

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

コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（SARS-CoV-2）

剤形	注射剤
製剤の規制区分	注意－特例承認医薬品、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	0.5mL 中エラソメラン 0.10 mg
一般名	和名：コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（SARS-CoV-2） 洋名：Coronavirus Modified Uridine RNA Vaccine（SARS-CoV-2） 〔有効成分名：和名 エラソメラン（JAN）、洋名 Elasoameran（JAN）〕
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：2021年12月16日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：2021年5月24日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 モデルナ・ジャパン株式会社
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 スパイクボックス （COVID-19 ワクチンモデルナ）専用ダイヤル 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・ジャパン株式会社 新型コロナワクチン情報サイト https://takecarecovid19moderna.jp

本IFは2022年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 – 日本病院薬剤師会 –

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目

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

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形.....	7
(1) 剤形の区別.....	7
(2) 製剤の外観及び性状.....	7
(3) 識別コード.....	7
(4) 製剤の物性.....	7
(5) その他.....	7
2. 製剤の組成.....	7
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	7
(2) 電解質等の濃度.....	7
(3) 熱量.....	7

3.	添付溶解液の組成及び容量	8
4.	力価	8
5.	混入する可能性のある夾雑物	8
6.	製剤の各種条件下における安定性	8
7.	調製法及び溶解後の安定性	8
8.	他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
9.	溶出性	9
10.	容器・包装	9
	(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	9
	(2) 包装	9
	(3) 予備容量	9
	(4) 容器の材質	9
11.	別途提供される資材類	9
12.	その他	9
V. 治療に関する項目		
1.	効能又は効果	10
2.	効能又は効果に関連する注意	10
3.	用法及び用量	10
	(1) 用法及び用量の解説	10
	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
4.	用法及び用量に関連する注意	12
5.	臨床成績	14
	(1) 臨床データパッケージ	14
	(2) 臨床薬理試験	15
	(3) 用量反応探索試験	15
	(4) 検証的試験	23
	(5) 患者・病態別試験	40
	(6) 治療的使用	41
	(7) その他	42
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	46
2.	薬理作用	46
	(1) 作用部位・作用機序	46
	(2) 薬効を裏付ける試験成績	46
	(3) 作用発現時間・持続時間	60
VII. 薬物動態に関する項目		
1.	血中濃度の推移	61
	(1) 治療上有効な血中濃度	61
	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	61
	(3) 中毒域	61
	(4) 食事・併用薬の影響	61
2.	薬物速度論的パラメータ	61
	(1) 解析方法	61
	(2) 吸収速度定数	61
	(3) 消失速度定数	61
	(4) クリアランス	61

(5) 分布容積.....	61
(6) その他.....	61
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	61
(1) 解析方法.....	61
(2) パラメータ変動要因.....	61
4. 吸収.....	61
5. 分布.....	62
(1) 血液－脳関門通過性.....	62
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	62
(3) 乳汁への移行性.....	62
(4) 髄液への移行性.....	62
(5) その他の組織への移行性.....	62
(6) 血漿蛋白結合率.....	62
6. 代謝.....	62
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	62
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率.....	63
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	63
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	63
7. 排泄.....	63
8. トランスポーターに関する情報.....	63
9. 透析等による除去率.....	63
10. 特定の背景を有する患者.....	63
11. その他.....	63

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆ 冒頭部の注意事項.....	64
1. 警告内容とその理由.....	64
2. 禁忌内容とその理由.....	64
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	64
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	64
5. 重要な基本的注意とその理由.....	65
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	67
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	67
(2) 腎機能障害患者.....	67
(3) 肝機能障害患者.....	68
(4) 生殖能を有する者.....	68
(5) 妊婦.....	68
(6) 授乳婦.....	68
(7) 小児等.....	68
(8) 高齢者.....	69
7. 相互作用.....	69
(1) 併用禁忌とその理由.....	69
(2) 併用注意とその理由.....	69
8. 副作用.....	69
(1) 重大な副作用と初期症状.....	69
(2) その他の副作用.....	70
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	70
10. 過量投与.....	70
11. 適用上の注意.....	71

12. その他の注意.....	72
(1) 臨床使用に基づく情報.....	72
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	73
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験.....	74
(1) 薬効薬理試験.....	74
(2) 安全性薬理試験.....	74
(3) その他の薬理試験.....	74
2. 毒性試験.....	74
(1) 単回投与毒性試験.....	74
(2) 反復投与毒性試験.....	74
(3) 遺伝毒性試験.....	76
(4) がん原性試験.....	76
(5) 生殖発生毒性試験.....	76
(6) 局所刺激性試験.....	77
(7) その他の特殊毒性.....	77
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分.....	78
2. 有効期間.....	78
3. 包装状態での貯法.....	78
4. 取扱い上の注意.....	78
5. 患者向け資材.....	78
6. 同一成分・同効薬.....	78
7. 国際誕生年月日.....	78
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.....	78
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.....	79
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	79
11. 再審査期間.....	79
12. 投薬期間制限に関する情報.....	79
13. 各種コード.....	79
14. 保険給付上の注意.....	79
X I . 文献	
1. 引用文献.....	80
2. その他の参考文献.....	80
X II . 参考資料	
1. 主な外国での発売状況.....	81
2. 海外における臨床支援情報.....	83
(1) 妊婦に関する海外情報.....	83
(2) 小児等に関する記載.....	85
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.....	86
(1) 粉碎.....	86
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....	86
2. その他の関連資料.....	86

略語集

略語	略語内容
alum	aluminum hydroxide : 水酸化アルミニウム
COVID-19	disease caused by the novel 2019 coronavirus : SARS-CoV-2 に起因する疾患
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay : 酵素結合免疫吸着測定法
ERD	enhanced respiratory disease : 増強呼吸器疾患
GMFR	geometric mean fold-rise : 幾何平均増加倍率
GMT	geometric mean titer : 抗体価の幾何平均値
IFN	interferon : インターフェロン
Ig	immunoglobulin : 免疫グロブリン
LN	lymph node : リンパ節
LNP	lipid nanoparticle : 脂質ナノ粒子
MFI	mean fluorescence intensity : 平均蛍光強度
mRNA	messenger RNA : メッセンジャーRNA
PBS	phosphate-buffered saline : リン酸緩衝生理食塩水
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction : 逆転写 PCR
S-2P	spike protein modified with 2 proline substitutions within the heptad repeat 1 domain : heptad repeat 1 ドメイン内に2つのプロリン置換を有するように修飾したスパイクタンパク質
SARS-CoV-2	2019 novel coronavirus : 2019 年新型コロナウイルス
sgRNA	subgenomic RNA : サブゲノム RNA
Tfh	T follicular helper : 濾胞性ヘルパーT 細胞
Th	T helper : ヘルパーT 細胞
VOC	variant of concern : 懸念される変異株

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

スパイクバックス®筋注（旧販売名：COVID-19 ワクチンモデルナ筋注）は、米国 Moderna TX 社のメッセンジャーRNA（messenger RNA：mRNA）デリバリーシステムによりワクチンプラットフォームを用いて開発された、脂質ナノ粒子（lipid nanoparticle：LNP）に封入された 2019 年新型コロナウイルス（2019 novel coronavirus：SARS-CoV-2）のスパイクタンパク質を発現する mRNA を含有したワクチンである。

コロナウイルス（coronavirus：CoV）は感冒や中東呼吸器症候群や重症急性呼吸器症候群などの重症な疾患を引き起こすウイルスを含むウイルスファミリーであり、2019 年以降、SARS-CoV-2 に起因する疾患（disease caused by the novel 2019 coronavirus：COVID-19）が世界に広がっており、重症の SARS-CoV-2 感染を治療するための取組みとしてワクチンなどの予防療法が必要である。本剤は、結合抗体及び中和抗体の両方に対する強い免疫応答並びに Th1 誘導型 CD4 陽性 T 細胞を誘導する。

海外で実施中の第Ⅲ相試験（301 試験）では、多様な背景を持つ成人において症候性の COVID-19 発症予防における本剤の短期的な有効性が示された。また、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（1501 試験）では、いずれの年齢層においても結合抗体及び中和抗体の両方が誘導され、年齢別の比較では、結合抗体価及び中和抗体価の幾何平均値、幾何平均増加倍率及び抗体陽転率のいずれも、高齢者と非高齢者で同程度の結果が示された。

海外第Ⅲ相試験における本剤の有効性及び安全性の結果、並びに国内第Ⅰ/Ⅱ相試験の日本人被験者における免疫原性の結果から、本剤は有効性及び許容可能な安全性を有すると考えられ、18 歳以上における「SARS-CoV-2 による感染症の予防」を効能又は効果として申請し、2021 年 5 月に特例承認を取得した。

その後、12～17 歳を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（203 試験）における安全性、免疫原性及び有効性の結果から、本剤は 12～17 歳においても有効性及び許容可能な安全性を有することが示唆されたため、接種対象者の年齢を 18 歳以上から 12 歳以上に変更した。

さらに、初回免疫の 6～8 ヶ月後に従来株及び懸念される変異株（VOC）の両方に対する中和抗体及び結合抗体が減衰する可能性が示唆されたことから、海外第Ⅱa 相試験（201 試験）を行い、本剤 0.25mL を単回追加接種したときの中和抗体価及び抗体応答率について、初回免疫として本剤 0.5mL を 2 回接種した 301 試験と比較した。追加免疫による抗体価の上昇が確認され、予期しない安全性所見も認められなかったことから、追加免疫に係る承認事項一部変更申請を行い、2021 年 12 月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) スパイクバックス®筋注は、SARS-CoV-2 スパイクタンパク質をコードしたヌクレオシド修飾 mRNA を脂質ナノ粒子に含有させたワクチンである。

（「Ⅵ. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

(2) 脂質ナノ粒子により mRNA は宿主細胞内に送達され、SARS-Cov-2 のスパイク抗原を一過性に発現する。発現したスパイクタンパク質は免疫細胞により外来抗原として認識され、これに対する中和抗体産生及び細胞性免疫応答が誘導される。

（「Ⅵ. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

< 初回免疫 >

- (3) 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (1501 試験) において、本剤は SARS-CoV-2 に対する免疫応答を誘導した。
- SARS-CoV-2 ワクチン未接種の 20 歳以上の日本人健康成人を対象に本剤 (20~64 歳 100 例、65 歳以上 50 例) 又はプラセボ (20~64 歳 40 例、65 歳以上 10 例) 0.5mL を 4 週間隔で 2 回筋肉内接種した時の安全性及び免疫原性を検討した。2 回目接種から 28 日後の SARS-CoV-2 に対する血清結合抗体価及び血清中和抗体価の幾何平均値 (GMT)、幾何平均増加倍率 (GMFR) 及び抗体陽転率 (SCR) はそれぞれ 813.05、1009.25、100%及び 1731.1、21.7、100%であった。
(「V. 5. (4)1 有効性検証試験」の項参照)
- (4) 海外第Ⅲ相試験 (301 試験) において、本剤は COVID-19 及び重症 COVID-19 の発症を予防した。(海外データ)
- SARS-CoV-2 ワクチン未接種の 18 歳以上を対象に本剤 (14,134 例) 又はプラセボ (14,073 例) を 4 週間の間隔で 2 回接種し、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、2 回目接種後 14 日以内に COVID-19 を発症しなかった主要有効性解析対象集団 (28,207 例) において、SARS-CoV-2 による感染症の発症例は本剤群で 11 例、プラセボ群で 185 例であり、本剤の有効性は 94.1%であった (2020 年 11 月 25 日のデータスナップショットを用いた主解析)。また、主解析の時点で報告された重症 COVID-19 の 30 例は、すべてプラセボ群での発症であり、本剤群では認められなかった。
(「V. 5. (4)1 有効性検証試験」の項参照)
- (5) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (203 試験) において、シュードウイルスに対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率で、12~17 歳の 18~25 歳に対する非劣性が確認された。(海外データ)
- SARS-CoV-2 ワクチン未接種の 12~17 歳の者を対象に本剤 (2,489 例) 又はプラセボ (1,243 例) 0.5mL を 4 週間隔で 2 回筋肉内接種したときの安全性、免疫原性及び有効性を検討した。主要評価項目である免疫原性は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、規定された 2 回目接種を受けた本剤群の 340 例を対象に評価し、海外第Ⅲ相試験 (301 試験) の本剤群のうち 18~25 歳の被験者データと比較した。本剤 2 回目接種から 28 日後のシュードウイルスに対する血清中和抗体価の幾何平均比 (GMR、12~17 歳 vs 18~25 歳) は 1.077 (両側 95%CI : 0.939, 1.236) 及び中和抗体応答率の差 (12~17 歳 - 18~25 歳) は、0.2 (両側 95% CI : -1.8, 2.4) であった。
(「V. 5. (7) その他」の項参照)

< 追加免疫 >

- (6) 海外第Ⅱa 相試験 (201 試験) において、追加免疫後のシュードウイルスに対する抗体価の上昇が確認された。(海外データ)
- SARS-CoV-2 ワクチン未接種の 18 歳以上の者を対象に、初回免疫として本剤 0.25mL 又は 0.5mL の 2 回接種を完了した後、2 回目接種から 6 ヶ月以上後に追加免疫として本剤 0.25mL を 1 回接種したときの安全性、反応原性及び免疫原性を検討した*。初回免疫として本剤 0.5mL の 2 回接種を完了した後、追加免疫として本剤 0.25mL を 1 回接種し、追加免疫前後の免疫原性評価が規定どおり行われた 149 例を対象に、追加免疫後 (接種 28 日後) のシュードウイルスに対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率を評価し、海外第Ⅲ相試験 (301 試験) の初回免疫後 (2 回目接種 28 日後) の成績と比較した。血清中和抗体価の幾何平均比 (GMR) は 1.755 (追加免疫後 vs 初回免疫後、両側 95%CI : 1.496, 2.060)、抗体応答率の差は -10.5 (両側 95%CI : -16.7, -6.1) であった。
*本試験の追加免疫後の免疫原性データについて、初回免疫時の 2 用量群を併合したデータを用いて、従来株に対する中和抗体価の GMT 及び抗体応答率を主要評価項目とし、海外第Ⅲ相試験の初回免疫後の免疫原性データに対する非劣性を検証する免疫ブリッジング解析を計画した。

(「V. 5. (7) その他」の項参照)

注意：本剤の承認された用法及び用量は「初回免疫：1 回 0.5mL を 2 回、通常、4 週間の間隔において、筋肉内に接種する。追加免疫：1 回 0.25mL を筋肉内に接種する。」である。追加免疫の接種時期は、「通常、本剤 2 回目の接種から少なくとも 5 ヶ月経過した後に 3 回目の接種を行うことができる。」である。

(7) 副反応

重大な副反応として、ショック、アナフィラキシー、心筋炎、心膜炎（いずれも頻度不明）があらわれることがある。

主な副反応は、疼痛（92.6%）、疲労（70.6%）、頭痛（66.4%）、筋肉痛（60.4%）、悪寒（45.9%）、関節痛（44.6%）、悪心・嘔吐（23.6%）、リンパ節症（21.9%）、腫脹・硬結（16.5%）、発熱（15.4%）、発赤・紅斑（12.2%）、遅発性反応（疼痛、腫脹、紅斑等）（1%以上）、そう痒感、じん麻疹、発疹及び顔面腫脹（すべて1%未満）、急性末梢性顔面神経麻痺（頻度不明）であった。

（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

スパイクボックス®筋注は、

初回免疫：1回 0.5mL を2回、通常、4週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。

追加免疫：1回 0.25mL を筋肉内に接種する。

（「Ⅴ. 3. 用法及び用量」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（「ⅩⅢ. 備考」の項参照） ・被接種者向け資料：スパイクボックス筋注の接種を受ける方へ（「ⅩⅢ. 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

（2022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。（「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照）
- 2) 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映すること。
- 3) 現在国内外で実施中又は計画中の臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。また、国が行う本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力すること。
- 4) 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。

< 初回免疫 >

- 5) 本剤は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、製造販売後も引き続き品質に係る情報を収集し、必要な対応を行うこと。
- 6) 医薬品医療機器等法施行規則第41条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して8ヵ月とする。上記に基づいて提出された資料等により、承認事項を変更する必要が認められた場合には、医薬品医療機器等法第74条の2第3項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。

(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】
<ul style="list-style-type: none"> ・ ショック、アナフィラキシー ・ 心筋炎、心膜炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 妊婦及び授乳婦に接種した際の安全性
有効性に関する検討事項		
なし		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
<p>通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>追加の医薬品安全性監視活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 一般使用成績調査 (新型コロナワクチンの投与開始初期の重点的調査参加者の追跡調査) ・ 製造販売後データベース調査: ショック、アナフィラキシー (COVID-19の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者) (初回免疫) ・ 製造販売後データベース調査: 急性期の特定有害事象 (COVID-19の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者) (初回免疫) ・ 製造販売後データベース調査: 非急性期の入院事象 (COVID-19の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者) (初回免疫) ・ 製造販売後臨床試験 [TAK-919-1501 試験 (初回免疫)] ・ 海外第3相臨床試験 [mRNA-1273-P301 試験 (初回免疫)]
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
<p>通常のリスク最小化活動</p> <p>追加のリスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成及び提供 ・ 被接種者向け資材 (スパイクバックス筋注の接種を受ける方へ) の作成及び提供

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

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

- (1) 和名
スパイクバックス®筋注
- (2) 洋名
Spikevax® Intramuscular Injection

- (3) 名称の由来
特になし

2. 一般名

- (1) 和名（命名法）
コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン（SARS-CoV-2）（生物学的製剤基準）
〔有効成分名：エラソメラン（JAN）〕
- (2) 洋名（命名法）
Coronavirus Modified Uridine RNA Vaccine（SARS-CoV-2）〔有効成分名：Elasomeran（JAN）〕
- (3) ステム（stem）
該当しない

3. 構造式又は示性式

4. 分子式及び分子量

分子式：該当しない

5. 化学名（命名法）又は本質

エラソメランは、SARS-CoV-2 の融合前安定化スパイク（S）たん白質をコードする mRNA である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

TAK-919、mRNA-1273

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は無色澄明の液で、異物を認めない

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	温度	包装・保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-20±5℃	プラスチック製 バッグ	6ヵ月*	安定
加速試験	5±3℃		6ヵ月	安定

試験項目：性状、純度、RNA含量等

*安定性試験を継続中

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

RNA配列

定量法

UV測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	スパイクボックス筋注（旧販売名：COVID-19 ワクチンモデルナ筋注）
剤形・性状	本品は白色～微黄白色の懸濁液であり、白色又は半透明の目的物質由来の粒子を認めることがある。
pH	7.0～8.0
浸透圧比	0.9～1.3（生理食塩液に対する比）

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

「IV.1.(2)製剤の外観及び性状」の項参照

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

本剤は、0.5mL 中に次の成分を含有する。

販売名	スパイクボックス筋注（旧販売名：COVID-19 ワクチンモデルナ筋注）	
有効成分	エラソメラン	0.10 mg
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)	1.075 mg
	コレステロール	0.47 mg
	1,2-ジステアロイル- <i>sn</i> -グリセロ-3-ホスホコリン (DSPC)	0.275 mg
	1, 2-ジミリストイル- <i>rac</i> -グリセロ-3-メチルポリオキシエチレン (PEG2000-DMG)	0.115 mg
	トロメタモール	0.305 mg
	トロメタモール塩酸塩	1.175 mg
	水酢酸	0.0425 mg
	酢酸ナトリウム水和物	0.195 mg
	精製白糖	43.5 mg

(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）：CX-024414 の特性解析により、mRNA をベースとした治療薬のプロファイルで一般的に認められる、低分子量の不純物、高分子量の不純物及び Poly A 鎖変異体、二本鎖 RNA 並びにキャップ変異体などの目的物質の変異体の存在が確認された。
製造工程由来不純物：本品の製造工程由来不純物は、残留 DNA、残留タンパク質、低分子不純物、残留溶媒等である。

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	ガラス製バイアル、ゴム栓、アルミキャップ、密封	-20±5℃	9 ヶ月*	安定

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

*安定性試験を継続中

7. 調製法及び溶解後の安定性

薬剤調製時の注意

- ・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。
- ・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。
- ・使用前に常温に戻しておくこと。
- ・本剤の1 バイアルには初回免疫の用量（1 回 0.5mL）として 10 回接種分、追加免疫の用量（1 回 0.25mL）として 20 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追加免疫の用量を 20 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。また、栓への 20 回を超える穿刺は行わないこと。
- ・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。
- ・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すること。また、注射針をさし込み、容器を静かに回しながら所要量を吸引し、振り混ぜないこと。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。
- ・栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用しないこと。
- ・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。

（「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

バイアル 5mL : 10本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス

栓：ゴム

キャップ：アルミニウム、ポリプロピレン製プラスチック

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

製法の概要

SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質をコードする配列を含む鋳型 DNA を用いて転写した RNA を精製し、緩衝液中に分散させた脂質ナノ粒子に封入する。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
SARS-CoV-2 による感染症の予防

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

<解説>

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

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
初回免疫：1回 0.5mL を 2回、通常、4週間の間隔において、筋肉内に接種する。
追加免疫：1回 0.25mL を筋肉内に接種する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

初回免疫

海外第 I 相試験 (101 試験) では、3つの年齢層の健康成人 (18~55 歳 : 45 例、56~70 歳 : 20 例、71 歳以上 : 20 例) を対象に、本剤 0.5mL を 4 週間隔で 2 回筋肉内接種したときの安全性及び免疫原性を評価した。その結果、本剤の有効成分を 0.10mg 含有するワクチン接種群では、0.025mg 含有するワクチン接種群と比較して免疫原性が高く、また 0.25mg 含有するワクチン接種群と比較してより好ましい反応原性を有することが示された。

18 歳以上を対象に海外で実施中の第 III 相試験 (301 試験) では、海外第 I 相試験の結果を踏まえ、本剤の有効成分を 0.10mg 含有する 0.5mL 製剤を 4 週間隔で 2 回筋肉内接種することとし、被験者を本剤群又はプラセボ群に 1 : 1 の割合で無作為に割り付けた。主要評価項目は、試験参加前に SARS-CoV-2 の感染歴がないことが確認された被験者における 2 回目接種 14 日後以降の症候性の COVID-19 の発症予防とした。症候性の COVID-19 発症における本剤群のプラセボ群に対する有効率は 94.1% であり、多様な背景を持つ成人における症候性の COVID-19 発症予防における本剤の短期的な有効性が示された。

接種部位における特定した副反応は、1 回目接種後、2 回目接種後のいずれにおいてもプラセボ群と比較して本剤群で多くみられたものの、その重症度はほとんどがグレード 1 又は 2 であり、持続期間の平均は 1 回目接種後及び 2 回目接種後でそれぞれ 2.6 日間、3.2 日間であった。最も一般的であった事象は接種部位疼痛であった。全身性の特定した副反応は、1 回目接種後、2 回目接種後のいずれにおいてもプラセボ群と比較して本剤群で多くみられ、その重症度は 2 回目接種後が高かった。また、本剤群の全身性の特定した副反応の持続期間の平均は、1 回目接種後及び 2 回目接種後でそれぞれ 2.6 日間、3.1 日間であった。また、接種後 28 日までに報告された有害事象及び試験期間を通じて報告された重篤な有害事象の発現率は、本剤群とプラセボ群で同様であった。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「初回免疫：1回 0.5mL を 2回、通常、4週間の間隔において、筋肉内に接種する。

追加免疫：1回 0.25mL を筋肉内に接種する。」である。

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（1501 試験）では、免疫原性の主要評価項目である結合抗体価は、海外第Ⅲ相試験における結合抗体価と同程度以上の値であり、結果は一貫していた。安全性においては、本剤を接種した被験者の多くに局所性及び全身性の特定有害事象が認められたものの、その大部分がグレード 1～2 であり、数日間で消失しており回復性が認められた。これらのことから、日本人においても海外第Ⅲ相試験と同様の有効性及び安全性が期待された。

さらに、海外第Ⅲ相試験と同様の用法及び用量で本剤を接種する 12～17 歳を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（203 試験）において、主要評価項目である免疫原性について、本剤 2 回目接種から 28 日後のシュードウイルスに対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率より 12～17 歳の 18～25 歳に対する非劣性が確認され、安全性及び有効性の結果からも、本剤は 12～17 歳において同様の有効性及び安全性を有することが示された。

以上、海外第Ⅲ相試験で本剤の接種直後の有効性及び安全性が確認されていること、日本人でも本剤の有効性及び安全性が期待されたこと及び、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験で 12～17 歳における有効性及び安全性が示唆されたことから、初回免疫の用法及び用量を「1 回 0.5mL を 2 回、通常、4 週間の間隔において、筋肉内に接種する。」と設定した。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「初回免疫：1 回 0.5mL を 2 回、通常、4 週間の間隔において、筋肉内に接種する。
追加免疫：1 回 0.25mL を筋肉内に接種する。」である。

追加免疫

海外第Ⅱa 相試験（201 試験 Part B）では、本剤の初回免疫の完了から 6 ヶ月以上後に本剤 0.25mL を 1 回追加接種（追加免疫）した時の安全性、反応原性及び免疫原性を検討した。

本剤の追加免疫の有効性について、初回免疫として本剤 0.25mL 又は 0.5mL の 2 回接種を完了した 295 例における追加接種 28 日後の中和抗体価及び抗体応答率を、COVID-19 に対するワクチンの有効性が示された海外第Ⅲ相試験（301 試験）の初回免疫後（本剤 0.5mL の 2 回目接種から 28 日後）の成績と比較した結果、事前に規定した基準の「幾何平均抗体価の比」は事前に規定した非劣性マージンを上回った。「抗体応答率の差」については事前に規定した成功基準※に達しなかったが、抗体応答の基準を満たさなかった被験者においても追加免疫後の抗体価の上昇が認められ、一定の効果が期待できると判断された。

一方、本剤の追加免疫の反応原性と安全性は、海外第Ⅲ相試験（301 試験）及び海外第Ⅱa 相試験（201 試験 Part A）で得られた初回免疫接種時の安全性プロファイルと一貫しており、本剤 0.25mL の追加接種の忍容性は良好であると考えられた。

