)



CoV2 : SARS-CoV-2 IgG : 免疫グロブリン G S-2P : heptad repeat 1 ドメイン内に 2 つのプロリン置換を有するスパイクタンパク質

点線はアッセイの検出限界を示す。

3) mRNA-1283 の免疫原性の評価 (SARS-CoV-2) (マウス) ¹⁶⁾

雌幼若 BALB/c マウスを用いて、mRNA-1273 (SARS-CoV-2 S-2P) と比較して mRNA-1283 (NTD-RBD-HATM) の免疫原性を評価し、理論上の懸念事項である増強呼吸器疾患 (ERD) について検討した。

方法：

3 試験 (MOD-3964 試験、MOD-4035 試験、MOD-4101 試験) すべてで、BALB/c マウス群 (各群 N=雌 8) に、初回 (Day 1) / 追加 (Day 22) スケジュールで mRNA-1283 (NTD-RBD-HATM) ^{*1} もしくは mRNA-1273 (SARS-CoV-2 S-2P) ^{*2} (0.1μg 又は 1μg) 又は PBS を IM 接種した。Day 21 (2 回目の接種の 1 日前) 及び Day 36 (2 回目の接種の 2 週間後) に血清を採取した。

ELISA 法を用いて、血清中の RBD 及び NTD 特異的タンパク質に結合する IgG 抗体 (MOD-3964 試験及び MOD-4035 試験) を調べた。3 試験すべてで、相同 SARS-CoV-2 S タンパク質に対する中和抗体活性を遺伝子組換え水疱性口内炎ウイルス (VSV) (糖タンパク質遺伝子が欠損した [rVSV-ΔG]) ベースの中和アッセイにより測定した。さらに、IgG 抗体価と nAb 活性間の相関関係 (MOD-3964 試験) を算出した。

^{*1} mRNA-1283 : NTD 及び RBD が起源株 [Wuhan-Hu-1] 由来の SARS-CoV-2 S タンパク質に由来する NTD-RBD-HATM をコードする (国内未承認薬)。

^{*2} mRNA-1273 : SARS-CoV-2 起源株 [Wuhan-Hu-1] 由来の S-2P をコードする。

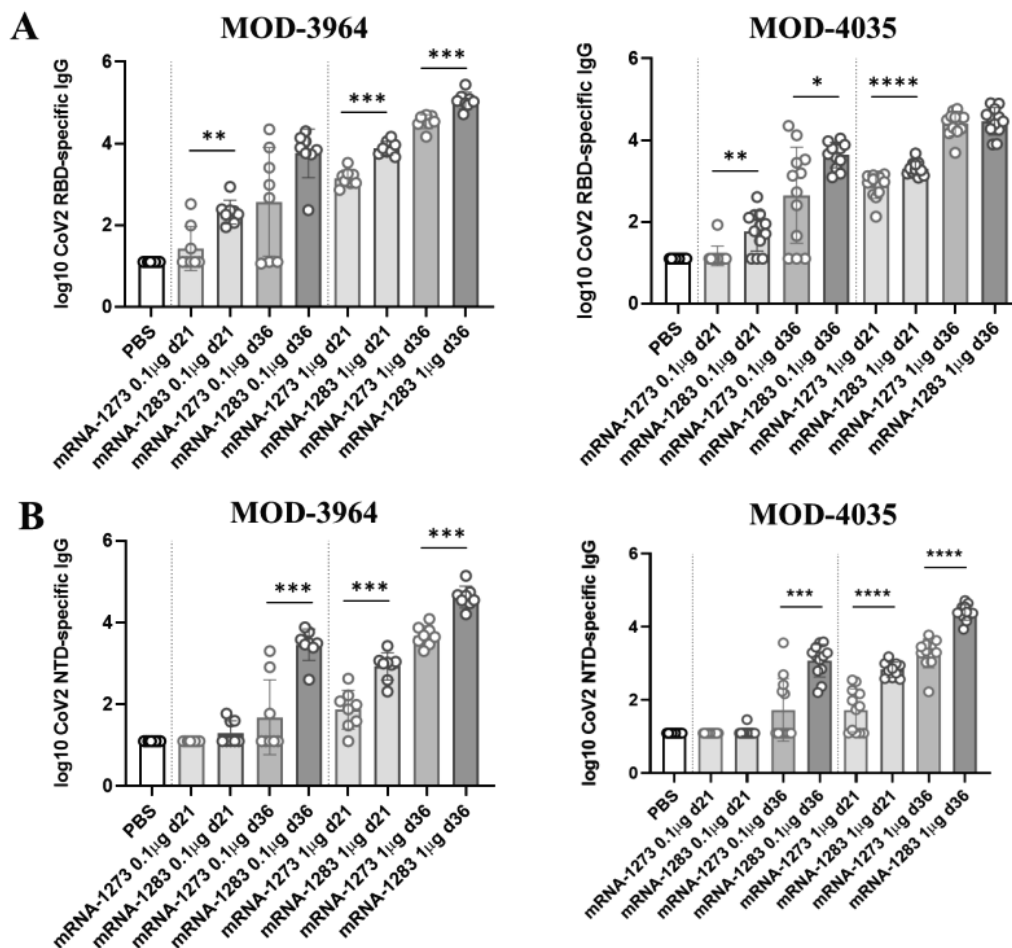
結果：

液性免疫応答

SARS-CoV-2 RBD 及びNTD 特異的 IgG

MOD-3964 試験及びMOD-4035 試験では、mRNA-1283 及び mRNA-1273 の接種は、0.1 μ g 及び 1 μ g の用量で SARS-CoV-2 の RBD 特異的及び NTD 特異的な IgG 抗体価の用量依存的に数値的な上昇を誘導した（それぞれ図 1A 及び図 1B）。mRNA-1283 IgG 結合抗体価は、複数の用量で mRNA-1273 と比較して有意に上昇した。RBD 特異的 IgG 抗体価の統計学的有意差は、Day 21 に 0.1 μ g 及び 1 μ g（MOD-3964 試験及び MOD-4035 試験）、Day 36 に 1 μ g（MOD-3964 試験）並びに 0.1 μ g（MOD-4035 試験）の用量で認められた。NTD 特異的 IgG 抗体価の統計学的有意差は、Day 21 に 1 μ g（MOD-3964 試験及び MOD-4035 試験）、Day 36 に 0.1 μ g 及び 1 μ g（MOD-3964 試験及び MOD-4035 試験）の用量で認められた（Mann-Whitney 検定）。

■血清中の SARS-CoV-2 RBD 及び NTD 特異的 IgG 抗体価（図 1）



CoV2：SARS-CoV-2 d：day IgG：免疫グロブリン G mRNA：メッセンジャーリボ核酸 NTD：N-末端部位 PBS：リン酸緩衝生理食塩水 RBD：受容体結合部位 SARS-CoV-2：新型コロナウイルス

A：Day 21 及び Day 36 の各投与量における RBD 特異的 IgG 抗体価（常用対数変換値）の平均値と標準偏差を示す。

B：Day 21 及び Day 36 の各投与量における NTD 特異的 IgG 抗体価（常用対数変換値）の平均値と標準偏差を示す。

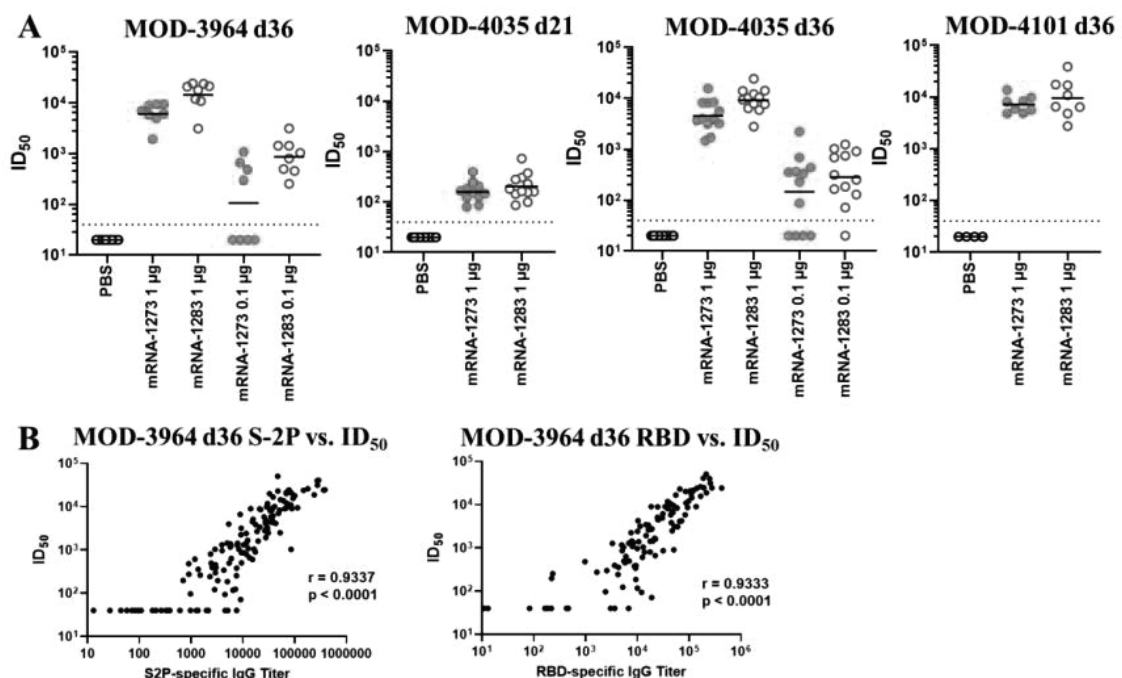
棒グラフ又はマーカーの高さは幾何平均又は算術平均を示し、エラーバーは標準偏差を示す。

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, ****P<0.0001（Mann-Whitney 検定）

SARS-CoV-2 中和抗体

3 試験すべてで、Day 21（追加接種の 1 日前）及び Day 36（追加接種の 2 週間後）に採取した血清について、rVSV-ΔG ベースの中和アッセイを用いて相同の SARS-CoV-2 疑似ウイルス系統の nAb 活性も評価した。IgG 抗体価と nAb 活性間の相関を評価した（MOD-3964 試験のみ）。mRNA-1283 及び mRNA-1273 の 0.1μg 及び 1μg の接種は、nAb 活性の用量依存的に数値的な上昇を誘導し（図 2A）、両ワクチンとも同用量で一貫した中和抗体価を誘導した。低い nAb 活性を伴う結合抗体の高値は、免疫複合体の沈着及び補体の活性化が介在する疾患増強を引き起こすため、結合抗体価と中和抗体価を測定した。MOD-3964 試験では、Day 36 で S-2P 及び RBD の IgG 抗体価と中和抗体価に相関が認められ（それぞれ $r=0.9337$, $P<0.0001$ 、 $r=0.9333$, $P<0.0001$ 、Spearman の相関）、mRNA-1283 の接種後にこの機序による ERD が認められる可能性は低いことが示唆された（図 2B）。

