Moderna Webセミナー 記録集

2024年5月31日(金)

免疫抑制患者に対する SARS-CoV-2 ワクチンの有効性と安全性

演者

医療法人相生会ピーエスクリニック院長 / 九州大学病院別府病院 内科 臨床指導教授

都留 智巳 先生

ご使用にあたっては最新の電子添文をご参照ください

moderna モデルナ・ジャパン株式会社

田辺三菱製薬株式会社

JP-COV-2400160 2024年9月作成

MSX-326AA/(審)24IX136

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、オミクロン株の出現により、2022年の第6波以降、高いピーク水準で感染拡大が繰り返されてきました。COVID-19の感染症法上の位置づけが5類に移行した2023年5月8日以降も、第9波、第10波の感染拡大が確認されており、そのほとんどがオミクロン株によるものです。オミクロン株には、多くの亜系統、または亜系統間の様々な組換え体が存在します。本邦では、最近はオミクロン株の亜系統「BA2.86」から派生した「JN.1」への感染者が多くを占めており[1]、今後の感染拡大が懸念されています。特に、免疫機能が低下している患者に関しては、COVID-19発症後の重症化が危惧されるため、適切な予防策を講じることが重要です。

こうした背景を踏まえ、本講演では、免疫抑制患者に対しSARS-CoV-2ワクチンが与える影響を中心にご紹介します。

新型コロナウイルスワクチンの接種状況

初めに、2024年3月4日～3月18日に、献血時の検体を用いた新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に対する抗N抗体保有割合の調査が行われた研究結果を紹介します（**表1**）。抗N抗体保有割合は、60歳以上で約半数、16-19歳で約8割を示し、年齢が若いほど自然感染を経験した可能性が高いことが示唆されています[2]。

年齢が上がるにしたがって抗N抗体保有割合が下がる傾向は、2024年3月2日～3月12日に実施された民間検査機関での検査用検体の残余血液を用いた研究でも同様の結果が報告されています[3]。また、抗S抗体保有割合を調査した結果では、高齢者を含む5歳以上の年代で90%を超えており、0～4歳の区分でも約80%を占めていました[3]。なお、抗N抗体がSARS-CoV-2に感染した場合に産生されるのに対し、抗S抗体ではSARS-CoV-2感染のみならず、ワクチン接種でも産生されます。

こうした結果から、高齢者ではSARS-CoV-2ワクチンの接種が進んでおり、若年者では、SARS-CoV-2への感染をきっかけとした抗体保有率が高いことが考えられます。

ワクチン有効性の評価とmRNAワクチンの作用機序

ワクチンの有効性を評価する上で、"Efficacy"と"Effectiveness"の違いを正しく理解することが重要です。どちらの単語も「有効性」を意味しますが、前者が試験環境下での有効性を意味するのに対し、後者は観察研究で得られた有効性を意味します。そのため、Effectivenessを評価する際には、研究デザインを十分に把握しておかなければ、誤った評価につながる恐れがあります。

例えば、ある感染症に対するワクチン接種が導入されて以降、その感染症の感染者数が減少したとします。こ

表1　新型コロナウイルスの抗体保有割合実態調査（結果（補正値）、性年齢群別）

性別

性別	抗体保有割合（95%CI）
女	64.2%（63.2 - 65.2%）
男	64.7%（63.8 - 65.7%）

年齢群別

年齢群	抗体保有割合（95%CI）
16-19歳	80.5%（77.8 - 83.0%）
20-29歳	72.6%（70.8 - 74.3%）
30-39歳	72.3%（70.7 - 73.9%）
40-49歳	66.8%（65.3 - 68.3%）
50-59歳	59.3%（57.7 - 60.9%）
60-69歳	51.6%（50.0 - 53.2%）

性年齢群別

性年齢群	抗体保有割合（95%CI）
女-16-19歳	79.3%（75.1 - 83.1%）
女-20-29歳	72.3%（69.7 - 74.8%）
女-30-39歳	73.7%（71.3 - 75.9%）
女-40-49歳	66.7%（64.6 - 68.8%）
女-50-59歳	58.8%（56.6 - 61.0%）
女-60-69歳	51.5%（49.2 - 53.7%）
男-16-19歳	81.4%（77.8 - 84.6%）
男-20-29歳	72.9%（70.4 - 75.2%）
男-30-39歳	71.1%（68.7 - 73.3%）
男-40-49歳	66.9%（64.8 - 69.0%）
男-50-59歳	59.8%（57.5 - 62.0%）
男-60-69歳	51.7%（49.4 - 54.0%）