以上、本剤の追加免疫の有効性及び安全性が確認されていること及び日本人でも同様に追加免疫の有効性及び安全性が期待されることから、追加免疫の用法及び用量を「1 回 0.25mL を筋肉内に接種する。」と設定した。

※抗体応答の定義は「抗体価が LLOQ 未満から LLOQ の 4 倍以上に変化した場合、又はベースライン値が LLOQ 以上の場合は 4 倍以上に上昇した場合」、非劣性マージンは 10%（抗体応答率の差の両側 95%CI 下限 \geq -10%）と設定された。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「初回免疫：1 回 0.5mL を 2 回、通常、4 週間の間隔において、筋肉内に接種する。
追加免疫：1 回 0.25mL を筋肉内に接種する。」である。追加免疫の接種時期は、「通常、本剤 2 回目の接種から少なくとも 5 ヶ月経過した後 3 回目の接種を行うことができる。」である。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 初回免疫

7.1.1 接種対象者

12歳以上の者

7.1.2 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。

7.1.3 接種回数

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

7.2 追加免疫

7.2.1 接種対象者

18歳以上の者。SARS-CoV-2の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットとリスクを考慮し、追加免疫の要否を判断すること。

7.2.2 接種時期

通常、本剤2回目の接種から少なくとも5ヵ月経過した後に3回目の接種を行うことができる。

7.2.3 4回目接種については、ベネフィットとリスクを考慮した上で、高齢者等において、本剤3回目の接種から少なくとも5ヵ月経過した後に接種を判断することができる。

7.2.4 他のSARS-CoV-2ワクチンを接種した者に追加免疫として本剤0.25mLを接種した際の有効性、安全性は確立していない。

<解説>

7.1 初回免疫

7.1.1 接種対象者

18歳以上を対象とした海外第Ⅲ相試験（301試験）では、本剤の有効性、免疫原性及び安全性を評価した。その結果、多様な背景を持つ成人における症候性のCOVID-19発症予防における本剤の短期的な有効性と安全性が示された。さらに、海外第Ⅲ相試験と同様の用法及び用量で本剤を接種する20歳以上を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（1501試験）においても、免疫原性の結果から日本人においてCOVID-19の発症予防効果が期待でき、安全性及び忍容性について日本人特有の懸念は認められていない。また、海外第Ⅲ相試験と同様の用法及び用量で本剤を接種する12～17歳を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（203試験）において、ワクチンの反応性を評価した結果、12～17歳の18～25歳に対する非劣性が確認された。これらの結果から、12歳以上を本剤の接種対象とした。

7.1.2 接種間隔

1回接種のみでの有効性及び接種間隔が4週間を超えた場合の有効性は十分に確立していないため、1回目の接種から4週間を超えた場合には、できる限り速やかに2回目の接種を実施すること。

7.1.3 接種回数

海外第Ⅲ相試験において、本剤の2回接種の有効性が示され、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（1501試験）においては、本剤の2回接種によって血清結合抗体及び血清中和抗体が誘導されることが確認された。また、12～17歳を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（203試験）においては、本剤2回接種後のシュードウイルスに対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率の結果から、12～17歳の18～25歳に対する非劣性が確認された。

これらの試験結果より、本剤の2回接種による COVID-19 発症予防効果が示されたことから、原則として^{注)}、他の SARS-CoV-2 に対するワクチンと混同することなく本剤を2回接種することとした。

注)「新型コロナウイルス感染症に係る予防接種の実施に関する医療機関向け手引き(5.0版)」では「交互接種」について以下のように記載している (https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_iryoukikanheno_oshirase.html)。

新型コロナワクチンについては、原則として、同一の者には、同一のワクチンを使用すること。

ただし、新型コロナワクチンの接種を受けた後に重篤な副反応を呈したことがある場合や必要がある場合には、1回目に接種した新型コロナワクチンと異なる新型コロナワクチンを2回目に接種すること(交互接種)ができること。

(1)「必要がある場合」

「必要がある場合」とは、以下の場合をいう。

- ・接種対象者が1回目に接種を受けた新型コロナワクチンの国内の流通の減少や転居等により、当該者が2回目に当該新型コロナワクチンの接種を受けることが困難である場合
- ・医師が医学的見地から、接種対象者が1回目に接種を受けた新型コロナワクチンと同一の新型コロナワクチンを2回目に接種することが困難であると判断した場合

(2) 接種間隔

交互接種をする場合においては、1回目の接種から27日以上の間隔をおいて2回目の接種を実施すること。

前後に他の予防接種を行う場合においては、原則として13日以上の間隔をおくこととし、他の予防接種を同時に同一の接種対象者に対して行わないこと。

7.2 追加免疫

7.2.1 接種対象者

本剤の初回免疫について、米国では18歳以上が対象であり、12歳以上については審査中であること、欧州では12歳以上が対象であることから、米国及び欧州においては、18歳以上の健康人を対象とした海外第IIa相試験(201試験 Part B)の試験成績等に基づき、12歳以上を対象として追加接種に係る申請が行われた。しかしながら、12~17歳における追加接種時の安全性情報が得られていないこと等を踏まえ、欧州においては、初回免疫後少なくとも6ヵ月経過した18歳以上を対象に本剤0.25mLの追加接種を認める勧告が2021年10月25日に欧州医薬品庁(EMA)から発出され、米国においては、65歳以上の高齢者、18歳以上でCOVID-19の重症化リスクが高い者、職場などで感染するリスクが高い者を対象に初回免疫後少なくとも6ヵ月経過後に本剤0.25mLの追加接種を可とする緊急使用許可が2021年10月20日にアメリカ食品医薬品局(FDA)から出された。本邦における本剤0.5mLの初回免疫は12歳以上が対象とされているが、欧米における本剤の追加接種に係る承認又は使用許可の年齢と合わせて、本剤の追加接種の対象年齢は18歳以上と設定した。

7.2.2 接種時期

海外第Ⅱa相試験（201試験 Part B）では、本剤の2回接種（初回免疫）完了から6ヵ月以上後に本剤を1回追加接種（追加免疫）した時の安全性、反応原性及び免疫原性を検討した。本剤の追加免疫後の抗体価の上昇が認められ、反応原性と安全性は、初回免疫接種時の安全性プロファイルと一貫していた。さらに、米国及び欧州において「本剤2回目接種から少なくとも6ヵ月後」に追加接種が可能とされていること、本邦において、コミナティ筋注では初回免疫の2回目接種から少なくとも6ヵ月経過した後に追加接種が可能とされていることも考慮すると、医療現場等での混乱を避ける観点からも、本剤についても、初回免疫の2回目接種と追加接種の間隔を6ヵ月以上とすることは一定の社会的な有用性があると判断された。これらを踏まえ、通常、本剤2回目の接種から少なくとも6ヵ月経過した後に3回目の接種を行うことができると設定した。その後、海外の一部の国又は地域において、新型コロナウイルスの3回目接種時期の変更が行われている状況を踏まえて本邦でも対応が検討され、接種間隔についての改訂を行うことが適当であると判断された。

7.2.3 海外の一部の国又は地域において、オミクロン株による感染拡大を背景として高齢者等の特定の集団に対しての4回目接種開始が行われている状況を踏まえて本邦でも対応が検討され、4回目接種についての改訂を行うことが適当であると判断された。

7.2.4 海外第Ⅱa相試験（201試験 Part B）においては本剤の2回接種（初回免疫）完了後に本剤を1回追加接種（追加免疫）した時の安全性、反応原性及び免疫原性を検討しており、初回免疫として他のSARS-CoV-2ワクチンを接種した者に追加免疫として本剤を接種した時の有効性及び安全性に関する情報は得られていないことから設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

■評価資料：初回免疫承認時（2021年5月）

地域	相試験番号	対象 (例数 ^{*1})	目的	デザイン	用法及び用量
国内	第Ⅰ/Ⅱ相 1501試験	20歳以上の日本人健康成人 (200例)	安全性、 免疫原性	無作為化、観察者 盲検、プラセボ対 照	本剤 100µg 又はプラセ ボ 4週間間隔2回筋注
海外	第Ⅲ相 301試験	18歳以上の成人及び高 齢者 (30,351例)	有効性、 安全性、 免疫原性	無作為化、層別化、 観察者盲検、プラ セボ対照	本剤 100µg 又はプラセ ボ 4週間間隔2回筋注
	第Ⅱa相 201試験 Part A	18歳以上の成人及び高 齢者 (600例)	安全性、 免疫原性、 用量確認	無作為化、観察者 盲検、プラセボ対 照	本剤 50、100µg、又は プラセボ 4週間間隔2回筋注
	第Ⅰ相 101試験	18歳以上の成人及び高 齢者 (120例 ^{*2})	安全性、 免疫原性、 用量設定	非盲検、用量設定	本剤 10、25、50、100 又 は 250µg 4週間間隔2回筋注

*1) 1回以上接種を受けた被験者数

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

■適応拡大時（2021年7月）

地域	相試験番号	対象 (例数 [*])	目的	デザイン	用法及び用量
海外	第Ⅱ/Ⅲ相 203試験	12～17歳の者 (3,726例)	安全性、 免疫原性、 有効性	無作為化、観察者 盲検、プラセボ対 照	本剤 100µg 又はプラセ ボ 4週間間隔2回筋注

*1 回以上接種を受けた被験者数

注意：本剤の承認された用法及び用量は「初回免疫：1回0.5mLを2回、通常、4週間の間隔において、筋肉内に接種する。
追加免疫：1回0.25mLを筋肉内に接種する。」である。

■追加免疫承認時（2021年12月）

地域	相 試験番号 資料区分	対象 (例数)	目的	デザイン	用法及び用量
海外	第Ⅱa相 201試験 Part B 評価資料	201試験 Part A で初回 免疫として本剤 50µg (173例) 又は 100µg (171例)を接種された 被験者	安全性、 反応原性、 免疫原性	非盲検	本剤 50µg を、追加免 疫として1回筋注
海外	第Ⅰ/Ⅱ相 DMID21-0012 試験 参考資料	初回免疫として各種ワ クチン接種を受けた被 験者 (154例)	安全性、 反応原性、 免疫原性	非盲検	本剤 100µg を、初回免 疫後 12~20 週以上あ けて追加免疫として 1 回筋注

注意：本剤の承認された用法及び用量は「初回免疫：1回0.5mLを2回、通常、4週間の間隔において、筋肉内に接種する。
追加免疫：1回0.25mLを筋肉内に接種する。」である。

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

海外第Ⅰ相試験：101試験（海外データ）

■試験概要

目的	本剤 10µg*、25µg、50µg、100µg 及び 250µg の安全性及び免疫原性を評価する *10µg（18~55歳）に被験者は組み入れられなかった。
試験デザイン	非盲検、用量設定試験（米国）
対象・例数	3つの年齢層の健康成人 155例 （18~55歳：75例、56~70歳：40例、71歳以上：40例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 同意取得時に18歳以上 BMIが18~35kg/m²（56歳未満の被験者）又は18~30kg/m²（56歳以上の被験者）の健康状態が良好な男女（妊娠中の女性を除く） 男性被験者及び妊娠可能な女性被験者は、治験実施計画書に規定された避妊要件を遵守することに同意した者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> COVID-19の診断歴がある者 接種前30日以内にSARS-CoV-2感染者との濃厚接触のあった者 介護施設に居住している者 SARS-CoV-2曝露リスクが高い職業に従事している者（患者と直接接触する医療従事者、救急隊員等）
方法	<p>155例を13コホート（本剤10、25、50、100、又は250µgを接種）のいずれかに組み入れる。Day 1及びDay 29に本剤を三角筋に筋肉内接種（0.5mL）し、2回目の接種から12ヵ月間（~Day 394）追跡調査する。2回目の接種は1回目の接種と同じ腕とすることが望ましい。</p> <p>各ワクチン接種の1、2、4週間後（Day 8、15、29、36、43、57）及び2回目のワクチン接種の3、6、12ヵ月後（Day 119、209、394）に追跡調査来院を行う。これらの来院時に反応原性の評価及び免疫原性評価用の血液採取をする。加えて、各ワクチン接種の1日後及び2日後（Day 2、3、30、31）に電話により安全性及び反応原性データを収集する。</p>

注意：本剤の承認された用法及び用量は「初回免疫：1回0.5mLを2回、通常、4週間の間隔において、筋肉内に接種する。追加免疫：1回0.25mLを筋肉内に接種する。」である。

主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 各接種後7日間の追跡調査期間における局所及び全身の特定反応原性の各有害事象の頻度及び重症度 (Grade) 各接種後28日間の追跡調査期間における非特定有害事象の頻度及び Grade Day 1 から Day 394 までの重篤な有害事象、NOCMC (新たに認められた慢性的な医学的事象) 及び MAAE (診療を要した有害事象) の発現頻度
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> Day 57 の抗体価の GMT (幾何平均抗体価) 被験者の抗体陽転率 (抗体価のベースラインから4倍以上への変化) IgG 抗体価のベースラインからの GMFR (幾何平均増加倍率)
解析計画	<p>反応原性は、各接種日及びその後7日間 (Day 1～8 及び Day 29～36) に発現した特定有害事象 (注射部位反応及び全身反応) によって評価する。非重篤の非特定有害事象は各接種から28日間収集する (Day 1～57)。重篤な有害事象、NOCMC 及び MAAE は最終投与から12ヵ月間 (～Day 394) 収集する。</p> <p>臨床検査はスクリーニング時、接種直前、及び各接種7日後に実施する (Day 1、8、29、36)。</p> <p>免疫原性は、SARS-CoV-2 S タンパク質に対する ELISA、並びにシュードウイルス及び野生型生ウイルスを用いた中和アッセイによる抗体価の定量によって評価する (Day 1、15、29、36、43、57、119、209、394)。加えて、T 細胞応答の特性を評価する探索的試験を予定している。また、血清、血漿、及び末梢血単核細胞を用いた二次的試験のために、接種後複数の時点で静脈血を採取する。</p> <p>解析対象集団：</p> <ul style="list-style-type: none"> 安全性解析対象集団には、1回以上本剤の接種を受けたすべての被験者を含める。 modified intent-to-treat (mITT) 集団には、1回以上本剤の接種を受け、免疫原性評価のための接種前の静脈血サンプル及び接種後1回以上の静脈血サンプルが得られており、かつそれらが測定可能であったすべての被験者を含める。 <p>安全性の解析：</p> <ul style="list-style-type: none"> 安全性の解析及び要約には安全性解析対象集団を用いる。 特定有害事象は、各接種から日間 (Day 1～8) について日別かつ重症度別に要約し、加えて8日間のうち最も重い重症度で要約する。また、各症状 (注射部位及び全身) の発現割合を要約するために、追跡調査期間中の最も重い重症度による要約、及び二分法による解析 (なし vs. 軽度、中等度、又は重度) を行い、正確な信頼区間 (CI) などの標準的手法を用いる。 非重篤の非特定有害事象は1回目接種から最終接種28日後まで収集する。重篤又は MAAE/NOCMC に該当する有害事象は1回目接種から治験終了 (Day 394) まで収集する。非特定有害事象は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) の基本語 (PT) 及び器官別大分類 (SOC) でコード化する。 重篤な有害事象及び MAAE について、症例一覧表によって詳細 (事象の説明、PT、SOC、接種/発現からの日数、重症度、因果関係、及び転帰) を報告する。 非重篤の非特定有害事象について、PT 及び SOC で1件以上の事象が認められた被験者の例数及び割合として要約し、重症度及び治験薬との因果関係別にクロス集計する。また、有害事象全体及び MedDRA のカテゴリー別に、発現割合及び正確な 95% CI を算出する。 臨床検査について、各来院時の重症度別の要約、及び接種後の全来院時点の最大値の要約を行う。グラフ表示には、箱ひげ図及びシフトプロットを含めることがある。 <p>免疫原性の解析：</p> <ul style="list-style-type: none"> 免疫原性の解析及び要約には mITT 集団を用いる。 抗体陽転は、抗体価がベースラインの4倍以上に上昇することと定義する。 免疫グロブリン G (IgG) ELISA で測定した SARS-CoV-2 に対する抗体陽転率、GMFR 及び GMT を、Day 1 (GMT のみ) 及び Day 57 にコホート別に算出し、グラフにより要約する。抗体陽転率、GMFR 及び GMT を、各時点及び全体のピーク GMT について 95% CI とともに示し、コホート間の抗体陽転率のペアワイズ差を試験日別に要約し 95% CI を示す。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「初回免疫：1回0.5mLを2回、通常、4週間の間隔において、筋肉内に接種する。追加免疫：1回0.25mLを、筋肉内に接種する。」である。

■ 患者背景

項目		年齢群：18～55 歳	年齢群：56～70 歳	年齢群：71 歳以上
性別 (%)	男性	52	43	57
	女性	48	57	43
年齢 (歳)	中央値 (範囲)	32.1 (18～54)	65.0 (56～70)	72.9 (71～83)
人種 (%)	白人	88	90	97
	非ヒスパニック かつ非ラテン系	87	100	93

■ 安全性

250 μ g が接種された被験者 4 例 (18～55 歳) で重度の反応原性が認められたため、56～70 歳及び 71 歳以上の被験者では、本剤 250 μ g の用量について評価を行わなかった。反応原性は、各接種後 8 日間 (接種日及びその後 7 日間) に報告された局所性 (注射部位) 及び全身性の特定有害事象の発現により評価した。

いずれの年齢層においても、発現した特定有害事象の程度はほとんど軽度又は中等度であり、比較的好くみられた事象は、疲労、悪寒、頭痛、筋肉痛及び注射部位の疼痛であった。特定有害事象の発現頻度及び程度は用量依存的であり、2 回目の接種後に発現頻度の増加及び程度の上昇が認められた。全身性の特定有害事象の発現頻度は、特に最高用量 (250 μ g) で 2 回目接種後に増加した。250 μ g が接種された被験者 4 例 (27%) において、2 回目接種後に、重度の特定有害事象 (熱感、疲労、発熱、頭痛、筋肉痛、悪心及び紅斑/発赤等) が 1 件以上発現した。

Day 119 までに重篤な有害事象は報告されておらず、試験中に中断基準に該当するものはなかった。

■ 免疫原性

本剤 100 μ g を 28 日間隔で 2 回接種したすべての被験者において 2 回目接種 1 週間後までに中和抗体が誘導された。本剤 100 μ g 単回接種後、3 つの年齢層のすべての被験者でスパイク糖タンパク質に対する結合抗体が検出され、2 回目接種後にさらに増加した。免疫応答はすべての年齢群で一貫しており、2 回目接種後 3 ヶ月間持続した。すべての年齢層のすべての用量で同様の反応が認められたが、2 回目の本剤 100 μ g を接種したとき、高齢者でより高い反応が認められた。

COVID-19 から回復した患者の回復期血清プールを臨床的に意義のあるベンチマークとして使用して、本剤接種による免疫応答を評価した。ELISA で測定したスパイクタンパク質 (安定化スパイク抗原、S-2P) に対する結合 IgG 抗体価の幾何平均値では、Day 43 以降は本剤群の方が回復期血清対照群よりも高いことが観察された。

1 回目接種後 36 日の時点で、本剤 100 μ g で中和活性が認められ、中和抗体価は回復期血清対照群よりも高かった。本剤 100 μ g の抗体価の幾何平均値は、年齢層を通じて、Day 119 まで、回復期血清対照群と同じ範囲内であった。

本剤により誘発された T 細胞応答を評価するために、細胞内サイトカイン刺激アッセイを使用した。25 μ g、100 μ g 及び 250 μ g では、S 特異的ペプチドプールによる、CD4 陽性 T 細胞応答が誘発され、Th1 サイトカインの発現は強く、Th2 サイトカインの発現はごくわずかであった。100 μ g 接種群では、2 回目接種後に S-2P に対する CD8 陽性 T 細胞応答は低かった。本試験で認められた Th1 優位のプロファイルは、本剤が SARS-CoV-2 への自然曝露後に疾患を悪化させる可能性が低いことを示唆する非臨床データを支持していた。

本剤 100 μ g が 25 μ g よりも免疫原性が高いことに基づき、本剤 100 μ g を後期試験で使用する至適用量として選択した。CD4 陽性 T 細胞の Th1 誘導がみられるという所見は、ワクチン関連増強呼吸器疾患 (ERD) の発現リスクの観点から臨床的に好ましいものであった。

(初回免疫承認時資料：2021 年 5 月)

注意：本剤の承認された用法及び用量は「初回免疫：1 回 0.5mL を 2 回、通常、4 週間の間隔において、筋肉内に接種する。追加免疫：1 回 0.25mL を筋肉内に接種する。」である。

海外第Ⅱa相試験：201 試験 Part A（海外データ）

■ 試験概要

目的	本剤 50 μ g 及び 100 μ g の安全性及び免疫原性をプラセボと比較して評価する
試験デザイン	無作為化、観察者盲検、プラセボ対照、用量確認試験（米国の 8 施設）
対象・例数	年齢 18 歳以上 55 歳未満及び 55 歳以上の被験者 600 例 <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤 50μg 群：200 例 ・ 本剤 100μg 群：200 例 ・ プラセボ群：200 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 同意取得時に 18 歳以上 ・ BMI が 18kg/m²以上 30kg/m²以下 ・ 健康状態が良好な男性又は女性 ・ 男性被験者及び妊娠可能な女性被験者は、治験実施計画書に規定された避妊要件を遵守することに同意した者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ SARS-CoV-2 感染の既往歴 ・ SARS-CoV-2 感染若しくは COVID-19 の患者との接触歴がある ・ スクリーニング来院前 28 日間に米国外を旅行したことがある ・ 医療従事者又は救急対応チームのメンバー ・ 介護施設に居住している ・ 除外基準に該当する既往歴や検査結果がある被験者
方法	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤群：本剤を 50μg 又は 100μg 含有する 0.5mL 製剤として、Day 1 及び Day 29 に 28 日間隔で 2 回筋肉内接種 ・ プラセボ群：0.9%塩化ナトリウム 0.5mL を本剤群と同一のスケジュールで筋肉内接種 <p>スクリーニング、Day 1、Day 8、Day 15、Day 29、Day 36、Day 43、Day 57、Day 209 及び Day 394 の 10 回の来院を設定した。被験者とのコンタクトは Day 57 以降は約 2 週間ごとに継続し、診療を要した有害事象（MAAE）、治験中止に至った有害事象、重篤な有害事象、これらの事象に関連する併用薬、治験ワクチン以外のワクチン接種、SARS-CoV-2 感染又は SARS-CoV-2 に起因する疾患を有する者との接触、被験者における SARS-CoV-2 に起因する疾患の症状の経験を収集した。</p> <p>Day 71 から Day 183 までの 4 週ごと、Day 223 から Day 363 までの 4 週ごとに被験者が電子日誌（eDiary）の質問票に入力し、治験実施医療機関担当者が確認した。安全性に関する電話連絡は、Day 85 から Day 197 までの 4 週ごと、Day 237 から Day 377 までの 4 週ごとに行った。治験終了時、各被験者の治験期間は約 14 ヶ月である。</p> <p>SARS-CoV-2 の有無を検査するため、Day 1、Day 29 及び Day 57 に鼻咽頭ぬぐい液検体を採取した。</p>
評価項目	<p>安全性の主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 各接種 7 日後までの局所性及び全身性の特定有害事象 ・ 各接種 28 日後までの非特定有害事象 ・ 全治験期間の MAAE ・ 全治験期間の重篤な有害事象 ・ Day 29 及び Day 57 の安全性に関する臨床検査値異常（コホート 2 のみ） ・ バイタルサイン及び身体所見 <p>免疫原性の主要評価項目：</p> <p>酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）により測定した Day 1、Day 29、Day 43、Day 57、Day 209 及び Day 394 の SARS-CoV-2 特異的結合抗体価（IgG 抗体価）</p> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Day 1、Day 29、Day 43、Day 57、Day 209 及び Day 394 の SARS-CoV-2 特異的中和抗体価 ・ Day 29、Day 43、Day 57、Day 209 及び Day 394 の抗体陽転 [SARS-CoV-2 特異的中和抗体価が定量下限（LLOQ）未満から LLOQ 以上に増加、又は中和抗体価が既に存在している被験者ではその 4 倍以上に増加]

注意：本剤の承認された用法及び用量は「初回免疫：1 回 0.5mL を 2 回、通常、4 週間の間隔において、筋肉内に接種する。追加免疫：1 回 0.25mL を筋肉内に接種する。」である。