■血清中の SARS-CoV-2 rVSV-ΔG ベースの中和（図 2）



d: day ID₅₀: 50%感染量 IgG: 免疫グロブリン G mRNA: メッセンジャーリボ核酸 PBS: リン酸緩衝生理食塩水 RBD: 受容体結合部位 S-2P: heptad repeat 1 ドメイン内に 2 つのプロリン置換を有するスパイクタンパク質 SARS-CoV-2: 新型コロナウイルス rVSV: 組換え水疱性口内炎ウイルス

A: Day 21 及び／又は Day 36 の各投与量における ID₅₀ を示す。

B: Spearman の相関を用いた S-2P 特異的及び RBD 特異的 IgG 抗体価と ID₅₀ の比較を示す（それぞれ $r=0.9337$, $P<0.0001$ 、 $r=0.9333$, $P<0.0001$ ）。

4) mRNA-1283 初回免疫後に、対応する変異株対応ワクチンの追加接種をしたときの免疫原性の評価（マウス）¹⁷⁾

BALB/c マウスを用いて mRNA-1273 又は mRNA-1283 の初回免疫後に、対応する B.1.351（ベータ株）特異的ワクチンを追加接種したときの免疫原性を評価した。

方法：

BALB/c マウスに 2 回接種の初回免疫で mRNA-1273^{*1} (0.1µg 又は 1µg) 又は mRNA-1283^{*2} (0.1µg 又は 1µg) のいずれかを接種し、その後、対応する B.1.351 特異的ワクチンの追加接種を行った（初回免疫で mRNA-1273 を接種したマウスには mRNA-1273.351^{*3}、初回免疫で mRNA-1283 を接種したマウスには mRNA-1283.351^{*4} を接種）（図 A）。初回免疫後の Day 36、追加接種前の Day 212 及び追加接種後 Day 233 に血清を採取し、疑似ウイルス中和試験（PSVNA）によりサンプルの D614G 及び B.1.351 特異的中和抗体価を評価した（図）。

*1 mRNA-1273：SARS-CoV-2 起源株 [Wuhan-Hu-1] 由来の S-2P をコードする。

*2 mRNA-1283：NTD 及び RBD が起源株 [Wuhan-Hu-1] 由来の SARS-CoV-2 S タンパク質に由来する NTD-RBD-HATM をコードする（国内未承認薬）。

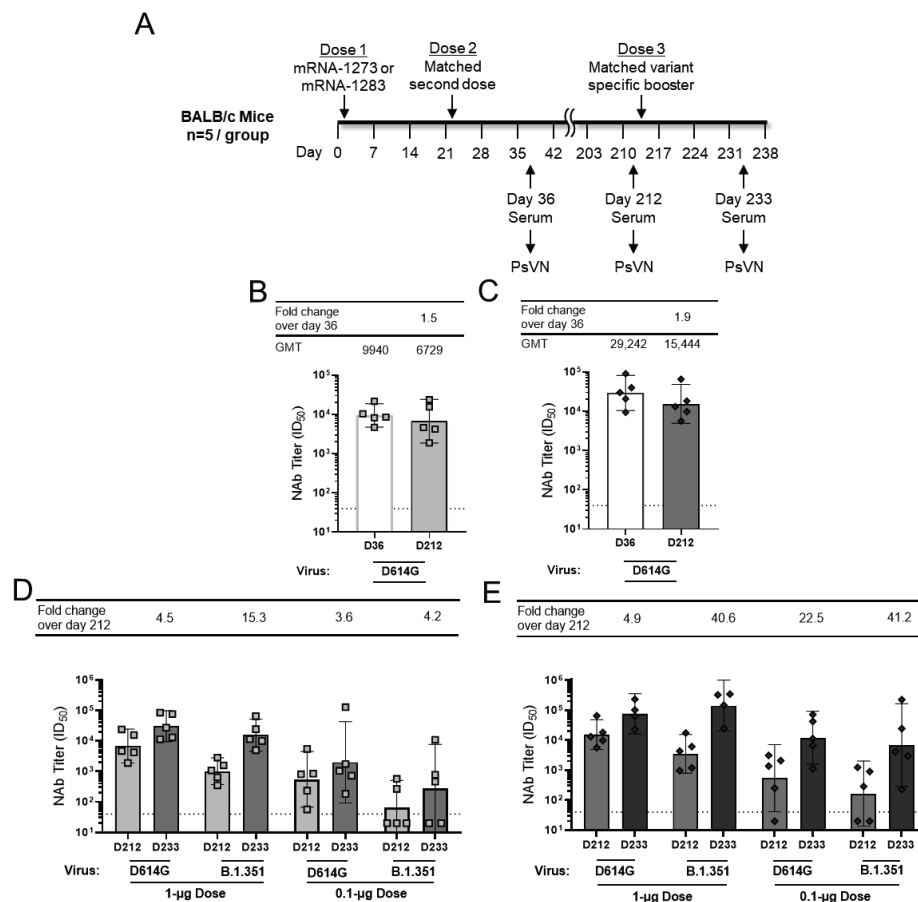
*3 mRNA-1273.351：B.1.351（ベータ株）変異株由来の S-2P をコードする（国内未承認薬）。

*4 mRNA-1283.351：B.1.351（ベータ株）変異株由来の S タンパク質の NTD 及び RBD を含むように更新した 1 価ワクチン（国内未承認薬）。

結果：

Day 36 (2 回目の接種の 14 日後) と追加接種前 (Day 212) の間の D614G 特異的中和抗体価の低下は、mRNA-1273 又は mRNA-1283 を初回免疫で接種したマウス間で同程度であった (1.5 倍 vs 1.9 倍)。mRNA-1283.351 (1 μ g) を追加接種したマウス及び mRNA-1273.351 (1 μ g) を追加接種したマウスにおいて、追加接種から 21 日後 (Day 233) に追加接種前と比べて D614G 及び B.1.351 に対する中和抗体価の増加が認められた (D614G : 4.9 倍 vs 4.5 倍、B.1.351 : 40.6 倍 vs 15.3 倍)。0.1 μ g の用量についても、同様の傾向が認められた。

■初回免疫で mRNA-1273 又は mRNA-1283 を接種後に、対応する B. 1. 351 特異的ワクチンの追加接種を行ったマウスにおける免疫原性 (図)



D : day GMT : 幾何平均抗体価 ID₅₀ : 50%阻害希釈倍率 mRNA : メッセンジャーリボ核酸 nAb : 中和抗体 PsVN : 疑似ウイルス中和

点線は検出下限を示す。

A : 投与スケジュールとサンプル採取

B : 初回免疫で mRNA-1273 (1 μ g) を 2 回接種したマウスにおける中和抗体価 (N=5)

C : 初回免疫で mRNA-1283 (1 μ g) を 2 回接種したマウスにおける中和抗体価 (N=5)

D : 初回免疫で mRNA-1273 (0.1 μ g 又は 1 μ g) を 2 回接種した後、同量の mRNA-1273.351 を追加接種したマウスにおける D614G 及び B.1.351 に対する中和抗体価 (N=5)

E : 初回免疫で mRNA-1283 (0.1 μ g 又は 1 μ g) を 2 回接種した後、同量の mRNA-1283.351 を追加接種したマウスにおける D614G 及び B.1.351 に対する中和抗体価 (N=5)

5) mRNA-1273 の初回免疫後に mRNA-1283 変異株対応ワクチンの追加接種を行ったときの免疫原性の評価（マウス）¹⁷⁾

BALB/c マウスに mRNA-1273 の初回免疫後に mRNA-1273 又は mRNA-1283 の変異株対応ワクチンの追加接種を行ったときの免疫原性を評価した。