調査概要　【対象者】調査期間中に診療所で血液検体を採取された385検体／年齢群区分(0-4歳は97検体)の合計3947検体
【年齢群区分】0-4歳、5-9歳、10-14歳、15-19歳、20-29歳、30-39歳、40-49歳、50-59歳、60-69歳、70-79歳、80歳以上（11区分）
【測定項目】抗N抗体、抗S抗体　【統計分析】年齢群毎の抗体保有割合と95%信頼区間（CI）の推定等。信頼区間はBinomial exact CIで構成。補正は、性別、年齢群、都道府県（関西・中部・中四国を中心とした22府県）で構成。
【測定機器】ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社Elecsys® Anti-SARS-CoV-2、Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S
【受託検査機関】株式会社ファルコバイオシステムズ　【実施主体】厚生労働省（分析機関:国立感染症研究所）

留意事項　結果の解釈に当たっては、以下の点に留意する必要がある。
✓ 本調査は関西・中部・中四国を中心とした22県の診療所からの検体に偏っており、我が国全体の抗体保有割合とは異なる可能性がある点
✓ 結果は、性別、年齢、調査地域に依存する偏りを補正しているが、被検者の居住地区、予防行動、受診動機、基礎疾患や、診療所毎の特性などの偏りが残っている可能性がある点

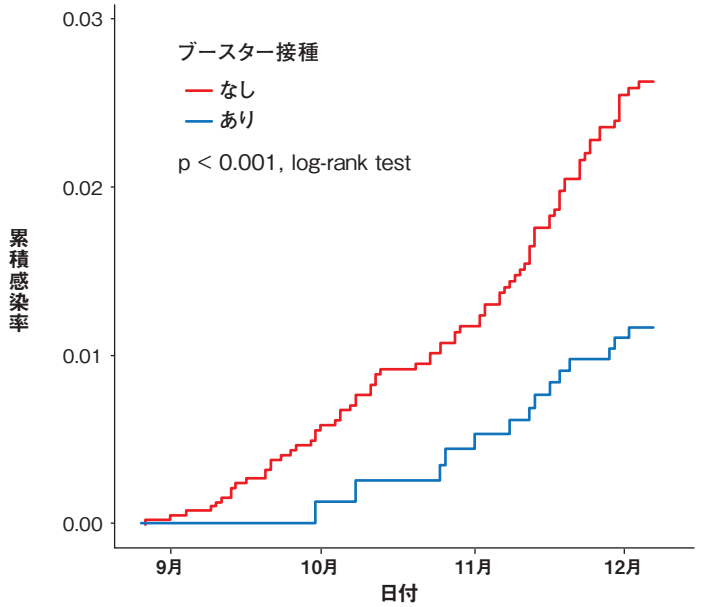
厚生労働省　献血時の検査用検体の残余血液を用いた新型コロナウイルスの抗体保有割合実態調査
（https://www.mhlw.go.jp/content/001251912.pdf）2024年6月20日時点

の場合の有効性はEffectivenessとして評価します。Effectivenessには、誤解を招く要素が含まれる可能性に注意が必要です。先程の例の場合、ワクチンによる効果で感染者数が減少したのではなく、生活環境と社会環境の変化により感染者数が減少した可能性も考えられます。

一方で、Efficacyの例として、ワクチンのブースター接種の有無による免疫抑制患者におけるSARS-CoV-2感染の累計をお示しします。無作為条件下で実施した試験であったため、ブースター接種を行った群で感染リスクの低下が認められた結果はEfficacyとして論文に報告されています（**図1**）[4]。

次に、SARS-CoV-2に対するmRNAワクチンのメカニズムについて述べます。脂質ナノ粒子に包まれたmRNAが細胞内に取り込まれますと、それぞれの細胞で、対象とするスパイクタンパク質を作らせます。そして、そのスパイクタンパク質がマクロファージ等に捕らえられることで、免疫が活性化されます（**図2**）[5]。このとき、液性免疫だけでなく、細胞