解析計画	<p>安全性：</p> <p>特定有害事象の要約は特定安全性データの解析対象集団を対象に実施し、それ以外の安全性解析はすべて安全性データの解析対象集団を対象に実施した。非特定有害事象及び既往歴は、MedDRA ver 23.0 に従い、器官別大分類及び基本語でコード化した。すべての特定有害事象（局所及び全身）は、接種と因果関係があると判断した。すべての特定有害事象の解析は、特に記載のない限り、1回目接種、2回目接種、及びすべての接種について、接種群別及び年齢コホート別に要約した。</p> <p>重症度別の要約及び報告日別の要約では、局所性の特定有害事象、全身性の特定有害事象、又はすべての特定有害事象を報告した被験者の割合について Clopper-Pearson 法を用いた両側 95%正確信頼区間 (CI) を算出した。</p> <p>非特定有害事象（全体的な要約を除く）に関するすべての要約表は、器官別大分類及び基本語別に被験者数を提示した。特に記載のない限り、すべての安全性解析を接種群別及び年齢コホート別に要約した。非特定有害事象をステージ別に要約した。</p> <p>血液学的検査、血液生化学検査及び凝固系検査については、コホート 2（55 歳以上）の各評価時点の測定値及びベースラインからの変化量を接種群別に要約した。血液学的検査、血液生化学検査又は凝固系検査での毒性グレードに基づく異常値が認められた被験者数及び割合も、コホート 2 の来院及び接種群別に要約した。コホート 2 について、毒性グレードのベースラインからワクチン接種後の最悪値までの変化を接種群別に要約した。</p> <p>各評価時点におけるすべてのバイタルサインの測定値及びベースラインからの変化量を接種群別及び年齢コホート別に要約した。</p> <p>免疫原性：</p> <p>免疫原性の解析は治験実施計画書に適合した (Per-Protocol, PP) 対象集団を対象とし、年齢コホートごとに接種群別を実施した。以下に示す各解析について、対数変換値の t 分布に基づいて 95%CI を算出した後、元のスケールに逆変換して表示し、各時点の記述統計量を被験者数、中央値、最小値及び最大値とした。各群の免疫原性評価のための採血時点ごとに検討を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・各時点の SARS-CoV-2 特異的結合抗体価の幾何平均抗体価 (GMT) 及び対応する 95% CI を示した。GMT 及び対応する 95%CI を各時点でプロットした。 ・接種後の各時点における SARS-CoV-2 特異的結合抗体価の幾何平均増加倍率 (GMFR) 及び対応する 95%CI を、Day 1 の接種前のベースライン値から算出した。GMFR 及び対応する 95%CI を各時点でプロットした。 ・各時点の SARS-CoV-2 特異的中和抗体価の GMT と対応する 95%CI を示した。 ・SARS-CoV-2 特異的中和抗体価の GMFR とその 95%CI を、ベースライン後の各時点と Day 1 の接種前ベースラインとで比較して示した。接種後の各時点における Day 1（ベースライン）からの血清 SARS-CoV-2 特異的中和抗体価の上昇倍率が 2 倍超、上昇倍率が 3 倍超、上昇倍率が 4 倍超であった被験者の割合を、両側 95%Clopper-Pearson CI を用いて表にまとめた。 ・ベースライン後の各時点で抗体陽転が認められた被験者の割合を両側 95%Clopper-Pearson CI で集計した。被験者レベルでの抗体陽転を、中和抗体価が既に存在する被験者において、中和抗体価が LLOQ 未満から LLOQ 以上に変化した場合（それぞれ）、又は抗体価比が 4 倍高くなった場合と定義した。 ・ベースライン値/抗体価を共変量、年齢コホートを因子とした群全体の共分散分析モデルにより、GMT 及び GMFR とその 95%CI を評価した。モデルは対数変換値に基づいて実施した後、元のスケールに戻して表示した。 ・上記の評価項目について免疫原性データの追加の感度分析を「調整済み」PP 集団を用いて実施した（来院日の許容範囲をより厳しく設定し、適宜 Day 29 の-3/+7 とした）。
------	---

注意：本剤の承認された用法及び用量は「初回免疫：1回 0.5mL を 2 回、通常、4 週間の間隔において、筋肉内に接種する。追加免疫：1回 0.25mL を筋肉内に接種する。」である。

■ 患者背景（安全性解析対象集団）

項目		本剤 50 μ g 群 (200 例)	本剤 100 μ g 群 (200 例)	プラセボ群 (200 例)
性別 例数 (%)	男性	63 (31.5)	76 (38.0)	71 (35.5)
	女性	137 (68.5)	124 (62.0)	129 (64.5)
年齢 (歳) 中央値 (範囲)		54.5 (18~87)	54.5 (18~87)	54.0 (18~84)
人種 例数 (%)	白人	188 (94.0)	188 (94.0)	193 (96.5)
	非ヒスパニック かつ非ラテン系	184 (92.0)	184 (92.0)	184 (92.0)

■ 安全性

試験中に、治験実施計画書に規定された中断基準に該当した症例はなかった。さらに、55 歳以上の被験者 50 例を含む先行接種群での接種から開始し、独立安全性モニタリング委員会による安全性データのレビュー後、試験者数を拡大して、残りの被験者 250 例（55 歳以上）に接種を行った。

接種後 7 日間（接種日及びその後 6 日間）、電子日誌を用いて局所性及び全身性の特定有害事象を収集した。特定有害事象の大部分はグレード 1~2 であり、グレード 4 の特定有害事象はなかった。特定有害事象は、概して 1~3 日以内に回復した。

各治験薬接種後 28 日間（接種日及びその後 27 日間）、非特定有害事象を収集した。非特定有害事象は、用量にかかわらず本剤を接種した被験者 113 例（28.3%）及びプラセボを接種した被験者 51 例（25.5%）で報告された。本剤 100 μ g 群において、接種後 28 日間の非特定有害事象のうち、比較的良好とみられる（被験者の 2% 以上）事象は、頭痛、関節痛及び注射部位腫脹であった。本剤 100 μ g 群において、いずれかの接種後 28 日間に報告された接種と関連がある有害事象のうち、比較的良好とみられる（被験者の 2% 以上）事象は、頭痛及び注射部位腫脹であった。

本剤 100 μ g 群で認められた治験薬と関連がある重度の有害事象は頭痛及び鼻漏であった。治験薬の中止及び/又は試験参加の中止に至った有害事象、重篤な有害事象、及び診療を要した非特定有害事象（medically attended adverse event、MAAE）は、本剤を接種された被験者 39 例（9.8%）及びプラセボを接種された被験者 17 例（8.5%）で報告された。本剤 100 μ g 群の 2 例以上で報告された MAAE は、頭痛、関節痛、及び腋窩痛であった（各 2 例）。

いずれの接種群でも、非特定有害事象の発現頻度及び内容について年齢層間で大きな違いはみられなかった。

接種後 28 日間に、死亡、重篤な有害事象、治験薬の接種中止又は治験参加の中止に至った有害事象は認められなかった。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「初回免疫：1 回 0.5mL を 2 回、通常、4 週間の間隔において、筋肉内に接種する。
追加免疫：1 回 0.25mL を筋肉内に接種する。」である。

■ 免疫原性

本剤 50 μ g 又は 100 μ g を 28 日間隔で 2 回接種した被験者では、SARS-CoV-2 に対する結合抗体及び中和抗体の両方が誘導され、用量にかかわらず、幾何平均増加倍率 (GMFR) は 20 倍超 (結合抗体) 及び 50 倍超 (MN アッセイ) であった。

■ 結合 (抗スパイク糖タンパク) 抗体価 (SARS-CoV-2 特異的結合抗体に関する PP 対象集団)

	本剤 50 μ g 群 (185 例)	本剤 100 μ g 群 (189 例)	プラセボ群 (186 例)
Day 1			
例数	185	189	186
GM level	6.08	5.88	5.95
95%CI*	5.65, 6.54	5.49, 6.29	5.59, 6.34
中央値	6.30	5.90	6.00
最小値, 最大値	1.95, 37.70	1.95, 106.00	1.95, 16.80
Day 29			
例数	184	189	184
GM level	20.32	25.23	5.80
95%CI*	18.60, 22.21	22.78, 27.94	5.42, 6.21
中央値	20.20	25.60	5.90
最小値, 最大値	4.10, 106.50	4.30, 431.60	1.95, 40.40
GMFR	3.36	4.29	0.98
95%CI*	3.05, 3.69	3.87, 4.76	0.95, 1.01
Day 43			
例数	175	181	180
GM level	169.46	198.13	5.74
95%CI*	156.25, 183.79	182.865, 214.68	5.36, 6.14
中央値	186.30	204.30	5.90
最小値, 最大値	33.80, 487.00	20.10, 487.00	1.95, 17.80
GMFR	27.46	33.51	0.97
95%CI*	24.86, 30.33	30.37, 36.96	0.95, 1.00
Day 57			
例数	176	177	175
GM level	123.89	147.42	5.86
95%CI*	113.07, 135.75	134.47, 161.61	5.46, 6.29
中央値	136.00	166.10	5.90
最小値, 最大値	21.40, 456.00	23.10, 487.00	1.95, 62.50
GMFR	20.39	25.04	0.98
95%CI*	18.31, 22.70	22.51, 27.86	0.94, 1.03

GMFR : 幾何平均増加倍率、CI : 信頼区間

*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

注意 : 本剤の承認された用法及び用量は「初回免疫 : 1 回 0.5mL を 2 回、通常、4 週間の間隔において、筋肉内に接種する。
追加免疫 : 1 回 0.25mL を筋肉内に接種する。」である。

■ 結合中和抗体価（SARS-CoV-2 特異的結合抗体に関する PP 対象集団）

	本剤 50 μ g 群（179 例）	本剤 100 μ g 群（186 例）	プラセボ群（181 例）
Day 1			
例数	179	186	181
GMT	20.3	20.0	20.0
95%CI* ¹	19.9, 20.7	NE, NE	NE, NE
中央値	20.0	20.0	20.0
最小値, 最大値	20, 120	20, 20	20, 20
Day 29			
例数	168	180	178
GM level	113.4	149.3	21.0
95%CI* ¹	94.6, 136.0	126.5, 176.2	19.7, 22.3
中央値	120.0	160.0	20.0
最小値, 最大値	20, 1280	20, 1280	20, 960
GMFR	5.59	7.46	1.05
95%CI* ¹	4.65, 6.71	6.32, 8.81	0.99, 1.11
抗体陽転率			
例数 (%)	131 (78.0)	160 (88.9)	3 (1.7)
95%CI* ²	70.9, 84.0	83.4, 93.1	0.3, 4.8
Day 43			
例数	141	150	175
GMT	1144.7	1179.4	20.4
95%CI* ¹	1094.4, 1197.2	1130.5, 1230.5	19.6, 21.4
中央値	1280.0	1280.0	20.0
最小値, 最大値	240, 1280	160, 1280	20, 960
GMFR	56.23	58.97	1.02
95%CI* ¹	53.29, 59.34	56.52, 61.52	0.98, 1.07
Day 57			
例数	150	152	171
GMT	1091.0	1095.8	21.2
95%CI* ¹	1035.5, 1149.5	1038.8, 1155.9	19.8, 22.6
中央値	1280.0	1280.0	20.0
最小値, 最大値	240, 1280	200, 1280	20, 640
GMFR	53.65	54.79	1.06
95%CI* ¹	50.54, 56.95	51.94, 57.80	0.99, 1.13
抗体陽転率			
例数 (%)	150 (100)	152 (100)	3 (1.8)
95%CI* ²	97.6, 100.0	97.6, 100.0	0.4, 5.0

GMT：幾何平均抗体価、GMFR：幾何平均増加倍率、CI：信頼区間

抗体陽転率：ELISA による測定でベースライン抗体価の 4 倍以上の増加

*1 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

*2 Clopper-Pearson 法

（初回免疫承認時資料：2021 年 5 月）

注意：本剤の承認された用法及び用量は「初回免疫：1 回 0.5mL を 2 回、通常、4 週間の間隔において、筋肉内に接種する。
追加免疫：1 回 0.25mL を筋肉内に接種する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第 I/II 相試験（初回免疫）：1501 試験¹⁾

■ 試験概要

目的	本剤 0.5mL を 4 週間隔で 2 回筋肉内接種したときの安全性及び免疫原性を検討する
試験デザイン	無作為化、観察者盲検、プラセボ対照試験
対象・例数	SARS-CoV-2 ワクチン未接種の 20 歳以上の日本人健康成人（200 例） ・ 20 歳以上：65 歳未満 140 例（本剤群 100 例、プラセボ群 40 例） ・ 65 歳以上：60 例（本剤群 50 例、プラセボ群 10 例）
主な選択基準	・ 同意取得時点で 20 歳以上である者 ・ 日本人の健康成人男女 ・ 既往歴、身体診察（バイタルサイン及び臨床検査を含む）及び治験責任医師又は治験分担医師の臨床判断により治験への組入れ時点で健康状態が良好である者 ・ 本治験の内容が説明された後、治験手順が行われる前に、同意・説明文書及び必要なプライバシーの承認に被験者による署名及び日付記入ができる者 ・ 治験の内容を理解し、それを遵守する能力がある者、かつ追跡期間中も治験に参加可能な者
主な除外基準	・ 過去に他の SARS-CoV-2 又は他の研究目的の新型コロナウイルスに対するワクチン接種を受けた者 ・ 治験薬接種前 30 日以内に COVID-19 患者と濃厚接触した者 ・ 過去に SARS-CoV-2 感染陽性と判定された者、又は、治験薬接種前の検査において SARS-CoV-2 感染陽性と判定された者 ・ COVID-19 の予防のため、現在、その他の治験薬の投与を受けている者 ・ 治験参加前 30 日以内に海外渡航歴のある者 ・ 除外基準に該当する既往歴や検査結果がある被験者
方法	対象を 20 歳以上 65 歳未満（本剤群 100 例、プラセボ群 40 例）及び 65 歳以上（本剤群 50 例、プラセボ群 10 例）に層別して本剤群又はプラセボ群に無作為に割り付け、それぞれ 0.5mL を 4 週間隔で 2 回筋肉内に接種した。
主要評価項目	安全性： ・ 各接種後 7 日間の局所性及び全身性の特定有害事象 ・ 各接種後 28 日間のその他の有害事象 免疫原性： ・ 2 回目接種 28 日後の特異的結合抗体価により評価した本剤の免疫原性：幾何平均値（GMT）、幾何平均増加倍率（GMFR）及び抗体陽転率（SCR）
解析計画	解析対象集団： 本試験では、解析対象集団として「最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）」、「治験実施計画書に適合した（per-protocol：PP）対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」の 3 種類の解析対象集団を設ける。「FAS」は、「無作為化され、治験薬が接種されたすべての被験者」として定義する。免疫原性の解析の解析対象集団として用いる「PP 対象集団」は、「FAS のうち、免疫原性の評価に影響を与える重大な治験実施計画書からの逸脱がなく、評価可能な免疫原性のデータがある被験者」と定義する。安全性データの解析の解析対象集団として用いる「安全性データの解析対象集団」は、「治験薬が接種された被験者」として定義する。

解析計画	<p>安全性：</p> <p>「安全性データの解析対象集団」を対象として、以下の解析を行う。 注射部位の特定有害事象について、治験薬の各回接種後の発現時期別及び期間全体（接種日及び接種日後6日間）での発現頻度の集計を行う。 治験薬のそれぞれの接種28日後までに発現したその他の有害事象はICH国際医薬用語集（MedDRA）を用いて読み替え、器官別大分類（System Organ Class）及び基本語（Preferred Term）で要約する。 SARS-CoV-2に感染した被験者の割合を要約する。 バイタルサイン及び臨床検査については、計量値については、検査値及び接種前後差の要約統計量を評価時点ごとに算出する。また、計数値については、接種前後のシフトテーブルを作成する。</p>
	<p>免疫原性：</p> <p>「PP対象集団」を対象として、それぞれの評価項目の各時点における各治療群の抗体陽転率（SCR）について、頻度集計を行い、点推定値及び両側95%信頼区間を算出する。また、それぞれの評価項目の各時点における各治療群の抗体価の測定値及び接種開始からの増加倍率について、幾何平均値（GMT）、幾何平均増加倍率（GMFR）、要約統計量及び両側95%信頼区間を算出する。</p>

■ 安全性

安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した200例で評価した。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、本剤群でいずれかの接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は表のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は1～3日であった。

主な副反応の発現状況

	1回目				2回目			
	本剤群 (N=150) n (%)		プラセボ群 (N=50) n (%)		本剤群 (N=147) n (%)		プラセボ群 (N=50) n (%)	
	全体	グレード3以上 ^{a)}	全体	グレード3以上 ^{a)}	全体	グレード3以上 ^{a)}	全体	グレード3以上 ^{a)}
注射部位疼痛	124 (82.7)	2 (1.3)	3 (6.0)	0	125 (85.0)	6 (4.1)	1 (2.0)	0
頭痛	20 (13.3)	0	0	0	70 (47.6)	10 (6.8)	5 (10.0)	0
疲労	28 (18.7)	0	5 (10.0)	0	93 (63.3)	26 (17.7)	4 (8.0)	0
筋肉痛	56 (37.3)	1 (0.7)	2 (4.0)	0	73 (49.7)	10 (6.8)	5 (10.0)	0
関節痛	12 (8.0)	0	0	0	47 (32.0)	11 (7.5)	0	0
悪寒	8 (5.3)	0	1 (2.0)	0	74 (50.3)	7 (4.8)	0	0
発熱 ^{b)}	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (2.0)	1 (2.0)	59 (40.1)	8 (5.4)	0	0

N=評価例数（電子日誌により評価した例数）、n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

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

各接種後7日間の局所性及び全身性の特定有害事象（主要評価項目）

1) 局所性特定有害事象

1 回目又は 2 回目接種後の注射部位（局所性）の特定有害事象は、本剤群の被験者の 138 例（92.0%）で報告され、本剤群でプラセボ群よりも多く認められた。

各接種後7日以内に発現した局所性の特定有害事象

	1 回目				2 回目			
	本剤群 (N=150) n (%)		プラセボ群 (N=50) n (%)		本剤群 (N=147) n (%)		プラセボ群 (N=50) n (%)	
	全体	グレード 3 以上 ^{a)}	全体	グレード 3 以上 ^{a)}	全体	グレード 3 以上 ^{a)}	全体	グレード 3 以上 ^{a)}
注射部位 疼痛	124 (82.7)	2 (1.3)	3 (6.0)	0	125 (85.0)	6 (4.1)	1 (2.0)	0
リンパ 節症	17 (11.3)	0	2 (4.0)	0	15 (10.2)	0	3 (6.0)	0
紅斑/ 発赤	3 (2.0)	0	0	0	26 (17.7)	5 (3.4)	0	0
硬結	9 (6.0)	0	0	0	19 (12.9)	0	0	0
腫脹	16 (10.7)	2 (1.3)	0	0	24 (16.3)	4 (2.7)	0	0

N=評価例数（電子日誌により評価した例数）、n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

各接種後7日以内に発現した本剤群における年齢別の局所性の特定有害事象

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

N=評価例数（電子日誌により評価した例数）、n=発現例数

各接種後7日以内に発現した本剤群における男女別の局所性の特定有害事象

n (%)	1 回目		2 回目	
	男性 (N=85)	女性 (N=65)	男性 (N=84)	女性 (N=63)
注射部位疼痛	70 (82.4)	54 (83.1)	69 (82.1)	56 (88.9)
リンパ節症	9 (10.6)	8 (12.3)	10 (11.9)	5 (7.9)
紅斑/発赤	0	3 (4.6)	8 (9.5)	18 (28.6)
硬結	5 (5.9)	4 (6.2)	8 (9.5)	11 (17.5)
腫脹	6 (7.1)	10 (15.4)	8 (9.5)	16 (25.4)

N=評価例数（電子日誌により評価した例数）、n=発現例数

2) 全身性特定有害事象

1回目又は2回目接種後の全身性の特定有害事象は、本剤群の被験者の大部分128例(85.3%)で報告され、プラセボ群よりも本剤群で多く認められた。

各接種後7日以内に発現した全身性の特定有害事象

	1回目				2回目			
	本剤群 (N=150) n (%)		プラセボ群 (N=50) n (%)		本剤群 (N=147) n (%)		プラセボ群 (N=50) n (%)	
	全体	グレード 3以上 ^{a)}	全体	グレード 3以上 ^{a)}	全体	グレード 3以上 ^{a)}	全体	グレード 3以上 ^{a)}
発熱 ^{b)}	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (2.0)	1 (2.0)	59 (40.1)	8 (5.4)	0	0
疲労	28 (18.7)	0	5 (10.0)	0	93 (63.3)	26 (17.7)	4 (8.0)	0
筋肉痛	56 (37.3)	1 (0.7)	2 (4.0)	0	73 (49.7)	10 (6.8)	5 (10.0)	0
関節痛	12 (8.0)	0	0	0	47 (32.0)	11 (7.5)	0	0
悪心/ 嘔吐	1 (0.7)	0	0	0	6 (4.1)	0	0	0
悪寒	8 (5.3)	0	1 (2.0)	0	74 (50.3)	7 (4.8)	0	0
頭痛	20 (13.3)	0	0	0	70 (47.6)	10 (6.8)	5 (10.0)	0

N=評価例数(電子日誌により評価した例数)、n=発現例数

a) 重症度が「重度(日常生活を妨げる)」以上として報告された事象

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

各接種後7日以内に発現した本剤群における年齢別の全身性の特定有害事象

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

N=評価例数(電子日誌により評価した例数)、n=発現例数

a) 口腔内体温が38℃以上

各接種後7日以内に発現した本剤群における男女別の全身性の特定有害事象

n (%)	1回目		2回目	
	男性 (N=85)	女性 (N=65)	男性 (N=84)	女性 (N=63)
発熱 ^{a)}	1 (1.2)	2 (3.1)	23 (27.4)	36 (57.1)
疲労	12 (14.1)	16 (24.6)	48 (57.1)	45 (71.4)
筋肉痛	27 (31.8)	29 (44.6)	36 (42.9)	37 (58.7)
関節痛	7 (8.2)	5 (7.7)	18 (21.4)	29 (46.0)
悪心/嘔吐	0	1 (1.5)	3 (3.6)	3 (4.8)
悪寒	3 (3.5)	5 (7.7)	37 (44.0)	37 (58.7)
頭痛	6 (7.1)	14 (21.5)	32 (38.1)	38 (60.3)

N=評価例数(電子日誌により評価した例数)、n=発現例数

a) 口腔内体温が38℃以上

各接種後 28 日間のその他の有害事象（主要評価項目）

1 回目又は 2 回目接種後の 28 日間における非特定有害事象の発現頻度は、本剤群とプラセボ群で概して同程度であった。プラセボ群より本剤群で 2% 以上発現頻度の高かった非特定有害事象は、注射部位そう痒感（プラセボ群 0%、本剤群 6.0%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない非特定有害事象（副反応）については、本剤群で 27 例（18.0%）（事象名：注射部位そう痒感 9 例、胸部不快感、注射部位発疹、注射部位熱感、頻尿及び口咽頭痛各 2 例、リンパ節症、動悸、回転性めまい、結膜出血、高眼圧症、腹部膨満、消化不良、口の感覚鈍麻、腋窩痛、注射部位内出血、注射部位紅斑、ワクチン接種部位そう痒感、浮動性めまい及び感覚鈍麻各 1 例）、プラセボ群で 1 例（2.0%）（事象名：関節痛及び頸部痛各 1 例）報告された。いずれの副反応も軽度から中等度であり、転帰は回復であった。副反応の多くは、注射部位反応に関連した有害事象であり、それ以外に認められた事象は本剤群とプラセボ群で明らかな差は無く、2 回目接種後の発現頻度の増加は認められなかった。

一般臨床検査（血液学的検査及び生化学検査）について、本剤群の 1 例において治験医師により有害事象（AST 上昇及び ALT 上昇）として報告されたが、いずれの事象も軽度で、転帰は回復であり、治験薬との因果関係は否定された。

なお、2 回目接種 28 日後までに死亡を含む重篤な有害事象は報告されなかった。また 2 回目接種 28 日後までに SARS-CoV-2 に感染した被験者は、いずれの群でも認められなかった。

■ 免疫原性

2 回目接種から 28 日後の SARS-CoV-2 に対する血清結合抗体価及び野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の幾何平均値（GMT）、幾何平均増加倍率（GMFR）及び抗体陽転率（SCR）を検討した。

1) 2 回目接種 28 日後のスパイクタンパク特異的結合抗体価（主要評価項目）

本治験では結合抗体価として、SARS-CoV-2 スパイクタンパク質特異的結合アッセイにより測定した血清 IgG 抗体価を測定した。本剤群において、2 回目接種 28 日後の GMT は 813.05、GMFR は 1009.25 倍であり、ベースラインから上昇した。また、SCR は 100% であった。以上により、本剤の 2 回接種によって血清 IgG 抗体価が誘導されることが示された。結合抗体価である血清 IgG 抗体価の 2 回目接種 28 日後の GMT、GMFR 及び SCR は、高齢者（65 歳以上）及び非高齢者（20～64 歳）のいずれにおいても、本剤群でベースラインから上昇し、高齢者と非高齢者で同程度であった。

ベースライン及び 2 回目接種 28 日後の SARS-CoV-2 血清結合抗体価

		プラセボ群			本剤群		
		全年齢 (N=49)	20～64 歳 (N=39)	65 歳以上 (N=10)	全年齢 (N=147)	20～64 歳 (N=98)	65 歳以上 (N=49)
ベース ライン	GMT [両側 95%CI]	0.67 [0.58, 0.77]	0.67 [0.57, 0.79]	0.66 [0.48, 0.91]	0.81 [0.70, 0.93]	0.78 [0.66, 0.93]	0.86 [0.66, 1.12]
	GMT [両側 95%CI]	0.60 [0.53, 0.68]	0.59 [0.52, 0.67]	0.66 [0.48, 0.91]	813.05 [759.31, 870.60]	810.61 [750.45, 875.60]	817.95 [711.35, 940.52]
2 回目 接種 28 日後	GMFR [両側 95%CI]	0.90 [0.83, 0.98]	0.88 [0.79, 0.98]	1.00 [0.93, 1.07]	1009.25 [865.11, 1177.40]	1037.79 [867.37, 1241.69]	954.51 [706.61, 1289.37]
	SCR ^{a)} n (%) [両側 95%CI]	1 [2.0] [0.1, 10.9]	1 [2.6] [0.1, 13.5]	0 [0.0, 30.8]	147 (100) [97.5, 100.0]	98 (100) [96.3, 100.0]	49 (100) [92.7, 100.0]

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

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

2) 2回目接種28日後の中和抗体価（副次評価項目）

本治験では中和抗体として、野生型ウイルス中和アッセイにより測定された SARS-CoV-2 に対する血清中和抗体価（MN₅₀価）を測定した。本剤群において、2回目接種28日後の GMT は 1731.1、GMFR は 21.7 倍であり、ベースラインから上昇した。また、SCR は 100%であった。以上により、本剤の2回接種によって中和抗体が誘導されることが示された。SARS-CoV-2 に対する中和抗体価の2回目接種28日後の GMT、GMFR 及び SCR は、高齢者及び非高齢者のいずれにおいても、本剤群でベースラインから上昇し、高齢者と非高齢者で同程度であった。