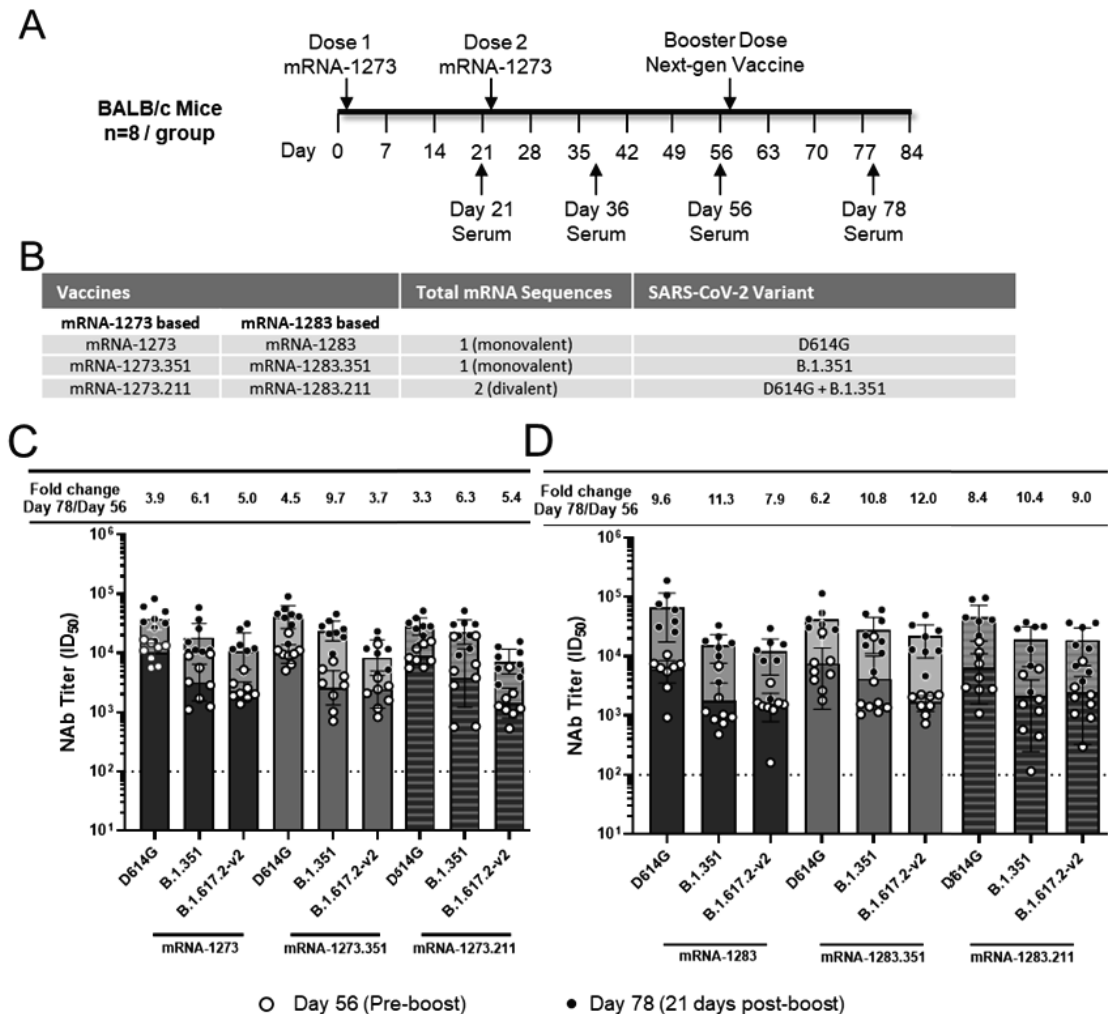
方法：

BALB/c マウスに mRNA-1273 (1 μ g) の 2 回接種の初回免疫後、mRNA-1273 もしくは mRNA-1283 又は変異株対応 1 価もしくは 2 価 mRNA-1273 及び mRNA-1283 の追加接種を行った（図 A 及び図 B）。ワクチンはすべて mRNA 計 1.0 μ g で接種した。変異株対応ワクチンは B.1.351（ベータ株）特異的であった。Day 21（接種 1 回目 3 週間後）、Day 36（接種 2 回目の 2 週間後）、Day 56（追加接種前）及び Day 78（追加接種の 3 週間後）に血清検体を採取し、PSVNA により D614G、B.1.351 及び B.1.617.2（デルタ株）特異的中和抗体価を評価した。

結果：

mRNA-1283 の追加接種を行ったマウス（図 D）及び mRNA-1273 の追加接種を行ったマウス（図 C）において、追加接種後（Day 78）に追加接種前（Day 56）と比べて中和抗体価の増加が認められ、その増加幅は mRNA-1283 の方が大きかった（図 B）（D614G：最大 9.6 倍 vs 最大 3.9 倍、B.1.351：10.8 倍 vs 9.7 倍、B.1.617.2：9.0 倍 vs 5.4 倍）。

■初回免疫で mRNA-1273 を接種したマウスに mRNA-1273 又は mRNA-1283 変異株対応ワクチンの追加接種を行ったときの免疫原性（図）



mRNA：メッセンジャーリボ核酸 nAb：中和抗体 SARS-CoV-2：新型コロナウイルス
点線は検出下限を示す。

A：投与スケジュールとサンプル採取

B：使用したワクチンの詳細

C：1 価もしくは 2 価 mRNA-1273 を追加接種したマウスにおける中和抗体価（N=8）

D：1 価もしくは 2 価 mRNA-1283 を追加接種したマウスにおける中和抗体価（N=8）

6) 初回免疫で B. 1. 1. 529 (オミクロン株 BA. 1) 対応 1 価及び 2 価 mRNA-1283 を接種したときの免疫原性の評価 (マウス)¹⁸⁾

マウスを用いて 1 価及び変異株対応 2 価 mRNA-1283 の 2 回接種の初回免疫後に免疫原性を評価した。

方法：

マウス (各群 N=8) に初回免疫として PBS 対照物質又は mRNA ワクチン (mRNA-1273^{*1}、mRNA-1283^{*2}、mRNA-1273.214^{*3} 又は mRNA-1283.214^{*4}) 1 μ g を約 3 週間の間隔をあけて (Day 1 と Day 22) 2 回 IM 接種した。Day 21 (2 回目の接種前) 及び Day 36 (2 回目の接種の 2 週間後) にすべてのマウスから血液を採取した。血清検体は、bAb 応答については ELISA 法 (Day 21、Day 36)、nAb 応答については VSV ベースの PSVNA (Day 36) により分析した。

*1 mRNA-1273 : SARS-CoV-2 起源株 [Wuhan-Hu-1] 由来の S-2P をコードする。

*2 mRNA-1283 : NTD 及び RBD が起源株 [Wuhan-Hu-1] 由来の SARS-CoV-2 S タンパク質に由来する NTD-RBD-HATM をコードする (国内未承認薬)。

*3 mRNA-1273.214 : mRNA-1273 と mRNA-1273.529^{*5} を 1 : 1 の割合で含む。

*4 mRNA-1283.214 : mRNA-1283 と mRNA-1283.529^{*6} を 1 : 1 の割合で含む (国内未承認薬)。

*5 mRNA-1273.529 : オミクロン株 BA.1 変異株由来の S-2P をコードする (国内未承認薬)。

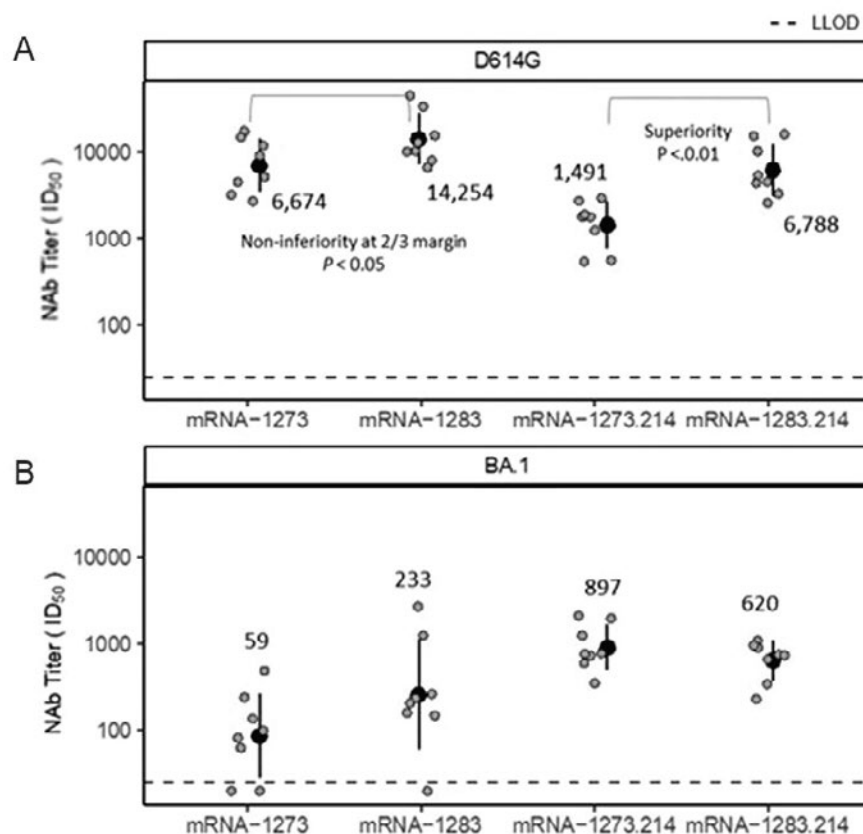
*6 mRNA-1283.529 : オミクロン株 BA.1 変異株由来の S タンパク質の NTD 及び RBD を含むように更新した 1 価ワクチン (国内未承認薬)。

結果：

Day 36 (2回目の接種の2週間後)に、すべての mRNA ワクチンが 1491~14254 の範囲の D614G 中和抗体価を誘導した。mRNA-1283 により誘導された D614G 中和抗体価は、mRNA-1273 と比較して非劣性であり、数値的には高値を示した ($P<0.05$ 、Mann-Whitney 検定、図 A)。mRNA-1283.214 により誘導された D614G 中和抗体価は、mRNA-1273.214 に対して統計学的に優越性を示した ($P<0.01$ 、Mann-Whitney 検定)。

Day 36 (2回目の接種の2週間後)に、2価 mRNA ワクチン (mRNA-1283.214 及び mRNA-1273.214) により誘導された B.1.1.529 (以下、オミクロン株 BA.1) 中和抗体価は、1価ワクチンにより誘導されたオミクロン株 BA.1 中和抗体価よりも数値的に高かった (図 B)。mRNA-1283 のほうが mRNA-1273 よりも数値的に高いオミクロン株 BA.1 中和抗体を示したが、これは統計学的に有意な非劣性マージンには到達しなかった。mRNA-1283.214 及び mRNA-1273.214 により誘導されたオミクロン株 BA.1 中和抗体価の差は小さく (約 1.4 倍)、mRNA-1283.214 のほうが抗体価は数値的に低かったが、この差は統計学的に有意ではなかった。

■BALB/c マウスにおける初回免疫後の中和抗体応答 (Day 36) (図)



GMT: 幾何平均抗体価 ID₅₀: 50%阻害希釈倍率 LLOD: 検出下限 mRNA: メッセンジャーリボ核酸 nAb: 中和抗体 GMT は Day 36 (2回目の接種の2週間後)の値であり、各図の上部に示す。点線はアッセイの LLOD を示す。P 値は Holm 法を用いて多重比較補正した。非劣性は多重比較補正後の P 値 <0.025 の場合とした。データは $\log_{10}$ GMT と標準偏差を示す。中和 LLOD= $\log_{10}40$ である。

A: 起源株 [Wuhan-Hu-1] (D614G) に対する中和抗体価

B: オミクロン株 BA.1 に対する中和抗体価

7) WA1/2020 D614G 又は B.1.1.529(オミクロン株 BA.1) チャレンジ試験に対する 1 価 mRNA-1283 の防御能の評価 (マウス) ¹⁷⁾

mRNA-1283 の初回免疫が WA1/2020 D614G 又は B.1.1.529 (以下、オミクロン株 BA.1) を防御する能力を雌 K18-hACE2 C57BL/6 J マウスを用いて評価した。

方法：

K18-hACE2 C57BL/6 J マウスに初回免疫で mRNA-1273^{*1} 又は mRNA-1283^{*2} (それぞれ 0.1 μ g 又は 5 μ g) のいずれかを 21 日間隔をあけて接種した (図 A)。Day 42 にフォーカス減少法による中和試験で中和抗体価を評価した。Day 56 又は Day 57 に、マウスに 10⁴ フォーカス形成単位の WA1/2020 D614G 及びオミクロン株 BA.1 SARS-CoV-2 系統を鼻腔内経路によりチャレンジ接種した。チャレンジ接種後の Day 63 に、肺及び鼻腔洗浄液を採取し、ウイルス量 (ウイルスコピー数 [N]) を評価した。