図1　免疫抑制患者におけるSARS-CoV-2感染の累積（非調整）（海外データ）

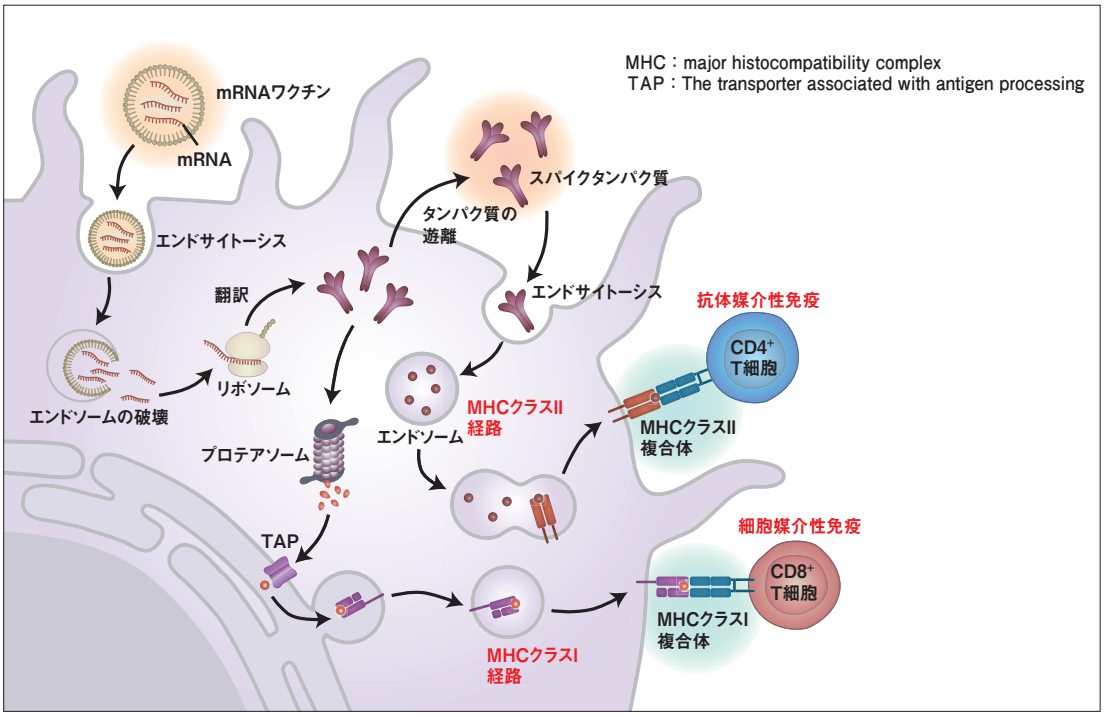


【対象・方法】 免疫抑制剤（疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）、グルココルチコイドを含む）を服用している患者を対象に、BNT162b2、mRNA-1273、Ad26.COV2.S（本邦では承認整理済）ワクチンの有効性を、2021年1月1日から12月7日まで、ミシガン州の医療システムにおいて検討した。免疫抑制患者の累積感染率をCox回帰分析によって解析した。

【Limitation】 本研究の限界は、単一の医療機関からのデータであること、検査や外部施設で受けた検査の報告に限界があるためSARS-CoV-2感染の過小評価がある点などが挙げられる。

Shen C, et al. Ann Rheum Dis. 2022; 81(6): 875-880.

図2　mRNAワクチンのメカニズム



Son S, Lee K. Mol Cells. 2023; 46(1): 41-47.

性免疫も誘導されますので、高い有効性が期待できます。

また、mRNAワクチンは、2回の接種によりメモリー細胞を誘導し効果を発揮します。メモリー細胞には、感染細胞の排除に関係するエフェクターメモリーT細胞、サイトカインの産生を介した免疫系全体の活性化に関係するセントラルメモリーT細胞、抗体を産生するメモリーB細胞があります[6]。