ベースライン及び2回目接種28日後の SARS-CoV-2 血清中和抗体価

		プラセボ群			本剤群		
		全年齢 (N=49)	20～64 歳 (N=39)	65 歳以上 (N=10)	全年齢 (N=147)	20～64 歳 (N=98)	65 歳以上 (N=49)
ベース ライン	GMT [両側 95%CI]	79.9 [79.9, 79.9]	79.9 [79.9, 79.9]	79.9 [79.9, 79.9]	79.9 [79.9, 79.9]	79.9 [79.9, 79.9]	79.9 [79.9, 79.9]
2 回目 接種 28 日後	GMT [両側 95%CI]	79.9 [79.9, 79.9]	79.9 [79.9, 79.9]	79.9 [79.9, 79.9]	1731.1 ^{b)} [1579.0, 1897.8]	1727.4 ^{c)} [1549.0, 1926.5]	1738.3 [1459.9, 2069.8]
	GMFR [両側 95%CI]	1.0 [1.0, 1.0]	1.0 [1.0, 1.0]	1.0 [1.0, 1.0]	21.7 ^{b)} [19.8, 23.8]	21.6 ^{c)} [19.4, 24.1]	21.8 [18.3, 25.9]
	SCR ^{a)} n (%) [両側 95%CI]	0 [0.0, 7.3]	0 [0.0, 9.0]	0 [0.0, 30.8]	146 ^{b)} (100) [97.5, 100.0]	97 ^{c)} (100) [96.3, 100.0]	49 (100) [92.7, 100.0]

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

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

b) 評価例数は 146 例、c) 評価例数は 97 例

海外第Ⅲ相試験（初回免疫）：301 試験（海外データ）²⁾

■ 試験概要

目的	本剤の有効性、安全性、免疫原性をプラセボと比較して評価する
試験デザイン	無作為化、層別、観察者盲検、プラセボ対照試験（米国の 99 施設）
対象・例数	SARS-CoV-2 ワクチン未接種の 18 歳以上で、SARS-CoV-2 感染既往歴がなく、SARS-CoV-2 感染や COVID-19 の重症化リスクが高い者*30,351 例 ・本剤群：15,181 例 ・プラセボ群：15,170 例 *重症化リスクが高い被験者を 25～50%組み入れることとした。重症化リスクの高い被験者は、65 歳以上の被験者、又は 65 歳未満で糖尿病（1 型、2 型又は妊娠糖尿病）、重大な心疾患、慢性肺疾患、重度の肥満、肝疾患、ヒト免疫不全ウイルス感染などの合併症を有する被験者とした。
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠の可能性がない女性又は、妊娠の可能性のある女性では以下 4 点を満たす <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング時及び 1 回目接種時の妊娠検査陰性 ・1 回目接種前の 28 日間、妊娠につながる行為をしていない ・現在、適切な避妊を行っており、2 回目の接種後 3 ヶ月迄、適切な避妊を行うことに同意している ・現在、授乳を行っていない ・健康な成人又は既存疾患のある成人では安定した状態*にある者 *安定した状態：登録前の 3 ヶ月間、病状悪化のため治療法の変更や入院の必要がなかった状態
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニングの前の 72 時間以内に急性疾患又は 38℃以上の発熱を認めた者 ・妊娠中又は授乳中の者 ・SARS-CoV-2 感染の既往がある者 ・コロナウイルス（SARS-CoV、MERS-CoV）ワクチン投与の既往がある、又は他の COVID-19 予防・治療に関する臨床試験に登録している者（含・登録予定者） ・アナフィラキシー、蕁麻疹、又はワクチン又はその添加剤に対する重大な副反応の経験がある者、又はそれが疑われるアレルギー歴や病歴がある者 ・出血性疾患を有する者 ・1 回目接種の前後 28 日以内に非研究ワクチンを接種した者、又は接種する予定がある者 ・登録日の 28 日以内に他の臨床試験に参加した者 ・免疫抑制状態又は免疫不全状態、無脾症、再発性の重度の感染症を認める者 ・スクリーニング前の 6 ヶ月以内に、全身性免疫抑制剤又は免疫修飾薬を合計 14 日以上投与された者 ・スクリーニング日前の 3 ヶ月以内に免疫グロブリン製剤又は血液製剤を投与された者 ・スクリーニング前の 28 日以内に 450mL 以上の輸血を受けた者
方法	<ul style="list-style-type: none"> ・対象を、年齢と COVID-19 の重症化リスクを無作為化因子^{注)}として 1:1 の比率で本剤群又はプラセボ群に無作為に割り付け、それぞれ 2 回、筋肉内に接種した（接種間隔：28 日、接種量 0.5mL）。 ・スクリーニング時、1 日目、29 日目、57 日目、209 日目、394 日目、及び 759 日目に採血を、また、接種 1 回目と 2 回目の投与前、あるいは COVID-19 様症状を認めた場合に鼻咽頭スワブを採取し、RT-PCR による COVID-19 の感染評価を行った。 ・また、電子日記を貸与し、2 回のそれぞれの接種後 7 日間の副反応モニタリングを行い、8 日目、15 日目、22 日目、36 日目、及び 43 日目には電話による有害事象と COVID-19 の評価を行った。 <p>注) 無作為化因子：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 65 歳以上の者 ・ 65 歳未満の者（COVID-19 の重症化リスクを有する者） ・ 65 歳未満の者（COVID-19 の重症化リスクを有さない者）

<p>主要評価項目</p>	<p><u>有効性：</u> 治験薬の2回目接種14日後以降に発症した初回のCOVID-19の予防効果（SARS-CoV-2による感染症に対するワクチンの有効性）。COVID-19は以下の基準を満たした症候性疾患と定義した。 ・被験者に、発熱（38℃以上）、悪寒、筋肉痛、頭痛、咽喉痛、新たな嗅覚及び味覚障害の全身性症状が2つ以上発現した、又は ・呼吸器系の徴候/症状（咳嗽、息切れ又は呼吸困難）が1つ以上、又は、肺炎が臨床所見又は放射線画像で確認されている 上記2つのいずれかに加え ・被験者は、鼻咽頭ぬぐい液検体、鼻腔ぬぐい液検体又は唾液検体（又は入院している場合は呼吸器検体）のうち1つ以上でRT-PCR検査によりSARS-CoV-2陽性が認められていること</p> <p><u>安全性：</u> ・治験薬各接種7日以内に発現した局所性及び全身性の特定有害事象 ・治験薬各接種後28日までの非特定有害事象 ・全治験期間の中止に至った非特定有害事象 ・全試験期間の重篤な有害事象</p>
<p>副次評価項目</p>	<p><u>有効性：</u> ・重症COVID-19発症予防に対する本剤の有効性。治験薬の2回目接種14日後以降（主要評価項目と同様）に発症した初回の重症COVID-19は、以下のいずれかを満たすことと定義した。 ・重症の全身性疾患を示す臨床徴候、呼吸数30分以上、心拍数125分以上、海面レベルの室内気でのSpO₂が93%以下、又は動脈血酸素分圧の吸入酸素濃度に対する比率（PaO₂/FIO₂）が300mmHg未満、又は ・呼吸不全又は急性呼吸窮迫症候群〔高流量酸素療法、非侵襲的換気又は機械的換気、又は体外式膜型人工肺が必要と定義〕、ショックの所見（収縮期血圧90mmHg未満、拡張期血圧が60mmHg未満、又は昇圧薬を必要とする）、又は ・重大な急性の腎機能障害、肝機能障害又は神経機能障害、又は ・集中治療室への入院又は死亡 ・治験薬の2回目接種14日後以降に発症した初回のCOVID-19又はSARS-CoV-2感染に対する本剤の有効性（COVID-19（主要評価項目での定義）と、無症候性SARS-CoV-2感染〔Day1の鼻咽頭ぬぐい液検体のSARS-CoV-2感染が陰性であり、かつSARS-CoV-2ヌクレオカプシドタンパクに特異的なリガンド結合アッセイにより測定したSARS-CoV-2に対する結合抗体価の陽転と定義〕を組み合わせたもの） ・治験薬の2回目接種14日後以降に発症した、副次的に定義したCOVID-19に対する本剤の有効性。COVID-19の副次的定義は以下のとおりとした。 発熱（体温38℃以上）又は悪寒、咳嗽、息切れ又は呼吸困難、疲労、筋肉痛又は身体痛、頭痛、新たな味覚又は嗅覚の消失、咽喉痛、鼻閉又は鼻漏、悪心又は嘔吐、下痢の全身症状のうち1つ以上発現した、かつ 鼻咽頭ぬぐい液検体、鼻腔ぬぐい液検体、又は唾液検体（又は入院している場合は呼吸器検体）のうち1つ以上でRT-PCR検査でSARSCoV-2陽性が認められた。 ・治験薬の2回目接種14日後以降に発症したCOVID-19合併症を直接の起因とする死亡の予防に対する本剤の有効性 ・治験薬初回接種14日後以降に発症した初回のCOVID-19の予防に対する本剤の有効性 ・SARS-CoV-2ヌクレオカプシドに対する血清学的抗体価により決定されるSARS-CoV-2感染歴の有無を問わない、治験薬の2回目接種14日後以降に発症した初回のCOVID-19の予防に対する本剤の有効性 ・治験薬の2回目接種14日後以降に確認された初回の無症候性の（COVID-19を規定する症状がない）SARS-CoV-2感染の予防に対する本剤の有効性。SARS-CoV-2感染の定義は以下のとおりとした。 Day1の鼻咽頭ぬぐい液検体のSARS-CoV-2感染が陰性であり、かつSARS-CoV-2ヌクレオカプシドタンパクに特異的なリガンド結合アッセイにより測定したSARS-CoV-2に対する結合抗体価の陽転</p> <p><u>免疫原性：</u> ・Day1、Day29、Day57、Day209、Day394及びDay759のSARS-CoV-2特異的中和抗体の幾何平均抗体価（GMT） ・Day29、Day57、Day209、Day394及びDay759のDay1に対するSARS-CoV-2特異的中和抗体の幾何平均増加倍率（GMFR） ・Day1、Day29、Day57、Day209、Day394及びDay759のSタンパク特異的結合抗体価又はGMT ・Day29、Day57、Day209、Day394及びDay759のDay1に対するSタンパク質特異的結合抗体価のGMFR</p>

解析計画

統計学的仮説：

有効性の主要目的について、本試験の帰無仮説は、初回の COVID-19 発症に対する本剤の有効性は 30%以下（すなわち、有効性に関する H_0 ：有効率 ≤ 0.3 ）とした。

中間解析又は主解析のいずれかにおいて、有効性の CI の下限が 30%を上回った場合、本治験は有効性の主要評価項目を達成したとみなすこととした。COVID-19 発症に対する有効性の主解析では、2 回目接種の 14 日後以降の COVID-19 発症例を対象とした。有効性は、主要評価項目のハザードの減少率（プラセボ群に対する本剤群）と定義した。同様に、帰無仮説は以下のとおりである。

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

層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、本剤群とプラセボ群の接種群間差 n （ハザード比）を片側 0.025 の有意水準で評価した。

中間解析：

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

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

いずれかの中間解析で有効性が検証された場合でも治験を早期中止しないこととした。中間解析で有効性が検証された場合、その後の中間解析又は主要解析は補足的な位置づけとすることとした。

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

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

解析対象集団：

無作為割付集団：被験者の治療状況にかかわらず、無作為割付されたすべての被験者
最大の解析対象集団 (FAS)：無作為割付けされ、治験薬を 1 回以上接種されたすべての被験者。無作為割付けされた群に従って解析した。

mITT 集団：FAS のうち、治験薬初回接種前の Day 1 時点で COVID-19 感染の免疫学的又はウイルス学的エビデンスが認められなかった（すなわち、Day 1 の鼻咽喉ぬぐい液の検査陰性かつ/又は SARS-CoV-2 スクレオカプシドに対する結合抗体が検出限界未満又は定量下限 [LLOQ]) すべての被験者。無作為割付けされた群に従って解析した。

PP 対象集団：mITT のうち、スケジュール通りに治験薬の規定接種を受け、治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者とした。無作為割付けされた群に従って解析した。

免疫原性解析集団：FAS のうち、本剤の免疫原性を特徴付けるためにサンプリングされ、治験薬の初回接種前及び初回接種後に有効な免疫原性検査結果がある被験者。重要な又は主要な免疫原性又は試験データに影響を及ぼす重大な治験実施計画書からの逸脱があった被験者は、免疫原性解析集団から除外した。免疫原性データを解析する前に、免疫原性解析集団の詳細を記録した。

特定安全性データの解析対象集団：無作為化され、治験薬を 1 回以上接種し、特定有害事象のデータが得られた被験者で構成された。特定安全性データの解析対象集団は特定有害事象の解析に使用し、実際に接種された治験薬に対応する群に被験者を含めた。

安全性データの解析対象集団：無作為化され、治験薬を 1 回以上接種した被験者。安全性データの解析対象集団は、特定有害事象を除くすべての安全性データの解析に使用した。実際に接種された治験薬に対応する群に被験者を含めた。

	<p>有効性解析：有効性解析は FAS、mITT 及び PP 対象集団を対象に実施し、被験者は無作為割付けされた群に含めた。有効性の主要評価項目の解析対象集団は PP 対象集団とした。</p> <p>安全性解析：安全性及び反応原性は、特定有害事象（局所性及び全身性）、非特定有害事象、重篤な有害事象、MAAE、中止に至った有害事象、バイタルサイン異常、及び身体所見を含むすべての関連パラメータにより評価する。</p> <p>特定安全性データの解析対象集団で実施する特定有害事象の要約を除き、すべての安全性解析は安全性データの解析対象集団で実施した。すべての安全性解析は、特に明記しない限り、接種群別及び該当する場合は投与コホート別に実施した。</p> <p>免疫原性解析：免疫原性の副次評価項目は、特に明記しない限り、免疫原性解析集団を用いて、接種群別、該当する場合は投与コホート別、ベースラインの SARS-CoV-2 の血清状態別に解析した。</p>
--	--

■ 患者背景（登録時）

項目		プラセボ群 (15,170 例)	本剤群 (15,181 例)	全体 (30,351 例)	
性別 [例数 (%)]	男性	8,062 (53.1)	7,923 (52.2)	15,985 (52.7)	
	女性	7,108 (46.9)	7,258 (47.8)	14,366 (47.3)	
年齢 (歳)	平均値 (範囲)	51.3 (18~95)	51.4 (18~95)	51.4 (18~95)	
年齢層と COVID-19 の重症化リスク [例数 (%)]	18~64 歳、リスクなし	8,886 (58.6)	8,888 (58.5)	17,774 (58.6)	
	18~64 歳、リスクあり	2,535 (16.7)	2,530 (16.7)	5,065 (16.7)	
	65 歳以上	3,749 (24.7)	3,763 (24.8)	7,512 (24.8)	
人種 [例数 (%)]	白人	11,955 (79.1)	12,029 (79.2)	24,024 (79.2)	
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	1,527 (10.1)	1,563 (10.3)	3,090 (10.2)	
	アジア人	731 (4.8)	651 (4.3)	1,382 (4.6)	
	アメリカ先住民又はアラスカ先住民	121 (0.8)	112 (0.7)	233 (0.8)	
	ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島の住民	32 (0.2)	35 (0.2)	67 (0.2)	
	多民族	321 (2.1)	315 (2.1)	636 (2.1)	
	その他	316 (2.1)	321 (2.1)	637 (2.1)	
	未報告・不明	127 (0.8)	155 (1.0)	282 (0.9)	
COVID-19 のリスク因子 [例数 (%)]	慢性肺疾患	744 (4.9)	710 (4.7)	1,454 (4.8)	
	心臓病	744 (4.9)	752 (5.0)	1,496 (4.9)	
	糖尿病	1,440 (9.5)	1,435 (9.5)	2,875 (9.5)	
	肝疾患	96 (0.6)	100 (0.7)	196 (0.6)	
	HIV 感染症	87 (0.6)	92 (0.6)	179 (0.6)	
	重度の肥満	1,021 (6.7)	1,025 (6.8)	2,046 (6.7)	
	BMI* (例数)	29.3 ± 6.7 (15,007)	29.3 ± 6.9 (14,985)	29.3 ± 6.8 (29,992)	
SARS-CoV-2 感染状況 [例数 (%)]	SARS-CoV-2	陰性	14,598 (96.2)	14,550 (95.8)	29,148 (96.0)
		陽性	337 (2.2)	343 (2.3)	680 (2.2)
		データなし	235 (1.5)	288 (1.9)	523 (1.7)
	RT-PCR 検査	陰性	14,923 (98.4)	14,917 (98.3)	29,840 (98.3)
		陽性	95 (0.6)	87 (0.6)	182 (0.6)
		データなし	152 (1.0)	177 (1.2)	329 (1.1)
	血清学的アッセイ	陰性	14,726 (97.1)	14,690 (96.8)	29,416 (96.9)
		陽性	303 (2.0)	305 (2.0)	608 (2.0)
		データなし	141 (0.9)	186 (1.2)	327 (1.1)

*平均値 ± 標準偏差

■ 患者背景（層別化グループ別：登録時）

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

■有効性

(1) 独立判定委員会判定による COVID-19 の発症予防（主要評価項目）

主要評価項目であるワクチンの有効性は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、2 回目接種後 14 日以降に発症した COVID-19 確定例を対象に評価した。中間解析は COVID-19 確定例が 95 例、主要解析（主解析）は 196 例、集積した時点で実施し、SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチンの有効性を評価した。なお、中間解析時及び主要解析（主解析）時の 2 回目接種後の追跡期間（中央値）はそれぞれ 49 日と 64 日であった。

■ SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性（主要評価項目）

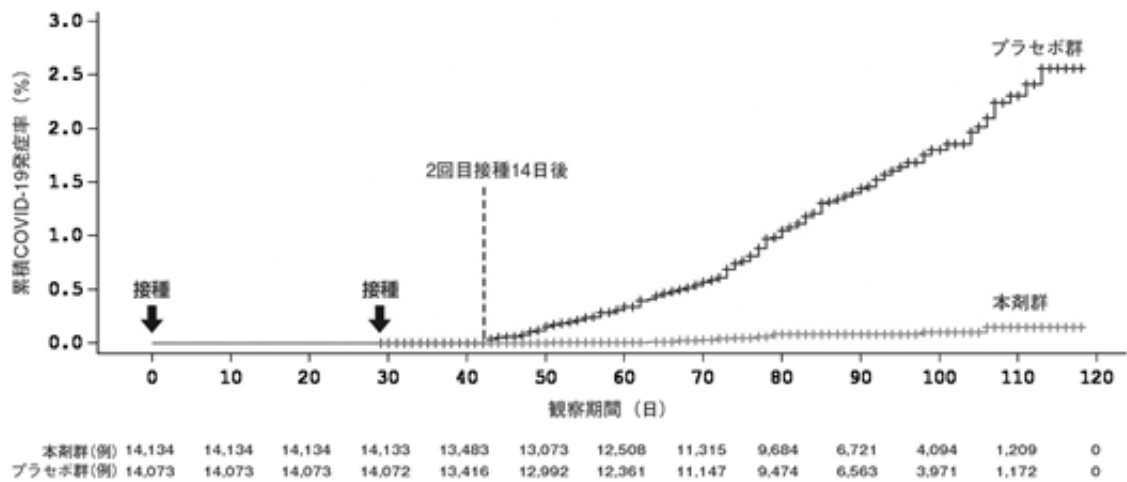
	本剤群		プラセボ群		ワクチンの有効性 (%) [信頼区間] ^{a)}
	解析対象 (例)	COVID-19 確定例 (例)	解析対象 (例)	COVID-19 確定例 (例)	
中間解析	13,934	5	13,883	90	94.5 [81.8,98.3]
主要解析	14,134	11	14,073	185	94.1 [89.3,96.8]

COVID-19 確定例：RT-PCR 検査陽性かつ 2 つ以上の全身症状又は 1 つ以上の呼吸器症状を呈する症候性 COVID-19 で、2 回目接種から 14 日後以降に発症した症例

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

a) 投与群を共変量とし、年齢と COVID-19 重症化リスク (18~64 歳かつ重症化リスク因子なし、18~64 歳かつ重症化リスク因子あり、65 歳以上) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出。中間解析は 99.1% 信頼区間、主要解析は 95% 信頼区間。

■ 2 回目接種後 14 日以降の発症についての判定委員会による評価に基づく 1 回目の COVID-19 の累積発症率 (PP 解析対象集団) (主解析：2020 年 11 月 25 日)



(2) 重症 COVID-19 の発症予防（副次評価項目）

主解析の時点で、本試験で重症の COVID-19 が 30 例報告されており、すべてプラセボ群での発症であり、本剤群では認められず、重症の COVID-19 発症予防に対する有効性の点推定値は 100% であった。

■ 重症 COVID-19 の発症例数（副次評価項目）（PP 対象集団）（主解析：2020 年 11 月 25 日データセット）

	本剤群 (14,134 例)	プラセボ群 (14,073 例)
重症 COVID-19 発症例数 (例数)	0	30
ハザード比に基づく重症 COVID-19 発症予防率 (95%CI) *	100.0% (NE, 100.0)	

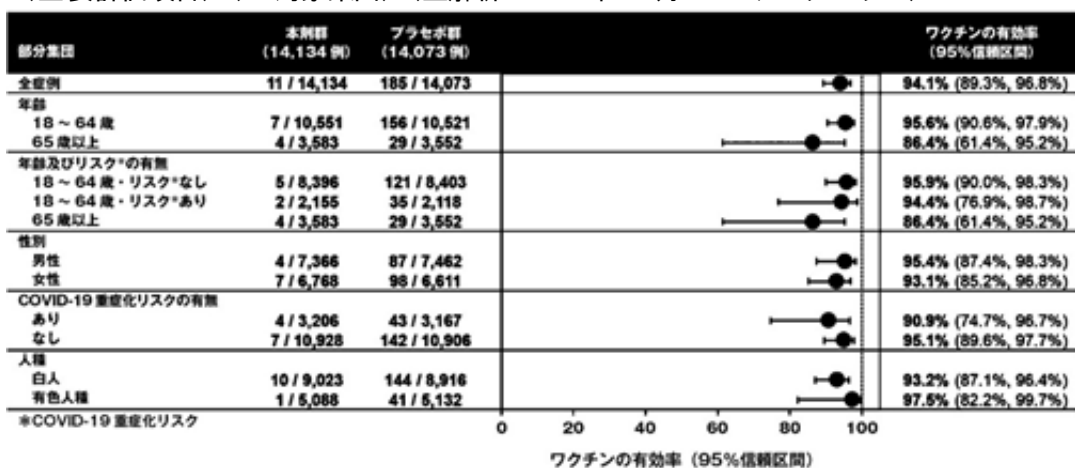
* 層別 Cox 比例ハザードモデル

NE：評価不能

(3) 有効性の主要評価項目の部分集団解析

主解析の時点における有効性の主要評価項目について、本剤の有効性は、被験者背景の各部分集団の層間で大きな違いはなかった。

■ COVID-19 発症予防効果に対する本剤の有効性の部分集団解析のフォレストプロット (主要評価項目) (PP 対象集団) (主解析：2020 年 11 月 25 日データセット)



■ COVID-19 発症予防効果に対する本剤の有効性の人種ごとの部分集団解析 (主要評価項目) (PP 対象集団) (主解析：2020 年 11 月 25 日データセット)

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

■ 免疫原性

2 回目接種 28 日後のスパイクタンパク特異的結合抗体価の主な結果は、下記のとおりであった。

■ 2 回目接種 28 日後の結合抗体価 (IgG 抗体価) (免疫原性解析集団) (副次評価項目)

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

CI：信頼区間、GMT：幾何平均値、GMFR：幾何平均増加倍率、SCR：抗体陽転率、N=解析対象例数、n=測定例数
GMT：2 回目接種後 28 日、GMFR：2 回目接種後 28 日 / 1 回目接種前
抗体価が定量下限 (LLOQ) 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた。

■ 安全性

副反応

安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した30,351例で評価した。各接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、本剤群でいずれかの接種後に発現頻度が20%を超えた又はグレード4が複数例に発現した副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は表のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は1～3日であった。

主な副反応の発現状況

	1回目						2回目					
	本剤群			プラセボ群			本剤群			プラセボ群		
	評価 例数	全体 n (%)	グレード 3以上 ^{a)}	評価 例数	全体 n (%)	グレード 3以上 ^{a)}	評価 例数	全体 n (%)	グレード 3以上 ^{a)}	評価 例数	全体 n (%)	グレード 3以上 ^{a)}
注射部位 疼痛	15164	12690 (83.7)	416 (2.7)	15151	2658 (17.5)	55 (0.4)	14673	12943 (88.2)	604 (4.1)	14562	2477 (17.0)	40 (0.3)
頭痛	15163	4951 (32.7)	271 (1.8)	15150	4027 (26.6)	196 (1.3)	14673	8602 (58.6)	659 (4.5)	14562	3410 (23.4)	162 (1.1)
疲労	15163	5635 (37.2)	151 (1.0)	15150	4133 (27.3)	105 (0.7)	14673	9582 (65.3)	1428 (9.7)	14560	3403 (23.4)	106 (0.7)
筋肉痛	15163	3441 (22.7)	90 (0.6)	15150	2071 (13.7)	47 (0.3)	14673	8508 (58.0)	1318 (9.0)	14560	1809 (12.4)	52 (0.4)
関節痛	15163	2511 (16.6)	61 (0.4)	15150	1783 (11.8)	37 (0.2)	14673	6284 (42.8)	770 (5.2)	14560	1569 (10.8)	44 (0.3)
悪寒	15163	1253 (8.3)	24 (0.2)	15150	878 (5.8)	14 (<0.1)	14673	6482 (44.2)	191 (1.3)	14560	809 (5.6)	17 (0.1)
発熱 ^{b)}	15164	115 (0.8)	15 (0.1)	15153	44 (0.3)	8 (<0.1)	14669	2278 (15.5)	215 (1.5)	14559	43 (0.3)	5 (<0.1)

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

b) 口腔内体温が38℃以上。グレード3を39℃～40℃、グレード4を40℃超とした。

各接種後7日間の局所性及び全身性の特定有害事象（主要評価項目）

特定有害事象は、1回以上治験薬の接種を受け、特定有害事象のデータが得られた被験者を対象に解析した。全特定有害事象の1回目接種後の発現頻度は、本剤群87.8%、プラセボ群48.1%であった。2回目接種後では本剤群92.2%、プラセボ群42.8%であった。