*1 mRNA-1273 : SARS-CoV-2 起源株 [Wuhan-Hu-1] 由来の S-2P をコードする。

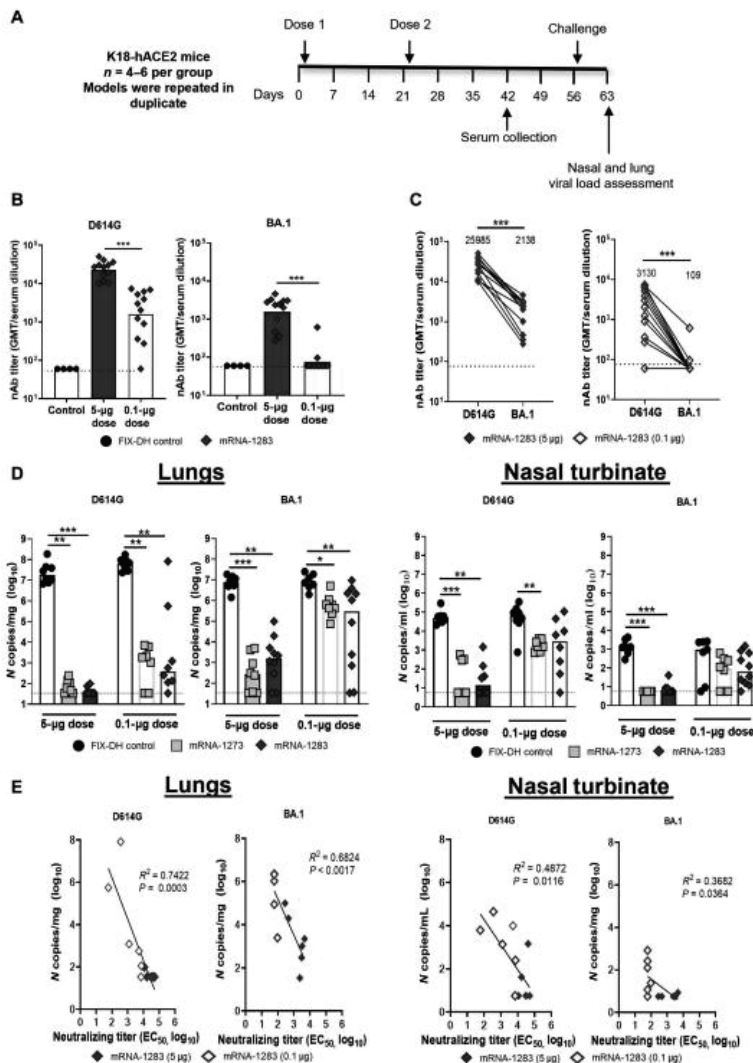
*2 mRNA-1283 : NTD 及び RBD が起源株 [Wuhan-Hu-1] 由来の SARS-CoV-2 S タンパク質に由来する NTD-RBD-HATM をコードする (国内未承認薬)。

結果：

mRNA-1283 5 μ g を接種したマウスに、mRNA-1283 0.1 μ g を接種したマウスよりも高いオミクロン株 BA.1 に対する中和抗体価が観察された (図 B)。5 μ g 及び 0.1 μ g の用量でのオミクロン株 BA.1 に対する中和抗体価は、WA1/2020 D614G に対する中和抗体価と比較して、それぞれ約 12 倍及び約 29 倍低かった (図 C)。

WA1/2020 D614G 又はオミクロン株 BA.1 のいずれのチャレンジ試験後でも、肺、鼻甲介及び鼻腔洗浄液で、mRNA-1273 及び mRNA-1283 を接種したマウスはいずれも対照薬と比べてウイルス量が有意に少なかった (図 D)。WA1/2020 D614G 及びオミクロン株 BA.1 のウイルス遺伝子コピー数 (N) は、mRNA-1273 及び mRNA-1283 を接種したマウスで同程度に少なかった。mRNA-1283 を接種したマウスで中和抗体価とウイルスコピー数を比較したとき、肺の検体で相関が認められ、両ウイルスに対して中和抗体価が高いほどウイルスコピー数が少なかった (図 E)。鼻甲介サンプルでも同様であった。

■初回免疫として mRNA-1273 又は mRNA-1283 を接種した K18-hACE2 マウスにおける免疫原性及び D614G 及びオミクロン株 BA.1 によるチャレンジ試験 (図)



EC₅₀: 50%効果濃度 FIX-DH: ランダムヌクレオチド mRNA LOD: 検出限界 mRNA: メッセンジャーリボ核酸 比較のため、図には mRNA-1283 の試験と同時に実施された、コントロール mRNA 及び mRNA-1273 を接種した K18-hACE2 マウスの過去に公表された時間的に一致した対照データが含まれている¹⁹⁾。

A: 投与スケジュールとサンプル採取

B: mRNA-1283 を接種したマウスにおける中和抗体価 (N=8-10)。棒グラフは幾何平均抗体価 (GMT)、点線はアッセイの LOD を示す。データは Kruskal-Wallis 検定及び Dunn の事後検定を用いて解析した。

C: mRNA-1283 (0.1μg 又は 5μg) を接種したマウスにおける D614G 及びオミクロン株 BA.1 に対する中和抗体価。GMT は各グラフの上部に示し、点線はアッセイの LOD を示す。データは Wilcoxon の符号順位検定を用いて解析した。

D: mRNA-1273 又は mRNA-1283 (0.1μg 又は 5μg) を接種したマウスに D614G 及びオミクロン株 BA.1 をチャレンジ接種した際の肺及び鼻腔洗浄液におけるウイルスコピー数 [N] [N=8-10 (各群 N=4-5、2 回の反復実験を実施)]。棒グラフは中央値、点線は LOD を示す。データは Kruskal-Wallis 検定及び Dunn の事後検定を用いて解析した。

E: mRNA-1283 (0.1μg 又は 5μg) を接種したマウスにおける中和抗体価と肺及び鼻腔洗浄液におけるウイルスコピー数 [N] との相関関係 [N=8-10 (各群 N=4-5、2 回の反復実験を実施)]。Pearson の相関係数及び R² 値を図中に示す。塗りつぶされたマーカーは接種量 5μg、塗りつぶされていないマーカーは接種量 0.1μg を示す。コントロール mRNA 及び mRNA-1273 を接種したマウスのデータは、すでに公表されているが、mRNA-1283 の試験と同時に実施されたため、参考として示す。

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, ****P<0.0001

8) SARS-CoV-2 XBB 対応 mRNA-1283 の初回免疫の免疫原性の評価 (マウス)²⁰⁾

SARS-CoV-2 の XBB サブファミリー系統である XBB.1.5 及び XBB.1.16 に対応するように更新された 1 価 mRNA-1283 をマウスに初回免疫で接種したときの免疫原性を評価した。

方法：

複数の BALB/c マウス群 (各群 N=8) に、2 回接種の初回免疫として PBS 又は 1 μ g の mRNA ワクチン (mRNA-1283.815^{*1}、mRNA-1283.116^{*2} 又は mRNA-1273.116^{*3}) を 2 回 IM 接種した (Day 1 及び Day 22)。Day 21 (2 回目の接種前) 及び Day 36 (2 回目接種の 2 週間後) に血液検体を採取した。血清検体は、ELISA 法を用いて bAb を、VSV ベースの PSVNA 法を用いて nAb を分析した。

*1 mRNA-1283.815：オミクロン株 XBB.1.5/XBB.1.9.1^{*}系統の変異株亜型由来の S タンパク質の NTD 及び RBD を含むように更新した 1 価ワクチン。

※XBB.1.9.1 系統の S タンパク質は XBB.1.5 系統の S タンパク質と同じ

*2 mRNA-1283.116：オミクロン株 XBB.1.16 系統の変異株亜型由来の S タンパク質の NTD 及び RBD を含むように更新した 1 価ワクチン (国内未承認薬)。

*3 mRNA-1273.116：オミクロン株 XBB.1.16 変異株由来の S-2P をコードする (国内未承認薬)。

結果：

検討したすべての mRNA ワクチンによる初回免疫 (1 回目及び 2 回目の接種) の 2 回目接種後、S-2P に対する結合抗体価 (IgG) の数値的な上昇が認められ、2 回目接種後の GMT は Day 21 の 10～34 倍上昇した。Day 21 に mRNA-1283.815 及び mRNA-1283.116 の S-2P IgG GMT は、それぞれ 5504 及び 5273 であり、Day 36 までにそれぞれ 34 倍及び 31 倍上昇した。

また、Day 36 時点で、mRNA-1283.815 接種マウスにおける XBB.1.5 及び XBB.1.16 の GMT は、47833 及び 64644、mRNA-1283.116 接種マウスにおける XBB.1.5 及び XBB.1.16 の GMT は、57856 及び 68410 であり、これらのワクチンは XBB.1.5 及び XBB.1.16 の両変異株に対して高い中和抗体価を示した。mRNA-1273.116 と比較して、mRNA-1283.815 及び mRNA-1283.116 は、XBB.1.16 (それぞれ 1.8 倍及び 1.9 倍) 及び XBB.1.5 (それぞれ 1.8 倍及び 2.2 倍) に対する中和抗体価を数値的に上昇させた。

9) SARS-CoV-2 XBB 対応 mRNA-1283 を追加接種したときの免疫原性の評価（マウス）²¹⁾

マウスを用いて、SARS-CoV-2 の XBB サブファミリー系統（XBB.1.5 及び XBB.1.16）に対応して更新された 1 価 mRNA-1283 の追加接種の免疫原性を評価した。

方法：

BALB/c マウス群（各群 N=8）に mRNA ワクチンを 2 回接種の初回免疫（1 回目及び 2 回目の接種）＋追加接種（3 回目の接種）として計 3 回 IM 接種した。Day 1 及び Day 22（初回免疫）に mRNA-1273^{*1} 0.5µg をマウスに接種した。Day 106（追加接種）に、1.0µg の mRNA-1283.815^{*2}、mRNA-1283.116^{*3} 又は mRNA-1273.116^{*4} をマウスに追加接種した。陰性対照として PBS を使用した。Day 21（2 回目の接種前）、Day 36（2 回目の接種から 2 週間後）、Day 49（追加接種前）及び Day 120（追加接種から 2 週間後）に血液検体を採取した。血清中の bAb 及び nAb は、それぞれ ELISA 及び VSV ベースの PSVNA を用いて分析した。