自己免疫性疾患がCOVID-19罹患後の重症度に与える影響

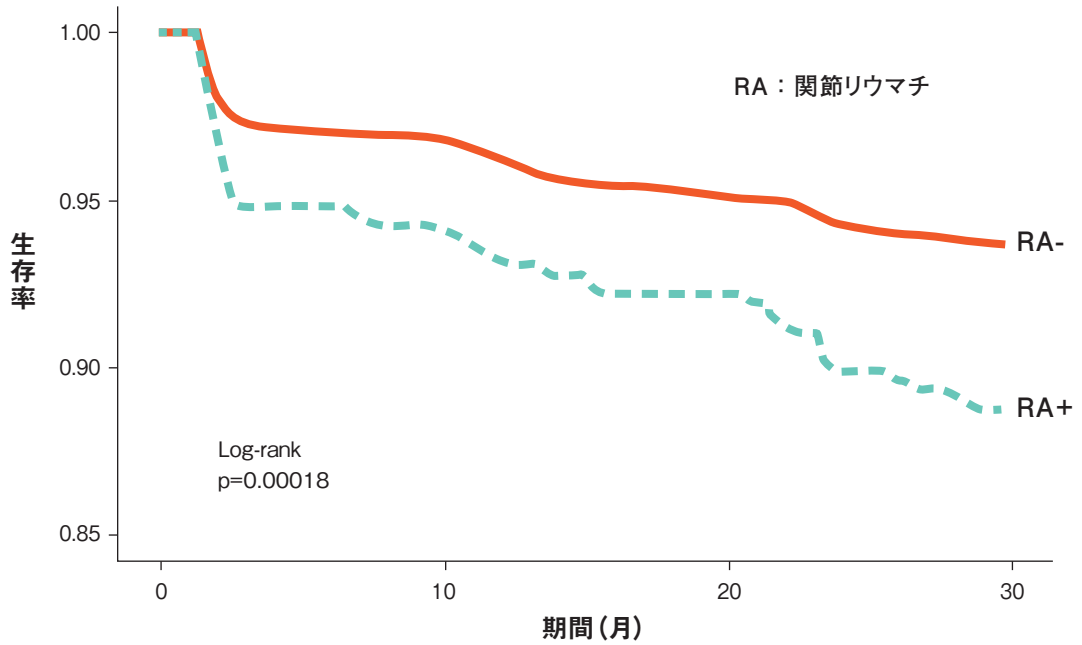
関節リウマチ患者のCOVID-19による入院に影響を与える因子を調査した英国の研究結果があります。それによると、抗リウマチ薬の使用は入院リスクを高める要因ではありませんでしたが、プレドニゾンと同等のグルココルチコイド10mg/day以上の使用、65歳を超える年齢、高血圧あるいは心血管疾患、肺疾患、糖尿病、慢性腎不全/末期腎不全が入院リスクを高めることが報告されています[7]。さらに、COVID-19感染による生存率を関節リウマチの有無で比較した試験では、関節リウマチ患者の生存率が有意に低いことが明らかとなっています（p ＝ 0.00018）（**図3**）[8]。

また、関節リウマチ患者はCOVID-19で重症化しやすく、特に間質性肺疾患（ILD）を合併する患者では重症化しやすいことも報告されています[9]。こうした報告を踏まえますと、関節リウマチ患者では、併発症や合併症を適切にコントロールすることや、ワクチン等を用いてCOVID-19を予防することが重要であると考えられます。

自己免疫性炎症性リウマチ性疾患（AIIRD）患者におけるCOVID-19の予後を調査した海外の研究結果があります。関節リウマチ患者では、全身性エリテマトーデス（SLE）と比較し、統計学的に有意ではありませんでしたが、SLEに対するオッズ比は0.591（95%信頼区間：0.344-1.03、p=0.061）でした[10]。また、脊椎関節炎（SPA）とSLEの予後の比較では、SLEに対するSPAのオッズ比が0.377（95%信頼区間：0.214-0.677、p=0.001）であり、有意差が認められています[10]。さらに同研究では、AIIRD患者におけるCOVID-19の予後不良因子についても検討されており、65歳を超える年齢（オッズ比：3.353 [95%信頼区間：2.398-4.703]、p<0.001）、男性（オッズ比：2.313 [95%信頼区間：1.638-3.268]、p<0.001）、肺疾患（オッズ比：2.797 [95%信頼区間：1.836-4.249]、p<0.001）、疾患活動性（オッズ比：1.83 [95%信頼区間：1.299-2.601]、p=0.001）が有意な予後不良因子として報告されています[10]。したがって、こうした背景を持つAIIRD患者では、COVID-19に十分な注意が必要であると考えられます。