局所性の特定有害事象の1回目接種後の発現頻度は、本剤群84.2%、プラセボ群19.8%であった。2回目接種後では本剤群88.6%、プラセボ群18.8%であった。

全身性の特定有害事象の1回目接種後の発現頻度は、本剤群54.9%、プラセボ群42.2%であった。2回目接種後では本剤群79.4%、プラセボ群36.5%であった。

■ 1回目及び2回目接種後7日以内に報告された局所性の特定有害事象のグレード別の要約
 (主要評価項目) (特定安全性解析対象集団) (主解析: 2020年11月25日データセット)

[例数 (%)]	1回目接種後		2回目接種後	
	本剤群 (15,168例) [例数 (%)]	プラセボ群 (15,155例) [例数 (%)]	本剤群 (14,677例) [例数 (%)]	プラセボ群 (14,566例) [例数 (%)]
局所性の特定有害事象*	15,164	15,151	14,673	14,562
全グレードの局所性の特定有害事象	12,765 (84.2)	2,997 (19.8)	13,006 (88.6)	2,735 (18.8)
グレード1	10,731 (70.8)	2,837 (18.7)	8,778 (59.8)	2,581 (17.7)
グレード2	1,505 (9.9)	82 (0.5)	3,208 (21.9)	82 (0.6)
グレード3	529 (3.5)	78 (0.5)	1,020 (7.0)	72 (0.5)
グレード4	0	0	0	0
疼痛*	15,164	15,151	14,673	14,562
全グレード	12,690 (83.7)	2,658 (17.5)	12,943 (88.2)	2,477 (17.0)
グレード3	416 (2.7)	55 (0.4)	604 (4.1)	40 (0.3)
紅斑(発赤)*	15,163	15,151	14,673	14,562
全グレード	430 (2.8)	67 (0.4)	1,257 (8.6)	56 (0.4)
グレード3	42 (0.3)	13 (<0.1)	287 (2.0)	15 (0.1)
腫脹(硬化)*	15,163	15,151	14,673	14,562
全グレード	932 (6.1)	52 (0.3)	1,789 (12.2)	49 (0.3)
グレード3	82 (0.5)	6 (<0.1)	254 (1.7)	11 (<0.1)
リンパ節症*	15,163	15,151	14,673	14,562
全グレード	1,553 (10.2)	722 (4.8)	2,090 (14.2)	567 (3.9)
グレード3	49 (0.3)	27 (0.2)	67 (0.5)	19 (0.1)

1回目及び2回目接種の特定安全性解析対象集団: 安全性解析対象集団のうち、1回目又は2回目の治験薬が接種され、1回目又は2回目の治験薬接種後6日間の特定有害事象データ(電子日誌)を入力したすべての被験者

リンパ節症: ワクチンを接種した腕と同側の限局性腋窩腫脹又は圧痛

* 当該事象のデータを入力した曝露被験者数

■ 1回目及び2回目接種後7日以内に報告された全身性の特定有害事象のグレード別の要約
 (主要評価項目) (特定安全性解析対象集団) (主解析: 2020年11月25日データセット)

[例数 (%)]	1回目接種後		2回目接種後	
	本剤群 (15,168例) [例数 (%)]	プラセボ群 (15,155例) [例数 (%)]	本剤群 (14,677例) [例数 (%)]	プラセボ群 (14,566例) [例数 (%)]
全身性の特定有害事象*	15,167	15,155	14,677	14,565
全グレードの全身性の特定有害事象	8,320 (54.9)	6,399 (42.2)	11,652 (79.4)	5,323 (36.5)
グレード1	5,372 (35.4)	4,346 (28.7)	3,723 (25.4)	3,526 (24.2)
グレード2	2,496 (16.5)	1,739 (11.5)	5,590 (38.1)	1,512 (10.4)
グレード3	447 (2.9)	308 (2.0)	2,325 (15.8)	282 (1.9)
グレード4	5 (<0.1)	6 (<0.1)	14 (<0.1)	3 (<0.1)
発熱*	15,164	15,153	14,669	14,559
全グレード	115 (0.8)	44 (0.3)	2,278 (15.5)	43 (0.3)
グレード3	11 (<0.1)	2 (<0.1)	202 (1.4)	2 (<0.1)
グレード4	4 (<0.1)	6 (<0.1)	13 (<0.1)	3 (<0.1)
頭痛*	15,163	15,150	14,673	14,562
全グレード	4,951 (32.7)	4,027 (26.6)	8,602 (58.6)	3,410 (23.4)
グレード3	271 (1.8)	196 (1.3)	659 (4.5)	162 (1.1)

[例数 (%)]	1回目接種後		2回目接種後	
	本剤群 (15,168 例) [例数 (%)]	プラセボ群 (15,155 例) [例数 (%)]	本剤群 (14,677 例) [例数 (%)]	プラセボ群 (14,566 例) [例数 (%)]
疲労*	15,163	15,150	14,673	14,560
全グレード	5,635 (37.2)	4,133 (27.3)	9,582 (65.3)	3,403 (23.4)
グレード3	150 (1.0)	105 (0.7)	1,428 (9.7)	106 (0.7)
グレード4	1 (<0.1)	0	0	0
筋肉痛*	15,163	15,150	14,673	14,560
全グレード	3,441 (22.7)	2,071 (13.7)	8,508 (58.0)	1,809 (12.4)
グレード3	90 (0.6)	47 (0.3)	1,318 (9.0)	52 (0.4)
グレード4	1 (<0.1)	0	0	0
関節痛*	15,163	15,150	14,673	14,560
全グレード	2,511 (16.6)	1,783 (11.8)	6,284 (42.8)	1,569 (10.8)
グレード3	60 (0.4)	37 (0.2)	770 (5.2)	44 (0.3)
グレード4	1 (<0.1)	0	0	0
悪心/嘔吐*	15,163	15,150	14,673	14,560
全グレード	1,262 (8.3)	1,074 (7.1)	2,785 (19.0)	934 (6.4)
グレード3	10 (<0.1)	12 (<0.1)	20 (0.1)	11 (<0.1)
グレード4	0	0	1 (<0.1)	0
悪寒*	15,163	15,150	14,673	14,560
全グレード	1,253 (8.3)	878 (5.8)	6,482 (44.2)	809 (5.6)
グレード3	24 (0.2)	14 (<0.1)	191 (1.3)	17 (0.1)

1回目及び2回目接種の特定安全性解析対象集団：安全性解析対象集団のうち、1回目又は2回目の治験薬が接種され、1回目又は2回目の治験薬接種後6日間の特定有害事象データ（電子日誌）を入力したすべての被験者

* 当該事象のデータを入力した曝露被験者数

各接種後28日間の非特定有害事象（主要評価項目）

非特定有害事象は、1回以上治験薬の接種を受けたすべての被験者を対象に解析した。各接種後28日間に報告された非特定有害事象の発現頻度は、プラセボ群におけるグレード3（重度）の非特定有害事象の発現頻度（13%）は本剤群の発現頻度（15%）と同程度であり、診療を要した非特定有害事象及び重篤な非特定有害事象の発現頻度も同様であった。

■ 接種後28日までに発現した非特定有害事象の要約（主要評価項目）（安全性解析対象集団） （主解析：2020年11月25日データセット）

	本剤群 (15,185 例) [例数 (%)]	プラセボ群 (15,166 例) [例数 (%)]
すべての非特定有害事象	3,632 (23.9)	3,277 (21.6)
重篤な非特定有害事象	93 (0.6)	89 (0.6)
死亡に至った非特定有害事象	2 (<0.1)	3 (<0.1)
接種の中止に至った非特定有害事象	50 (0.3)	80 (0.5)
試験参加の中止に至った非特定有害事象	2 (<0.1)	2 (<0.1)
重度の非特定有害事象	234 (1.5)	202 (1.3)
診療を要した非特定有害事象	1,372 (9.0)	1,465 (9.7)

■ 接種後 28 日までにいずれかの群で 1%以上の被験者に報告された非特定有害事象
(安全性解析対象集団) (主解析: 2020 年 11 月 25 日データセット)

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

有害事象は、本剤接種前には認められなかった事象又は本剤接種後に重症度又は頻度が悪化した既存の事象と定義する。発現頻度は安全性データの解析対象被験者数に基づく。

MedDRA version 23.0

中止に至った非特定有害事象 (中間解析)

2020 年 11 月 11 日 (データスナップショット日) 時点で、治験薬の接種中止に至った非特定有害事象の発現頻度は低く (全体で 0.4%)、本剤群でプラセボ群より低かった [本剤群 45 例 (0.3%)、プラセボ群 85 例 (0.6%)]。本剤群で 2 例以上に発現した、治験薬の接種中止に至った非特定有害事象のうち、プラセボ群よりも本剤群で発現頻度が高かった事象は、注射部位紅斑及び蕁麻疹であった [各 3 例 (0.1%未満)]。

全試験期間中の重篤な有害事象 (主要評価項目)

全試験期間中の重篤な有害事象の発現頻度は、本剤群とプラセボ群で同程度であった。

■ 全試験期間中でいずれかの群で 2 例以上の被験者に報告された重篤な有害事象の要約
(安全性解析対象集団) (主解析: 2020 年 11 月 25 日データセット) (主要評価項目)

基本語	本剤群 (15,185 例) [例数 (%)]	プラセボ群 (15,166 例) [例数 (%)]
重篤な有害事象が報告された被験者数	147 (1.0)	153 (1.0)
重篤な有害事象件数	207	211
心房細動	5 (<0.1)	5 (<0.1)
心筋梗塞	5 (<0.1)	3 (<0.1)
肺炎	5 (<0.1)	7 (<0.1)
肺塞栓症	4 (<0.1)	5 (<0.1)
上腹部痛	3 (<0.1)	0
うっ血性心不全	3 (<0.1)	3 (<0.1)
脳血管発作	3 (<0.1)	1 (<0.1)
胆嚢炎	3 (<0.1)	0
脱水	3 (<0.1)	3 (<0.1)
呼吸困難	3 (<0.1)	0

基本語	本剤群 (15,185 例) [例数 (%)]	プラセボ群 (15,166 例) [例数 (%)]
悪心	3 (<0.1)	1 (<0.1)
腎結石症	3 (<0.1)	0
前立腺癌	3 (<0.1)	3 (<0.1)
急性呼吸不全	2 (<0.1)	2 (<0.1)
急性冠動脈症候群	2 (<0.1)	0
急性心筋梗塞	2 (<0.1)	4 (<0.1)
虫垂炎	2 (<0.1)	3 (<0.1)
関節炎	2 (<0.1)	1 (<0.1)
頸椎骨折	2 (<0.1)	0
胸痛	2 (<0.1)	1 (<0.1)
大腸炎	2 (<0.1)	1 (<0.1)
冠動脈疾患	2 (<0.1)	2 (<0.1)
深部静脈血栓症	2 (<0.1)	0
下痢	2 (<0.1)	1 (<0.1)
塞栓性脳卒中	2 (<0.1)	0
転倒	2 (<0.1)	3 (<0.1)
裂孔ヘルニア	2 (<0.1)	1 (<0.1)
高血圧	2 (<0.1)	1 (<0.1)
呼吸不全	2 (<0.1)	1 (<0.1)
交通事故	2 (<0.1)	1 (<0.1)
痙攣発作	2 (<0.1)	0
脊柱管狭窄症	2 (<0.1)	1 (<0.1)
硬膜下血腫	2 (<0.1)	0
顔面腫脹	2 (<0.1)	1 (<0.1)
失神	2 (<0.1)	4 (<0.1)
急性腎障害	1 (<0.1)	3 (<0.1)
COVID-19	1 (<0.1)	15 (<0.1)
股関節部骨折	1 (<0.1)	2 (<0.1)
甲状腺摘除	1 (<0.1)	0
腹痛	0	2 (<0.1)
貧血	0	2 (<0.1)
足関節部骨折	0	3 (<0.1)
慢性閉塞性肺疾患	0	4 (<0.1)
錯乱状態	0	2 (<0.1)
うつ病	0	3 (<0.1)
憩室炎	0	2 (<0.1)
高血圧緊急症	0	2 (<0.1)
椎間板突出	0	1 (<0.1)
乳管内増殖性病変	0	2 (<0.1)
大うつ病	0	2 (<0.1)
尿路感染	0	4 (<0.1)

有害事象は、治験ワクチン曝露前には認められなかった事象又は治験ワクチン曝露後に重症度又は頻度が悪化した既存の事象と定義した。発現頻度は安全性データの解析対象被験者数に基づく。

MedDRA version 23.0

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

①新型コロナウイルスワクチンの投与開始初期の重点的調査参加者を対象とした一般使用成績調査（追跡調査）（実施中）

本剤の製造販売承認後早期に接種される対象者に、本剤最終接種 28 日（先行接種者健康状況調査の観察期間終了日）後翌日から本剤最終接種 12 ヶ月後までの 11 ヶ月間追跡し、追跡期間中に認められた重篤な有害事象及び COVID-19 情報を収集し、本剤の長期的な安全性を確認する。

②製造販売後データベース調査：ショック、アナフィラキシー（COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者）（初回免疫）（計画中）

COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者を対象に、本剤接種後に認められるショック、アナフィラキシーを含む過敏反応の発現状況を確認するとともにリスク因子を探索する。

③製造販売後データベース調査：急性期の特定有害事象（COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者）（初回免疫）（計画中）

COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者を対象に、本剤接種後に認められる急性期の特定有害事象の発現状況を確認する。

④製造販売後データベース調査：非急性期の入院事象（COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者）（初回免疫）（計画中）

COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者を対象に、本剤接種後に認められる非急性期の入院を伴う重篤事象の発現状況を確認する。

⑤製造販売後臨床試験〔1501 試験（初回免疫）〕（実施中）

20 歳以上の日本人健康成人を対象に、本剤を 28 日間隔で 2 回筋肉内接種したときの長期の安全性及び免疫原性を評価する。

⑥海外第Ⅲ相試験〔301 試験（初回免疫）〕（実施中）

18 歳以上の成人を対象に、本剤の有効性、安全性及び免疫原性を評価する。

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

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

1) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（初回免疫）：203 試験（海外データ）³⁾

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の 12~17 歳の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施し、本剤又はプラセボ 0.5mL を 4 週間隔で 2 回筋肉内接種したときの安全性、免疫原性及び有効性を検討した。本試験には本剤群 2,489 例及びプラセボ群 1,243 例が組み入れられた。

■ 免疫原性

主要評価項目である免疫原性は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、規定された 2 回目接種を受けた本剤群の 340 例を対象に評価し、海外第Ⅲ相試験（301 試験）の本剤群のうち 18~25 歳の被験者データと比較した。本剤 2 回目接種から 28 日後のシュードウイルスに対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率で、12~17 歳の 18~25 歳に対する非劣性が確認された。

■ 2 回目接種 28 日後のシュードウイルスに対する血清中和抗体価（50%阻害希釈倍率）及び中和抗体応答率

年齢	12~17 歳		18~25 歳		GMR [両側 95%CI] ^{b,c)} (12~17 歳 vs 18~25 歳)
	N	GLSM ^{a,b)} [両側 95%CI]	N	GLSM ^{a,b)} [両側 95%CI]	
血清中和 抗体価	340	1401.670 [1276.300, 1539.355]	296	1301.312 [1176.979, 1438.780]	1.077 [0.939, 1.236]
中和抗体 応答率 ^{d)}	n/N	% [両側 95%CI]	n/N	% [両側 95%CI]	抗体応答率の差 ^{e)} [両側 95%CI]
	336/340	98.8 [97.0, 99.7]	292/296	98.6 [96.6, 99.6]	0.2 [-1.8, 2.4]

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI：信頼区間、GLSM：幾何最小二乗平均、GMR：幾何平均比

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

b) 臨床試験（海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（203 試験）、海外第Ⅲ相試験（301 試験）（18~25 歳））を固定効果とした ANCOVA

c) 非劣性マージンは 0.67（GMR（12~17 歳/18~25 歳）の両側 95%CI 下限 > 0.67 ）と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が > 0.8 とされた。

d) 抗体価が LLOQ 未満から LLOQ 以上へ変化した被験者の割合又はベースラインから 3.3 倍以上上昇した被験者の割合

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

■有効性

副次評価項目であるワクチンの有効性（VE）は、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、2 回目接種後 14 日以降に発症した COVID-19 確定例を対象に評価した。データカットオフ日時点の SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性は下記のとおりであった。データカットオフ日時点で、2 回目接種後の追跡期間（中央値）は 53 日であった。

■SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性

本剤群		プラセボ群		有効性 (%) [両側 95%CI]
解析対象 (例)	COVID-19 確定例 (例)	解析対象 (例)	COVID-19 確定例 (例)	
2,139	0	1,042	4	100.0 [28.9, NE]

NE：評価不能、CI：信頼区間

COVID-19 確定例：RT-PCR 検査陽性かつ 2 つ以上の全身症状又は 1 つ以上の呼吸器症状を呈する症候性 COVID-19 で、2 回目接種から 14 日後以降に発症した症例

■安全性

安全性は、治験薬を少なくとも 1 回接種した 3,726 例で評価した。各接種後 7 日間は電子日誌により副反応が収集され、本剤群でいずれかの接種後に発現頻度が 20%を超えた又はグレード 4 が複数例に発現した副反応の発現状況（全体及びグレード 3 以上）は下記のとおりであった。副反応の大部分は、接種後 1～2 日以内に発現し、持続期間中央値は 1～3 日であった。

■主な副反応の発現状況

	1 回目						2 回目					
	本剤群 n (%)			プラセボ群 n (%)			本剤群 n (%)			プラセボ群 n (%)		
	評価 例数	全体	グレード 3 以上 ^{a)}	評価 例数	全体	グレード 3 以上 ^{a)}	評価 例数	全体	グレード 3 以上 ^{a)}	評価 例数	全体	グレード 3 以上 ^{a)}
注射 部位 疼痛	2,482	2,310 (93.1)	133 (5.4)	1,238	431 (34.8)	1 (<0.1)	2,478	2,290 (92.4)	126 (5.1)	1,220	370 (30.3)	3 (0.2)
腫脹・ 硬結	2,482	403 (16.2)	27 (1.1)	1,238	12 (1.0)	0	2,478	509 (20.5)	56 (2.3)	1,220	12 (1.0)	0
リンパ 節症	2,481	578 (23.3)	10 (0.4)	1,238	101 (8.2)	0	2,477	519 (21.0)	7 (0.3)	1,220	61 (5.0)	0
頭痛	2,480	1,106 (44.6)	56 (2.3)	1,238	477 (38.5)	17 (1.4)	2,478	1,739 (70.2)	113 (4.6)	1,220	370 (30.3)	14 (1.1)
疲労	2,481	1,188 (47.9)	33 (1.3)	1,238	453 (36.6)	18 (1.5)	2,478	1,679 (67.8)	188 (7.6)	1,220	353 (28.9)	10 (0.8)
筋肉痛	2,480	668 (26.9)	24 (1.0)	1,238	205 (16.6)	10 (0.8)	2,477	1,154 (46.6)	129 (5.2)	1,220	153 (12.5)	3 (0.2)
関節痛	2,480	371 (15.0)	15 (0.6)	1,238	143 (11.6)	5 (0.4)	2,477	716 (28.9)	57 (2.3)	1,220	113 (9.3)	2 (0.2)
悪心・ 嘔吐	2,480	281 (11.3)	2 (<0.1)	1,238	110 (8.9)	0	2,477	591 (23.9)	3 (0.1)	1,220	106 (8.7)	0
悪寒	2,480	456 (18.4)	4 (0.2)	1,238	138 (11.1)	1 (<0.1)	2,477	1,066 (43.0)	11 (0.4)	1,220	97 (8.0)	0

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

2) 海外第Ⅱa相試験（追加免疫）：201試験 Part B（海外データ）⁴⁾

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の18歳以上の者を対象に、非盲検第Ⅱa相試験を実施し、初回免疫（本剤 0.25mL 又は 0.5mL を4週間隔で2回接種）の完了から6ヵ月以上後に本剤 0.25mL を1回追加接種したときの安全性、反応原性及び免疫原性を検討した^{*}。初回免疫として本剤 0.5mL の2回接種を完了した後、追加免疫として本剤 0.25mL を1回接種した171例のうち、追加免疫前後の免疫原性評価が規定どおり行われた149例を対象に、追加免疫後（追加接種28日後）のシュードウイルスに対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率を評価し、海外第Ⅲ相試験（301試験）の初回免疫後（2回目接種28日後）の成績と比較した。

※本試験の追加免疫後の免疫原性データについて、初回免疫時の2用量群を併合したデータを用いて、従来株に対する中和抗体価のGMT及び抗体応答率を主要評価項目とし、海外第Ⅲ相試験（301試験）の初回免疫後の免疫原性データに対する非劣性を検証する免疫ブリッジング解析を計画した。

■ 免疫原性（従来株に対する評価）

① 中和抗体価の評価（201試験 Part B の結果）

本剤 0.25mL の追加免疫により、中和抗体の幾何平均抗体価（GMT）の上昇がみられ、追加免疫前に対する幾何平均増加倍率（GMFR）は12.99（95%CI：11.04, 15.29）であった。

また、抗体応答率を「中和抗体価がLLOQ未満からLLOQの4倍以上に変化した場合、又はベースライン値がLLOQ以上の場合は4倍以上に上昇した場合」と定義したとき、抗体応答率は87.9%（95%CI：81.6, 92.7）であった。

② 中和抗体価に基づく幾何平均抗体価の比（GMR）（201試験 Part B の追加免疫と301試験の初回免疫の比較）

201試験 Part B の追加接種28日後と有効性が示された301試験の初回免疫後のピーク時（2回目接種28日後）の中和抗体価（PsVNAID50）のGMRは1.755（95%CI：1.496, 2.060）であり、中和抗体価を上昇させることが示唆された。

③ 中和抗体価に基づく抗体応答率（201試験 Part B の追加免疫と301試験の初回免疫の比較）

201試験 Part B の追加接種28日後と301試験の初回免疫後のピーク時（2回目接種28日後）の中和抗体価（PsVNAID50）に基づき、抗体応答率の差を評価した。抗体応答率の差は-10.5%（95%CI：-16.7, -6.1）であった。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「初回免疫：1回0.5mLを2回、通常、4週間の間隔において、筋肉内に接種する。追加免疫：1回0.25mLを筋肉内に接種する。」である。

■ 追加接種時のシュードウイルスに対する血清中和抗体価（50%阻害希釈倍率）及び中和抗体応答率

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

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI：信頼区間、GLSM：幾何最小二乗平均、GMR：幾何平均比

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

b) 臨床試験（海外第IIa相試験、海外第III相試験（301試験））を固定効果、年齢（65歳以上、65歳未満）を共変量としたANCOVA

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

■ 安全性及び反応原性

安全性は、初回免疫として0.5mLの2回接種を完了した後、追加免疫として本剤0.25mLを1回接種した167例で評価した。追加接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、追加接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は下表のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1~2日以内に発現し、持続期間中央値は1~3日であった。

■ 主な副反応の発現状況：追加接種後7日以内の局所性及び全身性の特定有害事象（20%以上、Part Bの特定安全性データの解析対象集団）[主要評価項目]

	評価例数	全体 n (%)	グレード3以上 ^{a)} n (%)
注射部位疼痛	167	140 (83.8)	6 (3.6)
リンパ節症	167	34 (20.4)	1 (0.6)
頭痛	167	92 (55.1)	2 (1.2)
疲労	167	98 (58.7)	7 (4.2)
筋肉痛	167	82 (49.1)	5 (3.0)
関節痛	167	69 (41.3)	5 (3.0)
悪寒	167	59 (35.3)	0

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

注意：本剤の承認された用法及び用量は「初回免疫：1回0.5mLを2回、通常、4週間の間隔において、筋肉内に接種する。

追加免疫：1回0.25mLを筋肉内に接種する。」である。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当資料なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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

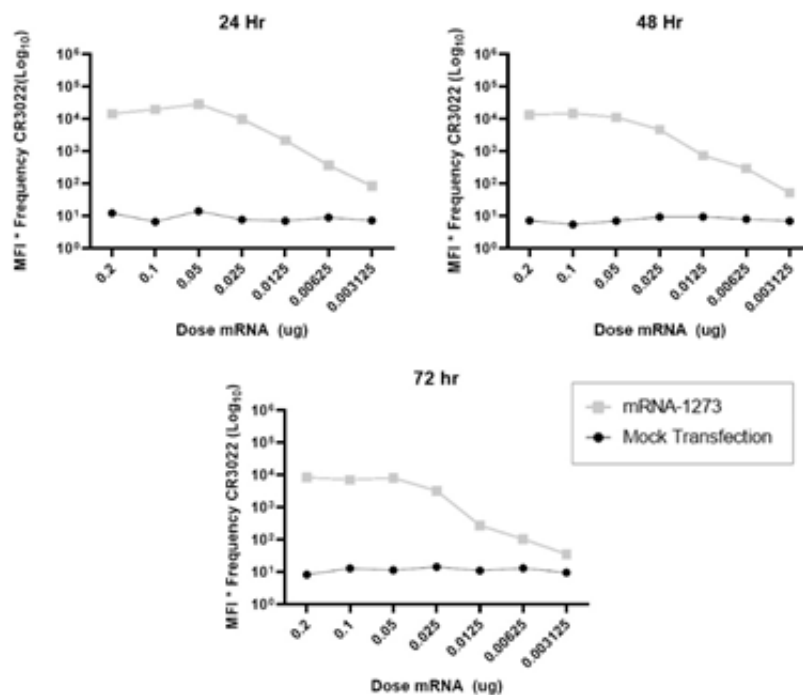
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) mRNA-1273 (*in vitro*) 又は mRNA-1273 (*in vivo*) によりコードされた SARS-CoV-2 S-2P の発現の評価