*1 mRNA-1273：SARS-CoV-2 起源株 [Wuhan-Hu-1] 由来の S-2P をコードする。

*2 mRNA-1283.815：オミクロン株 XBB.1.5/XBB.1.9.1^{*} 系統の変異株亜型由来の S タンパク質の NTD 及び RBD を含むように更新した 1 価ワクチン。

※XBB.1.9.1 系統の S タンパク質は XBB.1.5 系統の S タンパク質と同じ

*3 mRNA-1283.116：オミクロン株 XBB.1.16 系統の変異株亜型由来の S タンパク質の NTD 及び RBD を含むように更新した 1 価ワクチン（国内未承認薬）。

*4 mRNA-1273.116：オミクロン株 XBB.1.16 変異株由来の S-2P をコードする（国内未承認薬）。

結果：

Day 120 に、mRNA ワクチンを追加接種したすべての群で S-2P に対する結合抗体価（IgG）が、PBS 対照群と比較して数値的に上昇していた。Day 120 には、すべての mRNA ワクチンが XBB.1.5 及び XBB.1.16 系統に対する中和抗体応答を誘導した。mRNA-1283.815 接種マウスの中和抗体価の Day 49 から Day 120 への上昇幅は、XBB.1.5 では 23.8 倍、XBB.1.16 では 30.3 倍であった。mRNA-1283.116 接種マウスの中和抗体価の Day 49 から Day 120 への上昇幅は、XBB.1.5 では 27.7 倍、XBB.1.16 では 38.1 倍であった。

10) オミクロン株 XFG 対応 mRNA-1283 の初回免疫の免疫原性（マウス）¹²⁾

マウスにオミクロン株 XFG 対応 mRNA-1283 を初回免疫したときの免疫原性を評価した。

方法：

BALB/c マウス（各群 N=8）に、PBS（対照）、mRNA-1283.251^{*1}（1μg）又は mRNA-1283.262^{*2}（1μg）を 2 回筋肉内投与した。3 週間間隔（Day 1 及び Day 22）で初回免疫を行った。Day 22（2 回目投与前）及び Day 36（2 回目投与 2 週間後）に全動物から採血した。血清試料を用いて、ELISA による S-2P 特異的 IgG 結合抗体価測定及び VSV ベースの PSVNA による中和抗体価測定を実施した。PBS を陰性対照として使用した。

^{*1} mRNA-1283.251：LP8.1（オミクロン株 JN.1 系統）変異株由来の S タンパク質の NTD 及び RBD を含む 1 価ワクチン（国内未承認薬）。

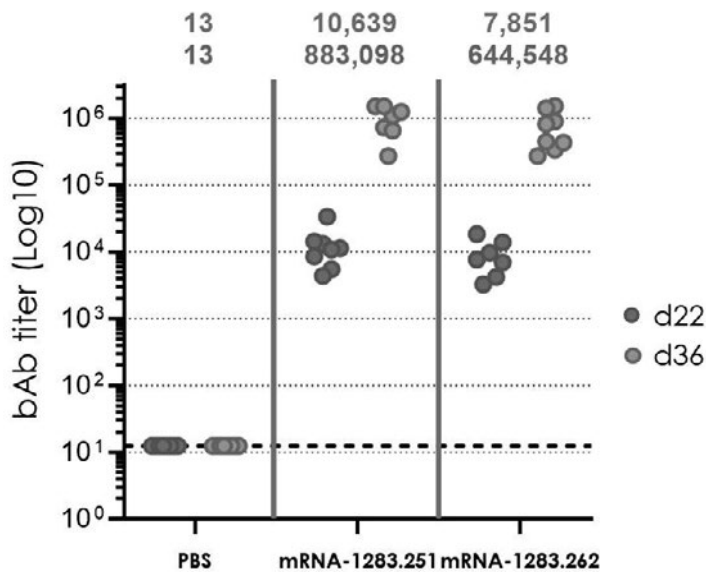
^{*2} mRNA-1283.262：XFG（オミクロン株 JN.1 系統）変異株由来の S タンパク質の NTD 及び RBD を含む 1 価ワクチン。

結果：

S-2P 特異的 IgG 結合抗体価

Day 36（2 回目投与 2 週間後）における mRNA-1283.262 投与群の S-2P 特異的 IgG 結合抗体価の上昇幅は mRNA-1283.251 投与群と同等（2.0 倍以下の差）であった（図 1）。

■初回免疫した BALB/c マウスでの S-2P 特異的 IgG 結合抗体価（図 1）



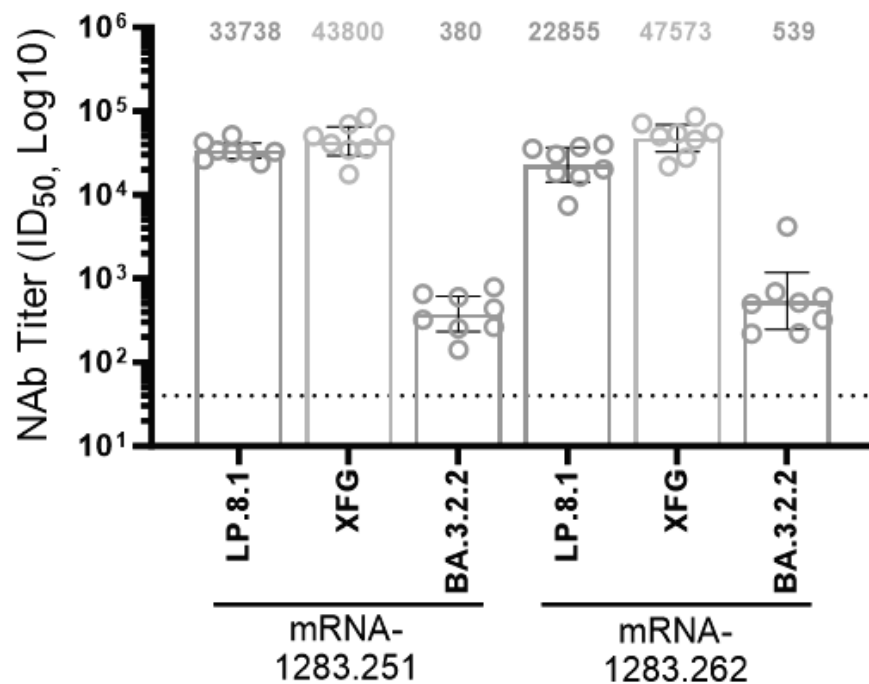
bAb：結合抗体 d：day GMT：幾何平均抗体価 LOD：検出限界 PBS：リン酸緩衝生理食塩水 S-2P：heptad repeat 1 ドメイン内に 2 つのプロリン置換を有するスパイクタンパク質

GMT は各図の上部に示し、上段は Day 22（2 回目投与前）、下段は Day 36（2 回目投与 2 週間後）の値である。点線はアッセイの LOD を示す。

オミクロン株（XFG、LP.8.1、BA.3.2.2）に対する中和抗体価

Day 36（2 回目投与 2 週間後）における、mRNA-1283.262 投与群の XFG に対する中和抗体価の GMT は 47573 であり、これは mRNA-1283.251 投与群（GMT：43800）と同等（2.0 倍以下の差）であった。mRNA-1283.262 で誘導された中和抗体は、LP.8.1 に対しても交差中和活性を示し、BA.3.2.2 に対しても測定可能な交差中和活性を示した。LP.8.1 及び BA.3.2.2 に対する中和抗体価は、mRNA-1283.251 投与群と mRNA-1283.262 投与群とで同等（2.0 倍以下の差）であった（LP.8.1 に対する GMT がそれぞれ 33738 及び 22855、BA.3.2.2 に対する GMT がそれぞれ 380 及び 539、図 2）。

■初回免疫した BALB/c マウスでの XFG、LP. 8. 1 及び BA. 3. 2. 2 に対する中和抗体価（図 2）



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

数値及び棒グラフは Day 36（2 回目投与 2 週間後）の GMT を示し、エラーバーは 95%信頼区間を示す。点線はアッセイの LLOQ を示す。

11) オミクロン株 XFG 対応 mRNA-1283 の追加免疫の免疫原性（マウス）¹³⁾

マウスにオミクロン株 XFG 対応 mRNA-1283 を追加免疫したときの免疫原性を評価した。

方法：

BALB/c マウス（各群 N=8）に、PBS（対照）又は mRNA ワクチンを 3 回筋肉内投与（初回免疫の 1 及び 2 回目投与、追加免疫の 3 回目投与）した。2～3 群には初回免疫として、別々に製造した mRNA-1273^{*1}（起源株対応）と mRNA-1273.045^{*2}（BA.4/BA.5 株対応）を 1：1 の比率で混合した 2 価ワクチン（0.5μg）を Day 1（1 回目投与）に、別々に製造した mRNA-1273.815^{*3}（XBB.1.5 株対応）と mRNA-1273.167^{*4}（JN.1 株対応）を 1：1 の比率で混合した 2 価ワクチン（0.5μg）を Day 22（2 回目投与）にそれぞれ投与した。Day 72（2 回目投与の約 7 週間後）に、mRNA-1283.251^{*5}（1μg）（2 群）又は mRNA-1283.262^{*6}（1μg）（3 群）で追加免疫した。Day 21（2 回目投与前）、Day 71（3 回目投与前）及び Day 86（3 回目投与 2 週間後）に採血した。血清試料を用いて、ELISA による S-2P 特異的 IgG 結合抗体価測定及び VSV ベースの PSVNA による中和抗体価測定を実施した。

*1 mRNA-1273：SARS-CoV-2 起源株 [Wuhan-Hu-1] 由来の S-2P をコードする。

*2 mRNA-1273.045：オミクロン株 BA.4/BA.5 変異株由来の S-2P をコードする（国内未承認薬）。

*3 mRNA-1273.815：オミクロン株 XBB.1.5/XBB.1.9.1^{*}系統の変異株亜型由来の S-2P をコードする。

※XBB.1.9.1 系統の S タンパク質は XBB.1.5 系統の S タンパク質と同じ

*4 mRNA-1273.167：オミクロン株 JN.1 変異株由来の S-2P をコードする。

*5 mRNA-1283.251：LP.8.1（オミクロン株 JN.1 系統）変異株由来の S タンパク質の NTD 及び RBD を含む 1 価ワクチン（国内未承認薬）。