SARS-CoV-2への感染は、1型糖尿病、炎症性腸疾患（IBD）、乾癬を惹起することも知られていますので[11]、SARS-CoV-2への感染は可能な限り避けることが望ましいといえます。

図3　関節リウマチの有無によるCOVID-19における生存率（海外データ）



【対象・方法】 SARS-CoV-2陽性と判定されたニューヨーク州ブロンクスの関節リウマチ患者（RA+）361例と非関節リウマチ患者（RA-）45,954例（2020年3月～2022年8月）を対象に、単施設後ろ向き横断研究が実施された。生存率はCox比例ハザードモデルにより解析された。

【Limitation】 本研究の限界は、治療成績は、ワクチン接種率、RA疾患の重症度、COVID-19検査率、患者集団のプロフィールなどによって影響を受ける可能性がある点。医療システム外でワクチンを接種した患者は確実に記録されていない可能性がある点などが挙げられる。

Mehrotra-Varma J, et al. ACR Open Rheumatol. 2023;5(9): 465-473.

関節リウマチ患者に対するワクチンの有用性

SARS-CoV-2への感染リスク及び感染後の重症化リスクに対するSARS-CoV-2ワクチンの有効性は、ワクチン1回接種よりも2回以上接種した場合で高くなることが確認されています[12]。ワクチン1回接種の場合でも、感染リスクに対する有効性は53%（95%信頼区間：45-59）、重症化リスクに対する有効性は74%（95%信頼区間：63-81）であり[12]、ワクチン接種の意義は大きいと考えます。

COVID-19の重症度とSARS-CoV-2ワクチンの接種状況によってCOVID-19患者を層別化し、様々な自己免疫性疾患の発症リスクを分析した海外の研究もあります。ANCA（抗好中球細胞質抗体）関連血管炎に対する調整ハザード比は、ICUに入院した群で高く4.36（95%信頼区間：2.47-7.68）、ワクチンを接種しなかった群で3.10（95%信頼区間：0.69-13.98）、ワクチン接種を完了した群で2.91（95%信頼区間：0.34-24.58）でした[13]。関節リウマチに対する調整ハザード比は、ICUに入院した群で1.13（95%信頼区間：1.06-1.21）、ワクチンを接種しなかった群で1.07（95%信頼区間：0.91-1.25）、ワクチン接種を完了した群で0.84（95%信頼区間：0.50-1.42）でした[13]。

関節リウマチ患者では、様々な免疫調整剤が使用されることがあるため、SARS-CoV-2へのブレイクスルー感染が懸念されます。海外の研究結果に、関節リウマチ患者に対するSARS-CoV-2ワクチン3回目接種後のブレイクスルー感染と免疫調整剤の関連を調査したデータがあります。それによると、TNF阻害薬の使用を参照基準とした場合、IL-6阻害薬、JAK阻害薬、CTLA4-Ig製剤を使用した場合の多変量ハザード比は、それぞれ1.00（95%信頼区間：0.74-1.35）、0.91（95%信頼区間：0.72-1.16）、0.81（95%信頼区間：0.59-1.11）でした[14]。

次に、AIRD（自己免疫性リウマチ疾患）に使用される薬剤とSARS-CoV-2ワクチンとの免疫原性の関係について述べます。免疫原性は、倫理的に対照群を取ることが難しい場合のサロゲートマーカーとして、ワクチンの有効性評価に利用されることがあります。

日本リウマチ学会が支援した研究で、ワクチン接種2回目後3～6週、6ヵ月、3回目後3～6週の抗体価を健常群とAIRD患者群で比較した報告があります。ワクチン接種2回目後3～6週、6ヵ月、3回目後3～6週の抗体価が、健常群ではそれぞれ1,921BAU/ml [四分位範囲：1,081–2,955]、720BAU/ml [四分位範囲：456–1,027]、19,490BAU/ml [四分位範囲：8,358–24,305]であり、AIRD患者群ではそれぞれ246BAU/ml [四分位範囲：31–694]、85.2BAU/ml [四分位範囲：11.7–314]、8,082BAU/ml[四分位範囲：3,062–20,097]でした[15]。健常群に比べAIRD患者群では抗体価が低い傾向が示されましたが、ワクチン3回接種によりAIRD患者群も健常群と同様に2回接種後と比較して抗体価の増加が認められました[15]。