SARS-CoV-2 S-2P 抗原をコードした mRNA の *in vitro* 発現

SARS-CoV-2 S-2P 抗原の *in vitro* 発現を、SARS-CoV-2 S-2P 抗原をコードしている 0.003125~0.2 μ g の mRNA を一時的に導入した HEK293T 細胞において評価した。核酸導入の 24、48 及び 72 時間後に細胞を回収し、SARS-CoV-2 S タンパク質の受容体結合ドメイン (クローン R3022) 又は N 末端ドメイン (クローン 4A8) のエピトープに特異的なモノクローナル抗体を使用したフローサイトメトリーにより、コードされた抗原の発現を評価した。細胞表面の発現は SARS-CoV-2 S-2P 抗原発現のレベルを示す指標として、陽性細胞の頻度と平均蛍光強度 (MFI) の積によって計算した。SARS-CoV-2 S-2P 抗原の表面染色は、SARS-CoV-2 S-2P 抗原をコードしている mRNA の 0.003125 から 0.2 μ g を HEK293T 細胞に一時的に核酸導入してから 72 時間後まで認められた。

■ CR3022 染色による 24、48 及び 72 時間後の SARS-CoV-2 S-2P 細胞表面の発現

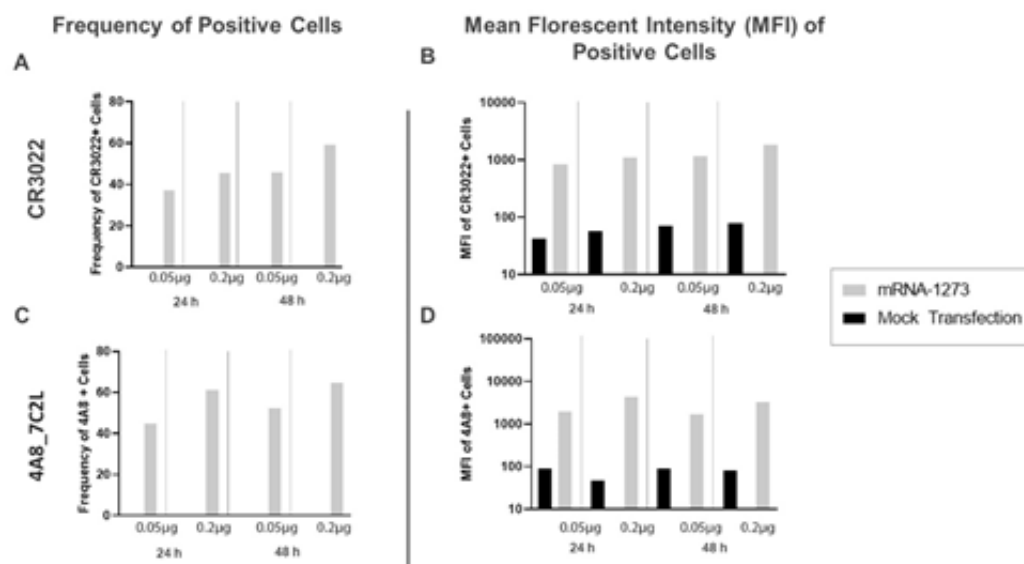


0.05 又は 0.2 μ g の mRNA を導入した細胞における細胞表面発現の *in vitro* 評価では、SARS-CoV-2 S タンパク質の受容体結合ドメイン (CR3022) 又は N 末端ドメイン (4A8) エピトープに結合するモノクローナル抗体の染色により、SARS-CoV-2 S-2P 抗原を発現している細胞頻度の全体的な増加がみられた。

核酸導入 24 時間後と比較して、SARS-CoV-2 S-2P 抗原の発現が、CR3022 及び 4A8 モノクローナル抗体の両方において、48 時間でわずかに増加していた (図 A 及び C)。

SARS-CoV-2 S-2P をコードした mRNA を導入した細胞において平均蛍光強度は 24 時間と 48 時間は同等であり、わずかながら用量による増加がみられた (図 B 及び D)。対照細胞では平均蛍光強度シグナルはみられなかった。

■ SARS-CoV-2 S-2P をコードした mRNA の HEK293T 細胞への導入後の SARS-CoV-2 S-2P 抗原の *in vitro* 細胞表面の発現 (A 及び C)、24 及び 48 時間後のフローサイトメトリーによる測定 (B 及び D)

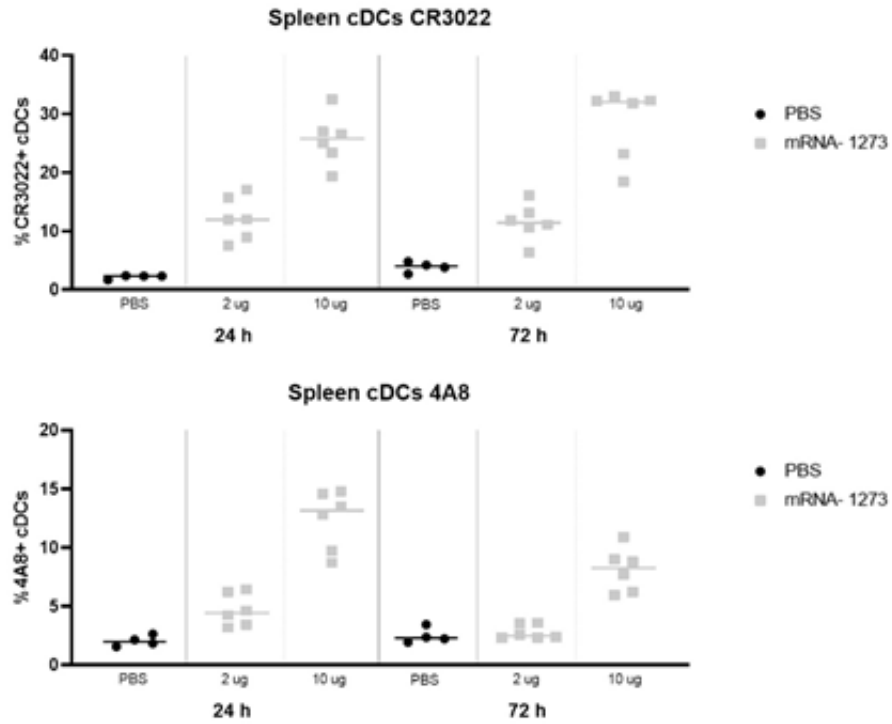


mRNA-1273 の *in vivo* 発現

マウスに 2 又は 10 μ g の mRNA-1273 を単回筋肉内接種し、接種 24、48 及び 72 時間後に脾臓及び流入領域リンパ節を採取し、細胞表面マーカーに対するパネル抗体とともに CR3022 及び 4A8 モノクローナル抗体を用いた形質細胞様樹状細胞及び通常型樹状細胞における抗原発現をフローサイトメトリーにより評価した。対照として、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) を接種したマウスから分離された細胞を用いた。

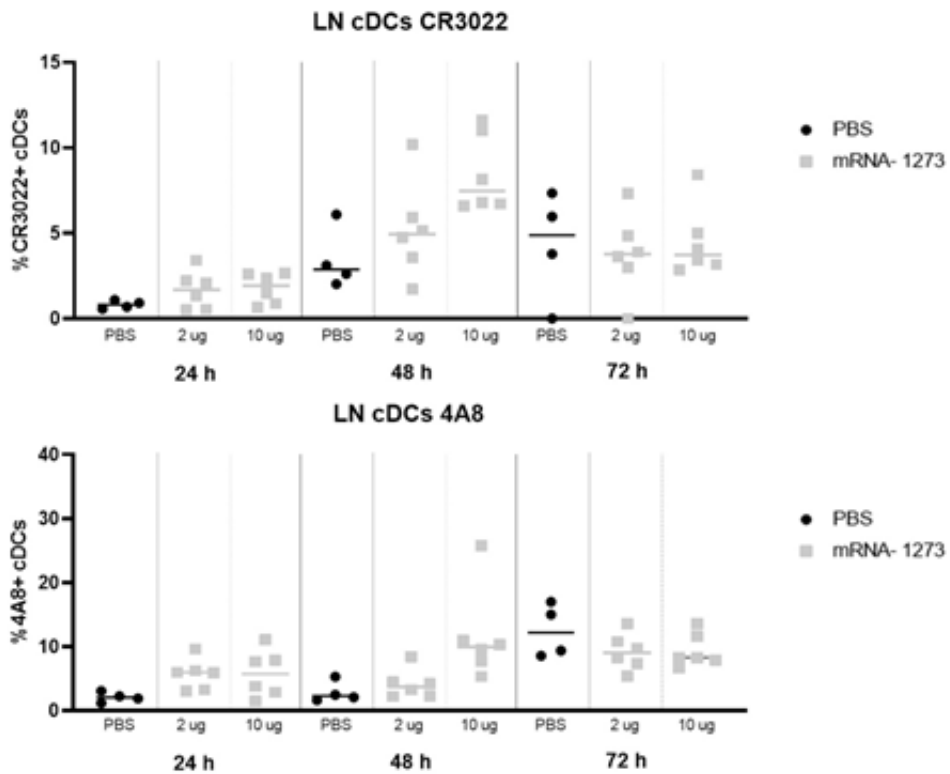
SARS-CoV-2 S タンパク質のエピトープである受容体結合ドメイン (CR3022 モノクローナル抗体) 又は N 末端ドメイン (4A8 モノクローナル抗体) のいずれにおいても、脾臓の通常型樹状細胞 (図) 又は形質細胞様樹状細胞における抗原レベルの発現は、接種 24 及び 72 時間後の間でほとんど差がなかった。脾臓の免疫細胞における抗原発現は、いずれの時点においても、より高い用量 (10 μ g mRNA-1273) でより高いレベルで誘導がみられた。

■脾臓の樹状細胞における *in vivo* 発現



流入領域リンパ節 (LN) では、通常型樹状細胞 (図) 及び形質細胞様樹状細胞における SARS-CoV2 S-2P 抗原発現は、mRNA-1273 接種 48 時間後にピークを示した。

■流入領域リンパ節の樹状細胞における *in vivo* 発現



(初回免疫承認時資料：2021 年 5 月)

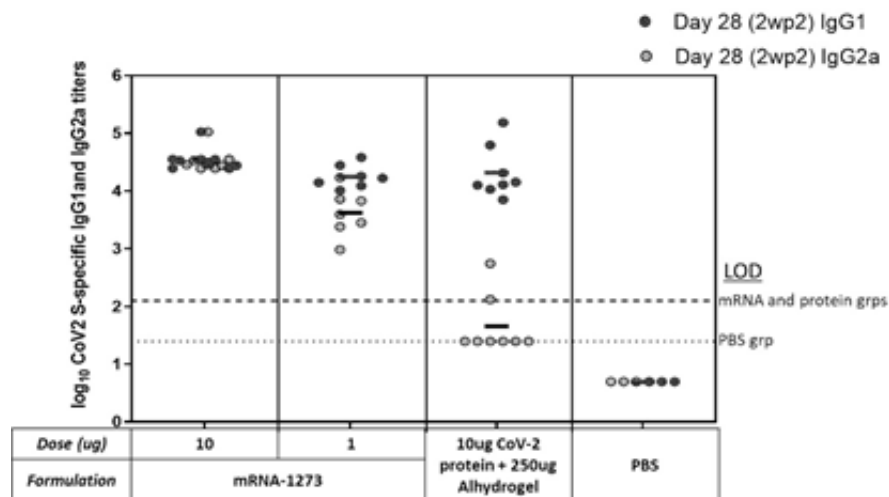
2) mRNA-1273 の免疫原性及び免疫応答 (マウス)

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

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

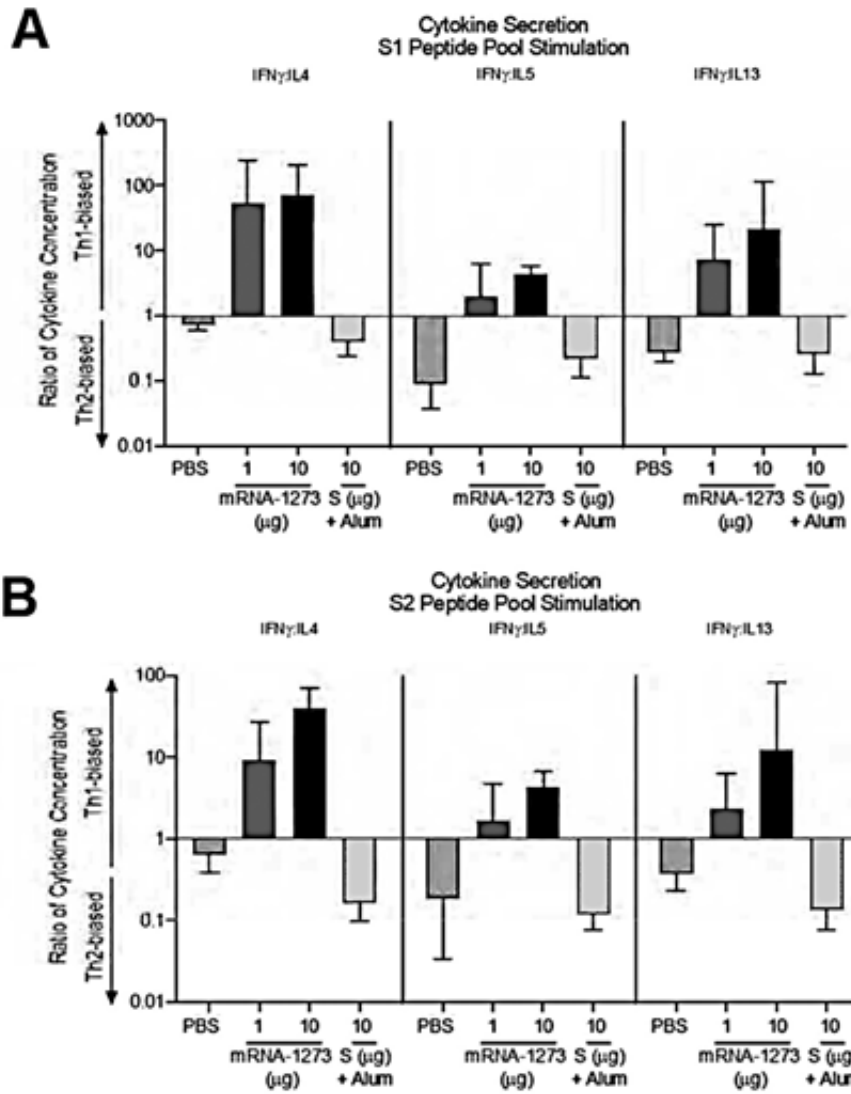
1 又は 10 μ g の mRNA-1273 を2回接種したマウスでは高力価の IgG1 及び IgG2a が検出され、alum アジュバント添加 SARS-CoV-2 S-2P タンパク質を接種したマウスでは、高力価の IgG1 及び低力価の IgG2a が認められた。IgG2a/IgG1 比より、1 μ g 又は 10 μ g の mRNA-1273 を2回接種したマウスでは Th1 指向性の免疫応答と一致する抗体サブクラスプロファイルを示すことが示され、alum アジュバント添加 SARS-CoV-2 S-2P タンパク質を接種したマウスでは、Th2 指向性の免疫応答と一致する IgG1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

■ mRNA-1273 接種マウスにおける追加免疫2週間後の IgG1 及び IgG2a の力価



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

■ mRNA-1273 接種マウス由来の脾細胞を *in vitro* 再刺激したときのサイトカインレベル



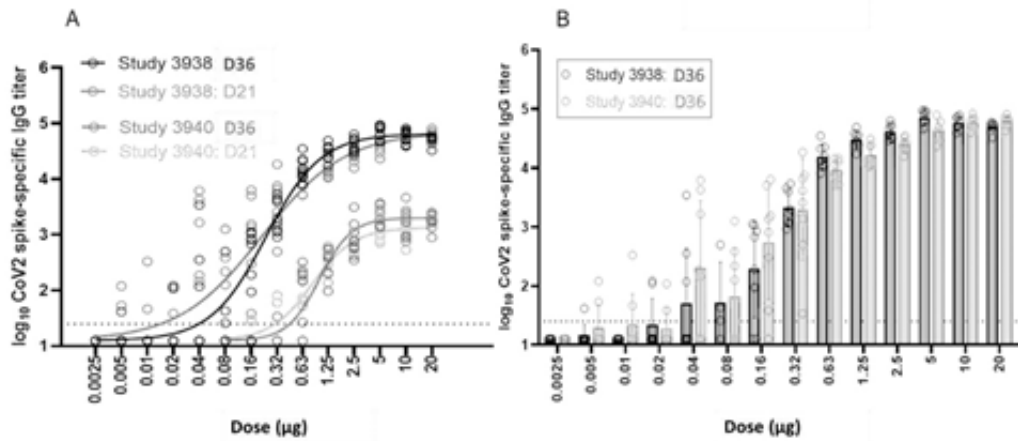
(初回免疫承認時資料 : 2021 年 5 月)

3) mRNA-1273 の免疫原性及び抗体価（マウス）

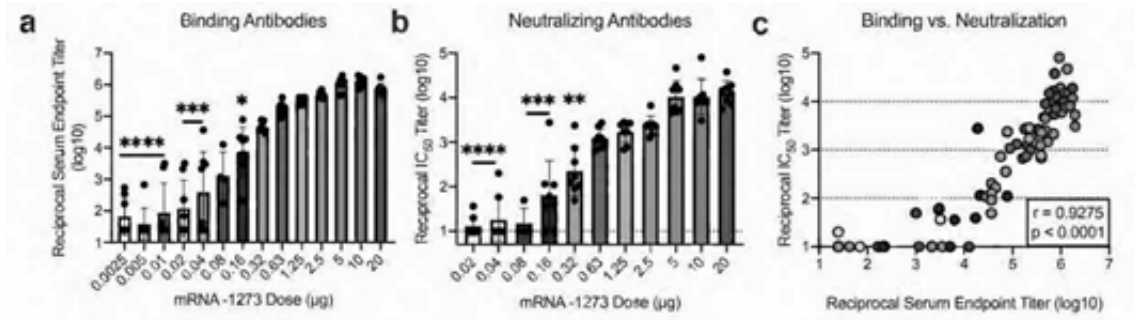
若齢（約8～9週齢）の雌BALB/cマウスに、mRNA-1273を0.0025～20 μ g（4又は8例）又はリン酸緩衝生理食塩水（4又は8例）を3週間間隔で2回筋肉内接種し、2回目接種前日及び2回目接種2週間後の血清を採取した。

用量依存的なSARS-CoV-2のSタンパク質特異的IgG結合抗体価の反応が誘導された。中和抗体価にも用量依存的な類似した反応がみられ、結合抗体価と中和抗体価との間に相関が認められた。

■ mRNA-1273 接種マウスにおける 2 回目接種前日及び 2 回目接種 2 週間後の SARS-CoV-2 スパイク特異的結合抗体価



■ mRNA-1273 接種マウスにおける疑似ウイルス中和抗体価及びその結合抗体価との相関



(初回免疫承認時資料：2021年5月)

4) mRNA-1273 の免疫原性及び細胞応答特性 (マウス)

若齢 (約 6~8 週齢) の雌 BALB/cJ マウス各群 30 例に、1 μ g (至適用量) の mRNA-1273、0.1 μ g (至適用量未満) の mRNA-1273、又は 0.2 μ g (至適用量未満) 及び 1 μ g (至適用量) で alum アジュバントを添加した SARS-CoV-1 DIV^{*1} 及び CDS^{*2}、リン酸緩衝生理食塩水を 3 週間間隔で 2 回筋肉内接種した。2 回目接種の 4 週間後にウイルスチャレンジを行った。

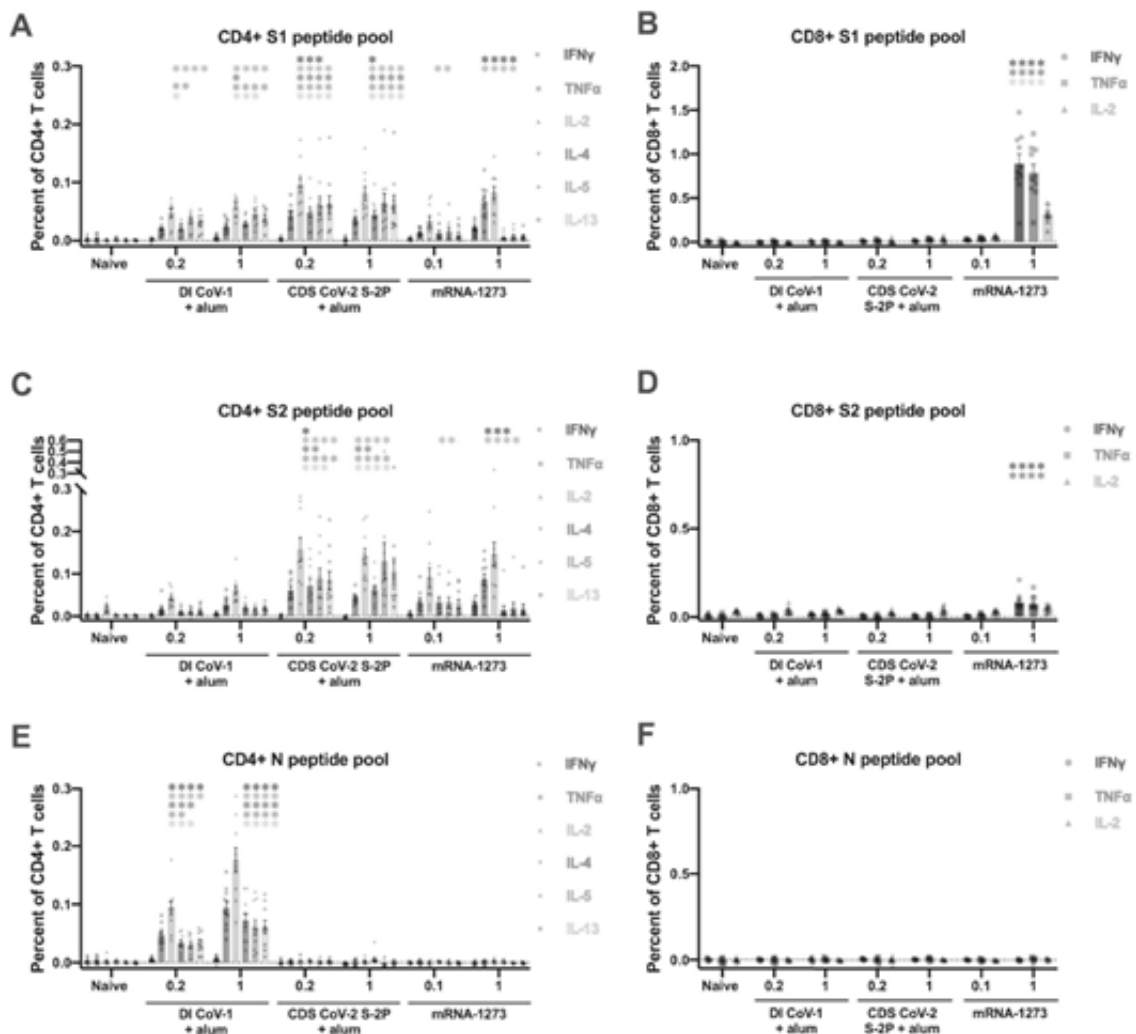
1 μ g の mRNA-1273 を 2 回接種したマウスでは、0.1 μ g の mRNA-1273 又は 0.2 μ g 及び 1 μ g の alum アジュバント添加 SARS-CoV-1 DIV 及び CDS を 2 回接種したマウスと比較して、高い SARS-CoV-2 S-2P IgG 結合抗体価及び中和抗体価が認められた。

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

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

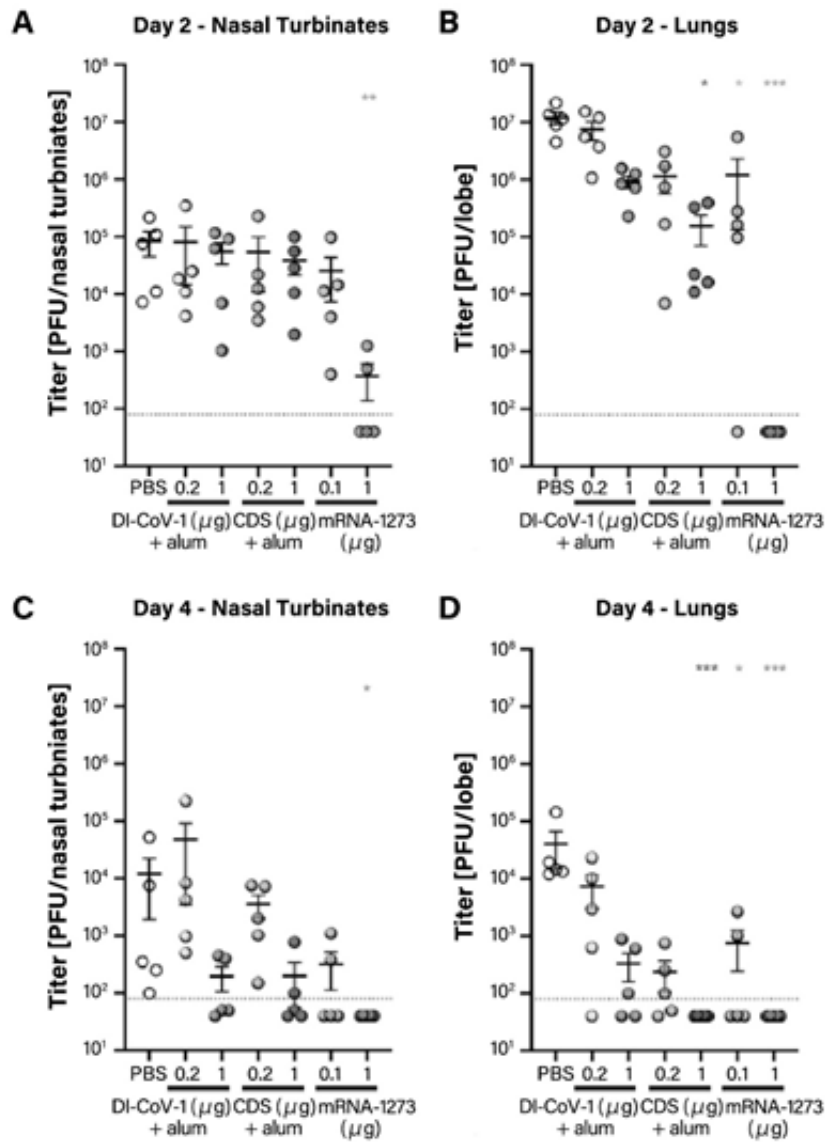
*2 CDS : 立体構造を破壊した重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2S タンパク質