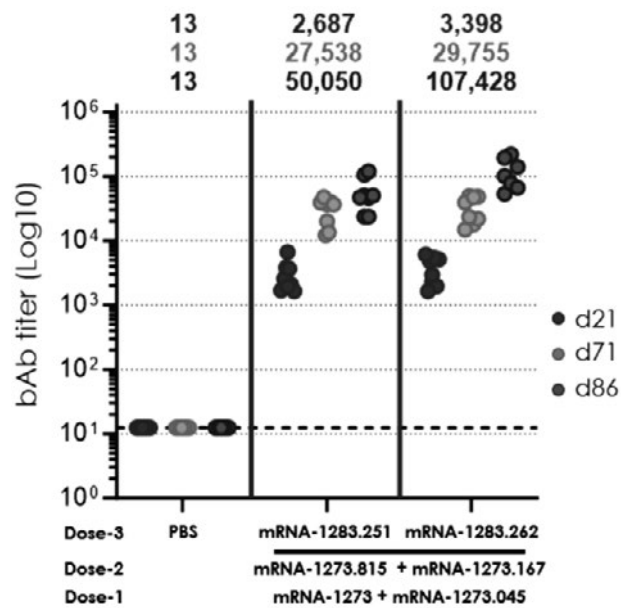
*6 mRNA-1283.262：XFG（オミクロン株 JN.1 系統）変異株由来の S タンパク質の NTD 及び RBD を含む 1 価ワクチン。

結果：

S-2P 特異的 IgG 結合抗体価

Day 86 (3 回目投与 2 週間後) に、mRNA-1283.262 追加免疫群の S-2P 特異的 IgG 結合抗体価は Day 71 (3 回目投与前) の IgG 抗体価と比較して 3.6 倍に上昇し、mRNA-1283.251 追加免疫群では 1.8 倍に上昇した。Day 86 における mRNA-1283.262 追加免疫群の S-2P 特異的 IgG 結合抗体価は mRNA-1283.251 追加免疫群の 2.1 倍であった (図 1)。

■追加免疫 (3 回目投与) した BALB/c マウスでの S-2P 特異的 IgG 結合抗体価 (図 1)



bAb: 結合抗体 d: day GMT: 幾何平均抗体価 LOD: 検出限界 PBS: リン酸緩衝生理食塩水 S-2P: heptad repeat 1 ドメイン内に 2 つのプロリン置換を有するスパイクタンパク質

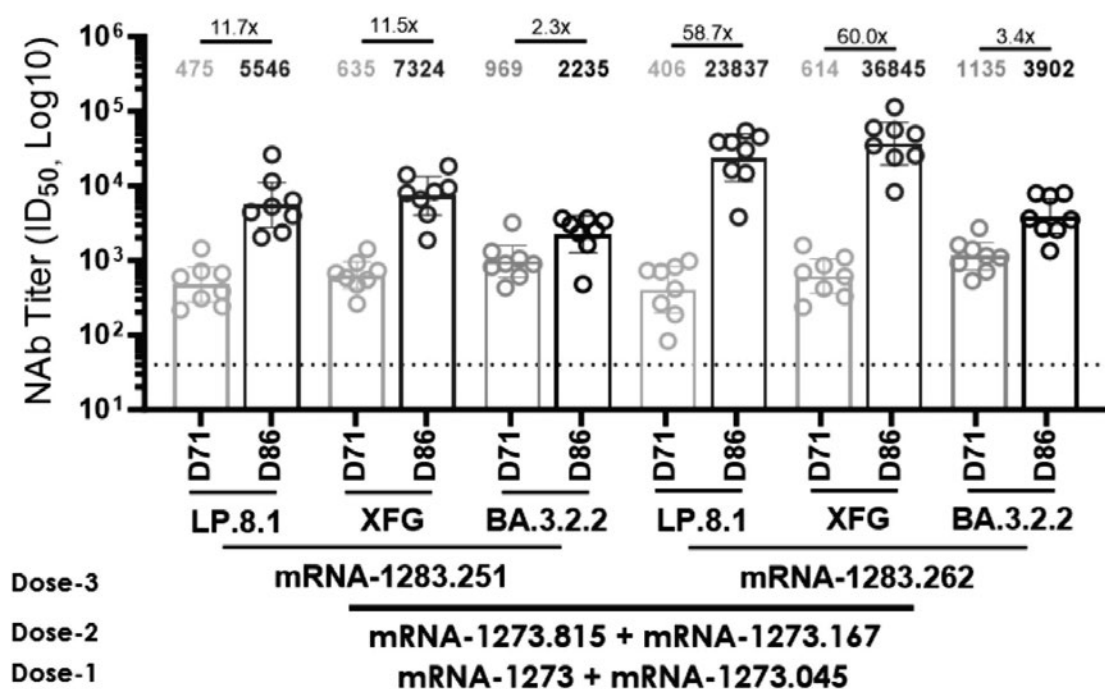
GMT は各図の上部に示し、上段は Day 21 (2 回目投与前)、中段は Day 71 (3 回目投与前)、下段は Day 86 (3 回目投与 2 週間後) の値である。点線はアッセイの LOD を示す。

オミクロン株（XFG、LP.8.1、BA.3.2.2）に対する中和抗体価

Day 86（3回目投与2週間後）において、mRNA-1283.262追加免疫群ではXFG、LP.8.1及びBA.3.2.2に対する中和抗体価がそれぞれDay 71（3回目投与前）と比較して60.0倍、58.7倍及び3.4倍であった。mRNA-1283.251追加免疫群ではXFG、LP.8.1及びBA.3.2.2に対する中和抗体価がそれぞれ11.5倍、11.7倍及び2.3倍であった。

Day 86において、mRNA-1283.262追加免疫群のXFG、LP.8.1、BA.3.2.2に対する中和抗体価はmRNA-1283.251追加免疫群と比較してそれぞれ5.0倍、4.3倍、1.7倍であった（図2）。

■追加免疫（3回目投与）したBALB/cマウスでのXFG、LP.8.1及びBA.3.2.2に対する中和抗体価（図2）



D : day 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
数値及び棒グラフは追加免疫前の Day 71（3回目投与前）及び Day 86（3回目投与2週間後）の GMT を示し、エラーバーは95%信頼区間を示す。点線はアッセイの LLOQ を示す。

(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

該当資料なし

<参考>

生体内分布試験（ラット）²²⁾

mRNA-1283 と同じ 4 種類の脂質（すなわち、SM-102、コレステロール、DSPC 及び PEG2000-DMG）から成り、脂質：mRNA 比が概ね同程度の mRNA-LNP 製剤を用いて生体内分布試験 3 試験を実施した。SM-102/PEG2000-DMG 含有 LNP に封入された NPI-Luc mRNA 及び mRNA-1647 を用いて、単回 IM 投与したときの SM-102、mRNA 及び／又は発現したタンパク質の生体内分布及び動態を評価した。mRNA-1273 の試験では、反復投与による蓄積の可能性と免疫応答の影響を評価する上で、単回又は 2 回 IM 投与したときの SM-102、mRNA 及び SARS-CoV-2 S タンパク質の生体内分布及び動態を評価した。生体内分布試験の結果は以下のとおりである：

- ・曝露量の多い組織順及び動態は mRNA-LNP 製剤間で概ね類似しており（mRNA 及び SM-102 の濃度は投与部位、脾臓及びリンパ節で最も高かった）、mRNA の種類及び免疫応答の有無により mRNA-LNP 製剤の組織内分布は変化しないことが実証された。
- ・筋肉内投与後の心臓への分布は、3 つの分布試験すべてで類似しており、mRNA 構造や組織特異性の違いに起因するとは考えられない。mRNA 及び SM-102 の心臓への曝露は小さく、得られた濃度は概ね分析法の定量下限（LLOQ）付近であり、断続的にしか観察されず、測定可能な場合であっても心臓中濃度は概ね 24 時間を超えて持続しなかった。心臓組織中濃度は同時期の血中濃度より低く、不完全灌流による残存血液の寄与は排除できないため、認められた所見は心臓細胞への取り込みではなく血管内成分の影響であると考えられる。
- ・mRNA-1273 を 1 回又は 2 回投与後の mRNA 及び SM-102 の組織分布は同様であり、反復投与により製剤の成分が蓄積するリスクは低い又はなく、分布に差は認められなかった。

- ・組織中で発現した NPI-Luc タンパク質はほとんど定量できず（分析法による限界の可能性があり）、発現した SARS-CoV-2 タンパク質は、概ね血清中よりも組織中で高く、曝露量はリンパ節（鼠径部／膝窩及び腋窩）、投与部位、脾臓、及び／又は肝臓において最大であった。脳、心臓及び肺で発現した SARS-CoV-2 タンパク質の曝露量は、定量可能な検体数が少なく、E_{max} は検出不能であったか、又は報告可能な AUEC 値は得られなかった。

(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

該当資料なし

<参考>

In vivo 試験（ラット）及び *in vitro* 試験²³⁾

mRNA-1283 を用いた代謝を検討する試験は実施していないが、mRNA-1283 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、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。

また、mRNA-1283 に含まれる LNP の構成成分である PEG2000-DMG の代謝をラット、カニクイザル及びヒト血清を用いて *in vitro* で評価した。

3 つの異なる動物種で、PEG2000-DMG の代謝により、エステル加水分解により生成された同一の代謝物 PEG-グリセロール及び PEG-MMG 異性体（エステル加水分解の部位による）が検出され、ヒト特異的な代謝物は特定されなかった。

(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

該当資料なし

<参考>

In vivo 試験（ラット）²⁴⁾

mRNA-1283 を用いた排泄を検討する試験は実施していないが、mRNA-1283 に含まれる LNP の構成成分である SM-102 の排泄を *in vivo* 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、血漿中濃度の 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二酸及び一酸の第 2 級アミンを含む 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、9.1.4、9.1.6、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. 予防接種法第七条、予防接種法施行規則第二条及び CCDS に基づき設定した。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。

<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から設定した。

<参考>

厚生労働省ホームページより

予防接種実施規則：

<https://laws.e-gov.go.jp/law/333M50000100027>

予防接種・ワクチン情報「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 予防接種実施規則に基づき設定した。接種医療機関において、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。その結果、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（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」及び「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）。

- 8.3 予防接種実施規則及び CCDS 並びに令和 3 年 12 月 3 日付け薬生安発 1203 第 2 号「コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2) に係る「使用上の注意」の改訂について」に基づき設定した。本剤接種後一定時間、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（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」及び「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）。