COVID-19を発症したAIRD患者の重症化リスクを調査した、日本リウマチ学会によるレジストリ研究もあります。同研究は、2019年6月3日から2022年12月31日にかけて実施され、ロジスティック回帰分析により、低酸素血症リスクとの関連性を示す因子の調査が行われました。その結果、感染拡大の第7～8波が含まれる2022年6月～12月のCOVID-19発症は、予後良好との関連性が示されました[16]。一方で、第5波が含まれる2021年7月～12月、高齢（65歳以上）、男性、肥満（BMI≧30）、併存症あり、糖質コルチコイドの投与量は予後不良との関連性が示されました[16]。

SLEの治療薬であるベリムマブの投与がSARS-CoV-2ワクチンの効果に与える影響を調査した海外の研究もあります。ワクチン2回目投与後と3回目投与後の抗体価を、ベリムマブ投与群と非投与群で比較した結果では、有意差は認められませんでした[17]。ベリムマブにはB細胞の活性化を制御する作用がありますが、同研究結果からベリムマブがSARS-CoV-2ワクチンの効果を減弱させる可能性は低いと考えられます。

米国では、「リウマチ性疾患患者に対するCOVID-19ワクチン接種に関するガイダンス」が、米国リウマチ学会（ACR）から発表されています。同ガイダンスの声明文には、「COVID-19ワクチンは接種した方が良い」、「特段の事情が無い限り、2回目は1回目と同じワクチンを接種した方が良い」、「追加接種は行った方が良い」、「COVID-19の感染歴に関わらず、ワクチンは接種した方が良い」の記載があり、それらは強く推奨されています[18]。

mRNAワクチンの自己免疫性疾患患者への安全性

続いて、mRNAワクチンの自己免疫性疾患患者への安全性について、ご紹介したいと思います。mRNAワクチンは様々な自己免疫性疾患を誘導させる可能性がありますが[19]、特にギラン・バレー症候群に関しては、常に念頭に置くことが重要だと考えます。

SARS-CoV-2ワクチンは、自己免疫性疾患を再燃させる可能性もあります。再燃のリスクがある自己免疫性疾患として、最も頻度が高いことが知られているのが、免疫性血小板減少症です[20]。また、SLEも再燃のリスクがある自己免疫性疾患の中で、比較的頻度が高いことが知られていますので、注意が必要です[20]。

今後のワクチン接種の動向

従来行われてきたSARS-CoV-2ワクチンの接種は、社会防衛としての意味もあり、全て公的負担によって実施されてきました。しかし、令和6年度以降のSARS-CoV-2ワクチンの接種については、個人の重症化予防により重症者を減らすことを目的とし、COVID-19を予防接種法のB類疾病に位置づけた上で、法に基づく定期接種として実施されることとなります[21]。接種は、年1回、秋冬のタイミングで行

われます[21]。用いるワクチンについては、流行の主流であるウイルスの状況やワクチンの有効性に関する科学的知見を踏まえ、インフルエンザワクチンと同様、WHOが推奨するワクチンが基本となり、当面の間、毎年見直されます[21]。なお、SARS-CoV-2ワクチンの定期接種を受ける対象者となるのは、「65歳以上の者」、「60歳以上65歳未満の者であって、心臓、腎臓又は呼吸器の機能に自己の身辺の日常生活活動が極度に制限される程度の障害を有する者及びヒト免疫不全ウイルスにより免疫の機能に日常生活がほとんど不可能な程度の障害を有する者」となっています[22]。

米国のACIP（ワクチン接種に関する諮問委員会）では、中等度から重度の免疫不全者に対し、SARS-CoV-2ワクチンの積極的な接種を推奨しています（**表2**）[23]。今回、主に対象として述べてきた免疫抑制患者については、「以下の治療薬を使用中の患者」に該当する可能性があります。例えば、関節リウマチをはじめとした自己免疫性疾患の治療では、代謝拮抗薬であるメトトレキサートや、TNF阻害薬が使用される場合があります。こうした薬剤を使用している患者に対しては、SARS-CoV-2ワクチンの接種を積極的に推奨していくことが望ましいと考えます。

表2　米国ACIPがより積極的な接種を推奨している中等度から重度の免疫不全者
ただし、対象はこれらの疾患に限りません。

■ **固形腫瘍・血液悪性腫瘍で治療中の患者**

■ **治療状態に関わらずCOVID-19ワクチンの免疫原性が低下する血液悪性腫瘍**
（例:慢性リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、急性白血病反応）