■ mRNA-1273 接種マウス由来の脾細胞における *in vitro* サイトカイン応答



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

■ mRNA-1273 接種マウスにおける、チャレンジ後 Day 2 及び Day 4 の肺及び鼻甲介のウイルス量



(初回免疫承認時資料：2021年5月)

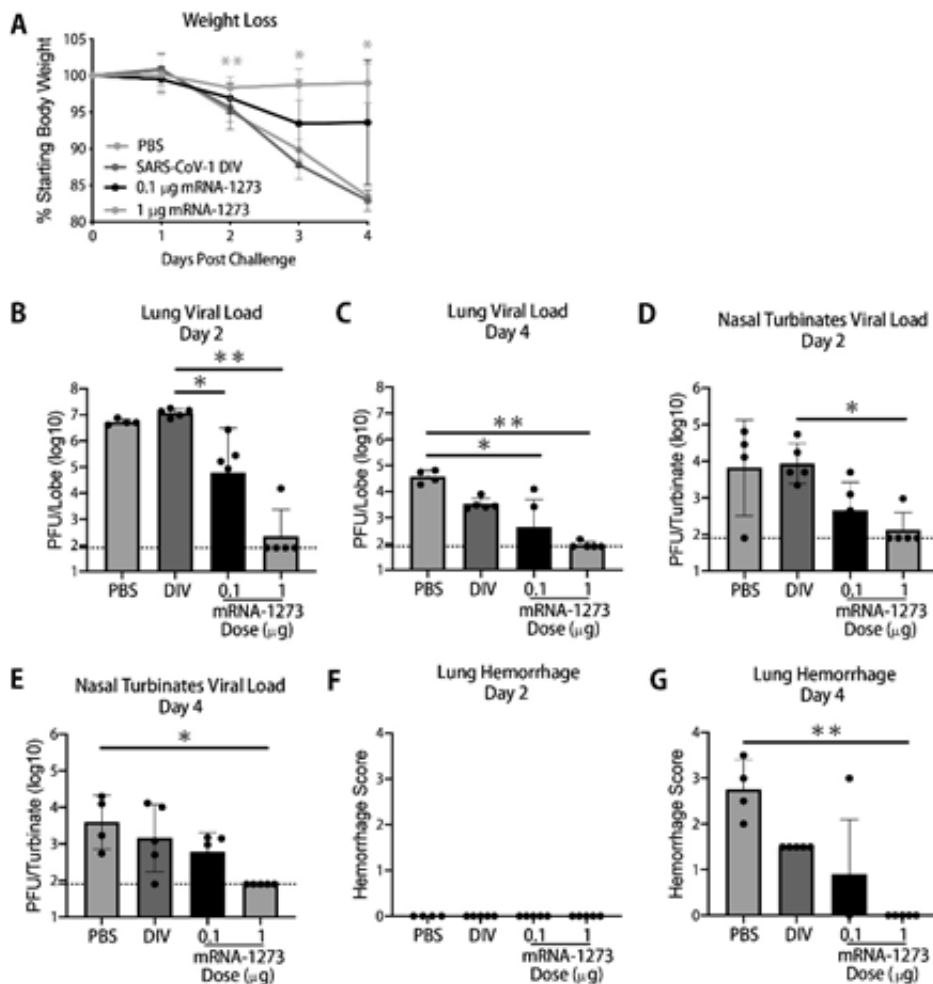
5) 高齢マウスにおける mRNA-1273 の有効性及び増強呼吸器疾患の評価

約 1 歳齢の雌 BALB/c マウス各群 10 例に mRNA-1273 を 0.1 μ g 又は 1 μ g、alum アジュバント添加 SARS-CoV-1 DIV を 0.1 μ g、リン酸緩衝生理食塩水を 3 週間間隔で 2 回筋肉内接種した。2 回目接種の 4 週間後にウイルスチャレンジを行った。

mRNA-1273 は、高齢 BALB/c マウスへの接種後、頑強な結合及び中和抗体反応を用量依存的に誘導した。mRNA-1273 接種群は、alum アジュバント添加 SARS-CoV-1 DIV 接種群と比較して、2 回目接種後に有意に高い IgG 結合抗体価及び中和抗体反応を示した。0.1 μ g (至適用量未満) 及び 1 μ g (至適用量) の mRNA-1273 接種によって、IgG2a/IgG1 が均衡した応答が誘導された。alum アジュバントを添加した SARS-CoV-1 DIV では、2 回目接種後に SARS-CoV-2 S-2P IgG1 結合抗体が誘導されたが、IgG2a サブクラス結合抗体は検出されなかった。

mRNA-1273 は、高齢マウスを SARS-CoV-2 感染から用量依存的に防御した。1 μ g の mRNA-1273 を 2 回接種したマウスは、チャレンジ後 Day 4 まで体重減少は認められず、肺及び鼻甲介のウイルス力価はチャレンジ後 Day 4 において検出限界未満であった。また、チャレンジ後 Day 2 及び Day 4 に肺出血は認められなかった。0.1 μ g の mRNA-1273 を 2 回接種したマウスにおいては、alum アジュバント添加 SARS-CoV-1 DIV 及びリン酸緩衝生理食塩水を接種したときより軽度の体重減少、ウイルス複製及び肺出血を特徴とする部分的な防御が認められた。

■ mRNA-1273 接種高齢マウスにおけるチャレンジ後 Day 2 及び Day 4 の体重変化、ウイルス量及び肺出血スコア



(初回免疫承認時資料：2021 年 5 月)

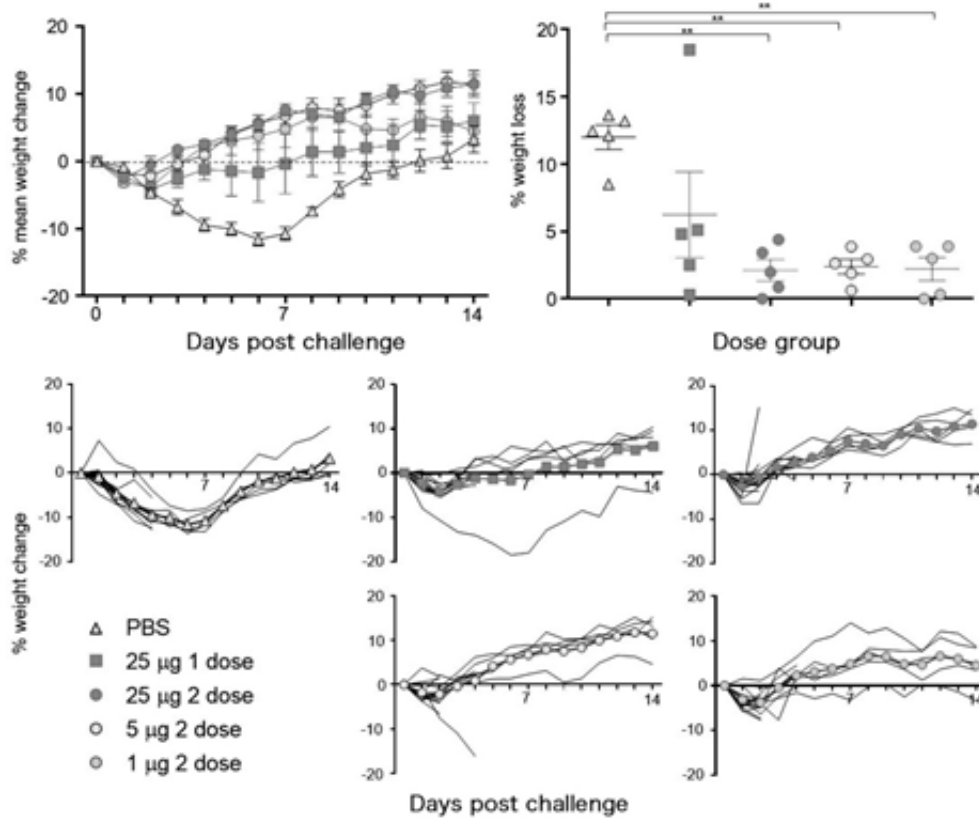
6) mRNA-1273 の免疫原性及びウイルスに対する防御能（ハムスター）

雌ゴールデンシリアンハムスター（6~7週齢）各群15例に対して、mRNA-1273 1、5、25 μ gを3週間間隔で2回、或いはリン酸緩衝生理食塩水又は mRNA-1273 25 μ gを1回、筋肉内接種した。2回目接種の3週間後にウイルスチャレンジを行った。

1、5及び25 μ gの mRNA-1273を2回接種したハムスターでは、2回目接種後のS及びRBD特異的IgG結合抗体価並びに中和抗体価は、1回目接種後の抗体価よりも高かった。

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

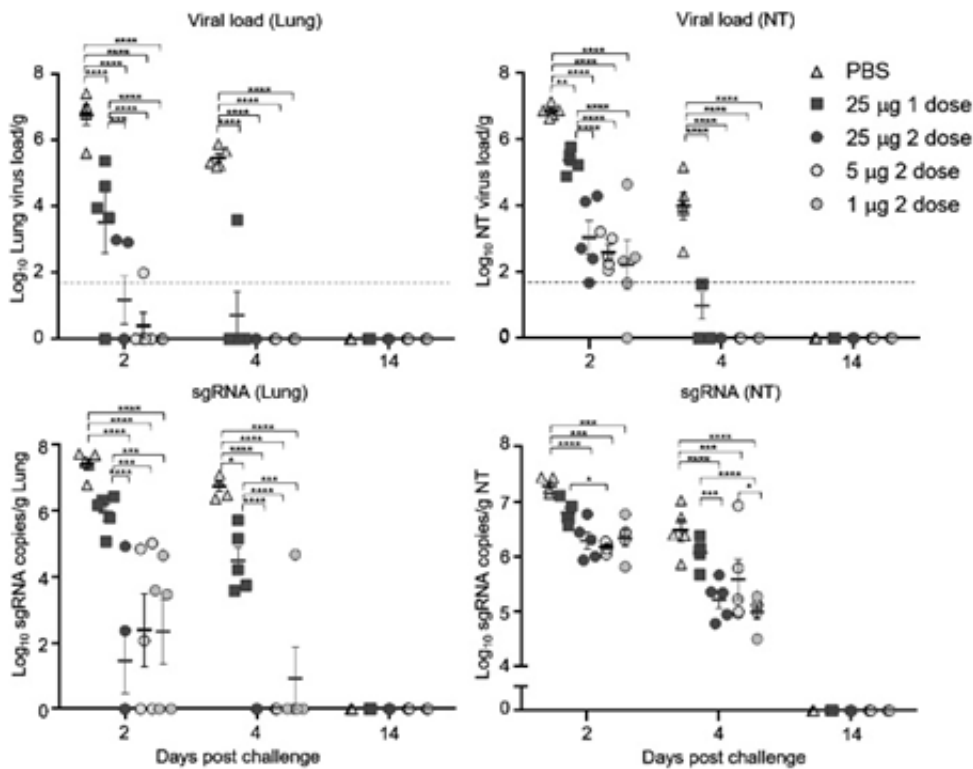
■ mRNA-1273 接種ハムスターにおけるウイルスチャレンジ後の体重変化



リン酸緩衝生理食塩水を接種したハムスターでは、チャレンジ後 Day 14 に S 及び NP 特異的 IgG 抗体価並びに中和抗体価が検出された。mRNA-1273 を接種したハムスターでは、チャレンジ前に S 特異的 IgG 抗体価及び中和抗体価が検出された。

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

■ mRNA-1273 接種ハムスターにおける、チャレンジ後 Day 2 及び Day 4 日の肺及び鼻甲介のウイルス量



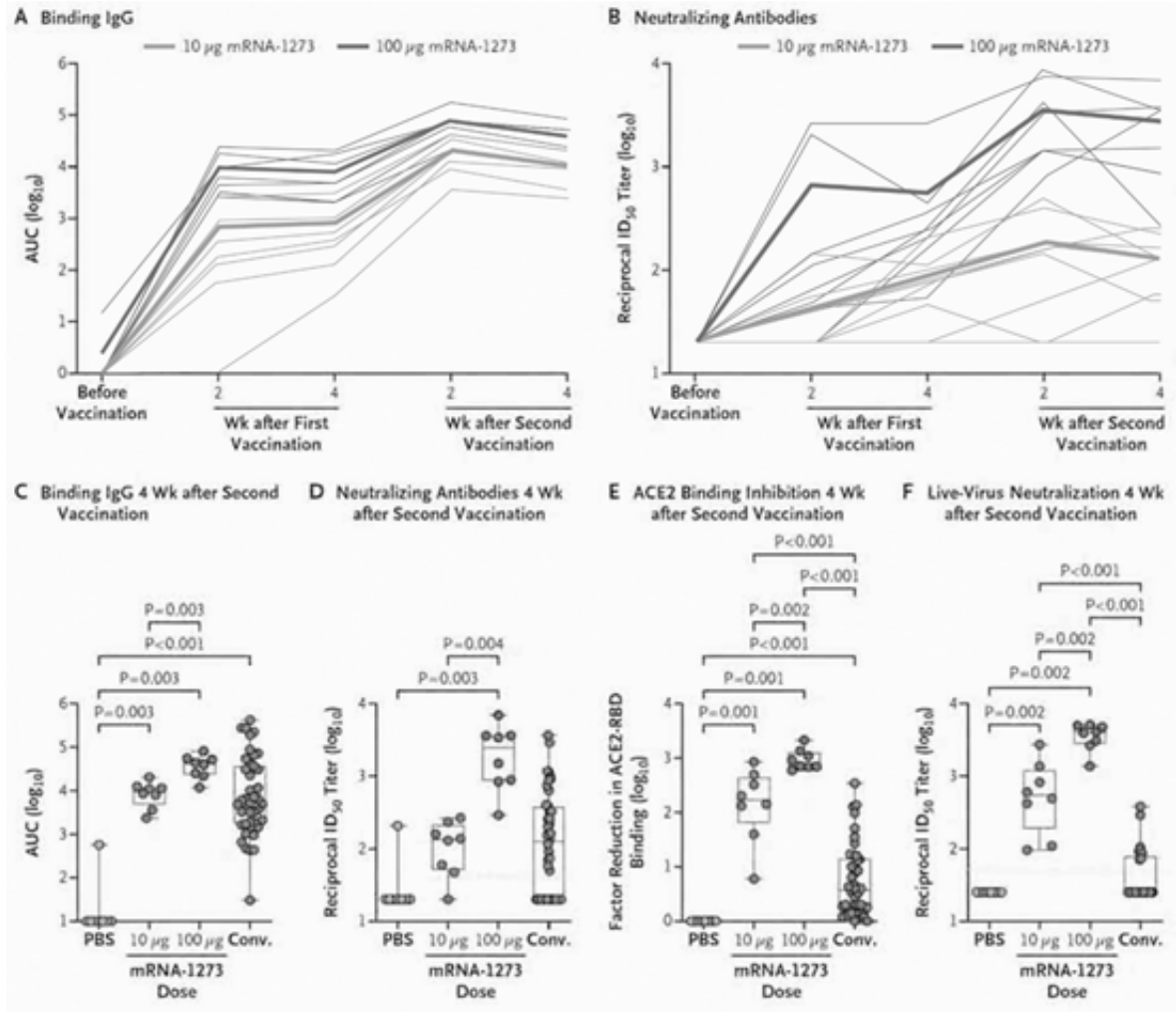
(初回免疫承認時資料：2021 年 5 月)

7) mRNA-1273 の免疫原性及び感染防御効果の評価 (サル)

アカゲザル (雌雄3~6歳齢) 各群8例に対して、10 μ g又は100 μ gのmRNA-1273を4週間間隔で2回接種した。2回目接種の4週間後にウイルスチャレンジを行った。

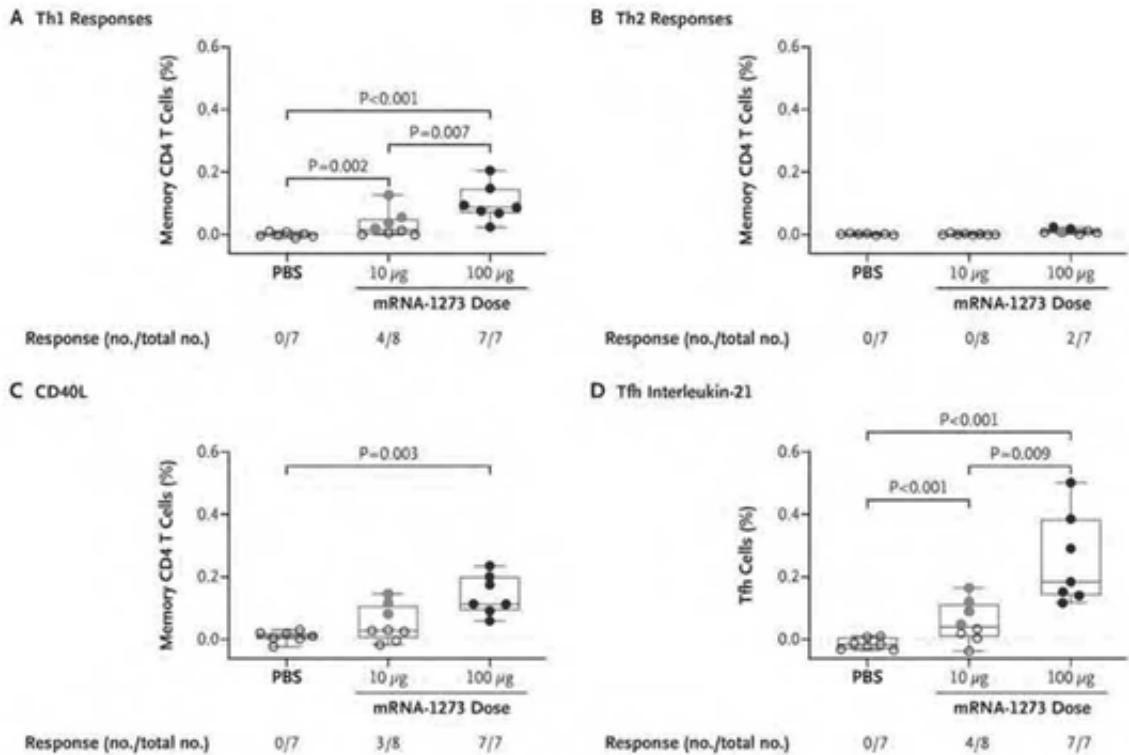
mRNA-1273はアカゲザルにおいてヒト回復期血清よりも強力な受容体結合ドメイン及びS1のN末端ドメイン特異的血清抗体反応を誘導した。100 μ g群では、受容体結合ドメインへのACE2結合に対する阻害作用は、ヒト回復期血清及びリン酸緩衝生理食塩水対照群における阻害作用よりも有意に高く、2回目接種4週間後において、10 μ g群及び100 μ g群の両方で、生SARS-CoV-2レポーターウイルス及び疑似ウイルス中和試験により、強力な中和能が認められた。

■ mRNA-1273 接種サルにおける結合抗体価及び中和抗体



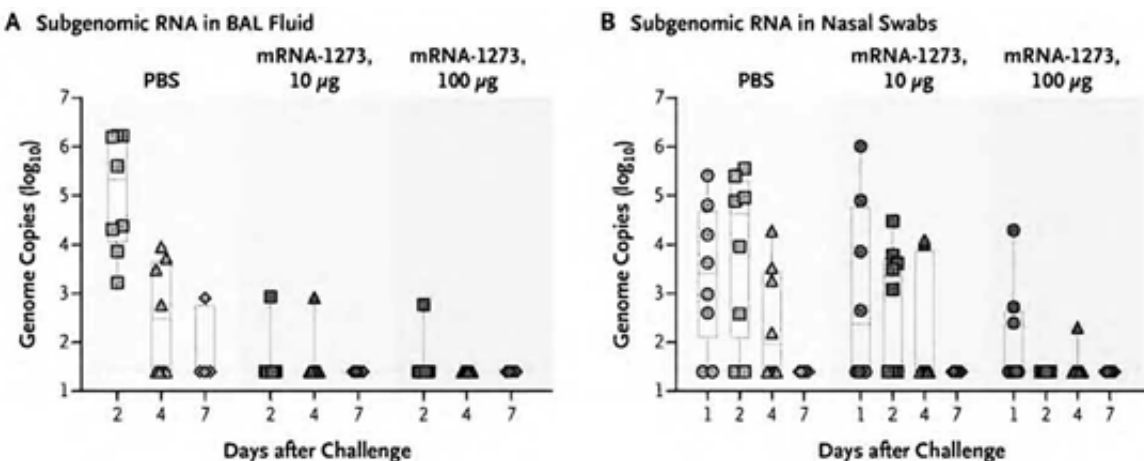
細胞内サイトカイン染色では、mRNA-1273 の接種によって Th1 指向性の CD4 陽性 T 細胞及び IL-21 産生濾胞性ヘルパー T 細胞応答のレベルが高まり、100 μ g の mRNA-1273 群では 10 μ g 群よりも高い応答を示した。いずれの mRNA-1273 群においても、Th2 指向性の CD4 陽性 T 細胞応答は低いか、又は検出不能であった。

■ mRNA-1273 接種サルにおける T 細胞サイトカイン応答



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

■ mRNA-1273 接種サルの上気道及び下気道におけるウイルス複製



(初回免疫承認時資料：2021年5月)

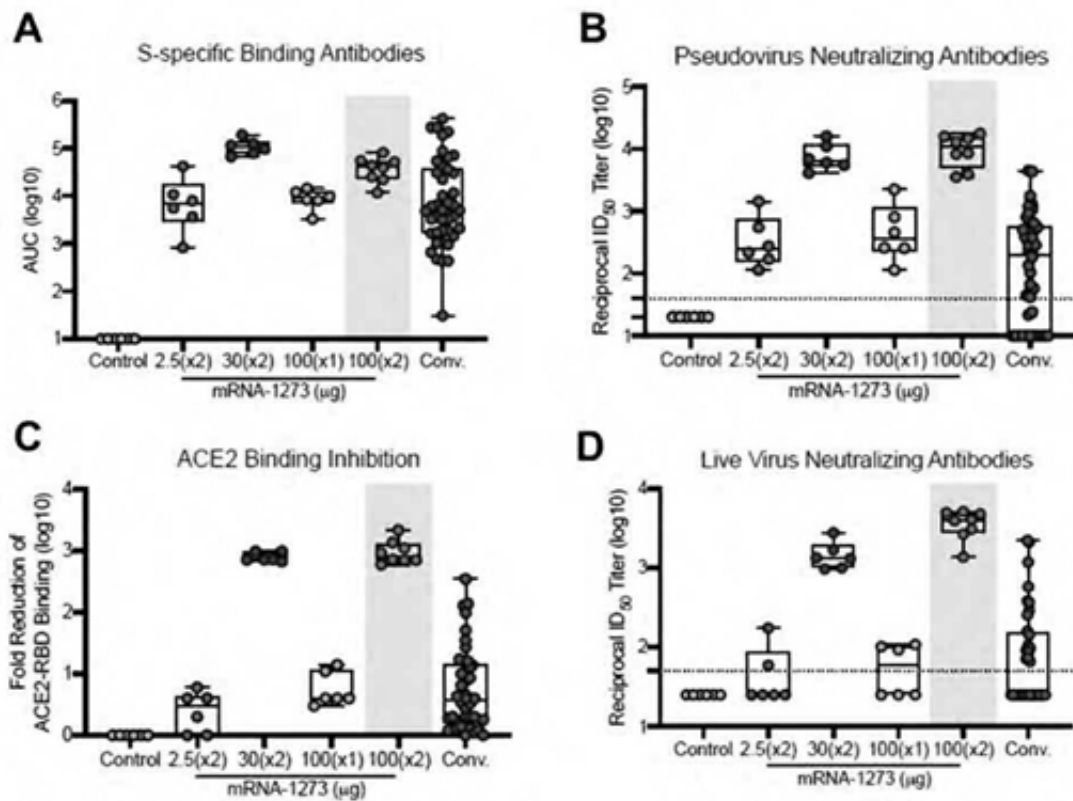
8) mRNA-1273 の用量範囲拡大による免疫原性及び有効性の評価 (サル)

アカゲザル (雌雄 3~6 歳齢) 各群 6 例に対して、2.5 μ g、又は 30 μ g の mRNA-1273、又はリン酸緩衝生理食塩水を 4 週間間隔で 2 回接種し、2 回目接種の 4 週間後にウイルスチャレンジを行った。また、100 μ g の mRNA-1273 を 1 回接種後、8 週間後にウイルスチャレンジを行った。

30 μ g を 2 回接種した群において、mRNA-1273 が頑健な結合及び中和抗体反応を誘導することが示された。すべての用量及び投与スケジュールにおいて、これらの反応は用量依存的に増加した。30 μ g の mRNA-1273 を 2 回接種したアカゲザルを用いた疑似ウイルス中和試験により、頑健な中和活性が認められた。100 μ g の mRNA-1273 を単回接種すると、7 週間にわたり一定した結合抗体価が誘導されたが、疑似ウイルス試験及び生ウイルス試験のいずれにおいても、中和活性は低いか、又は検出不能であった。