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、状態を観察を行うこと。

※アナフィラキシーは重篤な全身性の過敏反応であり、通常は急速に発現し、死に至ることもある。重症のアナフィラキシーは、致死的になり得る気道・呼吸・循環器症状により特徴づけられるが、典型的な皮膚症状や循環性ショックを伴わない場合もある²⁵⁾。

- 8.4 CCDS 及び令和 3 年 7 月 7 日付け薬生安発 0707 第 1 号「「使用上の注意」の改訂について」、令和 3 年 12 月 3 日付け薬生安発 1203 第 2 号「コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2) に係る「使用上の注意」の改訂について」に基づき設定した。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（「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 令和 4 年 6 月 10 日付け薬生安発 0610 第 1 号「コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2) に係る「使用上の注意」の改訂について」に基づき設定した。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 予防接種実施規則及び定期接種実施要領に基づき設定した。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。

- 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 CCDS に基づき設定した。過去に採血等で気分が悪くなったり、失神等を起こしたりしたことがある者については、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。

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 予防接種実施規則に基づき設定した。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。

9.1.1 他の類薬の添付文書に基づき設定した。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 定期接種実施要領及び CCDS に基づき設定した。

9.1.3～9.1.6 定期接種実施要領に基づき設定した。

(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>

定期接種実施要領に基づき設定した。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>

定期接種実施要領に基づき設定した。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>

一般的な注意事項として設定した。

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*。

*生殖発生毒性試験では、雌 Sprague Dawley ラットに 80µg/dose の mRNA-1283 を交配前（交配 28 日前及び 14 日前）及び妊娠期間（妊娠 1 日目及び 13 日目）に IM 投与した結果、受胎能又は出生前及び出生後の発生に対する mRNA-1283 投与に関連する有害な影響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>

一般的な注意事項として設定した。

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。

(7) 小児等

9.7 小児等

12 歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

CCDS に基づき設定した。

12 歳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。

(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>

一般的な注意事項として設定した。

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 他の類薬の添付文書に基づき設定した。

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、過去に SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のない者に対する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			
	10%以上	1~10%未満	0.1%未満
血液およびリンパ系障害	リンパ節腫脹 (20.0%) ^{a), b)}		
神経系障害	頭痛 (44.1%) ^{a)}		
胃腸障害	悪心・嘔吐 (11.9%) ^{a)}		
皮膚および皮下組織障害			発疹、そう痒症、蕁麻疹
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛 (38.0%) ^{a)} 、関節痛 (29.9%) ^{a)}		
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位疼痛 (69.4%) ^{a)} 、疲労 (50.5%) ^{a)} 、悪寒 (22.6%) ^{a)}	発熱 ^{a)} 、注射部位腫脹 ^{a)} 、注射部位紅斑 ^{a)}	

注) 副反応頻度は臨床試験（国内試験（P301 試験日本コホート）及び海外試験（P301 試験海外コホート））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) 注射部位と同側の腋窩リンパ節の腫脹・圧痛の発現頻度。その他のリンパ節（頸部、鎖骨上等）に腫脹・圧痛が及ぶ場合もある。

<解説>

国内第Ⅲ相試験、海外第Ⅲ相試験及び CCDS に基づき設定した。

その他の副反応は、国内第Ⅲ相試験（P301 試験日本コホート）及び海外第Ⅲ相試験（P301 試験海外コホート）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。

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ポーザブル品を用い、被接種者ごとに取り換えること。
- 14.1.2 使用前に、遮光して冷蔵庫（2～8℃）で約 100 分、又は常温（15～25℃）で約 40 分かけて解凍すること。また、解凍後に再凍結しないこと。常温での解凍後は冷蔵庫に戻さないこと。
- 14.1.3 使用前であれば、解凍後、遮光して 2～8℃で最長 7 ヶ月、8～25℃で最長 12 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。
- 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。[7.4 参照]
- 14.2.2 通常、上腕三角筋に筋肉内接種すること。静脈内、皮内、皮下への接種は行わないこと。
- 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 CCDS に基づき、また、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 CCDS に基づき設定した。本剤解凍後の安定性試験の結果に基づく。
- 14.1.5 CCDS に基づき設定した。本品は白色～微黄白色の懸濁液である。
- 14.1.6 CCDS に基づき、また、ワクチン製剤の一般的事項として設定した。
- 14.1.7 CCDS に基づき設定した。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 CCDS に基づき設定した。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。
- 14.1.9 CCDS に基づき設定した。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。

- 14.2.1 CCDS 及び他のワクチン製剤の添付文書に基づき設定した。
- 14.2.2 CCDS に基づき、また、筋注ワクチン製剤の一般的事項として設定した。
- 14.2.3 筋注ワクチン製剤の一般的事項として設定した。一般的な筋肉内接種時の注意事項である。

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²⁶⁾。[8.4、11.1.2 参照]
- 15.1.2 コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン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 2 回接種後の若年男性で頻度が高いことが示唆された²⁷⁾。[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。

<解説>

15.1.1 CCDS 及び他の類薬の添付文書に基づき設定した。

15.1.2 他の類薬の添付文書に基づき設定した。

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 他の類薬の添付文書に基づき設定した。

皮膚充填剤：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を指す。

(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。mRNA-1283.222 及び mRNA-1283 の GLP 及び非 GLP 反復投与毒性試験、又は SM-102 含有 LNP で製剤化された他の mRNA ワクチンを用いて実施した GLP 反復投与毒性試験において、重要な臓器の機能に及ぼす影響を一般状態の観察及び病理組織学により評価した。いずれの試験でも、心血管系、呼吸器系又は中枢神経系などの重要な機能又は臓器についての懸念される所見は認められなかった²⁸⁾。

(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

単回投与毒性試験は実施していない。SM-102 含有 LNP に封入された mRNA ワクチンの単回 IM 投与後の忍容性は、反復投与毒性試験において一般状態、投与部位反応、摂餌量及び体重に基づき評価した²⁸⁾。

(2) 反復投与毒性試験

ラット²⁸⁾

mRNA-1283.222 を用いて実施された GLP 反復投与毒性試験の結果、無毒性量は検討した最高用量である 10µg/dose (0.3kg のラットに基づき 33.3µg/kg) であった。投与部位の混合細胞性炎症の所見は、炎症及び／又は急性期反応（すなわち、フィブリノゲン濃度の上昇及び／又は好中球数の増加、それに伴う二次的な網状赤血球数の減少）と一致して、臨床検査値の変化と相関があった。すべての所見は、2 週間の回復期間の終了までに部分的又は完全に回復した。

4 週間反復投与（2 回）毒性試験（GLP）

動物種 (n 数/群)	使用製剤	投与方法 投与量 ($\mu\text{g}/\text{dose}$)	投与間隔	毒性所見
Sprague Dawley ラット 〔主試験：雌雄各 10、回復：雌雄各 5（投与量 0、 10 $\mu\text{g}/\text{dose}$ のみ）〕	mRNA- 1283.222	IM 0、2、5、10	4 週間隔で 2 回 (Day 1、 Day 29)	初回投与後：投与部位における軽微な線維化及び混合細胞性炎症 ≥ 2 ：平均好中球数の増加及び／又は平均フィブリノゲン濃度の増加、平均網状赤血球数の減少、平均リンパ球数の減少、投与部位の軽微から中等度の混合細胞性炎症、野生型 SARS-CoV-2 S-2P 及び BA.4/BA.5 S-2P に対する IgG 抗体価 ≥ 5 ：投与部位の流入領域リンパ節（右側の腸骨リンパ節）における好中球の浸潤、投与部位における軽微な線維化 10：単核細胞浸潤の発現率の上昇 回復性：あり

非 GLP の反復投与（3 週間隔で 2 回投与）毒性試験では、mRNA-1283 を 30 $\mu\text{g}/\text{dose}$ 、60 $\mu\text{g}/\text{dose}$ 及び 100 $\mu\text{g}/\text{dose}$ の用量で投与し、最終投与後に 2 週間の観察期間を設けた。mRNA-1283 は検討した最高用量まで忍容性を示し、一般状態の徴候は 30 $\mu\text{g}/\text{dose}$ 以上で認められた後肢障害を伴う又は伴わない一過性の用量依存的な浮腫に限定された。血液学的及び血液生化学的変化は全身性の炎症反応（好中球数及び／又は好酸球数の増加、総タンパク、アルブミンの減少及び／又はアルブミン／グロブリン [A/G] 比の低下）と一致していた。赤血球生成量の低下を示唆する網状赤血球数の減少が認められ、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）及び／又は赤血球分布幅（RDW）に対する軽度の影響と時折関連していた。また、リンパ球数減少も認められた。これらの変化は最終投与後 2 週間の観察期間終了時まで概ね消失又は軽快した。剖検時、30 $\mu\text{g}/\text{dose}$ 以上の用量で mRNA-1283 に関連する髄外造血の軽微又は軽度の増加が脾臓に認められた。

3 週間反復投与（2 回）毒性試験（非 GLP）

動物種 (n 数/群)	使用製剤	投与方法 投与量 ($\mu\text{g}/\text{dose}$)	投与間隔	毒性所見
Sprague Dawley ラット (雌雄各 5)	mRNA- 1283	IM 0、30、60、100	3 週間隔で 2 回 (Day 1、 Day 22)	初回投与後：後肢障害を伴う又は伴わない一過性の用量依存的な浮腫 ≥ 30 ：後肢障害を伴う又は伴わない一過性の用量依存的な浮腫、好中球数及び／又は好酸球数の中等度の増加、網状赤血球数及び／又は血小板数の平均値の軽度から中等度の減少、平均 MCV、MCHC 及び／又は RDW に対する軽度の影響、リンパ球数の減少、総タンパク、アルブミン及び／又は A/G 比の平均値の軽度から中等度の減少、トリグリセリド濃度の軽度の散発性の増加、脾臓における髄外造血の軽微又は軽度の増加、結合抗体価の誘発 回復性：あり

(3) 遺伝毒性試験

In vitro、ラット²⁹⁾

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

SM-102 含有 LNP で製剤化された mRNA ベースのワクチンを用いて、静脈内投与による 2 つの *in vivo* 小核試験を実施した。雄ラットに 1.3、2.6、又は 5.2mg/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、その増加は軽度であったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。骨髄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