■ **免疫抑制治療を受けている臓器移植患者や膵島移植患者**

■ **CAR（キメラ抗原レセプター）-T細胞療法中の患者**

■ **造血幹細胞移植患者（移植から2年以内または免疫抑制療法中）**

■ **中等度～重症先天性免疫不全**
（例:分類不能型免疫不全症、重症複合型免疫不全症、DiGeorge症候群、Wiskott-Aldrich症候群）

■ **進行中のHIV感染症患者（CD4陽性細胞数＜200個／mm³、免疫再構築症候群のないAIDS関連疾患の既往、臨床症状のある症候性HIV感染症）または未治療のHIV感染症患者**

■ **以下の治療薬を使用中の患者**
- 高用量ステロイド（20mg/日を2週間以上）
- アルカリ化剤（シクロフォスファミド）
- 代謝拮抗剤
- 移植関連免疫抑制剤
- 強い免疫作用をもつ抗がん剤
- TNF阻害薬
- その他の免疫抑制剤や免疫調節剤（例:B細胞除去剤）

日本感染症学会 COVID-19ワクチンに関する提言（第9版）（https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/2405_covid-19_9.pdf）

【参考文献】

1）東京都新型コロナウイルス感染症情報第8号【令和6年5月24日発行】（https://www.hokeniryo.metro.tokyo.lg.jp/kansen/corona_portal/info/monitoring.files/2024No8.pdf）
2）厚生労働省　献血時の検査用検体の残余血液を用いた新型コロナウイルスの抗体保有割合実態調査（https://www.mhlw.go.jp/content/001251912.pdf）2024年6月20日時点
3）厚生労働省　民間検査機関での検査用検体の残余血液を用いた新型コロナウイルスの抗体保有割合実態調査（https://www.mhlw.go.jp/content/001251915.pdf）2024年6月20日時点
4）Shen C, et al. Ann Rheum Dis. 2022; 81（6）: 875-880.
5）Son S, Lee K. Mol Cells. 2023; 46（1）: 41-47.
6）Li M, et al. Signal Transduct Target Ther. 2022; 7（1）: 146.
7）Hyrich KL, Machado PM. Nat Rev Rheumatol. 2021; 17（2）: 71-72.
8）Mehrotra-Varma J, et al. ACR Open Rheumatol. 2023; 5（9）: 465-473.
9）Figueroa-Parra G, et al. Lancet Rheumatol. 2022; 4（11）: e765-e774.
10）Scirocco C, et al. Lupus Sci Med. 2023; 10（2）: e000945.
11）Syed U, et al. BMC Med. 2023; 21（1）: 363.
12）Widdifield J, et al. Lancet Rheumatol. 2022; 4（6）: e430-e440.
13）Lim SH, et al. JAMA Netw Open. 2023; 6（10）: e2336120.
14）Schiff AE, et al. Ann Rheum Dis. 2024; 83（5）: 680-682.
15）Kashiwado Y, et al. Rheumatology（Oxford）. 2024; 63（3）: 725-733.
16）Kashiwado Y, et al. Mod Rheumatol. 2024; 34（3）: 576-583.
17）Boedecker-Lips SC, et al. Rheumatology（Oxford）. 2023;62（3）: e34-e35.
18）Curtis JR, et al. Arthritis Rheumatol. 2023; 75（1）: E1-E16.
19）Chen Y, et al. Immunology. 2022; 165（4）: 386-401.
20）Rodríguez Y, et al. J Autoimmun. 2022; 132: 102898.
21）第34回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会「資料3-1 新型コロナワクチンの製造株に係る検討について」（https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001208179.pdf）
22）第55回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会「【資料1】5種混合ワクチン、小児に対する肺炎球菌ワクチン及び新型コロナワクチンについて」（https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001205549.pdf）
23）日本感染症学会 COVID-19ワクチンに関する提言（第9版）（https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/2405_covid-19_9.pdf）

劇薬　処方箋医薬品注)