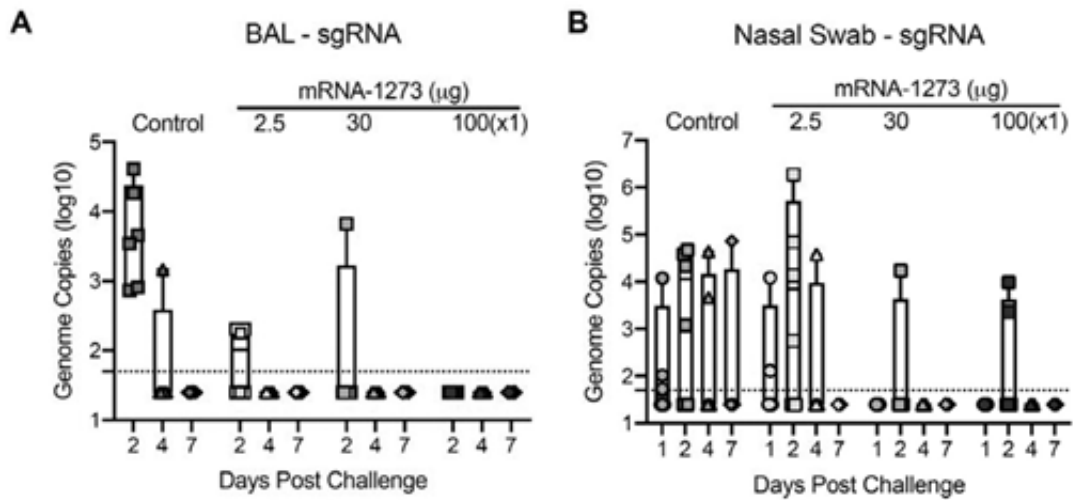
mRNA-1273 を接種したすべての群において、ヒト回復期血清と同程度又はそれより高い S 特異的結合抗体及び ACE-2 競合抗体レベルが認められた。SARS-CoV-2 疑似ウイルス及び生ウイルスに対する中和活性は、30 μ g を 2 回接種した群でのみ認められた。

■ mRNA-1273 接種サルにおける S 特異的及び ACE-2 特異的結合抗体価並びに中和抗体価



すべてのmRNA-1273群において、気管支肺胞洗浄液中では対照群よりも低いウイルス量が認められ、30 μ gを2回接種した群及び100 μ gを1回接種した群のアカゲザルの肺及び鼻において、mRNA-1273に防御効果が認められた。気管支肺胞洗浄液中でウイルス複製が検出された例は100 μ gを1回接種した群ではおらず、30 μ gを2回接種した群では6例中1例であった。mRNA-1273を接種した群では肺における炎症がみられないあるいはわずかであったが、対照群ではより高頻度の肺標本で中等度から重度の炎症が認められた。

■ mRNA-1273 接種サルの上気道及び下気道におけるウイルス複製



(初回免疫承認時資料：2021年5月)

- (3) 作用発現時間・持続時間
該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

- (1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
- (2) 臨床試験で確認された血中濃度
該当資料なし
- (3) 中毒域
該当資料なし
- (4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当資料なし
- (3) 消失速度定数
該当資料なし
- (4) クリアランス
該当資料なし
- (5) 分布容積
該当資料なし
- (6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<参考：ラット>

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

【試験方法】

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

- ・血漿では、mRNA-1647 を構成する 6 種類の mRNA はいずれも投与 2 時間後に最高値を示し、gB、gL、UL128、UL130 及び UL131A をコードする mRNA は投与 48 時間後に検出限界以下、gH をコードする mRNA は投与 120 時間後に検出限界値又は検出限界以下になった。
- ・各 mRNA は、腎臓を除く組織で検出可能であった。mRNA 濃度は筋肉（接種部位）で最も高く、次いで近位（膝窩）リンパ節、遠位（腋窩）のリンパ節の順であり、リンパ系を介した分布と一致した。筋肉（接種部位）、膝窩リンパ節、腋窩リンパ節及び脾臓では、接種 120 時間後でも mRNA が検出可能であり、血漿中 AUC_{0-t} に対する組織中 AUC_{0-t} の比はそれぞれ 939、201、62.8 及び 134、消失半減期（6 種類の mRNA の消失半減期の平均値）はそれぞれ 14.9 時間、34.8 時間、31.1 時間及び 63.0 時間であった。
- ・その他の組織では 24～72 時間後には検出下限未満であった。

（初回免疫承認時資料：2021 年 5 月）

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(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

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

◆ 冒頭部の注意事項

本剤は、本邦で特例承認されたものであり、製造販売後も引き続き品質に係る情報を収集中である。
本剤の使用にあたっては、あらかじめ被接種者又は代諾者に、本剤に関する最新の有効性及び安全性について文書で説明した上で、予診票等で文書による同意を得た上で接種すること。また、有害事象が認められた際には、必要に応じて予防接種法に基づく副反応疑い報告制度等に基づき報告すること。なお、本剤の製造販売後に収集された情報については、最新の情報を随時参照すること。

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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

<解説>

2. 予防接種法第7条及び予防接種法施行規則第2条に基づき、予防接種を受けることができない者について記載した。予防接種を受けようとする者について、問診、検温及び診察により、健康状態を調べ、添付文書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会場・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⁵⁾。
 - 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うことはできない。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⁵⁾。
 - 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.製剤の組成」の項参照。
 - 2.4 添付文書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⁵⁾。

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「新型コロナウイルス感染症に係る臨時の予防接種実施要領」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 コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン（SARS-CoV-2）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。

<解説>

- 8.1 本剤は、「予防接種実施規則」及び「新型コロナウイルス感染症に係る臨時の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。

<参考>

厚生労働省ホームページより

予防接種実施規則：

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

新型コロナウイルス感染症に係る臨時の予防接種実施要領：

<https://www.mhlw.go.jp/content/000834443.pdf>

- 8.2 接種会場・医療機関において、接種前に問診、検温、診察を行い、予防接種を受けることが適当でない者又は予防接種の判断を行うに際して注意を要する者に該当するかどうかを調べる（以下、予診）⁹⁾。予診の結果、異常が認められ、添付文書の 2.1～2.4 項に該当する疑いのある者と判断された者に対しては、当日は接種を行わないこと。
- 8.3 本剤接種後、ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるため、接種後一定時間、被接種者の状態を観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。また、本剤の接種でショック、アナフィラキシーが発現したことがある者には、以降、本剤の接種は行わないこと。

● 接種前の確認事項

本剤接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分行うこと。

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

● 接種後の注意事項

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

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

^{*}アナフィラキシーとは、「アレルゲン等の侵入により、複数臓器に全身性にアレルギー症状が惹起され、生命に危機を与え得る過敏反応」と定義される。「アナフィラキシーに血圧低下や意識障害を伴う場合」をアナフィラキシーショックという⁶⁾。

- 8.4 心筋炎、心膜炎が疑われる症状が認められた場合には、速やかに医師の診察を受けることが、早期発見及び重症化防止への対処の上で重要となる。被接種者又はその保護者に対しては、本剤接種後に心筋炎、心膜炎が疑われる症状（胸痛、動悸、むくみ、呼吸困難、頻呼吸等）が認められた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること（「**VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.2**」及び「**VIII. 12. (1) 臨床使用に基づく情報 15.1.1、15.1.2**」の項参照）。
- 8.5 コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン（SARS-CoV2）接種後にギラン・バレー症候群（GBS）が報告されていること、GBSが疑われる症状が認められた場合には直ちに医師等に相談する旨をあらかじめ被接種者又はその保護者に対して指導することが、早期発見及び重症化防止への対処の上で重要であることから設定した。
- 8.6 被接種者又はその保護者に対して、接種後の注意点について事前に説明すること。

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

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

8.8 初回免疫及び追加免疫において、本剤と他の SARS-CoV-2 ワクチンとの互換性に関する情報は得られていない。初回免疫において1回目に本剤を接種した場合は、原則として[※]、2回目も1回目と同じ本剤の接種を行うこと（注：「V. 4. 用法及び用量に関連する注意 7.13」の項参照）。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する者に関する注意

9.1 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

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

9.1.1 血小板減少症又は凝固障害を有する者、抗凝固療法を施行している者

本剤接種後に出血又は注射部位に血腫があらわれるおそれがある。

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

本剤に対する免疫応答が低下するおそれがある。

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

[9.2、9.3 参照]

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

[8.3、9.1.6、11.1.1 参照]

9.1.5 過去にけいれんの既往のある者

9.1.6 本剤の成分に対して、アレルギーを呈するおそれのある者 [8.3、9.1.4、11.1.1 参照]

<解説>

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

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

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害を有する者

接種要注意者である。[9.1.3 参照]

<解説>

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

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害を有する者

接種要注意者である。[9.1.3 参照]

<解説>

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

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

<解説>

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する実臨床における安全性情報は限られていることから*、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

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

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

<解説>

授乳中の女性に対する実臨床における安全性情報は限られていること、本剤及び本剤に対する抗体のヒト乳汁中への移行は不明であることから、予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

12 歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

小児を対象とした臨床試験が海外で実施されているものの、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ことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

<解説>

高齢者に対する一般的な注意事項として設定した。高齢者への接種に当たっては、一般に生理機能が低下しているため、問診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副反応

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

[2.3、8.3、9.1.4、9.1.6 参照]

11.1.2 心筋炎、心膜炎（頻度不明）

[8.4、15.1.1、15.1.2 参照]

<解説>

11.1.1 本剤接種後にショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.3」の項参照）。

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

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

(2) その他の副作用

11.2 その他の副反応			
	1%以上	1%未満	頻度不明
局所症状 (注射部位)	疼痛 (92.6%) ^{a)} 、腫脹・硬結 (16.5%) ^{a)} 、 発赤・紅斑 (12.2%) ^{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	頭痛 (66.4%) ^{a)}		急性末梢性顔面神 経麻痺
消化器	悪心・嘔吐 (23.6%) ^{a)}		
筋・骨格系	筋肉痛 (60.4%) ^{a)} 、関節痛 (44.6%) ^{a)}		
皮膚		発疹	
血液	リンパ節症 (21.9%) ^{a, c)}		
その他	疲労 (70.6%) ^{a)} 、悪寒 (45.9%) ^{a)} 、発熱 (15.4%) ^{a)}	顔面腫脹	

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

<解説>

その他の副反応は、海外第Ⅲ相試験 (301 試験)、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (1501 試験)、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (203 試験) (いずれも初回免疫) 及び海外第Ⅱa相試験 (201 試験 PartB) (追加免疫) で収集した副反応を併合集計した結果に基づき設定している。発現頻度が 10%以上の副反応については、括弧内にその頻度を示す。

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

【遅発性局所反応について】

局所反応の症状は、多くの場合、接種後 1~2 日後にあらわれるが、まれに接種後 7 日以降にあらわれる遅発性局所反応が報告されている。1 回目接種時にこのような遅発性の局所反応 (疼痛、腫脹、紅斑等) があらわれた場合であっても、2 回目の接種は基本的には回避する必要はなく、問診、検温及び診察により、被接種者の健康状態を確認したうえで、2 回目接種の可否を判断すること^{7, 8)}。

したがって、被接種者には 1 回目にこのような症状を含む副反応があらわれた場合は、2 回目接種前に医師等に知らせるように伝えること (被接種者向け資材「スパイクボックス筋注の接種を受ける方へ」にその旨を記載しているので、被接種者等への説明の際にご活用ください)。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 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バイアルには初回免疫の用量（1回0.5mL）として10回接種分、追加免疫の用量（1回0.25mL）として20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追加免疫の用量を20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。また、栓への20回を超える穿刺は行わないこと。
- 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 吸引の際には容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒すること。また、注射針をさし込み、容器を静かに回しながら所要量を吸引し、振り混ぜないこと。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 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。
- 14.2.2 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。
- 14.2.3 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、筋肉内注射に足る長さで、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、被接種者ごとに適切な針長を決定すること。
 - (2) 神経走行部位を避けること。
 - (3) 注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

<解説>

- 14.1.1 ワクチン製剤の一般的事項として設定した。
- 14.1.2～14.1.4 本剤解凍後の安定性試験の結果に基づき設定した。解凍後、遮光して2～8℃で最長30日間、8～25℃で最長24時間保存することができるが、いずれの場合も有効期間内に使用すること。また、使用前に常温に戻して使用すること。
- 14.1.5 1バイアルから、初回免疫の用量（1回0.5mL）として接種10回分、追加免疫の用量（1回0.25mL）として20回接種分を吸引することができる。初回免疫の用量（0.5mL）を10回接種できるように、1バイアルに追加的な過量充填量が含まれている。ただし、使用する注射筒及び注射針によっては追加免疫の用量（0.25mL）を20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。また、栓への20回を超える穿刺は行わないこと。
- 14.1.6 本品は白色～微黄白色の懸濁液であり、白色又は半透明の微粒子が認められることがある。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た上で使用し、異常が認められたものは使用しないこと。
- 14.1.7 ワクチン製剤の一般的事項として設定した。
- 14.1.8 ワクチン製剤の一般的事項として設定した。
- 14.1.9 一度針を刺したバイアルは、初回使用后12時間以上経過したものは必ず廃棄すること。
- 14.2.1 筋肉内接種以外の投与（静脈内、皮内、皮下への接種）は行わないこと。
- 14.2.2 一般的な筋肉内接種時の注意事項として設定した。
- 14.2.3 一般的な筋肉内接種時の注意事項として設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 海外において、コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン（SARS-CoV2）接種後に心筋炎、心膜炎が報告されている。初回免疫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⁹⁾。[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、初回免疫として本剤2回接種後の若年男性で頻度が高いことが示唆された¹⁰⁾。[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、コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン（SARS-CoV2）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 海外において SARS-CoV2 接種後に心筋炎、心膜炎が報告されており、初回免疫において報告された症例の多くは若年男性で、特に2回目接種後数日以内に発現している。
- 15.1.2 本剤接種後の国内副反応疑い報告における心筋炎、心膜炎の報告率と、国内の医療情報データベース（レセプト情報・特定健診等情報データベース：NDB）を用いて算出した一般集団から推測される心筋炎、心膜炎の発現率とを比較したところ、初回免疫として本剤2回接種後の若年男性において頻度が高い傾向にあることが示唆された。

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

15.13 海外において、皮膚充填剤[※]との関連性は不明だが、皮膚充填剤注入歴のある被接種者における本剤接種後の皮膚充填剤注入部位周辺の腫脹（特に顔面腫脹）が報告されている。

※美容・皮膚科領域で、しわ治療やボリューム回復のために皮膚に注入する製剤

(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>

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

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

本剤を用いた単回投与毒性試験は実施されていない。本剤の単回投与時の毒性として、ラットにおける反復筋肉内投与毒性試験（GLP 非適用）の初回投与後に投与部位の浮腫がみられたが、本剤投与による死亡は認められず、概略の致死量は100 μ g 超と考えられた。

<参考>

LNP を用いた mRNA プラットフォームで開発した抗原をコードする mRNA ワクチンを用いた急性試験の結果を示す。

動物種	性	投与量*	投与経路	概略の致死量*
ラット	雄	2.6、5.2、10.3mg/kg	静脈内	10.3mg/kg
	雌	2.6、3.9、5.2mg/kg	静脈内	> 5.2mg/kg
	雄	最大 150 μ g	筋肉内	> 150 μ g
	雌	最大 150 μ g	筋肉内	> 150 μ g

*：mRNA としての投与量

(初回免疫承認時資料：2021年5月)

(2) 反復投与毒性試験

ラットを用いた GLP 適用反復投与毒性試験を実施中であるが、本剤を用いたラットにおける反復筋肉内投与毒性試験（GLP 非適用）における結果を示す。主な所見は、投与部位における炎症性変化であった。

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

*：mRNA としての投与量

<参考>

LNP を用いた mRNA プラットフォームで開発した本剤と異なる抗原をコードする mRNA ワクチンを用いた反復投与毒性試験の概略の結果を示す。主な所見は、投与部位における炎症性変化及び炎症に関連する変化であり、いずれの変化も 2 週間の休薬期間終了までに概ね回復又は回復傾向を示した。

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

* : mRNA としての投与量、a) ジカウイルスワクチン、b) ヒトメタニューモウイルス及びパラインフルエンザウイルス 3 型ワクチン、c) サイトメガロウイルスワクチン

(初回免疫承認時資料 : 2021 年 5 月)

(3) 遺伝毒性試験

(*in vitro*)

mRNA-1273 に用いられている LNP を構成する新規脂質である 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。

<参考>

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、増加は概して弱く、軽微な骨髄毒性がみられた。

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

(初回免疫承認時資料: 2021 年 5 月)

(4) がん原性試験

該当資料なし

<参考>

本剤を用いたがん原性試験は実施していない。mRNA-1273 によって発現するタンパク抗原はヒトにおいて既知の生物活性を有しておらず、細胞の分化もしくは増殖の促進能を持たないと考えられること、また、本剤に使用されている添加剤は、遺伝毒性試験において陰性であることから、本剤の各構成成分ががん原性を示す可能性は予想されない。一般的に、感染症に対するワクチン製品の開発及び販売承認申請にがん原性試験を実施する必要はないと考えられている。

(5) 生殖発生毒性試験

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

媒体又は mRNA-1273 100µg (投与量 200µL/回) を、交配前 28 日及び 14 日、並びに妊娠 1 日目及び 13 日目に筋肉内投与した結果、母動物、胎児又は出生児に毒性所見は認められなかった。mRNA-1273 に関連した毒性ではない影響として、骨格変異である肋骨結節及び波状肋骨を認める胎児数の増加がみられたが、出生児の生存率や成長及び発生に対する影響は認められなかった。また、mRNA-1273 の 4 回投与により十分な IgG 反応が観察され、抗体価は妊娠 13 日目にピークを示し、分娩時 (妊娠 21 日目) にプラトーになり、授乳 21 日目まで一定のレベルで推移した。母体から胎児あるいは母体から出生児への抗体の移行が認められた。

(初回免疫承認時資料: 2021 年 5 月)

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

<参考>

本剤を用いた局所刺激性の評価は実施していない。LNPを用いた mRNA プラットフォームで開発した本剤と異なる抗原をコードする mRNA ワクチンを用いた反復投与毒性試験において、投与部位の炎症性変化がみられたが、ワクチン投与で予想される変化であり、毒性学的意義に乏しいと考えられた。また、それら炎症性変化は2週間の休薬期間終了までに概ね回復又は回復傾向を示した。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：スパイクバックス®筋注 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：エラソメラン 劇薬

2. 有効期間

有効期間：9 ヶ月

3. 包装状態での貯法

-20±5℃

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 -50℃以下で保管しないこと。

5. 患者向け資材

ワクチン接種を受ける人へのガイド：あり

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：

- ・被接種者向け資材：スパイクバックス筋注の接種を受ける方へ（RMPのリスク最小化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」及び「XIII. 備考」の項参照

（最新情報・資材はモデルナ・ジャパン株式会社 新型コロナワクチン情報サイト

<https://takecarecovid19moderna.jp> 参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：コミナティ筋注、バキスゼブリア筋注、ヌバキソビッド筋注、ジェコビデン筋注

7. 国際誕生年月日

2020年12月18日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 COVID-19 ワクチン モデルナ筋注	2021年5月21日	30300AMX00266	薬価基準未収載	2021年5月24日
販売名変更 スパイクバックス® 筋注	2021年12月16日	30300AMX00461	薬価基準未収載	2021年5月24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

変更年月日	項目	変更前	変更後
2021年 12月16日	用法及び用量 (下線部追加)	1回0.5mLを2回、通常、4週間の間隔において、筋肉内に接種する。	<u>初回免疫</u> ：1回0.5mLを2回、通常、4週間の間隔において、筋肉内に接種する。 <u>追加免疫</u> ：1回0.25mLを筋肉内に接種する。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年：2021年5月21日～2029年5月20日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（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
スパイクボックス® 筋注	薬価基準未収載	631341EA1038	1821116010101	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) 国内第 I/II 相試験 (社内資料) (2021 年 5 月 21 日承認、CTD2.7.6.4)
- 2) 海外第 III 相試験 (社内資料) (2021 年 5 月 21 日承認、CTD2.7.6.3)
- 3) 海外第 II/III 相試験 (社内資料)
- 4) 海外第 IIa 相試験 (社内資料)
- 5) 予防接種ガイドライン等検討委員会 監修、予防接種ガイドライン 2020 年度版、2020:23-25、公益財団法人予防接種リサーチセンター
- 6) 重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー (<https://www.pmda.go.jp/files/000231682.pdf>)
- 7) <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/news/coronavirus-covid-19/sicherheit-covid-19-impfstoffe-verzoegert-lokalreaktionen.html>
- 8) Blumenthal KG. et al. : N Engl J Med. 2021 ; 384 : 1273-1277. (PMID : 33657292)
- 9) Clinical Considerations : Myocarditis and Pericarditis after Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines Among Adolescents and Young Adults
- 10) 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

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

スパイクバックス®筋注（旧販売名：COVID-19 ワクチンモデルナ筋注）は、2020年12月に米食品医薬品局が緊急使用許可を付与した。また、2021年1月には欧州委員会が条件付き製造販売承認を付与した。米国、欧州を含む約80の国又は地域で緊急使用許可又は条件付き承認のもと、接種されている（2022年6月現在）。

■ 外国における承認状況（2022年6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	SPIKEVAX (COVID-19 Vaccine, mRNA)	緊急使用許可 2020年12月18日	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2 (SARS-CoV-2) によって引き起こされるコロナウイルス感染症 2019 (COVID-19) を予防する能動免疫化	<p><u>初回免疫</u> 12歳以上の者に対し、1ヵ月間隔で2回、100µgを接種する。 筋肉内接種のみとする。 12歳以上の固形臓器移植を受けた患者又は同程度の易感染状態と考えられる疾患と診断された患者に対し、初回免疫として3回目接種（100µg）を2回目接種から1ヵ月以上の間隔を空けて行うことができる。</p> <p>6歳以上12歳未満の者に対し、1ヵ月間隔で2回、50µgを接種する。 筋肉内接種のみとする。 6歳以上12歳未満の固形臓器移植を受けた患者又は同程度の易感染状態と考えられる疾患と診断された患者に対し、初回免疫として3回目接種（50µg）を2回目接種から1ヵ月以上の間隔を空けて行うことができる。</p> <p>6ヵ月以上6歳未満の者に対し、1ヵ月間隔で2回、25µgを接種する。 筋肉内接種のみとする。 6ヵ月以上6歳未満の固形臓器移植を受けた患者又は同程度の易感染状態と考えられる疾患と診断された患者に対し、初回免疫として3回目接種（25µg）を2回目接種から1ヵ月以上の間隔を空けて行</p>

国名	販売名	承認年月日	効能又は効果	用法及び用量
				<p>うことができる。</p> <p><u>追加免疫</u></p> <p>1 回目：18 歳以上の者に対し、初回免疫完了後、5 ヶ月以上の間隔を空けて、50 μg を筋肉内接種する。</p> <p>許可あるいは承認された別の COVID-19 ワクチンによる初回免疫の完了した 18 歳以上の者に対し、追加免疫として 50 μg を接種することができる。接種間隔は、初回免疫に使用したワクチンの追加免疫で許可されている期間と同様である。</p> <p>2 回目：50 歳以上の者に対し、許可あるいは承認された COVID-19 ワクチンによる 1 回目の追加免疫から 4 ヶ月以上の間隔を空けて 50 μg を接種することができる。</p>

■外国における承認状況（続き）

国名	販売名	承認年月日	効能又は効果	用法及び用量
欧州	Spikevax dispersion for injection	条件付き承認 2021年1月6日	SARS-CoV-2 による COVID-19 を予防するための能動免疫化	<p>初回免疫</p> <p>12歳以上：100 µgを2回接種する（各0.5mL）。 6歳~11歳：50 µgを2回接種する（各0.25mL、12歳以上の半量）。</p> <p>初回接種の28日後に2回目接種を行うことが推奨される。</p> <p>6歳以上の重度の免疫不全者：重度の免疫不全を有する12歳以上（100 µg、0.5mL）及び6歳以上11歳以下（50 µg、0.25mL）の者には、2回目接種から28日以上の間隔を空けて3回目接種を行ってもよい。</p> <p>追加免疫</p> <p>18歳以上：初回免疫完了後、3ヵ月以上の間隔を空けて50 µg（0.25mL）を筋肉内接種する。</p> <p>初回免疫で本剤、又は別の mRNA ワクチンやアデノウイルスベクターワクチンを接種した者の追加免疫に用いることができる。</p>

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」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

<p>9.5 妊婦</p> <p>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。</p> <p>9.6 授乳婦</p> <p>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。</p>
--

■ 米国の添付文書（2022年1月）

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to SPIKEVAX during pregnancy. Women who are vaccinated with SPIKEVAX during pregnancy are encouraged to enroll in the registry by calling 1-866-MODERNA (1-866-663-3762).

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 SPIKEVAX administered to pregnant women are insufficient to inform vaccine-associated risks in pregnancy.

A developmental toxicity study was performed in female rats administered the equivalent of a single human dose of SPIKEVAX twice prior to mating and twice during gestation. The study revealed no evidence of harm to the fetus due to the vaccine (see Animal Data).

Data

Animal Data

In a developmental toxicity study, 0.2 mL of a vaccine formulation containing nucleoside-modified messenger ribonucleic acid (mRNA) (100 mcg) and other ingredients that are included in a 0.5mL single human dose of SPIKEVAX 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.

8.2 Lactation

Risk Summary

It is not known whether SPIKEVAX is excreted in human milk. Data are not available to assess the effects of SPIKEVAX 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 SPIKEVAX and any potential adverse effects on the breastfed infant from SPIKEVAX or from the underlying maternal condition. For preventive vaccines, the underlying maternal condition is susceptibility to disease prevented by the vaccine.

■ オーストラリアの分類

	分類
Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy	B1（2022年5月）

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：

Use in pregnancy (Category B1)

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児等に関する記載

本邦の添付文書の「9.7 小児等」に関する記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SmPC とは異なる。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022 年 1 月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness have not been established in persons less than 18 years of age.
欧州の SmPC (2022 年 6 月)	4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Spikevax in children less than 6 years of age have not yet been established. No data are available.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料：

- ・適正使用ガイド（RMPのリスク最小化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：

- ・スパイクボックス筋注の接種を受ける方へ（RMPのリスク最小化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
（最新情報・資料はモデルナ・ジャパン株式会社 新型コロナワクチン情報サイト
<https://takecarecovid19moderna.jp> 参照）