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

ラット³⁰⁾

雌 Sprague Dawley ラットに 80µg/dose の mRNA-1283 を交配前 (交配 28 日前及び 14 日前) 及び妊娠期間 (妊娠 1 日目及び 13 日目) に IM 投与した結果、受胎能又は出生前及び出生後の発生に対する mRNA-1283 投与に関連する有害な影響は認められなかった。SARS-CoV-2 タンパク質の NTD 及び RBD に対する十分な IgG 抗体応答が投与後に母ラットの血清検体で認められ、妊娠及び授乳期間中も継続した。抗体は母ラットの乳汁検体中에서도検出され、胎仔及び出生仔の血清ではそれぞれ妊娠中及び出生後の期間に抗体が認められており、交配前及び交配後に雌にワクチンを投与した場合に抗 SARS-CoV-2 抗体が胎盤及び乳汁を介して出生仔に効果的に移行することが確認された。NOAEL は本試験で検討した唯一の用量である 80µg/dose と決定した。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

<参考>

局所刺激性試験は実施しなかったが、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の一環として局所刺激性を評価し、すべての GLP 試験において、投与部位における紅斑及び浮腫の徴候の有無を評価した。その結果、回復性のある軽微から軽度 (まれに中等度から重度) の紅斑及び軽微から重度の浮腫が認められた^{28, 30)}。

(7) その他の特殊毒性

薬理評価の一環として抗原性を評価した (「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：エムネクススパイク筋注シリンジ 12 歳以上用 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の N-末端部位及び受容体結合部位をコードする mRNA 劇薬

2. 有効期間

有効期間：12 ヶ月

3. 包装状態での貯法

-40～-15℃

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。

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：

エムネクススパイクの接種を受ける方へ（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」「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ワクチン医療従事者向け情報サイト

<https://products.modernatx.com/jp/mnexspikepro> 参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：スパイクバックス筋注、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

2025 年 5 月 30 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

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
エムネクスパイク筋注 シリンジ 12 歳以上用	2026 年 5 月 18 日	30800AMX00133	薬価基準未収載	—
承認事項一部変更承認 エムネクスパイク筋注 シリンジ 12 歳以上用	2026 年 8 月 18 日	30800AMX00133	薬価基準未収載	2026 年 9 月 17 日

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

該当しない

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：2026 年 5 月 18 日～2034 年 5 月 17 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掲示事項等（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
エムネクスパイク筋注 シリンジ 12 歳以上用	薬価基準未収載	631341TG1023	1821550010101	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) World Health Organization (WHO). Update 5 – general information on the virus and the outbreak. <https://www.who.int/publications/m/item/update-5---general-information-on-the-virus-and-the-outbreak> (2026 年 7 月 31 日確認)
- 2) World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/news-room/speeches/item/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (2026 年 7 月 31 日確認)
- 3) 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症に関する報道発表資料(発生状況)(2025 年 1 月 9 日). https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00461.html (2026 年 7 月 31 日確認)
- 4) 厚生労働省. 令和 5 年(2023) 人口動態統計(確定数)の概況: 第 7 表 死因簡単分類別にみた性別死亡数・死亡率(人口 10 万対). <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei23/index.html> (2026 年 7 月 31 日確認)
- 5) Piccoli L, et al.: Cell. 2020;183(4):1024-1042.e21. (PMID: 32991844)
- 6) Dejnirattisai W, et al.: Cell. 2021;184(8):2183-2200.e22. (PMID: 33756110)
(著者に Moderna 社の諮問委員会のメンバーや、Moderna 社から本研究とは無関係の資金提供を受けた者を含む。)
- 7) Cerutti G, et al.: Cell Host Microbe. 2021;29(5):819-833.e7. (PMID: 33789084)
- 8) 海外第 I 相試験 (P101 試験) (1 価: 起源株) (社内資料, 承認時評価資料)
- 9) 海外第 II a 相試験 (P201 試験) (1 価: 起源株、2 価: 起源株/ベータ株 [B.1.351]、1 価: オミクロン株 BA.1 [B.1.1.529]) (社内資料, 承認時評価資料)
- 10) 海外第 III 相試験 (P301 試験海外コホート) (2 価: 起源株/オミクロン株 BA.4-5) (社内資料, 承認時評価資料)
- 11) 国内第 III 相試験 (P301 試験日本コホート) (1 価: オミクロン株 XBB.1.5) (社内資料, 承認時評価資料)
- 12) オミクロン株 XFG 対応 mRNA-1283 の初回免疫の免疫原性(マウス) (社内資料, 承認時評価資料)
- 13) オミクロン株 XFG 対応 mRNA-1283 の追加免疫の免疫原性(マウス) (社内資料, 承認時評価資料)
- 14) mRNA-1273 及び mRNA-1283 の発現の評価 (SARS-CoV-2) (*in vitro*) (社内資料, 承認時評価資料)
- 15) mRNA-1283 の免疫原性及びダイナミックレンジの評価 (SARS-CoV-2) (マウス) (社内資料, 承認時評価資料)
- 16) mRNA-1283 の免疫原性(マウス) (社内資料, 承認時評価資料)
- 17) Stewart-Jones GBE, et al.: Sci Transl Med. 2023;15(713):eadf4100. (PMID: 37703353)
(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) 初回免疫で B.1.1.529 (オミクロン株 BA.1) 対応 1 価及び 2 価 mRNA-1283 を接種したときの免疫原性(マウス) (社内資料, 承認時評価資料)

- 19) Ying B, et al.: Cell. 2022;185(9):1572-1587.e11.(PMID: 35452622)
(著者に Moderna 社の社員及び株主や、Moderna 社の諮問委員会のメンバー、Moderna 社から本研究とは無関係の支援を受けた者を含む。)
- 20) SARS-CoV-2 XBB 対応 mRNA-1283 の初回免疫の免疫原性の評価 (マウス) (社内資料, 承認時評価資料)
- 21) SARS-CoV-2 XBB 対応 mRNA-1283 を追加接種したときの免疫原性の評価 (マウス) (社内資料, 承認時評価資料)
- 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) 厚生労働省. 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.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1h01_r08.pdf (2026 年 7 月 31 日確認)
- 26) Clinical Considerations: Myocarditis and Pericarditis after Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines Among Adolescents and Young Adults
- 27) 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
- 28) 反復投与毒性試験 (社内資料, 承認時評価資料)
- 29) 遺伝毒性試験 (社内資料, 承認時評価資料)
- 30) 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

エムネクスパイクは、2026 年 7 月 31 日現在、米国、カナダ、欧州及びオーストラリアにて承認されている。

■外国における承認状況（2026 年 7 月現在）

国名	販売名	承認年月日	効能又は効果	用法及び用量
米国	MNEXSPIKE (COVID-19 Vaccine, mRNA) injectable suspension, for intramuscular use 2025-2026 Formula	2025 年 5 月 30 日	65 歳以上又は、12 歳から 64 歳までの COVID-19 による重症化リスクが高い基礎疾患を少なくとも 1 つ有する者を対象に、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。	0.2mL を 1 回接種する。 過去に COVID-19 ワクチンの接種歴がある場合は、前回の COVID-19 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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における添付文書「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載及び米国の添付文書の記載は以下のとおりである。

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。
--

8.1 Pregnancy

Risk Summary

All pregnancies have a risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. Available data on MNEXSPIKE administered to pregnant women are insufficient to inform vaccine-associated risks in pregnancy.

A developmental toxicity study was performed where female rats were administered a vaccine formulation containing 80 mcg of nucleoside-modified messenger ribonucleic acid (mRNA) (which is 8 times the amount of nucleoside-modified mRNA in a full human dose of MNEXSPIKE [encoding the N-terminal domain (NTD) and receptor-binding domain (RBD) of the spike (S) glycoprotein of SARS-CoV-2 Wuhan-Hu 1 strain]) twice prior to mating and twice during gestation. The study revealed no evidence of harm to the fetus due to the vaccine. The study also revealed no evidence of effects on female fertility (*see Animal Data*).

Data

Animal Data

A developmental toxicity study was conducted to assess the effects of MNEXSPIKE on pregnant/lactating female rats, as well as the development of the embryo/fetus and offspring following exposure to the female to the vaccine from implantation through the end of pregnancy, with follow-up of the offspring through weaning. In this study, 0.2 mL of a vaccine formulation containing 80 mcg of nucleoside-modified mRNA per dose (which is 8 times the amount of mRNA in a full human dose of MNEXSPIKE [10 mcg of nucleoside-modified mRNA; encoding the N-terminal domain (NTD) and receptor-binding domain (RBD) of the spike (S) glycoprotein of SARS-CoV-2 Wuhan-Hu 1 strain]). Each dose of the vaccine formulation administered to rats also contained the following ingredients: a total lipid content of 1.8 mg (SM-102, polyethylene glycol [PEG] 2000 dimyristoyl glycerol [DMG], cholesterol, and 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine [DSPC]), 0.48 mg tromethamine, 17 mg sucrose, and 0.1 mg sodium acetate). MNEXSPIKE was administered to female rats by the intramuscular route on four occasions: 28 and 14 days prior to mating, and on gestation days 1 and 13. No vaccine-related fetal malformations or variations and no adverse effect on postnatal development were observed in the study. The study also revealed no evidence of effects on female fertility.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

Pregnant individuals infected with SARS-CoV-2 are at increased risk of severe COVID-19 compared with non-pregnant individuals.

8.2 Lactation

Risk Summary

It is not known whether MNEXSPIKE is excreted in human milk. Data are not available to assess the effects of MNEXSPIKE on the breastfed infant or on milk production/excretion. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for MNEXSPIKE and any potential adverse effects on the breastfed infant from MNEXSPIKE or from the underlying maternal condition. For preventive vaccines, the underlying maternal condition is susceptibility to disease prevented by the vaccine.

(2) 小児等に関する記載

本邦の添付文書の「9.7 小児等」に関する記載及び米国の添付文書の記載は以下のとおりである。

9.7 小児等

12歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。

■米国の添付文書（2025年8月）

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of MNEXSPIKE in individuals 12 years through 17 years of age with at least one underlying condition that puts them at high risk for severe outcomes from COVID-19 is based on safety and effectiveness data in this age group and in adults [*see Adverse Reactions (6) and Clinical Studies (14)*]. The safety and effectiveness of MNEXSPIKE have not been established in individuals younger than 12 years of age.

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 のリスク最小化活動のために作成された資料）

「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：

- エムネクスパイクの接種を受ける方へ（RMP のリスク最小化活動のために作成された資料）

「Ⅰ.4. 適正使用に関して周知すべき特性」「X.5. 患者向け資料」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向け情報サイト

<https://products.modernatx.com/jp/mnexspikepro> 参照）