ウイルスワクチン類
生物学的製剤基準

スパイクバックス® 筋注

Spikevax® Intramuscular Injection

承認番号	30300AMX00461
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	2021年5月

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

〔詳細は電子添文等をご参照ください。接種不適当者を含む接種上の注意等の改訂に十分ご留意ください。〕

販売名	和名	スパイクバックス®筋注	洋名	Spikevax® Intramuscular Injection
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
日本標準商品分類番号		876313	薬効分類名	ウイルスワクチン類
貯法		－20±5℃	有効期間	12ヵ月

2. 接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）

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

3. 製法の概要及び組成・性状

3.1 製法の概要

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

抗原株	SARS-CoV-2オミクロン株JN.1系統

3.2 組成

本剤は、0.5mL中に次の成分を含有する。

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

3.3 製剤の性状

販売名	スパイクバックス筋注
剤形・性状	本品は白色～微黄白色の懸濁液である。
pH	7.0～8.0
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症の予防

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

6. 用法及び用量

〈12歳以上の者〉
1回0.5mLを筋肉内に接種する。
〈5歳以上12歳未満の者〉
1回0.25mLを筋肉内に接種する。
〈生後6ヵ月以上5歳未満の者〉
初回免疫として、1回0.25mLを2回、通常、4週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 5歳以上の者

7.1.1 接種時期

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

7.1.2 接種回数

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

7.2 生後6ヵ月以上5歳未満の者

7.2.1 接種対象者

過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者

7.2.2 接種間隔

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

7.2.3 接種回数

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

7.3 同時接種

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

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する者に関する注意

9.1 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

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

9.1.1 血小板減少症又は凝固障害を有する者、抗凝固療法を施行している者

本剤接種後に出血又は注射部位に血腫があらわれるおそれがある。

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

本剤に対する免疫応答が低下するおそれがある。

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

[9.2、9.3参照]

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

[8.3、9.1.6、11.1.1参照]

9.1.5 過去にけいれんの既往のある者

9.1.6 本剤の成分に対して、アレルギーを呈するおそれのある者

[8.3、9.1.4、11.1.1参照]

9.2 腎機能障害を有する者

接種要注意者である。[9.1.3参照]

9.3 肝機能障害を有する者
接種要注意者である。[9.1.3参照]

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

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

9.7 小児等
生後6ヵ月未満を対象とした臨床試験は実施していない。

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

11. 副反応

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

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）
[2.3、8.3、9.1.4、9.1.6参照]

11.1.2 心筋炎、心膜炎（頻度不明）
[8.4、15.1.1、15.1.2参照]

11.2 その他の副反応

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

注）副反応頻度は臨床試験（1501試験、P201試験、P203試験、P204試験、P205試験、P301試験、P306試験）に基づき記載した。
a）臨床試験において電子日誌により収集した副反応の発現頻度
b）接種後7日目以降に認められることがある
c）注射部位と同じ側の腋窩の腫脹又は圧痛
d）生後6ヵ月～5歳の小児を対象とした臨床試験において収集した副反応の発現頻度

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用い、被接種者ごとに取り換えること。

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

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

14.1.4 使用前に常温に戻しておくこと。

14.1.5 本剤の1バイアルには1回の接種用量0.5mLとして5回接種分、0.25mLとして10回接種分の薬液が充填されている。ただし、使用する注射筒及び注射針によっては1回の接種用量0.25mLを10回採取できないことがある。1回0.25mLを採取できない場合、残量は廃棄すること。

14.1.6 使用前にバイアルに変色、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。

14.1.7 吸引の前に容器を静かに回し、混和すること。振り混ぜないこと。吸引の際には容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒し、注射針をさし込み、所要量を吸引すること。この操作に当たっては、雑菌が迷入しないよう注意すること。

14.1.8 栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用しないこと。

14.1.9 一度針を刺したバイアルは、遮光して2～25℃で保存し、12時間以上経過したものは廃棄すること。

14.2 薬剤接種時の注意

14.2.1 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。[7.3参照]

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

14.2.3 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

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

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

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

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 −50℃以下で保管しないこと。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映すること。

21.3 現在国内外で実施中又は計画中の臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。また、国が行う本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力すること。

21.4 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。

22. 包装

バイアル　2.5mL（青キャップ）：1本

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とはならない（薬価基準未収載）。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入）
モデルナ・ジャパン株式会社
〒105-6923 東京都港区虎ノ門四丁目1番1号

26.2 プロモーション提携
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10